



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0045668
(43) 공개일자 2016년04월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07F 15/00 (2006.01) A61K 31/282 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/127 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07F 15/0086 (2013.01)
A61K 31/282 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7000973
- (22) 출원일자(국제) 2014년06월13일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2016년01월14일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/042339
- (87) 국제공개번호 WO 2014/201376
국제공개일자 2014년12월18일
- (30) 우선권주장
1781/DEL/2013 2013년06월14일 인도(IN)

- (71) 출원인
인빅터스 온콜로지 피비티. 엘티디.
인도 델리 110 092 파트파르간지 인더스트리얼 에
리어 에프.아이.이. 플롯 465
로이 모니디파
미국 메사추세츠주 02134 올스턴 아파트먼트 #5
퀀트 애비뉴 61
셴굽타 실라디트야
미국 메사추세츠주 02453 월섬 아파트먼트 씨. 사
우스 스트리트 606
- (72) 발명자
사르카 아린덤
인도 뉴 델리 110092 파트파르간지 인더스트리얼
에리어 플롯 465 2플로어
호사인 에스케이 사마드
인도 델리 110092 파트파르간지 인더스트리얼 에
리어 플롯 465 1플로어
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
문두현, 문기상

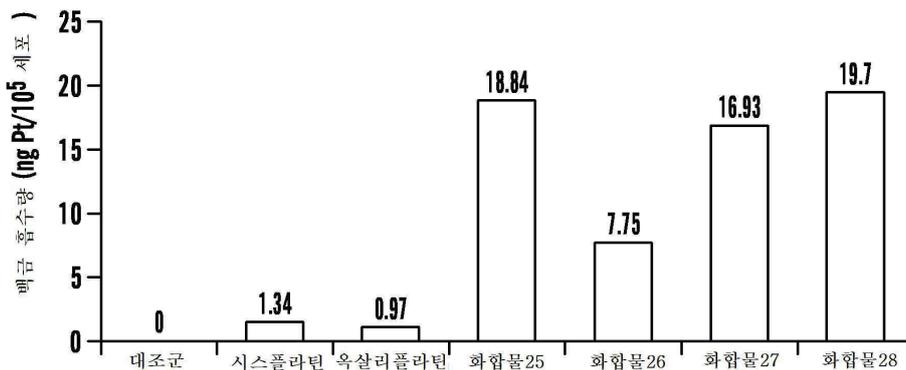
전체 청구항 수 : 총 44 항

(54) 발명의 명칭 지질-기반 백금 화합물 및 나노입자

(57) 요약

본 발명은 나노기술 및 암 치료의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 백금 모이어티(moiety), 링커(linker) 모이어티, 및 지질 모이어티를 포함하는 백금계 화합물 및 그의 상응하는 나노입자에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 백금계 화합물의 합성, 나노입자의 합성 및 상기 백금계 화합물/나노입자를 포함하는 조성물의 합성에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 언급된 카르벤 화합물, 백금계 화합물, 나노입자 및 이들의 조성물을 사용함으로써 암을 관리하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도8



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/127 (2013.01)

(72) 발명자

셴굽타 아니루다

인도 델리 110092 파트파르간지 인더스트리얼 에리어 플롯 465 1플로어

두타 프라디프 쿠마르

인도 델리 110092 파트파르간지 인더스트리얼 에리어 플롯 465 1플로어

안사리 아시프

인도 델리 110092 파트파르간지 인더스트리얼 에리어 플롯 465 1플로어

만달 스와던 케이

인도 모한파 741252 인디안 인스티튜트 오브 사이언스 에듀케이션 앤드 리서치 콜카타 디파트먼트 오브 케미칼 사이언스

셴굽타 실라디트야

미국 메사추세츠주 02453 월섬 아파트먼트 씨. 사우스 스트리트 606

로이 모니디파

미국 메사추세츠주 02134 올스턴 아파트먼트 #5 쿤트 애비뉴 61

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 백금 모이어티(moiety); 및
- (b) 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 화합물은 카르보닐 모이어티를 포함하는, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서,
상기 카르보닐 모이어티는 석신산, 말론산, 옥살산, 케토산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 카르복실산인, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 백금 원자는 공유 결합, 배위 결합 또는 이들의 조합을 통해 상기 지질에 컨쥬게이트되는, 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,
상기 화합물은 상기 백금 모이어티와 상기 지질 사이에 적어도 하나의 링커(linker)를 포함하는, 화합물.

청구항 6

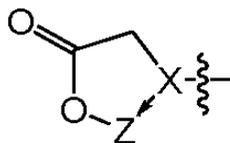
제1항에 있어서,
상기 화합물은 화학식 VIII을 갖는, 화합물:

[화학식 VIII]

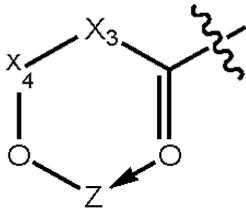
Q-링커-지질

상기 식에서,

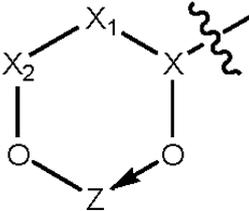
Q는



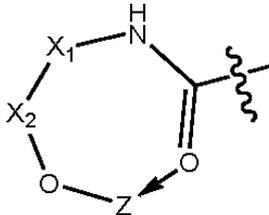
- (i) (여기서, X는 NH 또는 N(CH₂COO⁻)이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성함);



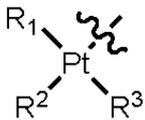
(ii) : (여기서, X_3 은 $(CH_2)_n$, CH_2-NH 및 C_4H_8 을 포함하는 군으로부터 선택되고; X_4 는 CO 또는 $-CH-CH_3$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2임);



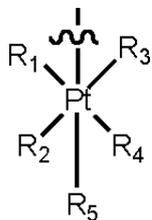
(iii) (여기서, X는 S^+ , C, $S^+=O$, NH^+ 및 $P=O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고; X_1 은 $-CH$, $-CH_2$ 및 $-CH_2O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고; X_2 는 $C=O$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성함);



(iv) (여기서, X_1 은 $(CH_2)_n$ 이고; X_2 는 $C=O$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2임);



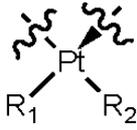
(v) (여기서, R^1 , R^2 및 R^3 은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이거나, 또는 R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께 또는 R_2 와 R_3 은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하거나, 또는 R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께 그리고 R_2 와 R_3 은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함); 또는



(vi) (여기서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이거나, R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하거나, 또는 R_3 및 R_4 는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함)이다.

청구항 7

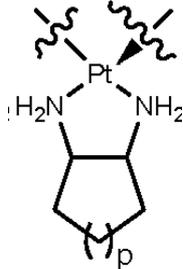
제6항에 있어서,



Z는 $\text{Pt}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ 이며, 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이 드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이거나, 또는 R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하는, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서,



Z는 $\text{Pt}(\text{H}_2\text{N})(\text{NH}_2)$ 이며, 여기서 p는 0, 1, 2, 또는 3인, 화합물.

청구항 9

제8항에 있어서,

p는 2인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 링커는

- (i) $-\text{X}-\text{CH}_2-\text{X}_2-\text{X}_1-$ (여기서, X는 NH이고; X_1 은 C(O)O, C(O)NH, O(CH₂)-O, NH, 또는 O이고; X_2 는 (CH₂)_n 또는 C(O)이고; n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5임);
 - (ii) $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)NH}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)NH}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{O})-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHC(O)}(\text{CH}_2)_m\text{O}-$, 또는 $-(\text{CH}_2)_n\text{C(O)O}-$ (여기서, n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5임);
 - (iii) $-\text{X}_3-\text{X}_4\text{X}_5-\text{X}_6-$ (여기서, X_3 은 CH, CH₂, 또는 O이고; X_4 , X_5 및 X_6 은 독립적으로 동일하거나 상이하고 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 또는 O임); 및
 - (iv) (i) 내지 (iii)의 임의의 조합
- 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 링커는 결합, 에틸렌 디아민, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 글리신, 베타 알라닌, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)O}-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C(O)}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C(O)O}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHCH}_2\text{C(O)NH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{C(O)}-$, $-\text{CH}_2\text{C(O)O}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}_2-$, $=\text{CH}-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{NHC(O)CH}_2-$, $-\text{NHC(O)CH}_2\text{O}-$, $-\text{C(O)CH}_2-$, $-\text{C(O)CH}_2\text{O}-$, $-\text{OC(O)CH}_2-$, $-\text{OC(O)CH}_2\text{O}-$,

$-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$,
 $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$,
 $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서,

상기 지질은 지방, 왁스, 스테롤, 스테로이드, 담즙산, 지방-가용성 비타민, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 인지질, 당지질, 설폴지질, 아미노지질, 색소지질(chromolipid), 글리세로인지질, 스펅고지질, 프레놀 지질, 사카로지질, 폴리케티드 및 지방산 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되며, 바람직하게는 콜레스테롤, 콜레스테롤 클로로포르메이트 또는 이들의 유도체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 스테롤인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 지질은 콜레스테롤 또는 알파-토코페롤인, 화합물.

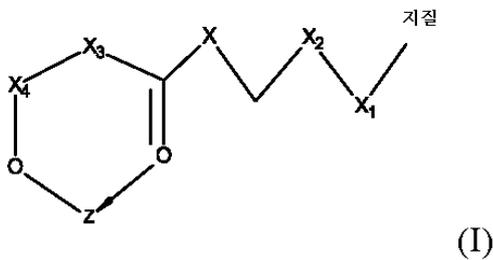
청구항 14

제1항에 있어서,

상기 화합물은 하기로 나타낸 것인, 화합물:

(i) 화학식 I:

[화학식 I]



(상기 식에서,

X는 NH이고;

X₁은 COOH, CONH₂, O-(CH₂)_n-OH, NH₂ 및 OH를 포함하는 군으로부터 선택되고;

X₂는 (CH₂)_n 또는 CO이고;

X₃는 (CH₂)_n, CH₂-NH 및 C₄H₈을 포함하는 군으로부터 선택되고;

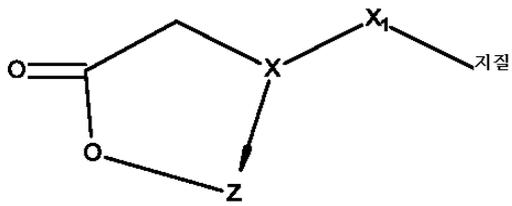
X₄는 CO 또는 -CH-CH₃이고;

Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 I의 고리의 일부를 형성하고;

n은 0, 1, 또는 2임);

(ii) 화학식 II:

[화학식 II]



(II)

(상기 식에서,

X는 NH 또는 $N-CH_2COO^-$ 이고;

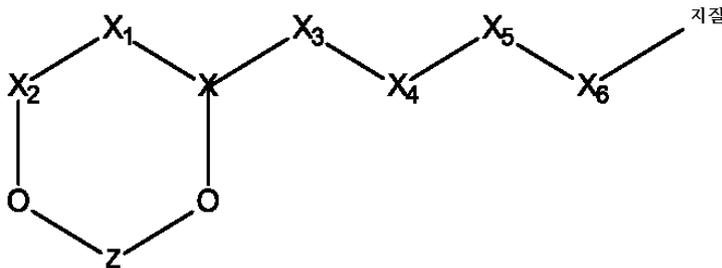
X_1 은 $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nNHCOOH$, $-(CH_2)_nCONH(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nO(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nC=O$, $-(CH_2)_nNHCO(CH_2)_nOH$ 및 $(CH_2)_nCOOH$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;

Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 II의 고리의 일부를 형성하고;

n은 0, 1, 또는 2임);

(iii) 화학식 III:

[화학식 III]



(III)

(상기 식에서,

X는 S^+ , C, $S^+=O$, N^+H 및 $P=O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;

X_1 은 $-CH$, $-CH_2$ 및 $-CH_2O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;

X_2 는 $C=O$ 이고;

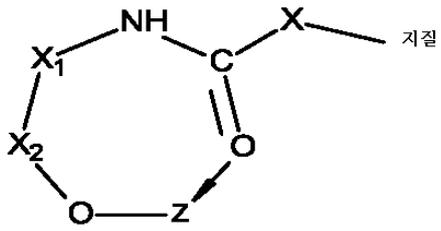
X_3 은 CH , CH_2 또는 O로부터 선택되고;

X_4 , X_5 , X_6 은 $-CH_2O$ 또는 O로부터 선택되고;

Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 III의 고리의 일부를 형성함);

(iv) 화학식 IV:

[화학식 IV]



(IV)

(상기 식에서,

X는 CH₂OH이고;

X₁은 (CH₂)_n이고;

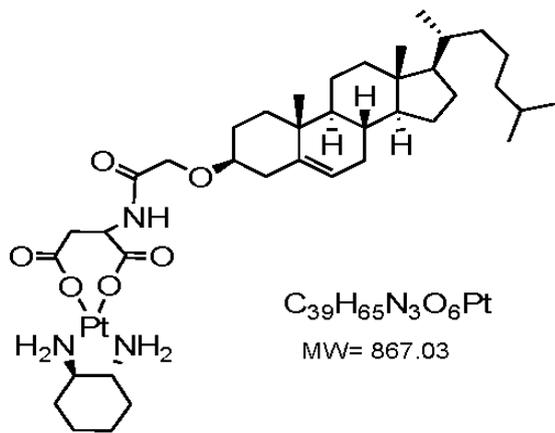
X₂는 C=O이고;

Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 IV의 고리의 일부를 형성하고;

n은 0, 1, 또는 2임);

(v) 화학식 VI:

[화학식 VI]

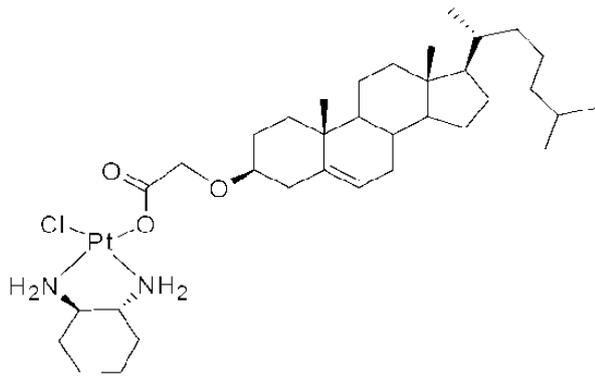


C₃₉H₆₅N₃O₆Pt
MW= 867.03

(VI)

(vi) 화학식 VII:

[화학식 VII]

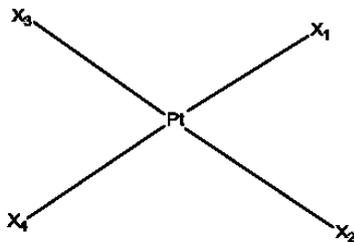


(VII)

청구항 15

화학식 V의 화합물:

[화학식 V]



(V)

상기 식에서,

X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 독립적으로 O, P, S, Se, Cl, N, C, O-A, O-B, DACH, 할로젠화물 및 킬레이트화 또는 비-킬레이트화된 디카르복실레이트 결합 기, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

여기서, A 및 B는 독립적으로 C, P, S, N, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

X_4 는 선택적이다.

청구항 16

백금 모이어티; 및

상기 백금에 연결된 지질

을 포함하는 화합물의 제조 방법으로서,

상기 지질을 상기 백금 모이어티와 컨쥬게이트하여 상기 화합물을 획득하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

(a) 상기 지질을 링커와 반응시켜 제1 화합물을 획득하는 단계;

(b) 선택적으로 단계 (a)의 상기 제1 화합물을 카르보닐 모이어티와 반응시켜 제2 화합물을 획득하는 단계; 및

(c) 단계 (a)의 상기 제1 화합물 또는 단계 (b)의 상기 제2 화합물을 상기 백금 모이어티와 컨쥬게이트하여 상기 화합물을 획득하는 단계

를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물인, 제조 방법.

청구항 19

(a) 백금 모이어티; 및

(b) 상기 지질에 연결된 지질

을 포함하는 화합물을 함유하는, 나노입자.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 화합물은 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물인, 나노입자.

청구항 21

제19항에 있어서,

상기 나노입자는 공-지질(co-lipid) 및/또는 안정제를 추가로 포함하는, 나노입자.

청구항 22

제21항에 있어서,

상기 화합물 대 공-지질 및/또는 안정제의 비가 99:1 내지 1:99 (w/w), (mol/mol) 또는 (vol/vol)의 범위인, 나노입자.

청구항 23

제21항에 있어서,

상기 나노입자는 공-지질들로서 대두-포스파티딜 콜린 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]을 포함하고, 상기 화합물과 상기 공-지질들의 비가 약 1:1:0.01 내지 약 1:4:3의 범위인, 나노입자.

청구항 24

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항의 나노입자를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서,

부형제가 과립화제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 감미제, 활택제(glidant), 부착방지제(anti-adherent), 정전기 방지제, 계면활성제, 산화방지제, 검(gum), 코팅제, 착색제, 향미제, 코팅제, 가소제, 방부제, 현탁화제, 유화제, 식물 셀룰로스성 물질, 구형화제(spheronization agent), 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

청구항 27

제24항 또는 제25항에 있어서,

상기 조성물은 주사용제(injectable), 정제, 동결건조 분말(lyophilized powder), 리포솜 현탁액(liposomal suspension), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여형으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 28

치료학적 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제19항 내지 제23항 중 어느 한 항의 나노입자를 암의 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 또는 관리 방법.

청구항 29

제28항에 있어서,

상기 암은 유방암, 두경부암, 난소암, 고환암, 췌장암, 구강-식도암, 위장암, 간암, 담낭암, 폐암, 흑색종, 피부암, 육종, 혈액암, 뇌암, 교아세포종, 신경외배엽 기원의 종양 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암의 치료 또는 관리 방법.

청구항 30

제28항에 있어서,

상기 투여는 정맥내 투여, 관절내 투여, 췌장 십이지장 동맥 투여, 복막내 투여, 간문맥 투여, 근육내 투여, 또는 이들의 임의의 조합을 통한, 암의 치료 또는 관리 방법.

청구항 31

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자는 암 세포에서 시스플라틴(cisplatin) 또는 옥살리플라틴(oxaliplatin)에 비하여 백금의 증가된 세포 흡수량을 갖는, 나노입자.

청구항 32

제19항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 등가 투여량의 양에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 종양에서 백금의 더 높은 축적을 갖는, 나노입자.

청구항 33

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 암 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 백금의 증가된 세포 흡수량을 갖는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물은 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 등가 투여량의 양에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 종양에서 백금의 더 높은 축적을 갖는, 화합물.

청구항 35

나노입자의 제조 방법:

- a. 백금 화합물을 제공하는 단계로서, 상기 백금 화합물은 백금 모이어티 및 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는, 단계; 및
- b. 상기 화합물을 용매의 존재 하에서 공-지질과 반응시켜 상기 나노입자를 수득하는 단계.

청구항 36

제34항에 있어서,

상기 백금 화합물은 제16항 내지 제18항 중 어느 한 항의 제조 방법에 따라 제조되는, 제조 방법.

청구항 37

제34항 또는 제36항에 있어서,

상기 용매는 클로로포름, 메탄올, 디클로로메탄, 에탄올, 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 38

제34항 또는 제36항에 있어서,

상기 공-지질은 대두-포스파티딜 콜린(완전 수소화됨), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000], 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), DSPE-PEG-OMe, 디올레오일 포스파티딜에탄올아민(DOPE), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (b)는 건조 단계, 인큐베이션 단계 및 선택적인 안정제 첨가 단계를 추가로 포함하는, 제조 방법.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 안정제는 DSPE-PEG-OMe, DSPE-PEG-NH₂, PEG, 무기 염, 탄수화물, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 41

제40항에 있어서,

상기 무기 염은 염화암모늄, 염화칼륨, 염화나트륨, 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기 탄수화물은 글루코스, 텍스트로스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 43

제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공-지질은 대두-포스파티딜 콜린 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]인, 제조 방법.

청구항 44

제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 백금 화합물과 상기 공-지질들의 비가 약 1:1:0.01 내지 약 1:4:3인, 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은, 내용이 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 2013년 6월 14일자로 출원된 인도 특허 출원 제 1781/DEL/2013호의 35 U.S.C. § 119(a)-119(d) 중 하나 이상 하에서 이득을 주장한다.

[0003] 본 발명은 나노기술 및 암 치료의 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 백금 모이어티(moiety), 링커(linker)

모이어티, 및 지질 모이어티를 포함하는 백금계 화합물 및 그의 상응하는 나노입자에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 상기 백금계 화합물의 합성, 나노입자의 합성 및 상기 백금계 화합물/나노입자를 포함하는 조성물의 합성에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 언급된 백금계 화합물, 나노입자 및 조성물을 사용함으로써 암을 관리하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 암에서의 나노기술의 사용이 전세계적으로 부상하고 있다. 암 요법에서의 나노입자에 관한 보고서가 몇 개 있지만, 이들은 모두 독성, 약물의 저 방출 속도론, 저 순환 안정성 등과 같은 각종 결점을 갖고 있다.

[0005] 지질성(lipidic) 나노입자(예를 들어, 독실(Doxil), 독소루비신 하이드로클로라이드의 페길화(pegylated) 리포솜 제형) 및 알부민-착물(예를 들어, 아브락산(Abraxane), 파클리탁셀-알부민 착물) 나노입자가 인간에서 사용되고 있으며, 개선된 전신 독성 프로파일을 갖는 것으로 입증되어 있고 제형화에 있어서의 소정의 난제를 해결하는 데 도움이 되어 왔다(문헌[Ferrari M, Nature Rev. Cancer, 2005,5:161]). 백금계 화학치료제가 모든 암의 70%를 초과하여 제1 라인의 요법으로서 사용된다. 시스플라틴(cisplatin)은 시스-[Pt(NH₃)₂Cl(OH₂)]⁺ 및 시스-[Pt(NH₃)₂(OH₂)]²⁺의 빠른 형성을 거치며, 그 결과 신독성(nephrotoxicity)을 초래한다. 추가로, 카르보플라틴(carboplatin) 및 옥살리플라틴(oxaliplatin) 둘 모두의 획득은 유의하게 더 느리며, 그 결과 감소된 효력(potency)을 초래한다. 최근 과거에, 상당한 진보가 이루어져 왔는데, 문헌[Dhar et al.(PNAS, 2008, 105, 17356)]은 PLGA-b-PEG 나노입자 내로 캡슐화하기에 충분히 소수성인 백금(IV) 착물(c,t,c-[Pt(NH₃)₂(O₂CCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)₂Cl₂)]을 생성하였다. 그러나, 이러한 사례에서의 전구약물은 세포내 프로세싱하여 시스플라틴으로 해야 한다. 더욱이, 중합체에 대한 백금의 컨쥬게이션(예를 들어, 폴리아미도아민 덴드리머-백금 착물)에 기초한 대안적인 전략은 세포독성에 있어서 유리 시스플라틴보다 200 내지 550배 감소되었다. 이는 중합체와 백금 사이에 형성된 강한 결합의 결과였다(문헌[J Pharm Sci, 2009, 98, 2299]). 다른 예는 카르보플라틴보다 덜 강력한 N-(2-하이드록시프로필) 메타크릴아미드 공중합체-결합된 백금인 AP5280이다. 여기서, 백금은 테트라펩타이드 스페이서의 COOH-말단 글리신에 커플링된 아미노말론산 킬레이트화제에 의해 유지된다(문헌[Clin Can Res, 2004, 10, 3386]; 문헌[Eur J Can, 2004, 40, 291]).

[0006] 또한, 국제 특허 출원 공개 WO 2010/091192 A2호(Sengupta et al.)는 공중합체 골격, 상기 골격에 공유 결합된 복수의 측쇄, 및 상기 골격에 해리가능하게 결합된 복수의 백금 화합물을 포함하는 생체적합성의 컨쥬게이트된 중합체 나노입자를 개시한다. 이 개시 내용은 또한 디카르보닐-지질 화합물에 관한 것으로, 이 화합물에서는 백금 화합물이 디카르보닐 화합물에 해리가능하게 결합된다.

[0007] 그러나, 각종 결점이 현재 사용되는 나노입자와 관련되어 있다. 본 발명은 종래 기술의 결점을 극복하고, 암 화학요법에서 안정하고 강력하며 더 안전한 나노-백금산염(nano-platinate)을 제공하는 것을 목적으로 한다.

발명의 내용

[0008] 일 태양에서, 본 발명은 (a) 백금 모이어티; 및 (b) 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는 화합물을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 본 화합물은 화학식 VIII을 갖는다:

[0009] [화학식 VIII]

[0010] Q-링커-지질

[0011] 상기 식에서,

[0012] Q는 백금 함유 모이어티이고, 링커는 백금 원자에 대한 적어도 하나의 결합을 갖는다.

[0013] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 Pt-지질 분자를 수득하는 방법을 제공한다. 따라서, 일 태양에서, 본 발명은 (a) 백금 모이어티, 및 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는 화합물을 수득하는 방법을 제공하며, 화합물을 수득하는 방법인 상기 방법은 지질을 백금 모이어티와 컨쥬게이트하여 상기 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[0014] 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 Pt-지질 분자들 중 하나 이상을 포함하는 입자, 예컨대 나노입자를 제공한다. 따라서, 일 태양에서, 본 발명은 백금계 화합물을 포함하는 입자, 예를 들어 그러나 제한 없이, 나노입자를 제공하며, 여기서 백금계 화합물은 (a) 백금 모이어티; 및 (b) 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함한다

다.

[0015] 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 부형제와 함께, 상기에 개시된 바와 같은 화합물 또는 상기에 개시된 바와 같은 나노입자 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물, 및 상기에 개시된 바와 같은 화합물 또는 상기에 개시된 바와 같은 나노입자 또는 상기에 개시된 바와 같은 조성물을 암의 관리 또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 암의 관리 또는 치료 방법을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0016] 이제, 본 발명을 용이하게 이해하고 실제적으로 실시할 수 있도록 하기 위하여, 첨부된 도면을 참고하여 설명된 바와 같은 예시적인 실시 형태를 참조할 것이다. 하기의 상세한 설명과 함께 이들 도면은 본 명세서 내에 포함되고 그의 일부를 형성하며, 본 발명에 따라 실시 형태를 추가로 예시하고 다양한 원리 및 이점을 설명하는 역할을 한다.

도 1a 내지 도 1c는 카르바메이트 결합을 갖는 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물(화학식 I)(화합물 1, 2 및 3)의 합성 절차를 묘사한다. 시약 및 조건: a) 에틸렌디아민(20 eq), 건조 DCM, 0°C 내지 실온(RT), 24시간; b) 석신산 무수물, DCM, 피리딘, RT, 24시간; c) 말론산 모노에틸 에스테르, DCM, EDCI, HOBt, RT, 24시간; d, d') LiOH, THF, H₂O, 3시간, RT; e) 옥살산 모노에틸 에스테르, DCM, EDCI, HOBt, RT, 24시간; f) AgNO₃, H₂O, RT, 24시간; g, g', g") DMF, H₂O, RT, 24시간.

도 2a 내지 도 2c는 에테르 결합을 갖는 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물(화학식 I)(화합물 6, 4 및 5)의 합성 절차를 묘사한다. 시약 및 조건: a) TsCl, 건조 DCM, 피리딘, RT, 6시간; b) 에틸렌 글리콜, 디옥산, 환류, 4시간; c) TsCl, DCM, 피리딘, RT, 6시간; d) NaN₃, DMF, 3시간, RT; e) PPh₃, THF, H₂O, RT, 4시간; f) 석신산 무수물, DCM, 피리딘, RT, 24시간; g) 말론산 모노에틸 에스테르, DCM, EDCI, HOBt, RT, 24시간; h, h') LiOH, THF, H₂O, 3시간, RT; i) 옥살산 모노에틸 에스테르, DCM, EDCI, HOBt, RT, 24시간; j) AgNO₃, H₂O, RT, 24시간; k, k', k") DMF, H₂O, RT, 24시간.

도 3a 내지 도 3e는 화학식 III의 화합물의 합성 절차를 묘사한다. **도 3a**는 화합물 32(여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질)의 합성을 나타낸다. **도 3b**는 화합물 33(여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질)의 합성을 나타낸다. **도 3c**는 화합물 34(여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질)의 합성을 나타낸다. **도 3d**는 화합물 35(여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질)의 합성을 나타낸다. **도 3e**는 화합물 36(여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질)의 합성을 나타낸다.

도 4a 내지 도 4e는 화학식 II의 화합물의 합성 절차를 묘사한다. **도 4a**는 화합물 38의 합성을 나타낸다. **도 4b**는 화합물 39의 합성을 나타낸다. **도 4c**는 화합물 40의 합성을 나타낸다. **도 4d**는 화합물 41의 합성을 나타낸다. **도 4e**는 화합물 42의 합성을 나타낸다.

도 5는 나노입자의 물리화학적 특성화를 묘사한다. 입자 크기의 분포를 보여주는 DLS 도표가 나타나 있다.

도 6a 내지 도 6c는 합성된 콜레스테롤-옥살리플라틴 나노입자 조성물의 시험관내(*in-vitro*) 특성화를 묘사한다. 이들 그래프는 MTT 검정을 사용하여 측정했을 때의 4T1(유방암 세포주)(**도 6a**), HeLa(자궁경부암 세포주)(**도 6b**) 및 LLC(폐암 세포주)(**도 6c**)암 세포의 세포 생존력에 대한 상이한 콜레스테롤-옥살리플라틴 나노입자 조성물 및 옥살리플라틴(대조군)의 농도-효과를 나타낸다. x축은 백금의 증가 농도를 묘사한다.

도 7a 내지 도 7f는 본 명세서에 개시된 일부 예시적인 화합물에 대한 MTT 검정 결과를 보여준다. 다양한 인간 암 세포주에 대해 조사된 예시적인 화합물의 활성에 대한 MTT 검정의 그래프 표현. MTT 검정은, 시험된 다양한 예시적인 화합물에 대한 세포 생존력에 있어서 감소를 보여주었다. 세포주에서 시험된 화합물/옥살리플라틴의 IC₅₀ 값이, 세포 생존력 곡선으로서 상응하는 색으로, 옆에 함께 언급되어 있다.

도 8은 백금 화합물의 세포 흡수량을 나타낸다. 세포를 5시간 동안 50 μM 농도의 백금 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 세포 내에 축적된 백금의 양을 AAS에 의해 측정하였으며, 10⁵개 세포당 축적된 백금의 ng으로서 표현하였다.

도 9는 종양에서의 백금 분포를 나타낸다. 종양에서의 총 백금 함량을 AAS에 의해 측정하였으며, 종양의 mg당 축적된 백금의 ng으로서 표현하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0017] 일부 실시 형태에서, 백금계 화합물이 개시되며, 본 백금계 화합물은 (a) 백금 모이어티; (b) 상기 백금 모이어티에 연결된 적어도 하나의 링커; 및 (c) 상기 링커에 연결된 지질을 포함한다.

[0018] 본 명세서에 개시된 화합물에서, 백금 모이어티는 직접 또는 링커 분자를 통해 지질 분자에 연결된다. 일부 실시 형태에서, 백금 모이어티는 링커 분자를 통해 지질 분자에 연결된다. 예를 들어, 링커의 존재는 (백금 모이어티와의 연결을 위한) 디카르보닐 분자와 지질 분자를 연결시키는 카르바메이트 및/또는 에테르 결합을 제공할 수 있다. 본 발명의 일부 다른 실시 형태에서, 백금 모이어티는 지질 분자에 직접 연결된다. 카르바메이트 및/또는 에테르 결합을 제공하는 모든 가능한 링커 분자는 본 발명의 일부를 형성한다.

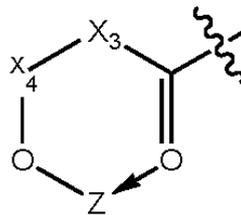
[0019] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 백금계 화합물은 화학식 VIII의 화합물이다:

[0020] [화학식 VII]

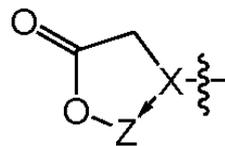
[0021] Q-링커-지질

[0022] 상기 식에서,

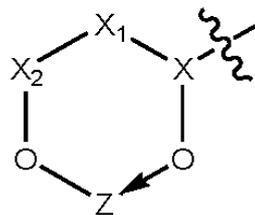
[0023] Q는 백금 함유 모이어티이고, 링커는 백금 원자에 대한 적어도 하나의 결합을 갖는다.



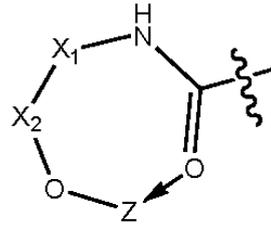
[0024] 본 명세서에 기재된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, Q는 $\text{Pt}(\text{CH}_2)_n$ 이며, 여기서 X_3 은 $(\text{CH}_2)_n$, $\text{CH}_2\text{-NH}$ 및 C_4H_8 을 포함하는 군으로부터 선택되고; X_4 는 CO 또는 -CH-CH_3 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2이다.



[0025] 본 명세서에 기재된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, Q는 $\text{Pt}(\text{NH})$ 이며, 여기서 X는 NH 또는 $\text{N}(\text{CH}_2\text{COO}^-)$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성한다.



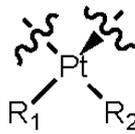
[0026] 본 명세서에 기재된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, Q는 $\text{Pt}(\text{S}^+)$ 이며, 여기서 X는 S^+ , C, $\text{S}^+=\text{O}$, $\text{N}^+=\text{H}$ 및 $\text{P}=\text{O}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고; X_1 은 -CH , -CH_2 및 $\text{-CH}_2\text{O}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고; X_2 는 $\text{C}=\text{O}$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성한다.



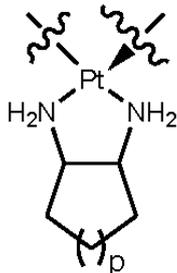
[0027] 본 명세서에 기재된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, Q는 $\text{O}=\text{C}(\text{X}_1)\text{N}(\text{X}_2)\text{Z}$ 이며, 여기서 X_1 은 $(\text{CH}_2)_n$ 이고; X_2 는 $\text{C}=\text{O}$ 이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2이다.

[0028] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, 백금은 고유의 O-Pt 모노카르복실레이트 공유 결합 및 $=\text{O} \rightarrow \text{Pt}$ 배위 결합을 통해 이탈기(leaving group)에 배위된다. 추가로, 본 발명은 또한 백금계 화합물을 개시하며, 여기서 백금은 O-Pt 모노카르복실레이트 또는 디카르복실레이트 공유 결합(들)을 통해 이탈기에 배위된다.

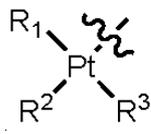
[0029] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, 백금 모이어티는 백금(II) 또는 백금(IV) 화합물이다. 일부 실시 형태에서, 백금(II) 화합물은 DACH-백금, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 파라플라틴, 사르트라플라틴, 및 이들의 다양한 조합을 포함하는 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 백금 함유 화합물은 Pt(II) 화합물, Pt(IV) 화합물 또는 할로겐화물 함유 백금 화합물이다. 바람직한 실시 형태에서, 백금 화합물은 옥살리플라틴이다.



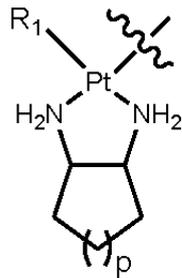
[0030] 일부 실시 형태에서, Z는 $\text{Pt}(\text{R}_1)(\text{R}_2)$ 이며, 여기서 R_1 및 R_2 는 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태



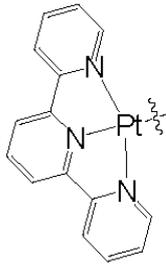
에서, Z는 $\text{Pt}(\text{H}_2\text{N})(\text{NH}_2)$ 이며, 여기서 p is 0, 1, 2, 또는 3이다. 일 실시 형태에서, p는 2이다.



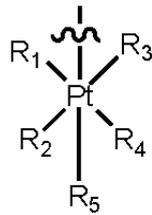
[0031] 일부 실시 형태에서, Z는 $\text{Pt}(\text{R}_1)(\text{R}_2)(\text{R}_3)$ 이며, 여기서 R^1 , R^2 및 R^3 은 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께 또는 R_2 와 R_3 은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일 실시 형태에서, R_1 과 R_2 는 Pt 원자와 함께 그리고 R_2 와 R_3 은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.



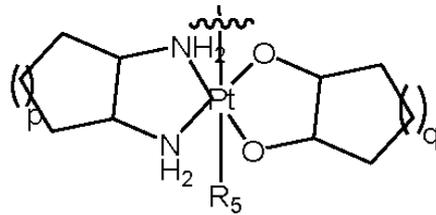
[0032] 일부 실시 형태에서, Z는 . 이고, R₁은 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이다. 이의 일부 추가 실시 형태에서, R₁은 할로겐 -Cl, -NCS, -O=S(CH₃)₂, -SCH₃, 또는 -링커-지질이다. 일 실시 형태에서, p는 2이다.



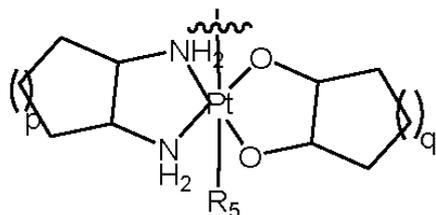
[0033] 일부 실시 형태에서, Z는 . 이다.



[0034] 일부 실시 형태에서, Z는 . 이며, 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, R₃과 R₄는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R₅는 OH, OC(O)CH₃, 또는 OC(O)-페닐이다.



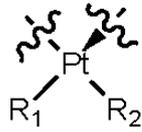
[0035] 일부 실시 형태에서, Z는 . 이며, 여기서 p 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시 형태에서, p는 2이다. 일부 실시 형태에서, q는 2이다. 일 실시 형태에서, p 및 q는 둘 모두 2이다.



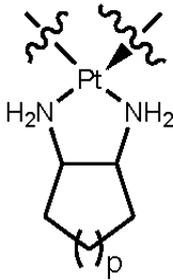
[0036] 일 실시 형태에서, Z는 . 이며, 여기서 p 및 q는 둘 모두 2이고; R₅는

OH, OC(O)CH₃, 또는 OC(O)-페닐이다.

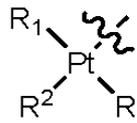
[0037] 일부 실시 형태에서, 백금(II) 화합물은 적어도 2개의 질소 원자를 포함하며, 상기 질소 원자들은 백금에 직접 연결된다. 추가 실시 형태에서, 2개의 질소 원자는, 선택적으로 치환된 링커, 예를 들어 어사이클릭(acyclic) 또는 사이클릭 링커를 통해 서로 연결된다. 사이클릭 링커는 적어도 하나의 고리 구조를 포함하는 연결 모이어티(linking moiety)를 의미한다. 사이클릭 링커는 아릴, 헤테로아릴, 사이클릴 또는 헤테로사이클릴일 수 있다.



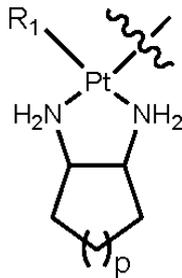
[0038] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이며, 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태



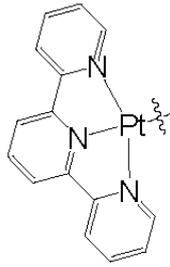
에서, Q는 . 이며, 여기서 p is 0, 1, 2, 또는 3이다. 일 실시 형태에서, p는 2이다.



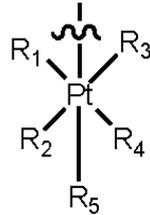
[0039] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이며, 여기서 R¹, R² 및 R³은 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께 또는 R₂와 R₃은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께 그리고 R₂와 R₃은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다.



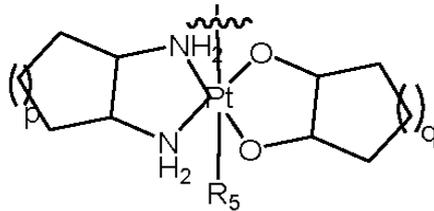
[0040] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이고, R₁은 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이고; p는 0, 1, 2, 또는 3이다. 이의 일부 추가 실시 형태에서, R₁은 할로겐 -Cl, -NCS, -O=S(CH₃)₂, -SCH₃, 또는 -링커-지질이다. 일 실시 형태에서, p는 2이다.



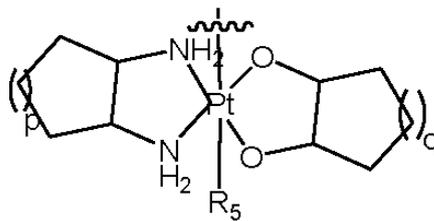
[0041] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이다.



[0042] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이며, 여기서 R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 할로겐, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, 또는 이들의 임의의 조합이다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하고, R₃과 R₄는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성한다. 일부 실시 형태에서, R₅는 OH, OC(O)CH₃, 또는 OC(O)-페닐이다.



[0043] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이며, 여기서 p 및 q는 독립적으로 0, 1, 2, 또는 3이다. 일부 실시 형태에서, p는 2이다. 일부 실시 형태에서, q는 2이다. 일부 실시 형태에서, p 및 q는 둘 모두 2이다.



[0044] 일부 실시 형태에서, Q는 . 이며, 여기서 p 및 q는 둘 모두 2이고; R₅는 OH, OC(O)CH₃, 또는 OC(O)-페닐이다.

[0045] 용어 "지질"은 통상적인 의미로 사용되며, 짧게는 약 2개의 탄소 원자로부터 길게는 약 28개의 탄소 원자에 이르기까지 다양한 사슬 길이를 갖는 화합물을 포함한다. 추가적으로, 화합물은 포화 또는 불포화될 수 있으며, 직쇄 또는 분지쇄의 형태이거나 비융합 또는 융합 고리 구조의 형태일 수 있다. 예시적인 지질은 지방, 왁스, 스테롤, 스테로이드, 담즙산, 지방-가용성 비타민(예컨대, A, D, E, 및 K), 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 인지질, 당지질, 설폴지질, 아미노지질, 색소지질(chromolipid)(지질색소(lipochrome)), 당인지질, 스펅고지질, 프레놀 지질, 사카로지질, 폴리케티드, 및 지방산을 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0046] 제한 없이, 지질은 스테롤 지질, 지방산, 지방 알코올, 당지질(예를 들어, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 및 트리글리세라이드), 인지질, 글리세로인지질, 스펅고지질, 프레놀 지질, 사카로지질, 폴리케티드, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 지질은 다가불포화 지방산 또는 지방 알코올일 수

있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "다가불포화 지방산" 또는 "다가불포화 지방 알코올"은 탄화수소 사슬 내에 2개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 지방산 또는 지방 알코올을 의미한다. 지질은 또한 고도로 불포화된 지방산 또는 지방 알코올일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "고도의 다가불포화 지방산" 또는 "고도의 다가불포화 지방 알코올"은 적어도 18개의 탄소 원자 및 적어도 3개의 이중 결합을 갖는 지방산 또는 지방 알코올을 의미한다. 지질은 오메가-3 지방산일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "오메가-3 지방산"은 첫 번째 이중 결합이 산 기의 반대측 말단으로부터 세 번째 탄소-탄소 결합에서 일어나는 다가불포화 지방산을 의미한다.

[0047]

일부 실시 형태에서, 지질은 하기로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다: 1,3-프로판디올 디카프릴레이트/디카프레이트; 10-운데센산; 1-도트리아콘탄올; 1-헵타코산올; 1-노나코산올; 2-에틸 헥산올; 안드로스탄; 아라키드산; 아라키돈산; 아라키딜 알코올; 베헨산; 베헤닐 알코올; Capmul MCM C10; 카프르산; 카프릭 알코올; 카프릴 알코올; 카프릴산; 포화 지방 알코올 C12-C18의 카프릴산/카프르산 에스테르; 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드; 카프릴산/카프르산 트리글리세라이드; 세라마이드 포스포릴콜린(스핑고미엘린, SPH); 세라마이드 포스포릴에탄올아민(스핑고미엘린, Cer-PE); 세라마이드 포스포릴글리세롤; 세로플라스트산(Ceroplactic acid); 세로트산; 세로트산; 세틸 알코올; 세테아릴 알코올; 세테스(Ceteth)-10; 세틸 알코올; 콜란; 콜레스탄; 콜레스테롤; 시스-11-에이코센산; 시스-11-옥타데센산; 시스-13-도코센산; 클루이틸 알코올; 보호소 Q10(CoQ10); 디호모- γ -리놀렌산; 도코사헥사엔산; 에그(egg) 레시틴; 에이코사펜타엔산, 에이코센산, 엘라이드산, 엘라이도리놀레닐 알코올; 엘라이도리놀레일 알코올; 엘라이딜 알코올; 에루스산; 에루실 알코올; 에스트란; 에틸렌 글리콜 디스테아레이트(EGDS); 게드산; 게딜 알코올; 글리세롤 디스테아레이트(유형 I) EP(Precirol ATO 5); 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트; 글리세롤 트리카프릴레이트/카프레이트(CAPTEX® 355 EP/NF); 글리세롤 모노카프릴레이트(Capmul MCM C8 EP); 글리세릴 트리아세테이트; 글리세릴 트리카프릴레이트; 글리세릴 트리카프릴레이트/카프레이트/라우레이트; 글리세릴 트리카프릴레이트/트리카프레이트; 글리세릴 트리팔미테이트(트리팔미틴); 헥사트리아콘틸산; 헨에이코실 알코올; 헨에이코실산; 헵타코실산; 헵타데칸산; 헵타데실 알코올; 헥사트리아콘틸산; 이소스테아르산; 이소스테아릴 알코올; 락세로산(Lacceroic acid); 라우르산; 라우릴 알코올; 리그노세르산; 리그노세릴 알코올; 리노엘라이드산; 리놀레산; 리놀레닐 알코올; 리놀레일 알코올; 마르가르산; 미드(Mead); 펠리스산; 펠리실 알코올; 몬탄산; 몬타닐 알코올; 미리실 알코올; 미리스트산; 미리스톨레산; 미리스틸 알코올; 네오데칸산; 네오헵탄산; 네오노난산; 네르본산; 노나코실산; 노나데실 알코올; 노나데실산; 노나데실산; 올레산; 올레일 알코올; 팔미트산; 팔미톨레산; 팔미톨레일 알코올; 펠라르곤산; 펠라르곤 알코올; 펜타코실산; 펜타데실 알코올; 펜타데실산; 포스파티드산(포스파티데이트, PA); 포스파티딜콜린(레시틴, PC); 포스파티딜에탄올아민(세팔린, PE); 포스파티딜이노시톨(PI); 포스파티딜이노시톨 비스포스페이트(PIP2); 포스파티딜이노시톨 포스페이트(PIP); 포스파티딜이노시톨 트리스포스페이트(PIP3); 포스파티딜세린(PS); 폴리글리세릴-6-디스테아레이트; 프레그난; 프로필렌 글리콜 디카프레이트; 프로필렌 글리콜 디카프릴로카프레이트; 프실산; 레시놀레산; 레시놀레일 알코올; 사피엔산; 대두 레시틴; 스테아르산; 스테아리돈산; 스테아릴 알코올; 트리코실산; 트리데실 알코올; 트리데실산; 트리올레인; 운데실 알코올; 운데실렌산; 운데실산; 박센산; α -리놀렌산; γ -리놀렌산; 10-운데센산, 아다팔렌, 아라키드산, 아라키돈산, 베헨산, 부티르산, 카프르산, 카프릴산, 세로트산, 시스-11-에이코센산, 시스-11-옥타데센산, 시스-13-도코센산, 도코사헥사엔산, 에이코사펜타엔산, 엘라이드산, 에루스산, 헨에이코실산, 헵타코실산, 헵타데칸산, 이소스테아르산, 라우르산, 리그노세르산, 리노엘라이드산, 리놀레산, 몬탄산, 미리스트산, 미리스톨레산, 네오데칸산, 네오헵탄산, 네오노난산, 노나데실산, 올레산, 팔미트산, 팔미톨레산, 펠라르곤산, 펜타코실산, 펜타데실산, 레시놀레산(예를 들어, 아연 레시놀레에이트), 사피엔산, 스테아르산, 트리코실산, 트리데실산, 운데실렌산, 운데실산, 박센산, 발레르산, α -리놀렌산, γ -리놀렌산의 지방산 염; 및 이들의 임의의 조합.

[0048]

일부 실시 형태에서, 지질은 콜레스테롤 또는 알파 토코페롤이다.

[0049]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "링커"는 화합물의 두 부분들을 연결시키는 유기 모이어티를 의미한다. 링커는 전형적으로 직접 결합 또는 원자, 예컨대 산소 또는 황, 단위, 예컨대 NR¹, C(O), C(O)NH, C(O)O, NHC(O)O, OC(O)O, SO, SO₂, SO₂NH 또는 원자들의 사슬, 예컨대 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로사이클릴알케닐, 헤테로사이클릴알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알케닐아릴알킬, 알케닐아릴알케닐, 알케닐아릴알키닐, 알킬아릴알킬, 알킬아릴알케닐, 알킬아릴알키닐, 알킬헤테로아릴알

킬, 알킬헥테로아릴알케닐, 알킬헥테로아릴알키닐, 알케닐헥테로아릴알킬, 알케닐헥테로아릴알케닐, 알케닐헥테로아릴알키닐, 알키닐헥테로아릴알킬, 알키닐헥테로아릴알케닐, 알키닐헥테로아릴알키닐, 알킬헥테로사이클릴알킬, 알킬헥테로사이클릴알케닐, 알킬헥테로사이클릴알키닐, 알케닐헥테로사이클릴알킬, 알케닐헥테로사이클릴알케닐, 알케닐헥테로사이클릴알키닐, 알키닐헥테로사이클릴알킬, 알키닐헥테로사이클릴알케닐, 알키닐헥테로사이클릴알키닐, 알킬아릴, 알케닐아릴, 알키닐아릴, 알킬헥테로아릴, 알케닐헥테로아릴, 알키닐헥테로아릴을 포함하며, 여기서 하나 이상의 메틸렌은 O, S, S(O), SO₂, NR¹, C(O), C(O)NH, C(O)O, NHC(O)O, OC(O)O, SO₂NH, 절단가능 연결 기, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헥테로아릴, 치환 또는 비치환된 헥테로사이클릭에 의해 종결되거나 이들이 개재될 수 있으며; 여기서 R¹은 수소, 아실, 지방족 또는 치환된 지방족이다.

[0050] 일부 실시 형태에서, 링커는 분지형 링커이다. 분지형 링커의 분지점은 적어도 3가일 수 있지만, 4가, 5가 또는 6가 원자, 또는 그러한 다가의 가수를 제시하는 기일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 분지점은 -N, -N(Q)-C, -O-C, -S-C, -SS-C, -C(O)N(Q)-C, -OC(O)N(Q)-C, -N(Q)C(O)-C, 또는 -N(Q)C(O)O-C이며; 여기서, Q는 각각의 존재에 대해 독립적으로 H 또는 선택적으로 치환된 알킬이다. 일부 실시 형태에서, 분지점은 글리세롤 또는 그의 유도체이다.

[0051] 절단가능 연결 기는, 세포 외부에서는 충분히 안정하지만, 표적 세포 내로의 진입 시에 절단되어, 링커가 함께 유지하고 있는 두 부분을 방출하는 것이다. 바람직한 실시 형태에서, 절단가능 연결 기는 대상체의 혈액 또는 혈청에서보다, 또는 (예를 들어, 혈액 또는 혈청에서 발견되는 조건을 모방 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 두 번째 기준 조건 하에서보다, 표적 세포에서 또는 (예를 들어, 세포내 조건을 모방 또는 나타내도록 선택될 수 있는) 첫 번째 기준 조건 하에서 적어도 10배 이상, 바람직하게는 적어도 100배 더 빨리 절단된다.

[0052] 절단가능 연결 기는 절단 인자(cleavage agent), 예를 들어 pH, 산화환원 전위 또는 분해성 분자의 존재에 영향을 받기 쉽다. 일반적으로, 절단 인자는 혈청 또는 혈액에서보다 세포 내부에서 더 높은 수준 또는 활성으로 발견되거나 더 우세하다. 그러한 분해 작용제(degradative agent)의 예에는 다음이 포함된다: 특정 기질에 대해 선택되거나 기질 특이성을 갖지 않는 산화환원제(예를 들어, 환원에 의해 산화환원 절단가능 연결 기를 분해시킬 수 있는 세포 내에 존재하는 환원제, 예컨대 메르캡탄, 또는 산화 또는 환원 효소를 포함함); 에스테라제; 아미다제; 엔도솜 또는 산성 환경을 생성할 수 있는 작용제, 예를 들어 5 이하의 pH를 생성하는 것들; 일반 산(general acid)으로서 작용함으로써 산 절단가능 연결 기를 가수분해 또는 분해시킬 수 있는 효소, (기질 특이적일 수 있는) 펩티다제 및 프로테아제, 및 포스파타제.

[0053] 링커는 특정 효소에 의해 절단가능한 절단가능 연결 기를 포함할 수 있다. 링커 내로 혼입되는 절단가능 연결 기의 유형은 표적화하고자 하는 세포에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 간 표적 리간드는 에스테르 기를 포함하는 링커를 통해 양이온성 지질에 연결될 수 있다. 간 세포에는 에스테라제가 풍부하며, 이에 따라 링커는 에스테라제가 풍부하지 않은 세포 유형에서보다 간 세포에서 더 효율적으로 절단될 것이다. 에스테라제가 풍부한 다른 세포-유형은 폐, 신장 피질, 및 고환의 세포를 포함한다. 펩타이드 결합을 함유하는 링커는 펩티다제가 풍부한 세포 유형, 예컨대 간 세포 및 활막세포를 표적화할 때 사용될 수 있다.

[0054] 일부 실시 형태에서, 절단가능 연결 기는 혈액 또는 혈청과(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내(*in vitro*) 조건 하에서와) 비교하여, 세포에서(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서) 적어도 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 5, 10, 25, 50, 또는 100배 더 빨리 절단된다. 일부 실시 형태에서, 절단가능 연결 기는 세포에서(또는 세포내 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건 하에서)와 비교하여, 혈액에서(또는 세포외 조건을 모방하도록 선택된 시험관내 조건에서) 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 또는 1% 미만으로 절단된다.

[0055] 예시적인 절단가능 연결 기는 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 산화환원 절단가능 연결 기(예를 들어, -S-S- 및 -C(R)₂-S-S-, 여기서 R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고, 적어도 하나의 R은 C₁-C₆ 알킬, 예컨대 CH₃ 또는 CH₂CH₃임); 포스페이트계 절단가능 연결 기(예를 들어, -O-P(O)(OR)-O-, -O-P(S)(OR)-O-, -O-P(S)(SR)-O-, -S-P(O)(OR)-O-, -O-P(O)(OR)-S-, -S-P(O)(OR)-S-, -O-P(S)(OR)-S-, -S-P(S)(OR)-O-, -O-P(O)(R)-O-, -O-P(S)(R)-O-, -S-P(O)(R)-O-, -S-P(S)(R)-O-, -O-P(S)(R)-S-, -O-P(S)(R)-S-, -O-P(O)(OH)-O-, -O-P(S)(OH)-O-, -O-P(S)(SH)-O-, -S-P(O)(OH)-O-, -O-P(O)(OH)-S-, -S-P(O)(OH)-S-, -O-P(S)(OH)-S-, -S-P(S)(OH)-O-, -O-P(O)(H)-O-, -O-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-O-, -S-P(S)(H)-O-, -S-P(O)(H)-S-, 및 -O-P(S)(H)-S-(여기서, R은 선택적으로 치환된 선형 또는 분지형 C₁-C₁₀ 알킬임); 산 절단가능 연결 기(예를 들어, 하이드라존,

에스테르, 및 아미노산의 에스테르, $-C=NN-$ 및 $-OC(O)-$; 에스테르계 절단가능 연결 기(예를 들어, $-C(O)O-$); 펩타이드계 절단가능 연결 기(예를 들어, 세포에서 펩티다제 및 프로테아제와 같은 효소에 의해 절단되는 연결 기, 예를 들어 $-NHCHR^A C(O)NHCHR^B C(O)-$, 여기서 R^A 및 R^B 는 2개의 인접한 아미노산들의 R 기입). 펩타이드계 절단가능 연결 기는 2개 이상의 아미노산을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 펩타이드계 절단가능 결합은 세포에서 발견되는 펩티다제 또는 프로테아제에 대한 기질인 아미노산 서열을 포함한다.

[0056] 일부 실시 형태에서, 산 절단가능 연결 기는 pH가 약 6.5 이하(예를 들어, 약 6.5, 6.0, 5.5, 5.0, 또는 그 이하)인 산성 환경에서, 또는 일반 산으로서 작용할 수 있는 효소와 같은 작용제에 의해 절단가능하다.

[0057] 본 발명에 따른 링커는 2개 이상의 탄소 분자를 포함하는 모이어티, 예컨대 에틸렌디아민, 에틸렌글리콜, 글리신, 베타-알라닌 및 분자량이 약 44 내지 약 200 kD인 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 또한, 백금 모이어티 및/또는 지질은 링커 분자에 연결시키기 위한 작용기를 포함하도록 개질될 수 있음이 본 발명으로부터 이해되어야 한다.

[0058] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, 링커는 $-X-CH_2-X_2-X_1-$ 이며, 여기서 X는 NH이고; X_1 은 $C(O)O$, $C(O)NH$, $O(CH_2)-O$, NH, 또는 O이고; X_2 는 $(CH_2)_n$ 또는 $C(O)$ 이고; n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

[0059] 일부 다른 실시 형태에서, 링커는 $-(CH_2)_nO-$, $-(CH_2)_nNHC(O)O-$, $-(CH_2)_nOC(O)NH-$, $-(CH_2)_nC(O)NH(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_mO-$, $-(CH_2)_nO(O)-$, $-(CH_2)_nNHC(O)(CH_2)_mO-$, 또는 $-(CH_2)_nC(O)O-$ 이며, 여기서 n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

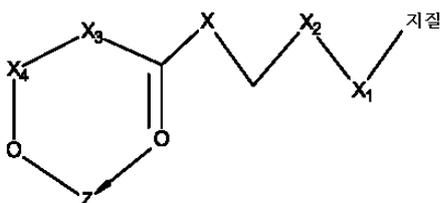
[0060] 또 일부 다른 실시 형태에서, 링커는 $-X_3-X_4X_5-X_6-$ 이며, 여기서 X_3 은 CH, CH_2 , 또는 O이고; X_4 , X_5 및 X_6 은 독립적으로 동일하거나 상이하고 $-CH_2O-$ 또는 O이다.

[0061] 또 일부 다른 실시 형태에서, 링커는 $-CH_2O-$ 이다.

[0062] 일부 실시 형태에서, 링커는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 결합, $-O-$, $NHCH_2CH_2NHC(O)-$, $-NHCH_2CH_2NHC(O)O-$, $-NHCH_2CH_2-$, $-NHCH_2CH_2O-$, $-NHCH_2C(O)-$, $-NHCH_2C(O)O-$, $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2-$, $-NHCH_2C(O)OCH_2CH_2CH_2O-$, $-NHCH_2C(O)NH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2NHC(O)-$, $-CH_2CH_2NHC(O)O-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)O-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2O-$, $=CH-CH=CH_2-$, $=CH-CH=CHCH_2O-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$, $-CH_2-$, $-CH_2O-$, $-NHC(O)CH_2-$, $-NHC(O)CH_2O-$, $-C(O)CH_2-$, $-C(O)CH_2O-$, $-OC(O)CH_2-$, $-OC(O)CH_2O-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2O-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)-$, $-C(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$, $-OC(O)CH_2CH_2C(O)NHCH_2CH_2NHC(O)O-$, 및 이들의 임의의 조합.

[0063] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 백금계 화합물은 화학식 I로 나타낸다:

[0064] [화학식 I]



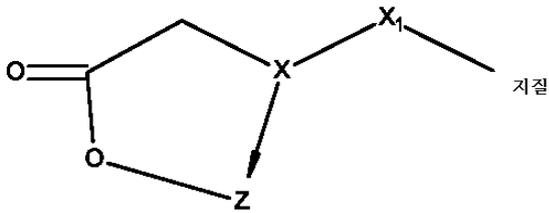
(I)

[0065]

[0066] 상기 식에서,

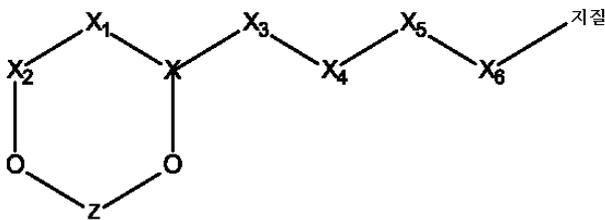
[0067] X는 NH이고;

- [0068] X_1 은 COOH , CONH_2 , $\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{OH}$, NH_2 및 OH 를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0069] X_2 는 $(\text{CH}_2)_n$ 또는 CO 이고;
- [0070] X_3 은 $(\text{CH}_2)_n$, CH_2-NH 및 C_4H_8 을 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0071] X_4 는 CO 또는 $-\text{CH}-\text{CH}_3$ 이고;
- [0072] Z 는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 I의 고리의 일부를 형성하고;
- [0073] N 은 0, 1, 또는 2이다.
- [0074] 일부 다른 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 백금계 화합물은 화학식 II로 나타낸다:
- [0075] [화학식 II]



(II)

- [0076] .
- [0077] 상기 식에서,
- [0078] X 는 NH 또는 $\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}^-$ 이고;
- [0079] X_1 은 $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOH}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{CONH}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}=\text{O}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCO}(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ 및 $(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0080] Z 는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 II의 고리의 일부를 형성하고;
- [0081] N 은 0, 1, 또는 2이다.
- [0082] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 백금계 화합물은 화학식 III으로 나타낸다:
- [0083] [화학식 III]



(III)

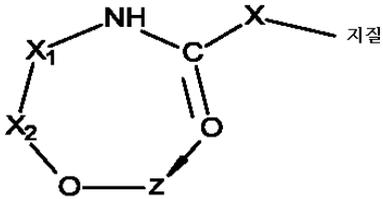
- [0084] .
- [0085] 상기 식에서,
- [0086] X 는 S^+ , C , $\text{S}^+=\text{O}$, N^+H 및 $\text{P}=\text{O}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0087] X_1 은 $-\text{CH}$, $-\text{CH}_2$ 및 $-\text{CH}_2\text{O}$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0088] X_2 는 $\text{C}=\text{O}$ 이고;
- [0089] X_3 은 CH , CH_2 또는 O 로부터 선택되고;

[0090] X_4 , X_5 , X_6 은 $-CH_2O$ 또는 O 로부터 선택되고;

[0091] Z 는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 III의 고리의 일부를 형성한다.

[0092] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 백금계 화합물은 화학식 IV로 나타낸다:

[0093] [화학식 IV]



(IV)

[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096] X 는 CH_2OH 이고;

[0097] X_1 은 $(CH_2)_n$ 이고;

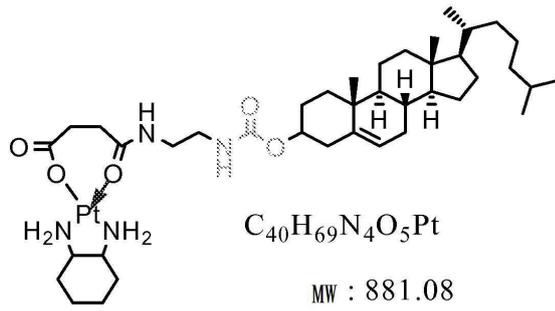
[0098] X_2 는 $C=O$ 이고;

[0099] Z 는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 IV의 고리의 일부를 형성하고;

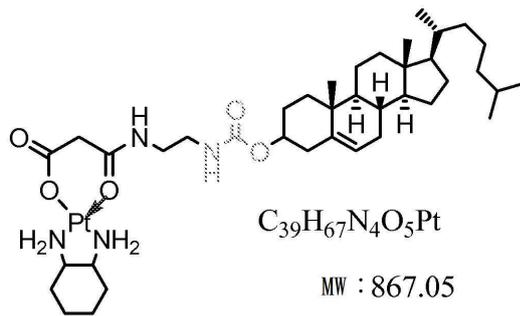
[0100] N 은 0, 1, 또는 2이다.

[0101] 예시적인 화학식 I의 화합물은 하기 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:

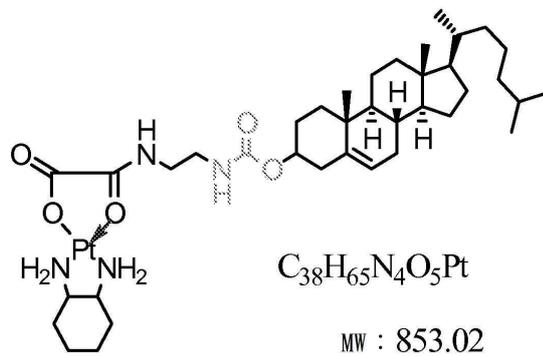
[0102] 예시적인 화학식 II의 화합물은 하기 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:



화합물 1

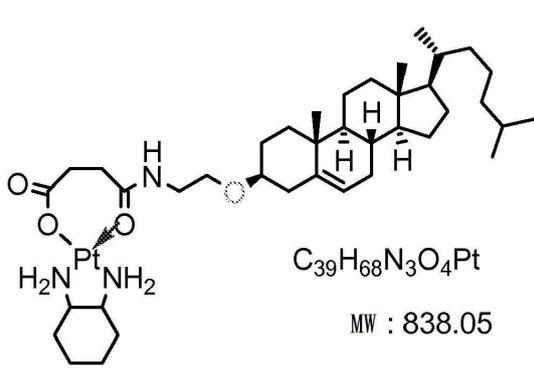


화합물 2

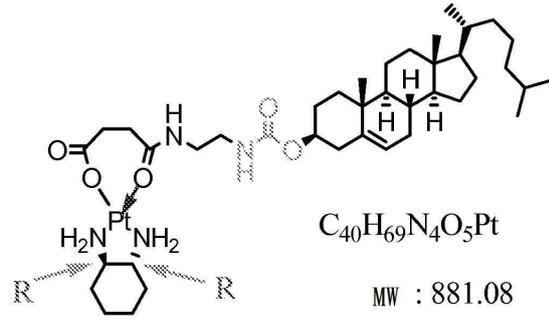


화합물 3

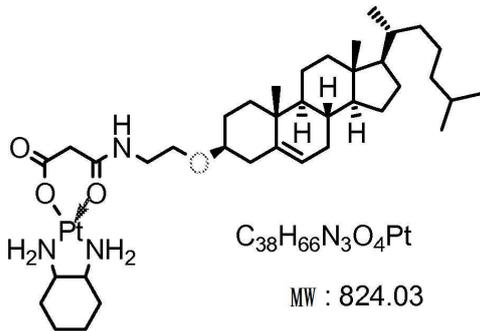
[0103]



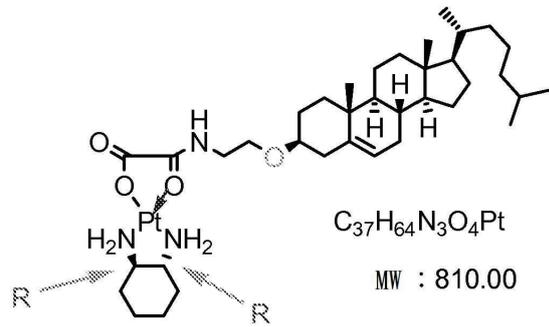
화합물 4



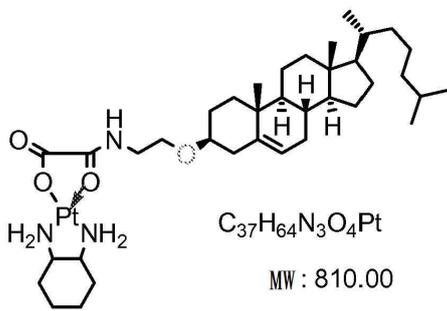
화합물 7



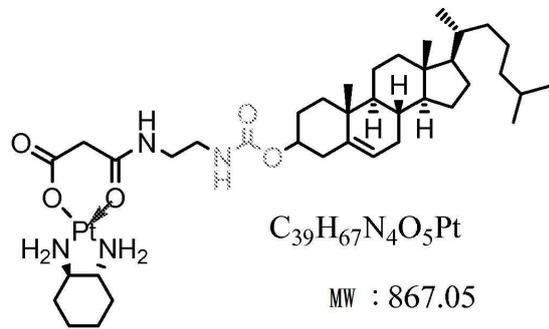
화합물 5



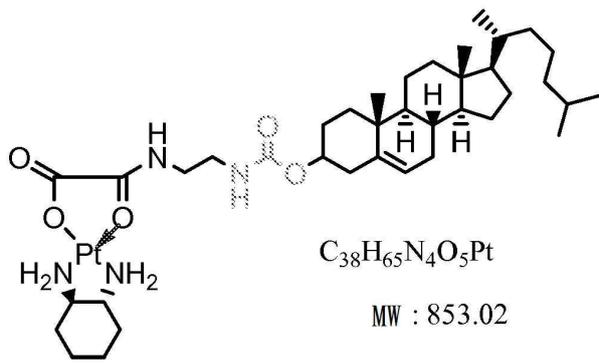
화합물 8



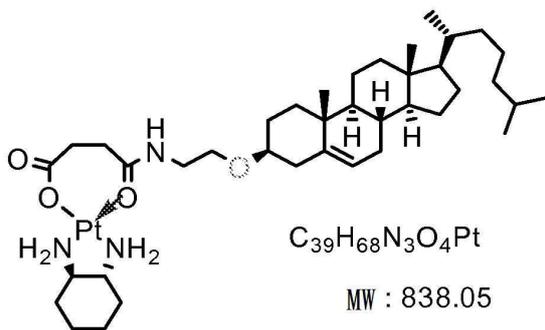
화합물 6



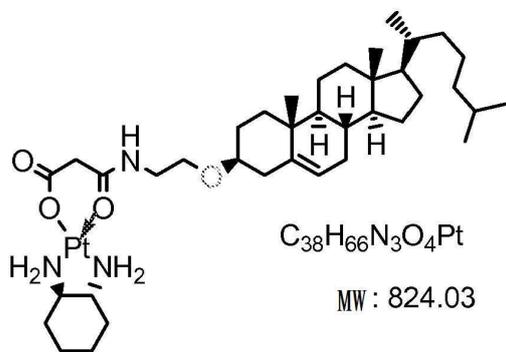
화합물 9



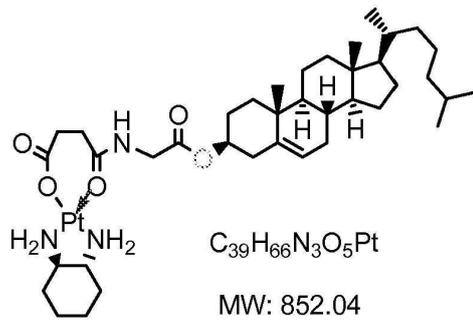
화합물 10



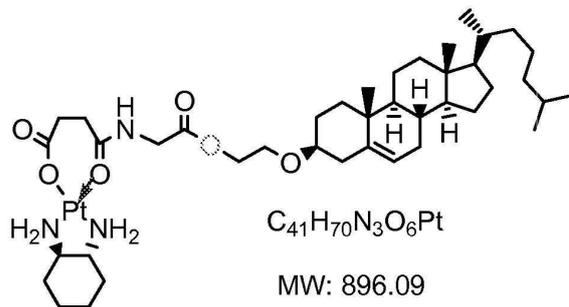
화합물 11



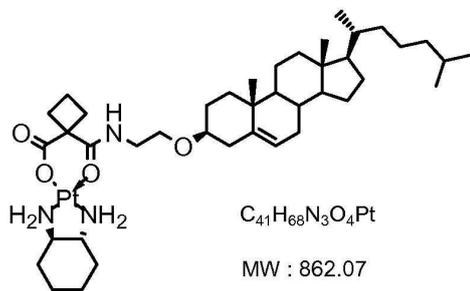
화합물 12



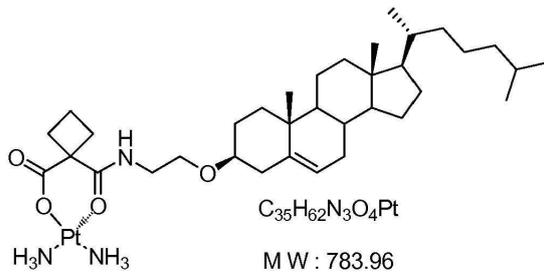
화합물 13



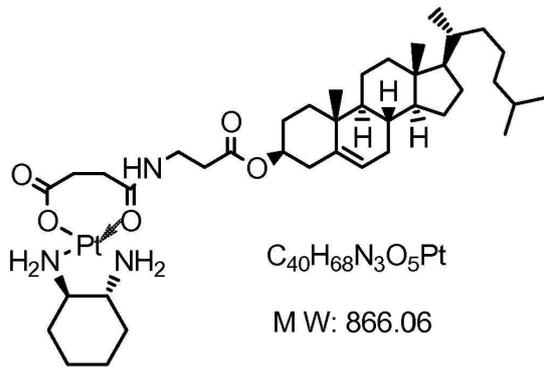
화합물 14



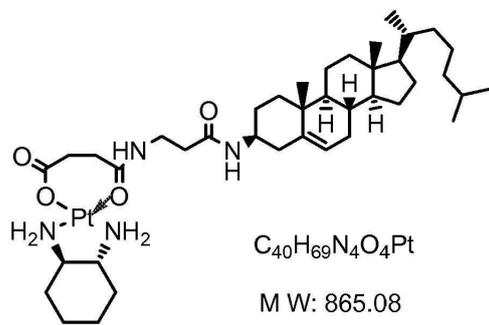
화합물 15



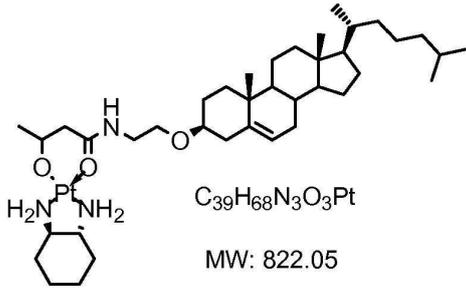
화합물 16



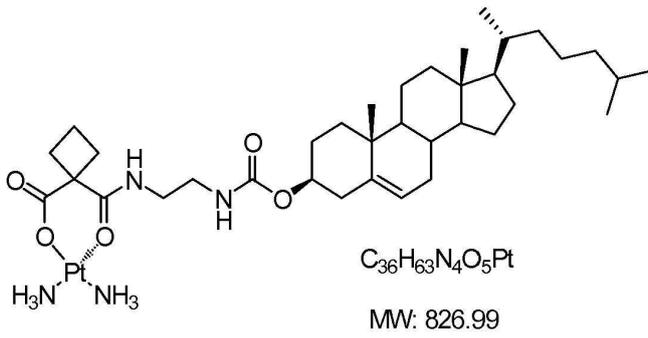
화합물 17



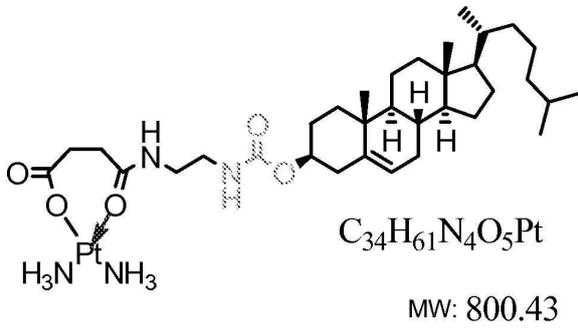
화합물 18



화합물 19



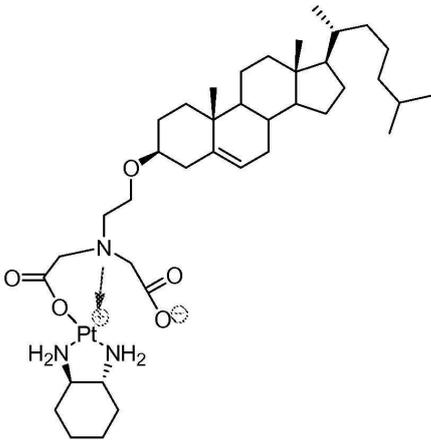
화합물 20



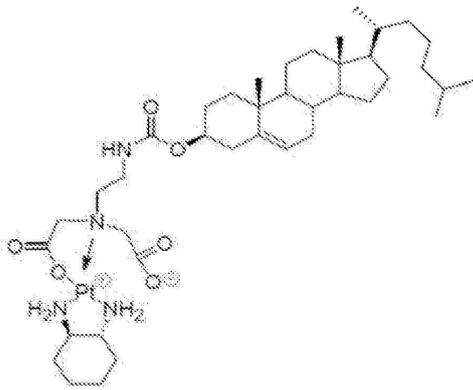
화합물 21

[0104]

[0105] 예시적인 화학식 (II)의 화합물은 하기 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:

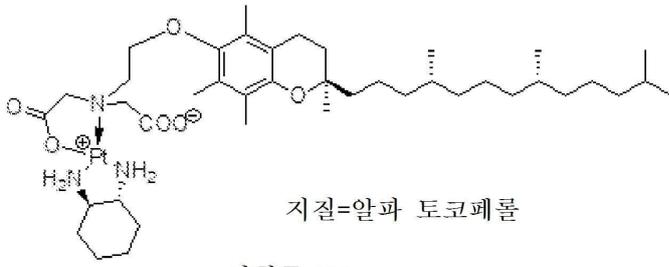


화합물 25

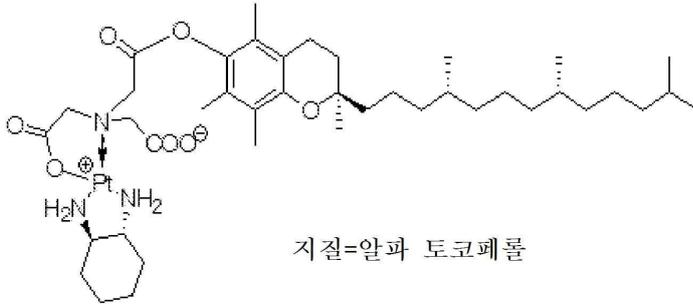


화합물 26

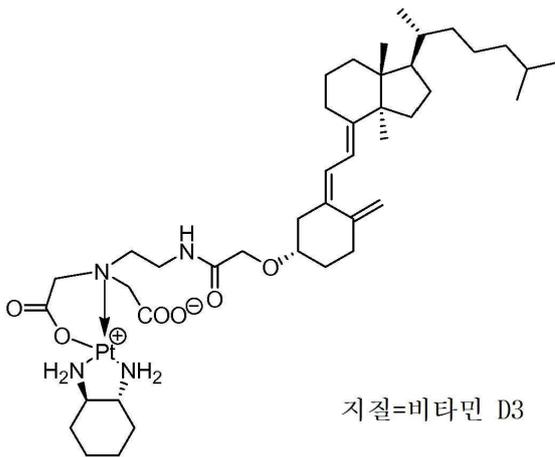
[0106]



화합물 38

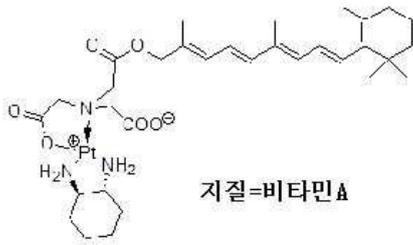


화합물 39

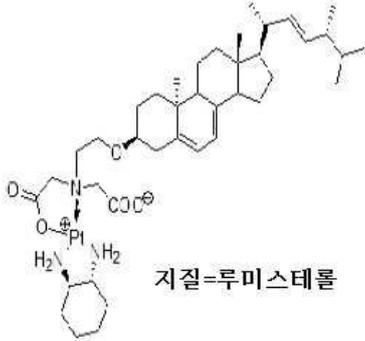


화합물 40

[0108]



화합물 41



화합물 42

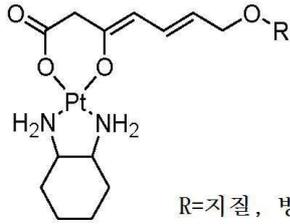
[0109]

[0110] 예시적인 화학식 III의 화합물은 하기 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:



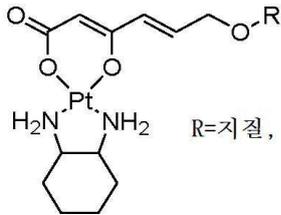
화합물 66

[0111]



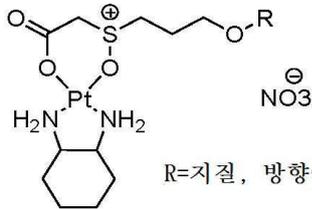
R=지질, 방향족 물질

화합물 67



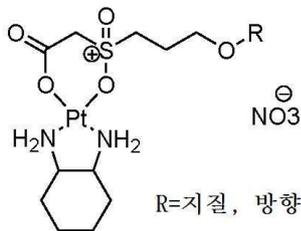
R=지질, 방향족 물질

화합물 68



R=지질, 방향족 물질

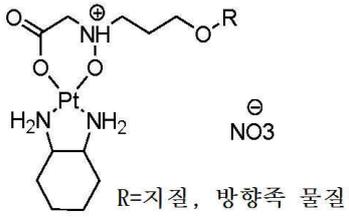
화합물 69



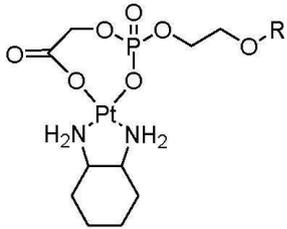
R=지질, 방향족 물질

화합물 70

[0112]



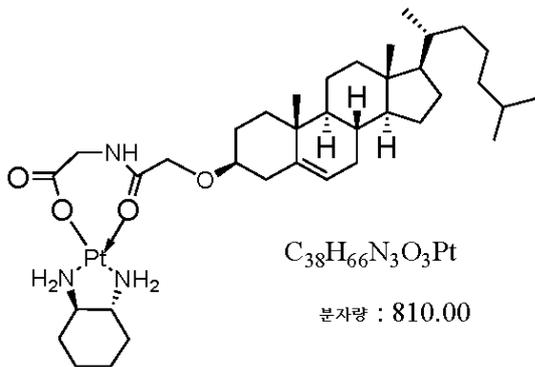
화합물 72



화합물 71

[0113]

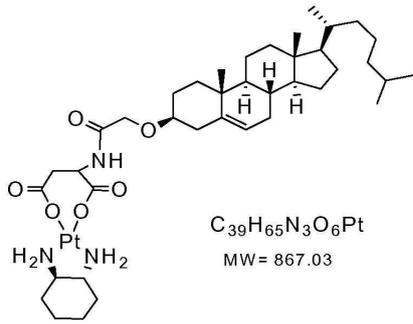
[0114] 예시적인 화학식 IV의 화합물은 하기 화합물을 포함하지만 이로 한정되지 않는다:



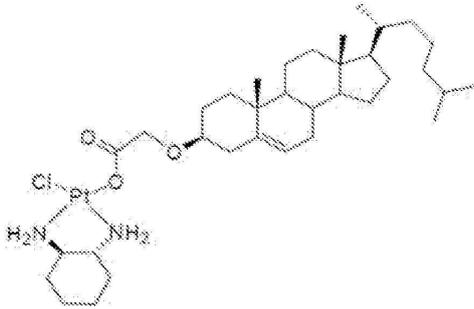
[0115]

[0116] 화합물 22

[0117] 본 발명은 또한 하기 화합물을 제공한다:



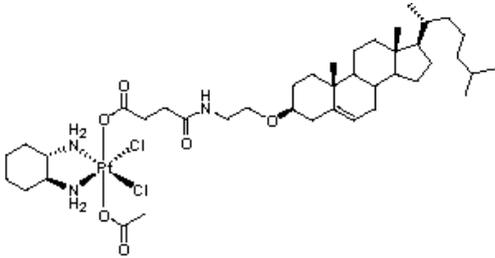
화합물 23



화합물 30

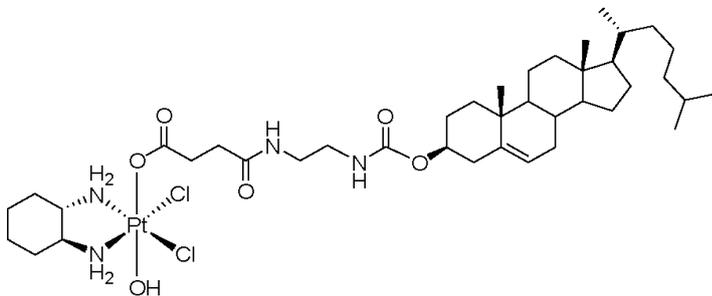
[0118]

[0119] 일부 실시 형태에서, 본 발명의 백금계 착물의 백금 모이어티는 백금(IV) 화합물이다. 백금(IV) 화합물을 갖는 상기 착물은 하기와 같이 나타낸다:



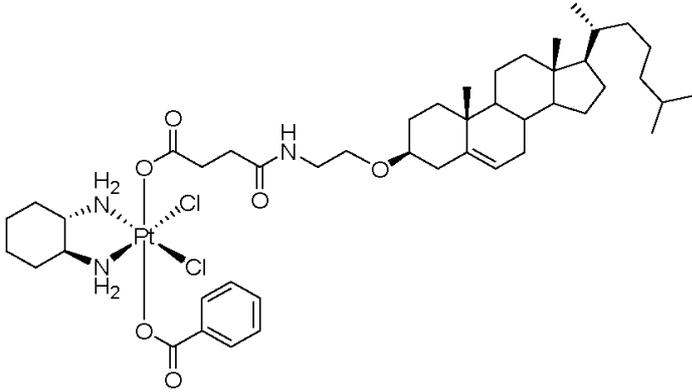
[0120]

[0121] 화합물 96



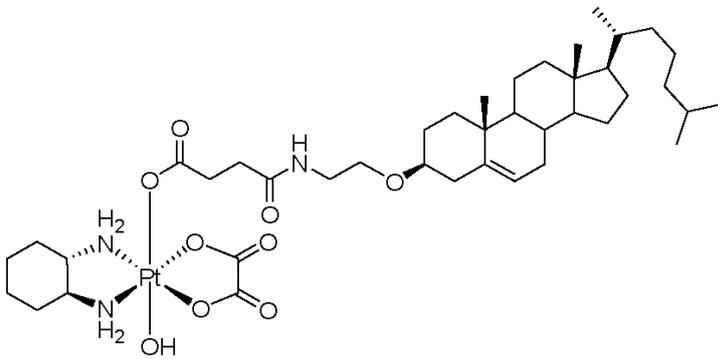
[0122]

[0123] 화합물 97



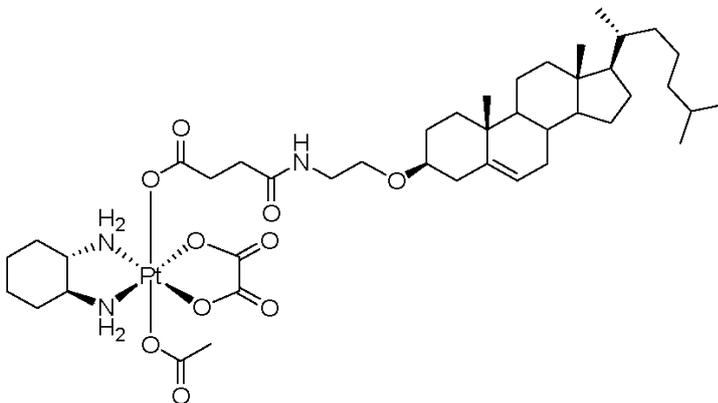
[0124]

[0125] 화합물 98



[0126]

[0127] 화합물 99

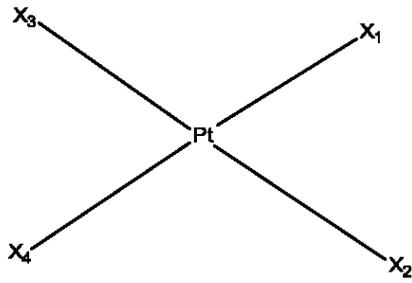


[0128]

[0129] 화합물 100

[0130] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, 본 발명은 화학식 V의 백금(II) 화합물을 제공한다:

[0131] [화학식 V]



[0132]

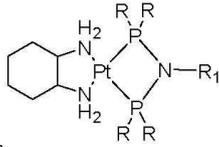
[0133] 상기 식에서,

[0134] X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 독립적으로 O, P, S, Se, Cl, N, C, O-A, O-B, DACH, 할로젠화물 및 킬레이트화 또는 비-킬레이트화된 디카르복실레이트 결합 기, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

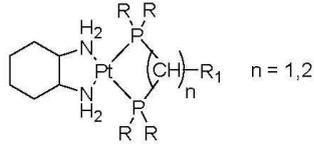
[0135] 여기서, A 및 B는 독립적으로 C, P, S, N, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0136] X_4 는 선택적이다.

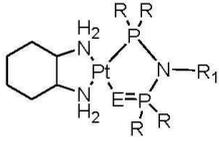
[0137] 본 명세서에 개시된 다양한 태양의 일부 실시 형태에서, 화학식 V의 백금(II) 화합물은 화합물 43 내지 화합물 65 및 화합물 73 내지 화합물 85 및 화합물 95를 포함하는 군으로부터 선택된다. 바람직한 실시 형태에서, Pt(II) 화합물은 DACH-Pt이다.



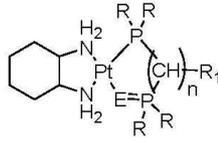
화합물 43



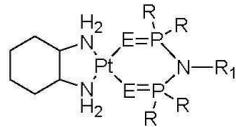
화합물 44 (n=1) 및 화합물 45(n=2)



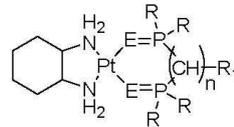
R= 알킬 또는 아릴
화합물 46 (E=O), 47 (E=S) 및 48 (E=Se)



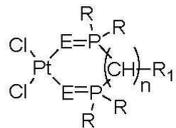
R= 알킬 또는 아릴
화합물 49 (E=O), 50 (E=S) 및 51 (E=Se)



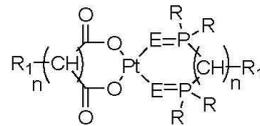
R= 알킬 또는 아릴
화합물 52 (E=O), 53 (E=S)
및 54 (E=Se)



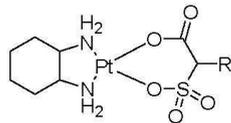
R= 알킬 또는 아릴
화합물 55 (E=O), 56
(E=S) 및 57 (E=Se)



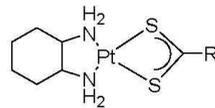
R= 알킬 또는 아릴; n=1,2
화합물 58 (E=O), 59 (E=S)
및 60 (E=Se)



R= 알킬 또는 아릴; n=0,1
화합물 61 (E=S) 및
62 (E=Se)

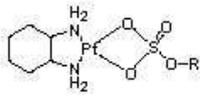


화합물 63

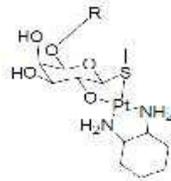


화합물 64

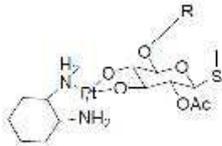
[0138]



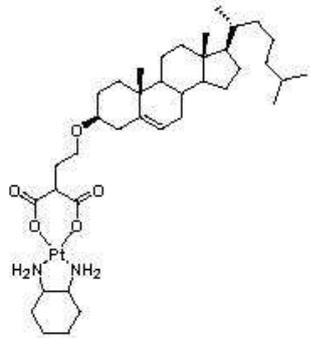
화합물 65



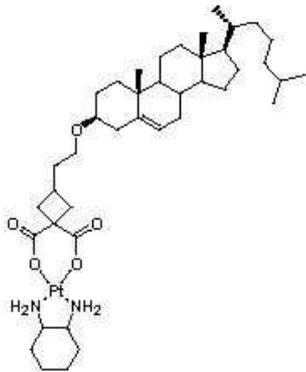
R=아릴, 알킬, 지질
화합물 73



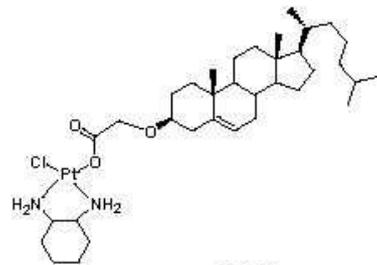
R=아릴, 알킬, 지질
화합물 74



화합물 75

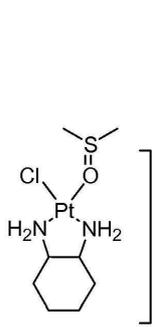


화합물 76

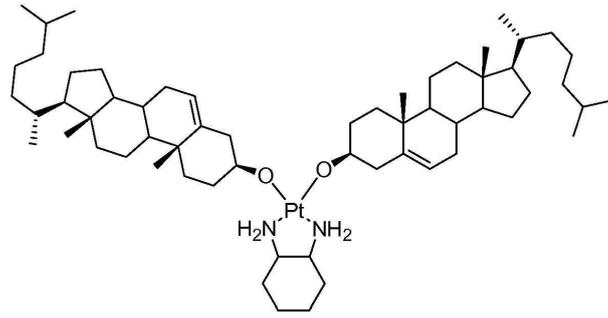


화합물 77

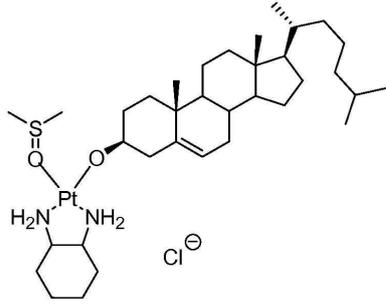
[0139]



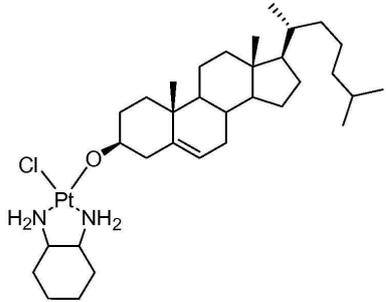
화합물 78



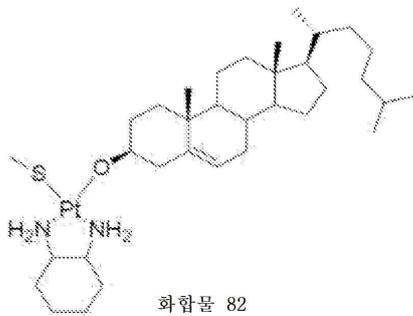
화합물 79



화합물 80

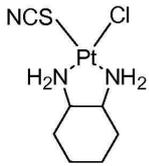


화합물 81

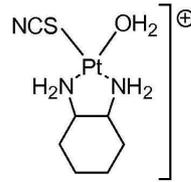


화합물 82

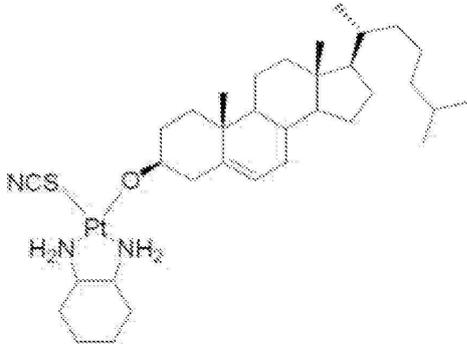
[0140]



화합물 83



화합물 84

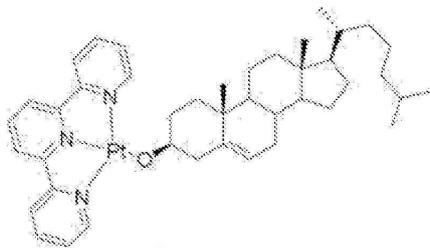


화합물 85.

[0141]

[0142] 상기 화합물에서, 달리 정의되지 않는 한, R¹은 -링커-지질이고, n은 1이다.

[0143] 또 다른 실시 형태에서, 백금(II) 화합물[화합물 95]이 또한 본 발명에 의해 제공된다.



화합물 95

[0144]

[0145] 일부 예시적인 화학식 V의 화합물의 합성이 실시예 부분에 기재되어 있다.

[0146] 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 본 명세서에 개시된 화합물은 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 비하여 암 세포에서 백금의 더 높은 흡수량을 갖는다. 도 8에 도시된 바와 같이, 시스플라틴 및 옥살리플라틴의 흡수량은 MDA-MB-231 세포에서 유사하다. 그러나, 시험된 모든 예시적인 화합물은 더 높은 흡수량(약 7 내지 20배)을 보여주었다. 이들 결과는, 백금 증가 농도로 투여될 때, 예시적인 화합물의 흡수량이 암 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 비교하여 유의하게 더 높다는 것을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 화합물은 증가 투여량의 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 암 세포에서 약 25%, 약 50%, 약 75%, 약 1배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배 또는 그 이상의 백금 흡수량을 갖는다.

[0147] 게다가, 본 명세서에 개시된 화합물은 또한, 증가량으로 투여될 때, 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 비하여 종양과 같은 그러나 이로 한정되지 않는 조직에서 백금의 더 높은 축적을 갖는다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 화합물은, 증가량으로 투여될 때, 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 약 25%, 약 50%, 약 75%, 약 1배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배 또는 그 이상의 백금 축적 조직을 갖는다.

[0148] 본 발명은 일련의 백금계 나노입자들의 합성에 관한 것이며, 여기서 디아미노사이클로헥실-Pt(DACH-Pt)는 카르복실산을 통한 모노카르복실화된 공유 결합 및 아마이드 산소와의 배위 결합을 갖는다. 디카르보닐 분자(디카르복실산), 예컨대 석신산, 말론산 및 옥살산이 사용되는데, 이들은 결국 각각 백금(II)과의 7원, 6원 및 5원 고리를 형성한다. 백금 고리와 콜레스테롤 사이의 링커는 카르바메이트 결합(화합물 1, 2, 3), 에테르 결합(화합물 6, 4, 5) 등 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는 결합을 형성하도록 돕는다. 따라서, 본 발명의 실시 형태들 중 일부는 일반적인 골격: 지질-링커-디카르보닐로 나타낸 화합물에 관한 것이다. 이들 분자는 공유 및/또는 배위 결합을 통해 착물 백금 화합물, 예컨대 DACH-Pt, 옥살리플라틴, 시스플라틴, 백금 합

유 카르벤 또는 다른 백금산염 및 백금 화합물에 사용된다.

- [0149] 본 발명의 일 실시 형태에서, 백금계 화합물의 수 개의 변형, 예컨대 라세미체, 부분입체 이성체 등이 또한 제공된다(예를 들어, 화합물 1 내지 6).
- [0150] 본 발명의 일 실시 형태에서, 2개의 카르보닐 기를 갖는 임의의 분자가 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 디카르보닐 분자는 디카르복실산, 예컨대 석신산, 말론산 또는 옥살산이다.
- [0151] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 백금계 화합물들 중 하나 이상을 포함하는 입자를 제공한다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 입자는 임의의 형상 또는 형태, 예를 들어 구형, 막대형, 타원형, 원통형, 캡슐형, 또는 원판형일 수 있으며; 이들 입자는 망(network) 또는 응집체의 일부일 수 있다.
- [0152] 일부 실시 형태에서, 입자는 마이크로입자 또는 나노입자이다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "마이크로입자"는 약 1 μm 내지 약 1000 μm 의 입자 크기를 갖는 입자를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "나노입자"는 약 0.1 nm 내지 약 1000 nm의 입자 크기를 갖는 입자를 지칭한다. 일반적으로, 입자는 nm부터 밀리미터에 이르기까지 임의의 크기를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 5 nm 내지 약 5000 nm 범위의 크기를 가질 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 50 nm 내지 약 2500 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 100 nm 내지 약 2000 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 150 nm 내지 약 1700 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 200 nm 내지 약 1500 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 260 nm의 평균 직경을 갖는다. 일 실시 형태에서, 입자는 약 30 nm 내지 약 150 nm의 평균 직경을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 입자는 약 100 nm 내지 약 1000 nm, 약 200 nm 내지 약 800 nm, 약 200 nm 내지 약 700 nm, 또는 약 300 nm 내지 약 700 nm의 평균 직경을 갖는다.
- [0153] 일부 실시 형태에서, 입자는 약 50 내지 약 1000 nm의 평균 크기를 갖는다. 추가 실시 형태에서, 본 발명의 나노입자는 약 50 내지 약 500 nm의 범위이다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명의 나노입자는 약 50 내지 약 500 nm의 범위이다(도 5). 일 실시 형태에서, 입자는 약 500 nm의 크기를 갖는다.
- [0154] 입자들은 지시된 "크기" 주위에서 입자 크기들의 분포를 통상 나타냄이 당업자에 의해 이해될 것이다. 달리 기재되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "입자 크기"는 입자들의 크기 분포의 모드, 즉 크기 분포에서 가장 빈번하게 발생하는 값을 지칭한다. 입자 크기를 측정하기 위한 방법은 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어 동적 광 산란(예컨대, 광상관 분광법(photocorrelation spectroscopy), 레이저 회절, 저각 레이저 광 산란(low-angle laser light scattering)(LALLS), 및 중간각 레이저 광 산란(medium-angle laser light scattering)(MALLS), 광 차폐 방법(light obscuration method)(예컨대, 쿨터(Coulter) 분석 방법), 또는 다른 기법(예컨대, 레올로지, 및 광 또는 전자 현미경법)에 의한다. 일부 실시 형태에서, 입자는 실질적으로 구형일 수 있다. "실질적으로 구형"이 의미하는 것은 입자 단면의 최장 직각 축 대 최단 직각 축의 길이의 비가 약 1.5 이하라는 것이다. 실질적으로 구형은 대칭성을 필요로 하지 않는다. 또한, 입자는 표면 텍스처화(surface texturing), 예컨대 입자의 전체 크기와 비교할 때 규모가 작은 선 또는 만입부 또는 돌기를 가질 수 있으며, 여전히 실질적으로 구형일 수 있다. 일부 실시 형태에서, 입자의 최장 축과 최단 축 사이의 길이의 비는 약 1.5 이하, 약 1.45 이하, 약 1.4 이하, 약 1.35 이하, 약 1.30, 약 1.25 이하, 약 1.20 이하, 약 1.15 이하, 약 1.1 이하이다. 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 실질적으로 구형인 입자에서 표면 접촉이 최소화되며, 이는 저장 시에 입자들의 바람직하지 않은 집괴(agglomeration)를 최소화한다. 많은 결정 또는 플레이크는 큰 표면 접촉 면적을 가능하게 할 수 있는 편평한 표면을 갖는데, 여기서는 이온성 또는 비이온성 상호작용에 의해 집괴가 일어날 수 있다. 구체는 훨씬 더 작은 면적에 걸쳐 접촉을 허용한다.
- [0155] 일부 실시 형태에서, 입자는 실질적으로 동일한 입자 크기를 갖는다. 상대적으로 큰 입자 및 상대적으로 작은 입자 둘 모두가 존재하는 광범위한 크기 분포를 갖는 입자들은, 더 작은 입자들이 더 큰 입자들 사이의 갭 내에 충전될 수 있게 하며, 그럼으로써 새로운 접촉 표면을 생성한다. 광범위한 크기 분포는 집괴 결합을 위한 많은 접촉 기회를 생성함으로써 더 큰 구체를 초래할 수 있다. 본 명세서에 기재된 입자들은 좁은 크기 분포 내에 있으며, 그럼으로써 집괴 접촉을 위한 기회를 최소화한다. "좁은 크기 분포"가 의미하는 것은 작은 구형 입자들의 90%의 부피 직경 대 10%의 부피 직경의 비가 5 이하인 입자 크기 분포이다. 일부 실시 형태에서, 작은 구형 입자들의 90%의 부피 직경 대 10%의 부피 직경은 4.5 이하, 4 이하, 3.5 이하, 3 이하, 2.5 이하, 2 이하, 1.5 이하, 1.45 이하, 1.40 이하, 1.35 이하, 1.3 이하, 1.25 이하, 1.20 이하, 1.15 이하, 또는 1.1 이하이다.
- [0156] 기하 표준 편차(Geometric Standard Deviation)(GSD)가 또한 좁은 크기 분포를 나타내는 데 사용될 수 있다.

GSD 계산은 15.9% 및 84.1%의 백분율 미만의 누계에서 유효 컷오프 직경(effective cutoff diameter)(ECD)을 결정하는 것을 포함하였다. GSD는 84.17% 미만의 ECD 대 15.9% 미만의 ECD의 비의 제곱근과 동일하다. GSD는 GSD가 2.5 미만일 때 좁은 크기 분포를 갖는다. 일부 실시 형태에서, GSD는 2 미만, 1.75 미만, 또는 1.5 미만이다. 일 실시 형태에서, GSD는 1.8 미만이다.

[0157] 본 명세서에 개시된 백금 화합물에 더하여, 입자는 공-지질 및/ 안정제를 포함할 수 있다. 추가의 지질이 다양한 목적으로, 예컨대 지질 산화를 방지하기 위해, 이중층을 안정화하기 위해, 형성 동안 응집을 감소시키기 위해, 또는 리간드를 입자 표면 상에 부착시키기 위해 입자 내에 포함될 수 있다. 다수의 추가 지질 및/또는 다른 성분 중 임의의 것이 존재할 수 있는데, 이러한 것에는 양친매성, 중성, 양이온성, 음이온성 지질, 및 프로그램 가능 융합 지질(fusion lipid)이 포함된다. 그러한 지질 및/또는 성분은 단독으로 또는 조합하여 사용될 수 있다. 입자의 하나 이상의 성분은 리간드, 예를 들어 표적 리간드를 포함할 수 있다.

[0158] 일부 실시 형태에서, 입자는 인지질을 추가로 포함한다. 제한 없이, 인지질은 천연 기원의 것, 예컨대 난황 또는 대두 인지질일 수 있거나 또는 합성 또는 반합성 기원의 것일 수 있다. 인지질은 포스파티딜 콜린, 6 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 규정된 아실 기를 갖는 포스파티딜 콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜 이노시톨, 포스파티드산, 포스파티딜 세린, 스펅고미엘린 또는 포스파티딜 글리세롤의 순수 분획 또는 혼합물을 포함하도록 부분 정제되거나 분획화될 수 있다. 적합한 인지질은 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 포스파티딜콜린, 포스파티딜글리세롤, 레시틴, β , γ -디팔미토일- α -레시틴, 스펅고미엘린, 포스파티딜세린, 포스파티드산, N-(2,3-디(9-(Z)-옥타데세닐옥시))-프로프-1-일-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드, 포스파티딜에탄올아민, 리소레시틴, 리소포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜이노시톨, 세팔린, 카르디올리핀, 세레브로사이드, 디세틸포스페이트, 디올레오일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜글리세롤, 디올레오일포스파티딜글리세롤, 팔미토일-올레오일-포스파티딜콜린, 디-스테아로일-포스파티딜콜린, 스테아로일-팔미토일-포스파티딜콜린, 디-팔미토일-포스파티딜에탄올아민, 디-스테아로일-포스파티딜에탄올아민, 디-미리스토일-포스파티딜세린, 디-올레일-포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜 콜린(DMPC), 디올레오일포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 에그포스파티딜콜린(EPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), -포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-mal), 1-스테아로일-2-올레오일 포스파티딜콜린(SOPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리셀-3-포스포에탄올아민(DSPE), 및 이들의 임의의 조합. 인 비함유 지질이 또한 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어 스테아릴아민, 도데실아민, 아세틸 팔미테이트, 지방산 아마이드 등을 포함한다. 다른 인-결여 화합물, 예컨대 스펅고지질, 글리코스핑고지질 패밀리, 디아실글리세롤, 및 β -아실옥시산이 또한 사용될 수 있다.

[0159] 일부 실시 형태에서, 입자 내의 인지질은 다음으로 이루어진 군으로부터 선택된다: 1,2-디데카노일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디에루코일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디에루코일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디에루코일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디에루코일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디리놀레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(암모늄 염)]; 1,2-디라우로일-sn-글리세로-3-포스포세린(나트륨 염); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(암모늄 염)]; 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤) (나트륨/암모늄 염)]; 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-포스포세린(나트륨 염); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포세린(나트륨 염); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(암모늄 염)]; 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포세린(나트륨 염); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스페이트(나트륨 염); 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(나트륨 염)]; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)(암모늄 염)]; 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포세린(나트륨 염); 에그-PC; 수소화

에그 PC; 수소화 대두 PC; 1-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-미리스토일-2-팔미토일-sn-글리세로 3-포스포콜린; 1-미리스토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-팔미토일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민; 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3[포스포-rac-(1-글리세롤)](나트륨 염); 1-팔미토일-2-스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-스테아로일-2-미리스토일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 1-스테아로일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린; 및 1-스테아로일-2-팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린. 일부 실시 형태에서, 인지질은 SPOC, 에그 PC, 또는 수소화 대두 PC(HSPC)이다. 하나에서, 조성물 내의 인지질은 HSPC이다.

[0160] 일부 실시 형태에서, 입자는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 추가로 포함한다. PEC는 단독으로 또는 입자 내에 존재하는 성분과 컨주게이트되어, 입자 내에 포함될 수 있다. 예를 들어, PEG는 입자의 공-지질/안정제 성분 또는 백금계 화합물과 컨주게이트될 수 있다. 일부 실시 형태에서, PEG는 입자의 공-지질 성분과 컨주게이트된다. 제한 없이, PEG는 임의의 공-지질과 컨주게이트될 수 있다. 예를 들어, PEG 컨주게이트된 공-지질은 PEG 컨주게이트된 디알킬글리세롤 및 디알킬글리세롤, PEG-컨주게이트된 포스파티딜에탄올아민, PEG 컨주게이트된 포스파티드산, PEG 컨주게이트된 세라마이드(미국 특허 제5,885,613호 참조), PEG 컨주게이트된 디알킬아민, PEG 컨주게이트된 1,2-디알킬옥시프로판-3-아민, 및 PEG 컨주게이트된 1,2-디스테아로일-sn-글리세-3-포스포에탄올아민(DSPE), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시 형태에서, PEG 컨주게이트된 지질은 1,2-디스테아로일-sn-글리세-3-포스포에탄올아민-N-[아미노(폴리에틸렌 글리콜)-2000] (DSPE-PEG2000)이다.

[0161] 일부 실시 형태에서, 입자는 계면활성제를 추가로 포함한다. 계면활성제는 제형, 예컨대 에멀전(마이크로에멀전을 포함함) 및 리포솜에서 널리 응용된다. 천연 및 합성 둘 모두의 계면활성제의 많은 상이한 유형들의 특성을 분류 및 등급화하는 가장 일반적인 방법은 친수성/친유성 균형(hydrophile/lipophile balance)(HLB)의 사용에 의해서이다. 친수성 기("헤드(head)"로도 알려짐)의 성질은 제형에서 사용되는 상이한 계면활성제들을 범주화하기 위한 가장 유용한 수단을 제공한다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285] 참조).

[0162] 계면활성제 분자가 이온화되지 않는 경우, 이는 비이온성 계면활성제로서 분류된다. 비이온성 계면활성제는 의약품 및 화장품에서 널리 응용되며, 광범위한 pH 값에 걸쳐 사용가능하다. 일반적으로, 그들의 HLB 값은 그들의 구조에 따라 2 내지 약 18의 범위이다. 비이온성 계면활성제는 비이온성 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 에스테르, 프로필렌 글리콜 에스테르, 글리세릴 에스테르, 폴리글리세릴 에스테르, 소르비탄 에스테르, 수크로스 에스테르, 및 에톡실화 에스테르를 포함한다. 비이온성 알칸올아미드 및 에테르, 예컨대 지방 알코올 에톡실레이트, 프로폭실화 알코올, 및 에톡실화/프로폭실화 블록 중합체가 또한 이 부류에 포함된다. 폴리옥시에틸렌 계면활성제는 비이온성 계면활성제 부류의 가장 유명한 구성원이다.

[0163] 계면활성제 분자가 물 중에 용해 또는 분산될 때 그것이 음전하를 보유하는 경우, 계면활성제는 음이온성으로 분류된다. 음이온성 계면활성제는 카르복실레이트, 예컨대 비누, 아실 락틸레이트, 아미노산의 아실 아미드, 황산의 에스테르, 예컨대 알킬 설페이트 및 에톡실화 알킬 설페이트, 설포네이트, 예컨대 알킬 벤젠 설포네이트, 아실 이세티오네이트, 아실 타우레이트 및 설포석시네이트, 및 포스페이트를 포함한다. 음이온성 계면활성제 부류의 가장 중요한 구성원은 알킬 설페이트 및 비누이다.

[0164] 계면활성제 분자가 물 중에 용해 또는 분산될 때 그것이 양전하를 보유하는 경우, 계면활성제는 양이온성으로 분류된다. 양이온성 계면활성제는 4차 암모늄 염 및 에톡실화 아민을 포함한다. 4차 암모늄 염은 이 부류의 가장 많이 사용되는 구성원이다.

[0165] 계면활성제 분자가 양전하 또는 음전하 어느 것도 보유하는 능력을 갖는 경우, 계면활성제는 양쪽성으로 분류된다. 양쪽성 계면활성제는 아크릴산 유도체, 치환된 알킬아미드, N-알킬베타인 및 포스파티드를 포함한다.

[0166] 약물 제형, 제형 및 에멀전에서의 계면활성제의 사용이 검토되어 있다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, p. 285]).

[0167] 일부 실시 형태에서, 입자는 양이온성 지질을 추가로 포함할 수 있다. 예시적인 양이온성 지질은 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: N,N-디올레일-N,N-디메틸암모늄 클로라이드(DODAC), N,N-디스테아릴-N,N-디메틸암모늄 브로마이드(DDAB), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTAP), N-(1-(2,3-디올레오일옥시)프로필)-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드(DOTMA), N,N-디메틸-2,3-디올레오일옥시)프로필아민

(DODMA), 1,2-디리놀레일옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 1,2-디리놀레일카르바모일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-C-DAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-(디메틸아미노)아세톡시프로판(DLin-DAC), 1,2-디리놀레일옥시-3-모르폴리노프로판(DLin-MA), 1,2-디리놀레오일-3-디메틸아미노프로판(DLinDAP), 1,2-디리놀레일티오-3-디메틸아미노프로판(DLin-S-DMA), 1-리놀레오일-2-리놀레일옥시-3-디메틸아미노프로판(DLin-2-DMAP), 1,2-디리놀레일옥시-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TMA.C1), 1,2-디리놀레오일-3-트리메틸아미노프로판 클로라이드 염(DLin-TAP.C1), 1,2-디리놀레일옥시-3-(N-메틸피페라진)프로판(DLin-MPZ), 또는 3-(N,N-디리놀레일아미노)-1,2-프로판디올 (DLinAP), 3-(N,N-디올레일아미노)-1,2-프로판디올(DOAP), 1,2-디리놀레일옥소-3-(2-N,N-디메틸아미노)에톡시프로판(DLin-EG-DMA), 1,2-디리놀레닐옥시-N,N-디메틸아미노프로판(DLinDMA), 2,2-디리놀레일-4-디메틸아미노메틸-[1,3]-디옥솔란(DLin-K-DMA) 또는 이들의 유사체, (3aR,5s,6aS)-N,N-디메틸-2,2-디((9Z,12Z)-옥타데카-9,12-디에닐)테트라하이드로-3aH-사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-5-아민(ALN100), (6Z,9Z,28Z,31Z)-헵타트리아콘타-6,9,28,31-테트라엔-19-일 4-(디메틸아미노)부타노에이트(MC3), 1,1'-(2-(4-(2-((2-(비스(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)(2-하이드록시도데실)아미노)에틸)피페라진-1-일)에틸아잔디일)디도데칸-2-올(Tech Gi), 또는 이들의 혼합물.

[0168] 일부 실시 형태에서, 입자는 비-양이온성 지질을 추가로 포함한다. 비-양이온성 지질은 음이온성 지질 또는 중성 지질일 수 있으며, 이에 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디올레오일포스파티딜콜린(DOPC), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디올레오일포스파티딜글리세롤(DOPG), 디팔미토일포스파티딜글리세롤(DPPG), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민(DOPE), 팔미토일올레오일포스파티딜콜린(POPC), 팔미토일올레오일포스파티딜에탄올아민(POPE), 디올레오일-포스파티딜에탄올아민 4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트(DOPE-mal), 디팔미토일 포스파티딜 에탄올아민(DPPE), 디미리스토일포스포에탄올아민(DMPE), 디스테아로일-포스파티딜-에탄올아민(DSPE), 16-0-모노메틸 PE, 16-0-디메틸 PE, 18-1-트랜스 PE, 1-스테아로일-2-올레오일-포스파티딜에탄올아민(SOPE), 콜레스테롤, 또는 이들의 혼합물.

[0169] 입자들의 응집을 억제하는 컨쥬게이트된 지질이 또한 본 명세서에 개시된 입자 내에 포함될 수 있다. 그러한 지질은 폴리에틸렌글리콜(PEG)-지질을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이에 제한 없이, PEG-디아실글리세롤(DAG), PEG-디아킬옥시프로필(DAA), PEG-인지질, PEG-세라미드(Cer), 또는 이들의 혼합물이 포함된다. PEG-DAA 컨쥬게이트는, 예를 들어 PEG-디라우틸옥시프로필(C₁₂), PEG-디미리스틸옥시프로필(C₁₄), PEG-디팔미틸옥시프로필(C₁₆), 또는 PEG-디스테아릴옥시프로필(C₁₈)일 수 있다. 입자들의 응집을 방지하는 컨쥬게이트된 지질은 입자 내에 존재하는 총 지질의 0.01 몰% 내지 약 20 몰% 또는 약 2 몰%일 수 있다.

[0170] 일부 실시 형태에서, 입자는 리포솜, 베시클(vesicle), 또는 에멀전의 형태일 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "리포솜"은 지질 층에 의해 에워싸인 임의의 구획을 포괄한다. 리포솜은 하나 이상의 지질막을 가질 수 있다. 리포솜은 막 유형에 의해 그리고 크기에 의해 특성화될 수 있다. 소형 유니라멜라 베시클(small unilamellar vesicle)(SUV)은 단일막을 갖고 전형적으로 0.02 내지 0.05 μm 직경 범위이며; 대형 유니라멜라 베시클(large unilamellar vesicle)(LUV)은 전형적으로 0.05 μm 초과이다. 올리고라멜라(oligolamellar) 대형 베시클 및 멀티라멜라 베시클은 다수의 통상 동심의 막 층들을 갖고 전형적으로 0.1 μm 초과이다. 수 개의 비동심 막을 갖는 리포솜, 즉 더 큰 베시클 내에 함유된 수 개의 더 작은 베시클은 멀티베시클러 베시클이라 칭해진다.

[0171] 리포솜을 형성하기 위하여, 지질 분자는 세장형(elongated) 비극성(소수성) 부분 및 극성(친수성) 부분을 포함한다. 분자의 소수성 및 친수성 부분은 바람직하게는 세장형 분자 구조의 2개의 말단에 위치된다. 그러한 지질들이 물 중에 분산될 때, 이들은 라멜라로 지칭되는 이중층 막을 자발적으로 형성한다. 라멜라는 지질 분자의 2개의 단일층 시트로 구성되며, 이때 이들의 비극성(소수성) 표면들은 서로 대면하고, 이들의 극성(친수성) 표면들은 수성 매체에 대면한다. 지질에 의해 형성된 막은, 세포막이 세포의 내용물을 에워싸는 방식과 유사한 방식으로 수성 상(aqueous phase)의 일부분을 에워싼다. 따라서, 리포솜의 이중층은 세포막 내에 존재하는 단백질 성분 없이 세포막과 유사성을 갖는다.

[0172] 리포솜 조성물은 당업계에 알려진 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제4,235,871호, 제4,897,355호 및 제5,171,678호; 국제 특허 출원 공개 WO 96/14057호 및 WO 96/37194호; 문헌[Felgner, P. L. et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA(1987) 8:7413-7417], 문헌[Bangham, et al. M. Mol. Biol.(1965) 23:238], 문헌[Olson, et al. Biochim. Biophys. Acta (1979) 557:9], 문헌[Szoka, et al. Proc. Natl. Acad. Sci.(1978) 75: 4194], 문헌[Mayhew, et al. Biochim. Biophys. Acta (1984) 775:169], 문헌[Kim, et al. Biochim. Biophys. Acta (1983) 728:339], 및 문헌[Fukunaga, et al. Endocrinol. (1984) 115:757]을 참조하

며, 이들 모두의 내용물은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0173] 리포솜은 선택된 크기 범위 내에서 실질적으로 균질한 크기를 갖도록 제조될 수 있다. 한 가지 효과적인 크기 지정 방법은 리포솜의 수성 현탁액을 선택된 균일한 기공 크기를 갖는 일련의 폴리카르보네이트 막들을 통해 압출하는 것을 포함하며; 막의 기공 크기는 그러한 막을 통한 압출에 의해 생성되는 리포솜의 최대 크기와 대체로 상응할 것이다. 예를 들어, 미국 특허 제4,737,323호를 참조하며, 이의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0174] 입자는 또한 에멀전의 형태일 수 있다. 에멀전은 전형적으로 하나의 액체가 다른 하나의 액체 중에 소적(droplet)들의 형태로 분산된 불균질 시스템이다(문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]; 문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., Volume 1, p. 245]; 문헌[Block in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 2, p. 335]; 문헌[Higuchi et al., in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1985, p. 301]). 종종 에멀전은, 서로 친밀하게 혼합 및 분산된 2개의 불혼화성 액체 상을 포함하는 2상(biphasic) 시스템이다. 일반적으로, 에멀전은 유중수(w/o) 또는 수중유(o/w) 유형 중 어느 것인가 하나의 것일 수 있다. 수성 상이 미소한 소적들로 미세 분리되고(finely divided) 벌크 오일 상(bulk oily phase) 내로 분산될 때, 생성된 조성물은 유중수(w/o) 에멀전으로 불린다. 대안적으로, 오일 상이 미소한 소적들로 미분되고 벌크 수성 상 내로 분산될 때, 생성된 조성물은 수중유(o/w) 에멀전으로 불린다. 에멀전은 분산상에 더하여 추가 성분을 함유할 수 있으며, 본 명세서에 개시된 컨쥬게이트는 수성 상 또는 오일 상 중에 용액으로서 존재하거나 또는 그 자체가 별도의 상으로서 존재할 수 있다. 약제학적 부형제, 예컨대 유화제, 안정제, 염료, 및 산화방지제가 또한 필요에 따라 에멀전 내에 존재할 수 있다. 약제학적 에멀전은 또한, 예를 들어 유중수중유(o/w/o) 및 수중유중수(w/o/w) 에멀전의 경우에서와 같이, 2개 초과 상으로 구성된 다중 에멀전일 수 있다. 그러한 착물 제형은 종종 단순 2상 에멀전으로는 불가능한 소정의 이점을 제공한다. o/w 에멀전의 개별 오일 소적들이 작은 물 소적들을 에워싸는 다중 에멀전은 w/o/w 에멀전을 구성한다. 마찬가지로, 오일 연속상 내에서 안정화된 물의 소구체(globule) 내에 에워싸인 오일 소적들의 시스템은 o/w/o 에멀전을 제공한다.

[0175] 에멀전은 거의 또는 전혀 없는 열역학적 안정성에 의해 특징지어진다. 종종, 에멀전의 분산상 또는 불연속상은 외부상 또는 연속상 중에 잘 분산되고 유화제의 사용을 통해 또는 제형의 점도를 통해 이 형태로 유지된다. 에멀전의 상들 중 어느 것도 반고체 또는 고체일 수 있는데, 이는 에멀전-스타일 연고 베이스 및 크림의 경우와 같다. 에멀전을 안정화하는 다른 수단은 에멀전의 어느 상에도 혼입될 수 있는 유화제의 사용을 수반한다. 유화제는 광범위하게 4가지 범주로 분류될 수 있다: 합성 계면활성제, 천연 발생 유화제, 흡수 베이스(absorption base), 및 미세 분산된 고체(문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]).

[0176] 표면 활성제로도 알려진 합성 계면활성제는 에멀전의 제형에서 폭넓은 응용성을 보여 왔으며, 문헌에 검토되어 있다(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., 1988, volume 1, p. 199]). 계면활성제는 전형적으로 양친매성이고, 친수성 및 소수성 부분을 포함한다. 계면활성제의 친수성 대 소수성 성질의 비는 친수성/친유성 균형(HLB)으로 지칭되어 왔으며, 제형의 제조에서 계면활성제들을 범주화하고 선택하는 데 유용한 수단이다. 계면활성제는 친수성 기의 성질에 기초하여 상이한 부류로 분류될 수 있다: 비이온성, 음이온성, 양이온성 및 양쪽성(문헌[Rieger, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 285]).

[0177] 에멀전 제형에 사용되는 천연 발생 유화제는 라놀린, 밀랍, 포스파티드, 레시틴 및 아카시아를 포함한다. 흡수 베이스는 친수 특성을 보유하여 물을 흡상하여 w/o 에멀전을 형성하면서도 그의 반고체 컨시스턴시를 유지할 수 있도록 하며, 예컨대 무수 라놀린 및 친수성 바셀린이다. 미분된 고체들이 또한, 특히 계면활성제와 조합하여 그리고 점성 제제에서 우수한 유화제로서 사용되어 왔다. 이들은 극성 무기 고체, 예컨대 중금속 수산화물, 비팽윤성 점토(nonswelling clay), 예컨대 벤토나이트, 애타필사이트, 핵토라이트, 카올린, 몬모릴로나이트, 콜로이드성 규산알루미늄 및 콜로이드성 규산알루미늄마그네슘, 안료 및 비극성 고체, 예컨대 탄소 또는 글리세릴 트리스테아레이트를 포함한다.

- [0178] 매우 다양한 비-유화성 재료가 또한 에멀전 제형 내에 포함될 수 있으며, 에멀전의 특성에 기여할 수 있다. 이들은 지방, 오일, 왁스, 지방산, 지방 알코올, 지방 에스테르, 습윤제, 친수성 콜로이드, 방부제 및 산화방지제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다(문헌[Block, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 335]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]).
- [0179] 친수성 콜로이드 또는 하이드로콜로이드는 천연 발생 검(gum) 및 합성 중합체, 예컨대 다당(예를 들어, 아카시아, 한천, 알긴산, 카라기난, 구아 검, 카라야 검, 및 트래거캔스), 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카르복시메틸 셀룰로스 및 카르복시프로필셀룰로스), 및 합성 중합체(예를 들어, 카르보머, 셀룰로스 에테르, 및 카르복시비닐 중합체)를 포함한다. 이들은 물 중에서 분산 또는 팽윤되어 콜로이드성 용액을 형성하며, 이러한 콜로이드성 용액은 분산상 소적들 주위에 강한 계면 필름을 형성함으로써 그리고 외부 상의 점도를 증가시킴으로써 에멀전을 안정화한다.
- [0180] 종종 에멀전은 미생물의 성장을 용이하게 지지할 수 있는 탄수화물, 단백질, 스테롤 및 포스파티드와 같은 다수의 성분들을 함유하기 때문에, 이들 제형은 종종 방부제를 포함시킨다. 에멀전 제형 내에 포함되는 일반적으로 사용되는 방부제는 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 4차 암모늄 염, 벤잘코늄 클로라이드, p-하이드록시벤조산의 에스테르, 및 붕산을 포함한다. 산화방지제가 또한, 제형의 열화(deterioration)를 방지하기 위하여 에멀전 제형에 일반적으로 첨가된다. 사용되는 산화방지제는 자유 라디칼 포착제, 예컨대 토코페롤, 알킬 갈레이트, 부틸화 하이드록시아니솔, 부틸화 하이드록시톨루엔, 또는 환원제, 예컨대 아스코르브산 및 메타중아황산나트륨, 및 산화방지 상승제, 예컨대 시트르산, 타르타르산, 및 레시틴일 수 있다.
- [0181] 피부과학적, 경구 및 비경구 경로를 통한 에멀전 제형의 적용 및 이의 제조 방법은 문헌에 검토되어 있다(문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]). 경구 전달을 위한 에멀전 제형이 매우 널리 사용되어 왔는데, 이는 제형화의 용이성뿐만 아니라 흡수 및 생체이용률 관점으로부터의 효능 때문이기도 하다(문헌[Rosoff, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 245]; 문헌[Idson, in Pharmaceutical Dosage Forms, Lieberman, Rieger and Banker (Eds.), 1988, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y., volume 1, p. 199]).
- [0182] 본 명세서에 개시된 입자 내의 포함을 위한 예시적인 계면활성제는 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제, Brij 96, 폴리옥시에틸렌 올레일 에테르, 폴리글리세롤 지방산 에스테르, 테트라글리세롤 모노라우레이트 (mI 310), 테트라글리세롤 모노올레레이트(MO310), 헥사글리세롤 모노올레레이트(PO310), 헥사글리세롤 펜타올레레이트(PO500), 데카글리세롤 모노카프레이트(MCA750), 데카글리세롤 모노올레레이트(MO750), 데카글리세롤 세스퀴올레레이트(SO750), 데카글리세롤 데카올레레이트(DA0750)를 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이들은 단독으로 또는 공계면활성제와 조합한 것이다. 에탄올, 1-프로판올, 및 1-부탄올과 같은 통상 단쇄 알코올인 공계면활성제는 계면활성제 필름 내로 침투하고 결과적으로 계면활성제 분자들 사이에 생성된 공극 공간으로 인해 무질서한 필름을 생성함으로써 계면 유동성을 증가시키는 역할을 한다. 그러나, 공계면활성제의 사용 없이 마이크로에멀전이 제조될 수 있으며, 무알코올 자가-유화 마이크로에멀전 시스템이 당업계에 알려져 있다. 수성 상은 전형적으로 물, 약물의 수용액, 글리세롤, PEG300, PEG400, 폴리글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 에틸렌 글리콜의 유도체일 수 있지만 이로 한정되지 않는다. 오일 상은 Captex 300, Captex 355, Capmul MCM, 지방산 에스테르, 중쇄(C8-C12) 모노, 디, 및 트리-글리세라이드, 폴리옥시에틸화 글리세릴 지방산 에스테르, 지방 알코올, 폴리글리콜화 글리세라이드, 포화 폴리글리콜화 C8-C10 글리세라이드, 식물성 오일 및 실리콘 오일과 같은 재료일 수 있지만 이로 한정되지 않는다.
- [0183] 마이크로에멀전이 약물 안정화 및 향상된 약물 흡수의 관점에서 특히 관심 있다. 지질-기반 마이크로에멀전 (o/w 및 w/o 둘 모두)이 펩타이드를 포함한 약물의 경구 생체이용률을 향상시키기 위해 제안되어 왔다(예를 들어, 미국 특허 제6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385-1390]; 문헌[Ritschel, Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol., 1993, 13, 205] 참조). 마이크로에멀전은 개선된 약물 안정화, 효소적 가수분해로부터의 약물의 보호, 막 유동성 및 투과성에 있어서의 계면활성제-유도 변경으로 인한 약물 흡수의 가능한 향상, 제조 용이성, 고체 투여형에 비하여 경구 투여의 용이성, 개선된 임상 효력, 및 감소된 독성의 이점을 제공한다(예를 들어, 미국 특허 제 6,191,105호; 제7,063,860호; 제7,070,802호; 제7,157,099호; 문헌[Constantinides et al., Pharmaceutical Research, 1994, 11, 1385]; 문헌[Ho et al., J. Pharm. Sci., 1996, 85, 138-143] 참조). 종종 마이크로에멀

전은 주위 온도에서 그의 성분들을 합칠 때 자발적으로 형성될 수 있다. 이는 열불안정성 약물을 제형화할 때 특히 유리할 수 있다. 마이크로에멀전은 또한 화장품 및 의약품 응용 둘 모두에서 활성 성분들의 경피 전달에 있어서 효과적이었다. 본 발명의 마이크로에멀전 조성물 및 제형은 위장관으로부터의 백금계 화합물의 증가된 전신 흡수를 촉진시킬 뿐만 아니라 본 명세서에 개시된 백금계 화합물의 국소 세포 흡수량을 개선할 것으로 예상된다.

[0184] 이론에 의해 구애되고자 함이 없이, 본 명세서에 개시된 나노입자는 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 비하여 암 세포에서 백금의 더 높은 흡수량을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 개시된 나노입자는 등가 투여량의 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 암 세포에서 약 25%, 약 50%, 약 75%, 약 1배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배 또는 그 이상의 백금 흡수량을 갖는다.

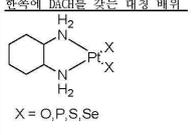
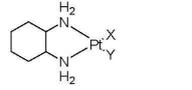
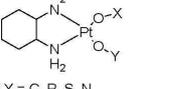
[0185] 게다가, 본 명세서에 개시된 나노입자는 또한, 등가량으로 투여될 때, 시스플라틴 및 옥살리플라틴에 비하여 종양과 같은 그러나 이로 한정되지 않는 조직에서 백금의 더 높은 축적을 갖는다. 예를 들어, 본 명세서에 개시된 나노입자는, 등가량으로 투여될 때, 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 약 25%, 약 50%, 약 75%, 약 1배, 약 5배, 약 10배, 약 15배, 약 20배, 약 25배 또는 그 이상의 백금 축적 조직을 갖는다.

[0186] 옥살리플라틴 나노입자의 설계 및 합성은 그의 구조-활성 관계에 기초한다. 본 발명은 작용기 교환 화학 (functional group interchange chemistry)에 의한 다양한 백금계 양친매성 물질의 합성을 기재한다. 구체적인 실시 형태에서, 카르바메이트 결합을 얻기 위하여, 콜레스테릴 클로로포르메이트를 출발 재료로서 사용하고, 여기에 에틸렌 디아민(a)(링커)을 첨가하여 에틸렌 디아민 컨쥬게이트된 콜레스테롤을 수득하는데, 에틸렌 디아민 컨쥬게이트된 콜레스테롤에서 에틸렌 디아민의 하나의 아민기는 콜레스테롤과의 카르바메이트 결합을 형성하고, 다른 아민은 자유롭다(도 1a). 다음 단계에서는, 자유 아민이 석신산 무수물(b)(7원 고리 분자를 형성할 수 있는 디카르보닐 유도체)의 카르복실기를 중 하나와 반응하여 아마이드 결합을 형성하고, 다른 자유 카르복실산기는 백금 배위를 위해 남아 있다(도 1a). 디클로로디아미노-백금(II)[RR 이성체]를 하룻밤 질산으로 수화하여 수화된 옥살리플라틴을 수득하고(도 1b), 이는 모노카르복실레이트 공유 결합 및 아마이드 산소의 또 다른 배위 결합의 형성을 통해 (도 1a에 묘사된 바와 같은) 중간체 II/III/IV와의 부가물을 형성한다(도 1c).

[0187] 유사하게, 또 다른 실시 형태에서, 에테르 연결 백금 양친매성 물질의 합성이 도 2에 요약되어 있는데, 여기서는 콜레스테롤 분자를 초기에 작용기 교환에 의해 중간체 I로 변환시킨다(도 2a). 이러한 중간체 I을 중간체 II로 변환시키고, 중간체 II는 결국 전술된 바와 같은 카르바메이트 결합의 합성을 위하여 사용된 바와 유사한 반응 단계들에 의해 최종 부가물로 이어진다. 유사하게, 전술된 바와 같은 6원 및 5원 고리 분자의 합성을 위하여, 말론산 및 옥살산의 모노에틸 에스테르가 각각 카르바메이트 연결된 및 에테르 연결된 백금 양친매성 물질 둘 모두의 합성을 위하여 사용되었으며(도 1a 및 도 2a), 이후에 에틸 에스테르 탈보호를 행하였다.

[0188] 합성 후에, 최종 백금 부가물은 대두-PC, DOPE, DOPC 등으로부터 선택되는 상이한 공-지질 및 DSPE-PEG-OMe 등으로부터 선택되는 상이한 안정제를 사용하여 나노입자로 제형화된다. 또한, 모든 중간체들의 특성화가 ¹HNMR에 의해 수행되고, 최종 옥살리플라틴 양친매성 분자의 특성화가 ¹HNMR 및 MALDI-TOF를 각각 사용하여 수행된다.

[표 1] 배위 환경에 기초한 (화학식 III의 화합물을 포함한) 백금(II) 화합물의 분류:

| 부류-I 한쪽에 DaCh를 갖는 대칭 배위 | 부류-II 한쪽에 DaCh를 갖는 비대칭 배위 | 부류-III 한쪽에 DaCh를 갖고 다른 한쪽에 O-O 배위를 갖는 대칭 배위이지만, Pt에 연결되지 않은 2차 원자에 의해 비대칭이 도입됨 [부류 -I(a)의 하위 부류] | 부류-IV DaCh를 갖지 않는 대칭 배위 | 부류-V DaCh를 갖지 않는 비대칭 배위 |
|--|---|--|---|--|
|  <p>X = O, P, S, Se</p> |  <p>X, Y = O, P, S, Se</p> |  <p>X, Y = C, P, S, N</p> | $\begin{matrix} X \\ \\ X-Pt-Y \\ \\ X \end{matrix}$ <p>X, Y = O, Cl, S, Se</p> | |
| a) 'Pt'는 2개의 'O'에 연결됨 화합물 52, 55, 65, 74, 75, 76, 79 | a) 'Pt'는 'P' 및 'O'에 연결됨 화합물 46, 49 | a) 하나의 'O'는 'S'에 연결되고, 다른 하나의 'O'는 'CO'에 연결됨 화합물 63, 69, 70 | a) 한쪽에 2개의 'O', 다른 한쪽에 2개의 'Cl' 화합물 58 | |
| b) 'Pt'는 2개의 'P'에 연결됨 화합물 43, 44, 45 | b) 'Pt'는 'P' 및 'S'에 연결됨 화합물 47, 50 | b) 하나의 'O'는 'C=O'에 연결되고, 다른 하나의 'O'는 'C=C'에 연결됨 화합물 66, 67, 68 | b) 한쪽에 2개의 'S', 다른 한쪽에 2개의 'Cl' 화합물 59 | b) 하나의 'O' 배위와 함께 티피리딘 기를 가짐 화합물 95 |
| c) 'Pt'는 2개의 'S'에 연결됨 화합물 53, 56, 64 | c) 'Pt'는 'P' 및 'Se'에 연결됨 화합물 48, 51 | c) 하나의 'O'는 'C=O'에 연결되고, 다른 하나의 'O'는 'P'에 연결됨 화합물 71 | c) 한쪽에 2개의 'S', 다른 한쪽에 2개의 'O' 화합물 61 | |
| d) 'Pt'는 2개의 'Se'에 연결됨 화합물 54, 57 | d) 'Pt'는 'O' 및 'S'에 연결됨 화합물 73, 82, 84, 85 | d) 하나의 'O'는 'C=O'에 연결되고, 다른 하나의 'O'는 'N'에 연결됨 화합물 72 | d) 한쪽에 2개의 'Se', 다른 한쪽에 2개의 'Cl' 화합물 60 | |
| | e) 'Pt'는 'O' 및 'Cl'에 연결됨 화합물 77, 78, 81 | e) 하나의 'O'는 'S'에 연결되고, 다른 하나의 'O'는 'C'에 연결됨 화합물 80 | e) 한쪽에 2개의 'Se', 다른 한쪽에 2개의 'O' 화합물 62 | |
| | f) 'Pt'는 'S' 및 'Cl'에 연결됨 화합물 83 | | | |

[0190]

[0191]

이론에 의해 구해되고자 함이 없이, 본 발명의 나노입자 조성물은 유의한 암 세포 사멸 효능을 보여준다. 상이한 암 세포주에서 예시적인 나노입자를 시험하였으며, 이들 화합물은 종래 알려진 백금 약물인 옥살리플라틴, 시스플라틴, 옥살리플라틴, 카르보플라틴, 파라플라틴 및 사르트라플라틴과 같은 대조 화합물들보다 유의하게 더 우수한 세포 사멸 효능을 보여주는 것으로 관찰되었다.

[0192]

따라서, 또 다른 태양에서, 암의 치료 방법이 본 명세서에 기재된다. 일반적으로, 본 방법은 본 명세서에 개시된 치료학적 유효량의 백금계 화합물을 암의 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0193]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 어구 "치료학적 유효량"은, 적어도 동물에서의 세포들의 하위집단에서 임의의 의학적 치료에 적용가능한 합리적인 이득/위험 비로 어떠한 원하는 치료학적 효과를 생성하기에 유효한, 화합물, 재료, 또는 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 양을 의미한다. 치료학적 유효량의 결정은 당업자의 능력 내에 충분히 있다. 일반적으로, 치료학적 유효량은 대상체의 병력, 연령, 상태, 성별뿐만 아니라 대상체에서의 의학적 질환의 중증도 및 유형, 및 치료하고자 하는 질병 또는 장애를 경감시키기 위한 다른 작용제의 투여에 따라라도 변화가 있을 수 있다.

[0194]

통상, 활성 화합물의 양은 제제의 0.1 내지 95 중량%이며, 비경구 사용을 위한 제제에서 바람직하게는 0.2 내지 20 중량%이고, 경구 투여를 위한 제제에서 바람직하게는 1 내지 50 중량%이다.

[0195]

독성 및 치료학적 효능은, 예를 들어 LD50(집단의 50%에 대한 치사 용량) 및 ED50(집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량)을 결정하기 위한, 세포 배양물 또는 실험 동물에서의 표준 약제학적 절차에 의해 결정될 수 있다. 독성 효과와 치료학적 효과 사이의 용량비는 치료학적 지수이며, 이는 LD50/ED50 비로 표현될 수 있다. 큰 치료학적 지수를 나타내는 조성물이 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 ED는 유효 용량을 나타내고, 동물 모델과 관련하여 사용된다. 용어 EC는 유효 농도를 나타내고, 시험관내 모델과 관련하여 사용된다.

[0196]

세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 획득된 데이터가, 인간에서의 사용을 위한 일정 범위의 투여량을 제형화하는 데 사용될 수 있다. 그러한 화합물들의 투여량은 바람직하게는, 독성이 거의 없거나 전혀 없으면서 ED50을 포함하는 일정 범위의 순환 농도(circulating concentration) 내에 놓여 있다. 투여량은 사용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 변화가 있을 수 있다.

[0197]

치료학적 유효 용량은 세포 배양 검정으로부터 초기에 추산될 수 있다. 세포 배양물에서 결정할 때 IC50(즉, 증상의 최대 절반 억제(half-maximal inhibition)를 달성하는 치료제의 농도)을 포함하는 순환 혈장 농도 범위를 달성하기 위해 동물 모델에서 용량이 제형화될 수 있다. 혈장 중 수준은, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 측정될 수 있다. 임의의 특정 투여량의 효과는 적합한 생물학적 검정(bioassay)에 의해 모니터링될 수 있다.

[0198]

투여량은 의사에 의해 결정되고, 필요에 따라, 치료의 관찰된 효과에 적합하도록 조정될 수 있다. 일반적으로, 조성물은 작용제가 1 µg/kg 내지 150 mg/kg, 1 µg/kg 내지 100 mg/kg, 1 µg/kg 내지 50 mg/kg, 1 µg/kg 내지 20 mg/kg, 1 µg/kg 내지 10 mg/kg, 1 µg/kg 내지 1mg/kg, 100 µg/kg 내지 100 mg/kg, 100 µg/kg 내지 50 mg/kg,

100 µg/kg 내지 20 mg/kg, 100 µg/kg 내지 10 mg/kg, 100µg/kg 내지 1mg/kg, 1 mg/kg 내지 100 mg/kg, 1 mg/kg 내지 50 mg/kg, 1 mg/kg 내지 20 mg/kg, 1 mg/kg 내지 10 mg/kg, 10 mg/kg 내지 100 mg/kg, 10 mg/kg 내지 50 mg/kg, 또는 10 mg/kg 내지 20 mg/kg의 용량으로 제공되도록 투여된다. 본 명세서에 제공된 범위는 모든 중간 범위들을 포함함이 이해되어야 하며, 예를 들어 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위는 1 mg/kg 내지 2 mg/kg, 1 mg/kg 내지 3 mg/kg, 1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 6 mg/kg, 1 mg/kg 내지 7 mg/kg, 1 mg/kg 내지 8 mg/kg, 1 mg/kg 내지 9 mg/kg, 2 mg/kg 내지 10 mg/kg, 3 mg/kg 내지 10 mg/kg, 4 mg/kg 내지 10 mg/kg, 5 mg/kg 내지 10 mg/kg, 6 mg/kg 내지 10 mg/kg, 7 mg/kg 내지 10 mg/kg, 8 mg/kg 내지 10 mg/kg, 9 mg/kg 내지 10 mg/kg 등을 포함한다. 상기 제공된 범위들에 대해 중간인 범위들, 예를 들어 1 mg/kg 내지 10 mg/kg의 범위에서, 2 mg/kg 내지 8 mg/kg, 3 mg/kg 내지 7 mg/kg, 4 mg/kg 내지 6 mg/kg 등과 같은 용량 범위들이 또한 본 발명의 범주 내에 있음이 추가로 이해되어야 한다.

[0199] 일부 실시 형태에서, 조성물은 15분, 30분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간 또는 그 이상 투여 시간 후에 작용제가 500 nM 미만, 400 nM 미만, 300 nM 미만, 250 nM 미만, 200 nM 미만, 150 nM 미만, 100 nM 미만, 50 nM 미만, 25 nM 미만, 20 nM 미만, 10 nM 미만, 5 nM 미만, 1 nM 미만, 0.5 nM 미만, 0.1 nM 미만, 0.05 미만, 0.01 nM 미만, 0.005 nM 미만, 0.001 nM 미만의 생체내(*in vivo*) 농도를 갖도록 하는 투여량으로 투여된다.

[0200] 치료의 지속시간 및 빈도에 관하여, 숙련된 임상가의 그 치료가 치료학적 이득을 제공하고 있을 때를 결정하기 위하여, 그리고 투여량의 증가 또는 감소의 여부, 투여 빈도의 증가 또는 감소의 여부, 치료 중단 여부, 치료 재개의 여부 또는 치료 계획(treatment regimen)에 대해 다른 변경을 행할 것인지의 여부를 결정하기 위하여 대상체를 모니터링하는 것이 전형적이다. 투약 일정은 다수의 임상 인자, 예컨대 폴리펩타이드에 대한 대상체의 민감성에 따라 매주 1회부터 매일로 변화를 줄 수 있다. 원하는 용량이 매일 또는 매 3일마다, 매 4일마다, 매 5일마다, 또는 매 6일마다 투여될 수 있다. 원하는 용량은 한꺼번에 투여되거나 하위용량, 예를 들어 2 내지 4 회의 하위용량으로 분할되어 투여될 수 있으며, 일정 기간에 걸쳐, 예를 들어 하루를 통해 적절한 간격으로 또는 다른 적절한 일정으로 투여될 수 있다. 그러한 하위용량은 단위 투여형으로 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재된 태양의 일부 실시 형태에서, 투여는 만성 투여이며, 예를 들어 수 주 또는 수 개월의 기간에 걸쳐 매일 1회 이상의 용량의 투여이다. 투약 일정의 예는 1주, 2주, 3주, 4주, 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 또는 6개월 또는 그 이상의 기간에 걸쳐 매일, 매일 2회, 매일 3회 또는 매일 4회 이상의 투여이다.

[0201] 일부 실시 형태에서, 백금계 화합물은 약제학적 활성제, 예를 들어 제2 치료제와 병용하여 대상체에게 투여될 수 있다. 예시적인 약제학적 활성 화합물은 문헌[Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th Edition, Eds. T.R. Harrison *et al.* McGraw-Hill N.Y., NY]; 문헌[Physicians Desk Reference, 50th Edition, 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co.]; 문헌[Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Goodman and Gilman, 1990]; 및 문헌[United States Pharmacopeia, The National Formulary, USP XII NF XVII, 1990]에서 발견되는 것들을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이들 모두의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다. 백금계 화합물 및 제2 치료제는 동일한 약제학적 조성물로 또는 (동일한 시간에 또는 상이한 시간에) 상이한 약제학적 조성물들로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0202] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다"는, 원하는 효과가 생성되도록 원하는 부위에 조성물의 적어도 부분적인 국소화를 가져오는 방법 또는 경로에 의한 대상체 내로의 배치를 지칭한다. 본 명세서에 기재된 화합물 또는 조성물은 당업계에 알려진 임의의 적절한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 이러한 경로에는 경구 또는 비경구 경로, 예컨대 정맥내, 근육내, 피하, 경피, 기도(에어로졸), 폐, 비강, 직장, 및 국소(흡착 및 설하를 포함함) 투여가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0203] 예시적인 투여 방식은 주사, 주입(infusion), 적하(instillation), 흡입, 또는 섭취를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. "주사"는 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 뇌실내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복막내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내, 뇌척수내, 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 조성물은 정맥내 주입 또는 주사에 의해 투여된다.

[0204] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 신체 기관 및 시스템의 정상 기능을 방해할 수 있는 세포의 제어되지 않는 성장을 지칭한다. 원래 위치로부터 이동하여 생명유지 기관(vital organ)에 파종된 암은 궁극적으로, 영향을 받은 기관의 기능 악화를 통해 대상체를 사망에 이르게 할 수 있다. 전이는 원발성 종양 위치와 구별되는 암 세포 또는 암 세포들의 집단으로, 이는 원발성 종양으로부터 신체의 다른 부분으로의 암 세

포의 과정에서 기인된다. 원발성 종양 덩어리의 진단 시점에서, 대상체는, 수송 중에, 전이, 예를 들어 과정의 과정에 있는 암 세포의 존재에 대해 모니터링될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 암은 다음 유형의 암을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 유방암, 담도암, 방광암, 뇌암(교아세포종 및 수아세포종을 포함함); 자궁경부암; 용모막암종; 결장암; 자궁내막암; 식도암; 위암; 혈액학적 신생물(급성 림프구성 및 골수성 백혈병; T-세포 급성 림프아구성 백혈병/림프종; 모발상 세포 백혈병; 만성 골수성 백혈병, 다발성 골수종; AIDS-관련 백혈병 및 성인 T-세포 백혈병 림프종; 상피내 신생물(보웬병(Bowen's disease) 및 파제트병(Paget's disease)을 포함함); 간암; 폐암; 림프종(호지킨병(Hodgkin's disease) 및 림프구성 림프종을 포함함); 신경아세포종; 구강암(편평 세포 암종을 포함함); 난소암(상피 세포, 간질 세포, 생식 세포 및 중간엽 세포로부터 발생하는 것들을 포함함); 췌장암; 전립선암; 직장암; 육종(평활근육종, 횡문근육종, 지질육종, 섬유육종, 및 골육종을 포함함); 피부암(흑색종, 메르켈(Merkel) 세포 암종, 카포시(Kaposi) 육종, 기저 세포 암종, 및 편평 세포 암종을 포함함); 고환암(배아성 종양, 예컨대 고환종, 비-고환종(기형종, 용모막암종), 간질 종양, 및 생식 세포 종양을 포함함); 갑상선암(갑상선 선암종 및 수질성 암종을 포함함); 및 신장암(선암종, 윌름스(Wilms) 종양을 포함함). 암의 예에는, 선암종, 림프종, 아세포종, 흑색종, 육종, 및 백혈병을 포함하는 암종이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 그러한 암의 더 특정한 예에는 편평 세포암, 소세포 폐암, 비-소세포 폐암, 위장암, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 예컨대 간 암종 및 간세포암, 방광암, 유방암, 결장암, 결직장암, 자궁내막 암종, 타액선 암종, 신장암, 예컨대 신장 세포 암종 및 윌름스 종양, 기저 세포 암종, 흑색종, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 고환암, 식도암, 및 다양한 유형의 두경부암이 포함된다. 다른 암이 당업자에게 알려져 있을 것이다.

[0205] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "암"은 고형 종양 및 혈액 매개성(blood borne) 종양을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 용어 암은 피부, 조직, 기관, 골, 연골, 혈액 및 혈관의 질병을 지칭한다. 용어 "암"은 원발성 및 전이성 암을 추가로 포괄한다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 예에는 다음이 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 암종(방광 암종, 유방 암종, 결장 암종, 신장 암종, 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 위 암종, 자궁경부 암종, 갑상선 암종, 및 피부 암종, 예컨대 편평 세포 암종을 포함함); 림프구계(lymphoid lineage)의 조혈성 종양(hematopoietic tumor)(백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, B-세포 림프종, T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발상 세포 림프종, 및 버킷(Burkitt) 림프종을 포함하지만 이로 한정되지 않음); 골수계(myeloid lineage)의 조혈성 종양(급성 및 만성 골수성 백혈병 및 전골수성 백혈병을 포함하지만 이로 한정되지 않음); 중간엽 기원의 종양(섬유육종, 횡문근육종, 및 골육종을 포함하지만 이로 한정되지 않음); 기타 종양(흑색종, 고환종, 기형암종, 신경아세포종, 및 교종을 포함함); 중추 및 말초 신경계의 종양(성상세포종, 신경아세포종, 교종, 및 슈반세포종을 포함하지만 이로 한정되지 않음); 및 기타 종양(색소성 건피증, 각질극세포종, 갑상선 여포암, 및 기형암종을 포함하지만 이로 한정되지 않음). 본 명세서에 개시된 방법은 이전에 암 치료를 받은 환자뿐만 아니라 이전에 암 치료를 받지 않은 환자를 치료하는 데 유용하다. 실제로, 본 발명의 방법 및 조성물은 제1 라인 및 제2 라인의 암 치료에 사용될 수 있다.

[0206] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "전암 상태(precancerous condition)"는 그의 통상의 의미, 즉 전이 없이 조절되지 않는 성장을 의미하며, 다양한 형태의 과형성 및 양성 비대를 포함한다. 따라서, "전암 상태"는, 처리되지 않은 상태로 둔다면, 암으로 이어질 수 있는 질병, 증후군, 또는 소견이다. 이는 암의 유의하게 증가된 위험과 관련된 일반화된 상태이다. 전암성 병변은 형태학적으로 변경된 조직으로, 여기서는 겉보기에 정상인 그의 카운터파트(apparently normal counterpart)보다 암이 발생할 가능성이 더 높다. 전암성 상태의 예에는 구강 백반증, 광선 각화증(일광 각화증), 바렛(Barrett) 식도, 위축성 위염, 전립선의 양성 과형성, 결장 또는 직장의 전암 상태의 폴립, 위 상피 이형성, 선종성 이형성, 유전성 비폴립증 결장암 증후군(HNPCC), 바렛 식도, 방광 이형성, 자궁경부의 전암 상태, 및 자궁경부 이형성이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0207] 일부 실시 형태에서, 암은 유방암; 난소암; 교종; 위장암; 전립선암; 암종, 폐 암종, 간세포 암종, 고환암; 자궁경부암; 자궁내막암; 방광암; 두경부암; 폐암; 위-식도암, 및 부인과 암(gynecological cancer)으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0208] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 암을 갖거나 암을 갖는 것으로 진단된 대상체를 치료하는 것에 관한 것이다. 암을 갖는 대상체는 현재의 암 진단 방법을 사용하여 의사에 의해 확인될 수 있다. 이들 상태를 특성화하고 진단에 도움이 되는 암의 증상 및/또는 합병증은 당업계에 잘 알려져 있으며, 종양의 성장, 암 세포가 잠복하는 기관 또는 조직의 손상된 기능 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 진단, 예를 들어 암의 진단에 도움이 될 수 있는 시험은 조직 생검 및 조직학적 검사를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 암의 가족 병력, 또는 암의 위험 인자(예를 들어, 담배 제품, 방사선 등)에 대한 노출이 또한, 대상체가 암을 가질 가능성

이 높은지를 결정하는 데 또는 암의 진단을 내리는 데 도움이 될 수 있다.

[0209] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 하나 이상의 추가 항암 요법을 환자에게 병용-투여(co-administering)하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추가 요법은 수술, 화학요법, 방사선 요법, 열요법, 면역요법, 호르몬 요법, 레이저 요법, 항-혈관생성 요법 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에서, 추가 요법은 항암제를 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 컨쥬게이트 및 항암제 또는 화학치료제를 대상체에게 병용-투여하는 단계를 포함한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항암제"는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있는 임의의 화합물(그의 유사체, 유도체, 전구약물 및 약제학적 염을 포함함) 또는 조성물을 지칭한다. 본 발명에 사용하기 위한 항암 화합물은 토포이스머라제 I 및 II의 억제제, 알킬화제, 미소관 억제제(예를 들어, 탁솔), 및 혈관신생 억제제를 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 항암 화합물은 다음을 포함하지만 이로 한정되지 않는다: 파클리탁셀(탁솔); 도세탁셀; 젠티미신; 알테스류킨; 알렘투주맙; 알리트레티노인; 알로푸리놀; 알트레타민; 아미포스틴; 아나스트로졸; 삼산화비소; 아스파라기나제; BCG 라이브; 백사로텐 캡슐; 백사로텐 겔; 블레오마이신; 부설판(정맥내); 부설판노달; 칼루스테론; 카페시타빈; 백금산염; 카르무스틴; 카르무스틴과 폴리페프로산 이식질; 셀레룩십; 클로람부실; 클라드리빈; 사이클로포스파미드; 사이타라빈; 사이타라빈(리포솜); 다카르바진; 닥티노마이신; 악티노마이신 D; 다르베포에틴 알파; 다우노루비신(리포솜); 다우노루비신, 다우노마이신; 데니류킨 디프티톡스, 텍스라족산; 도세탁셀; 독소루비신; 독소루비신(리포솜); 드로모스타놀론 프로피오네이트; 엘리엇 B 용액(Elliott's B Solution); 에피루비신; 에포에틴 알파 에스트라무스틴; 에토포사이드 포스페이트; 에토포사이드(VP-16); 엑세메스탄; 필그라스티م; 플록수리딘(동맥내); 플루다라빈; 플루오로우라실(5-FU); 플베스트란트; 겐투주맙 오조가미신; 고세렐렌 아세테이트; 하이드록시우레아; 이브리투모맙 티옥세탄; 이다루비신; 이포스파미드; 이마티닙 메실레이트; 인터페론 알파-2a; 인터페론 알파-2b; 이리노테칸; 레트로졸; 류코보린; 레바미솔; 로무스틴(CCNU); 메클로레타민(질소머스타드); 메게스트롤 아세테이트; 멜팔란(L-PAM); 메르캅토프린(6-MP); 메스나; 메토티렉세이트; 메톡살렌; 미토마이신 C; 미토탄; 미톡산트론; 난드롤론 펜프로피오네이트; 노페투모맙; LOddC; 오프렐베킨; 파미드로네이트; 페가데마제; 페가스파르가제; 페그필그라스티م; 펜토스타틴; 피포브로만; 플리카마이신; 미트라마이신; 포르피머 나트륨; 프로카르바진; 퀴나크린; 라스부리카제; 리톡시맙; 사르그라모스틴; 스트렙토조신; 탈부비딘(LDT); 활석; 타목시펜; 테모졸로마이드; 테니포사이드(VM-26); 테스톨락톤; 티오구아닌(6-TG); 티오테파; 토포테칸; 토레미펜; 토시투모맙; 트라스투주맙; 트레티노인(ATRA); 우라실 머스타드; 발루비신; 발토르시타빈(모노발 LDC); 빈블라스틴; 비노렐빈; 졸레드로네이트; 및 이들의 임의의 혼합물. 일부 실시 형태에서, 항암제는 미국 특허 제6,218,367호에 기재된 바와 같은 파클리탁셀-탄수화물 컨쥬게이트, 예를 들어 파클리탁셀-글루코스 컨쥬게이트이며, 이 특허의 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0210] 본 발명의 방법은 세포 주기의 상이한 단계에서 작용하는 제2 약물을 투여하는 것을 포함하는 항암 치료와 병용할 때 특히 유용하다.

[0211] 대상체에 대한 투여를 위하여, 백금계 화합물 및/또는 상기 백금계 화합물을 포함하는 입자는 약제학적으로 허용되는 조성물로 제공된다. 따라서, 본 발명은 또한 본 명세서에 개시된 바와 같은 백금계 화합물 또는 입자를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 약제학적으로 허용되는 조성물은, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체(첨가제) 및/또는 희석제와 함께 제형화된, 본 명세서에 기재된 치료학적 유효량의 하나 이상의 백금계 화합물 또는 입자를 포함한다. 본 발명의 상기 약제학적 조성물은 다음의 투여에 적합하게 된 것들을 포함한 고체 또는 액체 형태의 투여를 위하여 특수하게 제형화된다: (1) 경구 투여, 예를 들어 드렌치(drench)(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 로젠지(lozenge), 드라제(dragee), 캡슐, 환제, 정제(예를 들어, 협착, 설하, 및 전신 흡수를 목적으로 한 것들), 볼루스, 분말, 과립, 혀에의 적용을 위한 페이스트; (2) 비경구 투여, 예를 들면, 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액, 또는 지속-방출형 제형으로서의 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 투여; (3) 국소 적용, 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어-방출형 패치 또는 스프레이로서의 적용; (4) 질내 또는 직장내 투여, 예를 들어 페서리(pessary), 크림 또는 폼(foam)으로서의 투여; (5) 설하 투여; (6) 안내(ocularly) 투여; (7) 경진피 투여; (8) 경점막 투여; 또는 (9) 비강 투여. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 약물 전달 시스템을 사용하여 주입되거나 환자 내로 이식될 수 있다.

[0212] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는"은, 올바른 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이, 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이득/위험 비에 부합되는 화합물, 재료, 조성물, 및/또는 투여형을 지칭한다.

[0213] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는, 대상 화합물을 신체의 하나의 기관 또는 하나의 부분으로부터 신체의 또 다른 기관 또는 또 다른 부분으로 운반 또는 수송하는 데 관여하는 약제학적

으로 허용되는 재료, 조성물 또는 비히클(vehicle), 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조상의 조제(예를 들어, 율활제, 활석, 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 재료를 의미한다. 각 담체는 제형의 다른 성분들과 상용성이고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용되어야" 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서의 역할을 할 수 있는 재료의 일부 예에는 다음이 포함된다: (1) 당, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스, 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말형 트래거캔스; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 율활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌제 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩유, 면실유, 홍화유, 세사미유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레에이트 및 에틸라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 무발열성 물(pyrogen-free water); (17) 등장성 식염수; (18) 링거액(Ringer's solution); (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리무수물; (22) 팽화제(bulking agent), 예컨대 폴리캡타이드 및 아미노산 (23) 혈청 성분, 예컨대 혈청 알부민, HDL 및 LDL; (22) C2-C12 알코올, 예컨대 에탄올; 및 (23) 약제학적 제형에 사용되는 다른 비독성의 상용성 물질. 습윤제, 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제, 방향제, 방부제 및 산화방지제가 또한 제형 내에 존재할 수 있다. "부형제", "담체", "약제학적으로 허용되는 담체" 등과 같은 용어는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0214] 일부 실시 형태에서, 백금계 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 비경구 투여형일 수 있다. 비경구 투여형의 투여가 전형적으로 오염물에 대한 환자의 자연 방어(natural defense)를 우회하기 때문에, 비경구 투여형은 바람직하게는 멸균성이거나 환자에게 투여 전에 멸균될 수 있다. 비경구 투여형의 예에는 바로 주사가 가능한 용액, 주사용의 약제학적으로 허용되는 비히클 중에 바로 용해 또는 현탁가능한 건조 제형, 바로 주사가 가능한 현탁액, 및 에멀전이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 게다가, 제어-방출형 비경구 투여형이 환자의 투여를 위해 제조될 수 있는데, 이에에는 DUROS®-유형 투여형 및 및 용량-덤핑(dose-dumping)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0215] 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물의 비경구 투여형을 제공하기 위해 사용될 수 있는 적합한 비히클은 당업자에게 잘 알려져 있다. 예에는 제한 없이, 다음이 포함된다: 멸균수; 주사용수 USP; 식염수 용액; 글루코스 용액; 수성 비히클, 예컨대 제한 없이, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 텍스트로스 주사액, 텍스트로스 및 염화나트륨 주사액, 및 락트산 첨가 링거 주사액; 수산화성 비히클, 예컨대 제한 없이, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 프로필렌 글리콜; 및 비수성 비히클, 예컨대 제한 없이, 옥수수유, 면실유, 땅콩유, 세사미유, 에틸 올레에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트. 약제학적으로 허용되는 염의 용해도를 변경 또는 변형시키는 화합물이 또한, 통상의 비경구 투여형 및 제어-방출형 비경구 투여형을 포함한 본 발명의 비경구 투여형 내로 혼입될 수 있다.

[0216] 약제학적 조성물은 또한 경구 투여에 적합하도록, 예를 들어 개별 투여형으로서 제형화될 수 있는데, 이러한 개별 투여형은, 예컨대 정제(제한 없이, 스코어링(scored) 또는 코팅 정제를 포함함), 환제, 당의정, 캡슐, 츄어블 정제, 분말 팩킷, 교갑(cachet), 트로키(troche), 웨이퍼, 에어로졸 스프레이, 또는 액체(예컨대, 시럽, 엘릭서, 수성 액체, 비수성 액체, 수중유 에멀전, 또는 유중수 에멀전 중 용액 또는 현탁액이지만 이로 한정되지 않음)이지만 이로 한정되지 않는다. 그러한 조성물은 개시된 화합물의 미리 결정된 양의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하며, 당업자에게 잘 알려진 조제 방법에 의해 제조될 수 있다. 전반적으로, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia PA. (2005)]을 참조한다.

[0217] 통상의 투여형은 일반적으로 제형으로부터의 신속하거나 즉각적인 약물 방출을 제공한다. 약물의 약리학 및 약동학에 따라, 통상의 투여형의 사용은 환자의 혈액 및 다른 조직에서의 약물의 농도에 있어서의 넓은 변동으로 이어질 수 있다. 이들 변동은 다수의 파라미터, 예컨대 용량 빈도, 작용의 개시, 효능의 지속시간, 치료학적 혈중 수준의 유지, 독성, 부작용 등에 영향을 줄 수 있다. 유리하게는, 약물의 작용 개시, 작용 지속시간, 치료학적 창(therapeutic window) 내에서의 혈장 수준, 및 피크 혈중 수준을 제어하기 위해 제어-방출형 제형이 사용될 수 있다. 특히, 약물의 언더-도징(under-dosing)(즉, 최소 치료학적 수준 미만으로 내려감)뿐만 아니라 약물에 대한 독성 수준의 초과로부터도 일어날 수 있는 잠재적인 부작용 및 안전성 문제를 최소화하면서, 약물의 최대 유효성이 달성됨을 보장하기 위하여 제어- 또는 연장-방출형 투여형 또는 제형이 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 지속-방출형 제형으로 투여될 수 있다.

[0218] 제어-방출형 의약품은 그의 비-제어-방출형 카운터파트에 의해 달성되는 것에 비하여 약물 요법을 개선한다는 일반적인 목적을 갖는다. 이상적으로, 의학적 치료에서 최적으로 설계된 제어-방출형 제제의 사용은 최소한의 약물 물질이 최소한의 시간으로 질환을 치유 또는 제어하기 위해 사용된다는 것에 의해 특징지어진다. 제어-방출형 제형의 이점은 다음을 포함한다: 1) 약물의 연장된 활성; 2) 감소된 투여 빈도; 3) 증가된 환자 순응성; 4) 더 적은 전체 약물의 사용; 5) 국소 또는 전신 부작용의 감소; 6) 약물 축적의 최소화; 7) 혈중 수준 변동의 감소; 8) 치료 효능의 개선; 9) 약물 활성의 증강(potentiation) 또는 손실의 감소; 및 10) 질병 또는 질환의 제어 속도의 개선. 문헌[Kim, Cherng-ju, Controlled Release Dosage Form Design, 2 (Technomic Publishing, Lancaster, Pa.: 2000)].

[0219] 대부분의 제어-방출형 제형은, 원하는 치료학적 효과를 즉시 생성하는 약물(활성 성분)의 양을 초기에 방출하고, 약물의 다른 양을 점차적으로 그리고 계속적으로 방출하여 치료학적 또는 예방학적 효과의 이러한 수준을 연장된 기간에 걸쳐 유지하도록 설계된다. 체내에서 이러한 일정한 약물 수준을 유지하기 위하여, 약물은 체내에서 대사되고 그로부터 배설되고 있는 약물의 양을 대체하게 될 속도로 투여형으로부터 방출되어야 한다. 활성 성분의 제어-방출은 다양한 조건에 의해 자극될 수 있는데, 이러한 조건에는 pH, 이온 강도, 삼투압, 온도, 효소, 물, 및 다른 생리학적 조건 또는 화합물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0220] 다양한 알려진 제어- 또는 연장-방출형 투여형, 제형, 및 장치가 본 발명의 엄 및 조성물과의 사용을 위해 구성될 수 있다. 예에는 미국 특허 제3,845,770호; 제3,916,899호; 제3,536,809호; 제3,598,123호; 제4,008,719호; 제5,674,533호; 제5,059,595호; 제5,591,767호; 제5,120,548호; 제5,073,543호; 제5,639,476호; 제5,354,556호; 제5,733,566호; 및 제6,365,185 B1호에 기재된 것들이 포함되지만 이로 한정되지 않으며; 이들 각각은 본 명세서에 참고로 포함된다. 이들 투여형은, 예를 들어 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 다른 중합체 매트릭스, 겔, 투과성 막, 삼투압 시스템(예컨대, OROS®(미국 캘리포니아주 마운틴 뷰 소재의 알자 코퍼레이션(Alza Corporation))), 또는 다양한 비율로의 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 이들의 조합을 사용하여 하나 이상의 활성 성분의 서방출 또는 제어-방출을 제공하기 위해 사용될 수 있다.

[0221] 본 명세서에 기재된 다양한 태양의 실시 형태가 하기의 번호가 매겨진 단락들 중 임의의 것에서 정의될 수 있다:

[0222] 1.

[0223] (a) 백금 모이어티; 및

[0224] (b) 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는, 화합물.

[0225] 2. 상기 화합물은 카르보닐 모이어티를 포함하는, 단락 1의 화합물.

[0226] 3. 상기 카르보닐 모이어티는 석신산, 말론산, 옥살산, 케토산, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 카르복실산인, 단락 2의 화합물.

[0227] 4. 상기 백금 원자 또는 모이어티는 공유 결합, 배위 결합 또는 이들의 조합을 통해 상기 지질에 컨쥬게이트되는, 단락 1 내지 단락 3 중 어느 하나의 단락의 화합물.

[0228] 5. 상기 화합물은 상기 백금 모이어티와 상기 지질 사이에 적어도 하나의 링커를 포함하는, 단락 1 내지 단락 4 중 어느 하나의 단락의 화합물.

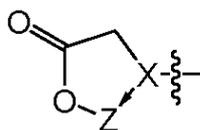
[0229] 6. 상기 화합물은 화학식 VIII을 갖는, 단락 1 내지 단락 5 중 어느 하나의 단락의 화합물:

[0230] [화학식 VIII]

[0231] Q-링커-지질

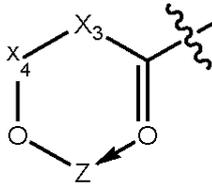
[0232] 상기 식에서,

[0233] Q는

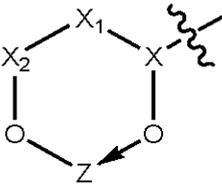


[0234] (i) (여기서, X는 NH 또는 N(CH₂COO⁻)이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리

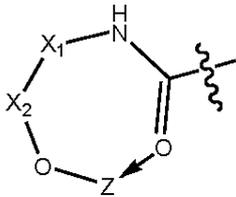
의 일부를 형성함);



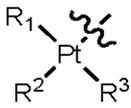
[0235] (ii) (여기서, X₃은 (CH₂)_n, CH₂-NH 및 C₄H₈을 포함하는 군으로부터 선택되고; X₄는 CO 또는 -CH-CH₃이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2임);



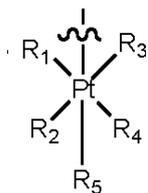
[0236] (iii) (여기서, X는 S⁺, C, S⁺=O, N⁺H 및 P=O를 포함하는 군으로부터 선택되고; X₁은 -CH, -CH₂ 및 -CH₂O를 포함하는 군으로부터 선택되고; X₂는 C=O이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성함);



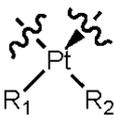
[0237] (iv) (여기서, X₁은 (CH₂)_n이고; X₂는 C=O이고; Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 고리의 일부를 형성하고; n은 0, 1, 또는 2임);



[0238] (v) (여기서, R¹, R² 및 R³은 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이거나, 또는 R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께 또는 R₂와 R₃은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하거나, 또는 R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께 그리고 R₂와 R₃은 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함); 또는

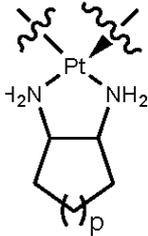


[0239] (vi) (여기서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이드록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, O-아실, -링커-지질, 또는 이들의 임의의 조합이거나, R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하거나, 또는 R₃ 및 R₄는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성함)이다.



[0240] 7. Z는 R₁ 및 R₂이며, 여기서 R₁ 및 R₂는 독립적으로 할로젠, 알킬, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 하이

트록실, 알콕시, 티올, 티오알킬, 0-아실, 또는 이들의 임의의 조합이거나, 또는 R₁과 R₂는 Pt 원자와 함께, 선택적으로 치환된 사이클릴 또는 헤테로사이클릴을 형성하는, 단락 6의 화합물.



[0241] 8. Z는 . 이며, 여기서 p는 0, 1, 2, 또는 3인, 단락 7의 화합물.

[0242] 9. p는 2인, 단락 8의 화합물.

[0243] 10. 상기 링커는

[0244] (i) -X-CH₂-X₂-X₁- (여기서, X는 NH이고; X₁은 C(O)O, C(O)NH, O(CH₂)-O, NH, 또는 O이고; X₂는 (CH₂)_n 또는 C(O)이고; n은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5임);

[0245] (ii) -(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nNHC(O)O-, -(CH₂)_nOC(O)NH-, -(CH₂)_nC(O)NH(CH₂)_mO-, -(CH₂)_nO(CH₂)_mO-, -(CH₂)_nO(O)-, -(CH₂)_nNHC(O)(CH₂)_mO-, 또는 -(CH₂)_nC(O)O- (여기서, n 및 m은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5임);

[0246] (iii) -X₃-X₄-X₅-X₆- (여기서, X₃은 CH, CH₂, 또는 O이고; X₄, X₅ 및 X₆은 독립적으로 동일하거나 상이하고 -CH₂O- 또는 O임); 및

[0247] (iv) (i) 내지 (iii)의 임의의 조합

[0248] 으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 9 중 어느 하나의 단락의 화합물.

[0249] 11. 상기 링커는 결합, 에틸렌 디아민, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 글리신, 베타 알라닌, -O-, -CH₂O-NHCH₂CH₂NHC(O)-, -NHCH₂CH₂NHC(O)O-, -NHCH₂CH₂-, -NHCH₂CH₂O-, -NHCH₂C(O)-, -NHCH₂C(O)O-, -NHCH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂-, -NHCH₂C(O)OCH₂CH₂CH₂O-, -NHCH₂C(O)NH-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂CH₂NHC(O)-, -CH₂CH₂NHC(O)O-, -CH₂CH₂O-, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂-, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂OCH₂CH₂O-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)O-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂O-, =CH-CH=CH₂-, =CH-CH=CHCH₂O-, -CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -OCH₂CH₂O-, -CH₂-, -CH₂O-, -NHC(O)CH₂-, -NHC(O)CH₂O-, -C(O)CH₂-, -C(O)CH₂O-, -OC(O)CH₂-, -OC(O)CH₂O-, -C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-, -OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂-, -C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-, -OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂O-, -C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-, -OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)-, -C(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-, -OC(O)CH₂CH₂C(O)NHCH₂CH₂NHC(O)O-, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 1 내지 단락 10 중 어느 하나의 단락의 화합물.

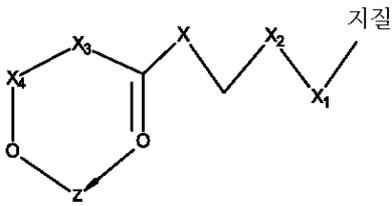
[0250] 12. 상기 지질은 지방, 왁스, 스테롤, 스테로이드, 담즙산, 지방-가용성 비타민, 모노글리세라이드, 디글리세라이드, 인지질, 당지질, 설폴지질, 아미노지질, 색소지질, 글리세로인지질, 스펅고지질, 프레놀 지질, 사카로지질, 폴리케티드 및 지방산 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택되며, 바람직하게는 콜레스테롤, 콜레스테롤 클로로포르메이트 또는 이들의 유도체, 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 스테롤인, 단락 1 내지 단락 11 중 어느 하나의 단락의 화합물.

[0251] 13. 상기 지질은 콜레스테롤 또는 알파-토코페롤인, 단락 12의 화합물.

[0252] 14. 상기 화합물은 하기로 나타낸 것인, 단락 1 내지 단락 13 중 어느 하나의 단락의 화합물:

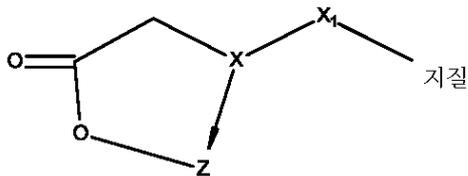
[0253] (i) 화학식 I:

[0254] [화학식 I]



(I)

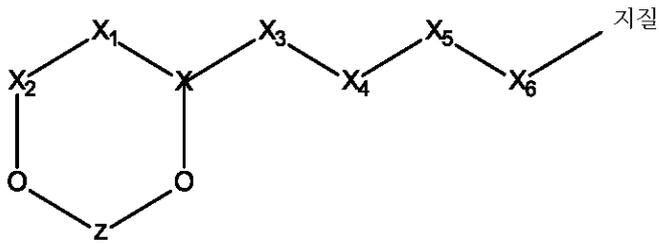
- [0255] .
- [0256] (상기 식에서,
- [0257] X는 NH이고;
- [0258] X₁은 COOH, CONH₂, O-(CH₂)_n-OH, NH₂ 및 OH를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0259] X₂는 (CH₂)_n 또는 CO이고;
- [0260] X₃은 (CH₂)_n, CH₂-NH 및 C₄H₈을 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0261] X₄는 CO 또는 -CH-CH₃이고;
- [0262] Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 I의 고리의 일부를 형성하고;
- [0263] n은 0, 1, 또는 2임);
- [0264] (ii) 화학식 II:
- [0265] [화학식 II]



(II)

- [0266] .
- [0267] (상기 식에서,
- [0268] X는 NH 또는 N-CH₂COO⁻이고;
- [0269] X₁은 -(CH₂)_nOH, -(CH₂)_nNHCOOH, -(CH₂)_nCONH(CH₂)_nOH, (CH₂)_nO(CH₂)_nOH, (CH₂)_nC=O, -(CH₂)_nNHCO(CH₂)_nOH 및 (CH₂)_n-COOH를 포함하는 군으로부터 선택되고;
- [0270] Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 II의 고리의 일부를 형성하고;
- [0271] n은 0, 1, 또는 2임);
- [0272] (iii) 화학식 III:

[0273] [화학식 III]



(III)

[0274]

[0275] (상기 식에서,

[0276] X는 S^+ , C, $S^+=O$, NH 및 $P=O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;

[0277] X_1 은 $-CH$, $-CH_2$ 및 $-CH_2O$ 를 포함하는 군으로부터 선택되고;

[0278] X_2 은 $C=O$ 이고;

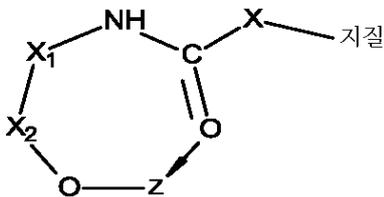
[0279] X_3 은 CH , CH_2 또는 O 로부터 선택되고;

[0280] X_4 , X_5 , X_6 은 $-CH_2O$ 또는 O 로부터 선택되고;

[0281] Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 III의 고리의 일부를 형성함);

[0282] (iv) 화학식 IV:

[0283] [화학식 IV]



(IV)

[0284]

[0285] (상기 식에서,

[0286] X는 CH_2OH 이고;

[0287] X_1 은 $(CH_2)_n$ 이고;

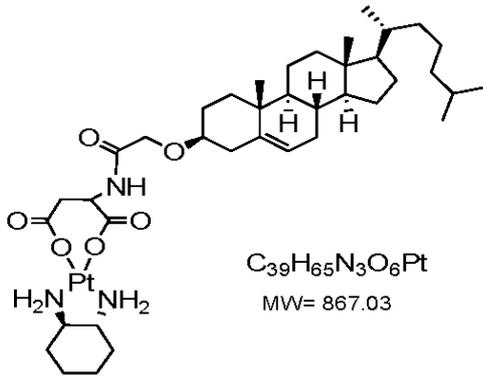
[0288] X_2 은 $C=O$ 이고;

[0289] Z는 백금 함유 화합물이며, 여기서 백금은 화학식 IV의 고리의 일부를 형성하고;

[0290] n은 0, 1, 또는 2임);

[0291] (v) 화학식 VI:

[0292] [화학식 VI]

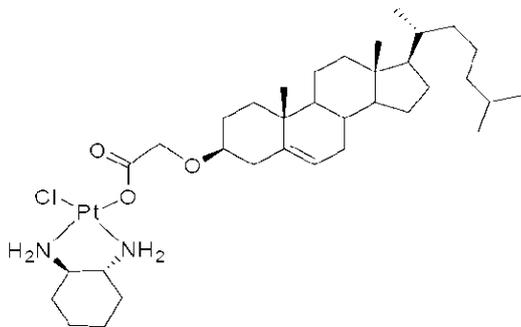


(VI)

[0293]

[0294] (vi) 화학식 VII:

[0295] [화학식 VII]

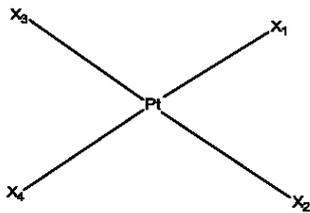


(VII)

[0296]

[0297] 15. 화학식 V의 화합물:

[0298] [화학식 V]



(V)

[0299]

[0300] 상기 식에서,

[0301] X_1 , X_2 , X_3 및 X_4 는 독립적으로 O, P, S, Se, Cl, N, C, O-A, O-B, DACH, 할로겐화물 및 킬레이트화 또는 비-킬레이트화된 디카르복실레이트 결합 기, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0302] 여기서, A 및 B는 독립적으로 C, P, S, N, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0303] X_4 는 선택적이다.

[0304] 16.

[0305] 백금 모이어티; 및

[0306] 상기 백금에 연결된 지질

[0307] 을 포함하는 화합물의 제조 방법으로서,

[0308] 상기 지질을 상기 백금 모이어티와 컨쥬게이트하여 상기 화합물을 획득하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

- [0309] 17.
- [0310] (a) 상기 지질을 링커와 반응시켜 제1 화합물을 수득하는 단계;
- [0311] (b) 선택적으로 단계 (a)의 상기 제1 화합물을 카르보닐 모이어티와 반응시켜 제2 화합물을 수득하는 단계; 및
- [0312] (c) 단계 (a)의 상기 제1 화합물 또는 단계 (b)의 상기 제2 화합물을 상기 백금 모이어티와 컨쥬게이트하여 상기 화합물을 수득하는 단계
- [0313] 를 추가로 포함하는, 단락 16의 제조 방법.
- [0314] 18. 상기 화합물은 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나의 단락의 화합물인, 단락 16 또는 단락 17의 제조 방법.
- [0315] 19.
- [0316] (a) 백금 모이어티; 및
- [0317] (b) 상기 지질에 연결된 지질
- [0318] 을 포함하는 화합물을 함유하는, 나노입자.
- [0319] 20. 상기 화합물은 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나의 단락의 화합물인, 단락 19의 나노입자.
- [0320] 21. 상기 나노입자는 공-지질 및/또는 안정제를 추가로 포함하는, 단락 19 또는 단락 20의 나노입자.
- [0321] 22. 상기 화합물 대 공-지질 및/또는 안정제의 비가 99:1 내지 1:99 (w/w), (mol/mol) 또는 (vol/vol)의 범위인, 단락 21의 나노입자.
- [0322] 23. 상기 나노입자는 공-지질들로서 대두-포스파티딜 콜린 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]을 포함하고, 상기 화합물과 상기 공-지질들의 비가 약 1:1:0.01 내지 약 1:4:3의 범위인, 단락 21의 나노입자.
- [0323] 24. 단락 19 내지 단락 23 중 어느 하나의 단락의 나노입자를 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0324] 25. 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나의 단락의 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.
- [0325] 26. 부형제가 과립화제, 결합제, 윤활제, 붕해제, 감미제, 활택제(glidant), 부착방지제(anti-adherent), 정진기 방지제, 계면활성제, 산화방지제, 검, 코팅제, 착색제, 향미제, 코팅제, 가소제, 방부제, 현탁화제, 유화제, 식물 셀룰로스성 물질, 구형화제(spheronization agent), 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 단락 24 또는 단락 25의 약제학적 조성물.
- [0326] 27. 상기 조성물은 주사용제(injectable), 정제, 동결건조 분말(lyophilized powder), 리포솜 현탁액(liposomal suspension), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 투여형으로 제형화되는, 단락 24 내지 단락 26 중 어느 하나의 단락의 약제학적 조성물.
- [0327] 28. 치료학적 유효량의 단락 1 내지 단락 15 중 어느 하나의 단락의 화합물 또는 단락 19 내지 단락 23 중 어느 하나의 단락의 나노입자를 암의 치료 또는 관리를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서의 암의 치료 또는 관리 방법.
- [0328] 29. 상기 암은 유방암, 두경부암, 난소암, 고환암, 췌장암, 구강-식도암, 위장암, 간암, 담낭암, 폐암, 흑색종, 피부암, 육종, 혈액암, 뇌암, 교아세포종, 신경외배엽 기원의 종양 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 28의 암의 치료 또는 관리 방법.
- [0329] 30. 상기 투여는 정맥내 투여, 관절내 투여, 췌장 십이지장 동맥 투여, 복막내 투여, 간문맥 투여, 근육내 투여, 또는 이들의 임의의 조합을 통한, 단락 28 또는 단락 29의 암의 치료 또는 관리 방법.
- [0330] 31. 상기 나노입자는 암 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 백금의 증가된 세포 흡수량을 갖는, 단락 19 내지 단락 23 중 어느 하나의 단락의 나노입자.
- [0331] 32. 상기 나노입자는 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 등가 투여량의 양에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 종양에서 백금의 더 높은 축적을 갖는, 단락 19 내지 단락 23 및 단락 31 중 어느 하나의 단락의 나노입자.
- [0332] 33. 상기 화합물은 암 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 백금의 증가된 세포 흡수량을 갖는, 단

락 1 내지 단락 15 중 어느 하나의 단락의 화합물.

- [0333] 34. 상기 화합물은 시스플라틴 또는 옥살리플라틴의 등가 투여량의 양에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴에 비하여 종양에서 백금의 더 높은 축적을 갖는, 단락 1 내지 단락 15 및 단락 33 중 어느 하나의 단락의 화합물.
- [0334] 35. 나노입자의 제조 방법:
- [0335] a. 백금 화합물을 제공하는 단계로서, 상기 백금 화합물은 백금 모이어티 및 상기 백금 모이어티에 연결된 지질을 포함하는, 단계; 및
- [0336] b. 상기 화합물을 용매의 존재 하에서 공-지질과 반응시켜 상기 나노입자를 수득하는 단계.
- [0337] 36. 상기 백금 화합물은 단락 16 내지 단락 18 중 어느 하나의 단락의 제조 방법에 따라 제조되는, 단락 35의 제조 방법.
- [0338] 37. 상기 용매는 클로로포름, 메탄올, 디클로로메탄, 에탄올, 및 이들의 임의의 조합을 포함하는 군으로부터 선택되는, 단락 35 또는 단락 36의 제조 방법.
- [0339] 38. 상기 공-지질은 대두-포스파티딜 콜린(완전 수소화됨), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000], 디올레오일 포스파티딜콜린(DOPC), DSPE-PEG-OMe, 디올레오일 포스파티딜 에탄올아민(DOPE), 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 35 내지 단락 37 중 어느 하나의 단락의 제조 방법.
- [0340] 39. 단계 (b)는 건조 단계, 인큐베이션 단계 및 선택적인 안정제 첨가 단계를 추가로 포함하는, 단락 35 내지 단락 38 중 어느 하나의 단락의 제조 방법.
- [0341] 40. 상기 안정제는 DSPE-PEG-OMe, DSPE-PEG-NH₂, PEG, 무기 염, 탄수화물, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 39의 제조 방법.
- [0342] 41. 상기 무기 염은 염화암모늄, 염화칼륨, 염화나트륨, 인산수소이나트륨, 인산이수소나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 40의 제조 방법.
- [0343] 42. 상기 탄수화물은 글루코스, 텍스트로스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 단락 40 또는 단락 41의 제조 방법.
- [0344] 43. 상기 공-지질은 대두-포스파티딜 콜린 및 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000]인, 단락 35 내지 단락 42 중 어느 하나의 단락의 제조 방법.
- [0345] 44. 상기 백금 화합물과 상기 공-지질들의 비가 약 1:1:0.01 내지 약 1:4:3인, 단락 35 내지 단락 43 중 어느 하나의 단락의 제조 방법.

[0346] 일부 선택된 정의

- [0347] 편의성을 위하여, 상세한 설명, 실시예 및 첨부된 청구범위에서, 본 명세서에서 사용된 소정의 용어를 여기에 종합하여 정리하였다. 달리 언급되지 않거나 문맥으로부터 암시되지 않는 한, 다음의 용어 및 어구는 하기에 제공된 의미를 포함한다. 달리 명시적으로 언급되지 않거나 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하기의 용어 및 어구는 그 용어 또는 어구가 관련된 당업계에서 획득된 의미를 배제하지 않는다. 이들 정의는 특정 실시 형태를 설명하는 데 도움을 주기 위해 제공되며, 청구된 발명을 한정하고자 하지 않는데, 그 이유는 본 발명의 범주는 단지 청구범위에 의해서만 제한되기 때문이다. 또한, 문맥에 의해 달리 요구되지 않는 한, 단수형 용어는 복수형을 포함할 것이며, 복수형 용어는 단수형을 포함할 것이다.
- [0348] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가질 것이다. 임의의 알려진 방법, 장치, 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있기는 하지만, 이와 관련된 방법, 장치, 및 재료가 본 명세서에 기재되어 있다.
- [0349] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는" 또는 "포함한다"는, 본 발명에 본질적이면서도 여전히 본질적이든 그렇지 않든 간에 명시되지 않은 요소의 포함에 대해 개방되어 있는 조성물, 방법, 및 그의 각각의 성분(들)과 관련하여 사용된다.
- [0350] 단수형 용어("a," "an," 및 "the")는 문맥이 달리 명백히 나타내지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함한다. 유

사하게, 단어 "또는"은 그 문맥이 달리 명백히 나타내지 않는 한 "및"을 포함하고자 한다.

- [0351] 실시예 이외의 부분에서, 또는 달리 나타낸 경우에, 본 명세서에 사용된 반응 조건 또는 성분의 양을 표현하는 모든 수는 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식된 것으로서 이해되어야 한다. 용어 "약"은, 백분율과 함께 사용될 때, 언급되는 값의 $\pm 5\%$ 를 의미할 수 있다. 예를 들어, 약 100은 95 내지 105를 의미한다.
- [0352] 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있기는 하지만, 적합한 방법 및 재료가 하기에 기재되어 있다. 용어 "포함한다"는 "함유한다"를 의미한다. 약어 "예를 들어(e.g.)"는 라틴어(exempli gratia)로부터 파생되며, 본 명세서에서 비제한적인 예를 나타내기 위해 사용된다. 따라서, 약어 "예를 들어"는 용어 "예를 들면"과 동의어이다.
- [0353] 용어 "감소시키다", "감소된", "감소", "저하" 또는 "억제"는 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양으로의 감소를 의미하기 위해 사용된다. 그러나, 오해를 피하기 위하여, "감소된", "감소" 또는 "저하" 또는 "억제"는, 참조 수준과 대비하여 적어도 10%의 감소, 예를 들어 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 감소 또는 중점 포함하여 최대 100%의 감소(예를 들어, 참조 샘플과 비교할 때 부재 수준), 또는 참조 수준과 대비하여 10 내지 100%의 임의의 감소를 의미한다.
- [0354] 용어 "증가된", "증가" 또는 "향상" 또는 "활성화"는 모두 본 명세서에서 일반적으로 통계학적으로 유의한 양으로의 증가를 의미하기 위해 사용되며; 어떠한 오해도 피하기 위하여, 용어 "증가된", "증가" 또는 "향상" 또는 "활성화"는, 참조 수준과 대비하여 적어도 10%의 증가, 예를 들어 적어도 약 20%, 또는 적어도 약 30%, 또는 적어도 약 40%, 또는 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70%, 또는 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 90%의 증가 또는 중점 포함하여 최대 100%의 증가, 또는 참조 수준과 대비하여 10 내지 100%의 임의의 증가, 또는 참조 수준과 대비하여 적어도 약 2배, 또는 적어도 약 3배, 또는 적어도 약 4배, 또는 적어도 약 5배 또는 적어도 약 10배의 증가, 또는 2배 내지 10배 또는 그 이상의 임의의 증가를 의미한다.
- [0355] 용어 "통계학적으로 유의한" 또는 "유의하게"는 통계학적 유의성을 지칭하며, 일반적으로 적어도 2 표준 편차(2SD)가 참조 수준으로부터 떨어져 있음을 의미한다. 이 용어는 차이가 있다는 통계학적 증거를 나타낸다. 이는 귀무 가설이 실제로 진실인 경우 귀무 가설을 거부할 결정을 내릴 확률로서 정의된다.
- [0356] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료", "치료하는" 또는 "개선"은 치료학적 치료를 지칭하는데, 치료학적 치료에서의 목적은 질병 또는 장애, 예를 들어 암과 관련된 상태의 진행 또는 중증도를 역전, 경감, 개선, 억제, 저속 또는 정지시키는 것이다. 용어 "치료하는"는 암과 관련된 질환, 질병 또는 장애의 적어도 하나의 부작용 또는 증상을 감소 또는 경감시키는 것을 포함한다. 하나 이상의 증상 또는 임상 마커가 감소된다면, 일반적으로 치료가 "효과적"이다. 대안적으로, 질병의 진행이 감소되거나 중지된다면, 치료가 "효과적"이다. 즉, "치료"는, 치료의 부재 하에서 예측되는 것에 비하여, 증상 또는 마커의 개선뿐만 아니라, 증상의 진행 또는 악화의 정지, 또는 적어도 감속도 포함한다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 하나 이상의 증상(들)의 경감, 질병의 정도의 저하, 질병의 안정화된(즉, 악화되고 있지 않은) 상태, 질병 진행의 지연 또는 감속, 질병 상태의 개선 또는 고식, 관해(부분 또는 전체 어느 것이든 간에), 및/또는 감소된 사망률을 포함하지만 이로 한정되지 않으며, 이들은 검출가능하든 검출 불가능하든 상관없다. 질병의 "치료"라는 용어는 또한 질병의 증상 또는 부작용으로부터 완화를 제공하는 것을 포함한다(고식적 치료를 포함함).
- [0357] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "관리" 또는 "관리하는"은 질병 또는 장애가 대상체에서 일어나는 것을 예방하는 것, 질병 또는 장애로 인한 사망의 위험을 감소시키는 것, 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것, 질병 또는 장애의 진행을 억제하는 것, 질병 또는 장애 및/또는 상기 질병 또는 장애에 기인되는 부작용의 부분 또는 완전 치유, 원하는 약리학적 및/또는 생물학적 효과를 얻는 것(이러한 효과는 장애 또는 질병 또는 질환, 또는 이들의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방한다는 관점에서 예방학적일 수 있고/있거나 질병 또는 장애 및/또는 질병 또는 장애에 기인되는 부작용에 대한 부분 또는 완전 치유의 관점에서 치료학적일 수 있음), 질병 또는 장애의 완화(즉, 질병 또는 장애의 퇴행을 일으킴)를 지칭한다. 추가로, 본 발명은 또한 본 발명의 치료학적 조성물을 투여함으로써 상기 질병을 치료하는 것을 구상한다.
- [0358] 용어 "대상체" 및 "개체"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용되며, 인간 또는 동물을 의미한다. 통상, 동물은 척추동물, 예컨대 영장류, 설치류, 가축 또는 사냥감 동물이다. 영장류는 침팬지, 사이노몰로거스 원숭이, 거미 원숭이, 및 마카크, 예를 들어 벵골 원숭이를 포함한다. 설치류는 마우스, 래트, 우드칩(woodchuck), 페럿(ferret), 래빗 및 햄스터를 포함한다. 가축 및 사냥감 동물은 소, 말, 돼지, 사슴, 들소,

버팔로, 고양이과 중, 예를 들어 집고양이, 개과 중, 예를 들어 개, 여우, 늑대, 조류 중, 예를 들어 닭, 에뮤(emu), 타조, 및 어류, 예를 들어 송어, 메기 및 연어를 포함한다. 환자 또는 대상체는 전술된 것들, 예를 들어 상기 전부의 임의의 하위세트를 포함하지만, 인간, 영장류 또는 설치류와 같은 하나 이상의 집단 또는 종을 배제시킨다. 소정 실시 형태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 영장류, 예를 들어 인간이다. 용어 "환자" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다. 용어 "환자" 및 "대상체"는 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0359] 바람직하게는, 대상체는 포유동물이다. 포유동물은 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 말, 또는 소일 수 있지만, 이들 예로 한정되지 않는다. 인간 이외의 포유동물이 암의 동물 모델을 나타내는 대상체로서 유리하게 사용될 수 있다. 게다가, 본 명세서에 기재된 방법은 길들여진 동물 및/또는 애완동물을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 대상체는 남성(수컷) 또는 여성(암컷)일 수 있다. 대상체는 암인 것으로 이전에 진단받았거나 암을 앓고 있는 것으로 확인된 자일 수 있다.

[0360] 본 발명의 실시 형태의 설명은 개시된 정확한 형태로 본 발명을 제한하거나 망라하고자 하지 않는다. 본 발명의 구체적인 실시 형태 및 본 발명에 대한 실시예가 예시 목적으로 본 명세서에 기술되어 있지만, 관련 기술에서의 숙련된 자들이 인식하는 바와 같이, 본 발명의 범주 내에서 다양한 등가의 변형이 가능하다. 예를 들어, 방법 단계들 또는 기능들이 주어진 순서대로 제시되어 있지만, 대안적인 실시 형태가 기능들을 상이한 순서대로 수행할 수 있거나, 실질적으로 동시에 기능들이 수행될 수 있다. 본 명세서에 제공된 본 발명의 교시 내용은 적절한 경우에 다른 절차 또는 방법에 적용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 다양한 실시 형태들을 조합하여 추가의 실시 형태를 제공할 수 있다. 본 발명의 태양은, 필요하다면, 본 발명의 또 다른 추가의 실시 형태를 제공하기 위해 상기 참고문헌 및 출원의 조성물, 기능 및 개념을 사용하도록 변형될 수 있다. 상세한 설명에 비추어 본 발명에 대해 이들 및 다른 변화가 이루어질 수 있다. 그러한 모든 변형은 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되고자 한다.

[0361] 전술된 실시 형태들 중 임의의 것의 구체적인 요소들을 조합하거나 다른 실시 형태에서의 요소로 대체할 수 있다. 더욱이, 본 발명의 소정 실시 형태와 관련된 이점이 이들 실시 형태와 관련하여 기재되어 있지만, 다른 실시 형태가 또한 그러한 이점을 나타낼 수 있으며, 모든 실시 형태가, 본 발명의 범주 내에 속하기 위하여, 반드시 그러한 이점을 나타낼 필요가 있는 것은 아니다.

[0362] **실시예**

[0363] 하기의 실시예는 본 발명의 일부 실시 형태 및 태양을 예시한다. 본 발명의 사상 또는 범주를 변경시키지 않고서 다양한 변형, 부가, 치환 등이 수행될 수 있으며, 그러한 변형 및 변경은 하기의 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 내에 포함됨이 관련 기술에서 숙련된 자들에게 명백할 것이다. 하기의 실시예는 어떠한 방식이든 본 발명을 제한하지 않는다.

[0364] **실시예 1: 카르바메이트 결합을 갖는 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물[화학식 I]의 합성**

[0365] 카르바메이트 결합을 포함하는 콜레스테롤-옥살리플라틴 착물을 다음과 같이 합성하였다(도 1):

[0366] **파트 A(도 1a):** (단계 a): 250 ml 둥근바닥 플라스크에서, 에틸렌디아민(약 22.2 ml, 30 eq)을 약 50 ml의 건조 DCM(디클로로메탄)에 첨가하였다. 반응 플라스크를 빙욕(ice bath) 하에서 약 0°C로 냉각시켰다. 고체 콜레스테릴 클로로포르메이트(약 5.0 g, 11.14 mmol)를 또 다른 50 ml의 건조 DCM 중에 용해시키고, 격렬하게 교반하면서 약 30 내지 약 45분의 기간 동안 적하 깔때기를 사용하여 반응 플라스크에 적가하였다. 생성된 용액을 하룻밤(약 8시간 내지 12시간) 동안 실온(25°C)에서 교반하였다. 이후에, 용액을 클로로포름(약 100 ml) 중에 넣고, 물(3 x 50 ml) 및 염수(1 x 50 ml)를 사용하여 약 1회 내지 3회 동안 순차적으로 세척하였다. 수득된 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 여과액으로부터 용매를 제거하였다. 용리제로서 1% 메탄올-클로로포름(v/v)을 사용한 60 내지 120 메시 실리카 겔에 의한 컬럼 크로마토그래피 정제시의 잔류물은 0.4.12 g(78%)의 순수 중간체(I)를 제공하였다[도 1, 파트 A]. (R_f = 0.2; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).

[0367] 양성자 NMR에 의해 중간체(I)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.30 (s, 1H, -C=CH), 5.05 (s, 1H, -O-CO-NH), 4.42 (s, 1H, -CH-O-), 3.18 (s, 2H, -HN-CH₂-CH₂-), 2.79 (s, 2H, -O-CO-NH-CH₂), 2.35-0.60 (m, 45H, 콜레스테롤 골격).

- [0368] (단계 b): 단계 (a)에서 수득된 중간체(I)(약 1.0 g, 2.12 mmol)와 석신산 무수물(약 1.04 g, 10.57 eq)을 함께, 건조 DCM(약 20 ml) 중에 용해시키고, 약 15분 내지 약 30분 범위의 기간 동안 실온(25°C)에서 교반하였다. 피리딘(약 3.41 ml, 20 eq)을 적가하고, 반응 혼합물을 하룻밤(약 8시간 내지 12시간) 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 약 50 ml의 클로로포름으로 희석시키고, 0.1N HCl(3 x 100 ml) 및 염수(1 x 100 ml)로 약 3 회 동안 세척하였다. 수득된 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 여과액 으로부터 용매를 제거하였으며, 이후에 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 약 1.06 g(87%)의 중간체(II)를 수득하였다. ($R_f = 0.2$; TLC 전개 용매로서 20% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0369] 양성자 NMR에 의해 중간체(II)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.72 (s, 1H, NH), 5.32 (s, 1H, -C=CH), 5.09 (s, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, CH-O-), 3.35-3.18 (m, 4H, -CO-NH-CH₂, CO₂H-CH₂-), 2.65 (s, 2H, -O-CO-NH-CH₂-), 2.48 (s, 2H, -NH-CO-CH₂-), 2.25-0.62 (m, 43H, 콜레스테롤 골격). $\text{C}_{34}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_5$ 에 대한 ESIMS $m/z = 572$ [M+1]⁺
- [0370] (단계 c): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 약 0.15 ml(1.27 mmol)의 모노에틸말로네이트를 약 185 mg(1.37 mmol)의 HOBt 및 약 263 mg(1.37 mmol)의 EDCI과 함께 넣었다. 약 7 ml의 건조 DCM을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에서 약 20분 내지 30분의 기간 동안 연속해서 교반하였다. 0°C에서, 약 5 ml의 건조 DCM(20 ml) 중에 용해된 단계 (a)[실시예 1]에서 수득된 약 500 mg(1.06 mmol)의 중간체(I)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH가 알칼리성에 도달할 때까지 DIPEA(N,N-디이소프로필에틸아민)를 적가하였다. 반응물을 하룻밤(약 8시간 내지 12시간) 동안 (약 20°C 내지 25°C의) 실온에서 연속해서 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 0.1 N HCl(1 x 30 ml), 포화 NaHCO_3 (1 x 50 ml) 및 염수(1 x 30 ml)를 사용하여 약 3회 동안 세척하였다. 수득된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 회전 증발기 내에서 증발을 수행하였다. 컬럼 크로마토그래피 정제(1.5% 클로로포름-메탄올)를 수행하였으며, 그 결과 약 530 mg(85%)의 중간체(IIIi) 생성물의 수득량을 얻었다. ($R_f = 0.6$; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0371] 양성자 NMR에 의해, 상기에서 수득된 중간체 생성물(IIIi)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H, -CH₂-NH-CO-), 5.30 (s, 1H, -CH₂-CH=C-), 4.90 (s, 1H, -OCO-NH-CH₂-), 4.42 (s, 1H, -CH-OCO-), 4.14 (m, 2H, -OCH₂-CH₃), 3.48 - 3.27 (m, 6H), 2.37 - 0.61 (m, 46H, 콜레스테롤 골격).
- [0372] (단계 d): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 단계 (c)[실시예 1]에서 수득된 약 1.03 g(1.75 mmol)의 중간체를 THF:H₂O(15 ml:5 ml) 중에 넣고, 혼합물을 실온(약 20°C 내지 25°C)에서 약 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 약 146 mg(3.50 mmol)의 LiOH(수산화리튬)를 첨가하고, 혼합물을 실온(약 25°C)에서 약 2 내지 3시간의 추가 기간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼합물을 클로로포름(약 100 ml)으로 희석시키고, 약 50 ml의 묽은 HCl(0.1N)로 산성화하였다. 수득된 유기 층을 NaHCO_3 용액(약 50 ml)으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(4% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 631 mg(64%)의 중간체(III)를 수득하였다. ($R_f = 0.4$; TLC 전개 용매로서 20% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0373] (단계 e): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 약 0.12 ml(1.27 mmol)의 모노에틸옥살레이트를 약 185 mg(1.37 mmol)의 HOBt 및 약 263 mg(1.37 mmol)의 EDCI과 함께 넣었다. 약 7 ml의 건조 DCM을 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 분위기 하에서 약 20분 내지 약 30분의 기간 동안 연속해서 교반하였다. 0°C에서, 약 5 ml의 건조 DCM(약 20 ml) 중에 용해된 단계 (a)[실시예 1]에서 수득된 약 500 mg(1.06 mmol)의 중간체(I)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH가 알칼리성에 도달할 때까지 DIPEA를 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 연속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 0.1N HCl(1 x 30 ml), 포화 NaHCO_3 (1 x 50 ml) 및 염수(1 x 30 ml)를 사용하여 세척하였다. 수득된 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 회전 증발기 내에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(1.5% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 570 mg(94%)의 중간체 생성물(IVi)을 수득하였다. ($R_f = 0.6$; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0374] 양성자 NMR에 의해, 상기에서 수득된 중간체 생성물(IVi)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.11 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.33-0.55 (m, 47H, 콜레스테롤 골격).

[0375] (단계 d'): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 단계 (e)[실시에 1]에서 수득된 약 500 mg(0.87 mmol)의 중간체를 THF:H₂O(15 ml:5 ml) 중에 넣고, 실온에서 약 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 약 75 mg(1.75 mmol)의 LiOH를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 2시간의 추가 기간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼합물을 클로로포름(약 50 ml)으로 희석시키고, 약 50 ml의 묽은 HCl(0.1N)로 산성화하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액(50 ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(4% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 180 mg(38%)의 중간체(IV)를 수득하였다. ($R_f = 0.2$; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).

[0376] **파트 B(도 1b)**: (단계 f): 디클로로 (1,2-디아미노-사이클로헥산) 백금(II)(약 300 mg, 0.79 mmol)를 약 40.0 ml의 H₂O 중에 부분 용해시켰다. 이 용액에, 질산은(약 340 mg, 1.58 mmol)을 첨가하였으며, 생성된 반응 혼합물을 약 24시간의 기간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물이 유백색을 보이기 시작했을 때, 약 30분 동안 약 12000 rpm으로 원심분리함으로써 염화은을 제거하였다. 마지막으로, 0.2 μm 필터를 통한 여과에 의해, 수화된 옥살리플라틴(V)을 수득하였다.

[0377] **파트 C(도 1c)**: (단계 g): **화합물 1의 합성**: 단계 b(실시에 1, 파트 A)에서 수득된 중간체(II)(약 407 mg, 0.71 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이 용액에, 단계 f(실시에 1, 파트 B)에서 수득된 약 40.0 ml의 수화된 옥살리플라틴(V)(0.09 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 **화합물 1**을 수득하였다.

[0378] **화합물 1**의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.65 (s, 1H, NH), 5.30 (s, 1H, $-\text{C}=\text{CH}$), 5.01 (s, 1H, NH), 4.42 (s, 1H, $\text{CH}-\text{O}$), 3.42 (s, 2H, Pt-NH₂-CH), 3.38-3.18 (m, 4H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2$, $\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-$), 2.65 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 2.48 (s, 2H, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 2.30-0.58 (m, 55H, 콜레스테롤 골격 및 아미노 사이클로헥산). C₄₀H₆₉N₄O₅Pt에 대한 MALDI-TOF MS= 880.4784 [M]⁺

[0379] 단계 (g'): **화합물 2의 합성**: 단계 d(실시에 1, 파트 A)에서 수득된 중간체(III)(약 58 mg, 0.11 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이 용액에, 단계 f(실시에 1, 파트 B)에서 수득된 약 8.0 ml의 수화된 옥살리플라틴(V)(0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 **화합물 2**를 수득하였다.

[0380] **화합물 2**의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (s, H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.40 (s, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}-$), 5.07 (s, 1H, $-\text{OCO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), -, 4.49 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{OCO}-$), 3.48 - 3.27 (m, 6H), 2.88 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{NH}_2$), 2.81 (s, 1H, $-\text{CH}-\text{NH}_2$), 2.30 - 0.51 (m, 46H, 콜레스테롤 골격 및 아미노 사이클로헥산). C₃₉H₆₇N₄O₅Pt에 대한 MALDI-TOF MS= 886.5048 [M]⁺

[0381] 단계 (g''): **화합물 3의 합성**: 단계 d'(실시에 1, 파트 A)에서 수득된 중간체(IV)(약 57 mg, 0.11 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이 용액에, 단계 f(실시에 1, 파트 B)에서 수득된 약 8.0 ml의 수화된 옥살리플라틴(V)(0.11 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 **화합물 3**을 수득하였다.

[0382] **화합물 3**의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.31 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.89 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 4.44 (s, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 3.48-3.40 (m, 2H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 3.37-3.28 (m, 2H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 2.91 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.83 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.33-0.56 (m, 55H, 콜레스테롤 골격, 및 사이클로헥산 고리 양성자). C₃₈H₆₅N₄O₅Pt에 대한 MALDI-TOF MS= 853.4823 [M]⁺

[0383] **실시에 2: 에테르 결합을 갖는 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물[화학식 I]의 합성**

- [0384] 에테르 결합을 포함하는 콜레스테롤-옥살리플라틴 착물을 다음과 같이 합성하였다(도 2):
- [0385] **파트 A(도 2a):** (단계 a 내지 단계 e): 아민 중간체(II)의 합성: 실시예 3(단계 1 내지 단계 5; 화합물 25의 합성)에 기재된 바와 같이 단계 a 내지 단계 e를 수행하였다.
- [0386] (단계 f): 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 단계 (a) 내지 단계 (e)[실시예 2, 파트 A] 후에 수득된 중간체(II)(아민 500 mg, 1.164 mmol)를 N₂ 분위기 하에서 DCM(약 10 ml) 중에 넣고, 실온에서 약 5분 내지 약 10분 범위의 기간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 석신산 무수물(약 570 mg, 5.82 mmol)에 이어서 피리딘(약 1.88 ml, 23.3 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 다시 실온에서 약 24시간 동안 교반되게 하였다.
- [0387] 교반 공정의 완료(TLC로 검사함) 후에, 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(약 20 ml)로 희석시키고, 0.1N HCl(약 500 ml, 이는 피리딘을 완전히 제거하기 위함)로 세척한 후 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 95% 수올(약 585 mg)로 필요한 중간체(III)를 수득하였다.
- [0388] 양성자 NMR에 의해 중간체(III)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.18 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (s, 1H, -CH=C-), 3.49 (d, J = 4.4 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.38 (d, J = 4.4 Hz, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.11 (t, J = 11.1 Hz, 1H, -O-CH-CH₁-), 2.63 (t, J = 6.4 Hz, 2H, -NH-CO-CH₂-), 2.47 (t, J = 6.4 Hz, 2H, HOOC-CH₂-), 2.31-0.55 (m, 43H, 콜레스테롤 골격).
- [0389] (단계 g): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 약 0.07 ml(0.64 mmol)의 모노에틸말로네이트를 약 74 mg(0.64 mmol)의 HOBt 및 약 134 mg(0.69 mmol)의 EDCI과 함께 넣었다. 약 7 ml의 건조 DCM을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 약 20분 내지 30분의 기간 동안 연속해서 교반하였다. 약 0°C에서, 약 5 ml의 건조 DCM(약 20 ml) 중에 용해된 단계 (a) 내지 단계 (e)[실시예 2, 파트 A] 후에 수득된 약 250 mg(0.58 mmol)의 중간체(II)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH가 알칼리성으로 바뀔 때까지 DIPEA를 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 대략 실온에서 연속해서 교반하고, 0.1N HCl(1 x 30 ml), 포화 NaHCO₃(1 x 50 ml) 및 염수(1 x 30 ml)를 연속적으로 사용하여 약 3 내지 4회 동안 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 회전 증발기 내에서 증발을 수행하였다. 컬럼 크로마토그래피 정제(1.5% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 290 mg(92% 순도)의 중간체(IVi) 화합물을 수득하였다(R_f = 0.5; TLC 전개 용매로서 5% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0390] 양성자 NMR에 의해, 상기에서 수득된 중간체 생성물(IVi)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (s, 1H, -CO-NH-CH₂-), 5.28 (s, 1H, -CH=C-), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₃), 3.49 (d, J = 4.0 Hz, 2H, -O-CH₂-CH₂-), 3.40 (d, J = 4.8 Hz, 2H, -NH-CH₂-CH₂-), 3.25 (s, 2H, -CO-CH₂-CO-), 3.10 (t, J = 10.9 Hz, 1H, -O-CH-CH₂-), 2.34-0.55 (m, 46H, 콜레스테롤 골격).
- [0391] (단계 h): 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 단계 (g)[실시예 2]에서 수득된 약 250 mg(0.46 mmol)의 중간체(IVi)를 THF:H₂O(9 ml:3 ml) 중에 넣고, 혼합물을 실온에서 약 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 약 58 mg(1.38 mmol)의 LiOH를 첨가하고, 혼합물을 실온(약 20 내지 25)에서 약 3시간의 추가 기간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 혼합물을 클로로포름(약 50 ml)으로 희석시키고, 약 10 ml의 묽은 HCl(0.1N)로 산성화하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액(약 20 ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(4% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 228 mg(96%)의 중간체(III)를 수득하였다. (R_f = 0.4; TLC 전개 용매로서 20% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0392] (단계 i): 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 약 0.06 ml(10.64 mmol)의 모노에틸옥살레이트를 약 74 mg(0.64 mmol)의 HOBt 및 약 145 mg(0.76 mmol)의 EDCI과 함께 넣었다. 약 7 ml의 건조 DCM을 첨가하고, 반응 혼합물을 N₂ 분위기 하에서 약 20분 내지 약 30분의 기간 동안 연속해서 교반하였다. 0°C에서, 약 5 ml의 건조 DCM(약 20 ml) 중에 용해된 단계 (a) 내지 단계 (e) 후에 수득된 약 250 mg(0.58 mmol)의 중간체(II)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물의 pH가 알칼리성으로 바뀔 때까지 DIPEA를 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 연속해서 교반한 후, 0.1N HCl(1 x 30 ml), 포화 NaHCO₃(1 x 50 ml) 및 염수(1 x 30 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 회전 증발기 내에서 증발시켰다. 컬럼 크

로마토그래피 정제(1.5% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 128 mg(41%)의 중간체(VIi) 화합물을 수득하였다. ($R_f = 0.5$; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).

- [0393] 양성자 NMR에 의해, 상기에서 수득된 중간체 생성물(VIi)의 특성화를 수행하였으며, 결과는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 4.30 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3.52 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.46 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.11 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.33-0.55 (m, 47H, 콜레스테롤 골격).
- [0394] 단계 (h'): 25 ml 2구 둥근바닥 플라스크에서, 상기 단계 (i)[실시에 1]에서 수득된 바와 같은 약 128 mg(0.22 mmol)의 중간체를 THF:H₂O(3 ml:1 ml) 중에 넣고, 실온에서 약 5분 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물에, 약 18 mg(0.45 mmol)의 LiOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 약 2시간의 추가 기간 동안 교반하였다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 클로로포름(약 15 ml)으로 희석시킨 후, 약 10 ml의 묽은 HCl(0.1N)로 산성화하였다. 유기 층을 NaHCO₃ 용액(약 20 ml)으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시켰다. 컬럼 크로마토그래피 정제(4% 메탄올-클로로포름)를 수행하여 약 79 mg(66% 순도)의 중간체(V)를 수득하였다. ($R_f = 0.2$; TLC 전개 용매로서 10% 메탄올-클로로포름 v/v를 사용함).
- [0395] **파트 B(도 2b):** 단계 (j): 디클로로 (1,2-디아미노-사이클로헥산) 백금(II)(약 300 mg, 0.79 mmol)를 약 40.0 ml의 H₂O 중에 부분 용해시켰다. 질산은(약 340 mg, 1.58 mmol)을 거기에 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 약 24시간 동안 실온에서 교반한다. 유백색의 외관 후에, 약 30분 동안 약 12000 rpm으로 원심분리함으로써 염화 은을 제거하였다. 마지막으로, 0.2 μm 필터를 통한 여과에 의해, 수화된 옥살리플라틴(VI)을 수득하였다.
- [0396] **파트 C(도 2c):** 단계 (k): 화합물 4의 합성: 단계 (f)(실시에 2, 파트 A)에서 수득된 중간체(III)(약 69 mg, 0.13 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이후에, 단계 (j)(실시에 2, 파트 B)에서 수득된 바와 같은 약 10 ml의 수화된 옥살리플라틴(VI)(0.13 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 화합물 4를 수득한다.
- [0397] 화합물 4의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 3.50 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.43 - 3.35 (m, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.17 - 3.05 (m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.91 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.84 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.65 (dd, $J = 7.6, 5.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.56 - 2.46 (m, 2H, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-$), 2.30-0.56 (m, 55H, 콜레스테롤 골격, 및 사이클로헥산 고리 양성자). $\text{C}_{39}\text{H}_{68}\text{N}_3\text{O}_4\text{Pt}$ 에 대한 MALDI-TOF MS= 837.5227 [M]⁺
- [0398] 단계 (k'): 화합물 5의 합성: 단계 h(실시에 2, 파트 A)에서 수득된 중간체(IV)(27 mg, 0.05 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이후에, 단계 (j)(실시에 2, 파트 B)에서 수득된 약 10 ml의 수화된 옥살리플라틴(VI)(0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 화합물 5를 수득하였다.
- [0399] 화합물 5의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 6.52 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 3.51 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.41 (m, 2H, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 3.27 (s, 2H, $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$), 3.17 - 3.02 (m, 1H, $-\text{O}-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 2.89 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.82 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.30-0.56 (m, 55H, 콜레스테롤 골격, 및 사이클로헥산 고리 양성자). $\text{C}_{38}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_4\text{Pt}$ 에 대한 MALDI-TOF MS= 823.5242 [M]⁺
- [0400] 단계 (k''): 화합물 6의 합성: 단계 h'(실시에 2, 파트 A)에서 수득된 중간체(V)(26 mg, 0.05 mmol)를 약 1.5 ml의 DMF 중에 용해시켰다. 이후에, 단계 e(실시에 2, 파트 B)에서 수득된 약 5 ml의 수화된 옥살리플라틴(VI)(0.05 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 화합물인 화합물 6을 수득하였다.
- [0401] 화합물 6의 특성화 결과(양성자 NMR 및 MALDI-TOF MS)는 다음과 같다: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (s, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$), 5.28 (s, 1H, $-\text{CH}=\text{C}-$), 3.61 - 3.42 (m, 4H, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.18 - 3.02 (m, 1H, $-\text{OCH}-\text{CH}_2-$), 2.90 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.82 (s, 1H, $\text{NH}_2-\text{CH}-$), 2.31-0.56 (m, 55H, 콜레스테롤 골격, 및 사

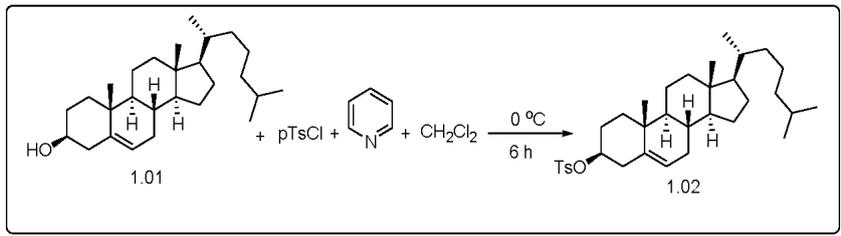
이클로헥산 고리 양성자). $C_{37}H_{64}N_3O_4Pt$ 에 대한 MALDI-TOF MS= 809.5258 [M]⁺

[0402] 전술된 바와 같은 합성 절차와 유사하게, 필요한 카르복실산, 링커 분자, 지질 및 백금 모이어티를 사용함으로써 화합물 7 내지 화합물 21을 제조하였다.

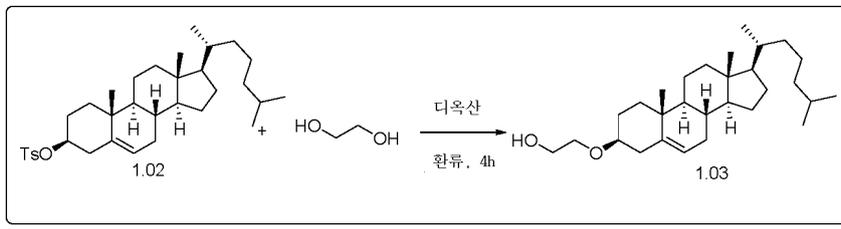
[0403] **실시예 3: 화학식 II의 화합물의 합성**

[0404] **화합물 25의 합성**

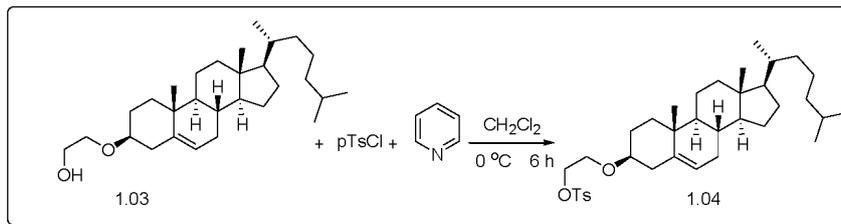
[0405] 단계 1: CH_2Cl_2 (약 45 ml) 중 콜레스테롤(**1.01**)(약 10 g, 0.026 mol)의 병랭 용액에, 피리딘(약 15 ml)을 첨가하고, 약 15분 동안 교반한다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(약 9.8 g, 0.052 mol)를 첨가하고, 약 0°C에서 약 6시간(h) 동안 교반하고, 이후에 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 $CHCl_3$ (약 20 ml)로 희석시키고, 약 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 중간체(**1.02**)를 수득하고, 상기 중간체를 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용한다.



[0406] 단계 2: 디옥산(약 45 ml) 중 토실화 콜레스테롤(**1.02**)(약 10 g, 0.018 mol)의 용액에, 에틸렌 글리콜(약 15 ml)을 첨가하고, 약 4시간 동안 환류한다. TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물(약 3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼 정제하여 중간체(**1.03**)를 수득한다.

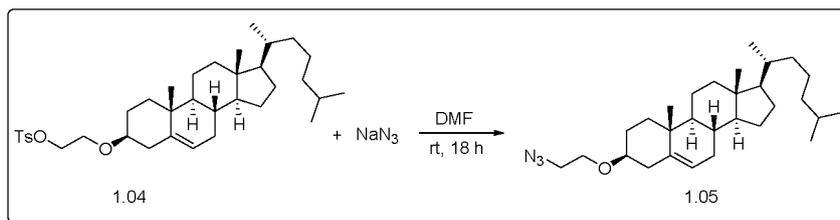


[0407] 단계 3: 디클로로 메탄(약 15 ml) 중 콜레스테릴 에틸렌 글리콜(**1.03**)(약 6.95 g, 16.13 mmol)의 병랭 용액에, 피리딘(약 13 ml)을 질소 분위기 하에서 첨가하고, 약 15분 동안 교반한다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(약 3.7 g, 19.35 mmol)를 첨가하고, 약 0°C에서 약 5시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 $CHCl_3$ (약 20 ml)로 희석시키고, 약 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(**1.04**)를 수득한다.



[0410] 단계 4: 50 ml 등근바닥 플라스크에서, 화합물(**1.04**)(약 6 g, 10.26 mmol)을 질소 분위기 하에서 DMF(약 20 ml) 중에 넣고 약 30분 동안 교반하여 (필요하다면 가운뎃게 하여) 투명 용액을 수득한다. 이 용액에, 아지드 화나트륨(약 3.4 g, 51.33 mmol)을 첨가하고, 실온(rt)에서 약 18시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료

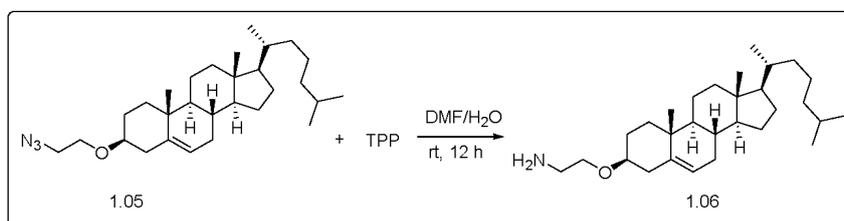
후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 THF를 제거하고 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.05)를 수득한다.



[0412]

단계 5: 건조 DMF(약 15 ml) 중 아지드(1.05)(약 3 g, 7.6 mmol)의 용액에, TPP(약 1.5 g, 15.2 mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가한다. 반응물을 실온에서 약 6시간 동안 교반하고, 약 2 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 약 6시간의 추가 기간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 용리제로서 메탄올/클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 중간체(1.06)를 수득한다.

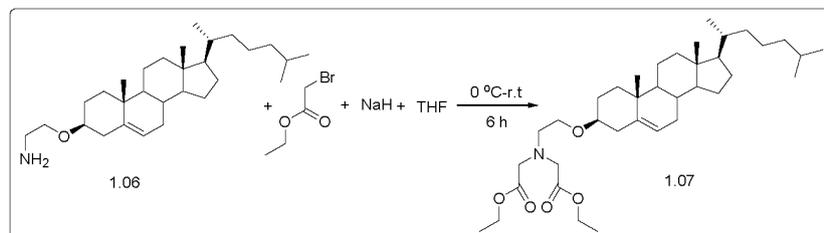
[0413]



[0414]

단계 6: THF(약 5 ml) 중 아민(1.06)(약 300 mg, 0.698 mmol)의 빙랭 용액에, NaH(약 120 mg, 2.094 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자발씩(by pinch) 첨가한다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가하고 실온(r.t.)에서 약 6시간의 기간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0℃로 냉각시키고, 물로 켄칭(quenching)하고, 화합물을 에틸 아세테이트(약 2 X 20 ml)로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 약 52% 수율로 디에스테르 중간체 (1.07)를 수득한다.

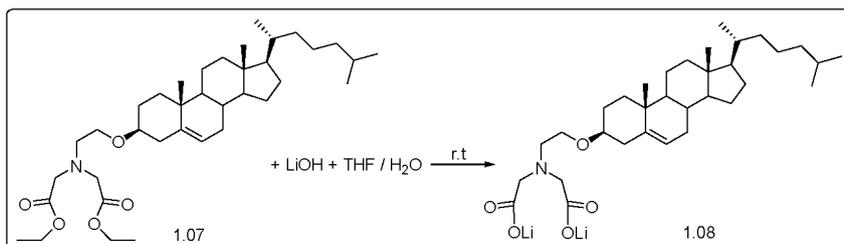
[0415]



[0416]

단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르 화합물(1.07)(약 218 mg, 0.363 mmol)을 THF / 물(약 4 ml, 약 3:1의 비로 존재함) 중에 넣고, 약 0℃로 냉각시킨다. 이 냉각된 용액에, LiOH(약 34 mg, 1.45 mmol)를 첨가하고, 추가 6시간의 기간 동안 실온에서 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척한다. 수성 층을 동결건조시켜, 정량적인 수율로 1.08의 고체 이리튬(di-lithium) 염을 수득한다.

[0417]

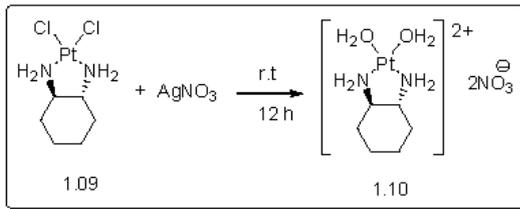


[0418]

단계 8: DACH-Pt(H₂O)₂의 합성: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디클로로 (1,2-디아미노-사이클로hexan) 백금 (1.09)(약 200 mg, 0.526 mmol)을 약 20.0 ml의 H₂O 중에 넣는다. 이 현탁액에, 질산은(약 178.7 mg, 1.052

[0419]

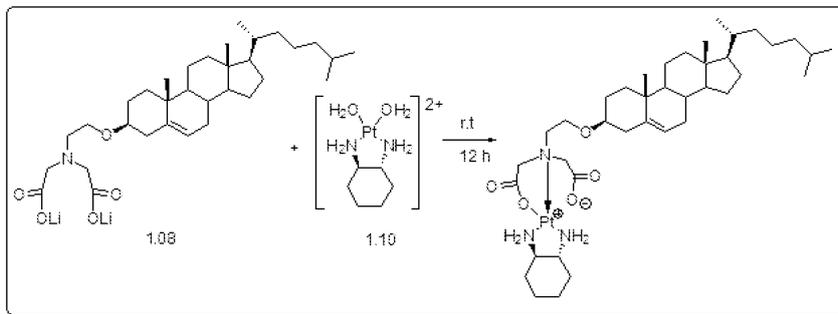
mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 실온에서 교반한다. 유백색 용액을 원심분리하고, 용액을 0.22 μm 시린지 필터를 통해 여과하여, 정량적인 수율(약 10 mg/ml)로 수화된 DACH-Pt(**1.10**)를 수득한다.



[0420]

[0421]

단계 9: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(**1.08**)(약 202 mg, 0.363 mmol)를 약 1.0 ml의 물 중에 넣는다. 이 용액에, 이전 단계에서 수득된 DACHPt(H₂O)₂(약 13.8 ml)를 첨가하고 추가 12시간 동안 교반한다. 고체 잔류물을 여과하고, 물(약 20 ml)로 세척한다. 백색 고체 잔류물을 동결건조시키고 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 약 85% 수율로 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 **화합물 25**를 수득한다.



[0422]

[0423]

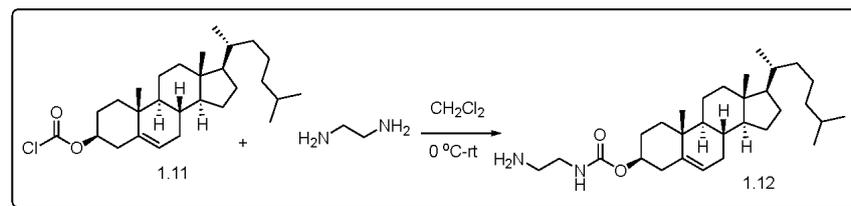
화합물 26의 합성

[0424]

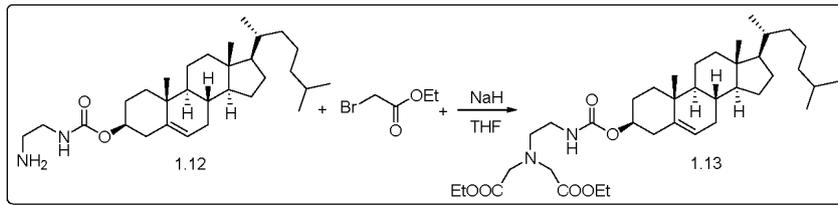
단계 1: CH₂Cl₂(약 40 ml) 중 에틸렌 디아민(약 22.2 ml)의 빙랭 용액에, CH₂Cl₂(약 50 ml) 중 화합물(**1.11**)(약 5 g)의 용액을 약 45분의 기간에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 동일 온도에서 교반하고, 약 20시간의 추가 기간 동안 실온에서 추가로 교반되게 한다. 완료(TLC로 검사함) 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 디클로로 메탄(약 4 x 50 ml)으로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 진공 하에서 농축시킨다. 잔류물을, 용리제로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(**1.12**)를 수득한다.

[0425]

[0426]



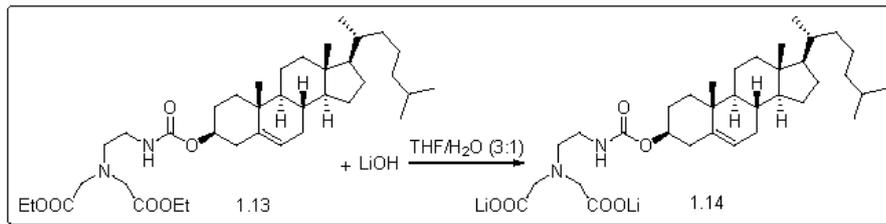
단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 아민(**1.12**)(약 300 mg, 0.634 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF(약 5 ml) 중에 넣는다. 반응 혼합물을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, NaH(약 130 mg, 3.17 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자밤씩 첨가한다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고 냉수(약 5 ml)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(약 2 X 20 ml)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 농축시킨다. 잔류물을, 용리제로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(**1.13**)를 수득한다.



[0427]

[0428]

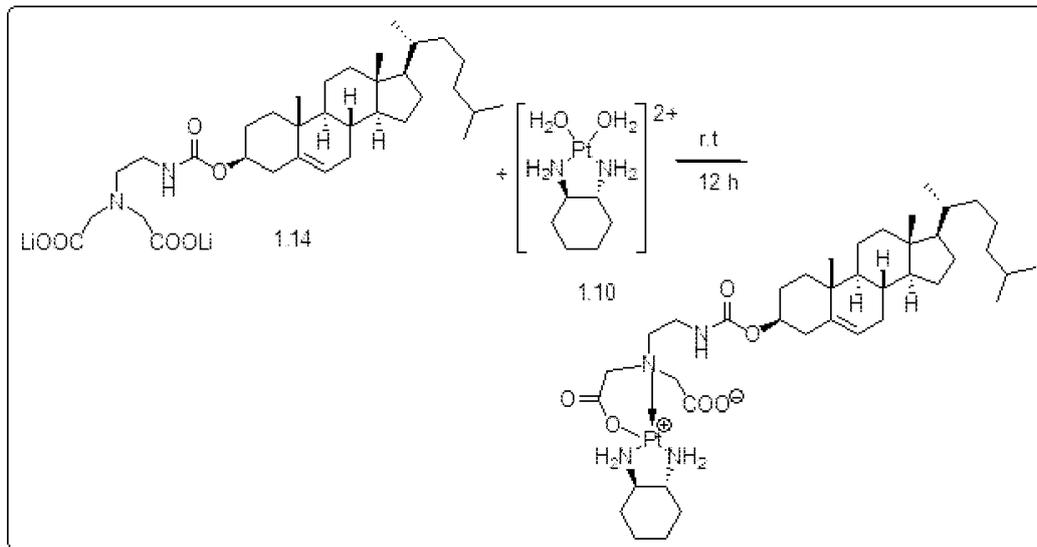
단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.13)(약 1.7 g, 2.63 mmol)를 THF/물(약 3:1)(약 16 ml) 중에 넣는다. 반응 혼합물을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, LiOH(약 130 mg, 5.27 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한다. 생성된 용액을 실온에서 약 6시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 물(약 5 ml)로 희석시킨다. 수층을 에틸 아세테이트 및 CH₂Cl₂를 연속적으로 사용하여 세척하고 동결건조시켜, 정량적인 수율로 중간체(1.14)를 수득한다.



[0429]

[0430]

단계 4: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(1.14)를 약 1.0 ml의 물 중에 넣는다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간의 기간 동안 교반한다. 수득된 고체 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 동결건조시킨다. 잔류물을 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 26을 수득한다.



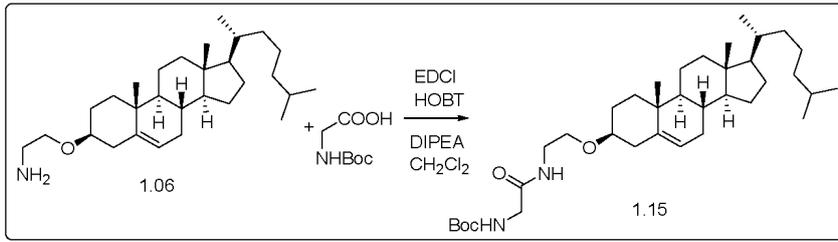
[0431]

[0432]

화합물 27의 합성

[0433]

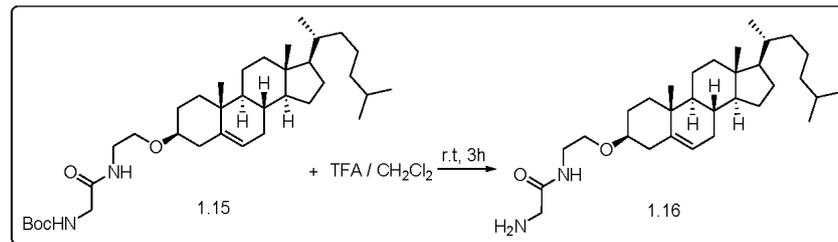
단계 1: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, BocHNCH₂COOH(약 370 mg, 2.08 mmol)를 질소 분위기 하에서 CH₂Cl₂(약 10 ml) 중에 넣는다. 고체 EDCI(약 400 mg, 2.08 mmol) 및 HOBt(약 285 mg, 2.08 mmol)를 반응 혼합물에 연속적으로 첨가한다. DIPEA를 첨가하여 용액을 알칼리성으로 되게 하고, 반응 혼합물을 추가 20분 동안 교반한다. 이 활성화된 산 용액에, 아민(1.06)(약 450 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 12시간 동안 실온에서 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 클로로포름으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 농축시킨다. 잔류물을, 용리제로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.15)를 수득한다.



[0434]

[0435]

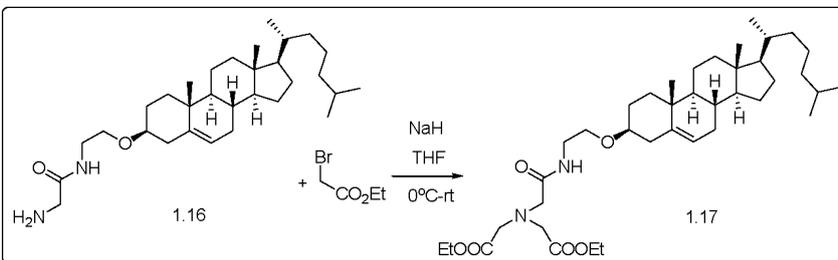
단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, Boc 보호된 아민(1.15)(약 600 mg, 0.99 mmol)을 CH₂Cl₂ 중에 넣고, 플라스크를 약 0°C로 냉각시킨다. 이 용액에, TFA를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 약 3시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 회전 증발기 하에서 농축시키고, 조 생성물(crude product)(1.16)을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용한다.



[0436]

[0437]

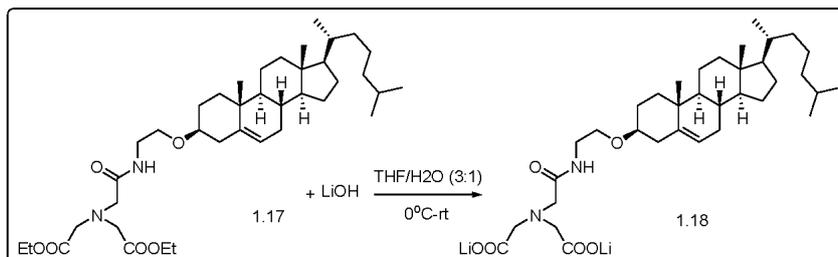
단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 조 아민(1.16)(약 400 mg, 0.821 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF (약 10 ml) 중에 넣는다. 용액을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, 고체 NaH(약 160 mg, 4.10 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자밤씩 첨가한다. 생성된 용액을 추가 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 진공 하에서 농축시킨다. 잔류물을, 용리체로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.17)를 수득한다.



[0438]

[0439]

단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.17)(약 200 mg, 0.303 mmol)를 약 0°C의 THF/물(약 3:1)(약 4 ml) 중에 넣는다. 고체 LiOH(약 15 mg, 0.606 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 약 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물(약 4 ml)로 희석시킨다. 수성 층을 에틸 아세테이트 및 디클로로 메탄을 연속적으로 사용하여 세척하고 동결건조시켜, 정량적인 수율로 산 염(1.18)의 고체 분말을 수득한다.

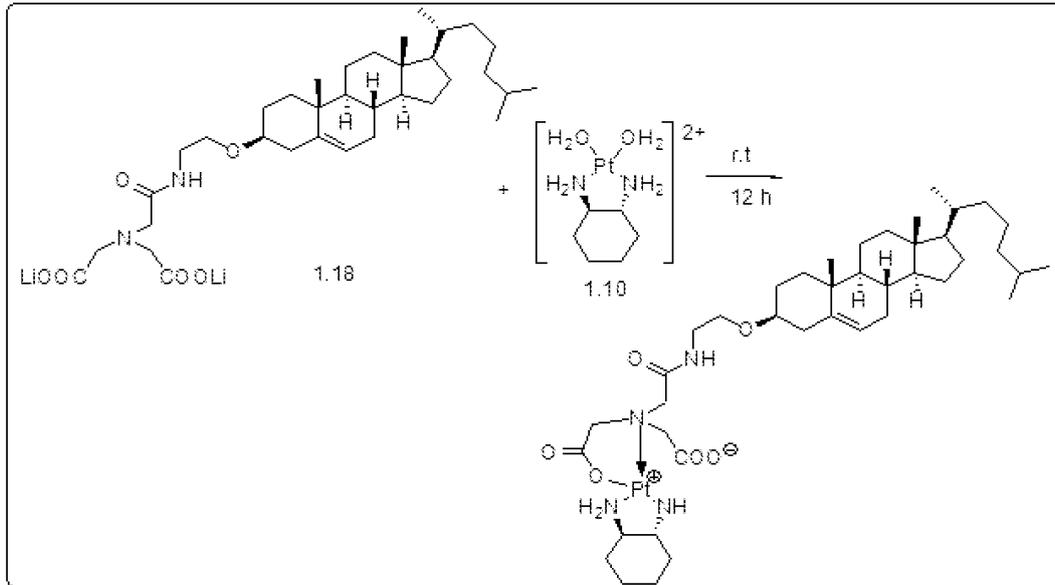


[0440]

[0441]

단계 5: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(1.18)를 약 1.0 ml의 물 중에 넣는다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간 동안 교반한다. 고체 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 이후에 동결건조시킨다. 잔류물을 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 콜레스테롤-옥살리플라

틴 양친매성 **화합물 27**을 수득한다.



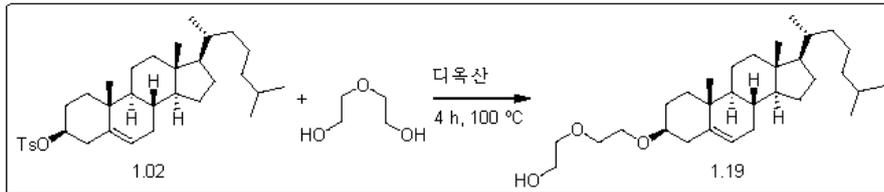
[0442]

[0443]

화합물 28의 합성

[0444]

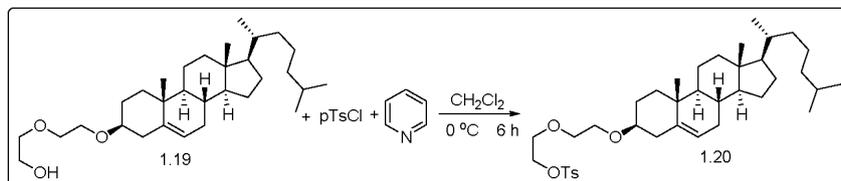
단계 1: 디옥산(약 30 ml) 중 중간체(1.02)(약 6 g, 0.011 mol)의 용액에, 디에틸렌 글리콜(약 20 ml)을 첨가하고, 약 4시간 동안 환류되게 한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물(약 20 ml)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 물(약 3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨다. 합한 유기 층을 감압 하에서 농축시키고, 잔류물을, 용리제로서 메탄올/클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.19)를 수득한다.



[0445]

[0446]

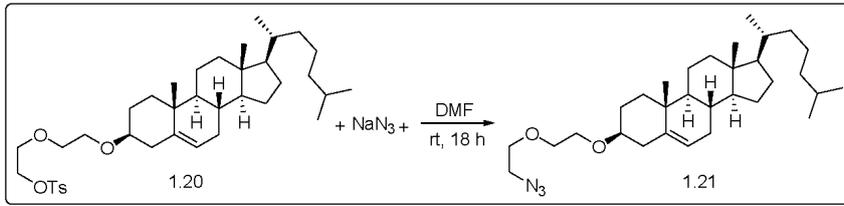
단계 2: 질소 분위기 하의 DCM(약 25 ml) 중 콜레스테릴 알코올(1.19)(약 5 g, 10.54 mmol) 및 p-톨루엔 설포닐 클로라이드(약 4 g, 21.09 mmol)의 병행 용액에, 피리딘(약 13 ml)을 첨가한다. 용액을 약 0°C에서 약 5시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 용액을 CHCl₃(약 20 ml)로 희석시키고, 약 10% 황산구리(II) 용액(약 3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시킨다. 잔류물을, 용리제로서 에틸 아세테이트 / 헥산을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.20)를 수득한다.



[0447]

[0448]

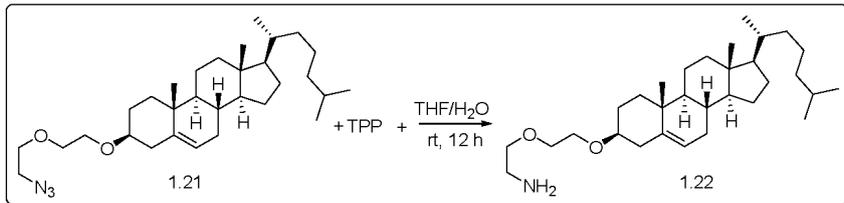
단계 3: 50 ml 둥근바닥 플라스크에서, 토실 화합물(1.20)(약 3 g, 4.76 mmol)을 질소 분위기 하에서 DMF(약 15 ml) 중에 넣고 약 30분 동안 교반하여 (필요하다면 가온되게 하여) 투명 용액을 수득한다. 이 용액에, 고체 아지드화나트륨(약 1.55 g, 23.84 mmol)을 첨가하고, 실온에서 약 18시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물(약 50 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(약 3 X 20 ml)로 추출한다. 유기 층을 물(약 2 X 20 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척한다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.21)를 수득한다.



[0449]

[0450]

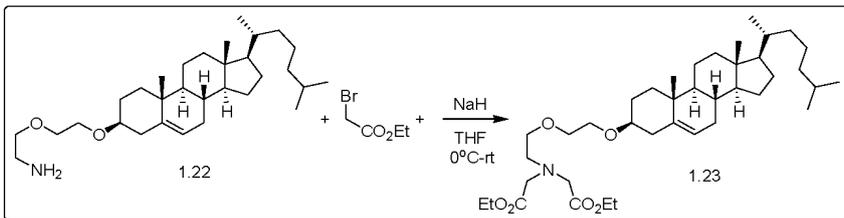
단계 4: 건조 DMF(약 10 ml) 중 아지드(1.21)(약 1 g, 2.01 mmol)의 용액에, 트리페닐 포스펜(TPP)(약 1.04 g, 4.02 mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 6시간 동안 교반하고, 물(약 1 ml)을 그것에 첨가한다. 생성된 용액을 동일 온도에서 추가 6시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을, 용리제로서 메탄올/클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 중간체(1.22)를 수득한다.



[0451]

[0452]

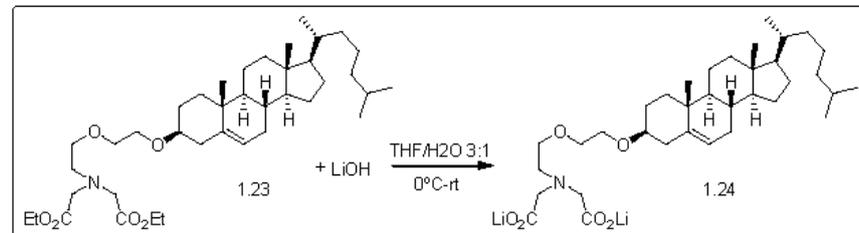
단계 5: THF(약 10 ml) 중 아민(1.22)(약 800 mg, 1.68 mmol)의 빙랭 용액에, NaH(약 200 mg, 5.02 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 질소 분위기 하에서 첨가한다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트(약 0.78 ml, 6.72 mmol)를 첨가하고, 실온에서 추가 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(약 2 X 20 ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 디에스테르 중간체(1.23)를 수득한다.



[0453]

[0454]

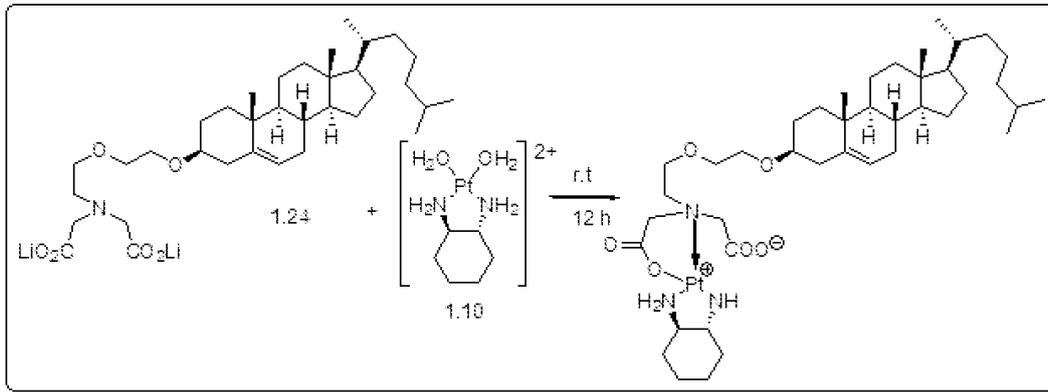
단계 6: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.23)(약 220 mg, 0.340 mmol)를 약 0°C의 THF/물(약 3:1)(약 4 ml) 중에 넣는다. 고체 LiOH(약 20 mg, 0.640 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 약 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물(약 4 ml)로 희석시킨다. 수성 층을 에틸 아세테이트 및 디클로로 메탄을 연속적으로 사용하여 세척하고 동결건조시켜, 정량적인 수율로 산 염(1.24)의 고체 분말을 수득한다.



[0455]

[0456]

단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 이리튬 염(1.24)을 물(약 1.0 ml) 중에 넣는다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간의 기간 동안 교반하고, 이후에 여과한다. 용액을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 28을 수득한다.



[0457]

[0458] **화합물 29의 합성**

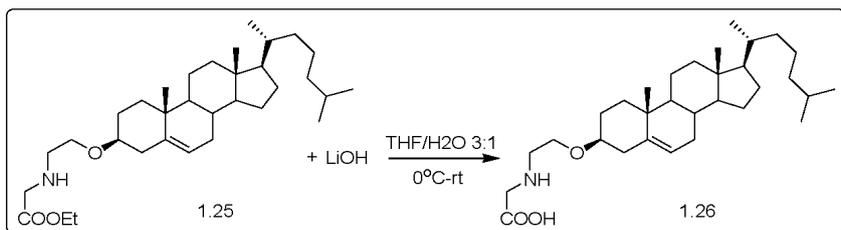
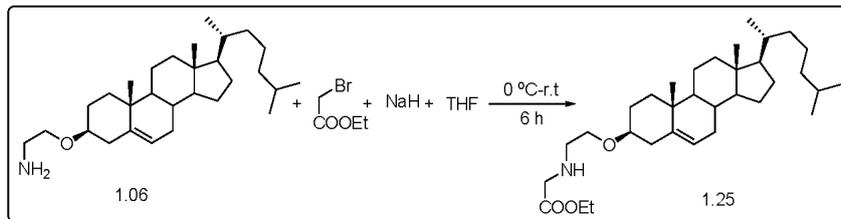
[0459] 단계 1: THF(약 10 ml) 중 아민(1.06)(약 300 mg, 0.673 mmol)의 빙랭 용액에, NaH(약 108 mg, 2.692 mmol)를 질소 분위기 하에서 약 10분의 기간에 걸쳐 첨가한다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트(약 0.1 ml, 0.874 mmol)를 첨가한다. 생성된 용액을 실온에서 추가 6시간 동안 교반하고, TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(약 2 X 15 ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 디에스테르 중간체(1.25)를 수득한다.

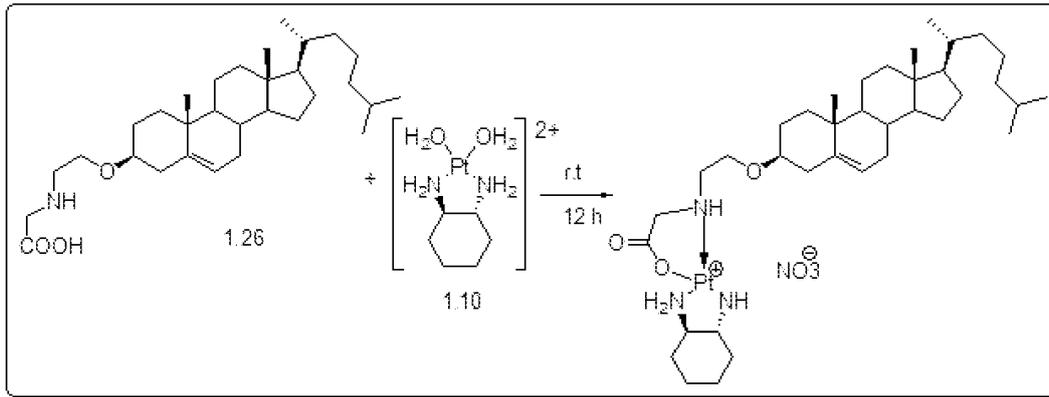
[0460]

[0461] 단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.25)(약 200 mg, 0.388 mmol)를 약 0°C의 THF/물(약 3:1)(약 4 ml) 중에 넣는다. 고체 LiOH(약 38 mg, 1.55 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 약 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물(약 4 ml)로 희석시킨다. 수성 층을 NaHSO₄ 용액으로 산성화하고, 디클로로 메탄(약 3 X 10 ml)으로 추출하고, 추가로 농축시켜, 우수한 수율로 산(1.26)의 고체 분말을 수득한다.

[0462]

[0463] 단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 산(1.26)(약 70 mg, 0.143 mmol)을 약 1.0 ml의 DMF 중에 넣는다. 이 용액에, DACH-Pt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간의 기간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 동결건조시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 29를 수득한다.





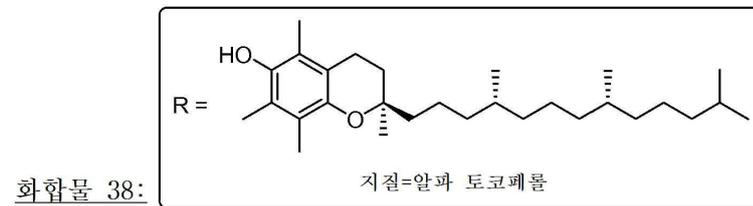
[0464]

[0465]

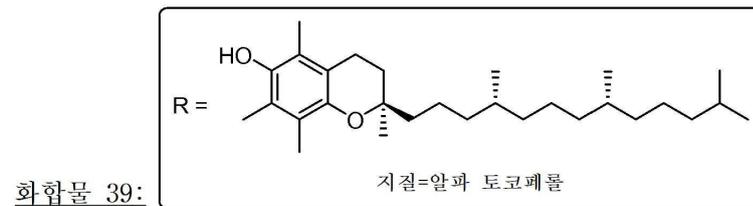
화합물 38, 39, 40, 41 및 42의 합성

[0466]

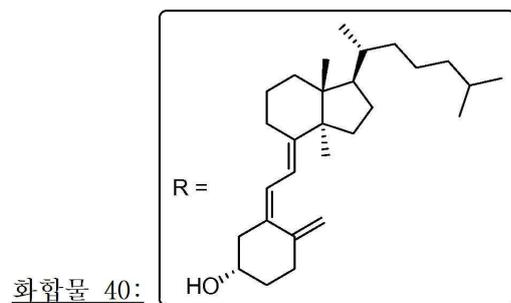
화합물 38, 39, 40, 41 및 42에 대한 합성 방법은 화합물 25의 합성 방법과 유사하다. 지질 모이어티는 상기 화합물에서 다양하다. 화합물 38 내지 화합물 42에 존재하는 상이한 지질 모이어티(R)는 다음과 같다:



화합물 38:

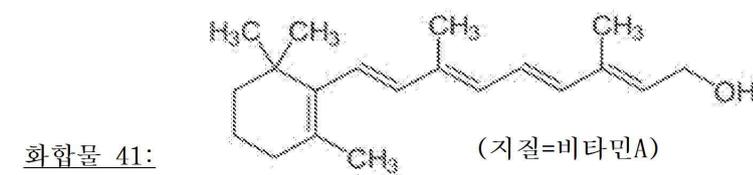


화합물 39:



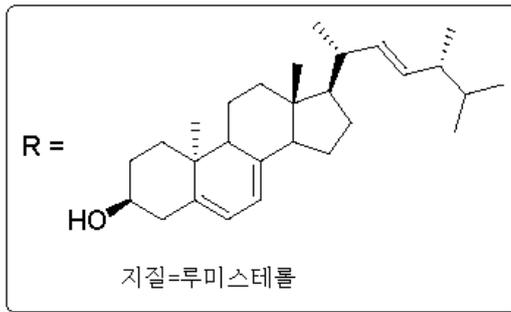
화합물 40:

[0467]



화합물 41:

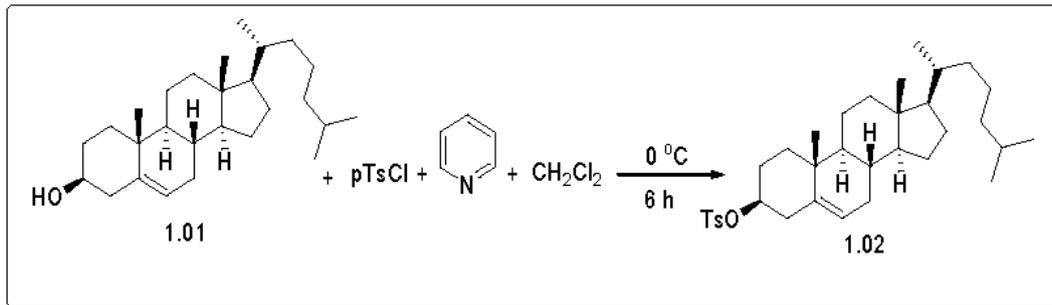
[0468]



[0469] 화합물 42:

[0470] 상기 화합물 38 내지 화합물 42의 합성 경로는 도 4에 제공되어 있다.

[0471] 화합물 25의 변형된 합성



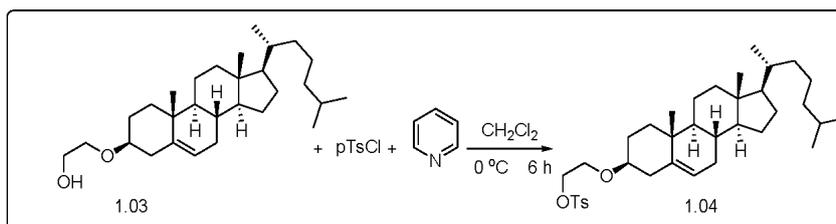
[0472]

[0473] 단계 1: CH₂Cl₂(약 45 ml) 중 콜레스테롤(1.01)(약 10 g, 0.026 mol)의 빙랭 용액에, 피리딘(약 15 ml)을 첨가하고, 약 15분 동안 교반하였다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(약 9.8 g, 0.052 mol)를 첨가하고, 0 °C에서 약 6시간 동안 교반하였으며, 이후에 TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃(약 20 ml)로 희석시키고, 약 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 중간체(1.02)를 수득하였으며, 상기 중간체를 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다.

[0474]

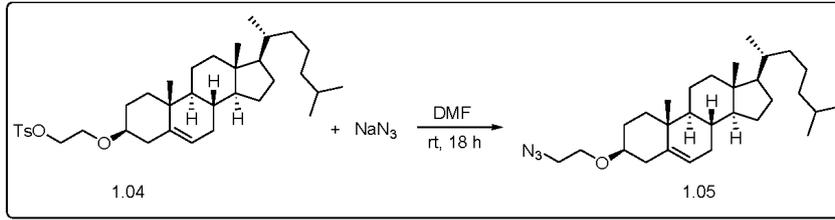
[0475] 단계 2: 디옥산(약 45 ml) 중 토실화 콜레스테롤(1.02)(약 10 g, 0.018 mol)의 용액에, 에틸렌 글리콜(약 15 ml)을 첨가하고, 약 4시간 동안 환류하였다. TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물(약 3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼 정제하여 중간체(1.03)를 수득하였다.

[0476]



[0477] 단계 3: 디클로로 메탄(약 15 ml) 중 콜레스테릴 에틸렌 글리콜(1.03)(약 6.95 g, 16.13 mmol)의 빙랭 용액에, 피리딘(약 13 ml)을 질소 분위기 하에서 첨가하고, 약 15분 동안 교반하였다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(약 3.7 g, 19.35 mmol)를 첨가하고, 약 0°C에서 약 5시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완

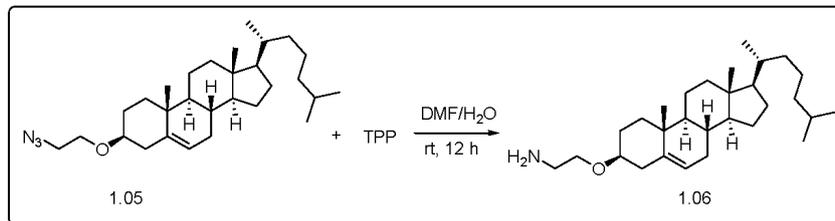
료 후에, 반응 혼합물을 CHCl_3 (약 20 ml)로 희석시키고, 약 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(약 20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.04)를 수득하였다.



[0478]

[0479]

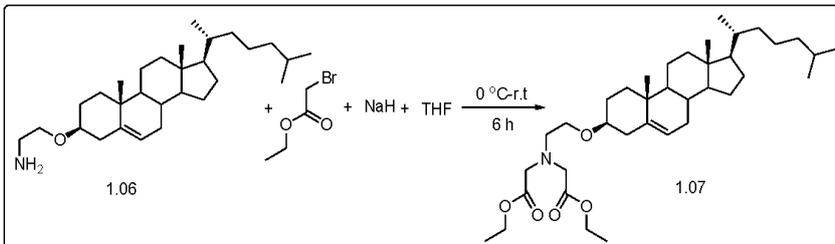
단계 4: 50 ml 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(1.04)(약 6 g, 10.26 mmol)을 질소 분위기 하에서 DMF(약 20 ml) 중에 넣고 약 30분 동안 교반하여 (필요하다면 가온되게 하여) 투명 용액을 수득하였다. 이 용액에, 아지드화나트륨(약 3.4 g, 51.33 mmol)을 첨가하고, 실온에서 약 18시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 THF를 제거하고 플래시 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.05)를 수득하였다.



[0480]

[0481]

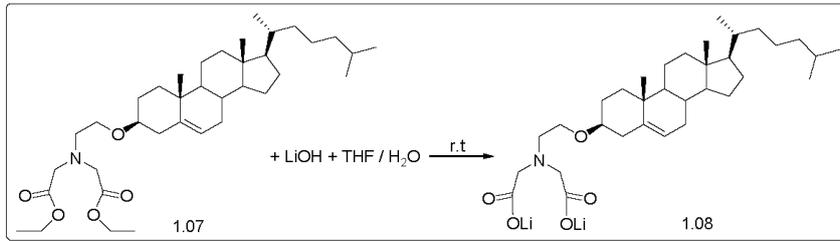
단계 5: 건조 DMF(약 15 ml) 중 아지드(1.05)(약 3 g, 7.6 mmol)의 용액에, TPP(약 1.5 g, 15.2 mmol)를 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 반응물을 실온에서 약 6시간 동안 교반하고, 약 2 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 약 6시간의 추가 기간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시키고 이동상으로서 메탄올/클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 중간체(1.06)를 수득하였다.



[0482]

[0483]

단계 6: THF(약 5 ml) 중 아민(1.06)(약 300 mg, 0.698 mmol)의 빙랭 용액에, NaH(약 120 mg, 2.094 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자밤씩 첨가하였다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가하고 실온에서 약 6시간의 기간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 킨칭하고, 화합물을 에틸 아세테이트(약 2 X 20 ml)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여, 약 52% 수율로 디에스테르 중간체(1.07)를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 5.34 (dd, $J = 8.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.19 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.73 - 3.61 (m, 6H), 3.14 (dt, $J = 15.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.02 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.28-0.64 (m, 49H, 콜레스테롤 골격).



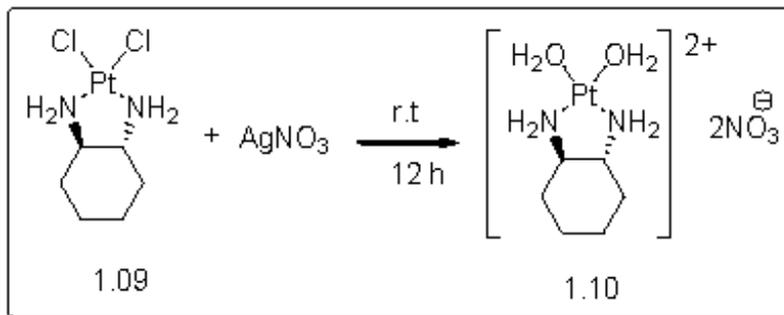
[0484]

[0485]

단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르 화합물(**1.07**)(약 218 mg, 0.363 mmol)을 THF / 물(약 4 ml, 약 3:1의 비로 존재함) 중에 넣고, 약 0℃로 냉각시켰다. 이 냉각된 용액에, LiOH(약 34 mg, 1.45 mmol)를 첨가하고, 추가 6시간의 기간 동안 실온에서 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 수성 층을 동결건조시켜, 정량적인 수율로 **1.08**의 고체 이리튬 염을 수득하였다.

[0486]

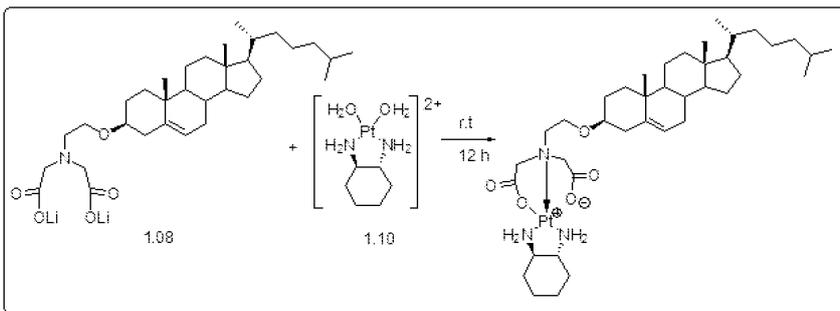
단계 8: DACH-Pt(H₂O)₂의 합성:



[0487]

[0488]

50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디클로로 (1,2-디아미노-사이클로헥산) 백금(**1.09**)(약 200 mg, 0.526 mmol)을 약 20.0 ml의 H₂O 중에 넣었다. 이 현탁액에, 질산은(약 178.7 mg, 1.052 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 유백색 용액을 원심분리하고, 용액을 0.22 μm 시린지 필터를 통해 여과하여, 정량적인 수율(약 10 mg/ml)로 수화된 DACH-Pt(**1.10**)를 수득하였다.



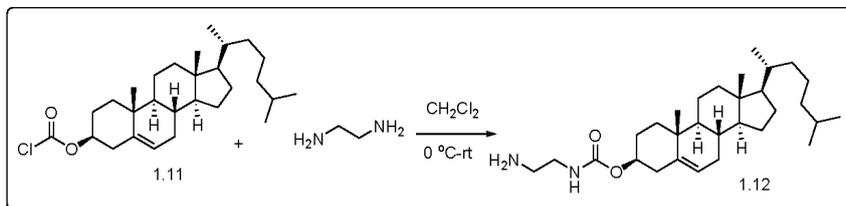
[0489]

[0490]

단계 9: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(**1.08**)(약 202 mg, 0.363 mmol)를 약 1.0 ml의 물 중에 넣었다. 이 용액에, 이전 단계에서 수득된 DACHPt(H₂O)₂(약 13.8 ml)를 첨가하고 추가 12시간 동안 교반하였다. 고체 잔류물을 여과하고, 물(약 20 ml)로 세척하였다. 백색 고체 잔류물을 동결건조시키고 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜, 약 85% 수율로 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 **25**를 수득하였다. 화합물 **25**의 ¹H NMR(500 MHz, CDCl₃) δ : 5.36 (s, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.36 -0.62 (57 H, 콜레스테롤 골격). ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂-CD₃OD) δ : 183.13, 182.80, 171.64, 171.35, 140.13, 122.08, 79.93, 56.73, 56.17, 50.19, 42.22, 39.75, 39.41, 38.87, 38.66, 37.00, 36.71, 36.11, 35.75, 32.16, 31.84, 29.54, 28.24, 28.13, 28.08, 27.90, 24.34, 24.19, 24.13, 23.72, 22.31, 22.06, 20.97, 18.97, 18.94, 18.32, 11.44; 화합물 **25**의 IR (KBr): 3416.28, 3162.69, 2933.20, 1654.62, 1599.66, 1455.99, 1377.89, 1317.14, 1174.44, 1091.51,

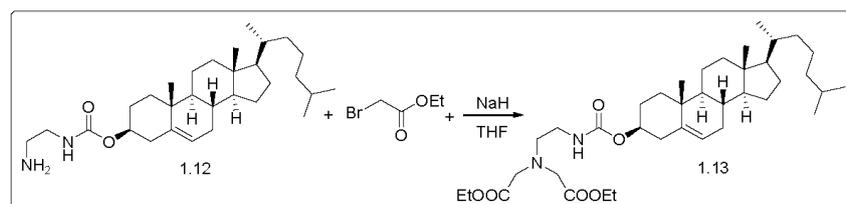
1061.62; **화합물 25** C₃₉H₆₇N₃O₅Pt의MALDI-TOF MS (m/z) = 853.644 (M)⁺; **화합물 25**의 195Pt (108 MHz, CD₂C12-MeOD) -2316.5 및 -2341.82; C₃₉H₆₇N₃O₅Pt에 대해 확인된 분석 계산치 C, 52.63(54.91), H, 7.93(7.92), N, 4.21 (4.93).

[0491] **화합물 26의 변형된 합성**



[0492] 단계 1: CH₂Cl₂(약 40 ml) 중 에틸렌 디아민(약 22.2 ml)의 빙랭 용액에, CH₂Cl₂(약 50 ml) 중 화합물(1.11)(약 5 g)의 용액을 약 45분의 기간에 걸쳐 적가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 동일 온도에서 교반하고, 약 20 시간의 추가 기간 동안 실온에서 추가로 교반되게 하였다. 완료(TLC로 검사함) 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 디클로로 메탄(약 4 x 50 ml)으로 추출하였으며, 합한 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을, 이동상으로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.12)를 수득하였다.

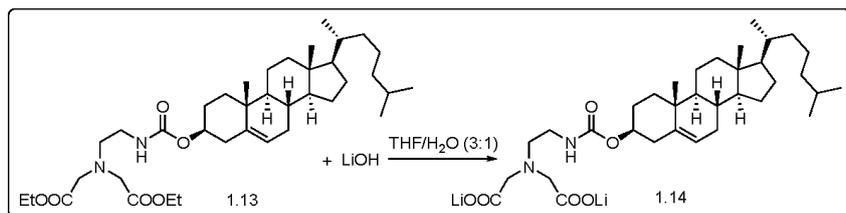
[0494] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.30 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.35-0.60 (m, 45H, 콜레스테롤 골격).



[0495] 단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 아민(1.12)(약 300 mg, 0.634 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF(약 5 ml) 중에 넣었다. 반응 혼합물을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, NaH(약 130 mg, 3.17 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자밤씩 첨가하였다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고 냉수(약 5 ml)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트(약 2 X 20 ml)로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 농축시켰다. 잔류물을, 이동상으로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.13)를 수득하였다.

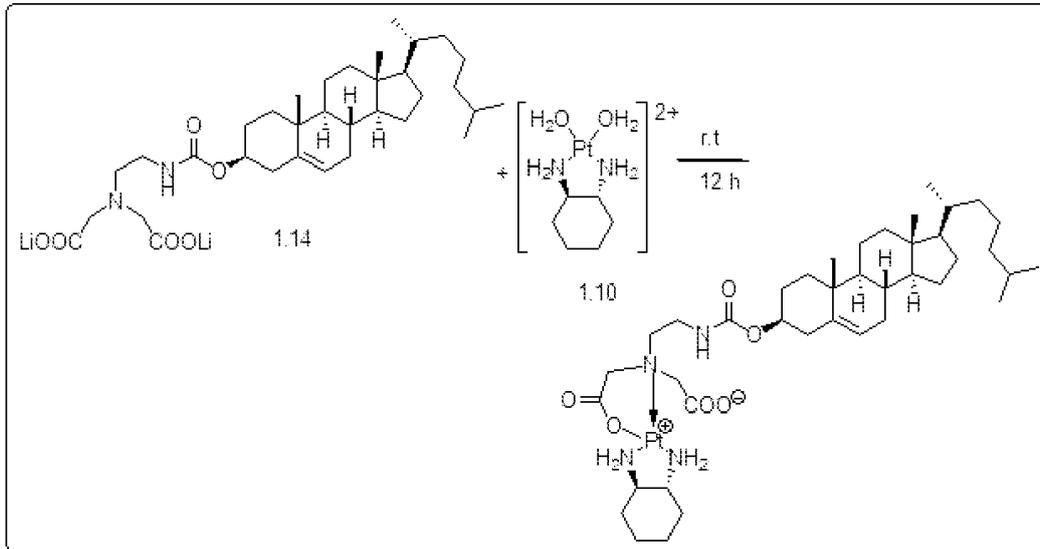
[0497] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 5.85 (s, 1H), 5.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 4H), 3.63 (m, 4H), 3.30 (bs, 2H), 2.98 (bs, 2H), 2.44-0.71 (m, 49H, 콜레스테롤 골격).

[0498] ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ : 171.32, 156.37, 140.00, 122.28, 74.14, 60.79, 56.66, 56.09, 55.16, 53.36, 49.97, 42.28, 39.71, 39.49, 38.57, 37.00, 36.54, 36.15, 35.77, 31.88, 31.85, 28.21, 28.14, 27.99, 24.26, 23.79, 22.80, 22.55, 21.01, 19.32, 18.68, 14.19, 11.83;



[0499] 단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.13)(약 1.7 g, 2.63 mmol)를 THF/물(약 3:1)(약 16

ml) 중에 넣었다. 반응 혼합물을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, LiOH(약 130 mg, 5.27 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 약 6시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 물(약 5 ml)로 희석시켰다. 수층을 에틸 아세테이트 및 CH₂Cl₂를 연속적으로 사용하여 세척하고 동결건조시켜, 정량적인 수율로 중간체(1.14)를 수득하였다.



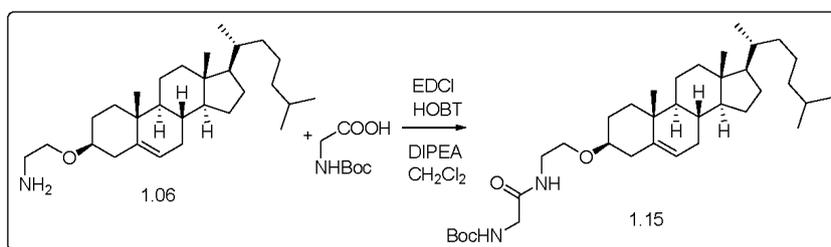
[0501]

[0502]

단계 4: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(1.14)를 약 1.0 ml의 물 중에 넣었다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간의 기간 동안 교반하였다. 수득된 고체 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 동결건조시켰다. 잔류물을 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 26을 수득하였다. 화합물 26의 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.40 (s, 1H), 4.89 (bs, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.61 (s, 4H), 3.40-3.28 (m, 2H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.44 -0.60 (57 H, 콜레스테롤 골격). 화합물 26의 ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂-CD₃OD) δ: 186.87, 186.49, 175.25, 174.91, 161.48, 161.24, 143.69, 126.49, 79.20, 60.62, 60.04, 53.92, 46.19, 43.62, 43.38, 42.4, 42.32, 40.86, 40.46, 40.05, 39.68, 36.13, 35.80, 35.73, 33.97, 32.10, 31.96, 31.87, 28.21, 28.14, 27.70, 26.58, 26.32, 23.09, 22.51, 15.66; 화합물 26의 IR (KBr): 3403.74, 2931.27, 1665.23, 1632.45, 1444.42, 1382.71, 1131.05; 화합물 26 C₄₀H₆₈N₄O₆Pt의MALDI-TOF MS (m/z) = 896.5292 (M)⁺; 화합물 26의 195Pt(108 MHz, MeOD) -2280.34 및 -2305.06; C₄₀H₆₈N₄O₆Pt에 대해 확인된 분석 계산치 C, 51.96(53.62), H, 7.82(7.65), N, 5.39 (6.25).

[0503]

화합물 27의 변형된 합성

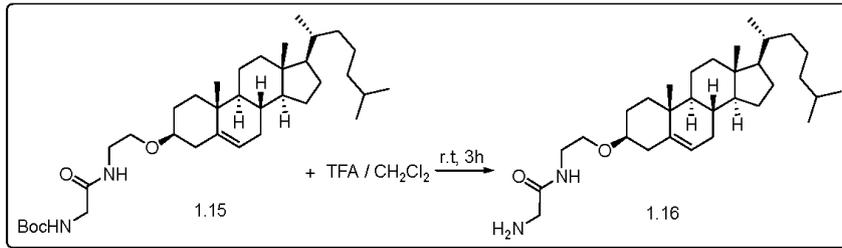


[0504]

[0505]

단계 1: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, BocHNCH₂COOH(약 370 mg, 2.08 mmol)를 질소 분위기 하에서 CH₂Cl₂(약 10 ml) 중에 넣었다. 고체 EDCI(약 400 mg, 2.08 mmol) 및HOBT(약 285 mg, 2.08 mmol)를 반응 혼합물에 연속적으로 첨가한다. DIPEA를 첨가하여 용액을 알칼리성으로 되게 하고, 반응 혼합물을 추가 20분 동안 교반하였다. 이 활성화된 산 용액에, 아민(1.06)(약 450 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 약 12시간 동안 실온에서 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 클로로포름으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 농축시켰다. 잔류물을, 이동상으로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 실리카

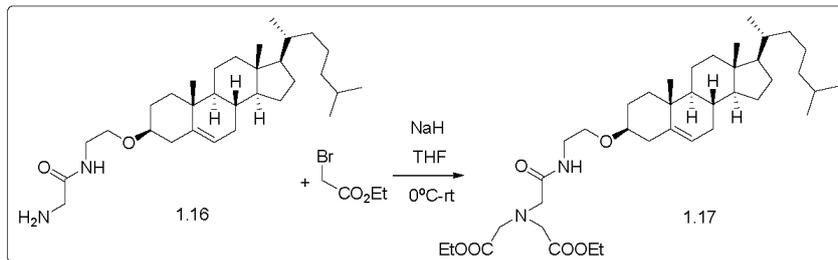
겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.15)를 수득하였다.



[0506]

[0507]

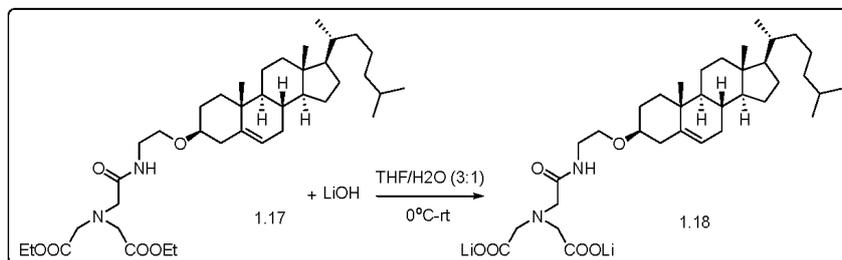
단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, Boc 보호된 아민(1.15)(약 600 mg, 0.99 mmol)을 CH₂Cl₂ 중에 넣고, 플라스크를 약 0°C로 냉각시켰다. 이 용액에, TFA를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 약 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 회전 증발기 하에서 농축시키고, 조 생성물(1.16)을 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.



[0508]

[0509]

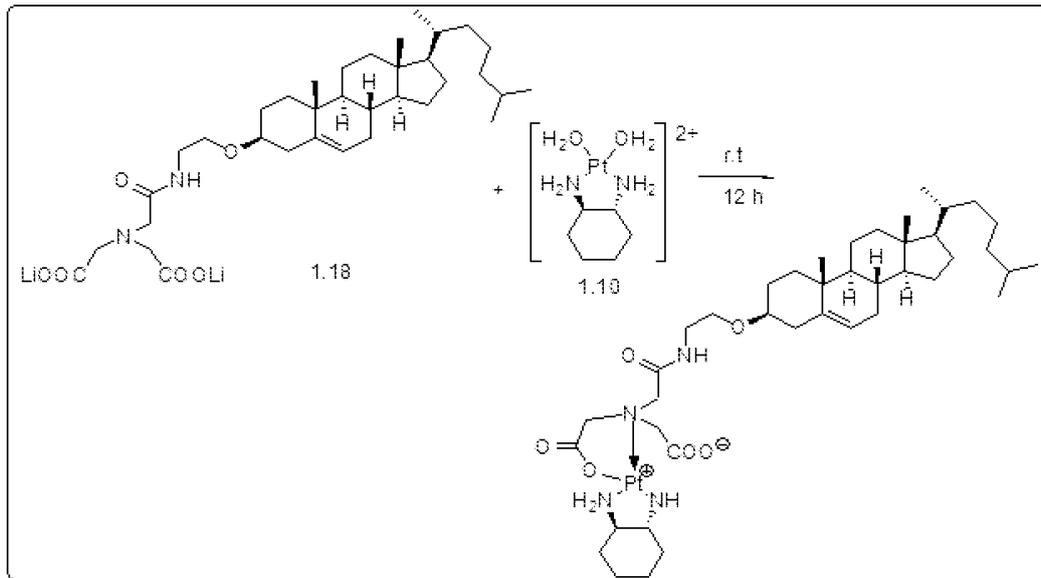
단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 조 아민(1.16)(약 400 mg, 0.821 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF (약 10 ml) 중에 넣었다. 용액을 빙욕 하에서 약 0°C로 냉각시키고, 고체 NaH(약 160 mg, 4.10 mmol)를 약 10분의 기간에 걸쳐 자발씩 첨가하였다. 생성된 용액을 추가 20분 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 첨가하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 진공 하에서 농축시켰다. 잔류물을, 이동상으로서 메탄올-클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.17)를 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 5.33 - 5.29 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (q, *J* = 7.25 Hz, 4H), 3.56 - 3.49 (m, 6H), 3.43 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.14 (m, 1H), 2.44-0.71 (m, 50H, 콜레스테롤 골격). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 170.90, 170.66, 140.77, 121.54, 79.15, 66.33, 60.85, 58.82, 56.70, 56.09, 55.57, 50.12, 42.25, 39.71, 39.45, 39.35, 38.95, 37.14, 36.79, 36.12, 35.71, 31.87, 31.83, 28.26, 28.16, 27.93, 24.22, 23.75, 22.74, 22.49, 21.00, 19.29, 18.65, 14.15, 11.79;



[0510]

[0511]

단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디에스테르(1.17)(약 200 mg, 0.303 mmol)를 약 0°C의 THF/물(약 3:1)(약 4 ml) 중에 넣었다. 고체 LiOH(약 15 mg, 0.606 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 약 6시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 물(약 4 ml)로 희석시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트 및 디클로로 메탄을 연속적으로 사용하여 세척하고 동결건조시켜, 정량적인 수율로 산 염(1.18)의 고체 분말을 수득하였다.



[0512]

[0513]

단계 5: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 중간체(1.18)를 1 ml의 물 중에 넣었다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 추가 12시간 동안 교반하였다. 고체 잔류물을 여과하고, 물로 세척하고, 이후에 동결건조시켰다. 잔류물을 과량의 메탄올 중에 용해시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축시켜 콜레스테롤-옥살리플라틴 양친매성 화합물 27을 수득하였다. 화합물 27의 ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃-CD₃OD) δ : 5.28 (s, 1H), 4.11 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.65-3.25 (m, 8H), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.44 -0.60 (57 H, 콜레스테롤 골격). 화합물 27의 ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-d₆) δ : 180.1, 168.19, 166.47, 140.36, 121.06, 78.25, 65.47, 63.65, 61.23, 61.14, 60.31, 56.09, 55.48, 49.50, 41.76, 38.54, 36.57, 36.19, 35.56, 35.09, 31.32, 31.27, 28.88, 27.94, 27.68, 27.30, 23.77, 23.08, 22.58, 22.31, 20.51, 18.98, 18.46, 11.59; 화합물 27의 IR (KBr): 3447.72, 3245.64, 2935.69, 1617.40, 1392.53, 1096.25; 화합물 27 C₄₁H₇₀N₄O₆Pt의 MALDI-TOF MS(m/z) = 910.6240 (M)⁺; 화합물 27의 ¹⁹⁵Pt(108 MHz, MeOD) -2260.12 및 -2271.67; C₄₁H₇₀N₄O₆Pt에 대해 확인된 분석 계산치 C, 52.85(54.11), H, 7.77(7.75), N, 5.26 (6.16).

[0514]

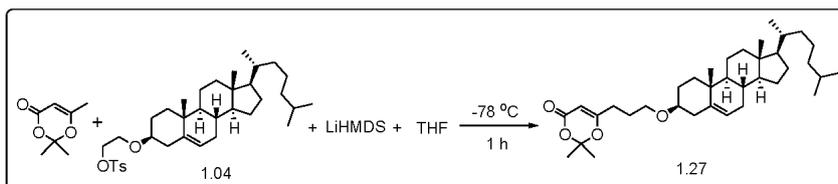
실시예 4: 화학식 III의 화합물의 합성

[0515]

화합물 31의 합성

[0516]

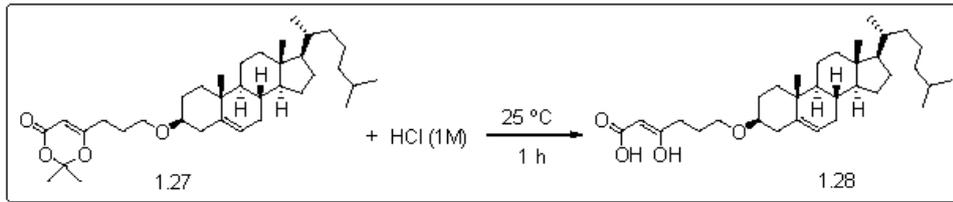
단계 1: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 아세트나이드 보호된 케토-산(약 121.5 mg, 0.854 mmol)을 약 2 ml의 무수 THF 중에 넣고, 혼합물을 약 -78°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, LiHMDS(약 0.85 ml, 5 eq, 톨루엔 중 1 mmol 용액)를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 약 15분 동안 교반한다. 이 용액에, THF(약 2 ml) 중 토실 화합물(1.04)(약 100 mg, 0.171 mmol)을 첨가하고, 다시 혼합물을 약 -78°C에서 약 2시간 동안 교반되게 한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C 로 냉각시키고, 물로 쉐킷하고, 에틸 아세테이트(약 2 X 15 ml)로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 디에스테르 중간체(1.27)를 수득한다.



[0517]

[0518]

단계 2: 약 1 ml의 THF 중 아세트나이드 보호된 화합물(1.27)을 50 ml 둥근바닥 플라스크 내에 넣고, 약 0°C의 HCl(약 1 M)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 3시간 동안 교반하고, TLC를 수행한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물(약 5 ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(약 20 ml)로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 중간체(1.28)를 수득한다.



[0519]

[0520]

단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, DMF(약 1 ml) 중 하이드록실산(A)을 넣고, 혼합물을 약 30분 동안 실온에서 교반한다. 수화된 DACH를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 약 24시간 동안 교반하고, 이후에 동결건조시킨다. 고체 잔류물을 물(약 5 ml)로 세척하고 동결건조시켜 최종 백금 부가 생성물인 **화합물 31**을 수득한다.

[0521]

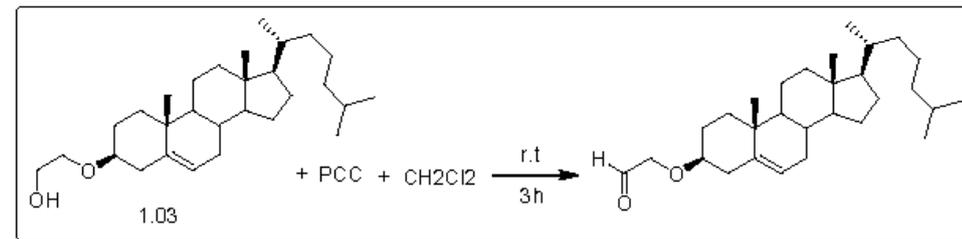
[0522]

화합물 32의 합성

[0523]

단계 1: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 알코올 중간체(1.03)를 약 5 ml의 무수 CH₂Cl₂ 중에 넣고, 약 0°C로 냉각시킨다. 이 용액에, PCC(피리듐 클로로크로메이트)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 실온에서 교반하고, 이후에, 반응을 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 알데하이드 중간체를 수득한다.

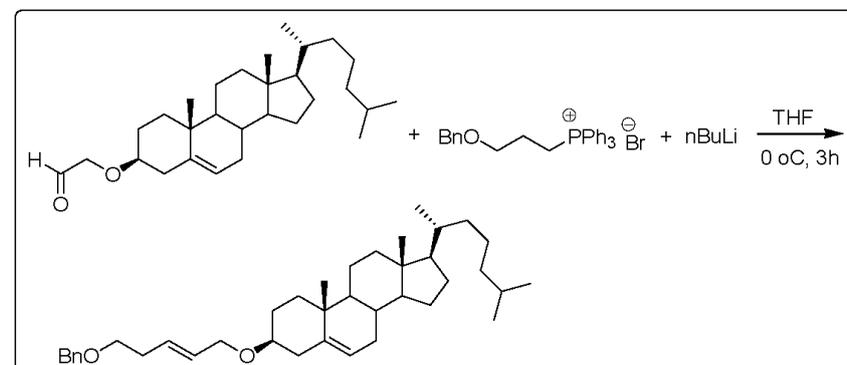
[0524]



[0525]

단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, THF 중 TPP(삼인산나트륨) 염을 넣고, 혼합물을 약 0°C로 냉각시킨다. 이 용액에, nBuLi를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 교반한다. 수득된 용액에, THF(약 5 ml) 중의 이전 단계에서 제조된 알데하이드를 서서히 첨가한다. 생성된 용액을 약 0°C에서 추가 3시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC로 검사한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 수득된 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

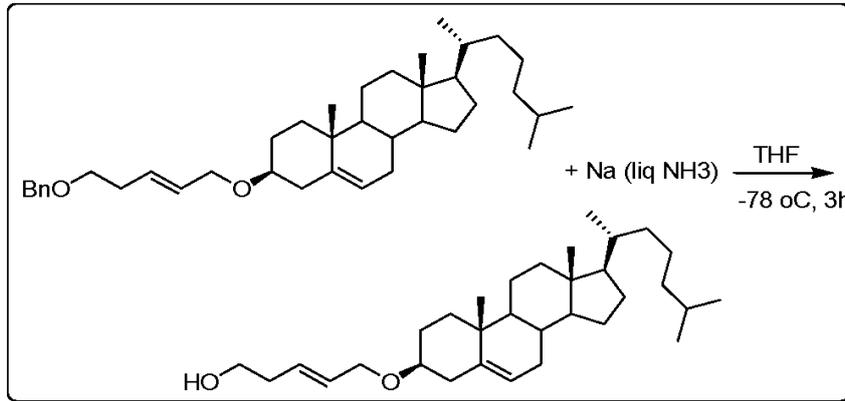
[0526]



[0527]

단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, THF 중 액체 암모니아를 약 -78°C에서 넣는다. 이 용액에, 금속 나트륨을 약 20분의 기간에 걸쳐 서서히 첨가한다. 수득된 청색 용액에, THF 중 벤질 보호된 화합물을 약 10분의 기간에 걸쳐 첨가한다. 생성된 용액을 동일 온도에서 약 3시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC로 검사한다.

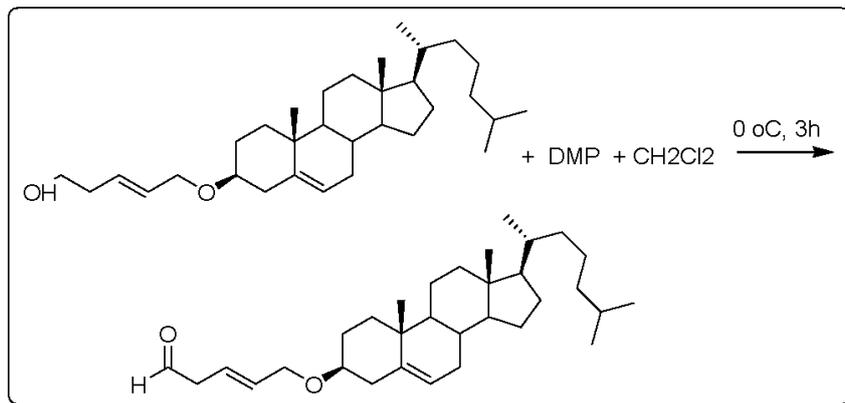
반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 실온에서 약 12시간 동안 그대로 두고, 이후에, 염화암모늄 용액으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 마지막으로 감압 하에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.



[0528]

[0529]

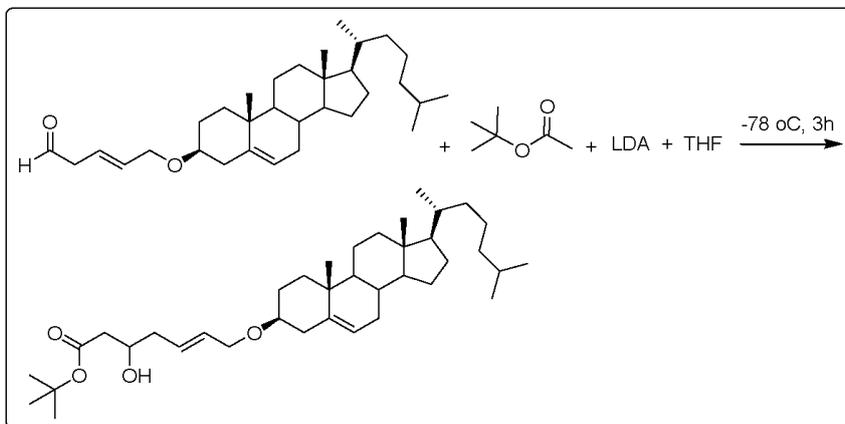
단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ 중 하이드록실 화합물을 약 0°C에서 넣는다. 이 용액에, 고체 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin Periodinane)(DMP)을 첨가하고, 혼합물을 약 3시간 동안 교반하고, 반응을 TLC로 모니터링한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추출한다. 이후에, 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.



[0530]

[0531]

단계 5: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 리튬 디소프로필아미드(LDA)를 약 -78°C에서 첨가한다. 여기에, THF 중 3차 부틸 아세테이트를 첨가하고, 혼합물을 약 0.5시간 동안 교반한다. 이 용액에, THF(약 5 ml) 중의 이전 단계에서 제조된 알데하이드를 서서히 첨가한다. 생성된 용액을 약 -78°C에서 추가 2시간 동안 교반하고, 반응을 TLC로 모니터링한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

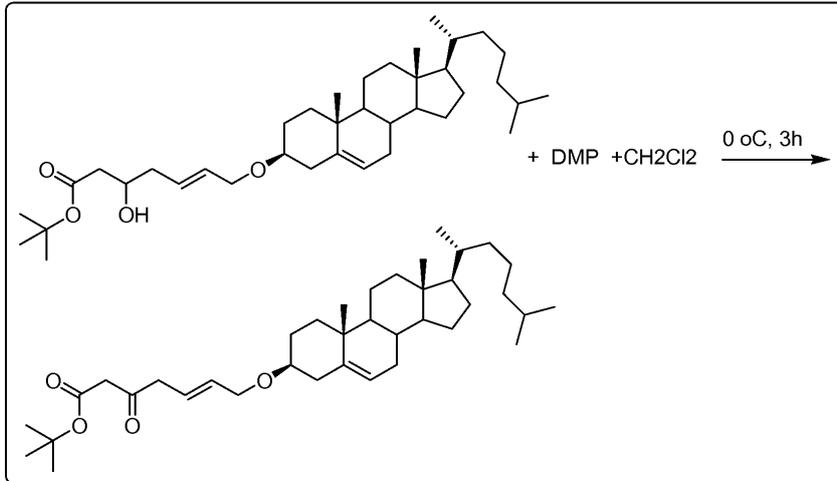


[0532]

[0533]

단계 6: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, CH₂Cl₂ 중 하이드록실 화합물을 약 0°C에서 넣는다. 이 용액에, 고체

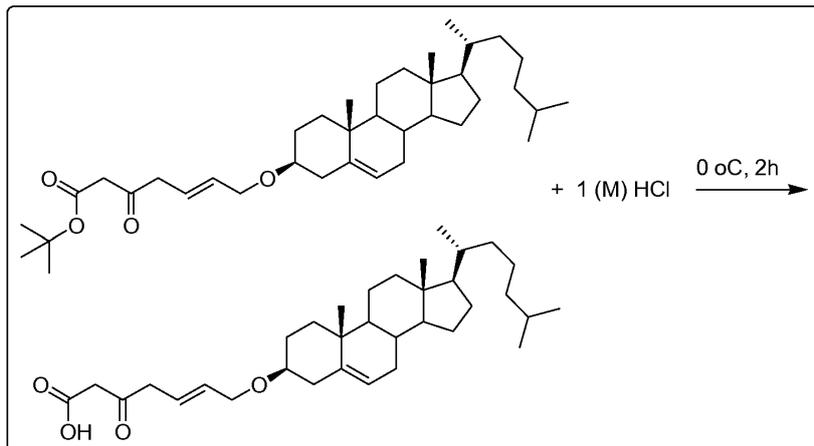
데스-마틴 페리오디난(DMP)을 첨가하고, 혼합물을 약 3시간 동안 교반하고, 반응의 진행을 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, CH₂Cl₂로 추출한다. 수득된 유기 층을 농축시키고, 실리카 겔 크로마토 그래피로 정제한다.



[0534]

[0535]

단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, THF 중 3차 부틸 에스테르를 넣고, 용액을 약 0°C 로 냉각시킨다. 냉각된 용액에, 약 1 (M) HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일 온도에서 약 2시간 동안 교반한다. 반응의 완료 후에, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.



[0536]

[0537]

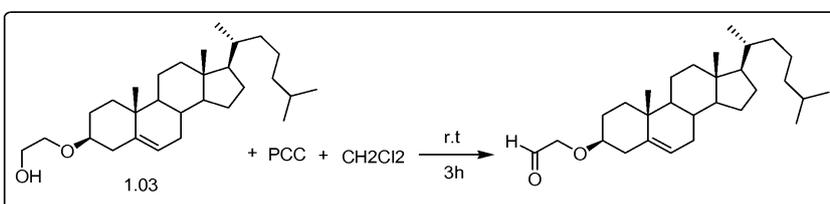
단계 8: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, DMF(약 1 ml) 중 하이드록실산을 넣고, 혼합물을 약 30분 동안 실온에서 교반한다. 수화된 DACH를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 약 24시간 동안 교반하고, 이후에 동결건조시킨다. 고체 잔류물을 물(약 5 ml)로 세척하고 동결건조시켜 최종 백금 부가 생성물인 **화합물 32**를 수득한다.

[0538]

화합물 33의 합성

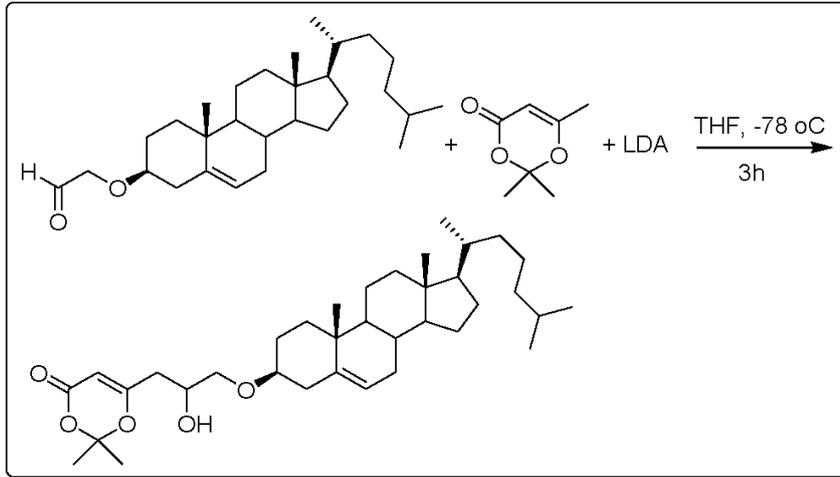
[0539]

단계 1: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 약 5 ml의 무수 CH₂Cl₂ 중 알코올 중간체(**1.03**)를 넣고, 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, PCC를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 3시간 동안 실온에서 교반하고, 반응 진행을 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, 이후에 실리카 겔 크로마토그래피로 정제를 수행하여 알데하이드 중간체를 수득한다.



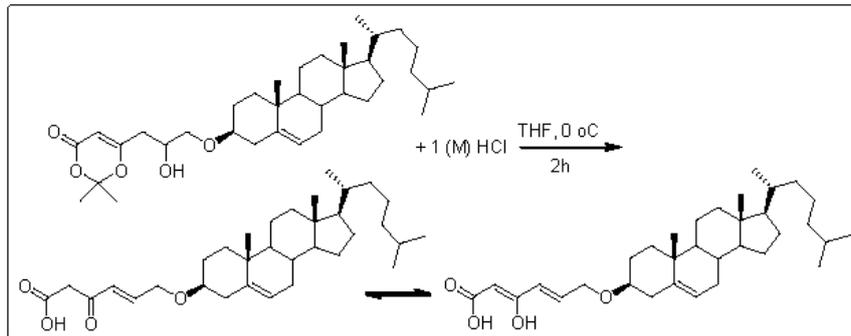
[0540]

[0541] 단계 2: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, THF 중 LDA를 약 -78℃에서 생성한다. 이 용액에, THF 중 1,3-디옥시논을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 0.5시간 동안 교반한다. 이 용액에, THF(약 5 ml) 중의 이전에 제조된 알데하이드를 서서히 첨가하고, 생성된 용액을 약 -78℃에서 추가 2시간 동안 교반하고, 반응을 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 층을 농축시키고, 이후에 실리카 겔 크로마토그래피로 정제를 수행한다.



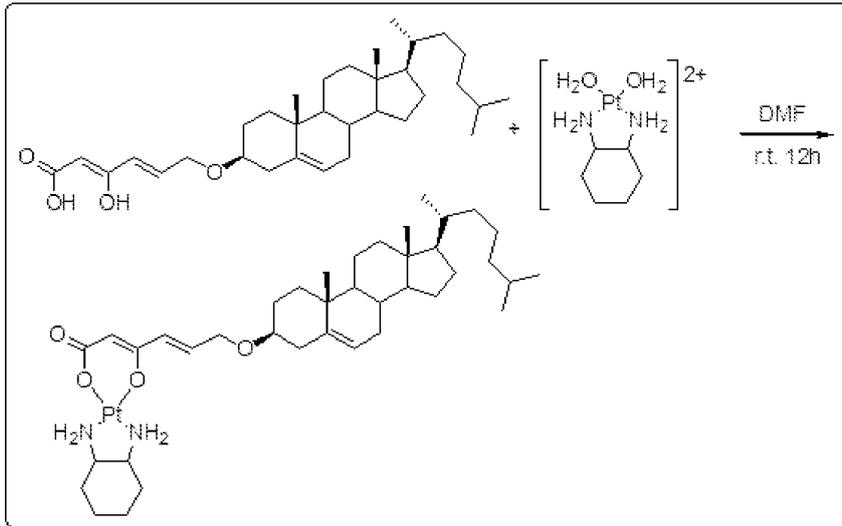
[0542]

[0543] 단계 3: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, THF 중 아세트나이드 보호된 화합물을 약 0℃에서 넣는다. 이 용액에, 1 (M) HCl을 첨가하고, 반응 혼합물을 동일 온도에서 약 2시간 동안 교반한다. 반응의 완료 후에, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.



[0544]

[0545] 단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, DMF(약 1 ml) 중 하이드록실산을 넣고, 용액을 약 30분 동안 실온에서 교반한다. 수화된 DACH-Pt(H₂O)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24시간 동안 교반하고, 이후에 동결건조시킨다. 고체 잔류물을 물(약 5 ml)로 세척하고, 이후에 동결건조시켜 최종 백금 부가 생성물인 **화합물 33**을 수득한다.

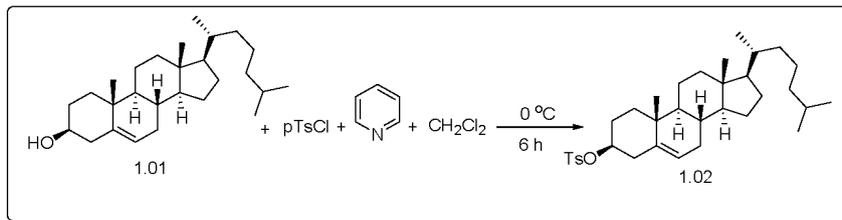


[0546]

[0547] **화합물 34[여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질]의 합성**

[0548]

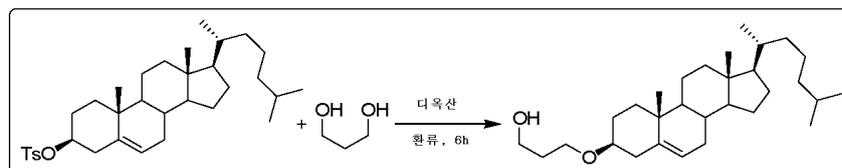
단계 1: CH₂Cl₂ 중 콜레스테롤(1.01)의 병행 용액에, 피리딘을 첨가하고, 약 15분 동안 교반한다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드를 첨가하고, 약 0°C에서 추가 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃로 희석시키고, 약 1N HCl 및 염수를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켜 중간체(1.02)를 수득하고, 이 중간체를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용한다.



[0549]

[0550]

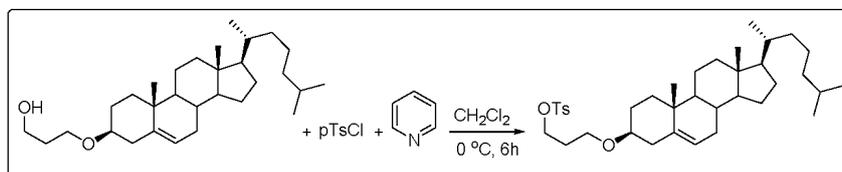
단계 2: 디옥산 중 조 토실 콜레스테롤(1.02)의 용액에, 1,3-프로판디올을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 4시간 동안 환류한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물 및 염수를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 제거하고, 진공 하에서 농축시키고, 마지막으로 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 알코올 중간체를 수득한다.



[0551]

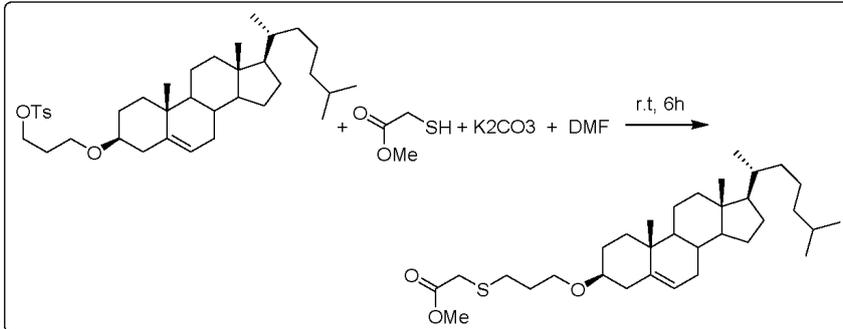
[0552]

단계 3: CH₂Cl₂ 중 알코올의 병행 용액에, 피리딘을 첨가하고, 약 15분 동안 교반한다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 0°C에서 추가 6시간 동안 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃로 희석시키고, 약 1N HCl 및 염수를 연속적으로 사용하여 세척한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 이후에 진공 하에서 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하여 토실 중간체를 수득한다.



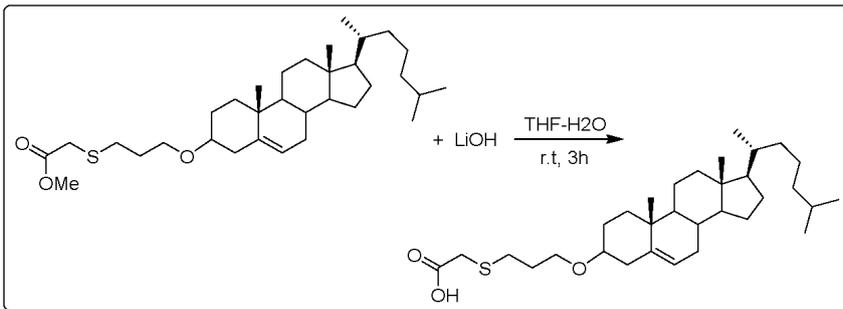
[0553]

[0554] 단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, DMF(약 10 ml) 중 메틸-3-메르캡토 프로피오네이트를 질소 분위기 하에서 약 0°C에서 넣는다. 탄산칼륨을 반응 혼합물에 첨가한 후, 토실 화합물을 첨가한다. 혼합물을 추가 24 시간 동안 실온에서 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 이후에 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압 하에서 농축시킨다. 잔류물을 마지막으로 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 실파이드 중간체를 수득한다.



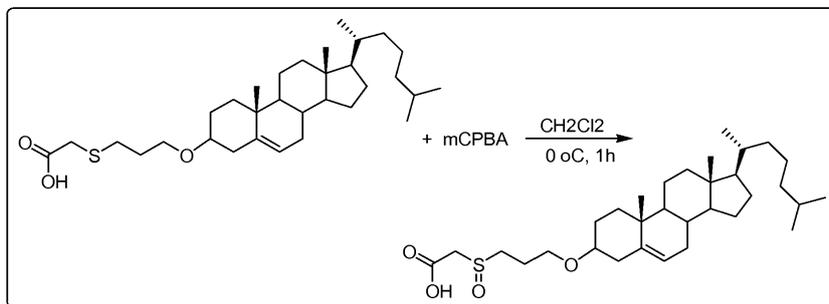
[0555]

[0556] 단계 5: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, THF / 물 중 에스테르 화합물을 넣고, 혼합물을 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, LiOH를 첨가하고, 추가 3시간 동안 실온에서 교반한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추가로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 마지막으로 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 산 중간체를 수득한다.



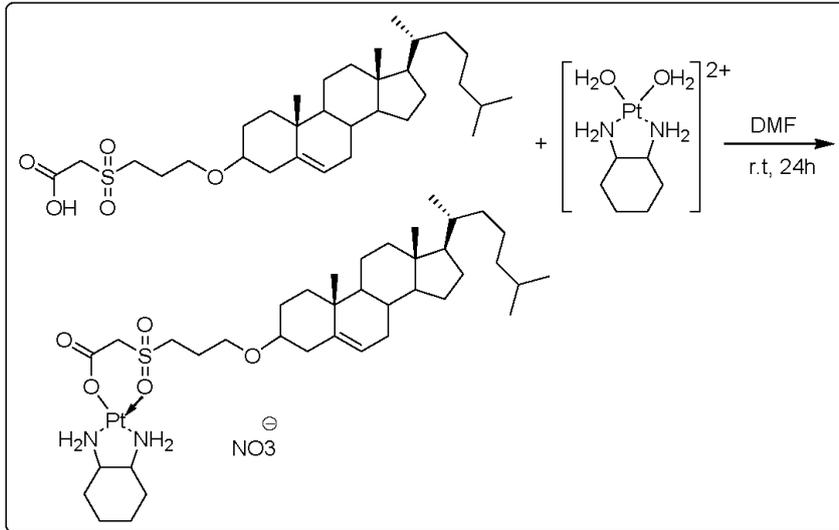
[0557]

[0558] 단계 6: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, CH₂Cl₂ 중의 이전 단계에서 수득된 산 중간체를 넣고, 혼합물을 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, m-클로로퍼옥시벤조산(mCPBA)(약 0.9 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 동일 온도(즉, 0°C)에서 교반하고, 반응의 진행을 TLC로 검사한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추가로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 부분 산화된 중간체를 수득한다.



[0559]

[0560] 단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, DMF 중 산 중간체를 넣고, 혼합물을 약 15분 동안 실온에서 교반한다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24시간 동안 교반한다. 용액을 동결건조시켜, 우수한 수율로 양친매성 화합물 34를 수득한다.

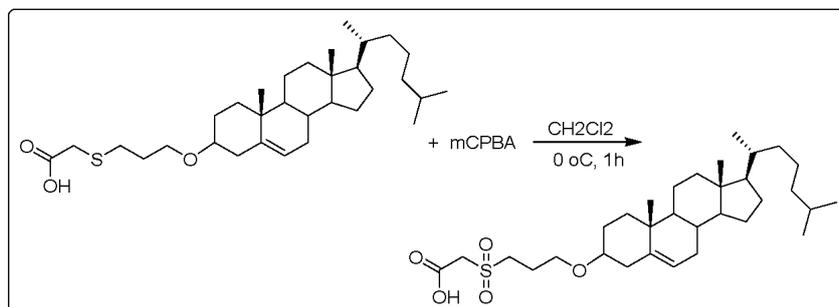


[0561]

[0562] **화합물 35**[여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질]의 합성

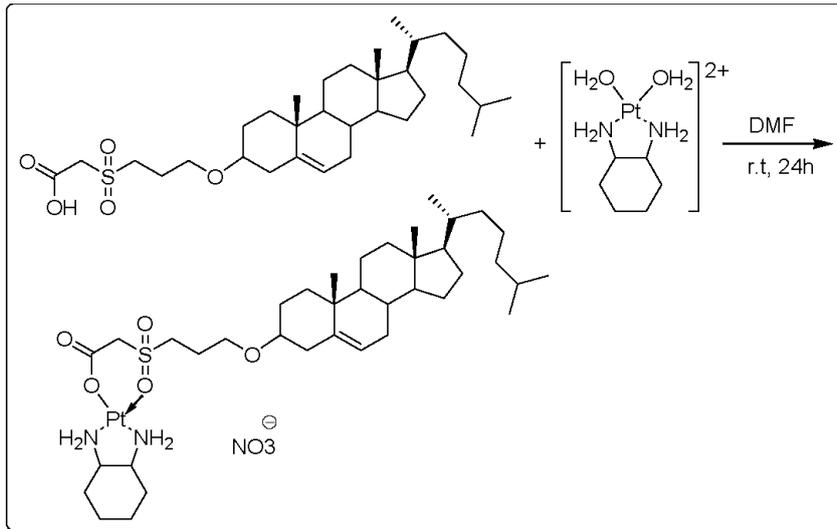
[0563] 단계 1 내지 단계 5: 화합물 34의 합성(단계 4 및 단계 5) 동안 수득된 설파이드 중간체를 출발 반응물질로서 사용한다.

[0564] 단계 6: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, CH₂Cl₂ 중의 상기 설파이드 중간체를 넣고, 혼합물을 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, mCPBA(약 1.8 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 1시간 동안 동일 온도에서 교반하고, 반응 진행을 TLC로 검사한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 이후에 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 완전 산화된 중간체를 수득한다.



[0565]

[0566] 단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, DMF 중 산 중간체를 넣고, 약 15분 동안 실온에서 교반한다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 24시간 동안 교반한다. 용액을 동결건조시켜, 우수한 수율로 양친매성 **화합물 35**를 수득한다.



[0567]

[0568]

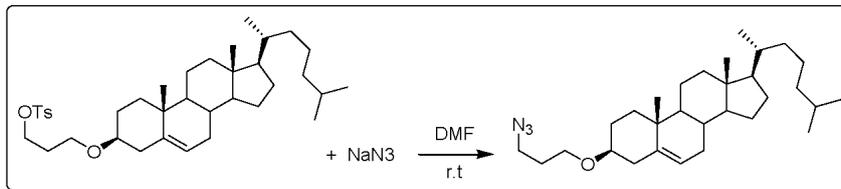
화합물 36[여기서, R = 콜레스테롤 또는 다른 지질]의 합성

[0569]

단계 1 내지 단계 3: 화합물 34의 합성(단계 3) 동안 수득된 토실 중간체를 출발 반응물질로서 사용한다.

[0570]

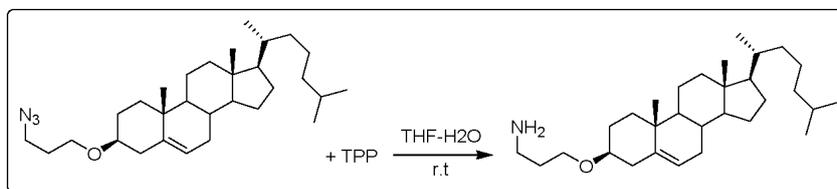
단계 4: 50 ml 등근바닥 플라스크 내에, DMF(약 20 ml) 중 토실 중간체를 질소 분위기 하에서 첨가하고, 약 30 분 동안 교반하여 (필요하다면 가운을 수행하여) 투명 용액을 수득한다. 이 용액에, 아지드화나트륨을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 약 18시간 동안 교반하고, TLC를 사용하여 반응의 진행을 모니터링한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 화합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 진공 하에서 농축시키고, 플래시 크로마토그래피로 정제하여 아지드 중간체를 수득한다.



[0571]

[0572]

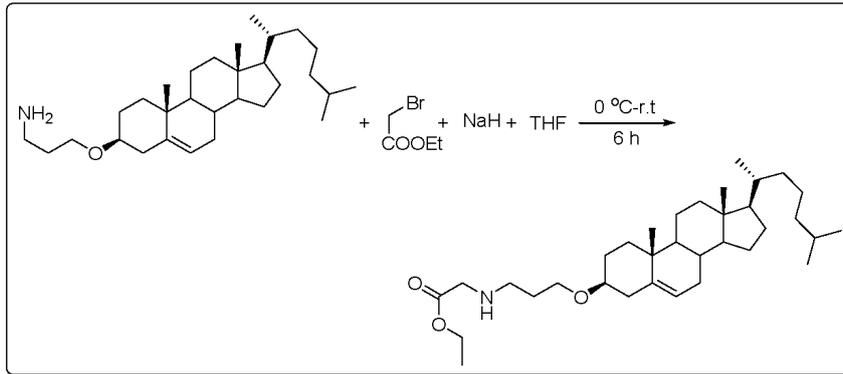
단계 5: 건조 DMF 중 아지드의 용액에, 트리페닐 포스펜(TPP)을 질소 분위기 하에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 약 6시간 동안 교반하고, 물을 그것에 첨가한다. 반응 혼합물을 다시 추가 6시간 동안 동일 온도에서 교반하고, TLC를 사용하여 반응의 진행을 모니터링한다. 반응의 완료 후에, 유기 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을, 용리제로서 메탄올/클로로포름을 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 아민 중간체를 수득한다.



[0573]

[0574]

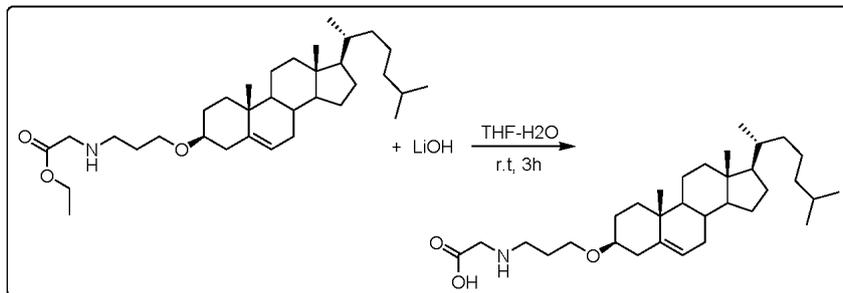
단계 6: THF 중 아민의 빙랭 용액에, NaH를 질소 분위기 하에서 약 10분의 기간에 걸쳐 첨가한다. 생성된 용액을 약 20분 동안 교반하고, 이후에 에틸 브로모 아세테이트를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 추가 6시간 동안 교반하고, TLC를 사용하여 반응의 진행을 모니터링한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C 로 냉각시키고, 물로 켄칭한 후, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에스테르 중간체를 수득한다.



[0575]

[0576]

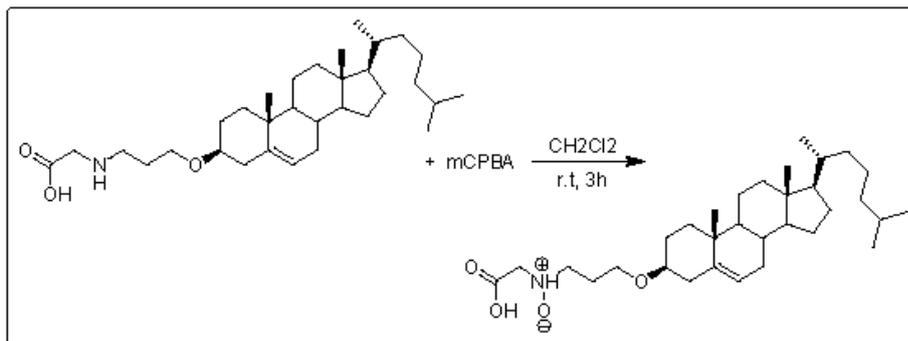
단계 7: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, THF / 물 중 에스테르 화합물을 넣고, 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, LiOH를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 3시간의 기간 동안 실온에서 교반한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축시켜 THF를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 마지막으로 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 산 중간체를 수득한다.



[0577]

[0578]

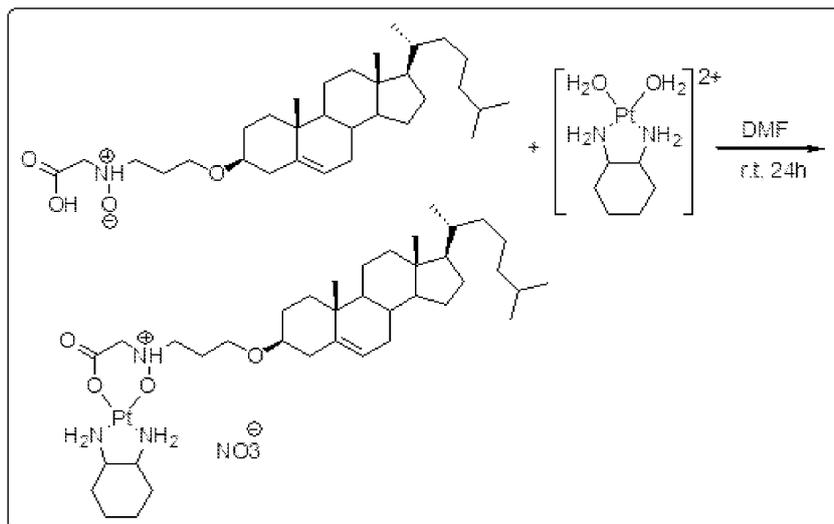
단계 8: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, CH₂Cl₂ 중 산을 넣고, 약 0°C 로 냉각시킨다. 이 용액에, mCPBA (약 0.8 eq)를 첨가하고, 혼합물을 약 1시간 동안 동일 온도에서 교반하고, 반응 진행을 TLC로 모니터링한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-옥사이드 중간체를 수득한다.



[0579]

[0580]

단계 9: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, N-옥사이드 중간체를 DMF 중에 넣고, 혼합물을 약 15분 동안 실온에서 교반한다. 이 용액에, DACHPt(H₂O)₂를 첨가하고, 반응 혼합물을 약 24시간의 기간 동안 교반한다. 용액을 동결건조시켜, 우수한 수율로 **화합물 36**을 수득한다.



[0581]

[0582] **실시예 5: 화합물 30의 합성**

[0583] **단계 1:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 5 ml의 무수 THF 중 콜레스테롤(**1.01**)(약 1.0 g, 2.59 mmol)을 질소 분위기 하에서 넣고, 약 0°C로 냉각시킨다. 이 용액에, NaH(약 414 mg, 10.344 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 동일 온도(즉, 0°C)에서 약 30분 동안 교반한다. 이 용액에, THF(약 2 ml) 중 에틸 브로모 아세테이트(약 0.45 ml, 3.885 mmol)를 첨가하고, 다시 반응 혼합물을 실온에서 약 2시간 동안 교반되게 한다. 완료 후에, 반응 혼합물을 약 0°C로 냉각시키고, 물로 킨칭한 후, 에틸 아세테이트(약 2 X 15 ml)로 추출한다. 수득된 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 에스테르 중간체(**1.29**)를 수득한다.

[0584]

[0585] **단계 2:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, THF/물(약 3:1)(약 4 ml) 중 에스테르(**1.29**)(약 220 mg, 0.465 mmol)를 약 0°C에서 넣는다. 고체 LiOH(약 33 mg, 1.39 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 약 6시간 동안 교반한다. 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHSO₄를 사용하여 최대 pH 3까지 산성화한 후, CHCl₃(약 3 X 10 ml)로 추출한다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 회전 증발기 하에서 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 순수한 산 중간체(**1.30**)를 수득한다.

[0586]

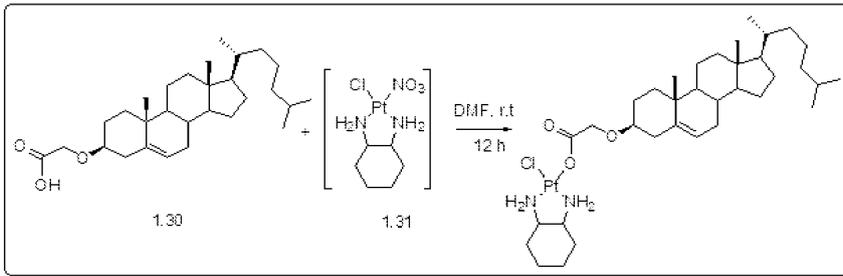
[0587] **단계 3:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, DMF(약 5 ml) 중 DACH(Cl)₂Pt(약 50 mg, 0.131 mmol)를 넣고, 약 10분 동안 교반한다. AgNO₃(약 22 mg, 0.131 mmol)를 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 약 24시간 동안 교반한다. 완료 후에, 고체 AgCl 침전물을 원심분리에 의해 제거한 후, 0.2 마이크로미터 시린지 필터를 통해 여과하여 모노 클로로 화합물(**1.31**)을 수득한다.



[0588]

[0589]

단계 4: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, DMF(약 1 ml) 중 산(1.30)을 넣고, 약 30분 동안 실온에서 교반한다. 모노 클로로 DACH 백금(1.31)을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 약 24시간 동안 교반한다. 고체 잔류물을 물(약 5 ml)로 세척하고 동결건조시켜 최종 백금 부가 생성물인 **화합물 30**을 수득한다.



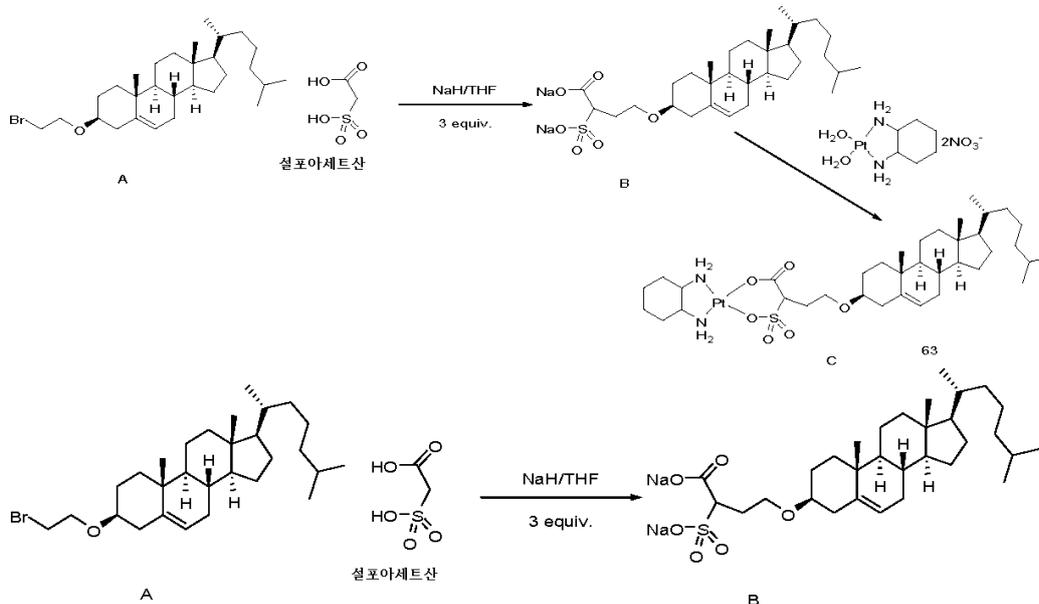
[0590]

[0591]

실시예 6: 예시적인 화합물의 합성

[0592]

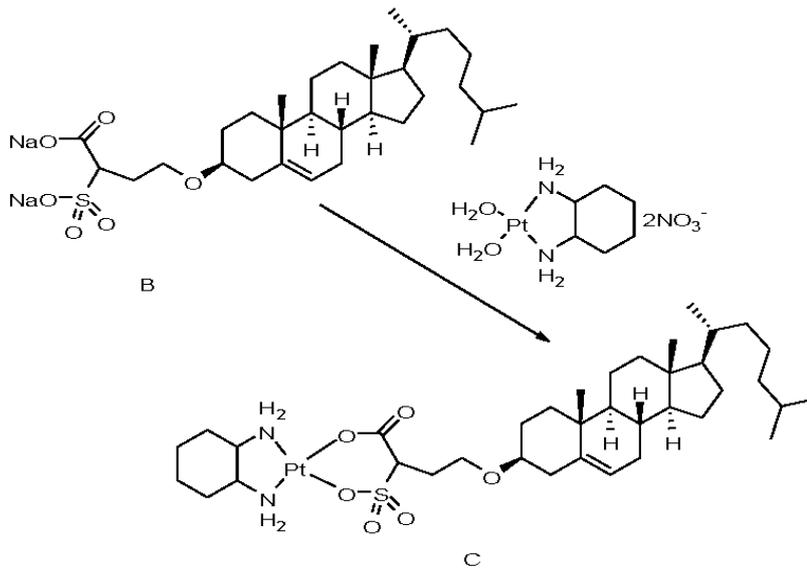
화합물 63의 합성



[0593]

[0594]

실험 절차: 화합물(A)(1.0 mmol)을 10 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 설포아세트산(3.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하여 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 미반응된 A를 추출한다. 수층을 다음 단계에 사용한다.



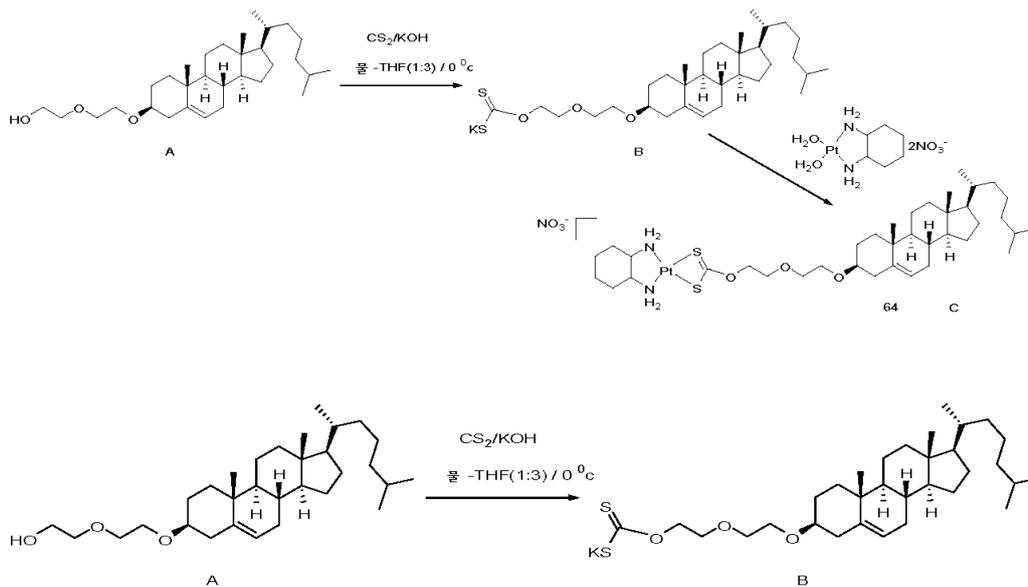
[0595]

[0596]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크(RBF)에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 물 중에 넣은 화합물(B)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반한다. 백색 침전물이 나타났다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(C)을 수득한다.

[0597]

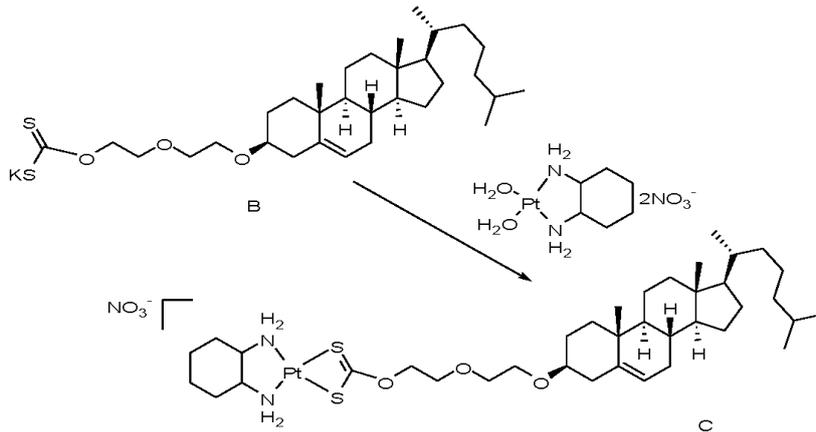
화합물 64의 합성



[0598]

[0599]

실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, (화합물 64a에 언급된 절차에 따라 합성된) 화합물(B)(1.0 mmol)을 10 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 셀레늄(1.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하여 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 미반응된 A를 추출한다. 수층을 다음 단계에 사용한다.

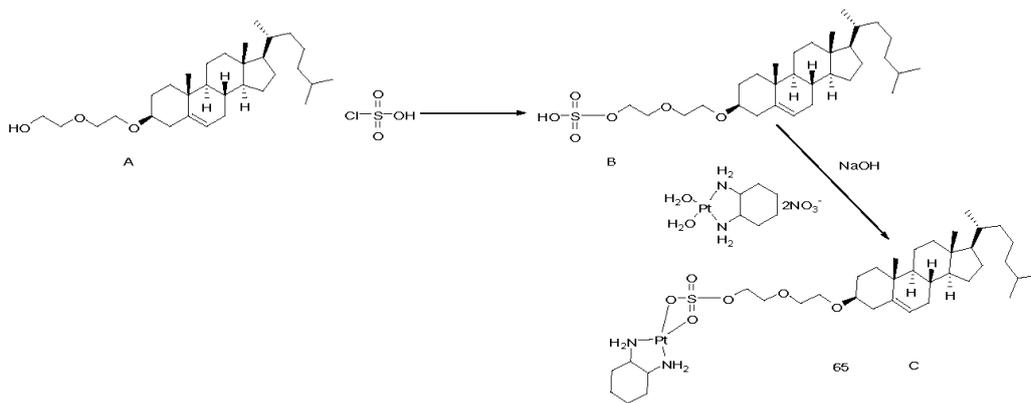


[0600]

[0601] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(B)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(C)을 수득한다.

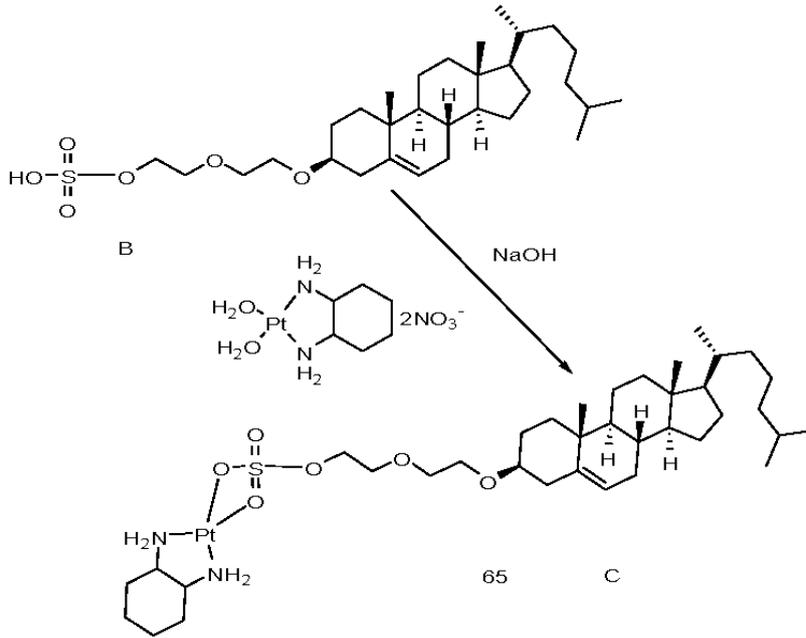
[0602]

화합물 65의 합성



[0603]

[0604] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, (화합물 64a에 언급된 절차에 따라 합성된) 화합물(B)(1.0 mmol)을 10 ml의 CCl₄ 중에 넣는다. 이것에, 클로로설폰산(1.0 mmol)을 0℃에서 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하여 완료 후에, CCl₄를 진공 중에서 증발시킨다. 50 ml의 물을 첨가하고, 조 생성물을 클로로포름 중에 추출하여 백색 분말로서 B를 수득한다.

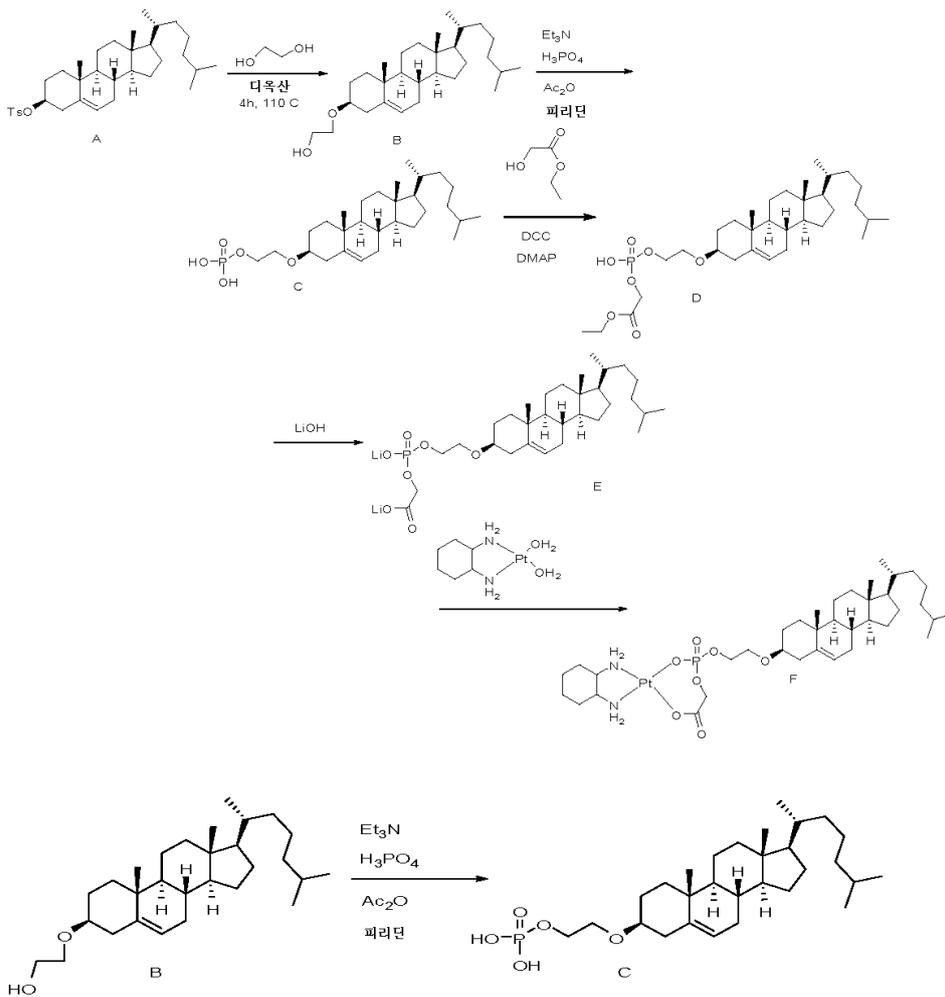


[0605]

[0606]

실험 절차: 둥근바닥 플라스크 내에, 5 ml(1:3 물: THF) 중 B(0.13 mmol)를 0℃에서 0.13 mmol의 수산화나트륨으로 처리하고, 생성된 용액을 15분 동안 교반한다. THF를 증발시키고, 수층을 수화된 백금 디아미노사이클로헥산의 용액(15 ml의 물 중 0.13 mmol)에 적가한다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하여 백색 분말로서 C를 수득하였다.

[0607] 화합물 37의 합성

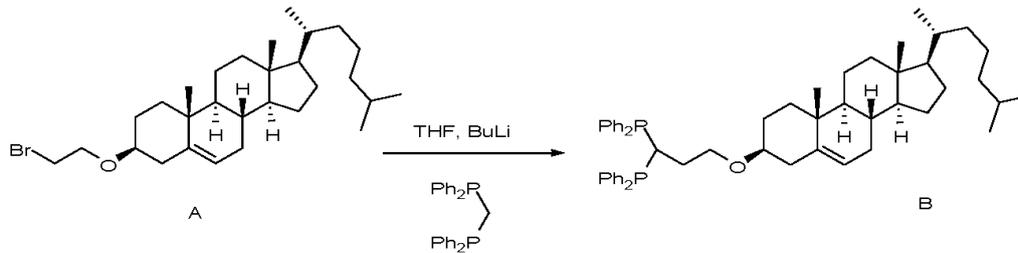
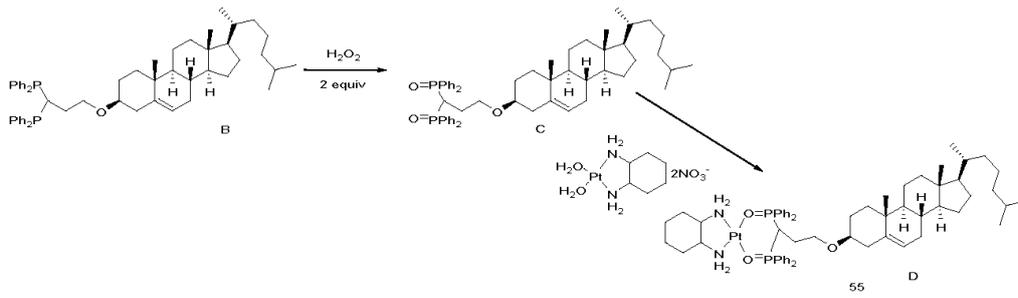


[0608]

[0609] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, (화합물 69에 언급된 절차에 따라 합성된) 화합물(B)(1.0 mmol)을, 투명 용액이 수득될 때까지, 인산(H_3PO_3)(1.0 mmol), 피리딘(5 mmol) 및 트리에틸아민(Et_3N)(2 mmol)과 교반한다. 아세트산 무수물(2 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반한다. TLC에 의해 지시된 바와 같이 모든 B가 소비된 후에, 5 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가한다. 화합물(C)을 클로로포름 세척(25 ml x 3)에 의해 추출한다. 용매를 진공 중에서 농축시켜 C를 수득한다.

[0610] F에 도달하기까지의 모든 연속적인 단계들을 IO-180_01의 제조에 대해 기재된 절차에 따라 수행한다.

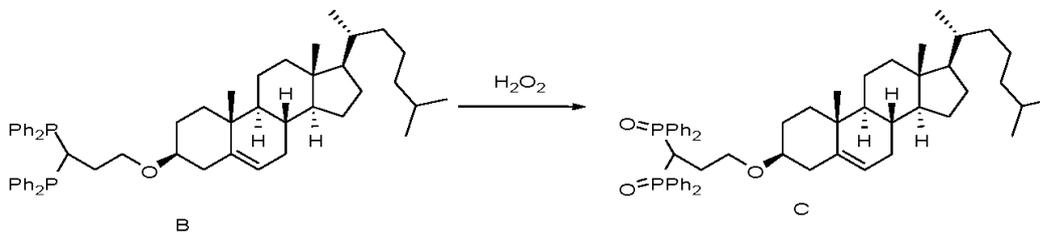
[0611] 화합물 55의 합성



[0612]

[0613]

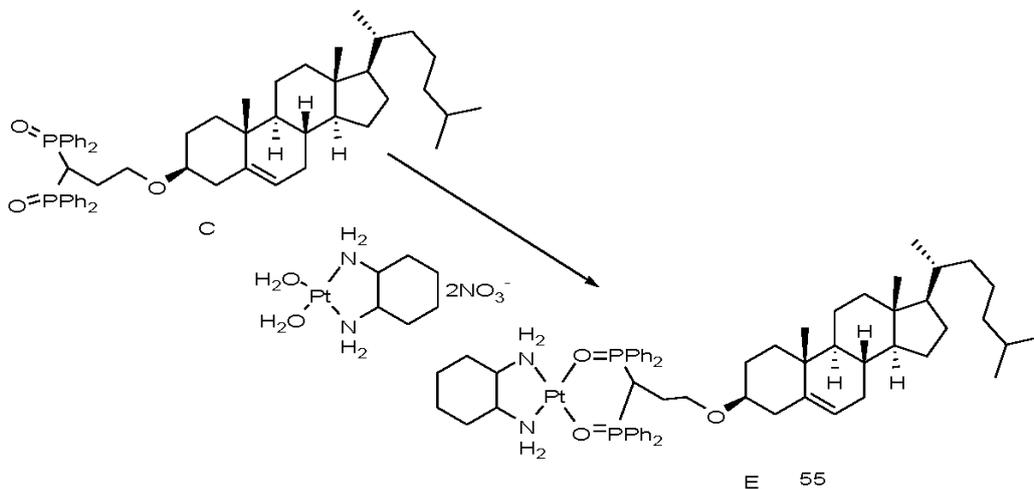
실험 절차: A(화합물(A)은 화합물 69의 합성에 언급된 절차에 따라 합성됨). 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디페닐포스포노메탄(DPPM)(5.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, n-부틸-리튬(5.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 0°C에서 15분 동안 교반한다. 상기 용액에, 콜레스테릴 브로마이드(A)(4.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반한다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 화합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



[0614]

[0615]

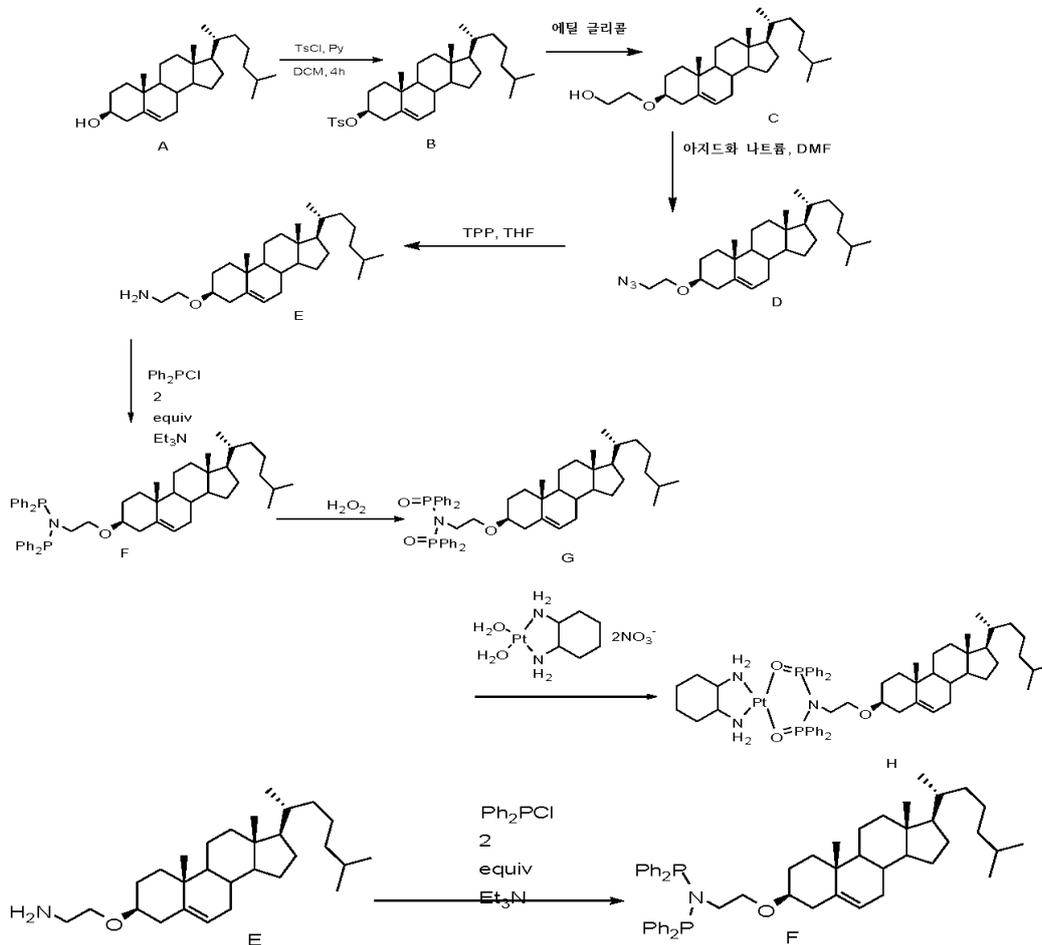
실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(B)(1.0 mmol)를 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 과산화수소(2.2 mmol, 35% 용액)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 화합물을 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



[0616]

[0617] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(C)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(E)을 수득한다.

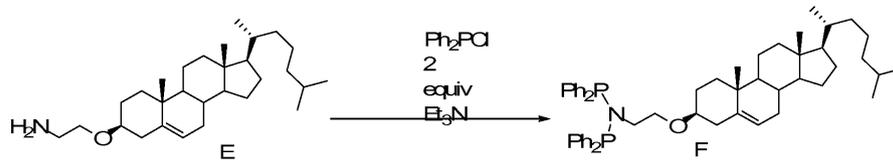
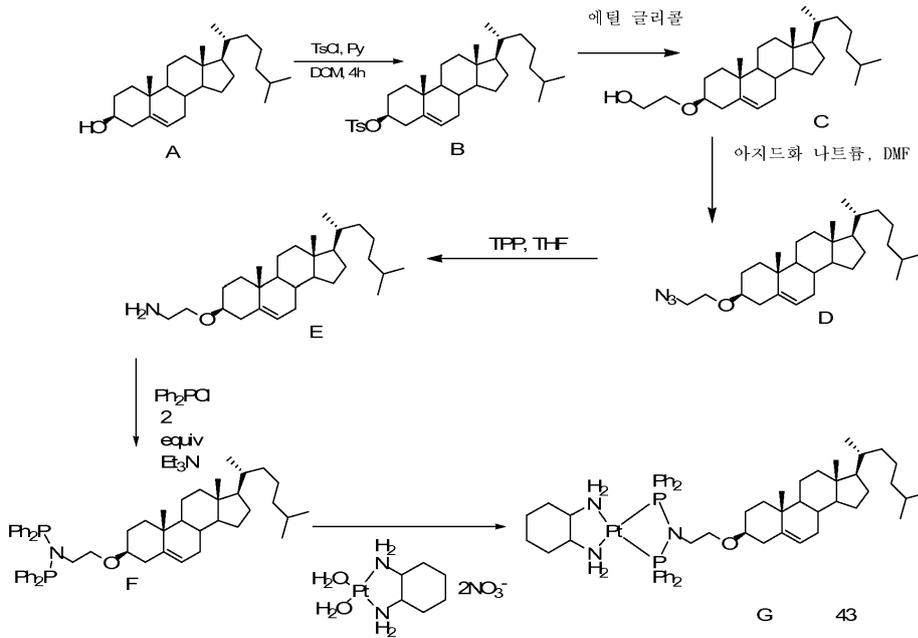
[0618] **화합물 52의 합성**



[0619]

[0620] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, A(A의 합성은 화합물 25의 리간드 제조에 기재됨)(1 mmol)를 10 ml의 건조 THF 중에 넣었다. $\text{Ph}_2\text{P-Cl}$ (2 mmol) 및 트리에틸아민(2 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 질소 하에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 F를 수득한다.

[0621] F 내지 H의 합성은 화합물 55의 합성에서 기재된 것과 유사하다.



[0622]

[0623]

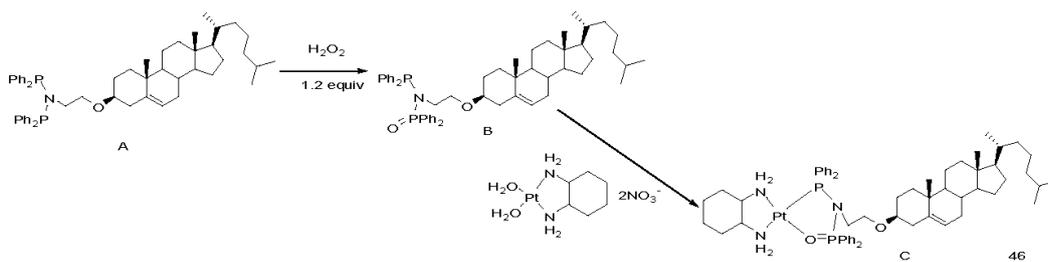
실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, A(합성은 화합물 25의 리간드 제조에 기재됨)(1 mmol)를 10 ml의 건조 THF 중에 넣었다. Ph_2PCl (2 mmol) 및 트리에틸아민(2 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 질소 하에서 교반한다. 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 F를 수득한다.

[0624]

화합물 (G, 43) 합성은 화합물 44의 합성과 유사하다.

[0625]

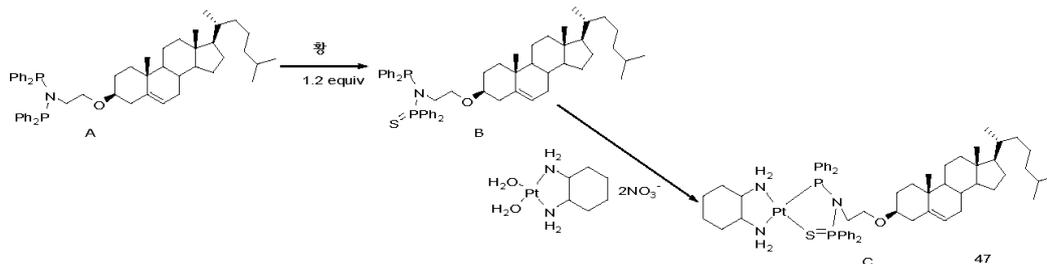
화합물 46, 47 및 48의 합성



[0626]

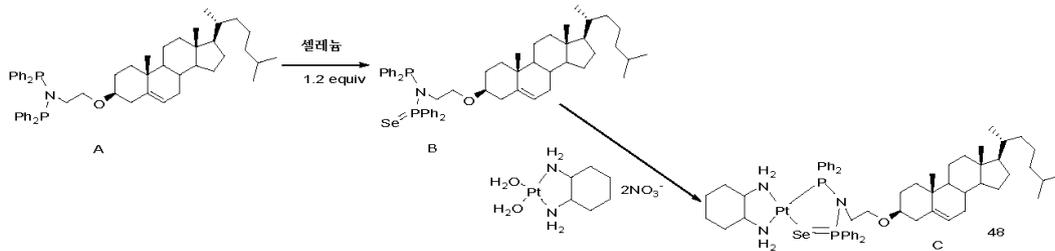
[0627]

실험 절차: 화합물 (C, 46) 합성은 화합물 49의 합성과 유사하다.



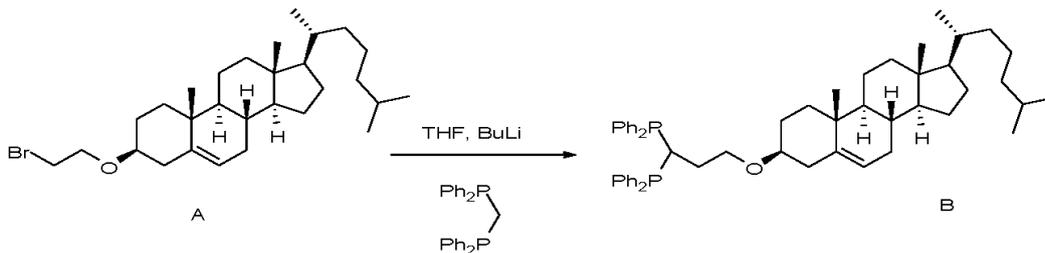
[0628]

[0629] 실험 절차: 화합물 (C, 47) 합성은 화합물 50의 합성과 유사하다.

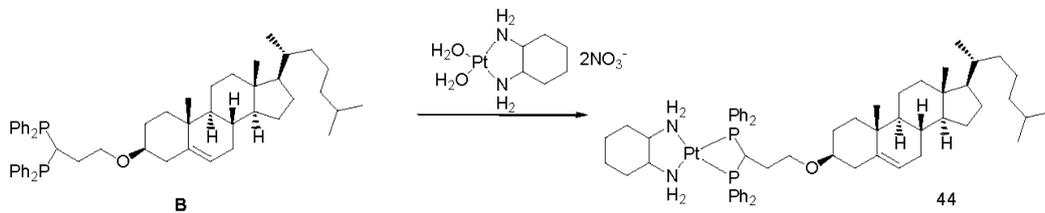


[0630] 실험 절차: 화합물 (C, 48) 합성은 화합물 50의 합성과 유사하다.

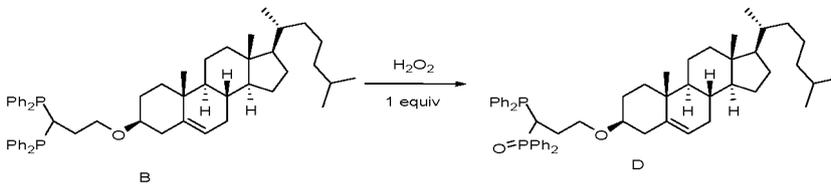
[0632] 화합물 44 및 49의 합성



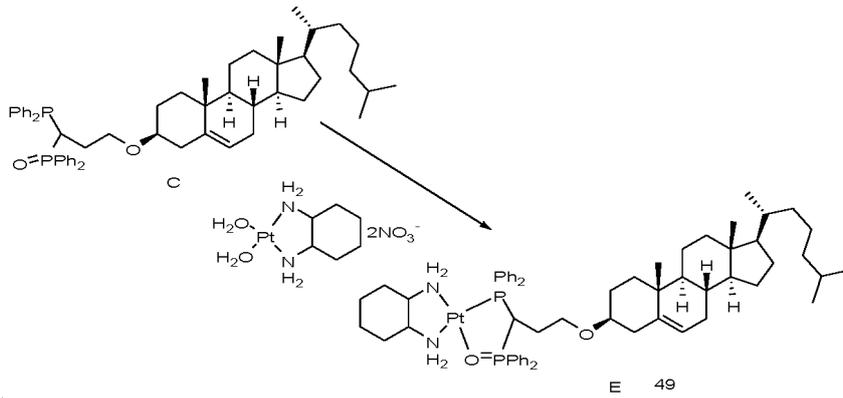
[0633] 실험 절차: A(화합물(A)은 화합물 69의 합성에 언급된 절차에 따라 합성됨). 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 디페닐포스포노메탄(DPPM)(5.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, n-부틸-리튬(5.2 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 0°C에서 15분 동안 교반한다. 상기 용액에, 콜레스테릴 브로마이드(A)(4.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반한다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 화합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



[0635] 화합물 44의 합성: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(B)(1.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 수화된 Pt(DACH)(10 ml의 물 중 1 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. THF를 농축시켜 침전물로서 화합물 44를 수득한다.



[0637] 실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(B)(1.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 과산화수소(1.2 mmol, 35% 용액)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 화합물을 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



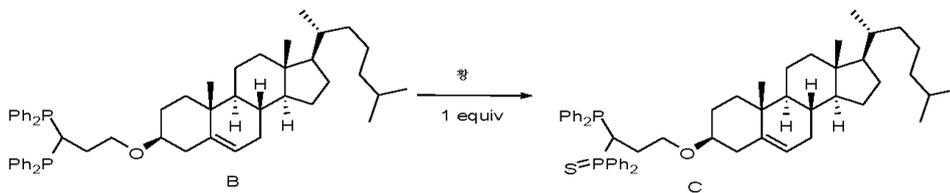
[0639]

[0640]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(C)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(E)을 수득한다.

[0641]

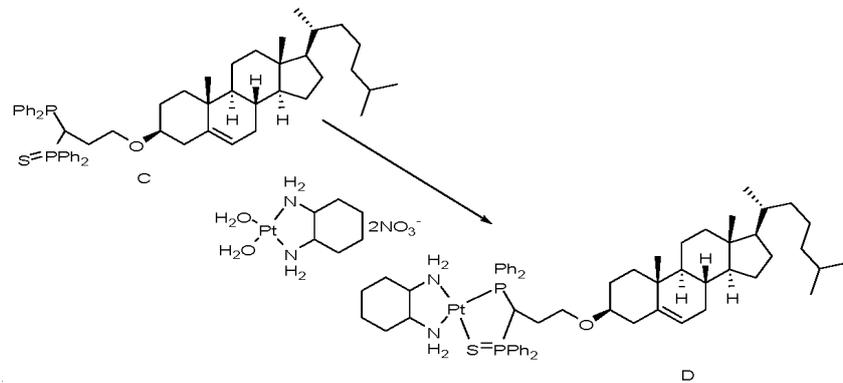
화합물 50의 합성



[0642]

[0643]

실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(B)(1.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 황 (1.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하여 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 화합물을 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시킨다. 화합물(D)을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



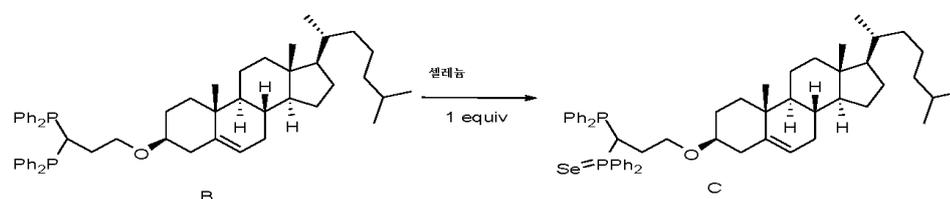
[0644]

[0645]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(C)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(D)을 수득한다.

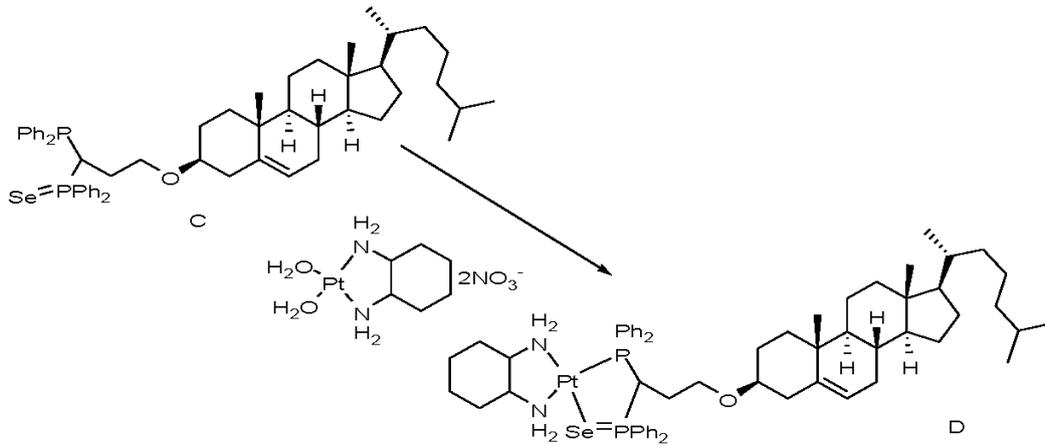
[0646]

화합물 51의 합성



[0647]

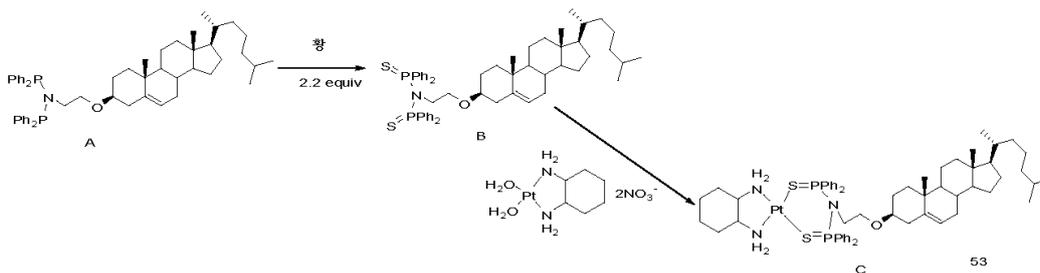
[0648] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(B)(1.0 mmol)을 30 ml의 THF 중에 넣는다. 이것에, 셀레늄(1.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. TLC로 검사하여 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트를 사용하여 화합물을 추출한다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시킨다. 화합물(D)을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.



[0649]

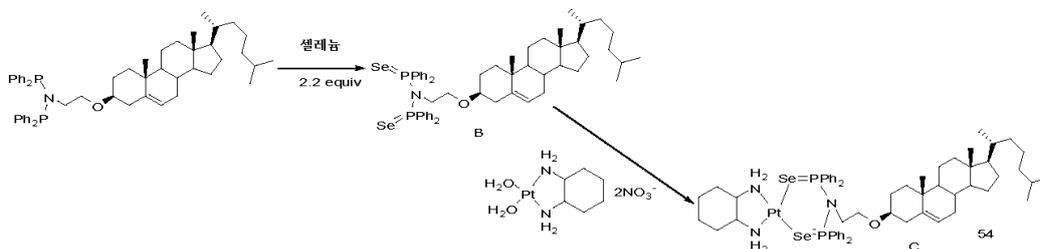
[0650] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(C)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(D)을 수득한다.

[0651] **화합물 54의 합성**



[0652]

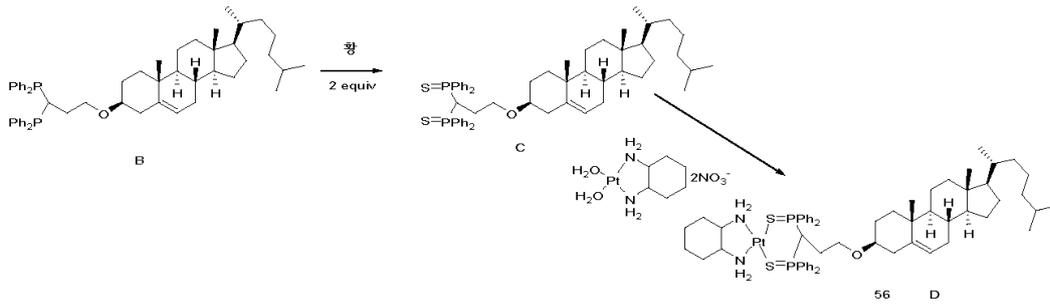
[0653] **실험 절차:** 50과 동일하게, 2 당량의 황을 사용한다.



[0654]

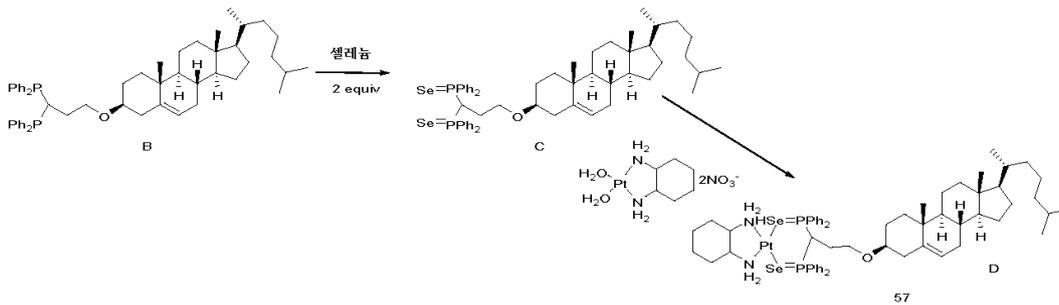
[0655] **실험 절차:** 51과 동일하게, 2 당량의 셀레늄을 사용한다.

[0656] 화합물 57의 합성



[0657]

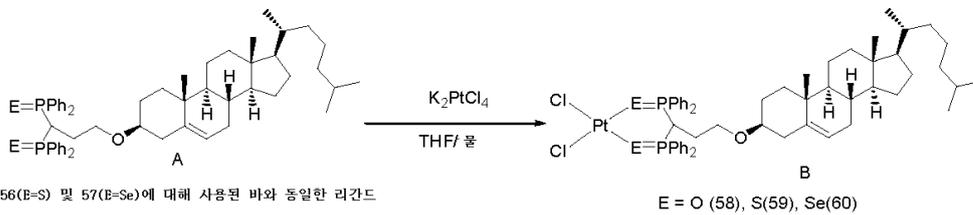
[0658] 실험 절차: 50과 동일하게, 2 당량의 황을 사용한다.



[0659]

[0660] 실험 절차: 51과 동일하게, 2 당량의 셀레늄을 사용한다.

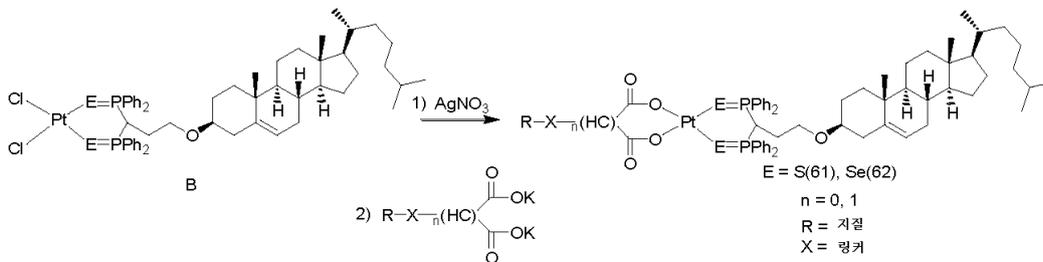
[0661] 화합물 58, 59, 60의 합성



[0662]

[0663] 실험 절차: 50 ml 1구 등근바닥 플라스크에, K₂PtCl₄(0.1 mmol, 3 ml, 10 mg/ml 용액)를 넣는다. 10 ml의 THF 중에 넣은 화합물(A)(0.1 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반한다. TLC로 검사한다. THF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물(D)을 수득한다.

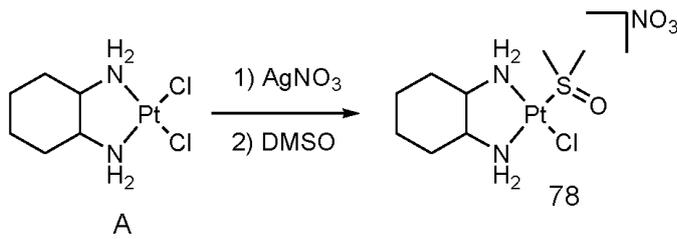
[0664] 화합물 61 및 62의 합성



[0665]

[0666] 실험 절차: 50 ml 1구 등근바닥 플라스크에, 화합물(B)(1 mmol; 10 ml의 DMF 중)을 넣는다. 질산은(2 mmol)을 첨가하고, 24시간 동안 교반한다. 백색 침전물을 여과에 의해 분리한다. 10 ml의 물 중에 넣은 화합물(C)(1 mmol)을 여과액에 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반한다. TLC로 검사한다. DMF를 증발시켜 담황색 침전물을 수득한다. 침전물을 물로 세척하고, 진공으로 건조시켜 화합물 61/62를 수득한다.

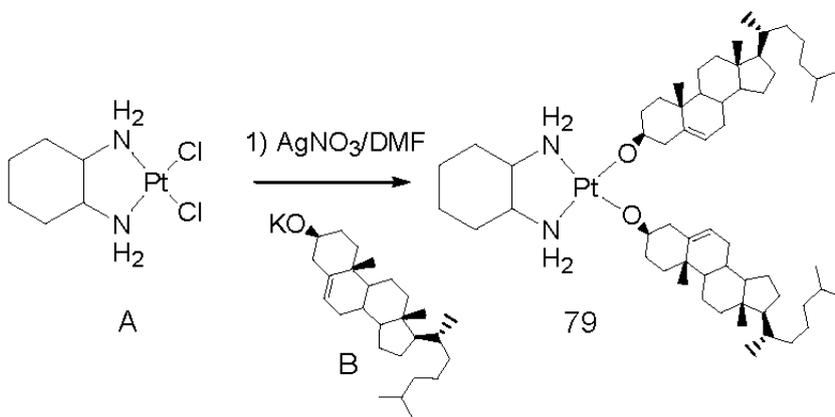
[0667] 화합물 78의 합성



[0668]

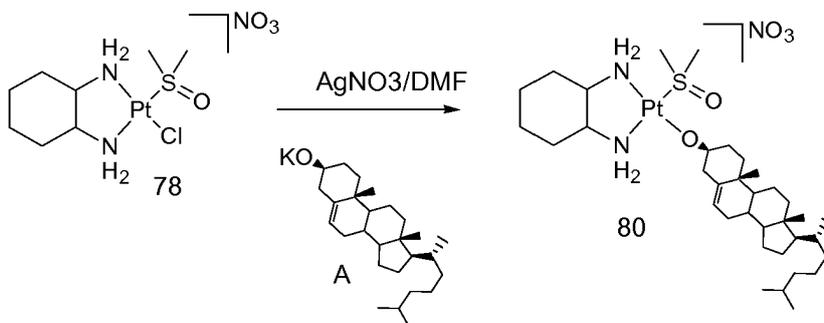
[0669] 화합물(A)(0.5 mmol)을 20 ml의 물 중에 넣고, 질산은(1 mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 24시간 동안 교반하고, 여과하고, DMSO(0.5 mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하여 화합물 78로서 황색 침전물을 수득한다.

[0670] 화합물 79를 수득하기 위한 합성 반응도식



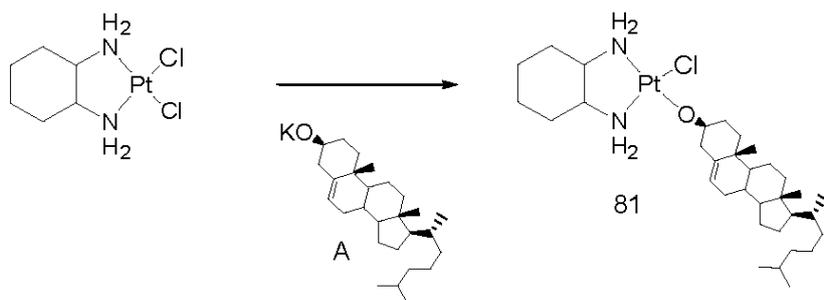
[0671]

[0672] 화합물 80을 수득하기 위한 합성 반응도식



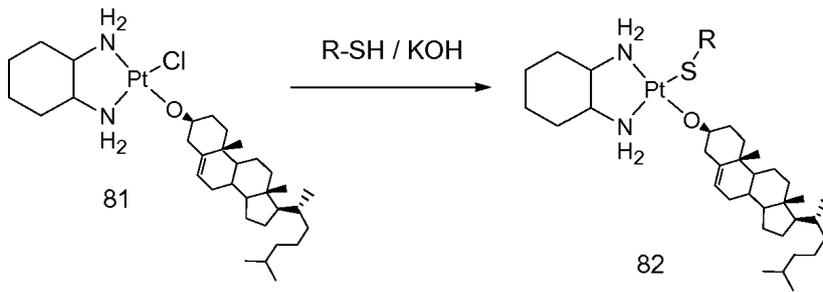
[0673]

[0674] 화합물 81에 대한 합성 반응도식



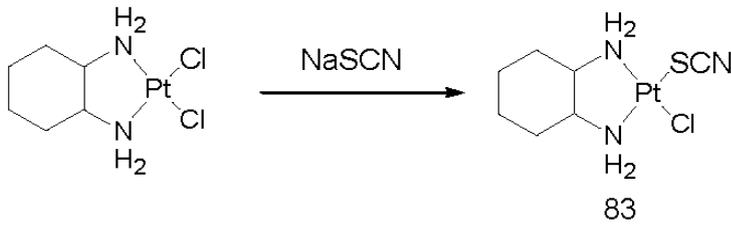
[0675]

[0676] 화합물 82에 대한 합성 반응도식



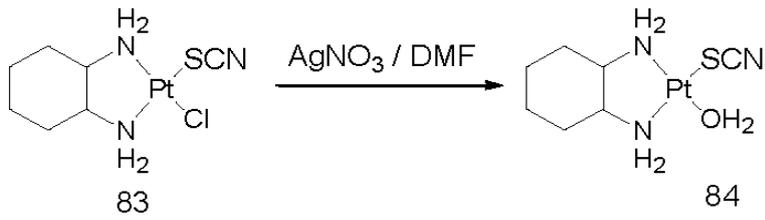
[0677]

[0678] 화합물 83에 대한 합성 반응도식



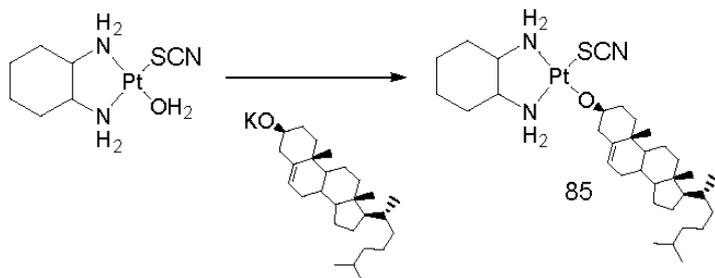
[0679]

[0680] 화합물 84에 대한 합성 반응도식



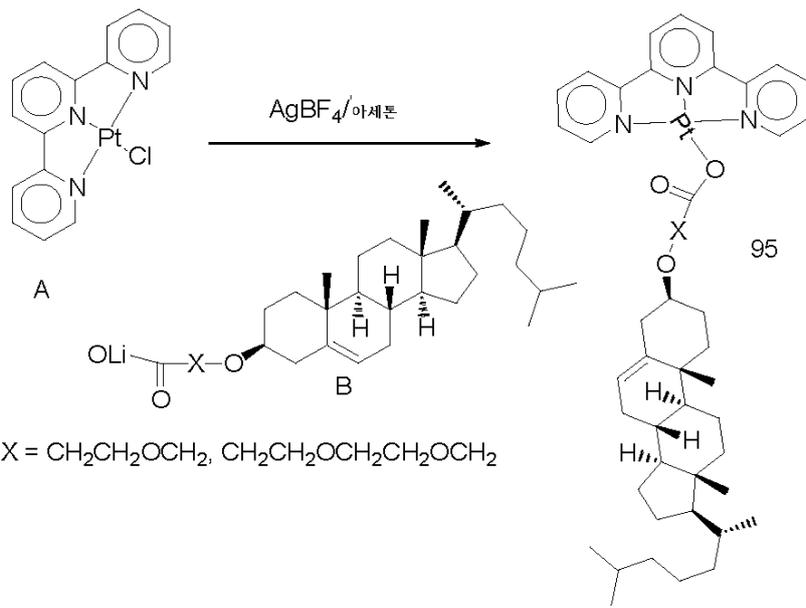
[0681]

[0682] 화합물 85에 대한 합성 반응도식



[0683]

[0684] 화합물 95의 합성

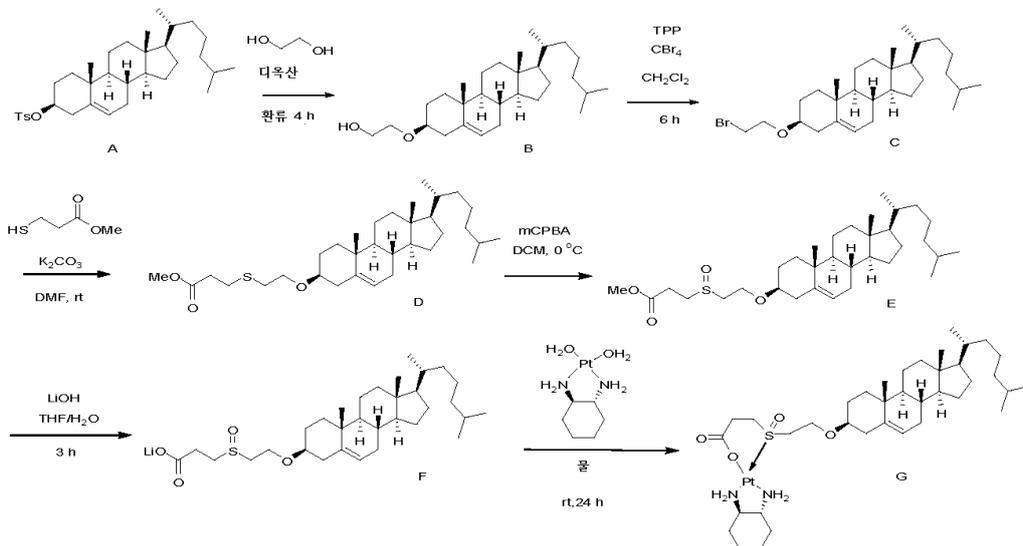


[0685]

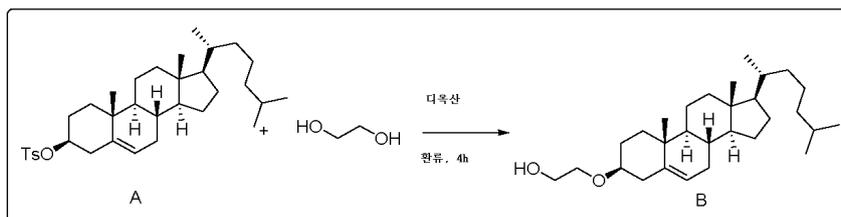
[0686] 화합물(A)(1mmol)을 10 ml의 THF가 담긴 50 ml 등근바닥 플라스크 내에 넣는다. AgBF_4 (1 mmol)를 첨가하고, 24시간 동안 실온에서 교반한다. 침전물을 여과하고, 화합물(B)(10 ml의 물 중 1 mmol)을 여과액에 적가한다. 24시간 실온에서 교반 후에, THF를 증발시키고, 수득된 침전물을 여과하고, 물로 세척하여 화합물 95를 수득한다.

[0687] 실시예 7: 추가의 예시적인 화합물의 합성

[0688] I0-131의 합성



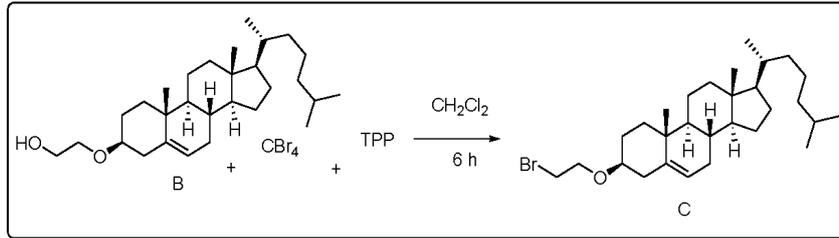
[0689]



[0690]

[0691] 실험 절차: 디옥산(50 ml) 중 토실화 콜레스테롤(A)(7.4 mmol)의 용액에, 에틸렌 글리콜(35 ml)을 첨가하고, 4

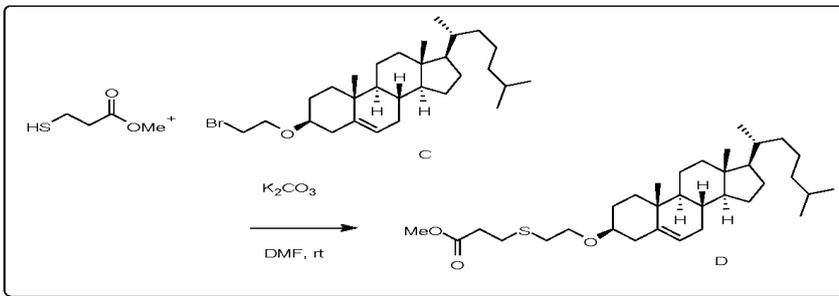
시간 동안 환류하였다. TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 디옥산을 제거하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 물(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼을 수행하였다.



[0692]

[0693]

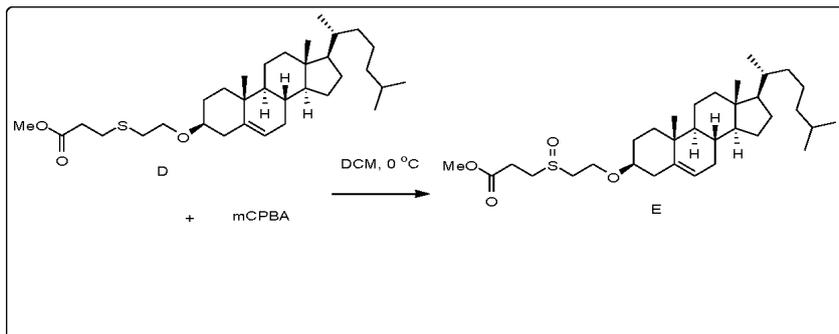
실험 절차: 5 ml의 DCM 중 콜레스테릴 에틸렌 글리콜(B)(4.5 mmol)의 용액에 트리페닐 포스핀(TPP)(9 mmol) 및 사브롬화탄소(9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃(20 ml)로 희석시키고, 물(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 플래시 컬럼을 거쳐서 순수한 화합물(C)을 수득하였다.



[0694]

[0695]

실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 메틸-3-메르캅토프로피오네이트(C)(5.0 mmol)를 30 ml의 DMF 중 에 넣었다. 이것에, 탄산칼륨(20.0 mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 상기 용액에, 콜레스테릴 브로마이드(B)(4.0 mmol)를 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 교반하였다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 화합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.

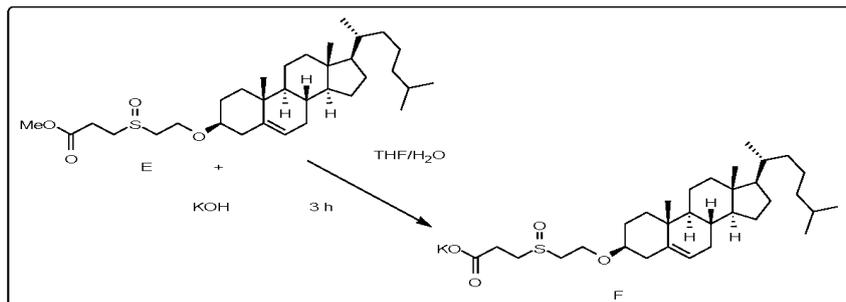


[0696]

[0697]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 화합물(D)(1.87 mmol)을 60 ml의 DCM 중에 넣었다. 이것에, mCPBA(1.31 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 0°C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 검사하였으며 완료 후에, 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름을 사용하여 화합물을 추출하였다. 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피를 거쳤다. ¹H NMR(CDCl₃): 0.66(s), 0.84 내지 0.47(m), 1.82-1.97(m), 2.21(m), 2.35(m), 2.84(m), 2.98(m), 3.16(t), 3.21(m), 3.89(br, s), 5.33(br, s). ¹³C NMR(CDCl₃): 11.81, 18.68, 19.32, 21.03, 22.52, 22.78, 23.78, 24.25, 26.96, 27.97, 28.18, 31.84, 35.74, 36.15, 36.79, 37.05, 38.78, 38.91, 39.47, 39.72, 42.27, 47.18, 50.10, 52.14, 53.25, 53.29, 56.11, 56.71, 79.71, 121.90, 140.40, 171.74. 질량-ESI: 571.4 (M+Na) IR(KBr)(ν, cm⁻¹): 418(w), 668(m), 750(m), 1020(m),

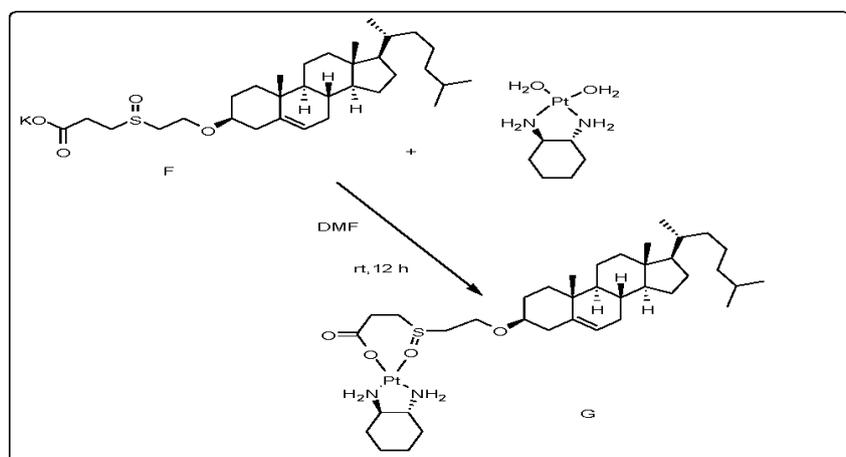
1104(w), 1134(w), 1178(w), 1259(m), 1275(m), 1455(m), 1732(m), 2933(s), 3612(m), 3723(m), 3852(m)



[0698]

[0699]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(E)(0.17 mmol)를 3 ml의 THF/H₂O(3:1) 중에 넣고, 빙욕 하에서 0°C로 냉각시켰다. 이것에, 빙랭 용액 KOH(2 ml 중 0.19 mmol)를 첨가하고, 12시간 동안 실온에서 교반 하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, THF를 증발시키고 잔류물을 클로로포름을 사용하여 추출하였다. 수 층을 다음 단계에 사용하였다.

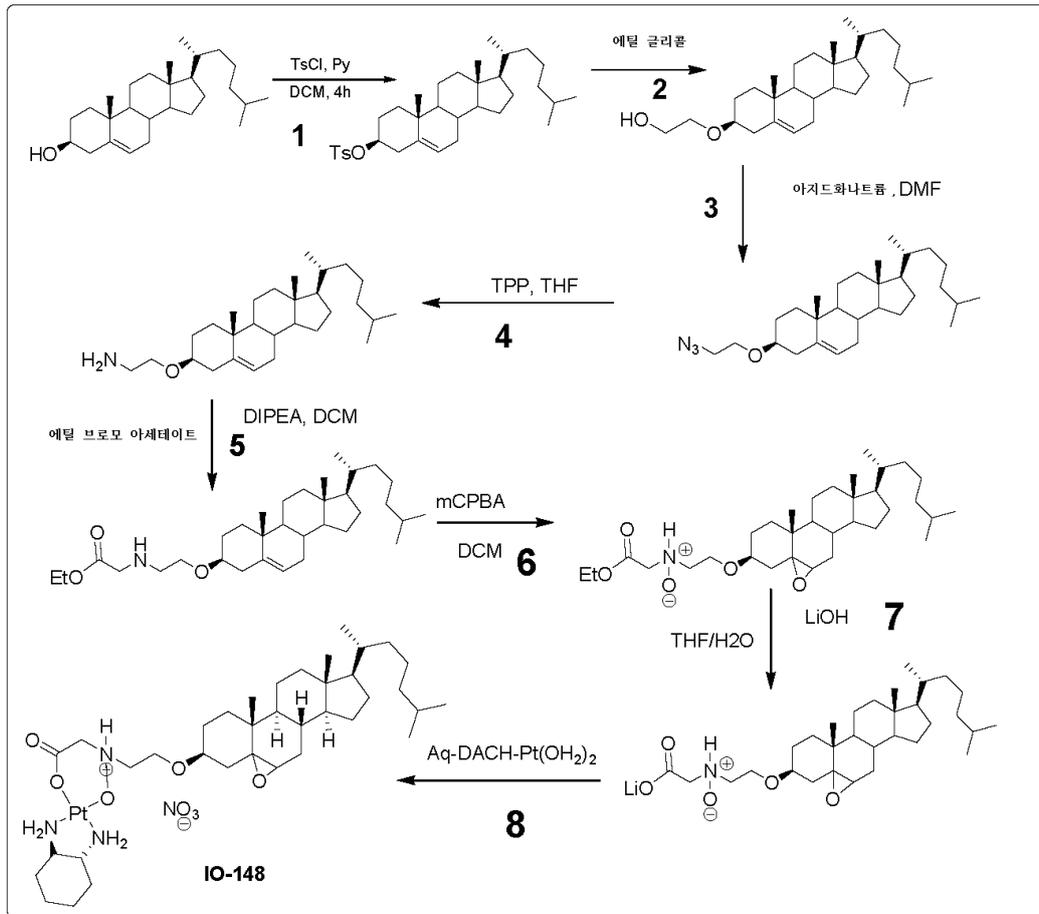


[0700]

[0701]

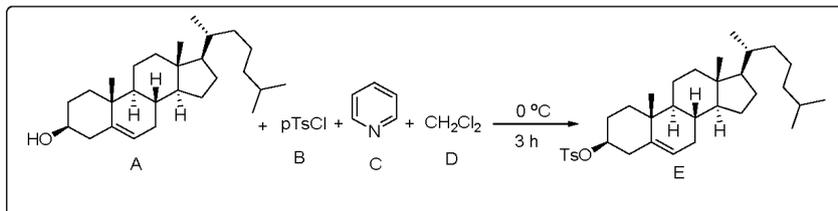
실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(3 ml, 10 mg/ml 용액)을 넣었다. 10 ml의 물 중 에 넣은 염(A)(0.09 mmol)을 적가하고, 생성된 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 백색 침전물을 분리 하고, 30 ml의 물로 세척하여 순수한 화합물(G)을 수득하였다. IR(KBr)(ν , cm^{-1}): 415(w, br), 797(w), 1024(m), 1107(m), 1259(w), 1377(m), 1466(w, br), 1588(m, br), 2933(s), 3176(w, br), 3440(w, br). ¹⁹⁵Pt NMR(CDCl₃): -2893

[0702] IO-148_01의 합성



[0703]

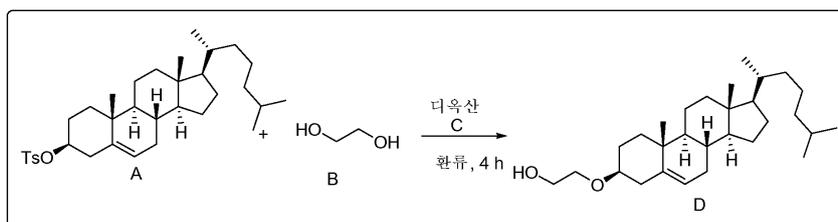
[0704] IO-148_01의 토실 중간체의 합성



[0705]

[0706] 실험 절차: CH_2Cl_2 (150 ml) 중 콜레스테롤(A) (10 g, 25.883 mmol)의 빙랭 용액에, 피리딘 (10.5 ml, 129.415 mmol)을 적가하고, 15분 동안 교반하였다. 상기 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(B) (14.75 g, 77.649 mmol)를 첨가하고, 암 조건 하에서 2시간 동안 교반하였다. TLC로 검사하여 반응의 완료 후에, 유기 상을 0.1 N HCl 용액 (5 X 50 ml) 및 물 (2 X 50 ml)로 세척하였으며; 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다.

[0707] IO-148_01의 글리콜 중간체의 합성

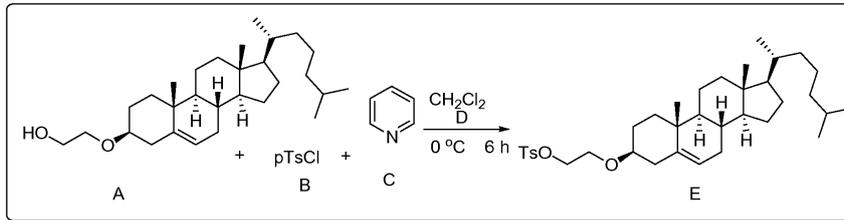


[0708]

[0709] 실험 절차: 디옥산 (50 ml) 중 토실화 콜레스테롤(A) (10 g, 18.48 mmol)의 용액에, 에틸렌 글리콜 (35 ml)을 첨가

하고, 4시간 동안 환류하였다. TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 디옥산을 제거하고, 이어서 이를 에틸 아세테이트로 추출하고, 물(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼을 수행하였다.

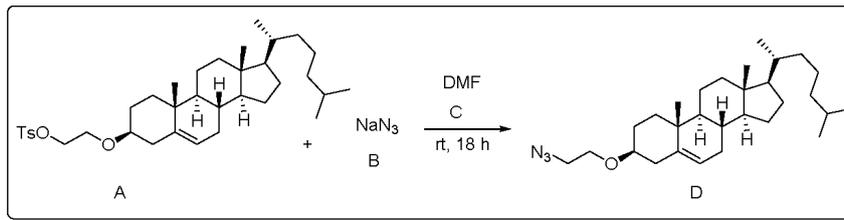
[0710] I0-148_01의 글리콜 토실 중간체의 합성



[0711]

[0712] **실험 절차:** 질소 분위기 하에 있는 DCM 30 ml 중 콜레스테릴 에틸렌 글리콜(A)(6 g, 13.93 mmol)의 병행 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(B)(3.25 g, 16.71 mmol)를 첨가하고, 15분 동안 교반하였다. 이 용액에, 피리딘(12 ml)을 첨가하고, 0°C에서 6시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃(20 ml)로 희석시키고, 포화 CuSO₄(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다.

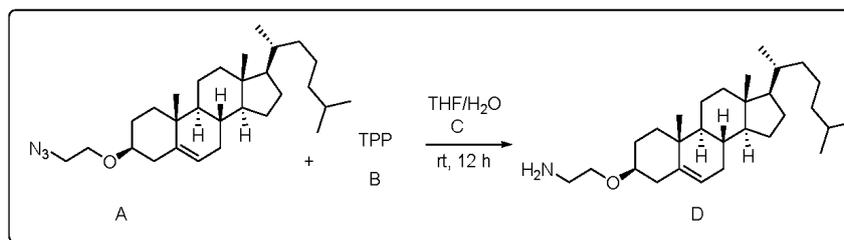
[0713] I0-148_01의 아지드 중간체의 합성



[0714]

[0715] **실험 절차:** 화합물(A)(7 g, 11.97 mmol)에, DMF 20 ml를 질소 분위기 하에서 첨가하고, 30분 동안 교반하여, 필요하다면 가운뎃게 하여, 투명 용액을 수득하였다. 이 용액에, 아지드화나트륨(B)(1.5 g, 23.95 mmol)을 1회 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층에 물 세척을 제공하였으며, 합한 유기 층을 진공 하에서 농축시켰다.

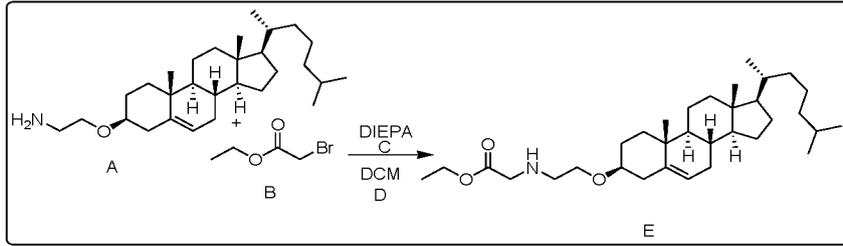
[0716] I0-148_01의 아민 중간체의 합성



[0717]

[0718] **실험 절차:** 아지드(A)(5 g, 10.97 mmol)에, 건조 THF(20 ml)를 질소 분위기 하에서 첨가하고, TPP(5.74 g, 21.94 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 교반하였다. 그 후에, 2 ml의 물을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응을 동일 온도에서 하룻밤 유지하였다. TLC로 검사하여 반응의 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 컬럼에 직접 로딩하였다.

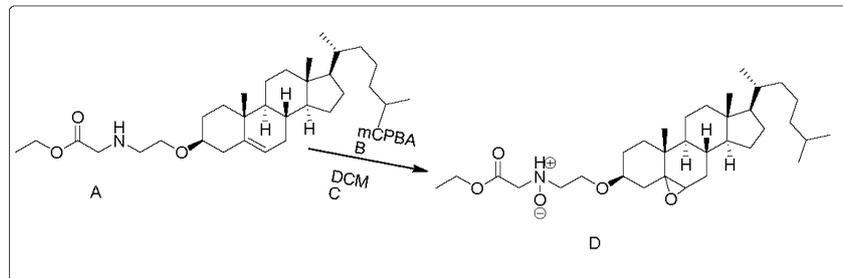
[0719] IO-148_01의 N-모노알킬 중간체의 합성



[0720]

[0721] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 아민(A)(200 mg, 0.465 mmol)을 0℃에서 질소 분위기 하에서 무수 DCM(40 ml) 중에 넣었다. 이것에, 냉각된 용액 DIEPA(0.06 ml, 0.372 mmol)를 적가하고, 동일 온도에서 20 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에, 에틸브로모아세테이트(0.03 ml, 0.279 mmol; 10 ml의 DCM 중)를 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 직접 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피를 거쳤다.

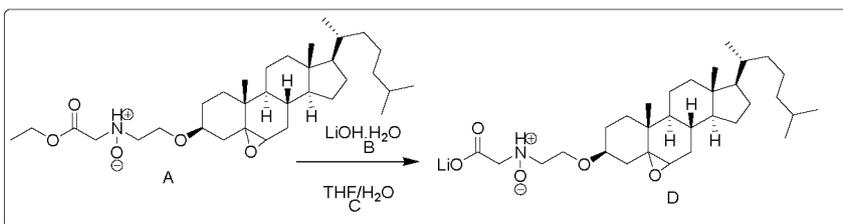
[0722] IO-148_01의 N-옥사이드 중간체의 합성



[0723]

[0724] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(A)(100 mg, 0.193 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 무수 CH₂Cl₂(10 ml) 중에 넣었다. 이 냉각된 용액에, mCPBA(16.72 mg, 0.135 mmol)를 DCM(2 ml) 중 용액으로서 적가하고, 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃로 켄칭하고, CHCl₃로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피를 직접 거쳤다.

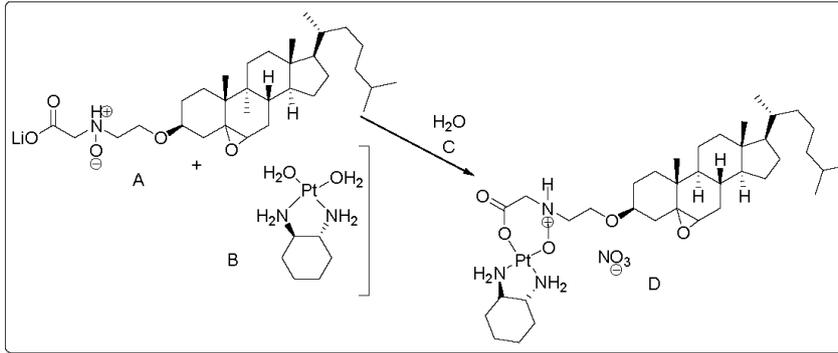
[0725] IO-148_01의 최종 리간드의 합성



[0726]

[0727] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, N-옥사이드 중간체(A)(100 mg, 0.188 mmol)를 0℃의 무수 THF/H₂O(4 ml) 중에 넣었다. 이 냉각된 용액에, LiOH.H₂O(8 mg, 0.188 mmol)를 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml로 희석시키고, DCM 및 에틸 아세테이트로 세척하였다.

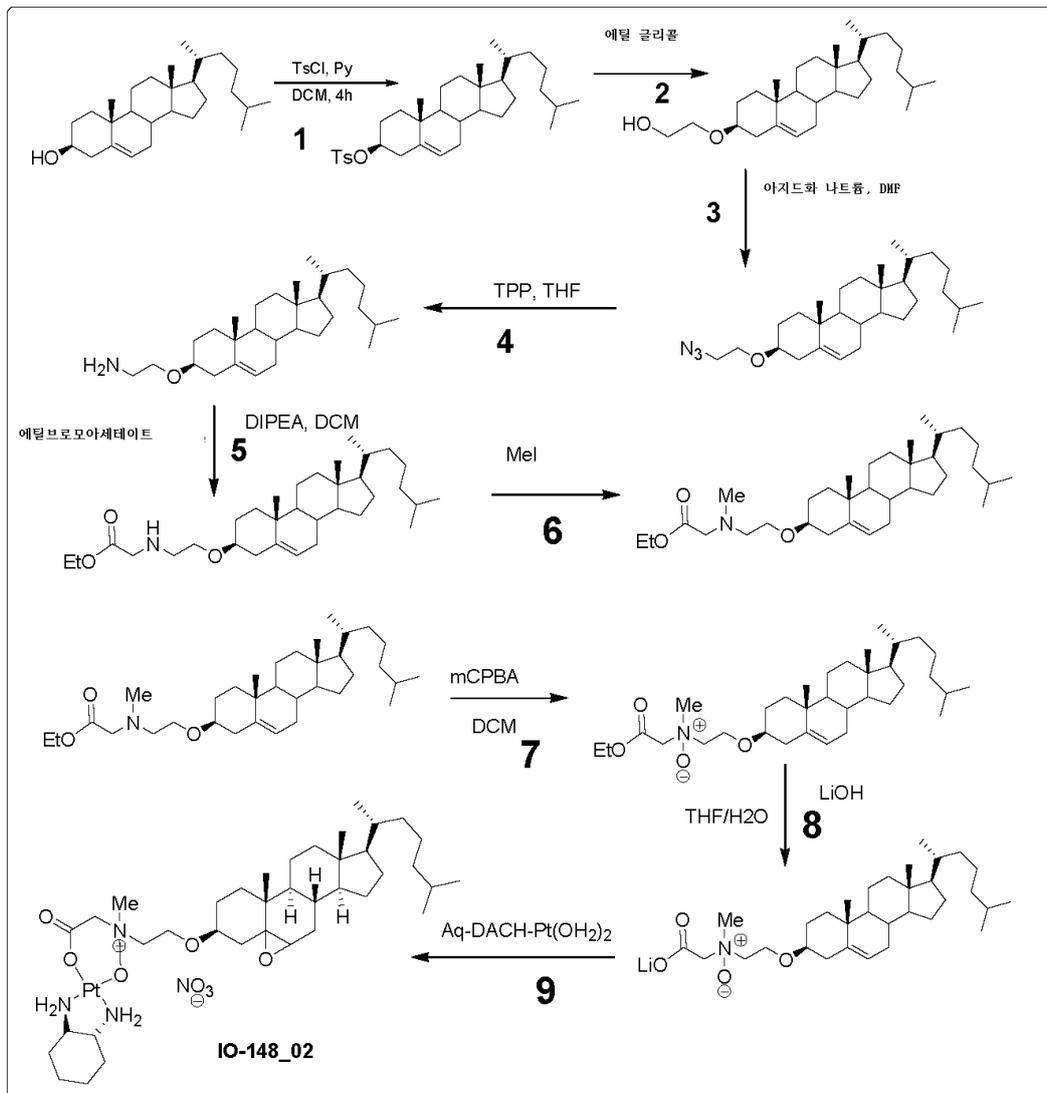
[0728] I0-148_01의 합성



[0729]

[0730] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(70 mg, 0.188 mmol, 10 mg/ml 용액)을 넣었다. 상기 용액에, 10 ml의 물 중 리간드(A)(100 mg, 0.188 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 원심분리하여 침전물을 분리하였다. 침전물을 물로 2회(10 ml) 세척하고 동결건조시켜 I0-148_01을 수득하였다. ESIMS m/z = 827.4

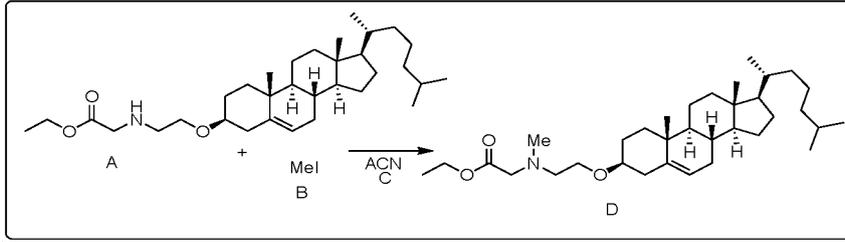
[0731] I0-148_02의 합성



[0732]

[0733] 단계 1 내지 단계 5는 I0-148_01과 유사하다:

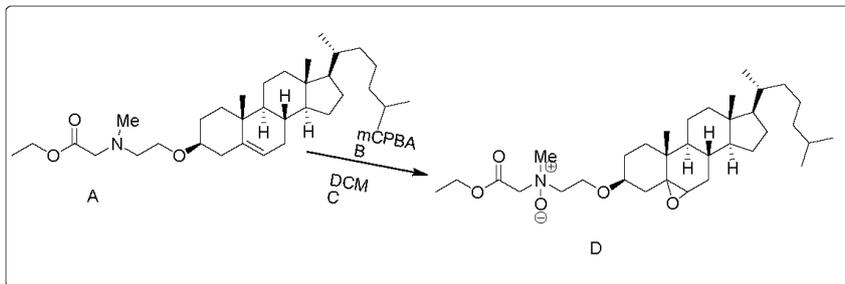
[0734] 단계 6: I0-148_02의 N-메틸 중간체의 합성



[0735]

[0736] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(A)(1 g, 1.93 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에서 아세토니트릴 중에 넣었다. 상기 혼합물에, 메틸 요오다이드(273 mg, 1.93 mmol)를 첨가하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 직접 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피를 거쳤다.

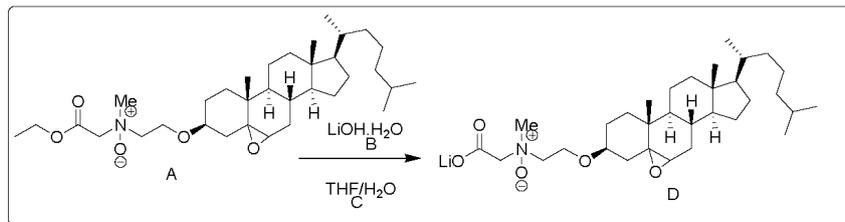
[0737] 단계 7: I0-148_02의 N-옥사이드 중간체의 합성



[0738]

[0739] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(A)(100 mg, 0.193 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에서 무수 CH₂Cl₂(10 ml) 중에 넣었다. 이 냉각된 용액에, mCPBA(16.72 mg, 0.135 mmol)를 DCM(2 ml) 중 용액으로서 적가하고, 동일 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃로 켄칭하고, CHCl₃로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 컬럼 크로마토그래피를 직접 거쳤다.

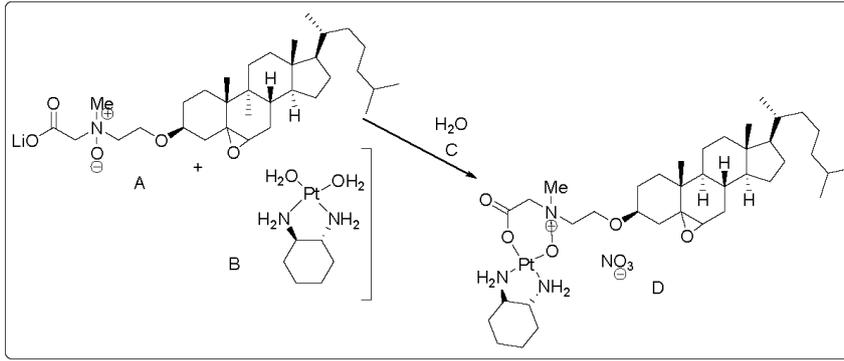
[0740] 단계 8: I0-148_02의 최종 리간드의 합성



[0741]

[0742] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, N-옥사이드 중간체(A)(100 mg, 0.188 mmol)를 0°C의 무수 THF/H₂O(4 ml) 중에 넣었다. 이 냉각된 용액에, LiOH·H₂O(8 mg, 0.188 mmol)를 첨가하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응을 TLC를 사용하여 모니터링하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물을 물 10 ml로 희석시키고, DCM 및 에틸 아세테이트로 세척하였다.

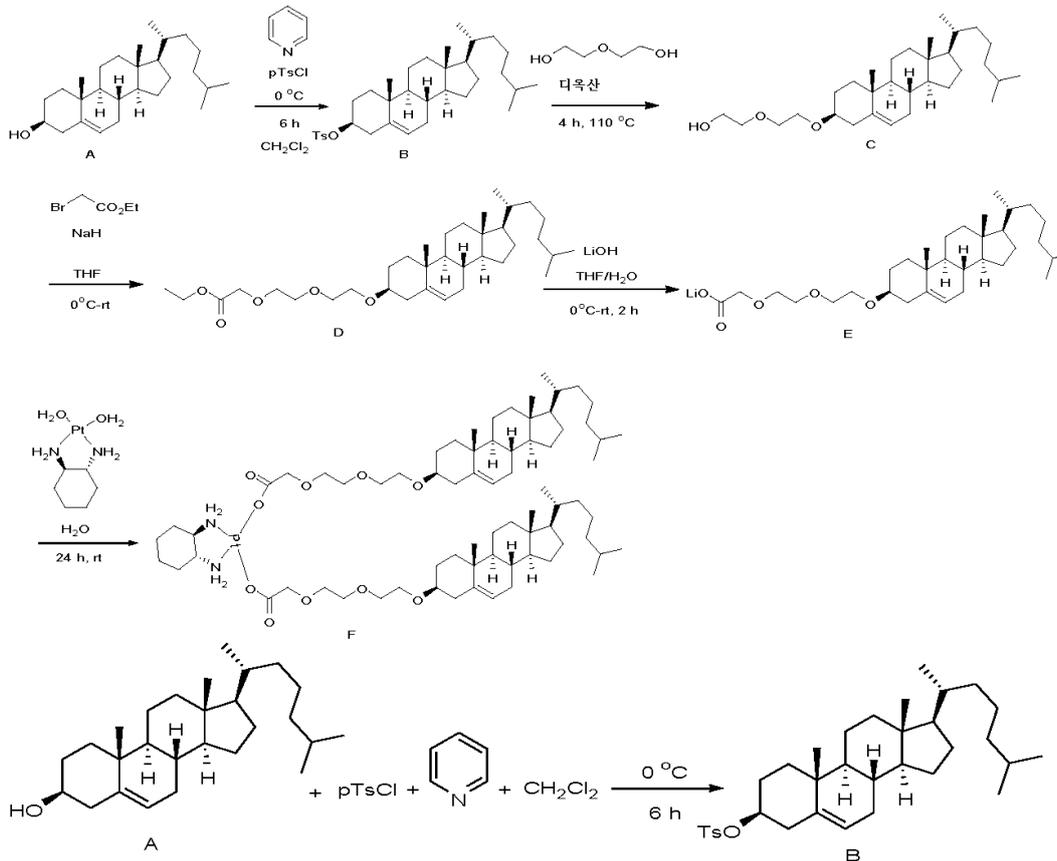
[0743] 단계 9: IO-148_02의 합성



[0744]

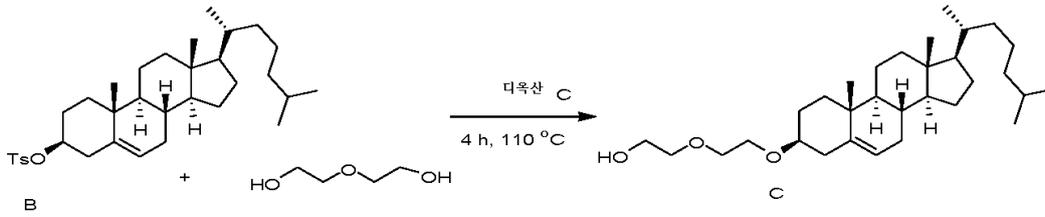
[0745] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에, 수화된 DACH 백금(70 mg, 0.188 mmol, 10 mg/ml 용액)을 넣었다. 상기 용액에, 10 ml의 물 중 리간드(A)(100 mg, 0.188 mmol)를 적가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 원심분리하여 침전물을 분리하였다. 침전물을 물로 2회(10 ml) 세척하고 동결건조시켜 IO-148_01을 수득하였다.

[0746] IO-183_01의 합성



[0747]

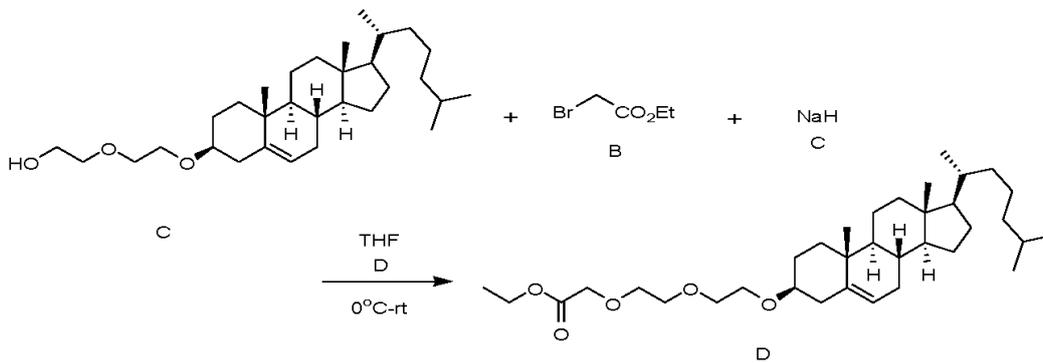
[0748] **실험 절차:** CH₂Cl₂(35 ml) 중 콜레스테롤(A)(5 g, 12.93 mmol)의 빙랭 용액에, 피리딘(5.22 ml)을 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(B)(6.15 g, 32.31 mmol)를 첨가하고, 0 °C에서 6 시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃(20 ml)로 희석시키고, 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 정제 없이, 전체 화합물을 다음 반응에 사용한다.



[0749]

[0750]

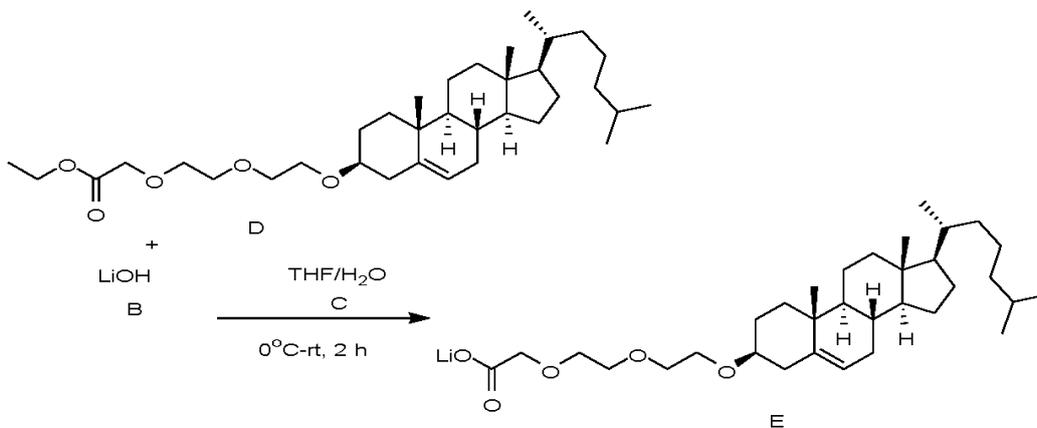
실험 절차: 디옥산(30 ml) 중 토실화 콜레스테롤(A)(10 g, 18.49 mmol)의 용액에, 디에틸렌 글리콜(10 ml)을 첨가하고, 4시간 동안 환류하였다. TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼을 수행하였다. (수율 38%)



[0751]

[0752]

실험 절차: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, NaH(594 mg)를 질소 분위기 하에서 THF(10 ml) 중에 넣었다. 반응물을 병속 하에서 0°C로 냉각시키고, 그것에 THF(15 ml) 중 C(2.35 g, 4.95 mmol)의 용액을 서서히 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 교반하고, 에틸 브로모 아세테이트를 서서히 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. (수율 46%) ¹H NMR(CDCl₃): 0.66(s), 0.81-2.41 (m), 3.2(br, s), 3.6-3.8(m), 4.36(s), 5.33(s) ¹³C NMR(CDCl₃): 11.83, 18.68, 19.34, 21.03, 22.53, 22.39, 23.79, 24.26, 27.58, 28.21, 29.67, 31.84, 31.91, 35.35, 36.15, 36.82, 37.15, 38.89, 39.68, 39.75, 42.28, 50.12, 56.11, 56.73, 67.01, 68.76, 70.11, 70.95, 71.41, 79.64, 121.67, 140.74, 172.69

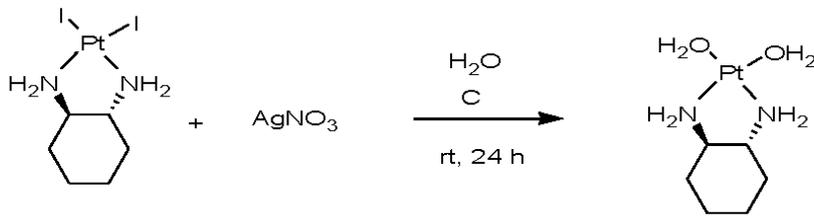


[0753]

[0754]

실험 절차: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(D)(0.15 g, 0.28 mmol)를 2 ml의 THF/H₂O(3:1) 중에 넣고, 병속 하에서 0°C로 냉각시켰다. 이것에, 병랭 용액 LiOH(12 mg, 0.28 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물로부터 THF를 로터베이퍼(rotavapor)에 의해 제거하였다. 클로로포름을 반응 혼합물에 첨가하였다. 화합물을 물로 추출하였다. 이어서, 전체 반응 혼합물

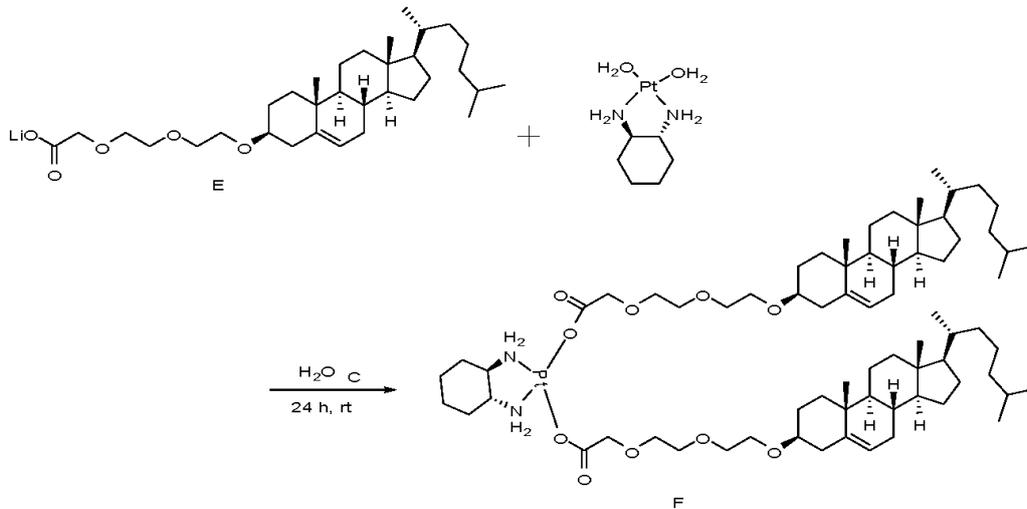
을 로터베이퍼 처리 후에 다음 반응에 사용하였다.



[0755]

[0756]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, DACH 백금(78 mg, 0.139 mmol)을 5 ml의 HPLC수(HPLC Water) 중 에 넣었다. 상기 용액에, 질산은(47 mg, 0.278 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 24시간 후에, AgI 침전물을 여과하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.

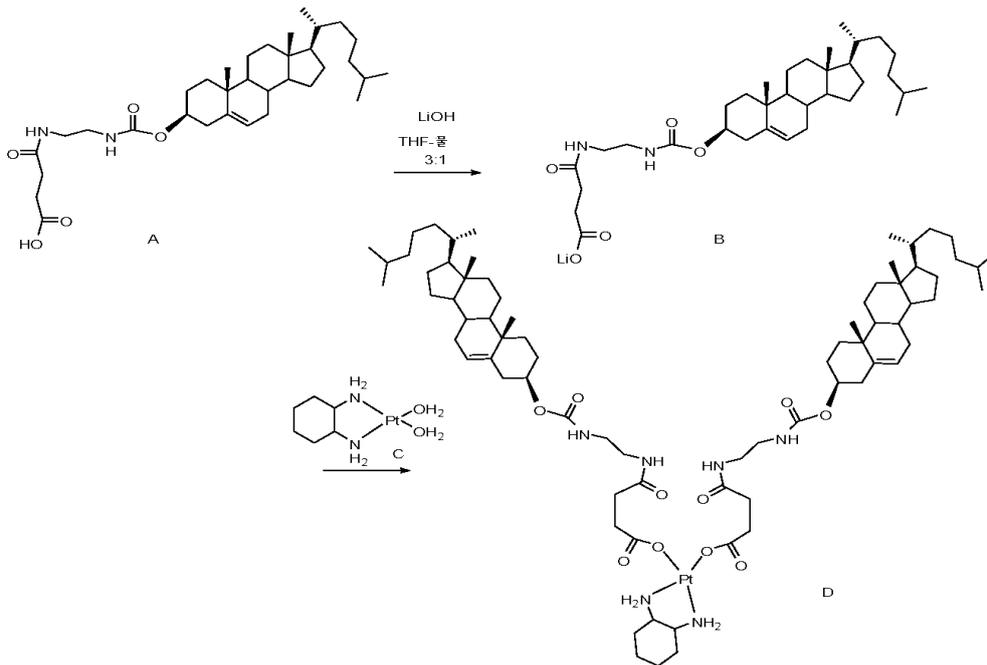


[0757]

[0758]

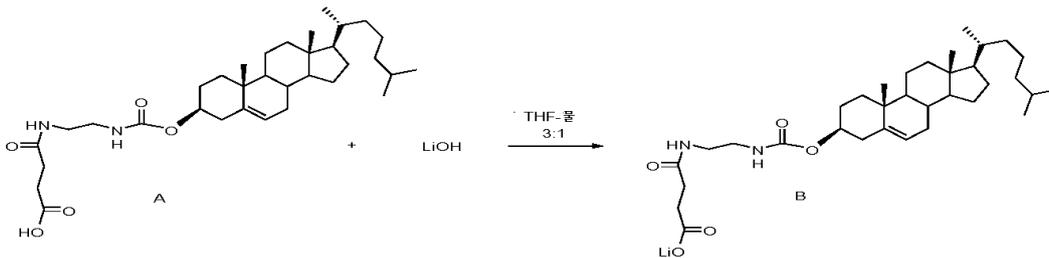
실험 절차: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 염(E)(150 mg, 0.263 mmol)을 40 ml의 HPLC수 중에 넣고, 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이 용액에 DACH (OH₂)₂ 백금(B)을 첨가하고, 이를 24시간 동안 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 침전물을 여과지를 통해 여과하고 동시에 HPLC수, HPLC 메탄올 및 HPLC 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. (수율 45%) C₇₂H₁₂₄N₂O₁₀P에 대한 ESIMS m/z = 1395.7 [M + Na]⁺ ¹H NMR: (500 MHz, CDC13): 5.96(bs), 5.32(s), 4.96(bs), 3.92(q), 3.61(s), 3.15(m), 2.57(m), 2.37(m), 2.21(t), 1.91(m), 1.48(m), 1.32(m), 1.24(m), 1.11(m), 0.98(s), 0.90(d), 0.85(dd), 0.66(s) ppm. ¹³C NMR(500 MHz, CDC13): 177.22, 140.86, 121.56, 79.58, 70.70, 70.37, 70.31, 70.07, 67.26, 62.24, 56.75, 56.17, 50.15, 42.30, 39.77, 39.50, 39.08, 37.23, 36.85, 36.18, 35.79, 32.04, 31.94, 31.88, 28.36, 28.22, 27.98, 24.62, 24.28, 23.85, 22.79, 22.54, 21.06, 19.38, 18.71, 11.85 ppm. IR: 418(w), 668(br, s), 749(m), 1110(s), 1260(s), 1640(s), 2064(w), 2933(m), 3446(br, s)

[0759] I0-183_02의 합성



[0760]

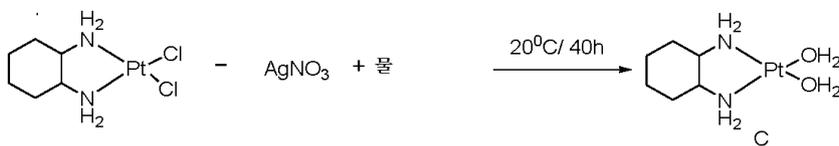
[0761] 단계 1:



[0762]

[0763] **실험 절차:** A(동일한 절차가 참고문헌[PNAS; 109, 2012; 11294]으로부터 얻어짐)(200 mg, 0.349 mmol)를 2.5 ml의 THF 및 0.8 ml의 물 중에 용해시켰다. 이것에, 16 mg의 LiOH를 첨가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 백색 현탁액이 나타났다. THF를 진공 하에서 증발시켰으며, 40 ml의 물을 첨가하여 백색 잔류물을 용해시킨다. 수용액을 클로로포름으로 세척하였다. 수층을 다음 단계에 사용한다.

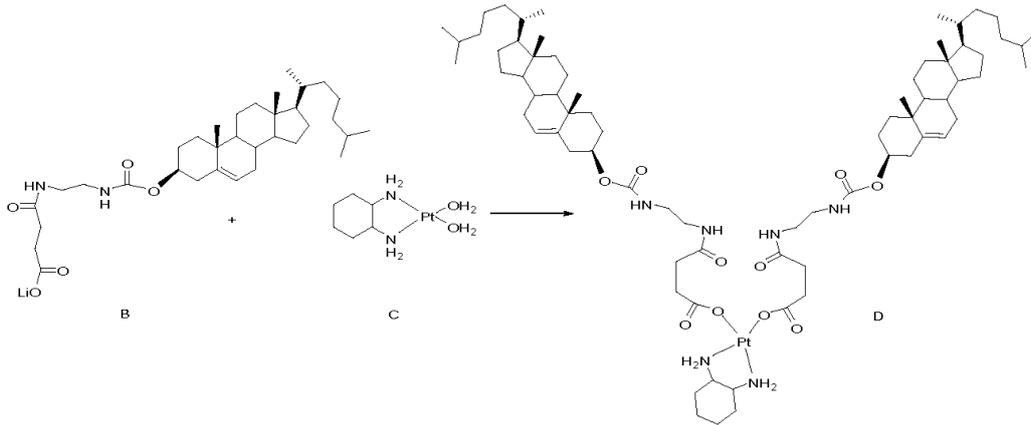
[0764] 단계 2



[0765]

[0766] **실험 절차:** 0.17 mmol의 사이클로헥실디아민백금-디클로라이드, 0.34의 질산은 및 7 ml의 물을 25 ml 둥근바닥 플라스크 내에 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 원심분리하고(4,000 rpm; 10분), 백색 침전물을 시린지 필터(25 mm / 0.20 μm)를 통해 여과하였다. 2 ml의 물로 세척하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.

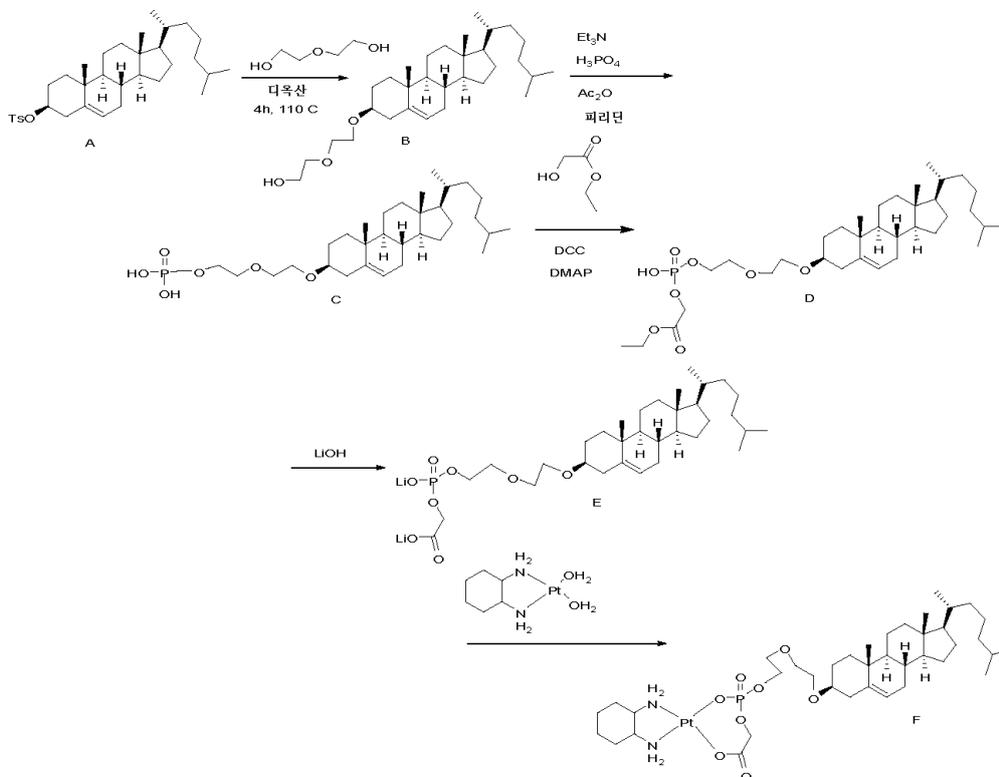
[0767] 단계 3



[0768]

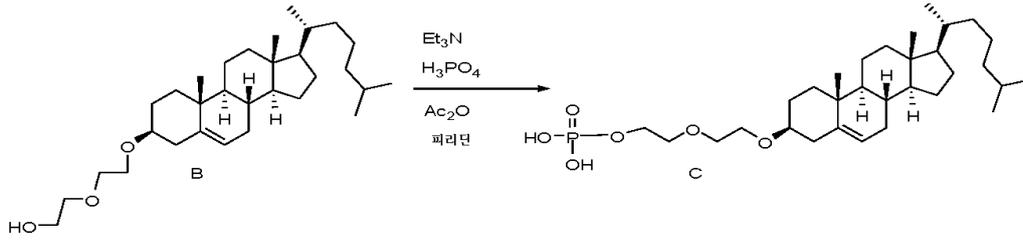
[0769] 실험 절차: 20 ml의 물 중 화합물(B)(0.26 mmol)을 물(10 ml) 중 C(0.13 mmol)에 적가하였다. 20시간 동안 실온에서 반응을 계속하였다. 백색 침전물을 여과에 의해 분리하였다. 잔류물을 물(10 ml)로 세척하여 백색 분말로서 D를 수득하였다. ^1H NMR($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$): 0.66(s), 0.84- 2.5(br, m), 3.32(br, d), 4.45(br, s), 5.34(br, s) ^{13}C ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$) NMR: 11.68, 18.53, 19.15, 20.89, 22.36, 22.62, 23.7, 24.12, 24.32, 27.84, 28.02, 29.53, 35.65, 36.03, 36.41, 38.36, 38.42, 39.27, 39.36, 39.58, 40.27, 42.16, 49.56, 49.88, 56.02, 56.55, 62.44, 74.46, 122.42, 139.63, 156.91, 174.20, 180.89 ESIMS: 1475.4 (M+Na) IR: 418(m), 584(m), 799(s), 1027(m), 1260(s), 1454(m), 1535(s), 1643(s), 1700(br, s), 2928(s), 3418(br, s)

[0770] I0-147_02의 합성



[0771]

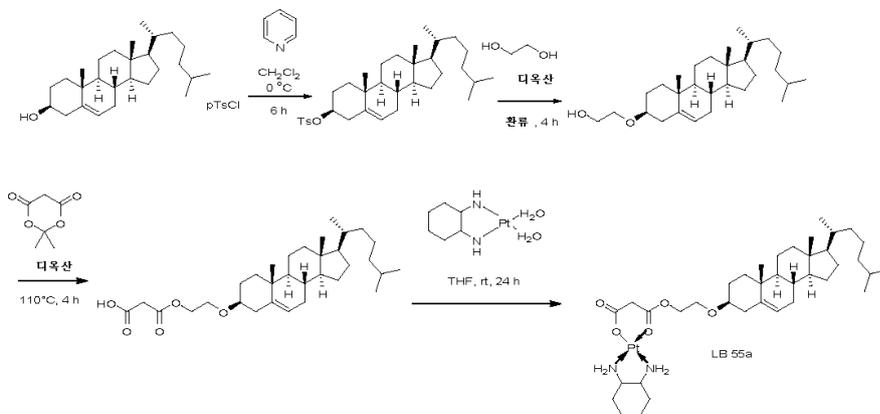
[0772] I0-147_02의 합성:



[0773]

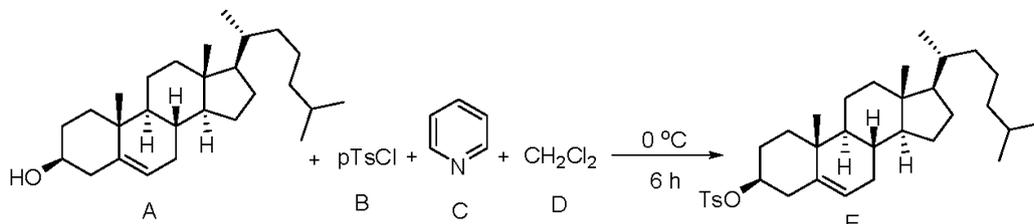
[0774] **실험 절차:** 화합물 B(합성은 화합물 I0-183_01의 제조에 기재되어 있음)(1 mmol), 인산(1 mmol), 피리딘(5 mmol) 및 트리에틸아민(2 mmol)을 둥근바닥 플라스크(RBF) 내에 첨가하고, 투명 용액이 나타날 때까지 교반한다. 아세트산 무수물(2 mmol)을 적가하고, 반응 혼합물을 80°C에서 3시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각시키고 물을 첨가한다. 화합물을 디에틸에테르로 추출하고, 진공 하에서 농축시켜 화합물(C)을 수득한다. F를 수득하기 위한 반응들의 나머지는 I0-180_01의 합성에 대해 기재된 것과 유사하다.

[0775] I0-173_01의 합성



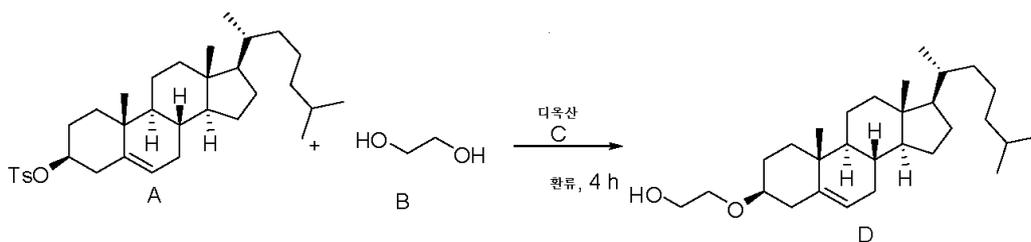
[0776]

[0777] **실험 절차:** CH₂Cl₂(35 ml) 중 콜레스테롤(A)(5 g, 12.93 mmol)의 빙랭 용액에, 피리딘(5.22 ml)을 첨가하고, 15 분 동안 교반하였다. 이 용액에, p-톨루엔 설포닐 클로라이드(B)(6.15 g, 32.31 mmol)를 첨가하고, 0°C에서 6 시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 CHCl₃(20 ml)로 희석시키고, 1N HCl(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 정제 없이, 전체 화합물을 다음 반응에 사용한다.

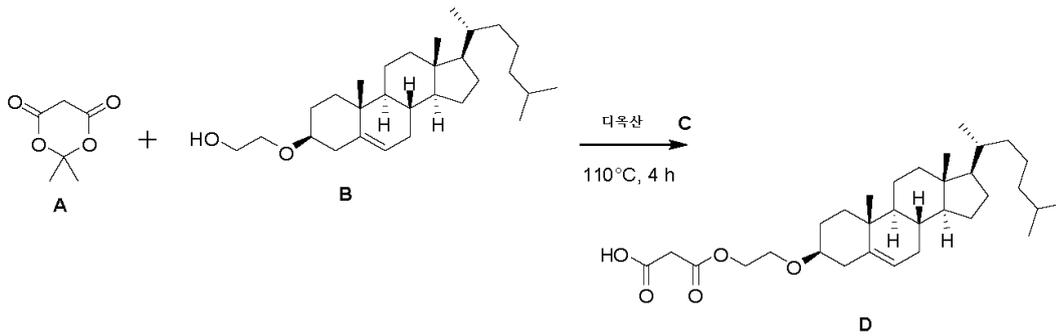


[0778]

[0779] **실험 절차:** 디옥산(25 ml) 중 토실화 콜레스테롤(A)(10 g, 0.018 mol)의 용액에, 에틸렌 글리콜(15 ml)을 첨가하고, 4시간 동안 환류하였다. TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물



(3 X 50 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. (수율 = 37%)

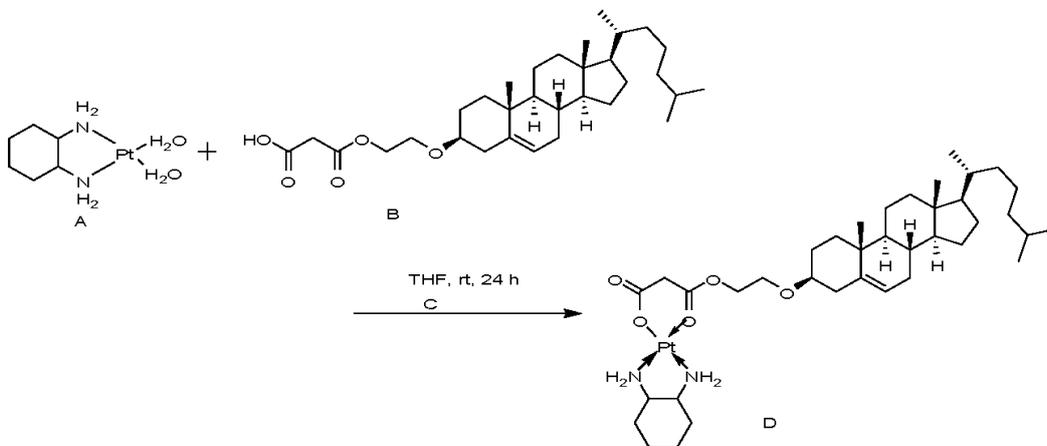


[0780]

[0781] **실험 절차:** 무수 1,4-디옥산(40 ml) 중 화합물(B)(1829 mg, 4.25 mmol) 및 멜드럼 산(Meldrum's acid)(A)(612 mg, 4.25 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 110°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물을 사용하여 분배하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 로터베이퍼를 사용하여 농축시키고, 그것을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. (수율 = 26%) ¹H NMR(500 MHz, CDC13): 5.33(s), 4.26(s), 3.68(s), 3.42(s), 3.17(s), 2.32(d), 2.17(s), 1.99(m), 1.86(m), 1.48(m), 1.33(m), 1.24(m), 1.11(m), 0.98(m), 0.90(m), 0.85(m), 0.66(s) ppm. ¹³C NMR(500 MHz, CDC13): 169.85, 167.25, 140.57, 121.84, 79.70, 65.43, 65.27, 56.73, 56.13, 50.13, 42.29, 40.48, 39.74, 39.49, 38.86, 37.13, 36.80, 36.16, 35.76, 31.91, 31.85, 29.67, 28.21, 27.98, 24.26, 23.80, 22.79, 22.54, 21.04, 19.33, 18.89, 11.84 ppm

[0782]

[0783] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, DACH 백금(A)(100 mg, 0.263 mmol)을 10 ml의 HPLC수 중에 넣었다. 상기 용액에, 질산은(89 mg, 0.526 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 24시간 후에, AgCl 침전물을 여과하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.

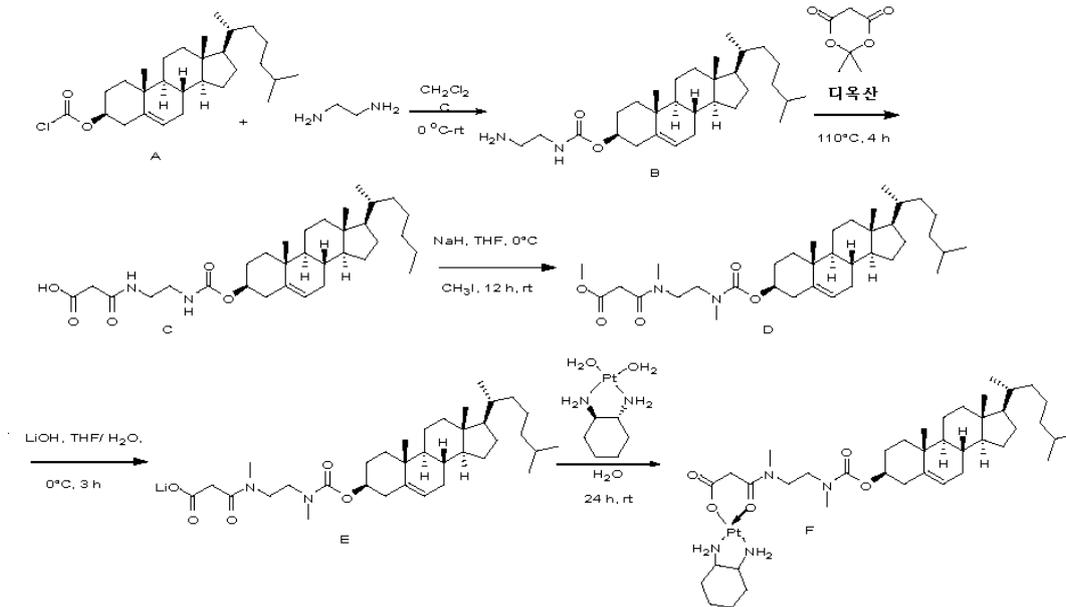


[0784]

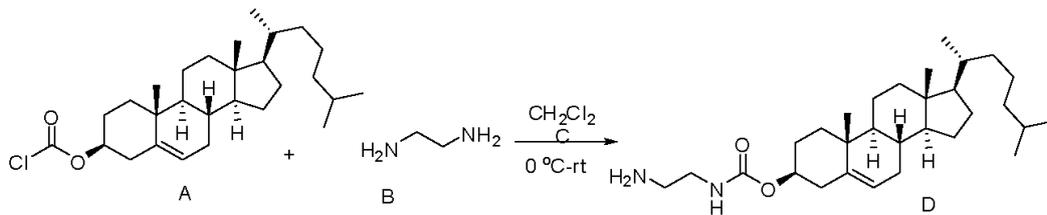
[0785] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 산(B)(136 mg, 0.263 mmol)을 15 ml의 건조 THF 중에 넣었다. 상기 용액에, DACH (OH₂)₂ 백금(A)(95 mg, 0.263 mmol)을 광으로부터의 보호 하에서 적가하고, 24시간 동안 교

반하였다. 이어서, 전체 THF를 증발시켰다. 침전물을 여과하고, 물 부분을 동결건조시켰다. ESIMS (M 824)

[0786] I0-173_03의 합성



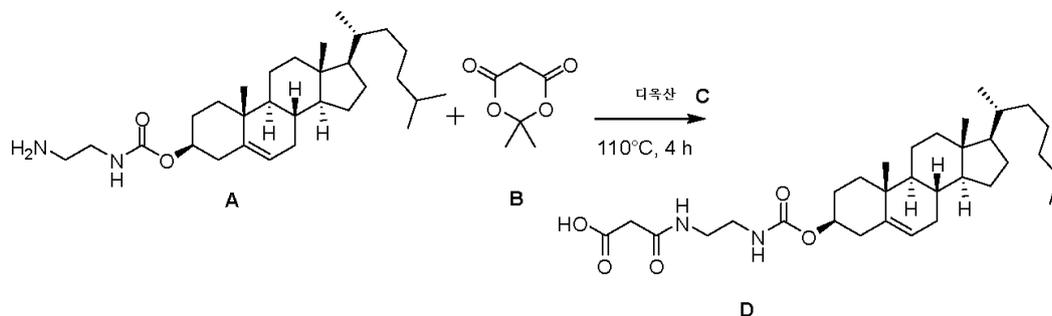
[0787]



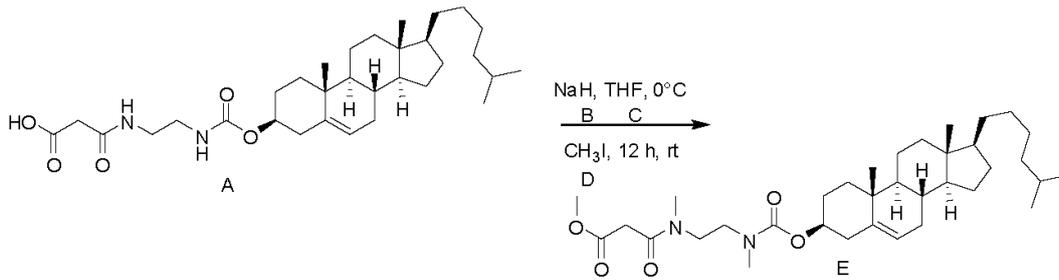
[0788]

[0789] **실험 절차:** 40 ml의 DCM 중 에틸렌 디아민(B)(22.2 ml)의 빙랭 용액에, DCM(50 ml) 중 화합물(A)(5 g)의 용액을 45분의 기간에 걸쳐 적가하고, 동일 온도에서 1시간 동안 교반하고, 추가 20시간 동안 실온에 그대로 두었다. TLC로 검사하여 반응의 완료 후에, 물(4 x 100 ml)로 쉐칭하고, 유기 층을 DCM(2 x 50 ml)으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 90%.

[0790]



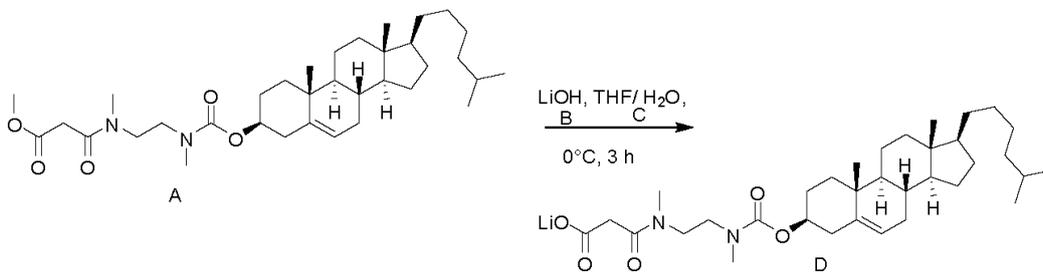
[0791] **실험 절차:** 무수 1,4-디옥산(20 ml) 중 화합물(A)(2.74 g, 5.8 mmol) 및 멜드림 산(A)(661 mg, 5.8 mmol)의 혼합물을 4시간 동안 110°C에서 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물을 사용하여 분배하였다. 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 로터베이퍼를 사용하여 농축시켰다. 이것을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 50%.



[0792]

[0793]

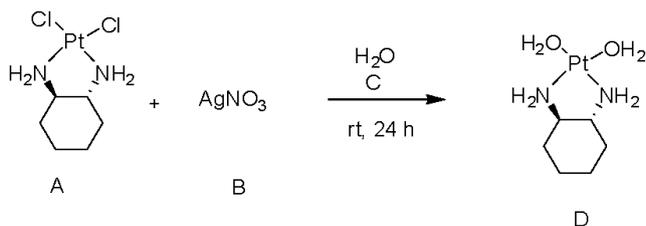
실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 수소화나트륨(620 mg, 15.516 mmol)을 질소 분위기 하에서 THF(5 ml) 중에 넣었다. 반응 혼합물을 빙욕 하에서 0°C 로 냉각시키고, THF(10 ml) 중 콜레스테롤(A)(2.82 g, 5.172 mmol)을 10분의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하고, 그것을 교반하면서 30분 동안 그대로 두었다. 이 용액에, 메틸 요오다이드(2.42 g, 15.516 mmol)를 서서히 첨가하고, 실온에서 6시간 동안 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시키고, 물로 켄칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 40% 수율로 에스테르(E)를 수득하였다.



[0794]

[0795]

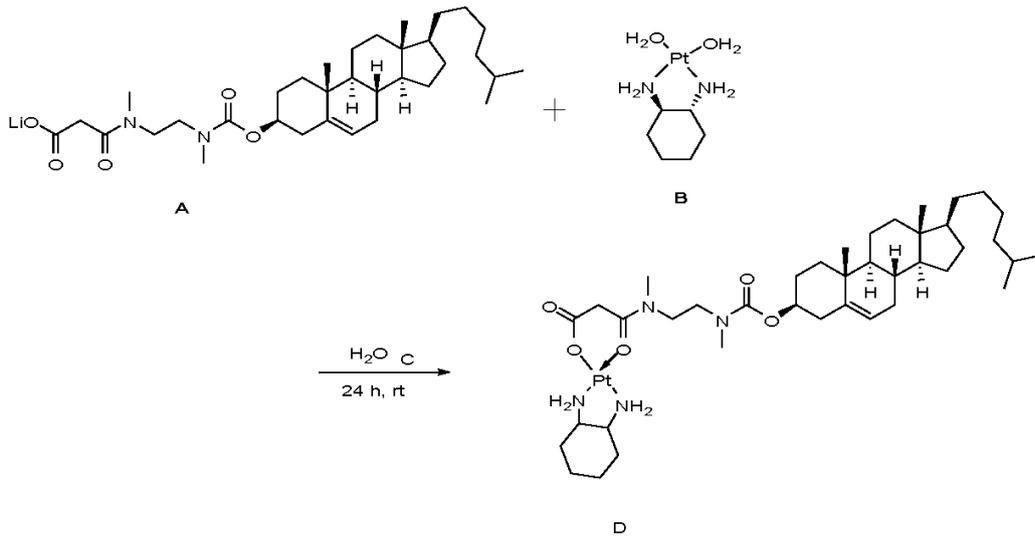
실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(A)(0.154 g, 0.263 mmol)를 2 ml의 THF/H₂O(3:1) 중에 넣고, 빙욕 하에서 0°C 로 냉각시켰다. 이것에, 빙랭 용액 LiOH(B)(11 mg, 0.263 mmol)를 첨가하고, 3시간 동안 실온에서 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물로부터 THF를 로터베이퍼에 의해 제거하였다. 클로로포름을 반응 혼합물에 첨가하였다. 화합물을 물로 추출하였다. 이어서, 전체 반응 혼합물을 로터베이퍼 처리 후에 다음 반응에 사용하였다.



[0796]

[0797]

실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, DACH 백금(A)(100 mg, 0.263 mmol)을 10 ml의 HPLC수 중에 넣었다. 상기 용액에, 질산은(88 mg, 0.526 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 24시간 후에, AgCl 침전물을 여과하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.

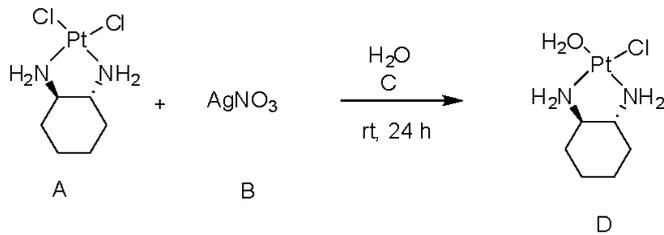


[0798]

[0799] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 산(A)(154 mg, 0.263 mmol)을 20 ml의 HPLC수 중에 넣고, 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이 용액에 DACH (OH)₂ 백금(B)을 첨가하고, 이를 24시간 동안 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 침전물을 여과지를 통해 여과하고 동시에 HPLC수, HPLC 메탄올 및 HPLC 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. (수율 47%)

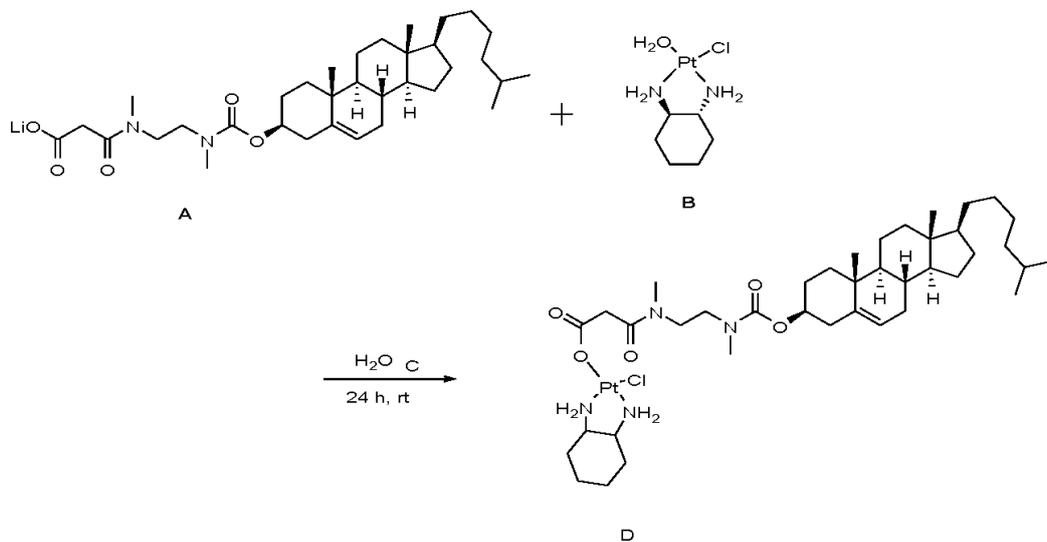
[0800]

I0-176_01의 합성



[0801]

[0802] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, DACH 백금(A)(100 mg, 0.263 mmol)을 20 ml의 HPLC수 중에 넣었다. 상기 용액에, 질산은(44 mg, 0.263 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 24시간 후에, AgCl 침전물을 여과하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.

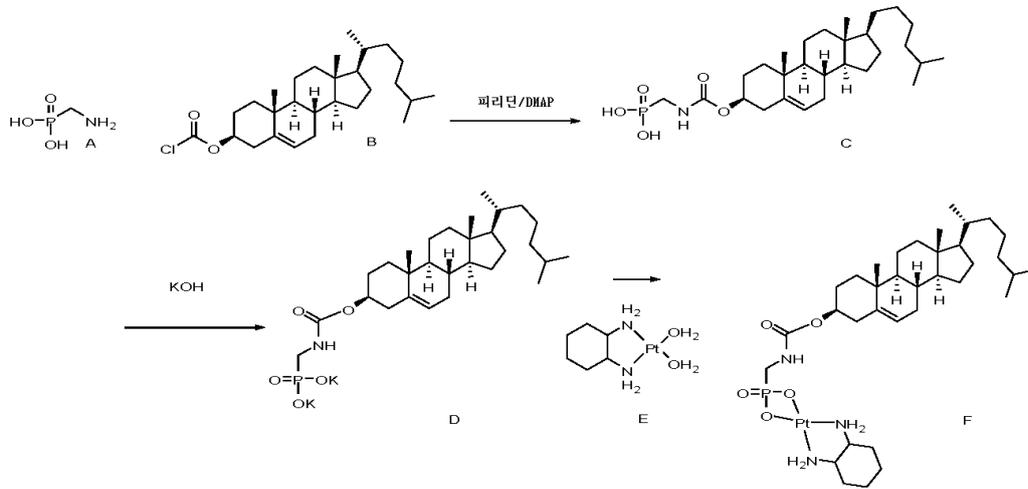


[0803]

[0804] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 산(A)(LB 55c와 동일한 리간드)(154 mg, 0.263 mmol)을 20 ml

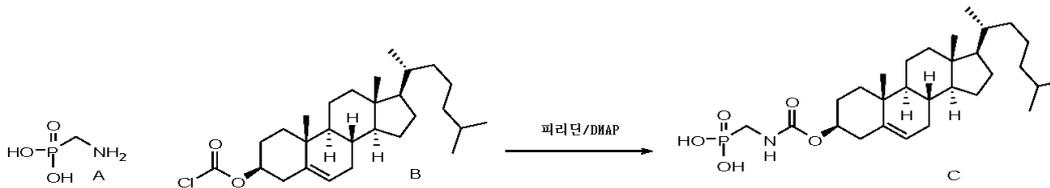
의 HPLC수 중에 넣고, 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이 용액에 DACH (OH₂)₂ 백금(B)(0.263 mmol)을 첨가하고, 이를 24시간 동안 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 침전물을 여과지를 통해 여과하고 동시에 HPLC수, HPLC 메탄올 및 HPLC 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. (수율 40%)

[0805] I0-179_01의 합성



[0806]

[0807] 단계-1

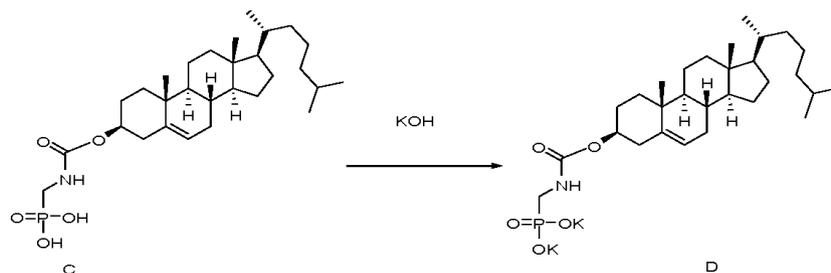


[0808]

[0809] 실험 절차: 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 아미노메틸포스포산(A)(0.77 mmol)을 2 ml의 건조 피리딘과 혼합한다. 콜레스테롤(0.77 mmol) 및 DMAP(0.77 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 생성된 용액을 묽은 황산으로 산성화하고, 화합물(C)을 클로로포름 세척으로 추출한다.

[0810]

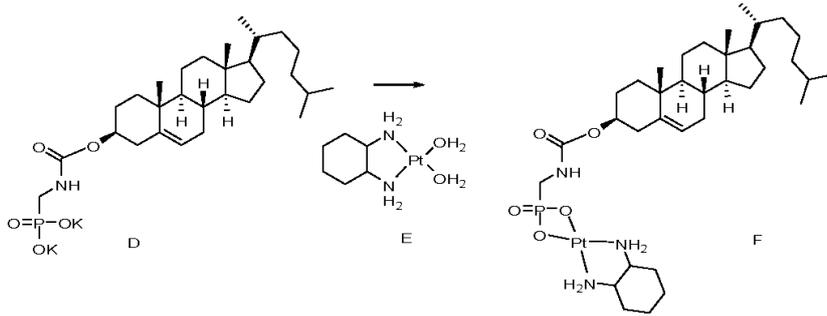
단계-2



[0811]

[0812] 실험 절차: 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, C(0.13 mmol)를 1 ml의 THF 중에 넣는다. 이 용액에, 1 ml의 물 중 KOH(0.26 mmol)를 0°C에서 첨가한다. 즉시 침전물이 나타났다. 2 ml의 물을 첨가하여 침전물을 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 클로로포름 세척을 제공하고, 수층을 다음 단계에 사용한다.

[0813] 단계 3

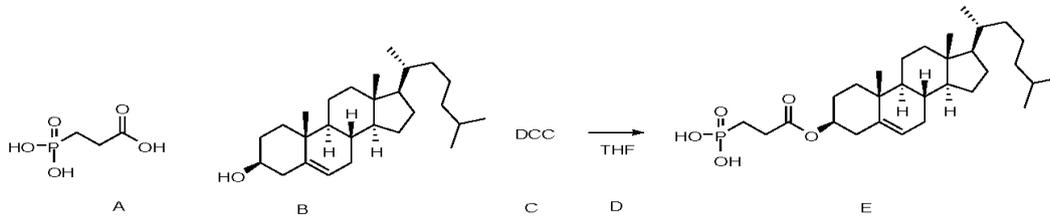


[0814]

[0815] **실험 절차:** 50 ml 5구 둥근바닥 플라스크에서, E(0.13 mmol)를 5 ml의 물 중에 넣는다. 15 ml의 물 중 D(0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 24시간 동안 교반한다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하고, 이어서 동결건조시켜 백색 분말로써 F를 수득한다.

[0816] **IO-179_02의 합성**

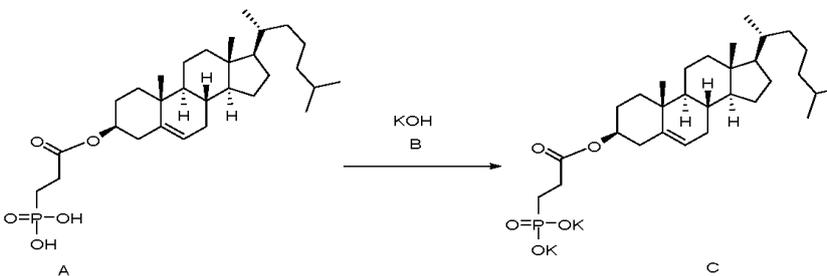
[0817] 단계-1



[0818]

[0819] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 포스포프로피온산(A)(0.77 mmol, 119 mg)을 5 ml의 건조 THF 중에 넣었다. 콜레스테롤(200 mg, 0.52 mmol) 및 DCC(160 mg, 0.77 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 백색 침전물을 여과에 의해 분리하고, 5 ml의 THF로 세척하였다. 용매를 증발시키고, 헥산으로 세척하여 150 mg의 백색 분말로써 생성물을 수득하였다. ^1H NMR(CDCl_3): 0.67- 2.66 (m), 4.22(s), 5.36(s), 8.18(br, s). ^{13}C NMR(CDCl_3): 11.83, 18.74, 19.23, 21.04, 22.55, 22.81, 23.97, 24.28, 24.71, 27.43, 28.00, 28.24, 29.84, 31.82, 31.94, 33.32, 35.85, 36.21, 36.39, 36.96, 39.49, 39.73, 40.13, 42.31, 49.96, 56.23, 56.67, 122.88, 139.48, 176.78(d) ESIMS(-ve 모드): 521.3(M-H)

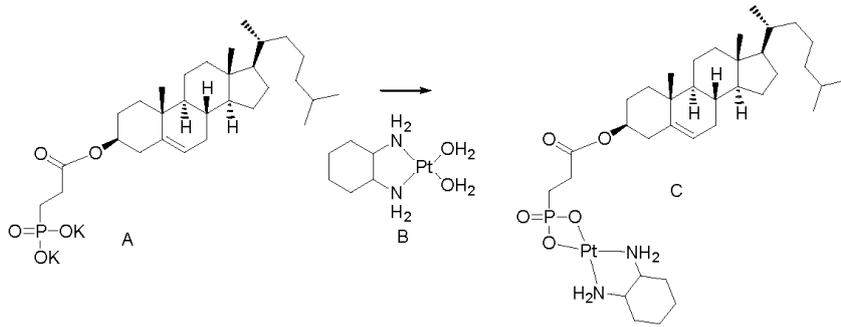
[0820] 단계-2



[0821]

[0822] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, A(69 mg, 0.13 mmol)를 1 ml의 THF 중에 넣었다. 1 ml의 물 중 B(15 mg, 0.26 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 즉시 침전물이 나타났다. 2 ml의 물을 첨가하여 침전물을 용해시키고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로포름 세척을 제공하고, 수층을 다음 단계에 사용하였다.

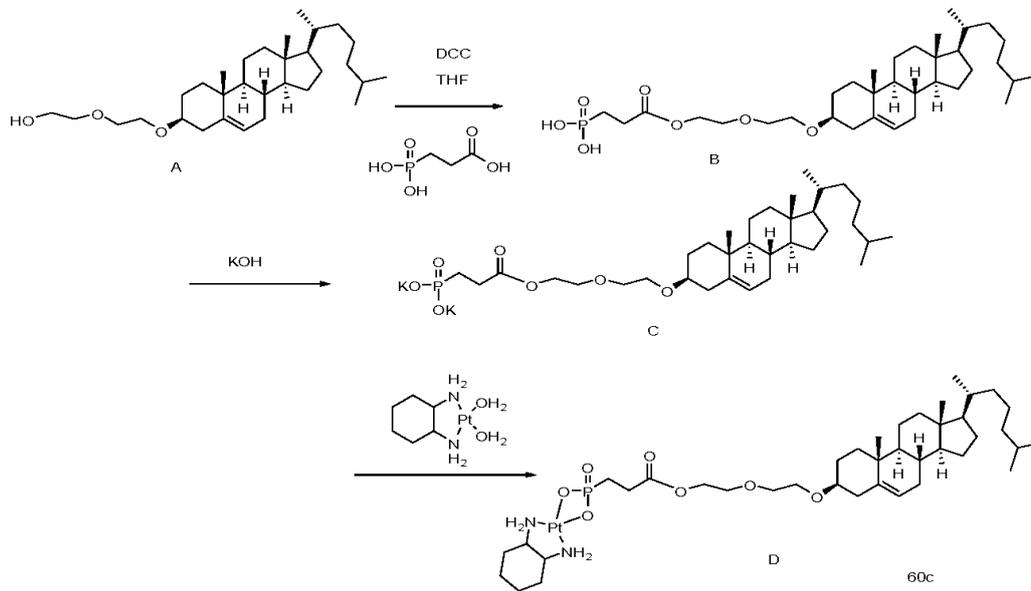
[0823] 단계 3



[0824]

[0825] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, B(0.13 mmol)를 5 ml의 물 중에 넣었다. 15 ml의 물 중 A(0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하고, 이어서 동결건조시켜 50 mg의 백색 분말을 수득하였다.

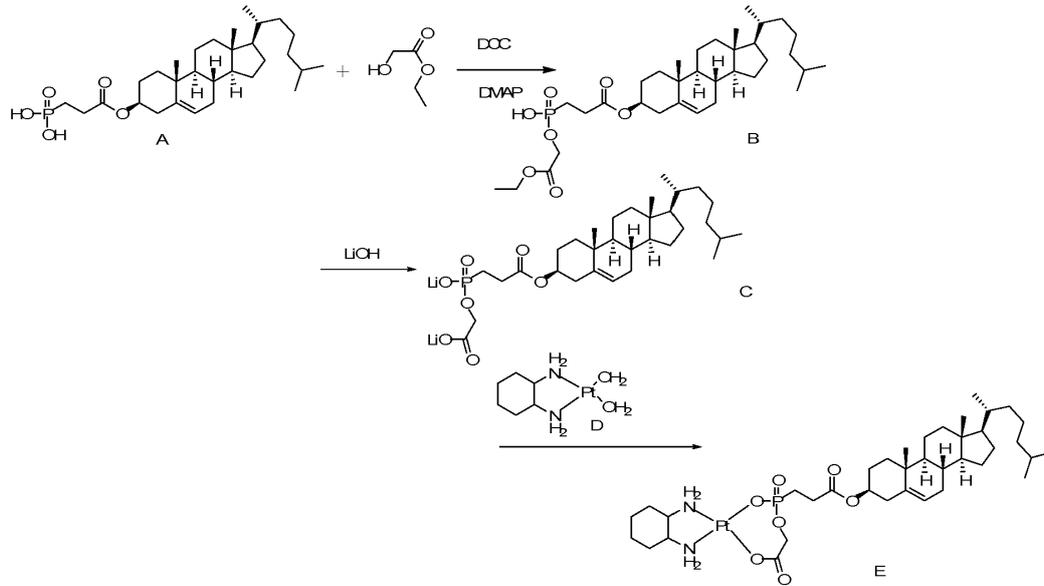
[0826] I0-179_03의 합성



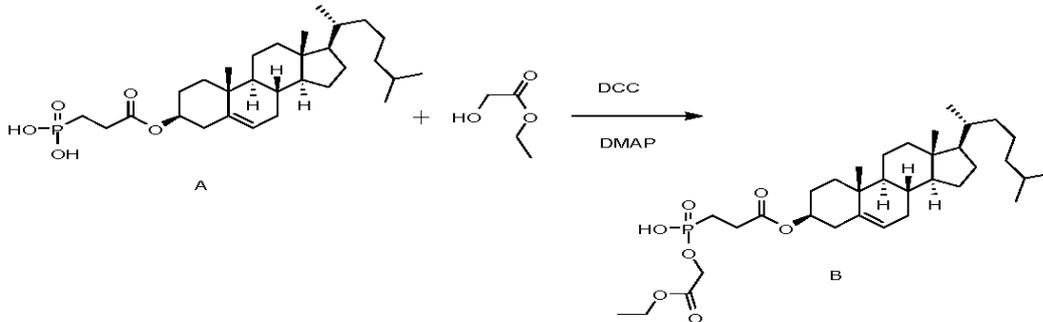
[0827]

[0828] **실험 절차:** I0-183_01의 제조에 기재된 절차에 따라 화합물(A)을 제조한다. I0-179_02의 제조에 따라 모든 연속적인 단계들을 수행하였다.

[0829] IO-180_01의 합성



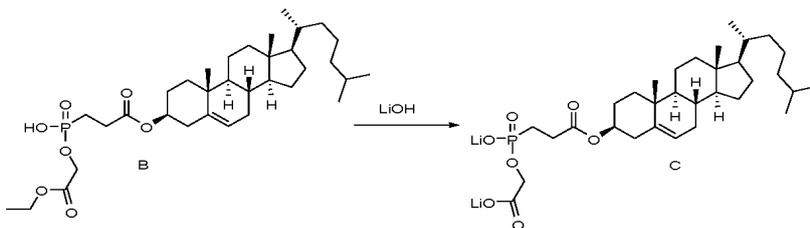
[0830]



[0831]

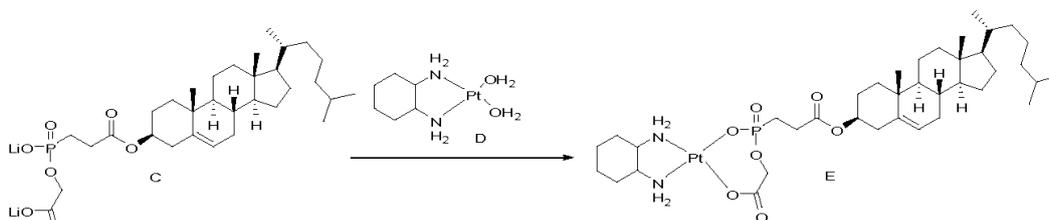
[0832] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, A(60b 단계 1 생성물과 동일한 화합물)(1 mmol)를 25 ml의 건조 THF 중에 넣었다. 에틸 클로로아세트(1 mmol) 및 DCC(1 mmol) 및 DMAP(0.1 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 화합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 페이스트상 고체로서 분리하였다.

[0833]



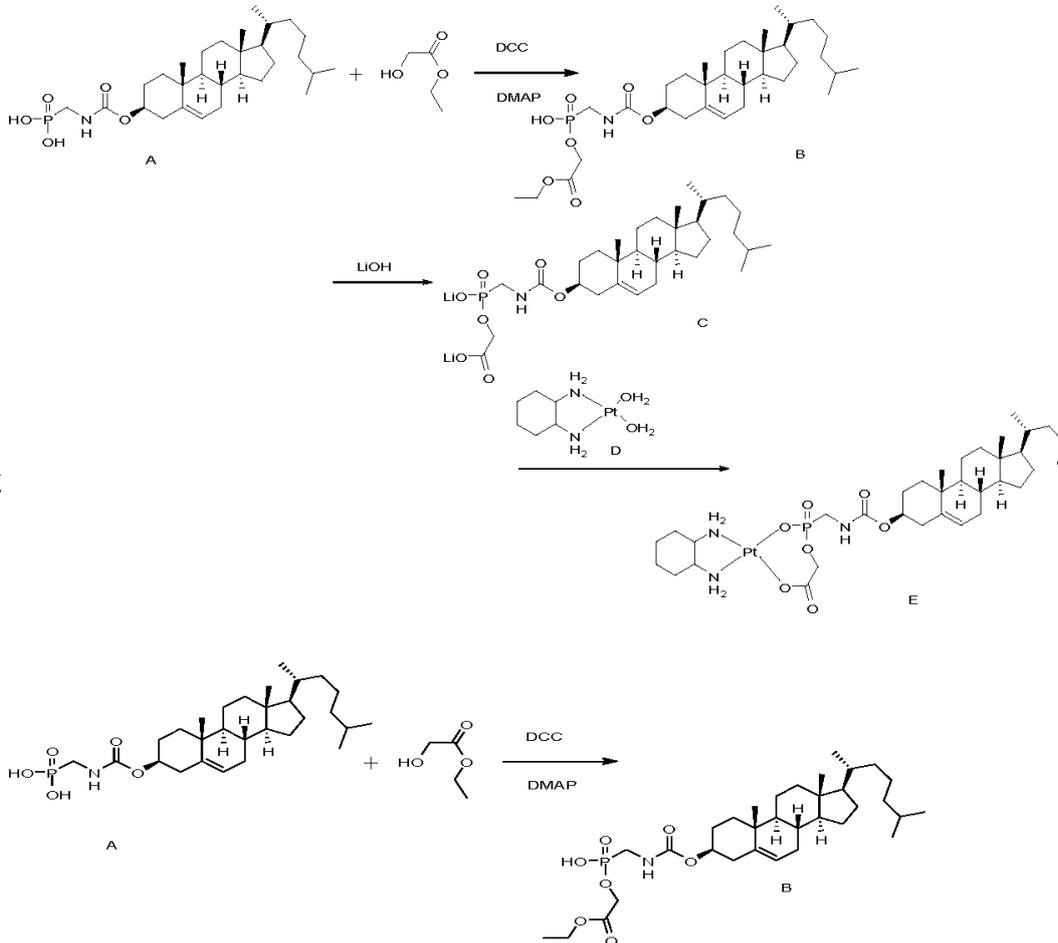
[0834] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, B(0.13 mmol)를 3 ml의 THF 중에 넣었다. 1 ml의 물 중 LiOH(0.26 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 클로로포름 세척을 제공하고, 수층을 다음 단계에 사용하였다.

[0835]



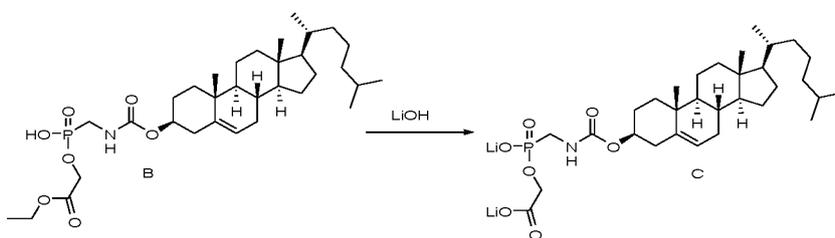
[0836] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, D(0.13 mmol)를 5 ml의 물 중에 넣었다. 15 ml의 물 중 C(0.13 mmol)를 실온에서 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하고, 이어서 동결건조시켜 백색 분말로써 E를 수득하였다.

[0837] **I0-180_02의 합성**



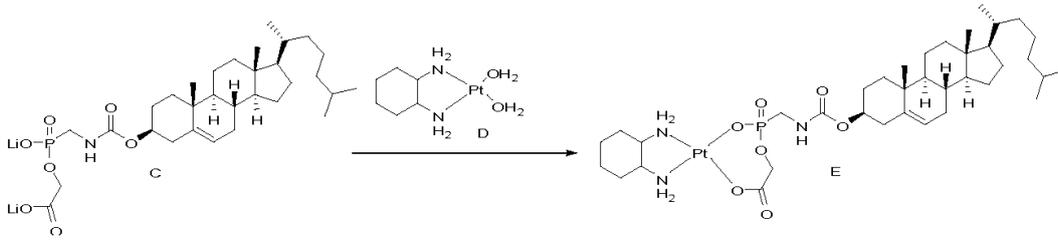
[0838]

[0839] **실험 절차:** 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, A(60a 단계 1 생성물과 동일한 화합물)(1 mmol)를 25 ml의 건조 THF 중에 넣는다. 에틸 글리콜레이트(1 mmol) 및 DCC(1 mmol) 및 DMAP(0.1 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 화합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 페이스트상 고체로서 분리한다.



[0840]

[0841] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, B(0.13 mmol)를 3 ml의 THF 중에 넣는다. 1 ml의 물 중 LiOH(0.26 mmol)를 0°C에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 클로로포름 세척을 제공하고, 수층을 다음 단계에 사용한다.



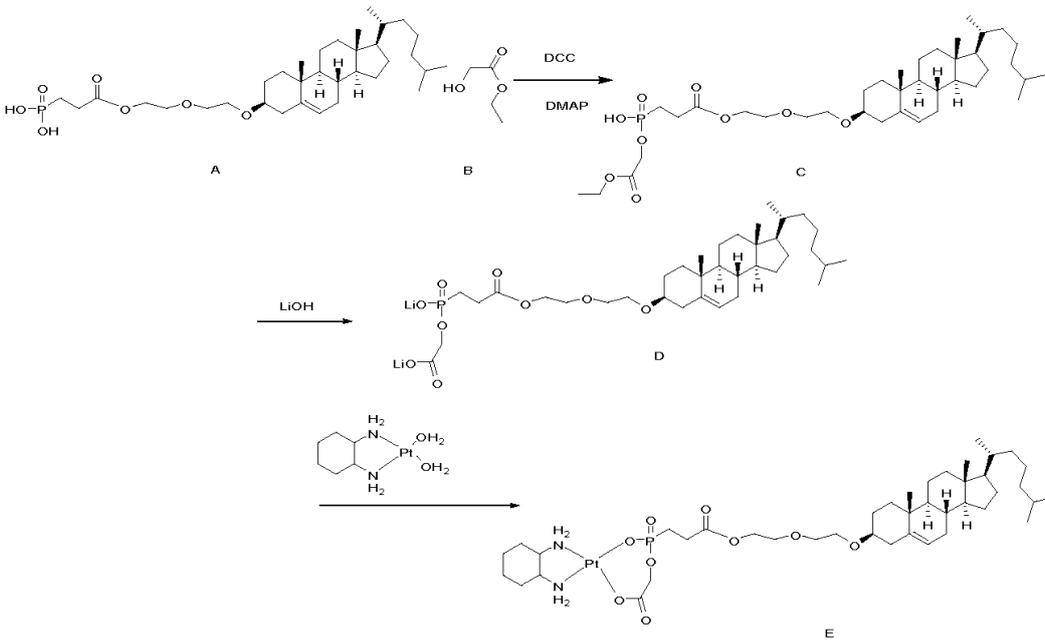
[0842]

[0843]

실험 절차: 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, D(0.13 mmol)를 5 ml의 물 중에 넣는다. 15 ml의 물 중 C(0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 20시간 동안 교반한다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하고, 이어서 동결건조시켜 백색 분말로서 E를 수득한다.

[0844]

I0-180_03의 합성

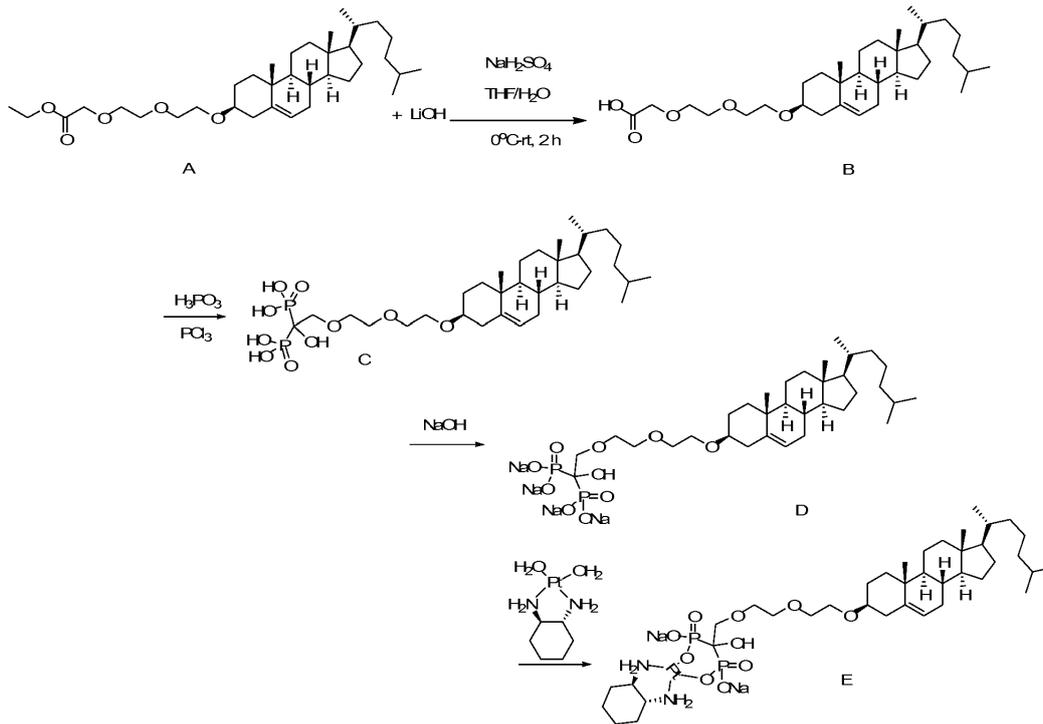


[0845]

[0846]

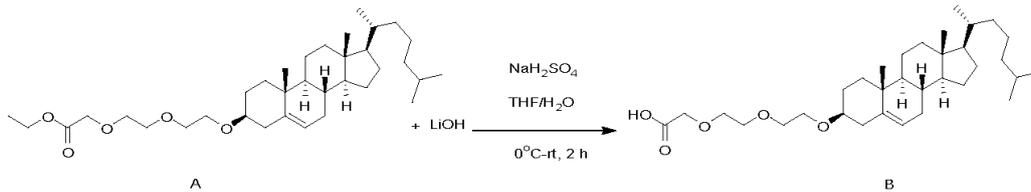
실험 절차: I0-180_01의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 절차에 따라 화합물(E)을 제조한다.

[0847] I0-184_01의 합성



[0848]

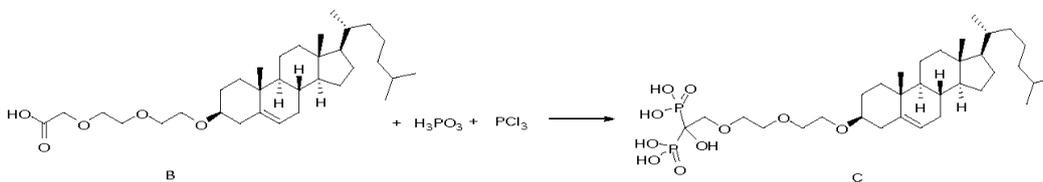
[0849] 단계 1:



[0850]

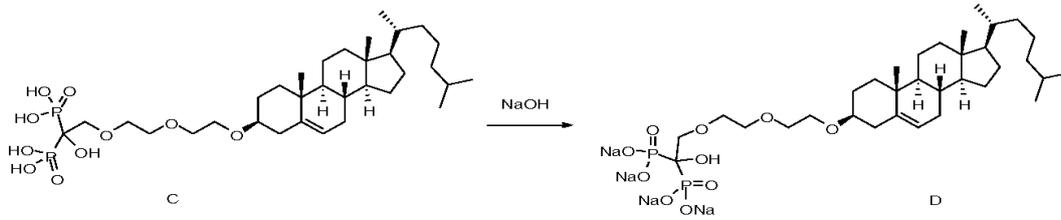
[0851] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 에스테르(A)(1.272 g, 2.27 mmol)를 20 ml의 THF/H₂O(3:1) 중에 넣고, 빙욕 하에서 0°C 로 냉각시켰다. 이것에, 빙랭 용액 LiOH(136 mg, 5.67 mmol)를 첨가하고, 하룻밤 동안 실온에서 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산이수 소나트륨(40 ml) 및 염수(20 ml)를 연속적으로 사용하여 세척하였다. 유기 층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공 하에서 농축시키고, 컬럼을 수행하여, 백색 분말로서 1 g의 순수한 B를 수득하였다.

[0852] 단계 2:



[0853]

[0854] **실험 절차:** B(532 mg, 1 mmol) 및 H₃PO₃(2 mmol)의 혼합물을, 균질한 혼합물이 수득될 때까지, N₂ 하에서 60°C로 가열한다. POCl₃(1 mmol)를 적가하고, 2시간 동안 60°C에서 교반한다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 추출한다. 수용액을 동결건조시켜 화합물(C)을 수득한다.



[0855]

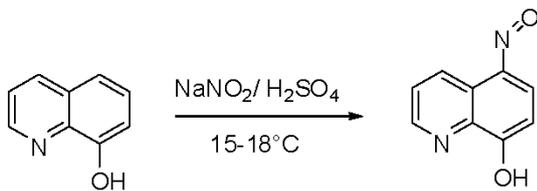
[0856] **실험 절차:** 25 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, C(0.13 mmol)를 1 ml의 THF 중에 넣는다. 2 ml의 물 중 수산화나트륨(0.54 mmol)을 0°C에서 첨가한다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 클로로포름 세척을 제공하였으며, 수층을 다음 단계에 사용한다.

[0857]

[0858] **실험 절차:** 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크 내에, 15 ml의 물 중 수화된 백금 디아미노사이클로hex산(0.13 mmol)을 넣는다. 5 ml의 물 중 D(0.13 mmol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 동안 백색 침전물이 형성되었다. 반응 혼합물을 원심분리하고, 침전물에 물 세척을 제공하여 백색 분말로서 E를 수득하였다.

[0859]

I0-190_01의 합성

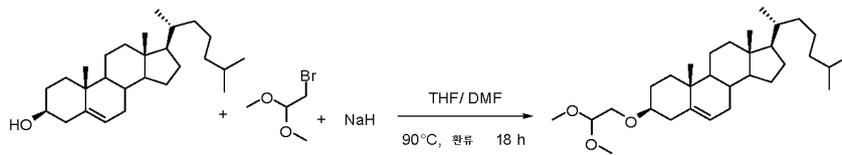


[0860]

[0861] 8-하이드록시퀴놀린(7.34 g, 0.05 mol)을 15 내지 18°C에서 66.7 ml의 증류수 및 3 ml의 진한 황산의 연속 교반되는 용액 중에 용해시켰다. 증류수(6.78 ml) 중 아질산나트륨(3.67 g)을 15 내지 18°C에서 30 내지 40분의 기간에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였으며, 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 40% 수산화나트륨 용액으로 중화하였다. 이어서, 이를 빙초산을 사용하여 pH 3.0 내지 4.0으로 산성화하였다. 수득된 황색 침전물을 여과하고, 증류수로 세척하고, 건조시켰다. 수율: 6.7 g(89.5%).

[0862]

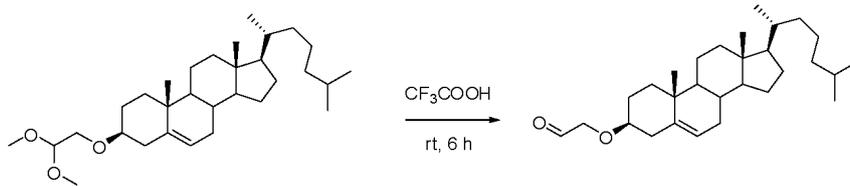
[0863] 25 ml의 진한 염산 중 0.174 g(0.01 mol)의 5-니트로소-8-하이드록시퀴놀린을 가운되게 하였다. 이것에 주석(Sn) 금속(0.236 g, 0.02 mol)을 소분량씩 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 비등수욕(boiling water bath) 중에서 6시간 동안 환류에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각되게 하였다. 반응 혼합물에 20% 수산화나트륨 용액을 서서히 첨가하여 침전물을 수득하였다. 5-아미노-8-하이드록시퀴놀린을 에테르로 추출하였다. 수율: 0.154 g(79.87%).



[0864]

[0865]

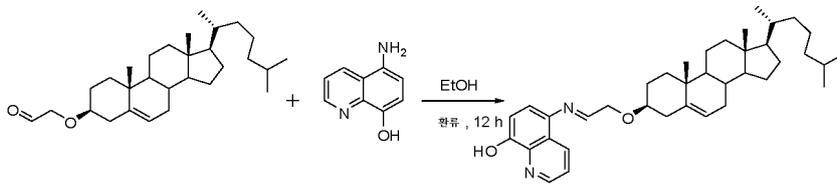
콜레스테롤(1 g, 2.6 mmol)을 40 ml의 THF/DMF(1:1) 중에 용해시키고, 광유(0.6 g, 15.5 mmol) 중 60% 수소화 나트륨(w/w)을 첨가한 후, 10분 동안 교반하고, 2-브로모-1,1-디메톡시 에탄(1.21 ml, 7.8 mmol)을 적가하고, 혼합물을 18시간 동안 환류 하에서 90°C에서 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고, CH₂Cl₂/MeOH(1:1)를 첨가하여 과량의 NaH를 제거하였다. 용매의 제거를 진공 하에서 제거를 행한 후에, 잔류물을 EtOAc 중에 흡수시키고, 물로 수 회 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 EtOAc 중 2 내지 10% P.E.를 사용하여 실리카 겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 수득량 1.23 g, 94%의 백색 고체로서 생성물을 수득하였다.



[0866]

[0867]

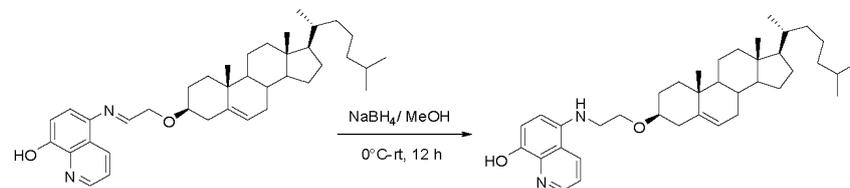
트리플루오로아세트산/물(1:1)(2.5 ml, 16.2 mmol)을 10 ml의 CH₂Cl₂ 중 콜레스테롤 아세탈(0.5 g, 1 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH로 중화시키고, CH₂Cl₂로 2회 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 백색 고체로서 생성물을 수득하였다.



[0868]

[0869]

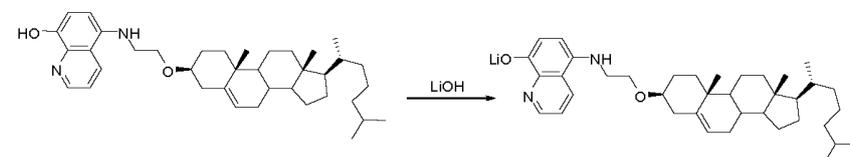
절대 에탄올(15 ml) 중 화학량론적 양의 알데하이드(0.429 g, 1 mmol) 및 아민(0.160 g, 1 mmol)을 촉매량의 트리플루오로아세트산의 존재 하에서 하룻밤 환류함으로써 생성물을 수득하였다. 반응 혼합물을 냉각 시에 원하는 생성물이 침전되었으며, 이어서 이를 여과하고 저온 에탄올로 세척함으로써 정제하였다. 수율 0.4 g, 70%.



[0870]

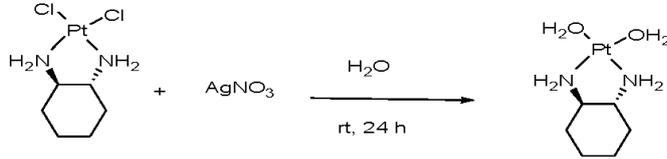
[0871]

붕수소화나트륨(0.875 g, 23.12 mmol)을 불활성 분위기 하에서 실온에서 C₂H₅OH:THF 혼합물(1:1) 중 콜레스테롤 퀴놀린(0.617 g, 1.08 mmol)에 일부씩 첨가하였다. 실온에서 6시간의 교반 후에, 용매를 증발시키고, 잔류물을 포화 염수 용액으로 세척하고, DCM으로 추출하여, 담황색을 띤 결정질 고체를 수득하였다. 수율: 384 mg(62%).



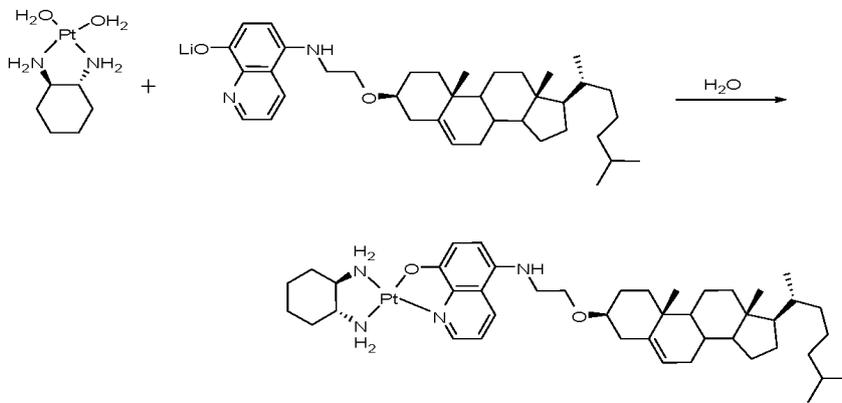
[0872]

[0873] 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 콜레스테롤 퀴놀린(0.151 g, 0.263 mmol)을 3 ml의 THF 중에 넣고, 빙욕 하에서 0°C 로 냉각시켰다. 이것에, 1 ml의 H₂O 중 빙랭 용액 LiOH(11 mg, 0.263 mmol)를 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하였으며, TLC로 검사하였다. 완료 후에, 반응 혼합물로부터 THF를 로터베이에 의해 제거하였다. 클로로포름을 반응 혼합물에 첨가하였다. 화합물을 물로 추출하였다. 이어서, 전체 반응 혼합물을 로터베이에 처리 후에 다음 반응에 사용하였다.



[0874]

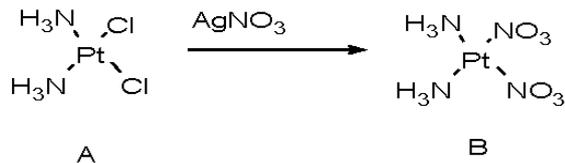
[0875] 50 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, DACH 백금(100 mg, 0.263 mmol)을 10 ml의 HPLC수 중에 넣었다. 상기 용액에, 질산은(89 mg, 0.526 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 24시간 후에, AgCl 침전물을 여과하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.



[0876]

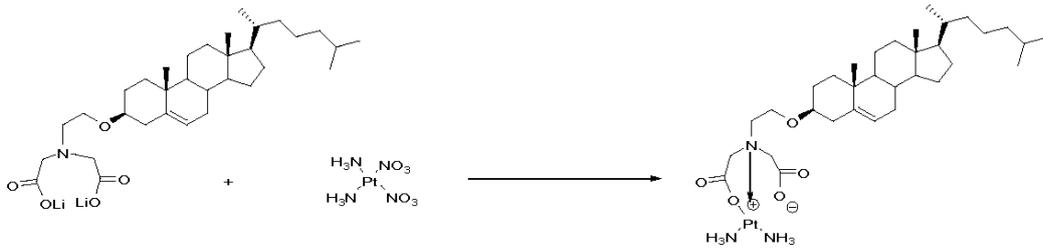
[0877] 100 ml 1구 둥근바닥 플라스크에서, 콜레스테롤 퀴놀린의 리튬 염(161 mg, 0.263 mmol)을 20 ml의 HPLC수 중에 넣고, 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이 용액에 DACH (OH)₂ 백금을 첨가하고, 이를 24시간 동안 실온에서 광으로부터의 보호 하에서 교반하였다. 침전물을 여과지를 통해 여과하고 동시에 HPLC수, HPLC 메탄올 및 HPLC 아세톤으로 세척하고, 건조시켰다. (수율 60%).

[0878] 화합물 I0-185_01, I0-186_01, I0-187_01, I0-188_01, I0-189_01, I0-183_03, I0-183_04, I0-180_04의 합성



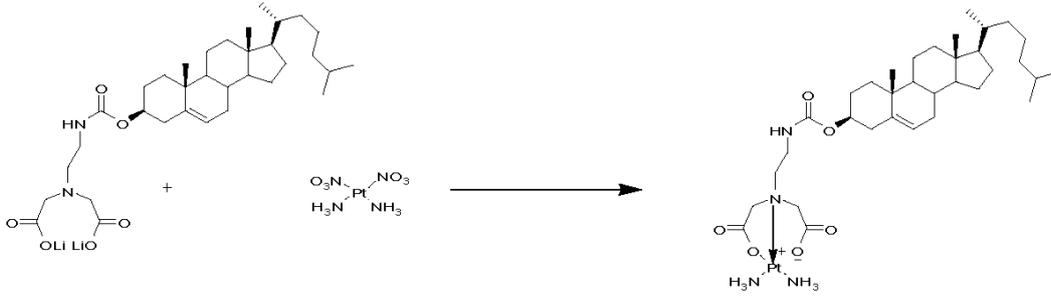
[0879]

[0880] 수화된 시스플라틴(B)의 합성: 0.17 mmol의 디아민백금-디클로라이드(A), 0.34 mmol의 질산은 및 7 ml의 물을 25 ml 둥근바닥 플라스크 내에 첨가하고, 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 용액을 원심분리하고(4,000 rpm; 10분), 백색 침전물을 시린지 필터(25 mm / 0.20 μm)를 통해 여과하였다. 2 ml의 물로 세척하였다. 여과액을 다음 단계에 사용하였다.



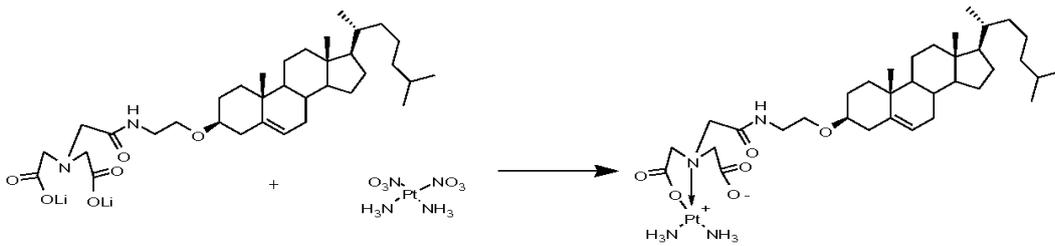
[0881]

[0882] I0-185의 합성: 절차는 화합물 25에 대해 기재된 바와 유사하다.



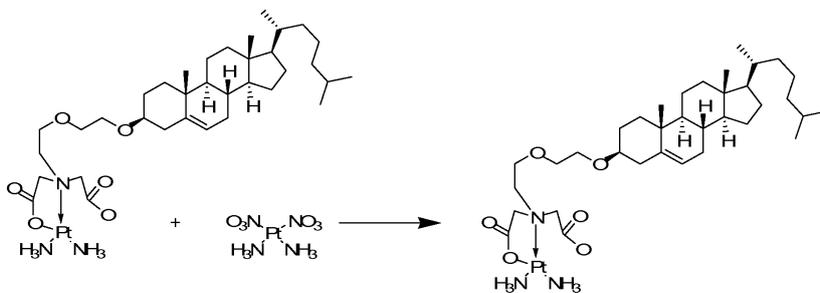
[0883]

[0884] I0-186의 합성: 절차는 화합물 26에 대해 기재된 바와 유사하다.



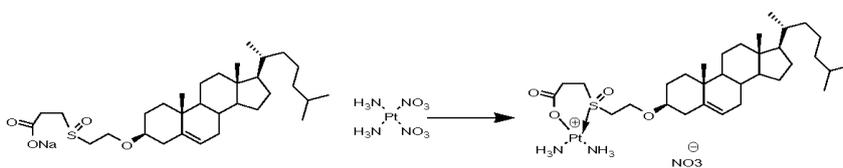
[0885]

[0886] I0-187의 합성: 절차는 화합물 27에 대해 기재된 바와 유사하다.



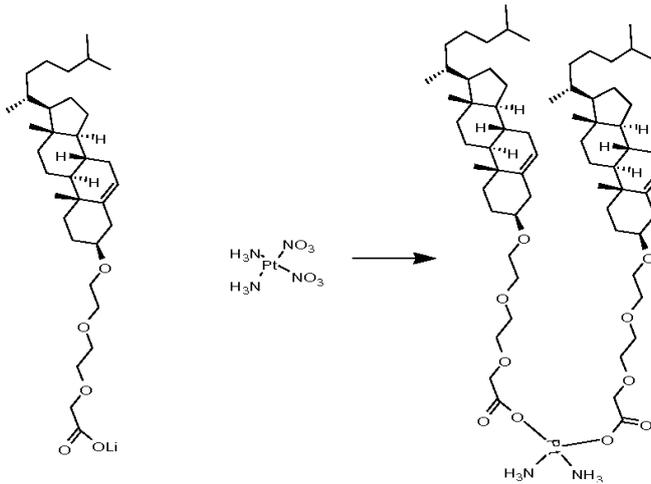
[0887]

[0888] I0-188의 합성: 절차는 화합물 28에 대해 기재된 바와 유사하다.



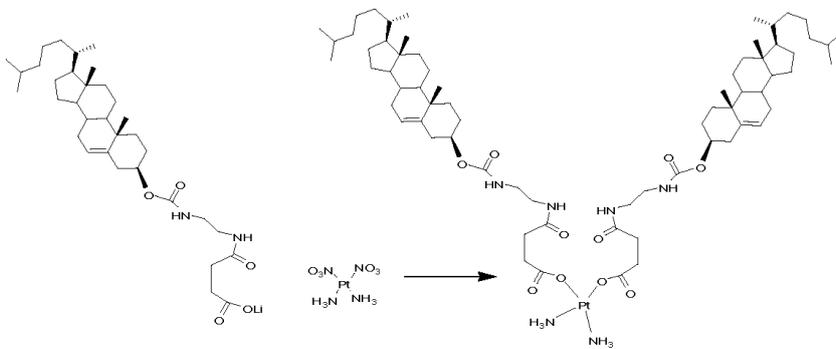
[0889]

[0890] I0-189의 합성: 절차는 화합물 I0-131에 대해 기재된 바와 유사하다.



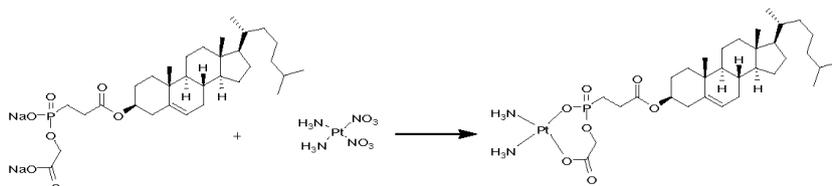
[0891]

[0892] I0-183_03의 합성: 절차는 화합물 I0-183_01에 대해 기재된 바와 유사하다.



[0893]

[0894] I0-183_04의 합성: 절차는 화합물 I0-183_02에 대해 기재된 바와 유사하다.



[0895]

[0896] I0-180_04의 합성: 절차는 화합물 I0-180_01에 대해 기재된 바와 유사하다.

[0897] 실시예 8: 지질-기반 나노입자의 제조

[0898] 대두-포스파티딜 콜린(완전 수소화, HSPC), 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-[메톡시(폴리에틸렌 글리콜)-2000](암모늄 염)(DSPE-PEG-OMe) 및 콜레스테롤을 공-지질로서 선택한다. (실시예 1 및 실시예 2에서 수득된 바와 같은) 본 발명의 콜레스테롤-옥살리플라틴 지질-기반 백금 화합물 및 공-지질들(HSPC, DSPE-PEG-OMe 및 콜레스테롤)을 유리 바이알 내에서 디클로로메탄 및 메탄올의 혼합물 중에 각각 1:2:0.05:0.5의 몰 비로 용해시킴으로써 리포솜 나노입자를 제조한다. 수분-무함유 질소의 온화한 유동으로 유기 용매를 제거하고, 이어서 남아 있는 건조된 지질 필름을 약 8시간 동안 고진공 하에서 유지한다. 300 mOsm 완충액(수크로스 및 인산수소이나트륨)을 진공-건조된 지질 필름에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 60°C에서 수화되게 한다. 바이알을 실온에서 약 2 내지 3분 동안 와동(vortex)시키고, 때때로 45 °C 수욕 중에서 진탕시켜 멀티라멜라 베시클(mLV)을 생성한다. mLV를 압출기를 통해 순차적으로 400 μm, 200 μm 및 100 μm 막을 통해 지나가게 함으로써 소형 유니라멜라 베시클(SUV)을 제조한다. 수득된 나노입자의 입자 크기를 DLS 기기(Malvern사)에 의해 측정한다.

[0899] 실시예 9: 시험관내 세포 배양 및 세포 생존력 검정

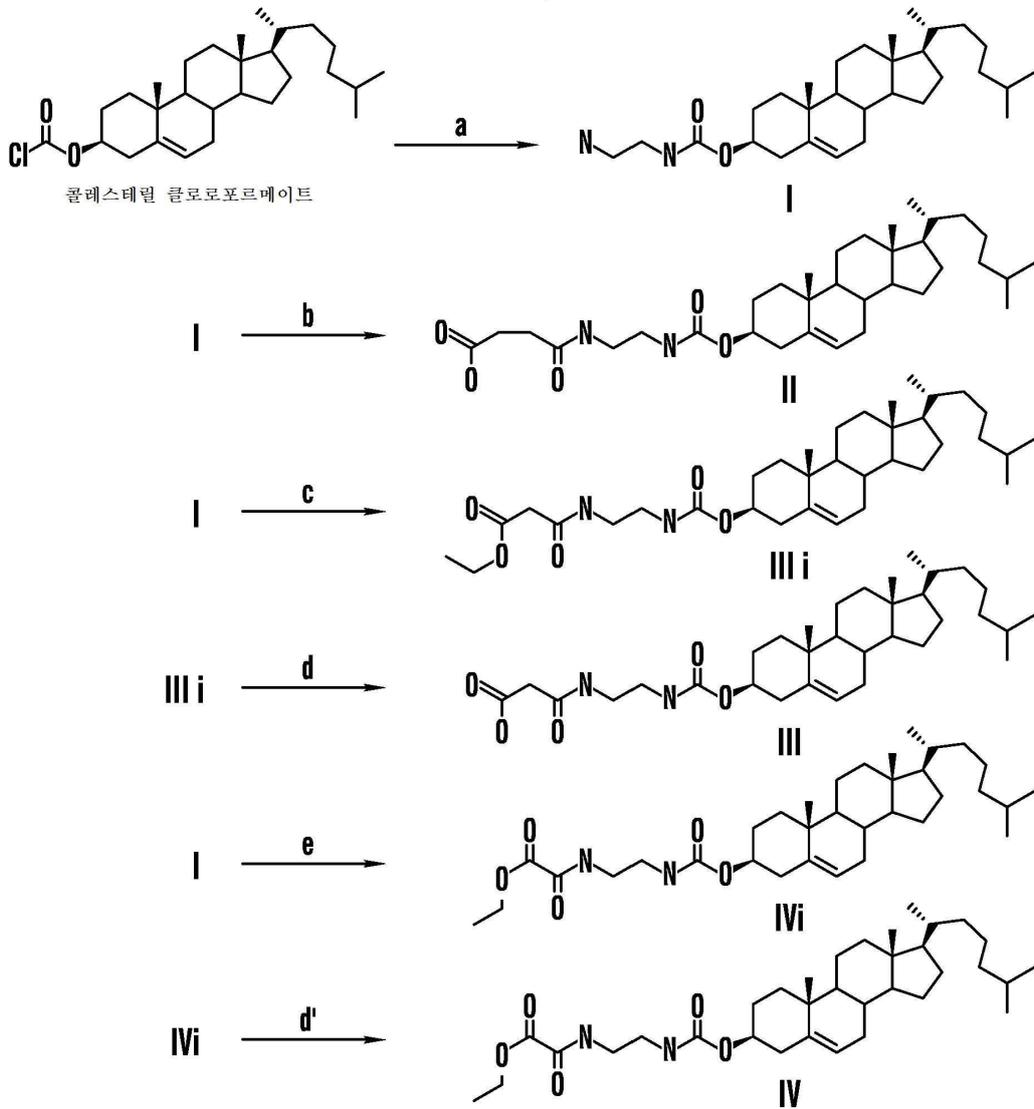
- [0900] 유방암 세포주(4T1), 자궁경부암 세포주(HeLa) 및 루이스 폐암 세포주(LLC)를 사용하여 세포 생존력 검정을 연구한다. 4T1 세포는 10% FBS, 50 단위 ml^{-1} 페니실린 및 50 단위 ml^{-1} 스트렙토마이신-페니실린으로 보충된 RPMI1640 배지 중에서 배양한다. HeLa 및 LLC 세포는 10% FBS, 50 단위 ml^{-1} 페니실린 및 50 단위 ml^{-1} 스트렙토마이신-페니실린으로 보충된 DMEM 배지 중에서 배양한다. 트립신 처리된 배양된 암 세포를 약물 처리 하루 전에 3000 세포/웰의 밀도로 96웰 평판 바닥 플레이트 내로 시딩(seeding)한다. 다음날, 평판배양된 세포를 다양한 농도의 (실시예 3에 의해 제조된 바와 같은) 나노입자 제형으로 처리하며, 대조군으로는 옥살리플라틴으로 처리한다. 이어서, 플레이트를 약 37 °C에서 5% CO₂ 분위기에서 약 48시간 동안 인큐베이션한다. 약 10 μl 의 MTT 시약(10 mg/ml)을 첨가하고 2시간 동안 인큐베이션한다. 배지를 제거하고, 침전물을 약 100 μl 의 1:1 DMSO-메탄올 중에 가용화한다. 가용화된 침전물 샘플의 흡광도를 550 nm에서 BioRad Elisa 판독기에서 측정한다. 이후에, 기록된 흡광도 데이터로부터 상대 세포 생존력을 계산한다.
- [0901] 본 발명의 나노입자 조성물은 유의한 암 세포 사멸 효능을 나타낸다(도 6). 상기 나노입자를 전술된 바와 같은 상이한 암 세포주에서 시험하고, 백금과 6원 배위를 갖는 화합물(화합물 2, 화합물 5)이 옥살리플라틴(대조군)과 비교할 때 유사한 세포 사멸 효능을 갖는 것으로 관찰된다. 5원 또는 7원 백금 배위를 갖는 다른 화합물(화합물 1, 화합물 6, 화합물 3 및 화합물 4)은 옥살리플라틴보다 더 우수한 세포 사멸 효능을 갖는다. 가장 중요한 점은, 이들 4개의 화합물 중에서, 화합물 4가 옥살리플라틴 대조군보다 유의하게 더 우수한 암 세포 사멸 활성을 나타낸다는 것이다.
- [0902] 결론적으로, 본 발명은 상기에 개시된 바와 같은 다양한 백금계 양친매성 물질에 도달하는 것을 지향한다. 상기 화합물들은 백금-링커-지질의 일반적 골격을 갖는다. 추가로, 본 발명은 또한 카르벤, 더 상세하게는 백금 함유 카르벤에 관한 것으로, 여기서 상기 백금계 카르벤은 또한 백금계 양친매성 물질 내의 백금 모이티프로 사용된다. 본 발명의 다양한 백금계 양친매성 물질은 암 치료에 있어서의 유의하게 개선된 효능을 보여주며, 이에 따라 암 치료에 있어서의 성공적인 대체물로서 사용될 수 있다.
- [0903] **바이오검정**
- [0904] **세포 배양:** 37°C에서 5% CO₂를 함유하는 가습된 환경에서 10% 소태아 혈청(FBS) 및 항생제로 보충된 특수 배양 배지에서 포유류 세포를 성장시켰다.
- [0905] **세포 생존력 검정:** 암 세포의 생존력에 대한 초분자(supramolecular) 백금 컨주게이트의 효과를 MTT 검정을 사용하여 측정하였다. 100 μl 배양-배지 내의 세포를 96웰 플레이트 내에서 평판배양하고(3000 내지 5000 세포/웰), 37°C에서 5% CO₂를 함유하는 가습된 환경에서 하룻밤 부착되게 하였다. 상이한 농도의 화합물을 함유하는 새로운 배지(100 μl)를 세포에 첨가하고, 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후에, MTT 검정을 사용하여 세포 생존력을 결정하였다. MTT 검정은 활성 미토콘드리아 데하이드로게나제의 평가를 통해 세포 생존력을 측정하는데, 이 효소는 MTT를 수불용성 자색 포르마잔 결정으로 전환시킨다. 세포 생존력을 곡선 피팅(curve fitting)을 사용하여 용량-반응 곡선으로서 도시하였다.
- [0906] 예시적인 화합물(화합물 25, 26, 27, 28, 31, 48)의 효과를 유방암(MDA-MB-231), 난소암(SKOV-3), 자궁경부암(HeLa) 및 결직장암(SW-620 및 HCT-116) 세포주에서 옥살리플라틴과 비교하여 시험관내에서 평가하였다. 결과는 시험된 모든 예시적인 화합물에 대해 0 내지 25 μM 농도 범위에서 세포 생존력의 유의한 억제력을 나타내었으며, 이는 용량-반응 관계를 나타내었다(도 7a 내지 도 7f). 개별 예시적인 화합물들에 대한 IC₅₀ 값은 옥살리플라틴보다 더 낮았으며, 이는 인간 암 세포에 대한 이들 화합물의 더 우수한 효능을 밝혀준다.
- [0907] **백금 화합물의 세포 흡수량:** MDA-MB-231 세포(1×10^6 개)를 6웰 플레이트의 웰당 2 ml 배지 중에 시딩하고, 24시간 동안 성장시켰다. 웰당 50 μM 백금 등가량의 최종 농도를 달성하는 데 필요한 화합물의 부피를 첨가하였다. 화합물을 첨가한 후 5시간 동안 세포를 인큐베이션하고, 이어서 PBS로 2회 세척하고, 트립신 처리에 의해 수거하고, PBS 중에 재현탁시키고, 계수하였다. 세포를 원심분리하고, 펠릿을 추가로 처리할 때까지 -80°C에서 저장하였다. 세포 펠릿을 4시간 동안 70°C에서 100 μl 질산으로 분해(digest)하였다. 분해 후에, 샘플을 2% HCl 중에 희석시키고, 측정된 백금의 양을 원자 흡수 분광법(AAS)을 사용하여 결정하였다. 공인된 스투크 백금 표준물의 연속 희석물들로부터 생성된 선형 표준 곡선을 사용하여 검정을 입증하고, 백금의 세포 흡수량을 1×10^5 개 세포당 백금의 ng으로서 표현하였다.
- [0908] 결과는 시스플라틴 및 옥살리플라틴의 흡수량이 MDA-MB-231 세포에서 유사한 반면, 시험된 모든 예시적인 화합

물은 더 높은 흡수량(약 7 내지 20배)을 보여줌을 나타낸다(도 8). 이들 결과는, 백금 증가 농도로 투여될 때, 예시적인 화합물의 흡수량이 암 세포에서 시스플라틴 또는 옥살리플라틴과 비교하여 유의하게 더 높다는 것을 입증한다.

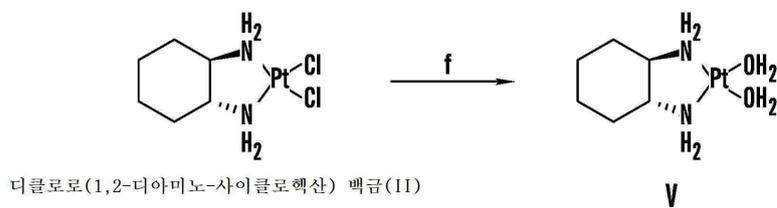
- [0909] **마우스 종양에서의 백금의 측정:** 4T1 유방암 세포를 일수 0에 Balb/c 마우스에 피하 이식하였다. 종양-보유 (tumor-bearing) 마우스를 종양 이식 후 일수 9에 8 mg/kg의 백금($n = 3$)과 등가인 용량으로 옥살리플라틴 및 화합물 27로 처리하였다. 종양이 대략 40 mg인 것으로 칭량되었으며, 액체 질소를 사용하여 막자사발 및 막자에서 미세 분말로 그라인딩하고, ACE 고압관 내에서 110°C의 질산 중에서 하룻밤 분해하여 균질성을 달성하였다. 산성화 후에, 각각의 샘플을 2% HCl로 희석시키고, 원자 흡수 분광광도법(AAS)으로 분석하여 백금 함량과 관련된 흡광도를 측정하였다. 공인된 스톡 백금 표준물의 연속 희석물들로부터 생성된 선형 표준 곡선을 사용하여 이 검정을 입증하였다. 평균 백금 농도를 조직의 밀리그램당 백금의 ng으로서 기록하였다.
- [0910] 도 9에 나타난 바와 같이, 등가량의 옥살리플라틴이 투여된 마우스로부터 수거된 종양과 비교하여, 화합물 27로 처리된 마우스에 대해 종양에서 (원자 흡수 분광광도법을 사용하여 조직의 그램당으로 정량화했을 때) 백금의 유의하게 더 높은 측적이 있었다. 본 발명자들이 찾아낸 결과는 예시적인 화합물과 관련된 백금의 향상된 흡수량이 종양에서의 증가된 세포 사멸을 설명할 수 있음을 시사한다.
- [0911] 상세한 설명 및 실시예에서 확인되는 모든 특허 및 다른 간행물은 모든 목적을 위하여 참고로 본 명세서에 명시적으로 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일에 앞서 그들의 개시 목적으로만 제공된다. 이에 관하여 어떠한 것도 본 발명자들이 선행 발명에 의해 또는 임의의 다른 이유로 그러한 개시보다 선행되지 않음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 이들 문헌의 날짜에 관한 모든 언급 또는 이들의 내용에 관한 설명은 본 출원인이 입수가능한 정보에 기초하며, 이들 문헌의 날짜 또는 내용의 정확함에 관해 어떠한 인정도 제공하지 않는다.
- [0912] 바람직한 실시 형태가 본 명세서에 상세히 묘사되고 설명되어 있지만, 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않고서 다양한 변형, 부가, 치환 등이 이루어질 수 있으며, 이에 따라 이들은 하기의 청구범위에 정의된 바와 같은 본 발명의 범주 내에 속하는 것으로 고려된다. 또한, 이미 나타나 있지 않는 한, 설명되고 예시된 본 명세서에서의 다양한 실시 형태들 중 어느 것이라도 본 명세서에 개시된 다른 실시 형태들 중 임의의 것에 나타난 특징부를 포함하도록 추가로 변형될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

도면

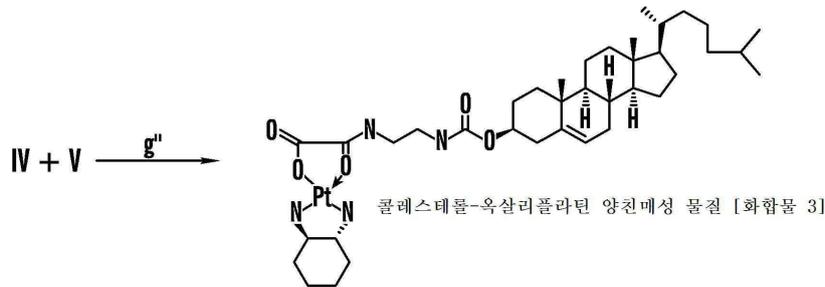
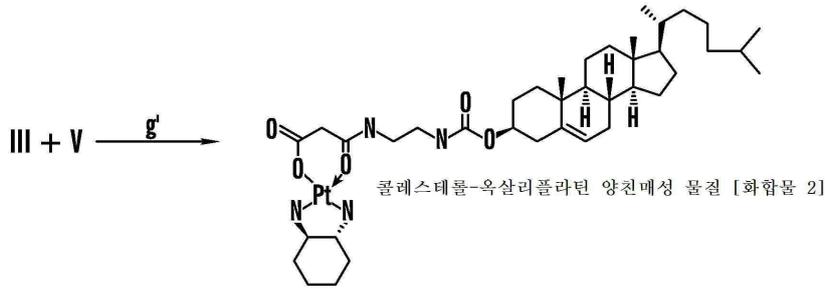
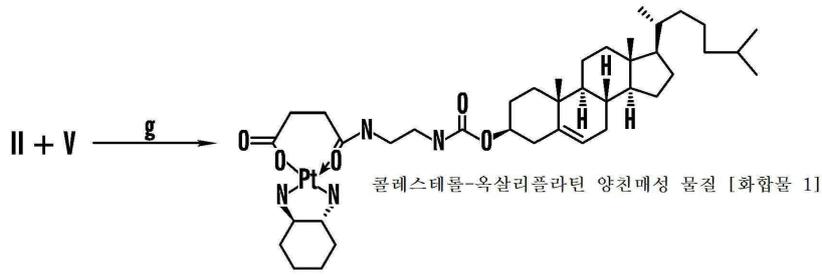
도면1a



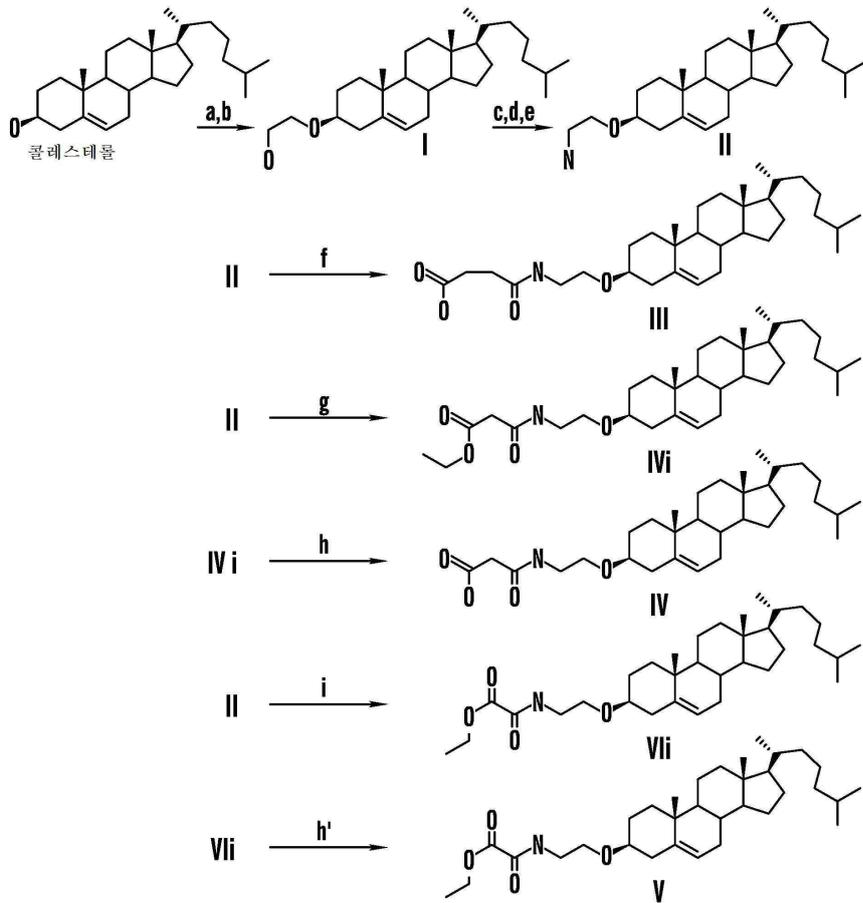
도면1b



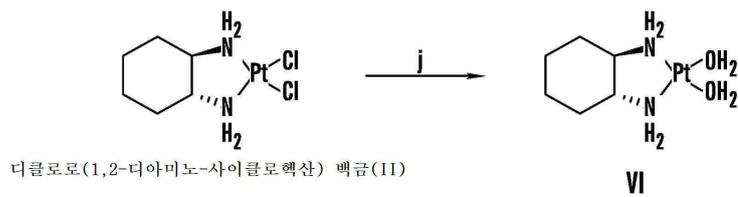
도면1c



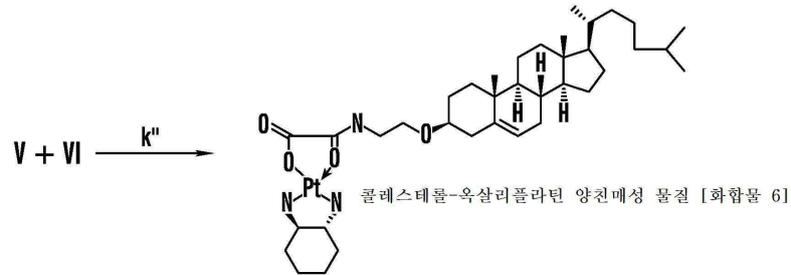
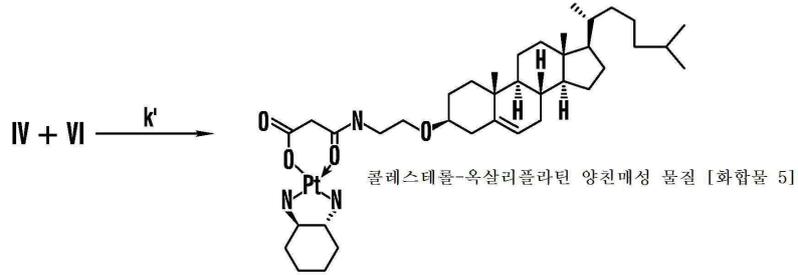
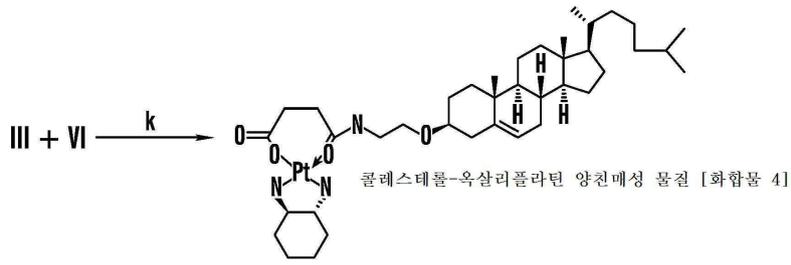
도면2a



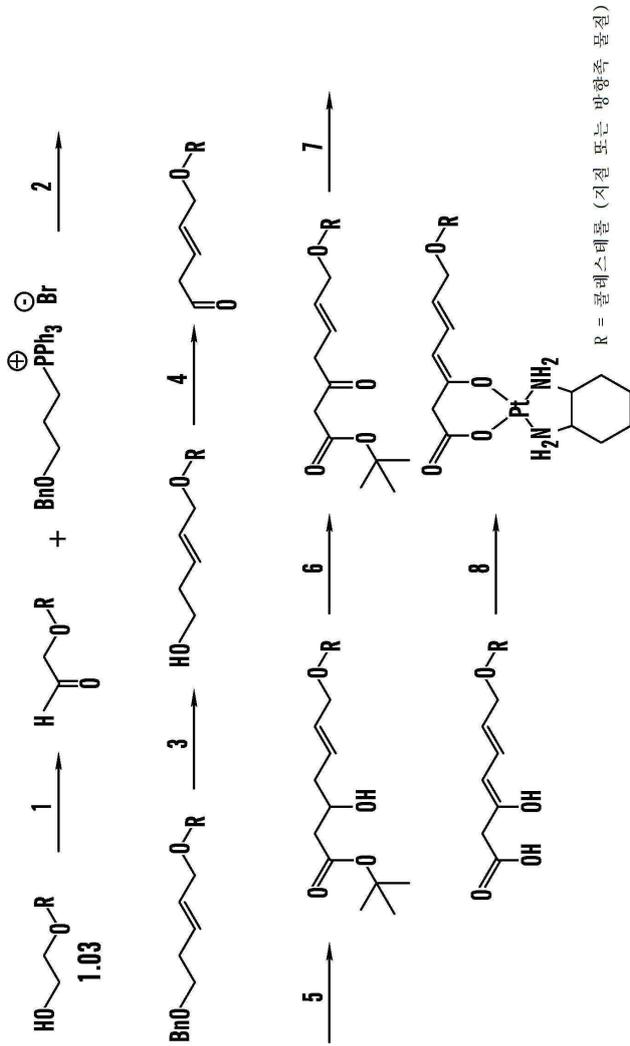
도면2b



도면2c

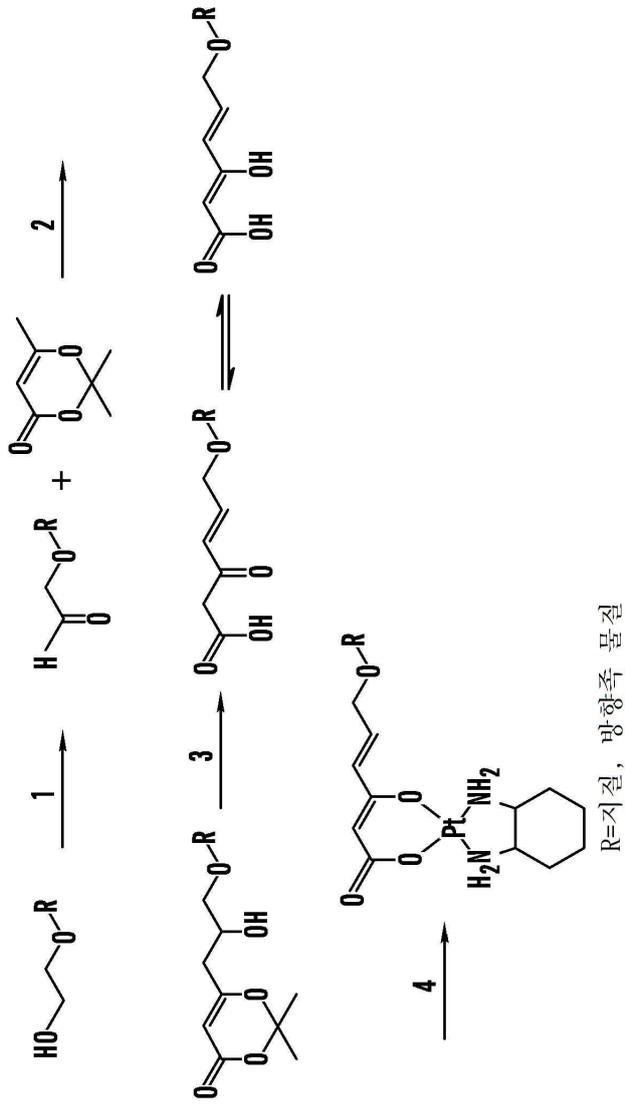


도면3a



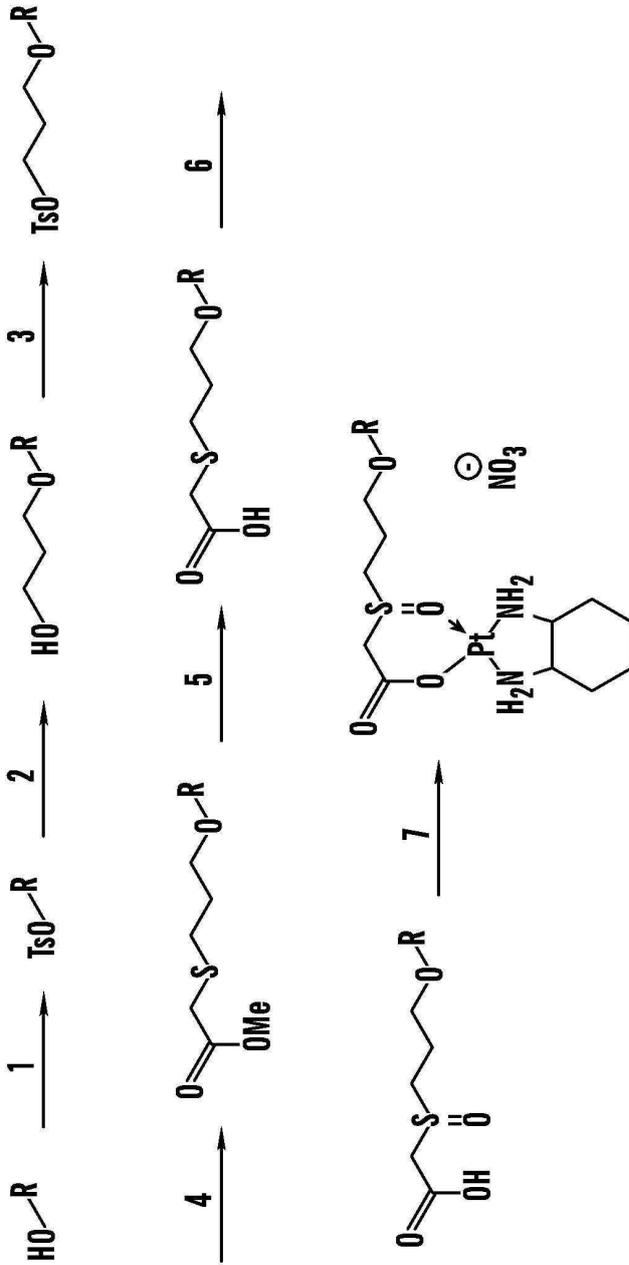
시약 및 조건 : (1) PCC, CH₂Cl₂, r.t., 3h (2) nBuLi, THF, -78°C, 3h (3) Na, NH₃
 3h, -78°C (4) DMP, CH₂Cl₂, r.t., 3h (5) LDA, THF, -78°C, 2h (6) DMP, CH₂Cl₂, r.t., 3h (7) 1M
 HCl, 0°C, 2h (8) aqDACHPt, H₂O, r.t., 12h

도면3b



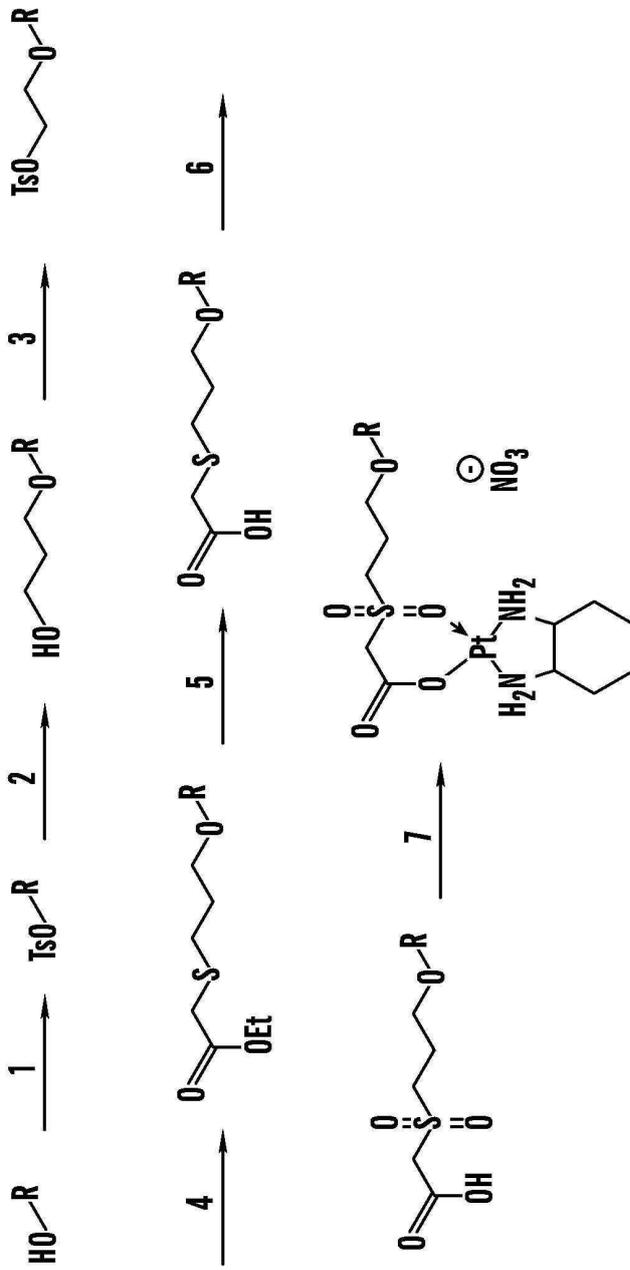
시약 및 조건 : (1) PCC, CH₂Cl₂, r.t, 3h (2) LDA, THF, -78 °C, 3h (3) 1M HCl, 0 °C, 2h (8) aqDACHPt, H₂O, r.t, 12h

도면3c



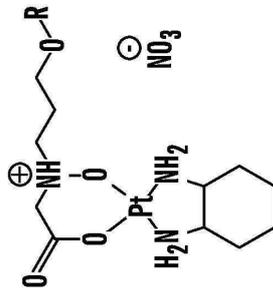
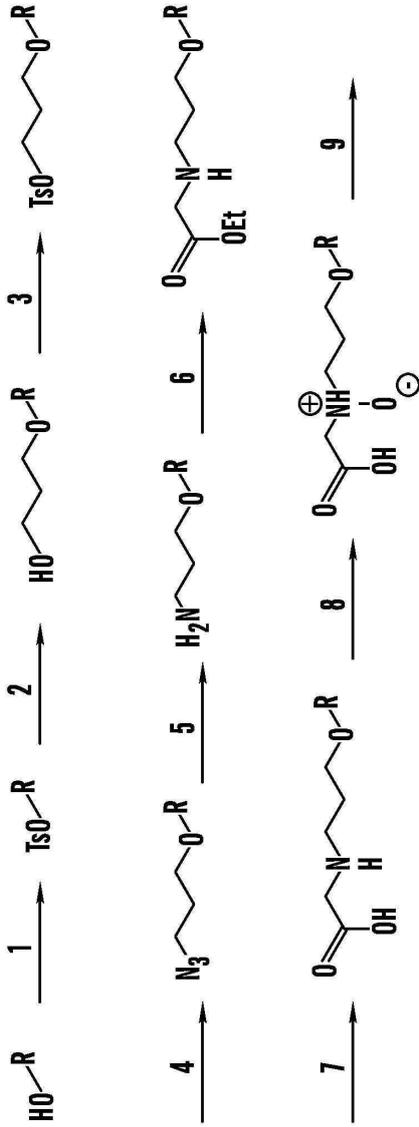
시약 및 조건 : (1) TsCl, 피리딘, r.t, 12h (2) 1,3-프로판 디올, 디옥산, 환류, 12h
 (3) TsCl, 피리딘, r.t, 12h (4) 메틸-2-메르캅토 프로판, K₂CO₃, DMF, r.t, 6h (5) LiOH, THF-H₂O, r.t, 3h (6) mCPBA (1 equiv), CH₂Cl₂, 0°C (7) DMF, DACHPt(H₂O)₂, r.t, 24h

도면3d



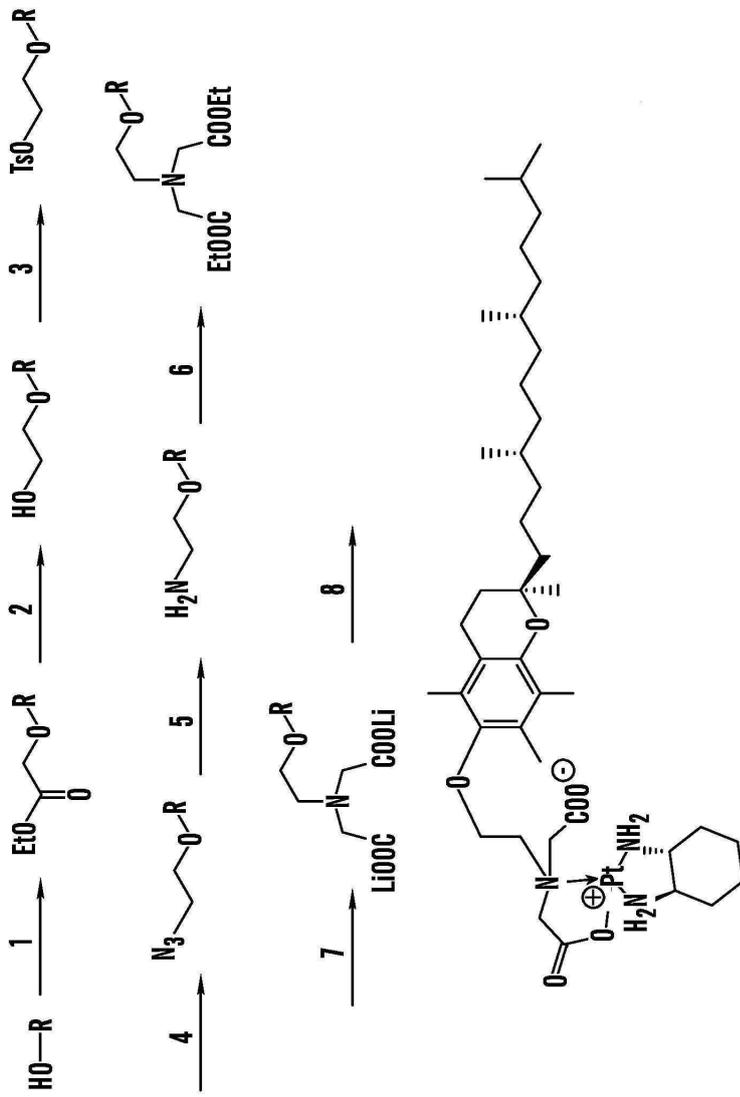
시약 및 조건 : (1) TsCl, 피리딘, r.t. 12h (2) 1,3-프로판 디올, 디옥산, 환류, 12h
 (3) TsCl, 피리딘, r.t. 12h (4) 메틸-2-메르캅토 프로판, K₂CO₃, DMF, r.t. 6h (5) LiOH,
 THF-H₂O, r.t. 3h (6) mCPBA (2 equiv), CH₂Cl₂, 0 °C (7) DMF, DACHPt(H₂O)₂, r.t. 24h

도면3e



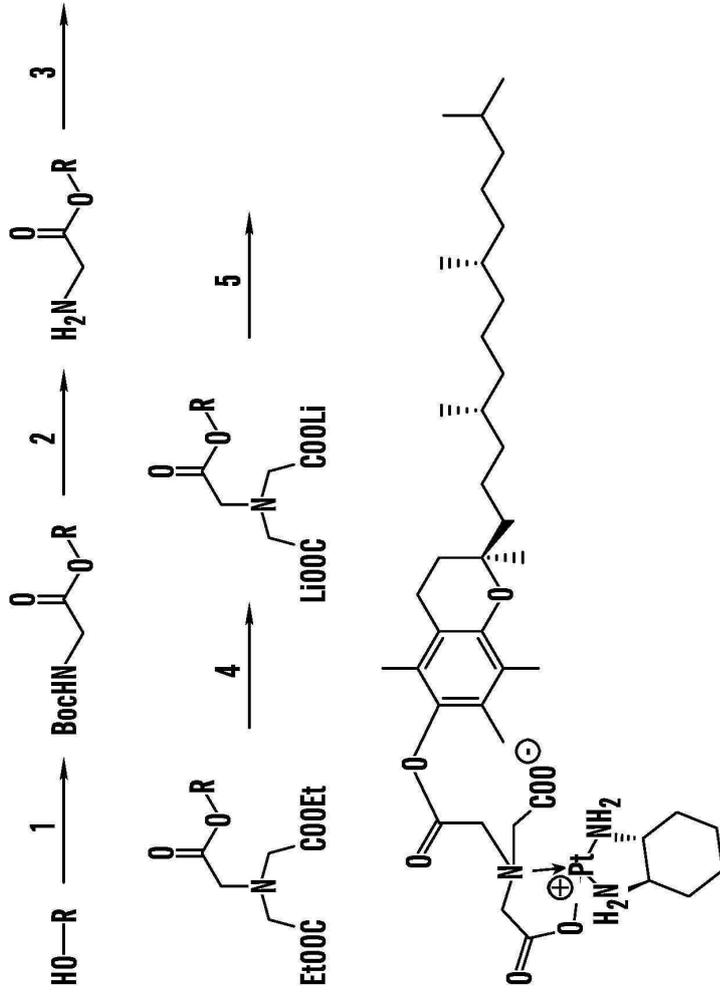
시약 및 조건 : (1) TsCl, 피리딘, r.t, 12h (2) 1,3-프로판 디올, 디옥산, 환류, 12h
 (3) TsCl, 피리딘, r.t, 12h (4) NaN₃, DMF, r.t, 6h (5) TPP, THF, H₂O, r.t, 6h (6) 에틸 브로마이드
 아세테이트, NaH, THF, r.t, 6h (7) LiOH, THF-H₂O, r.t, 3h (8) mCPBA, CH₂Cl₂, 0°C (9) DMF,
 DACHPt(H₂O)₂, r.t, 24h

도면4a



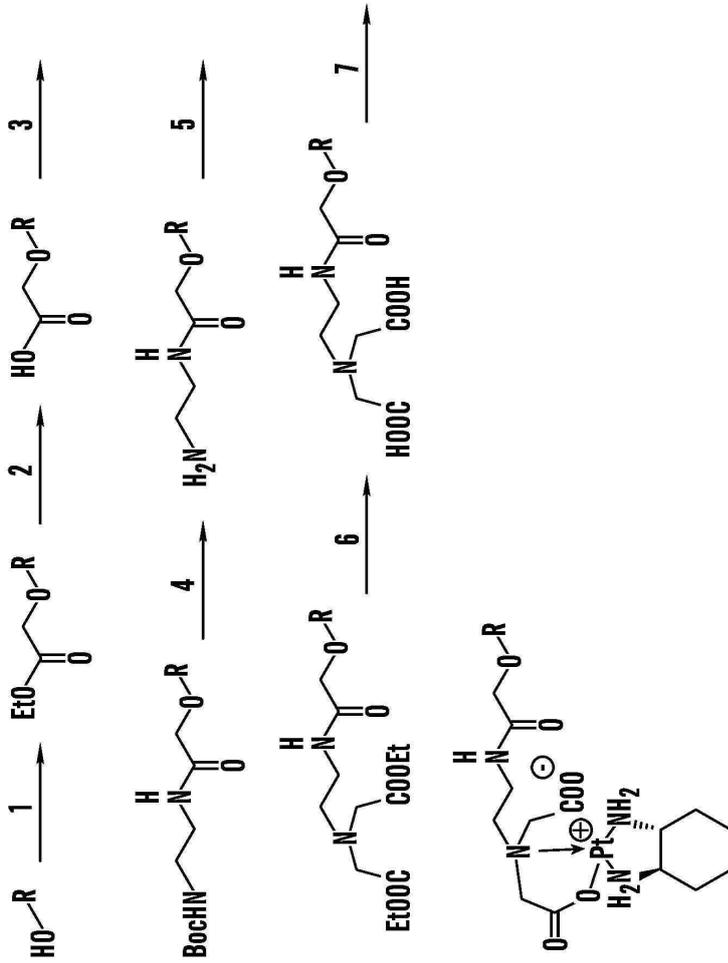
시약 및 조건 : (1) NaH, 에틸 브로모 아세테이트, THF, 0°C-대지. t. 3h (2) LiAlH₄, THF, 0°C-대지. t. 3h (3) pTSCl, 피리딘, CH₂Cl₂, 0°C-대지. t. 6h (4) NaN₃, DMF, r. t. 12h (5) TPP, THF-H₂O, 6h, r. t. (6) NaH, 에틸 브로모 아세테이트, THF, 0°C-대지. t. 3h (7) LiOH, THF-H₂O, r. t. 3h (8) aq DACH(H₂O)₂Pt, DMF, r. t. 12h

도면4b



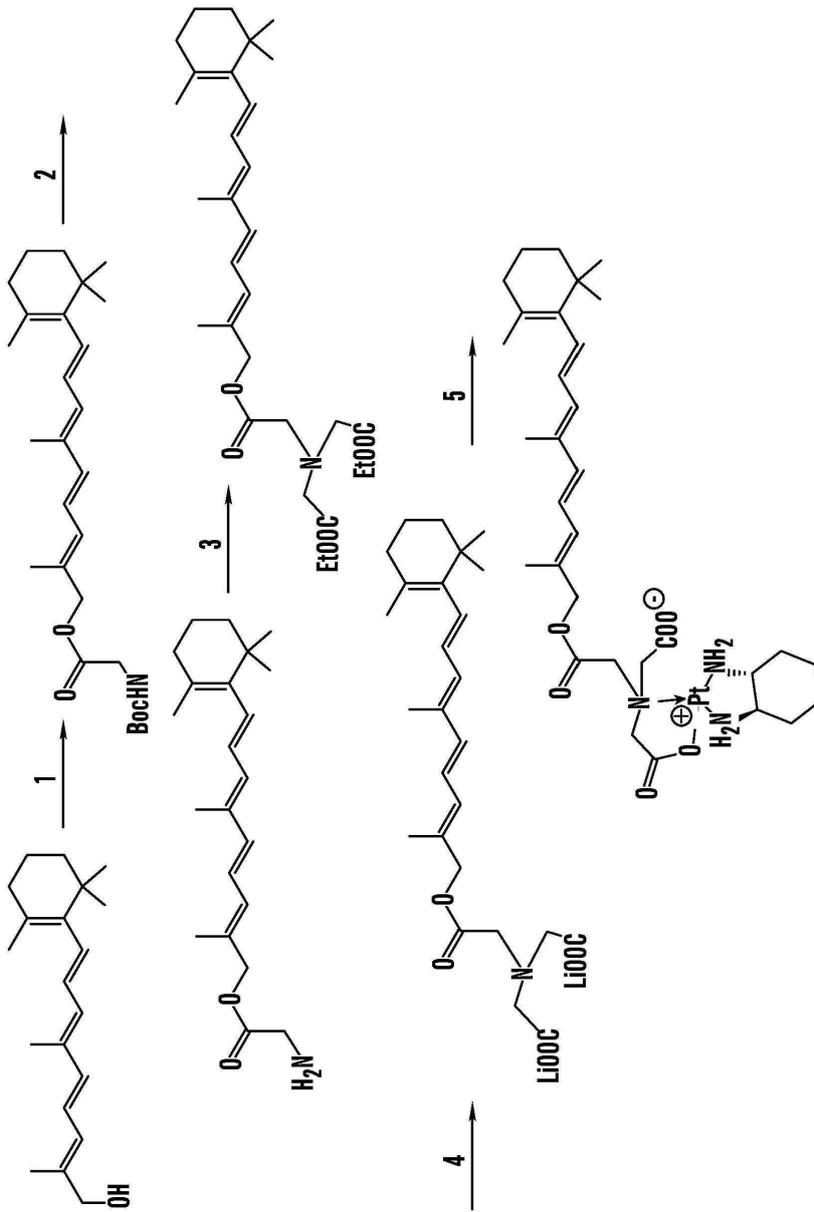
시약 및 조건 : (1) BocHNCH₂COOH, EDCI, HOBT, CH₂Cl₂, 0 °C 내지 r.t., 12h
 (2) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C, 3h (3) NaH, 에틸 브로모 아세테이트, THF, 0 °C 내지 r.t., 3h (4) LiOH, THF-H₂O, r.t., 3h (5) aq DACH(H₂O)₂Pt, DMF, r.t., 12h

도면4c



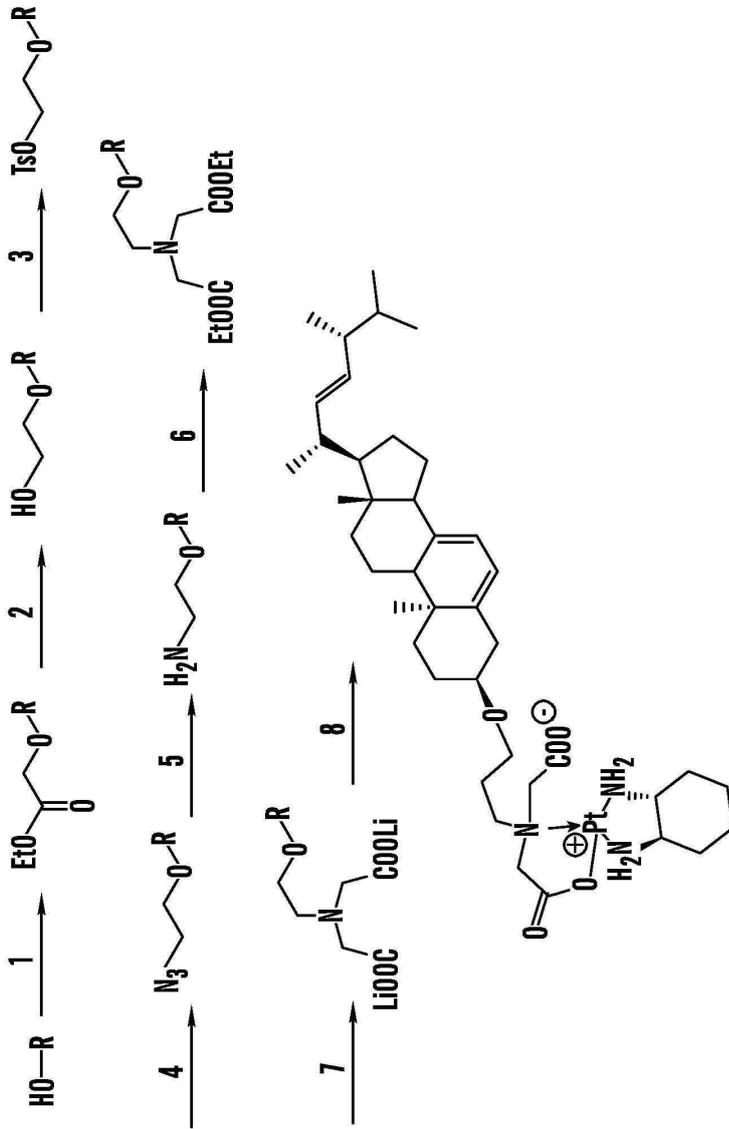
시약 및 조건 : (1) NaH, THF, 에틸 브로모 아세테이트, r.t, 12h (2) LiOH, THF-H₂O, r.t, 3h
 (3) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, r.t, 12h (4) TFA, CH₂Cl₂, 0°C까지 r.t, 6h (5) 에틸 브로모 아세테이트, NaH,
 THF, r.t, 6h (6) LiOH, THF-H₂O, r.t, 3h (7) DMF, DACHPt(H₂O)₂, r.t, 24h

도면4d



지약 및 조제 : (1) DCC, DMAP, CH₂Cl₂, r.t, 12h (2) TFA, CH₂Cl₂, 0°C 내지 r.t, 6h
 (3) 에틸 브로모 아세테이트, NaH, THF, r.t, 6h (4) LiOH, THF-H₂O, r.t, 3h (5) DMF, DACHPt(H₂O)₂, r.t, 24h

도면4e



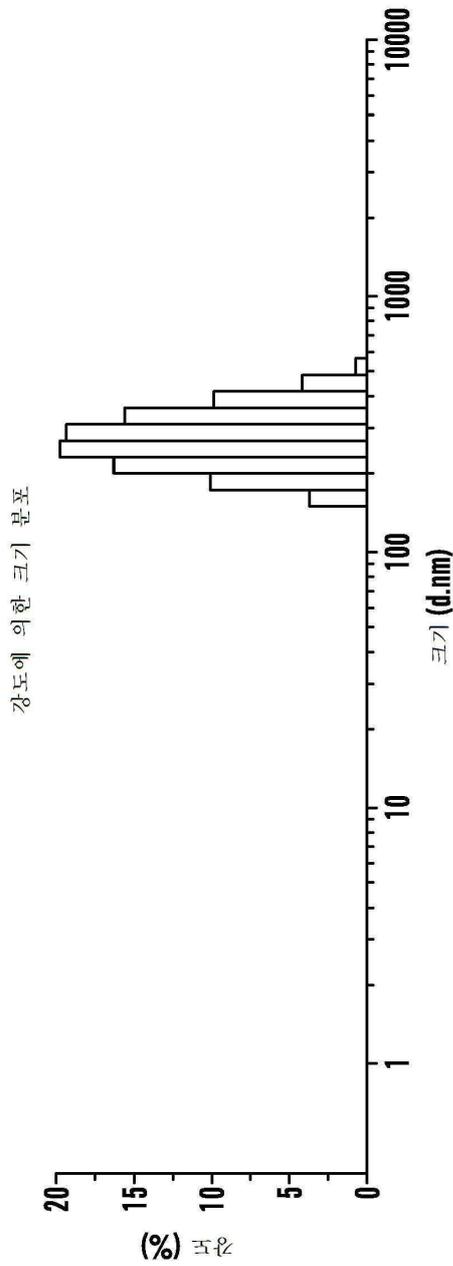
시약 및 조건 : (1) NaH, 에틸 브로모 아세테이트, THF, 0°C 내지 r.t., 3h (2) LiAlH₄, THF, 0°C 내지 r.t., 3h (3) pTsCl, 피리딘, CH₂Cl₂, 0°C 내지 r.t., 6h (4) NaN₃, DMF, r.t., 12h (5) TPP, THF-H₂O, 6h, r.t. (6) NaH, 에틸 브로모 아세테이트, THF, 0°C 내지 r.t., 3h (7) LiOH, THF-H₂O, r.t., 3h (8) aq DACH(H₂O)₂Pt, DMF, r.t., 12h

도면5

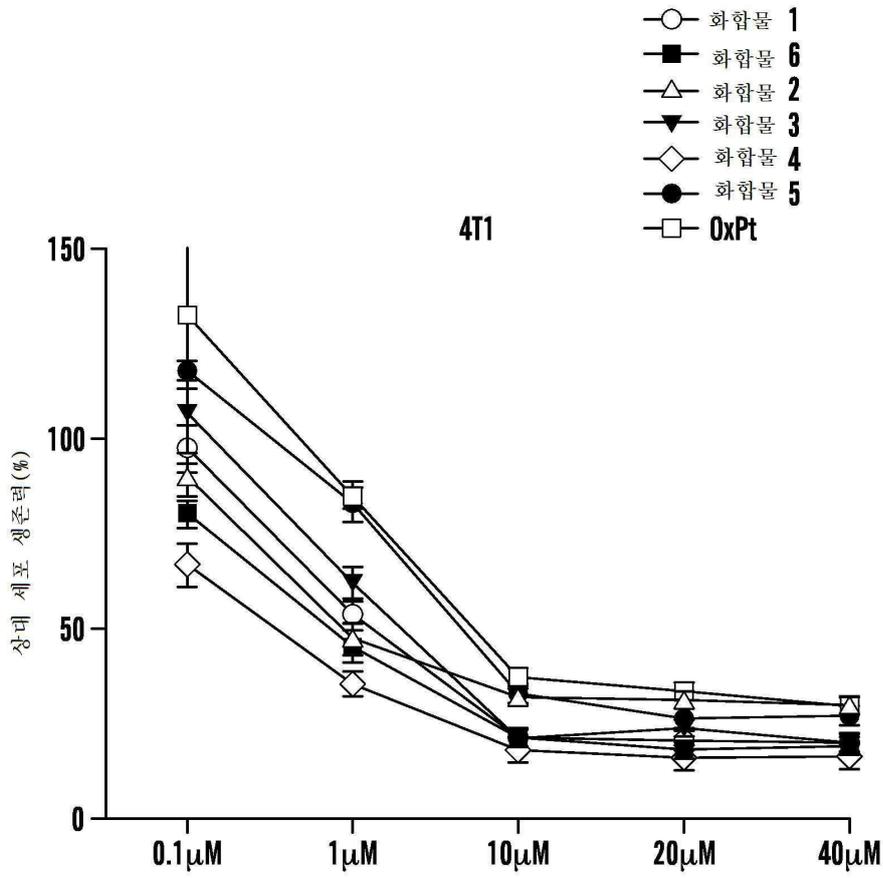
| | |
|------------------------|------------------|
| 온도 (°C): 25.0 | 사용 지속시간 (s): 70 |
| 계수율 (kcps): 232.6 | 측정 위치 (mm): 4.65 |
| 셀(cell) 설명: 일회용 사이징 큐벳 | |
| 감쇠기 : 8 | |

| 크기 (d.nm): | %강도: | 폭 (d.nm): |
|-------------|-------|-----------|
| 피크 1: 285.6 | 100.0 | 75.88 |
| 피크 2: 0.000 | 0.0 | 0.000 |
| 피크 3: 0.000 | 0.0 | 0.000 |

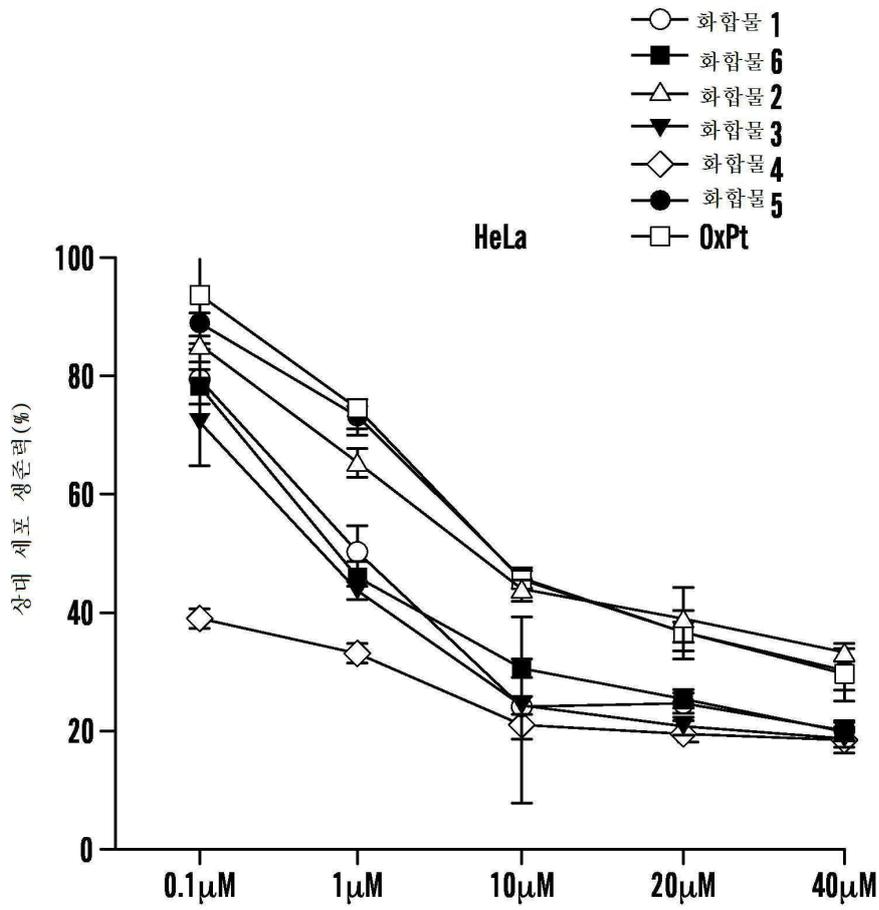
Z-평균 (d.nm): 266.3
 Pdl: 0.070
 인더셉트: 0.955
 결과 품질: GOOD



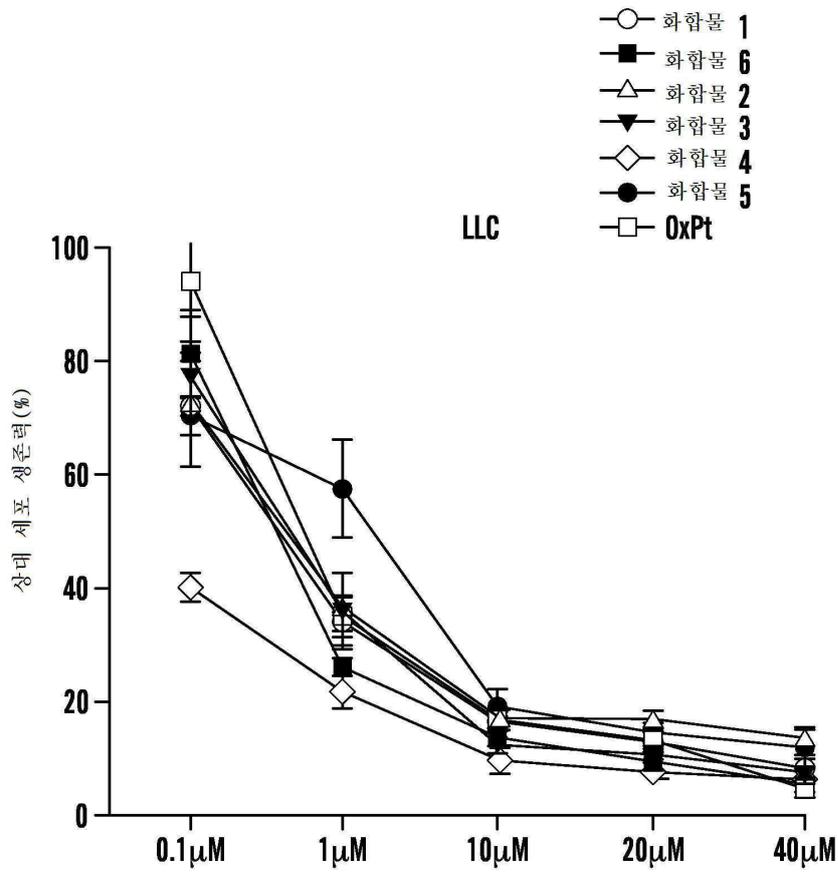
도면6a



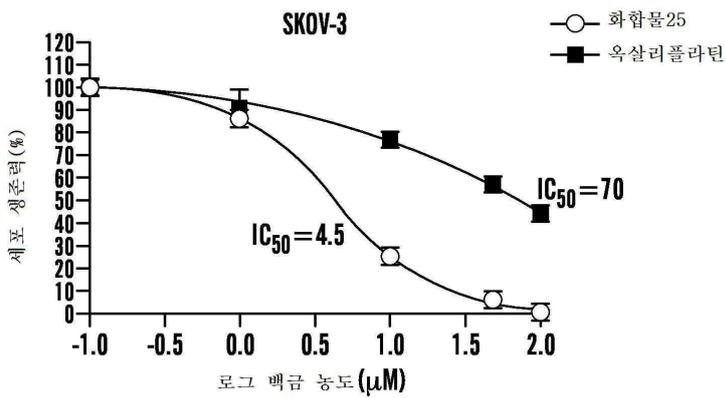
도면6b



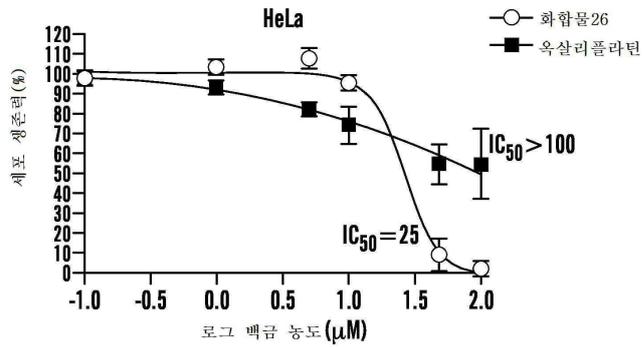
도면6c



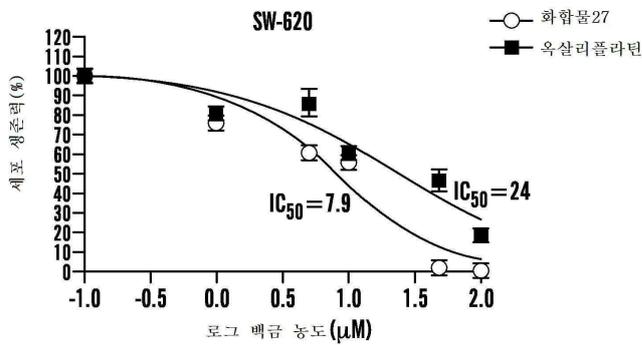
도면7a



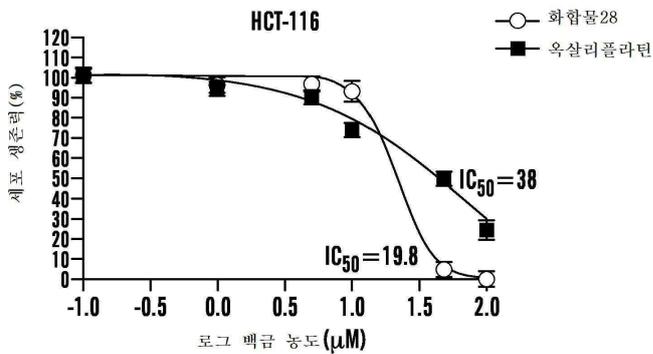
도면7b



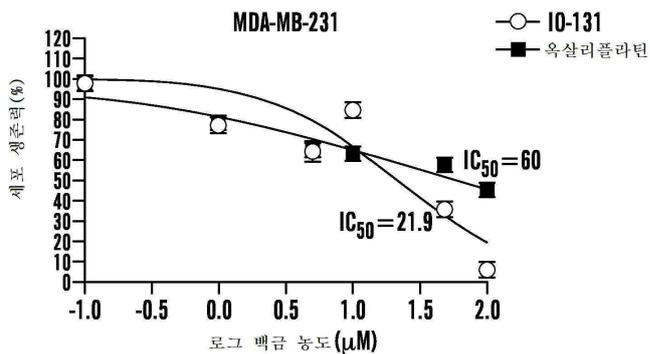
도면7c



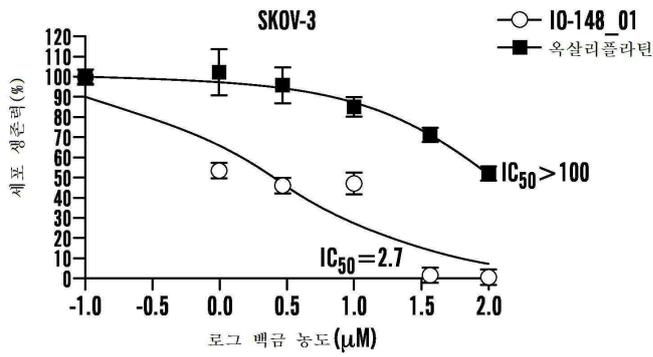
도면7d



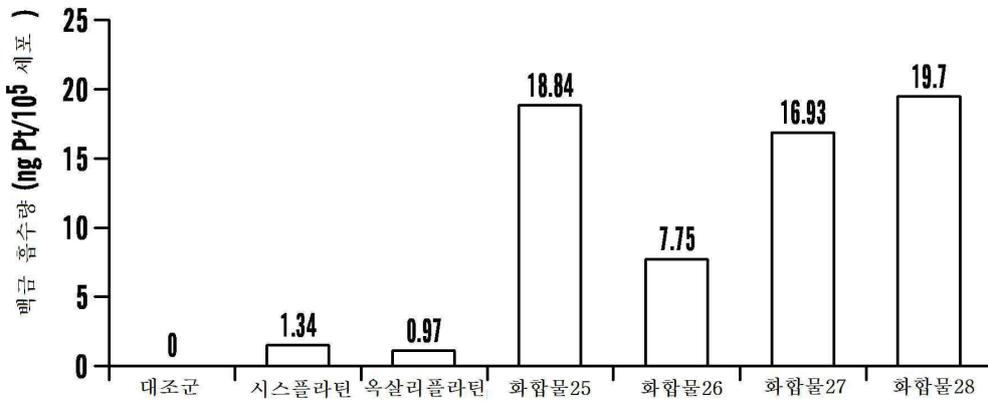
도면7e



도면7f



도면8



도면9

