



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0046704
(43) 공개일자 2021년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/59 (2017.01) A61K 31/451 (2006.01)
A61K 47/60 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/19 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01) C08G 69/10 (2006.01)
C08G 83/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/595 (2017.08)
A61K 31/451 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7007686
- (22) 출원일자(국제) 2019년08월15일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년03월15일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2019/056924
- (87) 국제공개번호 WO 2020/035815
국제공개일자 2020년02월20일
- (30) 우선권주장
62/719,319 2018년08월17일 미국(US)

- (71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
젤러트, 폴
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카 유케이 리미티드
힐, 캐스린
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카 유케이 리미티드
스토리, 리처드
영국 에스케이10 2엔에이 체셔 메이클즈필드 차터웨이 아스트라제네카 유케이 리미티드
- (74) 대리인
장덕순, 류현경

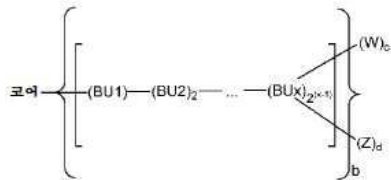
전체 청구항 수 : 총 63 항

(54) 발명의 명칭 덴드리머 제제

(57) 요약

하기 화학식 I의 동결건조된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 암을 치료하기 위해 이를 사용하는 방법이 개시되어 있다:

[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 47/60 (2017.08)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 211/22 (2013.01)
C08G 69/10 (2013.01)
C08G 83/004 (2013.01)

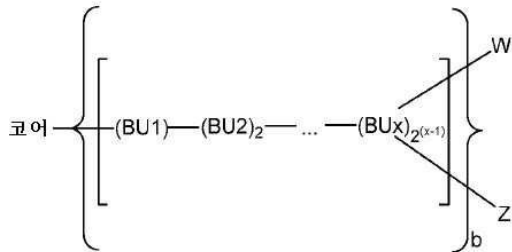
명세서

청구범위

청구항 1

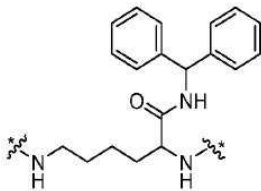
하기 화학식 I의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:

[화학식 I]



(상기 식에서,

코어는



이고;

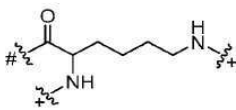
*는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

b는 2이고;

BU는 구성 단위이고;

BU_x는 세대 x의 구성 단위이고, 여기서 화학식 I의 덴드리머의 세대 x 내의 구성 단위의 총 수는 2^(x)와 같고,

화학식 I의 덴드리머 내의 BU의 총 수는 (2^x-1)b와 같고; BU는 하기 구조를 갖고:



#은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

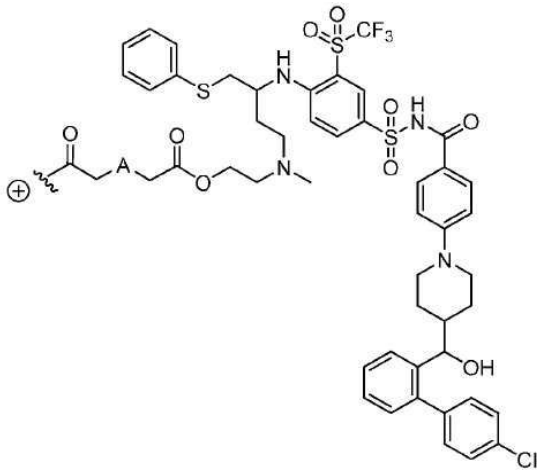
+는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



상기 식에서,

A는 $-N(CH_3)$ 또는 $-S-$ 이고;

\oplus 는 BUx의 아민 모이어티에 대한 부착점이고;

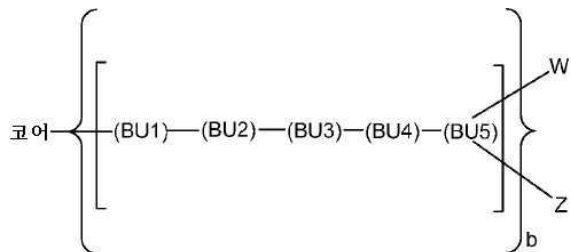
단 $(c+d)$ 는 $(2^x)^b$ 이하이고, d 는 1 이상이고;

단 $(c+d)$ 가 $(2^x)^b$ 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 $(H)_e$ 이고, 여기서 e 는 $[(2^x)^b] - (c+d)$ 임).

청구항 2

하기 화학식 II의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:

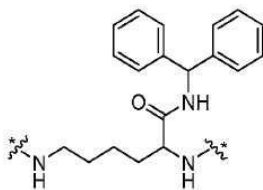
[화학식 II]



(상기 식에서,

b 는 2이고;

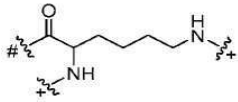
코어는



이고;

*는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

BU는 구성 단위이고, BU의 수는 62와 같고; 여기서 BU는 하기 구조를 갖고:



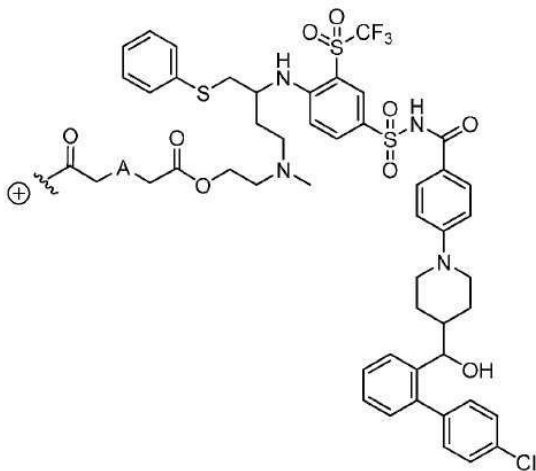
#은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



상기 식에서,

A는 -N(CH₃) 또는 -S-이고;

⊕는 BU5의 아민 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

단 (c+d)는 64 이하이고, d는 1 이상이고;

단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)임.

청구항 3

하기 화학식 III의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:

[화학식 III]

D-코어-D

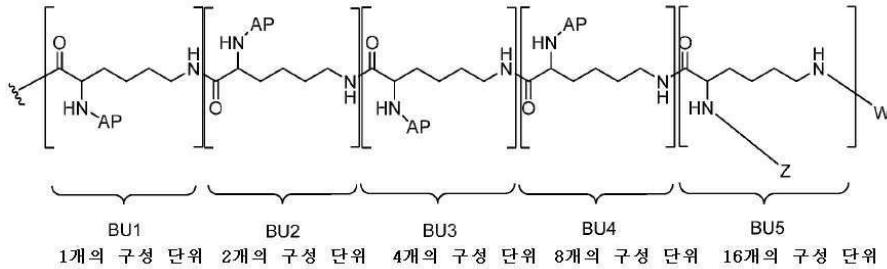
(상기 식에서,

코어는



이고;

D는



이고;

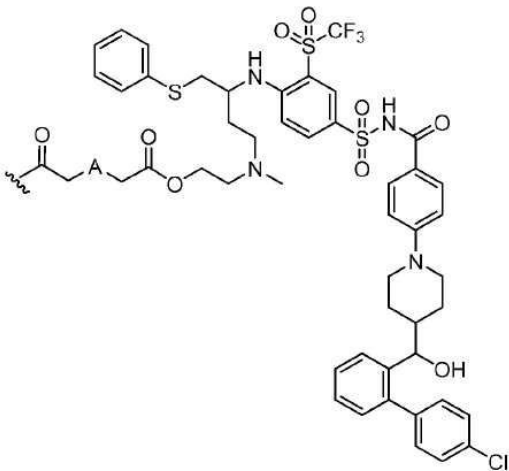
AP는 다른 구성 단위에 대한 부착점이고;

W는 독립적으로 (PM)_e 또는 (H)_e이고;

Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



상기 식에서,

A는 -N(CH₃), -O-, -S- 또는 -CH₂-이고;

단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)이고; d는 1 이상임).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A는 -O-인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, A는 -S-인, 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, PEG는 약 2,000 Da 내지 약 2,200 Da의 평균 분자량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, PEG는 약 2,150 Da의 평균 분자량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, c는 25 내지 약 32의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, c는 29 내지 32의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, c는 29 또는 30인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, d는 25 내지 32의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, d는 29 내지 32의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, d는 32인, 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, (c+d)는 50 내지 64의 정수와 같은, 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, (c+d)는 58 내지 64의 정수와 같은, 약제학적 조성물.

청구항 16

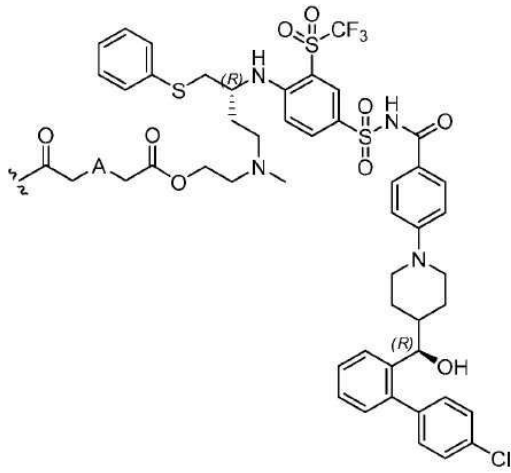
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, e는 0 내지 14의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, e는 0 내지 6의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 18

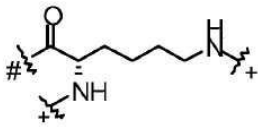
제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, L-AA는



인, 약제학적 조성물.

청구항 19

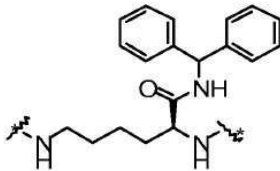
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, BU는



인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 코어는

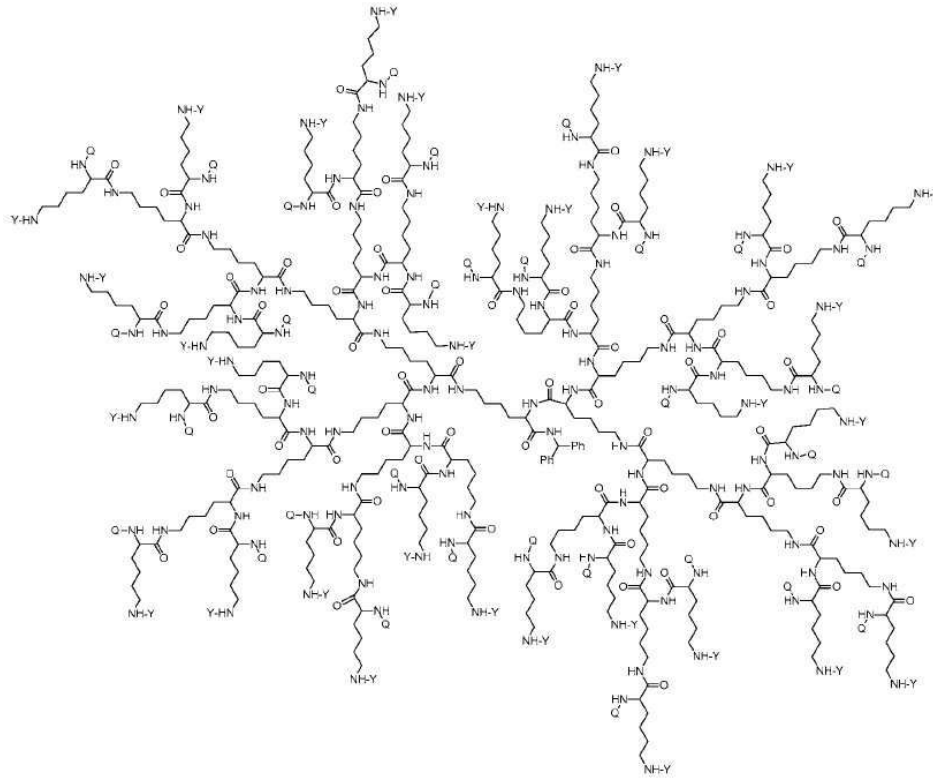


인, 약제학적 조성물.

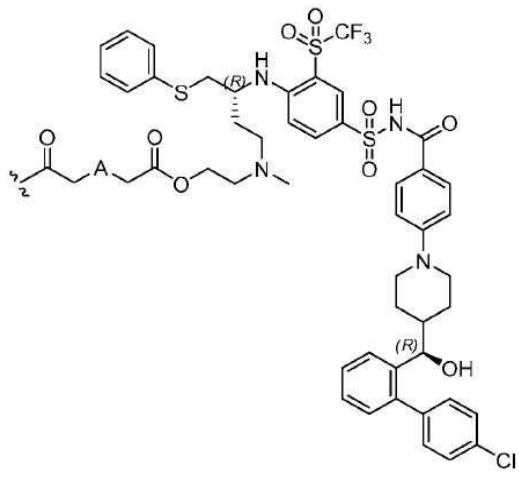
청구항 21

하기 화학식 IV의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:

[화학식 IV]



(상기 식에서, Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고; Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:

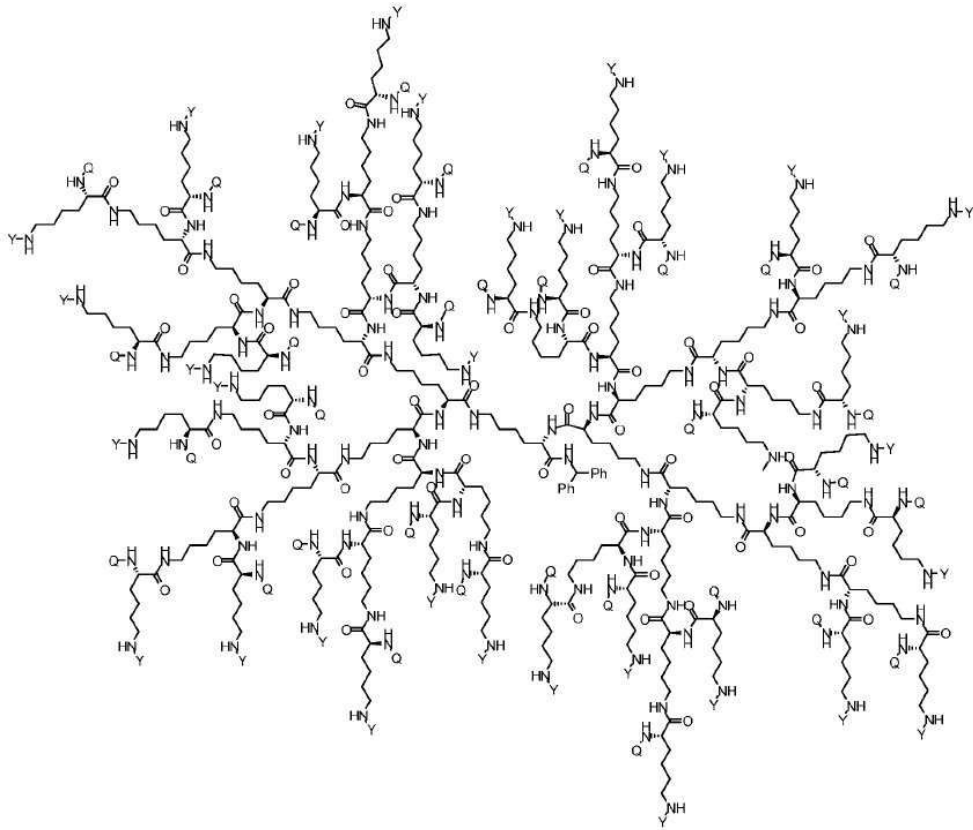


A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA임).

청구항 22

하기 화학식 V의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물:

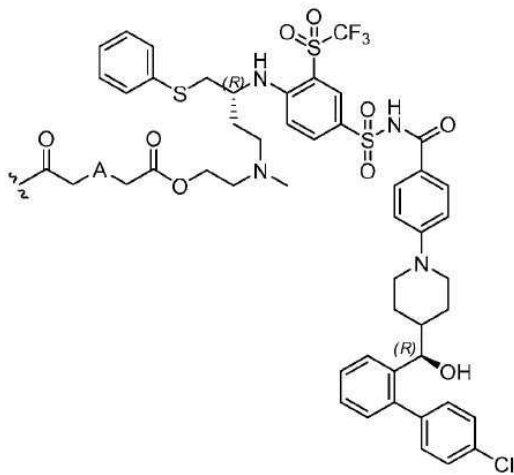
[화학식 V]



(상기 식에서,

Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고;

Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA임).

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, A는 -S-인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제21항 또는 제22항에 있어서, A는 $-N(CH_3)$ 인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 함은 50 내지 64의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 함은 58 내지 64의 정수인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제21항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 덴드리머는 25개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 덴드리머는 29개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 29

제21항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 덴드리머는 25개 내지 32개의 L-AA를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 덴드리머는 29개 내지 32개의 L-AA를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 31

제21항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 14개의 수소를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 32

제31항에 있어서, 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 6개의 수소를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 33

제21항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, PEG는 약 2,000 Da 내지 2,200 Da의 평균 분자량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, PEG는 약 1.00 내지 1.10의 PDI를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, PEG는 약 1.05의 PDI를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 덴드리머는 약 90 kDa 내지 120 kDa의 분자량을 갖는, 약제학적 조성물.

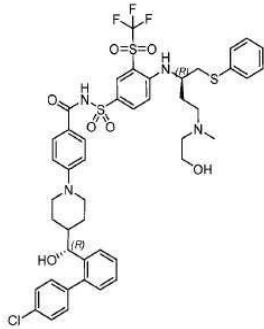
청구항 37

제36항에 있어서, 덴드리머는 약 103 kDa 내지 107 kDa의 분자량을 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, AA는 화합물 A인, 약제학적 조성물:

[화합물 A]



청구항 39

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 6.0인, 약제학적 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 약제학적 조성물의 pH는 약 4.8 내지 약 5.6인, 약제학적 조성물.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은, 공지된 순도의 기준 표준품에 대해 검정될 때, 약 90% 내지 110%의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 덴드리머를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물의 순도는 SEC-UV에 의해 측정될 때 85% 이상인, 약제학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 약 3% w/w 미만의 총 불순물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 약제학적 조성물은 1.0% w/w 이하의 유리 화합물 A를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 45

제43항에 있어서, 약제학적 조성물은 0.5% w/w 이하의 임의의 단일의 비규정된 불순물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제43항에 있어서, 약제학적 조성물은 1.2% w/w 이하의 총 유리 불순물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 1.5% w/w 이하의 아세트산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 DLS에 의해 결정된 약 15 d.nm 내지 약 25 d.nm

의 평균 입자 크기를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 DLS에 의해 결정된 약 0.20 내지 약 0.30의 PDI를 갖는, 약제학적 조성물.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml 용기마다 약 10 μm 이상의 미립자를 약 6000개 이하 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 51

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml 용기마다 약 25 μm 이상의 미립자를 약 600개 이하 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물의 삼투압농도는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 약 200 mOsmol/kg 내지 약 400 mOsmol/kg인, 약제학적 조성물.

청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 약 0.06 Eu/mg 이하를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 54

약제학적 조성물로서, 빙초산 중의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 화합물을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 용액을 동결 건조시키는 단계 및 아세트산을 감압에서 승화시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 또는 화학식 V의 동결건조된 화합물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 약제학적 조성물은 5% 이하의 아세트산을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 56

제55항에 있어서, 아세트산은 약 200 ppm 미만의 물을 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 57

암을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매를 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 58

암을 치료하는 데 있어서의, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 59

암을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 60

부품 키트로서, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 동결건조된 약제학적 조성물, 및 사용 설

명서를 포함하는, 하나 이상의 용기를 포함하는, 부품 키트.

청구항 61

제60항에 있어서, 키트는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매의 하나 이상의 용기를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 62

제59항에 있어서, 희석제 또는 용매는 시트레이트 완충액 용액을 포함하는, 키트.

청구항 63

제59항에 있어서, 희석제 또는 용매는 아세테이트 완충액 용액을 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원

[0001]

본 출원은 35 U.S.C. 119(e) 하에 2018년 8월 17일에 출원된 미국 가출원 제62/719,319호의 우선권을 주장하고, 이의 내용은 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

배경 기술

[0003]

Bcl-2 및 Bcl-XL은 BCL-2 단백질 패밀리의 중요한 항세포자멸성 구성원이고 세포 생존의 주요 조절자이다 (Chipuk JE *et al.*, The BCL-2 family reunion, *Mol.Cell* 2010 Feb 12;37(3):299-310). 이들 중요한 생존 인자의 유전자 전좌, 증폭 및/또는 단백질 과발현은 다수의 암 유형에서 관찰되었고, 암 발생 및 진행에 광범위하게 연관된다(Yip *et al.*, Bcl-2 family proteins and cancer, *Oncogene* 2008 27, 6398-6406; 및 Beroukhim R. *et al.*, The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers, *Nature* 2010 Feb 18;463(7283):899-905). 많은 악성종양에서, BCL-2 및/또는 BCL-XL은 약물 내성 및 재발을 매개하는 것으로 또한 나타났다, 불량한 예후와 강하게 연관된다(Robertson LE *et al.* Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome, *Leukemia* 1996 Mar;10(3):456-459; 및 Ilievska Poposka B. *et al.*, Bcl-2 as a prognostic factor for survival in small-cell lung cancer, *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloshki i Meditsinski Nauki Prilozi* 2008 Dec; 29(2):281-293).

[0004]

항세포자멸성 BCL2 패밀리 단백질은 BIM, PUMA, BAK 및 BAX와 같은 전세포자멸성 단백질에 결합하고 이들의 세포 사멸 유도 활성을 중화시킴으로써 암 세포 생존을 촉진한다(하기 Chipuk JE 등의 문헌; 및 하기 Yip 등의 문헌). 따라서, BCL-2 및 BCL-XL만을 치료학적으로 표적화하거나, 세포독성 화학요법제, 프로테아좀 억제제 또는 키나아제 억제제와 같이 단백질의 BCL-2 패밀리 주축에 영향을 미치는 다른 치료법과 병용하여 치료학적으로 표적화하는 것이 암을 치료할 수 있고 많은 인간 암에서 약물 내성을 극복할 수 있는 매력적인 전략이다 (Delbridge, ARD *et al.*, The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy, *Cell Death & Differentiation* 2015 22, 1071-1080).

[0005]

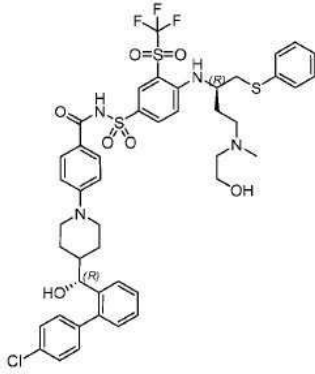
세포 성능 이외에 후보 화합물을 적절히 허용 가능한 약물 제품으로 개발하기 위해, 화합물은 다수의 추가의 특성을 보유하고 나타내야 한다. 이들은 적절한 투여형으로 제형화하기 위한 적절한 이화학적 특성(예를 들어, 용해성, 안정성, 제조가능성), 적절한 생물학적 특성(예를 들어, 투과성, 용해성, 흡수, 생물학적 이용가능성, 생물학적 조건 하의 안정성, 약동학적 및 약역학적 거동) 및 허용 가능한 치료 지수를 제공하기 위한 적절한 안전성 프로파일을 포함한다. 이러한 특성의 일부 또는 전부를 나타내는 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL의 억제제와 같은 화합물을 확인하는데 어려움이 있다.

[0006]

Bcl-2 및/또는 Bcl-XL의 특정 N-아실설폰아미드계 억제제 및 이를 제조하는 방법은 미국 특허 제9,018,381호에 개시되어 있다. 세포에서 Bcl-2에 결합하여 Bcl-2 기능을 억제하는 화합물의 활성 및 특이성은 시험관 내 결합 및 세포 검정에 의하여 미국 특허 제9,018,381호에 또한 개시되어 있다. 그러나, 예를 들어, 낮은 용해성 및 표적 관련 부작용으로 인해 이들 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL의 N-아실설폰아미드계 억제제를 전달하는 것은 어려운 것으로 증명되었다. 본 출원인들은 비접합된 Bcl 억제제가 마주치는 전달 어려움을 극복할 수 있는 소정의 Bcl-

2/XL 억제제(화합물 A, 이의 합성은 미국 특허 제9,018,381호에 기재됨)와 연관된 덴드리머를 개발하였다:

[0007] [화합물 A]



[0008]

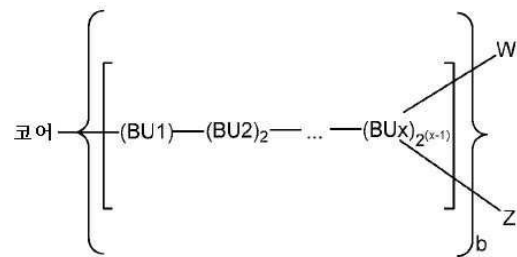
[0009] 본 출원인들은 화합물 A를 포함하는 이러한 덴드리머의 제제화가 제제화 및 저장 동안 덴드리머로부터의 화합물 A의 절단과 같은 안정성 문제로 인해 어렵다는 것을 발견하였다. 따라서, 본 출원인들은 절단된 (유리) 화합물 A의 양을 포함하는 불순물을 최소화하는 약제학적 조성물 및 이러한 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 개발하였다.

발명의 내용

[0010] Bcl 억제제에 공유 부착(예를 들어, 접합 또는 연결)된 동결건조된 덴드리머를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 개시되어 있다. 접합된 덴드리머는 접합되지 않은 Bcl 억제제와 비교하여 높은 용해성을 나타내고, 임상전 데이터는 Bcl 억제제와 접합된 덴드리머는 생체내 내약성을 개선할 가능성을 가지며, 이는 치료 지수를 개선시킬 수 있고 부작용을 줄일 수 있다는 것을 제시한다. 개시된 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매, 및 제제화 및 저장 동안 생성된 최소 불순물에 양호한 용해성을 나타낸다.

[0011] 일부 구현예에서, 하기 화학식 I의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

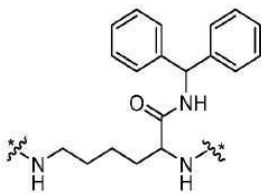
[0012] [화학식 I]



[0013]

[0014] 상기 식에서,

[0015] 코어는



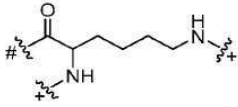
[0016] 이고;

[0017] *는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0018] b는 2이고;

[0019] BU는 구성 단위이고;

[0020] BU_x는 세대 x의 구성 단위이고, 여기서 화학식 I의 덴드리머의 세대 x 내의 구성 단위의 총 수는 2^(x)와 같고, 화학식 I의 덴드리머 내의 BU의 총 수는 (2^x-1)b와 같고; BU는 하기 구조를 갖고:



[0021]

[0022] #은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

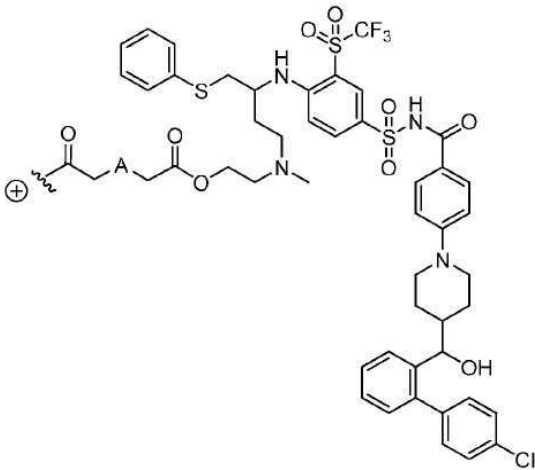
[0023] +는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0024] W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

[0025] Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

[0026] PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

[0027] L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



[0028]

[0029] 상기 식에서,

[0030] A는 -N(CH₃) 또는 -S-이고;

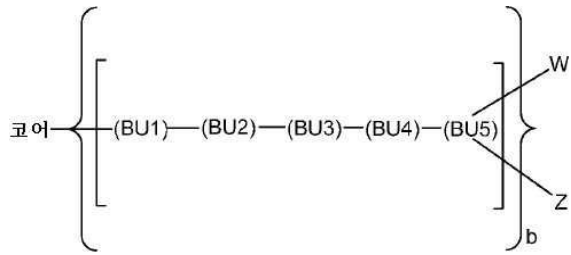
[0031] ⊕는 BU_x의 아민 모이어티에 대한 부착점이고;

[0032] 단 (c+d)는 (2^x)b 이하이고, d는 1 이상이고;

[0033] 단 (c+d)가 (2^x)b 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 [(2^x)b] - (c+d)이다.

[0034] 일부 구현예에서, 하기 화학식 II의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0035] [화학식 II]

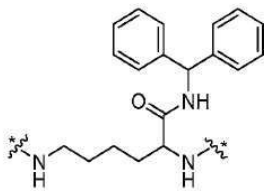


[0036]

[0037] 상기 식에서,

[0038] b는 2이고;

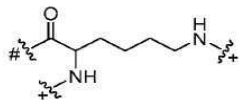
[0039] 코어는



[0040] 이고;

[0041] *는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0042] BU는 구성 단위이고, BU의 수는 62와 같고; 여기서 BU는 하기 구조를 갖고:



[0043]

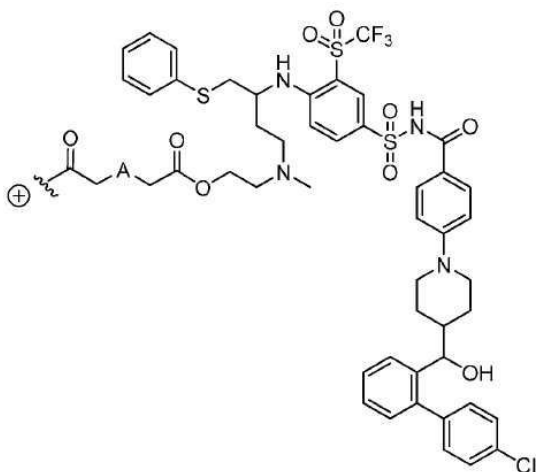
[0044] #은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0045] W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

[0046] Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

[0047] PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

[0048] L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



[0049]

[0050] 상기 식에서,

[0051] A는 -N(CH₃) 또는 -S-이고;

[0052] ⊕는 BU5의 아민 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0053] 단 (c+d)는 64 이하이고, d는 1 이상이고;

[0054] 단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)이다.

[0055] 일부 구현예에서, 하기 화학식 III의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0056] [화학식 III]

[0057] D-코어-D

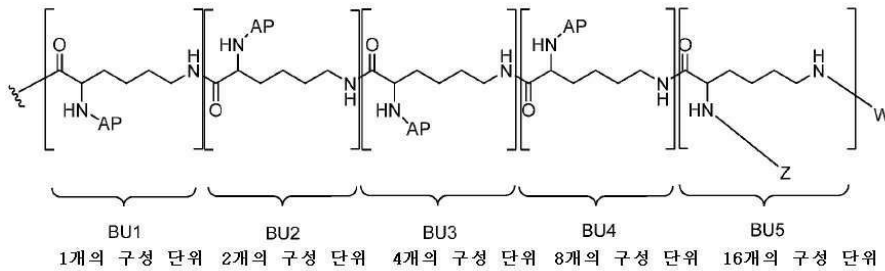
[0058] 상기 식에서,

[0059] 코어는



[0060] 이고;

[0061] D는



[0062] 이고;

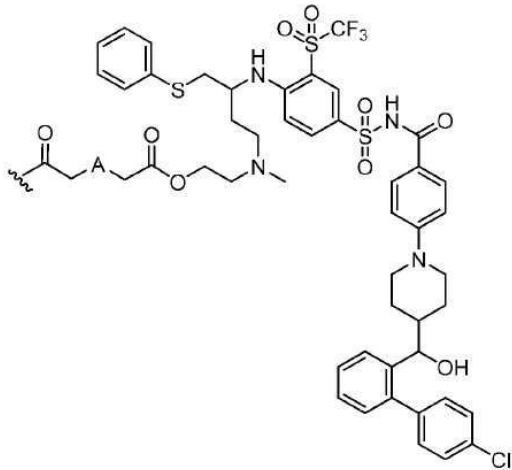
[0063] AP는 다른 구성 단위에 대한 부착점이고;

[0064] W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

[0065] Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

[0066] PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

[0067] L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



[0068]

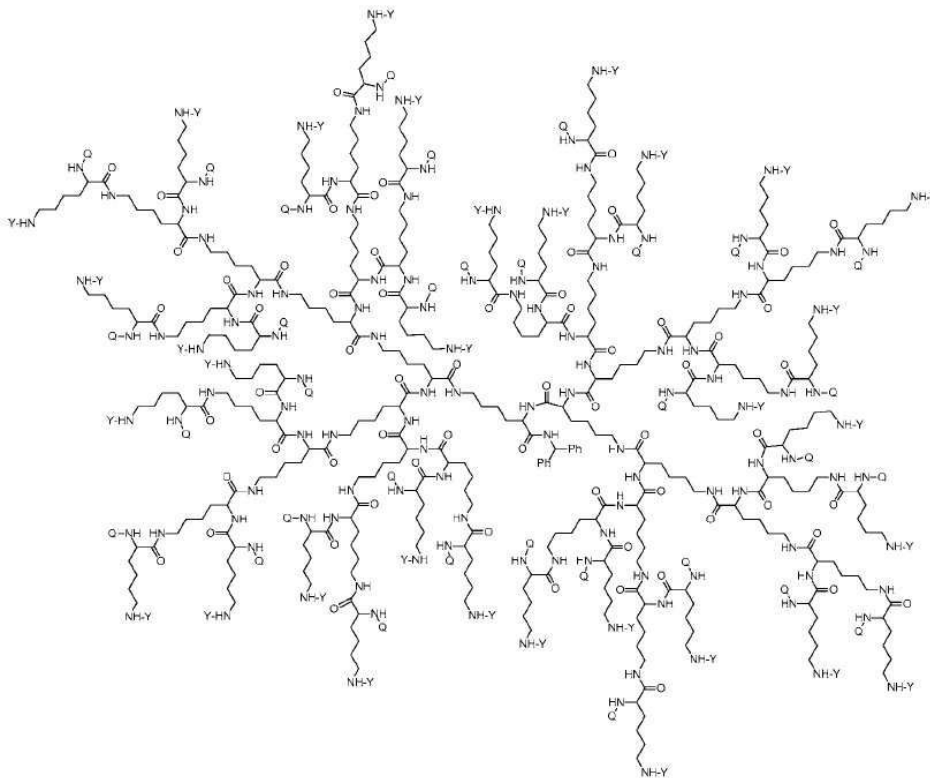
[0069] 상기 식에서,

[0070] A는 -N(CH₃), -O-, -S- 또는 -CH₂-이고;

[0071] 단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)이고; d는 1 이상이다.

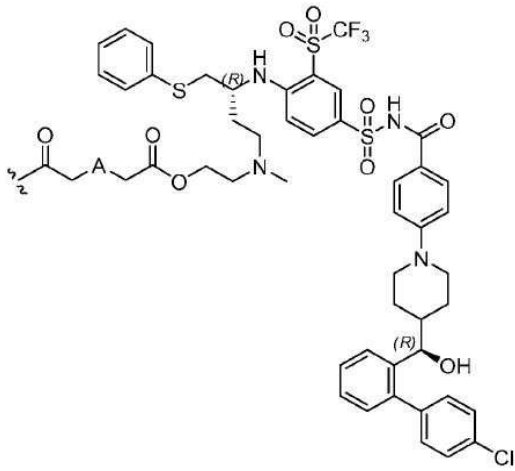
[0072] 일부 구현예에서, 하기 화학식 IV의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0073] [화학식 IV]



[0074]

[0075] 상기 식에서, Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고; Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:

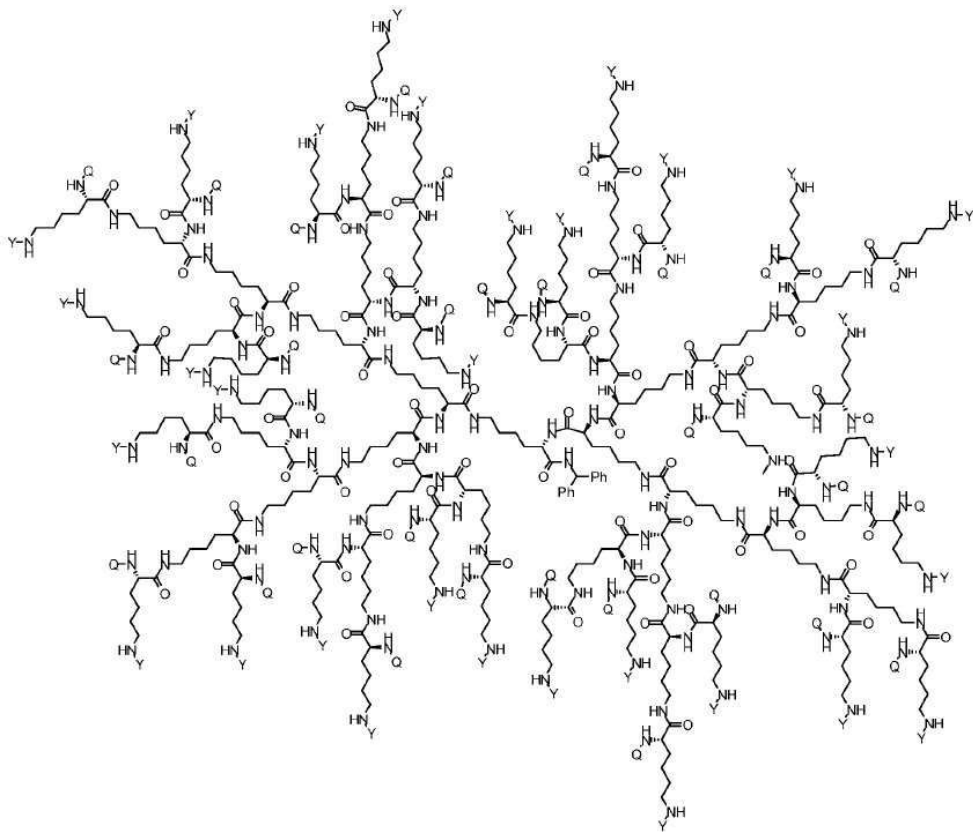


[0076]

[0077] A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다.

[0078] 일부 구현예에서, 하기 화학식 V의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0079] [화학식 V]

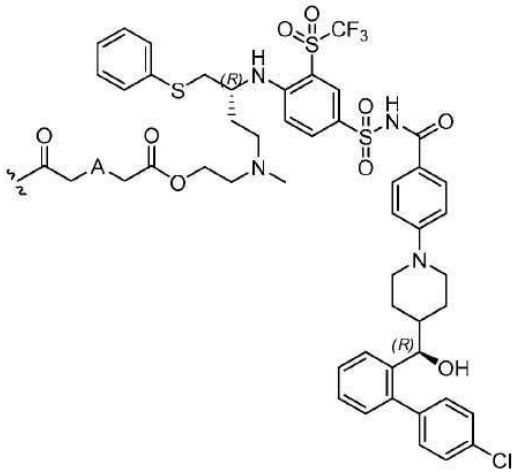


[0080]

[0081] 상기 식에서,

[0082] Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고;

[0083] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:

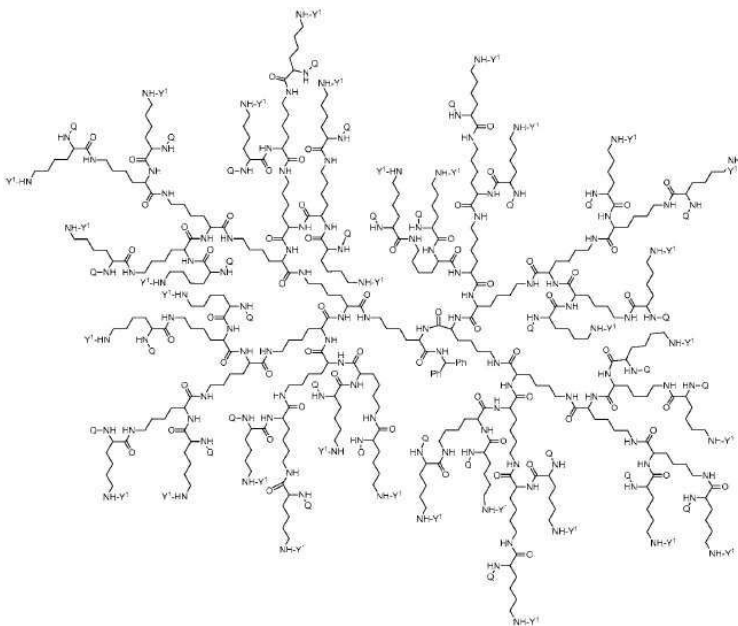


[0084]

[0085] A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다.

[0086] 일부 구현예에서, 하기 화학식 VI의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0087] [화학식 VI]



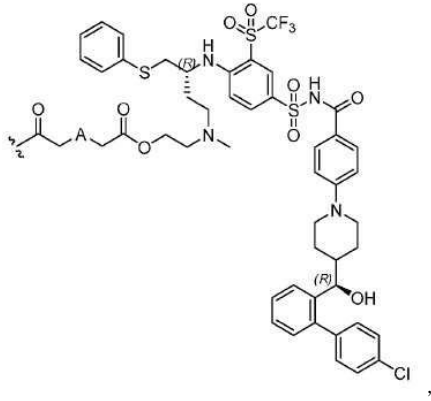
[0088]

[0089] 상기 식에서,

[0090] Y¹은 -C(=O)CH₂-(OCH₂CH₂)_x-OCH₃ 또는 H이고;

[0091] x는 39 내지 53의 정수이고;

[0092] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:

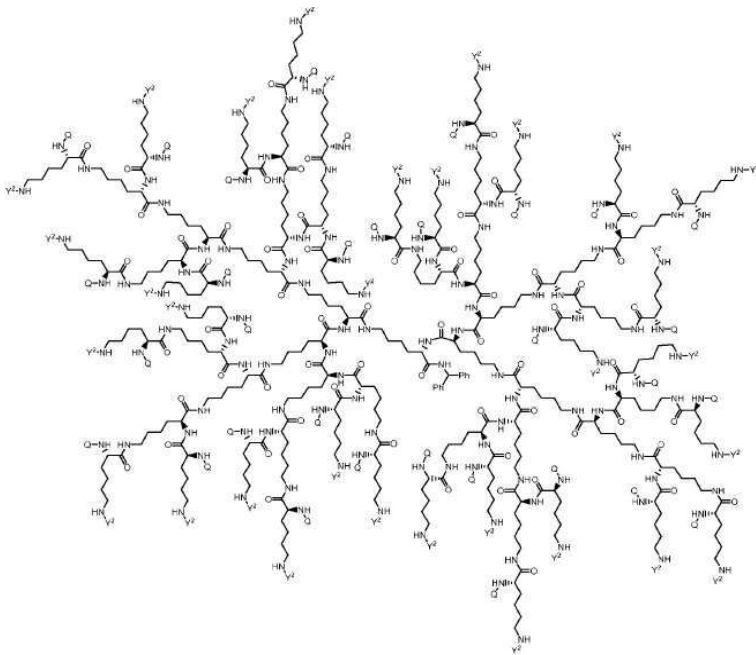


[0093]

[0094] A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 Y¹과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y¹ 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다. 일부 구현예에서, A가 -S-인 화학식 VI의 화합물이 개시되어 있다. 일부 구현예에서, A가 -N(CH₃)인 화학식 VI의 화합물이 개시되어 있다.

[0095] 일부 구현예에서, 하기 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0096] [화학식 VII]



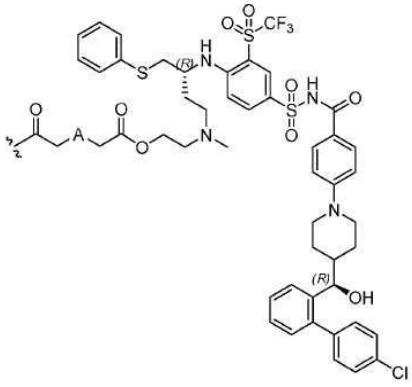
[0097]

[0098] 상기 식에서,

[0099] Y²는 -C(=O)CH₂-(OCH₂CH₂)_y-OCH₃ 또는 H이고;

[0100] y는 39 내지 53의 정수이고;

[0101] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



[0102]

[0103]

A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 Y²와 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y² 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다. 일부 구현예에서, A가 -S-인 화학식 VII의 화합물이 개시되어 있다. 일부 구현예에서, A가 -N(CH₃)인 화학식 VII의 화합물이 개시되어 있다.

[0104]

일부 구현예에서, 빙초산 중에 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 용액을 동결 건조시키는 단계 및 아세트산을 감압에서 승화시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.

[0105]

일부 구현예에서, 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다.

[0106]

일부 구현예에서, 암을 치료하는 데 있어서의, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도가 개시되어 있다.

[0107]

일부 구현예에서, 암을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도가 개시되어 있다.

[0108]

일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는, 부품 키트가 개시되어 있다.

도면의 간단한 설명

[0109]

도 1은 본 발명의 다양한 거대분자에 대하여 인간 급성 림프모구성 백혈병 세포(RS4:11)를 사용한 SCID 마우스에서의 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 이종이식 모델을 나타낸다. 비히클(인산염 완충액 식염수), 화합물 A(30% HP-β-CD에 제제화됨, pH 4), PBS 중의 화합물 1(10 mg/kg 화합물 A와 동등) 및 PBS 중의 화합물 2(10 mg/kg 및 30 mg/kg 화합물 A와 동등)의 효능 평가가 도시되어 있다.

도 2는 비히클(인산염 완충액 식염수) 또는 PBS 중의 화합물 2(10 mg/kg 및 30 mg/kg 화합물 A와 동등)의 단일 투여 이후 다양한 시점에서의 세포 사멸(세포사멸)을 나타낸다. 절단된 카스파아제 3(CC3) 반응은 세포 사멸의 측정치로서 사용되고, Cell Signaling Pathscan ELISA Kit를 사용하여 측정되었다.

도 3은 다양한 개시된 텐드리머에 대하여 인간 급성 림프모구성 백혈병 세포(RS4:11)를 사용한 SCID 마우스에서의 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 이종이식 모델을 나타낸다. 비히클(인산염 완충액 식염수, PBS), 30% HP-β-CD 중의 화합물 A의 제제, PBS 중의 화합물 1(20 mg/kg 화합물 A와 동등) 및 PBS 중의 화합물 2(20 mg/kg 화합물 A와 동등)의 효능 평가가 도시되어 있다.

도 4는 비히클(인산염 완충액 식염수), 5 mg/kg 및 10 mg/kg에서의 30% HP-β-CD 중의 화합물 A의 제제 및 10

mg/kg 화합물 A 당량에서의 PBS 중의 화합물 1의 덴드리머의 단일 용량 이후 다양한 시점에서의 세포 사멸(세포 자멸)을 나타낸다. 절단된 폴리 ADP 리보스 중합효소(PARP) 반응은 세포 사멸의 측정치로서 사용되었다.

도 5는 화합물 2 및 비히클에 대하여 인간 급성 림프모구성 백혈병 세포(RS4:11)를 사용한 Rag2^{-/-} 래트에서의 급성 림프모구성 백혈병(ALL) 이종이식 모델을 나타낸다. 비히클(인산염 완충액 식염수, PBS) 및 PBS 중의 화합물 2(10 mg/kg 및 30 mg/kg 화합물 A와 동등)에 대한 효능 평가가 도시되어 있다.

도 6은 화학식 IV의 덴드리머를 나타낸다.

도 7은 화학식 V의 덴드리머를 나타낸다.

도 8은 비히클(인산염 완충 식염수, PBS), PBS 중의 화합물 2(50 mg/kg 화합물 A와 동등), PBS 중의 화합물 1(50 mg/kg 화합물 A와 동등), 리톡시맙(10 mg/kg), 리톡시맙(10 mg/kg)과 화합물 2(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 50 mg/kg 화합물 A와 동등)의 조합 및 리톡시맙(10 mg/kg)과 화합물 1(10 mg/kg, 30 mg/kg 및 50 mg/kg 화합물 A와 동등)의 조합에 대하여 SCID 마우스에서의 SuDHL-4 이종이식 모델을 나타낸다. 실시예 18을 참고한다.

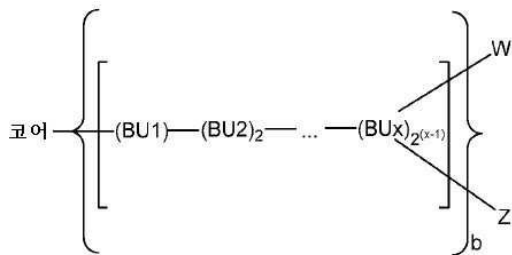
도 9는 mTOR 억제제인 AZD2014와 조합된 화합물 1에 의해 나타난 인간 소세포 폐암 종양 모델에서의 생체내 항종양 활성을 예시한다.

도 10은 아칼라브루티닙과 조합된 화합물 1에 의해 나타난 인간 DLBCL 종양 모델에서의 생체내 항종양 활성을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 일부 구현예에서, 하기 화학식 I의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

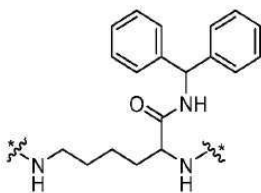
[0111] [화학식 I]



[0112]

[0113] 상기 식에서,

[0114] 코어는



[0115] 이고;

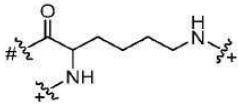
[0116] *는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0117] b는 2이고;

[0118] BU는 구성 단위이고;

[0119] BU_x는 세대 x의 구성 단위이고, 여기서 화학식 I의 덴드리머의 세대 x 내의 구성 단위의 총 수는 2^(x)와 같고,

화학식 I의 덴드리머 내의 BU의 총 수는 (2^x-1)b와 같고; BU는 하기 구조를 갖고:



[0120]

[0121]

#은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0122]

+는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0123]

W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

[0124]

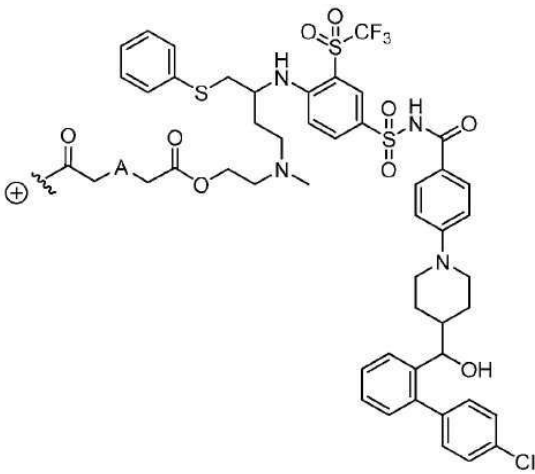
Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

[0125]

PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

[0126]

L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



[0127]

[0128]

상기 식에서,

[0129]

A는 -N(CH₃) 또는 -S-이고;

[0130]

⊕는 BUx의 아민 모이어티에 대한 부착점이고;

[0131]

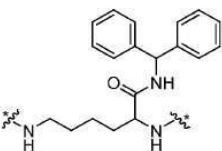
단 (c+d)는 (2^x)_b 이하이고, d는 1 이상이고;

[0132]

단 (c+d)가 (2^x)_b 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 [(2^x)_b] - (c+d)이다.

[0133]

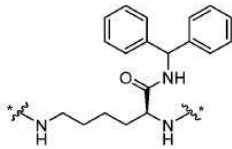
덴드리머의 코어는 덴드리머가 구성되는 중심 단위를 나타내는 것으로 인지될 것이다. 이와 관련하여, 코어는 구성 단위의 제1 세대 및 후속 세대가 '늘어나는' 중심 단위를 나타낸다. 일 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것에서의 코어는 하기이다:



[0134]

[0135]

상기 식에서, *는 덴드리머의 구성 단위에 대한 공유 부착을 나타낸다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것에서의 코어는 하기이다:



[0136]

[0137]

[0138]

[0139]

[0140]

[0141]

[0142]

[0143]

[0144]

[0145]

[0146]

[0147]

상기 식에서, *는 덴드리머의 구성 단위에 대한 공유 부착을 나타낸다.

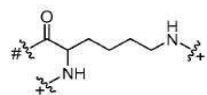
"구성 단위" 또는 "BU"란 용어는 적어도 3개의 작용기, 즉 코어 또는 구성 단위의 이전 세대(또는 층) 내의 구성 단위에 대한 부착을 위한 1개의 작용기 및 구성 단위의 다음 세대(또는 층) 내의 구성 단위에 대한 부착을 위한 2개 이상의 작용기를 갖는 분자를 포함한다. 구성 단위는 코어 또는 구성 단위의 이전 층에 부가함으로써 덴드리머 층을 구성하기 위해 사용된다. 일부 구현예에서, 구성 단위는 3개의 작용기를 갖는다.

"세대"란 용어는 덴드론(dendron) 또는 덴드리머를 구성하는 구성 단위 층의 수를 포함한다. 예를 들어, 1개의 세대로 구성된 덴드리머는 코어에 부착된 1개의 구성 단위 층, 예를 들어, 코어-[[구성 단위]b(여기서, b는 코어에 부착된 덴드론의 수이고 코어의 원자가임)를 가질 것이다. 2개의 세대로 구성된 덴드리머는 코어에 부착된 각각의 덴드론에서 2개의 구성 단위 층을 갖는다. 예를 들어, 구성 단위가 하나의 2가의 분기점을 갖는 경우, 덴드리머는 코어[[구성 단위][구성 단위]2]b일 수 있고, 3개의 세대로 구성된 덴드리머는 코어에 부착된 각각의 덴드론에서 3개의 구성 단위 층, 예를 들어 코어-[[구성 단위][구성 단위]2[구성 단위]4]b를 갖고, 5개의 세대로 구성된 덴드리머는 코어에 부착된 각각의 덴드론에서 5개의 구성 단위 층, 예를 들어 코어-[[구성 단위][구성 단위]2[구성 단위]4[구성 단위]8[구성 단위]16]b를 갖고, 6개의 세대로 구성된 덴드리머는 코어에 부착된 각각의 덴드론에서 6개의 구성 단위 층, 예를 들어 코어-[[구성 단위][구성 단위]2[구성 단위]4[구성 단위]8[구성 단위]16[구성 단위]32]b를 갖는다. 구성 단위의 마지막 세대(최외각 세대)는 덴드리머의 표면 작용기화를 제공하고, 약동학적 변형기(PM) 및/또는 링커 및 활성제(L-AA)에 대한 결합이 가능한 표면 작용기의 수를 제공한다.

"표면 작용기"란 용어는 구성 단위의 최종 세대에서 발견되는 미반응 작용기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 표면 작용기의 수는 (2^x)b와 같고, 여기서 x는 덴드리머에서의 세대의 수이고, b는 덴드론의 수이다. 일부 구현예에서, 표면 작용기는 1차 아미노 작용기이다.

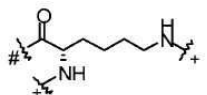
3개의 작용기(예를 들어, 1개의 분기점)를 갖는 구성 단위로 구성된 덴드리머에서의 구성 단위의 총 수는 (2^x-1)b와 같고, 여기서 x는 세대 수와 같고, b는 덴드론의 수와 같다. 예를 들어, 2개의 덴드론이 부착된 코어(b = 2)를 갖는 덴드리머에서, 각각의 구성 단위가 1개의 분기점을 갖고 5개의 세대가 존재하는 경우, 62개의 구성 단위가 존재할 것이고, 최외각 세대는 64개의 표면 작용기를 갖는 16개의 구성 단위를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 표면 작용기는 아미노 모이어티, 예를 들어 1차 아민 또는 2차 아민이다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2가의 코어, 62개의 구성 단위 및 64개의 1차 아미노 작용기를 갖는 5세대 덴드리머이다.

일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VI의 덴드리머 중 임의의 것에서의 구성 단위는 하기 구조를 갖는다:



상기 식에서, #은 코어의 아민 모이어티 또는 구성 단위의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는 구성 단위의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 약동학적 변형기, 활성제에 부착된 링커 또는 수소에 대한 공유 부착을 나타낸다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 64개의 1차 아미노 작용기를 갖는 62개의 구성 단위를 갖는다.

일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VI의 덴드리머 중 임의의 것에서의 구성 단위는 하기 구조를 갖는다:



상기 식에서, #은 코어의 아민 모이어티 또는 구성 단위의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는

구성 단위의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 약동학적 변형기, 활성제에 부착된 링커 또는 수소에 대한 공유 부착을 나타낸다.

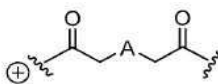
[0148] "약동학적 변형기" 또는 "PM"이란 용어는 덴드리머의 약동학적 프로필 또는 덴드리머가 전달하는 활성제의 약동학적 프로필을 변경하거나 조절할 수 있는 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, PM은 덴드리머 또는 활성제의 분포, 대사 및/또는 배출을 조절할 수 있다. 일부 구현예에서, PM은 화학적 분해 경로(예를 들어, 가수분해) 또는 효소적 분해 경로에 의해 활성제가 덴드리머로부터 방출되는 속도를 감소시키거나 증가시킴으로써 활성제의 방출 속도에 영향을 미칠 수 있다. 일부 구현예에서, PM은 약제학적으로 허용 가능한 담체에서의 용해성을 증가시키거나 감소시킴으로써 덴드리머의 용해성 프로필을 변경할 수 있다. 일부 구현예에서, PM은 덴드리머가 특정 조직(예를 들어, 종양)에 활성제를 전달하도록 도울 수 있다.

[0149] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV 및 화학식 V의 덴드리머 중 임의의 것 내에서, PM은 폴리에틸렌글리콜(PEG)이다. 일부 구현예에서, PEG는 약 1,800 Da 내지 약 2,400 Da의 평균 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, PEG는 약 2,150의 평균 분자량을 갖는다. 당업자는 용어 "PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀"이 약 1800 Da 내지 약 2400 Da의 평균 분자량을 갖는 PEG를 포함한다는 것을 용이하게 이해할 것이다.

[0150] 일부 구현예에서, PEG는 약 1.00 내지 약 2.00, 약 1.00 내지 1.50의 다분산 지수(PDI: polydispersity index), 예를 들어 약 1.00 내지 약 1.25, 약 1.00 내지 약 1.10 또는 약 1.00 내지 약 1.10의 PDI를 갖는다. 일부 구현예에서, PEG의 PDI는 약 1.05이다. "다분산 지수"란 용어는 소정의 중합체 샘플에서 분자 질량의 분포의 측정치를 지칭한다. PDI는 수평균 분자량(Mn)으로 나눈 중량 평균 분자량(Mw)과 같으며, 중합체의 배치에서의 개별 분자 질량의 분포를 나타낸다. PDI는 1 이상의 값을 갖지만, 중합체가 균일한 사슬 길이 및 평균 분자량에 근접하면서 PDI는 1에 더 가까울 것이다.

[0151] 일부 구현예에서, 덴드리머는 $(2^x)^b$ 개 미만의 PEG 기를 갖고, 여기서 x는 덴드리머의 세대의 수이고, b는 덴드리머의 수이다. 일부 구현예에서, 표면 작용기는 모두 PEG 기에 공유 부착된다. 일부 구현예에서, x가 5일 때 덴드리머는 약 25개 내지 약 60개의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개 이하의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개의 PEG 기를 갖는다. 예를 들어, 덴드리머의 구성 단위가 하나의 2가 분기점을 가질 때, 2세대 덴드리머는 4개 이하의 PEG 기를 가질 것이고, 3세대 덴드리머는 8개 이하의 PEG 기를 가질 것이고, 4세대 덴드리머는 16개 이하의 PEG 기를 가질 것이고, 5세대 덴드리머는 32개 이하의 PEG 기를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개 미만의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 64개의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 40개의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 32개 이하의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 32개의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 28개 내지 약 32개의 PEG 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 29개의 PEG 기, 30개의 PEG 기, 31개의 PEG 기 또는 32개의 PEG 기를 갖는다.

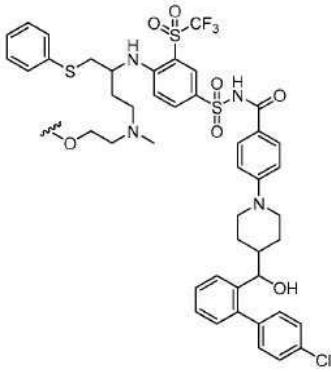
[0152] 개시된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머는 활성제에 공유 부착된 링커(L-AA)를 포함하고, 여기서 링커(L)는 링커의 하나의 말단에서의 구성 단위의 최종 세대 상의 표면 작용기 및 링커의 다른 말단에서의 활성제(AA)에 공유 부착된다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것 내의 링커는 하기 구조를 갖는다:



[0153]

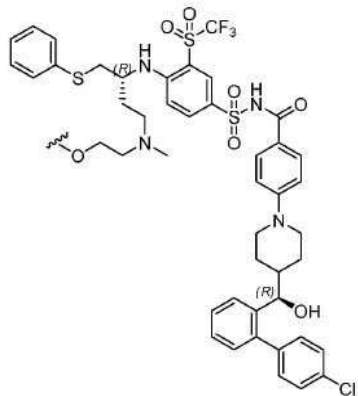
[0154] 상기 식에서, \oplus 는 구성 단위의 최종 세대에서의 아미노 작용기에 공유 부착되고, \otimes 는 활성제(AA)에 대한 공유 부착점이고, A는 $-N(CH_3)$ 또는 $-S-$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-S-$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-N(CH_3)$ 이다.

[0155] 일부 구현예에서, AA는 Bc1 억제제이다. 일부 구현예에서, AA는 Bc1-2 및/또는 Bc1-XL 억제제이다. 일부 구현예에서, AA는 미국 특허 제9,018,381호에 개시된 Bc1-2 및/또는 Bc1-XL 억제제이다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것 내의 AA는 하기 구조를 갖는다:



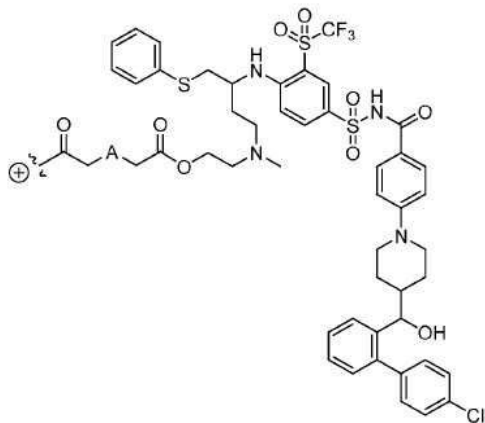
[0156]

[0157] 상기 식에서, X 는 링커에 대한 공유 부착점이다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것 내의 AA는 하기 구조를 갖는다:



[0158]

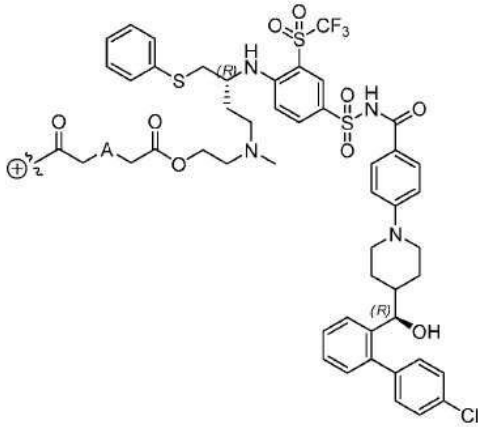
[0159] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것 내의 L-AA의 구조는 하기와 같다:



[0160]

[0161] 상기 식에서, \oplus 는 구성 단위의 최종 세대에서의 아미노 작용기에 공유 부착되고, A는 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ 또는 $-\text{S}$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-\text{S}$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-\text{N}(\text{CH}_3)$ 이다.

[0162] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것 내의 L-AA의 구조는 하기와 같다:



[0163]

[0164]

상기 식에서, \oplus 는 구성 단위의 최종 세대에서의 아미노 작용기에 공유 부착되고, A는 $-N(CH_3)$ 또는 $-S$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-S$ 이다. 일부 구현예에서, A는 $-N(CH_3)$ 이다.

[0165]

일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII 중 임의의 하나의 덴드리머는 $(2^x)^b$ 개 미만의 L-AA 기를 갖고, 여기서 x는 덴드리머의 세대의 수이고, b는 덴드론의 수이다. 일부 구현예에서, 표면 작용기는 모두 L-AA 기에 공유 부착된다. 일부 구현예에서, x가 5일 때, 덴드리머는 약 25개 내지 약 64개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개 이하의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개의 L-AA 기를 갖는다. 예를 들어, 덴드리머의 구성 단위가 하나의 이작용성 분기점을 가질 때, 2세대 덴드리머는 4개 이하의 L-AA 기를 가질 것이고, 3세대 덴드리머는 8개 이하의 L-AA 기를 가질 것이고, 4세대 덴드리머는 16개 이하의 L-AA 기를 가질 것이고, 5세대 덴드리머는 32개 이하의 L-AA 기를 가질 것이다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 2^x 개 미만의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 64개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 40개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 32개 이하의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 25개 내지 약 32개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 28개 내지 약 32개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 29개의 L-AA 기, 30개의 L-AA 기, 31개의 L-AA 기 또는 32개의 L-AA 기를 갖는다.

[0166]

일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것에서 L-AA 기와 PEG 기의 합은 64개 이하와 같을 수 있다. 일부 구현예에서, L-AA 기와 PEG 기의 합은 64개 미만일 수 있으며, 단 덴드리머는 적어도 1개의 L-AA 기를 갖는다. 일부 구현예에서, L-AA 기와 PEG 기의 합은 약 50개 내지 약 64개일 수 있다. L-AA 기와 PEG 기의 합이 64개 미만인 경우에, 구성 단위의 최종 세대의 미반응 표면 작용성 단위는 1차 아미노기로 있으며, 단 덴드리머는 적어도 1개의 L-AA 기를 갖는다. 예를 들어, 구성 단위의 최종 세대에서의 1차 아미노기의 수는 64에서 L-AA 기와 PEG 기의 합을 뺀 것과 같으며 (예를 들어, $64 - (L-AA + PEG)$), 단 덴드리머는 적어도 1개의 L-AA 기를 갖는다. 예를 들어, L-AA 기와 PEG 기의 합이 50이면, 14개의 표면 작용기는 1차 아미노 모이어티로 있으며, L-AA 기와 PEG 기의 합이 51이면 표면 작용기 중 13개는 1차 아미노 모이어티로 있으며, L-AA 기와 PEG 기의 합이 52이면 표면 작용기 중 12개는 1차 아미노 모이어티로 있으며, 기타 등등이다. 일부 구현예에서, 덴드리머에서의 1차 아미노 모이어티의 수는 약 0개 내지 약 14개이다. 일부 구현예에서, PEG 기의 수와 L-AA 기의 수의 합이 $(2^x)^b$ 개 미만이면(여기서, x는 덴드리머의 세대의 수이고, b는 덴드론의 수임), 나머지 표면 작용기는 64에서 PEG 기와 L-AA 기의 합을 뺀 것과 같으며, 단 덴드리머는 적어도 1개의 L-AA 기를 갖는다.

[0167]

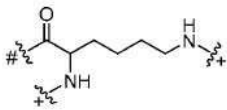
일부 구현예에서, W는 $(PM)_c$ 또는 $(H)_e$ 이고; Z는 $(L-AA)_d$ 또는 $(H)_e$ 이고; 단 $(c+d)$ 는 $(2^x)^b$ 이하이고, 단 d는 1 이상이고; 여기서 x는 세대의 수이고, b는 덴드론의 수이고; 단 $(c+d)$ 가 $(2^x)^b$ 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 $(H)_e$ 이고, 여기서 e는 $[2^{(x+1)}] - (c+d)$ 이다. 예를 들어, b가 2이고 x가 5일 때, $(c+d)$ 는 64 이하이다. 일부 구현예에서, $(c+d)$ 는 64이고; 즉 $(PM)_c$ 와 $(L-AA)_d$ 의 합은 64와 같다. 일부 구현예에서, b가 2이고 x가 5일 때,

(c+d)는 64 미만이고; 즉 (PM)_c와 (L-AA)_d의 합은 64 미만이고, 단 d는 1 이상이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 50 내지 64의 정수이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 58 내지 64의 정수이다.

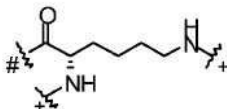
[0168] 일부 구현예에서, (c+d)는 (2^x)_b이고, 이 경우 (H)_e는 존재하지 않고, e는 0이다. 예를 들어, b가 2이고 x가 5이고 (PM)_c와 (L-AA)_d의 합이 64와 같으면, 덴드리머에서의 구성 단위의 5세대에서의 비치환된 표면 작용기가 존재하지 않으며, 따라서 e는 0이다. 그러나, (c+d)는 (2^x)_b 미만이면, (H)_e는 (2^x)_b - (c+d)와 같다. 예를 들어, b가 2이고 x가 5이고 (PM)_c와 (L-AA)_d의 합이 64 미만이면, 구성 블록의 제5 세대에서의 비치환된 표면 작용기의 수는 64에서 (PM)_c와 (L-AA)_d의 합을 뺀 것과 같다. 이 경우에, e는 64에서 (PM)_c와 (L-AA)_d의 합을 뺀 것과 같다. 일부 구현예에서, (c+d)의 합이 50 내지 64의 정수일 때, e는 0 내지 14의 정수이다. 일부 구현예에서, (c+d)가 58 내지 64의 정수일 때, e는 0 내지 6의 정수이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 58이고, e는 6이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 59이고, e는 5이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 60이고, e는 4이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 61이고, e는 3이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 62이고, e는 2이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 63이고, e는 1이다. 일부 구현예에서, (c+d)는 60이고, e는 0이다.

[0169] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머 중 임의의 것은 약 90 kDa 내지 약 120 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 100 kDa 및 115 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 100 kDa 내지 약 110 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머는 약 100 kDa 내지 약 105 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 구현예에서, 덴드리머의 분자량은 약 100 kDa, 약 101 kDa, 약 102 kDa, 약 103 kDa, 약 104 kDa, 약 105 kDa, 약 106 kDa, 약 107 kDa, 약 108 kDa, 약 109 kDa 또는 약 110 kDa이다.

[0170] 일부 구현예에서, BU가



[0171] 또는

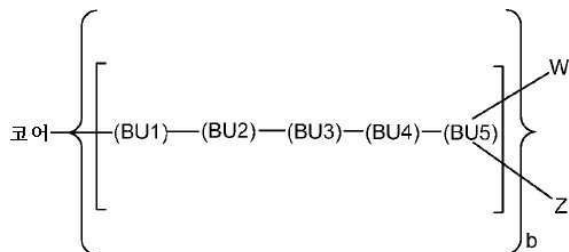


[0172] 일 때,

[0173] PEG는 BU의 ε-위치에서 아미노 작용기에 공유 부착되고, L-AA는 BU의 α-위치에서 아미노 작용기에 공유 부착된다.

[0174] 일부 구현예에서, 하기 화학식 II의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0175] [화학식 II]

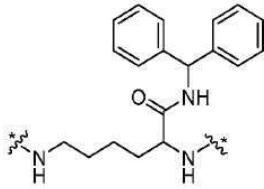


[0176]

[0177] 상기 식에서,

[0178] b는 2이고;

[0179] 코어는



[0180]

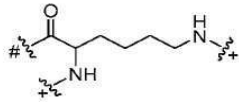
이고;

[0181]

*는 (BU1)의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0182]

BU는 구성 단위이고, BU의 수는 62와 같고; 여기서 BU는 하기 구조를 갖고:



[0183]

#은 코어의 아민 모이어티 또는 BU의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는 BU의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 W 또는 Z에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0185]

W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

[0186]

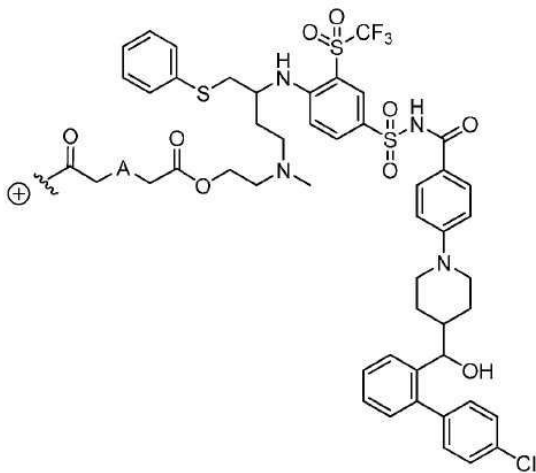
Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;

[0187]

PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;

[0188]

L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



[0189]

상기 식에서,

[0190]

A는 -N(CH₃) 또는 -S-이고;

[0191]

⊕는 BU5의 아민 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고;

[0192]

단 (c+d)는 64 이하이고, d는 1 이상이고;

[0193]

단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)이다.

[0194]

화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -N(CH₃)이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -S-이다.

[0195]

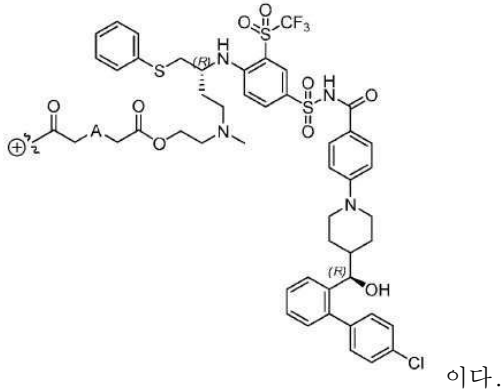
화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 25 내지 32의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 29 내지 32의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 29이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 30이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 31이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 32이다.

[0196]

[0197] 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 25 내지 32의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 29 내지 32의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 29이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 30이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 31이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 32이다.

[0198] 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0 내지 14의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0 내지 6의 정수이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 1이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 2이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 3이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 4이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 5이다. 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 6이다.

[0199] 화학식 II의 덴드리머의 일부 구현예에서, L-AA는



[0200] 일부 구현예에서, 하기 화학식 III의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0202] [화학식 III]

[0203] D-코어-D

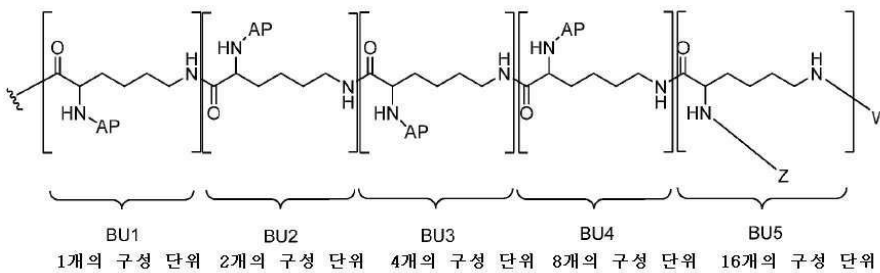
[0204] 상기 식에서,

[0205] 코어는



[0206] 이고;

[0207] D는

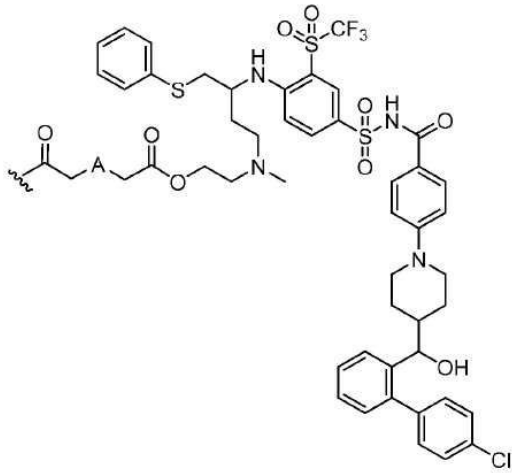


[0208] 이고;

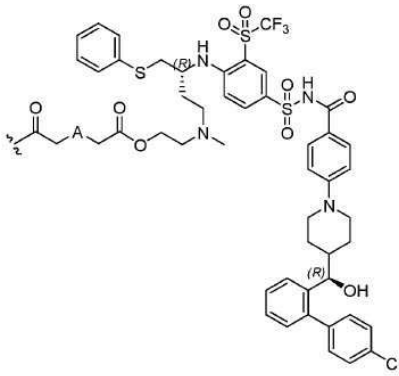
[0209] AP는 다른 구성 단위에 대한 부착점이고;

[0210] W는 독립적으로 (PM)_c 또는 (H)_e이고;

- [0211] Z는 독립적으로 (L-AA)_d 또는 (H)_e이고;
- [0212] PM은 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀이고;
- [0213] L-AA는 활성제에 공유 부착된 링커이고; 여기서 L-AA는 하기 화학식을 갖고:



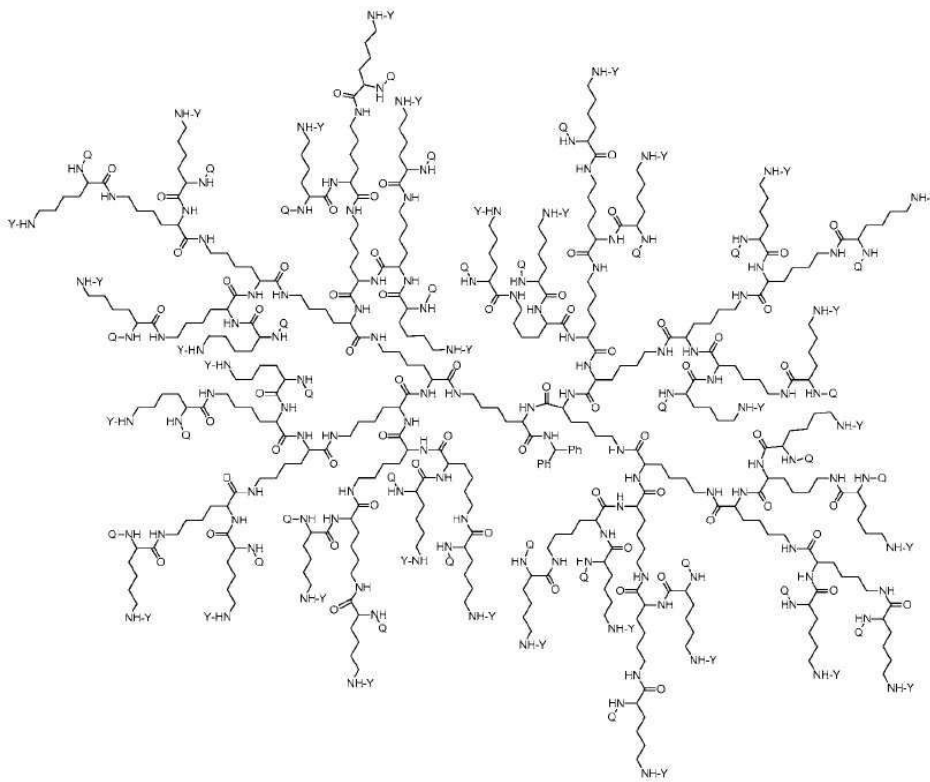
- [0214]
- [0215] 상기 식에서,
- [0216] A는 -N(CH₃), -O-, -S- 또는 -CH₂-이고;
- [0217] 단 (c+d)가 64 미만이면 임의의 나머지 W 및 Z 기는 (H)_e이고, 여기서 e는 64 - (c+d)이고; d는 1 이상이다.
- [0218] 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, (PM)_cA는 -N(CH₃)이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -S-이다.
- [0219] 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 25 내지 32의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 29 내지 32의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 29이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 30이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 31이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, c는 32이다.
- [0220] 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 25 내지 32의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 29 내지 32의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 29이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 30이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 31이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, d는 32이다.
- [0221] 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0 내지 14의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0 내지 6의 정수이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 0이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 1이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 2이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 3이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 4이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 5이다. 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, e는 6이다.
- [0222] 화학식 III의 덴드리머의 일부 구현예에서, 화학식 III의 덴드리머의 L-AA는



[0223] 이다.

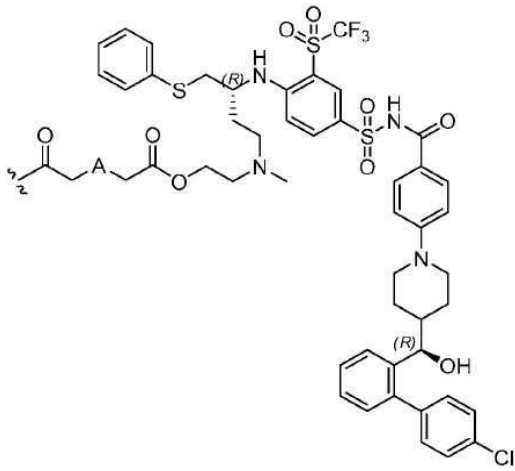
[0224] 일부 구현예에서, 하기 화학식 IV의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0225] [화학식 IV]



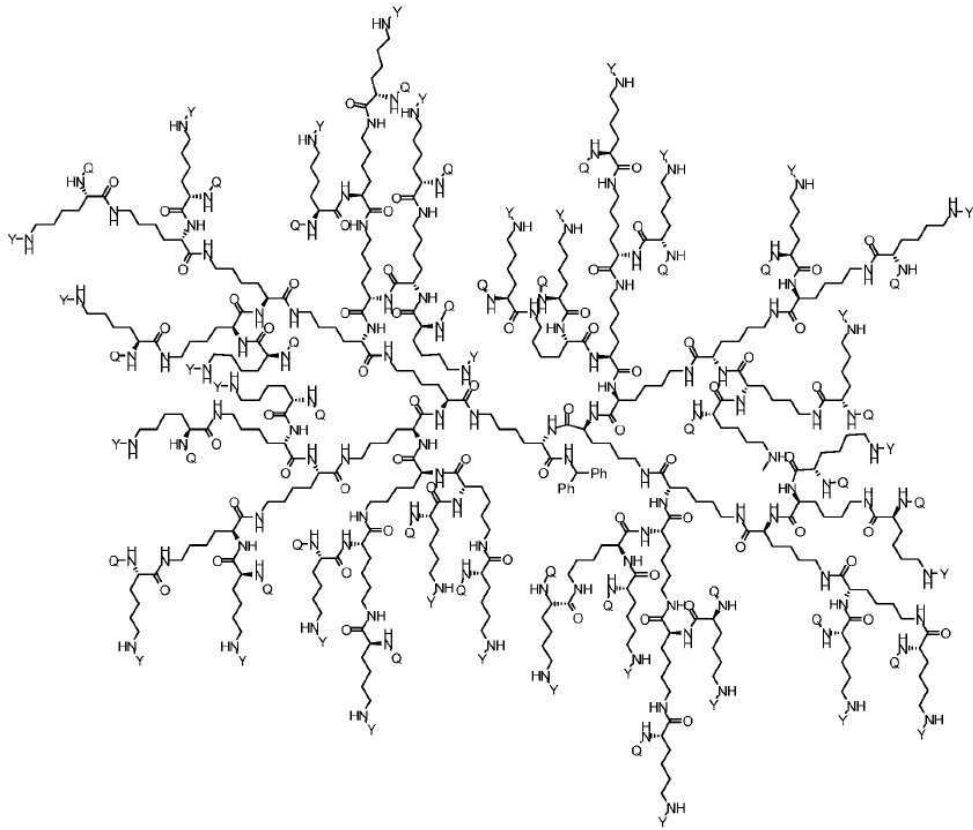
[0226]

[0227] 상기 식에서, Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고; Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



- [0228]
- [0229] A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다.
- [0230] 화학식 IV의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -N(CH₃)이다. 화학식 IV의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -S-이다.
- [0231] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 25개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 29개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 29개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 30개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 31개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다.
- [0232] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 25개 내지 32개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 29개 내지 32개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 29개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 30개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 31개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 32개의 L-AA를 갖는다.
- [0233] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 14개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 6개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 1개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 2개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 3개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 4개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 5개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 IV의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 6개의 수소를 갖는다.
- [0234] 일부 구현예에서, 하기 화학식 V의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0235] [화학식 V]

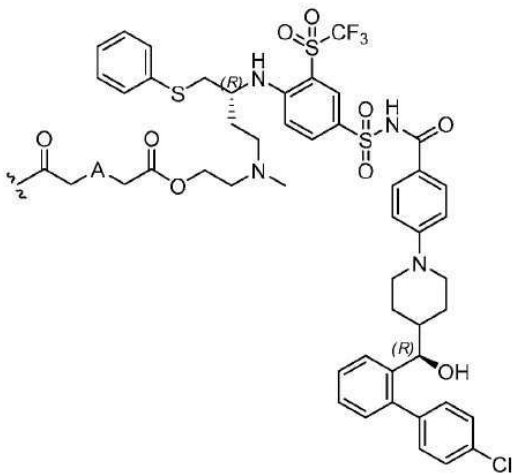


[0236]

[0237] 상기 식에서,

[0238] Y는 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀ 또는 H이고;

[0239] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



[0240]

[0241] A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다.

[0242] 화학식 V의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -N(CH₃) (화합물 1)이다. 화학식 V의 덴드리머의 일부 구현예에서, A는 -S- (화합물 2)이다.

[0243] 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 25개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 29개 내지 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 29개의 PEG₁₈₀₀₋

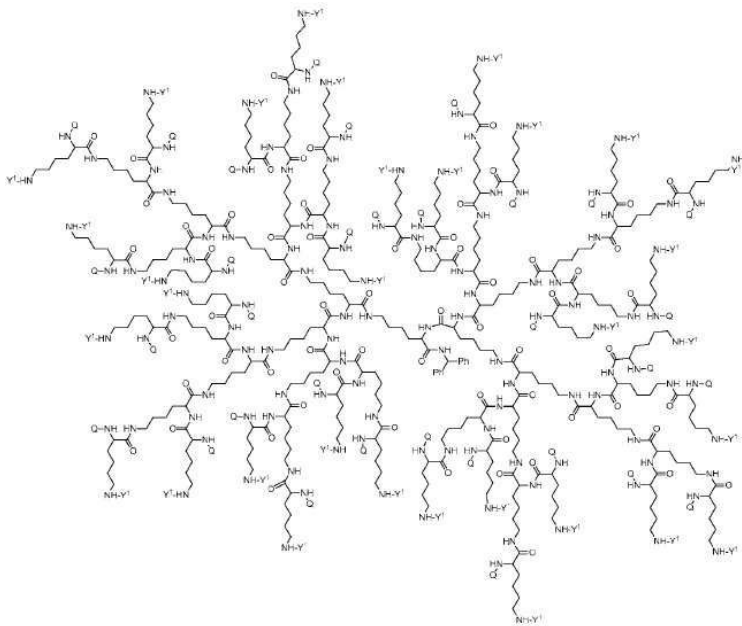
2400을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 30개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 31개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 32개의 PEG₁₈₀₀₋₂₄₀₀을 갖는다.

[0244] 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 25개 내지 32개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 29개 내지 32개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 29개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 30개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 31개의 L-AA를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 32개의 L-AA를 갖는다.

[0245] 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 14개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 0개 내지 6개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 1개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 2개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 3개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 4개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 5개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 V의 덴드리머는 Q 및/또는 Y 위치에 6개의 수소를 갖는다.

[0246] 일부 구현예에서, 하기 화학식 VI의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0247] [화학식 VI]



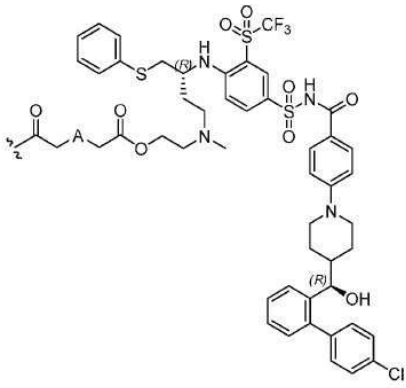
[0248]

[0249] 상기 식에서,

[0250] Y¹은 -C(=O)CH₂-(OCH₂CH₂)_x-OCH₃ 또는 H이고;

[0251] x는 39 내지 53의 정수이고;

[0252] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



[0253]

[0254]

A는 -S- 또는 -N(CH₃)이고, 단 Y¹과 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y¹ 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다. 일부 구현예에서, A가 -S-인 화학식 VI의 화합물이 개시되어 있다. 일부 구현예에서, A가 -N(CH₃)인 화학식 VI의 화합물이 개시되어 있다.

[0255]

일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 25개 내지 32개의 Y¹ 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 29개 내지 32개의 Y¹ 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 29개의 Y¹ 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 30개의 Y¹ 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 31개의 Y¹ 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 32개의 Y¹ 모이어티를 갖는다.

[0256]

일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 25개 내지 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 29개 내지 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 29개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 30개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 31개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다.

[0257]

일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 0개 내지 14개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 0개 내지 6개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 1개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 2개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 3개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 4개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 5개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VI의 덴드리머는 Q 및/또는 Y¹ 위치에 6개의 수소를 갖는다.

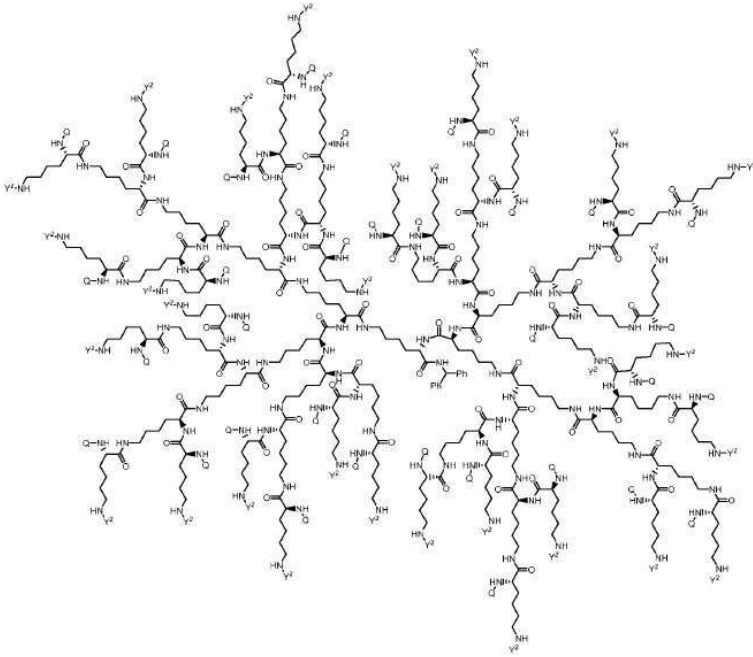
[0258]

일부 구현예에서, x는 39 내지 53의 정수이다. 일부 구현예에서, x는 41 내지 50의 정수이다. 일부 구현예에서, x는 44 내지 48의 정수이다. 일부 구현예에서, x는 45, 46 또는 47로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, x는 39이다. 일부 구현예에서, x는 40이다. 일부 구현예에서, x는 41이다. 일부 구현예에서, x는 42이다. 일부 구현예에서, x는 43이다. 일부 구현예에서, x는 44이다. 일부 구현예에서, x는 45이다. 일부 구현예에서, x는 46이다. 일부 구현예에서, x는 47이다. 일부 구현예에서, x는 48이다. 일부 구현예에서, x는 49이다. 일부 구현예에서, x는 50이다. 일부 구현예에서, x는 51이다. 일부 구현예에서, x는 52이다. 일부 구현예에서, x는 53이다.

[0259]

일부 구현예에서, 하기 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다:

[0260] [화학식 VII]



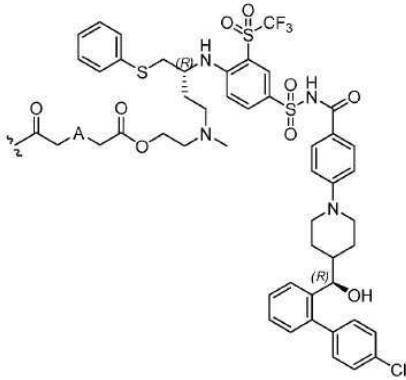
[0261]

[0262] 상기 식에서,

[0263] Y^2 는 $-C(=O)CH_2-(OCH_2CH_2)_y-OCH_3$ 또는 H이고;

[0264] y는 39 내지 53의 정수이고;

[0265] Q는 H 또는 L-AA이고, 여기서 L-AA는 하기 구조를 갖고:



[0266]

[0267] A는 $-S-$ 또는 $-N(CH_3)-$ 이고, 단 Y^2 와 L-AA의 합이 64 미만이면 나머지 Q 및 Y^2 모이어티는 H이고, 단 적어도 하나의 Q는 L-AA이다. 일부 구현예에서, A가 $-S-$ 인 화학식 VII의 화합물이 개시되어 있다. 일부 구현예에서, A가 $-N(CH_3)-$ 인 화학식 VII의 화합물이 개시되어 있다.

[0268] 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 25개 내지 32개의 Y^2 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 29개 내지 32개의 Y^2 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 29개의 Y^2 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 30개의 Y^2 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 31개의 Y^2 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 32개의 Y^2 모이어티를 갖는다.

[0269] 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 25개 내지 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 29개 내지 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 29

개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 30개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 31개의 L-AA 모이어티를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 32개의 L-AA 모이어티를 갖는다.

[0270] 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 0개 내지 14개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 0개 내지 6개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 1개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 2개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 3개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 4개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 5개의 수소를 갖는다. 일부 구현예에서, 화학식 VII의 덴드리머는 Q 및/또는 Y^2 위치에 6개의 수소를 갖는다.

[0271] 일부 구현예에서, y는 39 내지 53의 정수이다. 일부 구현예에서, y는 41 내지 50의 정수이다. 일부 구현예에서, y는 44 내지 48의 정수이다. 일부 구현예에서, y는 45, 46 또는 47로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, y는 39이다. 일부 구현예에서, y는 40이다. 일부 구현예에서, y는 41이다. 일부 구현예에서, y는 42이다. 일부 구현예에서, y는 43이다. 일부 구현예에서, y는 44이다. 일부 구현예에서, y는 45이다. 일부 구현예에서, y는 46이다. 일부 구현예에서, y는 47이다. 일부 구현예에서, y는 48이다. 일부 구현예에서, y는 49이다. 일부 구현예에서, y는 50이다. 일부 구현예에서, y는 51이다. 일부 구현예에서, y는 52이다. 일부 구현예에서, y는 53이다.

[0272] "약제학적으로 허용 가능한 염"이란 표현은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머의 생물학적 효과 및 특성을 보유하고, 전형적으로 생물학적으로 바람직하거나 그렇지 않은 경우에 바람직하지 않은 산 부가염 또는 염기 염을 포함한다. 많은 경우, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머는 염기성 기 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0273] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머의 약제학적으로 허용 가능한 염은 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이러한 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기와 반응시키거나, 이러한 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시켜 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매 또는 상기 둘의 혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 실행 가능할 경우, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가의 적합한 염의 목록은 예를 들어 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences," 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); Berge et al., "J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)]에서 발견될 수 있다.

[0274] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 대한 표지되지 않은 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태를 나타낼 수 있다. 동위원소 표지된 화합물은, 하나 이상의 원자가 원소는 동일하지만 질량수가 다른 원자에 의해 교체된다는 것을 제외하고는, 본원에 주어진 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머 및 이들의 염으로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들어 ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S 및 ^{125}I 를 포함한다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{35}S 및 ^{36}Cl 과 같은 방사성 동위원소가 존재하는 다양한 동위원소 표지된 화합물을 포함할 수 있다. 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 동위원소 표지된 덴드리머는 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기법, 또는 이전에 사용된 표지되지 않은 시약 대신에 적당한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예에 개시된 것과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0275] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제

학적으로 허용 가능한 염은 다양한 이성질체 형태를 가질 수 있다. "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"란 표현은 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 소정의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 존재할 수 있는 다양한 입체이성질체 구성 중 임의의 것을 지칭한다. 특히, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 키랄성을 가지며, 거울상이성질체 초과량이 약 0% e.e와 98% e.e 초과 사이인 거울상이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 화합물이 순수한 거울상이성질체일 때, 각각의 키랄 중심에서의 입체화학은 R 또는 S에 의해 특정될 수 있다. 이러한 지정은 또한 하나의 거울상이성질체가 풍부한 혼합물에 사용될 수 있다. 절대 구성이 알려져 있지 않은 분해된 화합물은 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광을 회전시키는 방향(우선성 또는 좌선성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정된다. 본 발명은 라세미 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함하는 모든 이러한 가능한 이성질체를 포함하도록 의도된다. 광학적으로 활성형인 (R)- 및 (S)-이성질체는 키랄 신티온(chiral synthon), 키랄 시약 또는 키랄 촉매를 사용하여 제조될 수 있거나, 키랄 HPLC와 같은 당해 분야에 잘 알려진 종래의 기법을 이용하여 분해될 수 있다.

[0276] 일부 구현예에서, 빙초산 중에 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 용해시켜 용액을 형성하는 단계, 용액을 동결 건조시키는 단계 및 감압에서 아세트산을 승화시키는 단계를 포함하는 공정에 의해 제조된, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 동결건조된 조성물이 개시되어 있다.

[0277] "약제학적으로 허용 가능한 조성물"이란 표현은, 당업자에 의해 확인된 바와 같이, 적절한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 희석제 또는 용매, 부형제, 조성물 및/또는 투여형을 포함한다.

[0278] 개시된 조성물은 당해 분야에 잘 공지된 종래의 약제학적 부형제, 예를 들어 현탁제, 분산제 또는 습윤제, 보존제, 향산화제, 유화제, 결합제, 붕괴제, 유통화제, 활택제 또는 흡착제를 사용하여 종래의 절차에 의해 얻어질 수 있다.

[0279] 일부 구현예에서, 개시된 약제학적 조성물은 하나 이상의 수성 또는 비수성 비독성의 비경구로 허용 가능한 완충액 시스템, 희석제 또는 용매, 가용화제, 공용매 또는 담체 중에 무균 주사용 용액을 형성하기 위해 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에 재구성된다. 무균 주사용 체제는 또한 무균 주사용 수성 또는 유성 현탁액 또는 비수성 희석제 또는 용매, 담체 또는 공용매 중의 현탁액일 수 있으며, 이는 적절한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제 중 하나 이상을 사용하여 공지된 절차에 따라 제제화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매는 시트레이트 완충액 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 시트레이트 완충액은 pH 5에 있다. 일부 구현예에서, 시트레이트 완충액은 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨 이수화물 및 무수 텍스트로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 희석제 또는 용매는 5% (w/w) 텍스트로스 중의 50 mM 시트레이트 완충액(pH 5)이다. 일부 구현예에서, 희석제 또는 용매는 5% w/v 글루코스와 10 중 1 희석된 pH 5 시트레이트/포스페이트 완충액이다. 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매는 아세테이트 완충액 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액 용액은 pH 5에 있다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액 용액은 아세트산, 무수 아세트산나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액은 2.5%(w/w) 텍스트로스 중의 100 mM 아세테이트 완충액(pH 5)을 포함한다.

[0280] 약제학적 조성물은 iv 볼루스/주입 주사용 용액, 완충액 시스템에 의한 재구성을 위한 무균 덴드리머, 또는 기타 부형제가 존재하거나 존재하지 않는 완충액 시스템에 의한 재구성을 위한 동결건조된 시스템(덴드리머 단독 또는 부형제 포함)을 형성하도록 재구성될 수 있다. 동결건조(동결 건조)된 물질은 비수성 용매 또는 수성 용매로부터 제조될 수 있다. 투여형은 또한 후속적인 주입을 위한 추가 희석용 농축물일 수 있다.

[0281] 단일 투여형을 제조하기 위해 하나 이상의 부형제와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 처리된 숙주 및 특정 투여 경로에 따라 필연적으로 달라질 것이다. 투여 경로 및 투약 요법에 대한 추가 정보를 위해 독자는 문헌 [Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참고한다.

[0282] 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 1일 1회, 2회, 3회 또는 의학적으로 필요한 만큼 24시간 내에 수회 투여될 수 있다. 당업자는 대상체에 기초하여 각각의 개별 용량을 용이하게 결정할 수 있을 것이다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 덴드리머 또는 이의 약제학적으로 허

용 가능한 염은 하나의 투여형으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 및 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다수의 투여형으로 투여된다.

- [0283] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 pH는 약 4.0 내지 약 6.0, 예를 들어 약 4.8 내지 약 5.6이다.
- [0284] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 알려진 순도의 기준 표준품에 대해 평가될 때 약 90 내지 110%의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- [0285] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 순도는 크기 배제 크로마토그래피-UV(SEC-UV) 분석에 의해 측정될 때 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90% 또는 약 95% 이상이다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 순도는 SEC-UV 분석에 의해 측정될 때 약 85% 이상이다.
- [0286] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10% w/w 미만, 예를 들어 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1%의 총 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1% 내지 10% w/w 미만의 총 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1% 내지 5% w/w 미만의 총 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 3% w/w 미만의 총 불순물을 포함한다.
- [0287] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 또는 약 1% w/w 미만의 유리 화합물 A를 포함한다.
- [0288] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1% 또는 약 0.5% w/w 미만의 임의의 단일의 비규정된 불순물을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.5% w/w의 임의의 단일의 비규정된 불순물을 포함한다.
- [0289] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1% w/w 미만의 총 유리 불순물을 포함한다.
- [0290] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2% 또는 약 1% w/w 이하의 아세트산을 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 1.5% w/w 이하의 아세트산을 포함한다.
- [0291] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 15 내지 약 25 d.nm, 예를 들어 약 17 내지 약 19 d.nm의 동적 광 산란(DLS: dynamic light scattering)에 의해 결정된 평균 입자 크기를 갖는다.
- [0292] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.20 내지 약 0.30의 동적 광 산란(DLS)에 의해 결정된 PDI를 갖는다.
- [0293] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml 용기마다 약 10 μm 이상의 미립자를 약 10,000개, 약 9,000개, 약 8,000개, 약 7,000개, 약 6000개, 약 5,000개, 약 4,000개, 약 3,000개, 약 2,000개, 약 1,000개 또는 약 500개 이하 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml 용기마다 약 10 μm 이상의 미립자를 약 6,000개 이하 포함한다.
- [0294] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml 용기마다 약 25 μm 이상의 미립자를 약 1,000개, 약 900개, 약 800개, 약 700개, 약 600개, 약 500개, 약 400개, 약 300개, 약 200개, 약 100개 또는 약 50개 이하 포함한다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 50 ml마다 약 25 μm 이상의 미립자를 약 600개 이하 포함한다.
- [0295] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물의 삼투압농도는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성시 약 200 내지 약 400 mOsmol/kg, 예를 들어 약 250 내지 약 350 mOsmol/kg, 약 260 내지 약 330 mOsmol/kg, 또는 약 270 내지 약 328 mOsmol/kg이다.
- [0296] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 약 0.1, 약 0.09, 약 0.08, 약 0.07, 약 0.06, 약 0.05, 약 0.04, 약 0.03, 약 0.02 또는 약 0.01 Eu/mg 이하의 내독소 제한을 갖는다.
- [0297] 일부 구현예에서, 아세트산은 예를 들어 약 1000 ppm 미만, 약 900 ppm 미만, 약 800 ppm 미만, 약 700 ppm 미만, 약 600 ppm 미만, 약 500 ppm 미만, 약 400 ppm 미만, 약 300 ppm 미만, 약 200 ppm 미만, 약 100 ppm 미만, 또는 약 50 ppm 미만의 낮은 함수량을 갖는다. 일부 구현예에서, 아세트산은 약 10%, 미만 약 5% 미만, 약

4% 미만, 약 3% 미만, 약 2% 미만, 약 1% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.1% 미만, 약 0.09% 미만, 약 0.08% 미만, 약 0.07% 미만, 약 0.06% 미만, 약 0.05% 미만, 약 0.04% 미만, 약 0.03% 미만, 약 0.02% 미만 또는 약 0.01% 미만의 함수량을 갖는다.

- [0298] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 약제학적 조성물은 아세트산을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 약제학적 조성물은 약 2% 이하의 아세트산을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물은 약 2% 이하의 아세트산을 포함하고, 여기서 아세트산은 약 200 ppm 미만의 물을 포함한다.
- [0299] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다.
- [0300] 일 양태에서, 암을 치료하는데 사용하기 위한, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.
- [0301] 일 양태에서, 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 용도가 개시되어 있다.
- [0302] 일 양태에서, 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결 건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.
- [0303] "치료한다", "치료하는" 및 "치료"란 표현은 대상체에서의 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL 또는 암과 관련된 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 대상체에서의 암의 하나 이상의 증상의 개선, 또는 대상체에서의 암의 진행의 감속 또는 지연을 포함한다. 또한 "치료한다", "치료하는" 및 "치료"란 표현은 대상체에서의 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식의 감소 또는 억제를 포함한다.
- [0304] "암"이란 용어는 혈액성 악성종양(예를 들어, 림프종, 백혈병) 및 고형 악성종양을 포함하지만, 이들로 제한되는 않는다. "암"이란 용어는 예를 들어 T 세포 백혈병, T 세포 림프종, 급성 림프모구성 림프종(ALL: acute lymphoblastic lymphoma), 급성 골수성 백혈병(AML: acute myelogenous leukemia), 만성 림프구성 백혈병(CLL: chronic lymphocytic leukemia), 소형 림프구성 림프종(SLL: small lymphocytic lymphoma), 만성 골수성 백혈병(CML: chronic myelogenous leukemia), 급성 단핵구성 백혈병(AML: acute monocytic leukemia), 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL: diffuse large B cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 비호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma), 소포성 림프종 및 고형 종양, 예를 들어 비소세포 폐암(NSCLC, 예를 들어, EGF 돌연변이형 NSCLC, KRAS 돌연변이형 NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 유방암, 신경아세포종, 난소암, 전립선암, 흑색종(예를 들어, BRAF 돌연변이형 흑색종, KRAS 돌연변이형 흑색종), 췌장암, 자궁암, 내장암 및 결장암(예를 들어, KRAS 돌연변이형 결장암, BRAF 돌연변이형 결장암)을 포함한다.
- [0305] "대상체"란 용어는 온혈 포유동물, 예를 들어 영장류, 개, 고양이, 토끼, 래트 및 마우스를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 영장류, 예를 들어 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체는 암 또는 면역 장애를 겪는다. 일부 구현예에서, 대상체는 치료를 필요로 한다(예를 들어, 대상체는 치료로부터 생물학적 또는 의학적으로 도움을 받을 수 있음). 일부 구현예에서, 대상체는 암을 겪는다. 일부 구현예에서, 대상체는 EGFR-M 양성 암(예를 들어, 비소세포 폐암)을 겪는다. 일부 구현예에서, EGFR-M 양성 암은 주로 T790M 양성 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, EGFR-M 양성 암은 주로 T790M 음성 돌연변이를 갖는다. 일부 구현예에서, 대상체는 혈액성(예를 들어, 림프종, 백혈병) 또는 고형 악성종양, 예를 들어 급성 림프모구성 림프종(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 만성 골수성 백혈병(CML), 급성 단핵구성 백혈병(AMoL), 다발성 골수종, 외투 세포 림프종, 미만성 대형 B 세포 림프종(DLBCL), 버킷 림프종, 비호지킨 림프종,

소포성 림프종 및 고형 종양, 예를 들어 비소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 유방암, 신경아세포종, 전립선암, 흑색종, 췌장암, 자궁암, 내장암 및 대장암을 겪는다.

[0306] "유효량"이란 표현은, 대상체에서의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL 또는 암과 관련된 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제; 암 증상의 개선; 또는 암 진행의 감속 또는 지연을 유발하는, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염 또는 제2 항암제의 양을 포함한다. 일부 구현예에서, "유효량"이란 표현은, 대상체에 투여될 때 대상체에서 암을 적어도 부분적으로 완화, 억제 및/또는 개선하거나 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL을 억제하고/하거나 종양의 성장 또는 암성 세포의 증식을 감소 또는 억제하는데 효과적인, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염 또는 제2 항암제의 양을 포함한다.

[0307] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 300 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 60 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 20 mg/kg 내지 약 100 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염의 유효량은 약 10 mg/kg, 약 30 mg/kg, 약 40 mg/kg, 약 50 mg/kg, 약 60 mg/kg, 약 70 mg/kg, 약 80 mg/kg, 약 90 mg/kg, 약 100 mg/kg, 약 300 mg/kg 또는 약 145 mg/kg일 수 있다.

[0308] 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 림프종을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 DLBCL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 비호지킨 림프종을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 억제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 DLBCL(ABC-DLBCL)을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 억제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 억제학적으로 허용 가능한 염을 포함

하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 BTK-감수성 또는 BTK-비감수성 DLBCL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 OCI-LY10 DLBCL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 MCL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계, 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 CLL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 대상체에게 유효량의 아칼라브루티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 경구로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 AML을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에서의 암의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여, 및 (ii) 아칼라브루티닙의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서의 비호지킨 림프종의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여; 및 (ii) 아칼라브루티닙의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서의 DLBCL의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여; 및 (ii) 아칼라브루티닙의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서의 활성화된 B 세포 DLBCL(ABC-DLBCL)의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 약제학적 조성물의 정맥내 투여; 및 (ii) 아칼라브루티닙의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서의 BTK-감수성 또는 BTK-비감수성 DLBCL의 치료를 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대

서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 MCL을 치료하기 위한 아칼라브루티닙이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 아칼라브루티닙의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 백혈병을 치료하기 위한 아칼라브루티닙이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 아칼라브루티닙의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 CLL을 치료하기 위한 아칼라브루티닙이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 아칼라브루티닙의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 AML을 치료하기 위한 아칼라브루티닙이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 아칼라브루티닙의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다.

[0309] 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 림프종을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 DLBCL을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 활성화된 배 중심 B 세포 DLBCL(GCB-DLBCL)을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 백혈병을 치료하는 방법이 개시되어 있다. 일 구현예에서, 대상체에게 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 텐드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 정맥내로 투여하는 단계; 및 유효량의 리툽시맵, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 정맥내로 별개로, 순차적으로 또는 동시에 투여하는 단

또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여; 및 (ii) 비스투세르티닙(AZD2014)의 경구 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 암을 치료하기 위한 비스투세르티닙(AZD2014), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 비스투세르티닙(AZD2014)의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물의 정맥내 투여를 포함한다. 일 구현예에서, 대상체에서 소세포 폐암을 치료하기 위한 비스투세르티닙(AZD2014), 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 개시되어 있고, 여기서 상기 치료는 상기 대상체에 대한 별개의, 순차적인 또는 동시의 (i) 비스투세르티닙, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 경구 투여, 및 (ii) 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0311] 일 양태에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매에서 재구성된 유효량의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 정맥내로 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 Bcl-2 및/또는 Bcl-XL을 억제하는 방법이 개시되어 있다.

[0312] 일 양태에서, Bcl-2 및/또는 Bcl-XL을 억제하는데 사용하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.

[0313] 일 양태에서, Bcl-2 및/또는 Bcl-XL을 억제하기 위한 약제의 제조에서의 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도가 개시되어 있다.

[0314] 일 양태에서, Bcl-2 및/또는 Bcl-XL을 억제하는데 사용하기 위한 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 동결건조된 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 개시되어 있다.

[0315] "Bcl-2"란 용어는 B 세포 림프종 2를 지칭하고, "Bcl-XL"이란 용어는 BCL-2 단백질 패밀리의 항세포자멸성 구성원인 특대 B 세포 림프종을 지칭한다.

[0316] 일부 구현예에서, 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물, 및 사용 설명서를 포함하는 하나 이상의 용기를 포함하는 부품 키트가 개시되어 있다. 일부 구현예에서, 키트는 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매의 하나 이상의 용기를 추가로 포함한다. 용어 "용기"는 동결건조된 약제학적 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매를 둘러싸기에 적합한 임의의 용기, 예를 들어 바이알, IV 백, 캐니스터, 엔벨로프, 병, 주사기 등을 포함한다. 일부 구현예에서, 키트는 화학식 I, 화학식 II, 화학식 III, 화학식 IV, 화학식 V, 화학식 VI 또는 화학식 VII의 덴드리머, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 동결건조된 약제학적 조성물을 투여하는 데 필요한 구성성분, 예를 들어 IV 백, 니들, 주사기, 배관 등을 추가로 포함한다.

[0317] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매는 시트레이트 완충액 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 시트레이트 완충액은 pH 5에 있다. 일부 구현예에서, 시트레이트 완충액은 시트르산 일수화물, 시트르산나트륨 이수화물 및 무수 텍스트로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 희석제 또는 용매는 5% (w/w) 텍스트로스 중의 50 mM 시트레이트 완충액(pH 5)이다.

[0318] 일부 구현예에서, 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매는 아세테이트 완충액 용액을 포함한다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액 용액은 pH 5에 있다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액 용액은 아세트산, 무수 아세트산나트륨 및 텍스트로스를 포함한다. 일부 구현예에서, 아세테이트 완충액은 2.5%(w/w) 텍스트로스 중의 100 mM 아세테이트 완충액(pH 5)을 포함한다.

[0319] **실시예**


[0320] 본 발명의 양태는 본 발명의 소정의 화합물 및 중간체의 제조 및 본 발명의 화합물을 사용하는 방법을 상세하게 설명하는 하기 비제한적인 실시예를 참조하여 추가로 정의될 수 있다. 본 발명의 범주에서 벗어나지 않는 한,

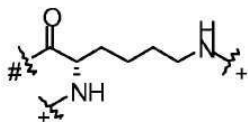
재료 및 방법 둘 모두에 대한 많은 변경이 실시될 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다.

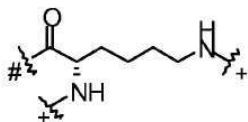
- [0321] 달리 언급하지 않는 한,
- [0322] (i) 모든 합성은 달리 언급하지 않는 한 주위 온도, 즉 17°C 내지 25°C의 범위에서 질소와 같은 불활성 기체의 분위기 하에 수행되고,
- [0323] (ii) 증발은 뷁키(Buchi) 또는 하이돌프(Heidolph) 장비를 사용하여 감압 하에 회전 증발에 의해 수행되고,
- [0324] (iii) 동결건조는 Labconco FreeZone 6 Plus 동결 건조 시스템 또는 본원에 기재된 다른 시스템 또는 당업자에 의해 결정되는 다른 적절한 시스템을 사용하여 수행되고,
- [0325] (iv) 크기 배제 크로마토그래피 정제는 Sephadex LH-20 비드로 충전된 칼럼을 사용하여 수행되고,
- [0326] (v) 분취용 크로마토그래피는 Waters XBridge BEH C18(5 μM, 30 mm x 150 mm) 칼럼을 사용하여 UV-개시 수집 기능이 있는 Gilson Prep GX-271 시스템에서 수행되고,
- [0327] (vi) 한외여과 정제는 막 카세트에 연결된 Cole-Parmer 기어 펌프 구동 시스템(Merck Millipore Pellicon 3, 0.11 m², 10 kDa)을 사용하여 수행되고,
- [0328] (vii) 분석용 크로마토그래피는 PDA 검출 기능이 있는 Waters Alliance 2695 분리 모듈에서 수행되고,
- [0329] (viii) 수율은 존재하는 경우 반드시 최대 획득 가능하지는 않고,
- [0330] (ix) 일반적으로, 텐드리머의 최종 생성물의 구조는 NMR 분광법에 의해 확인되고; ¹H 및 ¹⁹F NMR 화학 이동 값은 델타 스케일로 측정되고, [양성자 자기 공명 스펙트럼은 Bruker Avance 300 장비(300 MHz)를 사용하여 측정됨]; 측정은 달리 명시하지 않는 한 주위 온도에서 실시되고; ¹H NMR은 내부 표준으로서 용매 잔류 피크를 사용하고, s: 일중항; d: 이중항; t: 삼중항; q: 사중항; m: 다중항; dd: 이중항의 이중항; ddd: 이중항의 이중항의 이중항; dt: 삼중항의 이중항; br s: 넓은 일중항의 약어가 사용되고,
- [0331] (x) 일반적으로, 텐드리머 최종 생성물은 또한 Waters XBridge C8(3.5 μm, 3 x 100 mm) 또는 Phenomenex Aeris C8(3.6 μm, 2.1 x 100 mm) 칼럼에 연결된 PDA 검출 기능이 있는 Waters Alliance 2695 분리 모듈을 사용하여 HPLC에 의해 규명되고,
- [0332] (xi) 중간체 순도는 1.50분(출발 조건으로 되돌아가서 평형이 되는 총 실행 시간 등: 1.70분)에 걸쳐 97% A + 3% B 내지 3% A + 97% B의 용매 시스템(여기서, A는 물 중의 0.1% 포름산 또는 0.05% 트리플루오로아세트산(산성 작업용) 또는 물 중의 0.1% 수산화암모늄(염기성 작업용)이고 B는 아세트ونی트릴)을 이용하여 1 ml/분의 유속으로 Waters SQ 질량 분광계(칼럼 온도: 40°C, UV: 220 내지 300 nm 또는 190 내지 400 nm, 질량 분석: 양성/음성 스위칭에 의한 ESI)가 구비된 Waters UPLC를 사용하여 액체 크로마토그래피(LC-MS)에 따라 질량 분광법에 의해 평가되었다. 산성 분석을 위해 사용된 칼럼은 Waters Acquity HSS T3(1.8 μm, 2.1 x 50 mm)이고, 염기성 분석을 위해 사용된 칼럼은 Waters Acquity BEH C18(1.7 μm, 2.1 x 50 mm)이었다. 대안적으로, UPLC는 1.5분(출발 조건으로 되돌아가서 평형이 되는 총 실행 시간: 2분)에 걸쳐 2% 내지 98% B의 용매 구배(여기서, A는 물 중의 0.1% 포름산이고 B는 아세트ونی트릴 중의 0.1% 포름산(산성 작업용)이거나, A는 물 중의 0.1% 수산화암모늄이고 B는 아세트ونی트릴(염기성 작업용)임)를 이용하여 1 ml/분의 유속으로 Waters SQ 질량 분광계(칼럼 온도: 30°C, UV: 210 내지 400 nm, 질량 분석: 양성/음성 스위칭에 의한 ESI)가 구비된 Waters UPLC를 사용하여 수행되었다. 산성 분석을 위해 사용된 칼럼은 Waters Acquity HSS T3(1.8 μm, 2.1 x 30 mm)이고, 염기성 분석을 위해 사용된 칼럼은 Waters Acquity BEH C18(1.7 μm, 2.1 x 30 mm)이고; 달리 명시하지 않는 한 보고된 분자 이온은 [M+H]⁺에 상응하고; 달리 명시하지 않는 한 다수의 동위원소 패턴을 갖는 분자(Br, Cl 등)에 대해 보고된 값은 최대 강도로 얻어진 값이다.
- [0333] (xii) 하기 약어를 사용하였다:
- [0334] ACN 아세트ونی트릴
- [0335] BHA 벤즈하이드릴아민
- [0336] BOC *tert*-부틸옥시카보닐
- [0337] CoA 분석 증명서
- [0338] DGA 디글리콜산

- [0339] DIPEA 디이소프로필에틸아민
- [0340] DMF 디메틸포름아미드
- [0341] DMSO 디메틸설폭사이드
- [0342] FBA 4-플루오로아세트산
- [0343] Glu 글루타르
- [0344] HP-β-CD 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린
- [0345] MeOH 메탄올
- [0346] MIDA 메틸이미노디아세트산
- [0347] MSA 메탄설포산
- [0348] MTBE 메틸 tert-부틸 에테르
- [0349] MW 분자량
- [0350] NMM N-메틸모르폴린
- [0351] PBS 인산염 완충 식염수
- [0352] PEG 폴리에틸렌 글리콜
- [0353] PTFE 폴리테트라플루오로에틸렌
- [0354] PyBOP 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
- [0355] QS/qs 충분한 양(요구되는 양)
- [0356] SBE-β-CD 설포부틸 에테르 베타-사이클로덱스트린(Captisol®)
- [0357] TDA 티오디글리콜산
- [0358] TFA 트리플루오로아세트산
- [0359] WFI 주사용수 WFI
- [0360] 실시예에서 사용되는 바와 같이, "BHALys"란 용어는 리신에 연결된 2,6-디아미노-N-벤즈하이드릴헥산아미드를 지칭한다. BHA는 하기 구조를 갖는다:



- [0361] 
- [0362] 상기 식에서, *은 리신 구성 블록에 대한 공유 부착을 나타낸다. "Lys"란 용어는 덴드리머의 구성 단위를 지칭하고, 하기 구조를 갖는다:



- [0363] 
- [0364] 상기 식에서, #은 BHALys의 아민 모이어티 또는 Lys 구성 단위의 아미노 모이어티에 대한 공유 부착을 나타내고, +는 Lys 구성 단위의 카보닐 모이어티에 대한 공유 부착 또는 활성제에 부착된 링커 또는 PEG에 대한 공유 부착을 나타낸다.
- [0365] 편의상, 실시예의 덴드리머에서의 구성 단위의 표면 세대만이 덴드리머의 명칭에 포함된다. 게다가, 명칭 내의 †란 부호는 PEG에 대한 접합에 이용 가능한 ε-아미노기의 이론적 수를 지칭하고, 명칭 내의 ‡란 부호는 활성

제에 부착된 링커에 대한 접합에 이용 가능한 덴드리머에서의 α -아미노기의 이론적 수를 지칭한다. 일 예로서, "BHALys[Lys]₃₂₊[α -TDA-화합물 A]₃₂[ϵ -PEG_{2100, 2200}]₃₂₊"이란 명칭은 BHALys 코어, 표면 (제5) 층 내의 Lys 구성 단위, 티오디아세탄산 링커를 갖는 Lys 표면 구성 단위의 α -아미노기에 접합된 대략 32개의 화합물 A, Lys 표면 구성 단위의 ϵ -아미노기에 접합된 2,100 내지 2,200의 평균 분자량을 갖는 대략 32개의 PEG 기를 갖는 5세대 덴드리머를 지칭한다.

[0366] 실시예 1: 화합물 1 및 2의 제조 및 규명

[0367] 1. BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG~2000]₃₂₊의 제조 및 규명

[0368] 주석: 32₊는 PEG-2000에 의한 치환에 이용 가능한 ϵ -아미노기의 이론적 수에 관한 것이다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 PEG-2000 기의 실제 평균 수는 ¹H NMR에 의해 실험적으로 결정되었다(BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂-TFA]₃₂[ϵ -PEG~2000]₃₂₊의 규명이란 표제의 본 실시예의 하기 부분 참조).

[0369] (a) BHALys[Boc]₂

[0370] 고체 α, ϵ -(t-Boc)₂-(L)-리신 p-니트로페놀 에스테르(2.787 kg, 5.96 mol)를 15분에 걸쳐 무수 아세트니트릴 (4.0 l), DMF(1.0 l) 및 트리에틸아민(1.09 kg) 중의 아미노디페닐메탄(벤즈하이드릴아민)의 용액(0.99 kg, 5.4 mol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 밤새 진탕시켰다. 이후, 반응 혼합물을 35°C까지 가온시키고, 수성 수산화나트륨(0.5 N, 10 l)을 30분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고, 이후 여과시켰다. 고체 케이크를 물로 세척하고, 일정한 중량(2.76 kg, 5.4 mol)이 될 때까지 건조시켰다(수율: 100%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.3 (m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.2 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.08 (m, α -CH, 1H), 3.18 (br, ϵ -CH₂) 및 2.99 (m, ϵ -CH₂ 2H); 1.7-1.2 (br, β, γ, δ -CH₂) 및 1.43 (s, tBu) β, γ, δ -CH₂ 및 tBu에 대한 합계 25H 계산치 24H. MS (ESI +ve) 실측치 534.2 [M+Na]⁺ C₂₉H₄₁N₃O₅Na [M+Na]⁺에 대한 계산치 534.7.

[0371] (b) BHALys[HCl]₂

[0372] 메탄올(1.5 l) 중의 진한 HCl(1.5 l)의 용액을 과도한 거품 발생을 최소화하는 속도로 메탄올(1.5 l) 중의 BHALys[Boc]₂(780.5 g, 1.52 mol)의 교반된 현탁액에 3회 나눠 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 30분 동안 교반하고, 이후 35°C에서 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 물(3.4 l)에 채우고, 진공 하에 35°C에서 2회 농축시키고, 이후 진공 하에 밤새 저장하였다. 이후, 아세트니트릴(3.4 l)을 첨가하고, 잔류물을 진공 하에 35°C에서 다시 농축하여 백색의 고체(586 g, 1.52 mol)로서 BHALys[HCl]₂를 생성시켰다(수율: 100%). ¹H NMR (D₂O) δ 7.23 (br m, 10H, Ph 계산치 10H); 5.99 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 3.92 (t, J = 6.5 Hz, α -CH, 1H, 계산치 1H); 2.71 (t, J = 7.8 Hz, ϵ -CH₂, 2H, 계산치 2H); 1.78 (m, β, γ, δ -CH₂, 2H), 1.47 (m, β, γ, δ -CH₂, 2H), 및 1.17 (m, β, γ, δ -CH₂, 2H, 총 6H 계산치 6H). MS (ESI +ve) 실측치 312 [M+H]⁺ C₁₉H₂₆N₃O [M+H]⁺에 대한 계산치 312.

[0373] (c) BHALys[Lys]₂[Boc]₄

[0374] 무수 DMF(3.8 l) 중의 BHALys[HCl]₂(586 g, 1.52 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민(1.08 kg)을 천천히 첨가하여 반응 온도를 30°C 미만으로 유지시켰다. 고체 α, ϵ -(t-Boc)₂-(L)-리신 p-니트로페놀 에스테르(1.49 kg)를 첨가 사이에 2시간 동안 교반하면서 3회 나눠 천천히 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하도록 하였다. 수산화나트륨(0.5 M, 17 l)의 수용액을 충분히 교반된 혼합물에 천천히 첨가하고, 고체 침전물이 자유롭게 움직일 때까지 교반을 유지시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 고체 케이크를 물(2 x 4 l), 이어서 아세톤/물(1:4, 2 x 4 l)로 충분히 세척하였다. 고체를 물로 다시 슬러리화하고, 이후 여과시키고 진공 하에 밤새 건조시켜 BHALys[Lys]₂[Boc]₄(1.51 kg)를 생성시켰다(수율: 100%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.3 (m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.2 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.21 (m, α -CH), 4.02 (m, α -CH) 및 3.93 (m, α -CH, 총 3H, 계산치 3H); 3.15 (m,

ϵ -CH₂) 및 3.00 (m, ϵ -CH₂ 총 6H, 계산치 6H); 1.7-1.3 (br, β , γ , δ -CH₂) 및 1.43 (s, tBu) β , γ , δ -CH₂ 및 tBu에 대한 합계 57H, 계산치 54H. MS (ESI +ve) 실측치 868.6 [M-Boc]⁺; 990.7 [M+Na]⁺ C₅₁H₈₁N₇O₁₁Na [M+Na]⁺에 대한 계산치 991.1.

[0375] (d) BHALys[Lys]₂[HCl]₄

[0376] BHALys[Lys]₂[Boc]₄(1.41 kg, 1.46 mol)를 35°C에서 진탕하면서 메탄올(1.7 l)에 현탁시켰다. 염산(1.7 l)을 메탄올(1.7 l)과 혼합하고, 생성된 용액을 4회 나눠 덴드리머 현탁액에 첨가하고, 30분 동안 교반하게 하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물(3.5 l)로 2회 연속 후처리한 후, 아세트니트릴(4 l)로 2회 연속 스트리핑하여 BHALys[Lys]₂[HCl]₄(1.05 kg, 1.46 mmol)를 생성시켰다(수율: 102%). ¹H NMR (D₂O) δ 7.4 (br m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.14 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.47 (t, J = 7.5 Hz, α -CH, 1H), 4.04 (t, J = 6.5 Hz, α -CH, 1H), 3.91 (t, J = 6.8 Hz, α -CH, 1H, 총 3H, 계산치 3H); 3.21 (t, J = 7.4 Hz, ϵ -CH₂, 2H), 3.01 (t, J = 7.8 Hz, ϵ -CH₂, 2H) 및 2.74 (t, J = 7.8 Hz, ϵ -CH₂, 2H, 총 6H, 계산치 6H); 1.88 (m, β , γ , δ -CH₂), 1.71 (m, β , γ , δ -CH₂), 1.57 (m, β , γ , δ -CH₂) 및 1.35 (m, β , γ , δ -CH₂ 총 19H, 계산치 18H).

[0377] (e) BHALys[Lys]₄[Boc]₈

[0378] BHALys[Lys]₂[HCl]₄(1.05 kg, 1.47 mol)를 DMF(5.6 l) 및 트리에틸아민(2.19 l)에 용해시켰다. α , ϵ -(t-Boc)₂-(L)-리신 p-니트로페놀 에스테르(2.35 kg, 5.03 mol)를 3회 나눠 첨가하고, 반응물을 25°C에서 밤새 교반하였다. NaOH(0.5 M, 22 l) 용액을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과시키고, 물(42 l)로 세척하고, 이후 공기 건조시켰다. 고체를 진공 하에 45°C에서 건조시켜 BHALys [Lys]₄[Boc]₈(2.09 kg, 1.11 mol)을 생성시켰다(수율: 76%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.3 (m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.2 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.43 (m, α -CH), 4.34 (m, α -CH), 4.25 (m, α -CH) 및 3.98 (br, α -CH, 총 7H, 계산치 7H); 3.15 (br, ϵ -CH₂) 및 3.02 (br, ϵ -CH₂ 총 14H, 계산치 14H); 1.9-1.2 (br, β , γ , δ -CH₂) 및 1.44 (br s, tBu) β , γ , δ -CH₂ 및 tBu에 대한 합계 122H, 계산치 144H.

[0379] (f) BHALys[Lys]₄[TFA]₈

[0380] DCM(18 ml) 중의 BHALys[Lys]₄[Boc]₈(4 g, 2.13 mmol)의 교반된 현탁액에 0°C에서 TFA(13 ml)를 첨가하였다. 고체를 용해시키고, 용액을 아르곤 분위기 하에 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류 TFA를 디에틸 에테르(100 ml)로 분쇄하여 제거하였다. 생성물을 물에 다시 재용해시키고, 이후 동결 건조시켜 미백색의 고체(4.27 g, 2.14 mmol)로서 BHALys[Lys]₄[TFA]₈을 생성시켰다(수율: 101%). ¹H NMR (D₂O) δ 7.21 (br m, 10H, Ph 계산치 10H); 5.91 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.17 (t, J = 7.4 Hz, α -CH, 1H), 4.09 (t, J = 7.1 Hz, α -CH, 1H), 4.02 (t, J = 7.2 Hz, α -CH, 1H, 3.84 (t, J = 6.5 Hz, α -CH, 2H), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, α -CH, 1H), 3.67 (t, J = 6.7 Hz, α -CH, 1H, 총 7H, 계산치 7H); 3.0 (m, ϵ -CH₂), 2.93 (m, ϵ -CH₂) 및 2.79 (b, ϵ -CH₂, 총 15H, 계산치 14H); 1.7 (br, β , γ , δ -CH₂), 1.5 (br, β , γ , δ -CH₂), 1.57 (m, β , γ , δ -CH₂) 및 1.25 (br, β , γ , δ -CH₂ 총 45H, 계산치 42H). MS (ESI +ve) 실측치 541.4 [M+2H]²⁺; C₅₅H₉₉N₁₅O₇ [M+2H]²⁺에 대한 계산치 541.2.

[0381] (g) BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆

[0382] DMF(25 ml)중의 α , ϵ -(t-Boc)₂-(L)-리신 p-니트로페놀 에스테르(1.89 g, 4.05 mmol)의 용액을 DMF(25 ml) 중의 BHALys [Lys]₄[NH₂TFA]₈(644 mg, 0.32 mmol)과 트리에틸아민(0.72 ml, 5.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 아르곤 분위기 하에 밤새 교반되게 하였다. 반응 혼합물을 얼음/물(500 ml)에 붓고, 이후 여과시키고, 수집된 고체를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 아세트니트릴로 완전히 세척하여 미백색 고체(0.82 g, 0.22 mmol)로서 BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆을 생성시켰다(수율: 68%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.3 (m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.2

(br s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.48 (br, α-CH), 4.30 (br, α-CH) 및 4.05 (br, α-CH, 총 16H 계산치 15H); 3.18 (br, ε-CH₂) 및 3.02 (m, ε-CH₂ 총 31H, 계산치 30H); 1.9-1.4 (br, β, γ, δ-CH₂) 및 1.47 (br s, tBu) β, γ, δ-CH₂ 및 tBu에 대한 합계 240H, 계산치 234H. MS (ESI+ve) 실측치 3509 [M+H-(Boc)₂]⁺ C₁₇₃H₃₀₆N₃₁O₄₃에 대한 계산치 [M+H-(Boc)₂]⁺ 3508.5; 3408 [M+H-(Boc)₃]⁺ C₁₆₈H₂₉₈N₃₁O₄₁ [M+H-(Boc)₃]⁺에 대한 계산치 3408.4.

[0383] (h) BHALys[Lys]₈[TFA]₁₆

[0384] TFA/DCM(1:1, 19 ml)의 용액을 DCM(25 ml) 중의 BHALys[Lys]₈[Boc]₁₆(800 mg, 0.22 mmol)의 교반된 현탁액에 천천히 첨가하였다. 고체를 용해시키고, 용액을 아르곤 분위기 하에 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 반복적으로 동결 건조함으로써 잔류 TFA를 제거하여 미백색의 동결건조물(848 mg, 0.22 mmol)로서 BHALys [Lys]₈[TFA]₁₆을 생성시켰다(수율: 100%). ¹H NMR (D₂O) δ 7.3 (br m, 10H, Ph 계산치 10H); 6.08 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.3 (m, α-CH), 4.18 (m, α-CH), 4.0 (m, α-CH) 및 3.89 (m, α-CH, 총 16H, 계산치 15H); 3.18 (br, ε-CH₂) 및 2.94 (m, ε-CH₂ 총 32H, 계산치 30H); 1.9 (m, β, γ, δ-CH₂), 1.68 (m, β, γ, δ-CH₂) 및 1.4 (m, β, γ, δ-CH₂ 총 99H, 계산치 90H). MS (ESI +ve) 실측치 2106 [M+H]⁺ C₁₀₃H₁₉₄N₃₁O₁₅ [M+H]⁺에 대한 계산치 2106.9.

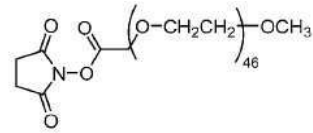
[0385] (i) BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂

[0386] DMF(25 ml) 중의 α, ε-(t-Boc)₂-(L)-리신 p-니트로페놀 에스테르(1.89 g, 4.05 mmol)의 용액을 DMF(25 ml) 중의 BHALys [Lys]₈[TFA]₁₆(644 mg, 0.32 mmol)과 트리에틸아민(0.72 ml, 5.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 아르곤 분위기 하에 밤새 교반되게 하였다. 반응물을 얼음/물(500 ml)에 붓고, 이후 여과시키고, 수집된 고체를 진공 하에 밤새 건조시켰다. 건조된 고체를 아세토니트릴로 완전히 세척하여 미백색의 고체(0.82 g, 0.22 mmol)로서 BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂를 생성시켰다(수율: 68%). ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.28 (m, 9H, Ph 계산치 10H); 6.2 (br s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.53 (br, α-CH), 4.32 (br, α-CH) 및 4.05 (br, α-CH, 총 35H, 계산치 31H); 3.18 (br, ε-CH₂) 및 3.04 (m, ε-CH₂ 총 67H, 계산치 62H); 1.9-1.5 (br, β, γ, δ-CH₂) 및 1.47 (br s, tBu) β, γ, δ-CH₂ 및 tBu에 대한 합계 474H 계산치, 474H. MS (ESI+ve) 실측치 6963 [M+H-(Boc)₄]⁺ C₃₃₉H₆₁₀N₆₃O₈₇ [M+H-(Boc)₄]⁺에 대한 계산치 6960.9; 6862 [M+H-(Boc)₅]⁺ C₃₃₄H₆₀₄N₆₃O₈₅ [M+H-(Boc)₅]⁺에 대한 계산치 6860.8.

[0387] (j) BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂

[0388] TFA/DCM(1:1, 19 ml)의 용액을 DCM(25 ml) 중의 BHALys[Lys]₁₆[Boc]₃₂(800 mg, 0.11 mmol)의 교반된 현탁액에 천천히 첨가하였다. 고체를 용해시키고, 용액을 아르곤 분위기 하에 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 반복적으로 동결 건조함으로써 잔류 TFA를 제거하여 미백색의 동결건조물(847 mg, 0.11 mmol)로서 BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂를 생성시켰다(수율: 100%). ¹H NMR (D₂O) δ 7.3 (br m, 11H, Ph 계산치 10H); 6.06 (s, 1H, CH-Ph₂ 계산치 1H); 4.3 (m, α-CH), 4.19 (m, α-CH), 4.0 (m, α-CH) 및 3.88 (m, α-CH, 총 35H, 계산치 31H); 3.15 (br, ε-CH₂) 및 2.98 (m, ε-CH₂ 총 69H, 계산치 62H); 1.88 (m, β, γ, δ-CH₂), 1.7 (m, β, γ, δ-CH₂) 및 1.42 (m, β, γ, δ-CH₂ 총 215H, 계산치 186H). MS (ESI+ve) 실측치 4158 [M+H]⁺ 계산치 199H₃₈₆N₆₃O₃₁ [M+H]⁺ 4157.6

[0389] (k) HO-Lys(a-BOC)(ε-PEG₂₁₀₀)



[0390] DIPEA(0.37 ml, 2.10 mmol)를 DMF(20 ml) 중의 NHS-PEG₂₁₀₀(예를 들어, (2.29 g, 1.05 mmol)과 N- α -t-BOC-L-리신(0.26 g, 1.05 mmol)의 빙냉 혼합물에 첨가하였다. 교반된 혼합물을 밤새 실온까지 가온되게 하고, 이후 진공에서 용매를 제거하기 전에 임의의 나머지 고체를 여과시켰다(0.45 μ m PALL acrodisc). 잔류물을 ACN/H₂O(1:3, 54 ml)에 채우고, PREP HPLC(Waters XBridge C18, 5 μ m, 19 x 150 mm, 25% 내지 32% ACN(5분 내지 15분), 32% 내지 60% ACN(15분 내지 20분), 완충제 부재, 8 ml/분, RT = 17분)에 의해 정제하여, 1.41 g(56%)의 HO-Lys(BOC)(PEG₂₁₀₀)를 제공하였다. ¹H NMR (CD₃OD) δ 3.96-4.09 (m, 1H), 3.34-3.87 (m, 188H); 3.32 (s, 3H), 3.15 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.28-1.88 (m, 6H), 1.41 (s, 9H).

[0391] (l) BHALys[Lys]₃₂[α -BOC]₃₂[ϵ -PEG₂₁₀₀]₃₂†

[0392] DMF(20 ml) 중의 BHALys[Lys]₁₆[TFA]₃₂(0.19 g, 24 μ mol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(0.86 ml, 4.86 mmol)를 첨가하였다. 이후, 이 혼합물을 실온에서 DMF(20 ml) 중의 PyBOP(0.62 g, 1.20 mmol)와 Lys(BOC)(PEG₂₁₀₀)(2.94 g, 1.20 mmol)의 교반된 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반되게 하고, 이후 물(200 ml)로 희석하였다. 수성 혼합물을 센트라메이트(centramate) 여과(5 k 막, 20 l의 물)로 처리하였다. 보유액을 동결 건조시켜 1.27 g(73%)의 원하는 덴드리머를 제공하였다. HPLC(C8 XBridge, 3 x 100 mm, 구배: 5% ACN(0분 내지 1분), 5% 내지 80% ACN/H₂O)(1분 내지 7분), 80% ACN(7분 내지 12분), 80% 내지 5% ACN(12분 내지 13분), 5% ACN(13분 내지 15분), 214 nm, 0.1% TFA) Rf(분) = 8.52. ¹H-nmr (300MHz, D₂O) δ (ppm): 1.10-2.10 (m, Lys CH₂ (β , χ , δ) 및 BOC, 666H), 3.02-3.36 (m, Lys CH₂ (ϵ), 110H), 3.40 (s, PEG-OMe, 98H), 3.40-4.20 (m, PEG-OCH₂, 5750H + Lys CH 표면, 32H), 4.20-4.50 (m, Lys, CH 내부 32H), 7.20-7.54 (m, BHA, 8H). ¹H NMR은 대략 29개의 PEG를 나타낸다.

[0393] (m) BHALys[Lys]₃₂[α -TFA]₃₂[ϵ -PEG₂₁₀₀]₃₂†

[0394] 1.27 g(17.4 μ mol)의 BHALys[Lys]₃₂[α -BOC]₃₂[ϵ -PEG₂₁₀₀]₃₂를 밤새 실온에서 TFA/DCM(1:1, 20 ml) 중에 교반하였다. 휘발물을 진공에서 제거하고, 이후 잔류물을 물(30 ml)에 채웠다. 이후, 혼합물을 농축시켰다. 동결 건조 전에 이러한 과정을 2회 더 반복하여, 점성의 무색의 오일로서 1.35 g(106%)의 원하는 생성물을 제공하였다. HPLC (C8 XBridge, 3 x 100 mm, 구배: 5% ACN(0분 내지 1분), 5% 내지 80% ACN/H₂O)(1분 내지 7분), 80% ACN(7분 내지 12분), 80% 내지 5% ACN(12분 내지 13분), 5% ACN(13분 내지 15분), 214 nm, 0.1% TFA) Rf(분) = 8.51. ¹H-nmr (300MHz, D₂O) δ (ppm): 1.22-2.08 (Lys CH₂ (β , χ , δ), 378H), 3.00-3.26 (Lys CH₂ (ϵ), 129H), 3.40 (PEG-OMe, 96H), 3.45-4.18 (PEG-OCH₂, 5610H + Lys CH 표면, 32H), 4.20-4.46 (Lys, CH 내부 33H), 7.24-7.48 (8H, BHA). ¹H NMR은 대략 29개의 PEG를 나타낸다.

[0395] (n) BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG-2000]₃₂†의 규명

[0396] 표 1은 약간 상이한 PEG 길이를 갖는 하기 화합물 1 및 2의 합성에 BHALys[Lys]₃₂[α -NH₂TFA]₃₂[ϵ -PEG-2000]₃₂†의 다양한 배치가 사용되었다는 것을 예시한다. 덴드리머에서의 PEG 사슬의 실제 수는 또한 양성자 NMR에 의해 계산되었다.

표 1

BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-2000]_{32±}의 다양한 배치

배치	규모	CoA로부터의 PEG 길이 (Da)	(양성자 NMR*로부터) BHALys[Lys] ₃₂ [α-NH ₂ .TFA] ₃₂ [ε-PEG-2000] _x 에 대한 PEG(x)의 수	예상된 MW** (kDa)
1	101 mg	2200	29	75.7
2	98 mg	2200	29	75.7
3	74.8 g	2100	29	72.8
4	137 mg	2200	29	75.7
5	1.19 g	2100	31	77.0
6	18.98 g	2100	29	72.8

[0397]

[0398] * PEG의 수는 양성자 NMR로부터 계산된다. 배치 1에 대해: PEG의 수 = NMR의 PEG 영역(3.4-4.2 ppm)에서의 양성자의 수(적분) / PEG 사슬마다 양성자의 평균(평균치) 수(CoA PEG/44Da x 4H)

[0399] = 5706H / (2200/44 x 4)

[0400] = 28.53 (대략 29개의 PEG 단위)

[0401] ** 다양한 성분의 MW를 첨가하여 추산된 분자량. 배치 1에 대해:

[0402] 총 MW = 덴드리머의 Mw + TFA의 Mw + PEG의 Mw

[0403] = BHALys[Lys]₃₂ + 32(TFA) + 29(PEG)

[0404] = 8,258 + 3,648 + 63800

[0405] = 약 75.7 kDa

[0406] BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-2000]_{32±}의 다양한 배치에 대한 양성자 NMR은 표 2에 제시되어 있다:

표 2

BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG-2000]_{32±}의 다양한 배치에 대한 양성자 NMR 데이터

배치	규모	BHALys[Lys] ₃₂ [α-NH ₂ .TFA] ₃₂ [ε-PEG-2000] _x 의 양성자 NMR
1	101 mg	1.22-2.08 (Lys CH ₂ (β,γ,δ), 378H), 3.00-3.26 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3.40 (PEG-OMe, 96H), 3.45-4.18 (PEG-OCH ₂ , 5610H + Lys CH 표면, 32H), 4.20-4.46 (Lys, CH 내부, 33H), 7.24-7.48 (8H, BHA).
2	98 mg	배치 1에 대해
3	74.8 g	1.02-2.18 (Lys CH ₂ (β,γ,δ), 378H), 2.94-3.36 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3.41 (PEG-OMe, 93H), 3.45-4.18 (PEG-OCH ₂ , 5432H + Lys CH 표면, 32H), 4.18-4.50 (Lys, CH 내부, 32H), 7.12-7.64 (9H, BHA).
4	137 mg	배치 1에 대해
5	1.19 g	1.02-2.16 (Lys CH ₂ (β,γ,δ), 378H), 2.93-3.36 (Lys CH ₂ (α), 129H), 3.41 (PEG-OMe, 101H), 3.45-4.18 (PEG-OCH ₂ , 5908H + Lys CH 표면, 32H), 4.18-4.50 (Lys, CH 내부, 33H), 7.21-7.54 (9H, BHA).
6	18.98 g	배치 3에 대해

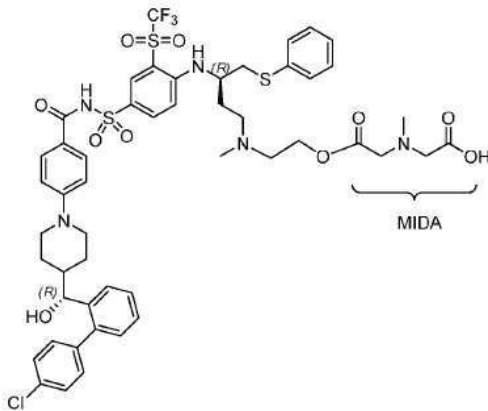
[0407]

[0408] 2. 화합물 1의 제조: BHALys[Lys]₃₂[α-MIDA-화합물 A]_{32±}[ε-PEG₂₁₀₀]_{32±}

[0409] 주석: 32±는 MIDA-화합물 A에 의한 치환에 이용 가능한 덴드리머에서의 α-아미노기의 이론적 수에 관한 것이다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 MIDA-화합물 A 기의 실제 평균 수는 ¹⁹F NMR에 의해 실험적으로 측정되었다(실시에

2 참조). 32는 PEG₂₁₀₀에 의한 치환에 이용 가능한 덴드리머에서의 ε-아미노기의 이론적 수에 관한 것이다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 PEG₂₁₀₀ 기의 실제 평균 수는 ¹H NMR에 의해 실험적으로 측정되었다.

[0410] (a) MIDA-화합물 A의 제조



[0411]

[0412]

실온에서 DCM(5 ml) 중의 화합물 A(200 mg, 0.21 mmol)의 자기 교반된 현탁액에 DIPEA(24 μl, 0.14 mmol), NMM(72 μl, 0.66 mmol) 및 4-메틸모르폴린-2,6-디온(33 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 현탁액을 신속하게 용해하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 하였다. HPLC에 의해 반응이 80% 초과하여 완료되었다고 판단될 때까지 추가의 4-메틸모르폴린-2,6-디온을 이후 24시간 동안 첨가하였다. 이후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μM, 30 x 150 mm, 50% 내지 70% ACN/물(5분 내지 40분), 0.1% TFA, RT = 23분)에 의해 정제하여 백색의 고체로서 190 mg(84%)의 생성물을 제공하였다. LCMS (C18, 구배: 50% 내지 60% ACN/H₂O(1분 내지 10분), 60% ACN(10분 내지 11분), 60% 내지 50% ACN(11분 내지 13분), 50% ACN(13분 내지 15분), 0.1% 포름산, 0.4 ml/분, Rf(분) = 2.55. ESI (+ve) 관측치 [M + H]⁺ = 1074. C₅₀H₅₅ClF₃N₅O₁₀S₃에 대한 계산치 1073.28 Da. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.86-1.07 (m, 1H), 1.08-1.37 (m, 2H), 1.72-1.88 (m, 1H), 1.96-2.09 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 1H), 2.66 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 3.33-3.43 (m, 2H), 3.47-3.57 (m, 2H), 3.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.54-4.64 (m, 2H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09-7.25 (m, 4H), 7.26-7.47 (m, 8H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.07 (dd, J = 9.3, 2.1 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0413]

대안적인 제조 방법

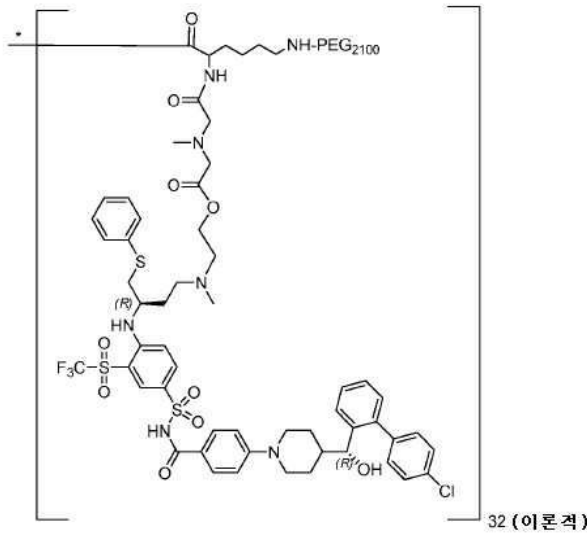
[0414]

N₂ 분위기 하에 내부 온도 탐침 및 균압 적하 깔때기가 구비된 3구 반응 용기에 화합물 A(28.00 g, 2.96 x 10⁻² mol) 및 4-메틸모르폴린-2,6-디온(7.24 g, 5.33 x 10⁻² mol, 1.80 당량)을 넣었다. DCM(250 ml, 9 부피)을 도입하고, 그 결과 얻어진 현탁액을 0°C까지 냉각시켰다. DCM(50 ml, 1.8 부피) 중의 TEA(6.25 ml, 4.44 x 10⁻² mol, 1.5당량)를 0°C에서 온도를 유지시키면서 10분에 걸쳐 적가하였다. 매시간 반응에 대한 공정내 제어를 실시하였다. 화합물 A의 피크 면적이 10% 미만인 경우에 반응은 완료된 것으로 여겨졌다(전형적으로 첨가가 끝난 후 4.5시간). 반응 혼합물을 DCM(1.40 l, 50 부피)으로 희석하고, 1.6 M Na₂CO₃ 수용액(1.60 l, 50 부피)으로 2회 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄(90 g, 5% w/v) 위에서 건조시키고, 소결 유리 깔때기를 통해 여과시키고, DCM(100 ml, 5 부피)으로 세척하여, 진공에서 농축(0.2 bar, 30°C) 후에 미백색의 고체를 수득하였다(33.07 g, 95% 수율, HPLC에 의해 수율: 90.6%).

[0415]

(b) BHALys[Lys]₃₂[α-MIDA-화합물 A]₃₂₊[ε-PEG2100]₃₂₊의 제조

[0416] 소규모 제조 방법



* = BHALys[Lys]16

[0417]

[0418] 실온에서 DMF(10 ml) 중의 화합물 A-MIDA(730 mg, 0.68 mmol)와 PyBOP(353 mg, 0.68 mmol)의 자기 교반된 혼합물에 또한 DMF(10 ml) 중의 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₃₁(934 mg, 12.1 μmol, 실시예 4의 배치 5)과 NMM(255 μl, 2.32 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 휘발물을 제거하고, 잔류물을 크기 배제 크로마토그래피(sephadex, LH20, ACN)에 의해 정제하였다. HPLC에 의해 판단할 때 적절한 분획을 합하고 농축시켰다. 이후, 잔류물을 물에 채우고, 여과시키고(0.22 μm), 동결건조시켜 연분홍의 고체로서 1.19 g(92%)의 원하는 물질을 제공하였다. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, 구매: 42% 내지 50% ACN/H₂O)(1분 내지 7분), 50% 내지 80% ACN(7분 내지 8분), 80% ACN(8분 내지 11분), 80-42% ACN(11분 내지 12분), 42% ACN(12분 내지 15분), 214 nm, 10 mM 포름산암모늄 Rf(분) = 10.80. 1H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.45-1.92 (m, 565H), 2.08-2.78 (m, 228H), 2.79-3.00 (m, 96H), 3.01-3.28 (m, 180H), 3.35 (s, 180H), 3.46-4.20 (m, 6164H), 4.20-4.68 (m, 139H), 6.40-8.52 (m, 680H).

[0419]

대안적인 (대규모) 제조 방법

[0420]

N₂ 분위기 하에 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₂₉(13.49 g, 1.72 x 10⁻⁴ mol, 실시예 4의 배치 6) 및 화합물 A-MIDA(8.50 g, 6.87 x 10⁻³ mol, 40.2 당량)에 DMF(225 ml, 16.5 부피)를 첨가하였다. NMM(3.60 ml, 3.30 x 10⁻² mol, 192 당량)을 도입하고, 용해에 도움이 되도록 반응 혼합물을 30°C 내지 35°C까지 가온시켰다(대략 5분). 이후, 혼합물을 다시 20°C까지 냉각시키고, PyBOP(4.13 g, 7.56 x 10⁻³ mol, 44 당량)을 동일하게 2회 나눠 도입하였다. 공정내 제어 모니터링에 따르면 2시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 ACN(225 ml, 16.5 부피)으로 희석하고, 소결 깔때기를 통해 여과시키고, 여기에 정용부피(200 ml, ACN)가 16으로 일정한 한외여과(Merck Millipore Pellicon 3, 0.11 m² 카세트, 10 kDa)를 적용하여, 25 PSI의 막간 압력(TMP) 및 44 l/m²/시간(LMH)을 유지시켰다. 감압 하의 농축(40°C, 0.2 bar; 60분 동안) 및 주위 온도에서의 추가의 16시간 동안의 건조를 통해 밝은 오렌지색의 시럽으로서 23.5 g의 정제된 생성물을 수득하였다. 시럽을 35°C 내지 40°C에서 THF(235 ml, 10 부피)에 용해시키고(10분), 47 mm의 0.45-미크론 PTFE 막(Merck-Millipore Omnipore)을 통해 여과시켰다. 여과액을 이의 초기 부피의 절반까지 농축시키고(100 ml, 4.3 부피), 주위 온도로 되돌아갔을 때 이를 균압 적하 깔때기에 넣었다.

[0421]

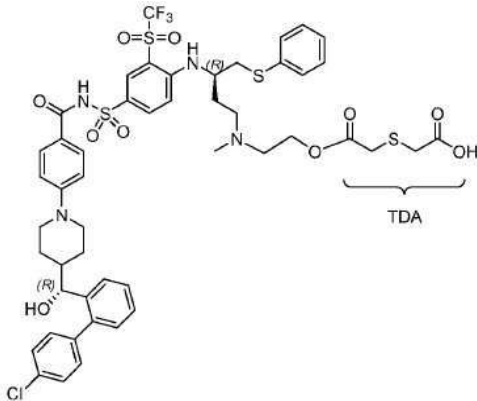
내부 온도 탐침이 구비된 3구 RBF에 MTBE(400 ml, 19.5 부피)를 넣고, 이를 N₂ 분위기 하에 외부 빙수조의 도움으로 0°C까지 냉각시켰다. 0°C에 도달했을 때, 덴드리머의 첨가를 개시하고, (0°C 내지 5°C에서) 45분 동안 계속해서 교반하면서 15분 동안 지속하여서(최대 내부 온도: 5°C), 침전물이 숙성되게 하였다. 그 결과로 얻어진 혼합물을 N₂ 하에 부호너 진공 필터(160 mm 직경)로 옮겨 15분 이내에 제1 습식 케이크를 수득하였다. 필터 케이크를 5 부피의 MTBE(세척당 100 ml)로 2회 세척하고, (N₂ 하에) 인출하여 건조시키고, 이를 총 15분 동안 지속하였다. 필터 케이크를 진공 오븐으로 옮기고, 여기서 일정한 질량이 달성될 때(48시간)까지 (25°C, 0.2 ba

r)에서 건조시켜, 자유롭게 유동하는 백색의 분말 18.98 g(102% 수율)을 수득하였다. HPLC (C8 Phenomenix Aeris, 2.1 x 100 mm, 구배: 5% ACN(0분 내지 1분), 5% 내지 45% ACN/H₂O)(1분 내지 2분), 45% 내지 60% ACN(2분 내지 8분), 60% ACN(8분 내지 10분), 60% 내지 90% ACN(10분 내지 10.1분), 90% ACN(10.1분 내지 12분), 90% 내지 5% ACN(12분 내지 15분), 5% ACN(15분 내지 20분), 272 nm, 10 mM 포름산암모늄) Rf(분) = 14.94. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.31-2.84 (m, 953H), 2.86-3.27 (m, 211H), 3.35 (s, 109H), 3.37-4.23 (m, 5734H), 4.24-4.64 (m, 95H), 6.26-8.41 (m, 632H). ¹⁹F-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: -107.1 ppm (3.64 mg, FBA, 100이 되도록 설정된 적분), -79.1 ppm (31.2 mg 텐드리머, 108.82). 이는 8.91 mg의 화합물 A(또는 28.6%의 로딩)을 제공한다.

[0422] 3. 화합물 2의 제조: BHALys[Lys]₃₂[α-TDA-화합물 A]₃₂+ [ε-PEG_{2100, 2200}]₃₂+

[0423] 주석: ₃₂+는 TDA-화합물 A에 의한 치환에 이용 가능한 텐드리머에서의 α-아미노기의 이론적 수에 관한 것이다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 TDA-화합물 A 기의 실제 평균 수는 ¹H NMR에 의해 실험적으로 측정되었다(실시예 2 참조). ₃₂+는 PEG_{2100, 2200}에 의한 치환에 이용 가능한 텐드리머에서의 ε-아미노기의 이론적 수에 관한 것이다. BHALys[Lys]₃₂에 부착된 PEG_{2100, 2200} 기의 실제 평균 수는 ¹H NMR에 의해 실험적으로 측정되었다.

[0424] (a) TDA-화합물 A의 제조



[0425]

[0426] 실온에서 DCM(5 ml) 중의 화합물 A(70 mg, 74.1 μmol)의 자기 교반된 현탁액에 티오디글리콜산 무수물(TDA, 10 mg, 74.1 μmol) 및 DIPEA(33 μl, 185 μmol)을 첨가하였다. 현탁액을 신속하게 용해하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반되게 하였다. HPLC에 의해 반응이 80% 초과하여 완료되었다고 판단될 때까지 추가의 티오디글리콜산 무수물을 이후 24시간 동안 첨가하였다. 이후, 휘발물을 진공에서 제거하고, 잔류물을 분취용 HPLC(BEH 300 Waters XBridge C18, 5 μM, 30 x 150 mm, 60% 내지 80% ACN/물(5분 내지 40분), 0.1% TFA, RT = 22분)에 의해 정제하여 백색의 고체로서 63 mg(70%)의 생성물을 제공하였다. LCMS (C18, 구배: 50% 내지 60% ACN/H₂O(1분 내지 10분), 60% ACN(10분 내지 11분), 60% 내지 50% ACN(11분 내지 13분), 50% ACN(13분 내지 15분), 0.1% 포름산, 0.4 ml/분, Rf(분) = 7.33. ESI (+ve) 관측치 [M + H]⁺ = 1077. C₄₉H₅₂C1F₃N₄O₁₀S₄에 대한 계산치 = 1076.22 Da. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.87-1.04 (m, 1H), 1.08-1.36 (m, 3H), 1.71-1.90 (m, 1H), 1.96-2.40 (m, 3H), 2.64 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.73 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.9Hz, 1H), 4.02-4.15 (m, 1H), 4.40-4.48 (m, 3H), 6.86 (d, J = 9.3Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.08-7.46 (m, 13H), 7.61 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.08 (dd, J = 9.3, 2.1Hz, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

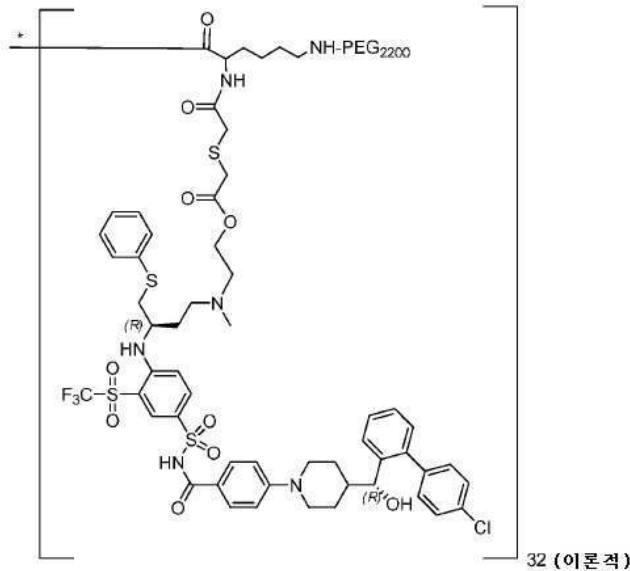
[0427] 대안적인 제조 방법

[0428] N₂ 분위기 하에 내부 온도 탐침 및 균압 적하 깔때기가 구비된 3구 반응 용기에 화합물 A(25.50 g, 2.70 x 10⁻² mol) 및 TDA(4.81 g, 3.64 x 10⁻² mol, 1.35 당량)를 넣었다. DCM(255 ml, 10 부피)을 도입하고, 그 결과 얻어

진 현탁액을 -10℃까지 냉각시켰다. DCM 중의 0.29 M TEA(100 ml, 3.77 x 10⁻² mol, 1.4당량)를 -10℃에서 온도를 유지시키면서 40분 기간에 걸쳐 도입하였다. 매시간 반응에 대한 공정내 제어(IPC)를 실시하였다. HPLC에 의해 화합물 A의 면적이 10% 미만인 경우에 반응은 완료된 것으로 여겨졌다(전형적으로 첨가가 끝난 후 4.5시간). 반응 혼합물을 DCM(1.66 l, 65 부피)으로 희석하고, 인산염 완충 식염수(PBS) 수용액(1.02 l, 40 부피)으로 3회 세척하였다. 수집된 유기 추출물을 MgSO₄(100 g, 5% w/v) 위에서 건조시켜, 밤새 진공에서 농축(0.2 bar, 25℃) 이후에 담황색의 고체를 수득하였다(전형적으로, 24.5 g, 85% 수율, HPLC에 의해 86.83%).

[0429] (b) BHALys[Lys]₃₂[α-TDA-화합물 A]₃₂+ [ε-PEG_{2100, 2200}]₃₂의 제조

[0430] 소규모 제조 방법

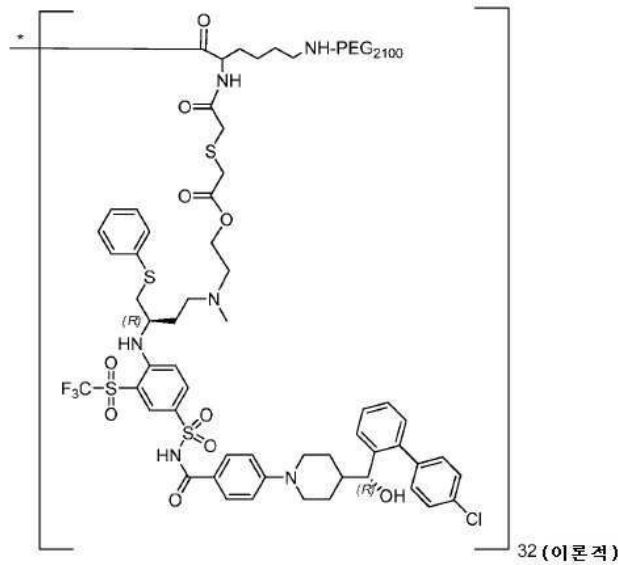


* = BHALys[Lys]₁₆

[0431]

[0432] 실온에서 DMF(1 ml) 중의 화합물 A-TDA(62 mg, 58 μmol)와 PyBOP(30 mg, 58 μmol)의 자기 교반된 혼합물에 또한 DMF(2 ml) 중의 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₂₀₀]₂₉(97 mg, 1.28 μmol, 실시예 4의 배치 2)과 NMM(27 μl, 0.24 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 실온에서 16시간 후, 휘발물을 제거하고, 잔류물을 크기 배제 크로마토그래피(sephadex, LH20, MeOH)에 의해 정제하였다. HPLC에 의해 판단할 때 적절한 분획을 합하고 농축시켰다. 이후, 잔류물을 물에 채우고, 여과시키고(0.22 μm), 동결건조시켜 연분홍의 고체로서 98 mg(72%)의 원하는 물질을 제공하였다. HPLC (C8 Xbridge, 3 x 100 mm, 구배: 42% 내지 50% ACN/H₂O)(1분 내지 7분), 50% 내지 80% ACN(7분 내지 8분), 80% ACN(8분 내지 11분), 80% 내지 42% ACN(11분 내지 12분), 42% ACN(12분 내지 15분), 214 nm, 10 mM 포름산암모늄) Rf(분) = 10.24. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.62-2.33 (m, 589H), 2.37-2.69 (m, 87H), 2.69-2.92 (m, 98H), 2.94-3.27 (m, 202H), 3.35 (s, 113H), 3.37-4.10 (m, 5781H), 4.10-4.70 (m, 154H), 6.50-8.45 (m, 661H).

[0433] 대안적인 (대규모) 제조 방법



= BHALys[Lys]16

[0434]

[0435] N₂ 분위기 하에 BHALys[Lys]₃₂[α-NH₂TFA]₃₂[ε-PEG₂₁₀₀]₂₉(30.6 g, 3.82 x 10⁻⁴ mol, 실시예 4의 배치 3) 및 화합물 A-TDA(19.01 g, 1.53 x 10⁻² mol, 40 당량)에 DMF(495 ml, 16.5 부피)를 첨가하였다. NMM(8.06 ml, 7.33 x 10⁻² mol, 192 당량)을 도입하고, 용해에 도움이 되도록 반응물을 30℃까지 가온시켰다(대략 10분). 이후, 혼합물을 다시 20℃까지 냉각시키고, PyBOP(9.20 g, 1.68 x 10⁻² mol, 44 당량)을 동일하게 2회 나눠 도입하였다. 공정내 제어 모니터링에 따르면 2시간 후에 반응이 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 ACN(495 ml, 16.5 부피)으로 희석하고, 소결 깔때기를 통해 여과시키고, 여기에 정용부피(600 ml, ACN)가 10으로 일정한 한외여과(Merck Millipore Pellicon 3, 2 x 0.11 m² 카세트)를 적용하여, 18 PSI의 막간 압력(TMP) 및 48 l/m²/시간(LMH)을 유지시켰다. 감압 하의 농축(45℃, 0.2 bar; 30분 동안) 및 주위 온도에서의 추가의 16시간 동안의 건조를 통해 진한 황색의 시럽으로서 45.7 g의 정제된 생성물(배치 A)을 수득하였다. 이러한 공정을 반복하여 또 다른 46.8 g의 물질(배치 B)을 생성하였다.

[0436]

2개의 배치(배치 A 및 배치 B)를 THF(4.7 부피)에 개별적으로 채우고, 용해가 완료될 때(10분)까지 35℃ 내지 40℃까지 가온시켰다. 내부 온도계, 균압 적하 깔때기 및 자석 교반기가 구비된 별도의 3구 둥근 바닥 용기에 MTBE(1.8 l, 19.5 부피)를 첨가하였다. 이후, 용매를 외부 빙수조의 도움으로 0℃까지 냉각시켰다. 배치 A 및 배치 B의 수집된 THF 용액이 주위 온도에 도달했을 때 적하 깔때기에 넣고, 0℃에서 온도를 유지시키면서 MTBE의 교반된 용액에 적가로 도입하였다. 혼합물이 최초로 관측되면, 반응물을 고체 BHALys[Lys]₃₂[α-TDA-화합물 A]₂₇[ε-PEG₂₂₀₀]₂₉(0.95 g, 투입 배치 A 및 배치 B에 대해 1% w/w)로 접종하고, 첨가를 재개하여 30분을 지속하였다. N₂ 하에 부호너 진공 필터(160 mm 직경)로 옮기기 전(15분 지속함)에 결정화에 의해 60분 동안 숙성되게 하였다. 필터 케이크를 5 부피의 MTBE(세척당 300 ml)로 2회 세척하고, (N₂ 하에) 인출하여 건조시키고, 이를 총 30분 동안 지속하였다. 필터 케이크를 진공 오븐으로 옮기고, 여기서 일정한 질량이 달성될 때(24시간)까지 40℃, 0.2 bar에서 건조시켜, 자유롭게 유동하는 백색의 분말 74.8 g(105% 수율)을 수득하였다. HPLC (C8 Phenomenix Aeris, 2.1 x 100 mm, 구매: 5% ACN(0분 내지 1분), 5% 내지 45% ACN/H₂O)(1분 내지 2분), 45% 내지 60% ACN(2분 내지 8분), 60% ACN(8분 내지 10분), 60% 내지 90% ACN(10분 내지 10.1분), 90% ACN(10.1분 내지 12분), 90% 내지 5% ACN(12분 내지 15분), 5% ACN(15분 내지 20분), 272 nm, 10 mM 포름산암모늄) R_f(분) = 14.92. ¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.40-2.30 (m, 589H), 2.31-2.79 (m, 154H), 2.81-3.29 (m, 263H), 3.35 (s, 116H), 3.36-4.10 (m, 5924H), 4.13-4.62 (m, 151H), 6.28-8.52 (m, 622H). ¹⁹F-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: -106.9 ppm (3.81 mg, FBA, 100이 되도록 설정된 적분), -79.0 ppm (21.4 mg 텐드리머, 62.80). 이는 5.36 mg의 화합물 A(또는 25.1%의 로딩)을 제공한다.

[0437] **실시예 2: 덴드리머의 화합물 A 약물 로딩**

[0438] 상기 제조된 덴드리머에서의 화합물 A의 약물 로딩은 NMR에 의해 결정되었다.

[0439] ¹H NMR에 의한 % 화합물 A 로딩: 화합물 A 로딩은 덴드리머 스캐폴드를 대표하는 PEG 영역(3.4 내지 4.2 ppm)과 비교하여 화합물 A를 대표하는 방향족 영역(6.5 내지 8.5 ppm)의 적분을 통해 추정되었다.

[0440] ¹⁹F NMR에 의한 % 화합물 A 로딩: 화합물 A 로딩은 내부 표준물질(4-플루오로벤조산, FBA)을 사용하여 집합체의 ¹⁹F NMR을 수행함으로써 계산되었다. 실험은 전형적으로 덴드리머 및 FBA의 알려진 질량을 단일 바이알로 정확하게 칭량하여 수행되었다. 이후, 이를 DMSO에 채우고, 음과처리한 후(2분), NMR(100 스캔, 30초 지연 시간)에 의해 분석하였다. 이후, FBA 및 덴드리머 피크를 적분하고, 화합물 A %는 몰비(FBA(1F)에 대한 화합물(3F)의 3:1 몰비)를 이용하여 계산되었다.

표 3

Lys 덴드리머에서의 화합물 A의 퍼센트 로딩

화합물	규모	화합물 A 로딩 (%)	MW* (kDa)	덴드리머당 화합물 A의 수
1	소규모 (1.19 g)	23.6 (¹⁹ F NMR)	99.7	25
	대규모 (18.98 g)	28.6 (¹⁹ F NMR)	101.6	31
2	소규모 (98 mg)	28.6 (¹ H NMR)	106.0	32
	대규모 (74.8 g)	25.1 (¹⁹ F NMR)	96.2	27

* 총 분자량은 덴드리머 스캐폴드의 추산된 Mw, MW 화합물 A-링커 및 NMR로부터의 % 화합물 A 로딩을 사용하여 추산될 수 있다. 즉 예를 들어

[0441]

$$\begin{aligned}
 MW &= MW \text{ 덴드리머 스캐폴드} - 32(MW \text{ TFA}) / (100 - \text{화합물 A 로딩 } \%) \\
 &= (Mr \text{ 화합물 A-링커} - \text{물}) / Mr \text{ 화합물 A} / 100 \\
 &= \frac{75700 - 3648}{(100 - 28.2((1058 - 18)/945))} / 100 \\
 &= \frac{72052}{(100 - 28.2(1.10))} / 100 \\
 &= \frac{72052}{0.6898} \\
 &= \text{약 } 104.5 \text{ kDa}
 \end{aligned}$$

[0442]

[0443] **실시예 4: 래트 및 마우스 효능 연구**

[0444] 효능 연구에 사용된 제제를 하기와 같이 제조하였다:

[0445] RS4;11 효능 연구에서의 투약용 화합물 1 및 2 PBS 제제의 제조: 적당량의 화합물 1 및 2의 무게를 측정하여 용량 플라스크에 넣었다. 10 ml의 들베코 인산염 완충 식염수(PBS)를 첨가한 후, 화합물이 완전히 용해될 때까지 제제를 교반하였다.

[0446] SuDHL-4 효능 연구를 위한 화합물 1의 제제: 5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 5)에서 화합물 1을 최대 105 mg/ml의 화합물 1의 농도(최대 30 mg/ml의 화합물 A 농도와 같음)에서 제제화하였다.

[0447] 100 ml의 McIlvane 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 5)을 제조하였다. 1.02 g의 시트르산 일수화물 및 3.69 g의 인산나트륨 이염기성 12수화물의 무게를 측정하여 바이알에 넣고, 95 ml의 주사용수를 첨가하였다. 비히클을 교반(또는 음과처리)하여 용해시켰다. 이후, pH를 측정하고, 필요한 경우 0.1 M HCl 또는 NaOH로 pH 5로 조정하였다. 주사용수로 비히클을 부피(100 ml)에 맞게 만들었다.

[0448] 이 McIlvane 완충액을 이용하여 희석된 완충액 비히클(5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 5))을 제조하였다. 요구되는 양의 McIlvane 시트레이트/포스페이트 완충액(제조될 총 표적 부피의 10%와 같음)을 적절한 용기에 첨가하였다. 상업적으로 이용 가능한 5% 글루코스 용액을 표적 부피의 대략 90%가 되게 첨가하였다. 1% w/v와 동등한 Kolliphor HS-15를 첨가하고, 비히클을 교반

하여 Kolliphor HS-15를 용해시켰다. pH를 측정하고, (필요한 경우) 0.1 M HCl 또는 NaOH를 사용하여 pH 5.0 ± 0.05로 조정하였다. 이후, 5% 글루코스로 비히클을 부피에 맞게 만들었다. 필요한 경우, 기공 크기가 0.22 μm인 시린지 필터를 이용하여 이를 여과 살균하였다.

[0449] 더 높은 용량을 위한 화합물 1의 제제(10 mg/ml의 화합물 A 또는 37 mg/ml의 당량의 화합물 1)를 제조하기 위해, 100 mg의 화합물 A와 동등한 370 mg의 실시예 9를 자석 교반기가 구비된 적절한 용기로 옮겼다. 자석 교반기를 가동하면서 희석된 완충액 비히클(5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 4))을 표적 부피의 95%(9.5 ml)가 되도록 첨가하였다. 투명한 용액이 형성될 때까지, 과도한 거품 발생을 피하면서, 용해에 도움이 되도록 교반을 계속하였다. 이후, 희석된 완충액 비히클로 제제를 부피(0.5 ml)에 맞게 만들고, pH를 점검하였다. 입자의 존재를 배제하기 위해 제제를 육안으로 평가하였다. 더 높은 농도로부터 2 mg/ml 및 6 mg/ml를 제조하였다.

[0450] 화합물 1의 제제를 실온에서 제조하고, 제조 5분 내에 투약하였다.

[0451] SuDHL-4 효능 연구에서의 투약용 화합물 2의 제제: 5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 4)에서 화합물 2를 최대 121 mg/ml의 화합물 2의 농도(최대 30 mg/ml의 화합물 A 농도와 같음)에서 제제화하였다.

[0452] 100 ml의 McIlvane 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 4)을 제조하였다. 1.29 g의 시트르산 일수화물 및 2.76 g의 인산나트륨 이염기성 12수화물의 무게를 측정하여 바이알에 넣고, 95 ml의 주사용수를 첨가하였다. 비히클을 교반(또는 음파처리)하여 용해시켰다. 이후, pH를 측정하고, 필요한 경우 0.1 M HCl 또는 NaOH로 pH 4로 조정하였다. 주사용수로 비히클을 부피(100 ml)에 맞게 만들었다.

[0453] 이 McIlvane 완충액을 이용하여 희석된 완충액 비히클(5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 4))을 제조하였다. 요구되는 양의 McIlvane 시트레이트/포스페이트 완충액(제조될 총 표적 부피의 10%와 같음)을 적절한 용기에 첨가하였다. 상업적으로 이용 가능한 5% 글루코스 용액을 표적 부피의 대략 90%가 되게 첨가하였다. 1% w/v와 동등한 Kolliphor HS-15를 첨가하고, 비히클을 교반하여 Kolliphor HS-15를 용해하였다. pH를 측정하고, (필요한 경우) 0.1 M HCl 또는 NaOH를 사용하여 pH 4.0 ± 0.05로 조정하였다. 이후, 5% 글루코스로 비히클을 부피에 맞게 만들었다. 필요한 경우, 기공 크기가 0.22 μm인 시린지 필터를 이용하여 이를 여과 살균하였다.

[0454] 더 높은 용량을 위한 화합물 2의 제제(10 mg/ml의 화합물 A 또는 39 mg/ml의 당량의 화합물 2)를 제조하기 위해, 100 mg의 화합물 A와 동등한 390 mg의 화합물 2를 자석 교반기가 구비된 적절한 용기로 옮겼다. 자석 교반기를 가동하면서 희석된 완충액 비히클(5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS-15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 4))을 표적 부피의 95%(9.5 ml)가 되도록 첨가하였다. 투명한 용액이 형성될 때까지, 과도한 거품 발생을 피하면서, 용해에 도움이 되도록 제제의 교반을 계속하였다. 이후, 희석된 완충액 비히클로 제제를 부피(0.5 ml)에 맞게 만들고, pH를 점검하였다. 입자의 존재를 배제하기 위해 제제를 육안으로 평가하였다. 더 높은 농도로부터 2 mg/ml 및 6 mg/ml를 제조하였다.

[0455] 화합물 2의 제제를 실온에서 제조하고, 제조 5분 내에 투약하였다.

[0456] 30% w/v HP-β-CD에서의 화합물 A의 제제화

[0457] 30% w/v HP-β-CD 비히클을 제조하였다. 3 g의 HP-β-CD(Roquette Kleptose, 비경구용 등급)의 무게를 측정하여 10 ml 용량 플라스크에 넣고, 8 ml의 WFI를 첨가하고, 교반(또는 음파처리)하여 용해시켰다. 일단 용해되면, WFI로 부피가 10 ml가 되게 만들었다.

[0458] 적당량의 화합물 A의 무게를 측정하여 10 ml 용량 플라스크에 넣었다. 이후, 8 ml의 30% w/v HP-β-CD 비히클을 첨가하고, 제제를 교반하였다. pH가 약 2까지 감소할 때까지 1 M MSA를 적가하였다. 이후, 화합물이 완전히 용해될 때까지 제제를 교반하였다. pH를 측정하고, 1 M MSA 또는 NaOH를 사용하여 적가함으로써 pH 4로 조정하였다. 이후, 제제를 교반하여 투명한 용액(혼탁 가능성이 있음)이 수득되도록 확실히 하였다. 이후, 30% w/v HP-β-CD 비히클로 부피가 10 ml가 되게 만들고, 이를 교반하였다. 최종 pH를 측정하고 기록하고, 투여 전에 0.22 μm 필터를 통해 제제를 여과시켰다. 다른 제제 강도는 적당량의 30% w/v HP-β-CD 비히클로 30% w/v HP-β-CD 중에 화합물 A를 희석함으로써 준비되었다.

[0459] RS4:11 이중이식 모델에서의 화합물 1 및 2의 효능: 100 μl의 총 부피의 5x10⁶개의 RS4:11 세포를 마우스 우측 옆구리에 피하 접종하였다. 종양 용적이 대략 350 mm³에 도달할 때, 종양 보유 마우스를 4마리의 동물의 그룹으

로 무작위화하고 대조군 비히클(PBS) 또는 처리제로 처리하였다. 도 1은 다양한 방출 속도에 의해 덴드리머가 다양한 효능을 나타낸다는 것을 보여준다. 단일 IV 용량에 의한 화합물 A 당량이 10 mg/kg인 화합물 1 및 화합물 A 당량이 30 mg/kg인 화합물 2는 1회 IV 화합물 A HP-β-CD(10 mg/kg)와 유사하거나 약간 더 양호한 활성을 나타냈다(퇴화 90%에 대해 각각 100% 및 98%).

표 4

화합물 1 및 2에 대한 억제 및 퇴화 데이터의 요약

그룹 번호	치료	치료			
		%억제 일(47)	%퇴화 일(47)	P-값 일(47)	T-C(일)
1	비히클				
2	화합물 A 5 mg/kg	>100	90	<0.0001	
3	화합물 2 10 mg/kg 화합물 A 당량 (30mg/kg 거대분자)	>100	56	<0.0001	
4	화합물 2 30 mg/kg 화합물 A 당량 (117 mg/kg 거대분자)	>100	100	<0.0001	>32
	화합물 1 10 mg/kg 화합물 A 당량 (37mg/kg 거대분자)	>100	98	0.0085	

[0460]

[0461]

RS4;11 종양 용적이 대략 400 mm³ 내지 600 mm³에 도달하면, 3마리로 이루어진 종양 보유 마우스 그룹을 10 mg/kg 및 30 mg/kg의 비히클(PBS) 또는 실시예 2의 단일 용량으로 I.V. 처리하였다. 종양을 투약 후 다양한 시점에 수집하고, 분석을 위해 가공하였다. 그 결과에 따르면 링커는 절단된 카스파아제 3에 의해 나타나는 바와 같이 유사한 세포자멸성 반응을 유도하며, 반응은 투약 후 16시간 내지 28시간에 절정에 이른다는 것을 보여준다(도 2). 30 mg/kg 화합물 A 당량에서의 화합물 2(117 mg/kg의 화합물 2)는 가장 높은 CC3 반응을 유도하였다.

[0462]

도 3은 20 mg/kg 화합물 A 당량으로 투약된 화합물 1 및 화합물 2(각각 78 및 74 mg/kg의 화합물 1 및 2)가 매주 10 mg/kg에서 HP-β-CD 제제에서 화합물 A보다 약간 더 효율적이라는 것을 보여준다.

[0463]

추가로, 세포사멸(세포자멸)은 절단된 PARP를 사용하여 측정되었다(도 4). HP-β-CD 제제(실시예 2 참조)에서의 화합물 A는 처리 직후(1시간 및 3시간) 절단된 PARP를 유도하는 반면, 화합물 1은 단일 투여 20시간 후에 최대 세포 사멸을 유도하였다.

[0464]

Rag2^{-/-} 래트에서의 RS4;11 이종이식 모델에서의 화합물 2의 효능: 도 5는 30 mg/kg의 화합물 A 당량으로 투약된 화합물 2(117 mg/kg의 화합물 2)가 RS4;11 종양의 퇴화를 유발한다는 것을 보여준다. 10 mg/kg의 화합물 A 당량(39 mg/kg의 화합물 2)의 화합물 2의 단일 용량은 종양의 성장을 억제하였다(정체).

[0465]

화합물 1 및 화합물 2는 SCID 마우스에서의 SuDHL-4 이종이식 모델에서 리톡시맵에 의한 종양 성장의 억제를 향상시킨다: 종양 성장을 억제하는 리톡시맵의 활성을 향상시키기 위한 화합물 1 및 화합물 2의 능력을 시험하기 위해 SuDHL-4 이종이식 모델을 이용하였다. 종양이 대략 175 mm³ 내지 250 mm³까지 성장하면, 마우스를 하기 그룹으로 무작위화하였다:

[0466]

(1) 비히클 대조군;

[0467]

(2) 화합물 2 처리 그룹(50 mg/kg 화합물 A 당량, 195 mg/kg 화합물 2; 5주 동안 매주 1회 i.v.);

[0468]

(3) 화합물 1 처리 그룹(50 mg/kg 화합물 A 당량, 185 mg/kg의 화합물 1; 5주 동안 매주 1회 i.v.);

[0469]

(4) 리톡시맵 그룹(10 mg/kg; 5주 동안 매주 1회 i.p.);

[0470]

(5) 화합물 2(10 mg/kg 화합물 A 당량, 39 mg/kg 화합물 2)와 리톡시맵;

[0471]

(6) 화합물 2(30 mg/kg 화합물 A 당량, 117 mg/kg 화합물 2)와 리톡시맵;

[0472]

(7) 화합물 2(50 mg/kg 화합물 A 당량, 195 mg/kg 화합물 2)와 리톡시맵.

[0473]

(8) 화합물 1(10 mg/kg 화합물 A 당량, 37 mg/kg 화합물 1)과 리톡시맵;

[0474]

(9) 화합물 1(30 mg/kg 화합물 A 당량, 111 mg/kg 화합물 1)과 리톡시맵;

- [0475] (10) 화합물 1(50 mg/kg 화합물 A 당량, 185 mg/kg 화합물 1)과 리투시맙;
- [0476] 종양 크기는 매주 2회 측정되고, 다음과 같이 계산되었다: 종양 용적 = $(Ax B^2)/2$ (여기서, A 및 B는 각각 종양의 길이 및 너비(단위: mm)임).
- [0477] 그 결과는 도 8에 도시되어 있다. 50 mg/kg 화합물 A 당량(각각 185 및 195 mg/kg의 덴드리머)에서의 화합물 1 및 2는 비히클 대조군과 비교하여 종양 성장을 유의미하게 억제하였고, 화합물 2는 50 mg/kg 화합물 A에서의 화합물 1보다 단일요법으로서 약간 더 효율적이다. 표 5는 %억제 및 %퇴화로서 계산된 종양 성장 억제(TIC) 및 종양 성장 감소(T-C) 값을 요약한다. 상기 계산은 각각의 그룹의 RTV의 기하 평균에 기초한다.
- [0478] 특정 일에, 각각의 처리 그룹에 대해 하기 식에 의해 억제 값을 계산한다: 억제율(%) = $(CG-TG) * 100 / (CG-1)$ (여기서, "CG"는 대조군의 rtv의 기하 평균을 의미하고, "TG"는 처리 그룹의 상대 종양 부피(rtv)의 기하 평균을 의미함). "CG"는 계산될 때 처리 그룹의 상응하는 대조군을 이용해야 한다. 억제율이 100%를 초과하면, 하기 식에 의해 퇴화율을 계산하는 것이 필요하다: 퇴화율 = $1 - TG$
- [0479] TIC 값은 50 mg/kg의 화합물 A 당량(195 mg/kg의 화합물 2)의 경우에 63.5%이고, 50 mg/kg의 화합물 A 당량(185 mg/kg의 화합물 1)의 경우에 40.44%이며, 10 mg/kg의 리투시맙의 경우에 75.27%이었다. 따라서, 50 mg/kg의 화합물 A 당량으로 투약된 화합물 1 및 화합물 2는 이러한 모델에서 활성이 매우 높다. 보다 유의하게는, 화합물 A 당량이 10 mg/kg, 30 mg/kg 및 50 mg/kg인 화합물 1 및 화합물 2를 리투시맙(10 mg/kg)과 조합하면 종양 퇴화가 야기되었다. 추가로, 완전한 종양 퇴화는 이러한 조합 처리 시에 대부분의 동물에서 야기되는 반면, 단일 약물 처리 시에는 관찰되지 않았다.

표 5

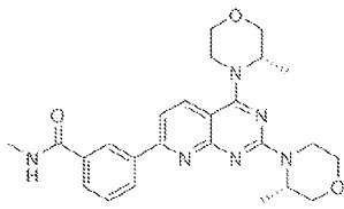
리투시맙과의 조합에서의 화합물 1 및 2의 효능 데이터의 요약

	치료	효능			
		%억제 (TIC) 일(41)	%퇴화 일(41)	P-값 일(41)	T-C(일)
1	비히클				
2	화합물 2(50 mg/kg 화합물 A 당량, 195 mg/kg 화합물 2)	63.5		0.0002	
3	화합물 1(50 mg/kg 화합물 A 당량, 185 mg/kg 화합물 1)	40.44		0.0420	
4	리투시맙(10mg/kg)	75.27		0.0010	>16
5	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 2 (10 mg/kg 화합물 A 당량, 30 mg/kg 화합물 2)	>100	97	0.0005	>37
6	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 2 (30 mg/kg 화합물 A 당량, 117 mg/kg 화합물 2)	>100	100	<0.0001	>37
7	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 2 (50 mg/kg 화합물 A 당량, 195 mg/kg 화합물 2)	>100	100	<0.0001	>37
8	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 1 (10 mg/kg 화합물 A 당량, 37 mg/kg 화합물 1)	>100	69	0.0230	>37
9	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 1 (30 mg/kg 화합물 A 당량, 111 mg/kg 화합물 1)	>100	100	<0.0001	>37
10	리투시맙(10 mg/kg)과 화합물 1(50 mg/kg 화합물 A 당량, 185 mg/kg 화합물 1)	>100	100	<0.0001	>37

- [0480]
- [0481] 실시예 5: 인간 소세포 폐암 종양 모델에서의 단일 제제 및 조합에 의한 생체내 항종양 활성
- [0482] 화합물 2 및 AZD2014(하기에 기재된 mTOR 억제제인 비스투세르틴)는 NCI-H1048 종양 보유 마우스에서 단일 제제

및 조합에 의한 항종양 활성을 유도하였다(도 9). 103 mg/kg(30 mg/kg 화합물 A와 동등)의 화합물 2의 매주(qw) iv 투여는 76% TGI의 유의미한 항종양 활성을 야기하였다($p < 0.05$). 매일(qd) 15 mg/kg의 mTOR 억제제인 AZD2014의 투여는 84% TGI의 유의미한 항종양 활성을 야기하였다($p < 0.05$). 화합물 1과 AZD2014의 조합은 91%의 종양 퇴화를 초래하였다(단일 제제 활성에 대해 $p < 0.05$).

[0483] 화합물 1은 4.5% w/v 글루코스를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 5.0)에서 제제화되고, 5 ml/kg의 부피로 정맥내(iv) 투약되었다. AZD2014는 0.5% 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스/0.1% Tween 80에서 제제화되고, 10 ml/kg의 부피로 경구 투약되었다. 5×10^6 개의 NCI-H1048 종양 세포를 C.B.-17 SCID 암컷 마우스의 우측 옆구리에 50% 매트릭셀을 함유하는 0.1 ml의 부피로 피하로 주사하였다. (캘리퍼스에 의해 측정된) 종양 용적은 하기 식을 이용하여 계산되었다: 길이 (mm) x 폭 (mm)² x 0.52. 효능 연구를 위해, 종양 용적에 기초하여 마우스를 무작위화하였으며, 대조군과 처리군 사이에 종양 용적의 차이를 비교하여 성장 억제가 평가되었다. 평균 종양 용적이 대략 124 mm³에 도달했을 때 투약을 시작하였다.

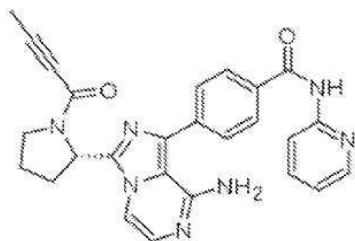


(비스투세르팁) AZD2014

[0484] **실시예 6: 인간 DLBCL 모델에서의 단일 제제 및 조합에 의한 생체 내 항종양 활성**

[0486] 5×10^6 개의 OCI-Ly10 종양 세포를 C.B.-17 SCID 암컷 마우스의 우측 옆구리에 50% 매트릭셀을 함유하는 0.1 ml의 부피로 피하로 주사하였다. 화합물 1은 5% 글루코스로 1:10 희석되고 1% w/v Kolliphor HS15를 함유하는 시트레이트/포스페이트 완충액(pH 5.0)에서 제제화되고, 5 ml/kg의 부피 및 103 mg/kg(30 mg/kg의 API)의 용량으로 매주 정맥내(iv) 투여로서 투약되었다. 아칼라브루티닙은 0.5% 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스/0.2% Tween 80에서 제제화되고, 10 ml/kg의 부피 및 12.5 mg/kg의 용량으로 경구(po) 투여로서 1일 2회(bid) 투약되었다. 연구 기간 동안 (캘리퍼스에 의해 측정된) 종양 용적, 동물 체중 및 종양 상태를 매주 2회 기록하였다. 다음 식을 이용하여 종양 용적을 계산하였다: 길이(mm) x 폭 (mm)² x 0.52. 효능 연구를 위해, 대조군과 처리군 사이에 종양 용적의 차이를 비교하여 치료 시작부터 성장 억제를 평가하였다. 평균 종양 크기가 대략 166 mm³에 도달했을 때 투약을 시작하였다.

[0487] 도 10에 도시된 바와 같이, 아칼라브루티닙과 화합물 1의 조합은 OCI-Ly10 DLBCL 이종이식 모델에서의 유의미한 생체내 항종양 활성을 야기하였다. 12.5 mg/kg의 아칼라브루티닙의 1일 2회 경구 투여와 조합된 103 mg/kg의 화합물 1(30 mg/kg의 화합물 A)의 매주 iv 투여는 치료 시작 후 10일째 날에 8마리의 종양 보유 마우스 중 8마리에서 완전한 퇴화를 야기하였다. 완전한 퇴화는 치료가 끝난 이후에도 지속되었다(3주간의 치료와 35일간의 추적관찰). 이에 반해, 화합물 1 또는 아칼라브루티닙의 단일 제제는 상대적으로 적절한 단일 제제 활성을 나타냈고, 각각 대략 64% 및 58%의 종양 성장 억제(TGI)에 도달하였다.



아칼라브루티닙

[0488] **실시예 9: 동결건조 조사**

[0490] 화합물 1 및 2는 가수분해되어 물의 존재 하에 활성 모이머를 방출시키고, 따라서 대안적인 용매를 사용하여 수분 노출 및 가수분해 속도를 최소화하여 동결건조물의 제조 동안 온도 및 시간을 제어하도록 단계가 취해져야 한다. 예를 들어, 아세톤, 아세트산(빙초산), 아세토니트릴, tert-부틸 알코올, 에탄올, n-프로판올, n-부탄올,

이소프로판올, 에틸 아세테이트, 디메틸 카보네이트, 디클로로메탄, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 1-펜탄올, 메틸 아세테이트, 메탄올, 사염화탄소, 디메틸 설펝사이드, 헥사플루오로아세톤, 클로로부탄올, 디메틸 설펝, 아세트산, 사이클로헥산 및 빙초산을 포함하는 여러 비수성 용매는 동결건조에 사용하기 위해 논문에서 조사되었다.

[0491] 초기 조사 후 빙초산 및 tert-부틸 알코올은 잠재적으로 적합한 후보인 것으로 발견되었다. 화합물 둘 다가 시각 관찰에 의해 100 mg/ml 이상의 용액 농도를 달성하기에 충분한 용해도를 갖는지를 결정하기 위해 이 2개의 용매를 추가로 평가하였다. 이 방법에서 대략 20 mg의 화합물을 200 µl의 각각의 용매에 첨가하고, 샘플을 분해를 돕도록 음파처리하였다.

[0492] 화합물 1 및 2 둘 다는 빙초산에 신속히 용해하지만, 연장된 음파처리 전까지는 tert-부틸 알코올에 용해되지 않았다. 연장된 음파처리는 온도를 증가시켰고, 이는 tert-부틸 알코올에서 화합물 둘 다의 용해에 또한 기여하였다. 실온까지 냉각되면, tert-부틸 알코올 중의 화합물 1 및 2 용액 둘 다에서 침전이 보였고, 이는 연장된 음파처리로 인한 가열 효과가 실온에서 안정하지 않은 과포화된 용액을 필시 생성시킨다는 것을 나타낸다. 따라서, 화합물 1 및 2 둘 다가 빙초산 중에 허용 가능한 용해도를 갖는 반면, 현재의 용량 예측에 기초하여, 동결건조 과정에 tert-부틸 알코올에서 용해도가 불충분하다고 결론지어졌다.

[0493] 아세톤, 아니솔, 1-부탄올, 2-부탄올, 부틸 아세테이트, tert-부틸 메틸 에테르, DMSO, 에탄올, 에틸 아세테이트, 에틸 에테르, 에틸 포르메이트, 포름산 헵탄, 이소부틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트, 메틸 아세테이트, 3-메틸-1-부탄올, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, 2-메틸-1-프로판올, 펜탄, 1-펜탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 프로필 아세테이트를 포함하는 다양한 용매는 동결건조 공정에서 사용하기 위해 빙초산과 조합되어 또한 평가되었다. 이들 용매 중 어느 것도 빙초산과 조합되어 동결 건조에 적합하다고 발견되지 않았다. 따라서, 화합물 둘 다에 대해 동결건조 공정을 개발하도록 빙초산만을 다음 단계로 진행시켰다.

[0494] 동결건조 공정 평가를 위해, 화합물 1 및 2를 대략 100 mg/ml 농도에서 빙초산에 별개로 용해시키고, 동결건조 스톱퍼를 갖는 10 ml의 동결 건조 I형 유리 바이알에 충전하고, -40℃까지 동결시켰다. 이 샘플을 대략 -40℃ 내지 -35℃의 선반 온도 및 대략 100 mTorr의 진공 압력을 사용하여 동결건조시켰다. 6시간에 걸쳐 20℃까지 가열하고 대략 100 mTorr에서 1시간 동안 이 온도에서 유지시켜 2차 건조를 수행하였다. 생성된 동결건조물은 시각 검사에 의해 양호한 외관을 갖고, 물리적 및 화학적 안정성에 대해 추가로 시험되었다.

[0495] 동결건조 공정 동안 동결건조물의 화학 안정성 이외에, 빙초산 중의 화합물 1 및 2 용액 둘 다의 화학 안정성은 화합물 1의 분석에 대해 기재된 하기 매개변수에 따라 제제 중의 화합물 A의 농도를 결정하기 위해 UV 검출 기능이 있는 역상 HPLC를 이용하여 주위 조건 및 동결된 조건에서 또한 시험되었다:

이동상 A	물 중의 0.07% 트리플루오로아세트산		
이동상 B	아세트오니트릴 중의 0.07% 트리플루오로아세트산		
칼럼	Waters X Bridge Phenyl, 2.5 µm 30 x 3.0 mm		
컬럼 온도	60℃		
유속	1.0 ml/분		
	시간	% 이동상 A	% 이동상 B
	0 분	60	40
구배	6.0	20	80
	6.5	20	80
	6.7	60	40
	8.0	60	40
주입 부피	4 µl		
실행 시간	8.0 분		
검출기 모드/파장	332 nm에서의 UV		
R _t 화합물 A	대략 2.5 분		
R _t 화합물 1	대략 5.0 분		

[0496]

[0497] 화합물 A는 화합물 1의 동결건조된 제제에서 화합물 A의 유리 양을 정량화하도록 사용되었다. 30 µg/ml에서의 화합물 A를 함유하는 표준 용액을 제조하기 위해, 대략 15 mg의 화합물 A의 무게를 정확히 측정하여 디메틸아세트아미드에 의한 부피로의 희석에 의해 50 ml 용량 플라스크에 넣었다. 5 ml의 생성된 모든 보정 용액의 양을 50 ml 용량 플라스크에 첨가하고, 디메틸아세트아미드에 의한 부피로 희석하였다. 화합물 2의 샘플을 준비하기 위해, 건조 분말로서 대략 20 mg의 화합물 1의 무게를 정확히 측정하여 20 ml 용량 플라스크에 넣은 후, 디메틸아세트아미드에 의한 부피로 희석하였다.

[0498] % 유리 화합물 A의 계산:

$$\text{화합물 A 검정 (mg/mL)} = \frac{\text{화합물 A 피크 면적 샘플}}{\text{보정 표준품에서의 화합물 A 평균 피크 면적}} \times \frac{\text{보정 표준품에서의 화합물 A 중량 (mg)}}{\text{보정 표준품에서의 화합물 A 부피 (mL)}} \times \frac{\text{화합물 A 기준 표준품 순도}}{100}$$

[0499]

$$\% \text{ 유리 화합물 A} = \left(\frac{\text{화합물 A 검정 (mg/mL)}}{\text{화합물 1 샘플 농도 (mg/mL)}} \times \frac{\text{화합물 1에서의 Amt 화합물 A}}{100} \right) \times 100$$

[0500]

[0501] 결과는 표 6에 기재된 바와 같이 화합물 1 및 2 중의 화합물 A(% w/w)와 비교되었다.

표 6

HPLC에 의한 유리 화합물 A 퍼센트

샘플 ID	화합물	유리 화합물 A (%)
약물 물질	1	0.10
	2	0.07
동결건조된 샘플	1	1.243
	2	0.261
빙초산 중의 동결된 샘플 용액	1	1.166
	2	0.106
빙초산 중의 주위 샘플 용액	1	4.621
	2	0.635

[0502]

[0503] 표 6은 화합물 1의 샘플에서 약 1.2%까지 증가한 % 유리 화합물 A로서 동결건조 공정 동안 상당한 분해가 있었다는 것을 나타낸다. 이 증가는 동결된 용액과 동등하고, 이는 분해가 주로 용액 제조 공정 동안 발생한다는 것을 나타낸다. 주위 조건에서 저장된 빙초산 중의 화합물 1 용액에서의 분해는 동결된 조건에서보다 훨씬 더 높았다. 그러나, 화합물 2의 동결건조물 및 동결된 용액에서 상당한 분해가 없는 반면, 주위 조건에서 저장된 빙초산 중의 화합물 2 용액은 또한 상당한 분해를 나타냈다.

[0504] 따라서, 빙초산 중의 화합물 1 및 2 용액 둘 다 동결건조 공정 및 동결된 조건(-20℃)에서의 저장 동안 안정하다고 결론지어졌다.

[0505] 제2 소규모 동결건조 공정은 화합물 1 및 2에서 수행되었다. 1.348 ml의 아세트산 중의 134.8 mg의 화합물 1 및 1.432 ml의 아세트산 중의 143.2 mg의 화합물 2를 용해시켜 화합물 1 및 2의 용액을 제조하였다. 주위 용액 안정성 연구 및 동결된 용액 안정성 연구를 위해 200 μl의 각각의 용액을 취했다. 용액의 나머지를 10 ml의 투명 바이알에서 하기 절차에 따라 동결 건조시켰다:

- [0506] 1. 2시간에 걸쳐 -40℃까지 냉각
- [0507] 2. 30분 동안 -40℃에서 유지
- [0508] 3. 1440분(1일) 동안 -40℃에서 300 mTorr에서 진공
- [0509] 4. 1일에 걸쳐 -35℃까지 선반 증가
- [0510] 5. 1일에 걸쳐 20℃까지 가열하여 100 mTorr까지 압력 감소
- [0511] 6. 2시간 동안 100 mTorr에서 20℃에서 유지
- [0512] 7. N₂ 블리드를 이용하여 주위로 돌아가고 동결 건조기 내에 바이알을 밀폐
- [0513] 8. 빼내고 실링하고 동결기에서 저장

[0514] 빙초산 중의 화합물 1 및 2 용액 둘 다 동결건조 공정 및 동결된 조건(-20℃)에서의 저장 동안 안정하다고 결론지어졌다.

[0515] 목적

[0516] 추가의 제품 개발을 위해 화합물 1만을 다음 단계로 진행시켰다. 연구의 범위는 화합물 1을 포함하는 벌크 용액의 제제, 중요 공정 매개변수의 제어, 물질 상용성 및 동결건조를 포함하였다. 배치당 대략 160개의 바이알 /1.77 kg의 3개의 완전 규모 실험실 배치를 제조하였다. 화합물 1을 빙초산 중의 50 mg/ml 용액으로 제제화하고, 다른 부형제 없이 50 ml 바이알에서 500 mg의 화합물 1을 함유하는 약물 생성물을 제조하기 위해 동결 건조를 위해 50 ml I형 투명 유리 바이알에서 10.0 ml의 공칭 목표 부피로 충전하였다.

[0517] **재료**

[0518] 표 7은 연구에 사용된 재료를 기재한다. 모든 재료는 각자 지정된 사용기한 내에 있었다.

표 7

재료 목록

재료	치수	판매자
화합물 1	5 병 (각각 80 g) 1 병 (50 g)	해당 없음
무수 아세트산	1 ℓ 병	Rathburn
백금 경화된 실리콘 관	0.125" ID	Saint-Gobain Performance Plastics
백금 경화된 실리콘 관	0.25" ID	Saint-Gobain Performance Plastics
백금 경화된 규소 가스킷	3/4" ID	Precision Polymer Products
초순수 질소	UN1066	Air-Gas
316L SS 충전제 노즐	1/8" ID	Cole-Farmer (Overlook Industries)
Millipak 20 PVDF	0.22 µm 기공 크기	Millipore
IL TK8, BPV 2D 유지 백	A-Flex 20" , 1/4" x 1/4" x 1/8" Luer	ATMI/Pall Life Sciences

[0519]

[0520] **장비**

[0521] 개발 단계에서부터 대규모의 기술적 배치에 이르는 연구에서 표 8에 기재된 장비를 사용하였다. 대기 중 수분을 감소시키고 화합물 1로부터의 화합물 A의 가수분해를 억제하기 위해 질소로 퍼징된 아이솔레이터에서 칭량, 혼합 및 배합을 수행하였다. 배합 동안 아세트산 중의 화합물 1로부터의 화합물 A의 가수분해를 최소화하도록 18 °C ± 1°C에서 화합물 용기를 제어하였다. 이 온도는 아세트산이 동결하는 위험 때문에 너무 낮게 설정되지 않았다. 주위 온도에서 실험실 벤치 탑에서 여과 및 충전을 수행하였다.

표 8

장비 목록

장비
2 ℓ 및 3 ℓ 유리 자켓팅된 용기 (Chemglass)
테플론 코팅된 교반 막대, 2" x 3" ID
디지털 디스플레이를 갖는 VWR 자기 교반기
VWR 필터 유닛
Fisher 온도계
샘플링 아이솔레이터
탑 로더 저울 (Top Loader Balance)
분석 저울
Watson Marlow, 연동 필터 펌프
Watson Marlow, Flexicon, 연동 충전 펌프
Lyo Star III, 개발 동결 건조기

[0522]

[0523] **용기 밀폐**

[0524] 바이알을 손 세척하고, 증류수로 세정하고, 130°C에서 6시간 동안 오븐에서 건조시켰다. 이것을 충전 처리하기 전에 주위 온도에서 평형화하였다. 스톱퍼 및 시일을 추가의 처리 없이 그대로 사용하였다(표 9).

표 9

1차 용기 밀폐

구성성분
50 ml 바이알, 20 mm 크라운, 비무균, 투명 유리, I 형 바이알, Schott, p/n 1097603
20 mm Flurotec 리오 스톱퍼, West, 무균에 준비됨, p/n 19700033 또는 19700041
20 mm Flip-Off Matte Top Seal, West, White, p/n 54202047

[0525]

[0526] **최종 배치 제조 공정**

[0527] 화합물 1을 포함하는 제제를 표 10에서 마스터 제제에 따라 빙초산 중의 50 mg/ml 농도로 배합하였다.

[0528] **계산**

[0529] 화합물 1의 최종 중량은 분석 증명서(CoA)로부터 순도(98.9%)에 대해 보정되었다. 보정된 중량은 하기와 같이 계산되었다:

[0530] (a) 표 10에서 마스터 제제에 따라 배치에 필요한 화합물 1 중량을 계산한다.

[0531] (b) 100 ml의 용액에 대해, 화합물 1 중량 = 100 ml (4.75/100) = 4.75 g

[0532] (c) 순도에 대해 보정하여, 화합물 1 중량 = 4.75 ÷ (98.9/100) = 4.8028 g.

표 10

마스터 제제 디스펜싱

성분	농도(mg/ml)	%w/w ¹
화합물 1	50 mg/mL	4.75
빙초산 ²	1 ml까지 적량	100%까지 적량

¹제제 밀도 = 25°C에서 1.0531 g/ml.

²밀도 = 1.05 g/ml

[0533]

[0534] **장비 설정**

[0535] (a) 모든 장비(저울, 용기, 혼합기)를 아이솔레이터 내에 배치하였다. 질소 탱크로부터의 실리콘 관을 아이솔레이터 입구에 연결하였다. 질소 밸브를 켜고, 대략 200 SCFH(시간당 표준 입방 피트)에서 질소 흐름을 유지시키도록 조정하였다.

[0536] (b) 아이솔레이터를 10분 이상 동안 및 바람직하게는 적어도 30분 동안 순수한 질소 가스로 퍼징하고, 질소의 정상류를 배합 기간 동안 유지시켰다.

[0537] (c) 유리 자켓팅된 배합 용기 및 혼합기를 설정하고, 용기에 칠러 유닛에 연결하였다.

[0538] (d) 칠러 온도를 18°C로 설정하고, 필터는 진행 전에 18°C에 도달하였다.

[0539] **배합**

[0540] (a) 무수 빙초산의 배치 중량 분량의 90%를 유리 용기에 분배하였다.

[0541] (b) 200 내지 300 rpm의 느린 혼합을 개시하였다.

[0542] (c) 아세트산 용액을 18°C 온도까지 냉각시키고, 용액을 그 온도에서 최소 5분 동안 유지시켰다.

[0543] (d) 화합물 1의 보정된 예비칭량된 분량을 연속 혼합하면서 용기에 분배하였다. 이 점은 0시간으로 설정되고, 아세트산에 대한 화합물 1의 첨가로부터 동결 건조기로의 트레이의 배치까지의 배치에 대한 총 목표 시간은 방출된 유리 화합물 A의 생성을 최소화하기 위해 최대 7시간 이하였다.

[0544] (e) 화합물 1의 완전한 용해를 달성하기 위해 필요한 바대로 혼합 속도를 증가시켰다.

[0545] (f) 빙초산을 배치 중량에 첨가하고, 용액을 추가 10분 동안 혼합하였다.

- [0546] (g) 이 단계에서 외관, 밀도, 삼투압농도, 검정 및 불순물 시험에 분석하기 위해 0시간 샘플(2 X 10 ml)을 취했다. 샘플을 상기 기재된 HPLC 방법에 따라 디메틸아세트아미드(DMA)에서 1 mg/ml 농도로 희석하였다. 모든 샘플을 스톱퍼로 막고, -20℃에서 저장하였다.
- [0547] **여과**
- [0548] (a) 용액을 제조 직후 여과시켰다.
- [0549] (b) 0.25" ID 실리콘 관을 용기로부터 탠덤으로 연결된 2 Millipak 20 필터에 연결하였다. 실리콘 관을 연동 펌프 헤드를 통해 라우팅하고, 관 출구를 (TK8) 홀딩 백 또는 유리 파이렉스 병에 연결하였다.
- [0550] (c) 화합물 1을 포함하는 용액을 수용 용기로 천천히 펌프 여과시켜 초기 10 내지 20 ml 부피를 버렸다.
- [0551] (d) 검정 및 불순물 시험을 위해 여과후 샘플을 취했다. 샘플을 상기 기재된 HPLC 방법에 따라 디메틸아세트아미드(DMA)에서 1 mg/ml 농도로 희석하였다. 샘플을 스톱퍼로 막고, -20℃에서 저장하였다.
- [0552] **생성물 충전**
- [0553] (a) 연동 펌프를 사용하여 주위 온도에서 생성물 충전 정확성을 결정하였다.
- [0554] (b) 용액 밀도는 주위 온도에서 측정되고, 공칭 10 ml/바이알에 기초하여 충전 중량을 설정하였다.
- [0555] (c) 바이알을 목표 충전 중량에서 충전하였다. 각각의 바이알을 부분적으로 스톱퍼로 막고, 트레이가 충전되면 동결 건조기에 즉시 로딩하였다.
- [0556] (d) 검정 및 불순물에 대해 충전 종료 시 2개의 10 ml 샘플 바이알을 취했다. 샘플을 DMA(1 mg/ml)로 즉시 쉐킹하고, -20℃에서 저장하였다.
- [0557] **동결 건조**
- [0558] 표 11에서의 최종 동결 건조 공정은 3개의 기술적 배치에 적용되었다. 생성물 바이알을 5℃ 선반 온도에서 로딩하였다. 0.2℃/분의 더 느린 상승 속도에서 동결을 수행하였다. 동결된 아세트산을 30시간에 걸쳐 -30℃로부터 -20℃로의 상승, 이어서 100 mTorr 진공 압력에서 1차 건조 동안 55시간 동안 -20℃에서의 고정을 이용하여 승화시켰다. 12시간 2차 건조 동안 25℃ 및 20 mTorr 감압에서 탈착을 통해 임의의 남은 용매를 제거하였다. 모든 바이알을 700 Torr의 진공 압력에서 스톱퍼로 막기 전에 질소로 역충전하고, -20℃의 추천된 저장 온도에서 저장하였다. 스톱퍼로 막은 바이알의 용기 밀폐 무결성을 보장하기 위해 바이알 내에 약간의 진공 압력을 유지시키도록 역충전 압력(700 Torr)을 거의 대기 수준(760 Torr)에서 유지시켰다. 표 11에서의 역충전 전의 진공 압력 설정(20 mTorr)은, 20 mTorr의 2차 건조 진공 압력에 상응하는, 역충전 공정 시작 전의 실행 진공 압력을 지칭한다.

표 11

동결 건조 공정

생성물 로드 단계		선반 설정점	5°C		
열 처리 단계					
단계	단계 제어 방식	온도 S.P. (°C)	상승 시간(최소)	침지 시간(최소)	
1	일반	-30	175	90	
2	일반	-5	50	240	
3	일반	-30	125	90	
동결 응축기	응축기 SP	-50	해당 없음	해당 없음	
배기	100 mT 에서 SP 배기				
1차 건조 단계					
단계	단계 제어 방식	온도 S.P. (°C)	상승 시간(최소)	침지 시간(최소)	진공 제어 SP (mT)
1	일반	-30	0	60	100
2	일반	-20	1800	3320	100
압력 상승 시험				해당 없음	없음
2차 건조 단계					
단계	단계 제어 방식	온도 S.P. (°C)	상승 시간(최소)	침지 시간(최소)	진공 제어 SP (mT)
1	일반	25	520	720	20
압력 상승 시험				해당 없음	없음

스톱퍼링 단계		
선반 설정점	-20	°C
역충전 전 진공	20	mT
스톱퍼링 전 역충전	예	
스톱퍼링 모드	수동	

[0559]

[0560] 외관, 검정, 불순물, 함유량, 잔류 용매(아세트산), 재구성(시간, 외관, pH, 입자수 및 입자 크기)에 대해 최종 동결건조된 생성물을 분석하였다.

[0561] **결과:**

[0562] **기술적 배치 1**

[0563] 아세트산 및 화합물 1을 포함하는 총 배치 크기는 1.770 kg이었다. GMP 배치 크기(약 23 kg)의 예상된 가공 시간을 모방하도록 용액을 여과하고, 충전하고 동결건조기로 로딩하기 전에 18°C에서의 5시간 유지를 수행하였다. 아세트산에 대한 화합물 1의 첨가의 시작으로부터의 총 공정 시간은 6시간 38분이었다. 화합물 1은 12분 내에 완전히 용해되었다. 동결건조 케이크 외관은 매끈하고 컴팩트하고 미백색이었다. 표 12-표 17은 기술적 배치 1의 규명을 제공한다.

[0564] 기술적 배치 1을 5%(w/w) 텍스트로스(3.68 mg/ml의 시트르산 일수화물, 9.56 mg/ml의 시트르산나트륨 이수화물 및 50 mg/ml의 무수 텍스트로스) 중의 50 mM 시트레이트 완충액(pH 5)에 재구성하였다. 대안적인 희석제 또는 용매는 2.5%(w/w) 텍스트로스(1.76 mg/ml의 아세트산, 5.78 무수 아세트산나트륨, 25 mg/ml의 무수 텍스트로스) 중의 100 mM 아세테이트 완충액(pH 5)이다.

표 12

기술적 배치 1 재구성 데이터

바이알 번호	의관	부피(mL)	완전한 용해까지의 시간(분)	pH
1	투명 용액, 희미한 황색, 가시적인 입자가 없음	20	5.41	5.04
2	투명 용액, 희미한 황색, 가시적인 입자가 없음	20	5.23	5.04

[0565]

표 13

기술적 배치 1 불순물(% 면적)

샘플	%유리 화합물 A	검정 화합물 A (%라벨)	% 총 불순물	%불순물 RRT-0.17	%불순물 RRT-0.42	%불순물 (화합물 A) RRT-0.53 ²	%불순물 RRT-0.58	%불순물 RRT-0.82	%불순물 RRT-0.89
T = 30 (여과전)	ND	99.21	0.31					0.31	
여과후	0.24	99.86	0.59		0.10	0.21		0.28	
충전 종료 (6 시간, 14 분)	0.22	99.67	0.53		0.06	0.19		0.82	
동결건조 바이알-1	0.28	106.29	0.62		0.09	0.25		0.28	
동결건조 바이알-2	0.28	99.59	0.65		0.11	0.25		0.29	

[0566]

표 14

기술적 배치 1에서의 잔류 수분

샘플	케이크 중량(g)	%물 (w/w) (KF)	평균 % 물 (w/w)
1	0.5230	0.0040	0.0031
2	0.5011	0.0021	

[0567]

표 15

기술적 배치 1에서의 잔류 용매

샘플	% 아세트산 (w/w) (HPLC)	평균 %아세트산 (w/w)
1 차 건조 종료-바이알 1	7.81	8.17
2 차 건조 종료-바이알 1	8.52	
2 차 건조-바이알 1	0.05	0.05
2 차 건조-바이알 2	0.04	
동결건조 바이알 1	0.01	0.01
동결건조 바이알 2	0.01	

[0568]

표 16

기술적 배치 1 입자수(USP <788>)¹

USP 사양 (입자/용기)	5 ml에서의 누적 평균 입자 (n = 3)	입자의 수/ml	입자의 수/바이알
6000 개의 입자 ≥ 10 μm	156.33	31.3	322
600 개의 입자 ≥ 25 μm	0.67	0.1	1

¹ 풀링된 2 개의 바이알, 총 40 ml

[0569]

표 17

25°C에서의 기술적 배치 1 입자 크기 (Malvern ZetaSizer Nano-ZS90)

샘플	Z-평균	PDI
	d. nm	
상부 트레이	18.87	0.281
	18.77	0.279
	18.57	0.280
하부 트레이	18.20	0.234
	17.85	0.228
	18.57	0.280

[0570]

기술적 배치 2

[0571]

[0572]

화합물 1 및 아세트산의 1.681 l (1.77 kg) 배치를 기술적 배치 1에 대해 상기 개략된 바와 같은 동일한 공정 및 시기를 이용하여 배합하고 여과하고 충전하고 동결건조시켰다. 화합물 1의 분배로부터 동결건조의 시작까지의 총 공정 시간은 6시간 53분이었다. 화합물 1의 완전한 용해까지의 시간은 15분 내였다. 배치에 대한 목표 충전은 10.3 ml/바이알(10.85 g/바이알, 밀도 1.0531)이었다. 동결건조 케이크 외관은 매끈하고 컴팩트하고 미백 색이고, 기술적 배치 1의 외관 및 사양에 일치하였다. 표 18은 기술적 배치 2에서 발견된 불순물을 요약한다.

표 18

기술적 배치 2 불순물 (% 면적)

샘플	검정 조성 1 (mg/mL)	검정 조성 1 (% 라벨)	%유리 화합물 A	총 불순물 (%)	%불순물 RRT-0.42	%불순물 RRT-054	%불순물 RRT-0.83
T = 30 (여과전)	49.5	99.1	ND	0.26			0.26
여과후	50.2	100.5	0.09	0.39	0.05	0.09	0.25
충전 종료	50.5	101.4	0.12	0.42	0.06	0.11	0.25

[0573]

기술적 배치 3

[0574]

[0575]

화합물 1 및 아세트산의 1.681 l (1.77 kg) 배치 크기를 기술적 배치 1 및 2에 대해 상기 개략된 바와 같은 동일한 공정 및 시기를 이용하여 배합하고 여과하고 충전하고 동결건조시켰다. 화합물 1의 분배로부터 동결건조의 시작까지의 총 공정 시간은 6시간 47분이었다. 화합물 1의 완전한 용해까지의 시간은 15분 내였다. 배치에 대한 목표 충전은 10.3 ml/바이알(10.85 g/바이알, 밀도 1.0531 g/ml)이었다. 결과는 0.5% 미만의 총 불순물로 모든 샘플의 검정에 대해 거의 100%였다. 기술적 배치 3에 대한 동결건조 케이크 외관은 기술적 배치 1 및 2의 외관

과 일치하는 매끈하고 컴팩트하고 미백색인 케이크였다. 표 19는 기술적 배치 3의 불순물을 요약한다.

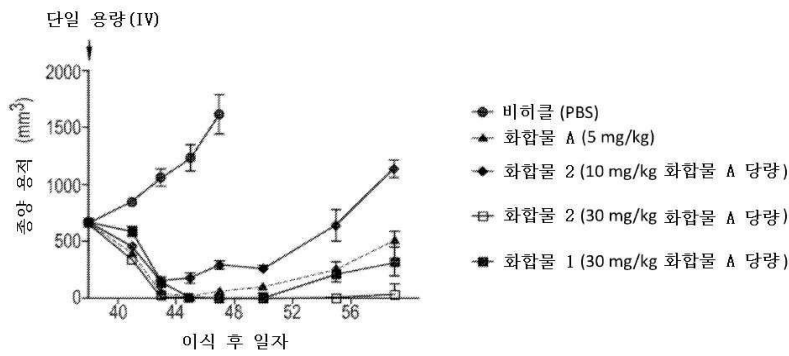
표 19

기술적 배치 3 불순물 (% 면적)

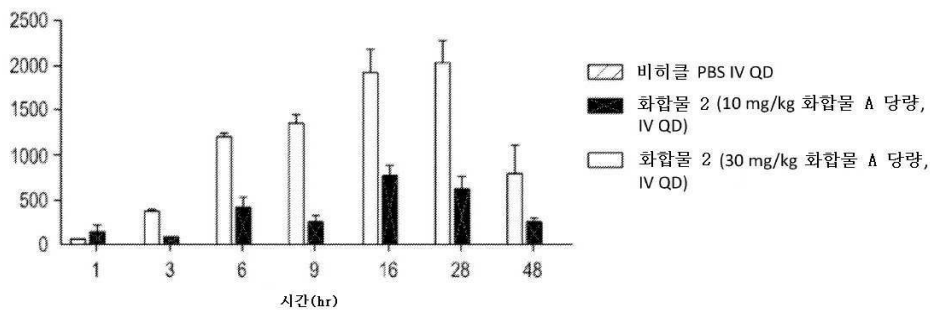
샘플	검정 조성 1 (mg/mL)	검정 조성 1 (% 라벨)	검정 화합물 A (mg/mL)	%유리 화합물 A	총 불순물 (%)	%불순물 RRT-0.42	%불순물 RRT-054	%불순물 RRT-0.83
T = 30 (여과전)	49.9	99.8	ND	ND	0.27			0.27
여과후	49.9	99.8	0.02	0.15	0.46	0.07	0.13	0.26
충전 종료	50.0	100.1	0.02	0.15	0.47	0.08	0.13	0.26

도면

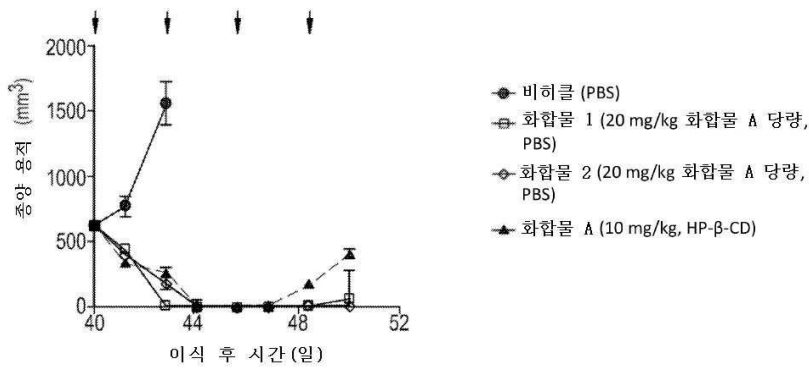
도면1



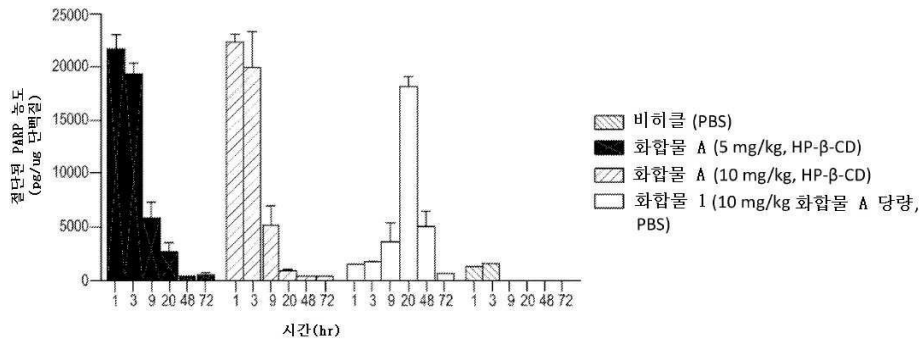
도면2



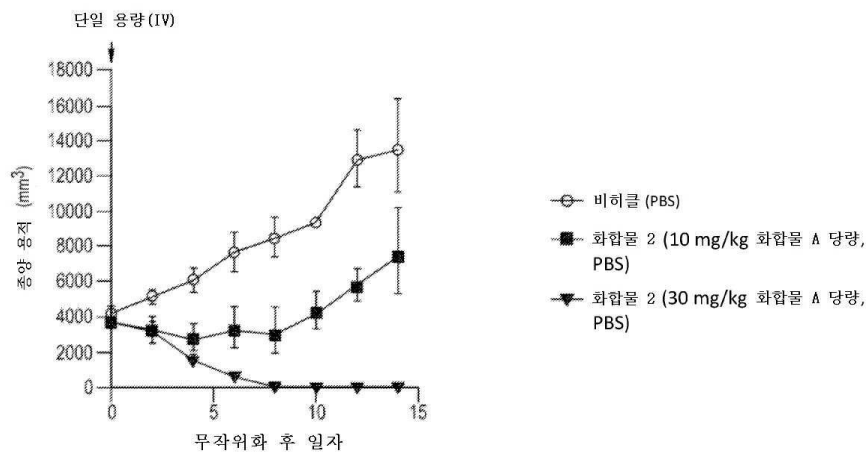
도면3



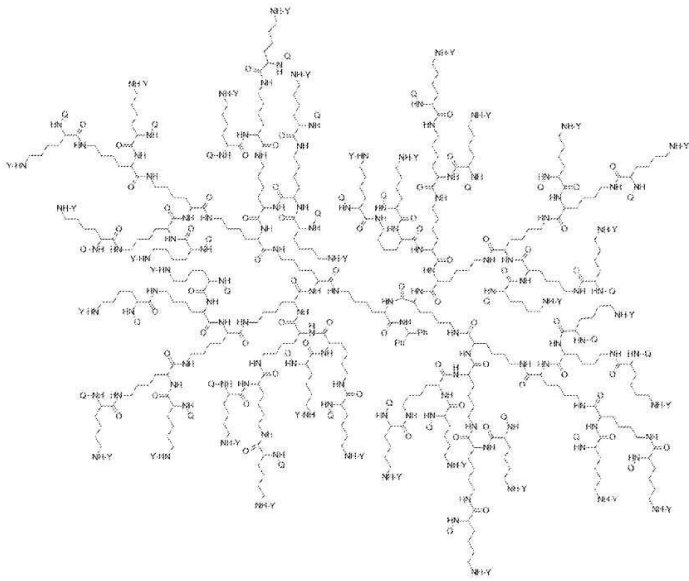
도면4



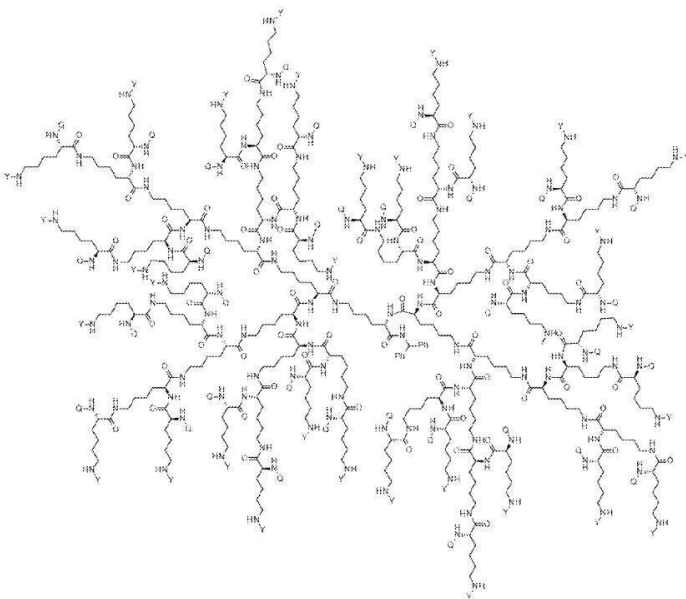
도면5



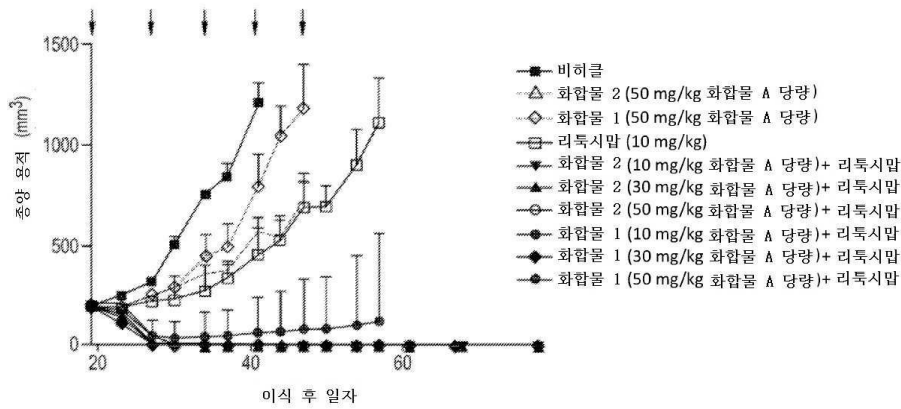
도면6



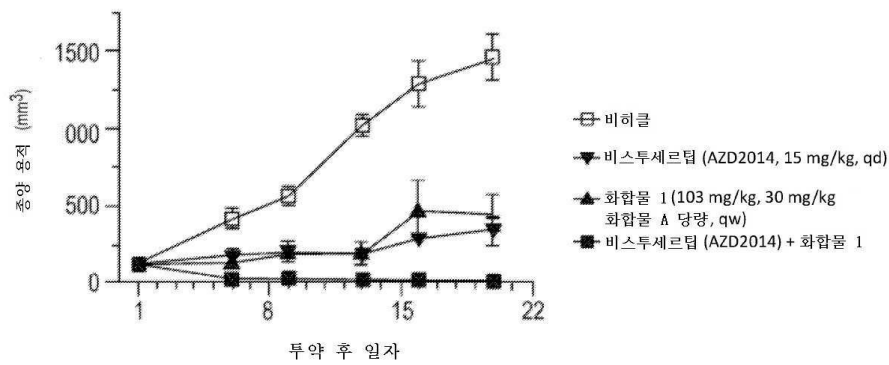
도면7



도면8



도면9



도면10

