



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년04월06일  
(11) 등록번호 10-2097492  
(24) 등록일자 2020년03월31일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C08F 32/08 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)  
A61P 19/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C08F 22/06 (2006.01) C08G 73/02 (2006.01)  
C08L 45/00 (2006.01) C08L 53/00 (2006.01)  
C08L 67/04 (2006.01) C08L 71/02 (2006.01)  
C08L 79/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
C08F 32/08 (2013.01)  
A61K 47/32 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0087765
- (22) 출원일자 2018년07월27일  
심사청구일자 2018년07월27일
- (65) 공개번호 10-2020-0012444
- (43) 공개일자 2020년02월05일
- (56) 선행기술조사문헌  
JP2017101247 A  
(뒷면에 계속)

- (73) 특허권자  
서울대학교 산학협력단  
서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)
- (72) 발명자  
이연  
서울특별시 관악구 관악로30길 27, 111동 1903호  
김희진  
경기도 평택시 유천3길 15-10  
김성환  
경기도 군포시 고산로539번길 6, 969동 1304호
- (74) 대리인  
한윤호

전체 청구항 수 : 총 31 항

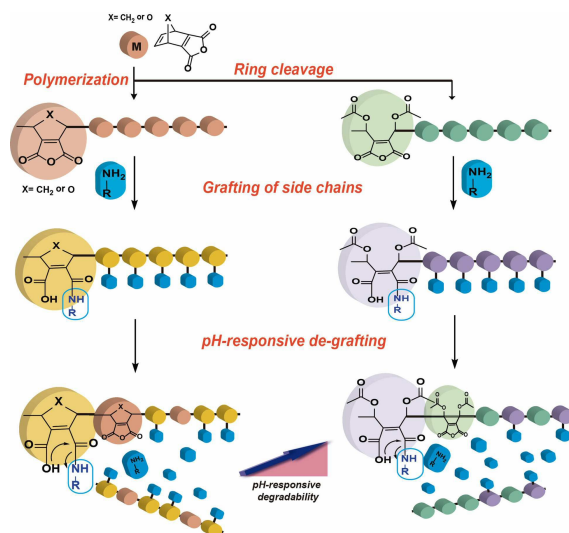
심사관 : 윤중화

(54) 발명의 명칭 pH 응답성 그래프팅 및 분해 조절이 가능한 시스-알파-베타 이중결합 무수물 구조를 가진 개환복분해 중합 고분자 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 신규 개환복분해 중합체에 관한 것으로서 보다 구체적으로 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물을 그룹스 측매의 존재 하에 개환복분해 중합함으로써 제조되는 pH-반응성 개환복분해 중합체 및 이의 약물전달체 등의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61P 19/10* (2018.01)  
*A61P 35/00* (2018.01)  
*C08F 22/06* (2013.01)  
*C08G 73/0233* (2013.01)  
*C08L 45/00* (2013.01)  
*C08L 53/00* (2013.01)  
*C08L 67/04* (2013.01)  
*C08L 71/02* (2013.01)  
*C08L 79/06* (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR101718941 B1  
 KR101875471 B1  
 Chemistry letters, pp. 819-822(1986.02.04.)  
 US national library of medicine, 1993, 28(12),  
 931-5(1993.12.12.)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2015R1C1A1A01052185

부처명 교육과학기술부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 기초연구사업

연구과제명 다중 신호 응답성을 지니는 새로운 말레산 아미드 기반 고분자의 합성과 응용

기여율 1/1

주관기관 서울대학교 산학협력단

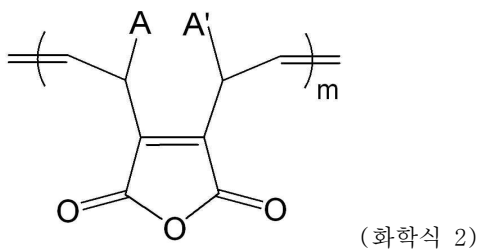
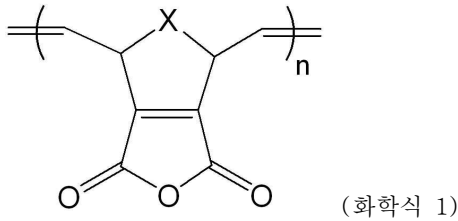
연구기간 2015.11.01 ~ 2018.10.31

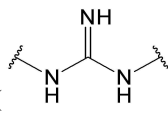
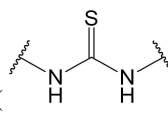
명세서

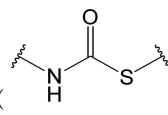
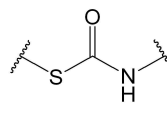
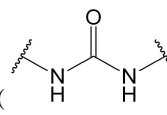
청구범위

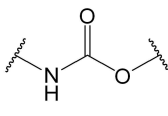
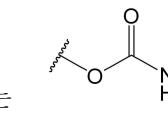
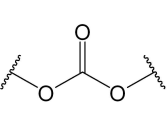
청구항 1

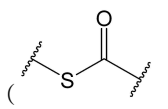
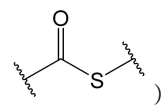
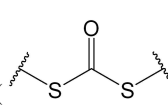
하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 개환복분해 중합체:

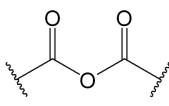


(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ), 우레아 링커( ), 카르바메이트

링커( 또는  ), 카르보네이트 링커( ), 티오에이트 링커

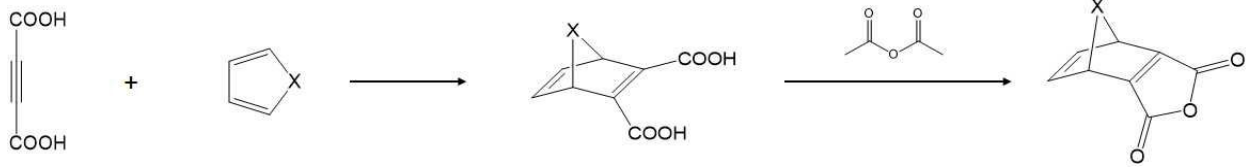
( 또는  ), 카르보노디티오에이트 링커( ), 안하이드라이드 링커

( ), 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, 및 S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다).

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 화학식 1의 개환복분해 중합체의 단위체는 하기 반응식 2의 반응에 의해 제조되는, 개환복분해 중합체:



(반응식 1).

**청구항 3**

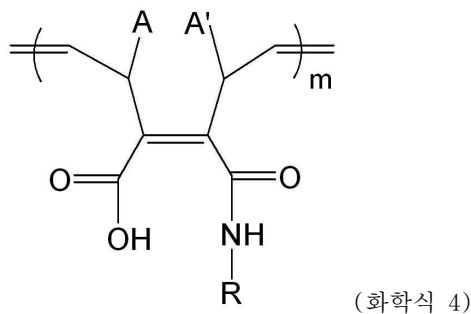
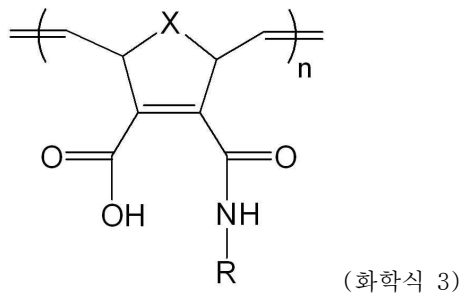
제1항의 개환복분해 중합체를 포함하는 pH-의존성 화합물-접목 중합체.

**청구항 4**

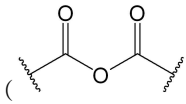
제3항에 있어서, 상기 화합물은 약물, 약물유도체, 생리활성물질 또는 가교제인, pH-의존성 화합물-접목 중합체.

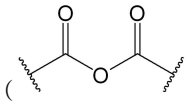
**청구항 5**

하기 화학식 3 및 4 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 화합물-연결 고분자 접합체:



(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커(), 티오우레아 링커(), 카르바모티오에이트 링커( 또는 ), 우레아 링커(), 카르바메이트 링커( 또는 ), 카르보네이트 링커(), 티오에이트 링커( 또는 ), 카르보노디티오에이트 링커(), 안하이드라이드 링커



() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 탄소수 1 내지 10의 아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬에스터, 탄소수 7 내지 11의 알킬아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬아민, 탄소수 6 내지 10의 아릴아민, 탄소수 1 내지 10의 알킬아미드, 탄소수 6 내지 10의 아릴아미드 또는 구아니딘이며, 상기 R은 1차 또는 2차 아민기를 갖는 화합물이다).

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 화합물은, 약물, 약물유도체, 생리활성물질, 또는 가교제인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 7**

제6항에 있어서,

상기 약물은 항암제, 항생제 또는 골다공증 치료제인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 8**

제7항에 있어서,

상기 항암제는 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 알렌드로네이트, 도세탁셀, 빈블라스틴, 카페시타빈, 멜팔란, 5-플루오로우라실, 테모졸로마이드, 다카르바진, 나이트로젠 머스타드, 폴리닌산, 다카르바진, 프로카르바진, 블레오마이신, 트로피세트론, 옥살리플라틴, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 악티노마이신 D, 마이토마이신 C, 카르무스틴, 로무스틴, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 하이드록시유레아, 아자티오프린, 시타라빈, 펜토스타틴, 머캅토포린, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 테모졸로마이드, 비노렐빈, 암사크린, 미토잔트론, 클라드리빈, 빈크리스틴, 이마티닙, 아자시티딘, 보르테조밐, 켄시타빈, 플루다라빈, 페메트렉스드, 옥트레오타이드, 류프로렐린 또는 항암 항체인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 9**

제8항에 있어서,

상기 항암 항체는 세특시맵, 베바시주맵, 트라스투주맵, 리특시맵, 알렘투주맵, 다클리주맵, 켄투주맵, 이리투모맵, 또는 에드렘콜로맵인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 10**

제7항에 있어서,

상기 골다공증 치료제는 사이클로스포린, 오다나카팁, 티아졸리딘디온, 테리파라타이드, 알렌드로네이트, 데노수맵, 또는 칼시토닌인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 11**

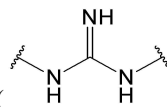
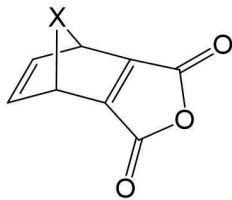
제7항에 있어서,

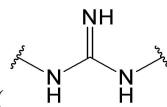
상기 항생제는 세프트로잔(ceftolozane), 세프트롤린 포사밀(ceftaroline fosamil), 에라바사이클린(eravacycline), 세프트아지다임(ceftazidime), 이미페넴(imipenem), 브릴라시딘(brilacidin), 아미박탐(avibactam), 플라조미신(plazomicin), 페니실린(penicillin), 리파마이신(rifamycins), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 트로보플록사신(trovafloxacin), 가레노사신(garenoxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 제

미플록사신(gemifloxacin), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 푸로세마이드(furosemide), 설파퓨라졸(sulfafurazole), 설파메톡사졸(sulfamethoxazole) and 설파디메톡신(sulfadimethoxine), 설파디이미딘(sulfadimidine), 설파목솔(sulfamoxole), 린코마이신(lincomycin), 클린다마이신(clindamycin), 테트라사이클린(tetracycline), 스트렙토마이신(streptomycin), 카나마이신(kanamycin), 아미카신(amikacin), 토브라마이슨(tobramycin), 디벤키아신(dibekacin), 젠타마이신(gentamicin), 시소미신(sisomicin), 네틸미신(netilmicin), 네오마이신(neomycin), 하이그로마이신(hygroscopicin), 세파마이신(cephamycin), 바실로마이신(bacillomycin), 에치노칸딘(echinocandin), 마이코섭틸린(mycosubtilin), 닙토마이신(daptomycin), 이투린(iturin), 서팩틴(surfactin), 아지담페니콜(azidamfenicol), 독시사이클린(doxycycline), 에페레졸리드(eperezolid), 리네졸리드(linezolid), 라데졸리드(radezolid), 란베졸리드(ranbezolid), 수테졸리드(sutezolid), 티암페니콜(thiamphenicol), 플로르페니콜(florfenicol), 발네물린(valnemulin), 세스로마이신(cethromycin), 솔리스로마이신(solithromycin), 프리스티나마이신(pristinamycin), 티게사이클린(tigecycline), 메티실린(methicillin), 반코마이신(vancomycin), 앰피실린(ampicillin), 세프디니르(cefдинир), 세프카펜(cefcapene), 세페핌(cefepime), 세프트로잔(ceftolozane), 세프트로비프로(ceftobiprole), 옥사세핌(oxacephem), 세프달록심(cefdaloxime), 세프티록심(ceftizoxime), 세프메녹심(cefmenoxime), 세프피라미드(cefpiramide), 세프포독심(cefepodoxime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프디토렌(ceftitoren), 세파클로르(cefaclor), 세포테탄(cefotetan), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 옥사실린(oxacillin), 나프실린(nafcillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 테이코플라닌(teicoplanin), 라모플라닌(ramoplanin), 바시트라신(bacitracin), 사이클로세린(cycloserine), 벤질페니실린(benzylpenicillin), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 에르타페넴(ertapenem), 메로페넴(meropenem), 도리페넴(doripenem), 세프로질(cefprozil), 아즈테로남(azteronam), 이미페넴(imipenem), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 세파클로르(cefaclor), 클라밤(clavam), 바보르박탐(vaborbactam), 아즈트레남(aztreonam), 아목시실린(amoxicillin), 텍익소박틴(teixobactin), 타이로트리신(tyrothricin), 또는 폴리믹신(polymixin)인, 화합물-연결 고분자 접합체.

**청구항 12**

하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 그룹스 축매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계를 포함하는 제1항의 개환복분해 중합체의 제조방법:

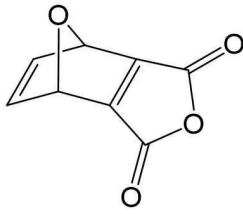


(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘( , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

**청구항 13**

하기 화학식 6의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물을 그룹스 축매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계; 및

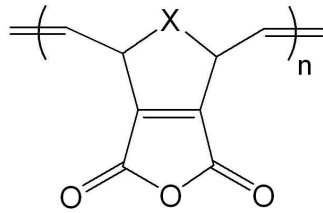
개환복분해 중합된 중합체에 염화제1철을 가하여 상기 중합체의 사이클로 에테르 결합을 절단하는 단계를 포함하는 상기 개환복분해 중합체의 제조방법:



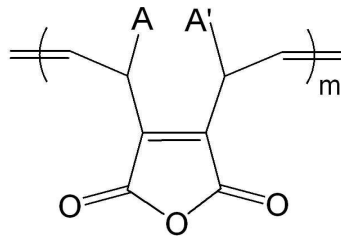
(화학식 6).

**청구항 14**

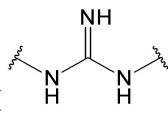
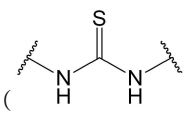
하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 포함하거나 둘이 혼합된 구조를 포함하는 개환복분해 중합체를 염기성 조건의 수용액 내에서 1차 또는 2차 아민기를 가진 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화합물-접목 개환복분해 중합체의 제조방법:

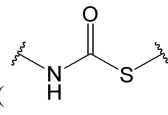
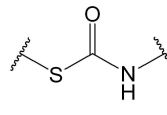
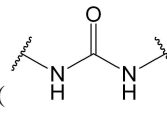


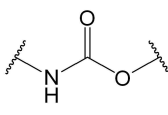
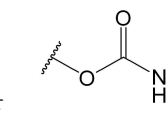
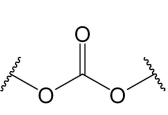
(화학식 1)

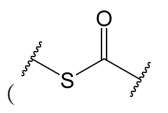
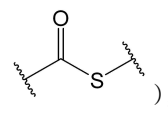
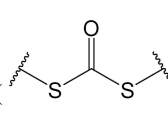


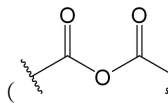
(화학식 2)

(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트

링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커

( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커

() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로

로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다).

**청구항 15**

제14항에 있어서,

상기 화합물은 약물, 생리활성물질, 가교제 또는 이들의 아민화 유도체인, 제조방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서,

상기 약물은 항암제, 항생제, 또는 골다공증 치료제인, 제조방법.

**청구항 17**

제16항에 있어서,

상기 항암제는 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 알렌드로네이트, 도세탁셀, 빈블라스틴, 카페시타빈, 멜팔란, 5-플루오로우라실, 테모졸로마이드, 다카르바진, 나이트로젠 머스타드, 폴리닌산, 다카르바진, 프로카르바진, 블레오마이신, 트로피세트론, 옥살리플라틴, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 악티노마이신 D, 마이토마이신 C, 카르무스틴, 로무스틴, 메토트렉세이트, 티오구아닌, 하이드록시유레아, 아자티오프린, 시타라빈, 펜토스타틴, 머캅토포린, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 테모졸로마이드, 비노렐빈, 암사크린, 미토잔트론, 클라드리빈, 빈크리스틴, 이마티닙, 아자시티딘, 보르테조밐, 쟈시타빈, 플루다라빈, 페메트렉스드, 옥트레오타이드, 류프로렐린 또는 항암 항체인, 제조방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서,

상기 항암 항체는 세톡시맵, 베바시주맵, 트라스투주맵, 리톡시맵, 알렘투주맵, 다클리주맵, 쟈투주맵, 이리투모맵, 또는 에드렘콜로맵인, 제조방법.

**청구항 19**

제16항에 있어서,

상기 골다공증 치료제는 사이클로스포린, 오다나카팁, 티아졸리딘디온, 테리파라타이드, 알렌드로네이트, 데노수맵, 또는 칼시토닌인, 제조방법.

**청구항 20**

제16항에 있어서,

상기 항생제는 세프트로잔(ceftolozane), 세프트롤린 포사밀(ceftaroline fosamil), 에라바사이클린(eravacycline), 세프트아지다임(ceftazidime), 이미페넴(imipenem), 브릴라시딘(brilacidin), 아미박탐(avibactam), 플라조미신(plazomicin), 페니실린(penicillin), 리파마이신(rifamycins), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 트로보플록사신(trovafloxacin), 가레노사신(garenoxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 제미플록사신(gemifloxacin), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 푸로세마이드(furosemide), 설파퓨라졸(sulfafurazole), 설파메톡사졸(sulfamethoxazole) and 설파디메톡신(sulfadimethoxine), 설파디이미딘(sulfadimidine), 설파목솔(sulfamoxole), 린코마이신(lincomycin), 클린다마이신(clindamycin), 테트라사이클린(tetracycline), 스트렙토마이신(streptomycin), 카나마이신(kanamycin), 아미카신(amikacin), 토브라마이신(tobramycin), 디베카신(dibekacin), 젠타마이신(gentamicin), 시소미신(sisomicin), 네틸미신(netilmicin), 네오마이신(neomycin), 하이그로마이신(hygroscopicin), 세파마이신(cephamycin), 바실로마이신(bacillomycin), 에치노칸딘(echinocandin), 마이코셉틸린(mycosubtilin), 닙토마이신(daptomycin), 이투린(iturin), 서팩틴(surfactin), 아지담페니콜(azidamfenicol), 독시사이클린(doxycycline), 에페레졸리드(eperezolid), 리네졸리드(linezolid), 라데졸리드(radezolid), 란베졸리드(ranbezolid), 수테졸리드(sutezolid), 티암페니콜(thiamphenicol), 플로르페니콜(florfenicol), 발네물린(valnemulin), 세스로마이신(cethromycin), 솔리스로마이신(solithromycin), 프리스티나마이신(pristinamycin), 티게사이클린(tigecycline), 메티실린(methicillin), 반코마이신(vancomycin), 앰피실린(ampicillin), 세프디니르(cefдинир), 세프카펜(cefcapene), 세페핌(cefepime), 세프트로잔(ceftolozane), 세프트로비프로(ceftobiprole), 옥사세팜(oxacephem), 세프달록심(cefdaloxime), 세프티록심(ceftizoxime), 세프메녹심(cefmenoxime), 세프피라마이드(cefpiramide), 세프포독심(cefepodoxime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프디토렌(ceftitoren), 세파클로르(cefaclor), 세포테탄



(cefotetan), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 옥사실린(oxacillin), 나프실린(nafcillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 테이코플라닌(teicoplanin), 라모플라닌(ramoplanin), 바시트라신(bacitracin), 사이클로세린(cycloserine), 벤질페니실린(aztreonam), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 에르타페넴(ertapenem), 메로페넴(meropenem), 도리페넴(doripenem), 세프로질(cefprozil), 아즈테로남(azteronam), 이미페넴(imipenem), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 세파클로르(cefaclor), 클라밤(clavam), 바보르박탐(vaborbactam), 아즈트레남(aztreonam), 아목시실린(amoxicillin), 테익소박틴(teixobactin), 타이로트리신(tyrothricin), 또는 폴리믹신(polymixin)인, 제조방법.

**청구항 21**

제1항의 개환복분해 중합체 및 제2중합체가 블록, 무작위, 또는 교대로 배열된 공중합체.

**청구항 22**

제21항에 있어서,

상기 제2중합체는 개환복분해 중합에 의해 중합된 개환복분해 중합체인, 공중합체.

**청구항 23**

제21항에 있어서,

상기 제2중합체는 친수성 중합체인, 공중합체.

**청구항 24**

제23항에 있어서,

상기 친수성 중합체는 폴리알킬옥사졸린, 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리락트글리콜산(PLGA), 폴리락트산(PLA), 폴리하이드록시알칸산(PHA), 폴리글리콜산(PGA), 또는 쌍극성고분자인, 공중합체.

**청구항 25**

제24항에 있어서,

상기 쌍극성고분자는 폴리메타크릴포스포릴콜린(PMPC), 또는 폴리설포네티안메타크릴레이트(PSB), 폴리카르복시메테인메타크릴레이트(PCB)인, 공중합체.

**청구항 26**

제22항에 있어서,

상기 개환복분해 중합체는 친수성 측쇄를 가지는 개환복분해 중합체인, 공중합체.

**청구항 27**

제21항에 있어서,

상기 제2중합체는 쌍극성 고분자를 포함하는 친수성 중합체인, 공중합체.

**청구항 28**

제21항에 있어서,

상기 제2중합체는 폴리알킬옥사졸린을 포함하는 친수성 중합체인, 공중합체.

**청구항 29**

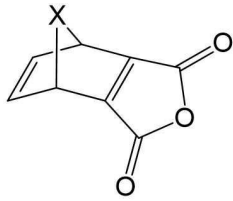
제21항 내지 28항 중 어느 한 항의 공중합체의 산무수물기에 1차 또는 2차 아민을 갖는 화합물이 아마이드 결합에 의해 연결된 화합물-접목 공중합체.

**청구항 30**

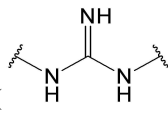
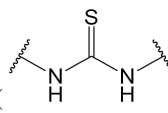
제2중합체에 말단에 그룹스 축매를 부가하는 단계;

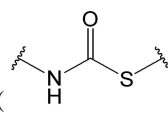
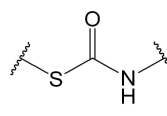
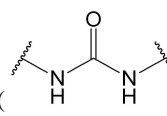
그룹스 축매가 부가된 제2중합체를 하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체와 함께 개환복분해 중합하는 단계; 및

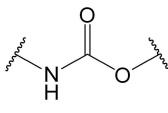
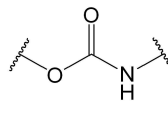
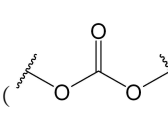
그룹스 축매를 제거하는 단계를 포함하는 블록 공중합체의 제조방법:

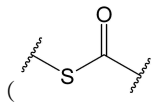
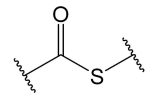
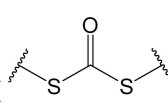


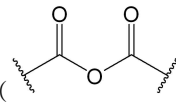
(화학식 5)

(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ) , 우레아 링커( ) , 카르바메이트

링커( 또는  ) , 카르보네이트 링커( ) , 티오에이트 링커

( 또는  ) , 카르보노디티오에이트 링커( ) , 안하이드라이드 링커

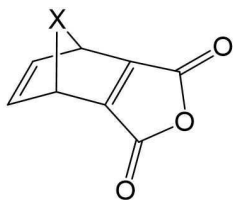
( ) , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

**청구항 31**

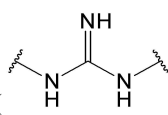
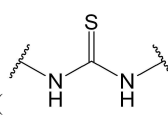
제2중합체를 중합하는 단계;

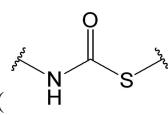
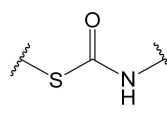
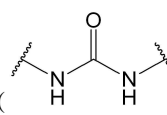
하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 개환복분해 중합하는 단계; 및

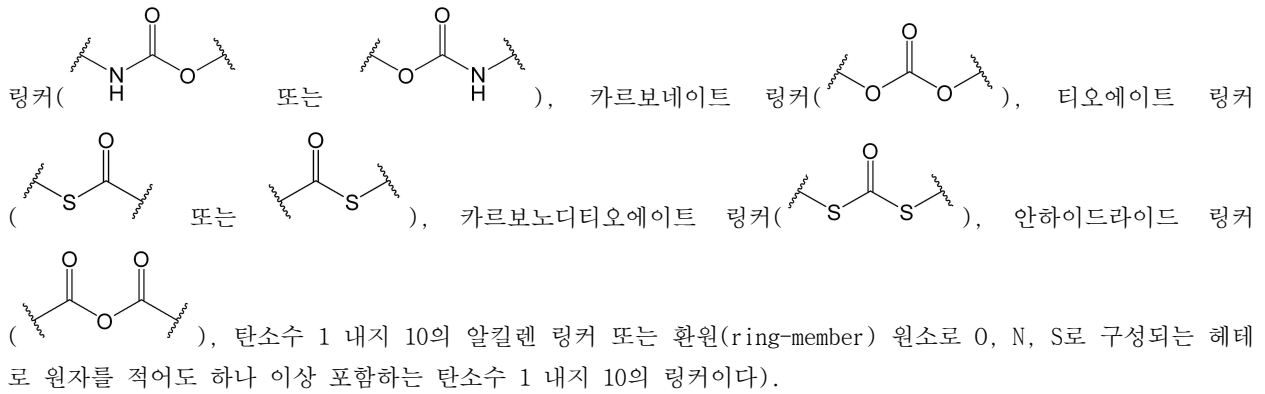
상기 제2중합체와 상기 개환복분해 중합하는 단계에 의해 생성된 개환복분해 중합체와 연결하는 단계를 포함하는, 블록 공중합체의 제조방법:



(화학식 5)

(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ) , 우레아 링커( ) , 카르바메이트



**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 개환복분해 중합 고분자에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 pH 응답성 그래프팅 및 분해 조절이 가능한 시스-알파-베타 이중 결합 무수물 구조를 가진 개환복분해 중합 고분자 및 약물 전달체, 조직 공학체, 생체 내 임플란트 및 화장품 등의 그의 용도에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 독특한 pH 미세환경을 나타내는 위장관, 피부, 암 또는 염증조직 또는 엔도솜(endosome) 및 리소솜(lysosome)과 같은 세포내 소기관에서의 전달대상 약물을 선택적으로 방출시키기 위해, 다양한 약물전달 시스템에서 pH 반응성 고분자의 선택적 분해를 이용하고 있다(Felber *et al.*, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 64: 979-992, 2012); Gao *et al.*, *Mol. Pharm.* 7: 1913-1920, 2010). 이민(imine), 히드라존(hydrazone), 아세탈(acetal), 오르토에스터(orthoester)를 포함한 다양한 pH 반응성 분해성 화학 결합을 고분자 골격 또는 측쇄에 도입함으로써, 각 용도에 적합한 pH 반응성을 획득하게 된다(Tao *et al.*, *Polym. Chem.*, 9: 878-884, 2018; Wu *et al.*, *RSC Adv.*, 8: 5640-5646, 2018; Cao *et al.*, *Polym. Chem.*, 9: 169-177, 2018; Li *et al.*, *Angew. Chem. Int. Edit.*, 52: 13699-13702, 2013). 일부 연구 결과에서, 아세탈 또는 이민 결합의 pH-반응성 분해 특성을 인접한 화학 구조를 변화시킴으로써 의도적으로 조절할 수 있었다(Tao *et al.*, *Polym. Chem-UK*, 9: 878-884, 2018; Mao *et al.*, *ACS Appl. Mater. Inter.*, 8: 17109-17117, 2016; Cao *et al.*, *Polym. Chem-UK*, 9: 169-177, 2018; Sonawane *et al.*, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 99: 45-65, 2017). 그러나, 대부분 고분자에 분해성 화학 결합을 통해 약물을 도입할 때, 많은 반응 조건에서 이 결합이 분해될 가능성이 크므로, 보호 및 탈 보호를 포함하는 복잡한 반응 경로를 통해서 약물을 도입하는 경우가 대부분이다(Polyak *et al.*, *Polym. Adv. Technol.*, 24: 777-790, 2013). 뿐만 아니라, 많은 분해성 결합은 수용액 조건(aqueous condition)에서 가수분해 되는 경우가 많으므로, 수용액 상에서의 약물 도입은 매우 어렵다(Liu *et al.*, *J. Mater. Chem.*, 21: 6677-6682, 2011).

[0003] pH-반응성 결합 중에서 cis- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는  $\beta$ -카르복시산 아마이드는 독특한 분해 특성을 갖는다. 1보다 낮거나 13보다 높은 극한적인 pH 조건에서만 쉽게 가수분해 되는 다른 아마이드 결합과 달리 cis- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는  $\beta$ -카르복시산 아마이드, 즉 말레산 아마이드 유도체는 pH 3-7 부근의 약산성 조건에서 가수분해 될 수 있다. 또한  $\beta$ -카르복시산의 아마이드 카르보닐기에 대한 분자 내 공격이 약산성 조건에서 아마이드 결합의 가수분해를 촉진시키는 주요 인자이기 때문에, 분해의 반응속도 및 반응 pH 조건은 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합 상의 치환기를 조절함으로써 쉽게 조절할 수 있다. 또한, 말레산 아마이드 유도체는 심지어 수용액 조건에서도 상응하는 무수물과 아민 간의 단일단계 반응을 통해 쉽게 합성될 수 있다. 이러한 특성으로 인하여 말레산 아마이드 유도체는 약간의 pH 변화에 반응하여 분해되는 스마트 생체재료의 핵심 기능 중 하나로서 사용되어 온 바 있다.

[0004] 그러나, 이들의 상기와 같은 매력적인 특성에도 불구하고, 말레산 아마이드 유도체 기능성을 고분자에 도입하기 위한 전략은 상당히 제한적이다. 종래의 모든 연구결과에서, 고분자 골격을 먼저 형성한 후, 그 고분자 골격에 말레산 아마이드 유도체와 이에 상응하는 무수물을 도입하는 방법만이 사용되었다(Rozema *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104: 12982-12987, 2007; Coulembier *et al.*, *Prog. Polym. Sci.*, 31: 723-747, 2006; Han *et al.*, *Makromol. Chem., Macromol. Symp. Ser.*, 33: 301-309, 1990). 말레산 아마이드/무수물 부분을 함유한 단량체는, 전통적인 라디칼, 양이온성, 음이온성 또는 다른 단계적 성장 중합 조건에서 단량체가 지닌 이중 결합 또는 무수물 작용기의 반응성 때문에, 직접 중합한 예가 거의 없다.

[0005] 이에, 말레산 아미드/무수물 유도체와 같이 생체 내에서 도달 가능한 약산성 조건에서도 빠르게 분해될 수 있는 잔기를 지닌 고분자를 효율적으로 합성할 수 있는 방법의 개발이 절실히 요구되는 상황이다.

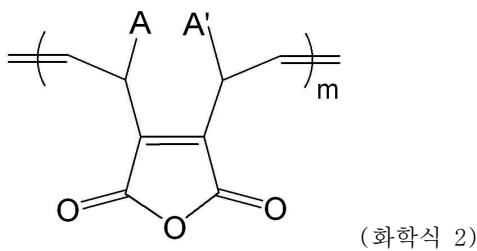
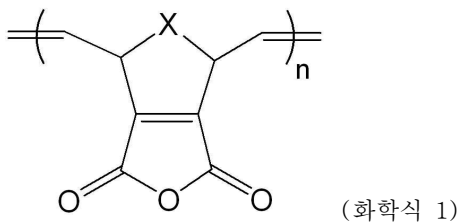
**발명의 내용**

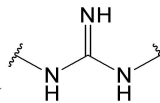
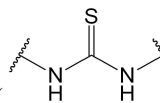
**해결하려는 과제**

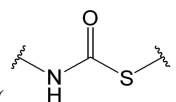
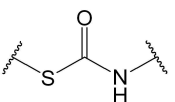
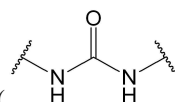
[0006] 본 발명은 상기와 같은 문제점을 포함하여 여러 문제점들을 해결하기 위한 것으로서, pH-의존적으로 분해되어 약물 혹은 다양한 생리 활성 물질을 방출하거나 골격이 분해될 수 있는 신규 개환복분해 중합체를 제공하는 것을 목적으로 한다. 그러나 이러한 과제는 예시적인 것으로, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

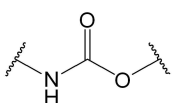
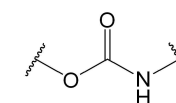
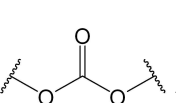
**과제의 해결 수단**

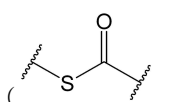
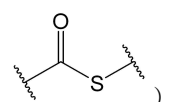
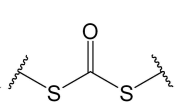
[0007] 본 발명의 일 관점에 따르면, 하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 개환복분해 중합체가 제공된다:

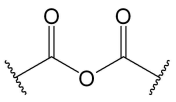


[0010] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ) , 우레아 링커( ) , 카르바메이트

링커( 또는  ) , 카르보네이트 링커( ) , 티오에이트 링커

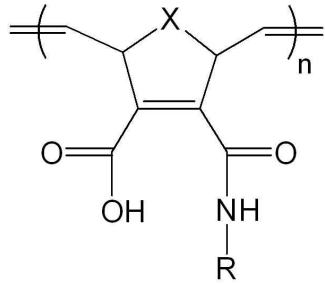
( 또는  ) , 카르보노디티오에이트 링커( ) , 안하이드라이드 링커

( ) , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로

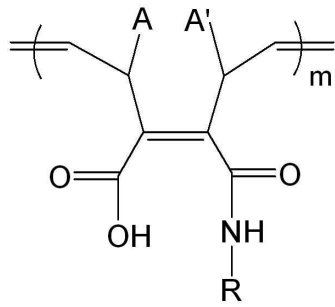
로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다)

[0011] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기 화학식 3 및 4 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는

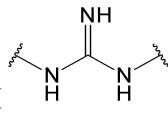
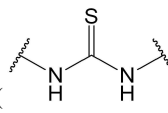
화합물-연결 고분자 접합체가 제공된다:

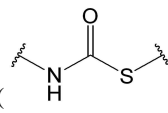
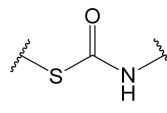
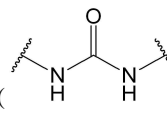


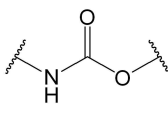
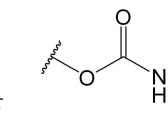
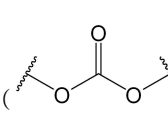
[0012] (화학식 3)

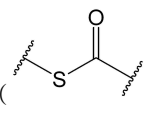
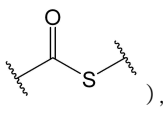
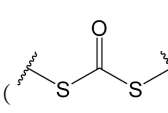


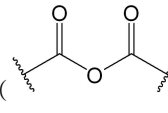
[0013] (화학식 4)

[0014] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ) , 우레아 링커( ) , 카르바메이트

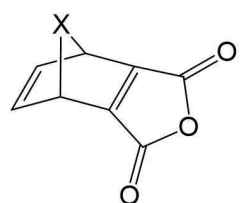
링커( 또는  ) , 카르보네이트 링커( ) , 티오에이트 링커

( 또는  ) , 카르보노디티오에이트 링커( ) , 안하이드라이드 링커

( ) , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로

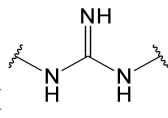
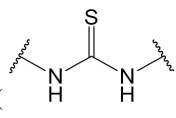
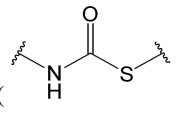
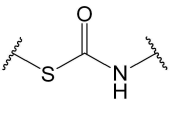
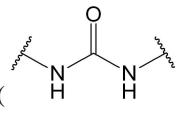
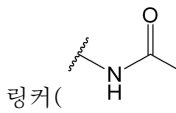
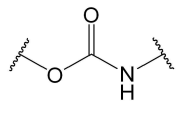
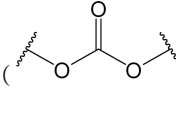
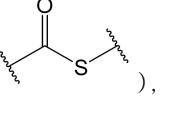
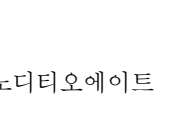
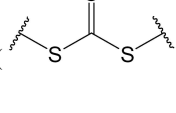
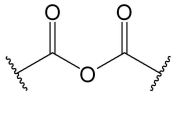
로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 탄소수 1 내지 10의 아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬에스터, 탄소수 7 내지 11의 알킬아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬아민, 탄소수 6 내지 10의 아릴아민, 탄소수 1 내지 10의 알킬아미드, 탄소수 6 내지 10의 아릴아미드 또는 구아니딘이며, 상기 R은 1차 또는 2차 아민기를 갖는 화합물이다).

[0015] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물을 그룹스 촉매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계를 포함하는 상기 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:



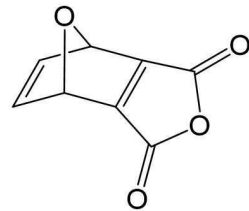
[0016] (화학식 5)

[0017]

(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() , 카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트 링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

[0018]

본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기 화학식 6의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물(7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물)을 그룹스 축매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계; 및 환복분해 중합된 중합체에 염화제1철을 가하여 상기 중합체의 사이클로 에테르 결합을 절단하는 단계를 포함하는 상기 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:

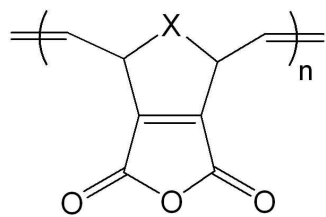


(화학식 6).

[0019]

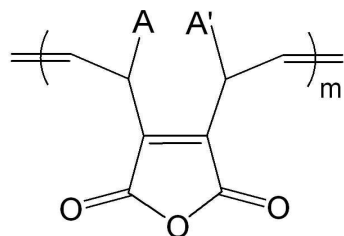
[0020]

본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 포함하거나 둘이 혼합된 구조를 포함하는 개환복분해 중합체를 염기성 조건의 수용액 내에서 1차 또는 2차 아민기를 가진 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 화합물-접목 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:



(화학식 1)

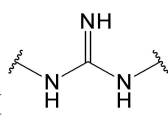
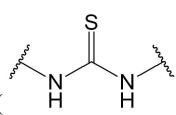
[0021]

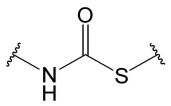
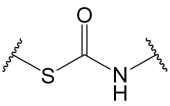
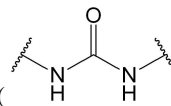
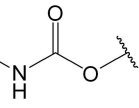
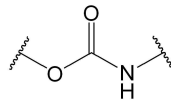
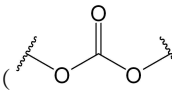
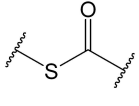
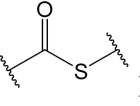
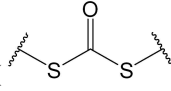
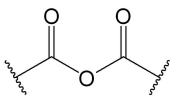


(화학식 2)

[0022]

[0023]

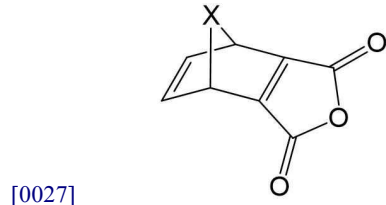
(상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

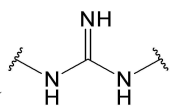
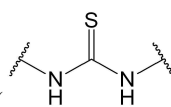
카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트 링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다).

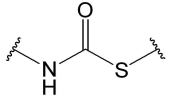
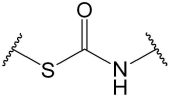
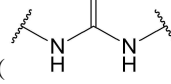
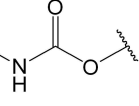
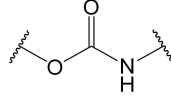
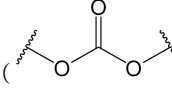
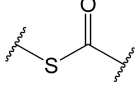
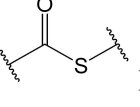
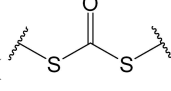
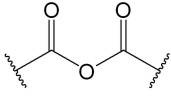
[0024] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 개환복분해 중합체 및 제2중합체가 블록, 무작위, 또는 교대로 배열된 공중합체가 제공된다.

[0025] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 공중합체의 산무수물기에 1차 또는 2차 아민을 갖는 화합물이 아미드 결합에 의해 연결된 화합물-점목 공중합체가 제공된다.

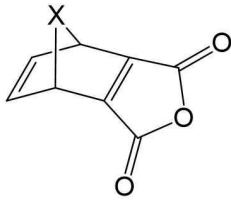
[0026] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 제2중합체에 말단에 그룹스 측매를 추가하는 단계; 그룹스 측매가 추가된 제2중합체를 하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체와 함께 개환복분해 중합하는 단계; 및 그룹스 측매를 제거하는 단계를 포함하는 블록 공중합체의 제조방법이 제공된다:



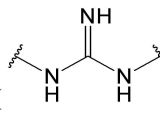
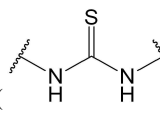
[0028] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

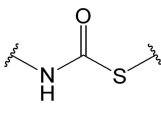
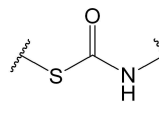
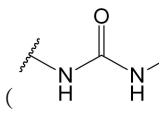
카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트 링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

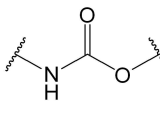
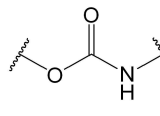
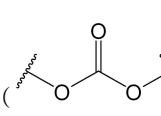
[0029] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 제2중합체를 중합하는 단계; 하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중 결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 개환복분해 중합하는 단계; 및 상기 제2중합체와 상기 개환복분해 중합하는 단계에 의해 생성된 개환복분해 중합체와 연결하는 단계를 포함하는, 블록 공중합체의 제조방법이 제공된다:

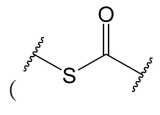
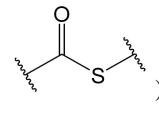
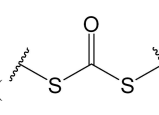


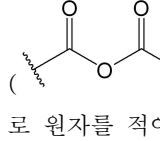
[0030] (화학식 5)

[0031] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ), 우레아 링커( ), 카르바메이트

링커( 또는  ), 카르보네이트 링커( ), 티오에이트 링커

( 또는  ), 카르보노디티오에이트 링커( ), 안하이드라이드 링커

( ), 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다.

**발명의 효과**

[0032] 상기한 바와 같이 이루어진 본 발명의 일 실시예에 따르면, pH-의존적으로 측쇄의 분해에 의해 측쇄에 연결된 약물, 생리 활성 물질, 가교제 등이 방출될 수 있는 개환복분해 중합체의 구현이 가능하다. 상기 개환복분해 중합체는 암, 피부, 세포 내 환경, 염증 등과 같이 미세환경의 pH 조건이 상이한 질병에 대한 부작용이 감소된 약물전달체, 조직 스키펴드 등의 제조 등에 사용이 가능하다.

[0033] 그러나 이러한 효과는 예시적인 것으로, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

**도면의 간단한 설명**

[0034] 도 1은  $\alpha, \beta$ -불포화 산무수물 기를 갖는 개환복분해 중합체의 합성, 약물 접목, 및 pH-반응성 약물 방출을 나타내는 개요도(schematic diagram)이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 다양한 환구조 및  $\alpha, \beta$ -불포화 산무수물기를 갖는 단량체와 이의 개환복분해에 의해 제조되는 중합체 및 상기 중합체의 약물 접목을 개략적으로 나타내는 반응도로서, 단량체의 합성과정(a), 개환복분해 반응에 의한 중합체의 형성과정(b), 중합체의 알릴 에스터 분해 과정(c) 및 개환복분해 중합체의 약물 접목과정(d)를 나타낸다.

도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 n-프로필아민-접목 중합체 6(a), 7(b) 및 8(c)의 다양한 pH 조건(3.0, 5.5, 6.5 및 7.4)에서의 시간의 경과에 따른 아민 방출 정도를 측정된 결과를 나타내는 그래프 및 본 발명의 일 실시예에 따른 중합체의 산무수물 기와 n-프로필아민 사이의 산 아마이드 결합에 의해 접목이 되는 과정을 나타내는 반응식(d)을 나타낸다.

도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 알렌드로네이트-접목 중합체 9(1점 쇄선 ■), 10(짧은 점선 ■), 11(긴 점선 ▲) 및 유리 알렌드로네이트(실선 ▼)를 다양한 pH 5.8(a), pH 6.5(b) 및 pH 7.4(c)의 조건에서 MDA-MB-231 세포에 농도별로 처리한 후 세포생존율을 측정된 결과를 나타내는 일련의 그래프이다.



도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 중합체의 제조에 사용되는 옥소보르로디딘 구조를 갖는 단량체를 과량의 [Ru]를 처리하여 개환된 단량체 12 및 13을 형성하는 반응(상단) 및 상기 개환 단량체 13에 염화제1철( $\text{FeCl}_3$ )를 가하여 5원환의 사이클릭 에테르 결합을 절단시킨 단량체 14를 형성하는 반응(하단)을 개략적으로 도시한 반응도이다.

도 6은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 16(a), 24(b) 및 42(c)의 중합체 3에 대한 일련의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 7은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합체 3(DP=42)에 대한  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼이다.

도 8은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 단량체 12에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(a) 및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼(b)이다.

도 9는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합체 3(DP=16, 24, 및 42)를 겔 투과 크로마토그래피로 분석한 결과를 나타내는 크로마토그램이다.

도 10은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 단량체 1에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(a) 및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼이다.

도 11은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 16(a), 24(b) 및 42(c)의 중합체 4에 대한 일련의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 12는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 42의 중합체 4에 대한 일련의  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼이다.

도 13은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 단량체 13에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(a) 및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼(b)이다.

도 14는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합체 4(DP=16, 26, 및 42)를 겔 투과 크로마토그래피로 분석한 결과를 나타내는 크로마토그램이다.

도 15는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 단량체 14에 대한  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼(a) 및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼(b)이다.

도 16은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 16(a), 26(b) 및 42(c)의 중합체 5에 대한 일련의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 17은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 42의 중합체 5에 대한 일련의  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼이다.

도 18은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합체 5(DP=16, 26, 및 42)를 겔 투과 크로마토그래피로 분석한 결과를 나타내는 크로마토그램이다.

도 19는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 42의 n-프로필아민-접목 중합체 6(a), 7(b) 및 8(c)에 대한 각각의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 20은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 중합도 16, 26 및 48의 중합체 6(a), 7(b) 및 8(c)를 겔 투과 크로마토그래피로 분석한 결과를 나타내는 크로마토그램이다.

도 21은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 n-프로필아민-접목 단량체 12(a), 13(b) 및 14(c)를 밀도 함수 이론(DFT) 계산에 의해 분석한 결과를 나타낸다.

도 22는 본 발명의 일 실시예에 따라 pH-의존적 분해가 일어나 중합체 3(a), 4(b) 및 5(b)로 재생이 되었음을 보여주는 pH-의존성 분해 n-프로필아민-접목 중합체에 대한 일련의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 23은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 알렌드로네이트-접목 중합체 9(a, DP=42), 10(b, DP=48), 및 11(c, DP=48)에 대한 각각의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼이다.

도 24는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 다양한 중합도를 갖는 알렌드로네이트-접목 중합체 9(a), 10(b) 및 11(c)를 겔 투과 크로마토그래피로 분석한 결과를 나타내는 크로마토그램이다.

도 25는 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 알렌드로네이트-접목 중합체 9(a), 10(b) 및 11(c)의 다양한 pH 조

건(3.0, 5.5, 6.5 및 7.4)에서의 시간의 경과 에 따른 약물 방출정도를 측정한 결과를 나타내는 일련의 그래프이다.

도 26은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 비-접목된 중합체(중합체 3, 4 및 5)를 20 μg/mL의 농도로 두 가지 pH 조건(5.8 및 7.4)에서 MDA-MB-231 세포에 처리한 후 시간의 경과에 따른 상대적 세포생존율을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

도 27은 본 발명의 일 실시예에 따라 제조된 알렌드로네이트-접목 중합체(중합체 11) 및 이에 상응하는 농도의 알렌드로네이트를 pH 5.8 조건에서 처리 후 시간의 경과에 따른 상대적 세포생존율을 측정한 결과를 나타내는 그래프이다.

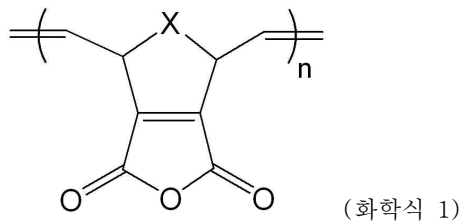
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0035] **용어의 정의:**

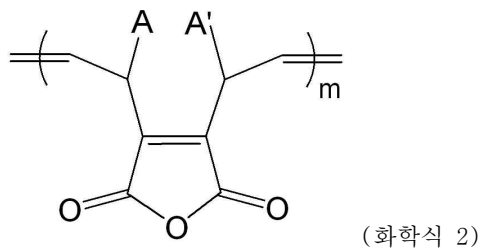
[0036] 본 문서에서 사용되는 용어 "개환복분해 중합(ring opening metathesis polymerization, 이하, 'ROMP'라 지칭함)은 산업적으로 중요한 고분자를 생산하는 올레핀 복분해 중합의 한 유형으로, 반응의 원동력은 노르보르넨 또는 사이클로펜텐과 같은 고리형 올레핀에서 고리 변형의 경감이다. ROMP 반응을 위해서는 염화루테튬(RuCl<sub>3</sub>)-기반의 알킬리덴 촉매(alkylidene catalyst)가 사용된다.

[0037] **발명의 상세한 설명:**

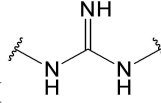
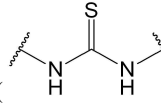
[0038] 본 발명의 일 관점에 따르면, 하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 개환복분해 중합체가 제공된다:

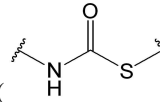
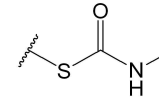
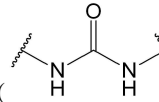


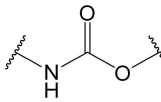
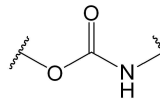
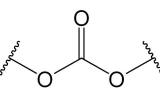
[0039]

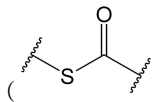
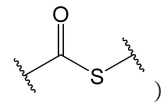
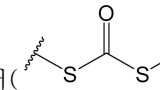


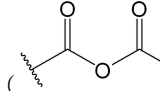
[0040]

[0041] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ), 우레아 링커( ), 카르바메이트

링커( 또는  ), 카르보네이트 링커( ), 티오에이트 링커

( 또는  ), 카르보노디티오에이트 링커( ), 안하이드라이드 링커

( ), 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테

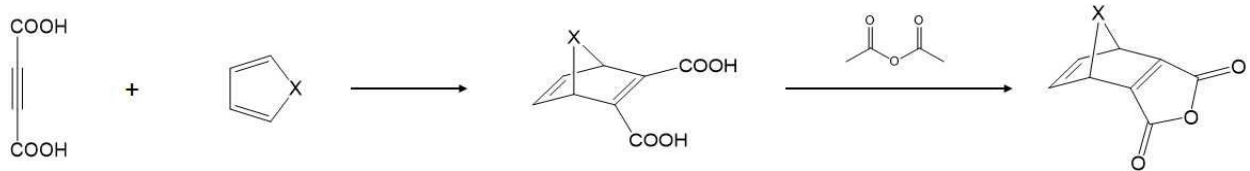
로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다).

[0042] 상기 개환복분해 중합체에 있어서, 상기 링커는 탄소수 1 내지 10의 헤테로 알킬, 탄소수 1 내지 10의 헤테로알킬에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커, 탄소수 1 내지 10의 알킬에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 옥사이드 링커, 탄소수 1 내지 10의 알킬 티오에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬 아민, 탄소수 1 내지 10의 에스터, 탄소수 1 내지 10의 티오에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬 아미드일 수 있다.

[0043] 상기 개환복분해 중합체에 있어서, 더 바람직하게는 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 15 내지 50의 정수일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0044] 아울러 상기 화학식 1 및 2에 도시되어 있지는 않으나, 상기 개환복분해 중합체의 최말단의 단위체는 페닐기(Ph)에 의해 보호된 것일 수 있다.

[0045] 상기 제조방법에 있어서, 상기 화학식 1의 구조를 갖는 개환복분해 중합체는 단위체로 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 사용하며, 이들 말레산 무수물 유도체의 개환복분해 반응에 의해 생성이 되는데 상기 말레산 무수물 유도체 하기의 반응식 1에 기재된 반응에 의해 제조될 수 있다:

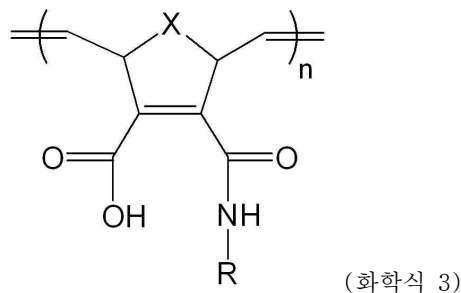


[0046] (반응식 1).

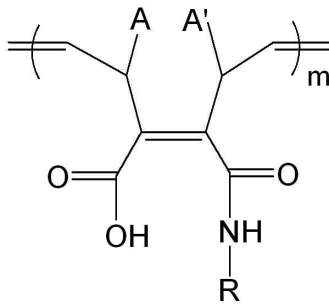
[0048] 상기 반응식을 보다 구체적으로 설명하면, but-2-ynedioic acid와 cyclopentadiene, cyclohexadiene, 및 cycloheptadiene과 같은 cyclodiene과 반응시켜 bicycloheptadien-2,3-dicarboxylic acid와 같은 bicyclodiene 화합물을 형성시키고 이를 아세트산 무수물과 반응시켜 최종적으로 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 합성한다.

[0049] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 중합체를 유효성분으로 함유하는 화합물-연결 고분자 접합체가 제공된다.

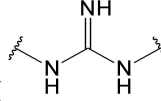
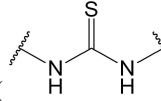
[0050] 본 발명의 일 관점에 따르면, 하기 화학식 3 및 4 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 화합물-연결 고분자 접합체가 제공된다:

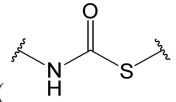
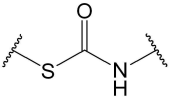
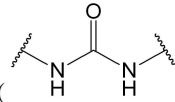


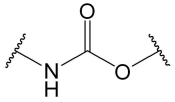
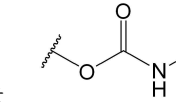
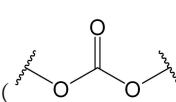
[0051]

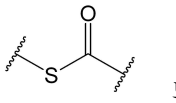
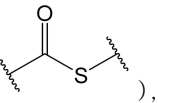
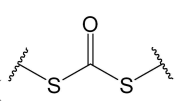


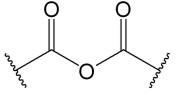
[0052] (화학식 4)

[0053] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() ,

카르바모티오에이트 링커( 또는  ) , 우레아 링커( ) , 카르바메이트

링커( 또는  ) , 카르보네이트 링커( ) , 티오에이트 링커

( 또는  ) , 카르보노디티오에이트 링커( ) , 안하이드라이드 링커

( ) , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테

로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 탄소수 1 내지 10의 아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬에스터, 탄소수 7 내지 11의 알킬아릴에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬아민, 탄소수 6 내지 10의 아릴아민, 탄소수 1 내지 10의 알킬아미드, 탄소수 6 내지 10의 아릴아미드 또는 구아니딘이며, 상기 R은 1차 또는 2차 아민기를 갖는 화합물이다).

[0054] 상기 화합물-연결 고분자 접합체에 있어서, 상기 링커는 탄소수 1 내지 10의 헤테로 알킬, 탄소수 1 내지 10의 헤테로알킬에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커, 탄소수 1 내지 10의 알킬에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 옥사이드 링커, 탄소수 1 내지 10의 알킬 티오에테르, 탄소수 1 내지 10의 알킬 아민, 탄소수 1 내지 10의 에스터, 탄소수 1 내지 10의 티오에스터, 탄소수 1 내지 10의 알킬 아미드일 수 있다.

[0055] 상기 화합물-연결 고분자 접합체에 있어서, 접합되는 상기 화합물은 약물, 생리활성물질, 가교제 또는 이들의 아민화 유도체일 수 있고, 상기 약물은 항암제, 항생제 또는 골다공증 치료제일 수 있다. 또한, 상기 생리활성 물질로는 1차 혹은 2차 아민기를 포함하고 있는 효소, 호르몬, 펩타이드일 수 있다. 상기 가교제는 아릴 혹은 알킬쇄 양 끝에 1차 혹은 2차 아민기가 있는 물질일 수 있다. 아울러, 설사 아민기를 가지고 있지 않는 화합물의 경우에 해당 화합물의 특성을 해치지 않는 범위 내에서 아민기를 도입한 후 접합될 수 있다. 따라서, 본 발명의 범위에는 상기 물질들의 아민화 유도체도 포함된다.

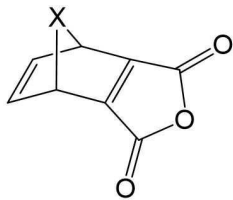
[0056] 상기 항암제는 독소루비신, 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 알렌드로네이트, 도세탁셀, 빈블라스틴, 카페시타빈, 멜팔란, 5-플루오로우라실, 테모졸로마이드, 다카르바진, 나이트로젠 머스타드, 폴리닌산, 다카르바진, 프로카르바진, 블레오마이신, 트로피세트론, 옥살리플라틴, 비칼루타마이드, 플루타마이드, 닐루타마이드, 옥트레오타이드, 악티노마이신 D, 마이토마이신 C, 카르무스틴, 로무스틴, 메토티렉세이트, 티오구아닌, 하이드록시우레아, 아자티오프린, 시타라빈, 펜토스타틴, 머캅토포린, 레날리도마이드, 탈리도마이드, 테모졸로마이드, 비노렐빈, 암사크린, 미토잔트론, 클라드리빈, 빈크리스틴,

이마티닙, 아자시티딘, 보르테조밐, 쯤시타빈, 플루다라빈, 페메트렉스드, 옥트레오타이드, 류프로렐린 또는 항암 항체일 수 있고, 상기 항암 항체는 세톡시맵, 베마시주맵, 트라스투주맵, 리톡시맵, 알렘투주맵, 다클리주맵, 쯤투주맵, 이리투모맵, 또는 에드렙콜로맵일 수 있다.

[0057] 상기 골다공증 치료제는 사이클로스포린, 오다나카팁, 티아졸리딘디온, 테리파라타이드, 알렌드로네이트, 데노수맵, 또는 칼시토닌일 수 있다.

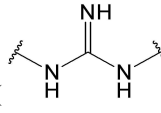
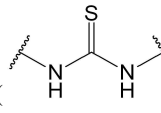
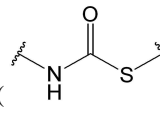
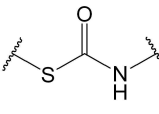
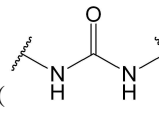
[0058] 상기 항생제는 세프트로잔(ceftolozane), 세프타롤린 포사밀(ceftaroline fosamil), 에라바사이클린(eravacycline), 세프타지다임(ceftazidime), 이미페넴(imipenem), 브릴라시딘(brilacidin), 아미박탐(avibactam), 플라조미신(plazomicin), 페니실린(penicillin), 리파마이신(rifamycins), 시프로플록사신(ciprofloxacin), 트로보플록사신(trovafloxacin), 가레노사신(garenoxacin), 가티플록사신(gatifloxacin), 제미플록사신(gemifloxacin), 하이드로클로로티아자이드(hydrochlorothiazide), 푸로세마이드(furosemide), 설파퓨라졸(sulfafurazole), 설파메톡사졸(sulfamethoxazole), 설파디메톡신(sulfadimethoxine), 설파디이미딘(sulfadimidine), 설파목솔(sulfamoxole), 린코마이신(lincomycin), 클린다마이신(clindamycin), 테트라사이클린(tetracycline), 스트렙토마이신(streptomycin), 카나마이신(kanamycin), 아미카신(amikacin), 토브라마이신(tobramycin), 디베카신(dibekacin), 젠타마이신(gentamicin), 시소미신(sisomicin), 네틸미신(netilmicin), 네오마이신(neomycin), 하이그로마이신(hygromycin), 세파마이신(cephamycin), 바실로마이신(bacillomycin), 에치노칸딘(echinocandin), 마이코셉틸린(mycosubtilin), 닙토마이신(daptomycin), 이튜린(iturin), 서팩틴(surfactin), 아지담페니콜(azidamfenicol), 독시사이클린(doxycycline), 에페레졸리드(eperezolid), 리네졸리드(linezolid), 라데졸리드(radezolid), 란베졸리드(ranbezolid), 수테졸리드(sutezolid), 티암페니콜(thiamphenicol), 플로르페니콜(florfenicol), 발네물린(valnemulin), 세스로마이신(cethromycin), 솔리스로마이신(solithromycin), 프리스티나마이신(pristinamycin), 티게사이클린(tigecycline), 메티실린(methicillin), 반코마이신(vancomycin), 앰피실린(ampicillin), 세프디니르(cefdinir), 세프카펜(cefcape), 세페핌(cefepime), 세프트로잔(ceftolozane), 세프트로비프롤(ceftobiprole), 옥사세핌(oxacephem), 세프달록심(cefdaloxime), 세프티록심(ceftizoxime), 세프메녹심(cefmenoxime), 세프피라미드(cefpiramide), 세프포독심(cefpodoxime), 세프티부텐(ceftibuten), 세프디토렌(ceftitoren), 세파클로르(cefaclor), 세포테탄(cefotetan), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 옥사실린(oxacillin), 나프실린(nafcillin), 디클록사실린(dicloxacillin), 플루클록사실린(flucloxacillin), 테이코플라닌(teicoplanin), 라모플라닌(ramoplanin), 바시트라신(bacitracin), 사이클로세린(cycloserine), 벤질페니실린(bezylpenicillin), 티카르실린(ticarcillin), 피페라실린(piperacillin), 에르타페넴(ertapenem), 메로페넴(meropenem), 도리페넴(doripenem), 세프로질(cefprozil), 아즈테로남(azteronam), 이미페넴(imipenem), 세파드록실(cefadroxil), 세파피린(cefapirin), 세파클로르(cefaclor), 클라밤(clavam), 바보르박탐(vaborbactam), 아즈트레남(aztrenam), 아목시실린(amoxicillin), 테익소박틴(teixobactin), 타이로트리신(tyrothricin), 또는 폴리믹신(polymixin)일 수 있다.

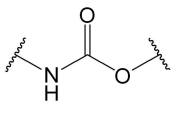
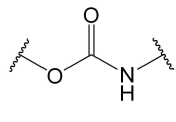
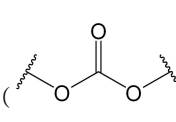
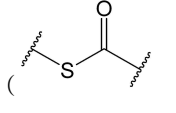
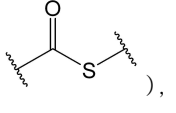
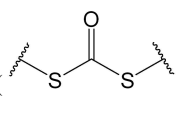
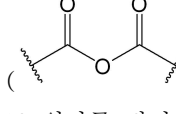
[0059] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물을 그룹스 촉매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계를 포함하는 상기 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:



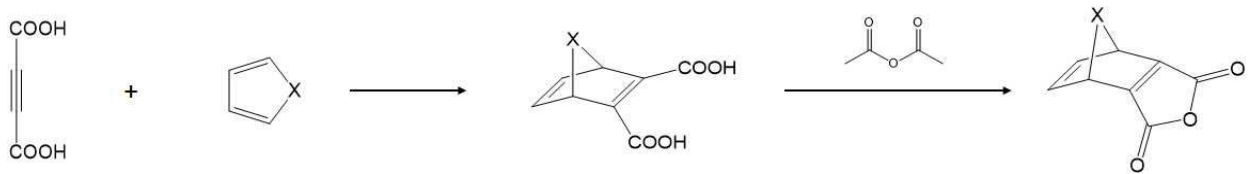
(화학식 5)

[0060]

[0061] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커() , 티오우레아 링커() , 카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트

링커(  또는  ), 카르보네이트 링커(  ), 티오에이트 링커(  또는  ), 카르보노디티오에이트 링커(  ), 안하이드라이드 링커(  ), 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

[0062] 상기 제조방법에 있어서, 상기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물은 하기의 반응식 1에 기재된 디엘스-알더 반응에 의해 제조될 수 있다:

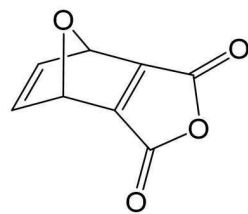


[0063]  
[0064] (반응식 1).

[0065] 상기 반응식에 대한 상세한 설명은 본 발명의 일 실시예에 따른 개환복분해 중합체에 대한 설명과 동일하다.

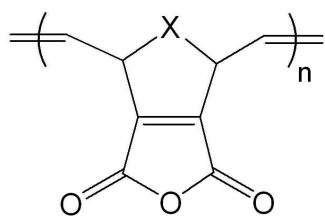
[0066] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기 화학식 6의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물(7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물)을 그룹스 축매의 존재 하에 개환복분해 중합하는 단계; 및

[0067] 개환복분해 중합된 중합체에 염화제1철을 가하여 상기 중합체의 사이클로 에테르 결합을 절단하는 단계를 포함하는 상기 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:

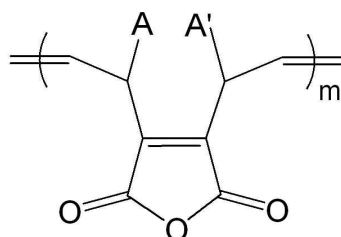


[0068] (화학식 6).

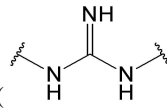
[0069] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기 화학식 1 및 2 중 어느 하나의 구조를 갖거나 둘이 혼합된 구조를 갖는 개환복분해 중합체를 염기성 조건의 수용액 내에서 1차 또는 2차 아민기를 가진 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는 상기 화합물-접목 개환복분해 중합체의 제조방법이 제공된다:

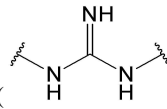


[0070] (화학식 1)



[0071] (화학식 2)



[0072] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘(  ), 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이고, n 및 m은 각각 독립적으로 1 내지 300인 정수로서, 화학식 3 및 4가 혼합된 경우에 한하여 n 및 m은 모두 1일 수 있으며, A 및 A'은 탄소수 1 내지 10개의 알킬, 알킬에스터, 탄소수 6 내지 10의 아릴기, 산소, 질소 및 황으로 구성된 군으로부터 선택되는 헤테로 원자가 포함된 탄소수 2 내지 10의 헤테로알킬, 탄소수 4 내지 10의 헤테로아릴, 탄소수 7 내지 12의 아릴티오에스터, 탄소수 7 내지 10의 아릴티오에테르, 아릴에스터, 알킬에스터, 알킬아릴에스터, 알킬아민, 아릴아민, 알킬아미드 또는 아릴아미드이다).

[0073] 아울러 상기 화학식 1 및 2에 도시되어 있지는 않으나, 상기 개환복분해 중합체의 최말단의 단위체는 페닐기(Ph)에 의해 보호된 것일 수 있다.

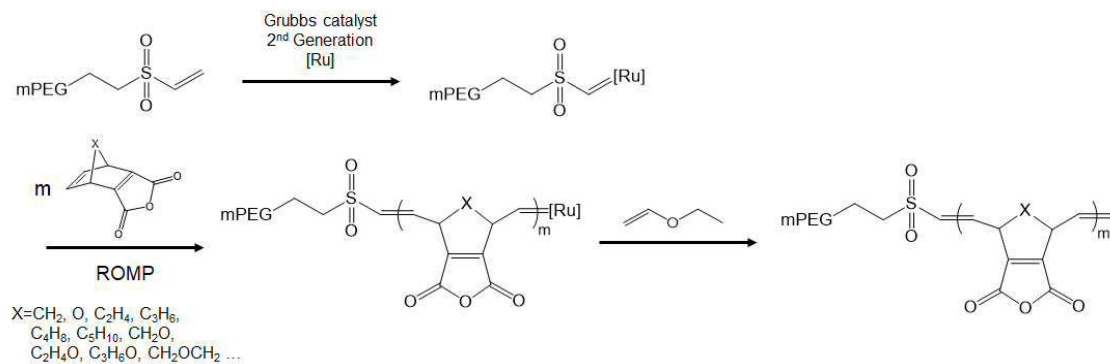
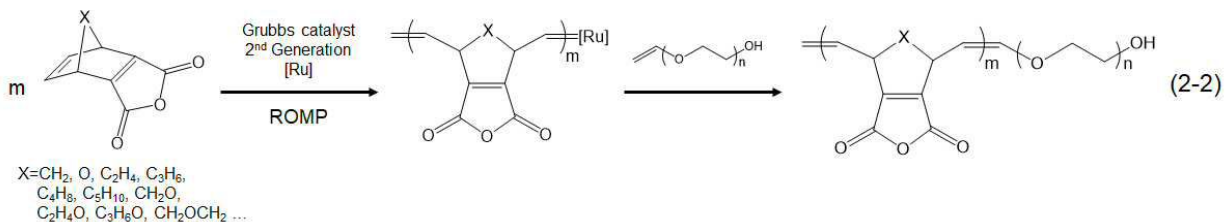
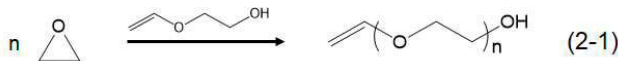
[0074] 상기 제조방법에 있어서, 상기 화합물은 약물, 생리활성 물질, 가교제 또는 이들의 아민화 유도체일 수 있고, 상기 약물은 항암제, 항생제 또는 골다공증 치료제일 수 있고, 상기 항암제, 항생제 및 골다공증 치료제는 상술한 바와 같다. 마찬가지로 상기 생리활성물질 및 가교제 역시 상술한 바와 같다.

[0075] 본 문서에서 특별히 언급하지 않는 한 단량체 및 중합체 뒤에 병기되는 일련번호는 도 2, 3 및 5에 기재된 화합물 번호를 나타낸다.

[0076] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 개환복분해 중합체 및 제2중합체가 블록, 무작위 또는 교대로 배열된 공중합체가 제공된다.

[0077] 상기 블록 공중합체에 있어서, 상기 제2중합체는 개환복분해 중합에 의해 중합된 개환복분해 중합체일 수 있고, 상기 개환복분해 중합체는 친수성 측쇄를 가지는 친수성 개환복분해 중합체일 수 있으며, 상기 제2중합체는 폴리알킬옥사졸린 또는 친수성 중합체일 수 있으며, 상기 친수성 중합체는 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리락트글리콜산(PLGA), 폴리락트산(PLA), 폴리하이드록시알칸산(PHA), 폴리글리콜산(PGA), 쌍극성고분자 또는 이들을 측쇄로 포함하는 중합체일 수 있으며, 상기 쌍극성 고분자는 폴리메타크릴포스포릴콜린(PMPC), 또는 폴리설포네티안 메타크릴레이트(PSB), 또는 폴리카르복시베타인메타크릴레이트(PCB)일 수 있다.

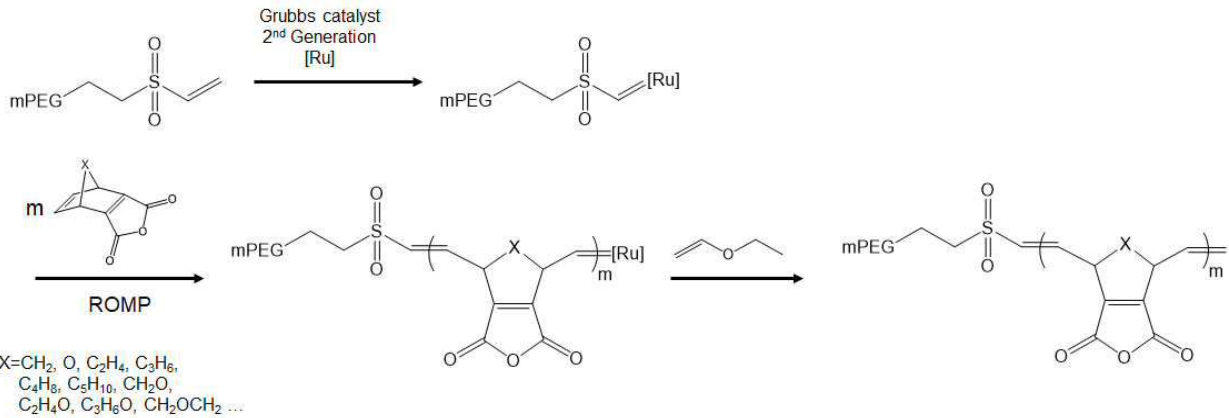
[0078] 상기 블록 공중합체의 합성의 예시는 하기 반응식 2 또는 3에 기재된 바와 같:



[0079]



[0080] (반응식 2),



[0081]

[0082] (반응식 3).

[0083] 아울러 상기 반응식 2 및 3에 도시되어 있지는 않으나, 상기 개환복분해 중합체의 최말단의 단위체는 페닐기 (Ph)에 의해 보호된 것일 수 있다.

[0084] 상기 반응식 2에 대하여 보다 상세히 설명하면 하기와 같다:

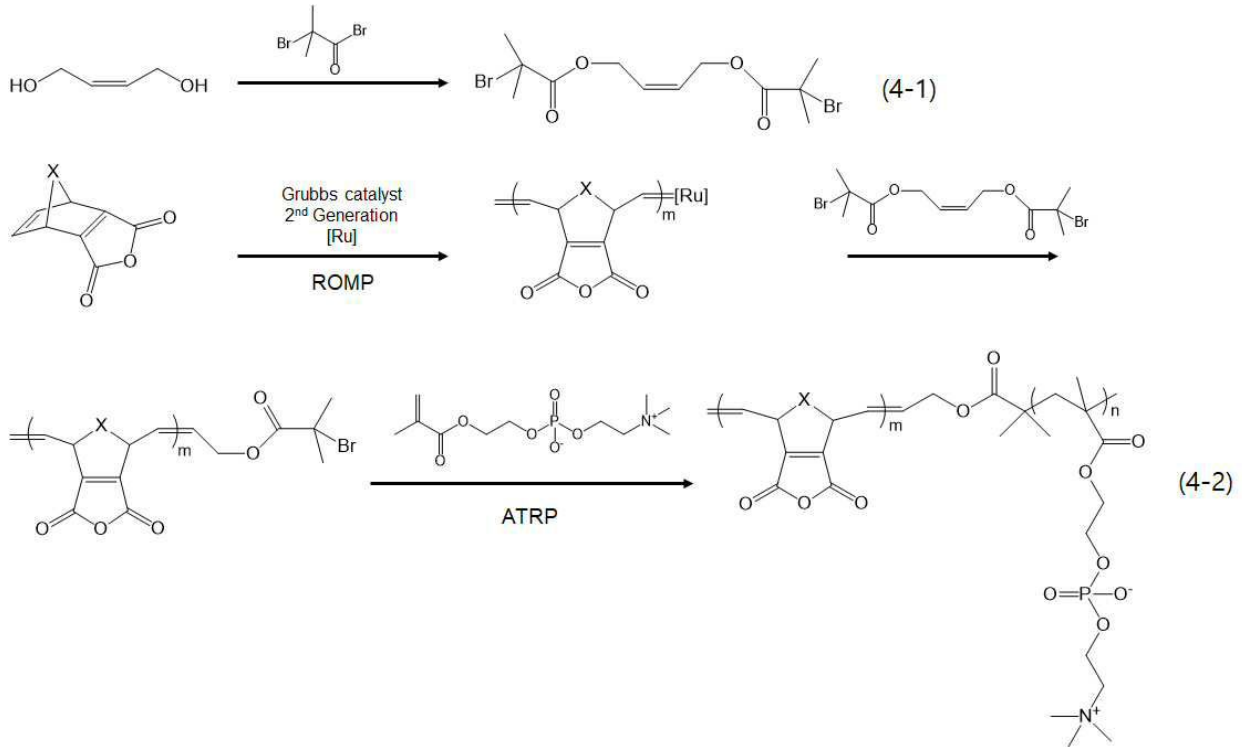
[0085] 우선, 비닐(vinyl) 기를 가지고 있는 PEG[poly(ethylene glycol)]를 개환반응을 통해 합성한 후, ROMP 기반 말레산 무수물 유도체 고분자와 접합시킴으로써 블록 공중합체가 제조된다. 이렇게 제조된 블록 공중합체는 단위체인 말레산 무수물 유도체를 다양한 형태의 아민과 반응시켜 말레산 아미드 유도체로 치환할 수 있다. 이렇게 되면, 생체 적합성이 뛰어난 친수성 고분자인 PEG 블록과 원하는 pH 영역에서 매우 민감한 분해 응답성을 지니는 말레산 아미드 유도체를 동시에 지니는 블록 공중합체의 제조가 가능하다.

[0086] 다음으로 반응식 3에 대하여 보다 상세히 설명하면 하기와 같다:

[0087] 이 방법은 우선 루테늄 비닐설포닐 메톡시폴리에틸렌글리콜(ruthenium vinylsulfonyl methoxypolyethylene glycol)과 같은 PEG 거대개시제(macroinitiator)를 사용하여 ROMP 중합을 개시하는 방법이다. 즉, 말단에 비닐기가 있는 PEG에 Grubbs 촉매를 이용하여 거대개시제를 합성하고, 이를 말레산 무수물 유도체 단량체와 개환복분해(ROMP) 반응을 통해 PEG-b-말레산 무수물 유도체 블록 공중합체를 합성한다. 이렇게 생성된 블록 공중합체는 말레산 무수물 유도체의 산무수물기에 1차 또는 2차 아민을 가진 약물이 아미드 결합에 의해 연결됨으로써 생체적합성을 가지면서도 생리학적 pH 조건에서는 안정적이나 약산성 조건에서 약물을 방출하는 pH 응답성이 뛰어난 약물전달체로 매우 유용하게 사용할 수 있다.



[0088] 상기 블록 공중합체는 하기 반응식 4에 기재된 반응에 의해 제조될 수 있다:



[0089]

[0090] (반응식 4).

[0091] 한편, 상기 반응식 4에 도시되어 있지는 않으나, 상기 개환복분해 중합체의 최말단의 단위체는 페닐기(Ph)에 의해 보호된 것일 수 있다.

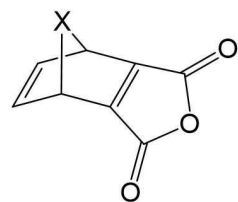
[0092] 반응식 4에 대하여 보다 상세히 설명하면 하기와 같다:

[0093] 먼저 ROMP를 이용하여 말레산 무수물 고분자 블록을 합성한 후, 전자 전이 라디컬 중합(atom transfer radical polymerization, ATRP)이 가능한 잔기를 말단에 도입하게 된다. 이 Br 말단기로부터 메타크릴포스포콜린(MPC) 단량체를 이용한 ATRP를 통해 폴리메타크릴포스포콜린(PMPC) 블록 중합체를 합성할 수 있다. 물론, 상술한 말레산 무수물 유도체와 PEG의 블록 공중합체 제조공정과 같이, PMPC 블록을 먼저 합성한 후 ROMP 반응을 진행하는 것 역시 가능하다.

[0094] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 상기 공중합체의 산무수물기에 1차 또는 2차 아민을 갖는 화합물이 아미드 결합에 의해 연결된 화합물-접목 공중합체가 제공된다.

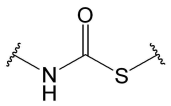
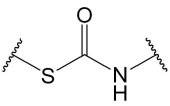
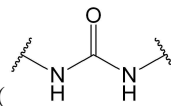
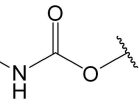
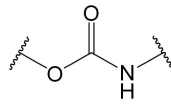
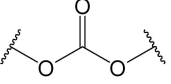
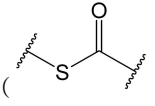
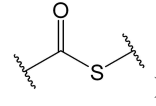
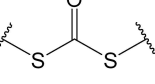
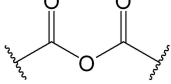
[0095] 상기 화합물-접목 공중합체에 있어서, 상기 화합물은 상술한 바와 같다.

[0096] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면, 하기를 포함하는 블록 공중합체의 제조방법이 제공된다: 제2중합체에 말단에 그룹스 측매를 추가하는 단계; 그룹스 측매가 추가된 제2중합체를 하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이 중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체와 함께 개환복분해 중합하는 단계; 및 그룹스 측매를 제거하는 단계:

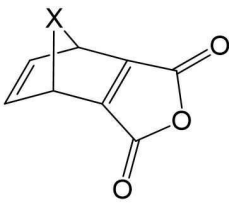


[0097]

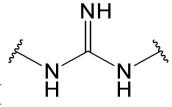
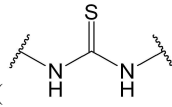
[0098] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커(), 티오우레아 링커(),

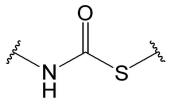
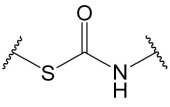
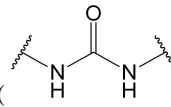
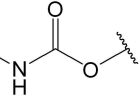
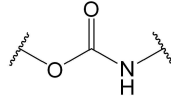
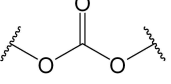
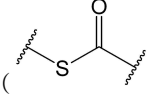
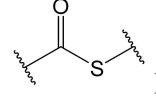
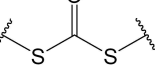
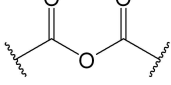
카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트 링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

[0099] 본 발명의 다른 일 관점에 따르면 하기 단계를 포함하는 상기 블록 공중합체의 제조방법이 제공된다: 제2중합체를 중합하는 단계; 하기 화학식 5의 구조를 갖는 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 말레산 무수물 유도체를 개환복분해 중합하는 단계; 및 상기 제2중합체와 상기 개환복분해 중합하는 단계에 의해 생성된 개환복분해 중합체와 연결하는 단계:



(화학식 5)

[0100] (상기 화학식에서, X는 없거나, O, NH, S, 구아니딘 링커(), 티오우레아 링커() ,

[0101] 카르바모티오에이트 링커( 또는 ) , 우레아 링커() , 카르바메이트 링커( 또는 ) , 카르보네이트 링커() , 티오에이트 링커( 또는 ) , 카르보노디티오에이트 링커() , 안하이드라이드 링커() , 탄소수 1 내지 10의 알킬렌 링커 또는 환원(ring-member) 원소로 O, N, S로 구성되는 헤테로 원자를 적어도 하나 이상 포함하는 탄소수 1 내지 10의 링커이다).

[0102] 본 발명자들은 시스-이중결합과 무수물기 모두를 갖는 말레산 무수물-모방 잔기를 갖는 단량체를 중합하고자 하였다(도 1 참조). 위에서 언급한 반응성 문제가 없는 중합 방법으로 그룹스(Grubbs') 촉매를 사용하여 개환복분해 중합 (ring-opening metathesis polymerization, ROMP)을 선택하였다. 그룹스 촉매는 전자가 풍부한 올레핀 단량체를 중합시킬 수는 있지만 전자가 결핍된  $\alpha, \beta$ -올레핀 또는 무수물과는 반응하지 않는다. 또한, 말레인산 무수물 유도체의 구조를 갖는 가능한 ROMP 단량체는 디엘스-알더(Diels-Alder) 반응을 통해 용이하게 합성될 수 있다(도 2 참조). 예상되는 중합체는 모든 반복 단위에 아민 반응성 말레산 무수물 유도체를 포함할 수 있으며 아민 보유 분자를 고밀도로 충분히 구배할 수 있다. 고밀도로 접목된(grafted) 중합체는 접목된 분자를 pH-의존적 방식으로 방출할 수 있다. 본 발명자들은 cis-치환기 사이의 각도를 조절함으로써 접목된 분자의 pH-반응성

방출 속도를 조정할 수 있었다. 본 발명자들은 상기와 같은 맞춤형 pH-반응성 분해성을 갖는 접목될 수 있는 ROMP 폴리머의 합성이 가능함을 확인하였고(도 3 참조), 시험관내 조건에서 모델약물인 알렌드로네이트의 pH-반응성 전달을 위한 폴리머로서 사용가능함을 입증함으로써(도 4 참조) 본 발명을 완성하였다.

- [0103] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 바람직한 여러 실시예들을 상세히 설명하기로 한다.
- [0104] 도 1은  $\alpha, \beta$ -불포화 산무수물기를 갖는 개환복분해 중합체의 합성, 약물 접목, 및 pH-반응성 약물 방출을 나타내는 개요도(schematic diagram)이다.
- [0105] 도 1에 도시된 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른  $\alpha, \beta$ -불포화 산무수물기를 갖는 단량체는 개환복분해 반응에 의해 중합이 가능하며, 산무수물기와 약물의 아민기 사이의 아미드 결합에 의해 약물이 측쇄에 접목될 수 있다. 한편, 도 1에 도시된 단량체의 X가 0일 경우 개환복분해 중합시 추가적인 개환반응이 유도될 수 있고, 이 경우 생성된 중합체의 경우 pH-반응성 분해활성이 증가될 수 있다.
- [0106] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따라 다양한 환구조 및  $\alpha, \beta$ -불포화 산무수물기를 갖는 단량체와 이의 개환복분해에 의해 제조되는 중합체 및 상기 중합체의 약물 접목을 개략적으로 나타내는 반응도로서, 단량체의 합성과정(a), 개환복분해 반응에 의한 중합체의 형성과정(b), 중합체의 알릴 에스터 분해 과정(c) 및 개환복분해 중합체의 약물 접목과정(d)를 나타낸다.
- [0107] 가장 보편적인 ROMP 단량체는 상당한 변형 엔탈피를 갖는 4 또는 5 원 고리 및 노르보르넨과 같은 환구조를 기반으로 한다. 개환복분해 후에  $\alpha, \beta$ -시스-이중결합을 갖는 말레산 무수물과 같은 잔기를 제조하기 위해서는 2개의 이중결합을 갖는 고리형 단량체를 제조할 필요가 있다. 그 중 하나는 개환복분해 중합을 위한 것이고, 다른 하나는  $\alpha, \beta$ -시스-이중결합을 위한 것이다. 본 발명자들은 디엘스-알더 반응(도 2a)에 의해 상응하는 사이클로디엔(cyclodiene)과 알킨 이산(alkyne diacid)으로부터 쉽게 합성될 수 있기 때문에, 2,3-디카르복시산 무수물(단량체 1)을 갖는 노르보르디엔 기반 구조를 선택하였다. 불안정성 또는 비대칭성 때문에 가능한 사이클로부타디엔 또는 시클로펜타디엔 계 구조물을 합성하는 것이 다소 어렵다. 단량체 1의 개환 후에, 사이클로펜텐 1,2-디카르복시산 무수물 잔기를 갖는 ROMP 중합체(3)이 생성될 수 있다(도 2b).
- [0108] 말레산 아미드 유도체의 pH 의존적 분해성은 산과 아미드기 간의 접근성 및 분자 내 고리화 반응에서 각 기능기의 유효농도를 결정하는  $\alpha, \beta$ -시스 이중결합상의 치환기에 크게 의존한다. 온화한 산성 조건에서 사이클로펜텐 1,2-이산 아미드는 쉽게 분해되지 않는 것으로 보고된 바 있다(Kirby and Lancaster, *J. Chem. Soc. Perk. T. 2*, 1206-1214, 1972; Aldersley et al., *J. Chem. Soc. Perk. T. 2*, 1487-1495, 1974; Kirby et al., *J. Chem. Soc. Perk. T. 2*, 1495-1504, 1974). 한편, 인접한 디알킬기가 시클로펜텐 고리 구조의 자유도를 제한하지 않으면서도(Jung and Piizzi, *Chem. Rev.*, 105: 1735-1766, 2005), 산과 아미드 사이의 고리화 반응을 촉진할 수 있기 때문에(Thorpe-Ingold 효과), 무환(ring-free) 말레산 아미드는 약한 산성조건에서 빠른 분해를 나타냈다. 만약 5원환(five-membered ring)이 없는 중합체가 개환에 의해 수득될 수 있다면, 생성된 산 아미드는 약산성 pH 조건에서 훨씬 더 불안정할 것으로 예상된다.
- [0109] 또한, 시클로펜타디엔 대신에 푸란(furan)에서 시작하여 동일한 디엘스-알더 반응 공정으로 옥소보르도딘 구조를 가진 단량체 2를 생산할 수 있다(도 2a). 생성된 ROMP 중합체 4의 디하이드로푸란환은 환상 에테르가 사실상 알릴 에테르이기 때문에 염화제2철(ferric chloride)과 같은 루이스 산(Lewis acid)에 의해 분해될 수 있다(도 2c). 개환 중합체 5는 디알킬 말레산 무수물과 유사한 반복 단위를 갖는다. 본 발명자들은 아민-접목 중합체 8이 제한된 5원환 구조를 갖는 중합체 6 및 7과 비교하여 더 약한 pH 조건에서 측쇄를 방출할 수 있다고 예상하였다.
- [0110] 그에 따라, 본 발명자들은 상기와 같은 예상을 바탕으로 상기 시스- $\alpha, \beta$ -이중결합 산무수물을 가진 5원환 구조를 갖는 단량체 및 이들을 이용한 중합체를 하기 실시예에 기재된 방법으로 합성하였다. 비록 해당 이환성 모노-엔(bicyclic mono-ene) 화합물이 ROMP에서 자주 사용되긴 하지만, 디엔 화합물 단량체 1은 ROMP 단량체로 거의 시도되지 않았다. 단량체 1은 25 및 50의 단량체/개시제 비율([M]/[I])에서 2세대 Grubbs 촉매를 이용하여 중합되었다(도 2b). 중합체 3의  $^1\text{H-NMR}$  스펙트럼 및  $^{13}\text{C-NMR}$  스펙트럼은 각각 도 6 및 7에 도시된 바와 같다. 피크 특성 분석을 위해, 본 발명자들은 또한 과량의 촉매( $\text{C}_{46}\text{H}_{65}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{PRu}$ )를 처리하여 개환된 단량체(One-mer)를 합성하였다(도 5). 본 발명자들은 도 5에 도시된 단량체 12의 NMR 스펙트럼(도 8)을 바탕으로 중합체 3이 성공적으로 합성되었음을 확인하였다. 두 가지 짧은 중합체(DP=16 및 24)의 중합도(degree of polymerization, DP)는 목표값(DP=15 및 25)과 유사했지만 긴 중합체의 중합도(DP=42)는 목표값(DP=50)보다 약간 낮았다(표 1 참조). 반응 용매에서의 긴 중합체의 비교적 불량한 용해도가 낮은 중합도를 야기하는 한 가지 이유일 수 있다. 중합체 3의

E/Z 비는 약 0.5이었으며 이는 종래 보고에서 나타난 모노엔 화합물로부터의 ROMP 중합체의 그것과 유사하다 (Keitz *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, 134: 2040-2043, 2012). Ru-기반의 복분해 촉매는 일반적으로 그 기전이 완전히 이해되지는 않았지만 다양한 교차-복분해 반응에서 이러한 Z-이성질체 선택성을 나타냈다(Dornan *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54: 7134-7138, 2015). 겔 투과 크로마토그래피(GPC) 분석 결과, 중합체 3 시료는 단봉형 분자량 분포를 나타냈으며(도 9), 중합도 16, 24 및 42를 갖는 중합체 3 시료들의 다분산도 (polydispersity, PD) 값은 각각 1.34, 1.39 및 1.27으로 확인되었다(표 1 참조).

[0111] 아울러, 본 발명자들은 옥소노르보르디엔 단량체(2)의 합성을 위해, 푸란을 아세틸렌 디카르복시산(도 2a 참조)과 반응시켰다. 디엘스-알더 반응에 이은 플래시 진공 열분해 후, 단량체 2가 생성되었다(도 10 참조). 중합체 4의 NMR 스펙트럼(도 11 및 12 참조) 및 상응하는 단량체의 NMR 스펙트럼(도 13 참조)을 비교하여 성공적인 중합을 확인할 수 있었다. GPC 분석 결과 중합체 3보다 PD 값이 약간 낮은 중합체 4 역시 단봉형 분자량 분포를 나타내었다(도 14 및 표 1 참조).

[0112] 이어, 본 발명자들은 고분자 4의 환형 에테르 결합을 절단하여 pH 반응성을 정밀하게 제어하고자 하였다. 상기 환형 에테르 결합의 절단을 위한 가장 순한 시약 중 하나인 아세트산 무수물 내에서 단량체 13을 FeCl<sub>3</sub>로 처리하였다(도 5 참조). 그 결과 도 15에 도시된 바와 같이, 중합체 13의 에테르 결합은 성공적으로 절단되어 2개의 아세틸 에스테르를 갖는 개환 생성물 14를 생성하였다. 이어서 중합체 4를 동일한 시약으로 반응시켰다(도 2c). 그 결과, 알릴 에테르 결합의 65%는 실온에서 3 시간 반응 후에 절단되었다. 추가 반응 후에도 더 이상의 분해는 관찰되지 않았다(도 16 및 17 참조). GPC 분석 결과는 ROMP 중합체 주쇄가 알릴 에테르 절단 조건에서 분해되지 않음을 뒷받침하였다(도 18 및 표 1 참조).

[0113] 중합체 3, 4 및 5는 염기성 조건에서 1급 또는 2급 아민 분자와 반응할 수 있는 α, β-불포화 무수물 잔기를 함유한다. 각각의 중합체를 모델 화합물로서 n-프로필 아민의 존재 하에 실온에서 교반하여 n-프로필 아민이 접목된 중합체를 제조하였다(도 2d). β-카르복실산 아미드의 형성은 각각 8.6 및 9.8 ppm에서 특징적인 아미드 및 산 피크를 나타내는 중합체 6, 7 및 8의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼에 의해 확인 될 수 있었다(도 19 참조). 79%(6), 78%(7) 및 88%(8)의 무수물 부분이 염기성 조건에서 단순히 혼합함으로써 산 아미드 결합을 형성하도록 반응하였다. 고분자 골격은 GPC 크로마토그램에서 볼 수 있듯이 접목 반응 동안 유지되었다(그림 20 참조).

[0114] β-카르복시산 아미드 결합의 pH-반응성 분해는 아민 표지자인 플루오레스카민(fluorescamine)을 사용하여 정량화하였다. 상이한 pH 조건에서 중합체 6, 7 및 8로부터의 n-프로필 아민의 방출 역학이 도 3에 도시되어 있다. 3개의 중합체 모두 pH 7.4에서 무시할 만한 수준의 분해를 나타내었고, 이는 산 아미드 결합의 안정성을 나타낸다. 한편, pH 3.0에서의 반응은 모든 중합체에서 결합의 가수분해를 명백하게 촉진시켰다. pH 3.0에서 중합체 6 및 7은 8시간 후에 약 60%의 분해를 나타내었지만, 중합체 8은 4시간 이내에 60%의 분해를 달성했다. 이러한 차이는 pH 5.5와 pH 6.5에서 더 극적이었다. 중합체 6과 7 모두 완만하게 분해되었으며, 약산성 조건에서 72시간 후에도 10-20%의 분해 지점에 거의 도달하지 못했다. 그러나 중합체 8은 8시간 내에 약 40%의 분해정도를 나타냈는데 이는 중합체 6 및 7보다 훨씬 더 빨리 분해된 것이다. 다만, 중합체의 분해속도는 5.5-6.5의 pH 범위에서 그다지 변하지 않았다.

[0115] 본 발명자들이 사전에 예측했듯이, 5원환 절단은 접목된 측쇄와 ROMP 중합체의 골격 사이의 시스-α, β-불포화 산 아미드 결합의 분해를 분명히 촉진할 수 있었다. C=C-C(OH)와 (HOO)C-C=C의 결합각은 밀도 함수 이론(DFT) 계산에 의해 중합체 6과 7의 5원환 단량체 단위의 경우 약 132-134° 와 131-134°, 중합체 8의 개환 단량체 단위의 경우 119° 및 123° 로 예측되었다(도 21 참조). 아미드와 카르복시산 사이의 두 각도의 유의한 감소는 산 아미드 결합의 pH-반응성 분해를 위한 분자 내 고리화에 대한 2개의 반응성 그룹의 유효 농도의 상승을 야기할 수 있다. 산 아미드 결합의 분자 내 고리화에 기초한 분해는 중합체 6, 7 및 8로부터 n-프로필 아민의 방출 후에 중합체 3, 4 및 5의 재생된 구조에 의해 추가로 확인되었다(도 22 참조). 각 단량체 단위의 고리화에 의한 분해는 아마도 도 24에서와 같이 분해 속도가 중합체의 중합도에 크게 의존하지 않은 결과의 한 가지 이유일 수 있다.

[0116] pH-반응성 분해성을 갖는 접목될 수 있는 ROMP 중합체의 가능한 용도를 나타내기 위해, 본 발명자들은 pH 의존성 방식으로 중합체로부터 방출된 알렌드로네이트(alendronate)의 세포독성을 분석하였다. 알렌드로네이트는 1차 아민 그룹을 보유한 비스포스포네이트 약물이다(도 2d). 알렌드로네이트는 파골세포에 대한 억제작용을 갖고 암세포에 대하여는 세포독성을 나타내는 것으로 알려져 있다(Fisher *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96: 133-138, 1999; Milner *et al.*, *J. Vet. Intern. Med.*, 18: 597-604, 2004). 골다공증 및 암성 조직은 다른 조직과 비교하여 산성환경으로 특징지어지기 때문에 표적조직에서 알렌드로네이트의 pH 반응성 방출은 알렌드로



네이트의 다른 조직(예: 복통, 관절통, 턱의 골 괴사)에서의 가능한 심각한 부작용을 감소시키는데 도움을 줄 것으로 판단된다(Kennel and Drake, *Mayo. Clin. Proc.*, 84: 632-638, 2009). n-프로필 아민 그래프팅과 동일한 절차에 따라 알렌드로네이트와 ROMP 폴리머(6, 7, 8)를 염기성 조건에서 단순하게 혼합하면 알렌드로네이트 그래프트 폴리머(9, 10 및 11)를 제조하였다. 알렌드로네이트의 접목정도는 각각 81%(9), 83%(10) 및 83%(11)로 계산되었다(도 23 참조). 고분자 골격은 GPC 크로마토그램(도 24 및 표 2)에 표시된 바와 같이 알렌드로네이트 접목 중에도 유지되었다.

[0117] 아울러, 본 발명자들은 상기 알렌드로네이트 접목된 개환복분해 폴리머의 MDA-MB-231 세포(인간 유방암 세포)에서의 세포독성 측정을 통해 알렌드로네이트-접목된 중합체의 pH 의존성 생체활성을 비교하였다. 상기 MDA-MB-231 세포를 24 시간 동안 배양한 후, 유리된 알렌드로네이트는 pH 조건에 관계없이 약 15  $\mu$ M의 최대 최대 저해 농도(IC<sub>50</sub>)를 나타냈다. 그러나, 알렌드로네이트-접목된 중합체의 세포 독성은 배양 조건에 크게 의존성을 나타냈다. pH 7.4에서 3개의 모든 중합체는 암세포에서 50  $\mu$ M까지 세포독성이 거의 나타나지 않았다(도 4c). 그러나 pH 6.5에서 폴리머 11은 25  $\mu$ M에서 40%의 생존율을 나타냈으나 폴리머 9 및 10은 여전히 실험 농도 범위에서 거의 독성을 보이지 않았다(도 4b). 한편, pH 5.8에서 3개의 모든 중합체는 명백한 독성을 나타냈다. 이들 중, 중합체 11은 유리 알렌드로네이트와 유사한 가장 높은 세포독성을 나타냈다(도 4a). IC<sub>50</sub> 값의 비교는 알렌드로네이트-접목된 중합체로 처리된 세포에서 산성 pH에서 독성의 유도를 명백하게 나타냈다(표 3). 중합체 11은 중합체 9 및 10(도 25)보다 가벼운 산성 pH 조건에서 더 빠른 분해율을 가지지만, 비-그래프트 중합체 3, 4 및 5는 처리 농도 범위에서 세포에 대한 독성을 나타내지 않았다(도 26). 또한, 중합체 11은 pH 5.8에서 유리 알렌드로네이트보다 세포에 약간의 독성 효과를 나타냈다(도 27). 따라서, 본 발명자들은 알렌드로네이트-그래프트된 중합체의 세포독성이 pH-의존적 방식으로 중합체로부터 방출된 알렌드로네이트로부터 유래되었다고 추론할 수 있었다. 실용 생물의학 응용에 대한 더 많은 연구가 필요하지만, ROMP 고분자 내의 시스- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 산아미드의 구조에 따라 아민-함유 약물의 pH-반응성 방출 및 효능이 정교하게 제어될 수 있음이 확인되었다.

[0118] 요약하면,  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 산무수물을 갖는 ROMP 중합체는 아민 함유 측쇄 분자를 효과적으로 접목할 수 있고 측쇄가 pH에 반응하여 방출되도록 제조될 수 있었다. 시스- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 산무수물 잔기는 고밀도로 산-불안정한  $\beta$ -카르복시산 아미드 결합을 형성하기 위해 아민-함유 분자로 접목될 수 있다. ROMP 중합체의 고리 구조는 산아미드 결합의 pH-반응성 분해 조절을 위해 절단될 수 있다. 산과 아미드 그룹 사이의 접근성이 다른 이식된 ROMP 폴리머는 특히 pH 5-6의 약산성 조건에서 pH 반응 분해의 명확한 동역학을 보여 주었다. 알렌드로네이트-접목 ROMP 폴리머를 사용하는 개념 증명 실험에서 알 수 있듯이  $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 산무수물을 갖는 ROMP 폴리머는 생물학적으로 견딜 수 있는 pH 반응성이 필요한 생물의학 분야에서 스마트 기능성 재료를 위한 유용한 플랫폼으로 사용될 수 있다.

[0119] 이하 본 발명을 첨부되는 실시예 및 실험예를 통해 보다 상세하게 설명하고자 한다. 다만, 본 발명의 실시예 및 실험예들은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 제공되는 것이며, 하기 실시예는 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 오히려 이들 실시예들은 본 개시를 더욱 충실하고 완전하게 하고, 당업자에게 본 발명의 사상을 완전하게 전달하기 위하여 제공되는 것이다. 또한, 도면에서 각 층의 두께나 크기는 설명의 편의 및 명확성을 위하여 과장된 것이다.

[0120] **실시예 1: 시스- $\alpha$ ,  $\beta$ -불포화 산무수물 단량체의 제조**

[0121] **1-1: 재료의 준비**

[0122] 디사이클로펜타디엔, 푸란, 프로필 아민, 염화 제2철, 무수 아세트산, 트리에틸아민(TEA), 제2세대 Grubbs 촉매(C<sub>46</sub>H<sub>65</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>PRu), 메탄올, 클로로포름, 무수 테트라하이드로 푸란(THF), 플루오레스카민(Fluorescamin) 및 알렌드로네이트 나트륨은 Sigma-Aldrich(USA)으로부터, 아세틸렌 디카르복시산은 Tokyo Chemistry Industrial사(일본)로부터 구매하였다. 황산마그네슘(MgSO<sub>4</sub>), 수산화나트륨(NaOH), 아세톤 및 아세트산은 대정화금주식회사(대한민국)으로부터 구입하였다. Dulbecco's modified Eagle's medium(DMEM), Dulbecco's phosphate buffered saline(DPBS), 우태아 혈청(FBS)은 WelGENE(USA)에서 구입하였다. 세포계수 키트(Kit-8, CCK-8)은 Dojindo Molecular Technologies(USA)에서 구입했다. 용매는 아르곤 가스 조건 하에 글로브 박스에서 처리하였다. 모든 시약은 추가 정제 없이 사용하였다.

[0123] 박막 크로마토그래피(TLC)는 MERCK TLC 실리카겔 플레이트 상에서 수행하였다. 투석막(MWCO=1000)은 Spectrum

Laboratories, Inc.(USA)로부터 구입하였다. <sup>1</sup>H-NMR은 Bruker(300 MHz) 분광기에 의해 측정하였다. 분광 형광 측정기(Jasco, FP-8300, Japan)를 사용하여 중합체로부터 방출되는 아민의 양을 정량화하였다.

[0124] **1-2: 비사이클로[2.1.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물의 합성**

[0125] 1,3-사이클로펜타디엔은 180℃에서 디사이클로펜타디엔의 증류를 통해 수득하였다. 1,3-사이클로펜타디엔(1.50 mL, 17.8 mmol)을 20 mL의 THF 중 아세틸렌 디카르복시 산(1.0 g, 8.8 mmol)과 상온에서 격렬하게 교반하면서 반응시켰다. 용매를 증발시켜 제거하여 오일성 잔류물을 생성시켰다. 상기 오일성 잔류물을 무수 아세트산(8.3 mL, 88 mmol)에 용해시키고, 용액을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질이 증발한 후, 남은 혼합물을 클로로포름에 용해시키고 증류수로 5회 세척 하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 생성물 1인 비사이클로[2.1.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물을 백색 분말로서 수득하였다(도 2a 참조, 수율 87 %). 상기 생성물 1의 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR 및 LC-MS 데이터는 하기와 같다.

[0126] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) δ (ppm): 6.95 (m, 2H), 4.04 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.19 (m, 1H),

[0127] <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ (ppm): 168.74, 142.31, 77.99, 56.51, 162.03,

[0128] LC MS 계산값 162.03에 대하여 측정값은 162.40이었음.

[0129] **1-3: 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물의 합성**

[0130] 격렬한 교반 하에 실온에서 5일 동안 푸란(2.00 mL, 27.2 mmol)을 아세틸렌 디카르복시산(1.0 g, 8.8 mmol)과 20 mL의 디에틸에테르와 반응시켰다. 결정화된 백색 고체를 여과하고 디에틸에테르를 사용하여 세척하였다. 고체를 THF에 용해시키고 과량의 아세트산 무수물을 용액에 첨가하였다. 60℃에서 밤새 교반한 후, 휘발성 물질을 증발시켜 제거하였다. 에틸 아세테이트에서 결정화시킨 후, 결정을 150℃에서 3분 동안 가열하였다. 생성물 2인 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵타-2,5-디엔-2,3-디카르복시산 무수물을 담황색 오일로서 수득 하였다(도 2b, 수율 62 %). 상기 생성물 2의 <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR 및 LC-MS 데이터는 하기와 같다.

[0131] <sup>1</sup>H-NMR (THF-d, 300 MHz) δ (ppm): 6.70 (s, 2H), 5.15 (s, 2H),

[0132] <sup>13</sup>C-NMR (THF-d, 75 MHz) δ (ppm): 168.13, 142.85, 138.20, 87.94,

[0133] LC MS 계산값 164.01에 대하여 측정값은 164.32이었음.

[0134] **실시예 2: 중합체의 제조**

[0135] **2-1: 일반 중합체의 제조**

[0136] 개환복분해 중합반응(ROMP)은 2 세대 Grubbs 촉매를 사용하여 수행하였다. 구체적으로 각각의 중합체에 대한 단량체 및 촉매의 초기 조성을 하기 표 1에 요약 하였다. 상기 단량체를 아르곤 대기 하에서 무수 THF에 용해시켰다. 이어서, 촉매를 교반된 용액에 첨가 하였다. TLC에 의해 단량체의 완전한 소비를 확인한 후, 과량의 에틸비닐 에테르를 첨가하여 반응을 중지시켰다. 반응 혼합물을 증발 농축시킨 후 농축 용액을 메탄올 또는 디에틸에테르에 첨가하여 각 중합체를 침전시켰다. 침전된 중합체(3 또는 4)를 진공 조건에서 건조시킨 후 회색 고체로서 수득하였다.

[0137] 이렇게 생성된 중합체 3 및 4의 <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 하기와 같다.

[0138] <sup>1</sup>H-NMR (THF-d, 300 MHz) δ (ppm)

[0139] 중합체 3(DP=42): 7.19-7.35 (m, 5H), 6.91 (m, 1H), 6.37-6.43 (m, 28H), 5.30-6.17 (br, 56H), 5.14-5.25 (m, 2H), 4.99-5.06 (m, 2H), 3.90-4.23 (br, 33H), 2.94-3.58 (br, 51H), 1.86-2.07 (m, 41H), 1.53-1.84 (m, 42H)

[0140] 중합체 4(DP=48): 7.31-7.41 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.39-6.52 (m, 40H), 5.34-6.23 (br, 90H), 4.79-5.24 (m, 62H), 4.63-4.77 (m, 1H), 4.32-4.58 (m, 2H)

[0141] **2-2: 개환 중합체의 제조**

[0142] 중합체 4(30 mg)를 무수 아세트산(2 mL) 중의 염화 제이철(5mg)과 함께 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 투석막을 사용하여 MeOH로 3회 및 증류수로 2회 투석하였다. 동결 건조시킨 후 도 2에 도시된 중합체 5를 백색 고체로서 수득하였다. 상기 중합체 5의 <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 하기와 같다.

[0143] <sup>1</sup>H-NMR (THF-d, 300 MHz) δ (ppm) : 7.17-7.41 (m, 5H), 6.94 (m, 1H), 6.18-6.72 (br, 64H), 5.61-6.14 (br, 72H) 5.25-5.59 (br, 26H), 5.15-5.23 (m, 2H), 4.97-5.12 (m, 2H), 1.88-2.19 (m, 188H)

[0144] **실시예 3: 접목-중합체의 제조**

[0145] **3-1: n-프로필아민 접목 중합체의 제조**

[0146] 상기 실시예 2에서 제조된 각각의 중합체를 THF/메탄올 용매에 용해시키고 과량의 아민 화합물인 n-프로필아민을 첨가하였다. 아르곤 분위기하에 실온에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 증발시켰다. 메탄올로 2회, 중탄산나트륨 용액으로 2회 및 증류수로 3회 투석을 함으로써 아민 화합물-접목된 중합체를 정제하였다. 동결 건조시킨 후 n-프로필아민-접목된 중합체를 백색 고체로서 수득하였다. 상기 방법에 의해 제조된 접목-중합체 6 내지 8의 <sup>1</sup>H-NMR 데이터는 하기와 같다.

[0147] <sup>1</sup>H-NMR (THF-d, 300 MHz) δ (ppm)

[0148] 중합체 6: 8.52-8.59 (m, 20H), 7.24-7.38 (m, 5H), 6.97 (m, 1H), 6.23-6.77 (m, 28H), 5.21-6.19 (br, 56H), 5.16-5.23 (m, 2H), 4.93-5.17 (m, 2H), 3.91-4.25 (br, 33H), 3.36-3.57 (br, 57H), 3.14-3.38 (br, 66H), 1.81-2.19 1.60-1.82 (m, 42H), 1.33-1.42 (m, 66H), 0.58-0.76 (m, 99H)

[0149] 중합체 7: 8.55-8.59 (m, 20H), 7.21-7.58 (m, 5H), 6.98 (m, 1H), 6.38-6.80 (m, 40H), 5.39-6.21 (br, 90H), 4.80-5.25 (m, 62H), 4.69-4.80 (m, 1H), 4.42-4.65 (m, 2H), 3.22-3.49 (m, 76H), 1.19-1.42(m, 74H), 0.00-0.43 (m, 112H)

[0150] 중합체 8: 7.19-7.49 (m, 5H), 6.92 (m, 1H), 6.15-6.75 (br, 65H), 5.51-6.17 (br, 72H), 5.22-5.52 (br, 26H), 5.13-5.203 (m, 2H), 4.91-5.09 (m, 2H), 3.18-3.52 (m, 86H), 1.83-2.21(m, 187H), 1.16-1.49 (m, 85H), 0.00-0.39 (m, 127H)

[0151] **3-2: 알렌드로네이트-접목 중합체의 제조**

[0152] 상기 실시예 2에서 제조된 각각의 중합체와 알렌드로네이트를 상기 실시예 3-1에 기재된 방법대로 반응시켜 알렌드로네이트-접목 중합체(중합체 9, 11 및 12)를 제조하였다.

[0153] 상기 중합체에 대하여 NMR 분석을 수행한 결과, 도 23에 나타난 바와 같이, 정상적으로 합성이 되었음을 확인할 수 있었다.

[0154] **실험예 3: 겔 투과 크로마토그래피에 의한 분자량 분석**

[0155] 상기 실시예 2-1에서 합성된 중합체를 Shodex GPC 칼럼(KF-803, Japan)을 이용한 겔 투과 크로마토그래피(GPC)를 사용하여 분자량 및 중합도를 분석하였다. 구체적으로 THF를 0.7 mL/분의 유속에서 이동상으로서 사용하였다. 각 샘플은 굴절 검출기(YL9170, Young Lin Instrument Co., Korea)로 검출하였으며, 폴리스티렌(PS) 표준시편(Agilent Technologies, USA)을 사용하여 중합체의 분자량을 계산하였다.

[0156] 그 결과 표 1에서 나타난 바와 같이, 두 가지 짧은 중합체(DP=16 및 24)의 중합도(degree of polymerization, DP)는 목표 값(DP=15 및 25)과 유사했지만 긴 중합체의 중합도(DP=42)는 목표값(DP=50)보다 약간 낮았다. 이는, 반응용매에서의 긴 중합체의 비교적 불량한 용해도에 기인하는 것으로 판단된다. 아울러, 상기 겔 투과 크로마토그래피 분석 결과, 중합체 3 시료는 단봉형(unimodal) 분자량 분포를 나타내어, 매우 균일한 분포를 나타내는 것으로 확인되었다(도 9). 질량평균 분자량(Mw)와 수평균 분자량(Mn)의 비율인 다분산도(polydispersity, PD) 값은 중합도 16, 24 및 42의 중합체 시료에 있어서, 각각 1.34, 1.39 및 1.27인 것으로 확인되었다(표 1). 마찬가지로, 상기 중합체 3보다 PD 값이 약간 낮은 중합체 4 역시 단봉형 분자량 분포를 나타내었다(도 14). 아울러, 이러한 단봉형 분자량 분포는 도 18, 20 및 24에서 확인되는 바와 같이, 본 발명에서 합성된 모든 중합체의 특성으로 확인되었다.

[0157] 본 발명의 일 실시예에 따른  $\alpha, \beta$ -이중결합을 갖는 산무수물을 가진 개환복분해 중합체의 분자량 분포

중합체	목표		합성결과			
	$M_n$	$DP_n$	$M_n(NMR/GPC)^{[a]}$	$M_n(GPC)^{[a]}$	$PD$	$DP_n^{[b]}$
3	$2.43 \times 10^3$	15	$2.59 \times 10^3 / 2.44 \times 10^3$	$3.27 \times 10^3$	1.34	16
	$4.05 \times 10^3$	25	$3.89 \times 10^3 / 3.71 \times 10^3$	$5.16 \times 10^3$	1.39	24
	$8.10 \times 10^3$	50	$6.81 \times 10^3 / 6.55 \times 10^3$	$8.32 \times 10^3$	1.27	42
4	$2.46 \times 10^3$	15	$2.62 \times 10^3 / 2.54 \times 10^3$	$3.45 \times 10^3$	1.36	16
	$4.10 \times 10^3$	25	$4.27 \times 10^3 / 4.23 \times 10^3$	$5.80 \times 10^3$	1.37	26
	$8.20 \times 10^3$	50	$7.88 \times 10^3 / 7.78 \times 10^3$	$9.49 \times 10^3$	1.22	48
5		15	$4.05 \times 10^3 / 2.63 \times 10^3$	$3.58 \times 10^3$	1.36	16
		25	$6.64 \times 10^3 / 4.35 \times 10^3$	$5.92 \times 10^3$	1.36	26
		50	$1.22 \times 10^4 / 7.91 \times 10^3$	$9.73 \times 10^3$	1.23	48

[0158] a: GPC에서  $M_n$  및  $M_w(g/mol)$ 는 폴리스티렌 표준 시편을 이용하여 계산되었다.

[0159] b:  $DP_n$ 는 NMR 데이터로부터 계산되었고, 실시예 3, 4 및 5의  $DP_n$ 는 사이클로펜텐 환(3)의  $-CH_2-$ 를 가진 말단 페닐 피크 또는 디하이드로푸란 환 및 올레핀(4 및 5)의  $-CH-$  피크에 대한 비교로부터 계산되었다.

[0160] **실험예 2: DFT(밀도 함수 이론) 계산**

[0161] 제한되지 않은 B3LYP/6-31G(d, p) 수준의 밀도 함수 이론(DFT) 계산은 양자 화학 패키지 Gaussian 09W를 사용하여 수행되었다. 단량체 단위의 기하학적 구조는 기상에서 완전히 최적화되었고, 최적화 과정에서 경험적 분산 보정이 사용되었다.

[0162] 그 결과, 도 21에서 확인되는 바와 같이, C=C(OH)와 (HOO)C=C의 결합각은 중합체 6과 7의 5원환 단량체 단위의 경우 약  $132-134^\circ$  와  $131-134^\circ$ , 중합체 8의 개환 단량체 단위의 경우  $119^\circ$  및  $123^\circ$  로 예측되었다. 아미드와 카르복시산 사이의 두 각도의 유의한 감소는 산 아미드 결합의 pH-반응성 분해를 위한 분자 내 고리화에 대한 2개의 반응성 그룹의 유효 농도의 상승을 야기할 수 있다.

[0163] **실험예 3: pH-의존성 분해의 측정**

[0164] 본 발명자들은 각 중합체의 pH-의존성 분해를 플루오레스카민(fluorescamine)의 형광을 측정함으로써 정량화하였다.

[0165] 구체적으로, 각 폴리머를 접합된 아민의 농도인  $25 \mu M$ 에 상응하는 농도로 인산염 완충액(100 mM, pH 3.0, 5.5, 6.5 및 7.4)에 용해시켰다. 상기 용해액을 투석백에 넣고 완충액(150 mL, pH 3.0, 5.5, 6.5 및 7.4)을 담고 있는 비이커에 침지시켰다. 상기 투석은 실온에서 수행하였다. 투석막 외부의 완충액( $20 \mu L$ )을 상이한 시간 지점에서 형광 측정을 위해 수집하였다. 분취액을  $20 \mu L$ 의 아세톤( $200 \mu M$ ) 내에서 플루오레스카민 용액과 혼합하였다. 5분 후, 혼합물의 형광을 여기 파장  $390 \text{ nm}$  및 방출 파장  $475 \text{ nm}$ 에서 분광 형광 측정기로 측정하였다.

[0166] 그 결과, 도 3에서 확인되는 바와 같이, 3개의 중합체 모두 pH 7.4에서 거의 무시할 만한 수준의 분해를 나타내었고, 이는 산 아미드 결합의 안정성을 입증하는 것이다. 한편, pH 3.0에서의 반응은 모든 중합체에서 결합의 가수분해를 명백하게 촉진시켰다. pH 3.0에서 중합체 6 및 7은 8시간 후에 약 60%의 분해를 나타내었지만, 중합체 8은 4시간 이내에 60%의 분해를 달성했다. 이러한 차이는 pH 5.5와 pH 6.5에서 더 극적이었다. 중합체 6과 7 모두 완만하게 분해되었으며, 약산성 조건에서 72시간 후에도 10-20%의 분해 지점에 거의 도달하지 못했다. 그러나 중합체 8은 8시간 내에 약 40%의 분해정도를 나타냈는데 이는 중합체 6 및 7보다 훨씬 더 빨리 분해된 것이다. 다만, 중합체의 분해속도는 5.5-6.5의 pH 범위에서 그다지 변하지 않았다. 이는 본 발명자들이 단량체에 포함되어 있는 사이클릭 에테르 결합을 절단할 경우 약산성 조건에서 접합 분자의 절단이 촉진될 것이라고 예상한 바와 정확하게 일치하는 현상이다.



[0167] **실험예 4: 알렌드로네이트-접목 중합체의 시험관내 생활성 분석**

[0168] 알렌드로네이트는 실시예 3-2에 기재된 바와 같이 일반적인 접목공정을 통해 각 고분자에 접목되었다. 알렌드로네이트-접목 중합체의 생활성은 인간 유방암 세포주인 MDA-MB-231 세포의 상대적 생존도의 측정에 의해 평가되었다. 세포를 10% FBS가 함유된 DMEM 배양배지 90  $\mu$ L에 웰 당  $1 \times 10^4$  세포로 96-웰 플레이트에 도말하고 37°C에서 24시간 동안 배양했다. 배양배지를 제거하고 DPBS를 사용하여 세포를 세척 하였다. 배양배지를 각 중합체 샘플을 함유하는 DMEM(10% FBS) 100  $\mu$ l로 대체하고, HCl을 첨가하여 pH를 조정하였다. 그 후 세포를 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 그런 다음 24시간 동안 중합체 시료와 함께 배양한 상기 세포들의 다양한 시점에서의 생존도를 측정하였다. 생존력 분석을 위해, 세포를 DPBS를 사용하여 세척하고, DMEM 중 10% CCK 용액을 각 웰에 첨가하였다. 37°C에서 1시간 반응시킨 후, 배지를 새로운 플레이트로 옮기고, 파장 450 nm에서의 흡광도를 마이크로 플레이트 판독기(Molecular Devices Co., Menlo Park, CA)로 측정하였다. 상대 세포 생존도(%)는 중합체 시료 없이 pH만 조절된 각각의 대조군 세포와 비교한 흡광도의 백분율로 계산하였다.

[0169] 그 결과, 상기 MDA-MB-231 세포를 24 시간 동안 배양한 후, 유리된 알렌드로네이트는 pH 조건에 관계없이 약 15  $\mu$ M의 최대 최대 저해농도(IC<sub>50</sub>)를 나타냈다. 그러나, 도 4에서 나타난 바와 같이, 알렌드로네이트-접목된 중합체의 세포독성은 배양 조건에 크게 의존성을 나타냈다. pH 7.4에서 3개의 모든 중합체는 암세포에서 50  $\mu$ M까지 세포독성이 거의 나타나지 않았다(도 4c). 그러나 pH 6.5에서 폴리머 11은 25  $\mu$ M에서 40%의 생존율을 나타냈으나 폴리머 9 및 10은 여전히 실험 농도 범위에서 거의 독성을 보이지 않았다(도 4b). 한편, pH 5.8에서 3개의 모든 중합체는 명백한 독성을 나타냈다. 이들 중, 중합체 11은 유리 알렌드로네이트와 유사한 가장 높은 세포독성을 나타냈다(도 4a). IC<sub>50</sub> 값의 비교는 알렌드로네이트-접목된 중합체로 처리된 세포에서 산성 pH에서 세포독성을 유도함이 명확하게 확인됐다(표 3). 중합체 11은 중합체 9 및 10(도 25)보다 가벼운 산성 pH 조건에서 더 빠른 분해율을 가지지만, 비-그래프트 중합체 3, 4 및 5는 처리 농도 범위에서 세포에 대한 독성을 나타내지 않았다(도 26). 또한, 중합체 11은 pH 5.8에서 유리 알렌드로네이트보다 세포에 약간의 독성 효과를 나타냈다(도 27). 따라서, 본 발명자들은 알렌드로네이트-그래프트된 중합체의 세포독성이 pH-의존적 방식으로 중합체로부터 방출된 알렌드로네이트로부터 유래되었다고 추론할 수 있었다. 실용 생물의학 응용에 대한 더 많은 연구가 필요하지만, ROMP 고분자 내의 시스- $\alpha, \beta$ -불포화 산 아미드의 구조에 따라 아민-함유 약물의 pH-반응성 방출 및 효능이 정교하게 제어될 수 있음이 확인되었다.

**표 2**

[0170] 본 발명의 일실시예에 따른 약물-접목 중합체의 pH 조건에 따른 최소효과 농도(IC<sub>50</sub>)

중합체	pH 5.8	pH 6.5	pH7.4
9	21	-	-
10	21	-	-
11	17	23	-
알렌드로네이트	16	15	15

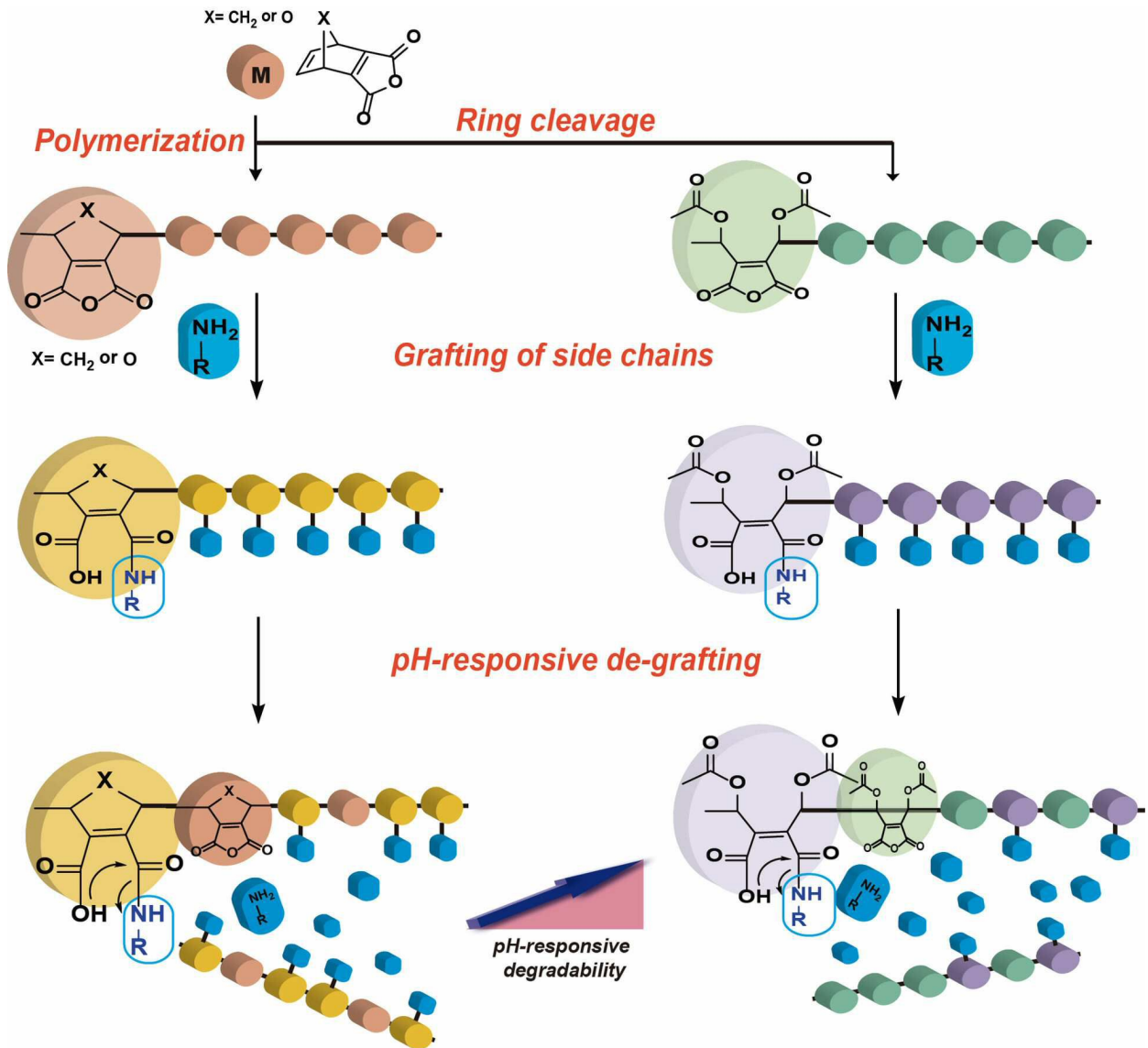
[0171] 단위:  $\mu$ M

[0172] 상술한 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 개환복분해 중합체는 pH-의존적인 측쇄 분해활성을 나타냄으로써 종양 등의 미세환경에서 접목된 약물을 방출할 수 있는 특성을 가지고 있는 바, 약물 전달체 등 스마트 생체 재료로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

[0173] 본 발명은 상술한 실시예 및 실험예를 참고로 설명되었으나 이는 예시적인 것에 불과하며, 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이로부터 다양한 변형 및 균등한 다른 실시예 및 실험예가 가능하다는 점을 이해할 것이다. 따라서 본 발명의 진정한 기술적 보호 범위는 첨부된 특허청구범위의 기술적 사상에 의하여 정해져야 할 것이다.

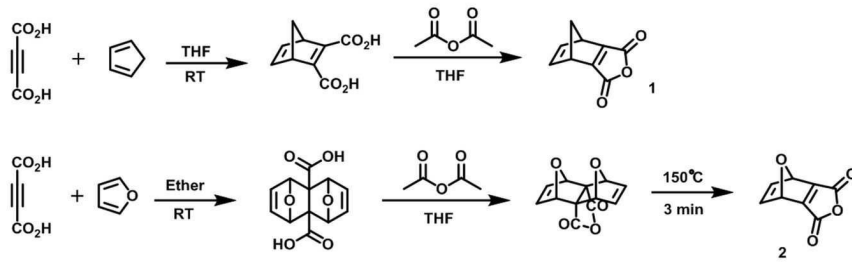
도면

도면1

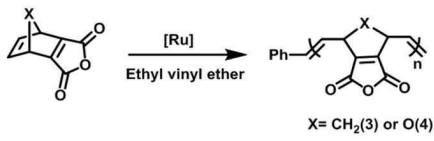


도면2

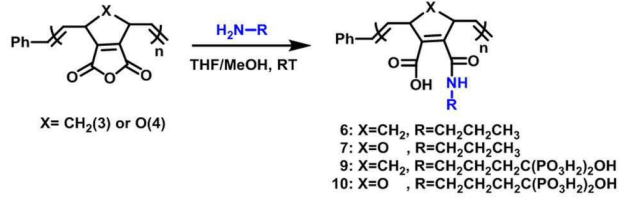
a



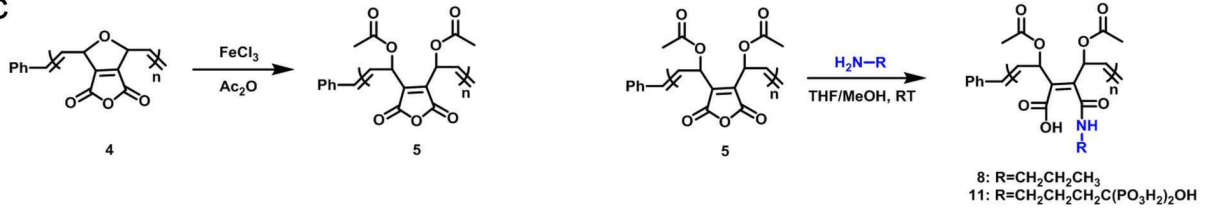
b



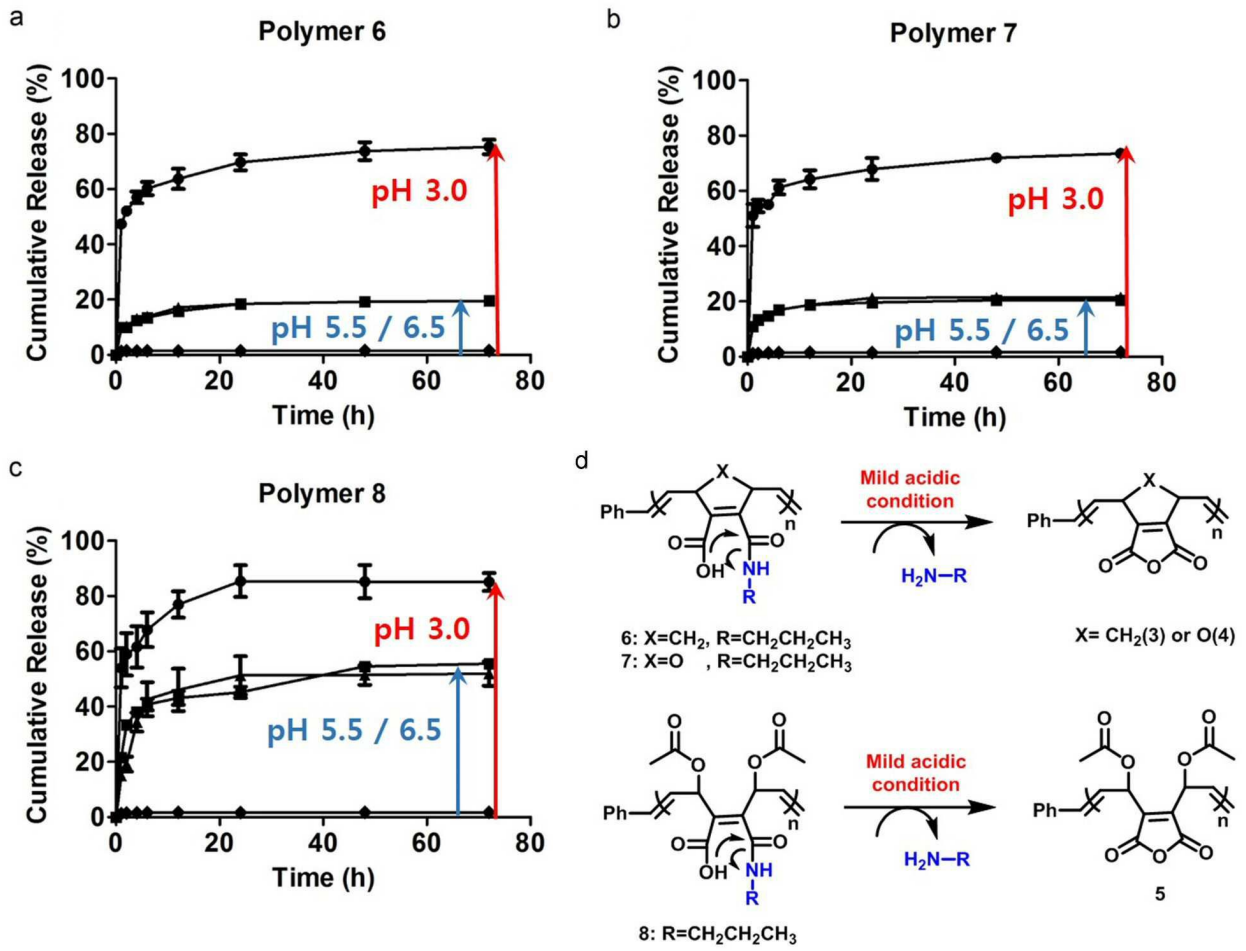
d



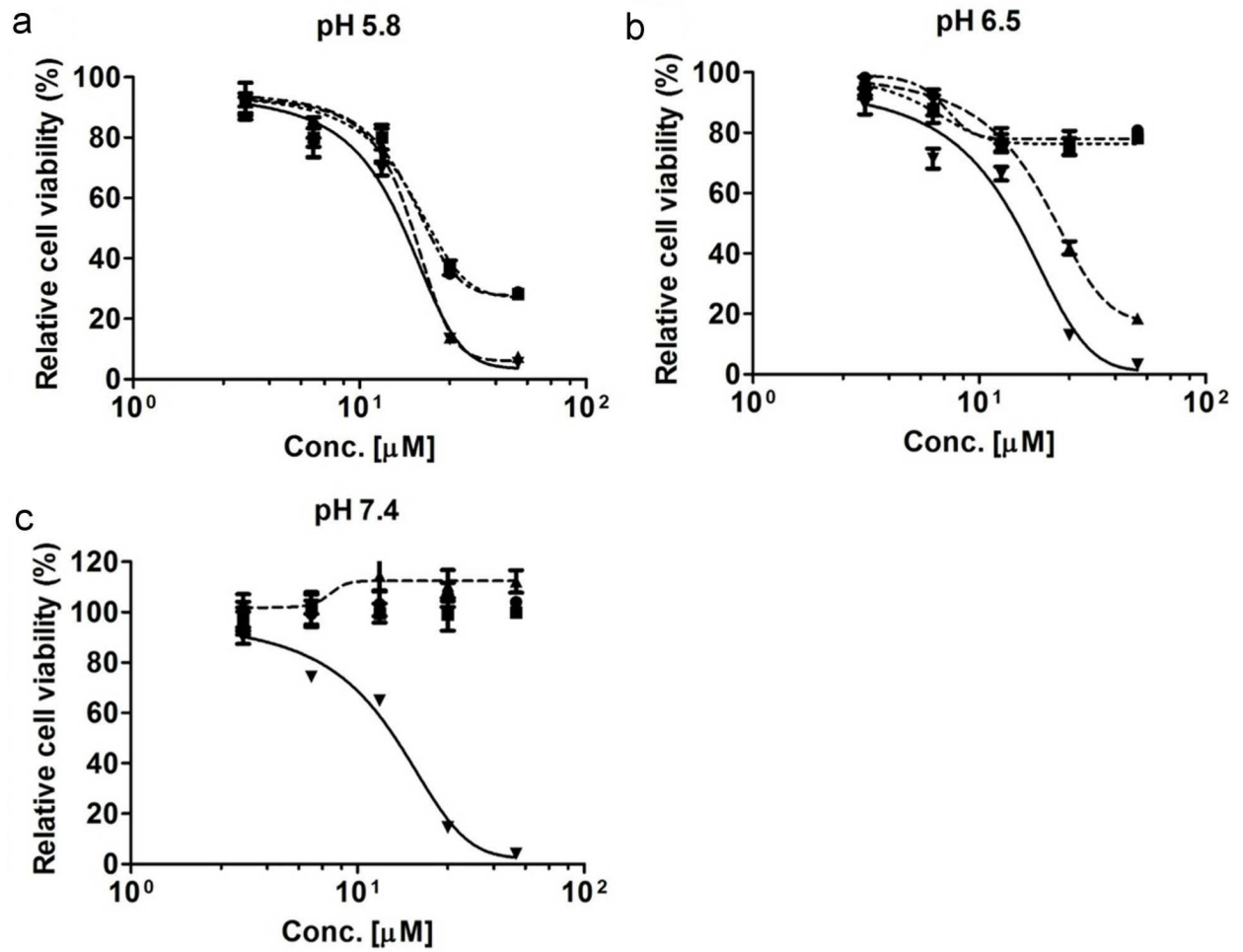
c



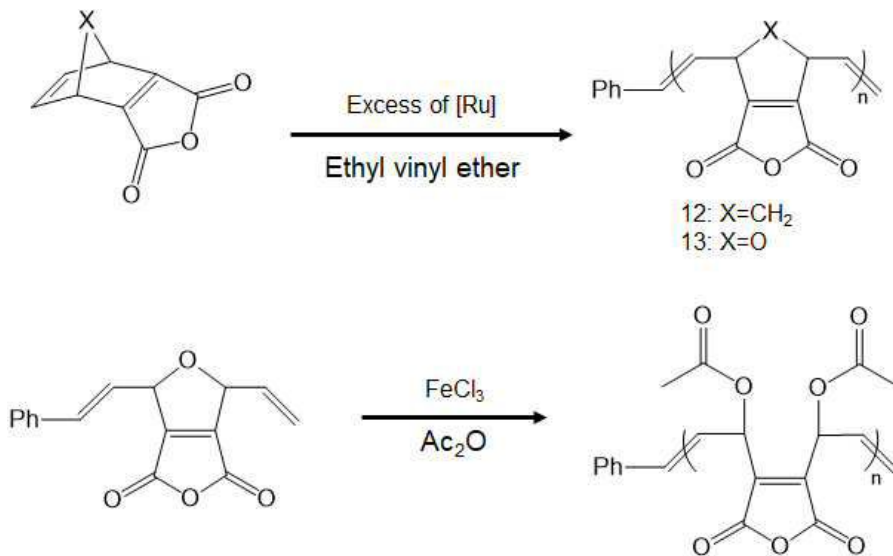
도면3



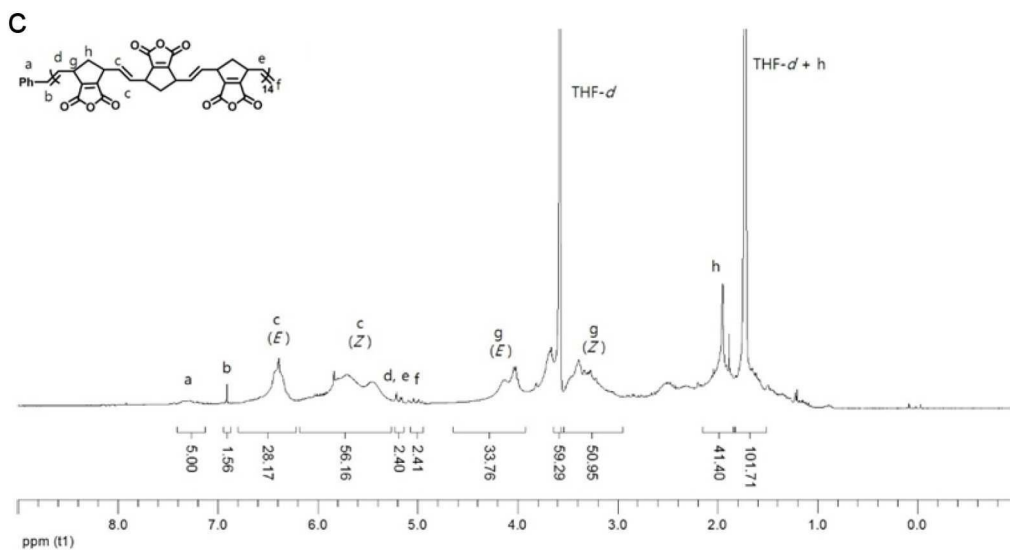
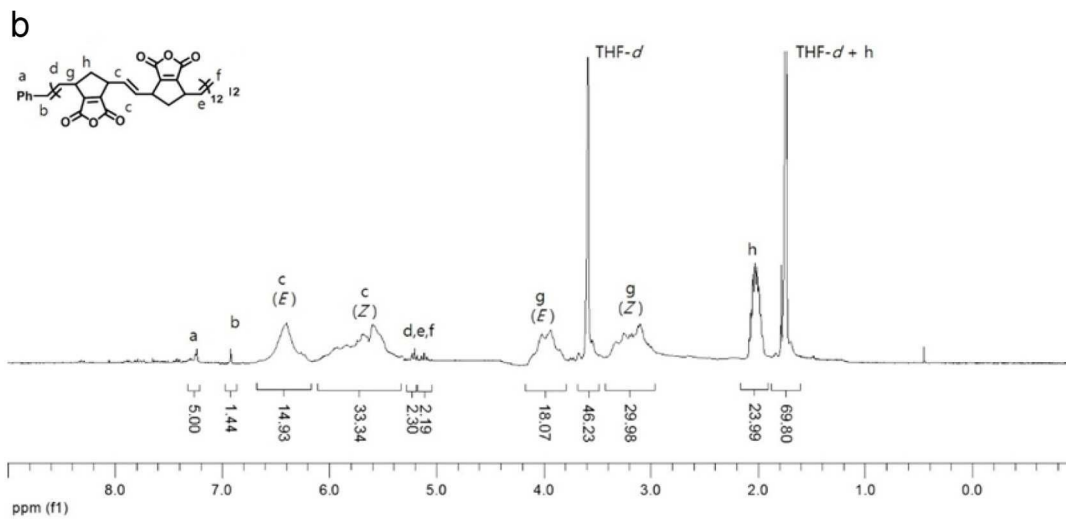
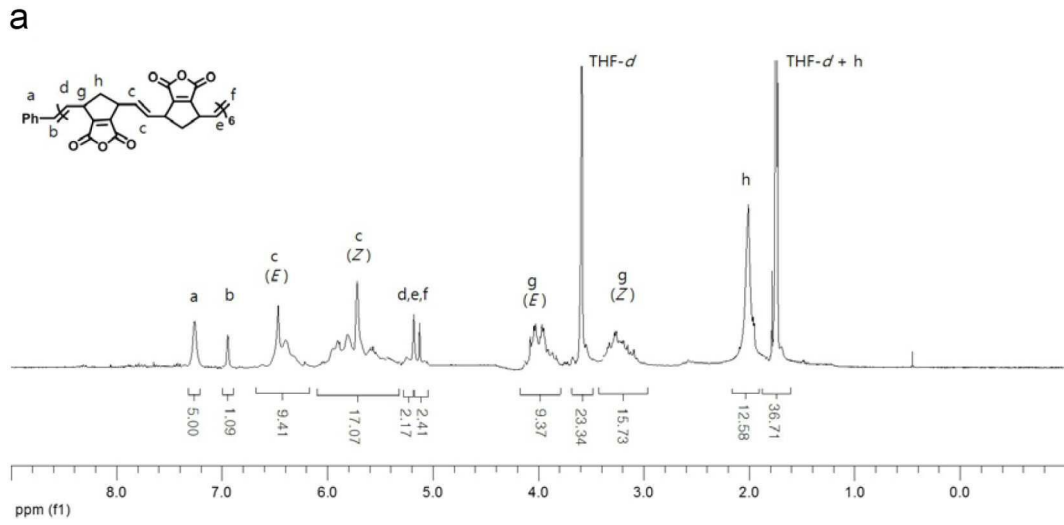
도면4



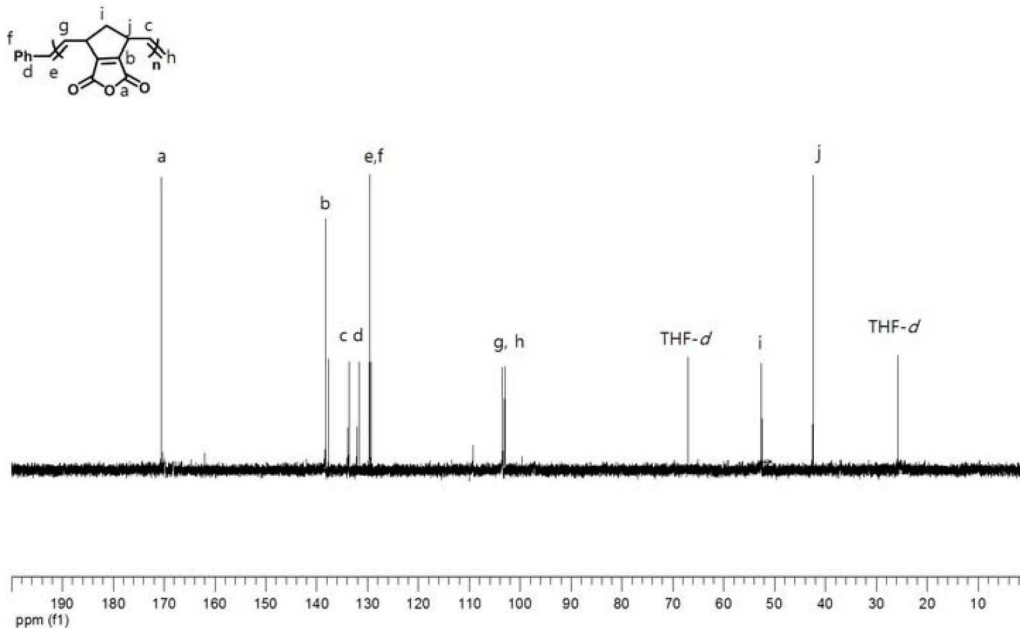
도면5



도면6

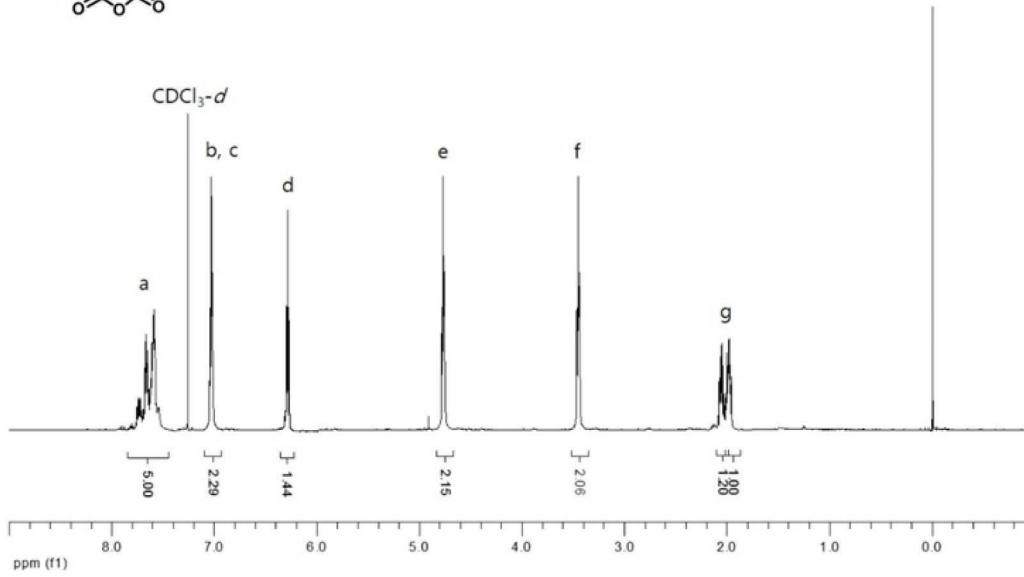
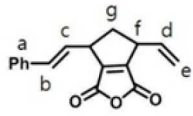


도면7

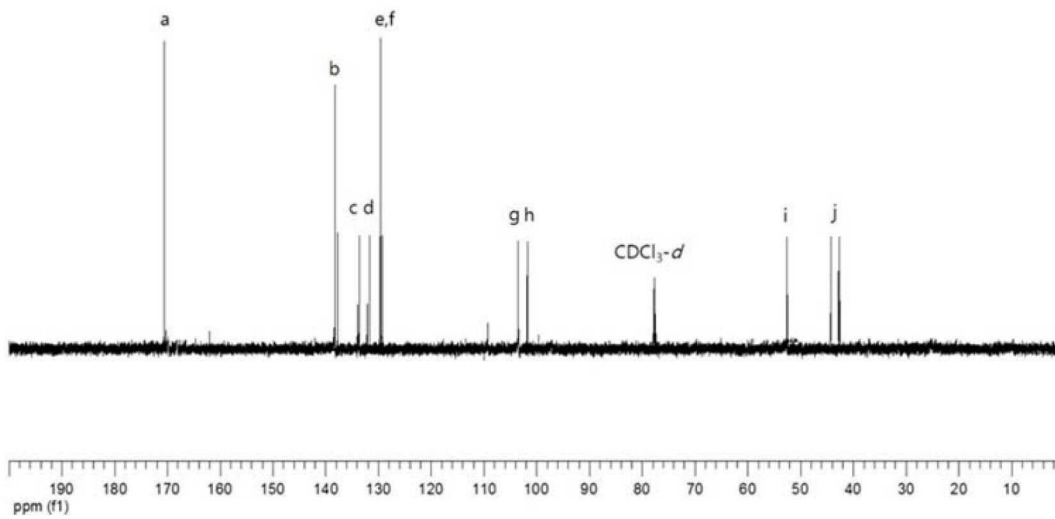
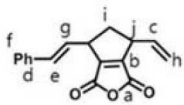


도면8

a

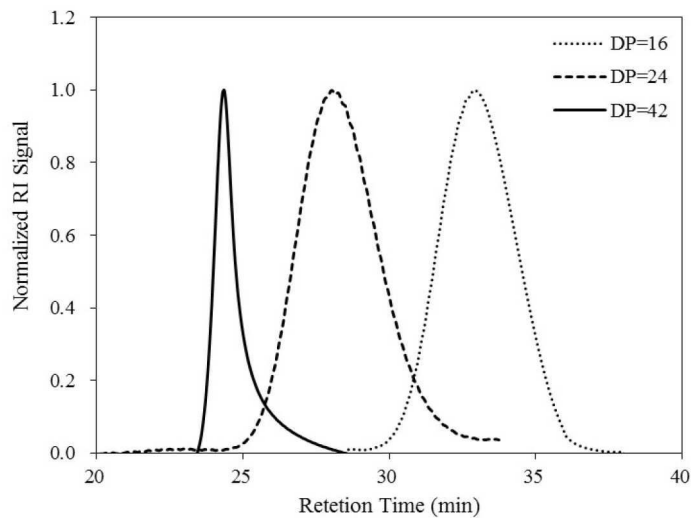


b



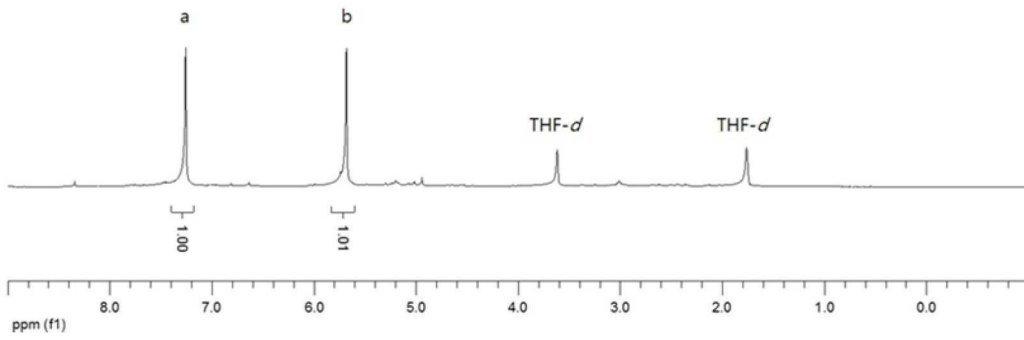
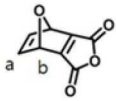


도면9

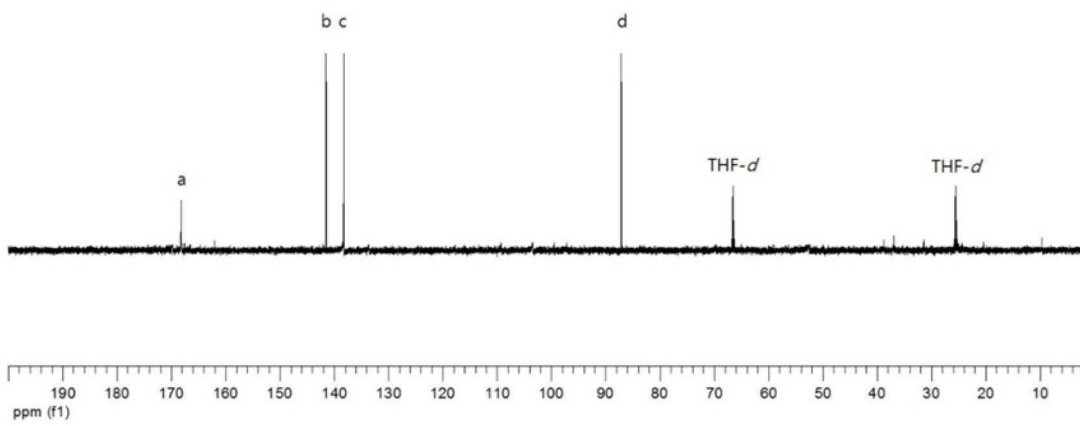
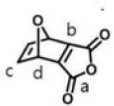


도면10

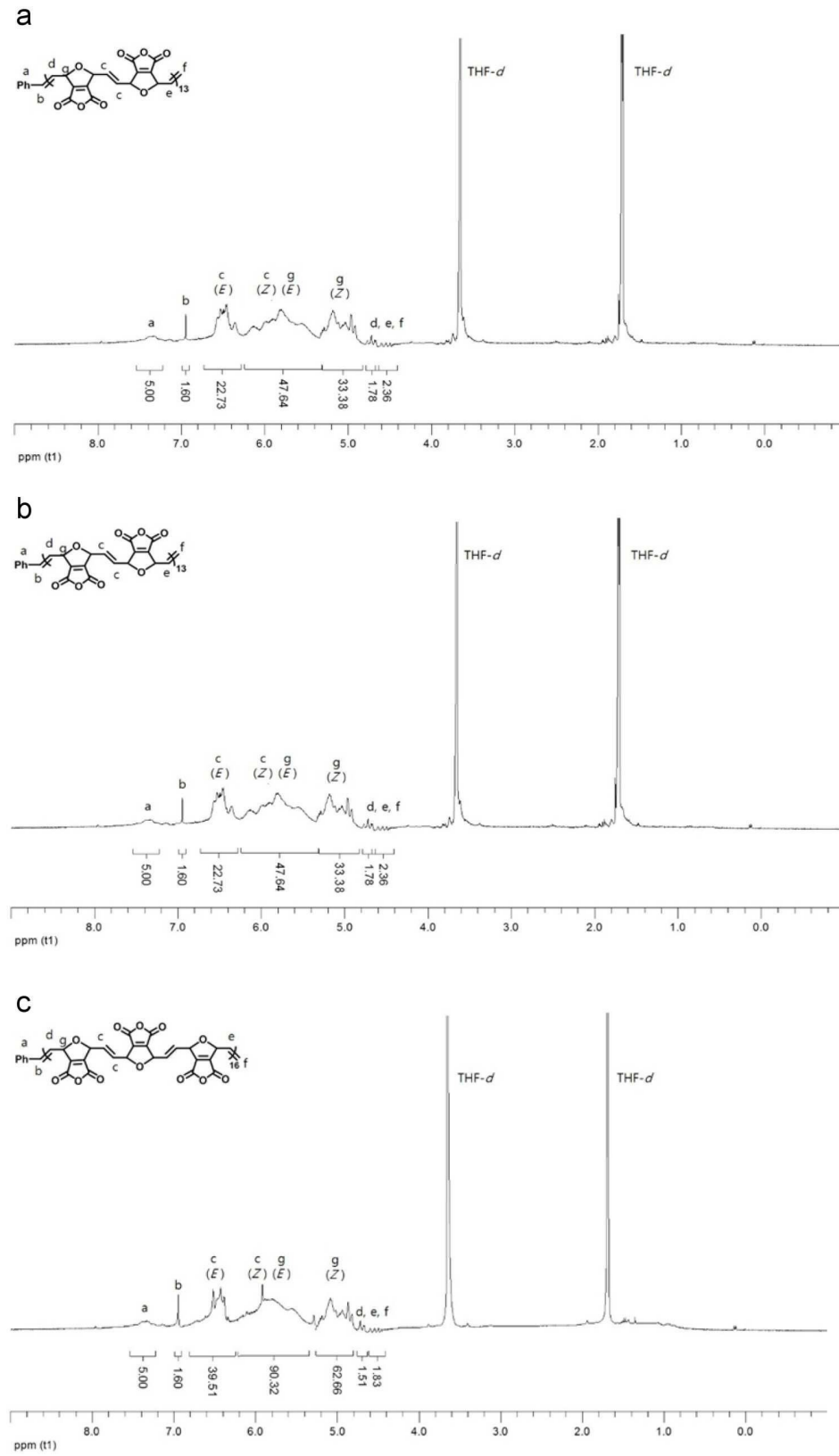
a



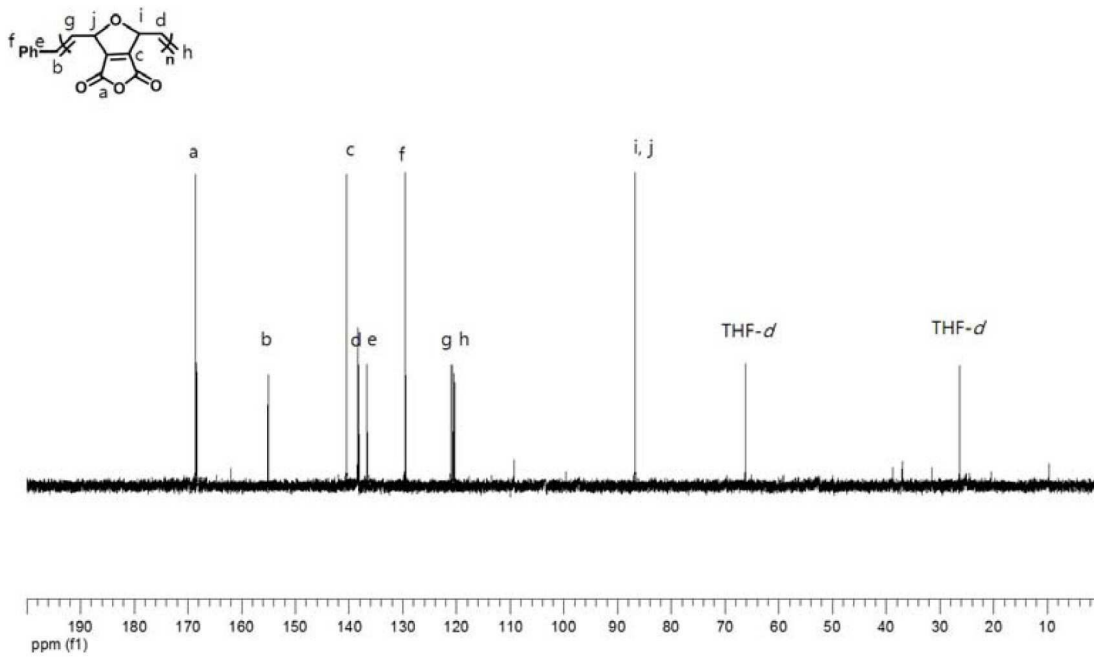
b



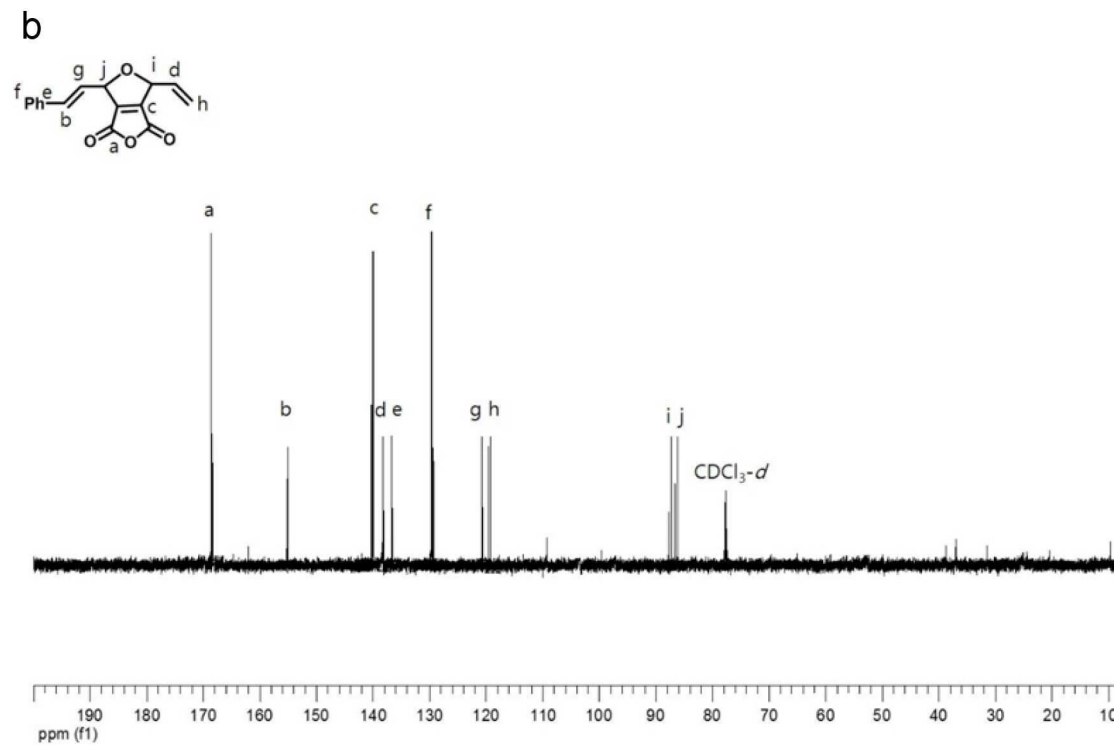
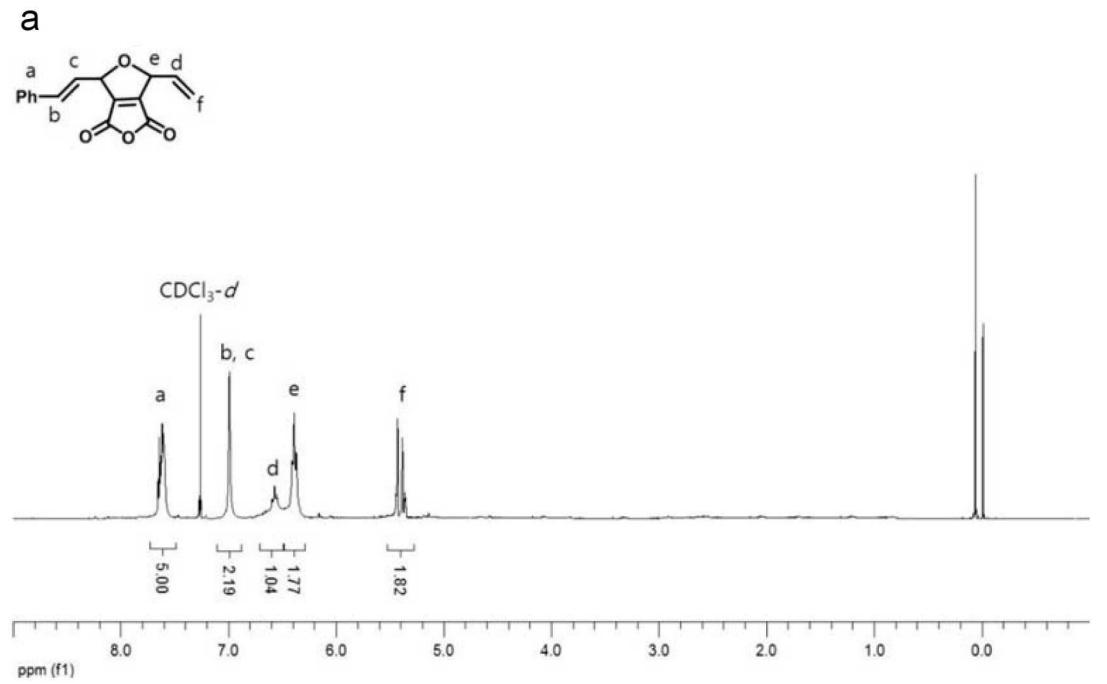
도면11



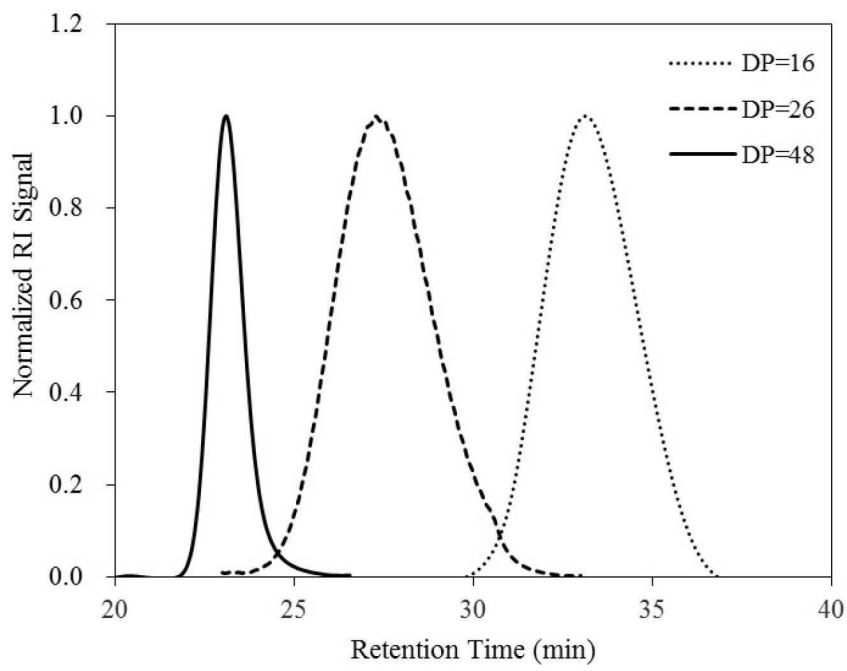
도면12



도면13

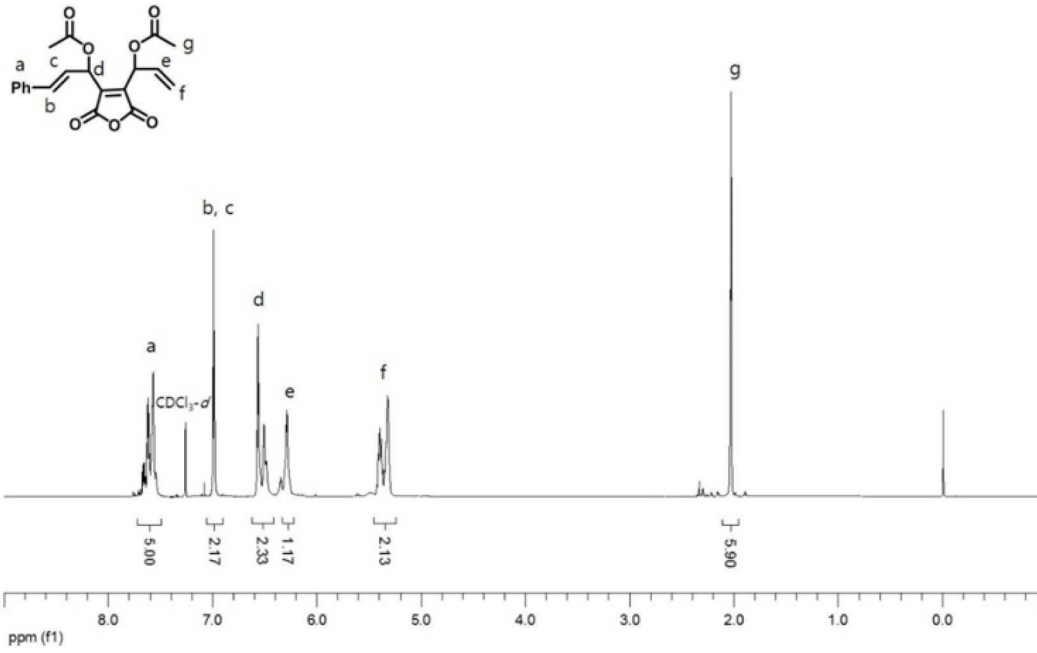


도면14

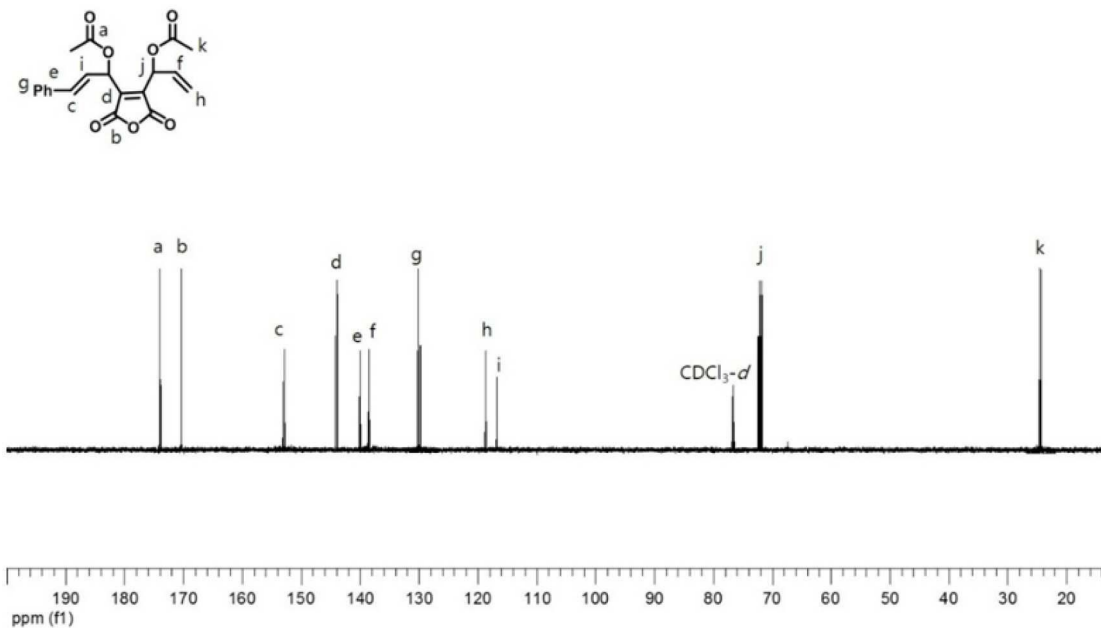


도면15

a

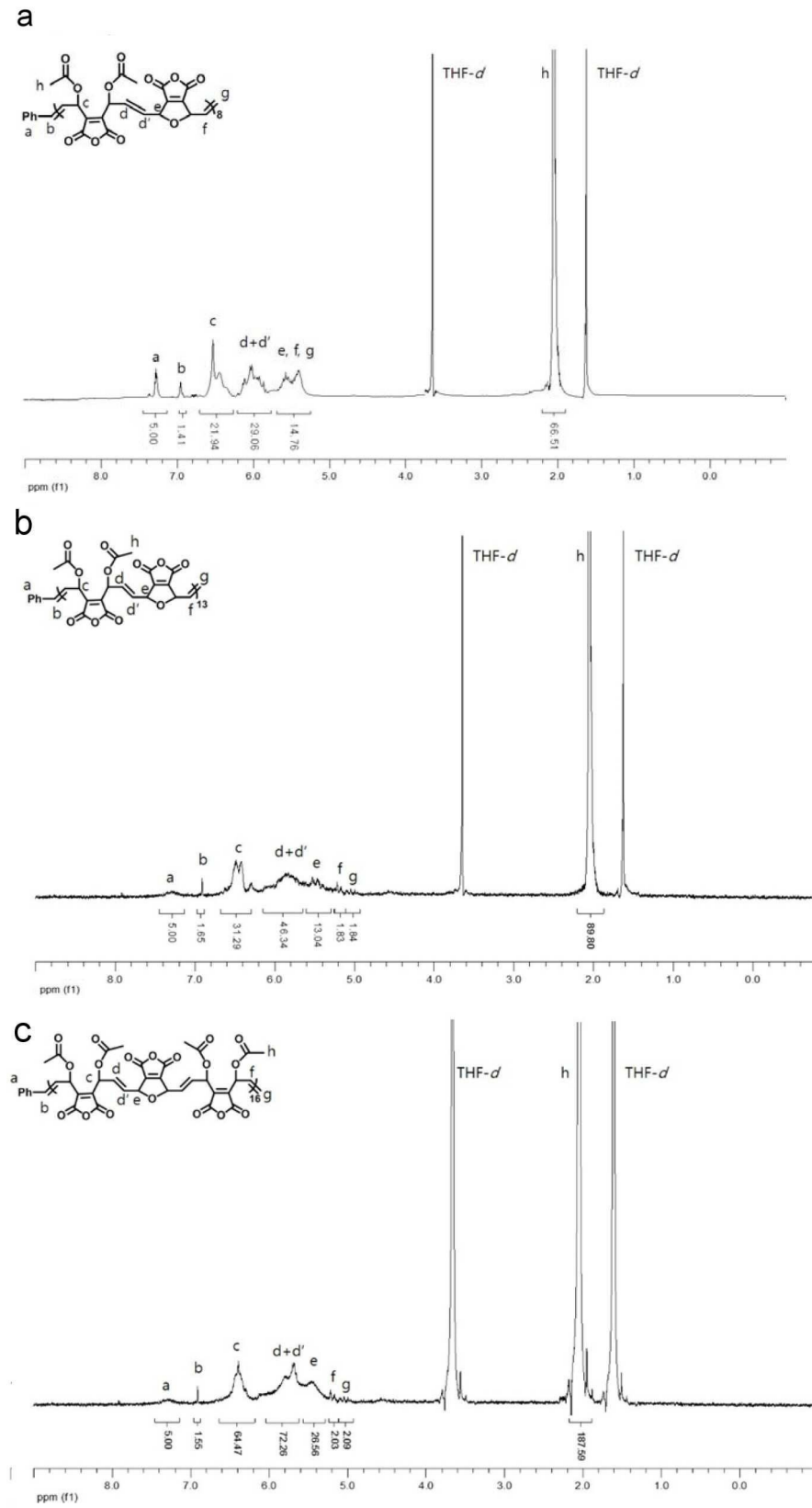


b

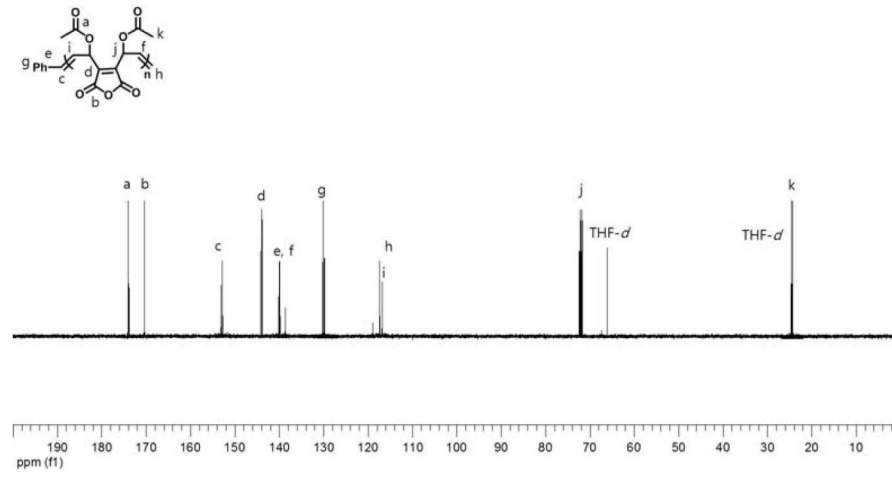




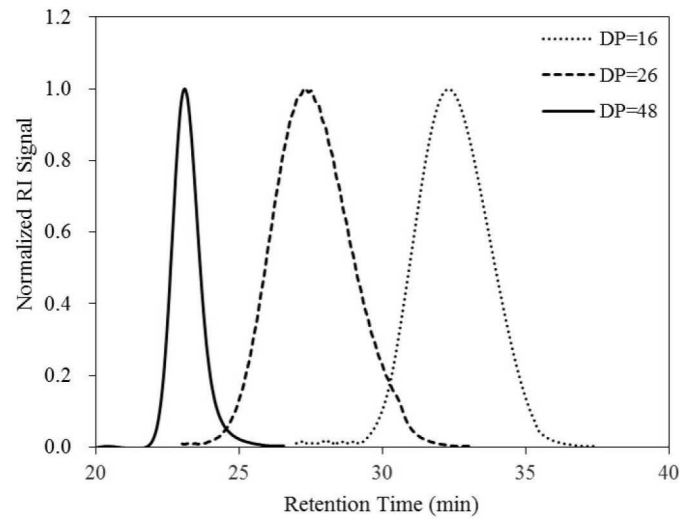
도면16



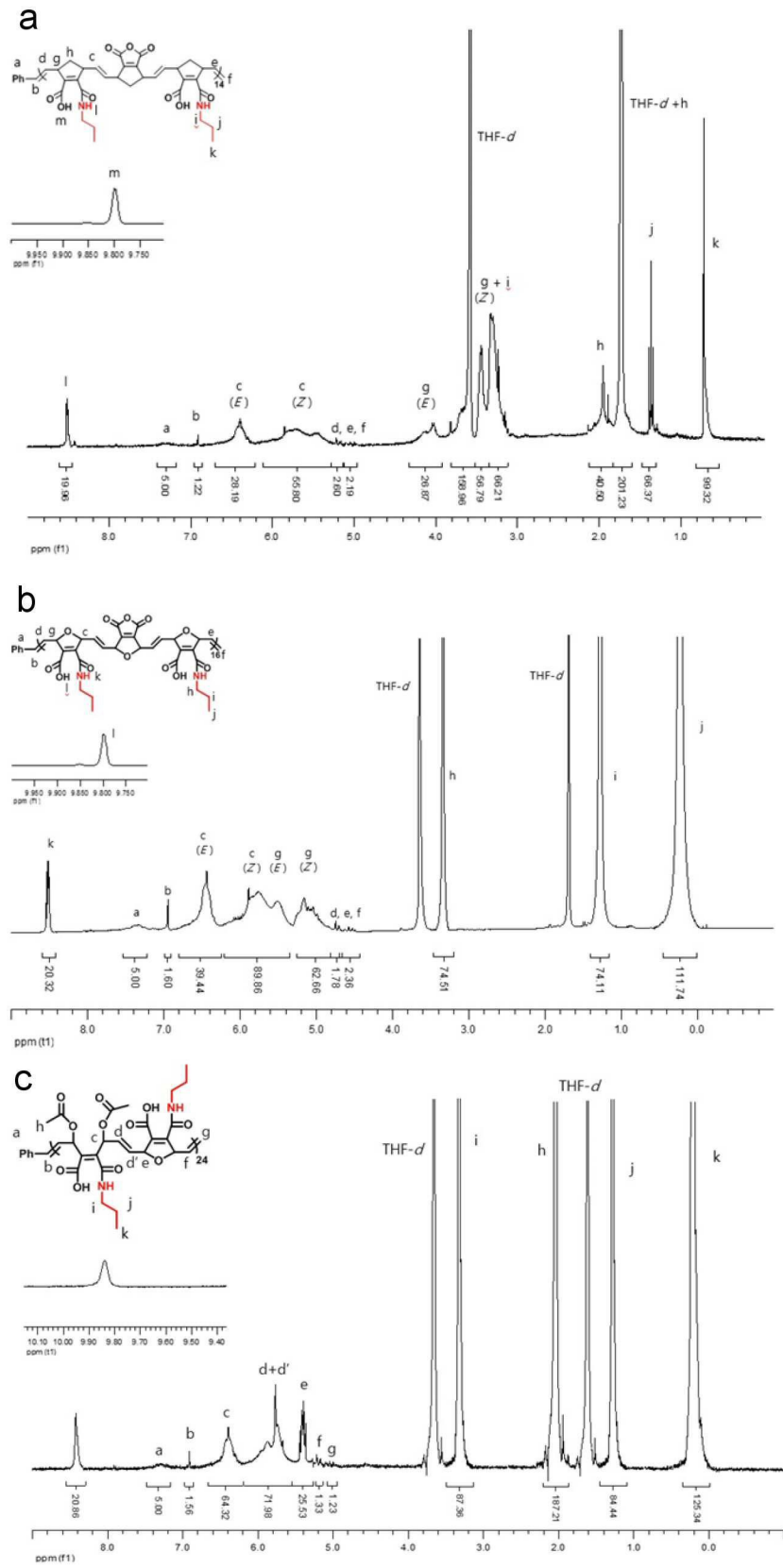
도면17



도면18

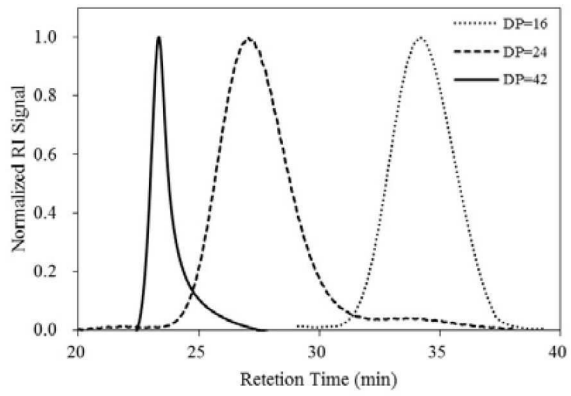


도면19

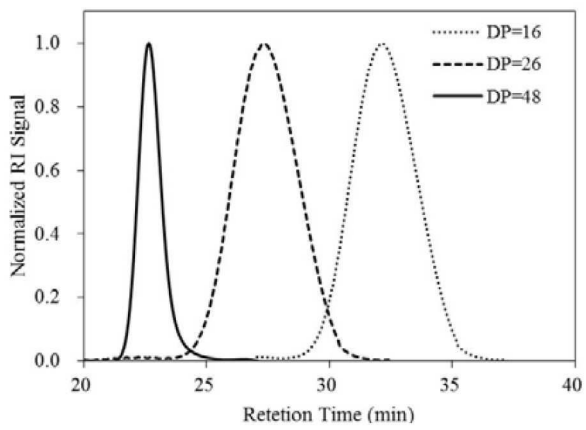


도면20

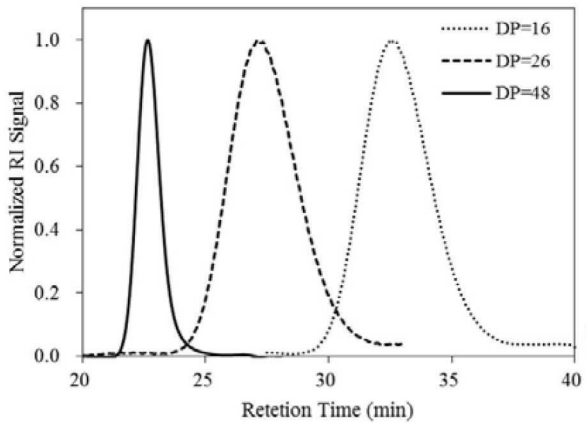
a



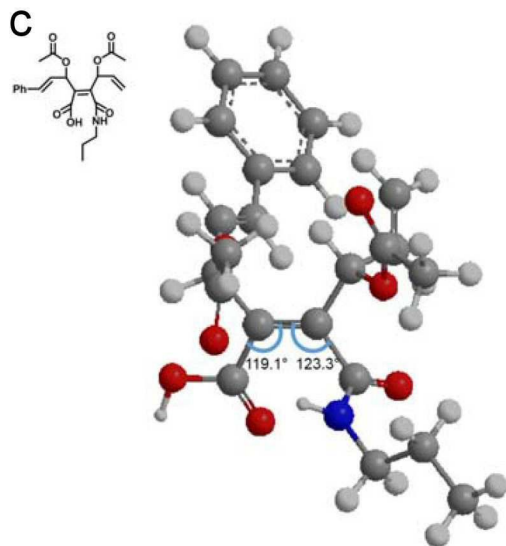
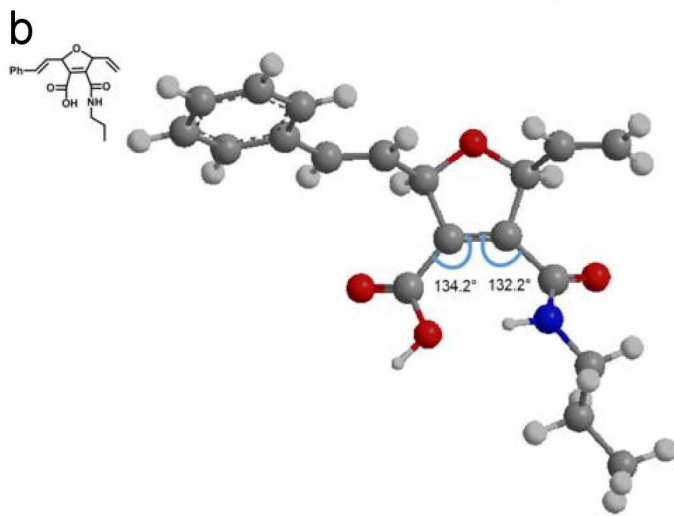
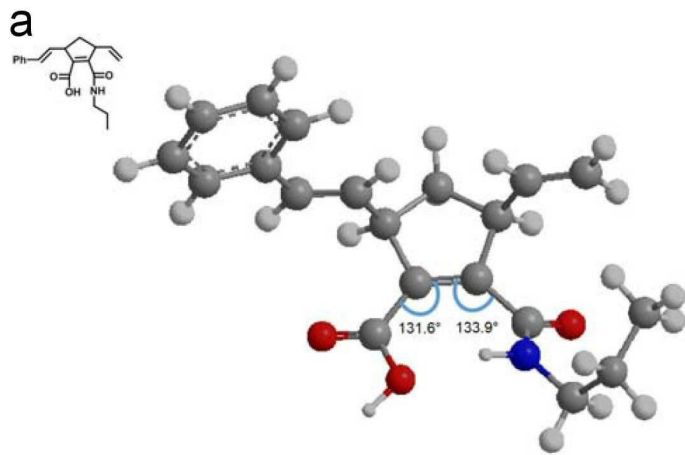
b



c

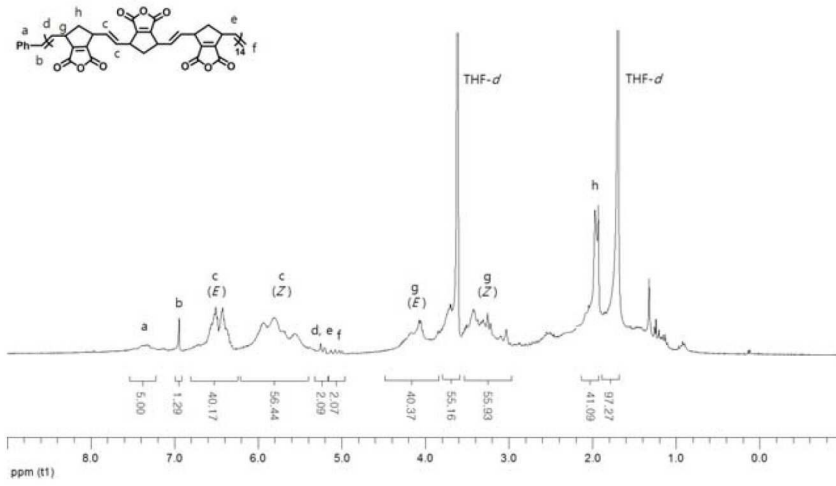


도면21

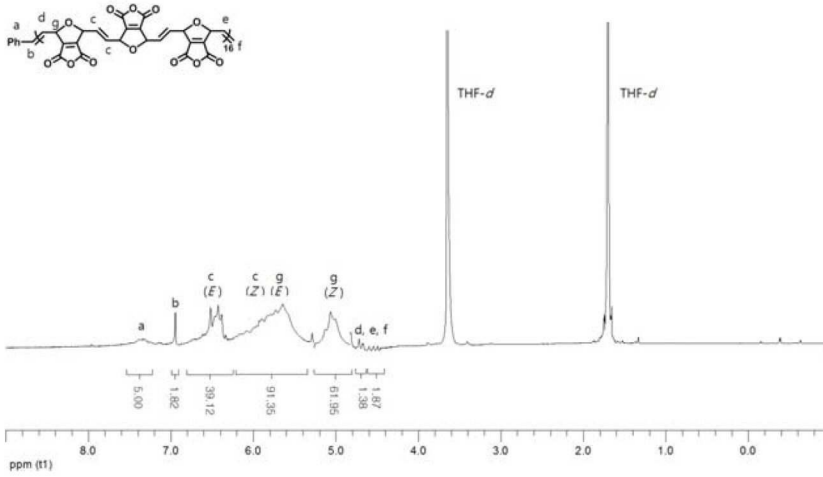


도면22

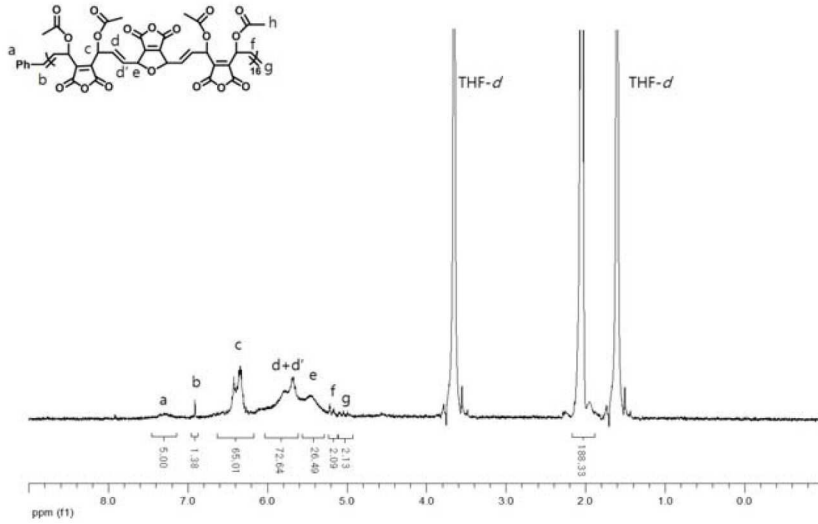
a



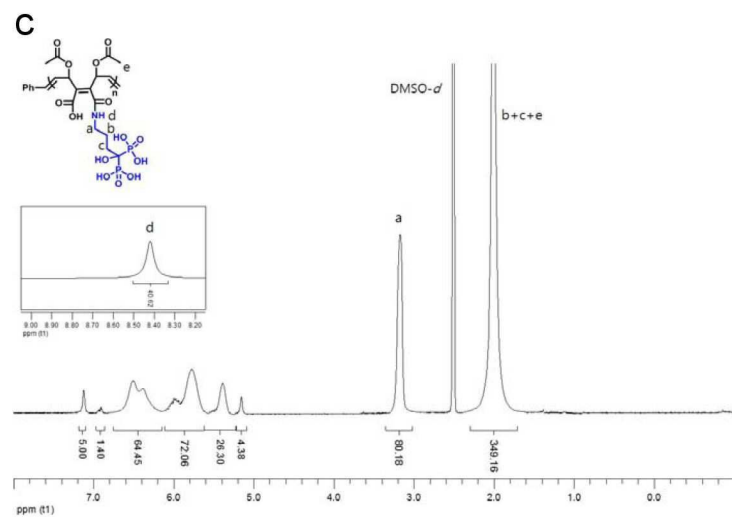
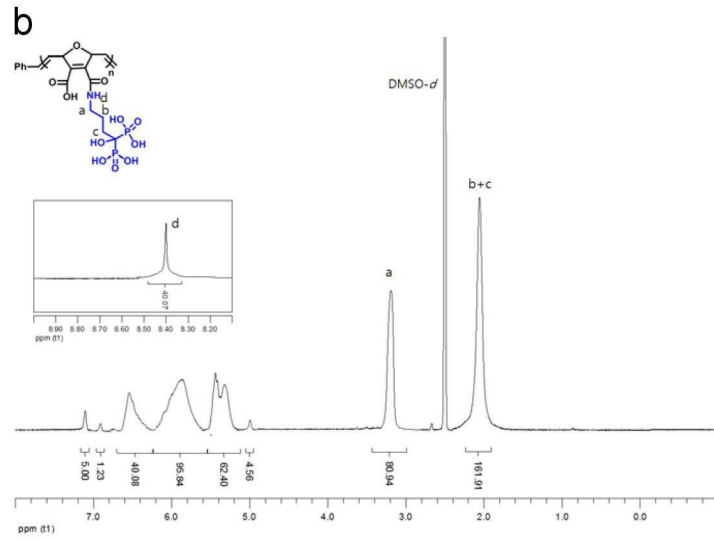
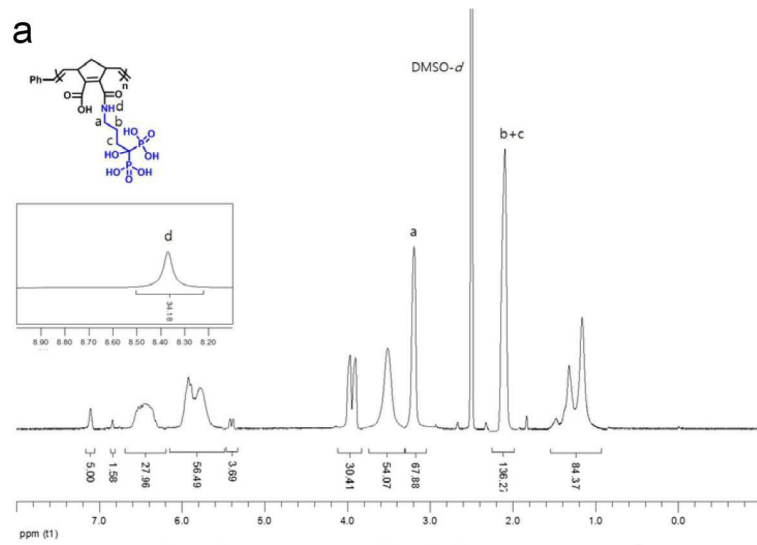
b



c

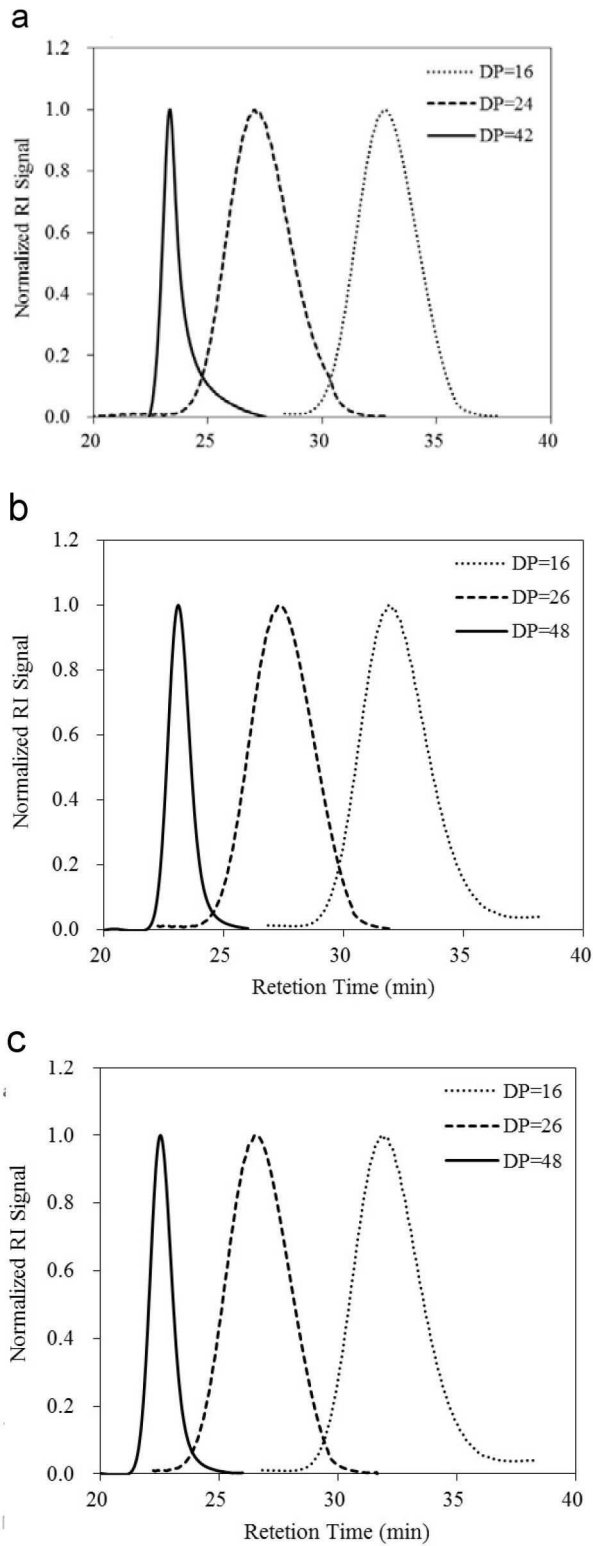


도면23

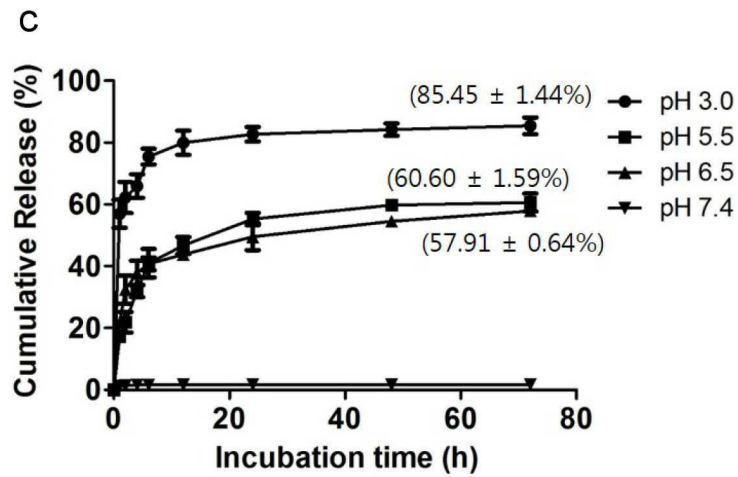
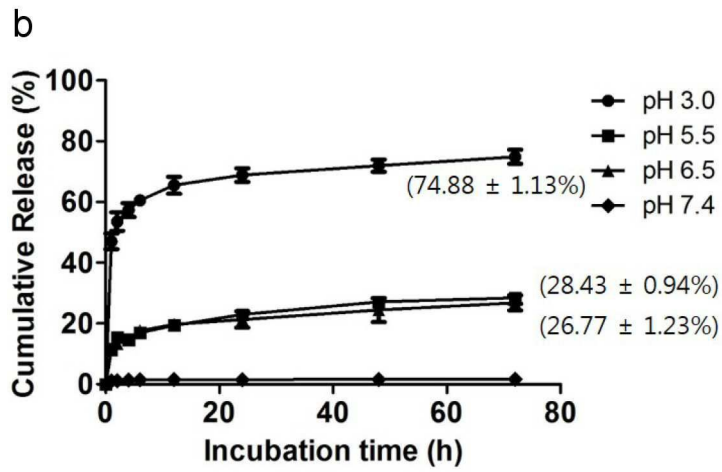
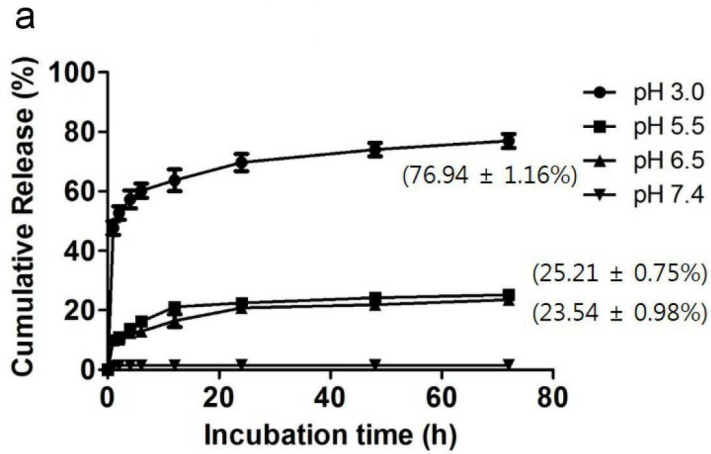




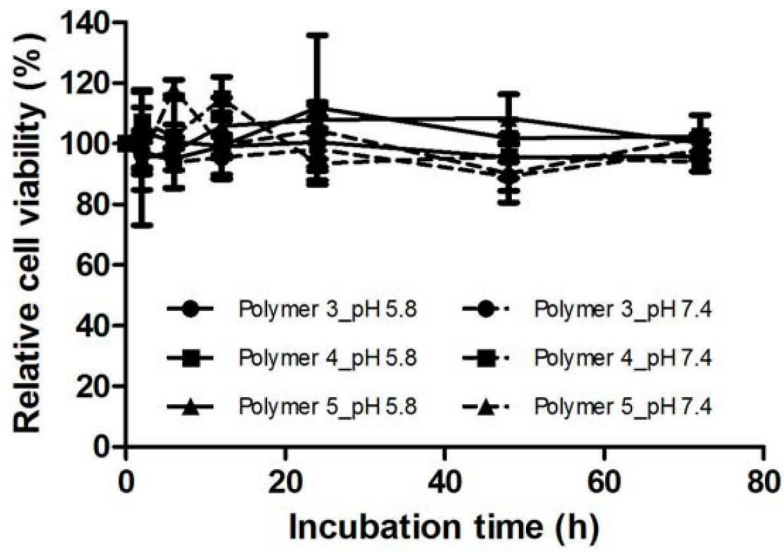
도면24



도면25



도면26



도면27

