



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월27일

(11) 등록번호 10-2772176

(24) 등록일자 2025년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/54 (2017.01) A61K 47/55 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 5/062 (2006.01)
C07K 5/068 (2006.01) C07K 5/072 (2006.01)
C07K 5/078 (2006.01) C07K 5/083 (2006.01)
C07K 5/087 (2006.01) C07K 7/06 (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/555 (2017.08)
A61K 47/542 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2020-7005231

(22) 출원일자(국제) 2018년07월26일

심사청구일자 2021년07월05일

(85) 번역문제출일자 2020년02월21일

(65) 공개번호 10-2020-0036887

(43) 공개일자 2020년04월07일

(86) 국제출원번호 PCT/US2018/043964

(87) 국제공개번호 WO 2019/023501

국제공개일자 2019년01월31일

(30) 우선권주장

62/537,034 2017년07월26일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

JP2005503344 A*

C. Strambio-de-Castillia et al., Journal of
Proteome Reserch, 2005, 4, 2250-2256.

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

클레오 파마슈티컬스 인코포레이티드

미국 06511 코네티컷주 뉴 헤이븐 먼슨 스트리트
150 스위트 2디 사이언스 파크 25

(72) 발명자

슈피겔 데이비드 아담

미국 06511 코네티컷주 뉴 헤이븐 먼슨 스트리트
150 스위트 2디 사이언스 파크 25 클레오 파마슈
티컬스 인코포레이티드 씨/오

웰쉬 매튜 어니스트

미국 06511 코네티컷주 뉴 헤이븐 먼슨 스트리트
150 스위트 2디 사이언스 파크 25 클레오 파마슈
티컬스 인코포레이티드 씨/오

(74) 대리인

양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이소영

(54) 발명의 명칭 만능 ABT 화합물 및 이의 용도

(57) 요약

무엇보다도, 본 발명은 만능 항체 결합 부분 및 표적 부분을 포함하는 화합물을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 다양한 유형의 항체를 암 세포와 같은 질환 세포에 동원하며, 이러한 세포를 사멸시키는 면역 활동을 유도한다. 제공된 기술은 암을 포함하는 다양한 질환을 치료하는데 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/545 (2017.08)

A61K 47/551 (2017.08)

A61K 47/557 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 5/0606 (2013.01)

C07K 5/06086 (2013.01)

C07K 5/06104 (2013.01)

C07K 5/06113 (2013.01)

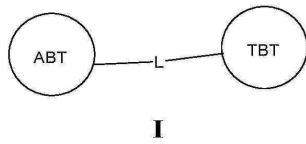
C07K 5/06121 (2013.01)

명세서

청구범위

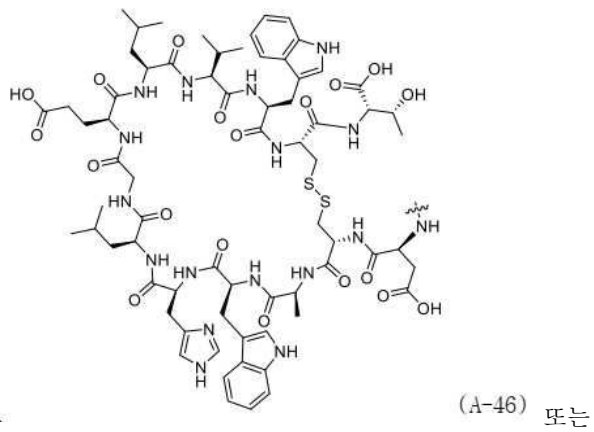
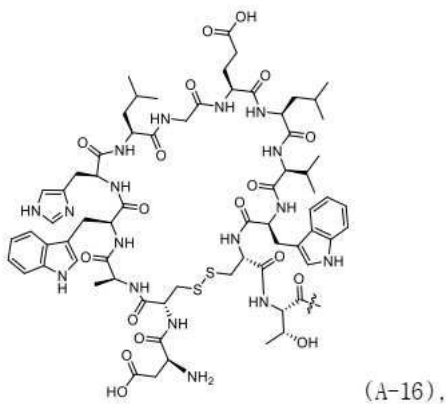
청구항 1

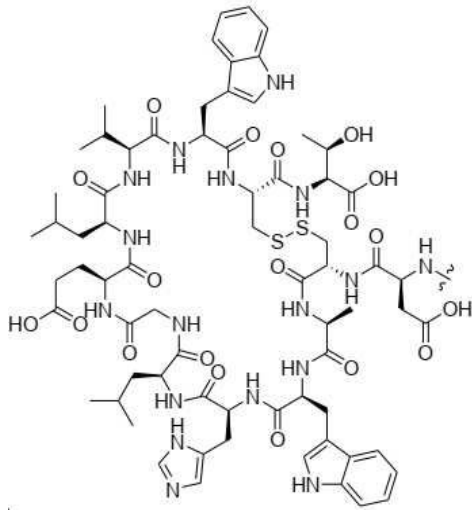
화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



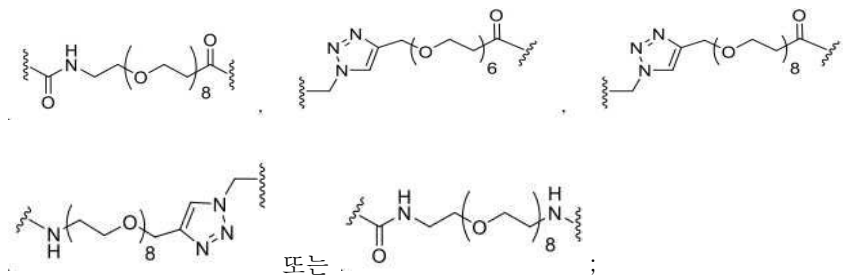
여기서,

(a) ABT는 하기인 항체 결합 부분이고:

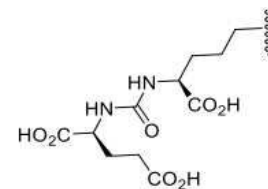




(b) L은 하기인, ABT를 TBT와 연결하는 2가 링커 부분이고:

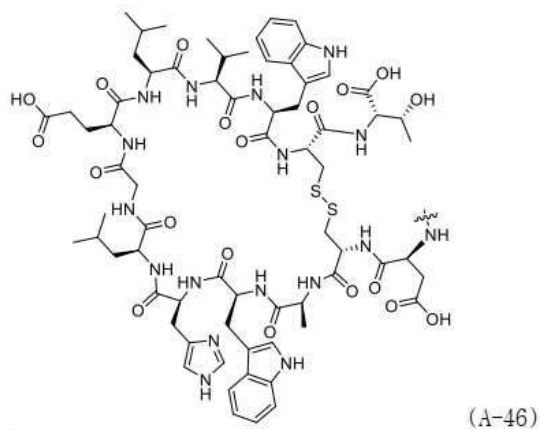


(c) TBT는 하기인 표적 결합 부분이다:



청구항 2

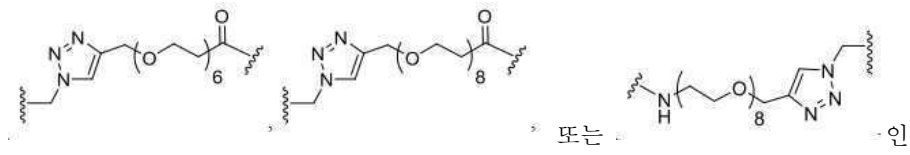
제1항에 있어서, ABT가:



인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

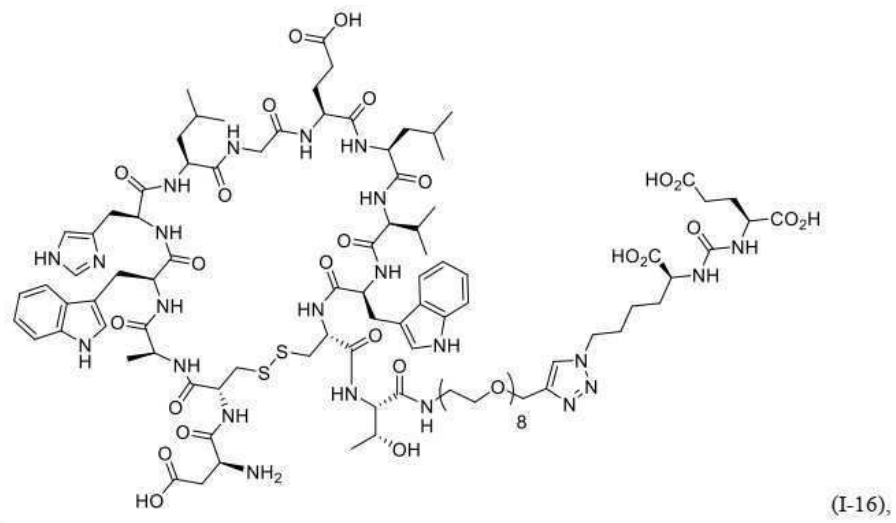
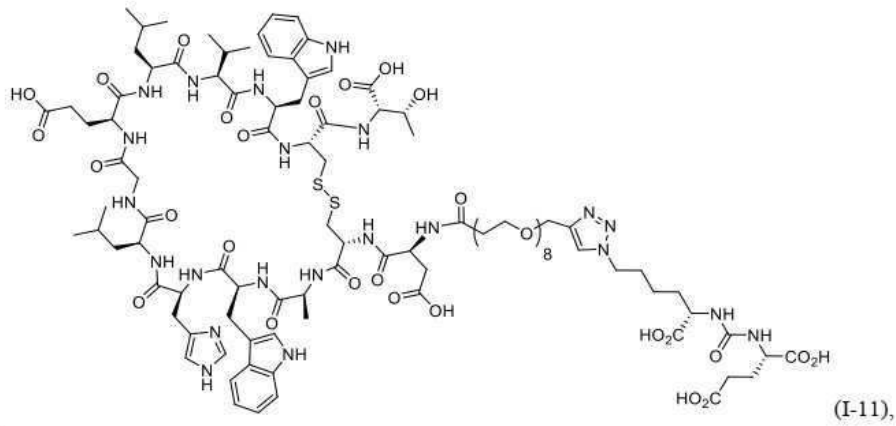
제1항에 있어서, L이:

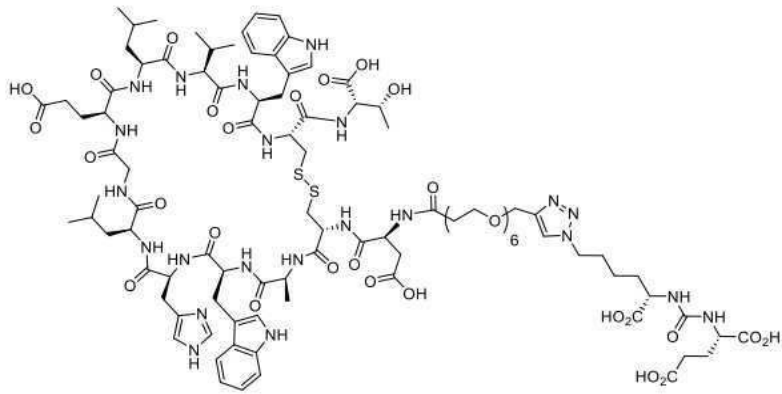


화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

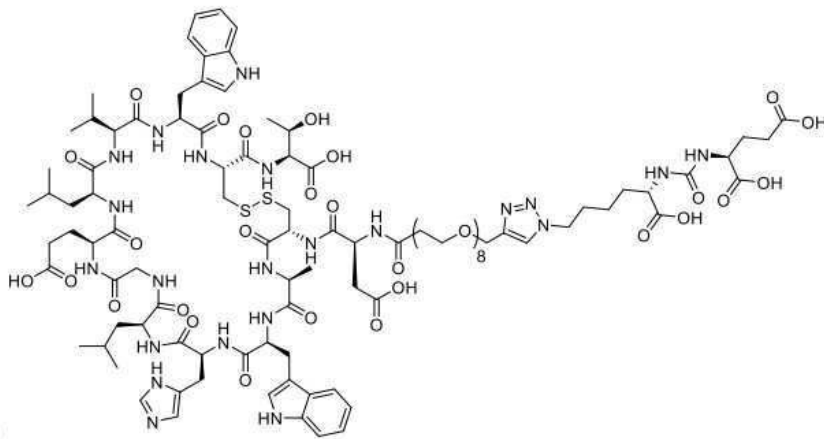
청구항 4

제1항에 있어서,





(I-33), 또는



(I-34)

인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및

약학적으로 허용가능한 담체, 아주반트 또는 비히클

을 포함하는, 전립선암을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복수의 항체를 전립선암에 동원하는 방법에 사용되는 약학 조성물이며, 상기 방법에서 전립선암이 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 접촉되고, 상기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 복수의 항체를 전립선암에 동원하는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 내인성 항체를 전립선암 세포에 선택적으로 재지향시켜 환자에서의 전립선암 세포에서 항체-의존성 세포-매개성 세포 독성(ADCC) 또는 항체-의존성 세포 식균 작용(ADCP)을 유도하는 방법에 사용되는 약학 조성물.

청구항 8

생물학적 샘플을 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학 조성물과 접촉시키는 단계

를 포함하는, 내인성 항체를 전립선암 세포에 선택적으로 재지향시켜 생물학적 샘플에서의 전립선암 세포에서 항체-의존성 세포-매개성 세포 독성(ADCC)을 유도하는 방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017 년 7 월 26 일 출원된 미국 가출원 제 62/537,034 호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 암 세포에 항체를 동원하는데 유용한 화합물 및 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물, 및 다양한 장애의 치료에서 상기 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0005] 면역계 활동은 다양한 상태, 장애 및 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

배경기술이 개시된 선행기술문헌 목록

- 선행문헌 1: McEnaney, Patrick J., 등. "Antibody-recruiting molecules: an emerging paradigm for engaging immune function in treating human disease." *ACS chemical biology* 7.7 (2012): 1139-1151.

- 선행문헌 2: 미국 특허공개공보 US 2016/0082112 A1
- 선행문헌 3: Liu, Hongyan, 등. "Fc engineering for developing therapeutic bispecific antibodies and novel scaffolds." *Frontiers in Immunology* 8 (2017): 38.
- 선행문헌 4: Jakobsche, Charles E., 등. "Reprogramming urokinase into an antibody-recruiting anticancer agent." *ACS chemical biology* 7.2 (2012): 316-321.
- 선행문헌 5: 미국 특허공개공보 US 2015/0087609 A1

발명의 내용

- [0006] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 손상 또는 결합 조직 (예를 들어, 종양, 특정한 상처 등), 이물질 또는 실체 (예를 들어, 감염원) 등에 항체를 동원하는데 특히 유용한 기술, 예를 들어 화합물, 조성물, 방법 등을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 기술은 표적 세포, 조직, 개체 및/또는 실체에 대한 면역계 활동, 예를 들어 항체-의존성 세포-매개성 세포 독성 (ADCC), 항체-의존성 세포 식균 작용 (ADCP) 등을 유발, 생성, 장려 및/또는 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 내인성 항체를 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 선택적으로 제지향시키며, 면역계 활동, 예를 들어 항체-유도, 세포-매개성 면역 반응, 예를 들어 세포 독성, ADCP 등을 유도할 수 있는 새로운 소분자의 설계 및 합성에 관한 것이다.
- [0007] 아직 초기 단계이지만, 인간 면역 반응을 템플릿화하기 위해서 소분자를 사용하는 개념은 현실적인 잠재력을 보여주었다. 최근의 보고에 따르면, 유방 암종 세포, 흑색종 세포 및 비인두 표피 암종 세포와 같은 암성 세포에 항체를 지향시키기 위해서 소분자가 사용되었다. 동물 연구는 이들 분자가 마우스에서 종양 거부 및 항종양 면역을 촉진시킬 수 있다는 것을 입증하였다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 분자는 종양 퇴행을 촉진시킬 수 있으며, 및/또는 종양 성장을 억제할 수 있다. 이 과정은 내인성 항체를 관심있는 세포에 선택적으로 지향시킬 수 있기 때문에, 많은 면역 요법, 예를 들어 모노클로날 항체 (mAb)-기반 치료제의 힘을 이용할 수 있으며, 동시에 외인성 항체의 투여와 관련된 비용 및 부작용을 제한할 수 있다. 항체를 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 동원하는 유사한 방법을 개발함으로써, 제안된 연구는 이 분야를 넓히는 동시에, 다양한 질환에 대한 새로운 치료법을 만들 수 있도록 도울 것이다.
- [0008] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 임의로 링커 부분을 통해 항체 결합 부분 및 표적 결합 부분을 포함하는 항체 모집 분자를 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 모집 분자 (ARM) 는 링커 - 표적 결합 말단 (TBT) 및 항체 결합 말단 (ABT) 에 의해 연결되는 2 개의 관능성 세그먼트로 구성되는 화합물의 부류이다. 표적 결합 부분, 예를 들어 표적 결합 말단은, 예를 들어 표적을 비-표적 (예를 들어, 다른 세포 유형으로부터의 질환 세포) 과 구별하는 수용체를 결합시킴으로써, 이의 표적, 예를 들어 관심있는 질환 세포에 대해 ARM 의 특이성을 부여할 수 있다. 무엇보다도, ARM 은 ABT 를 통해 항체, 예를 들어 내인성 항체, 투여된 항체 등의 표적-특이적 모집을 가능하게 할 수 있으며, 및/또는 면역 활동, 예를 들어 표적 세포의 면역-매개성 사멸을 유발, 생성, 장려 및/또는 향상시킬 수 있다. 임의의 특정한 이론에 구애될 의도가 없이, Spiegel lab 에서의 이전의 연구는, ARM 지향된 사멸이 천연 킬러 (NK) 세포 및 대식 세포를 통해 주로 매개되는 것으로 보이며, 이 과정에 관여하는 이의 주요 수용체는 CD16a (또는 FCgammaRIIIa) 이라는 것을 보고하였다.
- [0009] 이전에 보고된 ABT, 예를 들어 Spiegel lab 에서 탐구된 ABT 는 항체 Fab (항원) 의 가변 영역에 결합하는 분자에 초점을 맞추고 있다. 무엇보다도, 본 발명은 이러한 접근법의 성공이 치료적으로 충분한 수준의 특정한 항체 집단이 존재하는 것을 조건으로 한다는 인식을 포함하며, 이는 개인마다 크게 달라질 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 특정한 항체 집단의 의존성 및 특정한 항체 집단의 개별 변이로부터 야기될 수 있는 바람직하지 않은 효과를 회피할 수 있는 기술을 제공한다. 특히, 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 항체의 Fc 영역에 결합할 수 있으며, 이로써 무엇보다도 다양한 항원-특이성의 항체 ("만능 ABT" 또는 "uABT") 를 동원할 수 있는 ABT 를 포함하는 ARM 을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 본 출원인은 IgG 의 Fc 영역에 존재하는 보존된 부위에 결합하는 ABT 의 부류의 사용을 기술한다. 일부 구현예에 있어서, uABT 는 모든 IgG 하위 부류 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4) 의 동원을 가능하게 한다. 일부 구현예에 있어서, uABT 는 우선적으로 IgG1, IgG2 및/또는 IgG4 의 동원을 가능하게 한다. 일부 구현예에 있어서, 항체, 예를 들어 IgG 하위 부류의 동원은 ARM 의 투여량에 의해서만 제한되며, 및/또는 개체에서의 특정한 Fab 영역을 갖는 항체의 수준에 의해 제한되지 않는다.
- [0010] uABT 를 포함하는 ARM 을 제공하기 위해서, 본 출원인은 ARM 플랫폼에서 사용될 이들의 이용 가능성에 대해, 인

간 IgG Fc 에 결합하는 것으로 보고된 다수의 펩티드를 평가하였다. 일부 구현예에 있어서, 이 전략의 치료적 유용성을 평가하는 필수적인 요소는, 이러한 배향에서 동원된 항체가 CD16a 에 결합하며, 이것을 활성화시킬 수 있다는 것을 입증하는 것이다.

[0011] 생화학적 및 세포-기반 분석은, 일련의 Fc-결합 시클릭 펩티드가 CD16a 활성화에 도움이 되며, ARM 플랫폼에 적용 가능한 방식으로, 실제로 항체에 결합할 수 있다는 것을 입증한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 uABT 가 다양한 항체에 결합할 수 있다는 것을 입증한다. 일부 구현예에 있어서, 모든 인간 IgG 하위 부류에 대한 친화성 이외에, 이들 펩티드를 평가하는 상이한 방법을 탐구함에 있어서, 염소, 토끼 및 마우스로부터의 2 차 항체에 대한 고도의 종 교차 반응성 - 결합이 있다. 일부 구현예에 있어서, uABT 는 IgG 분자에 결합하며, 인간 IgA 또는 IgM 에는 결합하지 않는다.

[0012] 다양한 TBT 가 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 암 치료를 위한 효과적인 세포 표적을 발견하려는 시도에 있어서, 연구자는 하나 이상의 정상 비-암성 세포와 비교하여, 하나 이상의 특정한 유형의 암 세포의 표면 상에서 특이적으로 발현되는 막 관통 또는 다른 종양-관련 폴리펩티드를 확인하고자 했다. 종종, 이러한 종양-관련 폴리펩티드는 비-암성 세포의 표면과 비교하여, 암 세포의 표면 상에서 보다 풍부하게 발현된다. 이러한 종양-관련 세포 표면 항원 폴리펩티드, 즉, 종양-관련 항원 (TAA) 의 확인은, 파괴를 위해 암 세포를 특이적으로 표적으로 하는 능력을 일으켰다. TAA 에 선택적으로 결합하는 TBT 는 관심있는 암 세포를 표적으로 할 수 있으며, ABT 를 통해 항체, 예를 들어 내인성 항체의 세포-특이적 모집을 가능하게 한다. 추가의 적합한 TBT 가 본 발명에서 제공된다.

[0013] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 항체를 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 재지향시키는데 효과적인 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 항체-의존성 주효 기능을 유도한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 보체 의존 세포 독성 (CDC) 을 유도한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 직접적인 세포 독성을 유도한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 항체-의존성 세포-매개성 바이러스 저해 (ADCVI) 를 유도한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 ADCC 를 유도하며, 암 세포를 사멸시킨다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 ADCP 를 유도하며, 암 세포를 사멸시킨다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 ADCC 및 ADCP 를 모두 유도한다.

[0014] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하기를 포함하는 작용제를 제공한다:

[0015] 항체 결합 부분,

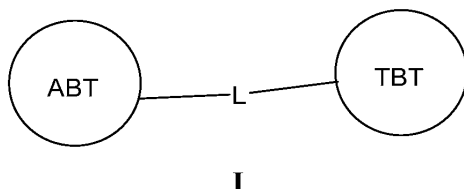
[0016] 표적 결합 부분, 및

[0017] 임의로 링커 부분,

[0018] 상기 항체 결합 부분은 상이한 Fab 영역을 갖는 2 개 이상의 항체에 결합할 수 있다.

[0019] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 항체의 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 항체의 보존된 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 IgG 항체의 Fc 영역에 결합한다.

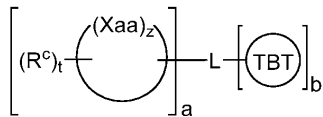
[0020] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I 을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0021]

[0022] (식 중, 각 변수는 본원에서 정의하고, 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 화학식 I 의 화합물 또는 이의 염이다.

[0023] 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 화학식 I-a 의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I-a 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



I-a

(식 중, 각 변수는 본 발명에서 정의하고, 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 I-a의 화합물이다.

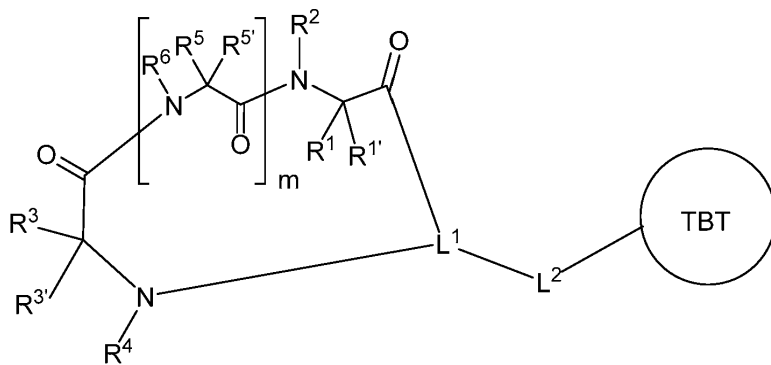
일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 화학식 I-b의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I-b의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



I-b

(식 중, 각 변수는 본 발명에서 정의하고, 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 제공된 화학식 I의 화합물은 화학식 I-b의 화합물이다.

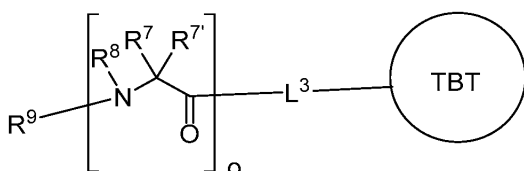
일부 구현예에 있어서, 본 발명의 제공된 작용제 및 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 항체를 동원하는데 효과적이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



II

(식 중, 각 변수는 본원에서 정의하고, 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 화학식 II의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화학식 I의 화합물은 제공된 화학식 II의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 I-a의 구조를 갖는 화합물은 화학식 II의 화합물이다.

일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



III

(식 중, 각 변수는 본원에서 정의하고, 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 화학식 III의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 화학식 I의 화합물은 제공된 화학식 III의 화합물 또는 이의 염이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 I-b의 구조를 갖는 화합물은 화학식 III의 화합물이다.

[0035] 본 발명의 화합물, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 다양한 질환, 장애 또는 상태를 치료하는데 유용하다. 이러한 질환, 장애 또는 상태는 본원에서 기술한 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 장애 또는 질환은 암이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0036] 1. 본 발명의 특정한 구현예의 일반적인 설명:

[0037] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 상이한 Fab 구조 ("uABT") 를 갖는 항체에 결합할 수 있는 항체 결합 부분을 포함하는 ARM 작용제를 제공한다. 특히, 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 항체의 Fc 영역에 결합하는 항체 결합 부분을 포함하는 작용제를 제공하며, 항체의 Fc 영역에 대한 이러한 결합은 항체의 하나 이상의 면역 활동, 예를 들어 Fc 수용체 (예를 들어, CD16a) 와의 상호 작용, 주효 세포, 예컨대 ADCC 에 대한 NK 세포, ADCP 에 대한 대식 세포 등의 모집을 방해하지 않는다. 당업자라면 이해할 수 있는 바와 같이, uABT 를 포함하는 본 발명의 제공된 기술 (작용제, 화합물, 조성물, 방법 등) 은 다양한 이점을 제공할 수 있으며, 예를 들어 제공된 기술은 면역계에서 다양한 Fab 영역을 갖는 항체를 이용하여, 환자 집단 사이에서 항체 변이의 바람직하지 않은 효과를 회피하거나 또는 최소화할 수 있고, 표적에 대한 면역 활동을 유발 및/또는 향상시킬 수 있으며, 예를 들어 표적 암 세포와 같은 질환 세포를 사멸시킬 수 있다.

[0038] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 기술은 암 세포에 항체를 동원하는데 유용하다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 기술은 표적 (질환 세포, 이물질 또는 실체 등) 에 대해 면역 활동, 예컨대 ADCC, ADCP, 및 이의 조합을 조절하는데 유용하다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 기술은 표적 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 질환 세포에 대해 ADCC 를 조절하는데 유용하다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 기술은 표적 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 질환 세포에 대해 ADCP 를 조절하는데 유용하다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 단백질 활동을 저해할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 저해제 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 효소 저해제 부분이다.

[0039] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하기를 포함하는 작용제를 제공한다:

[0040] 항체 결합 부분,

[0041] 표적 결합 부분, 및

[0042] 임의로 링커 부분,

[0043] 상기 항체 결합 부분은 상이한 Fab 영역을 갖는 2 개 이상의 항체에 결합할 수 있다.

[0044] 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 2 개 이상의 항체 결합 부분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 작용제는 2 개 이상의 표적 결합 부분을 포함한다.

[0045] 항체 결합 부분은 항체의 임의의 부분과 상호 작용할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 항체의 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 항체의 보존된 Fc 영역에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 IgG 항체의 Fc 영역에 결합한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 항체 결합 부분, 링커 및 표적 결합 부분이 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 무엇보다도, 실시예에서 입증되는 바와 같이, 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 표적 세포에 항체를 동원하고, 및/또는 표적 세포, 예를 들어 암 세포와 같은 질환 세포에 대한 면역계 활동을 유발, 생성, 장려 및/또는 향상시키기 위해서, ARM 분자를 구축하는데 특히 유용하며, 효과적인 항체 결합 부분, 링커 및 표적 결합 부분, 및 이의 조합을 제공한다.

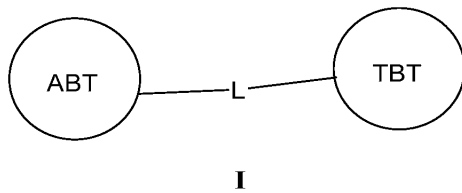
[0046] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 Fc 수용체, 예를 들어 FcγRIIIa, CD16a 등에 결합되는 Fc 영역에 결합할 수 있는 항체 결합 부분을 포함하는 항체 결합 부분 및/또는 작용제 (예를 들어, 본 발명에서 기술한 다양한 화학식의 화합물, 본 발명의 ARM 분자 등) 를 제공한다. 일부 구현예에 있어서, Fc 영역 및 Fc 수용체를 포함하는 복합체에 결합하는 항체 결합 부분을 포함하는 부분 및/또는 작용제가 제공된다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하기를 포함하는 복합체를 제공한다:

[0047] 항체 결합 부분,

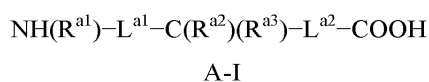
[0048] 표적 결합 부분, 및

[0049] 임의로 링커 부분

- [0050] 을 포함하는 작용제,
- [0051] Fc 영역, 및
- [0052] Fc 수용체,
- [0053] 상기 작용제의 항체 결합 부분은 상이한 Fab 영역을 갖는 2 개 이상의 항체에 결합할 수 있다.
- [0054] 일부 구현예에 있어서, Fc 영역은 대상의 내인성 항체의 Fc 영역이다. 일부 구현예에 있어서, Fc 영역은 외인성 항체의 Fc 영역이다. 일부 구현예에 있어서, Fc 영역은 투여된 작용제의 Fc 영역이다. 일부 구현예에 있어서, Fc 수용체는 대상에서의 질환 세포의 것이다. 일부 구현예에 있어서, Fc 수용체는 대상에서의 암 세포의 것이다.
- [0055] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



- [0056]
- [0057] (식 중:
- [0058] ABT 는 항체 결합 부분이고;
- [0059] L 은 ABT 를 TBT 와 연결하는 2 가 링커 부분이고;
- [0060] TBT 는 표적 결합 부분이다).
- [0061] 일부 구현예에 있어서, ABT 는 만능 항체 결합 부분이다.
- [0062] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 펩티드 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 시클릭 펩티드 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 항체 결합 부분은 하나 이상의 천연 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 항체 결합 부분은 하나 이상의 비-천연 아미노산 잔기를 포함한다.
- [0063] 일부 구현예에 있어서, 아미노산 또는 이의 염은 화학식 A-I 의 구조를 가진다:



- [0064]
- [0065] (식 중:
- [0066] R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} 은 각각 독립적으로 $-\text{L}^a-\text{R}'$ 이고;
- [0067] L^{a1} 및 L^{a2} 는 각각 독립적으로 L^a 이고;
- [0068] 각각의 L^a 는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-\text{C(R}^{a1}\text{)}_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S-S}-$, $-\text{N(R}^{a1}\text{)}-$, $-\text{C(O)}-$, $-\text{C(S)}-$, $-\text{C(NR}^{a1}\text{)}-$, $-\text{C(O)N(R}^{a1}\text{)}-$, $-\text{N(R}^{a1}\text{)C(O)N(R}^{a1}\text{)}-$, $-\text{N(R}^{a1}\text{)C(O)O}-$, $-\text{S(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{a1}\text{)}-$, $-\text{C(O)S}-$ 또는 $-\text{C(O)O}-$ 로 대체되며;
- [0069] 각각의 $-\text{Cy}-$ 는 독립적으로 C_{3-20} 지환족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고;

- [0070] 각각의 R' 는 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO₂R 또는 -SO₂R 이고;
- [0071] 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₃₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₃₀ 헤테로지방족, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는
- [0072] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는
- [0073] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나; 또는
- [0074] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다).
- [0075] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 시클릭 펩티드 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 **I-a** 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:
- $$\left[(R^c)_t - \text{C}(\text{Xaa})_z \right]_a - L - \left[\text{TBT} \right]_b$$
- I-a**
- [0076]
- [0077] (식 중:
- [0078] 각각의 Xaa 는 독립적으로 아미노산 잔기이고;
- [0079] t 는 0-50 이고;
- [0080] z 는 1-50 이고;
- [0081] L 은 링커 부분이고;
- [0082] TBT 는 표적 결합 부분이고;
- [0083] 각각의 R^c 는 독립적으로 -L^a-R' 이고;
- [0084] a 및 b 는 각각 독립적으로 1-200 이고;
- [0085] 각각의 L^a 는 독립적으로 공유 결합, 또는 C₁-C₂₀ 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C₁-C₂₀ 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S- 또는 -C(O)O- 로 대체되며;
- [0086] 각각의 -Cy- 는 독립적으로 C₃₋₂₀ 지환족 고리, C₆₋₂₀ 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고;
- [0087] 각각의 R' 는 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO₂R 또는 -SO₂R 이고;
- [0088] 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₃₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개

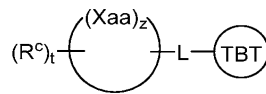
의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₃₀ 헤테로지방족, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는

[0089] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는

[0090] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0091] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다).

[0092] 일부 구현예에 있어서, a 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는



1이고, b 는 1 이며, 화학식 I-a 의 화합물은 의 구조를 가진다.

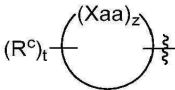
[0093] 일부 구현예에 있어서, 각각의 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 I-a 에서의 각각의 Xaa 는 독립적으로 화학식 A-I 의 구조를 갖는 아미노산의 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 Xaa 는 독립적으로 -N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO- 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 예를 들어 화학식 I-a 의 화합물에서의 아미노산 잔기의 2 개 이상의 측쇄 (예를 들어, 하나의 아미노산 잔기의 R^{a2} 또는 R^{a3} 및 또다른 아미노산 잔기의 R^{a2} 또는 R^{a3}) 는 임의로 함께 브릿지를 형성하며 (예를 들어, 화합물 I-10, I-12, I-14, I-18, I-19, I-22, I-23, I-25 등), 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 2 개의 시스테인 잔기는 천연 단백질에서 전형적으로 관찰되는 바와 같이, -S-S- 브릿지를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 브릿지는 L^b (L^b 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이다) 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, L^b 의 각각의 말단은 독립적으로 시클릭 펩티드의 골격 원자 (예를 들어, 화학식 I-a 에서의 -(Xaa)_z- 에 의해 형성되는 고리의 고리 원자) 에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 R 기를 포함하고 (예를 들어, L^b 의 메틸렌 단위가 -C(R)₂- 또는 -N(R)- 로 대체될 때), 상기 R 기는 골격 원자 (예를 들어, R 인 경우, R^{a1}, R^{a2}, R^{a3} 등) 에 부착되는 R 기 및 이들의 개재 원자와 함께, 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 고리, 예를 들어 아미노산 잔기의 측쇄 (예를 들어, 화학식 I-a 에서의 Xaa) 를 통해 화학식 I-a 에서의 -(Xaa)_z- 에 의해 형성되는 고리에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 측쇄는 아미노기 또는 카르복실산기를 포함한다.

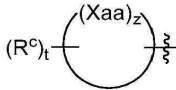
[0094] 일부 구현예에 있어서, 는 항체 결합 부분이다 (는 항체에 결합한다).

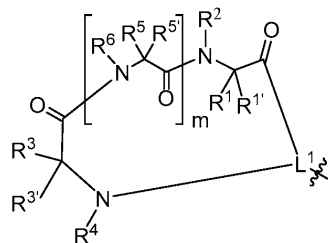
일부 구현예에 있어서, 는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서,

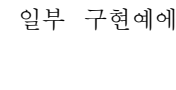
는 상이한 Fab 영역을 갖는 항체에 결합할 수 있는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예

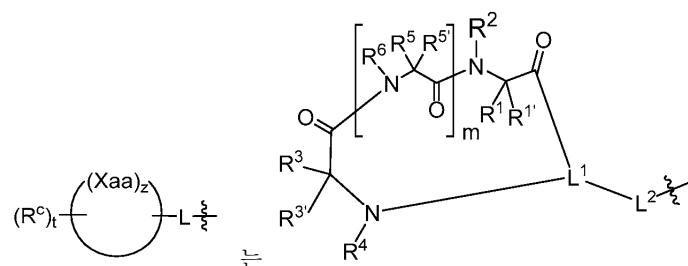
에 있어서, 는 Fc 영역에 결합할 수 있는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예

있어서, 의 구조를 갖는 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 Fc 수용체에 결합

된 Fc 영역에 결합할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 의 구조

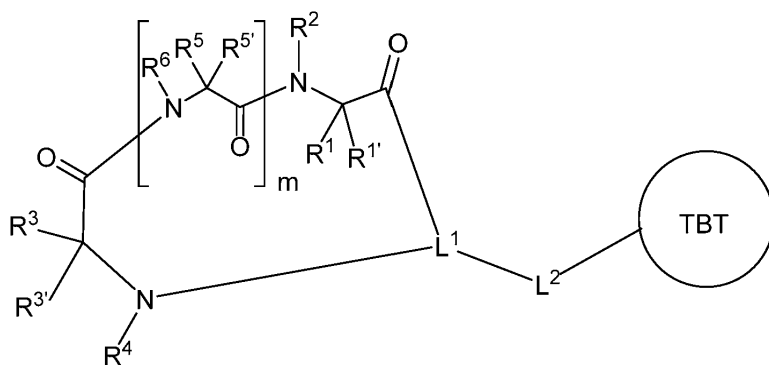


를 갖는 항체 결합 부분은 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서,



의 구조를 가진다.

[0095] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



II

[0096]

[0097] (식 중:

[0098] R^1 , R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나; 또는

[0099] R^1 및 $R^{1'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0100] R^3 및 $R^{3'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0101] 동일한 탄소 원자에 부착된 R^5 기 및 $R^{5'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0102] 2 개의 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, C_{1-10} 임의로 치환되는 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 형성하고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 $-S-$, $-SS-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ 또는 $-Cy^1-$ 로 대체되며, 각각의 $-Cy^1-$ 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이고;

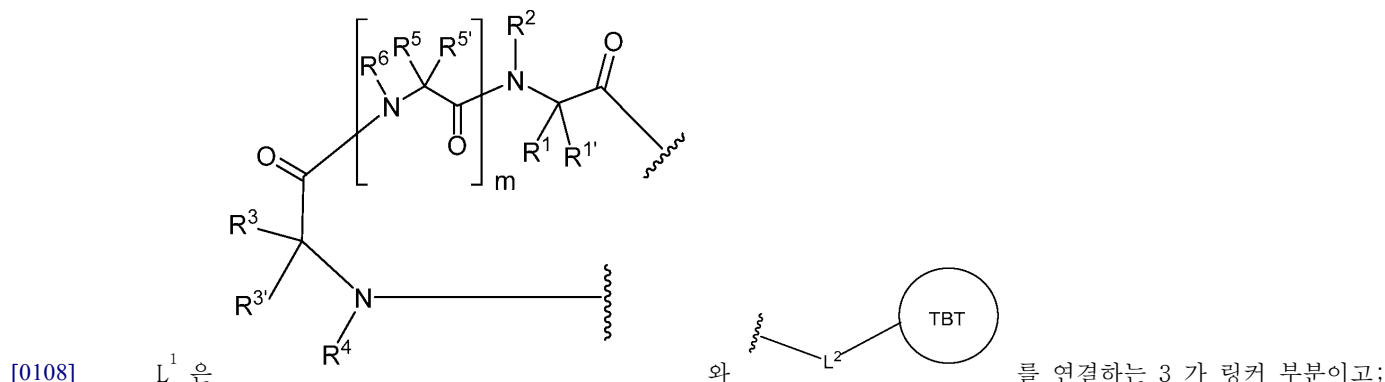
[0103] $R^{1'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환되는 C_{1-3} 지방족이고;

[0104] R^2 , R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환되는 C_{1-4} 지방족이거나, 또는

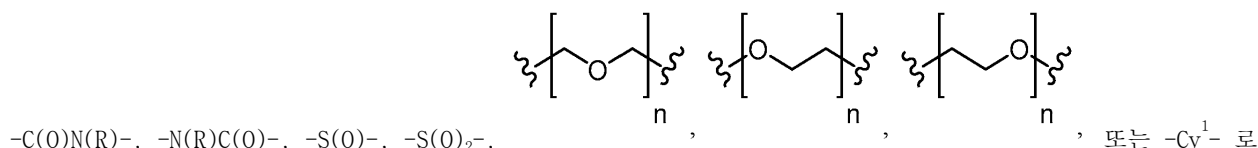
[0105] R^2 및 R^1 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0106] R^4 및 R^3 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0107] R^6 기 및 R^5 기의 인접한 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[0109] L^2 는 공유 결합, 또는 C_{1-30} 임의로 치환되는 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고, 상기 사슬의 1-10 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$,



대체되며, 각각의 $-Cy^1-$ 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이고;

[0110] TBT 는 표적 결합 부분이고;

[0111] m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다).

[0112] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 펩티드 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 **I-b** 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



[0113] **I-b**

[0114] (식 중:

[0115] 각각의 Xaa 는 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0116] 각각의 z 는 독립적으로 1-50 이고;

[0117] 각각의 L 은 독립적으로 링커 부분이고;

[0118] TBT 는 표적 결합 부분이고;

[0119] 각각의 R^c 는 독립적으로 -L^a-R' 이고;

[0120] a1 및 a2 는 각각 독립적으로 0 또는 1 이고, a1 및 a2 중 하나 이상은 0 이 아니며;

[0121] a 및 b 는 각각 독립적으로 1-200 이고;

[0122] 각각의 L^a 는 독립적으로 공유 결합, 또는 C₁-C₂₀ 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C₁-C₂₀ 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 -C(R')₂-, -Cy-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S- 또는 -C(O)O- 로 대체되며;

[0123] 각각의 -Cy- 는 독립적으로 C₃₋₂₀ 지환족 고리, C₆₋₂₀ 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고;

[0124] 각각의 R' 는 독립적으로 -R, -C(O)R, -CO₂R 또는 -SO₂R 이고;

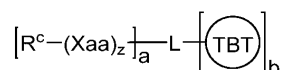
[0125] 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₃₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₃₀ 헤테로지방족, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는

[0126] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는

[0127] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0128] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다).

[0129] 일부 구현예에 있어서, a1 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, a2 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, b



는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 **I-b** 의 화합물은 $\left[R^c - (Xaa)_z \right]_a - L - \left[\text{TBT} \right]_b$ 의 구조를 가진다.

일부 구현예에 있어서, 화학식 I-b 의 화합물은 $R^c-(Xaa)_z-L-\text{TBT}$ 의 구조를 가진다. 일부 구현예에

있어서, 화학식 I-b 의 화합물은 $\left[\text{TBT} \right]_b-L-\left[(Xaa)_z-R^c \right]_a$ 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 화학

식 I-b 의 화합물은 $\text{TBT}-L-(Xaa)_z-R^c$ 의 구조를 가진다.

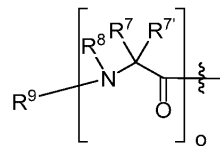
[0130]

일부 구현예에 있어서, 각각의 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 I-b 에서의 각각의 Xaa 는 독립적으로 화학식 A-I 의 구조를 갖는 아미노산의 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 Xaa 는 독립적으로 $-N(R^{a1})-L^{a1}-C(R^{a2})(R^{a3})-L^{a2}-CO-$ 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 예를 들어 화학식 I-a 의 화합물에서의 아미노산 잔기의 2 개 이상의 측쇄 (예를 들어, 하나의 아미노산 잔기의 R^{a2} 또는 R^{a3} 및 또다른 아미노산 잔기의 R^{a2} 또는 R^{a3}) 는 임의로 함께 브릿지를 형성하며 (예를 들어, 화합물 I-10, I-12, I-14, I-18, I-19, I-22, I-23, I-25 등), 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 2 개의 시스테인 잔기는 천연 단백질에서 전형적으로 관찰되는 바와 같이, $-S-S-$ 브릿지를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 브릿지는 L^b (L^b 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이다) 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, L^b 의 각각의 말단은 독립적으로 시클릭 펩티드의 골격 원자 (예를 들어, 화학식 I-a 에서의 $-(Xaa)_z-$ 에 의해 형성되는 고리의 고리 원자) 에 연결된다.

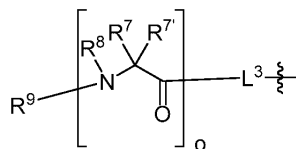
일부 구현예에 있어서, L^b 는 R 기를 포함하고 (예를 들어, L^b 의 메틸렌 단위가 $-C(R)_2-$ 또는 $-N(R)-$ 로 대체될 때), 상기 R 기는 골격 원자 (예를 들어, R 인 경우, R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} 등) 에 부착되는 R 기 및 이들의 개재 원자와 함께, 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 고리, 예를 들어 아미노산 잔기의 측쇄 (예를 들어, 화학식 I-a 에서의 Xaa) 를 통해 화학식 I-a 에서의 $-(Xaa)_z-$ 에 의해 형성되는 고리에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 측쇄는 아미노기 또는 카르복실산기를 포함한다.

[0131]

일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 는 항체 결합 부분이다 ($R^c-(Xaa)_z-H$ 는 항체에 결합한다). 일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 는 상이한 Fab 영역을 갖는 항체에 결합할 수 있는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 는 Fc 영역에 결합할 수 있는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 의 구조를 갖는 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 Fc 수용체에 결합하는 Fc 영역에 결합할 수 있다. 일부 구현예에



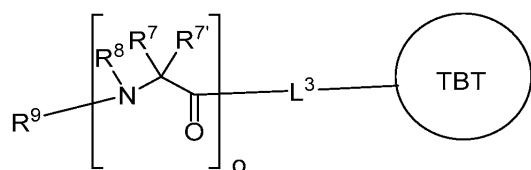
있어서, $R^c-(Xaa)_z-$ 는 $\left[\text{R}^8\text{R}^7\text{R}^{7'}\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^9-\text{L}^3 \right]_o$ 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, $R^c-(Xaa)_z-L-$ 은



의 구조를 가진다.

[0132]

특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 III 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



III

[0133]

[0134] (식 중:

[0135] R^7 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나; 또는

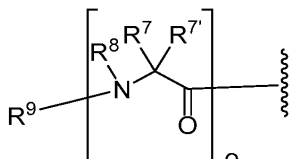
[0136] 동일한 탄소 원자에 부착된 R^7 기 및 $R^{7'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0137] $R^{7'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환되는 C_{1-3} 지방족이고;

[0138] R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 임의로 치환되는 C_{1-4} 지방족이거나, 또는

[0139] R^8 기 및 R^7 이의 인접한 R^7 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0140] R^9 는 수소, 임의로 치환되는 C_{1-3} 지방족 또는 $-C(O)-$ (임의로 치환되는 C_{1-3} 지방족) 이고;

[0141] L^3 은  를 TBT 에 연결하는 2 가 링커 부분이고;

[0142] TBT 는 표적 결합 부분이고;

[0143] o 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다).

[0144] 2. 화합물 및 정의:

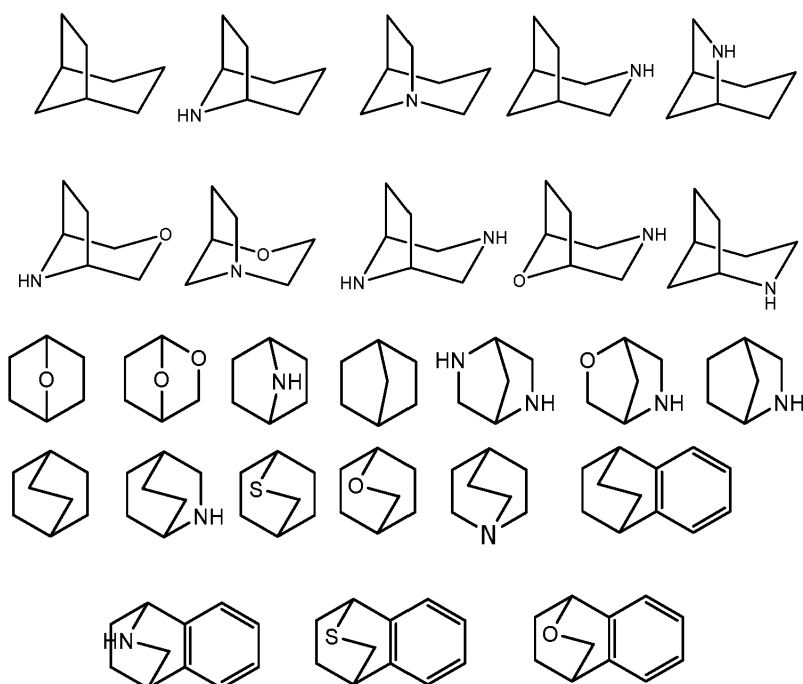
[0145] 본 발명의 화합물은 일반적으로 본원에서 기술한 것을 포함하며, 본원에 개시된 부류, 하위 부류, 및 종에 의해 추가로 설명된다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같은, 하기의 정의가 적용될 것이다.

본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed] 에 따라서 확인된다. 또한, 유기 화학의 일반적인 원리는 문헌 ["Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, and "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001] 에 기재되어 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "지방족" 또는 "지방족 기" 는, 완전 포화이거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하는 직쇄 (즉, 비분지형) 또는 분지형, 치환 또는 비치환 탄화수소 사슬, 또는 완전 포화이거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니며, 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는 모노시클릭 탄화수소 또는 바이시클릭 탄화수소 (본원에서, "카르보사이클", "시클로지방족" 또는 "시클로알킬" 이라고도 한다) 를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 지방족 기는 1-6 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 지방족 기는 1-5 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 다른 구현예에 있어서, 지방족 기는 1-4 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 또다른 구현예에 있어서, 지방족 기는 1-3 개의 지방족 탄소 원자를 함유하며, 또다른 구현예에 있어서, 지방족 기는 1-2 개의 지방족 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에 있어서, "시클로지방족" (또는 "카르보사이클" 또는 "시클로알킬") 은 완전 포화이거나 또는 하나 이상의 불포화 단위를 함유하지만, 방향족이 아니며, 분자의 나머지 부분에 대한 단일 부착 지점을 갖는

모노시클릭 C_3 - C_6 탄화수소를 지칭한다. 적합한 지방족 기는, 비제한적으로, 선형 또는 분지형, 치환 또는 비치환 알킬, 알케닐, 알키닐기, 및 이들의 조합, 예컨대 (시클로알킬)알킬, (시클로알케닐)알킬 또는 (시클로알킬)알케닐을 포함한다.

[0147] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "브릿지화 바이시클릭" 은, 하나 이상의 브릿지를 갖는 임의의 바이시클릭 고리 계, 즉, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭, 포화 또는 부분 불포화를 지칭한다. IUPAC 에 의해 정의되는 바와 같이, "브릿지" 는 비분지형 원자 사슬 또는 2 개의 브릿지헤드를 연결하는 원자 또는 원자가 결합이며, 상기 "브릿지헤드" 는 3 개 이상의 골격 원자 (수소 제외) 에 결합되는 고리 계의 임의의 골격 원자이다. 일부 구현예에 있어서, 브릿지화 바이시클릭 기는 7 내지 12 개의 고리 원소 및 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 가진다. 이러한 브릿지화 바이시클릭 기는 당업계에서 충분히 공지되어 있으며, 하기에서 기술하는 기를 포함하고, 이러한 각각의 기는 임의의 치환 가능한 탄소 또는 질소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 달리 명시하지 않는 한, 브릿지화 바이시클릭 기는 지방족 기에 대해 기술한 바와 같은 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된다. 추가로 또는 대안적으로, 브릿지화 바이시클릭 기의 임의의 치환 가능한 질소는 임의로 치환된다. 예시적인 브릿지화 바이시클릭은 하기의 것을 포함한다:



[0148]

[0149] 용어 "저급 알킬" 은 C_{1-4} 선형 또는 분지형 알킬기를 지칭한다. 예시적인 저급 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 tert-부틸이다.

[0150] 용어 "저급 할로알킬" 은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 C_{1-4} 선형 또는 분지형 알킬기이다.

[0151] 용어 "헤테로원자" 는 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 (질소, 황, 인 또는 규소의 임의의 산화된 형태; 임의의 염기성 질소의 4 차화된 형태 또는; 헤테로시클릭 고리의 치환 가능한 질소, 예를 들어 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리딘에서와 같음) 또는 NR^+ (N-치환된 피롤리딘에서와 같음) 을 포함) 중 하나 이상을 의미한다.

[0152] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "불포화" 는, 부분이 하나 이상의 불포화 단위를 갖는 것을 의미한다.

[0153] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "2 가 C_{1-8} (또는 C_{1-6}) 포화 또는 불포화, 선형 또는 분지형, 탄화수소 사슬" 은, 본원에서 정의한 바와 같은 선형 또는 분지형인 2 가 알킬렌, 알케닐렌 및 알키닐렌 사슬을 지칭한다.

[0154] 용어 "알킬렌" 은 2 가 알킬기를 지칭한다. "알킬렌 사슬" 은 폴리메틸렌기, 즉, $-(CH_2)_n-$ (n 은 양의 정수, 바람직하게는 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 3 이다) 이다. 치환된 알킬렌

사슬은 하나 이상의 메틸렌 수소 원자가 치환기로 대체된 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기는, 치환된 지방족 기에 대해 하기에서 기술하는 것을 포함한다.

- [0155] 용어 "알케닐렌" 은 2 가 알케닐기를 지칭한다. 치환된 알케닐렌 사슬은 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 대체된, 하나 이상의 이중 결합을 함유하는 폴리메틸렌기이다. 적합한 치환기는, 치환된 지방족 기에 대해 하기에서 기술하는 것을 포함한다.



- [0156] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "시클로프로필렌" 은 구조  의 2 가 시클로프로필기를 지칭한다.

- [0157] 용어 "할로젠" 은 F, Cl, Br 또는 I 를 의미한다.

- [0158] 단독으로, 또는 "아르알킬", "아르알콕시" 또는 "아릴옥시알킬" 에서와 같이, 보다 커다란 부분의 일부로서 사용되는, 용어 "아릴" 은 총 5 내지 14 개의 고리 원소를 갖는 모노시클릭 또는 바이시클릭 고리 계를 지칭하며, 상기 고리 계에서의 하나 이상의 고리는 방향족이고, 상기 고리 계에서의 각각의 고리는 3 내지 7 개의 고리 원소를 함유한다. 용어 "아릴" 은 용어 "아릴 고리" 와 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 특정한 구현예에 있어서, "아릴" 은 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는, 페닐, 비페닐, 나프틸, 안트라실 등을 비제한적으로 포함하는 방향족 고리 계를 지칭한다. 또한, 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아릴" 의 범위에는, 방향족 고리가 인다닐, 프탈이미딜, 나프티이미딜, 페난트리디닐 또는 테트라히드로나프틸 등과 같은 하나 이상의 비-방향족 고리에 융합된 기가 포함된다.

- [0159] 단독으로, 또는 보다 커다란 부분, 예를 들어 "헤테로아르알킬" 또는 "헤테로아르알콕시" 의 일부로서 사용되는, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-" 는, 5 내지 10 개의 고리 원자, 바람직하게는 5, 6 또는 9 개의 고리 원자를 가지고; 시클릭 배열에서 공유되는 6, 10 또는 14 개의 π 전자를 가지며; 탄소 원자 이외에, 1 내지 5 개의 헤테로원자를 가지는 기를 지칭한다. 용어 "헤테로원자" 는 질소, 산소 또는 황을 지칭하며, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4 차화된 형태를 포함한다. 헤테로아릴기는, 비제한적으로, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 푸리닐, 나프티리디닐 및 프테리디닐을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로아릴" 및 "헤테로아르-" 는, 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 시클로지방족 또는 헤테로시클릭 고리에 융합되고, 라디칼 또는 부착 지점이 헤테로방향족 고리 상에 있는 기를 포함한다. 비제한적인 예는 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 및 피리도[2,3-b]-1,4-옥사진-3(4H)-온을 포함한다. 헤테로아릴기는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로아릴" 은 용어 "헤테로아릴 고리", "헤테로아릴기" 또는 "헤테로방향족" 과 상호 교환적으로 사용될 수 있으며, 이들 중 임의의 용어는 임의로 치환되는 고리를 포함한다. 용어 "헤테로아르알킬" 은 헤테로아릴로 치환된 알킬기를 지칭하며, 상기 알킬 및 헤테로아릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

- [0160] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 라디칼" 및 "헤테로시클릭 고리" 는 상호 교환적으로 사용되며, 포화 또는 부분 불포화이고, 탄소 원자 이외에, 상기에서 정의한 바와 같은 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4 개의 헤테로원자를 갖는, 안정한 5 내지 7-원 모노시클릭 또는 7 내지 10-원 바이시클릭 헤테로시클릭 부분을 지칭한다. 헤테로사이클의 고리 원자와 관련하여 사용될 때, 용어 "질소" 는 치환된 질소를 포함한다. 예로서, 산소, 황 또는 질소에서 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 고리에 있어서, 질소는 N (3,4-디히드로-2H-피롤릴에서와 같음), NH (피롤리디닐에서와 같음) 또는 ^+NR (N-치환된 피롤리디닐에서와 같음) 일 수 있다.

- [0161] 헤테로시클릭 고리는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 이의 펜던트 기에 부착되어 안정한 구조를 유도할 수 있으며, 임의의 고리 원자는 임의로 치환될 수 있다. 이러한 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 라디칼의 예는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로티오펜, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피롤리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 디아제피닐, 옥사제피닐, 티아제피닐, 모르폴리닐 및 퀴누크리디닐을 포함한다. 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴", "헤테로시클릭 고리", "헤테로시클릭 기", "헤테로시클릭 부분" 및 "헤테로시클릭 라디칼" 은 본원에서 상호 교환적으로 사용되며, 또한 헤테로시클릭 고리가 인돌리닐, 3H-인돌릴, 크로마닐, 페난트

리디닐 또는 테트라히드로퀴놀리닐과 같은 하나 이상의 아릴, 헤테로아릴 또는 지환족 고리에 융합된 기를 포함한다. 헤테로시클릴 기는 모노- 또는 바이시클릭일 수 있다. 용어 "헤테로시클릴알킬"은 헤테로시클릴로 치환된 알킬기를 지칭하며, 상기 알킬 및 헤테로시클릴 부분은 독립적으로 임의로 치환된다.

[0162] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "부분 불포화"는 하나 이상의 이중 결합 또는 삼중 결합을 포함하는 고리 부분을 지칭한다. 용어 "부분 불포화"는 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 본원에서 정의한 바와 같은 아릴 또는 헤테로아릴 부분을 포함하는 것으로 의도되지는 않는다.

[0163] 본원에서 기술한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의로 치환되는" 부분을 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환되는"은, 용어 "임의로"가 앞에 있든 없든, 지정된 부분의 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체되는 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "임의로 치환되는"기는 이러한 기의 각각의 치환 가능한 위치에서 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서의 2 개 이상의 위치가 특정한 기에서 선택되는 2 개 이상의 치환기로 대체될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 예상되는 치환기의 조합은 바람직하게는 안정한 또는 화학적으로 실행 가능한 화합물을 형성하는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "안정한"은, 이들의 생성, 검출, 및 특정한 구현에 있어서, 이들의 회수, 정제, 및 본원에 개시된 목적 중 하나 이상을 위한 용도를 가능하게 하는 조건에 적용될 때, 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.

[0164] "임의로 치환되는"기의 치환 가능한 탄소 원자 상의 적합한 1 가 치환기는 독립적으로 할로젠; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$ (R° 으로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ (R° 으로 치환될 수 있음); $-CH=CHPh$ (R° 으로 치환될 수 있음); $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -피리딘 (R° 으로 치환될 수 있음); $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(NR^\circ)N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; $-SiR^\circ_3$; $-(C_{1-4}$ 선형 또는 분지형 알킬렌)O- $N(R^\circ)_2$; 또는 $-(C_{1-4}$ 선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O- $N(R^\circ)_2$ 이고; 각각의 R° 은 하기에서 정의하는 바와 같이 치환될 수 있으며, 독립적으로 수소, C_{1-6} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(5 내지 6-원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이거나, 또는 상기 정의에도 불구하고, 독립적인 경우에 2 개의 R° 은 이들의 개재 원자와 함께, 하기에서 정의하는 바와 같이 치환될 수 있는, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 12-원 포화, 부분 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이시클릭 고리를 형성할 수 있다.

[0165] R° (또는 독립적인 경우에 2 개의 R° 과 이들의 개재 원자와 함께 형성되는 고리) 상의 적합한 1 가 치환기는 독립적으로 할로젠, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(\text{할로}R^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{할로}R^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4}$ 선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR $^\bullet$ 또는 $-SSR^\bullet$ 이고; 각각의 $R^\bullet$ 은 비치환되거나, 또는 "할로"가 앞에 있는 경우, 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C_{1-4} 지방족, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리에서 선택된다. R° 의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2 가

치환기는 =O 및 =S 를 포함한다.

[0166] "임의로 치환되는" 기의 포화 탄소 원자 상의 적합한 2 가 치환기는 =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O- 또는 -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S- 를 포함하고; 각 경우에 독립적으로 R^{*} 은 수소, 하기에 정의하는 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리에서 선택된다. "임의로 치환되는" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합되는 적합한 2 가 치환기는 -O(CR^{*})₂O- 를 포함하고, 각 경우에 독립적으로 R^{*} 은 수소, 하기에 정의하는 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리에서 선택된다.

[0167] R^{*} 의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), -OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR[•]₂ 또는 -NO₂ 를 포함하고; 각각의 R[•] 은 비치환되거나, 또는 "할로" 가 앞에 있는 경우, 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0168] "임의로 치환되는" 기의 치환 가능한 질소 상의 적합한 치환기는 -R⁺, -NR⁺₂, -C(O)R⁺, -C(O)OR⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -S(O)₂R⁺, -S(O)₂NR⁺₂, -C(S)NR⁺₂, -C(NH)NR⁺₂ 또는 -N(R⁺)S(O)₂R⁺ 을 포함하고; 각각의 R⁺ 은 독립적으로 수소, 하기에 정의하는 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이며, 또는 상기 정의에도 불구하고, 독립적인 경우에 2 개의 R⁺ 은 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 12-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이시클릭 고리를 형성한다.

[0169] R⁺ 의 지방족 기 상의 적합한 치환기는 독립적으로 할로젠, -R[•], -(할로R[•]), -OH, -OR[•], -O(할로R[•]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[•], -NH₂, -NHR[•], -NR[•]₂ 또는 -NO₂ 이고; 각각의 R[•] 은 비치환되거나, 또는 "할로" 가 앞에 있는 경우, 하나 이상의 할로젠으로만 치환되며, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 0-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다.

[0170] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "약학적으로 허용 가능한 염" 은, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이, 인간 및 하등 동물의 조직과의 접촉에 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 충분히 공지되어 있다. 예를 들어, S. M. Berge et al. 은 본원에서 참고로 인용되는 문헌 [J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19] 에서 약학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기술하고 있다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도되는 것을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한, 비-독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산, 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기 산에 의해, 또는 당업계에서 사용되는 이온 교환과 같은 다른 방법을 사용함으로써 형성되는 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포에이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포에이트, 헥사노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포에이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트,

펙티네이트, 퍼슬페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다.

[0171] 적절한 염기로부터 유도되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 또다른 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 할라이드, 히드록사이드, 카르복실레이트, 술페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급알킬 술포네이트 및 아릴 술포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성되는 비-독성 암모늄, 4 차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0172] 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 기술한 구조는 또한 이 구조의 모든 이성질체 (예를 들어, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체)) 형태; 예를 들어, 각각의 비대칭 중심에 대해 R 및 S 배치, Z 및 E 이중 결합 이성질체, 및 Z 및 E 형태 이성질체를 포함하는 것을 의미한다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 단일 입체 화학 이성질체, 뿐만 아니라, 거울상 이성질체, 부분 입체 이성질체 및 기하 이성질체 (또는 형태 이성질체) 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 달리 언급하지 않는 한, 본 발명의 화합물의 모든 호변 이성질체 형태는 본 발명의 범위 내에 있다. 또한, 달리 언급하지 않는 한, 본원에서 기술한 구조는 또한 하나 이상의 동위 원소 풍부한 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 중수소 또는 삼중수소에 의한 수소의 대체, 또는 ^{13}C - 또는 ^{14}C -풍부한 탄소에 의한 탄소의 대체를 포함하는, 본 발명의 구조를 갖는 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어 분석 도구로서, 생물학적 분석에서의 프로브로서, 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다. 특정한 구현예에 있어서, 제공된 화합물의 R^x 는 하나 이상의 중수소 원자를 포함한다.

[0173] 본 발명의 화합물은 검출 가능한 부분에 연결될 수 있다. 이러한 화합물은 영상화제로서 유용한 것으로 이해될 것이다. 당업자는 검출 가능한 부분이 적합한 치환기를 통해, 제공된 화합물에 부착될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "적합한 치환기" 는 검출 가능한 부분에 공유 부착될 수 있는 부분을 지칭한다. 이러한 부분은 당업자에게 충분히 공지되어 있으며, 예를 들어 몇가지만 언급하면, 카르복실레이트 부분, 아미노 부분, 티올 부분 또는 히드록실 부분을 함유하는 기를 포함한다. 이러한 부분은 제공된 화합물에 직접, 또는 2 가 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬과 같은 연결기를 통해 부착될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 부분은 클릭 화학을 통해 부착될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 부분은 임의로 구리 촉매의 존재하에서 알킨에 의한 아지드의 1,3-시클로부가를 통해 부착될 수 있다. 클릭 화학을 사용하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Rostovtsev et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 and Sun et al., Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57] 에 기재된 것을 포함한다.

[0174] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "검출 가능한 부분" 은 용어 "라벨" 과 상호 교환적으로 사용되며, 검출될 수 있는 임의의 부분, 예를 들어 1 차 라벨 및 2 차 라벨에 관한 것이다. 방사성 동위 원소 (예를 들어, 삼중수소, ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S 또는 ^{14}C), 질량-태그 및 형광 라벨과 같은 1 차 라벨은 추가의 수정없이 검출될 수 있는 신호 발생 리포터 그룹이다. 검출 가능한 부분은 또한 발광 및 인광 그룹을 포함한다.

[0175] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "2 차 라벨" 은 검출 가능한 신호의 생성을 위해 제 2 중간체의 존재를 필요로 하는 비오틴 및 다양한 단백질 항원과 같은 부분을 지칭한다. 비오틴의 경우, 제 2 중간체는 스트랩트 아비딘-효소 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. 항원 라벨의 경우, 제 2 중간체는 항체-효소 컨쥬게이트를 포함할 수 있다. 일부 형광 그룹은, 비방사성 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 과정에서 다른 그룹으로 에너지를 전달하고, 제 2 그룹이 검출된 신호를 생성하기 때문에, 2 차 라벨로서 작용한다.

[0176] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "형광 라벨", "형광 염료" 및 "형광단" 은, 정의된 여기 과정에서 광 에너지를 흡수하며, 상이한 과정에서 광 에너지를 방출하는 부분을 지칭한다. 형광 라벨의 예는, 비제한적으로, 하기의 것을 포함한다: Alexa Fluor 염료 (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 및 Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, BODIPY 염료 (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), 카르복시로다민 6G, 카르복시-X-로다민 (ROX), 캐스케이드 블루, 캐스케이드 옐로우, 쿠마린 343, 시아닌 염료 (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), 단실, 다폭실, 디알킬아미노쿠마린, 4',5'-디클로로-2',7'-디메톡시-플루오레세인, DM-NERF, 에오신,

에리스로신, 플루오레세인, FAM, 히드록시쿠마린, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, 리사민 로다민 B, 마리나 블루, 메톡시쿠마린, 나프토플루오레세인, 오리진 그린 488, 오리진 그린 500, 오리진 그린 514, 퍼시픽 블루, PyMP0, 피렌, 로다민 B, 로다민 6G, 로다민 그린, 로다민 레드, 로돌 그린, 2',4',5',7'-테트라-브로모술 폰-플루오레세인, 테트라메틸-로다민 (TMR), 카르복시테트라메틸로다민 (TAMRA), 텍사스 레드, 텍사스 레드-X.

[0177] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "질량-태그" 는 질량 분석 (MS) 검출 기술을 사용하여 질량에 의해 고유하게 검출될 수 있는 임의의 부분을 지칭한다. 질량-태그의 예는 N-[3-[4'-(p-메톡시테트라플루오로벤질)옥시]페닐]-3-메틸글리세로닐]이소니페코트산, 4'-[2,3,5,6-테트라플루오로-4-(펜타플루오로페녹실)]메틸 아세토페논, 및 이들의 유도체와 같은 전기 영동 방출 태그를 포함한다. 이들 질량-태그의 합성 및 유용성은 미국 특허 제 4,650,750 호, 제 4,709,016 호, 제 5,360,819 호, 제 5,516,931 호, 제 5,602,273 호, 제 5,604,104 호, 제 5,610,020 호 및 제 5,650,270 호에 기재되어 있다. 질량-태그의 다른 예는, 비제한적으로, 다양한 길이 및 염기 조성의 뉴클레오티드, 디데옥시뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 다양한 길이 및 단량체 조성의 올리고펩티드, 올리고당, 및 다른 합성 중합체를 포함한다. 또한, 적절한 질량 범위 (100-2000 달톤) 의 중성 및 하전된 (생체 분자 또는 합성 화합물) 매우 다양한 유기 분자가 질량-태그로서 사용될 수 있다.

[0178] 파괴를 위한 암 세포를 특이적으로 표적으로 하는 능력을 허용하는 종양-관련 세포 표면 항원 폴리펩티드, 즉, 종양-관련 항원 (TAA) 을 하기에 나타낸다.

[0179] TAA 는 비제한적으로 하기의 것을 포함한다: 5T4, AOC3, ALK, AXL, C242, CA-125, CCL11, CCR 5, CD2, CD3, CD4, CD5, CD15, CA15-3, CD18, CD19, CA19-9, CD20, CD22, CD23, CD25, CD28, CD30, CD31, CD33, CD37, CD38, CD40, CD41, CD44, CD44 v6, CD51, CD52, CD54, CD56, CD62E, CD62P, CD62L, CD70, CD74, CD79-B, CD80, CD125, CD138, CD141, CD147, CD152, CD154, CD326, CEA, CTLA-4, CXCR2, EGFR, ErbB2, ErbB3, EpCAM, EphA2, EphB2, EphB4, FGFR (즉, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4), FLT3, 엽산 수용체, FAP, GD2, GD3, GPNMB, HGF, HER2, ICAM, IGF-1 수용체, VEGFR1, TRPV1, CFTR, gpNMB, CA9, 크립토, c-KIT, c-MET, ACE, APP, 아드레날린 수용체-베타2, 클라우딘 3, 메소텔린, MUC1, RON, ROR1, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-B4, IL-2 수용체, IL-4 수용체, IL-13 수용체, 인테그린 (α_4 , $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_1\beta_4$, $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_4\beta_7$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_4$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ 인테그린을 포함), IFN- α , IFN- γ , IgE, IGF-1 수용체, IL-1, IL-12, IL-23, IL-13, IL-22, IL-4, IL-5, IL-6, 인터페론 수용체, ITGB2 (CD18), LFA-1 (CD11a), L-셀렉틴 (CD62L), 뮤신, MUC1, 미오스타틴, NCA-90, NGF, PDGFR α , 포스포티딜세린, 전립선 암종 세포, 전립선-특이적 막 항원 (PSMA), RANKL, 레수스 인자, SLAMF7, 스팅고신-1-포스페이트, TAG-72, T-세포 수용체, 테나신 C, TGF-1, TGF- β 2, TGF- β , TNF- α , TRAIL-R1, TRAIL-R2, 종양 항원 CTAA16.88, VEGFA, VEGFR2, 비멘틴 등.

[0180] 일부 구현예에 있어서, 종양-관련 항원은 탄수화물이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 TBT 는 이러한 TAA 를 표적으로 한다. 일부 구현예에 있어서, 탄수화물은 당단백질의 일부이다. 일부 구현예에 있어서, 탄수화물은 당지질의 일부이다. 많은 상태, 장애 및 질환, 예를 들어 다양한 유형의 암은 비정상적인 글리코실화와 관련이 있다. 종양-관련 탄수화물 항원 (TACA) 은 변경된 시알산 발현, 변경된 루이스 탄수화물 항원 발현, 변경된 강글리오시드 발현 등을 포함하며, 및/또는 이들과 관련이 있다. 본 발명의 TBT 는, 예를 들어 문헌 [Chua and Durrant, Monoclonal Antibodies Against Tumour-Associated Carbohydrate Antigens, Carbohydrate Mahmut Caliskan, IntechOpen, DOI: 10.5772/66996] 에 기재된 것을 포함하는 다양한 유형의 TACA 를 표적으로 할 수 있다.

[0181] 또한, TBT 는 하기 (1)-(36) 에서 선택되는 하나 이상의 종양-관련 항원 또는 세포-표면 수용체에 대한 고친화성 결합 부분일 수 있다:

[0182] (1) BMPR1B (골 형태 형성 단백질 수용체-타입 IB, Genbank accession no. NM.sub.--001203);

[0183] (2) E16 (LAT1, SLC7A5, Genbank accession no. NM.sub.--003486);

[0184] (3) STEAP1 (전립선의 6 개 막 관통 상피 항원, Genbank accession no. NM.sub.--012449);

[0185] (4) 0772P (CA125, MUC16, Genbank accession no. AF361486);

[0186] (5) MPF (MPF, MSLN, SMR, 거핵구 증강 인자, 메소텔린, Genbank accession no. NM.sub.--005823);

[0187] (6) Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, 용질 담체 패밀리 34 (인산 나트륨), 멤버 2, 타입 II 나트륨-의존성 포스페이트 수송체 3b, Genbank accession no. NM.sub.--006424);

- [0188] (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, 세마포린 5b Hlog, 세마 도메인, 7 개의 트롬보스폰딘 반복체 (타입 1 및 타입 1-유사), 막 관통 도메인 (TM) 및 짧은 세포질 도메인, (세마포린) 5B, Genbank accession no. AB040878);
- [0189] (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 유전자, Genbank accession no. AY358628);
- [0190] (9) ETBR (엔도텔린 타입 B 수용체, Genbank accession no. AY275463);
- [0191] (10) MSG783 (RNF124, 가상 단백질 FLJ20315, Genbank accession no. NM.sub.--017763);
- [0192] (11) STEAP2 (HGNC.sub.--8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMPI, STEAP2, STMP, 전립선암 관련 유전자 1, 전립선암 관련 단백질 1, 전립선 2 의 6 개 막 관통 상피 항원, 6 개 막 관통 전립선 단백질, Genbank accession no. AF455138);
- [0193] (12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 일과성 수용체 전위 양이온 채널, 서브패밀리 M, 멤버 4, Genbank accession no. NM.sub.--017636);
- [0194] (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 기형 암종-유래 성장 인자, Genbank accession no. NP.sub.--003203 또는 NM.sub.--003212);
- [0195] (14) CD21 (CR2 (보체 수용체 2) 또는 C3DR (C3d/엡스타인 바 바이러스 수용체) 또는 Hs.73792 Genbank accession no. M26004);
- [0196] (15) CD79b (CD79B, CD79.베타, Igb (면역글로불린-관련 베타), B29, Genbank accession no. NM.sub.--000626);
- [0197] (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (포스파타아제 앵커 단백질 1a 를 함유하는 SH2 도메인), SPAP1B, SPAP1C, Genbank accession no. NM.sub.--030764);
- [0198] (17) HER2 (Genbank accession no. M1730);
- [0199] (18) NCA (Genbank accession no. M18728);
- [0200] (19) MDP (Genbank accession no. BC017023);
- [0201] (20) IL20R α (Genbank accession no. AF184971);
- [0202] (21) Brevican (Genbank accession no. AF229053);
- [0203] (22) EphB2R (Genbank accession no. NM.sub.--004442);
- [0204] (23) ASLG659 (Genbank accession no. AX092328);
- [0205] (24) PSCA (Genbank accession no. AJ297436);
- [0206] (25) GEDA (Genbank accession no. AY260763);
- [0207] (26) BAFF-R (B 세포-활성화 인자 수용체, BLyS 수용체 3, BR3, NP.sub.--443177.1);
- [0208] (27) CD22 (B-세포 수용체 CD22-B 이소형, NP.sub.--001762.1);
- [0209] (28) CD79a (CD79A, CD79.알파, 면역글로불린-관련 알파, Ig 베타 (CD79B) 와 공유적으로 상호 작용하고, 표면 상에서 Ig M 분자와 복합체를 형성하며, B-세포 분화에 관여하는 신호를 변환하는 B 세포-특이적 단백질, Genbank accession No. NP.sub.--001774.1);
- [0210] (29) CXCR5 (버킷 림프종 수용체 1, CXCL13 케모카인에 의해 활성화되는 G 단백질-커플링된 수용체, 림프구 이동 및 체액 방어에서의 기능은 HIV-2 감염 및 아마도 AIDS, 림프종, 골수종 및 백혈병의 발증에 역할을 한다, Genbank accession No. NP.sub.--001707.1);
- [0211] (30) HLA-DOB (펩티드에 결합하여, 이들을 CD4+ T 림프구에 제공하는 MHC 클래스 II 분자의 베타 서브유닛 (Ia 항원), Genbank accession No. NP.sub.--002111.1);
- [0212] (31) P2X5 (푸린 수용체 P2X 리간드-게이트화된 이온 채널 5, 세포의 ATP 에 의해 게이트화된 이온 채널은 시냅스 전달 및 신경 발생에 관여할 수 있으며, 결핍은 특발성 파괴자의 불안정성의 병리 생리학에 기여할 수 있다,

Genbank accession No. NP.sub.--002552.2);

[0213] (32) CD72 (B-세포 분화 항원 CD72, Lyb-2, Genbank accession No. NP.sub.--001773.1);

[0214] (33) LY64 (림프구 항원 64 (RP105), 류신 풍부 반복체 (LRR) 패밀리의 타입 I 막 단백질은 B-세포 활성화 및 아포토시스를 조절하고, 기능의 상실은 전신성 홍반성 루푸스를 갖는 환자에서의 증가된 질환 활성 증가와 관련된다, Genbank accession No. NP.sub.--005573.1);

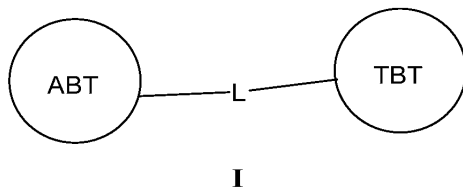
[0215] (34) FcRH1 (Fc 수용체-유사 단백질 1, C2 타입 Ig-유사 및 ITAM 도메인을 함유하는 면역글로불린 Fc 도메인에 대한 추정 수용체는 B-림프구 분화에서 역할을 할 수 있다, Genbank accession No. NP.sub.--443170.1);

[0216] (35) IRTA2 (면역글로불린 슈퍼패밀리 수용체 전좌 관련 2, B 세포 발달 및 림프종 생성에서 가능한 역할을 갖는 추정 면역 수용체; 전좌에 의한 유전자의 탈조절은 일부 B 세포 악성 종양에서 발생한다, Genbank accession No. NP.sub.--112571.1); 및

[0217] (36) TENB2 (EGF/성장 인자의 헤레굴린 패밀리 및 폴리스타틴과 관련된 추정 막 관통 프로테오글리칸, Genbank accession No. AF 179274).

[0218] 3. 예시적인 구현예의 설명:

[0219] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



[0220] (식 중:

[0222] ABT 는 항체 결합 부분이고;

[0223] L 은 ABT 를 TBT 와 연결하는 2 가 링커 부분이고;

[0224] TBT 는 표적 결합 부분이다).

[0225] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I-a 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I-b 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0226] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0227] (식 중:

[0228] R^1 , R^3 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나; 또는

[0229] R^1 및 $R^{1'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0230] R^3 및 $R^{3'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0231] 동일한 탄소에 부착된 R^5 기 및 $R^{5'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부

분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0232] 2 개의 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 형성하고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 -S-, -SS-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -Cy¹- 로 대체되며, 각각의 -Cy¹- 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이고;

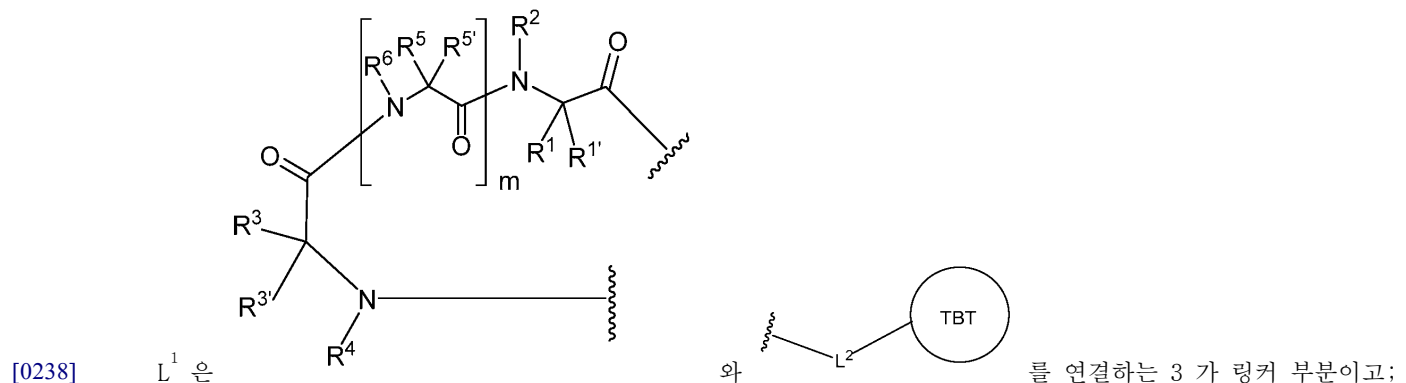
[0233] $R^{1'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고;

[0234] R^2 , R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나, 또는

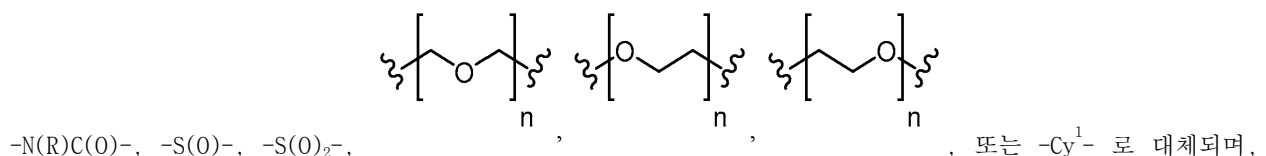
[0235] R^2 및 R^1 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0236] R^4 및 R^3 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0237] R^6 기 및 R^5 기의 인접한 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;



[0239] L^2 는 공유 결합, 또는 C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 -S-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-,

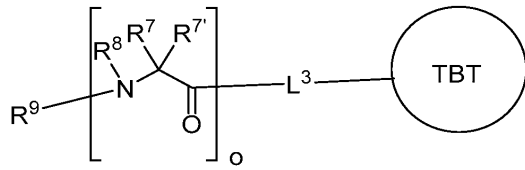


각각의 -Cy¹- 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이고;

[0240] TBT 는 표적 결합 부분이고;

[0241] m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다).

[0242] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 III 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:



III

[0243]

[0244] (식 중:

[0245] R^7 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나; 또는

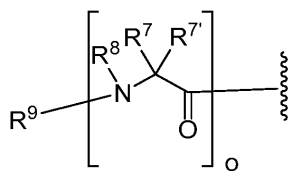
[0246] 동일한 탄소 원자에 부착된 R^7 기 및 $R^{7'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0247] $R^{7'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 지방족이고;

[0248] R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나, 또는

[0249] R^8 기 및 이의 인접한 R^7 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고;

[0250] R^9 는 수소, C_{1-3} 지방족 또는 $-C(O)C_{1-3}$ 지방족이고;



[0251] L^3 은 를 TBT 와 연결하는 2 가 링커 부분이고;

[0252] TBT 는 표적 결합 부분이고;

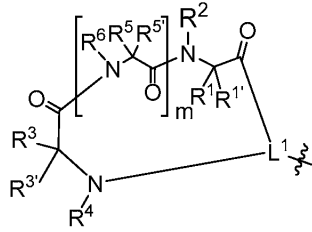
[0253] o 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다).

[0254] 항체 결합 부분

[0255] 무엇보다도, 본 발명은 상이한 Fab 영역 및 상이한 특이성을 갖는 항체에 결합할 수 있는 만능 항체 결합 부분을 포함하는 작용제를 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 항체 결합 부분은 Fc 영역에 결합하는 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서, Fc 영역에 대한 만능 항체 결합 부분의 결합은 동일한 Fc 영역에 대한 Fc 수용체, 예를 들어 CD16a 의 결합과 동시에 일어날 수 있다 (예를 들어, 동일한 Fc 영역의 상이한 위치/아미노산 잔기에서 있을 수 있다). 일부 구현예에 있어서, 예를 들어 제공된 작용제, 화합물, 방법 등에서의 만능 항체 결합 부분의 결합시, Fc 영역은 여전히 Fc 수용체와 상호 작용할 수 있으며, 면역 세포 (예를 들어, NK 세포와 같은 주효 세포) 의 모집, 및/또는 표적 세포, 조직, 개체 및/또는 실체에 대한 면역계 활동, 예를 들어 항체-의존성 세포-매개성 세포 독성 (ADCC) 및/또는 ADCCP 의 유발, 생성, 장려 및/또는 향상을 포함하는, 이의 면역 활동 중 하나 이상 또는 전부를 수행할 수 있다.

[0256] 다양한 만능 항체 결합 부분이 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 무엇보다도, 본 발명은 만능 항체 결합 부분 및 ARM 에서의 이들의 활용을 확인 및/또는 평가하기 위한 기술, 예를 들어 실시예에 기재된 기술을 제공

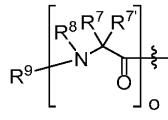
한다. 당업자는, 당업계에서의 추가의 기술이 본 발명에 따라서 ARM 에 적합한 만능 항체 결합 부분을 확인 및/또는 평가하는데 적합할 수 있다는 것을 인식한다. 일부 구현예에 있어서, 만능 항체 결합 부분은 하나 이상의 아미노산 잔기를 포함하며, 각각은 독립적으로 천연 또는 비-천연이다. 일부 구현예에 있어서, 만능



항체 결합 부분은

의 구조 또는 이의 염 형태를 가진다.

일부 구현예에 있어

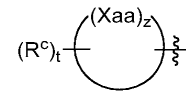


서, 만능 항체 결합 부분은

의 구조 또는 이의 염 형태를 가진다.

일부 구현예에 있어서,

만능 항체 결합 부분은 펩티드 부분, 예를 들어 $R^c-(Xaa)_z-$ 의 구조를 갖는 부분이거나 또는 이것을 포함한다.

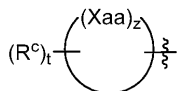


일부 구현예에 있어서, 만능 항체 결합 부분은 시클릭 펩티드 부분, 예를 들어

의 구조를

가진 부분이거나 또는 이것을 포함한다.

일부 구현예에 있어서, 만능 항체 결합 부분은 $R^c-(Xaa)_z-$ 또는



이며, 펩티드 단위이거나 또는 이것을 포함한다.

일부 구현예에 있어서, $-(Xaa)_z-$ 는 펩티드 단위이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 **A-I** 의 아미노산의 잔기를 포함하며, 이것은 양으로 하전된 측쇄 (예를 들어, 생리학적 pH 약 7.4 에서, "양으로 하전된 아미노산 잔기", Xaa^P) 를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 R 을 포함한다.

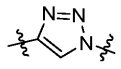
일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 Xaa 는 R 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 APAR 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 RAPA 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 **A-I** 의 아미노산의 잔기를 포함하며, 이것은 방향족 기 ("방향족 아미노산 잔기", Xaa^A) 를 포함하는 측쇄를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 양으로 하전된 아미노산 잔기 및 방향족 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 Π 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 양으로 하전된 아미노산 잔기 및 방향족 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^AXaa^PXaa^P$ 이거나 또는 이것을 포함한다.

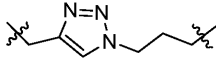
일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^PXaa^A$ 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^AXaa^P$ 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^AXaa^P$ 이거나 또는 이것을 2 개 이상 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^AXaa^PXaa^PXaa^A$ 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^PXaa^AXaa^P$ 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^PXaa^PXaa^AXaa^P$ 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 $Xaa^AXaa^AXaa^P$ 이거나 또는 이것을 2 개 이상 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 잔기는 하나 이상의 프롤린 잔기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 HWRGWA 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 WGRR 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 RRGW 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 NRFRGKYK 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 NARKFYK 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 양으로 하전된 아미노산 잔기, 방향족 아미노산 잔기 및 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 **A-I** 의 아미노산의 잔기를 포함하며, 이것은 음으로 하전된 측쇄 (예를 들어, 생리학적 pH 약 7.4 에서, "음으로 하전된 아미노산 잔기", Xaa^N) 를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 잔기는 RHFRNKD 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 TY 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 TYK 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위

는 RTY 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 RTYK 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 PAM 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 WHL 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 ELVW 이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 AWHLGELVW 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 DCAWHLGELVWCT 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함하며, 여기에서 2 개의 시스테인 잔기는 천연 단백질에서 발견되는 바와 같은 디설파이드를 형성할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 Fc-III 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 DpLpAWHLGELVW 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 FcBP-1 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 DpLpDCAWHLGELVWCT 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 FcBP-2 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 CDCAWHLGELVWCTC 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함하며, 여기에서 첫번째 및 마지막 시스테인, 및 서열의 중간에서의 2 개의 시스테인은 각각 독립적으로 천연 단백질에서와 같은 디설파이드를 형성할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 Fc-III-4c 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 FcRM 에서 선택되는 서열이거나 또는 이러한 서열을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 시클릭 펩티드 단위이거나 또는 이러한 단위를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 시클릭 펩티드 단위는 측쇄의 아미노기 및 C-말단 -COOH 에 의해 형성되는 아미드기를 포함한다.

[0257] 일부 구현예에 있어서, $-(Xaa)_z-$ 는 $[X^1]_{p1}[X^2]_{p2}-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-[X^{13}]_{p13}-[X^{14}]_{p14}[X^{15}]_{p15}[X^{16}]_{p16}$ 이거나 또는 이것을 포함하며, 여기에서 $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$ 및 X^{13} 은 각각 독립적으로 아미노산 잔기, 예를 들어 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이고, $p1, p2, p13, p14, p15$ 및 $p16$ 은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다. 일부 구현예에 있어서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$ 및 X^{13} 은 각각 독립적으로 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$ 및 X^{13} 은 각각 독립적으로 천연 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, X^{11}, X^{12}$ 및 X^{13} 중 하나 이상은 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 비-천연 아미노산 잔기이다.

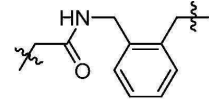
[0258] 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 또다른 아미노산 잔기의 관능기와 반응할 수 있는 아미노산 잔기 내의 관능기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 또다른 아미노산 잔기의 측쇄의 또다른 관능기와 반응하여 연결을 형성할 수 있는 관능기를 포함하는 측쇄를 갖는 아미노산 잔기를 포함한다 (예를 들어, 표 1 에서의 화합물 참조). 일부 구현예에 있어서, 하나의 아미노산 잔기의 하나의 관능기는 또다른 아미노산 잔기의 관능기에 연결되어 연결 (또는 브릿지) 을 형성한다. 연결은 펩티드 단위의 골격 원자에 결합하며, 골격 원자를 포함하지 않는다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 단위는 비-인접한 아미노산 잔기의 2 개의 측쇄에 의해 형성된 연결을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 연결은 2 개의 비-인접한 아미노산 잔기의 2 개의 골격 원자에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 연결에 결합된 골격 원자는 모두 탄소 원자이다. 일부 구현예에 있어서, 연결은 L^b (L^b 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이며, L^a 는 공유 결합이 아니다) 의 구조를 가진다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -Cy- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -Cy- (-Cy-

는 임의로 치환되는 헤테로아릴이다) 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는  이다.

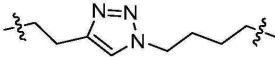
일부 구현예에 있어서, L^a 는  이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 L^a 는 하나의 아미노산 잔기의 측쇄의 -N₃ 기 및 또다른 아미노산 잔기의 측쇄의 -≡- 에 의해 형성될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 연결은 2 개의 티올기, 예를 들어 2 개의 시스테인 잔기의 연결을 통해 형성된다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -S-S- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -CH₂-S-S-CH₂- 이다. 일부 구현예에 있어서, 연결은 아미노기 (예를 들어, 리신 잔기의 측쇄에서의 -NH₂) 및 카르복실산기 (예를 들어, 아스파르트산 또는 글루탐산 잔기의 측쇄에서의 -COOH) 의 연결을 통해 형성된다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는

-C(O)-N(R')- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -C(O)-NH- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -CH₂CONH-(CH₂)₃- 이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -C(O)-N(R')- (R' 는 R 이고, 펩티드 골격 상의 R 기와 함께 고리를 형성한다) 를 포함한다 (예를 들어, I-27). 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -(CH₂)₂-N(R')-CO-(CH₂)₂- 이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 페닐렌이다. 일부 구현예에

있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 1,2-페닐렌이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는



일부 구현예에 있어서, L^a 는



이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 임의로 치환되는 2 가 C₂₋₂₀ 2 가 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 임의로 치환되는 -(CH₂)₉-CH=CH-(CH₂)₉- 이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 -(CH₂)₃-CH=CH-(CH₂)₃- 이다.

[0259] 일부 구현예에 있어서, 연결에 결합된 2 개의 아미노산 잔기는 이들 사이에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 15 개 초과 아미노산 잔기로 분리된다 (연결에 결합된 2 개의 아미노산 잔기는 제외). 일부 구현예에 있어서, 숫자는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 2 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 3 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 4 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 5 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 6 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 7 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 8 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 9 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 10 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 11 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 12 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 13 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 14 이다. 일부 구현예에 있어서, 숫자는 15 이다.

[0260] 일부 구현예에 있어서, p1, p2, p13, p14, p15 및 p16 은 각각 0 이다. 일부 구현예에 있어서, -(Xaa)_z- 는 -X^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12}- 이거나 또는 이것을 포함하며, 여기에서

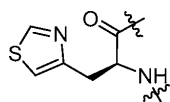
[0261] X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹ 및 X¹² 는 각각 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0262] X⁶ 은 Xaa^A 또는 Xaa^P 이며;

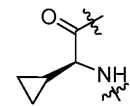
[0263] X⁹ 는 Xaa^N 이고;

[0264] X¹² 는 Xaa^A 또는 Xaa^P 이다.

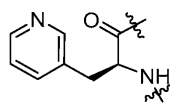
[0265] 일부 구현예에 있어서, X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸, X⁹, X¹⁰, X¹¹ 및 X¹² 는 각각 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, X⁵ 는 Xaa^A 또는 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁵ 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁵ 는 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁵ 는 아미노산 잔기이며, 이의 측쇄는 임의로 치환되는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리를 포함한다.



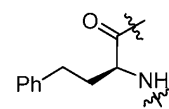
일부 구현예에 있어서, X⁵ 는



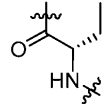
일부 구현예에 있어서, X⁶ 은 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁶ 은 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁶ 은 His 이다. 일부 구현예에 있어서, X¹² 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X¹² 는 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁹ 는 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X⁹ 는 Glu 이다. 일부 구현



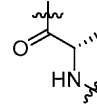
예에 있어서, X¹² 는



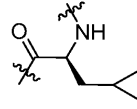
구현예에 있어서, X^7 , X^{10} 및 X^{11} 은 각각 독립적으로 소수성 측쇄를 갖는 아미노산 잔기 ("소수성 아미노산



잔기", Xaa^H) 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현



예에 있어서, X^{10} 은 Met 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 이다. 일부 구현예에 있어서,



X^{11} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{11} 은 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Gly 이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 Pro 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Lys 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 의 $-COOH$ 는 Lys (X^3) 의 측쇄 아미노기와 아마이드 결합을 형성하며, Lys (X^3) 의 다른 아미노기는 링커 부분 및, 이어서 표적 결합 부분에 연결된다.

[0266] 일부 구현예에 있어서, $-(Xaa)_z-$ 는 $-X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ 이거나 또는 이것을 포함하며, 여기에서

[0267] X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0268] 2 개 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 연결 L^b 를 통해 연결되고;

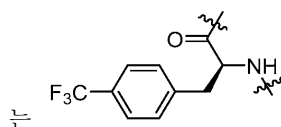
[0269] L^b 는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체되며, L^b 는 하나의 아미노산 잔기의 골격 원자 및 또다른 아미노산 잔기의 골격 원자에 결합하고, 골격 원자를 포함하지 않으며;

[0270] X^6 은 Xaa^A 또는 Xaa^P 이고;

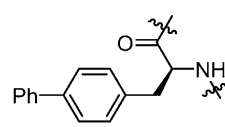
[0271] X^9 는 Xaa^N 이고;

[0272] X^{12} 는 Xaa^A 또는 Xaa^P 이다.

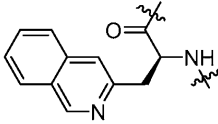
[0273] 일부 구현예에 있어서, X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 비-인접한 아미노산 잔기는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, X^5 및 X^{10} 은 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 하나의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 His 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는 Glu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12}

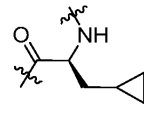


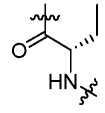
는 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 는

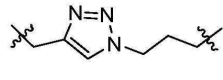
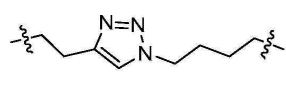


이다. 일부 구현예

에 있어서, X^{12} 는  이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 , X^7 및 X^{11} 은 각각 독립적으로 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 Ala 이다. 일부

구현예에 있어서, X^7 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은  이다. 일부 구현예에 있

어서, X^{11} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{11} 은  이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Gly 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Lys 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 의 $-COOH$ 는 Lys (X^3) 의 측쇄 아미노기와 아마이드 결합을 형성하며, Lys (X^3) 의 다른 아미노기는 링커 부분 및, 이어서 표적 결합 부분에 연결된다.

일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 2 개의 상이한 아미노산 잔기의 2 개의 알파-탄소 원자를 연결한다. 일부 구현예에 있어서, X^5 및 X^{10} 은 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-SH$ 기는 $-S-S-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다).

[0274] 일부 구현예에 있어서, $-(Xaa)_z-$ 는 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}-$ 이거나 또는 이것을 포함하고, 여기에서

[0275] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0276] 2 개 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 연결 L^b 를 통해 연결되고;

[0277] L^b 는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체되며, L^b 는 하나의 아미노산 잔기의 골격 원자 및 또다른 아미노산 잔기의 골격 원자에 결합하고, 골격 원자를 포함하지 않으며;

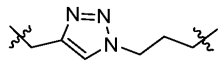
[0278] X^4 는 Xaa^A 이고;

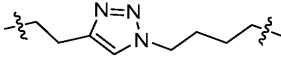
[0279] X^5 는 Xaa^A 또는 Xaa^P 이고;

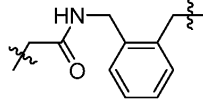
[0280] X^8 은 Xaa^N 이고;

[0281] X^{11} 은 Xaa^A 이다.

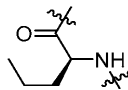
[0282] 일부 구현예에 있어서, X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 비-인접한 아미노산 잔기는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 하나의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{12} 는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다. 일부 구

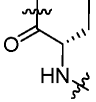
현예에 있어서, L^b 는 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-$ 이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다.

일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 $-\text{N}(\text{R}')-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 가 결합하는 골격 원자 상의 R 기와 함께, 예를 들어 I-27 에서와 같은 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 3-, 4-, 5-, 6-, 7- 또는 8-원이다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 모노시클릭이다. 일부 구현예에 있어서, 형

성된 고리는 포화이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다.

[0283] 일부 구현예에 있어서, L^b 는 2 개의 상이한 아미노산 잔기의 2 개의 알파-탄소 원자를 연결한다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 Tyr 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 His 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Glu 이다. X^{11} 은 Tyr 이다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{12} 는 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-\text{SH}$ 기는 $-\text{S}-\text{S}-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{S}-\text{CH}_2-$ 이다). 일부 구현예에 있어서, X^3 , X^6 , X^9 및 X^{10} 은 각각 독립적으로 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Ala 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Leu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는 Xaa^H 이다. 일부

구현예에 있어서, X^9 는 Leu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는  이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은

 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Gly 이다. 일부 구현예에 있어서, p_1 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, p_{13} 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, p_{14} , p_{15} 및 p_{16} 은 0 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 극성의 비-하전된 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 (예를 들어, 생리학적 pH 에서, "극성의 비-하전된 아미노산 잔기", Xaa^L) 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, p_{13} 은 0 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 (R)- $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 (S)- $\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ 이다.

[0284] 일부 구현예에 있어서, $-(\text{Xaa})_z-$ 는 $-\text{X}^2\text{X}^3\text{X}^4\text{X}^5\text{X}^6\text{X}^7\text{X}^8\text{X}^9\text{X}^{10}\text{X}^{11}\text{X}^{12}-$ 이거나 또는 이것을 포함하고, 여기에서

[0285] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0286] 2 개 이상의 아미노산 잔기는 하나 이상의 연결 L^b 를 통해 연결되고;

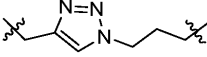
[0287] L^b 는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-\text{C}(\text{R}')_2-$, $-\text{Cy}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{NR}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{N}(\text{R}')\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}-$ 또는 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 로 대체되며, L^b 는 하나의 아미노산 잔기의 골격 원자 및 또다른 아미노산 잔기의 골격 원자에 결합하고, 골격 원자를 포함하지 않으며;

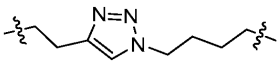
[0288] X^5 는 Xaa^A 또는 Xaa^P 이고;

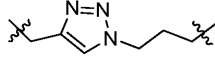
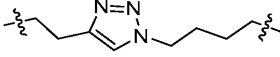
[0289] X^8 은 Xaa^N 이고;

[0290] X^{11} 은 Xaa^A 이다.

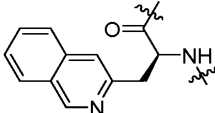
[0291] 일부 구현예에 있어서, X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 비-인접한 아미노산 잔기는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 하나의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{12} 는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, X^4 및 X^9 는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, X^4 및 X^{10} 은 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$

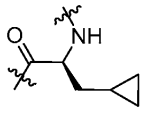
이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는

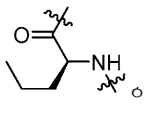
 이다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{12} 는 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-SH$ 기는 $-S-S-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다). 일부 구현예에 있어서, X^4 및 X^{10} 은 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-SH$ 기는 $-S-S-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다). 일부 구현예에 있어서,

X^4 및 X^9 는 L^b 에 의해 연결되고, L^b 는  이다. 일부 구현예에 있어서, X^4 및 X^9 는 L^b 에 의해 연결되고, L^b 는  이다.

[0292] 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 His 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Glu 이다.

일부 구현예에 있어서, X^{11} 은 Tyr 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{11} 은  이다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{12} 는 L^b 에 의해 연결되고, L^b 는 $-CH_2-S-CH_2CH_2-$ 이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 2 개의 상이한 아미노산 잔기의 2 개의 알파-탄소 원자를 연결한다. 일부 구현예에 있어서, X^3 , X^6 및 X^9 는 각각 독립적으로 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Ala 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Leu 이다.

일부 구현예에 있어서, X^6 은  이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는 Xaa^H 이다. 일부 구

현예에 있어서, X^9 는 Leu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는  이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Gly 이다. 일부 구현예에 있어서, p1 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Xaa^N 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Glu 이다. 일부 구현예에 있어서, p13 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, p14, p15 및 p16 은 0 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 Xaa^L 이다.

일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 Val 이다.

[0293] 일부 구현예에 있어서, $-(Xaa)_z-$ 는 $-X^2X^3X^4X^5X^6X^7X^8X^9X^{10}X^{11}X^{12}X^{13}X^{14}X^{15}X^{16}-$ 이거나 또는 이것을 포함하고, 여기에서

[0294] X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} , X^{12} , X^{13} , X^{14} , X^{15} 및 X^{16} 은 각각 독립적으로 아미노산 잔기이고;

[0295] 2 개 이상의 아미노산 잔기는 연결 L^b 를 통해 연결되고;

[0296] L^b 는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체되며, L^b 는 하나의 아미노산 잔기의 골격 원자 및 또다른 아미노산 잔기의 골격 원자에 결합하고, 골격 원자를 포함하지 않으며;

[0297] X^3 은 Xaa^N 이고;

[0298] X^6 은 Xaa^A 이고;

[0299] X^7 은 Xaa^A 또는 Xaa^P 이고;

[0300] X^9 는 Xaa^N 이고;

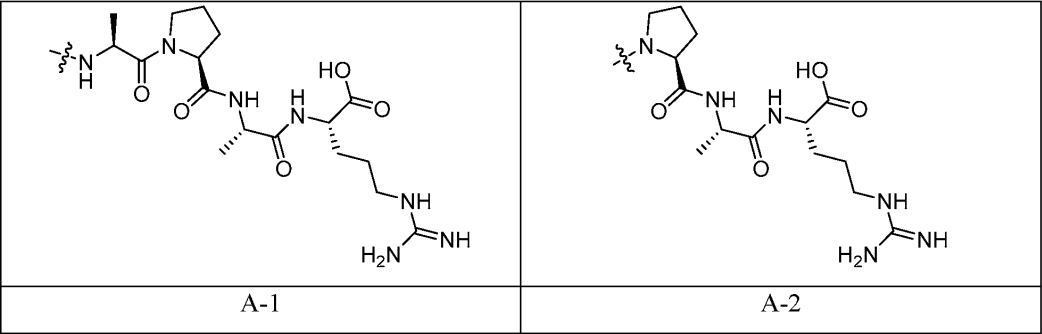
[0301] X^{13} 은 Xaa^A 이다.

[0302] 일부 구현예에 있어서, X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , X^8 , X^9 , X^{10} , X^{11} 및 X^{12} 는 각각 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같은 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 비-인접한 아미노산 잔기는 L^b 에 의해 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 하나의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 연결 L^b 가 있다. 일부 구현예에 있어서, X^2 는 L^b 에 의해 X^{16} 에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, X^4 는 L^b 에 의해 X^{14} 에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, X^2 및 X^{16} 은 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-SH$ 기는 $-S-S-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다). 일부 구현예에 있어서, X^4 및 X^{14} 는 모두 Cys 이고, 이들의 측쇄의 2 개의 $-SH$ 기는 $-S-S-$ 를 형성한다 (L^b 는 $-CH_2-S-S-CH_2-$ 이다). 일부 구현예에 있어서, L^b 는 2 개의 상이한 아미노산 잔기의 2 개의 알파-탄소 원자를 연결한다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^3 은 Glu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^5 는 Ala 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^6 은 Tyr 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 Xaa^P 이다. 일부 구현예에 있어서, X^7 은 His 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^8 은 Ala 이다. 일부 구현예에 있어서, X^9 는 Gly 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{10} 은 Glu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{11} 은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{11} 은 Leu 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 는 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{12} 는 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{13} 은 Tyr 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{15} 는 극성의 비-하전된 측쇄를 포함하는 아미노산 잔기 (예를 들어, 생리학적 pH 에서, "극성의 비-하전된 아미노산 잔기", Xaa^L) 이다. 일부 구현예에 있어서, X^{15} 는 Val 이다. 일부 구현예에 있어서, pI 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Xaa^N 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Asp 이다. 일부 구현예에 있어서, X^1 은 Glu

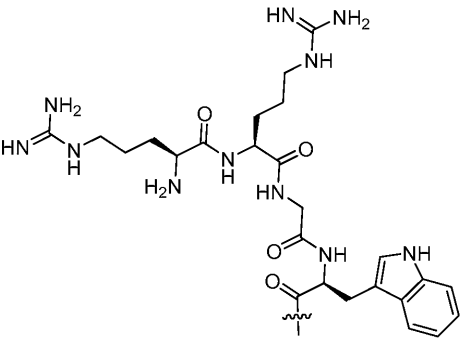
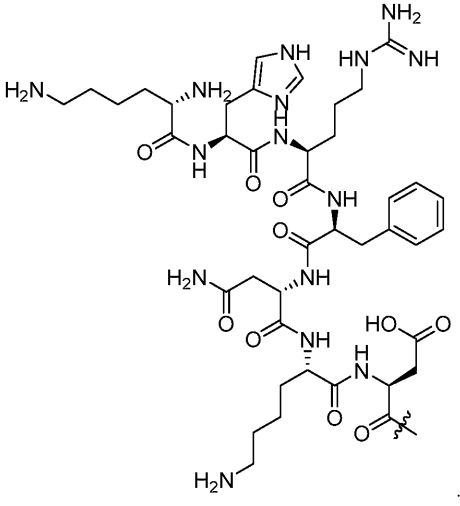
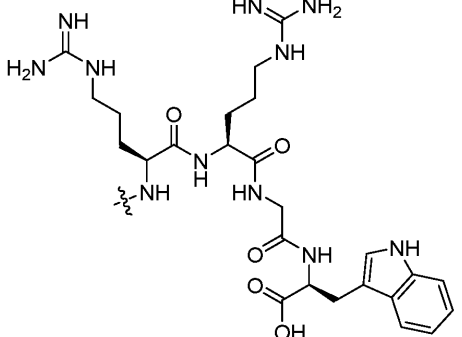
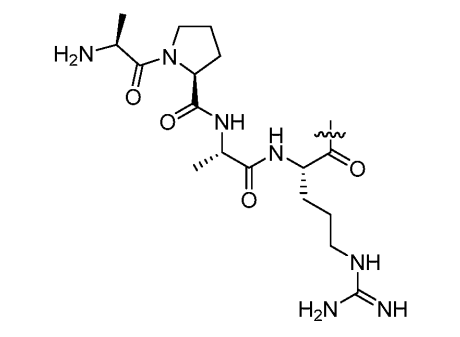
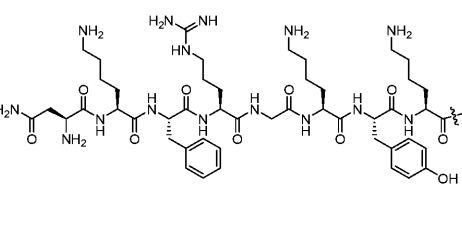
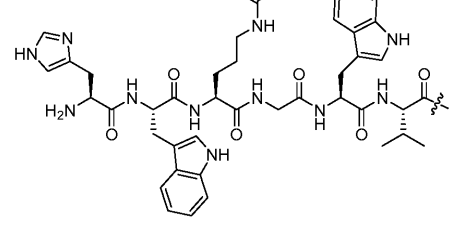
이다.

[0303] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 아미노산 잔기는 유사한 특성을 갖는 또다른 아미노산 잔기로 대체될 수 있으며, 예를 들어 하나의 Xaa^H (예를 들어, Val, Leu 등) 는 또다른 Xaa^H (예를 들어, Leu, Ile, Ala 등) 로 대체될 수 있고, 하나의 Xaa^A 는 또다른 Xaa^A 로 대체될 수 있으며, 하나의 Xaa^P 는 또다른 Xaa^P 로 대체될 수 있고, 하나의 Xaa^N 은 또다른 Xaa^N 으로 대체될 수 있으며, 하나의 Xaa^L 은 또다른 Xaa^L 로 대체될 수 있고, 등등이다.

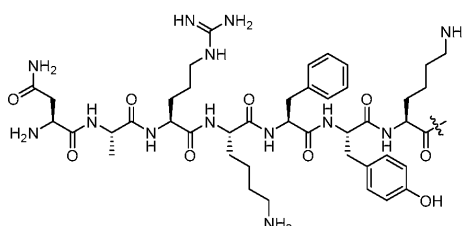
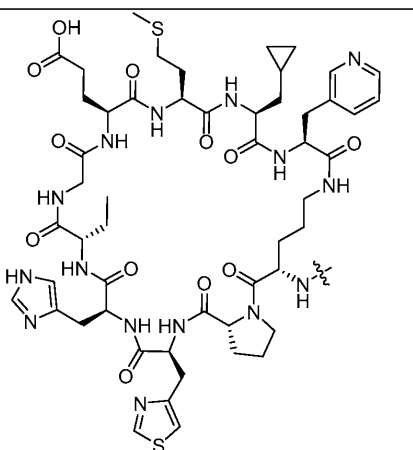
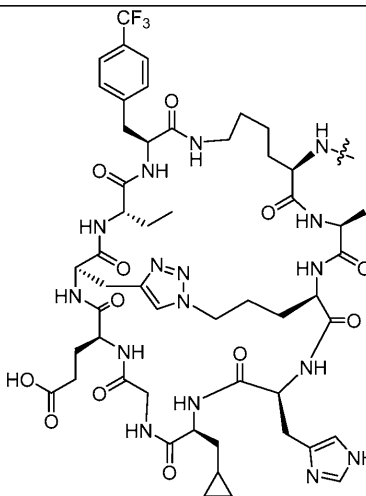
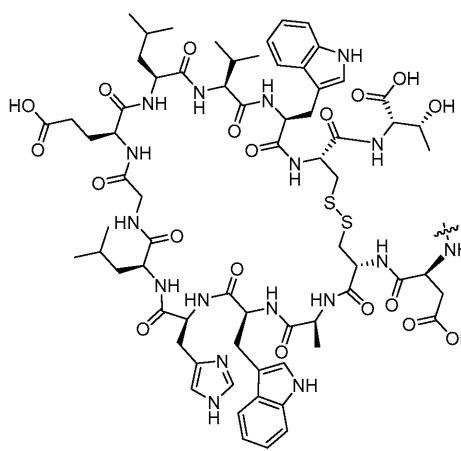
[0304] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 표 1 에서의 화합물의 만능 항체 결합 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은 임의로 치환되는 하기이거나 또는 이것을 포함한다:



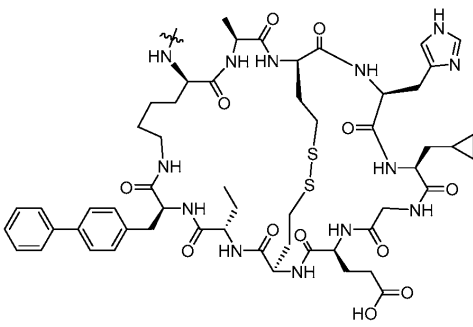
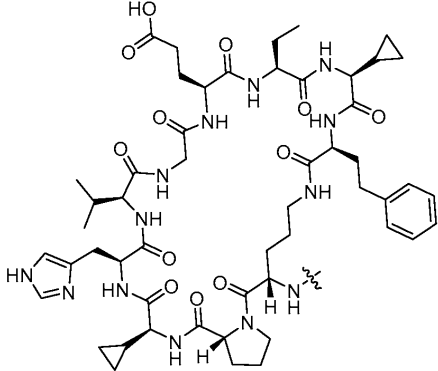
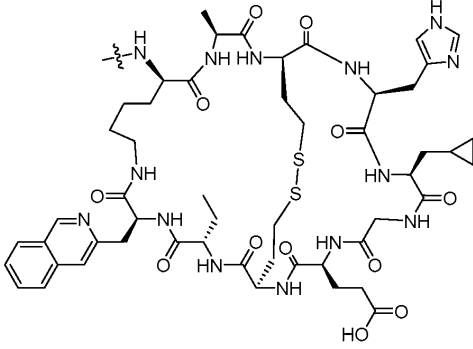
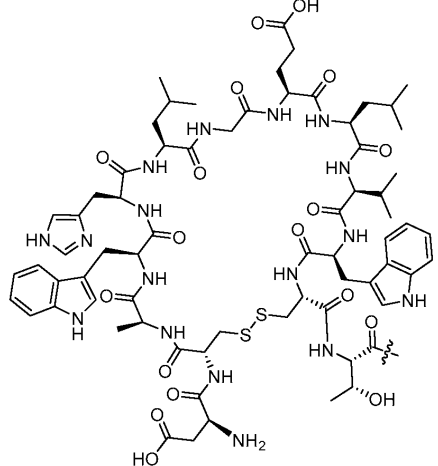
[0305]

	
A-3	A-4
	
A-5	A-6
	
A-7	A-8

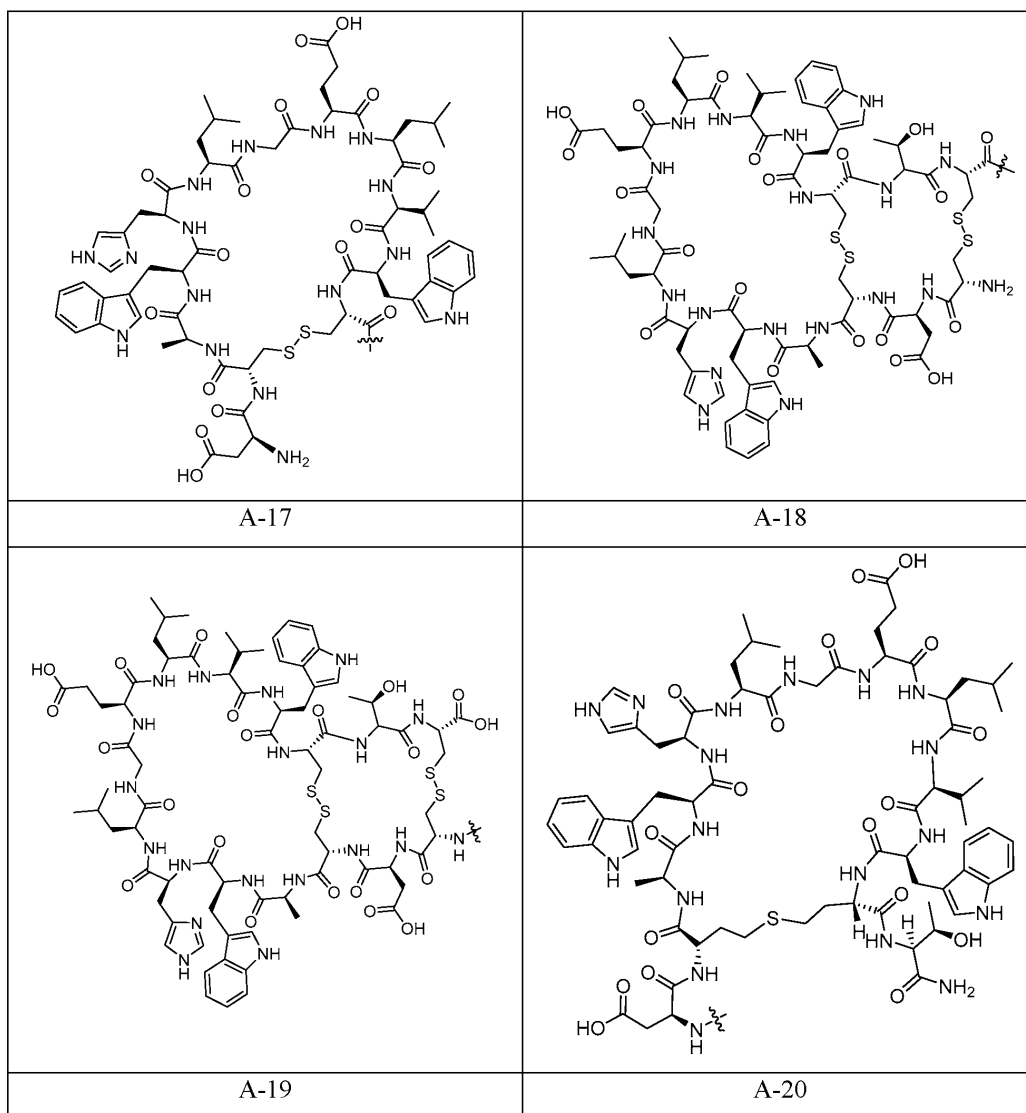
[0306]

	
A-9	A-10
	
A-11	A-12

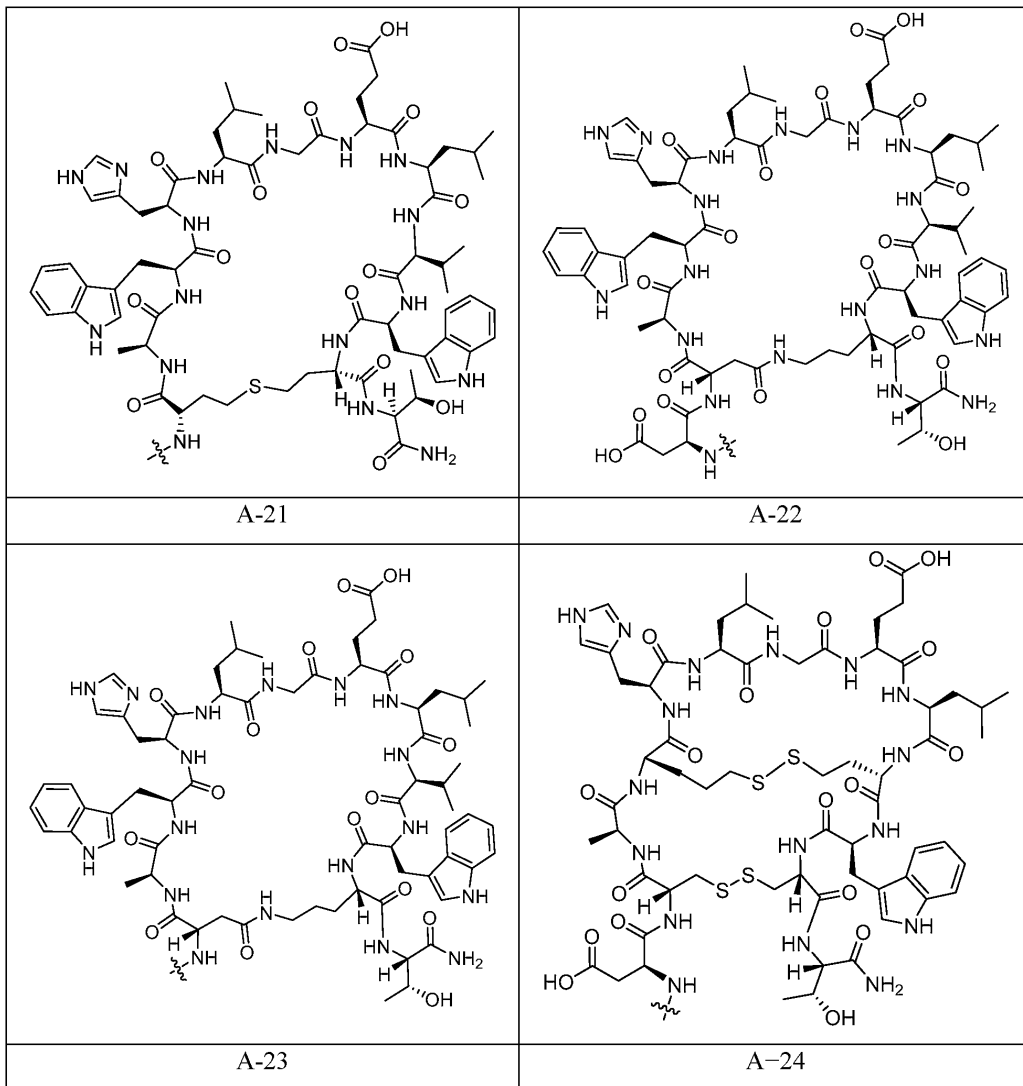
[0307]

	
A-13	A-14
	
A-15	A-16

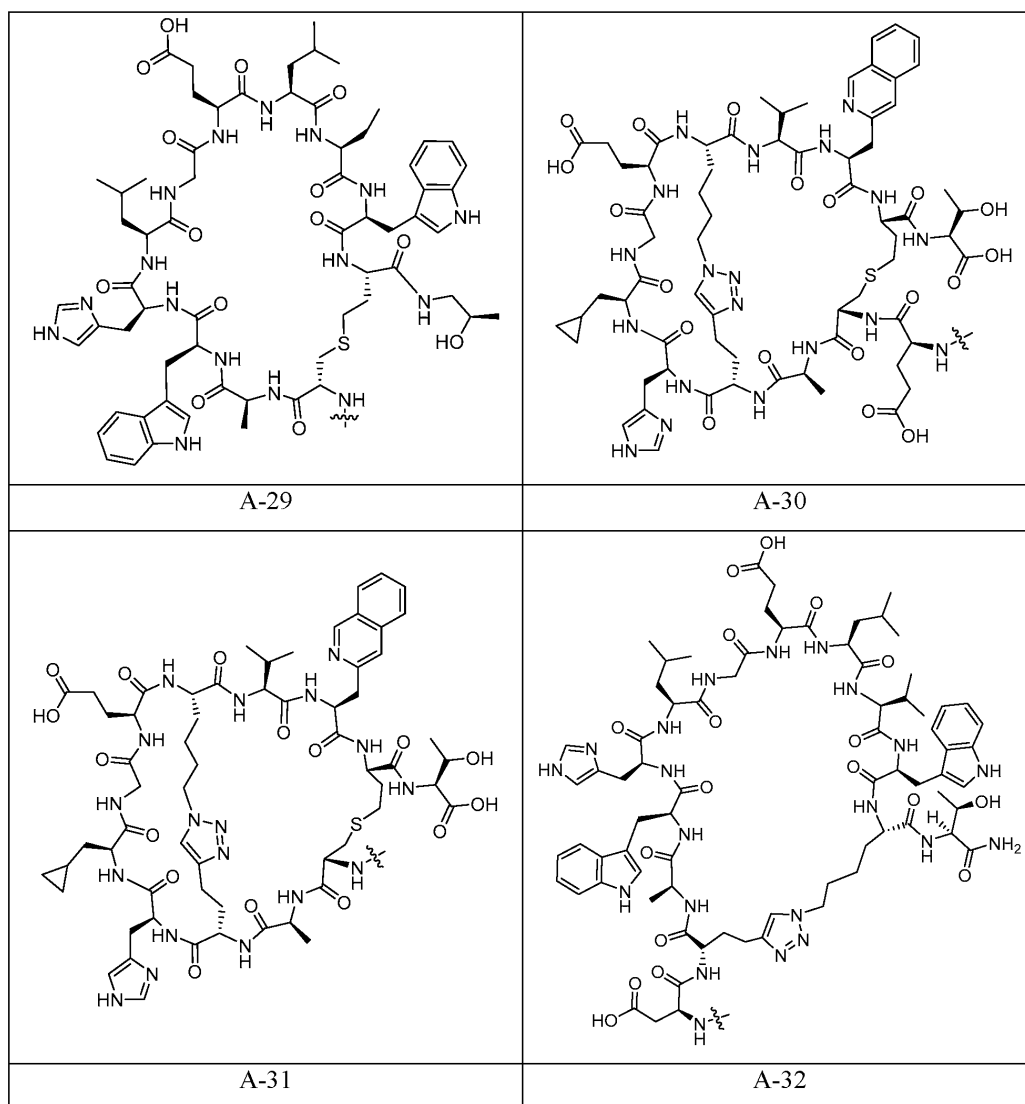
[0308]



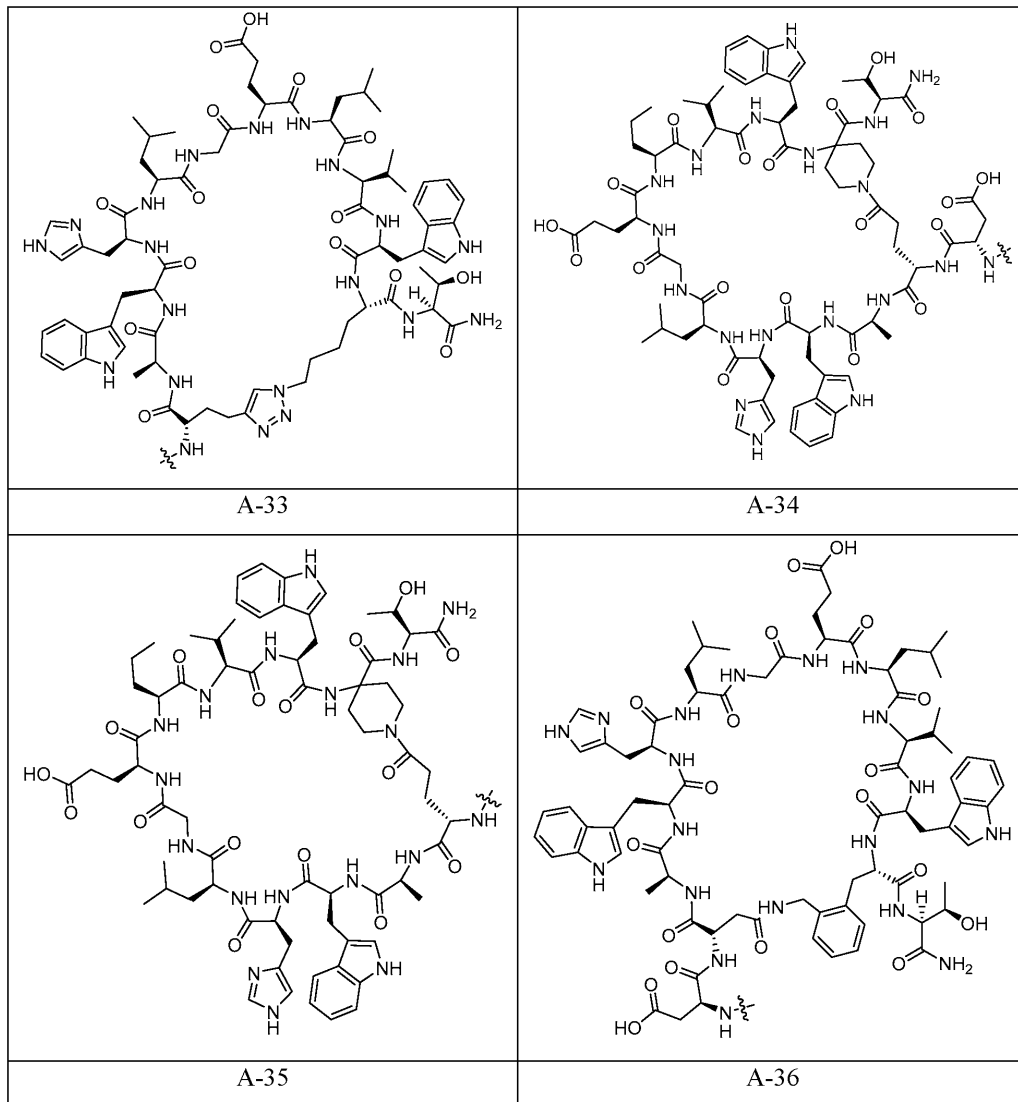
[0309]



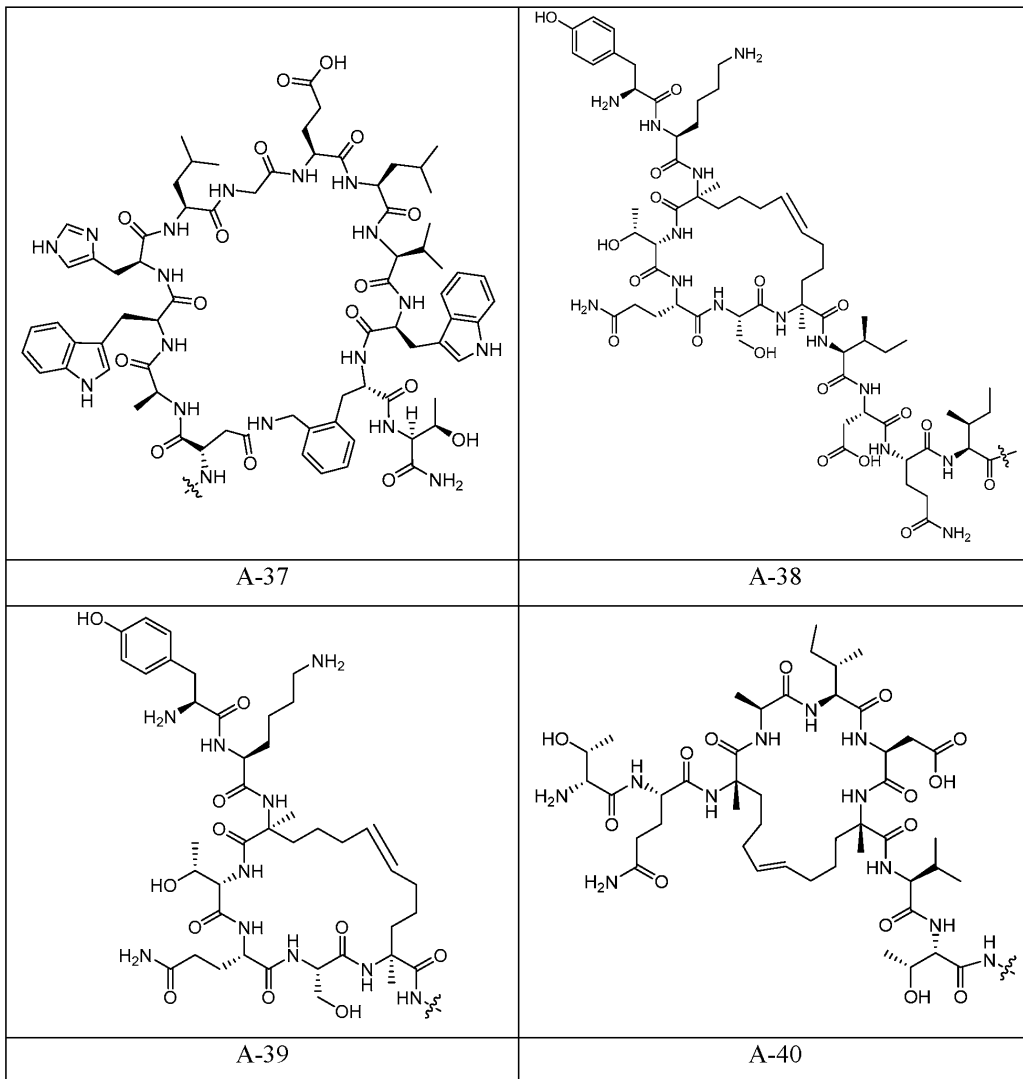
[0310]



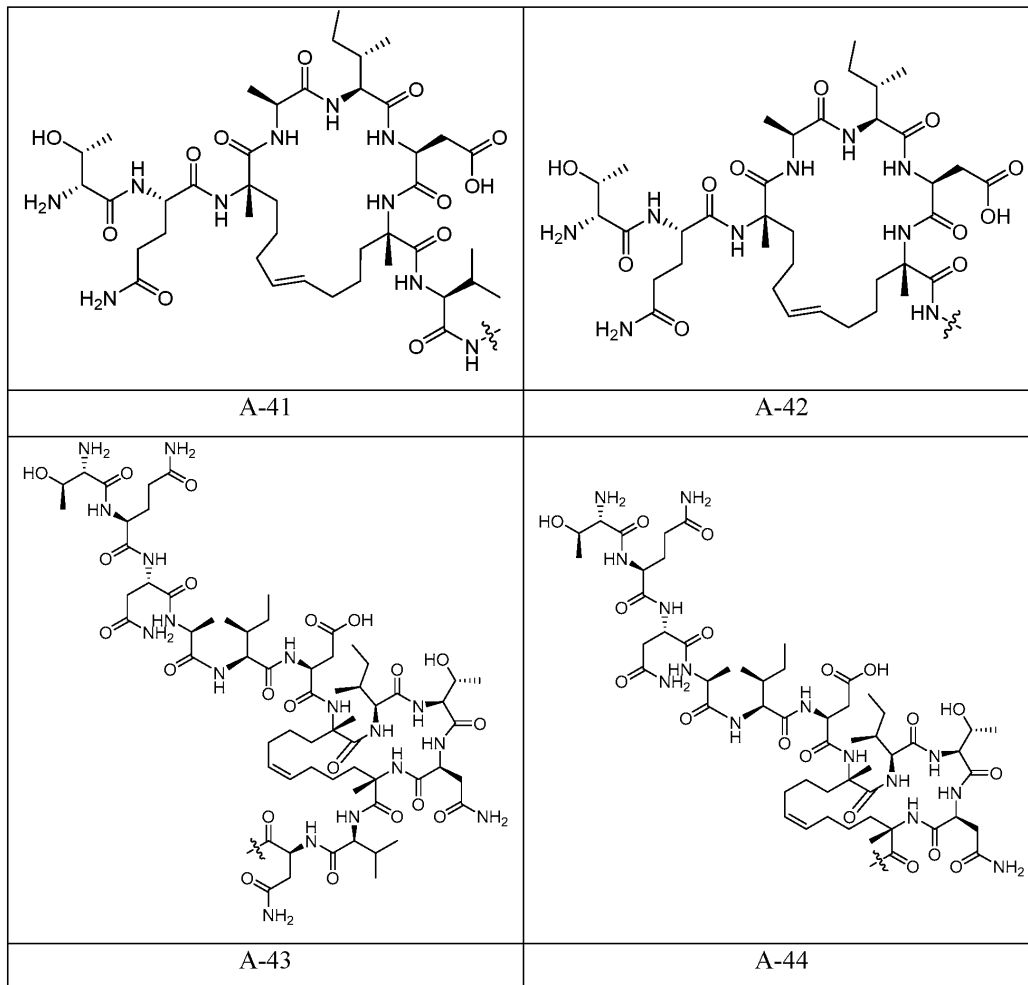
[0312]



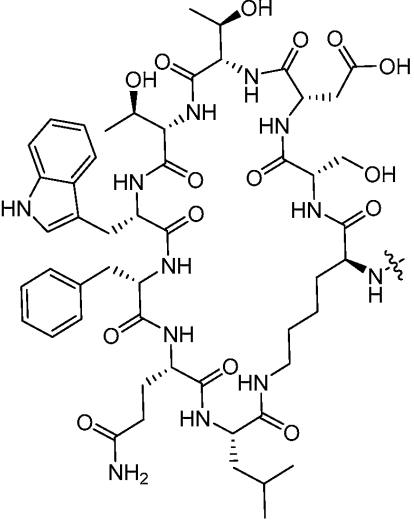
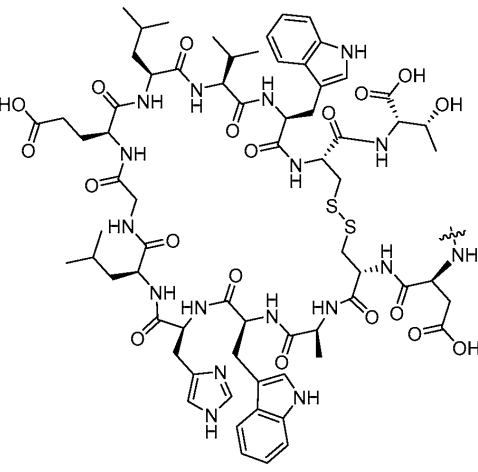
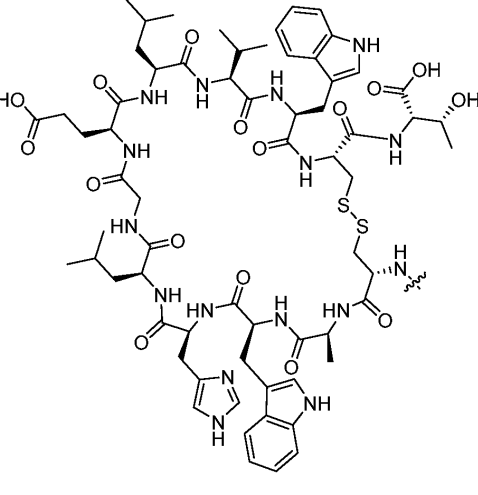
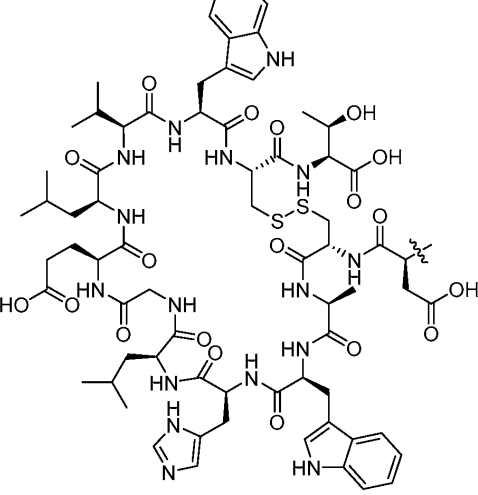
[0313]



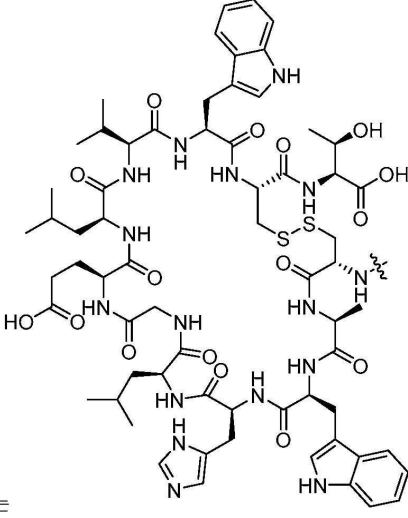
[0314]



[0315]

	
A-45	A-46
	
A-47	A-48

[0316]

	
A-49	

[0317]

[0318]

[illegible]

[0319]

일부 구현예에 있어서, 만능 항체 결합 부분은 펩티드 단위를 포함하며, 펩티드 단위의 C-말단을 통해 링커 부분에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 이것은 펩티드 단위의 N-말단을 통해 링커 부분에 연결된다. 일부 구현예에 있어서, 이것은 펩티드 단위의 측쇄 기를 통해 연결된다.

[0320] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분, 예를 들어 만능 항체 결합 부분은, 예를 들어 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1500, 1000 미만 등의 분자량을 갖는 소분자 실체이거나 또는 이것을 포함한다. 적합한 이러한 항체 결합 부분은 소분자 Fc 결합체 부분, 예를 들어 US 9,745,339, US 20130131321 등에 기재된 것을 포함한다.

[0321] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 다양한 특성 및 활성의 항체 (예를 들어, 임의적인 변형을 갖는, 상이한 항원을 인식하는 항체 등) 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 항체 결합 부분에 의해 동원될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 항체는, 예를 들어 치료 목적을 위해 대상에게 투여되는 항체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분에 의해 동원된 항체는 상이한 항원에 대한 항체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분에 의해 동원된 항체는 표적 세포 (예를 들어, 암 세포와 같은 표적 세포) 의 표면 또는 세포 막 상에 항원이 존재하지 않는 항체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분에 의해 동원된 항체는 표적 (예를 들어, 암 세포와 같은 표적 세포) 의 표면 또는 세포 막 상에 존재하는 항원을 표적으로 하지 않는 항체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 세포의 표면 상의 항원은 이러한 항원에 결합하는 동원된 항체의 구조, 형태, 및/또는 하나 이상의 특성 및/또는 활성을 방해할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 제공된 기술은 다양한 특이성의 항체를 동원하는 만능 항체 결합 부분을 포함하며, 동원된 항체의 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 99 % 이하는 동일한 항원, 단백질, 지질, 탄수화물 등에 대한 것이다. 무엇보다도, 본 발명의 하나의 이점은, 만능 항체 결합 부분을 포함하는 제공된 기술이 혈청에 존재하는 것과 같은 다양한 풀의 항체를 이용할 수 있다는 것이다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 만능 항체 결합 부분 (예를 들어, ARM 에서의 것) 은 복수의 항체와 접촉하며, 복수의 항체의 1 %, 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % 또는 99 % 이하는 동일한 항원, 단백질, 지질, 탄수화물 등에 대한 것이다.

[0322] 아미노산

[0323] 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물 및 작용제는, 예를 들어 만능 항체 결합 부분, 링커 부분 등에서 하나 이상의 아미노산 부분을 포함할 수 있다. 아미노산 부분은 천연 아미노산 또는 비-천연 아미노산의 것일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 아미노산 또는 이의 염은 화학식 A-I 의 구조를 가진다:



[0324]

[0325] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다). 일부 구현예에 있어서, 아미노산 잔기는 $-\text{N}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{L}^{\text{a1}}-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{CO}-$ 의 구조를 가진다.

[0326] 일부 구현예에 있어서, L^{a1} 은 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 화합물은 구조 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{COOH}$ 이다.

[0327] 일부 구현예에 있어서, L^{a2} 는 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 화합물은 구조 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{L}^{\text{a2}}-\text{COOH}$ 이다.

[0328] 일부 구현예에 있어서, L^{a1} 은 공유 결합이고, L^{a2} 는 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 화합물은 구조 $\text{NH}(\text{R}^{\text{a1}})-\text{C}(\text{R}^{\text{a2}})(\text{R}^{\text{a3}})-\text{COOH}$ 이다.

[0329] 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 임의로 치환되는 C_{1-6} 2 가 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬렌이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 $-\text{CH}_2-$ 이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a} 는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다.

[0330] 일부 구현예에 있어서, R' 는 R 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예

에 있어서, R^{a3} 은 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a1} , R^{a2} 및 R^{a3} 은 각각 독립적으로 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다.

[0331] 일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 수소이고, R^{a2} 및 R^{a3} 중 하나 이상은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 수소이고, R^{a2} 및 R^{a3} 중 하나는 수소이며, 다른 하나는 수소가 아니다.

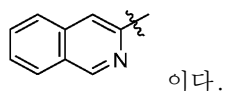
[0332] 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 $-L^a-R$ (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 $-L^a-R$ (R 은 C_{3-30} 시클로지방족, C_{5-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 $-L^a-R$ (R 은 C_{6-30} 아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 아미노산의 측쇄이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 표준 아미노산의 측쇄이다.

[0333] 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 $-L^a-R$ (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 $-L^a-R$ (R 은 C_{3-30} 시클로지방족, C_{5-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 $-L^a-R$ (R 은 C_{6-30} 아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 아미노산의 측쇄이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 표준 아미노산의 측쇄이다.

[0334] 일부 구현예에 있어서, R 은 시클릭 기이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{3-30} 시클로지방족 기이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로프로필이다.

[0335] 일부 구현예에 있어서, R 은 방향족 기이고, 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기는 Xaa^A 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 4-트리플루오로메틸페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 4-페닐페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 30-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되

는 5 내지 14-원 헤테로아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 피리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 1-피리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 2-피리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 3-피리디닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은



[0336] 일부 구현예에 있어서, R' 는 $-COOH$ 이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기의 화합물은 Xaa^N 이다.

[0337] 일부 구현예에 있어서, R' 는 $-NH_2$ 이다. 일부 구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기의 화합물은 Xaa^P 이다.

[0338] 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 또는 R^{a3} 은 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 C_{1-20} 지방족이다) 이다. 일부

구현예에 있어서, 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기의 화합물은 Xaa^H 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 $-CH_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로프로필이다.

[0339] 일부 구현예에 있어서, R^{a1} , R^{a2} 및 R^{a3} 중 2 개 이상은 R 이고, 함께, 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 고리를 형성한다.

[0340] 일부 구현예에 있어서, R^{a1} , 및 R^{a2} 및 R^{a3} 중 하나는 R 이고, 함께, R^{a1} 이 결합하는 질소 원자 이외의 추가의 고리 헤테로원자를 갖지 않는 임의로 치환되는 3 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 프롤린에서와 같이, 5-원 고리이다.

[0341] 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 및 R^{a3} 은 R 이고, 함께, 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 3 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 및 R^{a3} 은 R 이고, 함께, 하나 이상의 질소 고리 원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 및 R^{a3} 은 R 이고, 질소 원자 인 하나 이상의 고리 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 6-원 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 고리는 포화 고리이다.

[0342] 일부 구현예에 있어서, 아미노산은 천연 아미노산이다. 일부 구현예에 있어서, 아미노산은 비-천연 아미노산이다. 일부 구현예에 있어서, 아미노산은 알파-아미노산이다. 일부 구현예에 있어서, 아미노산은 베타-아미노산이다.

[0343] 표적

[0344] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 표적 결합 부분 (예를 들어, ARM 화합물), 항체 및 면역 세포, 예를 들어 NK 세포를 포함하는 작용제를 하나 이상의 표적을 포함하는 원하는 표적 부위로 선택적으로 지향시키기 위한 기술을 제공한다. 당업자라면 이해할 수 있는 바와 같이, 제공된 기술은 다양한 유형의 표적에 유용하다.

[0345] 일부 구현예에 있어서, 표적은 손상 또는 결합 조직이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 손상 조직이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 결합 조직이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 질환, 장애 또는 상태, 예를 들어 암, 상처 등과 관련된다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 종양이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 질환 세포이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 암 세포거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 이물질이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 감염원이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 미생물이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 박테리아이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 바이러스이거나 또는 이것을 포함한다.

[0346] 많은 구현예에 있어서, 표적은 질환, 장애 또는 상태, 특히 다양한 유형의 암과 관련된 조직 및/또는 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 암 세포거나 또는 이것을 포함한다. 무엇보다도, 본 발명은, 예를 들어 ARM 을 사용하여 모집 항체 (예를 들어, 내인성 항체) 및 면역 세포를 통해 면역계에 의해 암 세포를 선택적으로 표적으로 하는데 특히 유용한 기술을 제공한다.

[0347] 표적 부위는 전형적으로, 예를 들어 항체 및/또는 이의 단편, 및/또는 면역 세포를 표적에 선택적으로 동원하기 위해, 제공된 화합물의 표적 결합 부분 (예를 들어, ARM) 에 의해 사용될 수 있는 하나 이상의 물리적, 화학적 및/또는 생물학적 마커를 포함한다.

[0348] 일부 구현예에 있어서, 표적 부위의 세포는 표적으로 하는데 유용한 하나 이상의 특징적인 작용제를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 작용제는 단백질 및/또는 이의 단편이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 작용제는 질환, 장애 또는 상태와 특이적으로 관련되는 항원이다.

[0349] 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 암 세포는 하나 이상의 종양-특이적 항원 또는 종양-관련 항원을 포함할 수 있다. 본 발명에서 기술한 바와 같은 표적 결합 부분은 이러한 마커에 선택적으로 결합할 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 표적 결합 부분은 세포 표면 단백질 및/또는 세포 내의 단백질에 결합하는데 유용한 소분자이다.

[0350] 일부 구현예에 있어서, 예를 들어 표적 부위의 세포 등의 특징적인 작용제는, 예를 들어 세포 표면 상, 글리코실화된 단백질 내 등의 탄수화물이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 특징적인 작용제는

지질이거나 또는 이것을 포함한다.

[0351] 일부 구현예에 있어서, 예를 들어 표적 부위의 세포 등의 특징적인 작용제는 세포 외에 있다. 일부 구현예에 있어서, 특징적인 작용제는 세포의 단백질이다. 일부 구현예에 있어서, 특징적인 작용제는 세포 표면에 있다. 일부 구현예에 있어서, 특징적인 작용제는 세포 표면 상에 존재하는 단백질이다. 예를 들어, 많은 중앙 조직에 있어서, 세포 표면 및/또는 세포의 뮤신은 상이한 수준 및/또는 패턴의 글리코실화를 나타내며, 표적으로 하는데 사용될 수 있다.

[0352] 일부 구현예에 있어서, 표적 부위, 예를 들어 질환 조직 등은 표적 결합 부분에 의해 사용될 수 있는 하나 이상의 물리적, 생물학적 및/또는 화학적 특성을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 특성은 pH 이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 특성은 하나 이상의 화학 물질의 농도이다. 예를 들어, 중앙 미세 환경은 종종 저산소성 및/또는 산성이다 (예를 들어, pH 6.5-6.9 v. 7.2-7.4).

[0353] 일부 구현예에 있어서, 표적은 펩티드 또는 이의 단편이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 단백질 또는 이의 단편이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 아비딘이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 스트렙타아비딘이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 항원이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 종양-특이적 항원이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 종양-관련 항원이거나 또는 이것을 포함한다.

[0354] 일부 구현예에 있어서, 표적은 핵산이거나 또는 이것을 포함한다.

[0355] 일부 구현예에 있어서, 표적은 지질이거나 또는 이것을 포함한다.

[0356] 일부 구현예에 있어서, 표적은 탄수화물이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 질환, 장애 또는 상태와 관련된 탄수화물이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적은, 예를 들어 암 세포의 표면 상 또는 세포 외의 암과 관련된 탄수화물, 예를 들어 단백질의 글리칸 변형으로서의 탄수화물이거나 또는 이것을 포함한다.

[0357] 표적 결합 부분

[0358] 다양한 유형 및 화학적 부류의 표적 결합 부분이 본 발명에 따라서 사용될 수 있으며, 표적 결합 부분의 특성을 확인 및/또는 평가하기 위한 다수의 기술 (예를 들어, 분석, 시약, 키트 등) 이 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 일반적으로, 표적 결합 부분은 하나 이상의 물리적, 생물학적 및/또는 화학적 특성을 통해 표적 부위와 상호 작용한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 본 발명에서 기술한 바와 같은 특징적인 작용제에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 표면, 세포외 및/또는 세포내 단백질, 탄수화물 및/또는 핵산에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 표적 세포의 표면 단백질에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 소분자 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 항체 작용제이다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 압타머와 같은 핵산 작용제이다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 지질 부분이다. 특정한 유형의 표적 결합 부분은 하기에 기재되어 있으며; 당업자는 당업계에 공지된 많은 것을 포함하는 다른 유형의 표적 결합 부분이 또한 본 발명에 따라서 사용될 수 있다는 것을 이해한다.

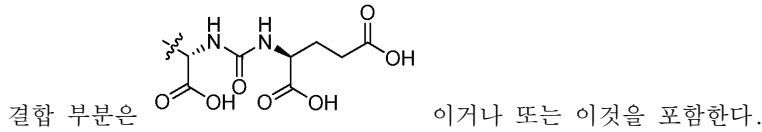
[0359] 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 표적의 하나 이상의 단백질, 지질, 핵산, 탄수화물, 소분자 등을 통해 표적에 결합한다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 표적 암 세포의 종양-특이적 항원에 결합한다. 일부 구현예에 있어서, 종양-특이적 항원은 탄수화물 또는 이의 단편이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 종양-특이적 항원은 단백질 또는 이의 단편이거나 또는 이것을 포함한다.

[0360] a. 소분자

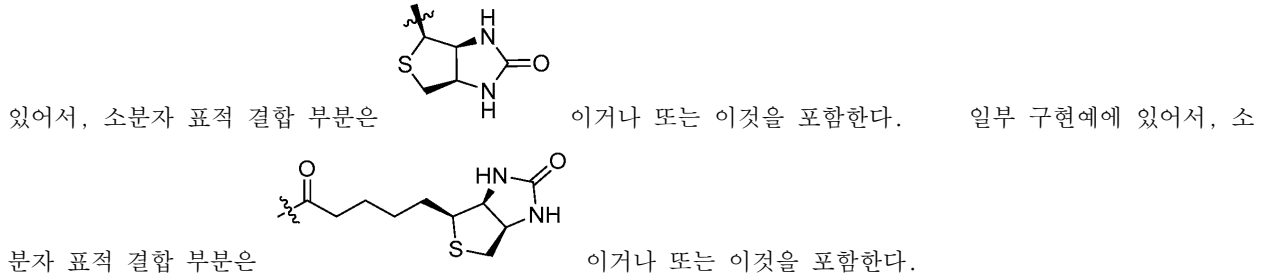
[0361] 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 소분자 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1500, 1000, 900, 800, 700 또는 600 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 8000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 7000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 6000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 5000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 4000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 3000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 2000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 1500 이하의 분자량을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 소분자 부분은 1000 이하의 분자량을 가진다. 일부 구

현예에 있어서, 소분자 부분은 900 이하의 분자량을 가진다. 무엇보다도, 본 발명은 소분자 표적 결합 부분이 표적, 예를 들어 암 세포의 외부, 표면 및/또는 내부의 마커에 결합할 수 있다는 인식을 포함한다.

[0362] 일부 구현예에 있어서, 소분자 표적 결합 부분은 단백질 또는 이의 단편, 예를 들어 암 항원에 선택적으로 결합하는 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 전립선-특이적 막 항원 (PSMA) 에 선택적으로 결합하는 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적



[0363] 일부 구현예에 있어서, 소분자 표적 결합 부분은 비오틴 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에



[0364] b. 펩티드 작용제

[0365] 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 펩티드 작용제이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 펩티드 부분이다. 일부 구현예에 있어서, 펩티드 부분은 선형 또는 시클릭일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 시클릭 펩티드 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 다양한 펩티드 표적 결합 부분이 당업계에 공지되어 있으며, 본 발명에 따라서 사용될 수 있다.

[0366] 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 펩티드 압타머 작용제이거나 또는 이것을 포함한다.

[0367] c. 압타머 작용제

[0368] 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 핵산 작용제이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 올리고뉴클레오타이드 부분이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 표적 결합 부분은 압타머 작용제이거나 또는 이것을 포함한다. 다양한 압타머 작용제가 당업계에 공지되어 있거나, 또는 통상적인 기술을 사용하여 용이하게 개발될 수 있으며, 본 발명에 따른 제공된 기술에서 사용될 수 있다.

[0369] 링커 부분

[0370] 일부 구현예에 있어서, 항체 결합 부분은 임의로 링커 부분을 통해 표적 결합 부분에 연결된다. 다양한 유형의 및/또는 다양한 목적을 위한 링커 부분, 예를 들어 항체-약물 컨쥬게이트 등에서 사용되는 것이 본 발명에 따라서 사용될 수 있다.

[0371] 링커 부분은 2 가 또는 다가일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 2 가이다. 일부 구현예에 있어서, 링커는 다가이며, 3 개 이상의 부분을 연결한다.

[0372] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 L 이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 공유 결합, 또는 하나 이상의 지방족, 아릴, 1-20 개의 헤테로원자를 갖는 헤테로지방족, 1-20 개의 헤테로원자를 갖는 헤테로방향족, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 2 가 또는 다가의 임의로 치환되는, 선형 또는 분지형 C₁₋₁₀₀ 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 C₁₋₆ 알킬렌, C₁₋₆ 알케닐렌, 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 2 가 C₁₋₆ 헤테로지방족 기, -C≡C-, -Cy-, -C(R')₂-, -O-, -S-, -S-S-, -N(R')-, -C(O)-, -C(S)-, -C(NR')-, -C(O)N(R')-, -C(O)C(R')₂N(R')-, -N(R')C(O)N(R')-, -N(R')C(O)O-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R')-, -C(O)S-, -C(O)O-, -P(O)(OR')-, -P(O)(SR')-, -P(O)(R')-, -P(O)(NR')-, -P(S)(OR')-, -P(S)(SR')-, -P(S)(R')-, -P(S)(NR')-, -P(R')-, -P(OR')-, -P(SR')-, -P(NR')- 또는 -[(-O-C(R')₂-C(R')₂-)]_n- (n 은 1-20 이다) 으로 대체된다.

[0373] 일부 구현예에 있어서, L 은 2 가이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 C₁₋₁₀₀ 지방족 및 1-50 개의 헤테로원자

를 갖는 C_{1-100} 헤테로지방족에서 선택되는 2 가 또는 임의로 치환되는, 선형 또는 분지형 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 C_{1-6} 알킬렌, C_{1-6} 알케닐렌, 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 2 가 C_{1-6} 헤테로지방족 기, $-C\equiv C-$, $-C\equiv N-$, $-C(R')_2-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-C(O)C(R')_2N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$, $-C(O)O-$, $-P(O)(OR')-$, $-P(O)(SR')-$, $-P(O)(R')-$, $-P(O)(NR')-$, $-P(S)(OR')-$, $-P(S)(SR')-$, $-P(S)(R')-$, $-P(S)(NR')-$, $-P(R')-$, $-P(OR')-$, $-P(SR')-$, $-P(NR')-$ 또는 $-[(-O-C(R')_2-C(R')_2)_n]-$ 으로 대체된다.

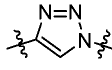
[0374] 일부 구현예에 있어서, L 은 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 2 가의 임의로 치환되는, 선형 또는 분지형 C_{1-100} 지방족 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L 은 2 가의 임의로 치환되는, 선형 또는 분지형 C_{6-100} 아릴지방족 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L 은 2 가의 임의로 치환되는, 1-20 개의 헤테로원자를 갖는 선형 또는 분지형 C_{5-100} 헤테로아릴지방족 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L 은 2 가의 임의로 치환되는, 1-20 개의 헤테로원자를 갖는 선형 또는 분지형 C_{1-100} 헤테로지방족 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 대체된다.

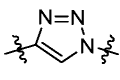
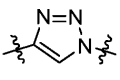
[0375] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분 (예를 들어, L) 은 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 단위이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 이거나 또는 이것을 포함하며, 여기에서 n 은 본 발명에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 L 의 메틸렌 단위는 독립적으로 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 으로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, n 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 2 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 3 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 4 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 5 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 6 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 7 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 8 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 9 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 10 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 11 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 12 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 13 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 14 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 15 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 16 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 17 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 18 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 19 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 20 이다.

[0376] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 다른 부분과의 연결에 사용될 수 있는 하나 이상의 부분, 예를 들어 아미노, 카르보닐 등을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 하나 이상의 $-NR'-$ (R' 는 본 발명에서 기술한 바와 같다) 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, $-NR'-$ 는 용해도를 향상시킨다. 일부 구현예에 있어서, $-NR'-$ 는 또다른 부분에 대한 연결 지점으로서 작용한다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 $-H$ 이다. 일부 구현예에 있어서, L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 $-NR'-$ (R' 는 본 발명에서 기술한 바와 같다) 로 대체된다.

[0377] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 부분과의 연결에 사용될 수 있는 $-C(O)-$ 기를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 독립적으로 $-C(O)-$ 로 대체된다.

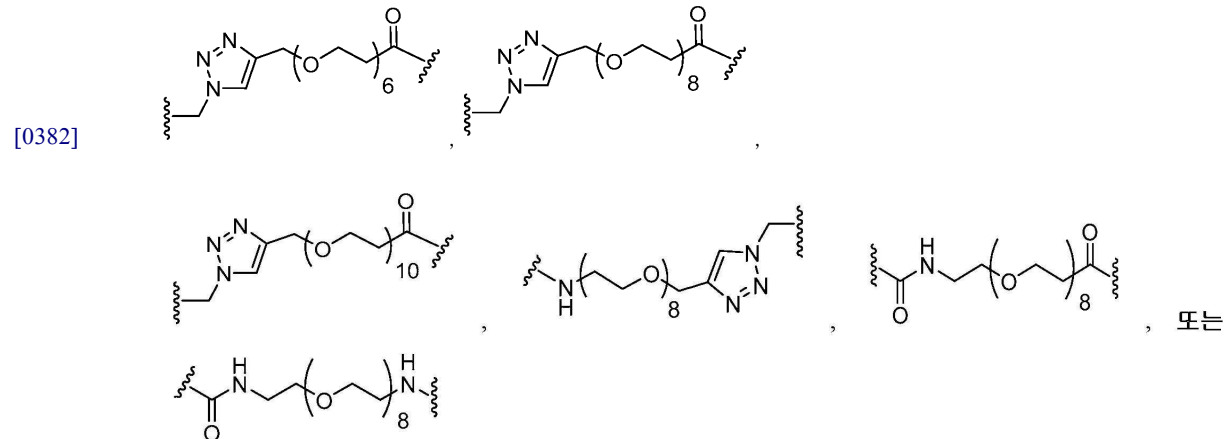
[0378] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 하나 이상의 고리 부분이거나 또는 이것을 포함하며, 예를 들어 L 의 하나 이상의 메틸렌 단위는 $-Cy-$ 로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 아릴 고리를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 헤테로아릴 고리를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 지방족 고리를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 헤테로시클릭 고리를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 은 폴리시클릭 고리를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 링커 부분, 예를 들어 L 에서의 고리는 3 내지 20-원이다. 일부 구현예에 있어서, 고리는 5-원이다. 일부 구현예에 있어서, 고리는 6-원이다. 일부 구현예에 있어서, 링커에서의 고리는 상이한 부분을 함께 연결하기 위해서 사용되는 시클로부가 반응 (예를 들어, 클릭 화학, 및 이의 변형) 의 생성물이다.

[0379] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분 (예를 들어, L) 은  이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현

예에 있어서, L 의 메틸렌 단위는  로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는  이다.

[0380] 일부 구현예에 있어서, 링커 부분은 표 1 에서 기술한 바와 같다. 추가의 링커 부분은, 예를 들어 L^2 에 대해 기술한 것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^1 이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^2 이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^3 이다. 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^b 이다.

[0381] 일부 구현예에 있어서, L 은

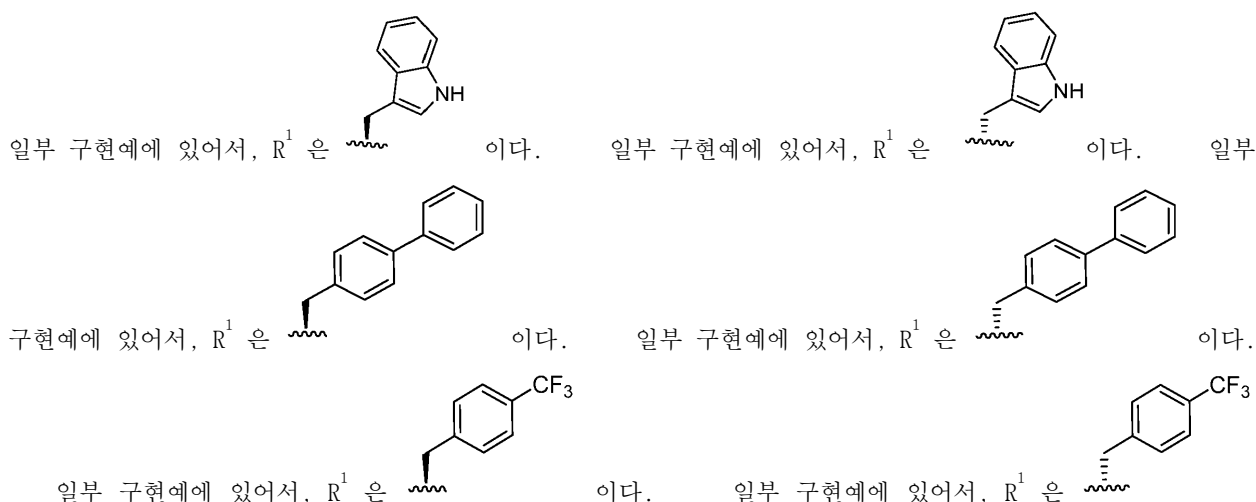


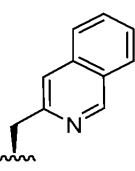
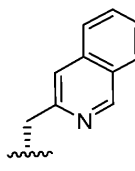
화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; R^3 및 $R^{3'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; 동일한 탄소 원자에 부착된 R^5 기 및 $R^{5'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 2 개의 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 형성하고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 -S-, -SS-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -Cy¹- 로 대체되며, 각각의 -Cy¹- 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이다.

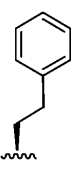
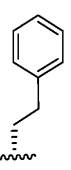
[0397]

일부 구현예에 있어서, R^1 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리이다.

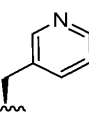
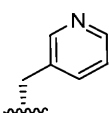
[0398]

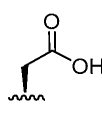
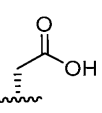
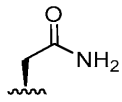
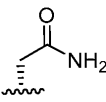


이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은 .

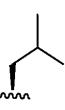
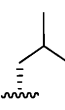
이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다.

[0399]

일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에

있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다.

[0400]

일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^1 은  이다.

[0401]

일부 구현예에 있어서, R^1 및 $R^{1'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, R^1 및 $R^{1'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0402]

일부 구현예에 있어서, R^1 은 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0403]

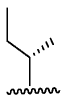
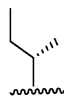
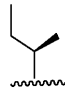
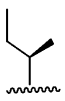
일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^1 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^1 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^1 이다.

[0404]

일부 구현예에 있어서, R^3 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구

현예에 있어서, R^3 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리이다.

[0405] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  이다.

[0406] 일부 구현예에 있어서, R^3 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다.

[0407] 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^3 은  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다.

[0408] 일부 구현예에 있어서, R^3 및 $R^{3'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, R^3 및 $R^{3'}$ 는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0409] 일부 구현예에 있어서, R^3 은 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

[0410] 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다.

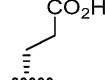
[0411] 일부 구현예에 있어서, R^5 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 C_{1-6} 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 임의로 치환되는 C_{1-6} 지방족 기이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구

현예에 있어서, R^5 는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리이다.

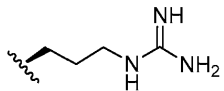
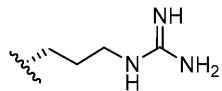
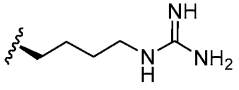
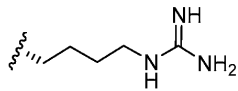
[0412]

일부 구현예에 있어서, R^5 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  (부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  (부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다.

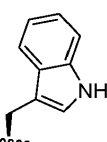
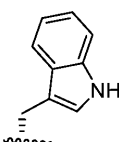
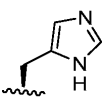
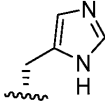
[0413]

일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다.

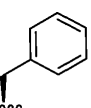
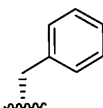
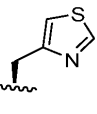
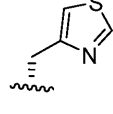
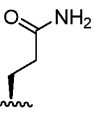
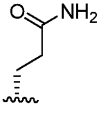
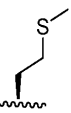
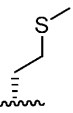
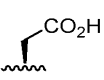
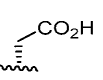
[0414]

일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다.

[0415]

일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다.

[0416]

일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 5  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^5 는  이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 

(부착 부위는 (S) 입체 화학을 가진다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는  (부착 부위는 (R) 입체 화학을 가진다) 이다.

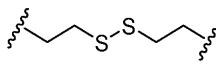
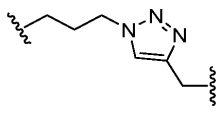
[0417]

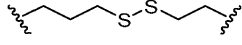
일부 구현예에 있어서, 동일한 탄소 원자에 부착된 R^5 및 $R^{5'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 탄소 원자에 부착된 R^5 및 $R^{5'}$ 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

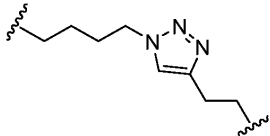
[0418]

일부 구현예에 있어서, 2 개의 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께, C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬을 형성하고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 -S-, -SS-, -N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂- 또는 -Cy¹- 로 대체되며, 각각의 -Cy¹- 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이다.

[0419]

일부 구현예에 있어서, 2 개의 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개의 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다. 일부 구현예

에 있어서, 2 개의 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다. 일부 구현예에

있어서, 2 개의 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다.

[0420] 일부 구현예에 있어서, R^5 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0421] 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^5 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^5 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^5 이다.

[0422] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, $R^{1'}$, $R^{3'}$ 및 $R^{5'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 지방족이다.

[0423] 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 C_{1-3} 지방족이다.

[0424] 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 시클로프로필이다.

[0425] 일부 구현예에 있어서, $R^{1'}$ 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0426] 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 C_{1-3} 지방족이다.

[0427] 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 시클로프로필이다.

[0428] 일부 구현예에 있어서, $R^{3'}$ 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0429] 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 C_{1-3} 지방족이다.

[0430] 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 시클로프로필이다.

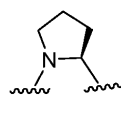
[0431] 일부 구현예에 있어서, $R^{5'}$ 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

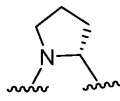
[0432] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, R^2 , R^4 및 R^6 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나; 또는 R^2 및 R^1 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하고; R^4 및 R^3 은 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성하거나; 또는 R^6 기 및 이의 인접한 R^5 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0433] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 C_{1-4} 지방족이다. 일부 구현예에

있어서, R^2 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 n-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 이소부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^2 는 tert-부틸이다.

[0434] 일부 구현예에 있어서, R^2 및 R^1 은 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

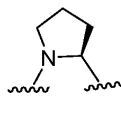
[0435] 일부 구현예에 있어서, R^2 및 R^1 은 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다. 일부 구현예에 있

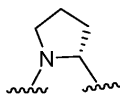
어서, R^2 및 R^1 은 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다.

[0436] 일부 구현예에 있어서, R^2 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0437] 일부 구현예에 있어서, R^4 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 C_{1-4} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 n-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 이소부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^4 는 tert-부틸이다.

[0438] 일부 구현예에 있어서, R^4 및 R^3 은 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

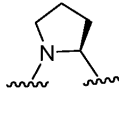
[0439] 일부 구현예에 있어서, R^4 및 R^3 은 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다. 일부 구현예에 있

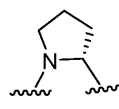
어서, R^4 및 R^3 은 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다.

[0440] 일부 구현예에 있어서, R^4 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

[0441] 일부 구현예에 있어서, R^6 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 C_{1-4} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 n-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 이소부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^6 은 tert-부틸이다.

[0442] 일부 구현예에 있어서, R^6 기 및 이의 인접한 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0443] 일부 구현예에 있어서, R^6 기 및 이의 인접한 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다.

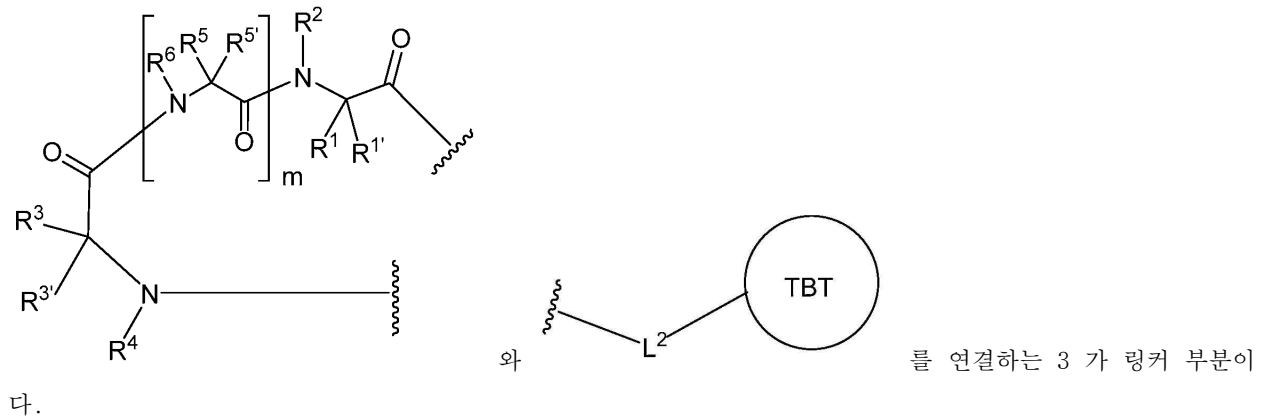
일부 구현예에 있어서, R^6 기 및 이의 인접한 R^5 기는 이들의 개재 원자와 함께,  를 형성한다.

[0444] 일부 구현예에 있어서, R^6 은 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

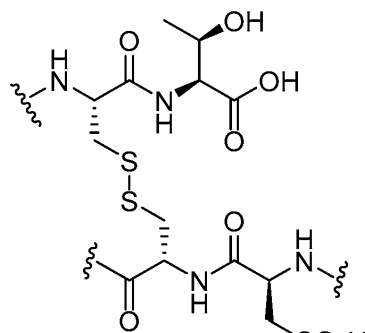
[0445] 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{1'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{1'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{1'}$ 이다.

일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{3'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{3'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{3'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^2 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^4 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^4 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^4 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^6 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^6 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^6 이다.

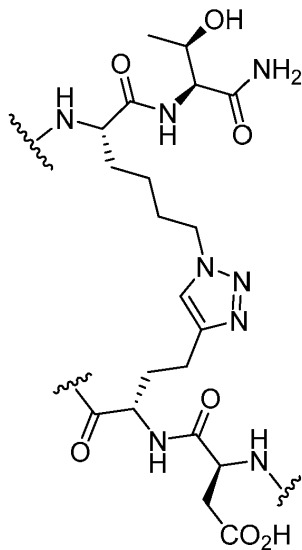
[0446] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, L^1 은



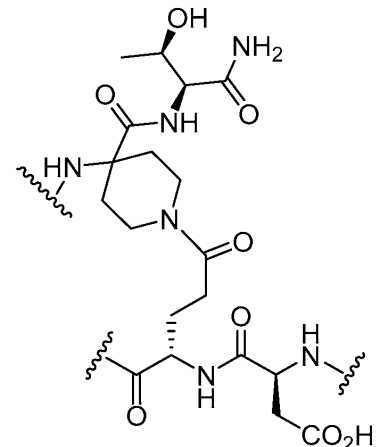
[0447] 일부 구현예에 있어서, L^1 은



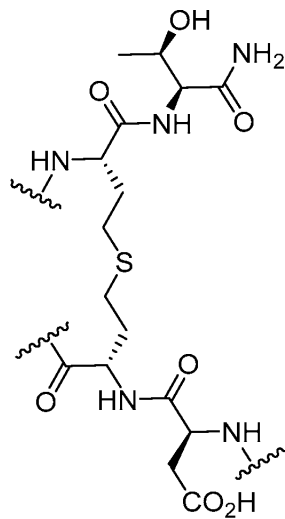
이다. 일부 구현예에 있어서, L^1 은



이다. 일부 구현예에 있어서, L^1 은



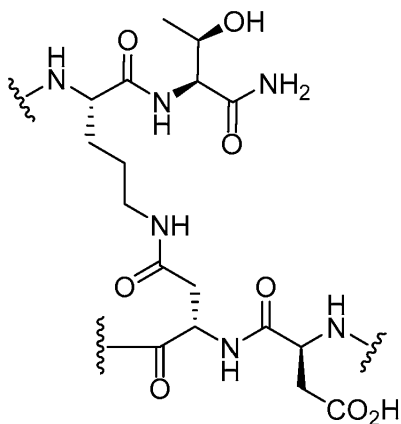
이다.



일부 구현예에 있어서, L^1 은

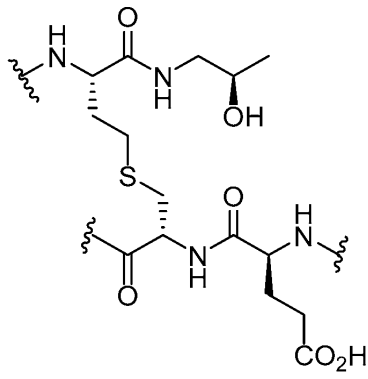
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



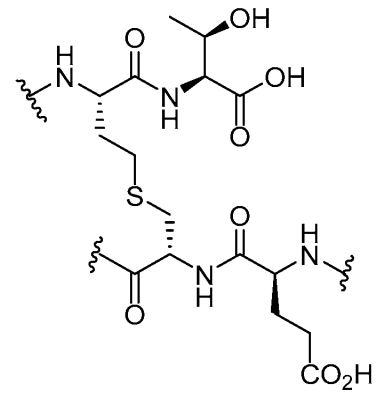
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



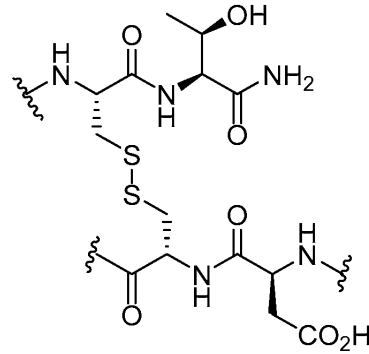
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



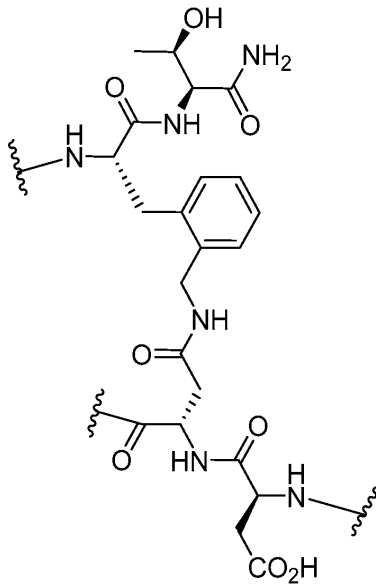
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



이다.

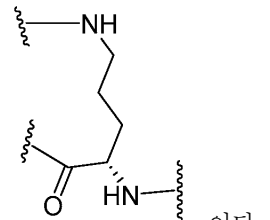
일부 구현예에 있어서,



L^1 은

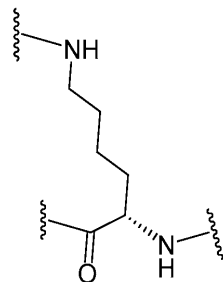
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



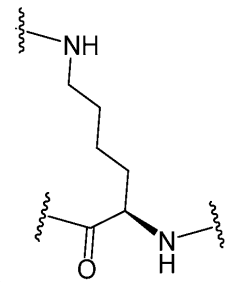
이다.

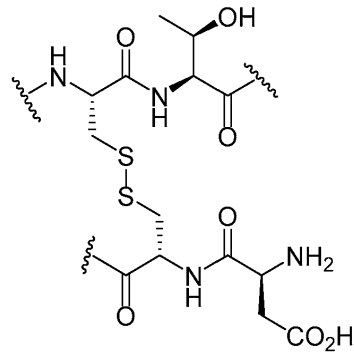
일부 구현예에 있어서, L^1 은



이다.

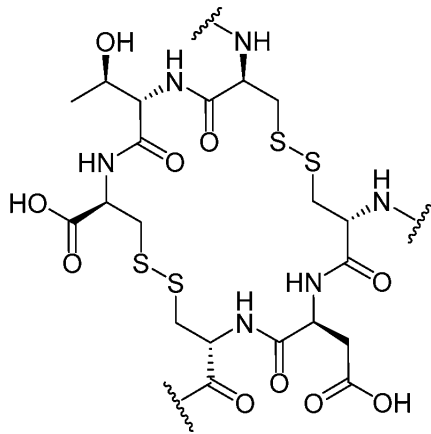
일부 구현예에 있어서, L^1 은





이다. 일부 구현예에 있어서, L^1 은

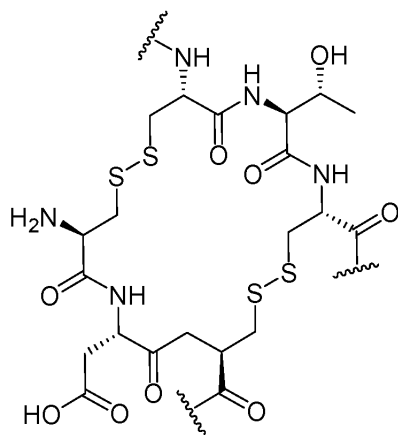
이다. 일부 구현예에 있어서, L^1 은



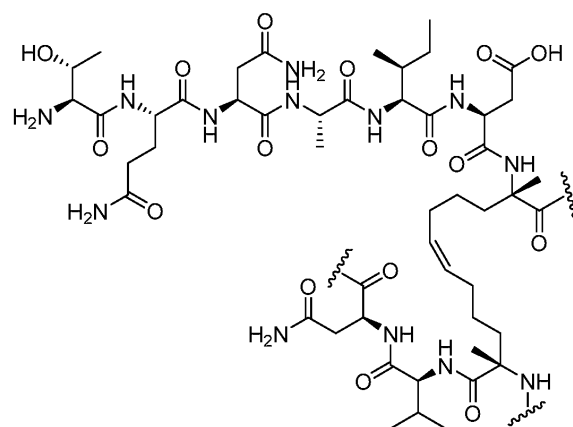
은

이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



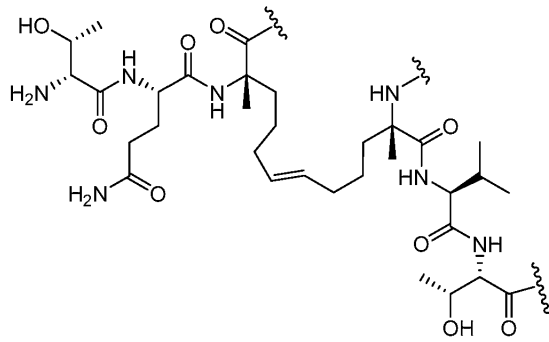
이다.



[0448]

일부 구현예에 있어서, L^1 은

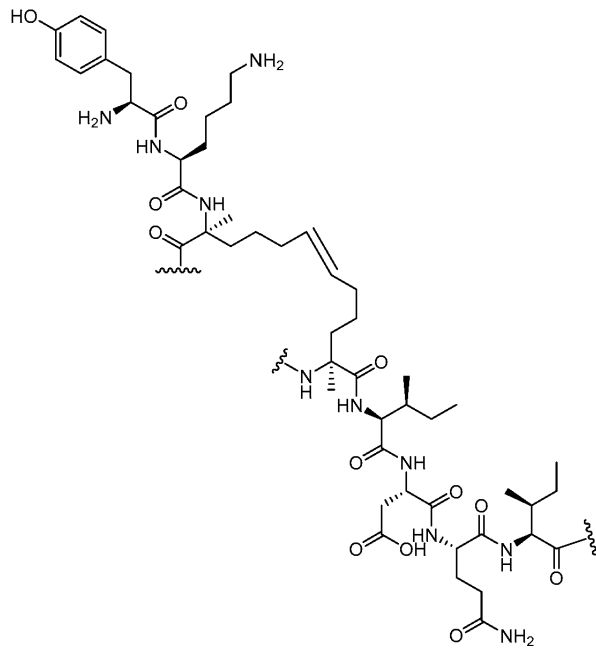
이다. 일부 구현예에 있



어서, L^1 은

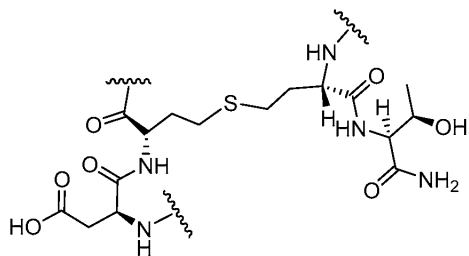
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



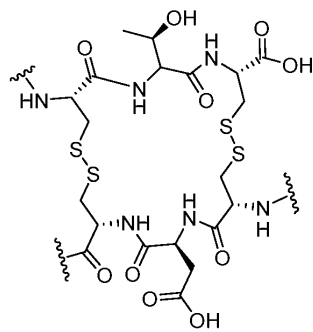
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



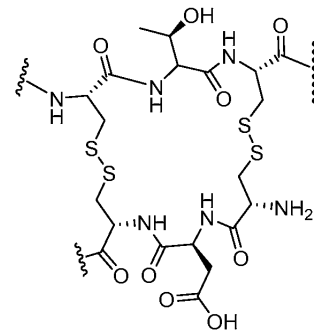
이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은

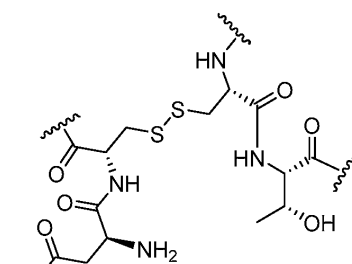


이다.

일부 구현예에 있어서, L^1 은



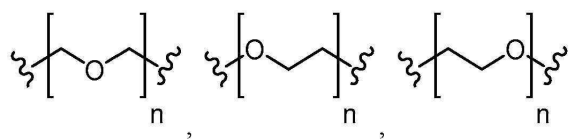
이다.



일부 구현예에 있어서, L^1 은  이다.

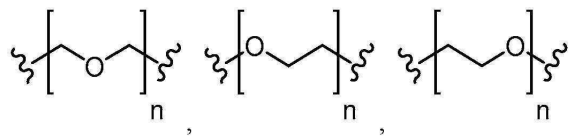
[0449] 일부 구현예에 있어서, L^1 은 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

[0450] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, L^2 는 공유 결합, 또는 C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,

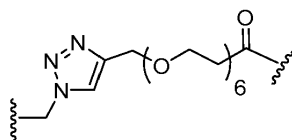


, 또는 $-Cy^1-$ 로 대체되며, 각각의 $-Cy^1-$ 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이다.

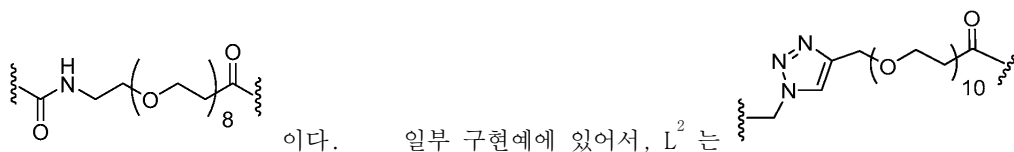
[0451] 일부 구현예에 있어서, L^2 는 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, L^2 는 C_{1-10} 2 가 선형 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소 사슬이고, 상기 사슬의 1-3 개의 메틸렌 단위는 독립적으로 및 임의로 $-S-$, $-N(R)-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-OC(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$,

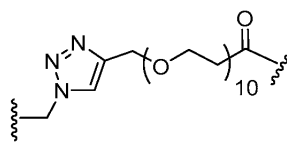


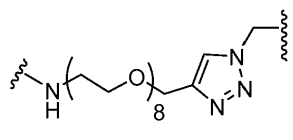
, 또는 $-Cy^1-$ 로 대체되며, 각각의 $-Cy^1-$ 은 독립적으로 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 헤테로아릴레닐이다.

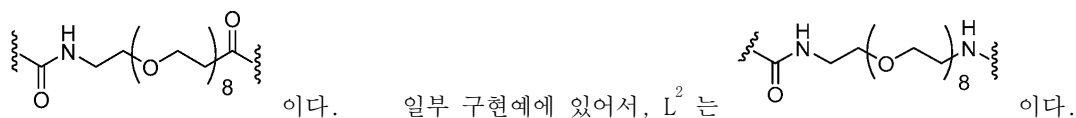


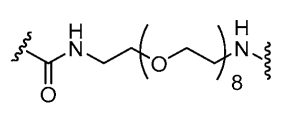
[0452] 일부 구현예에 있어서, L^2 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^2 는



이다. 일부 구현예에 있어서, L^2 는  이다. 일부 구

현예에 있어서, L^2 는  이다. 일부 구현예에 있어서, L^2 는



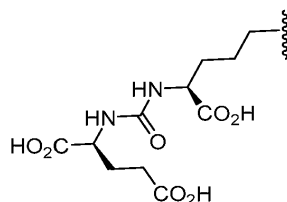
이다. 일부 구현예에 있어서, L^2 는  이다.

[0453] 일부 구현예에 있어서, L^2 는 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

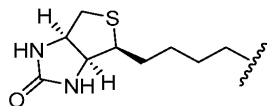
[0454] 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^2 이다.

[0455] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, TBT 는 표적 결합 부분이다.

[0456] 일부 구현예에 있어서, TBT 는 표적 결합 부분이다.



[0457] 일부 구현예에 있어서, TBT 는 이다. 일부 구현예에 있어서, TBT 는



이다.

[0458] 일부 구현예에 있어서, TBT 는 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

[0459] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, m 및 n 은 각각 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다.

[0460] 일부 구현예에 있어서, m 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 2 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 3 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 4 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 5 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 6 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 7 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 8 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 9 이다. 일부 구현예에 있어서, m 은 10 이다.

[0461] 일부 구현예에 있어서, m 은 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

[0462] 일부 구현예에 있어서, n 은 1 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 2 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 3 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 4 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 5 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 6 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 7 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 8 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 9 이다. 일부 구현예에 있어서, n 은 10 이다.

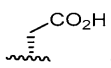
[0463] 일부 구현예에 있어서, n 은 하기 표 1 에 나타난 것로부터 선택된다.

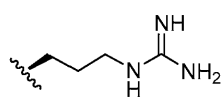
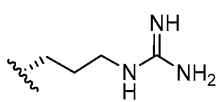
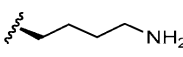
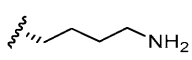
[0464] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, R⁷ 은 각각 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₆ 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 R⁷ 기 및 R^{7'} 기는 임의로 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

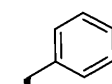
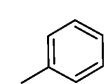
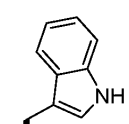
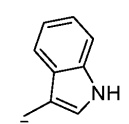
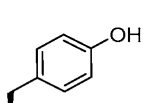
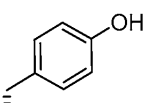
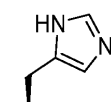
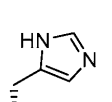
[0465] 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 C₁₋₆ 지방족, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리, 페닐, 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리, 또는 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 임의로 치환되는 C₁₋₆ 지방족 기이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 임의로 치환되는 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 방향족 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R⁷ 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자

를 갖는 임의로 치환되는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로방향족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로방향족 고리이다.

[0466] 일부 구현예에 있어서, R^7 은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다.

[0467] 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다.

[0468] 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다.

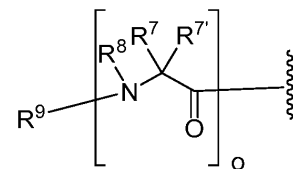
[0469] 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다. 일부 구현예에 있어서, R^7 은  이다.

[0470] 일부 구현예에 있어서, 동일한 탄소 원자에 부착된 R^7 기 및 $R^{7'}$ 기는 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 3 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 카르보시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 탄소 원자에 부착된 R^7 기 및 $R^{7'}$ 기는 이들의 개재 탄소 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 스피로시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

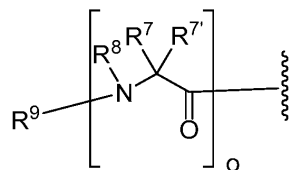
- [0471] 일부 구현예에 있어서, R^7 은 하기 표 1 에 나타낸 것으로부터 선택된다.
- [0472] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, $R^{7'}$ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-3} 지방족이다.
- [0473] 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 이소프로필이다.
- [0474] 일부 구현예에 있어서, $R^{7'}$ 는 하기 표 1 에 나타낸 것으로부터 선택된다.
- [0475] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, R^8 은 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 지방족이거나, 또는 R^8 기 및 이의 인접한 R^7 기는 임의로 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.
- [0476] 일부 구현예에 있어서, R^8 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 C_{1-4} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 n-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 이소부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^8 은 tert-부틸이다.
- [0477] 일부 구현예에 있어서, R^8 기 및 이의 인접한 R^7 기는 이들의 개재 원자와 함께, 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 8-원 포화 또는 부분 불포화 모노시클릭 헤테로시클릭 고리를 형성한다.
- [0478] 일부 구현예에 있어서, R^8 기 및 이의 인접한 R^7 기는 이들의 개재 원자와 함께, 를 형성한다.
- 일부 구현예에 있어서, R^8 기 및 이의 인접한 R^7 기는 이들의 개재 원자와 함께, 를 형성한다.
- [0479] 일부 구현예에 있어서, R^8 은 하기 표 1 에 나타낸 것으로부터 선택된다.
- [0480] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, R^9 는 수소, C_{1-3} 지방족 또는 $-C(O)C_{1-3}$ 지방족이다.
- [0481] 일부 구현예에 있어서, R^9 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 C_{1-3} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)C_{1-3}$ 지방족이다.
- [0482] 일부 구현예에 있어서, R^9 는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 시클로프로필이다.
- [0483] 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)Me$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)Et$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)CH_2CH_2CH_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)CH(CH_3)_2$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^9 는 $-C(O)$ 시클로프로필이다.

[0484] 일부 구현예에 있어서, R^9 는 하기 표 1 에 나타낸 것로부터 선택된다.

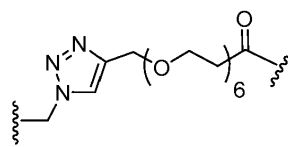
[0485] 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^7 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^7 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^7 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{7'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{7'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{7'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^8 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^8 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^8 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{8'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{8'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 $R^{8'}$ 이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^9 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^9 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R^9 이다.



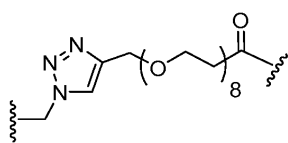
[0486] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, L^3 은 를 TBT 와 연결하는 2 가 링커 부분이다.



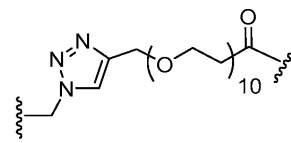
[0487] 일부 구현예에 있어서, L^3 은 를 TBT 와 연결하는 2 가 링커 부분이다.



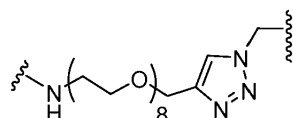
[0488] 일부 구현예에 있어서, L^3 은 이다. 일부 구현예에 있어서, L^3 은



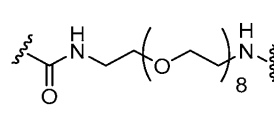
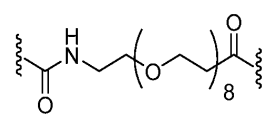
이다. 일부 구현예에 있어서, L^3 은 이다. 일부



구현예에 있어서, L^3 은 이다. 일부 구현예에 있어서, L^3 은



이다. 일부 구현예에 있어서, L^3 은 이다.



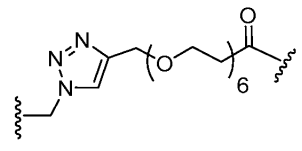
[0489] 일부 구현예에 있어서, L^3 은 하기 표 1 에 나타낸 것로부터 선택된다.

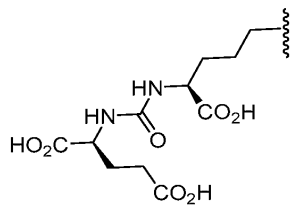
[0490] 일부 구현예에 있어서, L 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^3 이다.

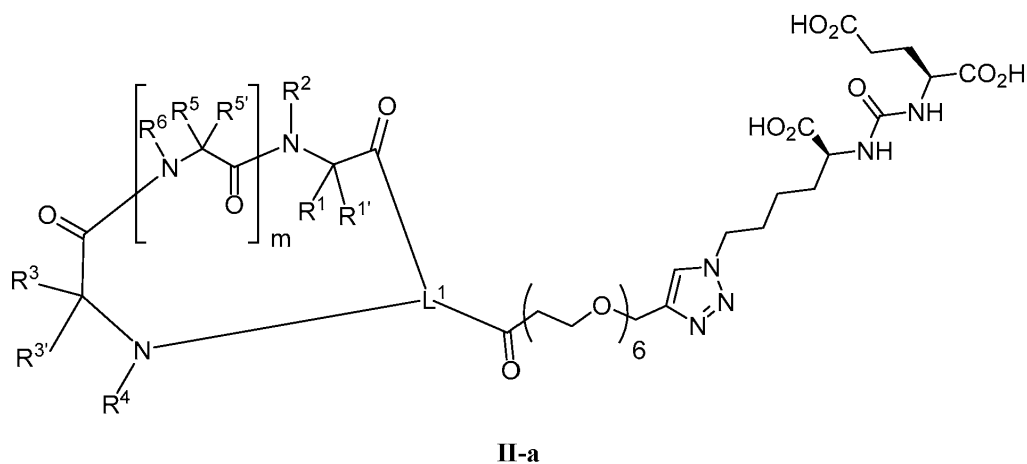
[0491] 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원에서 기술한 바와 같이, o 는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 이다.

[0492] 일부 구현예에 있어서, o 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 2 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 3 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 4 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 5 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 6 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 7 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 8 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 9 이다. 일부 구현예에 있어서, o 는 10 이다.

[0493] 일부 구현예에 있어서, o 는 하기 표 1 에 나타난 것으로부터 선택된다.

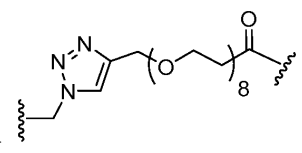
[0494] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L² 는  이고, TBT

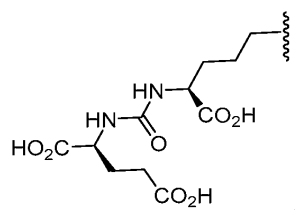
는  이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-a 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다:

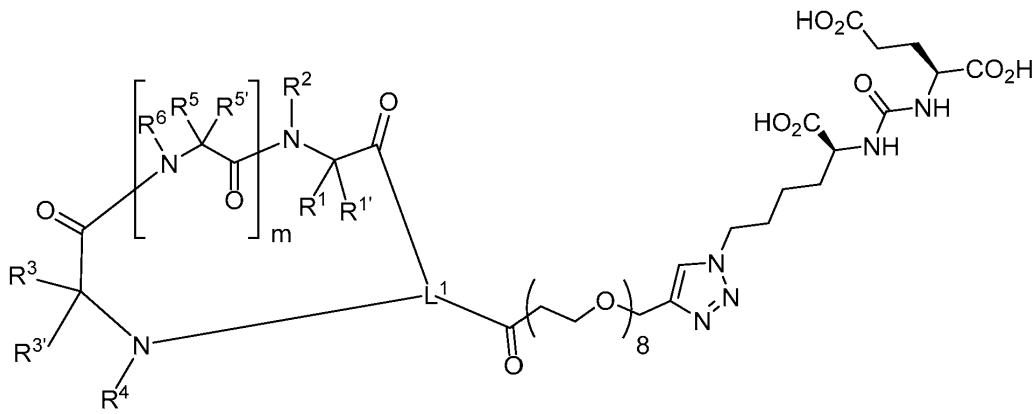


[0495]

[0496] (식 중, L¹, R¹, R^{1'}, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).

[0497] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L² 는  이고, TBT

는  이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-b 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다:



II-b

[0498]

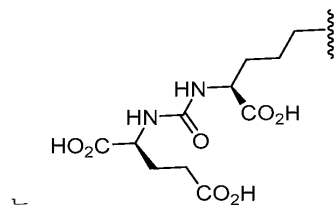
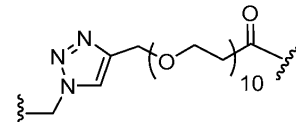
[0499]

(식 중, L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).

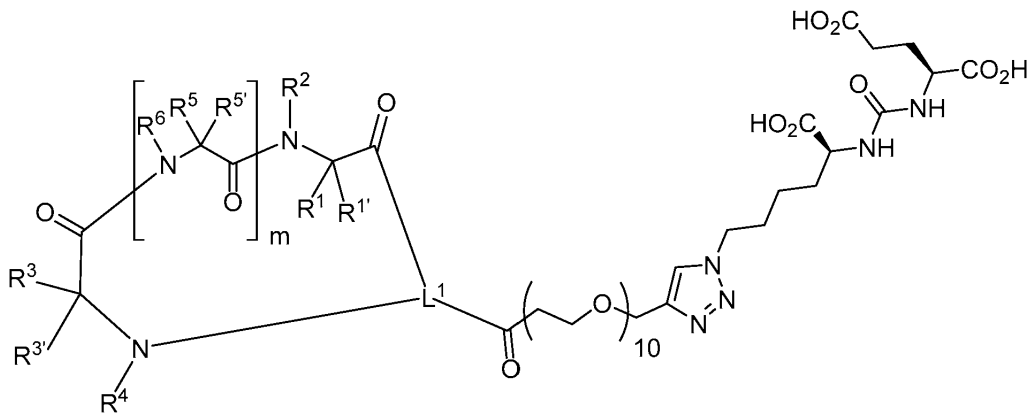
[0500]

특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L^2 는

이고, TBT



는 (식 중, L^2 는 이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-c 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다:



II-c

[0501]

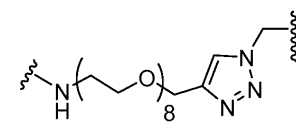
[0502]

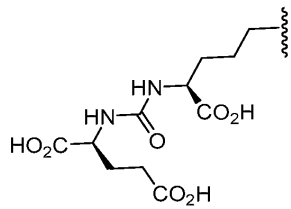
(식 중, L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).

[0503]

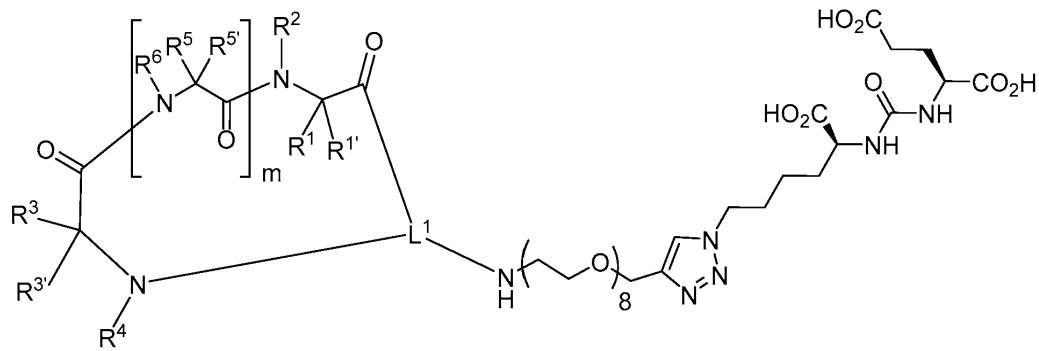
특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L^2 는

이고, TBT



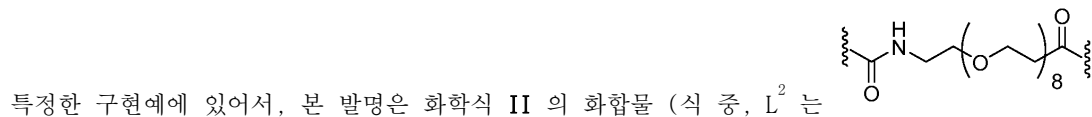


는 이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-d 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다:

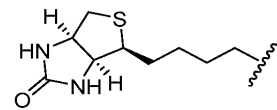


II-d

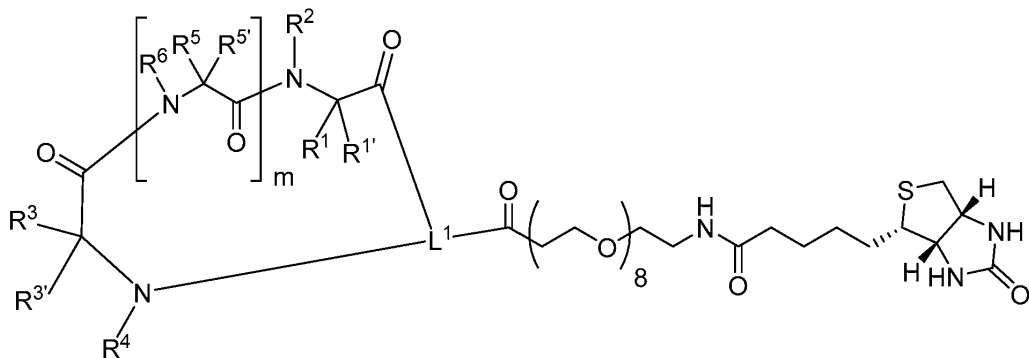
(식 중, L¹, R¹, R^{1'}, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).



특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L² 는 이고, TBT 는

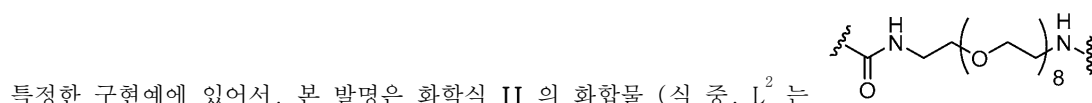


이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-e 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 형성한다:

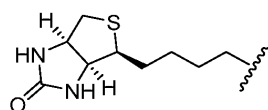


II-e

(식 중, L¹, R¹, R^{1'}, R², R³, R^{3'}, R⁴, R⁵, R^{5'}, R⁶ 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).

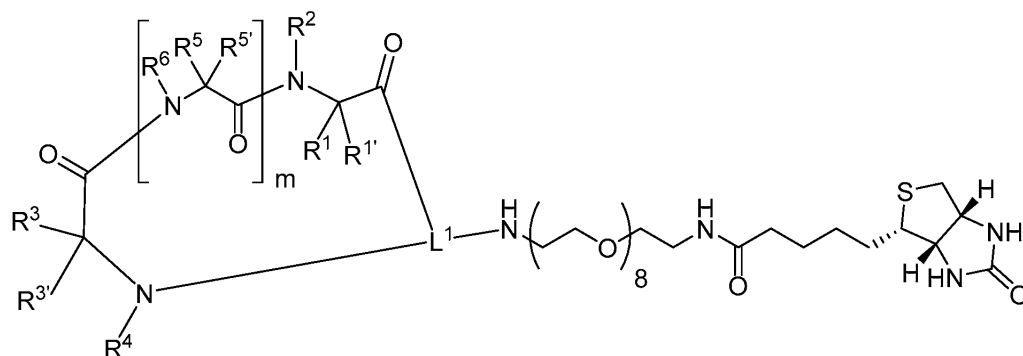


특정한 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 II 의 화합물 (식 중, L² 는 이고, TBT 는



염을 형성한다:

이다) 을 제공하며, 이로써 화학식 II-f 의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한



II-f

[0510]

[0511]

(식 중, L^1 , R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 , $R^{3'}$, R^4 , R^5 , $R^{5'}$, R^6 및 m 은 각각 단독으로 및 조합으로, 상기에서 정의한 바와 같으며, 또한 본원의 구현예에서 기술한 바와 같다).

[0512]

일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a1} 은 임의로 치환되는 C_{1-4} 지방족이다.

[0513]

일부 구현예에 있어서, L^{a1} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a1} 은 공유 결합이다.

[0514]

일부 구현예에 있어서, L^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이다. 일부 구현예에 있어서, L^{a2} 는 공유 결합이다.

[0515]

일부 구현예에 있어서, L^a 는 공유 결합이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 C_1-C_{10} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{10} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이며, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 C_1-C_5 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_5 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이며, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 임의로 치환되는 2 가 C_1-C_5 지방족이며, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체된다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 임의로 치환되는 2 가 C_1-C_5 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, L^a 는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 C_1-C_5 헤테로지방족이다.

[0516]

일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a2} 는 천연 아미노산의 측쇄이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 R 이다. 일부 구현예에 있어서, R^{a3} 은 천연 아미노산의 측쇄이다. 일부 구현예에 있어서, R^{2a} 및 R^{3a} 중 하나는 수소이다.

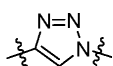
[0517] 일부 구현예에 있어서, 각각의 -Cy- 는 독립적으로 C₃₋₂₀ 지환족 고리, C₆₋₂₀ 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는, 예를 들어 R 및 Cy^L에 대해 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 고리이지만, 2 가는 아니다.

[0518] 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 모노시클릭이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 바이시클릭이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 폴리시클릭이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 포화이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 부분 불포화이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 방향족이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 포화 시클릭 부분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 부분 불포화 시클릭 부분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 방향족 시클릭 부분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 포화, 부분 불포화 및/또는 방향족 시클릭 부분의 조합을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 3-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 4-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 5-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 6-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 7-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 8-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 9-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 10-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 11-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 12-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 13-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 14-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 15-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 16-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 17-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 18-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 19-원이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 20-원이다.

[0519] 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 2 가 C₃₋₂₀ 지환족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 2 가 포화 C₃₋₂₀ 지환족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 2 가 부분 불포화 C₃₋₂₀ 지환족 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy-H 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 시클로지방족, 예를 들어 R 에 대한 시클로지방족 구현예이다.

[0520] 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 페닐렌이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 1,2-페닐렌이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 1,3-페닐렌이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 1,4-페닐렌이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 2 가 나프탈렌 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy-H 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 아릴, 예를 들어 R 에 대한 아릴 구현예이다.

[0521] 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy-H 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 헤테로아릴, 예를 들어 R 에 대한 헤테로아릴 구현예이다. 일부

구현예에 있어서, -Cy- 는  이다.

[0522] 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 3 내지 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황

에서 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 산소, 질소, 황에서 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 2 가 5 내지 6-원 헤테로시클릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 포화 2 가 헤테로시클릴 기이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy- 는 임의로 치환되는 부분 불포화 2 가 헤테로시클릴 기이다. 일부 구현예에 있어서, -Cy-H 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 헤테로시클릴, 예를 들어 R 에 대한 헤테로시클릴 구현예이다.

[0523] 일부 구현예에 있어서, 각각의 Xaa 는 독립적으로 아미노산 잔기이다. 일부 구현예에 있어서, 각각의 Xaa 는 독립적으로 화학식 A-I 의 아미노산의 아미노산 잔기이다.

[0524] 일부 구현예에 있어서, t 는 0 이다. 일부 구현예에 있어서, t 는 1-50 이다. 일부 구현예에 있어서, t 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 z 이다.

[0525] 일부 구현예에 있어서, z 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 2 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 3 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 4 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 5 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 6 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 7 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 8 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 9 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 10 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 11 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 12 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 13 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 14 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 15 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 16 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 17 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 18 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 19 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 20 이다. 일부 구현예에 있어서, z 는 20 초과이다.

[0526] 일부 구현예에 있어서, R^c 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R' 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 R 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 -N(R')₂ (각각의 R' 는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 -NH₂ 이다. 일부 구현예에 있어서, R^c 는 R-C(O)- (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다.

[0527] 일부 구현예에 있어서, a 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는 2-100 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는 5 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는 10 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는 20 이다. 일부 구현예에 있어서, a 는 50 이다.

[0528] 일부 구현예에 있어서, b 는 1 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 2-100 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 5 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 10 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 20 이다. 일부 구현예에 있어서, b 는 50 이다.

[0529] 일부 구현예에 있어서, a1 은 0 이다. 일부 구현예에 있어서, a1 은 1 이다.

[0530] 일부 구현예에 있어서, a2 는 0 이다. 일부 구현예에 있어서, a2 는 1 이다.

[0531] 일부 구현예에 있어서, L^b 는 본 발명에서 기술한 바와 같은 L^a 이다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 -Cy- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 이중 결합을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 -S- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 -S-S- 를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, L^b 는 -C(O)-N(R')- 를 포함한다.

[0532] 일부 구현예에 있어서, R' 는 -R, -C(O)R, -C(O)OR 또는 -S(O)₂R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 -C(O)R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 -C(O)OR (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 -S(O)₂R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 수소가 아니다.

일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 C₁₋₂₀ 지방족이다) 이다.

일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 C₁₋₂₀ 헤테로지방족이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴지방족이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴헤테로지방족이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 5 내지 20-원 헤테로아릴이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, R' 는 R (R 은 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 3 내지 20-원 헤테로시클릴이다) 이다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 R' 는 R 이며, 임의로 및 독립적으로 함께, 본 발명에서 기술한 바와 같은 임의로 치환되는 고리를 형성한다.

[0533] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₃₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₃₀ 헤테로지방족, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는

[0534] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는

[0535] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나; 또는

[0536] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.

[0537] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₃₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₃₀ 헤테로지방족, C₆₋₃₀ 아릴, C₆₋₃₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는

[0538] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는

[0539] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.

[0540] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.

[0541] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C₁₋₂₀ 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₁₋₂₀ 헤테로지방족, C₆₋₂₀ 아릴, C₆₋₂₀ 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C₆₋₂₀ 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는

[0542] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는

- [0543] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 20-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.
- [0544] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 20-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.
- [0545] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다.
- [0546] 일부 구현예에 있어서, 각각의 R 은 독립적으로 -H, 또는 C_{1-20} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-20} 헤테로지방족, C_{6-20} 아릴, C_{6-20} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-20} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다.
- [0547] 일부 구현예에 있어서, R 은 수소이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 수소가 아니다. 일부 구현예에 있어서, R 은 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릭 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다.
- [0548] 일부 구현예에 있어서, R 은 수소, 또는 C_{1-20} 지방족, 페닐, 3 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리, 8 내지 10-원 바이시클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 6-원 모노시클릭 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 10-원 바이시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리, 또는 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로아릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 기이다.
- [0549] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-30} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-20} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-15} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-10} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 헥실, 펜틸, 부틸, 프로필, 에틸 또는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 에틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 메틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 이소프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 n-프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 tert-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 sec-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 n-부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 $-(CH_2)_2CN$ 이다.
- [0550] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{3-30} 시클로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로

치환되는 C_{3-20} 시클로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로지방족이다.

일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로프로필이다.

[0551] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 3 내지 30-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 3 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 3-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 4-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 5-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 6-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 7-원 포화 또는 부분 불포화 카르보시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로헥틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로헥틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로헥실이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로펜틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로부틸이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 시클로프로필이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 시클로프로필이다.

[0552] 일부 구현예에 있어서, R 이 고리 구조, 예를 들어 시클로지방족, 시클로헥테로지방족, 아릴, 헥테로아릴 등 이거나 또는 이것을 포함하는 경우, 고리 구조는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 일부 구현예에 있어서, R 은 모노시클릭 구조이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, R 은 바이시클릭 구조이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, R 은 폴리시클릭 구조이거나 또는 이것을 포함한다.

[0553] 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C_{1-30} 헥테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C_{1-20} 헥테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 또는 규소에서 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 가지며, 임의로 하나 이상의 질소, 황, 인 또는 셀레늄의 산화된 형태를 포함하

는 임의로 치환되는 C_{1-20} 헥테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{—}$, —N= , $\equiv\text{N}$, —S— , —S(O)— , $\text{—S(O)}_2\text{—}$, —O— , $=\text{O}$, $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{P}}\text{—}$, $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{P}}\text{—}$ 및 $\text{—}\overset{\text{I}}{\text{Si}}\text{—}$ 에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 기를 포함하는 임의로 치환되는 C_{1-30} 헥테로지방족이다.

[0554] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C_{6-30} 아릴이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 페닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 치환된 페닐이다.

[0555] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 포화, 부분 불포화 또는 아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 포화 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 부분 불포화 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 나프틸이다.

[0556] 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 30-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 30-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 30-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 30-원 헥테로아릴 고리이다.

[0557] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치

환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 치환된 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 황 및 산소에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 치환된 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 황 및 산소에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 비치환된 5 내지 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다.

[0558] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 또는 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다.

[0559] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 선택되는 1 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 모노시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 피롤릴, 푸라닐 또는 티에닐이다.

[0560] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 2 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 헥테로아릴 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 1 개의 질소 원자, 및 황 또는 산소에서 선택되는 추가의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 3 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 헥테로아릴 고리이다.

[0561] 일부 구현예에 있어서, R 은 1-4 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 1-3 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 다른 구현예에 있어서, R 은 1-2 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 4 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 3 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 2 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 1 개의 질소 원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헥테로아릴 고리이다.

[0562] 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헥테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5,6-융합 헥테로아릴 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-4 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 6,6-융합 헥테로아릴 고리이다.

[0563] 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헥테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헥테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헥테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헥테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헥테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헥테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헥테로시클릭 고리이다.

[0564] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 헥테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 치환된 3 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 헥테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 비치환된 3 내지 7-원 포화 또는 부분 불포화 헥테로시클릭 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 7-원 부분 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헥테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 부분 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로

으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 부분 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정 한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 7-원 부분 불포화 모노시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 또는 황에서 선택되는 1 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3-원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4-원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 7-원 헤테로시클릭 고리이다.

[0565] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 4-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 6-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 7-원 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다.

[0566] 특정한 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-2 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5 내지 6-원 부분 불포화 모노시클릭 고리이다. 특정한 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 테트라히드로피리디닐, 디히드로티아졸릴, 디히드로옥사졸릴 또는 옥사졸리닐기이다.

[0567] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 7 내지 10-원 바이시클릭 포화 또는 부분 불포화 헤테로시클릭 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 인돌리닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 이소인돌리닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 아자비시클로[3.2.1]옥타닐이다.

[0568] 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 8 내지 10-원 바이시클릭 헤테로아릴 고리이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 5,6-융합 헤테로아릴 고리이다.

[0569] 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C₆₋₃₀ 아릴지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴지방족이다. 일부 구현예에 있어서, 아릴지방족의 아릴 부분은 6, 10 또는 14 개의 아릴 탄소 원자를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 아릴지방족의 아릴 부분은 6 개의 아릴 탄소 원자를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 아릴지방족의 아릴 부분은 10 개의 아릴 탄소 원자를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 아릴지방족의 아릴 부분은 14 개의 아릴 탄소 원자를 가진다. 일부 구현예에 있어서, 아릴 부분은 임의로 치환되는 페닐이다.

[0570] 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₃₀ 아릴헤테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴헤테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₂₀ 아릴헤테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴헤테로지방족이다. 일부 구현예에 있어서, R 은 산소, 질소 및 황에서 독립적으로 선택되는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 C₆₋₁₀ 아릴헤테로지방족이다.

[0571] 일부 구현예에 있어서, 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성한다. 일부 구현예에

있어서, $-C=O$ 가 형성된다. 일부 구현예에 있어서, $-C=C-$ 가 형성된다. 일부 구현예에 있어서, $-C\equiv C-$ 가 형성된다.

[0572] 일부 구현예에 있어서, 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 20-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 10-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 6-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 5-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.

[0573] 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 20-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 10-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-5 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 10-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 6-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-3 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 5-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다.

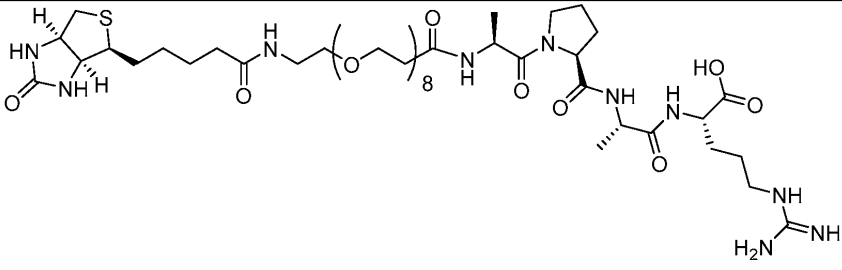
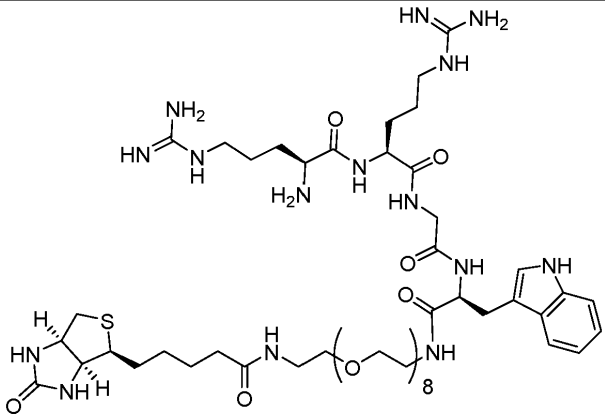
[0574] 일부 구현예에 있어서, R 기 내의, 또는 2 개 이상의 R 기에 의해 형성되는 구조 내의 헤테로원자는 산소, 질소 및 황에서 선택된다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20-원이다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 포화이다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 부분 포화이다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 방향족이다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 포화, 부분 포화 또는 방향족 고리 부분을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개의 방향족 고리 원자를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 형성된 고리는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20 개 이하의 방향족 고리 원자를 함유한다. 일부 구현예에 있어서, 방향족 고리 원자는 탄소, 질소, 산소 및 황에서 선택된다.

[0575] 일부 구현예에 있어서, 2 개 이상의 R 기 (또는 R, 및 R 일 수 있는 변수에서 선택되는 2 개 이상의 기)에 의해 형성되는 고리는 C_{3-30} 시클로지방족, C_{6-30} 아릴, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 또는 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴, R에 대해 기술한 바와 같지만, 2 가 또는 다가인 고리이다.

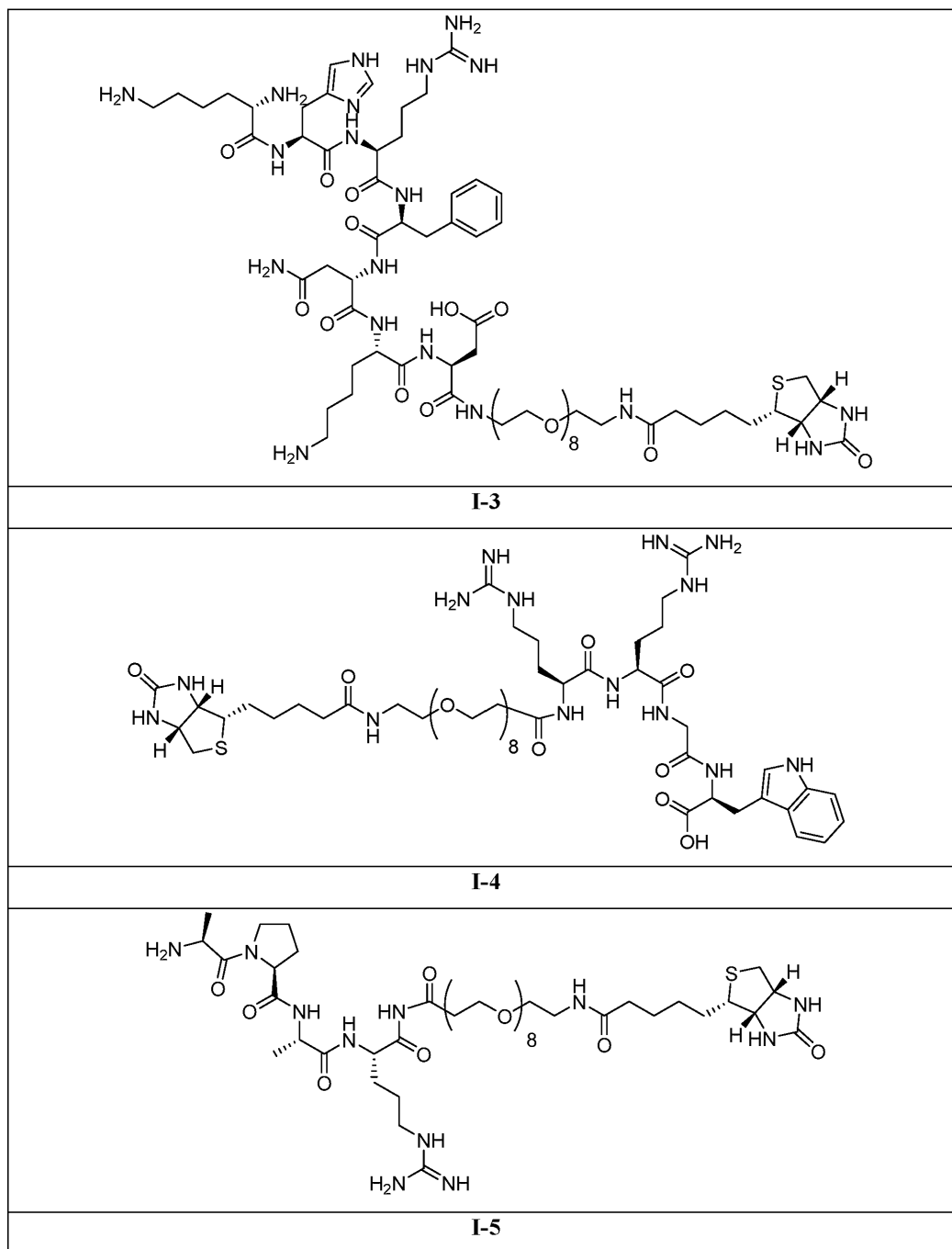
[0576] 본 발명의 예시적인 화합물을 하기 표 1 에 나타낸다.

표 1

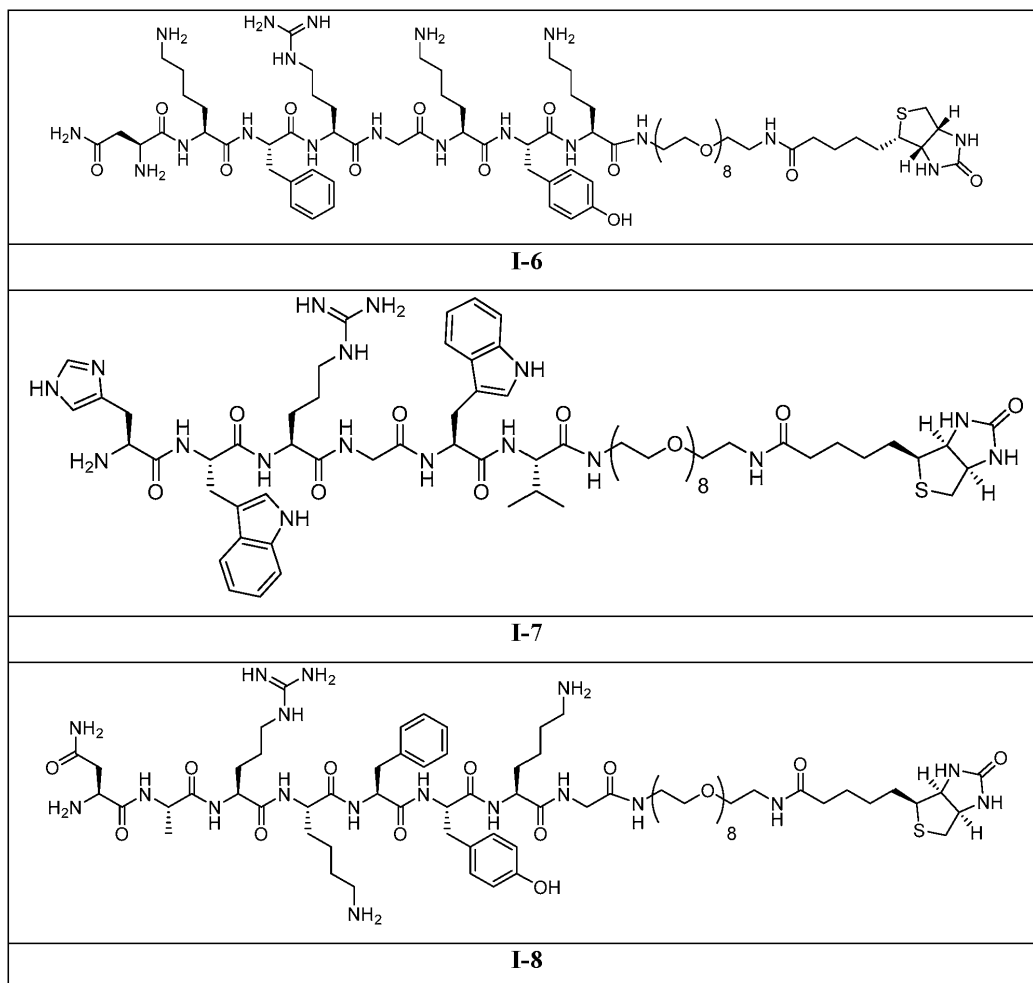
표1. 예시적인 화합물


I-1

I-2

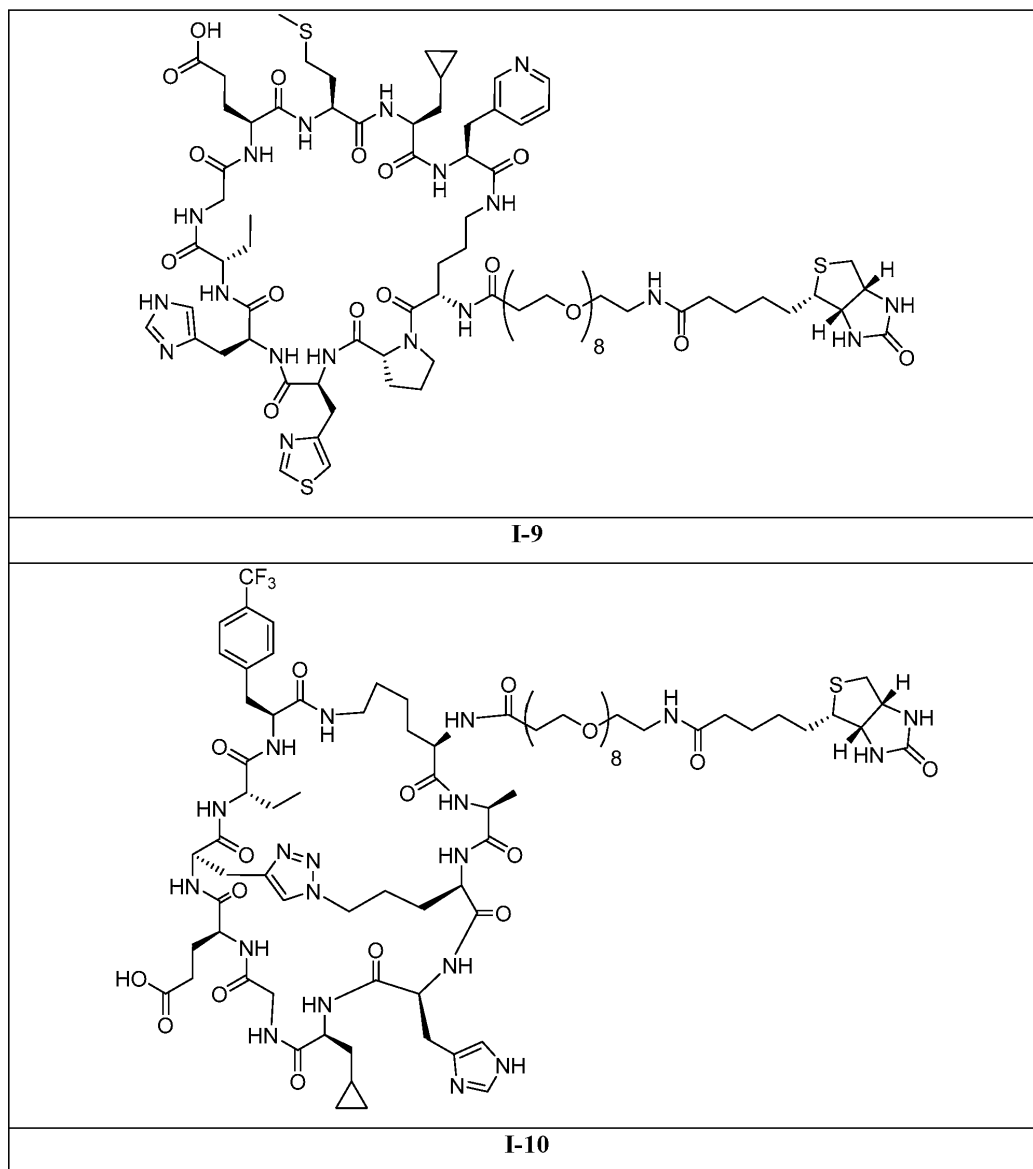
[0577]



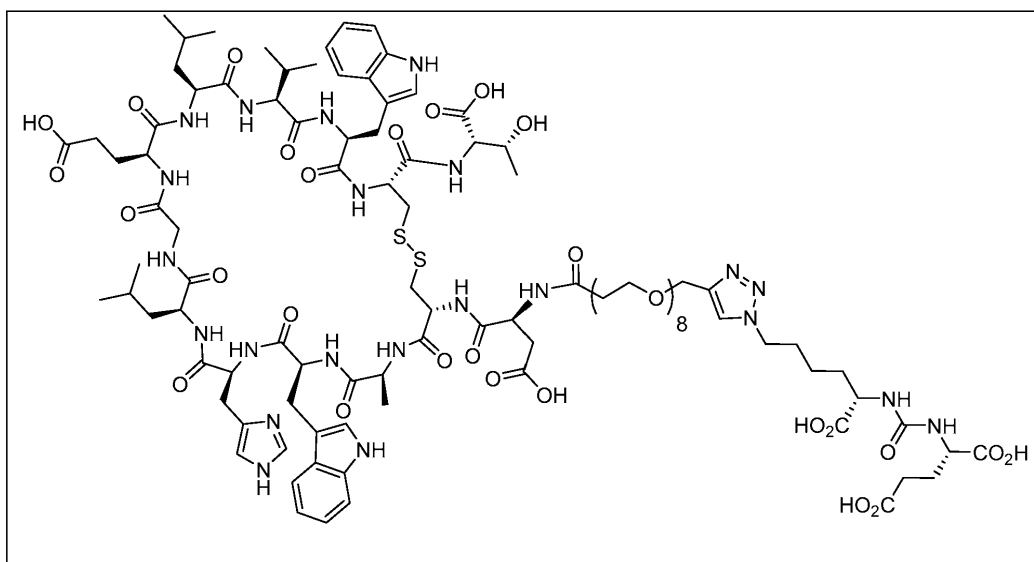
[0578]



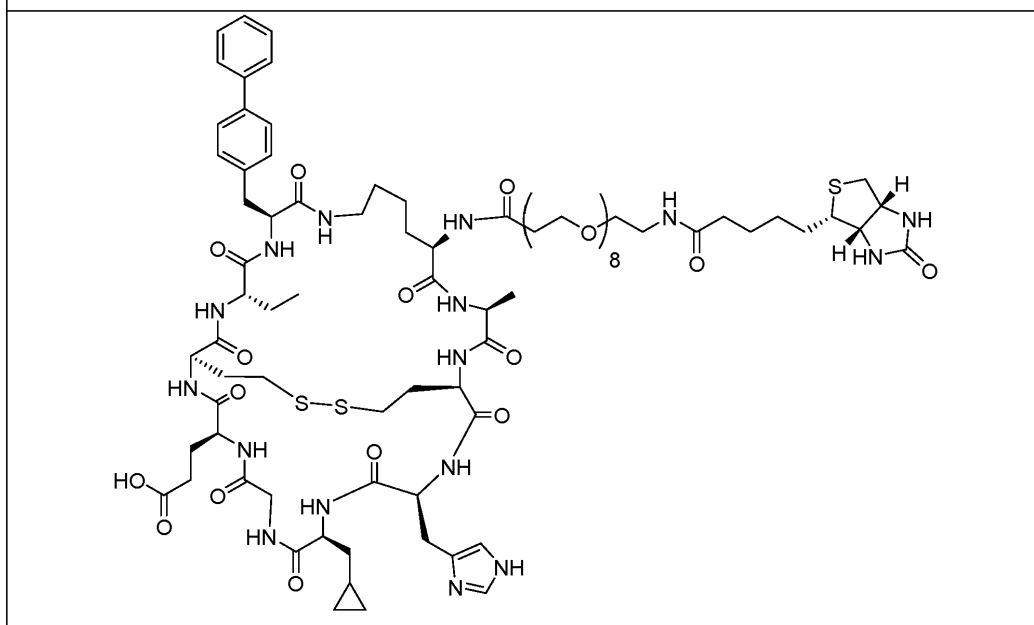
[0579]



[0580]

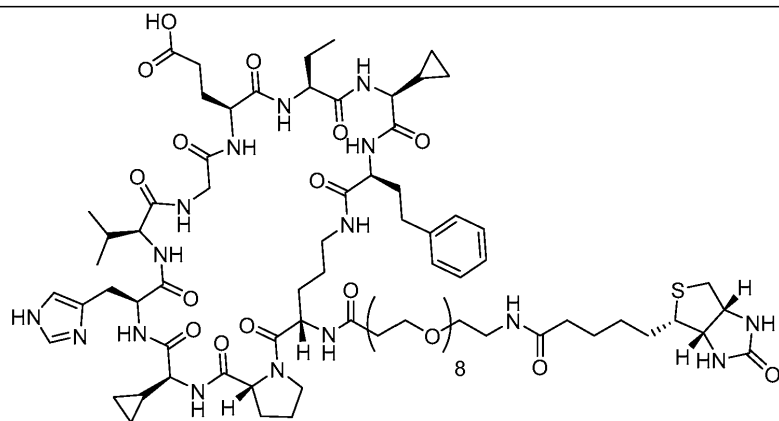


I-11

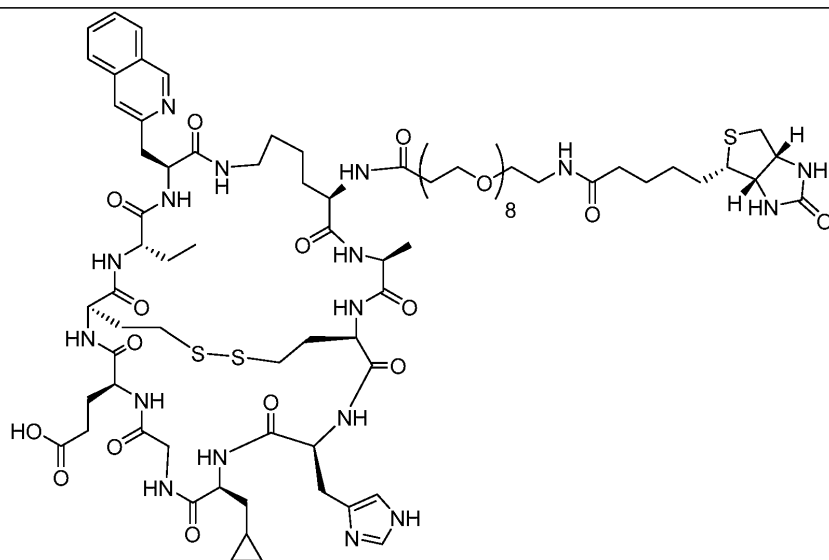


I-12

[0581]

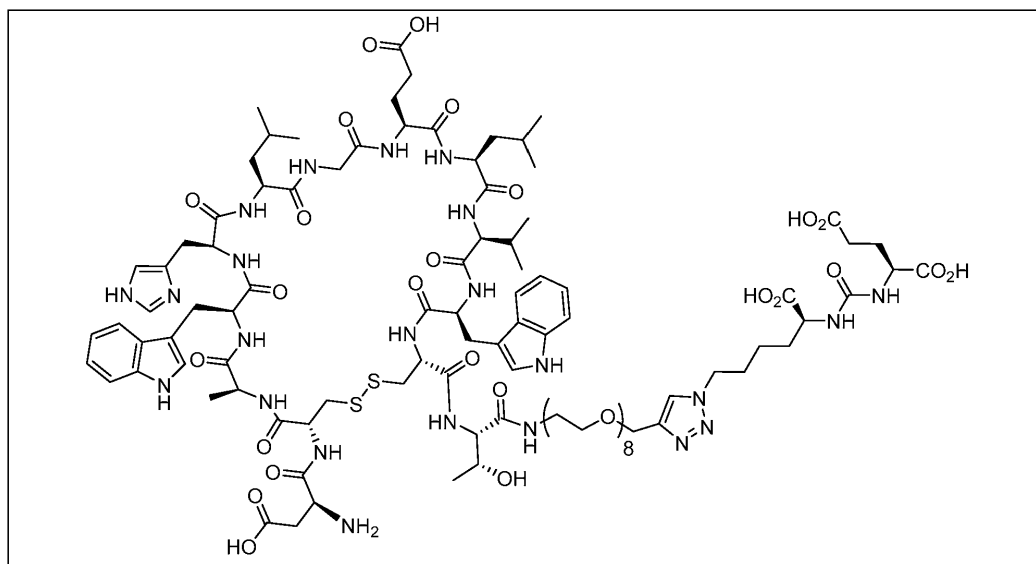


I-13

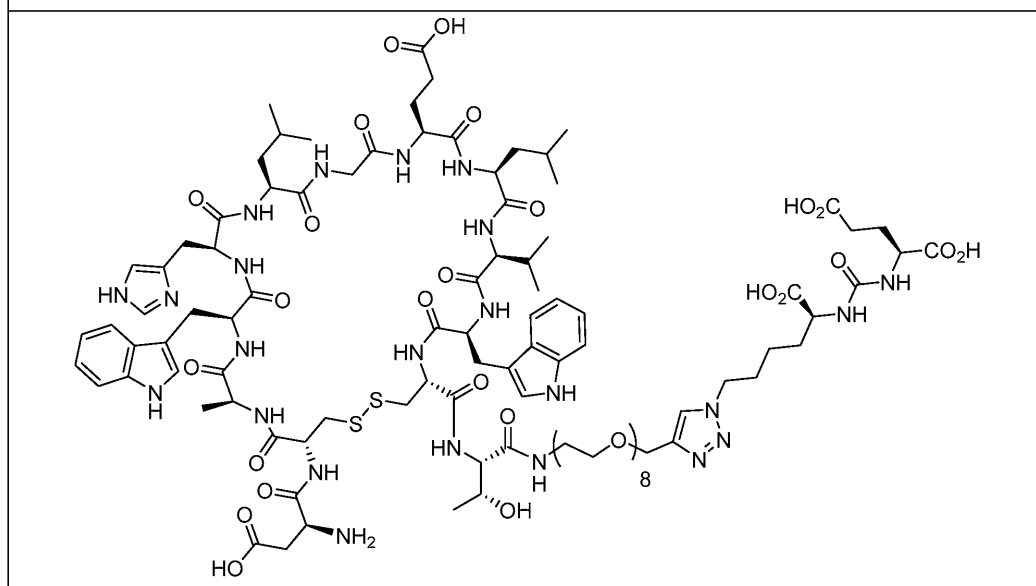


I-14

[0582]

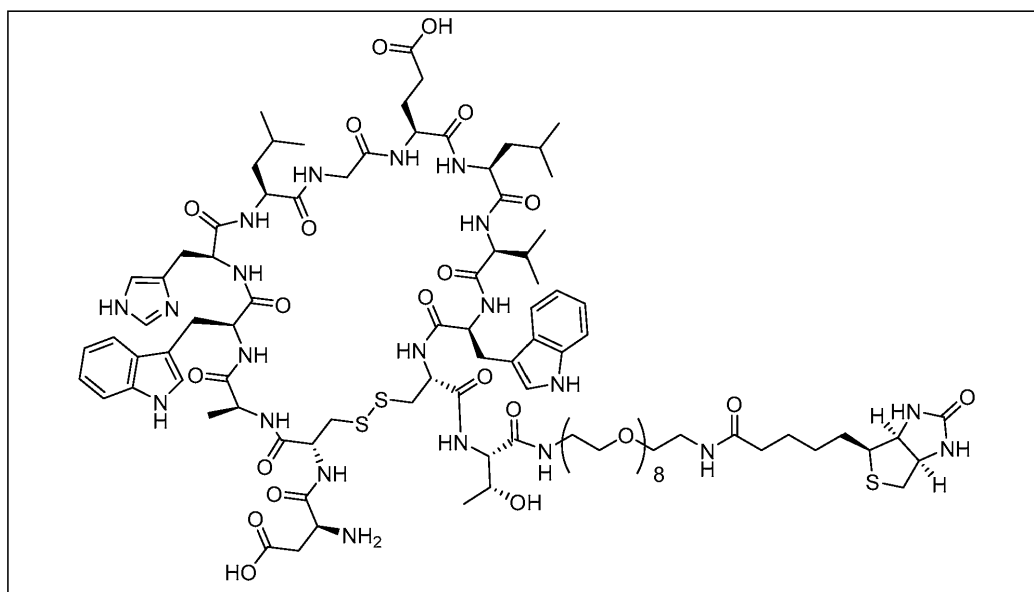


I-15

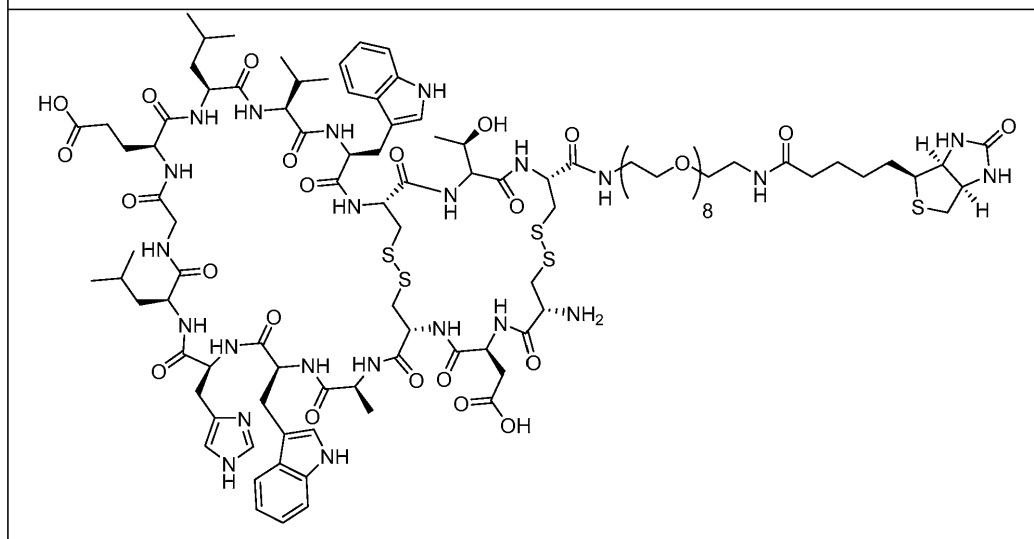


I-16

[0583]

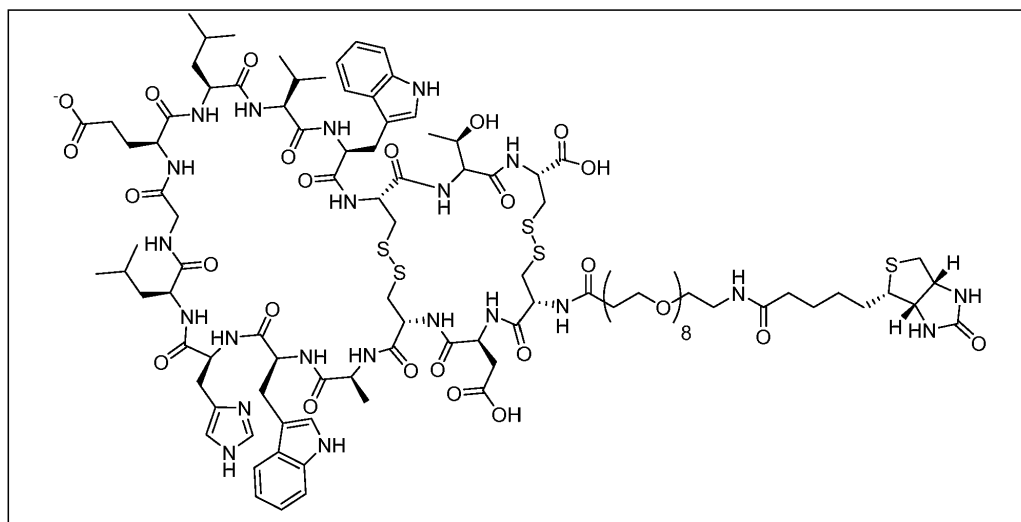


I-17

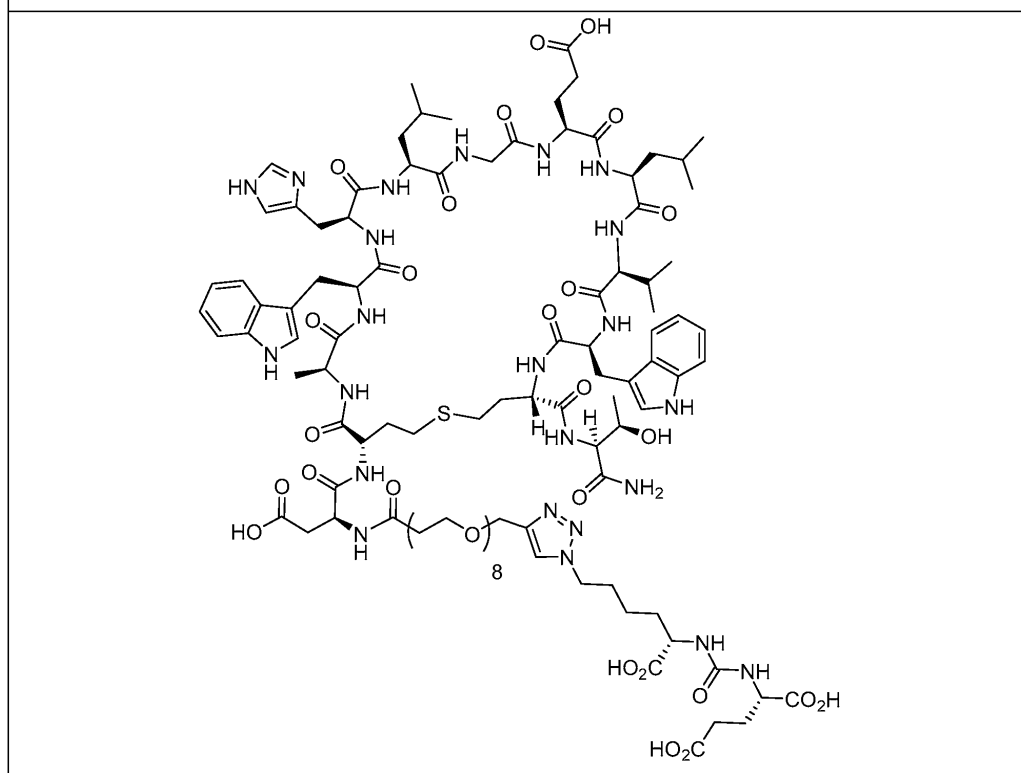


I-18

[0584]

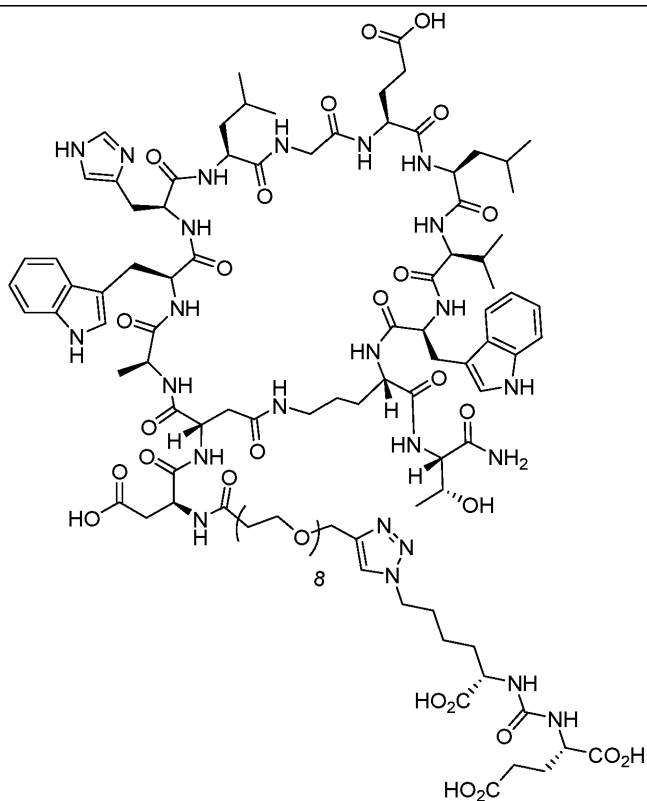


I-19



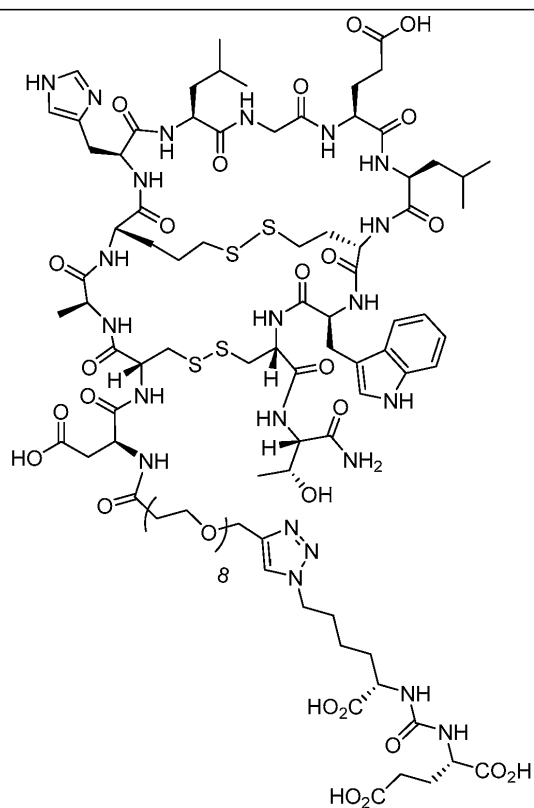
I-20

[0585]



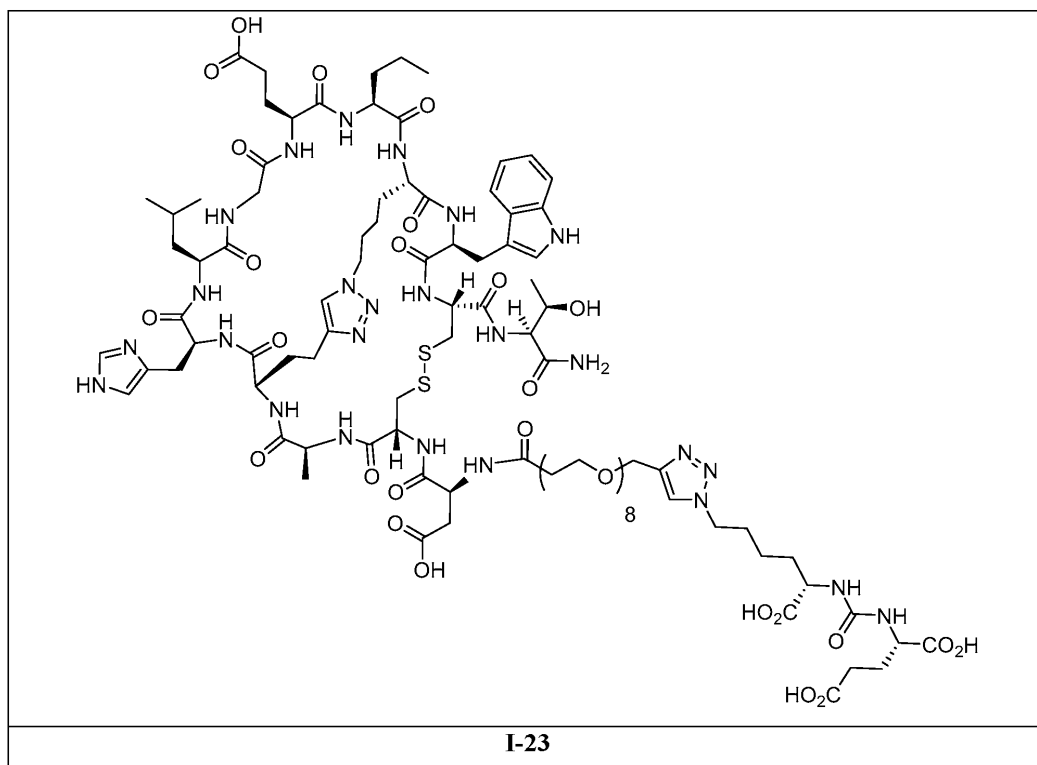
I-21

[0586]

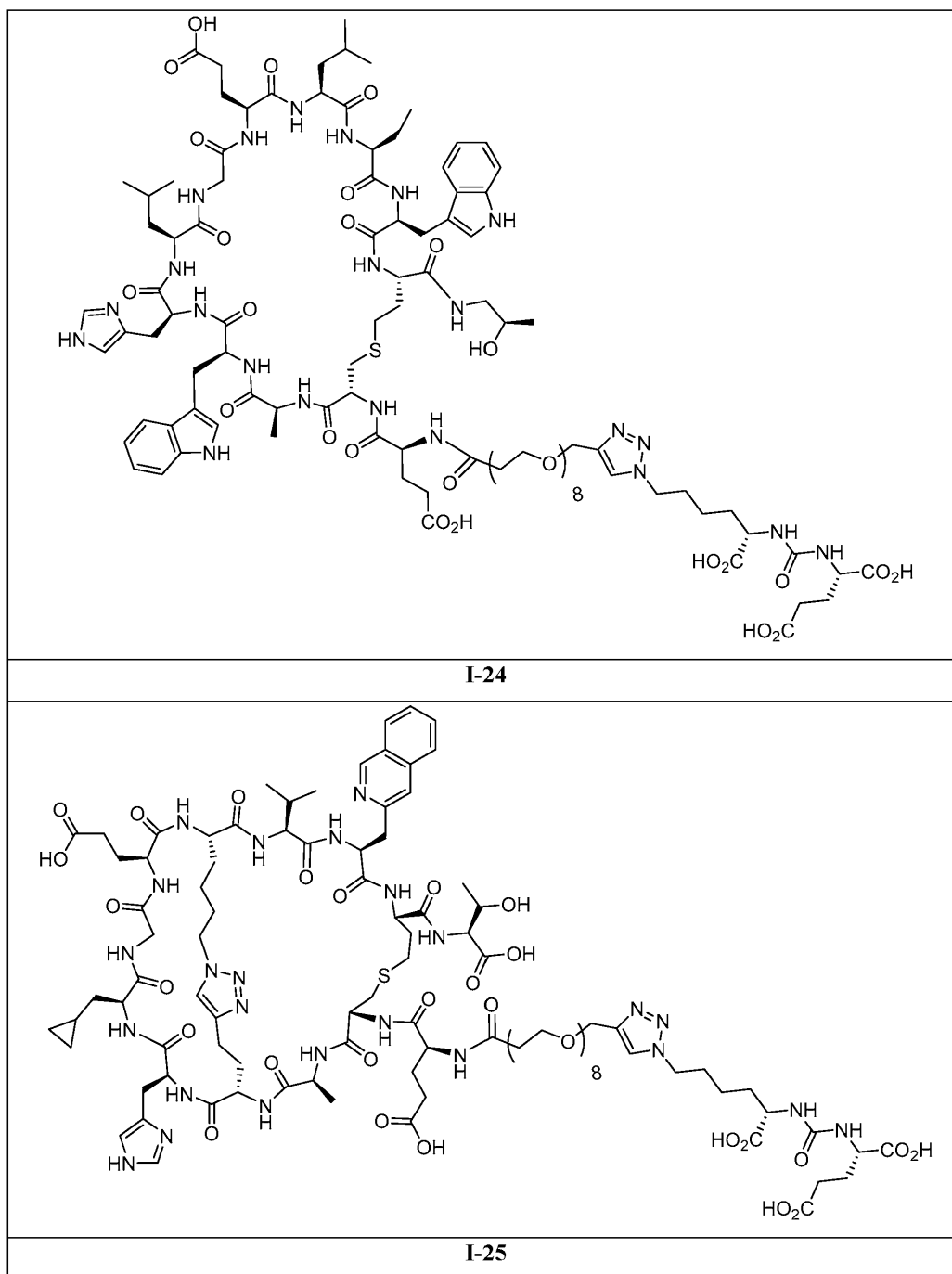


I-22

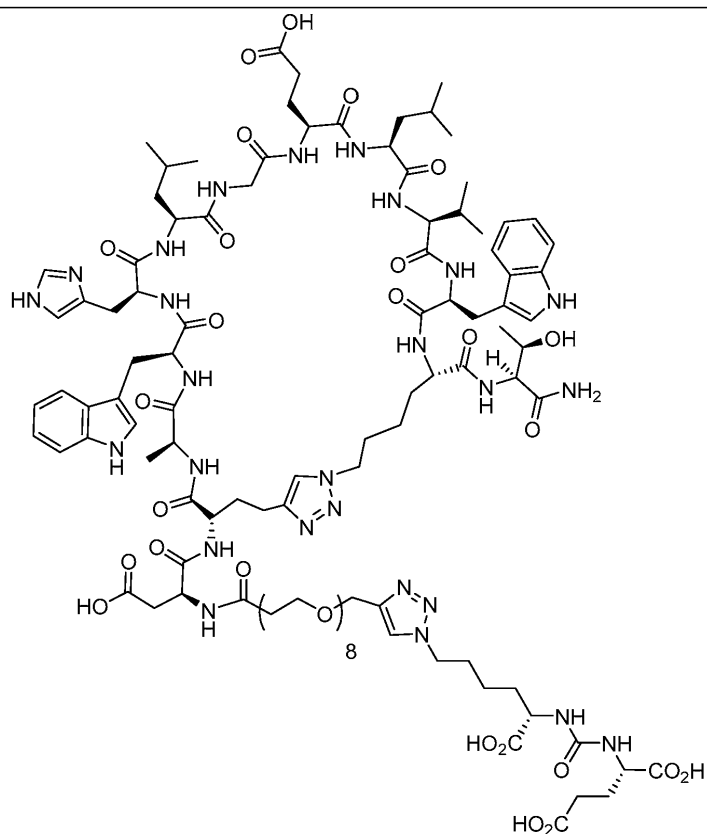
[0587]



[0588]

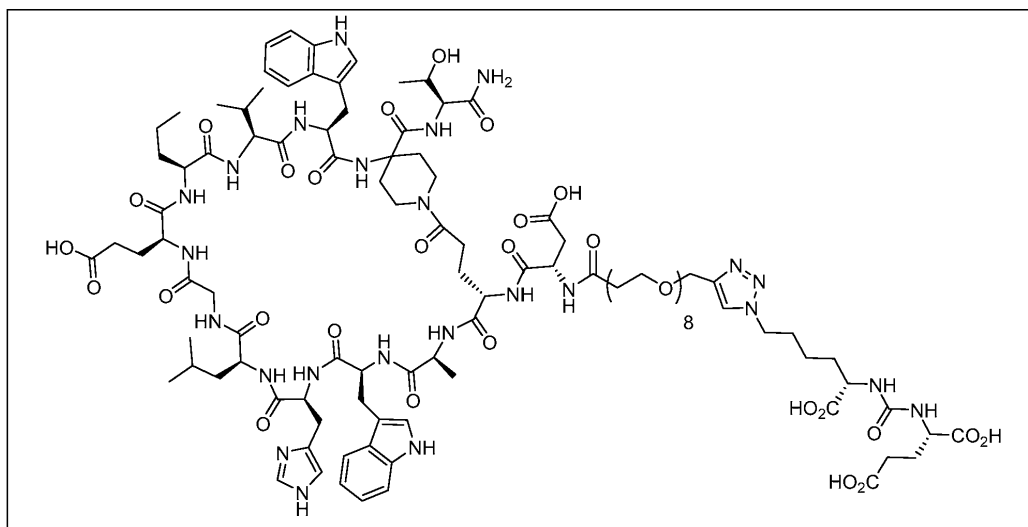


[0589]

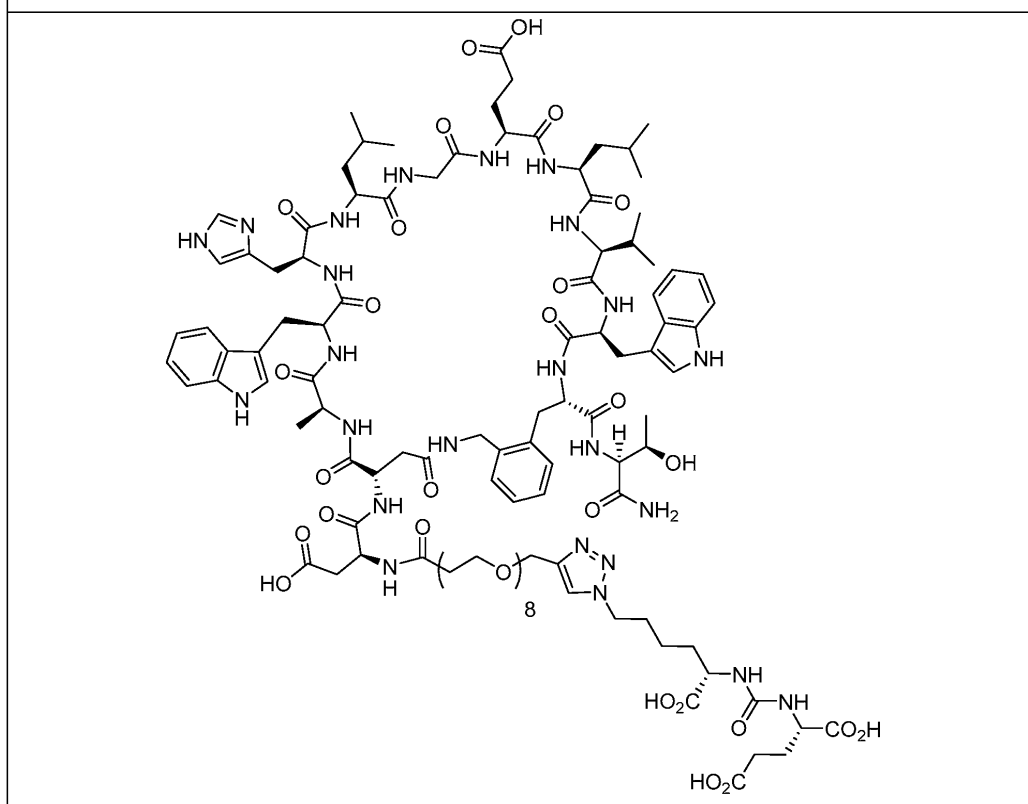


I-26

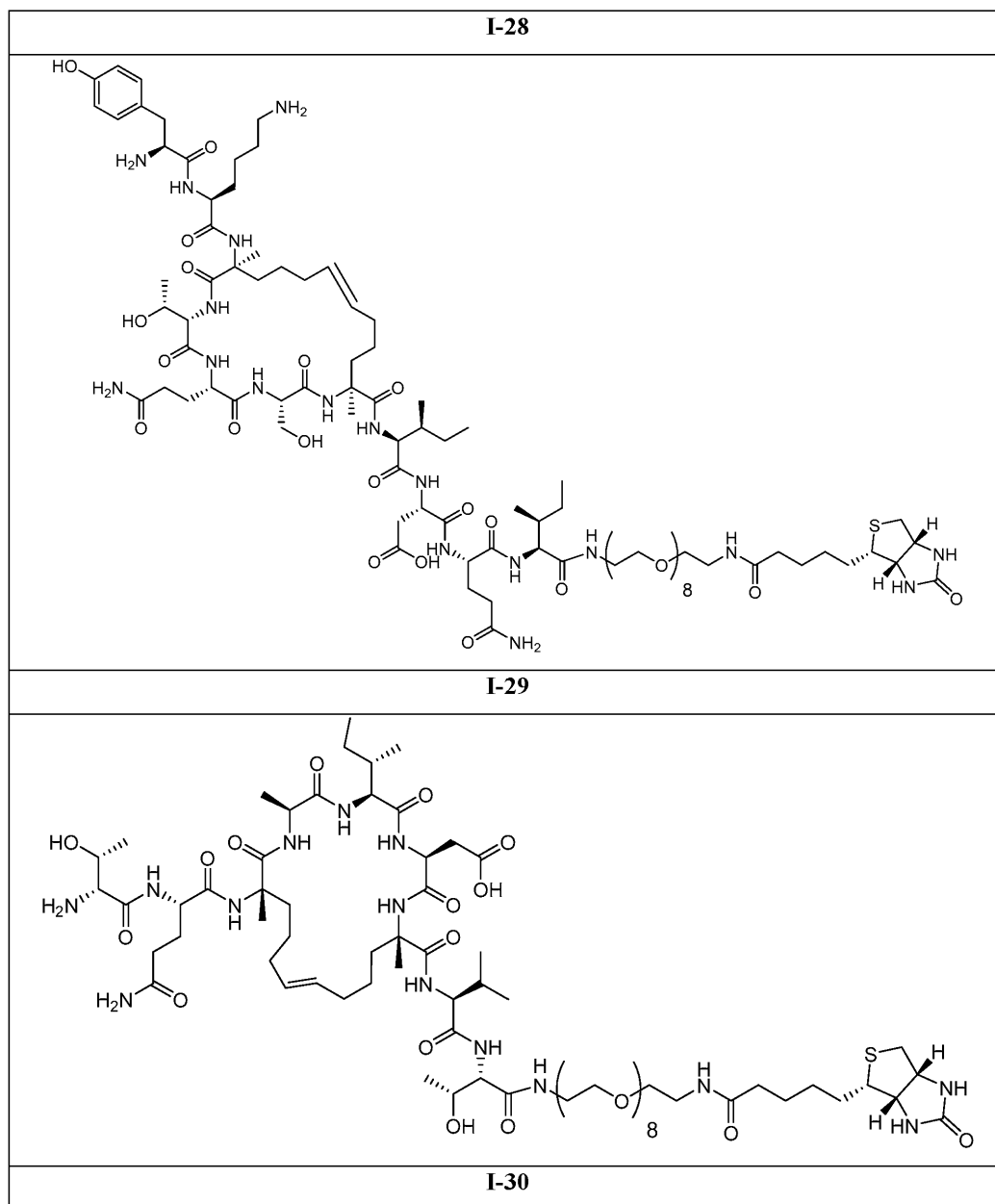
[0590]



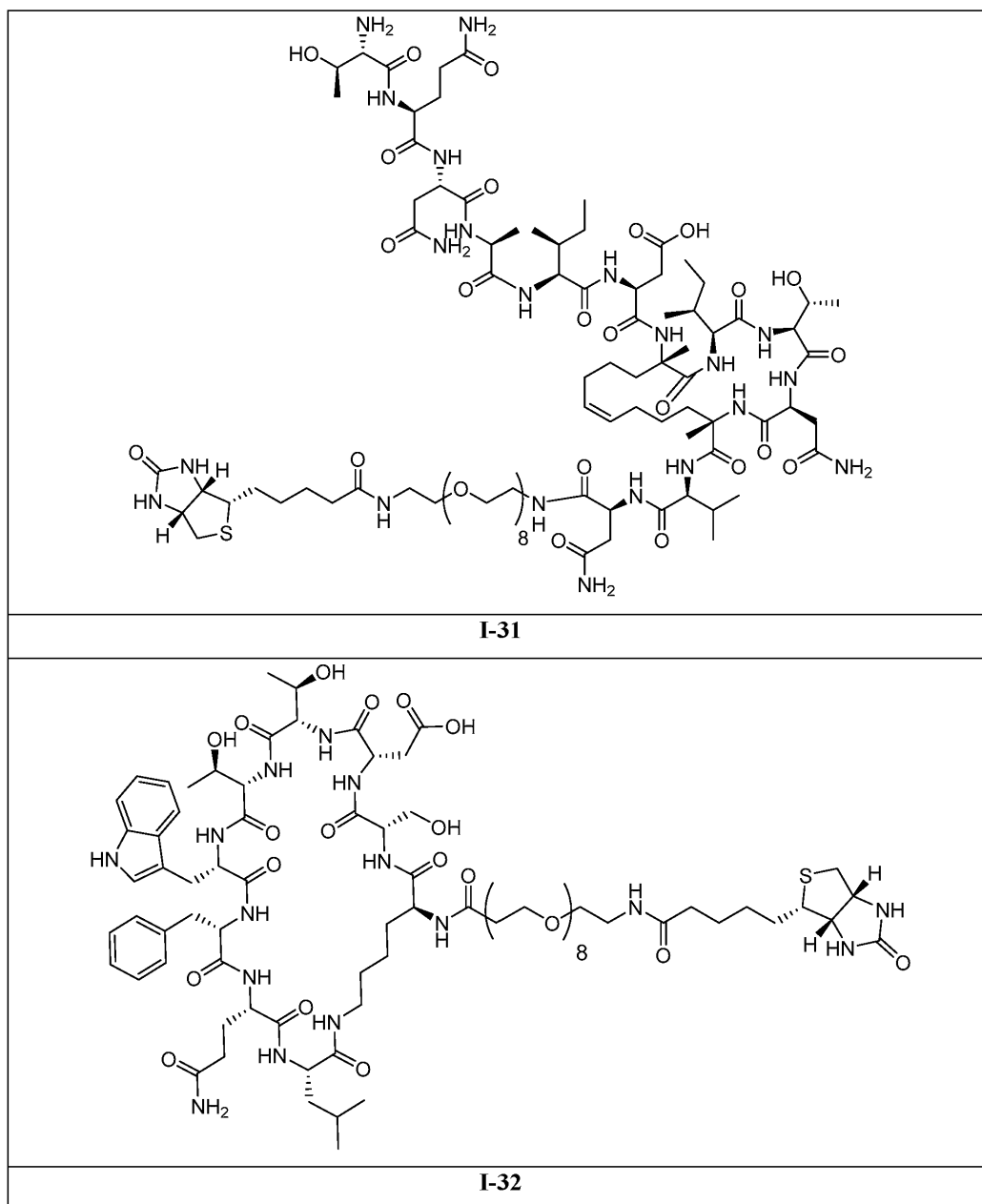
I-27



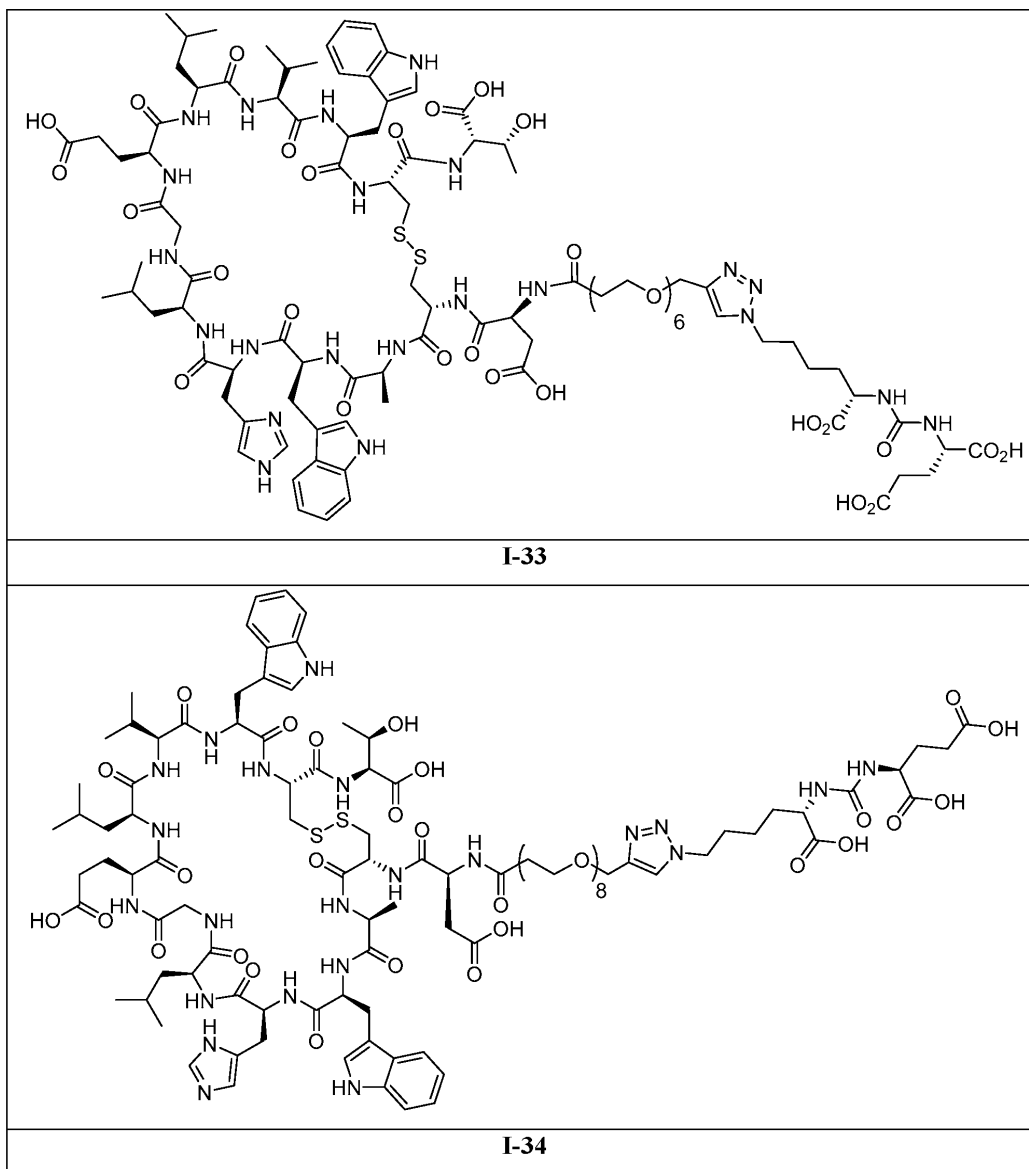
[0591]



[0592]



[0593]



[0594]

[0595]

일부 구현예에 있어서, 본 발명은 상기 표 1에 나타난 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0596]

4. 본 발명의 화합물을 제공하는 일반적인 방법:

[0597]

본 발명의 화합물은 일반적으로 유사한 화합물에 대해 당업자에게 공지된 합성 및/또는 반-합성 방법에 의해, 및 본원의 실시예에 상세히 기재된 방법에 의해 제조될 수 있거나 또는 분리될 수 있다.

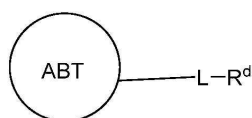
[0598]

특정한 보호기 ("PG"), 이탈기 ("LG") 또는 전환 조건이 기술된 하기 반응식에 있어서, 당업자는 다른 보호기, 이탈기 및 전환 조건이 또한 적합하며, 고려된다는 것을 이해할 것이다. 이러한 기 및 전환은 문헌 [March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, and Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999]에 상세히 기재되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0599]

본원에서 사용되는 바와 같은, 문구 "이탈기" (LG)는, 비제한적으로, 할로젠 (예를 들어, 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드), 술포네이트 (예를 들어, 메실레이트, 토실레이트, 벤젠술포네이트, 브로실레이트, 노실레이트, 트리플레이트), 디아조늄 등을 포함한다.

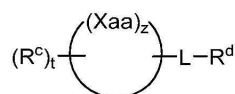
- [0600] 본원에서 사용되는 바와 같은, 문구 "산소 보호기" 는, 예를 들어 카르보닐 보호기, 히드록실 보호기 등을 포함한다. 히드록실 보호기는 당업계에서 충분히 공지되어 있으며, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] 에 상세히 기재된 것을 포함하고, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다. 적합한 히드록실 보호기의 예는, 비제한적으로, 에스테르, 알릴 에테르, 에테르, 실릴 에테르, 알킬 에테르, 아릴알킬 에테르 및 알콕시알킬 에테르를 포함한다. 이러한 에스테르의 예는 포르메이트, 아세테이트, 카보네이트 및 술포네이트를 포함한다. 구체적인 예는 포르메이트, 벤조일 포르메이트, 클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, p-클로로페녹시아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸렌디티오)펜타노에이트, 피발로에이트 (트리메틸아세틸), 크로토네이트, 4-메톡시-크로토네이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트, 카보네이트, 예컨대 메틸, 9-플루오레닐메틸, 에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(페닐술포닐)에틸, 비닐, 알릴 및 p-니트로벤질을 포함한다. 이러한 실릴 에테르의 예는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴, 트리아이소프로필실릴, 및 다른 트리알킬실릴 에테르를 포함한다. 알킬 에테르는 메틸, 벤질, p-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 트리틸, t-부틸, 알릴, 및 알릴옥시카르보닐 에테르 또는 유도체를 포함한다. 알콕시알킬 에테르는 아세탈, 예컨대 메톡시메틸, 메틸티오메틸, (2-메톡시에톡시)메틸, 벤질옥시메틸, 베타-(트리메틸실릴)에톡시메틸 및 테트라히드로피라닐 에테르를 포함한다. 아릴알킬 에테르의 예는 벤질, p-메톡시벤질 (MPM), 3,4-디메톡시벤질, 0-니트로벤질, p-니트로벤질, p-할로벤질, 2,6-디클로로벤질, p-시아노벤질, 및 2- 및 4-피콜릴을 포함한다.
- [0601] 아미노 보호기는 당업계에서 충분히 공지되어 있으며, 문헌 [Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999] 에 상세히 기재된 것을 포함하고, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다. 적합한 아미노 보호기는, 비제한적으로, 아르알킬아민, 카르바메이트, 시클릭 이미드, 알릴 아민, 아마이드 등을 포함한다. 이러한 기의 예는 t-부틸옥시카르보닐 (BOC), 에틸옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐, 트리클로로에틸옥시카르보닐, 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 벤질옥소카르보닐 (CBZ), 알릴, 프탈이미드, 벤질 (Bn), 플루오레닐메틸카르보닐 (Fmoc), 포르밀, 아세틸, 클로로아세틸, 디클로로아세틸, 트리클로로아세틸, 페닐아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤조일 등을 포함한다.
- [0602] 당업자는 화학식 I, II 또는 III 의 화합물이 하나 이상의 입체 중심을 함유할 수 있으며, 라세미 또는 부분 입체 이성질체 혼합물로서 존재할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 당업자는 또한 HPLC, 키랄 HPLC, 부분 입체 이성질체 염의 분별 결정화, 동역학적 효소 분해 (예를 들어, 진균-, 박테리아- 또는 동물-유래 리파아제 또는 에스테라아제에 의함) 를 비제한적으로 포함하는 이들 화합물의 입체 강화 또는 입체 순수 이성질체를 수득하기 위한 이성질체의 분리, 및 거울상 강화 시약을 사용한 공유적 부분 입체 이성질체 유도체의 형성에 대해 당업계에 공지된 많은 방법이 존재한다는 것을 이해할 것이다.
- [0603] 당업자는 지방족 기, 알코올, 카르복실산, 에스테르, 아마이드, 알데히드, 할로젠 및 니트릴과 같은 본 발명의 화합물에 존재하는 다양한 관능기가, 환원, 산화, 에스테르화, 가수분해, 부분적 산화, 부분적 환원, 할로젠화, 탈수, 부분적 수화 및 수화를 비제한적으로 포함하는 당업계에 충분히 공지된 기술에 의해 상호 전환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 문헌 ["March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001] 참조, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다. 이러한 상호 전환은 상기에서 언급한 기술 중 하나 이상을 요구할 수 있으며, 본 발명의 화합물을 합성하기 위한 특정한 방법은 하기의 예시에 기재되어 있다.
- [0604] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 ARM 을 제조하는데 유용한 화합물을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 시클로부타 반응, 예를 들어 클릭 화학 또는 이의 변형을 통해 ARM 분자의 구축에 유용한 화합물을 제공한다.
- [0605] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 IV 의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



IV

[0606]

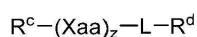
- [0607] (식 중,
- [0608] ABT 는 항체 결합 부분이고;
- [0609] L 은 링커 부분이고;
- [0610] R^d 는 $-L^a-R'$ 이고, R^d 는 $-C\equiv C-$ 또는 $-N_3$ 를 포함하며;
- [0611] 각각의 L^a 는 독립적으로 공유 결합, 또는 C_1-C_{20} 지방족 또는 1-5 개의 헤테로원자를 갖는 C_1-C_{20} 헤테로지방족에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고, 상기 기의 하나 이상의 메틸렌 단위는 임의로 및 독립적으로 $-C(R')_2-$, $-Cy-$, $-O-$, $-S-$, $-S-S-$, $-N(R')-$, $-C(O)-$, $-C(S)-$, $-C(NR')-$, $-C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)N(R')-$, $-N(R')C(O)O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R')-$, $-C(O)S-$ 또는 $-C(O)O-$ 로 대체되며;
- [0612] 각각의 $-Cy-$ 는 독립적으로 C_{3-20} 지방족 고리, C_{6-20} 아릴 고리, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 20-원 헤테로아릴 고리, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 20-원 헤테로시클릴 고리에서 선택되는 임의로 치환되는 2 가 기이고;
- [0613] 각각의 R' 는 독립적으로 $-R$, $-C(O)R$, $-CO_2R$, 또는 $-SO_2R$ 이고;
- [0614] 각각의 R 은 독립적으로 $-H$, 또는 C_{1-30} 지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{1-30} 헤테로지방족, C_{6-30} 아릴, C_{6-30} 아릴지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 C_{6-30} 아릴헤테로지방족, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 30-원 헤테로아릴, 및 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 1-10 개의 헤테로원자를 갖는 3 내지 30-원 헤테로시클릴에서 선택되는 임의로 치환되는 기이거나, 또는
- [0615] 2 개의 R 기는 임의로 및 독립적으로 함께, 공유 결합을 형성하거나, 또는
- [0616] 동일한 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 상기 원자와 함께, 상기 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성하거나; 또는
- [0617] 2 개 이상의 원자 상의 2 개 이상의 R 기는 임의로 및 독립적으로 이들의 개재 원자와 함께, 상기 개재 원자 이외에, 산소, 질소, 황, 인 및 규소에서 독립적으로 선택되는 0-10 개의 헤테로원자를 갖는 임의로 치환되는 3 내지 30-원 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭 고리를 형성한다).
- [0618] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 IV-a 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



IV-a

- [0619]
- [0620] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다).

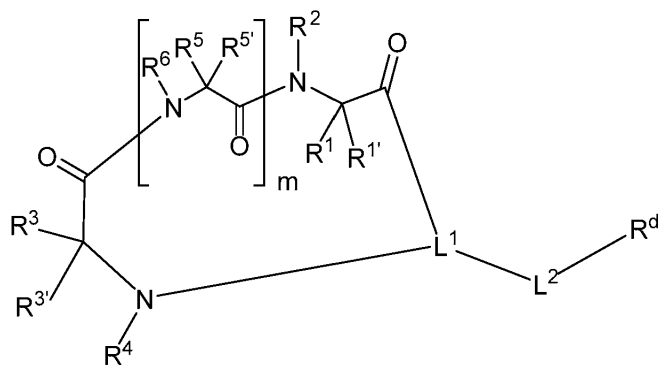
- [0621] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 IV-b 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



IV-b

- [0622]
- [0623] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다).

[0624] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 IV-c 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

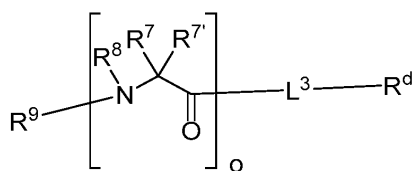


IV-c

[0625]

[0626] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다).

[0627] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 IV-d 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

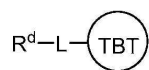


IV-d

[0628]

[0629] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다).

[0630] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 V 의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:



V

[0631]

[0632] (식 중, 각 변수는 독립적으로 본 발명에서 기술한 바와 같다).

[0633] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[0634] 제 1 반응성 부분을 포함하는 화학식 IV, IV-a, IV-b, IV-c 또는 IV-d 의 제 1 화합물 또는 이의 염을 제공하는 단계;

[0635] 제 2 반응성 부분을 포함하는 화학식 V 의 제 2 화합물 또는 이의 염을 제공하는 단계; 및

[0636] 제 1 화합물을 제 2 화합물과 반응시켜, 시클로부가 반응을 통해 제 1 반응성 부분을 제 2 반응 부분과 반응시키는 단계.

[0637] 많은 시클로부가 반응이 본 발명에 따라서 사용될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 시클로부가 반응은 [4+2] 반응이다. 일부 구현예에 있어서, 시클로부가 반응은 [3+2] 반응이다. 일부 구현예에 있어서, [3+2] 반응은 클릭 화학 반응이다. 일부 구현예에 있어서, 제 1 반응성 부분은 $-C\equiv C-$ 이고, 제 2 반응성 부분은 $-N_3$ 이다. 일부 구현예에 있어서, 제 1 반응성 부분은 $-N_3$ 이고, 제 2 반응성 부분은 $-C\equiv C-$ 이다.

[0638] 5. 용도, 제제 및 투여:

[0639] 약학적으로 허용 가능한 조성물

[0640] 또다른 구현예에 따르면, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 유도체 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥬반트 또는 비히클을 포함하는 조성물을 제공한다. 본 발명의 조성물에서의 화합물의 양은 내인성 항체를 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 선택적으로 제지향시켜, 항체-유도, 세포-매개성 면역성, 예를 들어 세포 독성을 유도하는데 효과적인 정도이다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물에서의

화합물의 양은 내인성 항체를 암 세포에 선택적으로 제지항시켜, 생물학적 샘플에서 또는 환자에서 항체-유도, 세포-매개성 세포 독성을 유도하는데 효과적인 정도이다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 이러한 조성물을 필요로 하는 환자에게 투여하기 위해 제제화된다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 조성물은 환자에게 경우 투여하기 위해 제제화된다.

[0641] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "환자" 는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0642] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체, 아유반트 또는 비히클" 은 제제화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비-독성 담체, 아유반트 또는 비히클을 지칭한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 아유반트 또는 비히클은, 비제한적으로, 이온 교환제, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산 수소 이나트륨, 인산 수소 칼륨, 염화 나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 올 지방을 포함한다.

[0643] "약학적으로 허용 가능한 유도체" 는 수용자에게 투여시, 직접적으로 또는 간접적으로, 본 발명의 화합물 또는 저해 활성 대사 산물 또는 이의 잔류물을 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 비-독성 염, 에스테르, 에스테르의 염 또는 다른 유도체를 의미한다.

[0644] 본 발명의 조성물은 경구적으로, 비경구적으로, 흡입 스프레이에 의해, 국소적으로, 직장적으로, 비강적으로, 협측적으로, 질적으로, 또는 이식된 저장소를 통해 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "비경구" 는 피하, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액내, 흉골내, 척수강내, 간내, 병변내 및 두개내 주사 또는 주입 기술을 포함한다. 바람직하게는, 조성물은 경구적으로, 복강내 또는 정맥내 투여된다. 본 발명의 조성물의 멸균 주사 가능한 형태는 수성 또는 유성 현탁액일 수 있다. 이들 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여, 당업계에 공지된 기술에 따라서 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한 비-독성의 경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서의, 멸균 주사 가능한 용액 또한 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거 용액 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 편리하게 사용된다.

[0645] 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디-글리세리드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 지방산, 예컨대 올레산 및 이의 글리세리드 유도체는, 특히 이들의 폴리옥시에틸화된 형태의 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연의 약학적으로 허용 가능한 오일처럼, 주사제의 제조에 유용하다. 이들 오일 용액 또는 현탁액은 또한 장쇄 알코올 희석제 또는 분산제, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로오스, 또는 유화액 및 현탁액을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 투여 형태의 제제에 통상적으로 사용되는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체, 또는 다른 투여 형태의 제조에 통상적으로 사용되는, 다른 통상적으로 사용되는 계면활성제, 예컨대 Tweens, Spans 및 다른 유화제 또는 생체 이용률 향상제가 제제의 목적을 위해 사용될 수 있다.

[0646] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 캡슐, 정제, 수성 현탁액 또는 용액을 비제한적으로 포함하는 임의의 경구적으로 허용 가능한 투여 형태로 경구적으로 투여될 수 있다. 경구용 정제의 경우에 있어서, 통상적으로 사용되는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함한다. 또한, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제가 전형적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여의 경우, 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함한다. 수성 현탁액이 경구용으로 요구되는 경우, 활성 성분은 유화제 및 현탁제와 조합된다. 또한, 원하는 경우, 특정한 감미제, 향미제 또는 착색제가 첨가될 수 있다.

[0647] 대안적으로, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다. 이들은 작용제를 실온에서 고체이지만, 직장 온도에서 액체인 적합한 비-자극성 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 따라서 직장서 용융되어 약물을 방출할 것이다. 이러한 물질은 코코아 버터, 밀랍 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0648] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은, 특히 치료의 표적이 눈, 피부 또는 하부 장관의 질환을 포함하는, 국소 적용에 의해 용이하게 접근 가능한 영역 또는 기관을 포함하는 경우에, 또한 국소적으로 투여될 수 있다.

적합한 국소용 제제는 이들 영역 또는 기관 각각에 대해 용이하게 제조된다.

- [0649] 하부 장관에 대한 국소 적용은 직장 좌제 제제 (상기 참조) 에서, 또는 적합한 관장 제제에서 수행될 수 있다. 국소적 경피 패치가 또한 사용될 수 있다.
- [0650] 국소 적용의 경우, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 담체에 현탁된 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 연고로 제제화될 수 있다. 본 발명의 화합물의 국소 투여용 담체는, 비제한적으로, 광유, 액체 바셀린, 화이트 바셀린, 프로필렌 글리콜, 폴리옥시에틸렌, 폴리옥시프로필렌 화합물, 유화 왁스 및 물을 포함한다. 대안적으로, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체에 현탁된 또는 용해된 활성 성분을 함유하는 적합한 로션 또는 크림으로 제제화될 수 있다. 적합한 담체는, 비제한적으로, 광유, 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 60, 세틸 에스테르 왁스, 세테아틸 알코올, 2-옥틸도데칸올, 벤질 알코올 및 물을 포함한다.
- [0651] 안과용의 경우, 제공된 약학적으로 허용 가능한 조성물은 벤잘코늄 클로라이드와 같은 방부제의 존재 또는 부재 하에, 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 중의 미분화된 현탁액으로서, 또는 바람직하게는 등장성의, pH 조정된 멸균 식염수 중의 용액으로서 제제화될 수 있다. 대안적으로, 안과용의 경우, 약학적으로 허용 가능한 조성물은 바셀린과 같은 연고로 제제화될 수 있다.
- [0652] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 또한 비강 에어로졸 또는 흡입에 의해 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학 제제의 분야에서 충분히 공지된 기술에 따라서 제조되며, 벤질 알코올 또는 다른 적합한 방부제, 생체 이용율을 향상시키기 위한 흡수 촉진제, 플루오로카본 및/또는 다른 통상적인 가용화제 또는 분산제를 사용하여 식염수 중의 용액으로서 제조될 수 있다.
- [0653] 가장 바람직하게는, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 경구 투여를 위해 제제화된다. 이러한 제제는 음식과 함께 또는 음식없이 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식없이 투여된다. 다른 구현예에 있어서, 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 음식과 함께 투여된다.
- [0654] 단일 투여 형태의 조성물을 제조하기 위해서 담체 물질과 조합될 수 있는 본 발명의 화합물의 양은 치료되는 숙주, 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 제공된 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 저해제의 투여량이 이들 조성물을 수용하는 환자에게 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.
- [0655] 또한, 임의의 특정한 환자에 대한 특정한 투여량 및 치료 계획은 사용되는 특정한 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 배설률, 약물 조합, 및 치료 의사의 판단 및 치료되는 특정한 질환의 중증도를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것으로 이해해야 한다. 조성물에서의 본 발명의 화합물의 양은 또한 조성물에서의 특정한 화합물에 의존할 것이다.
- [0656] **화합물 및 약학적으로 허용 가능한 조성물의 용도**
- [0657] 본원에서 기술한 화합물 및 조성물은 일반적으로 내인성 항체를 질환 세포, 예를 들어 암 세포에 선택적으로 재지향시켜, 항체-유도, 세포-매개성 면역 반응, 예를 들어 세포 독성을 유도하는데 유용하다.
- [0658] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 표적을 제공된 작용제, 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 항체, 예를 들어 내인성 항체를 표적에 동원하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 동원된 항체는 하나 이상의 내인성 항체를 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 동원된 항체는 하나 이상의 항원에 대해 특이성을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 동원된 항체는 하나 이상의 펩티드 항원 또는 단백질에 대해 특이성을 가진다. 일부 구현예에 있어서, 동원된 항체는 동일한 항원 또는 단백질에 대한 항체가 아니라는 점에서 이종성이다.
- [0659] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 표적을 제공된 작용제, 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 면역 세포를 표적에 동원하는 방법을 제공한다.
- [0660] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 표적을 제공된 작용제, 화합물 또는 조성물과 접촉시키는 것을 포함하는, 표적에 대한 하나 이상의 면역계 활동을 유발, 생성, 장려 및/또는 향상시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 면역계 활동은 ADCC 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 면역계 활동은 ADCP 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 면역계 활동은 ADCC 및 ADCP 모두이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 면역계 활동은 보체 의존 세포 독성 (CDC) 이거나 또는 이것을 포함한다.

일부 구현예에 있어서, 면역계 활동은 ADCVI 이거나 또는 이것을 포함한다.

- [0661] 일부 구현예에 있어서, 표적은 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 표적은 대상에서의 암 세포이다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 방법은 제공된 작용제, 화합물 또는 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0662] 일부 구현예에 있어서, 이의 표적과 접촉할 때, 제공된 작용제 및 화합물은 표적 세포 상에서 항체 및 Fc 수용체와 복합체를 형성한다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하기를 포함하는 복합체를 제공한다:
- [0663] 항체 결합 부분,
- [0664] 표적 결합 부분, 및
- [0665] 임의로 링커 부분
- [0666] 을 포함하는 작용제,
- [0667] Fc 영역, 및
- [0668] Fc 수용체,
- [0669] 상기 항체 결합 부분은 만능 항체 결합 부분이다.
- [0670] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 각각 독립적으로 하기를 포함하는 2 개 이상의 복합체를 포함하는 복합체를 제공한다:
- [0671] 항체 결합 부분,
- [0672] 표적 결합 부분, 및
- [0673] 임의로 링커 부분
- [0674] 을 포함하는 작용제,
- [0675] Fc 영역, 및
- [0676] Fc 수용체,
- [0677] 상기 복합체의 Fc 영역은 상이한 항원 또는 단백질에 대한 항체 및/또는 이의 단편의 것이다.
- [0678] 일부 구현예에 있어서, 복합체의 Fc 영역은 상이한 단백질에 대한 항체 및/또는 이의 단편의 것이다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 Fc 영역은 내인성 항체 및/또는 이의 단편의 것이다.
- [0679] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는" 은, 본원에서 기술한 바와 같은 질환 또는 장애, 또는 이의 하나 이상의 증상의 진행을 역전, 완화, 발병 지연 또는 억제하는 것을 지칭한다. 일부 구현예에 있어서, 치료는 하나 이상의 증상이 발생한 후에 투여될 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 치료는 증상이 없을 때 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 시작 전에 (예를 들어, 증상의 이력에 비추어, 및/또는 유전적 또는 다른 감수성 인자에 비추어) 감수성 개체에게 투여될 수 있다. 치료는, 예를 들어 이들의 재발을 방지하거나 또는 지연시키기 위해서, 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.
- [0680] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 하나 이상의 장애, 질환 및/또는 상태의 치료 방법을 제공하며, 상기 장애, 질환 또는 상태는 암이다.
- [0681] 용어 "신생물" 또는 "암" 은, 양성 또는 악성 신생물, 즉, 세포 증식에 의해 종종 정상보다 빠르게 성장하며, 새로운 성장을 시작한 자극이 중단된 후에 계속 성장하는 비정상 조직의 형성 및 성장을 초래하는 병리학적 과정을 지칭하기 위해서, 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 악성 신생물은 구조적 조직의 부분적 또는 완전한 결손 및 정상 조직과의 기능적 조정을 나타내며, 대부분이 주변 조직을 침범하고, 여러 부위로 전이되며, 적절하게 치료되지 않으면, 제거 시도 후에 재발 할 수 있고, 환자의 사망을 유발할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 신생물은 모든 양성 질환 상태를 설명하기 위해서 사용되며, 악성 혈행성, 복수 및 고형 종양과 관련된 병리학적 과정을 포함하거나 망라한다. 대표적인 암은, 예를 들어 전립선암, 전이성 전립선암, 위암, 결장암, 직장암, 간암, 췌장암, 폐암, 유방암, 자궁 경부암, 자궁체암, 난소암, 고환암, 방광암, 신장암, 뇌하수체/신경, 두경부암, 인후암, 호지킨 병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 백혈병, 흑색종, 비-흑색종 피부암, 급성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 유잉 육종, 소세포 폐암, 융모막 암종, 횡문근 육종, 윌름스 종양, 신경 아세포종, 털세포 백혈병, 입/인두암, 식도암, 후두암, 신장암 및 림프종을 포함하며, 특히 이들

은 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물에 의해 치료될 수 있다. 무엇보다도, 제공된 기술 (예를 들어, 화합물, 조성물, 방법 등) 은 특히 암의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

[0682] 또한, 본 발명은 증식성 질환의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 본원의 정의에 따른 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 수화물 또는 용매화물의 용도를 제공한다.

[0683] **조합 요법**

[0684] 치료되는 특정한 상태 또는 질환에 따라, 그 상태를 치료하기 위해서 통상적으로 투여되는 추가의 치료제가 본 발명의 화합물 및 조성물과 조합하여 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해서 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 상태에 적절한" 것으로서 알려져 있다.

[0685] 특정한 구현예에 있어서, 제공된 조합물 또는 이의 조성물은 또다른 치료제와 조합하여 투여된다.

[0686] 본 발명의 조합물과 조합될 수 있는 작용제의 예는, 비제한적으로, 하기의 것을 포함한다: 알츠하이머 병 치료제, 예컨대 Aricept® 및 Exelon®; HIV 치료제, 예컨대 리토나비르; 파킨슨 병 치료제, 예컨대 L-DOPA/카르비도파, 엔타카폰, 로핀롤, 프라미펙솔, 브로모크립틴, 페르골리드, 트리헥세펜딜 및 아만타딘; 다발성 경화증 (MS) 치료제, 예컨대 베타 인터페론 (예를 들어, Avonex® 및 Rebif®), Copaxone® 및 미톡산트론; 천식 치료제, 예컨대 알부테롤 및 Singulair®; 조현병 치료제, 예컨대 지프렉사, 리스페르달, 세로쿠엘 및 할로페리돌; 항-염증제, 예컨대 코르티코스테로이드, TNF 차단제, IL-1 RA, 아자티오프린, 시클로포스파미드 및 술파살라진; 면역 조절 및 면역 억제제, 예컨대 시클로스포린, 타크롤리무스, 라파마이신, 미코페놀레이트 모페틸, 인터페론, 코르티코스테로이드, 시클로포스파미드, 아자티오프린 및 술파살라진; 신경 영양 인자, 예컨대 아세틸콜린에스테라아제 저해제, MAO 저해제, 인터페론, 항-경련제, 이온 채널 차단제, 킬루줄, 및 항-파킨슨제; 심혈관 질환 치료제, 예컨대 베타-차단제, ACE 저해제, 이뇨제, 니트레이트, 칼슘 채널 차단제, 및 스타틴; 간 질환 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 콜레스티라민, 인터페론, 및 항-바이러스제; 혈액 장애 치료제, 예컨대 코르티코스테로이드, 항-백혈병제, 및 성장 인자; 약물 동태를 연장 또는 개선하는 작용제, 예컨대 시토크롬 P450 저해제 (즉, 대사 파괴 저해제) 및 CYP3A4 저해제 (예를 들어, 케토케노졸 및 리토나비르), 및 면역 결핍 장애 치료제, 예컨대 감마 글로불린.

[0687] 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 조합 요법, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 모노클로날 항체 또는 siRNA 치료제와 조합하여 투여된다.

[0688] 이들 추가의 작용제는 다중 투여 계획의 일부로서, 제공된 조합 요법으로부터 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 작용제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 혼합되는 단일 투여 형태일 수 있다. 다중 투여 계획의 일부로서 투여되는 경우, 2 개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로로부터 일정한 시간 내에, 통상적으로 서로로부터 5 시간 이내에 제공될 수 있다.

[0689] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "조합", "조합되는", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 조합물은 별도의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 함께, 또다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0690] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은, 그 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조성물에서의 추가의 치료제의 양은, 그 치료제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50 % 내지 100 % 의 범위일 것이다.

[0691] 하나의 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 치료제는 화학식 I, II 또는 III 의 화합물과 함께 투여될 수 있거나, 또는 화학식 I, II 또는 III 의 화합물의 투여 전 또는 후에 투여될 수 있다. 적합한 치료제는 하기에서 더욱 상세히 기술한다. 특정한 구현예에 있어서, 화학식 I, II 또는 III 의 화합물은 치료제 전에, 5 분, 10 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5, 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간 또는 18 시간 까지 투여될 수 있다. 다른 구현예에 있어서, 화학식 I, II 또는 III 의 화합물은 치료제 전에, 5 분, 10 분, 15 분, 30 분, 1 시간, 2 시간, 3 시간, 4 시간, 5, 시간, 6 시간, 7 시간, 8 시간, 9 시간, 10 시간, 11 시간, 12 시간, 13 시간, 14 시간, 15 시간, 16 시간, 17 시간 또는 18 시간 까지 투여될 수 있다.

[0692] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법을 제공한다. 이러한 추가의 치료제는 소분자 또는 재조합 생물학적 작용제일 수 있으며, 예를 들어 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 항-염증약 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜키신 (Colcrys®), 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀, 페북소스타트 (Uloric®), 숄파살라진 (Azulfidine®), 항말라리아약, 예컨대 히드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 메토틱세이트 (Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코오스 (Solganal®), 금 티오말레이트 (Myochrysine®) 및 아우라노핀 (Ridaura®), D-페니실라민 (Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린 (Imuran®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 클로람부실 (Leukeran®), 시클로스포린 (Sandimmune®), 레플루노미드 (Arava®) 및 "항-TNF" 작용제, 예컨대 에타너셉트 (Enbrel®), 인플릭시맵 (Remicade®), 골리무맵 (Simponi®), 세르톨리주맵 페골 (Cimzia®) 및 아달리우맵 (Humira®), "항-IL-1" 작용제, 예컨대 아나킨라 (Kineret®) 및 릴로나셉트 (Arcalyst®), 카나키누맵 (Ilaris®), 항-Jak 저해제, 예컨대 토파시티닙, 항체, 예컨대 리툭시맵 (Rituxan®), "항-T-세포" 작용제, 예컨대 아바타셉트 (Orencia®), "항-IL-6" 작용제, 예컨대 토실리주맵 (Actemra®), 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산 (Synvisc® 또는 Hyalgan®), 모노클로날 항체, 예컨대 타네주맵, 항응고제, 예컨대 헤파린 (Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린 (Coumadin®), 설사약, 예컨대 디페녹실레이트 (Lomotil®) 및 로페라미드 (Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론 (Lotronex®), 루비프로스톤 (Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 우유, 폴리에틸렌 글리콜 (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot®, 항콜린제 또는 진정제, 예컨대 디시클로민 (Bentyl®), Singulair®, 베타-2 작동제(agonist), 예컨대 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 술페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오토로피움 (Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar® 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 모메타손 (Asthmanex®), 부데소니드 (Pulmocort®) 및 플루니솔리드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, 크로몰린 나트륨 (Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, IgE 항체, 예컨대 오말리주맵 (Xolair®), 뉴클레오시드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 지도부딘 (Retrovir®), 아바카비르 (Ziagen®), 아바카비르/라미부딘 (Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘 (Trizivir®), 디다노신 (Videx®), 엠트리시타빈 (Emtriva®), 라미부딘 (Epivir®), 라미부딘/지도부딘 (Combivir®), 스타부딘 (Zerit®) 및 잘시타빈 (Hivid®), 비-뉴클레오시드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 텔라비르딘 (Rescriptor®), 에파비렌즈 (Sustiva®), 네바이라핀 (Viramune®) 및 에트라비린 (Intelence®), 뉴클레오티드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 테노포비르 (Viread®), 프로테아제 저해제, 예컨대 암프레나비르 (Agenerase®), 아타자나비르 (Reyataz®), 다루나비르 (Prezista®), 포삼프레나비르 (Lexiva®), 인디나비르 (Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르 (Kaletra®), 넬피나비르 (Viracept®), 리토나비르 (Norvir®), 사퀴나비르 (Fortovase® 또는 Invirase®) 및 티프라나비르 (Aptivus®), 유입 저해제, 예컨대 엔푸비르티드 (Fuzeon®) 및 마라비로크 (Selzentry®), 인테그라아제 저해제, 예컨대 탈테그라비르 (Isentress®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 보르테조밋 (Velcade®) 및 텍사메타손 (Decadron®) 과 레날리도마이드 (Revlimid®) 의 조합, 또는 이의 임의의 조합을 포함한다.

[0693] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 비-스테로이드성 항-염증약 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 콜키신 (Colcrys®), 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 프로베네시드, 알로푸리놀 및 페북소스타트 (Uloric®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 통풍의 치료 방법을 제공한다.

[0694] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 비-스테로이드성 항-염증약 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 숄파살라진 (Azulfidine®), 항말라리아약, 예컨대 히드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 메토틱세이트 (Rheumatrex®), 금 염, 예컨대 금 티오글루코오스 (Solganal®), 금 티오말레이트 (Myochrysine®) 및 아우라노핀 (Ridaura®), D-페니실라민 (Depen® 또는 Cuprimine®), 아자티오프린 (Imuran®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 클로람부실 (Leukeran®), 시클로스포린 (Sandimmune®), 레플루노미드 (Arava®) 및 "항-TNF" 작용제, 예컨대

에타너셉트 (Enbrel®), 인플릭시맙 (Remicade®), 골리무맙 (Simponi®), 세르톨리주맙 페골 (Cimzia®) 및 아달리무맙 (Humira®), "항-IL-1" 작용제, 예컨대 아나킨라 (Kineret®) 및 킬로나셉트 (Arcalyst®), 항체, 예컨대 리툭시맙 (Rituxan®), "항-T-세포" 작용제, 예컨대 아바타셉트 (Orencia®) 및 "항-IL-6" 작용제, 예컨대 토실리주맙 (Actemra®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 류마티스 관절염의 치료 방법을 제공한다.

[0695] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 항-염증약 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 디클로페낙, 코르티손, 히알루론산 (Synvisc® 또는 Hyalgan®) 및 모노클로날 항체, 예컨대 타네주맙에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 골관절염의 치료 방법을 제공한다.

[0696] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 아세트아미노펜, 비-스테로이드성 항-염증약 (NSAIDS), 예컨대 아스피린, 이부프로펜, 나프록센, 에토돌락 (Lodine®) 및 셀레콕시브, 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 하이드로코르티손 등, 항말라리아약, 예컨대 히드록시클로로퀸 (Plaquenil®) 및 클로로퀸 (Aralen®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 메토틱렉세이트 (Rheumatrex®), 아자티오프린 (Imuran®) 및 항응고제, 예컨대 헤파린 (Calcinparine® 또는 Liquaemin®) 및 와파린 (Coumadin®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 루푸스의 치료 방법을 제공한다.

[0697] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 메살라민 (Asacol®), 숄파살라진 (Azulfidine®), 설사약, 예컨대 디페녹실레이트 (Lomotil®) 및 로페라미드 (Imodium®), 담즙산 결합제, 예컨대 콜레스티라민, 알로세트론 (Lotronex®), 루비프로스톤 (Amitiza®), 완하제, 예컨대 마그네시아 우유, 폴리 에틸렌 글리콜 (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® 및 Senokot® 및 항콜린제 또는 진경제, 예컨대 디시클로민 (Bentyl®), 항-TNF 치료제, 스테로이드, 및 항생제, 예컨대 플라길 또는 시프로플록사신에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0698] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 Singulair®, 베타-2 작동제, 예컨대 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 술페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오토로피움 (Spiriva®), 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar® 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 모메타손 (Asthmanex®), 부데소니드 (Pulmocort®), 플루니솔리드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® 및 Dulera®, 크로몰린 나트륨 (Intal®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 및 IgE 항체, 예컨대 오말리주맙 (Xolair®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 천식의 치료 방법을 제공한다.

[0699] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 베타-2 작동제, 예컨대 알부테롤 (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), 레발부테롤 (Xopenex®), 메타프로테레놀 (Alupent®), 피르부테롤 아세테이트 (Maxair®), 테르부탈린 술페이트 (Brethaire®), 살메테롤 시나포에이트 (Serevent®) 및 포르모테롤 (Foradil®), 항콜린제, 예컨대 이프라트로피움 브로마이드 (Atrovent®) 및 티오토로피움 (Spiriva®), 메틸크산틴, 예컨대 테오필린 (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyll®, Theo-24®) 및 아미노필린, 흡입 코르티코스테로이드, 예컨대 프레드니손, 프레드니솔론, 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclovent®, Qvar® 및 Vanceril®), 트리암시놀론 아세토니드 (Azmecort®), 모메타손 (Asthmanex®), 부데소니드 (Pulmocort®), 플루니솔리드 (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® 및 Dulera® 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, COPD 의 치료 방법을 제공한다.

[0700] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 뉴클레오시드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 지도부딘 (Retrovir®), 아바카비르 (Ziagen®), 아바카비르/라미부딘 (Epzicom®), 아바카비르/라미부딘/지도부딘 (Trizivir®), 디다노신 (Videx®), 엠트리시타빈 (Emtriva®), 라미부딘 (Epivir®), 라미부딘/지도부딘 (Combivir®), 스타부딘 (Zerit®) 및 잘시타빈 (Hivid®), 비-뉴클레오시드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 텔라비르딘 (Rescriptor®), 에파비렌즈 (Sustiva®), 네마이라핀 (Viramune®) 및 에트라비린 (Intelence®), 뉴클레오티드 역 전사 효소 저해제, 예컨대 테노포비르 (Viread®), 프로테아제 저해제, 예컨대 암프레나비르

(Agenerase®), 아타자나비르 (Reyataz®), 다루나비르 (Prezista®), 포삼프레나비르 (Lexiva®), 인디나비르 (Crixivan®), 로피나비르 및 리토나비르 (Kaletra®), 넬피나비르 (Viracept®), 리토나비르 (Norvir®), 사퀴나비르 (Fortovase® 또는 Invirase®) 및 티프라나비르 (Aptivus®), 유입 저해제, 예컨대 엔푸비르티드 (Fuzeon®) 및 마라비로크 (Selzentry®), 인테그라아제 저해제, 예컨대 라테그라비르 (Isentress®), 및 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, HIV 의 치료 방법을 제공한다.

[0701] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 리툽시맵 (Rituxan®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 저해제, BTK 저해제, JAK/pan-JAK 저해제, TYK2 저해제, PI3K 저해제, SYK 저해제, 및 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈액 악성 종양의 치료 방법을 제공한다.

[0702] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 리툽시맵 (Rituxan®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 저해제, BTK 저해제, JAK/pan-JAK 저해제, TYK2 저해제, PI3K 저해제, SYK 저해제, 및 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 고형 종양의 치료 방법을 제공한다.

[0703] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 헤지호그 (Hh) 신호전달 경로 저해제를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 혈액 악성 종양의 치료 방법을 제공한다. 일부 구현예에 있어서, 혈액 악성 종양은 DLBCL 이다 (문헌 [Ramirez et al "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), published online July 17], 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다).

[0704] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 리툽시맵 (Rituxan®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®), 독소루비신 (Hydrodaunorubicin®), 빈크리스틴 (Oncovin®), 프레드니손, 헤지호그 신호전달 저해제, 및 이의 조합에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 미만성 거대 B-세포 림프종 (DLBCL) 의 치료 방법을 제공한다.

[0705] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 보르테조밋 (Velcade®) 및 텍사메타손 (Decadron®), 헤지호그 신호전달 저해제, BTK 저해제, JAK/pan-JAK 저해제, TYK2 저해제, PI3K 저해제, SYK 저해제, 및 레날리도마이드 (Revlimid®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 다발성 골수종의 치료 방법을 제공한다.

[0706] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 클로람부실 (Leukeran®), 시클로포스파미드 (Cytoxan®, Neosar®), 플루다라빈 (Fludara®), 클라드리빈 (Leustatin®), 리툽시맵 (Rituxan®), 헤지호그 신호전달 저해제, BTK 저해제, JAK/pan-JAK 저해제, TYK2 저해제, PI3K 저해제 및 SYK 저해제에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 발렌스트롬의 마크로글로불린혈증의 치료 방법을 제공한다.

[0707] 일부 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 도네페질 (Aricept®), 리바스티그민 (Exelon®), 갈란타민 (Razadyne®), 타크린 (Cognex®) 및 메만틴 (Namenda®) 에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 알츠하이머 병의 치료 방법을 제공한다.

[0708] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물, 및 스테로이드, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 헤지호그 신호전달 저해제, BTK 저해제, JAK/pan-JAK 저해제, TYK2 저해제, PI3K 저해제 및 SYK 저해제에서 선택되는 하나 이상의 추가의 치료제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 장기 이식 거부 또는 이식편 대 숙주 질환의 치료 방법을 제공한다.

[0709] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 BTK 저해제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 증증도를 치료 또는 경감하는 방법을 제공하며, 상기 질환은 염증성 장 질환, 관절염, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 혈관염, 특발성 혈소판 감소성 자반증 (ITP), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 스틸 병, 아동 관절염, 당뇨병, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 오토 갑상선염, 그레이브스 병, 자가 면역 갑상선염, 쇼그렌 증후군, 다발성 경화증, 전신성 경화증, 라임 신경 보렐리아증, 길랭-바레 증후군, 급성 파종성 뇌척수염, 에디슨 병, 안구간대경련-근간대경련 증후군, 강직성 척추증, 항인지질 항체 증

후군, 재생 불량성 빈혈, 자가 면역 간염, 자가 면역 위염, 악성 빈혈, 체강 질환, 굿파스처 증후군, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 시신경염, 피부 경화증, 원발성 담즙성 간경변, 라이터 증후군, 다카야스 동맥염, 측두 동맥염, 원 자가 면역 용혈성 빈혈, 베게너 육아종증, 건선, 전신 탈모증, 베체트 병, 만성 피로, 이상 이완증, 막성 사구체 신증, 자궁 내막증, 간질성 방광염, 천포창, 수포성 유사 천포창, 신경근 긴장증, 피부 경화증, 외음부 통증, 과증식성 질환, 이식된 장기 또는 조직의 거부, 후천성 면역 결핍 증후군 (AIDS, HIV 로도 알려짐), 1 형 당뇨병, 이식편 대 숙주 질환, 이식, 수혈, 아나필락시스, 알레르기 (예를 들어, 식물 꽃가루, 라텍스, 약물, 음식, 곤충 독, 동물 털, 동물 비듬, 먼지 진드기 또는 바퀴벌레 꽃받침에 대한 알레르기), I 형 과민증, 알레르기성 결막염, 알레르기성 비염 및 아토피성 피부염, 천식, 충수염, 아토피성 피부염, 천식, 알레르기, 안검염, 세기관지염, 기관지염, 활액낭염, 자궁 경부염, 담관염, 담낭염, 만성 이식 거부, 대장염, 결막염, 크론 병, 방광염, 누선염, 피부염, 피부 근염, 뇌염, 심내막염, 자궁 내막염, 장염, 전장염, 상과염, 부고환염, 근막염, 섬유염, 위염, 위장염, 헤노흐-셴라인 자반증, 간염, 화농성 한선염, 면역글로불린 A 신증, 간질성 폐 질환, 후두염, 유선염, 수막염, 척수염 심근염, 근염, 신장염, 난소염, 고환염, 골염, 이염, 췌장염, 이하선염, 심막염, 복막염, 인두염, 늑막염, 정맥염, 간질성 폐렴, 폐렴, 다발성 근염, 직장염, 전립선염, 신우신염, 비염, 난관염, 부비동염, 구내염, 활막염, 건염, 편도선염, 췌양성 대장염, 포도막염, 질염, 혈관염 또는 외음염, B-세포 증식성 장애, 예를 들어 미만성 거대 B 세포 림프종, 여포성 림프종, 만성 림프구성 림프종, 만성 림프구성 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, B-세포 전립선구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종/말덴스트롬 마크로 글로불린혈증, 비장 변연부 림프종, 다발성 골수종 (형질 세포 골수종으로도 알려짐), 비-호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 형질 세포종, 절외 변연부 B 세포 림프종, 절 변연부 B 세포 림프종, 외투 세포 림프종, 종격동 (흉선) 거대 B 세포 림프종, 혈관내 거대 B 세포 림프종, 원발성 삼출 림프종, 버킷 림프종/백혈병 또는 림프종모양 육아종증, 유방암, 전립선암 또는 비만 세포의 암 (예를 들어, 비만 세포종, 비만 세포 백혈병, 비만 세포 육종, 전신 비만 세포종), 골암, 결장 직장암, 췌장암, 골 및 관절의 질환, 예를 들어, 비제한적으로, 류마티스 관절염, 혈청 음성 척추 관절증 (강직성 척추염, 건선성 관절염 및 라이터 병을 포함), 베체트 병, 쇼그렌 증후군, 전신성 경화증, 골다공증, 골암, 골 전이, 혈전 색전성 장애, (예를 들어, 심근 경색, 협심증, 혈관 성형술 후 재폐색, 혈관 성형술 후 재협착, 대동맥 관상 동맥 우회술 후 재폐색, 대동맥 관상 동맥 우회술 후 재협착, 뇌졸중, 일과성 허혈, 말초 동맥 폐색성 장애, 폐 색전증, 심부정맥 혈전증), 염증성 골반 질환, 요도염, 피부 일광 화상, 부비동염, 폐렴, 뇌염, 수막염, 심근염, 신염, 골수염, 근염, 간염, 위염, 장염, 피부염, 치은염, 충수염, 췌장염, 담낭염, 무감마 글로불린 혈증, 건선, 알레르기, 크론 병, 과민성 대장 증후군, 췌양성 대장염, 쇼그렌 병, 조직 이식 거부, 이식 장기의 과급성 거부, 천식, 알레르기성 비염, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 자가 면역 다선성 질환 (자가 면역 다선성 증후군으로도 알려짐), 자가 면역 탈모증, 악성 빈혈, 사구체 신염, 피부 근염, 다발성 경화증, 피부 경화증, 혈관염, 자가 면역 용혈 및 혈소판 감소 상태, 굿파스처 증후군, 측상 동맥 경화증, 애디슨 병, 파킨슨 병, 알츠하이머 병, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 류마티스 관절염, 건선성 관절염, 아동 관절염, 골관절염, 만성 특발성 혈소판 감소성 자반증, 말덴스트롬 마크로글로불린혈증, 중증 근무력증, 하시모토 갑상선염, 아토피성 피부염, 퇴행성 관절 질환, 백반증, 자가 면역 뇌하수체 기능 저하증, 길랭-바레 증후군, 베체트 병, 경피증, 군상식 육종, 급성 염증 반응 (예컨대, 급성 호흡 곤란 증후군 및 허혈/재관류 손상) 및 그레이브스 병에서 선택된다.

[0710] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 PI3K 저해제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 중증도를 치료 또는 경감하는 방법을 제공하며, 상기 질환은 암, 신경 변성 장애, 혈관 신생 장애, 바이러스 질환, 자가 면역 질환, 염증성 장애, 호르몬-관련 질환, 장기 이식과 관련된 상태, 면역 결핍 장애, 파괴성 골 장애, 증식성 장애, 감염성 질환, 세포사와 관련된 상태, 트롬빈-유발 혈소판 응집, 만성 골수성 백혈병 (CML), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 간 질환, T 세포 활성화를 포함하는 병리학적 면역 상태, 심혈관 장애 및 CNS 장애에서 선택된다.

[0711] 또다른 구현예에 있어서, 본 발명은 화학식 I, II 또는 III 의 화합물 및 PI3K 저해제를, 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질환 중증도를 치료 또는 경감하는 방법을 제공하며, 상기 질환은 다음의 양성 또는 악성 종양, 암종 또는 고형 종양: 뇌, 신장 (예를 들어, 신장 세포 암종 (RCC)), 간, 부신, 방광, 유방, 위, 위 종양, 난소, 결장, 직장, 전립선, 췌장, 폐, 질, 자궁 내막, 자궁 경부, 고환, 비뇨 생식관, 식도, 후두, 피부, 골 또는 갑상선, 육종, 교모 세포종, 신경 아세포종, 다발성 골수종 또는 소화기암, 특히 결장 암종 또는 결장 직장 선종 또는 두경부의 종양, 표피 과다 증식, 건선, 전립선 비대증, 신생물, 상피 특성의 신생물, 선종, 선 암종, 각화극 세포종, 편평 상피 암종, 대세포 암종, 비-소세포 폐 암종, 림프종, (예를 들어, 비-호지킨 림프종 (NHL) 및 호지킨 림프종 (호지킨 또는 호지킨 병이라고도 함) 을 포함), 유선 암종, 여포성 암종, 미분화 암종, 유두 암종, 정상피종, 흑색종 또는 백혈병, 코든 증후군을 포함하는 질환, 레르미트-두도스 질환 및 반나얀

-조나나 증후군, 또는 PI3K/PKB 경로가 비정상적으로 활성화되는 질환, 모든 유형 또는 기원의 천식, 예를 들어 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식, 경증 천식, 중간 천식, 중증 천식, 기관지 천식, 운동-유발성 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염으로 인한 천식, 급성 폐 손상 (ALI), 성인/급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 만성 폐색성 폐, 기도 또는 폐 질환 (COPD, COAD 또는 COLD), 예를 들어 만성 기관지염 또는 이와 관련한 호흡 곤란, 폐기종, 뿐만 아니라, 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법에 기인하는 기도 과민증의 악화, 모든 유형 또는 기원의 기관지염, 예를 들어, 비제한적으로, 급성, 아라키드성, 카타르성, 크루프스성, 만성 또는 결핵성 기관지염, 모든 유형 또는 기원의 진폐증 (염증성, 통상적으로 직업성 폐 질환, 종종 기도 폐쇄를 동반하고, 만성 또는 급성이며, 먼지의 반복된 흡입에 기인함), 예를 들어 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석폐증, 첩모 탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초폐증 및 면폐증, 로플러 증후군, 호산구, 폐렴, 기생충 (특히, 후생동물) 침입 (열대성 호산구 증가증을 포함), 기관지 폐 아스페르길루스증, 결절성 다발동맥염 (척-스트라우스 증후군을 포함), 호산구 육아종 및 약물-반응으로 인해 기도에 영향을 미치는 호산구-관련 장애, 건선, 접촉성 피부염, 아토피성 피부염, 원형 탈모증, 다형성 홍반증, 포진성 피부염, 피부 경화증, 백반증, 과민증 혈관염, 두드러기, 수포성 유사 천포창, 홍반성 루푸스, 천포창, 후천성 표피 수포증, 결막염, 건성 각결막염 및 봄철 결막염, 코에 영향을 미치는 질환, 예를 들어 알레르기성 비염, 및 자가 면역 반응이 연루되거나 자가 면역 성분 또는 병인학을 갖는 염증성 질환, 예를 들어 자가 면역 혈액학적 장애 (예를 들어, 용혈성 빈혈, 재생 불량성 빈혈, 순수한 적혈구 빈혈 및 특발성 혈소판 감소증), 전신성 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 다발성 연골염, 경피증, 베게너 육아종증, 피부 근염, 만성 활동성 간염, 중증 근무력증, 스티븐-존슨 증후군, 특발성 스프루, 자가 면역 염증성 장 질환 (예를 들어, 궤양성 대장염 및 크론 병), 내분비 안증, 그레이브스 병, 유육종증, 폐포염, 만성 과민증 간질성 폐렴, 다발성 경화증, 원발성 담즙성 간경변, 포도막염 (전방 및 후방), 건성 각결막염 및 봄철 각결막염, 간질성 폐 섬유증, 건선성 관절염 및 사구체 신염 (신 증후군을 갖거나 갖지 않음, 예를 들어 특발성 신 증후군 또는 미소 변화 신증을 포함), 재협착, 심장 비대, 죽상 동맥 경화증, 심근 경색, 허혈성 뇌졸중 및 울혈성 심부전, 알츠하이머 병, 파킨슨 병, 근위축성 측삭 경화증, 헌팅턴 병 및 뇌허혈, 및 외상성 손상으로 인한 신경 변성 질환, 글루타메이트 신경 독성 및 저산소증에서 선택된다.

[0712] 본 발명의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 암 또는 증식성 장애의 중증도를 치료 또는 경감하는데 효과적인 임의의 양 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 필요한 정확한 양은 대상의 종류, 연령 및 일반적인 상태, 감염의 중증도, 특정한 작용제, 이의 투여 방식 등에 따라, 대상마다 다양할 것이다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 투여 용이성 및 투여 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제제화된다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 표현 "투여 단위 형태" 는 치료되는 환자에 적절한 작용제의 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 그러나, 본 발명의 화합물 및 조성물의 일일 총 사용량은 건전한 의학적 판단의 범위내에서 주치의에 의해 결정될 것으로 이해될 것이다. 임의의 특정한 환자 또는 유기체에 대한 구체적인 유효 투여량 수준은, 치료되는 장애 및 장애의 중증도; 사용되는 특정한 화합물의 활성; 사용되는 특정한 조성물; 환자의 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이; 사용되는 특정한 화합물의 투여 시간, 투여 경로 및 배출 속도; 치료 기간; 사용되는 특정한 화합물과 병용 또는 동시에 사용되는 약물, 및 의학 분야에서 충분히 공지된 인자를 포함하는 다양한 인자에 의존할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "환자" 는 동물, 바람직하게는 포유 동물, 및 가장 바람직하게는 인간을 의미한다.

[0713] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 조성물은 치료되는 감염의 중증도에 따라, 경구 또는 비강 스프레이 등으로서, 인간 및 다른 동물에게 경구적으로, 직장적으로, 비경구적으로, 체내로, 질내로, 복강내로, 국소적으로 (분말, 연고 또는 점적에 의함), 흡입으로 투여될 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 원하는 치료 효과를 얻기 위해서, 1 일 약 0.01 mg/kg 내지 약 50 mg/kg 의 대상 체중, 및 바람직하게는 약 1 mg/kg 내지 약 25 mg/kg 의 대상 체중의 투여량 수준으로, 1 일 1 회 이상 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다.

[0714] 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는, 비제한적으로, 약학적으로 허용 가능한 유화액, 미세 유화액, 용액, 현탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 화합물 이외에, 액체 투여 형태는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참깨씨유), 글리세롤, 테트라히드로프루피루알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아췌반트, 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제를 포함할 수 있다.

- [0715] 주사용 제제, 예를 들어 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여, 공지된 기술에 따라서 제제화될 수 있다. 멸균 주사 가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중의 용액으로서의, 비-독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 가능한 용액, 현탁액 또는 유화액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매 중에는, 물, 링거 용액, U.S.P. 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균의, 고정 오일이 용매 또는 현탁 매질로서 통상적으로 사용된다. 이 목적을 위해, 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 주사제의 제조에 사용된다.
- [0716] 주사용 제제는, 예를 들어 세균-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 전에 멸균수 또는 다른 멸균 주사 가능한 매질에 용해 또는 분산될 수 있는 멸균 고체 조성물 형태의 멸균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다.
- [0717] 본 발명의 화합물의 효과를 연장시키기 위해서, 피하 주사 또는 근육내 주사로부터 화합물의 흡수를 늦추는 것이 종종 바람직하다. 이것은 수용해도가 불량한 결정질 또는 비정질 물질의 액체 현탁액을 사용함으로써 달성될 수 있다. 이어서, 화합물의 흡수 속도는 결정 크기 및 결정 형태에 따라 달라질 수 있는, 이의 용해 속도에 의존한다. 대안적으로, 비경구적으로 투여된 화합물 형태의 흡수 지연은 화합물을 오일 비히클에 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 달성된다. 주사 가능한 데포 형태는 폴리락티드-폴리글리콜리드와 같은 생분해성 중합체 중에서, 화합물의 마이크로캡슐 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. 화합물 대 중합체의 비율 및 사용되는 특정한 중합체의 성질에 따라, 화합물의 방출 속도가 제어될 수 있다. 다른 생분해성 중합체의 예는 폴리(오르토에스테르) 및 폴리(무수물)을 포함한다. 데포 주사용 제제는 또한 신체 조직과 상용성인 리포솜 또는 미세 유화액 중에서 화합물을 포획함으로써 제조된다.
- [0718] 직장 또는 질 투여를 위한 조성물은 바람직하게는 본 발명의 화합물을, 주위 온도에서 고체이지만, 신체 온도에서 액체인 적합한 비-자극성 부형제 또는 담체, 예컨대 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜 또는 좌제 왁스와 혼합함으로써 제조될 수 있는 좌제이며, 따라서 직장 또는 질 강에서 용융되어 활성 화합물을 방출한다.
- [0719] 경구 투여를 위한 고체 투여 형태는 캡슐, 정제, 환제, 분말 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여 형태에 있어서, 활성 화합물은 하나 이상의 불활성의, 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 인산 이칼슘 및/또는 a) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨 및 규산, b) 결합제, 예를 들어 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 수크로오스 및 아카시아, c) 보습제, 예컨대 글리세롤, d) 붕괴제, 예컨대 한천-한천, 탄산 칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정한 실리케이트 및 탄산 나트륨, e) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, f) 흡수 촉진제, 예컨대 4 차 암모늄 화합물, g) 습윤제, 예를 들어 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트, h) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 i) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이의 혼합물과 혼합한다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에 있어서, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다.
- [0720] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당, 뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여, 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 장용 코팅 및 약학 제제 분야에서 충분히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분을 단지, 또는 바람직하게는 소장의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다. 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 락토오스 또는 유당, 뿐만 아니라, 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등과 같은 부형제를 사용하여, 연질 및 경질-충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 사용될 수 있다.
- [0721] 활성 화합물은 또한 상기에서 기술한 바와 같은 하나 이상의 부형제를 갖는 마이크로 캡슐화된 형태일 수 있다. 정제, 드라제, 캡슐, 환제 및 과립의 고체 투여 형태는 장용 코팅, 방출 제어 코팅 및 약학 제제 분야에서 충분히 공지된 다른 코팅과 같은 코팅 및 셸로 제조될 수 있다. 이러한 고체 투여 형태에 있어서, 활성 화합물은 수크로오스, 락토오스 또는 전분과 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 혼합될 수 있다. 이러한 투여 형태는 또한 일반적인 관행인 것처럼, 불활성 희석제 이외의 추가의 물질, 예를 들어 정제화 윤활제 및 다른 정제화 보조제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 미정질 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 캡슐, 정제 및 환제의 경우에 있어서, 투여 형태는 또한 완충제를 포함할 수 있다. 이들은 임의로 불투명화제를 함유할 수 있으며, 또한 활성 성분을 단지, 또는 바람직하게는 소장의 특정 부분에서, 임의로 지연된 방식으로 방출하는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 매립 조성물의 예는 중합체 물질 및 왁스를 포함한다.

- [0722] 본 발명의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태는 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 분말, 용액, 스프레이, 흡입제 또는 패치를 포함한다. 활성 성분은 멸균 조건하에서 약학적으로 허용 가능한 담체 및 요구될 수 있는 임의의 필요한 방부제 또는 완충제와 혼합된다. 안과용 제제, 점안제 및 점안제는 또한 본 발명의 범위내에 있는 것으로 고려된다. 또한, 본 발명은 경피 패치의 사용을 고려하며, 이는 신체에 화합물의 제어된 전달을 제공하는 추가의 이점을 가진다. 이러한 투여 형태는 화합물을 적절한 매질에 용해시키거나 또는 분산시킴으로써 제조될 수 있다. 흡수 증진제는 또한 피부를 통한 화합물의 흐름을 증가시키기 위해서 사용될 수 있다. 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 또는 화합물을 중합체 매트릭스 또는 젤에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.
- [0723] 하나의 구현예에 따르면, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 화합물 또는 상기 화합물을 포함하는 조성물과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플에서의 단백질 키나아제 활성의 저해 방법에 관한 것이다.
- [0724] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "생물학적 샘플" 은, 비제한적으로, 세포 배양물 또는 이의 추출물; 포유 동물로부터 수득된 생검 물질 또는 이의 추출물; 및 혈액, 타액, 소변, 대변, 정액, 눈물 또는 다른 체액 또는 이의 추출물을 포함한다.
- [0725] 치료되는 특정한 상태 또는 질환에 따라, 그 상태를 치료하기 위해서 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 또한 본 발명의 조성물에 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 특정한 질환 또는 상태를 치료하기 위해서 통상적으로 투여되는 추가의 치료제는 "치료되는 질환 또는 상태에 적절한" 것으로 알려져 있다.
- [0726] 무엇보다도, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 조합 요법에서 사용될 수 있으며, 즉, 본 발명의 화합물 및/또는 조성물은 특히 다양한 암의 치료를 위한 하나 이상의 다른 치료제 또는 의학적 절차와 동시에, 그 전에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물은 또한 다른 항증식성 화합물과 조합하여 유리하게 사용될 수 있다. 조합 계획에 사용되는 요법 (치료제 또는 절차) 의 특정한 조합은 원하는 다른 치료제 및/또는 절차와의 상용성 및 달성되는 원하는 치료 효과를 고려할 것이다. 또한, 사용되는 요법은 동일한 장애에 대해 원하는 효과를 달성할 수 있으며 (예를 들어, 제공된 화합물은 또다른 항암제와 동시에 투여될 수 있다), 또는 이들은 상이한 효과 (예를 들어, 임의의 부작용의 제어) 를 달성할 수 있다는 것이 인식될 것이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 화학 요법제 또는 항증식성 화합물이다. 예시적인 화학 요법제는, 비제한적으로, 알킬화제, 니트로소우레아 작용제, 항대사제, 항종양 항생제, 식물로부터 유도되는 알칼로이드, 토포이소머라아제 저해제, 호르몬 요법 의약, 호르몬 길항제, 아로마타아제 저해제, P-당단백질 저해제, 플라티늄 복합체 유도제, 다른 면역 요법제, 및 다른 항암제를 포함한다. 또한, 제공된 기술은 환자의 QOL 회복을 위한 암 치료 아지반트, 혈소판 감소 약제, 구토약, 및 암 통증 의약인 백혈구 감소증 (호중구) 의약과 함께 사용될 수 있거나, 또는 이들과의 혼합물로서 제조될 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 치료 시약은 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 면역 조절제이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 면역 세포 상의 세포 표면 신호 전달 분자를 표적으로 한다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 면역 세포 상의 세포 표면 신호 전달 분자를 표적으로 하며, 상기 조절제는 공동-저해 경로를 차단하는 길항제이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 체크포인트 차단제이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 면역 세포에 의해 발현되는 세포 표면 신호 전달 단백질을 표적으로 하는 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 PD-1, PD-L1, CTLA4, TIGIT, BTLA, TIM-3, LAG3, B7-H3 및 B7-H4 에서 선택되는 단백질을 표적으로 하는 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 PD-1 항체 (예를 들어, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피달리주맙, BMS 936559, MPDL3280A 등) 이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 PD-L1 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 CTLA4 항체 (예를 들어, 이필리무맙) 이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 TIGIT 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 BTLA 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 Tim-3 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 LAG3 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 B7-H3 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 B7-H4 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 면역 조절제는 면역 세포 상의 세포 표면 신호 전달 분자를 표적으로 하며, 상기 조절제는 공동-자극 경로에 관여하는 작동제이다. 일부 구현예에 있어서, 이러한 면역 조절제는 공동-자극 수용체를 표적으로 하는 항체이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 T 세포 공동-자극 수용체를 활성화시킨다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 종양 괴사 인자 (TNF) 수용체 수퍼패밀리의 구성원을 표적으로 한다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 CD137 (4-1BB), CD357 (GITR, TNFRSF18, AITR), CD134 (OX40) 및 CD 40 (TNFRSF5) 에서 선택되는 단백질을 표적으로 한다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 항-CD137 항체 (예를 들어, 우렐루맙) 이다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 항-CD357 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 항-CD40 항체이다. 일부 구현예에 있어서, 항체는 항-CD134 항체

이다. 추가의 예시적인 T 세포 공동-자극 및 공동-저해 수용체는 문헌 [Chen L, Flies DB., Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. Nat. Rev. Immunol. **2013**, 13(4), 227-42, and Yao S, et al., Advances in targeting cell surface signalling molecules for immune modulation. Nat. Rev. Drug Discov. **2013**, 12(2), 136-40] 에 기재되어 있다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 이러한 자극성 수용체를 활성화시키거나, 또는 이러한 저해성 수용체를 차단하는 항체이다.

[0727] 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제는 종양-특이적 면역 세포이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제는 종양-특이적 T 세포이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제는 종양-침투 림프구 (TIL) 이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제는 공지의 항-종양 T 세포 수용체 (TCR) 를 이소적으로 발현하는 T 세포이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 하나 이상의 다른 치료제는 키메라 항원 수용체 (CAR) T 세포이거나 또는 이것을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 조성물은 면역 증강 물질을 포함한다. 제공된 화합물, 조성물 및/또는 방법과 조합하여 사용될 수 있는 예시적인 면역 증강 물질은, 비제한적으로, 다양한 사이토카인 및 종양 항원을 포함한다. 면역 반응을 자극하는 사이토카인은, 예를 들어 GM-CSF, M-CSF, G-CSF, 인터페론- α , β , γ , IL-1, IL-2, IL-3 및 IL-12 등을 포함한다. 당업계에 널리 공지되어 있으며, 본원에 기재된, 저해성 수용체를 차단하며 및/또는 자극성 수용체를 활성화시키기 위한 항체, 예를 들어, 비제한적으로, B7 리간드 유도체, 항-CD3 항체, 항-CD28 항체 및 항-CTLA-4 항체는 또한 면역 반응을 향상시킬 수 있다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 면역 조절을 위한 소분자이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 항-종양 면역 활성을 매개하는 소분자이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 면역 조절에 직접 관여하는 효소를 표적으로 하는 소분자이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 인돌아민 2,3-디옥시게나아제 (IDO) 저해제이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 IDO1 저해제, 예를 들어 F001287, 인독시모드, NLG-919 및 INCB024360 이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 트립토판-2,3-디옥시게나아제 (TDO) 저해제이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 IDO/TDO 이중 저해제이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 IDO-선택적 저해제이다. 일부 구현예에 있어서, 치료제는 TDO-선택적 저해제이다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 조성물은 IDO 저해제 및 제 1 구축물을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 제공된 조성물은 IDO 저해제, 제 1 구축물 및 제 2 구축물을 포함한다. 제 1 구축물 및/또는 제 2 구축물에 대한 면역 반응은 IDO 저해제의 투여에 의해 유의하게 향상될 수 있는 것으로 인식된다.

[0728] 일부 구현예에 있어서, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법과 조합하여 사용될 수 있는 의학적 절차는, 비제한적으로, 수술, 방사선 요법 (몇가지를 언급하면, -방사선, 중성자 빔 방사선 요법, 전자 빔 방사선 요법, 양성자 요법, 근접 조사 요법 및 전신 방사성 동위 원소), 내분비 요법, 생물학적 반응 조절제 (몇가지를 언급하면, 인터페론, 인터루킨 및 종양 괴사 인자 (TNF)), 발열 요법, 냉동 요법 및 채택 T-세포 전달 (예를 들어, TIL 요법, 형질 전환 TCR, CAR T-세포 요법, NK 세포 요법 등) 을 포함한다. 일부 구현예에 있어서, 의학적 절차는 수술이다. 일부 구현예에 있어서, 의학적 절차는 방사선 요법이다.

[0729] 항증식성 화합물은, 비제한적으로, 아로마타아제 저해제; 항-에스트로겐; 토포이소머라아제 I 저해제; 토포이소머라아제 II 저해제; 미세 소관 활성 화합물; 알킬화 화합물; 히스톤 데아세틸라아제 저해제; 세포 분화 과정을 유도하는 화합물; 시클로옥시게나아제 저해제; MMP 저해제; mTOR 저해제; 항종양 항대사산물; 플라틴 화합물; 단백질 또는 지질 키나아제 활성을 표적으로 하는/감소시키는 화합물 및 추가의 항-혈관 신생 화합물; 단백질 또는 지질 포스파타아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; 고나도렐린 작용제; 항-안드로겐; 메티오닌 아미노펩티다아제 저해제; 매트릭스 메탈로프로테이나아제 저해제; 비스포스포네이트; 생물학적 반응 조절제; 항증식성 항체; 헤파라나아제 저해제; Ras 발암성 이소형의 저해제; 텔로머라아제 저해제; 프로테아좀 저해제; 혈액 악성 종양의 치료에 사용되는 화합물; Flt-3 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; Hsp90 저해제, 예컨대 17-AAG (17-알릴아미노겔다나마이신, NSC330507), 17-DMAG (17-디메틸아미노에틸아미노-17-데메톡시-겔다나마이신, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 (Conforma Therapeutics); 테모졸로마이드 (Temodal®); 키네신 스핀들 단백질 저해제, 예컨대 SB715992 또는 SB743921 (GlaxoSmithKline) 또는 펜타미딘/클로르프로마진 (CombinatoRx); MEK 저해제, 예컨대 ARRY142886 (Array BioPharma), AZD6244 (AstraZeneca), PD181461 (Pfizer) 및 류코보린을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "아로마타아제 저해제" 는, 에스트로겐 생성, 예를 들어, 기질 안드로스테네디온 및 테스토스테론의 각각 에스트론 및 에스트라디올로의 전환을 저해하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 비제한적으로, 스테로이드, 특히 아타메스탄, 엑스메스탄 및 포르메스탄 및, 특히 비-스테로이드, 특히 아미노글루테티미드, 로글레티미드, 피리도글루테티미드, 트릴로스탄, 테스토라톤, 케토코나졸, 보로졸, 파드로

졸, 아나스트로졸 및 레트로졸을 포함한다. 엑스메스탄은 상표명 AromasinTM 으로 판매된다. 포르메스탄은 상표명 LentaronTM 으로 판매된다. 파드로졸은 상표명 AfemaTM 으로 판매된다. 아나스트로졸은 상표명 ArimidexTM 으로 판매된다. 레트로졸은 상표명 FemaraTM 또는 FemarTM 으로 판매된다. 아미노글루테티미드는 상표명 OrimetenTM 으로 판매된다. 아로마타아제 저해제인 화학 요법제를 포함하는 본 발명의 조합은 호르몬 수용체 양성 종양, 예컨대 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0730] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "항에스트로겐" 은 에스트로겐 수용체 수준으로 에스트로겐의 효과를 길항하는 화합물에 관한 것이다. 상기 용어는, 비제한적으로, 타목시펜, 톨베스트란트, 탈록시펜 및 탈록시펜 하이드로클로라이드를 포함한다. 타목시펜은 상표명 NolvadexTM 으로 판매된다. 탈록시펜 하이드로클로라이드는 상표명 EvistaTM 으로 판매된다. 톨베스트란트는 상표명 FaslodexTM 으로 투여될 수 있다. 항에스트로겐인 화학 요법제를 포함하는 본 발명의 조합은 에스트로겐 수용체 양성 종양, 예컨대 유방 종양의 치료에 특히 유용하다.

[0731] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "항-안드로겐" 은 안드로겐 호르몬의 생물학적 효과를 저해할 수 있는 임의의 물질에 관한 것이며, 비제한적으로, 비칼루타미드 (CasodexTM) 를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "고나도렐린 작동제" 는, 비제한적으로, 아바렐릭스, 고세렐린 및 고세렐린 아세테이트를 포함한다. 고세렐린은 상표명 ZoladexTM 으로 투여될 수 있다.

[0732] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "토포이소머라아제 I 저해제" 는, 비제한적으로, 토포테칸, 기마테칸, 이리노테칸, 캄프토테신 및 이의 유사체, 9-니트로캄프토테신 및 거대 분자 캄프토테신 컨쥬게이트 PNU-166148 을 포함한다. 이리노테칸은, 예를 들어 상표명 CamptosarTM 으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 토포테칸은 상표명 HycamtinTM 으로 판매된다.

[0733] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "토포이소머라아제 II 저해제" 는, 비제한적으로, 안트라사이클린, 예컨대 독소루비신 (리조핀 제제, 예컨대 CaelyxTM 을 포함), 다우노루비신, 에피루비신, 이다루비신 및 네모루비신, 안트라퀴논 미톡산트론 및 로속산트론, 및 포도필로톡신 에토포시드 및 테니포시드를 포함한다. 에토포시드는 상표명 EtopophosTM 으로 판매된다. 테니포시드는 상표명 VM 26-Bristol 로 판매된다. 독소루비신은 상표명 AcriblastinTM 또는 AdriamycinTM 으로 판매된다. 에피루비신은 상표명 FarmorubicinTM 으로 판매된다. 이다루비신은 상표명 ZavedosTM 으로 판매된다. 미톡산트론은 상표명 Novantron 으로 판매된다.

[0734] 용어 "미세 소관 활성제" 는, 비제한적으로, 타산, 예컨대 파클리탁셀 및 도세탁셀; 빈카 알칼로이드, 예컨대 빈블라스틴 또는 빈블라스틴 술페이트, 빈크리스틴 또는 빈크리스틴 술페이트, 및 비노렐빈; 디스코데르몰리드; 코키신 및 에포틸론 및 이의 유도체를 포함하는, 미세 소관 안정화, 미세 소관 탈안정화 화합물 및 미세 소관 중합 저해제에 관한 것이다. 파클리탁셀은 상표명 TaxolTM 으로 판매된다. 도세탁셀은 상표명 TaxotereTM 으로 판매된다. 빈블라스틴 술페이트는 상표명 Vinblastin R.PTM 으로 판매된다. 빈크리스틴 술페이트는 상표명 FarmistinTM 으로 판매된다.

[0735] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "알킬화제" 는, 비제한적으로, 시클로포스파미드, 이포스파미드, 멜팔란 또는 니트로소우레아 (BCNU 또는 Gliadel) 를 포함한다. 시클로포스파미드는 상표명 CyclostinTM 으로 판매된다. 이포스파미드는 상표명 HoloxanTM 으로 판매된다.

[0736] 용어 "히스톤 데아세틸라아제 저해제" 또는 "HDAC 저해제" 는 히스톤 데아세틸라아제를 저해하며, 항증식성 활성을 가지는 화합물에 관한 것이다. 이것은, 비제한적으로, 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA) 을 포함한다.

[0737] 용어 "항종양 항대사산물" 은, 비제한적으로, 5-플루오로우라실 또는 5-FU, 카페시타빈, 겐시타빈, DNA 탈메틸화 화합물, 예컨대 5-아자시티딘 및 데시타빈, 메토틱세이트 및 에다트렉세이트, 및 엽산 길항제, 예컨대 페메트렉세이드를 포함한다. 카페시타빈은 상표명 XelodaTM 으로 판매된다. 겐시타빈은 상표명 GemzarTM 으

로 판매된다.

[0738] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "플라틴 화합물" 은, 비제한적으로, 카르보플라틴, 시스-플라틴, 시스플라틴 및 옥살리플라틴을 포함한다. 카르보플라틴은, 예를 들어 상표명 CarboplatTM 으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다. 옥살리플라틴은, 예를 들어 상표명 EloxatinTM 으로 판매되는 형태로 투여될 수 있다.

[0739] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "단백질 또는 지질 키나아제 활성; 또는 단백질 또는 지질 포스포타아제 활성을 표적으로 하는/감소시키는 화합물; 또는 추가의 항-혈관 신생 화합물" 은, 비제한적으로, 단백질 티로신 키나아제 및/또는 세린 및/또는 트레오닌 키나아제 저해제 또는 지질 키나아제 저해제, 예컨대 a) 혈소판-유래 성장 인자-수용체 (PDGFR) 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 PDGFR 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 특히 PDGF 수용체, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체를 저해시키는 화합물, 예컨대 이마티닙, SU101, SU6668 및 GFB-111; b) 섬유 아세포 성장 인자-수용체 (FGFR) 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; c) 인슐린-유사 성장 인자 수용체 I (IGF-IR) 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 IGF-IR 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 특히 IGF-I 수용체의 키나아제 활성을 저해시키는 화합물, 또는 IGF-I 수용체 또는 이의 성장 인자의 세포의 도메인을 표적으로 하는 항체; d) Trk 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 또는 에프린 B4 저해제; e) Axl 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; f) Ret 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; g) Kit/SCFR 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 이마티닙; h) PDGFR 패밀리의 일부인 C-kit 수용체 티로신 키나아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 c-Kit 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 특히 c-Kit 수용체를 저해시키는 화합물, 예컨대 이마티닙; i) c-Abl 패밀리의 구성원, 이들의 유전자-융합 생성물 (예를 들어, BCR-Abl 키나아제) 및 돌연변이체의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 c-Abl 패밀리의 구성원 및 이들의 유전자 융합 생성물, 예컨대 N-페닐-2-피리미딘-아민 유도체의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 이마티닙 또는 닐로티닙 (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 (ParkeDavis); 또는 다사티닙 (BMS-354825); j) 세린/트레오닌 키나아제의 단백질 키나아제 C (PKC) 및 Raf 패밀리의 구성원, MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK 및 TEC 패밀리의 구성원, 및/또는 미도스타우린과 같은 스타우로스포린 유도체를 포함하는 사이클린-의존성 키나아제 패밀리의 구성원의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; 추가의 화합물의 예는 UCN-01, 사핀글, BAY 43-9006, 브리오스타틴 1, 페리포신; 일모포신; RO 318220 및 RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; 이소키놀린 화합물; FTI; PD184352 또는 QAN697 (P13K 저해제) 또는 AT7519 (CDK 저해제) 를 포함함; k) 단백질-티로신 키나아제 저해제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 단백질-티로신 키나아제 저해제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 이마티닙 메실레이트 (GleevecTM) 또는 티르포스틴, 예컨대 Tyrphostin A23/RG-50810; AG 99; Tyrphostin AG 213; Tyrphostin AG 1748; Tyrphostin AG 490; Tyrphostin B44; Tyrphostin B44 (+) 거울상 이성질체; Tyrphostin AG 555; AG 494; Tyrphostin AG 556, AG957 및 아다포스틴 (4-{[(2,5-디히드록시페닐)메틸]아미노}-벤조산 아다만틸 에스테르; NSC 680410, 아다포스틴) 을 포함함; l) 수용체 티로신 키나아제의 표피 성장 인자 패밀리의 (호모- 또는 헤테로 이량체로서의 EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4) 및 이들의 돌연변이체의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 표피 성장 인자 수용체 패밀리의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 특히 EGF 수용체 티로신 키나아제 패밀리의 구성원, 예컨대 EGF 수용체, ErbB2, ErbB3 및 ErbB4 를 저해시키거나 또는 EGF 또는 EGF 관련 리간드, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180 에 결합하는 화합물, 단백질 또는 항체; 트라스투주맙 (HerceptinTM), 세특시맙 (ErbixTM), 이레사, 타르세마, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 또는 E7.6.3, 및 7H-피롤로-[2,3-d]피리미딘 유도체임; m) c-Met 수용체의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 예컨대 c-Met 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물, 특히 c-Met 수용체의 키나아제 활성을 저해시키는 화합물, 또는 c-Met 의 세포의 도메인을 표적으로 하거나 또는 HGF 에 결합하는 항체; n) PRT-062070, SB-1578, 바리시티닙, 파크리티닙, 모렐로티닙, VX-509, AZD-1480, TG-101348, 토파시티닙 및 룩솔리티닙을 비제한적으로 포함하는, 하나 이상의 JAK 패밀리의 구성원 (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 및/또는 pan-JAK) 의 키나아제 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화

합물; o) ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리십, 피크트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이델탈리십을 비제한적으로 포함하는, PI3 키나아제 (PI3K) 의 키나아제 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; 및 q) 시클로파민, 비스모데깁, 이트라코나졸, 에리스모데깁, 및 IPI-926 (사리데깁) 을 비제한적으로 포함하는, 헤지호그 단백질 (Hh) 또는 평활화된 수용체 (SMO) 경로의 신호 전달 효과를 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물을 포함한다.

[0740] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "PI3K 저해제" 는 PI3K α , PI3K γ , PI3K δ , PI3K β , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, p110- α , p110- β , p110- γ , p110- δ , p85- α , p85- β , p55- γ , p150, p101 및 p87 을 비제한적으로 포함하는, 포스포티딜이노시톨-3-키나아제 패밀리에서 하나 이상의 효소에 대해 저해 활성을 갖는 화합물을 비제한적으로 포함한다. 본 발명에 유용한 PI3K 저해제의 예는, 비제한적으로, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, 부파를리십, 피크트렐리십, PF-4691502, BYL-719, 닥톨리십, XL-147, XL-765, 및 이델탈리십을 포함한다.

[0741] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "BTK 저해제" 는 AVL-292 및 이브루티닙을 비제한적으로 포함하는, 브루톤의 티로신 키나아제 (BTK) 에 대해 저해 활성을 갖는 화합물을 비제한적으로 포함한다.

[0742] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "SYK 저해제" 는 PRT-062070, R-343, R-333, 엑셀라이르, PRT-062607, 및 포스타마티닙을 비제한적으로 포함하는, 비장 티로신 키나아제 (SYK) 에 대해 저해 활성을 갖는 화합물을 비제한적으로 포함한다.

[0743] BTK 저해 화합물의 추가의 예, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료 가능한 상태는 WO 2008039218 및 WO2011090760 에서 확인할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0744] SYK 저해 화합물의 추가의 예, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료 가능한 상태는 WO 2003063794, WO 2005007623 및 WO 2006078846 에서 확인할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0745] PI3K 저해 화합물의 추가의 예, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료 가능한 상태는 WO 2004019973, WO 2004089925, WO 2007016176, US 8138347, WO 2002088112, WO 2007084786, WO 2007129161, WO 2006122806, WO 2005113554 및 WO 2007044729 에서 확인할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0746] JAK 저해 화합물의 추가의 예, 및 본 발명의 화합물과 조합하여 이러한 화합물에 의해 치료 가능한 상태는 WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 및 WO 2007070514 에서 확인할 수 있으며, 이의 전체 내용은 본원에서 참고로 포함된다.

[0747] 추가의 항-혈관 신생 화합물은 이들의 활성에 대한 또다른 메커니즘을 갖는 화합물, 예를 들어 단백질 또는 지질 키나아제 저해와 무관한 화합물, 예를 들어 탈리도미드 (ThalomidTM) 및 TNP-470 을 포함한다.

[0748] 본 발명의 화합물과 조합하여 사용하는데 유용한 프로테아좀 저해제의 예는, 비제한적으로, 보르테조미, 디술피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트 (EGCG), 살리노스포라미드 A, 카르필조미, ONX-0912, CEP-18770, 및 MLN9708 을 포함한다.

[0749] 단백질 또는 지질 포스포타아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은, 예를 들어 오카다산 또는 이의 유도체와 같은, 포스포타아제 1, 포스포타아제 2A, 또는 CDC25 의 저해제이다.

[0750] 세포 분화 과정을 유도하는 화합물은, 비제한적으로, 레티노산, α - γ - 또는 δ -토코페롤 또는 α -, γ - 또는 δ -토코트리엔올을 포함한다.

[0751] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 시클로옥시게나아제 저해제는, 비제한적으로, Cox-2 저해제, 5-알킬 치환된 2-아릴아미노페닐아세트산 및 유도체, 에킨대 셀레콕시브 (CelebrexTM), 로페콕시브 (VioxxTM), 에토리콕시브, 발데콕시브 또는 5-알킬-2-아릴아미노페닐아세트산, 에킨대 5-메틸-2-(2'-클로로-6'-플루오로아닐리노)페닐 아세트산, 루미라콕시브를 포함한다.

[0752] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "비스포스포네이트" 는, 비제한적으로, 에트리돈산, 클로드론산, 티루드론산, 파미드론산, 알렌드론산, 이반드론산, 리세드론산 및 졸레드론산을 포함한다. 에트리돈산은 상표명 DidronelTM 으로 판매된다. 클로드론산은 상표명 BonafosTM 으로 판매된다. 티루드론산은 상표명

SkelidTM 으로 판매된다. 파미드론산은 상표명 ArediaTM 으로 판매된다. 알렌드론산은 상표명 FosamaxTM 으로 판매된다. 이반드론산은 상표명 BondranatTM 으로 판매된다. 리세드론산은 상표명 ActonelTM 으로 판매된다. 졸레드론산은 상표명 ZometaTM 으로 판매된다. 용어 "mTOR 저해제" 는 라파마이신 (mTOR) 의 포유 동물 표적을 저해하고, 항증식성 활성을 가지는 화합물, 예컨대 시롤리무스 (Rapamune®), 에베롤리무스 (CerticanTM), CCI-779 및 ABT578 에 관한 것이다.

[0753] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "헤파라나아제 저해제" 는 헤파린 술페이트 분해를 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물이다. 상기 용어는, 비제한적으로, PI-88 을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "생물학적 반응 조절제" 는 림포카인 또는 인터페론을 지칭한다.

[0754] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "Ras 발암성 이소형의 저해제", 예컨대 H-Ras, K-Ras 또는 N-Ras 는 Ras 의 발암성 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; 예를 들어, "파르네실 트랜스퍼라아제 저해제", 예컨대 L-744832, DK8G557 또는 R115777 (ZarnestraTM) 을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "텔로머라아제 저해제" 는 텔로머라아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물을 지칭한다. 텔로머라아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 특히 텔로메스타틴과 같은, 텔로머라아제 수용체를 저해시키는 화합물이다.

[0755] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "메티오닌 아미노펩티다아제 저해제" 는 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물을 지칭한다. 메티오닌 아미노펩티다아제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은, 비제한적으로, 벤가미드 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0756] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "프로테아좀 저해제" 는 프로테아좀의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물을 지칭한다. 프로테아좀의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은, 비제한적으로, 보르테조미드 (VelcadeTM) 및 MLN 341 을 포함한다.

[0757] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "매트릭스 메탈로프로테이나아제 저해제" 또는 ("MMP" 저해제) 는, 비제한적으로, 콜라겐 펩티도미메틱 및 비-펩티도미메틱 저해제, 테트라사이클린 유도체, 예를 들어 히드록사메이트 펩티도미메틱 저해제 바티마스타트 및 이의 경구적으로 생체 이용 가능한 유사체 마리마스타트 (BB-2516), 프리노마스타트 (AG3340), 메타스타트 (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B 또는 AAJ996 을 포함한다.

[0758] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "혈액 악성 종양의 치료에 사용되는 화합물" 은, 비제한적으로, FMS-유사 티로신 키나아제 수용체 (Flt-3R) 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물인 FMS-유사 티로신 키나아제 저해제; 인터페론, 1-β-D-아라비노푸란실시토신 (ara-c) 및 비술판; 및 역형성 림프종 키나아제의 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물인 ALK 저해제를 포함한다.

[0759] FMS-유사 티로신 키나아제 수용체 (Flt-3R) 의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 특히 PKC412, 미도스타우린, 스타우로스포린 유도체, SU11248 및 MLN518 과 같은, Flt-3R 수용체 키나아제 패밀리의 구성원을 저해시키는 화합물, 단백질 또는 항체이다.

[0760] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "HSP90 저해제" 는, 비제한적으로, HSP90 의 고유의 ATPase 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물; 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통해 HSP90 클라이언트 단백질을 분해시키고, 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물을 포함한다. HSP90 의 고유의 ATPase 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 특히 17-알릴아미노, 17-데메톡시겔다나마이신 (17AAG), 겔다나마이신 유도체; 다른 겔다나마이신 관련 화합물; 라디시콜 및 HDAC 저해제와 같은, HSP90 의 ATPase 활성을 저해시키는 화합물, 단백질 또는 항체이다.

[0761] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "항증식성 항체" 는, 비제한적으로, 트라스투주맵 (HerceptinTM), 트라스투주맵-DM1, 에르비투스, 베바시주맵 (AvastinTM), 리투시맵 (Rituxan®), PRO64553 (항-CD40) 및 2C4 항체를 포함한다. 항체는, 온전한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 2 개 이상의 온전한 항체로부터 형성된 다중 특이적 항체, 및 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 항체 단편을 의미한다.

[0762] 급성 골수성 백혈병 (AML) 의 치료를 위해, 본 발명의 화합물은 표준 백혈병 요법과 조합하여, 특히 AML 의 치

료에 사용되는 요법과 조합하여 사용될 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물은, 예를 들어 파르네실 트랜스퍼라아제 저해제 및/또는 AML 의 치료에 유용한 다른 약물, 예컨대 다우노루비신, 아드리아마이신, Ara-C, VP-16, 테니포시드, 미톡산트론, 이다루비신, 카르보플라티늄 및 PKC412 와 조합하여 투여될 수 있다.

[0763] 다른 항-백혈병 화합물은, 예를 들어 Ara-C, 데옥시시티딘의 2'-알파-히드록시 리보오스 (아라비노시드) 유도체인 피리미딘 유사체를 포함한다. 또한, 하이포크산틴, 6-메르캅토프린 (6-MP) 및 플루다라빈 포스페이트의 푸린 유사체가 포함된다. 나트륨 부티레이트 및 수베로일아닐리드 히드록삼산 (SAHA) 과 같은, 히스톤 데아세틸라아제 (HDAC) 저해제의 활성을 표적으로 하고, 감소시키거나 또는 저해시키는 화합물은 히스톤 데아세틸라아제로서 공지된 효소의 활성을 저해시킨다. 특정한 HDAC 저해제는 MS275, SAHA, FK228 (이전에는, FR901228), 트리코스타틴 A 및 US 6,552,065 에 개시된 화합물, 예를 들어, 비제한적으로, N-히드록시-3-[4-[[[2-(2-메틸-1H-인돌-3-일)-에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 N-히드록시-3-[4-[(2-히드록시에틸){2-(1H-인돌-3-일)에틸]-아미노]메틸]페닐]-2E-2-프로펜아미드, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 특히 락테이트 염을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 소마토스타틴 수용체 길항제는 옥트레오티드, 및 SOM230 과 같은, 소마토스타틴 수용체를 표적으로 하고, 처리하거나 또는 저해하는 화합물을 지칭한다. 종양 세포 손상 접근법은 이온화 방사선과 같은 접근법을 지칭한다. 상기에서 또는 하기에서 언급한 바와 같은, 용어 "이온화 방사선" 은 전자기선 (예컨대, X-선 및 감마선) 또는 입자 (예컨대, 알파 및 베타 입자) 로서 발생하는 이온화 방사선을 의미한다. 이온화 방사선은, 비제한적으로, 방사선 요법에서 제공되며, 당업계에 공지되어 있다. 문헌 [Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)] 참조.

[0764] 또한, EDG 결합제 및 리보뉴클레오티드 리덕타아제 저해제가 포함된다. 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "EDG 결합제" 는 FTY720 과 같은, 림프구 재순환을 조절하는 면역 억제제의 부류를 지칭한다. 용어 "리보뉴클레오티드 리덕타아제 저해제" 는, 비제한적으로, 플루다라빈 및/또는 시토신 아라비노시드 (ara-C), 6-티오구아닌, 5-플루오로우라실, 클라드리빈, 6-메르캅토프린 (특히, ALL 에 대해 ara-C 와 조합) 및/또는 펜토스타틴을 포함하는 피리미딘 또는 푸린 뉴클레오티드 유사체를 지칭한다. 리보뉴클레오티드 리덕타아제 저해제는 특히 히드록시우레아 또는 2-히드록시-1H-이소인돌-1,3-디온 유도체이다.

[0765] 또한, 특히 VEGF 의 화합물, 단백질 또는 모노클로날 항체, 예컨대 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 1-(4-클로로아닐리노)-4-(4-피리딜메틸)프탈라진 숙시네이트; AngiostatinTM; EndostatinTM; 안트라닐산 아미드; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; 베바시주맵; 또는 항-VEGF 항체 또는 항-VEGF 수용체 항체, 예컨대 rhuMAb 및 RHUFab, VEGF 애타머, 예컨대 마쿠곤; FLT-4 저해제, FLT-3 저해제, VEGFR-2 IgG1 항체, 안지오짐 (RPI 4610) 및 베바시주맵 (AvastinTM) 이 포함된다.

[0766] 본원에서 사용되는 바와 같은, 광역학 요법은 암을 치료 또는 예방하기 위해서, 감광성 화합물로서 알려진 특정한 화학 물질을 사용하는 요법을 지칭한다. 광역학 요법의 예는 VisudyneTM 및 포피머 나트륨과 같은 화합물에 의한 치료를 포함한다.

[0767] 본원에서 사용되는 바와 같은, 혈관 형성 억제 스테로이드는, 예를 들어 아네코르타브, 트리암시놀론, 하이드로코르티손, 11- α -에피히드로코티솔, 코르텍솔론, 17 α -히드록시프로게스테론, 코르티코스테론, 데옥시코르티코스테론, 테스토스테론, 에스트론 및 텍사메타손과 같은, 혈관 신생을 차단하거나 또는 저해하는 화합물을 지칭한다.

[0768] 코르티코스테로이드를 함유하는 임플란트는 플루오시놀론 및 텍사메타손과 같은 화합물을 지칭한다.

[0769] 다른 화학 요법 화합물은, 비제한적으로, 식물 알칼로이드, 호르몬 화합물 및 길항제; 생물학적 반응 조절제, 바람직하게는 림포카인 또는 인터페론; 안티센스 올리고뉴클레오티드 또는 올리고뉴클레오티드 유도체; shRNA 또는 siRNA; 또는 여러가지 화합물 또는 다른 또는 미지의 작용 메커니즘을 갖는 화합물을 포함한다.

[0770] 본 발명의 화합물은 특히 하기에서 언급하는 바와 같은 폐색성 또는 염증성 기도 질환의 치료에서, 항-염증, 기관지 확장 또는 항히스타민 약물 물질과 같은 다른 약물 물질과 조합하여 사용하기 위한 공동-치료 화합물로서, 예를 들어 이러한 약물의 치료 활성의 증강제로서 또는 이러한 약물의 필요한 투여량 또는 잠재적 부작용을 감소시키는 수단으로서 유용하다. 본 발명의 화합물은 고정된 약학 조성물에서 다른 약물 물질과 혼합될 수 있거나, 또는 이것은 다른 약물 물질과 별도로, 그 전에, 동시에 또는 그 후에 투여될 수 있다. 따라서, 본

발명은 상기에서 기술한 바와 같은 본 발명의 화합물과 항-염증, 기관지 확장, 항-히스타민 또는 항-조직 약물 물질의 조합물을 포함하며, 본 발명의 상기 화합물 및 상기 약물 물질은 동일한 또는 상이한 약학 조성물에 존재한다.

- [0771] 적합한 항-염증 약물은 스테로이드, 특히 글루코코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 시클소니드 또는 모메타손 푸로에이트; 비-스테로이드 글루코코르티코이드 수용체 작동제; LTB₄ 길항제, 예컨대 LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; LTD₄ 길항제, 예컨대 몬텔루카스트 및 자피르루카스트; PDE4 저해제, 예컨대 실로밀라스트 (Ariflo® GlaxoSmithKline), 로플루밀라스트 (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), 아로필린 (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); A_{2a} 작동제; A_{2b} 길항제; 및 베타-2 아드레날린 수용체 작동제, 예컨대 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 및 특히 포르모테롤 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 적합한 기관지 확장 약물은 항콜린성 또는 항무스카린성 화합물, 특히 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 티오토로피움 염 및 CHF 4226 (Chiesi), 및 글리코피롤레이트를 포함한다.
- [0772] 적합한 항히스타민 약물 물질은 세티리진 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜, 클레마스틴 푸마레이트, 프로메타진, 로라티딘, 데스로라티딘, 디펜히드라민 및 퀵소페나딘 하이드로클로라이드, 악티바스틴, 아스테미졸, 아젤라스틴, 에바스틴, 에피나스틴, 미졸라스틴 및 테페나딘을 포함한다.
- [0773] 본 발명의 화합물과 항-염증 약물의 다른 유용한 조합은 케모카인 수용체의 길항제, 예를 들어 CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 및 CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, 특히 CCR-5 길항제, 예컨대 Schering-Plough 길항제 SC-351125, SCH-55700 및 SCH-D, 및 Takeda 길항제, 예컨대 N-[[[4-[[[6,7-디히드로-2-(4-메틸페닐)-5H-벤조-시클로헵텐-8-일]카르보닐]아미노]페닐]-메틸]테트라히드로-N,N-디메틸-2H-피란-4-아미늄 클로라이드 (TAK-770) 를 갖는 것이다.
- [0774] 코드 번호, 일반명 또는 상표명으로 식별되는 활성 화합물의 구조는 표준 개요 "The Merck Index" 의 실제 판으로부터, 또는 데이터베이스, 예를 들어 Patents International (예를 들어, IMS World Publications) 로부터 취득할 수 있다.
- [0775] 본 발명의 화합물은 또한 공지의 치료 과정, 예를 들어 호르몬 또는 방사선의 투여와 조합하여 사용될 수 있다. 특정한 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 방사선 감작제로서, 특히 방사선 요법에 불량한 민감성을 나타내는 종양의 치료를 위해 사용된다.
- [0776] 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료 화합물과 조합하여 투여될 수 있으며, 가능한 조합 요법은 고정된 조합물의 형태를 취하거나, 또는 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 다른 치료 화합물의 투여는 시간차를 두거나 또는 서로 독립적으로 제공되거나, 또는 고정된 조합물 및 하나 이상의 다른 치료 화합물의 조합된 투여이다. 본 발명의 화합물은 게다가 또는 추가로 화학 요법, 방사선 요법, 면역 요법, 광선 요법, 외과적 수술, 또는 이들의 조합과 함께, 특히 종양 요법에 투여될 수 있다. 상기에서 기술한 바와 같이, 다른 치료 전략의 맥락에서, 아주반트 요법과 마찬가지로, 장기간 요법이 동일하게 가능하다. 다른 가능한 치료는, 예를 들어 위험이 있는 환자에서 종양 퇴행 후 환자의 상태를 유지하기 위한 요법, 또는 심지어 화학 예방 요법이다.
- [0777] 이들 추가의 작용제는 다중 투여 계획의 일부로서, 본 발명의 화합물-함유 조성물로부터 별도로 투여될 수 있다. 대안적으로, 이들 작용제는 단일 조성물에서 본 발명의 화합물과 함께 혼합되는 단일 투여 형태의 일부일 수 있다. 다중 투여 계획의 일부로서 투여되는 경우, 2 개의 활성제는 동시에, 순차적으로, 또는 서로로부터 일정한 시간 내에, 통상적으로 서로로부터 5 시간 이내에 제공될 수 있다.
- [0778] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "조합", "조합된", 및 관련 용어는 본 발명에 따른 치료제의 동시적 또는 순차적 투여를 지칭한다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 별도의 단위 투여 형태로 또는 단일 단위 투여 형태로 함께, 또다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 추가의 치료제, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함하는 단일 단위 투여 형태를 제공한다.
- [0779] 담체 물질과 조합되어 단일 투여 형태를 생성할 수 있는 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제 (상기에서 기술한

바와 같은 추가의 치료제를 포함하는 조성물에서)의 양은 치료되는 숙주 및 특정한 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물은 0.01 - 100 mg/kg 체중/일의 본 발명의 화합물의 투여량이 투여될 수 있도록 제제화되어야 한다.

[0780] 추가의 치료제를 포함하는 조성물에 있어서, 상기 추가의 치료제 및 본 발명의 화합물은 상승적으로 작용할 수 있다. 그러므로, 이러한 조성물에서의 추가의 치료제의 양은, 상기 치료제 만을 사용하는 단일 요법에서 요구되는 것보다 적을 것이다. 이러한 조성물에 있어서, 0.01 - 1,000 $\mu\text{g/kg}$ 체중/일의 추가의 치료제의 투여량이 투여될 수 있다.

[0781] 본 발명의 조성물에 존재하는 추가의 치료제의 양은, 상기 치료제를 유일한 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 투여되는 양 이하일 것이다. 바람직하게는, 본 발명에 개시된 조성물에서의 추가의 치료제의 양은, 상기 치료제를 유일한 치료적 활성제로서 포함하는 조성물에 통상적으로 존재하는 양의 약 50 % 내지 100 %의 범위일 것이다.

[0782] 본 발명의 화합물 또는 이의 약학 조성물은 또한 보철물, 인공 판막, 혈관 이식편, 스텐트 및 카테터와 같은 이식 가능한 의료 장치를 코팅하기 위한 조성물에 혼입될 수 있다. 예를 들어, 혈관 스텐트는 재협착 (손상 후 혈관벽의 재협착)을 극복하기 위해서 사용되어 왔다. 그러나, 스텐트 또는 다른 이식 가능한 장치를 사용하는 환자는 혈전 형성 또는 혈소판 활성화의 위험이 있다. 이들 원치 않는 효과는 본 발명의 화합물을 포함하는 약학적으로 허용 가능한 조성물로 상기 장치를 사전 코팅함으로써 방지될 수 있거나 또는 완화될 수 있다. 본 발명의 화합물로 코팅된 이식 가능한 장치는 본 발명의 또다른 구현예이다.

[0783] **실시예**

[0784] 하기 실시예에서 기술하는 바와 같이, 특정한 예시적인 구현예에 있어서, 화합물은 하기의 일반적인 절차에 따라서 제조된다. 비록 일반적인 방법이 특정한 본 발명의 화합물의 합성을 설명하고 있지만, 하기의 일반적인 방법 및 당업자에게 공지된 다른 방법이 본원에서 기술한 바와 같은 모든 화합물 및 각각의 이들 화합물의 하위 부류 및 종에도 적용될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0785] **실시예 1. 예시적인 화합물의 합성**

[0786] 펩티드는 표준, 자동화 플루오로에닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc) 고체 상 펩티드 합성 절차를 사용하여 제조하였다.

[0787] **펩티드 합성:**

[0788] 펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

[0789] 1) CTC 수지 (0.1 mmol) 및 Fmoc-Trp(Boc)-OH (42.5 mg, 0.08 mmol, 0.80 eq)를 함유하는 용기에 N_2 버블링하에서 DCM을 첨가한다.

[0790] 2) DIEA (4.0 eq)를 적하하고, 2 시간 동안 혼합한다.

[0791] 3) MeOH (0.1 mL)를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.

[0792] 4) 드레인하고, DMF로 5회 세정한다.

[0793] 5) 20 % 피페리딘/DMF를 첨가하고, 30 min 동안 반응시킨다.

[0794] 6) 드레인하고, DMF로 5회 세정한다.

[0795] 7) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 활성화 완충제를 N_2 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.

[0796] 8) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 4 내지 7을 반복한다.

[0797] 주: 비오틴-PEG8- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ (1.5 eq)는 HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3.0 eq)를 사용하여 커플링시켰다. 다른 아미노산은 HBTU (2.85 eq) 및 DIEA (6 eq)를 사용하여 3 당량으로 커플링시켰다. DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF로 5회 세정하였다.

[0798] **펩티드 절단 및 정제:**

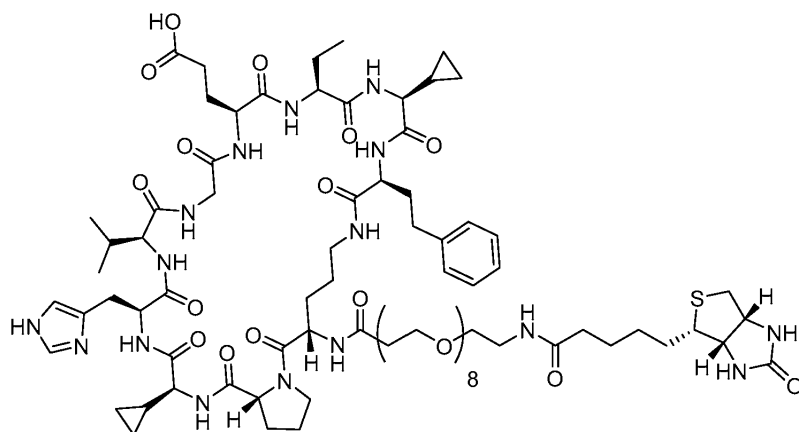
- [0799] 1) 절단 완충제 (95 % TFA/2.5 % TIS/2.5 % H₂O) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 3 시간 동안 교반한다.
- [0800] 2) 펩티드를 저온 이소프로필 에테르로 침전시키고, 원심 분리한다 (3000 rpm 에서 3 min).
- [0801] 3) 이소프로필 에테르를 2 회 더 세정한다.
- [0802] 4) 미정제 펩티드를 진공하에서 2 시간 동안 건조시킨다.
- [0803] 5) 미정제 펩티드를 Prep-HPLC (A: H₂O 중 0.1 % TFA, B: ACN) 로 정제하고, 동결 건조시켜 최종 생성물 (64.3 mg, 52.3 % 수율) 을 수득한다.

[0804] **정제 조건:**

[0805] 역상 HPLC (Gilson 281) 를 Luna C18 (200 x 25 mm; 10 um) 및 Gemini C18 (150 x 30 mm; 5 um) 상에서 연속적으로 수행하였다. 용매 A: 0.075 % 트리플루오로아세트산을 갖는 물; 용매 B: 아세토니트릴. 구배: 실온에서, 60 min 이내에 20 mL/min 로 15 % 의 B 에서 45 % 의 B; 이어서 10 min 에 걸쳐 20 mL/min 로 90 % B, UV 검출 (파장 = 215 nm). 펩티드를 동결 건조시켜, 원하는 생성물 (64.3 mg, 52.3 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

[0806] 모든 최종 화합물은 원하는 화합물에 대해 정확한 질량을 나타냈다.

[0807] **실시예 2. I-13 의 합성**



I-13

[0808]

[0809] **펩티드 합성:**

[0810] 펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

- [0811] 1) CTC 수지 (0.4 mmol) 및 Fmoc-Gly-OH (356.7 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 를 함유하는 용기에 N₂ 버블링하에서 DCM 을 첨가한다.
- [0812] 2) DIEA (6.0 eq) 를 적하하고, 2 시간 동안 혼합한다.
- [0813] 3) MeOH (2 mL) 를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.
- [0814] 4) 드레인하고, DMF 로 5 회 세정한다.
- [0815] 5) 20 % 피페리딘/DMF 를 첨가하고, 30 min 동안 반응시킨다.
- [0816] 6) 드레인하고, DMF 로 5 회 세정한다.
- [0817] 7) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 활성화 완충제를 N₂ 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.
- [0818] 8) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 4 내지 7 을 반복한다.

[0819] 9) Dde 보호기를 DMF 중의 3 % 히드라진으로 매회 20 min 동안 2 회 탈보호시켰다.

[0820] 주:

[0821] 합성 규모: 0.4 mmol.

표 2

표 2. I-13 의 합성에 사용된 Fmoc 아미노산

#	물질	커플링 시약
1	Fmoc-Gly-OH (3 eq)	DIEA (6 eq)
2	Fmoc-Abu-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
3	Fmoc-His(Trt)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
4	(S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-(티아졸-4-일)아세트산 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
5	Fmoc-D-Pro-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
6	Fmoc-Orn(Dde)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
7	Fmoc-NH-PEG8-CH ₂ CH ₂ COOH (1.5 eq)	HBTU (1.45 eq) 및 DIEA (4 eq)
8	D-비오틴 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
9	(S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-4-페닐부탄산 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
10	Fmoc-시클로프로필알라닌 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
11	(S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)부탄산 (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)
12	Fmoc-Glu(OtBu)-OH (2 eq)	HBTU (1.95 eq) 및 DIEA (4 eq)

[0822]

[0823] DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF 로 5 회 세정하였다.

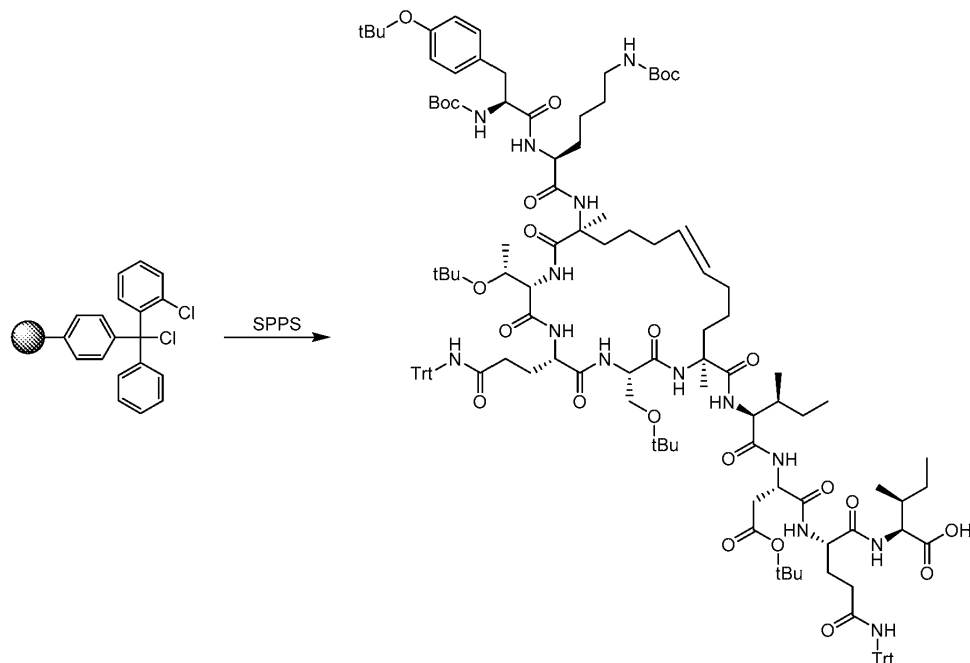
[0824] 펩티드 절단, 교리화 및 정제:

[0825] 6) 절단 완충제 (1 % TFA/99 % DCM 14 mL) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반한다.

[0826] 7) 반응 혼합물을 여과하고, 생성된 여과액을 건조 DCM 으로 1 mM 까지 희석시켰다. DIEA 를 첨가하여 pH 를 약 8 로 조정하였다. 상기 용액에, TBTU (835.30 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 및 HOBt (162.15 mg, 1.2 mmol, 3.0 eq) 를 첨가하고, 생성된 용액을 3-4 h 동안 실온에서 반응시켰다. 반응을 LC-MS 로 모니터링하였다.

[0827] 8) 완전히 반응시킨 후, 반응 혼합물을 1 N HCl (200 mL) 로 1 회 세정하였다. 또한, 유기 상을 진공하에서 건조시켜 미정제 펩티드를 수득하고, 이것을 95 % TFA/2.5 % H₂O/2.5 % TIPS 의 각테일로 약 1 h 동안 처리하였

[0834] 화합물 3.1 의 제조를 위한 일반적인 절차



3.1

[0835]

[0836]

펩티드 합성:

[0837]

펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

[0838]

합성 규모: 0.2 mmol.

[0839]

1) CTC 수지 및 Fmoc-Ile-OH (70.68 mg, 200.00 μ mol, 1 eq) 를 함유하는 용기에 N_2 버블링하에서 DCM 을 첨가한다.

[0840]

2) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 3 회 세정한다.

[0841]

3) 20 % 피페리딘/DMF 를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.

[0842]

4) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 5 회 세정한다.

[0843]

5) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 커플링 시약을 N_2 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.

[0844]

6) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 2 내지 5 를 반복한다.

[0845]

7) 커플링이 종료되면, DCE 중의 수지에 Grubb's 1st (20 %) 를 N_2 버블링하에서 16 시간 동안 25 $^{\circ}$ C 에서 첨가하였다.

표 3

표 3. I-29 의 제조에 사용된 Fmoc 아미노산

#	물질	커플링 시약
1	Fmoc-Ile-OH (1 eq)	DIEA (4 eq)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
3	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
4	Fmoc-Ile-OH(3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
5	S5 (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
6	Fmoc-Ser(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
7	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
8	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
9	S5 (1.5 eq)	HBTU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
10	Fmoc-Lys(Boc)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
11	Fmoc-Tyr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
12	(Boc) ₂ O (3 eq)	DIEA (6 eq)

[0846]

[0847]

DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF 로 5 회 세정하였다.

[0848]

펩티드 절단 및 후처리:

[0849]

1) 절단 완충제 (1 % TFA/99 % DCM) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과한다.

[0850]

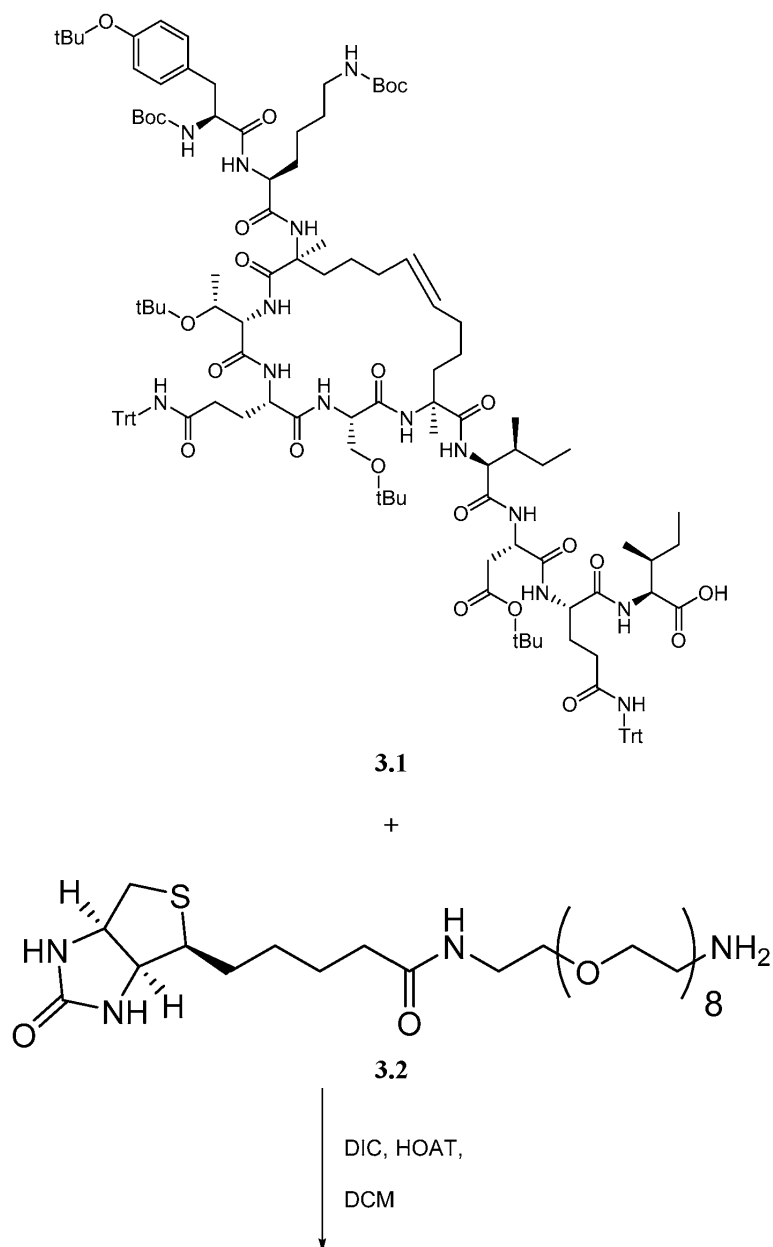
2) 여과액에 DIEA 를 첨가하여 중화시키고, 물로 2 회 추출한다.

[0851]

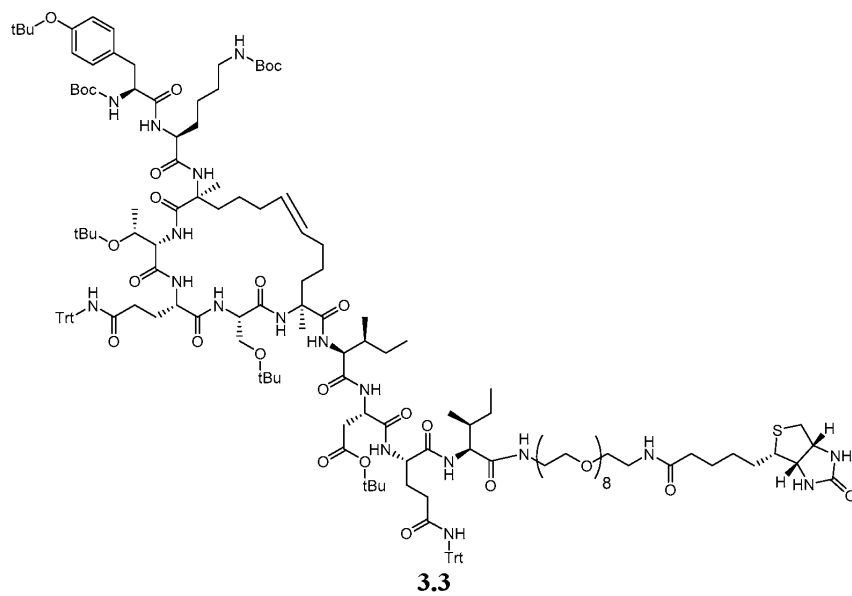
3) 미정제 펩티드를 진공하에서 16 시간 동안 건조시켜, 미정제 화합물을 갈색 고체 (290 mg, 64 % 수율) 로서 수득하였다.

[0852]

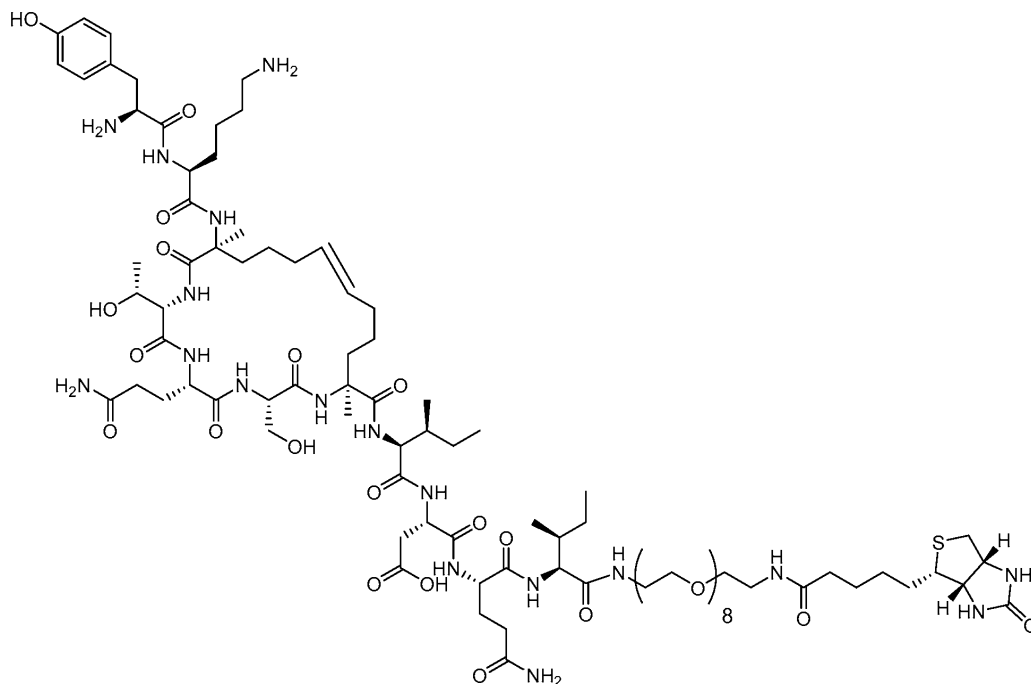
화합물 3.3 의 제조를 위한 일반적인 절차



[0853]



[0854]



I-29

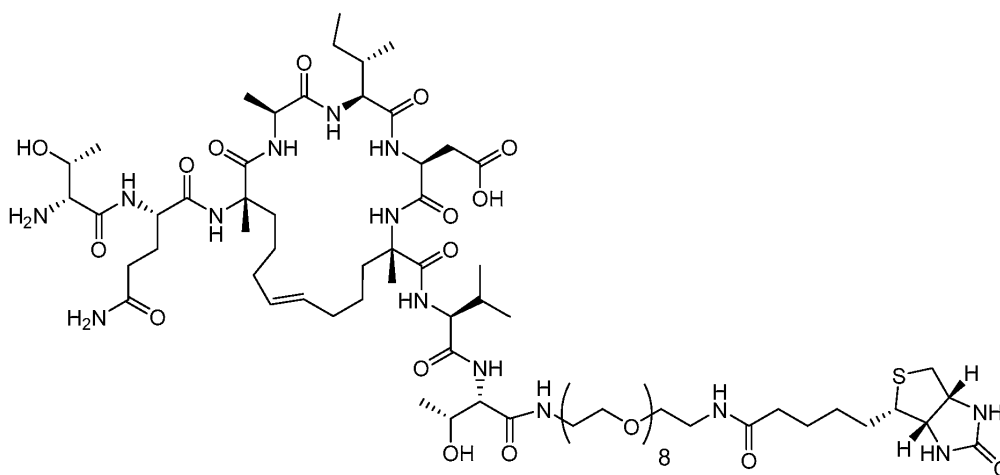
[0858]

[0859]

화합물 **3.3** (300 mg, 113.93 μmol , 1 eq) 의 혼합물에, 95 % TFA/2.5 % TIS/2.5 % H_2O 를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **3.3** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 펩티드를 저온 tert-부틸 메틸 에테르로 침전시키고, 원심 분리하였다 (3000 rpm 에서 2 min). 잔류물을 prep-HPLC (0.075 % TFA/ H_2O , ACN) 로 정제하여, **I-29** (75.5 mg, 38.40 μmol , 33.70 % 수율) 를 백색 고체로서 수득하였다.

[0860]

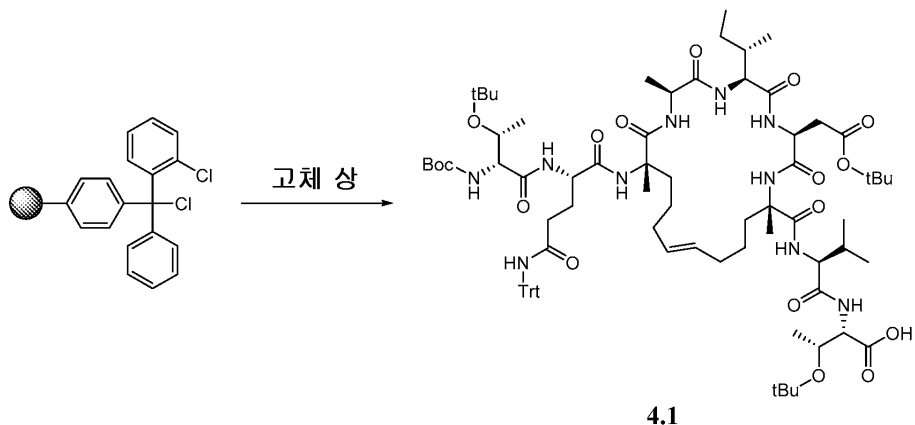
실시예 4. I-30 의 합성



I-30

[0861]

[0862] 화합물 4.1 의 제조를 위한 일반적인 절차



[0863]

[0864] 펩티드 합성:

[0865] 펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

[0866] 합성 규모: 0.2 mmol.

[0867] 1) CTC 수지 및 Fmoc-Thr(tBu)-OH (79.68 mg, 200.00 μ mol, 1 eq) 를 함유하는 용기에 N_2 버블링하에서 DCM 을 첨가한다.

[0868] 2) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 3 회 세정한다.

[0869] 3) 20 % 피페리딘/DMF 를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.

[0870] 4) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 5 회 세정한다.

[0871] 5) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 커플링 시약을 N_2 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.

[0872] 6) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 2 내지 5 를 반복한다.

[0873] 7) 커플링이 종료되면, DCE 중의 수지에 Grubb's 1st (20 %) 를 N_2 버블링하에서 16 시간 동안 25 $^{\circ}$ C 에서 첨가하였다.

표 4

표 4. 1-30 의 합성에 사용된 Fmoc 아미노산

#	물질	커플링 시약
1	Fmoc-Thr(tBu)-OH (1 eq)	DIEA (4 eq)
2	Fmoc-Val-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
3	S5 (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
4	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
5	Fmoc-Ile-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
6	Fmoc-Ala-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
7	S5 (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
8	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
9	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
10	(Boc) ₂ O (3 eq)	DIEA (6 eq)

[0874]

[0875]

DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF 로 5 회 세정하였다.

[0876]

펩티드 절단 및 후처리:

[0877]

1) 절단 완충제 (1 % TFA/99 % DCM) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과한다.

[0878]

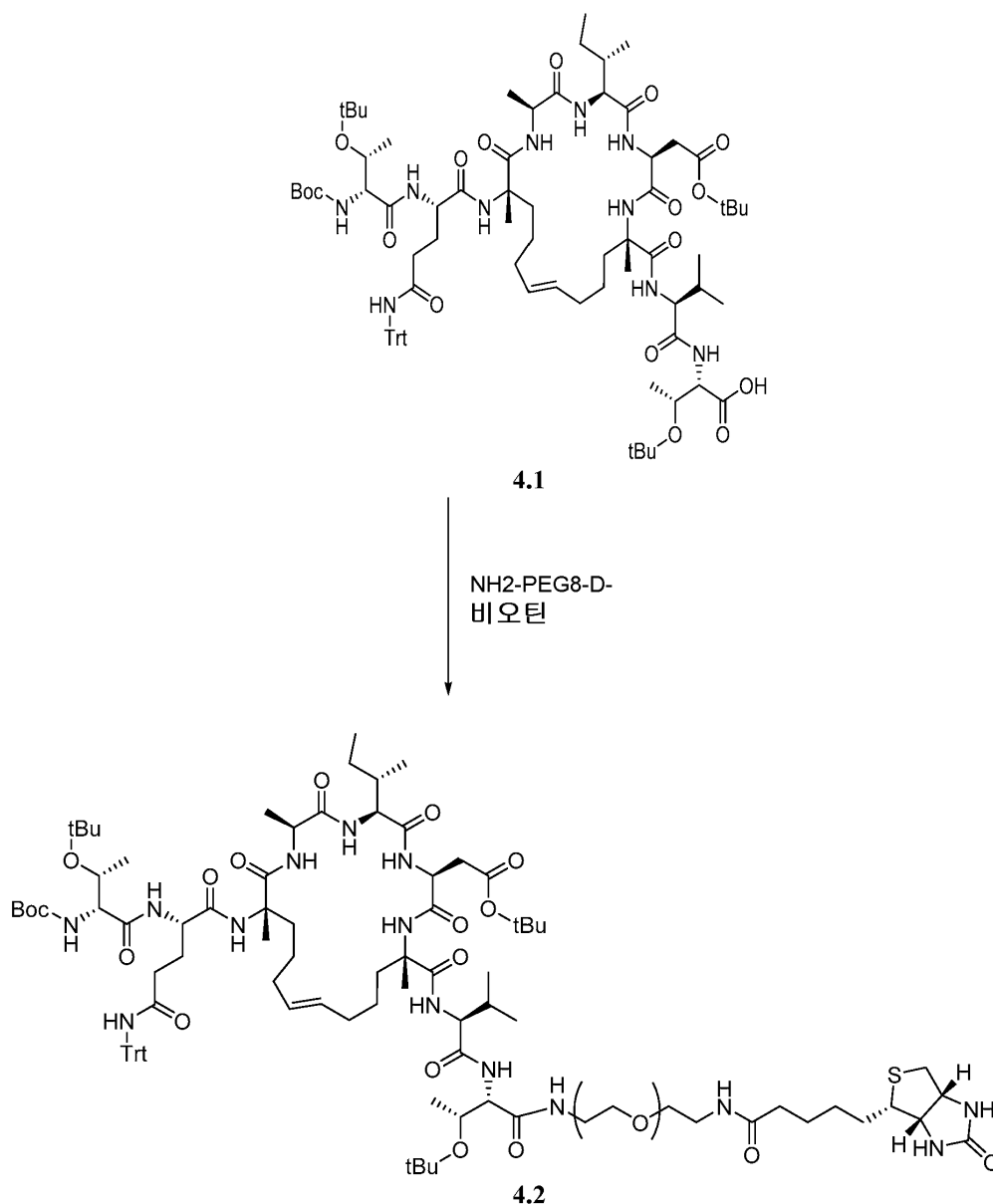
2) 여과액에 DIEA 를 첨가하여 중화시키고, 물로 2 회 추출한다.

[0879]

3) 미정제 펩티드를 진공하에서 16 시간 동안 건조시켜, 미정제 화합물을 갈색 고체 (110 mg, 36 % 수율) 로서 수득하였다.

[0880]

화합물 4.2 의 제조를 위한 일반적인 절차

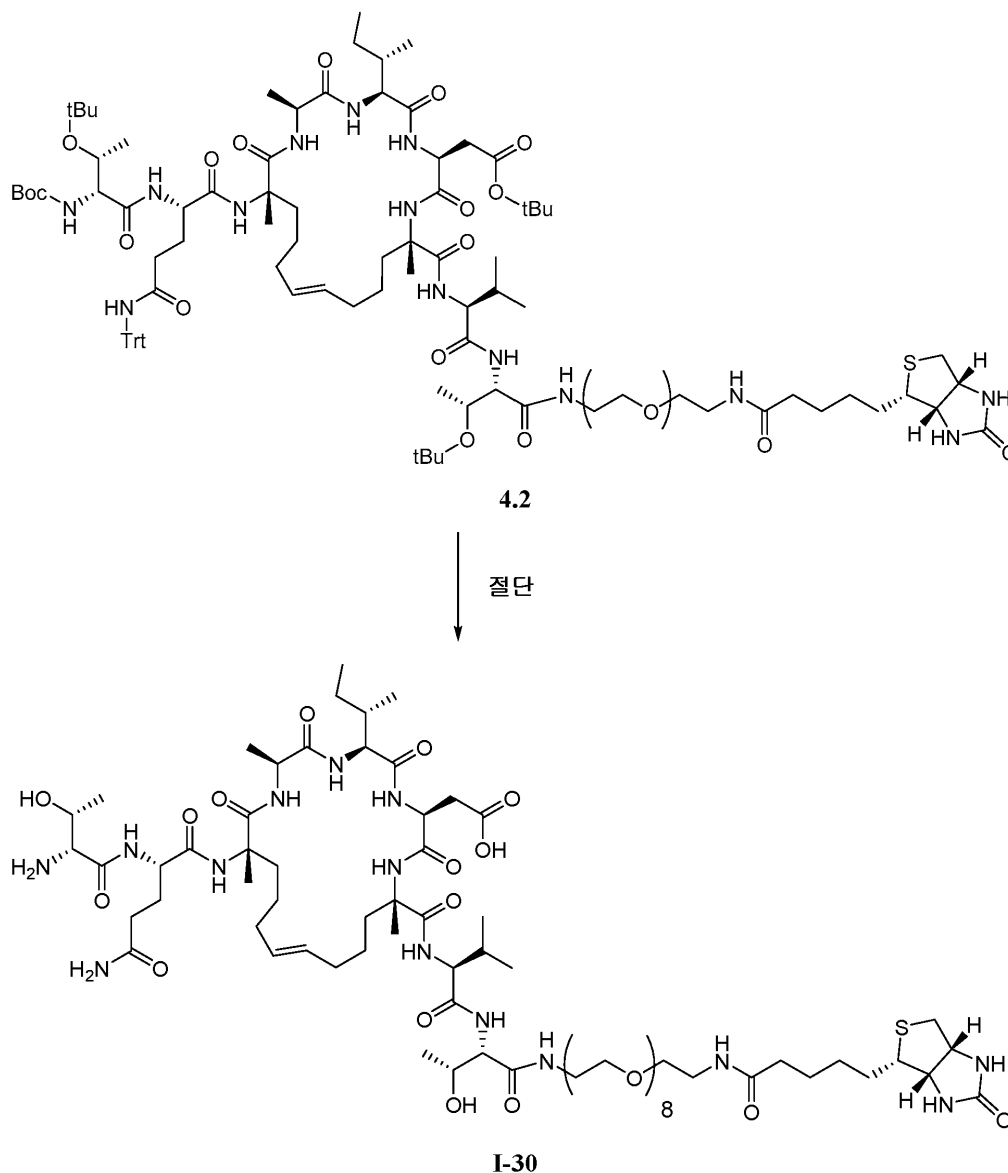


[0881]

[0882]

DCM (10 mL) 중의 화합물 **4.1** (110 mg, 72.9 μ mol, 1 eq), NH₂-PEG8-D-비오틴 (93.2 mg, 145.9 μ mol, 2 eq) 및 HOAt (19.86 mg, 145.9 μ mol, 2 eq) 의 혼합물에, DIC (18.41 mg, 145.9 μ mol, 22.59 μ L, 2 eq) 를 N₂ 하에 25 $^{\circ}$ C 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^{\circ}$ C 에서 5 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **4.1** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 1 M HCl 30 mL (10 mL x 3) 로 추출하고, Na₂SO₄ 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 화합물 **4.2** (100 mg, 64.4 % 수율) 를 수득하였다.

[0883] I-30 의 제조를 위한 일반적인 절차



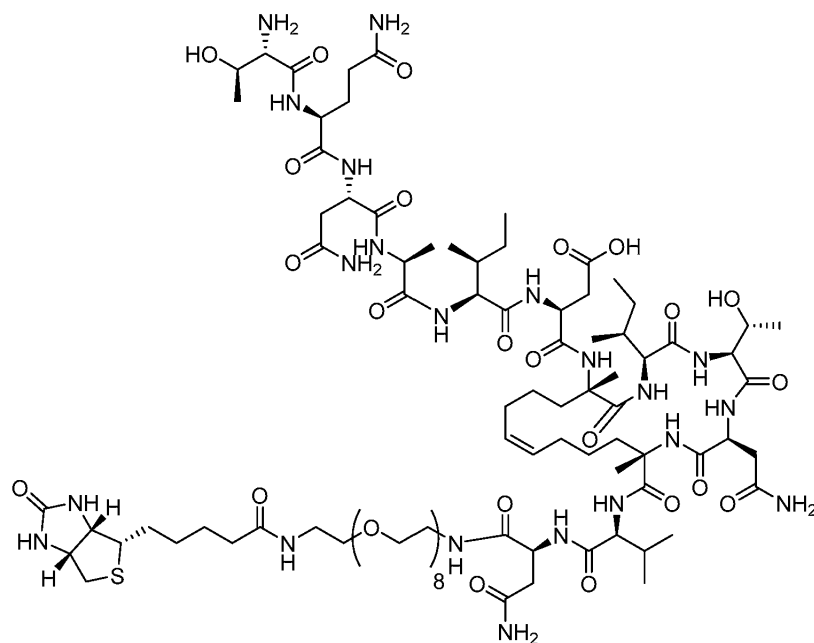
[0884]

[0885] 화합물 **4.2** (100 mg, 47 μmol , 1 eq) 의 혼합물에, 95 % TFA/TIS/EDT/ H_2O 를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 한번에 첨가하였다.

혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **3** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다.

펩티드를 저온 tert-부틸 메틸 에테르로 침전시키고, 원심 분리하였다 (5000 rpm 에서 2 min). 잔류물을 prep-HPLC (0.075 % TFA/ H_2O , ACN) 로 정제하여, **I-30** (24.2 mg, 15.00 μmol , 32 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

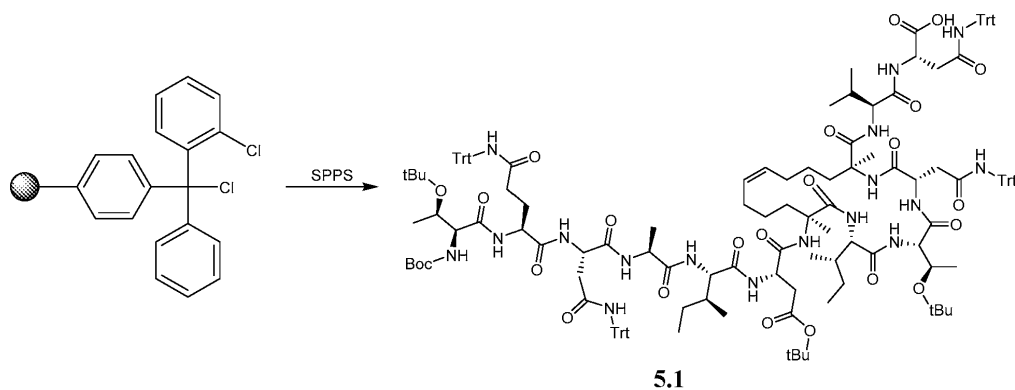
[0886] 실시예 5. I-31 의 합성



I-31

[0887]

[0888] 화합물 5.1 의 제조를 위한 일반적인 절차



5.1

[0889]

[0890] 펩티드 합성:

[0891] 펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

[0892] 합성 규모: 0.2 mmol.

[0893] 1) CTC 수지 및 Fmoc-Asn(Trt)-OH (119.2 mg, 200.00 μ mol, 1 eq) 를 함유하는 용기에 N_2 버블링하에서 DCM 을 첨가한다.

[0894] 2) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 3 회 세정한다.

[0895] 3) 20 % 피페리딘/DMF 를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.

[0896] 4) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 5 회 세정한다.

[0897] 5) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 커플링 시약을 N_2 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.

[0898] 6) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 2 내지 5 를 반복한다.

[0899] 7) 커플링이 종료되면, DCE 중의 수지에 Grubb's 1st (20 %) 를 N_2 버블링하에서 16 시간 동안 25 $^{\circ}$ C 에서 첨가

하였다.

표 5

표 5. I-31 의 합성에 사용된 Fmoc 아미노산

#	물질	커플링 시약
1	Fmoc-Asn(Trt)-OH (1 eq)	DIEA (4 eq)
2	Fmoc-Val-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
3	S5 (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
4	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
5	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
6	Fmoc-Ile-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
7	S5 (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
8	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
9	Fmoc-Ile-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
10	Fmoc-Ala-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
11	Fmoc-Asn(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
12	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
13	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
14	(Boc) ₂ O (3 eq)	DIEA (6 eq)

[0900]

[0901] DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF 로 5 회 세정하였다.

[0902] 펩티드 절단 및 후처리:

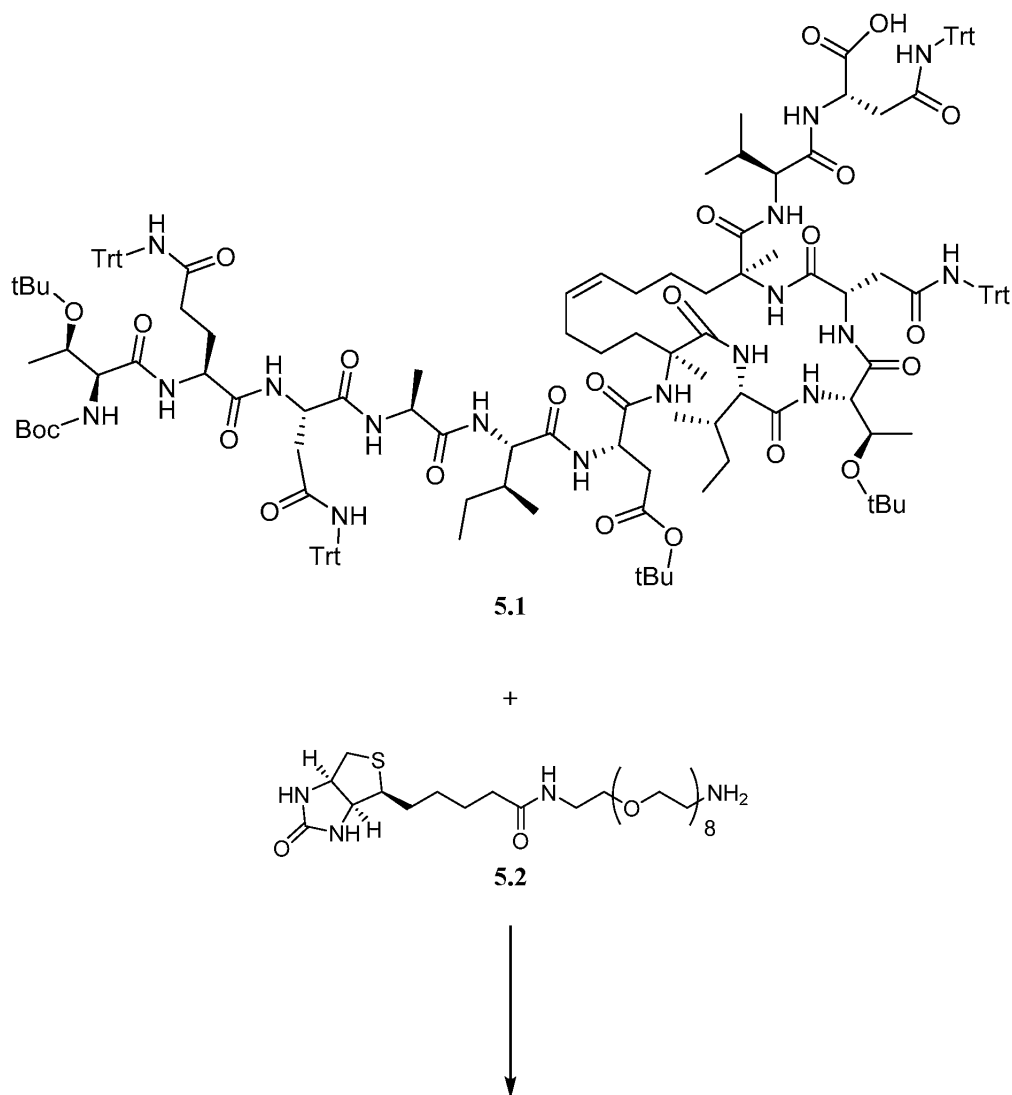
[0903] 1) 절단 완충제 (1 % TFA/99 % DCM) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과한다.

[0904] 2) 여과액에 DIEA 를 첨가하여 중화시키고, 물로 2 회 추출한다.

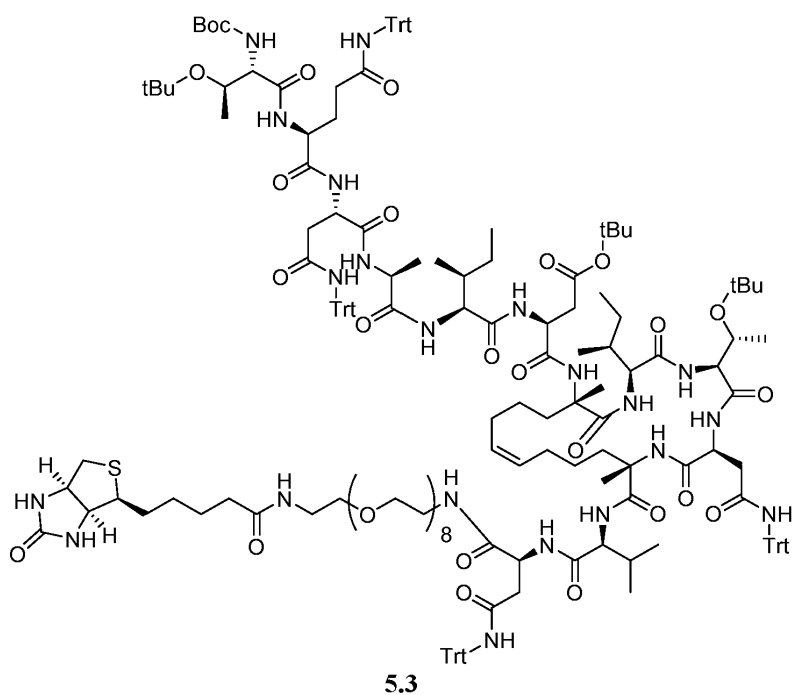
[0905] 3) 미정제 펩티드를 진공하에서 16 시간 동안 건조시켜, 미정제 화합물을 갈색 고체 (335 mg, 62.29 % 수율) 로서 수득하였다.

[0906]

화합물 5.3 의 제조를 위한 일반적인 절차



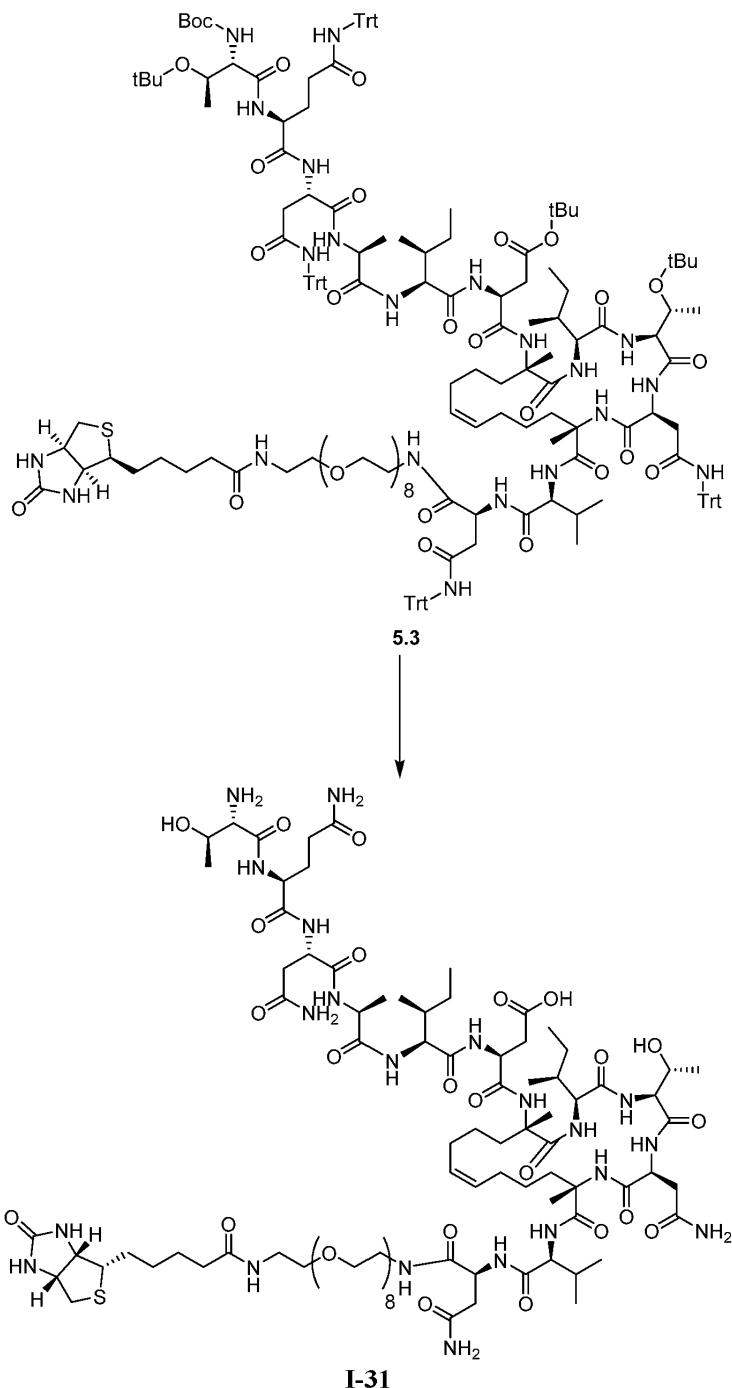
[0907]



[0908]

[0909] DCM (10 mL) 중의 화합물 **5.1** (335 mg, 124.52 μmol , 1 eq), 화합물 **5.2** (159.09 mg, 249.04 μmol , 2 eq) 및 HOAt (33.9 mg, 249.04 μmol , 2 eq) 의 혼합물에, DIC (249.04 μmol , 38.59 μL , 2 eq) 를 N_2 하에 25 $^\circ\text{C}$ 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 5 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **5.1** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 1 M HCl 30 mL (10 mL x **3**) 로 추출하였다. Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 화합물 **5.3** (350 mg, 84.89 % 수율) 을 수득하였다.

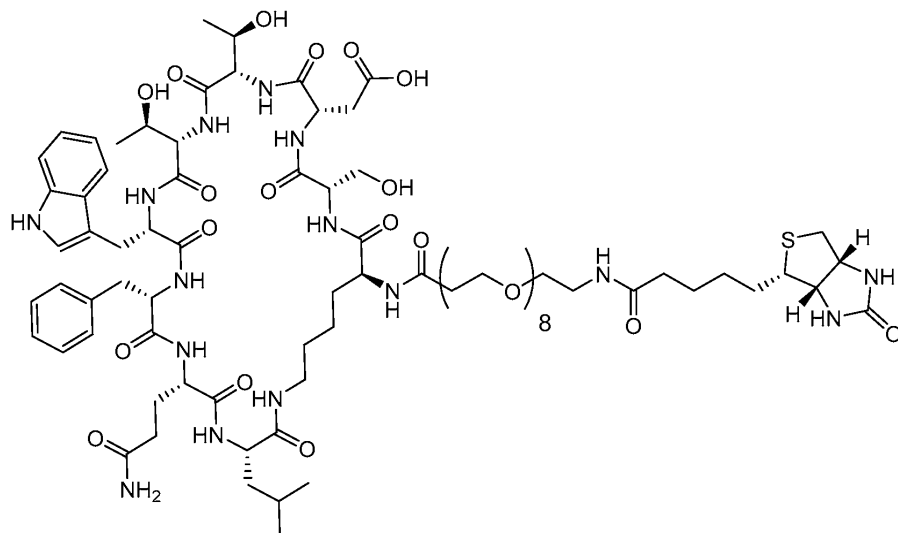
[0910] **I-31** 의 제조를 위한 일반적인 절차



[0911]

[0912] 화합물 **5.3** (350 mg, 105.71 μmol , 1 eq) 의 혼합물에, 95 % TFA/TIS/EDT/ H_2O 를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **5.3** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 펩티드를 저온 tert-부틸 메틸 에테르로 침전시키고, 원심 분리하였다 (5000 rpm 에서 2 min). 잔류물을 prep-HPLC (0.075 % TFA/ H_2O , ACN) 로 정제하여, **I-31** (43.8 mg, 21.1 μmol , 20 % 수율) 을 백색 고체로서 수득하였다.

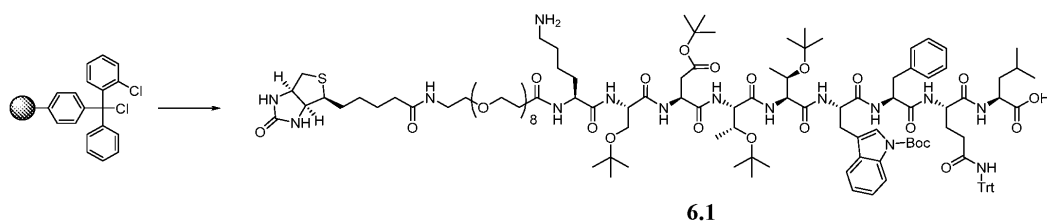
[0913] 실시예 6. I-32 의 합성



I-32

[0914]

[0915] 화합물 6.1 의 제조를 위한 일반적인 절차



6.1

[0916]

[0917] 펩티드 합성:

[0918] 펩티드는 표준 Fmoc 화학을 사용하여 합성하였다.

[0919] 합성 규모: 0.2 mmol.

[0920] 1) CTC 수지 및 Fmoc-Leu-OH (70.68 mg, 200.00 μ mol, 1 eq) 를 함유하는 용기에 N_2 버블링하에서 DCM 을 첨가한다.

[0921] 2) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 3 회 세정한다.

[0922] 3) 20 % 피페리딘/DMF 를 첨가하고, 30 min 동안 혼합한다.

[0923] 4) 드레인하고, 이어서 DMF 로 30 sec 동안 5 회 세정한다.

[0924] 5) Fmoc-아미노산 용액을 첨가하고, 30 초 동안 혼합한 후, 커플링 시약을 N_2 버블링하에서 약 1 시간 동안 첨가한다.

[0925] 6) 다음 아미노산 커플링을 위해 단계 2 내지 5 를 반복한다.

표 6

표 6. I-32 의 합성에 사용된 Fmoc 아미노산

#	물질	커플링 시약
1	Fmoc-Leu-OH (1 eq)	DIEA (4 eq)
2	Fmoc-Gln(Trt)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
3	Fmoc-Phe-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
4	Fmoc-Tyr(Boc)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
5	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
6	Fmoc-Thr(tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
7	Fmoc-Asp(OtBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
8	Fmoc-Ser (tBu)-OH (3 eq)	HBTU (2.9 eq) 및 DIEA (6 eq)
9	Fmoc-Lys (Dde)-OH (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
10	Peg ₈ (1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)
11	비오틴(1.5 eq)	HATU (1.5 eq) 및 DIEA (3 eq)

[0926]

[0927]

DMF 중의 20 % 피페리딘을 30 min 동안 Fmoc 탈보호에 사용하였다. 커플링 반응을 닌히드린 시험에 의해 모니터링하고, 수지를 DMF 로 5 회 세정하였다.

[0928]

펩티드 절단 및 후처리:

[0929]

1) 절단 완충제 (1 % TFA/99 % DCM) 를 측쇄 보호된 펩티드를 함유하는 플라스크에 실온에서 첨가하고, 0.5 시간 동안 교반하고, 여과한다.

[0930]

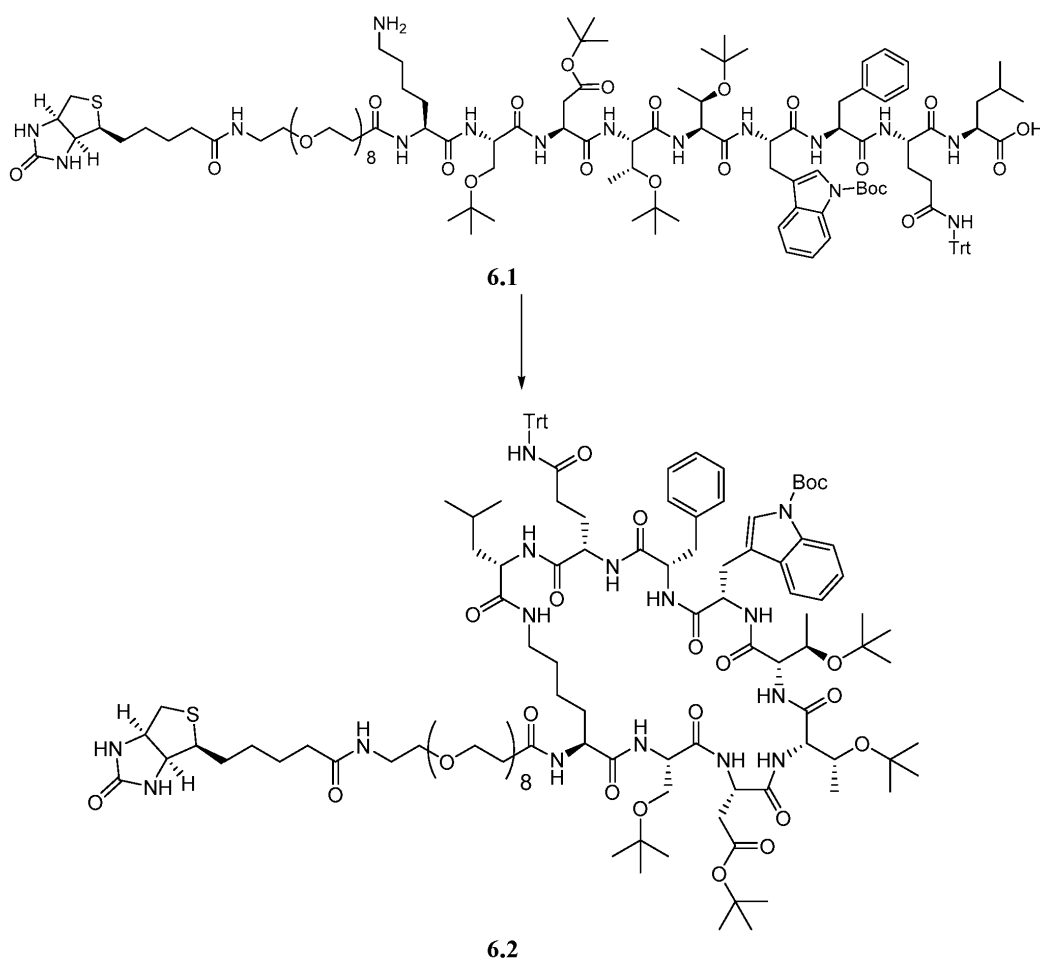
2) 여과액에 DIEA 를 첨가하여 중화시키고, 물로 2 회 추출한다.

[0931]

3) 미정제 펩티드를 진공하에서 16 시간 동안 건조시켜, 미정제 화합물을 백색 고체 (300 mg, 64 % 수율) 로서 수득하였다.

[0932]

화합물 6.2 의 제조를 위한 일반적인 절차

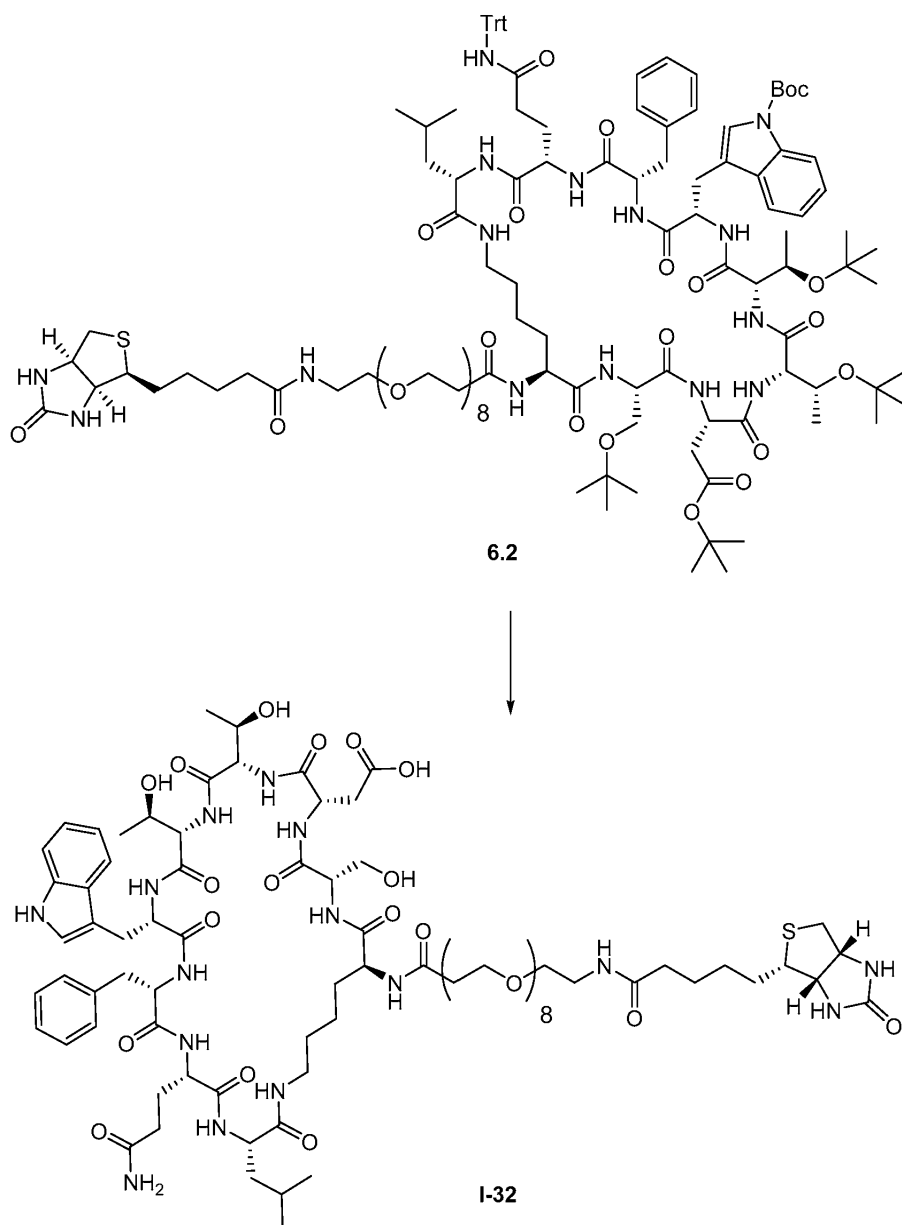


[0933]

[0934]

DCM (200 mL) 중의 화합물 **6.1** (300 mg, 128.10 μmol , 1 eq), HOBt (34.62 mg, 256.21 μmol , 2 eq) 및 TBTU (82.26 mg, 256.21 μmol , 2 eq) 의 혼합물에, DIEA (66.22 mg, 512.41 μmol , 89.25 μL , 4 eq) 를 N_2 하에 25 $^\circ\text{C}$ 에서 적하하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 30 min 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **6.1** 이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 EtOAc 200 mL 로 희석시키고, 물 200 mL (100 mL x 2) 로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수 200 mL (100 mL x 2) 로 세정하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에서 농축시켜, 미정제 화합물 **6.2** (180 mg, 77.46 μmol , 60.47 % 수율) 를 수득하였다.

[0935] I-32 의 제조를 위한 일반적인 절차



[0936]

[0937] 화합물 **6.2** (180 mg, 77.46 μmol , 1 eq) 의 혼합물에, 95 % TFA/TIS/EDT/ H_2O 를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2 시간 동안 교반하였다. LC-MS 는 화합물 **6.2** 가 완전히 소비되었음을 나타냈다. 펩티드를 저온 tert-부틸 메틸 에테르로 침전시키고, 원심 분리하였다 (5000 rpm 에서 2 min). 잔류물을 prep-HPLC (0.075 % TFA/ H_2O , ACN) 로 정제하여, **I-32** (2 mg, 1.5 % 수율) 를 백색 고체로서 수득하였다.

[0938] 표 1 에서의 다른 화합물은 본 발명에 따른 실시예에서 설명한 기술을 사용하여 제조하고, 특성화하였다.

[0939] **실시예 7. IgG FC 결합 ELISA**

[0940] 비오틴화된 시험 화합물 또는 단백질 A 대조군 (Pierce: 29989) 을 스트렙타비딘 코팅된 ELISA 플레이트 (Thermo Fisher: 15502) 에 100 μL /웰 (PBS 0.05 % tween-20 - 0.2 % BSA 를 갖는 PBST) 로 첨가하였다. 플레이트를 25 $^\circ\text{C}$ 에서 2 h 동안 회전시키면서 배양한 후, 용액을 제거하고, 플레이트를 동일한 부피의 PBST 로 2 회 세정하였다. 플루오레세인 컨쥬게이트된 인간 IgG FC (0.2 % BSA 를 갖는 PBST 중의 50 nM, Rockland: 009-0203) 를 플레이트에 100 μL /웰로 첨가하고, 25 $^\circ\text{C}$ 에서 45 min 동안 배양하였다. 용액을 제거하고, 플레이트를 PBST 로 2 회 세정하고, 가볍게 두드리 건조시키고, 각각의 웰의 면적 스캐닝 (Biotek

Synergy H1 마이크로플레이트 리더, 490/525 ex/em) 으로 판독하였다.

[0941] **표 7** 은 IgG FC 결합 ELISA 분석에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 나타낸다. 화합물 번호는 **표 1** 에서의 화합물 번호에 상응한다. "A" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1,000 nM 에서 표준 단백질 A 에 대해 90-120 % 의 % 신호를 제공하였고; "B" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1,000 nM 에서 표준 단백질 A 에 대해 > 4 및 < 90 % 의 % 신호를 제공하였으며; "C" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1,000 nM 에서 표준 단백질 A 에 대해 2-4 % 의 % 신호를 제공하였고; "D" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1,000 nM 에서 표준 단백질 A 에 대해 < 2 % 의 % 신호를 제공하였다.

표 7

표 7. IgG FC 결합 ELISA 데이터

화합물 ID	1,000 nM 에서 단백질 A 의 % 신호
I-1	C
I-2	B
I-3	C
I-4	C
I-5	C
I-7	C
I-8	B
I-9	C
I-10	C
I-12	C
I-13	C
I-14	C
I-17	A
I-18	A
I-19	A

[0942]

[0943] **실시예 8. 동원된 항체의 CD16a 결합**

[0944] **CD16a 형광 표지** - 200 nM (PBST) 의 CD16a158V (Sino Biologicals: 10389-H27H1) 및 Monolith NT His-Tag 표지 키트, RED-트리스-NTA 염료 (100 nM) 와 동일한 부피로 조합함. 용액을 25 °C 에서 45 min 동안 회전시키면서 암실에서 배양한 후, 12000 rpm 에서 15 min 동안 스핀 다운시켜 임의의 비특이적 시약을 제거하였다.

[0945] **비오틴화 분자 고정화** - 비오틴화된 시험 화합물 또는 대조군 항체 (IgG: Rockland 009-0602, IgM: Rockland, IgA: Rockland) 를 스트랩트아비딘 코팅된 ELISA 플레이트 (Thermo Fisher: 15502) 에 50 uL/웰 (0.2 % BSA 를 갖는 PBST) 로 첨가하였다. 플레이트를 25 °C 에서 1 h 동안 회전시키면서 배양한 후, 용액을 제거하고, 플레이트를 PBST 로 3 회 세정하였다.

[0946] **혈청 항체 모집** - 폴링된 정상 인간 혈청 (Innovative Research, lot: 20966) 을 얼음에서 해동하고, 사용하기 전에 12000 rpm 으로 4 °C 에서 10 min 동안 스핀 다운시켜, 과편 및 침전된 단백질을 제거하였다. 상청액을 사용하여 2.5 % 용액을 제조하거나, 또는 희석 시리즈 (0.2 % BSA 를 갖는 PBST) 로서 제조하였다. 혈청 용액을 플레이트에 첨가하고 (50 uL/웰), 회전시키면서 1 시간 동안 배양하였다. 용액을 제거하고, 플레이트를 PBST 로 3 회 세정하였다.

[0947] **동원된 항체의 CD16a 결합** - 이어서, 표지된 CD16a 를 25 nM 로 웰에 첨가하고, 45 min 동안 배양하였다. 용액을 제거하고, 플레이트를 PBST 로 2 회 세정하였다. 이어서, 플레이트를 각각의 웰의 면적 스캐닝

(Biotek Synergy H1 마이크로플레이트 리더, 650/665 ex/em) 으로 판독하였다.

[0948] **표 8** 은 동원된 항체 분석의 CD16a 결합에서 본 발명의 선택된 화합물의 활성을 나타낸다. 형광 판독은 비오틴화된 IgG 로 정규화하고, 상응하는 비오틴화된 분자는 250 Nm 로 고정화한다. 화합물 번호는 **표 1** 에서의 화합물 번호에 상응한다. "A" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 > 2 의 형광 판독을 제공하였고; "B" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1.5-2 의 형광 판독을 제공하였으며; "C" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 1.0-1.5 의 형광 판독을 제공하였고; "D" 로서 지정된 활성을 갖는 화합물은 < 1 의 형광 판독을 제공하였다.

표 8

표 8. 동원된 항체 분석 데이터의 CD16a 결합

화합물 ID	250 nM 에서 형광 판독
I-17	A
I-18	C
I-19	B

[0949]

[0950] 실시예 9. ADCC 리포터 분석

[0951] LNCaP 세포 (인간 전립선암 유래, ATCC: CRL-1740) 를 분리하고, RPMI 내의 1 % BSA 에 재현탁시켰다. 세포 용액을 여과하여 세포 응집체 (세포 스트레이너를 갖는 폴리스티렌 튜브, Corning: 352235) 를 제거한 후, 계수하고 (Life Technologies Countless II 세포 계수기), 플레이트하였다 (25 uL/웰에서 10,000 세포; Corning plates: 3917). 플레이트를 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), 화합물 용액 (25 uL/웰) 을 즉시 첨가하였다. 항체 용액 (25 uL/웰, IgG1 FC - Thermo Fisher: 10702HNAH5; 디니트로페닐-KLH 폴리클로날 항체 - Thermo Fisher: A-6430) 을 첨가하고, 이어서 37 °C 에서 45 min 동안 배양하였다. 이어서, 플레이트를 항체 용액으로 45 min 동안 배양하여, 세포-ARM-항체 삼원 복합체를 형성한 후, 주효 세포 (25 uL/웰에서 60 K, ADCC 리포터 세포 - Promega kit: G7018) 를 첨가하였다. 플레이트를 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), 주효 세포를 37 °C 에서 5 h 동안 배양하였다. 유도 기간 후, 플레이트를 25 °C 로 평형화하고, 이어서 루시페라아제 기질 (75 uL/웰, 10 mL 의 Bio-Glo 분석 완충액 중의 1 바이알, Promega kit: G7018) 을 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), 발광을 측정하였다 (Biotek Synergy H1 마이크로플레이트 리더).

[0952] 다양한 세포 (LNCaP, 22Rv1) 를 사용한 분석으로부터의 결과는, 제공된 화합물이 ADCC 를 효과적으로 유도할 수 있다는 것을 입증하였다. 데이터 세트의 예를 하기에 제시한다:

[0953] CD16a-158V/V 변이체를 갖는 LNCaP 표적 세포 및 리포터 세포

	발광 (배경 공제)					
I-11 [nM]	항-DNP (20 ug/mL)		IgG1 FC (200 nM)		IgG1 FC (20 nM)	
2000	1374.5	1253.5	1372	1118	151.5	163.5
400	1842.5	1696.5	1827	1494	797.5	679.5
80	1635.5	1605.5	1708	1823	1251.5	1037.5
16	934.5	855.5	1216	1040	667.5	621.5
3.2	128.5	86.5	172	189	165.5	123.5
0	15.5	-15.5	8	-8	46.5	-46.5

[0954]

[0955] * 화합물이 없는 항체/표적 세포/리포터 세포 웰의 평균은, 나타난 항체 치료 군 각각에 대한 배경으로서 공제하였다.

[0956] **실시예 10. 천연 킬러 (NK) 세포 활성화 분석**

[0957] 비오틴화된 시험 화합물 또는 IgG (Rockland: 009-0602) 를 스트렙타비딘 코팅된 ELISA 플레이트 (Thermo Fisher: 15502) 에 100 μ L/웰 (PBS 0.05 % tween-20 - 0.2 % BSA 를 갖는 PBST) 로 첨가하였다. 플레이트를 25 $^{\circ}$ C 에서 2 h 동안 회전시키면서 배양한 후, 용액을 제거하고, 플레이트를 동일한 부피의 PBST 로 2 회 세정하였다. 이어서, IgG1 FC (Thermo Fisher: 10702HNAH5) 의 용액을 만능 ABT 를 함유하는 웰에 첨가하고, 플레이트를 추가로 1 h 동안 배양한 후, 동일한 부피의 PBST 로 2 회 세정하고, 가볍게 두드려 건조시켰다. 사용 전에, 인간 PBMC (Astrate Biologics: 1001) 를 해동하고, RPMI 내의 4 % 저 IgG FBS (Corning: 35-073-CV) 에서 IL-2 (100 U/mL, Prospeg: cyt-209) 로 18 h 동안 배양하였다. ELISA 플레이트에 첨가하기 직전에, 세포를 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), IL-2 없이 새로운 배지에 재현탁시켰다. 이어서, PBMC 를 플레이트 (100 μ L/웰의 200 K 세포) 에 첨가하고, 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), 37 $^{\circ}$ C 에서 5 h 동안 배양하였다. 배양 후, 용액을 제거하고, 웰을 1 회 세정하고 (2 mM EDTA 로 PBS 중 1 % BSA), 조합된 용액을 원심 분리하였다 (5 min, 300 xg). 상청액을 제거하고, 세포 마커 항체 (1:200; 항-CD107a - BioLegend: 328626; 항-CD56 - BioLegend: 318347) 를 함유하는 완충액 (100 μ L/샘플, 2 mM EDTA 로 PBS 중 1 % BSA) 에 세포를 재현탁시켰다. 항체를 4 $^{\circ}$ C 에서 30 min 동안 배양하고, 500 μ L 로 희석시키고, 원심 분리하고 (5 min, 300 xg), 완충액 (200 μ L/샘플, 2 mM EDTA 로 PBS 중 1 % BSA) 에 재현탁시키고, 유세포 분석기 (BD FACSCelesta) 로 분석하였다. BD DIVA 소프트웨어를 사용하여 데이터를 수집하고, FloJo 로 분석하였다.

[0958] 화합물 I-17 은 NK 세포 활성화 분석에서 활성이었으며, 이는 IgG 를 사용한 대조군에 비해서 93 % 의 CD107a+ NK 세포의 상대적인 집단을 나타냈다.

[0959] **실시예 11. 제공된 화합물은 항체 및 표적 세포와 복합체를 형성한다**

[0960] 본원에서 입증되는 바와 같이, 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 항체를 표적 세포에 동원하여 삼원 복합체를 형성하고, 면역 활동을 유도할 수 있다. 다양한 기술이 복합체 형성을 평가하는데 적합하다. 이러한 분석의 한가지 예를 하기에 기술하였다. 당업자는 하나 이상의 매개 변수 및/또는 조건이 조정될 수 있으며, 다른 분석/시약/조건 등이 또한 사용될 수 있다는 것을 인식한다.

[0961] 부착 세포 (LNCap, CRL-1740, 예를 들어 하기의 결과) 는 Accumax (Sigma-Aldrich A7089-100 ml) 를 사용하여 수확하였다. 화합물을 96 웰 폴리프로필렌 플레이트 (Corning 3357) 에서 분석에 사용된 출발 농도의 1000x 로 DMSO (MP 191418) 에 희석시켰다. 이어서, 이들을 1/2 log 증분으로 연속적으로 희석시켜, DMSO 에서 8-12 개의 농도를 생성하였다 (분석에 의존). 이어서, 이들 DMSO 스톱을 PBS (VWR Cat.# 20012043) 에서 1/10 로 단계 희석시켰다. 이어서, 단계 희석된 화합물 범위를 분석 부피의 1/100 부피로 폴리프로필렌 분석 플레이트에 첨가하였다. 분석에 사용된 세포를 계수하고, 원심 분리하고, 유동 완충액에서 200 μ L 당 100,000 세포의 농도로 재현탁시켰다: 1 % BSA (American Bio AB01088-00100); 0.5 mM EDTA (VWR 45001-122); PBS (VWR Cat.# 20012043), 20 μ g/ml 토끼 항-DNP Alexa 488 (Thermo Fisher Scientific A11097). 이어서, 세포를 단계 희석된 화합물과 함께 폴리프로필렌 플레이트에 첨가하고, 4 $^{\circ}$ C 에서 30 min 동안 배양하였다. 배양 종료시에, 세포를 원심 분리하고, 0.5 % Tween 20 (BP337-500) 을 함유하는 유동 완충액으로 2x 세정하였다. 샘플을 BD FacsCelesta 상에서 분석하였다. Graphpad Prism 을 사용하여 평균 형광을 분석하고, log (저해제) 대 반응 - 변수 기울기 (4 개의 매개 변수) 를 사용하여 곡선을 작성하였다.

[0962] 실시예 결과를 하기에 제시하였다:

화합물 ID	EC50 (nM)
I-11	6.6
I-33	3
I-34	8.7
I-16	7.4

[0963]

[0964] **실시예 12. 제공된 화합물은 ADCP 를 유도할 수 있다**

[0965] 본원에서 입증되는 바와 같이, 일부 구현예에 있어서, 제공된 화합물은 항체를 표적 세포에 동원하여 삼원 복합체를 형성하고, ADCP 를 유도, 생성, 장려 및/또는 촉진할 수 있다. 다양한 기술이 ADCP 를 평가하는데 적

합하다. 이러한 분석의 한가지 예를 하기에서 기술하였다. 당업자는 하나 이상의 매개 변수 및/또는 조건이 조정될 수 있으며, 다른 분석/시약/조건 등이 또한 사용될 수 있다는 것을 인식한다.

[0966] 1 차 단핵구 또는 THP 세포 ADCP 분석

[0967] 비드 제조

[0968] 스트렙타아비딘 (Invitrogen, cat # P35372) 이 부착된 형광 비드를 1 min 동안 와동시켜 완전히 혼합하였다. 처리 유형 당 10 마이크로리터의 비이드 현탁액을 Eppendorf 튜브에 분배하고, 1 ml PBS 1 % BSA 로 세정한 후, PBS 중의 500 μ L 의 1 % BSA 에 재현탁시켰다. 시험 화합물을 50 μ M 의 최종 농도로 비드 현탁액에 첨가하고, 비오틴화된 인간 IgG 전체 분자 (Rockland 009-0602) 를 20 μ g/mL 의 최종 농도로 첨가하였다. 튜브를 락킹 플랫폼 상에서 1 hr 동안 실온에서 배양하였다. 배양 후, 비이드를 12,000 xg 으로 5 분 동안 실온에서 미세 원심 분리기에서 펠릿화하였다. 상청액을 신중하게 흡인하고, 비이드를 1 ml 의 PBS 1 % BSA 에 재현탁시키고, 상기에서 기술한 바와 같이 원심 분리함으로써, 5 회 세정하였다. 마지막으로, 비이드를 500 μ L 의 PBS 1 % BSA 에 재현탁시키고, ADCP 분석에 사용하였다.

[0969] 집착에 의한 1 차 단핵구 농축

[0970] Ficoll-Paque 밀도 원심 분리를 사용하여 전체 혈액 (Bioreclamation IVTO) 으로부터 새로 분리된 PBMC 를 2 x 10⁶ 세포/mL 로 무-혈청 보충 RPMI 에 재현탁시켰다. 10 밀리리터의 생성된 세포 현탁액을 75-cm² 조직 배양 플라스크 (Denville Scientific TC9341) 에 시딩하고, 37 °C, 5 % CO₂ 에서 2-3 hr 동안 배양하여 세포 집착을 가능하게 하였다. 배양 후, 배지를 디켄트하고, 플라스크의 표면을 매회 10 ml 무-혈청 보충 RPMI 로 신중하게 2 회 세정하여, 임의의 잔류 비-부착 세포를 제거하였다. 부착 세포를 제거하기 위해서, 10 mL 의 빙냉 2.5 mM EDTA/PBS 용액을 10 min 동안 얼음 상에 첨가하였다. 세포를 15-ml 원뿔형 튜브로 옮기고, 300 xg 에서 10 min 동안 실온에서 원심 분리하여, EDTA/PBS 용액을 제거하였다. 이어서, 단핵구를 5 x 10⁵ 세포/mL 로 RPMI 10 % FCS 에 재현탁시켜, ADCP 분석에 사용하였다. 단핵구 순도는 인간 CD3 FITC (Biolegend 300306), CD19 PeCy7 (Biolegend 302216), CD14 BV421 (BD Biosciences, 565283) 및 CD16 (Biolegend 302046) 에 대한 항체로 세포를 염색함으로써 평가하였다.

[0971] 새로운 1 차 단핵구 또는 THP-1 세포를 사용한 ADCP 분석

[0972] 단핵구 또는 THP-1 세포 (TIB-202 ATCC) 를 200 μ L 에서 웰 당 10⁵ 세포의 밀도로 96 웰 둥근 바닥 96 웰 플레이트에 시딩하고, 상기에서 기술한 바와 같이 제조한 10 μ L 의 형광 비이드 현탁액을 각각의 웰에 첨가하였다. 웰 내용물을 다채널 피펫을 사용하여 상하 피펫팅함으로써 혼합하고, 플레이트를 37 °C 에서 18 hr 동안 배양하였다. 배양 후, 웰 내용물을 편평 바닥 블랙 96 웰 플레이트 (Costar #3358) 로 옮기고, 300 xg 로 2 분 동안 원심 분리하여, 세포의 보다 양호한 시각화를 가능하게 하였다. Zoe 형광 세포 영상기 (Biorad) 를 사용하여 영상을 촬영하였다.

[0973] 실시예 결과를 하기에 제시하였다:

[0974] 비오틴화된 uABT 에 대한 농축 단핵구에서의 정규화된 식균 작용 점수

비이드 단독	I-17	I-17 +IgG	비오틴화된 IgG
0	2.5	4.1	12.4

[0975]

[0976] 본 발명의 다수의 구현예를 기술하였지만, 본 발명의 화합물 및 방법을 사용하는 다른 구현예를 제공하기 위해서, 기본적인 실시예가 변경될 수 있다는 것이 명백하다. 그러므로, 본 발명의 범위는 예로서 나타난 특정 한 구현예 보다는, 첨부된 청구범위에 의해 정의된다는 것을 이해할 것이다.