

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142591

(43) 공개일자 2024년09월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/18 (2006.01) A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/18 (2013.01)
A61K 47/68033 (2023.08)
- (21) 출원번호 10-2024-7030839(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년03월25일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7030678
원출원일자(국제) 2016년03월25일
심사청구일자 2021년03월25일
- (85) 번역문제출일자 2024년09월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/024343
- (87) 국제공개번호 WO 2016/160615
국제공개일자 2016년10월06일
- (30) 우선권주장
62/139,044 2015년03월27일 미국(US)
62/252,239 2015년11월06일 미국(US)

- (71) 출원인
리제너론 파아마슈티컬스, 인크.
미국 뉴욕 10591-6707 테리타운 올드 소오 밀 리버 로드 777
- (72) 발명자
니톨리, 토마스
미국, 뉴욕 10591, 테리타운, 777 올드 소오 밀 리버 로드, 리제너론 파아마슈티컬스, 인코포레이티드 내
- 마르코탄, 토마스
미국, 펜실베이니아 19840, 뉴타운, 518 워싱턴 크로싱 로드
- (74) 대리인
특허법인한얼

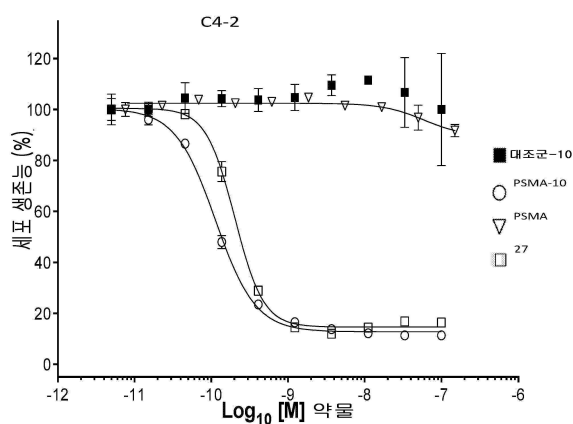
전체 청구항 수 : 총 115 항

(54) 발명의 명칭 메이탄시노이드 유도체, 이의 컨주게이트, 및 사용 방법

(57) 요약

본원은 메이탄시노이드 유도체, 이의 컨주게이트, 및 이를 사용하여 증식성 질환을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/6889 (2017.08)

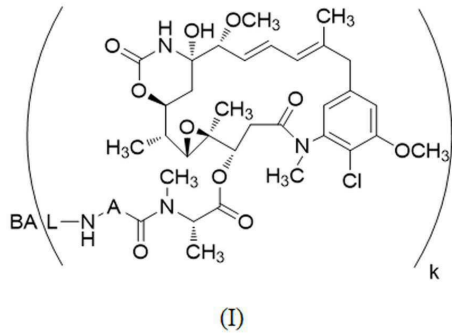
A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

L은 링커이고;

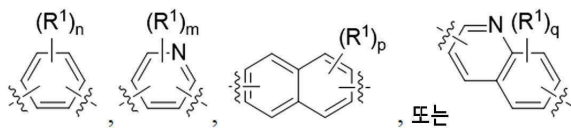
BA는 결합제이고;

k는 1 내지 30의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

A가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕

시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이

고,

여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

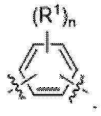
m은 정수 0 내지 3의 정수이고;

p는 0 내지 6의 정수이고;

q는 0 내지 5의 정수이다.

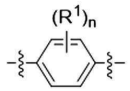
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,
A가 하기인 것인, 화합물:



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
A가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서, n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 5

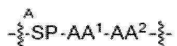
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
n이 0인 것인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,
 R^1 이 각 경우에 독립적으로 알콕시 또는 할로인 것인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,
L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,
SP는 스페이서이고;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

AA^1 은 아미노산이고;

AA^2 는 아미노산이다.

청구항 8

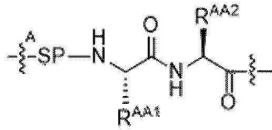
제7항에 있어서,

AA^1-AA^2 가 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 리신-페닐알라닌, 페닐알라닌-리신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 류신-아스파라긴, 아스파라긴-류신, 이소류신-아스파라긴, 아스파라긴-이소류신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌인 것인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

SP는 스페이서이고;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

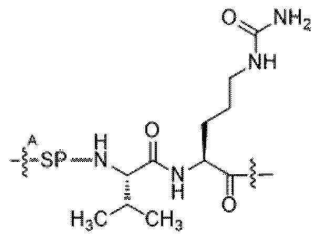
R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

청구항 10

제9항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

SP는 스페이서이고;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 은 상기 결합제에 대한 하나 이상의 결합이다.

청구항 11

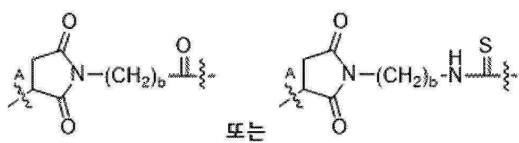
제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

SP가 C₅₋₇ 알킬렌을 포함하는 것인, 화합물.

청구항 12

제11항에 있어서,

SP가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

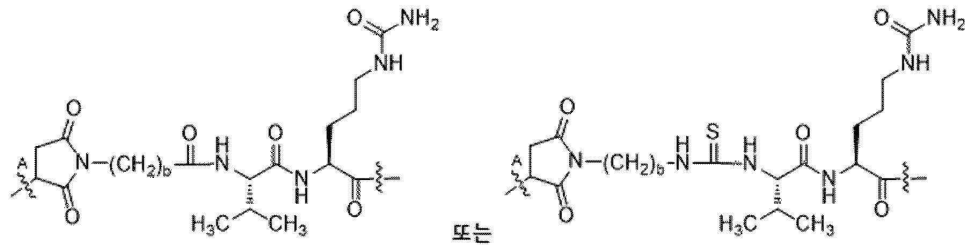
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 13

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

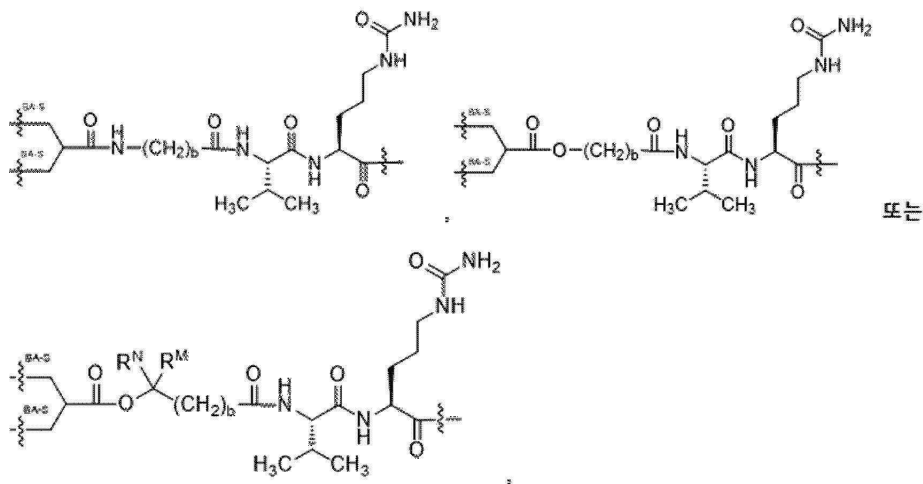
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 14

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

BA는 항체이고;

R^N 은 수소 원자 또는 알킬이고;

R^M 은 알킬이고;

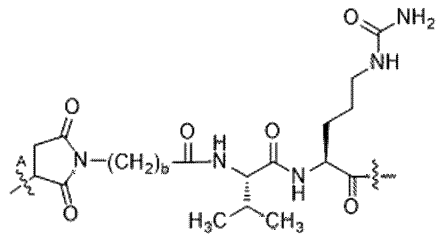
$\text{---}\overset{\text{BA-S}}{\text{---}}$ 로 표시된 2개 결합은 상기 항체의 시스테인에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 15

제13항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



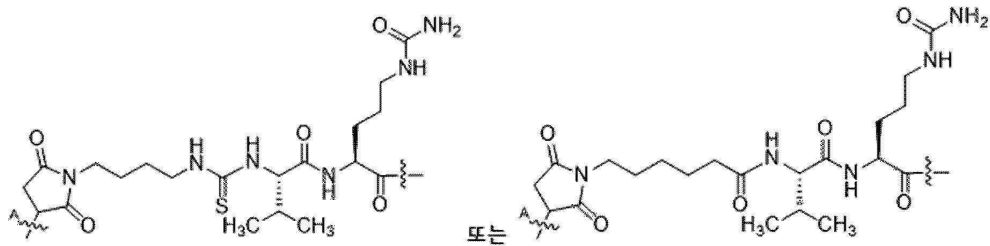
상기 식에서,

A 는 상기 결합제에 대한 결합이다.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

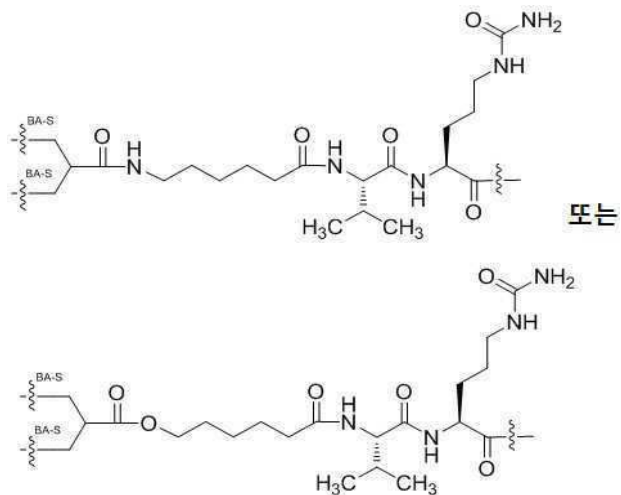
A 는 상기 결합제에 대한 결합이다.

청구항 17

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

BA가 항체이고,

L이 하기인 것인, 화합물:



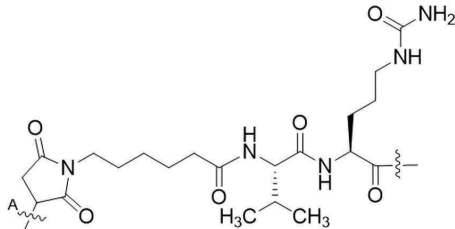
상기 식에서,

$\text{---}\text{BA}\text{S}\text{---}$ 로 표시된 2개 결합은 상기 항체의 시스템에 대한 결합이다.

청구항 18

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 하기인 것인, 화합물:



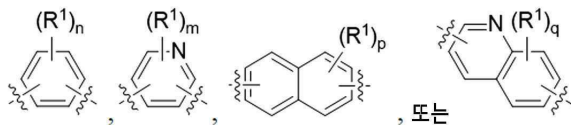
상기 식에서,

$\text{---}\text{A}\text{---}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이다.

청구항 19

제1항에 있어서,

A가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕

시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A 는 알킬이고;

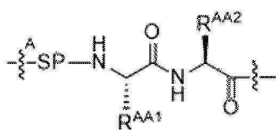
n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

p는 0 내지 6의 정수이고;

q는 0 내지 5의 정수이고;

L은 하기이고:



여기서,

SP는 스페이서이고;

$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

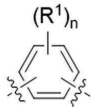
R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

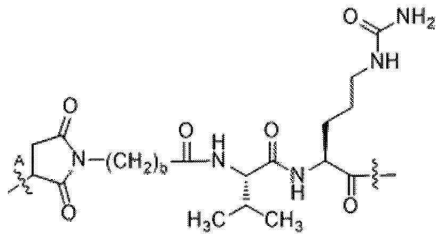
청구항 20

제1항에 있어서,

A가 하기이고:



L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로이고;

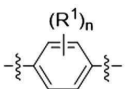
$\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

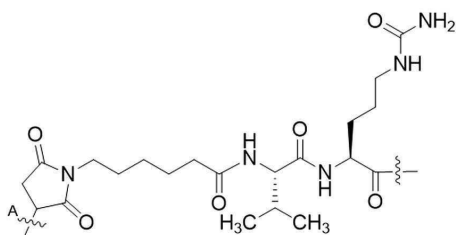
청구항 21

제1항에 있어서,

A가 하기이고:



L이 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

n은 0, 1 또는 2이고;

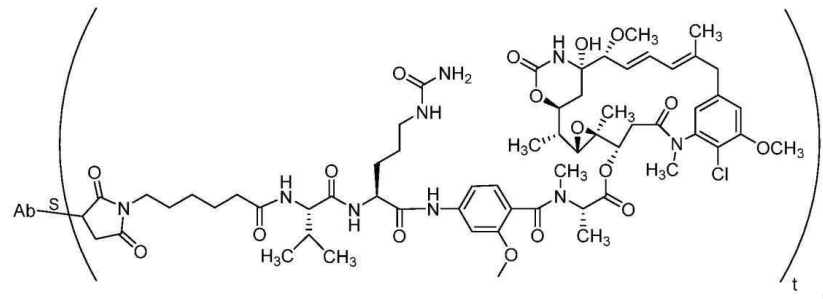
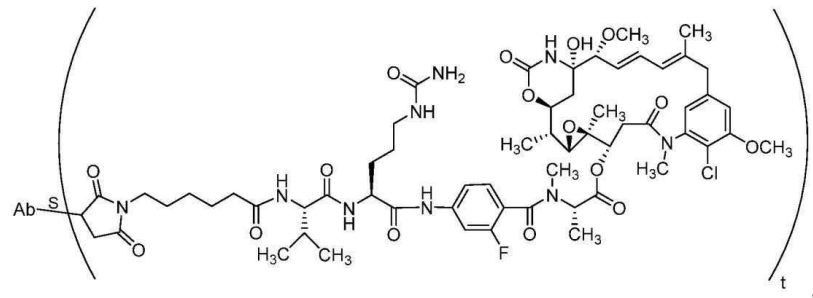
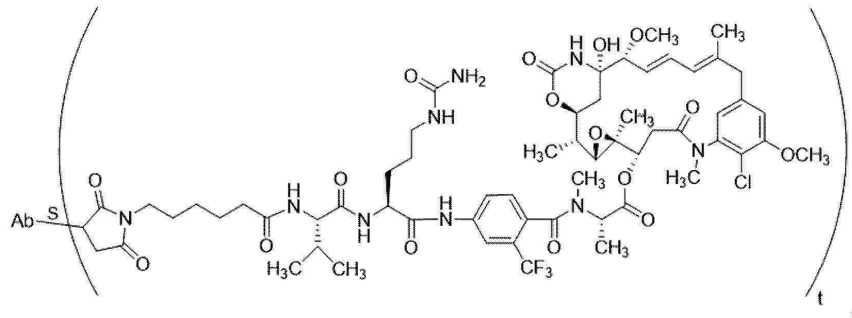
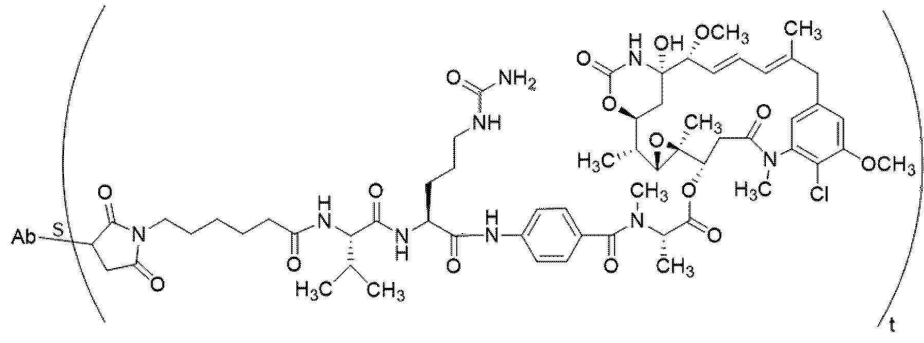
R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로이고;

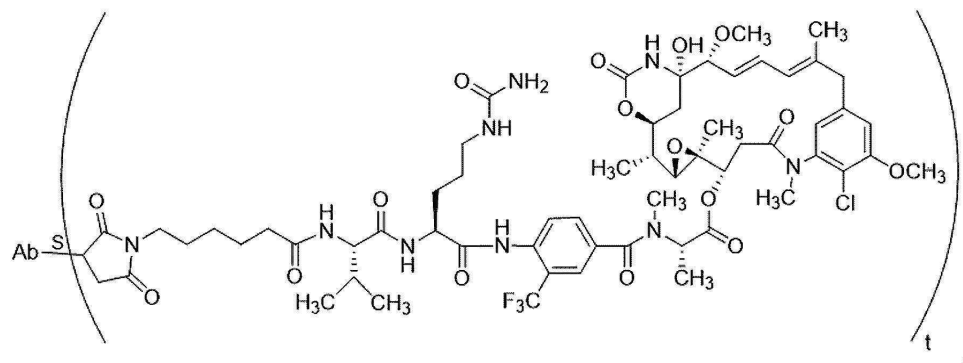
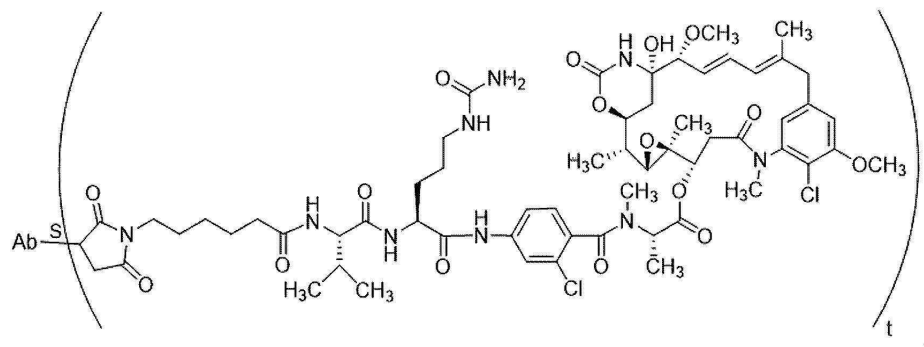
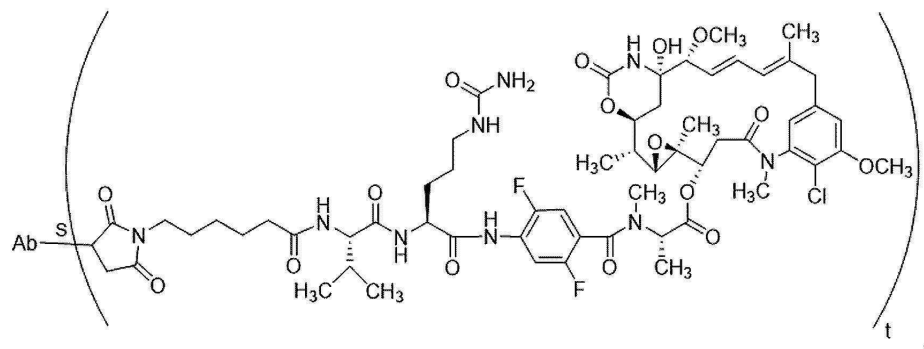
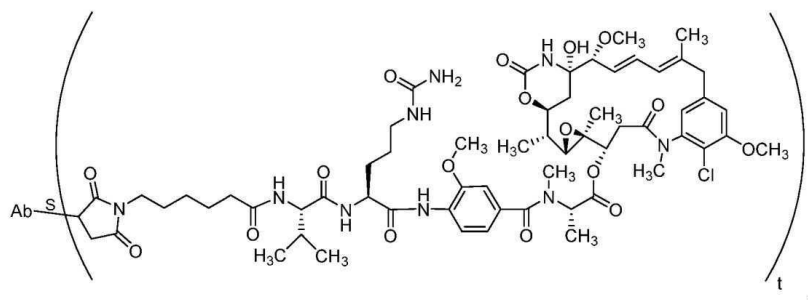
$\frac{A}{t}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이다.

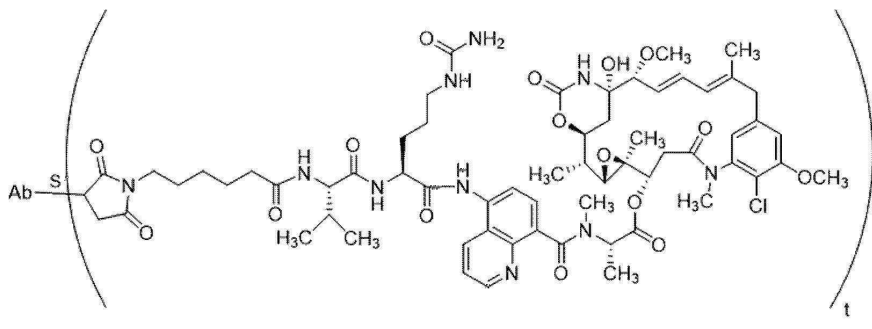
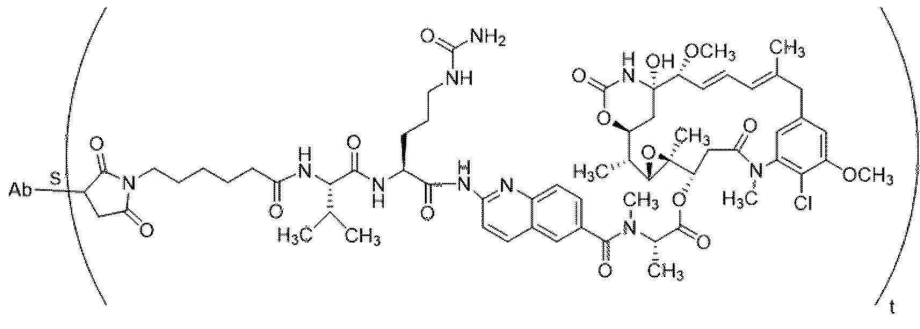
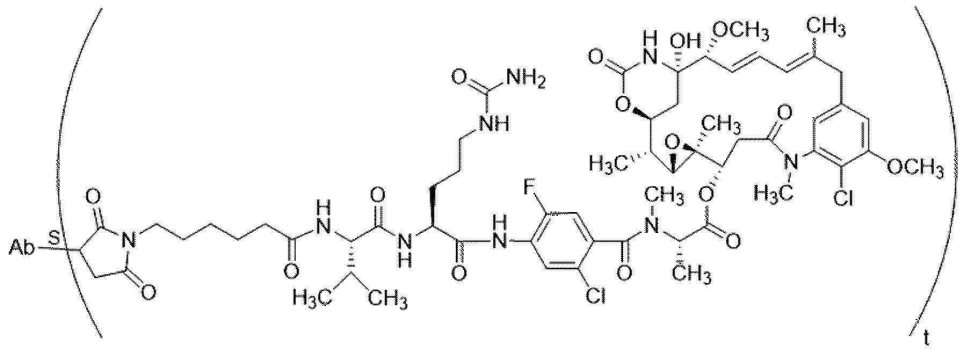
청구항 22

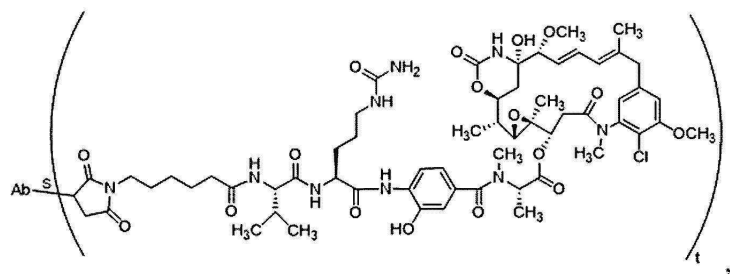
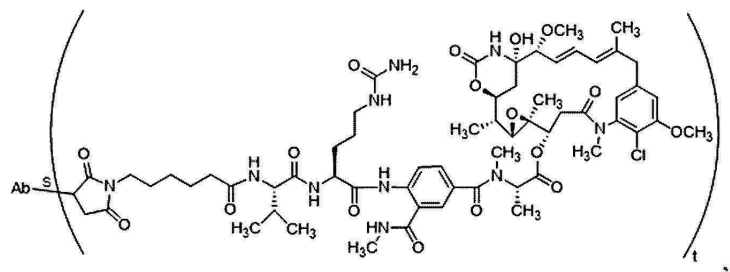
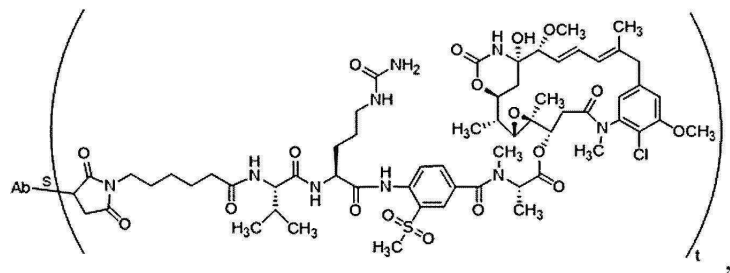
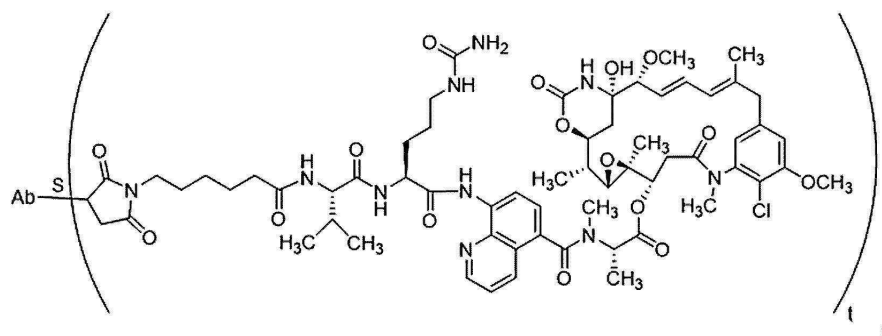
제1항에 있어서,

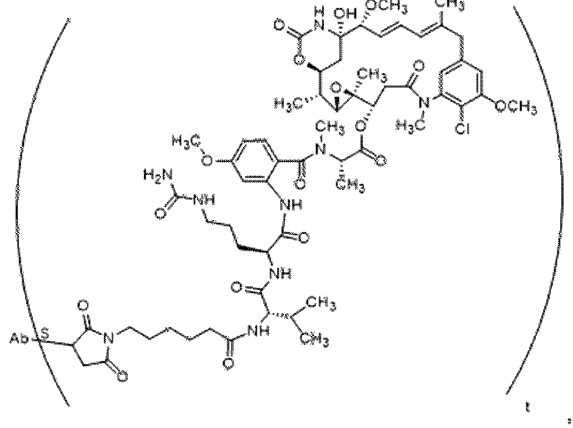
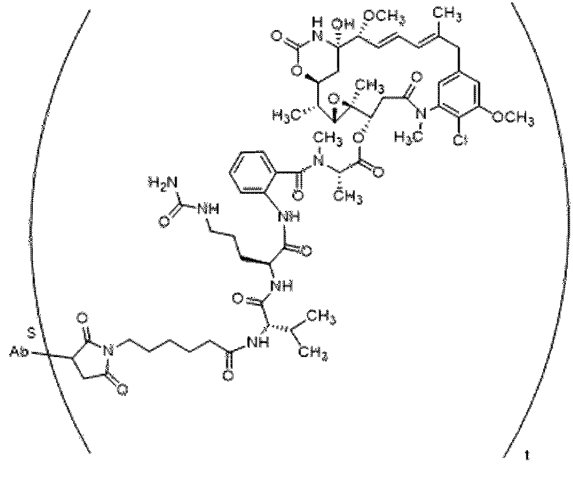
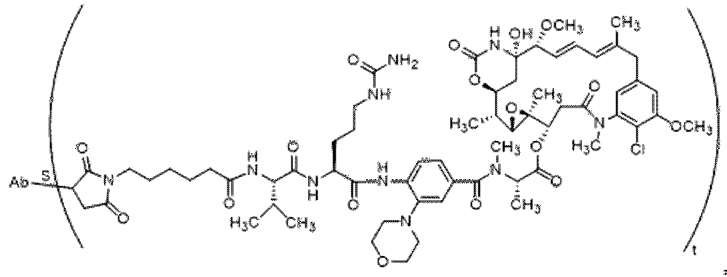
상기 화합물이 하기인, 화합물:

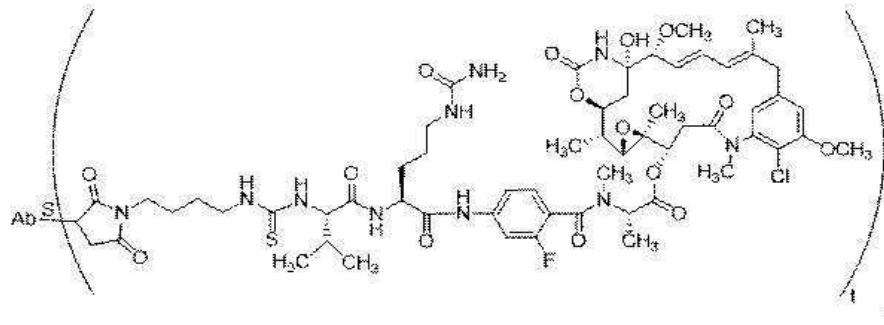
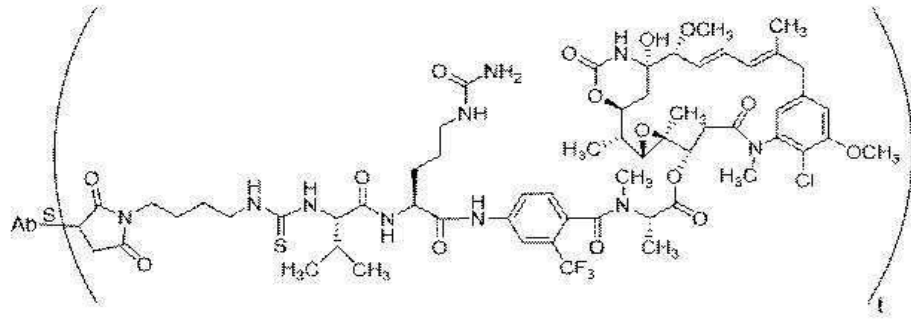
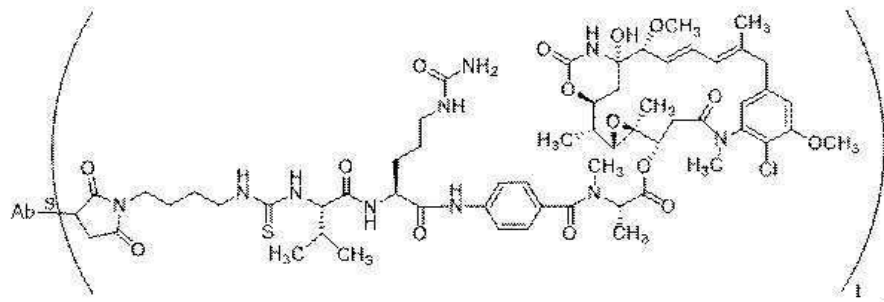


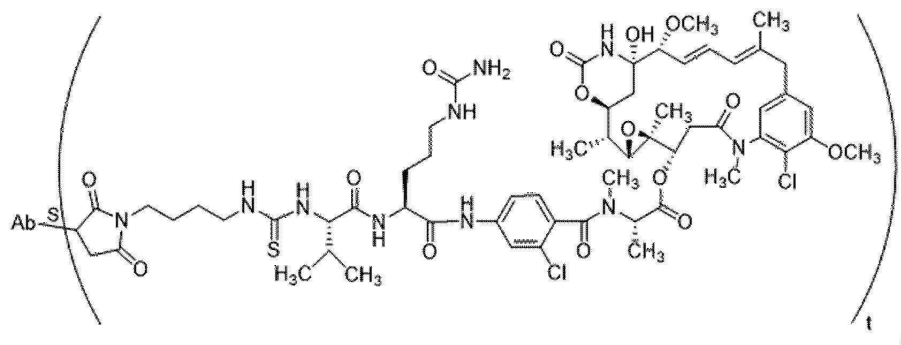
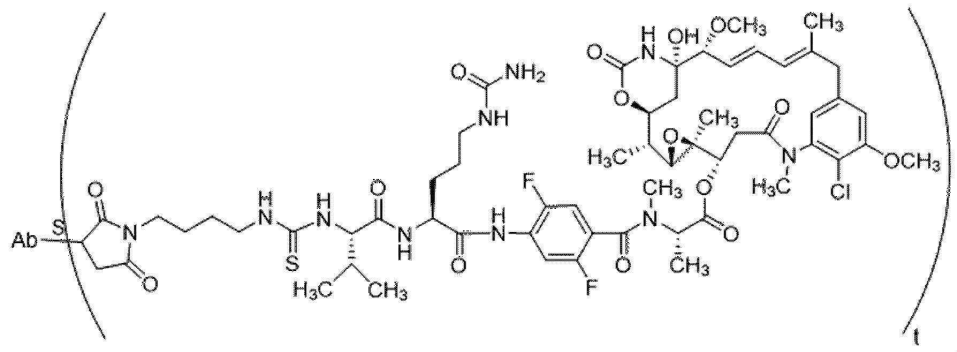
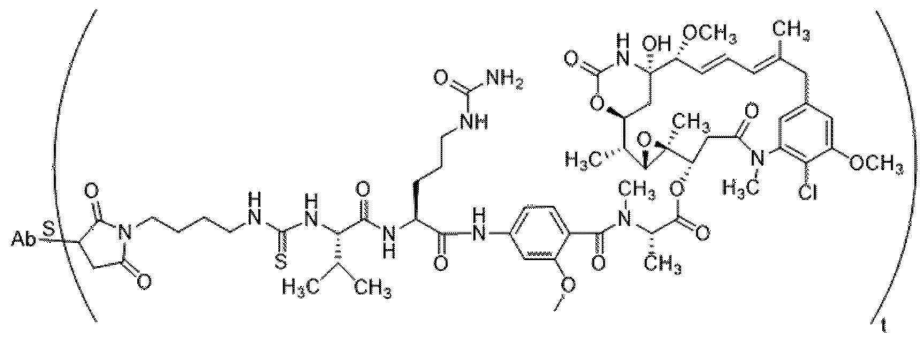


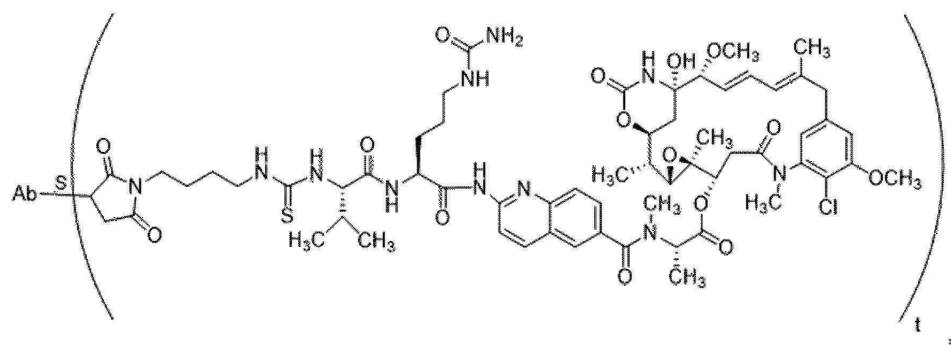
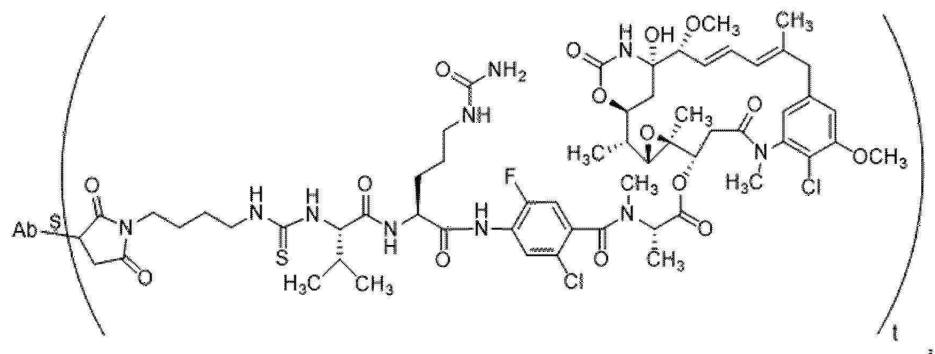
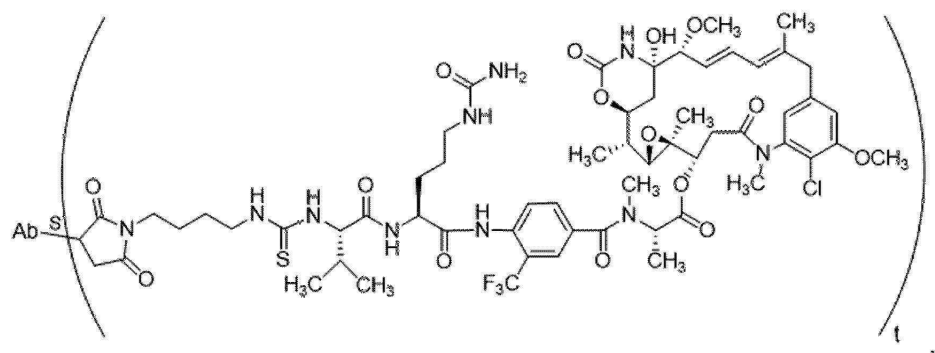


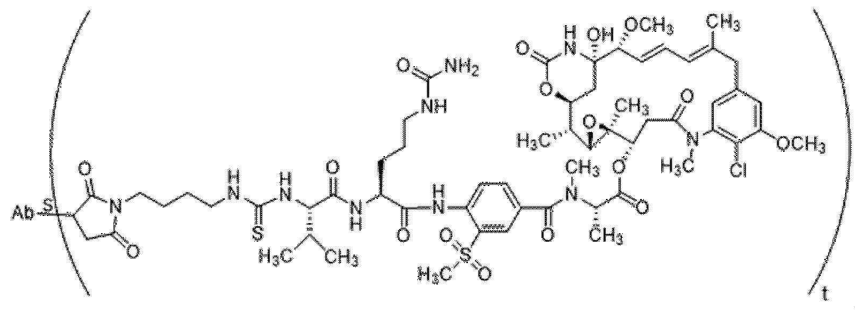
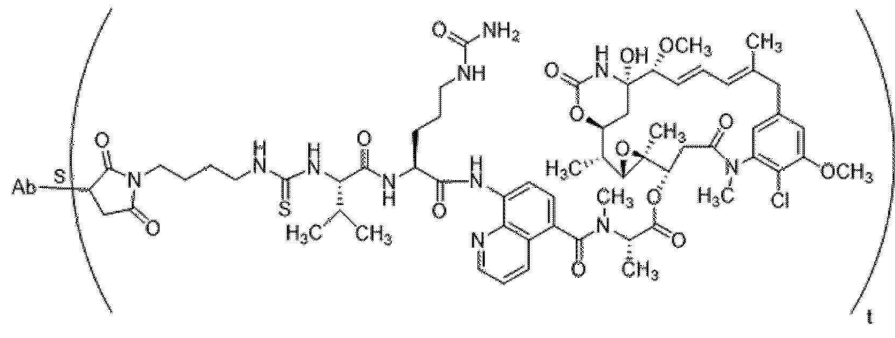
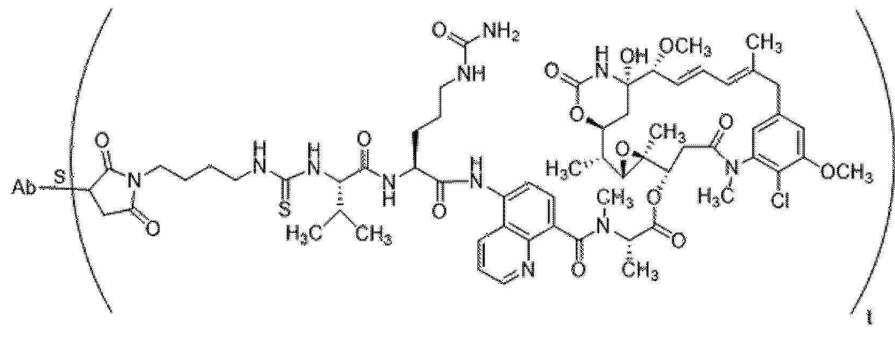


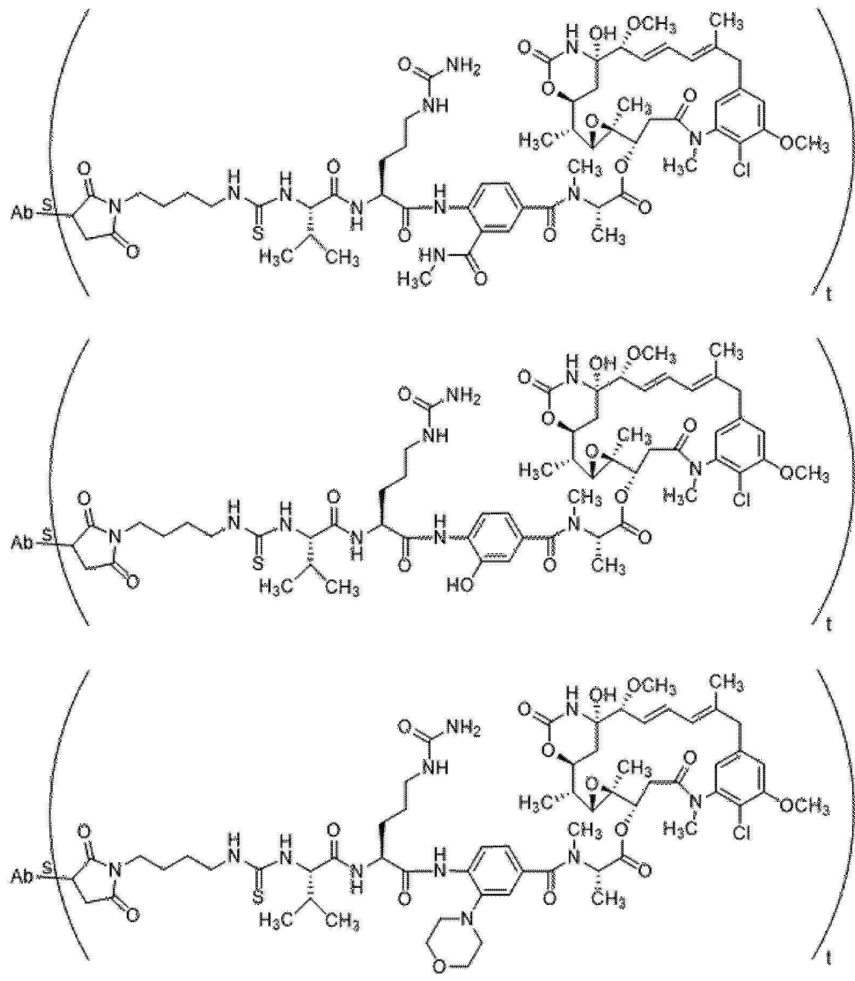


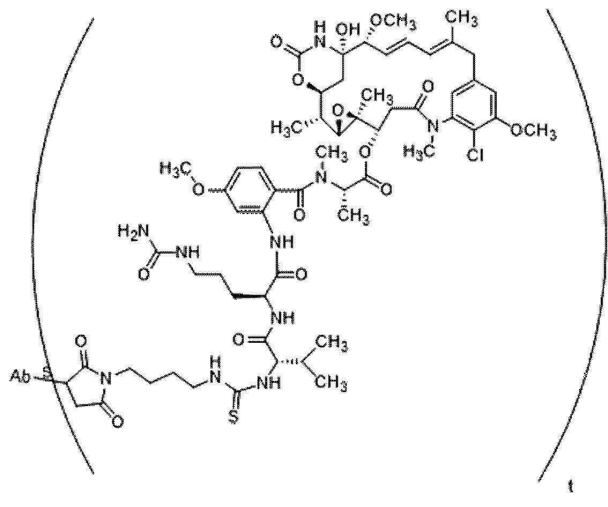
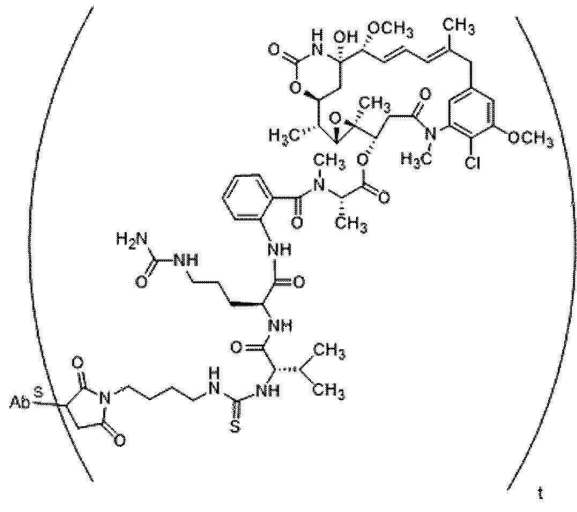


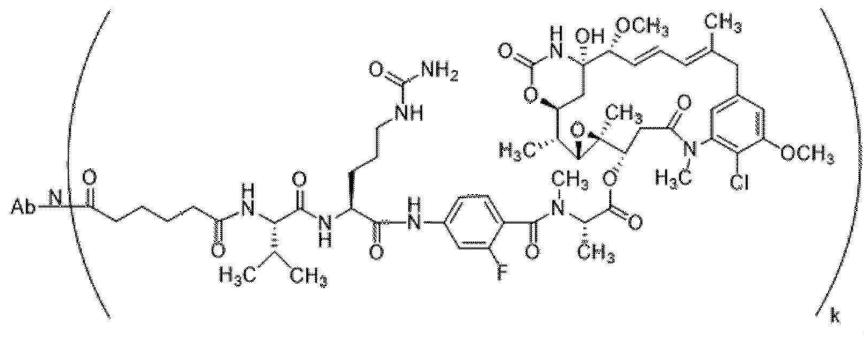
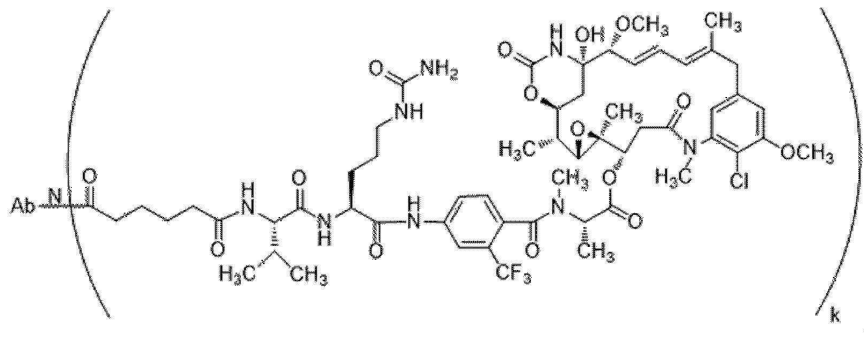
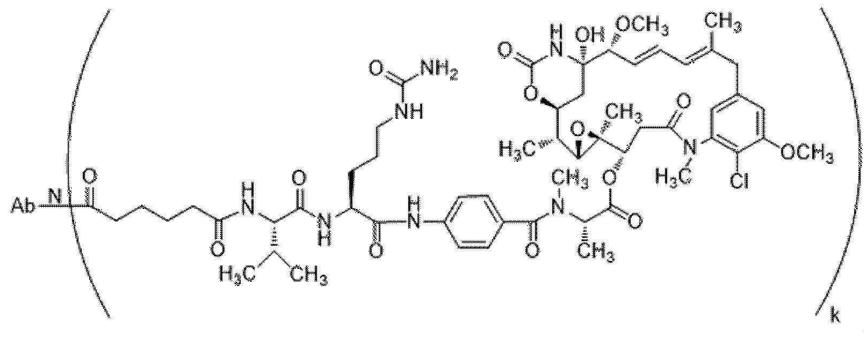


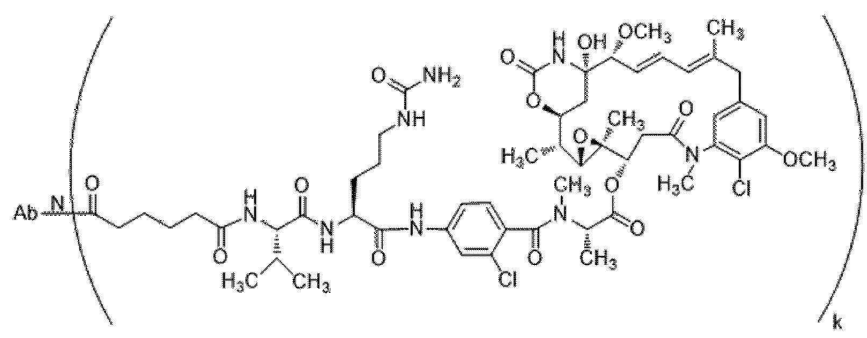
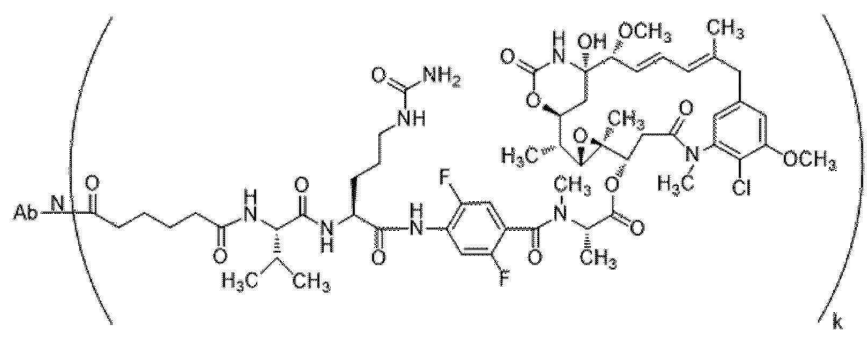
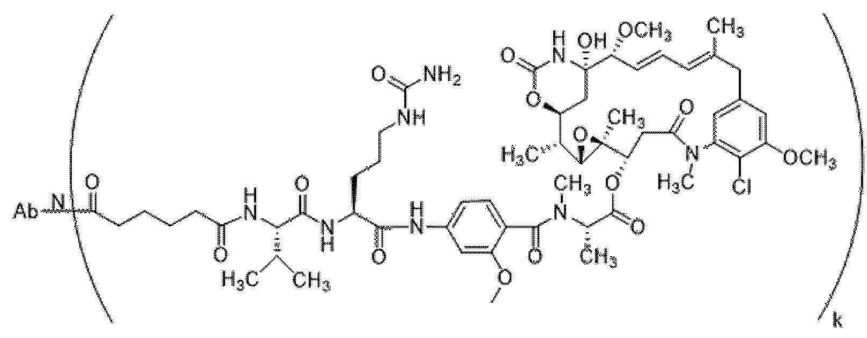


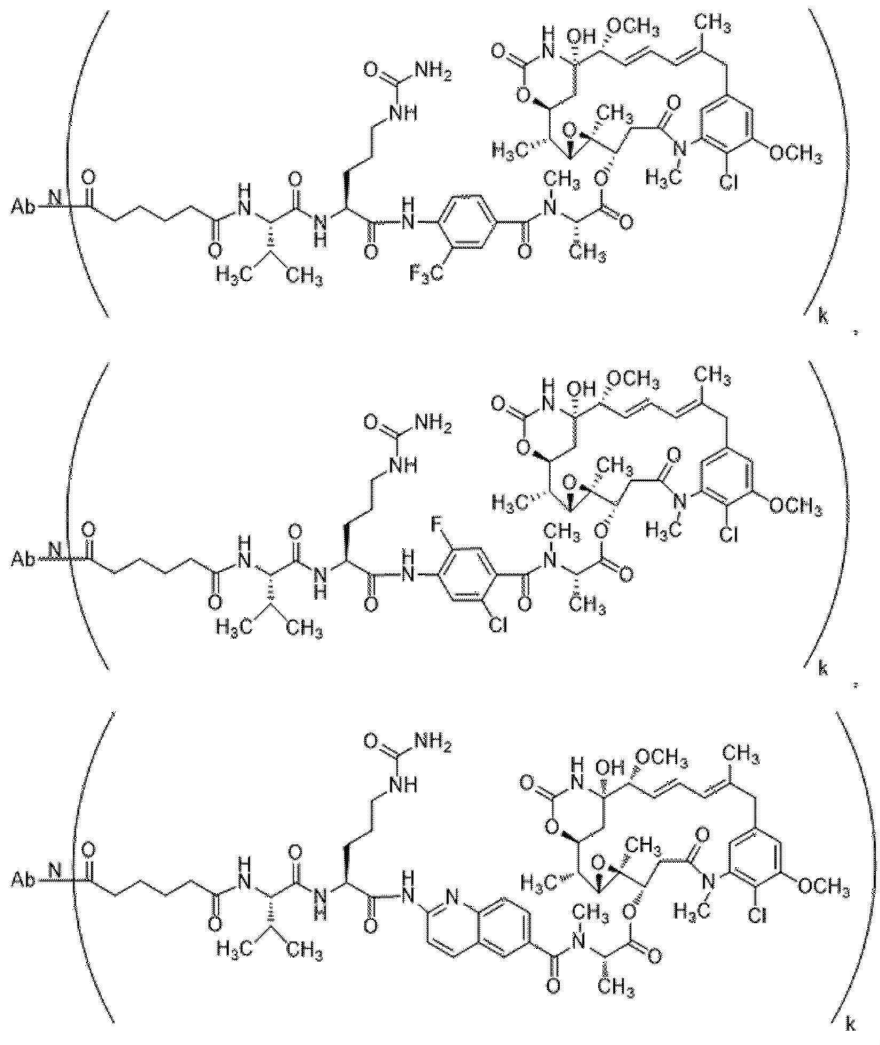


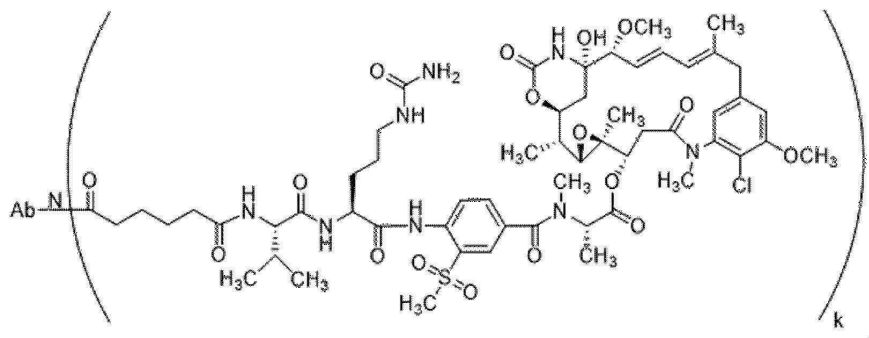
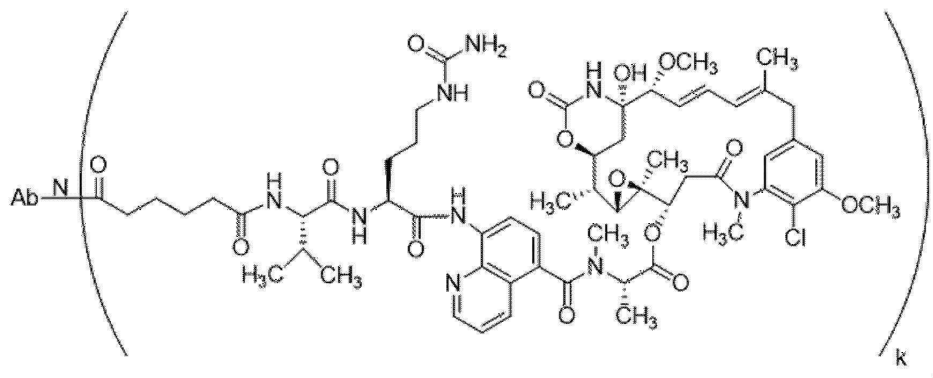
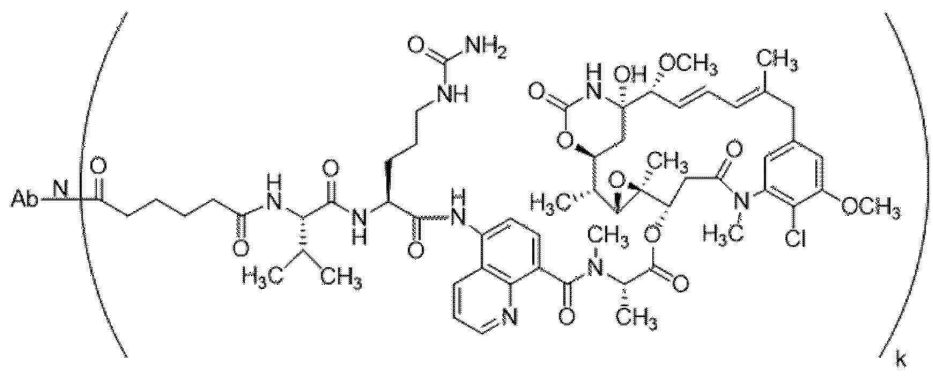


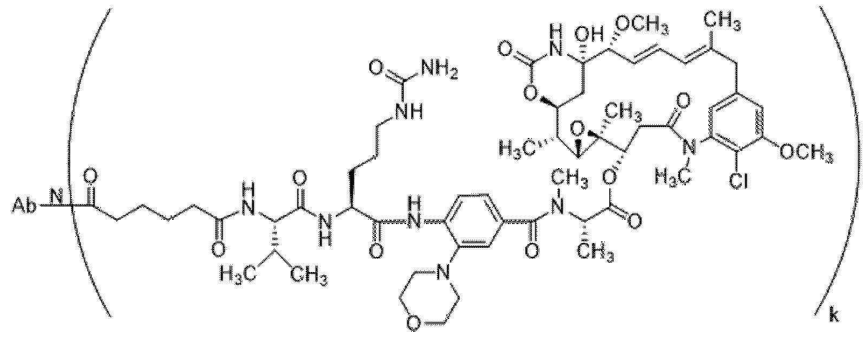
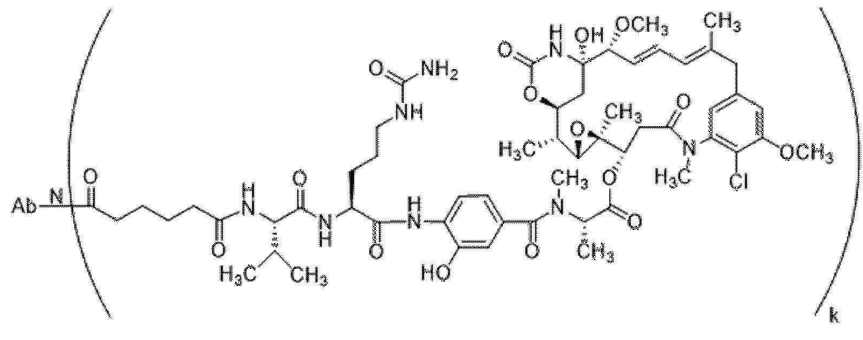
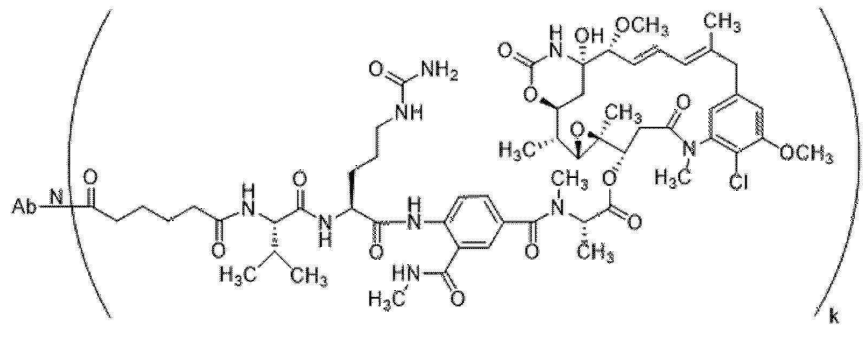


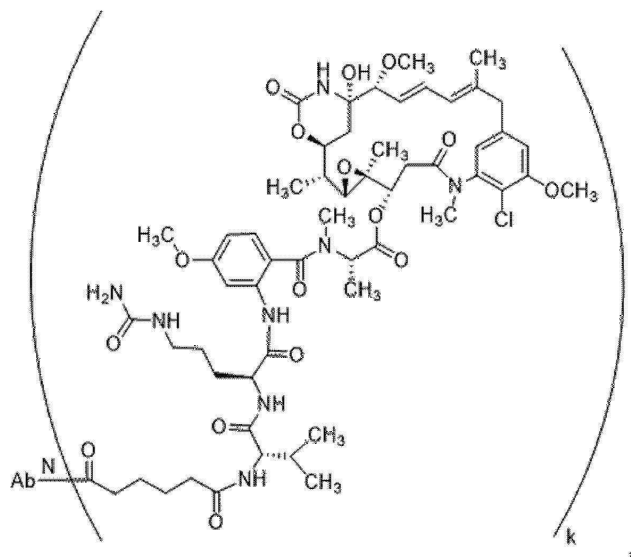
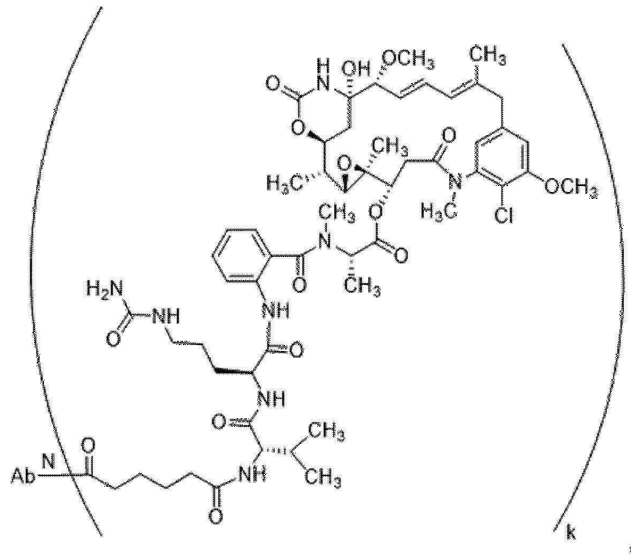


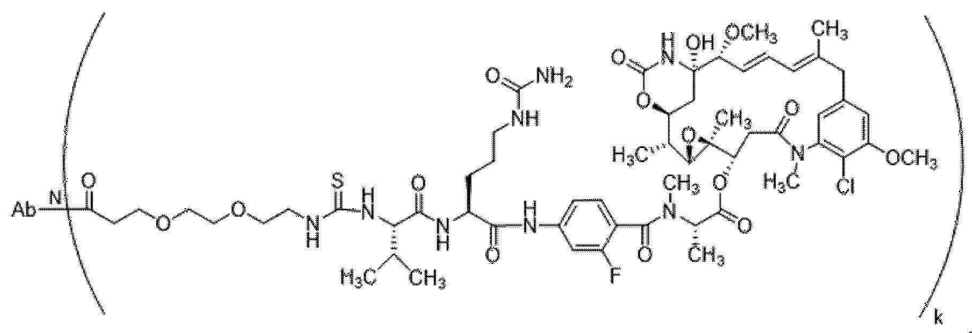
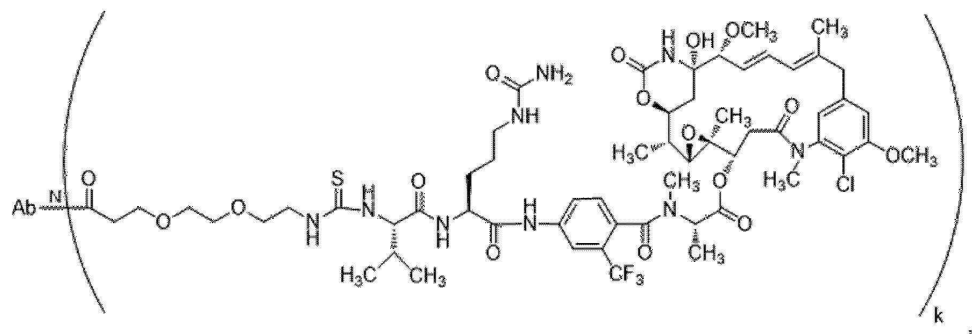
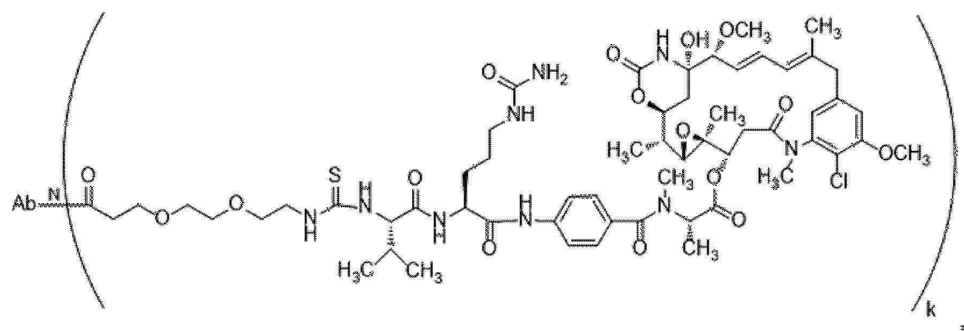


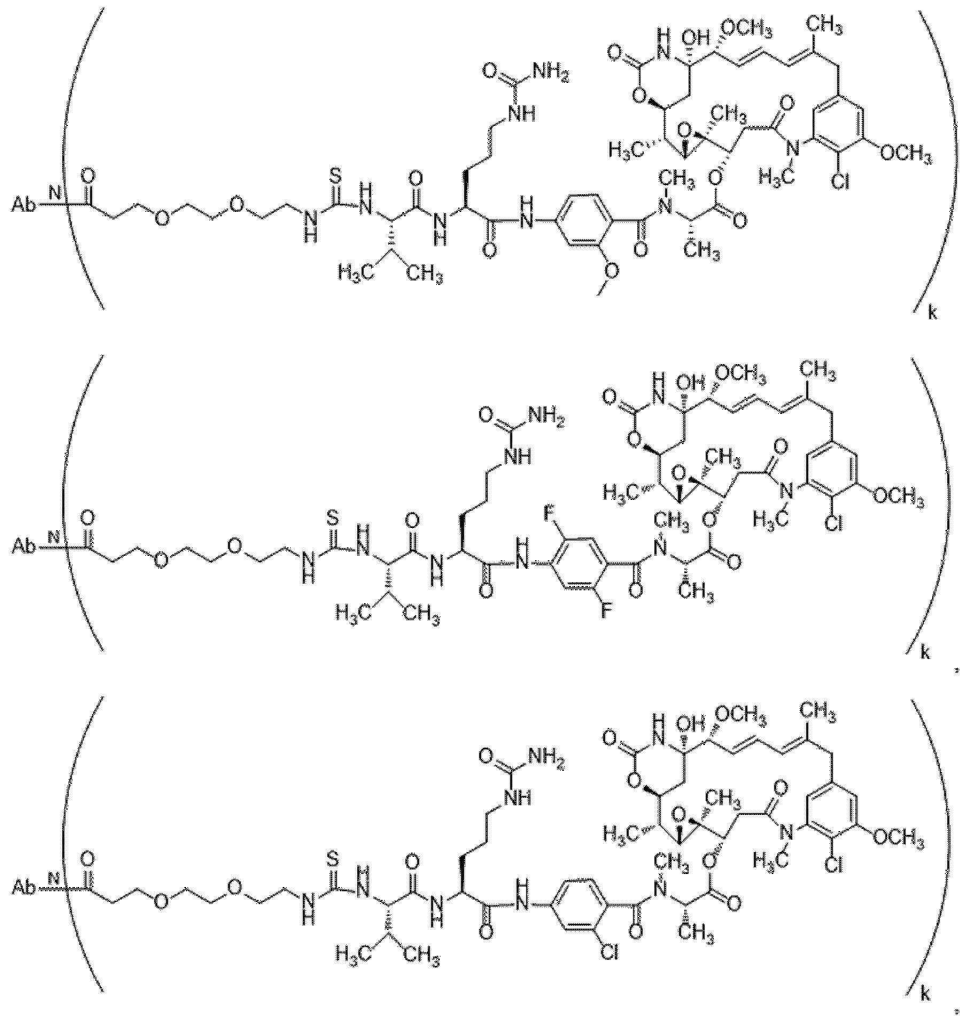


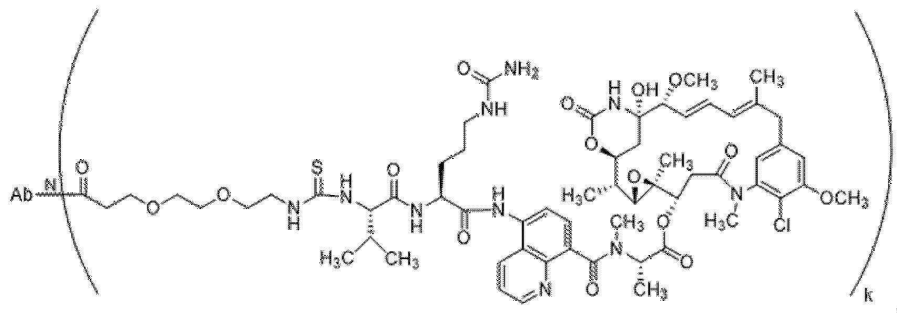
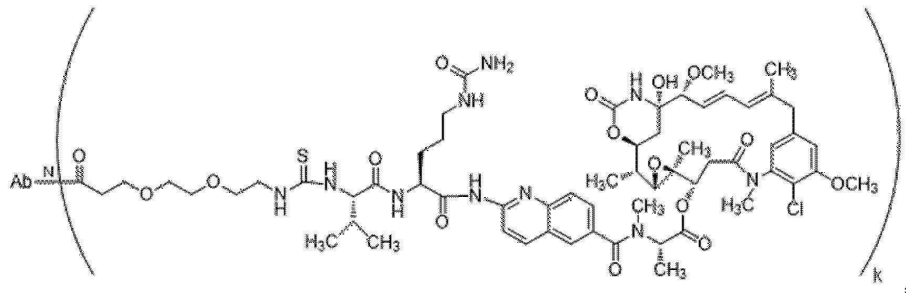
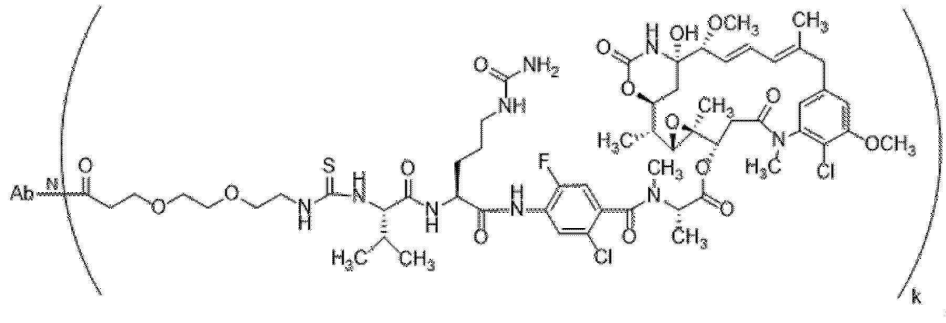
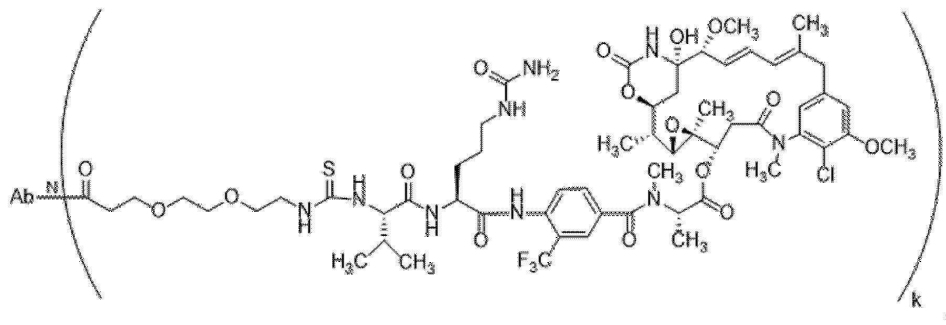


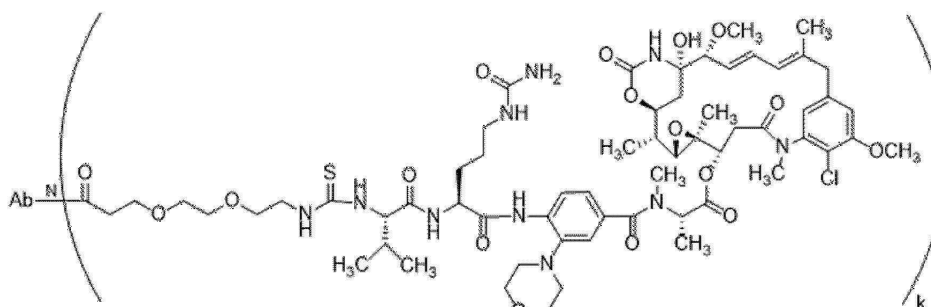
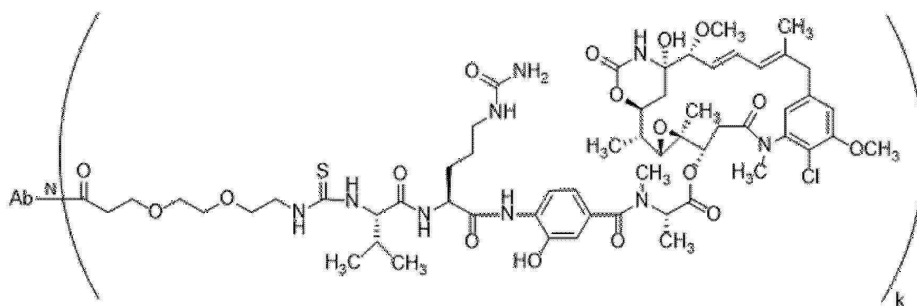
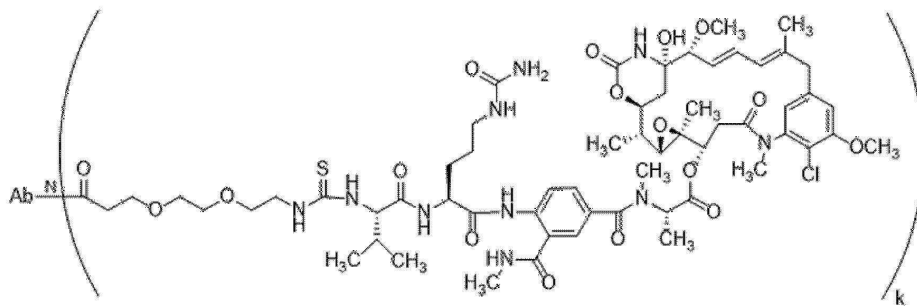
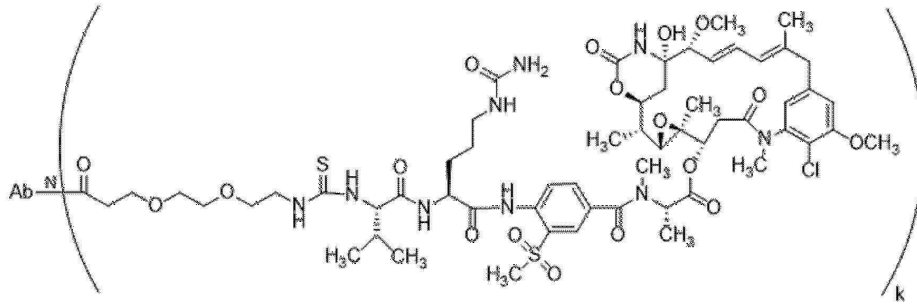
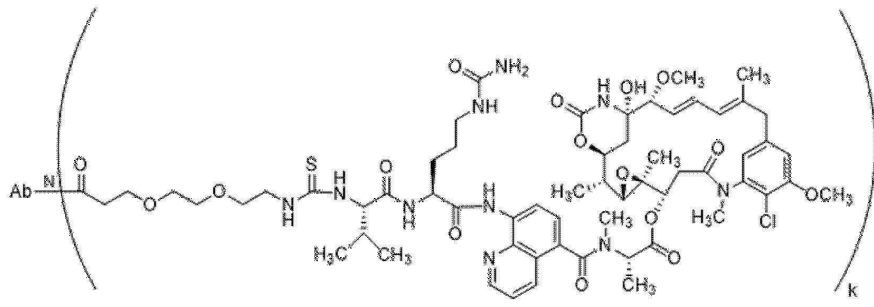


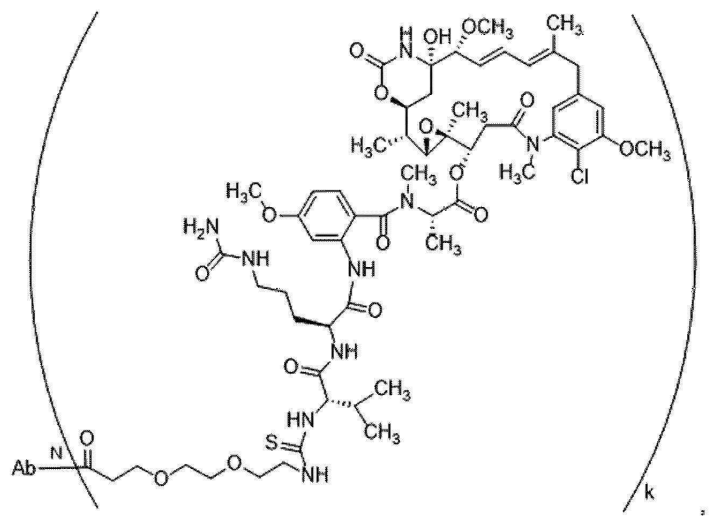
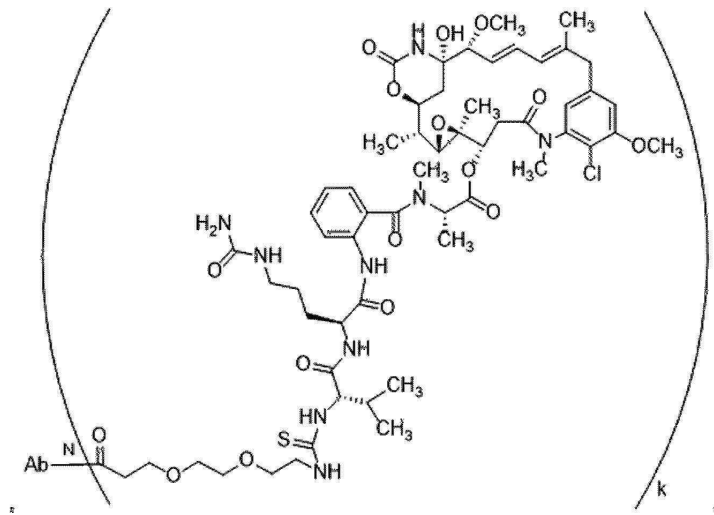


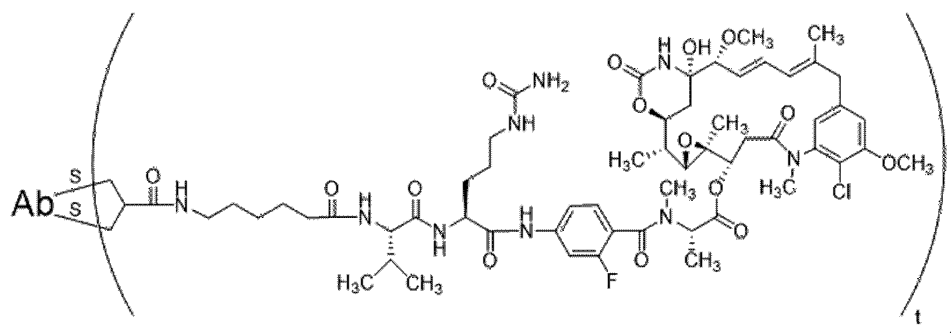
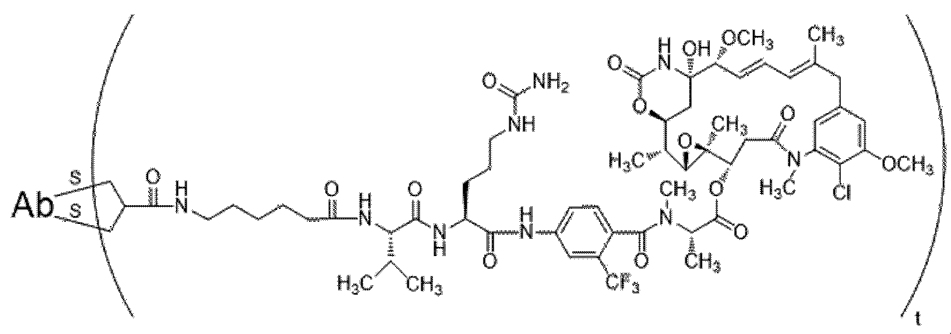
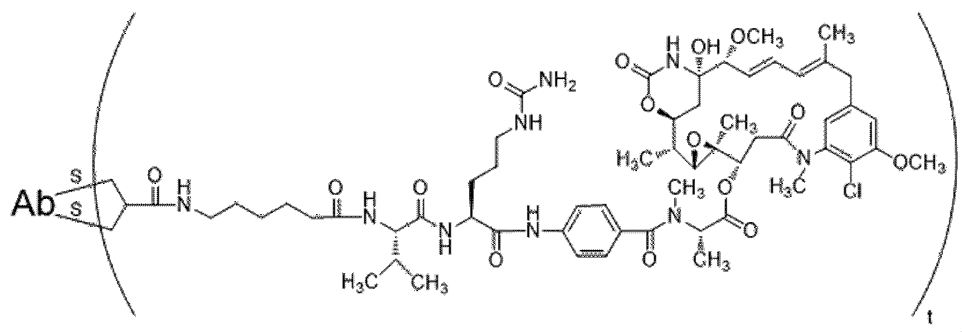


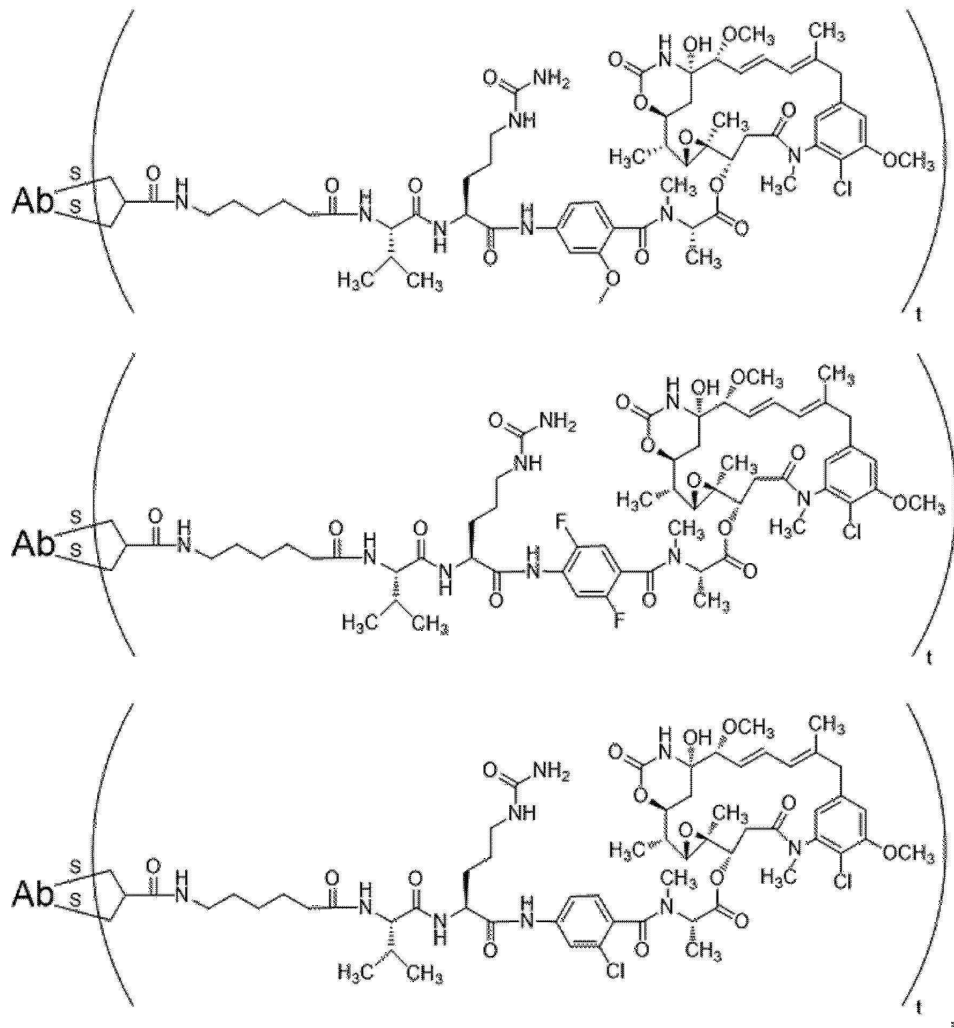


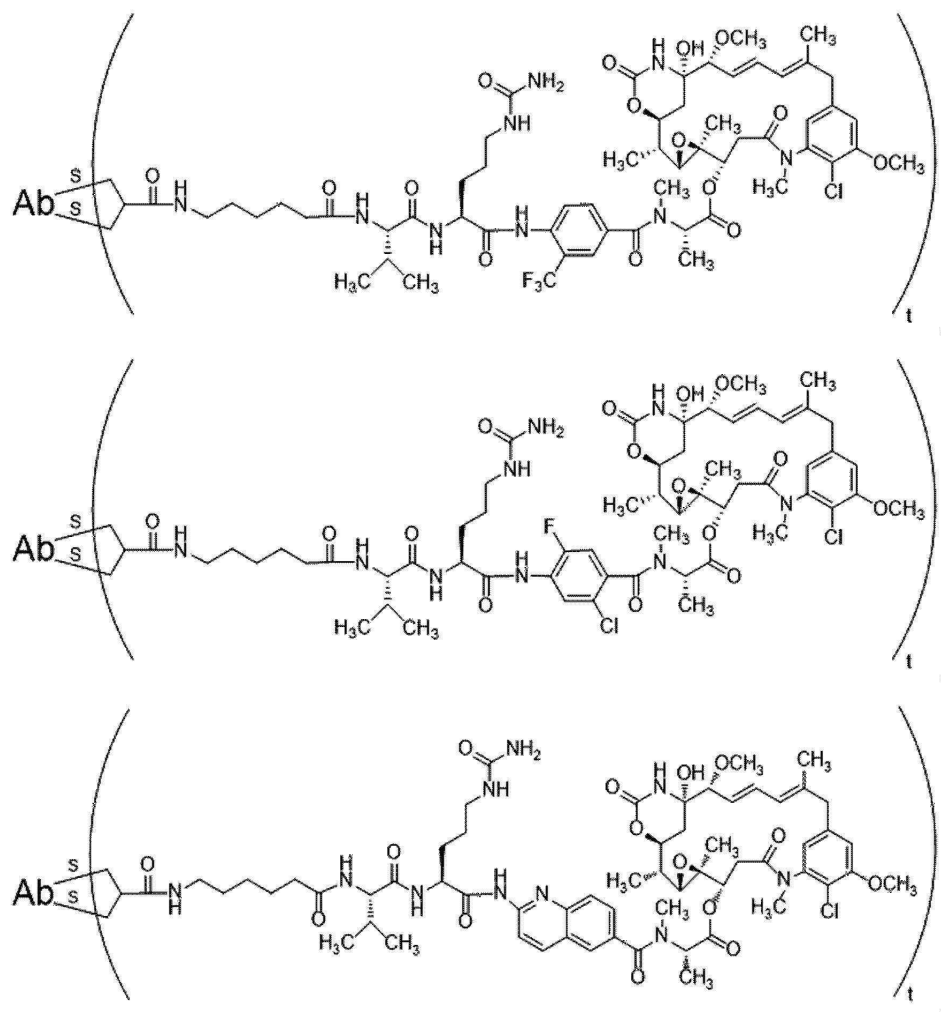


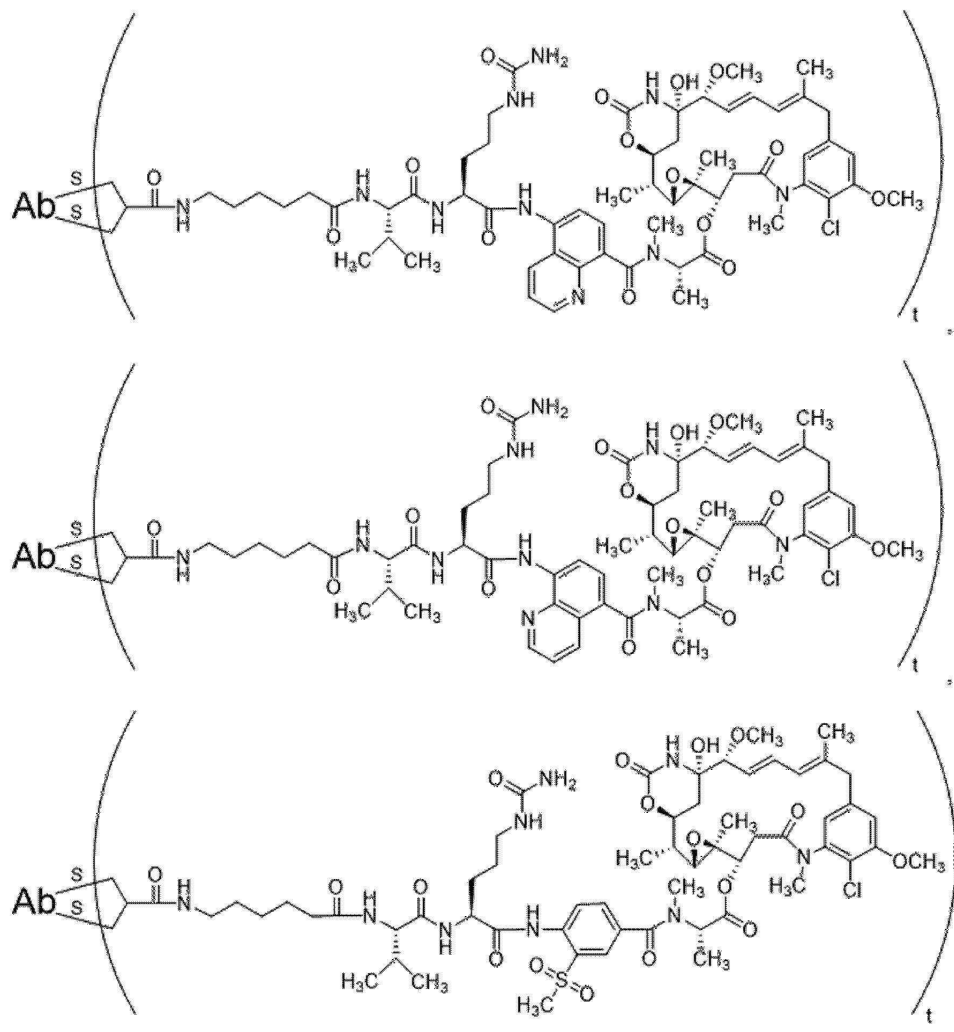


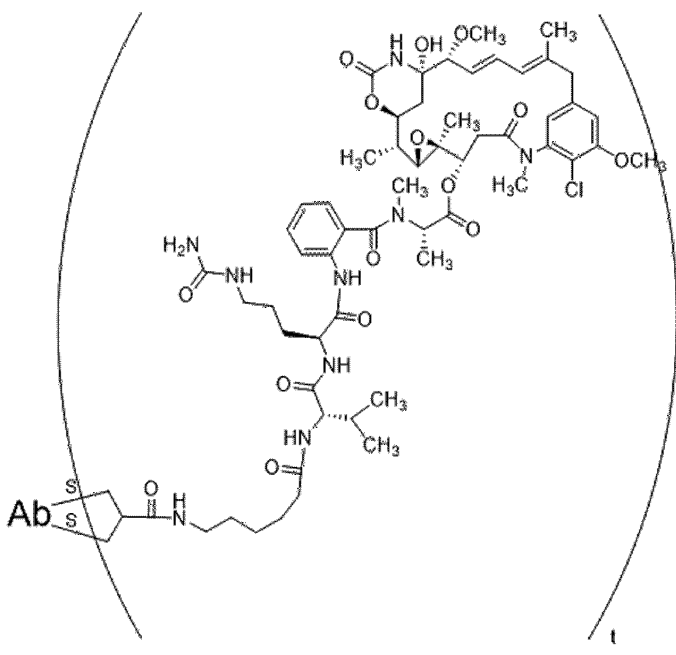
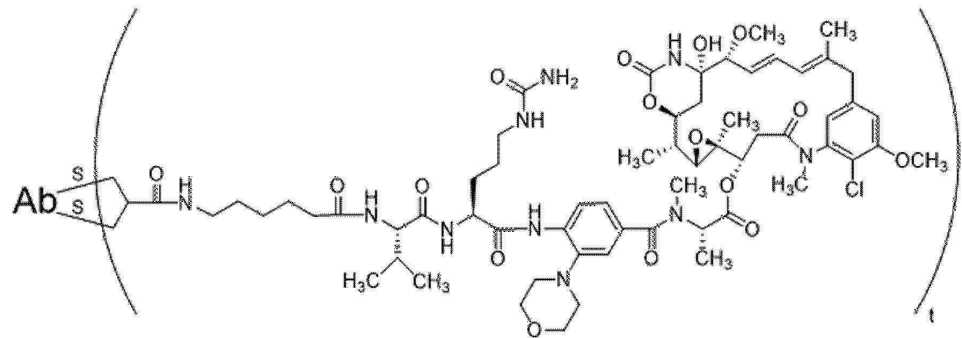
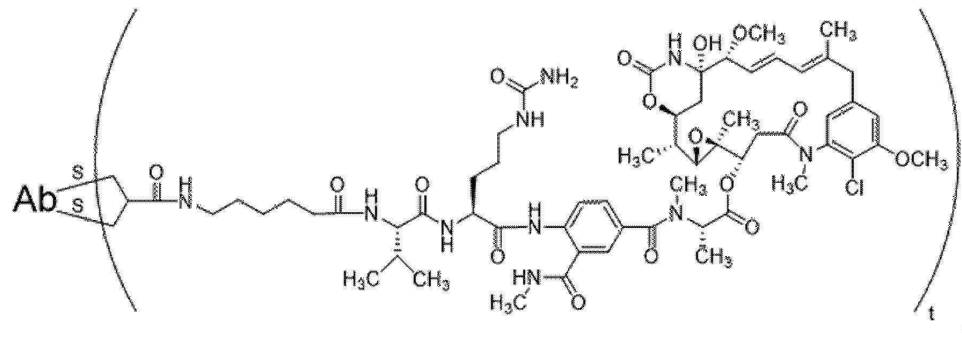
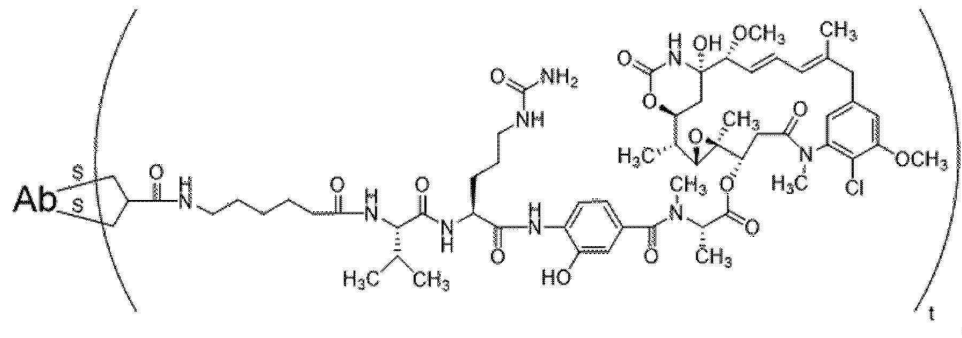


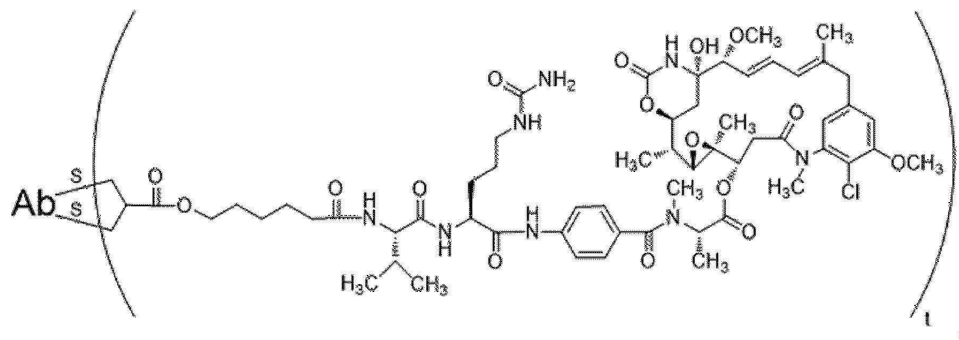
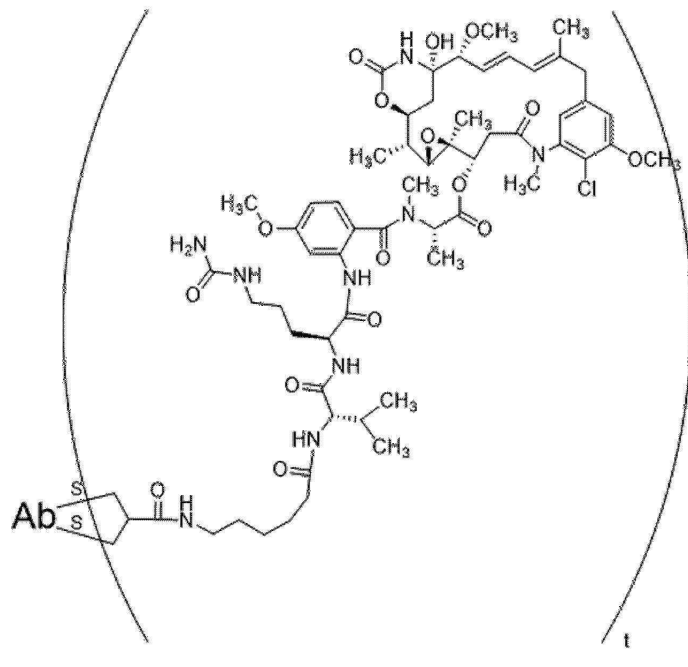


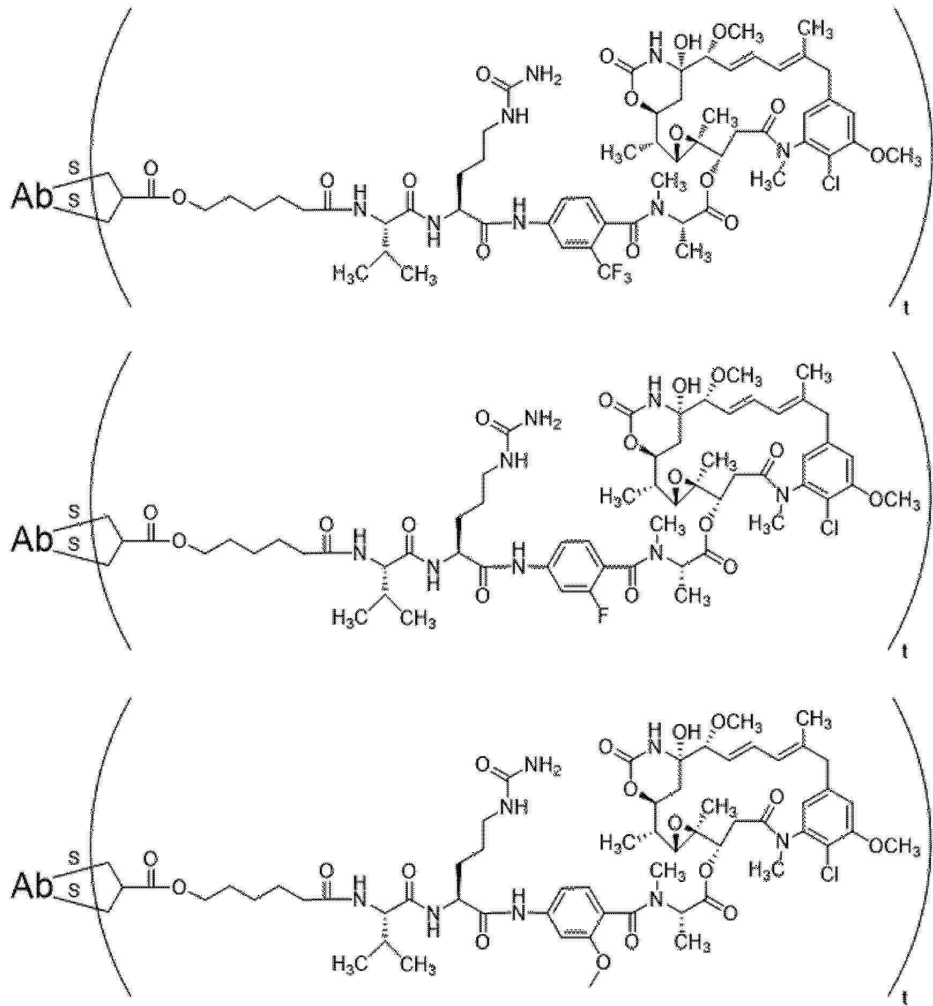


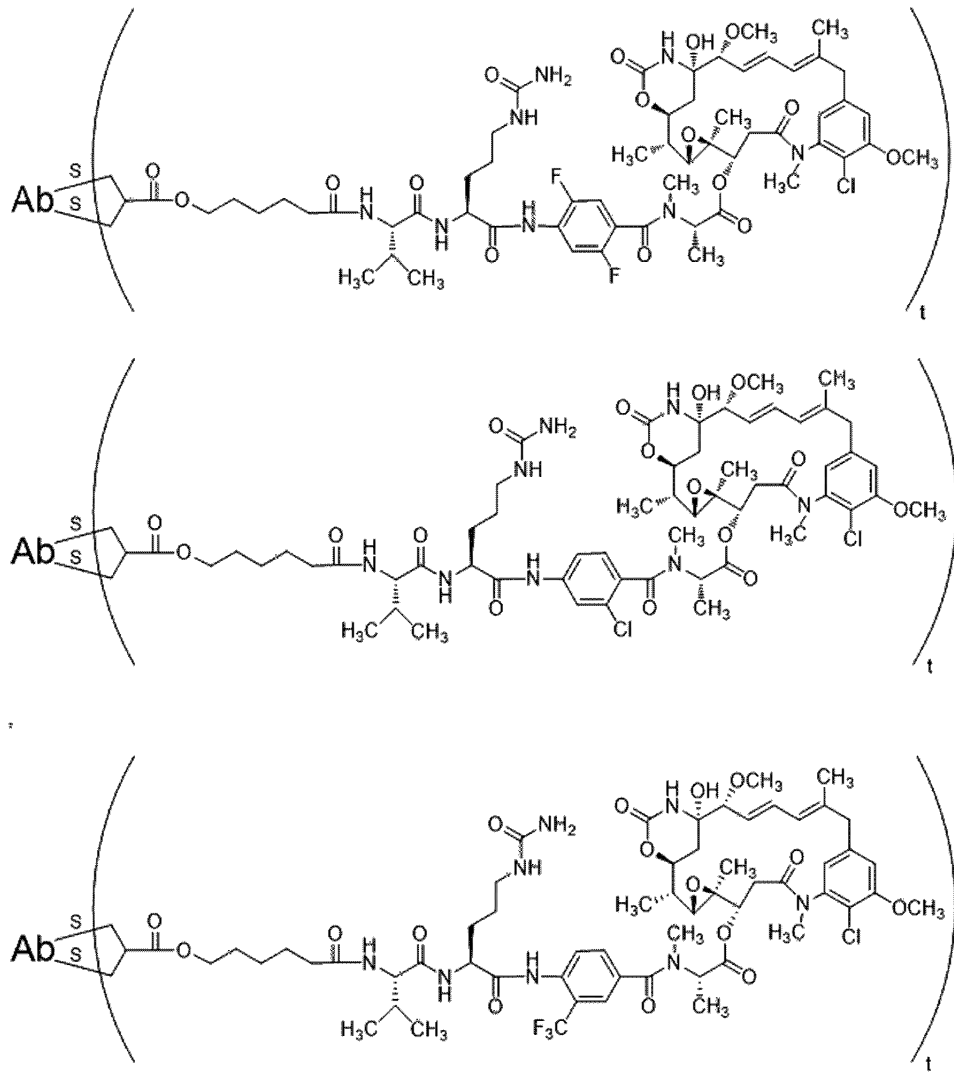


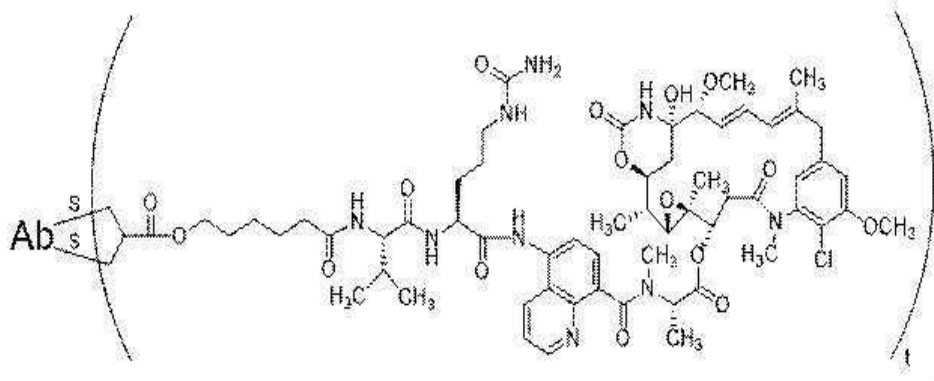
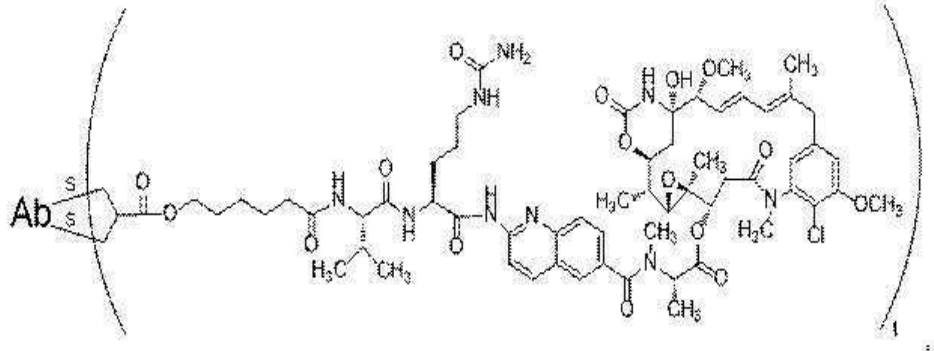
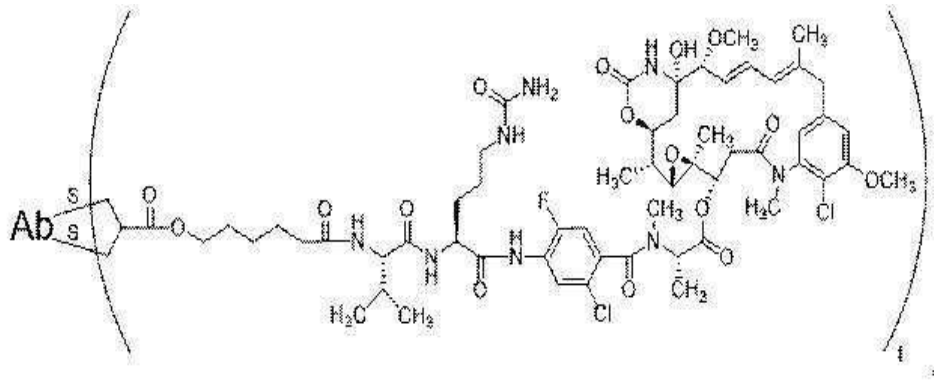


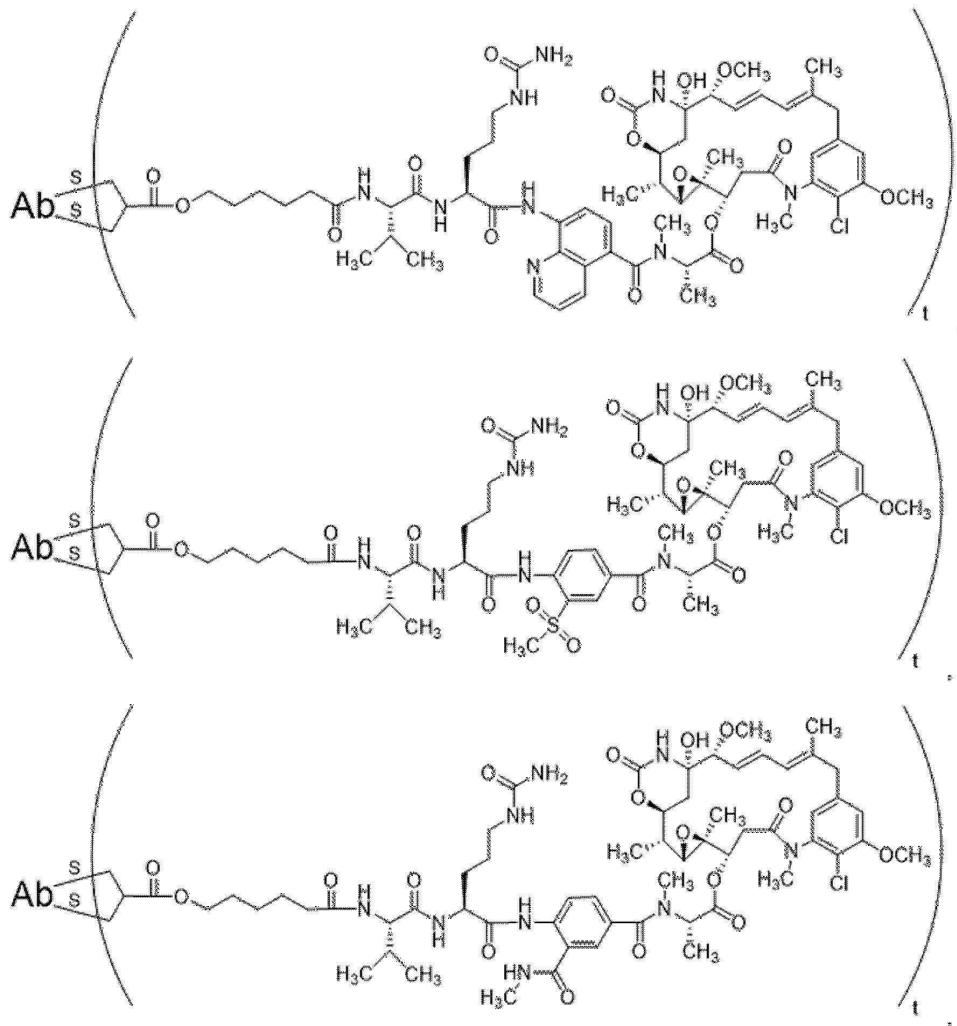


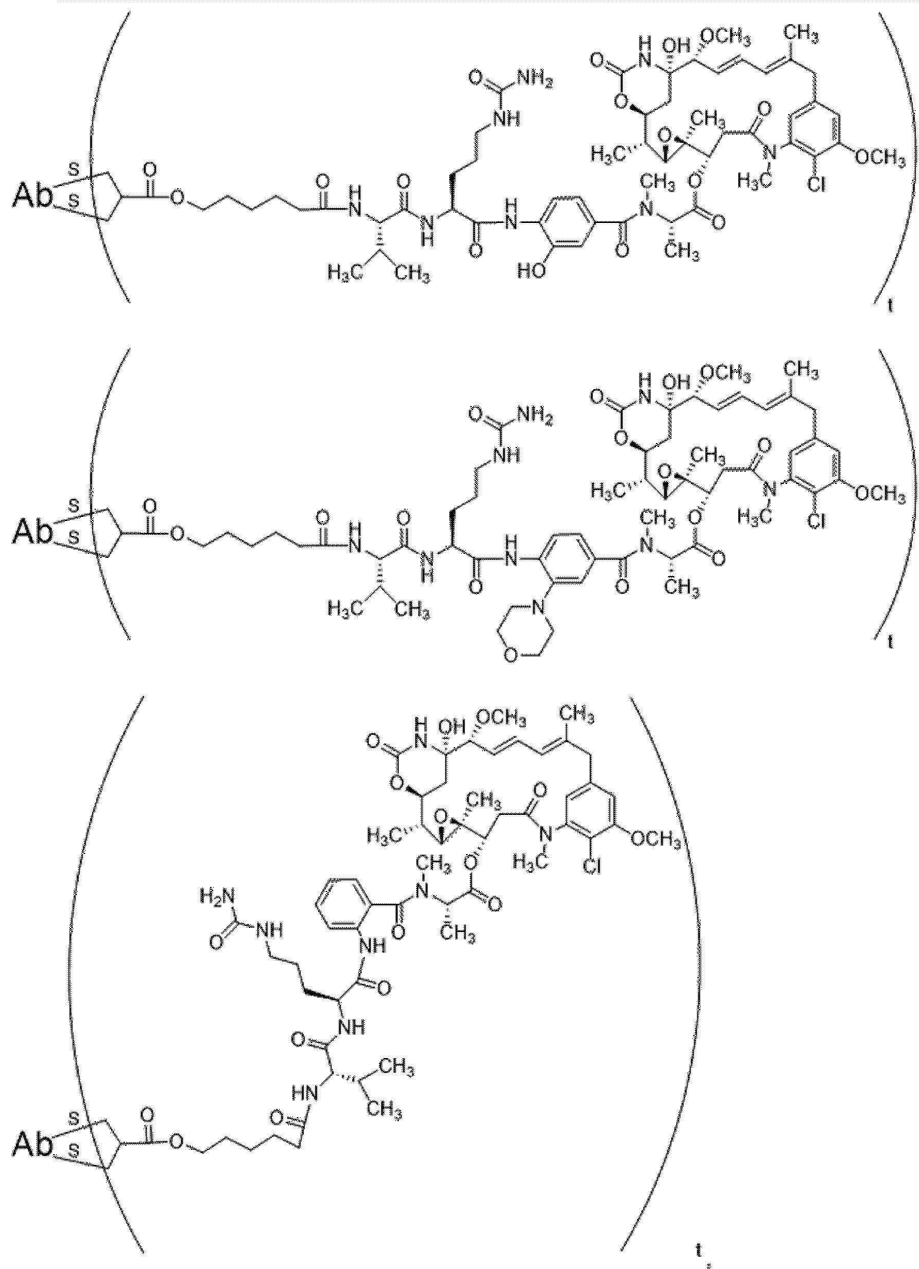


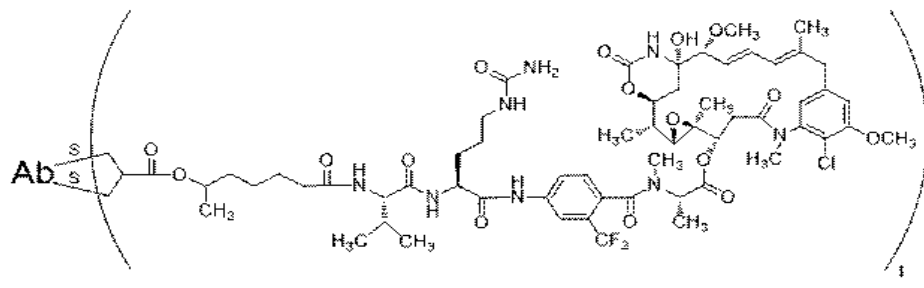
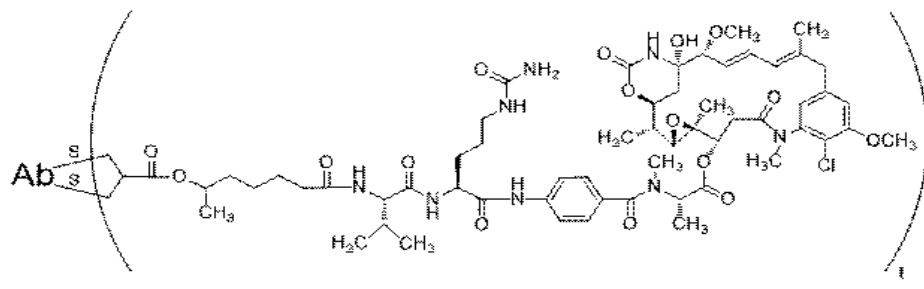
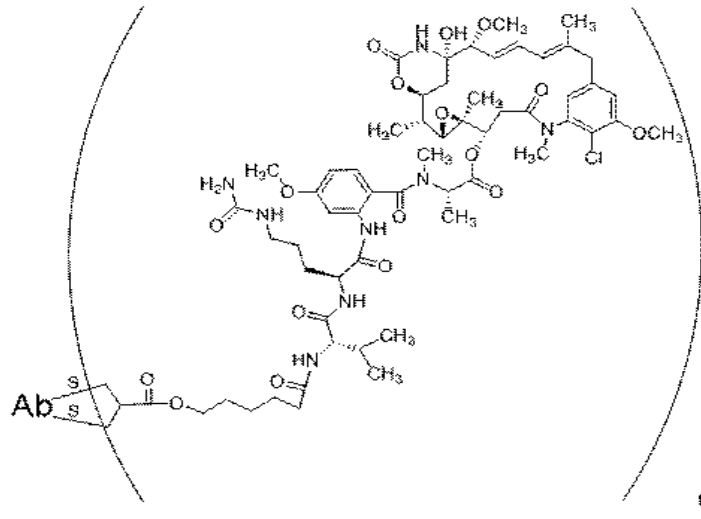


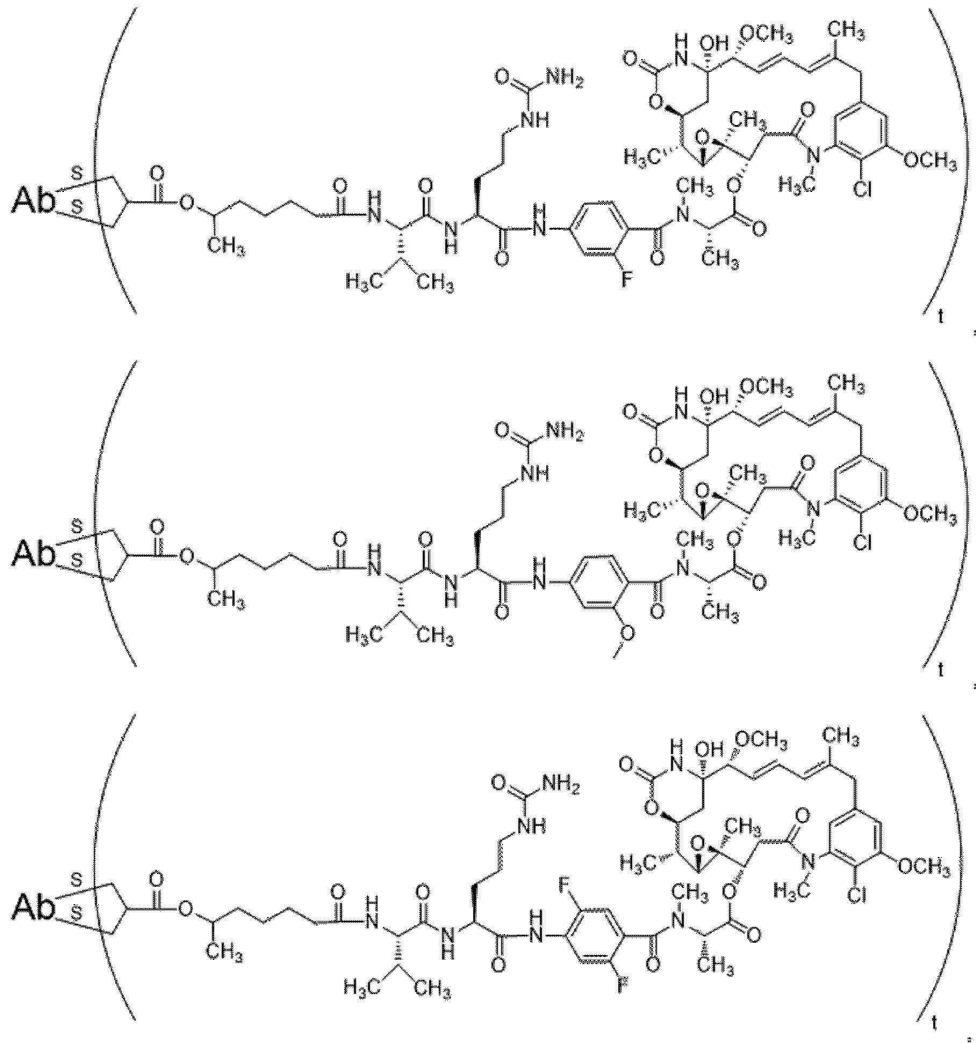


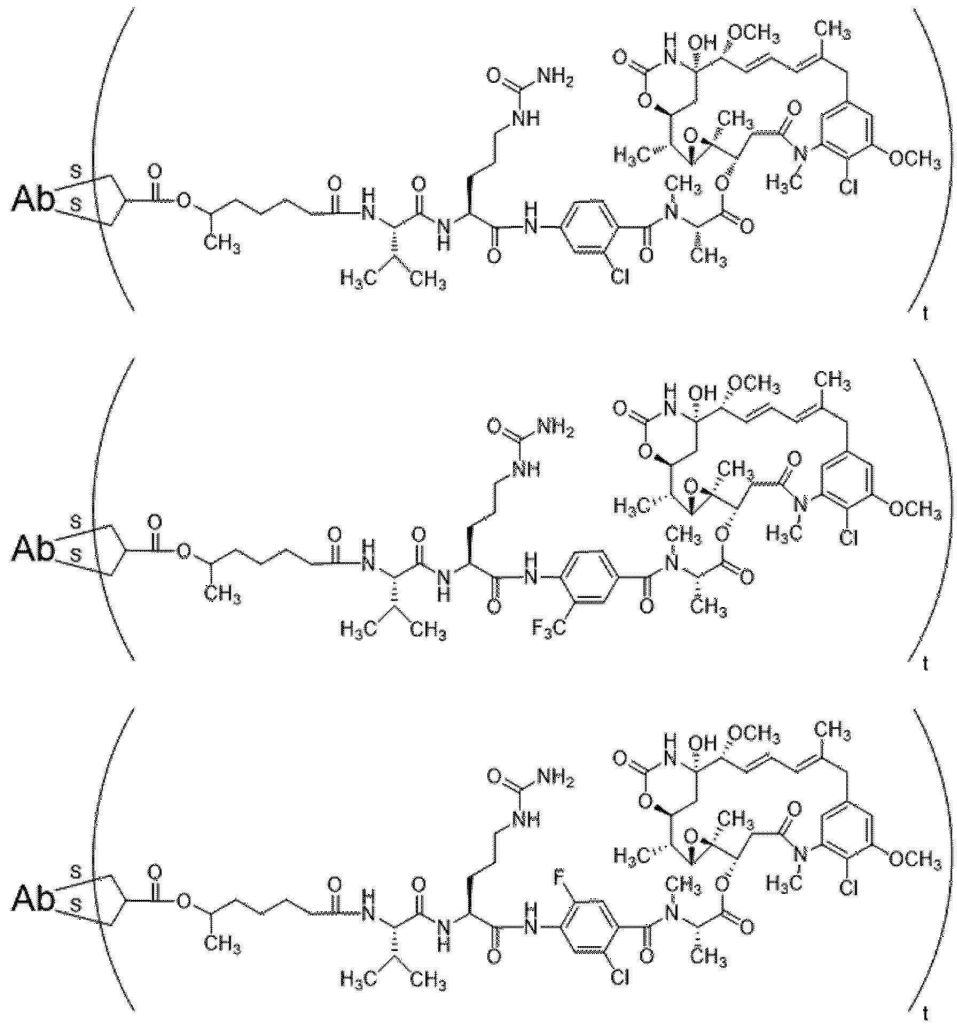


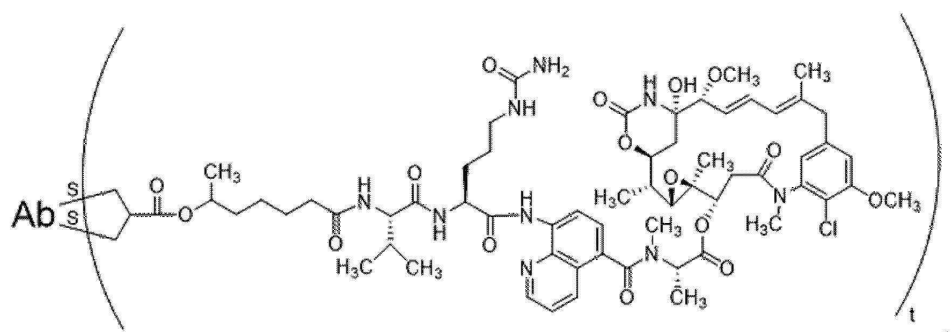
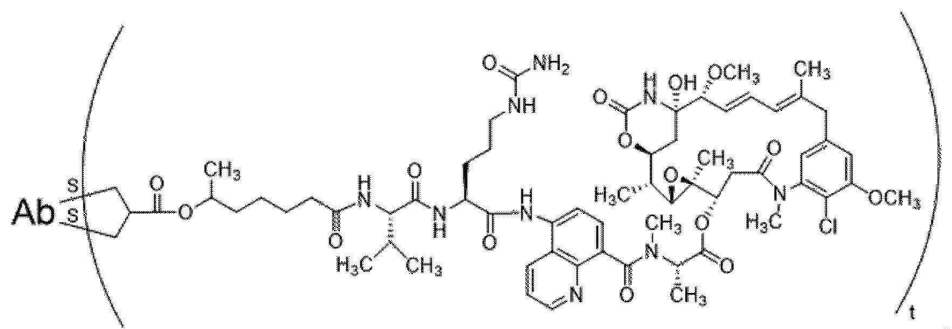
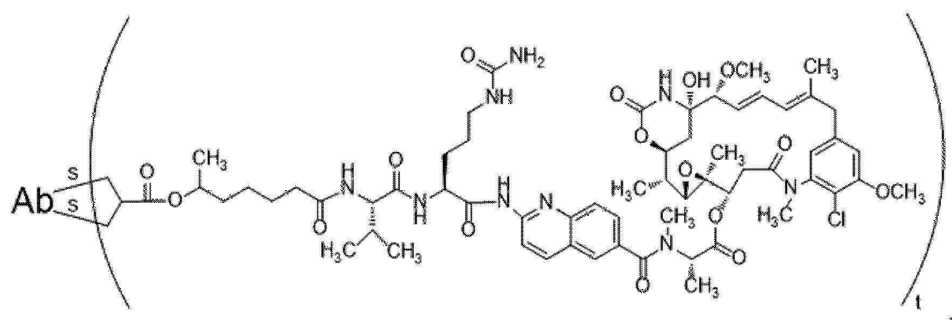


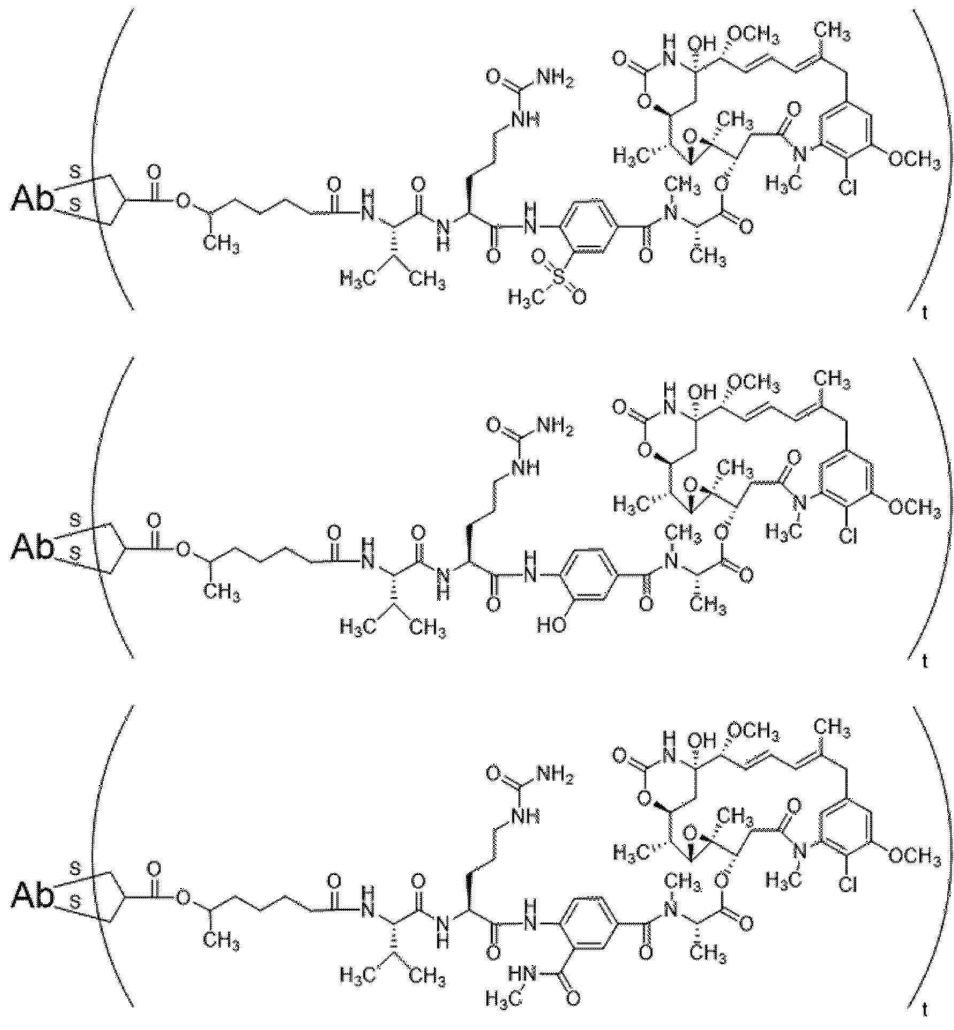


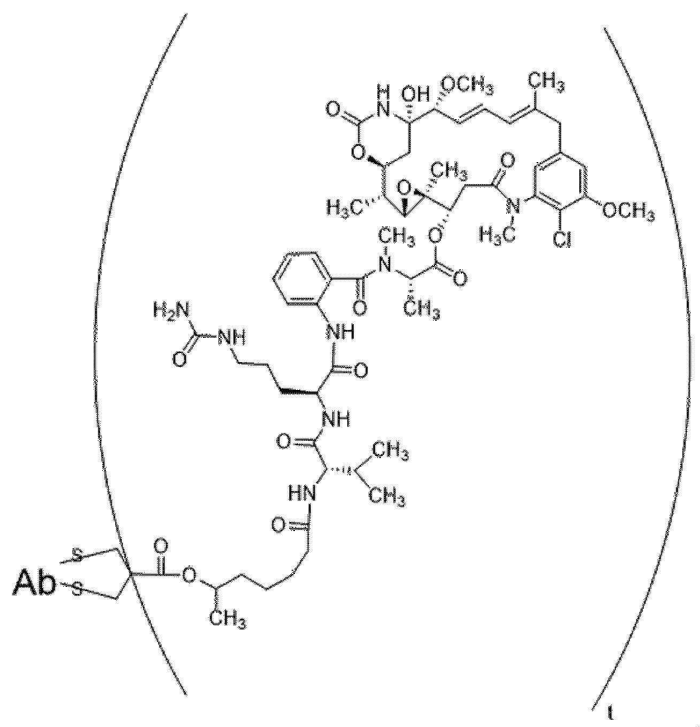
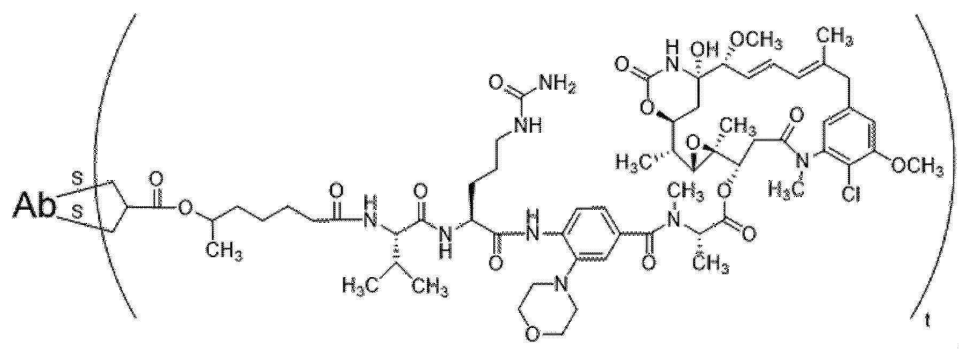


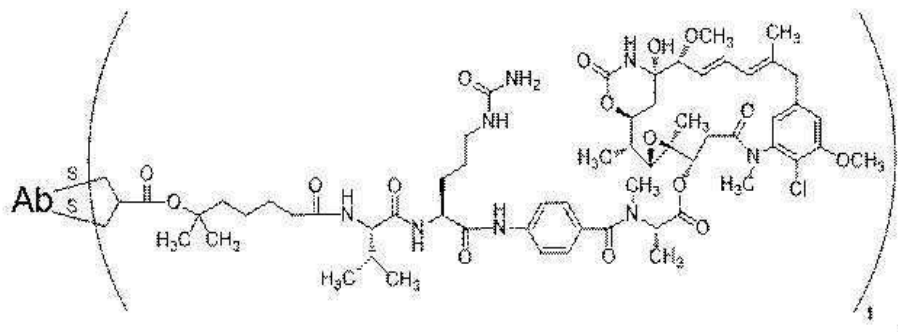
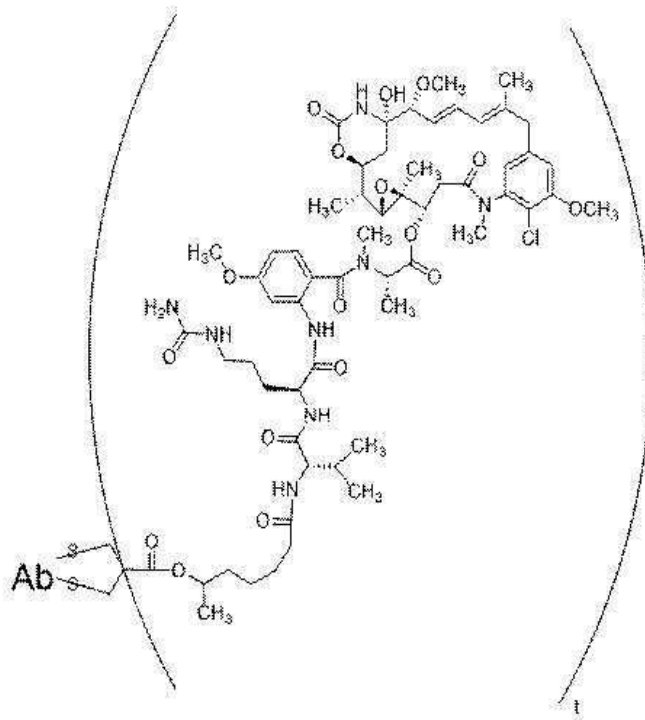


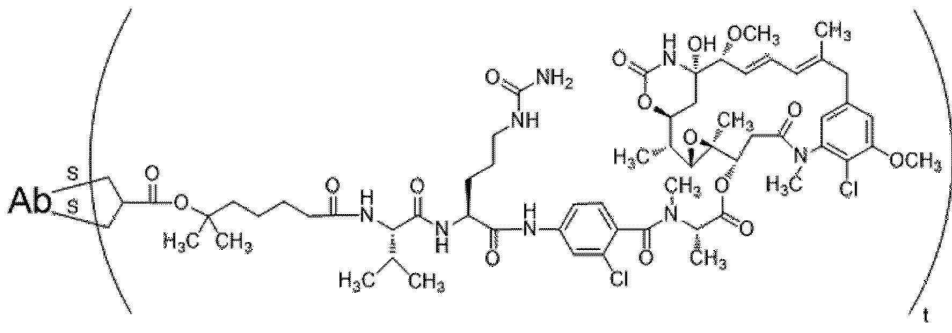
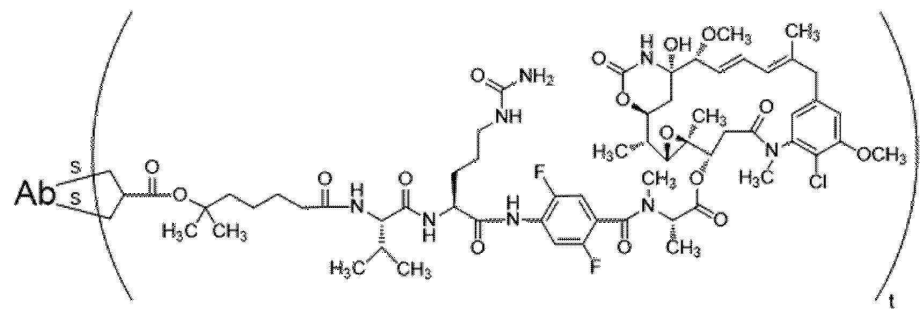
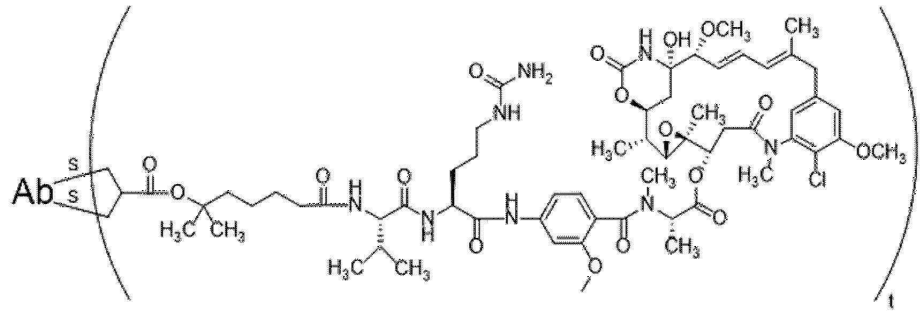
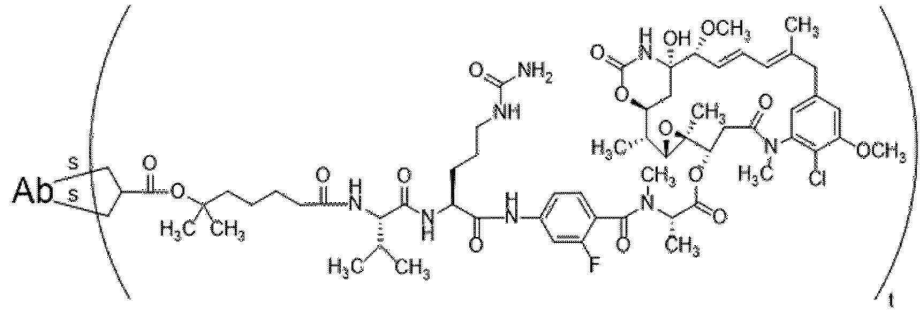
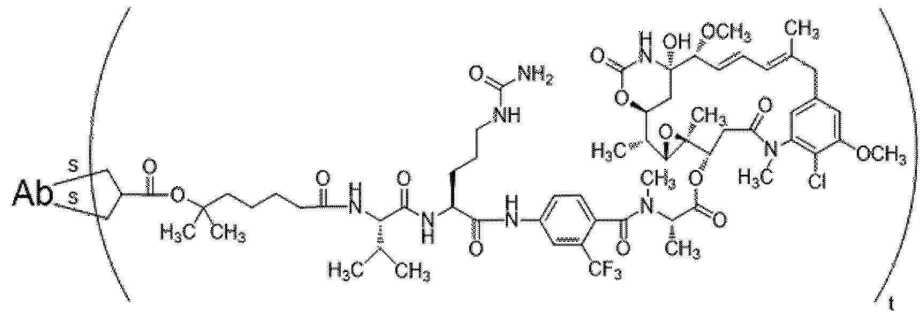


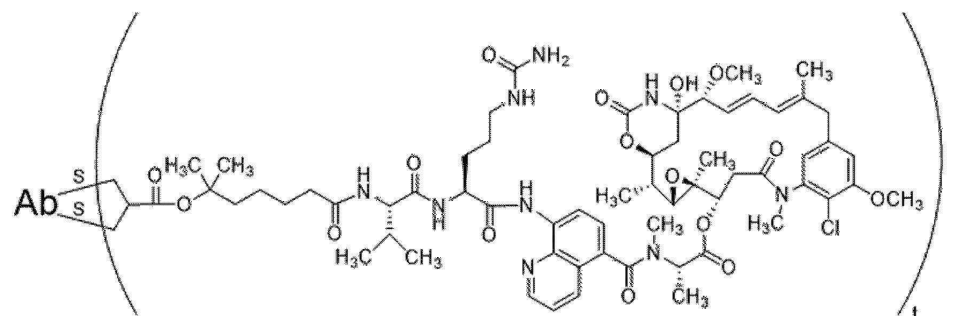
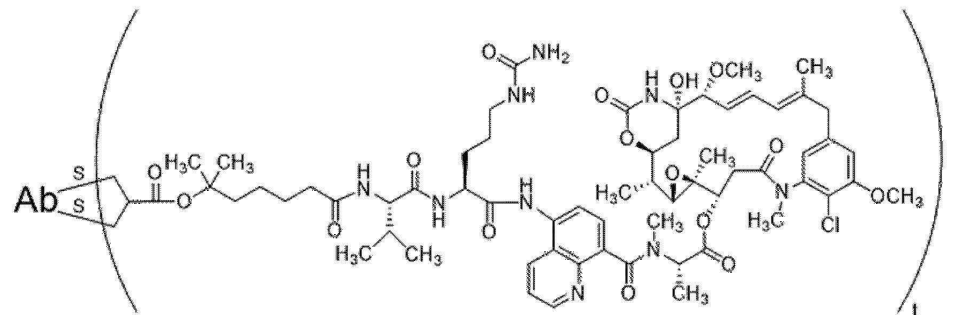
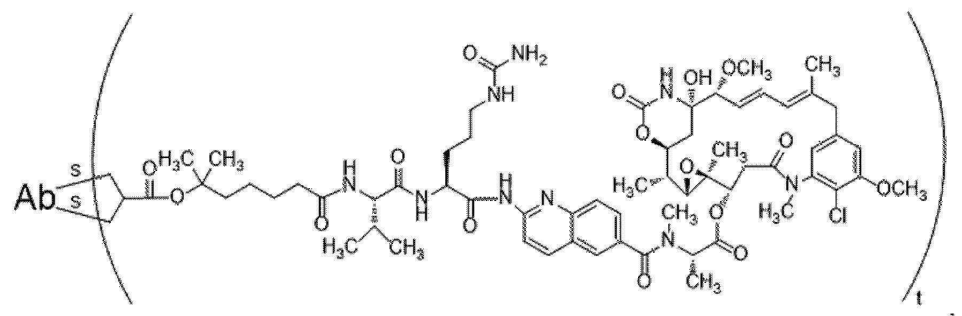
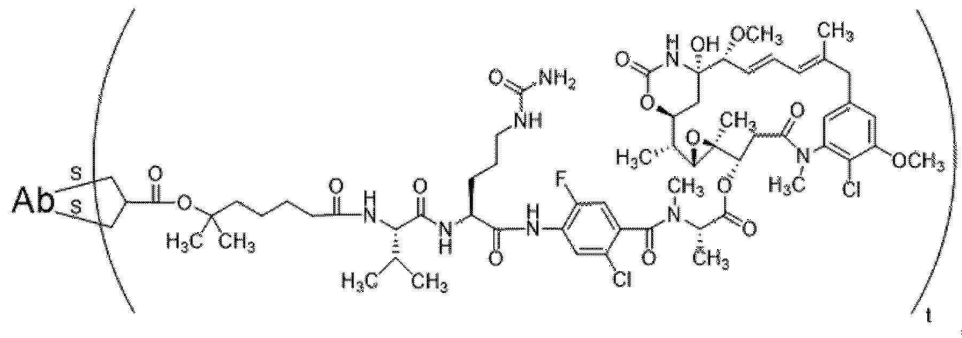
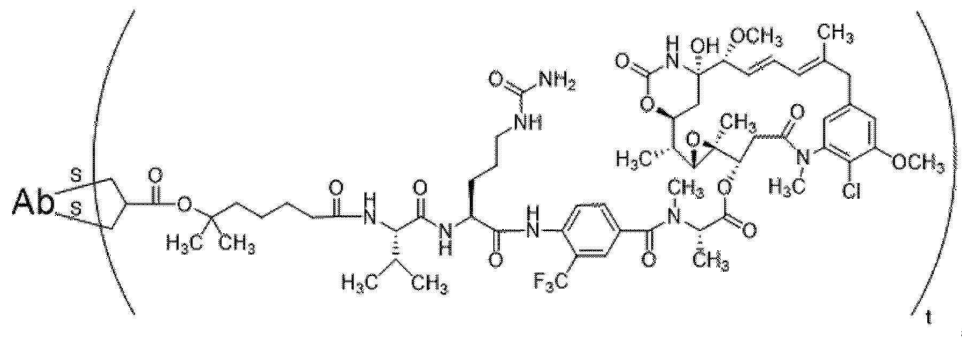


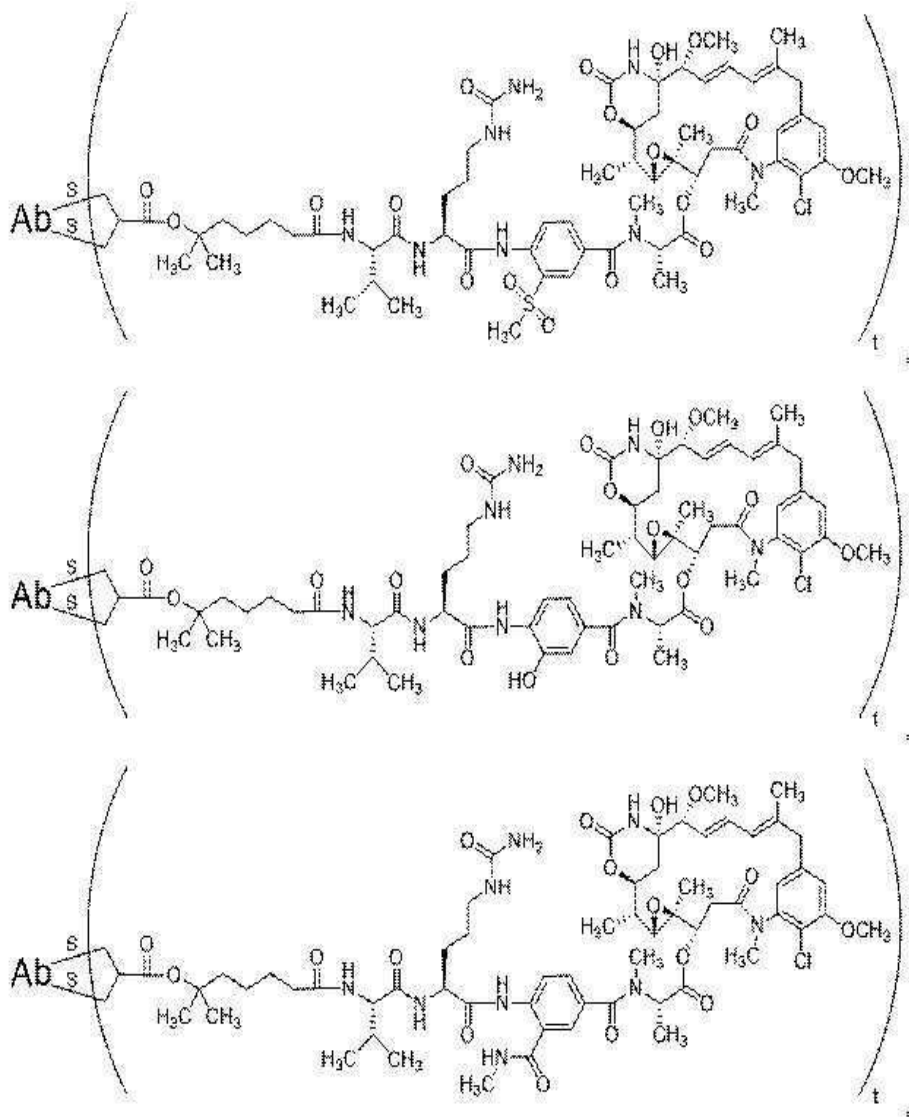


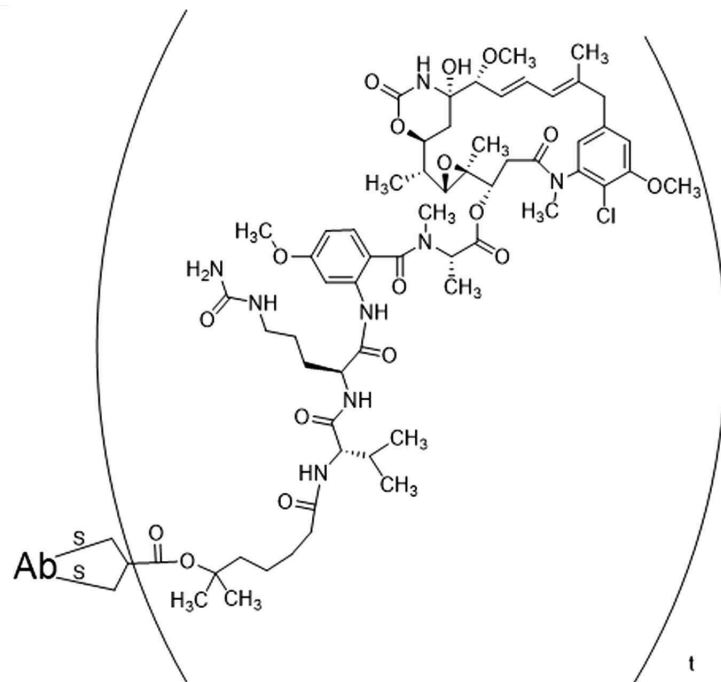
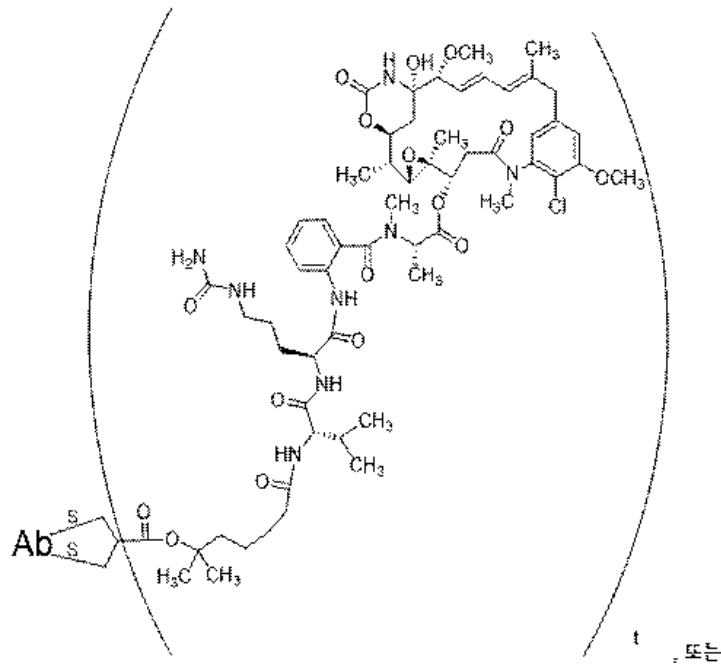
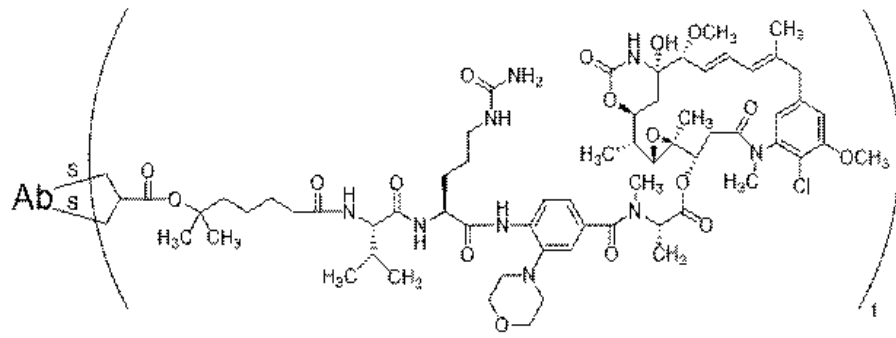












상기 식에서,
Ab는 항체이고;

S 는 상기 항체의 시스테인에 대한 결합이고;

N 은 상기 항체의 리신에 대한 결합이고;

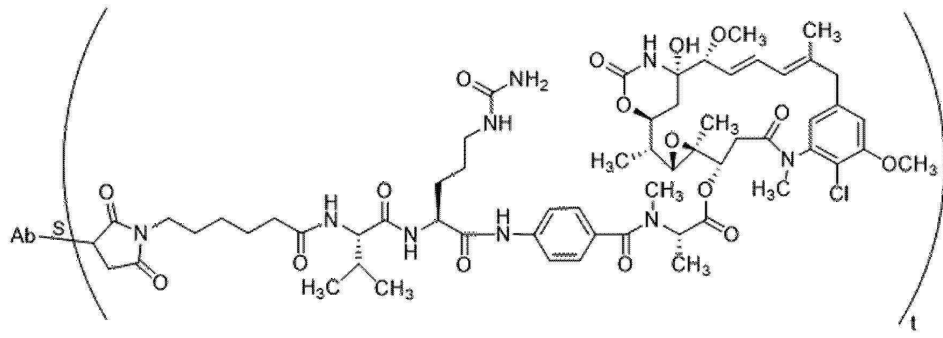
k는 1 내지 30의 정수이고;

t는 1 내지 8의 정수이다.

청구항 23

제22항에 있어서,

상기 화합물이 하기인, 화합물:



청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

t가 1인 것인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,

BA가 항체인 것인, 화합물.

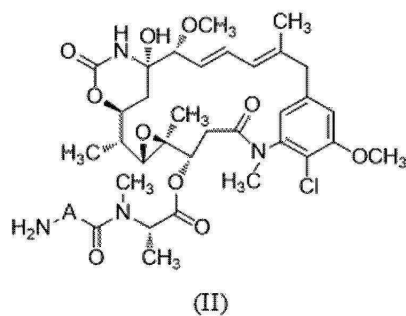
청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 항-MUC16 항체 또는 항-PSMA 항체인 것인, 화합물.

청구항 27

화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



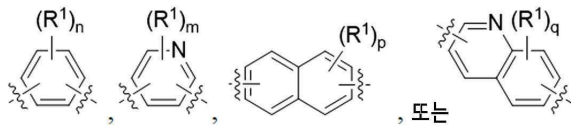
상기 식에서,

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

청구항 28

제27항에 있어서,

A가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕

시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A 는 알킬이고;

n 은 0 내지 4의 정수이고;

m 은 0 내지 3의 정수이고;

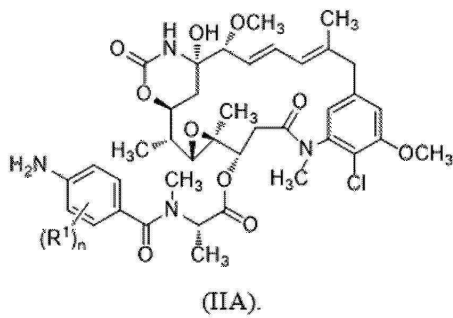
p 는 0 내지 6의 정수이고;

q 는 0 내지 5의 정수이다.

청구항 29

제28항에 있어서,

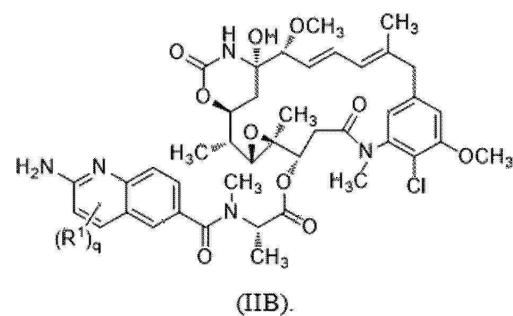
상기 화학식 (II)의 화합물이 화학식 (IIA)의 화합물인, 화합물:



청구항 30

제28항에 있어서,

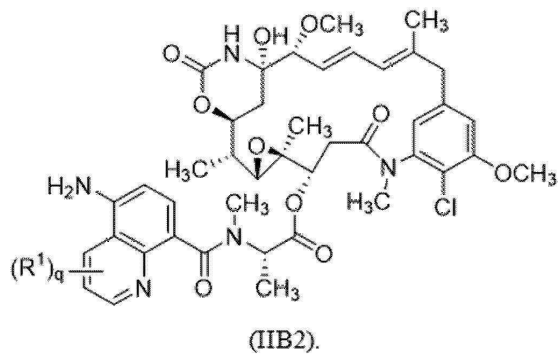
상기 화학식 (II)의 화합물이 화학식 (IIB)의 화합물인, 화합물:



청구항 31

제28항에 있어서,

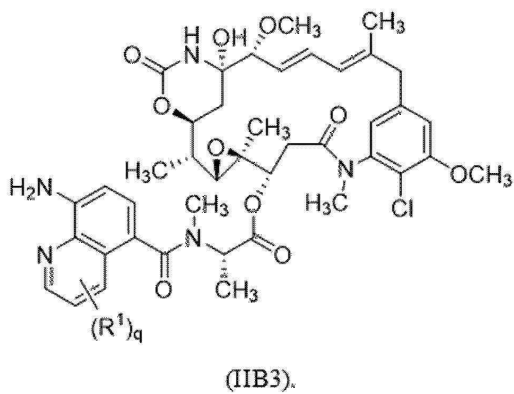
상기 화학식 (II)의 화합물이 화학식 (IIB2)의 화합물인, 화합물:



청구항 32

제28항에 있어서,

상기 화학식 (II)의 화합물이 화학식 (IIB3)의 화합물인, 화합물:



청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 독립적으로 C_{1-6} 알콕시, 할로알킬 또는 할로인 것인, 화합물.

청구항 34

제28항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1 이 독립적으로 알콕시 또는 할로인 것인, 화합물.

청구항 35

제28항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

n , m , p 및 q 가 0, 1 또는 2인 것인, 화합물.

청구항 36

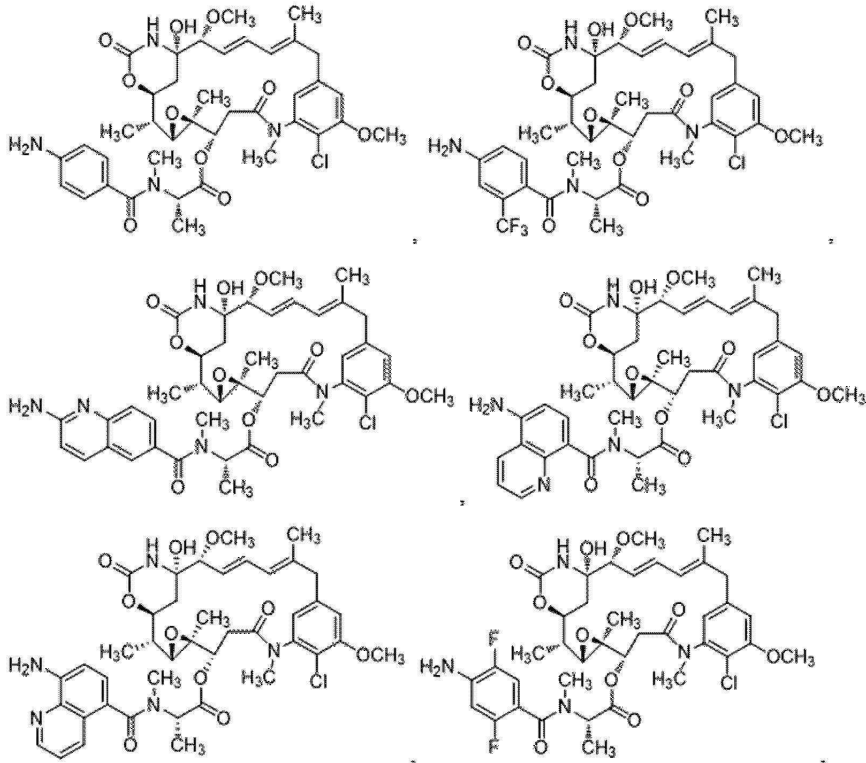
제28항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서,

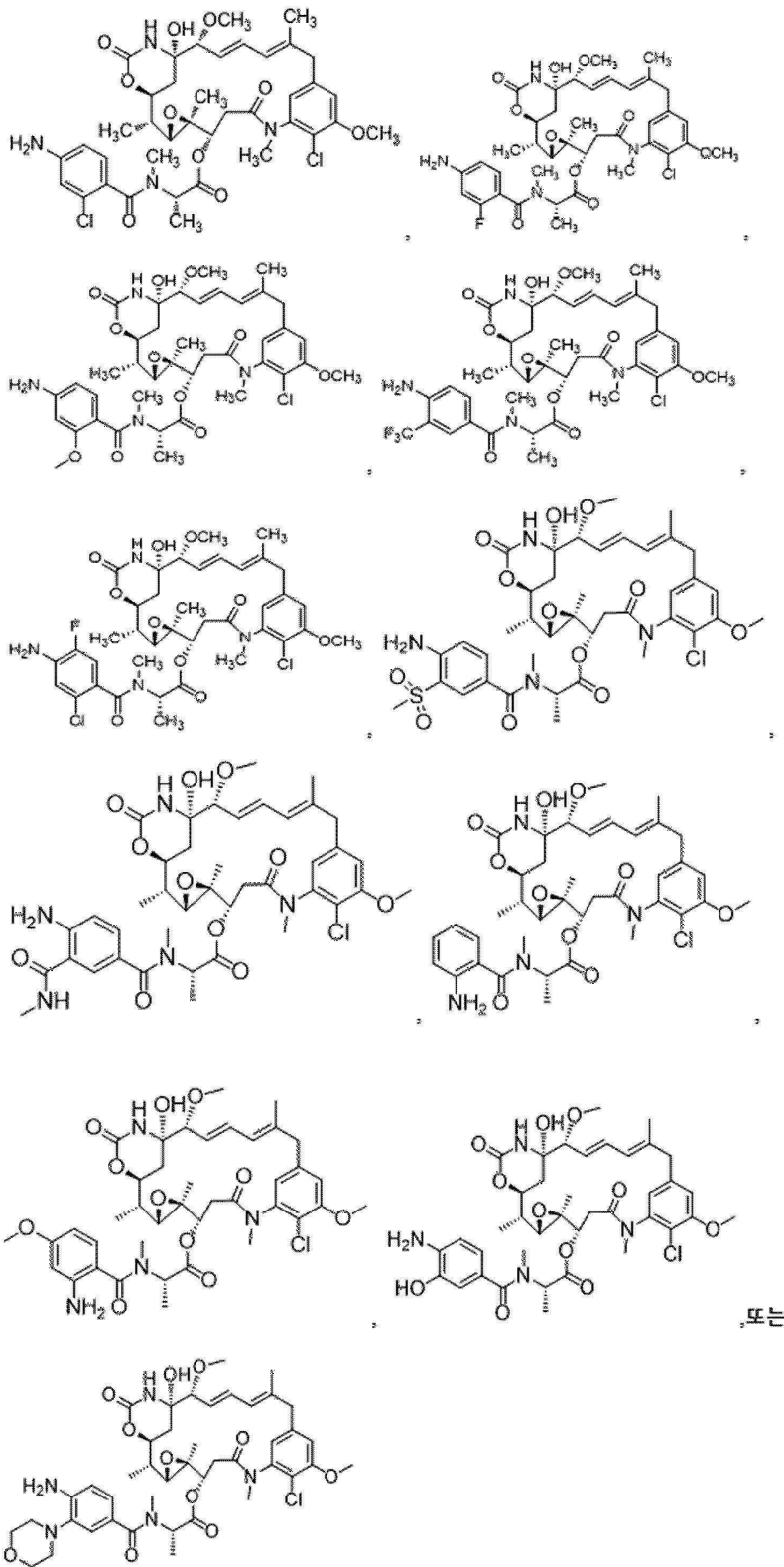
n , m , p 및 q 가 0인 것인, 화합물.

청구항 37

제27항에 있어서,

상기 화합물이 하기인, 화합물:





청구항 38

제1항, 제27항 또는 제28항에 있어서,

R¹이 각 경우에 독립적으로 알콕시, 할로알킬, 또는 할로인 것인, 화합물.

청구항 39

제38항에 있어서,

R¹이 알콕시인, 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서,

R¹이 메톡시, 트리플루오로메틸, 염소 또는 불소인 것인, 화합물.

청구항 41

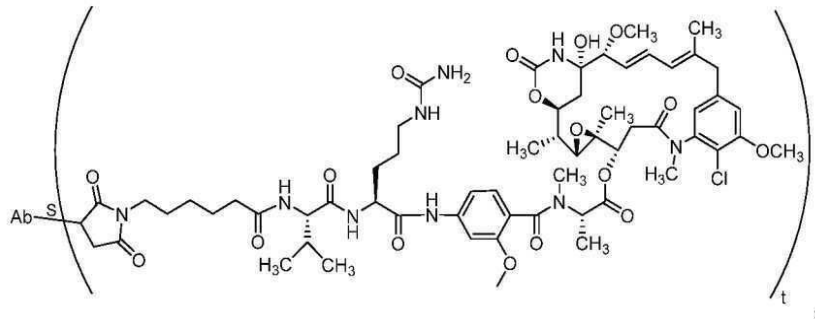
제40항에 있어서,

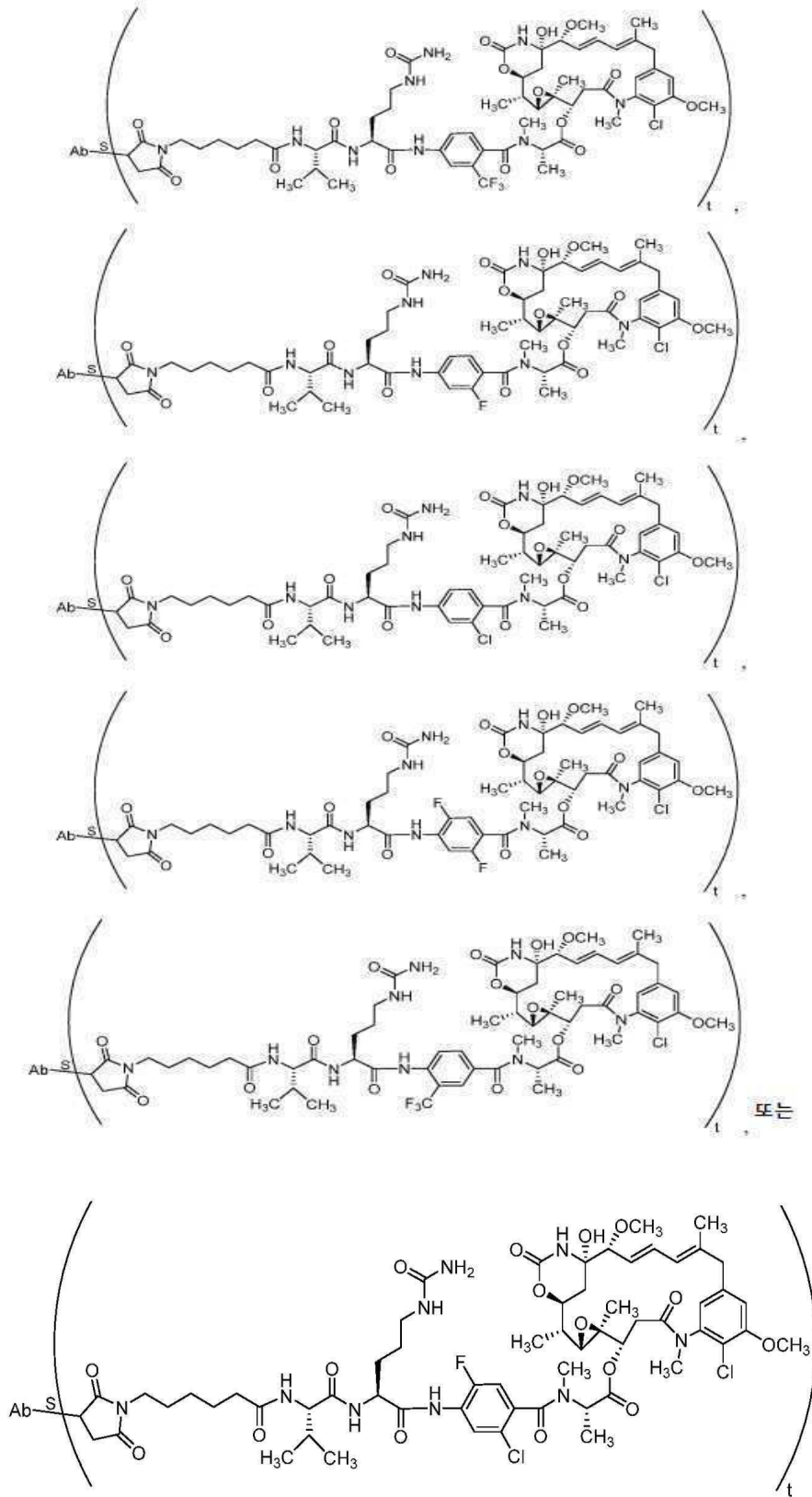
R¹이 메톡시인 것인, 화합물.

청구항 42

제40항에 있어서,

상기 화합물이 하기인, 화합물:





청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

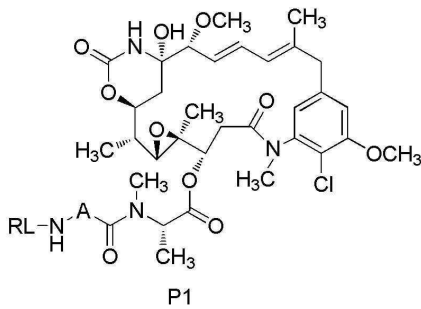
청구항 44

증식성 장애를 앓는 환자에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물

을 투여하는 단계를 포함하는, 증식성 장애의 치료 방법.

청구항 45

화학식 PI의 화합물:



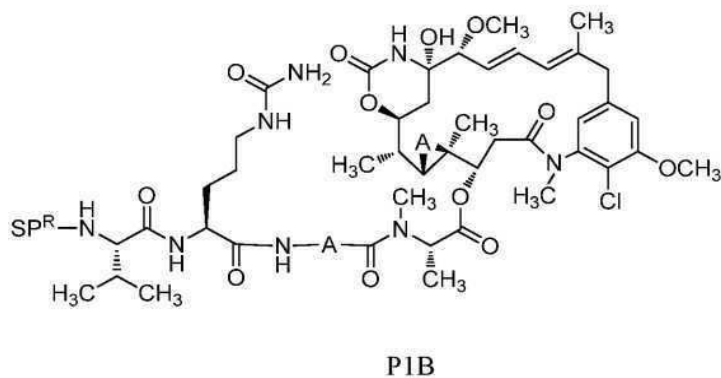
상기 식에서,

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, RL는 반응성 링커이다.

청구항 46

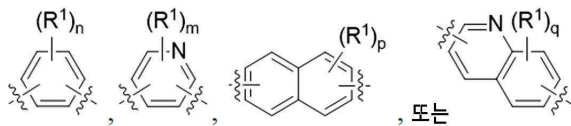
제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1B의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

A는 하기이고:



여기서,

R^1 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테

로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A 는 알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

p는 0 내지 6의 정수이고;

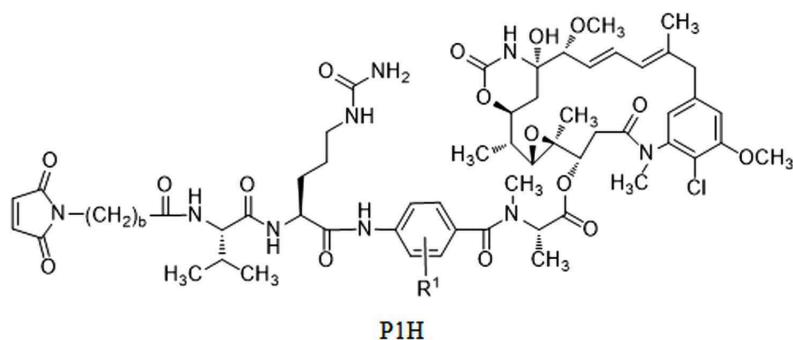
q는 0 내지 5의 정수이고;

SP^R은 반응성 스페이서이다.

청구항 47

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1H의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

R¹은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 48

제47항에 있어서,

R¹이 알콕시 또는 할로알킬인 것인, 화합물.

청구항 49

제48항에 있어서,

R¹이 트리플루오로메틸의 메톡시인 것인, 화합물.

청구항 50

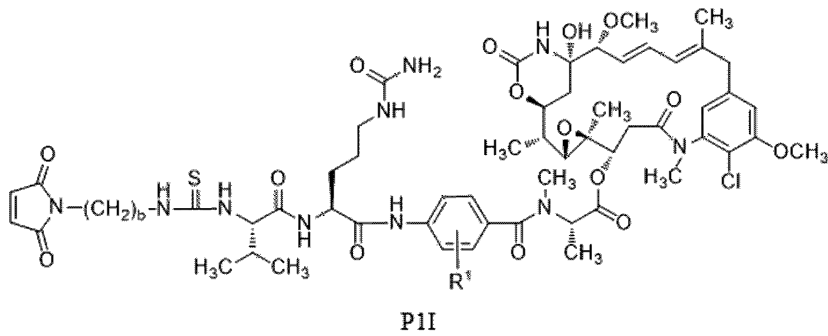
제48항에 있어서,

R¹이 메톡시인 것인, 화합물.

청구항 51

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1I의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

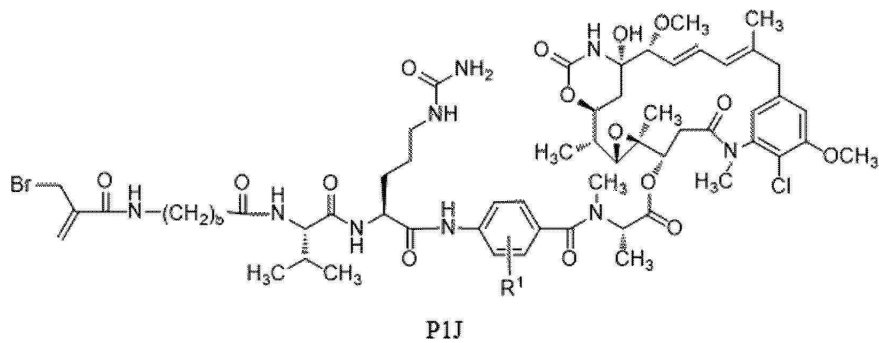
R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 52

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1J의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

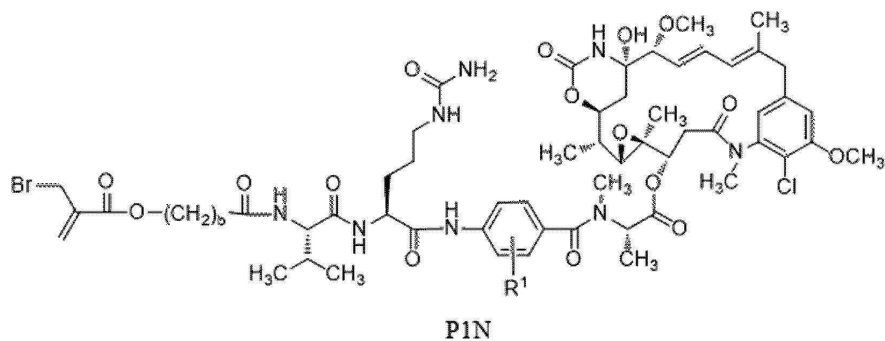
R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

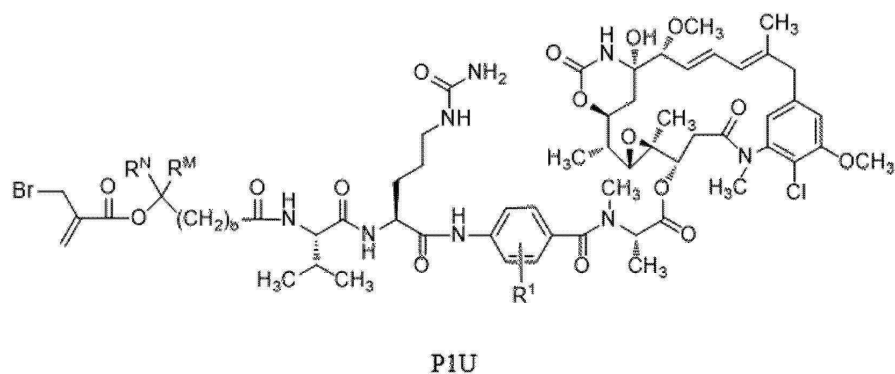
b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 53

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1N 또는 P1U의 화합물인, 화합물:





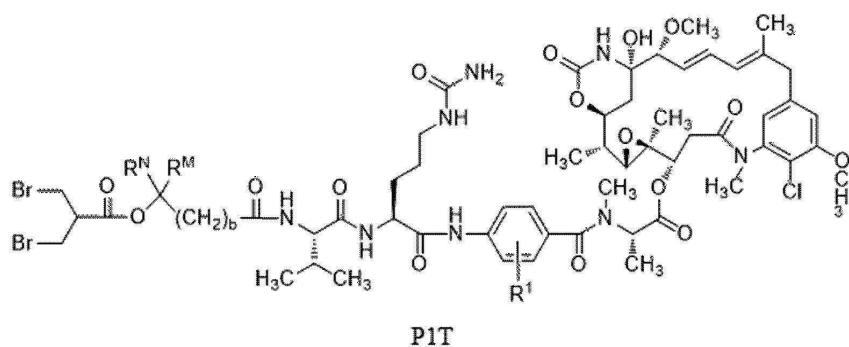
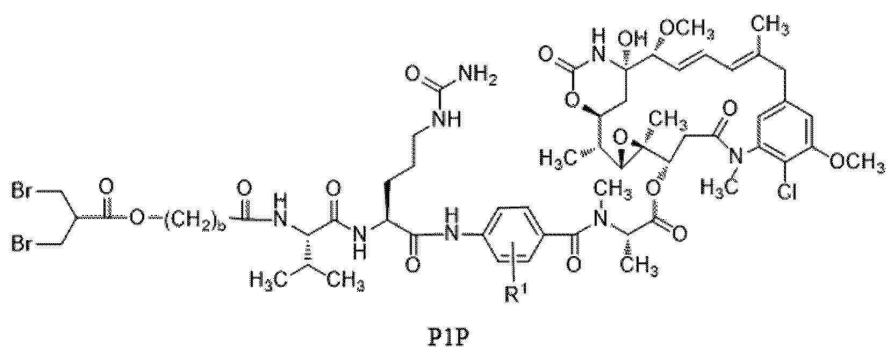
상기 식에서,

R^N 은 수소 원자 또는 알킬이고, R^M 은 알킬이고, R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b 는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 54

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1P 또는 P1T의 화합물인, 화합물:



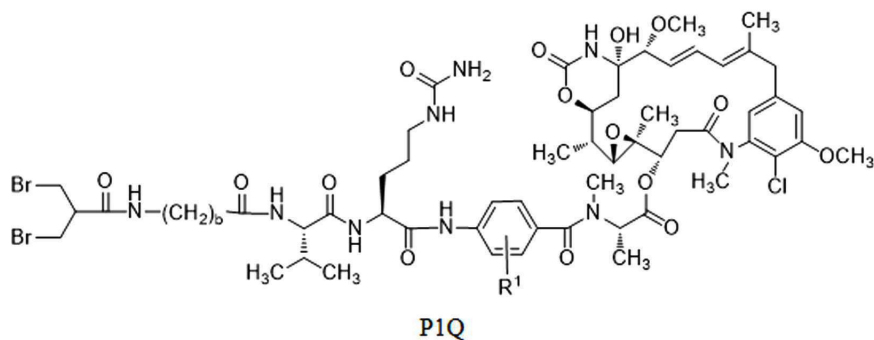
상기 식에서,

R^N 은 수소 원자 또는 알킬이고, R^M 은 알킬이고, R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b 는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 55

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1Q의 화합물인, 화합물:



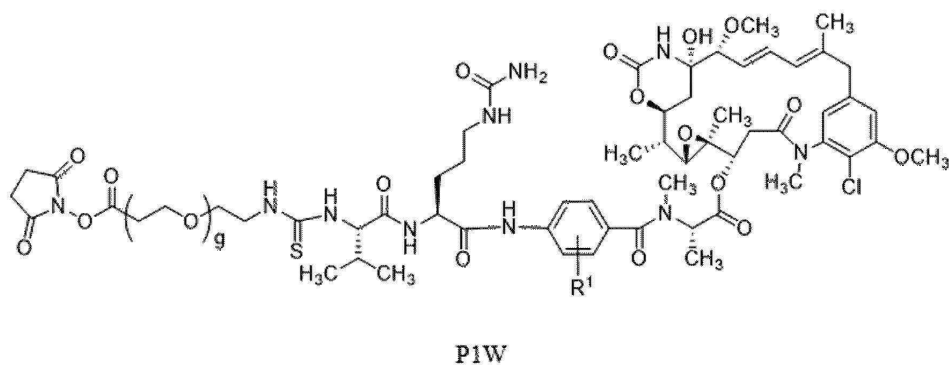
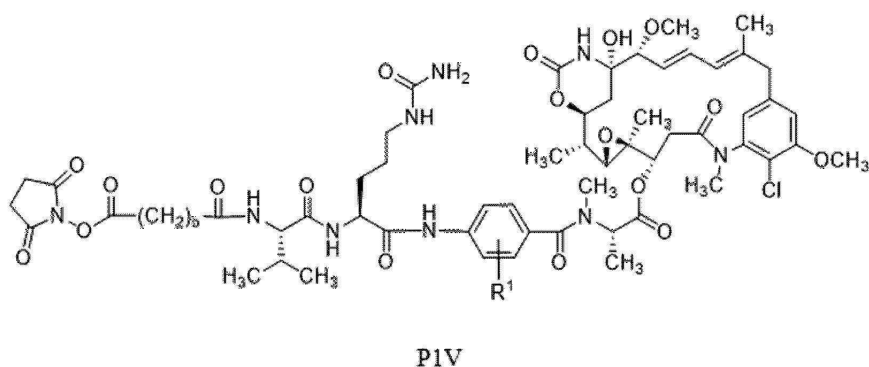
상기 식에서,

R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 56

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1V 또는 P1W의 화합물인, 화합물:



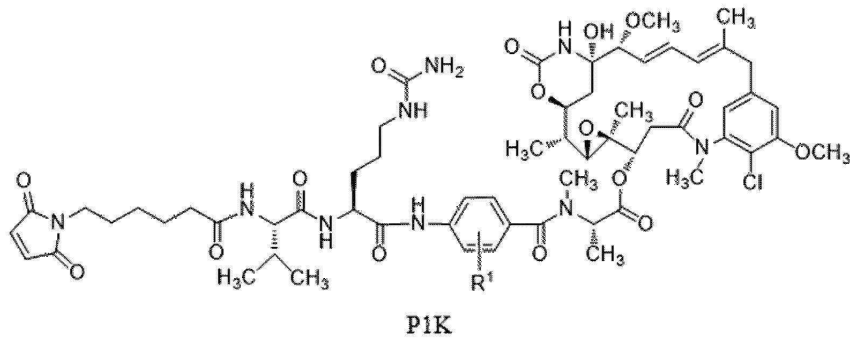
상기 식에서,

R^1 은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, g는 2 내지 8의 정수이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 57

제45항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이 화학식 P1K의 화합물인, 화합물:



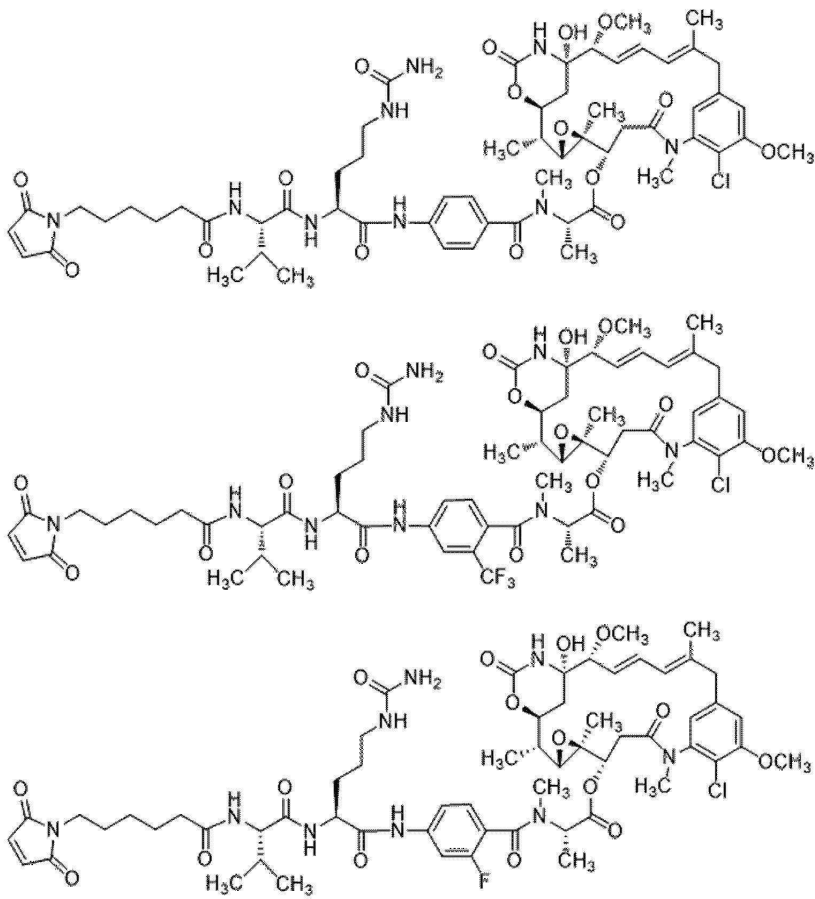
상기 식에서,

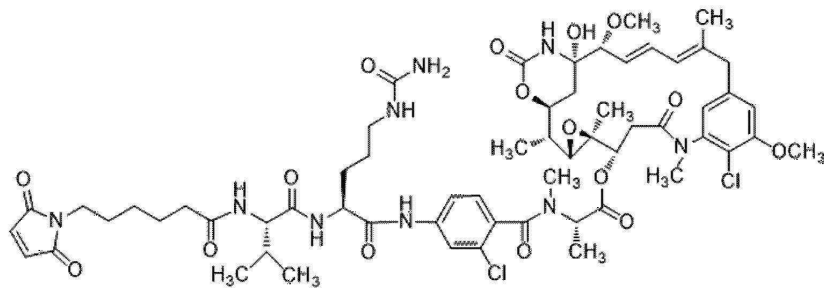
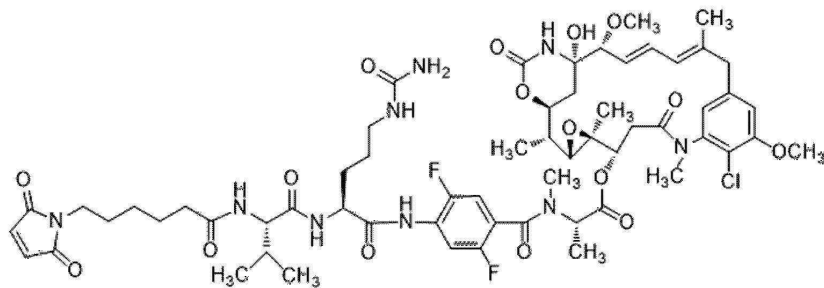
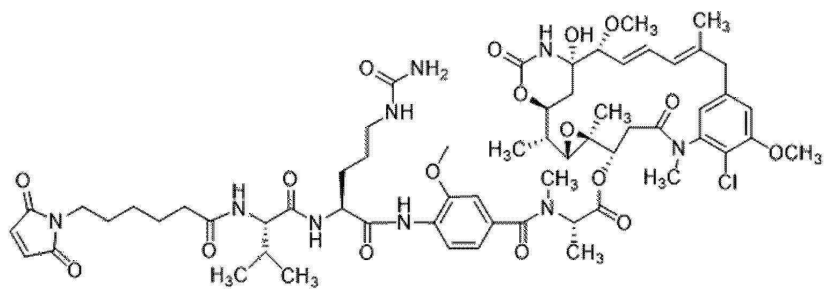
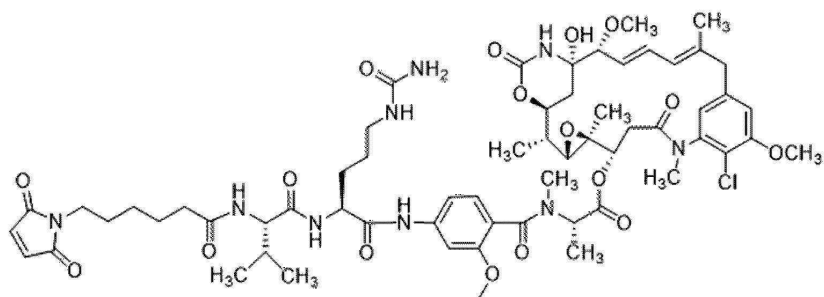
R¹은 수소 원자, 알콕시, 할로, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

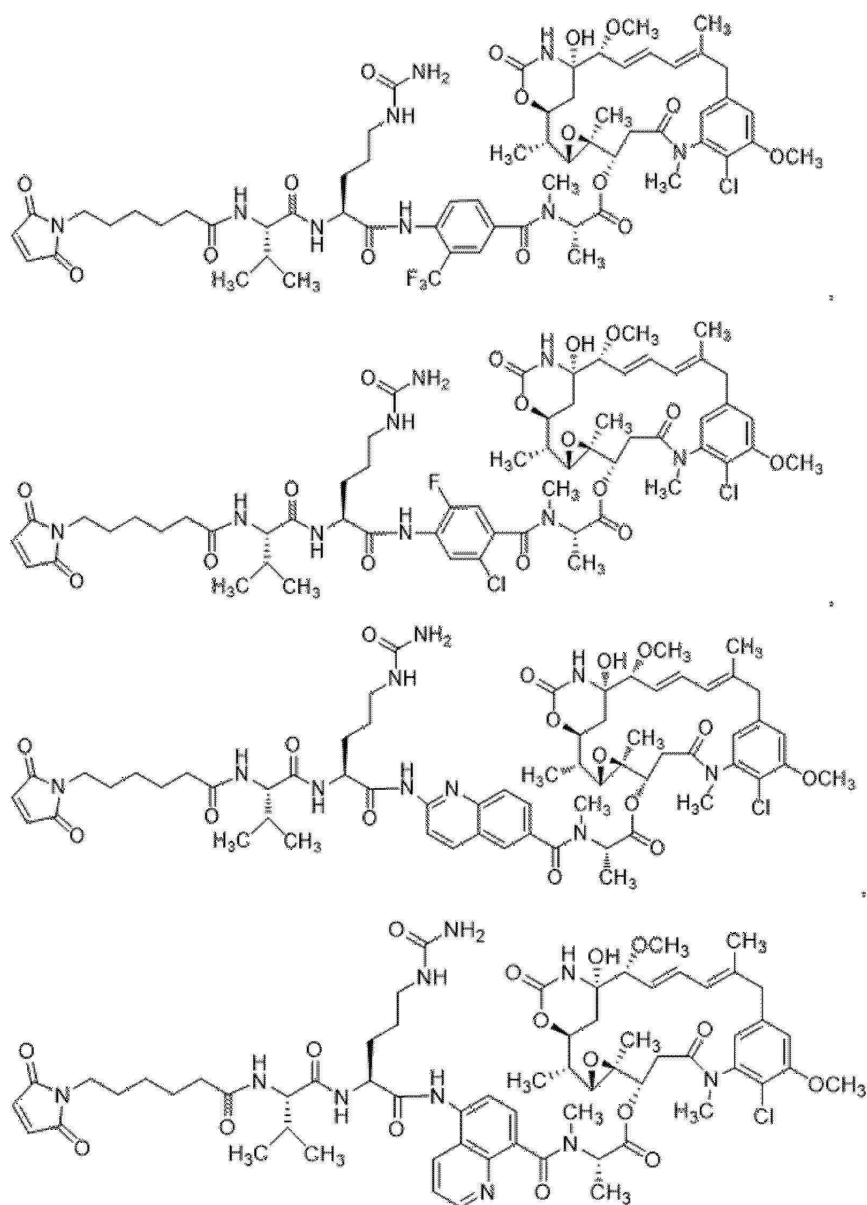
청구항 58

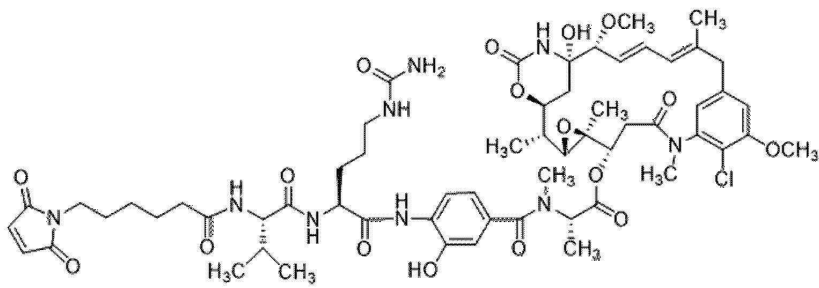
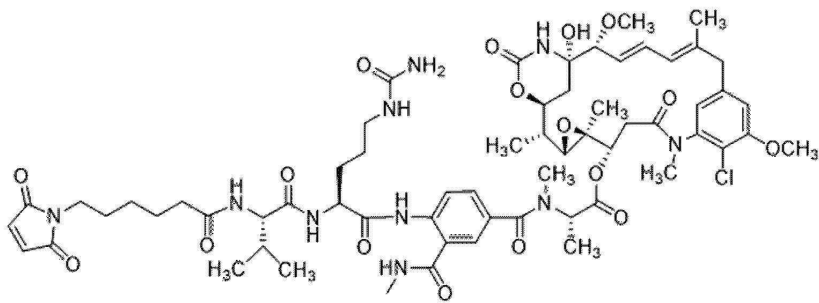
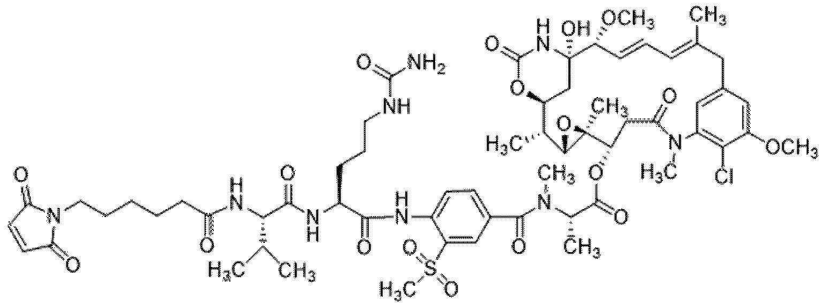
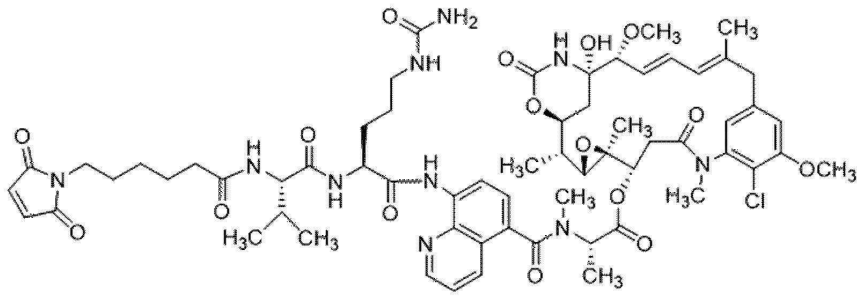
제45항에 있어서,

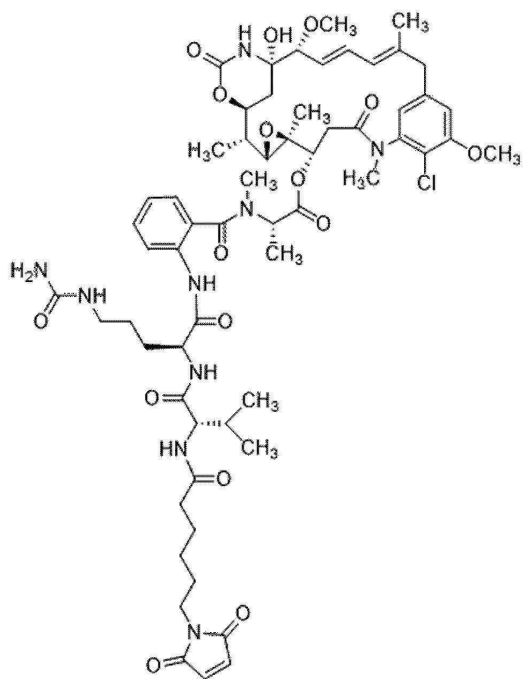
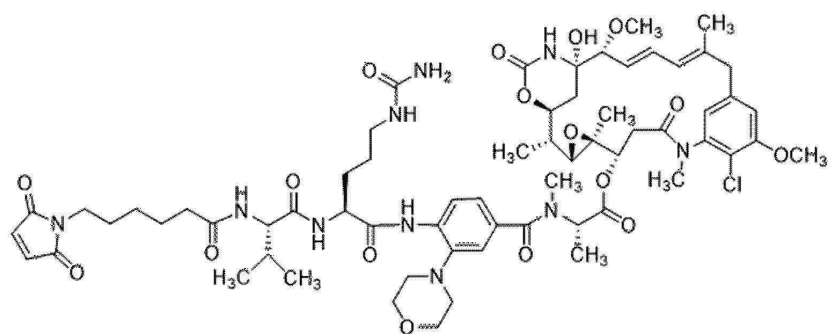
상기 화합물이 하기인, 화합물:

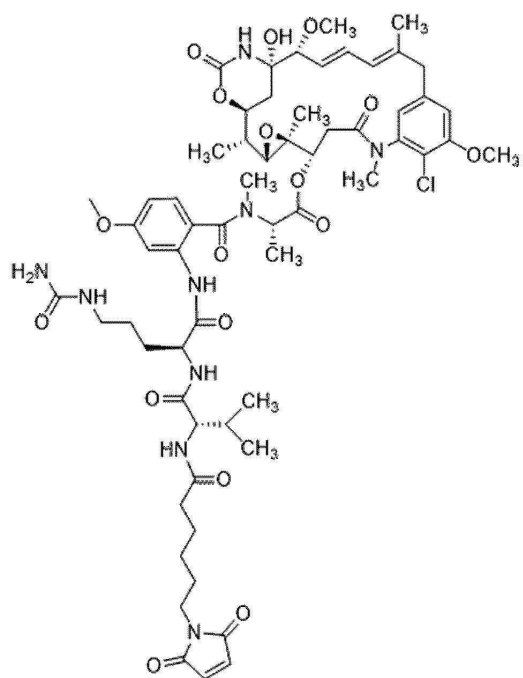




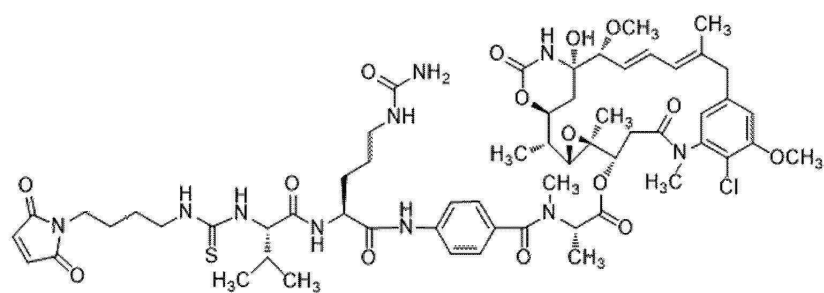




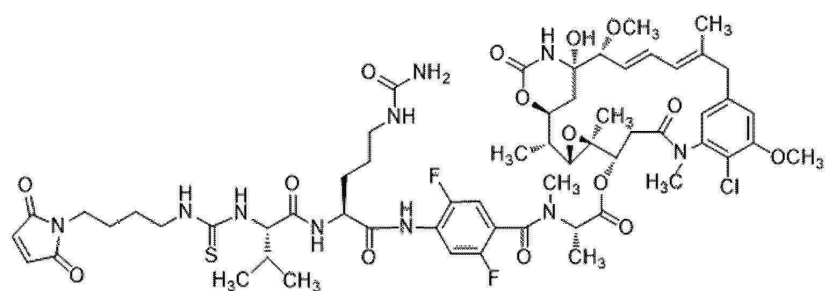
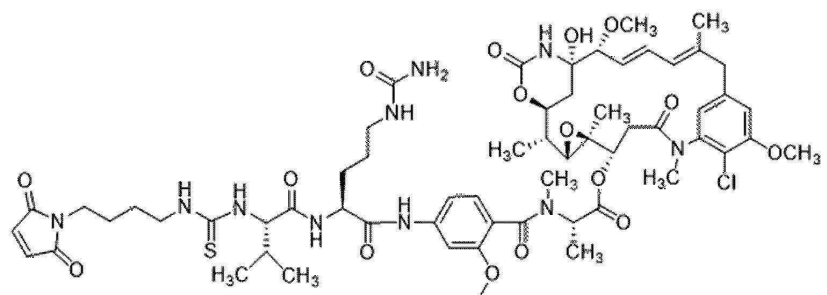
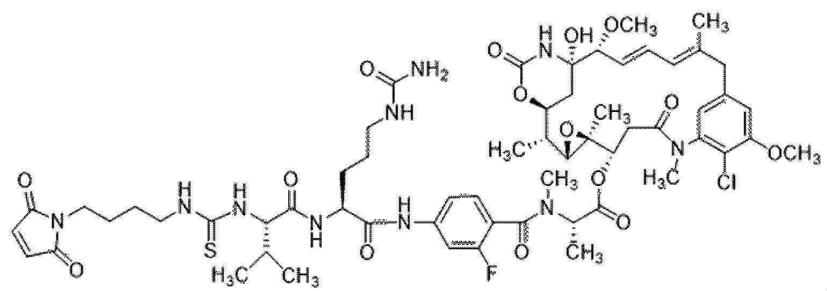
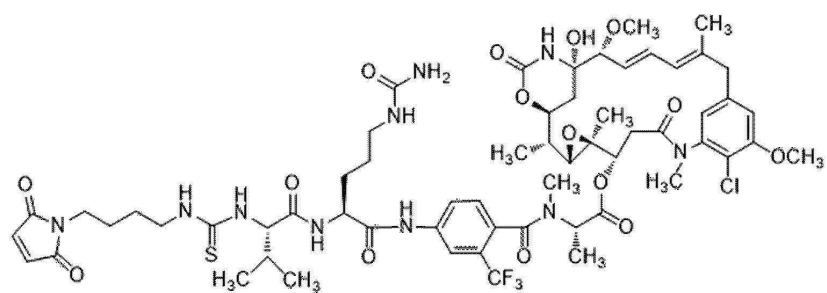


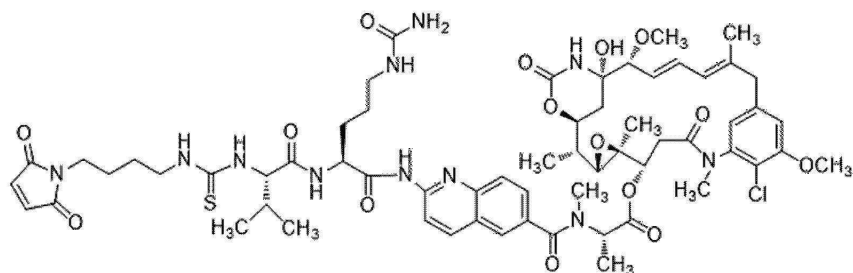
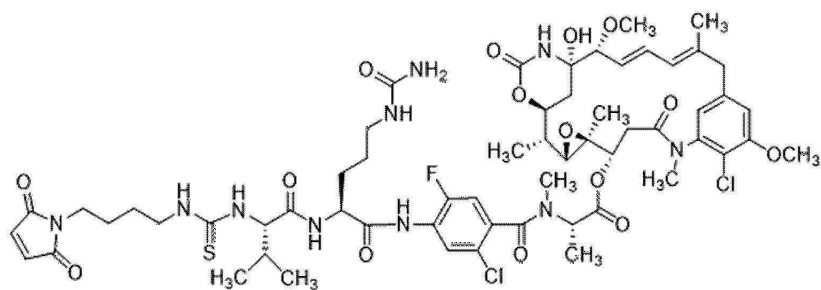
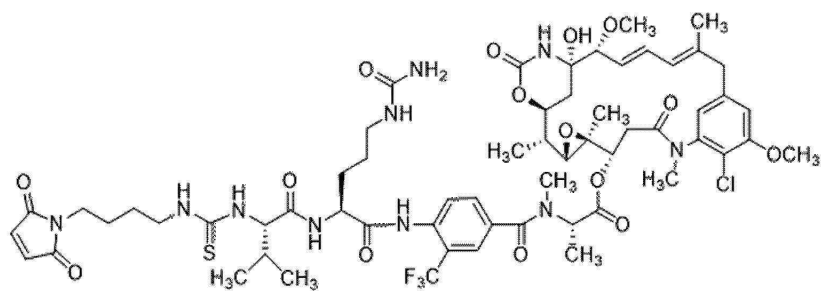
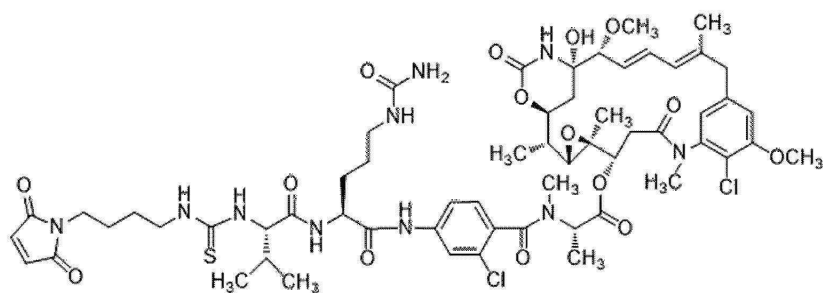


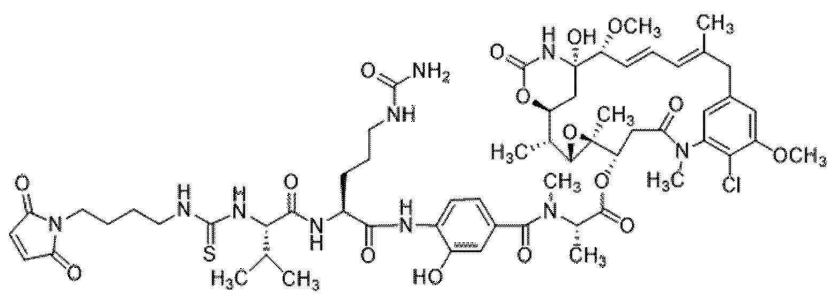
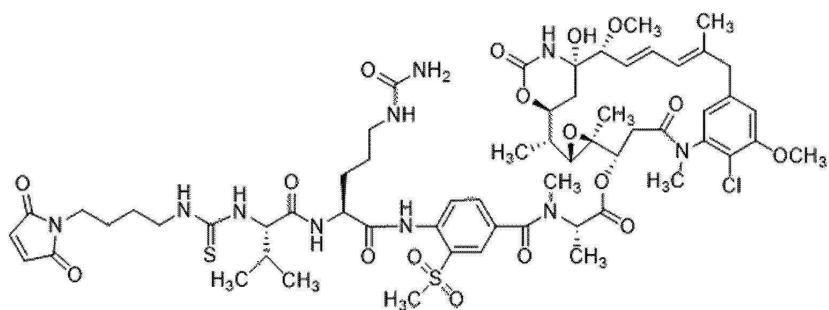
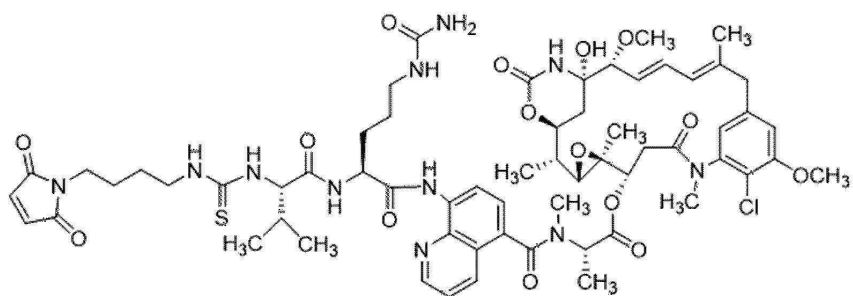
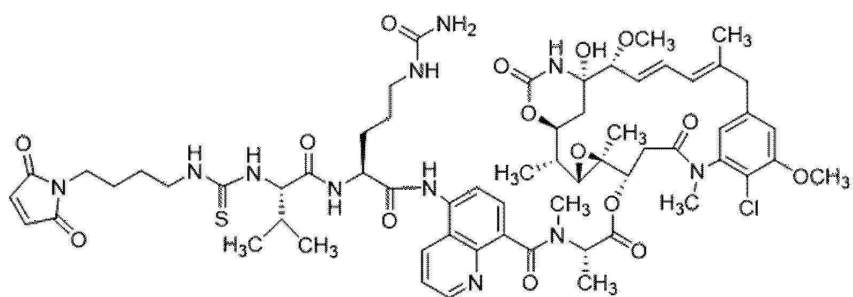
2

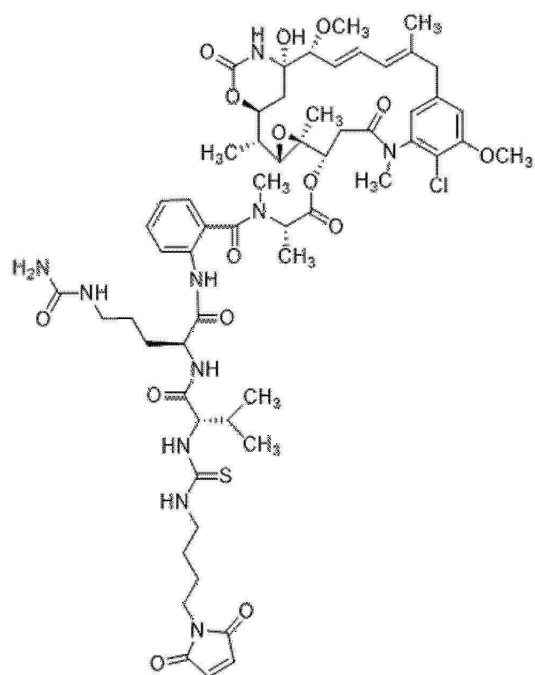
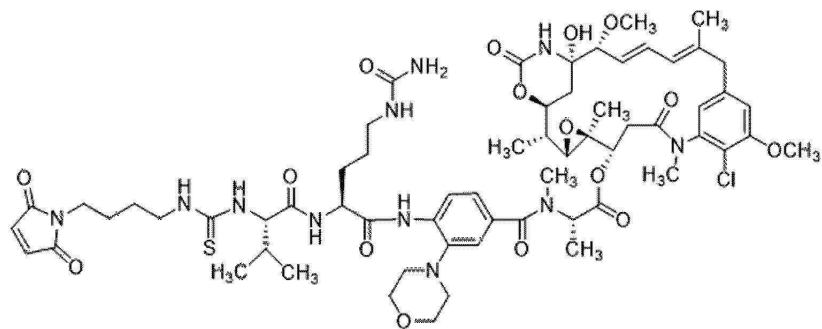
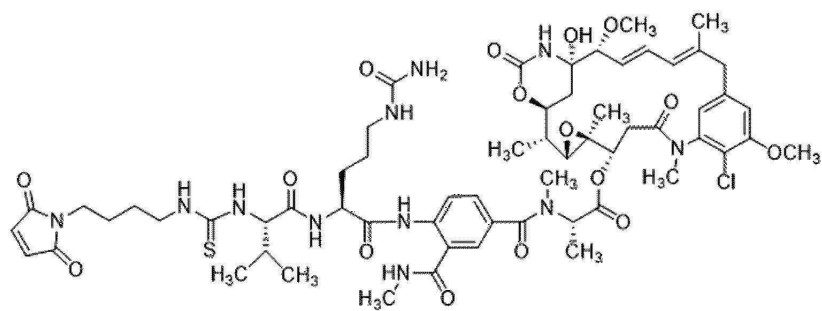


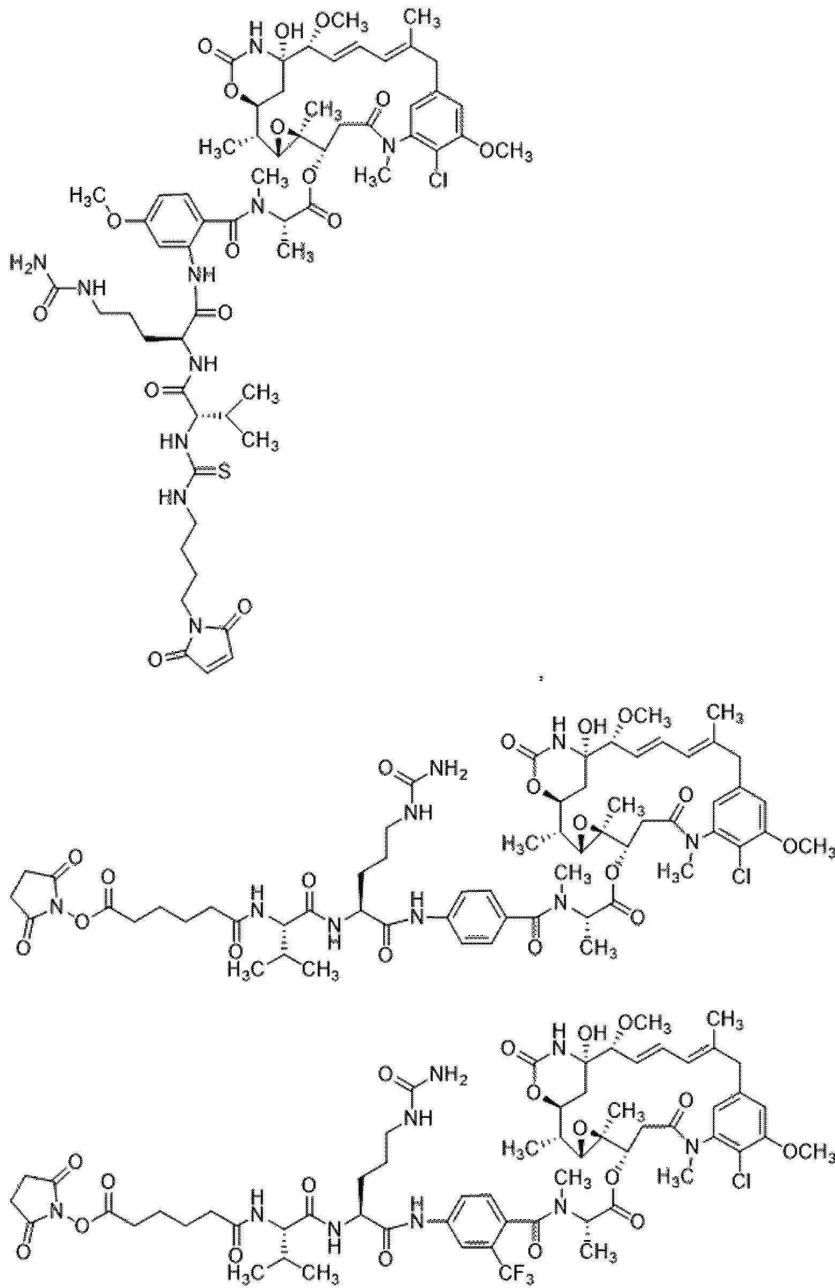
3

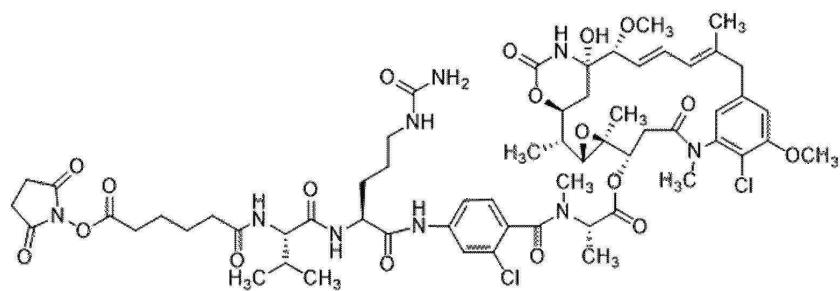
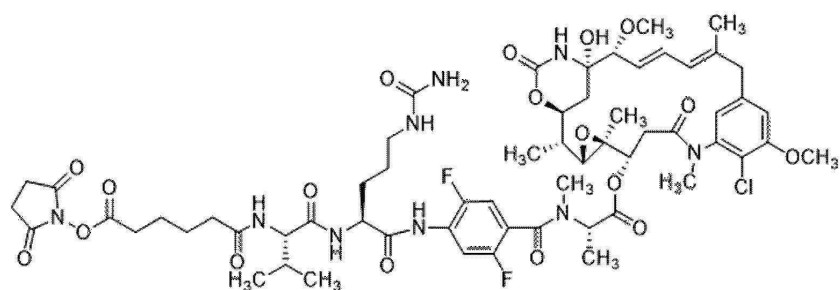
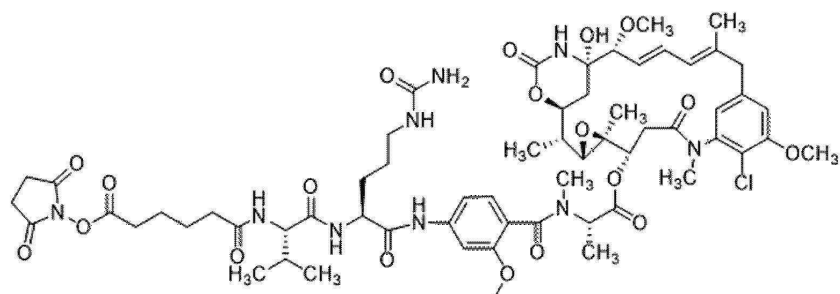
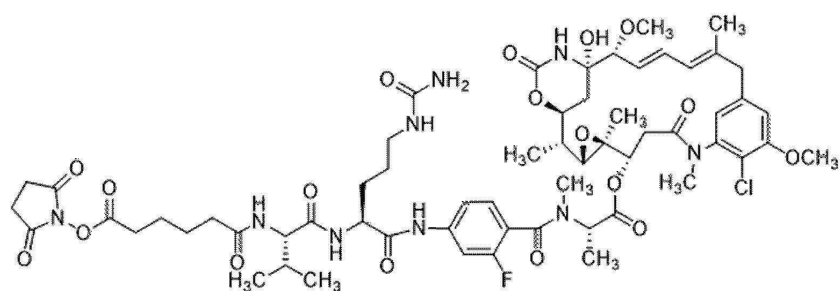


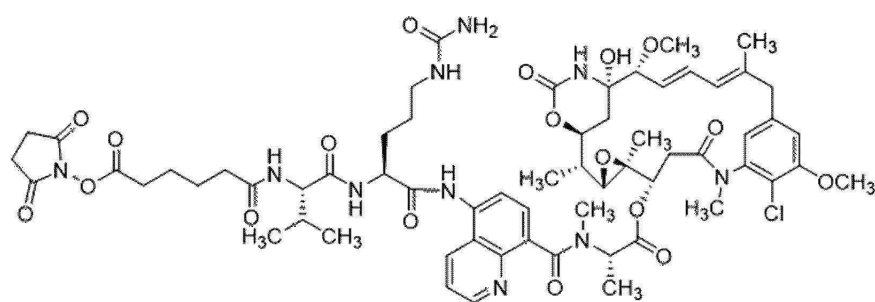
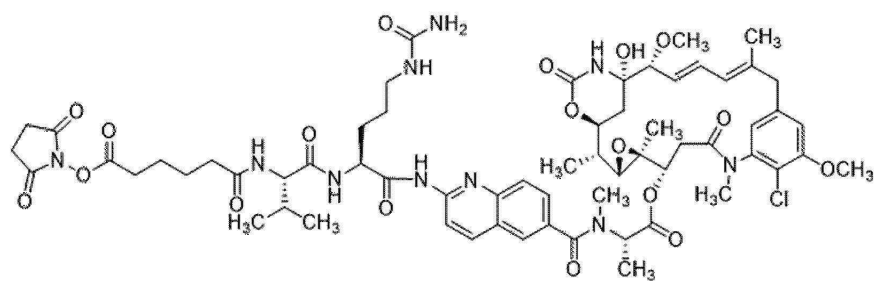
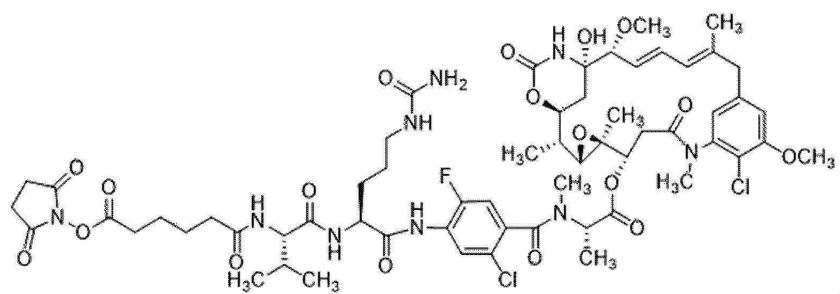
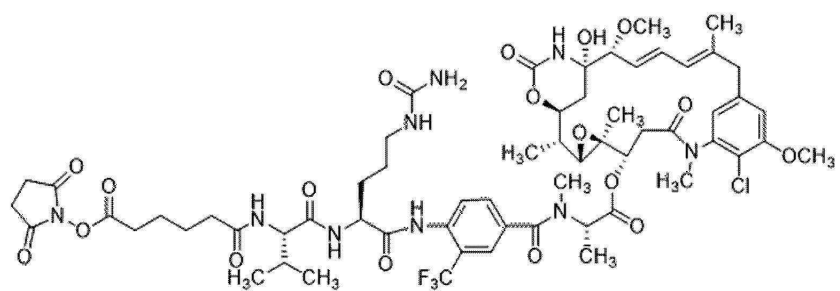


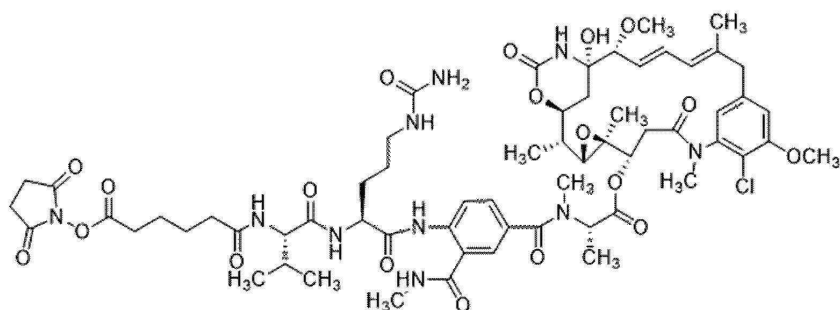
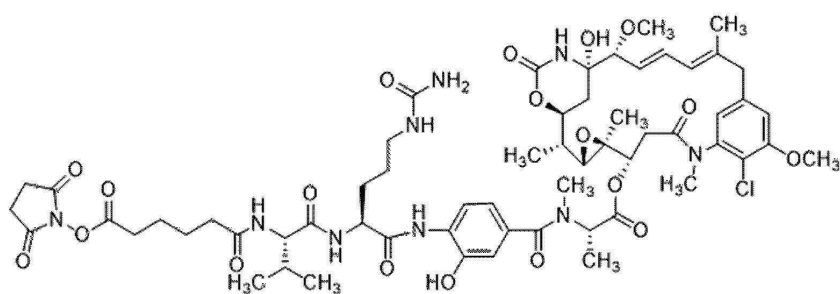
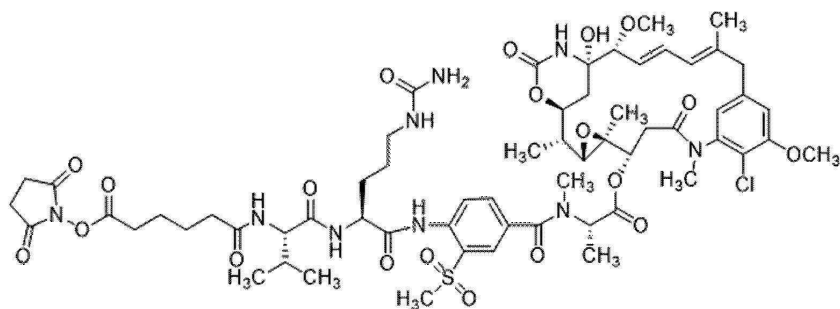
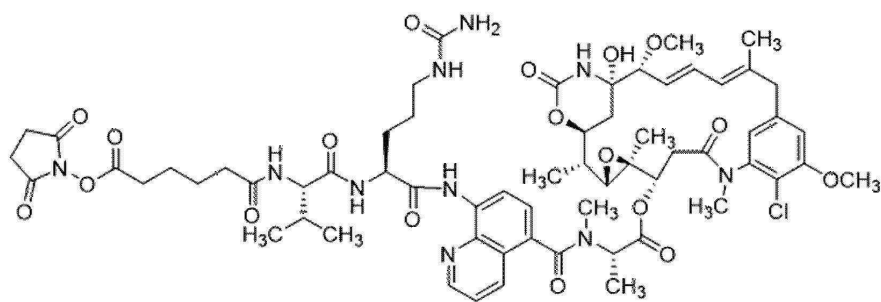


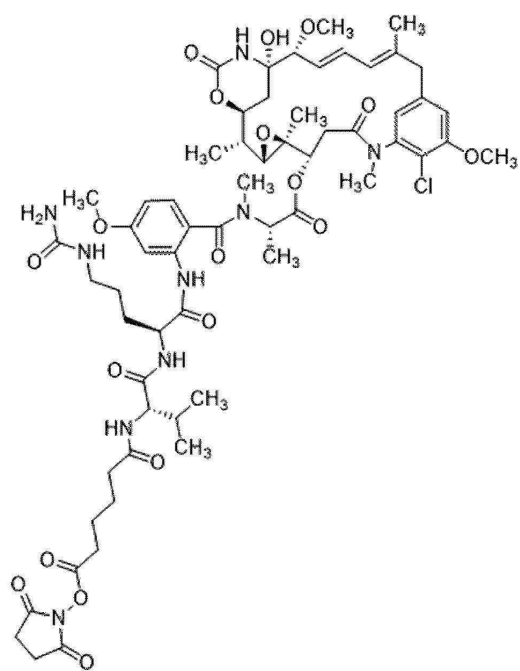
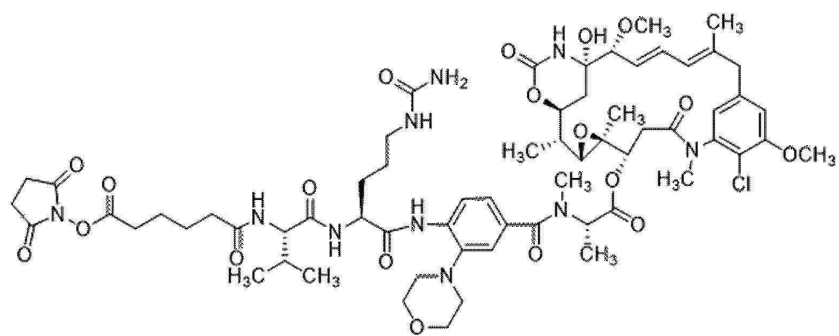


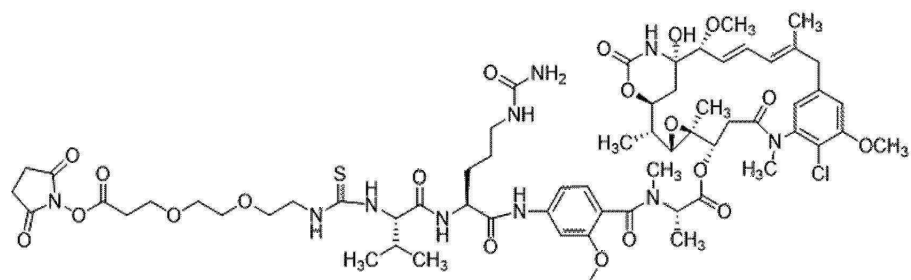
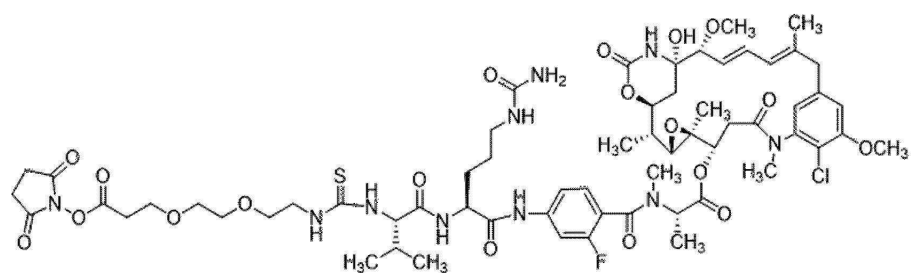
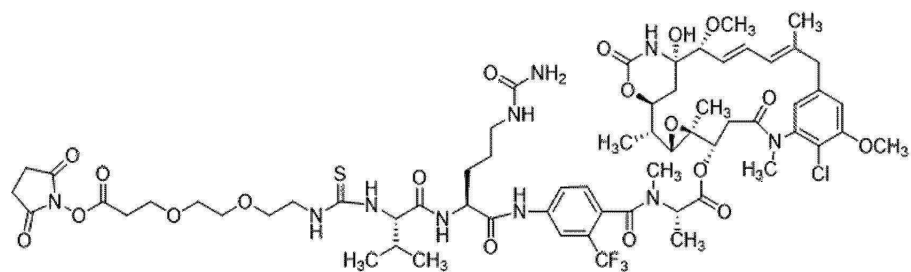
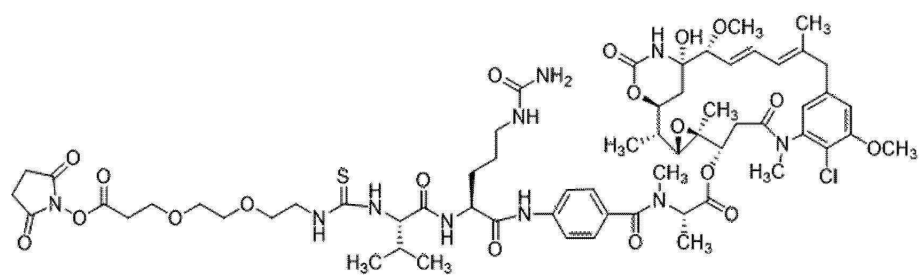


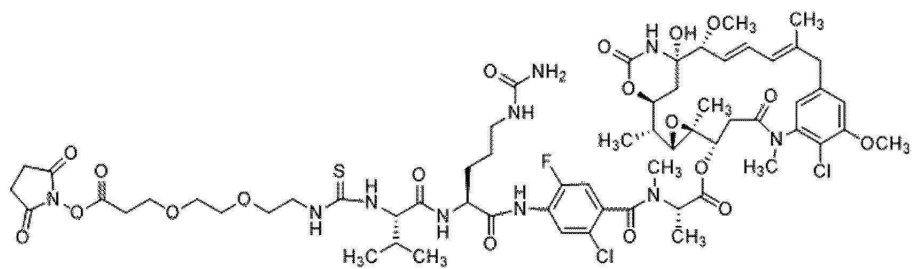
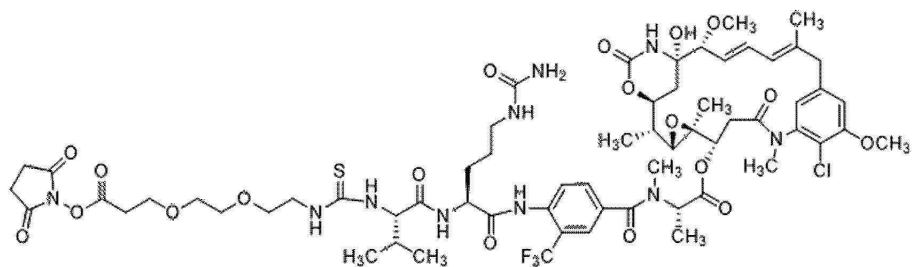
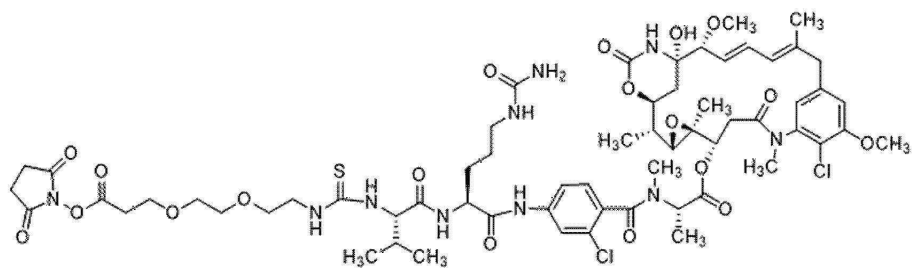
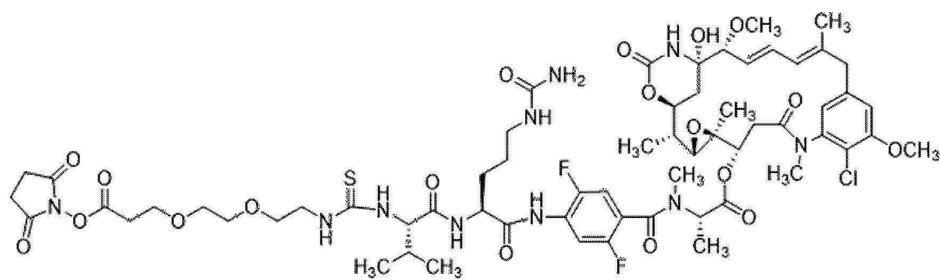


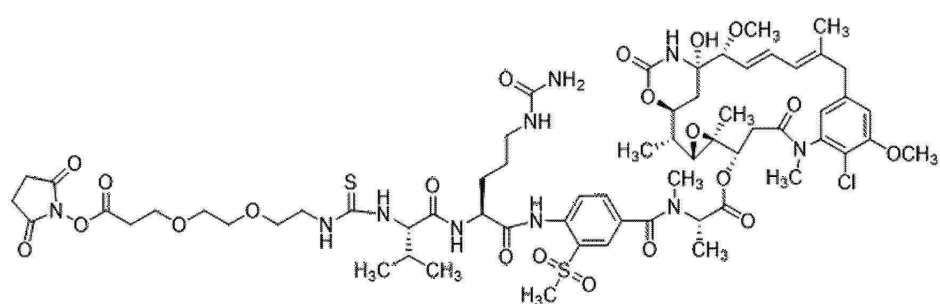
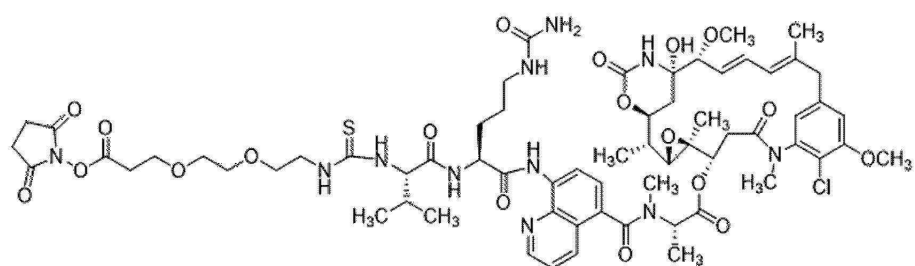
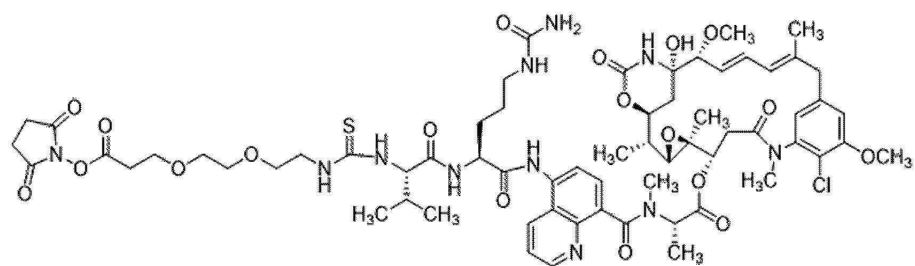
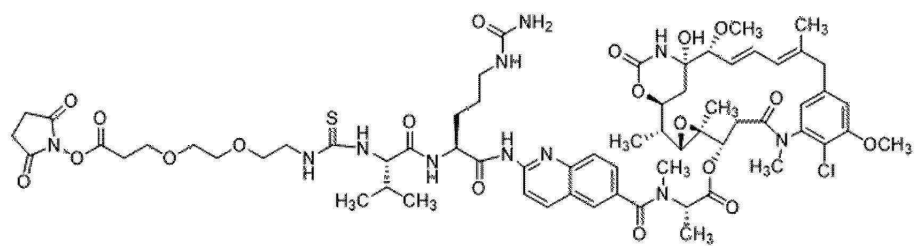


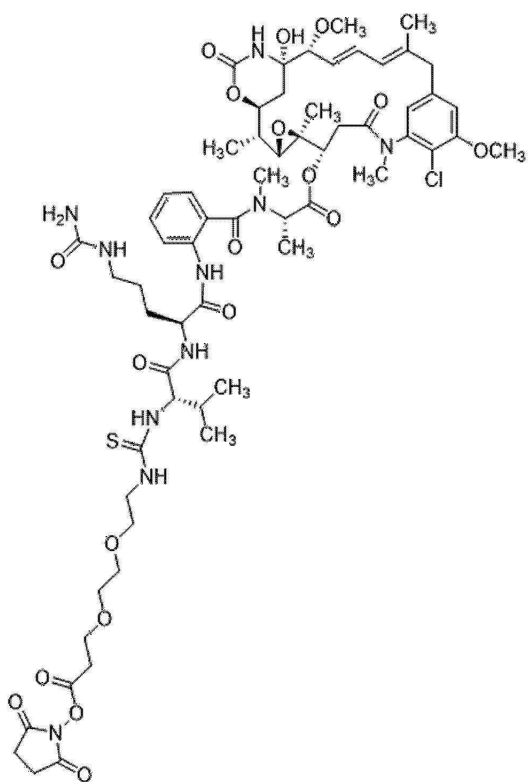
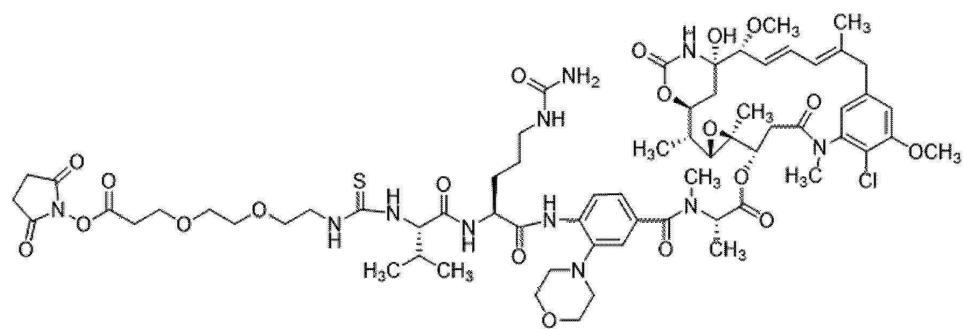
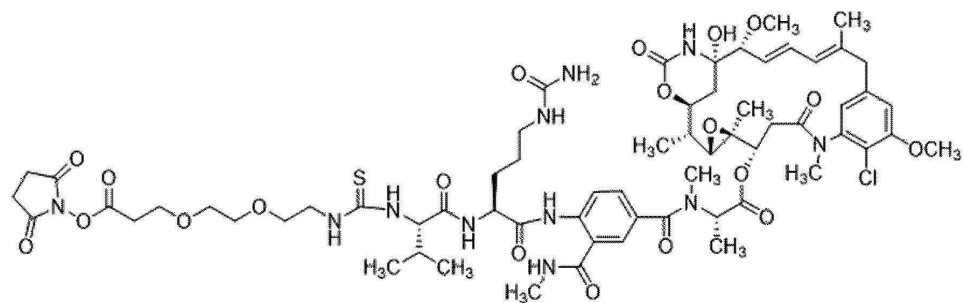
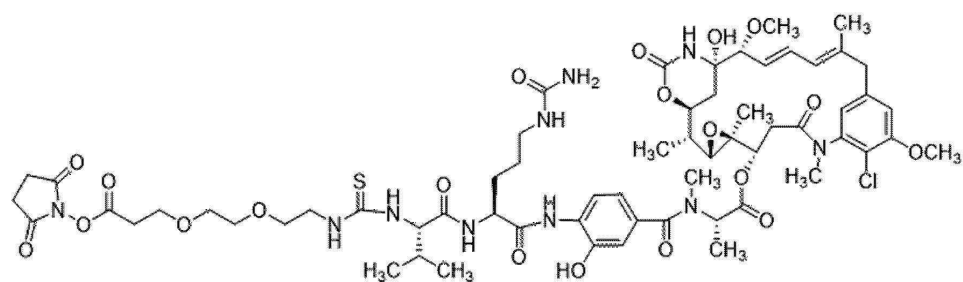


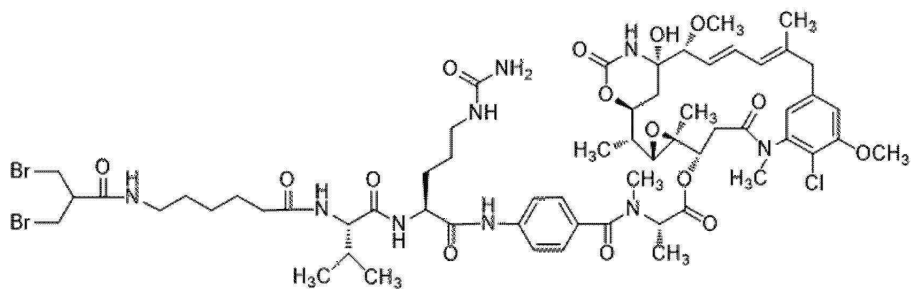
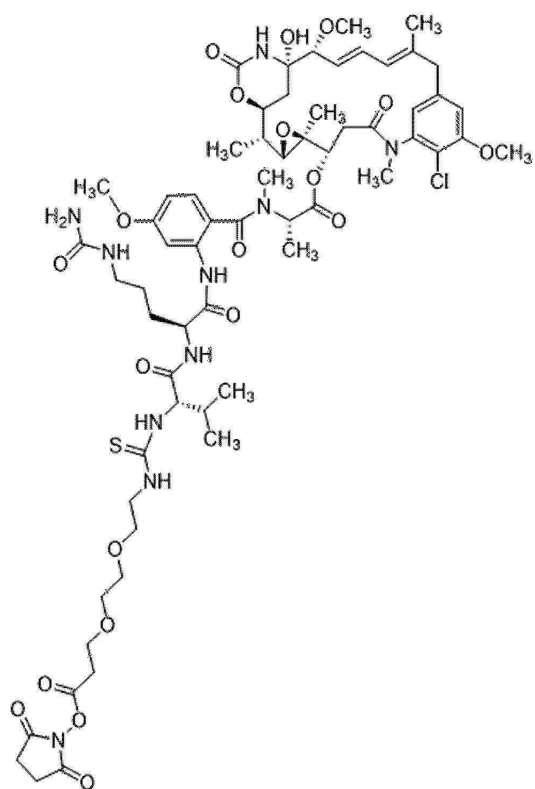


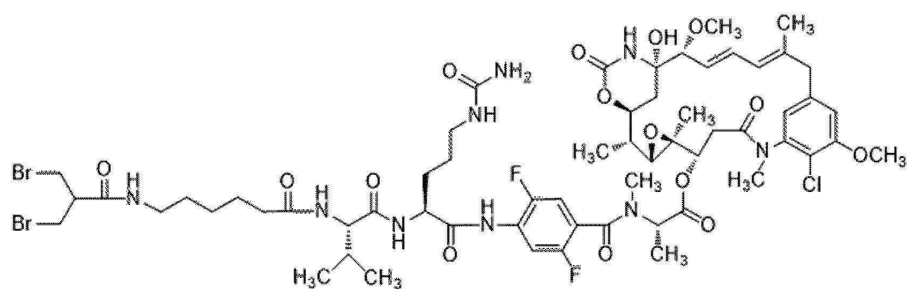
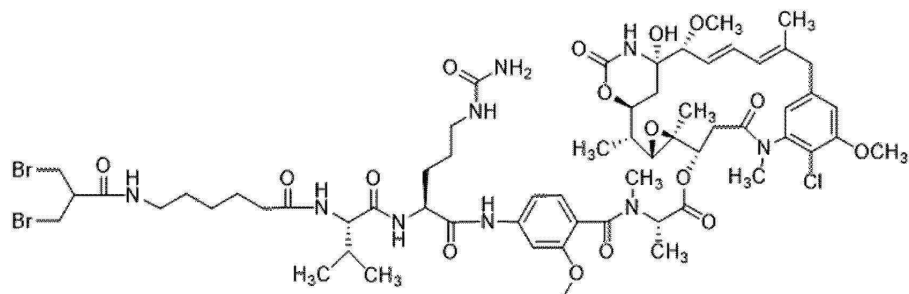
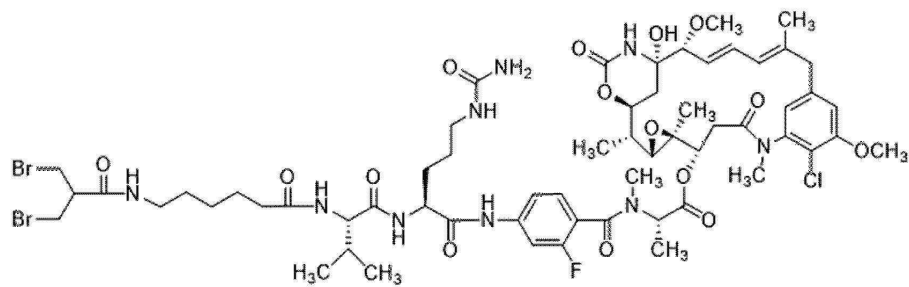
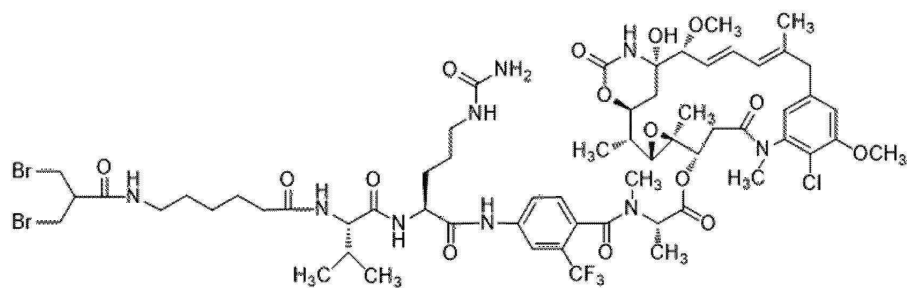


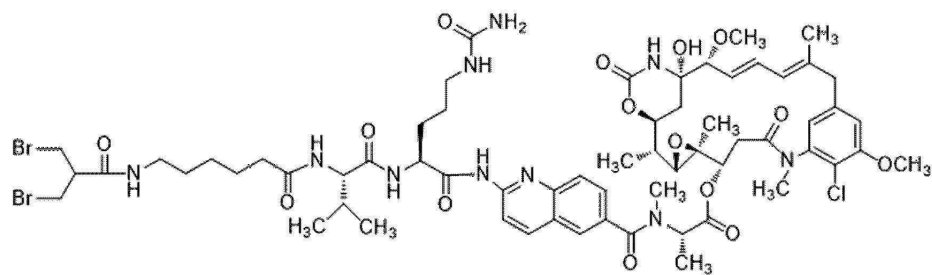
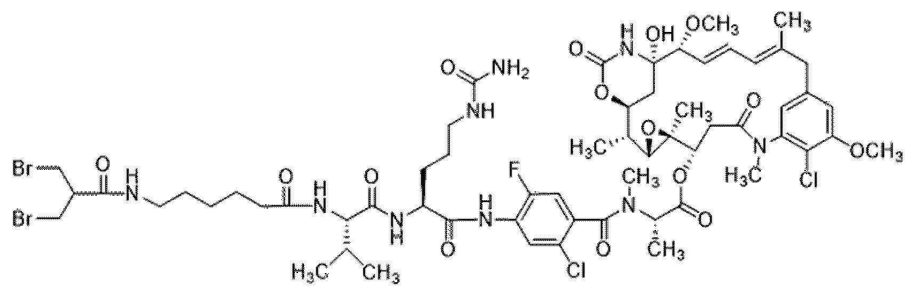
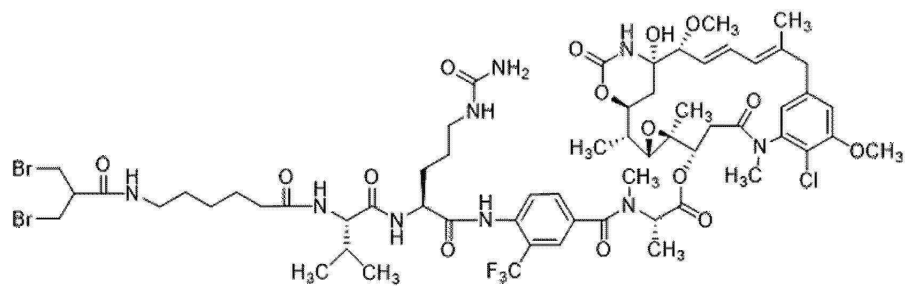
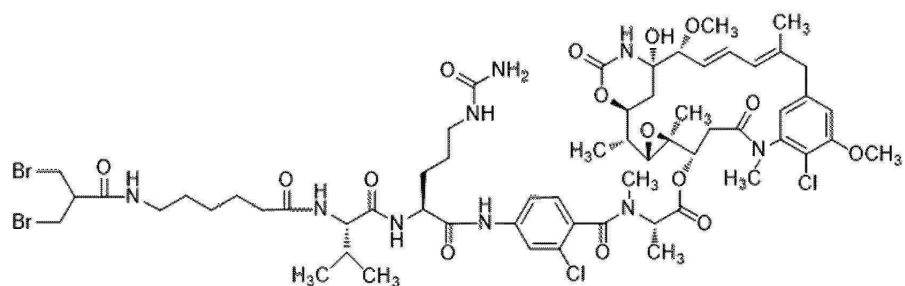


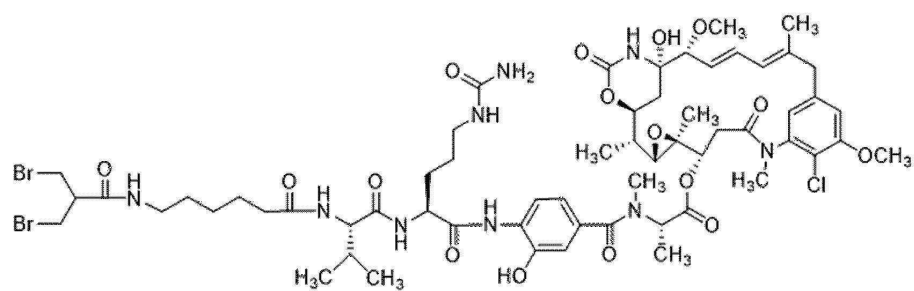
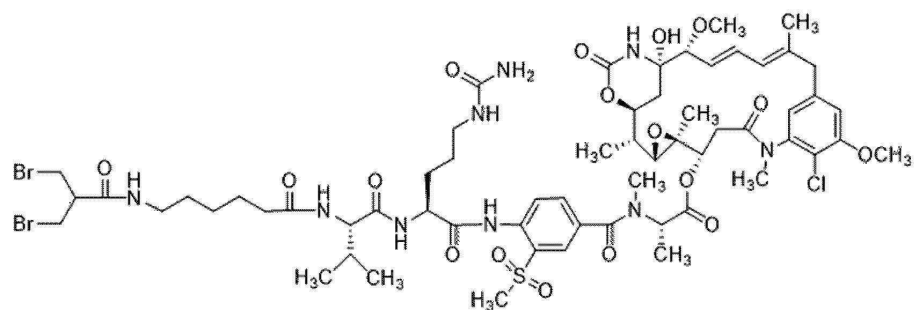
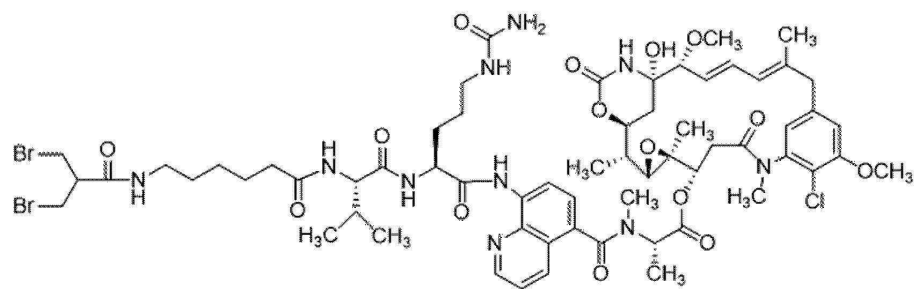
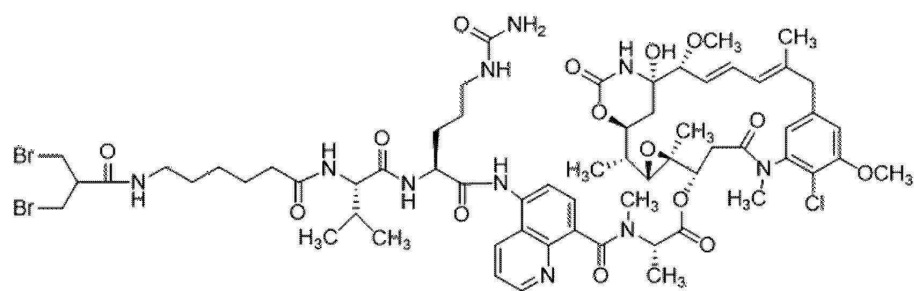


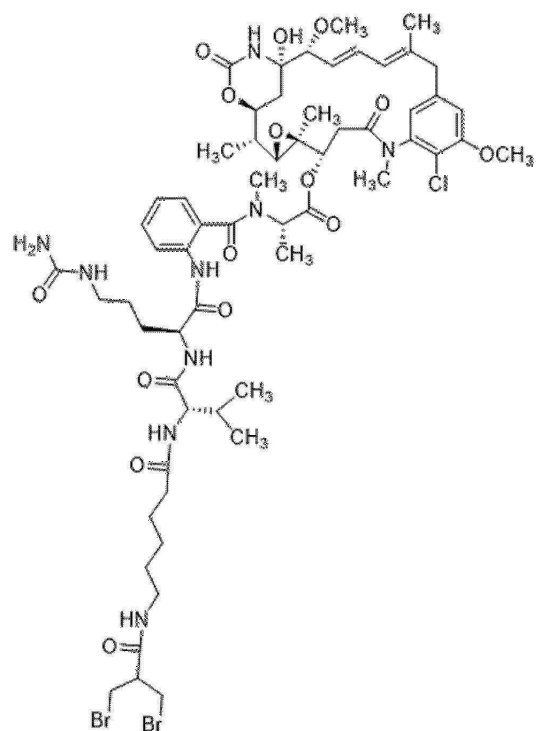
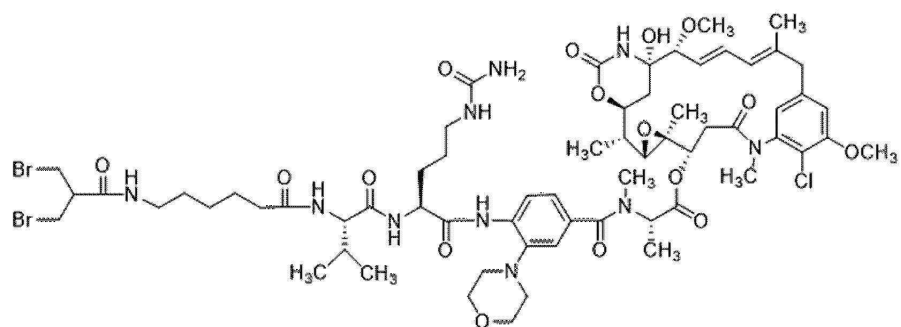
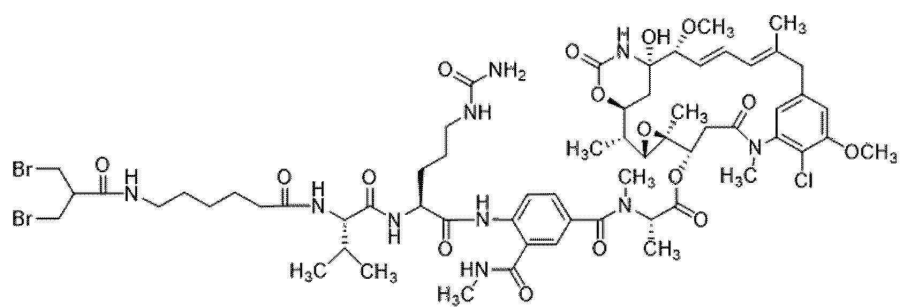


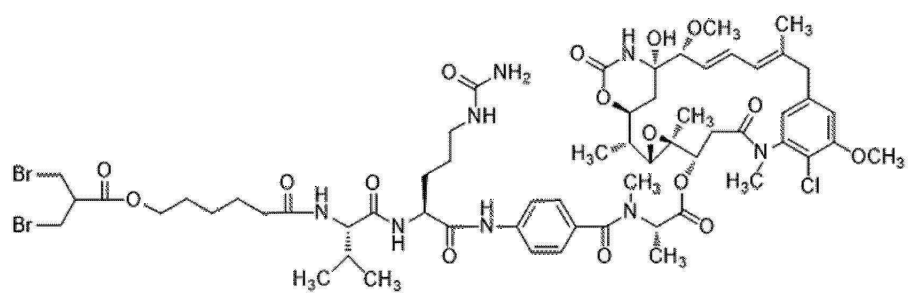
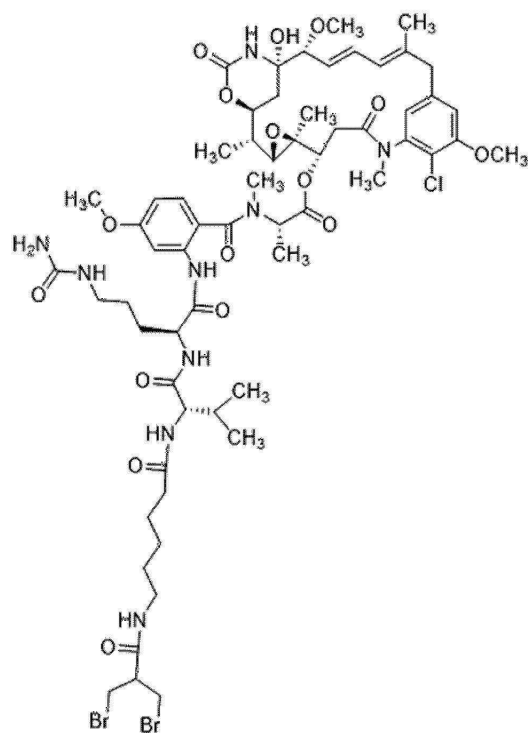


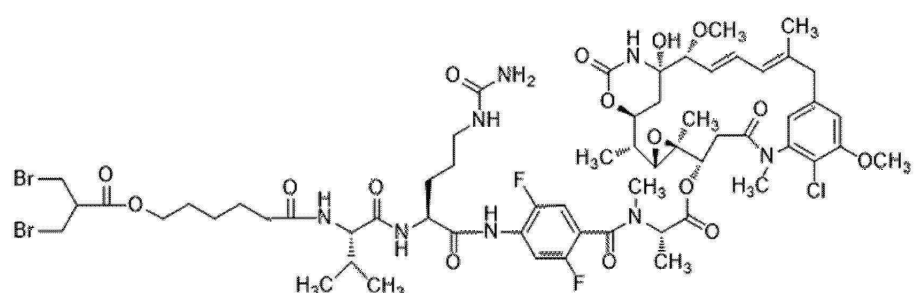
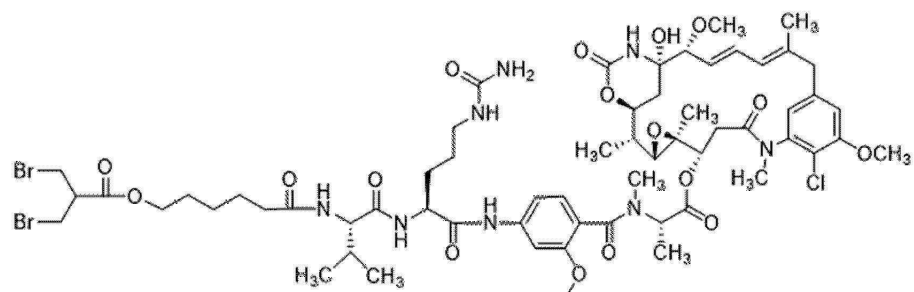
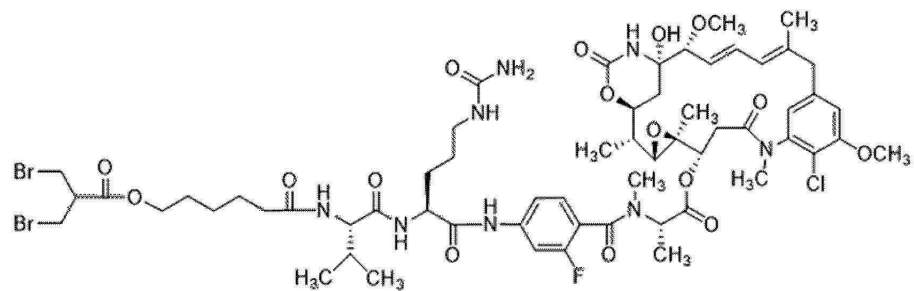
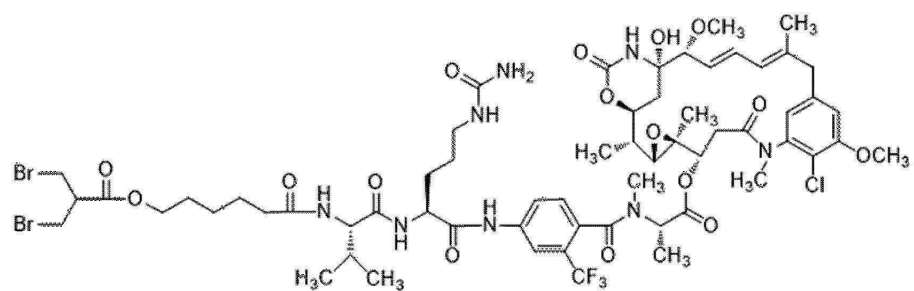


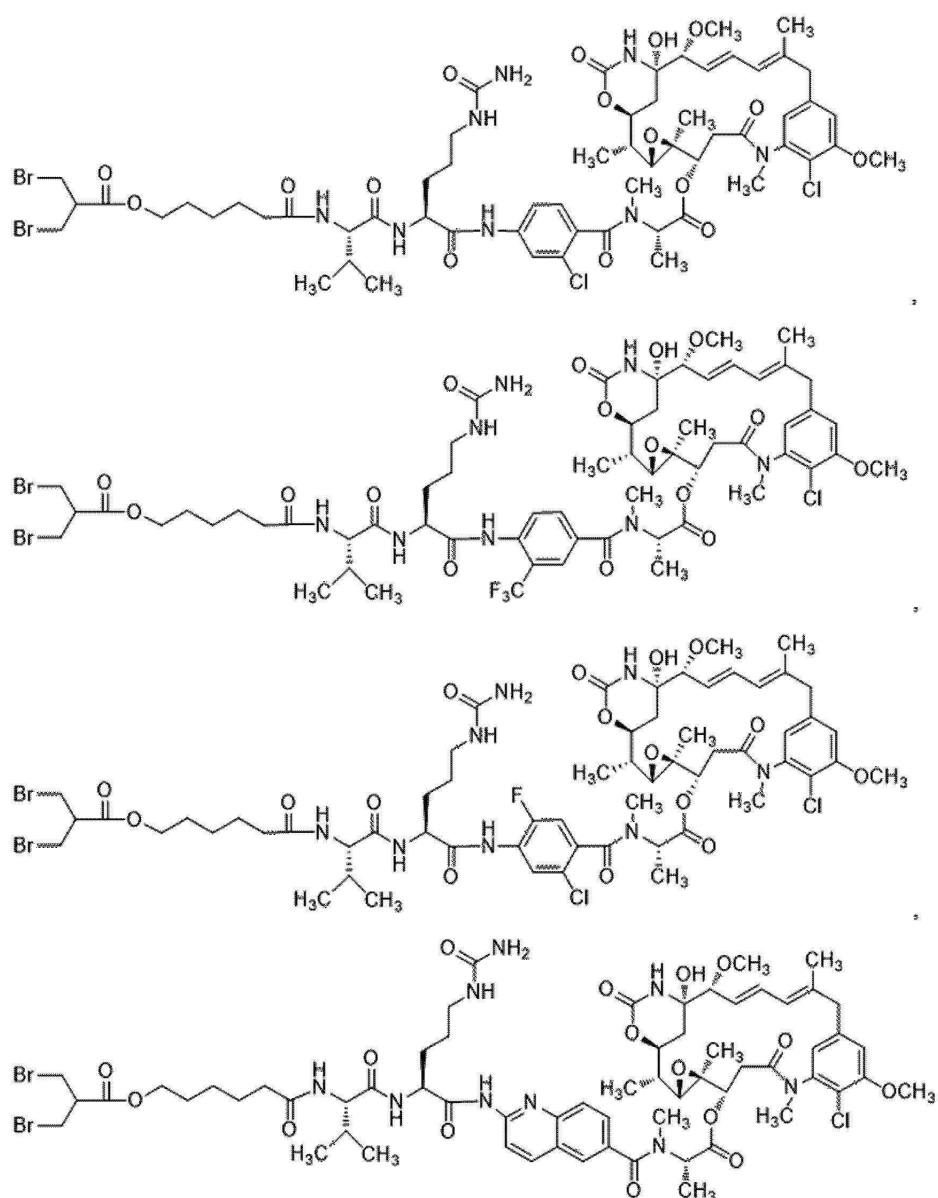


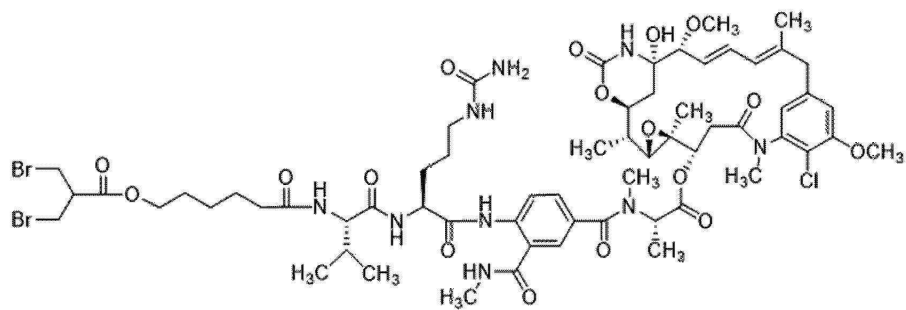
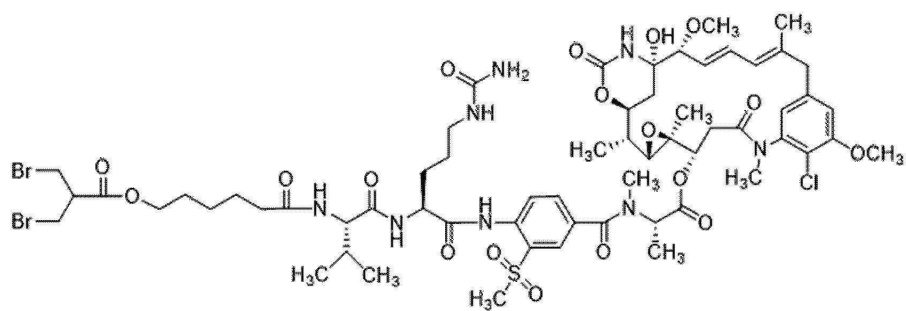
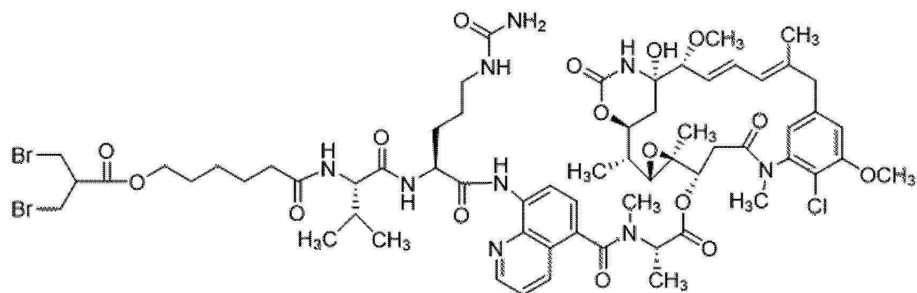
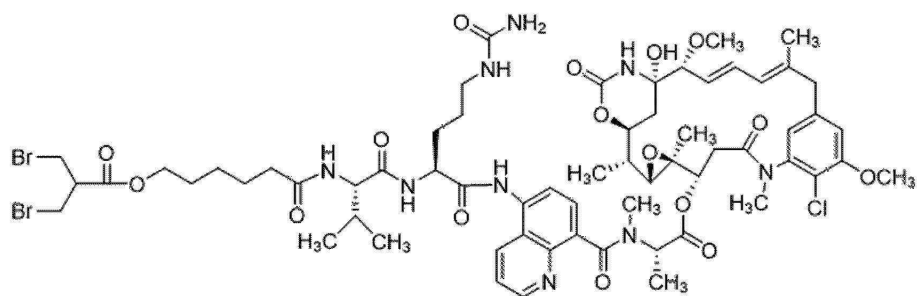


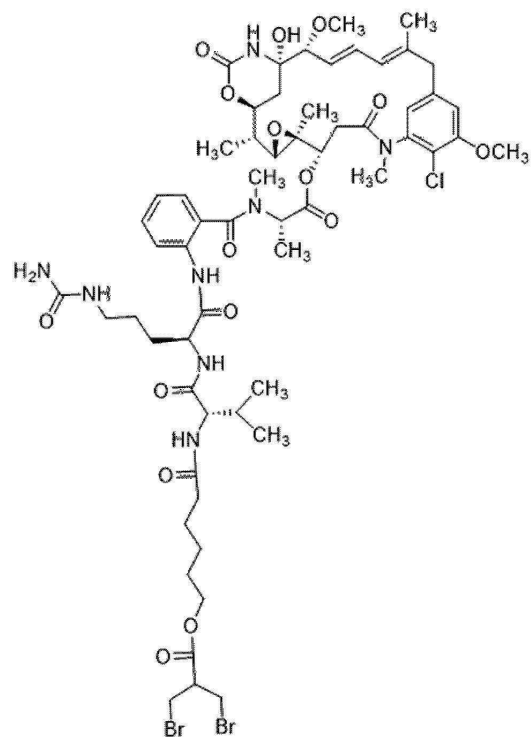
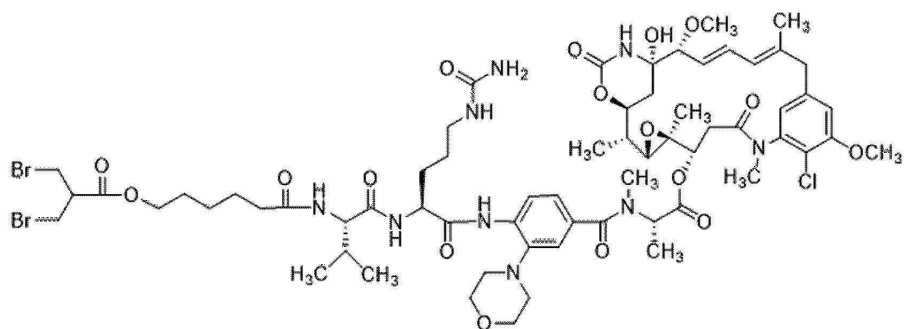
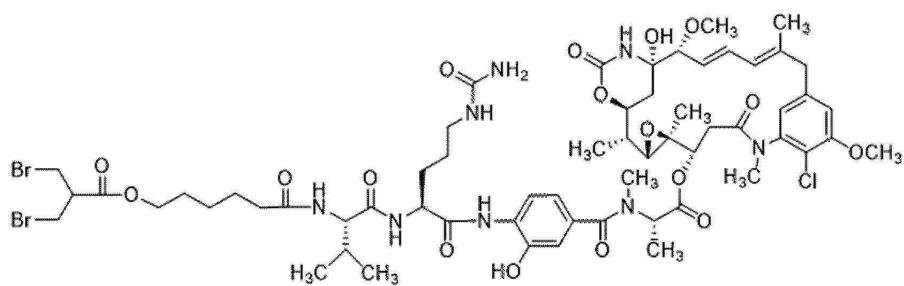


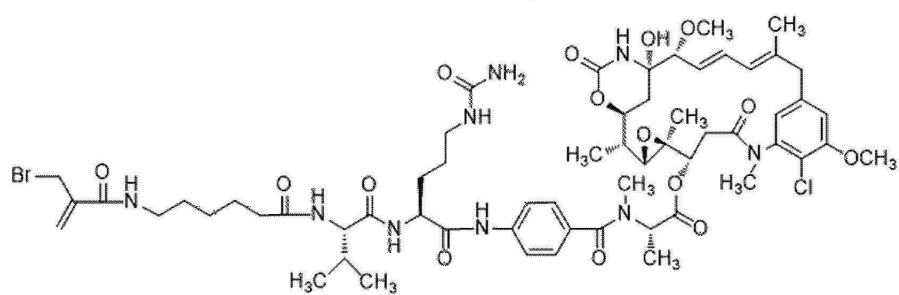
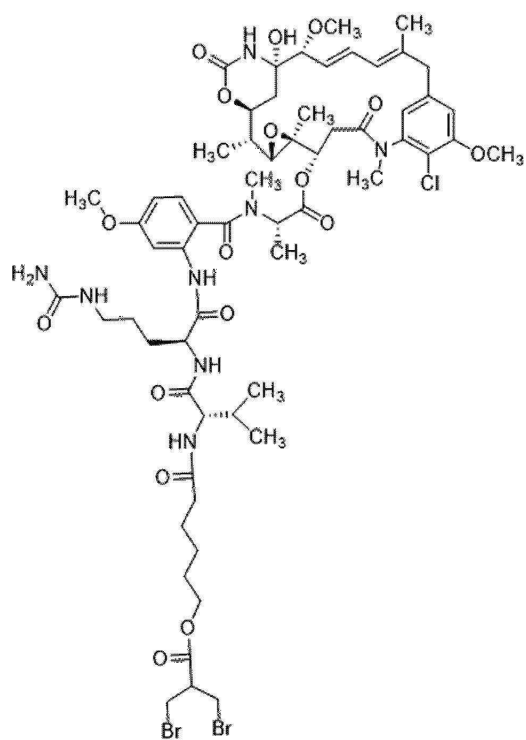


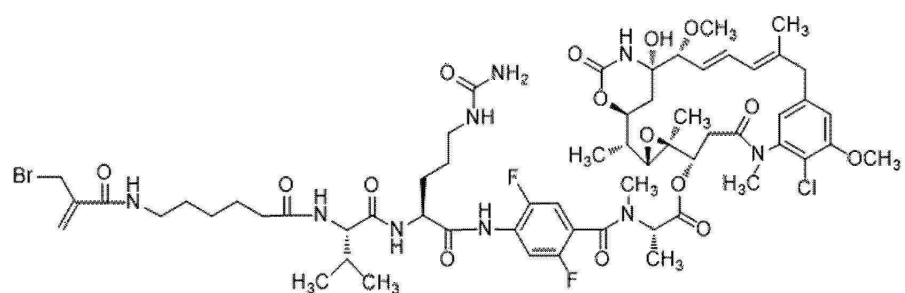
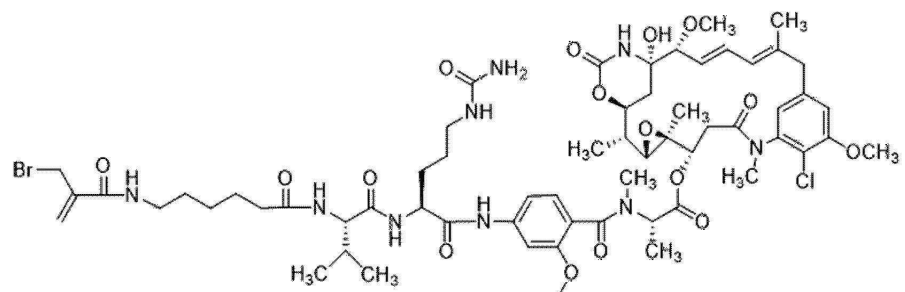
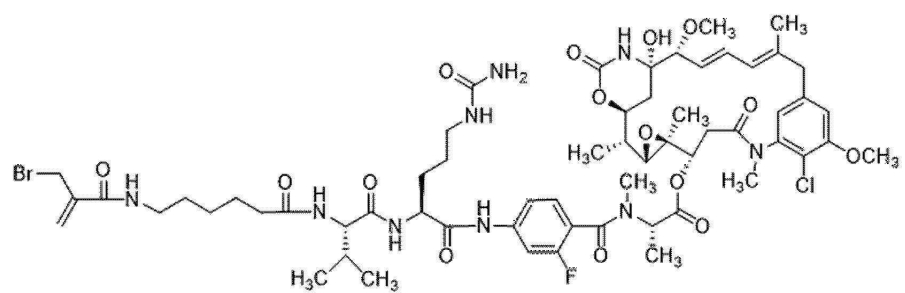
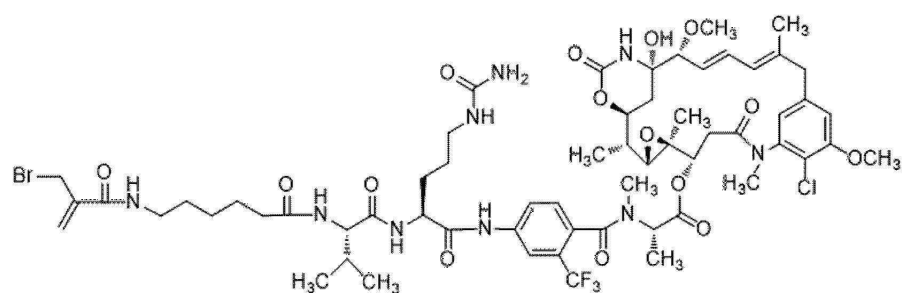


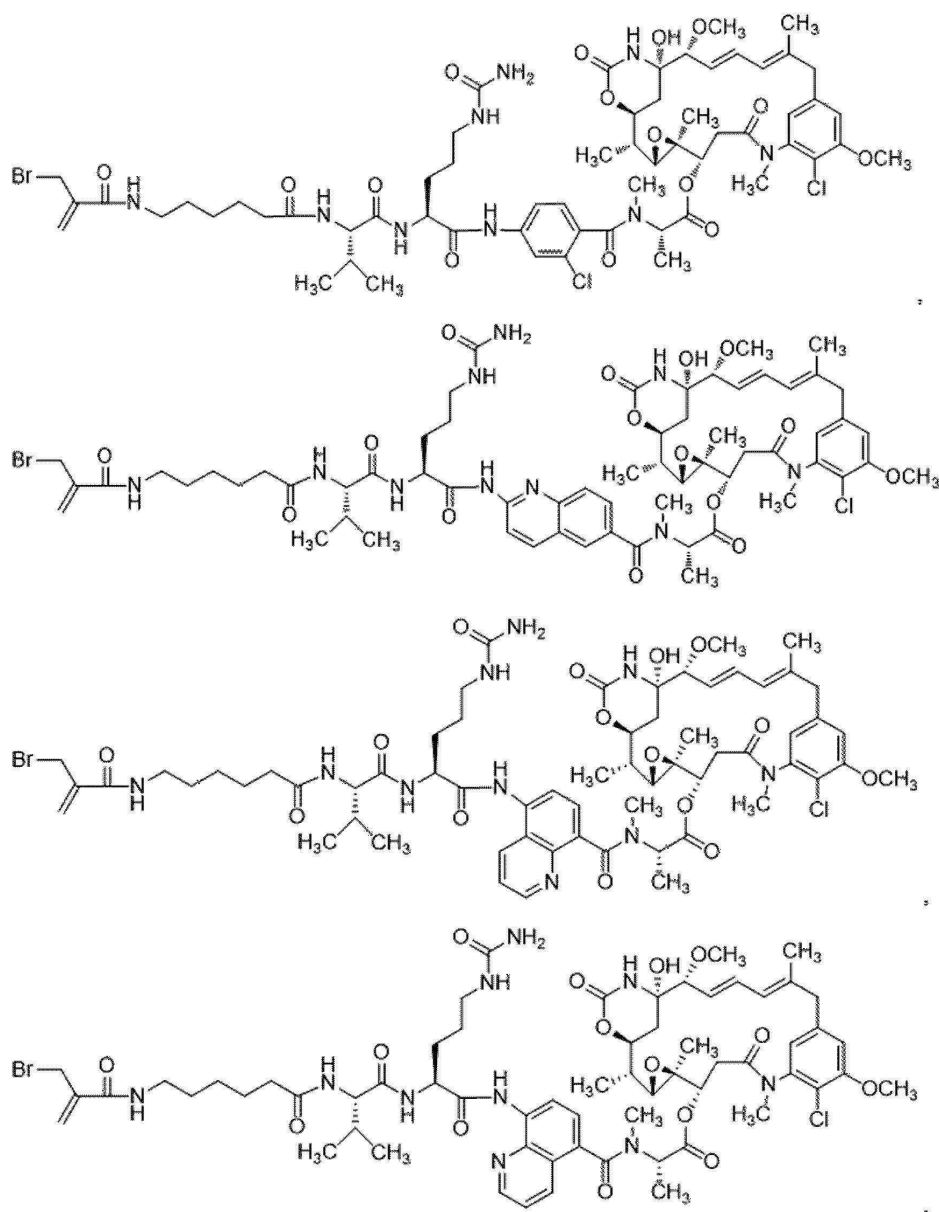


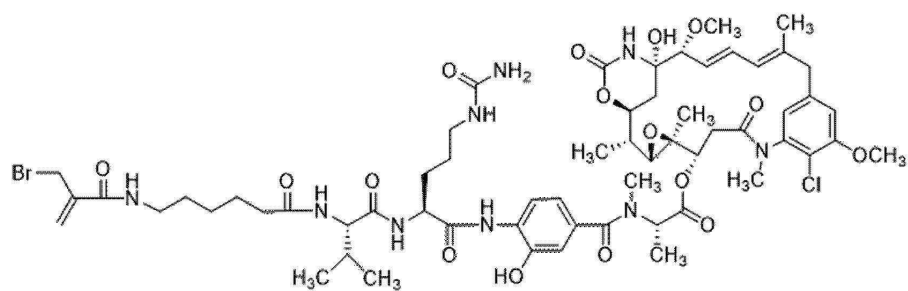
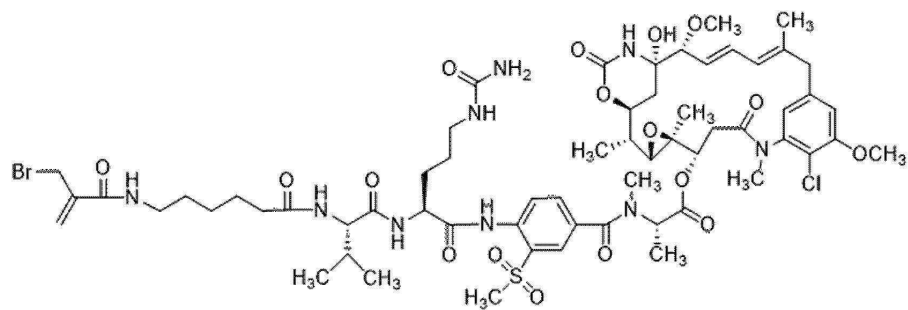
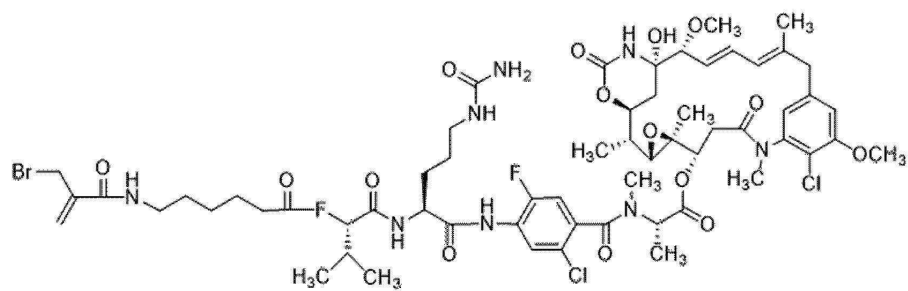
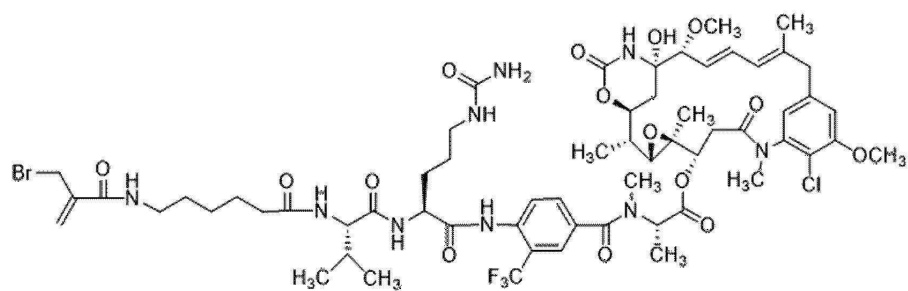


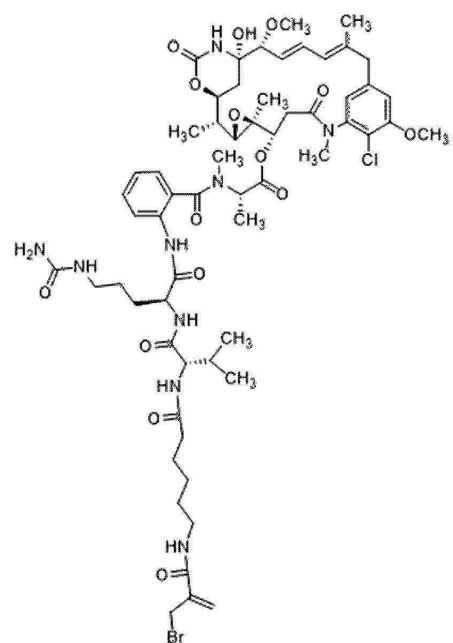
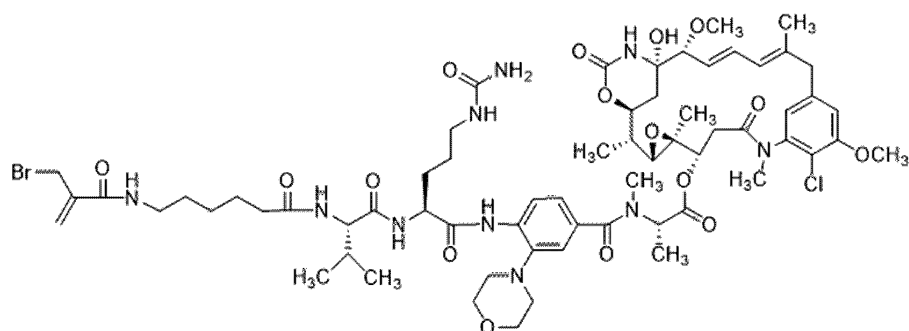
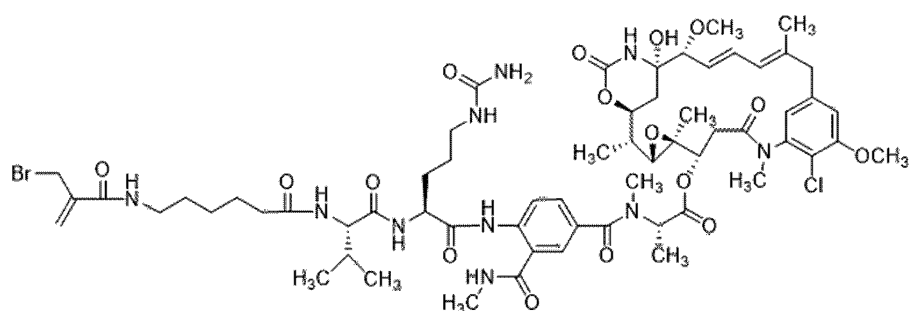


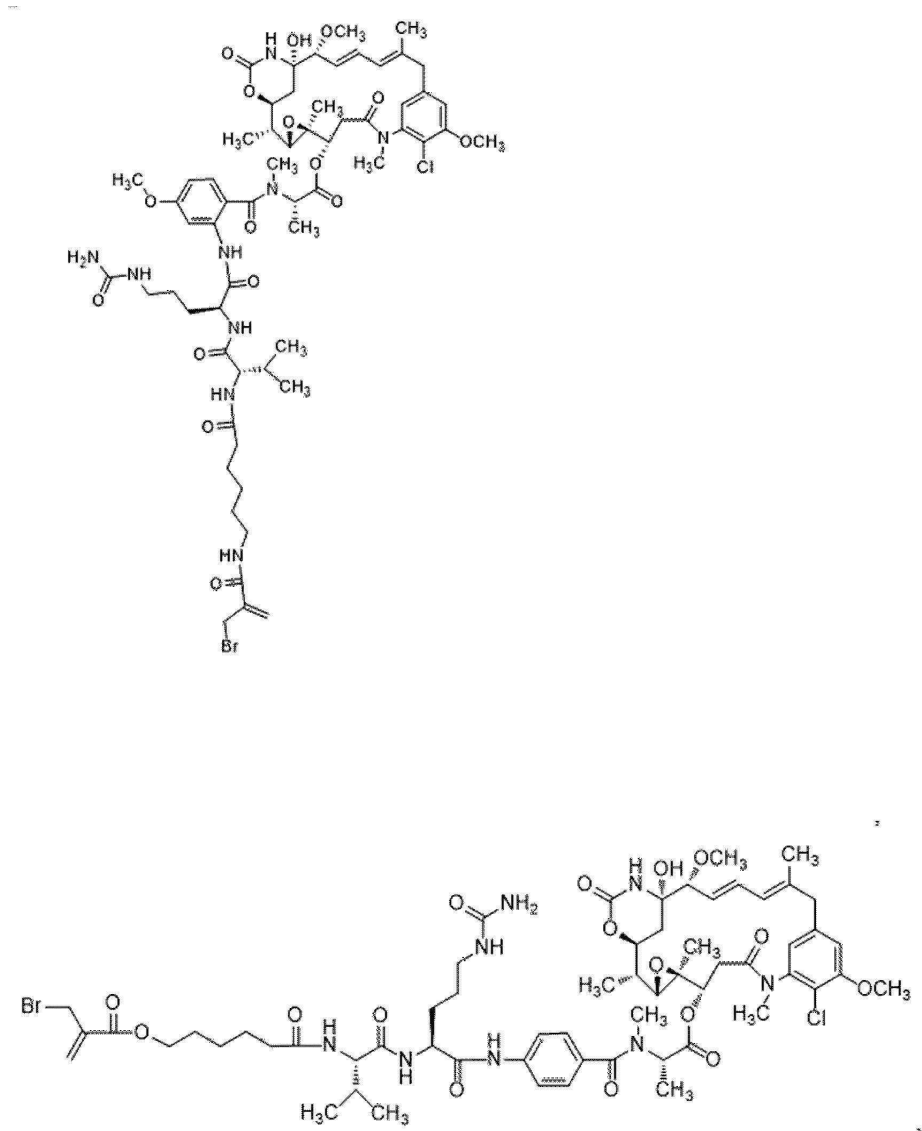


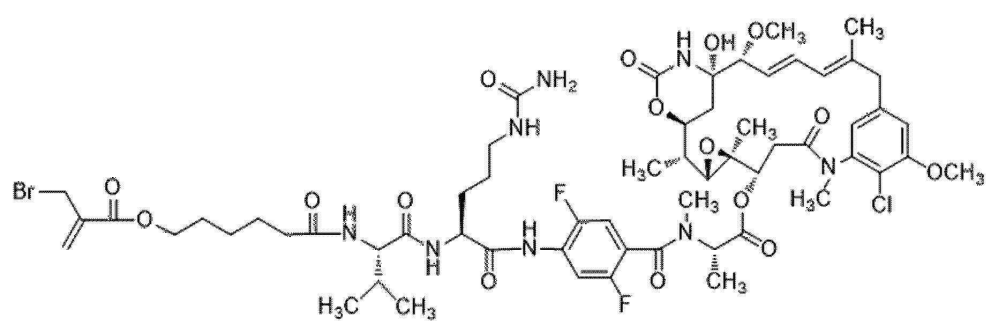
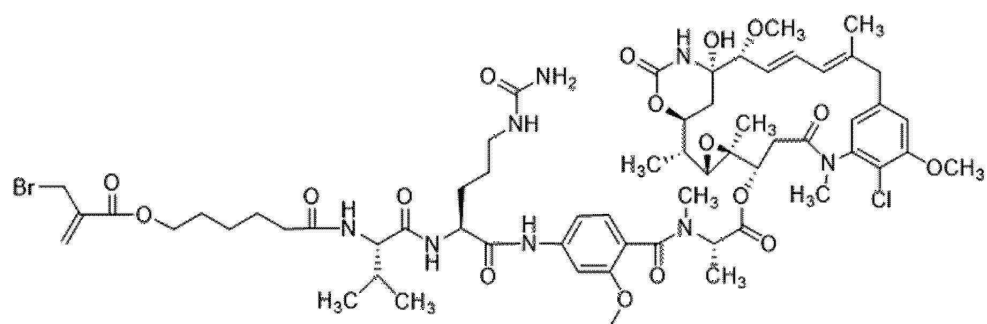
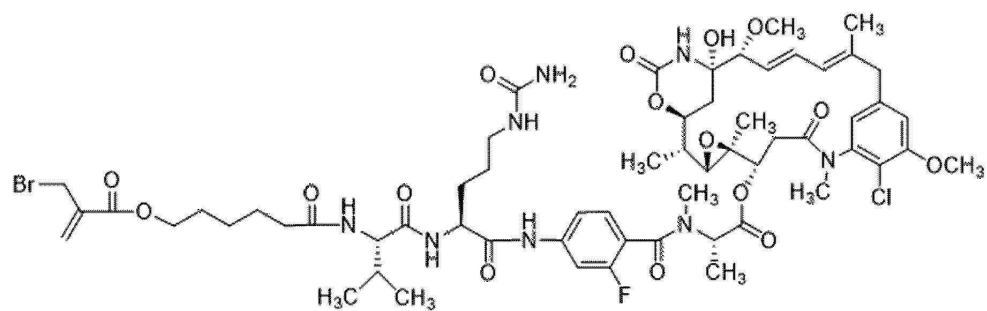
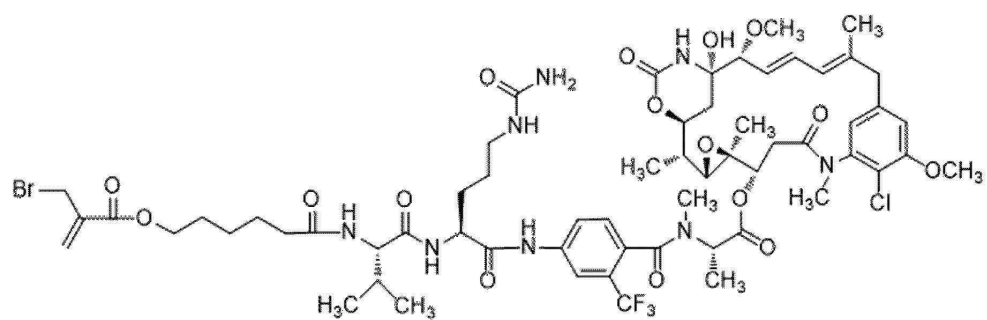


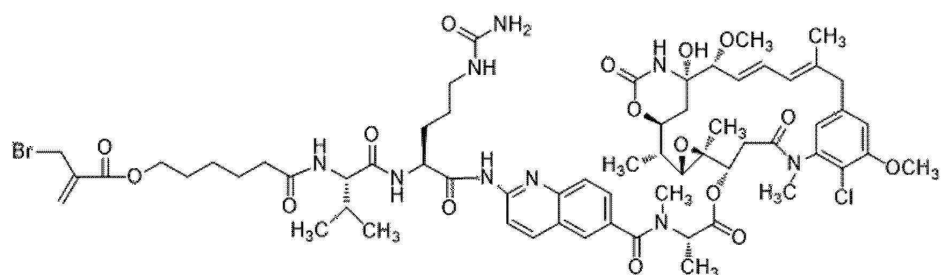
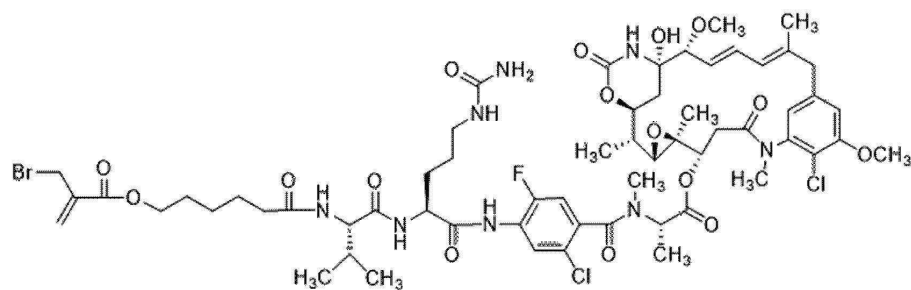
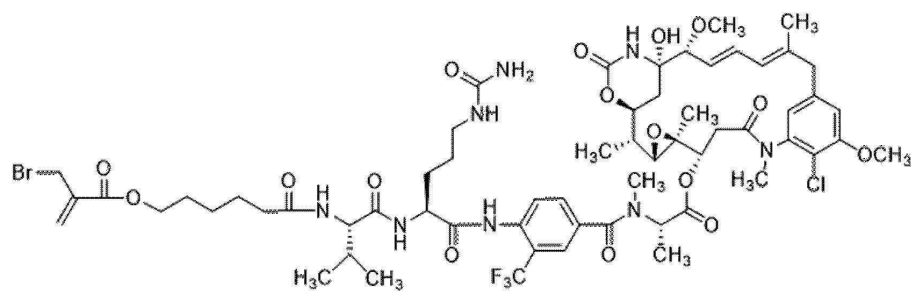
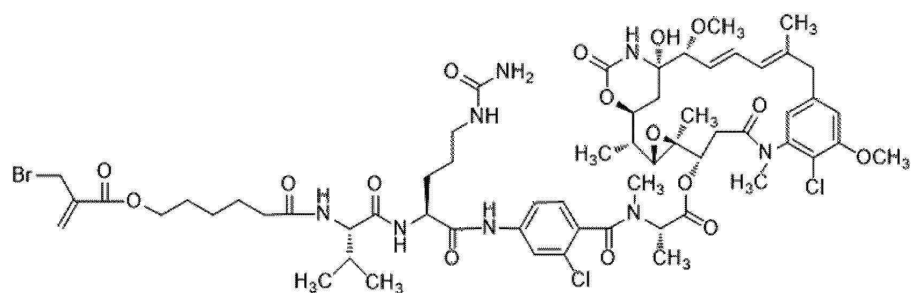


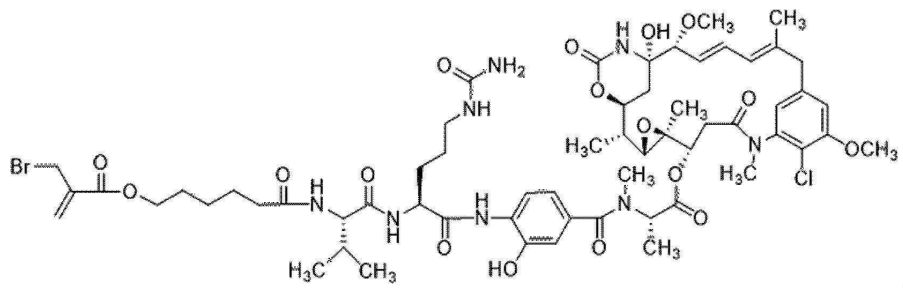
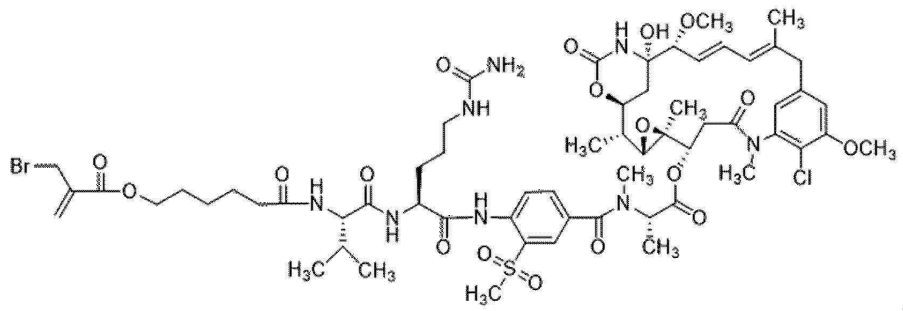
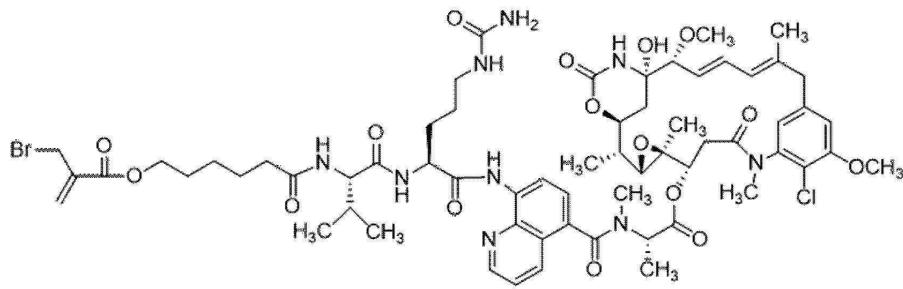
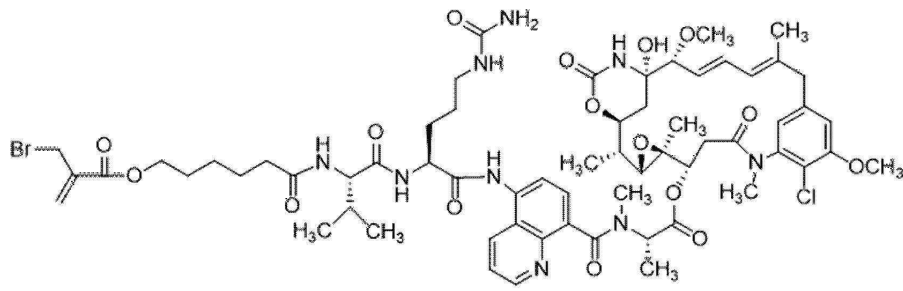


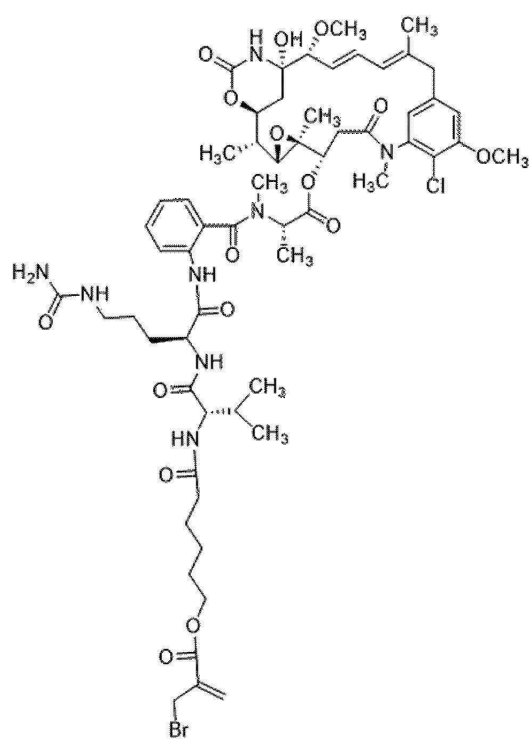
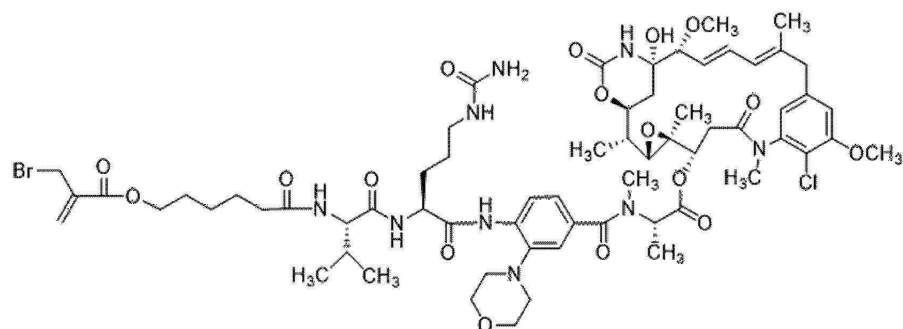
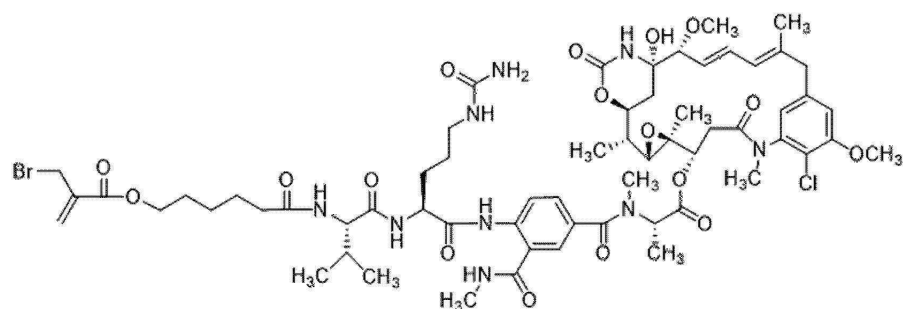


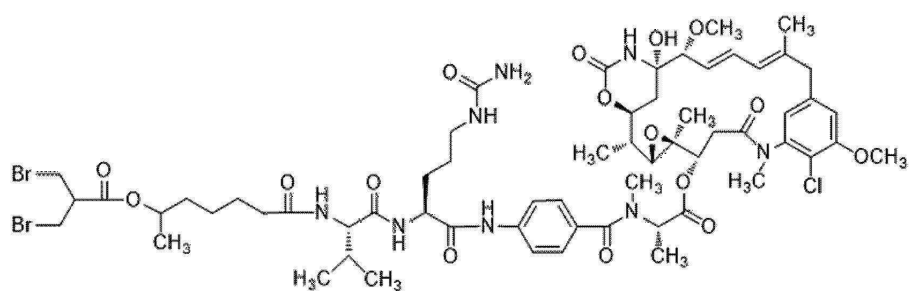
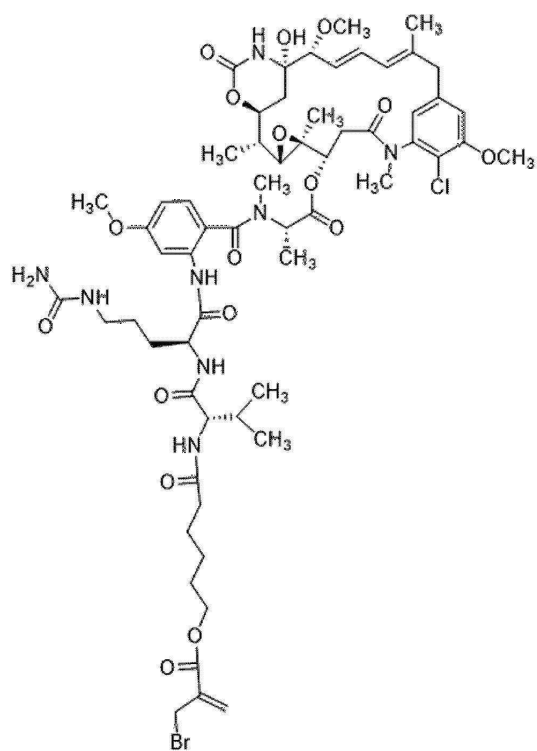


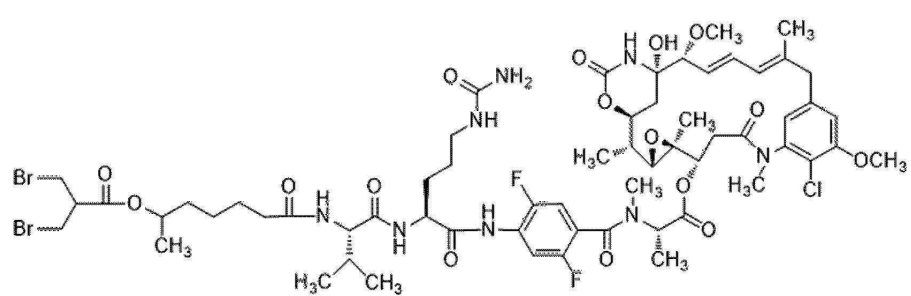
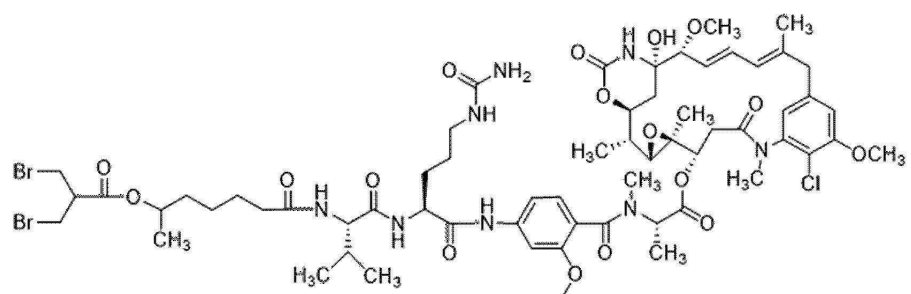
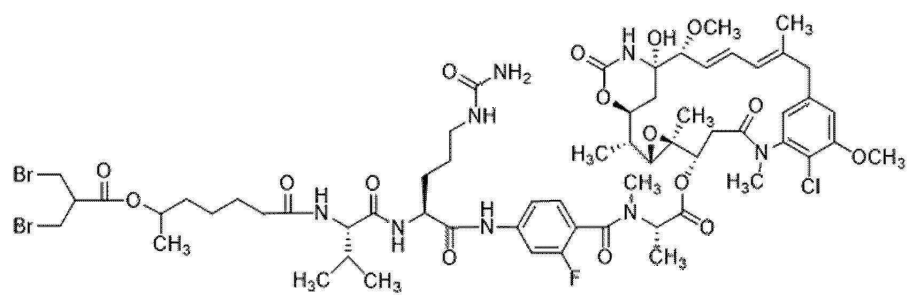
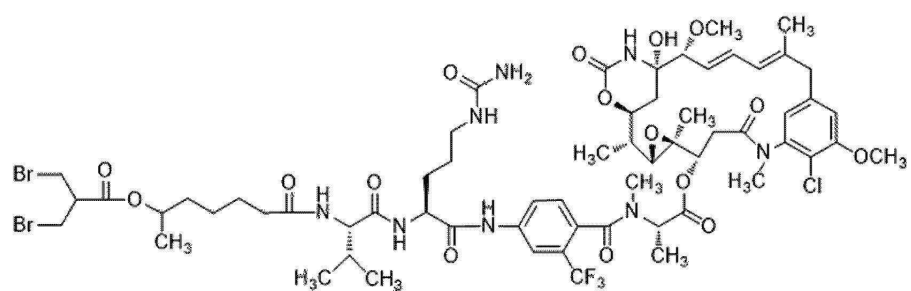


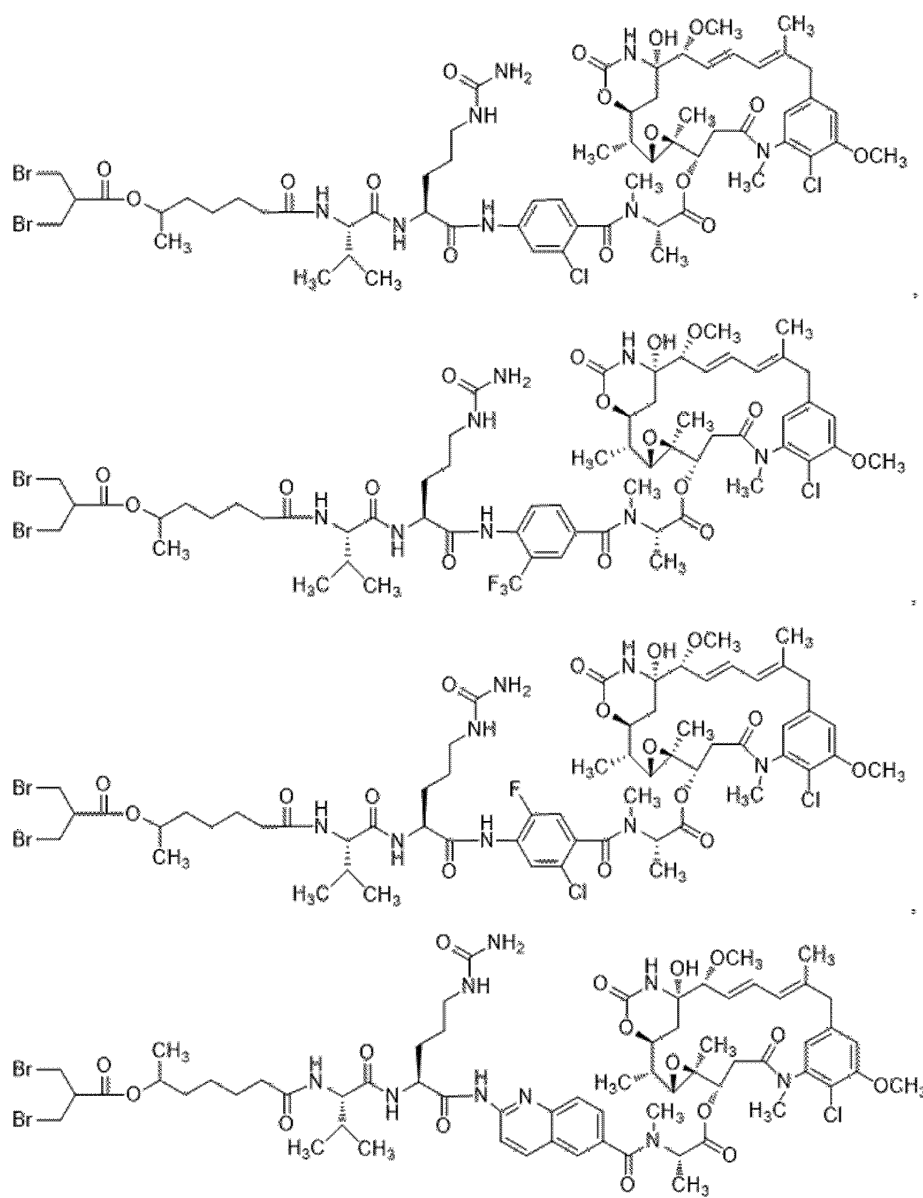


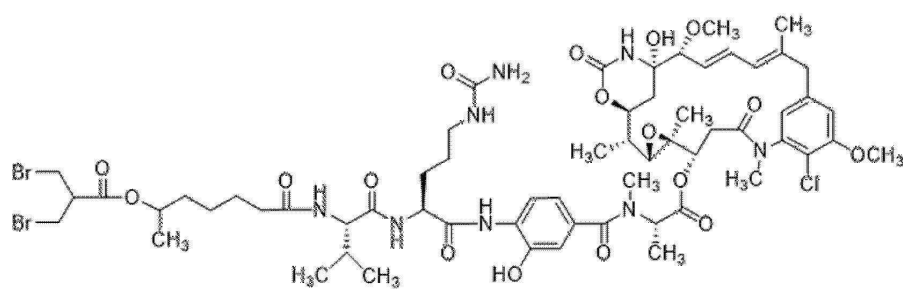
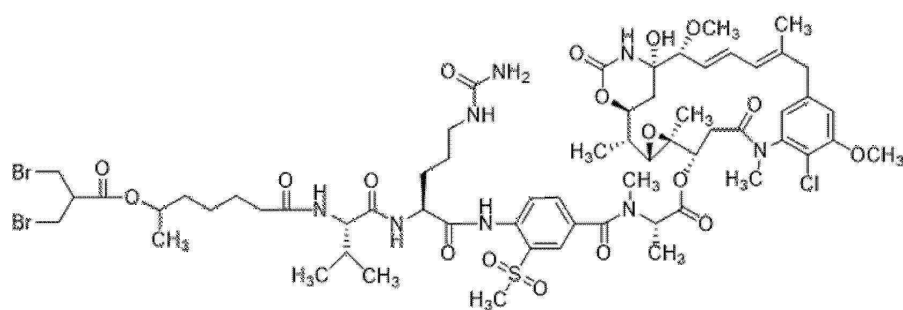
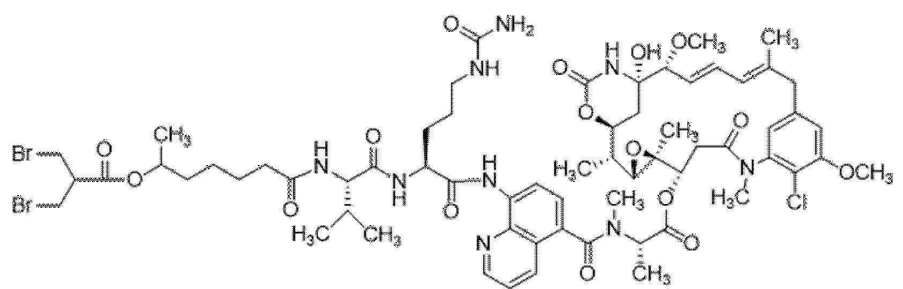
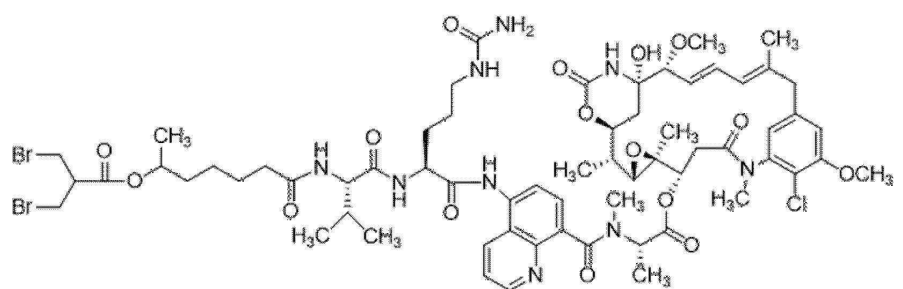


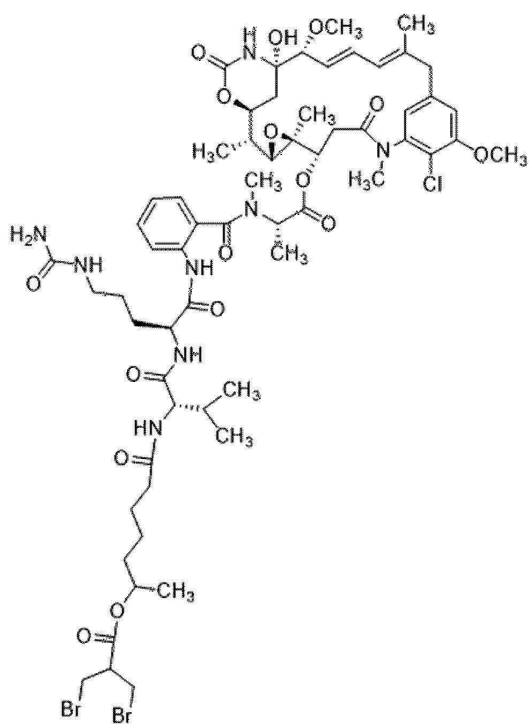
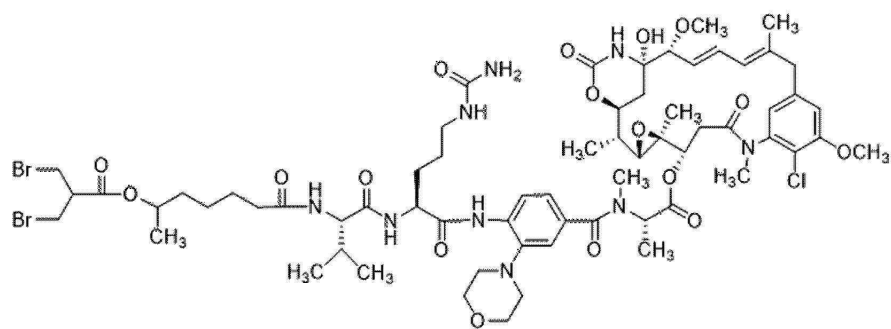
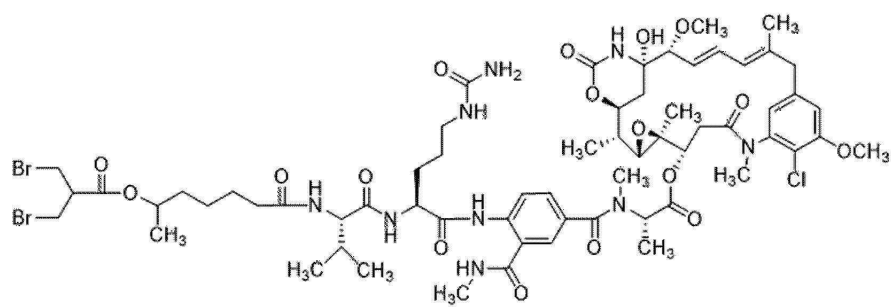


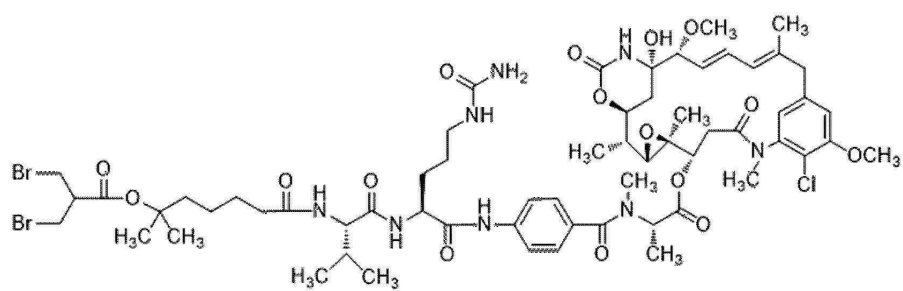
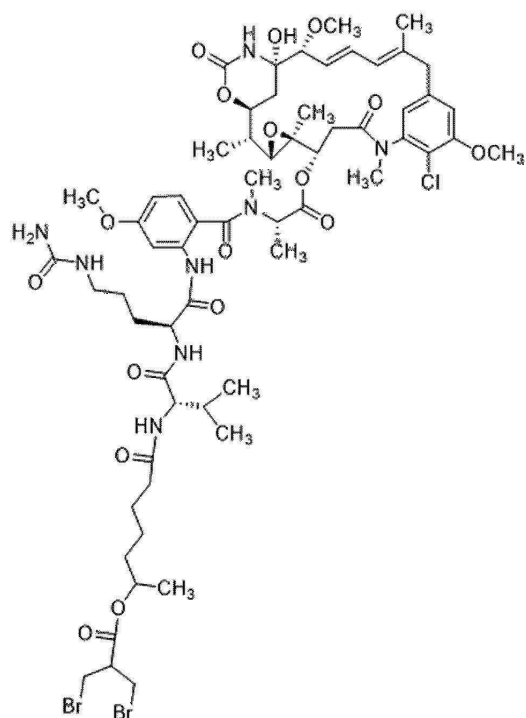


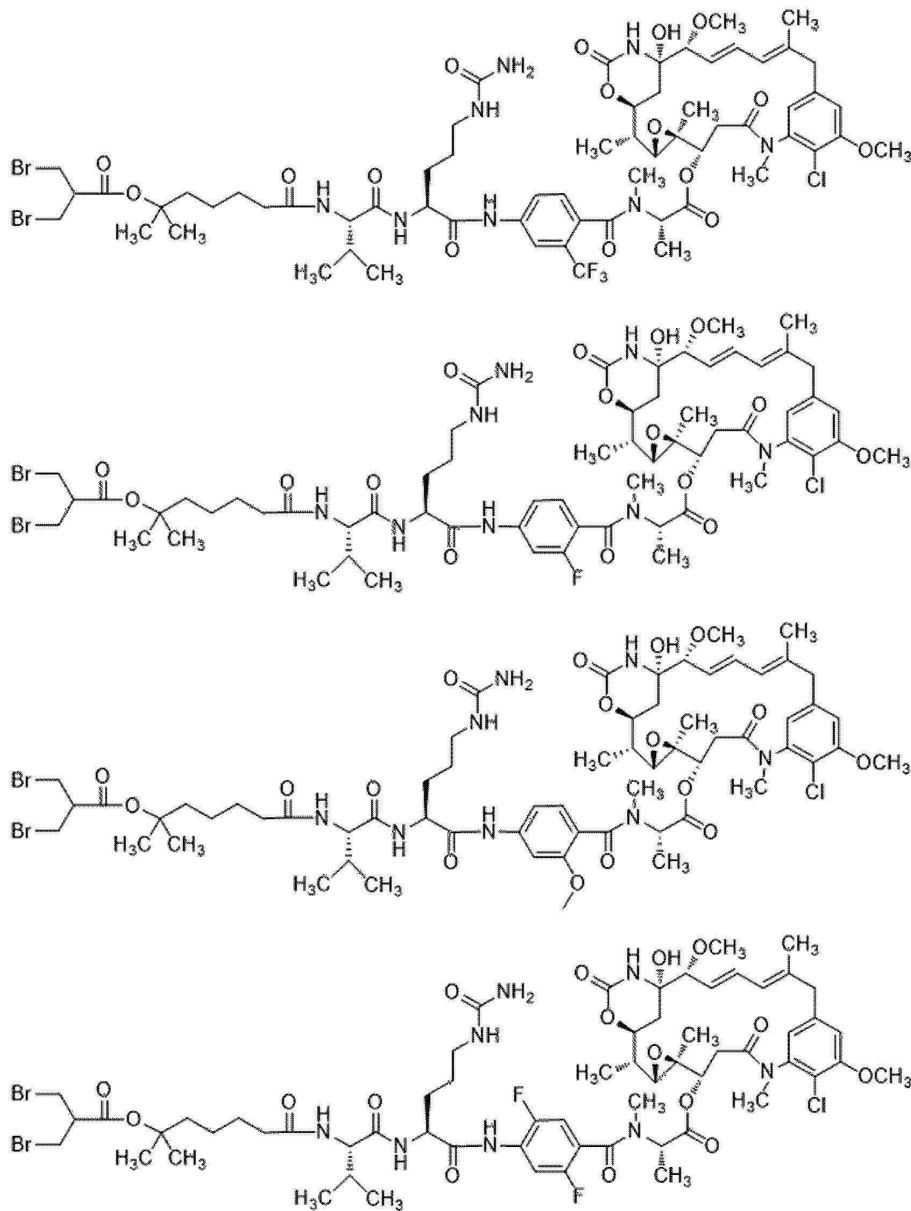


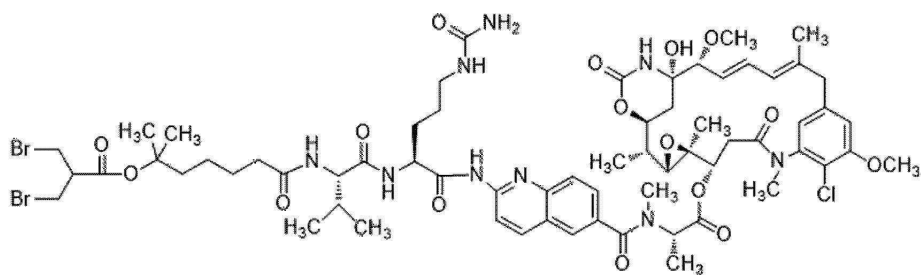
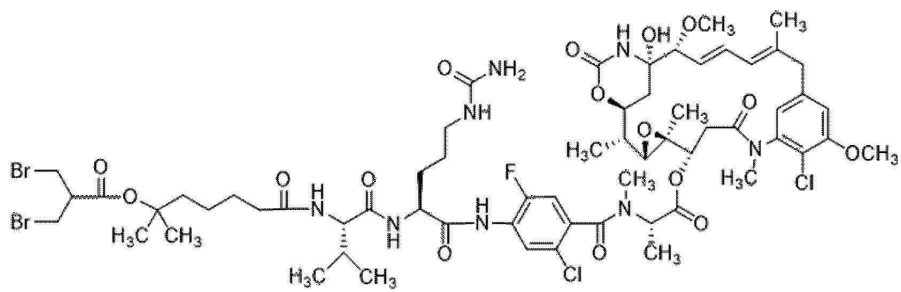
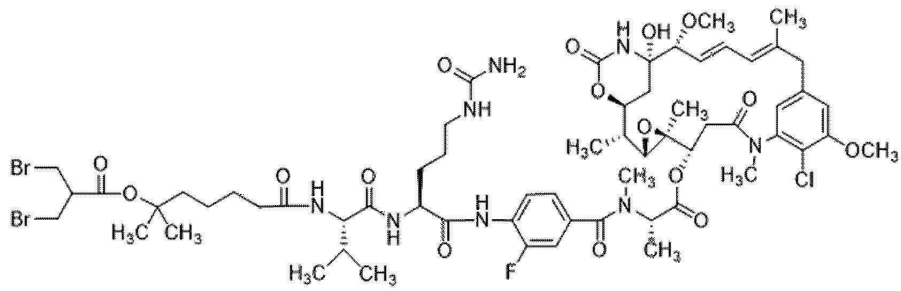
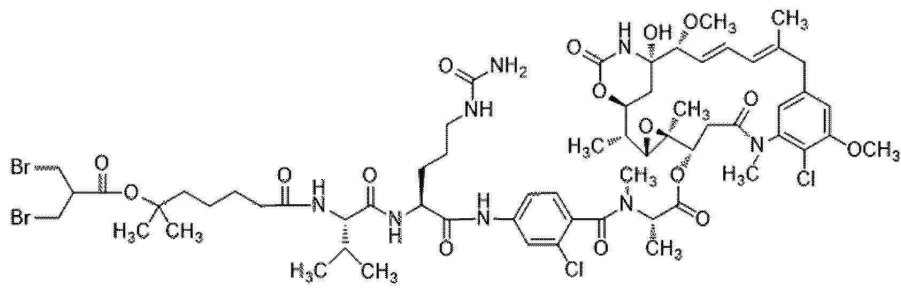


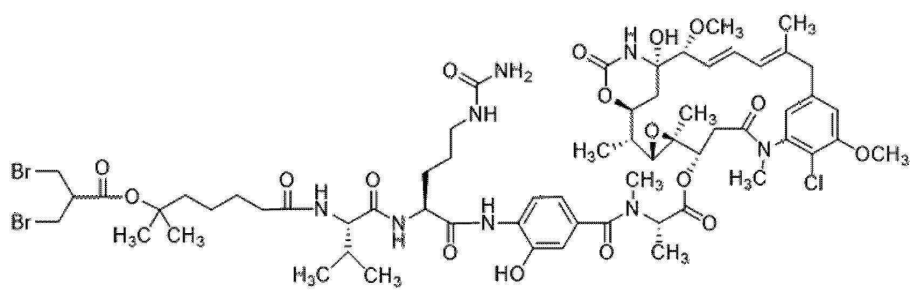
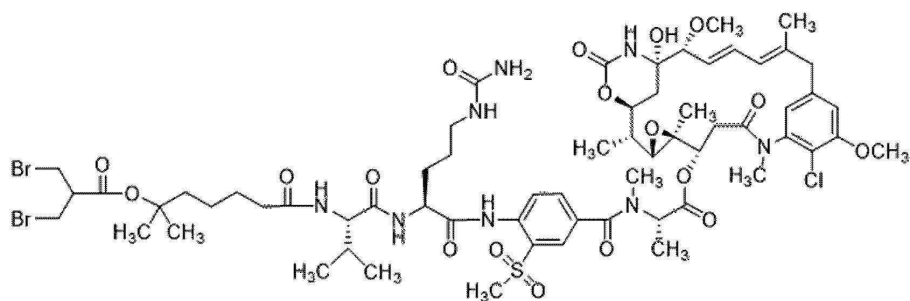
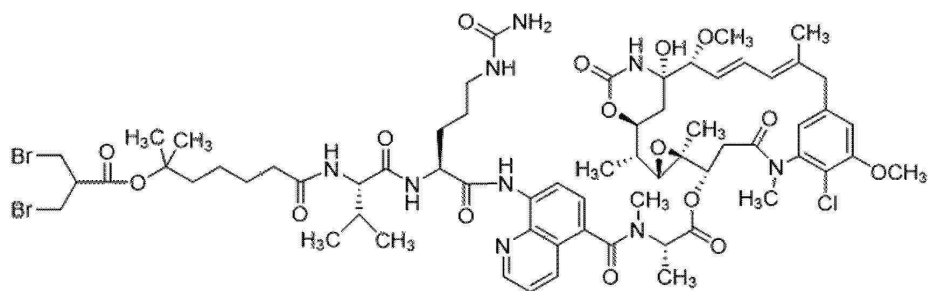
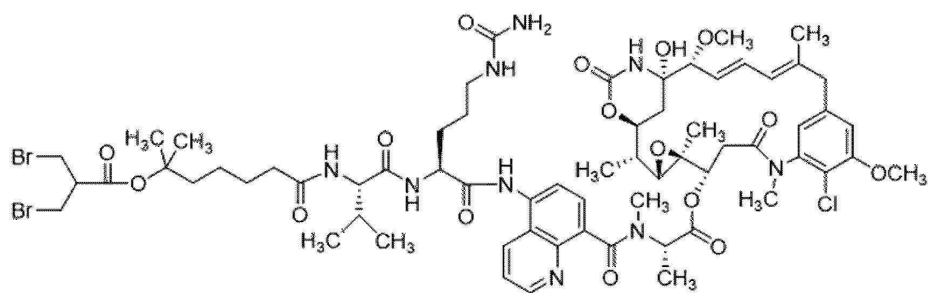


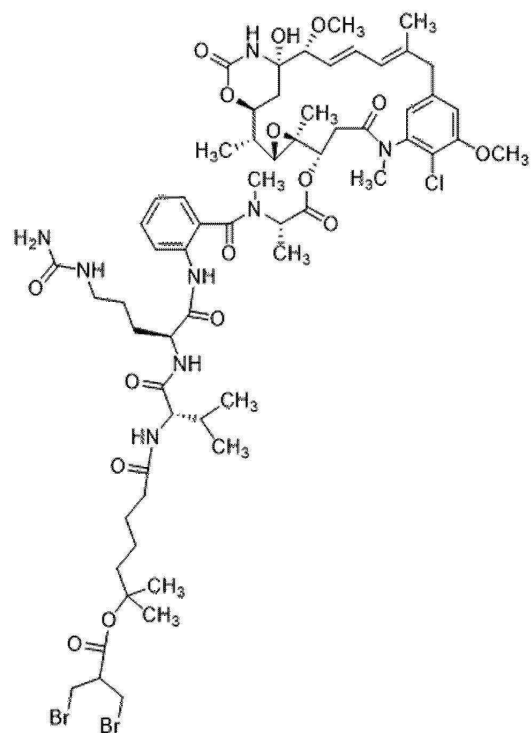
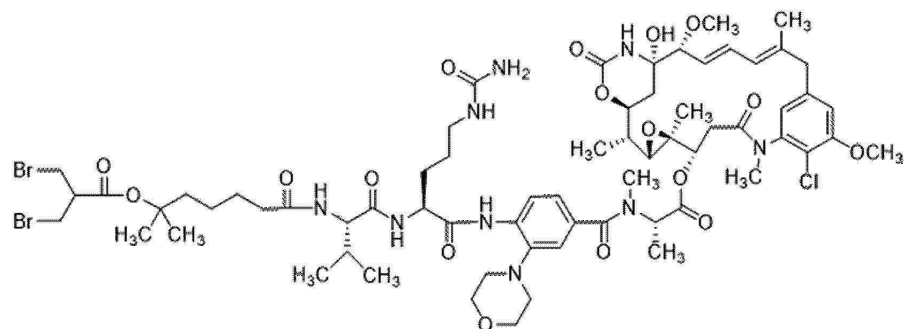
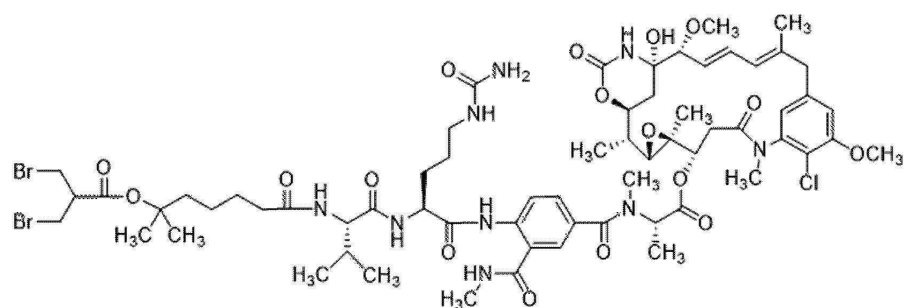


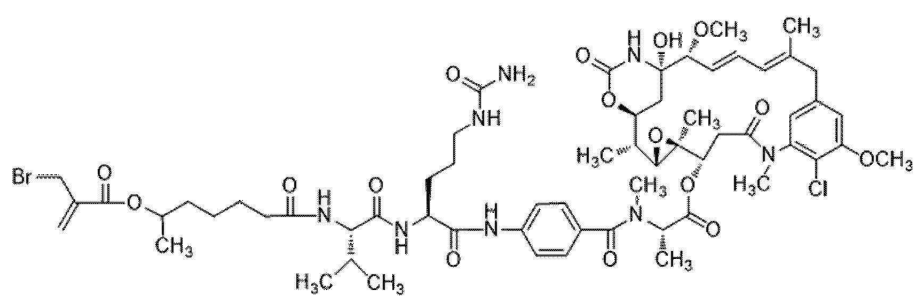
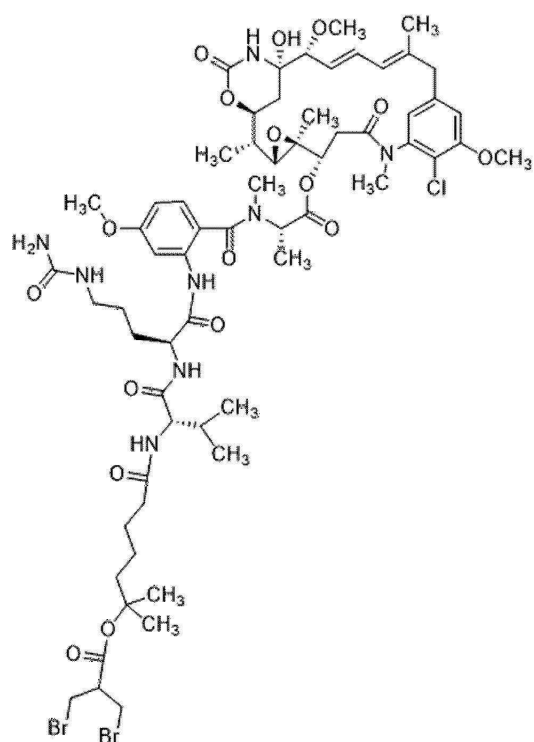


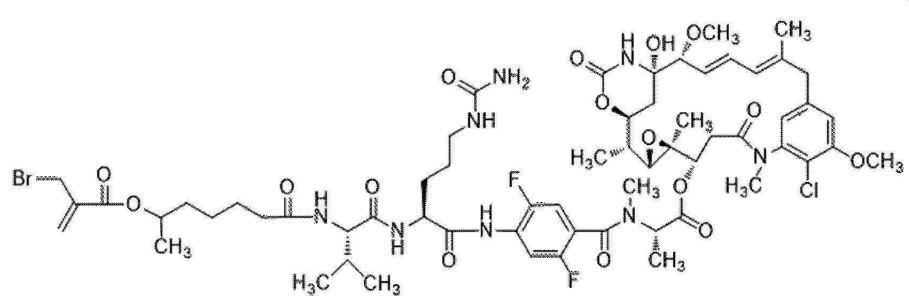
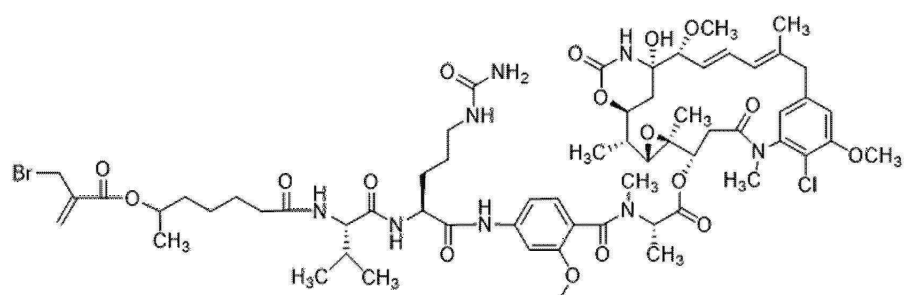
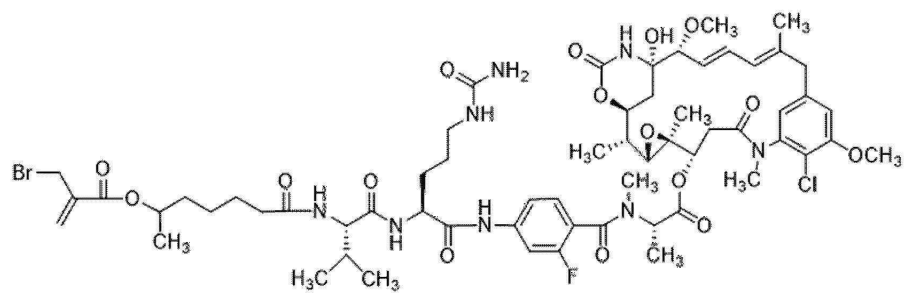
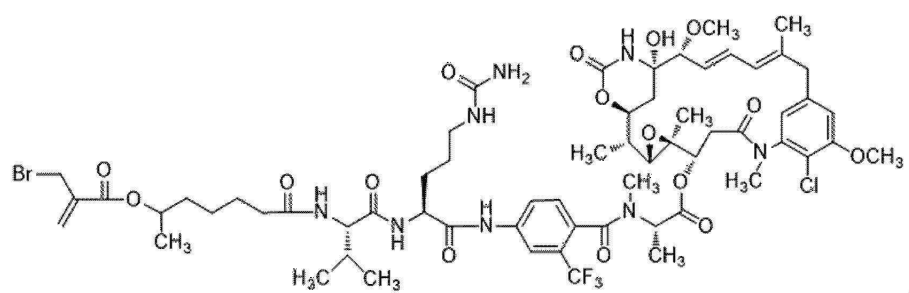


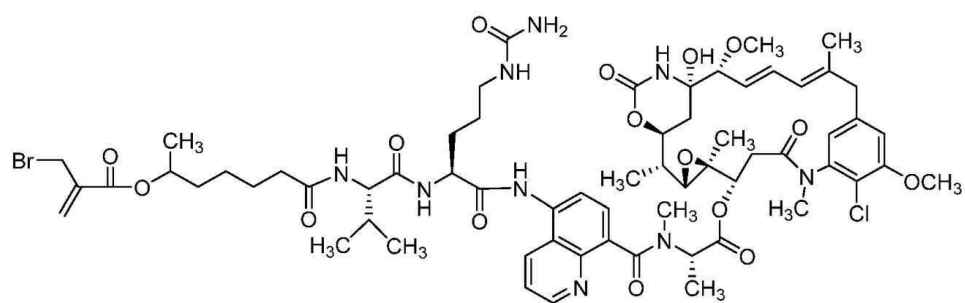
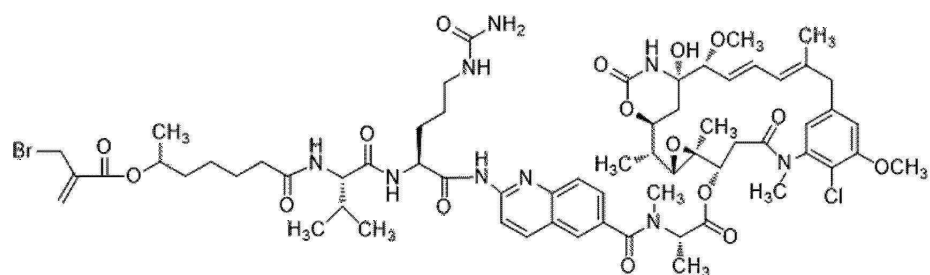
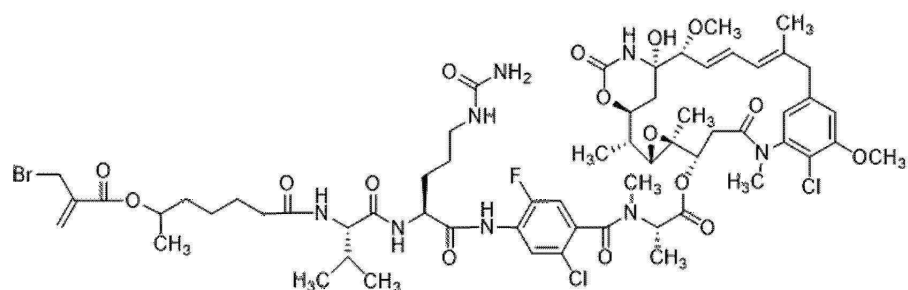
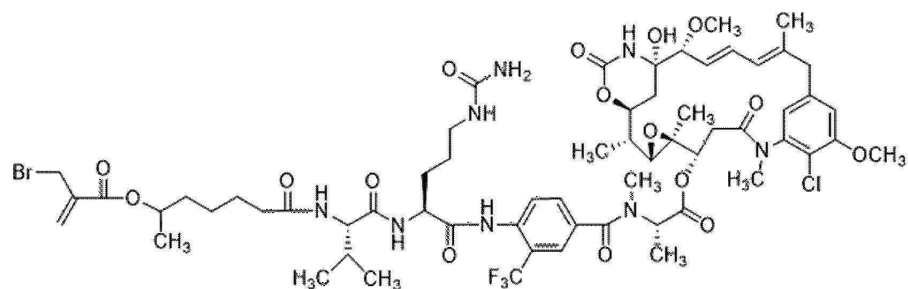
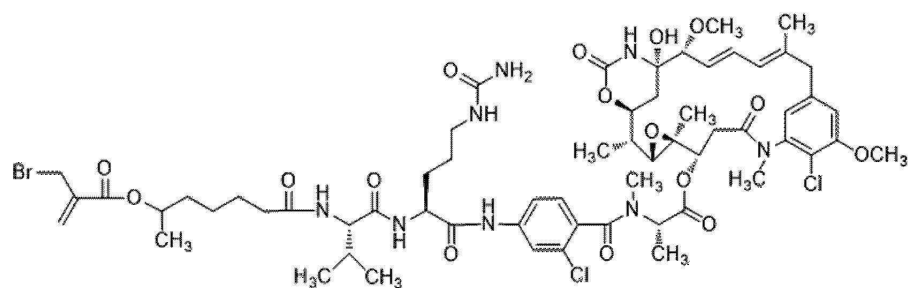


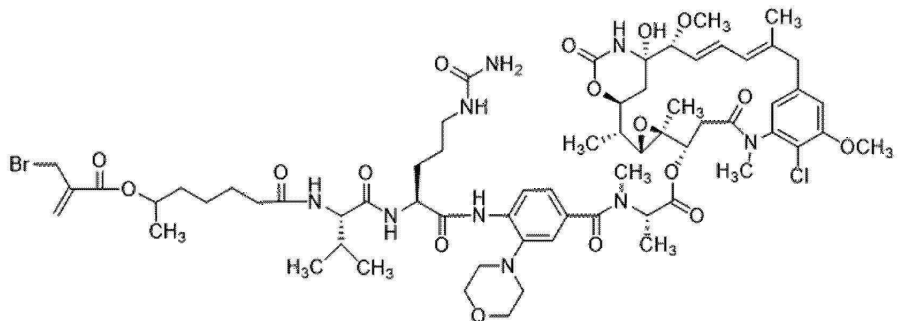
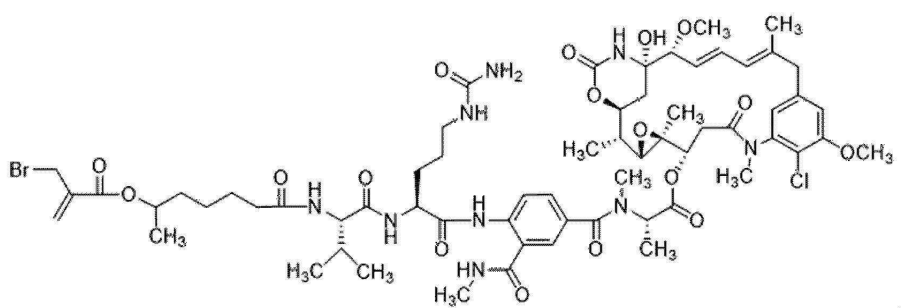
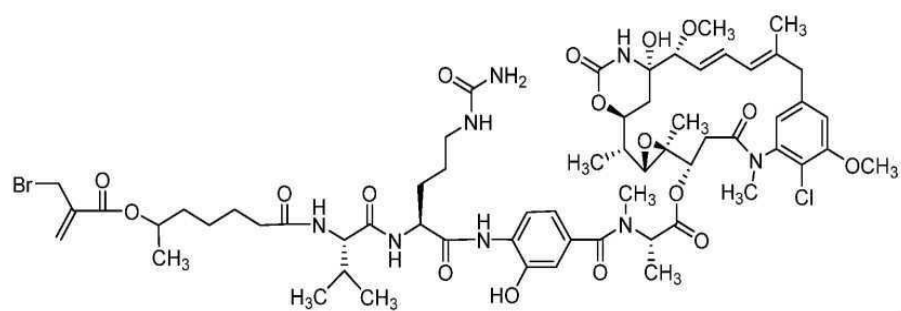
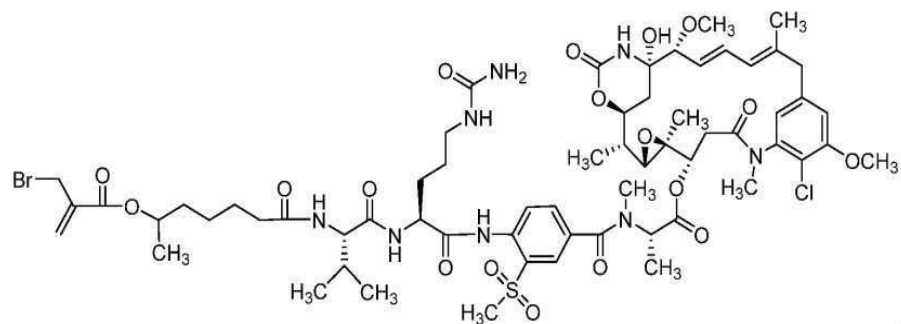
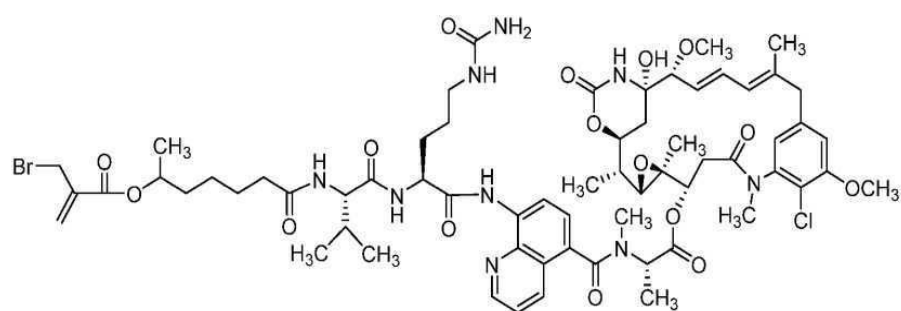


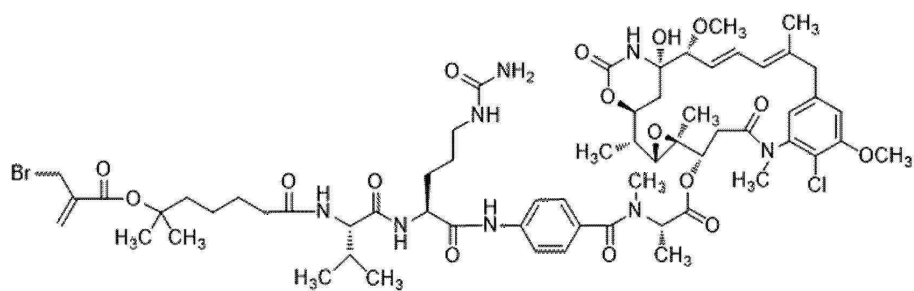
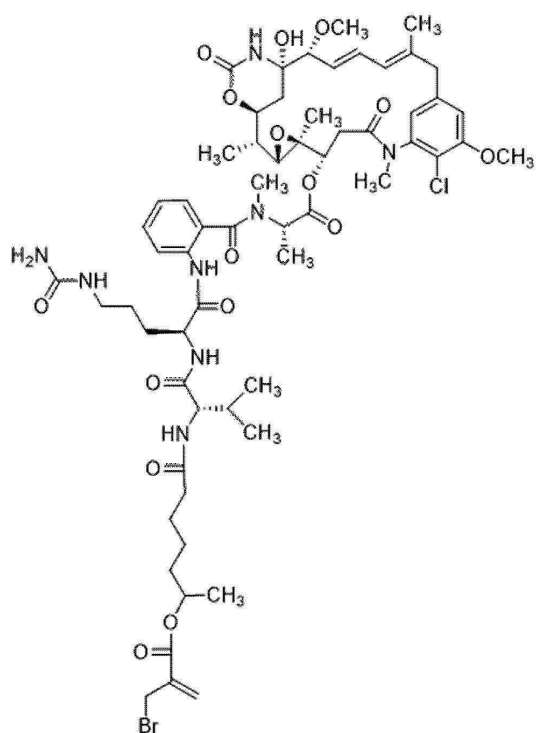


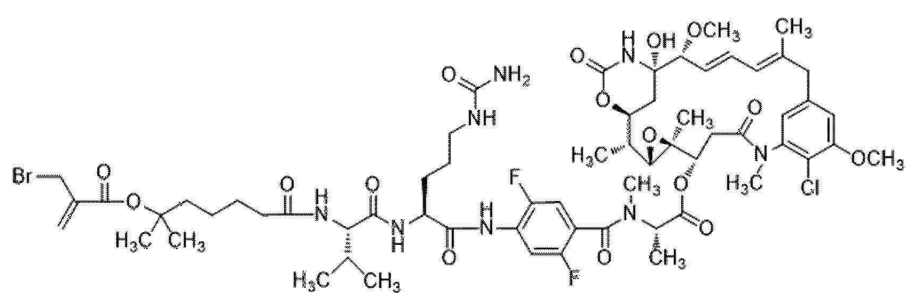
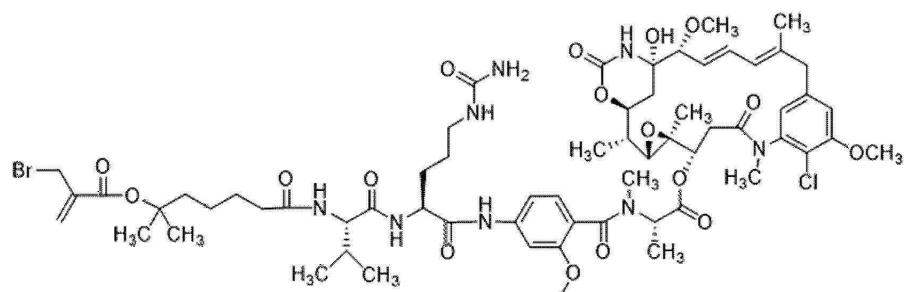
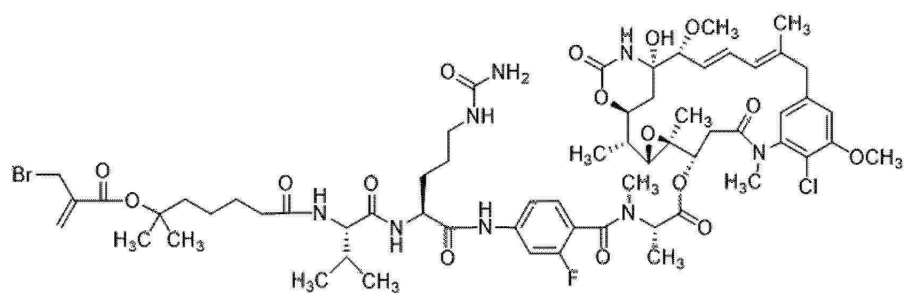
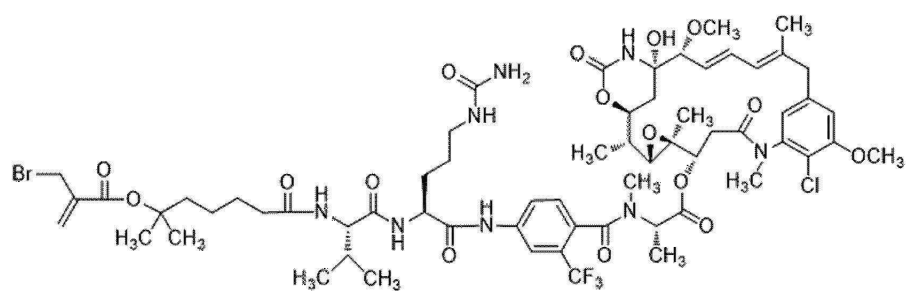


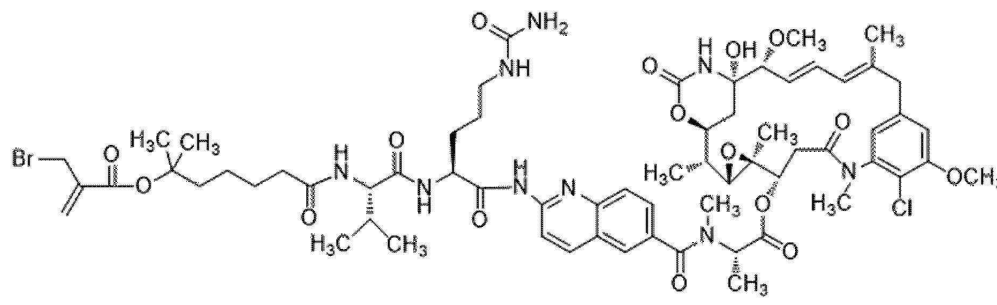
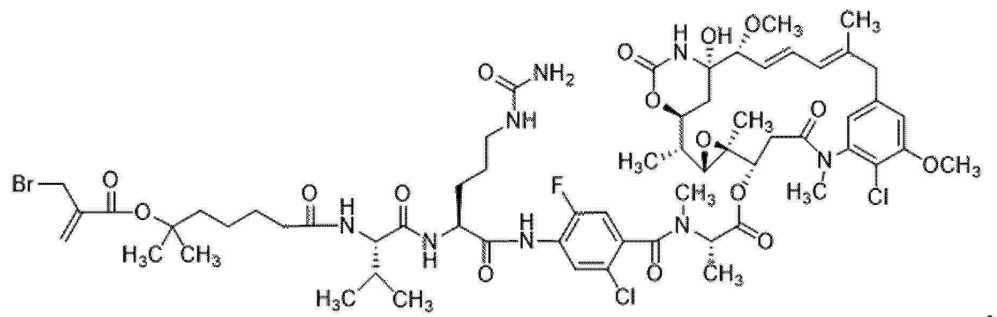
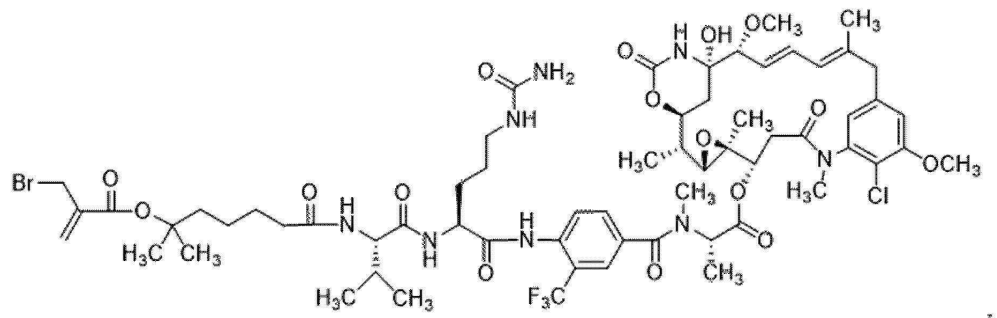
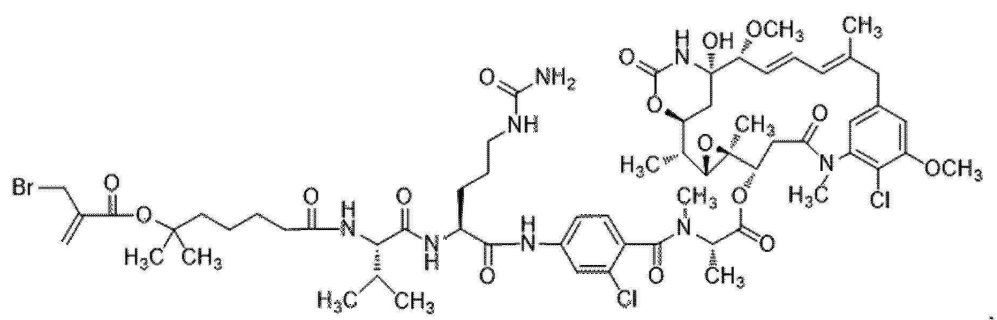


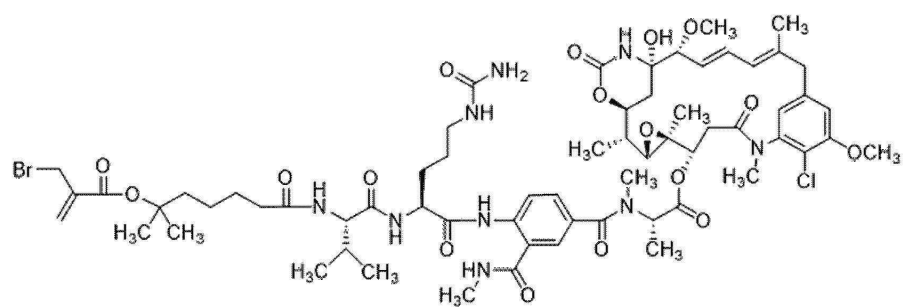
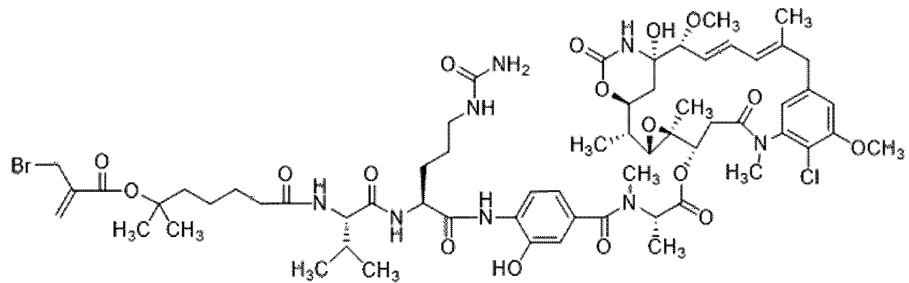
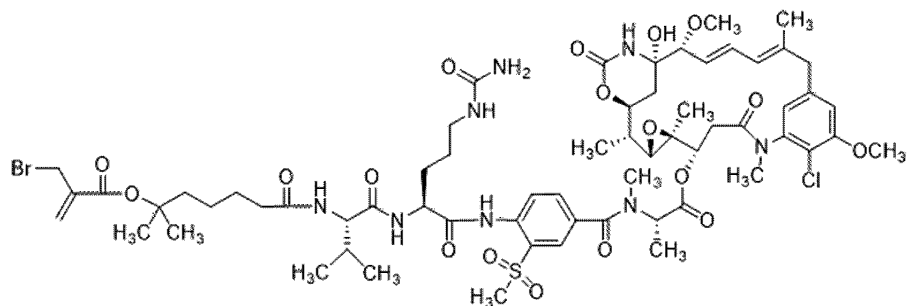
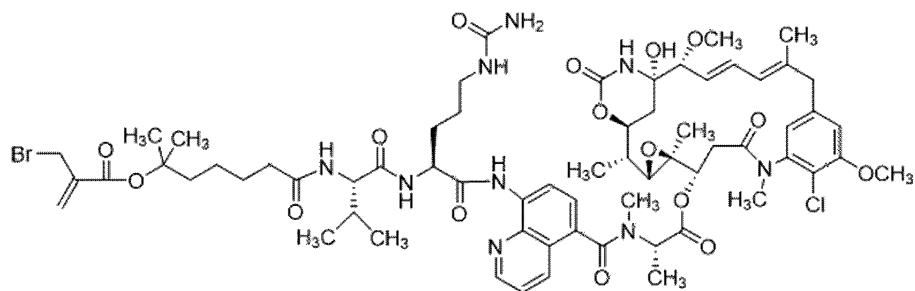
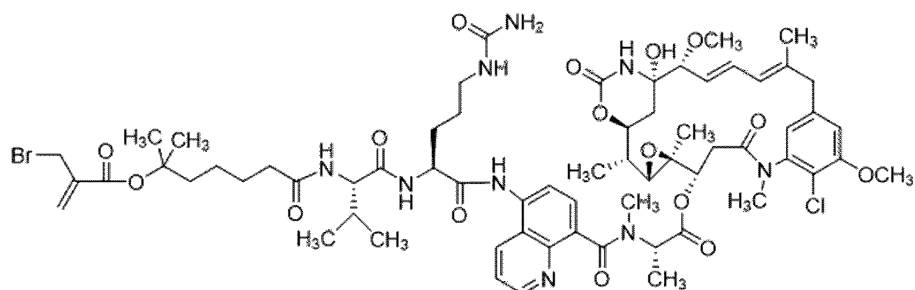


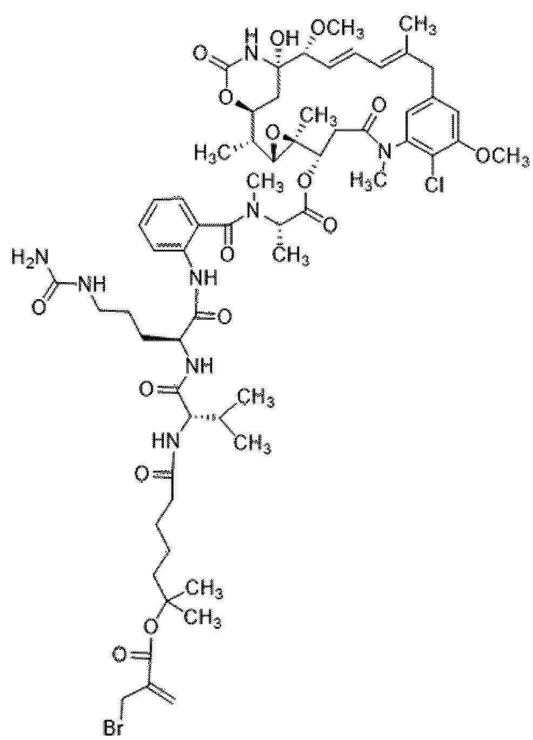
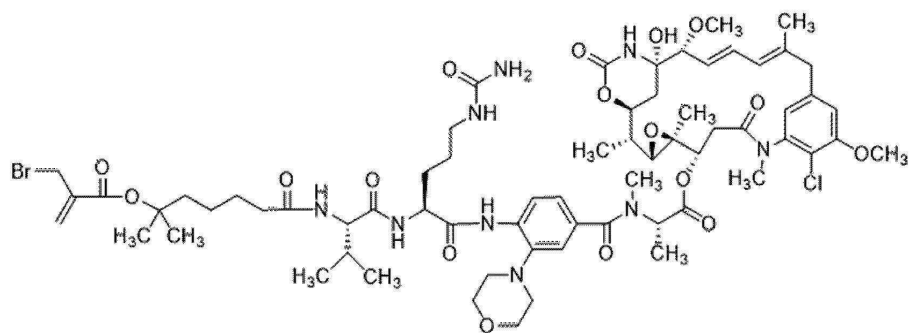




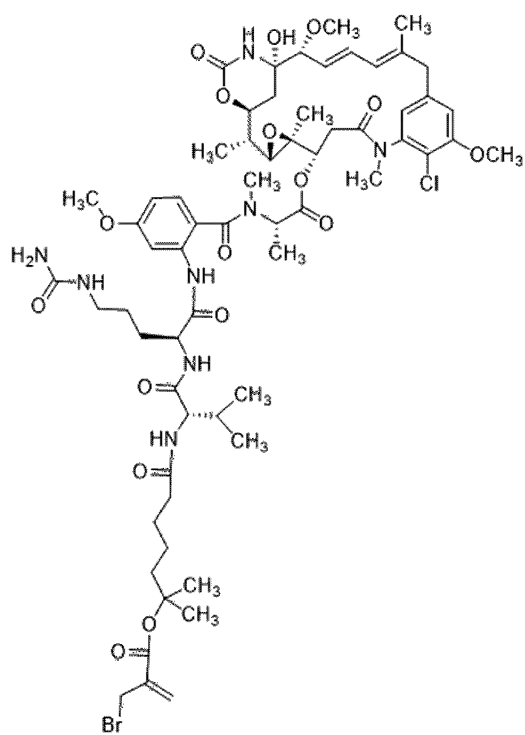








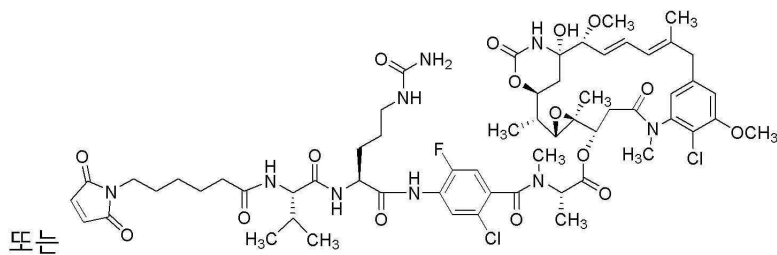
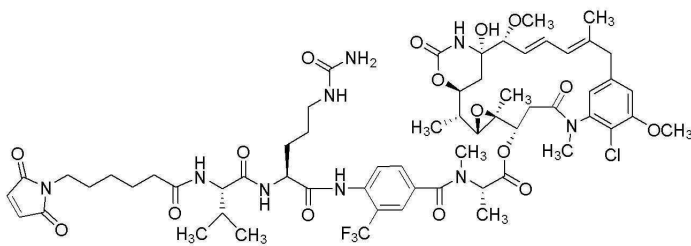
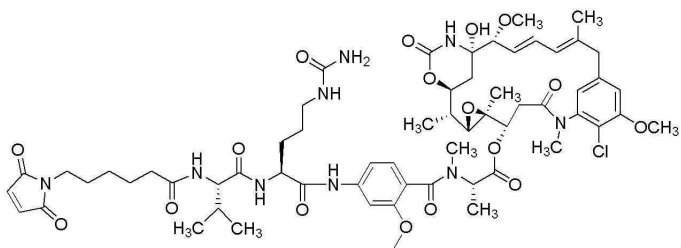
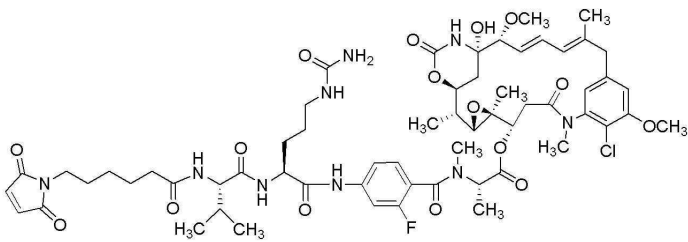
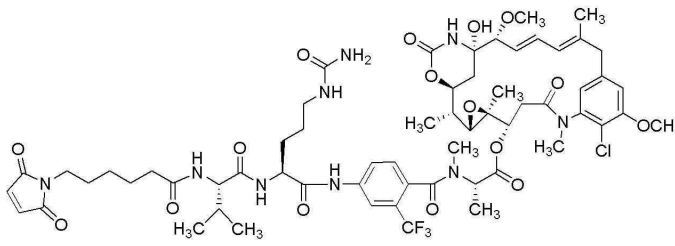
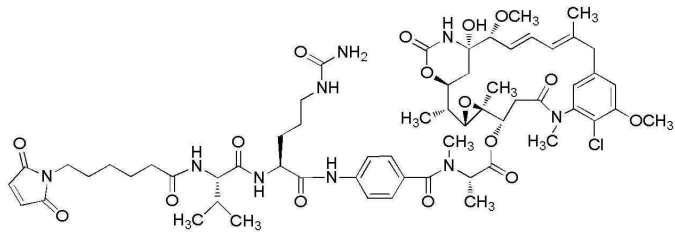
, 또는



청구항 59

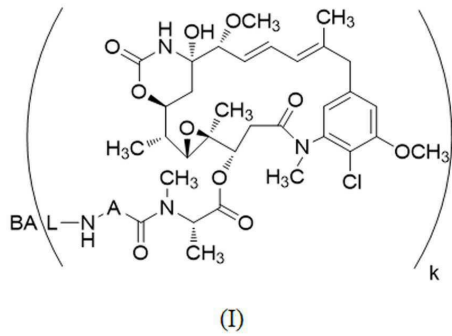
제58항에 있어서,

상기 화합물이 하기인, 화합물:

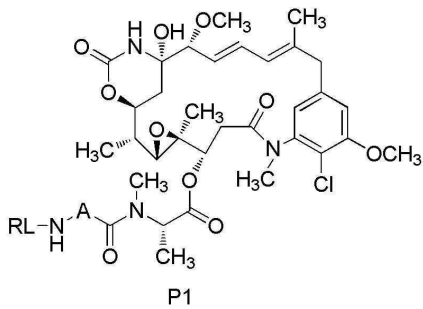


청구항 60

화학식 (I)의 제조 방법으로서:



화학식 P1의 화합물을 컨주게이션 조건하에서 결합제와 접촉시키는 단계를 포함하는, 방법:



상기 식에서,

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

L은 링커이고;

BA는 결합제이고;

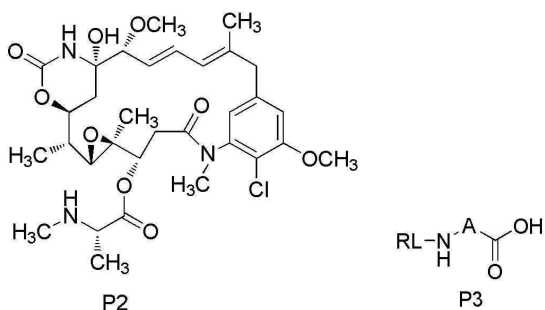
k는 1 내지 10의 정수이고;

RL은 반응성 링커이다.

청구항 61

제60항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이, 화학식 P2의 화합물을 아미드 합성 조건하에서 화학식 P3의 화합물과 접촉시켜 제조되는 것인, 방법:

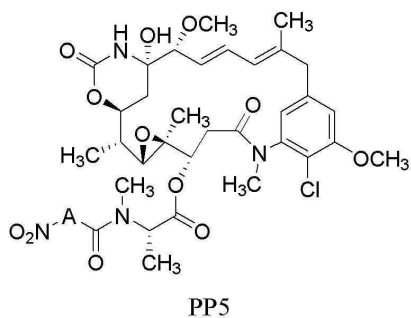


상기 식에서,

RL은 반응성 링커이고, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

청구항 62

화학식 PP5의 화합물, 또는 이의 염:



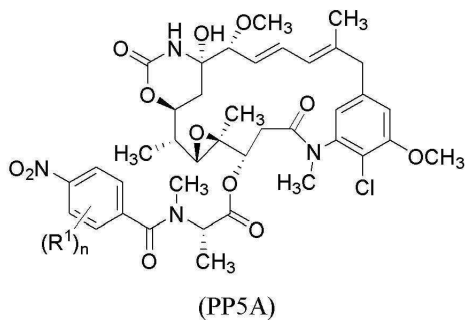
상기 식에서,

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

청구항 63

제62항에 있어서,

상기 화합물이 화학식 PP5A의 화합물인, 화합물:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 아릴, 알카릴,

아르알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도 이고,

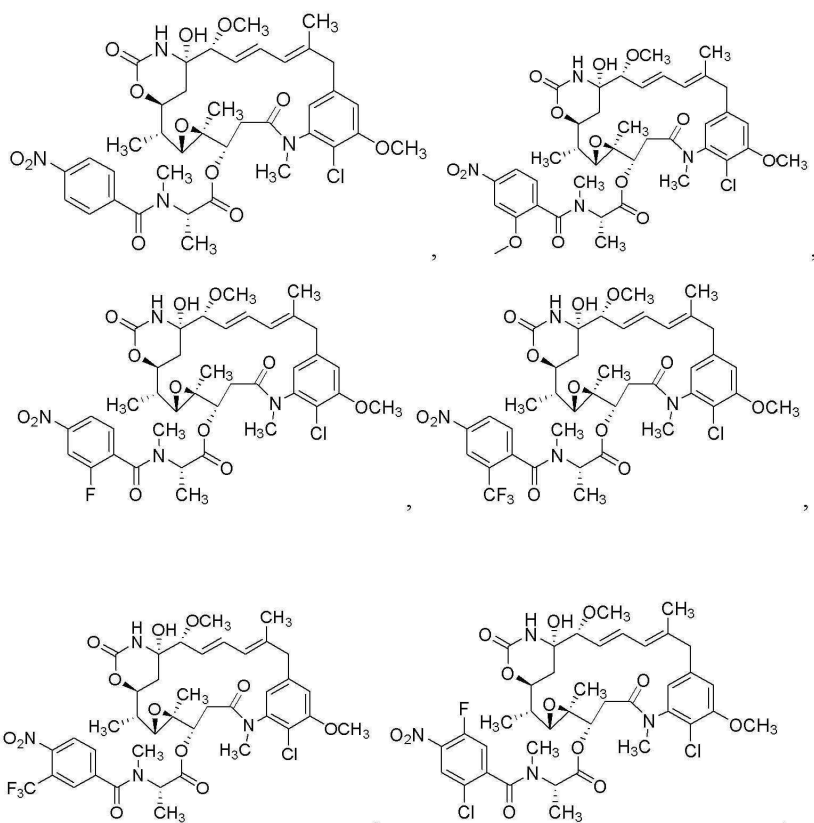
여기서, R^A 는 알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이다.

청구항 64

제62항에 있어서,

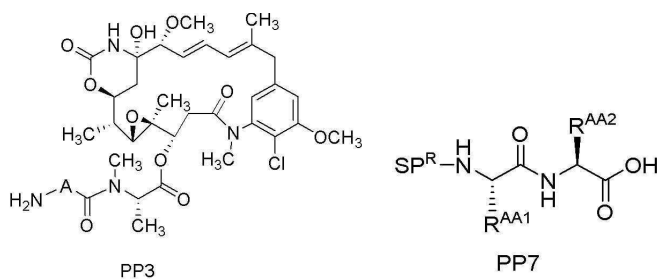
상기 화합물이 하기 중에서 선택된 화합물인, 화합물:



청구항 65

제60항에 있어서,

상기 화학식 P1의 화합물이, 화학식 PP3의 화합물을 아미드 합성 조건하에서 화학식 PP7의 화합물과 접촉시켜 제조되는 것인, 방법:



상기 식에서,

SP^R은 반응성 링커이고;

R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

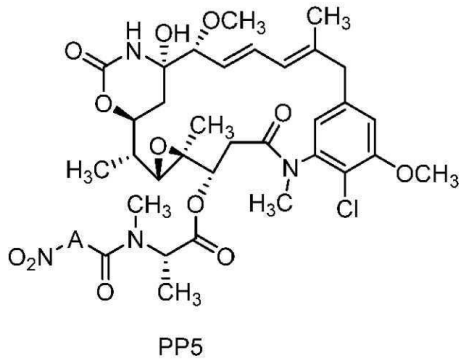
R^{AA2}은 아미노산 측쇄이고;

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

청구항 66

제65항에 있어서,

상기 화학식 PP3의 화합물이, 화학식 PP5의 화합물을 환원제와 접촉시켜 제조되는 것인, 방법:



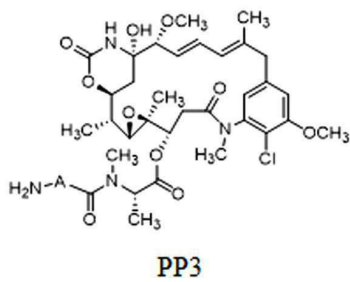
청구항 67

제66항에 있어서,

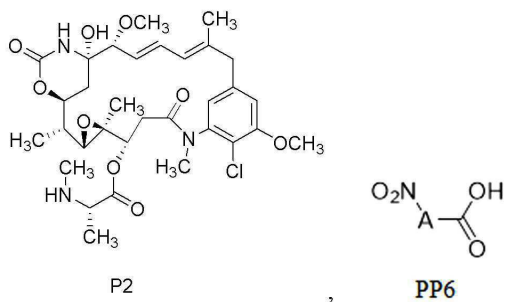
상기 환원제가 아연 가루인 것인, 방법.

청구항 68

화학식 PP3의 제조 방법으로서:

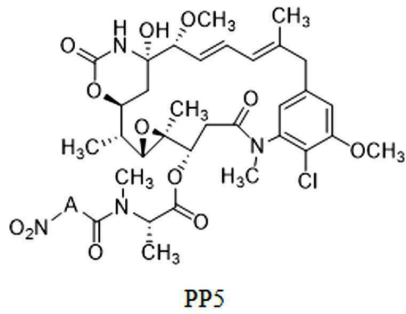


(a) 화학식 P2의 화합물을 아미드 합성 조건하에서 화학식 PP6의 화합물과 접촉시켜 화학식 PP5의 화합물을 형성하는 단계로서:



여기서, A가 아릴렌 또는 헤테로아릴렌인, 단계; 및

(b) 상기 화학식 PP5의 화합물을 환원제와 접촉시킴으로써 이를 환원시켜 화학식 PP3의 화합물을 형성하는 단계:



를 포함하는, 방법.

청구항 69

제68항에 있어서,

상기 환원제가 아연인 것인, 방법.

청구항 70

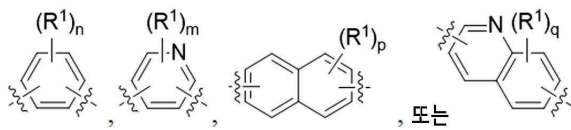
제70항에 있어서,

상기 아연이 아연 가루인 것인, 방법.

청구항 71

제68항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕

시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도
이고,

여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

n 은 0 내지 4이고;

m 은 0 내지 3이고;

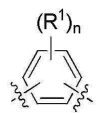
p 는 0 내지 6이고;

q 는 0 내지 5이다.

청구항 72

제71항에 있어서,

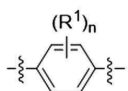
A가 하기인 것인, 방법:



청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



상기 식에서, n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 74

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

n이 0인 것인, 방법.

청구항 75

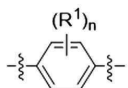
제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹은 각 경우에 독립적으로 알콕시 또는 할로인 것인, 방법.

청구항 76

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



상기 식에서,

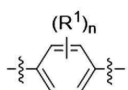
n은 0, 1 또는 2이고;

R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로알킬 또는 할로이다.

청구항 77

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



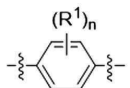
상기 식에서,

n은 0, 1 또는 2이고; R¹은 알콕시, 할로, 또는 할로알킬이다.

청구항 78

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



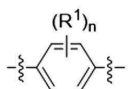
상기 식에서,

n은 0 또는 1이고; R¹은 C₁₋₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이다.

청구항 79

제71항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



상기 식에서,

n은 0 또는 1이고; R¹은 C₁₋₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이다.

청구항 80

제68항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식 PP5의 화합물을 환원시켜 화학식 PP3의 화합물을 형성하는 단계가 산 중에서 환원시키는 단계를 포함하는 것인, 방법.

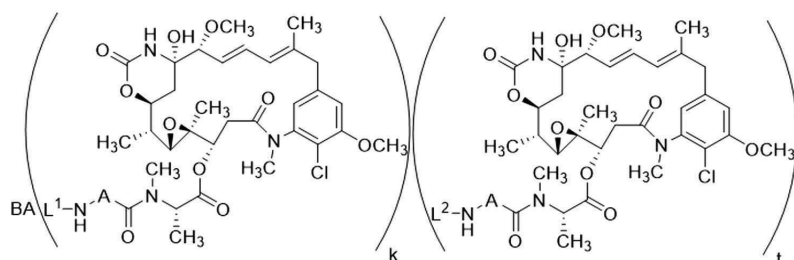
청구항 81

제80항에 있어서,

상기 산이 아세트산, 포름산, pTsOH, 및 NH₄Cl로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 82

하기 화학식을 갖는 화합물:



상기 식에서,

A는 아틸렌 또는 헥테로아틸렌이고,

L¹ 및 L²는 링커이고,

BA는 결합제이고,

k는 0 내지 30의 정수이고,

t는 0 내지 8의 정수이다.

청구항 83

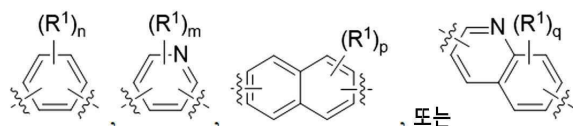
제82항에 있어서,

상기 k 및 t의 합이 1 내지 8의 정수인 것인, 화합물.

청구항 84

제82항에 있어서,

A가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕

시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A는 알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

p는 0 내지 6의 정수이고;

q는 0 내지 5의 정수이다.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

L¹ 또는 L²가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

SP는 스페이서이고;

$-\text{AA}^A-$ 는 상기 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

AA¹은 아미노산이고;

AA²는 아미노산이다.

청구항 86

제84항에 있어서,

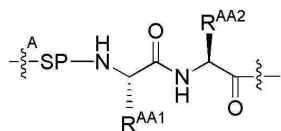
AA¹-AA²가 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 리신-페닐알라닌, 페닐알라닌-리신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 류신-아스파라긴, 아스파라긴-류신, 이소류신-아스파라긴, 아스파라긴-이소류신, 글리

신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌인 것인, 화합물.

청구항 87

제82항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1 또는 L^2 가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

SP는 스페이스이고;

$\frac{A}{\text{---}}$ 는 상기 결합체에 대한 하나 이상의 결합이고;

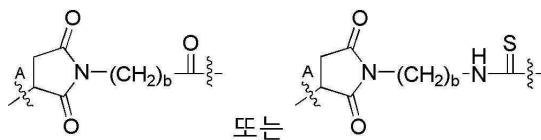
R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

청구항 88

제87항에 있어서,

SP가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

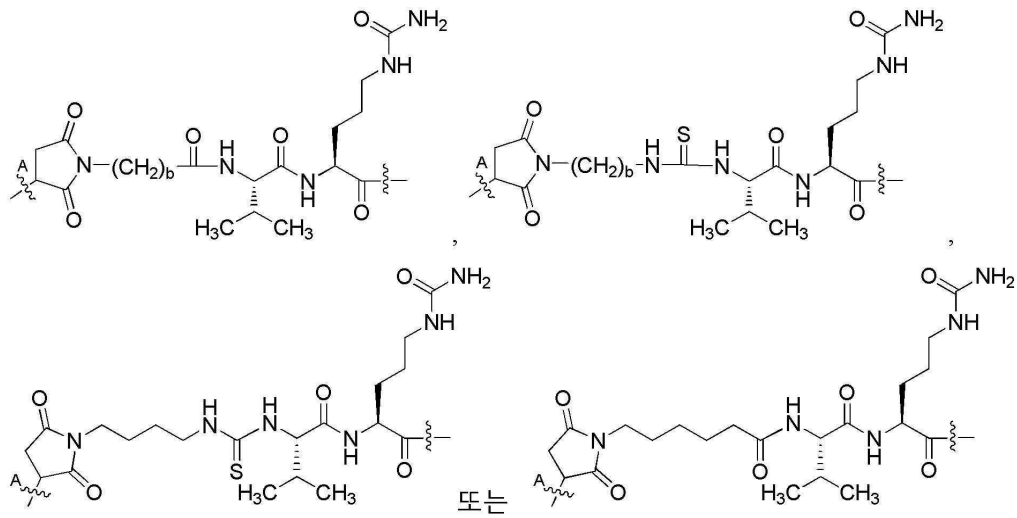
$\frac{A}{\text{---}}$ 는 상기 결합체에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 89

제87항에 있어서,

L¹이 하기인 것인, 화합물:



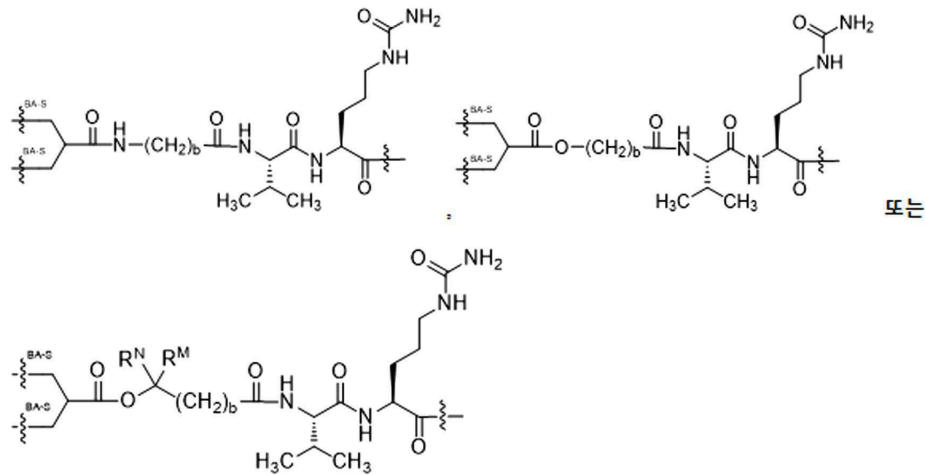
상기 식에서,

$\begin{matrix} A \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이고; b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 90

제87항에 있어서,

L²가 하기인 것인, 화합물:



상기 식에서,

BA는 항체이고;

R^N은 수소 원자 또는 알킬이고;

R^M은 알킬이고;

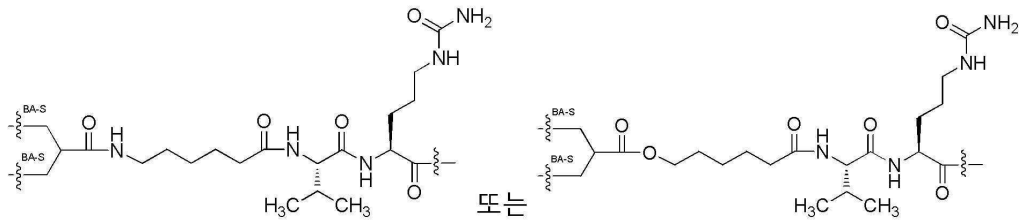
$\begin{matrix} BA-S \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \end{matrix}$ 로 표시된 2개 결합은 상기 항체의 시스테인에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 91

제90항에 있어서,

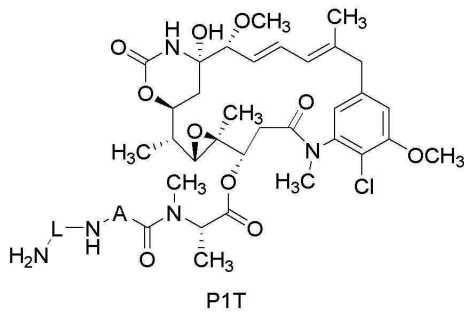
L^2 가 하기인 것인, 화합물:



청구항 92

화학식 (I)의 항체-약물-컨주게이트 화합물의 제조 방법으로서:

(a) 탈글리코실화된 (deglycosylated) 항체 또는 비글리코실화된 (aglycosylated) 항체를 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 화학식 PT1의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 방법:



상기 식에서,

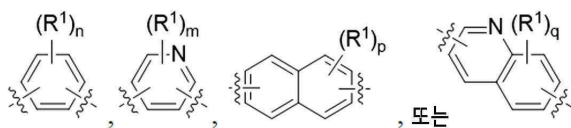
A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

L은 링커이다.

청구항 93

제92항에 있어서,

A가 하기인 것인, 방법:



R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로,

$-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

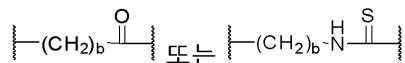
p는 0 내지 6의 정수이고;

q는 0 내지 5의 정수이다.

청구항 94

제92항에 있어서,

상기 링커가 하기인 것인, 방법:



상기 식에서,

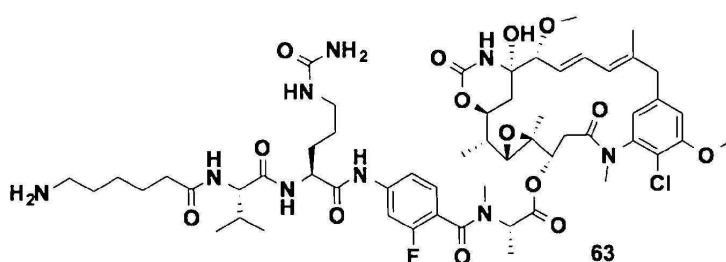
하나의 $\frac{b}{2}$ 는 상기 페이로드 (payload)에 대한 결합이고, 다른 $\frac{b}{2}$ 는 상기 결합제에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

청구항 95

제92항에 있어서,

상기 화학식 PT1의 화합물이 하기인, 방법:



청구항 96

제92항에 있어서,

단계 (a)가 적어도 4시간 동안 약 pH 7.0 내지 pH 8.0에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 97

제92항에 있어서,

상기 단계 (a)의 화학식 PT1의 화합물이, 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체와 비교하여 적어도 5 몰 당량의 농도인 것인, 방법.

청구항 98

제92항에 있어서,

상기 단계 (a)의 트랜스글루타미나아제가 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체의 mg 당 1 내지 30 U 로 존재하는 것인, 방법.

청구항 99

제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 단계 (a) 이전에 펩티드 N-글리코시다아제 F (PNGaseF)로 탈글리코실화되는 것인, 방법.

청구항 100

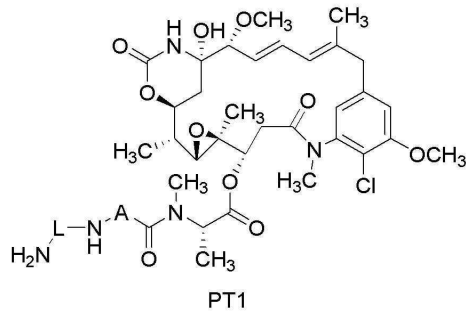
제92항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항체가 비글리코실화되는 것인, 방법.

청구항 101

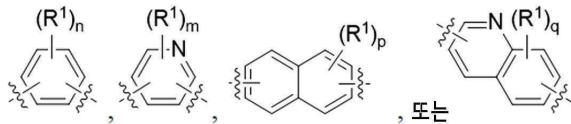
제92항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단계 (a)의 화학식 PT1의 화합물이 하기 화학식을 갖는 것인, 방법:



상기 식에서,

A는 하기이고:



여기서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

n은 0 내지 4의 정수이고;

m은 0 내지 3의 정수이고;

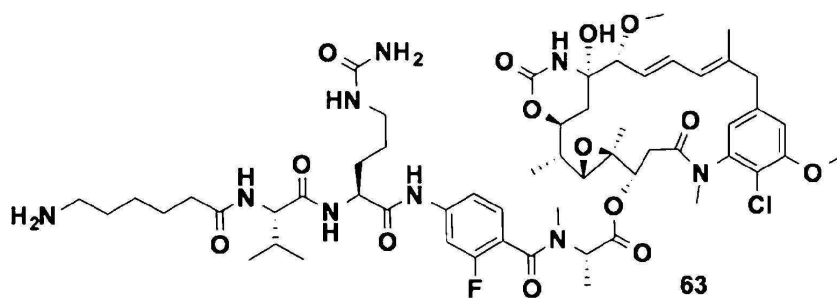
p는 0 내지 6의 정수이고;

q는 0 내지 5의 정수이다.

청구항 102

제92항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 단계 (a)의 화학식 PT1의 화합물이 하기인 것인, 방법:



청구항 103

제92항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (a)가 물, 완충된 물, 염수, 완충된 염수, 및 유기물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 용매 중에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 104

제92항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (a)가 인산염, HEPES, 또는 MOPS로 완충된 물 중에서 수행되는 것인, 방법.

청구항 105

제92항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서,

(b) 상기 글루타미닐-변형된 항체를 반응성 페이로드 화합물과 반응시켜 항체-페이로드 컨주게이트를 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 106

제92항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

(b) 상기 글루타미닐-변형된 항체를 반응성 링커-페이로드 화합물과 반응시켜 항체-링커-페이로드 컨주게이트를 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 107

제92항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서,

(b) 상기 글루타미닐-변형된 항체를 반응성 링커 화합물과 반응시켜 항체-링커 컨주게이트를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 항체-링커 컨주게이트를 반응성 페이로드 화합물과 반응시켜 항체-링커 페이로드 컨주게이트를 형성하는 단계

를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 108

제92항 내지 제104항 중 어느 한 항의 방법으로 생성된 글루타미닐-변형된 항체.

청구항 109

제108항의 항체 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 희석제, 부형제, 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 110

병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 제108항의 약학적으로 허용가능한 양의 항체를 투여하는 단계를 포함하는, 상기 대상체에서의 병증의 치료 방법.

청구항 111

요법을 위한 제108항의 글루타미닐-변형된 항체.

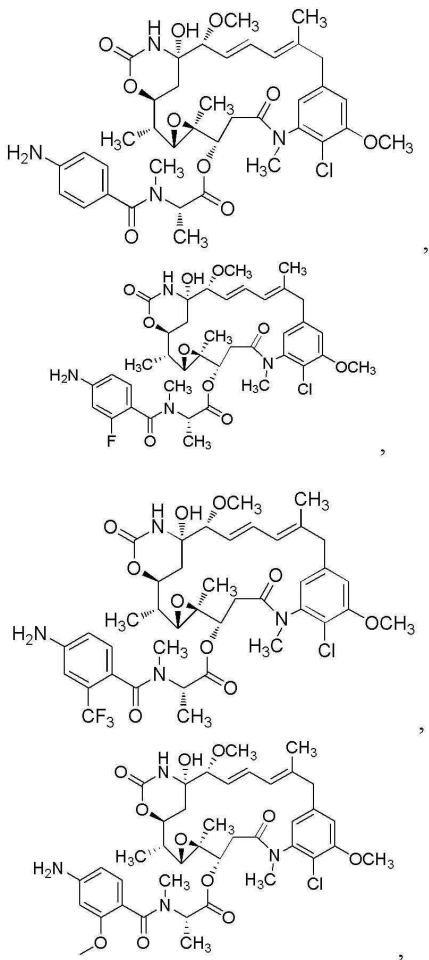
청구항 112

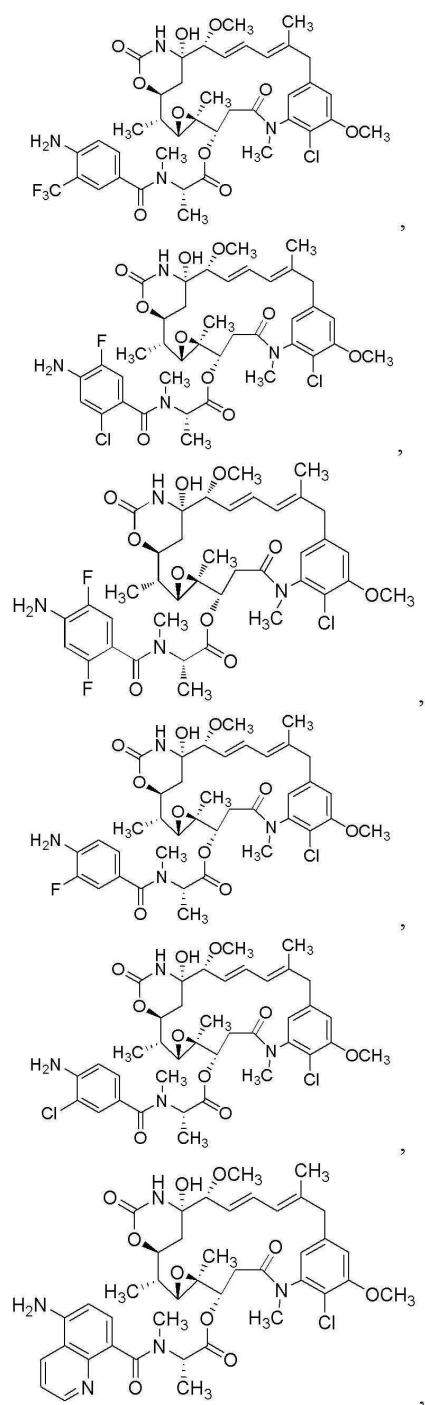
암의 치료를 위한 제108항의 글루타미닐-변형된 항체.

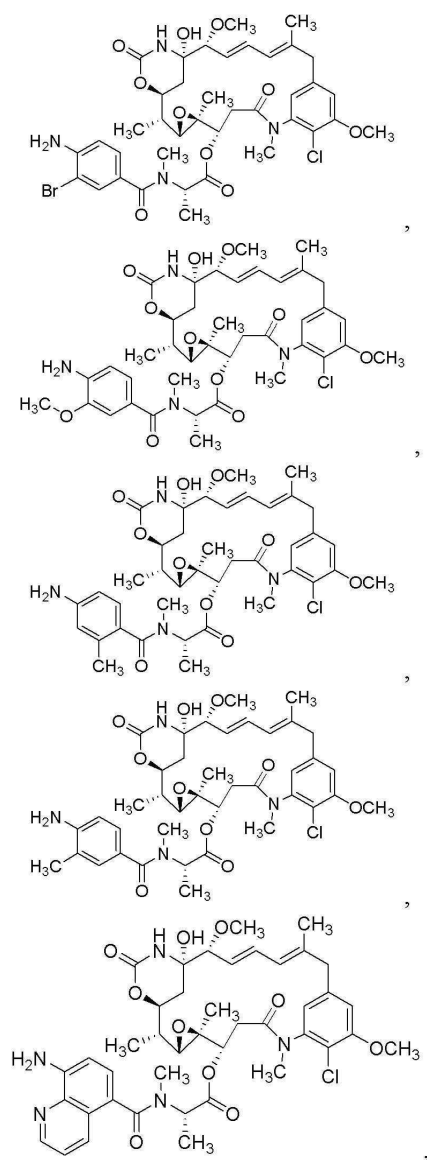
청구항 113

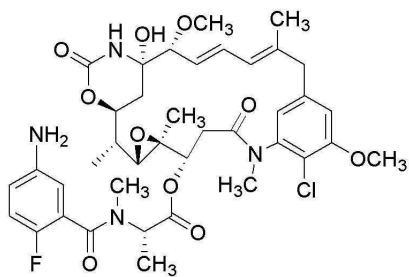
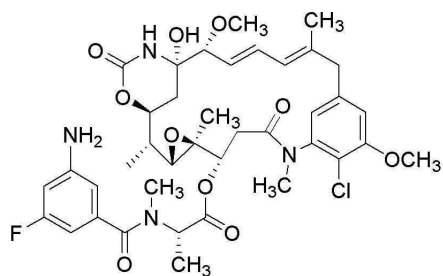
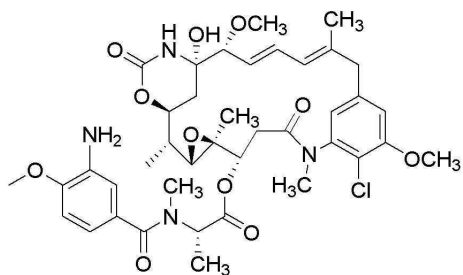
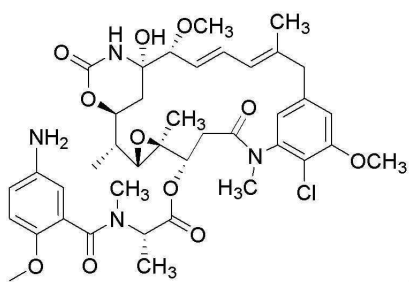
제27항에 있어서,

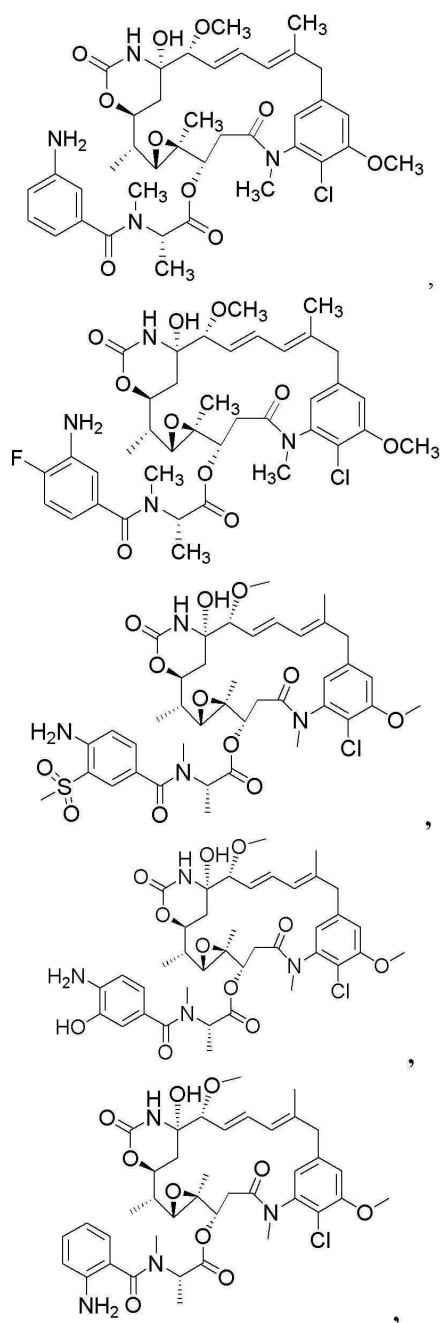
상기 화합물이 하기 중에서 선택되는 것인, 화합물:

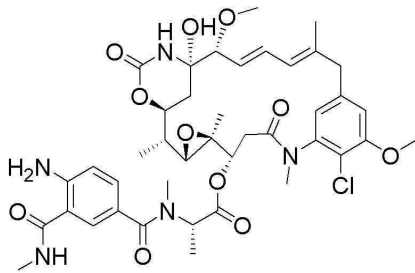
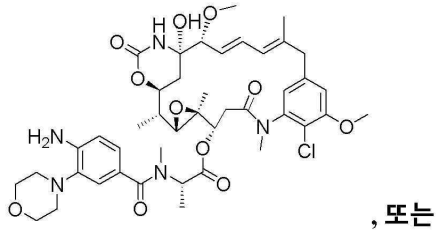
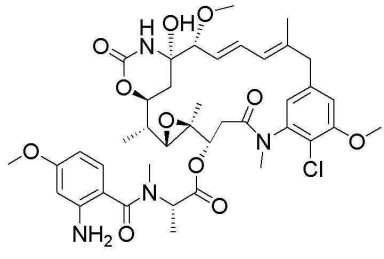








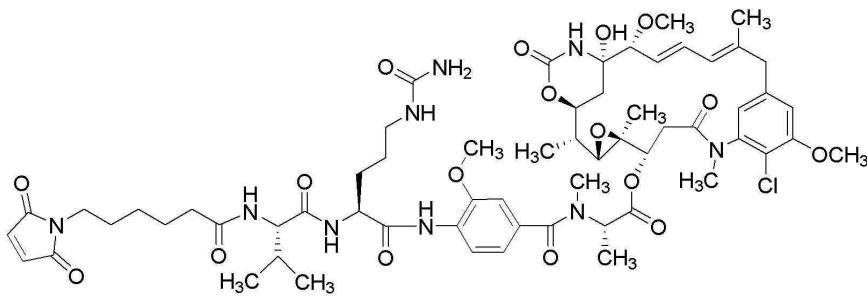


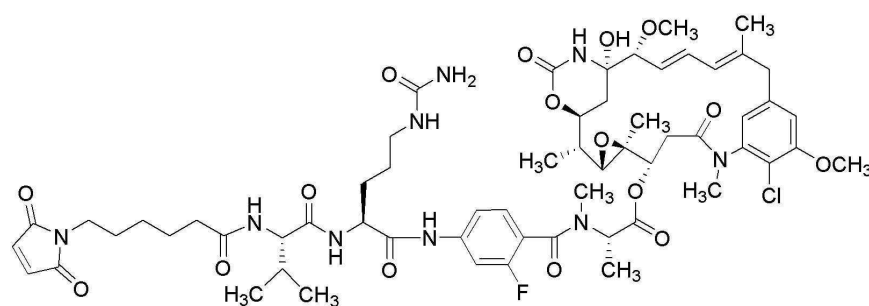
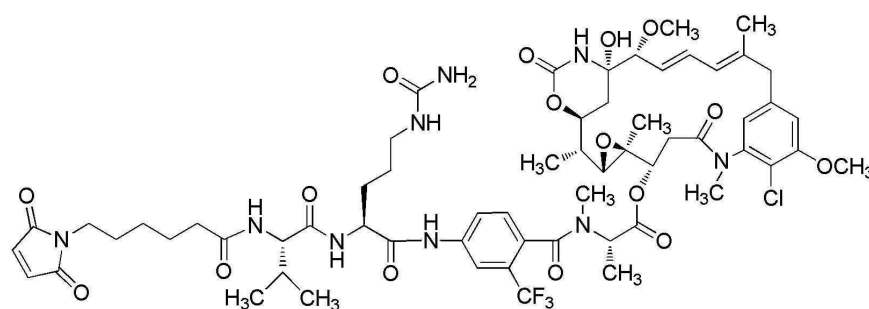
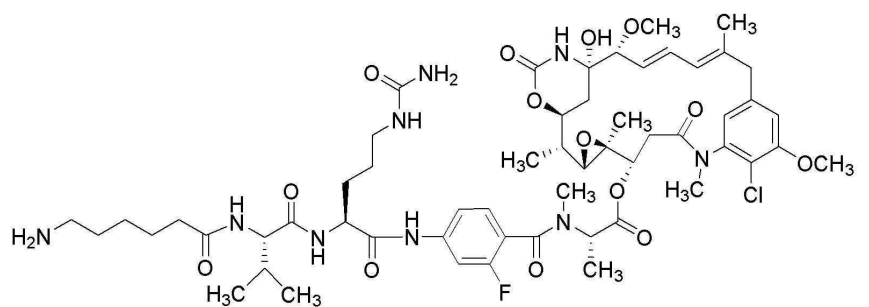


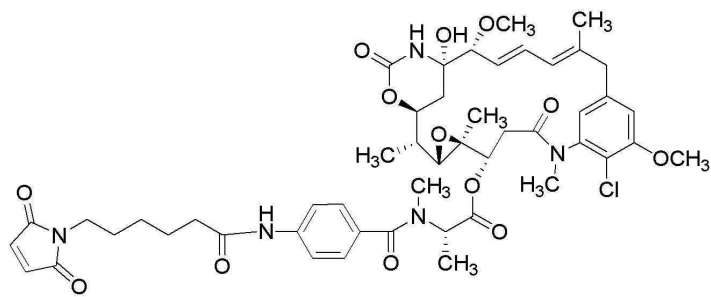
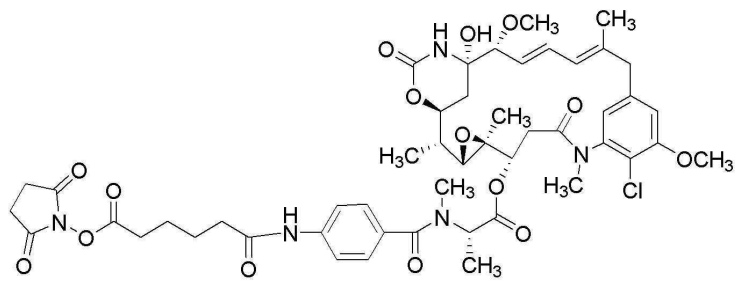
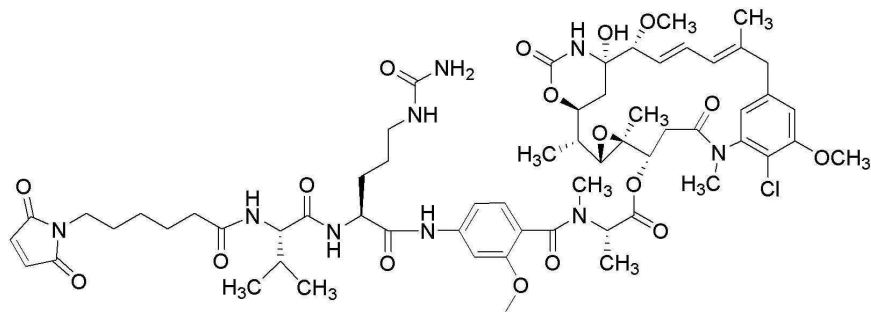
청구항 114

제45항에 있어서,

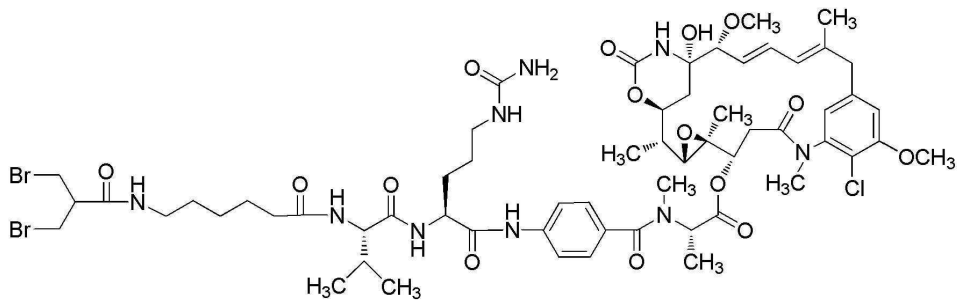
상기 화합물이 하기 중에서 선택되는, 화합물:





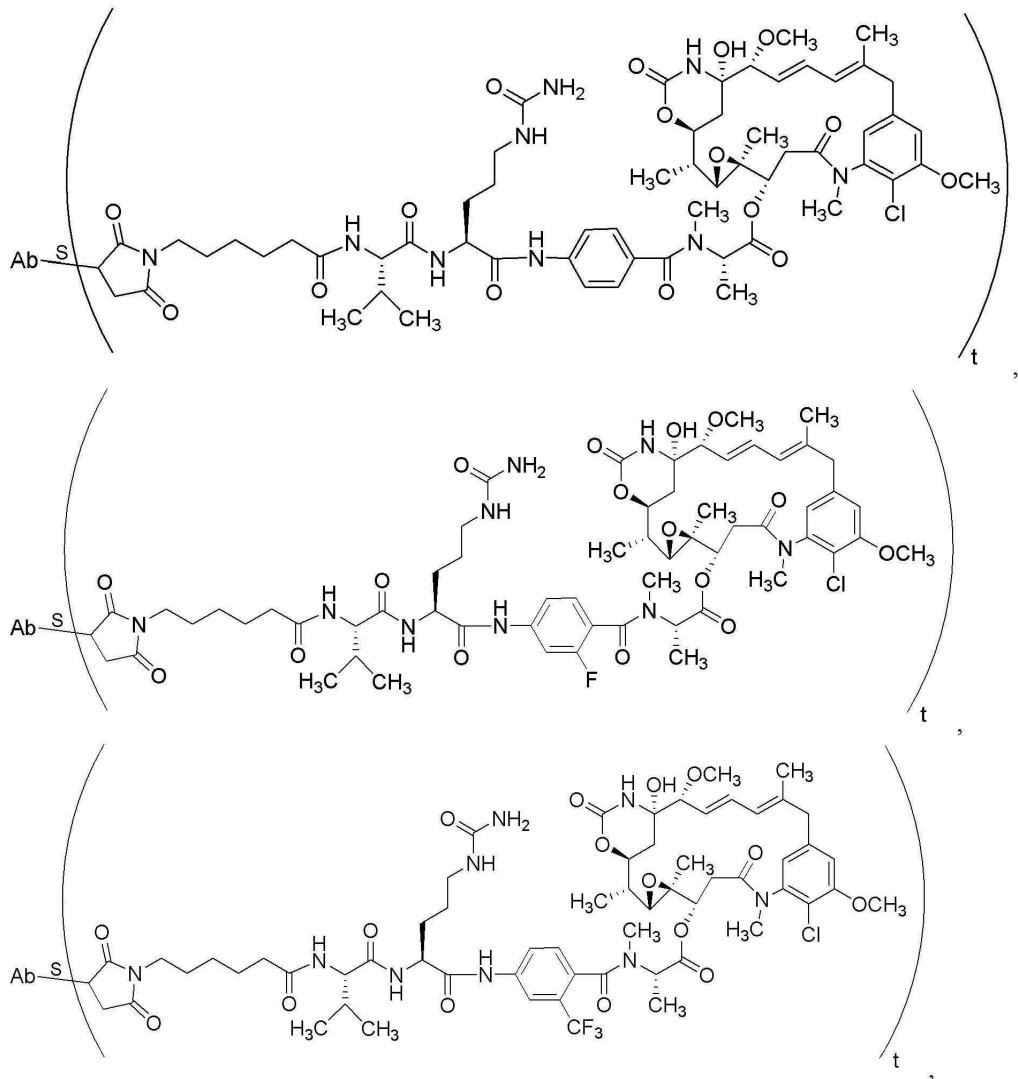


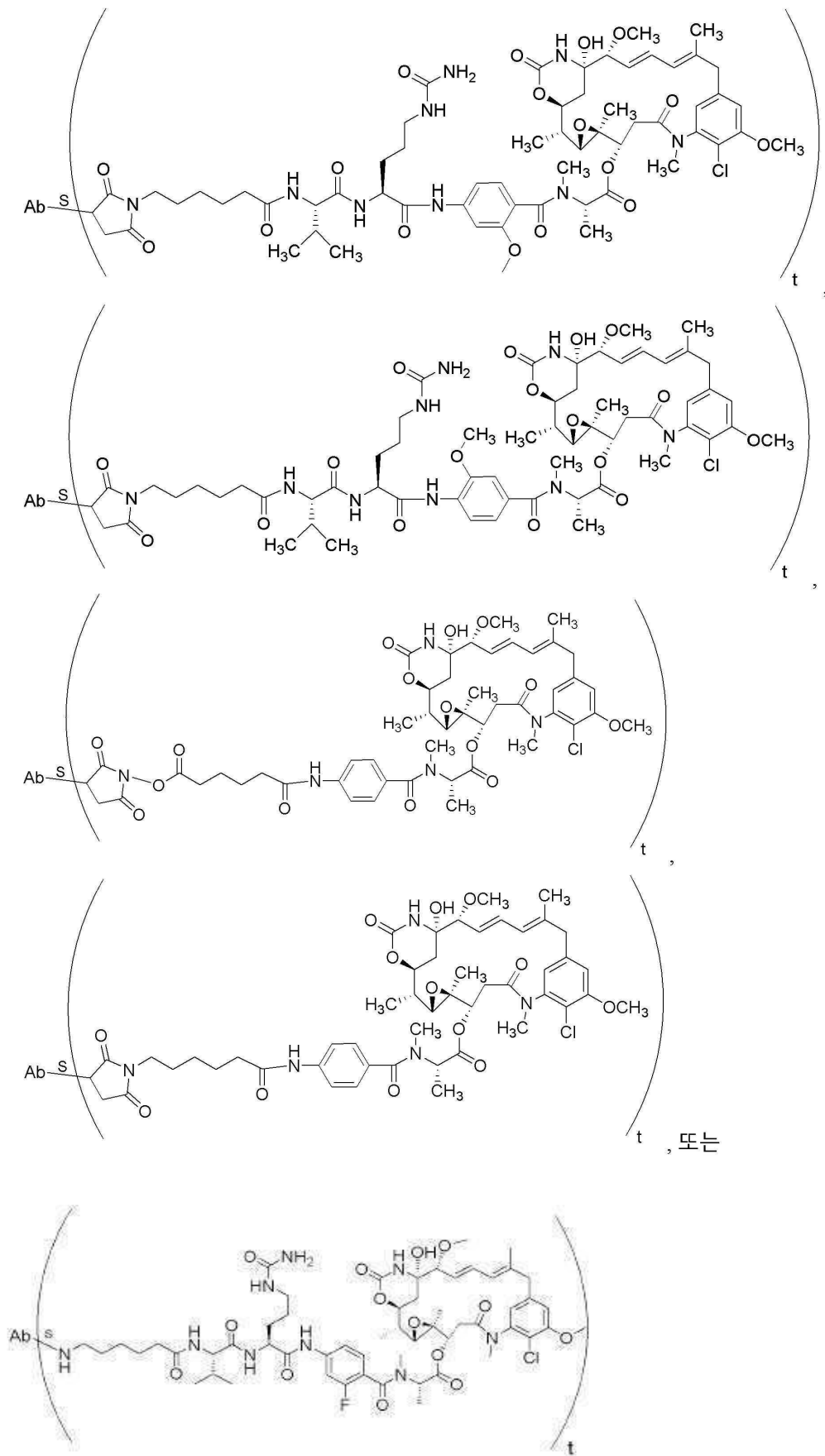
, 또는



청구항 115

하기 중에서 선택되는 항체 약물 컨주게이트:





여기서, t는 0 내지 8의 정수이다.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은, "메이탄시노이드 유도체, 이의 컨주게이트 및 이를 사용한 증식성 질환의 치료 방법"이란 표제 하에 2015년 3월 27일자로 출원된 미국 가출원 제 62/139,044호의 우선권을 주장하고, 또한 "메이탄시노이드 유도체, 이의 컨주게이트 및 이를 사용한 증식성 질환의 치료 방법"이란 표제 하에 2015년 11월 6일자로 출원된 미국 가출원 제 62/252,239호의 우선권을 주장한다. 이러한 가출원 각각의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참고 문헌으로 본원에 원용된다.

[0002] 기술 분야

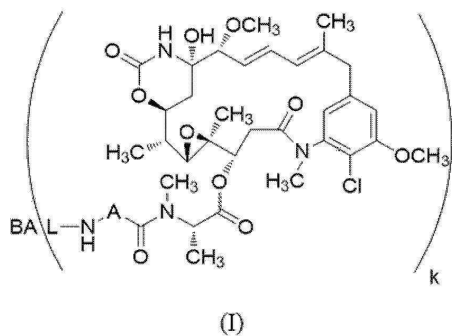
[0003] 본원은 메이탄시노이드 유도체, 이의 컨주게이트, 및 이를 사용한 증식성 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004] 증식성 질환, 예컨대, 암은 비정상 세포의 비조절된 성장을 특징으로 한다. 증식성 질환에 대한 종래의 치료는 수술, 방사선, 화학 요법, 호르몬-기반 요법 및/또는 면역 요법을 포함한다. 이러한 다수의 치료들, 특히, 화학 요법은 비정상 세포의 확산을 제한하는 항-증식성 약물을 사용한다. 그러나, 이들 약물은 보통 세포를 사멸하는 이들의 능력에 분별력이 없으며, 정상 및 비정상 세포 모두에 작용한다. 이러한 문제를 해결하기 위하여, 비정상 세포를 선택적으로 표적화하기 위한 독소를 동반한 종양-표적화된 프로브 (예: 항체 또는 성장 인자)에 대한 컨주게이트의 사용을 비롯한, 표적화된 약물 전달에 대한 다양한 접근법이 조사되었다. 항체 약물 컨주게이트 (ADC)는 화학적 링커를 통해 세포독성제에 결합된 항체로 구성된 화합물이다. 이러한 화합물은 세포독성제를 비정상 세포로 전달하기 위하여 이의 표적에 대한 항체의 결합 특이성을 발휘한다. 따라서, 항-증식성 화합물 및 이의 컨주게이트에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0005] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



[0006]

[0007] 상기 식에서,

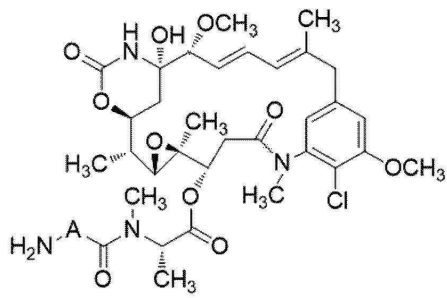
[0008] A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

[0009] L은 링커이고;

[0010] BA는 결합제이고;

[0011] k는 1 내지 30의 정수이다. 또한, 화학식 (I)의 화합물의 입체이성질체가 본원에 제공된다.

[0012] 또한, 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되며:

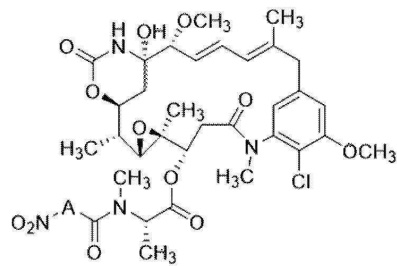


(II)

[0013]

[0014] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다. 또한, 화학식 (II)의 화합물의 입체이성질체가 본원에 제공된다.

[0015] 또한, 화학식 PP5의 화합물, 또는 이의 염이 본원에 제공되며:

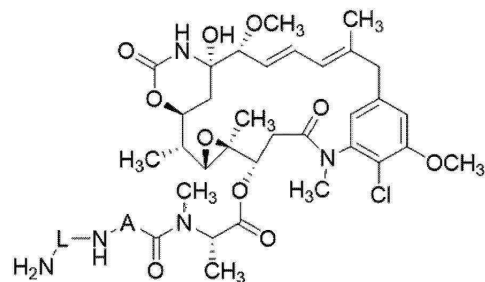


PP5

[0016]

[0017] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다. 또한, 화학식 PP5의 화합물의 입체이성질체가 본원에 제공된다.

[0018] 또한, 화학식 PT1의 화합물, 또는 이의 염이 본원에 제공되며:



PT1

[0019]

[0020] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L은 링커이다. 또한, 화학식 PT1의 화합물의 입체이성질체가 본원에 제공된다.

[0021] 또한, 본원에 기재된 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0022] 또한, 본원에 기재된 키주게이트를 투여하는 단계를 포함하는 증식성 질환의 치료 방법이 제공된다.

[0023] 또한, 탈글리코실화된 (deglycosylated) 항체 또는 비글리코실화된 (aglycosylated) 항체를 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 화학식 (PT1)의 화합물과 반응시키는 단계를 포함하는, 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이 본원에 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0024]

- 도 1은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미도-시트룰린-발린-카프롤릴-6-말레이미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 2는 세포 생존능 (%) vs. 실시예 41에서 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 3은 세포 생존능 (%) vs. 실시예 41에서 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 4는 세포 생존능 (%) vs. 실시예 41에서 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 5는 세포 생존능 vs. 실시예 41에서 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 6은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-플루오로)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 7은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 8은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-메톡시)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 9는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 10은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 11은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 12는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메톡시-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 13은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 14는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-클로로-4-아미노-5-플루오로)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 15는 치환기 R이 본원과 하기에 정의된 화학식 (II)의 화합물을 제조하기 위한 일반 합성 과정을 도시한다.
- 도 16은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2,5-디플루오로-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 17은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-플루오로-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 18은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-클로로-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 19는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(5-아미노-8-카르복시퀴놀린)카르복사미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 20은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-브로모-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 21은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 22는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메틸-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 23은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 24는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(8-아미노-5-카르복시퀴놀린)카르복사미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 25는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 26은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-6-아민을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.

- 도 27은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-메톡시-5-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 28은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-메톡시)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 29는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-5-플루오로)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 30은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-플루오로-5-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 31은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 32는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-플루오로)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 33은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-아디픽-NHS를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 34는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미드-Cap-Mal을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 35는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-메틸설포닐-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 36은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-하이드록시-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 37은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 38은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(4-메톡시-2-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 39는 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-모르폴리노-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 40은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아세트아미도-4-아미노)벤즈아미드를 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 41은 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-Cit-Val-cap-디브로모메틸아크릴을 제조하기 위한 합성 과정을 도시한다.
- 도 42는 실시예 43으로부터의 항체 약물 컨주게이트인, PRLR-Q-63 컨주게이트의 비회선상 (deconvoluted) 질량 분광분석 (MS) 스펙트럼을 도시한다.
- 도 43은 실시예 43으로부터의 이소형 대조군-Q-63 컨주게이트의 비회선상 질량 분광분석 (MS) 스펙트럼을 도시한다.
- 도 44는 세포 생존능 (%) vs. 실시예 45에 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 45는 실시예 45에 시험된 특정 화합물의 세포 생존능 (%) vs. Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 46은 세포 생존능 (%) vs. 실시예 45에 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.
- 도 47은 세포 생존능 (%) vs. 실시예 45에 시험된 특정 화합물의 Log_{10} [M]의 플롯을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

A. 정의

본원에 사용된 바와 같이, "알킬"은 1가의 포화 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알킬은 임의로 치환되며, 선형, 분지된, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로 알킬일 수 있다. 알킬은 1-20개 탄소 원자를 갖는 알킬, 즉, C_{1-20} 알킬; 1-12개 탄소 원자를 갖는 알킬, 즉, C_{1-12} 알킬; 1-8개 탄소 원자를 갖는 알킬, 즉, C_{1-8} 알킬; 1-6개 탄소 원자를 갖는 알킬, 즉, C_{1-6} 알킬; 및 1-3개 탄소 원자를 갖는 알킬, 즉, C_{1-3} 알킬을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알킬 모이어티의 예로는, 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *i*-부틸, 펜틸 모이어티, 헥실 모이어티, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같이 할로젠, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I 중에서 선

택된 적어도 1개 치환기를 포함하는 알킬을 지칭한다.

[0028] 본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"은 적어도 2개 탄소 원자 및 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알케닐은 임의로 치환되며, 선형, 분지된, 또는 사이클릭일 수 있다. 알케닐은, 2-20개 탄소 원자를 갖는 알케닐, 즉, C_{2-20} 알케닐; 2-12개 탄소 원자를 갖는 알케닐, 즉, C_{2-12} 알케닐; 2-8개 탄소 원자를 갖는 알케닐, 즉, C_{2-8} 알케닐; 2-6개 탄소 원자를 갖는 알케닐, 즉, C_{2-6} 알케닐; 및 2-4개 탄소 원자를 갖는 알케닐, 즉, C_{2-4} 알케닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알케닐 모이어티의 예로는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 및 사이클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0029] 본원에 사용된 바와 같이, "알킬닐"은 적어도 2개 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알킬닐은 임의로 치환되며, 선형, 분지된 또는 사이클릭일 수 있다. 알킬닐은 2-20개 탄소 원자를 갖는 알킬닐, 즉, C_{2-20} 알킬닐; 2-12개 탄소 원자를 갖는 알킬닐, 즉, C_{2-12} 알킬닐; 2-8개 탄소 원자를 갖는 알킬닐, 즉, C_{2-8} 알킬닐; 2-6개 탄소 원자를 갖는 알킬닐, 즉, C_{2-6} 알킬닐; 및 2-4개 탄소 원자를 갖는 알킬닐, 즉, C_{2-4} 알킬닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알킬닐 모이어티의 예로는 에티닐, 프로페닐 및 부티닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0030] 본원에 사용된 바와 같은 "알콕시"는 탄화 수소가 산소 원자에 대한 단일 결합을 포함하고, 라디칼이 산소 원자에 배치되는, 예컨대, 에톡시에 대해 $CH_3CH_2-O \cdot$ 인, 1가의 포화 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알콕시 치환기는, 알콕시 치환기의 이러한 산소 원자를 통해 치환되는 화합물에 결합한다. 알콕시는 임의로 치환되며, 선형, 분지된 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알콕시일 수 있다. 알콕시는 1-20개 탄소 원자를 갖는 알콕시, 즉, C_{1-20} 알콕시; 1-12개 탄소 원자를 갖는 알콕시, 즉, C_{1-12} 알콕시; 1-8개 탄소 원자를 갖는 알콕시, 즉, C_{1-8} 알콕시; 1-6개 탄소 원자를 갖는 알콕시, 즉, C_{1-6} 알콕시; 및 1-3개 탄소 원자를 갖는 알콕시, 즉, C_{1-3} 알콕시를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 알콕시 모이어티의 예로는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, s-부톡시, t-부톡시, i-부톡시, 펜톡시 모이어티, 헥스옥시 모이어티, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시, 및 사이클로헥스옥시를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0031] 본원에 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 상기 정의된 바와 같이 할로젠, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I 중에서 선택된 적어도 하나의 치환기를 포함하는 알콕시를 지칭한다.

[0032] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 고리 원자가 탄소 원자인 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭한다. 아릴은 임의로 치환되며, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴 모이어티의 예로는 6 내지 20개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴, 즉, C_{6-20} 아릴; 6 내지 15개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴, 즉, C_{6-15} 아릴; 및 6 내지 10개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴, 즉, C_{6-10} 아릴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 아릴 모이어티의 예로는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 및 피레닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0033] 본원에 사용된 바와 같이, "아릴렌"은 고리 원자가 탄소 원자로만 구성된 방향족 화합물의 2가 모이어티를 지칭한다. 아릴렌은 임의로 치환되며, 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴 모이어티의 예로는 6 내지 20개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴렌, 즉, C_{6-20} 아릴렌; 6 내지 15개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴렌, 즉, C_{6-15} 아릴렌, 및 6 내지 10개 고리 탄소 원자를 갖는 아릴렌, 즉, C_{6-10} 아릴렌을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0034] 본원에 사용된 바와 같이, "알카릴"은 적어도 하나의 알킬로 치환된 아릴을 지칭한다. 알카릴은 임의로 치환된다.

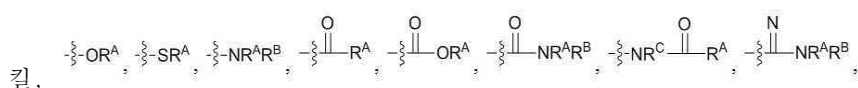
[0035] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알케닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 대체된 알케닐을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알킬닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 대체된 알케닐을 지칭한다. 적절한 헤테로 원자로는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 헤테로알킬 모이어티의 예로는 아미노알킬, 설포닐알킬, 설피닐알킬을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 헤테로알킬 모이어티의 예는 메틸아미노, 메틸설포닐, 및 메틸설피닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0036] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 고리 원자가 탄소 원자 및 적어도 하나의 산소, 황, 질소 또는 인 원자를 함유하는 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭한다. 헤테로아릴 모이어티의 예로는 5 내지 20 개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴; 5 내지 15개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴; 및 5 내지 10개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴은 임의로 치환된다.

[0037] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴렌"은 방향족 고리의 하나 이상의 고리 원자가 산소, 황, 질소 또는 인 원자로 대체된 아릴렌을 지칭한다. 헤테로아릴렌은 임의로 치환된다.

[0038] 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로 원자로 대체된 사이클로알킬을 지칭한다. 적절한 헤테로 원자로는 질소, 산소 및 황 원자를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 헤테로사이클로알킬은 임의로 치환된다. 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예로는 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 옥사닐, 또는 티아닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0039] 본원에 사용된 바와 같이, 라디칼 모이어티, 예컨대, 임의로 치환된 알킬을 설명하는 경우 사용되는 "임의로 치환된"은, 이러한 모이어티가 하나 이상의 치환기에 임의로 결합된다는 것을 의미한다. 이러한 치환기의 예로는 할로, 시아노, 니트로, 할로알킬, 아지도, 에폭시, 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클로알



[0040] $\begin{array}{c} \text{---NRC(=O)NR}^A\text{R}^B, \text{---S(O)-R}^A, \text{---S(O)}_2\text{-R}^A, \text{---N(R}^A\text{)---}, \text{---O---}, \text{---S---} \end{array}$ 을 포함하나, 이에 제한되지 않으며, 여기서, R^A , R^B , 및 R^C 는 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, R^A 및 R^B 는 이들이 결합된 원자와 함께 포화 또는 불포화 카르보사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 상기 고리는 임의로 치환되고, 하나 이상의 고리 원자는 헤테로 원자로 임의로 대체된다. 일부 실시형태에서, R^A , R^B , 및 R^C 는 수소 원자가 아니다. 일부 예에서, R^A 는 메틸이다. 일부 예에서, R^A 는 메틸아미노, 메틸설포닐, 및 메틸설피닐이다. 일부 예에서, R^A 는 메틸아미노이다. 특정 실시형태에서, 라디칼 모이어티는 임의로 치환된 헤테로아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 카르보사이클릭 고리, 임의로 치환된 헤테로아릴 상의 치환기, 임의로 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의로 치환된 포화 또는 불포화 카르보사이클릭 고리로 임의로 치환되며, 이들이 치환되는 경우, 부가 치환기로 추가로 임의로 치환된 치환기로 치환되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 기가 임의로 치환되는 경우, 상기 기에 결합된 치환기는 달리 지시되지 않는 한 비치환된다.

[0041] 본원에 사용된 바와 같이, "결합제"는 소정의 결합 파트너에 특이성을 가지고 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다.


[0042] 본원에 사용된 바와 같이, "링커"는 본원에 기재된 메이탄시노이드 유도체에 대한 결합제에 공유결합하는 2가 모이어티를 지칭한다.

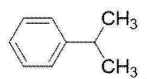
[0043] 본원에 사용된 바와 같이, "아미드 합성 조건"은, 예를 들어, 카르복실산, 활성화된 카르복실산, 또는 아실 할라이드를 아민과 반응시킴으로써, 아민의 형성에 영향을 끼치기에 적절한 반응 조건을 지칭한다. 일부 예에서, 아미드 합성 조건은 카르복실산 및 아민 간의 아미드 결합을 형성하는데 영향을 끼치기에 적절한 반응 조건을 지칭한다. 이러한 일부 예에서, 상기 카르복실산은, 아민과 반응하여 아미드를 형성하기 전에 먼저 활성화된 카르복실산으로 전환된다. 아미드 형성에 영향을 끼치는 적절한 조건은 카르복실산과 아민 간과의 반응에 영향을 끼치는 시약을 사용하는 것들, 예를 들어, 디사이클로헥실카르보디이미드 (DCC), 디이소프로필카르보디이미드 (DIC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyAOP), 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrOP), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸루로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDC), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트 (CIP), 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진 (CDMT), 및 카르보닐디이미다졸

(CDI)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 예에서, 카르복실산은 아민과 반응하여 아마이드 결합을 형성하기 전에 활성화된 카르복실릭 에스테르로 먼저 전환된다. 특정 실시형태에서, 상기 카르복실산은 시약과 반응한다. 상기 시약은 카르복실산을 탈양성자화하고, 이어서 양성자화된 시약 상에 탈양성자화된 카르복실산에 의한 친핵성 공격의 결과로 탈양성자화된 카르복실산과 함께 생성물 콤플렉스를 형성함으로써 카르복실산을 활성화시킨다. 특정 카르복실산에 대해서, 이러한 활성화된 에스테르는 전환 이전의 카르복실산보다 아민에 의한 후속의 친핵성 공격에 더 취약하다. 이는 아민 결합 형성을 야기한다. 이와 같이, 카르복실산은 활성화된 것으로 기재된다. 예시적인 시약으로는 DCC 및 DIC를 포함한다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같이, "치료학적 유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리가 필요한 환자에게 치료학적 이점을 제공하거나, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다.

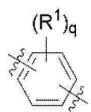
[0045] 특정 기, 모이어티, 치환기 및 원자는 결합을 교차하거나, 결합된 기, 모이어티, 치환기, 원자를 통해 상기 원

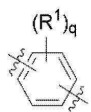
자를 나타내기 위한 결합들이 물결모양의 선으로 묘사된다. 예를 들어, 로 묘사된 프로필기로 치환된 페닐기는 하기의 구조를 갖는다:

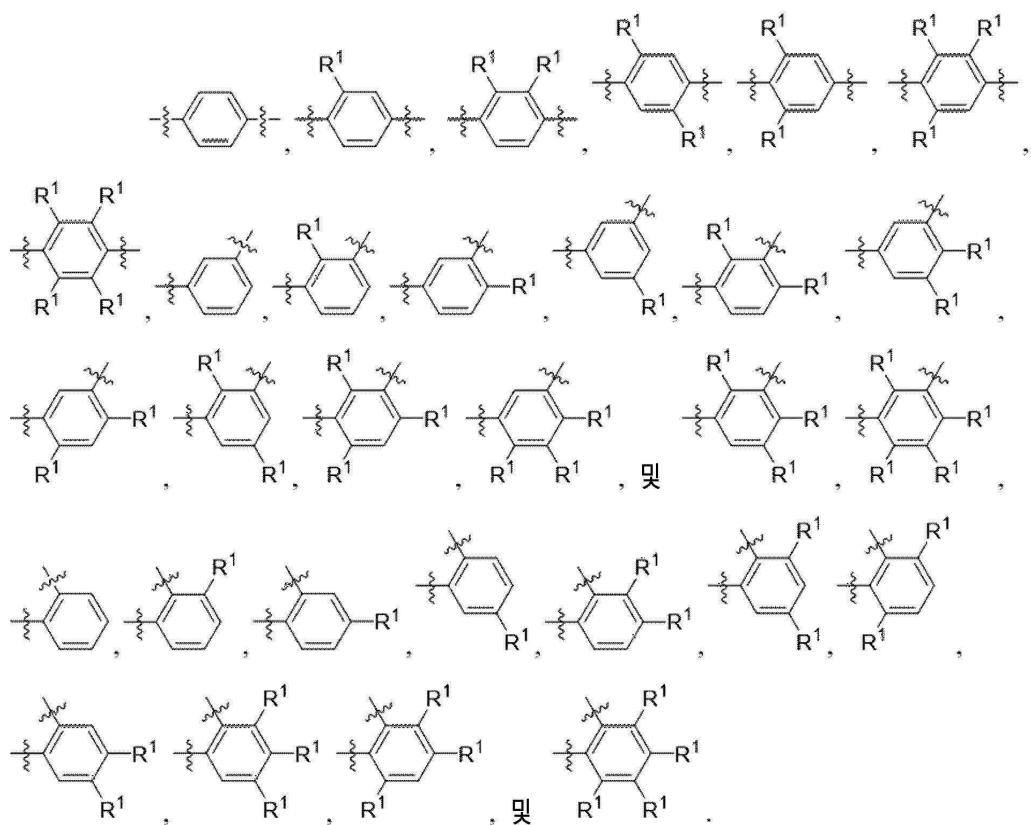


[0046]

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 고리 원자 간의 결합을 통해 사이클릭 기 (예: 방향족, 헤테로방향족, 축합 고리, 및 포화 또는 불포화 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬)에 결합된 치환기를 도시하는 삽화는, 달리 지시되지 않는 한, 본원에 설명된 기술 또는 본 개시 내용과 관련된 분야에 공지된 기술에 따라, 상기 사이클릭기가, 사이클릭 기 중 임의의 고리 위치에서 또는 축합 고리기 중 임의의 고리 상에서의 치환기로 치환될 수 있다는 것



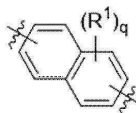
을 의미하는 것이다. 예를 들어, 상기 기는 , 이며, 여기서, 아래 첨자 q는 0 내지 4의 정수이고, 치환기 R¹의 위치가 일반적으로 기재되며, 치환기 R¹의 위치가 하기로 구체적으로 기재되는 하기 기들을 포함한다:

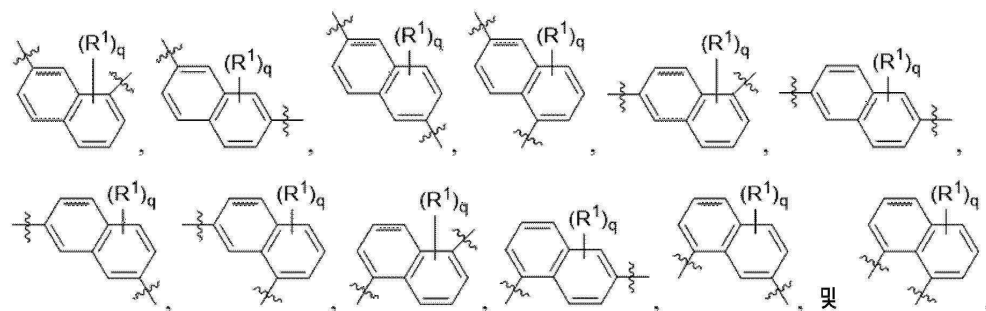


[0048]

[0049]

또한, 예를 들어, 고리 원자 간의 결합을 통해 사이클릭 기에 결합된 R^1 이외의 치환기의 위치가 일반적으로 기

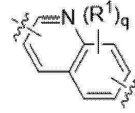
재되는 , 는 R^1 이외의 다른 치환기의 위치가 구체적으로 하기로 기재된 기들을 포함한다:

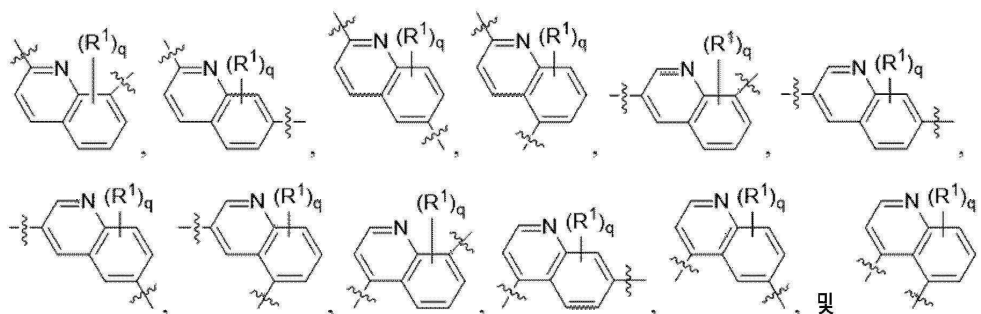


[0050]

[0051]

또한, 예를 들어, 고리 원자 간의 결합을 통해 사이클릭 기에 결합된 R^1 이외의 다른 치환기의 위치가 일반적으

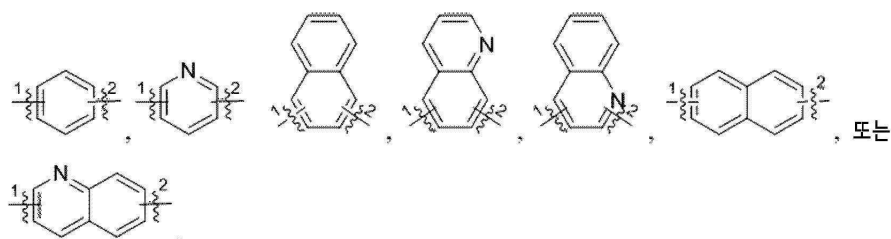
로 기재되는 , 는 R^1 이외의 다른 치환기의 위치가 구체적으로 하기로 기재된 기들을 포함한다:



[0052]

[0053]

R^1 이외의 다른 치환기의 위치가 구체적으로 기재된 각각의 이러한 구조에서, 치환기 R^1 은 사이클릭 기 중 임의의 고리 위치 또는 R^1 이외의 다른 치환기 중 하나로 점유되지 않는 축합 고리기 중 임의의 고리에 결합될 수 있다. 하기의 비제한적인 대표적 예시는 사이클릭 기가 임의의 고리 위치에서 또는 하기의 축합 고리 기 중의 고리 상에 나타난 치환기로 치환될 수 있다는 것을 나타낸다:



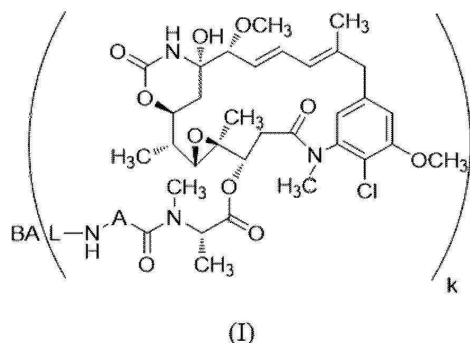
[0054]

[0055]

B. 컨주게이트

[0056]

화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되며:



[0057]

[0058]

상기 식에서,

[0059]

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

[0060]

L은 링커이고;

[0061]

BA는 결합제이고;

[0062]

k는 1 내지 30의 정수이다.

[0063]

1. "A" 모이어티

[0064]

일부 실시형태에서, A는 아릴렌이다. 일부 실시형태에서, A는 헤테로아릴렌이다. 일부 실시형태에서, 상기 아릴렌 또는 헤테로아릴렌은 하나 이상의 전자 회수기 (withdrawing group) 및/또는 하나 이상의 전자 공여기 (donating group)로 치환된다.

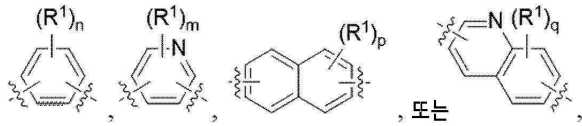
[0065]

일부 실시형태에서, A는 임의로 치환된 벤젠, 피리딘, 나프탈렌, 또는 퀴놀론의 2가 라디칼이다.

[0066]

일부 실시형태에서, A는 아미노, 아미도, 알킬, 할로, 할로알킬, 알콕시 및 할로알콕시로 이루어진 그룹 중에서 선택된 구성원으로 임의로 치환되는 벤젠의 2가 라디칼이다.

[0067] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0068]

[0069] 상기 식에서,

[0070] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클로

알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0071] 여기서, R^A는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

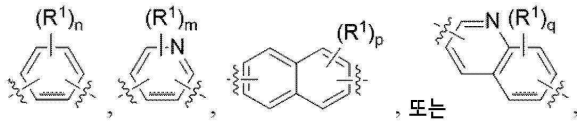
[0072] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0073] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0074] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0075] q는 0 내지 5의 정수이다.

[0076] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0077]

[0078] 상기 식에서,

[0079] R¹은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로,

$-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0080] 여기서, R^A는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

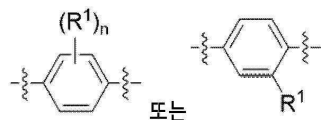
[0081] n은 0 내지 4이고;

[0082] m은 0 내지 3이고;

[0083] p는 0 내지 6이고;

[0084] q는 0 내지 5이다.

[0085] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0086]

[0087] 상기 식에서,

[0088] R¹은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알

킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0089] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0090] n 은 0 내지 4의 정수이고;

[0091] m 은 0 내지 3의 정수이고;

[0092] p 는 0 내지 6의 정수이고;

[0093] q 는 0 내지 5의 정수이다.

[0094] 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다.

[0095] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0이다.

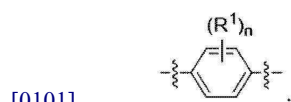
[0096] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{SO}_2R^A$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{SO}_2R^A$ 이고, 여기서, R^A 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 하이드록실이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 N-메틸포름아미드이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 모르폴리닐이다.

[0097] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n , m , p , 또는 q 는 0이다.

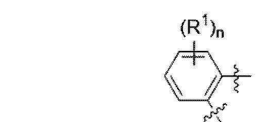
[0098] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



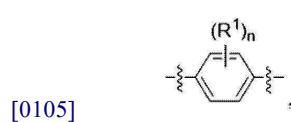
[0100] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0102] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:

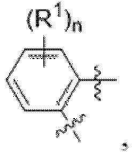


[0104] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0106] 여기서, n 은 0, 1 또는 2이다.

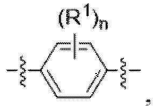
[0107] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0108]

[0109] 여기서, n 은 0, 1 또는 2이다.

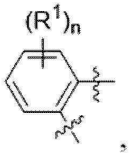
[0110] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0111]

[0112] 여기서, n 은 0 또는 1이고; R^1 은 알콕시, 할로 또는 할로알킬이다.

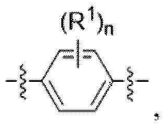
[0113] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0114]

[0115] 여기서, n 은 0 또는 1이고; R^1 은 알콕시, 할로 또는 할로알킬이다. 일부 예에서, R^1 은 알콕시이다.

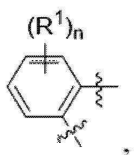
[0116] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0117]

[0118] 여기서, n 은 0 또는 1이고; R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

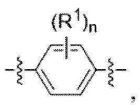
[0119] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0120]

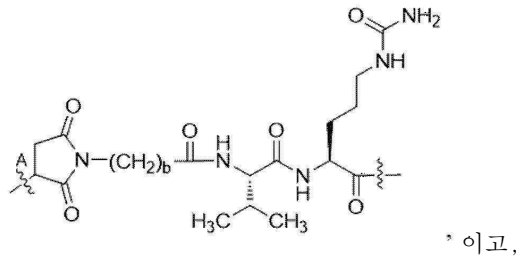
[0121] 상기 식에서, n 은 0 또는 1이고; R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 예에서, R^1 은 C_{1-6} 알콕시이다.

[0122] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



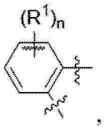
[0123]

[0124] 여기서, n 은 0 또는 1이고; R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이고; L은



[0125] 여기서, b는 2 내지 8의 정수이고, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합체에 대한 결합이다.

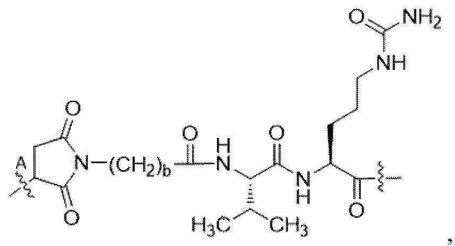
[0126] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0127]

[0128] 여기서, n은 0 또는 1이고; R¹은 C₁₋₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;

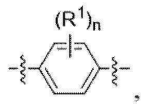
[0129] L은 하기이고:



[0130]

[0131] 여기서, b는 2 내지 8의 정수이고, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 은 결합체에 대한 결합이다.

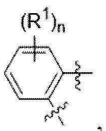
[0132] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0133]

[0134] 상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

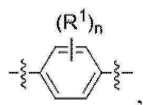
[0135] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0136]

[0137] 상기 식에서, n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0138] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



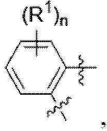
[0139]

[0140] 상기 식에서,

[0141] R¹은 C₁₋₆ 알킬, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고;

[0142] n은 0, 1 또는 2이다.

[0143] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



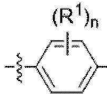
[0144] ,

[0145] 상기 식에서,

[0146] R¹은 C₁-₆ 알킬, 할로, 또는 C₁-₆ 할로알킬이고;

[0147] n은 0, 1 또는 2이다.

[0148] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



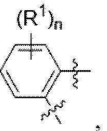
[0149] ,

[0150] 상기 식에서,

[0151] R¹은 C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 알콕시, 할로, C₁-₆ 할로알킬, 또는 C₁-₆ 할로알콕시이고;

[0152] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0153] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



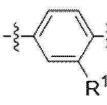
[0154] ,

[0155] 상기 식에서,

[0156] R¹은 C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 알콕시, 할로, C₁-₆ 할로알킬, 또는 C₁-₆ 할로알콕시이고;

[0157] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0158] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

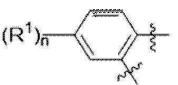


[0159] ,

[0160] 상기 식에서,

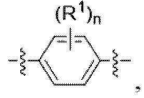
[0161] R¹은 C₁-₆ 알킬, C₁-₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁-₆ 할로알킬이다. 특정의 이러한 실시형태에서, R¹은 메톡시 또는 메틸이다. 일부 구체적인 실시형태에서, R¹은 메톡시이다.

[0162] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0163] ,

[0164] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0165]

[0166] 상기 식에서,

[0167] R^1 은 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

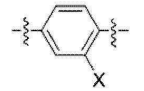
[0168] n은 0, 1 또는 2이다.

[0169] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0170]

[0171] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

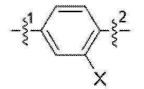


[0172]

[0173] 상기 식에서,

[0174] X는 수소 원자, 할로, 또는 트리플루오로메틸이다.

[0175] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0176]

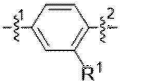
[0177] 상기 식에서,

[0178] X는 수소 원자, 할로, 또는 트리플루오로메틸이고;

[0179] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0180] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0181] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



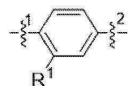
[0182]

[0183] 상기 식에서,

[0184] R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시 또는 하이드록실이고;

[0185] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0186] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다. 일부 실시형태에서 A는 하기이고:



[0187]

[0188]

상기 식에서,

[0189]

R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 또는 하이드록실이고;

[0190]

$\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0191]

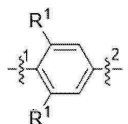
$\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

[0192]

일부 실시형태에서, R^1 은 설포닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 N-메틸포름아미드이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 하이드록실이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 모르폴리닐이다.

[0193]

일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0194]

[0195]

상기 식에서,

[0196]

R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고;

[0197]

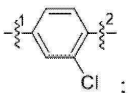
$\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0198]

$\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 알킬 또는 알콕시이다. 일부 구체적인 실시형태에서, R^1 은 프로필아미노, 디플루오로-메톡시, 페닐, 2-플루오로페닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

[0199]

일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0200]

[0201]

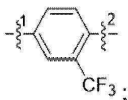
$\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0202]


$\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.


[0203]

일부 실시형태에서, A는 하기이고:

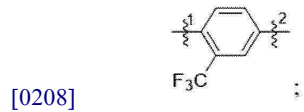



[0204]


[0205]  는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0206]  는 카르보닐에 대한 결합이다.

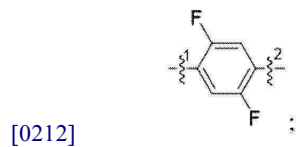
[0207] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:





[0209]  는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0210]  는 카르보닐에 대한 결합이다.

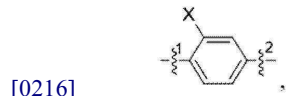
[0211] 일부 실시형태에서, A는 하기이고;



[0213]  는 질소 원자에 대한 결합이고;


[0214]  는 카르보닐에 대한 결합이다.


[0215] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



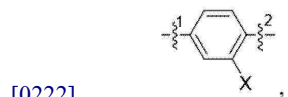
[0217] 상기 식에서,

[0218] X는 F, Cl, Br, CN, 메톡시, 디메틸아미노 또는 사이클로프로필이고;

[0219]  는 질소 원자에 대한 결합이고;


[0220]  는 카르보닐에 대한 결합이다.


[0221] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



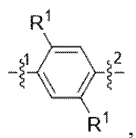
[0223] 상기 식에서,

[0224] X는 F, Cl, Br, CN, 메톡시, 디메틸아미노, 1-메틸-에틸-티오 또는 사이클로프로필이고;

[0225]  는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0226]  는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0227] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0228]

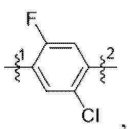
[0229] 상기 식에서,

[0230] 각각의 R¹은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;

[0231] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0232] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R¹은 수소, 플루오로, 트리플루오로메틸, 또는 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R¹은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다.

[0233] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



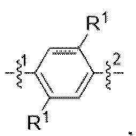
[0234]

[0235] 상기 식에서,

[0236] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0237] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0238] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0239]

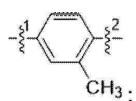
[0240] 상기 식에서,

[0241] R¹은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알킬 또는 할로알콕시이고;

[0242] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0243] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0244] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

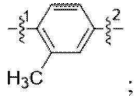


[0245]

[0246] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0247] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0248] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

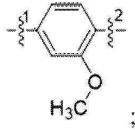


[0249]

[0250] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0251] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0252] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

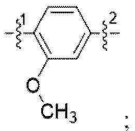


[0253]

[0254] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0255] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0256] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

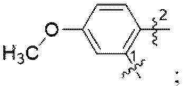


[0257]

[0258] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0259] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0260] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

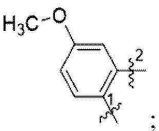


[0261]

[0262] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0263] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0264] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

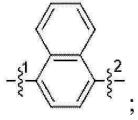


[0265]

[0266] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0267] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0268] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

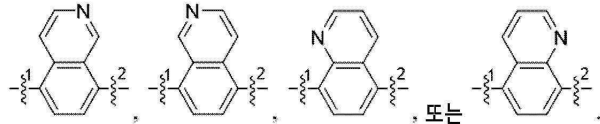


[0269]

[0270] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

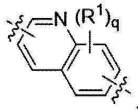
[0271] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0272] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



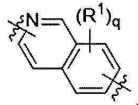
[0273]

[0274] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



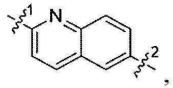
[0275]

[0276] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0277]

[0278] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



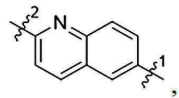
[0279]

[0280] 상기 식에서,

[0281] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0282] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0283] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



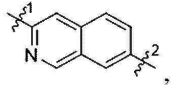
[0284]

[0285] 상기 식에서,

[0286] ---^1 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0287] ---^2 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0288] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



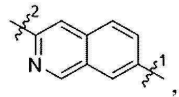
[0289]

[0290] 상기 식에서,

[0291] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0292] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0293] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



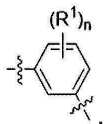
[0294]

[0295] 상기 식에서,

[0296] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

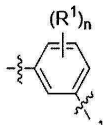
[0297] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0298] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0299]

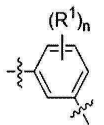
[0300] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0301]

[0302] 상기 식에서, n은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0303] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



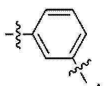
[0304]

[0305] 상기 식에서,

[0306] R^1 은 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 헤테로알킬이고;

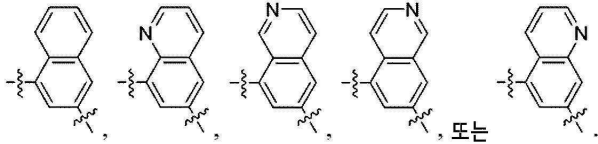
[0307] n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

[0308] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



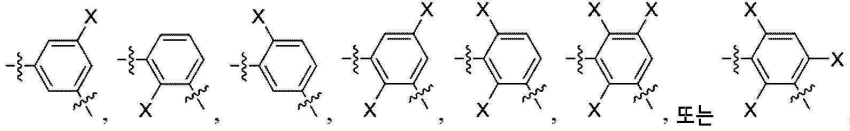
[0309]

[0310] 일부 실시형태에서, A는 하기이다:



[0311]

[0312] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

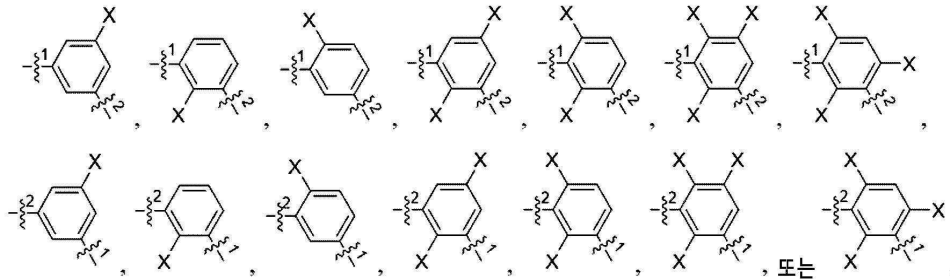


[0313]

[0314] 상기 식에서,

[0315] X는 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로알킬이다. 일부 실시형태에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 디메틸아미노, 메틸아미노, 메톡시, 에톡시, 또는 트리플루오로메틸이다.

[0316] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0317]

[0318] 상기 식에서,

[0319] X는 각 경우에 독립적으로, 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로알킬이다. 일부 실시형태에서, X는 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 디메틸아미노, 메틸아미노, 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고;

[0320] $\text{---}\overset{1}{\text{N}}\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

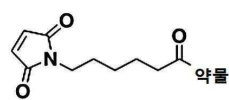
[0321] $\text{---}\overset{2}{\text{C}}\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다.

[0322] 2. 링커

[0323] 본원에 기재된 권주게이트의 링커 부분은 본원에 기재된 메이탄시노이드 유도체에 대한 결합체에 공유 결합하는 2가 모이어티이다. 적절한 링커는 효소의 존재하에서, 또는 특정 pH 범위 또는 값에서 메이탄시노이드 부분을 방출하는 것들을 포함한다.

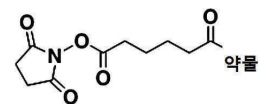
[0324] 일부 실시형태에서, 링커는 효소-절단가능한 모이어티를 포함한다. 예시적인 효소-절단가능한 모이어티로는 펩티드 결합, 에스테르 결합, 하이드라존, 및 디설파이드 결합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 링커는 카텝신-절단가능한 링커를 포함한다.

[0325] 일부 실시형태에서, 링커는 비-절단가능한 모이어티를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-절단가능한 링커는



또는 이의 잔기이다. 일부 실시형태에서, 비-절단가능한 링커는

또는 이의 잔기이다.



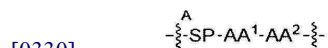
[0326] 또한, 적절한 링커는 단일 결합체, 예컨대, 항체의 2개 시스테인 잔기에 화학적으로 결합되는 것들을 포함하나,

이에 제한되지 않는다. 이러한 링커는 컨주게이션 과정의 결과로 분해되는 항체의 디설파이드 결합을 모방하는 것을 제공할 수 있다.

[0327] 일부 실시형태에서, 링커는 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 적절한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성성 (proteinogenic), 비-단백질생성성, 및 L- 또는 D- α-아미노산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 링커는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아르파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 알기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 또는 이의 유도체를 포함한다.

[0328] 일부 실시형태에서, 링커는 발린 및 시트룰린을 포함한다.

[0329] 일부 실시형태에서, 링커는 하기와 같다:



[0331] 상기 식에서,

[0332] SP는 스페이서이고;

[0333] $\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

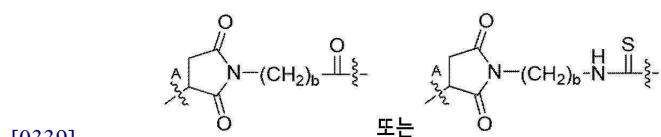
[0334] AA¹은 아미노산이고;

[0335] AA²는 아미노산이다.

[0336] 상기 스페이서는 AA¹-AA² 모이어티를 결합제 (BA)에 연결하는 2가 모이어티이다. 적절한 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 스페이서의 말단, 즉, 결합제 또는 AA¹에 직접 결합된 스페이서의 부분은, 컨주게이트의 화학적 합성 동안 네이키드 항체 또는 AA¹을 스페이서로 커플링하기 위해 사용되는 반응성 모이어티로부터 유래된 모이어티일 수 있다.

[0337] 일부 실시예에서, 적절한 스페이서는 1급 아민-종결된 (terminated) 알킬렌 또는 1급-아민 종결된 폴리에틸렌 글리콜을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 스페이서의 1급 아민-종결된 말단은 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화됨에 직접 결합될 수 있다.

[0338] 일부 실시형태에서, 스페이서는 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 C₅₋₇ 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기와 같다:

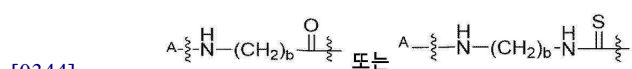


[0340] 상기 식에서,

[0341] $\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0342] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0343] 일부 실시형태에서, 스페이서는 1급 아민-종결된 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 NH₂-C₅₋₇ 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서 스페이서는 하기와 같다:

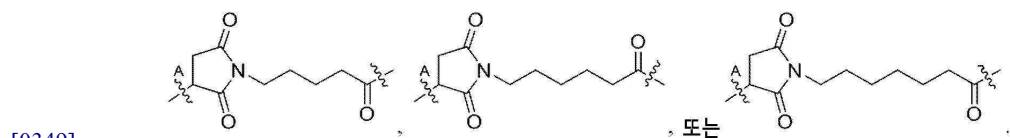


[0345] 상기 식에서,

[0346] $\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0347] b는 2 내지 8의 정수이다.

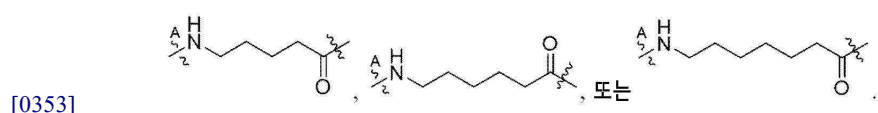
[0348] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0350] 상기 식에서,

[0351] A 는 결합제에 대한 결합이다.

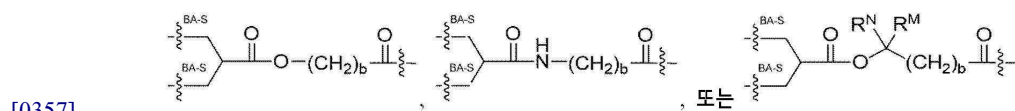
[0352] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0354] 상기 식에서,

[0355] A 는 결합제에 대한 결합이다.

[0356] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0358] 상기 식에서,

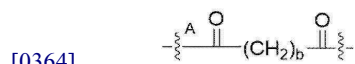
[0359] R^{N} 은 수소 원자 또는 알킬이고;

[0360] R^{M} 은 알킬이고;

[0361] BA-S 로 표시된 2개 결합은 결합제의 시스테인에 대한 결합이고;

[0362] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0363] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:

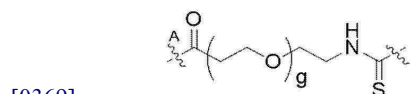


[0365] 상기 식에서,

[0366] A 는 결합제에 대한 결합이고;

[0367] b는 2 내지 8의 정수이다.

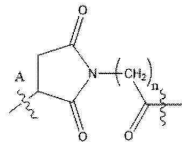
[0368] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:




[0370] 상기 식에서,

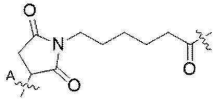
[0371] A 는 결합제에 대한 결합이고;

[0372] g는 2 내지 20의 정수이다. 일부 실시형태에서, g는 2 내지 8이다. 일부 실시형태에서 g는 2, 4, 6 또는 8이다.

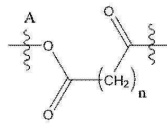



[0373] 일부 실시형태에서, 스페이서는 , 이고, 여기서, n은 4 내지 10의 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다.

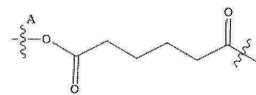
[0374] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:




[0375]

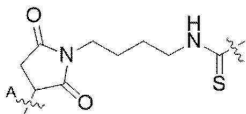


[0376] 일부 실시형태에서 스페이서는 , 이고, 여기서, n은 4 내지 10의 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다.



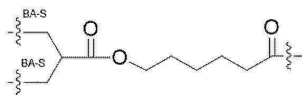
[0377] 일부 실시형태에서, 스페이서는 , 이다.

[0378] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



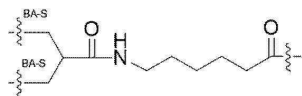
[0379]

[0380] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



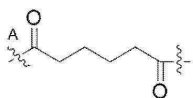
[0381]

[0382] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



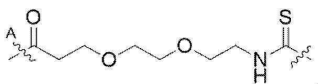
[0383]

[0384] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



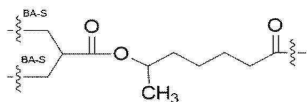
[0385]

[0386] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



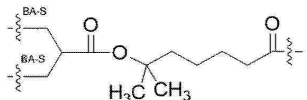
[0387]

[0388] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



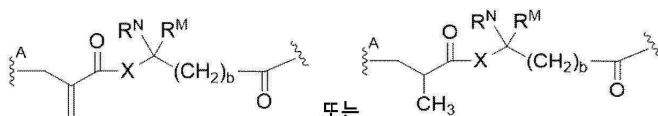
[0389]

[0390] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



[0391]

[0392] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0393]

[0394] 상기 식에서,

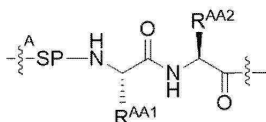
[0395] A 는 결합제에 대한 결합이고;

[0396] X는 N 또는 O이고; R^M 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; b는 1 내지 8의 정수이다.

[0397] 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 리신-페닐알라닌, 페닐알라닌-리신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 류신-아스파라긴, 아스파라긴-류신, 이소류신-아스파라긴, 아스파라긴-이소류신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌이다.

[0398] 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린이다. 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린이다.

[0399] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



[0400]

[0401] 상기 식에서,

[0402] SP는 스페이서이고;

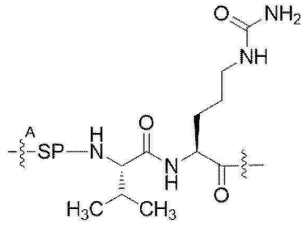
[0403] A 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0404] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[0405] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0406] 본원에 사용된 바와 같이, "아미노산 측쇄"는 천연 및 비천연 아미노산을 비롯한 α -아미노산의 α -탄소에 결합된 1가 비-수소 치환기를 지칭한다. 아미노산 측쇄의 예로는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 알기닌, 히스티딘, 및 시트룰린의 α -탄소 치환기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0407] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



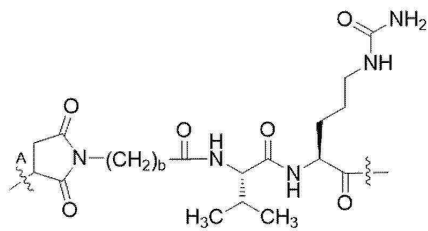
[0408]

[0409] 상기 식에서,

[0410] SP는 스페이서이고;

[0411] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이다.

[0412] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



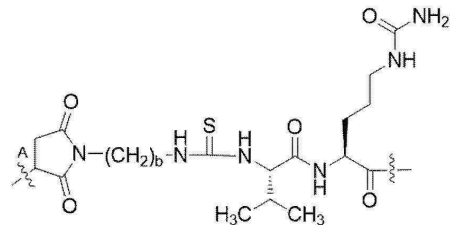
[0413]

[0414] 상기 식에서,

[0415] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0416] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0417] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



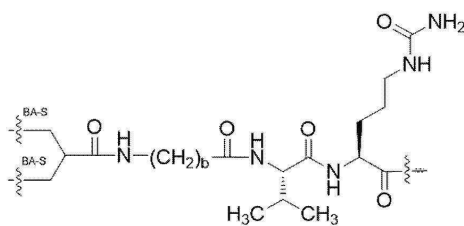
[0418]

[0419] 상기 식에서,

[0420] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;


[0421] b는 2 내지 8의 정수이다.

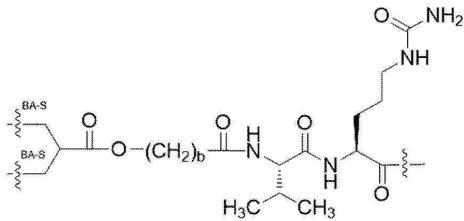
[0422] 일부 실시형태에서, BA는 항체이고, 링커는 하기이고:




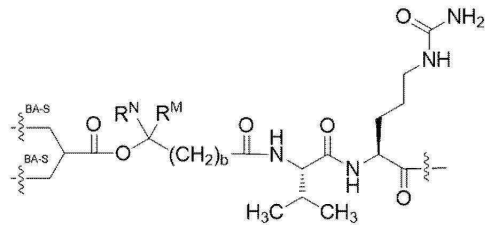
[0423]

[0424] 상기 식에서,


- [0425]  로 표시된 2개 결합은 항체의 시스테인에 대한 결합이고;
- [0426] b는 2 내지 8의 정수이다.
- [0427] 일부 실시형태에서, BA는 항체이고, 링커는 하기이고:

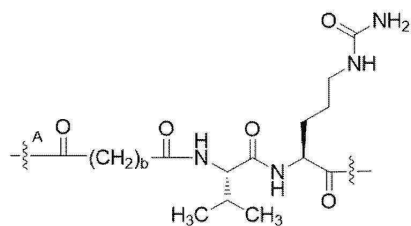



- [0428]
- [0429] 상기 식에서,
- [0430]  로 표시된 2개 결합은 항체의 시스테인에 대한 결합이고;
- [0431] b는 2 내지 8의 정수이다.
- [0432] 일부 실시형태에서, BA는 항체이고, 링커는 하기이고:



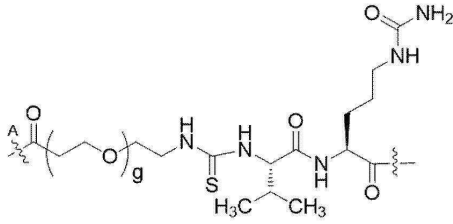
- [0433]
- [0434] 상기 식에서,
- [0435] R^N은 수소 원자 또는 알킬이고;
- [0436] R^M은 알킬이고;

- [0437]  로 표시된 2개 결합은 항체의 시스테인에 대한 결합이고;
- [0438] b는 2 내지 8의 정수이다.
- [0439] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



- [0440]
- [0441]  는 결합제에 대한 결합이고;
- [0442] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0443] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



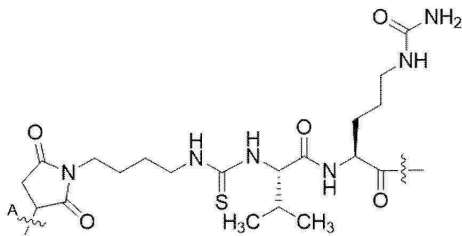
[0444]

[0445] 상기 식에서,

[0446] A 는 결합제에 대한 결합이고;

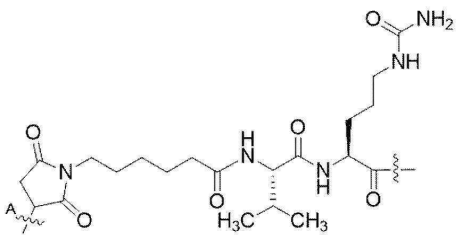
[0447] g 는 2 내지 20의 정수이다. 일부 실시형태에서, g 는 2 내지 8의 정수이다. 일부 실시형태에서, g 는 2, 4, 6 또는 8이다.

[0448] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



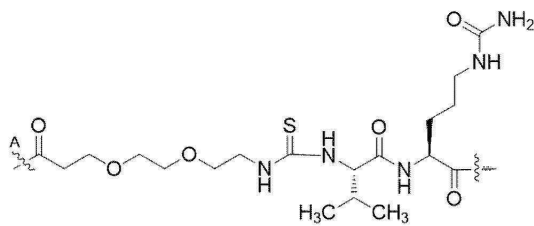
[0449]

[0450] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



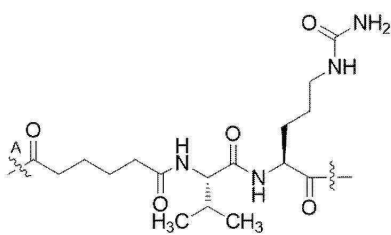
[0451]

[0452] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



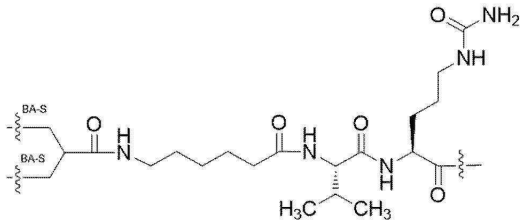
[0453]

[0454] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



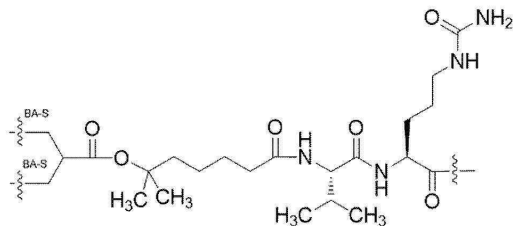
[0455]

[0456] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



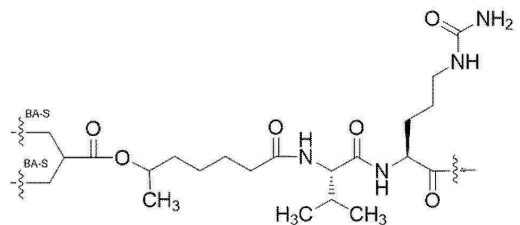
[0457]

[0458] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



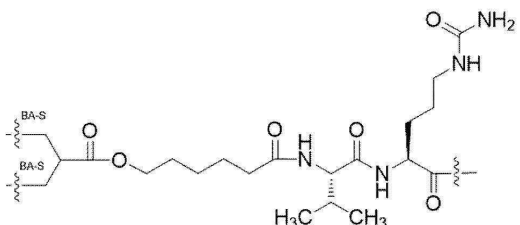
[0459]

[0460] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



[0461]

[0462] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이다:



[0463]

[0464] 3. 결합제

[0465] 적절한 결합제로는 항체, 림포카인, 호르몬, 성장 인자, 바이러스 수용체, 인터류킨, 또는 임의의 다른 세포 결합 또는 펩티드 결합 분자 또는 물질을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0466] 일부 실시형태에서, 결합제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 단클론성 항체, 다클론성 항체, 항체 단편 (Fab, Fab', 및 F(ab)2, 미니바디, 디아바디 및 트리바디 등) 또는 2중특이성 항체이다. 본원의 항체는 문헌 [US 특허 제 6,596,541 및 US 문헌 제 2012/0096572 호, 이들 전체가 본원에 참조로 원용된다]에 기재된 방법을 사용하여 인간화될 수 있다.

[0467] 결합제가 항체인 경우, 이는 폴리펩티드인 항원 결합 파트너에 결합하며, 글리코실화되거나 인산화될 수 있는 막관통 분자 (예: 수용체) 또는 성장 인자일 수 있다. 예시적인 항원으로는, 분자, 예컨대 레닌; 인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬을 비롯한 성장 호르몬; 성장 호르몬 관련 인자; 부갑상선 호르몬; 갑상선 자극 호르몬; 리포단백질; 알파1-항트립신; 인슐린 A-쇄; 인슐린 B-쇄; 프로인슐린; 여포 자극 호르몬; 칼시토닌; 황체형성 호르몬; 글루카곤; 응고 인자, 예컨대, vmc 인자, IX 인자, 조직 인자 (TF), 및 본 빌레브란드 인자 (von Willebrands factor); 항-응고 인자, 예컨대, 단백질 C; 심방 나트륨이뇨 인자; 폐 계면활성제; 플라스미노겐 활성화인자, 예컨대, 유로키나아제 또는 인간 소변 또는 조직-형 플라스미노겐 활성화인자 (t-PA); 보메신; 트롬빈; 조혈 성장 인자; 중앙 괴사 인자-알파 및 베타; 엔케팔리나아제; RANTES (정상적으로 T-세포 발현되고 분비된

활성화에 대해 조절됨); 인간 대식세포 염증성 단백질 (MIP-I-알파); 혈청 알부민, 예컨대, 인간 혈청 알부민; 물러-억제 물질 (Muellerian-inhibiting substance); 락틴 A-쇄; 락틴 B-쇄; 프로락틴; 마우스 생식샘자극호르몬-관련 펩티드; 미생물 단백질, 예컨대, 베타락타마아제; DNase; 19E; 세포독성 T-림프구 관련 항원 (CTLA), 예컨대, CTLA-4; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자 (VEGF); 호르몬 또는 성장 인자 수용체; 단백질 A 또는 D; 류마티스성 인자; 신경영양성 인자, 예컨대, 골-유래 신경영양성 인자 (BDNF), 뉴로트로핀-3, -4, -5 또는 -6 (NT-3, NT4, NT-5, 또는 NT-6), 또는 신경 성장 인자, 예컨대, NGF-β; 혈소판-유래 성장 인자 (PDGF); 섬유아세포 성장 인자, 예컨대, aFGF 및 bFGF; 섬유아세포 성장 인자 수용체 2 (FGFR2), 표피 성장 인자 (EGF); 형질전환 성장 인자 (TGF), 예컨대, TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4, 또는 TGF-β5를 비롯한 TGF-알파 및 TGF-베타; 인슐린-유사 성장 인자-I 및 II (IGF-1 및 IGF-II); des(I-3)-IGF-1 (brain IGF-1), 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, CEA, TENB2, EphA 수용체, EphB 수용체, 엽산 수용체, FOLRI, 메소텔린, 크립토, 알파브레타6, 인테그린, VEGF, VEGFR, EGFR, 트랜스페린 수용체, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; CD 단백질, 예컨대, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152, 또는 문헌[US 문헌 제 2008/0171040호 또는 US 문헌 제 2008/0305044호 참조]에 기재되고 이들 전체가 본원에 원용되는 하나 이상의 종양-관련 항원 또는 세포-표면 수용체에 결합하는 항체; 에리트로포이에틴; 골유도성 (osteoinductive) 인자; 면역독소; 골 형태형성 단백질 (BMP); 인터페론, 예컨대, 인터페론-알파, -베타, 및 -감마; 콜로니 자극 인자 (CSF), 예를 들어, M-CSF, GM-CSF, 및 G-CSF; 인터류킨 (IL), 예를 들어, IL-1 내지 IL-10; 슈퍼옥시드 디스무타아제; T-세포 수용체; 표면 막 단백질; 분해 촉진 인자 (decay accelerating); 바이러스 항원, 예컨대, 예를 들어, HIV 외피 (envelope) 부분; 수송 단백질; 귀소 수용체; 주소단백질 (addressins); 조절 단백질; 인테그린, 예컨대, CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4 및 VCAM; 종양 관련 항원, 예컨대, AFP, ALK, B7H4, BAGE 단백질, β-카테닌, bcr-abl, BRCA1, BORIS, CA9 (탄산 무수화 효소 IX), 카스파아제-8, CD20, CD40, CD123, CDK4, CEA, CLEC12A, c-kit, cMET, CTLA4, 사이클린-B1, CYP1B1, EGFR, EGFRvIII, 엔도글린 (endoglin), EphA2, ErbB2/Her2, ErbB3/Her3, ErbB4/Her4, ETV6-AML, Fra-1, FOLR1, GAGE 단백질 (예: GAGE-1, -2), GD2, GD3, GloboH, 글리피칸-3, GM3, gp100, Her2, HLA/B-raf, HLA/EBNA1, HLA/k-ras, HLA/MAGE-A3, hTERT, IGF1R, LGR5, LMP2, MAGE 단백질 (예: MAGE-1, -2, -3, -4, -6, 및 -12), MART-1, 메소텔린, ML-IAP, Muc1, Muc16 (CA-125), MUM1, NA17, NGEP, NY-BR1, NY-BR62, NY-BR85, NY-ESO1, OX40, p15, p53, PAP, PAX3, PAX5, PCTA-1, PDGFR-α, PDGFR-β, PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C, PDGF-D, PLAC1, PRLR, PRAME, PSCA, PSGR, PSMA (FOLH1), RAGE 단백질, Ras, RGS5, Rho, SART-1, SART-3, Steap-1, Steap-2, STn, 서바이빈 (survivin), TAG-72, TGF-β, TMPRSS2, Tn, TNFRSF17, TRP-1, TRP-2, 티로시나아제, 및 유로플라킨-3, 및 상기 기재된 펩티드 중 임의의 단편을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0468] 또한, 예시적인 항원으로는 BCMA, SLAMF7, B7H4, GPNMB, UPK3A, 및 LGR5를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0469] 일부 실시형태에서, 항원은 프로락틴 수용체 (PRLR) 또는 전립선-특이적 막 항원 (PSMA)를 포함한다.

[0470] 또한, 결합제로는 안키린 반복 단백질, 인터페론, 림포카인, 예컨대, IL-2 또는 IL-3, 호르몬 유사 인슐린 및 글루코코르티코이드, 성장 인자, 예컨대, EGF, 트랜스페린 및 피브로넥틴 유형 III를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0471] 일부 실시형태에서, 결합제는 특정한 유형의 종양에 대해 공유되거나, 과발현되거나, 변형된 종양 또는 항원의 유형에 특이적인 항원을 비롯한 종양 항원과 상호작용하거나 이에 결합한다. 예로는, 폐암에 대해 알파-액티닌-4, 흑색종에 대해 ARTC1, 만성 골수성 백혈병에 대해 BCR-ABL 융합 단백질, 흑색종에 대해 B-RAF, CLPP 또는 Cdc27, 편평 세포 암종에 대해 CASP-8, 및 신세포 암종에 대해 hsp70-2, 뿐만 아니라 다음의 공유된 종양-특이적 항원을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: BAGE-1, GAGE, GnTV, KK-LC-1, MAGE-A2, NA88-A, TRP2-INT2.

[0472] 일부 실시형태에서, 결합제는 항체이다. 일부 실시형태에서, 결합제는 단클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 결합제는 다클론성 항체이다. 일부 실시형태에서, 항체는 항-PSMA, 항-MUC16, 또는 항-EGFRvIII, 또는 항-STEAP-2 항체이다.

[0473] 링커는 항체 또는 항원-결합 분자 내 특정한 아미노산에 부착함으로써 결합제, 예컨대 항체 또는 항원-결합 분자에 결합될 수 있다. 본원의 이러한 양태와 관련하여 사용될 수 있는 예시적인 아미노산 부착으로는, 예를 들어, 리신 [US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; 및 US 2012/0585592 참조], 시스테인 [US 2007/0258987; WO

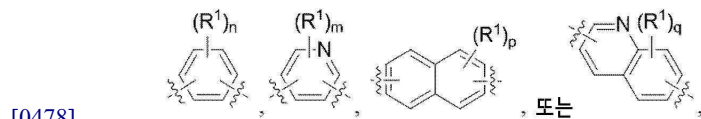
2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; 및 US 7,750,116 참조], 셀레노시스테인 [WO 2008/122039; 및 Hofer *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, 105:12451-12456 참조], 포르밀 글리신 [Carrico *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2007, 3:321-322; Agarwal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2013, 110:46-51, 및 Rabuka *et al.*, *Nat. Protocols*, 2012, 10:1052-1067 참조], 비-천연 아미노산 [WO 2013/068874, 및 WO 2012/166559 참조], 및 산성 아미노산 [WO 2012/05982 참조] 를 포함한다. 링커는 트랜스글루타미나아제-기반 화학-효소적 컨주게이션을 매개로 글루타민에 의해 컨주게이션 될 수 있다. 또한, 링커는 탄수화물에의 부착 [US 2008/0305497, WO 2014/065661, 및 Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13:127-130 참조] 및 디설파이드 링커에의 부착 [WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, WO 2014/197854, 및 Shaunak *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2006, 2:312-313 참조]을 통해 항원-결합 단백질에 컨주게이션될 수 있다.

[0474] 일부 실시형태에서, 결합체는 항체이고, 항체는 리신 잔기를 통해 링커에 결합된다. 일부 실시형태에서, 항체는 시스테인 잔기를 통해 링커에 결합된다.

[0475] 4. 예시적 실시형태

[0476] 일부 실시형태에서,

[0477] A는 하기이고:



[0479] 상기 식에서,

[0480] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클로 알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[0481] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0482] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0483] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0484] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0485] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0486] L은 $-\text{SP}-\text{AA}^1-\text{AA}^2-$ 이고;

[0487] 상기 식에서,

[0488] SP는 스페이서이고,

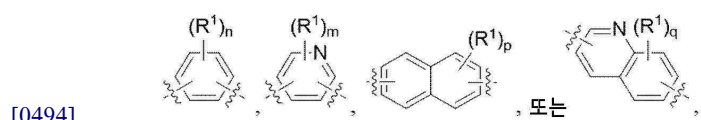
[0489] AA^1 은 결합체에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0490] AA^1 은 아미노산이고;

[0491] AA^2 은 아미노산이다.

[0492] 일부 실시형태에서,

[0493] A는 하기이고:



- [0495] 상기 식에서,
- [0496] R^1 은 각 경우에 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고;
- [0497] n 은 0 내지 4의 정수이고;
- [0498] m 은 0 내지 3의 정수이고;
- [0499] p 는 0 내지 6의 정수이고;
- [0500] q 는 0 내지 5의 정수이고;

[0501] L 은 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{SP-AA}^1\text{---AA}^2\text{---}}$ 이고,

[0502] 여기서,

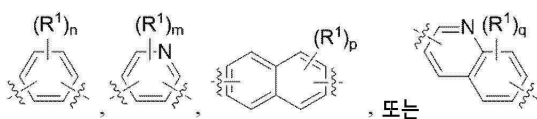
[0503] SP는 스페이서이고;

[0504] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0505] AA^1 은 아미노산이고;

[0506] AA^2 은 아미노산이다.

[0507] 일부 실시형태에서,

[0508] A는 , 또는 이고,

[0509] 상기 식에서,

[0510] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, ---OR^A , $\text{---SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---R}^A$, 또는 아지도이고;

[0511] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0512] n 은 0 내지 4이고;

[0513] m 은 0 내지 3이고;

[0514] p 는 0 내지 6이고;

[0515] q 는 0 내지 5이고;

[0516] L 은 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{SP-AA}^1\text{---AA}^2\text{---}}$ 이고,

[0517] 여기서,

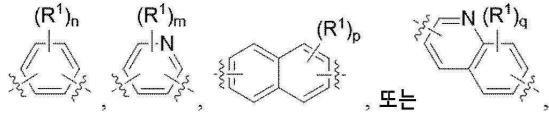
[0518] SP는 스페이서이고;

[0519] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0520] AA^1 은 아미노산이고; AA^2 은 아미노산이다.

[0521] 일부 실시형태에서,

[0522] A는 하기이고:



[0523]

[0524] 상기 식에서,

[0525] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고;

[0526] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0527] m은 0 내지 3의 정수이고;

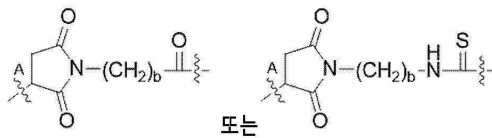
[0528] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0529] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0530] L은 $-\text{SP}-\text{AA}^1-\text{AA}^2-$ 이고,

[0531] 여기서,

[0532] SP는 하기이고:



[0533]

[0534] 상기 식에서,

[0535] A 는 결합제에 대한 결합이고;

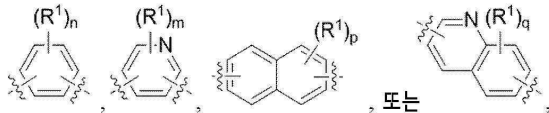
[0536] b는 2 내지 8의 정수이고;

[0537] AA^1 은 아미노산이고;

[0538] AA^2 는 아미노산이다.

[0539] 일부 실시형태에서,

[0540] A는 하기이고:



[0541]

[0542] 상기 식에서,

[0543] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0544] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0545] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0546] m은 0 내지 3의 정수이고;

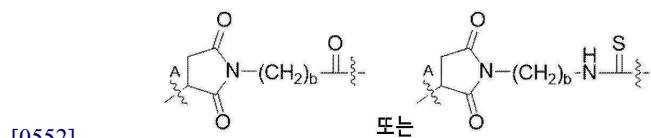
[0547] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0548] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0549] L은 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}\text{SP-AA}^1\text{---AA}^2\text{---}$ 이고,

[0550] 여기서,

[0551] SP는 하기이고:



[0553] 상기 식에서,

[0554] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

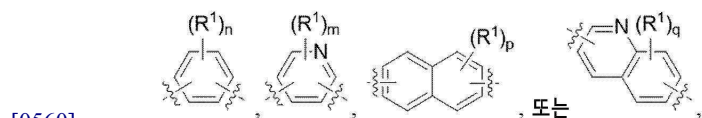
[0555] b는 2 내지 8의 정수이고;

[0556] AA^1 은 아미노산이고;

[0557] AA^2 은 아미노산이다.

[0558] 일부 실시형태에서,

[0559] A는 하기이고:



[0561] 상기 식에서,

[0562] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고;

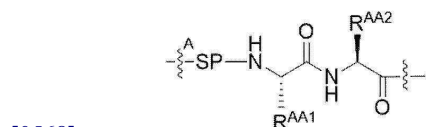
[0563] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0564] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0565] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0566] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0567] L은 하기이고:



[0569] 여기서,

[0570] SP는 스페이서이고,

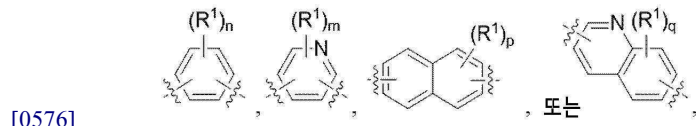
[0571] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0572] $\text{R}^{\text{AA}1}$ 은 아미노산 측쇄이고;

[0573] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0574] 일부 실시형태에서,

[0575] A는 하기이고:



[0577] 상기 식에서,

[0578] R^1 는 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0579] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고,

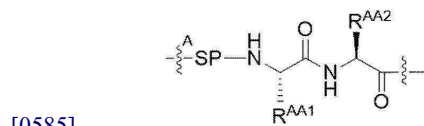
[0580] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0581] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0582] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0583] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0584] L은 하기이고:



[0586] 상기 식에서,

[0587] SP는 스페이서이고;

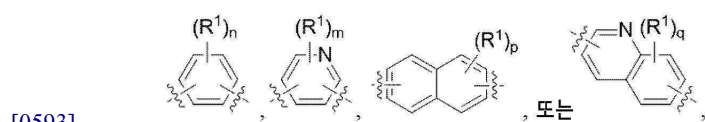
[0588] ---^A 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0589] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[0590] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0591] 일부 실시형태에서,

[0592] A는 하기이고:



[0594] 상기 식에서,

[0595] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고;

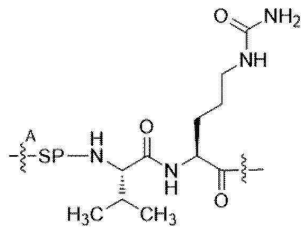
[0596] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0597] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0598] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0599] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0600] L은 하기이고:



[0601]

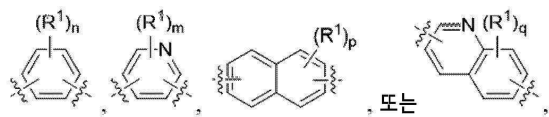
[0602] 여기서,

[0603] SP는 스페이서이고;

[0604] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이다.

[0605] 일부 실시형태에서,

[0606] A는 하기이고:



[0607]

[0608] 상기 식에서,

[0609] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $\text{---}\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^{\text{A}}$, 또는 아지도이고,

[0610] 여기서, R^A는 알킬이고;

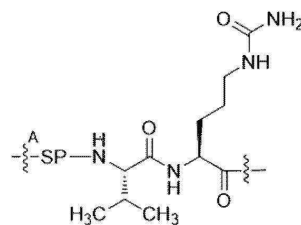
[0611] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0612] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0613] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0614] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0615] L은 하기이고:



[0616]

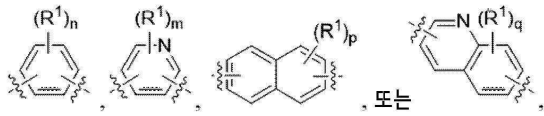
[0617] 상기 식에서,

[0618] SP는 스페이서이고,

[0619] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이다.

[0620] 일부 실시형태에서,

[0621] A는 하기이고:



[0622]

[0623] 상기 식에서,

[0624] R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이고;

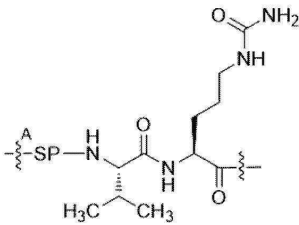
[0625] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0626] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0627] p는 0 내지 6의 정수이고;

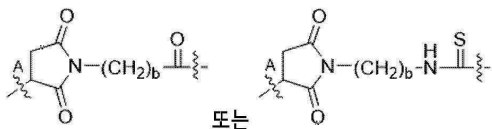
[0628] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0629] L은 하기이고:



[0630]

[0631] 여기서,



[0632] SP는 이고,

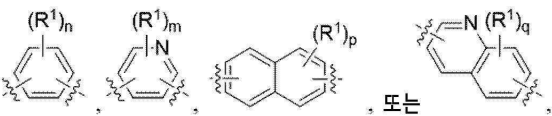
[0633] 상기 식에서,

[0634] $\overset{A}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0635] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0636] 일부 실시형태에서,

[0637] A는 하기이고:



[0638]

[0639] 상기 식에서,

[0640] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0641] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

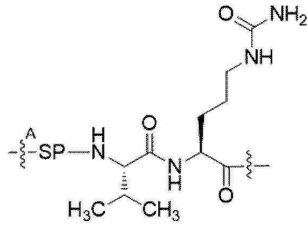
[0642] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0643] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0644] p는 0 내지 6의 정수이고;

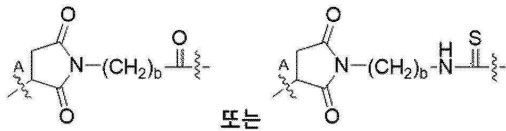
[0645] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0646] L은 하기이고:



[0647]

[0648] 상기 식에서,



[0649] SP는 이고,

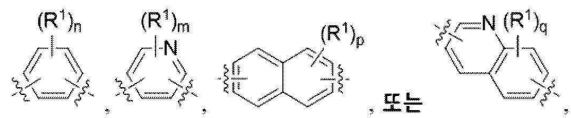
[0650] 여기서,

[0651] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고,

[0652] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0653] 일부 실시형태에서,

[0654] A는 하기이고:



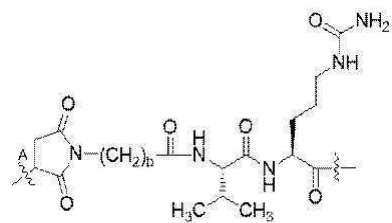
[0655]

[0656] 상기 식에서,

[0657] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 할로이고;

[0658] n, m, p 및 q는 0, 1 또는 2이고;

[0659] L은 하기이고:



[0660]

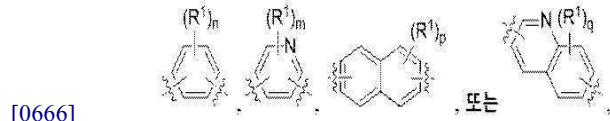
[0661] 여기서,

[0662] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0663] b는 2 내지 8의 정수이다.


[0664] 일부 실시형태에서,

[0665] A는 하기이고:



[0667] 상기 식에서,

[0668] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알

킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, , 또는 아지도이고,

[0669] 여기서, Rᵃ는 알킬이고;

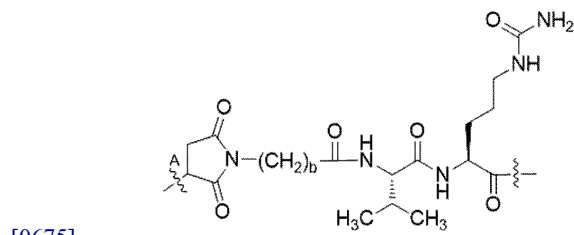
[0670] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0671] m은 0 내지 3의 정수이고;


[0672] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0673] q는 0 내지 5의 정수이고;

[0674] L은 하기이고:

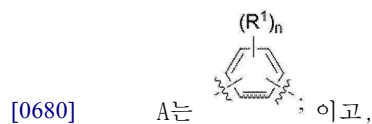


[0676] 상기 식에서,

[0677] 는 결합제에 대한 결합이고;

[0678] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0679] 일부 실시형태에서,

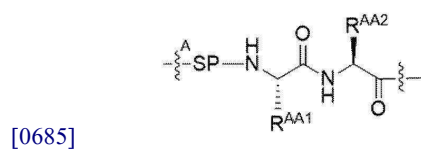


[0681] 상기 식에서,

[0682] R¹은 각 경우에 독립적으로 C₁-6 할로알킬, 또는 할로이고;

[0683] n은 0, 1 또는 2이고;

[0684] L은 하기이고:



[0686] 여기서,

[0687] SP는 스페이서이고;

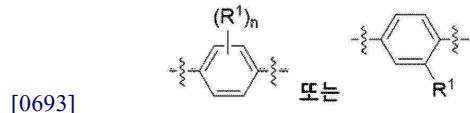
[0688] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 은 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0689] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[0690] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0691] 일부 실시형태에서,

[0692] A는 하기이고:



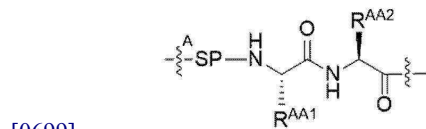
[0694] 상기 식에서,

[0695] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $\text{---}\text{OR}^{\text{A}}$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^{\text{A}}$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{R}^{\text{A}}$, 또는 아지도이고,

[0696] 여기서, R^{A} 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0697] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0698] L은 하기이고:



[0700] 상기 식에서,

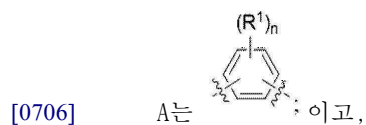
[0701] SP는 스페이서이고;

[0702] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0703] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[0704] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0705] 일부 실시형태에서,

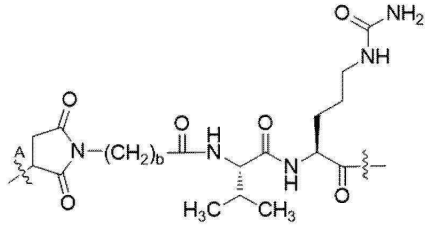


[0707] 상기 식에서,

[0708] R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로이고;

[0709] n은 0, 1 또는 2이고;

[0710] L은 하기이고:



[0711]

[0712] 여기서,

[0713] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 은 결합제에 대한 결합이고;

[0714] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0715] 일부 실시형태에서,

[0716] A는 하기이고:



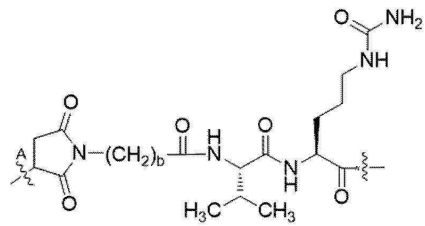
[0717]

[0718] 상기 식에서,

[0719] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[0720] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0721] L은 하기이고:



[0722]

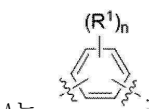
[0723] 상기 식에서,

[0724] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0725] 여기서, n은 0 내지 4의 정수이고;

[0726] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0727] 일부 실시형태에서,



[0728] A는 $\text{---}\text{C}_6\text{H}_4\text{---}$ 이고,

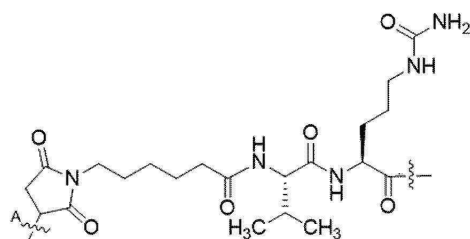
[0729] 상기 식에서,

[0730] R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로이고;

[0731] n 은 0, 1 또는 2이고;

[0732] L 은 하기이고:

[0733]

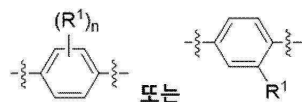


[0734] 여기서, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 은 결합제에 대한 결합이다.

[0735] 일부 실시형태에서,

[0736] A 는 하기이고:

[0737]



[0738] 상기 식에서,

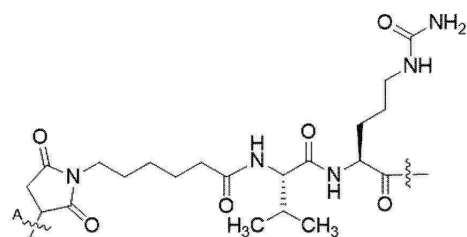
[0739] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $\text{---}\text{OR}^A$, $\text{---}\text{SO}_2\text{R}^A$, $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{---}\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[0740] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[0741] n 은 0 내지 4의 정수이고;

[0742] L 은 하기이고:

[0743]

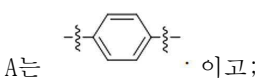


[0744] 상기 식에서,

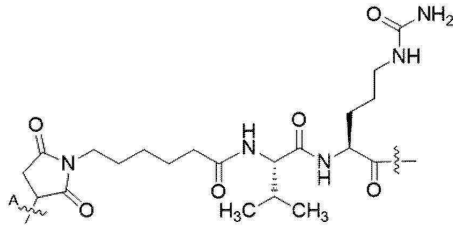
[0745] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이다.

[0746] 일부 실시형태에서,

[0747]

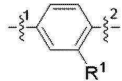


[0748] L은 하기이다:



[0749]

[0750] 일부 실시형태에서,



[0751] A는 이고,

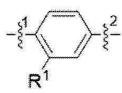
[0752] 상기 식에서,

[0753] R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고;

[0754] $\text{---}\text{N}^1\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

[0755] $\text{---}\text{C}^2\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

[0756] 일부 실시형태에서,



[0757] A는 이고,

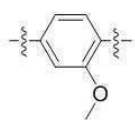
[0758] 상기 식에서,

[0759] R^1 은 각 경우에 독립적으로 수소 원자, 알킬, 알콕시, 아릴, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시이고;

[0760] $\text{---}\text{N}^1\text{---}$ 는 질소 원자에 대한 결합이고;

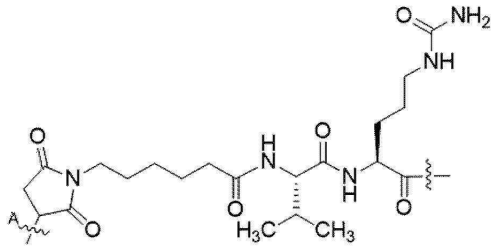
[0761] $\text{---}\text{C}^2\text{---}$ 는 카르보닐에 대한 결합이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

[0762] 일부 실시형태에서



[0763] A는 이고;

[0764] L은 하기이다:



[0765]

[0766] 일부 실시형태에서,

[0767] BA는 항체이고,



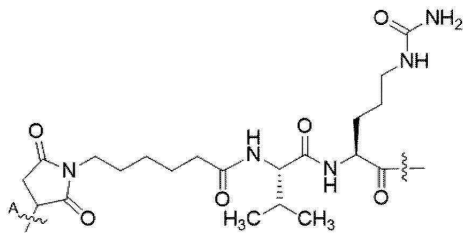
[0768] A는 이고,

[0769] 상기 식에서,

[0770] R¹은 각 경우에 독립적으로 할로이고;

[0771] n은 0, 1 또는 2이고;

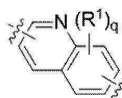
[0772] L은 하기이고:



[0773]

[0774] 여기서, $\frac{A}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이다.

[0775] 일부 실시형태에서,



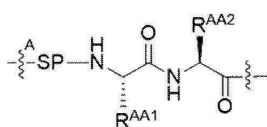
[0776] A는 이고,

[0777] 상기 식에서,

[0778] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, ---OR^A , $\text{---SO}_2\text{R}^A$, ---C(=O)R^A , 또는 아지도이고;

[0779] q는 0 내지 5의 정수이고;


[0780] L은 하기이고:



[0781]

[0782] 여기서,

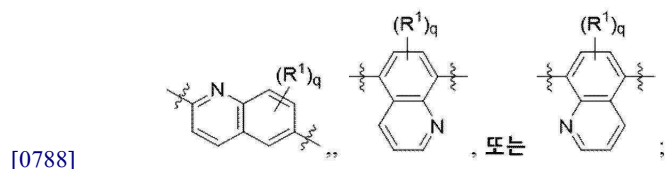
[0783] SP는 스페이서이고;

[0784]  는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0785] R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

[0786] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[0787] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:

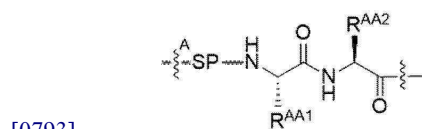


[0789] 상기 식에서,

[0790] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이


[0791] 여기서, q 는 0 내지 5의 정수이고;

[0792] L은 하기이고:



[0794] 상기 식에서,

[0795] SP는 스페이서이고;

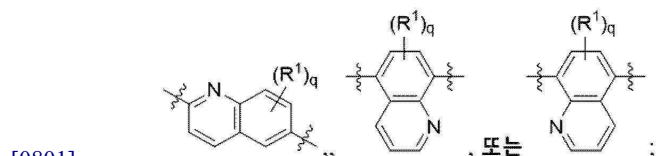
[0796]  는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0797] R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

[0798] R^{AA2}는 아미노산 측쇄이다.

[0799] 일부 실시형태에서,

[0800] A는 하기이고:



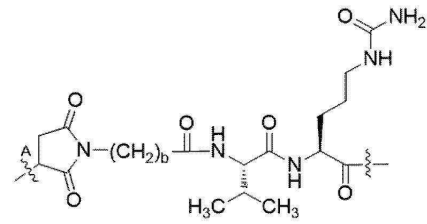
[0802] 상기 식에서,

[0803] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는

아지도이고;

[0804] 여기서, q는 0 내지 5의 정수이고;

[0805] L은 하기이고:



[0806]

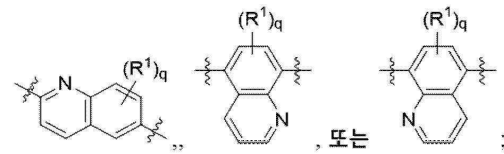
[0807] 상기 식에서,

[0808] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0809] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0810] 일부 실시형태에서,

[0811] A는 하기이고:



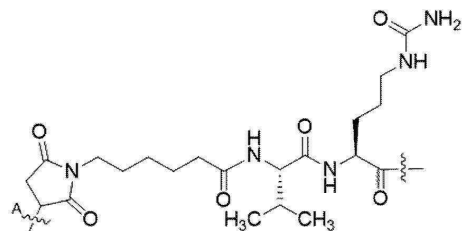
[0812]

[0813] 상기 식에서,

[0814] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, ---OR^A , $\text{---SO}_2\text{R}^A$, ---C(=O)R^A , 또는 아지도이고;

[0815] q는 0 내지 5의 정수이고;

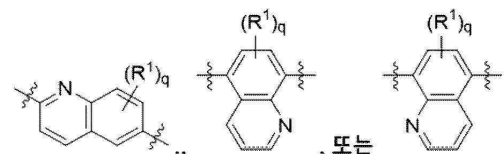
[0816] L은 하기이고:



[0817]

[0818] 여기서, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이다.

[0819] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



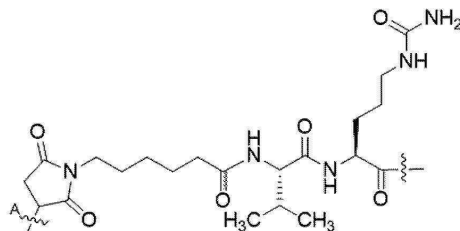
[0820]

[0821] 상기 식에서,

[0822] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[0823] 여기서, q는 0 내지 5의 정수이고;

[0824] L은 하기이고:

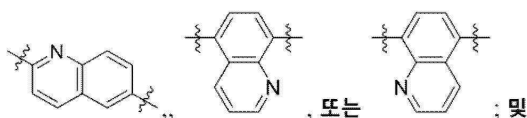


[0825]

[0826] 상기 식에서, A 는 결합제에 대한 결합이다.

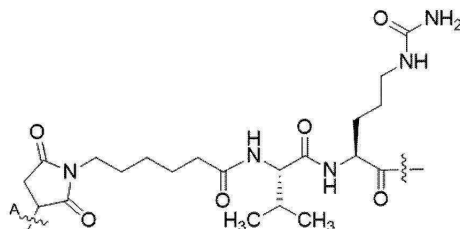
[0827] 일부 실시형태에서,

[0828] A는 하기이고:



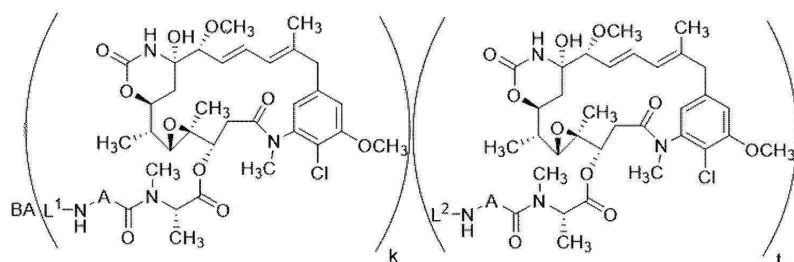
[0829]

[0830] L은 하기이다:



[0831]

[0832] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이고:

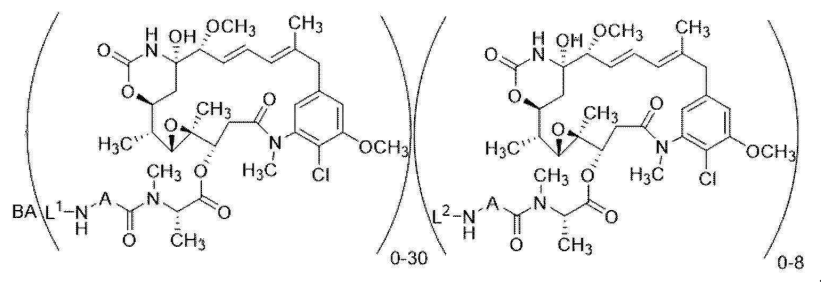


[0833]

[0834] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L^1 및 L^2 는 링커이고, BA는 결합제이고, k는 0 내지 30의 정수이고, t는 0 내지 8의 정수이다. 일부 이러한 실시형태에서, L^1 은 리신 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다. 일부 이러한 실시형태에서, 아래 첨자 k는 BA 상의 리신 잔기를 통해 BA에 결합된 링커 L^2 의 수를 나타낸다. 일부 실시형태에서, L^2 는 시스테인 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다. 일부 이러한 실시형태에서, 아래 첨자 t는 BA 상의 시스테인 잔기를 통해 BA에 결합된 링커 L^2 의 수를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 링커 L^2 가 한자리 (monodentate) 링커인 경우, t는 0 내지 8의 정수이다. 일부 실시형태에서, 링커 L^2 가 두자리 (bidentate)

링커인 경우, t 는 0 내지 4의 정수이다. 일부 이러한 실시형태에서, $k + t$ 의 합은 1 내지 8과 같다.

[0835] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이고:

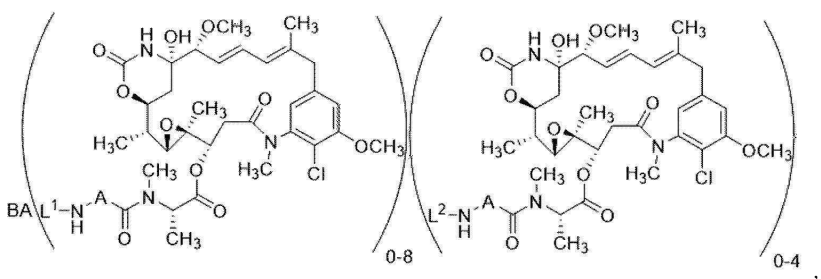


[0836]

상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L^1 및 L^2 는 링커이고, BA는 결합제이다. 일부 이러한 실시형태에서, L^1 은 리신 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다. 일부 이러한 실시형태에서, L^2 는 시스테인 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다.

[0837]

[0838] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이고:

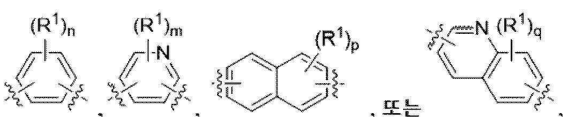


[0839]

상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L^1 및 L^2 는 링커이고, BA는 결합제이다. 일부 이러한 실시형태에서, L^1 은 리신 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다. 일부 이러한 실시형태에서, L^2 는 시스테인 잔기를 통해 BA에 결합하는 링커이다.

[0840]

[0841] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0842]

[0843] 상기 식에서,

[0844]

R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로,

$-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고,

[0845] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

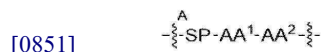
[0846] n 은 0 내지 4의 정수이고;

[0847] m 은 0 내지 3의 정수이고;

[0848] p 는 0 내지 6의 정수이고;

[0849] q 는 0 내지 5의 정수이다.

[0850] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



[0851]

[0852] 상기 식에서,
[0853] SP는 스페이서이고,

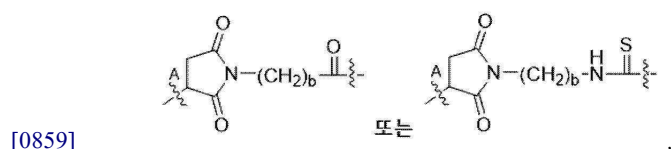
[0854] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0855] AA¹은 아미노산이고;

[0856] AA²는 아미노산이다.

[0857] 스페이서는 AA¹-AA² 모이어티를 결합제 (BA)에 연결하는 2가 모이어티이다. 적절한 스페이서로는 알킬렌 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 스페이서의 말단, 즉, 결합제 또는 AA¹에 직접 결합된 스페이서의 부분은, 컨주게이트의 화학적 합성 동안 항체 또는 AA¹을 스페이서에 커플링하기 위해 사용되는 반응성 모이어티로부터 유래된 모이어티일 수 있다.

[0858] 일부 실시형태에서, 스페이서는 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 C₅₋₇ 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:

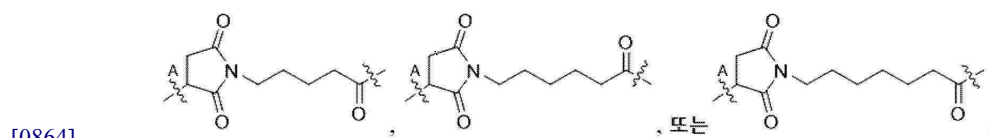


[0860] 상기 식에서,

[0861] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0862] b는 2 내지 8의 정수이다.

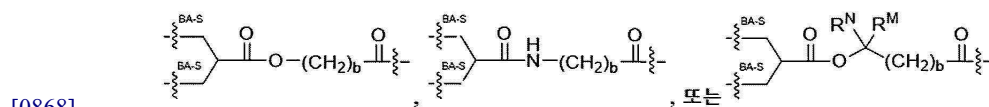
[0863] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0865] 상기 식에서,

[0866] $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이다.

[0867] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0869] 상기 식에서,

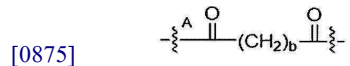
[0870] R^N은 수소 원자 또는 알킬이고;

[0871] R^M은 알킬이고;


[0872] $\text{---}\overset{\text{BA-S}}{\text{---}}$ 로 표시된 2개 결합은 결합제의 시스테인에 대한 결합이고;

[0873] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0874] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:

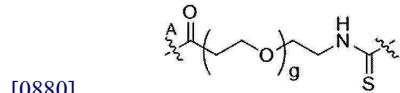


[0876] 상기 식에서,


[0877]  는 결합제에 대한 결합이고;

[0878] b는 2 내지 8의 정수이다.

[0879] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:

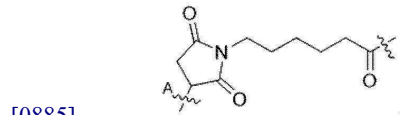


[0881] 상기 식에서,

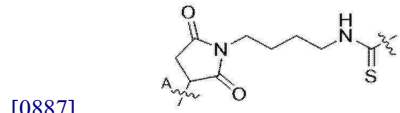
[0882]  는 결합제에 대한 결합이고;

[0883] g는 2 내지 20의 정수이다. 일부 실시형태에서, g는 2 내지 8이다. 일부 실시형태에서, g는 2, 4, 6 또는 8이다.

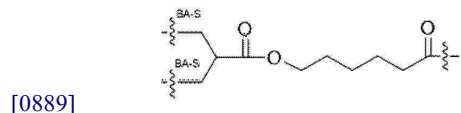
[0884] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



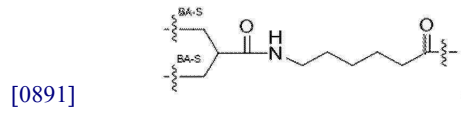
[0886] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



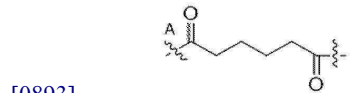
[0888] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



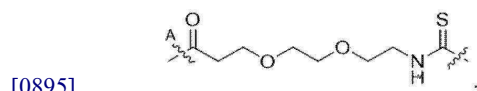
[0890] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



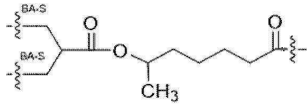
[0892] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



[0894] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:

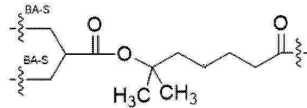


[0896] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



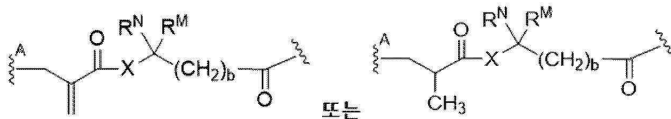
[0897]

[0898] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:



[0899]

[0900] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



[0901]

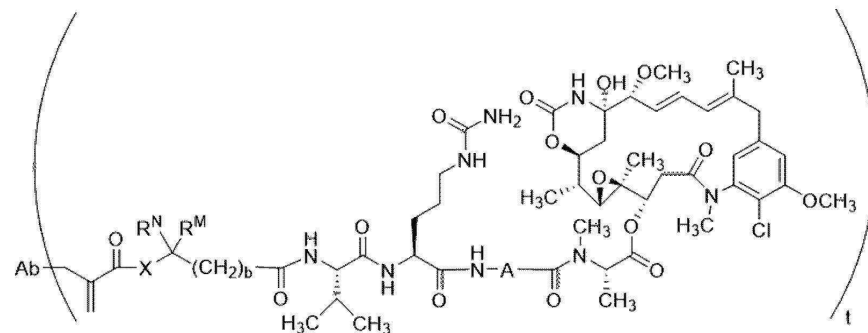
[0902] 상기 식에서, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

[0903] X는 N 또는 O이고; R^N 및 R^M 은 각각 독립적으로 수소 또는 알킬이고; b는 1 내지 8의 정수이다.

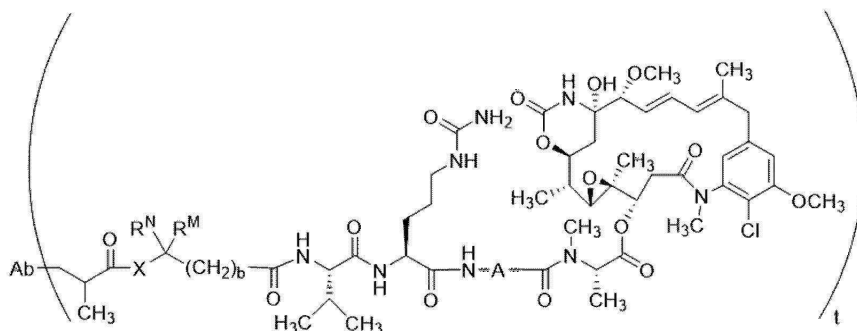
[0904] 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 리신-페닐알라닌, 페닐알라닌-리신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 류신-아스파라긴, 아스파라긴-류신, 이소류신-아스파라긴, 아스파라긴-이소류신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌이다.

[0905] 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린이다. 일부 실시형태에서, AA^1-AA^2 는 발린-시트룰린이다.

[0906] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이고:



또는



[0908]

[0909] 상기 식에서, X는 N 또는 O이고,

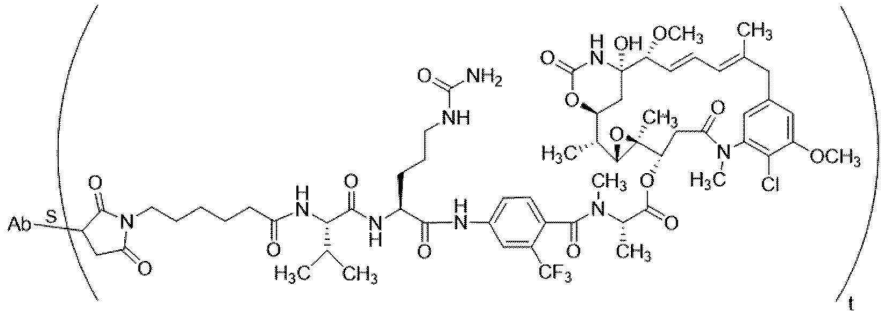
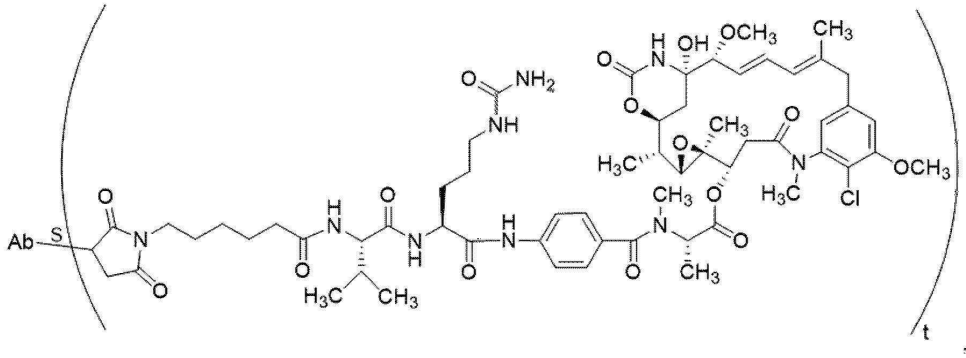
[0910] R^N 및 R^M 은 각각 독립적으로 수소 또는 아릴이고,

[0911] b는 1 내지 8의 정수이고,

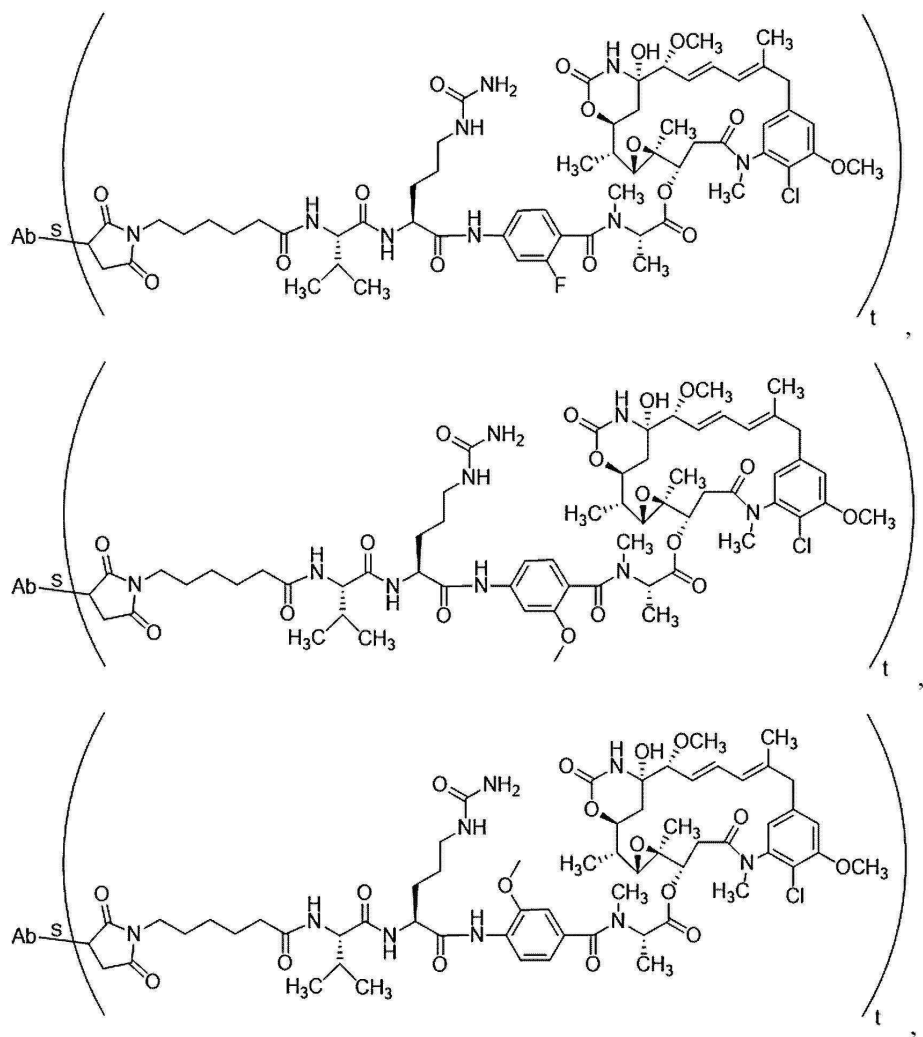
[0912] A는 아릴 또는 헤테로아릴이고,

[0913] t는 1 내지 8의 정수이다.

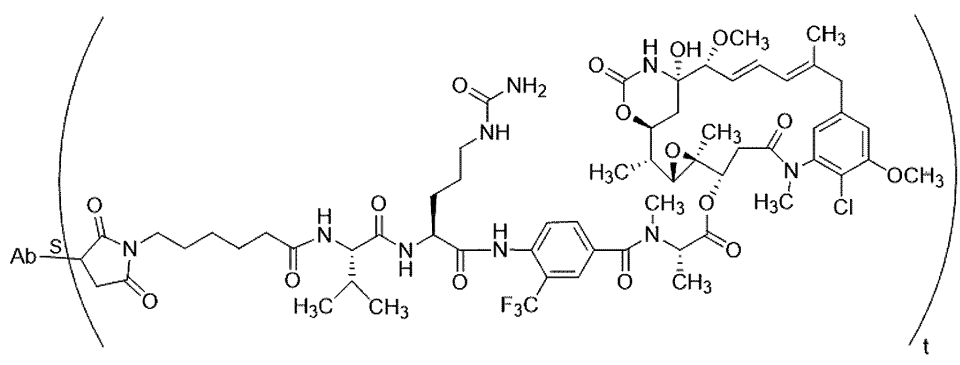
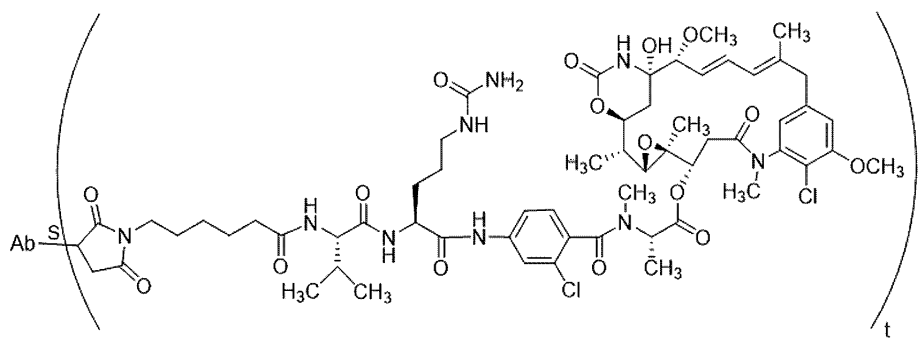
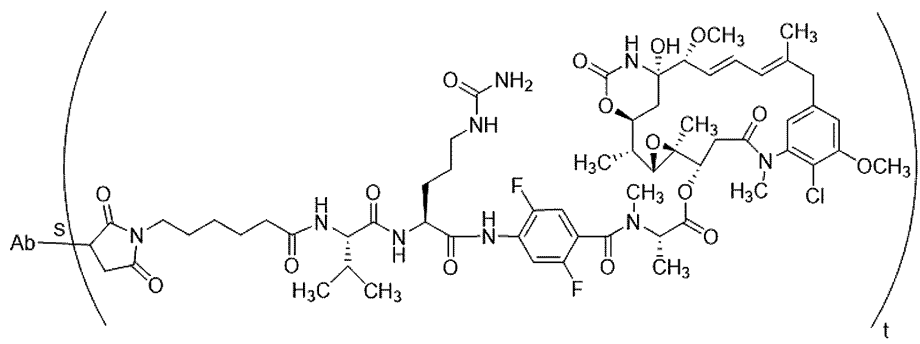
[0914] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이고:



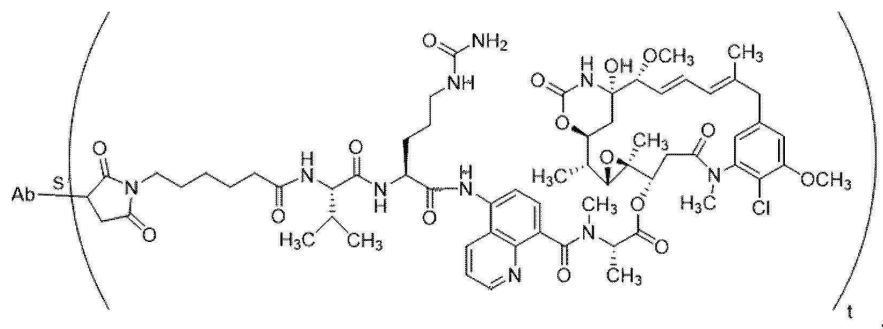
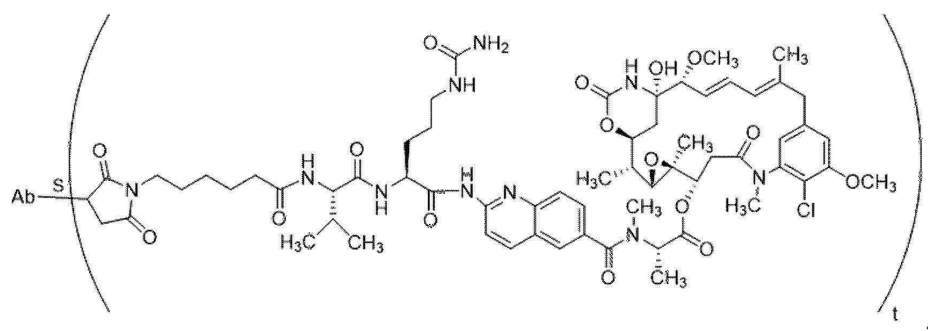
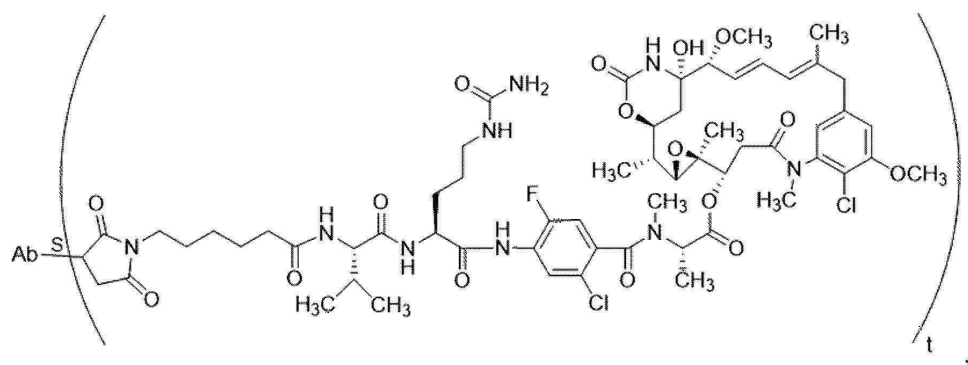
[0915]



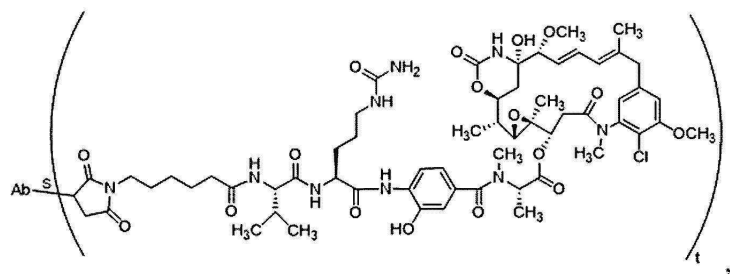
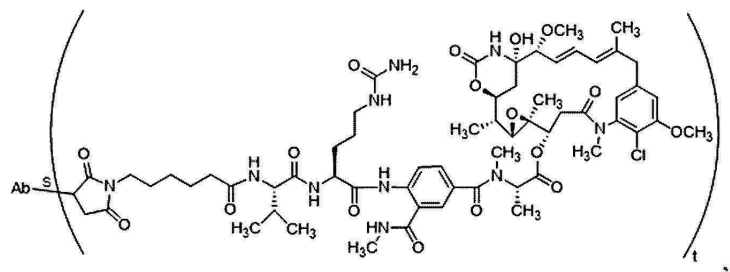
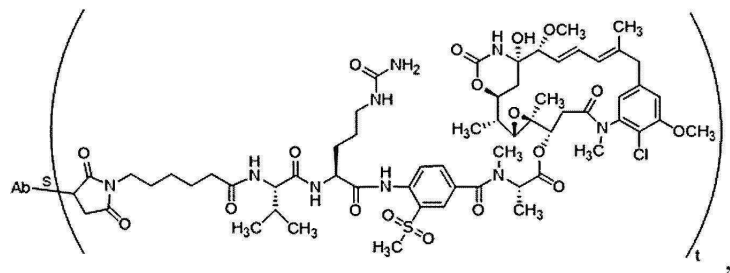
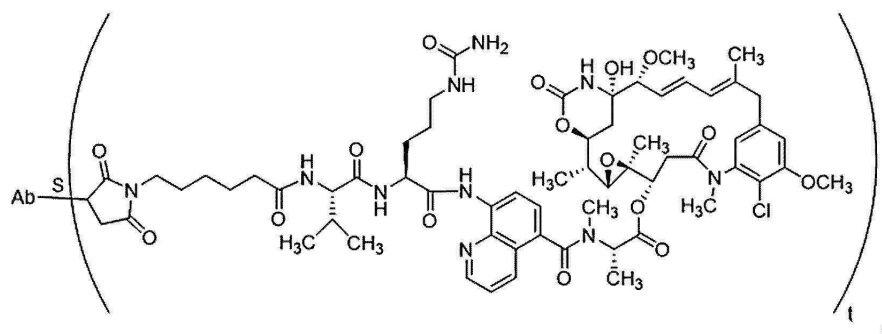
[0916]



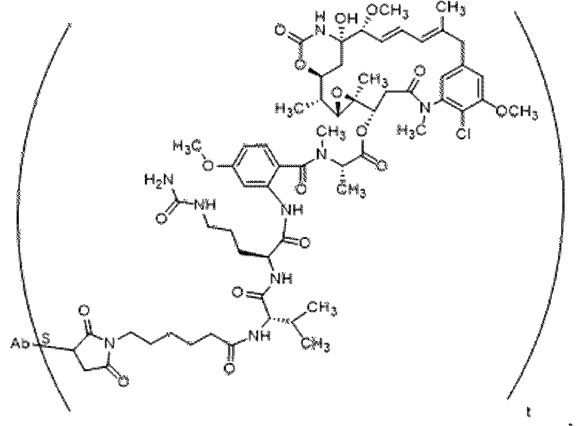
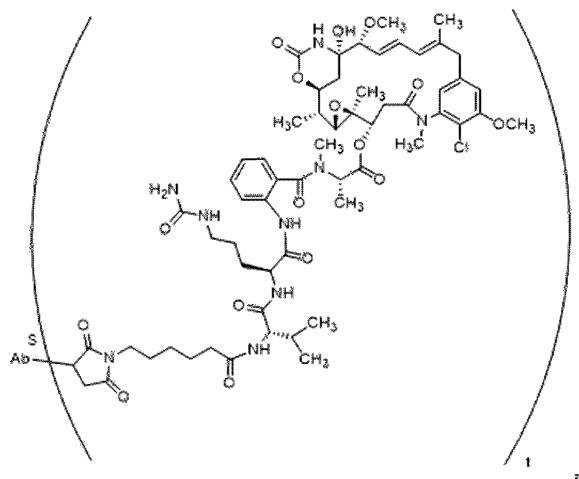
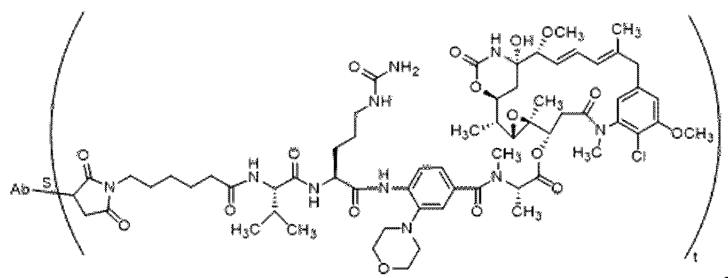
[0917]



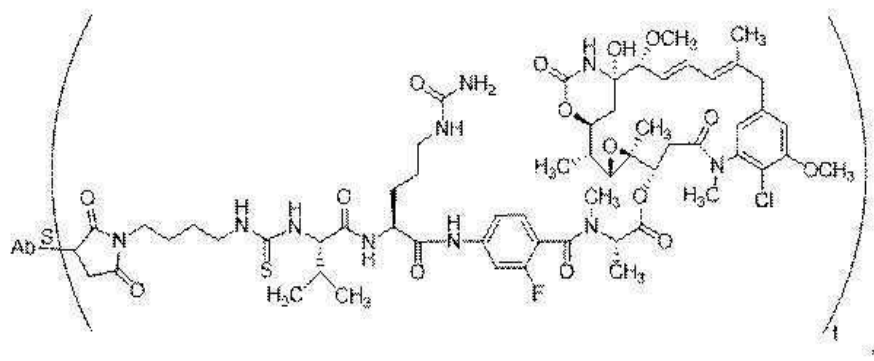
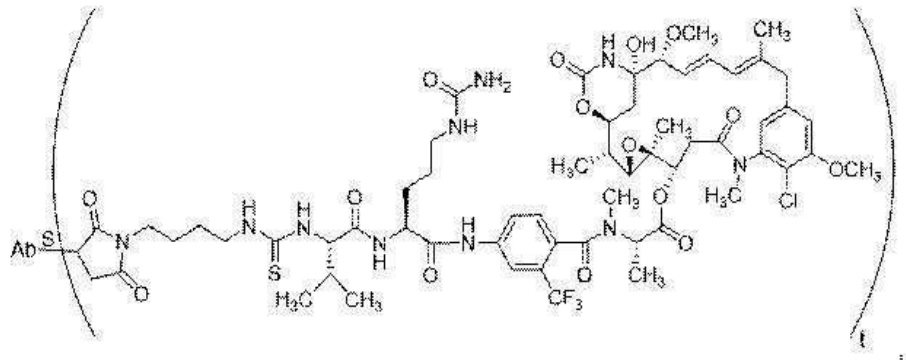
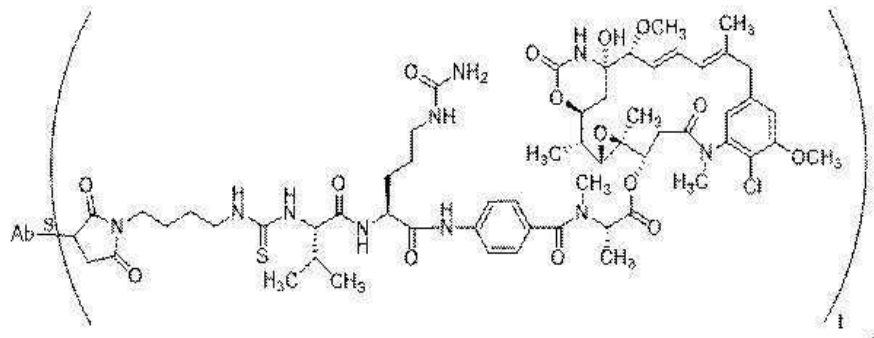
[0918]



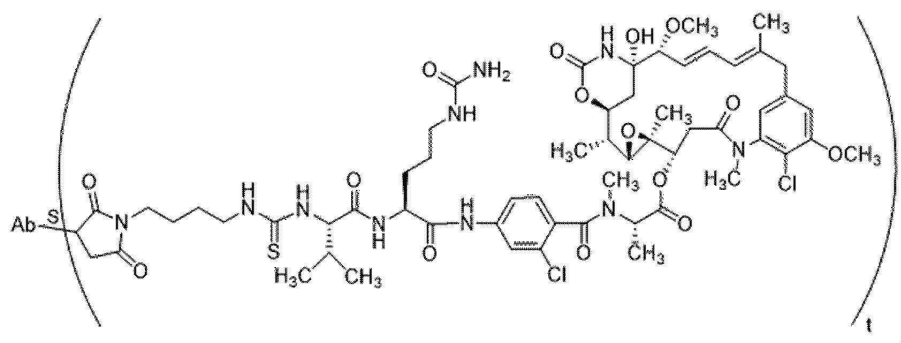
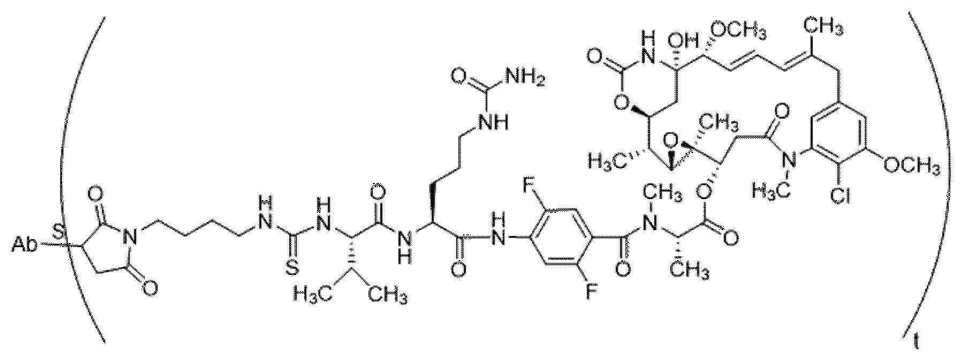
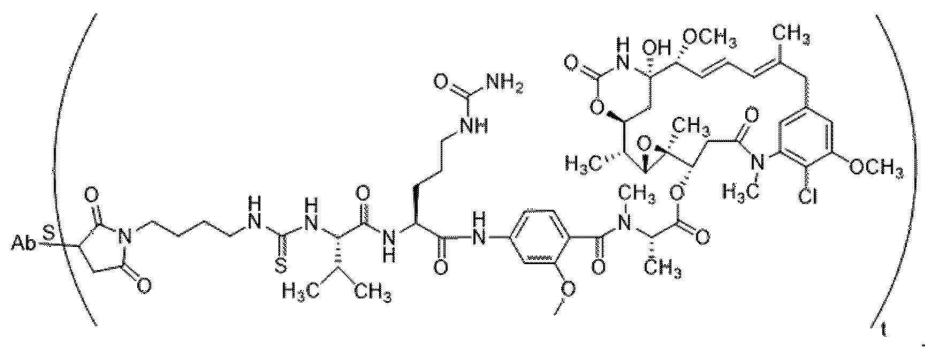
[0919]



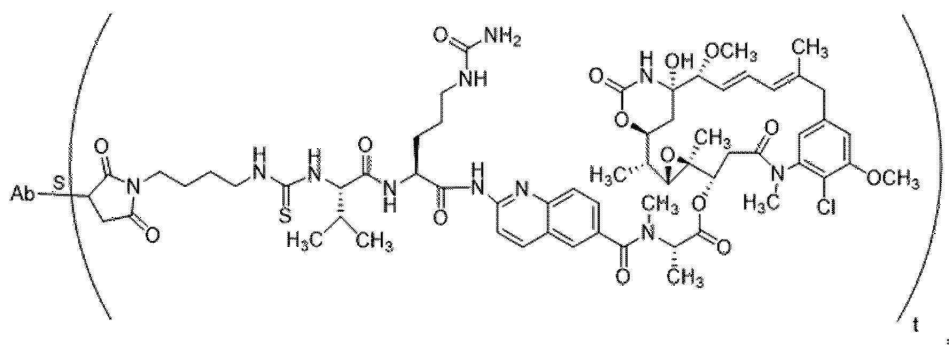
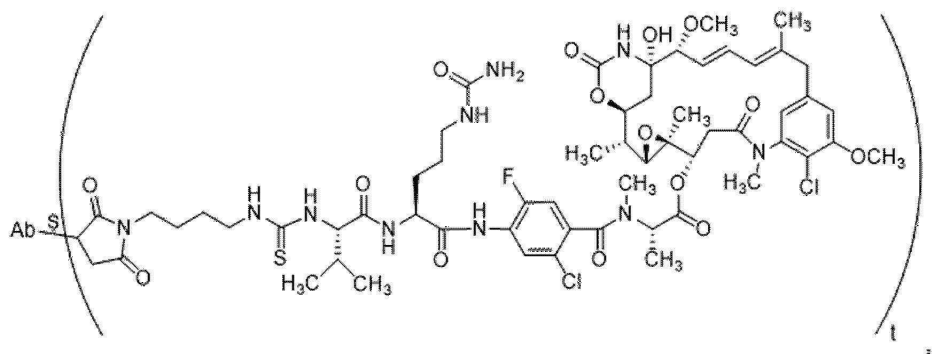
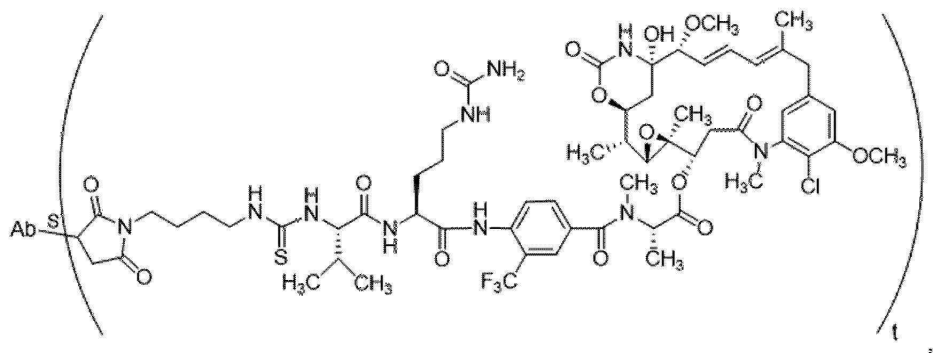
[0920]



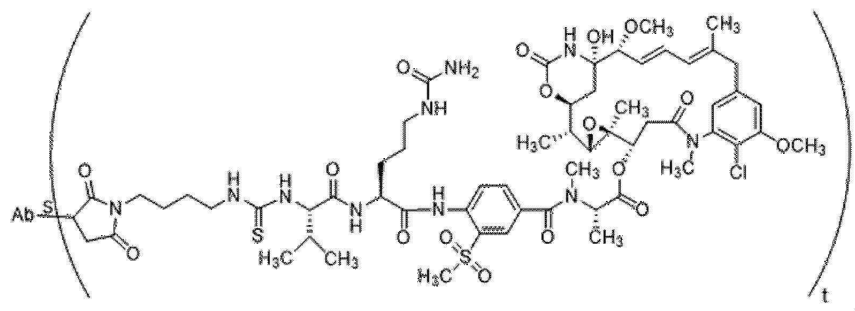
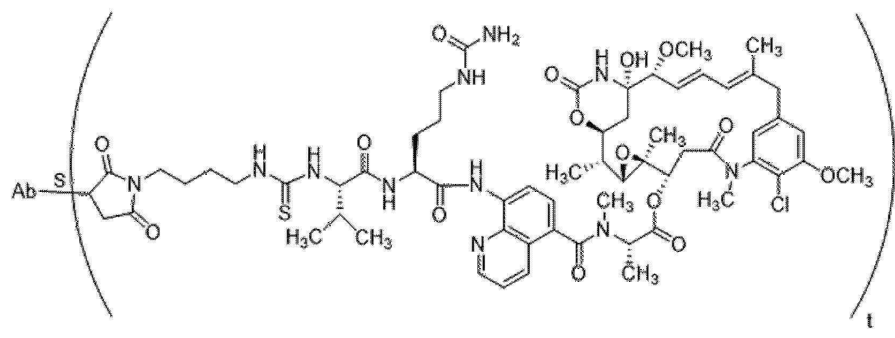
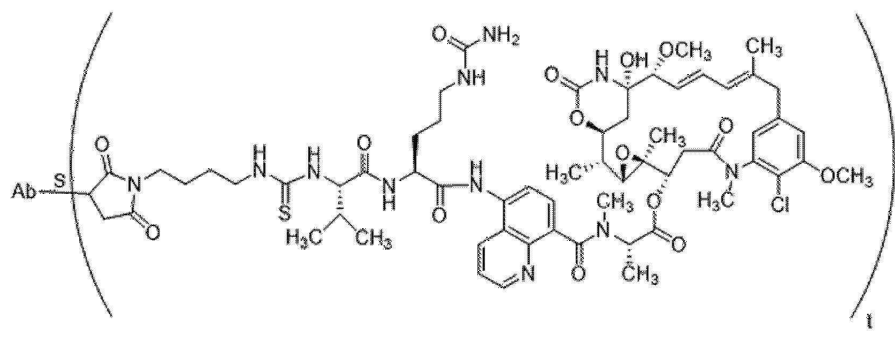
[0921]



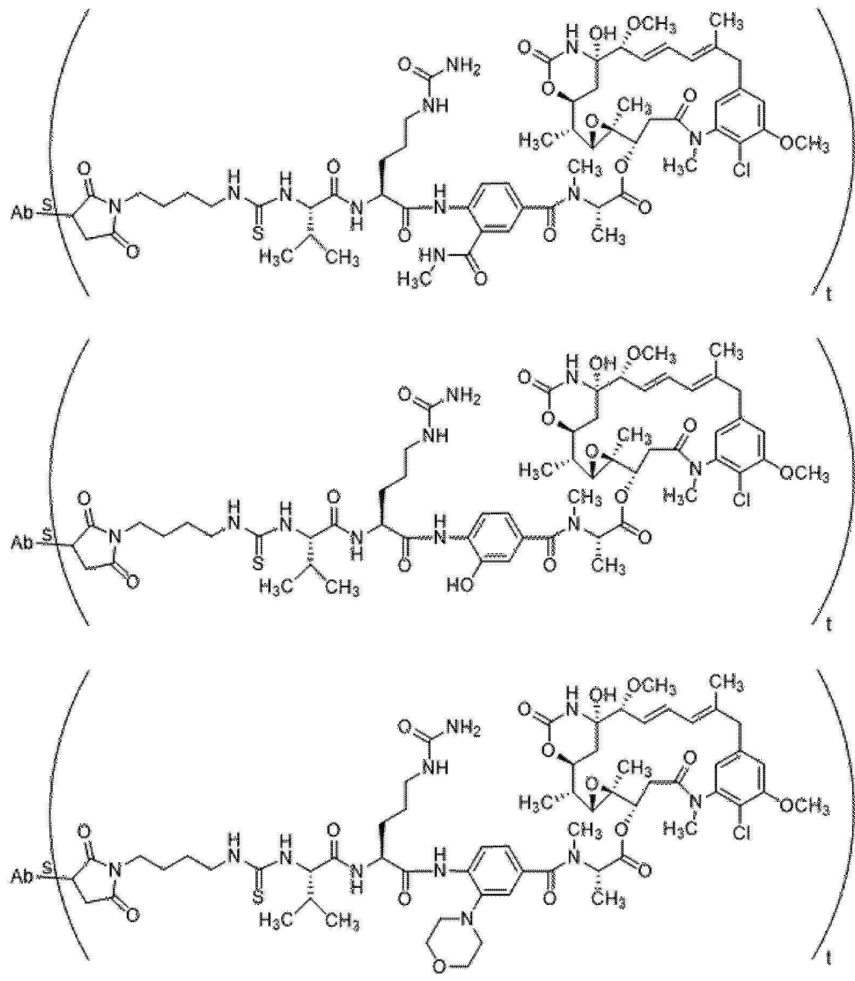
[0922]

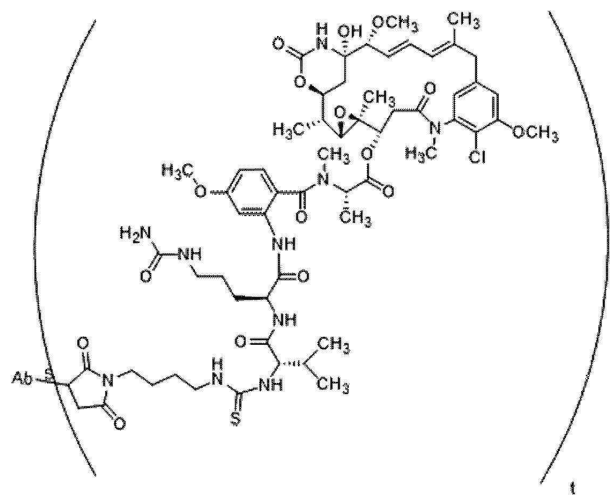
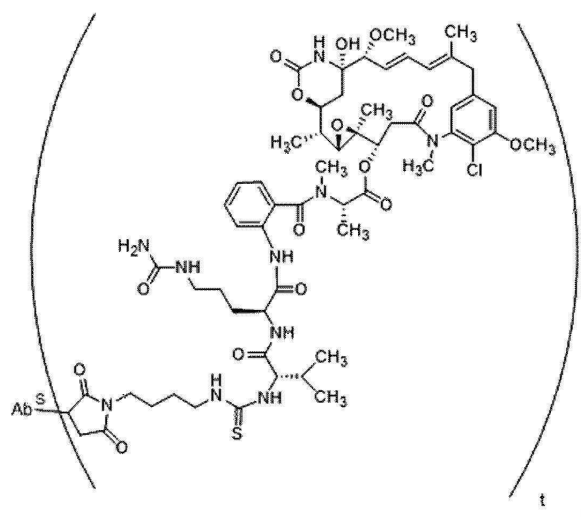


[0923]

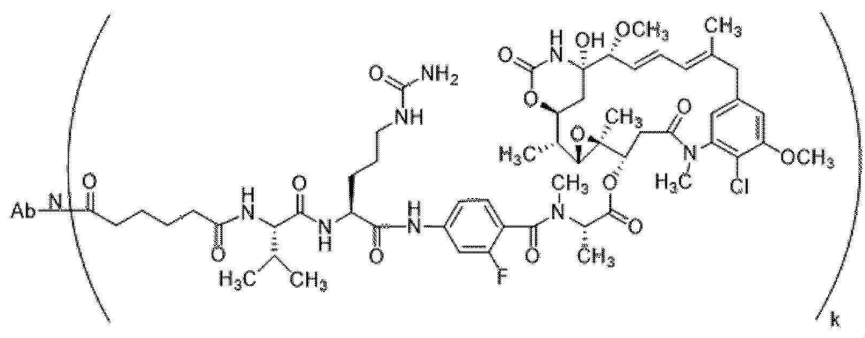
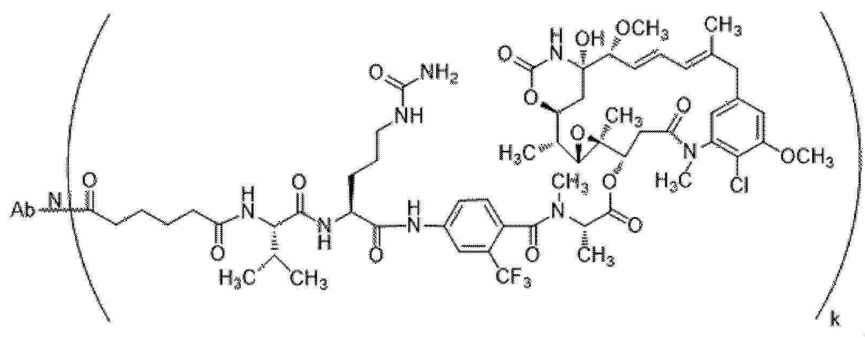
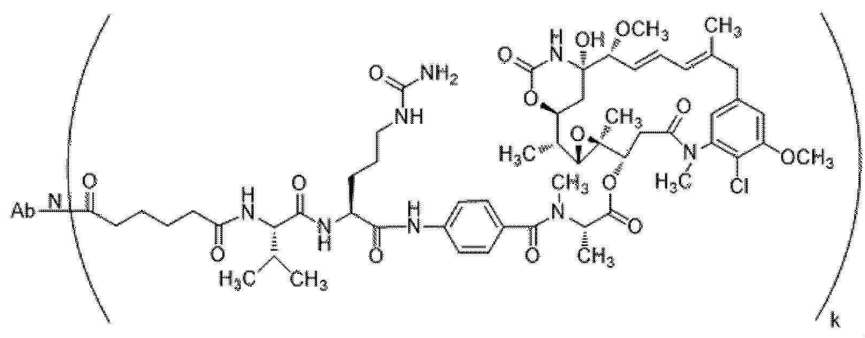


[0924]

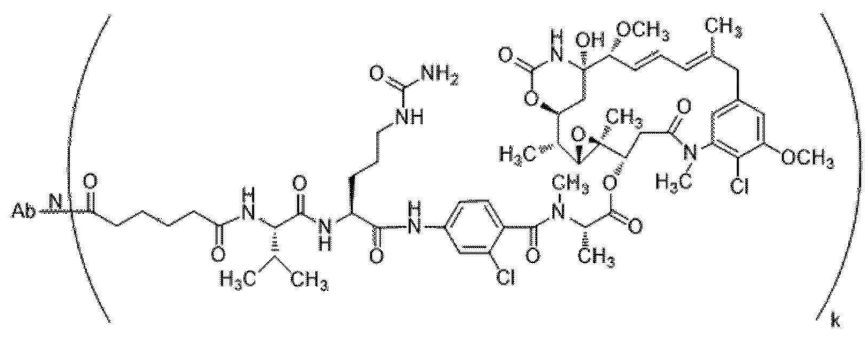
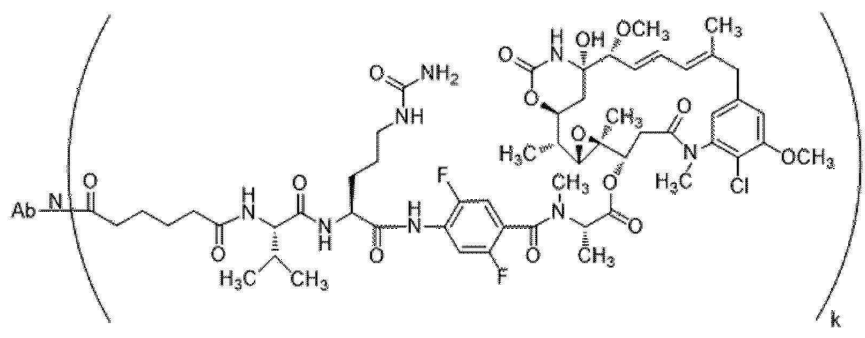
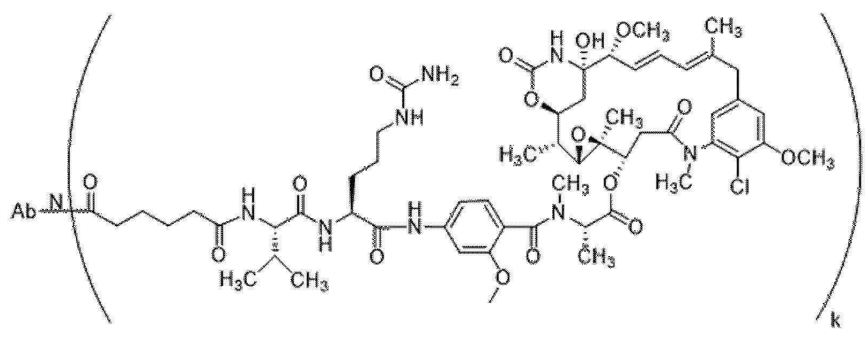




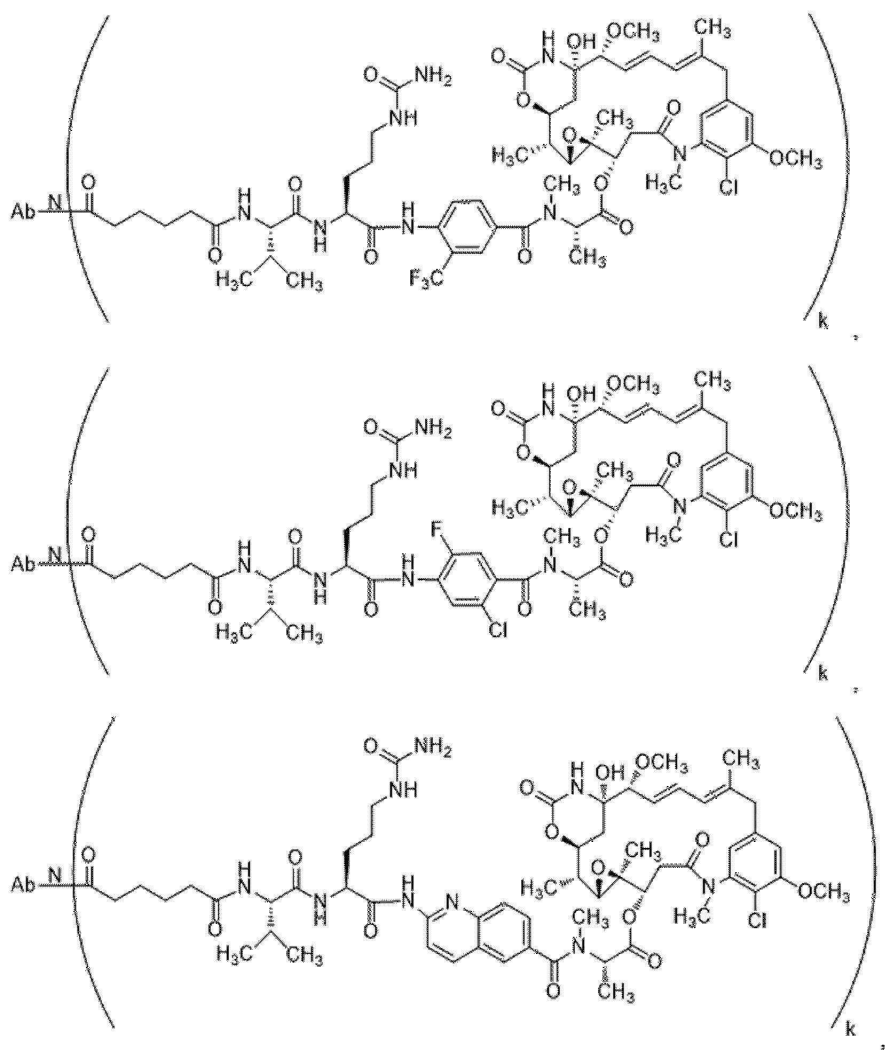
[0926]



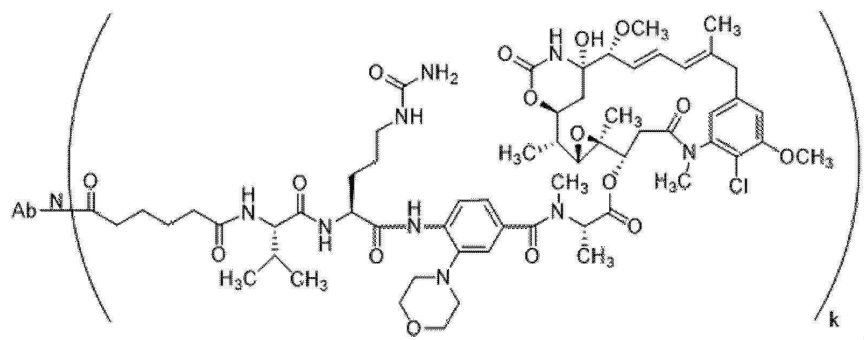
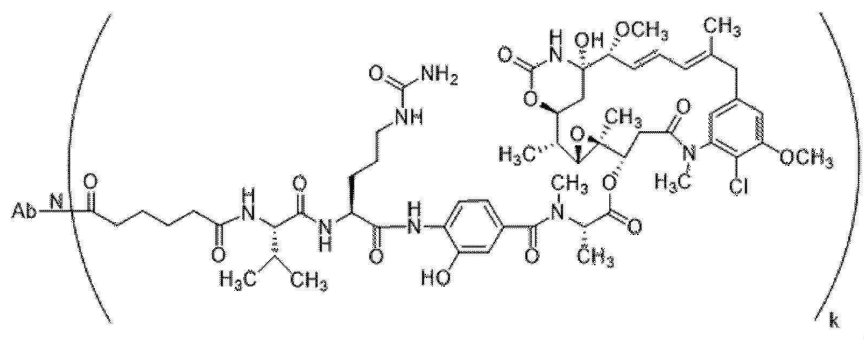
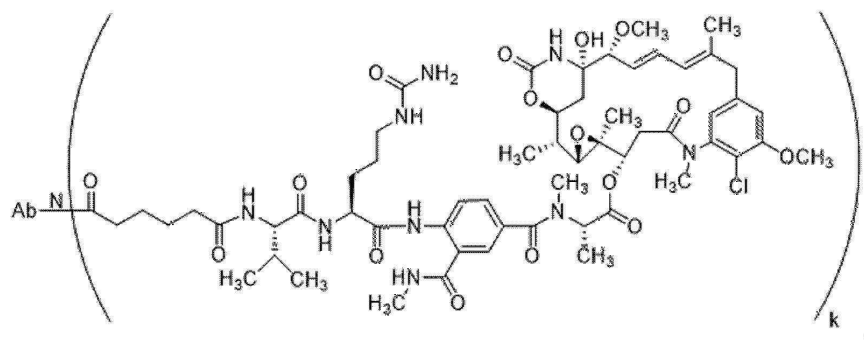
[0927]



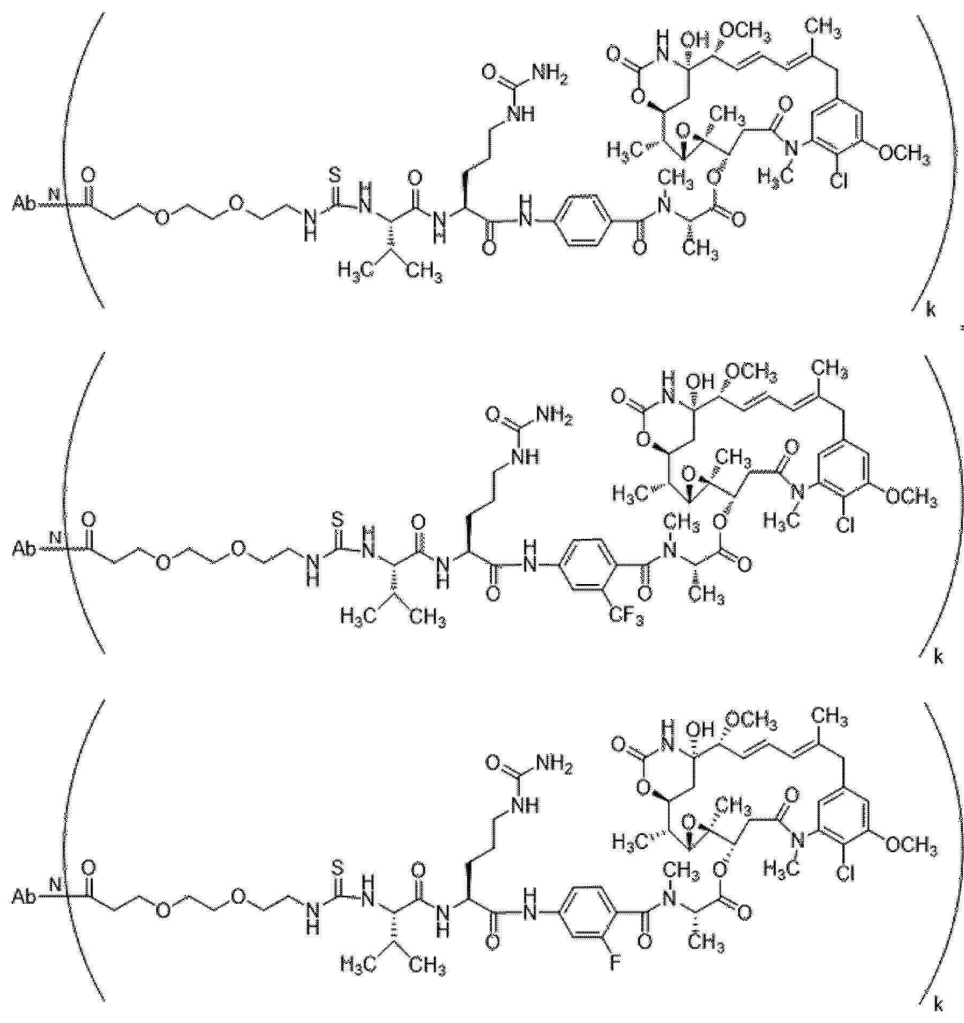
[0928]



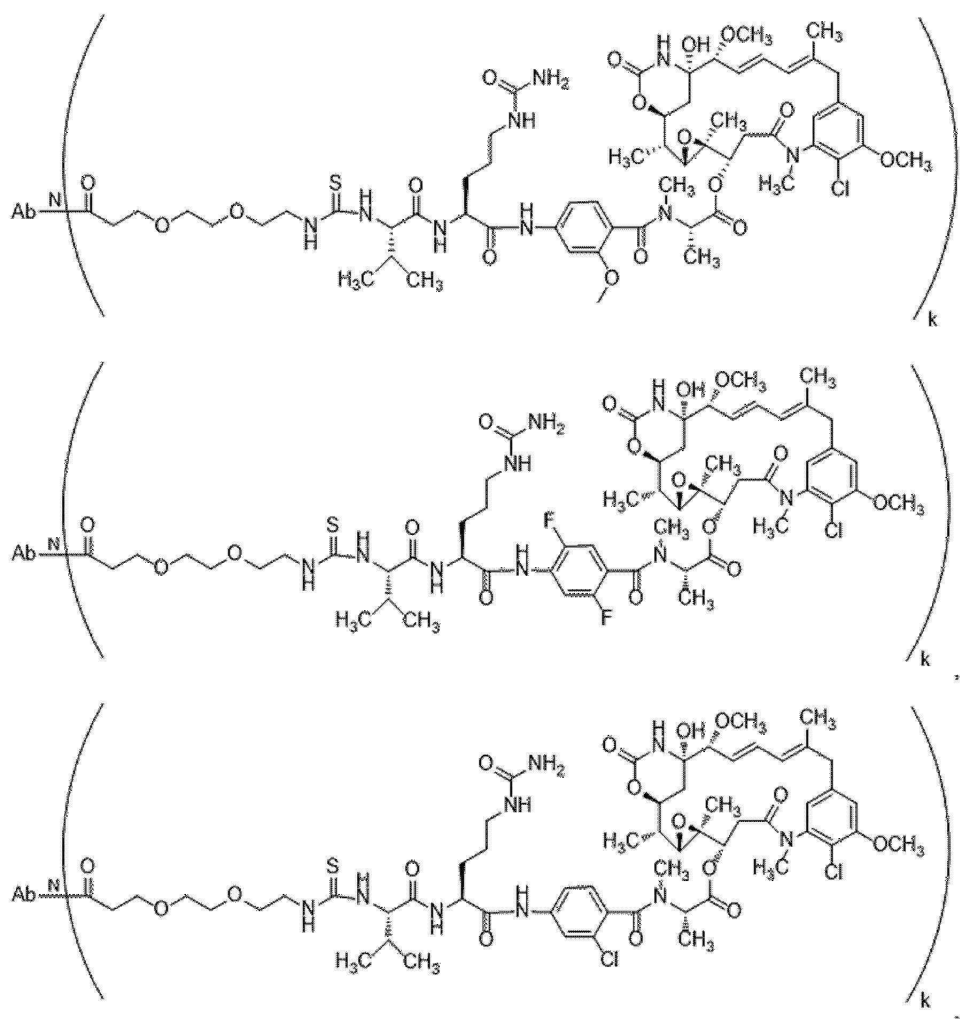
[0929]



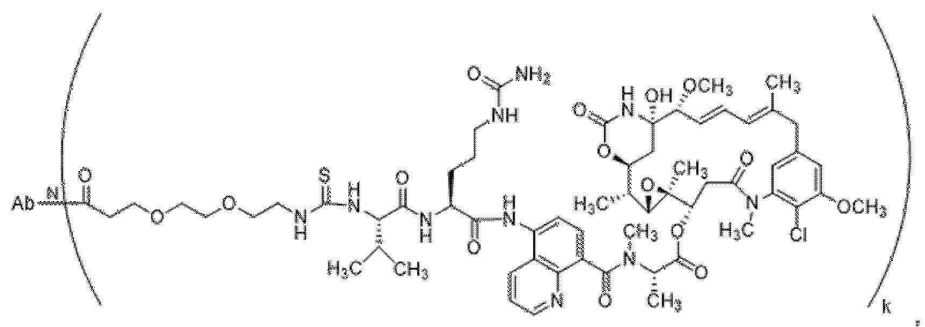
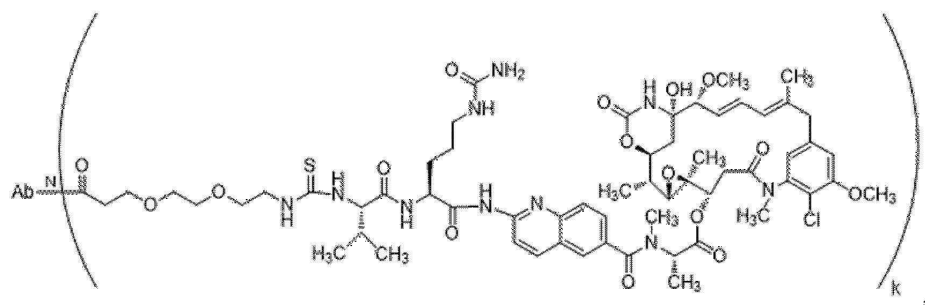
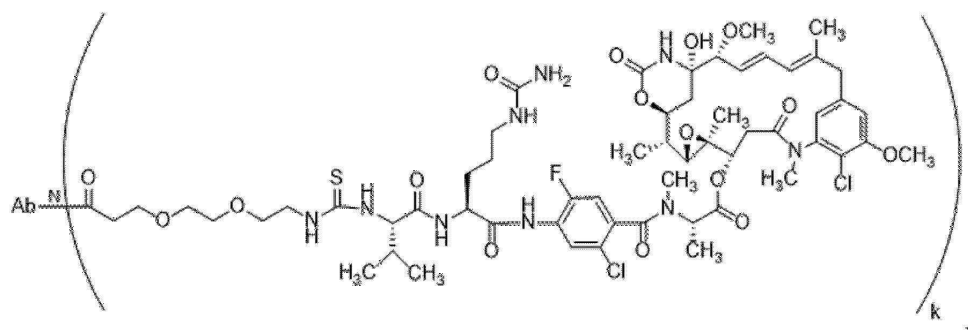
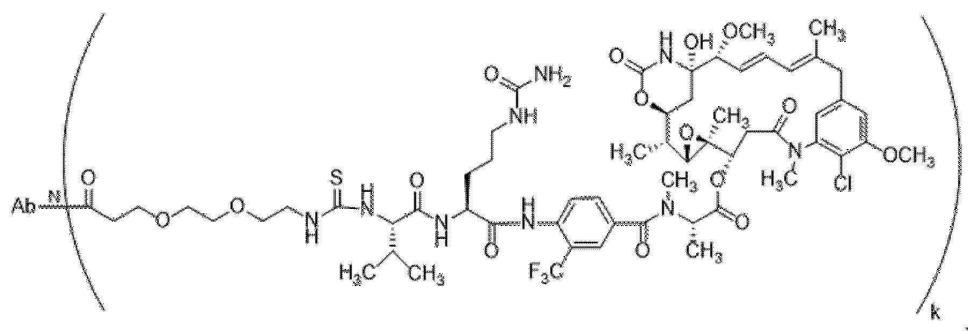
[0931]



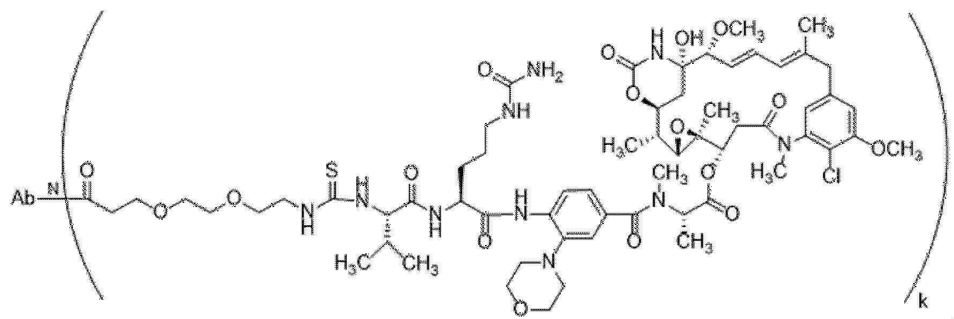
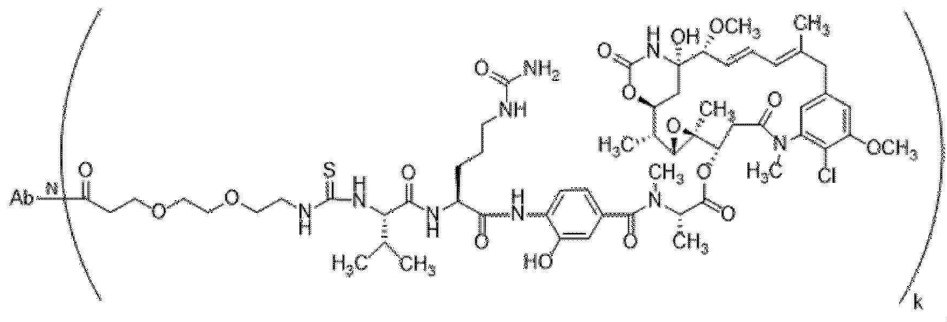
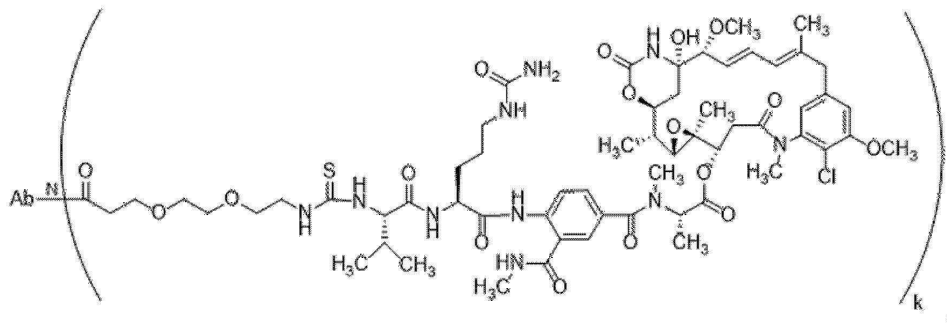
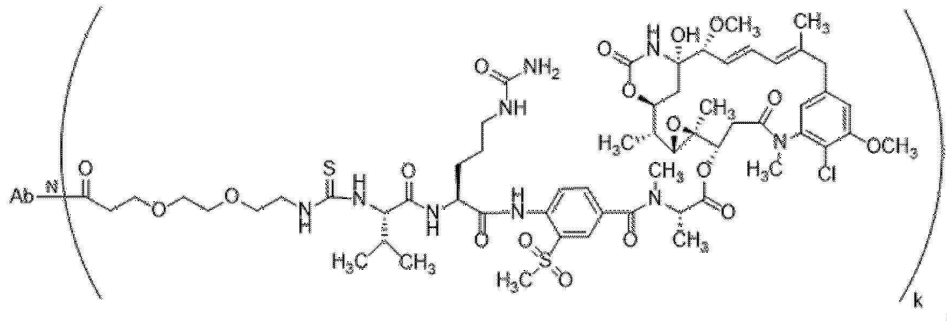
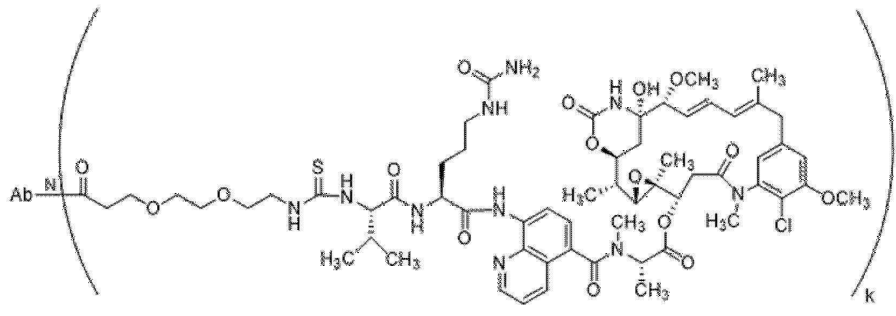
[0933]

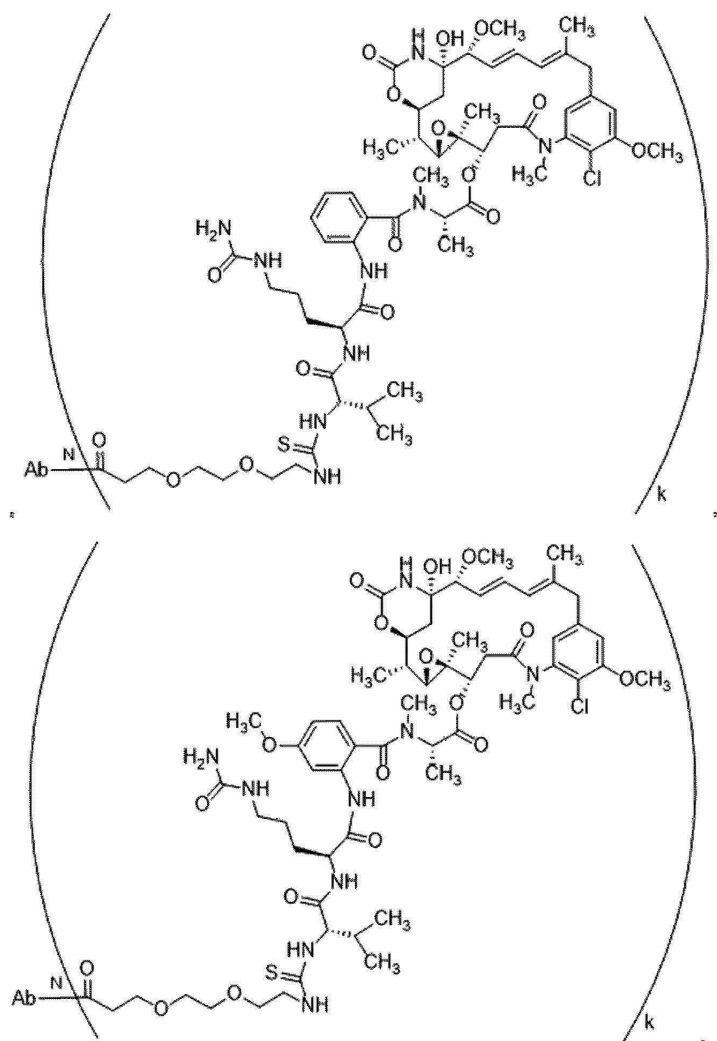


[0934]

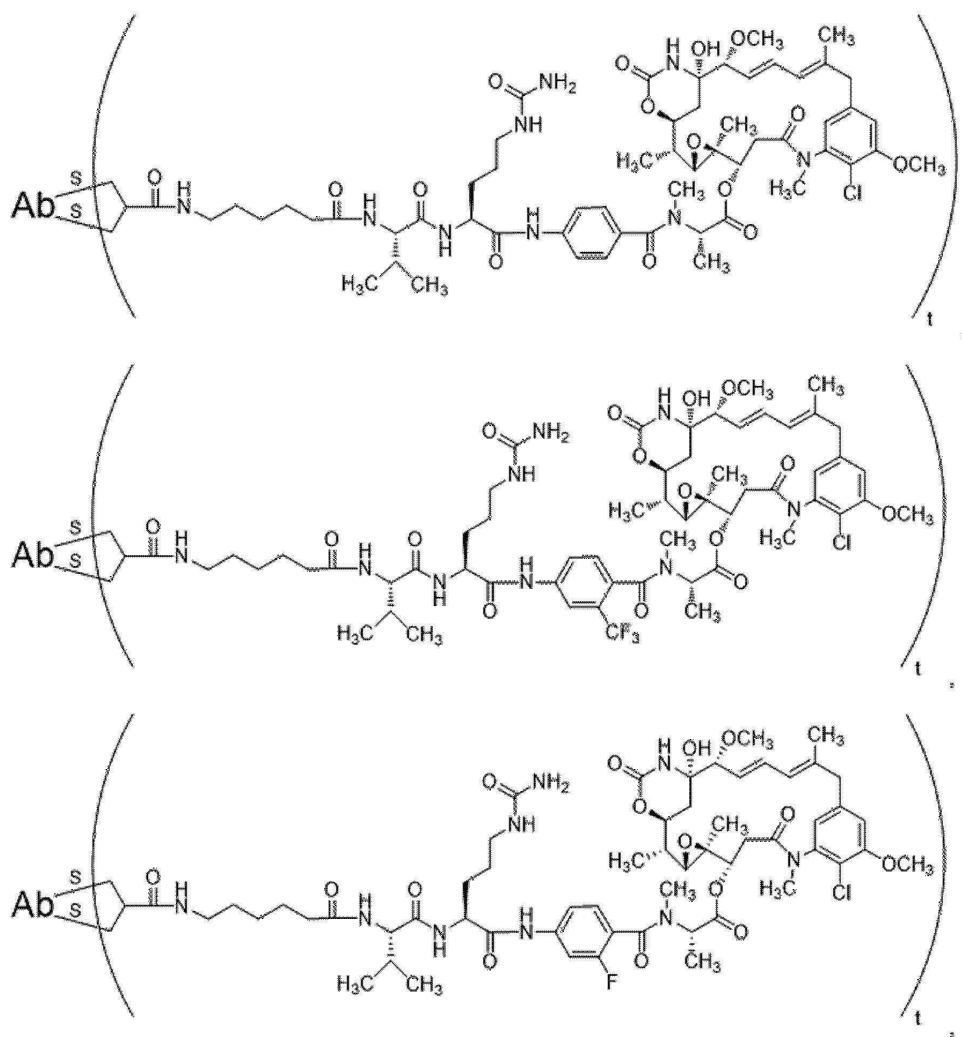


[0935]

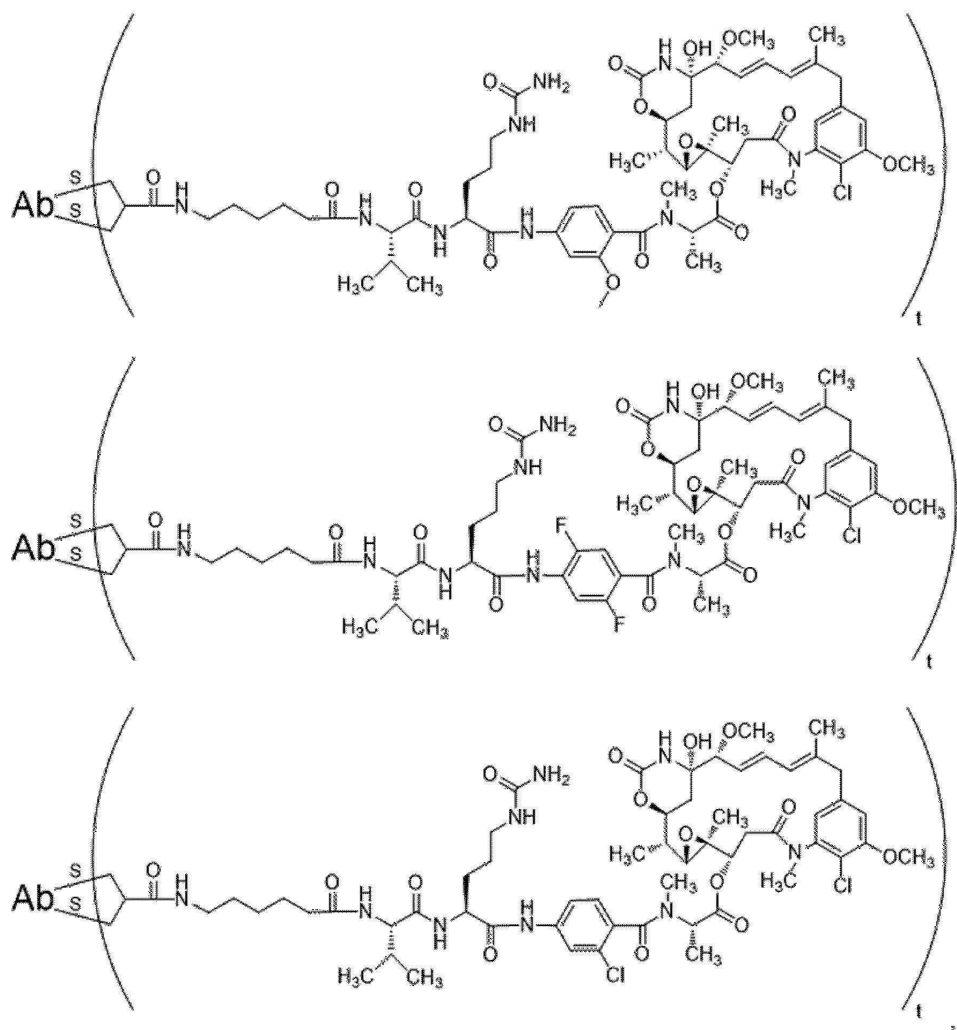




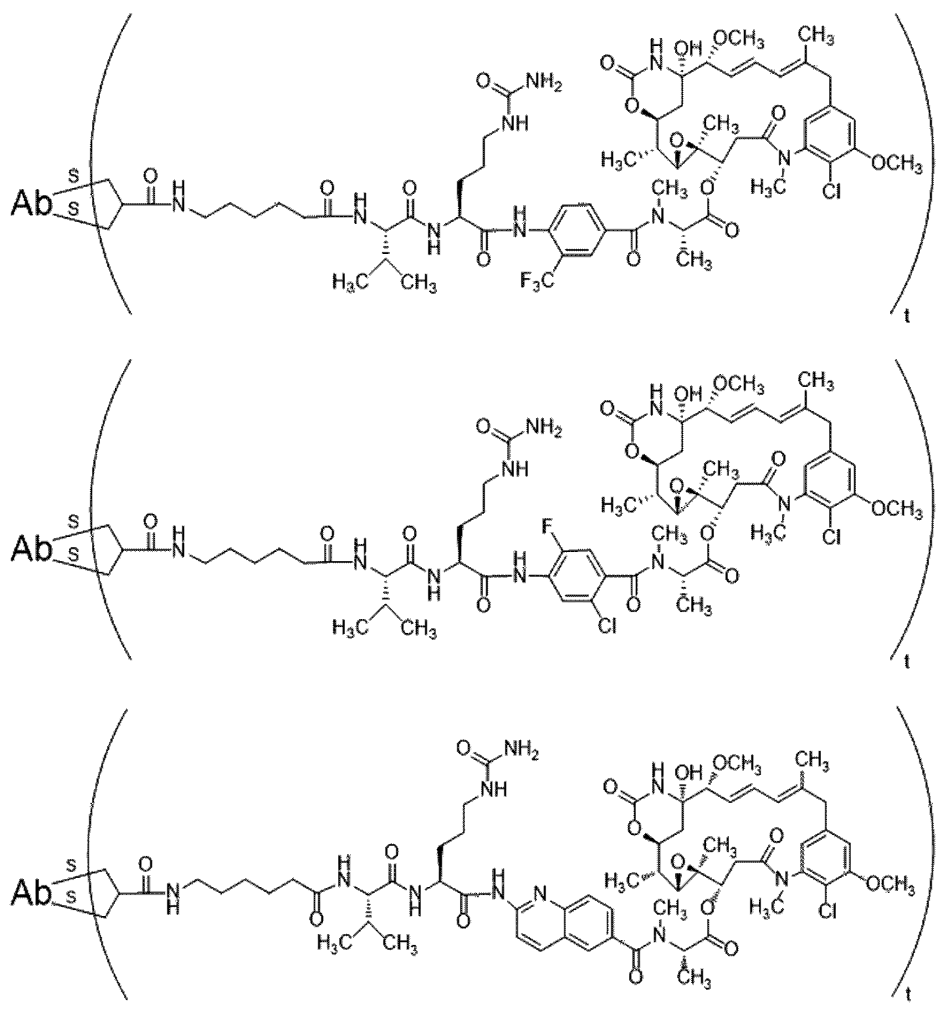
[0938]



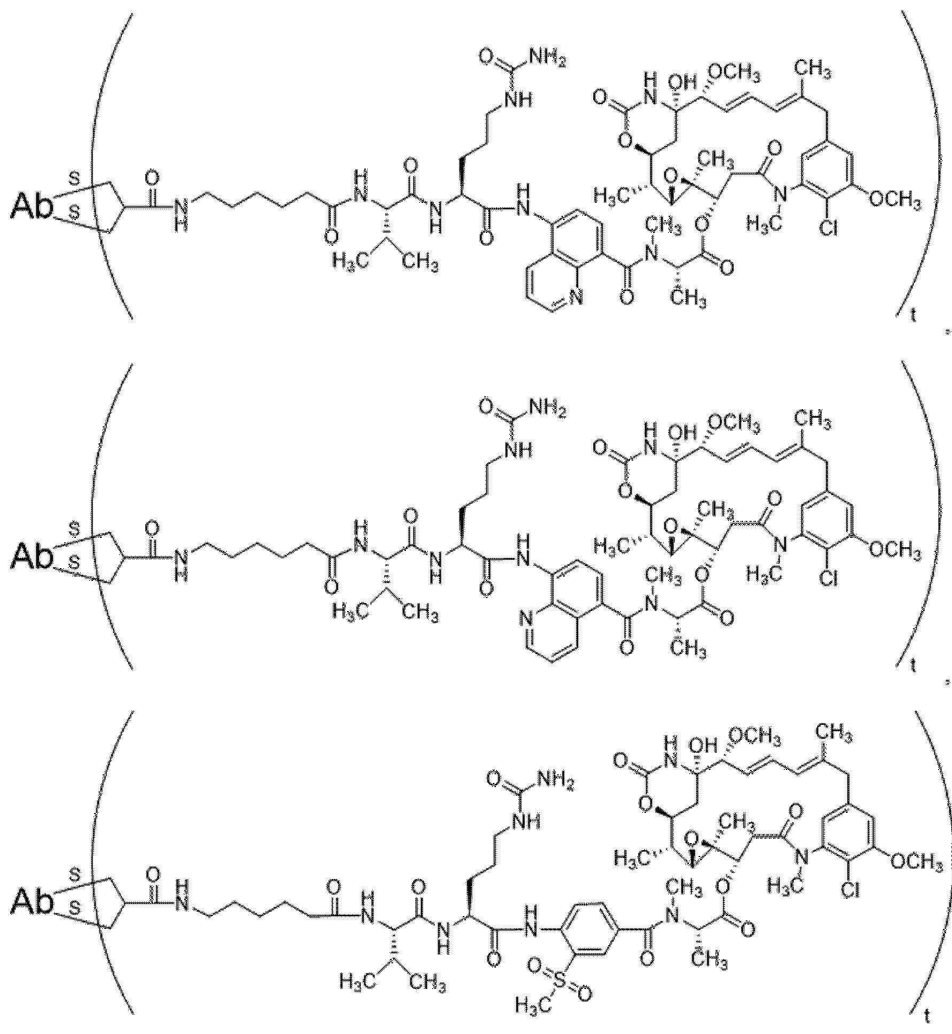
[0939]



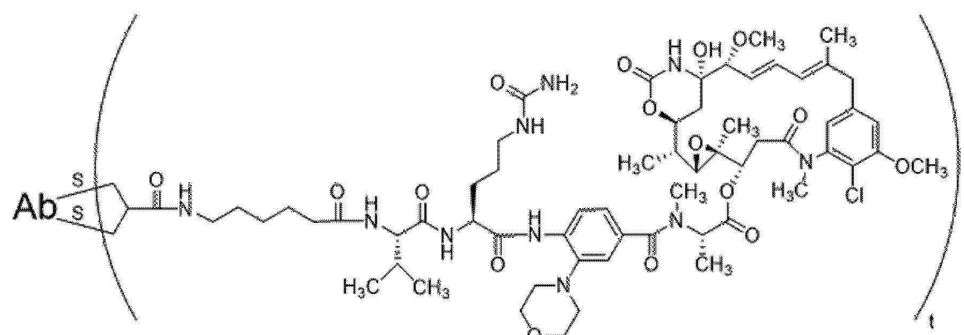
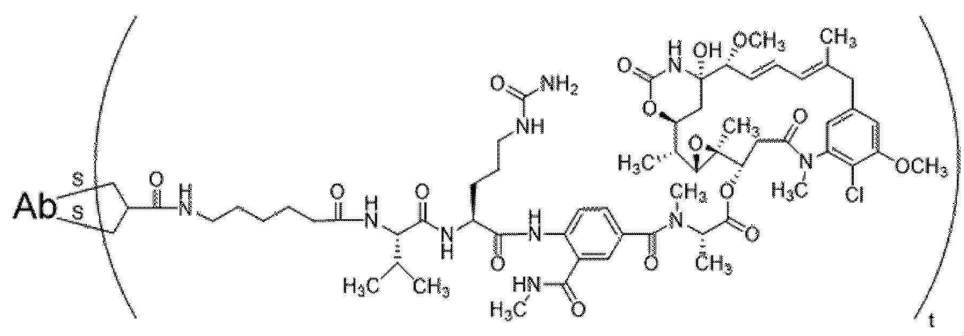
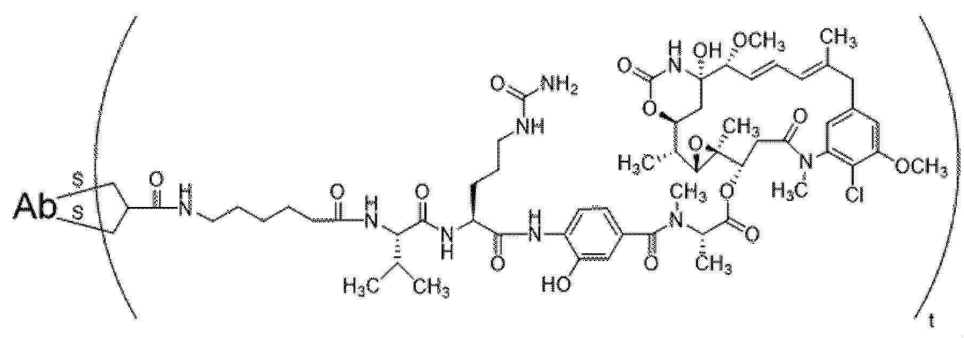
[0940]



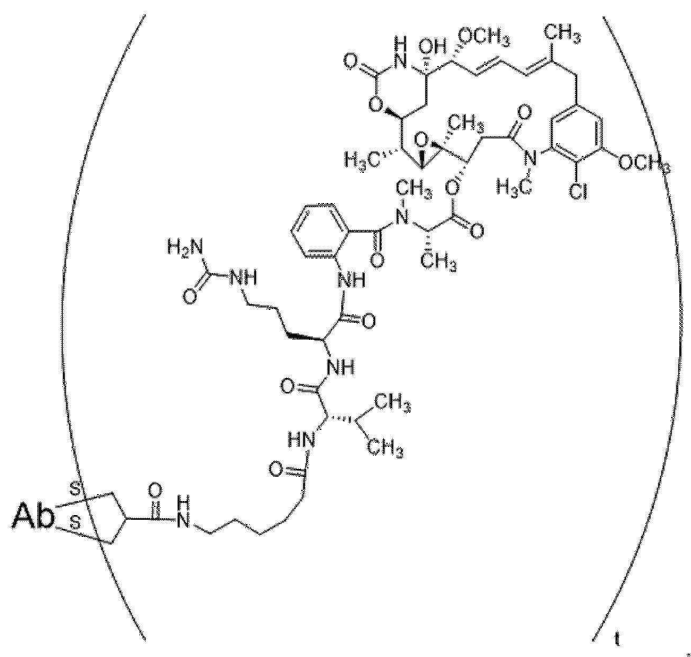
[0941]



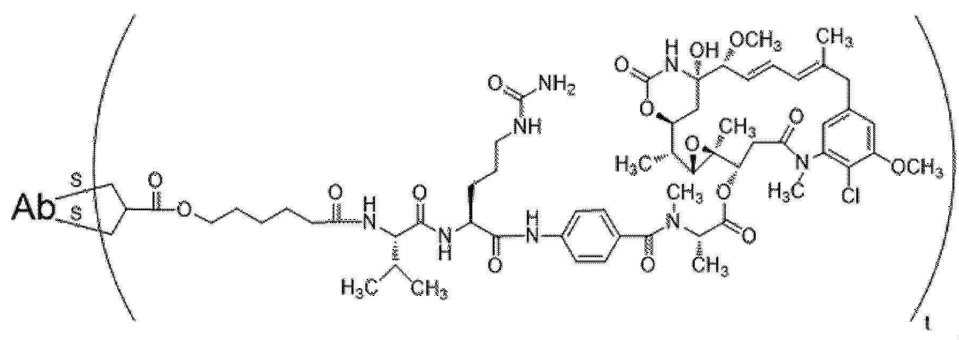
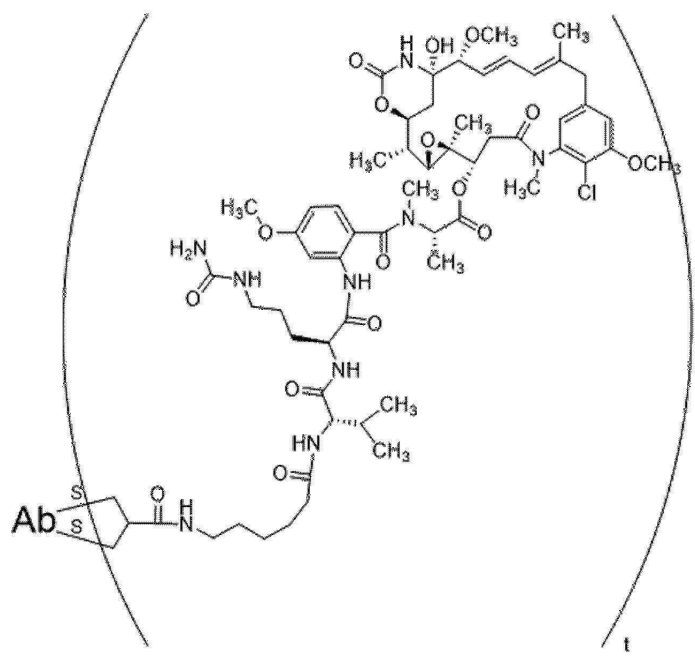
[0942]



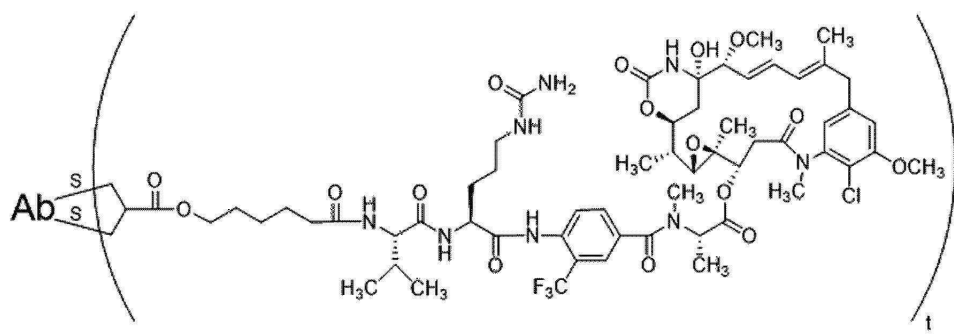
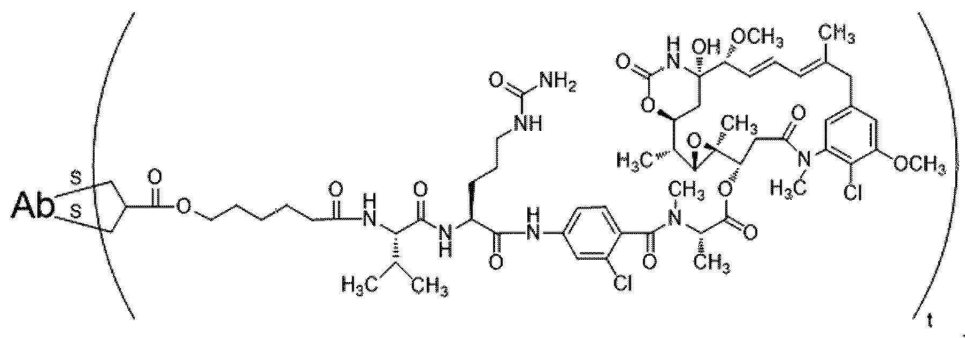
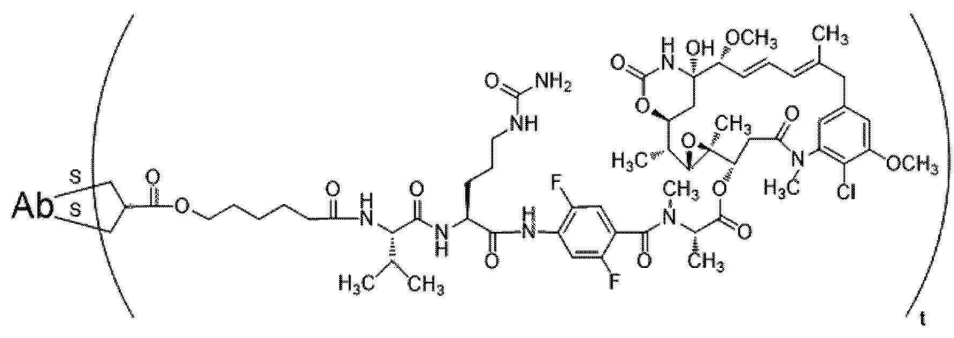
[0943]



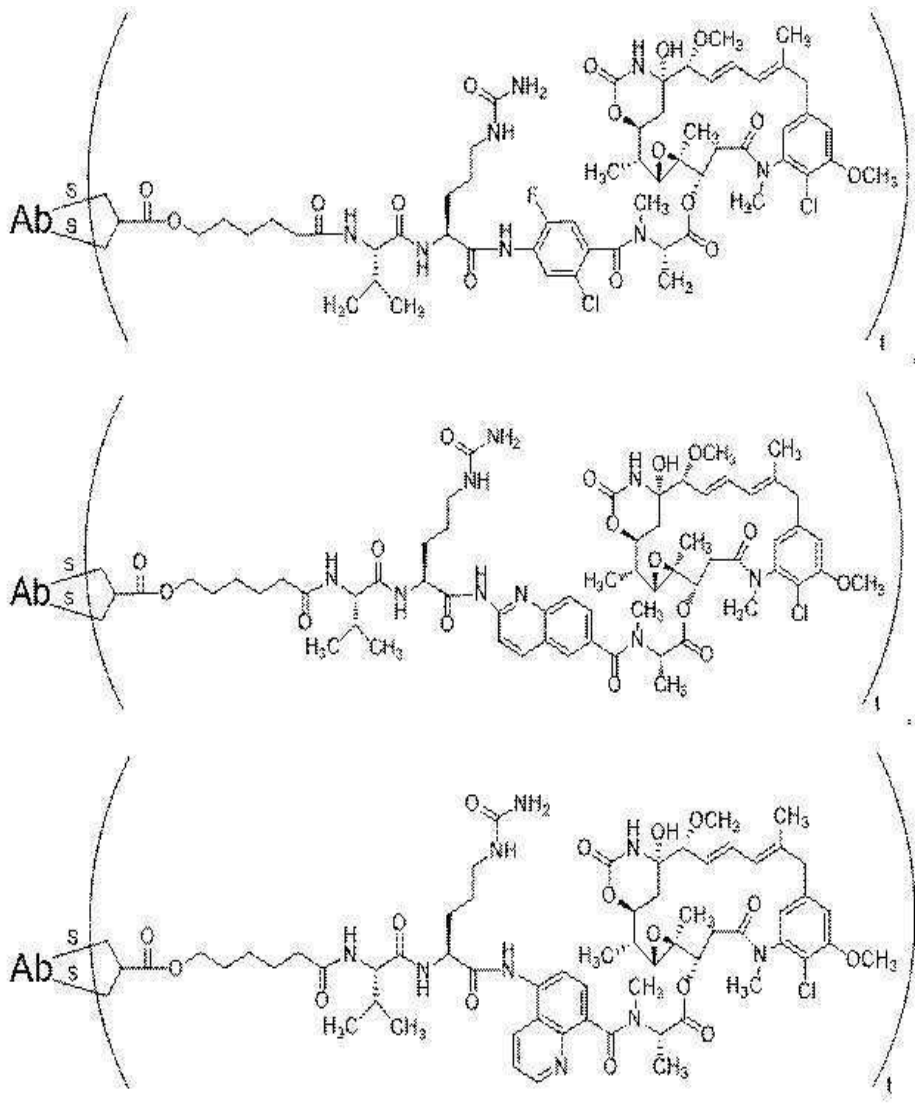
[0944]



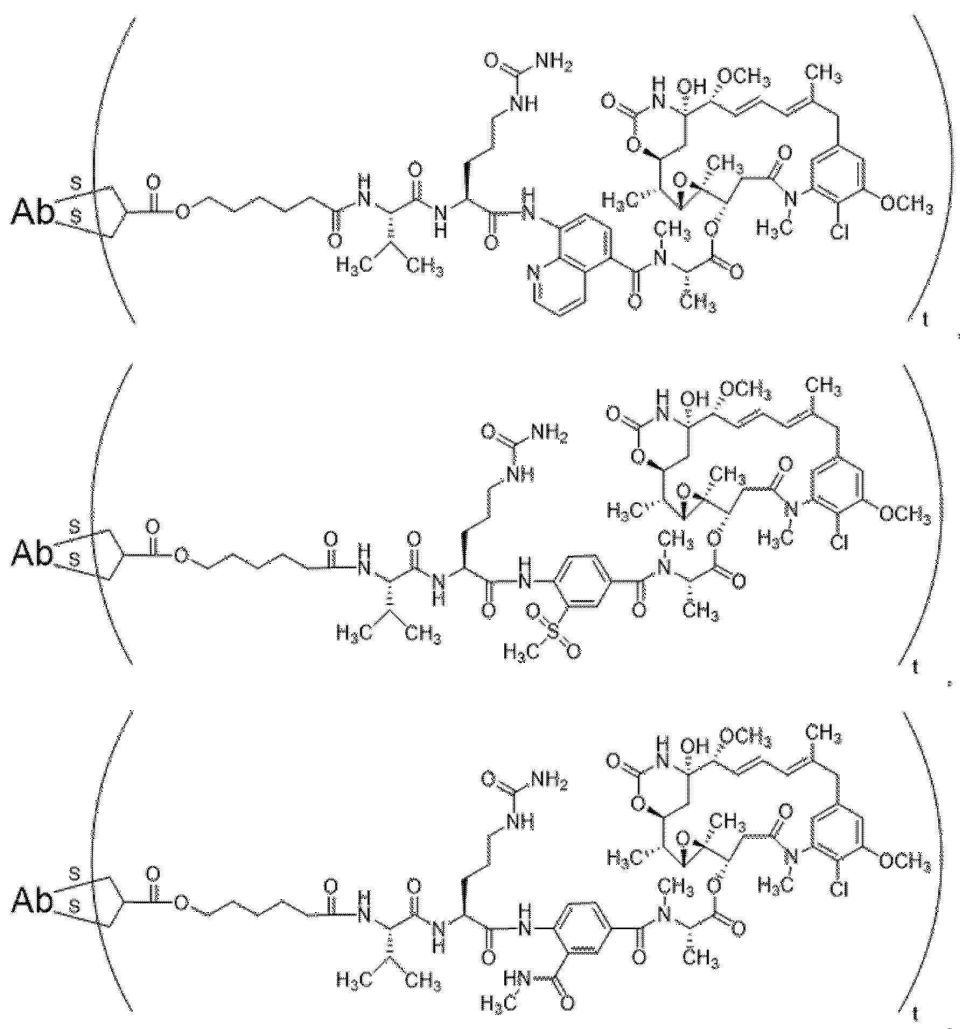
[0945]



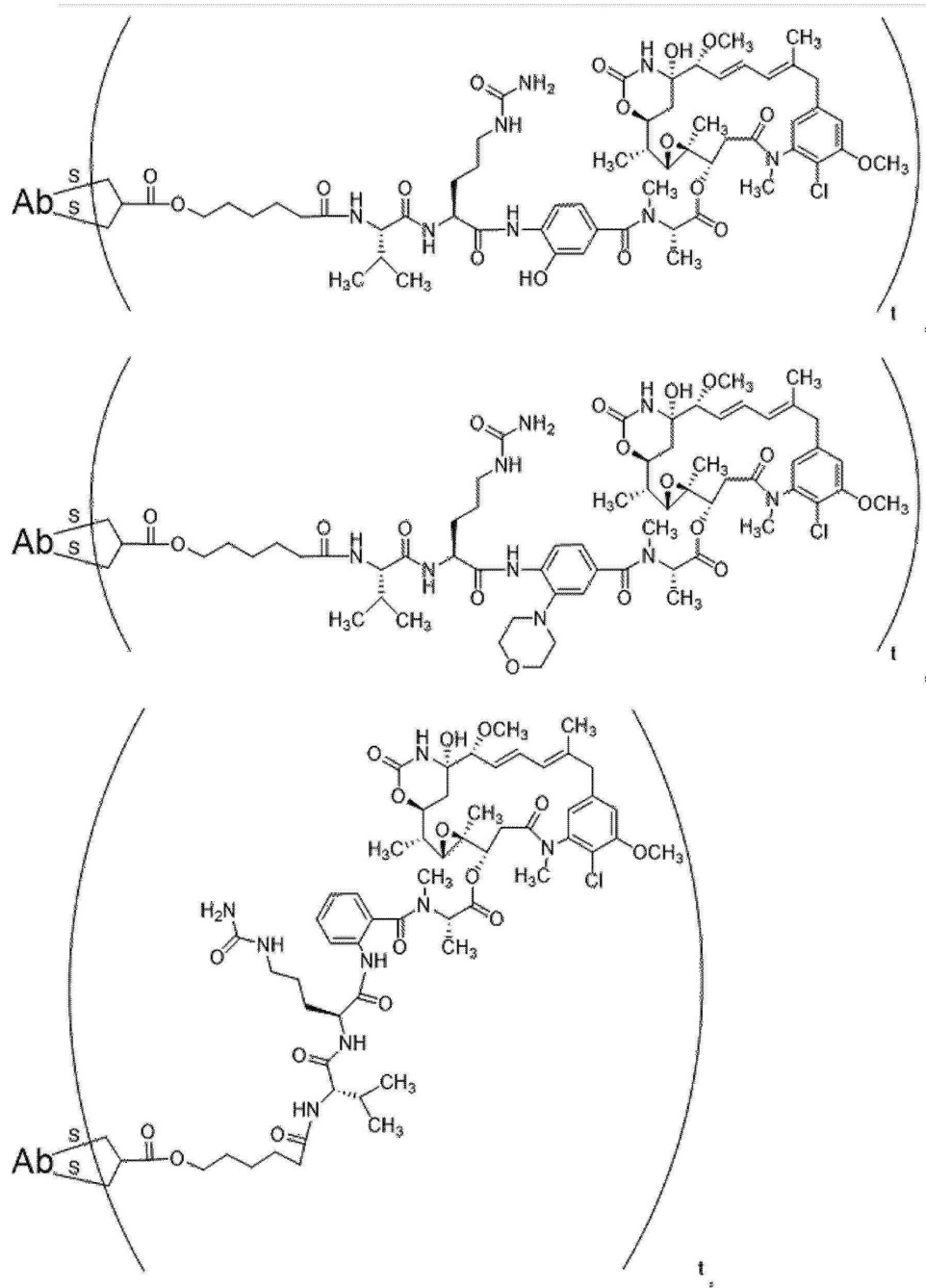
[0947]



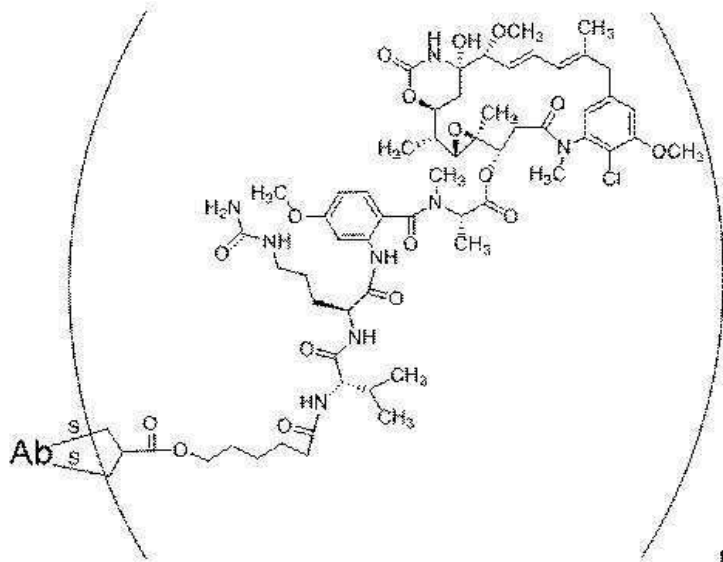
[0948]



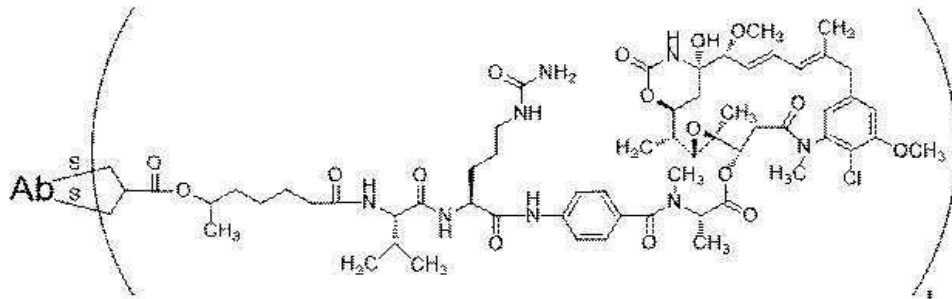
[0949]



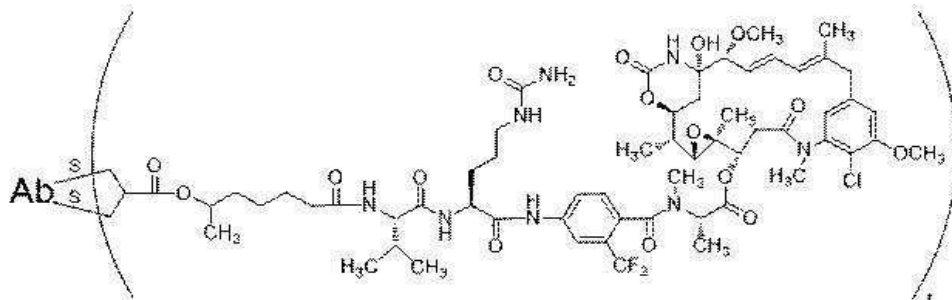
[0950]



1,

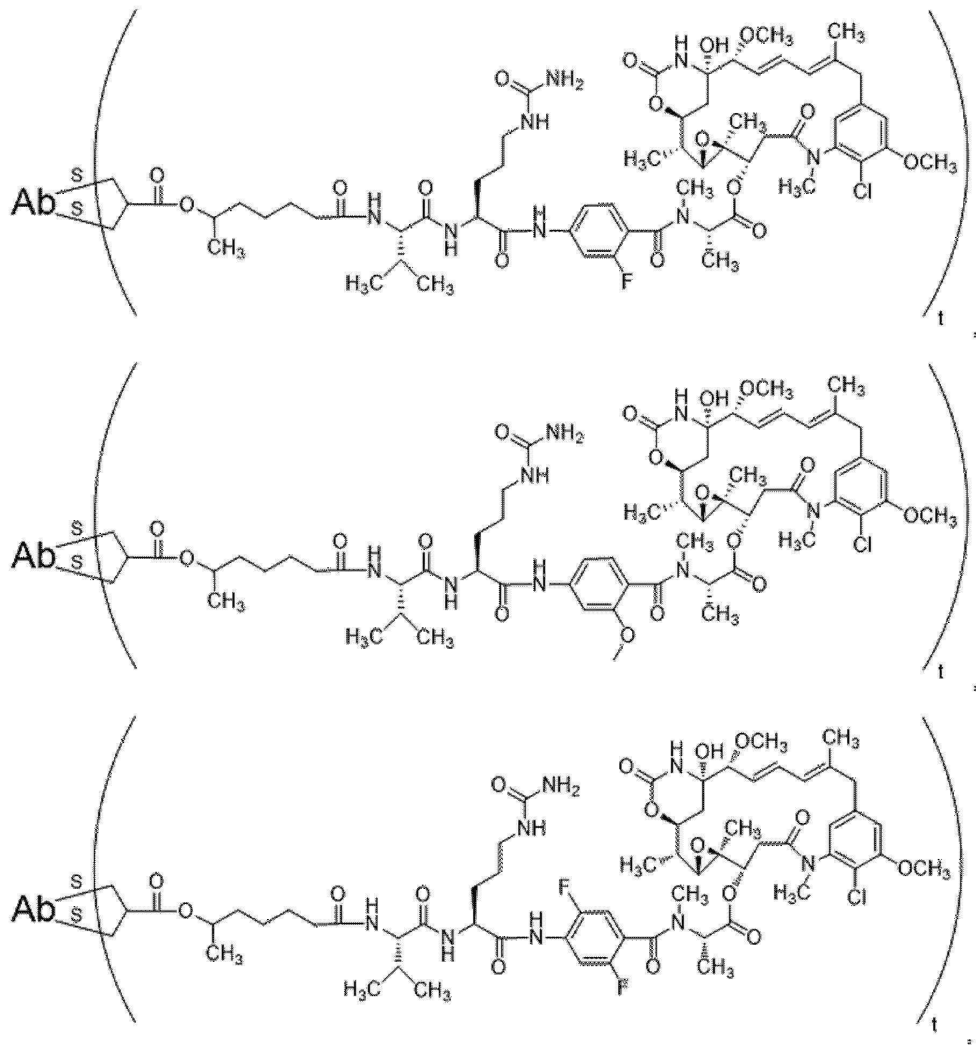


1,

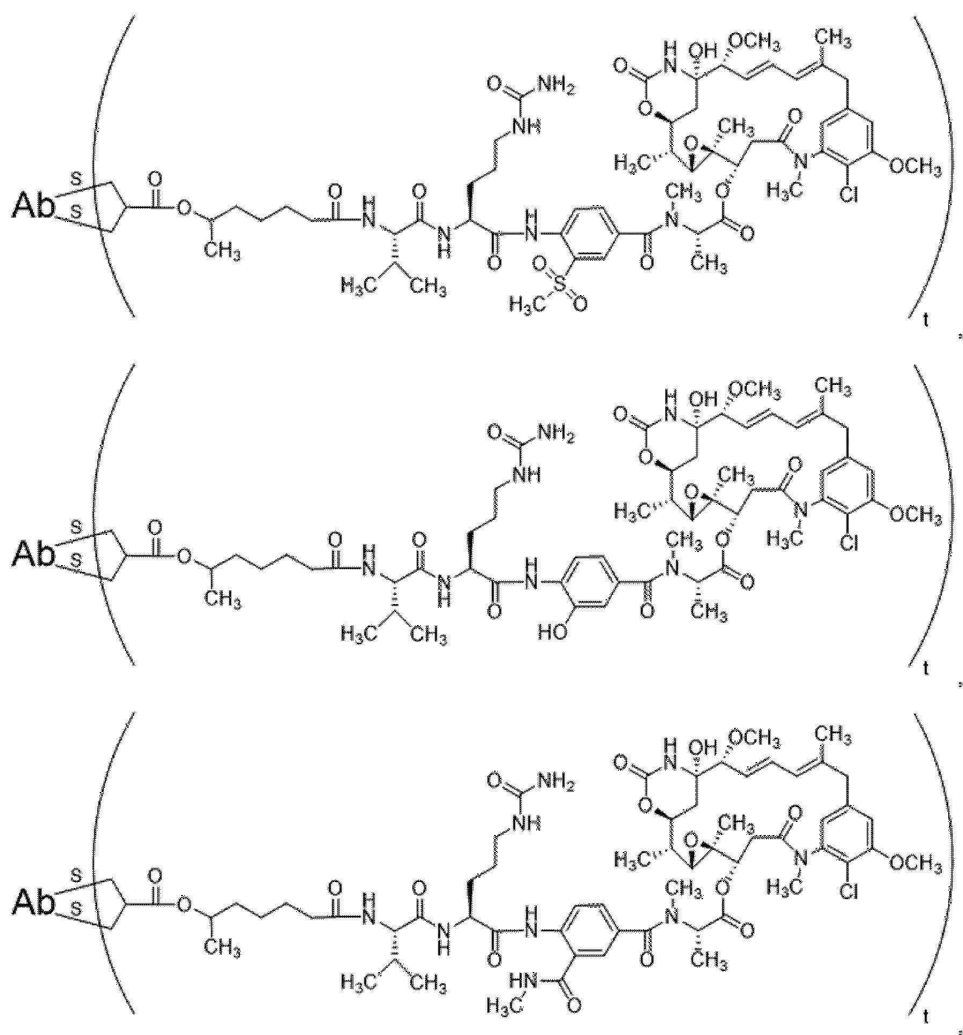


1,

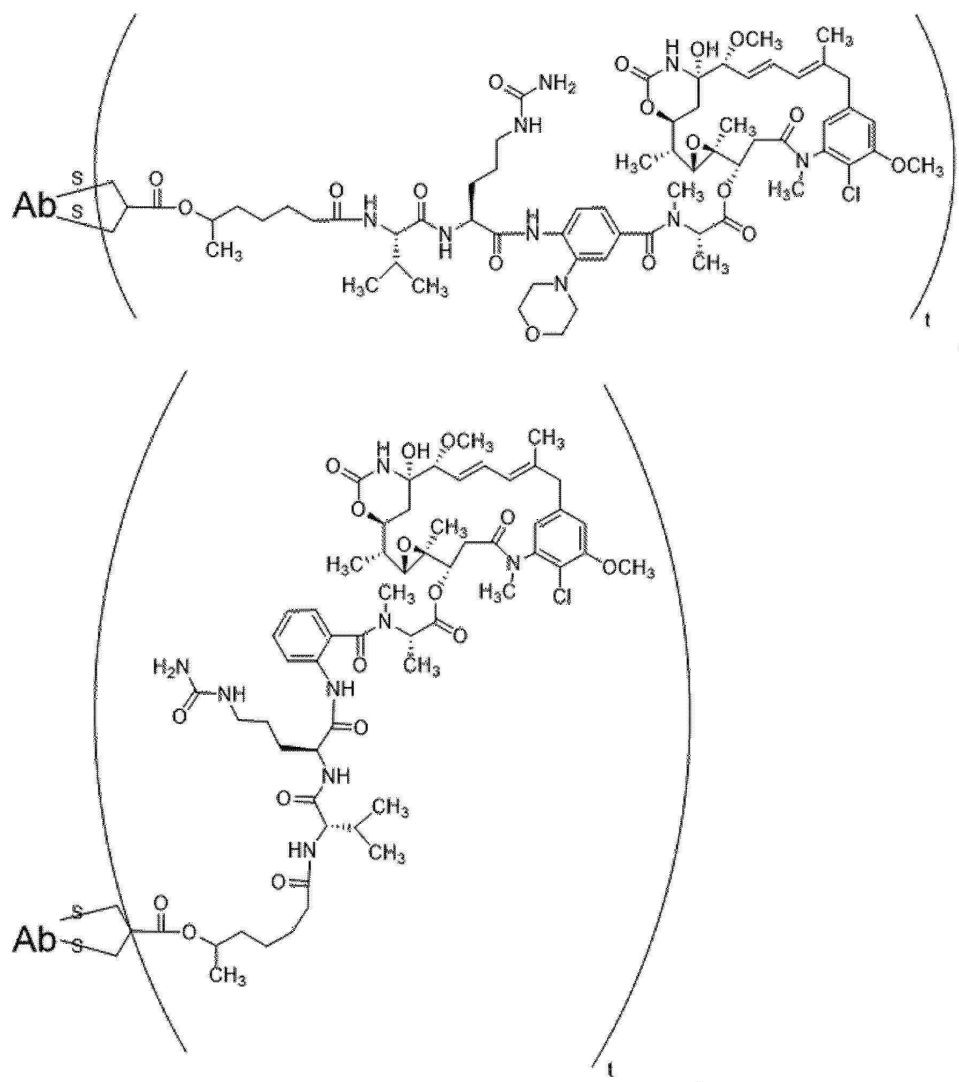
[0951]



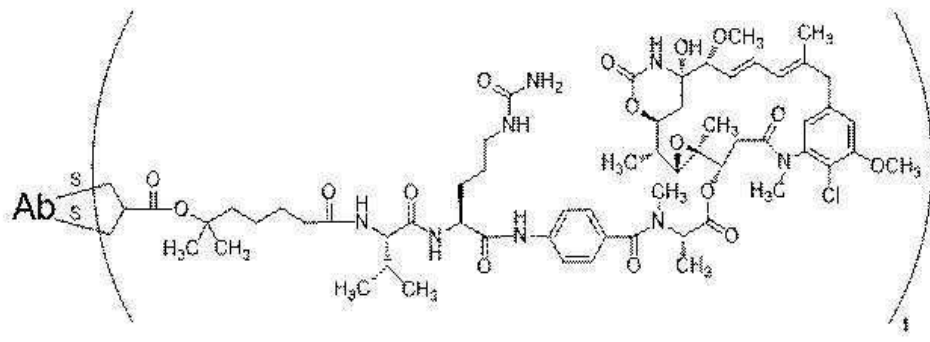
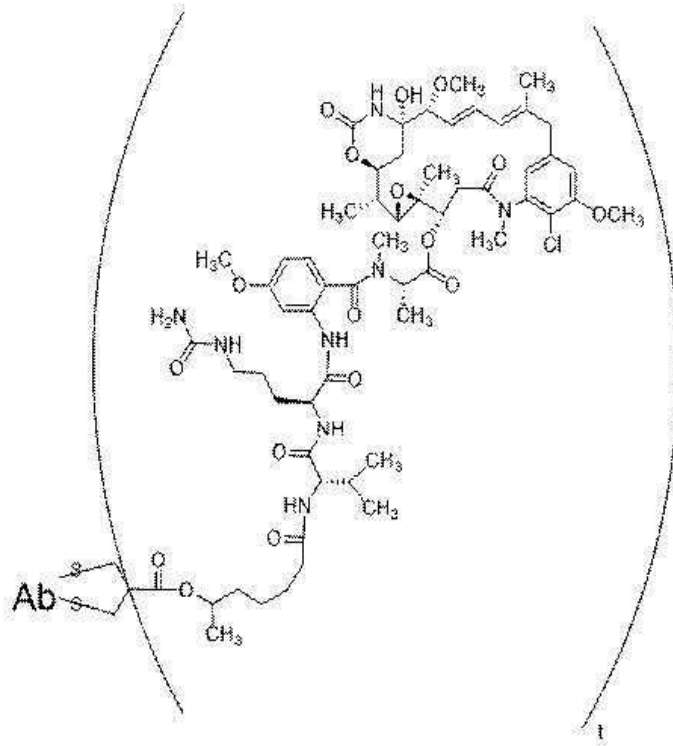
[0952]



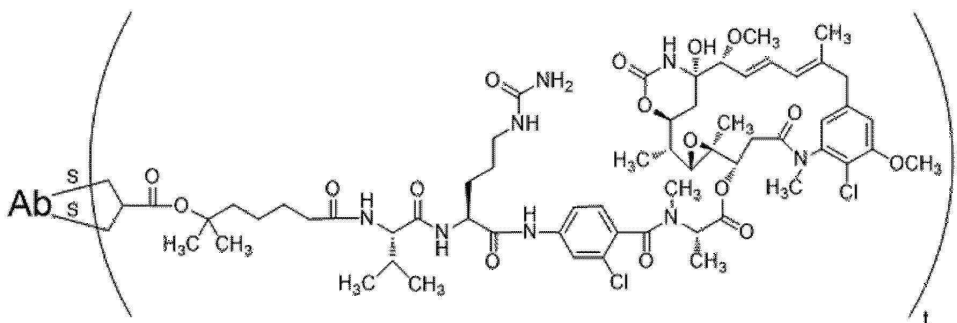
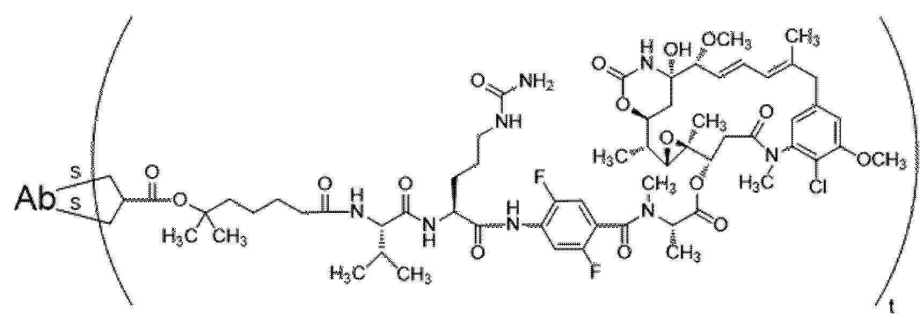
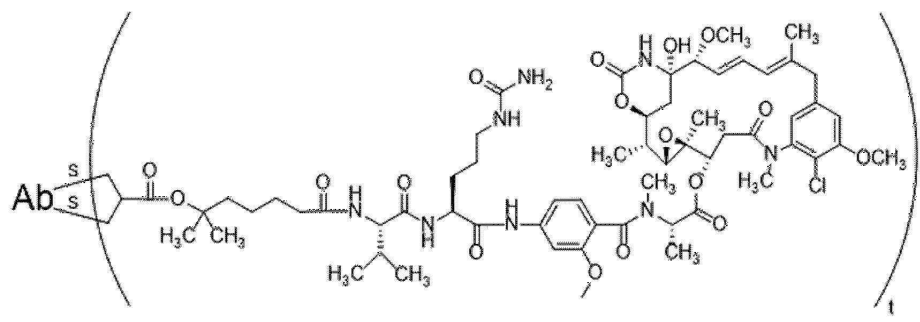
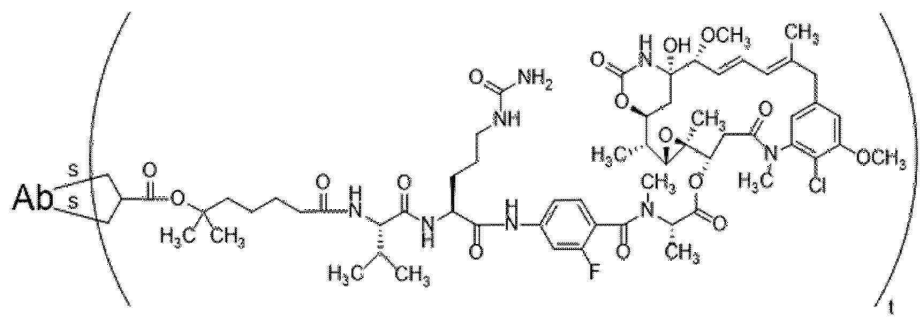
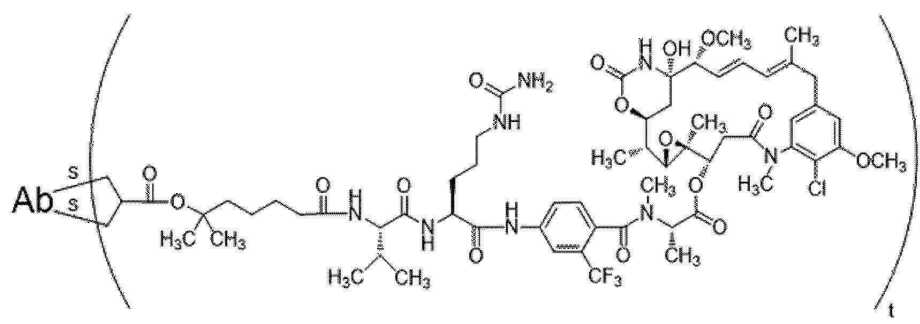
[0955]

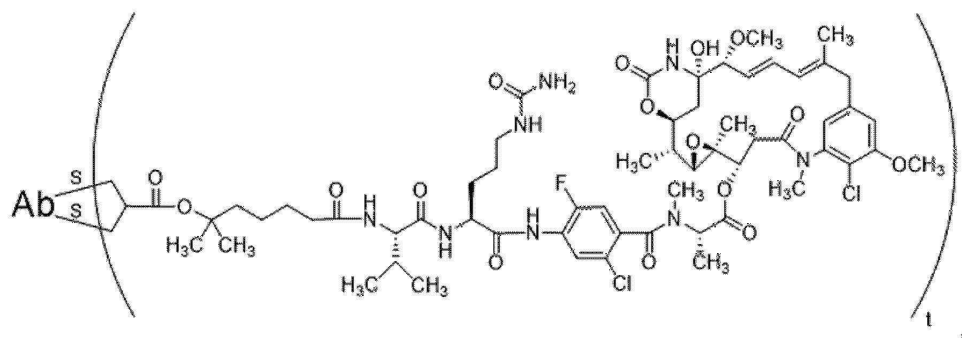
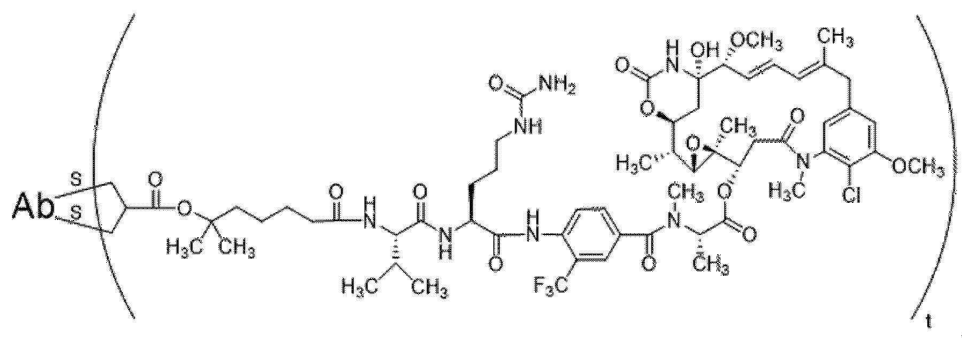


[0956]

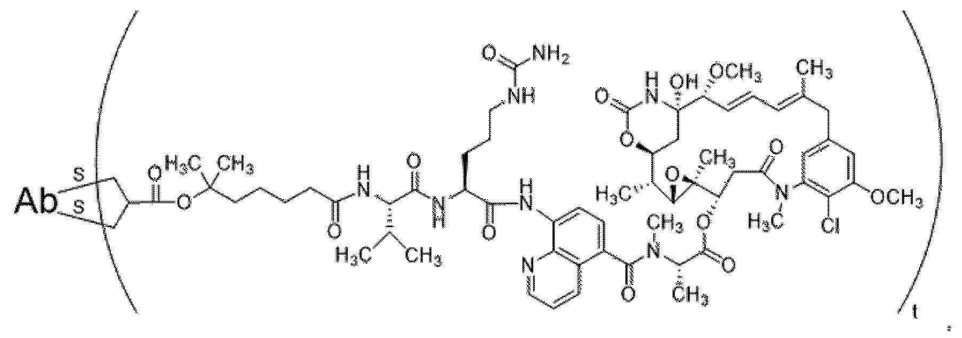
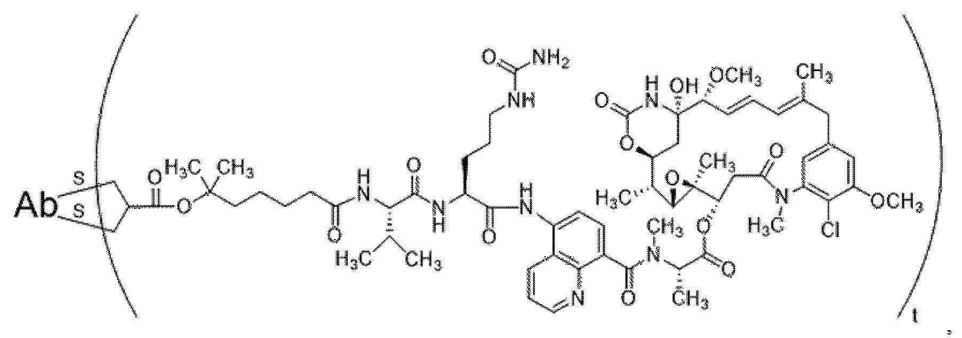
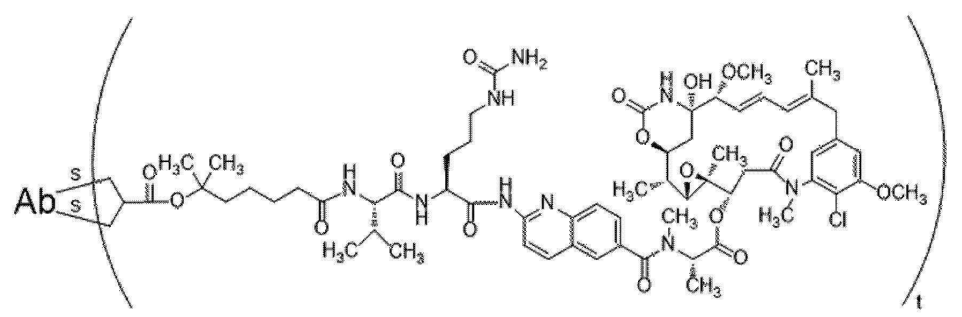


[0957]

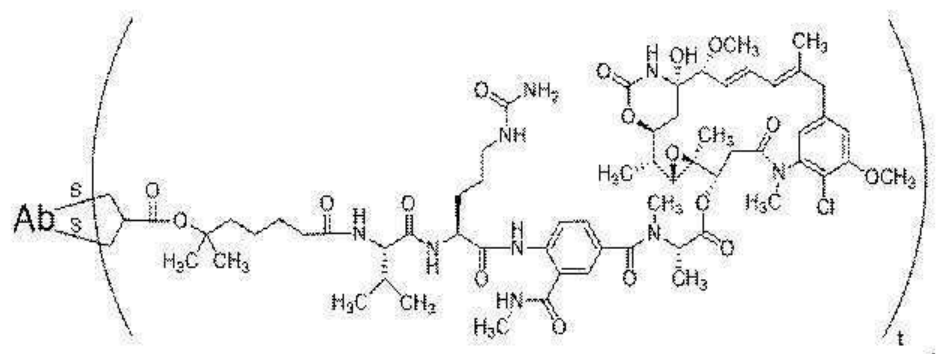
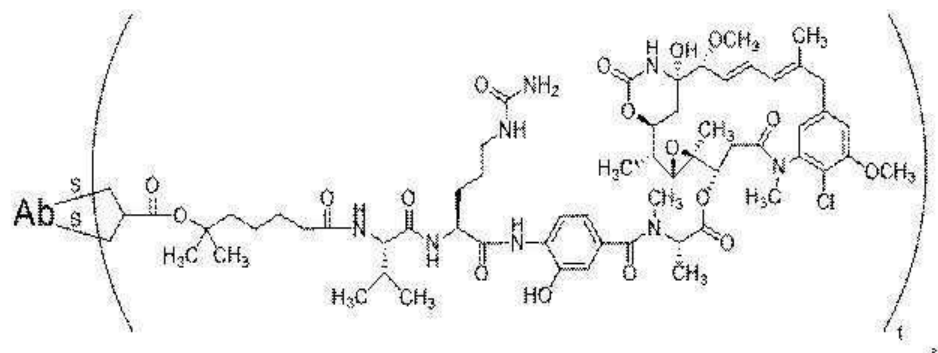
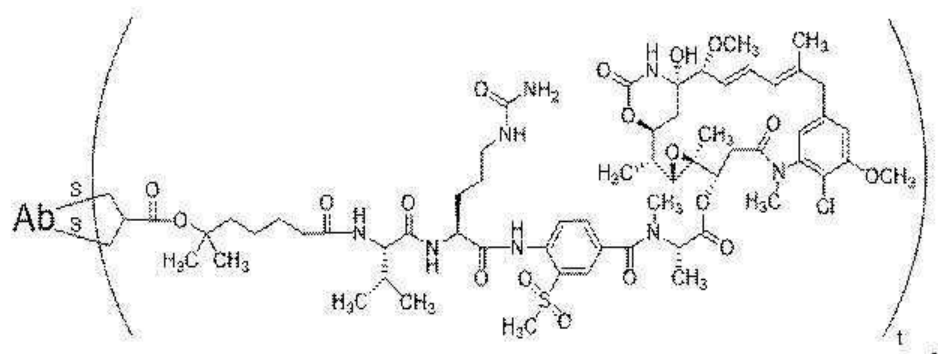




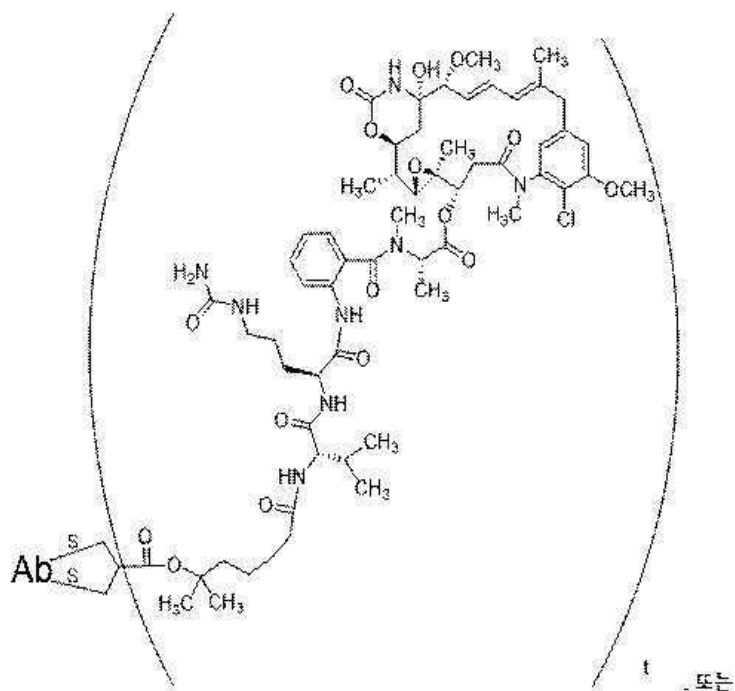
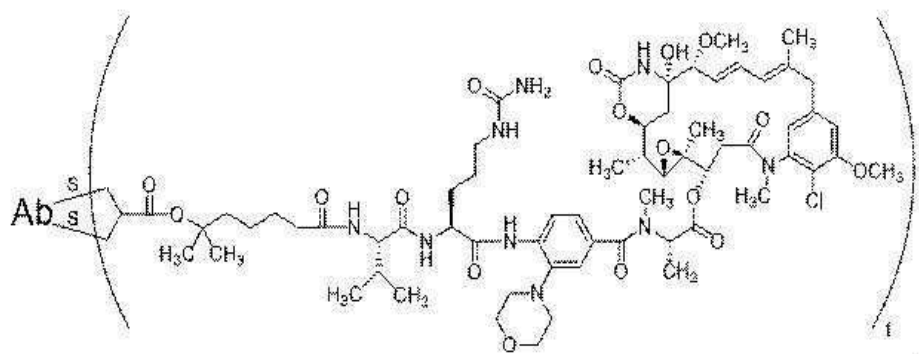
[0960]



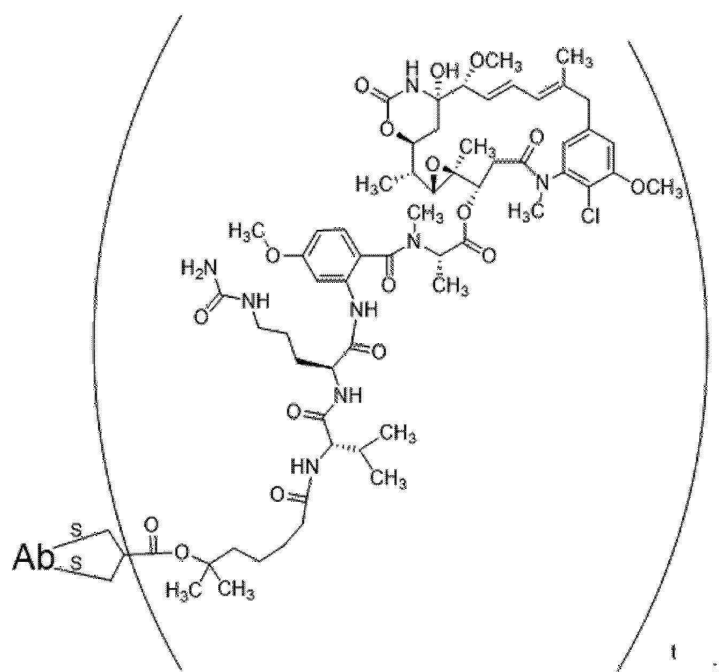
[0961]



[0962]



[0963]



[0964]

[0965]

상기 식에서,

[0966]

Ab는 항체이고;

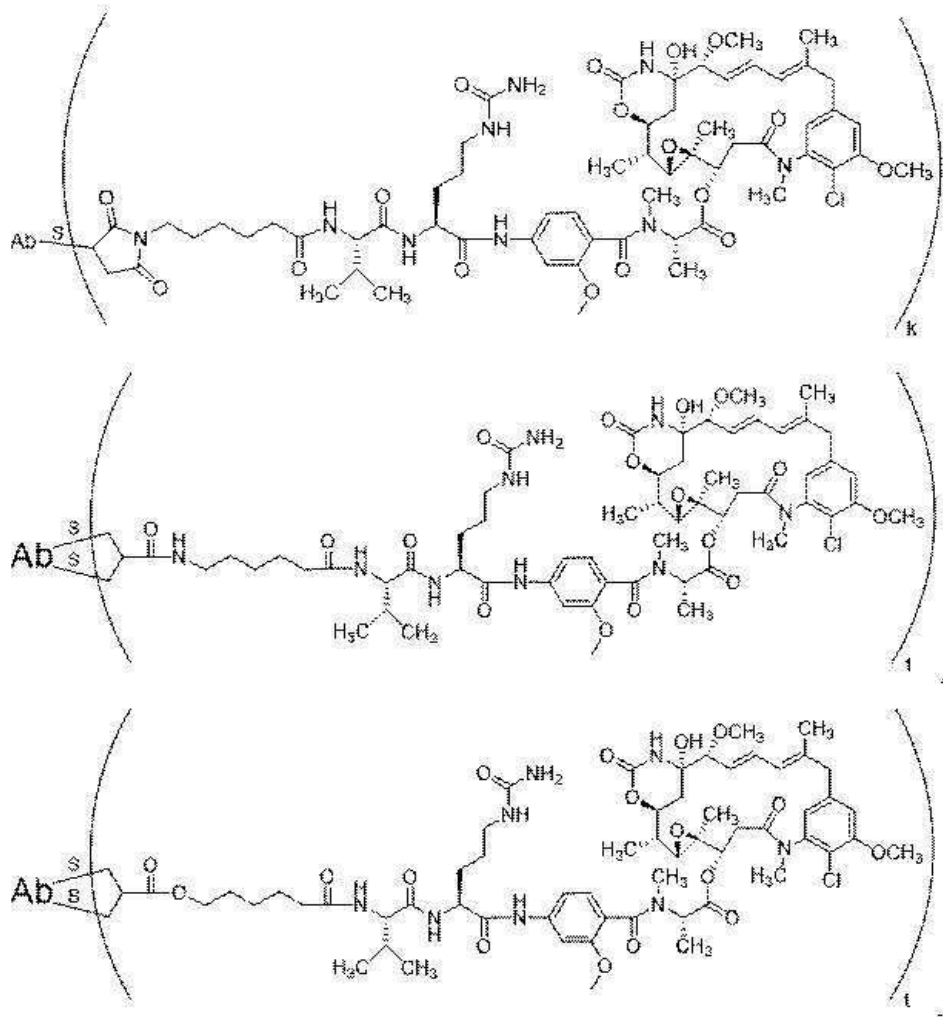
[0967] ____S____는 항체의 시스테인에 대한 결합이고;

[0968] ____N____은 항체의 리신에 대한 결합이고;

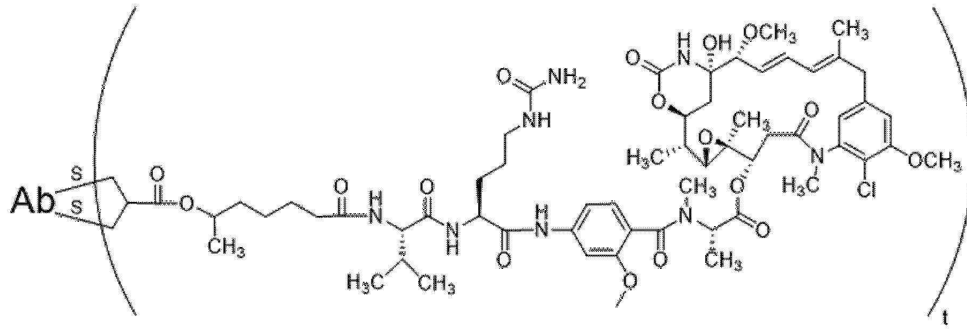
[0969] k는 1 내지 30의 정수이고;

[0970] t는 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시형태에서, k는 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시예에서, t는 1 내지 4의 정수이다. 일부 실시예에서, ____S____가 항체의 시스테인에 대한 결합인 경우, 본원에 설명된 최대 8개 컨주게이트가 항체에 결합될 수 있다. 일부 실시예에서, ____N____이 항체의 리신에 결합된 경우, 본원에 설명된 최대 30개 컨주게이트가 항체에 결합될 수 있다.

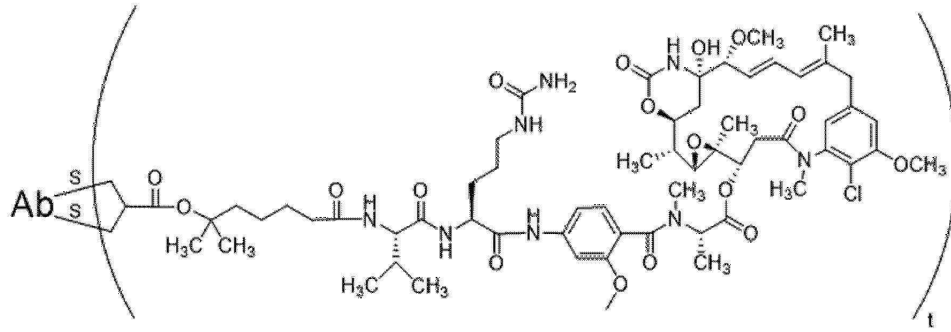
[0971] 일부 실시형태에서, 화학식 I의 화합물은 하기이다:



[0972]



또는



[0973]

[0974]

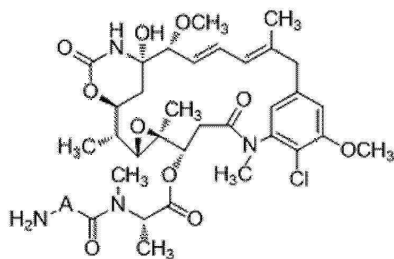
일부 실시형태에서, k 는 1 내지 30의 정수이다. 일부 실시형태에서, k 는 1 내지 8의 정수이다. 일부 실시형태에서, k 는 1 내지 6의 정수이다. 일부 실시형태에서, k 는 1 내지 4의 정수이다. 일부 실시형태에서, k 는 1 내지 3의 정수이다. 일부 실시형태에서, 컨주게이트의 약물-항체 비 (DAR)는 1.0 내지 3.0이다.

[0975]

C. 메이탄시노이드 유도체

[0976]

화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공되며:



[0977]

[0978]

(II)

[0979]

상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

[0980]

특정 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 페이로드 (payload) 부분을 나타내며, 예를 들어, 컨주게이트의 세포 내로의 내재화 후 효소 단백질 분해에 의해 방출된다. 본원에 제공된 방법은 증식성 질환, 예컨대, 암의 치료 방법을 포함하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의 컨주게이트, 예컨대, 상기 컨주게이트의 상기 환자의 세포 내로의 내재화 후 화학식 (II)의 화합물을 방출하는 항체-약물 컨주게이트를 투여하는 단계를 포함한다.

[0981]

일부 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 대사 산물, 예컨대, 효소 단백질 분해 산물을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 대사 산물을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 세포성 산물을 나타낸다.

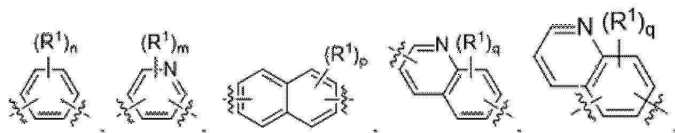
[0982]

일부 실시형태에서, A는 임의로 치환된 벤젠, 피리딘, 나프탈렌, 또는 퀴놀린의 2가 라디칼이다.

[0983]

일부 실시형태에서, A는 아릴렌이다.

[0984] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[0985]

[0986] 상기 식에서,

[0987] R¹은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클로

알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$ 또는 아지도이고;

[0988] 여기서, R^A는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

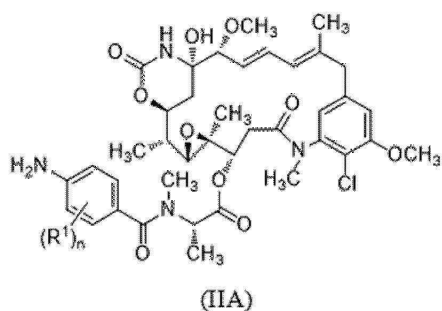
[0989] n은 0 내지 4의 정수이고;

[0990] m은 0 내지 3의 정수이고;

[0991] p는 0 내지 6의 정수이고;

[0992] q는 0 내지 5의 정수이다.

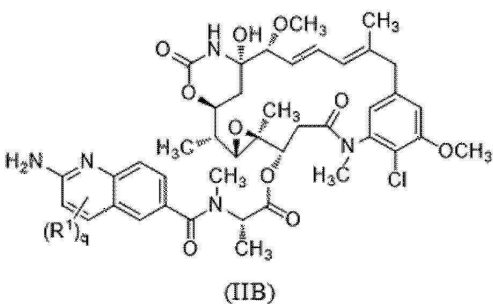
[0993] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물이고:



[0994]

[0995] 상기 식에서, R¹ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

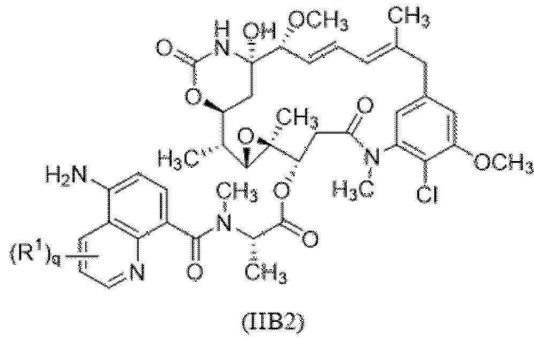
[0996] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물이고:



[0997]

[0998] 상기 식에서, R¹ 및 q는 본원에 정의된 바와 같다.

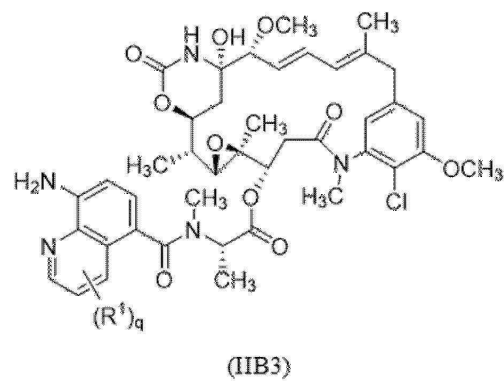
[0999] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB2)의 화합물이고:



[1000]

[1001] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

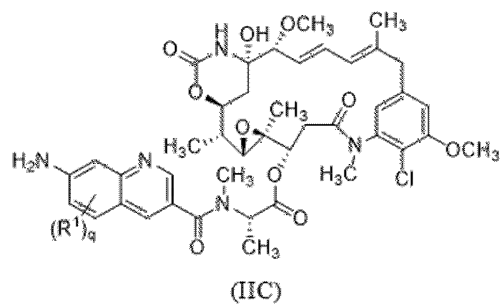
[1002] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB3)의 화합물이고:



[1003]

[1004] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

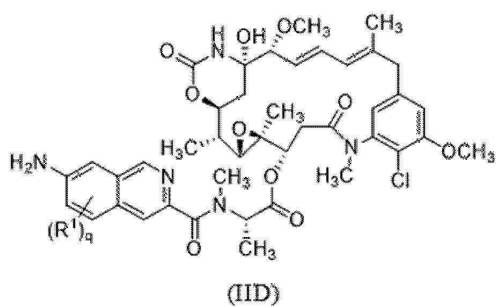
[1005] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIC)의 화합물이고:



[1006]

[1007] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

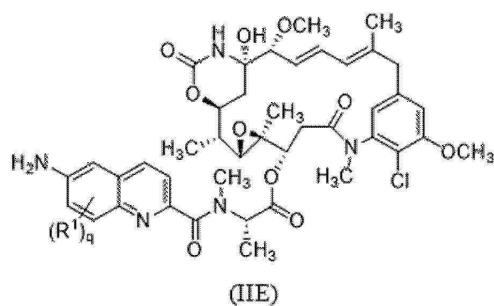
[1008] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IID)의 화합물이고:



[1009]

[1010] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

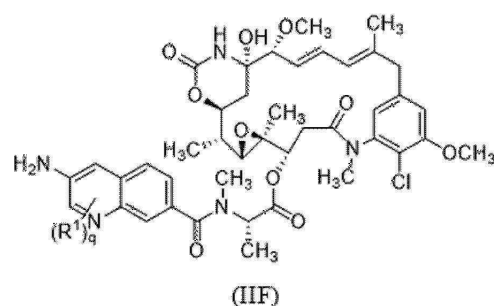
[1011] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIE)의 화합물이고:



[1012]

[1013] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

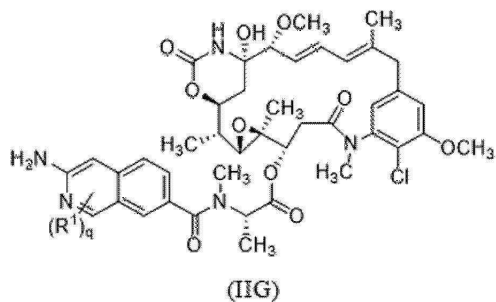
[1014] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIF)의 화합물이고:



[1015]

[1016] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[1017] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIG)의 화합물이고:



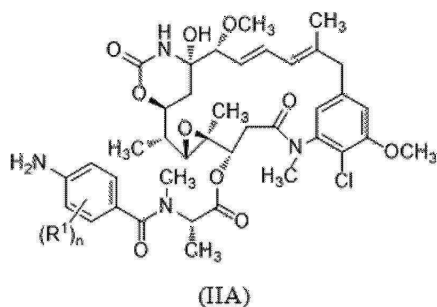
[1018]

[1019] 상기 식에서, R^1 및 q 는 본원에 정의된 바와 같다.

[1020] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, n , m , p , 또는 q 는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n , m , p , 또는 q 는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n , m , p , 또는 q 는 0이다.

[1021] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알콕시이다.

일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물이고:

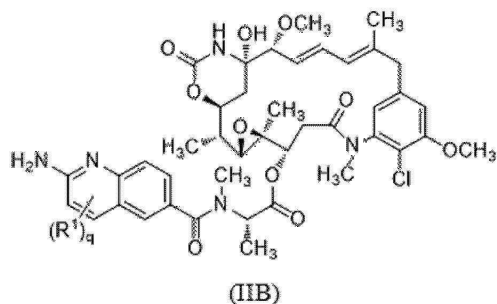


상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물이고:

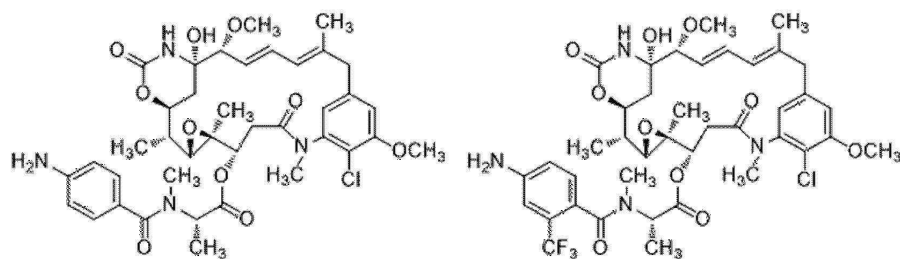


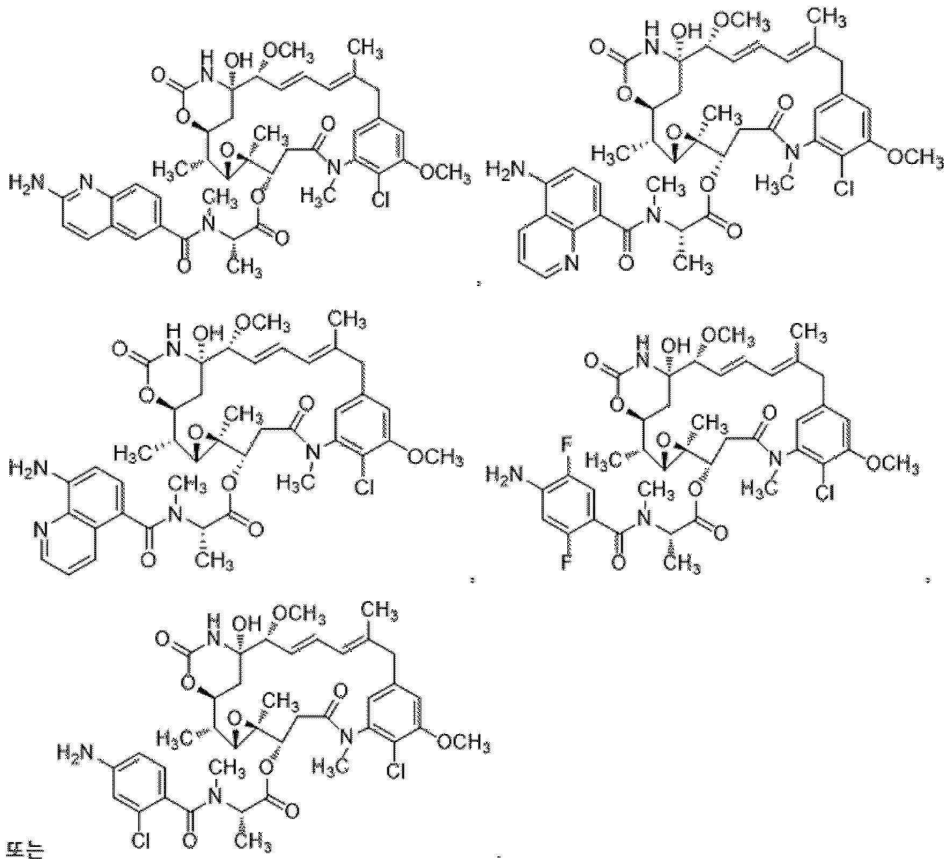
상기 식에서,

R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

q는 0, 1 또는 2이다.

일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기이다:

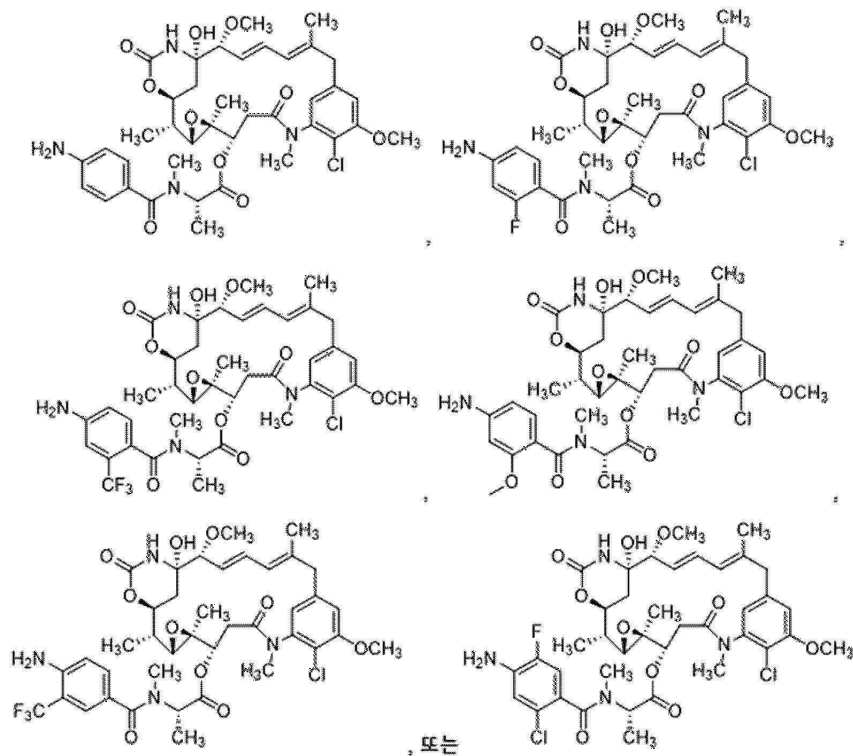




[1033]

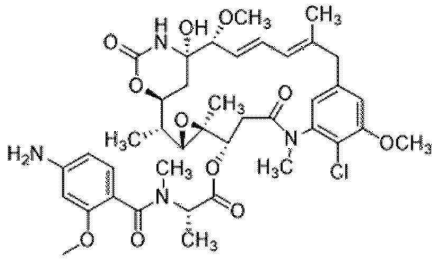
[1034]

일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 중에서 선택된다:



[1035]

[1036] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기이다:



[1037]

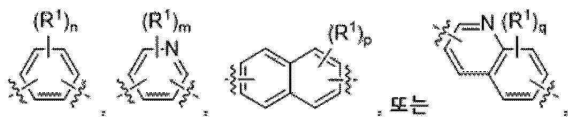
[1038] 특정 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 페이로드 부분을 나타내며, 예를 들어, 효소 단백질 분해에 이어서, 상기 컨주게이트의 세포 내로의 내재화에 의해 방출된다. 본원에 제공된 방법은 증식성 질환, 예컨대, 암의 치료 방법을 포함하며, 상기 방법은 환자에게 치료학적 유효량의 컨주게이트, 예컨대, 화학식 (II)의 화합물을 방출하고 이어서 상기 컨주게이트를 상기 환자의 세포 내로 내재화하는 항체-약물 컨주게이트를 투여하는 단계를 포함한다.

[1039] 일부 실시형태에서, 이러한 화합물은 본원에 기재된 컨주게이트의 대사 산물, 예컨대, 효소 단백질 분해 산물을 나타낸다.

[1040] 일부 실시형태에서, A는 임의로 치환되는 벤젠, 피리딘, 나프탈렌 또는 퀴놀론의 2가 라디칼이다.

[1041] 일부 실시형태에서, A는 아릴렌이다.

[1042] 일부 실시형태에서, A는 하기와고:



[1043]

[1044] 상기 식에서,

[1045] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[1046] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

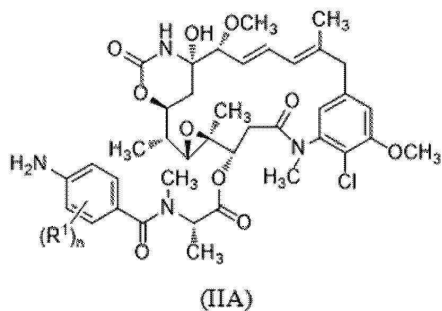
[1047] n은 0 내지 4이고;

[1048] m은 0 내지 3이고;

[1049] p는 0 내지 6이고;

[1050] q는 0 내지 5이다.

[1051] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIA)의 화합물이고:



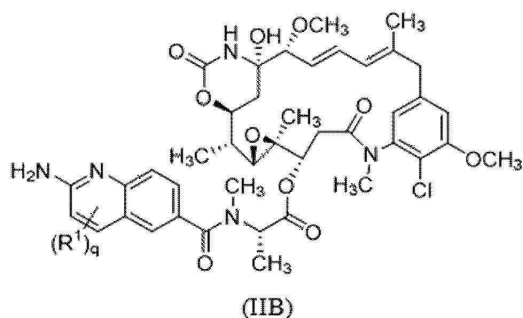
[1052]

[1053] 상기 식에서,

[1054] R^1 은 각 경우에 독립적으로 메톡시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

[1055] n 은 0, 1 또는 2이다.

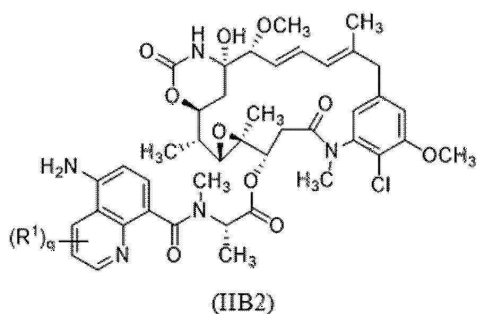
[1056] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB)의 화합물이고:



[1057]

[1058] 상기 식에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 메톡시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고; q 는 0, 1 또는 2이다.

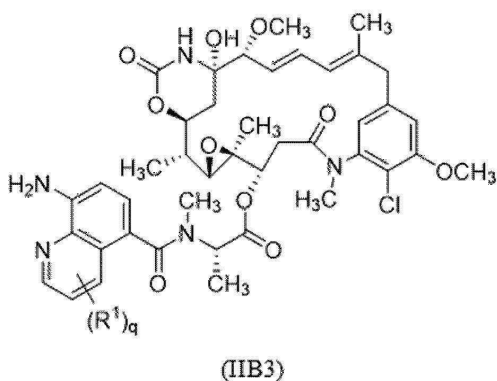
[1059] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB2)의 화합물이고:



[1060]

[1061] 상기 식에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 메톡시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고; q 는 0, 1 또는 2이다.

[1062] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (IIB3)의 화합물이고:



[1063]

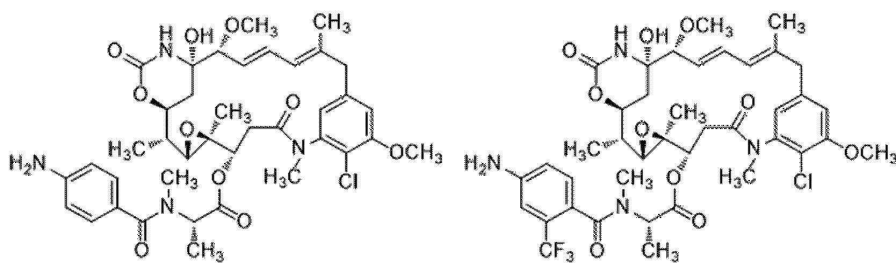
[1064] 상기 식에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 메톡시, 할로 또는 트리플루오로메틸이고; q 는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 할로알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도, 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n , m , p 또는 q 는 0이다.

[1065] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부

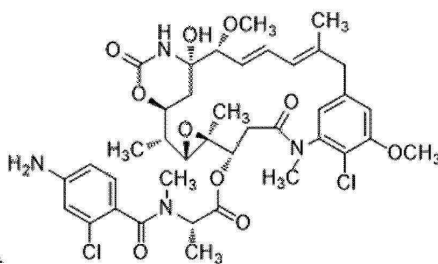
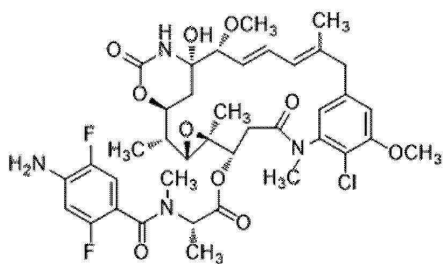
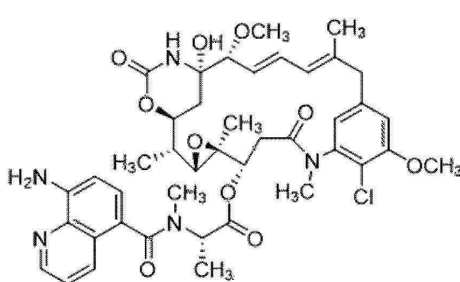
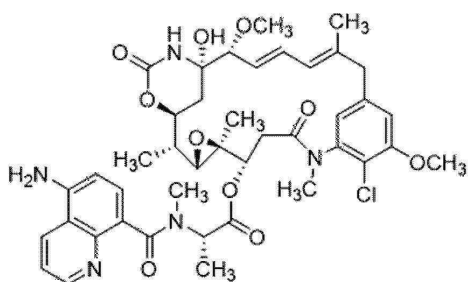
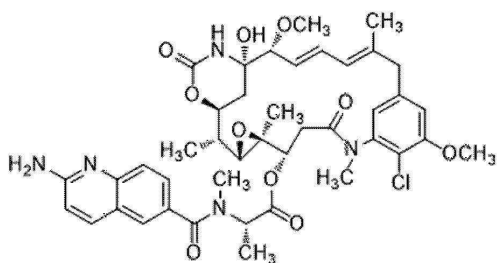
실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알콕시이다.

일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n, m, p, 또는 q는 0이다.

[1066] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기이다:

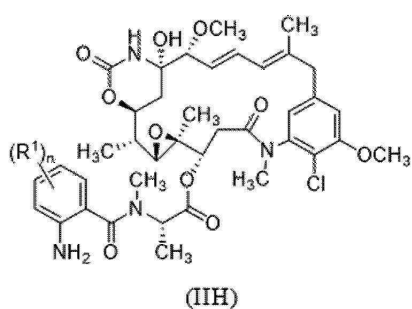


[1067]



[1068]

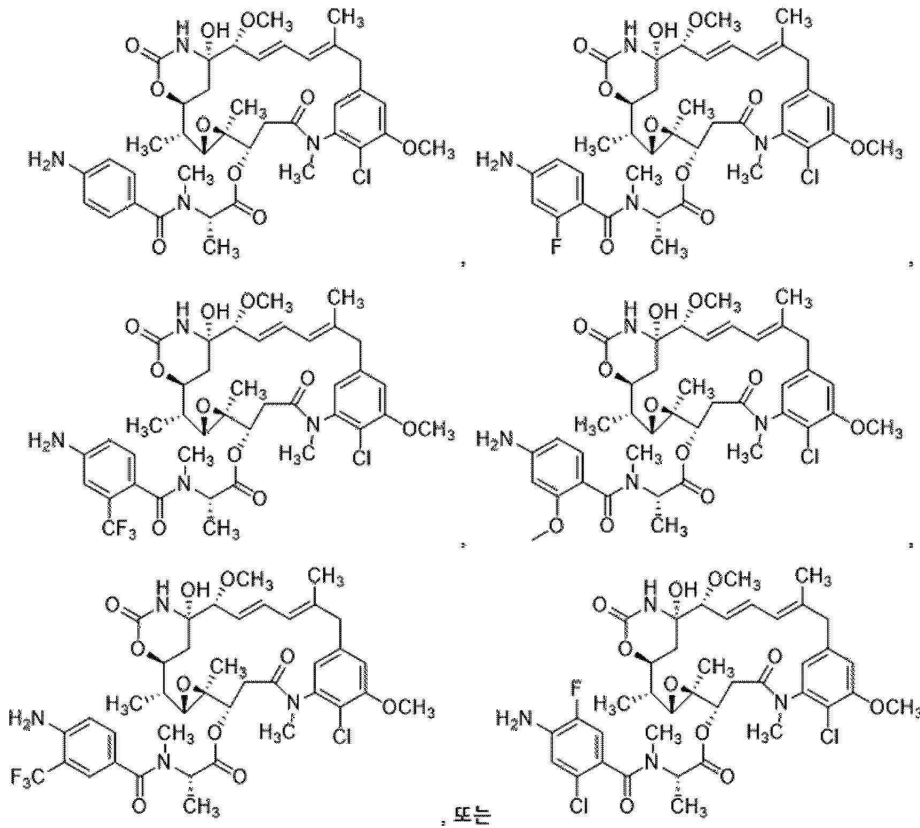
[1069] 일부 실시형태에서 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (III)의 화합물이고:



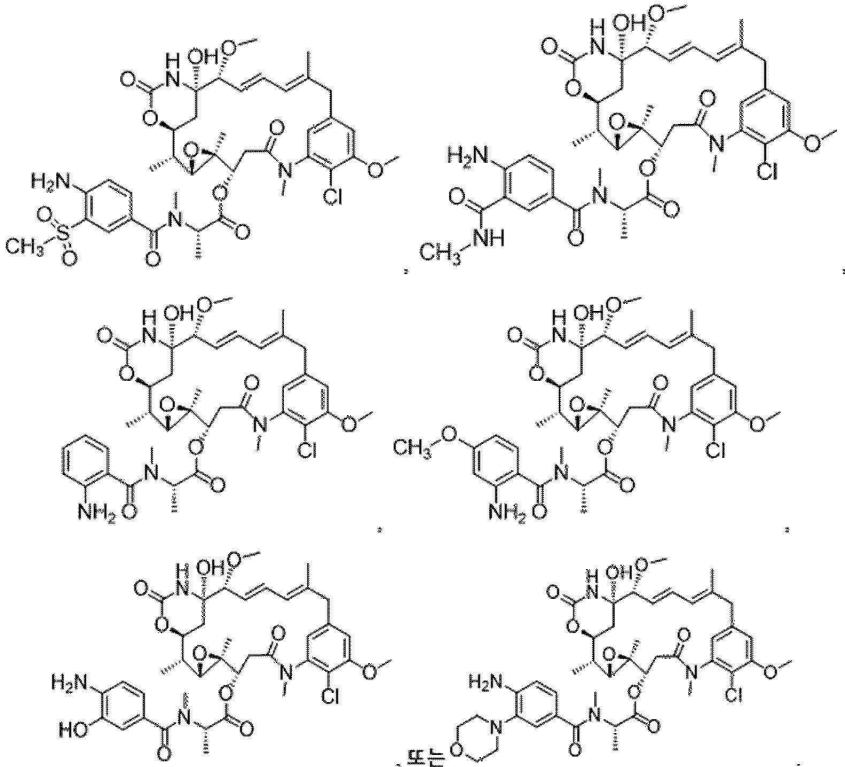
[1070]

[1071] 상기 식에서, R^1 및 n 은 본원에 정의된 바와 같다.

[1072] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 중에서 선택된다:



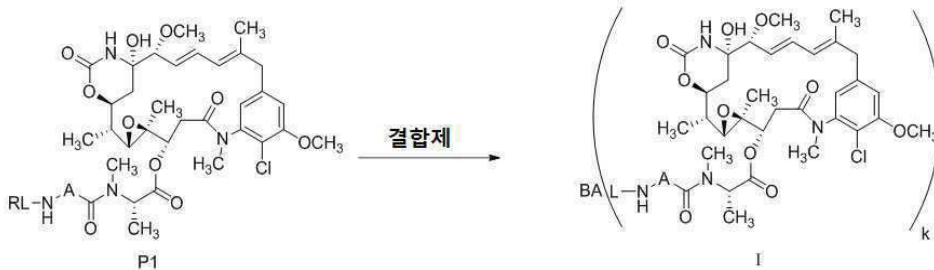
[1073] 일부 실시형태에서, 화학식 (II)의 화합물은 하기 중에서 선택된다:



[1075]

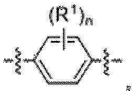
[1076] **D. 화합물의 제조**

[1077] 화학식 I의 화합물은, 표준 컨주게이션 조건 하에서 화학식 P1의 화합물을 결합제, 예컨대, 항체와 커플링시켜 합성될 수 있다 [본원에 전체가 참조로 인용되는 문헌(Doronina *et al.*, *Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778,) 참조]. 결합제가 항체인 경우, 항체는 항체의 하나 이상의 시스테인 또는 리신 잔기를 통해 화학식 P1의 화합물과 커플링 될 수 있다. 화학식 P1의 화합물은, 예를 들어, 항체를 환원제, 예컨대, 디티오프레이톨에 적용하여 항체의 디설파이드 결합을 절단하고, 환원된 항체를, 예를 들어, 겔 여과하여 정제하고, 이어서 상기 항체를 반응성 모이어티, 예컨대, 말레이미도 기를 함유하는 화학식 P1의 화합물과 반응시킴으로써, 시스테인 잔기에 커플링될 수 있다. 적절한 용매로는, 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 반응성 모이어티, 예컨대, 활성화된 에스테르 또는 산 할라이드 기를 함유하는 화학식 P1의 화합물은 리신 잔기에 커플링될 수 있다. 적절한 용매로는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 화학식 I의 화합물은, 예를 들어, 크기 배제 크로마토그래피, 투석, 및 한외 여과/디아필터 (diafiltration)를 비롯한 공지된 단백질 기법을 사용하여 정제될 수 있다.



[1078] 상기 식에서, RL은 반응성 링커이고, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고, L은 링커이고, BA는 결합제이다.

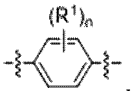
[1080] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 A를 포함하고, 여기서, A는 하기이고:



[1081]

[1082] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R¹은 알콕시, 할로 또는 할로알킬이다.

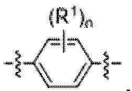
[1083] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 A를 포함하고, 여기서, A는 하기이고:



[1084]

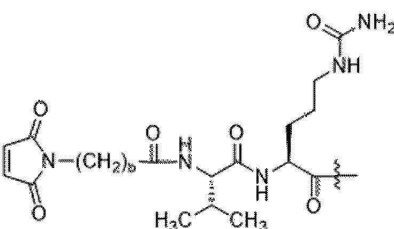
[1085] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R¹은 C₁₋₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이다.

[1086] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 A를 포함하고, 여기서, A는 하기이고:



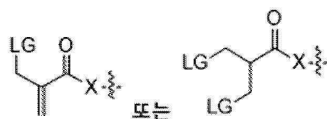
[1087]

[1088] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R¹은 C₁₋₆ 알콕시, 할로, 또는 C₁₋₆ 할로알킬이고; RL은 하기이고:

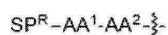


[1089] * 여기서, b는 2 내지 8의 정수이고, 는 결합제에 대한 결합이다.

[1090] 반응성 링커는 결합제와 반응하여 (예를 들어, 이의 시스테인 또는 리신 잔기에서 항체와 반응함) 화학식 I을 형성할 수 있는 구조 내의 부분을 포함하는 모이어티이다. 결합제에 대한 컨주게이션에 이어서, 반응성 링커는 화학식 I의 화합물의 링커 (L) 모이어티가 된다. 예시적인 반응성 링커로는 결합제와 반응할 수 있는 할로아세틸, 이소티오시아네이트, 또는 말레이미도 부분을 포함하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 반응성 부분은 하기 구조를 갖는 모이어티를 포함하고:



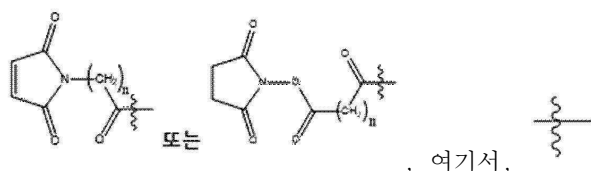
[1091] 상기 식에서, X는 -O- 또는 -NH-이고, LG는 이탈기, 예컨대, Br이다.
 [1092] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



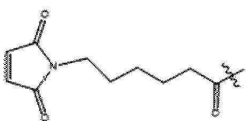
[1094] 상기 식에서,
 [1095] SP^R 은 반응성 스페이서이고;
 [1096] AA^1 은 아미노산이고;
 [1097] AA^2 는 아미노산이다.

[1099] 반응성 스페이서는 결합제와 반응할 수 있는 상기-기재된 반응성 링커 부분을 함유하고 이러한 부분을 AA^1 에 연결하는, 모이어티이다. 적절한 스페이서로는 AA^1 을 결합제와 반응할 수 있는 부분 (예: 할로아세틸, 이소티오시아네이트 또는 말레이미도)과 연결하는 알킬렌 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

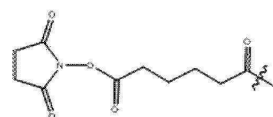
[1100] 일부 실시형태에서, 반응성 스페이서는 하기 중에서 선택된 비-절단가능한 모이어티를 포함하고:



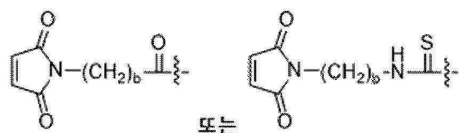
[1101] 여기서, n은 4 내지 10의 정수이다. 일부 실시형태에서, n은 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



[1102] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



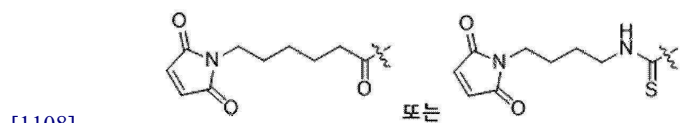
[1103] 일부 실시형태에서, 반응성 스페이서는 하기이고:



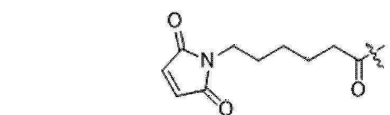
[1105]

[1106] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

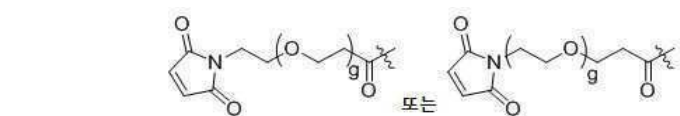
[1107] 일부 실시형태에서, 반응성 스페이서는 하기이다:



[1109] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이다:

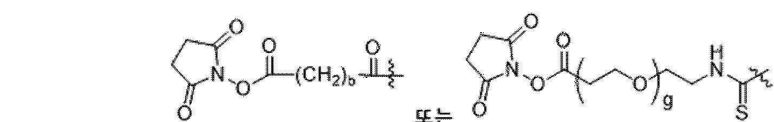


[1111] 일부 실시형태에서, 스페이서는 하기이고:



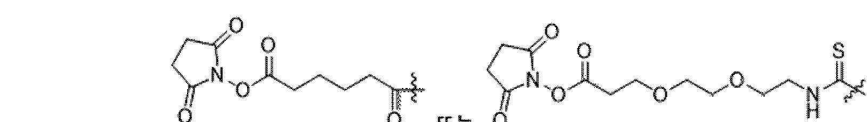
[1113] 상기 식에서, g는 1 내지 24의 정수이다.

[1114] 일부 실시형태에서, 반응성 스페이서는 하기이고:



[1116] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이고, g는 2 내지 20의 정수이다.

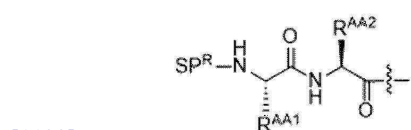
[1117] 일부 실시형태에서, 반응성 스페이서는 하기이다:



[1119] 일부 실시형태에서, AA¹-AA²는 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 리신-페닐알라닌, 페닐알라닌-리신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 류신-아스파라긴, 아스파라긴-류신, 이소류신-아스파라긴, 아스파라긴-이소류신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌이다.

[1120] 일부 실시형태에서, AA¹-AA²는 발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린이다. 일부 실시형태에서, AA¹-AA²는 발린-시트룰린이다.

[1121] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



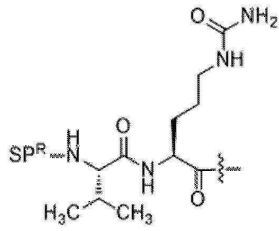
[1123] 상기 식에서,

[1124] SP^R은 반응성 스페이서이고;

[1125] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[1126] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이다.

[1127] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:

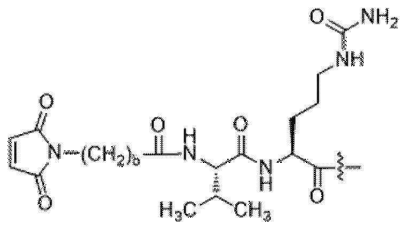


[1128]

[1129] 상기 식에서,

[1130] SP는 반응성 스페이서이다.

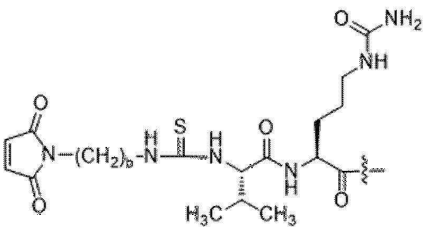
[1131] 일부 실시 형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1132]

[1133] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

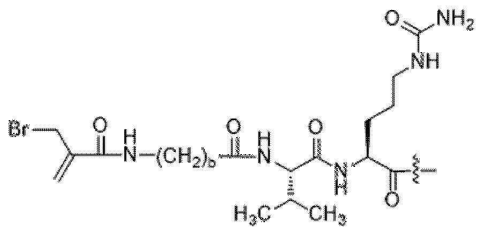
[1134] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1135]

[1136] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

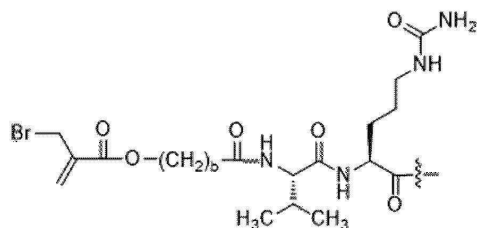
[1137] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1138]

[1139] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

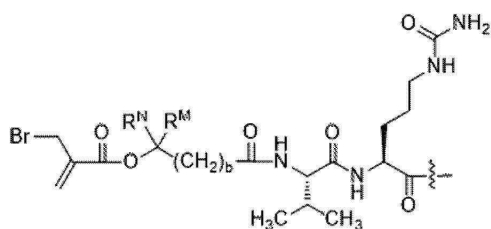
[1140] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1141]

[1142] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

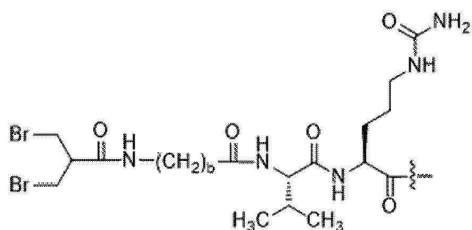
[1143] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1144]

[1145] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이고, R^N은 수소 원자 또는 알킬이고, R^M은 알킬이다.

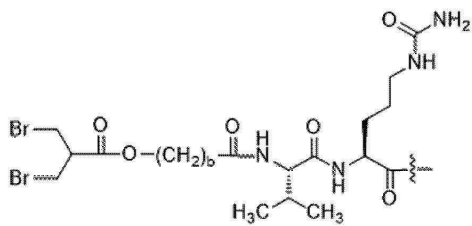
[1146] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1147]

[1148] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

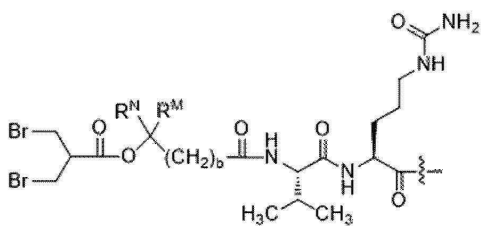
[1149] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1150]

[1151] 상기 식에서, b는 2 내지 8의 정수이다.

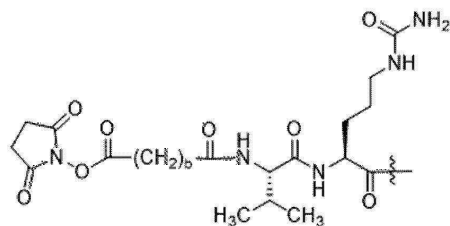
[1152] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1153]

[1154] 상기 식에서 b는 2 내지 8의 정수이고; R^N은 수소 원자 또는 알킬이고; R^M은 알킬이다.

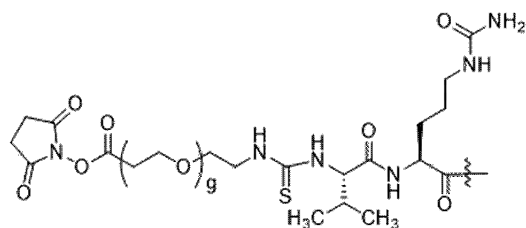
[1155] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1156]

상기 식에서, g는 2 내지 8의 정수이다.

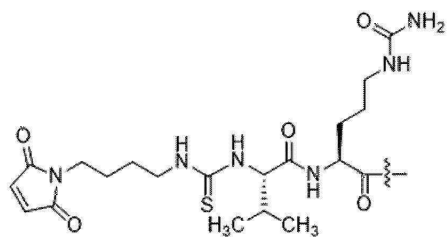
[1158] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이고:



[1159]

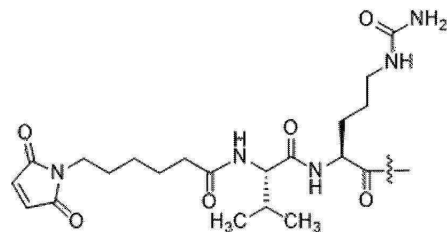
상기 식에서, g는 2 내지 8의 정수이다.

[1161] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



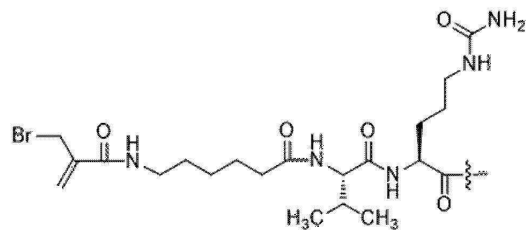
[1162]

일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



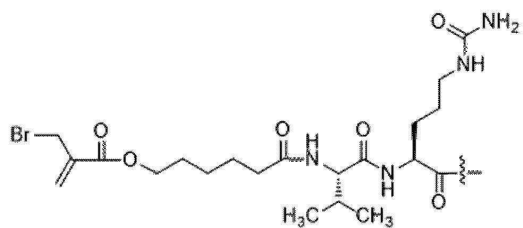
[1164]

일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



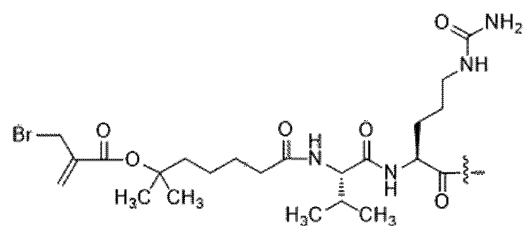
[1166]

[1167] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



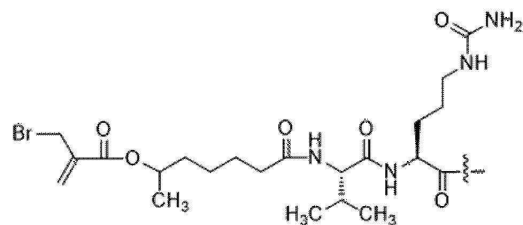
[1168]

[1169] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



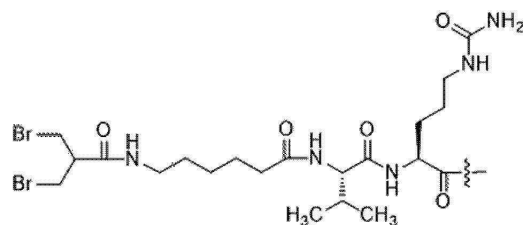
[1170]

[1171] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



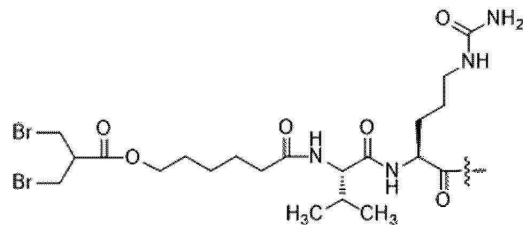
[1172]

[1173] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



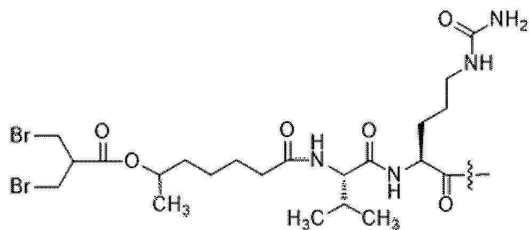
[1174]

[1175] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



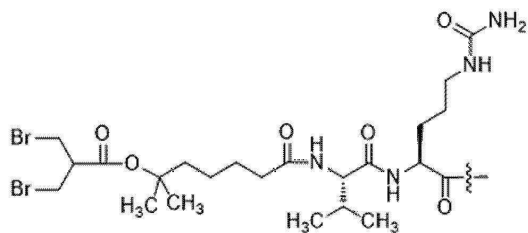
[1176]

[1177] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



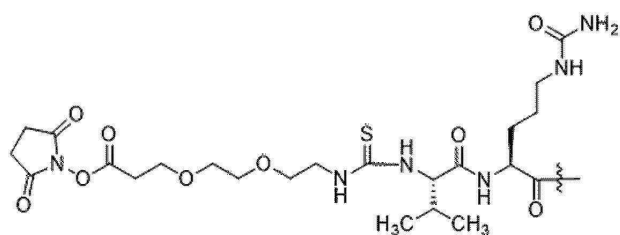
[1178]

[1179] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



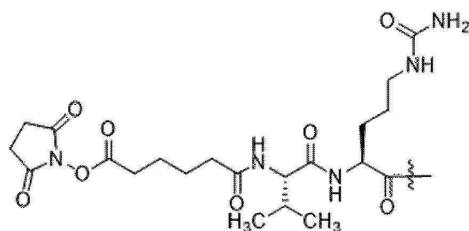
[1180]

[1181] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



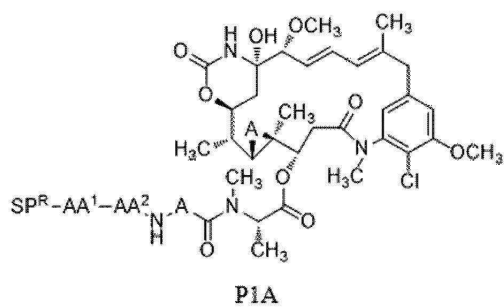
[1182]

[1183] 일부 실시형태에서, 반응성 링커는 하기이다:



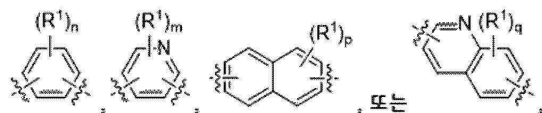
[1184]

[1185] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1A의 화합물이고:



[1186]

[1187] 상기 식에서, A는 하기이고:



[1188]

[1189] 여기서,

[1190] R^1 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고; 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[1191] n은 0 내지 4의 정수이고;

[1192] m은 0 내지 3의 정수이고;

[1193] p는 0 내지 6의 정수이고;

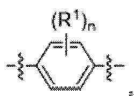
[1194] q는 0 내지 5의 정수이고;

[1195] SP^R 은 반응성 스페이서이고;

[1196] AA^1 은 아미노산이고;

[1197] AA^2 는 아미노산이다.

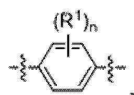
[1198] 일부 실시형태에서, 화학식 P1A의 화합물은 A를 포함하는 화합물이고, 여기서, A는 하기이고:



[1199]

[1200] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R^1 은 알콕시, 할로, 또는 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸설포닐, N-메틸포름아미드, 하이드록실, 또는 모르폴리닐이다.

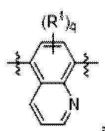
[1201] 일부 실시형태에서, 화학식 P1A의 화합물은 A를 포함하는 화합물이고, 여기서 A는 하기이고:



[1202]

[1203] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

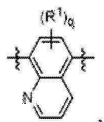
[1204] 일부 실시형태에서, 화학식 P1A는 A를 포함하는 화합물이고, 여기서 A는 하기이고:



[1205]

[1206] 상기 식에서, n은 0 내지 5의 정수이고; R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다.

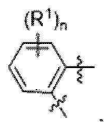
[1207] 일부 실시형태에서, 화학식 P1A의 화합물은 A를 포함하는 화합물이고, 여기서 A는 하기이고:



[1208]

[1209] 상기 식에서, q는 0 내지 5의 정수이고; R¹은 C₁-6 알콕시, 할로, 또는 C₁-6 할로알킬이다.

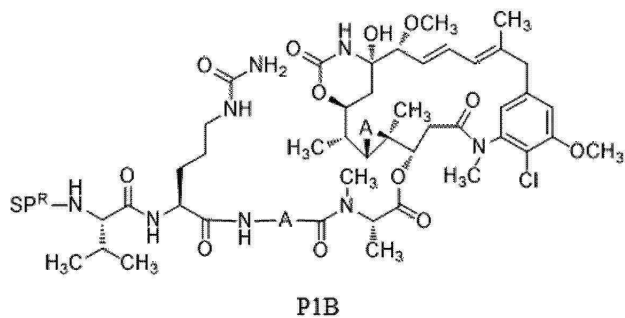
[1210] 일부 실시형태에서, 화학식 P1A의 화합물은 A를 포함하는 화합물이고, 여기서 A는 하기이고:



[1211]

[1212] 상기 식에서, n은 0 또는 1이고; R¹은 알콕시, 할로, 또는 할로알킬이다. 일부 실시예에서, R¹은 메틸설포닐, N-메틸포름아미드, 하이드록실, 또는 모르폴리닐이다.

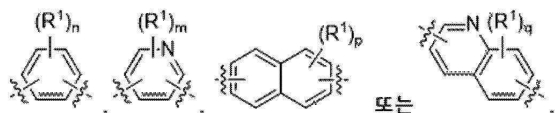
[1213] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1B의 화합물이고:



[1214]

[1215] 상기 식에서,

[1216] A는 하기이고:



[1217]

[1218] 여기서,

[1219] R¹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 헤테로아릴, 헤테

로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고, 여기서, R^A은 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[1220] n은 0 내지 4의 정수이고;

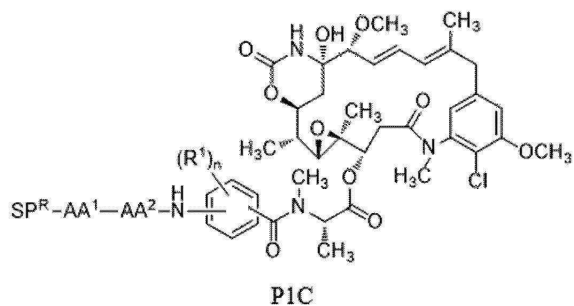
[1221] m은 0 내지 3의 정수이고;

[1222] p는 0 내지 6의 정수이고;

[1223] q는 0 내지 5의 정수이고;

[1224] SP^R은 반응성 스페이서이다.

[1225] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1C의 화합물이고:



[1226]

[1227] 상기 식에서,

[1228] SP^R 은 반응성 스페이서이고;

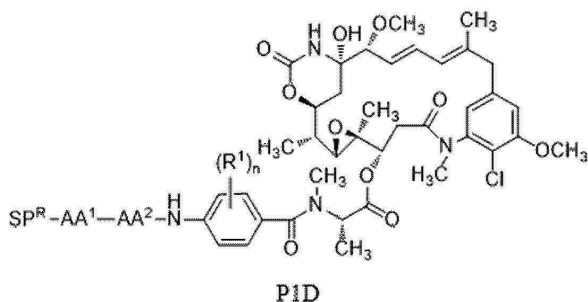
[1229] AA^1 은 아미노산이고;

[1230] AA^2 는 아미노산이고;

[1231] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

[1232] n은 0, 1 또는 2이다.

[1233] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1D의 화합물이고:



[1234]

[1235] 상기 식에서,

[1236] SP^R 은 반응성 스페이서이고;

[1237] AA^1 은 아미노산이고;

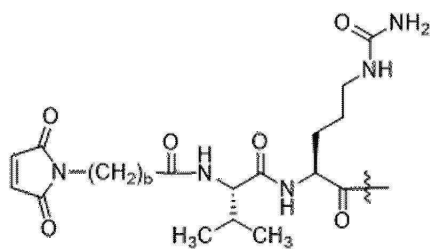
[1238] AA^2 는 아미노산이고;

[1239] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고,

[1240] n은 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다.

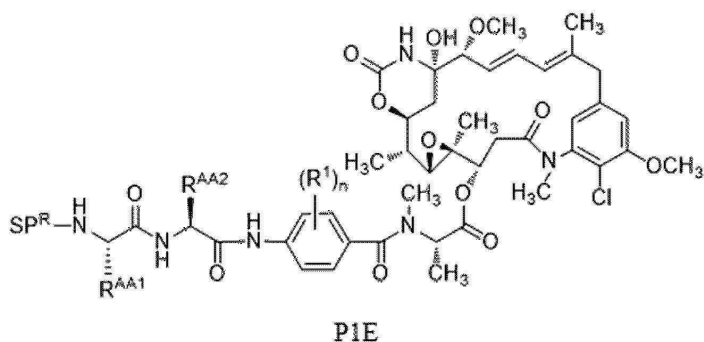
[1241] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1D의 화합물이고, 여기서, R^1 은 알콕시, 할로, 또는 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이다. 일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다.

[1242] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1D의 화합물이고, 여기서, R^1 은 C_{1-6} 알콕시, 할로, 또는 C_{1-6} 할로알킬이고; $SP^R-AA^1-AA^2$ 는 하기 이고:

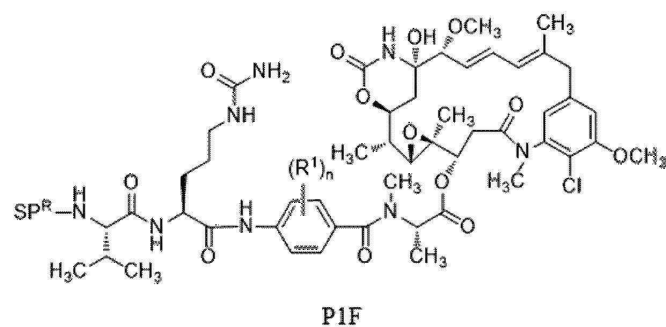


[1243] * 여기서, b는 2 내지 8의 정수이고, $\frac{A}{x}$ 는 결합제에 대한 결합이다.
일부 실시형태에서, n은 0이다. 일부 실시형태에서, n은 1이다. 일부 실시형태에서, n은 2이다. 일부 실시형태에서, b는 2이다. 일부 실시형태에서, b는 3이다. 일부 실시형태에서, b는 4이다. 일부 실시형태에서, b는 5이다. 일부 실시형태에서, b는 6이다. 일부 실시형태에서, b는 7이다. 일부 실시형태에서, b는 8이다.

[1244] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1E의 화합물이고:

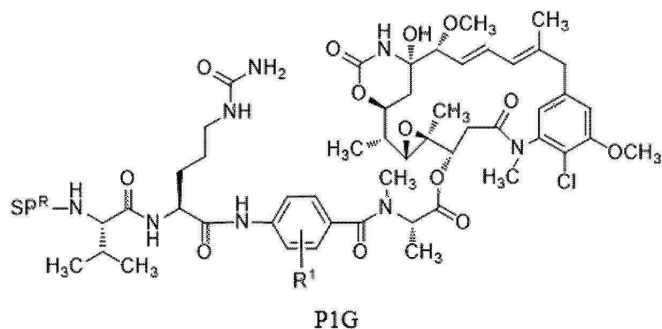


[1245]
[1246] 상기 식에서,
[1247] SP^R 은 반응성 스페이서이고;
[1248] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;
[1249] R^{AA2} 는 아미노산 측쇄이고;
[1250] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고,
[1251] n은 0, 1, 또는 2이다.
[1252] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1F의 화합물이고:



[1253]
[1254] 상기 식에서,
[1255] SP^R 은 반응성 스페이서이고;
[1256] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고,
[1257] n은 0, 1, 또는 2이다.

[1258] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1G의 화합물이고:



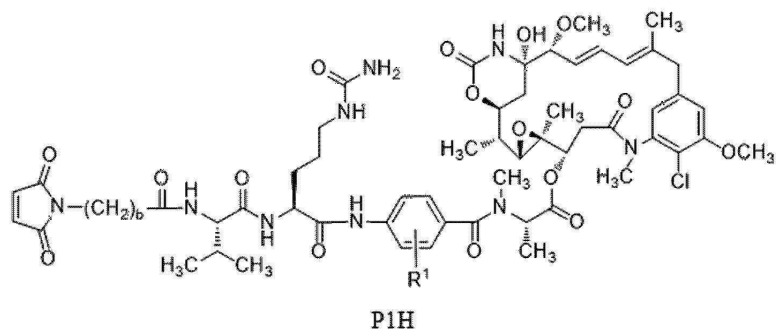
[1259]

[1260] 상기 식에서,

[1261] SP^R 은 반응성 스페이서이고;

[1262] R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

[1263] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1H의 화합물이고:



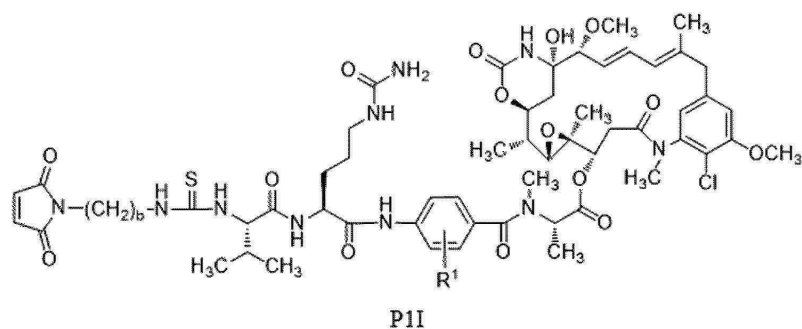
[1264]

[1265] 상기 식에서,

[1266] R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

[1267] b는 2 내지 8의 정수이다.

[1268] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1I의 화합물이고:



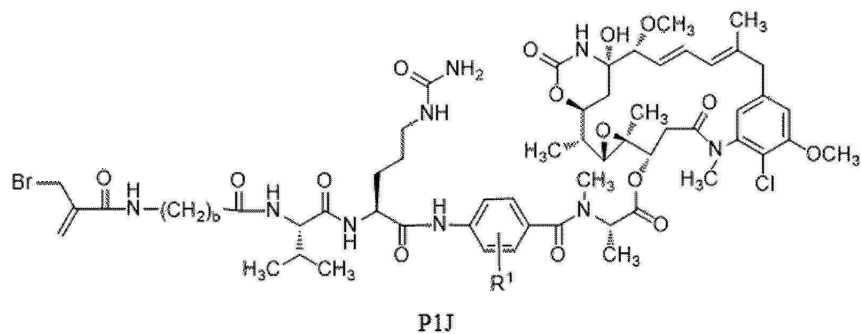
[1269]

[1270] 상기 식에서,

[1271] R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

[1272] b는 2 내지 8의 정수이다.

[1273] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1J의 화합물이고:



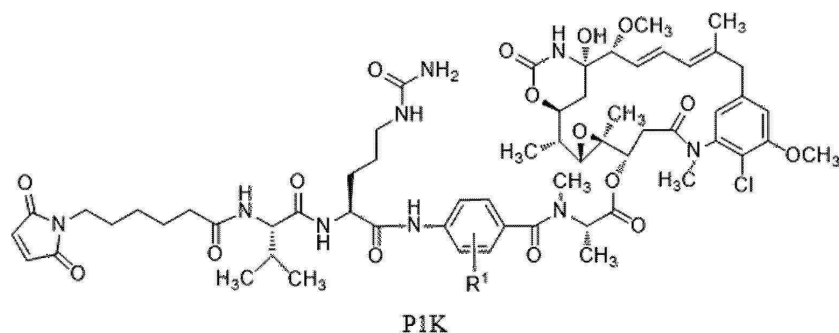
[1274]

[1275] 상기 식에서,

[1276] R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고;

[1277] b는 2 내지 8의 정수이다.

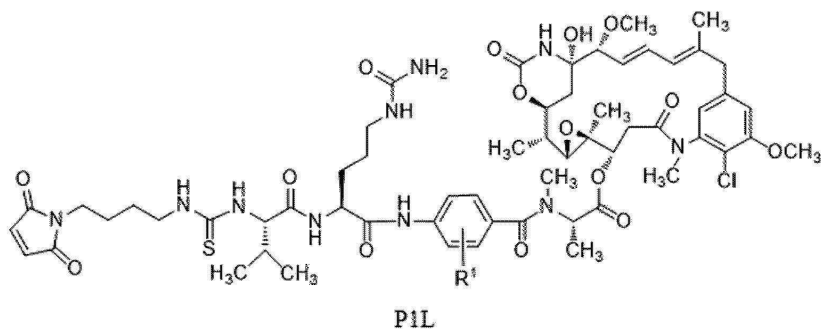
[1278] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1K의 화합물이고:



[1279]

[1280] 상기 식에서, R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

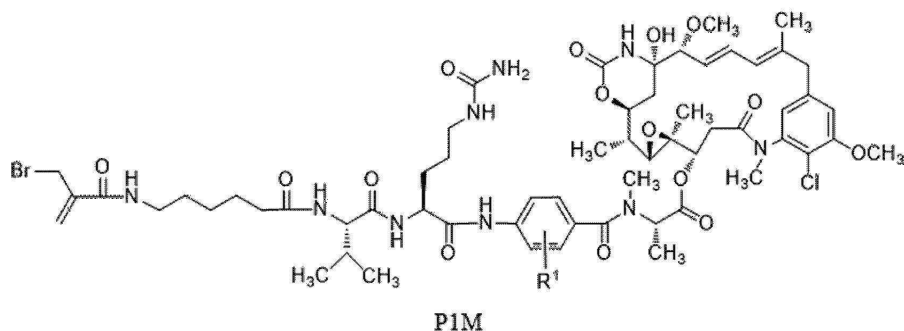
[1281] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1L의 화합물이고:



[1282]

[1283] 상기 식에서, R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

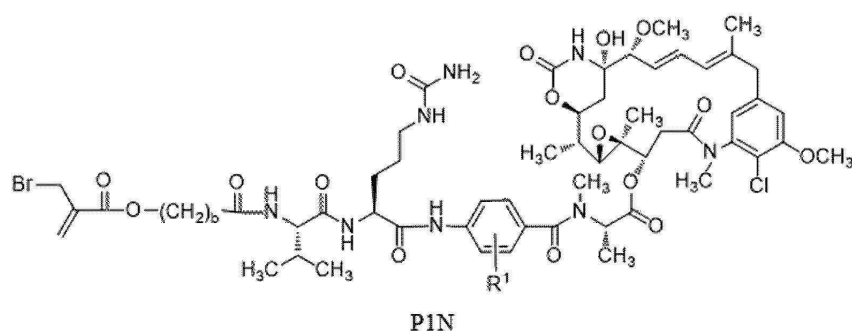
[1284] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1M의 화합물이고:



[1285]

[1286] 상기 식에서, R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

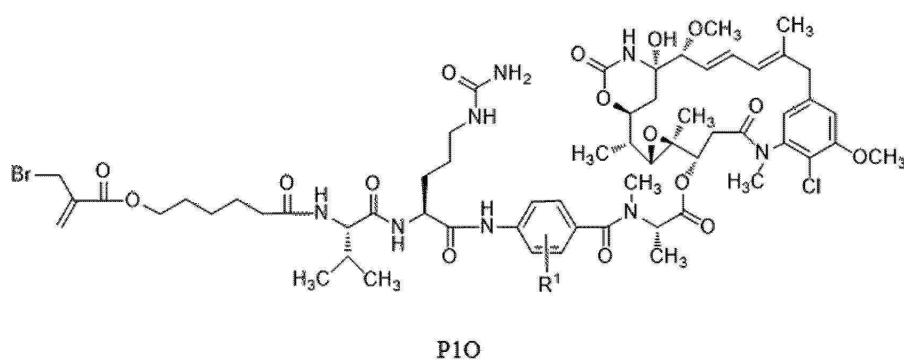
[1287] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1N의 화합물이고:



[1288]

[1289] 상기 식에서, R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b 는 2 내지 8의 정수이다.

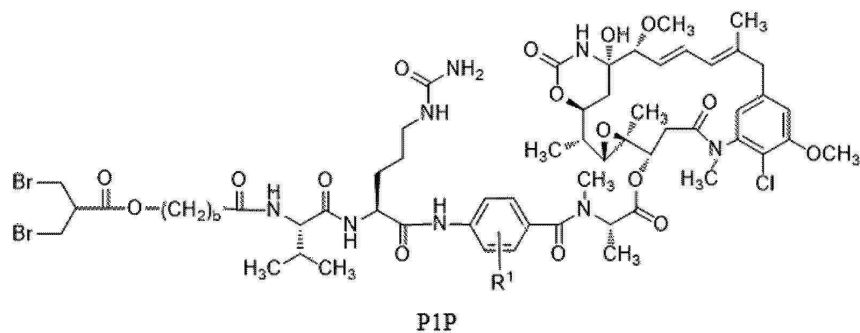
[1290] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1O의 화합물이고:



[1291]

[1292] 상기 식에서, R^1 은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

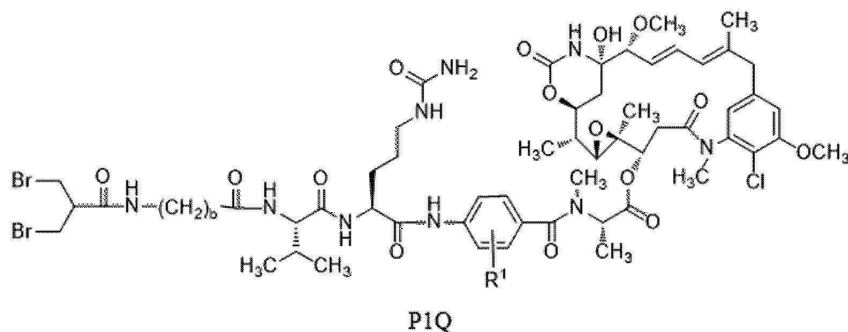
[1293] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1P의 화합물이고:



[1294]

[1295] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

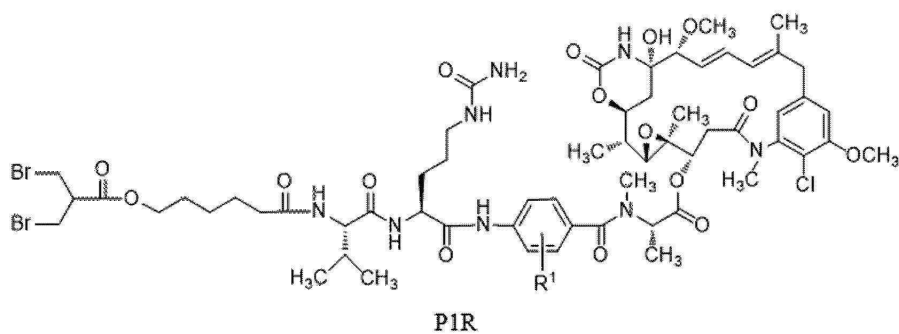
[1296] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1Q의 화합물이고:



[1297]

[1298] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

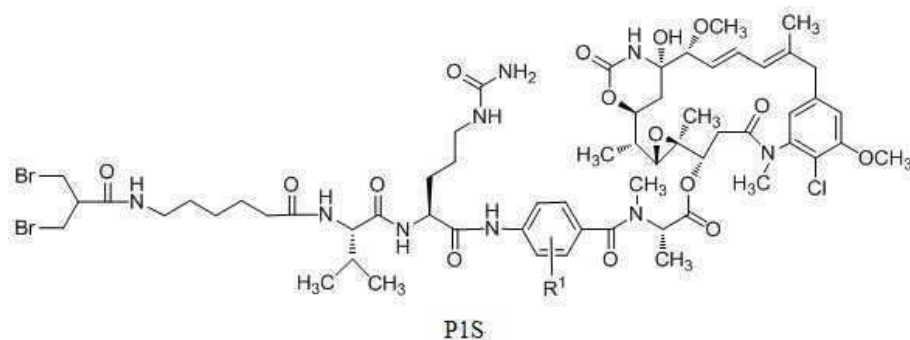
[1299] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1R의 화합물이고:



[1300]

[1301] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

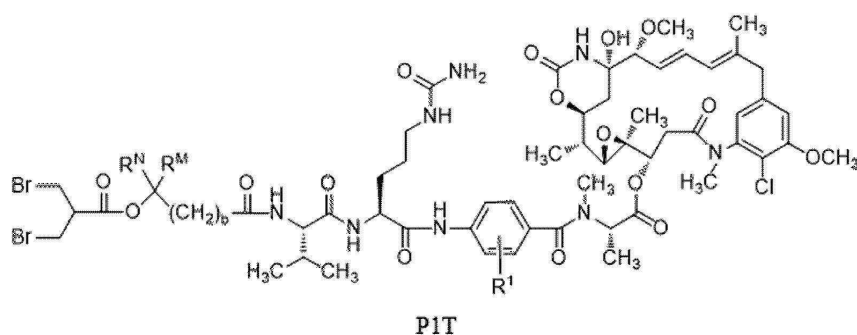
[1302] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1S의 화합물이고:



[1303]

[1304] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이다.

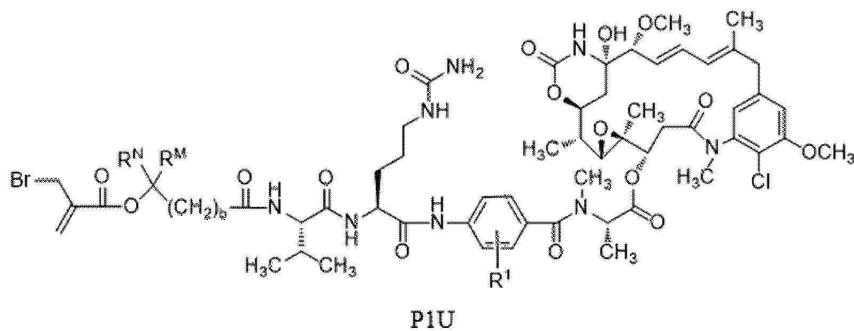
[1305] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1T의 화합물이고:



[1306]

[1307] 상기 식에서, Rⁿ은 수소 원자 또는 알킬이고, Rᵐ은 알킬이고, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

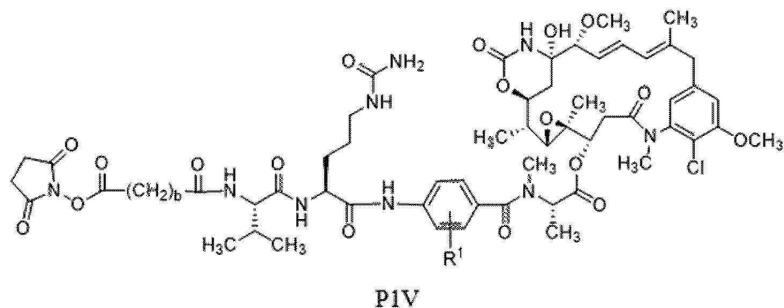
[1308] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1U의 화합물이고:



[1309]

[1310] 상기 식에서, Rⁿ은 수소 원자 또는 알킬이고, Rᵐ은 알킬이고, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

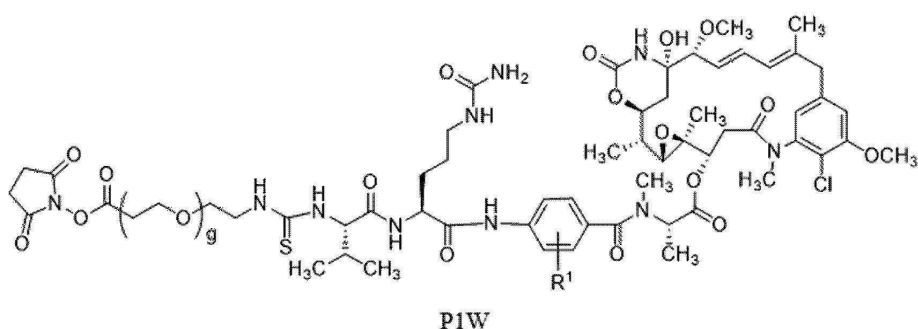
[1311] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1V의 화합물이고:



[1312]

[1313] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, b는 2 내지 8의 정수이다.

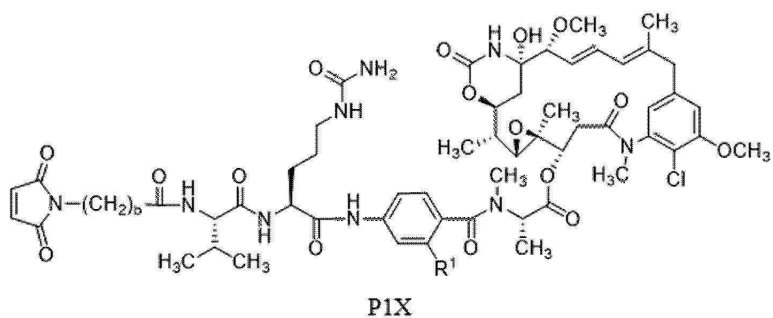
[1314] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1W의 화합물이고:



[1315]

[1316] 상기 식에서, R¹은 수소 원자, 알킬, 알콕시, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 또는 트리플루오로메틸이고, g는 2 내지 20의 정수이고; b는 2 내지 8의 정수이다.

[1317] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1X의 화합물이고:

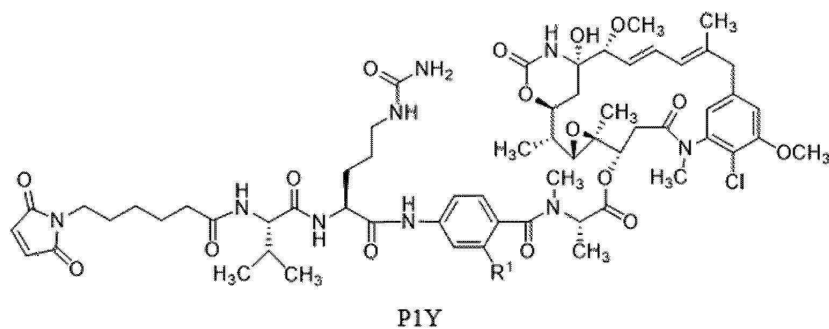


[1318]

[1319] 상기 식에서,

[1320] R¹은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시이고; b는 2 내지 8의 정수이다. 일부 실시형태에서, R¹은 메틸, 에틸, 메톡시 또는 에톡시이다. 일부 이러한 실시형태에서, R¹은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R¹은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R¹은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R¹은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R¹은 수소이다.

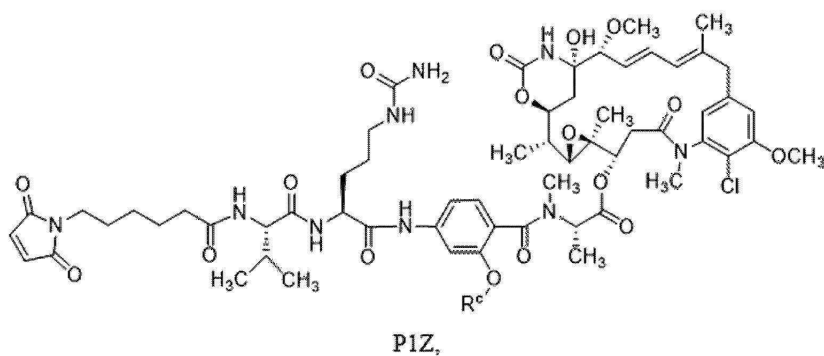
[1321] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1Y의 화합물이고:



[1322]

[1323] 상기 식에서, R^1 은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메틸, 에틸, 메톡시, 또는 에톡시이다. 일부 이러한 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

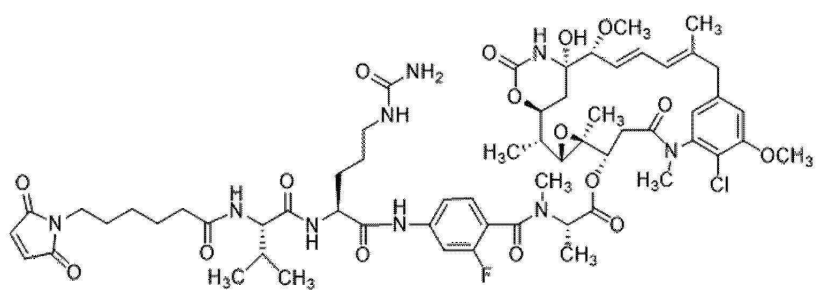
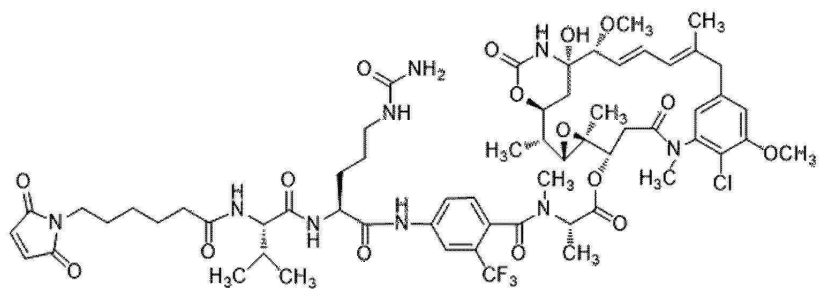
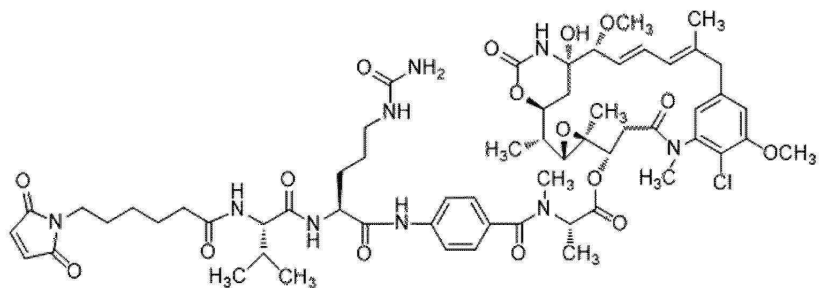
[1324] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 화학식 P1Z의 화합물이고:



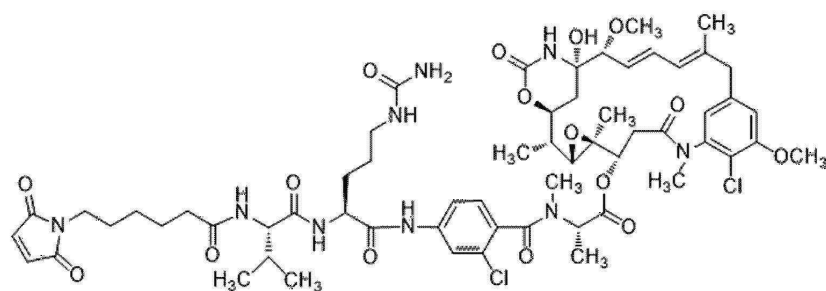
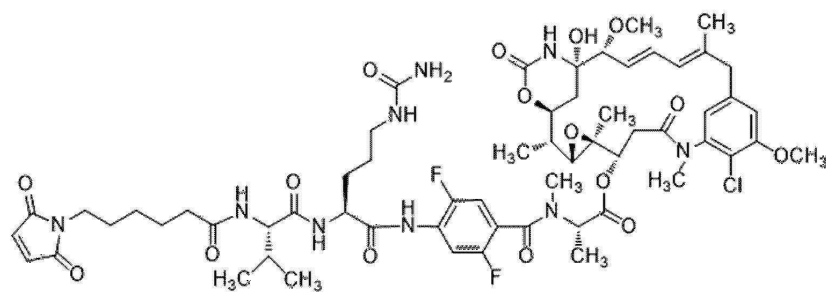
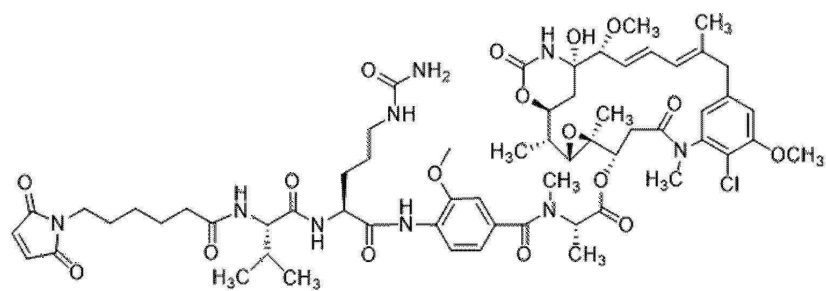
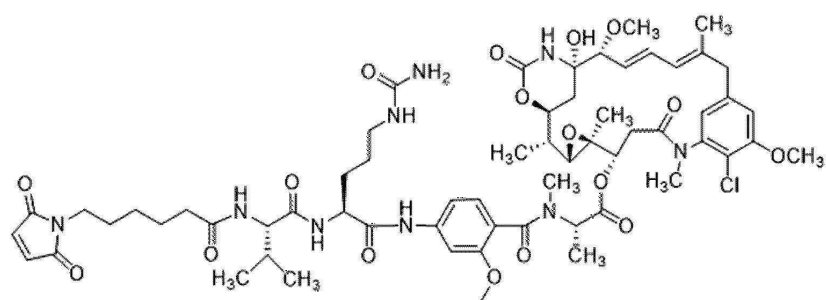
[1325]

[1326] 상기 식에서, R^c 는 알킬 또는 할로알킬 중에서 선택되고, 여기서 알킬 또는 할로알킬은 선형, 분지된 또는 사이클릭이다.

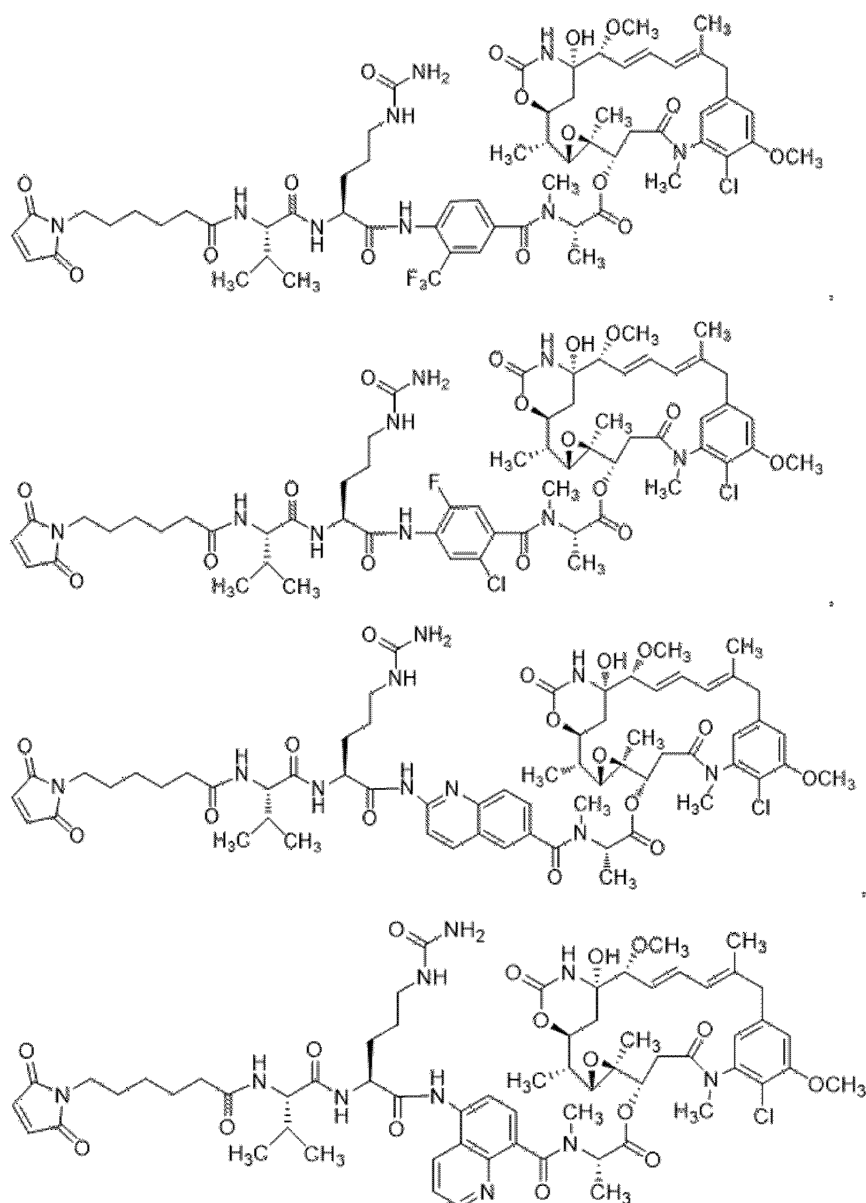
[1327] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



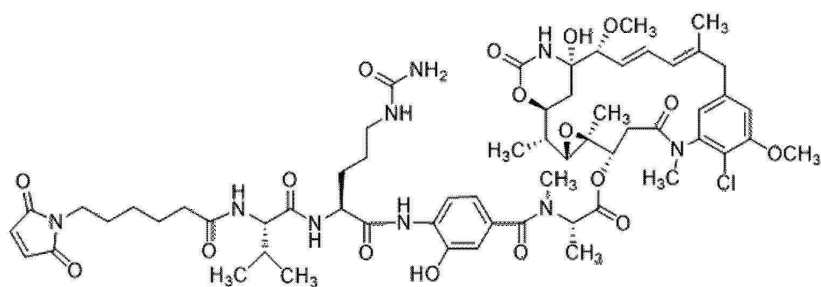
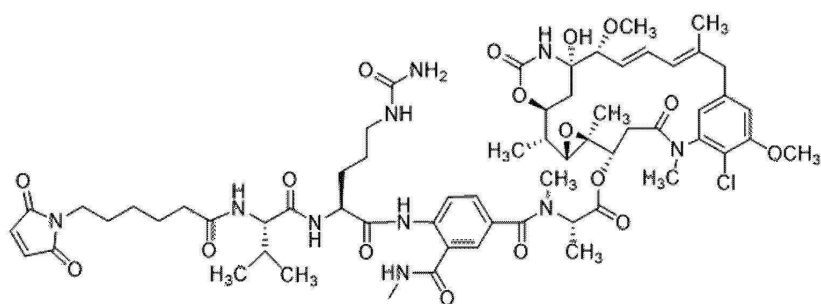
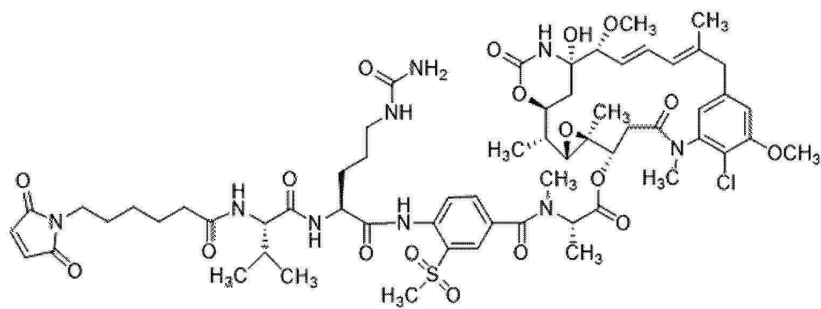
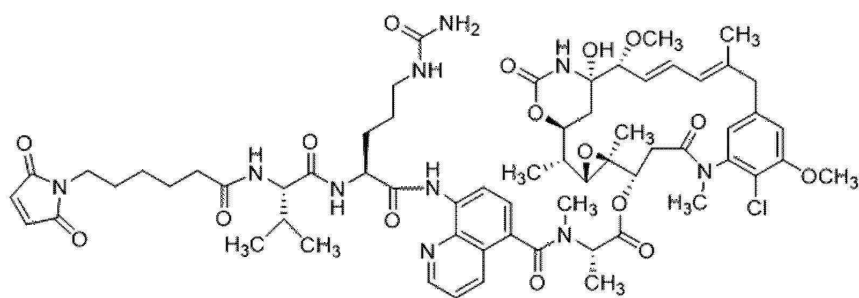
[1328]



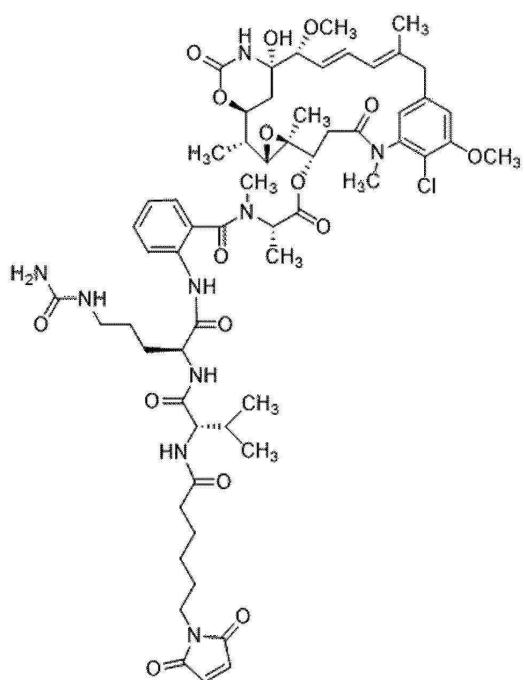
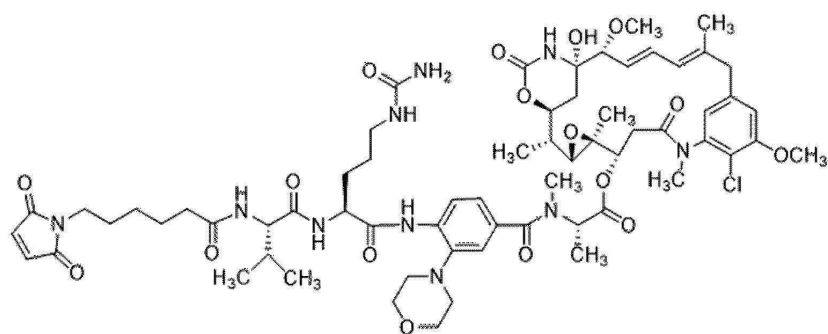
[1329]



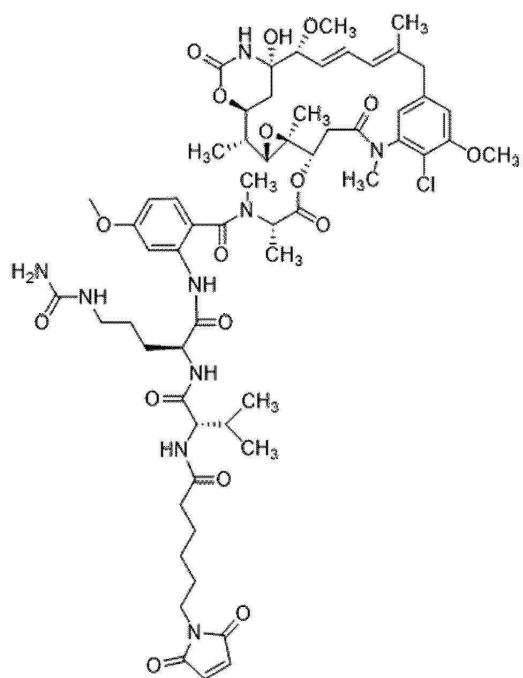
[1330]



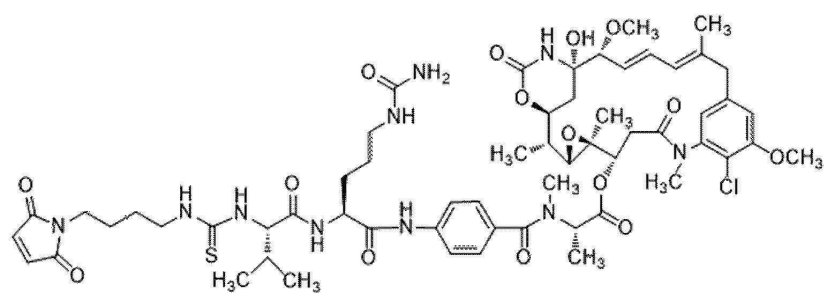
[1331]



[1332]

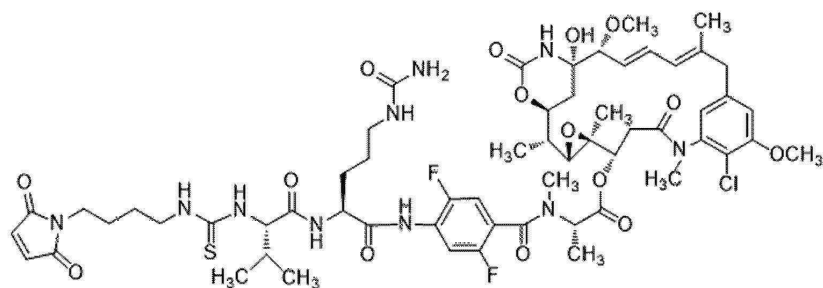
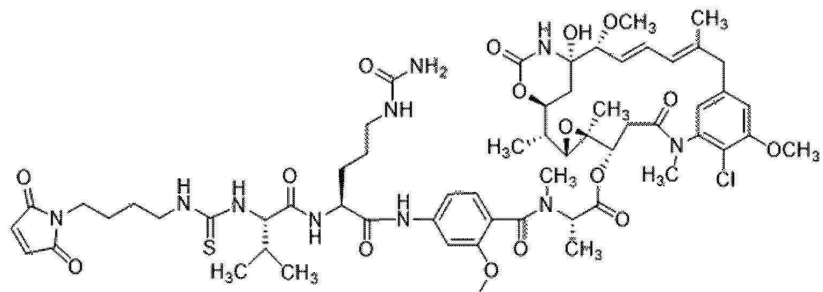
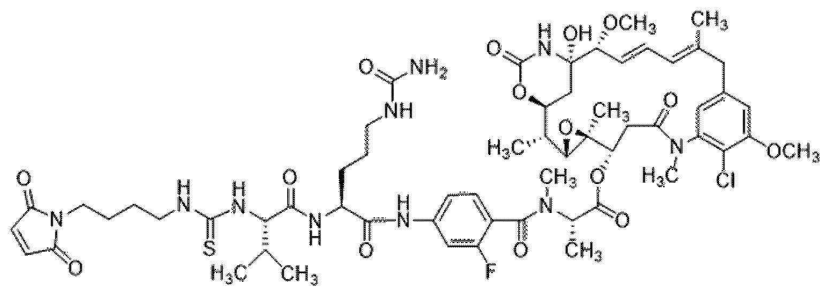
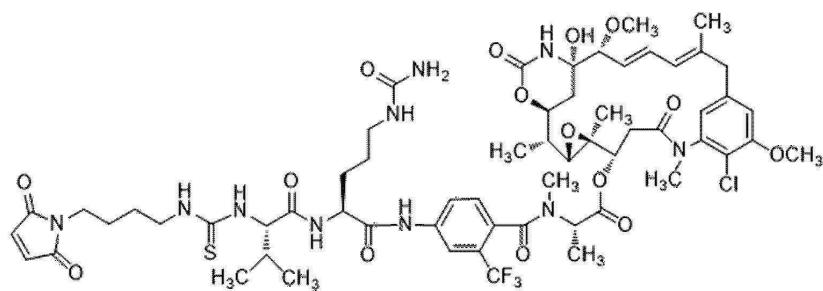


2

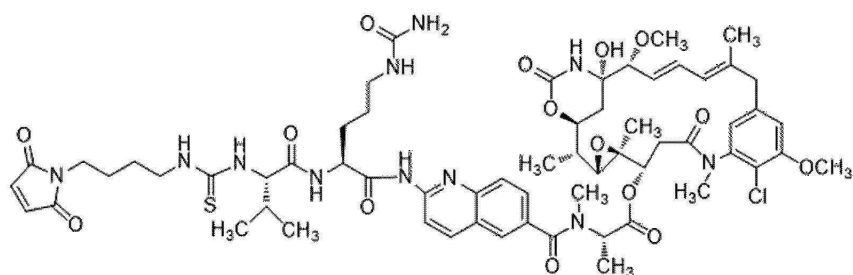
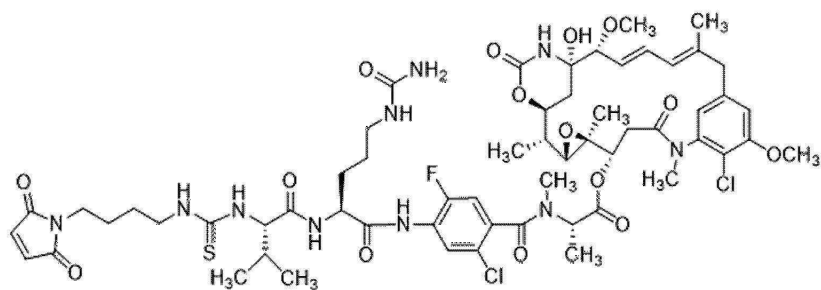
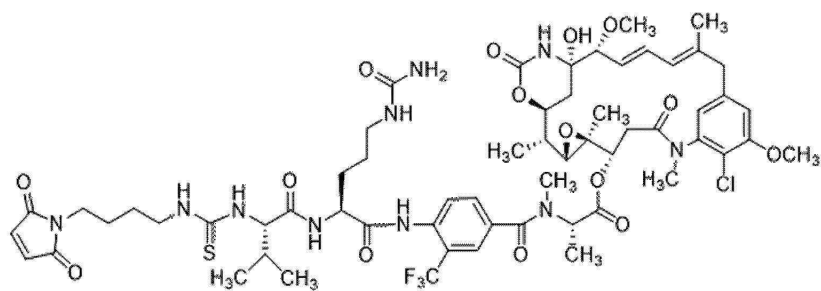
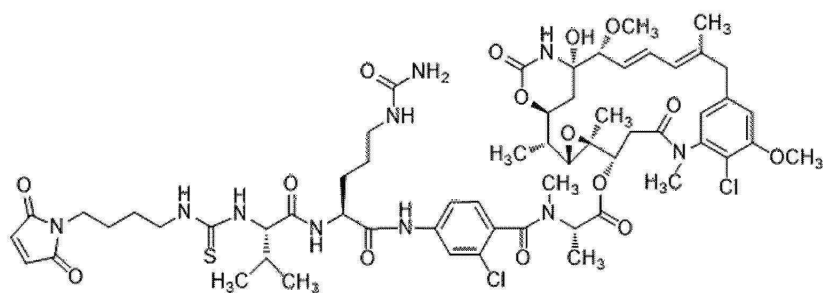


3

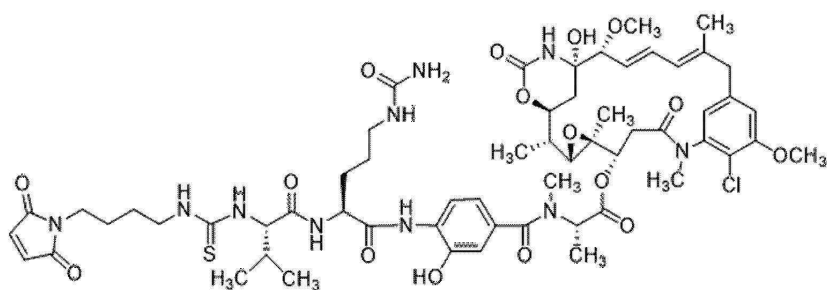
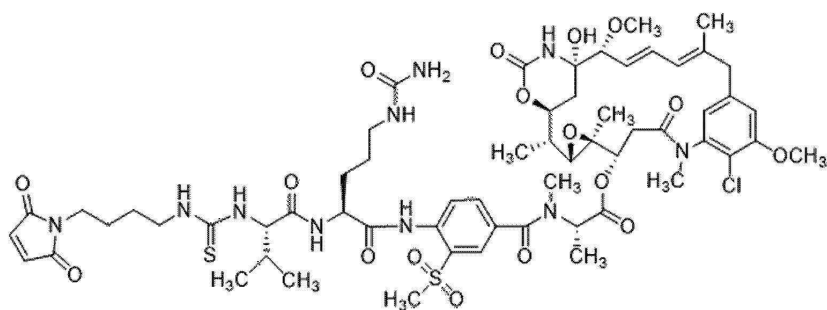
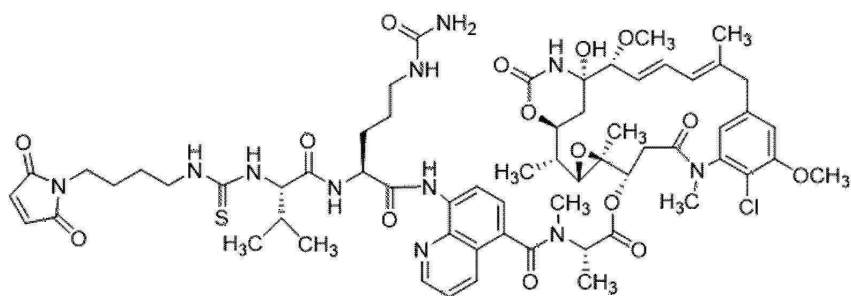
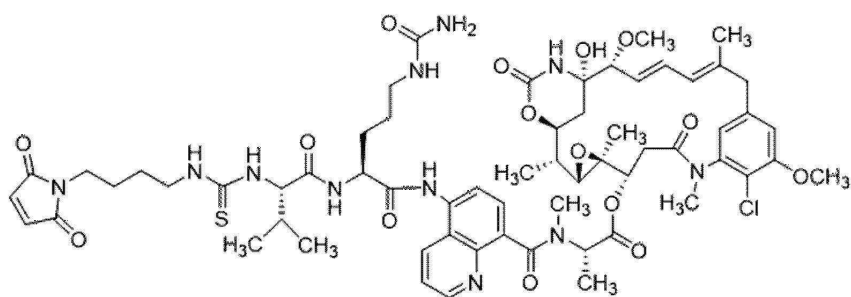
[1333]



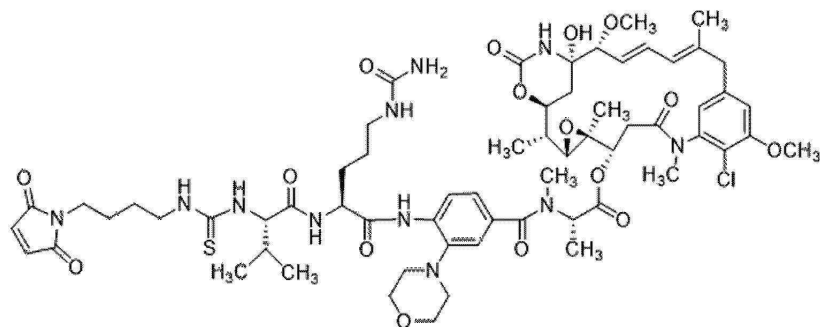
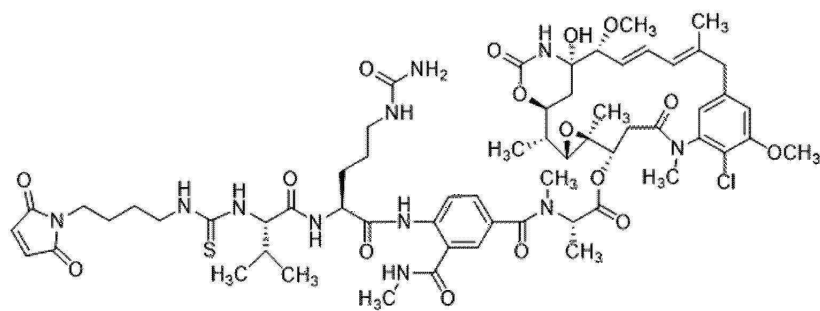
[1334]



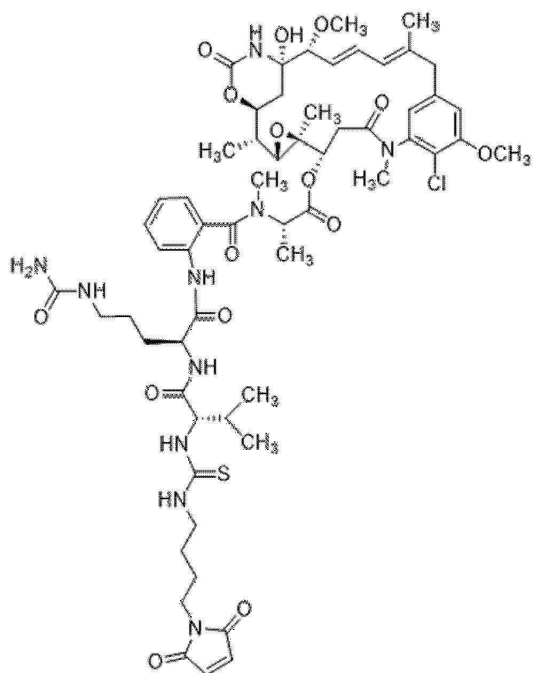
[1335]



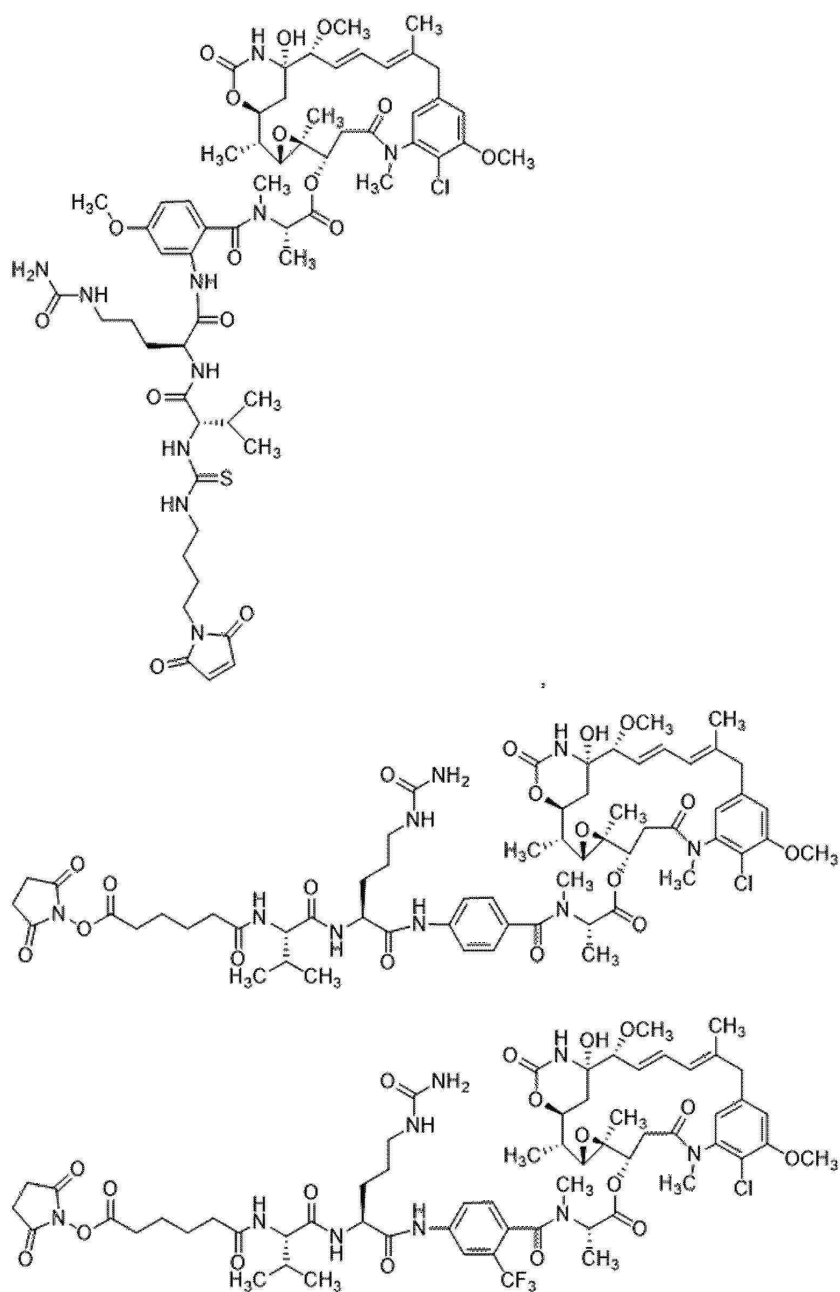
[1336]



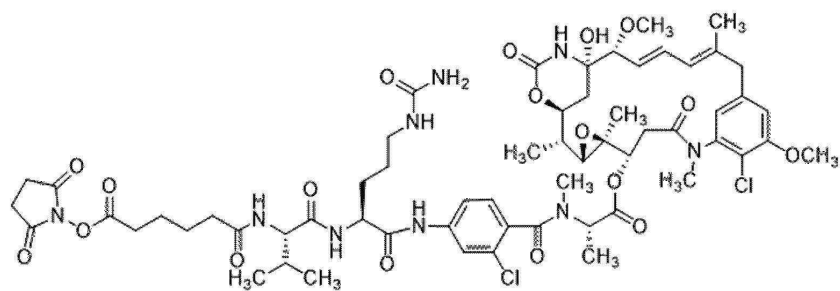
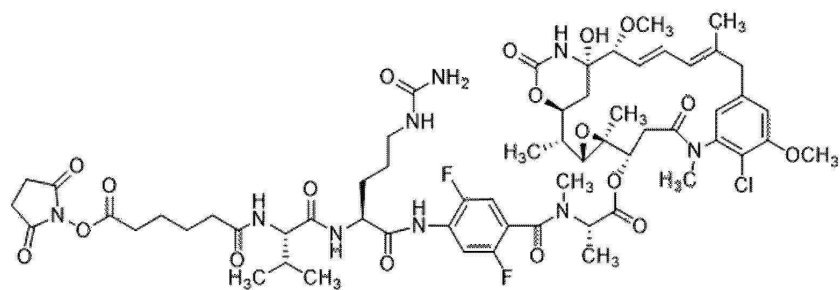
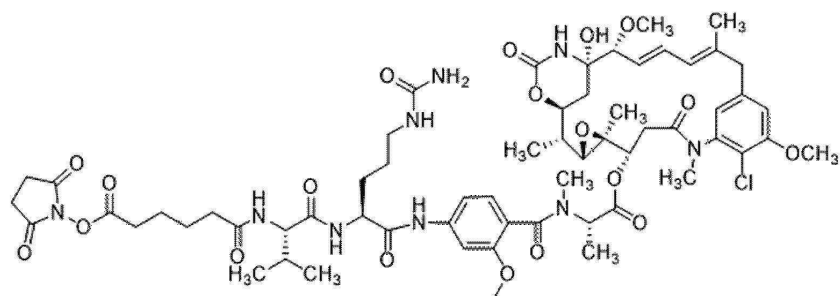
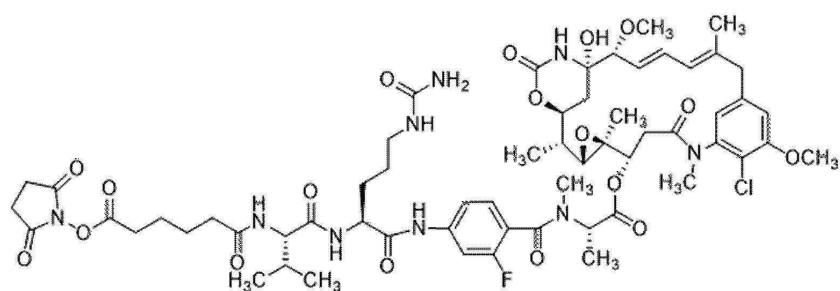
[1337]



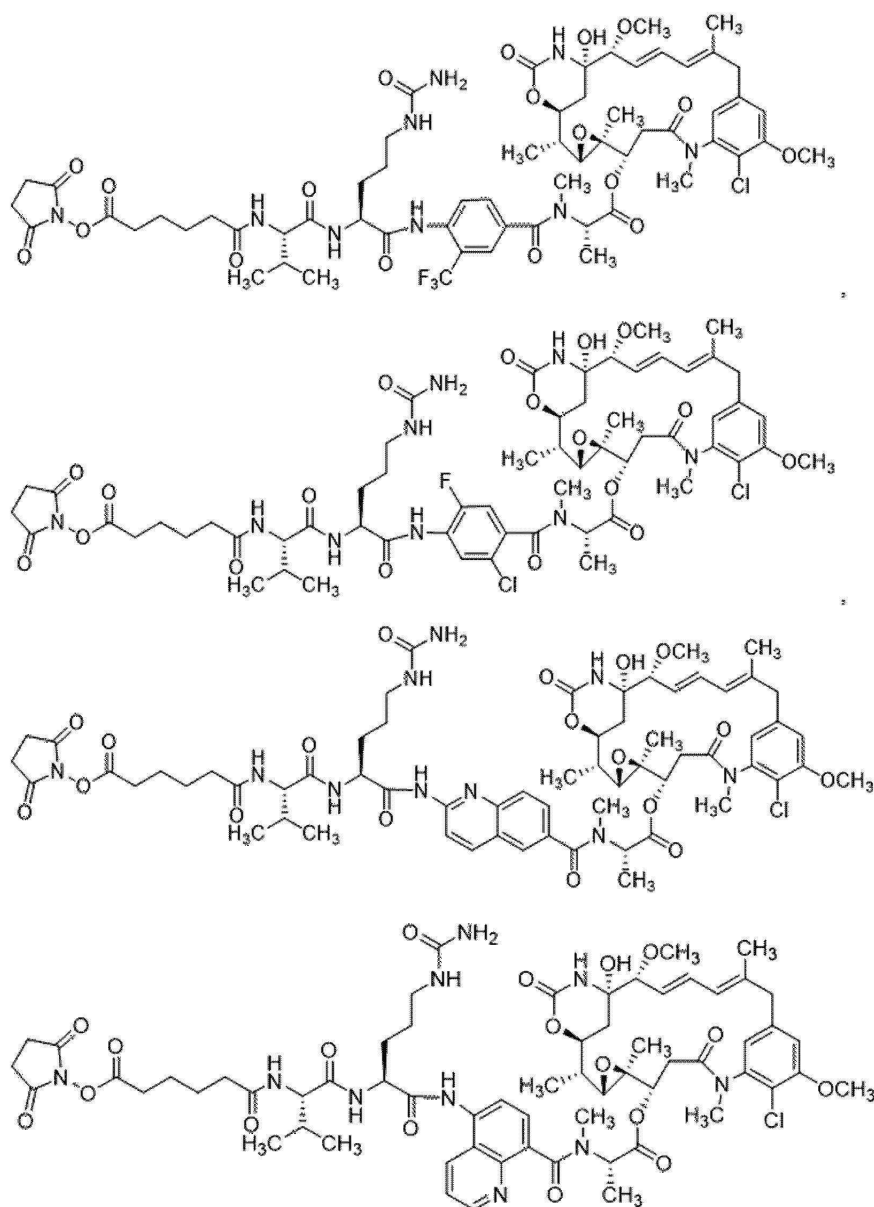
[1338]



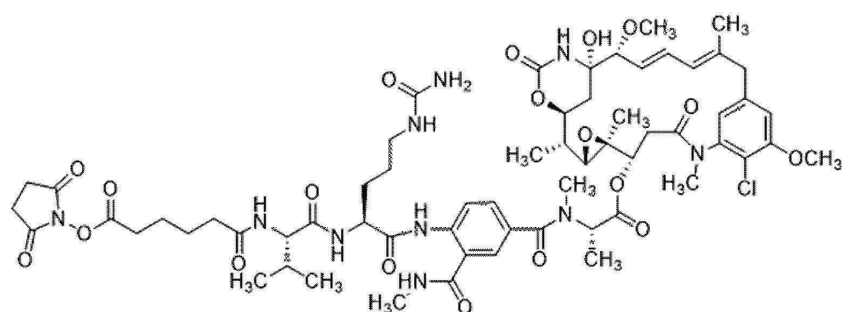
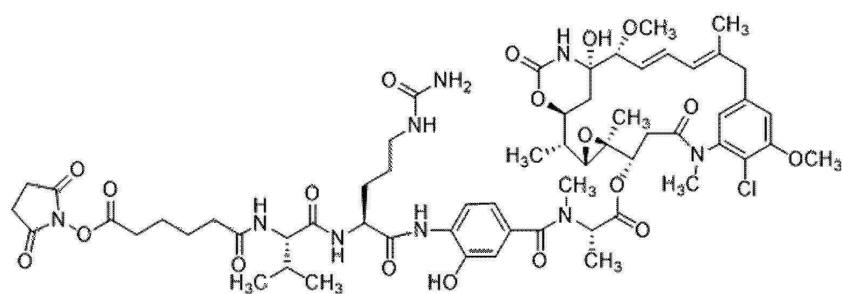
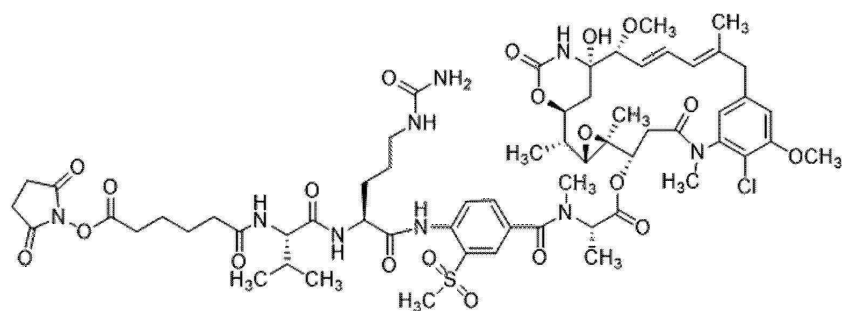
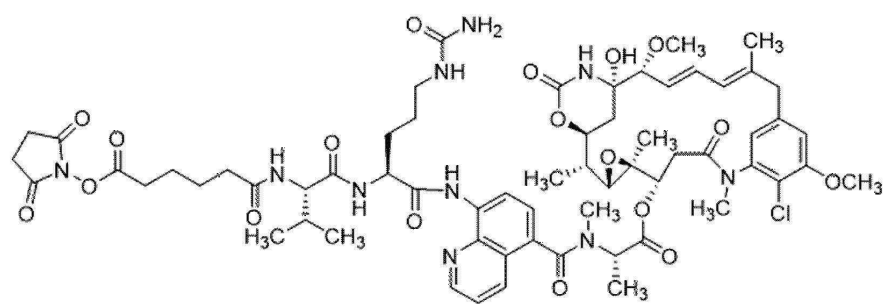
[1339]



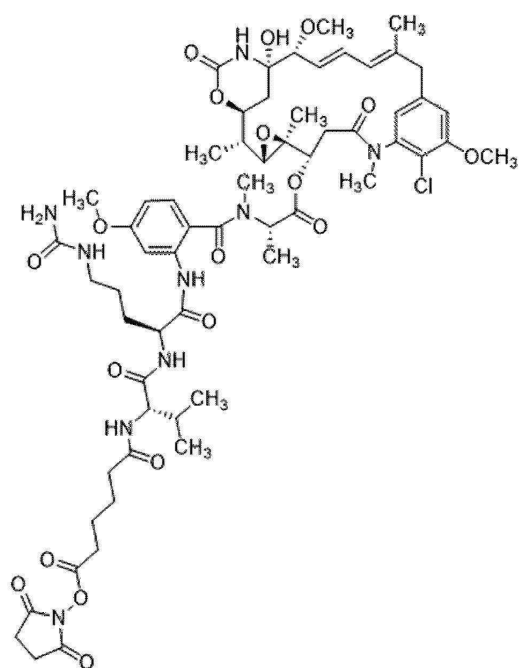
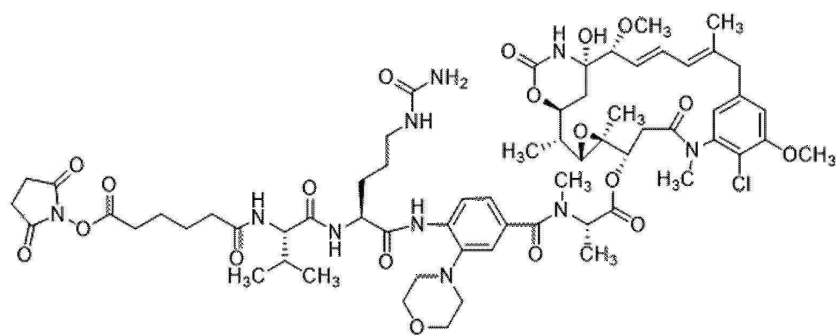
[1340]



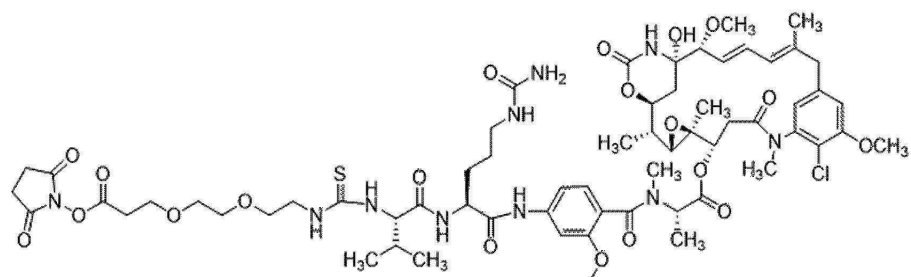
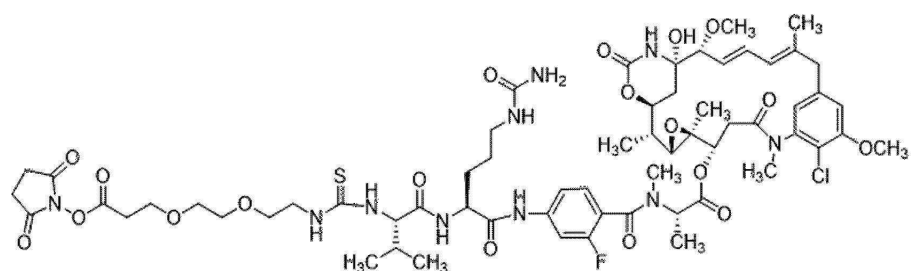
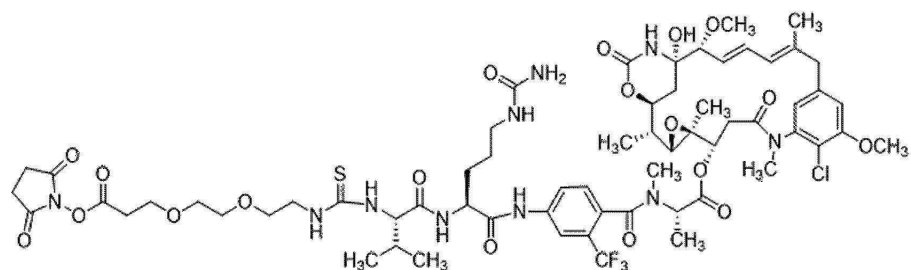
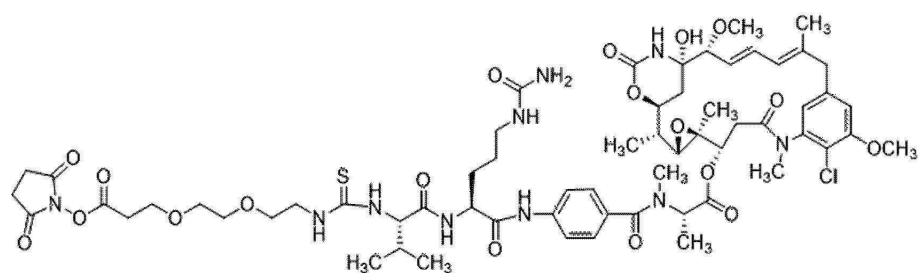
[1341]



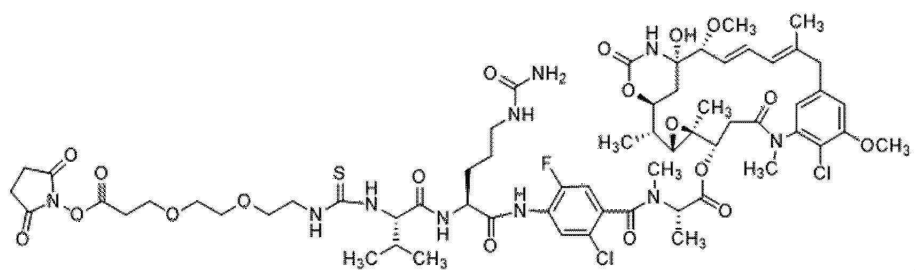
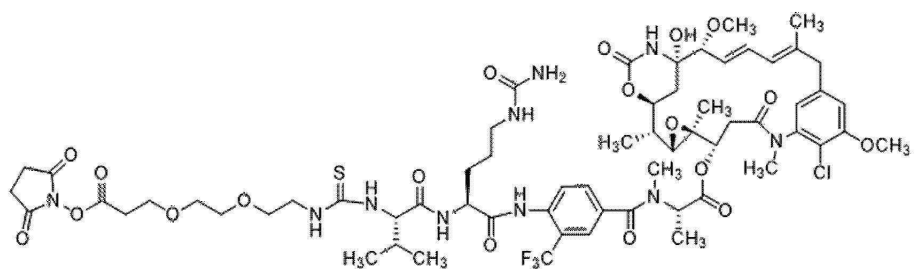
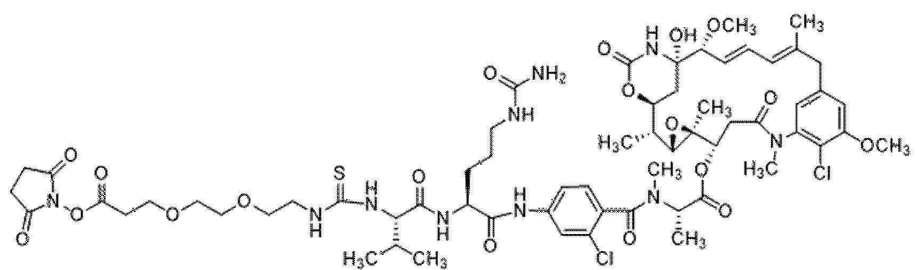
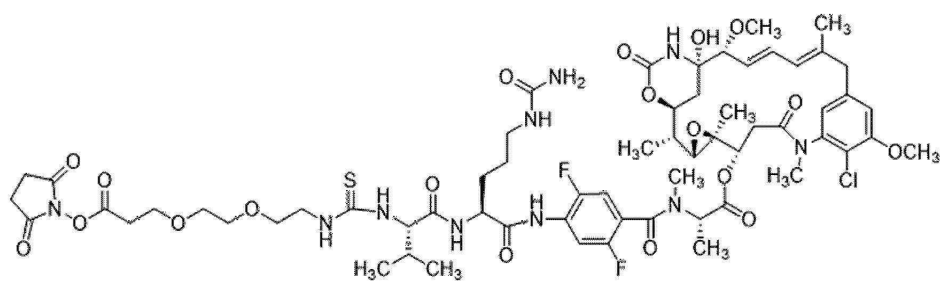
[1342]



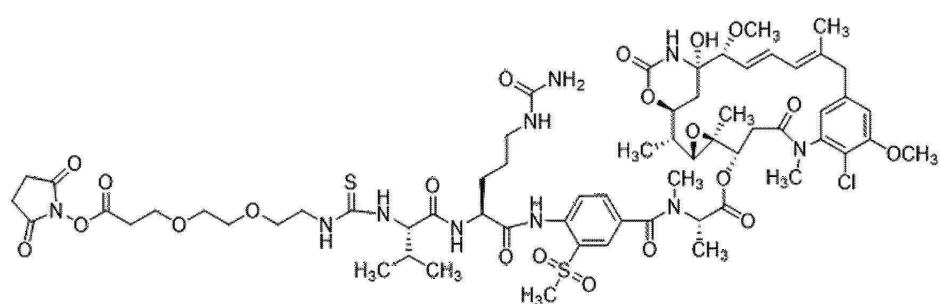
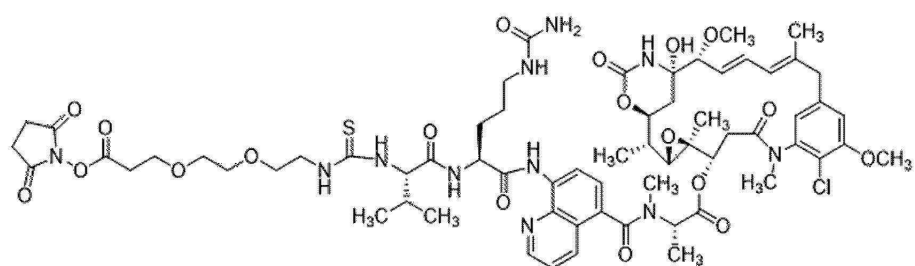
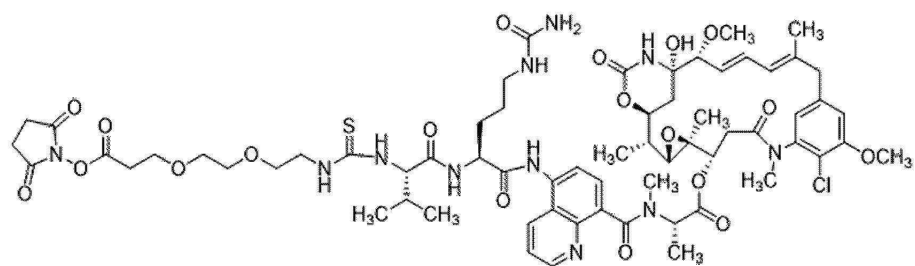
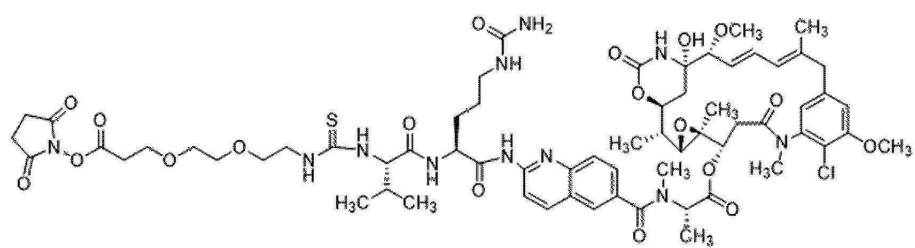
[1343]



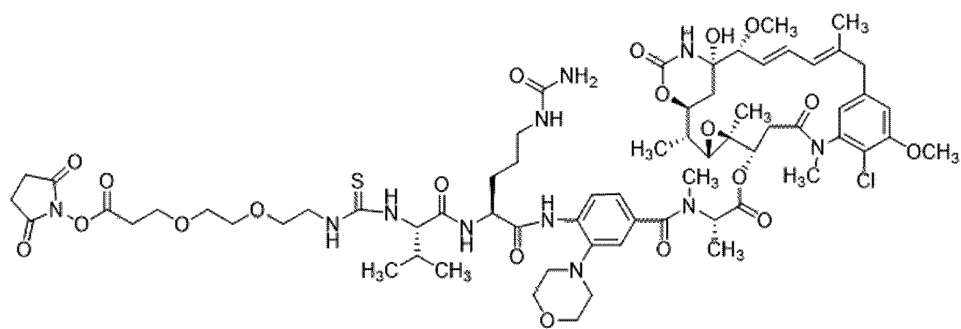
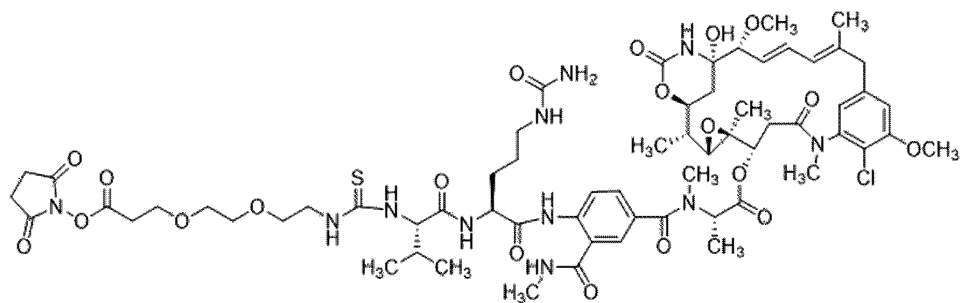
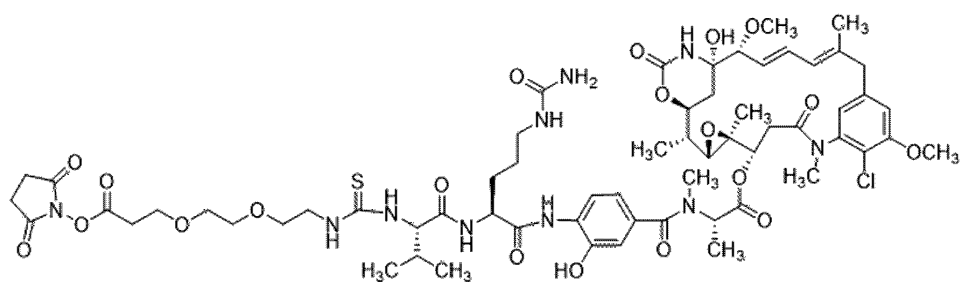
[1344]



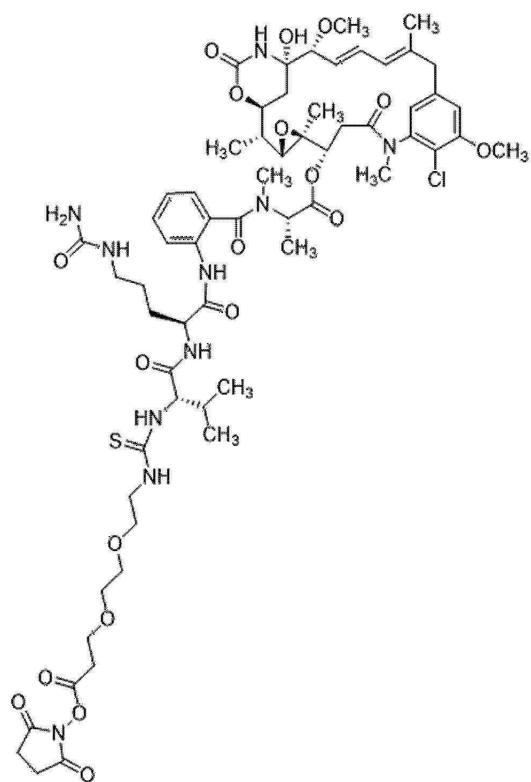
[1345]



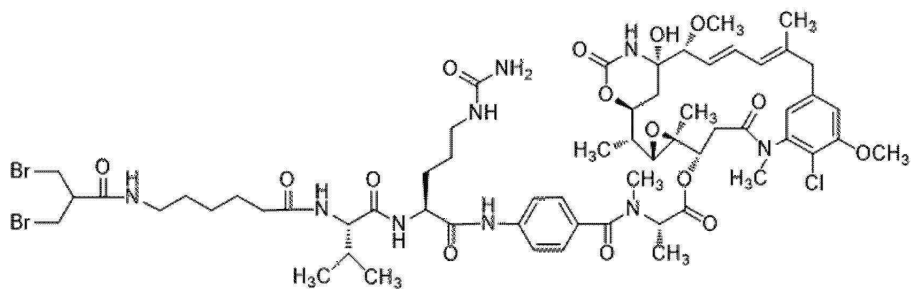
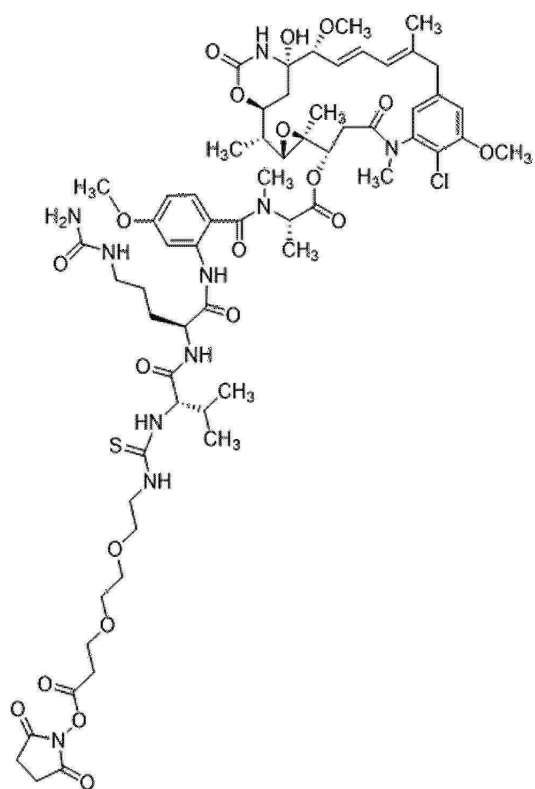
[1346]



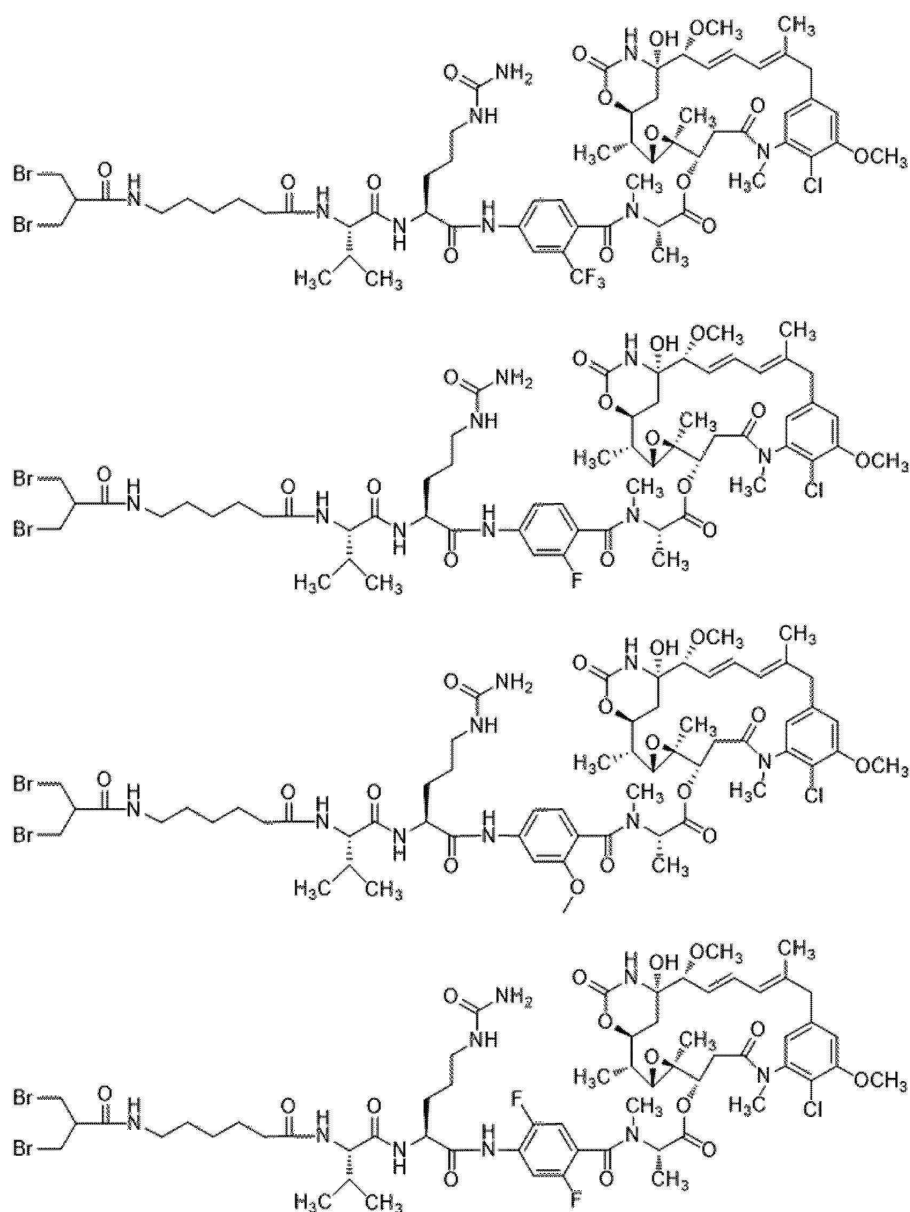
[1347]



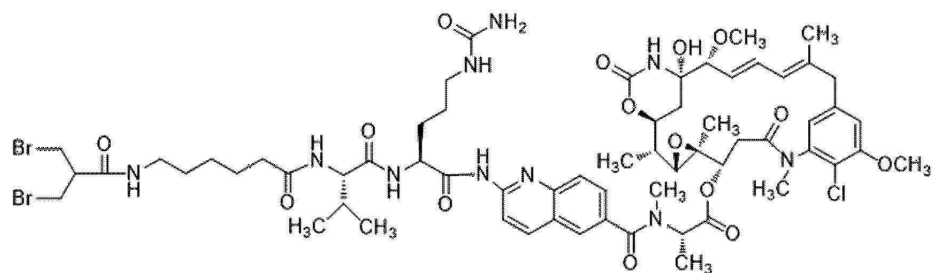
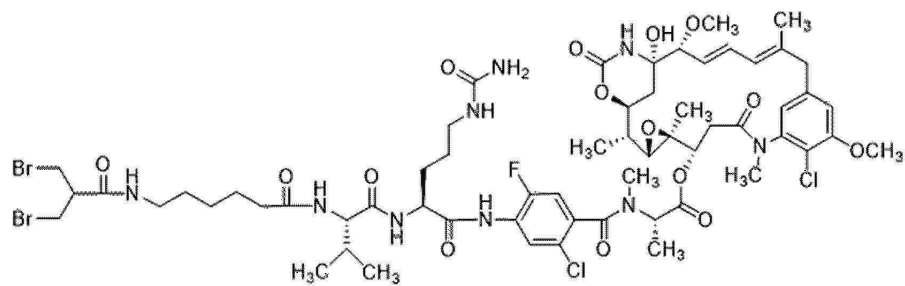
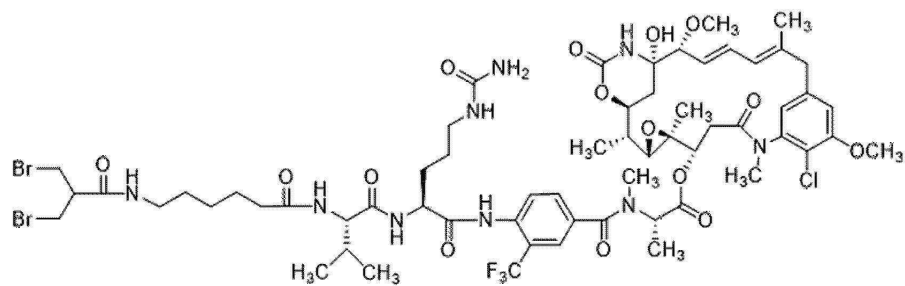
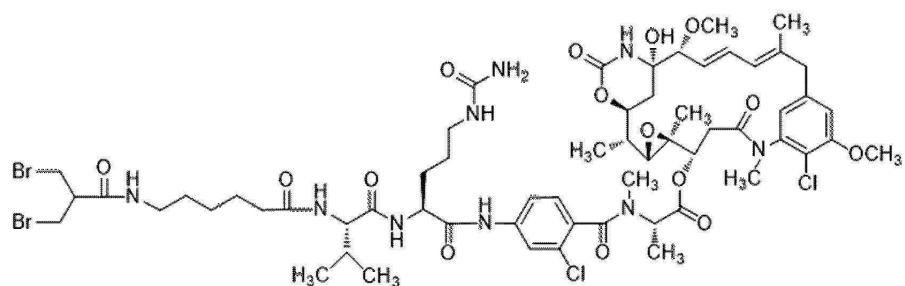
[1348]



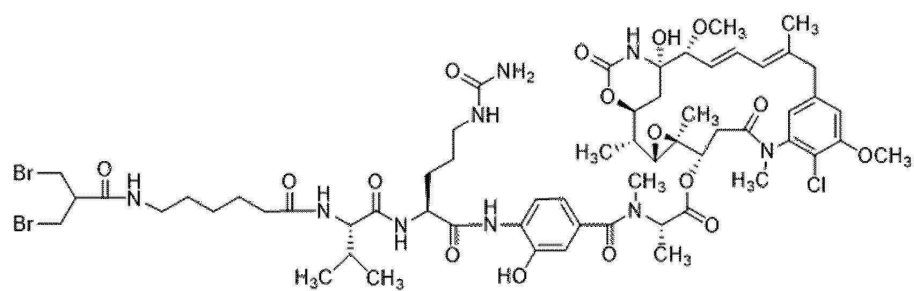
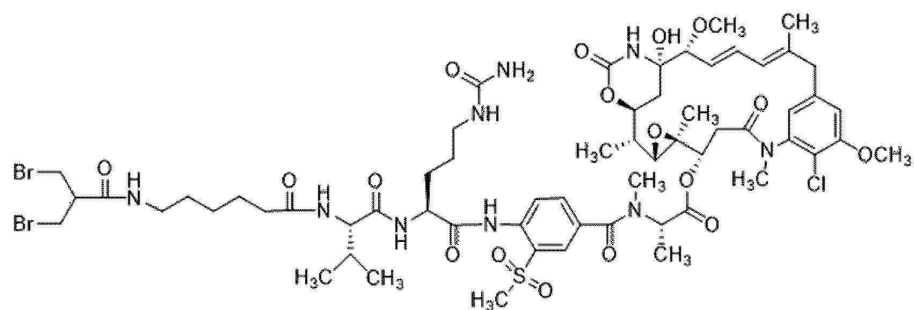
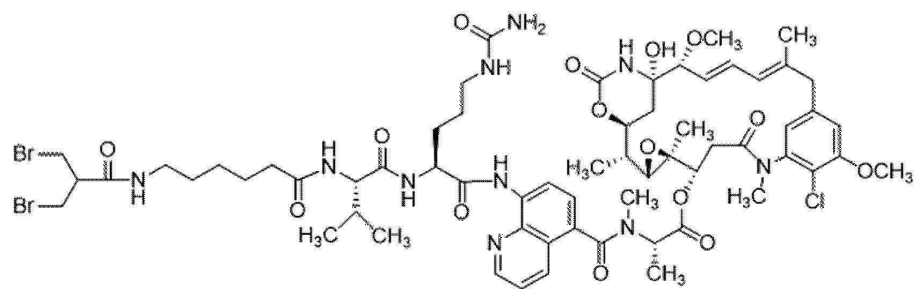
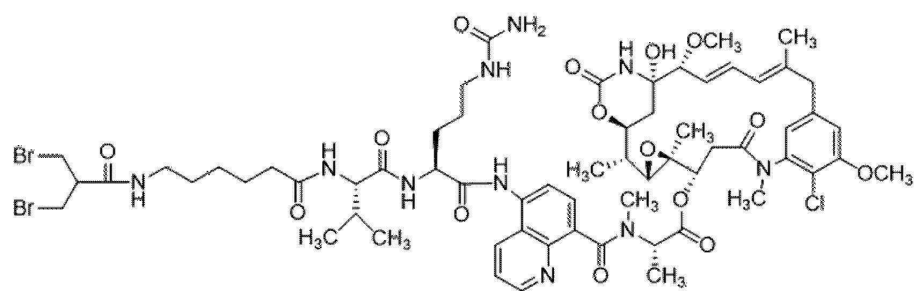
[1349]



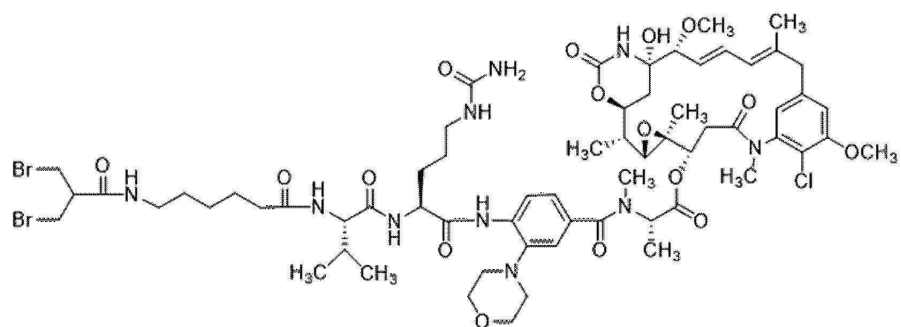
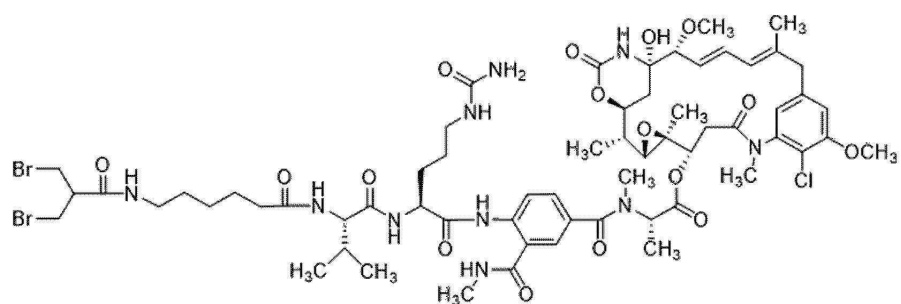
[1350]



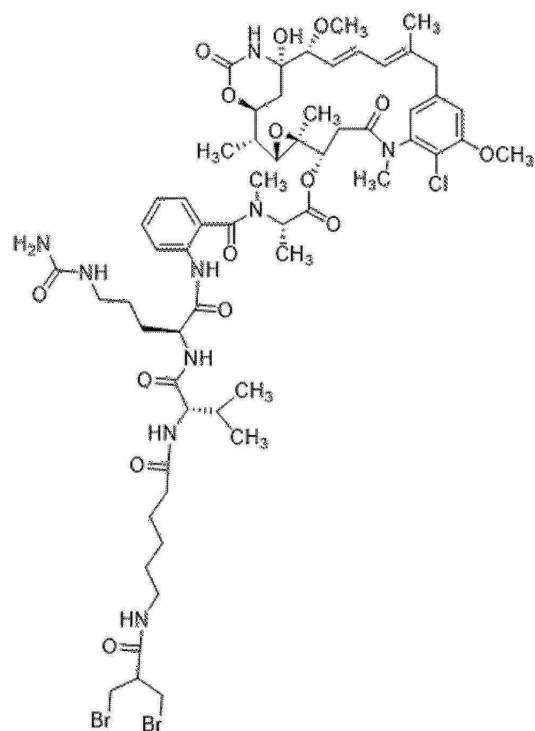
[1351]



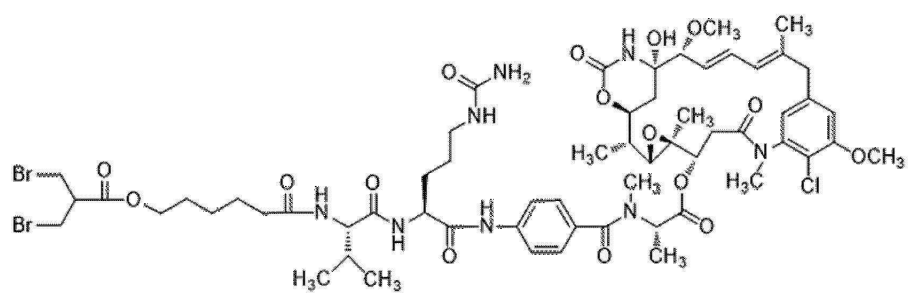
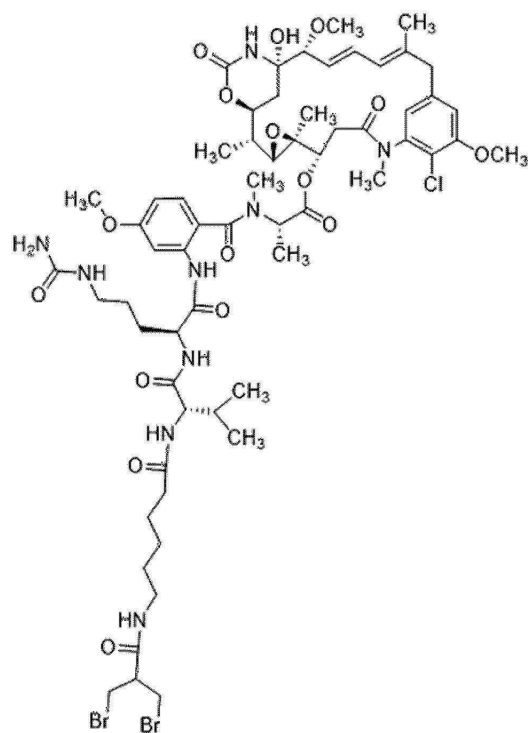
[1352]



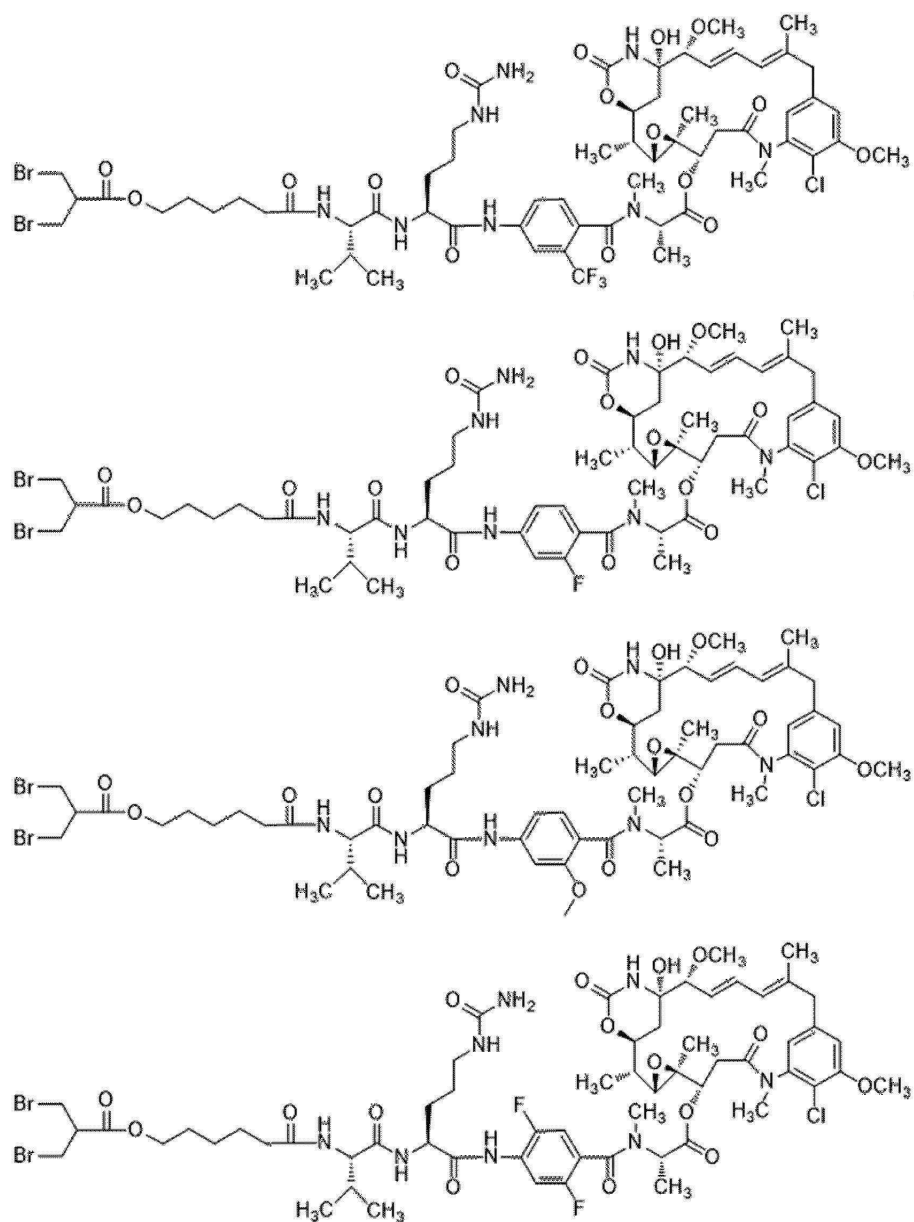
[1353]



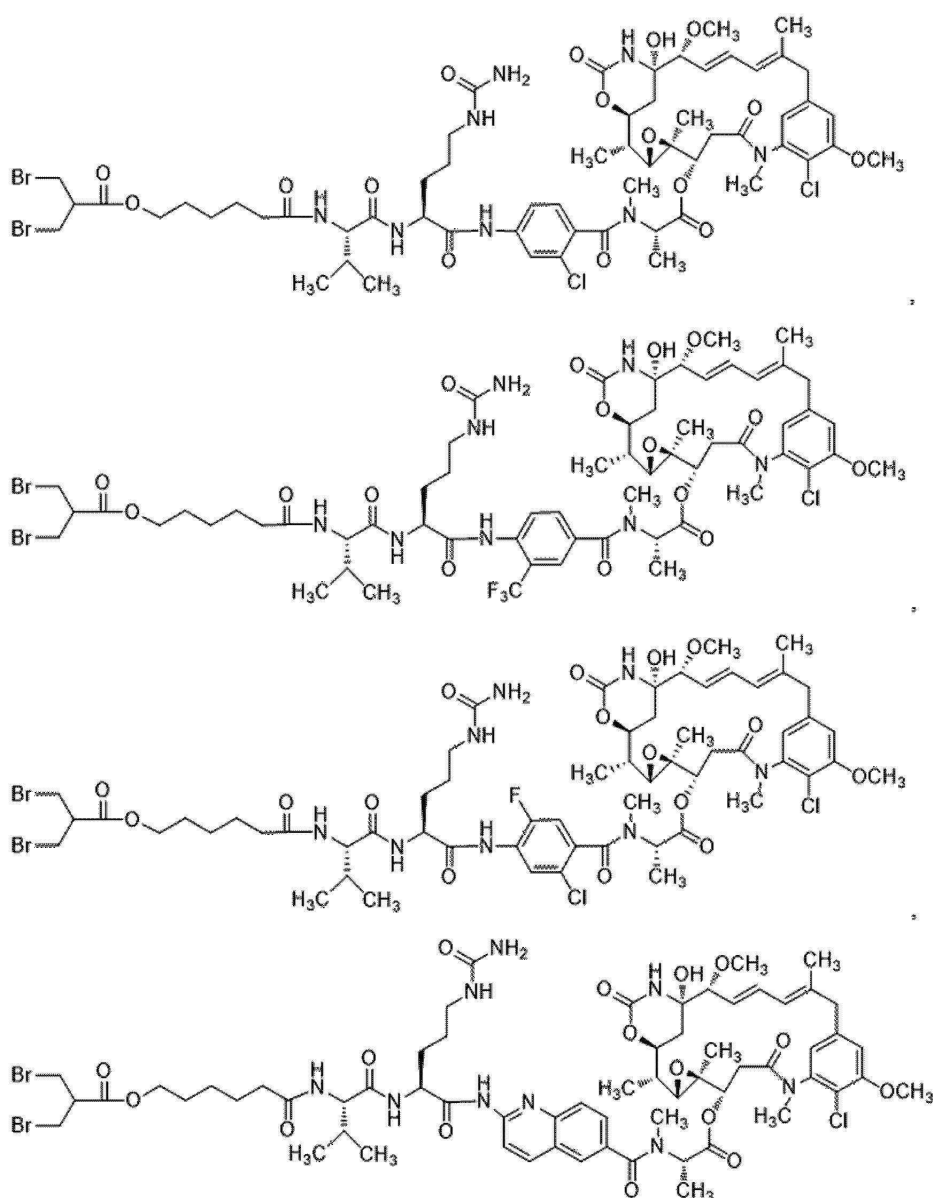
[1354]



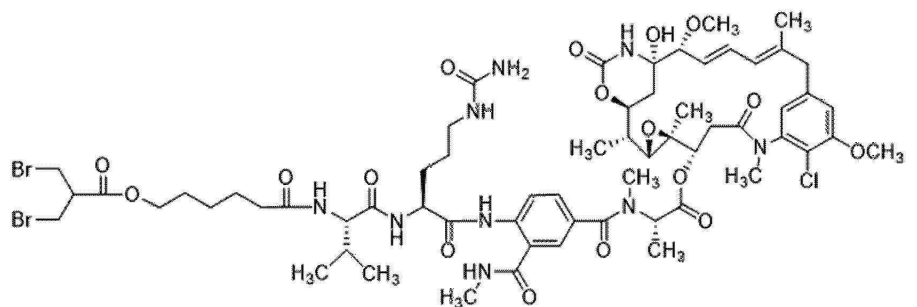
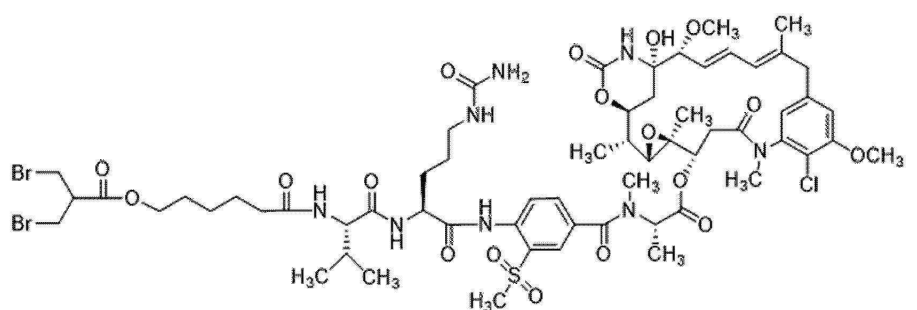
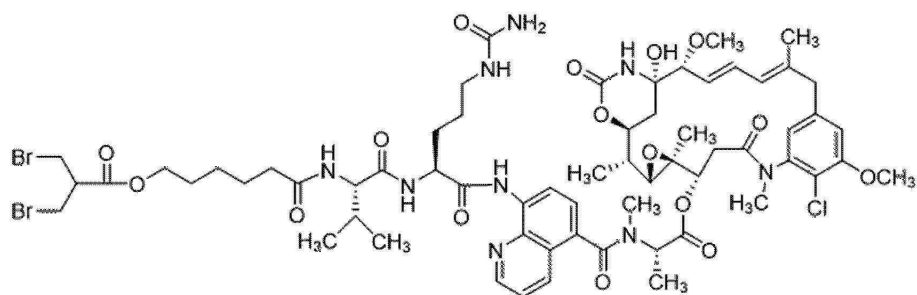
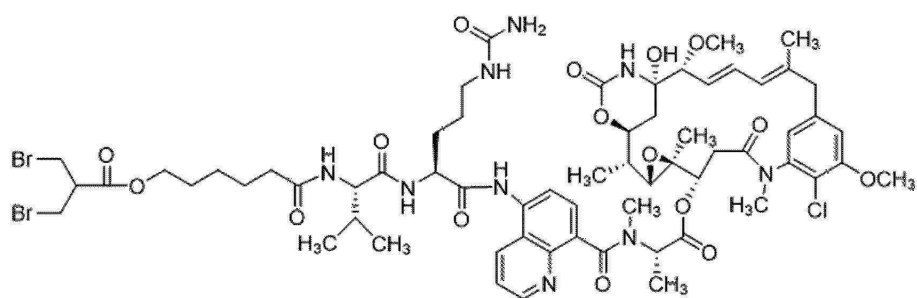
[1355]



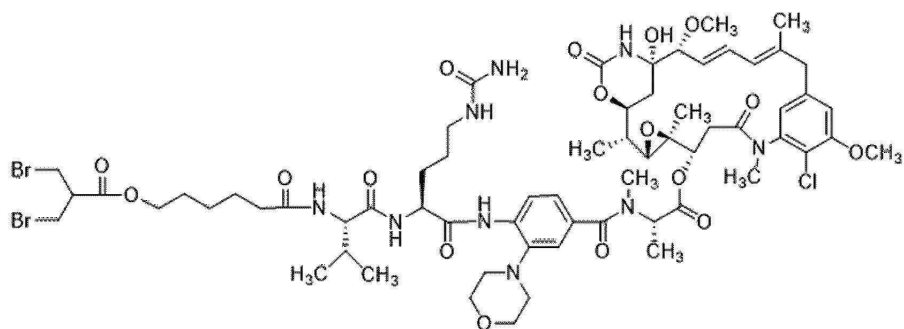
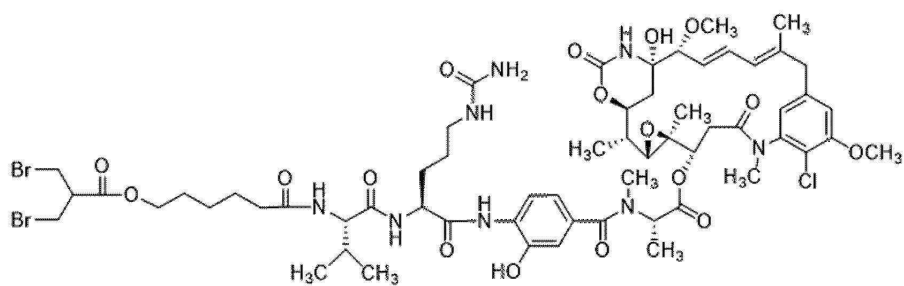
[1356]



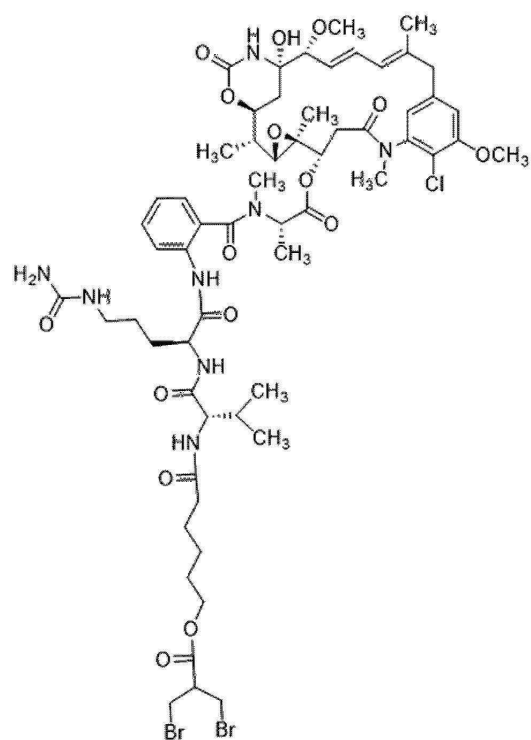
[1357]



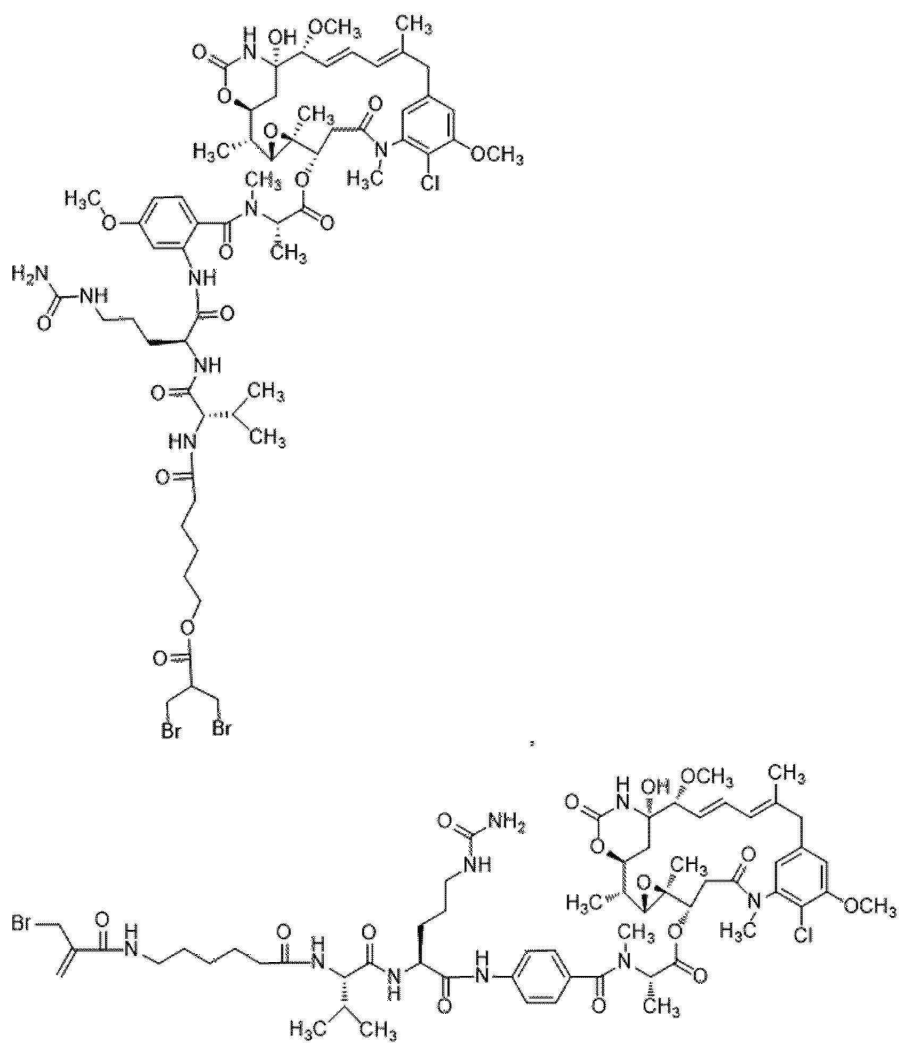
[1358]



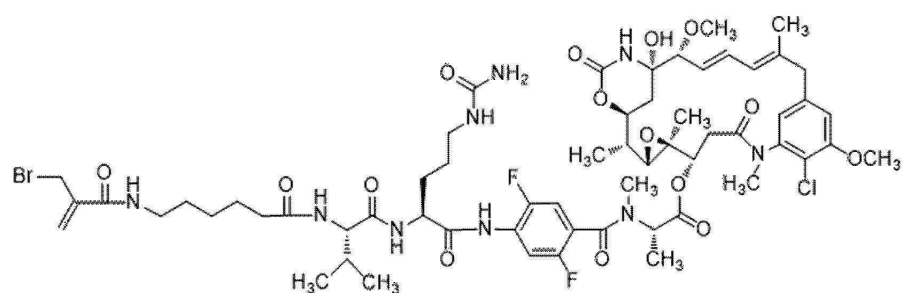
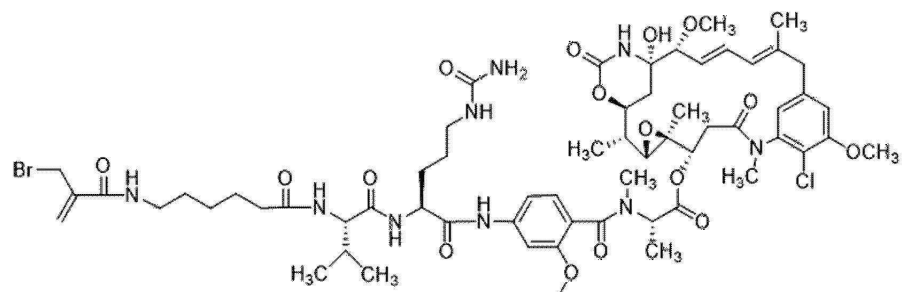
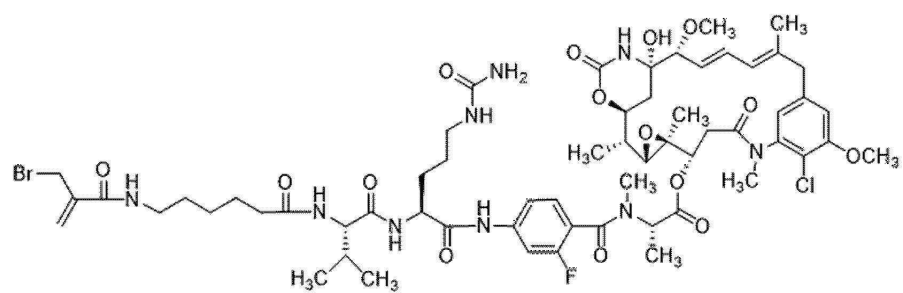
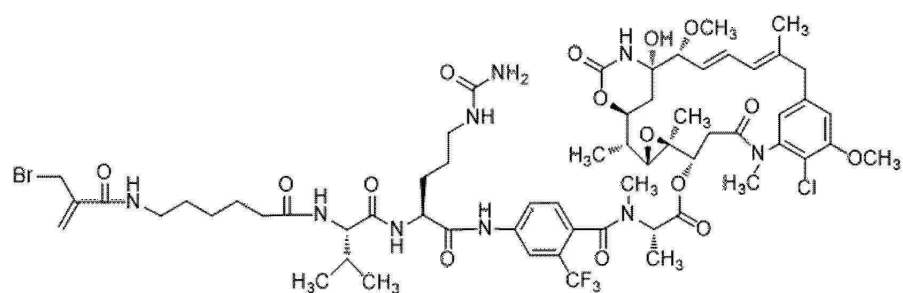
[1359]



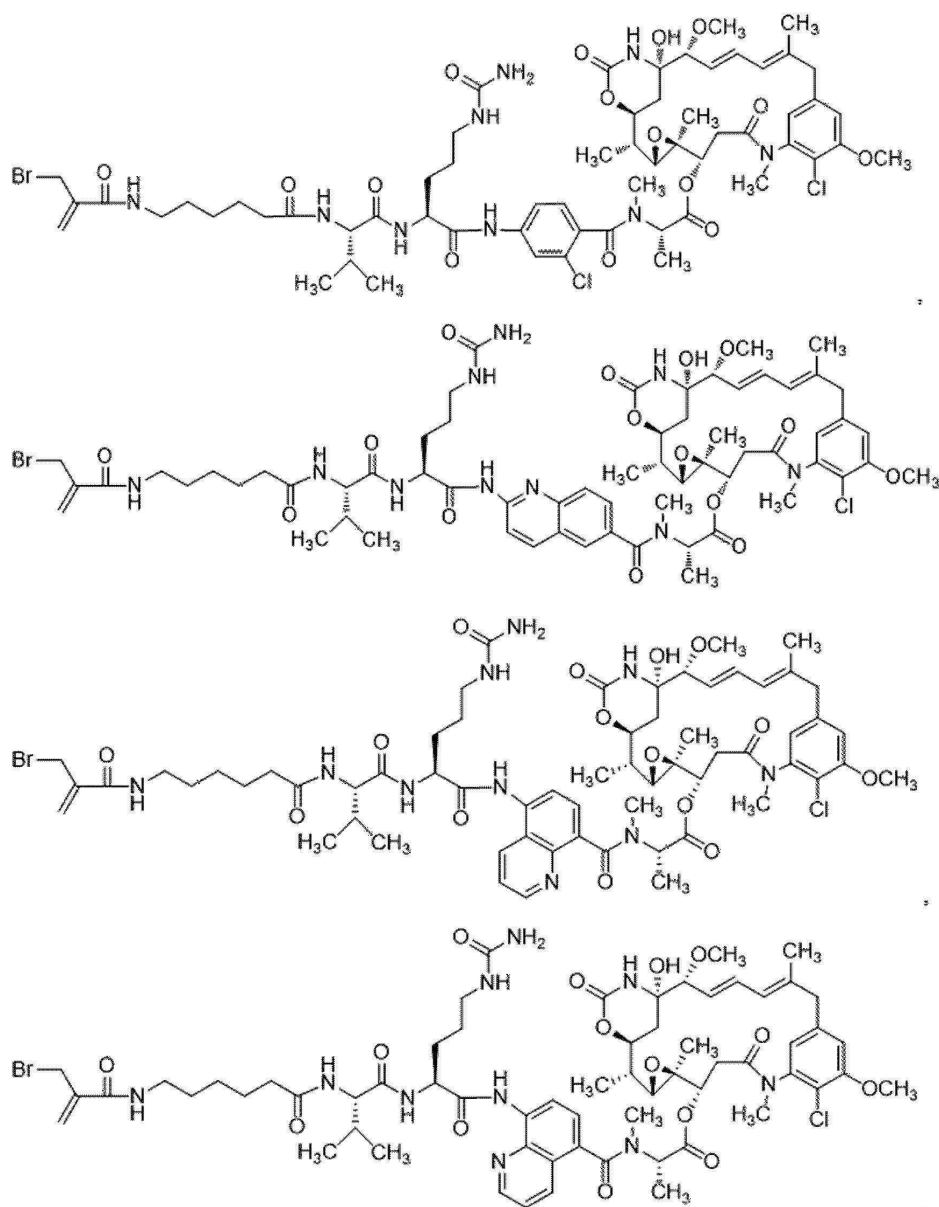
[1360]



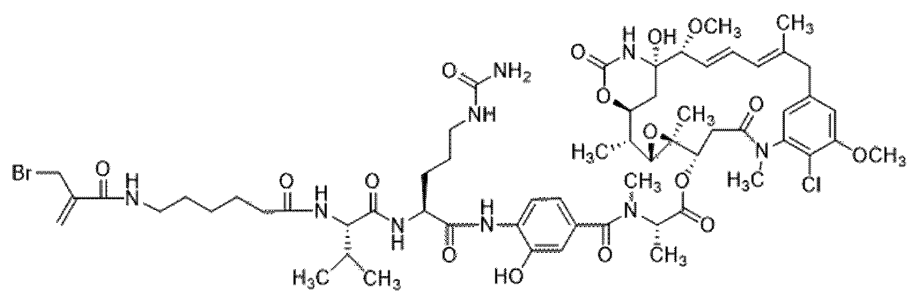
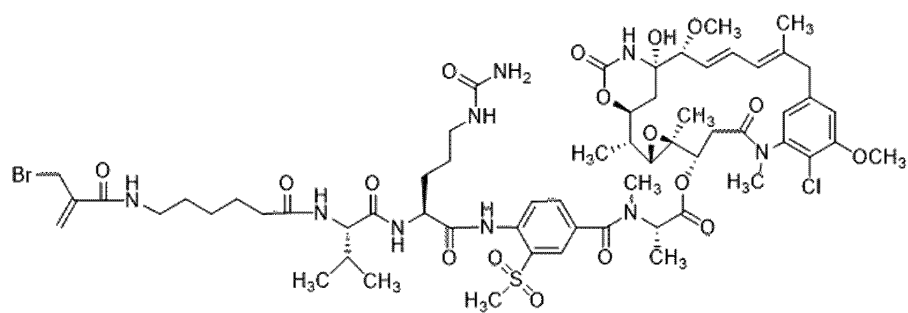
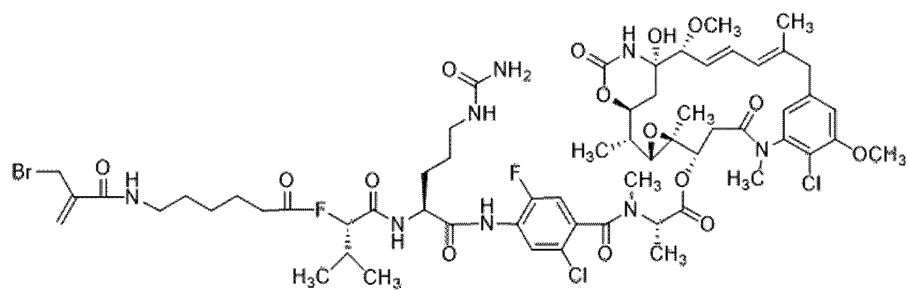
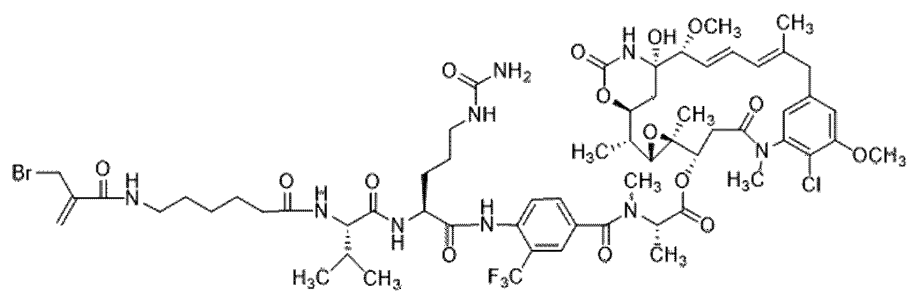
[1361]



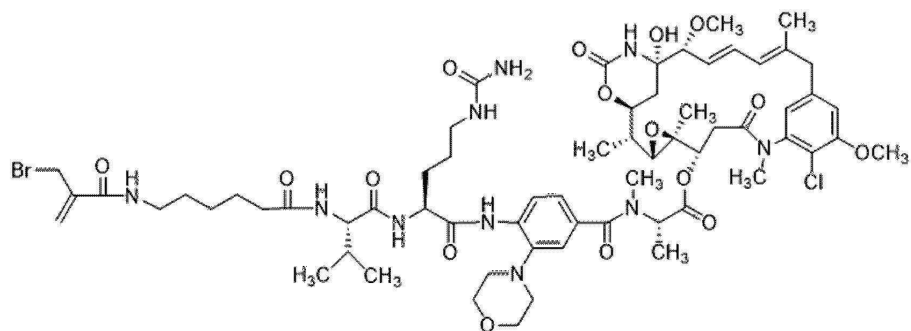
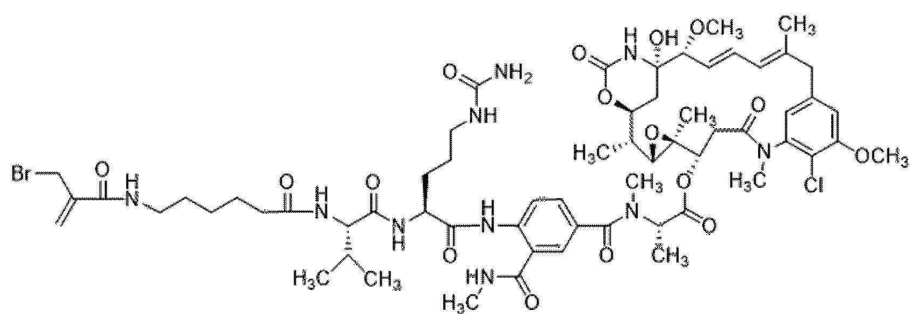
[1362]



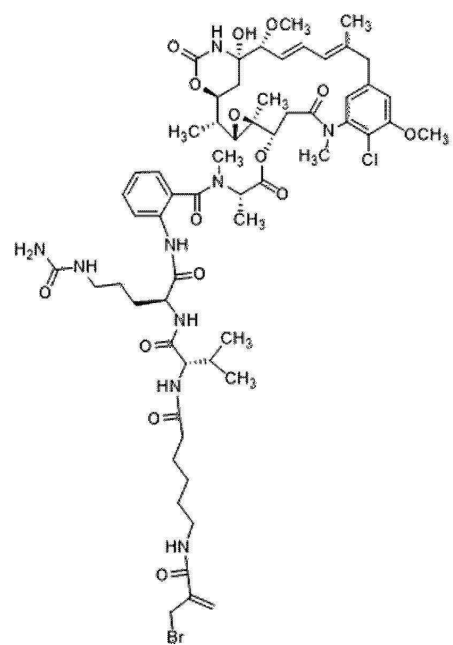
[1363]



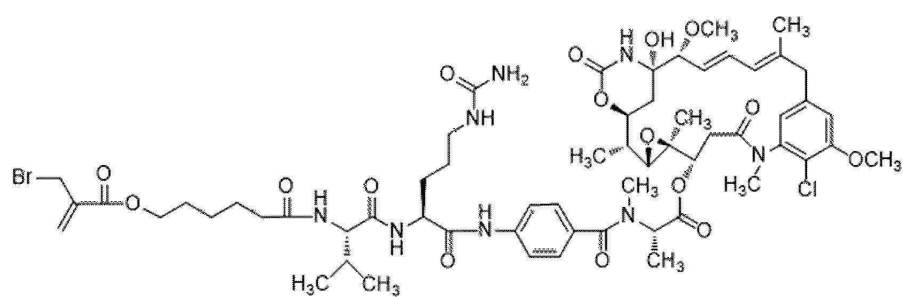
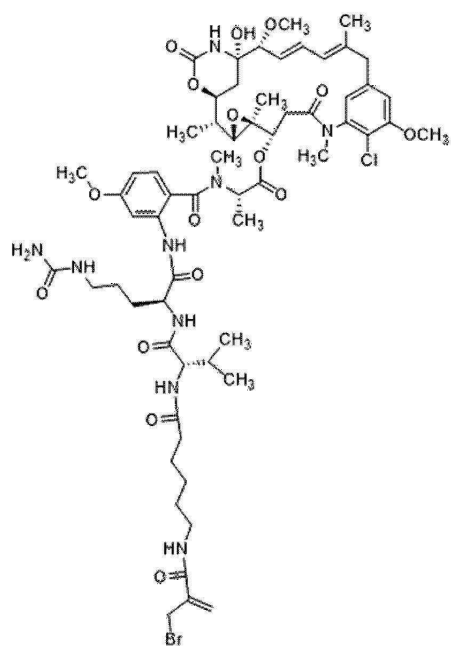
[1364]



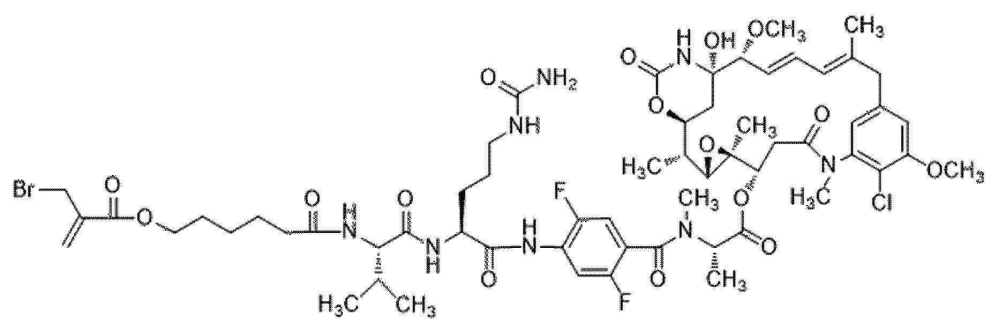
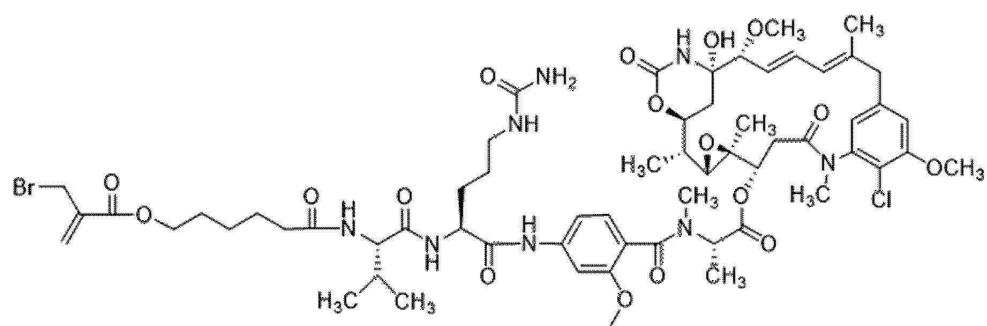
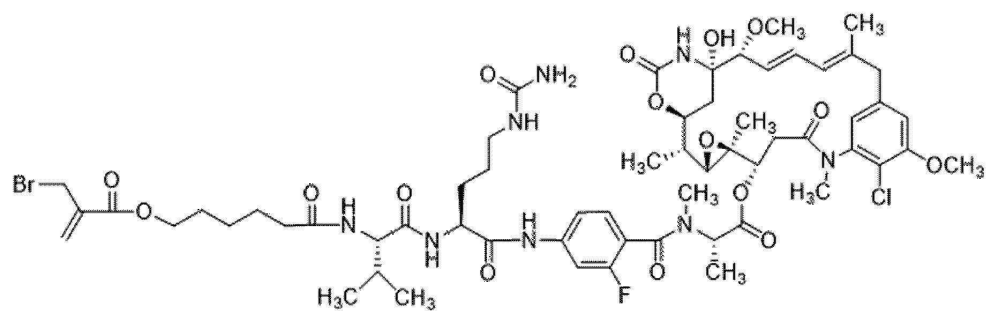
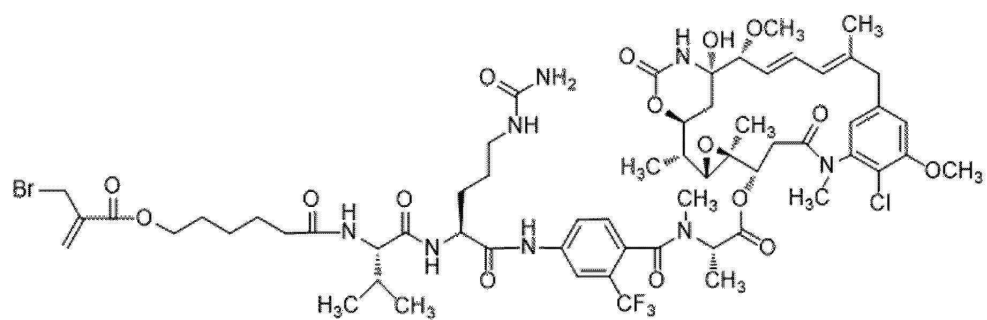
[1365]



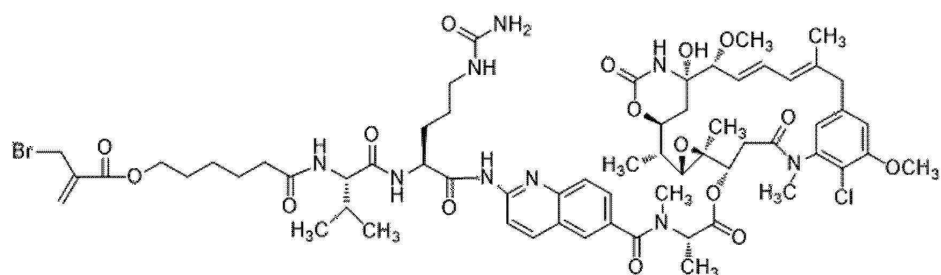
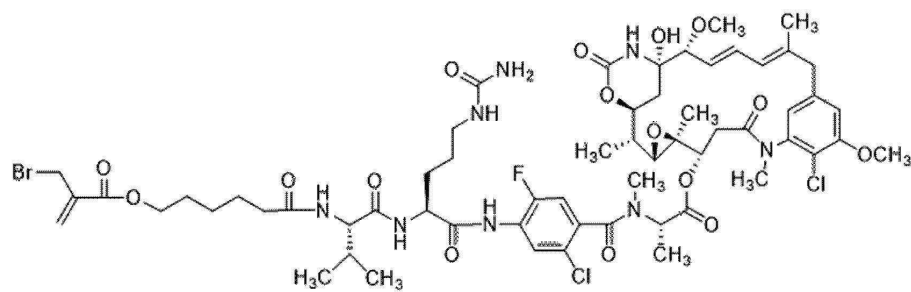
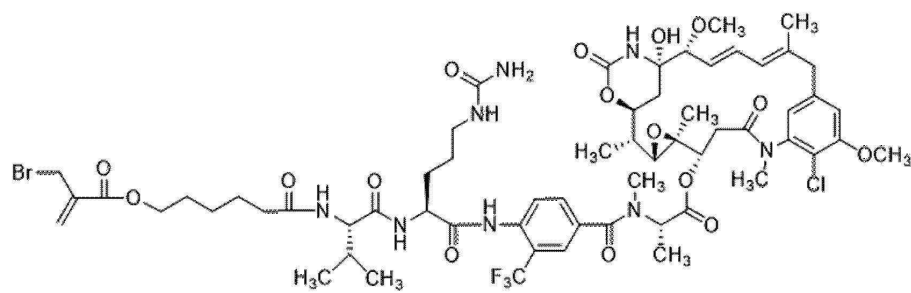
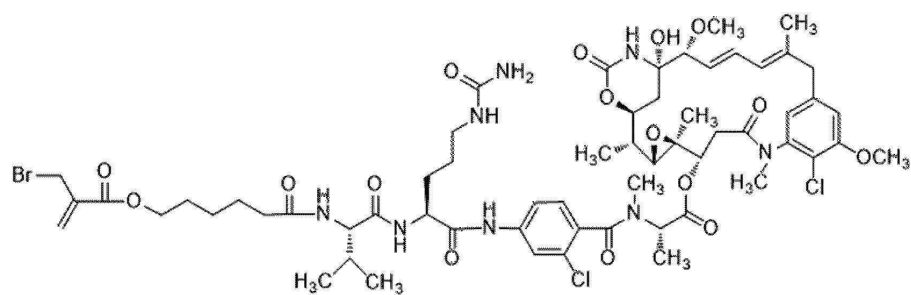
[1366]



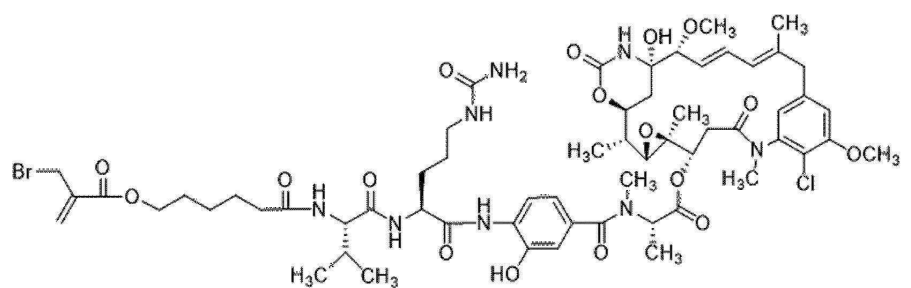
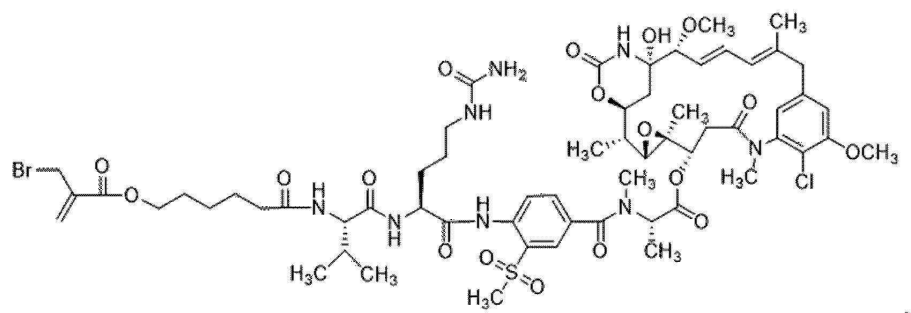
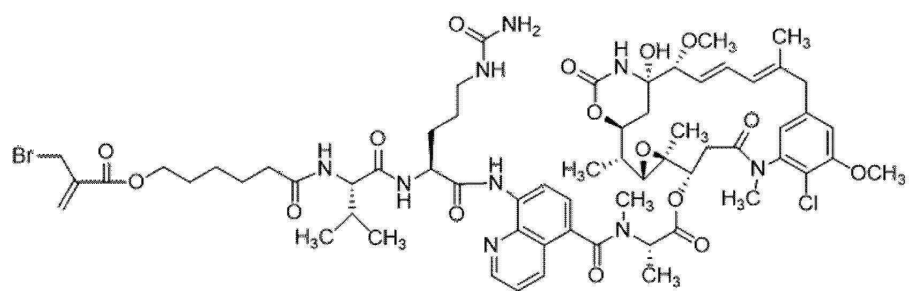
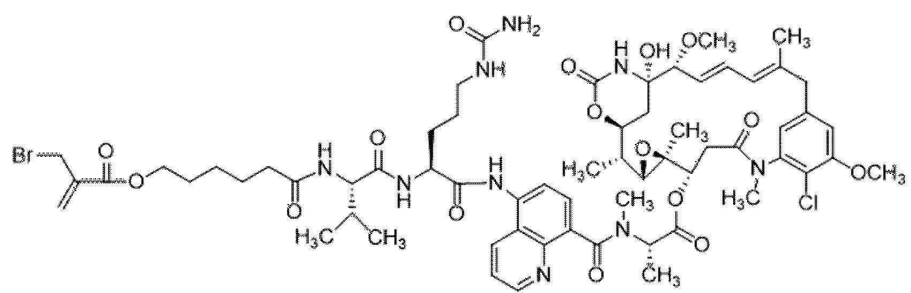
[1367]



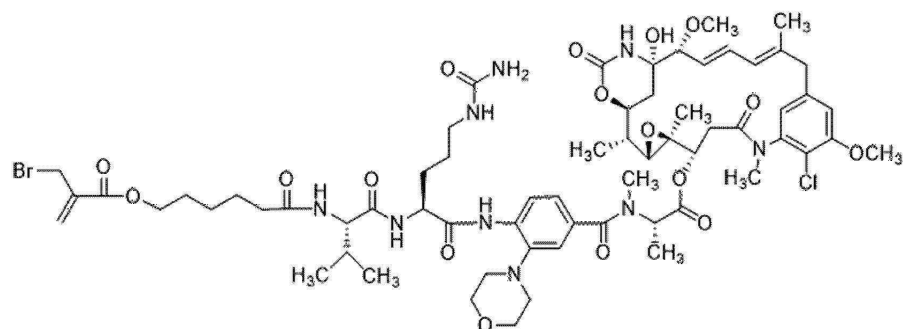
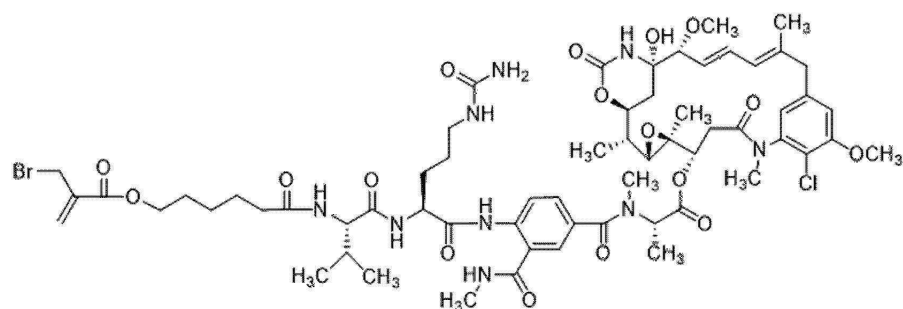
[1368]



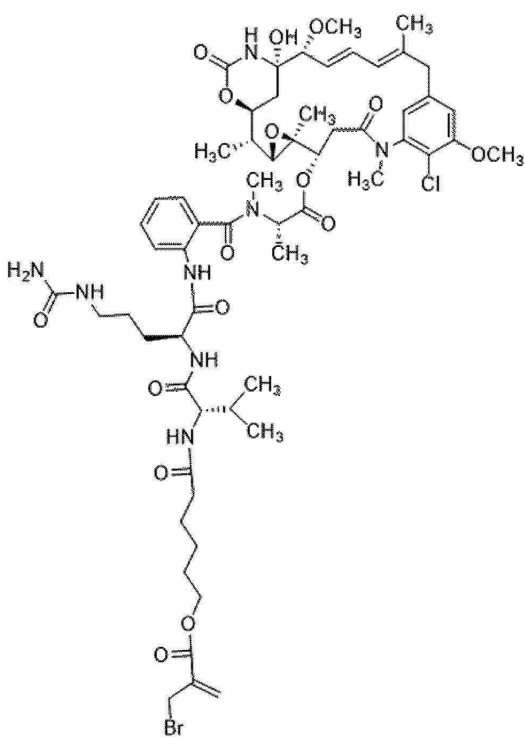
[1369]



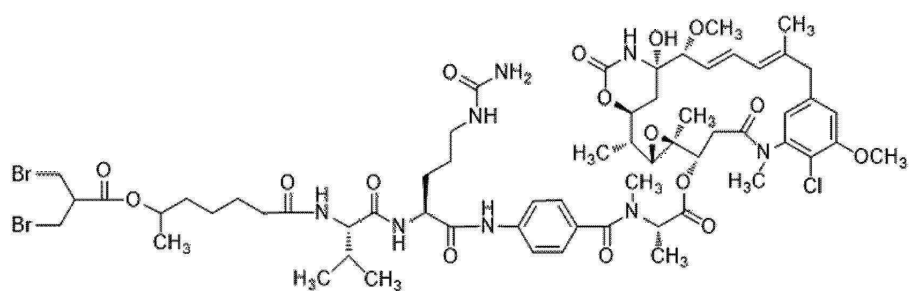
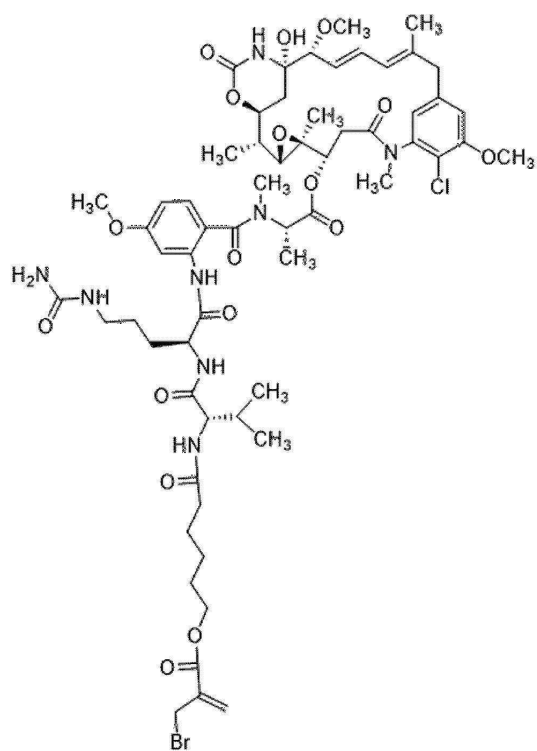
[1370]



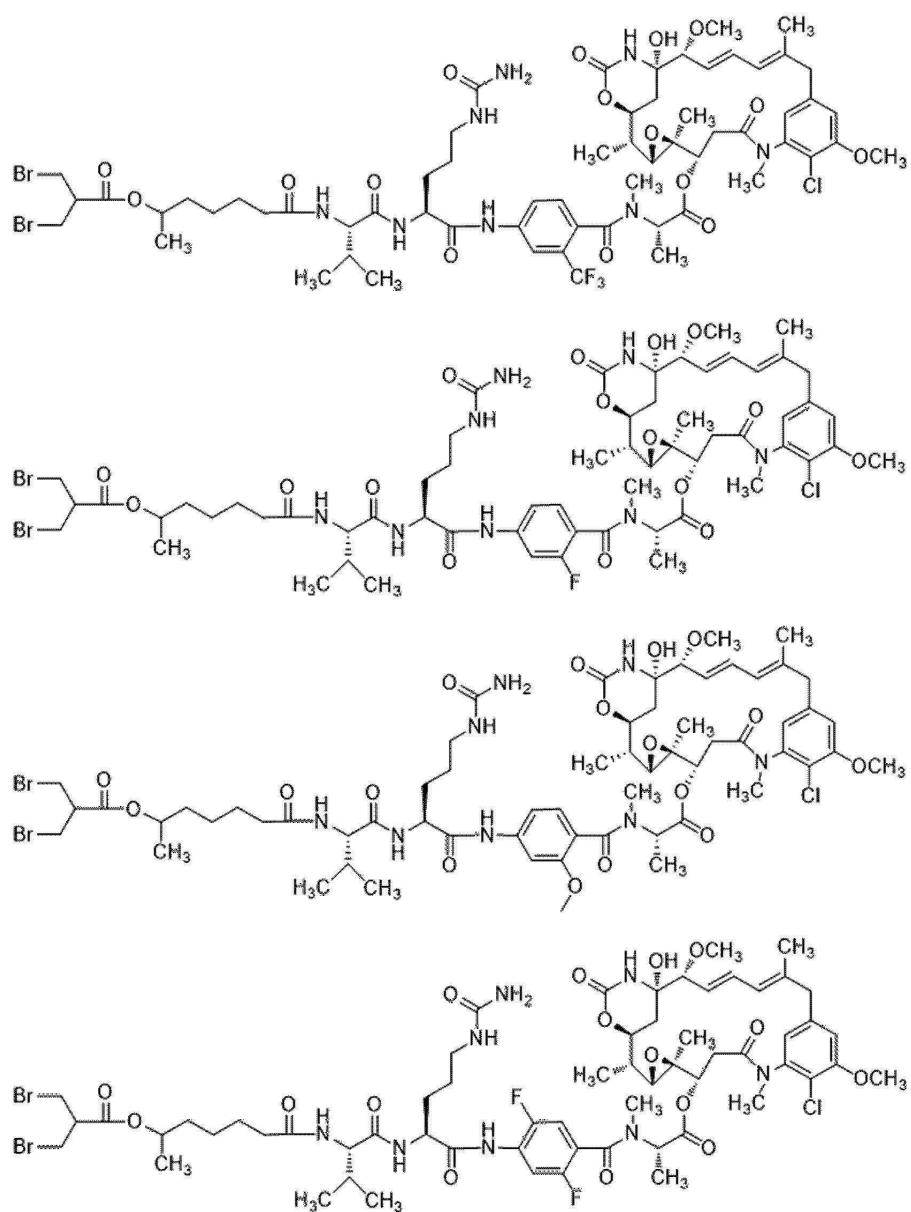
[1371]



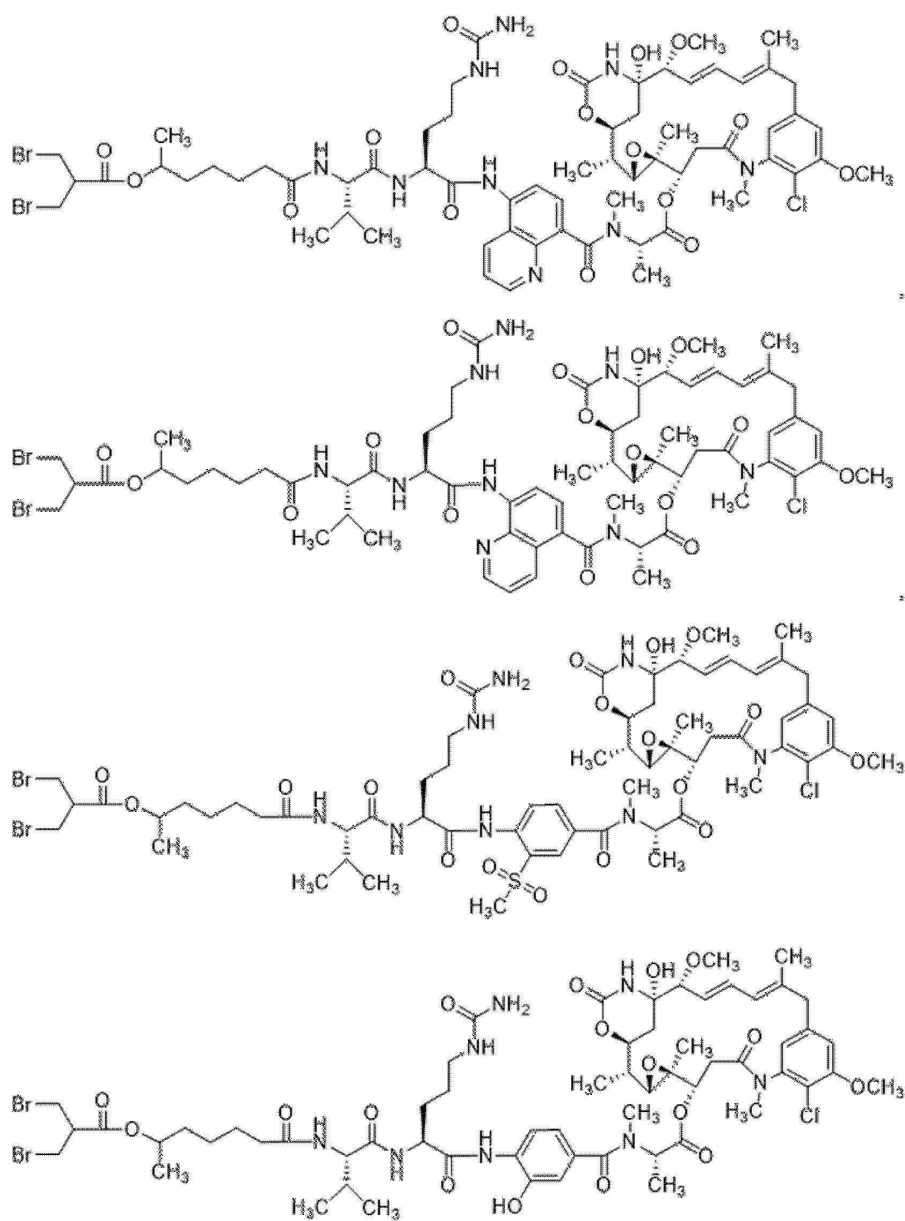
[1372]



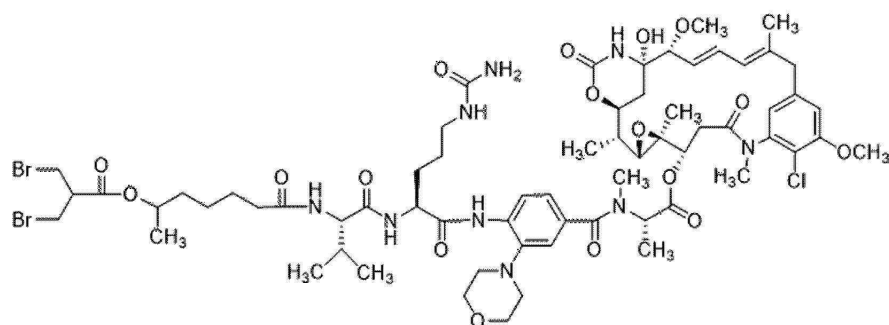
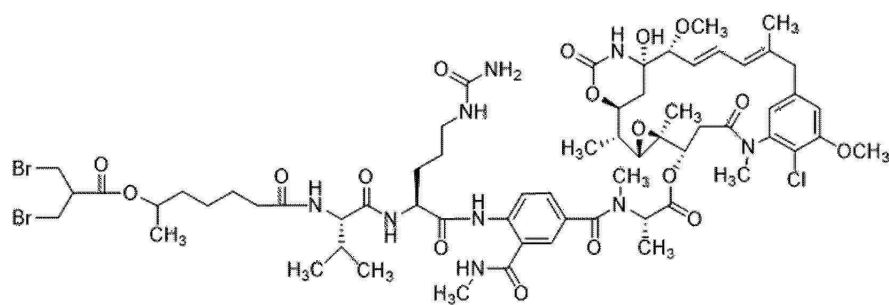
[1373]



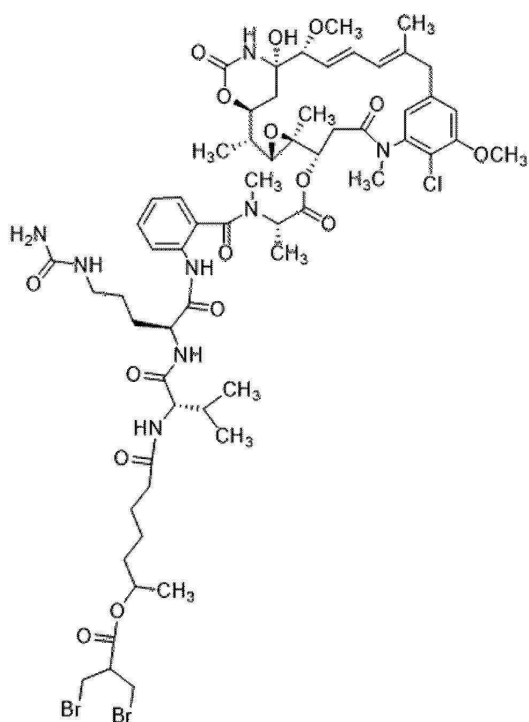
[1374]



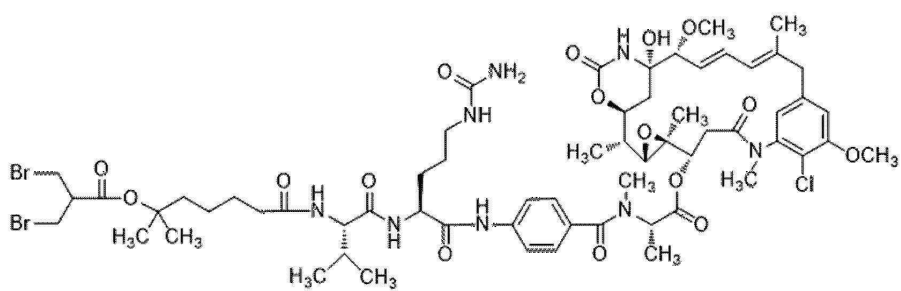
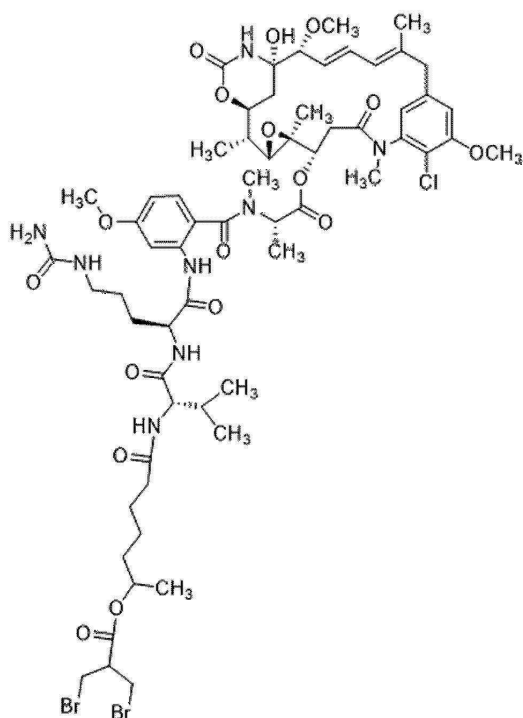
[1376]



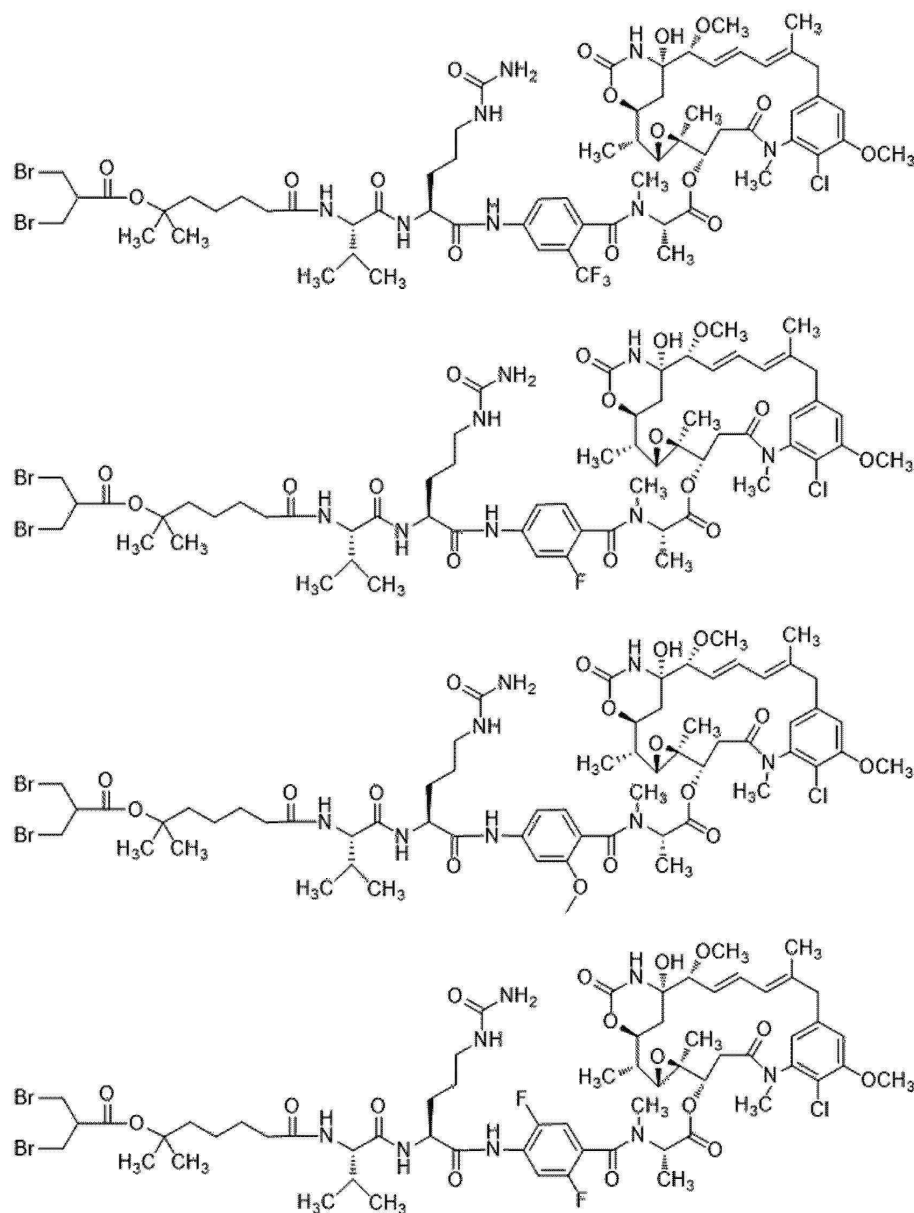
[1377]



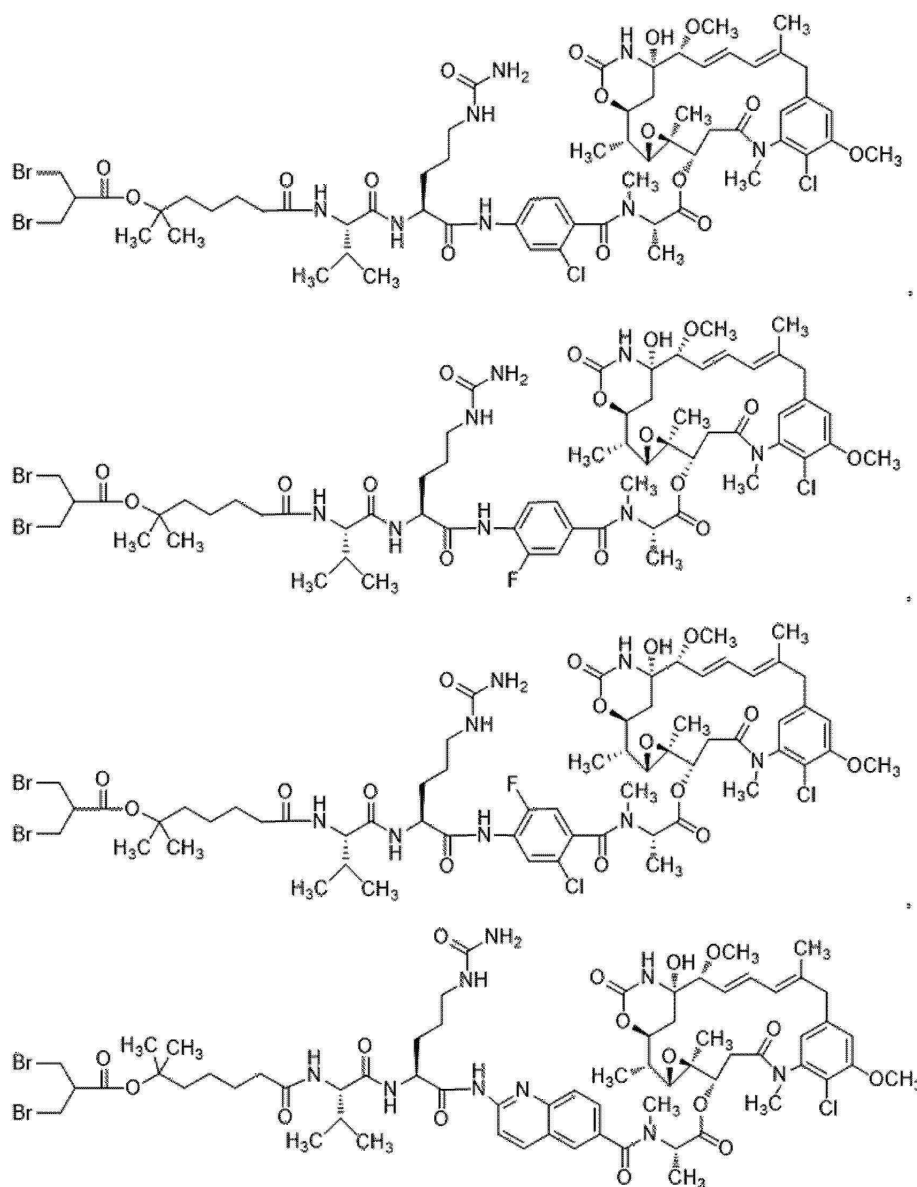
[1378]



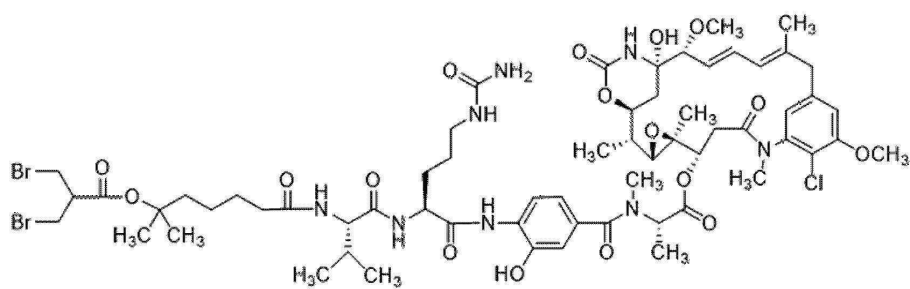
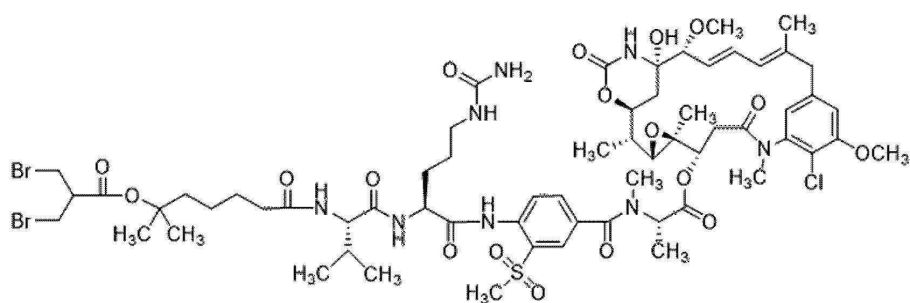
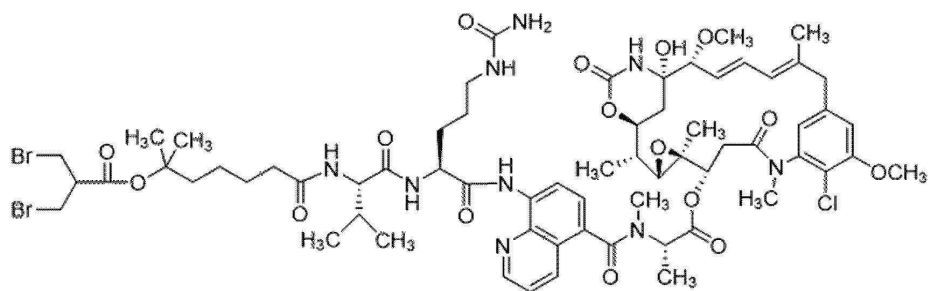
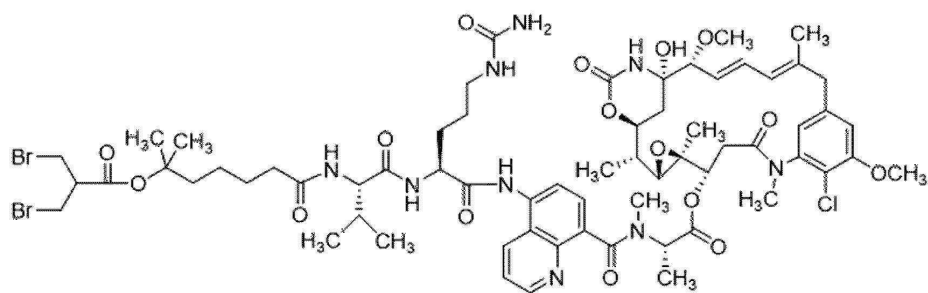
[1379]



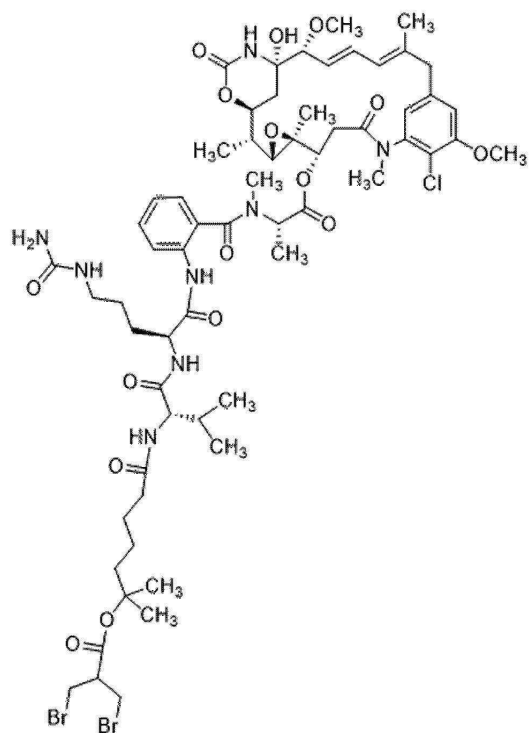
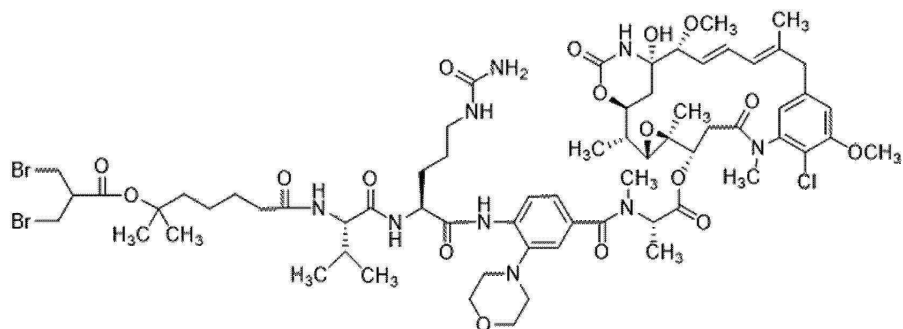
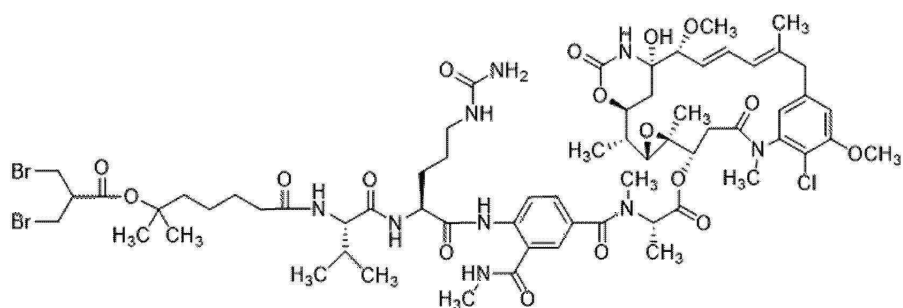
[1380]

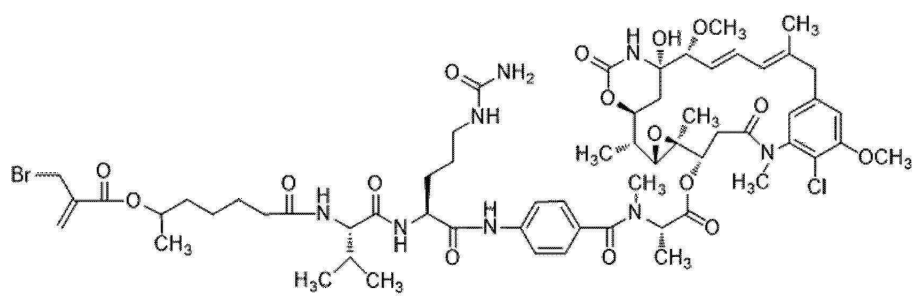
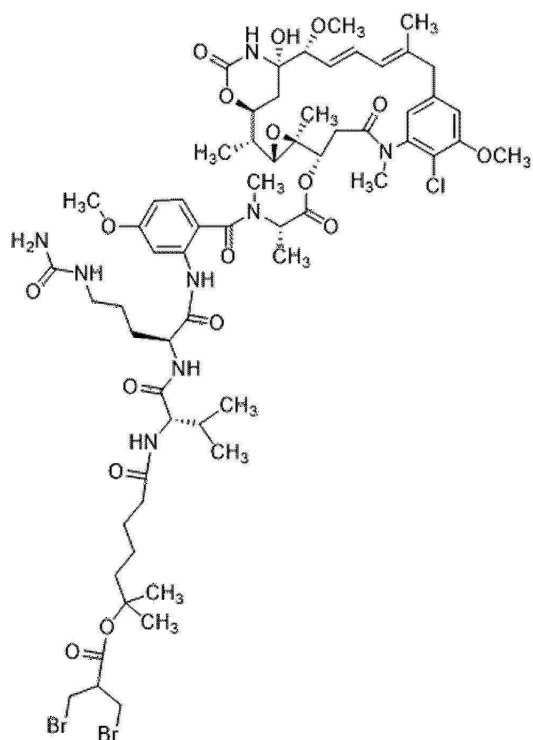


[1381]

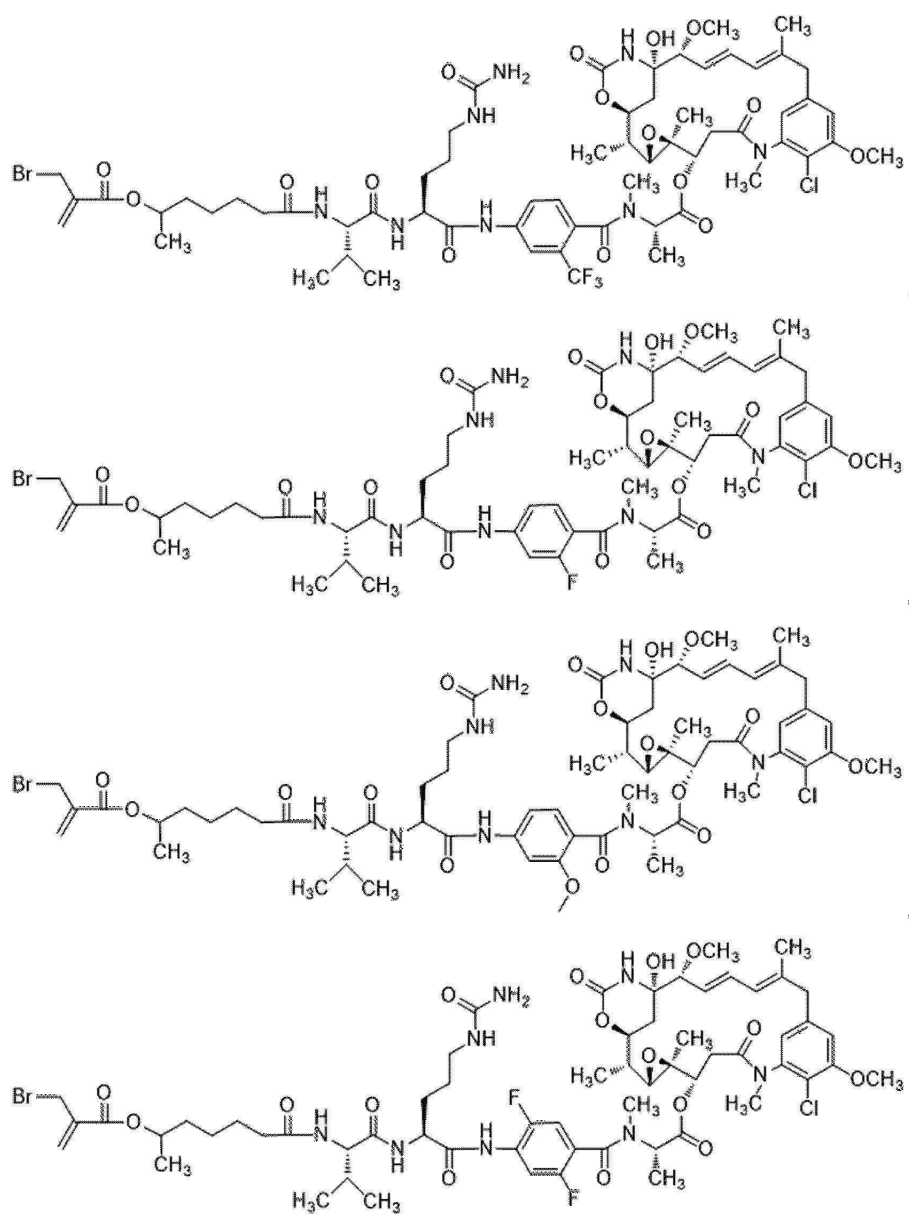


[1382]

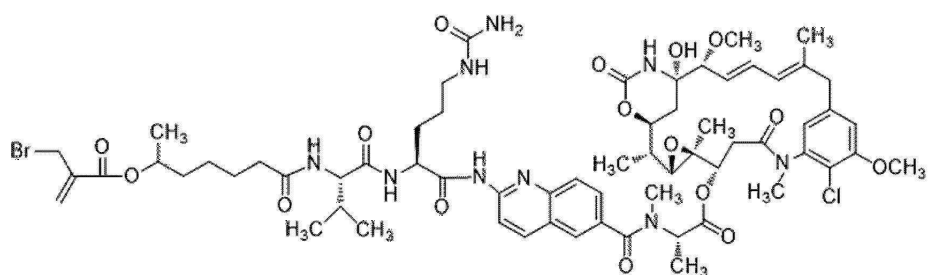
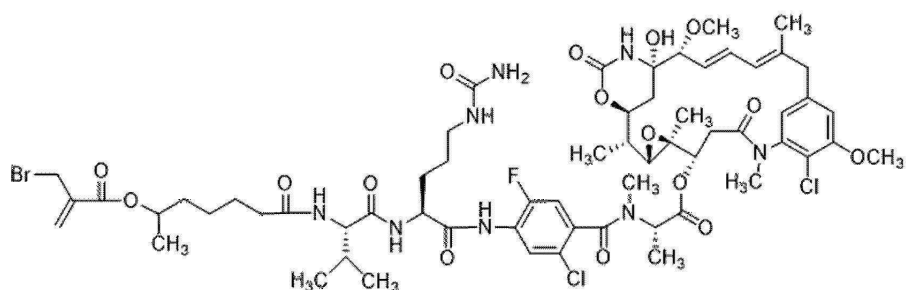
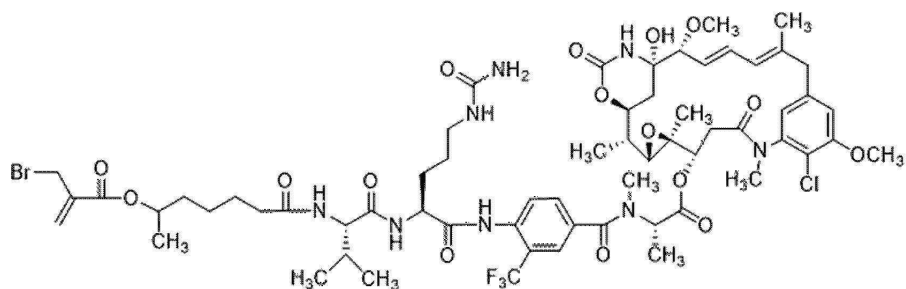
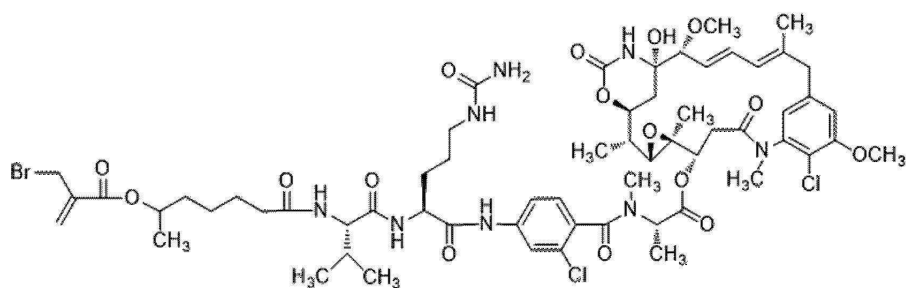




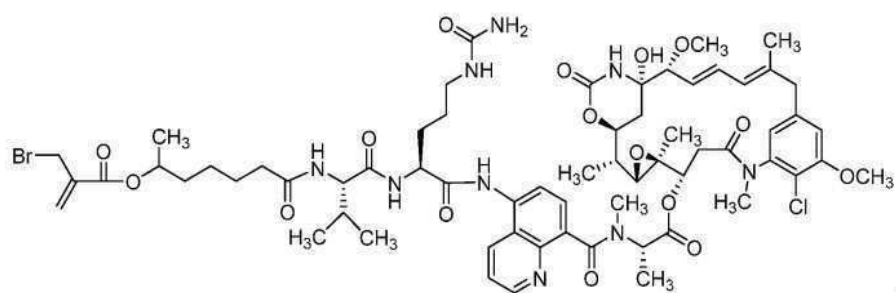
[1385]



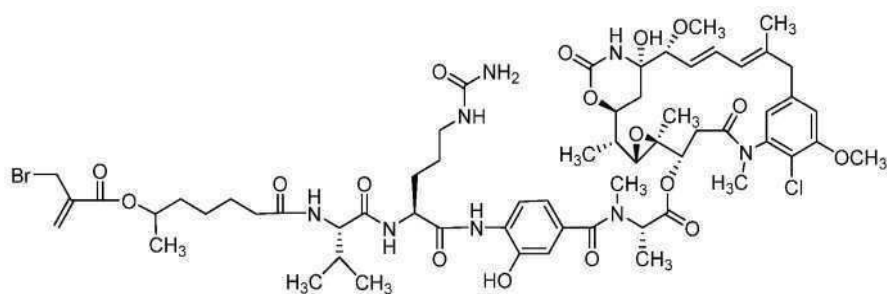
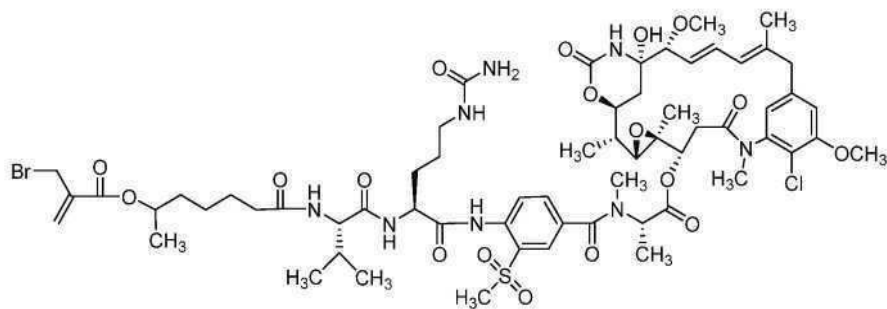
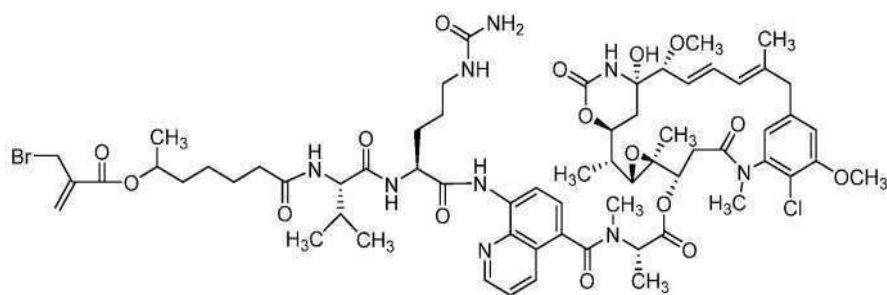
[1386]



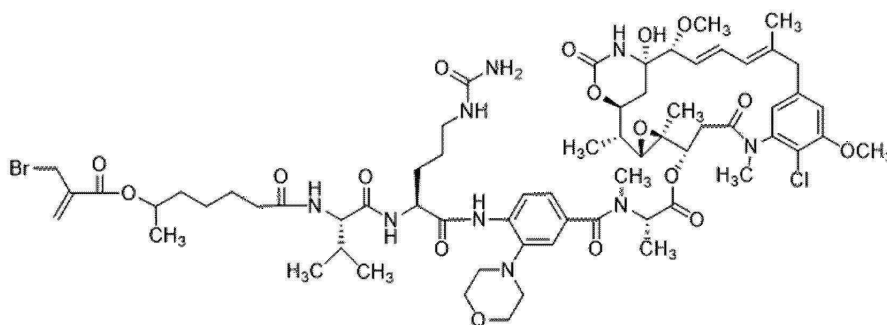
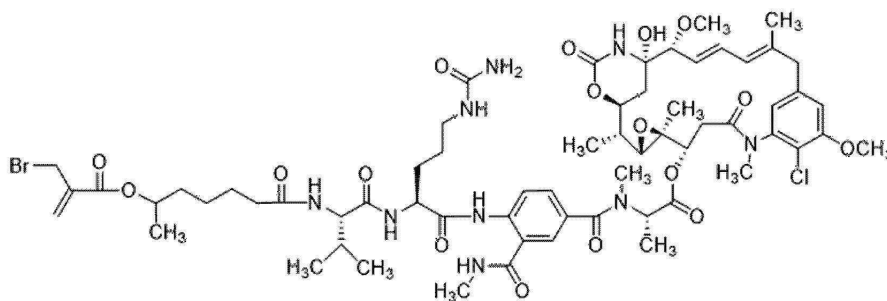
[1387]



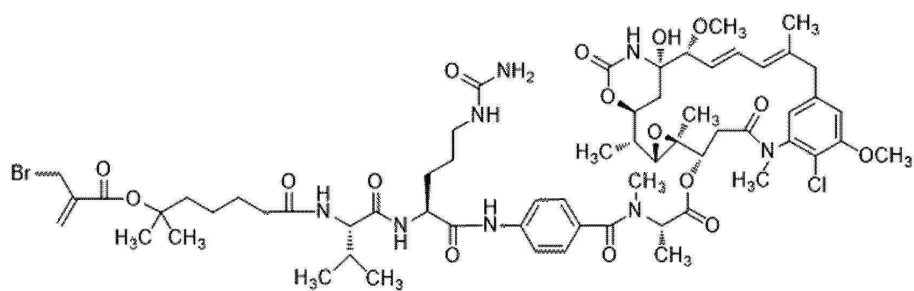
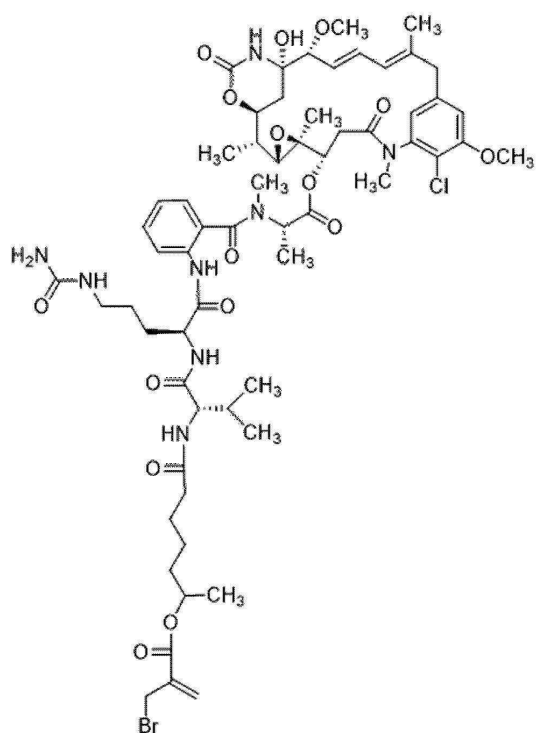
[1388]



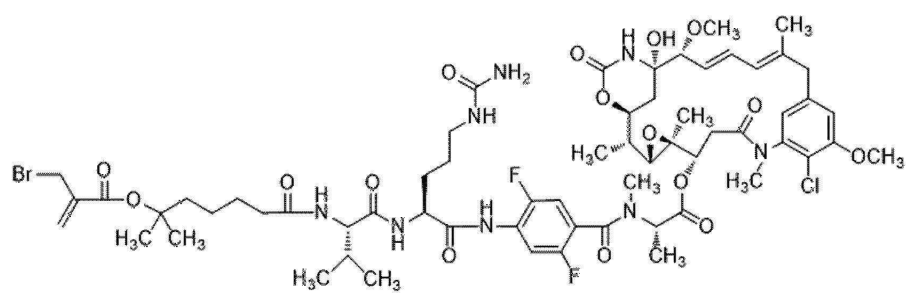
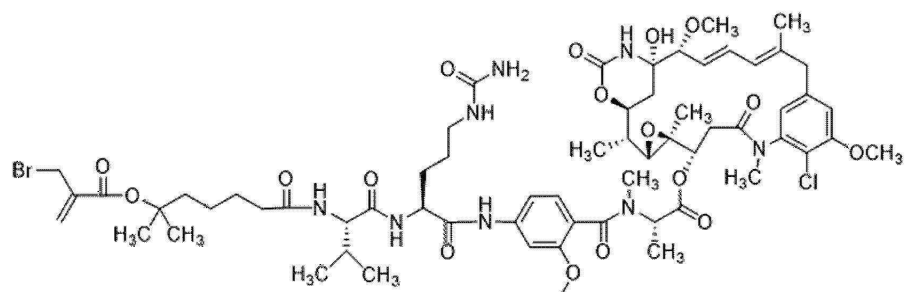
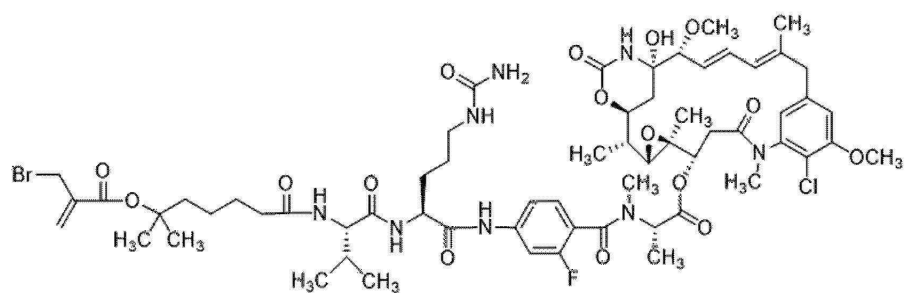
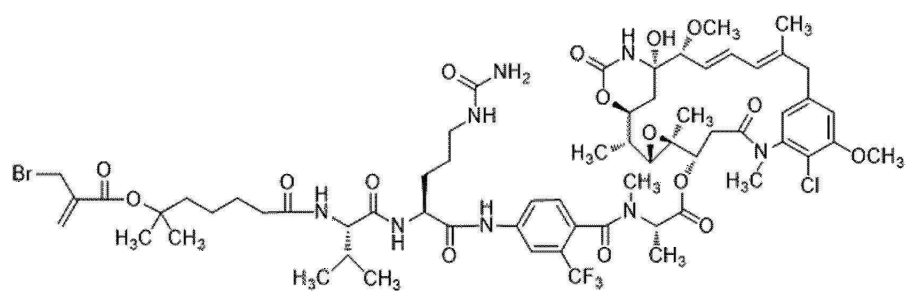
[1389]



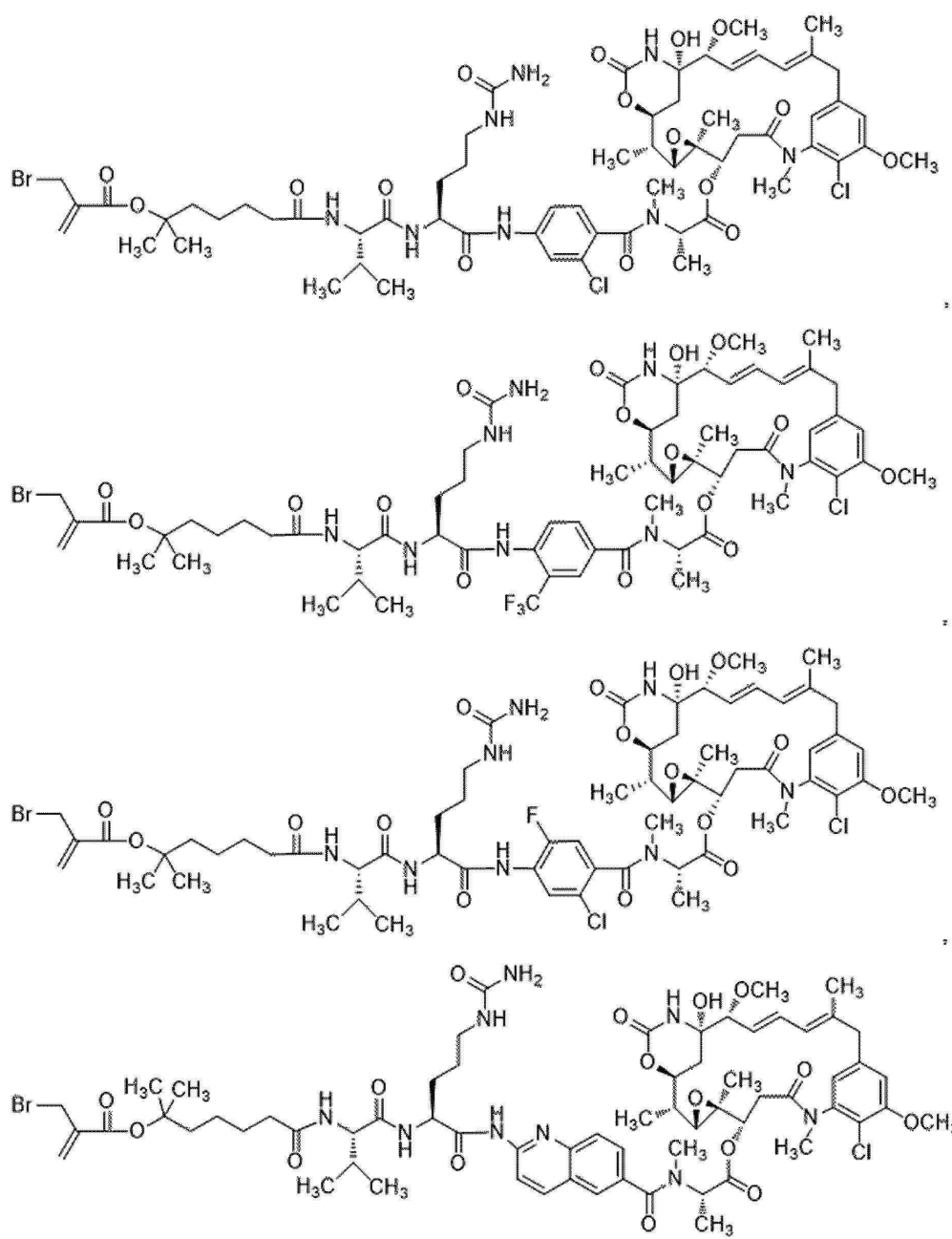
[1390]



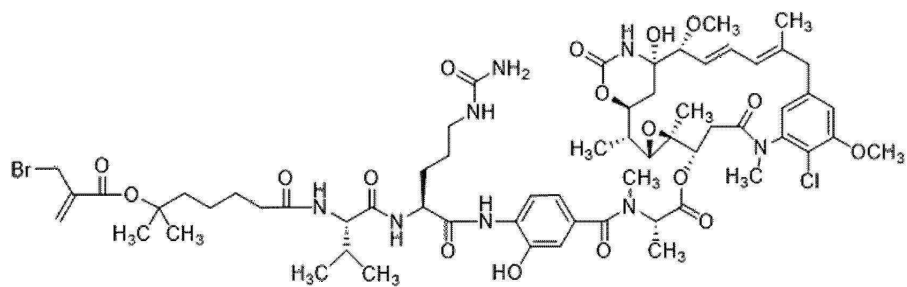
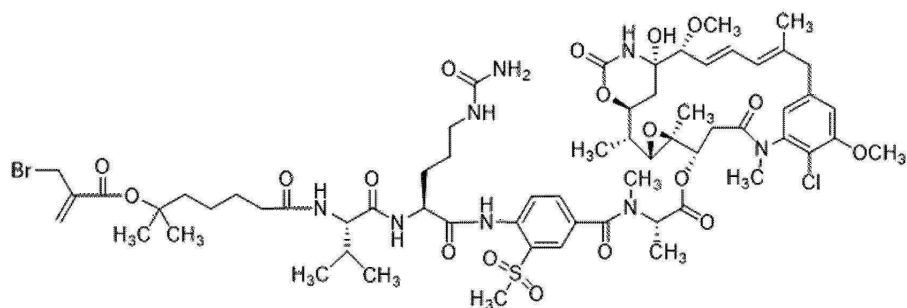
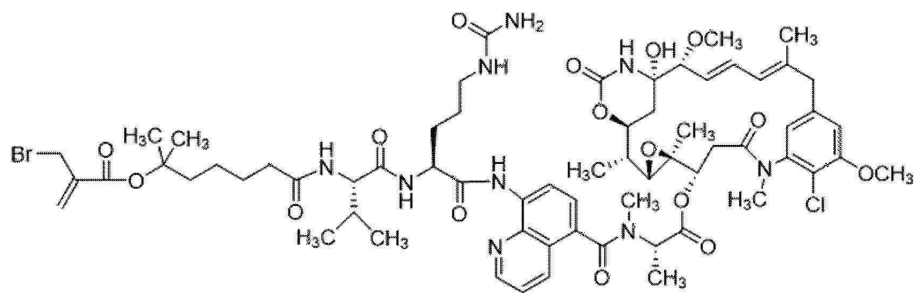
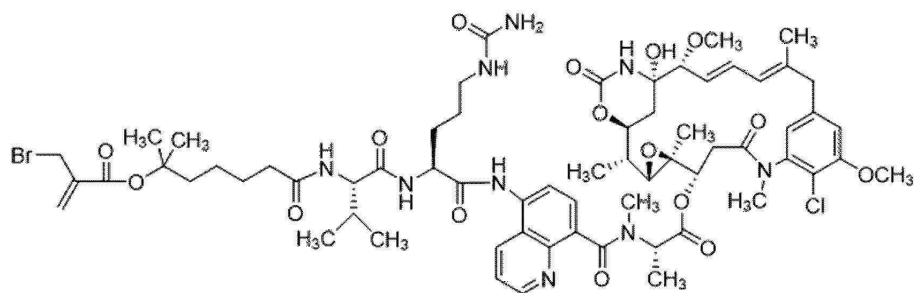
[1391]



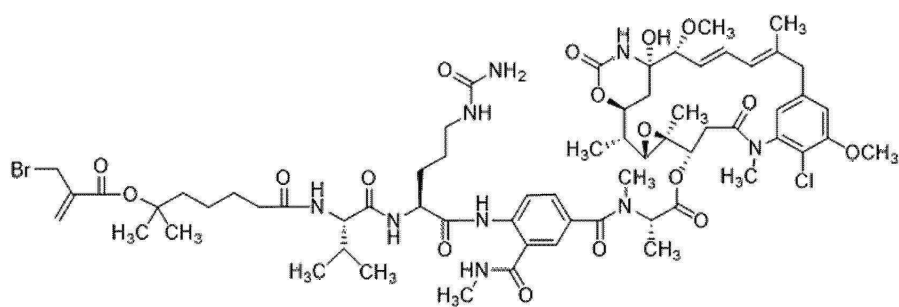
[1392]



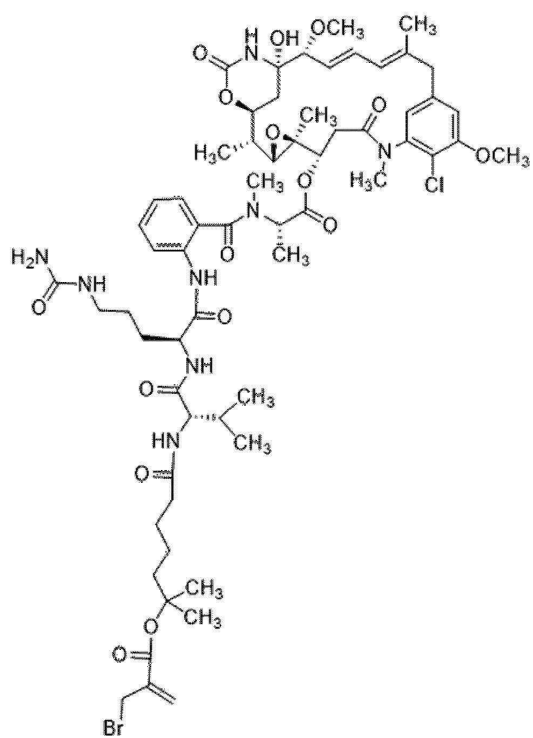
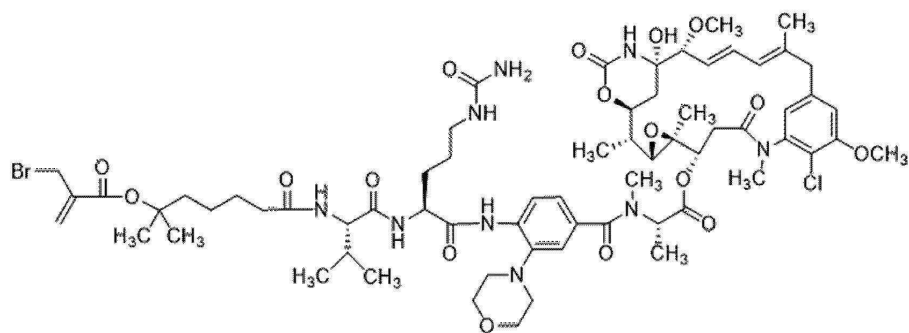
[1393]



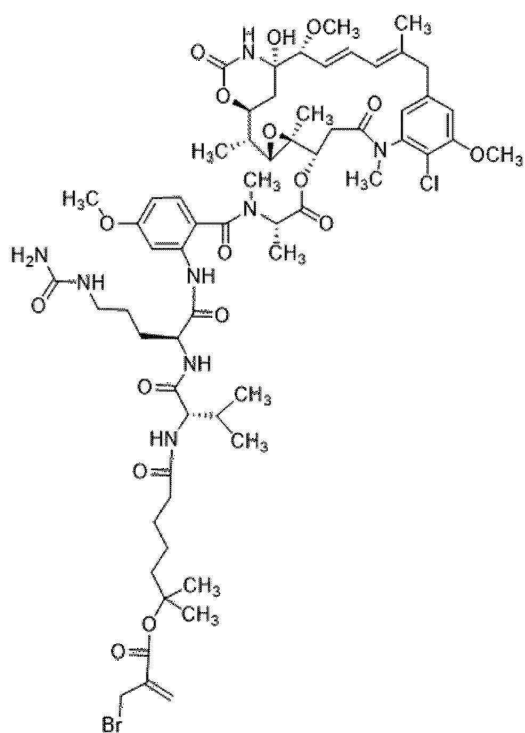
[1394]



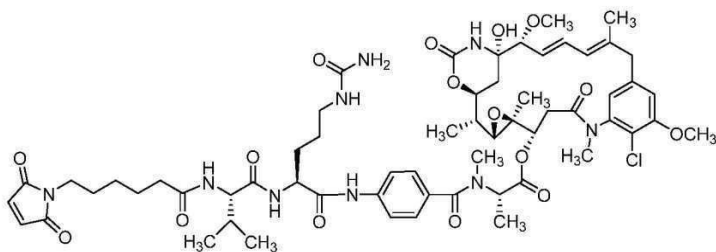
[1395]



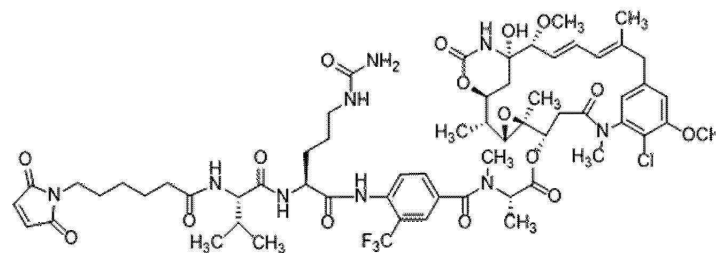
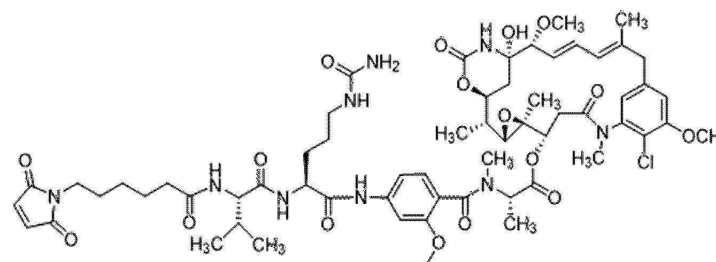
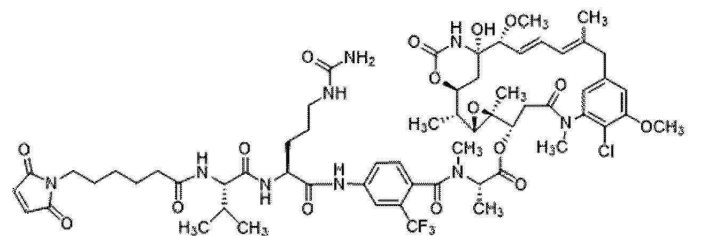
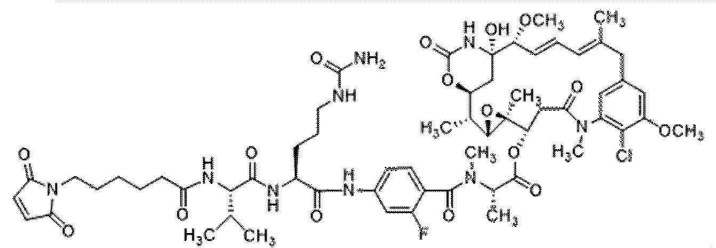
, 또는



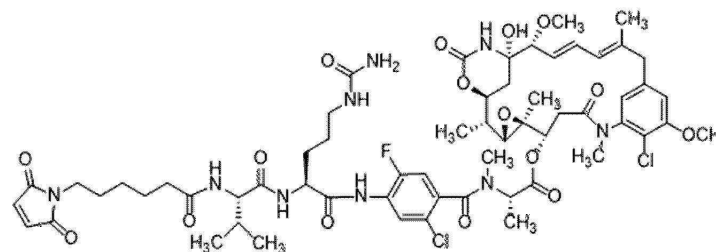
[1398] 일부 실시형태에서, 화학식 P1의 화합물은 하기 구조 중 하나를 갖는다:



[1399]



, 또는

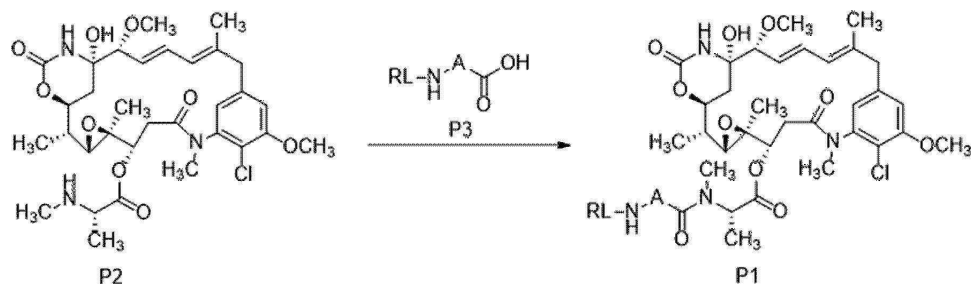


[1400]

[1401] 화학식 P1의 화합물은 화학식 P2의 화합물을 아민 합성 조건하에서 화학식 P3의 화합물과 반응시킴으로써 합성될 수 있다. 적절한 아민 합성 조건은 카르복실산 활성화제 및 염기의 존재하에서 화학식 P2의 화합물과 접촉시키는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 활성화제로는 EDC, **HATU**, HBTU, DCC, BOP, 및 EEDQ를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 적절한 염기로는 DIEA, DBU, 트리부틸아민 및 2,6-루티딘을 포함하나, 이에 제한되

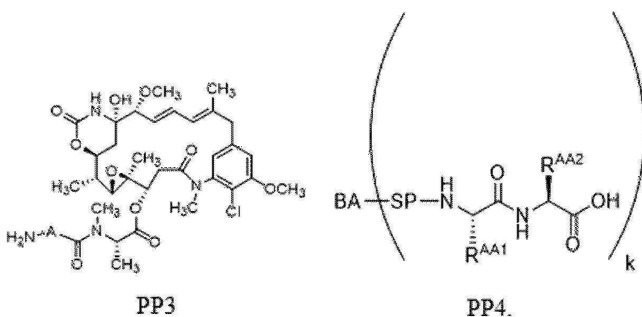
지 않는다.

[1402] 화학식 P2의 화합물은 공지된 기술 [U.S. 특허 제4,308,269호 참조, 전체가 본원에 참조고 인용됨]을 사용하여 메이탄시놀 및 알라닌으로부터 직접 합성될 수 있다.



[1403]

[1404] 화학식 I의 화합물은 화학식 PP3의 화합물을 아민 합성 조건하에서 화학식 PP4의 화합물과 커플링시킴으로써 합성될 수 있고:



[1405]

상기 식에서,

[1407] BA는 결합제이고;

[1408] SP는 스페이서이고;

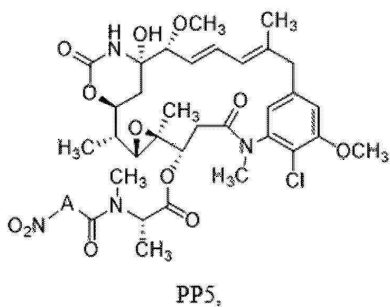
[1409] R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

[1410] R^{AA2}는 아미노산 측쇄이고;

[1411] A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

[1412] k는 1 내지 10의 정수이다.

[1413] 화학식 PP3의 화합물은 화학식 PP5의 화합물을 적절한 환원제와 접촉시킴으로써 합성될 수 있고:



[1414]

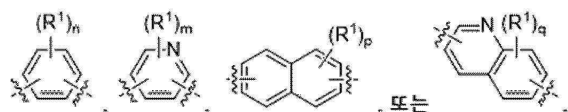
[1415] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

[1416] 일부 실시형태에서, 적절한 환원제는 금속, 금속 호일, 금속 분말, 금속 아말감 또는 금속 파일링을 포함한다. 특정 실시형태에서, 금속은 아연, 철, 알루미늄, 팔라듐 또는 레이니 니켈 (Raney nickel) 중에서 선택된다.

[1417] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 다음의 환원제 조건이 사용된다. 화합물 PP5의 양에 관하여, 예를 들어, 일부 본원의 방법에서, 약 20 당량의 아연 가루 (zinc dust) 및 40 당량의 아세트산이 조합된다. 일부 실시예에서, 환원 반응은 실온에서 약 1 내지 20 h 동안 수행된다. 일부 이러한 실시예에서, 전술한 아세트산은 또 다른 적절한 약산 또는 양성자 공여체로 치환된다. 적절한 약산 또는 양성자 공여체의 예로는 포름산, pTsOH, 및 NH_4Cl 을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 이러한 실시예에서, 환원 금속은 철, 알루미늄, 팔라듐 또는 레이니 니켈 중에서 선택된 적절한 환원제로 치환된다. 일부 이러한 실시예에서, 적절한 용매로는 혼화성 유기 용매 중 10-50 % 물 (부피로)을 갖는 용매를 포함한다. 혼화성 유기 용매의 예로는 THF, 디옥산 및 디에틸 에테르를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시예에서, 본원에 설명된 환원 반응은 0 내지 50 °C의 반응 온도에서 수행된다. 일부 실시예에서, 본원에 설명된 환원 반응은 1 내지 40 h의 반응 시간에서 수행된다.

[1418] 적절한 산으로는 아세트산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1419] 일부 실시형태에서 A는 하기이고:



[1420]

[1421] 상기 식에서,

[1422] R^1 은 각 경우에 독립적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 할로, 헤테로아릴, 헤테로사이클로

알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[1423] 여기서, R^A 는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

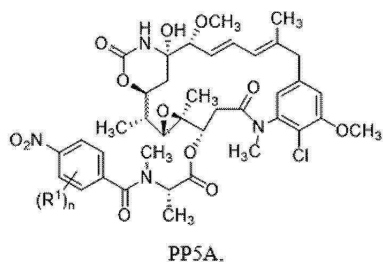
[1424] n은 0 내지 4의 정수이고;

[1425] m은 0 내지 3의 정수이고;

[1426] p는 0 내지 6의 정수이고;

[1427] q는 0 내지 5의 정수이다.

[1428] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 화학식 PP5A의 화합물이고:

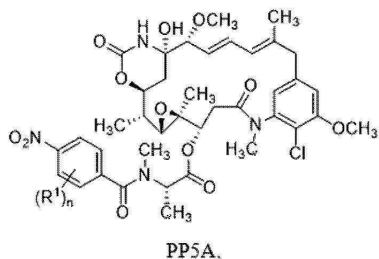


[1429]

[1430] 상기 식에서, R^1 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[1431] 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알킬, 알콕시, 헤테로알킬, 할로, 할로알킬, 또는 할로알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알콕시, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 알콕시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 독립적으로 메톡시, 에톡시, 프로폭시이다. 일부 실시형태에서, n, m, p 또는 q는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n, m, p 또는 q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n, m p 또는 q는 0이다.

[1432] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 화학식 PP5A의 화합물이고:



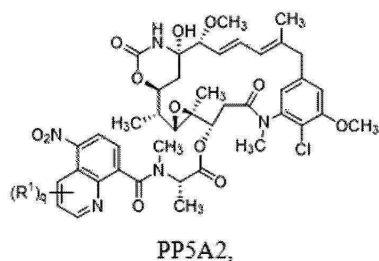
[1433]

[1434] 상기 식에서,

[1435] R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

[1436] n 은 0, 1 또는 2이다.

[1437] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 화학식 PP5A2의 화합물이고:



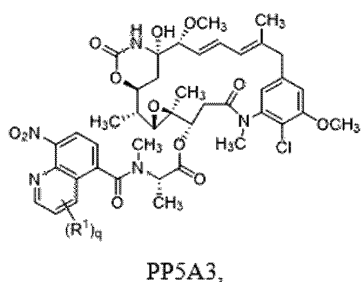
[1438]

[1439] 상기 식에서,

[1440] R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 트리플루오로메틸이고;

[1441] q 는 0 내지 5이다.

[1442] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 화학식 PP5A3의 화합물이고:

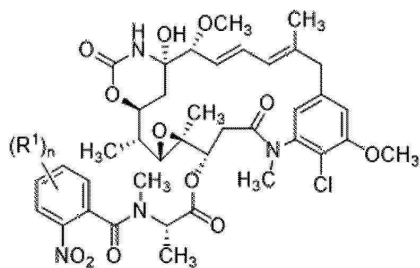


[1443]

[1444] 상기 식에서,

[1445] R^1 은 각 경우에 독립적으로 할로 또는 트리플루오로메틸이고; q 는 0 내지 5의 정수이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

[1446] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 화학식 PP5A4의 화합물이고:

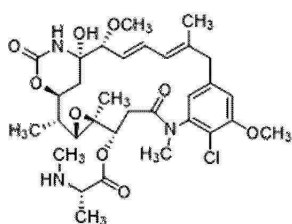


PP5A4,

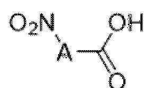
[1447]

[1448] 상기 식에서, R¹ 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[1449] 화학식 PP5의 화합물은 화학식 P2의 화합물을 amid 합성조건 하에서 화학식 PP6의 화합물과 접촉시킴으로써 합성될 수 있다:



P2,

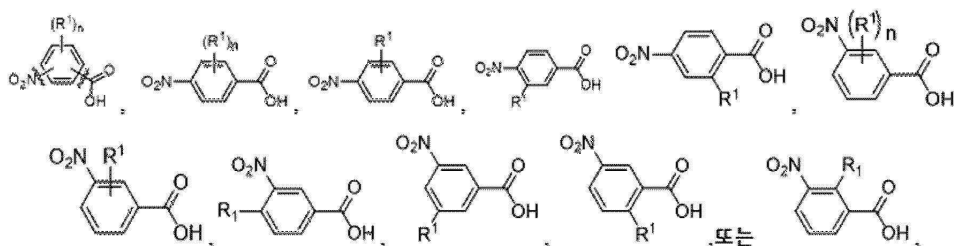


PP6.

[1450]

[1451] 적절한 화학식 PP6의 화합물로는 3-니트로-벤조산, 3-클로로-5-니트로-벤조산, 3-플루오로-5-니트로-벤조산, 3-니트로-1-나프탈렌카르복실산, 2-플루오로-5-니트로-벤조산, 3-(디메틸아미노)-5-니트로-벤조산, 3-에톡시-5-니트로-벤조산, 2-메톡시-5-니트로-벤조산, 4-메톡시-3-니트로-벤조산, 2,6-디플루오로-3-니트로-벤조산, 2-클로로-6-플루오로-3-니트로-벤조산, 6-클로로-2-플루오로-3-니트로-벤조산, 2-클로로-4-플루오로-5-니트로-벤조산, 4-클로로-2-플루오로-5-니트로-벤조산, 2-에톡시-5-니트로-벤조산, 2-(메틸아미노)-3-니트로-벤조산, 6-니트로-8-퀴놀린카르복실산, 4-(디메틸아미노)-3-니트로-벤조산 하이드로클로라이드 (1:1), 2-메틸-니트로-벤조산, 3-메틸-4-니트로-벤조산, 4-니트로-1-나프탈렌카르복실산, 4-니트로-1-나프탈렌카르복실산, 2,6-디메틸-4-니트로-벤조산, 3-플루오로-4-니트로-벤조산, 3-클로로-4-니트로-벤조산, 3-브로모-4-니트로-벤조산, 3-시아노-4-니트로-벤조산, 3-사이클로프로필-4-니트로-벤조산, 3-메톡시-4-니트로-벤조산, 2-메톡시-4-니트로-벤조산, 5-클로로-2-메틸-4-니트로-벤조산, 8-니트로-5-이소퀴놀린카르복실산, 5-니트로-8-퀴놀린카르복실산, 8-니트로-5-퀴놀린카르복실산, 2,5-디플루오로-4-니트로-벤조산, 2-(디메틸아미노)-4-니트로-벤조산, 2-클로로-5-플루오로-4-니트로-벤조산, 3-(디메틸아미노)-4-니트로-벤조산, 2-[(1-메틸에틸)티오]-4-니트로-벤조산, 4-니트로-3-(트리플루오로메틸)-벤조산, 4-니트로-2-(트리플루오로메틸)-벤조산, 3,5-디메톡시-4-니트로-벤조산, 4-니트로-2-(프로필아미노)-벤조산, 3-(디플루오로메톡시)-4-니트로-벤조산, 2-(2-플루오로-페닐)-4-니트로-벤조산, 4-니트로-2-(4-피리디닐)-벤조산, 4-니트로-3-(4-피리디닐)-벤조산, 또는 4-니트로-2-(1-피롤리디닐)-벤조산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1452] 적절한 화학식 PP6의 화합물은 하기 화학식 중 임의의 하나를 가지며:

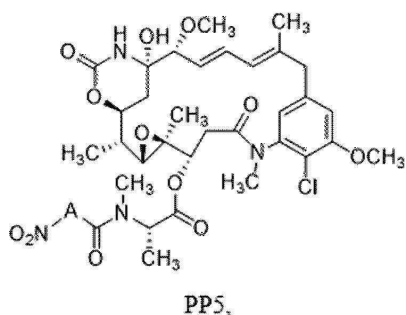


[1453]

[1454] 상기 식에서, R^1 은 각 경우에 독립적으로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로, C_{1-6} 할로알킬, 또는 C_{1-6} 할로알콕시이고, 여기서, n 은 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 특정 이러한 실시형태에서, R^1 은 메톡시 또는 메틸이다. 일부 구체적인 실시형태에서, R^1 은 메톡시 또는 메틸이다. 일부 구체적인 실시형태에서, R^1 은 메톡시, 플루오로 또는 트리플루오로메틸이다. 특정 실시형태에서, n 은 1 또는 2이다. 일부 이러한 실시형태에서, n 은 1이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다.

[1455] 일부 실시형태에서, R^1 은 1-메틸에틸-티올, 페닐, 2-플루오로페닐, 피리디닐, 4-피리디닐, 피롤리디닐, 또는 1-피롤리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 메톡시이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 플루오로이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 수소이다.

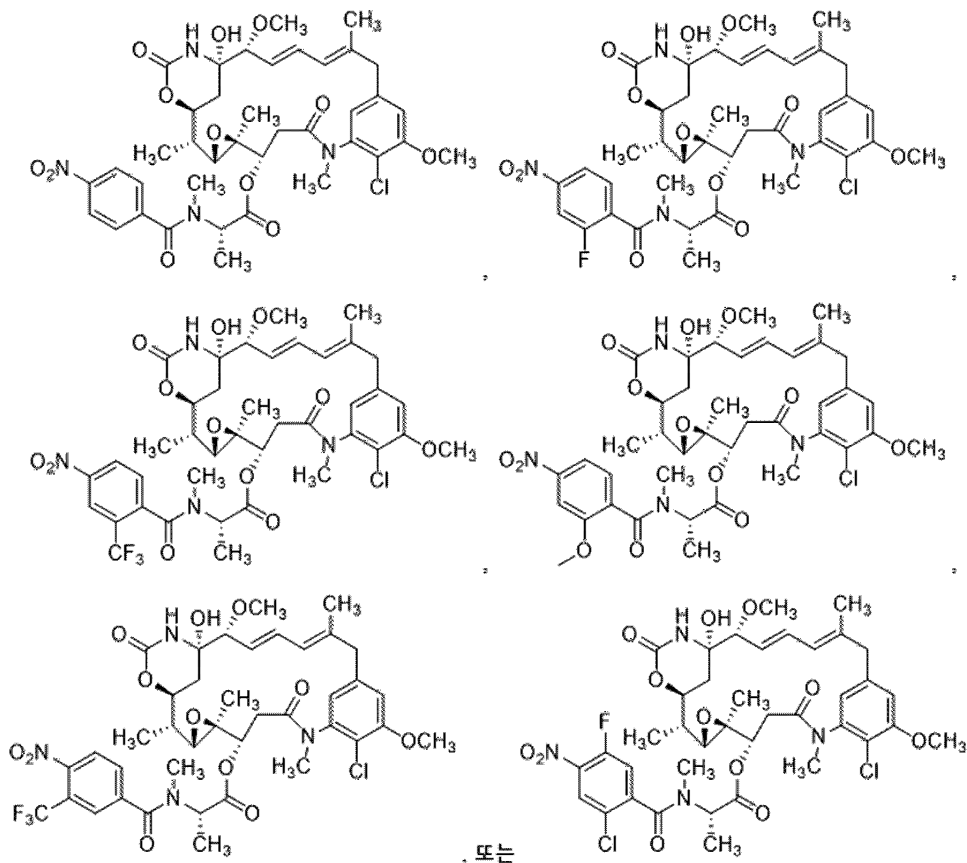
[1456] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물이 본원에 제공되고:



[1457]

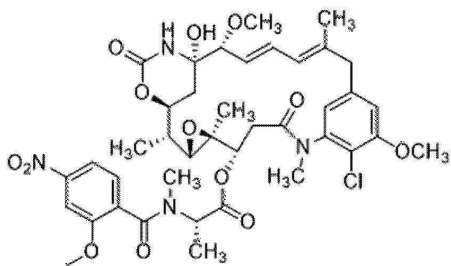
[1458] 상기 식에서, A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

[1459] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물이 하기 중에서 선택된다:



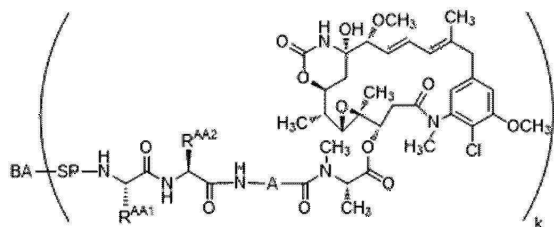
[1460]

[1461] 일부 실시형태에서, 화학식 PP5의 화합물은 하기이다:



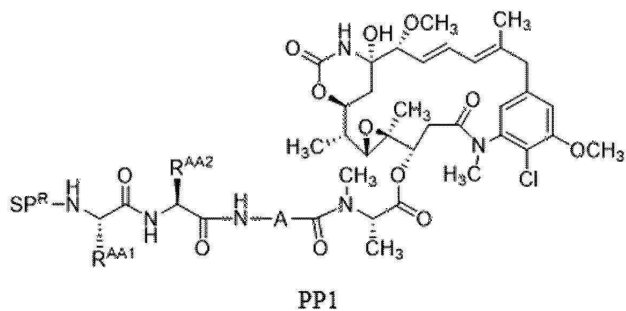
[1462]

[1463] 화학식 III의 화합물은 화학식 PP1의 화합물을 컨주게이션 조건하에서 결합제와 접촉시킴으로써 합성될 수 있다:



III

[1464]



[1465]

[1466]

[1467]

[1468]

[1469]

[1470]

[1471]

[1472]

[1473]

상기 식에서, BA는 결합제이고;

SP는 스페이서이고;

SP^R은 반응성 스페이서이고;

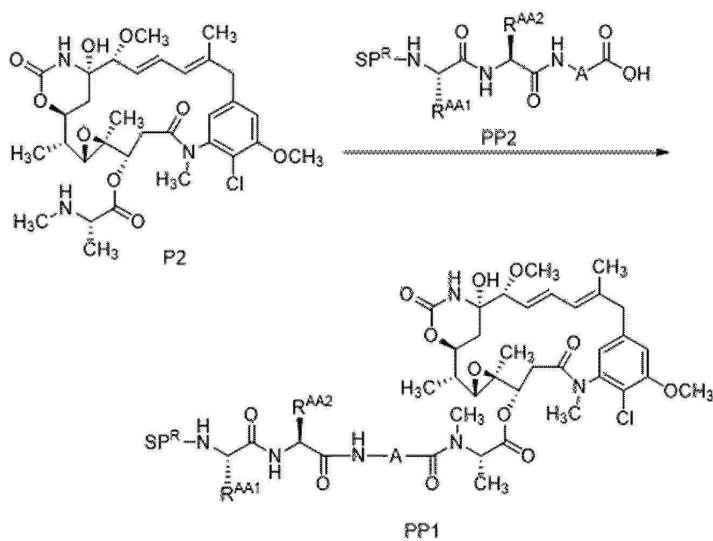
R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

R^{AA2}는 아미노산 측쇄이고;

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

k는 1 내지 30의 정수이다.

화학식 PP1의 화합물은 화학식 PP2의 화합물을 화학식 P2의 화합물과 접촉시킴으로써 제조될 수 있고:



[1474]

[1475]

[1476]

[1477]

[1478]

[1479]

상기 식에서,

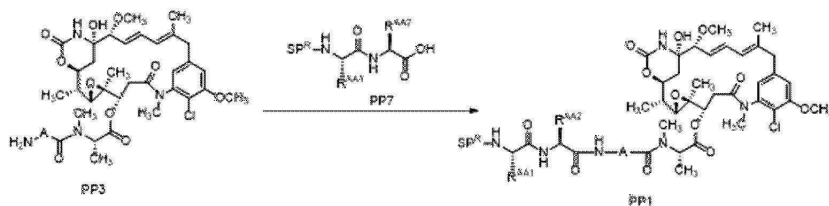
SP^R은 반응성 링커이고;

R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고;

R^{AA2}는 아미노산 측쇄이고;

A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

[1480] 화학식 PP1의 화합물은 화학식 PP3의 화합물을 화학식 PP7의 화합물과 접착시킴으로써 제조될 수 있고:



[1481]

[1482] 상기 식에서,

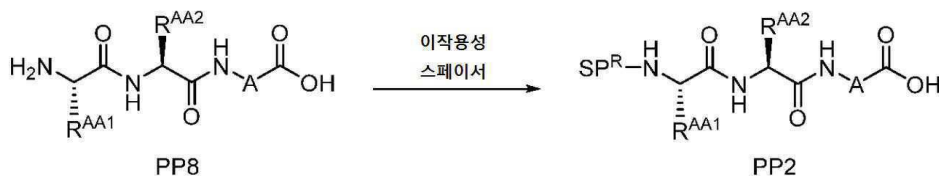
[1483] SP^R 은 반응성 링커이고;

[1484] R^{AA1} 은 아미노산 측쇄이고;

[1485] R^{AA2} 은 아미노산 측쇄이고;

[1486] A는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이다.

[1487] 화학식 PP2의 화합물은 화학식 PP8의 화합물을 이작용성 (bifunctional) 스페이서와 접착시킴으로써 제조될 수 있다:



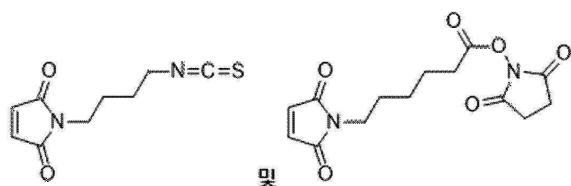
[1488]

[1489] 화학식 PP7의 화합물은 화학식 PP9의 화합물을 이작용성 스페이서와 접착시킴으로써 제조될 수 있다:



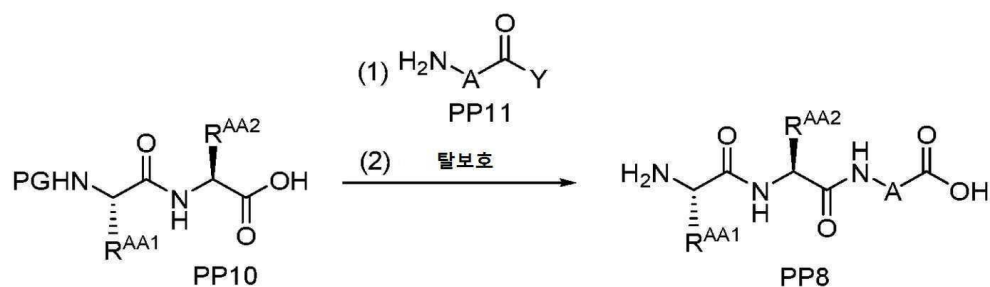
[1490]

[1491] 이작용성 스페이서는 화학식 PP3의 화합물과 반응하여 화학식 PP2의 화합물 중에 존재하는 SP^R 모이어티를 부가하는 화합물이다. 예시적인 이작용성 스페이서로는 하기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



[1492]

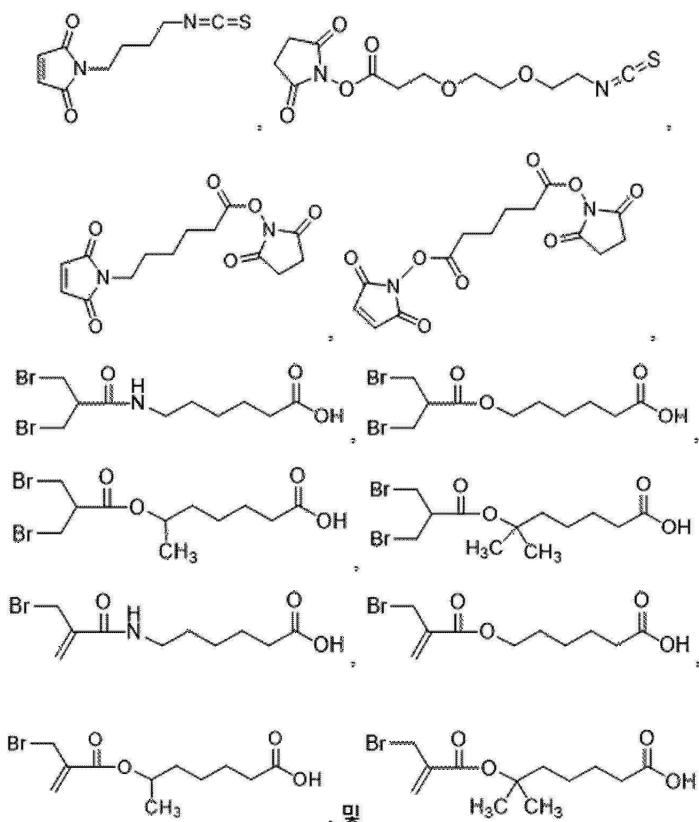
[1493] 화학식 PP8의 화합물은 화학식 PP10의 화합물을 화학식 PP11의 화합물과 접착시키고, 이어서 보호기를 제거함으로써 제조될 수 있고:



[1494]

[1495] 상기 식에서, PG는 아민 보호기이고, Y는 친전자체가 부가된 카르보닐을 제공하는 모이머티이다. 화합식 PP10의 화합물은, 표준 아미노산 커플링 기술, 예를 들어, DIEA, DBU 또는 트리부틸아민의 존재하에서 HATU, BOP/HOBt, 또는 EDC/N-하이드록시석신이미드를 사용하는 활성 에스테르 형성법을 사용하여 이의 상응하는 아미노산을 커플링시킴으로써 제조될 수 있다.

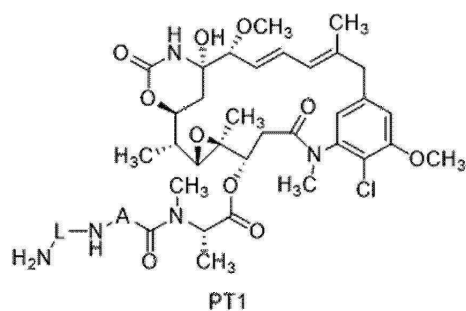
[1496] 이작용성 스페이서는 화학식 PP9의 화합물과 반응하여 화학식 PP7의 화합물 중에 존재하는 SP^R 모이어티를 부가하는 화합물이다. 예시적인 이작용성 스페이서로는 하기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:



[1497]

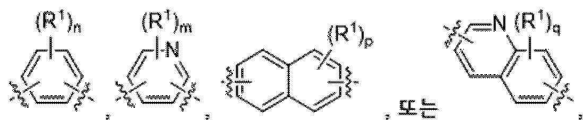
[1498]

[1499] 또한, 화학식 (I)의 항체-약물-컨주게이트 화합물은 적절한 항체, 예컨대, 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체를 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 화학식 (PT1)의 화합물과 반응시킴으로써 제조될 수 있다:



[1500]

- [1501] 상기 식에서,
 [1502] A는 아틸렌 또는 헤테로아틸렌이고;
 [1503] L은 링커이다.
 [1504] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[1505]

[1506] 상기 식에서,

[1507] R¹은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[1508] 여기서, R^A는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

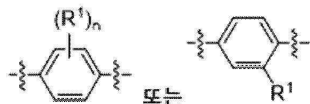
[1509] n은 0 내지 4의 정수이고;

[1510] m은 0 내지 3의 정수이고;

[1511] p는 0 내지 6의 정수이고;

[1512] q는 0 내지 5의 정수이다.

[1513] 일부 실시형태에서, A는 하기이고:



[1514]

[1515] 상기 식에서,

[1516] R¹은 각 경우에 독립적으로 할로, 할로알킬, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알카릴, 아르알킬, 헤테로아릴, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬, 시아노, 니트로, $-\text{OR}^A$, $-\text{SO}_2\text{R}^A$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^A$, 또는 아지도이고;

[1517] 여기서, R^A는 알킬 또는 헤테로알킬이고;

[1518] n은 0 내지 4의 정수이고;

[1519] m은 0 내지 3의 정수이고;

[1520] p는 0 내지 6의 정수이고;

[1521] q는 0 내지 5의 정수이다.

[1522] 일부 실시형태에서, R¹은 독립적으로 알킬 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R¹은 독립적으로 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 실시형태에서, R¹은 독립적으로 할로이다. 일부 실시형태에서, R¹은 독립적으로 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도 또는 트리플루오로메틸이다. 일부 실시형태에서, n, m, p 또는 q는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, n, m, p 또는 q는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, n, m, p 또는 q는 0이다.

[1523] 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{SO}_2R^A$ 이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 $-\text{SO}_2R^A$ 이고, 여기서, R^A 는 메틸이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 하이드록실이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 N-메틸포름아미드이다. 일부 실시형태에서, R^1 은 모르폴리닐이다.

[1524] 일부 실시형태에서, 링커는 하나 이상의 아미노산이다. 적절한 아미노산으로는 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성성, 비-단백질생성성, 및 L- 또는 D- α -아미노산이다. 일부 실시형태에서, 링커는 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 티로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 알기닌, 히스티딘 또는 시트룰린, 또는 이의 유도체를 포함한다.

[1525] 일부 실시형태에서, 링커는 하기이고:



[1527] 상기 식에서,

[1528] 하나의 --- 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

[1529] 다른 --- 는 PT1의 $-\text{NH}_2$ 에 대한 하나 이상의 결합이고;

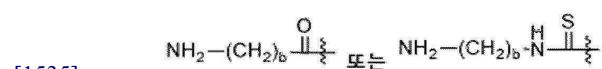
[1530] AA^1 은 아미노산이고;

[1531] AA^2 는 아미노산이다.

[1532] 링커는 $\text{AA}^1\text{---AA}^2$ 모이어티를 PT1의 $-\text{NH}_2$ 에 연결하는 2가 모이어티를 추가로 포함한다. 적절한 2가 모이어티로는 알킬렌 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것들을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 2가 모이어티는 화합물의 나머지에 부분에 대한 결합을 촉진시키는 하나 이상의 반응성기, 또는 이러한 반응성기의 하나 이상의 잔기를 포함할 수 있다.

[1533] PT1은 1급 아민-종결된 알킬렌 또는 1급 아민-종결된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 1급 아민-종결된 모이어티는 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체에 직접 결합될 수 있다.

[1534] 일부 실시형태에서, 화합물은 1급 아민-종결된 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 $\text{NH}_2\text{---C}_{5-7}$ 알킬렌을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 하기를 포함하고:

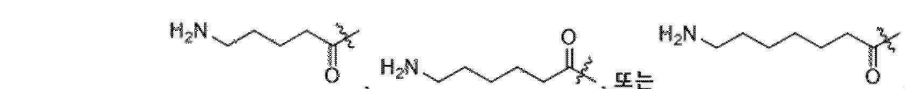


[1536] 상기 식에서,

[1537] --- 는 페이로드에 대한 결합이고;

[1538] b는 2 내지 8의 정수이다.

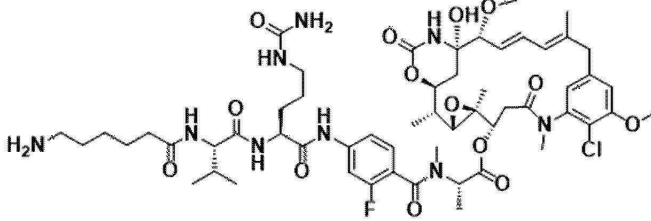
[1539] 일부 실시형태에서, 화합물은 하기를 포함하고:



[1541] 상기 식에서,

[1542] --- 는 페이로드에 대한 결합이다.

[1543] 일부 실시형태에서, PT1의 화합물은 하기이다:



[1544]

[1545] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 결합제를 트랜스글루타민화 반응에 적절한 조건하의 트랜스글루타미나아제의 존재하에서 PT1와 접촉시킴으로써 제조된다. 일부 실시형태에서, 트랜스글루타민화 반응은 약 7 내지 8의 pH에서 적어도 4h 동안 수행된다. 일부 실시예에서, pH는 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.8, 또는 8이다.

[1546] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조되며, 여기서, 화학식 (PT1)의 화합물의 농도는 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체와 비교하여 적어도 30 몰 당량이다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조되며, 여기서, 화학식 (PT1)의 화합물의 농도는 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체와 비교하여 적어도 30 내지 150 몰 당량이다.

[1547] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조되며, 여기서 화학식 (PT1)의 화합물의 농도는 탈글리코실화된 항체 또는 비글리코실화된 항체 mg 당 1 내지 30 U이다.

[1548] 일부 실시형태에서, 항체는 트랜스글루타미나아제 반응 이전에 펩티드 N-글리코시다아제 F (PNGaseF)로 탈글리코실화된 된다.

[1549] 일부 실시형태에서, 항체는 비글리코실화된 된다. 비글리코실화된 항체는 돌연변이 유발 기법에 의해 제조되어 항체의 글리코실화에 필수적인 하나 이상의 아미노산을 제거할 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체는 N180에 대한 또 다른 아미노산을 치환하는 돌연변이를 갖는 중쇄를 포함한다. 특정 실시형태에서, 비글리코실화된 항체는 하나 이상의 N180Q 중쇄 폴리펩티드를 포함한다.

[1550] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 물, 완충된 물, 염수, 완충된 염수 및 유기물로 이루어지는 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 용매 중에서 수행되는 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조된다.

[1551] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 포스페이트, HEPES 또는 MOPS로 완충된 물 중에서 수행되는 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조된다.

[1552] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은, 글루타미닐-변형된 항체를 반응성 스페이스 화합물과 반응시켜 항체-스페이스 컨주게이트를 형성하고; 이어서 상기 항체-스페이스 컨주게이트를 반응성 페이로드와 반응시켜 항체-스페이스-페이로드 컨주게이트를 형성하는 단계를 포함하는, 트랜스글루타미나아제 반응에 의해 제조된다.

[1553] 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 방법에 의해 생성된 글루타미닐-변형된 항체가 본원에 제공된다.

[1554] 일부 실시형태에서, 본원에 설명된 방법에 의해 생성된 글루타미닐-변형된 항체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 제공된다.

[1555] 일부 실시형태에서, 병증의 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 제공된 약학적으로 허용가능한 양의 항체 또는 항체-약물-컨주게이트를 투여하는 단계를 포함하는, 병증의 치료 방법이 본원에 제공된다.

[1556] 일부 실시형태에서, 치료를 위한 본원에 기재된 항체 또는 항체-약물-컨주게이트가 본원에 제공된다.

[1557] 일부 실시형태에서, 암 치료를 위한 본원에 기재된 항체 또는 항체-약물-컨주게이트가 본원에 제공된다.

[1558] E. 사용 방법 및 약제학적 조성물

[1559] 본원은 질환, 병증 또는 장애, 예를 들어, 증식성 질환, 예컨대, 암의 치료 또는 예방 방법을 포함하며, 상기 방법은 약학적 유효량 또는 하나 이상의 본원에 기재된 화합물, 예컨대, 하나 이상의 화학식 (I) 또는 (II)의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 질환, 병증 및/또는 장애는 본원에 나열된 항체와 관련된 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 항원은 PSMA, MUC16, 또는 EGFRvIII이다.

[1560] 본원에 기재된 화합물은, 뇌 및 수막, 인두, 폐 및 기관지, 위장관, 남성 및 여성 생식관, 근육, 뼈, 피부 및 부속기관, 연결 조직, 비장, 면역계, 혈액 형성 세포 및 골수, 간 및 요로, 및 특수 감각 기관, 예컨대, 눈에서

발생하는 원발성 및/또는 전이성 종양의 치료 방법에 사용될 수 있다. 특정 실시형태에서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 다음의 암 치료에 사용된다: 신세포암종, 췌장암종, 두경부암, 전립선암, 악성 교종 (malignant gliomas), 골육종, 대장암, 위암 (예: MET 증폭을 동반한 위암), 악성 중피종, 다발성 골수종, 난소암, 소세포폐암, 비-소세포폐암, 활막육종, 갑상선암, 유방암 또는 흑색종. 일부 실시형태에서, 암은 유방암이다.

[1561] 본원에 기재된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가 치료제와 함께 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가 치료제는 본원에 기재된 화합물을 투여하기 전에, 동시에 또는 직후에 투여될 수 있다. 또한, 본원은 본원에 기재된 임의의 화합물 및 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 약제학적 조성물, 및 치료를 필요로 하는 대상체에 게 이러한 배합물을 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[1562] 적절한 추가 치료제로는 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는다: EGFR 길항제 (예: 항-EGFR 항체 [예: 세툽시맵 또는 파니투무맵] 또는 EGFR의 소분자 억제제 [예: 게피티닙 또는 에를로티닙]), 또 다른 EGFR 패밀리를 구성원의 길항제, 예컨대, Her2/ErbB2, ErbB3 또는 ErbB4 (예: 항-ErbB2 [예: 트라스투주맵 또는 T-DM1 {KADCYLA®}], 항-ErbB3 또는 항-ErbB4 항체 또는 ErbB2, ErbB3 또는 ErbB4 활성의 소분자 억제제), EGFRvIII의 길항제 (예: EGFRvIII에 특이적으로 결합하는 항체), cMET 길항제 (예: 항-cMET 항체), IGF1R 길항제 (예: 항-IGF1R 항체), a B-raf 억제제 (예: 베무라페니브, 소라페니브, GDC-0879, PLX-4720), PDGFR-α 억제제 (예: 항-PDGFR-α 항체), PDGFR-β 억제제 (예: 항-PDGFR-β 항체 또는 소분자 키나아제 억제제, 예컨대: 이마티니브 메실레이트 또는 수니티니브 말레이트), PDGF 리간드 억제제 (예: 항-PDGF-A, -B, -C, 또는 -D 항체, aptamer, siRNA 등), VEGF 길항제 (예: VEGF-Trap, 예컨대, 아플리베르셉트 (aflibercept), 문헌 US 7,087,411 참조 ("VEGF-억제 융합 단백질"으로도 본원에 지칭됨), 항-VEGF 항체 (예: 베바시주맵), VEGF 수용체의 소분자 키나아제 억제제 (예: 수니티니브, 소라페니브 또는 파조파니브)), DLL4 길항제 (예: US 2009/0142354에 기재된 항-DLL4 항체, 예컨대, REGN421), Ang2 길항제 (예: US 2011/0027286에 기재된 항-Ang2 항체, 예컨대, H1H685P), FOLH1 길항제 (예: 항-FOLH1 항체), STEAP1 또는 STEAP2 길항제 (예: 항-STEAP1 항체 또는 항-STEAP2 항체), TMRSS2 길항제 (예: 항-TMRSS2 항체), MSLN 길항제 (예: 항-MSLN 항체), CA9 길항제 (예: 항-CA9 항체), 유로플라킨 길항제 (예: 항-유로플라킨 [예: 항-UPK3A] 항체), MUC16 길항제 (예: 항-MUC16 항체), Tn 항원 길항제 (예: 항-Tn 항체), CLEC12A 길항제 (예: 항-CLEC12A 항체), TNFRSF17 길항제 (예: 항-TNFRSF17 항체), LGR5 길항제 (예: 항-LGR5 항체), 1가 CD20 길항제 (예: 1가 항-CD20 항체, 예컨대, 리툽시맵), 등. 본원의 화합물과 조합하여 이롭게 투여될 수 있는 다른 작용제로는 다음을 포함한다: 예를 들어, 타목시펜, 아로마타아제 억제제, 및 사이토킨, 예컨대, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-18, 또는 이의 관련 수용체에 결합하는 소분자 사이토킨 억제제 및 항체를 비롯한 사이토킨 억제제.

[1563] 또한, 적절한 치료제로는 다음을 포함하는 화학치료제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다: 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이클로포스파미드 (Cytoxan™); 알킬 설포네이트, 예컨대, 부셀판, 임프로셀판 및 피로셀판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리에틸올로멜라민을 비롯한 메틸아멜라민; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대, 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르첼로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페폴로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항-대사산물, 예컨대, 메토타렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU); 엽산 유사체, 예컨대, 데노프테린, 메토타렉세이트, 프테로프테린, 트리에틸메렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-말캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대, 칼루스테론, 프로피온산 드로모스타놀론, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스톨락톤; 항-아드레날, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트락세이트; 디포파민; 디메콜신; 디아지쿠온; 엘포르니틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산 갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나멧; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK™; 라족산;

시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미톨락톨; 피포프로만; 가사이토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁산, 예컨대, 파클리탁셀 (Taxol™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) 및 도세탁셀 (Taxotere™; Aventis Antony, France); 클로람부실; 겐시타빈; 6-티오구아닌; 멀캅토피린; 메트트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대, 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포시드; 나우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라아제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산; 에스페라미신스; 카페시타빈; 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산, 또는 유도체. 또한, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는데 작용하는 항-호르몬제, 예를 들어, 항-에스트로겐제, 예컨대, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸 억제 아로마타아제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY 117018, 오나프리스톤, 및 토레미펜 (Fareston); 및 항-안드로겐, 예컨대, 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 및 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체가 본 정의에 포함된다.

[1564] 또한, 본원에 기재된 화합물은 항바이러스제, 항생제, 진통제, 코르티코스테로이드, 스테로이드, 산소, 항산화제, COX 억제제, 심장보호제, 금속 킬레이트제, IFN-감마, 및/또는 NSAID와 조합하여 투여되고/되거나 동시-제형화될 수 있다.

[1565] 본원이 기재된 방법의 일부 실시형태에서, 본원에 기재된 다중 용량의 화합물 (또는 본원에 기재된 화합물 및 본원에 언급된 임의의 추가 치료제를 포함하는 약제학적 조성물)은 정의된 시간 경과에 따라 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시의 이러한 양태에 따른 방법은 대상체에게 본원에 기재된 화합물의 다중 용량을 연속적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "연속적으로 투여하는 것"은 각 용량의 화합물을 상이한 시점에, 예를 들어, 기결정된 간격 (예: 시간, 일수, 주수 또는 달수)으로 나뉜 상이한 날수에 따라 대상체에게 투여되는 것을 의미한다. 본 개시는 환자에게 본원에 기재된 단일 초기 용량의 화합물에 이어서 하나 이상의 2차 용량의 화합물, 및 임의로 이어서 하나 이상의 3차 용량의 화합물, 및 임의로 이어서 하나 이상의 4차 용량의 화합물을 연속적으로 투여하는 단계를 포함한다.

[1566] 용어 "초기 용량", "2차 용량", 및 "3차 용량"은 본원에 기재된 화합물을 시간적 순서로 투여하는 것을 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 시작 ("기준 용량"으로도 지칭됨)에 투여되는 용량이고; "2차 용량"은 초기 용량 후에 투여되는 용량이고; "3차 용량"은 2차 용량 후에 투여되는 용량이다. 개시, 2차 및 3차 용량은 동일한 양의 본원에 기재된 화합물을 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도의 관점에서 또 다른 것들과 상이할 수 있다. 특정 실시형태에서, 초기, 2차 및/또는 3차 용량에 함유된 화합물의 양은 치료 과정 동안에 서로 다르다 (예: 적절히 상향 또는 하향 조정됨). 특정 실시형태에서, 2개 이상 (예: 2, 3, 4 또는 5)의 용량은 치료 요법 개시시에 "부하 용량 (loading dose)"으로 투여된 후, 덜 빈번하게 투여되는 후속 용량 (예: "유지 용량")으로 투여된다.

[1567] 본 개시의 특정 예시적 실시형태에서, 각각의 2차 및/또는 3차 용량은 바로 직전의 용량 이후 1 내지 26주 (예: 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26 또는 26½ 이상)에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, "바로 직전의 용량"은 중간에 개입하는 용량 없이 바로 다음 순서의 용량의 투여 이전에 환자에게 투여되는 화합물의 용량을 의미한다.

[1568] 본 개시의 이러한 양태에 따른 방법은 환자에게 임의의 수의 2차 및/또는 3차 용량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 단 1개의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2개 이상 (예: 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이상)의 2차 용량이 환자에게 투여된다. 이와 마찬가지로, 특정 실시형태에서, 단 1개의 3차 용량이 환자에게 투여된다. 다른 실시형태에서, 2개 이상 (예: 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이상)의 3차 용량이 환자에게 투여된다. 투여 요법은 특정 대상체의 일생에 걸쳐 영구적으로 수행되거나, 이러한 치료가 치료학적으로 더 이상 필요하지 않거나 이점이 없을 때까지 수행될 수 있다.

[1569] 다중 2차 용량과 관련한 실시형태에서, 각각의 2차 용량은 다른 2차 용량과 동일한 주기로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 2차 용량은 바로 직전의 용량 이후 1 내지 2주 또는 1 내지 2달에 투여될 수 있다. 유사하게는, 다중 3차 용량과 관련한 실시형태에서, 각각의 3차 용량은 다른 3차 용량과 같이 동일한 주기로 투여될 수 있다. 예를 들어, 각각의 3차 용량은 바로 직전의 용량 이후 2 내지 12주에 투여될 수 있다. 본 개시의 특정

실시형태에서, 환자에게 투여되는 2차 및/또는 2차 용량의 주기는 치료 요법의 과정 동안 다를 수 있다. 투여 주기는 또한 임상 검사 후 환자 개인의 요구에 따라 의료진에 의해 치료 과정 동안 조정될 수 있다.

[1570] 본 개시는 2 내지 6개의 부하 용량이 1차 빈도 (예: 주 1회, 매 2주 1회, 매 3주 1회, 매달 1회, 매 2달 1회 등)로 투여된 후 덜 빈번하게 환자에게 2개 이상의 유지 용량이 투여되는 투여 요법을 포함한다. 예를 들어, 본 개시의 이러한 양태에 따라서, 만일 부하 용량이 매달 1회의 주기로 투여되는 경우, 이어서 매 6주 1회, 매 2달 1회, 매 3달 1회 등으로 환자에게 유지 용량이 투여될 수 있다.

[1571] 본 개시는 본원에 기재된 화합물 및/또는 컨주게이트, 예컨대, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물의 약학적 조성물, 예를 들어, 본원에 기재된 화합물, 이의 염, 입체이성질체, 다형체, 및 약학적으로 허용가능한 담체, 희석제 및/또는 부형제를 포함하는 조성물 포함한다. 적절한 담체, 희석제 및 부형제의 예로는 적정 조성물 pH 유지용 완충제 (예: 시트레이트 완충제, 석시네이트 완충제, 아세테이트 완충제, 포스페이트 완충제, 락테이트 완충제 및 옥살레이트 완충제 등), 담체 단백질 (예: 인간 혈청 알부민), 염수, 폴리올 (예: 트레할로스, 슈크로스, 크실리톨 및 소르비톨 등), 계면활성제 (예: 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80 및 폴리옥살레이트 등), 향미 생물제, 및 향산화제를 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[1572] E. 실시예

[1573] 양성자 NMR 스펙트럼을 Varian Inova 300 또는 500 MHz 기기 상에서 획득하고, 질량 스펙트럼을 전자분무 이온화 공급원 및 단일-쿼드 또는 이온 트랩 분석기가 구비된 Agilent 1100 또는 1200 시리즈 LC/MSD 상에서 수집하였다. 효소 분석에서의 특정 링커 페이로드를 Waters Xevo TQ-S 질량 분광분석으로 분석하였다. 모든 출발 물질 및 용매는 달리 지시되지 않는 한 상업적으로 구매 가능하며, 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1574] 실시예 1

[1575] 하기 기재되고 도 1에 도시된 바와 같이 화합물 1로부터 화합물 10을 합성하였다.

[1576] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (10)

[1577] 단계 A: 둥근 바닥 플라스크에, Boc-L-발린 (1.03 g, 4.74 mmol), *N*-하이드록시석신이미드 (1.22 g, 10.6 mmol), 및 EDC (1.60 g, 8.35 mmol)를 가하였다. 시약을 무수 DCM (30 mL) 중에 용해시키고, 고무 마개 (rubber septum)로 플라스크를 밀봉하고, 아르곤으로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 3일 후, TLC로 잔여 Boc-발린이 없는 것을 확인하고 (닌하이드린으로 염색 후), 반응물을 물 및 sat. aq. NaHCO₃으로 세척하고, 수성 층을 DCM으로 추출하고, 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 이어서, 상기 여액을 진공하에서 증발하고 건조시켜 백색 고체로서 Boc-L-발린-석시네이트를 생성하였다 (1.52 g, 100%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4.98 (br d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 2.82 (m, 4H), 2.27 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.03 (dd, 6H).

[1578] Boc-L-발린-L-시트룰린 (3):

[1579] 이전 단계의 Boc-L-발린-석시네이트 (1) (1.50 g, 4.77 mmol)를 아세토니트릴 (MeCN, 15 mL) 중에 용해시키고, 물 (9 mL) 및 sat. aq. NaHCO₃ (6 mL) 중의 L-시트룰린 (2, 1.07 g, 6.11 mmol) 용액으로 처리하고, 배출 마개 (vented septum)로 플라스크를 밀봉하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 반응을 18h 후에 완료시키고, 추가의 sat. aq. NaHCO₃ (3 mL)을 첨가하여 pH를 약 7로 조정하고, 반응물을 추가로 36h 동안 교반하였다. 반응물을 진공하에서 부분적으로 농축시켜 MeCN을 제거하고, 에틸 아세테이트 (EtOAc)로 1회 세척하여 임의의 비극성 불순물을 제거하였다. 이어서, 수성 층을 10% v/v HCl을 사용하여 pH 3으로 산성화하고, NaCl로 포화시키고, 9:1 EtOAc/이소프로판올로 4회 추출하였다. 배합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 여과하였다. 이어서, 상기 여액을 진공하에서 증발하고 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (1.56 g, 87%). MS (ESI, pos.): C₁₆H₃₀N₄O₆의 계산치, 374.2; 실측치 375.2 (M+H), 397.2 (M+Na). _

[1580] Boc-L-발린-L-시트룰린-p-아미노벤조산 t-부틸 에스테르 (5):

[1581] 단계 B: 이전 단계의 생성물 (3, 152 mg, 0.406 mmol), tert-부틸-4-아미노벤조에이트 (4, 150 mg, 0.776 mmol), 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리딘 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 488 mg, 1.28 mmol)를 가하여 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 무수 *N,N*-디메틸포름아미드 (DMF, 3 mL)

중에 용해시켰다. *N,N*-디이소프로필에틸아민 (DIEA, 0.25 mL, 1.44 mmol)를 반응물에 첨가하고, 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 아르곤으로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 18h 후, ISCO 시스템을 통해 100g C18 RediSep Gold 컬럼 상에서 반응물을 직접 정제하였다 (구배 용출: 물 중 20 - 80% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 20 min 동안). 분획 함유 생성물을 배합하고, 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 밤새 동결 건조하여 불투명한 백색 고체를 생성하였다 (115 mg). 이를 DCM 중에 용해시키고, ISCO를 통해 실리카 겔 RediSep 컬럼 상에서 재정제하고 (구배 용출: DCM 중 0 - 10% 메탄올, 12 min 동안), 더 느린-러닝 생성물 분획을 진공하에서 증발하고 건조시켜 담황색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 MS (ESI, pos.): $C_{27}H_{43}N_5O_7$ 의 계산치, 549.3; 실측치 450.3(M-Boc+H), 572.3 (M+Na), 1099.5 (2M+H), 1121.5 (2M+Na).

[1582] *L*-발린-*L*-시트룰린-*p*-아미노벤조산 (6):

[1583] 단계 C: 문헌 [Mehta et al. (Tet. Lett. **1992**, 33, 5441-5444) 참조]의 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 이전 단계의 생성물 (5, 61 mg, 0.111 mmol)을 둥근 바닥 플라스크 내 무수 DCM (3 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 110 μ L, 1.44 mmol) 및 트리에틸실란 [TES (Et₃SiH), 50 μ L, 0.313 mmol]으로 처리하였다. 플라스크를 마개로 밀봉하고, 아르곤으로 퍼징하고, 18h 동안 주변 온도에서 교반하였다. 반응물을 LCMS로 미완료시키고, 추가의 TFA (90 μ L) 및 TES (25 μ L)를 첨가하고, 반응물을 추가 6h 동안 교반하였다. 반응물이 여전히 완료되지 않아, 이의 뚜껑을 닫고 -20 °C에서 3d 동안 저장하였다. 주변 온도로 가온시킨 후, 추가 24h 동안 이를 교반하고, 진공하에서 오일로 농축시키고, 디에틸 에테르로 2회 분쇄하고, 고진공하에서 건조시켜 회백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (55 mg, 98%). MS (ESI, pos.): $C_{18}H_{27}N_5O_5$ 의 계산치, 393.2; 실측치 394.0 (M+H), 787.2 (2M+H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)는 아마이드 회전 이성질체의 혼합물임을 나타냈다: δ 10.52 (s, 0.5H), 10.46 (s, 0.5H), 8.83 (d, 0.5H), 8.71 (d, 0.5H), 8.06 (br s, 3H), 7.89 (m, 2H), 7.72 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.5 - 1.3 (m, 2H), 0.95 (m, 6H).

[1584] *6*-(*말레이미딜-카프롤릴*)-*L*-발린-*L*-시트룰린-*p*-아미노벤조산 (8):

[1585] 단계 D: 이전 단계의 생성물 (6, 55 mg, 0.108 mmol)을 물 (3 mL) 중에 용해시키고, sat. aq. NaHCO₃에 이어서 MeCN (3 mL) 중 6-말레이미딜-카프로산 석시네이트 에스테르 (56 mg, 0.182 mmol)의 용액으로 처리하였다. 플라스크를 아르곤하에서 뚜껑을 덮고, 반응물을 주변 온도에서 22h 동안 교반하였다. 반응을 LCMS로 완료시키고, 이를 진공하에서 농축시키고, ISCO를 통해 30g C18 Aq RediSep Gold 컬럼 상에서 직접 정제하였다 (구배 용출: 물 중 20 - 80% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 20 min 동안). 주 생성물 분획을 배합하고, 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 이를 밤새 동결 건조하여 불투명한 담황색 고체를 생성하였다 (92 mg). 이는 LCMS에 의해 비순수한 것으로 밝혀졌고, 따라서 이를 100 g C18 Aq Gold 컬럼 상에서 재정제하였다 (구배 용출: 물 중 0 - 50% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 20 min 동안). 가장 깨끗한 생성물 분획을 배합하고, 이를 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 밤새 동결 건조하여 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (34 mg, 53%). MS (ESI, pos.): $C_{28}H_{38}N_6O_8$ 의 계산치, 586.3; 실측치 587.3 (M+H), 609.3 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆)는 아마이드 회전 이성질체의 혼합물임을 나타냈다: δ 10.26 (s, 0.6H), 10.11 (s, 0.4H), 8.43 (d, 0.4H), 8.13 (d, 0.6H), 7.93 - 7.70 (m, 4H), 6.99 (m, 2H), 5.97 (m, 1H), 5.41 (m, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.78 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 1.18 (m, 2H), 0.85 (m, 6H).

[1586] *메이탄신-N*-메틸-*L*-알라닌-4-아미노벤즈아미드-시트룰린-발린-카프롤릴-6-말레이미딜 (10):

[1587] 단계 E: 이전 단계의 생성물 (8, 33 mg, 0.056 mmol), HATU (33 mg, 0.087 mmol), 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 미국 특허 출원 2007/0037972 A1에 기재된 방법을 사용하여 메이탄신으로부터 금속 고체로서 제조됨, 25 mg, 0.038 mmol)을 가하여 둥근 바닥 플라스크에 넣고, 이를 무수 DMF (2 mL) 중에 용해시키고, DIEA (20 μ L, 0.115 mmol)로 처리하였다. 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 아르곤으로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 20h 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1 mL)로 희석하고, ISCO를 통해 50g C18 Aq RediSep Gold 컬럼 상에서 직접 정제하였다 (구배 용출, 물 중 20 - 80% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 12 min 동안). 생성물 분획을 배합하고, 이를 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 밤새 동결 건조하여

백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (8 mg, 17%). MS (ESI, pos.): $C_{60}H_{80}N_9O_{16}Cl$ 의 계산치, 1217.5; 실측치 1218.6 (M+H), 1200.7 (M-H₂O+H), 1240.7 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.25 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.27 (br s, 1H), 6.21 (d, 1H), 5.74 (dd, 1H), 5.44 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.77 (t, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 2), 4.00 (s, 3H), 3.65 (d, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.11 (d, 1H), 3.05 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (t, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.10 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 6H), 1.66 (s, 3H), 1.46 (d, 3H), 1.33 - 1.26 (m, 7H), 0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H).

[1588] 실시예 2

[1589] 화합물 15를 하기 기재되고 도 6에 도시된 바와 같이 합성하였다.

[1590] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-플루오로)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (15)

[1591] Boc-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-플루오로)벤조산 t-부틸 에스테르 (12):

[1592] 단계 A: 문헌 [Wipf & Heimgartner (*Helv. Chim. Acta*, **1998**, 71, 140-154) 참조]에 기재된 절차에 따라, Boc-L-발린-L-시트룰린 (**3**, 155 mg, 0.414 mmol) 및 디사이클로헥실카르보다이미드 (DCC, 95 mg, 0.460 mmol)를 무수 디클로로메탄 (DCM, 3 mL) 중에 용해시키고, 0 °C로 냉각시키고, 5 min 동안 교반하였다. 이어서, (+)-캄포르(Camphor)-10-설폰산 (CSA, 15 mg, 0.065 mmol) 및 tert-부틸-4-아미노-2-플루오로벤조에이트 (99 mg, 0.469 mmol)를 추가로 건조시키고, 반응물을 3d 동안 교반하면서 서서히 주변 온도로 가온시켰다. LCMS 분석은 m/z 566 (ESI, neg.)의 커다란 새로운 피크를 나타냈다. 반응물을 DCM으로 희석하고, 10% v/v HCl, 물 및 포화 NaHCO₃으로 세척하였다. 수성 층을 각각 DCM으로 1회 추출하고, 배합된 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 이어서, 여액을 진공하에서 증발하고 건조시켜 연한 금색의 고체를 생성하고, 이를 ISCO를 통해 24g RediSep Gold 컬럼 상에서 정제하였다 (구배 용출: 에틸 아세테이트 - 5:5:1 EtOAc/DCM/메탄올, 12 min 동안). 가장 깨끗한 생성물 분획을 배합하고, 진공하에서 농축시키고, 고진공하에서 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (95 mg, 40%). MS (ESI, pos.): $C_{27}H_{42}N_5O_7F$ 의 계산치, 567.3; 실측치 568.3 (M+H), 590.4 (M+Na).

[1593] L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-플루오로)벤조산 트리플루오로아세테이트 염 (13):

[1594] 단계 B: 실시예 1의 단계 C의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**12**, 94 mg, 0.166)로부터 표제 화합물을 제조하여 회백색 고체를 생성하였다 (112 mg). MS (ESI, pos.): $C_{18}H_{26}N_5O_5F$ 의 계산치, 411.2; 실측치 412.2 (M+H), 395.2 (M-H₂O+H).

[1595] 6-(말레이미도)-카프로아미딜-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-플루오로)벤조산 (14):

[1596] 단계 C: 실시예 1의 단계 D의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**13**, 106 mg, 0.166 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였고 (92mg), 이는 LCMS 분석 결과 단지 70%만 순수하였으나, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): $C_{28}H_{37}N_6O_8F$ 의 계산치, 604.3; 실측치 605.2 (M+H), 627.2 (M+Na).

[1597] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-플루오로)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (15):

[1598] 단계 D: 실시예 1의 단계 E의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**14**, 50 mg, 0.077 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 50 mg, 0.077 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였고 (18 mg), 이는 LCMS 분석 결과 단지 55% 순수하였다. Phenomenex Gemini C18 5u, 30x150 mm 컬럼을 사용하여 HPLC로 2회 정제하여 (물 중 20 - 80%, 이어서 40 - 60% MeCN, 0.1% HOAc, 2개 상 모두에서, 20 min 동안, 30 mL/min), 백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다 (3 mg, 3%). MS (ESI, pos.): $C_{60}H_{79}N_9O_{16}ClF$ 의 계산치, 1235.5; 실측치 1236.5 (M+H), 1258.5 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.40 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 12 Hz), 7.42 (s, 1H), 7.14 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.46 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.25 (br s, 1H), 6.19 (br m, 1H), 5.75 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.48 (br m, 1H), 4.88 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.76 (m, 1H), 4.29 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.23 (t, 1H, J = 7 Hz), 4.01 (s, 2H), 3.99 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.53 - 3.47 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.13 (d, 1H, J = 12 Hz),

3.03 (m, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.67 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 2.25 (t, 1H, J = 7 Hz), 2.21 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.46 - 1.41 (m, 6H), 1.33 - 1.25 (m, 10H), 0.99 - 0.95 (m, 6H), 0.89 - 0.80 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

[1599] **실시예 3**

[1600] 하기 기재되고 도 7에 도시된 바와 같이 화합물 20을 합성하였다.

[1601] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (20)

[1602] Boc-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤조산 t-부틸 에스테르 (17):

[1603] 단계 A: 문헌 [Wipf & Heimgartner (Helv. Chim. Acta, **1998**, 71, 140-154) 참조]에 기재된 방법을 사용하여, Boc-L-발린-L-시트룰린 (**3**, 175 mg, 0.467 mmol) 및 tert-부틸-4-아미노-2-트리플루오로메틸벤조에이트 (150 mg, 0.574 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (77 mg, 27%). MS (ESI, neg.): $C_{28}H_{42}N_5O_7F_3$ 의 계산치, 617.3; 실측치 616.4 (M-H).

[1604] L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤조산 트리플루오로 아세테이트 염 (18):

[1605] 단계 B: 실시예 1의 단계 C의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**17**, 67 mg, 0.108 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 회백색 고체를 생성하였다 (77 mg). MS (ESI, pos.): $C_{19}H_{26}N_5O_5F_3$ 의 계산치, 461.2; 실측치 462.3 (M+H), 445.2 (M-H₂O+H).

[1606] 6-(팔레이미도)-카프로아미드-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤조산 (19):

[1607] 단계 C: 실시예 1의 단계 D의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**18**, 75 mg, 0.108 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (47 mg, 66%). MS (ESI, pos.): $C_{29}H_{37}N_6O_5F_3$ 의 계산치, 654.3; 실측치 655.3 (M+H).

[1608] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-트리플루오로메틸)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (20):

[1609] 단계 D: 실시예 1의 단계 E의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**19**, 34 mg, 0.052 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 34 mg, 0.052 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 몇 초간 ISCO 정제한 후 (100g C18 Aq Gold 컬럼, 30 - 70% MeCN in 물, 0.05% HOAc both, 15 min 동안, 50 mL/min) 백색 고체를 생성하였다 (11 mg, 16%). MS (ESI, pos.): $C_{61}H_{79}N_9O_{16}ClF_3$ 의 계산치, 1285.5; 실측치 1287.4 (M+H), 1268.4 (M-H₂O+H), 1308.4 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.4 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 7 Hz), 8.13 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.58 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.38 (m, 3H), 4.64 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.30 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.40 (br m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.20 - 2.09 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 6H), 1.40 (m, 1H), 1.37 - 1.32 (m, 3H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), 1.20 - 1.12 (m, 5H), 0.89 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.84 - 0.80 (m, 6H).

[1610] **실시예 4**

[1611] 하기 기재되고 도 8에 도시된 바와 같이 화합물 25를 합성하였다.

[1612] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-메톡시)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (25)

[1613] Boc-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-메톡시)벤조산 t-부틸 에스테르 (22):

[1614] 단계 A: 문헌 [Wipf & Heimgartner (Helv. Chim. Acta, **1998**, 71, 140-154) 참조]의 방법을 사용해 Boc-L-발린-L-시트룰린 (**3**, 143 mg, 0.382 mmol) 및 tert-부틸-4-아미노-2-메톡시벤조에이트 (109 mg, 0.488 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (92 mg, 42%). MS (ESI, neg.): $C_{28}H_{45}N_5O_8$ 의 계산치, 579.3; 실측치 580.3 (M-H), 602.3 (M+Na).

[1615] L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-메톡시)벤조산 트리플루오로아세테이트 염 (23):

[1616] 단계 B: 실시예 1의 단계 C의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**22**, 90 mg, 0.155)로부터 표제 화합물을 제조하여 연한 고체를 생성하였고 (99 mg), 이를 DCM을 이용하여 2회 분쇄하고, MeCN 및 THF 중에 용해시키고 여과하고, 진공하에서 용매를 증발시켜 회백색 고체의 표제 화합물을 생성하였다 (79 mg, 95%). MS (ESI, pos.): $C_{19}H_{29}N_5O_6$ 의 계산치, 423.2; 실측치 424.2 (M+H), 407.2 (M-H₂O+H), 446.2 (M+Na).

[1617] 6-(말레이미도)-카프로아미딜-L-발린-L-시트룰린-(4-아미노-2-메톡시)벤조산 (24):

[1618] 단계 C: 실시예 1의 단계 D의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**23**, 76 mg, 0.141 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (50 mg, 57%). MS (ESI, pos.): $C_{29}H_{40}N_6O_9$ 의 계산치, 616.3; 실측치 617.2 (M+H).

[1619] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-아미노-2-메톡시)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (25):

[1620] 단계 D: 실시예 1의 단계 E의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (**24**, 49 mg, 0.079 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 34 mg, 0.052 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (34 mg, 34%). MS (ESI, pos.): $C_{61}H_{82}N_9O_{17}Cl$ 의 계산치, 1247.6; 실측치 1248.5 (M+H), 1230.5 (M-H₂O+H), 1270.5 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.26 (br s, 1H), 7.49 (br m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.29 (br s, 1H), 5.73 (dd, 1H, J = 16 Hz, 10 Hz), 4.84 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.70 (br m, 1H), 4.30 (t, 1H, J = 12 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.74 (br m, 4H), 3.55 - 3.47 (m, 5H), 3.35 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.83 (br s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.60 (t, 1H, J = 8 Hz), 2.24 - 2.18 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.77 (pentet, 1H, J = 8 Hz), 1.70 - 1.61 (m, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 6H), 1.30 - 1.26 (m, 5H), 0.94 (m, 6H), 0.85 (s, 3H).

[1621] **실시예 5**

[1622] 하기 기재되고 도 9에 도시된 바와 같이 화합물 26으로부터 화합물 27을 합성하였다.

[1623] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미드 (27)

[1624] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-니트로)벤즈아미드:

[1625] 건조한 둥근 바닥 플라스크에 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 96 mg, 0.15 mmol), 4-니트로벤조산 (26) (42 mg, 0.25 mmol), 및 HATU (0.12 g, 0.31 mmol)를 가하였다. 시약을 무수 DMF (3.0 mL) 중에 용해시키고, DIEA (0.10 mL, 0.57 mmol)로 처리하고, 플라스크를 아르곤으로 퍼징하고, 고무 마개로 밀봉하였다. 반응물을 주변 온도에서 3d 동안 교반하고, 이후에 LCMS로 분석하여 메이탄-NMA로의 전환이 완료되었음을 확인하고, 약간의 물 (mL)로 이를 희석하고, 100 g C18 Aq Gold 컬럼 상에서 직접 정제하였다 (구매 용출: 물 중 20 - 80% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 15 min 동안). 가장 깨끗한 생성물 분획을 배합하고, 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 이를 밤새 동결 건조하여 황색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (64 mg, 54%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}N_4O_{12}Cl$ 의 계산치, 798.3; 실측치 798.4 (M+H).

[1626] 단계 B: 메이탄-NMA-(4-아미노)벤즈아미드 (27):

[1627] 이전 단계의 생성물 (63 mg, 0.079 mmol) 및 아연 가루 (<10 um, 98% 순수, 108 mg, 1.65 mmol)를 THF (4 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중에 용해/현탁하였다. 아세트산 (0.180 mL, 3.14 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 반응물을 주변 온도에서 1h 동안 교반하였다. 상기 조 혼합물을 LCMS한 결과 전환이 완료되었음을 확인하였고, 반응물을 셀라이트 상에서 여과하고 MeCM로 세척하고, 진공하에서 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 50 g C18 Aq Gold 컬럼 상에서 직접 정제하였다 (구매 용출: 물 중 20 - 80% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 12 min 동안). 가장 깨끗한 생성물 분획을 배합하고, 진공하에서 이를 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 이를 밤새 동결 건조하여 46 mg의 백색 고체를 생성하였고, 이는 LCMS로써 단 88% 만이 순수하였다. 이를 1:1 MeCN/물 (3 mL) 중에 용해시키고, 2개 주입물의 Phenomenex Gemini C18 5u, 30x150 mm 컬럼을 사용하여 HPLC로 재정제시키고 (물 중 40 - 80% 및 30 - 70% MeCN, 0.05% HOAc, 2개 상 모두에서, 20 min 동안, 30 mL/min), 가장 깨끗한 분획을 상기와 같이 농축하고, 동결 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (31 mg, 48%). MS (ESI, pos.): $C_{41}H_{53}N_4O_{12}Cl$ 의 계산치,

768.3; 실측치 751.2 (M-H₂O+H), 769.2 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.24 (d, 2H, J = 9 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.57 (d, 2H, J = 9 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 16 Hz, 12 Hz), 6.23 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5.43 (br m, 1H), 4.87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.32 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 3.65 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.47 (br s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.07 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, J = 9 Hz), 2.93 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.67 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.51 - 1.47 (m, 2H), 1.44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

[1628] 실시예 6

[1629] 하기 기재되고 도 10에 도시된 바와 같이 화합물 28로부터 화합물 29를 합성하였다.

[1630] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (29)

[1631] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-니트로)벤즈아미드:

[1632] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 40 mg, 0.056 mmol) 및 2-플루오로-4-니트로벤조산 (28) (26 mg, 0.140 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 얻은 황색 고체를 생성하였다 (16 mg, 35%). MS (ESI, pos.): C₃₉H₄₆N₄O₁₂ClF의 계산치, 816.3; 실측치 817.2 (M+H), 839.2 (M+Na).

[1633] 단계 B: 메이탄-NMA-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (29):

[1634] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (15 mg, 0.018 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (8 mg, 50%). MS (ESI, pos.): C₃₉H₄₈N₄O₁₀ClF의 계산치, 786.3; 실측치 769.2 (M-H₂O+H), 787.2 (M+H), 809.3 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.05 - 6.99 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.47 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.36 - 6.29 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5.48 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.73 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.41 (br m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.13 (d, 1H, J = 12 Hz), 3.04 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (dd, 1H, J = 15 Hz, 13 Hz), 2.19 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

[1635] 실시예 7

[1636] 하기 기재되고 도 11에 도시된 바와 같이 화합물 31을 합성하였다.

[1637] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드 (31)

[1638] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-트리플루오로메틸-4-니트로)벤즈아미드:

[1639] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 68 mg, 0.105 mol) 및 2-트리플루오로메틸-4-니트로벤조산 (30) (37 mg, 0.157 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 얻은 황색 고체를 생성하였다 (82 mg, 90%). MS (ESI, pos.): C₄₀H₄₆N₄O₁₂ClF₃의 계산치, 866.3; 실측치 867.1 (M+H), 889.1 (M+Na).

[1640] 단계 B: 메이탄-NMA-(2-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드 (31):

[1641] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (79 mg, 0.091 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (29 mg, 35%). MS (ESI, pos.): C₄₀H₄₈N₄O₁₀ClF₃의 계산치, 836.3; 실측치 818.8 (M-H₂O+H), 836.8 (M+H), 858.0 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.00 - 6.91 (m, 3H), 6.85 (d, 1H, J = 3 Hz), 6.75 (br d, 1H, J = 18 Hz), 6.63 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 26 Hz, 19 Hz), 6.23 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H, J = 26 Hz, 15 Hz), 4.88 (dd, 1H, J = 20 Hz, 5 Hz), 4.31 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, J = 22 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 15 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.11 (m, 1H), 3.03 (d, 1H, J = 16 Hz), 2.72 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.23 (dd, 1H, J = 24 Hz, 5 Hz), 1.66 (s, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 12 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 11 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).

[1642] 실시예 8

[1643] 하기 기재되고 도 12에 도시된 바와 같이 화합물 33을 합성하였다.

[1644] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메톡시-4-아미노)벤즈아미드 (33)

[1645] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메톡시-4-아미노)벤즈아미드 (33)

[1646] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 68 mg, 0.105 mmol) 및 2-메톡시-4-니트로벤조산 (32) (32 mg, 0.162 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 얻은 황색 고체를 생성하였다 (78 mg, 90%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$ 의 계산치, 828.3; 실측치 811.1 (M-H₂O+H), 829.2 (M+H), 851.2 (M+Na).

[1647] 단계 B: 메이탄-NMA-(2-메톡시-4-아미노)벤즈아미드 (33):

[1648] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (75 mg, 0.090 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (62 mg, 79%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$ 의 계산치, 798.3; 실측치 781.2 (M-H₂O+H), 799.2 (M+H), 821.2 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.03 (d, 1H, J = 14 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.94 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.86 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 16 Hz, 11 Hz), 6.24 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.11 (d, 1H, J = 8 Hz), 5.73 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.54 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.31 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.81 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.79 (m, 1H), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.12 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.04 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.64 (t, 1H, J = 12 Hz), 2.18 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.66 (s, 3H), 1.63 (m, 2H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.41 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.26 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

[1649] **실시예 9**

[1650] 하기 기재되고 도 13에 도시된 바와 같이 화합물 35를 합성하였다.

[1651] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드 (35)

[1652] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-트리플루오로메틸-4-니트로)벤즈아미드:

[1653] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 46 mg, 0.071 mmol) 및 3-트리플루오로메틸-4-니트로벤조산 (34) (25 mg, 0.106 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 얻은 황색 고체를 생성하였다 (37 mg, 61%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{46}N_4O_{12}ClF_3$ 의 계산치, 866.3; 실측치 849.2 (M-H₂O+H), 867.2 (M+H), 889.2 (M+Na).

[1654] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-트리플루오로메틸-4-아미노)벤즈아미드 (35):

[1655] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (36 mg, 0.042 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (17 mg, 46%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{48}N_4O_{10}ClF_3$ 의 계산치, 836.3; 실측치 819.2 (M-H₂O+H), 837.2 (M+H), 859.2 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.91 (br s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.70 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.28 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5.44 (m, 1H), 4.88 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.40 (s, 2H), 4.30 (t, 1H, J = 11 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.63 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.12 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.03 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.21 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.65 (m, 4H), 1.52 - 1.44 (m, 4H), 1.31 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.26 (m, 2H), 0.85 (s, 3H).

[1656] **실시예 10**

[1657] 하기 기재되고 도 14에 도시된 바와 같이 화합물 37을 합성하였다.

[1658] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-클로로-4-아미노-5-플루오로)벤즈아미드 (37)

[1659] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-클로로-4-니트로-5-플루오로)벤즈아미드:

[1660] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 46 mg, 0.071 mmol) 및 3-트리플루오로메틸-4-니트로벤조산 (36, 26 mg, 0.118 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (33 mg, 55%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{45}N_4O_{12}Cl_2F$ 의 계산치, 850.2; 실측치 833.1 (M-H₂O+H), 851.1 (M+H), 873.1 (M+Na).

- [1661] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-클로로-4-아미노-5-플루오로)벤즈아미드 (37):
- [1662] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (36 mg, 0.042 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (17 mg, 46%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}N_4O_{10}Cl_2F$ 의 계산치, 820.3; 실측치 803.2 (M-H₂O+H), 821.2 (M+H), 843.2 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (d, 2H, J = 13 Hz), 6.83 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.77 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 10 Hz), 6.46 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.25 (s, 1H), 5.71 (dd, 1H, J = 16 Hz, 10 Hz), 5.52 (m, 1H), 4.85 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.30 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.73 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.15 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.10 (s, 3H), 3.03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.75 (s, 3H), 2.68 (dd, 1H, J = 14 Hz, 12 Hz), 2.22 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 5H), 1.31 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.27 - 1.24 (m, 1H), 0.86 (s, 3H).
- [1663] 실시예 11
- [1664] 하기 기재되고 도 16에 도시된 바와 같이 화합물 39를 합성하였다
- [1665] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2,5-디플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (39)
- [1666] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2,5-디플루오로-4-니트로)벤즈아미드:
- [1667] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 48 mg, 0.074 mmol) 및 2,5-디플루오로-4-니트로벤조산 (38, 27 mg, 0.133 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (37 mg, 60%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{45}N_4O_{12}ClF_2$ 의 계산치, 834.3; 실측치 817.2 (M-H₂O+H), 835.2 (M+H), 857.2 (M+Na).
- [1668] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2,5-디플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (39):
- [1669] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (36 mg, 0.043 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (22 mg, 59%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}N_4O_{10}ClF_2$ 의 계산치, 804.3; 실측치 787.3 (M-H₂O+H), 805.3 (M+H), 827.3 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.89 - 6.84 (m, 3H), 6.77 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.49 - 6.41 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.72 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5.47 (q, 1H, J = 7 Hz), 4.87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.30 (td, 1H, J = 12 Hz, 2 Hz), 4.00 (m, 5H), 3.71 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.33 (br s, 1H), 3.13 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.06 (s, 3H), 3.02 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.83 (d, 3H, J = 2 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 2.18 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.67 (s, 3H), 1.63 (d, 1H, J = 14 Hz), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).
- [1670] 실시예 12
- [1671] 하기 기재되고 도 17에 도시된 바와 같이 화합물 41을 합성하였다.
- [1672] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (41)
- [1673] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-플루오로-4-니트로)벤즈아미드:
- [1674] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 47 mg, 0.072 mmol) 및 3-플루오로-4-니트로벤조산 (40) (24 mg, 0.130 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (40 mg, 68%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}N_4O_{12}ClF$ 의 계산치, 816.3; 실측치 799.2 (M-H₂O+H), 817.2 (M+H), 839.2 (M+Na).
- [1675] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (41):
- [1676] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용해 이전 단계의 생성물 (39 mg, 0.048 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (24 mg, 60%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}N_4O_{10}ClF$ 의 계산치, 786.3; 실측치 769.2 (M-H₂O+H), 787.2 (M+H), 809.2 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.68 (t, 1H, J = 8 Hz), 6.45 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.25 (s, 1H), 5.72 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.43 (m, 1H), 4.86 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.31

(t, 1H, J = 11 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.92 (m, 2H), 3.62 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.40 (bs s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.04 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.68 (t, 1H, J = 13 Hz), 2.20 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.66 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.49 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

[1677] 실시예 13

[1678] 하기 기재되고 도 18에 도시된 바와 같이 화합물 43을 합성하였다.

[1679] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-클로로-4-아미노)벤즈아미드 (43)

[1680] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-클로로-4-아미노)벤즈아미드:

[1681] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 45 mg, 0.069 mmol) 및 3-클로로-4-니트로벤조산 (42) (26 mg, 0.129 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (36 mg, 62%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}N_4O_{12}Cl_2$ 의 계산치, 832.2; 실측치 815.2 (M-H₂O+H), 833.2 (M+H), 855.2 (M+Na).

[1682] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-클로로-4-아미노)벤즈아미드 (43):

[1683] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (35 mg, 0.042 mmol)을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (24 mg, 67%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}N_4O_{10}Cl_2$ 의 계산치, 802.3; 실측치 785.2 (M-H₂O+H), 803.2 (M+H), 825.1 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.83 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.68 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.30 (s, 1H), 5.73 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.42 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.32 - 4.27 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.44 (bs s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (m, 4H), 3.03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.92 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.21 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.65 (s, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.31 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.83 (s, 3H).

[1684] 실시예 14

[1685] 하기 기재되고 도 19에 도시된 바와 같이 화합물 45를 합성하였다.

[1686] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(5-아미노-8-카르복시퀴놀린)카르복사미드 (45)

[1687] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(5-니트로-8-카르복시퀴놀린)카르복사미드 :

[1688] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 45 mg, 0.069 mmol) 및 5-니트로-8-카르복시퀴놀린 (44) (24 mg, 0.110 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (26 mg, 44%). MS (ESI, pos.): $C_{42}H_{48}N_5O_{12}Cl$ 의 계산치, 849.3; 실측치 832.2 (M-H₂O+H), 850.2 (M+H), 872.2 (M+Na).

[1689] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(5-아미노-8-카르복시퀴놀린)카르복사미드 (45):

[1690] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (25 mg, 0.029 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (8 mg, 31%). MS (ESI, pos.): $C_{42}H_{50}N_5O_{10}Cl$ 의 계산치, 819.3; 실측치 802.3 (M-H₂O+H), 820.3 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.80 (br s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.39 (br s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.05 - 7.00 (br m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.52 (br m, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.62 (br m, 2H), 4.56 (br m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.64 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.27 (s, 3H), 2.92 - 2.88 (m, 3H), 2.81 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.42 (br s, 2H), 2.07 - 2.04 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.55 - 1.45 (m, 3H), 1.42 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.32 (d, 1H, J = 14 Hz), 1.24 (s, 1H), 1.14 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.84 (s, 3H).

[1691] 실시예 15

[1692] 하기 기재되고 도 20에 도시된 바와 같이 화합물 47을 합성하였다.

[1693] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-브로모-4-아미노)벤즈아미드 (47)

[1694] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-브로모-4-아미노)벤즈아미드 (47)

[1695] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 49 mg, 0.075 mmol) 및 3-브로모-4-니트로벤조산 (**46**) (30 mg, 0.122 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하고 황색 고체를 생성하였다 (38 mg, 58%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}N_4O_{12}BrCl$ 의 계산치, 876.2/878.2; 실측치 861.1 (M-H₂O+H), 879.1 (M+H), 가장 많은 동위원소에 대해 901.1 (M+Na).

[1696] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-브로모-4-아미노)벤즈아미드 (**47**):

[1697] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (37 mg, 0.042 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (28 mg, 74%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}N_4O_{10}BrCl$ 의 계산치, 846.2/848.2; 실측치 831.1 (M-H₂O+H), 849.1 (M+H), 가장 많은 동위원소에 대해 871.2 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d 7.51 (s, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.90 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5.42 (m, 1H), 4.88 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.31 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.60 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.46 (br s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.70 (t, 1H, J = 13 Hz), 2.21 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.65 (s, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

[1698] **실시예 16**

[1699] 하기 기재되고 도 21에 도시된 바와 같이 화합물 49를 합성하였다.

[1700] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미드 (**49**)

[1701] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-니트로)벤즈아미드:

[1702] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 49 mg, 0.075 mmol) 및 3-메톡시-4-니트로벤조산 (**48**) (23 mg, 0.117 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (34 mg, 55%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$ 의 계산치, 828.3; 실측치 811.2 (M-H₂O+H), 829.3 (M+H), 851.3 (M+Na).

[1703] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미드 (**49**):

[1704] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (33 mg, 0.040 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (25 mg, 74%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$ 의 계산치, 798.3; 실측치 781.2 (M-H₂O+H), 799.2 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d 6.94 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.81 (s, 1H), 6.74 (br d, 1H, J = 10 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 10 Hz), 6.44 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.87 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.31 (t, 1H, J = 11 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (br d, 1H, J = 13 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.11 - 3.02 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.20 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.67 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.49 (dd, 1H, J = 9 Hz, 7 Hz), 1.44 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.30 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).

[1705] **실시예 17**

[1706] 하기 기재되고 도 22에 도시된 바와 같이 화합물 51을 합성하였다.

[1707] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메틸-4-아미노)벤즈아미드 (**51**)

[1708] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메틸-4-니트로)벤즈아미드 :

[1709] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 49 mg, 0.075 mmol) 및 2-메틸-4-니트로벤조산 (**50**) (24 mg, 0.132 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (32 mg, 52%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}N_4O_{12}Cl$ 의 계산치, 812.3; 실측치 795.3 (M-H₂O+H), 813.3 (M+H), 835.3 (M+Na).

[1710] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메틸-4-아미노)벤즈아미드 (**51**):

[1711] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (30 mg, 0.037 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (17 mg, 55%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{10}Cl$ 의 계산치, 782.3; 실측치 765.2 (M-

H₂O+H), 783.2 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d 6.93 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.81 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6.77 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6.49 (s, 1H), 6.45 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6.34 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 6.28 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 9 Hz), 5.38 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.32 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.69 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2.73 (s, 3H), 2.69 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.47 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1.30 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 1.28 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).

[1712] **실시예 18**

[1713] 하기 기재되고 도 23에 도시된 바와 같이 화합물 53을 합성하였다.

[1714] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸-4-아미노)벤즈아미드 (53)

[1715] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸-4-아미노)벤즈아미드 (53)

[1716] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 49 mg, 0.075 mmol) 및 3-메틸-4-니트로벤조산 (52) (26 mg, 0.143 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (34 mg, 56%). MS (ESI, pos.): C₄₀H₄₉N₄O₁₂Cl의 계산치, 812.3; 실측치 795.2 (M-H₂O+H), 813.2 (M+H).₂

[1717] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸-4-아미노)벤즈아미드 (53):

[1718] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여 이전 단계의 생성물 (33 mg, 0.041 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (24 mg, 71%). MS (ESI, pos.): C₄₀H₅₁N₄O₁₀Cl의 계산치, 782.3; 실측치 765.2 (M-H₂O+H), 783.2 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6.94 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.72 (br d, 1H, *J* = 10 Hz), 6.54 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6.44 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 12 Hz), 6.33 (s, 1H), 5.75 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 9 Hz), 5.42 (m, 1H), 4.87 (dd, 1H, *J* = 12 Hz, 10 Hz), 4.31 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 3.98 (s, 3H), 3.63 (br d, 1H, *J* = 13 Hz), 3.50 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 3.36 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.03 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2.91 (s, 3H), 2.68 (t, 1H, *J* = 13 Hz), 2.19 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 3 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.48 (dd, 1H, *J* = 11 Hz, 7 Hz), 1.43 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1.29 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1.27 (m, 1H), 0.84 (s, 3H).

[1719] **실시예 19**

[1720] 하기 기재되고 도 24에 도시된 바와 같이 화합물 55를 합성하였다.

[1721] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(8-아미노-5-카르복시퀴놀린)카르복사미드 (55)

[1722] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(8-아미노-5-카르복시퀴놀린)카르복사미드 (55)

[1723] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 47 mg, 0.072 mmol) 및 8-니트로-5-카르복시퀴놀린 (54) (35 mg, 0.160 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (30 mg, 49%). MS (ESI, pos.): C₄₂H₄₈N₅O₁₂Cl의 계산치, 849.3; 실측치 832.6 (M-H₂O+H), 850.7 (M+H).

[1724] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(8-아미노-5-카르복시퀴놀린)카르복사미드 (55):

[1725] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (29 mg, 0.034 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (18 mg, 60%). MS (ESI, pos.): C₄₂H₅₀N₅O₁₀Cl의 계산치, 819.3; 실측치 802.0 (M-H₂O+H), 820.0 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): d 8.77 (dd, 1H, *J* = 4 Hz, 2 Hz), 8.18 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.40 (dd, 1H, *J* = 9 Hz, 4 Hz), 7.23 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.73 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 11 Hz), 6.47 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 11 Hz), 6.26 (s, 1H), 5.77 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, 9 Hz), 5.32 (br m, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.99 (d, 1H, *J* = 9 Hz), 4.34 (t, 1H, *J* = 11 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.78 (br m, 1H), 3.67 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3.51 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.16 (d, 1H, *J* = 13 Hz), 3.12 (s, 3H), 3.00 (d, 1H, *J* = 10 Hz), 2.79 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.24 (dd, 1H, *J* = 14 Hz, 3 Hz), 1.76 (d, 1H, *J* = 14 Hz), 1.68 (s, 3H), 1.61 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1.33 (m, 1H), 1.30 (d, 3H, *J* = 7 Hz), 1.25 (s, 1H), 0.90 (s, 3H).

[1726] **실시예 20**

[1727] 하기 기재되고 도 25에 도시된 바와 같이 화합물 60을 합성하였다.

[1728] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (60)

[1729] 단계 A: Boc-L-발린-L-시트룰린-(3-메톡시-4-아미노)벤조산 t-부틸 에스테르 (57):

[1730] 실시예 2의 단계 A의 방법을 사용하여, Boc-L-발린-L-시트룰린 (**3**, 100 mg, 0.267 mmol) 및 4-아미노-3-메톡시벤조산 tert-부틸 에스테르 (**56**, 61 mg, 0.273 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (74 mg, 48%). MS (ESI, pos.): $C_{28}H_{45}N_5O_8$ 의 계산치, 579.3; 실측치 580.4 (M+H), 602.6 (M+Na).

[1731] 단계 B: L-발린-L-시트룰린-(3-메톡시-4-아미노)벤조산 (58):

[1732] 실시예 1의 단계 C의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**57**, 72 mg, 0.124 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 회백색 고체를 생성하였다 (68 mg, 100%). MS (ESI, pos.): $C_{19}H_{29}N_5O_6$ 의 계산치, 423.2; 실측치 424.4 (M+H), 847.4 (2M+H).

[1733] 단계 C: 6-(말레이미딜-카프롤릴)-L-발린-L-시트룰린-(3-메톡시-4-아미노)벤조산 (59):

[1734] 실시예 1의 단계 D의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**58**, 67 mg, 0.124 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (45 mg, 59%). MS (ESI, pos.): $C_{29}H_{40}N_6O_9$ 의 계산치, 616.3; 실측치 617.5 (M+H), 639.6 (M+Na).

[1735] 단계 D: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메톡시-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-Mal (60):

[1736] 실시예 1의 단계 E의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**59**, 44 mg, 0.071 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 49 mg, 0.075 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (14 mg, 16%). MS (ESI, pos.): $C_{61}H_{82}N_9O_{17}Cl$ 의 계산치, 1247.6; 실측치 1231.1 (M-H₂O+H), 1249.1 (M+H), 1271.1 (M+Na). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.96 - 6.93 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.72 - 6.68 (m, 3H), 6.45 (dd, 1H, J = 16 Hz, 11 Hz), 6.25 (s, 1H), 6.18 (d, 1H, J = 9 Hz), 5.77 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5.44 (m, 1H), 5.03 (br s, 1H), 4.90 (d, 1H, J = 10 Hz), 4.62 (m, 1H), 4.54 (br s, 2H), 4.33 - 4.28 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.52 - 3.48 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.07 (s, 3H), 3.03 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.90 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 6H), 1.46 (d, 2H, J = 7 Hz), 1.33 - 1.25 (m, 6H), 0.95 (m, 6H), 0.86 (s, 3H).

[1737] **실시예 21**

[1738] 하기 기재되고 도 26에 도시된 바와 같이 화합물 63을 합성하였다.

[1739] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-6-아민 (63)

[1740] 단계 A: Boc-6-아미노헥사노익산 석시네이트 에스테르:

[1741] 실시예 1의 단계 A의 방법을 사용하여, Boc-6-아미노헥사노익산 (**64**, 502 mg, 2.17 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (712 mg, 99%). MS (ESI, pos.): $C_{15}H_{24}N_2O_6$ 의 계산치, 328.2; 실측치 351.2 (M+Na).

[1742] 단계 B: Boc-(6-아미노-카프롤릴)-L-발린-L-시트룰린 (62):

[1743] 실시예 1의 단계 D의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (710 mg, 2.16 mmol) 및 L-발린-L-시트룰린 TFA 염 (970 mg, 2.51 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 금색 고체를 생성하였다 (720 mg, 69%). MS (ESI, pos.): $C_{22}H_{41}N_5O_7$ 의 계산치, 487.3; 실측치 488.3 (M+H), (M+H).

[1744] 단계 C: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미도-Cit-Val-Cap-6-Boc-아민:

[1745] 실시예 2의 단계 A의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**62**, 25 mg, 0.051 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미드 (**29**, 35 mg, 0.041 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생

성하였다 (17 mg, 33%). MS (ESI, pos.): $C_{61}H_{87}N_9O_{16}ClF$ 의 계산치, 1255.6; 실측치 1238.5 (M-H₂O+H), 1256.6 (M+H), 1278.6 (M+Na).

[1746] 단계 D: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-4-아미노)벤즈아미드-Cit-Val-Cap-6-아민 (63):

[1747] 이전 단계의 생성물 (16 mg, 0.013 mmol)을 아세트니트릴 (MeCN, 3 mL) 및 물 (1 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (TFA, 1.0 mL, 13.0 mmol)으로 처리하고, 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 아르곤 가스로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 24h 후, 반응물을 주변 온도에서 진공하에 부분적으로 농축시키고, 물 (약 1 mL)로 희석하고, 이를 ISCO 시스템으로 C18 Aq RediSep Gold 컬럼 상에서 2회 정제하였다 (물 중 20 - 80% MeCN, 0.1% TFA, 2개 상 모두에서). LCMS를 이용하여 가장 순수한 분획을 배합하고, 주변 온도에서 진공하에 부분적으로 농축시키고, -78 °C에서 동결시키고, 동결 건조시켜 백색 고체로서 표제 화합물을 생성하였다 (9 mg, 56%). MS (ESI, pos.): $C_{56}H_{79}N_9O_{14}ClF$ 의 계산치, 1155.5; 실측치 1156.6 (M+H), 1178.6 (M+Na).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD): d 8.72 (d, 1H, J = 12 Hz), 8.39 (d, 1H, J = 13 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.84 (dd, 1H, J = 21 Hz, 3 Hz), 7.75 (dd, 1H, J = 21 Hz, 3 Hz), 7.60 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 7.33 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 7.25 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (m, 1H), 5.78 - 5.60 (m, 3H), 4.77 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.20 (d, 1H, J = 13 Hz), 4.05 - 4.00 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.69 (dd, 1H, J = 21 Hz, 5 Hz), 3.64 (d, 1H, J = 16 Hz), 3.41 (s, 3H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 2H), 3.05 (m, 3H), 2.97 (dd, 1H, J = 16 Hz, 5 Hz), 2.92 (d, 1H, J = 13 Hz), 2.86 (m, 3H), 2.82 (d, 1H, J = 13 Hz), 2.75 (m, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 1H), 2.08 - 2.02 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.73 - 1.50 (m, 10H), 1.45 (m, 2H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 1.28 (d, 3H, J = 11 Hz), 1.05 (d, 3H, J = 11 Hz), 1.03 - 0.98 (m, 4H), 0.93 (s, 3H).

[1748] **실시예 22**

[1749] 하기 기재되고 도 27에 도시된 바와 같이 화합물 65를 합성하였다. _

[1750] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-메톡시-5-아미노)벤즈아미드 (65)

[1751] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-메톡시-5-니트로)벤즈아미드:

[1752] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg 0.077 mmol) 및 2-메톡시-5-니트로벤조산 (64) (25 mg, 0.127 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (51 mg, 80%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}ClN_4O_{13}$ 의 계산치, 829.3; 실측치 812.0 (M-H₂O+H), 830.0 (M+H), 852.0 (M+Na).

[1753] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-메톡시-5-아미노)벤즈아미드 (65):

[1754] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (50 mg, 0.060 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (19 mg, 40%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}ClN_4O_{11}$ 의 계산치, 798.3; 실측치 781.3 (M-H₂O), 799.3 (M+H), 822.3 (M+Na).

[1755] **실시예 23**

[1756] 하기 기재되고 도 28에 도시된 바와 같이 화합물 67을 합성하였다.

[1757] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-메톡시)벤즈아미드 (67)

[1758] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-니트로-4-메톡시)벤즈아미드:

[1759] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg 0.077 mmol) 및 3-니트로-4-메톡시벤조산 (66) (25 mg, 0.127 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (46 mg, 72%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}ClN_4O_{13}$ 의 계산치, 829.3; 실측치 812.0 (M-H₂O+H), 830.0 (M+H), 852.0 (M+Na).

[1760] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-메톡시)벤즈아미드 (67):

[1761] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (45 mg, 0.054 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (23 mg, 53%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}ClN_4O_{11}$ 의 계산치, 798.3; 실측치 781.3 (M-H₂O), 799.3 (M+H), 822.3 (M+Na). _

[1762] **실시예 24**

[1763] 하기 기재되고 도 29에 도시된 바와 같이 화합물 69를 합성하였다.

[1764] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-5-플루오로)벤즈아미드 (69)[1765] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-니트로-5-플루오로)벤즈아미드:[1766] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg, 0.077 mmol) 및 3-니트로-5-플루오로벤조산 (68) (24 mg, 0.127 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (37 mg, 59%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$ 의 계산치, 816.3; 실측치 817.2 (M+H).[1767] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-5-플루오로)벤즈아미드 (69):[1768] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (37 mg, 0.045 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (9.1 mg, 24%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$ 의 계산치, 786.3; 실측치 769.3 (M-H₂O), 787.3 (M+H).[1769] **실시예 25**

[1770] 하기 기재되고 도 30에 도시된 바와 같이 화합물 71을 합성하였다.

[1771] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-플루오로-5-아미노)벤즈아미드 (71)[1772] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-플루오로-5-니트로)벤즈아미드:[1773] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg, 0.077 mmol) 및 2-플루오로-5-니트로벤조산 (70) (24 mg, 0.127 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (37 mg, 59%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$ 의 계산치, 816.3; 실측치 799.3 (M-H₂O), 817.2 (M+H).[1774] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-플루오로-5-아미노)벤즈아미드 (71):[1775] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (37 mg, 0.045 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (2.2 mg, 6%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$ 의 계산치, 786.3; 실측치 769.3 (M-H₂O), 787.3 (M+H).[1776] **실시예 26**

[1777] 하기 기재되고 도 31에 도시된 바와 같이 화합물 73을 합성하였다.

[1778] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노)벤즈아미드 (73)[1779] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-니트로)벤즈아미드:[1780] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg, 0.077 mmol) 및 3-니트로벤조산 (72) (21 mg, 0.127 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (34 mg, 56%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}ClN_4O_{12}$ 의 계산치, 798.3; 실측치 781.2 (M-H₂O), 799.3 (M+H).[1781] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노)벤즈아미드 (73):[1782] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (34 mg, 0.043 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (9.3 mg, 27%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{49}ClN_4O_{10}$ 의 계산치, 768.3; 실측치 751.2 (M-H₂O), 769.2 (M+H).[1783] **실시예 27**

[1784] 하기 기재되고 도 32에 도시된 바와 같이 화합물 75를 생성하였다.

[1785] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-플루오로)벤즈아미드 (75)[1786] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-니트로-4-플루오로)벤즈아미드:

[1787] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg, 0.077 mmol) 및 3-니트로-4-플루

오로벤조산 (**74**) (24 mg, 0.127 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (34 mg, 54%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{46}ClFN_4O_{12}$ 의 계산치, 816.3; 실측치 799.3 (M-H₂O), 817.2 (M+H).

[1788] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아미노-4-플루오로)벤즈아미드 (**75**):

[1789] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (34 mg, 0.042 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (12 mg, 37%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{48}ClFN_4O_{10}$ 의 계산치, 786.3; 실측치 769.3 (M-H₂O), 787.3 (M+H).

[1790] **실시예 28**

[1791] 하기 기재되고 도 33에 도시된 바와 같이 화합물 77을 생성하였다.

[1792] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-아디픽-NHS (**77**)

[1793] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(4-아미노)벤즈아미드-아디프산 (**76**):

[1794] **27** (20 mg, 0.026 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하고, 아디프산 무수물 (adipic anhydride) (17 mg, 0.133 mmol)을 가하여 둥근 바닥 플라스크내에 넣고, 피리딘 (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 질소로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 4h 후, ISCO 시스템을 통해 30 g C18 RediSep Gold Aq 컬럼 상에서 반응물을 직접 정제하였다 (구배 용출: 물 중 20 - 90% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 20 min 동안). 생성물 함유 분획을 배합하고, 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 밤새 동결 건조하여 회백색 고체를 생성하였다 (16 mg, 67%). MS (ESI, pos.): $C_{45}H_{57}ClN_4O_{13}$ 의 계산치, 896.4; 실측치 879.4 (M-H₂O), 897.4 (M+H).

[1795] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(4-아미노)벤즈아미드-아디픽-NHS (**77**):

[1796] 실시예 1의 단계 A의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (**76**, 16 mg, 0.017 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (10 mg, 58%). MS (ESI, pos.): $C_{49}H_{60}ClN_5O_{15}$ 의 계산치, 993.5; 실측치 976.0 (M-H₂O), 994.0 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92 (s, 1H), 7.57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7.36 (d, 2H, J = 8 Hz), 6.93 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.75 (d, 1H, J = 12 Hz), 6.47 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.29 (s, 1H), 5.74 (dd, 1H, J = 16 Hz, 9 Hz), 5.47 (m, 1H), 4.90 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.32 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.02 (s, 4H), 3.63 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.62 (br s, 1H), 3.53 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.13 (d, 1H, J = 13 Hz), 2 (s, 3H), 2.80 (d, 2H, J = 10 Hz), 2.73 (s, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.27 (t, 2H, J = 10 Hz), 2.11 (br s, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 3H), 1.25 - 1.20 (m, 2H), 1.13 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.82 (s, 3H).

[1797] **실시예 29**

[1798] 하기 기재되고 도 34에 도시된 바와 같이 화합물 78을 합성하였다.

[1799] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-4-아미노벤즈아미드-Cap-Mal (**78**)

[1800] 실시예 5의 단계A의 방법을 사용하여, **27** (15 mg, 0.019 mmol) 및 6-말레이미도헥사노익산 (6 mg, 0.029 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 회백색 고체를 생성하였다 (9.8 mg, 52%). MS (ESI, pos.): $C_{49}H_{60}ClN_5O_{13}$ 의 계산치, 962.5; 실측치 944.8 (M-H₂O), 962.8 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10.01 (s, 1H), 7.56 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.29 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.21 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.62-6.56 (m, 2H), 5.97 (s, 1H), 5.61 (dd, 1H, J = 15 Hz, 10 Hz), 5.44 (m, 1H), 4.59 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.10 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.94 (s, 3H), 3.51 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.40 - 3.36 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.23 - 3.21 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.73 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.27 (t, 2H, J = 10 Hz), 2.11 - 2.09 (m, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.57 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.46 (m, 2H), 1.34 - 1.29 (m, 3H), 1.25 - 1.19 (m, 2H), 1.13 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.82 (s, 3H).

[1801] **실시예 30**

[1802] 하기 기재되고 도 35에 도시된 바와 같이 화합물 80을 생성하였다.

- [1803] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-메틸설포닐-4-아미노)벤즈아미드 (80)
- [1804] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸설포닐-4-니트로)벤즈아미드:
- [1805] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 40 mg, 0.062 mmol) 및 3-메틸설포닐-4-니트로벤조산 (79) (25 mg, 0.102 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (37 mg, 69%). MS (ESI, pos.): $C_{50}H_{49}N_4O_{14}ClS$ 의 계산치, 876.3; 실측치 857.6 ($M-H_2O+H$), 875.6 ($M+H$), 897.6 ($M+Na$).
- [1806] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-메틸설포닐-4-아미노)벤즈아미드 (80):
- [1807] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (36 mg, 0.041 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (28 mg, 76%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{12}ClS$ 의 계산치, 846.3; 실측치 829.1 ($M-H_2O+H$), 847.1 ($M+H$), 869.1 ($M+Na$). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.85 (s, 1H), 7.44 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.90 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 6.66 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 6.45 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, 11 Hz), 6.23 (s, 1H), 5.72 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, 10 Hz), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 4.89 (dd, 1H, $J = 12$ Hz, 3 Hz), 4.31 (t, 1H, $J = 11$ Hz), 3.99 (s, 3H), 3.65 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3.51 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.36 (s, 3H), 3.14 (d, 1H, $J = 13$ Hz), 3.05 (s, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.68 (t, 1H, $J = 14$ Hz), 2.20 (dd, 1H, $J = 15$ Hz, 3 Hz), 1.70 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.47 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 1.31 (d, 1H, $J = 7$ Hz), 1.28 (m, 1H), 0.85 (s, 3H).
- [1808] **실시예 31**
- [1809] 하기 기재되고 도 36에 도시된 바와 같이 화합물 82를 합성하였다._
- [1810] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-하이드록시-4-아미노)벤즈아미드 (82)
- [1811] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-하이드록시-4-니트로)벤즈아미드:
- [1812] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 47 mg, 0.072 mmol) 및 3-하이드록시-4-니트로벤조산 (81) (20 mg, 0.109 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (29 mg, 49%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}N_4O_{13}Cl$ 의 계산치, 814.3; 실측치 796.8 ($M-H_2O+H$), 814.8 ($M+H$), 836.8 ($M+Na$).
- [1813] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-하이드록시-4-아미노)벤즈아미드 (82):
- [1814] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (28 mg, 0.034 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 옅은 황색 고체를 생성하였다 (20 mg, 69%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{12}ClS$ 의 계산치, 784.3; 실측치 767.7 ($M-H_2O+H$), 785.7 ($M+H$). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 9.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.79 (br s, 2H), 6.63 - 6.56 (m, 3H), 6.47 (m, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.57 (d, 1H, $J = 11$ Hz), 4.09 (t, 1H, $J = 12$ Hz), 3.93 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, $J = 9$ Hz), 3.26 (s, 3H), 3.18 (br m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 2.76 (s, 3H), 2.06 (dd, 1H, $J = 14$ Hz, 2 Hz), 1.60 (s, 3H), 1.48 - 1.46 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 4H), 1.13 (d, 3H, $J = 6$ Hz), 0.80 (s, 3H).
- [1815] **실시예 32**
- [1816] 하기 기재되고 도 37에 도시된 바와 같이 화합물 84를 합성하였다._
- [1817] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(2-아미노)벤즈아미드 (84)
- [1818] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-니트로)벤즈아미드:
- [1819] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 30 mg, 0.046 mmol) 및 2-니트로벤조산 (83) (15 mg, 0.092 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (26 mg, 71%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{47}N_4O_{12}Cl$ 의 계산치, 798.3; 실측치 799.3 ($M+H$), 821.3 ($M+Na$).
- [1820] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(2-아미노)벤즈아미드 (84):
- [1821] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (24 mg, 0.038 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여

백색 고체를 생성하였다 (13 mg, 54%). MS (ESI, pos.): $C_{39}H_{49}N_4O_{10}Cl$ 의 계산치, 768.3; 실측치 769.0 (M+H). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16 (m, 1H), 7.08 (d, 1H, J = 6 Hz), 6.92 (s, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.71 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.63 (t, 1H, J = 7 Hz), 6.57 (m, 1H), 6.47 (dd, 1H, J = 15 Hz, 11 Hz), 6.27 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.20 (br s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.59 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.15 (d, 1H, J = 12 Hz), 2.99 (d, 1H, J = 12 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.73 (t, 1H, J = 14 Hz), 2.26 (m, 1H), 1.75 (d, 1H, J = 12 Hz), 1.69 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.50 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 4H), 0.90 (s, 3H).

[1822] **실시예 33**

[1823] 하기 기재되고 도 38에 도시된 바와 같이 화합물 86을 합성하였다.

[1824] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(4-메톡시-2-아미노)벤즈아미드 (86)

[1825] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-메톡시-2-니트로)벤즈아미드:

[1826] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 30 mg, 0.046 mmol) 및 4-메톡시-2-니트로벤조산 (85) (18 mg, 0.092 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (18 mg, 47%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{49}N_4O_{13}Cl$ 의 계산치, 828.3; 실측치 829.4 (M+H), 851.3 (M+Na).

[1827] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(4-메톡시-2-아미노)벤즈아미드 (86):

[1828] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (18 mg, 0.022 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (15 mg, 84%). MS (ESI, pos.): $C_{40}H_{51}N_4O_{11}Cl$ 의 계산치, 798.3; 실측치 799.1 (M+H). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 6.94 (s, 1H), 6.85 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.79 (dd, 1H, J = 9 Hz, 3 Hz), 6.67 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.65 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 15 Hz, 12 Hz), 6.27 (s, 1H), 5.76 (m, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.36 (t, 1H, J = 11 Hz), 4.01 (s, 3H), 3.93 (br s, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.52 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.39 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.99 (d, 1H, J = 10 Hz), 2.94 (s, 3H), 2.72 (t, 1H, J = 13 Hz), 2.26 (dd, 1H, J = 15 Hz, 3 Hz), 1.74 (d, 1H, J = 14 Hz), 1.70 (s, 3H), 1.55 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.35 - 1.30 (m, 4H), 0.90 (s, 3H).

[1829] **실시예 34**

[1830] 하기 기재되고 도 39에 도시된 바와 같이 화합물 88을 합성하였다.

[1831] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-모르폴리노-4-아미노)벤즈아미드 (88)

[1832] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-모르폴리노-4-니트로)벤즈아미드:

[1833] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 30 mg, 0.046 mmol) 및 3-모르폴리노-4-니트로벤조산 (87) (23 mg, 0.092 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 황색 고체를 생성하였다 (28 mg, 70%). MS (ESI, pos.): $C_{43}H_{54}N_5O_{13}Cl$ 의 계산치, 883.3; 실측치 884.5 (M+H), 906.3 (M+Na).

[1834] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-모르폴리노-4-아미노)벤즈아미드 (88):

[1835] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (28 mg, 0.032 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 회백색 고체를 생성하였다 (12 mg, 52%). MS (ESI, pos.): $C_{43}H_{56}N_5O_{11}Cl$ 의 계산치, 853.4; 실측치 853.9 (M+H), 875.9 (M+Na). 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.12 (s, 1H), 7.02 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 2 Hz), 6.81 (d, 1H, J = 11 Hz), 6.61 (d, 1H, J = 8 Hz), 6.48 (dd, 1H, J = 16 Hz, 12 Hz), 6.29 (s, 1H), 5.77 (dd, 1H, J = 15 Hz, 9 Hz), 5.48 (m, 1H), 4.89 (dd, 1H, J = 12 Hz, 3 Hz), 4.34 (t, 1H, J = 12 Hz), 4.19 (br m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 - 3.75 (m, 5H), 3.53 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.15 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.07 (d, 1H, J = 10 Hz), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.73 (m, 5H), 2.22 (dd, 1H, J = 14 Hz, 3 Hz), 1.71 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.54 - 1.49 (m, 1H), 1.47 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.33 (d, 3H, J = 7 Hz), 1.30 (m, 1H), 0.88 (s, 3H).

[1836] 실시예 35

[1837] 하기 기재되고 도 40에 도시된 바와 같이 화합물 90을 합성하였다.

[1838] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-(3-아세트아미도-4-아미노)벤즈아미드 (90)

[1839] 단계 A: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-아세트아미도-4-니트로)벤즈아미드:

[1840] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (**9**, 50 mg, 0.077 mmol) 및 3-아세트아미도-4-니트로벤조산 (**89**) (29 mg, 0.129 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 솜털같은 (fluffy) 옅은 황색 고체를 생성하였다 (36 mg, 54%). MS (ESI, pos.): $C_{41}H_{50}N_5O_{13}Cl$ 의 계산치, 855.3; 실측치 839.1 (M-H₂O), 857.1 (M+H), 879.1 (M+Na).

[1841] 단계 B: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-(3-아세트아미도-4-아미노)벤즈아미드 (90):

[1842] 실시예 5의 단계 B의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (35 mg, 0.042 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (19 mg, 57%). MS (ESI, pos.): $C_{41}H_{52}N_5O_{11}Cl$ 의 계산치, 825.3; 실측치 808.4 (M-H₂O), 826.4 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.98 (d, 1H, J = 9 Hz), 6.91 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.58 (m, 3H), 5.97 (s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 5.34 (m, 3H), 4.60 (d, 1H, J = 12 Hz), 4.10 (t, 1H, J = 12 Hz), 3.93 (s, 3H), 3.50 (d, 1H, J = 9 Hz), 3.33 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16 (d, 1H, J = 12 Hz), 2.97 (s, 3H), 2.79 (m, 4H), 2.07 (d, 1H, J = 13 Hz), 1.95 (s, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.29 (m, 3H), 1.13 (d, 3H, J = 6 Hz), 0.81 (s, 3H).

[1843] 실시예 36

[1844] 하기 기재되고 도 41에 도시되는 바와 같이 화합물 100을 합성하였다.

[1845] 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-Cit-Val-cap-디브로모메틸아크릴 (100)

[1846] 단계 A: 3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐 클로라이드 (92):

[1847] 자석 교반기 및 질소 주입구가 장착된 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 3-브로모-2-브로모메틸-프로피온산 (**91**, 1.0 g; 4.1 mmol) 및 염화티오닐 (3.0 mL)을 충전하였다. 이러한 용액을 가열하여 3h 동안 환류시키고, 0.90 g의 갈색 오일로 농축시켰다 (84% 수율). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.85 - 3.75 (m, 4H), 3.60 (pentet, 1H, J = 9 Hz).

[1848] 단계 B: 6-아미노-헥사노익산 tert-부틸 에스테르 (94):

[1849] 자석 교반기 및 질소 주입구가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 6-아미노헥사노익산 (**93**, 2.0 g; 15 mmol) 및 염화티오닐 (5.0 mL; 69 mmol; 4.5 equiv.)을 충전하였다. 이러한 용액을 30 °C 이하에서 2h 동안 교반하고, 진공하에 농축시켜 건조하였다. 황갈색의 반-고체에 t-BuOH (5.0 mL; 87 mmol; 5.7 equiv.) 중 중탄산나트륨 슬러리 (2.6 g; 30 mmol; 2.0 equiv.)를 첨가하고, 상기 슬러리를 주변온도에서 추가 2h 동안 교반하였다. 진공하 40 °C에서 부탄올을 제거하였다. 상기 진한 (thick) 백색 슬러리를 에틸 아세테이트로 희석하고, 4 부분 (portion)의 1 N NaOH, 3 부분의 H₂O, 1 부분의 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 2.2 g의 무색 오일을 수득하였다 (77% 수율). MS (ESI, pos.): $C_{10}H_{21}NO_2$ 의 계산치, 187.3; 실측치 188.4 (M+H), ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.68 - 2.64 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.48 - 1.38 (m, 9H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 1.09 (m, 2H).

[1850] 단계 C: 6-(3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐아미노)-헥사노익산 tert-부틸 에스테르 (95):

[1851] 자석 교반기 및 질소 주입구가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (5.0 mL) 중 6-아미노헥사노익산 tert-부틸 에스테르 (**94**, 0.50 g; 2.7 mmol) 및 디메틸아미도피리딘 (0.03 g; 0.27 mmol; 0.10 equiv.)을 충전하였다. 이러한 용액을 얼음욕을 이용하여 0 °C로 냉각시켰다. 3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐 클로라이드 (**92**, 0.90 g; 3.4 mmol; 1.2 equiv.)를 DCM (5 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0 °C에서 서서히 첨가하였다. 이를 교반하고 주변 온도로 밤새 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 유기

혼합물을 H₂O, 5% NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 상에서 정제하고, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 투명한 황색 오일을 0.49 g 수득하였다 (42% 수율). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (br s, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 3.36 - 3.29 (m, 2H), 2.89 - 2.83 (m, 1H), 2.24 - 2.20 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 4H), 1.44 - 1.35 (m, 11H).

[1852] 단계 D: 6-(3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐아미노)-헥사노익산 (96):

[1853] 자석 교반기 및 질소 주입구가 장착된 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM (10 mL) 중 6-(3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐아미노)-헥사노익산 tert-부틸 에스테르 (95, 0.26 g; 0.62 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (0.70 mL; 9.3 mmol; 15 equiv.)을 충전하였다. 이러한 용액을 주변 온도에서 밤새 교반하고, 농축시켜 건조하고, 아세토니트릴 및 H₂O (각각 1.0 mL) 중에 용해시키고, 동결시키고, 동결 건조시켜 0.22 g의 고체를 수득하였다 (100%). MS (ESI, pos.): C₁₀H₁₇Br₂NO₃의 계산치, 359.0; 실측치 358.0, 360.0, 362.0 (M+H), 380.0, 382.0, 384.0 (M+Na), 356.0, 358.0, 360.0 (M-H). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 11.97 (s, 1H), 8.20 - 8.16 (m, 1H), 3.58 - 3.56 (d, 4H), 3.11 - 3.04 (m, 2H), 3.02 - 2.97 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 1.54 - 1.37 (m, 4H), 1.33 - 1.29 (m, 2H).

[1854] 단계 E: Boc-Val-Cit-4-아미노벤조산 (97):

[1855] 실시예 1 단계 D의 생성물 (6, 100 mg, 0.254 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (61 mg, 0.279 mmol)를 가하여 둥근 바닥 플라스크에 넣고, THF (3 mL) 중 1 M NaOH (2 mL) 및 H₂O (1.5 mL)로 처리하여 표제 화합물을 제조하였다. 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 반응물을 주변 온도에서 밤새 교반하고, 진공하에서 농축시키고, 1 M HCl (2 mL)을 적가하여 pH 7로 중화시켰다. 상기 수성액을 에틸 아세테이트와 반응시키고, 유기 층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 회백색 고체를 생성하였다 (93 mg, 74%). MS (ESI, pos.): C₂₃H₃₅N₅O₇의 계산치, 493.5; 실측치 394.2 (M+1-Boc), 494.2 (M+H), 516.2 (M+Na).

[1856] 단계 F: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-Cit-Val-Boc (98):

[1857] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 Boc-Val-Cit-4-아미노벤조산 (97, 76 mg, 0.154 mmol) 및 메이탄신-N-메틸-L-알라닌 (9, 50 mg, 0.077 mmol)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (22 mg, 26%). MS (ESI, pos.): C₅₅H₇₇ClN₈O₁₅의 계산치, 1124.5; 실측치 1107.2 (M-H₂O), 1125.3 (M+H), 1147.2 (M+Na).

[1858] 단계 G: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-Cit-Val (99):

[1859] 이전 단계의 생성물 (98, 20 mg, 0.018 mmol)을 가하고 둥근 바닥 플라스크에 넣고, ACN (3 mL) 및 H₂O (1 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL)로 처리하여 표제 화합물을 제조하였다. 플라스크를 고무 마개로 밀봉하고, 질소로 퍼징하고, 반응물을 주변 온도에서 교반하였다. 48h 후, 반응물을 ISCO 시스템을 통해 30 g C18 RediSep Gold Aq 컬럼 상에서 직접 정제하였다 (구배 용출: 물 중 10 - 65% MeCN, 0.05% 아세트산, 둘 모두에서, 20 min 동안). 생성물 함유 분획을 배합하고, 진공하에서 부분적으로 농축시키고, 드라이 아이스 상에서 동결시키고, 동결 건조시켜 회백색 고체를 생성하였다 (8 mg, 46%). MS (ESI, pos.): C₅₀H₆₉ClN₈O₁₃의 계산치, 1024.5; 실측치 1007.2 (M-H₂O), 1026.2 (M+H).

[1860] 단계 H: 메이탄신-N-메틸-L-알라닌-N-4-아미노벤즈아미드-Cit-Val-카프릴레이트(BrMe)아크릴아미드 (100):

[1861] 실시예 5의 단계 A의 방법을 사용하여, 이전 단계의 생성물 (99, 8 mg, 0.008 mmol) 및 6-(3-브로모-2-브로모메틸-프로피오닐아미노)-헥사노익산 (96)으로부터 표제 화합물을 제조하여 백색 고체를 생성하였다 (8 mg, 75%). MS (ESI, pos.): C₆₀H₈₄Br₂ClN₉O₁₅의 계산치, 1363.4; 실측치 1363.1 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.32 (s, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 2H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.70-6.60 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.32 (br s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.37-5.29 (m, 3H), 4.86-4.70 (m, 3H), 4.52 (br s, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65-3.58 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.34-3.21 (m, 8H), 3.13-3.02 (m, 5H), 2.88 (s,

3H), 2.68 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 3H), 2.11-1.83 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.57-1.49 (m, 4H), 1.47-1.43 (m, 3H), 1.30-1.26 (m, 7H), 1.00-0.91 (m, 6H), 0.85 (s, 3H).

[1862] **실시예 37**

[1863] 컨주게이트 제조 및 특성

[1864] 하기 절차를 사용한 개시의 링커-페이로드 화합물에 5개 항체를 컨주게이션시켰다. 이러한 실험에 사용된 4개 표적화 항체는 다음과 같았다: (1) W02007002222A2에 기재된 바와 같은 클론 AB-PG1-XG1-006의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는 PSMA 항체, (2) W02007001851에서의 클론 3A5로부터 유래된 가변 영역을 갖는 항-MUC16 항체, 및 (3) W02015026907A1에 기재된 바와 같은 클론 H1H6765P 및 H1H6958N2의 중쇄 및 경쇄 가변 도메인을 갖는 2개 PRLR 항체. 모든 단클론 항체는 CHO 세포에서 발현시키고, 단백질을 A로 정제하였다. 또한, 종양학과 관련이 없는 항원으로부터 유래된 비-결합 이소형 대조군을 사용하였다.

[1865] **실시예 38**

[1866] 화합물 10의 컨주게이션 방법

[1867] 말레이미드의 컨주게이션 방법

[1868] 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 7.5 중의 항체 (1-10 mg/ml)를 37 °C에서 30 min 동안 1 mM 디티오프레이톨로 처리하였다. 겔 여과한 후 (G-25, pH 4.5 아세트산 나트륨), DMSO (10 mg/ml) 중 말레이미도 링커 페이로드 유도체 10, 15, 20, 25, 60, 및 78 (1.2 당량/SH 기)를 환원된 항체에 첨가하고, 혼합물을 1M HEPES (pH 7.4)를 이용하여 pH 7.0으로 조정하였다. 1h 후, 반응물을 과량의 N-에틸 말레이미드로 퀀칭하였다. 컨주게이트를 크기 배제 크로마토그래피로 정제하고, 멸균 여과하였다. 단백질 농도 및 페이로드 대 항체 비를 UV 분광 분석으로 측정하였다. 크기 배제 HPLC로 사용된 모든 컨주게이트가 >95% 단클론성이라는 것을 확인하고, RP-HPLC로 <0.5% 비-컨주게이션된 링커 페이로드가 존재한다는 것을 확인하였다. 모든 컨주게이션된 항체를 문헌 [Hamblett *et al*, Cancer Res 2004 10 7063 참고]에 따른 링커 페이로드 부하 값에 대한 UV로 분석하였다. 수율 및 페이로드 대 항체 비를 표 1에 기록한다.

[1869] **실시예 39**

[1870] 활성 에스테르의 컨주게이션 방법

[1871] 50 mM HEPES, 150 mM NaCl, pH 8.0, 및 15% (v/v) DMA 중의 항체 (1-10 mg/ml)를 주변 온도에서 1-2h 동안 6배 과량의 화합물 77과 컨주게이션하였다. 컨주게이트를 크기 배제 크로마토그래피로 정제하고, 멸균 여과하였다. 단백질 및 링커 페이로드 농도를 UV 분광 분석으로 측정하였다. 크기 배제 HPLC로 사용된 모든 컨주게이트가 >95% 단클론성이라는 것을 확인하고, RP-HPLC로 <0.5%가 비-컨주게이션된 링커 페이로드가 존재한다는 것을 확인하였다. 단백질을 근거로 수율을 표 1에 기록한다. 모든 컨주게이션된 항체를 문헌 [Hamblett *et al*, Cancer Res 2004 10 7063 참고]에 따른 링커 페이로드 부하 값에 대한 UV로 분석하였다. 수율 및 페이로드 대 항체 비를 표 1에 기록한다.

표 1

표 1

화합물	$\epsilon_{252 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$	$\epsilon_{280 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$
10	45990	20600
15	68900	26500
20	65000	33000
25	64550	25550
60	32000	8600
63	53500	22300
77	44500	17166
78	47600	15600
항체	$\epsilon_{252 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$	$\epsilon_{280 \text{ nm}} (\text{cm}^{-1} \text{ M}^{-1})$
PSMA	77652	224320
MUC16	85888	247360
PRLR	80673	220420
PRLR-Q	82000	195400
이소형 대조군	75113	218360
이소형 대조군-Q	68741	203757
항체 컨주게이트	페이로드: 항체 (UV)	수율 (%)
PSMA-10	2.4	70
MUC16-10	1.5	50
이소형 대조군-10	2.4	75
PSMA-25	2.5	65
MUC16-25	2.0	40
이소형 대조군-25	2.5	65
PSMA-60	3.9	60
MUC16-60	1.5	40
PRLR-60	3.8	70
이소형 대조군-60	3.1	70
PRLR-Q-63	2.9 (3.3 ESI-MS)	60
이소형 대조군-Q-63	3.2 (3.1 ESI-MS)	60
PSMA-77	4.0	55
MUC16-77	2.8	40
PRLR-77	4.3	70
이소형 대조군-77	3.9	65
PSMA-78	NA	NA
MUC16-78	2.0	40
PRLR-78	2.8	50
이소형 대조군-78	4.0	70

[1872]

[1873] 실시예 40

[1874] 시험관내 링커-페이로드 세포-비함유 효소 분석

[1875] 카텝신 B 항온처리

[1876] 시험관내 세포-무함유 분석 절차를 문헌[Dubowchik, et al. Bioconjugate Chem. **2002** 13 855 참고]로부터 채택하였다. 링커 페이로드 10을 25 mM 아세트산 나트륨 완충제, 1 mM EDTA, pH 5.0 중에서 최종 100 $\mu\text{g/mL}$ 로 설정하고, 37 °C 예비-항온처리 (pre-incubation) 하였다. 카텝신 B (Sigma # C8571)를 1 당량의 30 mM DTT, 15 mM EDTA 대 2 당량의 카텝신 B 스톱과 함께 15분 동안 실온에서 활성화시켰다. 활성화된 카텝신 B 용액을 1:20의 물비 (활성화된 카텝신 B 대신 정제된 H_2O 를 대조군 샘플에 첨가하였음)의 기질 용액에 첨가하였다. 샘플을 37 °C에서 밤새 항온처리하고, 생성된 샘플을 Q1 Scan을 통해 LC-MS로 검출한다.

[1877] LC-MS 검출

[1878] 샘플을 12,000 g에서 5분 동안 원심분리한다. 상청액을 회수하고, 상청액으로부터 20 $\mu\text{L/min}$ 에서 0.3 ml/min의

30:70 이동상 B:A (이동상 A: H₂O 중 0.1% FA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% FA)의 배합된 용합물을 액체 크로마토그래피-질량 분광분석 (Thermo Quantiva)하여 분석하였다. MS1을 링커 페이로드 또는 페이로드의 분자이온 검출에 적절한 범위로 설정하였다. 상청액은 질량 791.27 M+Na (C₃₉H₄₉ClN₄O₁₀의 단일 동위원소 질량 계산치, 768.31)를 갖는 예측된 페이로드인, *p*-아미노-벤즈아미드 메이탄시노이드 (27)를 함유하였고, 카텝신 B가 없는 대조군 샘플은 질량 1240.50 M+Na (C₆₀H₈₀ClN₉O₁₆의 단일 동위원소 질량 계산치, 1217.54)를 갖는 10을 함유하였다. 대조군 샘플에서 예측된 페이로드 분자 이온이 검출되지 않았다.

[1879] 이러한 실시예의 결과는, 10의 카텝신 B 단백질분해가 효소가 존재하는 세포 내 ADC의 내재화 이후에만 발생해야 하기 때문에 중요한 것이다. 항체가 세포독성 페이로드를 표적화된 세포에 직접 전달하기 때문에 표적을 벗어난 효과 (off target effect)가 감소될 것이다.

[1880] 실시예 41

[1881] 시험관내 세포독성 분석

[1882] 이러한 실시예에서, 다양한 항체-약물 컨주게이트 또는 이와 관련된 페이로드의 시험관내 종양세포 발현-항원을 사멸하는 능력을 평가하였다.

[1883] Ovar3 (Muc16+) 또는 C4-2 (PSMA+) 세포를 완전 성장 배지 중 웰 당 3000 (C42) 세포로 96 웰 플레이트에 시딩하고, 밤새 성장시켰다. 세포 생육력 곡선에 대해서, 연속 희석된 컨주게이트 또는 페이로드를 300 nM 내지 5 pM의 최종 농도로 세포에 첨가하고, 3일 동안 항온처리하였다. 생육력을 측정하기 위하여, 세포를 CCK8 (Dojindo)와 함께 최종 1-3 h 동안 항온처리하고, 450nm (OD₄₅₀)에서의 흡광도를 Victor (Perkin Elmer) 상에서 측정하였다. 디기토닌 (40 nM) 처리된 세포로부터 측정된 백그라운드 OD₄₅₀ 값을 모든 웰로부터 감산하고, 생육력을 비처리된 대조군의 백분율로 표현한다. 10-포인트 반응 곡선 (GraphPad Prism)에 대해 4개-파라미터 로지스틱 방정식으로부터 IC₅₀ 값을 측정하였다. 모든 컨주게이트 곡선 및 IC₅₀ 값을 페이로드 등가에 대해 교정하였다.

[1884] 271배 이상의 이소형 대조군 결합으로 PSMA를 자연적으로 발현하는 C4-2세포 (전립선암 세포주)에서, 메이탄시노이드 컨주게이트 PSMA-10 및 PSMA-25는 각각 0.11 및 0.59 nM의 IC₅₀ 값을 보유하였다 (도 2-5). 페이로드 27 및 33 단독으로는 각각 0.20 및 0.55의 IC₅₀ 값을 가졌다. 네이키드 PSMA 항체 및 이소형 대조군은 분석된 농도에서 어떤 항-증식성 활성화도 나타내지 않았다.

[1885] 320배 이상의 이소형 대조군 결합으로 MUC16을 자연적으로 발현하는 Ovar-3 세포 (난소암 세포주)에서, 메이탄시노이드 컨주게이트 MUC16-10 및 MUC16-25는 각각 0.74 및 0.63 nM의 IC₅₀ 값을 보유하였다 (도 2-5). 페이로드 27 및 33 단독으로는 각각 0.06 및 0.11의 IC₅₀ 값을 가졌다. 네이키드 MUC16 항체 및 이소형 대조군은 분석된 농도에서 어떤 항-증식성 활성화도 나타내지 않았다.

[1886] 표 2는 Ovar3 (Muc16+) 또는 C4-2 (PSMA+) 세포에서 페이로드 단독의 항-증식성 능력을 나열한다. 모든 화합물은 한자리수 피코몰 IC₅₀ 또는 그 부근의 화합물 35 및 37와 함께 나노몰 이하의 활성을 보유한다.

표 2

C4-2			Ovcar3	
화합물 #	IC50 (nM)	사멸 (%)	IC50 (nM)	사멸 (%)
29	0.27	83	0.13	93
33	0.45	86	0.20	93
31	0.10	82	0.04	93
27	0.20	84	0.09	92
35	0.004	84	<0.01	93
37	0.01	86	<0.01	94

[1887]

[1888] 실시예 42

[1889] 항체 발현

[1890] 분석/실험 유형: 부위-특이적 컨주게이션 모티프를 함유하도록 변형된 항체의 클로닝, 발현 및 정제.

[1891] 이러한 실시예는 트랜스글루타미나제 반응으로 부위-특이적 컨주게이션을 허용하는 아미노산 서열을 갖는 항체의 생성을 제공한다.

[1892] 항체를 생성하기 위하여, 인간 IgG1 (UiprotKB 수탁 번호 P01857의 아미노산 1 내지 330)의 CH1, CH2, 및 CH3 도메인을 코딩하는 플라스미드 상에 돌연변이 유발을 수행하여, QuikChange Lightning Multi Site-Directed Mutagenesis Kit (Agilent, # 210516)를 이용해 위치 180에서 N 내지 Q 돌연변이를 생성하였다. 2개 항체 가변 영역 중쇄 (VH) 단편, 1개 항-인간 PRLR 항체 H1H6958N2 (국제특허출원 WO 2015026907 A1)의 VH 코딩 영역 및 외인성 항원을 인식하는 이소형 대조군 항체의 또 다른 VH 코딩 영역을 선택하였다. Kapa HiFi DNA 폴리머라제 (Kapa Biosciences; # KK2102)를 이용하여 이들 2개 항체의 VH 영역을 증폭시키기 위하여 프라이머를 디자인하였다 (idtdna.com). PCR 증폭이 진행되는 동안, 인간 IgG1 N180Q 돌연변이를 함유하는 플라스미드를 LguI 효소 (Fermentas, # FD1934)를 이용하여 37 °C에서 30분 동안 절단하였다. 일단 증폭이 완료되면, 절단된 인간 IgG1 플라스미드 및 2개 PCR 생성물을 SYBR Safe 염료를 함유하는 1% 아가로스 겔 (Life Technologies, # S33102) 상에서 주형시켰다. 적절한 크기의 밴드를 확인하고, 깨끗한 면도날을 사용하여 겔로부터 잘라내었다. 모든 잘라낸 생성물을 Gel Extraction kit (Qiagen, #28704)를 사용하여 정제하였다. 이어서, 3:1의 절단된 인간 IgG1 벡터 대 VH PCR 생성물 비를 사용하여 인-퓨전 클로닝 반응 (Clontech, # 638911)을 수행하였고, 이후 50 °C에서 15분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 각 반응물을 Mix 및 Go 컴피턴트 세포 (competent cell) (Zymo, # T3007)로 형질전환시키고, 얼음 상에서 5분 동안 항온처리하고, 컴피턴트 세포를 LB + 카르베니실린 플레이트 (Teknova, VWR, # 101320-126) 상에 플레이팅 하고, 이를 37 °C에서 밤새 항온처리하였다.

[1893] 다음날, 단일 콜로니를 플레이트로부터 100 µg/mL 카르베니실린을 함유하는 LB 브로쓰로 접종하고, 37 °C에서 탁상용 항온처리기 내 교반하면서 밤새 성장시켰다. 이어서, 세포를 원심분리하여 펠릿화하고, PureLink HiPure Plasmid miniprep kit (Thermo Fisher, #K210003)를 사용하여 Hamilton Starlet robot 상에서 미니프랩하였다. 정제된 DNA를 시퀀싱하고, Sequencer software (GeneCodes)를 사용하여 결과를 분석하였다. Mix 및 Go 컴피턴트 세포로의 재-형질전환을 위하여 결찰 반응물로부터의 클론을 선별하고, 얼음 상에서 5분 동안 항온처리하고, 컴피턴트 세포를 카르베니실린을 함유하는 LB 플레이트 상에 플레이팅하고, 이를 37 °C에서 밤새 항

온처리하였다.

[1894] 다음날, 단일 콜로니를 각 플레이트로부터 수집하고, 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린을 함유하는 LB 브로쓰에서 3 내지 4 h 동안 성장시켰다. 이어서, 샘플을 100 $\mu\text{g/mL}$ 카르베니실린을 함유하는 LB 브로쓰 내로 희석하고, 37 $^{\circ}\text{C}$ 진탕배양기로 옮겨 밤새 성장시켰다. 이어서, 2개 플라스미드 상에서 맥시프랩 DNA 추출을 수행하고, 전체 DNA 개방형 해독들을 시퀀싱하였다. 서열이 확인되면, 이전에 클로닝된 연계 (affiliated) 경쇄 DNA와 함께 중쇄 DNA를 안정적으로 CHO 세포주에 형질감염시켜 각각의 항체를 생산하였다.

[1895] N180Q Fc 돌연변이를 함유하는 H1H6958N2 (국제특허출원 WO 2015026907 A1)을 PRLR-Q로 지칭하고, N180Q Fc 돌연변이를 또한 함유하는 외인성 항원을 인식하는 이소형 대조군 항체를 ISOTYPE CONTROL-Q로 지칭한다.

[1896] **실시예 43**

[1897] 세균성 트랜스글루타미나아제 컨주게이션

[1898] PRLR-Q (MW 145438 Da) 및 이소형 대조군-Q (MW 144602 Da) 항체를 PBS pH 7.4 중 1-10 mg/mL로 컨주게이션하였다. 링커 페이로드 63을 항체에 대해 10 내지 25배 몰 과량으로 첨가하고, 항체 mg 당 1-5 단위의 세균성 트랜스글루타미나아제 (Zedira, T1001)를 첨가함으로써 효소 반응을 개시하고, 이를 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 4-16 h 동안 진탕하면서 항온처리하였다. 컨주게이트를 크기 배제 크로마토그래피로 정제하고 멸균 여과하였다. 단백질 및 링커 페이로드 농도를 UV 스펙트럼 분석으로 측정하였다. 크기-배제 HPLC로 사용된 모든 컨주게이트가 >95% 단량체성이라는 것을 확인하였다. 단백질을 근거로 표 1에 수율을 기록한다. 모든 컨주게이트 항체를 문헌 [Hamblett et al, Cancer Res 2004 10 7063 참조]에 따라 링커 페이로드 부하 값에 대해 UV 분석하였다. 또한, Acquity UPLC와 커플링된 Waters Synapt G2-Si QTOF 질량 분광분석을 사용하여 링커 페이로드 부하값에 대해 ESI-MS로 컨주게이트를 분석하였다. 25 min 구배 (분: 이동상 B의 백분율; 0:20%, 1:20%, 18:40%, 18.1:90, 20:95%, 20.8:95%, 20.9:20% 25:20%)로 C4 컬럼 (Waters protein BEH C4, 50 mm X 1 mm, 1.7 μm) 상에서 크로마토그래피 분리를 달성하였다. 이동상 A는 물 중 0.1% 포름산이고, 이동상 B는 아세트오니트릴 중 0.1% 포름산이었다. 유속을 100 $\mu\text{L/min}$ 으로 설정하였다. 다음에 나열된 바와 같은 주요 파라미터를 이용하여 m/z 700-5000로부터 25 min 동안 검출기 TOF 스캔을 설정하였다: [모세관 전압 3.2 kV; 샘플링 콘 (Sampling Cone) 150; 소스 오프셋 (Source Offset) 80; 소스 온도 120 $^{\circ}\text{C}$; 탈용매화 온도 500 $^{\circ}\text{C}$; 트랩 충돌 에너지 30; 트랜스퍼 충돌 에너지 오프; 가스 컨트롤 OFF; 리졸빙 사극자 (Resolving Quadrupole): LM 분해 4.7. 조합된 스펙트럼을 MassLynx software의 MaxEnt 함수를 이용하여 디컨볼루션하였다. 강도에 따라 가중되는 경우 생성된 분자 이온은 표 3에 나열된 부하량에 상응하였다. 실제 질량 스펙트럼을 도 42 및 43에 나열한다.

[1899] 표 3. 화합물 63에 대한 PRLR-Q 및 이소형 대조군-Q 컨주게이트의 강도-가중된 평균 링커-페이로드 부하량 요약

표 3

PRLR-Q-63				이소형 대조군-Q-63			
분자 이온 MW (Da)	상응 링커 페이로드 부하값	상대적 강도	강도 가중된 평균 부하량	분자 이온 MW (Da)	상응 링커 페이로드 부하값	상대적 강도	강도 가중된 평균 부하량
			3.3	146575	1	1648307	3.1
146864	2	1424490		147719	2	9007543	
148010	3	4716164		148868	3	20406614	
149151	4	4658294		150008	4	18048784	

[1900]

[1901] **실시예 44**

[1902] 비변형된 H1H6958N2, PRLR-Q, 및 PRLR-Q-63인 정제된 항-PRLR 항체에 결합하는 인간 PRLR에 대한 평형 해리 상수 (K_D 값)를 비아코어 (Biacore) 3000 기기를 이용한 실시간 표면 플라즈몬 공명 바이오센서를 사용하여 측정하였다. 단클론성 마우스 항-인간 Fc 항체 (GE, # BR-1008-39)와의 아민 커플링으로 비아코어 센서 표면을 먼저 유도체화하여 항-PRLR 단클론성 항체를 포획 (capture)하였다. 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서의 0.01M HEPES pH 7.4, 0.15M NaCl, 3mM EDTA, 및 0.05% v/v 계면활성제 트윈-20 (HBS-ET 러닝 완충제)중에서 모든 결합 연구를 수행하였다. HBS-ET 러닝 완충제 (40nM 내지 3.33nM 범위) 중 C-말단 myc-myc-헥사히스티딘 태그 (hPRLR-MMH; 특

허 문헌 WO 2015026907 A1에 기재된 서열 번호 401)로 발현된 상이한 농도의 인간 PRLR 세포외 도메인을 4 분간 50 $\mu\text{L}/\text{min}$ 의 유속으로 포획된 항-PRLR 항체 표면 상으로 주입하였고, HBS-ET 러닝 완충제에서의 이들의 해리를 8 분간 모니터링하였다. 실시간 센소그램을 스크리버 (Scrubber) 2.0c 곡선 피팅 소프트웨어를 이용하여 1:1 결합 모델에 피팅함으로써 동력학 결합 속도 상수 (k_a) 및 해리 속도 상수 (k_d)를 측정하였다. 다음과 같은 동력학 속도 상수로부터 결합 해리 평형 상수 (K_D) 및 해리 반감기 ($t_{1/2}$)를 계산하였다:

$$K_D (\text{M}) = \frac{k_d}{k_a}, \quad \text{및} \quad t_{1/2} (\text{min}) = \frac{\ln(2)}{60 \cdot k_d}$$

25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 상이한 항-PRLR 항체에 결합하는 hPRLR-MMH에 대한 결합 동력학 파라미터를 도 4에 도시한다. 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서, hPRLR-MMH는 1.09nM의 K_D 값을 갖는 모체 항체 H1H6958N2에 결합하였다. 인간 PRLR-MMH는 850pM의 K_D 값을 갖는 PRLR-Q 및 1.50nM의 K_D 값을 갖는 PRLR-Q-63에 결합하였다.

표 4: 25 $^{\circ}\text{C}$ 에서 hPRLR-MMH에 결합하는 항-PRLR 항체의 결합 동력학 파라미터

표 4

항체	mAb 캡처 수준 (RU)	100nM 결합된 hPRLR-MMH (RU)	k_a (1/Ms)	k_d (1/s)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (min)
H1H6958N2	141.3 \pm 0.8	38	4.17E+05	4.54E-04	1.09E-09	25
PRLR-Q	148.5 \pm 0.6	46	4.48E+05	3.79E-04	8.50E-10	30
PRLR-Q-63	153.7 \pm 0.7	45	3.80E+05	5.69E-04	1.50E-09	20

실시예 45

본 실시예는 본원에 제공된 컨주게이트에 대한 세포독성 분석을 제공한다. 63, 60, 77, 및 78로 컨주게이션되어 PRLR 발현 세포주를 사멸하는 항-PRLR 항체의 능력을 평가하기 위하여, 이전에 이의 세포 표면에서 인간 PRLR의 >27,000개 사본을 발현하는 것으로 확인된, T47D 관 암종 (ductal carcinoma) 세포주 (ATCC, # HTB-133)를 이용한 시험관내 세포독성 분석을 사용하였다.

분석을 위하여, 10% FBS, NEAA, 및 페니실린/스트렙토마이신 (완전 배지)으로 보충된 DMEM을 함유하는 배지 내 2,000 세포/웰의 백색 96 웰 플레이트 상에 T47D 세포를 시딩하였다. 이들을 37 $^{\circ}\text{C}$, 5% CO_2 에서 밤새 성장시켰다. 세포 생육력 곡선을 측정하기 위하여, 다음날 항체 약물 컨주게이트, 비컨주게이션된 항체, 또는 페이로드 비함유를 완전 배지 내 100 nM 내지 0.01 nM의 최종 연속 희석물 세포에 첨가하고, 이어서 이를 추가 5일 동안 항온처리하였다. ATP를 방출하도록 잔여 생존 세포를 용해하는 시약, ATP 분해를 방지하는 ATPase 억제제, 뿐만 아니라 발광 반응을 촉매하는 루시페린 및 루시페라제를 함유하는, CellTiter-GloTM 시약 (Promega, G7571)을 각 웰에 첨가한 후, 루시페라제 활성을 측정하였다. 배양물 내 사멸 세포는 ATP를 합성하지 않을 것이기 때문에, CellTiter-Glo 첨가 이전의 생존 세포만이 유일한 ATP 공급원일 것이고, 임의의 방출된 ATP는 내인성 ATPase를 통해 파괴될 것이다. 상대적 광 단위 (RLU: relative light units)를 Victor 광도계 (PerkinElmer) 상에서 측정하였고, 10-포인트 반응 곡선상에서 4개-파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 결과를 측정하였다 (GraphPad Prism). 모든 측정된 값 및 계산된 IC_{50} 값을 페이로드 등가물로 교정하였다. 모든 IC_{50} 값을 nM 농도로 표시하고, 사멸률 (%)을 시험된 가장 높은 농도에 대해 보고하였다. 결과를 도 45 내지 48에 요약한다.

도 44에 도시된 바와 같이, 63으로 부위-특이적으로 컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR-Q-63)는 1.1 nM의 IC_{50} 및 55%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. 페이로드 비함유 29는 0.07nM의 IC_{50} 및 67%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. 63으로 컨주게이션된 이소형 대조군 항체 (ISOTYPE CONTROL-Q-63)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았고, 비컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR-

Q)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았다.

[1911] 도 45에 도시된 바와 같이, **60**으로 컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR-**60**)는 0.6 nM의 IC₅₀ 및 60%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. 페이로드 비함유 **49**는 0.03 nM의 IC₅₀ 및 69%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. **60**으로 컨주게이션된 이소형 대조군 항체 (ISOTYPE CONTROL-60)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았고, 비컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았다.

[1912] 도 46에 도시된 바와 같이, **77**로 컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR-**77**)는 0.4 nM의 IC₅₀ 및 69%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. 페이로드 비함유 **27**은 0.1 nM의 IC₅₀ 및 67%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. **77**로 컨주게이션된 이소형 대조군 항체 (ISOTYPE CONTROL-77)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았고, 비컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았다.

[1913] 도 47에 도시된 바와 같이, **78**로 컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR-**78**)는 0.9 nM의 IC₅₀ 및 61%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. 페이로드 비함유 **27**은 0.1 nM의 IC₅₀ 및 67%의 최대 사멸률을 갖는 T47D 세포의 세포독성을 입증하였다. **78**로 컨주게이션된 이소형 대조군 항체 (ISOTYPE CONTROL-78)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았고, 비컨주게이션된 항-PRLR 항체 (PRLR)는 T47D 세포의 어떤 사멸도 입증하지 않았다.

[1914] 표 5는 Ovc3 (Muc16+), C4-2 (PSMA+), 및 T47D (PRLR+) 세포에서 페이로드 단독의 항-증식성 능력을 나열한다.

표 5

# 화합물	C4-2		Ovc3		T47D	
	IC ₅₀ (nM)	사멸 (%)	IC ₅₀ (nM)	사멸 (%)	IC ₅₀ (nM)	사멸 (%)
29	0.27	83	0.13	93	0.07	67
33	0.45	86	0.20	93		
31	0.10	82	0.04	93		
27	0.20	84	0.09	92		
35	0.004	84	<0.01	93		
37	0.01	86	<0.01	94		
39					0.02	70
41					0.03	72
43					0.01	71
45					3.73	72
47					0.01	72
49					0.06	70
51					0.49	72
53					0.2	72
55					0.18	75
65					1.13	72
67					0.19	71
69					0.39	73
71					0.73	68
73					0.57	73
75						
86	0.73	90				
84	0.07	88				
90	>100	86				
80	1.3	91				
88	0.05	89				
82	19.95	93				

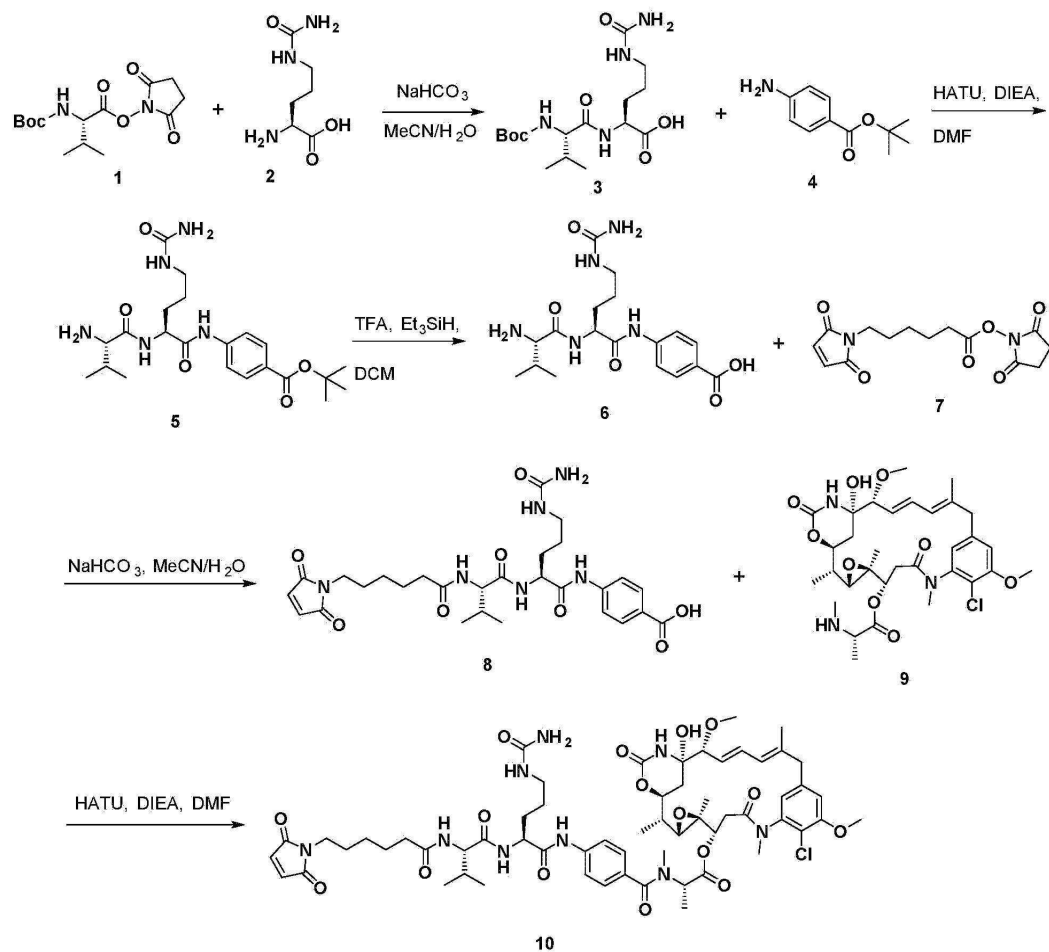
[1915]

[1916] 상기 기재된 실시형태 및 실시예는 단지 예시적이고 비제한적인 것으로 의도된다. 당업자는 통상적인 실험을 사용하여 다수의 증가물의 특정 화합물, 재료 및 절차를 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 모든 이러한 증가

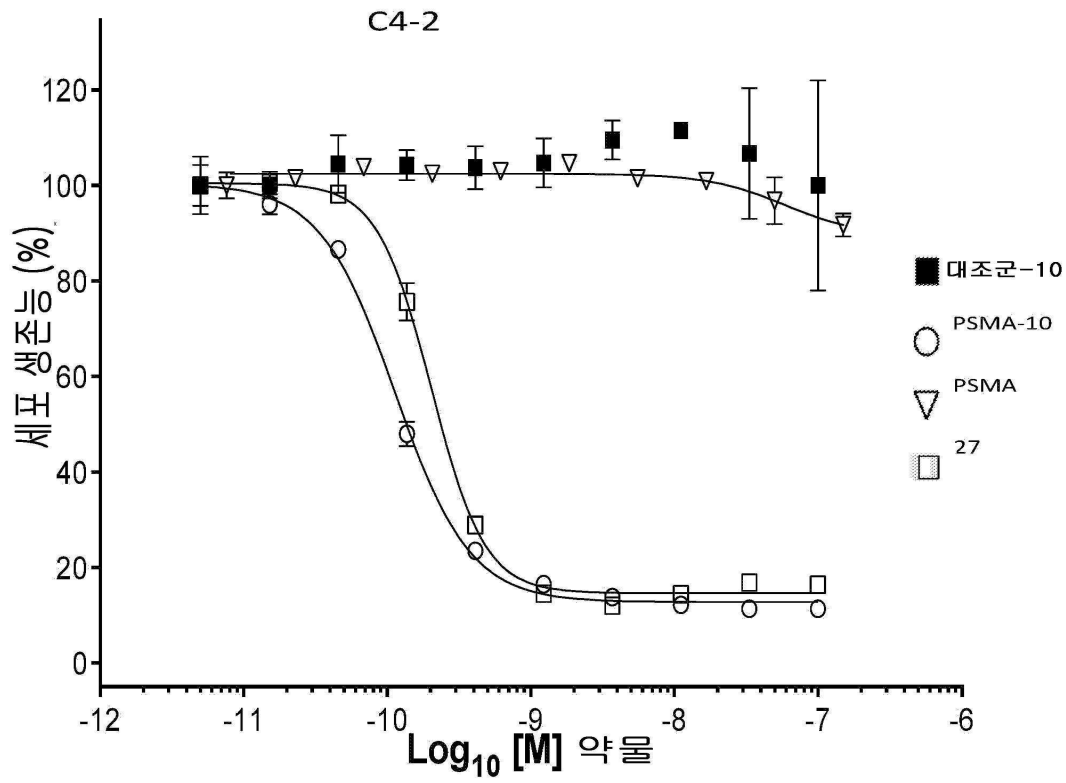
물은 상기 범위 내에 있는 것으로 간주되며, 첨부된 청구 범위에 포함된다.

도면

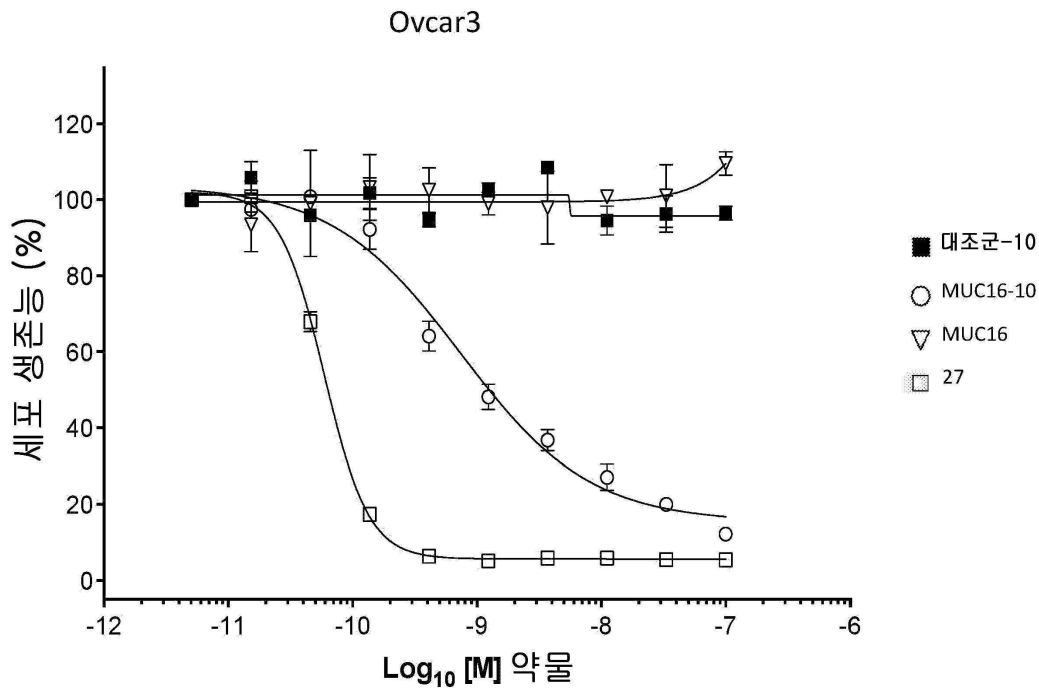
도면1



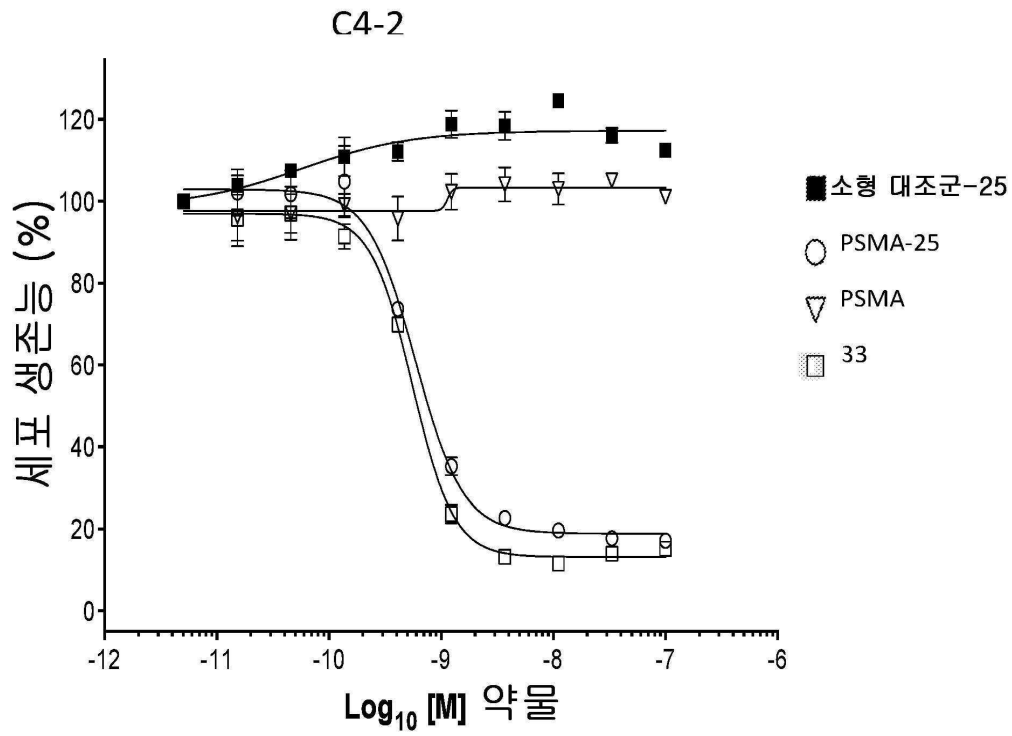
도면2



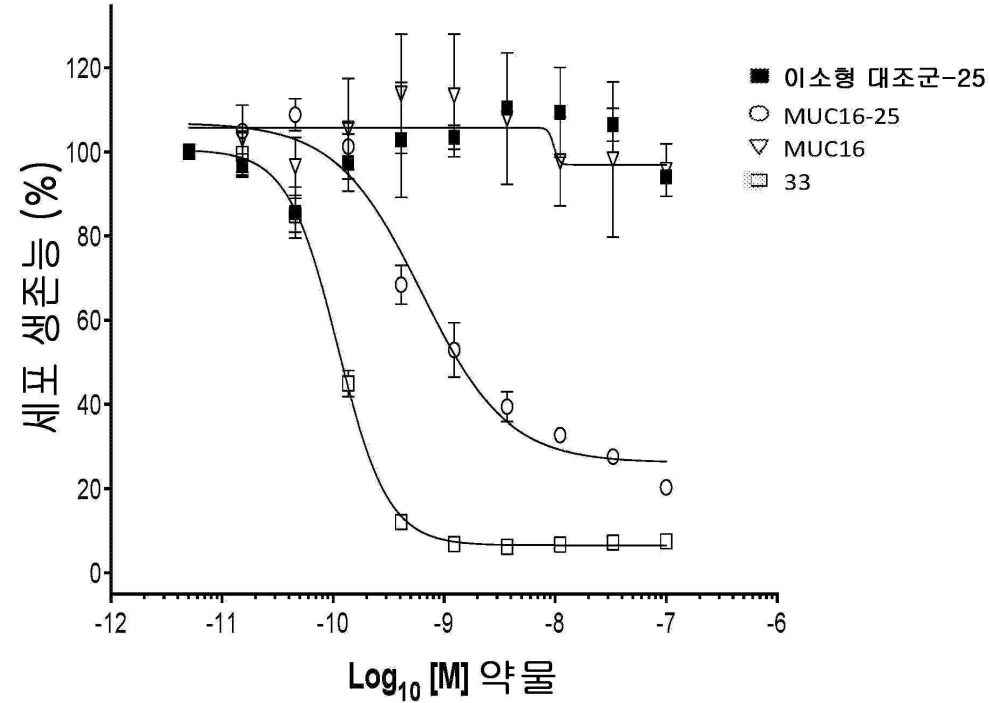
도면3



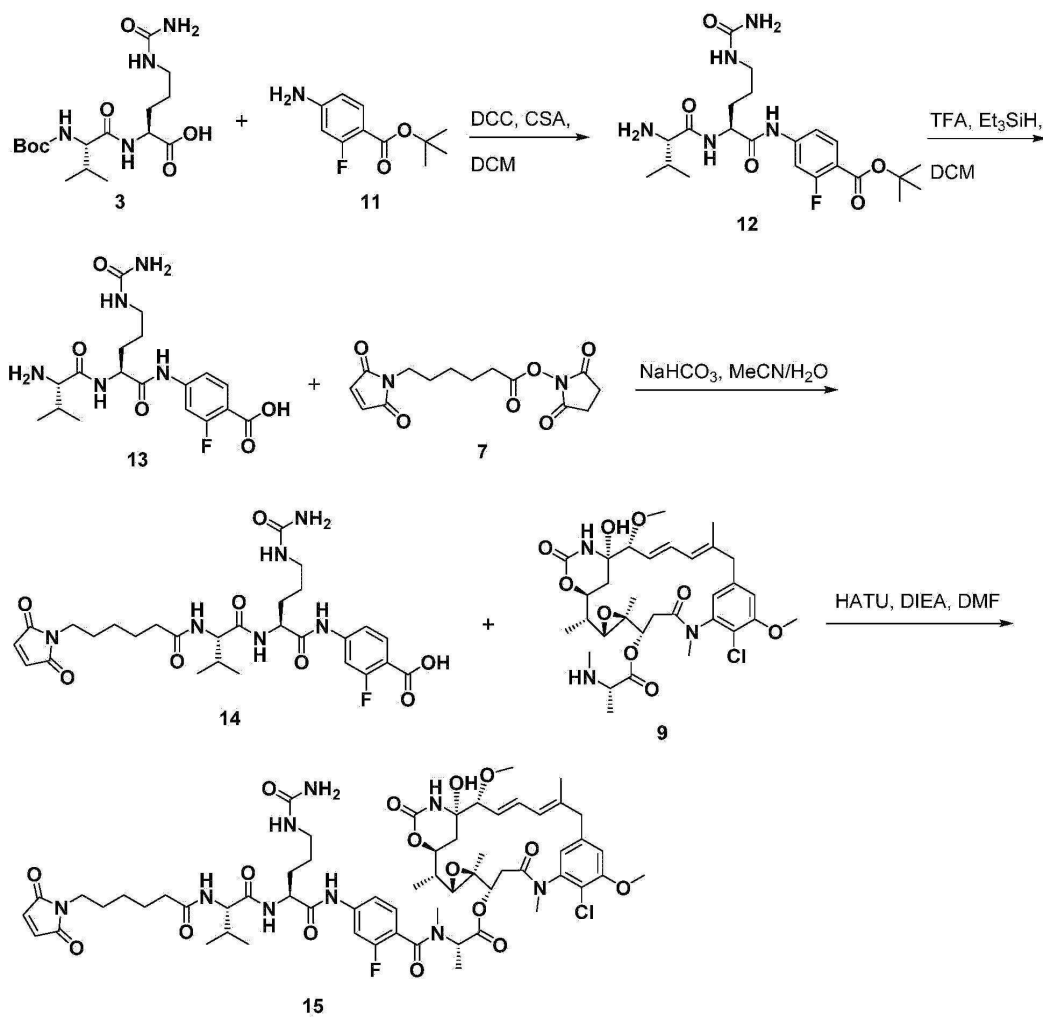
도면4



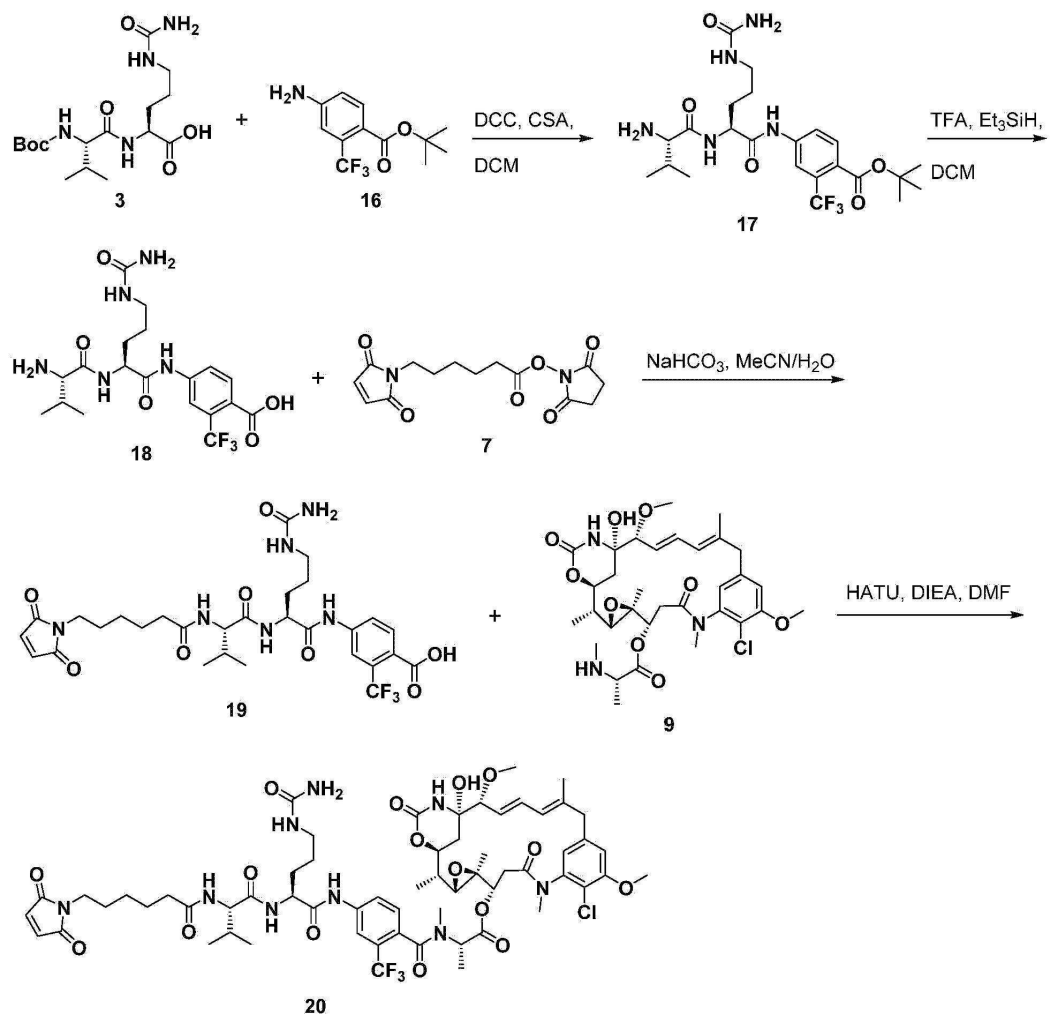
도면5



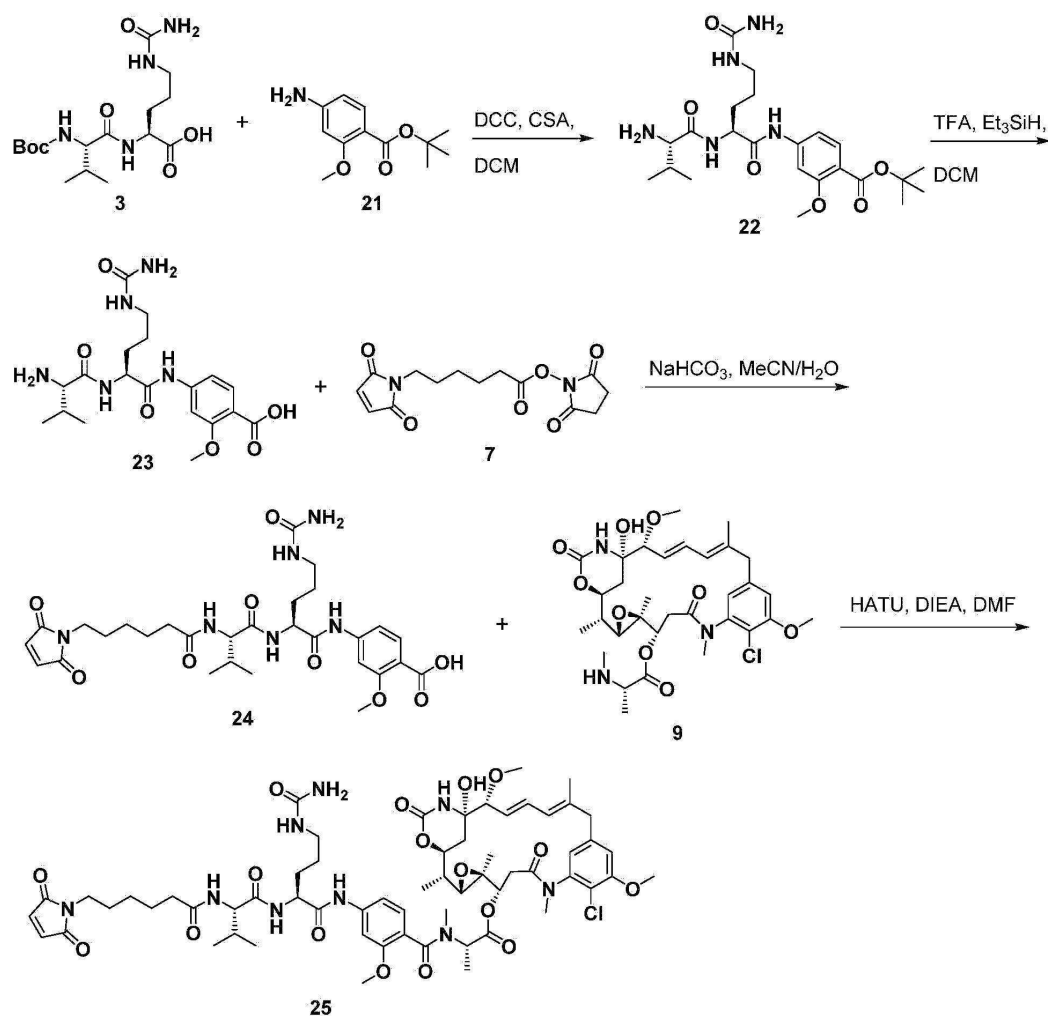
도면6



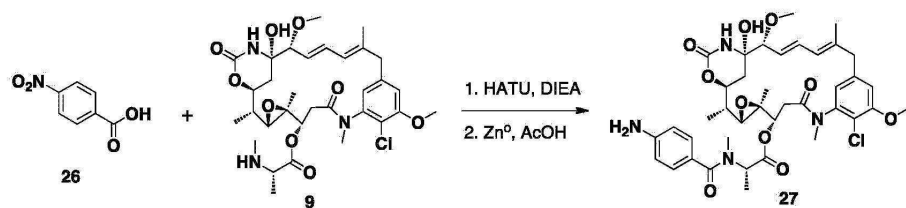
도면7



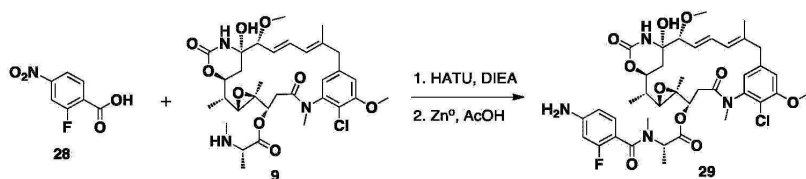
도면8



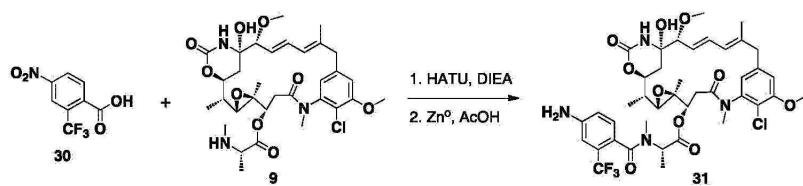
도면9



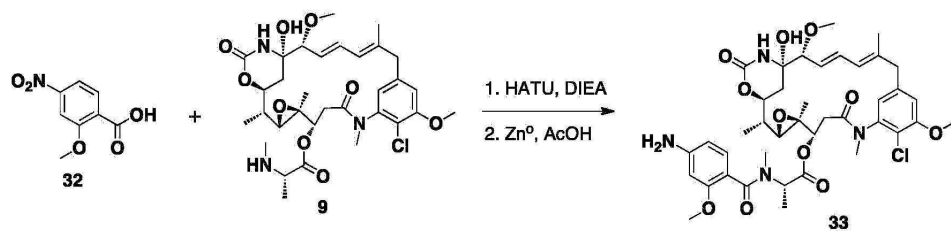
도면10



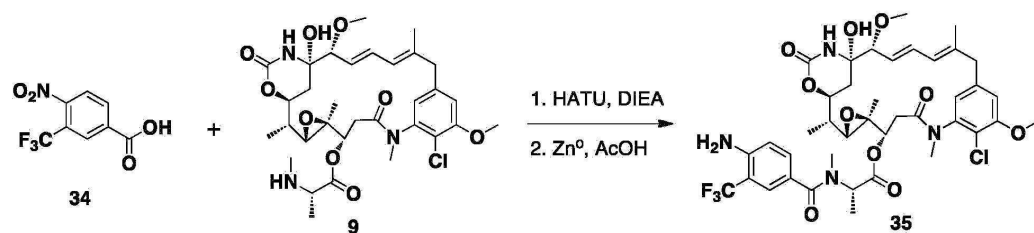
도면11



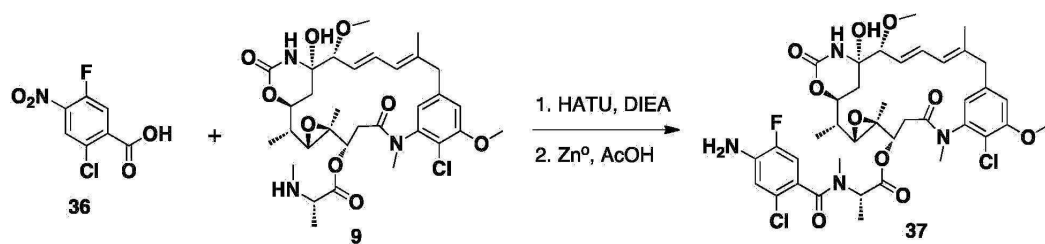
도면12



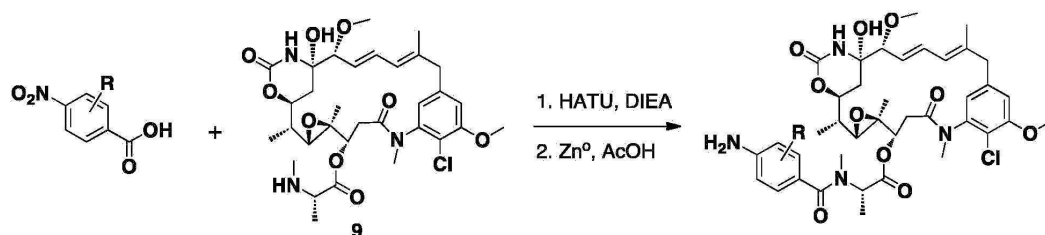
도면13



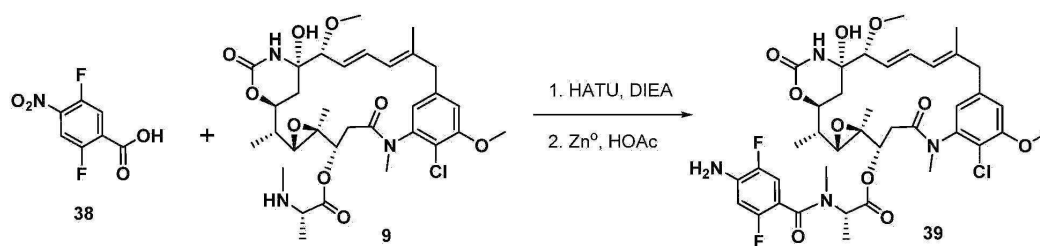
도면14



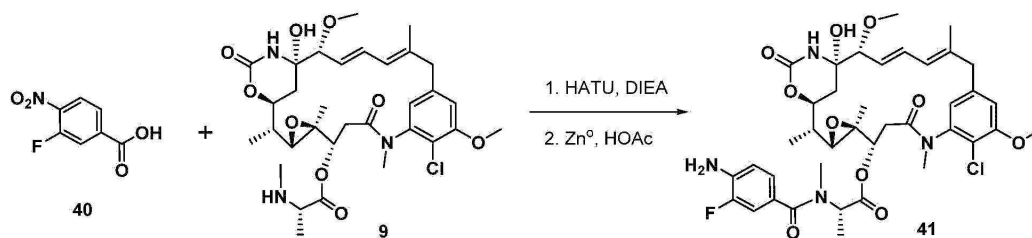
도면15



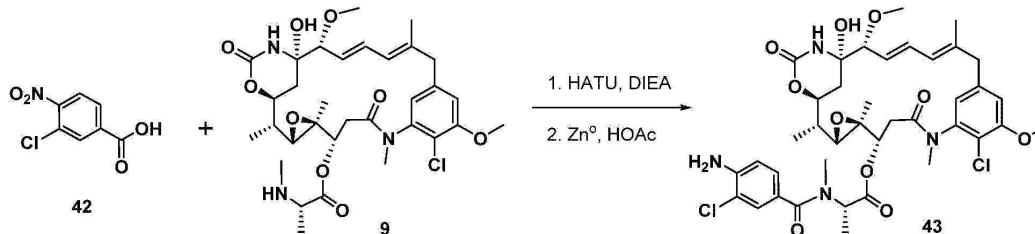
도면16



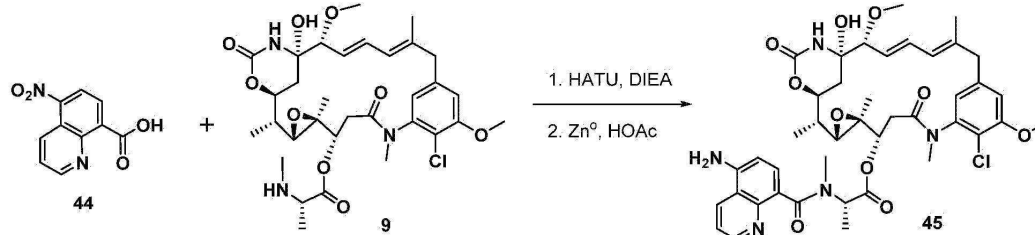
도면17



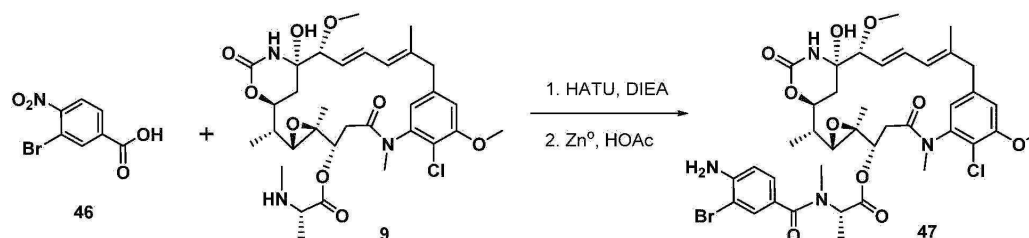
도면18



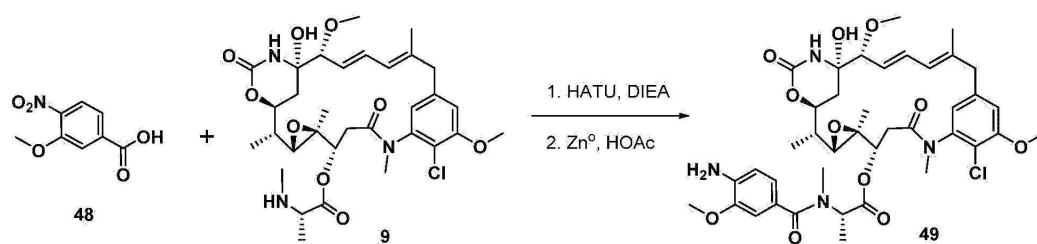
도면19



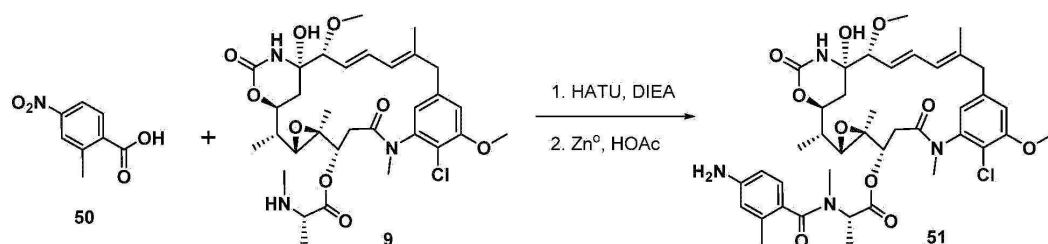
도면20



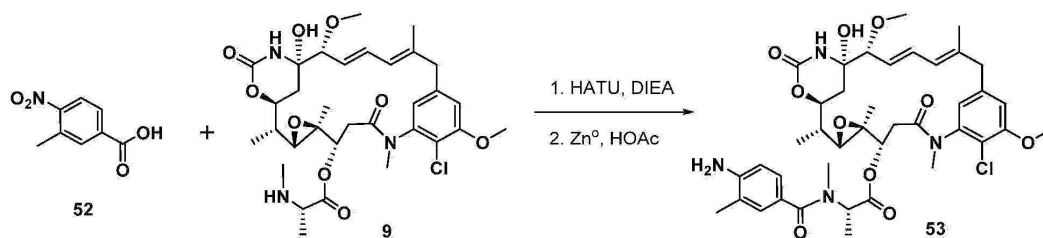
도면21



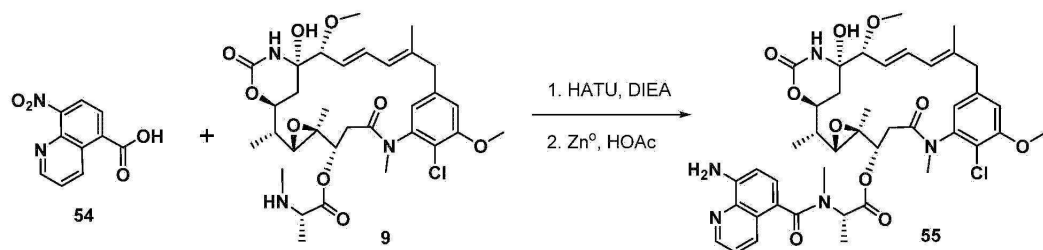
도면22



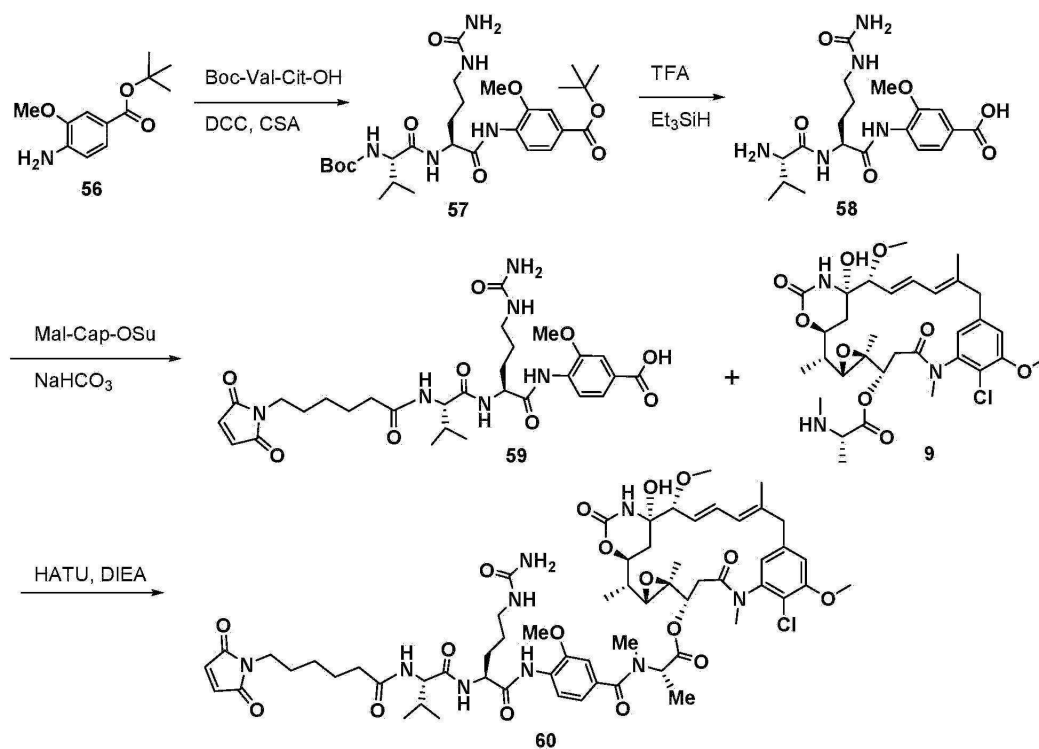
도면23



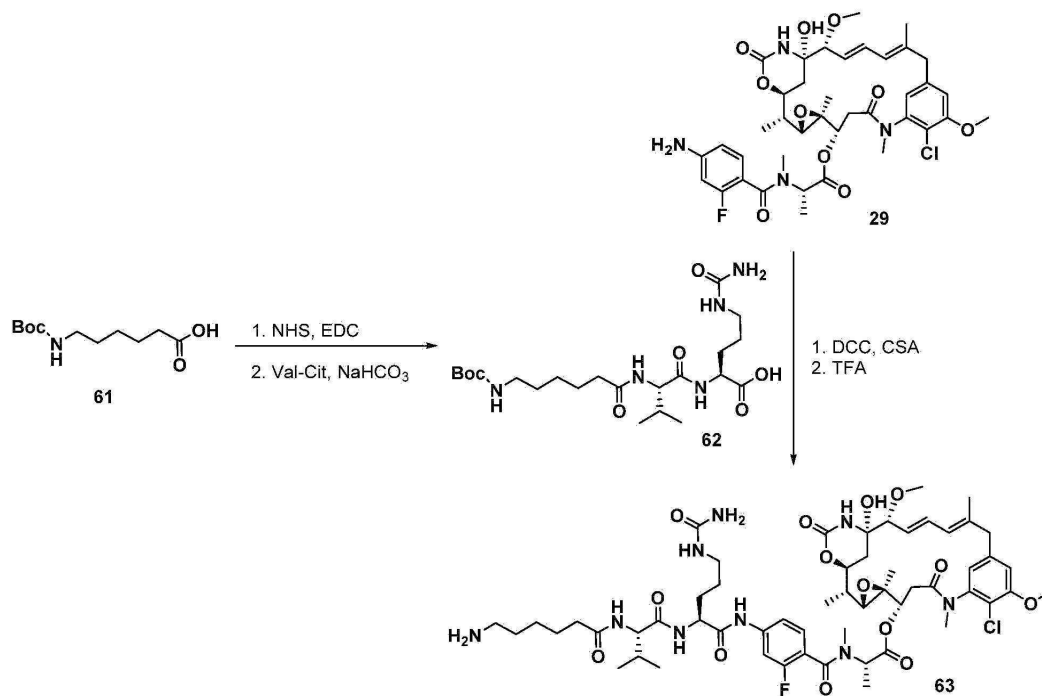
도면24



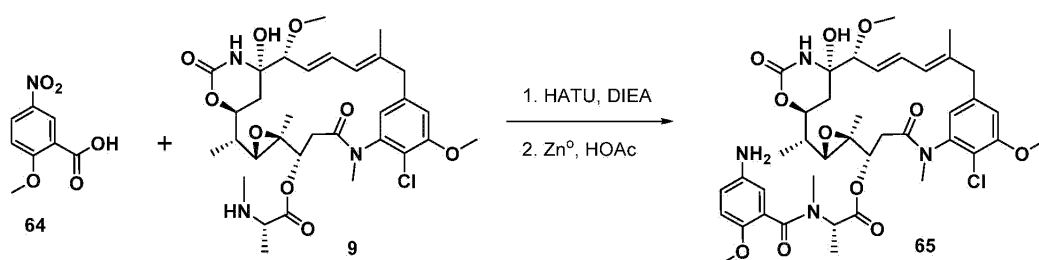
도면25



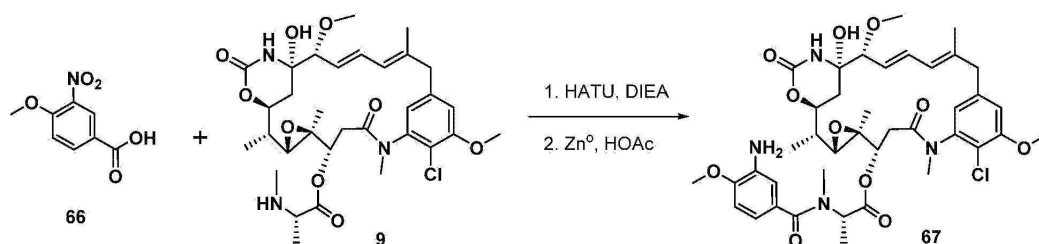
도면26



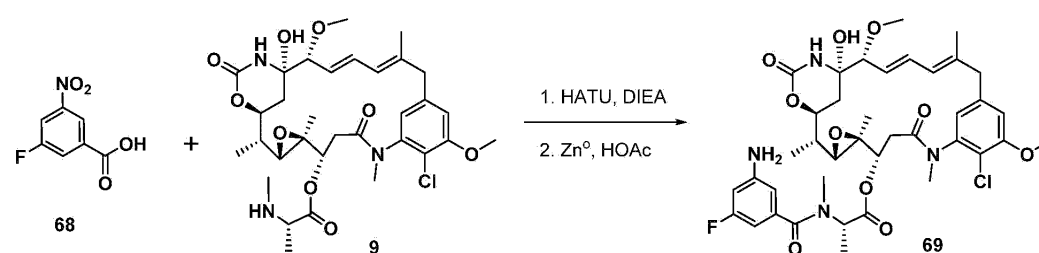
도면27



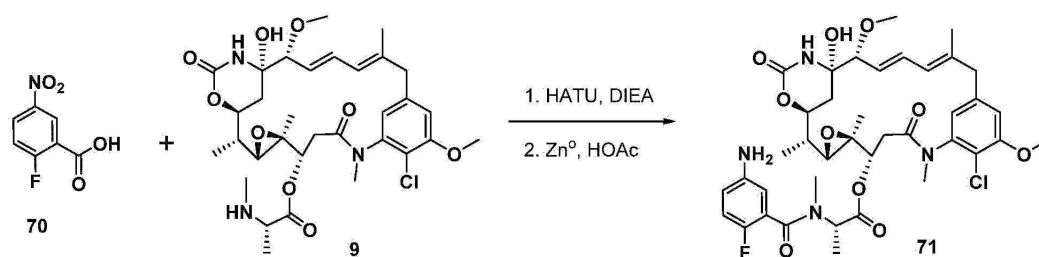
도면28



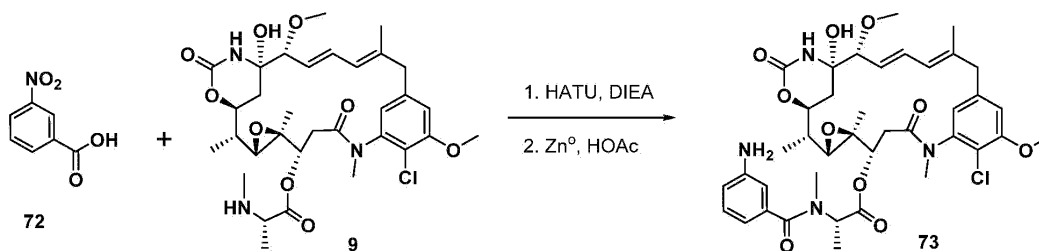
도면29



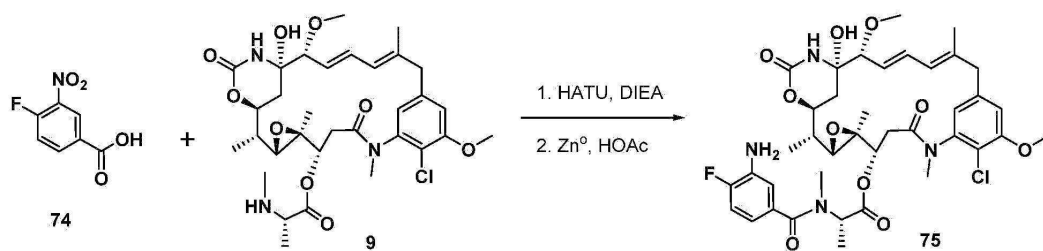
도면30



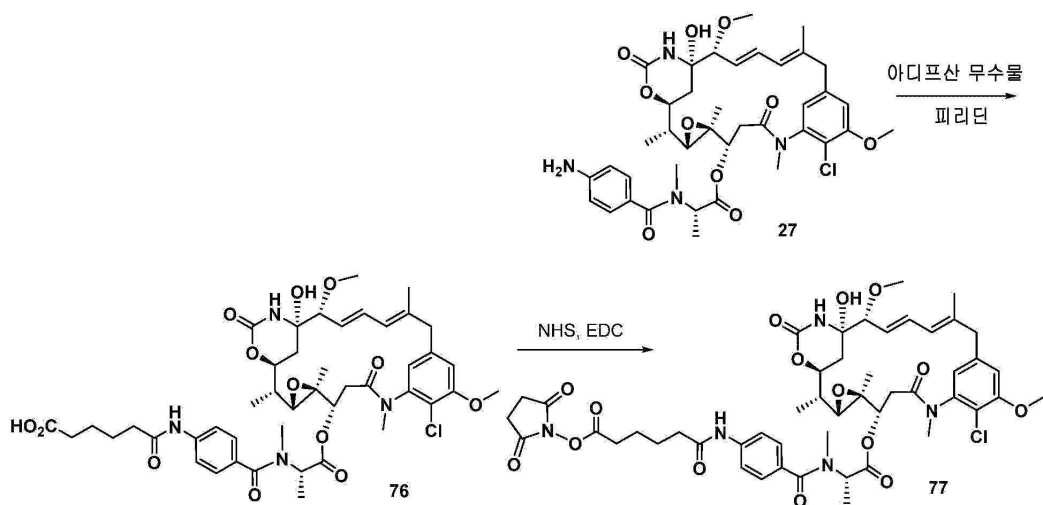
도면31



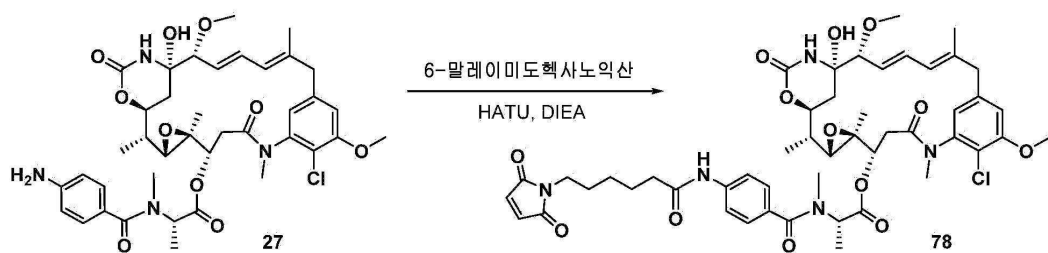
도면32



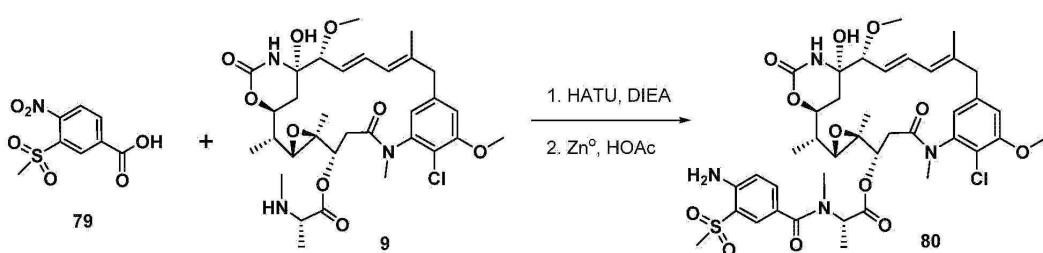
도면33



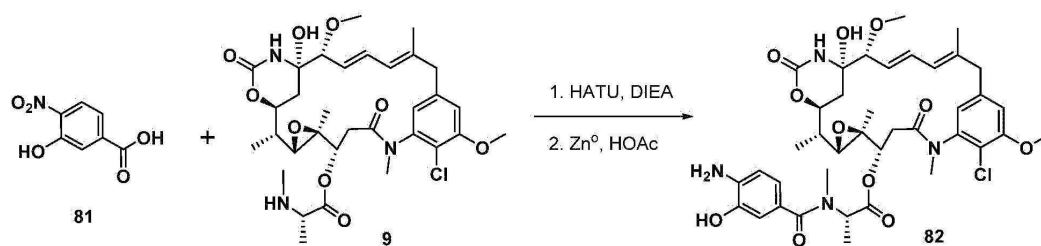
도면34



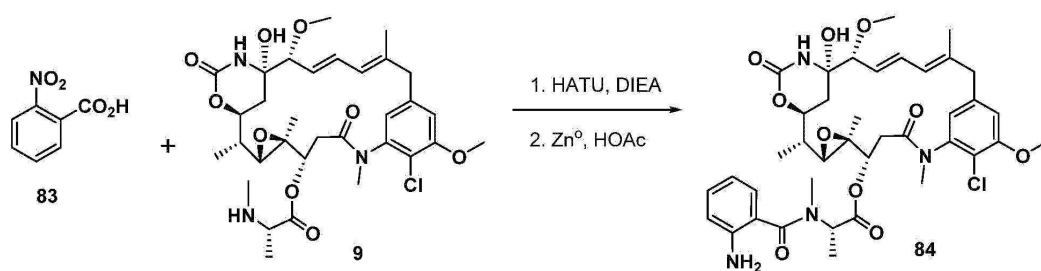
도면35



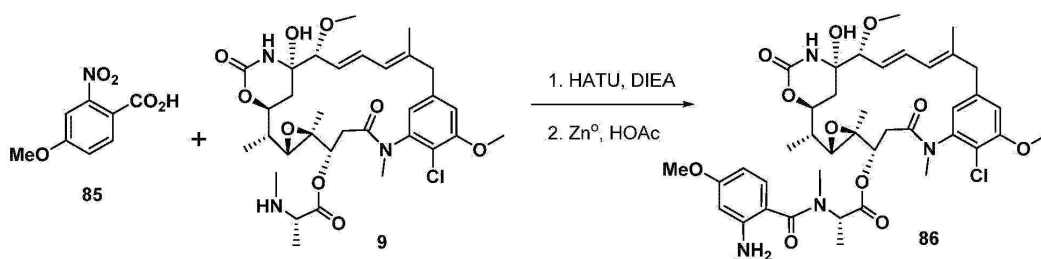
도면36



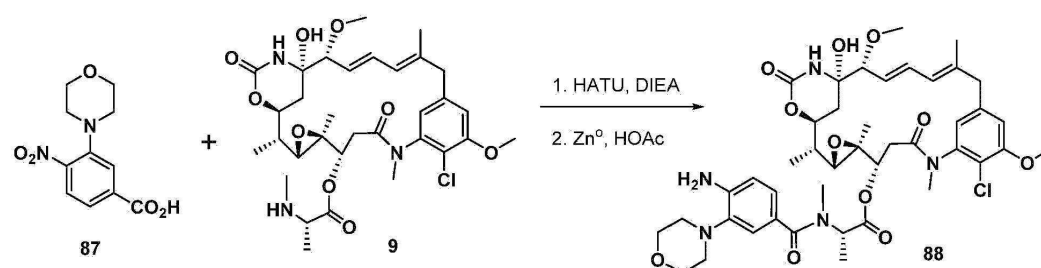
도면37



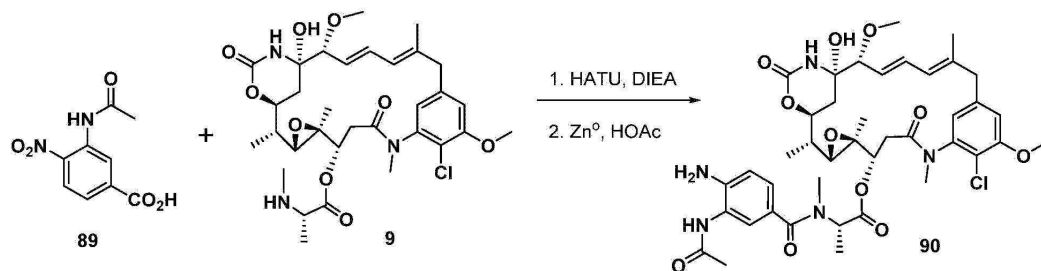
도면38



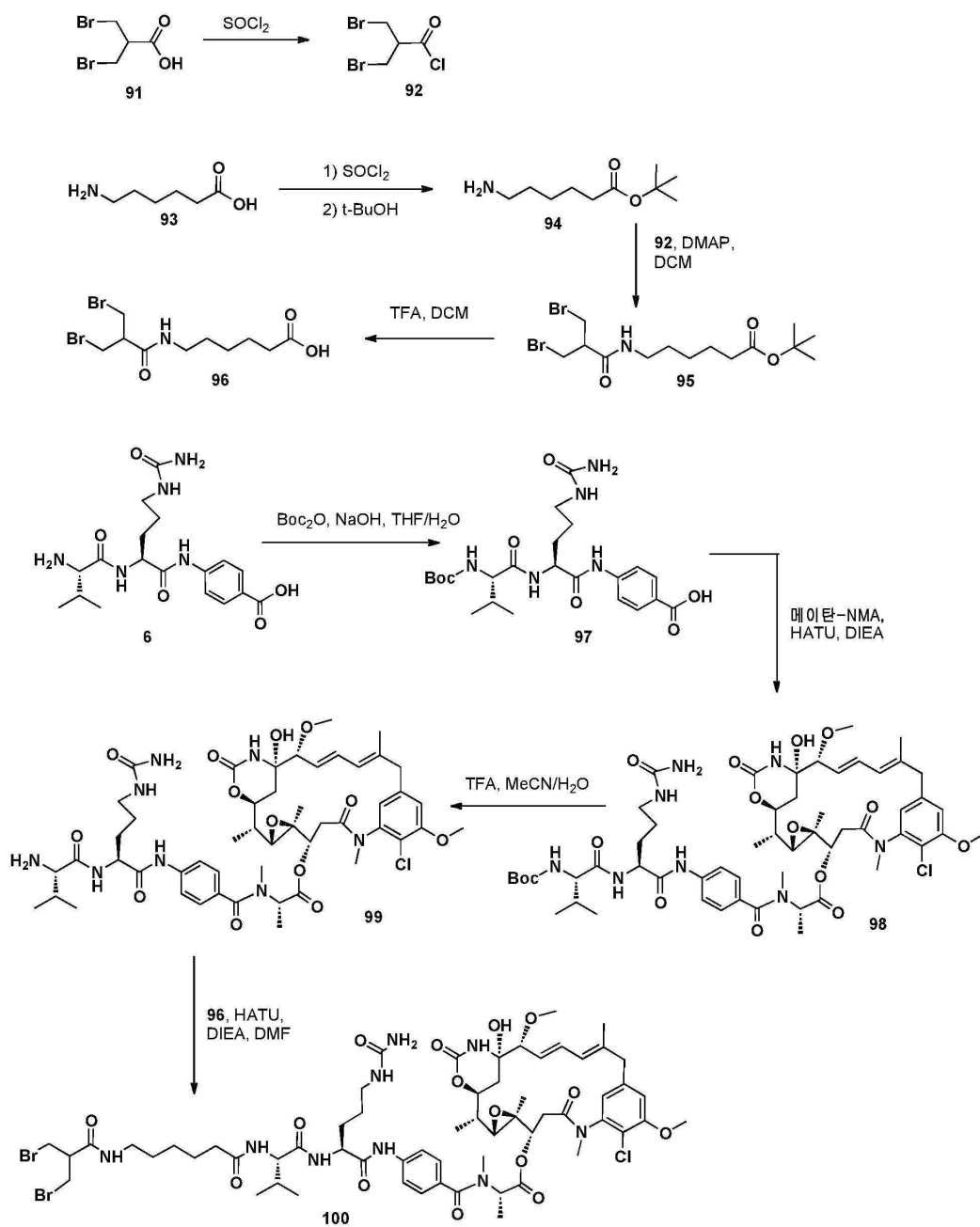
도면39



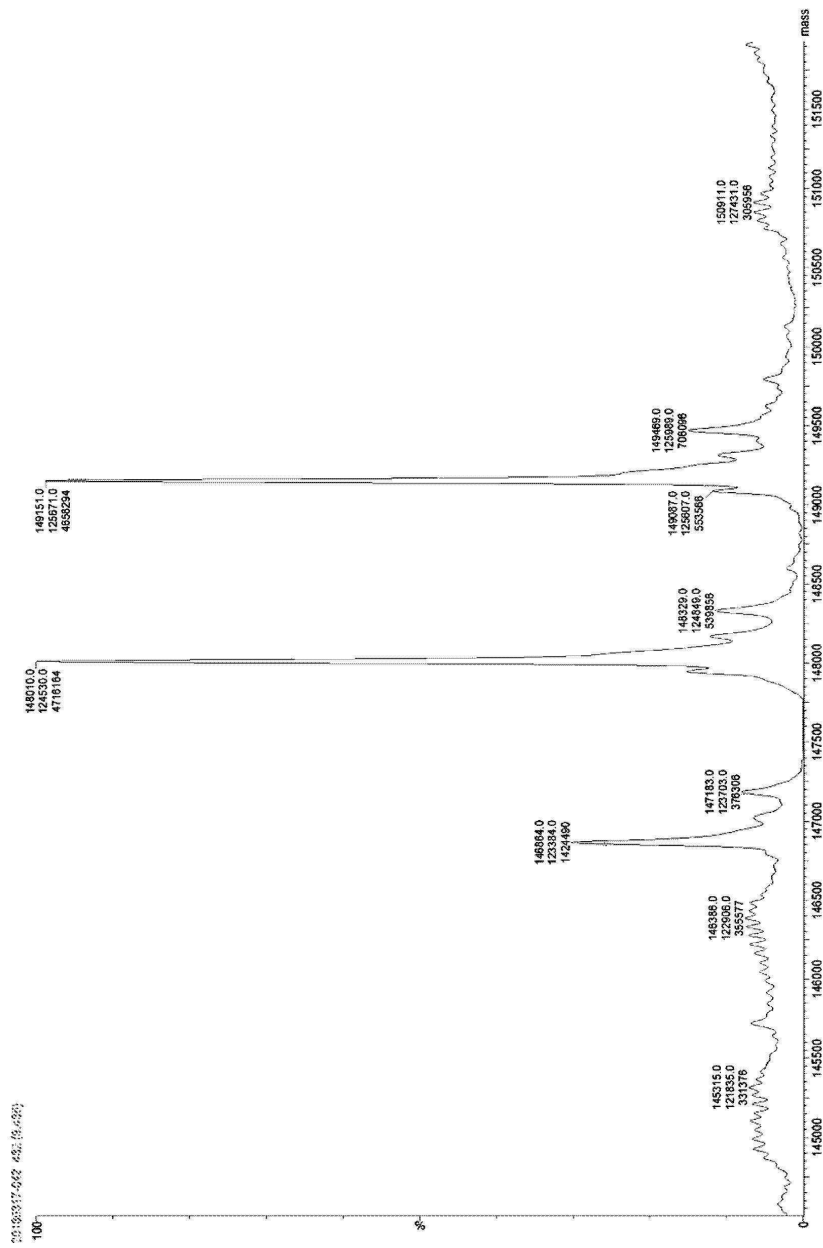
도면40



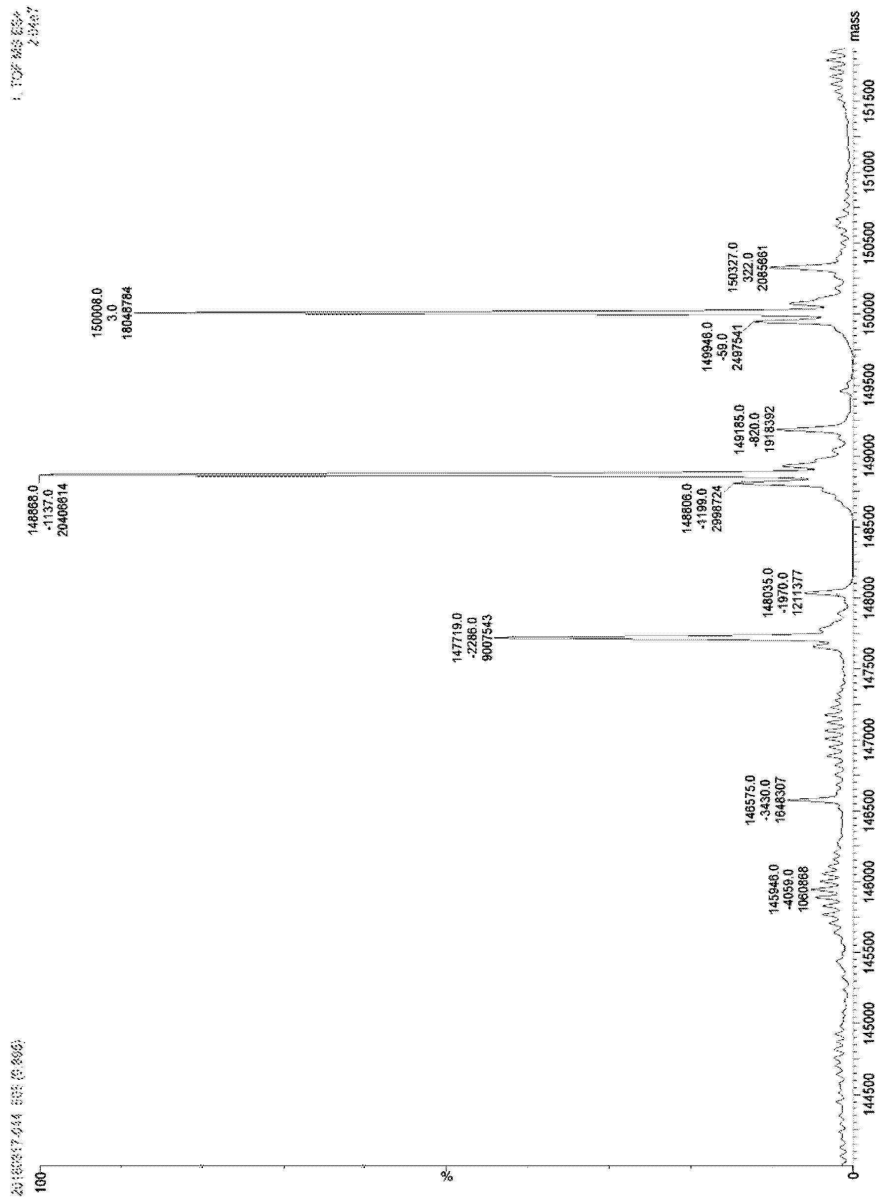
도면41



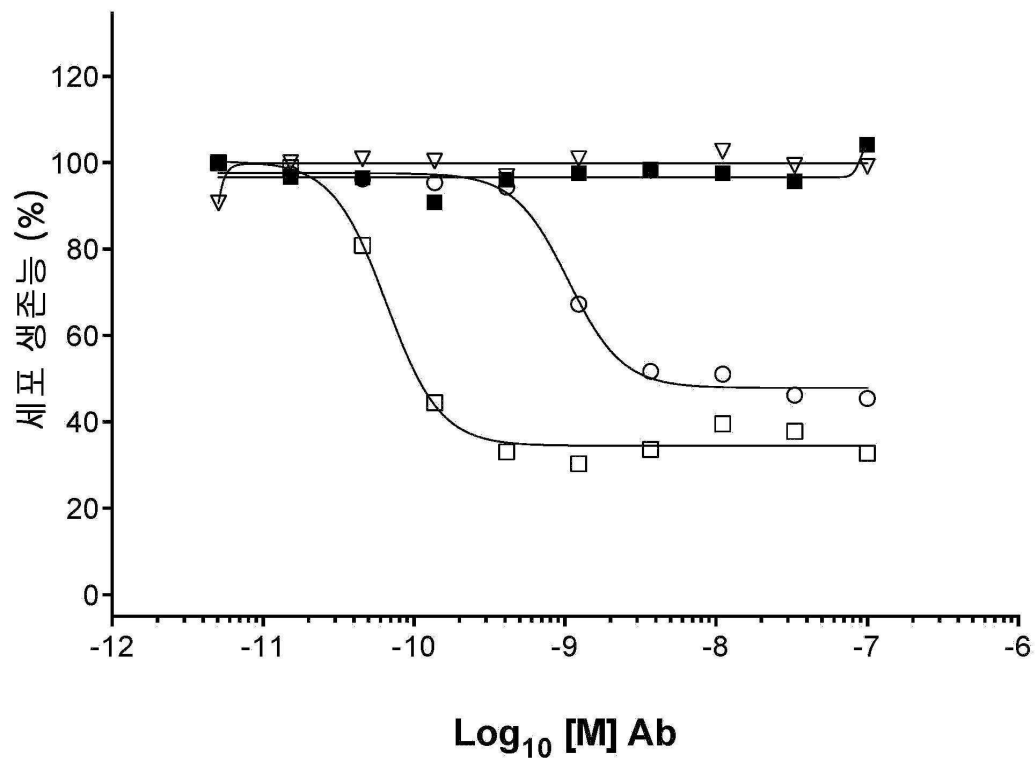
도면42



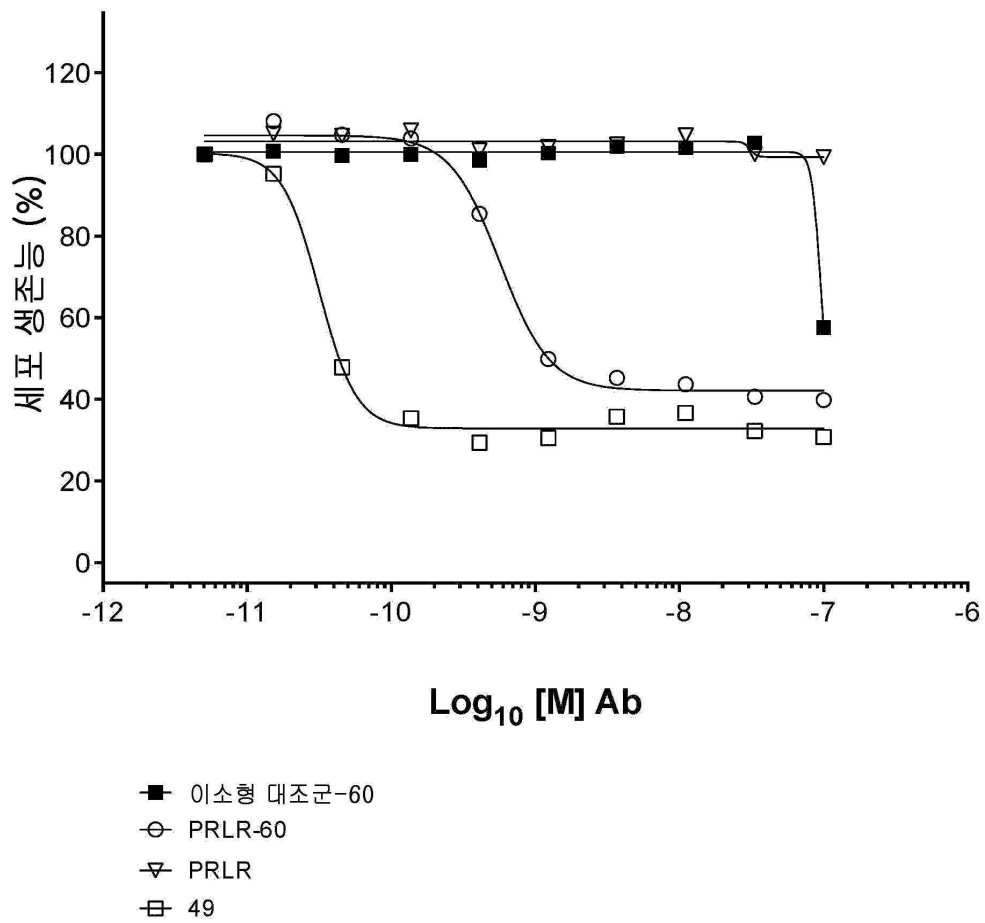
도면43



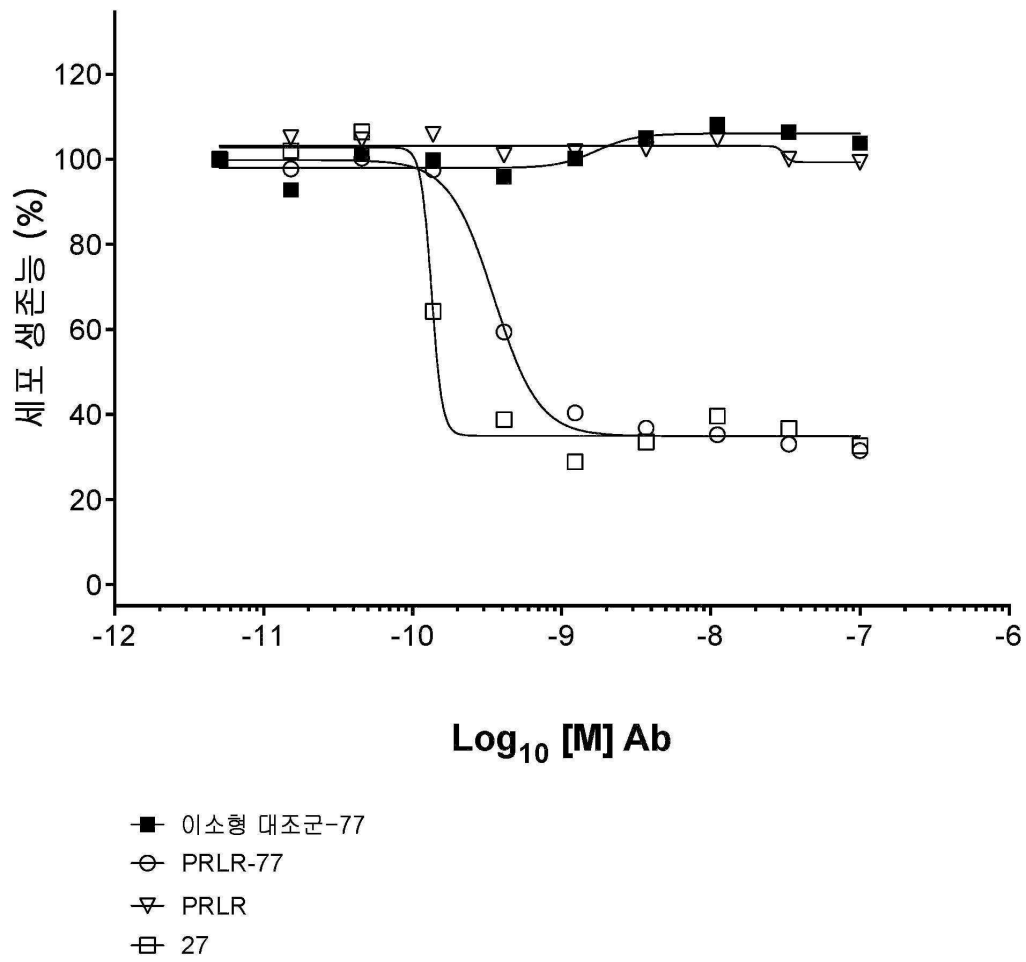
도면44



도면45



도면46



도면47

