



등록특허 10-2178606



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년11월13일  
(11) 등록번호 10-2178606  
(24) 등록일자 2020년11월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07C 317/28* (2006.01) *A61K 31/18* (2006.01)  
*A61K 38/04* (2006.01) *A61K 38/06* (2006.01)  
*C07C 317/32* (2006.01) *C07C 317/50* (2006.01)  
*C07D 211/60* (2006.01) *C07D 213/56* (2006.01)  
*C07D 213/71* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07C 317/28* (2013.01)  
*A61K 31/18* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7029402
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월14일  
심사청구일자 2019년03월14일
- (85) 번역문제출일자 2015년10월14일
- (65) 공개번호 10-2016-0009019
- (43) 공개일자 2016년01월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/029463
- (87) 국제공개번호 WO 2014/144871  
국제공개일자 2014년09월18일

- (30) 우선권주장  
61/792,020 2013년03월15일 미국(US)  
61/792,066 2013년03월15일 미국(US)

## (56) 선행기술조사문헌

- US07528152 B2\*  
US20080305044 A1\*  
WO1999032509 A2\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

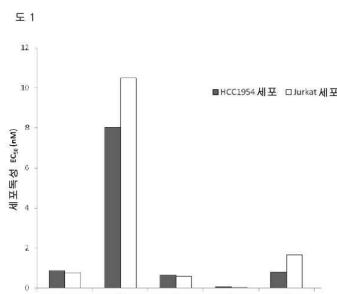
전체 청구항 수 : 총 42 항

심사관 : 김예훈

## (54) 발명의 명칭 세포독성 및 유사분열-억제 화합물, 및 이를 사용하는 방법

**(57) 요약**

세포독성 및/또는 유사분열-억제 활성을 가지는 화합물이 개시된다. 그러한 화합물, 뿐만 아니라 그러한 화합물을 포함하는 약학 조성물의 제조 및 사용과 관련된 방법이 또한 개시된다. 또한 구조: (T)-(L)-(D)를 가지는 조성물이 개시되며, 여기서 (T)는 표적화 모이어티, (L)은 임의의 링커이고, 및 (D)는 세포독성 및/또는 유사분열-(뒷면에 계속)

**대 표 도 - 도1**

억제 활성을 가지는 화합물이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 38/04* (2013.01)

*A61K 38/06* (2013.01)

*C07C 317/32* (2013.01)

*C07C 317/50* (2013.01)

*C07D 211/60* (2013.01)

*C07D 213/56* (2013.01)

*C07D 213/71* (2013.01)

(72) 발명자

**리치 제임스 알**

캐나다 브이5보이 1에이치6 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 이스트 18번 애비뉴 1370

**헤드버그 브래들리 존**

캐나다 브이5보이 4티3 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 글렌 드라이브 4016

**시에 톰 한 샤오**

캐나다 브이6에이치 4제이5 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 웨스트 브로드웨이 1005-1030

---

**부르고 엘리스 마리 조제**

미국 98230 워싱턴주 블레인 조지아 스트리트 728

**밥쿡 존**

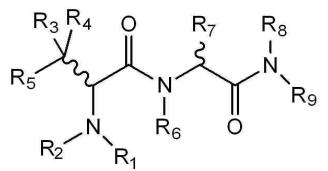
캐나다 브이6알 2알2 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 웨스트 12번 애비뉴 4480

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

구조 (I)를 가지는 화합물:



(I)

여기서:

$R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H 또는 임의로 치환된 알킬이고, 여기서 탄소 원자는: -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN,  $-CO_2H$ ,  $-CHO$ ,  $-COSH$ , 또는  $-NO_2$ 로 임의로 치환되며; 또는  $R_2$  및  $R_5$ 는 융합되고 고리를 형성하며;

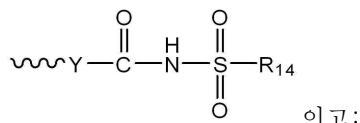
$R_3$  및  $R_4$ 는 독립적으로 H 또는 R 이거나; 또는  $R_3$  및  $R_4$ 는 연결되어 고리를 형성하며, 여기서  $R_3$  및  $R_4$ 가 연결되어 형성된 고리는 R의 정의 내에서 삼 내지 칠 원 사이클로알킬이고;

$R_5$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고; 또는  $R_5$  및  $R_2$ 는 융합되고 고리를 형성하며;

$R_6$ 는 H이고;

$R_7$  및  $R_8$ 은 독립적으로 H 또는 R이고;

$R_9$ 는:



이고;

R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 함유하는 포화되거나 불포화된 선형 또는 분지형 알킬, 또는 셋 내지 열 개의 탄소 원자 및 제로 내지 네 개의 질소 원자를 함유하는 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴이고, 여기서 탄소 원자는: =O, =S, OH,  $-OR_{10}$ ,  $-O_2CR_{10}$ , -SH,  $-SR_{10}$ ,  $-SO_2CR_{10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR_{10}$ ,  $-N(R_{10})_2$ ,  $-NHCOR_{10}$ ,  $-NR_{10}COR_{10}$ , -I, -Br, -Cl, -F, -CN,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{10}$ , -CHO,  $-COR_{10}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{10}$ ,  $-CON(R_{10})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{10}$  또는  $-SO_2R_{10}$ 로 임의로 독립적으로 치환되며, 여기서  $R_{10}$ 은 선형 또는 분지형 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 또는 3 내지 10 개 탄소 사이클로알킬이고;

Y는 임의로 R로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기이며;

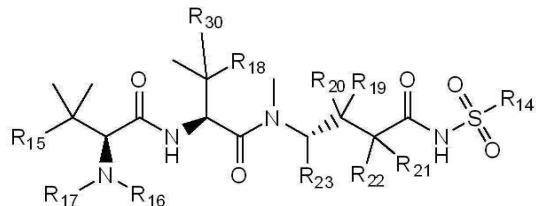
$R_{14}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴임;

또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

#### 청구항 2

하기 구조 중 하나를 가지는 화합물:

(a)



(Ia)

여기서:

R<sub>14</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>15</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

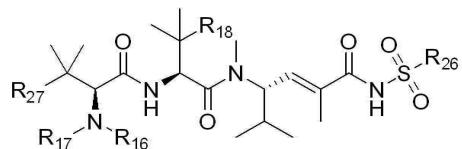
R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로 R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 둘다 H일 수 없고;

R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub> 및 R<sub>22</sub>는 각각 독립적으로 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고, 여기서 R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub> 중 적어도 하나는 H이고; 또는 R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 이중 결합을 형성하고, R<sub>19</sub>은 H이고, R<sub>22</sub>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sub>23</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택됨;

또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염; 또는

(b)



(Ib)

여기서:

R<sub>26</sub>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>27</sub>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

R<sub>18</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택됨,

또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

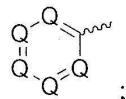
제1항에 있어서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은, 독립적으로, =O, =S, -OH, -OR<sub>24</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -SH, -SR<sub>24</sub>, -SOCR<sub>24</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>24</sub>, -N(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>24</sub>, -NR<sub>24</sub>COR<sub>24</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -CHO, -COR<sub>24</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>24</sub>, -CON(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>24</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>24</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬인 화합물.

#### 청구항 4

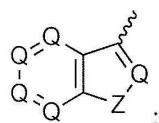
제1항에 있어서, 각각의 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴은, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조티오페닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 및 임의로 치환된 퍼리디닐로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 5

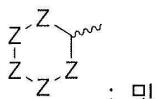
제2항에 있어서, (Ia) 중의 R<sub>15</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>27</sub>이 각각 독립적으로 하기의 구조 (II), (III), (IV) 및 (V)로부터 선택되며:



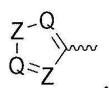
(II)



(III)



(IV)



(V)

여기서:

Q는 CR<sub>25</sub> 또는 N이고;

Z는 C(R<sub>25</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>25</sub>, S, 또는 O이고;

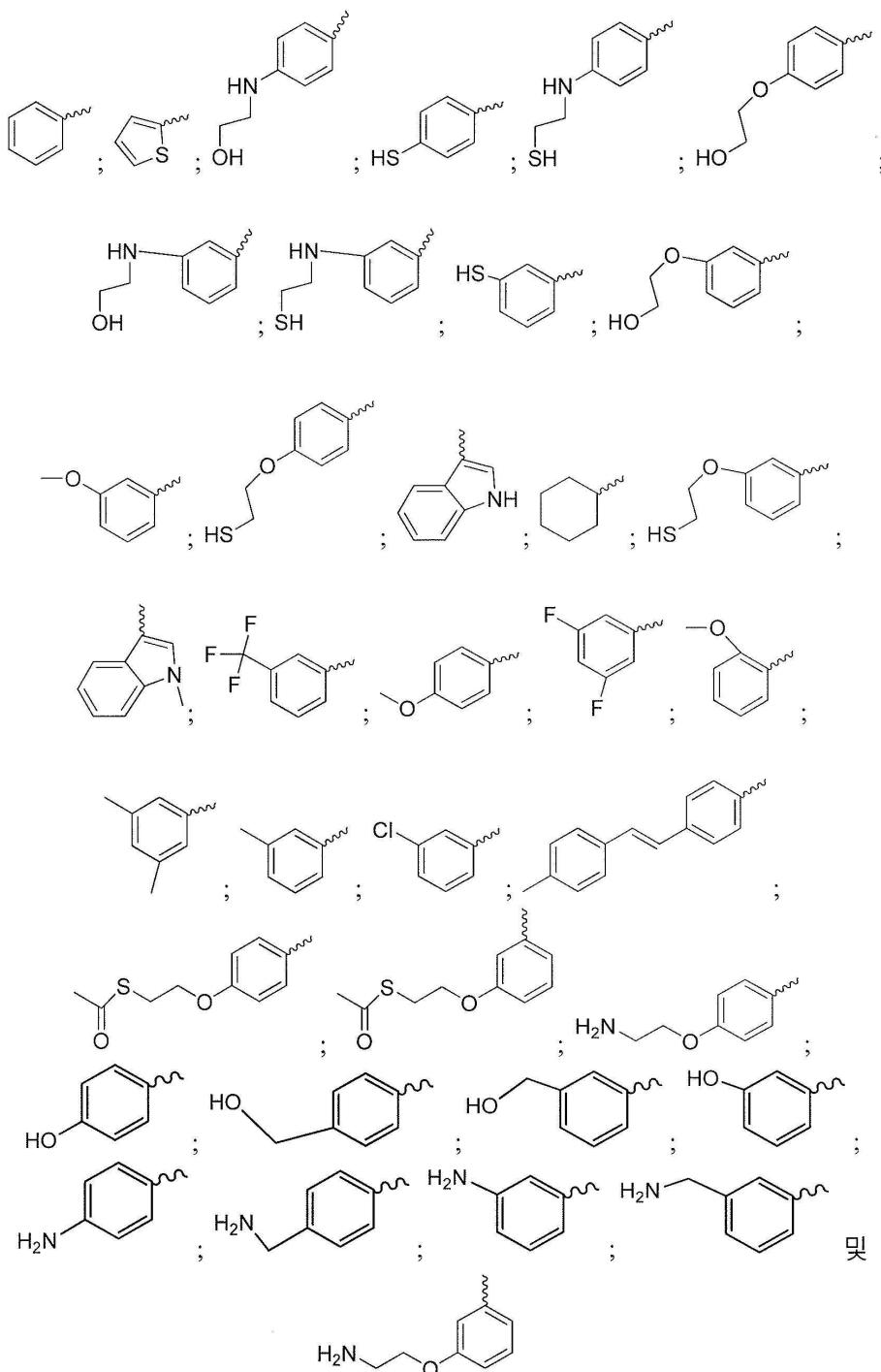
여기서 구조 (V)에서, Z의 하나의 경우는 CR<sub>25</sub> 또는 N이고, 다른 경우는 (CR<sub>25</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>25</sub>, S 또는 O이고;

각각의 R<sub>25</sub>는 독립적으로 H, -OH, -R<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -SH, -SR<sub>24</sub>, -SOCR<sub>24</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>24</sub>, -N(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>24</sub>, -NR<sub>24</sub>COR<sub>24</sub>, -R<sub>24</sub>NH<sub>2</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -CHO, -COR<sub>24</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>24</sub>,

$-\text{CON}(\text{R}_{24})_2$ ,  $-\text{COSH}$ ,  $-\text{COSR}_{24}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SOR}_{24}$  및  $-\text{SO}_2\text{R}_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의  $\text{R}_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-\text{OH}$  또는  $-\text{SH}$ 로 임의로 치환된 알킬인 화합물.

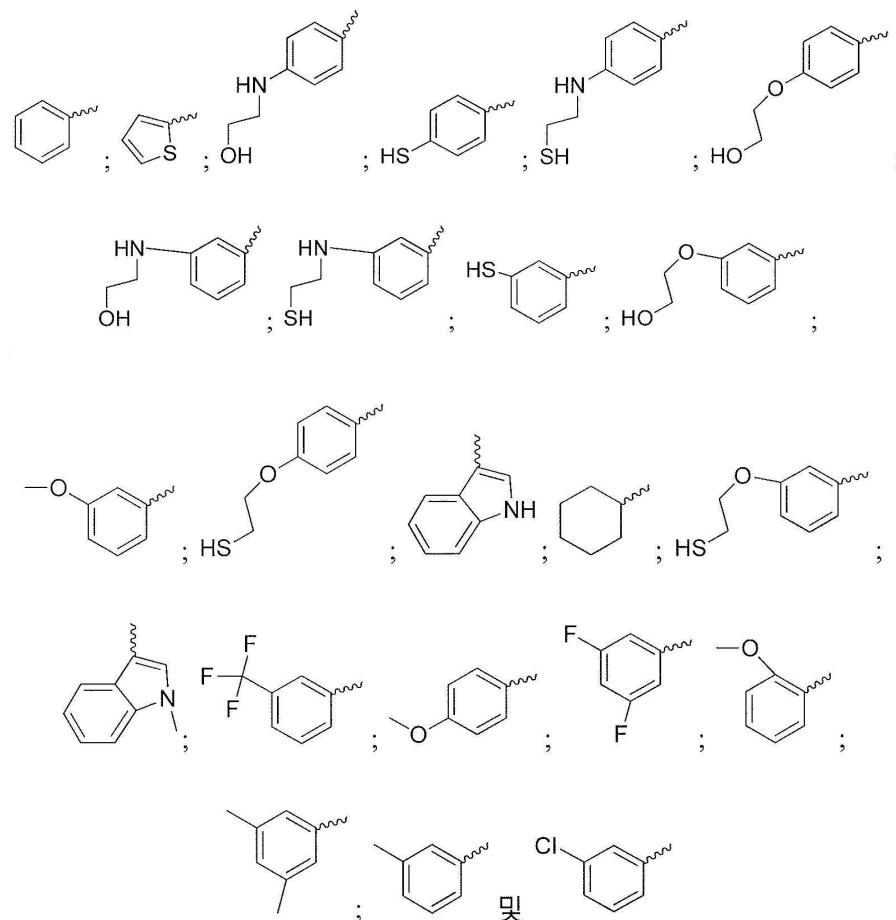
청구항 6

제2항에 있어서, (Ia) 중의  $R_{15}$ 는:



로 이루어진 군에서 선택되고;

(Ib) 중의 R<sub>27</sub> 은



로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

#### 청구항 7

제2항에 있어서, (Ia) 중의 R<sub>15</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>27</sub>은 각각 독립적으로 임의로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 8

제2항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, 및 R<sub>18</sub>은 각각 메틸인 화합물.

#### 청구항 9

제2항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R<sub>16</sub>은 H이고, R<sub>17</sub>은 메틸이고, R<sub>18</sub>은 메틸인 화합물.

#### 청구항 10

제2항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (Ia) 중의 R<sub>14</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>26</sub>은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴인 화합물.

#### 청구항 11

제2항 및 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, (Ia) 중의 R<sub>14</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>26</sub>은 각각 독립적으로 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 페닐인 화합물.

#### 청구항 12

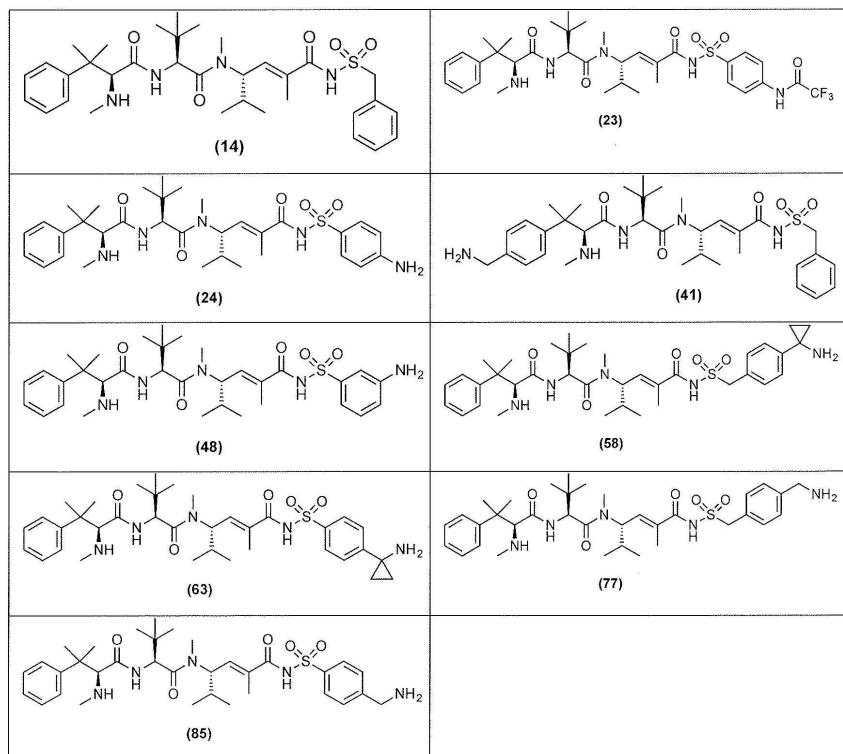
제11항에 있어서, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, 및 R<sub>18</sub>은 각각 메틸인 화합물.

## 청구항 13

제11항에 있어서, R<sub>16</sub>은 H이고, R<sub>17</sub>은 메틸이고, R<sub>18</sub>은 메틸인 화합물.

## 청구항 14

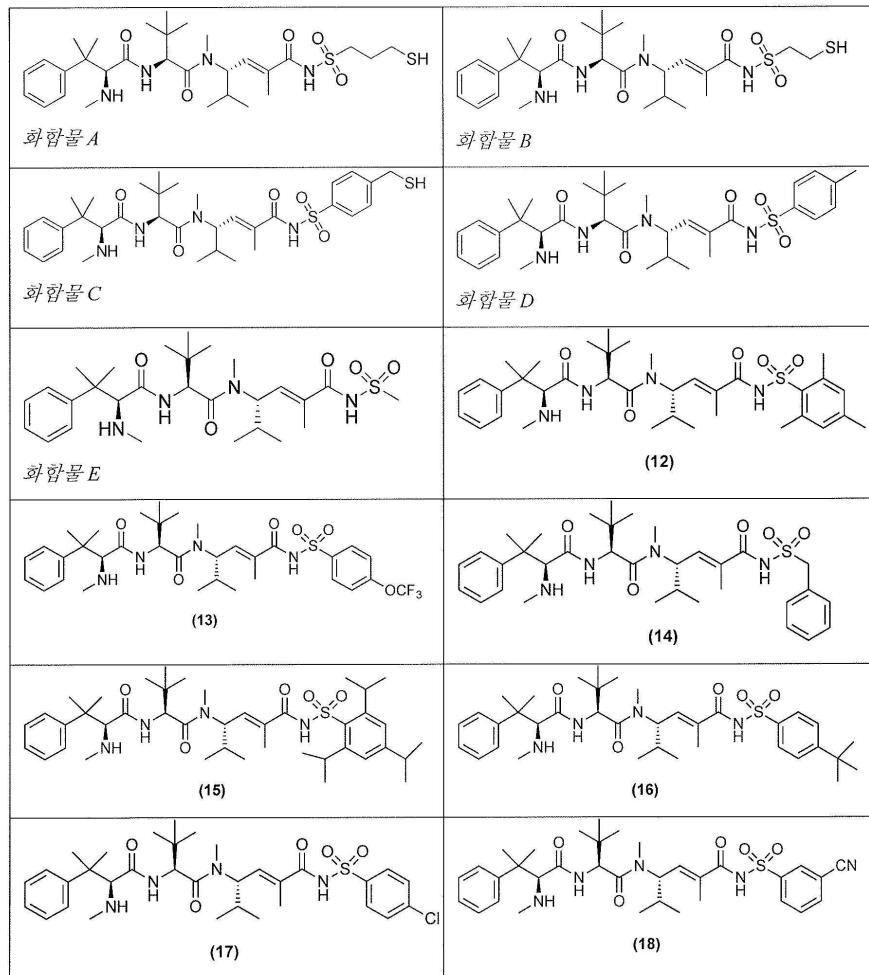
제2항에 있어서, 하기 구조 중 하나를 가지는 화합물:

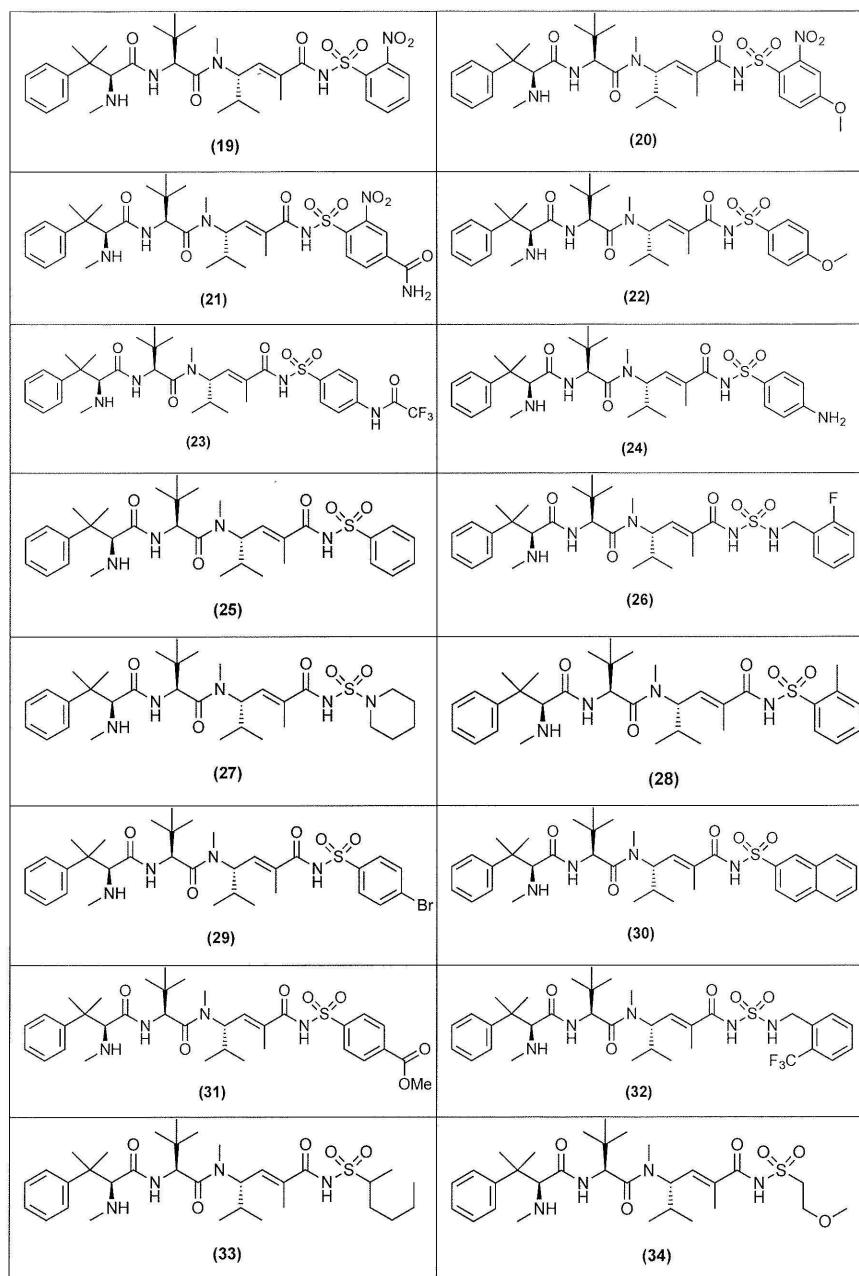


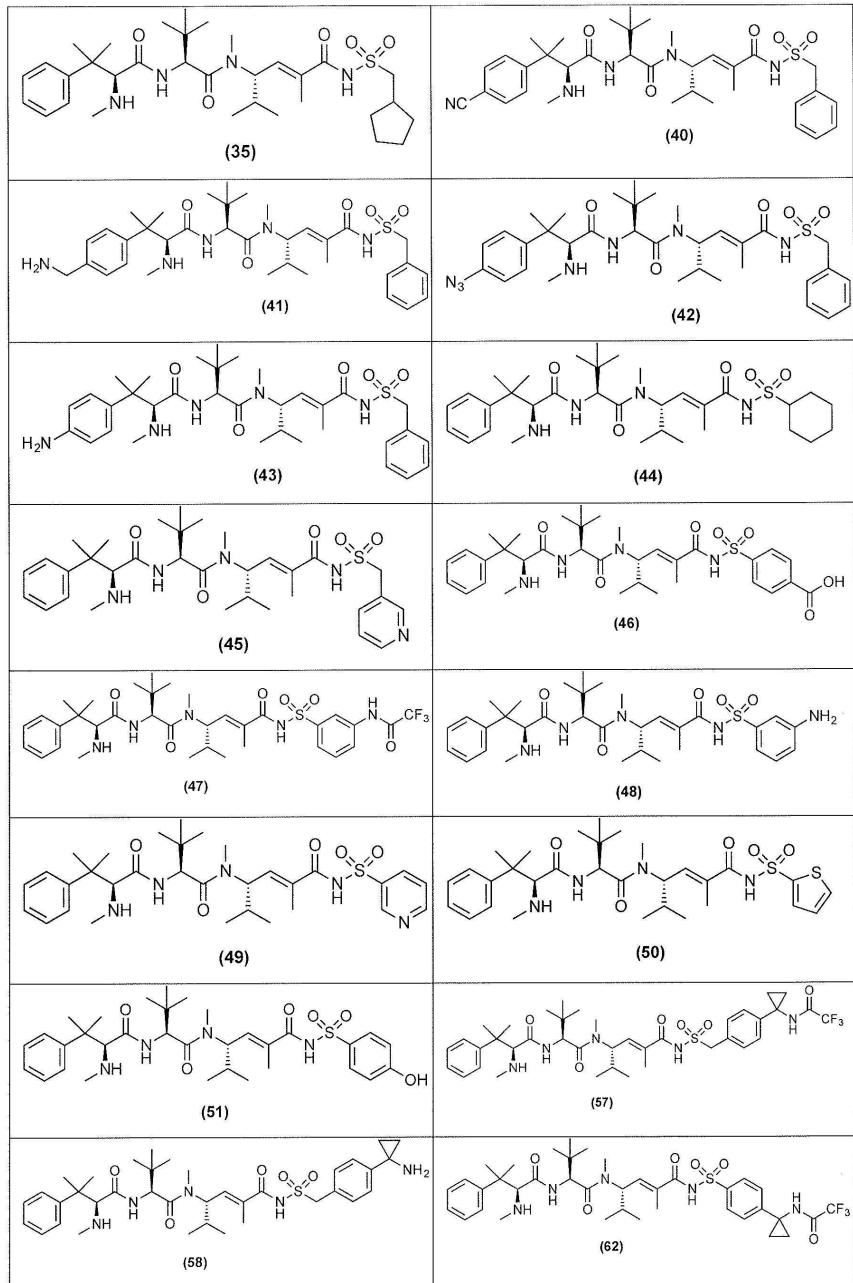
또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

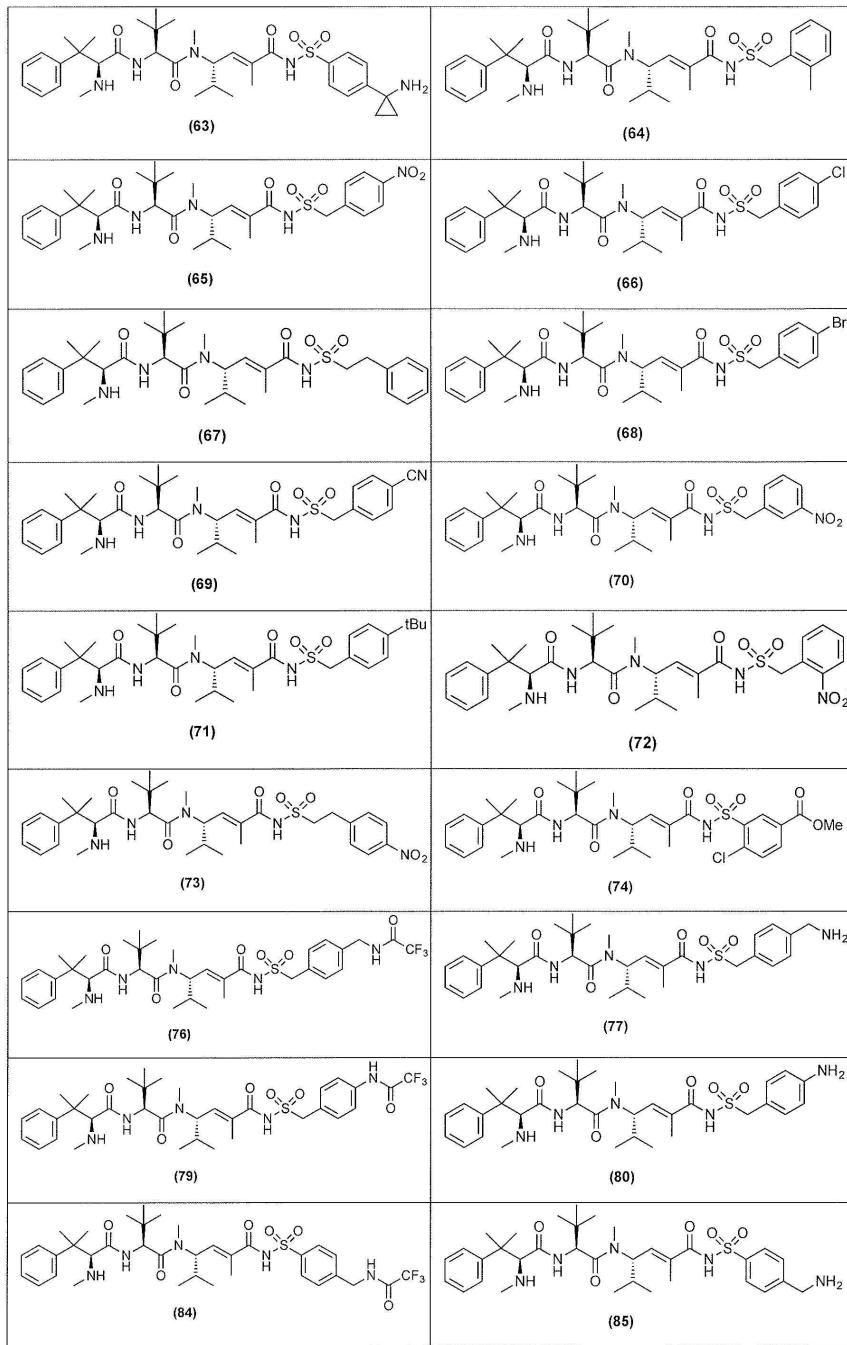
## 청구항 15

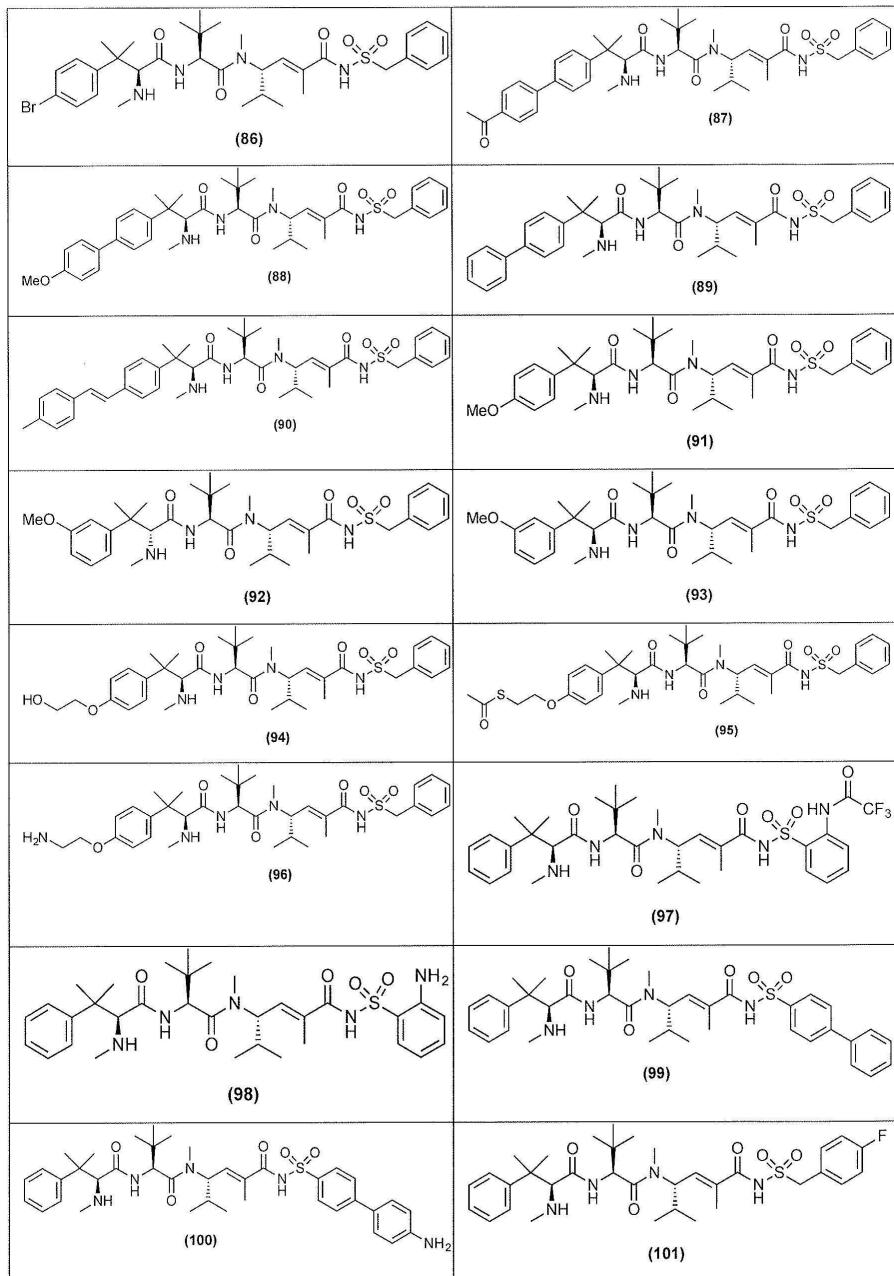
하기 구조 중 하나를 가지는 화합물:

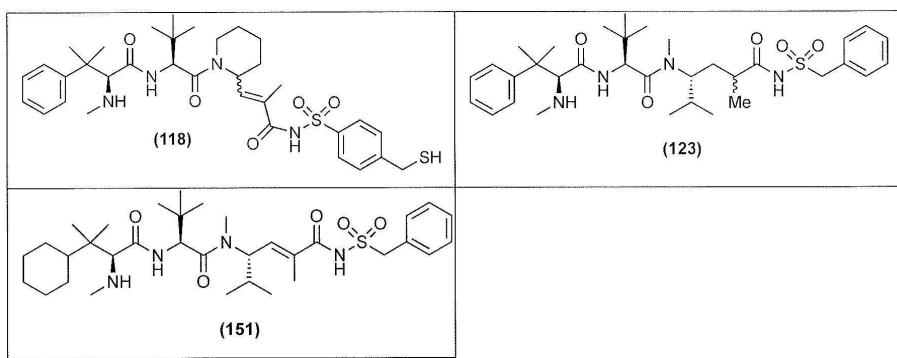
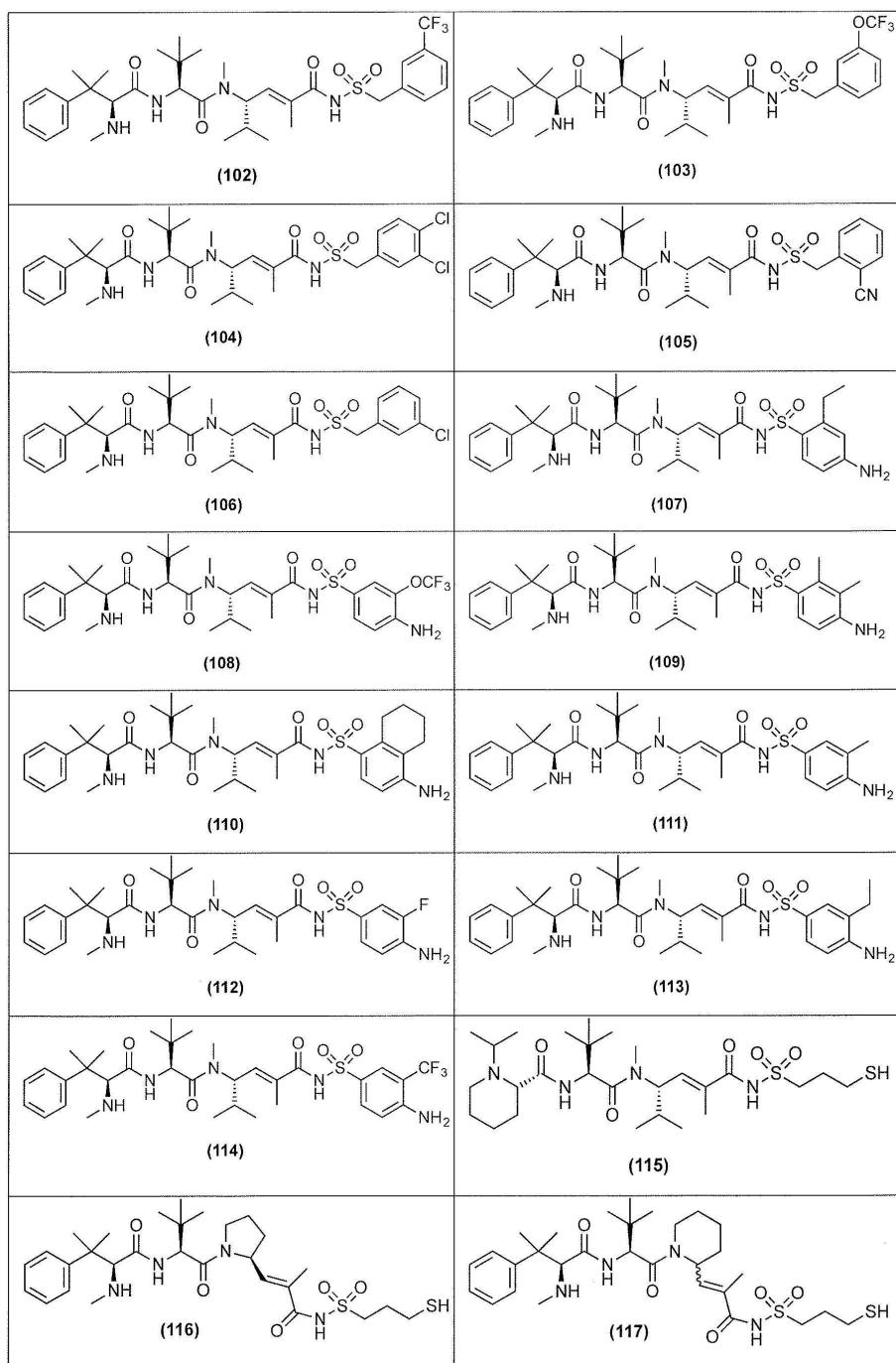












또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

**청구항 16**

제1항 내지 제7항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 이를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

**청구항 17**

하기 구조 (VI)를 가지는 접합체:

(T)-(L)-(D)

(VI)

여기서 (T)는 효적화 모이어티이고, (L)은 링커이고, (D)는 제1항 내지 제7항, 제14항 및 제15항 중 어느 한 항의 화합물임.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 화합물이 구조 (Ia) 또는 구조 (Ib)를 갖고, 여기서 R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, 및 R<sub>18</sub>은 각각 메틸인 접합체.

**청구항 19**

제17항에 있어서, 화합물이 구조 (Ia) 또는 구조 (Ib)를 갖고, 여기서 R<sub>16</sub>은 H이고, R<sub>17</sub>은 메틸이고, R<sub>18</sub>은 메틸인 접합체.

**청구항 20**

제17항에 있어서, 화합물이 구조 (Ia) 또는 구조 (Ib)를 갖고, 여기서 (Ia) 중의 R<sub>14</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>26</sub>은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬 또는 임의로 치환된 아릴인 접합체.

**청구항 21**

제17항에 있어서, 화합물이 구조 (Ia) 또는 구조 (Ib)를 갖고, 여기서 (Ia) 중의 R<sub>14</sub> 및 (Ib) 중의 R<sub>26</sub>은 각각 독립적으로 임의로 치환된 아르알킬 또는 임의로 치환된 페닐인 접합체.

**청구항 22**

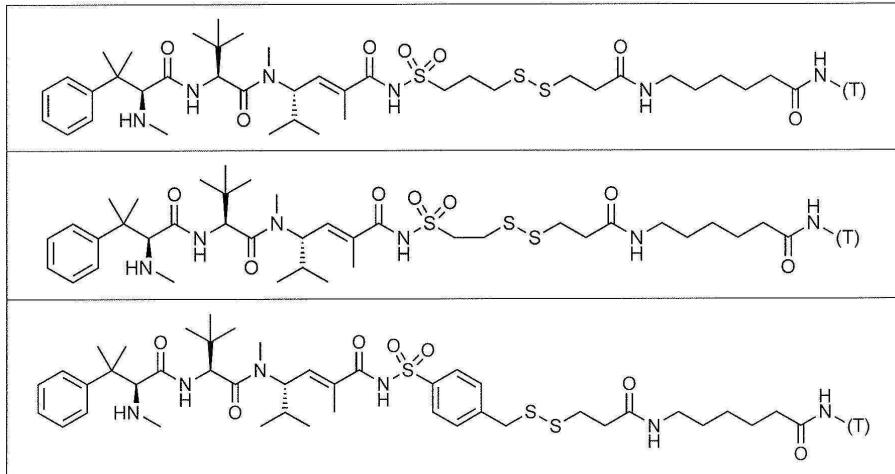
제17항에 있어서, (L)이 임의로 자기-희생적 성분을 포함하는 결단가능한 링커인 접합체.

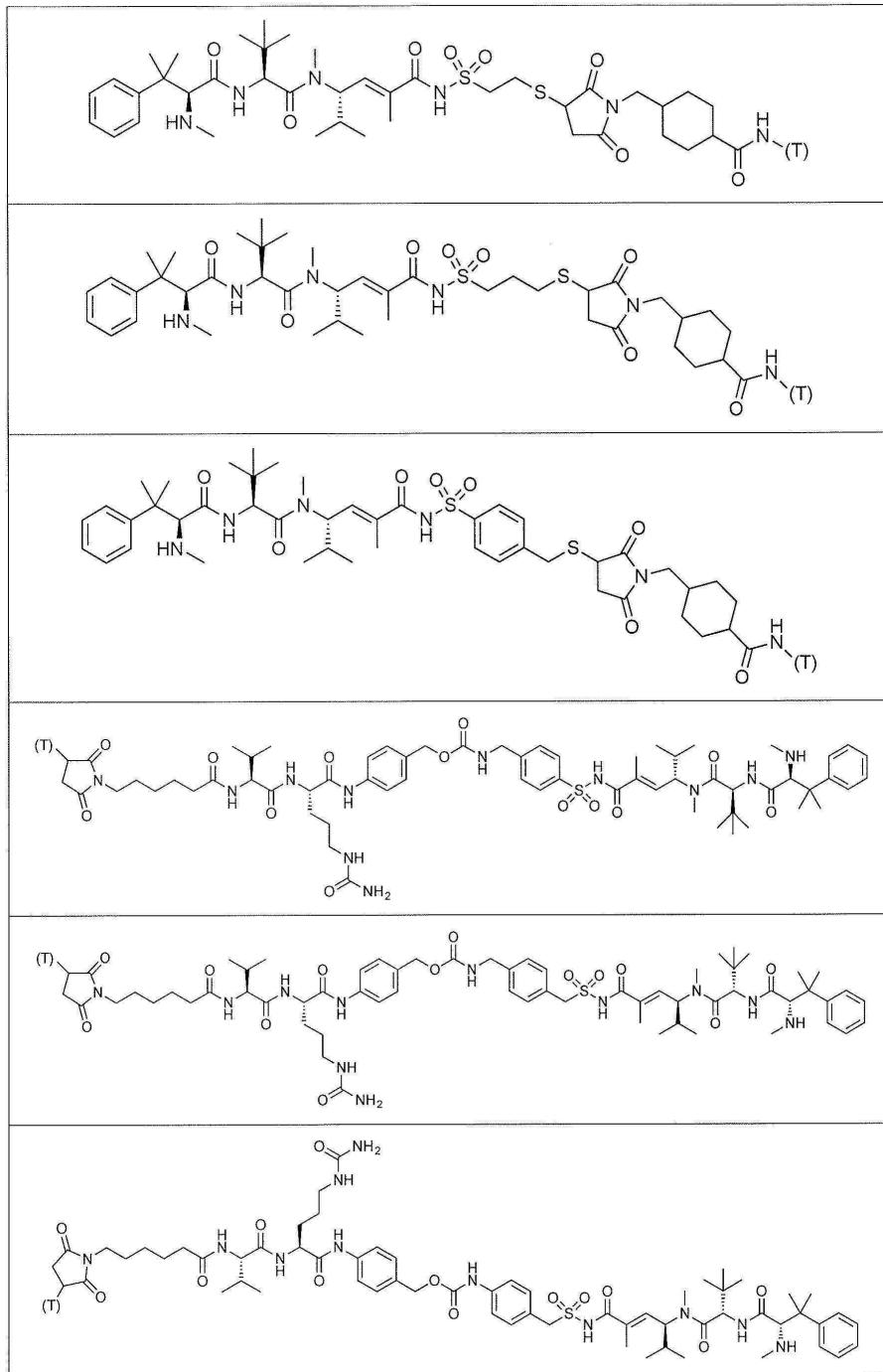
**청구항 23**

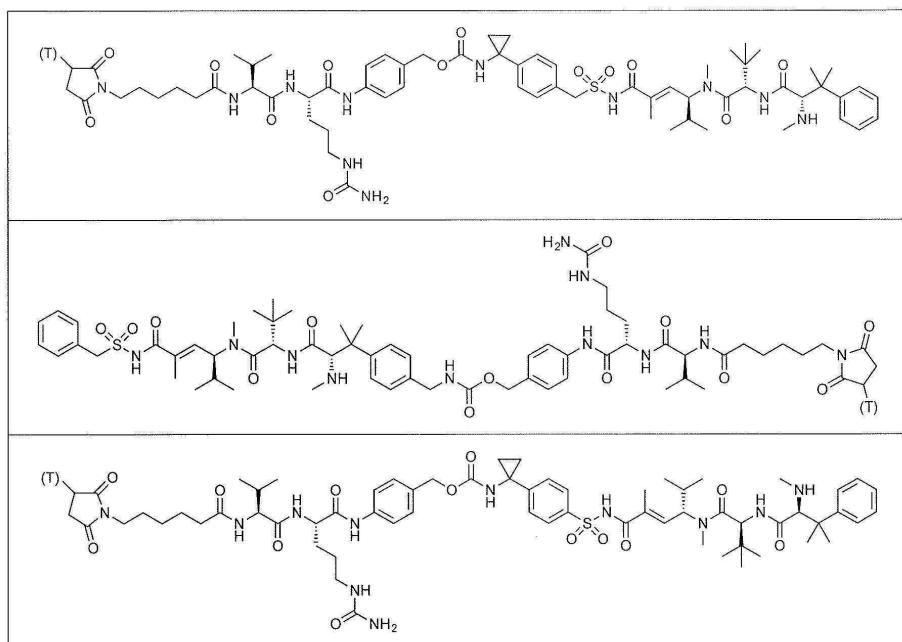
제17항에 있어서, (L)은 설포석신이미딜 6-[3'(2-페리딜디티오)-프로피온아미도]헥사노에이트 (설포-LC-SPDP), 석신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC), p-아미노벤질카르바모일 (PABC) 또는 말레이미도카프로일-발린-시트룰린-PABC (MC-VC-PABC)를 포함하는 접합체.

## 청구항 24

제17항에 있어서, (T)-(L)-(D)는 하기 구조 중 하나를 가지는 접합체:





**청구항 25**

제17항에 있어서, (T)는 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편, 이중특이적 항체 또는 항체 단편, 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 27**

제24항에 있어서, (T)는 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편, 이중특이적 항체 또는 항체 단편, 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 29**

하기 구조를 가지는 접합체로서:

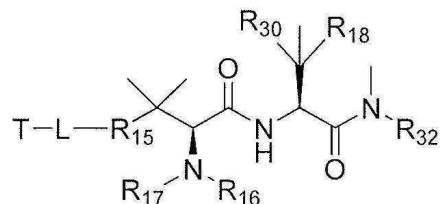
(T)-(L)-(PT)

(VII)

여기서 (T)는 표적화 모이어티이고, (L)은 링커이고, (PT)는 미세소관 억제 펩티드 독소이고,

여기서 (PT)는, (PT)의 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 (L)에 공유적으로 연결되고,

여기서 (T)-(L)-(PT)는 하기 구조를 가지는 접합체:



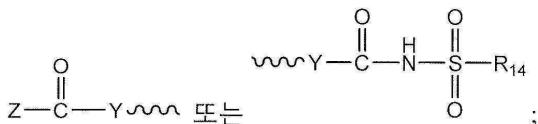
여기서:

$R_{15}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

$R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

$R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로  $R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 둘다 H일 수 없고;

$R_{32}$ 는 하기이고:



$Z$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: -OH, -OR; -SH; -SR; -NH<sub>2</sub>; -NRCH( $R_{11}$ )COOH; 및 -NHCH( $R_{11}$ )COOH, 여기서  $R_{11}$ 은 R, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>이고, 여기서 n=1-4이고  $R_{12}$  및  $R_{13}$ 은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R 및 -C(NH)(NH<sub>2</sub>),

$R$ 은 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 함유하는 포화되거나 불포화된 선형 또는 분지형 알킬, 또는 세개 내지 열 개의 탄소 원자 및 제로 내지 네 개의 질소 원자를 함유하는 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴이고, 탄소 원자는 임의로 독립적으로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서  $R_{10}$ 은 선형 또는 분지형 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기 또는 세 개 내지 열 개 탄소 사이클로알킬이고;

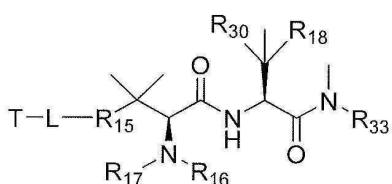
$Y$ 는 임의로 R로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기이고,

$R_{14}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 아르알킬, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택됨.

### 청구항 30

제29항에 있어서, (T)-(L)-(PT)는 하기 구조 중 하나를 가지는 접합체:

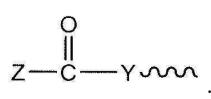
(a)



여기서:

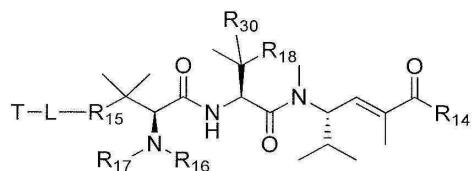
$R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 제29항에 정의된 바와 같고;

$R_{33}$ 은 하기이고:



Z 및 Y는 제29항에 정의된 바와 같음; 또는

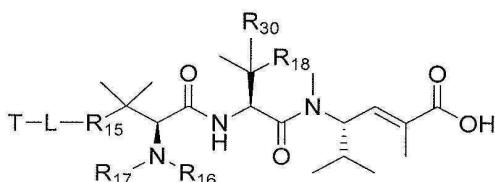
(b)



여기서:

R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 제29항에 정의된 바와 같음; 또는

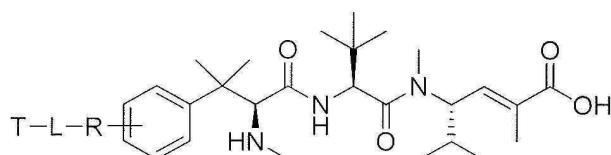
(c)



여기서:

R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 제29항에 정의된 바와 같음; 또는

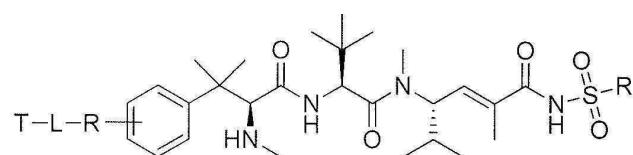
(d)



여기서:

R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 함유하는 포화되거나 불포화된 선형 또는 분지형 알킬, 또는 세개 내지 열 개의 탄소 원자 및 제로 내지 네 개의 질소 원자를 함유하는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클릴이고, 탄소 원자는 임의로 독립적으로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SOCR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서 R<sub>10</sub>은 선형 또는 분지형 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기 또는 세 개 내지 열 개 탄소 사이클로알킬임; 또는

(e)



여기서:

R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 함유하는 포화되거나 불포화된 선형 또는 분지형 알킬, 또는 세개 내지 열 개의 탄소 원자 및 제로 내지 네 개의 질소 원자를 함유하는 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클릴이고, 탄소 원자는 임의로 독립적으로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SOCR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서 R<sub>10</sub>은 선형 또는 분지형 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기 또는 세 개 내지 열 개 탄소 사이클로알킬임; 또는

$-\text{CON}(\text{R}_{10})_2$ ,  $-\text{COSH}$ ,  $-\text{COSR}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SOR}_{10}$ , 또는  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ , 여기서  $\text{R}_{10}$ 은 선형 또는 분지형 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기 또는 세 개 내지 열 개 탄소 사이클로알킬임.

### 청구항 31

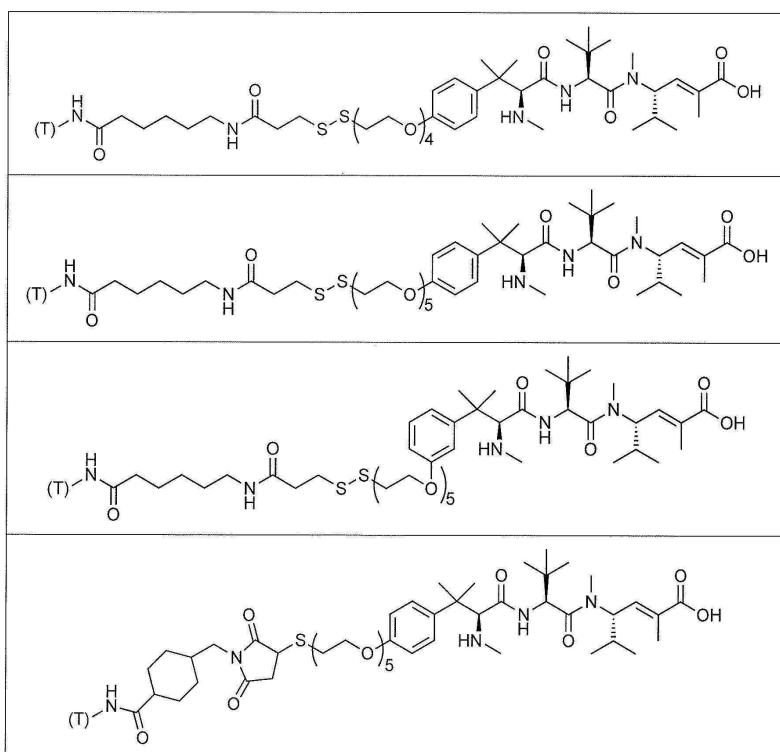
제29항에 있어서, (L)은 임의로 자기-희생적 성분을 포함하는 절단가능한 링커인 접합체.

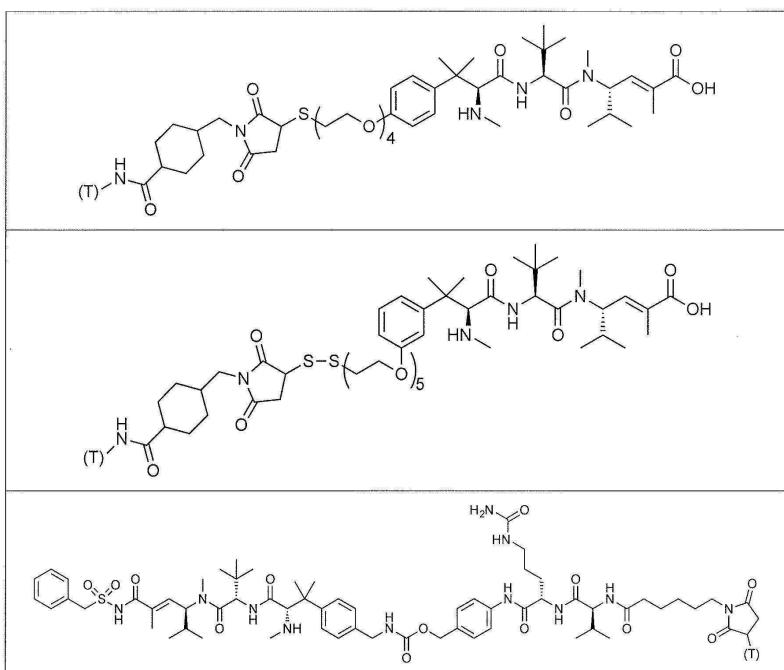
### 청구항 32

제29항에 있어서, (L)은 설포석신이미딜 6-[3'(2-피리딜디티오)-프로피온아미도]헥사노에이트 (설포-LC-SPDP), 석신이미딜 4-[N-말레이이미도메틸]시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC), p-아미노벤질카르바모일 (PABC) 또는 말레이이미도카프로일-발린-시트룰린-PABC (MC-VC-PABC)를 포함하는 접합체.

### 청구항 33

제29항에 있어서, (T)-(L)-(PT)는 하기 구조 중 하나를 가지는 접합체:



**청구항 34**

제29항 또는 제33항에 있어서, (T)는 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편, 이중특이적 항체 또는 항체 단편, 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편인 접합체.

**청구항 36**

제29항 내지 제33항 중 어느 한 항의 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 이를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

**청구항 37**

제36항에 있어서, (T)는 항체 또는 항체 단편인 약학 조성물.

**청구항 38**

제37항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편, 이중특이적 항체 또는 항체 단편, 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편인 약학 조성물.

**청구항 39**

제24항의 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 이를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하기 위한 약학 조성물.

**청구항 40**

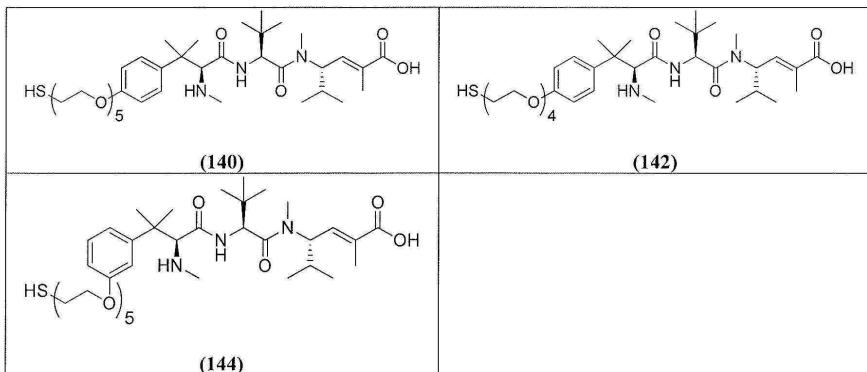
제39항에 있어서, (T)는 항체 또는 항체 단편인 약학 조성물.

**청구항 41**

제40항에 있어서, 항체 또는 항체 단편은 단클론 항체 또는 항체 단편, 이중특이적 항체 또는 항체 단편, 또는 다중특이적 항체 또는 항체 단편인 약학 조성물.

**청구항 42**

하기 구조 중 하나를 가지는 화합물:



또는 이들의 입체이성질체 또는 약제학적으로 허용되는 염.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001]

이전 출원의 참조

[0002]

본 출원은 2013년 3월 15일에 출원된 U.S. 가출원 특허 제61/792,020호, 및 2013년 3월 15일에 출원된 U.S. 가출원 특허 제61/792,066호의 이익을 주장하며, 상기 각각의 개시는 그 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다.

#### 배경 기술

[0003]

발명의 배경

[0004]

분야

[0005]

본 발명은 생물학적으로 활성인 화합물, 이를 포함하는 조성물, 및 암 및 다른 질환의 치료를 위해 그러한 생물학적으로 활성인 화합물 및 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0006]

관련 기술의 설명

[0007]

Talpir, R. et al. (1994) Tetrahedron Lett. 35:4453-6은 해면에서 얻은 안정한 트리펩티드로서 세포에서 미세소관 해중합 및 유사분열 정지를 야기하는 자연발생적 화합물인 헤미아스텔린을 기술한다. 헤미아스텔린은 이의 활성에 기여하는 것으로 생각되는 특징을 갖는 일반적이지 않고 고도로 밀집된 아미노산으로 이루어진다. 수많은 연구집단이 구조-활성 관계를 평가하고 헤미아스텔린 유사체의 활성을 측정하기 위해 헤미아스텔린의 특정한 구조적 원소를 개질해온 바 있다. 예를 들면 Zask et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14:4353-4358, 2004; Zask et al., J Med Chem, 47:4774-4786, 2004; Yamashita et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14:5317-5322, 2004; PCT/GB96/00942; WO 2004/026293; WO96/33211; 및 U.S. 7,579,323을 참조하라.

[0008]

"A-조각" 또는 아미노 말단 조각에 변형을 갖는 헤미아스텔린의 유사체가 기술된 바 있다 (예를 들면 Zask et al., J Med Chem, 47:4774-4786, 2004; Yamashita et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14:5317-5322, 2004; U.S. 7,579,323를 참조하라). U.S. 7,579,323은 인돌 모이어티가 폐닐 기로 치환된, HTI-286로 지칭되는 헤미아스텔린 유사체를 개시한다. HTI-286는 강력한 유사분열-억제 활성을 나타내며 암 치료를 위한 임상 연구에서 평가되어 왔다 (Ratain et al., Proc Am Soc Clin Oncol, 22:129, 2003).

[0009]

"D-조각" 또는 카르복시 말단 조각에 변형을 갖는 헤미아스텔린의 유사체가 또한 보고된 바 있다 (예를 들면, WO 2004/026293; Zask et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14:4353-4358, 2004; Zask et al., J Med Chem, 47:4774-4786, 2004를 참조하라). 카르복시 말단에서의 대부분의 변형은 모 카르복실산에 비해 실질적으로 효능이 감소된 화합물을 야기한다. 예를 들면, WO 2004/026293, 특히 표 12를 참조하라. Zask et al., (J Med Chem, 47:4774-4786, 2004)는 또한 단순 사이클릭 및 어사이클릭 아민을 이용하여 제조한 아미드 유사체가 상당히 낮아진 효능을 나타낸다고 보고한다 (일 내지 세 자릿수까지 감소). 몇 안되는 용인되는 변형 중에서, Zask et al., (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14:4353-4358, 2004)는 카르복시-말단에

에스테르화된 사이클릭 아미노산을 부가함으로써 프롤릴-유사 에스테르-함유 말단을 갖는 테트라펩티드 유사체를 생성하며, 그 중 일부는 시험된 암 세포주에서 모 화합물에 필적하는 효능을 나타냄을 보고한다.

[0010] 강한 세포독성 및 유사분열-억제 조성물은 암을 비롯한 수많은 치명적인 장애의 치료에 있어서 고도로 요망된다. 카르복시 말단에 변형이 있는 다양한 화합물을 비롯한 다양한 헤미아스텔린 유사체가 생성되었지만, 대부분이 의학적인 치료 방법에서 유용성이 제한되는 적은 효능을 나타낸다.

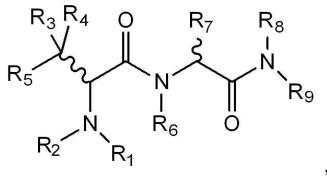
[0011] 앞서의 원인으로 인하여, 해당 분야에 진전이 있어왔지만, 암을 비롯한 다양한 장애의 치료를 위해 적절한 바람직한 특징을 갖는 새로운 강한 유사분열-억제 및 세포독성 화합물에 대한 수요가 존재한다. 본 개시는 이를 수요를 충족시키고 추가로 연관된 이점을 제공한다.

### 발명의 내용

[0012] 간단한 요약

[0013] 간단히, 본 개시는 생물학적으로 활성인 화합물, 이를 포함하는 조성물, 및 그러한 화합물 및 조성물을 이용하는 방법에 대한 것이다.

[0014] 한 구체예에서, 하기의 구조 (I)를 가지는 화합물:



[0015]

(I)

[0017] 여기서:

[0018] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H 및 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 가진 포화되거나 불포화된 모이어티, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -COSH, 또는 -NO<sub>2</sub>; 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 융합되고 고리를 형성하며;

[0019] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, ArR-, 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 연결되어 고리를 형성하며;

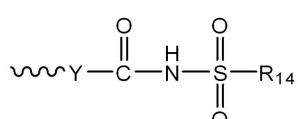
[0020] R<sub>5</sub>는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, ArR-, 및 Ar;

[0021] 또는 R<sub>5</sub> 및 R<sub>2</sub>는 융합되고 고리를 형성하며;

[0022] R<sub>6</sub>는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및 ArR-;

[0023] R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및 ArR-; 및

[0024] R<sub>9</sub>는:



[0025]

이고;

[0026] 여기서,

[0027] R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>,

$-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}_{10}$ ,  $-\text{CON}(\text{R}_{10})_2$ ,  $-\text{COSH}$ ,  $-\text{COSR}_{10}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SOR}_{10}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{10}$ , 여기서  $\text{R}_{10}$ 은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고;

[0028]  $\text{R}_3$  및  $\text{R}_4$ 가 연결되어 형성된 고리는  $\text{R}$ 의 정의 내에서 세 개 내지 일곱 개 구성원 비-방향족 사이클릭 골격이고,

[0029]  $\text{Y}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로  $\text{R}$ ,  $\text{ArR}-$ , 또는  $\text{X}$ 로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,

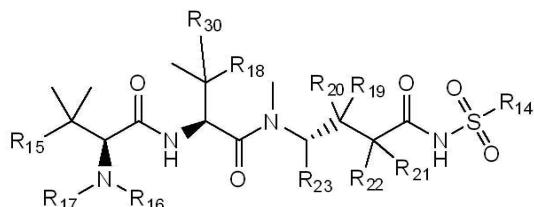
[0030]  $\text{X}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{O}_2\text{CR}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}$ ,  $-\text{SO}\text{CR}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ,  $-\text{NHCOR}$ ,  $-\text{NRCOR}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{COR}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-\text{CONHR}$ ,  $-\text{CON}(\text{R})_2$ ,  $-\text{COSH}$ ,  $-\text{COSR}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{SOR}$ , 및  $-\text{SO}_2\text{R}$ ;

[0031]  $\text{R}_{14}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴,  $\text{COR}_{24}$ ,  $-\text{CSR}_{24}$ ,  $-\text{OR}_{24}$ , 및  $-\text{NHR}_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의  $\text{R}_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-\text{OH}$  또는  $-\text{SH}$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

[0032] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0033] 한 구체예에서,  $\text{Ar}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 방향족 고리이다: 페닐, 나프틸, 안트라실, 피롤릴.

[0034] 한 구체예에서, 하기의 구조 (Ia)를 가지는 화합물:



[0035]

(Ia)

[0037] 여기서:

[0038]  $\text{R}_{14}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴,  $-\text{COR}_{24}$ ,  $-\text{CSR}_{24}$ ,  $-\text{OR}_{24}$ , 및  $-\text{NHR}_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의  $\text{R}_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-\text{OH}$  또는  $-\text{SH}$ 로 임의로 치환된 알킬이고;

[0039]  $\text{R}_{15}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0040]  $\text{R}_{16}$ 은  $\text{H}$  및  $\text{C}_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0041]  $\text{R}_{17}$ 은  $\text{H}$  및  $\text{C}_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0042]  $\text{R}_{18}$  및  $\text{R}_{30}$ 은 독립적으로  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $-\text{SH}$ 로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로  $\text{R}_{18}$  및  $\text{R}_{30}$ 은 둘다  $\text{H}$ 일 수 없고;

[0043]  $\text{R}_{19}$ ,  $\text{R}_{20}$ ,  $\text{R}_{21}$  및  $\text{R}_{22}$ 는 독립적으로  $\text{H}$  및  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고,  $\text{R}_{19}$  및  $\text{R}_{20}$  중 적어도 하나는  $\text{H}$ 이고; 또는  $\text{R}_{20}$  및  $\text{R}_{21}$ 은 이중 결합을 형성하고,  $\text{R}_{19}$ 는  $\text{H}$ 이고, 및  $\text{R}_{22}$ 는  $\text{H}$  또는  $\text{C}_{1-6}$  알킬이고; 및

[0044]  $\text{R}_{23}$ 은  $\text{H}$  및  $\text{C}_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

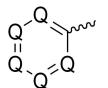
[0045] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0046] 추가의 구체예에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴은, 독립적으로,  $=\text{O}$ ,  $=\text{S}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}_{24}$ ,

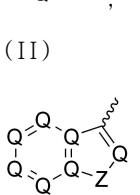
$-O_2CR_{24}$ ,  $-SH$ ,  $-SR_{24}$ ,  $-SOCR_{24}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHR_{24}$ ,  $-N(R_{24})_2$ ,  $-NHCOR_{24}$ ,  $-NR_{24}COR_{24}$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{24}$ ,  $-CHO$ ,  $-COR_{24}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{24}$ ,  $-CON(R_{24})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{24}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{24}$  또는  $-SO_2R_{24}$ 로 임의로 치환되며 여기서 각각의  $R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-OH$  또는  $-SH$ 로 임의로 치환된 알킬이다

[0047] 또 다른 추가적인 구체예에서, 각각의 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조티오페닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군에서 선택된다.

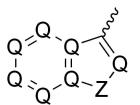
[0048] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 하기의 구조 (II), (III), (IV), (V) 중 하나로부터 선택되며:



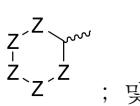
[0049]



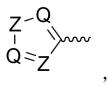
[0050] (II)



[0051] (III)



[0052] (IV)



[0053] (V)

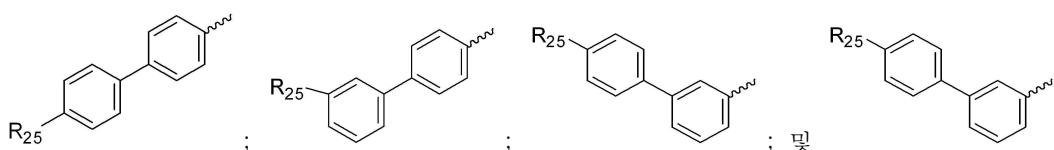
여기서:

[0054]  $Q$ 는  $CR_{25}$  또는  $N$ 이고;

[0055]  $Z$ 는  $C(R_{25})_2$ ,  $NR_{25}$ ,  $S$ , 또는  $O$ 이고;

[0060] 각각의  $R_{25}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $-OH$ ,  $-R_{24}$ ,  $-OR_{24}$ ,  $-O_2CR_{24}$ ,  $-SH$ ,  $-SR_{24}$ ,  $-SOCR_{24}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHR_{24}$ ,  $-N(R_{24})_2$ ,  $-NHCOR_{24}$ ,  $-NR_{24}COR_{24}$ ,  $-R_{24}NH_2$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{24}$ ,  $-CHO$ ,  $-COR_{24}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{24}$ ,  $-CON(R_{24})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{24}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{24}$  또는  $-SO_2R_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의  $R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-OH$  또는  $-SH$ 로 임의로 치환된 알킬이다.

[0061] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:

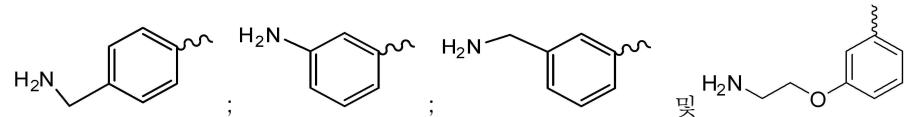
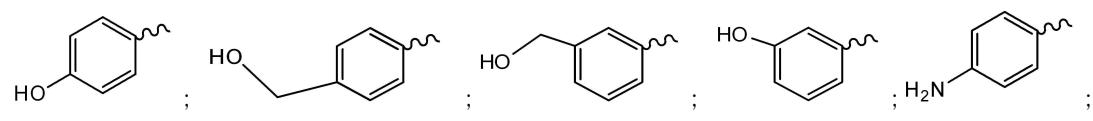
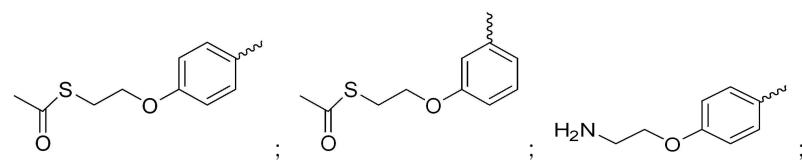
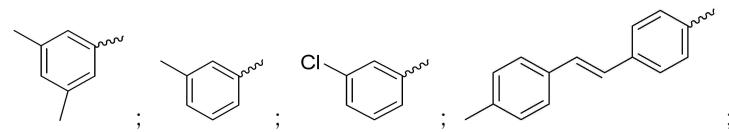
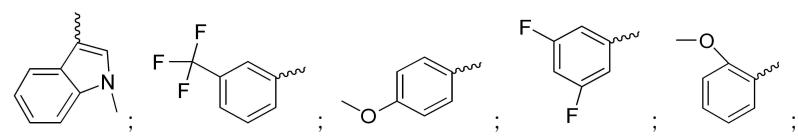
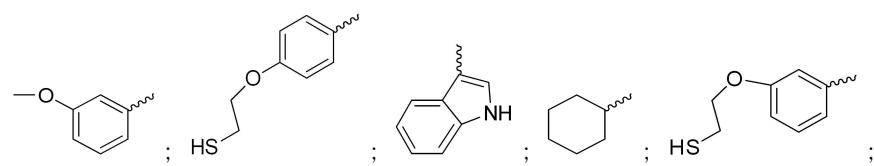
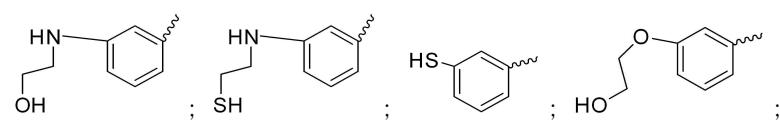
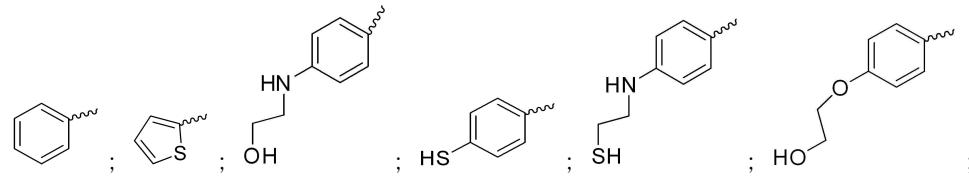


[0062]

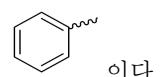
[0063] 여기서 각각의  $R_{25}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $-OH$ ,  $-R_{24}$ ,  $-OR_{24}$ ,  $-O_2CR_{24}$ ,  $-SH$ ,  $-SR_{24}$ ,  $-SOCR_{24}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHR_{24}$ ,  $-N(R_{24})_2$ ,  $-NHCOR_{24}$ ,  $-NR_{24}COR_{24}$ ,  $-R_{24}NH_2$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{24}$ ,  $-CHO$ ,  $-COR_{24}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{24}$ ,  $-CON(R_{24})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{24}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{24}$  또는  $-SO_2R_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의

$R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-OH$  또는  $-SH$ 로 임의로 치환된 알킬이다.

[0064] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:



[0073] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는:



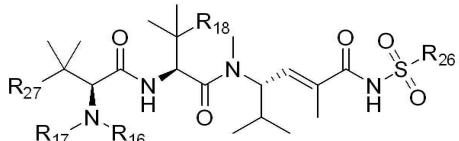
[0075] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ , 및  $R_{30}$ 은 각각 메틸이다.

[0076] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{16}$ 은 H이고,  $R_{17}$ 은 메틸이고,  $R_{18}$ 은 메틸이고, 및  $R_{30}$ 은 메틸이다.

[0077] 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ia)의 화합물의 임의의 구체예, 및 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ia)의 화합물 내  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  및  $R_{30}$  기에 있어서 본 명세서에 제시된 임의의 특정한 치환기가 독립적으로 다른 구체예 및/또는 구조 (I)의 화합물의 치환기와 조합되어 상기에서 특정하게 제시되지 않은 본 개시의 구체

예를 형성할 수 있음이 이해된다. 또한, 특정 구체예 및/또는 청구항에서 임의의 특정한 R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, 및 R<sub>30</sub>에 대하여 치환기의 목록이 나열되는 경우, 각각의 개별적인 치환기가 특정 구체예 및/또는 청구 항로부터 삭제될 수 있음과 그러한 치환기의 나머지 목록이 본 개시의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 것임이 이해된다.

[0078] 한 구체예에서, 하기의 구조 (Ib)를 가지는 화합물:



[0079]

(Ib)

[0081]

여기서:

[0082] R<sub>26</sub>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0083] R<sub>27</sub>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0084]

R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0085]

R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고; 및

[0086]

R<sub>18</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되고,

[0087]

또는 이들의 임체이성질체, 프로드리그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0088]

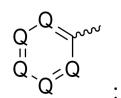
추가의 구체예에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴은, 독립적으로, =O, =S, -OH, -OR<sub>28</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>, -SH, -SR<sub>28</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>28</sub>, -N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>28</sub>, -NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -CHO, -COR<sub>28</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>28</sub>, -CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>28</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>28</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R<sub>28</sub>은, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이다.

[0089]

또다른 추가적인 구체예에서, 각각의 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴은, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조티오페닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군에서 선택된다.

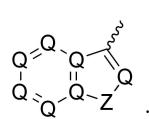
[0090]

또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>는 하기의 구조 (II), (III), (IV), (V) 중 하나로부터 선택되며:



[0091]

(II)



[0092]

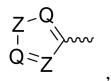
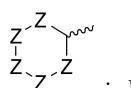
(III)

[0093]

(IV)

[0094]

(V)



[0098] (V)

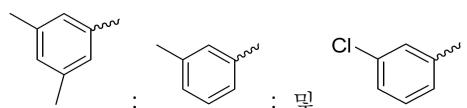
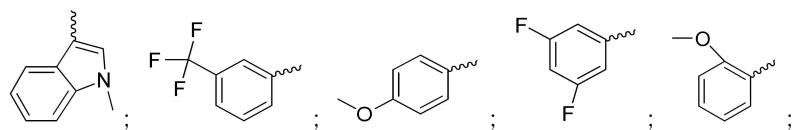
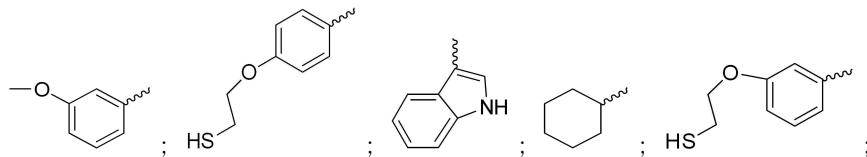
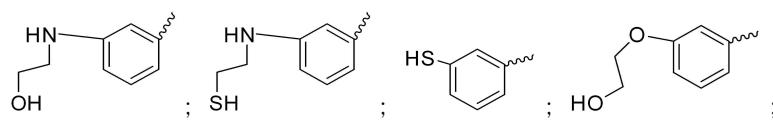
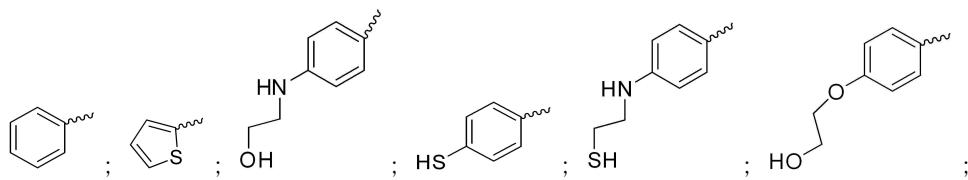
[0099] 여기서:

[0100] Q는 CR<sub>29</sub> 또는 N이고;

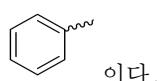
[0101] Z는 C(R<sub>29</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>29</sub>, S, 또는 O이고;

[0102] 각각의 R<sub>29</sub>는 독립적으로 H, -OH, -OR<sub>28</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>, -SH, -SR<sub>28</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>28</sub>, -N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>28</sub>, -NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -CHO, -COR<sub>28</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>28</sub>, -CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>28</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>28</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>28</sub>은, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이다.

[0103] 또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>은 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:



[0109] 또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>은:



[0111] 또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, 및 R<sub>18</sub>은 각각 메틸이다.

[0112] 또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>16</sub>은 H이고, R<sub>17</sub>은 메틸이고, 및 R<sub>18</sub>은 메틸이다.

- [0113] 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ib)의 화합물의 임의의 구체예, 및 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ib)의 화합물 내 R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub>기에 있어서 본 명세서에 제시된 임의의 특정한 치환기가 독립적으로 다른 구체예 및/또는 구조 (I)의 화합물의 치환기와 조합되어 상기에서 특정하게 제시되지 않은 본 개시의 구체예를 형성할 수 있음이 이해된다. 또한, 특정 구체예 및/또는 청구항에서 임의의 특정한 R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub>에 대하여 치환기의 목록이 나열되는 경우, 각각의 개별적인 치환기가 특정 구체예 및/또는 청구항로부터 삭제될 수 있음과 그러한 치환기의 나머지 목록이 본 개시의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 것임이 이해된다.
- [0114] 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0115] 또다른 구체예에서, 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공된다.
- [0116] 또다른 구체예에서, 요법에서 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그를 사용하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 또는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0117] 또다른 구체예에서, 본 개시는 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 또는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0118] 또다른 구체예에서, 본 개시는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그를 사용하여 시험관 내 암세포를 죽이는 방법을 제공한다. 또다른 구체예에서, 본 개시는 생체 내 암세포를 죽이는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 또는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0119] 또다른 구체예에서, 본 개시는 암을 가진 포유동물의 생존 기간을 증대하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 또는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 그러한 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0120] 한 구체예에서, 표적화 모이어티에 직접 또는 간접적으로 연결된 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 생물학적으로 활성인 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그를 포함하는 조성물이 제공된다.
- [0121] 한 구체예에서, 본 발명은 다음 구조를 가지는 조성물을 제공하며:
- [0122] (T)-(L)-(D)
- [0123] (VI)
- [0124] 여기서 (T)는 표적화 모이어티, (L)은 임의의 링커이고, 및 (D)는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드러그이다. (D)는 (L)이 존재할 경우에 (L)에, 또는 (L)이 존재하지 않을 경우 (T)에 공유적으로 부착된다.
- [0125] 특정 구체예에서, (D)는 구조 (Ib)를 가지는 화합물이다.
- [0126] 한 구체예에서, 표적화 모이어티는 항체이다. 따라서, 한 구체예에서, 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 화합

물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드리그를 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)가 제공된다.

[0127] 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (VI)를 가지는 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0128] 또다른 구체예에서, 구조 (VI)를 가지는 조성물, 또는 이들의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드리그, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0129] 또다른 구체예에서, 요법에서 구조 (VI)를 가지는 조성물을 사용하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (VI)를 가지는 조성물, 또는 구조 (VI)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0130] 또다른 구체예에서, 본 개시는 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (VI)를 가지는 조성물, 또는 구조 (VI)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0131] 또다른 구체예에서, 본 개시는 구조 (VI)를 가지는 조성물을 사용하여 시험관 내 암세포를 죽이는 방법을 제공한다. 또다른 구체예에서, 본 개시는 포유동물에서 생체 내 암세포를 죽이는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (VI)를 가지는 조성물, 또는 구조 (VI)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0132] 또다른 구체예에서, 본 개시는 포유동물에서 암을 가진 포유동물의 생존 기간을 증대하는 방법을 제공하며 상기 방법은 유효량의 구조 (VI)를 가지는 조성물, 또는 구조 (VI)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 그러한 포유동물에 투여하는 단계를 포함한다.

[0133] 본 개시의 이들 및 다른 양태가 하기 상세한 설명을 참고로 하여 명백해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

#### 도면의 간단한 설명

도 1은 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 A-E에 대해 요약된 세포독성 데이터 ( $EC_{50}$ )를 보여준다.

도 2는 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 A에 대한 세포독성 데이터 플롯을 보여준다.

도 3은 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 B에 대한 세포독성 데이터 플롯을 보여준다.

도 4는 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 C에 대한 세포독성 데이터 플롯을 보여준다.

도 5는 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 D에 대한 세포독성 데이터 플롯을 보여준다.

도 6은 두 가지 세포주 (HCC1954 및 Jurkat)에 있어서 각각의 화합물 E에 대한 세포독성 데이터 플롯을 보여준다.

도 7은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-LC-SPDP-A (트라스투주맙(Trastuzumab), LC-SPDP 링커, 화합물 A) 및 T-SMCC-A (트라스투주맙, SMCC 링커, 화합물 A).  $EC_{50}$  수치는 도면에 나타난다.

도 8은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-SPDP-B (트라스투주맙, LC-SPDP 링커, 화합물 B) 및 T-SMCC-A (트라스투주맙, SMCC 링커, 화합물 B).  $EC_{50}$  수치는 도면에 나타난다.

도 9는 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-

LC-SPDP-C (트라스투주맙, LC-SPDP 링커, 화합물 C). EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 10은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-MCvcPABC-85 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 85), T-MCvcPABC-77 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77) 및 T-MCvcPABC-80 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 80). EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 11은 항체-약물 접합체 C-MCvcPABC-77 (세툭시맙(Cetuximab), MCvc PABC 링커, 화합물 77)를 이용하여 시험관 내에서 BxPC-3 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여주며, 항체-약물 접합체 C-MCvcPABC-77 (세툭시맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77)를 이용하여 시험관 내에서 HPAF-II 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다. EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 12는 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-MCvcPABC-77, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77), T-MCvcPABC-63, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 63), T-MCvcPABC-85 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 85), T-MCvcPABC-77, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77), 및 T-MCvcPABC-63, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 63). EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 13은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 NCI-N87 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-MCvcPABC-77, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77), T-MCvcPABC-63, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 63), T-MCvcPABC-85 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 85), T-MCvcPABC-77, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 77), 및 T-MCvcPABC-80 (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 80). EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 14는 종양을 이식한 암컷 무흉선 누드 마우스에서 종양 부피에 대하여 화합물 F, 화합물 14, 또는 화합물 23를 투여한 생체 내 결과를 보여준다.

도 15는 종양을 이식한 암컷 NOD/SCID 감마 마우스에서 종양 부피에 대하여, 항체-약물 접합체 T-MCC-DM1 (트라스투주맙, MCC 링커, 마이탄시노이드 DM1)를 지정된 다양한 용량으로, 또는 T-MCvcPABC-77를 지정된 다양한 용량으로 투여한 생체 내 결과를 보여준다.

도 16은 종양을 이식한 암컷 NOD/SCID 감마 마우스에서 종양 부피에 대하여, 항체-약물 접합체 T-MCvcPABC-63를 3mg/kg로, 또는 T-MCvcPABC-77를 3mg/kg로 투여한 생체 내 결과를 보여준다.

도 17은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-SPDP-140 (트라스투주맙, LC-SPDP 링커, 화합물 140) 및 T-SMCC-140 (트라스투주맙, SMCC 링커, 화합물 140). 화합물 140은 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 연결된다.. EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 18은 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-SPDP-142 (트라스투주맙, LC-SPDP 링커, 화합물 142) 및 T-SMCC-142 (트라스투주맙, SMCC 링커, 화합물 142). 화합물 142는 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 연결된다. EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

도 19는 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 HCC 1954 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여주고: T-MCvcPABC-58, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 58), 및 T-MCvcPABC-41, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 41), 아래 항체-약물 접합체를 이용하여 시험관 내에서 NCI-N87 세포에 대한 세포 사멸 곡선을 보여준다: T-MCvcPABC-58, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 58), 및 T-MCvcPABC-41, (트라스투주맙, MCvc PABC 링커, 화합물 41). 화합물 41은 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 연결된다. 화합물 58은 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 연결된다. EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다. EC<sub>50</sub> 수치는 도면에 나타난다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0135] 상세한 설명

하기의 설명에서, 본 개시의 다양한 구체예의 폭넓은 이해를 제공하게 위해 특정하고 상세한 세부사항이 제시된다. 그러나, 당해 분야의 숙련가는 본 개시가 이를 세부사항 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

본문이 달리 요구하지 않는 한, 상세한 설명 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 이의 변형태, 가령 "포함한다" 및 "포함하는"은 개방된, 포괄적인 의미로서, "포함하지만, 단지 이에 제한되지 않음"으로서 이해된

다.

[0138] 본 명세서 전반에 걸쳐 "한 구체예" 또는 "어떤 구체예"에 대한 언급은 그 구체예와 변환되어 기술된 특정한 특징, 구조 또는 성질이 본 개시의 적어도 하나의 구체예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 문구 "한 구체예에서" 또는 "어떤 구체예에서"의 출현은 반드시 같은 구체예를 항상 지칭하는 것은 아니다. 더욱이, 특정한 특징, 구조, 또는 성질은 하나 이상의 구체예에서 임의의 적절한 방식으로 조합될 수 있다.

[0139] 달리 언급되지 않은 한, 본 명세서에서 사용된 하기의 용어 및 문구들은 하기의 의미들을 가지는 것으로 의도된다. 본 명세서에서 상표명이 사용된 경우, 본 출원인은 독립적으로 해당 상표 제품의 상표명 상품 구성, 제네릭 약물, 및 활성 약학 성분(들)을 포함하는 것을 의도한다.

[0140] "아미노"는  $\text{-NH}_2$  치환기를 가리킨다.

[0141] "시아노"는  $\text{-CN}$  치환기를 가리킨다.

[0142] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은  $\text{-OH}$  치환기를 가리킨다.

[0143] "이미노"는  $=\text{NH}$  치환기를 가리킨다.

[0144] "니트로"는  $\text{-NO}_2$  치환기를 가리킨다.

[0145] "옥소"는  $=\text{O}$  치환기를 가리킨다.

[0146] "티올"은  $\text{-SH}$  치환기를 가리킨다.

[0147] "티오옥소"는  $=\text{S}$  치환기를 가리킨다.

[0148] "알킬"은 오로지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 포화되거나 불포화된 (즉, 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유), 하나 내지 열두 개 탄소 원자를 가지며 ( $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  알킬), 바람직하게는 하나 내지 여덟 개의 탄소 원자 ( $\text{C}_1\text{-C}_8$  알킬) 또는 하나 내지 여섯 개 탄소 원자 ( $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬)를 가지고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된 선형 또는 분지형 탄화수소 사슬 치환기, 예컨대, 메틸, 에틸,  $n$ -프로필, 1-메틸에틸 (이소-프로필),  $n$ -부틸,  $n$ -펜틸, 1,1-디메틸에틸 ( $t$ -부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 에테닐, 프로프-1-에닐, 부트-1-에닐, 펜트-1-에닐, 펜타-1,4-디에닐, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 등을 가리킨다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0149] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 오로지 탄소 및 수소로만 이루어지고, 포화되거나 불포화된 (즉, 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유), 하나 내지 열두 개 탄소 원자를 가지고, 치환기에 분자의 나머지를 연결하는 선형 또는 분지형 이가 탄화수소 사슬 치환기, 예컨대, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌,  $n$ -부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌,  $n$ -부테닐렌, 프로피닐렌,  $n$ -부티닐렌, 등을 가리킨다. 알킬렌 사슬은 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되며 단일 또는 이중 결합을 통해 치환기에 부착된다. 분자의 나머지 및 치환 기에 대한 알킬렌의 부착점은 사슬 내 하나의 탄소 또는 임의의 두 개의 탄소를 통할 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬렌 사슬은 임의로 치환될 수 있다.

[0150] "알콕시"는 식  $-\text{OR}_a$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_a$ 는 상기 정의된 바와 같이 하나 내지 열두 개 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알콕시 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0151] "알킬아미노"는 식  $-\text{NHR}_a$  또는  $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_a$ 는, 독립적으로, 상기 정의된 바와 같이 하나 내지 열두 개 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 알킬 아미노 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0152] "티오알킬"은 식  $-\text{SR}_a$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_a$ 는 상기 정의된 바와 같이 하나 내지 열두 개 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 티오알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0153] "아릴"은 수소, 6 내지 18개 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 함유하는 탄화수소 고리 시스템 치환기를 가리킨다. 본 개시의 목적을 위해, 아릴 치환기는 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 태트라사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 아릴 치환기는, 아세안트릴

렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안тен, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인덴, 나프탈렌, 폐닐렌, 폐난트렌, 플레이아텐, 피렌, 및 트리페닐렌에서 도출된 아릴 치환기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 용어 "아릴" 또는 접두사 "아르-(가령 "아랄킬" 등)는 임의로 치환된 아릴 치환기를 포함하는 것으로 이해된다.

[0154] "아랄킬"은 식  $-R_b-R_c$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_c$ 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 치환기, 예를 들면, 벤질, 디페닐메틸 등이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 아랄킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0155] "사이클로알킬" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 오로지 탄소 및 수소 원자로만 이루어지고, 융합된 또는 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있고, 세 개 내지 열다섯 개 탄소 원자, 바람직하게는 세 개 내지 열 개 탄소 원자를 가지며, 포화되거나 불포화되고 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착되는, 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 치환기를 가리킨다. 모노사이클릭 치환기는, 예를 들면, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 치환기는, 예를 들면, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 등을 포함한다. 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 사이클로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0156] "사이클로알킬알킬"은 식  $-R_bR_d$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_d$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_e$ 는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 치환기이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 사이클로알킬 알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0157] "융합된"은 본 명세서에 기술된 임의의 고리 구조가 본 개시의 화합물에 존재하는 고리 구조에 융합된 것을 지칭한다. 융합된 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리인 경우에, 융합된 헤�테로사이클릴 고리 또는 융합된 헤�테로아릴 고리의 일부가 될 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자로 대체될 수 있다.

[0158] "할로" 또는 "할로겐"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 아이오도를 가리킨다.

[0159] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 치환기, 예컨대, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸, 등을 가리킨다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 할로알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0160] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 둘 내지 열두 개 탄소 원자 및 하나 내지 여섯 개의 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군에서 선택된 헤테로원자로 이루어진 안정한 3- 내지 18-원 비-방향족 고리 치환기를 가리킨다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤�테로사이클릴 치환기는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고; 상기 헤�테로사이클릴 치환기 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤�테로사이클릴 치환기는 부분적으로 또는 전부 포화될 수 있다. 그러한 헤�테로사이클릴 치환기의 예시는, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤�테로사이클릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0161] "*N*-헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤�테로사이클릴 치환기를 가리키며 여기서 분자의 나머지에 대한 헤�테로사이클릴 치환기의 부착점은 헤�테로사이클릴 치환기 내 질소 원자를 통한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, *N*-헤테로사이클릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0162] "헤테로사이클릴알킬"은 식  $-R_bR_c$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_e$ 는 상기 정의된 바와 같은 헤�테로사이클릴 치환기이며, 만일 헤�테로사이클릴이 질소-함유 헤�테로사이클릴이라면, 상기 헤�테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 치환기에 부착될 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤�테로사이클릴알킬 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0163] "헤테로아릴"은 수소 원자, 하나 내지 열세 개 탄소 원자, 하나 내지 여섯 개의 질소, 산소 및 황으로 이루어진

군에서 선택된 헤테로원자, 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 5- 내지 14-원 고리 시스템 치환기를 가리킨다. 본 개시의 목적을 위해, 헤테로아릴 치환기는 융합되거나 가교된 고리 시스템을 포함할 수 있는 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤�테로아릴 치환기 내 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예시는 아제피닐, 아크리디닐, 벤지미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤지인돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토퓨라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라노닐, 벤조티에닐 (벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]페리디닐, 카르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조퓨라닐, 디벤조티오페닐, 퓨라닐, 퓨라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도페리디닐, 1-옥시도페리미디닐, 1-옥시도페리아지닐, 1-옥시도페리다지닐, 1-페닐-1H-페롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 푸리닐, 퍼롤릴, 퍼라졸릴, 퍼리디닐, 퍼라지닐, 퍼리미디닐, 퍼리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐 (즉 티에닐)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤�테로아릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0164]

"N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 치환기를 가리키며 여기서 분자의 나머지에 대한 헤�테로아릴 치환기의 부착점은 헤�테로아릴 치환기 내 질소 원자를 통한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, N-헤테로아릴 기는 임의로 치환될 수 있다.

[0165]

"헤테로아릴알킬"은 식  $-R_b R_f$ 의 치환기를 가리키며 여기서  $R_b$ 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고  $R_f$ 는 상기 정의된 바와 같은 헤�테로아릴 치환기이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않은 한, 헤�테로아릴알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0166]

본 명세서에서 사용된 용어 "치환된"은 상기 기 (즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬) 중 어느 하나에서 적어도 하나의 수소 원자가 가령 다음과 같지만 이에 제한되지 않는 비-수소 원자에 대한 결합으로 치환된 것을 의미한다: 할로겐 원자 가령 F, Cl, Br, 및 I; 기 내 산소 원자 가령 하이드록실 기, 알콕시 기, 및 에스테르 기; 기 내 황 원자 가령 티올 기, 티오알킬 기, 설휴 기, 설포닐 기, 및 설폭시드 기; 기 내 질소 원자 가령 아지드, 아민, 아미드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민; 기 내 규소 원자 가령 트리알킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기; 및 다양한 다른 기 내 다른 헤테로원자. "치환된"은 또한 상기 기 중 어느 하나에서 하나 이상의 수소 원자가 더 고차수의 결합 (예컨대, 이중- 또는 삼중-결합)에 의해 헤테로원자 가령 옥소, 카르보닐, 카르복실, 및 에스테르 기 내 산소; 및 기 내 질소가령 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴로 대체된 것을 의미한다. 예를 들면, "치환된"은 상기 기 중 어느 하나에서 하나 이상의 수소 원자가  $-NR_g R_h$ ,  $-NR_g C(=O)R_h$ ,  $-NR_g C(=O)NR_g R_h$ ,  $-NR_g C(=O)OR_h$ ,  $-NR_g C(=NR_g)NR_g R_h$ ,  $-NR_g SO_2 R_h$ ,  $-OC(=O)NR_g R_h$ ,  $-OR_g$ ,  $-SR_g$ ,  $-SOR_g$ ,  $-SO_2 R_g$ ,  $-SO_2 OR_g$ ,  $=NSO_2 R_g$ , 및  $-SO_2 NR_g R_h$ 로 대체된 것을 포함한다. "치환된"은 또한 상기 기 중 어느 하나에서 하나 이상의 수소 원자가  $-C(=O)R_g$ ,  $-C(=O)OR_g$ ,  $-C(=O)NR_g R_h$ ,  $-CH_2 SO_2 R_g$ ,  $-CH_2 SO_2 NR_g R_h$ 로 대체된 것을 포함한다. 앞의 내용에서,  $R_g$  및  $R_h$ 는 동일하거나 상이하고 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤�테로사이클릴, N-헤�테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, N-헤�테로아릴 및/또는 헤�테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로 상기 기 중 어느 하나에서 하나 이상의 수소 원자가 결합에 의해 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티오옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤�테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤�테로사이클릴알킬, 헤�테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬 기로 치환된 것을 의미한다. 게다가, 각각의 상기의 치환기는 또한 임의로 하나 이상의 상기 치환기로 치환될 수 있다.

[0167]

본 명세서에서 사용된 용어 "보호기"는 합성 절차 도중, 하이드록실 및 아미노 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는 반응성 기를, 원치않는 반응으로부터 보호하는 것으로 당해 분야에 공지된 불안정한 화학 모이어티를 가리킨다. 보호기로 보호된 하이드록실 및 아미노 기는 본 명세서에서 각각 "보호된 하이드록실 기" 및 "보호된 아미노 기"로 지칭된다. 보호기는 전형적으로 다른 반응성 부위의 반응 도중 부위들을 선별적으로 및/또는 직각으로 보호하도록 사용되며 이후 비보호된 기를 그대로 남기도록 또는 추가의 반응에서 사용할 수 있도록 제거될

수 있다. 당해 분야에 공지된 바와 같은 보호기는 일반적으로 Greene 및 Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3판, John Wiley & Sons, New York (1999)에 기술되어 있다. 기들은 본 개시의 화합물 내에 전구체로서 선택적으로 포함될 수 있다. 예를 들면 아미노 기는 요망되는 합성 시점에서 아미노 기로 화학적으로 전환될 수 있는 아지도 기로서 본 개시의 화합물 내에 배치될 수 있다. 일반적으로, 기는 적절한 시점에 최종적인 기로 전환되기 위해 보호되거나 모 분자의 다른 부분을 개조하는 반응에는 불활성이게 될 전구체로서 존재한다. 추가로 대표적인 보호기 또는 전구체 집합은 Agrawal, et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72에서 논의된다. "하이드록실 보호기"의 예시는 t-부틸, t-부톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라하이드로파라닐, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-트리메틸실릴에틸, p-클로로페닐, 2,4-디니트로페닐, 벤질, 2,6-디클로로벤질, 디페닐메틸, p-니트로벤질, 트리페닐메틸, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 (TBDPS), 트리페닐실릴, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 피발로에이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 9-플루오레닐메틸 카르보네이트, 메실레이트 및 토실레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "아미노 보호기"의 예시는 카르바메이트-보호기, 가령 2-트리메틸실릴에톡시카르보닐 (Teoc), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에톡시카르보닐 (Bpoc), t-부톡시카르보닐 (BOC), 알릴옥시카르보닐 (Alloc), 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc), 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz); 아미드 보호기, 가령 포르밀, 아세틸, 트리할로아세틸, 벤조일, 및 니트로페닐아세틸; 셀론아미드-보호기, 가령 2-니트로벤젠설포닐; 및 이민 및 사이클릭 아미드 보호기, 가령 프탈리미도 및 디티아석시노일을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0168]

"프로드러그"는 생리학적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 본 개시의 생물학적으로 활성인 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 지칭하는 것으로 이해된다. 따라서, 용어 "프로드러그"는 약제학적으로 허용되는 본 개시의 화합물의 대사적 전구체를 가리킨다. 프로드러그는 이를 필요로 하는 개체에 투여되었을 때는 불활성일 수 있으나 생체 내에서 본 개시의 활성 화합물로 전환된다. 한 구체예에서, 프로드러그는 생체 내에서, 혈액 내 가수분해에 의해 빠르게 변형되어 본 개시의 모 화합물로 전환된다. 한 구체예에서, 프로드러그는 혈장 또는 혈액에서 안정할 수 있다. 한 구체예에서, 프로드러그는 본 발명의 화합물의 표적화 형태일 수 있다. 프로드러그 화합물은 흔히 포유동물의 조직에서 가용성, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다 (Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)를 참조하라). 프로드러그의 논의는 Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987에 제공되어 있다.

[0169]

용어 "프로드러그"는 그러한 프로드러그가 포유동물 개체에게 투여되었을 때 생체 내에서 본 개시의 활성 화합물을 방출하는 임의의 공유적으로 결합된 담체를 포함하는 것으로 이해된다. 본 명세서에 개시된 바와 같은, ADC를 비롯한 접합체는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 조성의 그러한 프로드러그이다. 본 개시의 화합물의 프로드러그는 일상적인 조작에 의해 또는 생체 내에서 개질된 것이 절단되어 본 개시의 모 화합물로 전환되는 방식으로 본 개시의 화합물에 존재하는 관능기를 개질하여 제조될 수 있다. 프로드러그는 하이드록시, 아미노 또는 머캅토 기가 임의의 기에 결합된 본 개시의 화합물이, 본 개시의 화합물의 프로드러그가 포유동물 개체에 투여되었을 때, 절단되어 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캅토 기를 형성하는 것을 포함한다. 프로드러그의 예시는 본 개시의 화합물 내 알코올의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체 또는 아민 관능기의 아미드 유도체 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0170]

본 개시는 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체됨으로써 동위원소-표지된 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 모든 약제학적으로 허용되는 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 개시된 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예시는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소, 및 요오드의 각각의 동위원소, 가령  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$ , 및  $^{125}\text{I}$ 를 포함한다. 이들 방사성표지된 화합물은 화합물의 효능, 예를 들면, 작용의 부위 또는 방식, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화성을 결정하거나 측정하는 것을 돋는데 유용할 수 있다. 특정 동위원소-표지된 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물, 예를 들면, 방사성 동위원소를 포함하는 화합물들은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 트리튬, 즉  $^3\text{H}$ , 및 탄소-14, 즉  $^{14}\text{C}$ 는 이들의 포함 용이성 및 쉬운 검출 수단을 볼때 이러한 목적에 있어서 특히 유용하다.

[0171]

더 무거운 동위원소 가령 드데튬, 즉  $^2\text{H}$ 로의 치환은 더 높은 대사 안정성으로 인한 특정한 치료 이점, 예를 들면, 증가된 생체 내 반-감기 또는 감소된 필요 투여량을 제공할 수 있고, 따라서 일부 경우에 선호될 수

있다.

[0172] 양전자 방출 동위원소, 가령  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  및  $^{13}\text{N}$ 로의 치환은 기질 수용체 점유율을 시험하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET)에서 유용할 수 있다. 동위원소-표지된 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 일반적으로 당해 분야의 숙련가에게 공지인 통상적인 기술에 의해 또는 기존에 사용되던 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 이하에 제시된 제조방법 및 실시예에 기술된 것과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다.

[0173] 본 개시는 또한 개시된 화합물의 생체 내 대사 산물을 포괄하는 것으로 이해된다. 그러한 산물은, 예를 들면, 투여된 화합물의, 주로 효소적 과정으로 인한 산화, 환원, 가수분해, 아미드화, 에스테르화, 등으로부터 산출될 수 있다. 따라서, 본 개시는 본 개시의 화합물을 이의 대사 산물이 산출되기에 충분한 기간동안 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 과정에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 그러한 산물은 전형적으로 방사성표지된 본 개시의 화합물을 검출가능한 용량으로 동물, 가령 래트, 마우스, 기니피그, 원숭이, 또는 인간에 세 투여하여, 대사가 일어날 수 있도록 충분한 시간을 허용하고, 및 이의 전환 산물을 오줌, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 단리함으로써 확인된다.

[0174] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 순도까지 단리를 견디고, 및 효력이 있는 치료제로 제형화될 수 있도록 충분히 강건한 화합물을 지칭하는 것으로 이해된다.

[0175] 용어 "항체"는 본 명세서에서 광범위한 의미로 사용되며 특히 바람직한 생물학적 활성을 나타내는 동안, 적어도 두 가지 온전한 항체, 및 항체 단편으로부터 형성된 온전한 단클론 항체, 다클론 항체, 다중특이적 항체 (예컨대, 이중특이적 항체)를 포함한다. 용어 "항체"는 전장(full-length) 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 기능적인 활성 부분, 즉, 관심의 표적 항원 또는 항원의 일부에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 가리킨다. 본 명세서에 개시된 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 임의의 유형 (예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA) 클래스 (예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위클래스일 수 있다. 면역글로불린은 임의의 종으로부터 유래할 수 있다. 한 양태에서 면역글로불린은 인간, 쥐, 또는 토끼 유래이다. 또 다른 양태에서, 항체는 다클론, 단클론, 다중-특이적 (예컨대, 이중특이적), 인간, 인간화된 또는 키메라 항체, 선형 항체, 단일 사슬 항체, 디아바디, 맥시바디, 미니바디, Fv, Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab 발현 라이브러리에서 생산된 단편, 항-유전자형 (항-Id) 항체, CDR, 및 표적 항원에 면역학적으로 결합하는 상기의 어느 하나의 에피토프-결합 단편이다.

[0176] 본 명세서에서 사용된 용어 "단클론 항체"는 실질적으로 동종의 항체 집단에서 수득한 항체를 가리키며, 즉, 개별적인 항체는 미미한 양으로 존재할 수 있는 가능한 자연-발생적인 돌연변이를 제외하고는 동일한 집단을 포함한다. 단클론 항체는 중사슬 및/또는 경사슬의 일부가 특정 종에서 유래한 항체와 동일하거나 상응하는 서열에 있어서 유사하거나 특정 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하지만, 사슬(들)의 나머지 부분은 또 다른 종에서 유래한 항체와 동일하거나 상응하는 서열에 있어서 유사하거나 또 다른 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 "키메라" 항체 뿐만 아니라 그러한 항체의 단편을 포함한다 (예컨대, U.S. 특허 제4,816,567호; 및 Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855를 참조하라). 단클론 항체는 또한 완전히 인간인 불변 부위 및 비인간 유래의 CDR을 함유할 수 있는 인간화된 항체를 포함한다.

[0177] "온전한" 항체는 항원-결합 가변 부위 뿐만 아니라 경사슬 불변 도메인 (CL) 및 중사슬 불변 도메인, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub> 및 C<sub>H3</sub>을 포함하는 항체이다. 불변 도메인은 자연적인 서열 불변 도메인 (예컨대, 인간의 자연적 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변종일 수 있다.

[0178] "항체 단편"은 바람직하게는 항원-결합 또는 이의 가변 부위를 비롯하여, 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 디아바디; 선형 항체; 단일-사슬 항체 분자; 맥시바디; 미니바디; 및 항체 단편(들)로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0179] "단리된" 항체는 자연적인 환경에서의 성분으로 규명되고 분리 및/또는 회수된 항체이다. 자연적 환경의 오염 성분들은 항체의 진단적 또는 치료적 용도를 방해할 수 있는 물질이며, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 (1) 로우리(Lowry) 방법으로 측정할 때 항체의 중량으로 95%를 초과, 및 가장 바람직하게는 중량으로 99%를 초과하도록, (2) 회전캡 배열분석장치를 사용하여 N-말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개 잔기를 얻기에 충분한 수준까지, 또는 (3) 코매시(Coomassie) 블루 또는, 바람직하게는, 은 염색을 이용하여 환원 또는 비환원 조건하에 SDS-PAGE로 동질하다고 판단될 때까지

정제될 것이다. 단리된 항체는 재조합 세포 내의 인시추 항체를 포함하는데 이는 항체의 자연적 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이기 때문이다. 그러나, 정상적으로 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.

[0180] 관심의 항원에 "결합하는" 항체는 해당 항원과 충분한 친화성으로 결합하기 때문에 상기 항체가 항원을 발현하는 세포를 표적화하기에 유용할 수 있는 항체이다.

[0181] "자연 서열" 폴리펩티드는 자연에서 유래한 폴리펩티드로서 동일한 아미노산 서열을 가지는 폴리펩티드이다. 그러한 자연 서열 폴리펩티드는 자연에서 단리될 수 있거나 재조합 또는 합성의 수단을 이용하여 제조될 수 있다. 따라서, 자연 서열 폴리펩티드는 자연-발생적 인간 폴리펩티드, 쥐의 폴리펩티드, 또는 임의의 다른 포유동물 종으로부터의 폴리펩티드의 아미노산 서열을 가질 수 있다.

[0182] 용어 "세포내 대사산물"은 본 발명의 조성물(예컨대, 항체 약물 접합체 (ADC))에 대한 대사 과정 또는 세포 내 반응으로 도출된 화합물을 가리킨다. 대사 과정 또는 반응은 효소적 과정 가령 주제 조성물의 웨პ티드 링커의 단백질가수분해 절단, 또는 주제 조성물 내 관능기 가령 하이드라존, 에스테르, 또는 아미드의 가수분해일 수 있다. ADC를 비롯한 접합체의 맥락에서, 세포내 대사산물은 세포내에서 분리된, 즉, 세포로의 진입, 확산, 흡수 또는 수송 후 (예컨대, 세포내 효소에 의한 ADC의 효소적 절단에 의해) 분리된 항체 및 유리 약물을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0183] ADC를 비롯한 접합체의 맥락에서, 용어 "세포내에서 절단된" 및 "세포내 절단"은 본 발명의 조성물에 대한 세포 내부에서의 대사 과정 또는 반응을 가리키며 여기서 약물 모이어티 (D) 및 표적화 모이어티 (T) (예컨대, 항체) 사이의 공유 결합, 예컨대, 링커 (L)는 분해되어, 세포 내부의 (T)로부터 유리된 유리 약물을 생성한다. 한 구체예에서, 주제 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 세포내 대사산물 (예컨대, T, T-L 단편, D-L 단편, D)이다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (VI)를 가지는 조성물의 절단 산물인 조성물을 제공하며, 상기 절단 산물은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib), 또는 이들의 임체이성질체를 포함하는 조성물을 포함한다. 유사하게, 미세소관 억제 웨პ티드 독소 (PT) 및 표적화 모이어티 (T) (예컨대, 항체) 사이의 링커 (L)는 세포내에서 분해되어, 세포 내부의 (T)로부터 유리된 PT를 생성한다. 주제 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 세포내 대사산물 (예컨대, T, T-L 단편, D-L 단편, D)이다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (VII)를 가지는 조성물의 절단 산물인 조성물을 제공하며, 상기 절단 산물은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib), 또는 이들의 임체이성질체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0184] 용어 "세포외 절단"은 본 발명의 조성물에 대한 세포 외부에서의 대사 과정 또는 반응을 가리키며 여기서 약물 모이어티 (D) 및 표적화 모이어티 (T) (예컨대, 항체) 사이의 공유 결합, 예컨대, 링커 (L)는 분해되어, 세포 외부의 (T)로부터 유리된 유리 약물을 생성한다. 한 구체예에서, 주제 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 처음에는 세포외 대사산물 (예컨대, T, T-L 단편, D-L 단편, D)이고, 이것이 확산 및 세포 투과 또는 수송에 의해 세포 내로 이동할 수 있다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (VI)를 가지는 조성물의 절단 산물인 조성물을 제공하며, 상기 절단 산물은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib), 또는 이들의 임체이성질체를 포함하는 조성물을 포함한다. 유사하게, 미세소관 억제 웨პ티드 독소 (PT) 및 표적화 모이어티 (T) (예컨대, 항체) 사이의 링커 (L)는 세포외에서 분해되어, 세포 외부의 (T)로부터 유리된 PT를 생성한다. 주제 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 처음에는 세포외 대사산물 (예컨대, T, T-L 단편, PT-L 단편, PT)이다. 따라서, 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (VII)를 가지는 조성물의 절단 산물인 조성물을 제공하며, 상기 절단 산물은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib), 또는 이들의 임체이성질체를 포함하는 조성물을 포함한다.

[0185] "포유동물"은 인간 및 가축 가령 실험동물 및 애완동물 (예컨대, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비-가축 동물 가령 야생동물 등을 모두 포함한다.

[0186] "임의의" 또는 "임의로"는 단어 뒤에 기술되는 상황의 출현이 일어나거나 일어나지 않을 수 있고, 그러한 기술이 상기 출현 또는 상황이 일어나는 경우와 그렇지 않은 경우를 모두 포함함을 의미한다. 예를 들면, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 치환기가 치환되거나 치환되지 않을 수 있고 그러한 기술이 치환된 아릴 치환기 및 치환되지 않은 아릴 치환기 둘다를 포함함을 의미한다.

[0187] "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 미국 식약청 (또는 또다른 국가의 다른 유사한 규제기구)에 의해 인간 또는 가축에 사용해도 된다고 승인된 임의의 어쥬번트, 담체, 부형제, 활액제, 감미제, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 풍미제 촉진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 혼탁화 물질, 안정화제, 등장화제, 용매, 또는 유화제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0188] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘다를 포함한다.
- [0189] "약제학적으로 허용되는 산 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않는 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염으로서, 무기산 가령, 이에 제한되지 않지만 염화수소산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기산 가령 이에 제한되지 않지만, 아세트산, 2,2-디클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 카포르산, 카포-10-설폰산, 카프릭산, 카프로산, 카프릴릭산, 탄산, 신남산, 시트르산, 시클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-디설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 포름산, 퓨마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵تون산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히푸르산, 이소부티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 석신산, 타르타르산, 티오시안산, p-톨루엔설폰산, 트리플루오로아세트산, 운데실렌산, 등의 산으로 형성된 염을 가리킨다.
- [0190] "약제학적으로 허용되는 염기 부가염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않는 것이 아닌 유리 산의 생물학적 효과 및 특성을 보유하는 염을 가리킨다. 이들 염은 유리산에 무기 염기 또는 유기 염기를 부가하여 제조된다. 무기 염기로부터 생성된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한 무기염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 생성된 염은, 일차, 이차, 및 삼차 아민, 자연발생적으로 치환된 아민을 비롯한 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 가령 암모니아, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 디에탄올아민, 에탄올아민, 디에놀(deanol), 2-디메틸아미노에탄올, 2-디에틸아미노에탄올, 디사이클로헥실아민, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 벤에타민, 벤자린, 에틸렌디아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 이소프로필아민, 디에틸아민, 에탄올아민, 트리메틸아민, 디사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.
- [0191]흔히 결정화는 본 개시의 화합물을 용매화물을 생성한다. 본 명세서에서 사용된, 용어 "용매화물"은 본 개시의 화합물의 하나 이상의 분자와 용매의 하나 이상의 분자의 결합물을 가리킨다. 용매는 물일 수 있고, 이러한 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 개시의 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 일배반수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 비롯한 수화물, 뿐만 아니라 상응하는 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본 개시의 화합물 순수한 용매화물일 수 있으나, 다른 경우, 본 개시의 화합물은 단지 우연히 물을 보유하거나 물과 일부 우연한 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0192]"약학 조성물"은 포유동물, 예컨대, 인간에게 생물학적으로 활성인 화합물을 전달하기 위한 본 개시의 화합물 및 당해 분야에서 일반적으로 허용되는 매체의 제형을 가리킨다. 그러한 매체는 이를 위한 모든 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0193]본 명세서에서 치료되는 장애의 비-제한적인 예는 양성 및 악성 종양; 백혈병 및 림프 악성종양, 특히 유방, 난소, 위, 자궁내막, 침샘, 폐, 신, 결장, 갑상선, 췌장, 전립선 또는 방광의 암; 신경세포, 교세포, 성상세포, 시상하부 및 다른 분비샘, 대식세포, 상피, 기질의 및 배반포 장애, 자가면역 질환, 염증 질환, 섬유증, 및 감염성 질환을 포함한다. 주제 조성물의 특징, 및 특히 효능을 고려하면, 당해 분야의 숙련가에게는 본 발명의 화합물이 표적 세포에 대한 세포독성 작용 또는 세포독성 효과가 요망되는 임의의 질환을 치료하기 위해 사용하도록 지시될 수 있음이 명백할 것이다.
- [0194]한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 자가면역 질환을 치료하기 위해 사용된다. 자가면역성 항체를 생산하는 것을 담당하는 세포의 항원에 대해 면역특이적인 항체는 임의의 기관(예컨대, 대학 연구실 또는 Genentech과 같은 기업)에서 얻을 수 있거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법, 예컨대, 화학적 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 제조될 수 있다. 또다른 구체예에서, 자가면역 질환의 치료를 위해 면역특이적인 유용한 리간드 항체는 항-핵 항체; 항 ds DNA; 항 ss DNA, 항 카디오리핀 항체 IgM, IgG; 항 인지질 항체 IgM, IgG; 항 SM 항체; 항 미토콘드리아 항체;
- [0195]갑상선 항체; 마이크로솜 항체; 티로글로불린 항체; 항 SCL-70; 항-Jo; 항-U1RNP; 항-La/SSB; 항 SSA; 항 SSB; 항 벽세포 항체; 항 히스톤; 항 RNP; C-ANCA; P-ANCA; 항 동원체; 항-피브릴라닌, 및 항 GBM 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 바람직한 구체예에서, 본 방법에서 유용한 항체는 활성화된 림프구에

서 발현된 수용체 또는 수용체 복합체 모두에 결합할 수 있다.

[0196] 수용체 또는 수용체 복합체는 면역글로불린 유전자 슈퍼페밀리 구성원, TNF 수용체 슈퍼페밀리 구성원, 인테그린, 사이토킨 수용체, 케모카인 수용체, 주요 조직적 합성 단백질, 렉틴, 또는 보완적인 조절 단백질을 포함할 수 있다. 적절한 면역글로불린 슈퍼페밀리 구성원의 비-제한적인 예는 CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD28, CD79, CD90, CD152/CTLA-4, PD-1, 및 ICOS이다.

[0197] 적절한 TNF 수용체 슈퍼페밀리 구성원의 비-제한적인 예는 CD27, CD40, CD95/Fas, CD134/OX40, CD137/4-1BB, TNF-R1, TNFR-2, RANK, TACI, BCMA, 오스테오프로테이션, Apo2/TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4, 및 APO-3이다. 적절한 인테그린의 비-제한적인 예는 CD1 la, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD41, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d, CD49e, CD49f, CD103, 및 CD104이다. 적절한 렉틴의 비-제한적인 예는 C-유형, S-유형, 및 I-유형 렉틴이다.

[0198] 한 구체예에서, 리간드는 자가면역 질환과 연관된 활성화된 림프구에 결합하는 항체이다.

[0199] 면역 세포의 부적절한 활성화를 특징으로 하며 본 명세서에 기술된 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 면역 학적 질환은 예를 들면, 장애의 저변에 깔린 과민 반응(들)의 유형(들)에 따라 분류될 수 있다. 이들 반응은 전형적으로 네 가지 유형으로 분류된다: 과민성 반응, 세포독성 (세포용해) 반응, 면역 복합체 반응, 또는 세포-매개 면역 (CMI) 반응 (또한 자연-유형 과민성 (DTH) 반응으로도 지칭됨). (예컨대, Fundamental Immunology (William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3판. 1993)를 참조하라.)

[0200] 그러한 면역학적 질환의 구체적인 예는 다음을 포함한다: 류마티스 관절염, 자가면역 탈수초성 질환 (예컨대, 다발성 경화증, 알러지성 뇌척수염), 내분비 안병증, 포도망막염, 전신성 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, Grave 질환, 사구체신염, 자가면역 간장학 장애, 염증 장 질환 (예컨대, Crohn 질환), 과민증, 알러지성 반응, Sjogren 증후군, 제I형 진성 당뇨병, 원발성 담즙성 간경화, Wegener 육아종증, 섬유근육통, 다발성근염, 피부 근염, 다중 내분비 부전, Schmidt 증후군, 자가면역 포도막염, Addison 질환, 부신염, 갑상선염, Hashimoto 갑상선염, 자가면역 갑상선 질환, 악성 빈혈, 위 위축증, 만성 간염, 낭창성 간염, 죽상동맥경화증, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 부갑상선기능저하증, Dressler 증후군, 자가면역 혈소판감소증, 특발성 혈소판감소증 자반증, 용혈성 빈혈, 심상성 천포창, 천포창, 포진성 피부염, 원형 탈모증, 유사천포창, 피부경화증, 진행성 전신성 경화증, CREST 증후군 (석회증, Raynaud 증후군, 식도 운동성 저하, 손가락 경화증), 및 모세혈관확장증), 남성 및 여성 자가면역 불임증, 강직성 척추염, 궤양성 대장염, 혼합물 결합 조직 질환, 결절성 다발동맥염, 전신 피사성 혈관염, 아토피 피부염, 아토피 비염, Goodpasture 증후군, Chagas 질환, 유유종증, 류마티스성 열, 친식, 습관성 유산, 항-인지질 증후군, 농부폐증, 다형 홍반, 심장절개-후 증후군, Cushing 증후군, 자가면역 만성 활성 간염, 새애호가 폐증, 독성 상피 고사용해, Alport 증후군, 폐포염, 알러지성 폐포염, 섬유성 폐포염, 간질성 폐 질환, 결절성 홍반, 고지성 농피증, 수혈 부작용, Takayasu 동맥염, 류마티스성 다발성근육통, 측두 동맥 염, 주혈흡증증, 거세포 동맥염, 회충증, 아스페르길루스증, Sampter 증후군, 습진, 림프종양육아종증, Behcet 질환, Caplan 증후군, Kawasaki 질환, 텅기열, 뇌척수염, 심내막염, 심내막심근 섬유증, 내안구염, 장기 용기성 홍반, 건선, 태아성 적아구증, 호산성 근막염, Shulman 증후군, Felty 증후군, 필라리아증, 모양체염, 만성 모양체염, 이색성 모양체염, Fuch 모양체염, IgA 신장병, Henoch-Schonlein 자반증, 이식편대 숙주질환, 이식 거부, 심근증, Eaton-Lambert 증후군, 재발성 다발 연골염, 한랭글로불린혈증, Waldenstrom 매크로글로불린혈증, Evan 증후군, 및 자가면역 생식샘 부전. 따라서, 본 명세서에 기술된 방법은 B 림프구 (예컨대, 전신성 홍반성 루푸스, Goodpasture 증후군, 류마티스 관절염, 및 제I형 당뇨병), Th1-림프구 (예컨대, 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, Sjögren 증후군, Hashimoto 갑상선염, Grave 질환, 원발성 담즙성 간경화, Wegener 육아종증, 결핵, 또는 급성 이식편대 숙주질환), 또는 Th2-림프구 (예컨대, 아토피 피부염, 전신성 홍반성 루푸스, 아토피성 천식, 비결막염, 알러지성 비염, Omenn 증후군, 전신성 경화증, 또는 만성 이식편대 숙주질환)의 장애의 치료를 포함한다. 일반적으로, 수지상 세포에 관련된 장애는 Th1-림프구 또는 Th2-림프구의 장애를 포함한다.

[0201] 특정 구체예에서, 면역학적 장애는 활성화된 T 세포를 포함할 수 있는 T 세포-매개이다. ADC 또는 ADC 유도체는 그러한 활성화된 T 세포를 고갈시키기 위해 투여될 수 있다.

[0202] 한 구체예에서, 본 발명의 조성물은 섬유증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 섬유증은 신체 내 많은 조직에서, 전형적으로 염증 또는 손상의 결과로서 일어날 수 있고, 예는; 폐, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증; 간, 경변; 심장, 심내막심근 섬유증, 진구성 심근경색, 심방 섬유증; 다른, 종격동 섬유증 (종격의 연조직), 골수섬유증 (골수), 복막후 섬유증 (후복부의 연조직), 진행성 거대 섬유증 (폐); 탄광부 진폐증 합병증, 신원성 전신성 섬유증 (폐부), Crohn 질환 (장), 켈로이드 (폐부), 폐부경화증/전신성 경화증 (폐부, 폐), 관절

섬유증 (무릎, 어깨, 다른 관절), Peyronie 질환 (음경), Dupuytren 구축증 (손, 손가락) 및 일부 유형의 유착성 관절낭염 (어깨)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0203] 감염성 질환에 있어서, 본 발명의 조성물은 특정한 감염성 물질 또는 병원체에 직접적으로 사용될 수 있고, 또는 감염성 물질 또는 병원체를 가지거나 달리 제공하는 숙주 세포에 대하여 세포분열억제 또는 세포독성 효과를 발휘하도록 사용될 수 있다.

[0204] "유효량" 또는 "치료적으로 효과적인 양"은 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여되었을 때, 하기에 정의된 바와 같이, 특정 징후 (예컨대, 포유동물, 바람직하게는 인간에서의 암 또는 종양 세포)의 치료를 이끌어내기에 충분한 본 개시의 화합물의 양을 가리킨다. "치료적으로 효과적인 양"을 이루는 본 개시의 화합물의 양은 화합물, 용태 및 이의 중증도, 투여 방식, 및 치료받는 포유동물의 연령에 따라 달라질 것이지만, 당해 분야의 숙련가에 의해 그가 가진 지식과 본 개시를 참조하여 일상적으로 결정될 수 있다.

[0205] 본 명세서에서 사용된 "치료하는" 또는 "치료하다"는 관심의 질환 또는 용태를 가지는 포유동물, 바람직하게는 인간에서, 관심의 질환 또는 용태를 치료하는 것을 포함하며 다음을 포함한다:

[0206] (i) 포유동물에서 질환 또는 용태가 일어나는 것을 예방함, 특히 그러한 포유동물이 그러한 용태를 갖기 쉬우나 아직 발병했다고 진단되지 않은 경우;

[0207] (ii) 질환 또는 용태를 억제함, 즉, 이의 발달을 중지시킴;

[0208] (iii) 질환 또는 용태의 완화, 즉, 그러한 질환 또는 용태의 퇴행을 야기; 또는

[0209] (iv) 질환 또는 용태로 발생한 증상을 완화시킴, 즉, 기저의 질환 또는 용태를 건드리지 않고 통증을 완화시킴.

[0210] 암 치료와 관련하여 화합물의 치료적으로 효과적인 양은 암 세포의 수를 줄이고; 종양 크기를 줄이고; 주변 장기로의 암 세포 침투를 저해하고 (즉, 어느 정도까지 늦추고 바람직하게는 중지시키고); 종양 전이를 저해하고 (즉, 어느 정도까지 늦추고 바람직하게는 중지시키고); 어느 정도까지 종양 성장을 저해하고; 생존 기간을 늘리고; 및/또는 어느 정도까지 암과 연관된 하나 이상의 증상을 완화시킬 수 있다. 그러한 정도까지 약물은 암의 성장을 방지하고 및/또는 존재하는 암 세포를 죽일 수 있고, 세포분열억제성 및/또는 세포독성을 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 세포독성이다. 암 치료에 있어서, 효능은 예를 들면, 질환 진행까지의 시간 (TTP)을 평가 및/또는 반응 속도 (RR)를 측정함으로써 측정할 수 있다.

[0211] 성취될 특정한 결과와 관련하여 "유효량"은 요망되는 결과를 성취하기에 충분한 양이다. 예를 들면, 암 세포를 죽이는 것과 관련하여 언급된 경우의 약물의 "유효량"은 사멸 효과를 나타내기에 충분한 약물의 양을 가리킨다.

[0212] 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하는 치료에 있어서 고려되는 충실성 종양은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척색종, 혈관육종, 내피종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, Ewing 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장암, 대장암, 신암, 췌장암, 뼈암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암 (예컨대, 위장 암), 경구 암, 비강 암, 인후 암, 편평세포 암종 (예컨대, 폐), 기저의 세포 암종, 선암종 (예컨대, 폐), 땀샘 암종, 피지샘 암종, 갑상선유두 암종, 갑상선유두 선암종, 췌장난선암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간암 담즙 도관 암종, 용모암, 정상피종, 배아 암종, Wilms 종양, 자궁경부 암, 자궁 암, 고환 암, 소세포 폐암종, 방광 암종, 폐암, 비-소세포 폐암, 상피 암종, 신경교, 다형성 신경교아종 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 펩지교종, 뇌수막종, 피부 암, 흑색종, 신경모세포종, 및 망막모세포종. 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하는 치료에 있어서 고려되는 혈액-계열 암은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 급성 림프모구 백혈병 "ALL", 급성 림프모구 B-세포 백혈병, 급성 림프모구 T-세포 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병 "AML", 급성 전골수구 백혈병 "APL", 급성 단아구성 백혈병, 급성 적모세포백혈성 백혈병, 급성 거대모구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 비림프성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수구성 백혈병 "CML", 만성 림프구성 백혈병 "CLL", 유모세포 백혈병, 및 다중 골수종. 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하는 치료에 있어서 고려되는 급성 및 만성 백혈병은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 림프모구, 골수성, 림프구성, 및 골수구성 백혈병. 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하는 치료에 있어서 고려되는 림프종은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: Hodgkin성 질환, 비-Hodgkin성 림프종, 다중 골수종, Waldenstrom 마크로글로불린혈증, 중사슬 질환, 및 진성적혈구 증가증. 본 명세서에 개시된 화합물을 이용하는 치료에 있어서 고려되는 기타 암은 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 복막암, 간세포암, 간암, 침샘암, 음문암, 갑상선, 음경암, 항문암, 두경부암, 신장 세포 암종, 급성 미분화 대세포 암종, 및 피부 미분화 대세포 암종.

- [0213] 종양, 전이, 또는 무절제한 또는 원치않는 세포 성장을 특징으로 하는 다른 질환 또는 장애를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 암은 본 명세서에 개시된 화합물을 투여함으로써 치료 또는 예방될 수 있다.
- [0214] 다른 구체예에서, 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 추가적인 치료 방법과 병행으로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 한 구체예에서, 추가적인 치료 방법은 화학요법제를 이용한 치료를 포함한다. 한 구체예에서 화학요법제는 이를 이용한 암의 치료에서 불내성이 발견되지 않은 물질이다. 또다른 구체예에서 화학요법제는 이를 이용한 암의 치료에서 불내성이 발견된 물질이다. 본 발명의 화합물은 화학요법제 전, 후, 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0215] 한 구체예에서, 추가적인 치료 방법은 방사선 요법이다. 본 발명의 화합물은 방사선 조사 전, 후, 또는 동시에 투여될 수 있다.
- [0216] 본 발명의 화합물은 또한 암의 치료로서 수술을 받았거나 수술을 받게 될 환자에게 투여될 수 있다.
- [0217] 특정한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학요법제 또는 방사선 요법과 동시에 투여된다. 또다른 특정한 구체예에서, 화학요법제 또는 방사선 요법은 한 양태에서는 본 발명의 화합물을 투여하기, 적어도 한 시간, 다섯 시간, 12 시간, 하루, 일주일, 한 달 전 또는 후에, 추가적인 양태에서는 본 발명의 화합물을 투여하기 여러 달(예컨대, 최대 세 달) 전 또는 후에 투여된다.
- [0218] 화학요법제는 회기별로 차례로 투여될 수 있다. 본 명세서에 나열되거나 달리 당해 분야에 공지된 화학요법제 중 어느 하나 또는 조합이 투여될 수 있다. 방사선 요법과 관련하여, 치료될 암의 유형에 따라 임의의 방사선 요법 프로토콜이 사용될 수 있다. 예를 들면, 제한하는 것이 아니면서도, x-선 방사선이 투여될 수 있고; 특히, 고-에너지 메가전압 (1 MeV 에너지를 초과하는 방사선)가 깊은 종양에 사용될 수 있으며, 전자빔 및 관용전압 x-선 방사선이 피부 암에 사용될 수 있다. 감마-선 방출 방사성 동위원소, 가령 라듐, 코발트 및 다른 원소의 방사성 동위원소가 또한 투여될 수 있다.
- [0219] 추가적으로, 본 발명의 화합물을 이용한 암의 치료 방법은 화학 요법 또는 방사선 요법의 대안으로서 제공되며 여기서 화학 요법 또는 방사선 요법은 너무 독성인 것으로, 예컨대, 치료받는 개체에게 허용되지 않는 또는 허용할 수 없는 부작용을 일으키는 것으로 입증되었거나 입증될 수 있다. 추가적으로, 본 발명의 화합물을 이용한 암의 치료 방법은 수술의 대안으로서 제공되며 여기서 수술은 치료받는 개체에게 허용되지 않는 또는 허용할 수 없는 것으로 입증되었거나 입증될 수 있다.
- [0220] 본 발명의 화합물은 또한 가령 특정 암, 가령 이에 제한되지 않지만 백혈병 및 림프종의 치료에 있어서 시험관내 또는 생체외 방식으로 사용될 수 있고, 그러한 치료는 자가 줄기세포 이식을 포함한다. 이는 동물의 자가 조혈 줄기세포를 수확하고 모든 암 세포로 퍼징하고, 동물의 잔여 뼈-골수 세포 집단을 이후 고선량 방사선 요법과 함께 또는 없이 고용량의 본 발명의 화합물을 투여하여 근절하고, 줄기세포 이식편을 다시 동물에게 주입하는 다중-단계 과정을 포함할 수 있다. 이후 골수 기능이 재건되고 동물이 회복하는 동안 보조적인 관리가 제공된다.
- [0221] 암을 치료하기 위한 방법은 추가로 유효량의 본 발명의 화합물과 함께 항암제인 또다른 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 적절한 항암제는, 메토트렉세이트, 탁솔, L-아스파라기나제, 머캅토퓨린, 티오구아닌, 하이드록시우레아, 시타라빈, 사이클로포스파미드, 이포스파미드, 니트로소우레아, 시스플라틴, 카르보플라틴, 미토마이신, 다카르바진, 프로카르비진, 토포테칸, 질소 머스터드, 시톡산, 에토포시드, 5-플루오로우라실, BCNU, 이리노테칸, 캄프토테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 악티노마이신 D, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미토잔트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빙크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 파클리탁셀, 및 도세탁셀을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0222] 화학요법제의 다른 예는 알킬화제 가령 티오텐파 및 CYTOXAN® 시클로포스파미드; 알킬 살포네이트 가령 부설판, 트레오설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘 가령 벤조도파, 카르보쿠온, 마투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민 가령 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸로메릴라민; TLK 286 (TELCYTA™); 아세토제닌 (특별히 불라타신 및 불라타시논); 엘타-9-데트라하이드로칸나비놀 (드로나비놀, MARINOL®); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히신; 베톨린 산; 캄프토데신 (가령 합성 유사체 토포테칸 (HYCAMTIN®), CPT-11 (이리노테칸, CAMPTOSAR®), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴, 및 9-아미노캄프토테신); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065 (가령 이의 아도제레신, 카르겔레신 및 비겔레신 합성 유사체); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포시드; 크립토피신 (특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 듀오카마이신 (가령 합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1); 엘류테로빈; 판크라티스타틴; 사르코틴; 스폰지

스타틴; 질소 머스터드 가령 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 염화수소산염, 멜팔란, 노벰비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 및 우라실 머스터드; 트리아진 가령 데카르바진; 니트로스우레아 가령 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 에피포도필린, 가령 에토포시드, 테니포시드, 토포테칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토테신 오르크리스나톨; 비스포스포네이트, 가령 클로드로네이트; 항생제 가령 에네딘 항생제 (예컨대, 칼리케아미신, 특별히 칼리케아미신 감마II 및 칼리케아미신 오메가II (예컨대, Agnew, Chem. Int'l. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)를 참조하라) 및 안트라사이클린 가령 안나마이신, AD 32, 알카루비신, 다우노루비신, 텍스라족산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, KRN5500, 메노가릴, 디네미신, 가령 디네미신 A, 에스페라미신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 연관된 색소단백질 에네딘 항생 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오트라마이신, 아자세린, 블레오마이신 (예컨대, A2 및 B2), 각티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모미시니스, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® 독소루비신 (가령 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 리포솜 독소루비신, 및 테옥시독소루비신), 에소루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 가령 미토마이신 C, 미코페놀 산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 폐플로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니벡스, 지노스타틴, 및 조루비신; 광에너지 요법, 가령 베르토포르핀 (BPD-MA), 프탈로시아닌, 광증감제 Pc4, 및 테메톡시-하이포크렐린 A (2BA-2-DMHA); 폴산 유사체 가령 데노프테린, 프테로프테린, 및 트리메트렉세이트; 드퓨린 유사체 가령 플루다라빈, 6-머캅토퓨린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체 가령 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 시토신 아라비노시드, 디데옥시우리딘, 독시풀루리딘, 에노시타빈, 및 플록스우리딘; 안드로겐 가령 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로페오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 및 테스토락톤; 항-부신 가령 아미노글루테티미드, 미토탄, 및 트릴로스탄; 폴산 보충제 가령 폴린산 (류코보린); 아세토글라تون; 항-폴레이트 항-신생물제 가령 ALIMTA®, LY231514 폐메트렉세드, 디하이드로폴레이트 환원효소 저해제 가령 메토트렉세이트 및 트리메트렉세이트; 항-대사산물 가령 5-플루오로우라실 (5-FU) 및 이의 프로드러그 가령 UFT, S-1 및 카페시타빈, 플록스우리딘, 독시풀루리딘 및 라티트렉세드; 및 티미딜레이트 합성효소 저해제 및 글리신아미드 리보뉴클레오티드 포르밀기 전달효소 저해제 가령 랄티트렉세드 (TOMUDEX®, TDX); 디하이드로피리미딘 탈수소화효소의 저해제 가령 에닐우라실; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 테포파민; 데모콜신; 디아지쿠온; 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우래아; 렌티난; 로나다이닌; 마이탄시노이드 가령 마이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미토잔트론; 모피단몰; 니트라에린; 웬토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로소잔트론; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK® 당류 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안귀딘); 우레탄; 빈데신 (ELDISINE®, FILDESIN®); 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가시토신; 아라비노시드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오텐파; 탁소이드 및 탁산, 예컨대, TAXOL® 파클리탁셀 (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE™ 무-크레모포어, 파클리탁셀의 알부민-가공된 나노입자 제형 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.), 및 TAXOTERE® 독세탁셀 (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로란부실; 쟈시타빈 (GEMZAR®); 6-티오구아닌; 머캅토퓨린; 백금; 백금 유사체 또는 백금-계 유사체 가령 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴 (VELBAN®); 에토포시드 (VP-16); 이포스파미드; 미토잔트론; 빈크리스틴 (ONCOVIN®); 빈카 알칼로이드; 비노렐빈 (NAVELBINE®); 벨케이드; 레블리미드; 탈리도마이드; IMiD3; 로바스타틴; 베라파밀; 텁시가린; 1-메틸-4-페닐피리디늄; 세포 주기 저해제 가령 스타우로스포린; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 미톡산트론; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 토포이소머리제 저해제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 비타민 D3 유사체, 가령 EB 1089, CB 1093 및 KH 1060; 레티노이드 가령 레티노산; 상기 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 그리고 상기 둘 이상의 조합 가령 사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니솔론의 병행 요법에 대한 측약어인 CHOP, 및 5-FU 및 류코보린과 조합된 옥살리플라틴 (ELOXATIN™)의 치료 계획의 측약어인 FOLFOX를 포함한다.

[0223] 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 저해하는 작용을 갖는 항-호르몬제 가령 항-에스트로겐 및 선택성 에스트로겐 수용체 조절제 (SERM), 가령, 예를 들면, 타목시펜 (가령 NOLVADEX® 타목시펜), 랄록시펜, 메가스트롤, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® 토레미펜; 부신의 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 저해하는 아로마타제 저해제, 가령, 예를 들면, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® 메게스트롤 아세테이트, AROMASIN® 엑세메스탄, 포르메스타니에, 파드

로졸, RIVISOR® 보로졸, FEMARA® 레트로졸, 및 ARIMIDEX® 아나스트로졸; 및 항-안드로겐 가령 플루타미드, 비칼루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤리드, 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란뉴클레오사이드 시토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 부착 세포 증식에 연관된 신호전달 경로에서 유전자 발현을 억제하는 것들, 가령, 예를 들면, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 상피 성장 인자 수용체 (EGF-R); 백신 가령 유전자 요법 백신, 예를 들면, ALLOVENTIN® 백신, LEUVECTIN® 백신, 및 VAXID® 백신; PROLEUKIN® rIL-2; LURTOTECAN® 토템이소머라제 1 저해제; ABARELIX® rmRH; 및 상기 어느 하나의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체.

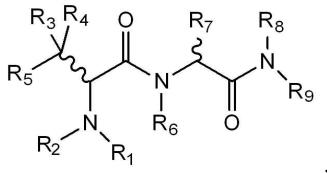
[0224] 본 개시의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있고 따라서 절대 입체화학의 측면에서, (*R*)- 또는 (*S*)-로서 또는, 아미노산에 대한 (*D*)- 또는 (*L*)-로서 정의될 수 있는 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 다른 입체이성질체 형태를 제공할 수 있다. 본 개시는 라세미 및 광학적으로 순수한 형태를 비롯한 모든 그러한 가능한 이성질체를 포함하는 것으로 이해된다. 광학적으로 활성인 (+)- 및 (-), (*R*)- 및 (*S*)-, 또는 (*D*)- 및 (*L*)-이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 이용하여 제조되거나, 통상적인 기술, 예를 들면, 크로마토그래피 및 분별결정화를 이용하여 분해될 수 있다. 개별적인 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 통상적인 기술은 적절한 광학적으로 순수한 전구체 또는 라세미체 (또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 용액으로부터 예를 들면, 키랄 고압력 액체 크로마토그래피 (HPLC)를 이용하는 키랄 합성을 포함한다. 본 명세서에 기술된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 포함하는 경우에, 달리 명시되지 않은 한, 상기 화합물은 E 및 Z 기하이성질체를 둘다 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, 모든 호변이성질체 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0225] "입체이성질체"는 동일한 결합으로 결합된 동일한 원자로 이루어졌지만, 서로 교환불가능한 상이한 삼차원 구조를 가지는 화합물을 가리킨다. 본 개시는 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하며 분자가 서로 겹칠 수 없는 거울상인 두 개의 입체이성질체를 가리키는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0226] "호변이성질체"는 문자의 한 원자에서 양성자가 동일한 문자의 다른 원자로 이동한 것을 가리킨다. 본 개시는 상기 화합물 중 어느 하나의 호변이성질체를 포함한다.

#### 신규한 화합물

[0228] 한 구체예에서, 하기의 구조 (I)를 가지는 화합물:



[0229],

(I)

여기서:

[0232] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H 및 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 가진 포화된 또는 불포화된 모이어티, 및 탄소 원자는: -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -COSH, 또는 -NO<sub>2</sub>로 임의로 치환되며; 또는 R<sub>2</sub> 및 R<sub>5</sub>는 융합되고 고리를 형성하며;

[0233] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, ArR-, 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 연결되어 고리를 형성하며;

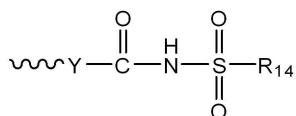
[0234] R<sub>5</sub>는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, ArR-, 및 Ar;

[0235] 또는 R<sub>5</sub> 및 R<sub>2</sub>는 융합되고 고리를 형성하며;

[0236] R<sub>6</sub>는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및 ArR-;

[0237] R<sub>7</sub> 및 R<sub>8</sub>은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및 ArR-; 및

[0238]

R<sub>9</sub>는:

[0239]

이고;

[0240]

여기서,

[0241]

R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서 R<sub>10</sub>은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고;

[0242]

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 연결되어 형성된 고리는 R의 정의 내에서 세 개 내지 일곱 개 구성원 비-방향족 사이클릭 골격이고,

[0243]

Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로 R, ArR-, 또는 X로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,

[0244]

X는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: -OH, -OR, =O, =S, -O<sub>2</sub>CR, -SH, -SR, -SO<sub>2</sub>CR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>, -NHCOR, -NRCOR, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -CHO, -COR, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR, -CON(R)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR, 및 -SO<sub>2</sub>R;

[0245]

R<sub>14</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴, COR<sub>24</sub>, -CSR<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, 및 -NHR<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이고;

[0246]

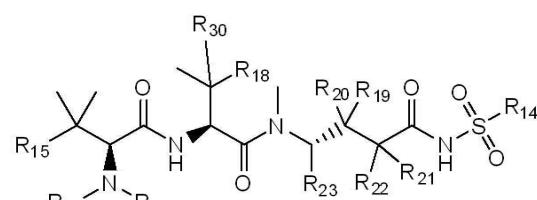
또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0247]

한 구체예에서, Ar는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 방향족 고리이다: 페닐, 나프틸, 안트라실, 피롤릴.

[0248]

한 구체예에서, 하기의 구조 (Ia)를 가지는 화합물:



[0249]

(Ia)

[0250]

여기서:

[0251]

R<sub>14</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클, 임의로 치환된 헤�테로아릴, -COR<sub>24</sub>, -CSR<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, 및 -NHR<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이고;

[0252]

R<sub>15</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0253]

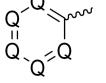
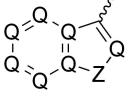
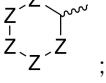
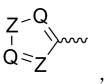
R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0254]

R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

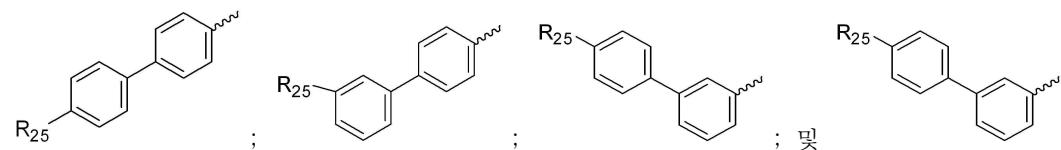
[0255]

R<sub>18</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

- [0256]  $R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로  $R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 둘다 H일 수 없고;
- [0257]  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$  및  $R_{22}$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬이고,  $R_{19}$  및  $R_{20}$  중 적어도 하나는 H이고; 또는  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 이중 결합을 형성하고,  $R_{19}$ 는 H이고, 및  $R_{22}$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고; 및
- [0258]  $R_{23}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;
- [0259] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.
- [0260] 추가의 구체예에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은, 독립적으로, =O, =S, -OH, -OR<sub>24</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -SH, -SR<sub>24</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>24</sub>, -N(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>24</sub>, -NR<sub>24</sub>COR<sub>24</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -CHO, -COR<sub>24</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>24</sub>, -CON(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>24</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>24</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>로 임의로 치환되며여기서 각각의  $R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이다
- [0261] 또다른 추가적인 구체예에서, 각각의 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조티오페닐, 임의로 치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 및 임의로 치환된 퍼리디닐로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0262] 또다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 하기의 구조 (II), (III), (IV), (V) 중 하나로부터 선택되며:
- [0263] 
- [0264] (II)
- [0265] 
- [0266] (III)
- [0267] 
- [0268] (IV)
- [0269] 
- [0270] (V)
- [0271] 여기서:
- [0272] Q는 CR<sub>25</sub> 또는 N이고;
- [0273] Z는 C(R<sub>25</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>25</sub>, S, 또는 O이고;
- [0274] 각각의  $R_{25}$ 는 독립적으로 H, -OH, -R<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -SH, -SR<sub>24</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>24</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>24</sub>, -N(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>24</sub>, -NR<sub>24</sub>COR<sub>24</sub>, -R<sub>24</sub>NH<sub>2</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>, -CHO, -COR<sub>24</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>24</sub>, -CON(R<sub>24</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>24</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>24</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의

$R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-OH$  또는  $-SH$ 로 임의로 치환된 알킬이다.

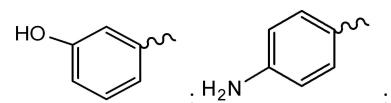
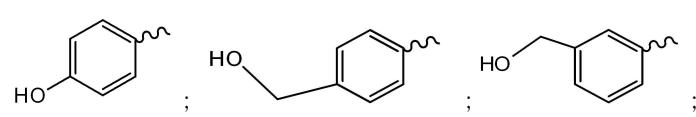
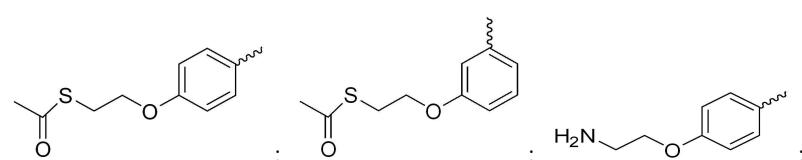
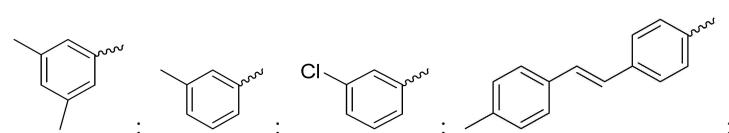
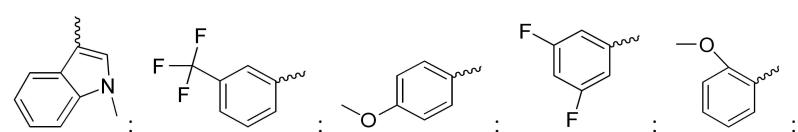
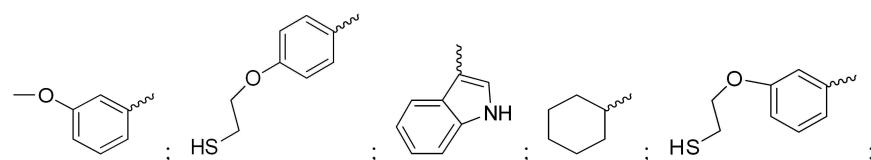
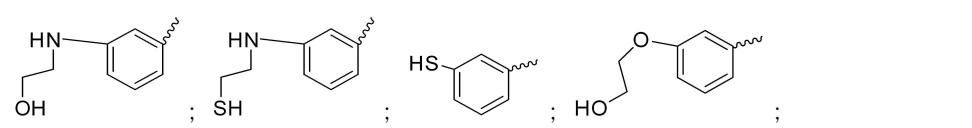
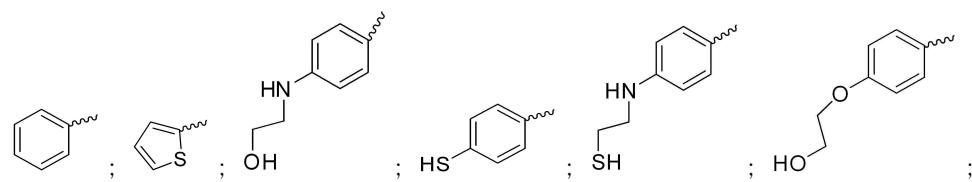
[0275] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:

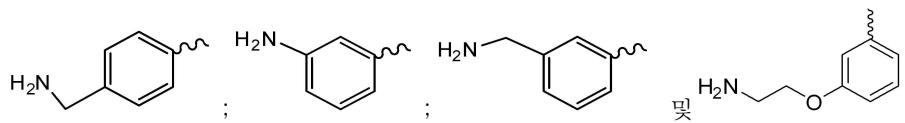


[0276] ; 및

[0277] 여기서 각각의  $R_{25}$ 는 독립적으로  $H$ ,  $-OH$ ,  $-R_{24}$ ,  $-OR_{24}$ ,  $-O_2CR_{24}$ ,  $-SH$ ,  $-SR_{24}$ ,  $-SO_2CR_{24}$ ,  $-NH_2$ ,  $-N_3$ ,  $-NHR_{24}$ ,  $-N(R_{24})_2$ ,  $-NHCOR_{24}$ ,  $-NR_{24}COR_{24}$ ,  $-R_{24}NH_2$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{24}$ ,  $-CHO$ ,  $-COR_{24}$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{24}$ ,  $-CON(R_{24})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{24}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{24}$  또는  $-SO_2R_{24}$ 로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의  $R_{24}$ 는, 독립적으로, 할로겐,  $-OH$  또는  $-SH$ 로 임의로 치환된 알킬이다.

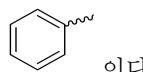
[0278] 또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:





[0287]

또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{15}$ 는:



이다

[0289]

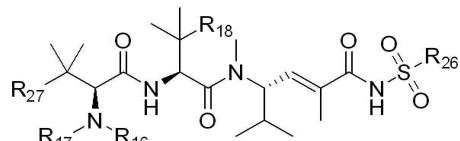
또 다른 추가적인 구체예에서,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ , 및  $R_{30}$ 은 각각 메틸이다.

[0291]

상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ia)의 화합물의 임의의 구체예, 및 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ia)의 화합물 내  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$  및  $R_{30}$ 기에 있어서 본 명세서에 제시된 임의의 특정한 치환기가 독립적으로 다른 구체예 및/또는 구조 (I)의 화합물의 치환기와 조합되어 상기에서 특정하게 제시되지 않은 본 개시의 구체 예를 형성할 수 있음이 이해된다. 또한, 특정 구체예 및/또는 청구항에서 임의의 특정한  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ , 및  $R_{30}$ 에 대하여 치환기의 목록이 나열되는 경우, 각각의 개별적인 치환기가 특정 구체예 및/또는 청구 항로부터 삭제될 수 있음과 그러한 치환기의 나머지 목록이 본 개시의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 것임이 이해된다.

[0293]

한 구체예에서, 하기의 구조 (Ib)를 가지는 화합물:



[0294]

(Ib)

[0296]

$R_{26}$ 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 고에서 선택되고;

[0298]

R<sub>27</sub>은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 고에서 선택되고;

[0299]

$R_{16}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0300]

$R_{17}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고; 및

[0301]

$R_1$ 은  $C_{1-3}$  암基数 및  $-SH$ 로 이루어진 군에서 선택되고

[0303]

또는 이들이 이체이션진체 프로드커그 또는 약제한정으로 협용되는 연이 제공된다.

[0303]

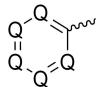
추가의 구체예에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴은, 독립적으로, =O, =S, -OH, -OR<sub>28</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>, -SH, -SR<sub>28</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>28</sub>, -N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>28</sub>, -NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -CHO, -COR<sub>28</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>28</sub>, -CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>28</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>28</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>로 임의로 치환되며, 여기서 각각의 R<sub>28</sub>은, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이다.

[0304]

또 다른 추가적인 구체예에서, 각각의 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은, 독립적으로, 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오페닐, 임의로 치환된 베조푸릴, 임의로 치환된 베조티오페닐, 임의로

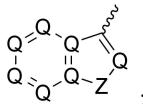
치환된 퀴놀리닐, 임의로 치환된 이소퀴놀리닐, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴, 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0305] 또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>는 하기의 구조 (II), (III), (IV), (V) 중 하나로부터 선택되며:



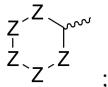
[0306]

(II)



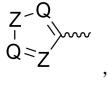
[0308]

(III)



[0310]

(IV)



[0312]

(V)

여기서:

[0315]

Q는 CR<sub>29</sub> 또는 N이고;

[0316]

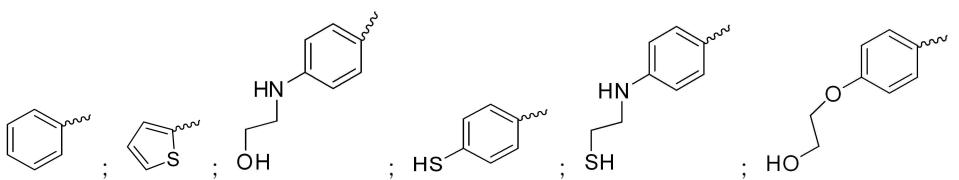
Z는 C(R<sub>29</sub>)<sub>2</sub>, NR<sub>29</sub>, S, 또는 O이고;

[0317]

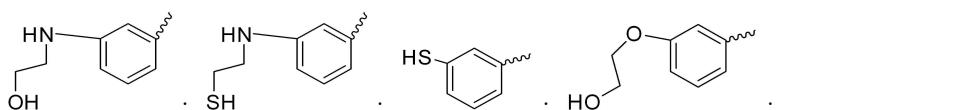
각각의 R<sub>29</sub>는 독립적으로 H, -OH, -OR<sub>28</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>, -SH, -SR<sub>28</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>28</sub>, -NH<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -NHR<sub>28</sub>, -N(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>28</sub>, -NR<sub>28</sub>COR<sub>28</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>, -CHO, -COR<sub>28</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>28</sub>, -CON(R<sub>28</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>28</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>28</sub> 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>28</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>28</sub>은, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이다.

[0318]

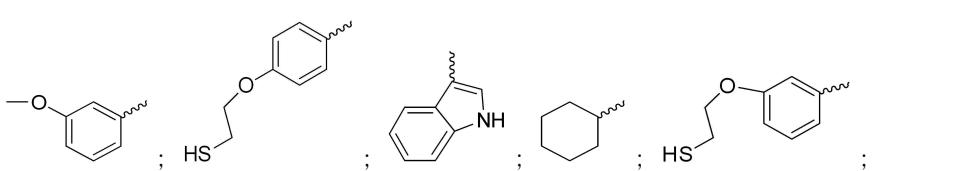
또다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>은 다음으로 이루어진 군에서 선택된다:



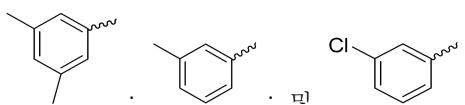
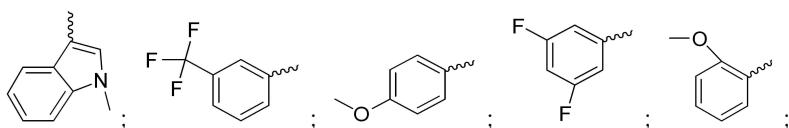
[0319]



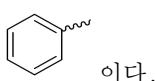
[0320]



[0321]



[0324] 또 다른 추가적인 구체예에서, R<sub>27</sub>은:



이다.

[0326] 또 다른 추가적인 구체예에서, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, 및 R<sub>18</sub>은 각각 메틸이다.

[0327] 또 다른 추가적인 구체예에서, R<sub>16</sub>은 H이고, R<sub>17</sub>은 메틸이고, 및 R<sub>18</sub>은 메틸이다.

[0328] 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ib)의 화합물의 임의의 구체예, 및 상기 제시된 바와 같은, 구조 (Ib)의 화합물 내 R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub> 기에 있어서 본 명세서에 제시된 임의의 특정한 치환기가 독립적으로 다른 구체예 및/또는 구조 (I)의 화합물의 치환기와 조합되어 상기에서 특정하게 제시되지 않은 본 개시의 구체예를 형성할 수 있음이 이해된다. 또한, 특정 구체예 및/또는 청구항에서 임의의 특정한 R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub> 및 R<sub>20</sub>에 대하여 치환기의 목록이 나열되는 경우, 각각의 개별적인 치환기가 특정 구체예 및/또는 청구항로부터 삭제될 수 있음과 그러한 치환기의 나머지 목록이 본 개시의 범위 내에 속하는 것으로 간주될 것임이 이해된다.

[0329] 한 구체예에서, 본 발명은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

#### 신규한 화합물을 포함하는 접합체

[0331] 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 화합물은 접합체, 예를 들면 항체-약물 접합체 (ADC)를 형성하도록 사용될 수 있다. 따라서, 본 개시의 한 구체예에서, 하기 구조를 가지는 접합체 조성물이 제공되며:

[0332] (T)-(L)-(D)

[0333] (VI)

[0334] 여기서 (T)는 표적화 모이어티, (L)은 임의의 링커이고, 및 (D)는 하기 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물이다. 한 구체예에서, (T)는 항체이다. 따라서, 한 구체예에서, 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 화합물 (D)을 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)가 제공된다.

[0335] 당해 분야의 숙련가에겐 이해될 바와 같이, (T)-(L)-(D)를 공유적으로 연결하기 위해 다양한 수단이 이용 가능하다. 임의의 공지의 방법이 접합체 성분들을 연결하기 위해 사용될 수 있다. 임의의 공지의 링커가 (T)를 (D)에 연결하기 위해 사용될 수 있다. 게다가, (T), (L), 및 (D)는 접합체 형성을 용이하기 위해, 당해 분야의 숙련가에게 인식되는 임의의 적절한 방식으로 개질될 수 있다.

#### 표적화 모이어티 (T)

[0337] 주제 조성물의 표적화 모이어티 (T)는 이의 범위 내에 수용체, 항원 또는 소정의 표적-세포 집단과 연관된 다른 수용 모이어티에 결합하거나 반응적으로 연관되거나 복합체를 이루는 (T)의 임의의 단위체를 포함한다. (T)는 표적화를 원하는 세포 집단의 모이어티에 결합하거나, 복합체를 이루거나 반응하는 분자이다. 한 양태에서, (T)는 (T)가 반응하는 특정 표적 세포 집단에 약물 (D)를 수송하도록 작용한다. 그러한 (T)는 거대 분자량 단백질 가령, 예를 들면, 전장 항체, 항체 단편, 더 작은 분자량 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드, 렉틴, 당단백질, 비-펩티드, 비타민, 영양-수송 분자 (가령 이에 제한되지 않지만, 트랜스페린), 또는 임의의 다른 세포 결합 분자 또는 물질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0338] (T)는 링커 단위체 (L) 또는 약물 (D)과 결합을 형성할 수 있다. (T)는 (T)의 헤테로원자를 통해 (L) 단위체에 결합을 형성할 수 있다. (T) 상에 존재할 수 있는 헤�테로원자는 황 (한 구체예에서, (T)의 셀프히드릴 기 유래), 산소 (한 구체예에서, (T)의 카르보닐, 카르복실 또는 하이드록실 기 유래) 및 질소 (한 구체예에서, (T)

의 일차 또는 이차 아미노 기 유래)를 포함한다. 이를 헤테로원자는 (T) 상에 (T)의 자연적인 상태, 예를 들면 자연-발생적 항체로 존재할 수 있거나, 화학적 개질을 통해 (T)에 도입될 수 있다.

[0339] 한 구체예에서, (T)는 설프히드릴 기를 가지고 (T)는 설프히드릴 기의 황 원자를 통해 (L)에 결합한다. 또 다른 구체예에서, (T)는 하나 이상의 설프히드릴 기를 도입하도록 화학적으로 개질될 수 있는 하나 이상의 리신 잔기를 가진다. (T)는 설프히드릴 기를 통해 (L) 단위체에 결합한다. 리신을 개질하기 위해 사용될 수 있는 시약은 N-석신이미딜 S-아세틸티오아세테이트 (SATA) 및 2-이미노터울란 염화수소산염 (Traut 시약)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0340] 또 다른 구체예에서, (L)은 하나 이상의 설프히드릴 기를 가지도록 화학적으로 개질될 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다. (T)는 설프히드릴 기의 황 원자를 통해 (L)에 결합한다. 또 다른 구체예에서, (T)는 산화되어 알데히드 ( $--\text{CHO}$ ) 기를 제공할 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기를 가질 수 있다. (예컨대, Laguzza et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55를 참조하라). 해당하는 알데히드는 (L)의 부분 상의 반응성 위치와 결합을 형성할 수 있다. (T) 상의 카르보닐 기와 반응할 수 있는 반응성 부위는 하이드라진 및 하이드록실을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. (D)의 부착 또는 연합을 위해 단백질을 개질하기 위한 다른 프로토콜이 Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)에 기술되어 있고, 이는 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0341] (T)는 예를 들면, 트랜스페린, 상피 성장 인자 ("EGF"), 봄베신, 가스트린, 가스트린-방출 웨티드, 혈소판-유래 성장 인자, IL-2, IL-6, 형질전환 성장 인자 ("TGF"), 가령 TGF- $\alpha$  또는 TGF- $\beta$ , 백시니아 성장 인자 ("VGF"), 인슐린 및 인슐린-유사 성장 인자 I 및 II, 렉틴 및 저밀도 리포단백질로부터의 아포단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는 단백질, 폴리웨티드, 또는 웨티드를 포함할 수 있다.

[0342] (T)는 또한 항체, 가령 다클론 항체 또는 단클론 항체를 포함할 수 있다. 항체는 특정 항원 결정기, 예를 들면, 암 세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 웨티드, 탄수화물, 화학물질, 핵산, 또는 이의 단편에 대해 공략성일 수 있다. 다클론 항체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 관심의 항원에 대한 단클론 항체 (mAb)은 당해 분야에 공지된 임의의 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 Kohler 및 Milstein에 의해 최초로 기술된 하이브리도마 기술 (1975, Nature 256, 495-497), 인간 B 세포 하이브리도마 기술 (Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72), 및 EBV-하이브리도마 기술 (Cole et al., 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 선택 립프구 항체 방법 (SLAM) (Babcock, J.S., et al., A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93 (15): p. 7843-8. ) 및 (McLean GR, Olsen OA, Watt IN, Rathanaswami P, Leslie KB, Babcock JS, Schrader JW. Recognition of human cytomegalovirus by human primary immunoglobulins identifies an innate foundation to an adaptive immune response. J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78. 그러한 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA, 및 IgD를 비롯한 임의의 면역글로불린 클래스 및 이의 임의의 하위 클래스일 수 있다. 본 발명에서 사용하는 mAb를 생산하는 하이브리도마는 시험관 내 또는 생체 내에서 배양될 수 있다.

[0343] 단클론 항체는 예를 들면, 인간 단클론 항체, 인간화된 단클론 항체, 항체 단편, 또는 키메라 항체 (예컨대, 인간-마우스 항체)일 수 있다. 인간 단클론 항체는 당해 분야에 공지된 수많은 기술 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다 (예컨대, Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; 및 Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16). 또한, Huse et al., 1989, Science 246:1275-1281 및 McLean et al. J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78을 참조하라.

[0344] 항체는 또한 이중특이적 항체일 수 있다. 이중특이적 항체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 전장 이중특이적 항체의 통상적인 생산은 두 가지 면역글로불린 중사슬-경사슬 쌍의 공동발현을 기초로 하며, 여기서 두 사슬은 상이한 특이성을 가진다 (예컨대, Milstein et al., 1983, Nature 305:537-539; 국제공보 제WO 93/08829호, Traunecker et al., 1991, EMBO J. 10:3655-3659를 참조하라).

[0345] 상이한 접근법에 따르면, 요망되는 결합 특이성을 가지는 항체 가변 도메인 (항체-항원 조합 부위)는 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 상기 융합은 바람직하게는 적어도 힌지(hinge), C<sub>H2</sub>, 및 C<sub>H3</sub> 부위의 일부를 포함하는 면역글로불린 중사슬 불변 도메인과 이루어진다. 경사슬 결합을 위해 필요한 부위를 가지는 첫 번째 중-사슬 불변 부위 (C<sub>H1</sub>)가, 적어도 하나의 융합에서 존재하는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중사슬 융합 및, 요망되는 경우, 면역글로불린 경사슬을 인코딩하는 서열을 갖는 핵산이 각각의 발현 벡터에 삽입되고, 적절한

숙주 유기체에 동시-형질주입된다. 이는 세 가지 폴리펩티드 사슬이 동등하지 않는 비율로 구조체에 사용되는 경우의 구체예에서 세 가지 폴리펩티드 단편의 상호 비율을 조정하는 유연성을 가능하게 하여 최적 수율을 제공한다. 그러나, 적어도 두 가지 폴리펩티드 사슬을 동일한 비율로 발현하는 것이 높은 수율을 야기할 때 또는 비율이 특별한 중요성을 갖지 않을 때, 하나의 발현 벡터에 둘 또는 모든 세 가지 폴리펩티드 사슬에 대해 코딩 서열을 삽입하는 것이 가능하다.

[0346] 예를 들면, 이중특이적 항체는 하나의 팔에 첫 번째 결합 특이성을 가지는 하이브리드 면역글로불린 중사슬, 및 다른 팔에 하이브리드 면역글로불린 중사슬-경사슬 쌍 (이것이 두 번째 결합 특이성을 제공함)을 가질 수 있다. 이러한 비대칭 구조는, 이중특이적 분자의 절반에만 면역글로불린 경사슬이 존재하는 것이 분리의 용이성을 제공하는 것처럼 (국제 공보 제WO 94/04690호), 요망되는 이중특이적 화합물을 원치않는 면역글로불린 사슬 조합물로부터 분리하는 것을 용이하게 한다, 상기 문현은 그 전체가 본 명세서에서 참고로서 포함된다.

[0347] 이중특이적 항체를 생성하기 위한 더 세부적인 내용은, 예를 들면, Suresh et al., 1986, Methods in Enzymology 121:210; Rodrigues et al., 1993, J. Immunology 151:6954-6961; Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167; Carter et al., 1995, J. Hematotherapy 4:463-470; Merchant et al., 1998, Nature Biotechnology 16:677-681를 참조하라. 그러한 기술을 이용하여, 이중특이적 항체는 본 명세서에서 정의된 바와 같은 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위해 제조될 수 있다.

[0348] 이관능성 항체는 또한 유럽 특허 공보 제EPA 0 105 360호에 기술되어 있다. 상기 문현에 개시된 바와 같이, 하이브리드 또는 이관능성 항체는 생물학적으로, 즉, 세포 융합 기술에 의해, 또는 화학적으로, 특히 가교-결합물질 또는 이황화-결합 형성 시약을 이용하여 유도될 수 있고, 전체 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 그러한 하이브리드 항체를 얻는 방법은 예를 들면, 국제 공보 WO 83/03679, 및 유럽 특허 공보 제EPA 0 217 577호에 개시되며, 상기 두 문현은 본 명세서에서 참고로서 포함된다.

[0349] 항체는 또한 표적 항원(예컨대, 암 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 또는 세포 또는 기질에 결합하는 다른 항체)에 면역특이적으로 결합하는 기능적 활성 단편, 유도체 또는 항체의 유사체일 수 있다. 이와 관련하여, "기능적 활성"은 단편, 유도체 또는 유사체가 그러한 단편, 유도체 또는 유사체가 유래된 항체가 인식하는 동일한 항원을 인식할 수 있음을 의미한다. 특히, 예시적인 구체예에서 면역글로불린 분자의 이디오타입(idiotypic)의 항원성은 항원을 특이적으로 인식하는 CDR 서열에 대한 C-말단인 뼈대 및 CDR 서열의 결실에 의해 증강될 수 있다. 어떤 CDR 서열이 항원에 결합하는지 결정하기 위해, CDR 서열을 함유하는 합성 펩티드는 당해 분야에 공지된 임의의 결합 어세이 방법 (예컨대, BIA 코어 어세이)에 의해 항원과의 결합 어세이에서 사용될 수 있다 (예컨대, Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5판, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat et al., 1980, J. Immunology 125(3):961-969를 참조하라).

[0350] 다른 유용한 항체는 항체의  $F(ab')_2$  단편, Fab 단편, Fab', Fv 단편 및 중사슬 및 경사슬 이량체, 또는 이의 임의의 최소 단편 가령 Fv 또는 단일 사슬 항체 (SCA)와 같지만 이에 제한되지 않는 항체의 단편을 포함한다 (예컨대, U.S. 특허 제4,946,778호; Bird, 1988, Science 242:423-42; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; 및 Ward et al., 1989, Nature 334:544-54에 기술된 바와 같음).

[0351] 표준 재조합 DNA 기술을 이용하여 제조될 수 있는 재조합 항체, 가령 인간 및 인간이-아닌 부분을 모두 포함하는 키메라 및 인간화된 단클론 항체가 또한 사용될 수 있다. (예컨대, U.S. 특허 제4,816,567호; 및 U.S. 특허 제4,816,397호를 참조하라.) 인간화된 항체는 인간이-아닌 종으로부터의 하나 이상의 상보성 결정부위 (CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터의 뼈대 부위를 가지는 인간이-아닌 종으로부터의 항체 분자이다. (예컨대, U.S. 특허 제5,585,089호를 참조하라.) 키메라 및 인간화된 단클론 항체는 당해 분야에 공지된 재조합 DNA 기술, 예를 들면 국제 공보 제WO 87/02671호; 유럽 특허 공보 제0 184 187호; 유럽 특허 공보 제0 171 496호; 유럽 특허 공보 제0 173 494호; 국제 공보 제WO 86/01533호; U.S. 특허 제4,816,567호; 유럽 특허 공보 제012 023호; Berster et al., 1988, Science 240:1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer. Res. 47:999-1005; Wood et al., 1985, Nature 314:446-449; Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison, 1985, Science 229:1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214; U.S. 특허 제5,225,539호; Jones et al., 1986, Nature 321:552-525; Verhoeven et al., 1988, Science 239:1534; 및 Beidler et al., 1988, J. Immunol. 141:4053-4060에 기술된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0352] 완전한 인간 항체가 사용될 수 있다. 인간 항체는, 예를 들면, 내인성 면역글로불린 중 및 경사슬 유전자를 발

현할 수 없지만, 인간 중 및 경사를 유전자를 발현할 수 있는 형질전환 마우스를 이용하여 제조될 수 있다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예컨대, 본 발명의 폴리펩티드 전부 또는 일부를 이용하여 일반적인 방식으로 면역화된다. 항원을 공략하는 단클론 항체는 통상적인 하이브리도마 기술을 이용하여 얻을 수 있다. 형질전환 마우스에 편입된 인간 면역글로불린 전이유전자는 B 세포 분화 도중 재배열되고, 나중에 종류변환 및 체세포 돌연변이를 일으킨다. 따라서, 그러한 기술을 이용하여, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 제조하는 것이 가능하다. 인간 항체를 제조하는 기술을 개관하기 위해서는 Lonberg 및 Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93)를 참조하라. 인간 항체 및 인간 단클론 항체를 제조하는 이러한 기술의 상세한 논의 및 그려한 항체를 제조하기 위한 프로토콜에 대해서는, 예컨대, U.S. 특허 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 및 제5,545,806호를 참조하라.

[0353] 선택된 에피토프를 인식하는 인간 항체는 또한 "유도 선별(guided selection)"으로 지칭되는 기술을 이용하여 생성될 수 있다. 이러한 접근법에서 선택된 인간이-아닌 단클론 항체, 예컨대, 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인식하는 완전한 인간 항체의 선별을 유도하기 위해 사용된다. (예컨대, Jespers et al., 1994, Biotechnology 12:899-903를 참조하라.) 인간 항체는 또한 당해 분야에 공지된 다양한 방법, 가령 파지 전시 라이브리리를 이용하여 제조될 수 있다 (예컨대, Hoogenboom 및 Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581; Quan 및 Carter, 2002, Anti-IgE and Allergic Disease 내 "The rise of monoclonal antibodies as therapeutics,", Jardieu, P. M. 및 Fick Jr., R. B, eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427-469를 참조하라).

[0354] 다른 구체예에서, 항체는 항체, 또는 이의 기능적 활성 단편의 융합 단백질이다. 예를 들면, 항체는 항체가 아닌 또 다른 단백질 (또는 이의 부분, 가령 단백질의 적어도 10, 20 또는 50개 아미노산 부분)의 아미노산 서열에 N-말단 또는 C-말단에서 공유 결합 (예컨대, 웨პ티드 결합)을 통해 융합될 수 있다.

[0355] 항체는 또한 임의 유형의 분자에 의한 공유 부착에 의해 개질된, 즉 그러한 공유 부착이 항체의 항원 결합 면역 특이성을 보유하게 허용하는 한도 내에서 개질된 유사체 및 유도체를 포함한다. 예를 들면, 제한하는 것이 아니면서도, 항체의 유도체 및 유사체는 추가로, 예컨대, 글리코실화, 아세틸화, 폐길화, 인산화, 아미드화, 공지의 보호/차단기의 유도, 단백질가수분해 절단, 세포 항체 단위 또는 다른 단백질에의 결합, 등에 의해 개질된 것들을 포함한다 임의의 수많은 화학적 개질이 공지의 기술, 가령 이에 제한되지 않지만 특정한 화학 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 존재에서 대사적 합성, 등에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로, 유사체 또는 유도체는 하나 이상의 인공적인 아미노산을 함유할 수 있다.

[0356] 항체는 Fc 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기에 개질(예컨대, 치환, 결실 또는 부가)을 가질 수 있다. 특히, 항체는 항-Fc 도메인 및 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 관여하는 것으로 규명된 아미노산 잔기가 개질된 항체를 포함한다 (예컨대, 국제 공보 제WO 97/34631호를 참조하며, 상기 문헌은 그 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다). 표적 항원에 대해 면역특이적인 항체는 상업적으로 또는 다른 공급처에서 입수할 수 있거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법 가령, 예컨대, 화학 합성 또는 재조합 발현 기술에 의해 제조될 수 있다. 암 세포 항원에 대해 면역특이적인 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은, 예컨대, GenBank 데이터베이스 또는 유사한 데이터베이스, 문헌 간행물로부터, 또는 일상적인 클로닝 및 서열분석에 의해 입수할 수 있다.

[0357] 암 치료를 위해 이용가능한 항체의 예는 인간화된 항 HER2 단클론 항체인, HERCEPTIN® (트라스투주맙; Genentech); 비-Hodgkin성 림프종 환자의 치료를 위한 키메라 항 CD20 단클론 항체인 RITUXAN® (리툭시맙; Genentech); 난소암 치료를 위한 쥐의 항체인 OvaRex (AltaRex Corporation, MA); 대장암 치료를 위한 쥐의 IgG2a 항체인 Panorex (Glaxo Wellcome, NC); 상피 성장 인자 양성암, 가령 두경부암의 치료를 위한 항-EGFR IgG 키메라 항체인 Cetuximab Erbitux (Imclone Systems Inc., NY); 육종 치료를 위한 인간화 항체인 Vitaxin (MedImmune, Inc., MD); 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 치료를 위한 인간화 IgG1 항체인 Campath I/H (Leukosite, MA); 급성 골수성 백혈병 (AML) 치료를 위한 인간화된 항-CD33 IgG 항체인 Smart MI95 (Protein Design Labs, Inc., CA); 비-Hodgkin성 림프종 치료를 위한 인간화된 항-CD22 IgG 항체인 LymphoCide (Immunomedics, Inc., NJ); 비-Hodgkin성 림프종 치료를 위한 인간화된 항-HLA-DR 항체인 Smart ID10 (Protein Design Labs, Inc., CA); 비-Hodgkin성 림프종 치료를 위한 방사성표지된 쥐의 항-HLA-Dr10 항체인 Oncolym (Technicclone, Inc., CA); Hodgkin성 질환 또는 비-Hodgkin성 림프종의 치료를 위한 인간화된 항-CD2 mAb인 Allomune (BioTransplant, CA); 폐 및 대장암의 치료를 위한 항-VEGF 인간화된 항체인 Avastin (Genentech, Inc., CA); 비-Hodgkin성 림프종 치료를 위한 항-CD22 항체인 Epratuzumab (Immunomedics, Inc., NJ 및 Amgen, CA); 및 대장암의 치료를 위한 인간화된 항-CEA 항체인 CEAcide (Immunomedics, NJ)를 포함하지만, 이에 제한

되지 않는다.

[0358]

암의 치료에 유용한 다른 항체는 다음의 항원을 공략하는 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다 (예시적인 암이 팔호에 표시된다): CA125 (난소), CA15-3 (암종), CA19-9 (암종), L6 (암종), Lewis Y (암종), Lewis X (암종), 알파 태아단백질 (암종), CA 242 (대장), 태반 알칼리성 포스파타제 (암종), 전립선 특정한 막 항원 (전립선), 전립선 산 포스파타제 (전립선), 상피 성장 인자 (암종), MAGE-1 (암종), MAGE-2 (암종), MAGE-3 (암종), MAGE-4 (암종), 항 트랜스페린 수용체 (암종), p97 (흑색종), MUC1-KLH (유방암), CEA (대장), gp100 (흑색종), MART1 (흑색종), 전립선 특이적 항원 (PSA) (전립선), IL-2 수용체 (T-세포 백혈병 및 림프종), CD20 (비Hodgkin성 림프종), CD52 (백혈병), CD33 (백혈병), CD22 (림프종), 인간 융모막 고나도트로핀 (암종), CD38 (다중 골수종), CD40 (림프종), 뮤신 (암종), P21 (암종), MPG (흑색종), 및 Neu 발암유전자 생성물 (암종). 일부 특정한, 유용한 항체는 BR96 mAb (Trail et al., 1993, Science 261:212-215), BR64 (Trail et al., 1997, Cancer Research 57:100-105), CD40 항원에 대한 mAb, 가령 S2C6 mAb (Francisco et al., 2000, Cancer Res. 60:3225-3231) 및 키메라 및 이의 인간화된 변종, cD33 항원에 대한 mab; EphA2 항원에 대한 mab; CD70 항원에 대한 mAb, 가령 1F6 mAb 및 2F2 mAb 및 키메라 및 이의 인간화된 변종, 및 CD30 항원에 대한 mAb, 가령 AC10 (Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906; Wahl et al., 2002, Cancer Res. 62(13):3736-42) 및 키메라 및 이의 인간화된 변종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 종양 연관된 항원에 결합하는 많은 다른 내재화 항체가 사용될 수 있으며 검토된 바 있다 (예컨대, Franke et al., 2000, Cancer Biother. Radiopharm. 15:459 76; Murray, 2000, Semin. Oncol. 27:64 70; Breitling et al., Recombinant Antibodies, John Wiley, 및 Sons, New York, 1998을 참조하라).

[0359]

항체는 또한 표적 세포 또는 표적 세포 집단에 존재하는 항원에 결합하는 항체일 수 있다. 예를 들면, 막판통 폴리펩티드 및 다른 마커는 하나 이상의 정상 세포(예컨대, 비-암성 세포(들))에 비해 하나 이상의 특정 유형(들)의 표적 세포 (예컨대, 암 세포)의 표면에 특이적으로 발현될 수 있다. 흔히, 그러한 마커는 정상 세포의 표면에 비해, 표적 세포의 표면에서 더욱 풍부하게 발현되거나, 더 높은 면역원성을 나타낸다. 그러한 세포 표면 항원 폴리펩티드의 규명은 항체-기반 요법을 통해 파괴하려는 세포를 특이적으로 표적화하는 능력을 개발했다. 따라서, 일부 구체예에서, 항체는 종양-연관성 항원 (TAA)에 대한 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 그러한 종양-연관성 항원은 당해 분야에 공지되어 있으며, 당해 분야에 널리 공지된 방법 및 정보를 이용하여 항체를 생성하는데 사용하기 위해 제조될 수 있다.

[0360]

또한 EP2552957, WO/2012/116453, WO/2012/032080를 참조하라. 또한 Zybody™, http://www.zyngenia.com/technology.html를 참조하라. 또한 인간 중사슬-단독 항체 기술, http://www.crescendobiologics.com/를 참조하라. 또한 WO2010001251, 효모계 인간 항체 효모-계 플랫폼 http://www.adimab.com/science-and-technology/technology-overview/, mAbLogix™ 플랫폼 http://www.dna.com/technology, 단클론 발견 플랫폼 http://www.igenica.com/technology/, WO2009/157771, EP2560993, WO2013004842, WO2012166560를 참조하라.

#### 링커 모이어티 (L)

[0362]

주제 조성물은 임의로 링커 모이어티 (L)을 추가로 포함한다. (L)는 (D) 및 (T)를 연결하여 접합체 조성물, T-L-D을 형성하기 위해 사용될 수 있는 이관능성 화합물이다. 그러한 접합체는 표적 세포 (예컨대, 종양 세포)로의 약물의 선택적인 송달을 가능하게 한다. (L)은 이가 치환기 가령 알킬디일, 아릴디일, 헤테로아릴디일, 다음과 같은 모이어티를 포함한다: --(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O(CR<sub>2</sub>)<sub>n</sub>--, 알킬옥시의 반복 단위체 (예컨대, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노 (예컨대, 폴리에틸렌아미노, Jeffamine™); 및 디애시드 에스테르 및 아미드 가령 석시네이트, 석신아미드, 디글리콜레이트, 말로네이트, 및 카프로아미드.

[0363]

주제 조성물은 (D) 및 (T)에 결합하기 위한 반응성 부위를 가지는 (L) 단위체를 이용하여 제조될 수 있다. 일부 구체예에서, (L)은 (T)에 존재하는 친핵성 기에 대해 반응성인 친전자성 기를 가지는 반응성 부위를 갖는다. (T) 상의 유용한 친핵성 기는 살프히드릴, 하이드록실 및 아미노 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. (T)의 친핵성 기의 헤테로원자는 (L) 상의 친전자성 기에 반응성이고 (L)에 대해 공유 결합을 형성한다. 유용한 친전자성 기는 말레이미드 및 할로아세트아미드 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. (T) 상의 친핵성 기는 (L)에 부착하기 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0364]

또다른 구체예에서, (L)은 (T)에 존재하는 친전자성 기에 대해 반응성인 친핵성 기를 가지는 반응성 부위를 갖는다. (T) 상의 유용한 친전자성 기는 알데하يد 및 케톤 카르보닐 기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. (L)의 친핵성 기의 헤테로원자는 (T) 상의 친전자성 기에 반응할 수 있고 (T)에 대해 공유 결합을 형성한다. (L)

상의 유용한 친전자성 기능 히드라지드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카르바존, 하이드라진 카르복실레이트, 및 아릴히드라지드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. (T) 상의 친전자성 기능 (L)에 부착하기 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0365] 카르복실산 관능기 및 클로로포르메이트 관능기는 또한 이들이 (D)의 아미노 기와 반응하여 아미드 결합을 형성 할 수 있기 때문에 (L)에 대한 유용한 반응성 부위이다. 반응성 부위로서 또한 유용한 것은 이에 제한되지 않지만 p-니트로페닐 카르보네이트와 같은 (L) 상의 카르보네이트 관능기이고, 이것은 (D)의 아미노 기와 반응하여 카르바메이트 결합을 형성할 수 있다.

[0366] 선행 기술에서 교시된 임의의 링커 모이어티, 및 특히 약물 수송의 맥락에서 사용하기 위해 교시된 것들이 본 발명에서 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 전술된 서술의 범위를 제한하지 않고, 한 구체예에서, (L)은 WO 2012/113847에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 8,288,352에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,028,697에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,006,652에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,094,849에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,053,394에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,122,368에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,387,578에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,547,667에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,622,929에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,708,146에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 6,468,522에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 6,103,236에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 6,638,509에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2003/068144에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2004/016801에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2009/134976에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2009/134952에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2002/08180에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2004/043493에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2007/018431에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2005/077090에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2003/026577에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2005/082023에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2007/011968에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2007/038658에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2007/059404에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2006/110476에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2005/112919에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 WO 2008/103693에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 6,756,037에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 7,087,229에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 7,122,189에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 7,332,164에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,556,623에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,643,573에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 구체예에서, (L)은 U.S. 5,665,358에 개시된 링커 모이어티를 포함한다.

[0367] 자기-희생적(self-immolative) 성분을 포함하는 링커 (L)가 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, U.S. 특허 제 6,214,345호를 참조하라. 자기-희생적 성분의 예는 p-아미노벤질카르바모일 (PABC)이다.

[0368] 시판되는 링커가 본 발명에서 사용될 수 있다. 예를 들면, 시중에서 입수가능한 절단가능한 링커인 설포석신이미딜 6-[3'(2-파리딜디티오)-프로피온아미도] 헥사노에이트 (설포-LC-SPDP: Thermo Pierce Cat# 21650) 및 비-절단가능한 링커 석신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC: Thermo Pierce Cat# 22360)가 본 명세서에 나타나는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0369] 또한, WO2012171020, WO2010138719를 참조하고, 시판되는 링커의 범위는 예를 들어, 콘코르티스(Concordis) <http://www.concordis.com/home>를 참조하라. 또한 Kim et al., BIOCONJUGATE CHEMISTRY, 21 (8): 1513-1519 AUG 2010를 참조하라. 또한 EP2326349를 참조하라. 또한 구리가 없는 클릭화학(click chemistry)의 링커는

Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, p. 9422-9425, ChemBioChem, 2011, 12, p. 1309-1312, <http://www.synaffix.com/technology/>를 참조하라.

[0370] 약물 모이어티 (D)

(D)는 본 명세서에 기술된 바와 같은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)를 가지는 화합물이다. 당해 분야의 숙련가는 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물이 적절하게 개질되어 (L)과, 또는 (L)이 존재하지 않는 경우에는, (T)와의 접합 반응을 용이하게 하고, 접합체 (T)-(L)-(D) 또는 (T)-(D)의 형성을 촉진할 수 있음을 알 것이다. (D) 상의 임의의 부착점이 사용될 수 있다. 한 구체예에서, (D)의 C-말단이 (T)-(L)-(D) 접합체에서 부착점을 형성한다. 또 다른 구체예에서, (D)의 N-말단이 (T)-(L)-(D) 접합체에서 부착점을 형성한다. 또 다른 구체예에서, (D)의 결사슬이 (T)-(L)-(D) 접합체에서 부착점을 형성한다.

[0372] 미세소관 억제 웨프티드 독소를 포함하는 신규한 접합체

본 개시의 한 구체예에서, N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 접합체에 공유적으로 연결된 미세소관 억제 웨프티드 독소를 포함하는 접합체가 제공된다. 한 구체예에서, 미세소관 억제 웨프티드 독소는 헤미아스텔린 또는 이의 유사체이고 독소는 독소 웨프티드의 N-말단 아미노산의 결사슬 내에 있는 인돌 모이어티를 통해 접합체에 공유적으로 연결된다. 또 다른 구체예에서, 미세소관 억제 웨프티드 독소는 HTI-286 또는 이의 유사체이고 독소는 독소 웨프티드의 N-말단 아미노산의 결사슬 내에 있는 페닐 기를 통해 접합체에 공유적으로 연결된다. 한 구체예에서, 미세소관 억제 웨프티드 독소는 본 명세서에 개시된 바와 같은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)을 가지는 화합물이다.

[0374] 주제 조성물은 유사분열-억제 활성 및 하기의 구조를 갖는다:

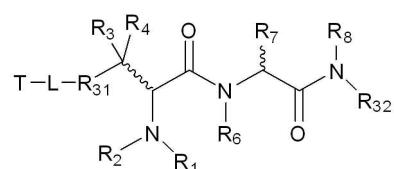
[0375] (T)-(L)-(PT)

[0376] (VII)

[0377] 여기서 (T)는 본 명세서에 기술된 바와 같은 표적화 모이어티이고, (L)는 본 명세서에 기술된 바와 같은 임의의 링커이고, (PT)는 (PT)의 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 (L)에 공유적으로 연결된 미세소관 억제 웨프티드 독소이고, 또는 만일 (L)이 존재하지 않는 경우, (PT)는 (PT)의 N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 (T)에 공유적으로 연결된다.

[0378] 한 구체예에서, (T)는 항체이다. 따라서, 한 구체예에서, N-말단 아미노산의 결사슬을 통해 접합체에 연결된 미세소관 억제 웨프티드 독소를 포함하는 항체-약물 접합체 (ADC)가 제공된다.

[0379] 한 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0380]

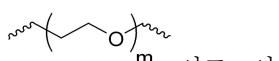
[0381] 여기서,

[0382] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H 및 하나 내지 열 개의 탄소 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 가진 포화된 또는 불포화된 모이어티, 및 탄소 원자는: -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CHO, -COSH, 또는 -NO<sub>2</sub>로 임의로 치환되며;

[0383] R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, ArR-, 또는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 연결되어 고리를 형성하며;

[0384] R<sub>31</sub>은 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R', ArR-, Ar-R-Ar, R-Ar-Ar, Ar-Ar-R-, 및 Ar, 여기서 각각의 R 및 각각의 Ar은 치환될 수 있고, 제로 내지 열 개의 헤테로원자가 사슬 내 탄소 원자를 대체할 수 있고, 예를

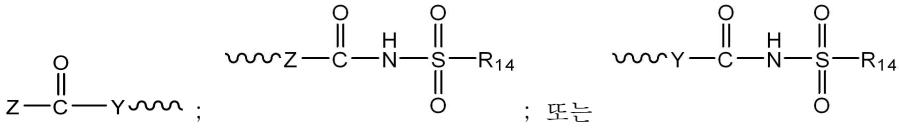
들면 O 또는 S 또는 N이 탄소 사슬에 포함될 수 있으며; 한 구체예에서, 여기서 R'는 <sup>m</sup>이고, 여기서 <sup>m</sup>은 일 내지 열다섯의 정수이고;



[0385]  $R_6$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및  $ArR^-$ ;

[0386]  $R_7$  및  $R_8$ 은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H, R, 및  $ArR^-$ ; 및

[0387]  $R_{32}$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:



[0389] 여기서,

[0390] Z는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되고: -OH, -OR; -SH; -SR; -NH<sub>2</sub>; -NRCH( $R_{11}$ )COOH; 및 -NHCH( $R_{11}$ )COOH, 여기서  $R_{11}$ 은 다음 식을 가지는 모이어티이고: R, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, 여기서 n=1-4이고 R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H; R; 및 -C(NH)(NH<sub>2</sub>),

[0391] Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로 R, ArR-, 또는 X로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,

[0392] X는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: -OH, -OR, =O, =S, -O<sub>2</sub>CR, -SH, -SR, -SO<sub>2</sub>CR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>, -NHCOR, -NRCOR, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -CHO, -COR, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR, -CON(R)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR, 및 -SO<sub>2</sub>R;

[0393]  $R_{14}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴, COR<sub>24</sub>, -CSR<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, 및 -NHR<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이고,

[0394] R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서 R<sub>10</sub>은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고;

[0395]  $R_3$  및  $R_4$ 가 연결되어 형성된 고리는 R의 정의 내에서 세 개 내지 일곱 개 구성원 비-방향족 사이클릭 골격이고,

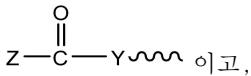
[0396] Y는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로 R, ArR-, 또는 X로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,

[0397] X는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: -OH, -OR, =O, =S, -O<sub>2</sub>CR, -SH, -SR, -SO<sub>2</sub>CR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -N(R)<sub>2</sub>, -NHCOR, -NRCOR, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R, -CHO, -COR, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR, -CON(R)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR, 및 -SO<sub>2</sub>R;

[0398] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드리그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

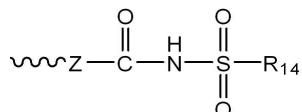
[0399] 한 구체예에서, Ar는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 방향족 고리이다: 페닐, 나프틸, 안트라실, 피롤릴.

[0400] 한 구체예에서,  $R_{32}$ 는:



[0402] 여기서 Z 및 Y는 상기에서처럼 정의된다.

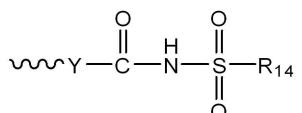
[0403] 한 구체예에서, R<sub>32</sub>는:



[0404] 이고,

[0405] 여기서 Z 및 R<sub>14</sub>는 상기에서처럼 정의된다.

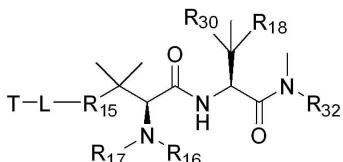
[0406] 한 구체예에서, R<sub>32</sub>는:



[0407] 이고,

[0408] 여기서 y 및 R<sub>14</sub>는 상기에서처럼 정의된다.

[0409] 또 다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0410]

[0411] 여기서,

[0412] R<sub>15</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0413]

R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0414]

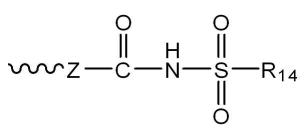
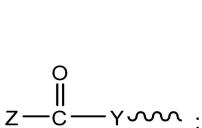
R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0415]

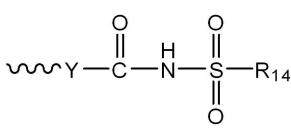
R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로 R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub> 치환기는 둘 다 H일 수 없고;

[0416]

R<sub>32</sub>는 다음으로 이루어진 군에서 선택되고:



; 또는



[0417]

[0418] 여기서,

[0419]

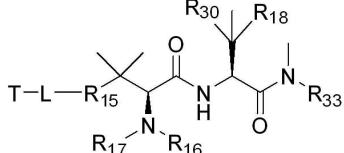
Z는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되고: -OH, -OR; -SH; -SR; -NH<sub>2</sub>; -NRCH(R<sub>11</sub>)COOH; 및 -NHCH(R<sub>11</sub>)COOH, 여기서 R<sub>11</sub>은 다음 식을 가지는 모이어티이고: R, 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, 여기서 n=1-4이고 R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 독립적으로 다음으로 이루어진 군에서 선택되고: H; R; 및 -C(NH)(NH<sub>2</sub>),

[0420]

R은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서 R<sub>10</sub>은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고;

- [0421]  $R_3$  및  $R_4$ 가 연결되어 형성된 고리는  $R$ 의 정의 내에서 세 개 내지 일곱 개 구성원 비-방향족 사이클릭 골격이고,
- [0422]  $Y$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로  $R$ ,  $ArR-$ , 또는  $X$ 로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,
- [0423]  $X$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며:  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O_2CR$ ,  $-SH$ ,  $-SR$ ,  $-SO_2CR$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NHCOR$ ,  $-NRCOR$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CHO$ ,  $-COR$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR$ ,  $-CON(R)_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR$ , 및  $-SO_2R$ ;
- [0424] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0425] 또다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0426]

여기서,

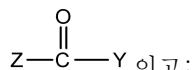
[0427]  $R_{15}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0428]  $R_{16}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0429]  $R_{17}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0430]  $R_{18}$  및  $R_{30}$ 은 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $-SH$ 로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로  $R_{18}$  및  $R_{30}$  치환기는 둘 다 H일 수 없고;

[0431]  $R_{33}$ 은:



[0432]

여기서,

[0433]  $Z$ 는 상기 정의된 바와 같고,

[0434]  $R$ 은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며:  $=O$ ,  $=S$ ,  $OH$ ,  $-OR_{10}$ ,  $-O_2CR_{10}$ ,  $-SH$ ,  $-SR_{10}$ ,  $-SO_2CR_{10}$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR_{10}$ ,  $-N(R_{10})_2$ ,  $-NHCOR_{10}$ ,  $-NRCOR_{10}$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R_{10}$ ,  $-CHO$ ,  $-COR$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR_{10}$ ,  $-CON(R_{10})_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR_{10}$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR_{10}$ ,  $-SO_2R_{10}$ , 여기서  $R_{10}$ 은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고;

[0435]

$R_3$  및  $R_4$ 가 연결되어 형성된 고리는  $R$ 의 정의 내에서 세 개 내지 일곱 개 구성원 비-방향족 사이클릭 골격이고,

[0436]

$Y$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며: 임의로  $R$ ,  $ArR-$ , 또는  $X$ 로 치환된 선형, 포화되거나 불포화된, 하나 내지 여섯 개 탄소 알킬 기; 및,

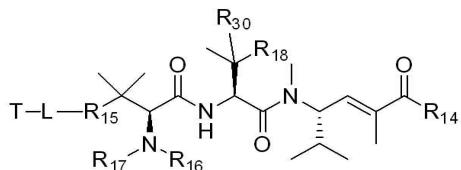
[0437]

$X$ 는 다음으로 이루어진 군에서 선택된 모이어티로 정의되며:  $-OH$ ,  $-OR$ ,  $=O$ ,  $=S$ ,  $-O_2CR$ ,  $-SH$ ,  $-SR$ ,  $-SO_2CR$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-N(R)_2$ ,  $-NHCOR$ ,  $-NRCOR$ ,  $-I$ ,  $-Br$ ,  $-Cl$ ,  $-F$ ,  $-CN$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R$ ,  $-CHO$ ,  $-COR$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHR$ ,  $-CON(R)_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR$ ,  $-NO_2$ ,  $-SO_3H$ ,  $-SOR$ , 및  $-SO_2R$ ;

[0438]

또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0441] 또 다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0442]

여기서,

[0444] R<sub>14</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, -COR<sub>24</sub>, -CSR<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, -SR<sub>24</sub>, 및 -NHR<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이고;

[0445] R<sub>15</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

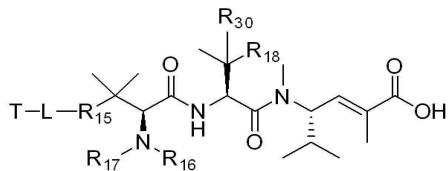
[0446] R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0447] R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0448] R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로 R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub> 치환기는 둘 다 H일 수 없고;

[0449] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0450] 또 다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0451]

여기서,

[0453] R<sub>14</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴, 임의로 치환된 헤�테로아릴, -COR<sub>24</sub>, -CSR<sub>24</sub>, -OR<sub>24</sub>, -SR<sub>24</sub>, 및 -NHR<sub>24</sub>로 이루어진 군에서 선택되고, 여기서 각각의 R<sub>24</sub>는, 독립적으로, 할로겐, -OH 또는 -SH로 임의로 치환된 알킬이고;

[0454] R<sub>15</sub>는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤�테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤�테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

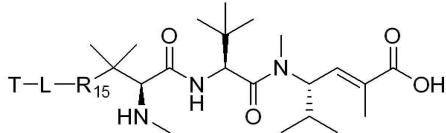
[0455] R<sub>16</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0456] R<sub>17</sub>은 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0457] R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub>은 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬 및 -SH로 이루어진 군에서 선택되며; 단서 조항으로 R<sub>18</sub> 및 R<sub>30</sub> 치환기는 둘 다 H일 수 없고;

[0458] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0459] 또다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:

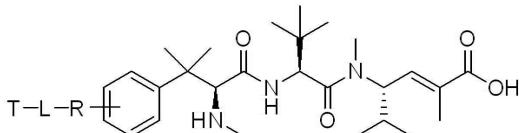


[0460] 여기서,

[0462]  $R_{15}$ 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고;

[0463] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0464] 또다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:

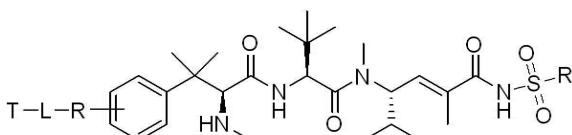


[0466] 여기서,

[0467]  $R$ 은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서  $R_{10}$ 은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고,

[0468] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0469] 또다른 구체예에서, (T)-(L)-(PT)는 하기의 구조를 가지며:



[0471] 여기서,

[0472]  $R$ 은 하나 내지 열 개의 탄소 원자, 제로 내지 네 개의 질소 원자, 제로 내지 네 개의 산소 원자, 및 제로 내지 네 개의 황 원자를 포함하는 선형, 분지형, 또는 비-방향족 사이클릭 골격을 포함하는 포화되거나 불포화된 모이어티로서 정의되며, 및 탄소 원자는 임의로 다음으로 치환되며: =O, =S, OH, -OR<sub>10</sub>, -O<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -SH, -SR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>CR<sub>10</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>10</sub>, -N(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOR<sub>10</sub>, -NR<sub>10</sub>COR<sub>10</sub>, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, -CHO, -COR<sub>10</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sub>10</sub>, -CON(R<sub>10</sub>)<sub>2</sub>, -COSH, -COSR<sub>10</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -SOR<sub>10</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>10</sub>, 여기서  $R_{10}$ 은 선형, 분지형 또는 사이클릭, 하나 내지 열 개의 탄소 포화되거나 불포화된 알킬 기이고,

[0473] 또는 이들의 입체이성질체, 프로드러그 또는 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다.

[0474] 본 발명의 추가의 구체예에서, (PT)는 US 7,579,323에 개시된 바와 같은 헤미스텔린 유사체이고, 상기 문현은 모든 목적에 있어서 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함된다.

[0475] 미세소관 억제 펩티드 독소를 포함하는 ADC를 비롯한 합성 접합체에서, N-말단 아미노산의 결사슬을 통하는 펩티드 결합은 여러 장점을 지닌다. 본 명세서에서 보여지는 바와 같이, 그러한 펩티드 독소의 결사슬은 효능을 잃지 않고도 공유적으로 연결된 접합체의 형성을 용이하게 하는 화학적 개질 및 조작이 가능하다. 본 명세서에서 보여지는 바와 같이, 그러한 접합체는 펩티드 독소 탑재물을 전달할 수 있는 강력한 세포독성 조성물이다.

[0476]

투여

[0477]

투여의 목적에 있어서, 본 개시의 화합물은 미정제 화학물질로서 투여될 수 있거나 약학 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 개시의 약학 조성물은 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 관심의 특정 질환 또는 용태를 치료하기에 효과적인 양으로 - 예컨대, 암 또는 종양 세포 성장을 치료하기에 충분한 양, 및 바람직하게는 환자에게 허용되는 독성을 가지는 양으로 조성물 내에 존재한다. 구조 (I), (Ia) 또는 (Ib)의 화합물의 활성을 당해 분야의 숙련가에 의해, 예를 들면 하기 실시예에 기술된 바와 같이 결정될 수 있다. 적절한 농도 및 투여량은 당해 분야의 숙련가에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

[0478]

본 개시의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염의, 순수한 형태 또는 적절한 약학 조성물로의 투여는 유사한 효용성을 제공하기 위한 물질 투여의 승인된 방식 중 어느 하나를 통해 수행될 수 있다. 본 개시의 약학 조성물은 본 개시의 화합물을 적절한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 조합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반-고체, 액체 또는 기체 형태, 가령 정제, 캡슐제, 산제, 과립제, 연고제, 용액제, 좌제, 주사제, 흡입제, 젤제, 미소구체제, 및 에어로졸제의 제제로 제형화될 수 있다. 그러한 약학 조성물의 투여의 전형적인 경로는, 제한없이, 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 구강, 직장, 절, 및 비강내를 포함한다. 본 명세서에서 사용된 용어 비경구는 피하 주입, 정맥내, 근육내, 흉골내 주입 또는 주입 기술을 포함한다. 본 개시의 약학 조성물은 환자에게 조성물을 투여시 제형에 함유된 활성 성분이 생활성이 될 수 있도록 제형화된다. 개체 또는 환자에게 투여되게 될 조성물은 하나 이상의 투여 단위 형태를 취하며, 여기서 예를 들면, 정제는 단일 투여 단위일 수 있고, 에어로졸 형태로 된 본 개시의 화합물의 용기는 복수의 투여 단위를 저장할 수 있다. 그러한 투여 제형을 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 당해 분야의 숙련가에게 명백할 것이다; 예를 들면, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20판 (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)를 참조하라. 투여되는 조성물은 어떠한 경우에도, 본 개시의 교시에 따라 관심의 질환 또는 용태를 치료하기 위해 치료적으로 효과적인 양의 본 개시의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 함유할 것이다.

[0479]

본 개시의 약학 조성물은 고체 또는 액체의 형태일 수 있다. 한 양태에서, 담체(들)은 미립자여서, 조성물은, 예를 들면, 정제 또는 분말 형태가 된다. 담체(들)은 액체일 수 있고, 여기서 조성물은, 예를 들면, 경구 시럽, 주사용 액체 또는 예를 들면, 흡입 투여하기에 유용한 에어로졸이다.

[0480]

경구 투여를 의도한 경우, 본 개시의 약학 조성물은 전형적으로 고체 또는 액체 형태이며, 여기서 반-고체, 반-액체, 혼탁액 및 젤 형태가 본 명세서에서 고체 또는 액체로 간주되는 형태 내에 포함된다.

[0481]

경구 투여를 위한 고체 조성물로서, 약학 조성물은 분말, 과립, 타정된 정제, 알약, 캡슐, 츄잉검, 웨이퍼 등의 형태로 제형화될 수 있다. 그러한 고체 조성물은 전형적으로 하나 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 것이다. 또한, 다음 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제 가령 카르복시메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 마이크로결정형 셀룰로오스, 검 트래거캔스 또는 젤라틴; 부형제 가령 전분, 락토스 또는 엑스트린, 붕해제 가령 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔, 옥수수 전분 등; 활택제 가령 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스; 활택제 가령 콜로이드성 이산화규소; 감미제 가령 수크로스 또는 사카린; 착향제 가령 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향; 및 착색제.

[0482]

약학 조성물이 캡슐, 예를 들면, 젤라틴 캡슐의 형태로 되는 경우, 이는 상기 제형의 재료 외에도, 액체 담체 가령 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일을 함유할 수 있다.

[0483]

본 개시의 약학 조성물은 액체, 예를 들면 엘릿거, 시럽, 용액, 에멀젼 또는 혼탁액의 형태일 수 있다. 두 가지 예로서, 액체는 경구 투여용 또는 주사 송달용일 수 있다. 경구 투여를 의도한 경우, 본 개시의 약학 조성물은 전형적으로 본 화합물 외에도, 하나 이상의 감미제, 보존제, 염료/착색제 및 풍미 촉진제를 함유한다. 주사로 투여하도록 의도되는 조성물에서, 하나 이상의 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 혼탁화제, 완충제, 안정화제 및 등장화제가 포함될 수 있다.

[0484]

본 개시의 액체 약학 조성물은, 이들이 용액, 혼탁액 또는 다른 유사 형태이든 간에, 다음 어쥬번트 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무균 희석제 가령 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 혼탁화 매체로 기능할 수 있는 고정된 오일 가령 합성 모노 또는 디글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항생제 가령 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제 가령 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트제 가령 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충제 가령 아

세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 및 등장화 조정을 위한 물질 가령 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 앰플, 일회용 주사기 또는 다중 용량 바이알에 담길 수 있다. 생리 식염수는 바람직한 어쥬번트다. 주사용 약학 조성물은 바람직하게는 무균이다.

[0485] 비경구 또는 경구 투여를 의도한 본 개시의 액체 약학 조성물은 적절한 투여량이 얻어지게 될 정도의 본 개시의 화합물의 양을 함유해야 한다.

[0486] 본 개시의 약학 조성물은 국소 투여를 의도할 수 있고, 이러한 경우에 담체는 적절하게 용액, 에멀젼, 연고 또는 겔 베이스를 포함할 수 있다. 베이스는, 예를 들면, 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 페트롤라툼, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀납, 광물 오일, 희석제 가령 물 및 알코올, 및 유화제 및 안정화제. 국소 투여를 위해 증점제가 약학 조성물에 포함될 수 있다. 경피 투여를 의도한 경우, 조성물은 경피 패치 또는 이온주입 장치를 포함할 수 있다.

[0487] 본 개시의 약학 조성물은 예를 들면, 직장에서 녹아 약물을 방출하는 좌제의 형태로 직장 투여를 의도할 수 있다. 직장 투여를 위한 조성물은 적절한 비자극적 부형제로서 기름기가 많은 베이스를 함유할 수 있다. 그러한 베이스는 제한없이, 라놀린, 코코아버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0488] 본 개시의 약학 조성물은 고체 또는 액체 투여 단위의 물리적 형태를 변형할 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들면, 조성물은 활성 성분 주변에 코팅 껍질을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 껍질을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이며, 예를 들면, 설탕, 셀락, 및 다른 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐 내에 주입될 수 있다.

[0489] 본 개시의 약학 조성물은 에어로졸로 투여될 수 있는 투여 단위로 제조될 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드 성질부터 압축된 패키지로 이루어진 시스템까지 아우르는 다양한 시스템을 가리키기 위해 사용된다. 송달은 액화된 또는 응축된 기체 또는 활성 성분을 전달하는 적절한 펌프 시스템에 의해 이루어질 수 있다. 본 개시의 화합물의 에어로졸은 활성 성분(들)을 송달하기 위한 단일 상, 이중-상, 또는 삼중-상 시스템으로 송달될 수 있다. 에어로졸의 송달은 함께 키트를 형성할 수 있는 필수 용기, 활성화제, 벨브, 보조용기, 등을 포함한다. 당해 분야의 숙련가는, 수없는 실험을 하지 않고도 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있을 것이다.

[0490] 본 개시의 약학 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들면, 주사 투여를 의도하는 약학 조성물은 본 개시의 화합물과 무균, 중류수를 조합하여 용액을 형성함으로써 제조될 수 있다. 계면 활성제가 균질한 용액 또는 혼탁액의 형성을 용이하게 하기 위해 부가될 수 있다. 계면활성제는 본 개시의 화합물과 공유적으로 상호작용하지 않아 수성 송달 시스템 내 화합물의 용해 또는 균질한 혼탁을 가능하게 하는 화합물이다.

[0491] 본 개시의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 치료적으로 효과적인 양으로 투여되며, 상기 양은 사용되는 특정 화합물의 활성; 대사 안정성 및 화합물의 작용 기간; 환자의 연령, 체중, 일반 건강도, 성별, 및 식이; 투여 방식 및 시간; 방출 속도; 약물 조합; 특정 장애 또는 용태의 중증도; 및 요법을 받는 개체를 비롯한 다양한 요인에 따라 달라지게 될 것이다.

[0492] 본 개시의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 유도체는 또한 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 투여 전에, 또는 후에 투여될 수 있다. 그러한 병행 요법은 본 개시의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 활성 물질을 함유하는 단일 약학 투여 제형의 투여, 뿐만 아니라 본 개시의 화합물 및 각각의 활성 물질을 개별적인 약학 투여 제형으로 각기 투여하는 것을 포함한다. 예를 들면, 본 개시의 화합물 및 다른 활성 물질은 환자에게 단일 경구 투여 조성물 가령 정제 또는 캡슐 내에서 함께 투여되거나, 각각의 물질이 별개의 경구 투여 제형으로 투여될 수 있다. 별개의 투여 제형이 사용되는 경우에, 본 개시의 화합물 및 하나 이상의 추가적인 활성 물질은 본질적으로 동일한 시점에, 즉, 동시에, 또는 별도로 서로 시차가 있도록, 즉, 연속적으로 투여될 수 있고; 병행 요법은 이를 계획 모두를 포함하는 것으로 이해된다.

[0493] 본 명세서에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수의 조합은 오직 그러한 구성이 안정한 화합물을 생성할 경우에만 허용됨이 이해된다.

[0494] 또한 당해 분야의 숙련가는 본 명세서에 기술된 합성 과정에서 중간체 화합물의 관능기가 적절한 보호기에 의해 보호될 필요가 있음을 이해할 것이다. 그러한 관능기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카르복실산을 포함한다. 상기 기술된 바와 같이, 하이드록시를 위한 적절한 보호기는 트리알킬실릴 또는 디아릴알킬실릴 (예를 들면, t-부틸디메틸실릴, t-부틸디페닐실릴 또는 트리메틸실릴), 테트라하이드로파라닐, 벤질, 등을 포함하고, 아미노, 아미디노 및 구아니디노를 위한 적절한 보호기는 t-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 등을 포함한다. 머캅토

를 위한 적절한 보호기는  $-C(O)-R''$  (여기서  $R''$ 는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬),  $p$ -메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카르복실산을 위한 적절한 보호기는 알킬, 아릴 또는 아릴알킬 에스테르를 포함한다. 보호기는 당해 분야의 기술자에게 공지이고 본 명세서에 기술된 바와 같은 표준 기술에 따라 부가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 Green, T.W. 및 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3판, Wiley에 상세하게 기술되어 있다. 당해 분야의 숙련가는 이해할 바와 같이, 보호기는 또한 중합체 수지 가령 Wang 수지, Rink 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0495] 또한 당해 분야의 숙련가는, 비록 본 개시의 화합물의 보호된 유도체가 그 자체로는 약리학적 활성을 보유하지 않을 수 있지만, 포유동물에게 투여되고 그 후에 체내에서 대사되면 약리학적으로 활성인 본 개시의 화합물을 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 그러한 유도체는 그러므로 "프로드러그"라고 기술될 수 있다. 본 개시의 화합물의 모든 프로드러그가 본 개시의 범위 내에 포함된다.

[0496] 추가로, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 개시의 화합물은 당해 분야의 기술자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산으로 처리되면 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 본 개시의 화합물의 염은 표준 기술에 의해 이들의 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

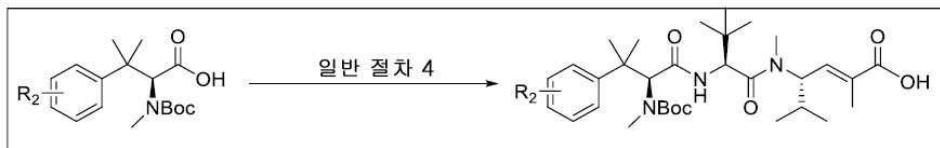
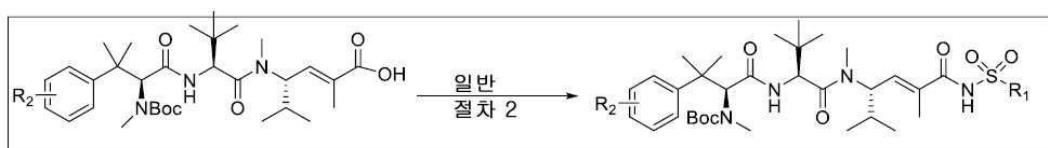
[0497] 하기의 실시예는 본 개시의 화합물, 즉, 구조 (I), (Ia), (Ib), (VI), 및 (VII)의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당해 분야의 기술자는 유사한 방법에 의해 또는 당해 분야의 기술자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수도 있을 것임이 이해된다. 또한 당해 분야의 기술자는 하기 기술된 것과 유사한 방식으로, 적절한 출발 성분을 이용하고 필요한 대로 합성의 변수들을 변형함으로써 하기에 구체적으로 예시되지 않은 구조 (I), (Ia), (Ib), (VI) 또는 (VII)의 다른 화합물을 제조할 수도 있을 것임이 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 공급처 가령 Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, 및 Fluorochem USA, 등으로부터 입수되거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 출처 (예를 들면, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5판 (Wiley, December 2000))에 따라 또는 본 명세서에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0498] 하기의 실시예는 예시의 목적으로 제공되며, 제한하는 것이 아니다.

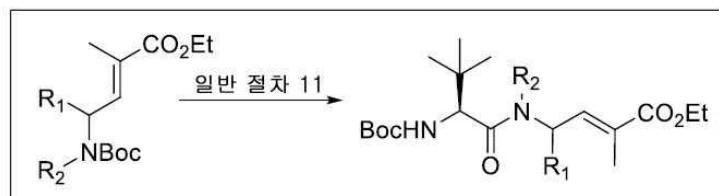
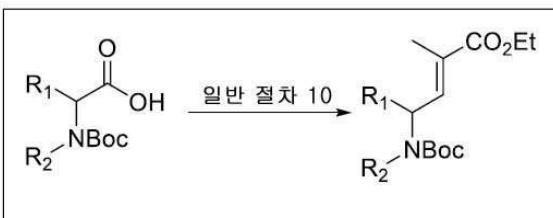
[0499] 실시예

[0500] 일반 합성 도식

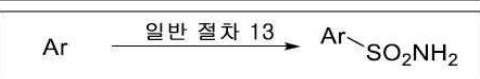
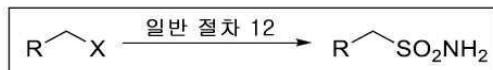
[0501] 일반 도식



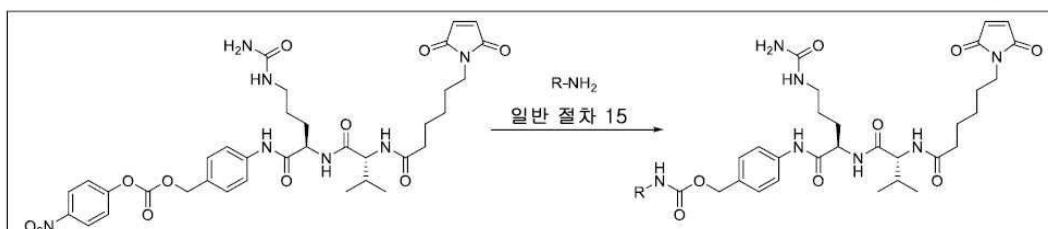
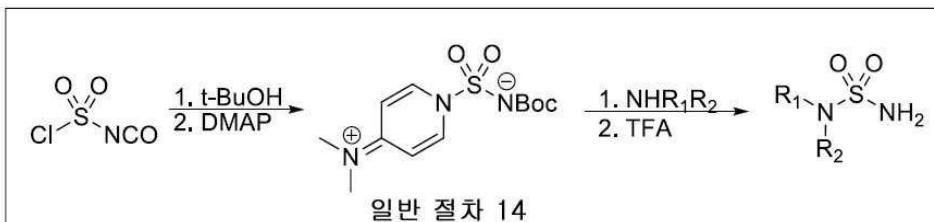
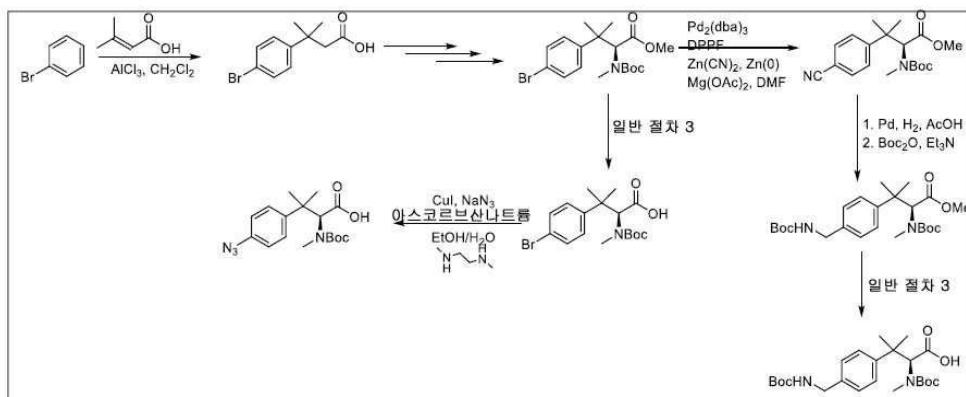
[0502]



[0503]



[0504]



[0505]

일반 절차 1 - 트리플루오로아세트아미드 배치

[0507]

1,4-디옥산 내 아민의 교반된 혼탁액에 트리플루오로아세트산 무수물 (1.1 당량)을 부가하였다. 반응 혼합물이 혼탁액에서 용액으로 전환되었고 다시 혼탁액이 되었다. 반응의 진행을 완료에 대하여 TLC 및/또는 HPLC-MS로 관찰하였다. 출발 물질이 전부 소진되면, 반응물을 헥산 또는 디에틸 에테르로 희석하고, Buchner 깔대기에서 여과하고 생성된 고체를 감압 하에 건조시켜 순수한 트리플루오로아세트아미드를 얻었다.

[0508]

일반 절차 2 - DCC/DMAP 매개 N-아실 셀론아미드 형성

- [0509] 디클로로메탄 내 산의 교반된 용액에 셀폰아미드의 용액 (1.3 당량, 디클로로메탄 내, *N,N*-디메틸포름아미드, 또는 필요한 경우 이들의 혼합물)을 부가하였다. 디사이클로헥실카르보디이미드 (1.2 당량)을 부가하고 이후 *N,N*-디메틸아미노페리딘 (1.2 당량)을 부가하였다. 반응의 경과를 HPLC-MS로 관찰하고 (전형적으로 16 h) 및 과량의 부산물은 디에틸 에테르를 부가하여 침전시킬 수 있었다. 고체를 여과하여 제거하고 1:1 디에틸 에테르/디클로로메탄으로 세척하였다. 조합된 유기층을 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 또는 임의로 분취-HPLC로 정제하여 요망되는 *N*-아실 셀폰아미드를 얻었다.
- [0510] **일반 절차 3 - 일반적인 비누화**
- [0511] 1,4-디옥산 또는 메탄올 내에 구조체를 함유하는 트리플루오로아세트아미드 또는 에스테르의 용액에 리튬 하이드록사이드 (10 당량) 및 물 (10% v/v)을 부가하였다. 반응물을 실온에서 교반되게 하거나 또는 임의로 50°C까지 가열하였다. 반응의 경과를 HPLC-MS로 관찰하였다. 완료시, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고, 수성층을 필요한 경우 pH 조절하고 차례로 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기상을 수집하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 반응 생성물은 "그 자체"로 사용하거나 필요한대로 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다.
- [0512] **일반 절차 4 - HATU 매개 웹티드 결합 형성**
- [0513] 최소량의 디클로로메탄 또는 *N,N*-디메틸포름아미드 또는 이들의 혼합물 내의 카르복실산의 교반된 용액에, 0°C에서 HATU (당량) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (4 당량)을 부가하였다. 짧은 유도 기간 (5-20분) 동안 교반을 지속하고 그 시점에 반응물에 디클로로메탄 내 아민의 용액을 투입하였다. 반응물을 실온까지 가온되게 하고 진행을 HPLC-MS로 관찰하였다. 완료시, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고 잔여 물질을 실리카겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC로 정제하여 적절한 순도의 아미드를 얻었다.
- [0514] **일반 절차 7 - Boc 기 제거**
- [0515] 디클로로메탄 내 Boc-보호된 구조체의 용액에 10% v/v 트리플루오로아세트산을 부가하였다. 반응의 경과를 HPLC-MS로 관찰하였다. 완료시, 모든 휘발성 물질을 감압 하에 제거하였다. 잔여 물질을 역상 HPLC, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 또는 차가운 메탄올/디클로로메탄/디에틸 에테르의 혼합물로부터 침전시켜 정제하였다.
- [0516] **일반 절차 8 - Pd-촉매된 Suzuki 교차 커플링**
- [0517] THF 내 아릴 브로마이드, 아릴 (또는 알케닐) 보론산 (1.5 당량), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 mol %), 2-(디-*tert*-부틸포스피노)바이페닐 (20 mol %), 및 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 당량)의 혼탁액을 N<sub>2</sub> 하에 주변 온도에서 16 h 동안 (또는 50°C에서 2 h 동안) 교반하였다. 생성된 갈색 반응 혼합물을 에테르로 희석하고 1M NaOH (3x)로 세척하였다. 수성 세척물을 조합하고 에테르 (2x)로 추출하였다. 유기물을 조합하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼합물로 용출)를 통해 정제하여 교차-연결된 생성물을 얻었다.
- [0518] **일반 절차 9 - Cu-촉매된 Ullman 교차 커플링 (메톡시 배치)**
- [0519] 아릴 브로마이드, CuBr (20 mol %), NaOMe (20 당량, MeOH 내 4.9M), 및 EtOAc (1.5 당량)의 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 95°C에서 16 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석하고 차가운 (0°C) 교반 중인 1M 시트르산에 쏟았다. 10분간 교반한 후에, 혼합물을 EtOAc (4x)로 추출하였다. 유기물을 조합하고, H<sub>2</sub>O (2x) 및 염수 (1x)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 생성물은 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [0520] **일반 절차 10 - 비닐위치 아미노 에스테르 합성**
- [0521] Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199에 기술된 바와 같은 Weinreb 아미드 합성, 환원 및 이후의 이의 올레핀화에 관한 절차를 변형없이 요망되는 시판 아미노산에 사용하였다.
- [0522] **일반 절차 11 - Boc-t-류신-(Me)-비닐위치 아미노산의 생성**
- [0523] Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199에 기술된 절차에 따라 변형없이 비닐위치 아미노 에스테르를 탈보호시키고 Boc-t-류신에 연결하였다.
- [0524] **일반 절차 12 - 알킬 할라이드로부터의 셀폰아미드 형성**

[0525] 2:1 H<sub>2</sub>O/EtOH 내 요망되는 알킬 할라이드의 혼탁액에 아황산나트륨 (1.2 당량)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 6-24h 동안 가열하여 환류시켰다. 반응물을 이후 실온까지 냉각시키고, 용매를 감압하에 제거하여 에탄올을 제거하고 생성물을 침전시켰다. 알킬설폰산나트륨을 여과하고, 수집하고 진공에서 건조하였다. 이들 고체를 이후 디클로로메탄 내에 혼탁시키고 아인산 펜타클로라이드 (2 당량)를 교반하면서 부가하였다. 생성된 혼탁액을 2 h 동안 가열하여 환류시키고 실온까지 냉각되게 하였다. 반응물을 이후 0°C까지 냉각시키고 물을 점적하여 부가하여 과량의 아인산 펜타클로라이드를 소진했다. 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 요망되는 설폰아미드를 얻었다. 그렇게 유도한 클로라이드를 나중에 THF에 용해시키고 0°C에서 교반중인 농축된 암모늄 하이드록사이드의 수용액에 점적하여 부가하였다. 부가가 완료되면, 반응물을 감압 하에 농축하고 물 및 에틸 아세테이트로 회석하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 요망되는 설폰아미드를 추후 사용을 위해 충분한 순도로 얻었다.

#### 일반 절차 13 - 치환된 아릴 화합물로부터의 설폰아미드 형성

[0527] 클로로포름 내 요망되는 아릴 치환된 화합물의 교반된 혼합물에 클로로설폰산 (4 당량)을 부가하였다. 반응물을 70°C까지 1 h 동안 가열하고 실온까지 냉각되게 하였다. 티오닐 클로라이드 (2 당량)를 부가하고 반응물을 다시 70°C까지 1 h 동안 가열하였다. 반응 용기의 내용물을 감압 하에 농축하여 오일을 얻고 이를 나중에 톨루엔에 두 차례 용해하고 감압 하에 농축하여 잔여 산을 제거하였다. 잔여 물질을 THF에 용해시키고 점적하여 부가하고 0°C에서 교반중인 농축된 암모늄 하이드록사이드의 용액에 점적하여 부가하였다. 부가가 완료되면, 반응물을 감압 하에 농축하고 잔사를 에틸 아세테이트와 물 사이로 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 요망되는 페닐설폰아미드를 추후 사용을 위해 적당한 순도로 얻었다.

#### 일반 절차 14 - 설팜아미드 형성

[0529] 요망되는 설팜아미드를 생성하기 위해 사용한 절차는 Winum, J.-Y. et al., Org Lett, 2001, 3(14), 2241-2243로부터 채택하였다.

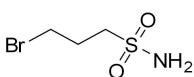
#### 일반 절차 15 - MC-VC-PABC-독소의 제조

[0531] 적절한 중간체 아민 또는 아닐린 DMF (~90 mg/mL)에 취하고, 여기에 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 (0.3 당량), 이후 상업적으로 입수한 MC-VC-PABC-PNP (4-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-페롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 4-니트로페닐 카르보네이트) (1.3 당량)를 Firestone, et al. US6214345에 기술된 바와 같이 부가한 후 피리딘 (25 당량)을 부가하였다. 빛에서 보호하기 위해 반응물을 가리고 주변 온도에서 24 내지 48 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 혼합물을 농축하고 미정제 물질에 곧바로 플래시 크로마토그래피를 수행하여 정제할 수 있거나, 대안적으로 적절한 부피를 위해 DMSO로 회석하고 곧바로 분취 HPLC에 주입하여 순수한 MC-VC-PABC-R 구조체를 얻을 수 있다.

[0532] 모든 설폰아미드 및 설팜아미드 또는 전구체부터 하기 절차에서 사용되는 원료까지 이들은 상업적으로 구매하고 필요한 경우, 사용에 적절하게 되도록 조작하였다. 특히, 하기에서 달리 언급하지 않는 경우 시판되는 출발 물질을 처리하기 위해 일반 절차 1, 12, 13 및 14를 사용하였다. 본 명세서에서 개시된 화합물을 함유하는 N-아실 설폰아미드의 설팜아미드 유사체는 본 명세서의 교시 및 당해 분야의 지식을 기초로 하여 당해 분야의 숙련가에 의해 합성 될 수 있으며, 이는 본 발명의 범위에 포함된다.

#### 대표적인 화합물

#### 실시예 1



[0535]

#### 3-브로모프로판-1-설폰아미드

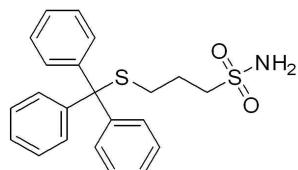
[0537] 물 (2.8 mL) 내 칼륨 브로마이드 (1.904g)의 교반된 슬러리에 1,3-프로판설폰을 부가하였다. 반응물을 교반하면서 60°C까지 1 h 동안 가열하고 실온까지 냉각되게 하였다. 에탄올 (~45 mL)을 교반하면서 부가하고 침전물을 형성하였다. 혼탁액을 Buchner 깔대기로 여과하고 고체를 수집하고 고진공 하에 밤새 건조하여 칼륨 3-브로모프로판-1-설포네이트 (2.90 g, 12.0mmol)를 백색 고체로서 얻었다.

[0538] 상기 고체를 교반 바가 구비된 등근 바닥 플라스크에 부가하였다. 아인산 펜타클로라이드 (3.22g, 1.3 당량)를

단번에 부가하고 플라스크를 부드럽게 흔들어 고체를 혼합하였다. 기체가 형성되는 것을 관찰하였고 고체는 약하게 녹았다. 물 한 방울을 혼합물에 부가한 후 기체의 격렬한 발생을 관찰하였고, 반응 혼합물의 더욱 분명한 용해를 관찰하였다. 플라스크를 70°C의 오일욕에 담그고 용해된 혼합물을 가능하면 균질하게 만들기 위해 조작하였다. 가열 10 분 후에, 플라스크를 실온까지 냉각되게 하고 얼음(~60 mL) 및 디에틸 에테르 (~80 mL)를 충전하고 격렬하게 교반하였다. 이상성 혼합물을 분리 깔대기로 옮기고, 유기층을 염수로 세척하고, 이후 MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고 ~25mL의 총 부피까지 농축하였다. 에테르성 충을 100 mL 등근 바닥 플라스크에 부가하고, 교반 바를 도입하고 플라스크를 얼음욕에서 0oC까지 냉각하였다. 암모니아 (NH<sub>4</sub>OH, 28% 수성, 5mL)을 격렬하게 교반하며 부가하고 에멀젼을 형성시켰다. 에멀젼이 안정된 후, 염수 (~20 mL) 및 디에틸 에테르 (~20 mL)를 부가하고 혼합물을 분리 깔대기로 옮겼다. 유기상을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고 농축하여 표제 화합물을 세워두었을 때 고체화되는 빽빽한 시럽으로 얻었다 (0.782g).

[0539] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 2.24 (p, 2H, J = 6.5 Hz), 3.12 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 3.66 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 6.91 (s, 2H).

#### [0540] 실시예 2



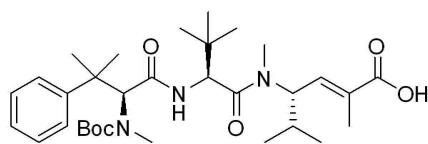
[0541]

[0542] 3-(트리틸티오)프로판-1-설폰아미드

[0543] N,N-디메틸 포름아미드 내 트리페닐메탄티올 (0.276g)의 교반된 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (0.04g, 1 당량)를 부가하였다. 거품이 가라앉은 후에, 3-브로모프로판스-1-설폰아미드 (0.100g, 0.5 당량)를 단일 용량의 고체로서 부가하고 반응을 실온까지 가온되게 하였다. 반응의 진행을 HPLC-MS 및 TLC(헥산 내 40% EtOAc)로 관찰하였다. 2 h 후에, 반응을 물 (~0.5 mL)로 퀸칭하고 고-진공에서 회전농축기(rotovap)로 농축하였다. 생성된 오일을 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배하고, 분리 깔대기로 옮기고 유기상을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 농축하고 플래시 크로마토그래피 (헥산 내 5-50% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물 (0.135g)을 백색 결정형 고체로서 얻었다.

[0544] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD3OD) δ (ppm) = 1.77-1.85 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.95-2.99 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 7.22-7.33 (m, 9H), 7.40-7.45 (m, 6H)

#### [0545] 실시예 3

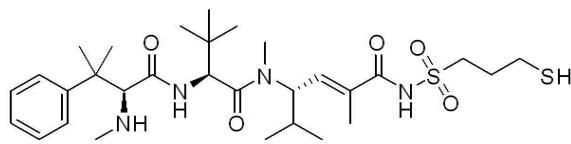


[0546]

[0547] (6S,9S,12S,E)-9-tert-부틸-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-페닐프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오익산

[0548] Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199에 따라 합성하였다.

#### [0549] 실시예 4



[0550]

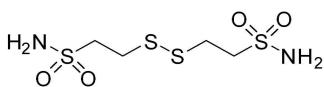
[0551] (S,E)-N-(3-머캅토프로필설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드 (화합물 A)

[0552] 실시예 4를 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 2 및 3으로부터, 절차 9에 대한 트리-이소프로입실란 (2당량)을 포함하여 제조하였다.

[0553]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD3OD)  $\delta$  (ppm) = 0.88 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 0.94 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 1.08 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.94 (d, 3H,  $J$  = 1.29 Hz), 2.03-2.16 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.67 (t, 2H,  $J$  = 9.76 Hz), 3.16 (s, 3H), 3.46-3.50 (m, 2H), 4.08 (br s, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.07 (t, 1H,  $J$  = 10.0 Hz), 6.59 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H).

[0554] 상기 기술된 방법을 사용하여 하기 유사 화합물을 생성하였다.

[0555] 실시예 5

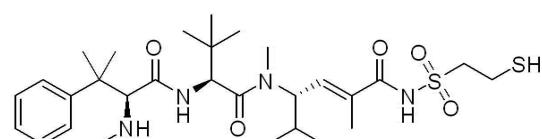


[0556]

[0557] 2,2'-디설판디일디에탄설퐁아미드

Lemaire, H. 및 Rieger, M in J. Org. Chem., 1961, 1330-1331에 기술된 바와 같이 합성하였다.

[0559] 실시예 6



[0560]

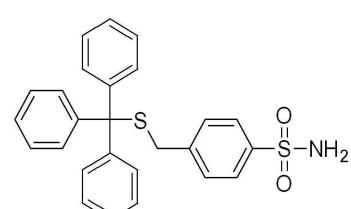
(S,E)-N-(2-머캡토-2-엔-1-일)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드 (화합물 B)

[0562] 디클로로메탄 (4 mL) 내 (6S,9S,12S,E)-9-tert-부틸-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-페닐프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오익산 (0.138g, 2.4 당량)의 용액에 2,2'-디설판디일디에탄설퐁아미드 (0.028g), 디-이소프로필카르보다이미드 (0.044 mL, 2.4 당량) 및 N,N-디메틸파리딘 (0.034g, 2.8 당량)을 부가하였다. 교반을 16 h 동안 지속하였고 그 시점에 TLC 분석 (70/30  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{헥산}$  내 5% MeOH (5% AcOH 함유))은 디설판디설퐁아미드의 완전한 소비를 표시하였다. 반응물을 헥산 (~5 mL)으로 회석하고, 여과하여 고체를 제거하고, 농축하고 생성된 오일을 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

[0563] 크로마토그래피로 정제된 물질을 이후 디클로로메탄 (3 mL)에 용해하고, 교반 바를 도입하고, 이후 트리플루오로아세트산 (0.60 mL) 및 트리-이소프로필실란 (0.20 mL)을 부가하였다. 혼합물이 즉시 황색이 되었고, 5분이 경과하여 색상은 탈색되고 상기 물질이 요망되는 생성물로 전환되는 것을 HPLC-MS로 관찰하였다. 완전한 전환 시, 반응물을 건조될 때까지 농축하고 잔사를 플래시 크로마토그래피 (80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{헥산}$  내 0-15% MeOH (5% AcOH 함유))로 정제하였다. HPLC-MS가 이 단리물이 유리 티올 및 디설판아미드의 혼합물인 것을 표시하였다.

[0564]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD3OD)  $\delta$  (ppm) = 0.88 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 0.93 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz), 1.07 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.91-2.05 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 2.67 (t, 2H,  $J$  = 9.76 Hz), 3.07-3.18 (m, 5H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.85 (s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.09 (t, 1H,  $J$  = 10.0 Hz), 6.76 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.49-7.5s (m, 2H).  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 598.15 amu; 측정값  $m/z$  = 598.16.

[0565] 실시예 7



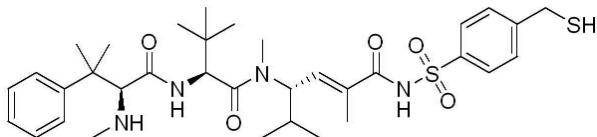
[0566]

[0567] 4-(트리틸티오메틸)벤젠설폰아미드

[0568] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 내 트리페닐메탄티올 (0.276g, 2당량)의 교반된 용액에 0°C에서 수소화나트륨 (광물 오일 내 60% w/w 분산물, 0.04g, 2 당량)을 부가하였다. 거품이 가라앉으면, 4-(브로모메틸)벤젠설폰아미드 (0.125g, 1 당량)를 단일 용량으로 부가하고 반응을 실온까지 가온되게 하였다. 20분에 HPLC-MS가 전환의 완료를 표시하였다. 반응물을 아세트산 (~0.2 mL)으로 퀸칭하고, 건조될 때까지 진공에서 농축하고 이어서 잔사를 에틸 아세테이트 및 염수 사이에 분배하였다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>상에서 건조하고, 여과하고, 농축하고 플래시 크로마토그래피 (헥산 내 0~50% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 요망되는 물질을 함유하는 분획을 건조될 때까지 농축하여 요망되는 화합물을 무색의 고체로 얻었다 (0.200g).

[0569] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ (ppm) = 3.38 (s, 2H), 7.24~7.35 (m, 7H), 7.36~7.44 (m, 12H), 7.67~7.73 (m, 2H)

[0570] 실시예 8



[0571]

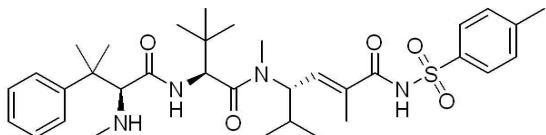
[0572] (S,E)-N-(4-(머캅토메틸)페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드 (화합물 C).

[0573] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 7로부터 제조하였다.

[0574] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD3OD) δ (ppm) = 0.88 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 0.91 (d, 3H, J = 6.2 Hz), 1.06 (s, 9H), 1.38 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.99~2.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, J = 9.76 Hz), 3.14 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), HH 4.10 (br s, 1H), 4.93 (s, 1H), 5.00 (t, 1H, J = 10.0 Hz), 6.54 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.30~7.51 (m, 5H), 7.52~7.58 (m, 2H), 7.90~7.97 (m, 2H). C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 계산값 [M+H]<sup>+</sup> = 659.25 amu; 측정값 m/z = 659.37.

[0575]

실시예 9



[0576]

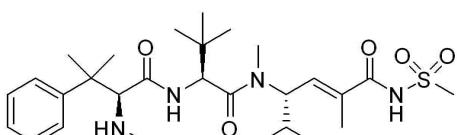
[0577] (S,E)-2,5-디메틸-N-토실-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드 (화합물 D).

[0578] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 토실설폰아미드로부터 제조하였다.

[0579] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD3OD) δ (ppm) = 0.88~0.94 (m, 6H), 1.06 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 2.02~2.11 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), HH 4.35 (s, 1H), 4.89~4.99 (m, 2H), 6.48 (d, 1H, J = 9.5 Hz), 7.30~7.43 (m, 4H), 7.43~7.50 (m, 2H), 7.51~7.57 (m, 2H). C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 [M+H]<sup>+</sup> = 627.15 amu; 측정값 m/z = 627.31.

[0580]

실시예 10



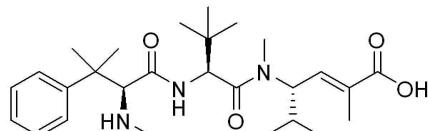
[0581]

[0582] (S,E)-2,5-디메틸-N-(메틸설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부

## 탄아미도)헥스-2-엔아미드 (화합물 E)

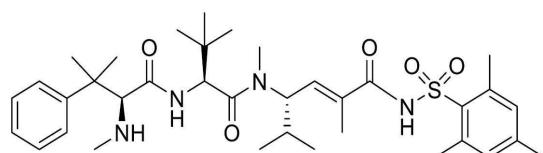
[0583] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 메탄설폰아미드로부터 제조하였다.

[0584]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CD3OD)  $\delta$  (ppm) = 0.87-0.98 (3H, m, 6H), 1.09 (s, 9H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.67 (t, 2H,  $J$  = 9.76 Hz), 3.18 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 4.38 (s, 1H), 4.94 (d, 1H,  $J$  = 8.2 Hz), 5.07 (t, 1H,  $J$  = 10.0 Hz), 6.54 (d, 1H,  $J$  = 9.5 Hz), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.40-7.51 (m, 2H), 7.51-7.59 (m, 2H).  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 551.30 amu; 측정값 m/z = 551.34.

실시예 11

[0586] [0587] (S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-에노산 (화합물 F)

[0588] 표제 화합물을 Nieman et al. in J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199에 기술된 바와 같은 방법을 이용하여 합성하였다.

실시예 12

화학식 :  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$   
정확한 분자량 : 654.38

[0589]

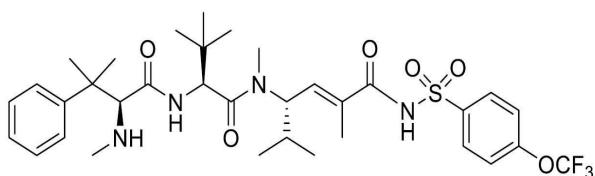
[0590] (12)

[0591] [0592] (S,E)-N-(메시틸설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0593] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 메시틸설폰아미드로부터 제조하였다.

[0594]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.50 (d,  $J$  = 6 Hz, 1H), 5.06 - 4.91 (m, 3H), 4.34 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.68 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (m, 6.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.09-1.04 (m,  $J$  = 16.8 Hz, 10H), 0.92 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 6H).

[0595]  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 654.38 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 655.03

실시예 13

화학식 :  $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$   
정확한 분자량 : 696.32

[0596]

[0597] (13)

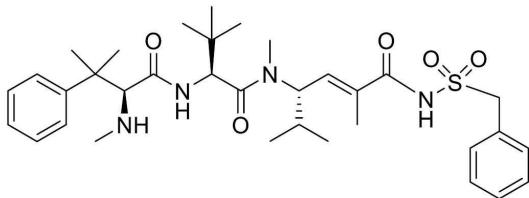
[0599] (S,E)-2,5-디메틸-N-(4-(트리플루오로메톡시)페닐설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0600] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-트리플루오로메톡시페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0601]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  8.16 (dd,  $J = 8.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.69 – 7.28 (m, 4H), 6.52 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.92 (s, 0H), 4.35 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.05 (ddd,  $J = 15.9, 10.9, 3.7$  Hz, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.36 (s, 1H), 1.07 (s, 4H), 0.91 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H).

[0602] C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 696.32 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 697.26

[0603] 실시예 14



화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 626.35

[0604]

(14)

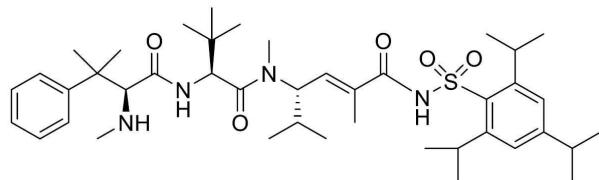
[0606] (S,E)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0607] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0608]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.38 (brs, 6H), 6.39 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.06 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.06–1.95 (m, 4H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 6.2$  Hz, 6H).

[0609] C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 626.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 626.99

[0610] 실시예 15



화학식 : C<sub>42</sub>H<sub>66</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 738.48

[0611]

(15)

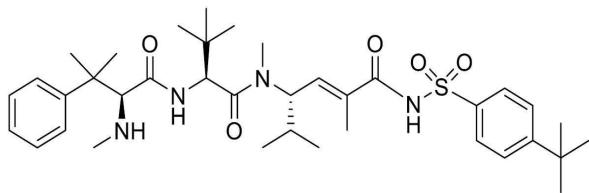
[0613] (S,E)-2,5-디메틸-N-(2,4,6-트리이소프로필페닐설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0614] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2,4,6-트리-이소프로필페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0615]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.50 (dd,  $J = 9.6, 1.8$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.94 (dd,  $J = 14.3, 7.4$  Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.90 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.48 (s, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.33 – 1.22 (m, 18H), 1.11 (s, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 7H).

[0616] C42H66N4O5S 계산값 m/z = 738.48 측정값 [M+H]+ = 738.10

[0617] 실시예 16



화학식 : C<sub>37</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 668.40

[0618]

(16)

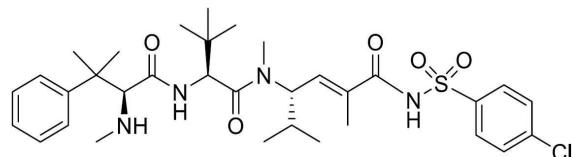
[0620] (S,E)-N-(4-tert-부틸페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0621] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-tert부틸페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0622] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 7.37 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 9.6, 1.8 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 10H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (t, J = 6.2 Hz, 7H).

[0623] C42H66N4O5S 계산값 m/z = 668.40 측정값 [M+H]+ = 669.28

[0624] 실시예 17



화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 646.30

[0625]

(17)

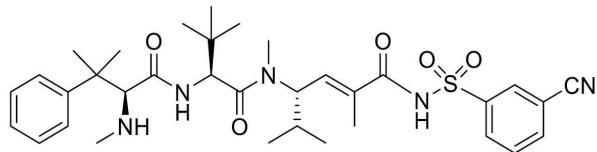
[0627] (S,E)-N-(4-클로로페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0628] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-클로로페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0629] 1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.50 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.9, 9.1 Hz, 2H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.5, 4.6 Hz, 7H).

[0630] C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 646.30 측정값 [M+H]+ = 647.20

[0631]

실시예 18

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 637.33

[0632]

(18)

[0634]

(S,E)-N-(3-시아노페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0635]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 3-시아노페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

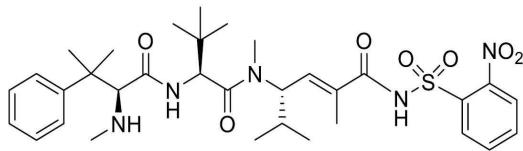
[0636]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 (dt, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 1H), 7.75 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 6.55 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.15 – 1.98 (m, 2H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 6.6, 3.9 Hz, 7H).

[0637]

C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 637.33 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 638.00

[0638]

실시예 19

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S  
정확한 분자량 : 657.32

[0639]

(19)

[0641]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(2-나트로페닐설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0642]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-나트로페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

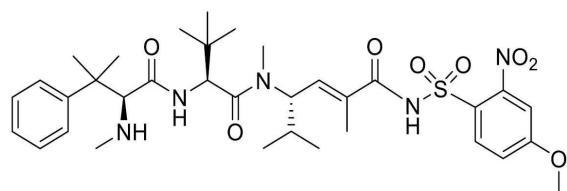
[0643]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.36 – 8.27 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 5.9, 3.8 Hz, 3H), 7.61 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.97 – 0.86 (m, 6H).

[0644]

C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 657.32 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 658.21

[0645]

실시예 20

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S  
정확한 분자량 : 687.33

[0646]

(20)

[0648]

(S,E)-N-(4-메톡시-2-니트로페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0649]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-니트로-4-메톡시페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

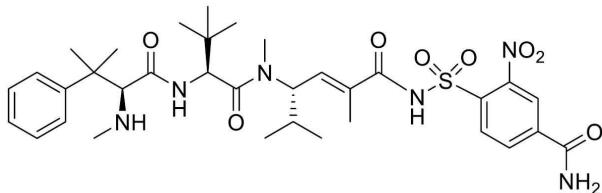
[0650]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.25 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13 – 2.02 (m, 1H), 1.89 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.11 (s, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.99 – 0.88 (m, 6H).

[0651]

C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>8</sub>S 계산값 m/z = 687.33 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 689.23

[0652]

실시예 21

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S  
정확한 분자량 : 700.33

[0653]

(21)

[0655]

4-(N-((S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-에노일)설파모일)-3-니트로벤자미드

[0656]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 3-니트로-4-설파모일벤자미드로부터 제조하였다.

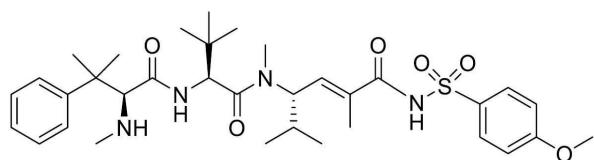
[0657]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.70 – 6.57 (m, 1H), 5.04 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 (ddd, J = 10.3, 7.4, 5.5 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 14.7, 6.8 Hz, 6H).

[0658]

C<sub>34</sub>H<sub>48</sub>N<sub>6</sub>O<sub>8</sub>S 계산값 m/z = 700.33 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 701.28

[0659]

실시예 22

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 642.35

[0660]

[0661] (22)

[0662] (S,E)-N-(4-메톡시페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

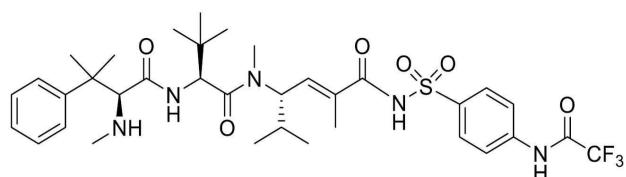
[0663]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-메톡시페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0664]

1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.10 – 1.99 (m, 2H), 1.86 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.94 – 0.84 (m, 6H).

[0665]

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 642.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 643.31[0666] 실시예 23

화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 723.33

[0667]

[0668] (23)

[0669] (S,E)-2,5-디메틸-N-(4-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐설포닐)-4-((S)-N,N,N-trimethyl-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0670]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

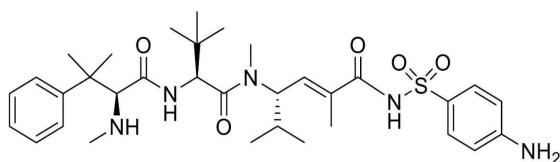
[0671]

1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.1, 6.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.13 – 1.96 (m, 2H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 6H).

[0672]

C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 723.33 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 724.08

[0673]

실시예 24

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 627.35

[0674]

(24)

[0676]

(S,E)-N-(4-아미노페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0677]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

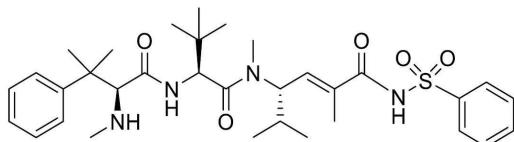
[0678]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.44 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.16 – 2.00 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[0679]

C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 627.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 628.35

[0680]

실시예 25

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 612.33

[0681]

(25)

[0683]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(페닐설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0684]

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

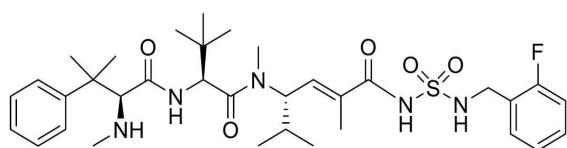
[0685]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.06 – 7.95 (m, 2H), 7.63 – 7.40 (m, 8H), 7.40 – 7.30 (m, 1H), 6.53 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.95 (m, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.09 – 1.95 (m, 1H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 11.9, 6.5 Hz, 7H).

[0686]

C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 612.33 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 613.06

[0687]

실시예 26

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 659.35

[0688]

(26)

[0689]

(S,E)-N-(N-(2-플루오로벤질)설파모일)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0691]

2-플루오로벤질설팜아미드는 일반 절차 14에 따라 2-플루오로벤질아민으로부터 제조하였고; 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7을 이용하여 실시예 3 및 2-플루오로벤질설팜아미드로부터 제조하였다.

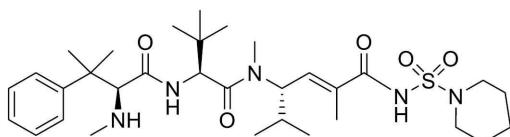
[0692]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.63 – 7.41 (m, 6H), 7.41 – 7.26 (m, 3H), 7.14 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 9.5, 8.2, 1.1 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.07 – 4.97 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 1H), 1.83 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.97 – 0.84 (m, 6H).

[0693]

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 659.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 660.28

[0694]

실시예 27

화학식 : C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 619.38

[0695]

(27)

[0697]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(피페리딘-1-일설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0698]

피페리딘-1-설폰아미드는 일반 절차 14에 따라 피페리딘으로부터 제조하였고; 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7을 이용하여 실시예 3 및 피페리딘-1-설폰아미드로부터 제조하였다.

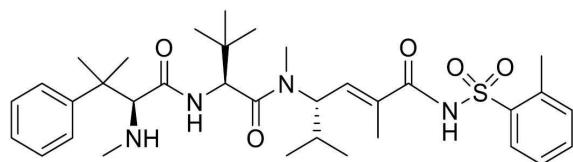
[0699]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.55 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.42 – 7.29 (m, 1H), 6.48 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.61 (ddd, J = 20.0, 10.3, 5.4 Hz, 9H), 1.49 (s, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.99 – 0.84 (m, 9H).

[0700]

C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 619.38 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 620.38

[0701]

실시예 28

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 626.35

[0702]

(28)

[0704]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(o-톨릴설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0705]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-톨루엔설폰아미드로부터 제조하였다.

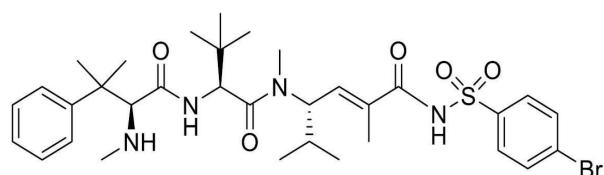
[0706]

1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.10 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.33 (m, 11H), 6.52 (dd, J = 9.6, 1.7 Hz, 1H), 5.04 – 4.90 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.3 Hz, 6H).

[0707]

C<sub>34</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 626.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 627.05

[0708]

실시예 29

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 690.25

[0709]

(29)

[0711]

(S,E)-N-(4-브로모페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0712]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-브로모페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

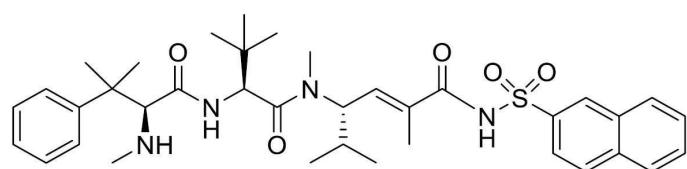
[0713]

1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.29 (m, 1H), 6.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06 (dt, J = 10.7, 6.3 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.9, 4.9 Hz, 8H).

[0714]

C<sub>33</sub>H<sub>47</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 690.25 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 691.17, 693.18

[0715]

실시예 30

화학식 : C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 662.35

[0716]

[0717] (30)

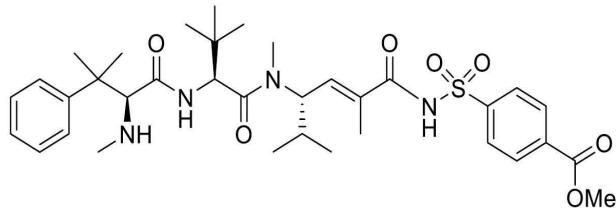
[0718] (S,E)-2,5-디메틸-N-(나프탈렌-2-일설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0719] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-나프탈렌설폰아미드로부터 제조하였다.

[0720]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  8.69 – 8.62 (m, 1H), 8.47 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 8.14 – 7.95 (m, 5H), 7.71 (dd,  $J$  = 18.4, 8.2, 6.9, 1.4 Hz, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J$  = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 9.3, 1.5 Hz, 1H), 4.92 – 4.87 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13 – 1.99 (m, 1H), 1.85 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.90 (dd,  $J$  = 6.6, 4.0 Hz, 6H).

[0721] C37H50N4O5S 계산값 m/z = 662.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 663.32

[0722] 실시예 31



화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S

정확한 분자량 : 670.34

[0723] (31)

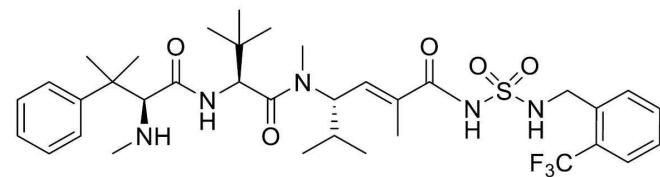
[0725] 메틸 4-(N-((S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-에노일)설파모일)벤조에이트

[0726] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-카르복시메틸페닐설폰아미드로부터 제조하였다.

[0727]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  8.24 – 8.10 (m, 4H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J$  = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 6.52 (dd,  $J$  = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.15 – 2.00 (m, 1H), 1.86 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J$  = 6.7, 3.8 Hz, 6H).

[0728] C35H50N4O7S 계산값 m/z = 670.34 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 671.10

[0729] 실시예 32



화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

정확한 분자량 : 709.35

[0730]

[0731] (32)

[0732] (S,E)-2,5-디메틸-N-(N-(2-(트리플루오로메틸)벤질)설파모일)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

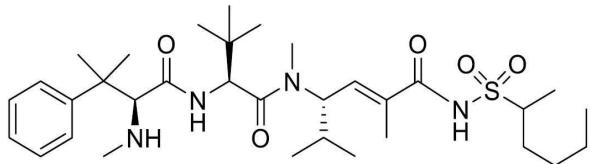
[0733] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-트리플루오로메틸벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0734]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d4)  $\delta$  7.78 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.74 – 7.67 (m, 1H), 7.64 (dd,  $J$  = 8.1, 6.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (dd,  $J$  = 8.5, 6.8 Hz, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.48 – 6.40 (m, 1H), 5.11 – 5.02 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 2H),

1.92 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.92 (dd,  $J = 9.3, 6.7$  Hz, 6H).

[0735] C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 709.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 710.02

[0736] 실시예 33



화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 620.40

[0737]

(33)

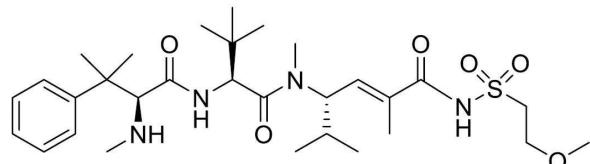
[0739] (4S,E)-N-(헥산-2-일설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0740] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 헥산-2-설폰아미드로부터 제조하였다.

[0741] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.58 – 6.50 (m, 1H), 5.05 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.84 (s, 1H), 3.65 (dt,  $J = 10.8, 4.3$  Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.09 – 1.96 (m, 2H), 1.93 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.61 – 1.27 (m, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.98 – 0.90 (m, 6H), 0.87 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H).

[0742] C<sub>33</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 620.40 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 621.55

[0743] 실시예 34



화학식 : C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 594.35

[0744]

(34)

[0746] (S,E)-N-(2-메톡시에틸설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

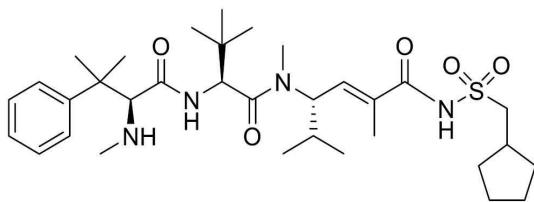
[0747] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-메톡시에탄설폰아미드로부터 제조하였다.

[0748] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.56 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.07 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.82 (t,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 3.70 (q,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.18 – 2.00 (m, 1H), 1.95 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.93 (dd,  $J = 14.8, 6.6$  Hz, 6H).

[0749] C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 594.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 595.44

[0750]

실시예 35



화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 618.38

[0751]

(35)

[0753]

(S,E)-N-(시클로펜틸메틸설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0754]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 시클로펜틸메탄설폰아미드로부터 제조하였다.

[0755]

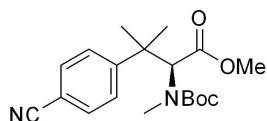
1H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.52 (dd, J = 7.0, 5.4 Hz, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 2.16 – 1.89 (m, 6H), 1.77 – 1.53 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.45 – 1.26 (m, 5H), 1.09 (s, 9H), 0.93 (dd, J = 11.3, 6.7 Hz, 6H).

[0756]

C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 618.38 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 619.54

[0757]

실시예 36



[0758]

(36)

[0760]

(S)-메틸 2-(tert-부ток시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-시아노페닐)-3-메틸부타노에이트

[0761]

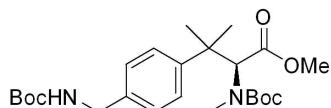
실시예 38 (0.06g, 0.15mmol)의 메틸 에스테르, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.014g, 0.015mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (0.02g, 0.25 당량), 마그네슘 아세테이트 (0.013g, 0.06mmol), 아연분말 (0.004g, 0.06mmol) 및 아연 시아니드 (0.0264g, 0.225mmol)의 혼합물에 질소 수조에서 N,N-디메틸포름아미드/물 (0.8/0.08mL)을 부가하였다. 반응물에 질소 기체로 스퍼징하고, 이후 바이알을 밀봉하고 105°C의 오일욕에 담그었다. 반응물을 밤새 교반하게 두고 실온까지 냉각되게 하였다. HPLC-MS 분석은 요망되는 생성물로의 양호한 전환을 표시하였다. 반응물을 감압하에 농축하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 혼탁시키고 생성된 혼탁액을 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내 15-25% EtOAc)로 정제하여 최종 화합물을 무색의 오일로서 얻었다 (0.036g, 69%).

[0762]

1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.69 – 7.35 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.45 – 1.25 (m, 12H).

[0763]

실시예 37



[0764]

(37)

[0766]

(S)-메틸 2-(tert-부ток시카르보닐(메틸)아미노)-3-(4-((tert-부ток시카르보닐아미노)메틸)페닐)-3-메틸부타노에이트

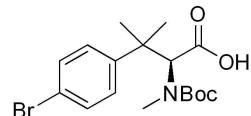
[0767]

혼합 용기에서 메탄올/아세트산 (10:1, 9 mL) 내 벤조니트릴 (0.300g, 0.87mmol)의 용액에 팔라듐 블랙을 부가하였다. 플라스크를 60psi의 수소 기체로 채우고 혼합기를 24h 동안 돌렸다. 그 시점에, 용기를 감압 하에 H<sub>2</sub>로

폐징하였다. 반응물을 메탄올로 희석하고 혼탁액을 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과액을 약한 황색의 오일로 농축하고 디클로로메탄 (5mL)에 재용해시켰다. t-부틸 디카르보네이트 (0.524g, 2.0 당량) 및 트리에틸아민 (0.846mL, 5 당량)을 0°C에서 교반하면서 용액에 부가하였다. 반응물을 3 h 동안 교반되게 하고 그 시점에 HPLC-MS가 아민의 완전한 소비를 표시했다. 반응물을 감압 하에 농축하고 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내 디에틸 에테르, 15-30%)로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로서 얻었다 (0.232g, 60%).

[0768]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 16.6, 8.0$  Hz, 2H), 7.23 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.50-1.61 (m, 6H), 1.47 (d,  $J = 15.2$  Hz, 18H).

[0769] 실시예 38



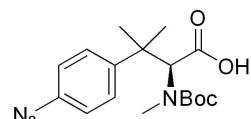
[0770] (38)

[0772] (S)-3-(4-브로모페닐)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-메틸부타노산

[0773] 1,4 디옥산 (4 mL) 내 (S)-메틸 3-(4-브로모페닐)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-메틸부타노에이트 (0.710g, 1.77mmol)의 교반된 용액에 물 (1mL) (2mL) 및 리튬하이드록사이드 일수화물 (0.367g, 8.9mmol)을 부가하였다. 반응물을 50°C까지 가열하고 완료에 대해 HPLC로 관찰하였다. 반응물을 실온까지 냉각시키고, 1M 시트르산으로 pH 3까지 산성화하고 감압 하에 거의 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를 ~20mL 에틸 아세테이트에 취하고, 염수로 세척하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 여과하고 농축하여 분석적으로 순수한 물질을 얻었고 이를 추가의 조작없이 사용하였다.

[0774]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.60 - 1.42 (m, 15H).

[0775] 실시예 39



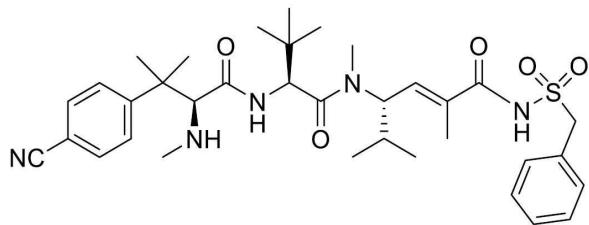
[0776] (39)

[0778] (S)-3-(4-아지도페닐)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-메틸부타노산

[0779] 자성 교반 바를 포함하는 개방 압력튜브에 실시예 38 (0.690g, 1.8mmol), 구리(I) 아이오다이드 (0.034g, 0.18mmol), 아지드화나트륨 (0.350g, 5.4mmol), N1,N2-디메틸에탄-1,2-디아민 (0.029mL, 0.27mmol), 아스코르브산나트륨 (0.036g, 0.18mmol), 수산화나트륨 (0.072g, 1.8mmol), 에탄올 (6mL) 및 물 (1mL)을 부가하였다. 혼탁액을 질소 기체로 스퍼징하고, 이후 용기를 밀봉하고 격렬하게 교반되는 105°C의 오일욕에 담그었다. 반응의 경과를 HPLC-MS로 관찰하고 24h을 경과하던 시점에 약간의 출발 물질이 남아있었다. 반응물을 에틸 아세테이트 (~20mL)로 희석하고 염수로 세척하였다. 수성층을 ~20 mL 에틸 아세테이트로 2x 추출하였다. 유기층을 조합하고,  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (헥산 내 20-65% EtOAc (2%v/v AcOH 함유))로 정제하여 표제 화합물을 무색의 오일로서 얻었다 (0.475g, 75%).

[0780]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.99 (dd,  $J = 9.0, 3.4$  Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.63 - 1.38 (m, 18H).

[0781]

실시예 40화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S

정확한 분자량 : 651.35

[0782]

## (40)

[0784]

(S,E)-N-(벤질설포닐)-4-((S)-2-((S)-3-(4-시아노페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[0785]

표제 화합물을 일반 절차 3, 4 및 7을 이용하여 실시예 36 및 (S,E)-4-((S)-2-아미노-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 제조하였다.

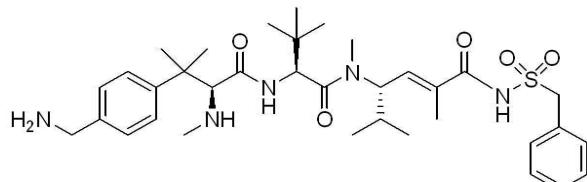
[0786]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 5H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.95 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 11.2, 4.8 Hz, 6H).

[0787]

C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 651.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 652.4

[0788]

실시예 41

[0789]

## (41)

[0791]

(S,E)-4-((S)-2-((S)-3-(4-(아미노메틸)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

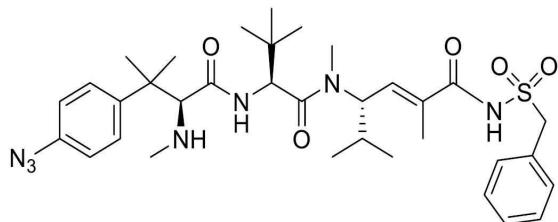
[0792]

표제 화합물을 일반 절차 3, 4 및 7을 이용하여 실시예 37 및 (S,E)-4-((S)-2-아미노-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 제조하였다.

[0793]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.63 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 3H), 7.39 (m, 2H), 6.39 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.05 – 4.97 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.98 – 0.81 (m, 6H).

[0794]

실시예 42화학식 :  $C_{34}H_{49}N_7O_5S$ 

정확한 분자량 : 667.35

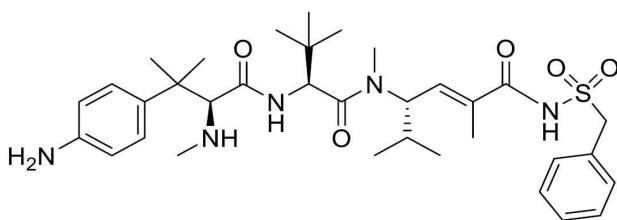
[0795]

[0796] (42)

[0797] (*S,E*)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4-아지도페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[0798] 표제 화합물을 일반 절차 4 및 7을 이용하여 실시예 39 및 (*S,E*)-4-((*S*)-2-아미노-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 제조하였다.

[0799]  $C_{34}H_{49}N_7O_5S$  계산값  $m/z = 667.35$  amu; 측정값  $[M+H]^+ = 668.4$

[0800] 실시예 43화학식 :  $C_{34}H_{51}N_5O_5S$ 

정확한 분자량 : 641.36

[0801]

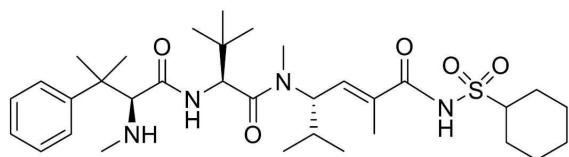
[0802] (43)

[0803] (*S,E*)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4-아미노페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[0804] 에탄올 (1.6 mL) 및 물 (0.5 mL) 내 Boc 보호된 실시예 42 (0.035g, 0.046mmol)의 교반된 용액에 아연분말 (0.015g, 0.23 mmol) 및 암모늄 클로라이드 (0.025g, 0.46mmol)를 부가하였다. 1h 후에 HPLC-MS가 출발 물질의 완전한 소비를 표시하였다. 반응물을 암모늄 하이드록사이드 (~0.1mL)로 퀸칭하고 에틸 아세테이트 (5mL)로 희석하였다. 반응물을 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트 (5mL)로 세척하고 이상성 여과액을 분리 할대기로 옮겼다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (5mL)로 두 차례 세척하고 유기상을 조합하고, 염수로 세척하고,  $MgSO_4$  상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 반응 생성물을 실리카겔 크로마토그래피 ( $CH_2Cl_2$  내 5-15% MeOH)로 정제하여 Boc 보호된 중간체를 무색 유리 (0.027g, 66%)로서 얻었다. 중간체를 일반 절차 7에 따라 탈보호하여 표제 화합물을 얻었다.

[0805]  $C_{34}H_{51}N_5O_5S$  계산값  $m/z = 641.36$  amu; 측정값  $[M+H]^+ = 642.4$

[0806]

실시예 44

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 618.38

[0807]

[0808] (44)

[0809]

(S,E)-N-(시클로헥실설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0810]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 시클로헥실설폰아미드로부터 제조하였다.

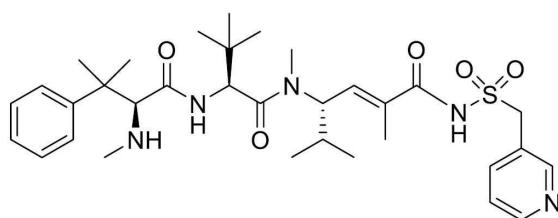
[0811]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 – 6.50 (m, 1H), 5.11 – 4.99 (m, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.20 – 2.00 (m, 4H), 1.97 – 1.87 (m, 6H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.60 (td, J = 14.2, 10.9 Hz, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.44 – 1.23 (m, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.93 (dd, J = 13.7, 6.6 Hz, 7H).

[0812]

C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 618.38 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 619.47

[0813]

실시예 45

화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 627.35

[0814]

[0815] (45)

[0816]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(파리딘-3-일메틸설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0817]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 파리딘-3-일메탄설폰아미드로부터 제조하였다.

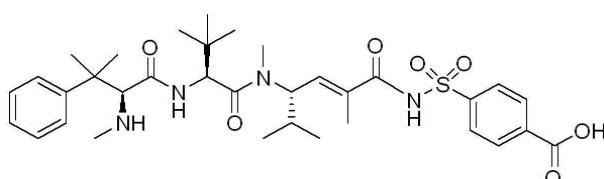
[0818]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1OH), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1OH), 4.94 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.19 (s, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.91 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.07 (s, 8H), 0.89 (dd, J = 15.1, 6.5 Hz, 6H).

[0819]

C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 627.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 628.35

[0820]

실시예 46

[0821]

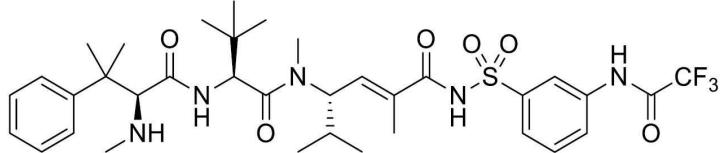
[0822] (46)

[0823] 4-(N-((S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-에노일)설파모일)벤조산

[0824] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 메틸 4-설파모일벤조에이트로부터 제조하였다.

[0825]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.25 - 8.07 (m, 4H), 7.54 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 4.98 (t,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.06 (q,  $J$  = 9.0, 7.7 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 6H)

[0826] 실시예 47

화학식 :  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 

정확한 분자량 : 723.33

분자량 : 723.85

[0827]

[0828] (47)

[0829] (*S,E*)-2,5-디메틸-N-(3-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐설포닐)-4-((*S*)-N,3,3-트리메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0830] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(3-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

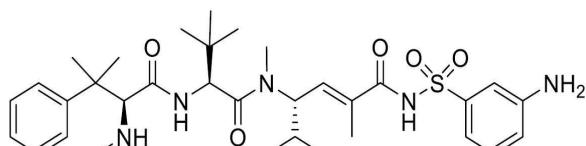
[0831]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  8.49 (p,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 7.90 (dtd,  $J$  = 6.0, 4.8, 2.9 Hz, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 1H), 7.53 (tt,  $J$  = 5.4, 4.3, 1.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 6.56 - 6.38 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 3.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 3H), 2.49 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 3H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.57 - 1.28 (m, 6H), 1.14 - 0.94 (m, 9H), 0.95 - 0.85 (m, 6H).

[0832]  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  172.26, 168.81, 167.10, 167.00, 144.95, 141.82, 138.82, 138.47, 135.31, 130.71, 130.38, 128.91, 127.36, 126.65, 126.32, 121.39, 71.20, 66.92, 57.87, 57.78, 42.05, 35.83, 34.15, 32.66, 30.84, 29.79, 26.95, 21.39, 19.84, 19.82, 15.45, 14.03.

[0833]  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>)  $\delta$  -76.96, -77.07.

[0834]  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 723.33 amu; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 724.30,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 746.30

[0835] 실시예 48



화학식 :  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$   
정확한 분자량 : 627.35

[0836]

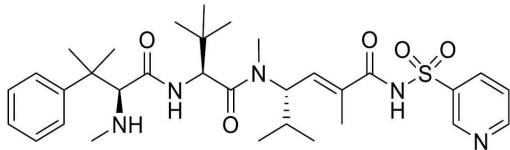
[0837] (48)

(S,E)-N-(3-아미노페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(3-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[0840]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.55 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.43 – 7.20 (m, 4H), 6.97 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.88 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H), 0.90 (s, 3H).

[0841]  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값  $m/z = 627.35$  확인값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 628.36$

[0842] 실시예 49

화학식 :  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$   
정확한 분자량 : 613.33

[0843]

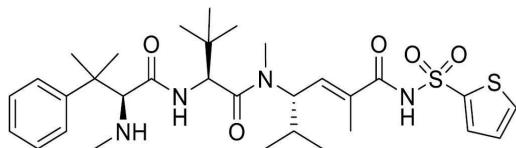
[0844] (49)

(S,E)-2,5-디메틸-N-(파리딘-3-일설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 파리딘-3-설폰아미드부터 제조하였다.

[0847]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (dt,  $J = 8.2, 1.8$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 8.1, 4.9$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 5.01 – 4.88 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 3.3$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H).

[0848]  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값  $m/z = 613.33$  확인값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 614.23$

[0849] 실시예 50

화학식 :  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$   
정확한 분자량 : 618.29

[0850]

[0851] (50)

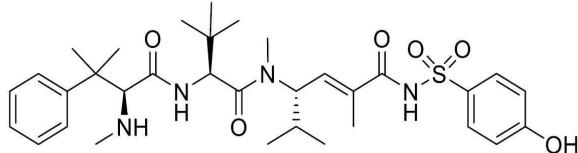
(S,E)-2,5-디메틸-N-(티오펜-2-일설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 티오펜-2-설폰아미드로부터 제조하였다.

[0854]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.48 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J$  = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 5.02 – 4.93 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.89 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.93 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 3H).

[0855]  $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  계산값 m/z = 618.29 확인값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 619.24

#### 실시예 51



화학식 :  $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$   
정확한 분자량 : 628.33

[0857]

(51)

(S,E)-N-(4-하이드록시페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0860]

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 4-(tert-부틸디메틸실릴옥시)벤젠설폰아미드로부터 제조하였다.

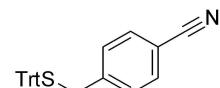
[0861]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 6.46 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.87 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 4H), 0.89 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

[0862]

$\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 628.33 확인값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 629.38

#### 실시예 52



[0864]

(52)

4-(트리틸티오메틸)벤조니트릴

[0867]

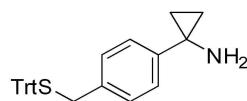
THF (5 mL) 내 트리틸머캅탄 (1.48 g, 5.36 mmol, 1.05 당량)을  $\text{N}_2$  하에서 0°C에서 THF (5 mL) 내 수소화나트륨 (광물 오일 내 60% 분산물, 214 mg, 5.36 mmol, 1.05 당량)의 교반된 혼탁액에 점액하여 부가하였다. 15분 후에, THF (5 mL) 내 4-(브로모메틸)벤조니트릴 (1.00g, 5.10 mmol, 1.0 당량)을 부가하고 실온까지 돌아오게 하였다. 1 h 후에, TLC가 출발 물질의 완전한 전환을 표시하였다. 반응에 포화된 암모늄 클로라이드, 이후 일부  $\text{dH}_2\text{O}$ 를 부가하여 흰색 흐름을 세차례 추출하고, 포화된 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 점성 흰색 오일이 될 때까지 농축하였다. 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.76 g, 88%)를 얻었다.

[0868]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  7.52 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 6H), 7.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 6H), 7.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H), 7.19 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H). m/z 계산값  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NS}$  = 391.14.

확인값  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 414.13.  $R_f$  = 0.32 (10% EtOAc/Hex).

[0869]

실시예 53

[0870]

(53)

1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)시클로프로판아민

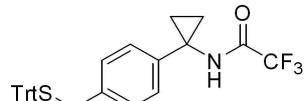
[0873]

4-(트리틸티오메틸)벤조니트릴 (1.47 g, 3.75 mmol, 1.0 당량)을 N<sub>2</sub> 대기 하에서 40 mL THF에 취하고, 이후 -78 °C까지 냉각하였다. 상기 용액에 Ti(O-iPr)<sub>4</sub> (1.21 mL, 4.13 mmol, 1.1 당량)를 부가하고, 이후 에틸마그네슘 브로마이드 (3 M, 2.75 mL, 8.26 mmol, 2.2 당량)를 5분에 걸쳐 점적하여 부가하였다. 드라이아이스 욕을 제거하고, 용액이 실온에 도달하도록 두었다. 실온에서 45분 후에, BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O (0.93 mL, 7.51 mmol, 2.0 당량)을 이제 아주 어두운 반응 혼합물에 부가하였다. 추가로 2.5 h동안 교반한 후에, 반응물을 5 mL의 2 M HCl로 퀸칭하고, 이후 약 15 mL 2 M NaOH로 pH를 강한 염기성이 되도록 조정하였다. 혼합물을 약간의 물을 부가하고, 이후 75 mL EtOAc로 세 차례 추출하고, 한 번은 dH<sub>2</sub>O로, 한 번은 포화된 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 투명한 오일이 될 때까지 농축하였다. 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (680 mg, 36%)을 투명한 오일로서 얻었다.

[0874]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 7.33 (t, J = 7.7 Hz, 6H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.06 (dd, J = 7.9, 5.0 Hz, 2H), 0.95 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 2H). m/z C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>NS에 대한 계산값 = 421.19. 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 422.19. R<sub>f</sub> = 0.21 (50% EtOAc/Hex).

[0875]

실시예 54

[0876]

(54)

2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)시클로프로필)아세트아미드

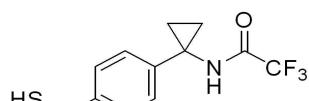
[0879]

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내 1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)시클로프로판아민 (680 mg, 1.61 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.448 mL, 3.22 mmol, 2.0 당량) 및 트리에틸아민 (0.45 mL, 3.22 mmol, 2.0 당량)을 부가하였다. 두 시간 후에, TLC 및 HPLC가 출발 물질의 완전한 전환을 표시하였다. 반응물을 3 mL NaHCO<sub>3</sub>을 부가하여 퀸칭하고, 이후 약간의 dH<sub>2</sub>O를 부가하고, 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 세 차례 추출하였다. 조합된 유기물을 포화된 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 횡색 거품으로 농축하여, 충분한 순도의 표제 화합물 (715 mg, 86%)을 얻어 다음 단계로 가져갔다.

[0880]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.48 (d, J = 7.7 Hz, 6H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 6H), 7.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.40 – 1.24 (m, 4H). m/z C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NOS에 대한 계산값 = 517.17. 측정값 [M+Na]<sup>+</sup> = 540.25. R<sub>f</sub> = 0.71 (50% EtOAc/Hex).

[0881]

실시예 55

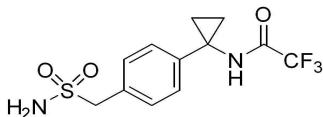
[0882]

(55)

[0884] 2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-(머캅토메틸)페닐)시클로프로필)아세트아미드

[0885] 5 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내 2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)시클로프로필)아세트아미드 (715 mg, 1.38 mmol, 1.0 당량)을 2.5 mL TFA로 처리하였다. 1분 후에, TIPSH (0.42 mL, 2.1 mmol, 1.5 당량)을 부가하여, 황색이 탈색되게 만들었다. 30분 후에, TLC가 반응의 완료를 표시하였다. 혼합물을 농축하고, 이후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 한 차례 및 틀루엔으로 두 차례 공-증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (261 mg, 69%)을 백색 고체로서 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.35 – 7.23 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 3.74 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.77 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 1.36 (s, 4H). R<sub>f</sub> = 0.47 (20% EtOAc/Hex).

[0886] 실시예 56



[0887]

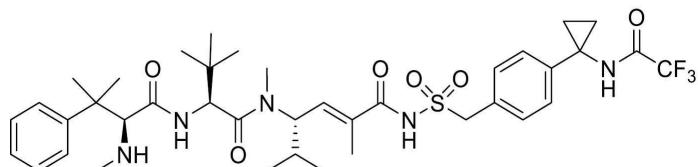
[0888] (56)

[0889] 2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-(설파모일메틸)페닐)시클로프로필)아세트아미드.

[0890] 아세토니트릴 내 2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-(머캅토메틸)페닐)시클로프로필)아세트아미드 (220 mg, 0.799 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 dH<sub>2</sub>O (0.029 mL, 1.6 mmol, 2.0 당량), 테트라부틸암모늄 클로라이드 (110 mg, 0.40 mmol, 0.5 당량), 이후 N-클로로로석신이미드 (320 mg, 2.40 mmol, 3.0 당량)를 부가하였다. 20 분 후에, 어떠한 출발 물질도 TLC로 검출되지 않았다. 90 분 후에, 농축된 NH<sub>4</sub>OH (0.18 mL, 3.2 mmol, 4.0 당량)을 부가하였다. 10분 후에, 1 mL의 NH<sub>4</sub>Cl을 부가하고, 혼합물을 EtOAc로 세 차례 추출하였다. 조합된 유기물을 dH<sub>2</sub>O로 두 차례, 포화된 염수로 한 차례 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 투명한 오일이 되도록 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (192 mg, 74%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0891] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.21 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 1.27 (dt, J = 6.1, 2.3 Hz, 4H). R<sub>f</sub> = 0.26 (50% EtOAc/Hex).

[0892] 실시예 57



화학식 : C<sub>39</sub>H<sub>54</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 777.37

[0893]

[0894] (57)

[0895] (S,E)-2,5-디메틸-N-(4-(1-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)시클로프로필)벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

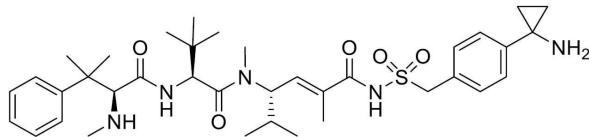
[0896] 표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 56으로부터 제조하였다.

[0897] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.07 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.96 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 1.10 (s, 9H), 0.92 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0898]  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  170.93, 168.81, 165.64, 143.58, 142.24, 136.87, 134.19, 130.64, 129.00, 127.63, 127.53, 125.95, 125.61, 69.90, 57.10, 57.02, 56.39, 40.73, 34.55, 34.25, 32.80, 30.60, 29.33, 28.39, 25.57, 20.11, 18.38, 18.34, 16.21, 16.15, 14.04, 12.85.

[0899]  $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  계산값  $m/z = 777.37$  측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 778.55$

[0900] 실시예 58



화학식 :  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$   
정확한 분자량 : 681.39

[0901]

(58)

[0903] ( $S,E$ )- $N$ -(4-(1-아미노시클로프로필)벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-(( $S$ )- $N,3,3$ -트리메틸-2-(( $S$ )-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

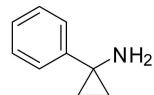
[0904] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 56으로부터 제조하였다.

[0905]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.51 (s, 4H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.49 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.07 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.81 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.97 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.49 (s, 8H), 1.45 – 1.41 (m, 2H), 1.40 (s, 3H), 1.34 – 1.26 (m, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H).

[0906]  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  170.94, 169.00, 165.69, 143.57, 137.54, 137.12, 134.38, 131.43, 129.66, 128.98, 127.51, 125.98, 69.85, 65.51, 57.68, 57.15, 56.39, 40.72, 36.16, 34.51, 32.80, 30.68, 29.42, 28.40, 25.61, 20.14, 18.42, 18.39, 14.05, 12.86, 11.80.

[0907]  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값  $m/z = 681.39$  측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 682.49$

[0908] 실시예 59



[0909]

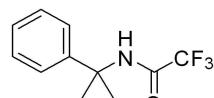
(59)

[0911] 1-페닐시클로프로판아민

[0912] 표제 화합물을 Bertus, P., Szymoniak, J. *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 7133-7136에 기술된 바와 같이 벤조니트릴 (1.0 mL, 9.7 mmol)로부터 제조하여 270 mg (21%)을 얻었다.

[0913]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  7.44 – 7.28 (m, 4H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 1.18 – 1.06 (m, 2H), 1.07 – 0.95 (m, 2H).  $R_f = 0.28$  (5% (5%  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH})/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

[0914] 실시예 60



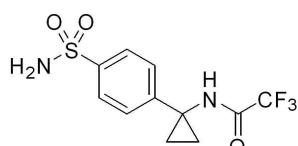
[0915]

[0916] (60)

2,2,2-트리플루오로-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드

[0918] 디옥산 (5 mL) 내 1-페닐시클로프로판아민 (270 mg, 2.03 mmol, 1.0 당량)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 (0.310 mL, 2.23 mmol, 1.1 당량)을 부가하였다. 5분 후에, TLC가 출발 물질의 완전한 전환을 표시하였다. 혼합물을 농축하고, 이후 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 한 차례 및 툴루엔으로 한 차례 공증발시켜 표제 화합물 (453 mg, 97%)을 부스러지는 백색 분말로서 얻었다.

[0919] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.47 – 7.15 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 1.65 (s, 4H). m/z C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO에 대한 계산값 = 229.07. 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 230.14. R<sub>f</sub> = 0.82 (5% (5% NH<sub>4</sub>OH/MeOH)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

[0920] 실시예 61

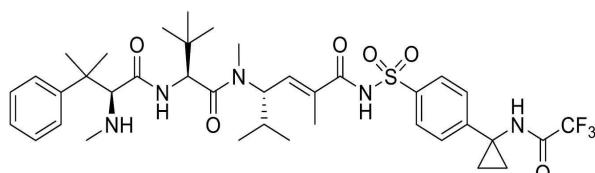
[0921]

(61)

2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-설판모일페닐)시클로프로필)아세트아미드

[0924] 0°C에서 교반된 클로로설�onium산 (0.78 mL, 11.8 mmol, 6.0 당량)에 고체 2,2,2-트리플루오로-N-(1-페닐시클로프로필)아세트아미드 (450 mg, 1.96 mmol, 1.0 당량)을 여러 번에 나누어, 온도를 낮게 유지하며 부가하였다. 완전한 부가 후, 혼합물을 50°C까지 가열하였다. 10분 후에, 기체 발생이 잠잠해졌고, 반응물이 냉각되며 하였다. 혼합물을 열음 비이커에 뛰지 않게 조심하면서 천천히 부가하였다. 열음에 남은 고체를 여과하였다. 이러한 고체를 진공에서 건조하고 이후 THF (4 mL)에 취하였다. 농축된 NH<sub>4</sub>OH (0.44 mL, 7.85 mmol, 4.0 당량)을 부가하여, 용액을 녹-흑색으로 변하게 하였다. 2분 후에, TLC가 설포닐클로라이드 중간체의 완전한 소비를 표시하였다. 색상이 탈색될 때까지 2M HCl를 부가하고, 이후 혼합물을 EtOAc로 세 차례 추출하고, 한 번은 포화된 NaHCO<sub>3</sub>, 한 번은 포화된 염수로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조하고, 부스러지는 고체가 될 때까지 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (235 mg, 39%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0925] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.28 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 1.42 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H). m/z C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S에 대한 계산값 = 308.04. 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 309.07. R<sub>f</sub> = 0.27 (50% EtOAc/Hex).

[0926] 실시예 62화학식 : C<sub>38</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S

정확한 분자량 : 763.36

[0927]

(62)

[0929] (S,E)-2,5-디메틸-N-(4-(1-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)시클로프로필)페닐설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

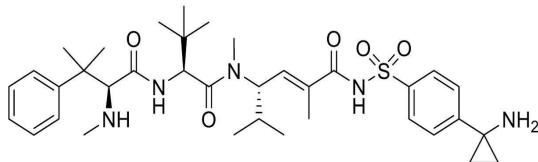
[0930] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 61로부터 제조하였다.

[0931] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.00 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz,

2H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 6.47 (dd,  $J = 9.4, 1.6$  Hz, 1H), 5.00 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.86 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.47 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.45 (s, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 0.89 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H).

[0932]  $C_{37}H_{50}F_3N_5O_6S$  계산값 m/z = 763.36 측정값  $[M+H]^+ = 764.45$

### 실시예 63



화학식 :  $C_{36}H_{53}N_5O_5S$   
정확한 분자량 : 667.38

[0934]

### (63)

(S,E)-N-(4-(1-아미노시클로프로필)페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0937]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(1-(4-설파모일페닐)시클로프로필)아세트아미드로부터 제조하였다.

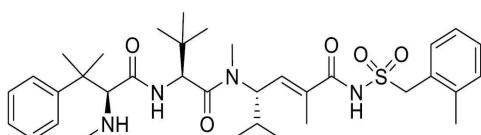
[0938]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.66 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.55 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.47 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J = 9.4, 1.7$  Hz, 1H), 5.02 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.84 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.51 – 1.46 (m, 5H), 1.46 – 1.42 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J = 6.7, 1.7$  Hz, 6H).

[0939]

$C_{36}H_{53}N_5O_5S$  계산값 m/z = 667.38 측정값  $[M+H]^+ = 668.40$

### 실시예 64



화학식 :  $C_{35}H_{52}N_4O_5S$   
정확한 분자량 : 640.37

[0941]

### (64)

(S,E)-2,5-디메틸-N-(2-메틸벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0944]

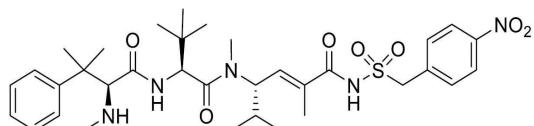
표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-메틸벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0945]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.30 – 7.23 (m, 3H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 6.48 (dd,  $J = 9.3, 1.7$  Hz, 1H), 5.08 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.98 (d,  $J = 1.1$  Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

[0946]  $C_{35}H_{52}N_4O_5S$  계산값 m/z = 640.37 측정값  $[M+H]^+$  = 641.41

[0947] 실시예 65



화학식 :  $C_{34}H_{49}N_5O_7S$   
정확한 분자량 : 671.34

[0948]

(65)

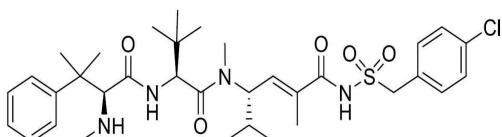
[0950] (*S,E*)-2,5-디메틸-*N*-(4-나트로벤질설포닐)-4-((*S*)-*N,3,3*-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0951] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-나트로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0952]  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.18 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.64 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.55 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.04 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (dt,  $J$  = 11.4, 6.6 Hz, 4H), 1.89 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).

[0953]  $C_{34}H_{49}N_5O_7S$  계산값 m/z = 671.34 측정값  $[M+H]^+$  = 672.36

[0954] 실시예 66



화학식 :  $C_{34}H_{49}ClN_4O_5S$   
정확한 분자량 : 660.31

[0955]

(66)

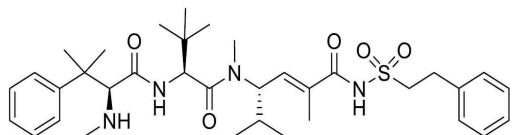
[0957] (*S,E*)-*N*-(4-클로로벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-*N,3,3*-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0958] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-클로로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0959]  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 5H), 6.39 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.95 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.91 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 3H).

[0960]  $C_{34}H_{49}ClN_4O_5S$  계산값 m/z = 660.31 측정값  $[M+H]^+$  = 661.32

[0961]

실시예 67

화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 640.37

[0962]

(67)

[0964]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(페닐에틸설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0965]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 호모벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

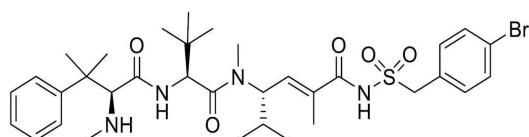
[0966]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 6.47 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.36 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 7.5, 4.1 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.12 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.89 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0967]

C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 640.37 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 641.36

[0968]

실시예 68

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 704.26

[0969]

(68)

[0971]

(S,E)-N-(4-브로모벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0972]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-브로모벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

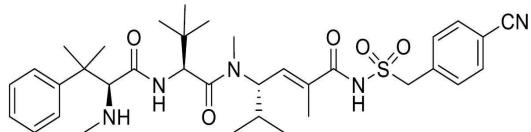
[0973]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.60 – 7.51 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.3 Hz, 3H)

[0974]

C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 704.26 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 705.23

[0975]

실시예 69

화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 651.35

[0976]

(69)

[0978]

(S,E)-N-(4-시아노벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0979]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-시아노벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

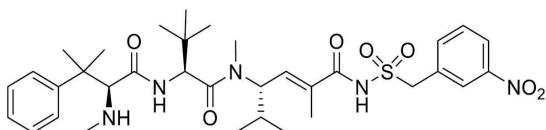
[0980]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.64 – 7.53 (m, 4H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.91 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 0.90 (d, J = 4.0 Hz, 3H).

[0981]

C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 651.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 652.38

[0982]

실시예 70

화학식 : C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S  
정확한 분자량 : 671.34

[0983]

(70)

[0985]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(3-니트로벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0986]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 3-니트로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

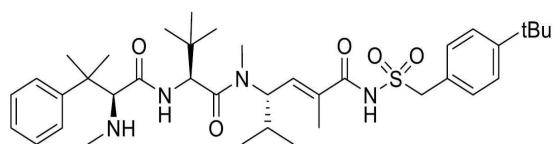
[0987]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0988]

C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S 계산값 m/z = 671.34 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 672.39

[0989]

실시예 71

화학식 :  $C_{38}H_{58}N_4O_5S$   
정확한 분자량 : 682.41

[0990]

[0991] (71)

[0992]

(S,E)-N-(4-tert-부틸벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[0993]

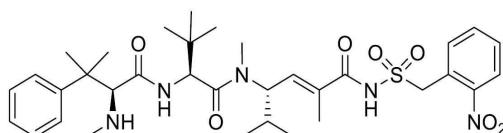
표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-t-부틸벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[0994]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 6.39 (dd,  $J$  = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 5.07 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.33 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.89 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H).

[0995]

$C_{38}H_{58}N_4O_5S$  계산값 m/z = 682.41 측정값  $[M+H]^+$  = 683.47

[0996] 실시예 72

화학식 :  $C_{34}H_{49}N_5O_7S$   
정확한 분자량 : 671.34

[0997]

[0998] (72)

[0999]

(S,E)-2,5-디메틸-N-(2-나이트로벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1000]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 2-나이트로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

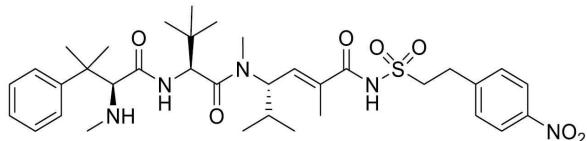
[1001]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.03 (dd,  $J$  = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (td,  $J$  = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (td,  $J$  = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd,  $J$  = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J$  = 9.4, 1.6 Hz, 1H), 5.31 (d,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 5.26 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

[1002]

$C_{34}H_{49}N_5O_7S$  계산값 m/z = 671.34 측정값  $[M+H]^+$  = 672.39

[1003]

실시예 73화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S

정확한 분자량 : 685.35

[1004]

[1005] (73)

[1006] (S,E)-2,5-디메틸-N-(4-나트로펜에틸설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

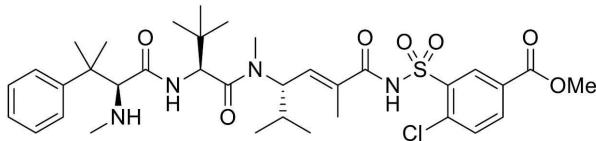
[1007]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-나트로-호모벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1008]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 – 7.51 (m, 4H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 14.9, 8.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 12.9, 8.5 Hz, 1H), 3.28 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1009]

C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S 계산값 m/z = 685.35 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 686.38[1010] 실시예 74화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S

정확한 분자량 : 704.30

분자량 : 705.30

[1011]

[1012] (74)

[1013]

메틸 4-클로로-3-(N-((S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-에노일)설파모일)벤조에이트

[1014]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 메틸 4-클로로-3-설파모일벤조에이트로부터 제조하였다.

[1015]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 6.63 – 6.56 (m, 1H), 5.02 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.86 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.96 – 0.87 (m, 6H).

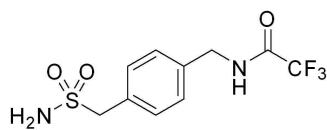
[1016]

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 170.87, 165.65, 164.87, 143.61, 137.01, 136.04, 134.29, 133.23, 131.81, 129.16, 128.98, 128.88, 127.50, 125.98, 69.81, 65.53, 57.39, 56.35, 56.15, 55.37, 51.86, 40.70, 34.51, 32.77, 30.80, 29.39, 28.44, 26.18, 25.56, 20.06, 18.40, 14.06, 12.74.

[1017]

C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S 계산값 m/z = 704.30 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 705.25, [M+Na]<sup>+</sup> = 727.25

[1018]

실시예 75

[1019]

(75)

2,2,2-트리플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아미드

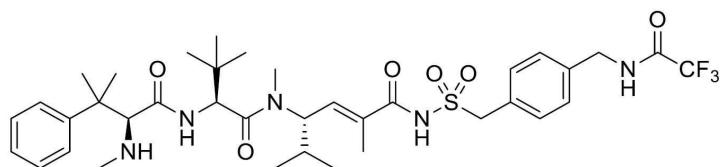
[1020]

표제 화합물을 일반 절차 1을 이용하여 시판되는 (4-(아미노메틸)페닐)메탄설휘아미드 및 TFAA로부터 합성하였다.

[1021]

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 아세톤- $d_6$ )  $\delta$  9.05 (s, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.56 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 4.35 (s, 2H)

[1022]

실시예 76

[1023]

화학식 :  $C_{37}H_{52}F_3N_5O_6S$   
정확한 분자량 : 751.36  
분자량 : 751.90

[1024]

(76)

(*S,E*)-2,5-디메틸-N-(4-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-벤질설휘닐)-4-((*S*)-N,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1025]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 75로부터 제조하였다.

[1026]

 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (p,  $J$  = 8.8, 7.9 Hz, 5H), 6.37 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.09 – 5.00 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.45 (d,  $J$  = 17.5 Hz, 3H), 2.02 – 1.87 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.95 – 0.81 (m, 6H).

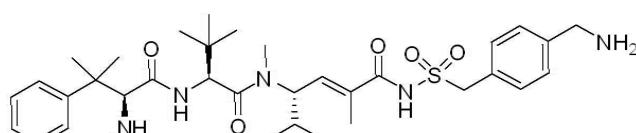
[1027]

 $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  -76.94, -77.24.

[1028]

 $C_{37}H_{52}F_3N_5O_6S$  계산값  $m/z$  = 751.36 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 752.46,  $[M+Na]^+$  = 774.38

[1029]

실시예 77

[1030]

(77)

(*S,E*)-N-(4-(아미노메틸)벤질설휘닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-N,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

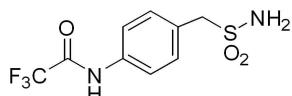
[1031]

일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 75로부터 제조하였다.

[1037]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 4H), 7.47 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J$  = 9.5, 1.5 Hz, 1H), 5.07 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.83 (d,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 4.79 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.97 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.91 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).

[1038]  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 655.4; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 656.3,  $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$  = 328.8.

[1039] 실시예 78



[1040]

(78)

2,2,2-트리플루오로-N-(4-(설파모일메틸)페닐)아세트아미드

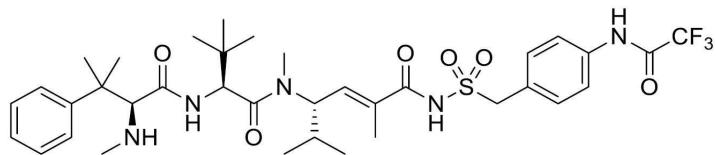
[1043]

표제 화합물을 일반 절차 1을 이용하여 시판되는 (4-아미노페닐)메탄설휠아미드 및 TFAA로부터 합성하였다.

[1044]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.31 (s, 1H), 7.79 – 7.51 (m, 2H), 7.51 – 7.23 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).

[1045] 실시예 79



화학식 :  $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$

정확한 분자량 : 737.34

분자량 : 737.87

[1046]

(79)

(*S,E*)-2,5-디메틸-N-(4-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)벤질설휠)-4-((*S*)-N,3,3-트리메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미드

[1049]

표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 78로부터 제조하였다.

[1050]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.45 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (dd,  $J$  = 10.6, 5.0 Hz, 3H), 6.34 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.04 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.02 – 1.94 (m, 1H), 1.93 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.88 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 3H), 0.86 (s, 3H).

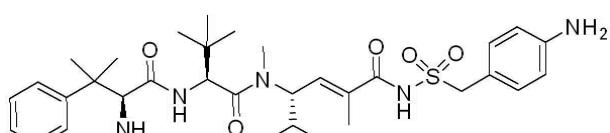
[1051]

$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  -76.97, -77.05.

[1052]

$\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 737.34 amu; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 738.38,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 760.35

[1053] 실시예 80



[1054]

[1055] (80)

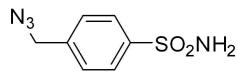
[1056] (S,E)-N-(4-아미노벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1057] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 78로부터 제조하였다.

[1058]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.39 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.07 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 1H), 1.96 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.92 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H).

[1059]  $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 641.4; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 642.3$ .

[1060] 실시예 81



[1061]

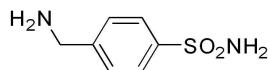
[1062] (81)

[1063] 4-(아지도메틸)벤젠설퐤아미드

[1064]  $N,N$ -디메틸포름아미드 (1mL) 내 4-(브로모메틸)벤젠설퐤아미드(0.50 g)의 교반된 용액에 아지드하나트륨 (0.20 g)를 부가하였다. 혼탁액을 3시간 동안 50°C로 가열하였고 그 시점에 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 및 물 사이에 분배하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고 건조할 때까지 농축하여 표제 화합물을 세워두었을 때 고체가 되는 시럽으로서 얻었다.

[1065]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름- $d$ )  $\delta$  8.06 – 7.91 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (s, 2H).

[1066] 실시예 82



[1067]

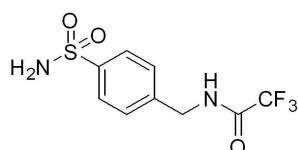
[1068] (82)

[1069] 4-(아미노메틸)벤젠설퐤아미드

[1070] 자성 교반기가 구비된 동근 바닥 플라스크에서 메탄올 (10 mL) 내 4-(아지도메틸)벤zen설퐤아미드 (0.354g)의 용액에 10% Pd/C (~0.05g)를 부가하였다. 플라스크에서 감압하에 기체를 빼내고 수소를 충전하였다. 이러한 배기 및 충전을 세 차례 반복하고 그 시점에 혼탁액을 밤새 교반되게 두었다. 16h에, TLC 분석이 출발 물질의 완전한 소비를 표시하였다. 반응물을 메탄올(40 mL)로 희석하고 셀라이트를 부가하고 혼합물을 자기질 유리 깔대기를 통해 여과하였다. 생성된 용액을 건조될 때까지 농축하였다.  $^1\text{H}$  NMR은 물질이 이 단계에서 정제 없이 더욱 사용될 수 있을 정도로 충분히 순수함을 암시하였다.

[1071]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.76 (d,  $J = 11.9$  Hz, 2H).

[1072] 실시예 83



[1073]

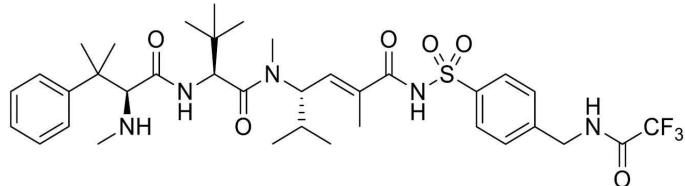
[1074] (83)

[1075] 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일벤질)아세트아미드

[1076] 표제 화합물을 일반 절차 1에 따라 4-(아미노메틸)벤젠설폰아미드와 TFAA의 반응에 의해 합성하였고, 여기서  $^1\text{H}$  NMR 스펙트럼은 회전이성질체로 복잡하였다.

[1077]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.91 – 7.75 (m, 2H), 7.55 – 7.31 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 4.47 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H).

[1078] 실시예 84



화학식 :  $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$

정확한 분자량 : 737.34

분자량 : 737.87

[1079]

[1080] (84)

[1081] (*S,E*)-2,5-디메틸-*N*-(4-((2,2,2-트리플루오로아세트아미도)메틸)-페닐설포닐)-4-((*S*)-*N*,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

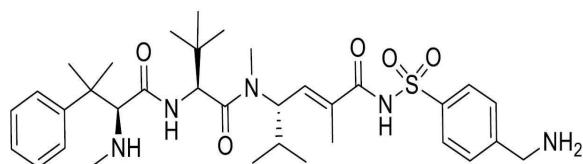
[1082] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 83으로부터 제조하였다.

[1083]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 7.58 – 7.42 (m, 7H), 7.35 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.97 (d,  $J$  = 10.4 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.83 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.53 (s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 9H), 0.89 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 3H), 0.88 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 3H).

[1084]  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  -76.94, -77.26.

[1085]  $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 737.34 amu; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 738.39,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  = 760.41

[1086] 실시예 85



화학식 :  $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$

정확한 분자량 : 641.36

[1087]

[1088] (85)

[1089] (*S,E*)-*N*-(4-(아미노메틸)페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-*N*,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

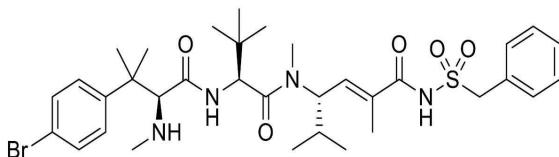
[1090] 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 실시예 83으로부터 제조하였다.

[1091]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.13 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (dd,  $J$  = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.13 – 1.97 (m, 1H), 1.84 (d,  $J$

= 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J$  = 6.7, 2.0 Hz, 7H).

[1092]  $C_{34}H_{49}N_5OS$  계산값  $m/z$  = 641.36 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 642.4

[1093] 실시예 86



화학식 :  $C_{34}H_{49}BrN_4O_5S$

정확한 분자량 : 704.26

분자량 : 705.75

[1094]

(86)

[1096] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4-브로모페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1097] 표제 화합물을 일반 절차 4 및 7을 이용하여 실시예 38 및 (*S,E*)-4-((*S*)-2-아미노-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-*N*-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 제조하였다.

[1098]

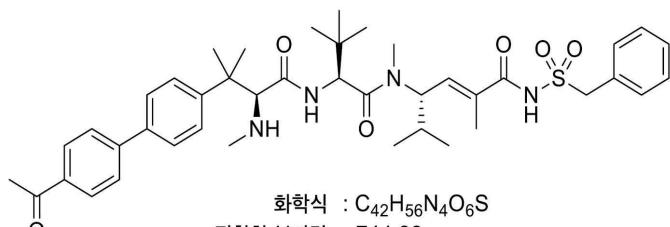
$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.62 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 5H), 6.38 (dd,  $J$  = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.94 – 0.86 (m, 6H).

[1099]

$C_{34}H_{49}BrN_4O_5S$  계산값  $m/z$  = 704.26 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 705.29,  $[M+Na]^+$  = 727.36

[1100]

실시예 87



화학식 :  $C_{42}H_{56}N_4O_6S$

정확한 분자량 : 744.39

분자량 : 744.98

[1101]

(87)

[1103] (*S,E*)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4'-아세틸바이페닐-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-*N*-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1104]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 Boc 보호된 실시예 86 및 4-아세틸페닐보론산으로부터 제조하였다.

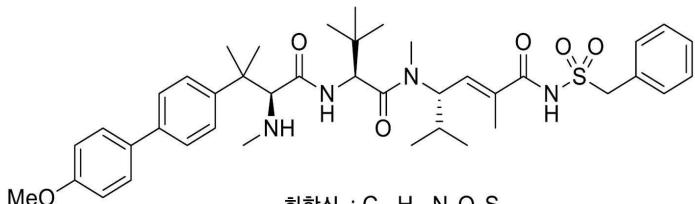
[1105]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.15 – 8.08 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 4H), 7.66 (dd,  $J$  = 14.7, 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 5H), 6.39 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 5.05 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.75 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 4.37 (d,  $J$  = 16.1 Hz, 1H), 3.13 (d,  $J$  = 3.4 Hz, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.53 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.96 (d,  $J$  = 1.5 Hz, 3H), 1.54 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.09 (d,  $J$  = 2.7 Hz, 9H), 0.96 – 0.83 (m, 6H).

[1106]

$C_{42}H_{56}N_4O_6S$  계산값  $m/z$  = 744.39 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 745.42,  $[M+Na]^+$  = 767.36

[1107]

실시예 88화학식 : C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

정확한 분자량 : 732.39

분자량 : 732.97

[1108]

(88)

[1110] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4'-메톡시바이페닐-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1111]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 Boc 보호된 실시예 86 및 4-메톡시페닐보론산으로부터 제조하였다.

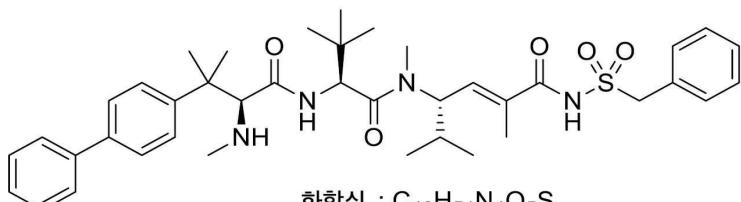
[1112]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.74 – 7.53 (m, 6H), 7.38 (d, *J* = 4.7 Hz, 5H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.43 – 6.35 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 4.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.96 – 0.85 (m, *J* = 6.0, 5.1 Hz, 6H).

[1113]

C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 732.39 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 733.41, [M+Na]<sup>+</sup> = 755.40

[1114]

실시예 89화학식 : C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

정확한 분자량 : 702.38

분자량 : 702.95

[1115]

(89)

[1117] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(바이페닐-4-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1118]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 Boc 보호된 실시예 86 및 페닐보론산으로부터 제조하였다.

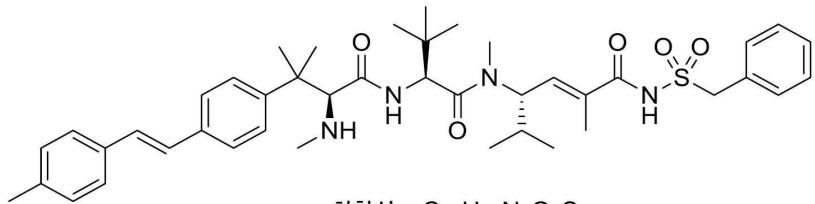
[1119]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.86 – 7.51 (m, 6H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 6H), 6.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 4.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 2.55 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.06 – 1.97 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.44 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 5.6 Hz, 9H), 0.96 – 0.83 (m, 6H).

[1120]

C<sub>40</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 702.38 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 703.40, [M+Na]<sup>+</sup> = 725.45

[1121]

실시예 90화학식 : C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S

정확한 분자량 : 742.41

분자량 : 743.01

[1122]

(90)

[1124]

(S,E)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-(4-(4-메틸스티릴)페닐)부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1125]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 Boc 보호된 실시예 86 및 (E)-4-메틸스티릴보론산으로부터 제조하였다.

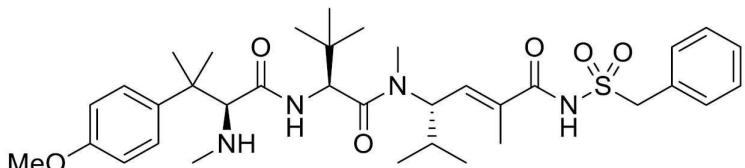
[1126]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (s, 5H), 7.26 – 7.11 (m, 4H), 6.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.97 – 4.91 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.12 (d, *J* = 8.9 Hz, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.97 – 1.93 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 3.5 Hz, 9H), 0.91 (tq, *J* = 10.8, 4.9 Hz, 6H).

[1127]

C<sub>43</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 742.41 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 743.44, [M+Na]<sup>+</sup> = 765.41

[1128]

실시예 91화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S

정확한 분자량 : 656.36

분자량 : 656.88

[1129]

(91)

[1131]

(S,E)-N-(벤질설포닐)-4-((S)-2-((S)-3-(4-메톡시페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1132]

표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 Boc 보호된 실시예 86으로부터 제조하였다.

[1133]

주요 부분입체이성질체:

[1134]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.44 (dd, *J* = 12.9, 8.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 5H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.05 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.92 – 0.86 (m, 6H).

[1135]

부차적 부분입체이성질체:

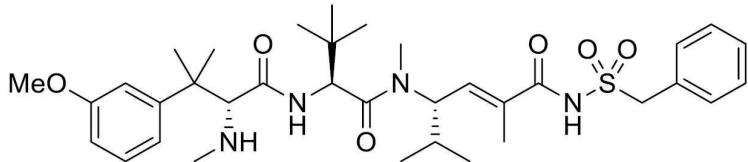
[1136]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.44 (dd, *J* = 12.9, 8.6 Hz, 2H), 7.40 – 7.34 (m, 5H), 7.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H),

4.26 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.92 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 0.94 (s, 9H), 0.92 – 0.86 (m, 6H).

[1137]  $C_{35}H_{52}N_4O_6S$  계산값 m/z = 656.36 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 657.35,  $[M+Na]^+$  = 679.25

[1138] 실시예 92



화학식 :  $C_{35}H_{52}N_4O_6S$

정확한 분자량 : 656.36

분자량 : 656.88

[1139]

[1140] (92)

[1141] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*R*)-3-(3-메톡시페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N,3,3*-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1142] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 Boc 보호된 (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(3-브로모페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N,3,3*-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 제조하였다. 두 가지 부분입체이성질체 생성물이 부분입체이성질체적으로 순수하지 않은 출발 물질로부터 생성되었고 분취-규모 HPLC로 분리가능하였다.

[1143]

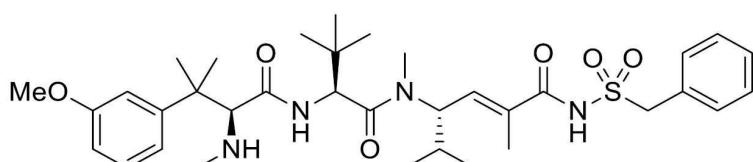
주요 부분입체이성질체:

[1144]  $^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.51 – 7.32 (m, 6H), 7.14 – 7.07 (m, 1H), 7.06 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.98 – 6.90 (m, 1H), 6.38 (dd,  $J = 9.6, 1.7$  Hz, 1H), 4.99 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 4.32 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.93 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (dd,  $J = 6.6, 3.4$  Hz, 6H).

[1145] 부차적 부분입체이성질체:  $^1H$  NMR 스펙트럼 데이터에 있어서 실시예 93 (바로 이어짐)을 가리킨다

[1146]  $C_{35}H_{52}N_4O_6S$  계산값 m/z = 656.36 amu; 측정값  $[M+H]^+$  = 657.36,  $[M+Na]^+$  = 679.29

[1147] 실시예 93



화학식 :  $C_{35}H_{52}N_4O_6S$

정확한 분자량 : 656.36

분자량 : 656.88

[1148]

[1149] (93)

[1150] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(3-메톡시페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N,3,3*-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

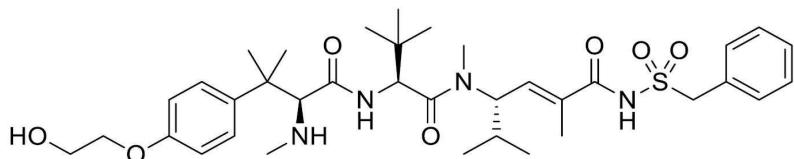
[1151]

표제 화합물을 일반 절차 92에 따라 제조하였다. 두 가지 부분입체이성질체 생성물이 부분입체이성질체적으로 순수하지 않은 출발 물질로부터 생성되었고 분취-규모 HPLC로 분리가능하였다.

[1152]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 5.5$  Hz, 6H), 7.11 (dd,  $J = 4.9, 2.8$  Hz, 3H), 6.38 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 5.06 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d,  $J = 1.6$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 6.6$  Hz, 6H).

[1153]  $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  계산값  $m/z = 656.36$  amu; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 657.36$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 679.32$

[1154] 실시예 94



화학식 :  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$

정확한 분자량 : 686.37

분자량 : 686.90

[1155]

[1156] (94)

[1157] (*S,E*)-*N*-(벤질설포닐)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4-(2-하이드록시에톡시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

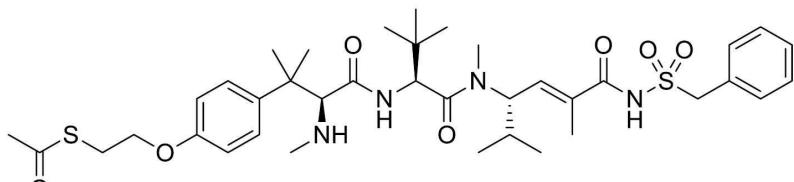
[1158] 표제 화합물을 다음과 같이 제조하였다: Boc 보호된 실시예 86, CuI (10 mol %), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (20 mol %),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.5 당량), 및 에틸렌 글리콜 (90 당량)의 혼합물을  $\text{N}_2$  하에  $130^\circ\text{C}$ 에서 20 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을  $\text{H}_2\text{O}$ 로 희석하고, 조심스럽게 1M 시트르산으로 산성화하고  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5x)로 추출하였다. 유기물을 조합하고, 염수로 세척하고 (1x),  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 ( $\text{AcOH}/\text{EtOAc}/\text{헥산}$  혼합물로 용출)를 통해 정제하여 교차-연결된 생성물을 얻었고 이를 이후 탈보호하고 일반 절차 7에 따라 정제하였다.

[1159]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.46 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 5H), 7.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.38 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.28 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 3.90 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 2.50 (d,  $J = 16.9$  Hz, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.94 (d,  $J = 11.0$  Hz, 3H), 1.56 – 1.34 (m, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.90 (t,  $J = 6.4$  Hz, 6H).

[1160]  $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$  계산값  $m/z = 686.37$  amu; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 687.42$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 709.37$

[1161] 실시예 95



화학식 :  $\text{C}_{38}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$

정확한 분자량 : 744.36

분자량 : 745.00

[1162]

[1163] (95)

[1164] *S*-2-(4-((*S*)-4-((*S*)-1-(((*S,E*)-2,5-디메틸-6-옥소-6-(벤질설포나미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-2-메틸-3-(메틸아미노)-4-옥소부탄-2-일)페온옥시)에틸 에탄티오에이트

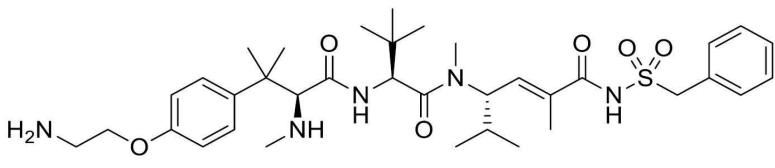
[1165] 표제 화합물을 다음과 같이 제조하였다: 트리부틸포스핀 (6 당량)을 THF 내 디-*tert*-부틸 아조디카르복실레이트 (6 당량)의 차가운 (0°C) 교반 용액에 부가하였다. 0.5 h 후에, THF 내 Boc 보호된 실시예 94 (1 당량)의 용액을 부가하고, 이후에 THF 내 AcSH (4.5 당량)의 용액을 부가하였다. 창백한 황색 혼합물을 0°C에서 1 h 동안 이후 주변 온도에서 23 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축하고, EtOAc에 용해시키고, 1M HCl (2x), 포화 NH<sub>4</sub>Cl (1x) 및 염수 (1x)로 차례대로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (AcOH/EtOAc/헥산 혼합물로 용출)를 통해 정제하여 Boc-보호된 티오아세테이트 생성물을 얻었다 (HPLC/MS - [M+Na]<sup>+</sup> = 867.47).

[1166] 티오아세테이트를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 TFA로 처리하였다. 1 h 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 황색/갈색 잔사를 최소량의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고 에테르로 처리하여 요망되는 아미노티오아세테이트를 회-백색 고체의 침전물로서 두 합성 단계에 걸쳐 10 % 수율로 얻었다.

[1167] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 5H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.05 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.27 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.49 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.96 – 0.85 (m, 6H).

[1168] C<sub>38</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> 계산값 m/z = 744.36 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 745.39, [M+Na]<sup>+</sup> = 777.32

[1169] 실시예 96



화학식 : C<sub>36</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 685.39  
분자량 : 685.92

[1170]

[1171] (96)

[1172] (*S,E*)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-(4-(2-아미노에톡시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-*N*-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드

[1173] 표제 화합물을 다음과 같이 제조하였다: Et<sub>3</sub>N (4 당량)을 차가운 (0°C) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내 MsCl (3.7 당량)의 교반 용액에 부가하였다. 2분 후에, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내 Boc 보호된 실시예 94의 용액을 부가하였다. 창백한 황색 혼합물을 차갑게 5분간 이후 주변 온도에서 72 h 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1M 시트르산 (1x), 1M NaHCO<sub>3</sub> (1x) 및 염수 (1x)로 차례대로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 메실화-알코올 (HPLC/MS - [M+Na]<sup>+</sup> = 887.42)을 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1174] 메실레이트를 DMF에 용해시키고 NaN<sub>3</sub> (7 당량)으로 처리하였다. 생성된 혼탁액을 주변 온도에서 18 h 동안 이후 60°C에서 5 h 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H<sub>2</sub>O로 희석하고, 1M HCl로 산성화하고 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4x)로 추출하였다. 조합된 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 아지도 생성물 (HPLC/MS - [M+Na]<sup>+</sup> = 834.44)을 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

[1175] 아지드를 THF/H<sub>2</sub>O (10:1)에 용해시키고 트리부틸포스핀 (3.5 당량)으로 처리하였다. 혼합물을 주변 온도에서 21 h 동안 교반하고 이후 진공에서 농축하였다. 생성된 잔사를 EtOAc에 용해시키고 1M HCl (3x), 1M NaHCO<sub>3</sub> (3x), H<sub>2</sub>O (2x) 및 염수 (2x)로 차례대로 세척하였다. 유기물을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하

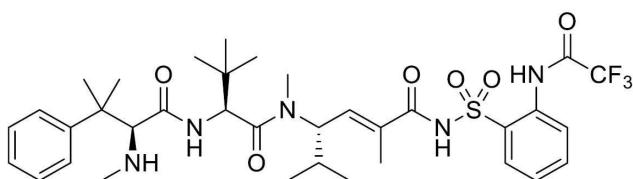
고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 혼합물로 용출)를 통해 정제하여 일차 아민을 백색 고체로서 얻었다 (HPLC/MS - [M+H]<sup>+</sup> = 786.45).

[1176] 아민을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 TFA로 처리하였다. 1 h 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 회백색 잔사를 최소량의 MeOH에 용해시키고, 0°C까지 냉각시키고 에테르로 처리하여 요망되는 디아민 생성물을 회백색 고체의 침전물로서 네 합성 단계에 걸쳐 6 % 수율로 얻었다.

[1177] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 5H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.27 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.06 – 1.95 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 9.7, 6.6 Hz, 6H).

[1178] C<sub>38</sub>H<sub>55</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 685.39 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 686.32, [M+Na]<sup>+</sup> = 708.27, [(M+2H)/2]<sup>2+</sup> = 343.77

[1179] 실시예 97



화학식 : C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S  
정확한 분자량 : 723.33  
분자량 : 723.85

[1180]

(97)

[1182] (S,E)-2,5-디메틸-N-(2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)페닐설포닐)-4-((S)-N,N-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

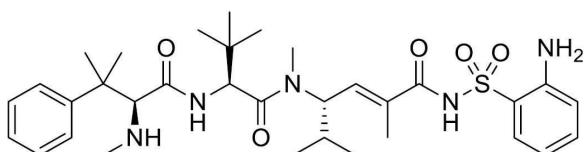
[1183] 표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1184] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 13.3, 7.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.34 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 6H).

[1185] <sup>19</sup>F NMR (377 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ -76.96, -77.73.

[1186] C<sub>35</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S 계산값 m/z = 723.33 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 723.34, [M+Na]<sup>+</sup> = 746.23

[1187] 실시예 98



화학식 : C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 627.35  
분자량 : 627.84

[1188]

(98)

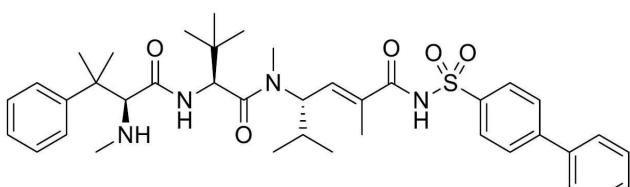
[1190] (*S,E*)-*N*-(2-아미노페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-*N*,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1191] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-*N*-(2-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1192]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.75 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[1193] C<sub>33</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 627.35 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 628.36, [M+Na]<sup>+</sup> = 650.37, [(M+2H)/2]<sup>2+</sup> = 314.76

[1194] 실시예 99



화학식 : C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 688.37  
분자량 : 688.92

[1195]

[1196] (99)

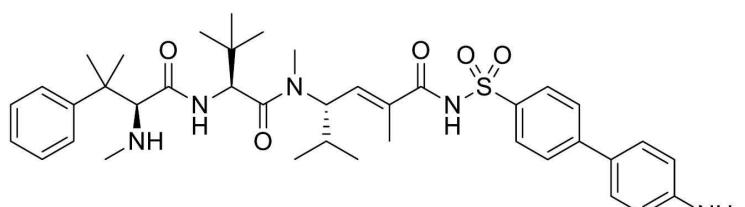
[1197] (*S,E*)-*N*-(바이페닐-4-일설포닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-*N*,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1198] 표제 화합물을 일반 절차 8 및 7에 따라 Boc 보호된 실시예 56 및 페닐보론산으로부터 제조하였다.

[1199]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[1200] C<sub>39</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 688.37 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 689.10, [M+Na]<sup>+</sup> = 711.32

[1201] 실시예 100



화학식 : C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S  
정확한 분자량 : 703.38  
분자량 : 703.93

[1202]

[1203] (100)

[1204] (*S,E*)-*N*-(4'-아미노바이페닐-4-일설포닐)-2,5-디메틸-4-((*S*)-*N*,3,3-트리메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

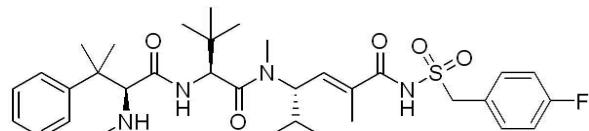
[1205] 표제 화합물을 일반 절차 8 및 7에 따라 Boc 보호된 실시예 68 및 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)페닐보론산으

로부터 제조하였다.

[1206]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.59 – 7.51 (m, 4H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.92 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 1H), 1.88 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 6.2 Hz, 6H).

[1207] C<sub>39</sub>H<sub>53</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 703.38 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 704.26, [M+Na]<sup>+</sup> = 726.41, [(M+2H)/2]<sup>2+</sup> = 352.77

[1208] 실시예 101



[1209]

(101)

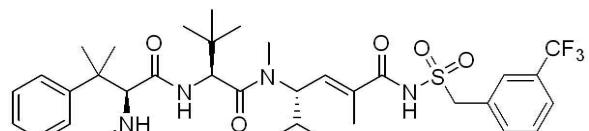
[1211] (S,E)-N-(4-플루오로벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1212] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 4-플루오로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1213]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4)  $\delta$  7.60 – 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 6.41 (dd, *J* = 9.5, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.90 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1214] C<sub>34</sub>H<sub>49</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 644.34 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 645.32

[1215] 실시예 102



[1216]

(102)

[1218] (S,E)-2,5-디메틸-N-(3-(트리플루오로메틸)벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

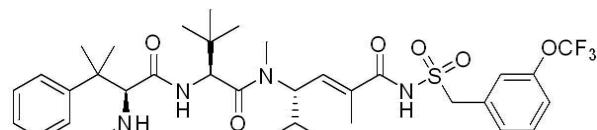
[1219] 표제 화합물을 일반 절차 2 및 7에 따라 실시예 3 및 3-트리플루오로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1220]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4)  $\delta$  7.74 – 7.64 (m, 3H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.42 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.89 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H).

[1221] C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 694.34 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 695.38

[1222]

실시예 103



[1223]

(103)

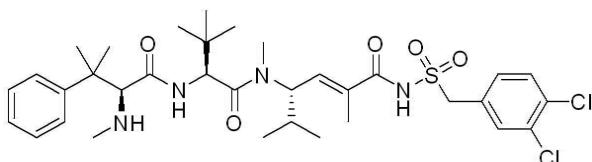
[1225] (S,E)-2,5-디메틸-N-(3-(트리플루오로메톡시)벤질설포닐)-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1226] 표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 3-트리플루오로메톡시벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1227]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4)  $\delta$  7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.43 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (dd, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 6H).

[1228]  $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 710.33 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 711.38

[1229] 실시예 104



[1230]

(104)

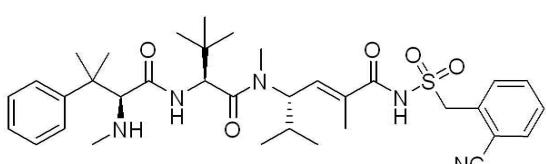
[1232] (S,E)-N-(3,4-디클로로벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1233] 표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 3,4-디클로로벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1234]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4)  $\delta$  7.56 (td, *J* = 5.2, 4.5, 1.9 Hz, 4H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.41 (dd, *J* = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (dd, *J* = 6.6, 4.9 Hz, 6H).

[1235]  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 694.27 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 695.32

[1236] 실시예 105



[1237]

(105)

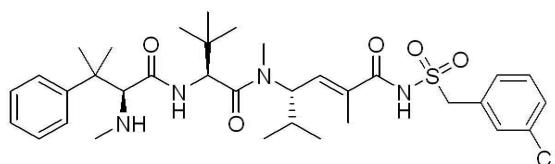
[1239] (S,E)-N-(2-시아노벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1240] 표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 2-시아노벤질설폰아미드로부터 제조하였다.

[1241]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4)  $\delta$  7.81 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.95 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 1H), 1.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1242]  $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 651.35 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 652.38

[1243]

실시예 106

[1244]

(106)

[1245]

(S,E)-N-(3-클로로벤질설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1246]

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 3-클로로벤질설포늄아미드로부터 제조하였다.

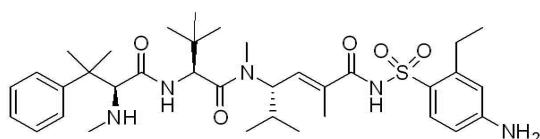
[1247]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 7.32 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 5.06 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.07 – 1.97 (m, 1H), 1.95 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.08 (s, 9H), 0.90 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H).

[1248]

 $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{ClN}_4\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 660.31 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 661.32

[1249]

실시예 107

[1250]

(107)

[1251]

(S,E)-N-(4-아미노-2-에틸페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1252]

표제 화합물을 일반 절차 2, 및 7에 따라 실시예 3 및 2-에틸벤질설포늄아미드로부터 제조하였다.

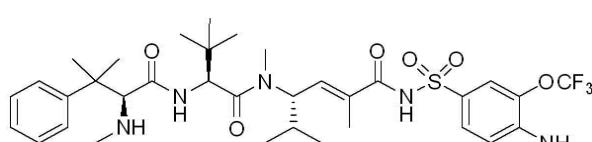
[1253]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d,  $J$  = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H), 5.01 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.99 – 2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.87 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J$  = 6.6 Hz, 6H).

[1254]

 $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 655.38 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 656.4

[1255]

실시예 108

[1256]

(108)

[1257]

(S,E)-N-(4-아미노-3-(트리플루오로메톡시)페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

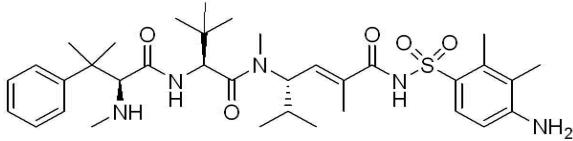
[1258]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일-2-(트리플루오로메톡시)페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1262]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.71 (dd,  $J$  = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 6.89 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.51 – 6.42 (m, 1H), 4.98 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (t,  $J$  = 4.1 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 2.01 (m, 1H), 1.88 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd,  $J$  = 6.6 Hz, 6H).

[1263]  $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$  계산값 m/z = 711.33 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 712.4

[1264] 실시예 109



[1265]

(109)

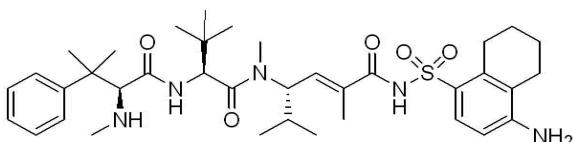
[1267] (S,E)-N-(4-아미노-2,3-디메틸페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1268] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일-2,3-디메틸페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1269]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.75 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 9.7 Hz, 1H), 5.00 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 – 2.02 (m, 1H), 1.87 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd,  $J$  = 6.8, 6.5 Hz, 6H).

[1270]  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 655.38 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 656.4

[1271] 실시예 110



[1272]

(110)

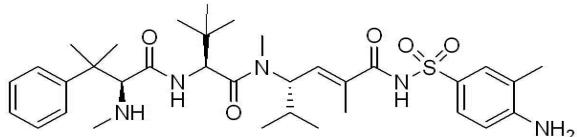
[1274] (S,E)-N-(4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1275] 표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(4-설파모일-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1276]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 6.60 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.46 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 5.00 (t,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 4.95 – 4.91 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.10 – 3.05 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 2.10 – 2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd,  $J$  = 7.1 Hz, 6H).

[1277]  $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 681.39 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 682.4

[1278]

실시예 111

[1279]

## (111)

[1280]

(S,E)-N-(4-아미노-3-메틸페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1281]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-메틸-4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

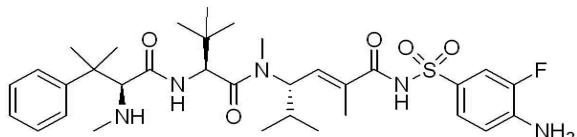
[1282]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.64 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.3 Hz, 6H).

[1283]

C<sub>34</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 641.36 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 642.4

[1284]

실시예 112

[1285]

## (112)

[1286]

(S,E)-N-(4-아미노-3-플루오로페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1287]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-플루오로-4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

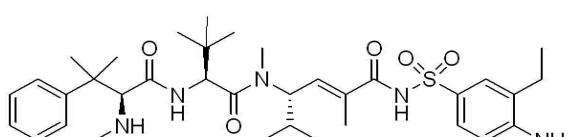
[1288]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.8 Hz, 6H).

[1289]

C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 645.34 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 646.4

[1290]

실시예 113

[1291]

## (113)

[1292]

(S,E)-N-(4-아미노-3-에틸페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1293]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-에틸-4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1294]

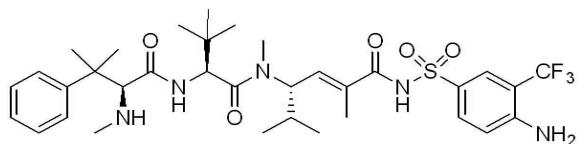
표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-에틸-4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

아미드로부터 제조하였다.

[1297]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.66 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 8.6, 2.3$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.37 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 9.3, 1.7$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (dd,  $J = 7.4, 2.2$  Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.12 – 1.99 (m, 1H), 1.87 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J = 6.4$  Hz, 6H)

[1298]  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 655.38 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656.5$

[1299] 실시예 114



[1300]

(114)

(S,E)-N-(4-아미노-3-(트리플루오로메틸)페닐설포닐)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

[1303]

표제 화합물을 일반 절차 2, 3 및 7에 따라 실시예 3 및 2,2,2-트리플루오로-N-(2-트리플루오로메틸-4-설파모일페닐)아세트아미드로부터 제조하였다.

[1304]

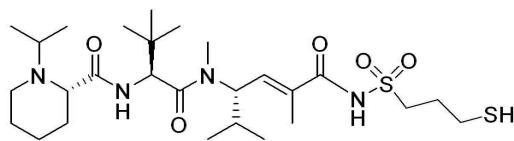
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.48 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.36 (dd,  $J = 14.5, 7.4$  Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 4.99 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.11 – 2.00 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J = 7.0$  Hz, 6H).

[1305]

$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$  계산값 m/z = 695.33 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 696.4$

[1306]

실시예 115



[1307]

(115)

(S)-1-이소프로필-N-((S)-1-(((S,E)-6-(3-마 кап토프로필설폰아미도)-2,5-디메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-2-카르복사미드

[1310]

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL) 내 (S,E)-에틸 4-((S)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-에노에이트 (0.373g, 0.905mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 부가하였다. 반응을 HPLC로 관찰하였고 출발 물질이 완전히 전환되었을 때 감압 하에 농축하였다. N-이소프로필-피페콜산 (0.200g, 1.3 당량)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)에 용해시키고 0°C에서 교반시키고, 여기에 HBTU (0.450g, 1.3 당량) 및 N,N-디-이소프로필에틸아민 (0.400uL, 2.5 당량)을 부가하였다. 10분 후에, 상기 탈보호시킨 디펩티드를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내 용액 (~1mL)으로서 부가하였다. 반응을 디펩티드의 완전한 소비에 대해 HPLC로 관찰하였고 그 시점에 전체 반응물을 감압 하에 농축하였다. 미정제 반응 혼합물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 에 용해시키고 실리카겔 크로마토그래피 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내 1-20% MeOH (5%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ))로 정제하였다.

[1311]

생성된 에스테르를 1,4-디옥산 내 LiOH로 비누화하였다. 생성된 카르복실산 (0.128g, 0.29mmol)을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5mL)에 용해시키고 교반된 용액에 디사이클로헥실카르보디이미드 (0.084g, 1.4 당량), N,N-디메틸아미노피페리딘

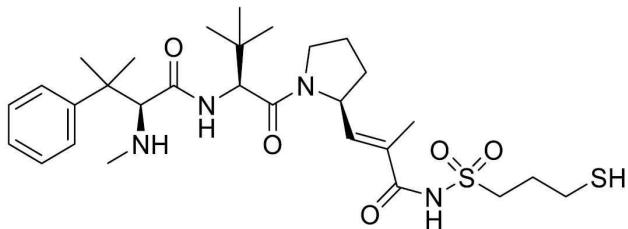
(0.05g, 1.4 당량) 및 3-(트리틸티오)프로판-1-설폰아미드 (0.174g, 1.5 당량)를 부가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고 반응 진행에 대해 HPLC-MS로 관찰하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  내 5-30% MeOH)로 정제하여 모화합물의 S-트리틸 유도체를 무색의 오일로서 얻었다 (0.056g).

[1312]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.44 – 7.35 (m, 6H), 7.36 – 7.15 (m, 9H), 6.56 (dd,  $J$  = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 5.03 (dd,  $J$  = 10.6, 9.3 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 11.5, 3.3 Hz, 1H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.92 (td,  $J$  = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 2.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.18 – 1.70 (m, 15H), 1.61 (ddt,  $J$  = 12.8, 8.4, 4.9 Hz, 1H), 1.28 (dd,  $J$  = 30.1, 6.7 Hz, 7H), 1.04 (s, 9H), 0.88 (dd,  $J$  = 37.3, 6.5 Hz, 6H).

[1313] 마지막으로, 트리틸 보호된 티올을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL)에 용해하고 트리플루오로아세트산(0.6 mL)을 트리이소프로필 실란 (0.1mL)과 함께 부가하였다. 반응을 완료에 대해 HPLC-MS로 관찰하였고, 감압 하에 건조될 때까지 농축하였다. 잔사를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (~0.8mL)에 몇 방울의 에탄올과 함께 취하고 얼음욕에서 0°C까지 냉각하였다. 차가운 디에틸 에테르 (~3mL)를 격렬한 교반 하에 부가하여 백색 침전물을 생성하였고 이를 여과하여 Buchner 깔대기에서 수집하고 고진공하에 건조시켜 모 화합물을 무정형 백색 고체로서 얻었다.

[1314]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  6.52 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd,  $J$  = 10.7, 8.8 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.16 – 4.04 (m, 1H), 3.69 – 3.56 (m, 2H), 3.48 (dd,  $J$  = 13.3, 7.2 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.03 – 2.94 (m, 1H), 2.68 (t,  $J$  = 6.9 Hz, 1H), 2.24 – 1.77 (m, 11H), 1.61 (s, 1H), 1.31 (dd,  $J$  = 27.2, 6.7 Hz, 6H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (dd,  $J$  = 34.1, 6.6 Hz, 6H).

#### [1315] 실시예 116



화학식 :  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$

정확한 분자량 : 594.29

[1316]

(116)

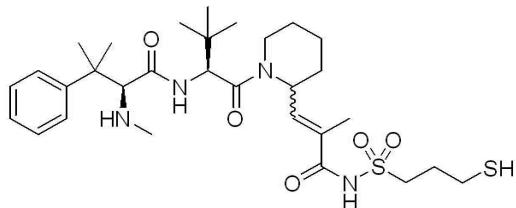
[1318] S)-N-((S)-1-((S)-2-((E)-3-(3-머캅토프로필설폰아미도)-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔일)파롤리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미드

[1319] 표제 화합물을 Boc-프롤린 및 실시예 2로부터 일반 절차 10, 11, 2, 3, 7 및 Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199로부터의 다른 절차에 따라 합성하였다. 화합물을 대략 1:1 비율의 두 가지 부분입체이성질체로서 단리하였다.

[1320]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.57 – 7.12 (m, 5H), 6.39 (dd,  $J$  = 9.4, 1.6 Hz, 0.5H), 6.31 (dd,  $J$  = 8.2, 1.5 Hz, 0.5H), 4.72 (q,  $J$  = 7.5 Hz, 0.5H), 4.66 – 4.56 (m, 0.5H), 4.40 (s, 0.5H), 4.28 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.81 (m, 0.5H), 3.76 – 3.56 (m, 3H), 2.77 – 2.64 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 2.18 – 1.72 (m, 7H), 1.61 – 1.33 (m, 6H), 1.15 – 0.85 (m, 11H).

[1321]  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  계산값 m/z = 594.35 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 595.3

[1322]

실시예 117

[1323]

[1324]

(117)

[1325]

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-(3-(3-머캅토프로필설폰아미도)-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔일)파페리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미드

[1326]

표제 화합물을 Boc-호모프롤린 및 실시예 2로부터 일반 절차 10, 11, 2, 3, 7 및 Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199로부터의 다른 절차에 따라 합성하였다. 화합물을 대략 2:3 비율의 두 가지 부분입체이성질체로서 단리하였다.

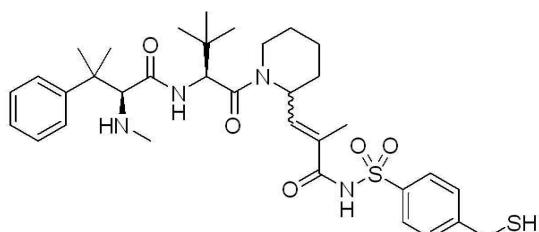
[1327]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 0.6H), 6.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 0.4H), 5.66 (m, 0.6H), 5.12 (m, 0.4H), 5.05 (s, 0.6H), 4.86 (s, 0.4H), 4.42 (d, *J* = 14.9 Hz, 0.4H), 4.35 (s, 0.6H), 4.26 (s, 0.4H), 4.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 0.6H), 3.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.39 (m, 0.6H), 2.94 (td, *J* = 13.8, 2.6 Hz, 0.4H), 2.68 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (m, 3H), 2.10 (m, 3.5H), 1.97 (s, 1.5H), 1.90-1.70 (m, 7H), 1.65-1.29 (m, 6H), 1.07 (s, 3.5H), 1.04 (s, 4.5H) ppm.

[1328]

C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 계산값 m/z = 608.31; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 609.32

[1329]

실시예 118

[1330]

[1331]

(118)

[1332]

(*S*)-*N*-((*S*)-1-(2-(3-(4-(머캅토메틸)페닐설폰아미도)-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔일)파페리딘-1-일)-3,3-디메틸-1-옥소부탄-2-일)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미드

[1333]

표제 화합물을 Boc-호모프롤린 및 실시예 7로부터 일반 절차 10, 11, 2, 3, 7 및 Nieman J. A. et al. J. Nat. Prod. 2003, 66, 183-199로부터의 다른 절차에 따라 합성하였다. 화합물을 대략 2:3 비율의 두 가지 부분입체이성질체로서 단리하였다.

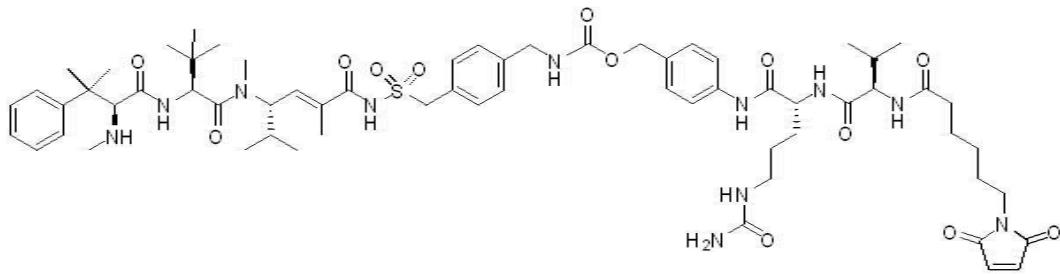
[1334]

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 0.8H), 8.00 (d, *J* = 8.5 Hz, 1.2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 0.6H), 7.36 (m, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 0.4H), 6.74 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.59 (m, 0.6H), 5.06 (m, 0.4H), 5.02 (s, 0.6H), 4.84 (s, 0.4H), 4.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.4H), 4.34 (s, 0.6H), 4.20 (s, 0.4H), 4.08 (d, *J* = 12.0 Hz, 0.6H), 3.83 (s, 1.2H), 3.73 (s, 0.8H), 3.35 (m, 0.6H), 2.93 (td, *J* = 13.6, 3.0 Hz, 0.4H), 2.55 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.90-1.51 (m, 7H), 1.51-1.30 (m, 4H), 1.30 (s, 1H), 1.15 (s, 1H), 1.04 (s, 3.5H), 1.01 (s, 4.5H) ppm.

[1335]

C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 계산값 m/z = 656.31; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 657.30

[1336]

실시예 119

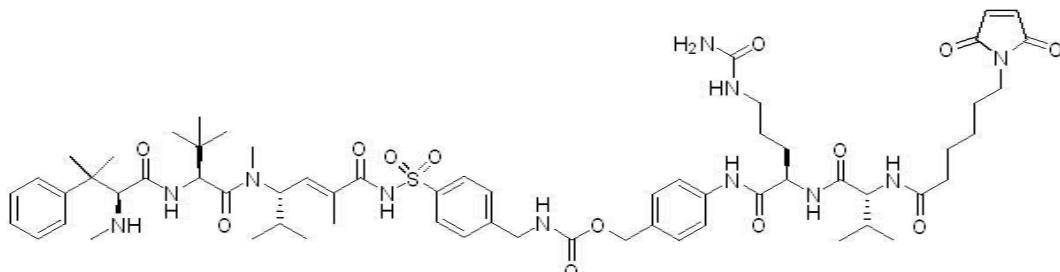
[1337]

[1338] (119)

[1339] MC-VC-PABC-77

[1340] 표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 77로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

[1341]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  7.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 6H), 7.22 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.57 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.04 (t,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.53 (dd,  $J = 9.0, 5.1$  Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.19 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 3.07 – 2.93 (m, 3H), 2.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.99 – 1.91 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.35 – 1.27 (m, 2H), 1.03 (s, 9H), 1.00 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.99 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.5$  Hz, 3H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H).

[1342]  $\text{C}_{64}\text{H}_{91}\text{N}_{11}\text{O}_{13}\text{S}$  계산값 m/z = 1253.7; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 1254.8.[1343] 실시예 120

[1344]

[1345] (120)

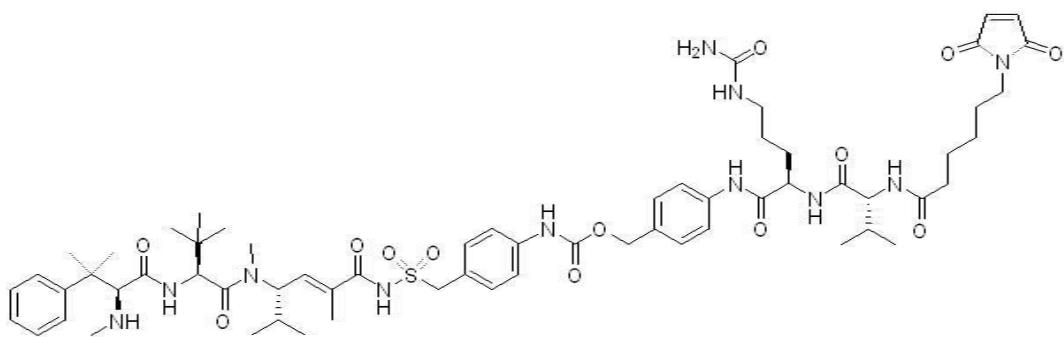
[1346] 4-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜  
탄아미도)벤질 4-(N-((S,E)-2,5-디메틸-4-((S)-N,3,3-트리메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미  
도)부탄아미도)헥스-2-에노일)설파모일)벤질카르바메이트,

[1347] MC-VC-PABC-85

[1348] 표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 85로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

[1349]  $\text{C}_{63}\text{H}_{89}\text{N}_{11}\text{O}_{13}\text{S}$  계산값 m/z = 1239.6; 측정값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 1240.9.

[1350]

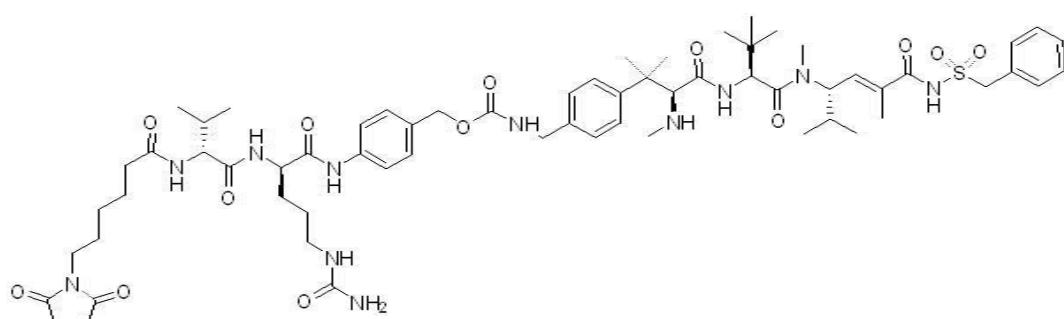
실시예 121

[1351]

(121)

[1353] MC-VC-PABC-80

[1354] 표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 80으로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

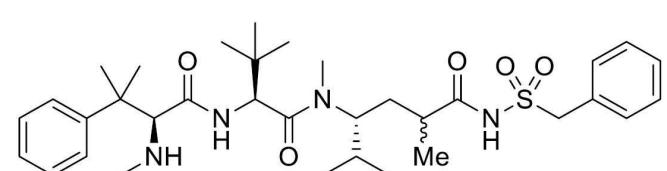
[1355]  $C_{63}H_{89}N_{11}O_{13}S$  계산값  $m/z = 1239.6$ ; 측정값  $[M+H]^+ = 1240.9$ .[1356] 실시예 122

[1357]

(122)

[1359] MC-VC-PABC-41

[1360] 표제 화합물을 실시예 41에 일반 절차 15를 적용하여 제조하였다.

[1361]  $C_{64}H_{91}N_{11}O_{13}S$  계산값  $m/z = 1253.65$ ; 측정값  $[M+H]^+ = 1254.75$ ,  $[M+2H]^{2+} = 628.20$ .[1362] 실시예 123화학식 :  $C_{34}H_{52}N_4O_5S$ 

정확한 분자량 : 628.37

분자량 : 628.87

[1363]

(123)

[1365]

 $(R)-N-(\text{벤질설포닐})-2,5-\text{디메틸}-4-((S)-N,3,3-\text{트리메틸}-2-((S)-3-\text{메틸}-2-(\text{메틸아미노})-3-\text{페닐부탄아미도})\text{부탄아미도})\text{헥산아미드}$ 

[1366]

빙초산 내 실시예 14 및 10 % 탄소상 팔라듐 (25 mol % Pd)의 혼탁액을  $H_2$  대기 (1 atm) 하에 주변 온도에서 교

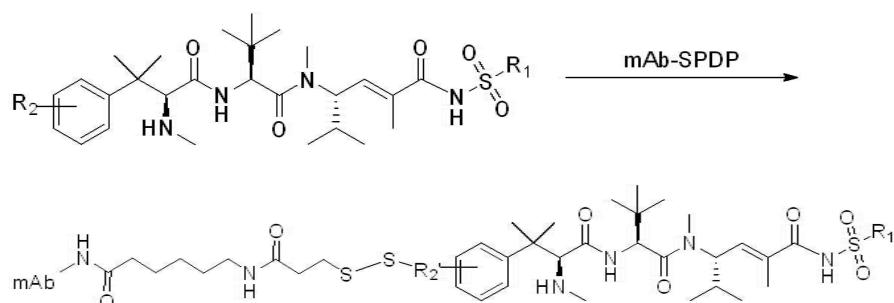
반하였다. 142 h 후에, 반응 혼탁액을 셀라이트 층을 통해 통과시키고, MeOH (5x)로 행구고 진공에서 농축하였다. 잔여하는 밝은 갈색 미정제 필름을 용해시키고 분취용 HPLC (0.1% TFA를 갖는 30–70% MeCN/H<sub>2</sub>O)로 정제하고 동결건조하여 환원된 생성물의 한 가지 부분입체이성질체를 창백한 황색 고체로서 15 % 수율로 얻었다

[1367] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ 7.55 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 – 7.31 (m, 6H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.24 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.27 (m, *J* = 10.3, 7.0, 3.2 Hz, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 13.5, 10.6, 2.7 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.14 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1368] C<sub>34</sub>H<sub>52</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 628.37 amu; 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 629.6, [M+Na]<sup>+</sup> = 651.6

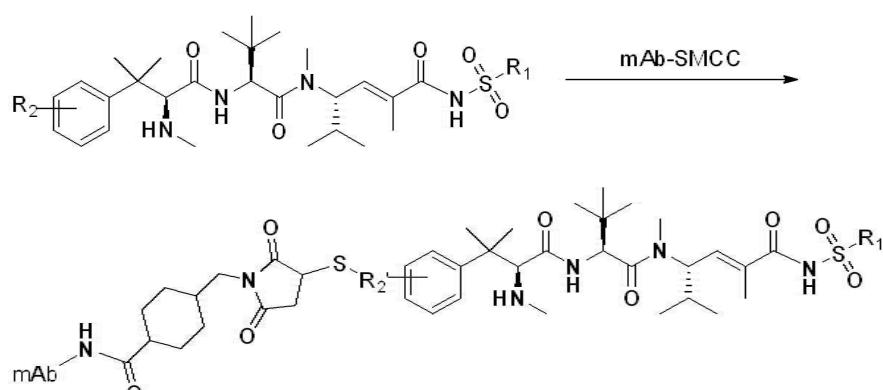
[1369] LC-SPDP 및 SMCC 링커를 이용하는

[1370] (T)-(L)-(D)에 대한 일반 합성 도식



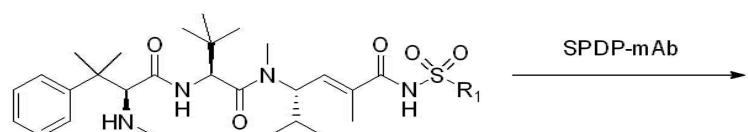
[1373] mAb-SPDP-S-R<sub>2</sub>'-펩티드-NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>

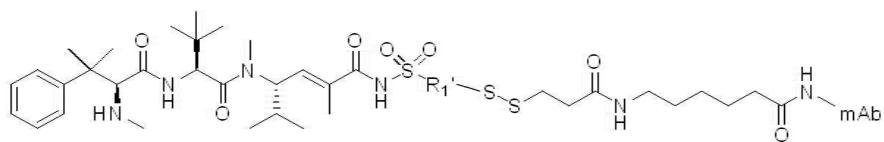
[1374] SPDP 연결 방법을 이용하여 제조된 조성물이 하기 기술된다. R<sub>2</sub>가 R<sub>2</sub>'-S를 포함하므로, R<sub>2</sub>'가 R<sub>2</sub>와 구별되는 점을 유의하라.



[1377] mAb-SMCC-S-R<sub>2</sub>'-펩티드-NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>

[1378] SMCC 연결 방법을 이용하여 제조된 조성물이 하기 기술된다. R<sub>2</sub>가 R<sub>2</sub>'-S를 포함하므로, R<sub>2</sub>'가 R<sub>2</sub>와 구별되는 점을 유의하라.



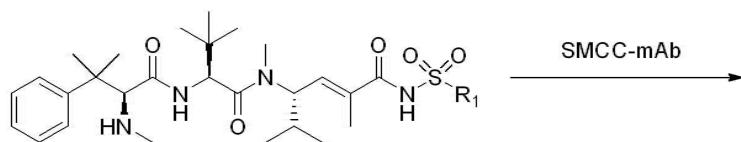


[1380]

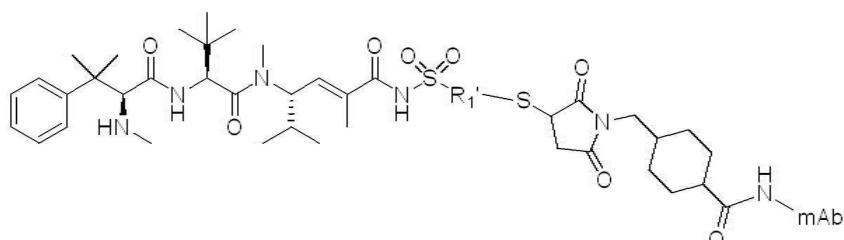
펩티드-NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>'-S-SPDP

[1382]

SPDP 연결 방법을 이용하여 제조된 조성물이 하기 기술된다. R<sub>1</sub>이 R<sub>1</sub>'-S를 포함하므로, R<sub>1</sub>'이 R<sub>1</sub>과 구별되는 점을 유의하라.



[1383]



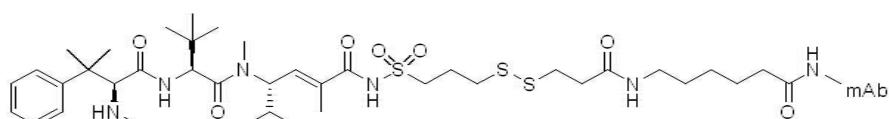
[1384]

펩티드-NHSO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>'-S-SMCC

[1386]

SMCC 연결 방법을 이용하여 제조된 조성물이 하기 기술된다. R<sub>1</sub>이 R<sub>1</sub>'-S를 포함하므로, R<sub>1</sub>'이 R<sub>1</sub>과 구별되는 점을 유의하라.

[1387]

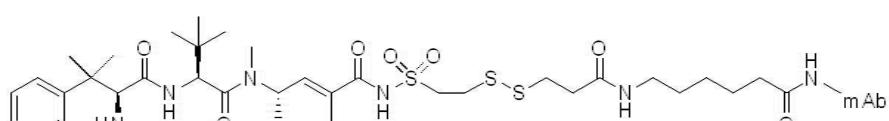
실시예 124

[1388]

(124)

(화합물 A - SPDP - mAb)은 상기 화합물 A 합성 방법, 및 하기 기술된 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1391]

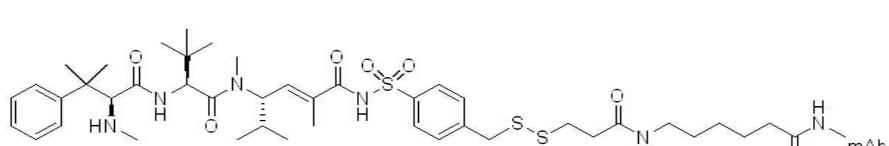
실시예 125

[1392]

(125)

(화합물 B - SPDP - mAb)은 상기 화합물 B 합성 방법, 및 하기 기술된 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1395]

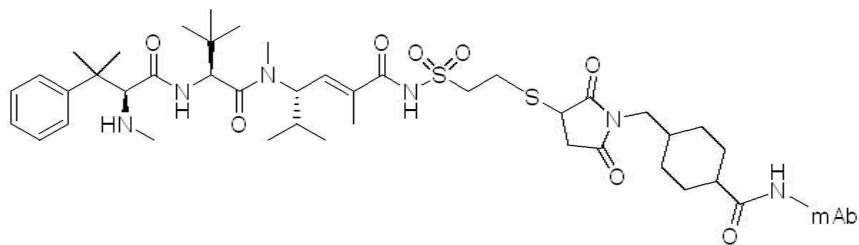
실시예 126

[1396]

(126)

(화합물 C - SPDP - mAb)은 상기 화합물 C 합성 방법, 및 하기 기술된 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1399]

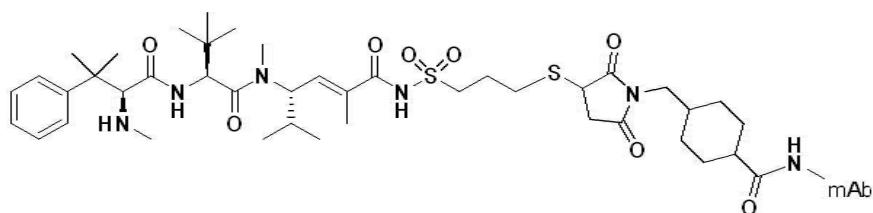
실시예 127

[1400]

(127)

(화합물 B - SMCC - mAb)은 상기 화합물 B 합성 방법, 및 하기 기술된 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1403]

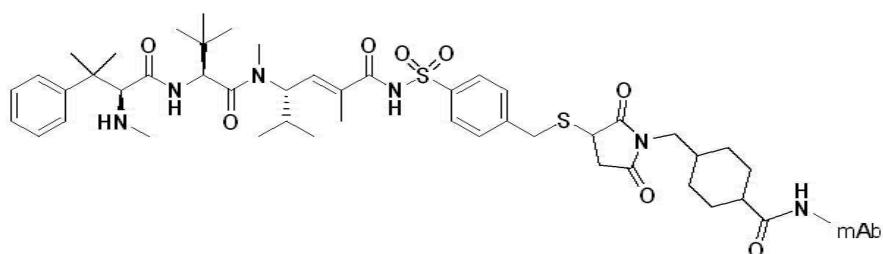
실시예 128

[1404]

(128)

(화합물 A - SMCC - mAb)은 상기 화합물 A 합성 방법, 및 하기 기술된 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1407]

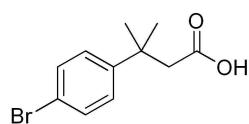
실시예 129

[1408]

(129)

(화합물 C - SMCC - mAb)은 상기 화합물 C 합성 방법, 및 하기 기술된 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1411]

실시예 130

[1412]

(130)

3-메틸-3-(4-브로모페닐)-부타노산

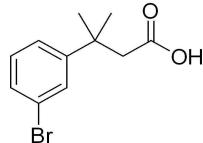
[1415]

NH<sub>4</sub>Cl(수정)/얼음욕에서 -10°C까지 냉각된 20 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 내 브로모벤젠 (4.70 g, 30.0 mmol) 및 3,3-디메틸아크릴산 (1.00 g, 10.0 mmol)의 격렬하게 교반된 용액에, 내부 온도를 -5°C 아래로 유지하면서 고체 AlCl<sub>3</sub>을 여러 번에 나누어 부가하였다. 용액이 황색으로 변하고, 이후 부가 후에 갈색으로 변하였다. 한 시간 후에, LC 및 TLC에 의한 분석은 제한된 시약의 완전한 소비를 표시하였다. 반응물을 이후 1 M 시트르산을 부가하여 퀸칭시키고, 이는 갈색을 황색으로 탈색되게 만들었다. 생성된 끈적한 혼탁액을 20 mL Et<sub>2</sub>O로 네 차례 추출하고, 조합된 유기물을 NaCl(포화)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(고체) 상에서 건조하고, 진공에서 45°C까지 가열하면서 농축하여 용매 및 잔여 브로모벤젠을 제거하였다. 생성된 오일을 천천히 고체화시켰다. 헥산 내 미정제 고체를 재결정화하여 표제

화합물 (1.29 g, 50%)을 백색 프리즘의 덩어리로 얻었다.

[1416]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.42 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 2H), 1.43 (s, 6H).  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 257.02 amu; 측정값  $m/z$  = 257.03.  $R_f$  = 0.21 (20% (2% AcOH/EtOAc)/Hex).

[1417] 실시예 131



[1418]

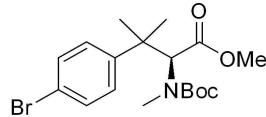
(131)

[1420] 3-메틸-3-(3-브로모페닐)-부타노산

[1421] 표제 화합물을 Nieman J. A., et al. *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 183-199에서의 3-메틸-3-페닐부타노산과 동일한 방식으로, 용매로서 벤젠 대신에 브로모벤젠을 이용하고, 산-염기 공정을 1 M 시트르산으로 반응 혼합물을 단순 추출하는 것으로 대체하고 헥산으로부터 세 차례 재결정화하여 제조하였다. 요망되는 메타 이성질체 내에 2:1 혼합물로 농축된 미정제 생성물로부터, 표제 화합물을 백색의 짙은 바늘로서 95% 초과 순도로 얻을 수 있다.

[1422]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.49 (t,  $J$  = 1.9 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$  = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (ddd,  $J$  = 7.9, 1.9, 1.0 Hz, 1H), 7.18 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 2.64 (s, 2H), 1.44 (s, 6H).  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 257.02 amu; 측정값  $m/z$  = 257.01.  $R_f$  = 0.21 (20% (2% AcOH/EtOAc)/Hex).

[1423] 실시예 132



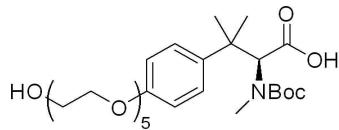
[1424]

(132)

[1426] (S)-메틸 3-(4-브로모페닐)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-메틸부타노에이트

[1427] 표제 화합물을 Nieman et al.에 기술된 (S)-메틸 2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-메틸-3-페닐부타노에이트의 합성에 관한 절차의 순서에 따라 실시예 130로부터 합성하였다.

[1428] 실시예 133



[1429]

(133)

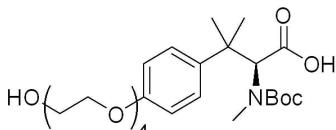
[1431] (S)-2-((tert-butoxycarbonyl-amino)-3-(4-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-3-메틸부타노산

[1432] 웬타에틸렌 글리콜 (1.5 mL) 내 실시예 68 (157 mg, 0.405 mmol)의 교반된 용액에  $\text{CsCO}_3$  (330 mg, 1.01 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (57 mg, 0.24 mmol), 및  $\text{CuI}$  (23 mg, 0.12 mmol)를 부가하였다. 질소를 플라스틱에 불어 넣고, 이후 밀봉하고 130°C까지 가열하였고, 용액은 빠르게 적색에서 갈색 다시 흑색으로 변하였다. 40 h 후에, 반응은 HPLC 분석에 의해 거의 완료된 것으로 보였다. 따라서, 혼합물을 주변 온도까지 냉각 되게 하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 흐석하고, 교반 바가 구비된 더 큰 Erlenmeyer 플라스크로 옮겼다. 상기 혼합물을 1M 시트르산을 이용하여 pH ~ 3까지 밸포하는 혼합물이 넘치지 않도록 주의하며 조심스럽게 산성화하였다. 혼합물을 이후

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 다섯 차례 추출하고, 조합된 유기 추출물을  $\text{NaCl}_{(\text{포화})}$ 로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4_{(\text{고체})}$  상에서 건조하고, 진공에 서 농축하여 약 300 mg의 미정제 오일을 얻었다. 플래시 크로마토그래피 (1-10% MeOH/(2% AcOH/EtOAc))로 정제하여 표제 화합물 (66 mg, 30%)을 투명한 필름으로 얻었고 이는 대략 2:1 비율의 *N*-Boc 회전이성질체의 집합으로서 존재하였다.

[1433]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.35 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1.3H), 7.30 (d,  $J = 7.6$  Hz, 0.7H), 6.87 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.07 (s, 0.7H), 4.93 (s, 0.3H), 4.14 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.70 (m, 16H), 2.83 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 544.31$  amu; 측정값  $m/z = 544.36$ .  $R_f = 0.36$  (5% MeOH/(2% AcOH/EtOAc)).

[1434] 실시예 134



[1435]

[1436] (134)

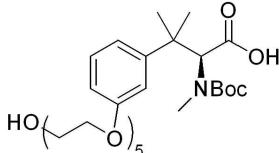
[1437] (*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-(4-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-3-메틸부타노산

[1438] 표제 화합물을 상기 방법에 따라 실시예 68 (132 mg, 0.341 mmol),  $\text{CsCO}_3$  (278 mg, 0.853 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (24 mg, 0.10 mmol), 및  $\text{CuI}$  (10 mg, 0.051 mmol)로부터 제조하였다. 플래시 크로마토그래피 (1-10% MeOH/(2% AcOH/EtOAc))로 표제 화합물 (66 mg, 38%)을 투명한 오일로서 대략 2:1 비율의 *N*-Boc 회전이성질체로서 얻었다.

[1439]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1.3H), 7.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 0.7H), 6.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.05 (s, 0.7H), 4.91 (s, 0.3H), 4.13 (t,  $J = 4.6$  Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 10H), 3.59 (t,  $J = 4.1$  Hz, 2H), 2.80 (s, 1H), 2.69 (s, 2H), 1.53 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).  $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{NO}_9$  계산값  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500.29$  amu; 측정값  $m/z = 500.36$ .  $R_f = 0.46$  (5% MeOH/(2% AcOH/EtOAc)).

[1440]

실시예 135



[1441]

[1442] (135)

[1443] (*S*)-3-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부타노산

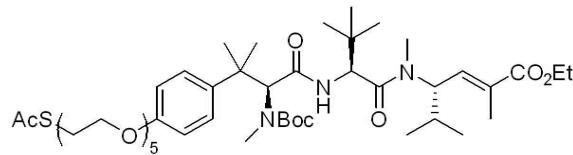
[1444] 표제 화합물로 가는 전구체, ((*S*)-3-(3-브로모페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-메틸부타노산을 실시예 131로부터 Neiman *et al.*에 따라 제조하였다.

[1445] 따라서, 상기 절차에 따라, 이를간 130°C까지 가열한 1.5 mL 펜타에틸렌 글리콜 내 ((*S*)-3-(3-브로모페닐)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-메틸부타노산 (166 mg, 0.43 mmol),  $\text{CsCO}_3$  (330 mg, 1.01 mmol), 3,4,7,8-테트라메틸-1,10-페난트롤린 (31 mg, 0.13 mmol), 및  $\text{CuI}$  (12.3, 0.060 mmol)로부터, 플래시 크로마토그래피 (1-10% MeOH/(2% AcOH/EtOAc)) 후에 표제 화합물 (73 mg, 31%)을 투명한 오일로서 대략 2:1 비율의 *N*-Boc 회전이성질체로서 얻었다.

[1446]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.17 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.07 - 6.93 (m, 2H), 6.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.11 (s, 0.7H), 4.93 (s, 0.3H), 4.25 - 4.03 (m, 2H), 3.91 - 3.77 (m,

2H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 3.69 – 3.43 (s, 14H), 2.72 (s, 1H), 2.65 (s, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).  $C_{27}H_{45}NO_{10}$  계산값  $[M+H]^+$  = 544.31 amu; 측정값 m/z = 544.34.

[1447] 실시예 136



[1448]

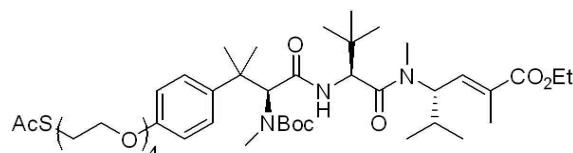
[1449] (136)

[1450] (*6S,9S,12S,E*-에틸 9-(*tert*-부틸)-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-(4-((16-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-15-티아헵타데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트

[1451] ((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-(4-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)페닐)-3-메틸부타노산 (65 mg, 0.120 mmol)를 ((*S,E*)-에틸 4-((*S*)-2-아미노-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-에노에이트와 HATU 및 DIPEA와 함께 Nieman *et al.*에서 일반 커플링 절차에 기술된 것과 동일한 화학양론 및 절차에 따라 커플링하여 플래시 크로마토그래피 (1-10% MeOH/(2% AcOH/EtOAc))에 의한 정제 후에 중간체 유리 알코올을 얻었다. 다음으로, 0°C에서  $N_2$  하에 0.75 mL THF 내 트리페닐포스핀 (40 mg, 0.15 mmol)에, 디-*tert*-부틸아조디카르복실레이트 (35 mg, 0.15 mmol)를 한 번에 부가하였다. 35분 후에, 백색 침전물이 형성되었고 반응물은 교반하기 힘들게 되었다. 상기 혼탁액에, 0.75 mL THF 내 중간체 알코올 (42 mg, 0.050 mmol)의 용액을 부가하여 교반을 다시 할 수 있을 정도로 충분히 침전물을 희석하였다. 오분 후에, 0.05 mL THF 내 티오아세트산 (5.7 mg, 0.075 mmol)을 부가하여 혼합물의 모든 황색 색상을 탈색시켰다. 30분 후에, 반응물을 주변 온도까지 가온되게 하였다. 다시 15분 후에 침전물이 사라졌고, TLC 및 LCMS에 의한 분석은 거의 완전한 전환을 나타내었다. 다시 40 분 후에, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 이후 바로 플래시 크로마토그래피 (40-100% EtOAc/Hex 이후 10% MeOH/EtOAc까지)로 처리하여 표제 화합물 (26 mg, 57%)을 투명한 필름으로서 얻었다.

[1452]  $^1H$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.43 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1.3H), 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 0.7H), 6.97 – 6.72 (m, 2H), 6.62 (dd,  $J$  = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 6.14 (d,  $J$  = 9.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 0.7H), 5.12 – 4.99 (m, 1H), 4.84 (s, 0.3H), 4.69 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 0.3H), 4.60 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 0.7H), 4.19 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 4.09 (td,  $J$  = 4.6, 2.3 Hz, 2H), 3.84 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 2H), 3.77 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 10H), 3.59 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 6.4 Hz, 2H), 2.97 – 2.91 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H), 0.80 (d,  $J$  = 16.6 Hz, 3H), 0.77 (s, 9H).  $C_{46}H_{77}N_3O_{12}S$  계산값  $[M+H]^+$  = 896.53 amu; 측정값 m/z = 896.77.  $R_f$  = 0.56 (80% EtOAc/Hex).

[1453] 실시예 137



[1454]

[1455] (137)

[1456] (*6S,9S,12S,E*-에틸 9-(*tert*-부틸)-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-(4-((13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-티아헵타데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트

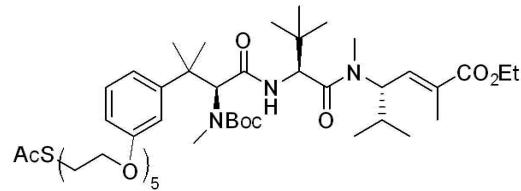
[1457] 표제

화합물을

((*S*)-2-((*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)-3-(4-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-3-메틸부타노산 (66 mg, 0.065 mmol)으로부터 상기 기술된 것과 동일한 절차에 따라 제조하여 플래시 크로마토그래피 (20-100% EtOAc/Hex) 후에 32 mg (57%)을 투명한 필름으로서 얻었다

[1458]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.44 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1.3H), 7.32 (d,  $J = 8.5$  Hz, 0.7H), 6.95 – 6.77 (m, 2H), 6.62 (dd,  $J = 9.2$ , 1.7 Hz, 1H), 6.09 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 5.24 (s, 0.7H), 5.13 – 4.95 (m, 1H), 4.84 (s, 0.3H), 4.69 (d,  $J = 9.6$  Hz, 0.3H), 4.60 (d,  $J = 9.0$  Hz, 0.7H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.09 (td,  $J = 4.7$ , 2.4 Hz, 2H), 3.84 (t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.72 (dd,  $J = 5.7$ , 3.2 Hz, 2H), 3.70 – 3.65 (m, 2H), 3.66 – 3.62 (m, 4H), 3.60 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.96 – 2.88 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.88 (d,  $J = 3.5$  Hz, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.43 (d,  $J = 5.5$  Hz, 11H), 1.35 (s, 2H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.87 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.80 (d,  $J = 15.9$  Hz, 3H), 0.76 (s, 9H).  $C_{44}H_{73}N_3O_{11}S$  계산값  $[M+H]^+$  = 852.51 amu; 측정값  $m/z$  = 852.79.  $R_f$  = 0.60 (60% EtOAc/Hex).

[1459] 실시예 138



[1460]

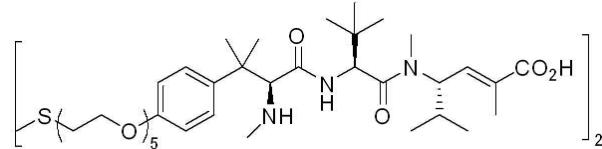
(138)

[1462] (*S,S,12S,E*)-에틸 9-(*tert*-부틸)-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-((16-옥소-3,6,9-트리옥사-12-티아테트라데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트

[1463] 표제 화합물을 (*S*)-3-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄산 (73 mg, 0.080 mmol)로부터 상기 기술된 것과 동일한 절차에 따라 제조하여 플래시 크로마토그래피 (20–100% EtOAc/Hex) 후에 66 mg (47%)을 투명한 필름으로 얻었다.

[1464]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*)  $\delta$  (ppm) 7.25 – 6.92 (m, 3H), 6.78 – 6.70 (m, 1H), 6.62 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.12 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 5.26 (s, 0.7H), 5.12 – 4.99 (m, 1H), 4.89 (s, 0.3H), 4.74 – 4.56 (m, 1H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.16 – 4.03 (m, 2H), 3.84 (td,  $J = 5.0$ , 3.2 Hz, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 14H), 3.60 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.09 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.97 – 2.75 (m, 6H), 2.33 (s, 3H), 1.91 – 1.83 (m, 3H), 1.52 – 1.35 (m, 16H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.87 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.81 (d,  $J = 12.9$  Hz, 3H), 0.77 (s, 9H).  $C_{46}H_{77}N_3O_{12}S$  계산값  $[M+H]^+$  = 896.53 amu; 측정값  $m/z$  = 896.68.  $R_f$  = 0.61 (75% EtOAc/Hex).

[1465] 실시예 139



[1466]

(139)

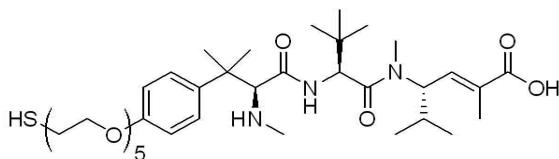
[1468] (*S,E*)-4-((*S*)-3-((14-머캅토-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-에노산 디설파이드

[1469] 표제 화합물을 비누화, 이후 TFA 촉진 Boc 제거에 의해, Nieman *et al.*에 기술된 똑같은 방법에 따라 ((*S,S,12S,E*)-에틸 9-(*tert*-부틸)-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-((16-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-15-티아헵타데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트 (26 mg, 0.029 mmol)로부터 제조하여 과량의 TFA의 완전한 제거 후에 표제 화합물 (16 mg, 90%)을 투명한 유리로서 얻었다.

[1470]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  (ppm) 8.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.08 – 6.94 (m, 2H), 6.80 (dq,  $J = 9.9$ , 1.5 Hz, 1H), 5.08 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.94 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.32 (s,

1H), 4.21 – 4.12 (m, 2H), 3.93 – 3.81 (m, 3H), 3.76 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.76 – 3.72 (m, 2H), 3.72 – 3.62 (m, 10H), 3.17 (s, 3H), 2.92 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.61 – 2.47 (m, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.94 (d,  $J = 1.5$  Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.40 (d,  $J = 7.7$  Hz, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.94 (d,  $J = 5.0$  Hz, 3H), 0.92 (d,  $J = 4.8$  Hz, 3H).  $C_{74}H_{124}N_6O_{18}S_2$  계산값  $[M+H]^+ = 1449.85$  amu; 측정값 m/z = 1450.49.

[1471] 실시예 140

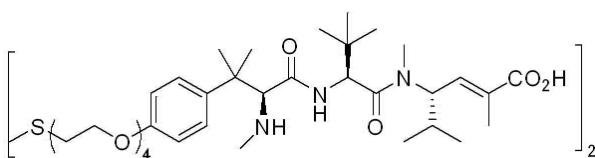


[1472]

(140)

실시예 139의 화합물을 주제 화합물을 제조하기 위한 하기의 방법에 따라 환원된다.

[1475] 실시예 141



[1476]

(141)

$(S,E)-4-((S)-2-((S)-3-(4-(2-(2-(2-미 кап토에톡시)에톡시)에톡시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-에노산 디설파이드$

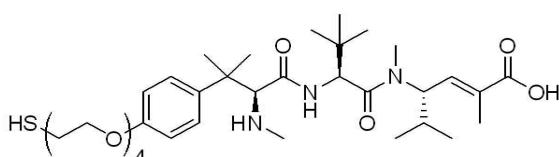
[1479]

표제 화합물을 비누화, 이후 TFA 촉진 Boc 제거에 의해, Nieman *et al.* 에 기술된 똑같은 방법에 따라  $(6S,9S,12S,E)$ -에틸 9-(*tert*-부틸)-12-이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-(4-(13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-티아테트라데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트 (32 mg, 0.037 mmol)로부터 제조하여 과량의 TFA의 완전한 제거 후에 표제 화합물 (29 mg, 86%)을 투명한 유리로서 얻었다.

[1480]

$^1H$  NMR (400 MHz, 메탄올- $d_4$ )  $\delta$  (ppm) 8.39 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.44 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.01 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 5.05 (t,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.15 (dd,  $J = 5.8, 3.4$  Hz, 2H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.73 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.72 – 3.69 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 6H), 3.14 (s, 3H), 2.89 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 – 1.97 (m, 1H), 1.91 (d,  $J = 1.4$  Hz, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 – 0.87 (m, 6H).  $C_{70}H_{118}N_6O_{16}S_2$  계산값  $[M+H]^+ = 1361.80$  amu; 측정값 m/z = 1362.26.

[1481] 실시예 142

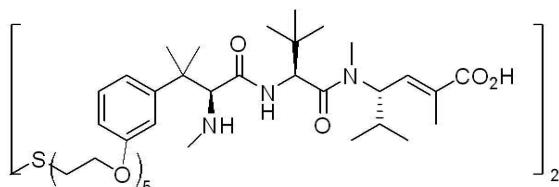


[1482]

(142)

실시예 141의 화합물을 주제 화합물을 제조하기 위한 하기의 방법에 따라 환원된다.

[1485]

실시예 143

[1486]

(143)

[1488]

(*S,E*)-4-((*S*)-2-((*S*)-3-((14-머캅토-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)페닐)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-*N*,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-애노산

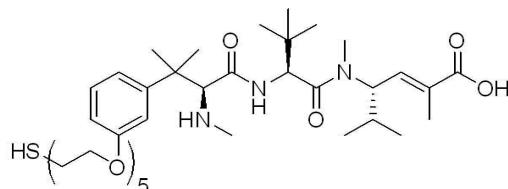
[1489]

표제 화합물을 비누화, 이후 TFA 촉진 Boc 제거에 의해, Nieman *et al.* 에 기술된 똑같은 방법에 따라 (*6S,9S,12S,E*-에틸 9-(*tert*-부틸)-12-օ]소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트리옥소-6-(2-((3-((16-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-15-티아헵타데실)옥시)페닐)프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데스-13-엔-15-오에이트 (56 mg, 0.029 mmol)로부터 제조하여 과량의 TFA의 완전한 제거 후에 표제 화합물 (43 mg, 82%)을 회백색 거품으로서 얻었다.

[1490]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>) δ (ppm) 8.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.29 (m, 1H), 7.21 – 7.04 (m, 1H), 6.95 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.08 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.97 – 4.94 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 3.95 – 3.82 (m, 2H), 3.80 – 3.58 (m, 14H), 3.17 (s, 3H), 2.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.11 – 2.03 (m, 1H), 1.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.09 (s, 9H), 0.93 (dt, *J* = 11.2, 3.4 Hz, 15H). C<sub>74</sub>H<sub>124</sub>N<sub>6</sub>O<sub>18</sub>S<sub>2</sub> 계산값 [M+H]<sup>+</sup> = 1449.85 amu; 측정 값 m/z = 1450.06.

[1491]

실시예 144

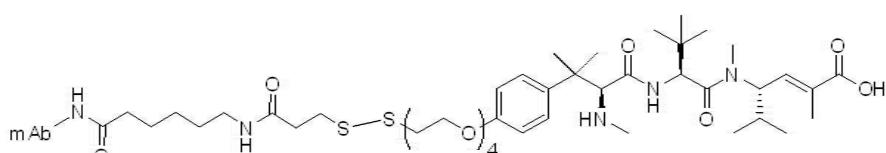
[1492]

(144)

[1494]

실시예 143의 화합물은 주제 화합물을 제조하기 위한 하기의 방법에 따라 환원된다.

[1495]

실시예 145

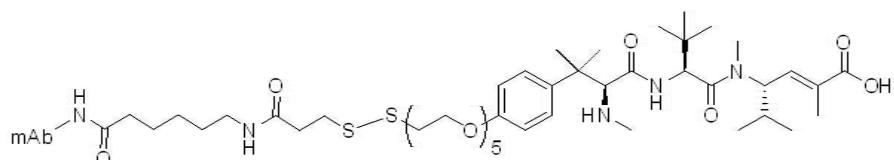
[1496]

(145)

[1498]

(mAb - SPDP - 화합물 142)은 상기 화합물 142 합성 방법, 및 하기 기술되는 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1499]

실시예 146

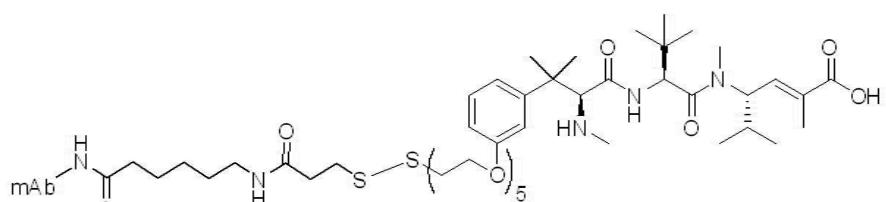
[1500]

(146)

[1502]

(mAb - SPDP - 화합물 140)은 상기 화합물 140 합성 방법, 및 하기 기술되는 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1503]

실시예 147

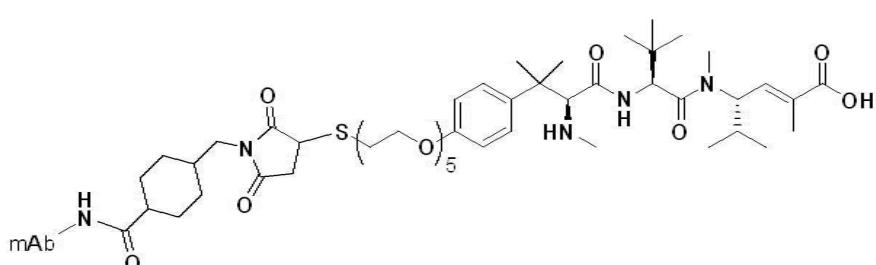
[1504]

(147)

[1506]

(mAb - SPDP - 화합물 144)은 상기 화합물 144 합성 방법, 및 하기 기술되는 SPDP 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1507]

실시예 148

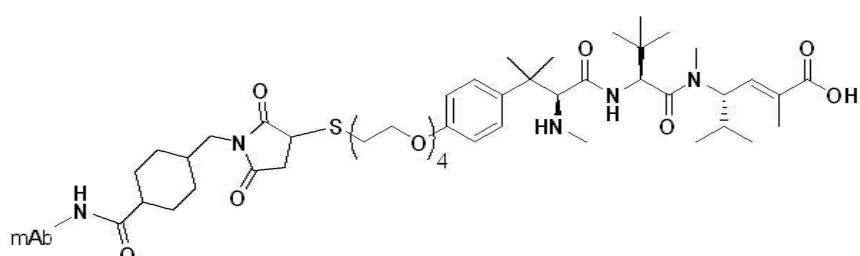
[1508]

(148)

[1510]

(mAb - SMCC - 화합물 140)은 상기 화합물 140 합성 방법, 및 하기 기술되는 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1511]

실시예 149

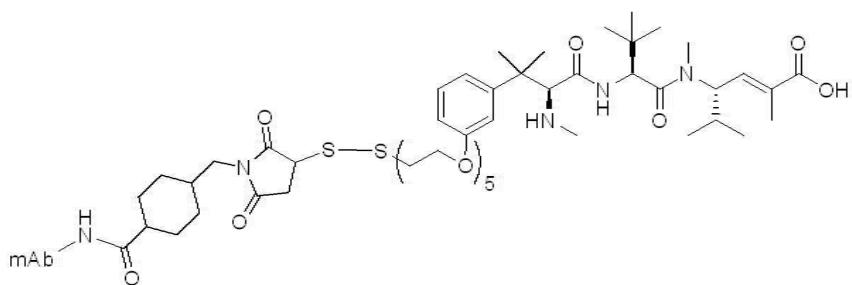
[1512]

(149)

[1514]

(mAb - SMCC - 화합물 142)은 상기 화합물 142 합성 방법, 및 하기 기술되는 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1515]

실시예 150

[1516]

(150)

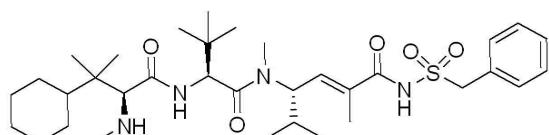
[1518]

(mAb - SMCC - 화합물 144)은 상기 화합물 144 합성 방법, 및 하기 기술되는 SMCC 연결 방법을 이용하여 제조하였다.

[1519]

기타 실시예

[1520]

실시예 151

[1521]

(151)

[1523]

(S,E)-N-(벤질설포닐)-4-((S)-2-((S)-3-시클로헥실-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드.

[1524]

표제 화합물을 Zask *et al.*, J. Med. Chem. 2004, 47, (19), 4774-4786에 의해 제조된 바와 같은 (S)-2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)-3-시클로헥실-3-메틸부탄산 및 (S,E)-4-((S)-2-아미노-N,3,3-트리메틸부탄아미도)-N-(벤질설포닐)-2,5-디메틸헥스-2-엔아미드로부터 일반 절차 10, 11, 3 및 2를 이용하고 일반 절차 4 및 7를 적용하여 제조하였다.

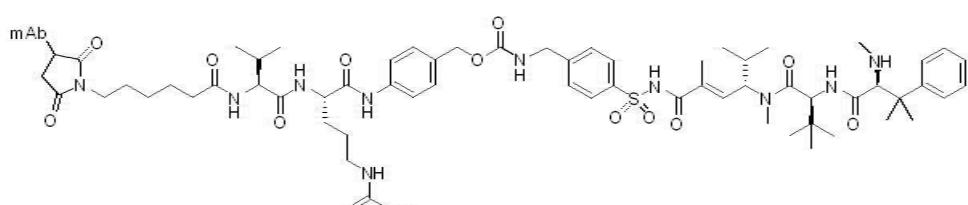
[1525]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-d<sub>4</sub>) δ 7.38 (s, 5H), 6.37 (dd, *J* = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.67 (m, 6H), 1.45 - 1.28 (m, 3H), 1.29 - 1.01 (m, 17H), 0.95 - 0.75 (m, 9H).

[1526]

C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S 계산값 m/z = 632.40 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 633.35

[1527]

실시예 152

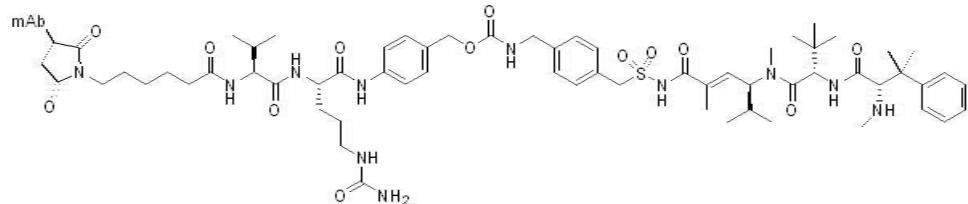
[1528]

(152)

[1530]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 85) 은 상기 실시예 화합물 120, 및 하기 기술된 일반 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1531]

실시예 153

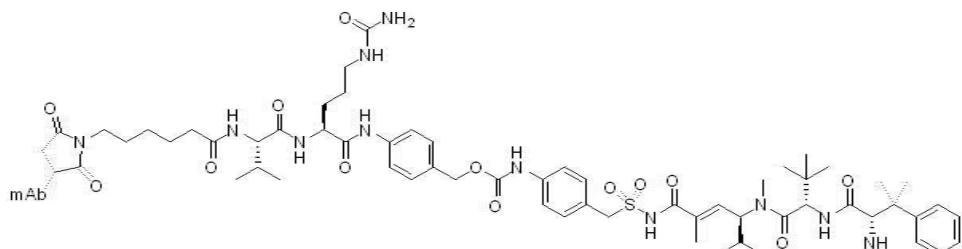
[1532]

(153)

[1534]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 77)은 상기 실시예 화합물 119, 및 하기 기술된 일반 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1535]

실시예 154

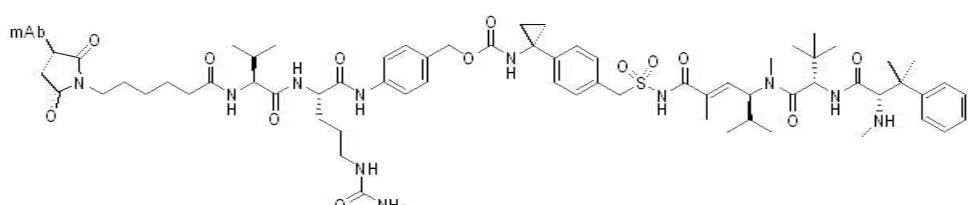
[1536]

(154)

[1538]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 80)은 상기 실시예 화합물 121, 및 하기 기술된 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1539]

실시예 155

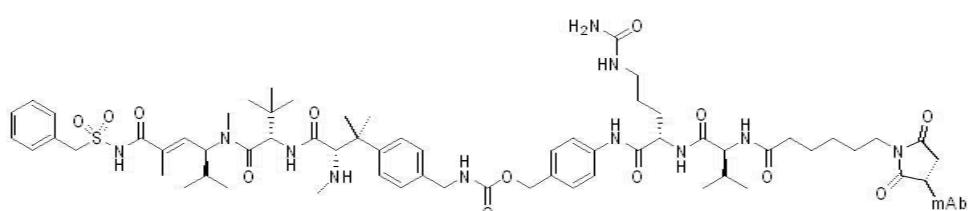
[1540]

(155)

[1542]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 58)은 하기 실시예 화합물 158 (MCvcPABC58), 및 하기 기술된 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1543]

실시예 156

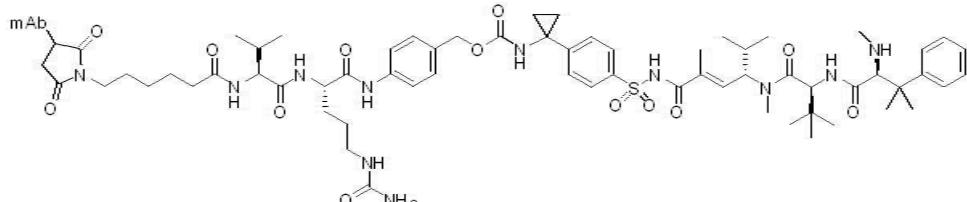
[1544]

(156)

[1546]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 41)은 상기 실시예 화합물 122, 및 하기 기술된 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1547]

실시예 157

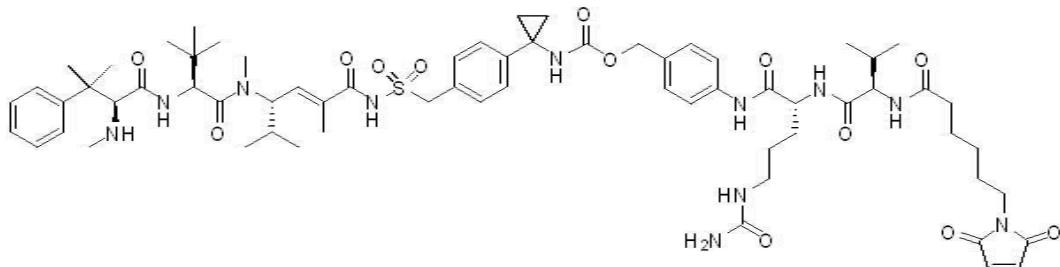
[1548]

(157)

[1549]

(mAb - MCvcPABC - 화합물 63)은 하기 실시예 화합물 159 (MCvcPABC830), 및 하기 기술된 MCvcPABC 접합 방법을 이용하여 제조하였다.

[1550]

실시예 158

[1551]

(158)

[1552]

표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 58로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

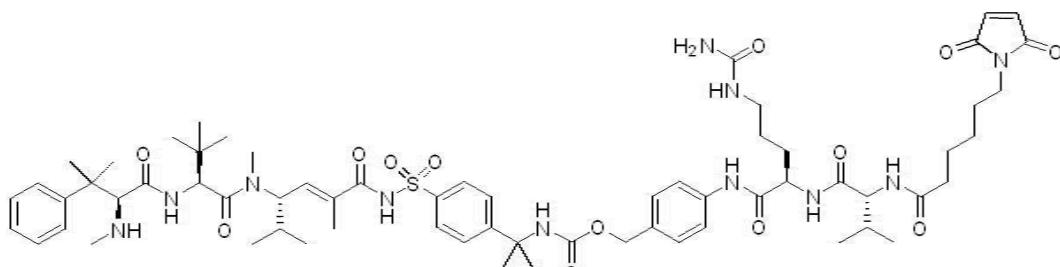
[1553]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.37 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.13 – 5.01 (m, 3H), 4.96 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.56 – 4.51 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.23 – 4.16 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.27 – 3.19 (m, 1H), 3.18 – 3.04 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 1H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.64 (dq, *J* = 23.1, 7.3 Hz, 7H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 – 1.30 (m, 2H), 1.27 (s, 2H), 1.21 (s, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1554]

C<sub>66</sub>H<sub>93</sub>N<sub>11</sub>O<sub>13</sub>S 계산값 m/z = 1279.7 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 1281.0.

[1555]

실시예 159

[1556]

(159)

[1557]

표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 63으로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

[1558]

(159)

[1559]

표제 화합물을 Boc 보호된 실시예 63으로부터 일반 절차 15 및 7을 적용하여 제조하였다.

[1560]

C<sub>65</sub>H<sub>91</sub>N<sub>11</sub>O<sub>13</sub>S 계산값 m/z = 1265.7 측정값 [M+H]<sup>+</sup> = 1266.7

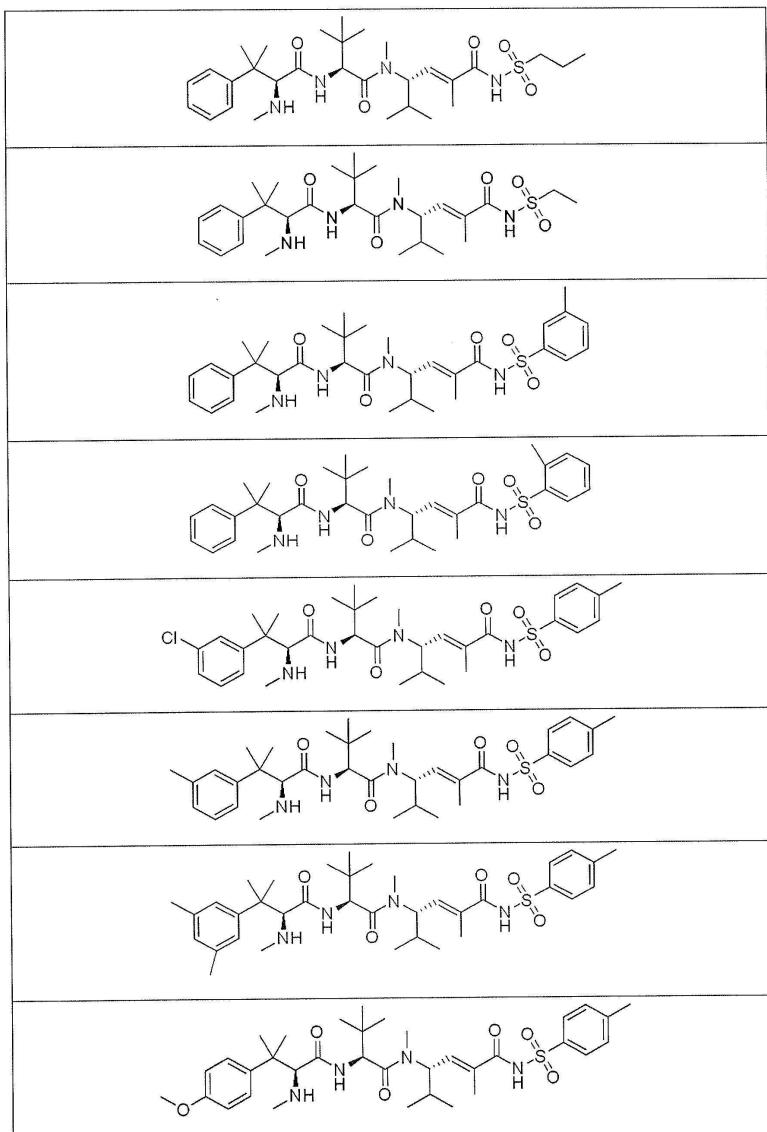
[1561]

당해 분야의 숙련가는 상기 도식에 나타난 화학적 전환의 하나 이상의 척도를 변형하여 수행되는 것을 가능할

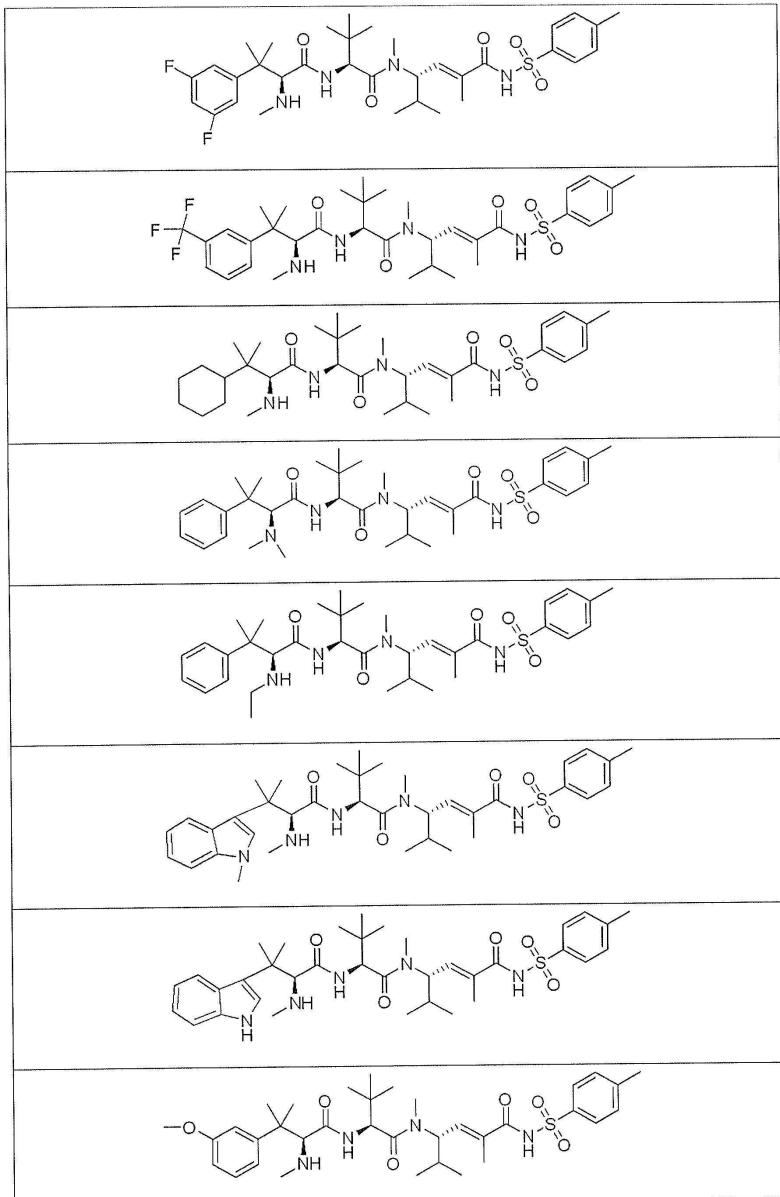
수 있음을 이해한다. 예를 들어, 대안적인 비-친핵성 용매, 가령 THF, DMF, 톨루엔 등이 화학적으로 적절할 수 있다. 반응 온도는 달라질 수 있다. 대안적인 시약, 가령 펜타플루오로페닐 에스테르, NHS 에스테르, EDAC, HBTU, HOBT 등이 아미드 형성 반응에서 일반적으로 사용되는 탈수제 또는 산-활성화제로서 작용하기에 적절할 수 있다.

[1563] 기타 대표적인 화합물

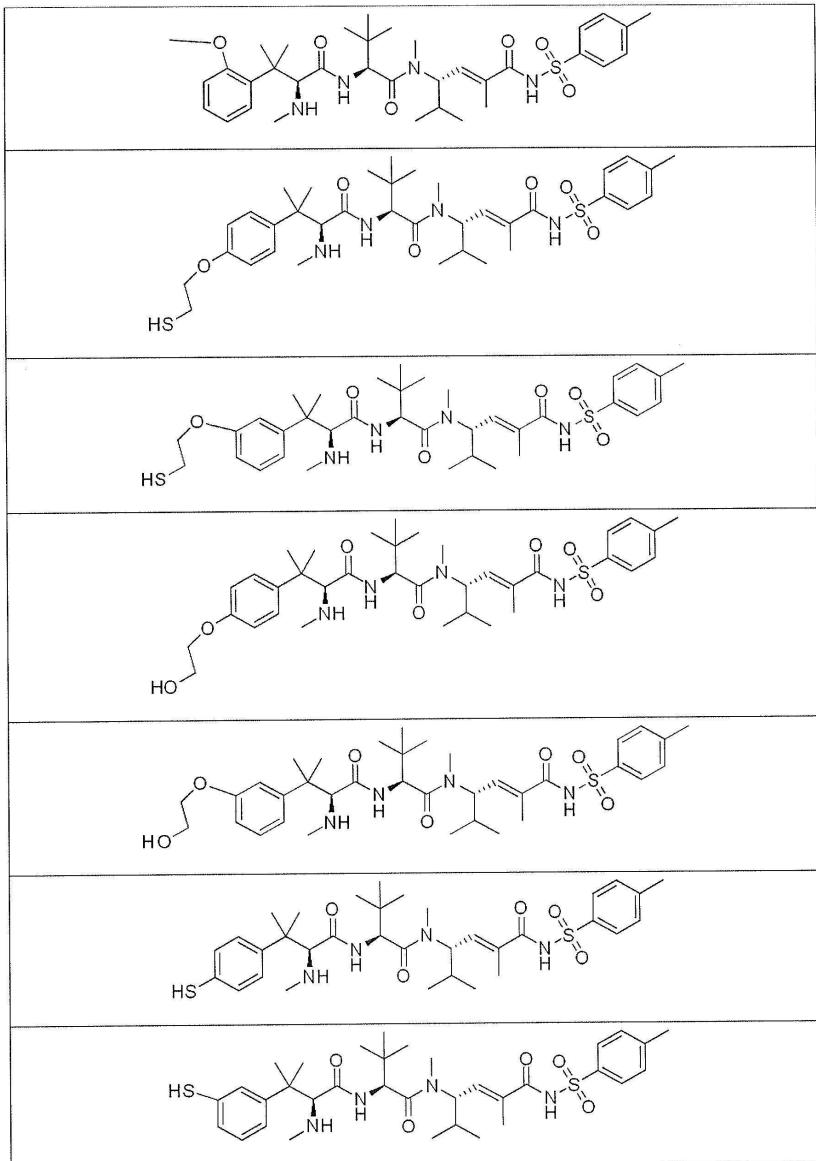
[1564] 하기의 대표적인 화합물은 앞서의 절차에 따라 제조될 수 있다. 당해 분야의 숙련가에게 인식될 바와 같이, 하기 화합물은 전구체 시약을 얻기 위해 WO 2004/026293의 개시를 이용하고 적절한 설폰아미드와 함께 일반 절차를 적용하여 합성될 수 있다.



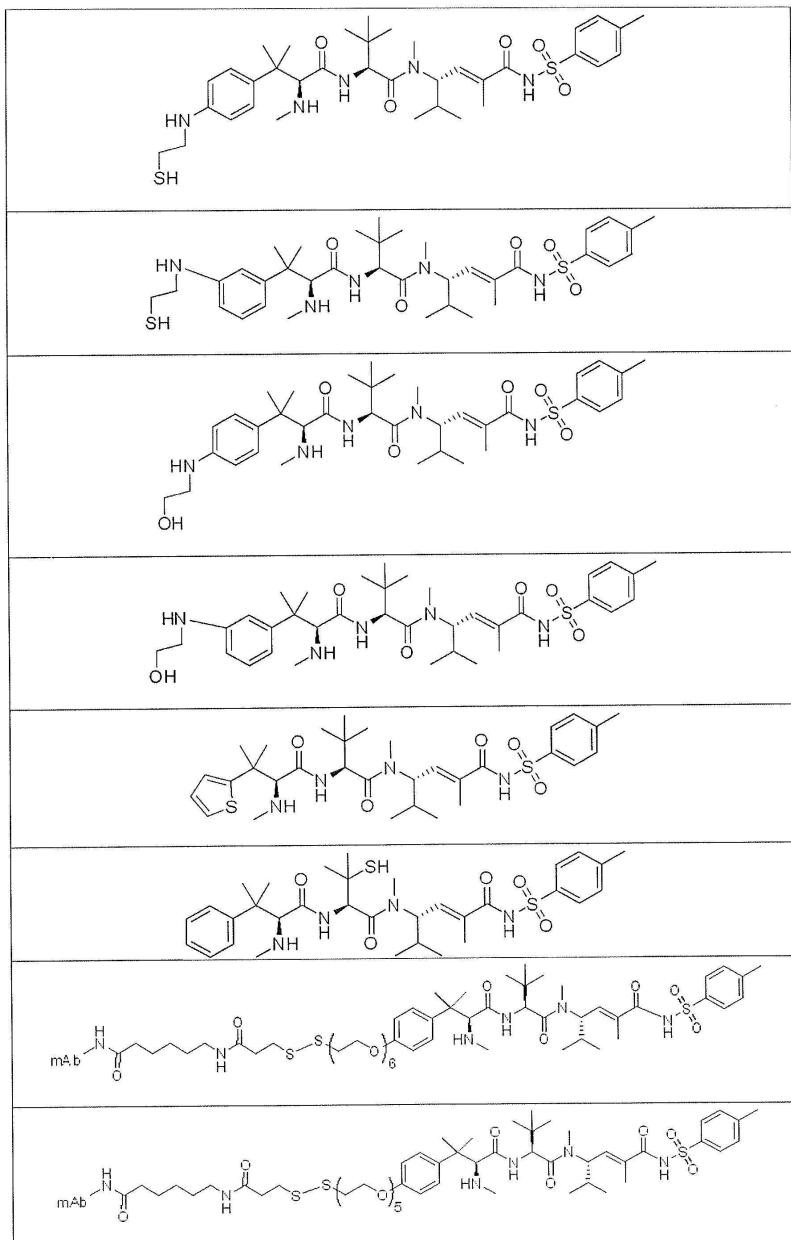
[1565]



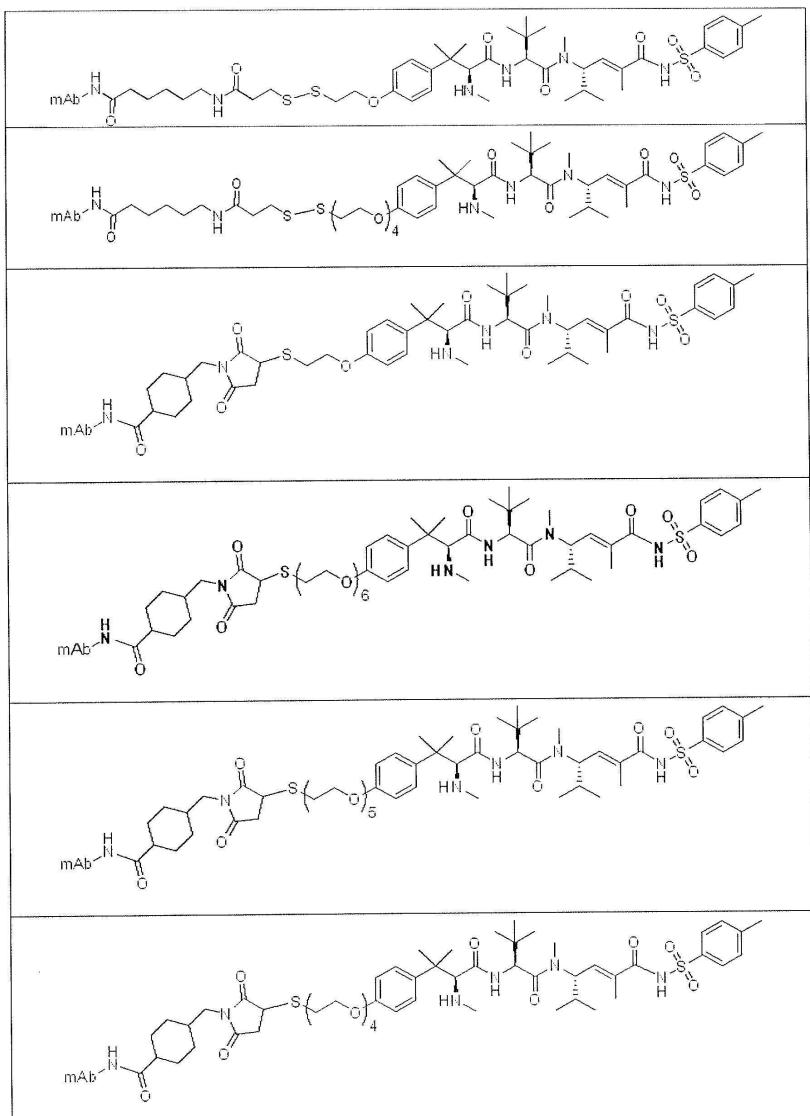
[1566]



[1567]



[1568]



[1569]

[1570] 실시예 1:[1571] 생물학적 어세이

[1572]

표 1-8은 세포주에 대한 주제 화합물의 세포독성 활성을 요약한다. 표 1은 인간 유방 암종 세포주 HCC1954 또는 인간 T-세포 백혈병 세포주 Jurkat을 이용한 시험의 경우 화합물 A, B, C, D, 및 E에 대한 데이터를 요약한다. 표 2-6은 개별적인 화합물 A-E에 대한 세포독성 데이터 도표를 나타낸다. 표 2-6은 추가적인 세포독성 어세이의 결과를 요약한다.

[1573]

사용된 종양 세포주: 인간 T-세포 백혈병 세포주 Jurkat (ATCC: TIB-152); HCC1954 (ATCC: CRL. 2338); 인간 췌장 세포주: AsPC-1 (ATCC: CRL-1682), BxPC-3 (ATCC: CRL.1687), HPAF-II (ATCC: CRL.1997), MiaPaCa2 (ATCC: CRL.1420), PANC-1 (ATCC: CRL.1469), Capan-1 (ATCC: HTB-79), Capan-2 (ATCC: HTB-80) 및 인간 위 암종 세포주 NCI-N87 (ATCC: CRL. 5822); AML-193 (ATCC: CRL.9589), CCRF-CEM (ATCC: CCL-119), DU145 (ATCC: HTB-81), PC-3 (ATCC: CRL.1435), A-431 (ATCC: CRL.1555), HT-29 (ATCC: HTB-38), A-172 (ATCC: CRL.1620), NCI-H358 (ATCC: CRL.5807), A549 (ATCC: CCL-185), Colo-205 (ATCC: CCL-222), MDA-MB-231 (ATCC: HTB-26), OVCAR-3 (ATCC: HTB-161), OV-90 (ATCC: CRL.11732), OE19 (Sigma: 96071721), RT112/84 (Sigma: 85061106).

[1574]

화합물을 부가하기 전날, HCC1954 AsPC-1, BxPC-3, HPAF-II, MiaPaCa2, PANC-1, CAPAN-1, CAPAN-2 및 NCI-N87 세포를 완전 성장 배지를 이용하여 배지의 2500 세포/100 마이크로리터 (uL)의 밀도로 불투명-벽 96-웰 조직 배양-처리된 미세적정 플레이트에 부가하였다. 이들 접착 세포주 세포를 하룻밤 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 배양하여

세포가 미세적정 플레이트 표면에 부착되게 하였다. 화합물을 부가하는 날, Jurkat 세포를 각각의 96-웰 미세적정 플레이트에 HCC1954와 동일한 성장 배지를 이용하여 2500 세포/100uL로 부가하였다. 화합물을 디메틸 셀록시드를 이용하여 일차로 연속희석하고, 이후 제조된 희석물을 완전 성장 배지에 최종 농도의 다섯-배로 부가하고 - 화합물을 이후 1:3, 여덟 단계로 적정하였다. 화합물이 없는 대조 (성장 매체 단독)를 각각의 미세적정 플레이트에 여섯 중복으로 포함시켰다. 제조된 화합물 적정액을 삼중복으로 부가하였다 (25 uL/웰). 세포 및 화합물 적정액을 삼일 밤 동안 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 배양 후에, 세포 생존능을 CellTiter-Glo® 시약을 이용하여 각각의 어세이 웰에 30 uL의 제조된 CellTiter-Glo®을 부가함으로써 측정하였다. 어세이는 마이크로플레이트 광도계 (500 ms 통합 시간)를 이용하여 방출된 형광을 측정하기 전에 적어도 이십분간 암소에서 배양된다. 수집된 비교 형광 단위 (RLU)는 상기 언급한 성장 배지 단독 대조를 이용하여 % 세포독성으로 전환된다 (% 세포 독성 = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조 RLU]).

[1575] 세 변수 비-선형 회귀 곡선 정합을 이용하여 EC<sub>50</sub> 수치를 생성하기 위해 GraphPad Prism을 사용하였다.

표1: 화합물의 세포독성

**표 1**

화합물	HCC1954 세포 (HER2+)		Jurkat 세포 (HER2-)	
	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> 한계 (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> 한계 (nM)
A	0.86	0.3765 내지 1.966	0.78	0.5970 내지 1.013
B	8.1	4.778 내지 13.56	10.5	6.221 내지 17.70
C	0.67	0.3738 내지 1.186	0.57	0.4088 내지 0.8085
D	0.061	0.04550 내지 0.08050	0.043	0.03127 내지 0.05921
E	0.79	0.5418 내지 1.140	1.67	1.223 내지 2.268

표2: 화합물의 세포독성

**표 2**

	HCC1954			Jurkat		
	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> 한계 (nM)	R 제곱	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> 한계 (nM)	R 제곱
A	3	1.582 내지 5.228	0.9158	5	3.127 내지 6.641	0.9647
B	13	10.50 내지 16.27	0.9878	59	33.41 내지 104.5	0.9257
C	1.3	0.7970 내지 1.977	0.9493	1.9	1.248 내지 2.896	0.9562
D	0.06	0.04550 내지 0.08050	0.9656	0.04	0.03127 내지 0.05921	0.9497
E	0.79	0.5418 내지 1.140	0.9314	1.67	1.223 내지 2.268	0.9518

표 3: Jurkat 세포에 대한 화합물의 세포독성

**표 3**

화합물	EC <sub>50</sub> (nM)
A	4.5
B	59
115	36
C	1.9
118	13
D	0.033
E	1.67
12	0.030

13	0.038
14	0.007
14	0.015
15	7.604
16	0.041
17	0.325
18	1.358
19	0.152
22	0.021
47	0.261
24	0.070
48	0.208
23	0.031
28	0.021
29	0.121
30	0.109
31	0.094
74	0.087
25	0.050
26	0.105
49	2.5
50	0.171
27	0.157
32	0.265
76	0.328
79	0.386
84	1.393
80	0.389
51	0.247
57	0.566
58	0.816
34	0.200
97	1.616
44	0.114
45	0.869
42	0.165

[1582] 표 4: HCC-1954 세포에 대한 화합물의 세포독성

**표 4**

화합물	EC <sub>50</sub> (nM)
A	2.1
B	13
115	172
C	1.3
D	0.06
E	0.79
79	0.241
80	0.207

[1584] 표 5: 다양한 종양 세포주에 대한 화합물의 세포독성 (EC<sub>50</sub>) (nM)**표 5**

화합물	NCI-N87	AsPC-1	BxPC-3	HPAF-II	MiaPaCa2	PANC-1	Capan-1	Capan-2
D	0.272	0.1704	0.06635	0.177	0.136	0.806	-	-

14	0.175	0.206	0.0458	0.172	0.204	1.356	2.081	1.103
24	-	0.5857	0.2704	0.396	0.566	2.181	-	-
23	0.402	-	-	-	-	-	-	-
77	-	15.53	36.5	17.240	94.290	97.190		
63	-	0.9697	0.6973	0.826	1.018	3.997	-	-

[1586]

표 6: Jurkat에 대한 화합물 세포독성

## 표 6

[1587]

화합물	EC <sub>50</sub> (nM)
108	0.017
110	0.031
107	0.043
114	0.056
112	0.064
98	0.077
109	0.087
91	0.109
64	0.138
66	0.145
93	0.196
103	0.209
104	0.272
95	0.288
102	0.289
97	0.307
68	0.337
45	0.373
92	0.485
72	0.531
67	0.562
33	0.636
88	0.641
105	0.731
105	0.753
35	0.832
70	0.856
71	1.021
62	1.195
44	1.479
13	1.515
69	1.564
94	1.673
73	2.684
96	10.260
111	~ 0.1178
91	0.109
93	0.196
95	0.288
97	0.307
92	0.485
88	0.641
62	1.195
94	1.673
96	10.260
64	0.138

66	0.145
103	0.209
104	0.272
102	0.289
68	0.337
72	0.531
105	0.731
105	0.753
70	0.856
71	1.021
69	1.564
46	-
108	0.017
110	0.031
107	0.043
114	0.056
112	0.064
98	0.077
109	0.087
111	0.12
97	0.307
45	0.373
44	1.479
67	0.562
33	0.636
35	0.832
72	2.684

[1588]

표 7: Jurkat에 대한 세포독성

**표 7**

[1589]

화합물	EC <sub>50</sub> (nM)
107	0.043
108	0.017
109	0.087
110	0.031
111	0.12
112	0.064
114	0.056

[1590]

표 8: 다양한 세포주에 대한 세포독성

**표 8**

[1591]

종양 세포주	화합물-14 (EC <sub>50</sub> ) (nM)
AML-193	0.191
CCRF-CEM	0.130
DU145	0.649
PC-3	0.455
A-431	0.191
HT-29	0.167
HCC-1954	0.131
A-172	0.598
NCI-N87	0.325
Jurkat	0.068

BxPC-3	0.196
NCI-H358	0.311
Mia PaCa-2	0.332
A549	0.860
Colo-205	~ 0.3168
PANC-1	0.759
MDA-MB-231	1.242
AsPC-1	0.334
HPAF-II	~ 0.3850
OVCAR-3	0.090
OV-90	0.515
OE19	0.210
RT112/84	0.178

[1592] 실시예 2: 예시적인 항체-약물 접합체

[1593] 항체-약물 접합체 - 예시적인 링커

[1594] 당해 분야의 숙련가에게 인식되는 바와 같이, 접합체 형성을 위해 사용되는 구체적인 링커는 결합 형성을 위해 사용되는 시약 화합물의 반응성기에 따라 달라질 것이다. 한 예로써, 그리고 본 발명의 범위 내에서, 티올 모이어티를 갖는 화합물은 접합체 형성을 위해 사용될 수 있다. 일부의 본 실시예에서, 시판되는 절단가능한 링커 설포석신이미딜 6-[3'(2-페리딜디티오)-프로페온아미도] 헥사노에이트 (설포-LC-SPDP: Thermo Pierce Cat# 21650) 및 비-절단가능한 링커 석신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]시클로헥산-1-카르복실레이트 (SMCC: Thermo Pierce Cat# 22360)가 항체-약물 접합 반응을 위해 사용되었다. 커플링 절차는 두 가지 주요 단계로 수행된다: 1) 항체 일차 아민 기 (리신 잔기) 및 링커의 N-하이드록시석신이미드 (NHS) 에스테르 모이어티와의 반응을 통한 항체 상의 링커의 도입, 및 2) 도입된 말레이미드 기 (SMCC) 또는 2-페리딜디티오 기 (LC-SPDP)와 티올-함유 화합물의 반응.

[1595] 절단가능한 (LC-SPDP) 또는 비-절단가능한 (SMCC) 링커를 이용한 항체의 활성화

[1596] 항체 (허셉틴)를 칼륨 포스페이트 pH 8 (설포-LC-SPDP) 또는 D-PBS (Invitrogen) pH 7.4 (SMCC)에 5mg/mL로 희석하였다. 희석된 항체에, 갓 용해된 링커를 부가하였다 - SMCC를 위한 설포-LC-SPDP 또는 무수 N,N-디메틸아세트아미드 (DMA)를 위해서는 초-순수를 사용한다. 10-14 배 몰-과량의 SMCC:항체 또는 설포-LC-SPDP:항체는 5-7 링커/항체의 도입을 야기한다. 링커-항체 "활성화" 반응물을 28°C에서 2 시간 동안 배양하였다. 배양 후에, 40kDa Zeba 크기-배제 크로마토그래피/탈염 컬럼(규모에 따라 Thermo Pierce Cat# 87771, 또는 87772)를 이용하여 미-반응된 링커를 각각의 항체 샘플로부터 제거하였다. 동일한 크로마토그래피 단계 도중에 다음 반응을 준비하기 위해 완충액을; 인산 완충액/EDTA pH 6.5 (LC-SPDP), 또는 시트레이트 완충액/EDTA pH 5 (SMCC) 중 어느 하나로 교환하였다. 정제된 표본을 이후 마이크로플레이트에 맞춘 BCA 어세이 (Thermo Pierce Cat# 23225)를 이용하여 항체 표준 곡선 대비 총 단백질 함량에 대해 분석하였다. 링커 도입 정도를 추정하기 위하여 과량 (단백질 농도에 비해 ~10-배) 시스테인을 갖는 소규모 반응을 수행하였다. 배양 10 분 후에 미-반응된 시스테인을 5,5-디티오-비스-(2-니트로벤조산) (Ellman 시약, Thermo Pierce Cat# 22582)을 이용하여 검출하였다. 시스테인 표준 곡선으로부터의 농도를 삽입하여 사용된 시스테인의 공지 농도로부터 결정된 수치를 뺄셈하여 링커 농도를 측정하였다.

[1597] 링커-활성화 항체에 대한 티올-함유 화합물의 반응

[1598] 커플링 반응의 두 번째 단계에서, 활성화-항체를 일차 희석에 의해 표본을 포스페이트 완충액/EDTA pH 6.5 (LC-SPDP), 또는 시트레이트 완충액/EDTA pH 5 (SMCC) 중 어느 하나를 이용하여 2 mg/mL로 희석하여 사용하였다. 사용 전에, n-아실 설플온아미드 화합물 또는 마이탄시노이드 DM1을 함유하는 티올을 TCEP-아가로스 비드로 환원시켜 티올 기가 도입된 링커와 확실히 반응할 수 있도록 보장한다. 간단히, 화합물을 포스페이트 완충액/EDTA pH 6.5을 이용하여 5mM까지 희석시켰다. 수성 용해성이 문제가 되는 경우에는, 소량의 37% HC1 (1:300)을 부가하는데 이는 5mM의 화합물을 가용화하기에 충분하다. TCEP-아가로스 비드 (Thermo Pierce Cat# 77712)를 사용 전에 포스페이트 완충액/EDTA/10% DMA으로 평형화시켰다. 화합물 희석액을 TCEP-아가로스 비드와 함께 적어도 0.5 시간, 또는 최대 3 시간 동안 회전시켰다. 환원된 화합물을 TCEP-아가로스를 배제하는 필터를 통해 원심분리하여 수집하였다. 환원의 정도 및 티올 농도를 Ellman 시약을 이용하여 측정하였다 (시스테인 표준 곡선과 비교). 환

원된 티올-함유 화합물을 이후 활성화 항체 샘플에 미리 측정한 링커 농도에 비해 ~2-배의 몰 과량으로 부가하였다. 커플링 반응의 효과성을 관찰하기 위해 "전날" 접합 대조를 각각의 화합물을 포스페이트 완충액/EDTA pH 6.5 또는 시트레이트 완충액/EDTA pH 5 내에 접합 반응에서 사용한 것과 동일한 회석 배율로 회석하여 제조하였다. 나머지 화합물 스톡은 -80°C로 동결시켰다. 반응물 및 전날 대조를 주변 온도에서 밤새 배양하였다. 다음날 아침 동결시킨 화합물 스톡을 해동하고 새로운 대조를 "전날" 대조와 완전히 동일하게 각각의 화합물에 대해 제조하였다 - 이것은 "갓만든" 대조이다. 소량의 각각의 접합 반응물을 Ellman 시약을 이용하여 전날 및 갓만든 대조와 비교하였다. 미-반응된 화합물을 40kDa Zeba 크기-배제/탈염 컬럼을 이용하여 ADC로부터 정제해버리고; 동일한 단계 도중 완충액을 D-PBS pH7.4 (Invitrogen)로 교환하였다.

[1599]

정제한 ADC를 이후 다음에 관해 분석하였다: 총 단백질 함량 (BCA 어세이, Pierce microBCA 프로토콜), 항원 결합 (평형 자연적 결합)에 대한 비교 친화성, 및 HER2-음성 세포 (Jurkat)에 비교한 HER2-양성 세포 (HCC1954)의 선택적 세포독성 살해.

[1600]

세포독성 어세이

[1601]

표 9 및 10은 인간 유방 암종 세포주 HCC1954 또는 인간 T-세포 백혈병 세포주 Jurkat을 이용하여 시험했을 때 화합물 A, B, 또는 C를 포함하는 ADC의 세포독성 활성을 요약한다. 도 7-9는 표시한 바와 같은 개별적인 조성물에 대한 세포독성 데이터 도표를 나타낸다.

[1602]

시험 물질을 부가하기 전날, HCC1954 세포를 완전 성장 배지를 이용하여 배지의 2500 세포/100 마이크로리터 ( $\mu\text{L}$ )의 밀도로 불투명-벽 96-웰 조직 배양-처리된 미세적정 플레이트에 부가하였다. HCC1954 세포를 하룻밤 동안 37°C/5%  $\text{CO}_2$ 에서 배양하여 세포가 미세적정 플레이트 표면에 부착되게 하였다. 시험 물질을 부가하는 날, Jurkat 세포를 각각의 96-웰 미세적정 플레이트에 HCC1954와 동일한 성장 배지를 이용하여 2500 세포/100 $\mu\text{L}$ 로 부가하였다. 유리-화합물로부터 얼어지는 ADC 살해와 비교하기 위해, n-아실 셀론아미드 화합물을 디메틸 셀프 시드 또는 DMA를 이용하여 일차로 연속회석하고, 이후 제조된 회석물을 완전 성장 배지에 다섯-배 최종 농도로 부가하고 - 화합물을 이후 1:3, 여덟 단계로 적정하였다. ADC를 시험하기 위해, 이들을 직접 성장 배지에 최종 농도의 다섯 배로 회석하였다 - ADC를 이후 1:3, 여덟 단계로 적정하였다. 시험 물질이 없는 대조 (성장 매체 단독)를 각각의 미세적정 플레이트에 여섯 중복으로 포함시켰다. 제조된 화합물/ADC 적정액을 HCC1954 세포 및 Jurkat 세포에 삼중복으로 부가하였다 (25  $\mu\text{L}$ /웰). 세포 및 적정액을 삼일 밤 동안 37°C/5%  $\text{CO}_2$ 에서 배양하였다. 배양 후에, 세포 생존능을 CellTiter-Glo® 시약을 이용하여 각각의 어세이 웰에 30  $\mu\text{L}$ 의 제조된 CellTiter-Glo®를 부가함으로써 측정하였다. 어세이는 마이크로플레이트 광도계 (500 ms 통합 시간)를 이용하여 방출된 형광을 측정하기 전에 적어도 이십분간 암소에서 배양하였다. 수집된 비교 형광 단위 (RLU)는 상기 언급한 성장 배지 단독 대조를 이용하여 % 세포독성으로 전환하였다 (% 세포독성 = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조 RLU]).

[1603]

데이터는 주제 화합물이 사용된 두 세포주 모두에 대해 활성 세포독소임을 알려준다. LC-SPDP-연결된 화합물 접합체는 HER2-양성 HCC1954 세포의 강력한 살해를 보여주었다. Jurkat 세포 살해를 세포 배양 배지 내  $\beta$ -мер캅토 에탄올의 존재로 인해 고용량의 ADC에서 관찰하였고, 이는 유리 화합물의 방출을 야기하였다(데이터 나타나지 않음).

[1604]

표 9: 세포독성 - 커플링 #1

표 9

[1605]

		HCC1954		Jurkat	
		최적 합	한계	최적 합	한계
SMCC-연결된 것	허셉틴-SMCC-화합물 A	6.5	2.740 내지 15.22	332	134.6 내지 819.0
	허셉틴-SMCC-화합물 B	66	26.48 내지 165.1	83	48.29 내지 144.0
	허셉틴-SMCC-화합물 C	6	2.966 내지 12.79	12	6.594 내지 20.26

LC-SP DP-연 결된 것	허셉틴-LC-SPDP-화합물 A	0.86	0.6660 내지 1.121	21	13.74 내지 32.68
	허셉틴-LC-SPDP-화합물 B	0.068	0.02234 내지 0.2093	11	7.028 내지 15.91
	허셉틴-LC-SPDP-화합물 C	0.070	0.02590 내지 0.1914	2	1.521 내지 3.613
유리 화합 물	화합물 A	2.1	1.352 내지 3.280	1.1	0.7580 내지 1.473
	화합물 B	8.1	4.778 내지 13.56	10	6.221 내지 17.70
	화합물 C	-	-	-	-

[1606]

표 10: 세포독성 - 커플링 #2

**표 10**

		HCC1954		Jurkat		
		최적합	한계	최적합	한계	
		EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	EC <sub>50</sub> (nM)	
SMCC- 연결된 것	허셉틴-SMCC- 화합물 A	15	8.266 내지 27.50	50	28.62 내지 87.34	미측정
	허셉틴-SMCC- 화합물 B					
	허셉틴-SMCC- 화합물 C					
LC- SPDP- 연결된 것	L- PP연된것허셉틴- LC-SPDP-화합물 A	0.061	0.01410 내지 0.2672	8.7	5.852 내지 12.96	
	허셉틴-LC-SPDP- 화합물 B	0.22	0.1381 내지 0.3441	14	9.460 내지 21.41	
	허셉틴-LC-SPDP- 화합물 C	0.042	0.01371 내지 0.1275	1.6	1.160 내지 2.110	
유리 화합물	화합물 A	0.86	0.3765 내지 1.966	0.78	0.5970 내지 1.013	
	화합물 B	9.2	5.300에서 15.98	36	20.52에서 64.36	
	화합물 C	0.67	0.3738 내지 1.186	0.57	0.4088 내지 0.8085	

[1607]

EsiToF 질량 분석법에 의한 항체-약물 접합체 (ADC) 분석.

[1608]

전자분무 이온화 비행시간 (EsiToF) 질량 분석기 장비 -QStar XL 하이브리드 사극자-TOF LC/MSMS- (AB Sciex)를 사용하여 ADC의 분자량을 측정하고 약물-대-항체 비율 (DAR)을 평가하였다. EsiToF MS 장비는 전자분무 이온화 터보 분무 공급원을 구비하였다. 데이터 수집은 양성 이온 방식으로 수행하였고, 샘플의 총 이온 흐름을 Analyst QS 1.1 소프트웨어를 이용하여 2000 m/z 내지 4000 m/z의 질량 범위에 걸쳐 획득하였다. 이온 공급원은 5.2 KV의 이온 분사 바늘 전압, 및 25 (임의 단위)의 연무 (기체 1), 30 (임의 단위)의 커튼 가스, 150 V의 해산 전위 및 150°C의 온도에서 작동하였다. ADC 시험 샘플 용액을 주사기 및 주사기 펌프의 도움을 받아 융합된 실리카 모세관을 통한 직접 주입으로 이온 공급원에 5uL/분으로 주입하였다.

[1609]

ESI-ToF MS 분석을 위한 ADC 샘플의 제조

[1610]

모든 ADC 샘플을 EndoS(IgGZERO)<sup>TM</sup> 엔도글리코시다제로 탈당화하고 EsiToF-MS 분석 전에 완충액을 물로 교환하였다. 간단히, 원래의 ADC 샘플을 인산나트륨 완충액에서 완충액 교환을 위해 100K MWCO Amicon 농축기를 통해 돌렸다. 완충액 교환된 샘플을 이후 150mM NaCl을 함유하는 인산나트륨 절단 완충액 내 IgGZERO (1 단위/1 ug의

항체)로 처리하고 30분간 37°C에서 배양하였다. 생성된 탈당화된 ADC를 100 K MWCO Amicon 농축기를 이용하여 다시 물로 완충액 교환하고, 분석 전에 아세토니트릴/물/(50 v/v%) 내 0.1% 포름산으로 3.0 μg/μL의 농도까지 회색하였다.

[1612] 분석은 항체가 4-7 사이의 DAR 범위에 로딩되었음을 표시하였다 (데이터 나타나지 않음).

#### 실시예 3: 예시적인 항체-약물 접합체

[1614] MCvcPABC-독소로부터 항체-약물 접합체의 제조, 일반적 방법:

25 mM 봉산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 1 mM DTPA (pH 8.0) 내 항체 (1-10 mg/mL)의 용액에 동일한 완충액 (2.0-3.0 몰당량)에서 갓 제조한 스톡 (1-10 mM)으로부터 TCEP를 부가하였다. 용액을 잘 혼합하고 37°C에서 두 시간 동안 배양한 후에 열음에서 냉각시켰다. 일부 경우에 환원된 항체 용액을 추가로 1 mM DTPA를 함유하는 매우-차가운 포스페이트 완충 식염수에 (최종 단백질 농도 2.0 mg/mL) 또는 매우-차가운 25 mM 봉산나트륨, 25 mM 염화나트륨, 1 mM DTPA (pH 8.0)에 회색하여, 1 내지 4 mg/mL의 최종 단백질 농도를 가지는 용액을 얻었다. 열음에 보관한 환원된 단백질 용액에 10 mM dmso 스톡 용액으로부터의 말레이미드 관능화 독소 (10-12 몰당량)를 부가하였다. 접합 반응물을 뒤집어서 즉시 잘 혼합시킨 다음 접합 반응을 열음 상에서 대략 1 시간의 기간 동안 진행하게 한 후에 포스페이트 완충 식염수 또는 10 mM 시트르산나트륨, 150 mM 염화나트륨, pH 5.5으로 미리 평형화시킨 Zeba 회전 탈염 컬럼 (40 KDa MWCO; Peirce)을 통과시킴으로써 정제하였다. 용출액을 수집하고, 무균 여과하고 (Steriflip, Millipore), 4°C에서 저장하였다.

[1616] 정제된 ADC를 총 단백질 함량에 대해 분석하였다 (비신코닌산 어세이, Pierce microBCA 프로토콜, 카다로그 #23225). ADC 생성물을 환원 및 비-환원적 PAGE, HPLC-HIC, SEC, 및 RP-UPLC-MS로 특징분석하였다. 평균 DAR 및 약물 분포를 비-환원적 PAGE에 관한 HIC 및 LC-MS 데이터의 설명으로부터 도출하였다. 평균 DAR 추정치는 일반적으로 3.5-4.5의 범위였다. 항원 결합 (평형 자연적 결합)에 대한 ADC의 비교 친화성을 기술된 바와 같이 (상기/하기) 수행하였다. 항체 약물 접합체의 선택적 세포독성을 항원 양성 및 항원 음성 세포주 모두의 살해에 관해 시험함으로써 평가하였다.

[1617] 항체 약물 접합체에 의한 항원-양성 세포의 선택적 시험관 내 세포독성 어세이:

[1618] 항원-음성 Jurkat 세포를 거친 항원 양성 세포주 (가령 HCC1954, NCI-N87, HPAF-II 및 BxPC-3 세포주)의 선택적 살해를 제조된 각각의 접합체에 대해 확인하였다. 몇몇 항원 양성 세포주에 대한 실시예 ADC의 세포독성이 도시된 도면 및 표 9-13에 요약된다. 또한, 표 11에서 (\*)로 표시된 접합체를 시험하였고 이는 인간 유방암 세포주에 대해 강한 세포 살해 활성을 보여주었다 (데이터 나타나지 않음). 간단히, 세포를 ATCC로부터 수득하고 제공된 상품 설명에 기술된 대로 배양하였다. 세포를 Costar 3904 검은 벽, 평평한 바닥 96-웰 플레이트에 25000 세포/mL (2500 세포/웰)로 시팅하였다. 접착 세포주 세포를 하룻밤 동안 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 기에서 배양하여 세포가 미세적정 플레이트 표면에 부착되게 한 반면, 혼탁액 (Jurkat) 세포는 사용 전에 바로 도말하였다. ADC를 바로 적절한 세포 성장 배지에 요망되는 최종 농도의 다섯 배로 회색하였다. 이를 ADC를 이후, 일반적으로는 1:3으로, 여덟 단계를 거쳐 적정하였다. 시험 물질이 없는 대조 (성장 매체 단독)를 각각의 미세적정 플레이트에 여섯 중복으로 포함시켰다. 제조된 ADC 적정액을 각각의 분석되는 세포주에 삼중복으로 부가하였다 (25 μL/웰). 세포 및 적정액을 삼일 밤 동안(Jurkat) 및 오일 밤 동안 (모든 다른 세포주) 37°C/5% CO<sub>2</sub>에서 배양하였다. 배양 후에, 세포 생존능을 CellTiter-Glo® 시약을 이용하여 각각의 어세이 웰에 30 μL의 제조된 CellTiter-Glo®를 부가함으로써 측정하였다. 혼합물을 마이크로플레이트 광도계 (500 ms 통합 시간)를 이용하여 방출된 형광을 측정하기 전에 적어도 이십분간 암소에서 배양하였다. 수집된 비교 형광 단위 (RLU)는 상기 언급한 성장 배지 단독 대조를 이용하여 % 세포독성으로 전환하였다 (% 세포독성 = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조 RLU]). 데이터 (% 세포독성 vs. ADC 농도 (로그10(nM)))를 도표로 작성하고 GraphPad Prism 소프트웨어 v. 5.02를 이용하여 비-선형 회귀 방법으로 분석하여 EC<sub>50</sub> 추정치를 얻었다.

[1619] 약물 대 항체 비율 (DAR)의 추정:

[1620] 항체에 대한 독소-링커의 평균 접합 정도를 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석법으로 평가하였다. 이들 기술은 Antibody Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology vol. 1045, 2013. pp 275-284. L. Ducry, Ed., 및 Asish B. Chakraborty, Scott J. Berger 및 John C. Gebler, Characterization of an IgG1 Monoclonal Antibody and related Sub-structures by LC/ESI-TOF/MS: Application note, Waters Corporation. March 2007. 720002107EN에 기술되어 있다.

[1621] 방법 1. 소수성 상호작용 크로마토그래피

[1622] 항체 약물 접합체를 Agilent 1100 시리즈 HPLC에 연결된 TSKgel 부틸-NPR 컬럼 (Tosoh Bioscience; 4.6 mm x 35 mm i.d.; 2.5  $\mu$ m 입자 크기)에서 소수성 상호작용 크로마토그래피 (HIC)로 처리하였다. 샘플을 4 mg/mL 또는 그 이상 주입하였다 (5  $\mu$ L). 필요한 경우, ADC를 농축한 후에 PALL Nanosep Omega 원심분리 농축 장치 (부품 # OD010C34)를 이용하여 주입하였다. 95% 이동상 A/5% 이동상 B에서 출발하여, 12분의 기간에 걸쳐 5% 이동상 A/95% 이동상 B로 전이하는 선형 구배 용리를 수행하였다(이동상 A: pH 6.95에서 1.5M 암모늄 살레이트 + 25mM 인산나트륨 및 이동상 B: pH 6.95에서 25% 이소프로판올, 75% 25mM 인산나트륨). 개질되지 않은 항체의 주입은 DAR = 0인 피크를 확인시켜주는 수단을 제공한다. 항체를 280nm에서의 흡광도를 기초로 하여 검출하였다.

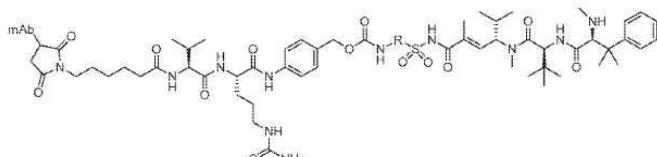
[1623] 방법 2. DAR 추정을 위한 초고성능 액체 크로마토그래피-질량 분석법

[1624] 디티오프레이톨을 이용한 환원 후 약물접합의 정도에 대하여 항체 약물 접합체를 역상 초고성능 액체-크로마토그래피 탠덤 ESI-QToF-질량 분석법 (UPLC-ESI-QToF-MS)을 사용하여 특징분석하였다. 특징분석을 전자분무 이온 공급기(WATERS Corporation)가 구비된 Quattro-Premier QToF 질량 분석기에 연결된 Acquity-UPLC (H-클래스) Bio를 이용하여 수행하였다. 환원된 ADC 샘플의 UPLC 분석은 70°C에서 PolymerX 5u PR-1 100A, 50 x 2.0 mm 컬럼 (Phenomenex, Inc.) 및 용매 A: 아세토나트릴/물/ 트리플루오로아세트산 산/포름산 (10/90/0.1/0.1, v/v%), 및 용매 B: 아세토나트릴/포름산 (100/0.1, %v/v)로 이루어진 이동상을 이용하여 수행하였다. 환원된 ADC 샘플의 성분을 용매 A/용매 B로 출발하여 (80/20 v/v 및 0.3 mL/분의 유속으로 용매 A/용매 B (40/60, v/v%)로 25 분 동안, 이후 용매 A/용매 B(10/90, v/v%)로 2 분 동안 그후 평형화되어 초기 조건으로 돌아가는 선형 구배로 용리하였다. 총 용리 시간은 30 분이었다. ESI-Tof MS 총 이온 흐름 (TIC) 데이터를 질량 데이터 수집 소프트웨어 (Waters Corporation)를 이용하여 500- 4500 m/z 범위에 걸쳐 획득하였다. 샘플 성분 질량 데이터를 양성 이온 V-방식으로 수집하고, ESI 공급원을 공급 온도: 150°C, 탈용매화 온도: 350°C, 탈용매화 기체: 800L/hr, 샘플 원뿔체 전압: 60 V, 모세관 전압: 3.0 kV, 탈용매화 기체: 질소, 및 충돌 기체: 아르곤으로 작동하였다. 각각의 피크에 대해 합계된 TIC 질량 스펙트럼을 MaxEnt1 알고리즘으로 데콘볼루션 처리하여 피크 성분의 중립적 질량 데이터를 생성하였다.

[1625] UPLC/ESI-ToF MS 분석을 위한 환원된 ADC 샘플의 제조

[1626] 경 및 중사슬을 생성하기 위한 ADC ( $\sim 1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$  용액)의 항체 내 이황화 결합의 환원을 20 mM DTT를 이용하여 60°C에서 20 분간 수행하였다. UPLC/ESI-ToF-MS 분석을 위해 환원된 ADC 샘플의 5-10  $\mu\text{L}$ 의 주입 부피를 사용하였다.

[1627] 예시적 목적을 위한 예시적인 ADC (PABC):



[1628]

[1629] T=본 명세서에서 "허셉틴"과 상호교환적으로 사용되는 트라스투주맙이고; VC=밸린-시트룰린이고; C=세툭시맙(Erbilux)임을 참고하라

[1630] 표 11: ADC 세포독성 (EC<sub>50</sub>, nM)

표 11

ADC	JIMT-1	NCI-N87	HCC1954
*T-VC-PABC-85	-	-	0.021
*T-VC-PABC-77	0.046	0.002	0.069
*T-VC-PABC-77	-	-	0.023
C-VC-PABC - 77	-	-	-
*T-VC-PABC-80	-	-	0.018
*T-VC-PABC-58	-	-	0.030
*T-VC-PABC-63	-	-	-

[1632]

표 12: ADC 세포독성 (EC<sub>50</sub>, nM)

표 12

ADC	AsPC-1	BxPC-3	HPAF II	PANC-1	OE19	A549
T-VC-PABC-77					0.01047	
세특시맙-VC-P ABC - 77	0.00401	0.03673	0.02657	0.1441		0.09405

[1633]

표 13: ADC 세포독성 (EC<sub>50</sub>, nM)

표 13

ADC	CAPAN-1	CAPAN-2
T-VC-PABC-77	2.035	-
C-VC-PABC - 77	-	0.115

[1634]

실시예 4: PC-3 종양-보유 마우스에서 독소의 효능 연구

[1635]

시험 물질을 IV로 투여하였다. 투여량은 도 14에 표시되며, 각각은 거의 최대 용인되는 투여량으로 투여된다. 한 시험 물질의 주입물을 매 칠 일마다 네 반복/주입 (화합물 D)으로 또는 한 주입물을 매 칠 일마다 세 반복/주입 (화합물 23)으로 송달하였다. 비히클: 6.3% 트레할로스, 0.05% Tween20, 20mM 시트레이트 완충액, pH5.0, 4°C.

[1636]

절차 개괄

[1637]

Harlan Laboratories에서 구입한 7-8주령의 서른 여섯 (66)마리의 암컷 무흉선 누드 마우스에게 실험 제0일에  $5 \times 10^6$  PC-3 종양 세포를 등에 피하 접종하였다. 종양은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 측정하였다. 종양이  $150-200 \text{ mm}^3$  크기에 이르면 (실험 제27일 내지 제34일), 동물을 군을 가로질러 평균 종양 크기를 상쇄균형화함으로써 4 중의 한 처리군에 할당하였다. 동물을 지시된 각각의 화합물로 처리하고, 종양 측정은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 지속하였다. 데이터는 동물이 실험 제54일 또는 종양이  $800 \text{ mm}^3$  크기에 이를 때까지 왔음을 보여준다.

[1638]

PC-3 세포

[1639]

세포 표본-조직 배양:

[1640]

PC-3 인간 전립선 선암종 세포주를 2002년에 ATCC (Cat # CRL-1435)로부터 얻었다.

[1641]

세포는 ATCC 원래 바이알에서 동결하여 내린 실험실 스톡의 동결 바이알에서 출발하였고, 이는 마이코플라즈마 음성에 대해 시험하였고 실험실 액화 질소 탱크에 보관한 것이다. 계대 #3 내지 #10 및 80-90% 핵류된 세포 배양물을 생체 내 연구를 위해 수확하였다. 세포를 2 mM L-글루타민 및 10% FBS로 보충된 Ham F12 배지에서 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 환경에서 성장시켰다. 세포를 일주일에 한 번 비울을 1:3 내지 1:6으로 나누어 계대-배양하여 증대하였다. 배지는 일주일에 한 번 새로 바꾸었다.

[1642]

세포 표본 - 이식을 위한 수확

[1643]

세포를 2 mL의 신선한 트립신/EDTA 용액 (EDTA 4Na를 갖는 0.24% 트립신)으로 깊게 한 차례 행궈주고, 이후 추가의 트립신/EDTA를 제거하였다. 이후 1.5 mL의 트립신/EDTA를 부가하고, 플라스크를 가로로 눕혀 세포가 트립신/EDTA로 확실히 뒤덮히게 하였다. 세포를 이후 수 분간 37°C에서 배양하였다. 세포를 도립현미경으로 관찰하여 세포층이 분산되었는지 확실히 하고, 이후 신선한 배지를 부가하고, 50 μL의 세포 혼탁액을 채취하고 트리판 블루 (1:1)와 혼합하고 세포를 계수하고 세포 생존능을 Cellometer Auto T4를 이용하여 평가하였다. 세포를 1,000 rpm으로 7분간 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 세포를 이후 성장 배지에 접종에 적절한 농도로 재-현탁시켰다. 주입 부피는 동물당 100 μL였다.

[1644]

종양 세포 이식 - SC 등

- [1647] 제0일에, 이소플루란 마취 하에 27/28-케이지 바늘을 이용하여  $100 \mu\text{L}$  부피의  $5.0 \times 10^6$  종양 세포를 마우스의 등에 피하로 이식하였다.
- [1648] 동물 사육
- [1649] 동물들을 환기가 되는 우리에서, 우리당 2 내지 5마리 동물로, 12-시간 빛/암흑 주기로 사육하였다. 동물들은 무균 사료 및 물을 자유롭게 받았으며 동물의 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다. 동물은 무균으로 취급하였고, 우리는 매 10-14 일 마다 바꾸었다.
- [1650] 데이터 수집 (종양 크기)
- [1651] 마우스를 종양 발달에 관해 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 관찰하였다. 자리잡은 종양의 크기는 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피는 길이( $\text{mm}$ )가 종양의 더 긴축이 되도록 하여 등식  $L \times W^2 / 2$ 에 따라 계산하였다. 동물은 또한 종양 측정 시점에 무게를 달았다. 종양을 최대  $800 \text{ mm}^3$ 까지 자라게 하였다.
- [1652] 실험동물윤리위원회
- [1653] 사용된 방법론은 연구를 수행하기 전에 연구가 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 계획되었는지 확인하기 위해 브리티시 컬럼비아 대학 실험동물 관리 위원회(University of British Columbia Animal Care Committee, ACC)에게 검토받고 승인받았다. 연구 동안, 동물의 관리, 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다.
- [1654] 분석 방법
- [1655] 종양 부피 X 실험일 성장 곡선
- [1656] 처리 날짜에 대한 각각의 군의 종양 부피를 도시하였다. 성장 곡선은 각각의 군에 있어서 첫 번째 동물이 종양-크기 실험 종말점 ( $800 \text{ mm}^3$ )에 도달하거나, 연구의 마지막 날의 시점에서 끝났다. 군 성장 곡선이 끝나기 전에 연구에서 탈락한 임의의 동물들은 연구 전체에서 제외되었다.
- [1657] 동물 배제
- [1658] 궤양성 종양을 갖는 임의의 동물, 안락사가 필요한 동물, 종양 부피가  $700 \text{ mm}^3$  또는 그보다 작은 동물들은 연구에서 제외하였고 데이터 분석에 포함되지 않았다 (단 최종 종양 부피가 처리 날보다 2.0 배를 초과하는 경우 재발 날짜로 포함).
- [1659] 실시예 5: NOD SCID 감마 마우스를 이용한 NCI-N87 종양 모델에서 항체 약물 접합체의 효능 용량 범위 발견
- [1660] 시험 물질을 IV로, 단 한 차례만 투여하였다. "T"는 트라스투주맙을 가리킨다. 투여량은 도 15에 표시된 바와 같았다. 비히클: 20mM 시트르산나트륨, 6.3% 트레할로스, 0.02% Tween-20, pH 5, 4°C.
- [1661] 절차 개괄
- [1662] The Jackson Laboratory(JAX® Mice)에서 구입한 7-8주령의 일흔 여섯 (76)마리의 암컷 NOD/SCID감마 마우스(NSG)에게 실험 제0일에 마트리겔 내  $5 \times 10^6$  NCI-N87 종양 세포를 아랫쪽 등에 피하 접종하였다. 종양은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 측정하였다. 종양이  $150-200 \text{ mm}^3$  크기에 이르면 (실험 제27일), 동물을 군을 가로질러 평균 종양 크기를 상쇄균형화함으로써 10 종의 한 처리군에 할당하였다. 동물을 지시된 각각의 화합물로 처리하고, 종양 측정은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 지속하였다. 데이터는 동물이 실험 제50일 또는 종양이  $800 \text{ mm}^3$  크기에 이를 때까지 왔음을 보여준다.
- [1663] 세포 표본-조직 배양:
- [1664] NCI-N87 세포
- [1665] NCI-N87 인간 위 암종 세포는 세포독성 요법 전에 취한 위의 많이 분화된 암종의 간 전이로부터 유래하였다. 종양을 세포주가 자리 잡기 전에 세 계대에 대하여 무흉선 누드 마우스 내 이종이식편으로서 계대배양하였다. NCI-N87 세포는 MTA 하에서 2013년에 ATCC (Cat # CRL-5822)로부터 얻었고 마이코플라즈마 및 마우스 병원체에 대한 RADIL에서 음성인 것으로 시험한 것이다. (RADIL 인증 #: 10556-2013)

- [1666] 세포는 ATCC 원래 바이알에서 동결하여 내린 실험실 스톡의 동결 바이알에서 출발하였고, 실험실 액화 질소 탱크에 보관한 것이다. 계대 #3 내지 #10 및 80–90% 합류된 세포 배양물을 생체 내 연구를 위해 수화하였다. NCI-N87 세포를 1.0 mM L-글루타민 및 10% FBS로 보충된 RPMI 1640 배지에서 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 환경에서 성장시켰다. 세포를 일주일에 한 번 또는 두 번 비율을 1:3 내지 1:4로 나누어 계대배양하여 증대하였다. 배지는 일주일에 한 번 새로 바꾸었다. 세포를 5% DMSO로 동결하였다.
- [1667] 세포 표본 - 이식을 위한 수화
- [1668] 세포를 Ca, Mg가 없는 Hanks 균형화 염 용액으로 깊게 한 차례 행구었다. 신선한 트립신/EDTA 용액 (EDTA 4Na를 갖는 0.24% 트립신)을 부가하고, 플라스크를 가로로 눕혀 세포가 트립신/EDTA에 확실히 뒤덮히게 하고, 이후 추가의 트립신/EDTA를 제거하였다. 세포를 수 분간 37°C에서 배양하였다. 세포를 세포층이 뒤덮힐 때까지 도립현미경으로 관찰하고, 이후 신선한 배지를 부가하였다. 이후, 50 μL의 세포 혼탁액을 수집하고 트리판 블루 (1:1)와 혼합하고 세포를 계수하고 혈구 계산기에서 생존능에 대해 평가하였다. 생존능은 ≥90%이 되어야 했다. 세포를 125 RCF (1000 rpm)으로 7분간 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 세포를 차가운 성장 배지에 요망되는 최종 농도 ( $100 \times 10^6 / \text{mL}$ )의 2배가 되도록 재현탁시켰다. 혼탁액을 마트리겔 (1:1)과 (얼음 상에서) 혼합하였다. 생성된 세포 혼탁액 ( $50 \times 10^6 \text{ 세포/mL}$ )을 동물당 100 μL의 주입 부피로  $5 \times 10^6$  세포를 송달하기 위해 사용하였다. 마트리겔과 접촉하는 모든 장비(바늘, 주사기, 피펫 텁)은 주입 전에 차갑게 식혔다.
- [1669] 종양 세포 이식 - 피하 (NCI-N87)
- [1670] 접종 전에, 각각의 마우스의 낮은 등 부위의 대략 2x2 cm 면적의 털을 깎고 알코올로 소독하였다. 제0일에, 이 소플루란 마취 하에 27/28-게이지 바늘을 이용하여 100 μL 부피의  $5.0 \times 10^6$  종양 세포를 마우스의 등에 피하로 이식하였다.
- [1671] 동물 사육
- [1672] 동물들을 환기가 되는 우리에서, 우리당 2 내지 5마리 동물로, 12-시간 빛/암흑 주기로 사육하였다. 동물들은 무균 사료 및 물을 자유롭게 받았으며 동물의 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다. 동물은 무균으로 취급하였고, 우리는 매 10–14 일 마다 바꾸었다.
- [1673] 데이터 수집 (종양 크기)
- [1674] 마우스를 종양 발달에 관해 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 관찰하였다. 자리잡은 종양의 크기는 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피는 길이(mm)가 종양의 더 긴축이 되도록 하여 등식  $L \times W^2 / 2$ 에 따라 계산하였다. 동물은 또한 종양 측정 시점에 무게를 달았다. 종양을 최대  $800 \text{ mm}^3$ 까지 자라게 하였다.
- [1675] 실험동물윤리위원회
- [1676] 사용된 방법론은 연구를 수행하기 전에 연구가 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 계획되었는지 확인하기 위해 브리티시 컬럼비아 대학 실험동물 관리 위원회(ACC)에게 검토받고 승인받았다. 연구 동안, 동물의 관리, 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다.
- [1677] 분석 방법
- [1678] 종양 부피 X 실험일 성장 곡선
- [1679] 처리 날짜에 대한 각각의 군의 종양 부피를 도시하였다. 성장 곡선은 각각의 군에 있어서 첫 번째 동물이 종양-크기 실험 종말점 ( $800 \text{ mm}^3$ )에 도달하거나, 연구의 마지막 날의 시점에서 끝났다. 군 성장 곡선이 끝나기 전에 연구에서 탈락한 임의의 동물들은 연구 전체에서 제외되었다.
- [1680] 동물 배제
- [1681] 케양성 종양을 갖는 임의의 동물, 안락사가 필요한 동물, 종양 부피가  $700 \text{ mm}^3$  또는 그보다 작은 동물들은 연구에서 제외하였고 데이터 분석에 포함되지 않았다 (단 최종 종양 부피가 처리 날보다 2.0 배를 초과하는 경우 재발 날짜로 포함).
- [1682] 실시예 6:NOD SCID 감마 마우스를 이용한 NCI-N87 종양 모델에서 항체 약물 접합체의 효능 비교

- [1683] 시험 물질을 IV로, 단 한 차례만 투여하였다. 투여량은 도 16에 표시된 바와 같았다. "T"는 트라스투주맙을 가리킨다. 비히클: 20mM 시트르산나트륨, 6.3% 트레할로스, 0.02% Tween-20, pH 5, 4°C.
- [1684] 절차 개괄
- [1685] The Jackson Laboratory(JAX® Mice)에서 구입한 7-8주령의 스물네 (24)마리의 암컷 NOD/SCID감마 마우스(NS G)에게 실험 제0일에 마트리겔 내  $5 \times 10^6$  NCI-N87 종양 세포를 아랫쪽 등에 피하 접종하였다. 종양은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 측정하였다. 종양이  $150\text{--}200 \text{ mm}^3$  크기에 이르면 (실험 제27일), 동물을 군을 가로질러 평균 종양 크기를 상쇄균형화함으로써 3 종의 한 처리군에 할당하였다. 동물을 개괄된 바와 같이 각각의 화합물로 처리하고, 종양 측정은 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 지속하였다. 데이터는 동물이 실험 제88일 또는 종양이  $800 \text{ mm}^3$  크기에 이를 때까지 월음을 보여준다.
- [1686] 세포 표본-조직 배양:
- [1687] NCI-N87 세포
- [1688] NCI-N87 인간 위 암종 세포는 세포독성 요법 전에 취한 위의 많이 분화된 암종의 간 전이로부터 유래하였다. 종양을 세포주가 자리 잡기 전에 세 계대에 대하여 무흉선 누드 마우스 내 이종이식편으로서 계대배양하였다. NCI-N87 세포는 MTA 하에서 2013년에 ATCC (Cat # CRL-5822)로부터 얻었고 마이코플라즈마 및 마우스 병원체에 대한 RADIL에서 음성인 것으로 시험한 것이다. (RADIL 인증 #: 10556-2013)
- [1689] 세포는 ATCC 원래 바이알에서 동결하여 내린 실험실 스톡의 동결 바이알에서 출발하였고, 실험실 액화 질소 탱크에 보관한 것이다. 계대 #3 내지 #10 및 80-90% 합류된 세포 배양물을 생체 내 연구를 위해 수확하였다. NCI-N87 세포를 1.0 mM L-글루타민 및 10% FBS로 보충된 RPMI 1640 배지에서 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 환경에서 성장시켰다. 세포를 일주일에 한 번 또는 두 번 비율을 1:3 내지 1:4로 나누어 계대배양하여 증대하였다. 배지는 일주일에 한 번 새로 바꾸었다. 세포를 5% DMSO로 동결하였다.
- [1690] 세포 표본 - 이식을 위한 수확
- [1691] 세포를 Ca, Mg가 없는 Hanks 균형화 염 용액으로 깊게 한 차례 헹구었다. 신선한 트립신/EDTA 용액 (EDTA 4Na를 갖는 0.24% 트립신)을 부가하고, 플라스크를 가로로 눕혀 세포가 트립신/EDTA에 확실히 뒤덮히게 하고, 이후 추가의 트립신/EDTA를 제거하였다. 세포를 수 분간 37°C에서 배양하였다. 세포를 세포층이 뒤덮힐 때까지 도립현미경으로 관찰하고, 이후 신선한 배지를 부가하였다. 이후, 50 μL의 세포 혼탁액을 수집하고 트리판 블루 (1:1)와 혼합하고 세포를 계수하고 혈구 계산기에서 생존능에 대해 평가하였다. 생존능은 ≥90%이 되어야 했다. 세포를 125 RCF (1000 rpm)으로 7분간 원심분리하고 상청액을 제거하였다. 세포를 차가운 성장 배지에 요망되는 최종 농도 ( $100 \times 10^6 / \text{mL}$ )의 2배가 되도록 재현탁시켰다. 혼탁액을 마트리겔 (1:1)과 (얼음 상에서) 혼합하였다. 생성된 세포 혼탁액 ( $50 \times 10^6$  세포/mL)을 동물당 100 μL의 주입 부피로  $5 \times 10^6$  세포를 송달하기 위해 사용하였다. 마트리겔과 접촉하는 모든 장비(바늘, 주사기, 피펫 팁)은 주입 전에 차갑게 식혔다.
- [1692] 종양 세포 이식 - 피하 (NCI-N87)
- [1693] 접종 전에, 각각의 마우스의 낮은 등 부위의 대략 2x2 cm 면적의 털을 깎고 알코올로 소독하였다. 제0일에, 이 소플루란 마취 하에 27/28-케이지 바늘을 이용하여 100 μL 부피의  $5.0 \times 10^6$  종양 세포를 마우스의 등에 피하로 이식하였다.
- [1694] 동물 사육
- [1695] 동물들을 환기가 되는 우리에서, 우리당 2 내지 5마리 동물로, 12-시간 빛/암흑 주기로 사육하였다. 동물들은 무균 사료 및 물을 자유롭게 받았으며 동물의 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다. 동물은 무균으로 취급하였고, 우리는 매 10-14 일 마다 바꾸었다.
- [1696] 데이터 수집 (종양 크기)
- [1697] 마우스를 종양 발달에 관해 매 월요일, 수요일, 및 금요일에 관찰하였다. 자리잡은 종양의 크기는 캘리퍼로 측정하였다. 종양 부피는 길이(mm)가 종양의 더 긴축이 되도록 하여 등식  $L \times W^2 / 2$ 에 따라 계산하였다. 동물은 또한 종양 측정 시점에 무게를 달았다. 종양을 최대  $800 \text{ mm}^3$ 까지 자라게 하였다.

[1698] 실험동물윤리위원회

[1699] 사용된 방법론은 연구를 수행하기 전에 연구가 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 계획되었는지 확인하기 위해 브리티시 컬럼비아 대학 실험동물 관리 위원회(ACC)에게 검토받고 승인받았다. 연구 동안, 동물의 관리, 사육 및 사용은 캐나다 실험동물 가이드라인에 따라 수행하였다.

[1700] 분석 방법

[1701] 종양 부피 X 실험일 성장 곡선

[1702] 처리 날짜에 대한 각각의 군의 종양 부피를 도시하였다. 성장 곡선은 각각의 군에 있어서 첫 번째 동물이 종양-크기 실험 종말점 ( $800 \text{ mm}^3$ )에 도달하거나, 연구의 마지막 날의 시점에서 끝났다. 군 성장 곡선이 끝나기 전에 연구에서 탈락한 임의의 동물들은 연구 전체에서 제외되었다.

[1703] 동물 배제

[1704] 궤양성 종양을 갖는 임의의 동물, 안락사가 필요한 동물, 종양 부피가  $700 \text{ mm}^3$  또는 그보다 작은 동물들은 연구에서 제외하였고 데이터 분석에 포함되지 않았다 (단 최종 종양 부피가 처리 날보다 2.0 배를 초과하는 경우 재발 날짜로 포함).

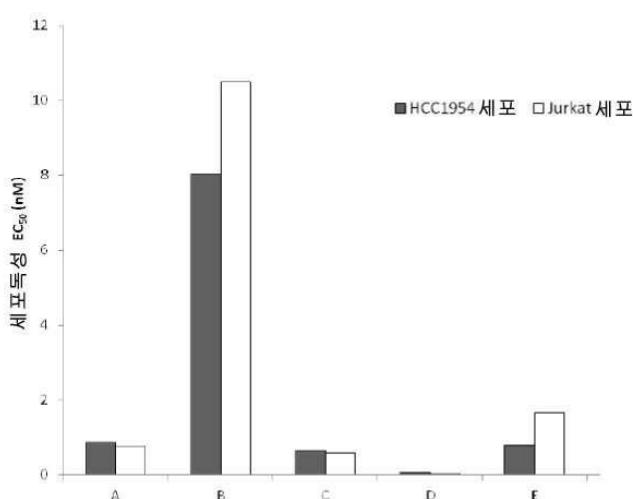
[1705] 본 명세서에서 언급된 모든 U.S. 특허, U.S. 특허 공보, U.S. 출원, 해외 특허, 해외 출원 및 비-특허 간행물은 본 명세서와 모순되지 않는 한 그 전체가 본 명세서에 참고로서 포함된다.

[1706] 앞의 내용으로부터, 비록 본 개시의 특정한 구체예가 예시의 목적을 위해 본 명세서에 기술되었으나, 다양한 변형이 본 개시의 사상 및 범위에서 벗어나지 않고 만들어질 수 있음이 이해될 것이다. 따라서, 본 개시는 첨부된 청구범위에 의해서 제한되는 것을 제외하고는 제한되지 않는다.

## 도면

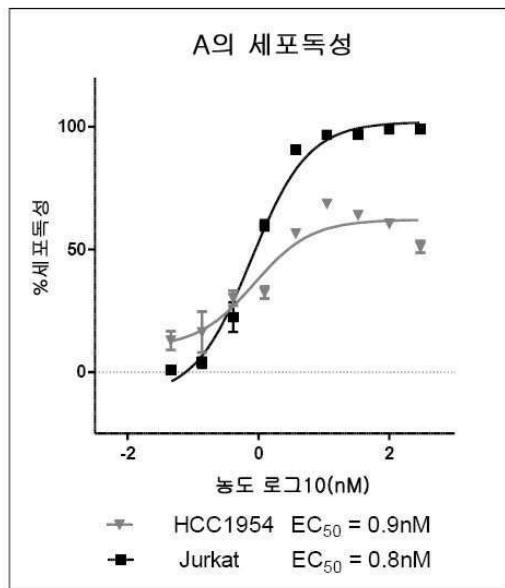
### 도면1

도 1



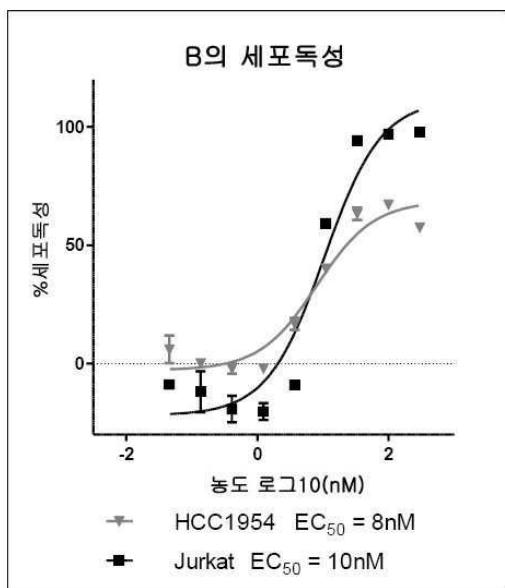
## 도면2

도 2



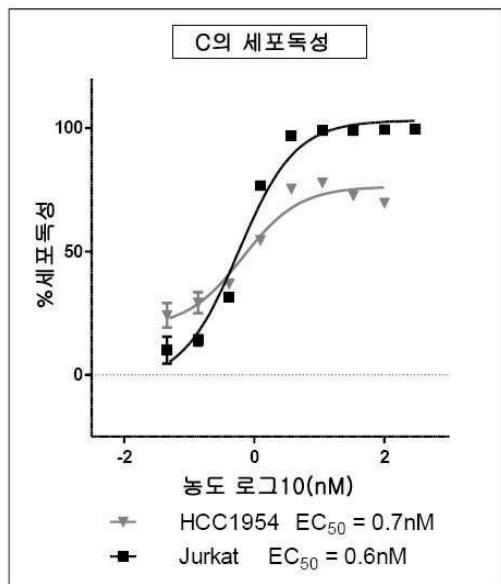
## 도면3

도 3



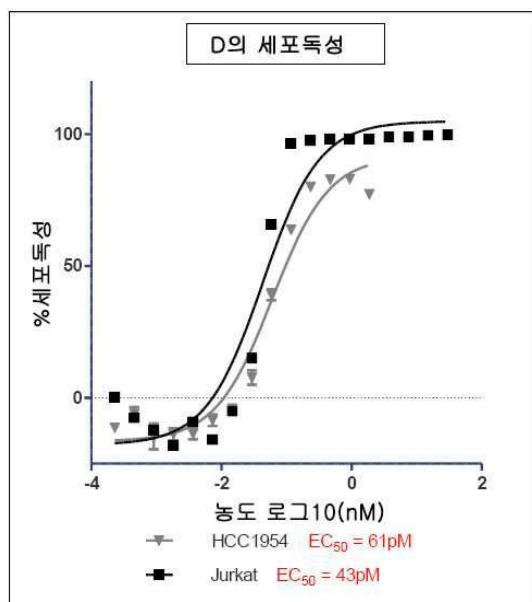
## 도면4

도 4



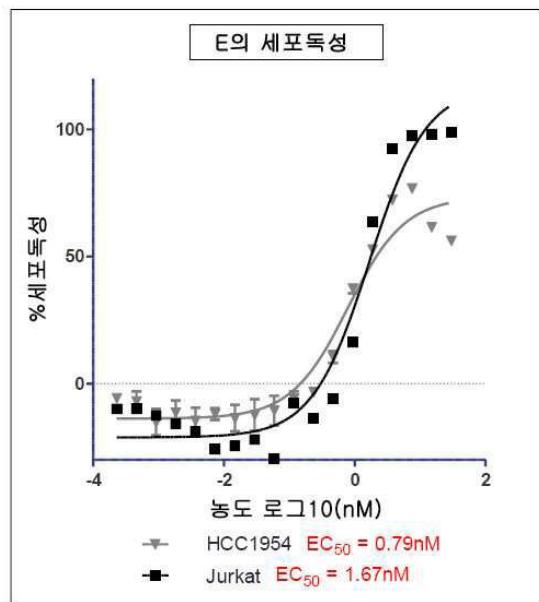
## 도면5

도 5



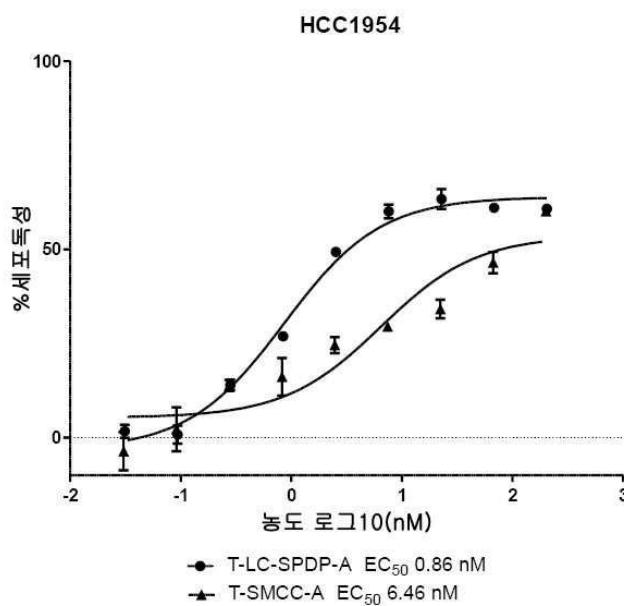
## 도면6

도 6



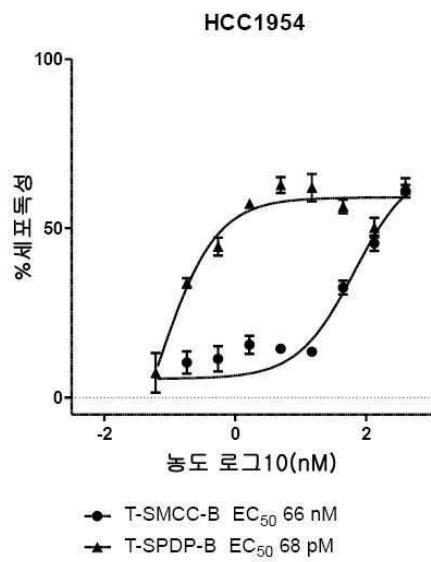
## 도면7

도 7

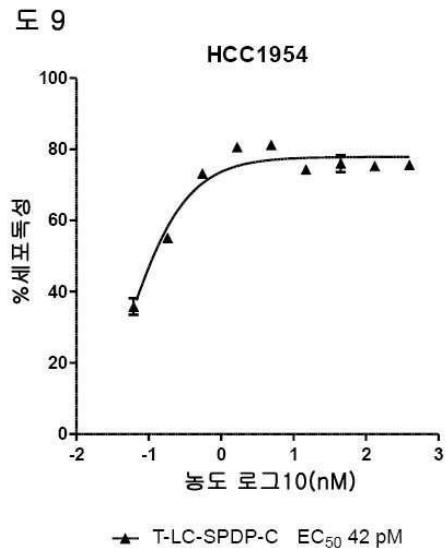


## 도면8

도면8

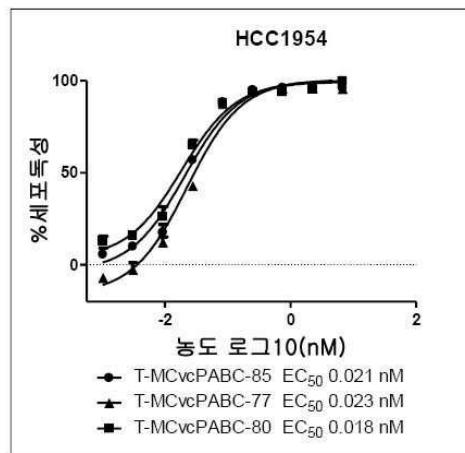


## 도면9



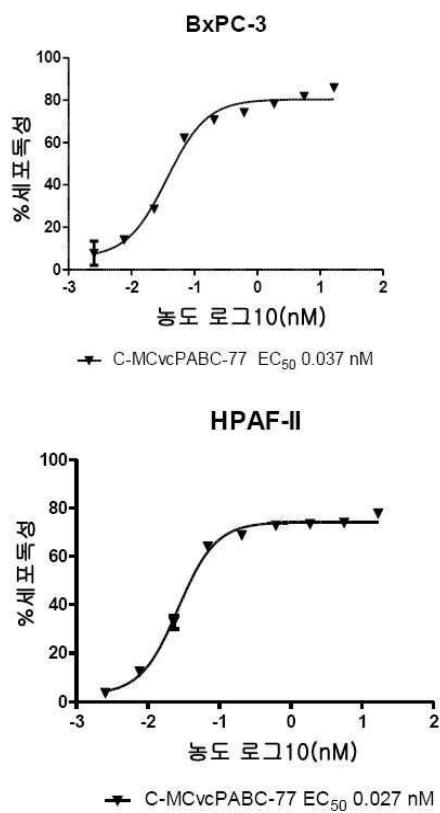
## 도면10

도 10



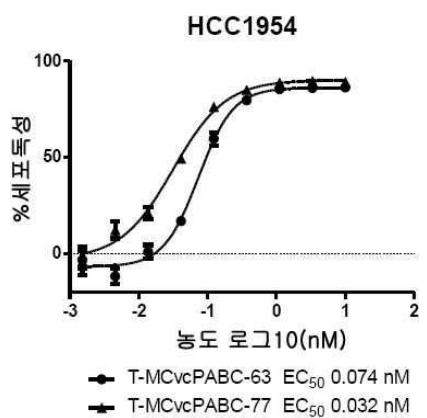
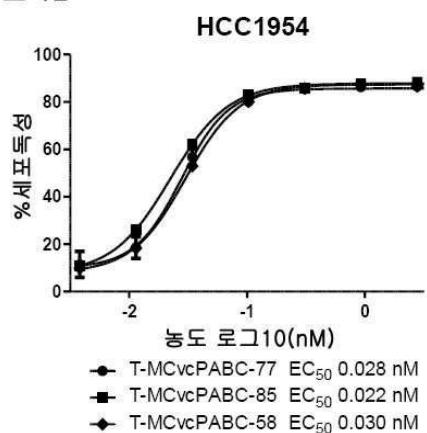
## 도면11

도 11



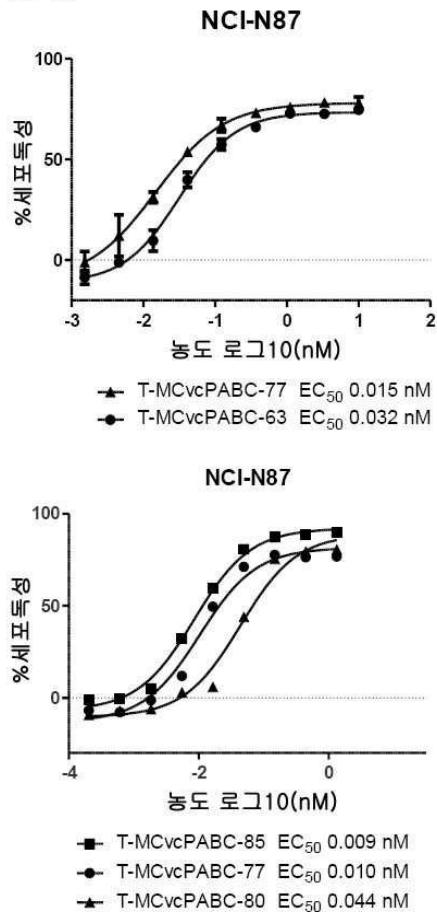
## 도면12

도 12



## 도면13

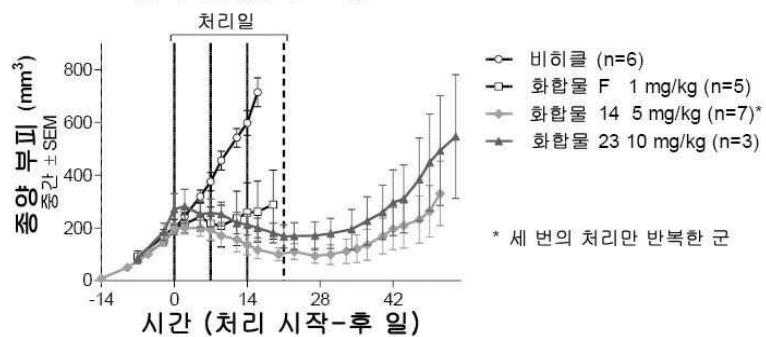
도 13



## 도면14

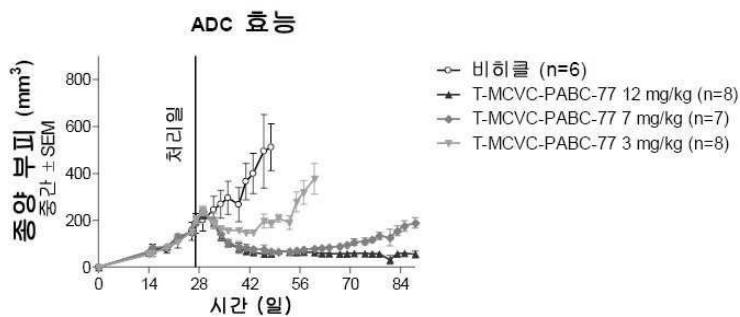
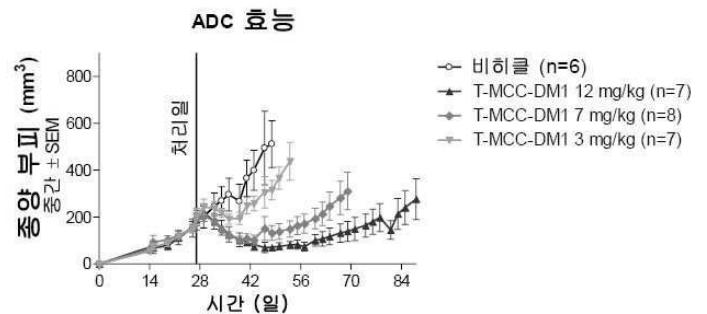
도 14

## MTD 근접 투여된 유리 화합물의 효능



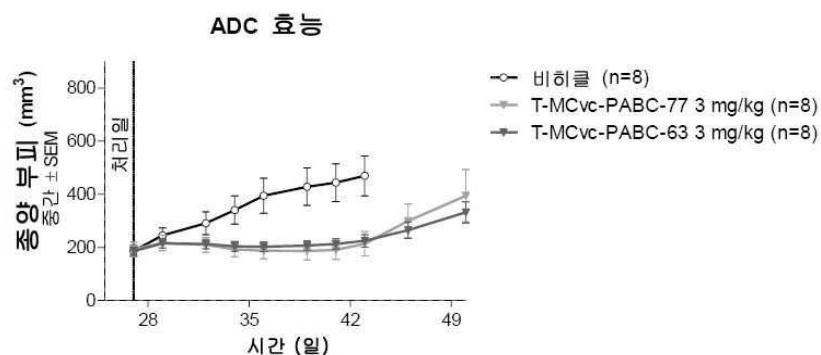
## 도면 15

H 15



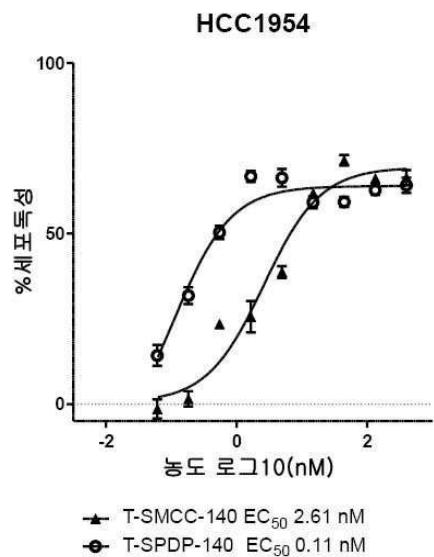
## 도면 16

H 16



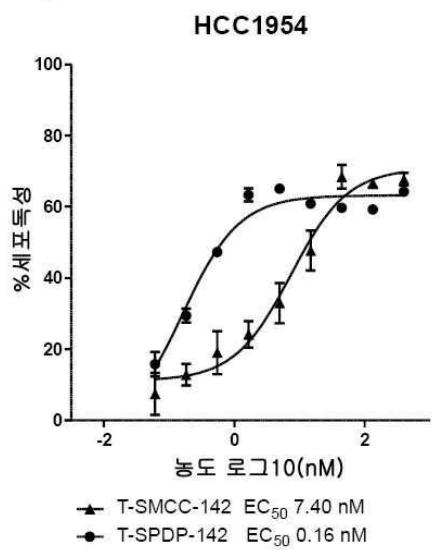
## 도면17

도 17



## 도면18

도 18



## 도면19

도 19

