(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0100415
(43) 공개일자 2024년07월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 31/4745* (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) *C07F 9/6561* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/68037 (2023.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019075
(22) 출원일자(국제) 2022년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/081371
(87) 국제공개번호 WO 2023/083919
국제공개일자 2023년05월19일
(30) 우선권주장
21207284.7 2021년11월09일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
투불리스 게엠베하
독일 82152 플라네그/마틴스리드 암 클로퍼스피츠 19아
(72) 발명자
카스퍼, 마르크-안드레
독일 81245 뮌헨 필리피네-쉬크-알레 13
마쿠이, 파울
독일 81671 뮌헨 로젠하이머 스트라세 195
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김애라

전체 청구항 수 : 총 42 항

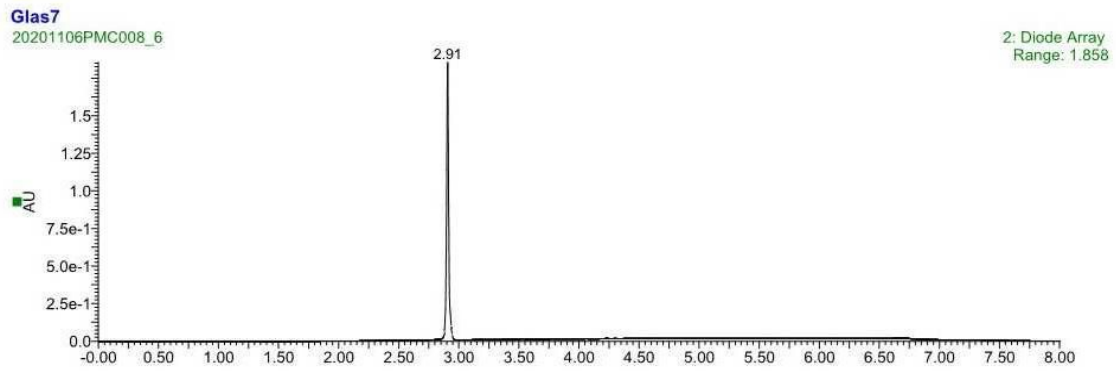
(54) 발명의 명칭 **인(V) 및 캄프토테신 모이어티를 포함하는 접합체**

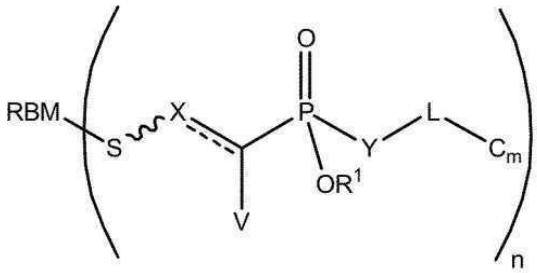
(57) 요 약

본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 접합체에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

대 표 도





(I)

여기서 수용체 결합 분자(RBM)는 캄프토테신 모이어티(C)와 연결되어 있다.

본 발명은 또한 이를 제조하기 위한 중간체, 이를 제조하는 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/545 (2017.08)
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6809 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)
C07F 9/6561 (2013.01)

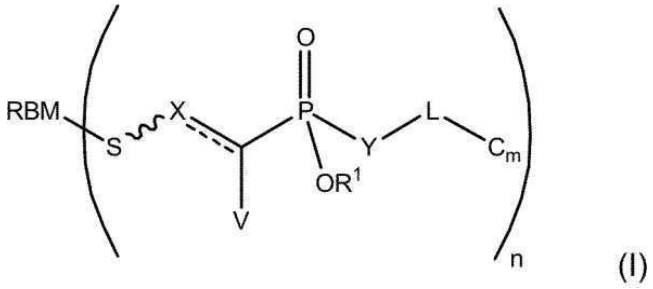
(72) 발명자
마이, 이자벨
독일 81373 뮌헨 하이터반거 스트라세 42
포글, 아네트
독일 80797 뮌헨 아그네스-노이하우스-스트라세 5
슈미트, 사스키아
독일 80686 뮌헨 슈테판-로흐너-스트라세 3
슈마커, 도미니크
독일 81245 뮌헨 고트프리드-켈러-스트라세 13
헬마-스메츠, 요나스
독일 81667 뮌헨 프라이징스트라세 40

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.



(I)

상기 식에서,

RBM는 수용체 결합 분자이고;


는 이중 결합이거나; 또는


는 단일 결합이고;

V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

X는  가 단일 결합인 경우  이고;

Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

L은 링커이고;

C는 캄프토테신 모이어티이고;

m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

n은 1 내지 20 범위의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서,  는 이중 결합이고; V는 부재하고; X는 R_3-C이고, R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H인, 접합체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체, 항체 단편, 및 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 4

제3항에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체인, 접합체.

청구항 5

제4항에 있어서, 항체는 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 및 단일 도메인 항체, 예를 들어 낙타 또는 상어 단일 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 NH인, 접합체.

청구항 7

제6항에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체인, 접합체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 절단가능한, 접합체.

청구항 9

제8항에 있어서, 링커 L은 프로테아제, 글루쿠로니다제, 설파타제, 포스파타제, 에스테라제에 의해 또는 이황화 환원에 의해 절단가능한, 접합체.

청구항 10

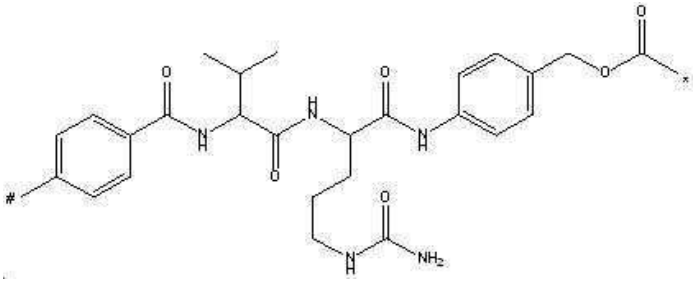
제9항에 있어서, 링커 L은 프로테아제, 바람직하게는 카텝신 B와 같은 카텝신에 의해 절단가능한, 접합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 발린-시트룰린 모이어티 또는 발린-알라닌 모이어티를 포함하는, 접합체.

청구항 12

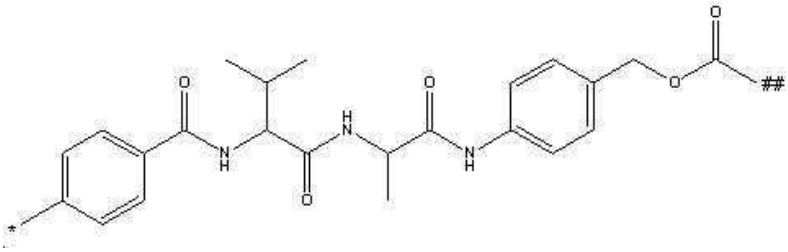
제11항에 있어서, 링커 L은 하기인, 접합체:



여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티에 대한 부착 지점을 나타낸다.

청구항 13

제11항에 있어서, 링커 L은 하기인, 접합체:



여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티에 대한 부착 지점을 나타낸다.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F인, 접합체.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하는, 접합체:



.

청구항 16

제15항에 있어서, R^F는 하기인, 접합체:



여기서



는 O의 위치를 나타내고;

K^F는 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위인, 접합체.

청구항 18

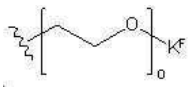
제17항에 있어서, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하는, 접합체:



.

청구항 19

제18항에 있어서, R^F는 하기인, 접합체:



여기서


는 O의 위치를 나타내고;

K^F는 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

청구항 20

제19항에 있어서, K^F는 H인, 접합체.

청구항 21

제20항에 있어서, o는 8 내지 30의 범위인, 접합체.

청구항 22

제21항에 있어서, o는 20 내지 28의 범위인, 접합체.

청구항 23

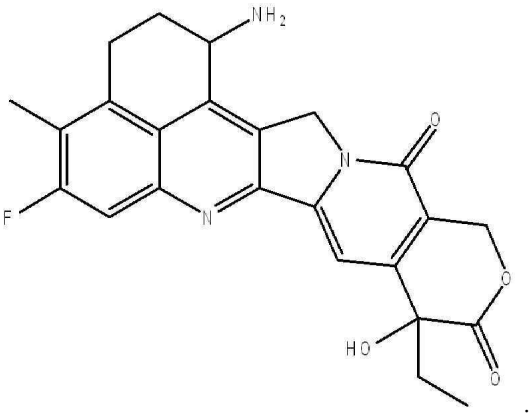
제22항에 있어서, o는 22, 23, 24, 25 또는 26인, 접합체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 엑사테칸, SN38, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 벨로테칸, 루르토테칸, 루비테칸, 실라테칸, 코시테칸 및 기마테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

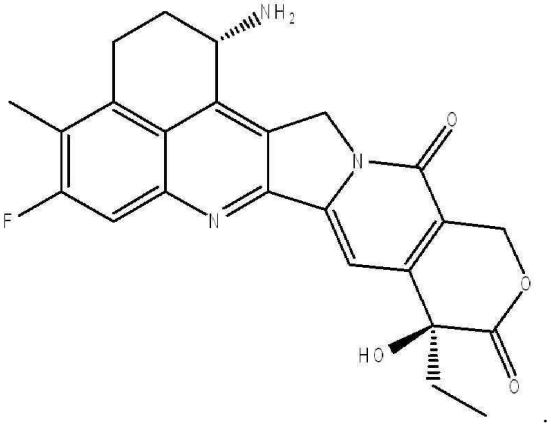
청구항 25

제24항에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 식을 갖는 엑사테칸인, 접합체:



청구항 26

제25항에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 식을 갖는 엑사테칸인, 접합체:



청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 엑사테칸은 아미노 기를 통해 링커 L에 결합되는, 접합체.

청구항 28

제1항에 있어서,

RBM는 수용체 결합 분자이고;

 는 이중 결합이거나; 또는

 는 단일 결합이고;

V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

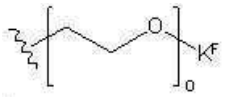
V는  가 단일 결합인 경우 H이고;

X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

X는 가 단일 결합인 경우  이고;

Y는 NH이고;

R^1은 하기 구조를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 단위이고;



여기서,

 는 O의 위치를 나타내고;

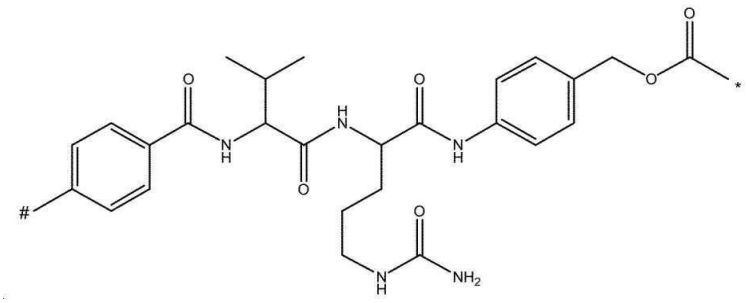
K^F는 H이고;

o는 8 내지 30 범위의 정수이고;

R^3은 H이고;

R^4는 H이고;

L은 다음과 같은 구조를 갖는 링커이고:



여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티(C)에 대한 부착 지점을 나타내고;

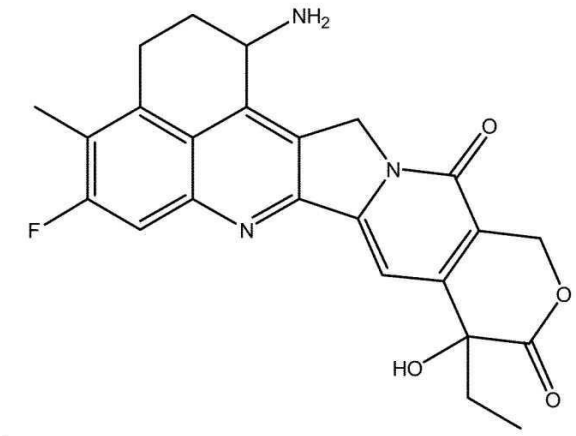
C는 캄프토테신 모이어티이고;

m은 1이고;

n은 1 내지 10 범위의 정수인, 접합체.

청구항 29

제28항에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 식을 갖는 엑사테칸인, 접합체.



청구항 30

제29항에 있어서, 엑사테칸은 아미노 기를 통해 링커 L에 결합되는, 접합체.

청구항 31

제30항에 있어서, o는 20 내지 28 범위인, 접합체.

청구항 32

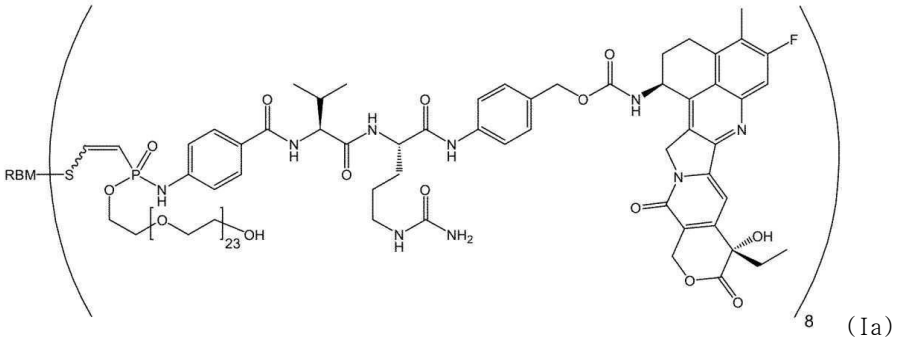
제31항에 있어서, o는 22, 23, 24, 25 또는 26인, 접합체.

청구항 33

제28항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, n은 2 내지 10의 범위이고, 바람직하게는 n은 4 또는 8인, 접합체.

청구항 34

제33항에 있어서, 하기 화학식 (Ia)을 갖는 접합체.

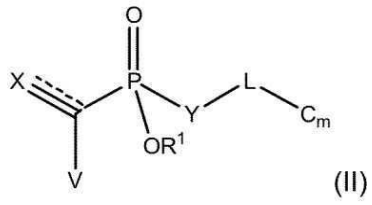


(Ia)

여기서, RBM은 항체이다.

청구항 35

화학식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:



(II)

상기 식에서,


는 삼중 결합이거나; 또는


는 이중 결합이고;

V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

X는  가 이중 결합인 경우  이고;

Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

L은 링커이고;

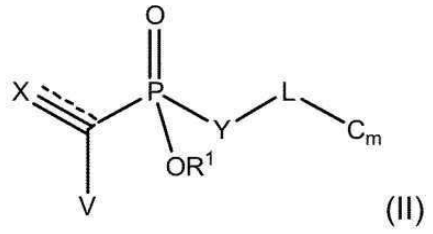
C는 캄프토테신 모이어티이고

m은 1 내지 10 범위의 정수이다.

청구항 36

하기 단계를 포함하는 화학식 (I)의 접합체를 제조하는 방법:

화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을:



(II)

(상기 식에서,

 는 삼중 결합이거나; 또는

 는 이중 결합이고;

V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

X는  가 이중 결합인 경우  이고;

Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

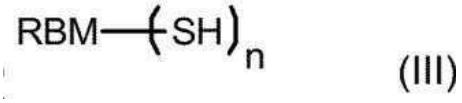
R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

L은 링커이고;

C는 캄프토테신 모이어티이고;

m은 1 내지 10 범위의 정수임);

화학식 (III)의 티올 함유 분자와 반응시켜:

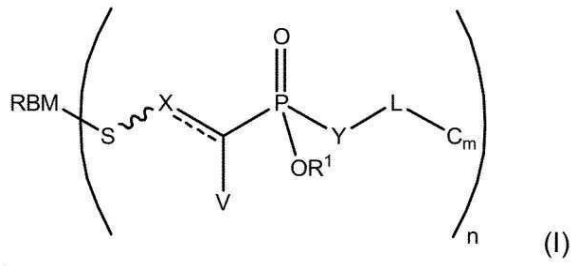


(III)

(상기 식에서, RBM은 수용체 결합 분자이고;

n은 1 내지 20 범위의 정수임);

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.



(I)

(상기 식에서,

 는 화학식 (II)의 화합물에서  가 삼중 결합인 경우 이중 결합이거나; 또는

 는 화학식 (II)의 화합물에서  가 이중 결합인 경우 단일 결합이고;

V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

X는  가 단일 결합인 경우  이고;

Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

L은 링커이고;

C는 캄프토테신 모이어티이고;

m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

n은 1 내지 20 범위의 정수임).

청구항 37

제36항에 있어서, 환원제의 존재 하에 수용체 결합 분자의 하나 이상의 이황화 가교를 환원시켜 티올 기(SH)를 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 접합체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 약학적 조성물은 제1항 내지 제27항 중 어느 한 한의 접합체 집단을 포함하고, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수는 0 초과 내지 약 14인, 약학적 조성물.

청구항 40

질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항의 접합체 또는 제38항 또는 제39항의 약학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서, 질병은 암인, 접합체 또는 약학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 암은 고형 종양인, 접합체 또는 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 11월 9일에 출원된 유럽 특허 출원 제21207284.7호의 우선권을 주장하며, 이 출원의 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 수용체 결합 분자와 캄프토테신 모이어티의 접합체, 이를 생산하기 위한 중간체, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 약학적 조성물, 및 이의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 항체 약물 접합체(ADC)는 세포독성 분자와 항체의 표적화 특성을 결합하여 암세포를 특이적으로 죽이는 바이오치료제이다. ADC에 사용하기 위해 연구된 약물 종류로는 캄프토테신과 이의 유도체가 있다. 캄프토테신 및 그 유도체는 토포이소머라제 I의 억제제로 작용하므로 상당한 관심을 끌고 있다. 캄프토테신 및 이의 유도체의 예시적인 ADC는 예를 들어 문헌[Han et al., *"The Potential of Topoisomerase Inhibitor-Based Antibody-Drug Conjugates"*, Pharmaceutics 2022, 14, 1701, https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081707]; 문헌[Conilh et al., *"Exatecan Antibody Drug Conjugates Based on a Hydrophilic Polysarcosine Drug-Linker Platform"*, Pharmaceuticals 2021, 14, 247, https://doi.org/10.3390/ph14030247]; WO 2020/245229호; WO 2019/236954호; 문헌[Burke et al., *"Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antibody-Drug Conjugates Comprised of Potent Camptothecin Analogs"*, Bioconjugate Chem. 2009, 20, 1242-1250, doi: 10.1021/bc9001097]; 및 문헌[Viricel et al., *"Monodisperse polysarcosine-based highly-loaded antibody-drug conjugates"*, Chemical Science, 2019, 10, 4048-4053, doi: 10.1039/c9sc00285e)]에 기재되었다.

[0006] 많은 주목을 받고 있는 캄프토테신 유도체의 ADC는 항-Her2 항체인 트라스투주맙과 데룩스테칸의 ADC이다. 이 ADC는 의료용으로 승인되었으며 DS-8201a라고도 알려져 있으며 Enhertu라는 상표명으로 판매된다. 이 ADC는 문헌[Ogitani et al., *"DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1"*, Clinical Cancer Research (22)20, October 15, 2016, pp. 5097-5108 (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2822)]에 기재되어 있다.

[0007] 엔허투(Enhertu)는 초기에 Her2+ 유방암 및 대장암과 같은 고형 종양 치료용으로 승인되었다. 가장 최근에는, 엔허투가 Her2 양성 유방암의 표적치료 패러다임을 전환한 것으로 밝혀졌는데, 이는 기존에는 표적 Her2-치료에 적합하지 않다고 여겨졌던 Her2 발현 수준이 낮은 환자에서도 매우 유망한 결과를 보여주었기 때문이다(예를 들어 문헌[Siddiqui et al., *"Enhertu (Fam-trastuzumab-deruxtecan-nxki) – Revolutionizing treatment paradigm for HER2-Low breast cancer"*, Annals of Medicine and Surgery 82 (2022) 104665; https://doi.org.10.1016/j.amsu.2022.104665]을 참조한다). 엔허투는 승인되어 판매되는 ADC이지만 특정 단점은 여전히 남아 있다. 특히 엔허투는 비교적 낮은 혈청 안정성을 보이는 것으로 나타났다. 또한, 엔허투의 비표적 관련 독성은 치료 적용에서 여전히 일반적으로 관찰되는 문제이다. 이에 대한 많은 이유는 페이로드와 항체 사이의 링커 시스템의 단점과 관련될 수 있다(Mckertish et al., *"Advances and Limitations of Antibody Drug Conjugates for Cancer"*, Biomedicines 2021, 9, 872; https://doi.org/10.3390/biomedicines9080872). 예를 들어, 소수성 링커-페이로드 구조와의 막 상호작용으로 인해 비표적 세포로의 ADC 흡수 또는 페이로드의 소수성으로 인한 고분자량 종 형태의 응집체 형성은 환자에서 비표적 관련 독성을 유발할 가능성이 높다. 더욱이, ADC에서 페이로드가 조기에 방출되고 혈청 단백질로 전달되면 추가로 표적을 벗어난 부작용이 발생할 수 있다. 이러한 효과의 조합은 간질성 폐질환 또는 백혈구, 특히 호중구 감소와 같은 생명을 위협하는 부작용을 초래할 수 있으며, 두 가지 모두 엔허투에 대해 설명된 가장 흔한 심각한 부작용이다.

[0008] 따라서, 약물로서 캄프토테신 모이어티를 포함하는 추가 접합체, 특히 향상된 혈청 안정성을 나타내거나 엔허투에 비해 다른 개선점을 나타내는 접합체가 여전히 필요하다.

발명의 내용

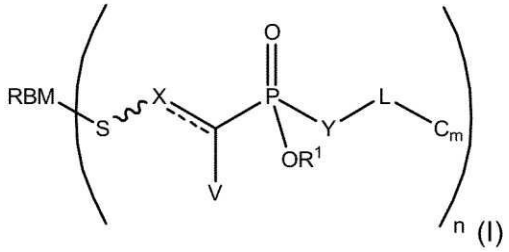
해결하려는 과제

[0009] 따라서, 약물로서 캄프토테신 모이어티를 포함하는 추가 접합체, 특히 향상된 혈청 안정성을 나타내거나 엔허투에 비해 다른 개선점을 나타내는 접합체가 여전히 필요하다.

과제의 해결 수단

[0010] 이러한 필요성은 청구범위와 본 명세서에 기재된 실시예에서 정의된 주제에 의해 해결된다.

[0011] 따라서, 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0012] 

[0013] 상기 식에서,

[0014] RBM는 수용체 결합 분자이고;

[0015]  는 이중 결합이거나; 또는

[0016]  는 단일 결합이고;

[0017] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0018] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0019] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0020] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0021] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0022] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0023] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0024] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0025] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0026] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0027] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

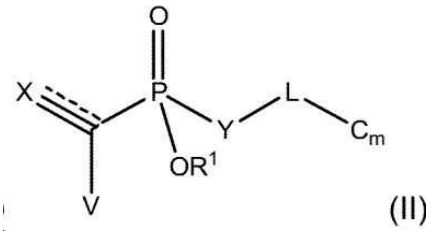
[0028] L은 링커이고;

[0029] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0030] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[0031] n은 1 내지 20 범위의 정수이다.

[0032] 본 발명은 하기 화학식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0033] 

(II)

[0034] 상기 식에서,

[0035]  는 삼중 결합이거나; 또는

[0036]  는 이중 결합이고;

[0037] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0038] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0039] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0040] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[0041] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0042] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0043] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0044] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0045] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0046] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0047] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

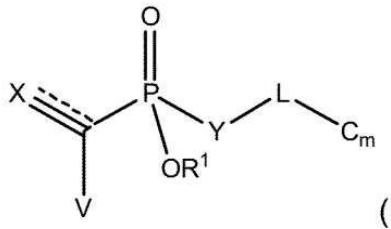
[0048] L은 링커이고;

[0049] C는 캄프토테신 모이어티이고

[0050] m은 1 내지 10 범위의 정수이다.

[0051] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 접합체를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은,

[0052] 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을:



(II)

[0053]

[0054] (상기 식에서,

[0055]  는 삼중 결합이거나; 또는

[0056]  는 이중 결합이고;

[0057] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0058] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0059] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0060] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[0061] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0062] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0063] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0064] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0065] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0066] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

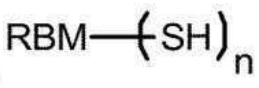
[0067] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0068] L은 링커이고;

[0069] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0070] m은 1 내지 10 범위의 정수임);

[0071] 화학식 (III)의 티올 함유 분자와 반응시켜:



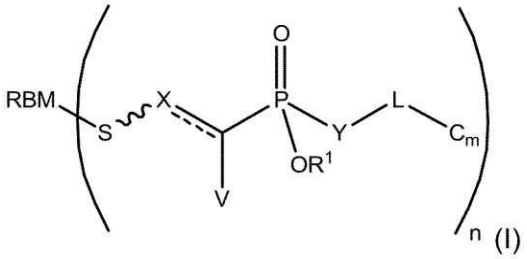
(III)

[0072]

[0073] (상기 식에서, RBM은 수용체 결합 분자이고;

[0074] n은 1 내지 20 범위의 정수임);

[0075] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 생성하는 단계를 포함한다:



(I)

[0076]

[0077] (상기 식에서,

[0078]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 삼중 결합인 경우 이중 결합이거나; 또는

[0079]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 이중 결합인 경우 단일 결합이고;

[0080] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0081] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0082] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0083] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0084] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0085] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0086] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0087] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0088] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0089] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0090] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0091] L은 링커이고;

[0092] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0093] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[0094] n은 1 내지 20 범위의 정수임).

[0095] 본 발명은 또한 본 발명의 방법에 의해 얻을 수 있거나 얻어지는 화학식 (I)의 접합체에 관한 것이다.

[0096] 본 발명은 또한 본 발명의 접합체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0097] 본 발명은 또한 질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 접합체에 관한 것이다. 질병은 암일 수 있다. 암은 고형 종양일 수 있다.

[0098] 본 발명은 또한 질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다. 질병은 암일 수 있다. 암은 고형 종양일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0099] **도 1**은 화합물 메틸 4-아지도-2-(도데카에틸렌글리콜)벤조에이트의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 2는 화합물 메틸 4-아지도-2-(도데카에틸렌글리콜)벤조에이트의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 3은 화합물 P5(PEG12)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 4는 화합물 P5(PEG24)-OSu의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 5는 화합물 P5(PEG12,PEG24)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 6은 화합물 P5(PEG24,PEG24)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 7은 화합물 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 8은 화합물 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 9는 화합물 NH_2-VA-엑사테칸의 이성질체 A의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 10은 화합물 NH_2-VA-엑사테칸의 이성질체 B의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 11은 화합물 P5(PEG2)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 12는 화합물 P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 13은 화합물 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 14는 화합물 P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 15는 이성질체 A로부터의 화합물 P5(PEG12)-VA-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 16은 이성질체 B로부터의 화합물 P5(PEG12)-VA-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 17은 화합물 P5(PEG12)-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

도 18은 트라스투주맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. SEC는 크기 배제 크로마토그래피를 의미한다.

도 19는 트라스투주맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다. HIC는 소수성 상호작용 크로마토그래피를 의미한다.

도 20은 브렌툭시맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 21은 브렌툭시맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 22는 팔리비주맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 23은 팔리비주맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 24는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 25는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 26은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 27은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 28은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 29는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 30은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 31은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 32는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 A)의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 33은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 A)의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 34는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 B)의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 35는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 B)의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 36은 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 37은 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 38은 브렌툭시맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 39는 브렌툭시맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 40은 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 41은 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

도 42는 다양한 당량의 TCEP(상부) 및 15 eq.의 링커 페이로드(P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)와의 반응 후 글리코실화되고 환원된 트라스투주맙의 MS 스펙트럼을 보여준다. TCEP 양에 따라 해당 스펙트럼에서 DAR을 계산한 것이 하단 그래프에 표시된다.

도 43은 항원 양성 세포주(HCC-78, 상단 및 SKBR3, 하단 왼쪽) 및 항원 음성 세포주(MDA-MB-468, 하단 오른쪽)에 대한 다양한 엑사테칸 기반 링커-페이로드 구축물에 연결된 트라스투주맙(항-Her2) ADC의 시험관내 세포독성을 보여준다.

도 44는 항원 양성 세포주(HCC-78)에 대한 트라스투주맙(항-Her2) ADC(Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸) 및 비결합 이소형 대조군(Pali-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

도 45는 2개의 항원 양성 세포주(L-540, 왼쪽 및 SU-DHL-1, 오른쪽)에 대한 브렌툭시맙(항-CD30) ADC(Bren-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

도 46은 항원 양성 세포주(SR-786, SU-DHL-1, HH, HBLM-2, L-540, MOTN-1)) 및 비표적 대조 세포주(HL-60) 패널에 대한 브렌툭시맙(항-CD30) ADC(Bren-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

도 47은 엔허투와 직접 비교한 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 방관자 효과 평가를 보여준다. 항원 양성 세포주(SKBR3, 왼쪽 위)와 항원 음성 세포주(MDA-MB-468, 오른쪽 위)에 대한 ADC의 시험관내 세포독성. 방관자 살해를 평가하기 위해 ADC와 함께 SKBR-3을 인큐베이션한 후 상층액을 MDA-MB-468로 옮기는 작업을 수행했다(MDA-MB-468, 아래).

도 48은 치료 1, 2 또는 3일 후 대 미처리에 따른 SKBR-3 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸, 엔허투, 비접합 엑사테칸 또는 비접합 캄프토테신을 이용한 처리 후 히스톤 H2A.X 인산화(왼쪽 위), 활성화된 카스파제 3(오른쪽 위) 및 활성화된 PARP(왼쪽 아래) 및 세포 생존율(오른쪽 아래)의 상대적 정량을 보여준다.

도 49는 37℃에서 0, 1, 3 및 7일 동안 쥐 혈청에서 인큐베이션한 후 엔허투 및 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 약물 대 항체 비율을 보여준다. 약물 대 항체 비율은 혈청에서 ADC를 풀다운한 후 MS로 측정되었다.

도 50은 Her2 음성 세포주 MDA-MB-468(왼쪽) 및 Her2 양성 세포주 SKBR3(오른쪽)에 대한 쥐 혈청을 37℃에서 0, 1 3 및 7일 인큐베이션 후에 측정된 ADC 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸(위), 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(중간) 및 엔허투(아래)의 세포독성을 보여준다.

도 51은 Her2 음성 세포주 MDA-MB-468(왼쪽)과 Her2 양성 세포주 SKBR3(오른쪽)에 대한 인간 혈청을 37℃에서 0, 1 3 및 7일 인큐베이션 후에 측정된 ADC 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸(위), 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(중간) 및 엔허투(아래)의 세포독성을 보여준다.

도 52는 ELISA를 통해 암컷 Spraque-Dawley 래트를 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸-DAR8로 처리한 후

혈액 순환 내 총 항체 양의 정량화를 보여준다.

도 53은 나노 시차 주사 형광측정법(nanoDSF)을 사용하여 결정된 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 및 엔허투의 용융 곡선을 보여준다.

도 54는 엔허투 및 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 세포외 Her2에 대한 결합에 대한 평형 결합 상수(K_D) 및 획득된 평형 결합 상수(K_D) 값을 결정하기 위한 그래프를 보여준다.

도 55는 0, 1, 2 및 4주 후에 암소에서 37℃ 및 4℃에서 약물 대 항체 비율이 8("DAR8"로 표시됨)인 ADC 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸과 엔허투를 인큐베이션할 때 형성된 응집체의 백분율을 보여준다.

도 56은 비접합 트라스투주맙, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8, 엔허투 및 이소형 대조군을 사용하는 경우 Her2-양성 표적 세포 SKBR-3, SKOV-3 및 N87을 사용한 칼세인 방출 기반 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 분석에서 측정된 특이적 사멸 퍼센트를 보여준다.

도 57은 비접합 트라스투주맙, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투를 Her2 양성 SKOV-3 세포 및 Her2 음성 MDA-MB-468 세포와 함께 사용하여 내재화에 대한 pHrodo 기반 조사 결과를 보여준다.

도 58은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투를 Her2 양성 세포 SKBR-3, N87, HCC-1569, HCC-78, OE-19, SK-GT-2 및 SKOV-3와 함께 사용하여 수행한 시험관내 세포독성 측정 결과를 보여준다.

도 59는 Her2-양성 SKBR3 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투와 함께 인큐베이션하고 Her2-음성 세포 Karpas-299 및 DU-145로 상층액 전달 후 측정한 시험관내 방관자 능력에 대한 결과를 보여준다.

도 60은 Her2 양성 SKBR-3 세포와 Her2 음성 MDA-MB-468 세포의 공동배양에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8과 엔허투의 시험관내 방관자 능력을 측정한 결과를 보여준다.

도 61은 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8, 엔허투 및 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8를 사용하는 인간 제대정맥 내피세포, 인간 기관지 내피세포, 간 동양혈관 내피세포, 슈반세포, 인간 신장 근위세뇨관 상피세포, 정상 인간 진피 섬유아세포, 인간 각막 상피세포 및 THLE-3(간세포)에 대한 세포독성 측정 결과를 보여준다. 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투와 비교하여 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8의 세포독성이 제시된다.

도 62는 기준물질로서 20 mg/kg의 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 엔허투로 처리된 암컷 SCID 마우스에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8을 사용하여 수행된 생체내 약동학 실험의 결과를 보여준다.

도 63은 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8로 처리한 후 고형 종양 모델에서 결정된 CB17-Scid 마우스의 평균 종양 부피를 보여준다.

도 64는 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8로 처리한 후 CB17-Scid 마우스의 체중을 보여준다.

도 65는 10 mg/kg의 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 변형되지 않은 H8 항체로 처리된 암컷 SD 래트에서 얻은 생체내 약동학 실험(PK-실험)의 결과를 보여준다.

도 66은 평균 DAR이 4인 트라스투주맙 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4의 HIC 및 SEC 크로마토그램을 보여준다.

도 67은 평균 DAR이 4인 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 10 mg/kg으로 처리한 암컷 SD 래트에서 얻은 생체내 약동학 실험(PK-실험)의 결과를 보여준다.

도 68은 엔허투와 직접 비교하여 약물 대 항체 비율이 8인 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8(DAR8)의 생체내 평가 결과를 보여준다. 보고된 내용은 종양 성장을 관찰한 지 며칠 후의 초기 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0100] 본 발명은 하기에 상세히 기술되며, 또한 첨부된 실시예 및 도면에 의해 추가로 설명될 것이다.

[0101] 정의

[0102] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 지시된 수의 탄소 원

자를 갖는 치환 또는 비치환된 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소를 의미하며; 예를 들어, "-(C_1-C_8)알킬" 또는 "-(C_1-C_{10})알킬"은 각각 1 내지 8개 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬 기를 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 대표적인 직쇄 -(C_1-C_8)알킬 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸 및 -n-옥틸을 포함하지만 이에 제한되지는 않으며; 분지형 -(C_1-C_8)알킬 기는 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸 및 -2-메틸부틸을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 알킬 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알킬 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0103] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 지시된 탄소 원자 수, 바람직하게는 1 내지 10개의 탄소 원자 (-(C_1-C_{10})알킬렌-) 또는 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자 (-(C_1-C_8)알킬렌-), 그리고 모 알칸의 동일하거나 두 개의 다른 탄소로부터 두 개의 수소 원자를 제거하여 유도된 두 개의 1가 라디칼 중심을 갖는 치환 또는 비치환된 분지쇄 또는 직쇄, 포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알킬렌 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 일반적인 알킬렌 라디칼에는 메틸렌 (-CH_2-), 1,2-에틸렌 (-CH_2CH_2-), 1,3-n-프로필렌 (-$CH_2CH_2CH_2$-), 및 1,4-n-부틸렌 (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 알킬렌 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알킬렌 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0104] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알케닐"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 이중 결합 및 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소를 의미하며; 예를 들어, "-(C_2-C_8)알케닐" 또는 "-(C_2-C_{10})알케닐"은 각각 2 내지 8개 또는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 기를 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 대표적인 -(C_2-C_8)알케닐 기는 -에테닐, -1-프로페닐, -2-프로페닐, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부테닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, 및 -2,3-디메틸-2-부테닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태에서, 알케닐 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알케닐 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0105] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알케닐렌"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 지시된 탄소 원자 수, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자 (-(C_2-C_{10})알케닐렌-) 또는 바람직하게는 2 내지 8 개의 탄소 원자 (-(C_2-C_8)알케닐렌-) 그리고 모 알켄의 동일하거나 두 개의 다른 탄소로부터 두 개의 수소 원자를 제거하여 유도된 두 개의 1가 라디칼 중심을 갖는 치환 또는 비치환된 불포화 분지형 또는 직쇄 탄화수소 라디칼을 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알케닐렌 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 일반적인 알케닐렌 라디칼에는 -에테닐렌-, -1-프로페닐렌-, 2-프로페닐렌-, -1-부테닐렌-, -2-부테닐렌-, -이소부테닐렌-, -1-펜테닐렌-, -2-펜테닐렌-, -3-메틸-1- 부테닐렌-, -2-메틸-2-부테닐렌-, -2,3-디메틸-2-부테닐렌-을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 알케닐렌 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알케닐렌 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

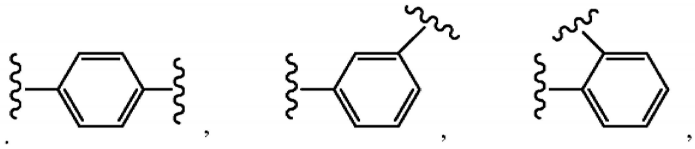
[0106] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알키닐"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 이중 결합 및 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 치환 또는 비치환 직쇄 또는 분지형 불포화 탄화수소를 의미하며; 예를 들어, "-(C_2-C_8)알키닐" 또는 "-(C_2-C_{10})알키닐"은 각각 2 내지 8개 또는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알키닐 기를 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 대표적인 -(C_2-C_8)알키닐 기는 -아세틸레닐, -1-프로피닐, -2-프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐 및 -3-메틸-1-부티닐 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 일부 양태에서, 알키닐 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알키닐 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0107] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "알키닐렌"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 지시된 탄소 원자 수, 바람직하게는 2 내지 10개의 탄소 원자 (-(C_2-C_{10})알키닐렌-) 또는 바람직하게는 2 내지 8 개의 탄소 원자 (-(C_2-C_8)알키닐렌-) 그리고 모 알킨의 동일하거나 두 개의 다른 탄소로부터 두 개의 수소 원자를 제거하여 유도된 두 개의 1가 라디칼 중심을 갖는 치환 또는 비치환 분지쇄 또는 직쇄 불포화 탄화수소 라디칼을 의미한다. 탄소 원자의 수가 지시되지 않는 경우, 알키닐렌 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 가질 수 있다. 일반적인 알키

닐렌 라디칼에는 -에티닐렌-, -1-프로피닐렌-, -2-프로피닐렌-, -1-부티닐렌-, -2-부티닐렌-, -1-펜티닐렌-, -2-펜티닐렌- 및 -3-메틸-1-부티닐렌-을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 알키닐렌 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알키닐렌 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0108] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "아릴"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 6 내지 20개의 탄소 원자(바람직하게는 6 내지 14개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 6 내지 10개의 탄소 원자, 매우 바람직한 구현예에서 6개의 탄소 원자)의 치환 또는 비치환된 1가 카르보사이클릭 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴 기는 예시적인 구조에서 "Ar"로 표시된다. 일반적인 아릴 기는 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센 및 비페닐로부터 유도된 라디칼을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 예시적인 아릴 기는 페닐 기이다. 일부 양태에서, 아릴 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 아릴 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0109] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "아릴렌"은 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 아릴 기의 수소 원자 중 하나가 결합으로 대체되고(즉, 2가임) 하기 구조에 나타낸 바와 같이 파라, 메타 또는 오르토 배향일 수 있는 상기 정의한 바와 같은 아릴 기이며, 예시적인 기로서 페닐이 있다:

[0110] 

[0111] 선택된 구현예에서, 예를 들어 병렬 연결기 단위가 아릴렌을 포함하는 경우, 아릴렌은 아릴 기의 수소 원자 중 2개 이상이 결합으로 대체된(즉, 아릴렌은 3가일 수 있음) 상기 정의한 바와 같은 아릴 기이다. 일부 양태에서, 아릴렌 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 알키닐렌 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0112] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 지시된 수의 탄소 원자(예를 들어, "(C_3-C_8)헤테로사이클" 또는 "(C_3-C_{10})헤테로사이클"은 각각 3 내지 8개 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 헤테로사이클을 의미함) 및 N, O, P 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 고리 구성을 갖고 모 고리 시스템의 고리 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 1가 치환 또는 비치환 방향족 또는 비방향족 단환식 또는 이환식 고리 시스템을 의미한다. 헤테로사이클의 하나 이상의 N, C 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로원자를 포함하는 고리는 방향족이거나 비방향족일 수 있다. 달리 지시하지 않는 한, 헤테로사이클은 안정한 구조를 초래하는 헤테로원자 또는 탄소 원자의 펜던트 기에 부착된다. (C_3-C_8)헤테로사이클의 대표적인 예는 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 피롤릴, 티오페닐(티오펜), 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이소티아졸릴 및 옥사졸릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 헤테로사이클 기는 비치환될 수 있다. 임의로, 헤테로사이클 기는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0113] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "헤테로사이클로" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 헤테로사이클 기의 수소 원자 중 하나가 결합으로 대체되는(즉, 2가임) 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 헤테로사이클 기(예를 들어, (C_3-C_8)헤테로사이클 또는 (C_3-C_{10})헤테로사이클)를 의미한다. 선택된 구현예에서, 예를 들어 병렬 연결기 단위가 헤테로사이클로를 포함하는 경우, 헤테로사이클은 헤테로사이클 기의 수소 원자 중 2개 이상이 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클 기이다(즉, 헤테로사이클은 3가일 수 있음). 일부 양태에서, 헤테로사이클로 또는 헤테로사이클릭 고리는 비치환될 수 있다. 임의로, 헤테로사이클로 또는 헤테로사이클릭 고리는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0114] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "카르보사이클" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 모 고리 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 1가, 치환 또는 비치환 방향족 또는 비방향족 단환식 또는 이환식 카르보사이클 고리 시스템을 의미한다(예: "(C_3-C_8)카르보사이로" 또는 "(C_3-C_{10})카르보사이클"은 각각 3 내지 8개 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 카르보사이클을 의미함). 예시적이지만 비제한적인 예로서 카르보사이클은 3원, 4원, 5원, 6원, 7원 또는 8원 카르보사이클일 수 있다. 대표적인 (C_3-C_8)카르보사이클은 페닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클

로펜타디에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사디에닐, 1,4-사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 1,3-사이클로헵타디에닐, 1,3,5-사이클로헵타트리에닐, 사이클로옥틸 및 사이클로옥타디에닐을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 양태에서, 카르보사이클은 비치환될 수 있다. 임의로, 카르보사이클은 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0115] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "카르보사이클로" 또는 "카르보사이클릭 고리"는 그 자체로 또는 다른 용어의 일부로서 일반적으로 카르보사이클릭 소리의 수소 원자 중 다른 하나가 결합으로 대체되는(즉, 2가임) 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 상기에 정의된 카르보사이클 기를 의미한다(예: "(C_3-C_8)카르보사이클로" 또는 "(C_3-C_{10})카르보사이클로"는 각각 3 내지 8개 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 카르보사이클을 의미함). 선택된 구현예에서, 예를 들어 병렬 연결기 단위가 카르보사이클로 또는 카르보사이클릭 고리를 포함하는 경우, 카르보사이클로 또는 카르보사이클릭 고리는 카르보사이클 기의 수소 원자 중 2개 이상이 결합으로 대체된 상기 정의된 바와 같은 카르보사이클 기이다(즉, 카르보사이클로 또는 카르보사이클릭 고리는 3가일 수 있음). 일부 양태에서, 카르보사이클로 또는 카르보사이클릭 고리는 비치환될 수 있다. 임의로, 카르보사이클로 또는 카르보사이클릭 고리는 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0116] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 다른 용어와 조합되어, 달리 지시하지 않는 한 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 4급화될 수 있는 명시된 수의 탄소 원자(예: (C_1-C_8)헤테로알킬 또는 (C_1-C_{10})헤테로알킬) 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개, 바람직하게는 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 완전히 포화되거나 1 내지 3도 불포화를 함유하는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소, 또는 이들의 조합을 의미할 수 있다. 헤테로원자(들) O, N 및 S는 헤테로알킬 기의 임의의 내부 위치 또는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치에 위치할 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬 기가 분자의 나머지 부분에 부착되는 위치를 포함하여 헤테로알킬 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. 예로는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$를 포함한다. 최대 2개의 헤테로원자가 $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$과 같이 연속적일 수 있다. 바람직한 구현예에서, (C_1-C_4)헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖고, (C_1-C_3)헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 양태에서, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 포화된다. 일부 양태에서, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 비치환될 수 있다. 임의로, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0117] 달리 지시하지 않는 한, 용어 "헤테로알킬렌"은 그 자체로 또는 다른 치환기의 일부로서 지시된 수의 탄소 원자를 갖는 (상기 기재된 바와 같은) 헤테로알킬로부터 유도된 2가 기(예를 들어, (C_1-C_8)헤테로알킬렌 또는 (C_1-C_{10})헤테로알킬렌)를 의미하며, $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$로 예시된다. 헤테로알킬렌 기의 경우, 헤테로원자는 사슬 말단 중 하나 또는 둘 다를 차지할 수도 있다. 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결 기의 경우 연결 기의 배향이 암시되지 않는다. 선택된 구현예에서, 예를 들어 병렬 연결기 단위가 헤테로알킬렌을 포함하는 경우, 헤테로알킬렌은 헤테로알킬 기의 수소 원자 중 2개 이상이 결합으로 대체되는 상기에 정의된 헤테로알킬 기이다(즉, 헤테로알킬렌은 3가일 수 있음). 일부 양태에서, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 포화될 수 있다. 일부 양태에서, 헤테로알킬렌은 비치환된다. 임의로, 헤테로알킬렌은 예를 들어 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0118] 용어 "할로겐"은 달리 정의되지 않는 한 일반적으로 7족 원소, 바람직하게는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 보다 바람직하게는 불소, 염소 및 브롬, 더욱 더 바람직하게는 불소 및 염소를 의미한다.

[0119] "치환된", "임의로 치환된", "임의로 치환될 수 있는" 등의 용어는 달리 지시하지 않는 한 일반적으로 하나 이상의 수소 원자가 각각 독립적으로 치환기로 대체될 수 있음을 의미한다. 전형적인 치환기는 -X, -R, $-O^-$, -OR, -SR, $-S^-$, $-NR_2$, $-NR_3$, =NR, $-CX_3$, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NRC(=O)R, -C(=O)R, -C(=O)NR_2, $-SO_3^-$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2R$, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, -S(=O)R, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-PO_4^{3-}$, $-PO_3H_2$, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(=S)R, $-CO_2R$, $-CO_2$, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, -C(=O)NR_2, -C(=S)NR_2, 또는 -C(=NR)NR_2를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 여기서 각각의 X는 독립적으로 할로겐: -F, -Cl, -Br, 또는 -I

이고; 각각의 R은 독립적으로 -H, -(C_1-C_{20})알킬(예를 들어, -(C_1-C_{10})알킬 또는 -(C_1-C_8)알킬), -(C_6-C_{20})아릴(예를 들어 -(C_6-C_{10})아릴 또는, 바람직하게는 -C_6-아릴), -(C_3-C_{14})헤테로사이클(예를 들어, -(C_3-C_{10})헤테로사이클 또는 -(C_3-C_8)헤테로사이클), 보호기, 또는 프로드러그 모이어티이다. 전형적인 치환기는 또한 (=O)를 포함한다.

[0120] 본 명세서에 사용된 용어 "지방족 또는 방향족 잔기"는 일반적으로 지방족 치환기, 예를 들어 알킬 잔기를 포함하지만 이에 제한되지는 않으며, 그러나 추가의 지방족 및/또는 방향족 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다. 비제한적인 예로서, 지방족 잔기는 이러한 분자와 코어 구조의 직접 연결(R^1의 경우, 예를 들어 인에 결합된 산소 원자에 대한 연결)이 지방족인 한 핵산, 효소, 조효소, 뉴클레오티드, 올리고뉴클레오티드, 단당류, 다당류, 중합체, 형광단, 임의로 치환된 벤젠 등일 수 있다. 방향족 잔기는 치환기이며, 여기서 코어 구조에 대한 직접 연결은 페닐 또는 트리아졸릴 또는 피리딜 또는 뉴클레오티드와 같이 방향족 시스템의 일부이며, 비제한적인 예로서 뉴클레오티드와 코어 구조의 직접 연결이 예를 들어 페닐 잔기를 통해 이루어지는 경우이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "방향족 잔기"에는 헤테로방향족 잔기도 포함된다.

[0121] 용어 "펩티드"는 달리 지시하지 않는 한 일반적으로 펩티드 결합(아미드 결합)에 의해 공유 결합된 2개 이상의 아미노산을 포함하는 유기 화합물을 의미한다. 펩티드는 구성 아미노산의 수와 관련하여 언급될 수 있으며, 즉, 디펩티드는 2개의 아미노산 잔기를 포함하고, 트리펩티드는 3개를 포함한다. 10개 이하의 아미노산을 함유하는 펩티드는 올리고펩티드로 지칭될 수 있는 반면, 10개 이상의 아미노산 잔기를 함유하는 펩티드, 예를 들어 최대 약 30개의 아미노산 잔기를 갖는 펩티드는 폴리펩티드이다.

[0122] 본 명세서에 사용된 용어 "아미노산"은 일반적으로 -CH(NH_3)-COOH 기를 갖는 유기 화합물을 의미한다. 일 구현예에서, 용어 "아미노산"은 자연 발생 아미노산을 의미한다. 예시적인 예로, 자연 발생 아미노산에는 아르기닌, 리신, 아스파르트산, 글루탐산, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인, 메티오닌, 트립토판, 알라닌, 이소류신, 류신, 페닐알라닌, 발린, 프롤린 및 글리신을 포함한다. 그러나 더 넓은 의미에서 이 용어는 비자연적으로 발생하는 아미노산도 포함한다.

[0123] 본 개시내용에 따른 아미노산 및 펩티드는 또한 작용기에서 변형될 수 있다. 비제한적인 예로는 당류, 예를 들어 N-아세틸갈락토사민(GalNAc) 또는 보호기, 예를 들어 플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)-변형 또는 에스테르가 있다.

[0124] 본 명세서에서 사용된 용어 "항체"는 바람직하게는 일반적으로 이황화 결합에 의해 상호 연결된 4개의 폴리펩티드 사슬, 2개의 중쇄(H) 및 2개의 경쇄(L)로 구성된 면역글로불린 분자를 지칭하도록 의도된다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VH로 약칭함)과 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 예를 들어 3개의 도메인 CH1, CH2 및 CH3을 포함할 수 있다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역(본 명세서에서는 VL로 약칭함)과 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(CL)으로 구성된다. VH 및 VL 영역은 상보성 결정 영역(CDR)으로 불리는 초가변성 영역, 프레임워크 영역(FR)으로 불리는 더욱 보존된 영역이 산재된 영역으로 더 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 일반적으로 3개의 CDR과 아미노 말단에서 카르복시 말단으로, 예를 들어 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4의 순서로 배열된 최대 4개의 FR로 구성된다.

[0125] 본 명세서에서 사용된 용어 "상보성 결정 영역"(CDR, 예를 들어 CDR1, CDR2 및 CDR3)은 항원 결합에 필요한 항체 가변 도메인의 아미노산 잔기를 의미한다. 각 가변 도메인에는 일반적으로 CDR1, CDR2 및 CDR3으로 식별되는 3개의 CDR 영역이 있다. 각각의 상보성 결정 영역은 Kabat에 의해 정의된 "상보성 결정 영역"으로부터의 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 경쇄 가변 도메인에서의 대략 잔기 24-34(L1), 50-56(L2) 및 89-97(L3)) 및 중쇄 가변 도메인에서의 31-35(H1), 50-65(H2) 및 95-102(H3); 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기(예를 들어, 경쇄 가변 도메인에서의 대략 잔기 26-32(L1), 50-52(L2) 및 91-96(L3) 및 중쇄 가변 도메인에서의 26-32(H1), 53-55(H2) 및 96-101(H3)). 일부 경우에, 상보성 결정 영역은 Kabat에 따라 정의된 CDR 영역과 초가변 루프 둘 다로부터의 아미노산을 포함할 수 있다.

[0126] 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 온전한 항체는 다양한 "부류"로 지정될 수 있다. 온전한 항체에는 IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM의 5가지 주요 부류가 있으며, 이들 중 몇몇은 "하위 부류"(동종형), 예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나눌 수 있다. 본 발명에 사용하기에 바람직한 면역글로불린 부류는 IgG이다.

[0127] 다양한 부류의 항체에 해당하는 중쇄 불변 도메인은 각각 [알파], [델타], [엡실론], [감마], 및 [뮤]라고 불린

다. 다양한 부류의 면역글로불린의 하위단위 구조와 3차원 구성은 잘 알려져 있다. 본 명세서에 사용된 항체는 통상적으로 공지된 항체 및 그의 기능적 단편이다.

[0128] 항체/면역글로불린의 "기능적 단편" 또는 "항원 결합 항체 단편", 또는 "항체의 항원 결합 단편", 또는 "항체 단편", "항체의 단편"은 일반적으로 항원 결합 영역을 보유하는 항체/면역글로불린의 단편(예를 들어, IgG의 가변 영역)에 관한 것이다. 항체의 "항원 결합 영역"은 일반적으로 항체의 하나 이상의 초가변 영역(들), 예를 들어 CDR1, -2 및/또는 -3 영역에서 발견되지만; 가변적인 "프레임워크" 영역은 CDR에 대한 스캐폴드를 제공하는 것과 같이 항원 결합에서 중요한 역할을 할 수도 있다. 바람직하게는, "항원 결합 영역"은 적어도 가변 경쇄(VL)의 아미노산 잔기 4 내지 103 및 가변 중쇄(VH)의 아미노산 잔기 5 내지 109를 포함하고, 보다 바람직하게는 VL의 아미노산 잔기 3 내지 107 및 VH의 잔기 4 내지 111, 특히 바람직하게는 완전한 VL 및 VH 사슬(VL의 아미노산 위치 1 내지 109 및 VH의 1 내지 113; WO 97/08320에 따른 넘버링)이다.

[0129] 본 개시내용의 "기능적 단편", "항원 결합 항체 단편", "항체의 항원 결합 단편" 또는 "항체 단편" 또는 "항체의 단편"은 본 명세서에 기재된 환원제와 반응할 수 있는 하나 이상의 이황화 결합을 함유하는 것들을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 적합한 단편의 예에는 Fab, Fab', Fab'-SH, $F(ab')_2$ 및 Fv 단편; 디아바디; 단일 도메인 항체(DAbs), 선형 항체; 단일쇄 항체 분자(scFv); 및 항체 단편으로부터 형성된 이중특이적 및 삼중특이적 항체와 같은 다중특이적 항체를 포함한다. "다중특이적" 또는 "다기능적" 항체 이외의 항체는 각각의 결합 부위가 동일한 것으로 이해된다. $F(ab')_2$ 또는 Fab는 CH1 도메인과 CL 도메인 사이에 발생하는 분자간 이황화물 상호작용을 최소화하거나 완전히 제거하도록 조작될 수 있다.

[0130] 본 명세서에서 용어 "Fc 영역"은 일반적으로 불변 영역의 적어도 일부를 함유하는 면역글로불린 중쇄의 C-말단 영역을 정의하는 데 사용된다. 이 용어에는 천연 서열 Fc 영역 및 변이체 Fc 영역이 포함된다. 일 구현예에서, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 Cys226 또는 Pro230으로부터 중쇄의 카르복실 말단까지 연장된다. 그러나, Fc 영역의 C-말단 리신(Lys447)은 존재할 수도 있고 존재하지 않을 수도 있다. 본 명세서에서 달리 명시하지 않는 한, Fc 영역 또는 불변 영역의 아미노산 잔기의 넘버링은 EU 인덱스라고도 불리는 EU 넘버링 시스템을 따른다.

[0131] 본 명세서에서 고려되는 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 변이체는 항체 또는 항원 결합 항체 단편의 결합 활성이 유지되는 분자이다.

[0132] 본 명세서에 사용된 "결합 단백질" 또는 "항체와 유사한 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자"는 일반적으로 당업자에게 알려져 있다. 예시적인 비제한적 예에는 아피바디(affibodies), 애드넥틴(adnectin), 안티칼린(anticalin), DARPin 및 아비머(avimer)가 포함된다.

[0133] "인간" 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 일반적으로 키메라가 아닌(예를 들어, "인간화되지 않은") 비인간 종(전체 또는 일부)으로부터 유래되지 않은 것으로 정의된다. 인간 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 인간으로부터 유래될 수 있거나 합성 인간 항체일 수 있다. "합성 인간 항체"는 본 명세서에서 공지된 인간 항체 서열의 분석에 기초한 합성 서열로부터 인실리코(in silico) 전체 또는 부분적으로 유래된 서열을 갖는 항체로 정의된다. 인간 항체 서열 또는 이의 단편의 인실리코 설계는, 예를 들어, 인간 항체 또는 항체 단편 서열의 데이터베이스를 분석하고 그로부터 얻은 데이터를 활용하여 폴리펩티드 서열을 고안함으로써 달성될 수 있다. 인간 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 또 다른 예는 인간 기원의 항체 서열 라이브러리(예를 들어, 이러한 라이브러리는 인간 천연 공급원으로부터 취한 항체에 기초함)로부터 단리된 핵산에 의해 코딩되는 것이다.

[0134] "인간화 항체" 또는 그의 인간화 항원 결합 단편은 일반적으로 본 명세서에서, (i) 비인간 출처(예를 들어, 이종성 면역체계를 보유하는 형질전환 마우스)로부터 유래되며, 이 항체는 인간 생식계열 서열을 기반으로 하는 것; (ii) 비인간 항체의 프레임워크 영역의 아미노산이 유전공학에 의해 부분적으로 인간 아미노산 서열로 교환되는 경우, 또는 (iii) 가변 도메인의 CDR은 비인간 유래인 반면, 가변 도메인의 하나 이상의 프레임워크는 인간 유래이고 불변 도메인(존재하는 경우)은 인간 유래인, CDR-이식된 것으로 정의된다.

[0135] "키메라 항체" 또는 그의 항원 결합 단편은 일반적으로 본 명세서에서 가변 도메인이 비인간 기원으로부터 유래되고 일부 또는 모든 불변 도메인이 인간 기원으로부터 유래되는 것으로 정의된다.

[0136] 일반적으로 본 명세서에 사용된 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 균질한 항체 집단으로부터 얻은 항체를 의미하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 가능한 돌연변이, 예를 들어 소량으로 존재할 수 있는 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 따라서, "단일클론"이라는 용어는 개별 항체의 혼합물이 아닌 항체의 특성을 나타낸다. 일반적으로 다양한 결정인자(에피토프)에 대한 다양한 항체를 포함하는 다클론 항체 제제와 달리, 단일클

론 항체 제제의 각 단일클론 항체는 항원의 단일 결정인자에 대한 것이다. 특이성 외에도, 단일클론 항체 제제는 일반적으로 다른 면역글로불린에 의해 오염되지 않는다는 점에서 유리하다. "단일클론"이라는 용어는 특정 방법에 의한 항체 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 단일클론 항체라는 용어는 구체적으로 키메라, 인간화 및 인간 항체를 포함한다.

[0137] "단리된" 항체는 일반적으로 이를 발현한 세포의 성분으로부터 확인되고 분리된 항체이다. 세포의 오염 성분은 항체의 진단 또는 치료 용도를 방해하는 물질이며, 효소, 호르몬 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다.

[0138] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 항체가 관심 항원, 예를 들어 종양 관련 폴리펩티드 항원 표적에 "특이적으로 결합한다", "특이적인" 또는 "특이적으로 인식한다"란, 일반적으로 항체가 항원을 발현하는 세포 또는 조직을 표적으로 하는 치료제로서 유용하고, 다른 단백질과 유의하게 교차 반응하지 않거나 전술한 항원 표적의 오솔로그 및 변이체(예를 들어 돌연변이 형태, 스플라이스 변이체 또는 단백질분해적으로 절단된 형태)와 유의하게 교차 반응하지 않도록 충분한 친화도로 항원과 결합하는 것이다. 본 명세서에 사용된 특정 폴리펩티드 또는 특정 폴리펩티드 표적 상의 에피토프에 "특이적으로 인식하다" 또는 "특이적으로 결합한다" 또는 "특이적이다"라는 용어는, 예를 들어 약 10^{-4} M 미만, 대안적으로 약 10^{-5} M 미만, 대안적으로 약 10^{-6} M 미만, 대안적으로 약 10^{-7} M 미만, 대안적으로 약 10^{-8} M 미만, 대안적으로 약 10^{-9} M 미만, 대안적으로 약 10^{-10} M 미만, 대안적으로는 약 10^{-11} M 미만, 대안적으로는 약 10^{-12} M 미만, 또는 그 미만의 항원에 대한 1가 K_D를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편에 의해 나타날 수 있다. 항체가 해당 항원과 하나 이상의 기준 항원을 구별할 수 있는 경우, 항체는 항원에 "특이적으로 결합한다", 또는 "특이적이다" 또는 "특이적으로 인식한다". 가장 일반적인 형태로는 "특이적 결합", "특이적으로 결합한다", "특이적" 또는 "특이적으로 인식한다"는 예를 들어 다음 방법 중 하나에 따라 측정된 바와 같이 관심 항원과 관련되지 않은 항원을 구별하는 항체의 능력을 의미한다. 이러한 방법은 표면 플라스몬 공명(SPR), 웨스턴 블롯, ELISA-, RIA-, ECL-, IRMA-테스트 및 펩티드 스캔을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 표준 ELISA 분석을 수행할 수 있다. 스코어링은 표준 발색(예: 고추냉이 과산화효소가 포함된 2차 항체 및 과산화수소가 포함된 테트라메틸 벤지딘)을 통해 수행할 수 있다. 특정 웰에서의 반응은 광학 밀도(예: 450 nm)로 점수가 매겨진다. 일반적인 배경(=음성 반응)은 0.1 OD일 수 있으며; 일반적인 양성 반응은 1 OD일 수 있다. 이는 양성/음성 차이가 5배, 10배, 50배 이상, 바람직하게는 100배 이상이라는 것을 의미한다. 일반적으로 결합 특이성의 결정은 단일 기준 항원이 아닌 밀크 파우더, BSA, 트랜스페린 등과 같은 약 3 내지 5개의 관련되지 않은 항원 세트를 사용하여 수행된다.

[0139] "결합 친화도" 또는 "친화도"는 일반적으로 분자의 단일 결합 부위와 그 결합 파트너 사이의 비공유 상호작용의 총합의 강도를 의미한다. 달리 지시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 "결합 친화도"는 결합 쌍의 구성원(예를 들어 항체와 항원) 사이의 1:1 상호작용을 반영하는 내재적 결합 친화도를 의미한다. 해리 상수 "K_D"는 일반적으로 분자(예: 항체)와 결합 파트너(예: 항원) 사이의 친화도, 즉 리간드가 특정 단백질에 얼마나 단단히 결합하는지를 설명하는 데 사용된다. 리간드-단백질 친화도는 두 분자 사이의 비공유 분자간 상호작용에 의해 영향을 받는다. 친화도는 본 명세서에 기재된 방법을 포함하여 당업계에 공지된 일반적인 방법에 의해 측정될 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명에 따른 "K_D" 또는 "K_D 값"은 Biacore T100, Biacore T200, Biacore 2000, Biacore 4000, Biacore 3000(GE Healthcare Biacore, Inc.)와 같은 Biacore 기기 또는 ProteOn XPR36 기기(Bio-Rad Laboratories, Inc.)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 적합한 장치를 사용하여 표면 플라즈몬 공명 분석을 사용하여 측정된다.

[0140] 용어 "항체 약물 접합체" 또는 약어로 ADC는 당업자에게 잘 알려져 있고, 본 명세서에 사용된 바와 같이 일반적으로 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 화학치료제, 독소, 면역치료제, 이미징 프로브 등과 같은 약물의 연결을 의미한다.

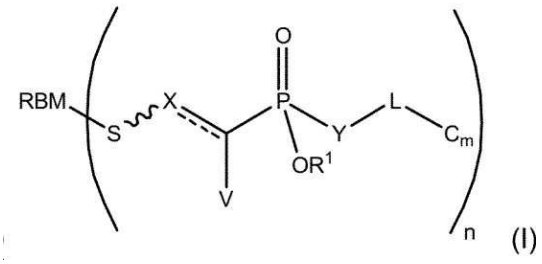
[0141] 본 발명은 또한 "약학적으로 허용되는 염"에 관한 것이다. 임의의 약학적으로 허용되는 임의의 염이 사용될 수 있다. 특히, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 약학적으로 허용되고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 본 발명의 접합체 또는 화합물의 염을 의미한다. 특히, 이러한 염은 독성이 낮고 무기 또는 유기산 부가염 및 염기 부가염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염에는 다음이 포함되지만 이에 제한되지 않는다: (1) 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 산 부가염; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 1,2-에탄-디설폰

산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-클로로벤젠술폰산, 2-나프탈렌술폰산, 4-톨루엔술폰산, 캄포르술폰산, 4-메틸비사이클로[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3급 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 뮤콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 산 부가염; 또는 (2) 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토류 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위 결합할 때 형성된 염. 염에는, 순전히 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 및 화합물이 염기성 작용기를 함유하는 경우, 염산염, 브롬화수소산염, 타르타르산염, 메실레이트, 아세트산염, 말레산염, 옥살산염 등과 같은 무독성 유기 또는 무기산의 염 등이 추가로 포함된다. 반대이온 또는 음이온성 반대이온은 전자적 중성을 유지하기 위해 4차 아민에 사용될 수 있다. 예시적인 반대이온에는 할라이드 이온(예를 들어, F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HSO_4^-, 술포네이트 이온(예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠설포네이트, 10-캠퍼 설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트, 나프탈렌-1-설폰산-5-설포네이트 등) 및 카르복실레이트 이온(예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)이 포함된다.

[0142] 본 명세서에 사용된 용어 "용매화물"은 본 명세서에 기재된 접합체 또는 화합물의 하나 이상의 분자와 용매의 하나 이상의 분자를 포함하는 집합체를 의미할 수 있다. 용매는 물일 수 있고, 이 경우 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 발명의 접합체 또는 화합물은 일수화물, 이수화물, 반수화물, 세스키수화물, 삼수화물, 사수화물 등을 포함하는 수화물뿐만 아니라 상응하는 용매화물 형태로 존재할 수 있다. 본 발명의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있지만, 다른 경우에는 본 발명의 화합물은 단지 우발적인 물을 보유할 수 있거나, 물과 일부 우발적인 용매와의 혼합물일 수 있다.

[0143] **화학식 (I)의 접합체**

[0144] 상기에서 설명한 바와 같이, 본 발명은 화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0145] 

(I)

[0146] 상기 식에서,

[0147] RBM는 수용체 결합 분자이고;

[0148]  는 이중 결합이거나; 또는

[0149]  는 단일 결합이고;

[0150] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0151] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0152] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0153] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0154] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0155] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0156] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0157] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0158] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0159] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0160] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0161] L은 링커이고;

[0162] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0163] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[0164] n은 1 내지 20 범위의 정수이다.

[0165] 화학식 (I)의 접합체는 인(V) 모이어티(인(V) 모이어티는 때때로 "P5"로도 표시됨)을 통해 캄프토테신 모이어티에 연결된 수용체 결합 분자 및 링커를 포함한다. 화학식 (I)의 접합체는 하기에 나타낸 바와 같이 많은 이점을 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0166] 초기 이점으로, 화학식 (I)의 접합체는 우수한 친수성을 나타내고 용액 내에서 뿐만 아니라 항체에 대한 접합 과정 중에 낮은 응집을 나타내며, 이는 형성되지 않거나 단지 작은 응집체만 형성되는 높은 수율의 ADC로 예시된다(**실시예 2** 및 **도 18** 내지 **41**). 추가로, 화학식 (I)의 접합체는 항체에 의해 표적화되는 세포주에 대해 선택적인 우수한 세포독성을 나타낸다. 선택성은 시판 제품인 엔허투의 선택성을 초과한다(**실시예 4** 및 **도 43** 내지 **46**). 화학식 (I)의 접합체는 또한 엔허투와 동일하거나 더욱 더 나은 유리한 방관자 효과를 나타낸다(**실시예 5** 및 **도 47**, **실시예 16** 및 **도 59**, **실시예 17** 및 **도 60**). 또한, 화학식 (I)의 접합체는 암세포에서 우수한 DNA 손상을 나타낸다(**실시예 6** 및 **도 48**). 특히, 화학식 (I)의 접합체는 시판 제품인 엔허투의 안정성을 능가하는 우수한 혈청 안정성을 나타낸다(**실시예 7** 및 **도 49**). 엔허투에 비해 또 다른 이점으로, 화학식 (I)의 접합체는 시험관내 인간 및 설치류 혈청에서 특정 시간 동안 인큐베이션한 후에도 효능 및 선택성을 유지한다(**실시예 8** 및 **도 50** 및 **51**). 이 효과는 혈청 존재 시 우수한 안정성과 함께 접합체로 환자를 치료하는 동안 부작용을 줄이는 데 도움이 될 수 있다. 화학식 (I)의 접합체는 또한 생체내에서 유리한 약동학적 특성을 나타낸다(**실시예 9** 및 **도 52**, **실시예 23** 및 **도 67**). 특히, 화학식 (I)의 접합체를 사용하여 수행된 생체내 약동학 실험은 엔허투와 비교하여 유사한 제거율을 입증했다. 추가로, 약동학 실험은 추가 이점으로서 화학식 (I)의 접합체가 생체내 엔허투에 비해 상당히 더 높은 안정성을 나타냄을 입증하였다(**실시예 19** 및 **도 62**). 추가의 생체내 약동학 실험은 화학식 (I)의 접합체가 캄프토테신 약물의 고부하에서도 비변형 항체와 매우 유사한 동역학으로 클리어하다는 것을 밝혀냈고; 또한, 생체내 순환 동안 화학식 (I)의 접합체의 장기 안정성이 입증되었다(**실시예 21** 및 **도 65**). 화학식 (I)의 접합체는 또한 엔허투와 비교하여 유사한 열 안정성을 갖는다(**실시예 10** 및 **도 53**). 또한, 화학식 (I)의 접합체와 엔허투는 세포외 표적에 대해 유사한 결합 특성을 나타낸다(**실시예 11** 및 **도 54**). 추가 이점으로서, 화학식 (I)의 접합체는 또한 수성 매질에서 최대 수주 인큐베이션 시간에 걸쳐 엔허투에 비해 감소된 응집을 나타낸다(**실시예 12** 및 **도 55**). 또 다른 이점으로서 화학식 (I)의 접합체는 또한 엔허투와 비교하여 향상된 항체 의존성 세포 독성(ADCC)을 나타낸다(**실시예 13** 및 **도 56**). 본 발명자들은 엔허투와 비교하여 화학식 (I)의 접합체가 표적 양성(Her2+) 세포로 유사한 내재화를 나타내는 반면, 표적 음성 세포로의 바람직하지 않은 내재화는 감소한다는 것을 추가로 관찰했다(**실시예 14** 및 **도 57**). 화학식 (I)의 접합체는 또한 표적을 고도로 과발현하지 않는 세포주에 대해 엔허투에 비해 더 나은 시험관내 효능을 나타낸다(**실시예 16** 및 **도 58**). 따라서, 본 명세서에 기술된 접합체는 특히 표적의 발현이 낮은 세포에서 효능 측면에서 엔허투에 비해 개선된 특성을 갖는다. 본 발명자들은 또한 이점으로서 화학식 (I)의 접합체가 엔허투에 비해 건강한 인간 조직의 다른

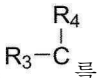
세포에 대해 덜 바람직하지 않은 독성을 나타낸다는 것을 발견했다(**실시예 18** 및 **도 61**). 종양 치료를 위한 화학식 (I)의 접합체의 우수한 효능이 생체내에서 입증되었다(**실시예 20**, **도 63** 및 **도 64**). 특히, 엔허투에 비해 용량 의존성과 우수한 생체내 효능이 입증되었다(**실시예 24** 및 **도 68**). 또한, 화학식 (I)의 접합체는 캄프토테신 모이어티 대 수용체 결합 분자의 다양한 비율로 제조될 수 있다(**실시예 2** 및 **3** 및 **도 42**, **실시예 22** 및 **도 66** 참조). 요약하면, 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 (I)의 접합체가 강화된 혈청 안정성 및 기타 이점, 예를 들어 유리한 방관자 효과, 생체내 우수한 약동학적 특성, 생체내 장기 안정성, 응집 감소, ADCC 강화, 표적 음성 세포로의 바람직하지 않은 내재화 감소, 표적 발현이 낮은 세포주에 대한 효능 향상, 건강한 인간 조직의 세포에 대한 바람직하지 않은 독성 감소, 및 생체내 종양 치료에 탁월한 효능을 포함하여 이를 약제로서 유용하게 만드는 우수한 특성을 나타낸다는 것을 발견했다. 인(V) 모이어티를 포함하는 접합체는 예를 들어 WO 2018/041985 A1호 및 WO 2019/170710호에 기술되어 있음에 주목하며, 상기 문헌은 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0167] 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 보다 바람직하게는 R^3은 H이다. 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H이다.

[0168] 바람직하게는  는 이중 결합이고; V가 부재하고; X는 R_3-C이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H이다.

[0169] 더욱 바람직하게는,  는 이중 결합을 나타내고; V가 부재하고; X는 R_3-C를 나타내고, R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R^3은 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, R^3은 H이다.

[0170] 일부 구현예에서,  는 단일 결합일 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R_3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 R^4는 H이다.

[0171] 일부 구현예에서  는 단일 결합을 나타낼 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬일 수 있고; X는  를 나타낼 수 있으며; R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 동일하고; 더욱 더 바람직하게는 R_3, R_4 및 V는 동일하다. 더욱 바람직하게는, R_3 및 R_4는 둘 다 H이다. 바람직하게는, V는 H 또는 (C_1-C_6)알킬, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬이다. 더욱 더 바람직하게는, V는 H이다. 바람직한 구현예에서, R_3, R_4 및 V는 각각 H이다.

[0172] 정수 m의 범위는 1 내지 10이다. 따라서, 정수 m은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 수 있다. 바람직하게

는, 정수 m의 범위는 1 내지 4이다. 더욱 바람직하게는 정수 m은 1 또는 2이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 m은 1이다.

[0173] 정수 n의 범위는 1 내지 20이다. 따라서, 정수 n은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20일 수 있다. 바람직하게는, 정수 n은 1 내지 10의 범위이다. 더욱 바람직하게는, 정수 n은 2 내지 10의 범위이다. 더욱 바람직하게는 정수 n은 4 내지 10이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 6 내지 10이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 6, 7, 8, 9 또는 10이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 7 내지 10이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 7, 8 또는 9이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 7 또는 8이다. 더욱 더 바람직하게는, 정수 n은 8이다.

[0174] 정수 n의 범위는 1 내지 20이다. 바람직하게는 정수 n의 범위는 1 내지 10이다. 더욱 바람직하게는 정수 n의 범위는 2 내지 8이다. 더욱 더 바람직하게는 정수 n은 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 더욱 더 바람직하게는, 정수 n은 3 내지 6이다. 더욱 더 바람직하게, 정수 n은 3, 4 또는 5이다. 더욱 더 바람직하게, 정수 n은 4 또는 5이다. 더욱 더 바람직하게, 정수 n은 4이다.

[0175] 바람직하게는, m은 1 내지 4 범위의 정수이고, 더 바람직하게는 1 또는 2이고, 더욱 더 바람직하게는 1이고; 바람직하게는 n은 1 내지 20, 더 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 10 범위, 더욱 더 바람직하게는 n은 6, 7, 8, 9 또는 10이고, 더욱 바람직하게는 n은 7 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 n은 7, 8 또는 9이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 7 또는 8이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 8이다.

[0176] 바람직하게는, m은 1 내지 4 범위의 정수이고, 바람직하게는 m은 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 m은 1이고; 바람직하게는 n은 1 내지 20, 더 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 8 범위의 정수이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 2, 3, 4, 5 또는 6이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 3 내지 6의 범위이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 3, 4 또는 5이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 4 또는 5이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 4이다.

[0177] 바람직하게는, m은 1이고; 바람직하게는 n은 1 내지 20, 더 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 10 범위의 정수이고, n은 6, 7, 8, 9 또는 10이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 7 내지 10의 범위이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 7, 8 또는 9이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 7 또는 8이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 8이다. 따라서, 바람직하게는, m은 1이고 n은 1 내지 20 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, m은 1이고 n은 1 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 2 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고, n은 4 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 6 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 7 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 7, 8 또는 9이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 7 또는 8이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 8이다.

[0178] 바람직하게는, m은 1이고; 바람직하게는, n은 1 내지 20, 더 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 8 범위의 정수이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 3 내지 6 범위이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 3, 4 또는 5이고; 더욱 더 바람직하게는 n은 4 또는 5이고, 더욱 더 바람직하게는 n은 4이다. 따라서, 바람직하게는 m은 1이고 n은 1 내지 20 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는 m은 1이고 n은 1 내지 10 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 2 내지 8 범위의 정수이다. 더욱 더 바람직하게는, m은 1이고 n은 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 더욱 더 바람직하게는, m은 1이고 n은 3 내지 6의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, m은 1이고 n은 3, 4 또는 5이다. 더욱 바람직하게는 m은 1이고 n은 4 또는 5이다. 더욱 더 바람직하게는 m은 1이고 n은 4이다.

[0179] 일부 구현예에서, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 20일 수 있다. 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 14이다. 더욱 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 2 내지 14이다. 더욱 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 4 내지 14이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 5 내지 12이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 6 내지 12이다. 더욱 더 바람직하게는 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 7 내지 10이다. 더욱 더 바람직하게는 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 8이다.

[0180] 일부 구현예에서, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 20일 수 있다. 바람직하게는, 수용

체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 14이다. 더욱 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 12이다. 더욱 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 2 내지 10이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 2 내지 8이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 2 내지 6이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당은 캄프토테신 모이어티 C의 수는 3 내지 5이다. 더욱 더 바람직하게는, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 4이다.

[0181] **수용체 결합 분자(RBM)**

[0182] RBM은 수용체 결합 분자이다. 일반적으로 "수용체 결합 분자"라는 용어는 수용체에 결합할 수 있는 모든 분자를 의미한다. 예시적이지만 비제한적인 예로서, 수용체 결합 분자가 결합할 수 있는 수용체는 세포 표면에서 발현될 수 있다. 예시적이지만 비제한적인 예로서, 수용체를 발현하는 세포는 암 세포일 수 있다. 당업자는 적합한 수용체 결합 분자를 선택하는 방법을 알고 있다.

[0183] 수용체는 종양 관련 표면 항원일 수 있다. 따라서, 수용체 결합 분자는 종양 관련 표면 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 본 명세서에서 일반적으로 사용되는 용어 "종양 관련 표면 항원"은 종양 세포 상에 또는 종양 세포 내에 위치하는 표면이거나 표면 상에 제시될 수 있는 항원을 의미한다. 이들 항원은 세포외 부분과 함께 세포 표면에 제시될 수 있으며, 이는 종종 분자의 막횡단 및 세포질 부분과 결합된다. 이들 항원은 일부 구현예에서 정상 세포, 즉 비종양 세포가 아닌 종양 세포에 의해서만 제시될 수 있다. 종양 항원은 종양 세포에서만 발현되거나 비종양 세포와 비교하여 종양 특이적 돌연변이를 나타낼 수 있다. 이러한 구현예에서, 각각의 항원은 종양 특이적 항원으로 지칭될 수 있다. 일부 항원은 종양 관련 항원이라고 할 수 있는 종양 세포와 비종양 세포 모두에 의해 제시된다. 이러한 종양 관련 항원은 비종양 세포와 비교할 때 종양 세포에서 과발현될 수 있거나 비종양 조직에 비해 종양 조직의 구조가 덜 촘촘하기 때문에 종양 세포에서 항체 결합에 접근할 수 있다. 일부 구현예에서 종양 관련 표면 항원은 종양의 혈관계에 위치한다. 종양 관련 표면 항원의 예시적이지만 비제한적인 예에는 CD19, CD30, Her2 또는 PMSA가 포함된다. 종양 관련 표면 항원은 당업자에게 공지되어 있다. 특히, ADC 개발에 유용하다고 밝혀진 것들은 예를 들어 문헌[Criscitello et al., *"Antibody-drug conjugates in solid tumors: a look into novel targets"*, Journal of Hematology and Oncology, (2021) 14:20 (https://doi.org/10.1186/s13045-021-01035-z)]의 리뷰 기사에 기술되어 있다.

[0184] 수용체 결합 분자는 항체, 항체 단편, 및 항체-유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0185] 바람직하게는, 수용체 결합 분자는 항체이다. 더욱 바람직하게는, 항체는 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 및 단일 도메인 항체, 예를 들어 낙타류 또는 상어 단일 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 더 바람직하게는, 항체는 단일클론 항체이다. 바람직하게는, 항체는 종양 관련 표면 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 브렌툭시맙일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 트라스투주맙일 수 있다.

[0186] 수용체 결합 분자는 항체 단편일 수 있다. 바람직하게는, 항체 단편은 2가 항체 단편이다. 더욱 바람직하게는, 2가 항체 단편은 $(Fab)_2$'-단편, 2가 단일쇄 Fv 단편, 이중 친화성 재표적화(DART) 항체 및 디아바디로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 바람직하게는 항체 단편은 1가 항체 단편이다. 보다 바람직하게는 1가 항체 단편은 Fab 단편, Fv 단편 및 단일쇄 Fv 단편(scFv)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 1가 항체 단편이 단일 도메인 낙타류의 단편이거나 상어 단일 도메인 항체인 것도 가능하다. 바람직하게는, 항체 단편은 종양 관련 표면 항원에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0187] 수용체 결합 분자는 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자일 수 있다. 수용체 결합 분자로서 사용될 수 있는 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자의 예에는 압타머, 리포칼린 계열의 폴리펩티드 기반 뮤테인, 글루바디, 안키린 스캐폴드 기반 단백질, 결정형 스캐폴드 기반 단백질, 애드넥틴, 아비머, EGF 유사 도메인, 크링글(Kringle)-도메인, 피브로넥틴 유형 I 도메인, 피브로넥틴 유형 II 도메인, 피브로넥틴 유형 III 도메인, PAN 도메인, Gla 도메인, SRCR 도메인, 쿠니츠/소 췌장 트립신 억제제 도메인, 텐다미스타트, Kazal 유형 세린 프로테아제 억제제 도메인, Trefoil(P 유형) 도메인, von Willebrand 인자 유형 C 도메인, 아나필라톡신 유사 도메인, CUB 도메인, 티로글로불린 유형 I 반복, LDL 수용체 클래스 A 도메인, 스시 도메인, 링크 도메인, 트롬보스폰딘 유형 I 도메인, 면역글로불린 도메인 또는 면역글로불린 유사 도메인(예: 도메인 항체 또는 낙타 중쇄 항체), C 유형 렉틴 도메인 , MAM 도메인, von Willebrand 인자 유형 A 도메인, 소마토메딘 B 도메인, WAP형 4개 이황화 코어 도메인, F5/8형 C 도메인, 헤모펙신 도메인, SH2 도메인, SH3 도메인, 라미닌형

EGF 유사 도메인, C2 도메인, "카파바디"(Ill. et al. "Design and construction of a hybrid immunoglobulin domain with properties of both heavy and light chain variable regions" Protein Eng 10:949-57 (1997)), "미니바디"(Martin et al. "The affinity-selection of a minibody polypeptide inhibitor of human interleukin-6" EMBO J 13:5303-9 (1994)), "Janusins"(Traunecker et al. "Bispecific single chain molecules (Janusins) target cytotoxic lymphocytes on HIV infected cells" EMBO J 10:3655-3659 (1991) and Traunecker et al. "Janusin: new molecular design for bispecific reagents" Int J Cancer Suppl 7:51-52 (1992), 나노바디, 애드넥틴, 테트라넥틴, 마이크로바디, 아필린, 아피바디 또는 안키린, 크리스탈린, 노틴, 유비퀴틴, 징크핑거 단백질, 자가형광 단백질, 안키린 또는 안키린 반복 단백질 또는 류신이 풍부한 반복 단백질, 아비머(Silverman, Lu Q, Bakker A, To W, Duguay A, Alba BM, Smith R, Rivas A, Li P, Le H, Whitehorn E, Moore KW, Swimmer C, Perlroth V, Vogt M, Kolkman J, Stemmer WP 2005, Nat Biotech, Dec;23(12):1556-61, E-Publication in Nat Biotech. 2005 Nov 20 edition); 뿐만 아니라 문헌[Silverman J, Lu Q, Bakker A, To W, Duguay A, Alba BM, Smith R, Rivas A, Li P, Le H, Whitehorn E, Moore KW, Swimmer C, Perlroth V, Vogt M, Kolkman J, Stemmer WP, Nat Biotech, Dec;23(12):1556-61, E-Publication in Nat. Biotechnology. 2005 Nov 20 edition]에 기술된 바와 같이 인간 수용체 도메인 계열의 엑손 셔플링에 의해 진화된 다가 아비머 단백질을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자는 리포칼린 계열의 폴리펩티드 기반 뮤테인, 글루바디, 안키린 스캐폴드 기반 단백질, 결정질 스캐폴드 기반 단백질, 애드넥틴, 아비머, DARPin 및 아피바디로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 항체-유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자는 종양 관련 표면 항원에 특이적으로 결합할 수 있다.

[0188] 기 Y

[0189] 기 Y는 NR^5, S, O 및 $CR6R^7$로 이루어진 군으로부터 선택된다. R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^5는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^5는 H이다. R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^6은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^6은 H이다. R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^7은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^7은 H이다.

[0190] 바람직하게는, Y는 NH, S, O 및 CH_2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, Y는 NH, S 또는 O이다. 일부 구현예에서, Y는 CH_2이다. 일부 구현예에서, Y는 O이다. 일부 구현예에서, Y는 S이다.

[0191] 매우 바람직한 구현예에서, Y는 NH이다.

[0192] 기 R^1:

[0193] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이다.

[0194] R^1은 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬을 나타낼 수 있다.

[0195] R^1은 F, Cl, Br, I, $-NO_2$, $-N((C_1-C_8)$알킬$)H$, $-NH_2$, $-N_3$, $-N((C_1-C_8)$알킬$)_2$, =O, (C_3-C_8)사이클로알킬 , $-S-S-((C_1-C_8)$알킬$)$, (C_2-C_8)알케닐 또는 (C_2-C_8)알키닐 중 적어도 하나로 임의로 치환된 (C_1-C_8)알킬을 나타낼 수 있다.

[0196] R^1은 임의로 치환된 페닐을 나타낼 수 있다.

[0197] R^1은 (C_1-C_8)알킬, F, Cl, I, Br, $-NO_2$, $-N((C_1-C_8)$알킬$)H$, $-NH_2$ 또는 $-N((C_1-C_8)$알킬$)_2$ 중 임의로 치환된 페닐을 나타낼 수 있다.

[0198] R^1은 임의로 치환된 5원 또는 6원 헤테로방향족 고리, 예를 들어 피리딜을 나타낼 수 있다.

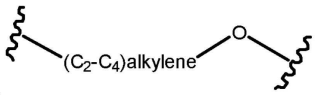
[0199] R^1은 (C_1-C_8)알킬, $-S-S-(C_1-C_8)$알킬로 치환된 (C_1-C_8)알킬, 임의로 치환된 페닐로 치환된 (C_1-C_8)알킬; 또는

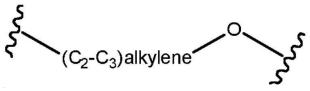
페닐; 또는 $-NO_2$로 치환된 페닐을 나타낼 수 있다.

[0200] R^1은 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸, 바람직하게는 메틸 또는 에틸, 더욱 바람직하게는 에틸을 나타낼 수 있다.

[0201] *제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F*

[0202] 바람직하게는, R^1은 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F이다. 본 명세서에 사용된 용어 "제1 폴리알킬렌 글리콜 단위"는 인(V) 부분의 인에 부착된 O 원자에 결합된 폴리알킬렌 글리콜 단위를 의미한다. 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 적어도 하나의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: 

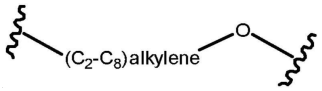
. 더욱 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: 

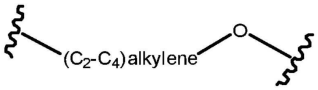
. 따라서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 폴리테트라메틸렌 글리콜 단위, 폴리프로필렌 글리콜 단위, 또는 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: 

.

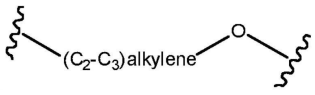
[0203] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같은 1 내지 100개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 보다 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같이 2 내지 50개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같은 3 내지 45개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같은 4 내지 40개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같이 6 내지 35개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같이 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

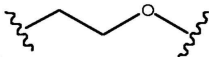
[0204] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같이 1 내지 20개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 보다 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같은 2 내지 12개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 본 명세서에 기재된 바와 같은 3 내지 11개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

[0205] 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

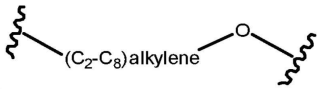
. 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

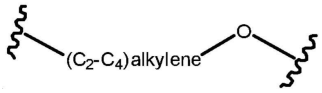
. 더욱 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 하기 구조를 갖

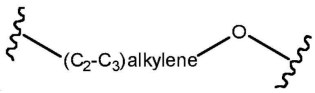
는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

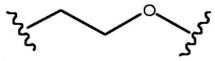
. 매우 바람직한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

.

[0206] 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더 바람직하게는 3 내지 11개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

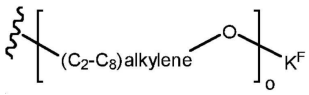
. 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

. 더욱 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

. 매우 바람직한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 하기 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

.

[0207] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 하기이다:

[0208] 

[0209] 상기 식에서,

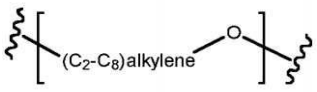
[0210]  는 인에 부착된 O의 위치를 나타내고;

[0211] K^F는 H 또는 제1 캡핑 기이고; 바람직하게는 K^F는 -H (수소), $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^F는 H이고;

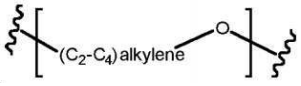
[0212] o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0213] 본 명세서에서 언급되는 "제1 캡핑 기"는 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위의 말단 기로서 기능할 수 있는 임의의 모이어티일 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 제1 캡핑 기의 예에는 $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$가 포함된다. 일부 구현예에서, 제1 캡핑 기는 $-(C_1-C_{10})$알킬, 특히 메틸일 수 있다.

[0214] 바람직하게는, K^F는 H(수소)이다.

[0215] 정수 o는 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 

의 반복 단위의 수를 나타낸다. 정수 o는 1

내지 100의 범위일 수 있다. 바람직하게는 o는 2 내지 50의 범위이다. 더욱 바람직하게는 o는 3 내지 45의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 o는 4 내지 40의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 o는 6 내지 35의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 o는 8 내지 30의 범위이다. 바람직한 구현예에서, o는 12 또는 약 12이다. 더욱 더 바람직하게는, o는 16 내지 30의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, o는 20 내지 28의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, o는 22, 23, 24, 25 또는 26이다. 더욱 바람직하게는 o는 23, 24 또는 25이다. 바람직한 구현예에서, o는 24 또는 약 24이다. 바람직하게는, 반복 단위는 

이다. 더욱 바람직하게는 반복 단위는 

이다.

[0216] 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위에서, 정수 o는 1 내지 20의 범위일 수 있다. 바람직하게는, o는 2 내지 12의 범위이다. 더욱 바람직하게는, o는 3 내지 11의 범위이다. 바람직하게, 반복 단위는 

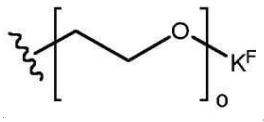
이다. 보다 바람직하게는 반복 단위는 

이다.

[0217] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 각각 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: , 즉, 이 서브유닛은 "에틸렌 글리콜" 서브유닛으로 표시된다. 따라서, 바람직하게는 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 하나의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

[0218] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 하기 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다: .

[0219] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 1 내지 20, 바람직하게는 2 내지 12, 더 바람직하게는 3 내지 11개의 하기 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다: .

[0220] 바람직하게는, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다: 

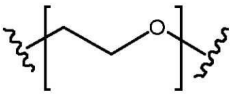
.

[0221] 상기 식에서,

[0222]  는 인에 부착된 O의 위치를 나타내고;

[0223] K^F는 H(수소) 또는 제1 캡핑 기이고; 바람직하게는 K^F는 -H(수소), $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^F는 H이고;

[0224] o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0225] 정수 o는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위의 반복 단위  의 수를 나타낸다. 정수 o는 1 내지 100의 범위일 수 있다. 바람직하게는 o의 범위는 2 내지 50의 범위이다. 보다 바람직하게는 o의 범위는 3 내지 45의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 o의 범위는 4 내지 40의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 o의 범위는 6 내지 35의 범위이다. 더욱 바람직하게는 o는 8 내지 30의 범위이다. 바람직한 구현예에서, o는 12 또는 약 12이다. 더욱 더 바람직하게는, o는 16 내지 30의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, o는 20 내지 28의 범위이다. 더욱 더 바람직하게, o는 22, 23, 24, 25 또는 26이다. 더욱 더 바람직하게는 o는 23, 24 또는 25이다. 바람직한 구현예에서, o는 24 또는 약 24이다.

[0226] 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위에서, 정수 o는 1 내지 20의 범위일 수 있다. 바람직하게는, o는 2 내지 12의 범위이다. 더욱 바람직하게는, o는 3 내지 11의 범위이다.

[0227] 일반적으로, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F(바람직하게는, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)에서, 다분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 다분산 폴리에틸렌 글리콜), 단분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 단분산 폴리에틸렌 글리콜), 및 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 별개의 폴리에틸렌 글리콜)이 사용될 수 있다. 다분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 다분산 폴리에틸렌 글리콜)은 크기와 분자량이 불균일한 혼합물인 반면, 단분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 단분산 폴리에틸렌 글리콜)은 일반적으로 불균일 혼합물로부터 정제되므로 단일 사슬 길이와 분자량을 제공한다. 바람직한 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 별개의 폴리에틸렌 글리콜), 즉 중합 공정을 통하지 않고 단계식 방식으로 합성되는 화합물이다. 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 별개의 폴리에틸렌 글리콜)은 정의되고 지정된 사슬 길이를 갖는 단일 분자를 제공한다.

[0228] 본 명세서에 제공된 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 하나 또는 다중 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함한다. 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 예를 들어 선형, 분지형 또는 별 모양 구성으로 함께 연결될 수 있다. 선택적으로, 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 사슬) 중 적어도 하나는 인에 결합된 산소 원자에 대한 공유 부착을 위해 한쪽 말단에서 유도체화될 수 있다.

[0229] 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 인에 결합된 산소 원자에서 접합체(또는 이의 중간체)에 부착될 것이다. 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 다른 말단(또는 말단들)은 자유롭고 구속되지 않을 것이며, 수소, 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 기타 적합한 작용기, 예를 들어 본 명세서에 기재된 임의의 제1 캡핑 기의 형태를 취할 수 있다. 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 다른 적합한 작용기는 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 말단 폴리알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛)에 대한 캡 역할을 한다. 연결되지 않았다는 것은 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)가 연결되지 않은 위치에서 캄프토테신 모이어티(C)에, 수용체 결합 분자 또는 캄프토테신 모이어티 및/또는 수용체 결합 분자를 연결하는 링커(L)의 성분에 부착되지 않음을 의미한다. 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)가 하나 초과의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함하는 구현예의 경우, 다수의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 동일하거나 상이한 화학적 모이어티(예를 들어, 다양한 분자량 또는 서브유닛 수의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜)일 수 있다. 다수의 제1 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 단일 부착 부위에서 인에 결합된 산소 원자에 부착된다. 당업자는 반복 폴리알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛)을 포함하는 것 외에 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)가 또한 비-폴리알킬렌 글리콜 물질(바람직하게는 비-폴리에틸렌 글리콜 물질)(예를 들어, 다수의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)의 서로 결합을 촉진하거나 인에 결합된 산소 원자에 대한 결합을 촉진하기 위한 것임)을 함유할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 비-폴리알킬렌 글리콜 물질(바람직하게는 비-폴리에틸렌 글리콜 물질)은 반복 알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 $-CH_2CH_2O-$ 서브유닛)의 일부가 아닌 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 원자를 의미한다. 본 명세서에 제공된 구현예에서, 제1 폴리알킬렌글리콜 단위(바람직하게는, 제1 폴리에틸렌글리콜 단위)는 비-폴리알킬렌 글리콜(비-폴리에틸렌 글리콜) 요소를 통해 서로 연결된 2개의 단량체 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 다른 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는, 제1

폴리에틸렌 글리콜 단위)는 인에 결합된 산소 원자에 부착된 중앙 코어에 부착된 2개의 선형 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함할 수 있다(즉, 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 단위)는 분지형이다).

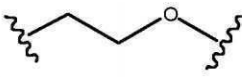
[0230] 당업자가 이용할 수 있는 다수의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜) 부착 방법이 있다[예를 들어, EP 0 401 384호(PEG를 G-CSF에 커플링); 미국 특허 제5,757,078호(EPO 펩티드의 페길화); 미국 특허 제5,672,662호(폴리에틸렌 글리콜) 및 생명공학 적용을 위한 프로피온산 또는 부탄산 및 이의 기능성 유도체로 단일 치환된 관련 중합체); 미국 특허 제6,077,939호(펩티드의 N-말단 알파-탄소의 페길화); 및 문헌[Veronese (2001) Biomaterials 22:405-417 (펩티드 ㅁ미및 단백질 페길화에 대한 검토 논문]을 참조].

[0231] 바람직한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위, 보다 바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 인에 결합된 산소 원자에 직접 부착된다. 이러한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위, 바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 인에 결합된 산소 원자에 부착하기 위한 작용기를 포함하지 않으며, 즉 산소 원자는 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위의 탄소 원자에, 바람직하게는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위의 CH_2에 직접 결합된다.

[0232] 일 그룹의 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 1개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 약 50개 이하의 알킬렌 글리콜 단위, 더욱 바람직하게는 약 45개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 40개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 35개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 약 30개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0233] 일 그룹의 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 적어도 1개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 하나 이상의 폴리알킬렌 글리콜 사슬을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 적어도 1개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어 4개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 약 50개 이하의 알킬렌 글리콜 단위, 더욱 바람직하게는 약 45개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 40개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 35개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 약 30개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0234] 다른 그룹의 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유

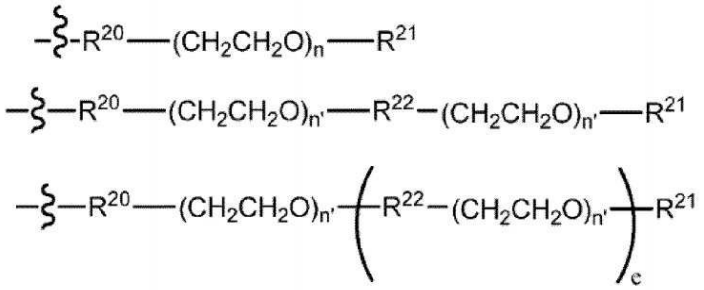
닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0235] 다른 그룹의 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 하나 이상의 선형 폴리알킬렌 글리콜 사슬이다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 하나 이상의 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0236] 다른 그룹의 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 1개의 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 서브유닛을 갖는 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬이다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 선형 단일 폴리에틸렌 글리콜 사슬인 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 임의로, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬은 유도체화될 수 있다.

[0237] 다른 그룹의 구현예에서, 폴리알킬렌 글리콜 단위는 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬이다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 선형 단일 폴리에틸렌 글리콜 사슬인 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 임의로, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬은 유도체화될 수 있다.

[0238] 본 명세서에 제공된 구현예들 중 어느 하나에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위, 특히 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위로서 사용될 수 있는 예시적인 선형 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다:



[0239]

[0240] 여기서 물결선은 인에 결합된 산소 원자에 대한 부착 부위를 나타내고;

[0241] R^{20}은 PEG 부착 단위이며; 바람직하게는 R^{20}은 부재하고;

[0242] R^{21}은 PEG 캡핑 단위(본 명세서에서 R^{21}은 "K^F"라고도 표시됨)이고;

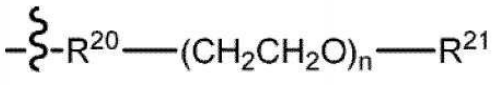
[0243] R^{22}는 PEG 연결 단위(즉, 여러 PEG 하위 단위 사슬을 함께 연결하기 위한 것)이고;

[0244] n은 독립적으로 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더 바람직하게는 3 내지 45, 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30으로부터 선택되고;

[0245] e는 2 내지 5이고;

[0246] 각각의 n'는 독립적으로 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30으로부터 선택된다. 바람직한 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 단위에는 적어도 1개, 바람직하게는 적어도 2개, 더욱 바람직하게는 적어도 3개, 더욱 바람직하게는 적어도 4개, 더욱 바람직하게는 적어도 6개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 에틸렌 글리콜 서브유닛이 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 단위에는 100개 이하, 바람직하게는 50개 이하, 더욱 바람직하게는 45개 이하, 더욱 바람직하게는 40개 이하, 더욱 바람직하게는 35개 이하, 더욱 더 바람직하게는 30개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛이 존재한다. R^{20}이 부재하는 경우, (CH_2CH_2O) 서브유닛은 인에 부착된 산소 원자에 직접 결합된다.

[0247] 바람직하게는, 선형 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다:

[0248] 

[0249] 상기 식에서, 물결선은 인에 결합된 산소 원자에 대한 부착 부위를 나타내고; R^{20}, R^{21}(또한 본 명세서에서 "K^F"로 표시됨) 및 n은 본 명세서에서 정의된 바와 같고; 더욱 바람직하게는 R^{20}은 부재한다. 바람직한 구현예에서, n은 12 또는 약 12이다. 바람직한 구현예에서, n은 24 또는 약 24이다. 바람직하게는 R^{21}은 H이다.

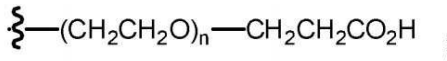
[0250] 폴리에틸렌 글리콜 부착 단위 R^{20}은 존재하는 경우 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위의 일부이고 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위를 인에 결합된 산소 원자에 연결하는 역할을 한다. 이와 관련하여, 인에 결합된 산소 원자는 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위와 결합을 형성한다. 예시적인 구현예에서, PEG 부착 단위 R^{20}은 존재하는 경우 *-(C_1-C_{10})알킬-$^\#$, *-아릴렌-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-O-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)O-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-NH-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-S-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-NH-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-NH-C(O)-$^\#$ 및 *-CH_2-CH_2SO_2-(C_1-C_{10})알킬-$^\#$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 *는 인에 결합된 산소에 대한 부착점을 나타내고, #은 에틸렌 글리콜 단위에 대한 부착점을 나타낸다.

[0251] PEG 커플링 단위 R^{22}는 존재하는 경우 폴리에틸렌 글리콜 단위의 일부이고 반복되는 -CH_2CH_2O- 서브유닛의 두 개 이상의 사슬을 연결하는 역할을 하는 비-PEG 물질이다. 예시적 구현예에서, PEG 커플링 단위 R^{22}는 존재하는 경우 독립적으로 *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-NH-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-NH-$^\#$, *-(C_2-C_{10})알킬-NH-$^\#$, *-(C_2-C_{10})알킬-O-$^\#$, *-(C_1-C_{10})알킬-S-$^\#$ 또는 *-(C_2-C_{10})알킬-NH-$^\#$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 *는 에틸렌 글리콜 서브유닛의 산소 원자에 대한 부착점을 나타내고, #은 다른 에틸렌 글리콜 서브유닛의 탄소 원자에 대한 부착점을 나타낸다.

[0252] 본 명세서에서 "K^F"로도 표시되는 기 R^{21}은 예시적인 구현예에서 H(수소)이거나, 본 명세서에 기재된 바와 같이 제1 캡핑 기일 수 있고; 바람직하게는 R^{21}은 -H, -PO_3H, -(C_1-C_{10})알킬, -(C_1-C_{10})알킬-SO_3H, -(C2-C_{10})알킬-CO_2H, -(C_2-C_{10})알킬-OH, -(C_2-C_{10})알킬-NH_2, -(C_2-C_{10})알킬-NH(C_1-C_3)알킬 및 -(C_2-C_{10})알킬-N((C_1-C_3)알킬)$_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서 R^{21}은 -(C_1-C_{10})알킬, 특히 메틸일 수 있다. 더욱 바람직하게는 R^{21}은 H이

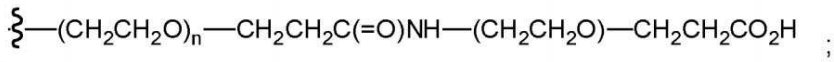
다.

[0253] 본 명세서에 제공된 구현예 중 어느 하나에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위로서 사용될 수 있는 예시적인 선형 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다.



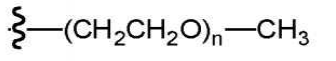
;

[0254]



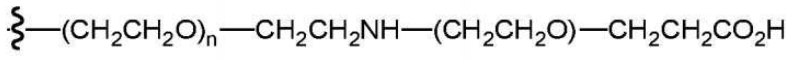
;

[0255]



; 및

[0256]



[0257] 상기 식에서,

[0258] 물결선은 인에 결합된 산소 원자에 대한 부착 부위를 나타내고; 각각의 n은 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30이다. 일부 구현예에서, n은 약 12이다. 일부 구현예에서, n은 약 24이다.

[0259] 일부 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 300 달톤 내지 약 5 킬로달톤이고; 약 300 달톤 내지 약 4 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 3 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 2 킬로달톤; 또는 약 300 달톤 내지 약 1 킬로달톤이다. 일부 이러한 양태에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있지만, 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 50개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 300 달톤 내지 약 5 킬로달톤; 약 300 달톤 내지약 4 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 3 킬로달톤; 약 300 달톤에서 약 2 킬로달톤; 또는 약 300 달톤 내지 약 1 킬로달톤인 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 일부 이러한 양태에서, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 에틸렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 에틸렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 갖지만 100개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 50개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 갖는다.

[0260] 일부 구현예에서, R^1이 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F인 경우, 화학식 (I)의 접합체에는 다른 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재하지 않는다(즉, 접합체의 임의의 다른 성분에는, 예를 들어 본 명세서에 제공된 링커 L에는 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재하지 않는다). 다른 양태에서, R^1이 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위인 경우, 화학식 (I)의 접합체에는 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하 또는 1개 이하의 다른 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재한다(즉, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 다른 알킬렌 글리콜 서브유닛이 접합체의 다른 성분, 예를 들어 본 명세서에 제공된 링커 L에 존재한다).

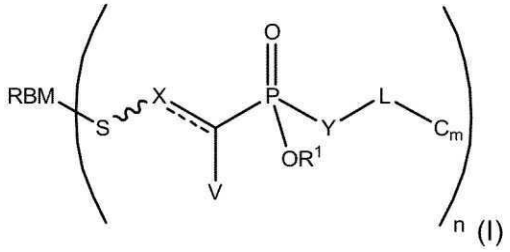
[0261] 바람직하게는, 다른 구현예에서, R^1이 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F인 경우, 접합체는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S를 추가로 포함한다. 바람직하게는, R^1이 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위이고 접합체가 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S를 추가로 포함하는 경우, 본 명세서에 기재된 바와 같이 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제2 폴리에틸렌글리콜 단위이다.

[0262] 알킬렌 글리콜 서브유닛, 특히 에틸렌 글리콜 서브유닛을 언급할 때, 문맥에 따라, 서브유닛의 수는 예를 들어 접합체 또는 중간체 화합물의 집단을 언급할 때 다분산 폴리알킬렌 글리콜, 특히 다분산 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 평균 수를 나타낼 수 있다는 것이 인식될 것이다.

[0263] **“L” : 링커**

[0264] 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 바와 같은 수용체 결합 분자가 캄프토테신 모이어티에 연결된 접합체를 제공

한다. 본 개시내용에 따르면, 수용체 결합 분자는 그룹 Y 및 링커 L에 의한 공유 부착을 통해 캄프토테신 모이어티에 연결될 수 있다. 본 명세서에 사용된 "링커" L은 기 Y, 예를 들어 NH를 다른 부분에, 예를 들어 캄프토테신 모이어티를 연결시킬 수 있는 임의의 화학적 모이어티이다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기재된 화학식 (I)을 다시 언급한다:

[0265] 

[0266] 따라서, 캄프토테신 모이어티 C는 링커 L을 통해 Y에 연결될 수 있다. 화학식 (I)의 RBM에서, V, X, Y, R^1, L, C, m 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 링커 L은 Y를 캄프토테신 모이어티 C와 연결하는 역할을 한다. 링커 L은 Y를 캄프토테신 모이어티 C에 연결할 수 있는 모든 화학적 모이어티이다. 특히, 링커 L은 공유 결합(들)을 통해 Y를 캄프토테신 모이어티 C에 부착한다. 링커 시약은 캄프토테신 모이어티 C와 Y를 연결하여 화학식 (I)의 접합체를 형성하는 데 사용될 수 있는 이작용성 또는 다작용성 부분이다. 용어 "링커 시약", "가교 시약", "가교 시약으로부터 유래된 링커" 및 "링커"는 본 개시내용 전반에 걸쳐 상호교환적으로 사용될 수 있다.

[0267] 링커는 효소 절단, 산 유도 절단, 광 유도 절단 및 이황화 결합 절단과 같은 절단(절단가능 링커)에 민감할 수 있다. 효소적 절단은 바람직하게는 캄프토테신 모이어티 및/또는 수용체 결합 분자가 활성을 유지하는 조건에서 프로테아제-유도 절단, 펩티다제-유도 절단, 에스테라제-유도 절단, 글리코시다제-유도 절단, 포스파타제-유도 절단 및 설파타제-유도 절단을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 링커는 절단에 대해 실질적으로 저항성을 가질 수 있다(예를 들어, 안정한 링커 또는 절단 불가능한 링커). 일부 양태에서, 링커는 프로하전된(procharged) 링커, 친수성 링커, PEG 기반 링커, 또는 디카르복실산 기반 링커일 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 항체 약물 접합체 중 어느 하나의 일부 구현예태에서, 링커(L)는 절단성 링커, 비-절단성 링커, 친수성 링커, PEG 기반 링커, 프로하전된 링커, 펩티드 링커, 및 디카르복실산 기반 링커로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 링커 L은 절단가능한 링커이다. 일부 구현예에서, 링커 L은 비-절단가능 링커이다.

[0268] 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 링커 L은 절단가능하다. 일부 구현예에서, L은 효소적 절단에 민감한 링커이다. 일부 구현예에서, L은 산 불안정성 링커, 광 불안정성 링커, 펩티다제 절단가능 링커, 프로테아제 절단가능 링커, 에스테라제 절단가능 링커, 글리코시다제 절단가능 링커, 포스파타제 절단가능 링커, 설파타제 절단가능 링커, 이황화 결합 환원 가능 링커, 친수성 링커, 프로하전된 링커, PEG 기반 링커, 또는 디카르복실산 기반 링커이다. 바람직하게는, 링커 L은 프로테아제, 글루쿠로니다제, 설파타제, 포스파타제, 에스테라제에 의해 또는 이황화물 환원에 의해 절단될 수 있다. 바람직하게는, 링커는 펩티다제 절단가능 링커이다. 다른 바람직한 링커는 프로테아제에 의해 절단될 수 있다

[0269] 비-절단가능 링커는 안정한 공유 방식으로 캄프토테신 모이어티를 Y에 연결할 수 있는 임의의 화학적 모이어티이며, 절단가능 링커에 대해 본 명세서에 나열된 범주에 속하지 않는다. 따라서, 비-절단가능 링커는 산-유도 절단, 광-유도 절단, 펩티다제-유도 절단, 프로테아제-유도 절단, 글리코시다제-유도 절단, 포스파타제-유도 절단, 에스테라제-유도 절단 및 이황화 결합 절단에 실질적으로 저항성이다. 더욱이, 비-절단가능이란 캄프토테신 모이어티 또는 수용체 결합 분자가 그 활성을 잃지 않는 조건에서 이황화 결합을 절단하는, 산, 광 불안정성 절단제, 펩티다제, 프로테아제, 글리코시다제, 포스파타제, 에스테라제, 또는 화학적 또는 생리학적 화합물에 의해 유도된 절단을 견디는 링커 내 또는 링커에 인접한 화학 결합의 능력을 의미한다.

[0270] 산 불안정성 링커는 산성 pH에서 절단가능한 링커이다. 예를 들어, 엔도솜 및 리소솜과 같은 특정 세포내 구획은 산성 pH(pH 4-5)를 가지며 산 불안정성 링커를 절단하는 데 적합한 조건을 제공한다.

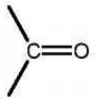
[0271] 일부 링커는 펩티다제, 즉 펩티다제 절단가능 링커에 의해 절단될 수 있다. 이와 관련하여, 특정 펩티드는 세포 내부 또는 외부에서 쉽게 절단되며, 문헌[Trout et al. 79 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 626-629 (1982) and Umemoto et al. 43 Int. J. Cancer, 677-684 (1989)]을 참조한다. 펩티드는 α-아미노산과 펩티드 결합으로 구성되며, 화학적으로 한 아미노산의 카르복실레이트와 두 번째 아미노산의 아미노기 사이의 아미드 결합이다.

[0272] 일부 링커는 에스테라제, 즉 에스테라제 절단가능 링커에 의해 절단될 수 있다. 이와 관련하여, 특정 에스테르는 세포 내부 또는 외부에 존재하는 에스테라제에 의해 절단될 수 있다. 에스테르는 카르복실산과 알코올의 축합에 의해 형성된다. 단순 에스테르는 지방족 알코올, 소형 고리형 및 소형 방향족 알코올과 같은 단순 알코올로 생산된 에스테르이다.

[0273] 프로하전된 링커는 항체 약물 접합체에 혼입된 후 전하를 유지하는 하전된 가교 시약으로부터 유래된다. 프로하전된 링커의 예는 US 2009/0274713호에서 찾을 수 있다.

[0274] 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 바와 같이, 링커 L은 절단가능하다. 예시적인 예로서, 링커는 프로테아제, 글루쿠로니다제, 설파타제, 포스파타제, 에스테라제에 의해 또는 이황화물 환원에 의해 절단될 수 있다. 바람직하게는 링커 L은 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 링커는 카텝신, 특히 카텝신 B에 의해 절단될 수 있다. 링커는 카텝신 B와 같은 카텝신에 의해 절단될 수 있는 디펩티드 부분, 예를 들어 발린-시트룰린 부분 또는 발린-알라닌 부분을 포함할 수 있다. 따라서, 일부 구현예에서 링커는 발린-시트룰린 부분을 포함한다. 일부 구현예에서 링커는 발린-알라닌 부분을 포함한다. 링커는 절단 부위를 포함할 수 있다. "절단 부위"라는 용어는 효소에 의해 인식되고 이어서 예를 들어 가수분해를 통해 절단되는 화학적 잔기를 의미할 수 있다. 예시적인 예로서, 절단 부위는 프로테아제 또는 펩티다제에 의해 인식되고 상기 프로테아제 또는 펩티다제에 의해 가수분해되는 아미노산 서열이다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 디펩티드이다. 일부 구현예에서, 절단 측은 발린-시트룰린 부분이다. 일부 구현예에서, 절단 부위는 발린-알라닌 부분이다.

[0275] *제2 스페이서 단위*

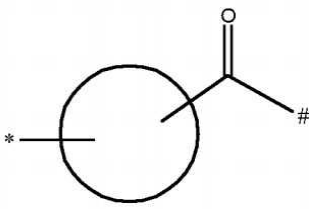
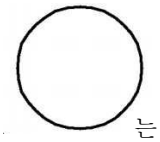
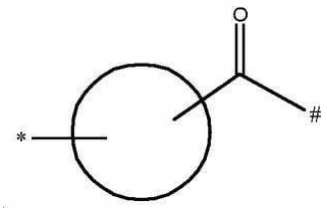
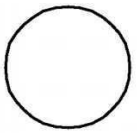
[0276] 바람직한 구현예에서, 링커(L)는 -Y-에 결합된 제2 스페이서 단위 -A-를 포함한다. 제2 스페이서 단위는 -Y-를 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티 모이어티(-C)에 연결하는 역할을 한다. 당업자가 쉽게 인식하는 바와 같이, 이는 링커의 또 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 달라진다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 링커의 다른 부분의 존재 여부에 따라 -Y-를 링커의 다른 부분(존재하는 경우)에 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 연결할 수 있는 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기재된 바와 같이 -Y-는 제2 스페이서 단위(-A-)에 결합된다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 링커의 다른 부분(존재하는 경우)에 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함하거나 작용기일 수 있다. 다시 말하지만 이는 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 달라진다. 바람직하게는, 링커의 다른 부분 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기는 예를 들어  또는 -C(O)-로 표시되는 카르보닐기이다.

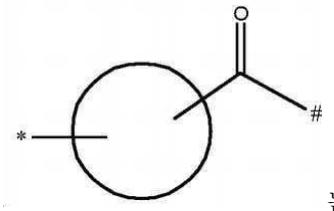
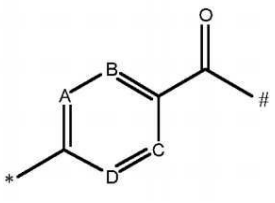
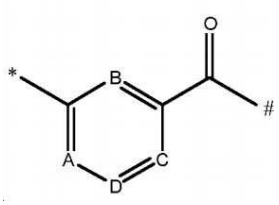
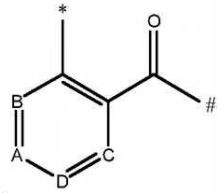
[0277] 제2 스페이서 단위는 당업자에게 공지된 임의의 스페이서, 예를 들어 선형 또는 분지형 탄화수소계 모이어티일 수 있다. 제2 스페이서 단위는 또한 예를 들어 방향족 부분과 같은 고리형 부분을 포함할 수 있지만 이에 제한되지는 않는다. 제2 스페이서 단위가 탄화수소계 모이어티인 경우, 제2 스페이서 모이어티의 주쇄는 탄소 원자만을 포함할 수 있지만 또한 산소(O), 질소(N) 또는 황(S) 원자와 같은 헤테로원자를 포함할 수도 있고/있거나 카르보닐기(C=O)를 함유할 수 있다. 제2 스페이서 단위는 예를 들어 (C_1-C_{20}) 탄소 원자 사슬을 포함할 수 있거나 그럴 수 있다. 탄화수소계 제2 스페이서 단위의 전형적인 구현예에서, 간격 부분은 1 내지 약 150, 1 내지 약 100, 1 내지 약 75, 1 내지 약 50, 또는 1 내지 약 40, 또는 1 내지 약 30, 또는 1 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 19개의 주쇄 원자를 포함하여 1 내지 약 20개의 주쇄 원자를 포함한다. 당업자는 적합한 제2 스페이서 단위를 선택하는 방법을 알고 있다.

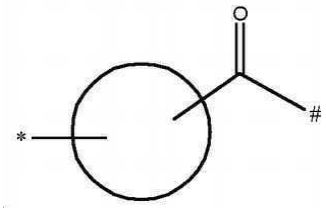
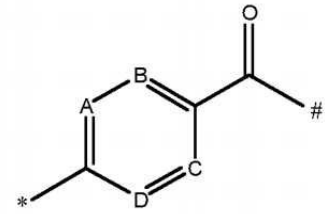
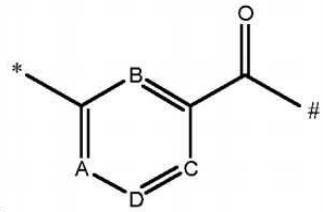
[0278] 일부 구현예에서, 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 *-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)카르보사이클로-C(O)-$^{\#}$, *-아릴렌-C(O)-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-C(O)-$^{\#}$, *-아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-C(O)-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-C(O)-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-C(O)-$^{\#}$ 및 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 -(C_3-C_8)카르보사이클로-C(O)-$^{\#}$, *-아릴렌-C(O)-$^{\#}$, 및 *-(C_3-C_8)헤

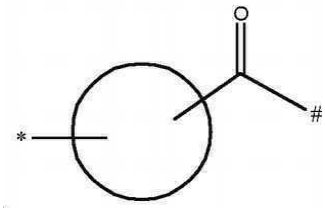
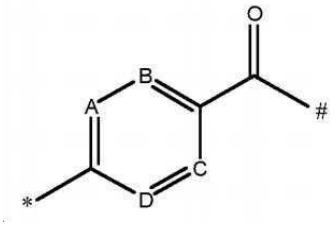
테로사이클로-C(O)-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

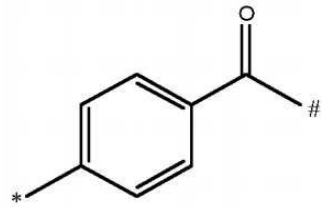
[0279] 다른 구현예에서, 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 *-(C_1-C_{10})알킬렌-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)카르보사이클로-$^{\#}$, *-아릴렌-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-$^{\#}$, *-아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-$^{\#}$, *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^{\#}$ 및 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며; 여기서 *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 *-(C_3-C8)카르보사이클로-$^{\#}$, *-아릴렌-$^{\#}$ 및 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며; 여기서 *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0280] 바람직하게는, 제2 스페이서 단위 -A-는  이고, 여기서  는 5원 또는 6원 카르보사이클릭 고리이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 카르보사이클릭 고리는 방향족이거나 비방향족일 수 있다. 바람직하게는, 제2 스페이서 단위 -A-는  이고, 여기서  는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 헤테로사이클릭 고리는 방향족이거나 비방향족일 수 있다.

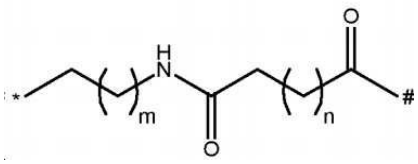
[0281] 보다 바람직하게는,  는  ,  , 및  으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 A, B, C 및 D 각각은 독립적으로 N(질소) 및 C-H로부터 선택되고; 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 하나는 C-H이고; 더욱 바람직하게는, A, B, C 및 D 중 적어도 2개는 C-H이고; 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 3개는 C-H이고, 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 각각은 C-H이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에

따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 더욱 더 바람직하게는  는  또는 

이고, 여기서 A, B, C 및 D 각각은 N(질소) 및 C-H로부터 독립적으로 선택되고; 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 하나는 C-H이고; 더욱 바람직하게는, A, B, C 및 D 중 적어도 2개는 C-H이고; 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 3개는 C-H이고, 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 각각은 C-H이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 더욱 더 바람직하게는  는 

이고, 여기서 A, B, C 및 D 각각은 N(질소) 및 C-H로부터 독립적으로 선택되고; 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 하나는 C-H이고; 더욱 바람직하게는, A, B, C 및 D 중 적어도 2개는 C-H이고; 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 중 적어도 3개는 C-H이고, 더욱 더 바람직하게는 A, B, C 및 D 각각은 C-H이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 매우 바람직한 구현예에서, 제2 스페이서 단위 A는 

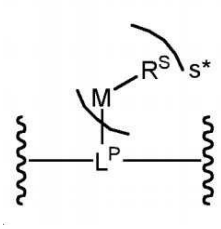
이고, 여기서 *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0282] 다른 구현예에서, 제2 스페이서 단위(-A-)는 

일 수 있고; m 및 n은 각각 독립적으로 0 내지 20, 0 내지 15, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 1의 정수이고, 바람직하게는 m은 1이고 n은 1이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 제2 스페이서 단위는 특히 별표(*)에 인접한 탄소에 예를 들어 1 또는 2개의 (C_1-C_8)알킬로 임의로 치환될 수 있다.

[0283] *기 Z*

[0284] 바람직한 구현예에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 기 Z이고, 기 Z는 다음 구조를 갖는다:



[0285]

[0286] 상기 식에서,

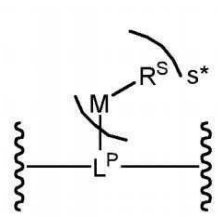
[0287] L^P는 병렬 연결기 단위이고;

[0288] R^S는 각각 독립적으로 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고;

[0289] M은 각각 독립적으로 R^S를 L^P와 결합하는 결합 또는 모이어티이고;

[0290] s^*는 1 내지 4 범위의 정수이고;

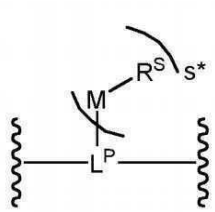
[0291] 물결선은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 -Y- 및 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

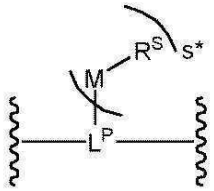
[0292] 화학식  에 나타낸 바와 같이, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 적합한 모이어티 M을 통해 병렬 연결기 단위 L^P에 결합된다. 일부 구현예에서, M은 결합이다. 일부 구현예에서, M은 폴리알킬렌 글리콜 단위를 병렬 연결기 단위 L^P와 결합할 수 있는 임의의 모이어티일 수 있다. 예시적인 예로서, M은 각각 독립적으로 -NH-, -O-, S, -C(O)-O-, -C(O)-NH- 및 -(C_1-C_{10}) 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는, M은 각각 독립적으로 -NH-, -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 각각의 M은 -O-이다.

[0293] 정수 s^*는 1 내지 4의 범위를 가질 수 있다. 바람직하게는, 정수 s^*는 1 내지 3의 범위를 갖는다. 더 바람직하게는, 정수 s^*는 1 또는 2이다. 더욱 더 바람직하게는, 정수 s^*는 1이다. 정수 s^*는 병렬 연결기 단위(L^P)에 부착되는 기 -M-R^S의 개수를 나타낸다.

[0294] 병렬 연결기 단위(L^P)는 -Y-를 링커(L)의 다른 부분에 연결하고, M을 통해 정수 s^*로 표시되는 하나 이상의 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(들)에 연결하는 역할을 한다. 따라서, 존재하는 경우, L^P는 -Y-를 링커의 다른 부분에 연결하고 M을 통해 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위에 연결할 수 있는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 대안적으로, 병렬 연결기 단위(L^P)는 링커의 다른 부분이 존재하지 않는 경우 Y를 캄프토테신 모이어티(C)에 연결하고, M을 통해 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위에 연결할 수 있다. 이와 관련하여, Y는 본 명세서에서 설명한 바와 같이 병렬 연결기 단위(L^P)에 접합된다. 병렬 연결기 단위(L^P)는 링커(L)의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커(L)의 다른 부분 또는 캄프토테신 모이어티(C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함할 수 있거나 작용기일 수 있다. 바람직하게는, 링커(L)의 다른 부분 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기는 예를 들어,  또는 -C(O)-, 또는 -(C=O)-로 표시되는 카르보닐기이다.

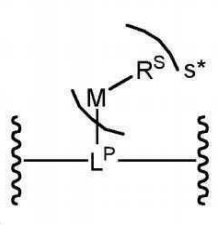
[0295] 병렬 연결기 단위(L^P)는 예를 들어 선형 또는 분지형 탄화수소 기반 모이어티일 수 있다. 병렬 연결기 단위(L^P)는 사이클릭 부분을 포함할 수도 있다. 병렬 연결기 단위(L^P)가 탄화수소계 모이어티인 경우, 제2 스페이서 모이어티의 주쇄는 탄소 원자만을 포함할 수 있지만 또한 산소(O), 질소(N) 또는 황(S) 원자와 같은 헤테로원자 및/또는 카르보닐기(C=O)를 함유할 수도 있다. 병렬 연결기 단위(L^P)는 예를 들어, (C_1-C_{20}) 탄소 원자 사슬을 포함하거나 그것일 수 있다. 탄화수소계 병렬 연결기 단위(L^P)의 전형적인 구현예에서, 연결 모이어티는 1 내지 약 150개, 1 내지 약 100개, 1 내지 약 75개, 1 내지 약 50개, 또는 1 내지 약 40개, 또는 1 내지 약 30개, 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 및 19개를 포함하여 1 내지 약 20개의 주쇄 원자를 포함한다. 병렬 연결기 단위 L^P는 M을 통해 제2 폴리알킬렌 글리콜 유닛 R^S에 결합할 수 있다. 당업자는 적합한 병렬 연결기 단위(L^P)를 선택하는 것을 알고 있다.



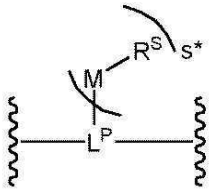
[0296] 일부 구현예에서, 기 Z 는 존재하는 경우, 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 더 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)카르보사이클로-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-아릴렌-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-C(O)-$^\#$; 및 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-C(O)-로 이루어진 군으로부터 선택되며; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 기 Z 

는 존재하는 경우, 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 -(C_3-C_8)카르보사이클로-C(O)-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-아릴렌-C(O)-$^\#$; 및 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직

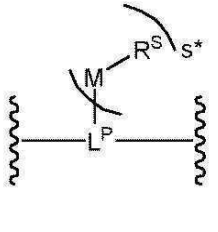
하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-C(O)-$^\#$로 이루어진 군으로부터 선택되며; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.



[0297] 다른 구현예에서, 기 Z 는 존재하는 경우, 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 내지 3개, 더욱 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 더 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)카르보사이클로-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-아릴렌-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^\#$; 및 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-$^\#$로 이루어진 군으로부터 선택되며; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 기 Z

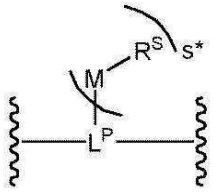
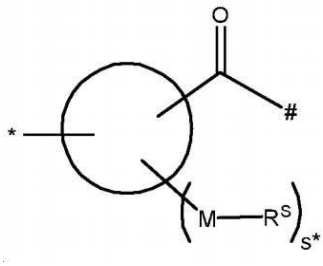
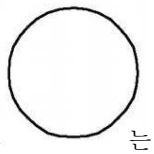


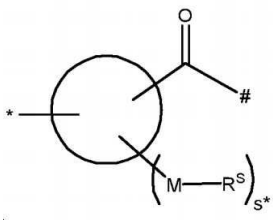
는 존재하는 경우, 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 -(C_3-C_8)카르보사이클로-$^\#$; 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 더 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-아릴렌-$^\#$; 및 각각 독립적으로 1 내지 4개, 바람직하게는 1 또는 2개, 더욱 바람직하게는 1개의 기(들) -M-R^S로 치환된 *-(C_3-C_8)헤테로사이클로-$^\#$로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

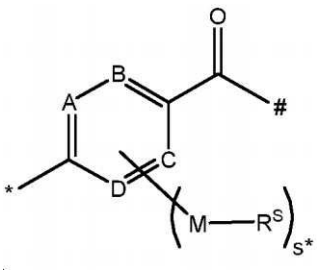
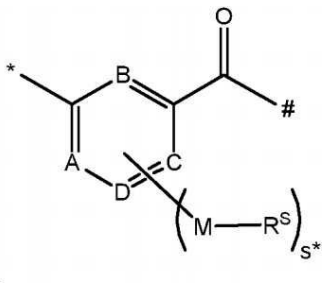
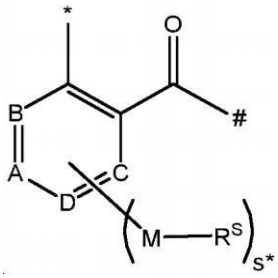
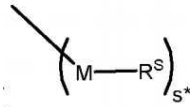


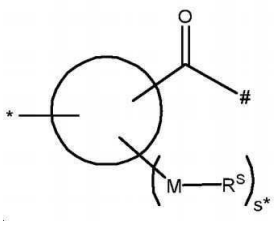
[0298] 일부 구현예에서, 기 Z 의 L^P는 하나 이상의 아미노산일 수 있으며, 이는 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위가 부착될 수 있도록 적합한 모이어티 M을 포함하고; 바람직하게는 s^*는 1이다. 아미노산은 천연 또는

비천연 아미노산일 수 있다. 예를 들어, 아미노산은 리신, 글루타민산, 아스파르트산, 세린, 티로신, 트레오닌, 시스테인, 셀레노시스테인, 글리신 및 호모알라닌으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 특히, 아미노산은 티로신, 세린, 트레오닌, 글루탐산, 리신 및 글리신으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다른 적합한 부분 L^P는 아미노 알코올, 아미노 알데히드 및 폴리아민으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜 단위를 부착하기 위한 적합한 아미노산 및 추가 기는 예를 들어 WO 2015/057699호에 기술되어 있다.

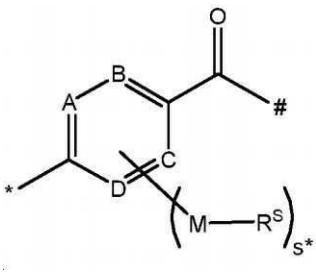
[0299] 바람직하게는, 기 Z는  는  이며, 여기서  는 5원 또는 6원 카르보사이클릭 고리이며; 카르보사이클릭 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있으며; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; s^*는 1 내지 3 범위의 정수이고, 바람직하게는 s^*는 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 s^*는 1이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

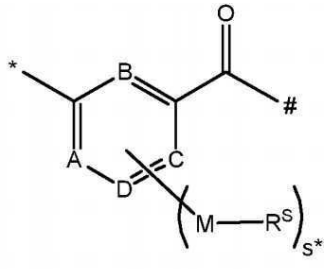
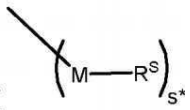
[0300] 더욱 바람직하게는,  는

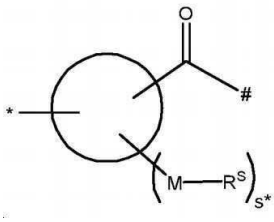
[0301] , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 A, B, C 및 D는 각각 C-H이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리(알킬렌)글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는



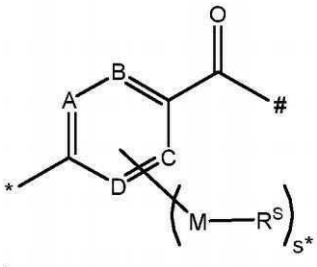
캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 더욱 더 바람직하게는, 는

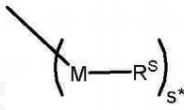


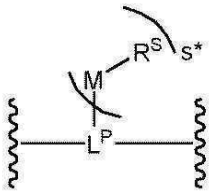
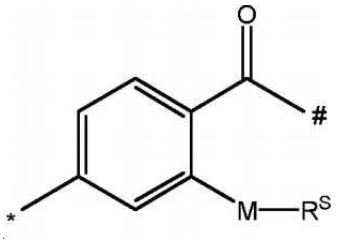
[0302] , 또는  이고, 여기서 A, B, C 및 D는 각각 C-H이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고;  로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 더욱



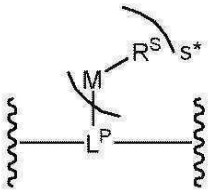
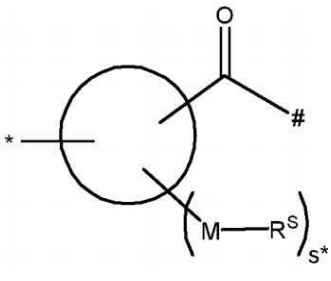
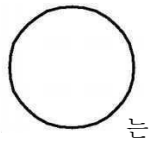
더 바람직하게는, 는

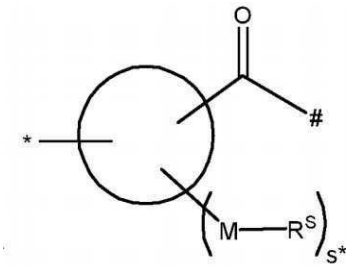
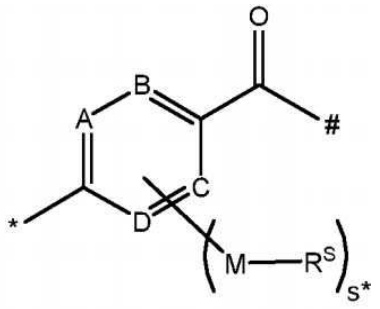
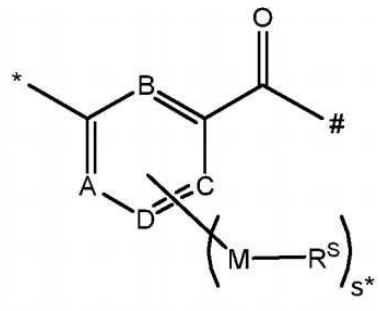
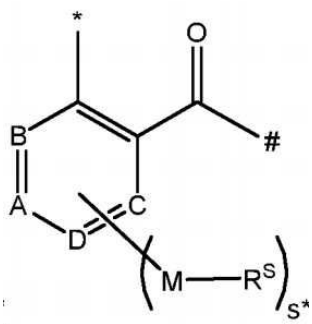


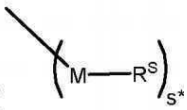
[0303] 이고, 여기서 A, B, C 및 D는 각각 C-H이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고;  로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 매우 바람직한 구현예에서, 기 Z

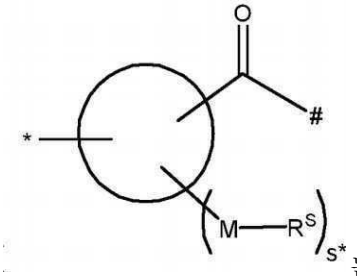



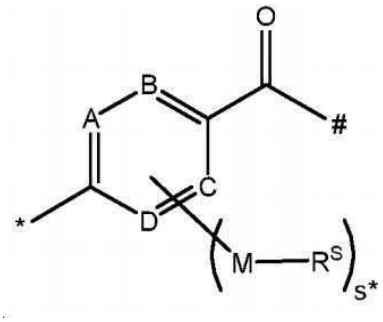
는 이고, 여기서 R^S는 본 명세서에 정의된 제2 폴리(알킬렌)글리콜 단위이고; 바람직하게는, R^S는 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 본 명세서에 기재된 바와 같고; 바람직하게는 M은 -O-이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

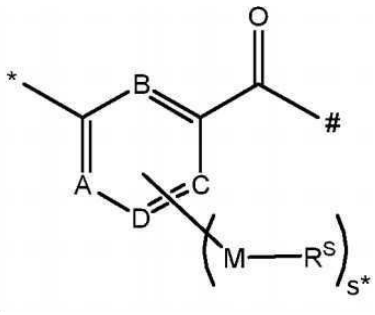
[0304] 일부 구현예에서, 기 Z 

는 이며, 여기서 
는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리이고; 헤테로사이클릭 고리는 방향족이거나 비방향족일 수 있으며; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; s^*는 1 또는 2이고(특히, 6원 헤테로사이클릭 고리의 경우), 바람직하게는 s^*는 1이고(특히, 5원 또는 6원 헤테로사이클릭 고리의 경우); *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

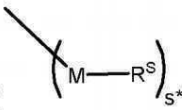
[0305] 일부 구현예에서, 
는 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 A, B, C 및 D 중 3개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 1개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의

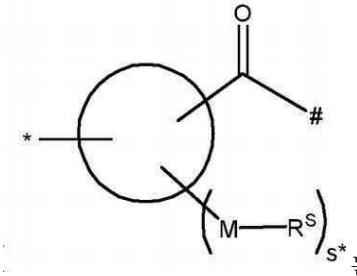
M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구현예에서,

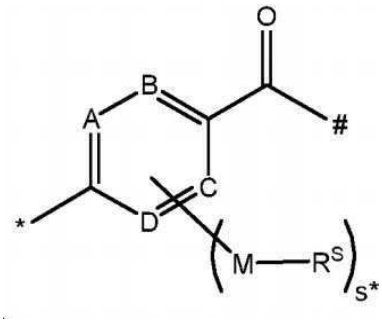


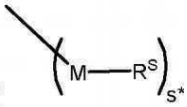
는 

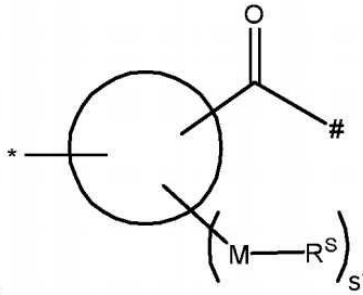
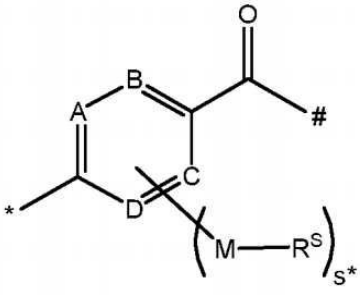
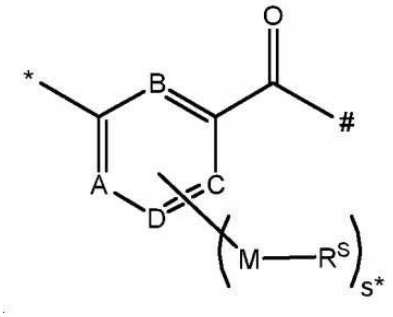
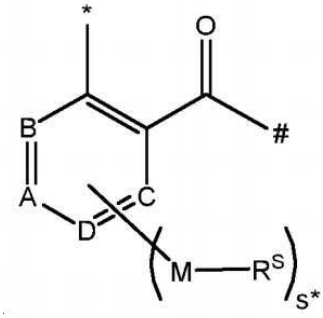
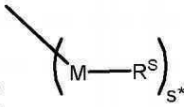
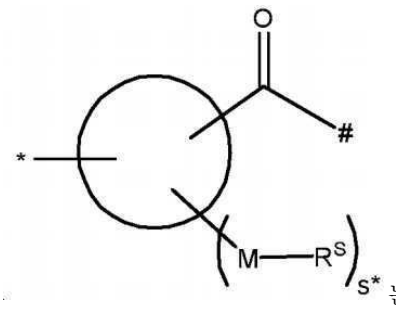
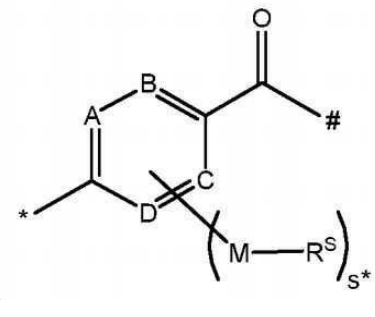
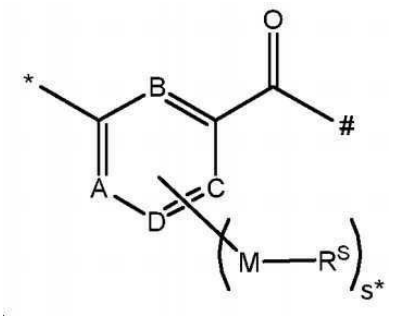
, 또는 

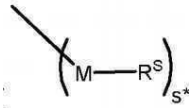
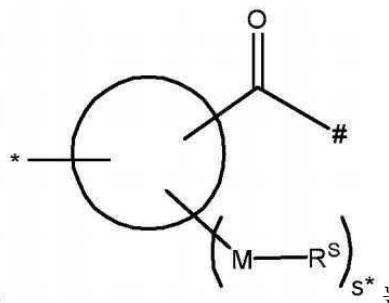
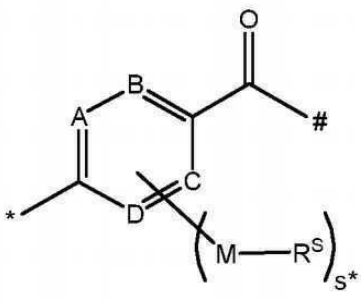
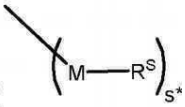
이며, 여기서 A, B, C 및 D 중 3개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 1개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구현예에서,



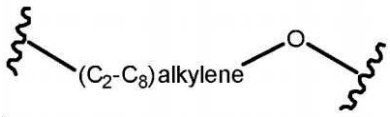
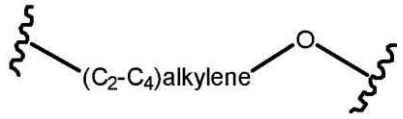
는 

이며, 여기서 A, B, C 및 D 중 3개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 1개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0306] 일부 구현예에서, 는 , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구현예에서, 는 또는 이며, 여기서 A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리(알킬렌)글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는

1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 일부 구현예에서, 는 이며, 여기서 A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 C-H이고, A, B, C 및 D 중 2개는 독립적으로 N이고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는, 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 정의된 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; 정수 s^*는 1 또는 2이고, 바람직하게는 s^*는 1이고; 로 지시된 바와 같이, 두 개의 C-H에서 독립적으로, s^*가 2일 때 H가 -M-R^S로 대체되거나, 하나의 C-H에서 s^*가 1일 때 H가 -M-R^S로 대체되고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0307] *제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S*

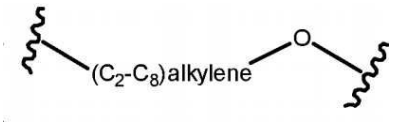
[0308] 본 명세서에 사용된 용어 "제2 폴리알킬렌 글리콜 단위"는 M을 통해 기 Z에 존재하는 병렬 연결기 단위(L^P)에 결합된 폴리알킬렌 글리콜 단위를 의미한다. 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 하나의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: . 보다 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: . 따라서, 제2 폴리알킬렌글리콜 단위 R^S는 폴리(테트라메틸렌글리콜) 단위, 폴리(프로필렌글리콜) 단위, 또는 폴리(에틸렌글리콜) 단위일 수 있다. 더욱 더 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 다음 구조를 갖는 하나 이상의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다: .

[0309] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 1 내지 100개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 2 내지 50개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 3 내지 45개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직

하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 4 내지 40개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 6 내지 35개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

[0310] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 1 내지 20개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 2 내지 12개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 3 내지 11개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

[0311] 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다:



. 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다:



. 더욱 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다:

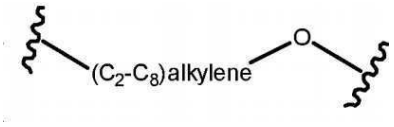


. 매우 바람직한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다:



.

[0312] 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다:



. 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다:

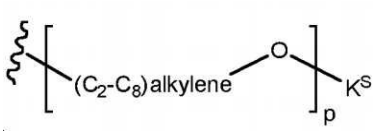


. 더욱 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 다

음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 단위일 수 있다: 

. 매우 바람직한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다: 
.

[0313] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 하기이다:

[0314] 

[0315] 상기 식에서,

[0316]  는 기 Z에서 M의 위치를 나타내고;

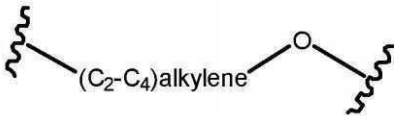
[0317] K^S는 H 또는 제2 캡핑 기이고; 바람직하게는 K^S는 -H(수소), $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬-SO_3H, $-(C_2-C_{10})$알킬-CO_2H, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH_2, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH(C_1-C_3)알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬-N((C_1-C_3)알킬)$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^S는 H이고;

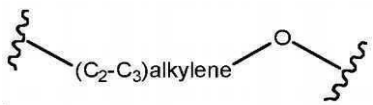
[0318] p는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0319] 본 명세서에서 언급될 때 "제2 캡핑 기"는 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위의 말단 기로서 기능할 수 있는 임의의 모이어티일 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 제2 캡핑 기의 예에는 $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬-SO_3H, $-(C_2-C_{10})$알킬-CO_2H, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH_2, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH(C_1-C_3)알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬-N((C_1-C_3)알킬)$_2$가 포함된다. 일부 구현예에서, 제1 캡핑 기는 $-(C_1-C_{10})$알킬, 특히 메틸일 수 있다.

[0320] 바람직하게는, K^S는 H(수소)이다.

[0321] 정수 p는 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위의 반복 단위 

의 수를 나타낸다. 정수 p는 1 내지 100의 범위일 수 있다. 바람직하게는 p는 2 내지 50의 범위이다. 더욱 바람직하게는 p는 3 내지 45의 범위이다. 더욱 바람직하게는 p는 4 내지 40의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 6 내지 35의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 8 내지 30의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 4 내지 16의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 8 내지 16의 범위이다. 바람직한 구현예에서, p는 12 또는 약 12이다. 더욱 더 바람직하게, p는 16 내지 30의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 20 내지 28의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 22, 23, 24, 25 또는 26이다. 더욱 더 바람직하게는, p는 23, 24 또는 25이다. 바람직한 구현예에서, p는 24 또는 약 24이다. 바람직하게는, 반복 단위는 

이다. 더욱 바람직하게는 반복 단위는 

이다.

[0322] 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위에서, 정수 p의 범위는 1 내지 20의 범위일 수 있다. 바람직하게는 p는 2 내지 12의

범위이다. 더욱 바람직하게는 p는 3 내지 11의 범위이다. 바람직하게는 반복 단위는 

이다. 더욱 바람직하게는 반복 단위는 

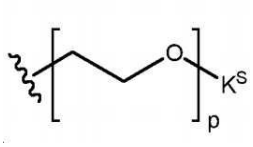
이다.

[0323] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함하며: 
; 즉 이 서브유닛은 "에틸렌 글리콜 서브유닛"으로 표시된다. 따라서, 바람직하게는 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 하나의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 포함한다.

[0324] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다: 
.

[0325] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 1 내지 20개, 바람직하게는 2 내지 12개, 더욱 바람직하게는 3 내지 11개의 다음 구조를 갖는 서브유닛을 포함하는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다: 
.

[0326] 바람직하게는, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 다음 구조를 갖는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위일 수 있다:



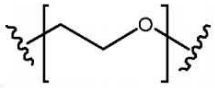
[0327]

[0328] 상기 식에서,

[0329]  는 기 Z에서 M의 위치를 나타내고;

[0330] K^S는 H(수소) 또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 캡핑 기이고; 바람직하게는 K^S는 -H(수소), $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^S는 H이고;

[0331] p는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0332] 정수 p는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위의 반복 단위  의 수를 나타낸다. 정수 p는 1 내지 100의 범위일 수 있다. 바람직하게는 p는 2 내지 50의 범위이다. 더욱 바람직하게는 p는 3 내지 45의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 4 내지 40의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 6 내지 35의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 8 내지 30의 범위이다. 바람직한 구현예에서, p는 12 또는 약 12이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 16 내지 30의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 20 내지 28의 범위이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 22, 23, 24, 25 또는 26이다. 더욱 더 바람직하게는 p는 23, 24 또는 25이다. 바람직한 구현예에서, p는 24 또는 약 24

이다.

[0333] 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위에서, 정수 p는 1 내지 20의 범위일 수 있다. 바람직하게는, p는 2 내지 12의 범위이다. 더욱 바람직하게는, p는 3 내지 11의 범위이다.

[0334] 일반적으로, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F(바람직하게는, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)에서, 다분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 다분산 폴리에틸렌 글리콜), 단분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 단분산 폴리에틸렌 글리콜), 및 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 별개의 폴리에틸렌 글리콜)이 사용될 수 있다. 다분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 다분산 폴리에틸렌 글리콜)은 크기와 분자량이 불균일한 혼합물인 반면, 단분산 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는, 단분산 폴리에틸렌 글리콜)은 일반적으로 불균일 혼합물로부터 정제되므로 단일 사슬 길이와 분자량을 제공한다. 바람직한 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 별개의 폴리에틸렌 글리콜), 즉 중합 공정을 통하지 않고 단계식 방식으로 합성되는 화합물이다. 별개의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 별개의 폴리에틸렌 글리콜)은 정의되고 지정된 사슬 길이를 갖는 단일 분자를 제공한다.

[0335] 본 명세서에 제공된 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 하나 또는 다수의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함한다. 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 예를 들어 선형, 분지형 또는 별 모양 구성으로 함께 연결될 수 있다. 선택적으로, 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 사슬) 중 적어도 하나는 기 Z의 M에 대한 공유 부착을 위해 한쪽 말단에서 유도체화될 수 있다.

[0336] 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 Z 기의 M에서 접합체(또는 이의 중간체)에 부착될 것이다. 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 다른 말단(또는 말단)은 자유롭고 구속되지 않을 것이며, 수소, 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 기타 적합한 작용기, 예를 들어 본 명세서에 기재된 임의의 제2 캡핑 기의 형태를 취할 수 있다. 메톡시, 카르복실산, 알코올 또는 기타 적합한 작용기는 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 말단 폴리알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛)에 대한 캡 역할을 한다. 연결되지 않았다는 것은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)가 연결되지 않은 부위에서 캄프토테신 모이어티(C)에, 수용체 결합 분자에, 또는 캄프토테신 모이어티 및/또는 수용체 결합 분자를 연결하는 링커(L)의 성분에 부착되지 않는다는 것을 의미한다. 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)가 하나 초과의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함하는 구현예의 경우, 다수의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 동일하거나 다른 화학적 모이어티(예를 들어, 다른 분자량 또는 서브유닛 개수의 폴리알킬렌 글리콜, 특히 폴리에틸렌 글리콜)일 수 있다. 다수의 제2 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 사슬)은 단일 부착 부위에서 기 Z의 M에 부착된다. 당업자는 반복되는 폴리알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛)을 포함하는 것에 더하여 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 또한 (예를 들어, 다수의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)의 서로에 대한 커플링을 촉진하거나 기 Z의 M에 대한 커플링을 촉진하기 위해) 비-폴리알킬렌 글리콜 물질(바람직하게는 비-폴리에틸렌 글리콜 물질)을 함유할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 비-폴리알킬렌 글리콜 물질(바람직하게는 비-폴리에틸렌 글리콜 물질)은 반복되는 알킬렌 글리콜 서브유닛(바람직하게는 $-CH_2CH_2O-$ 서브유닛)의 일부가 아닌 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)의 원자를 의미한다. 본 명세서에 제공된 구현예에서, 제2 폴리알킬렌글리콜 단위(바람직하게는, 제2 폴리에틸렌글리콜 단위)는 비-폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 비-폴리에틸렌 글리콜) 요소를 통해 서로 연결된 2개의 단량체 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함할 수 있다. 본 명세서에 제공된 다른 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 기 Z의 M에 부착된 중앙 코어에 부착된 2개의 선형 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)을 포함할 수 있다(즉, 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 폴리에틸렌글리콜 단위)는 분지형이다).

[0337] 당업자가 이용할 수 있는 다수의 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜) 부착 방법이 있다[예를 들어, EP 0 401 384호(PEG를 G-CSF에 커플링); 미국 특허 제5,757,078호(EPO 펩티드의 페길화); 미국 특허 제5,672,662호(폴리에틸렌 글리콜) 및 생명공학 적용을 위한 프로피온산 또는 부탄산 및 이의 기능성 유도체로 단일 치환된 관련 중합체); 미국 특허 제6,077,939호(펩티드의 N-말단 알파-탄소의 페길화); 및 문헌[Veronese (2001) Biomaterials 22:405-417 (펩티드 및 단백질 페길화에 대한 검토 논문]을 참조].

[0338] 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜)은 반응성 기를 통해 아미노산 잔기에 공유 결합될 수 있다. 반응성 기는 활성화된 폴리알킬렌 글리콜 분자(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 분자)가 결합될 수 있는 기(예: 유리 아미노 또는 카르복실기)이다. 예를 들어, N-말단 아미노산 잔기와 리신(K) 잔기는 유리 아미노기를 갖고; C-말단 아미노산 잔기는 유리 카르복실기를 갖는다. 설프히드릴기(예를 들어, 시스테인 잔기에서 발견되는)도 폴리알킬렌 글리콜(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜)을 부착하기 위한 반응성 기로 사용될 수 있다. 또한, 활성화된 기(예를 들어, 히드라지드, 알데히드 및 방향족-아미노 기)를 폴리펩티드의 C-말단에 특이적으로 도입하기 위한 효소 보조 방법이 기술되어 있다(문헌[Schwarz, et al. (1990) Methods Enzymol. 184:160]; [Rose, et al. (1991) Bioconjugate Chem. 2: 154]; 및 [Gaertner, et al. (1994) J. Biol. Chem. 269:7224]을 참조).

[0339] 일부 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위)를 구성하는 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는, 폴리에틸렌 글리콜 사슬) 중 적어도 하나는 관능화되어 기 Z의 M에 또는 M이 결합인 경우 기 Z의 병렬 연결기 단위 L^P에 부착될 수 있다. 작용화는 예를 들어 아민, 티올, NHS 에스테르, 알킨, 아지드, 카르보닐 또는 기타 작용기를 통해 이루어질 수 있다. 폴리알킬렌 글리콜 단위(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 단위)는 기 Z의 M에 또는 M이 결합인 경우 병렬 연결기 단위에 대한 결합을 촉진하거나, 또는 둘 이상의 폴리알킬렌 글리콜 사슬(바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 사슬)의 결합을 촉진하기 위한 것이다.

[0340] 바람직한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위, 더욱 바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 기 Z의 M에 직접 부착된다. 이러한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위, 바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 기 Z의 M에 부착하기 위한 작용기를 포함하지 않으며, 즉, M은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위의 CH_2에 직접 결합된다. 바람직하게는, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 M은 결합이 아니다.

[0341] 일 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 1개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 약 50개 이하의 알킬렌 글리콜 단위, 더욱 바람직하게는 약 45개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 40개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 약 35개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 약 30개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0342] 일 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 각각 적어도 1개의 알킬렌글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 알킬렌글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개의 알킬렌글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 하나 이상의 선형 폴리알킬렌 글리콜 사슬을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 적어도 1개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개, 더욱 더 바람직하게는 적어도 4개 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개, 또는 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 일부 이러한 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 약 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 합해서 총 약 50개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 더욱 바람직하게는 합해서 총 약 45개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 합해서 총 약 40개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 합해서 총 약 35개 이하의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 합해서 총 약 30개 이하의 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음

구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 하나 이상의 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

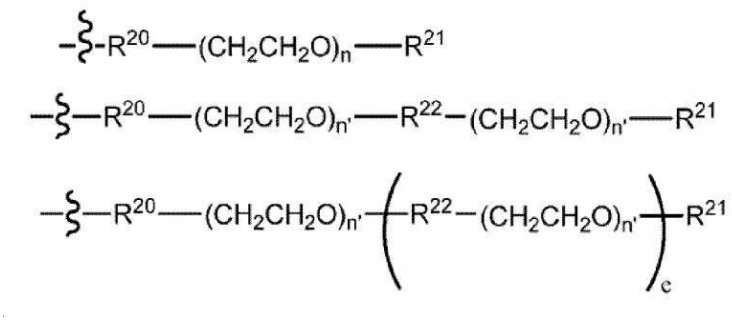
[0343] 다른 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 포함한다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0344] 다른 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 합해서 총 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 하나 이상의 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하는 포함한다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 하나 이상의 선형 폴리에틸렌 글리콜 사슬을 포함하는 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다.

[0345] 다른 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 1개의 서브유닛, 바람직하게는 적어도 2개의 서브유닛, 더욱 바람직하게는 적어도 3개의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 6개의 서브유닛, 더욱 더 바람직하게는 적어도 8개 이상의 서브유닛을 갖는 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬이다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 선형 단일 폴리에틸렌 글리콜 사슬인 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 임의로, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬은 유도체화될 수 있다.

[0346] 다른 그룹의 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 1 내지 100개, 바람직하게는 2 내지 50개, 더욱 바람직하게는 3 내지 45개, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40개, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35개, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬이다. 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 알킬렌 글리콜 서브유닛은 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 알킬렌 글리콜 서브유닛일 수 있다. 바람직하게는, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛은 다음 구조를 갖는 에틸렌 글리콜 서브유닛이다: . 바람직하게는, 각각의 알킬렌 글리콜 서브유닛이 에틸렌 글리콜 서브유닛인 경우, 이러한 구현예들 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 선형 단일 폴리에틸렌 글리콜 사슬인 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 임의로, 이러한 구현예 중 어느 하나에서 선형 단일 폴리알킬렌 글리콜 사슬은 유도체화될 수 있다.

[0347] 본 명세서에 제공된 구현예 중 어느 하나에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위, 특히 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위로서 사용될 수 있는 예시적인 선형 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다:



[0348]

[0349] 여기서 물결선은 Z 기의 M에 대한 부착 부위를 나타내고;

[0350] R^{20}은 PEG 부착 단위이고; 바람직하게는 R^{20}은 부재하고; 더욱 바람직하게는 M은 결합이 아니며;

[0351] R^{21}은 PEG 캡핑 단위(여기서, R^{21}은 "K^S"로도 표시됨)이고;

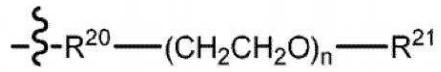
[0352] R^{22}는 PEG 연결 단위(즉, 여러 PEG 하위 단위 사슬을 함께 연결하기 위한 것)이고;

[0353] n은 독립적으로 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30으로부터 선택되고;

[0354] e는 2 내지 5이고;

[0355] 각각의 n'는 독립적으로 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30에서 선택된다. 바람직한 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 단위에는 1개 이상, 바람직하게는 2개 이상, 더 바람직하게는 3개 이상, 더 바람직하게는 4개 이상, 더 바람직하게는 6개 이상, 더욱 더 바람직하게는 8개 이상의 에틸렌 글리콜 서브유닛이 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜 단위에는 100개 이하, 바람직하게는 50개 이하, 더욱 바람직하게는 45개 이하, 더욱 바람직하게는 40개 이하, 더욱 바람직하게는 35개 이하, 더욱 더 바람직하게는 30개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛이 존재한다. R^{20}이 부재하면 (CH_2CH_2O) 서브유닛은 기 Z의 M에 직접 결합되며, 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 M은 결합이 아니다.

[0356] 바람직하게는, 선형 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다:



[0357]

[0358] 여기서 물결선은 Z 기의 M에 대한 부착 부위를 나타내고; R^{20}, R^{21}(또한 본 명세서에서 "K^S"로 표시됨) 및 n은 본 명세서에서 정의된 바와 같고; 더욱 바람직하게는 R^{20}은 부재하고; 더욱 바람직하게는 M은 결합이 아니다. 바람직한 구현예에서, n은 12 또는 약 12이다. 바람직한 구현예에서, n은 24 또는 약 24이다. 바람직하게는 R^{21}은 H이다.

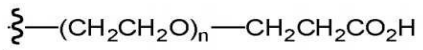
[0359] 폴리에틸렌 글리콜 부착 단위 R^{20}은 존재하는 경우 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위의 일부이고 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위를 M에 연결하는 역할을 한다. 이러한 구현예에서 바람직하게는 M은 결합이 아니며 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위와 결합을 형성한다. 예시적 구현예에서, PEG 부착 단위 R^{20}은 존재하는 경우 *-C(O)-$^{\#}$, *-S(O)-$^{\#}$, *-C(O)O-$^{\#}$, *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-$^{\#}$, *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-O-$^{\#}$, P-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-CO_2-$^{\#}$, *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-NH-$^{\#}$, *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-S-$^{\#}$; *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-NH-$^{\#}$; *-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-NH-C(O)-$^{\#}$; -(C_1-C_{10})알킬-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-O-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)O-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-NH-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-S-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-C(O)-NH-$^{\#}$, *-(C_1-C_{10})알킬-NH-C(O)-$^{\#}$ 및 *-CH_2-CH_2SO_2-(C_1-C_{10})알킬-$^{\#}$, *-CH_2-C(O)-(C_1-C_{10})알킬-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 *는 기 Z의 M에 대한 부착 지점을 나타내고, #은 에틸렌 글리콜 단위에 대한

부착 지점을 나타낸다.

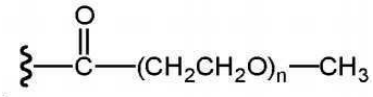
[0360] PEG 커플링 단위 R^{22}는 존재하는 경우 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위의 일부이고 반복되는 $-CH_2CH_2O-$ 서브유닛의 두 개 이상의 사슬을 연결하는 역할을 하는 비-PEG 물질이다. 예시적인 구현예에서, PEG 커플링 단위 R^{22}는 존재하는 경우 독립적으로 $^{*}-(C_1-C_{10})$알킬-C(O)-NH-$^{\#}$, $^{*}-(C_1-C_{10})$알킬-NH-C(O)-$^{\#}$, $^{*}-(C_2-C_{10})$알킬-NH-$^{\#}$, $^{*}-(C_2-C_{10})$알킬-O-$^{\#}$, $^{*}-(C_1-C_{10})$알킬-S-$^{\#}$ 또는 $^{*}-(C_2-C_{10})$알킬-NH-$^{\#}$로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 *는 에틸렌 글리콜 서브유닛의 산소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고, #은 다른 에틸렌 글리콜 서브유닛의 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다.

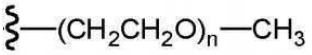
[0361] 본 명세서에서 "K^S"로도 표시되는 기 R^{21}은 예시적인 구현예에서 H(수소)이거나, 본 명세서에 기재된 바와 같이 캡핑 기일 수 있으며; 바람직하게는, R^{21}은 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬-SO_3H, $-(C_2-C_{10})$알킬-CO_2H, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH_2, $-(C_2-C_{10})$알킬-NH(C_1-C_3)알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬-N$((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, R^{21}은 $-(C_1-C_{10})$알킬, 특히 메틸일 수 있다. 더욱 바람직하게는 R^{21}은 H이다.

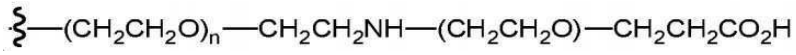
[0362] 본 명세서에 제공된 구현예 중 어느 하나에서 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위로서 사용될 수 있는 예시적인 선형 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 다음과 같다.

[0363] 
;

[0364] 
;

[0365] 
;

[0366] 
; 및

[0367] 

[0368] 여기서 물결선은 기 Z의 M에 대한 부착 부위를 나타내고; 바람직하게는 M은 결합이 아니며; 각각의 n은 1 내지 100, 바람직하게는 2 내지 50, 더욱 바람직하게는 3 내지 45, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 40, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 35, 더욱 더 바람직하게는 8 내지 30이다. n은 약 12이다. 일부 구현예에서, n은 약 24이다.

[0369] 일부 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 300 달톤 내지 약 5 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 4 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 3 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 2 킬로달톤; 또는 약 300 달톤 내지 약 1 킬로달톤이다. 일부 이러한 양태에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 갖는다. 일부 이러한 양태에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 알킬렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있지만 100개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 50개 이하의 알킬렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위는 약 300 달톤 내지 약 5 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 4 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 3 킬로달톤; 약 300 달톤 내지 약 2 킬로달톤; 또는 약 300 달톤 내지 약 1 킬로달톤인 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이다. 일부 이러한 양태에서, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 에틸렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다. 일부 이러한 양태에서, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위는 적어도 6개의 에틸렌 글리콜 서브유닛 또는 적어도 8개의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있지만 100개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛, 바람직하게는 50개 이하의 에틸렌 글리콜 서브유닛을 가질 수 있다.

[0370] 일부 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S가 존재하는 경우, 화학식 (I)의 접합체에는 다른 알킬렌 글리

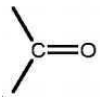
콜 서브유닛이 존재하지 않는다(즉, 접합체의 다른 성분에는, 예를 들어 기 R^1에 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 링커 L의 다른 부분에는 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재하지 않는다). 다른 양태에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S가 존재하는 경우, 화학식 (I)의 접합체에는 8개 이하, 7개 이하, 6개 이하, 5개 이하, 4개 이하, 3개 이하, 2개 이하의 다른 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재한다(즉, 접합체의 다른 성분에는 예를 들어 기 R^1에 또는 본 명세서에 제공된 바와 같은 링커 L의 다른 부분에는 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1개 이하의 다른 알킬렌 글리콜 서브유닛이 존재한다).

[0371] 바람직하게는, 다른 구현예에서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S가 존재하는 경우, 접합체는 본 명세서에 기재된 바와 같이 R^1로서 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F를 추가로 포함한다. 바람직하게는, R^S가 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고 접합체가 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F를 추가로 포함하는 경우, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제1 폴리에틸렌글리콜 단위이다.

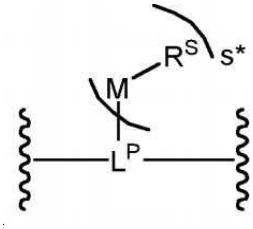
[0372] 알킬렌 글리콜 서브유닛, 특히 에틸렌 글리콜 서브유닛을 언급할 때, 문맥에 따라, 서브유닛의 수는 예를 들어 다분산 폴리알킬렌 글리콜 특히 다분산 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 접합체 또는 중간체 화합물의 집단을 언급할 때, 평균 수를 나타낼 수 있다는 것이 인식될 것이다.

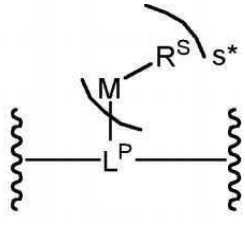
[0373] *링커* $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$

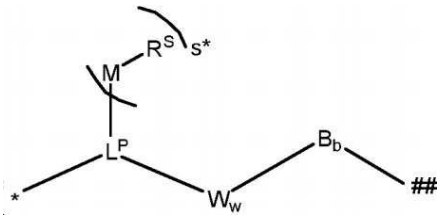
[0374] 일부 구현예에서, 링커 L은 다음 식을 갖는다: $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$, 여기서 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 0 또는 1이고; 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산이고; w는 독립적으로 0 내지 12 범위의 정수이고; -B-는 제1 스페이서 단위이고, b는 0 또는 1이고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티에 대한 부착 지점을 나타낸다. 본 명세서에서, "W_w" 또는 "$-W_w-$" 등의 표기, 즉 W와 관련 정수 w의 조합은 "아미노산 단위"로도 표시된다. 적합한 제2 스페이서 단위, 아미노산 단위 및 제1 스페이서 단위의 예는 예를 들어 WO 2004/010957 A2호에 기재되어 있다.

[0375] $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$ 구조를 갖는 링커에서, 제2 스페이서 단위는 -Y-를 아미노산 단위 $-W_w-$에 연결하는 역할을 한다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 제2 스페이서 단위일 수 있다. 존재하는 경우, 제2 스페이서 단위(-A-)는 -Y-를 아미노산 단위에 연결할 수 있는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 대안적으로, 아미노산 단위가 존재하지 않는 경우, 제2 스페이서 단위는 -Y-를 제1 스페이서 단위에 연결할 수 있다. 대안적으로, 제2 스페이서 단위는 제1 스페이서 단위 및 아미노산 단위가 존재하지 않는 경우 -Y-를 캄프토테신 모이어티(-C)에 연결할 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에 기재된 바와 같이 -Y-는 제2 스페이서 단위(-A-)에 결합된다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 아미노산 단위($-W_w-$) 및/또는 제2 스페이서 단위(-B-)의 존재 여부에 따라 아미노산 단위($-W_w-$), 제1 스페이서 단위(-B-), 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함하거나 작용기일 수 있다. 바람직하게는, 아미노산 단위($-W_w-$), 특히 아미노산 단위의 N 말단, 또는 제1 스페이서 단위(-B-)에, 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합을 형성할 수 있는 작용기는 예를 들어  또는 -C(O)-로 표시되는 카르보닐기이다. 제2 스페이서 단위와 관련된 정수 a는 0 또는 1일 수 있다. 바람직하게는, 정수 a는 1이다. 대안적으로, 다른 구현예에서 제2 스페이서 단위는 부재한다(a = 0).

[0376] 링커 $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$ 에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우 본 명세서에 기재된 임의의 제2 스페이서 단위일 수 있다. 링커 $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$ 의 바람직한 구현예에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우(a = 1) 구조



를 갖는 기 Z일 수 있으며, 여기서 

는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 따라서, 바람직한 구현예에서, 링커(L)는 구조 

을 가질 수 있으며, 여기서 L^P, R^S, s^*, M, W, w, B 및 b는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0377] 아미노산 단위($-W_w-$)는 존재하는 경우 제2 스페이서 단위 A를, 제1 스페이서 단위가 존재하는 경우 제1 스페이서 단위 B에 연결할 수 있다. 대안적으로, 아미노산 단위는 제1 스페이서 단위가 부재하는 경우 제2 스페이서 단위를 캄프토테신 모이어티(C)에 연결할 수 있다. 대안적으로, 아미노산 단위는 제2 스페이서 단위가 부재하는 경우 Y를 제1 스페이서 단위에 연결할 수 있다. 대안적으로, 아미노산 단위는 제1 스페이서 단위 및 제2 스페이서 단위가 부재하는 경우 Y를 캄프토테신 모이어티에 연결할 수 있다.

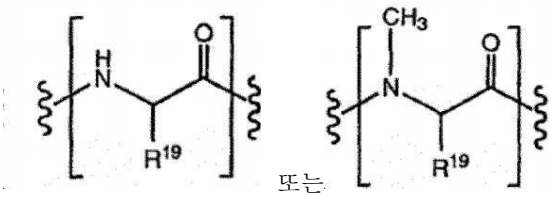
[0378] 아미노산 단위 $-W_w-$는 디펩티드(w = 2), 트리펩티드(w = 3), 테트라펩티드(w = 4), 펜타펩티드(w = 5), 헥사펩티드(w = 6), 헵타펩티드(w = 7), 옥타펩티드(w = 8), 노나펩티드(w = 9), 데카펩티드(w = 10), 운데카펩티드(w = 11) 또는 도데카펩티드(w = 12)일 수 있다.

[0379] 일부 구현예에서, 아미노산 단위는 천연 아미노산을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아미노산 단위는 비천연 아미노산을 포함할 수 있다.

[0380] 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 키랄이 아닌 아미노산, 예를 들어 아미노산, 예를 들어 글리신을 제외한 아미노산 단위의 각 아미노산은 독립적으로 L 배열 또는 D 배열일 수 있다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 예를 들어 키랄이 아닌 아미노산, 예를 들어 글리신을 제외한 아미노산 단위의 각 아미노산은 L 배열(즉, 자연 발생 배열)이다.

[0381] 바람직하게는, 제2 스페이서 단위(-A-)가 존재하는 경우, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 아미노산 단위 $-W_w-$의 N 말단은 제2 스페이서 단위(A)에 결합되며, 더욱 바람직하게는 제2 스페이서 단위의 카르보닐기를 통해 결합된다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 아미노산 단위 $-W_w-$의 C 말단은 제1 스페이서 단위가 존재하는 경우 제1 스페이서 단위(B)에 결합된다. 대안적으로, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 아미노산 단위 $-W_w-$의 C 말단은 제1 스페이서 단위가 부재하는 경우 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합될 수 있다. 다른 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$의 N-말단은 제1 스페이서 단위(B)(존재하는 경우)에 결합될 수 있고, C-말단은 제2 스페이서 단위 A(존재하는 경우)에 결합될 수 있다.

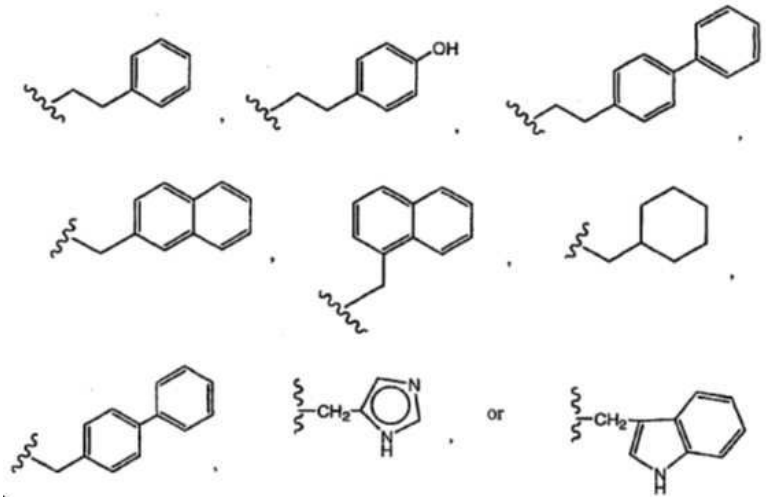
[0382] 일부 구현예에서, w는 1 또는 2일 수 있다. 바람직하게는, 아미노산 단위 W_w는 디펩티드(w = 2)이다. 디펩티드에서, 각 아미노산은 독립적으로 하기 대괄호 안에 표시된 식을 가질 수 있다:

[0383] 

또는

[0384] 여기서 R^{19}는 수소, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, 벤질, *p*-하이드록시벤질, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$,

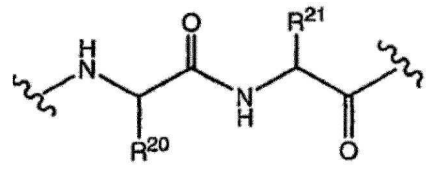
$-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸-, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸-, 페닐, 사이클로헥실,



[0385] 이다.

[0386] 아미노산 단위는 종양 관련 프로테아제, 바람직하게는 카텝신, 더욱 바람직하게는 카텝신 B를 포함하지만 이에 제한되지 않는 하나 이상의 효소에 의해 효소적으로 절단되어 캄프토테신 모이어티(-C)를 유리시킬 수 있으며, 이는 일 구현예에서는 유리 캄프토테신 모이어티(C)를 제공하기 위해 방출 시 생체 내에서 양성자화된다. 예시적인 $-W_w-$ 단위는 화학식 (VII)로 표시된다.

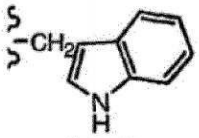
[0387] 따라서, $-W_w-$ 단위는 화학식 (VII)의 디펩티드일 수 있다:



(VII)

[0388]

[0389] 여기서, R^{20} 및 R^{21}은 다음과 같다:

R^{20}	R^{21}
benzyl	$(CH_2)_4NH_2$;
methyl	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropyl	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
benzyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
isobutyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
sec-butyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
benzyl	methyl; and
benzyl	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

[0390]

[0391] 예시적인 아미노산 단위에는 R^{20}이 벤질이고 R^{21}이 $-(CH_2)_4NH_2$이고(Phe-Lys); R^{20}은 이소프로필이고 R^{21}은 $-(CH_2)_4NH_2$이고(Val-Lys); R^{20}은 이소프로필이고 R^{21}은 $-(CH_2)_3NHCONH_2$인(Val-Cit) 화학식 (VII)의 단위이다.

[0392] 유용한 $-W_w-$ 단위는 특정 효소, 예를 들어 종양 관련 프로테아제에 의한 효소 절단에 대한 선택성이 설계되고 최

적화될 수 있다. 일 구현예에서, -W_w- 단위는 카텝신 B, C 및/또는 D, 또는 플라스민 프로테아제("종양 관련 프로테아제")에 의해 절단이 촉매화되는 단위이다. 바람직하게는, -W_w- 단위는 카텝신 B에 의해 절단된다. 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 적합한 링커는 예를 들어 문헌[G.M. Dubowchik et al., *"Cathepsin B-Labile Dipeptide Linkers for Lysosomal Release of Doxorubicin from Internalizing Immunoconjugates; Model Studies of Enzymatic Drug Release and Antigen-Specific In Vitro Anticancer Activity"*, Bioconjugate Chem., Vol. 13, No. 4, 2002, 855-869]; 문헌[S.C. Jeffrey et al., *"Dipeptide-based highly potent doxorubicin antibody conjugate"*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16 (2006), 358-362]; 및 문헌[M.S. Kung Sutherland et al., *"SGN-CD33A: a novel CD33-targeting antibody-drug conjugate using a pyrrolobenzodiazepine dimer is active in models of drug-resistant AML"*, Blood, 22 August 2013, volume 122, number 8, 1455-1463]에 기재되어 있다.

[0393] R^{19}, R^{20} 또는 R^{21}이 수소가 아닌 경우, R^{19}, R^{20} 또는 R^{21}이 부착된 탄소 원자는 키랄성이다. R^{19}, R^{20} 또는 R^{21}이 부착된 각 탄소 원자는 독립적으로 (S) 또는 (R) 배열일 수 있다. 바람직하게는, R^{19}, R^{20} 또는 R^{21}이 부착된 각 탄소 원자는 키랄인 경우 (S) 배열을 갖는다.

[0394] 일 바람직한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC)이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-알라닌(즉, Val-Ala 또는 VA)이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 아미노산 단위는 알라닌-알라닌(즉, Ala-Ala 또는 AA)이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 아미노산 단위는 페닐알라닌-리신(즉, Phe-Lys 또는 FK)이다. 이러한 링커는 프로테아제 예를 들어 카텝신 B.에 의해 절단될 수 있는 링커에 대한 예시적인 예이다.

[0395] 본 명세서 전반에 걸쳐 본 명세서에 사용된 펩티드의 표기법은 통상적인 명명법을 따른다. 따라서, 펩티드의 N-말단은 왼쪽에 표기되고, 펩티드의 C-말단은 오른쪽에 표기된다. 예시적이지만 비제한적인 예로서, 디펩티드 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC)에서 발린은 N-말단을 갖고 시트룰린은 C-말단을 갖는다. 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 제2 스페이서 단위(-A-)가 존재할 때, 펩티드의 N-말단, 예를 들어, 디펩티드(예시적 비제한적 예: Val-Cit)는 제2 스페이서 단위(-A-)에, 더 바람직하게는 제2 스페이서 단위의 카르보닐기를 통해 결합되고, 펩티드의 C-말단은 제1 스페이서 단위(-B-)가 존재하는 경우 제1 스페이서 단위(-B-)에 결합되거나, 제1 스페이서 단위(-B-)가 부재하는 경우 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합된다.

[0396] 또 다른 구현예에서, 아미노산 단위는 N-메틸발린-시트룰린이다. 또 다른 구현예에서, 아미노산 단위는 5-아미노발레르산, 호모페닐알라닌-리신, 테트라이소퀴놀린카르복실레이트-리신, 사이클로헥실알라닌-리신, 이소네페코트산-리신, 베타알라닌-리신, 및 이소네페코트산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0397] 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(즉, Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(즉, Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(즉, Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(즉, Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(즉, Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(즉, Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC)이다.

[0398] 일부 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(즉, Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(즉, Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(즉, Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)이다. 이러한 구현예에 따른 아미노산 단위를 포함하는 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다. 이러한 구현예의 아미노산 단위 및 추가로 적합한 아미노산 단위는 예를 들어 문헌[Salomon et al., *"Optimizing Lysosomal Activation of Antibody-Drug Conjugates (ADCs) by Incorporation of Novel Cleavable Dipeptide Linkers", Mol. Pharmaceutics* 2019, 16, 12, 4817-4825]에 개시되어 있다.

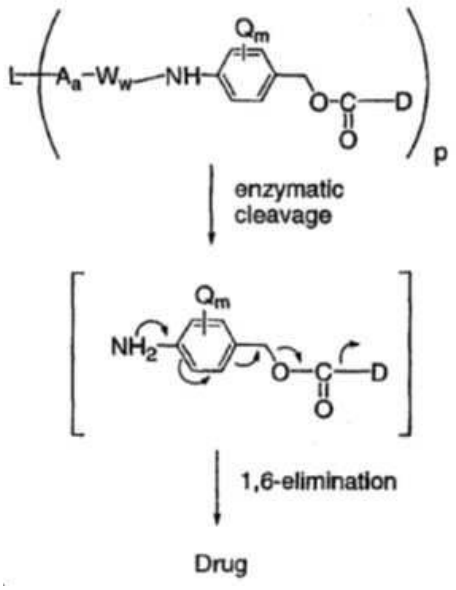
[0399] 제1 스페이서 단위(B)는 존재하는 경우 아미노산 단위(W_w)를 캄프토테신 모이어티에 연결할 수 있다. 대안적으로, 제1 스페이서 단위(B)는 아미노산 단위가 부재하는 경우 제2 스페이서 단위(A)를 캄프토테신 모이

어티(C)에 연결할 수 있다. 제1 스페이서 단위는 아미노산 단위와 제2 스페이서 단위가 모두 부재하는 경우 캄프토테신 모이어티를 Y에 연결할 수 있다.

[0400] 정수 b는 0 또는 1일 수 있다. 바람직한 구현예에서, 정수 b는 1이다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 정수 b는 0이고, 제1 스페이서 단위는 부재한다.

[0401] 제1 스페이서 단위(-B-)는 두 가지 일반적인 유형, 즉 자기 희생적 및 비자기 희생적일 수 있다. 비-자기 희생 제1 스페이서 단위는 링커(L)의 아미노산 단위(-W_w-)가 특히 효소적으로 절단된 후 제1 스페이서 단위의 일부 또는 전부가 캄프토테신 모이어티(C)에 결합된 상태로 남아 있는 것이다. 대안적으로, 자기 희생 제1 스페이서 단위를 함유하는 예시적인 화합물은 별도의 가수분해 단계 없이 약물 모이어티 -D를 방출할 수 있다. 예시적인 구현예에서, 자기 희생 제1 스페이서 단위는 PAB 기의 아미노 질소 원자를 통해 -W_w-에 연결되고, 탄산염, 카르바메이트 또는 에테르 기를 통해 -D에 직접 연결된 PAB 기이다. 특정 이론이나 메커니즘에 얽매이지 않고, 반응식 2는 문헌[Toki et al. (2002) J Org. Chem. 67:1866-1872]이 지지하는 카바메이트 또는 카보네이트 기를 통해 -D에 직접 부착된 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 묘사한다.

Scheme 2

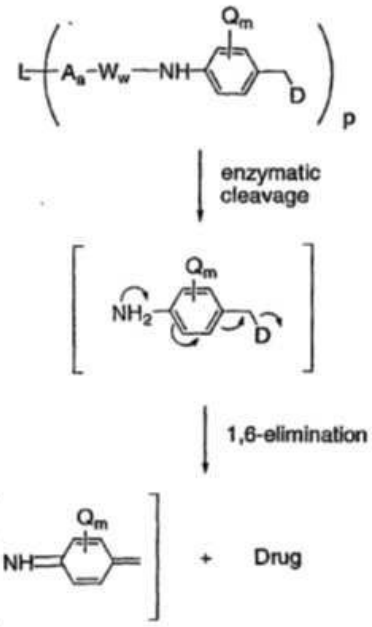


[0402]

[0403] 여기서, Q는 -(C_1-C_8)알킬, -O-(C_1-C_8)알킬, -할로겐, -니트로 또는 -시아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고, 바람직하게는 m은 0, 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 m은 0 또는 1이고, 더욱 더 바람직하게는 m은 0이고; p는 1 내지 20 범위이다.

[0404] 임의의 특정 이론 또는 메커니즘에 얽매이지 않고, 반응식 3은 에테르 또는 아민 연결을 통해 약물 모이어티 -D에 직접 부착되는 PAB 기의 약물 방출의 가능한 메커니즘을 묘사한다.

Scheme 3



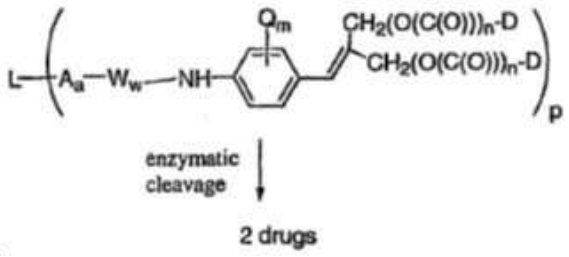
[0405]

[0406] 여기서 Q는 -(C_1-C_8)알킬, -O-(C_1-C_8)알킬, -할로겐, -니트로 또는 -시아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고, 바람직하게는 m은 0, 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 m은 0 또는 1이고, 더욱 더 바람직하게는 m은 0이고; p는 1 내지 10 범위이고; n은 0 또는 1이고; p는 1 내지 20 범위이다.

[0407] 자기 희생 스페이서의 다른 예에는 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체(Hay et al. (1999) Bioorg. Med. Chem. 9:2237) 및 오르토 또는 파라-아미노벤질아세탈과 같은 PAB 기와 전자적으로 유사한 방향족 화합물이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 치환 및 비치환 4-아미노부티르산 아미드(Rodrigues et al., Chemistry Biology, 1995, 2, 223), 적절하게 치환된 비사이클로[2.2.1] 및 비사이클로[2.2.2]고리 시스템(Storm, et al., J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 5815) 및 2-아미노페닐프로피온산 아미드(Amsberry, et al., J. Org. Chem., 1990, 55, 5867)와 같이 아미드 결합 가수분해 시 고리화를 겪는 스페이서가 사용될 수 있다. 글리신의 알파 위치에서 치환된 아민 함유 약물의 제거(Kingsbury, et al., J. Med. Chem., 1984, 27, 1447)는 또한 예시적인 화합물에 유용한 자기 희생 스페이서의 예이다.

[0408] 일 구현예에서, 제1 스페이서 단위는 반응식 4에 도시된 바와 같은 분지형 비스(하이드록시메틸)스티렌(BHMS) 단위이며, 이는 다중 약물(D)을 통합하고 방출하는 데 사용될 수 있다.

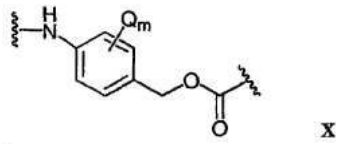
Scheme 4



[0409]

[0410] 여기서 Q는 -(C_1-C_8)알킬, -O-(C_1-C_8)알킬, -할로겐, -니트로 또는 -시아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고, 바람직하게는 m은 0, 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 m은 0 또는 1이고, 더욱 더 바람직하게는 m은 0이고; p는 1 내지 10 범위이고; n은 0 또는 1이고; p는 1 내지 20 범위이다.

[0411] 바람직한 구현예에서, 제1 스페이서 단위는 화학식 (**X**)로 표시된다:

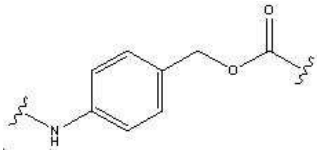


X

[0412]

[0413] 여기서 Q는 -(C_1-C_8)알킬, -O-(C_1-C_8)알킬, -할로겐, -니트로 또는 -시아노이고; m은 0 내지 4 범위의 정수이고, 바람직하게는 m은 0, 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게는 m은 0 또는 1이고, 매우 바람직한 구현예에서 m은 0이다. 바람직하게는, 아미노산 단위가 화학식 (**X**)에 존재할 때, NH 기는 아미노산 단위의 C-말단에 결합된다. 바람직하게는, 화학식 (**X**)에서 C(O) 기는 캄프토테신 모이어티(C)에 결합된다.

[0414] 매우 바람직한 구현예에서, 제1 스페이서 단위는 다음 구조를 갖는 PAB 기이다:

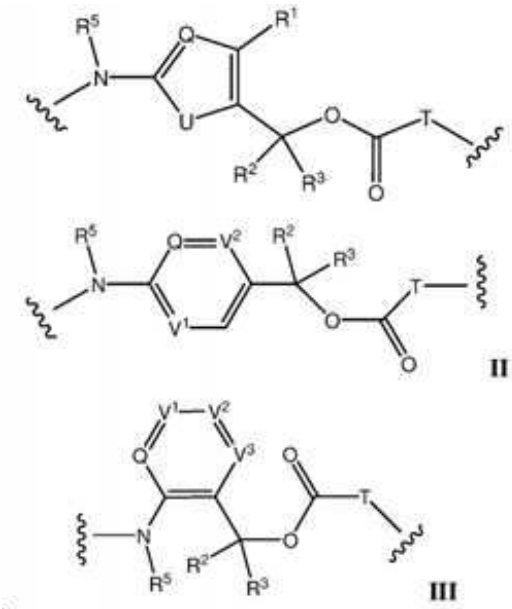


[0415]

[0416] 바람직하게는, 아미노산 단위가 존재하는 경우, NH 기는 아미노산 단위(-W_w-)에 결합되고, 보다 바람직하게는 아미노산 단위의 C-말단에 결합된다. 바람직하게는, C(O) 기는 캄프토테신 모이어티(C)에 결합된다.

[0417] 일부 구현예에서, 제1 스페이서 기(-B-)는 캄프토테신 모이어티에 결합된 화학식 **I**, **II** 또는 **III**의 헤테로사이클릭 "자기 희생 모이어티"이고, 세포내 프로테아제에 의한 가수분해 시 궁극적으로 약물이 접합체로부터 활성 형태로 방출되도록 캄프토테신 모이어티로부터 제1 스페이서 단위(-B-)를 절단하는 반응을 개시하는 아미드 기를 통합한다. 링커 모이어티는 세포내 효소, 예를 들어 제1 스페이서 기(-B-)와 공유된 아미드 결합에서 펩티드를 절단하는 카텝신(예를 들어, 카텝신 B)과 같은 세포내 프로테아제에 대한 기질인 제1 스페이서 기(-B-)에 인접한 아미노산 단위(-Ww-)를 추가로 포함한다. 헤테로사이클릭 자기 희생 모이어티는 예를 들어 WO 2019/236954호에 기재되어 있다.

[0418] 일부 구현예에서, 제1 스페이서 단위(-B-)는 화학식 I, II 및 III로부터 선택된 헤테로사이클릭 자기 희생 기이다:



II

III

[0419]

[0420] 여기서 물결선은 아미노산 단위 -Ww- 및 캄프토테신 모이어티에 대한 공유 부착 부위를 나타내고, U는 O, S 또는 NR^6이고; Q는 CR^4 또는 N이고; V^1, V^2 및 V^3은 독립적으로 CR^4 또는 N이되 화학식 **II** 및 **III** 에 대해 Q, V^1 및 V^2 중 적어도 하나는 N이고; T는 캄프토테신 모이어티(-C)에 매달린 O이고; R^1, R^2, R^3 및 R^4는 독립적으로 H,

F, Cl, Br, I, OH, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_3^+$, $-(C_1-C_8)$알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, $-SO_2R^5$, $-S(=O)R^5$, $-SR^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-C(=O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^5)_2$, -CN, $-N_3$, $-NO_2$, $-(C_1-C_8)$알콕시, $-(C_1-C_8)$할로치환된 알킬, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 포스페이트, $-(C_1-C_8)$알킬, $-(C_1-C_8)$치환 알킬, $-(C_2-C_8)$알케닐, $-(C_2-C_8)$치환 알케닐, $-(C_2-C_8)$알키닐, $-(C_2-C_8)$치환 알키닐, $-(C_6-C_{20})$아릴, $-(C_6-C_{20})$치환 아릴, $-(C_3-C_{20})$헤테로사이클, 및 $-(C_3-C_{20})$치환 헤테로사이클로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 함께 취해져 R^2 및 R^3은 카르보닐 (=O), 또는 3 내지 7 탄소 원자의 스피로 카르복실릭 고리를 형성하고; R^5 및 R^6은 독립적으로 H, $-(C_1-C_8)$알킬, $-(C_1-C_8)$치환 알킬, $-(C_2-C_8)$알케닐, $-(C_2-C_8)$치환 알케닐, $-(C_2-C_8)$알키닐, $-(C_2-C_8)$치환 알키닐, $-(C_6-C_{20})$아릴, $-(C_6-C_{20})$치환 아릴, $-(C_3-C_{20})$헤테로사이클, 및 $-(C_3-C_{20})$치환 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 $-(C_1-C_8)$치환 알킬, $-(C_2-C_8)$치환 알케닐, $-(C_2-C_8)$치환 알키닐, $-(C_6-C_{20})$치환 아릴, 및 $-(C_3-C_{20})$치환 헤테로사이클은 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_3^+$, $-(C_1-C_8)$알킬할라이드, 카르복실레이트, 설페이트, 설파메이트, 설포네이트, $-(C_1-C_8)$알킬설포네이트, $-(C_1-C_8)$알킬아미노, 4-디아미노피리디늄, $-(C_1-C_8)$알킬하이드록실, $-(C_1-C_8)$알킬티올, $-SO_2R^5$, $-S(=O)R^5$, $-SR^5$, $-SO_2N(R^5)_2$, $-C(=O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(=O)N(R^5)_2$, -CN, $-N_3$, $-NO_2$, $-(C_1-C_8)$알콕시, $-(C_1-C_8)$트리플루오로알킬, $-(C_1-C_8)$알킬, $-(C_3-C_{12})$카르보사이클, $-(C_6-C_{20})$아릴, $-(C_3-C_{20})$헤테로사이클, 폴리에틸렌옥시, 포스포네이트, 및 포스페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

[0421] 헤테로사이클릭 자기 희생물질을 포함하는 접합체는 세포외에서 안정하거나 자기 희생 부분의 아미드 결합을 절단할 수 있는 효소가 없을 때 안정하다. 그러나 세포에 들어가거나 적절한 효소에 노출되면, 아미드 결합이 절단되어 자발적인 자기 희생 반응이 시작되어 자기 희생 부분을 캄프토테신 모이어티에 공유 결합하는 결합이 절단되어, 유도체화되지 않은 형태 또는 약리학적으로 활성인 형태의 약물을 방출시킨다.

[0422] 접합체의 자기 희생 부분은 하나 이상의 헤테로원자를 통합하여 개선된 용해도를 제공할 수 있고, 절단 속도를 향상시킬 수 있고/있거나 접합체의 응집 경향을 감소시킬 수 있다. 따라서, 헤테로사이클릭 자기 희생 링커 구축물은 어떤 경우에는 효능 증가, 독성 감소 및/또는 바람직한 약동학적 및/또는 약력학적 특성을 초래할 수 있다.

[0423] 화학식 **I 내지 III**의 T는 캄프토테신 모이어티의 락톤 고리 부분의 3차 하이드록실(-OH)로부터 유도되므로 O인 것으로 이해된다.

[0424] 이론 또는 임의의 특정 메커니즘에 의해 제한되지 않지만, 화학식 **I**, **II** 또는 **III**의 헤테로사이클릭 고리에 전자 흡인기가 존재하면 절단 속도를 조절할 수 있다.

[0425] 일 구현예에서, 자기 희생 모이어티는 Q가 N이고, U가 O 또는 S인 화학식 **I**의 기이다. 이러한 기는 접합체의 용해도를 향상시키는 비선형 구조적 특징을 갖는다. 이러한 맥락에서 R은 때때로 H, 메틸, 니트로 또는 CF_3이다. 일 구현예에서, Q는 N이고 U는 O이므로 옥사졸 고리를 형성하고 R는 H이다. 또 다른 구현예에서, Q는 N이고 U는 S이므로 R에서 Me 또는 CF_3 기로 임의로 치환된 티아졸 고리를 형성한다.

[0426] 또 다른 예시적 구현예에서, 자기 희생 모이어티는 Q가 N이고 V^1 및 V^2가 독립적으로 N 또는 CH인 화학식 **II**의 기이다. 또 다른 구현예에서, Q, V^1 및 V^2는 각각 N이다. 또 다른 구현예에서, Q 및 V^1은 N이고 V^2는 CH이다. 또 다른 구현예에서, Q 및 V^2는 N이고 V^1은 CH이다. 또 다른 구현예에서, Q 및 V^1은 둘 다 CH이고 V^2는 N이다. 또 다른 구현예에서, Q는 N이고 V^1 및 V^2는 둘 다 CH이다.

[0427] 또 다른 구현예에서, 자기 희생 부분은 Q, V^1, V^2 및 V^3가 각각 독립적으로 N 또는 CH인 화학식 **III**의 기이다. 또 다른 구현예에서 Q는 N이고 V^1, V^2 및 V^3은 각각 N이다. 또 다른 구현예에서 Q, V^1 및 V^2는 각각 CH이고 V^3은 N이다. 또 다른 구현예에서, Q, V^2 및 V^3은 각각 CH이고 V^1은 N이다. 또 다른 구현예에서, Q, V^1 및 V^3은 각각 CH이고 V^2는 N이다. 또 다른 구현예에서, Q 및 V^2는 둘 다 N이고 V^1 및 V^3은 둘 다 CH이다. 또 다른 구현예에서,

Q 및 V^2는 둘 다 CH이고, V^1 및 V^3은 둘 다 N이다. 또 다른 구현예에서, Q 및 V^3은 둘 다 N이고, V^1 및 V^2는 둘 다 CH이다.

[0428] 바람직하게는, 링커(L)는 화학식 $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$ 을 가지며, 여기서 정수 a는 1이고, 정수 b는 1이고, 정수 w는 2, 3 또는 4이고, 더욱 바람직하게는 정수 w는 2 또는 3이고; 매우 바람직한 구현예에서 정수 w는 2이고; -A-, 각각 -W- 및 -B-는 본명세서에 정의된 바와 같고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0429] 바람직하게는, 링커(L)는 다음 구조를 갖는다:

[0430] $^{*}\text{-}A_a\text{-}W_w\text{-}B_b\text{-}^{\#\#}$

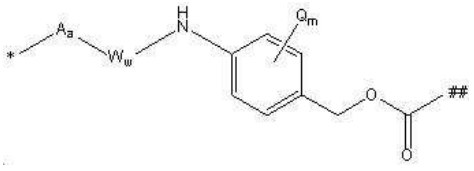
[0431] 여기서 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 a는 1이고;

[0432] -B-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제1 스페이서 단위이고; b는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 b는 1이고;

[0433] *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0434] -Ww-는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0435] 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

[0436] 

[0437] 여기서 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 a는 1이고;

[0438] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 예를 들어 w는 1 또는 2일 수 있고; 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드임);

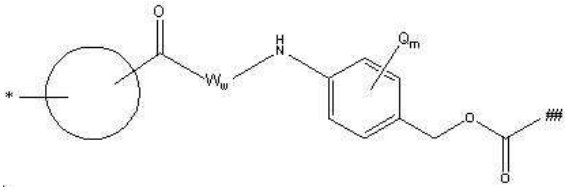
[0439] Q는 본 명세서에 정의된 바와 같고;

[0440] m은 본 명세서에 정의된 정수이고, 바람직하게는 m은 0이고;

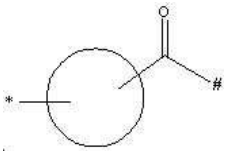
[0441] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala

또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0442] 더욱 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

[0443] 

[0444] 여기서,

[0445]  는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 아미노산 단위 -Ww-(존재하는 경우) 또는 NH 기에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0446] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드임);

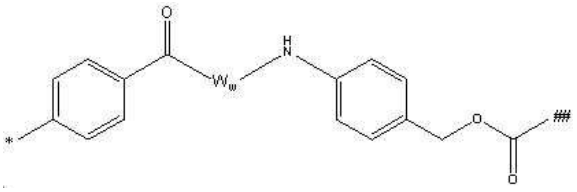
[0447] Q는 본 명세서에 정의된 바와 같고;

[0448] m은 본 명세서에 정의된 정수이고, 바람직하게는 m은 0이고;

[0449] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한

링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0450] 더욱 더 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:



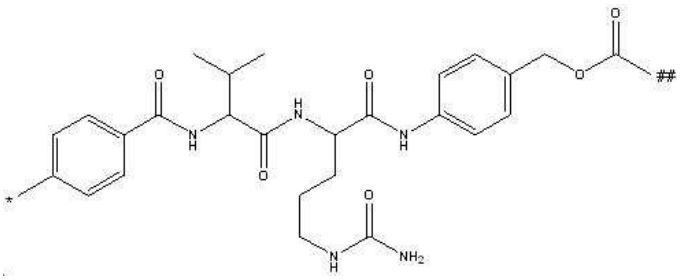
[0451]

[0452] 여기서,

[0453] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드임);

[0454] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0455] 바람직한 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

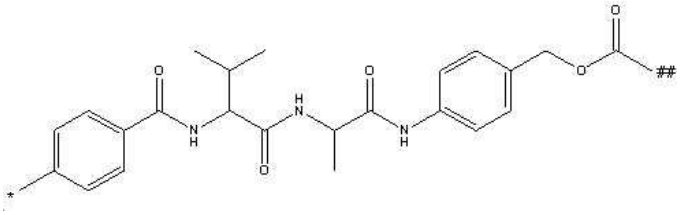


[0456]

[0457] 이는 아미노산 단위 $-W_w-$로서 디펩티드 발린-시트룰린을 포함하고;

[0458] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)과 같은 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 링커에 대한 예시적인 예이다.

[0459] 또 다른 바람직한 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

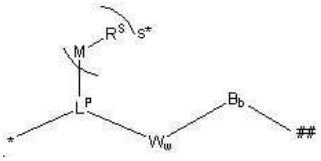


[0460]

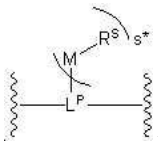
[0461] 이는 아미노산 단위 -W_w-로서 디펩티드 발린-알라닌을 포함하고;

[0462] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)과 같은 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 링커에 대한 예시적인 예이다.

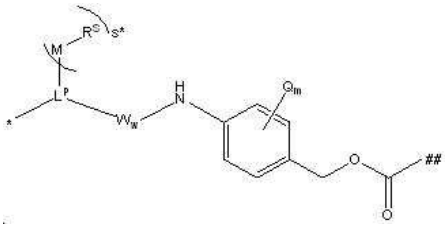
[0463] 바람직하게는, 링커(L)는 하기 화학식을 갖는다:



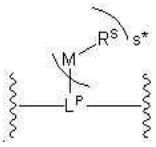
[0464]

[0465] 여기서, 정수 b는 1이고, 정수 w는 2, 3 또는 4이고, 더욱 바람직하게는 정수 w는 2 또는 3이고, 매우 바람직한 구현예에서 정수 w는 2이고; 는 본 명세서에 기재된 바와 같고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고; 각각 -W- 및 -B-는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0466] 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:



[0467]



[0468] 여기서 는 본 명세서에 기재된 바와 같고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 각각의 R^S는 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

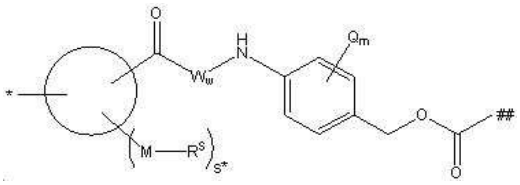
[0469] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드임);

[0470] Q는 본 명세서에 정의된 바와 같고'

[0471] m은 본 명세서에 정의된 정수이고, 바람직하게는 m은 0이고;

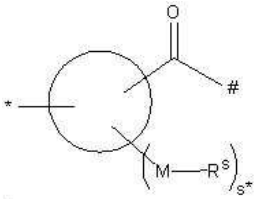
[0472] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0473] 더욱 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:



[0474]

[0475] 여기서,

[0476] 는 본 명세서에 기재된 바와 같고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 돌립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 아미노산 단위 $-W_w-$(존재하는 경우) 또는 NH 기에 대한 부착 지점을 나타내고;

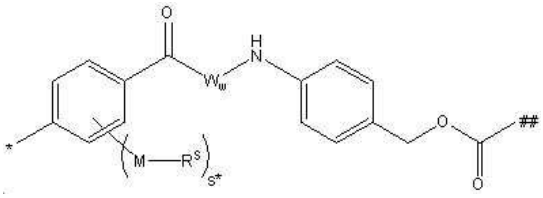
[0477] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 $-W_w-$는 디펩티드임);

[0478] Q는 본 명세서에 정의된 바와 같고;

[0479] m은 본 명세서에 정의된 정수이고, 바람직하게는 m은 0이고;

[0480] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0481] 더욱 더 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

[0482] 

[0483] 여기서,

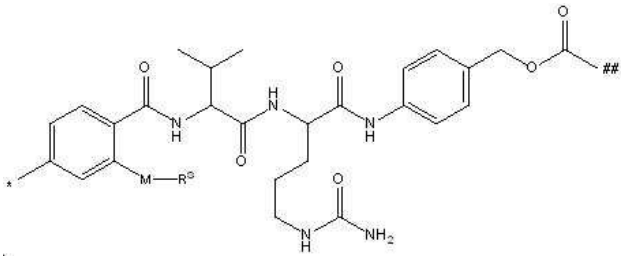
[0484] R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

[0485] $-W_w-$는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는

2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 매우 바람직하게는 구현예에서 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드임);

[0486] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0487] 바람직한 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

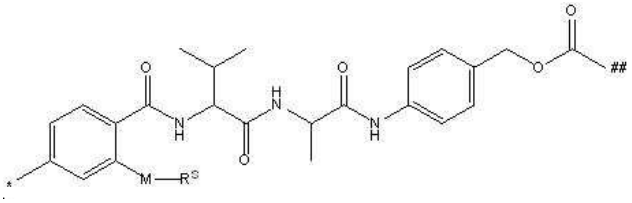
[0488] 

[0489] 이는 아미노산 단위 -W_w-로서 디펩티드 발린-시트룰린을 포함하고;

[0490] 여기서 R^S는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 M은 -O-이고;

[0491] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

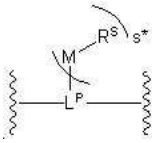
[0492] 또 다른 바람직한 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:

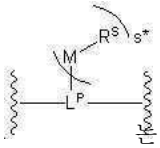
[0493] 

[0494] 이는 아미노산 단위 -W_w-로서 디펩티드 발린-알라닌을 포함하고;

[0495] 여기서 R^S는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 M은 -O-이고;

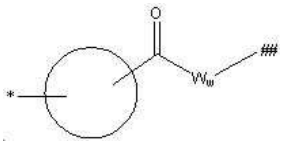
[0496] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에 따른 링커는 특히 프로테아제, 예를 들어 카텝신(예: 카텝신 B)에 의해 절단가능한 링커에 대한 예시적인 예일 수 있다.

[0497] 일부 구현예에서, 링커 L은 화학식 *-A_a-W_w-$^{\#\#}$를 갖고, 여기서 -A-는 본 명세서에 정의된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; 제2 스페이서 단위와 관련된 정수 a는 본 명세서에 정의된 바와 같고; -W_w-는 본 명세서에 정의된 바와 같은 아미노산 단위이고; 아미노산 단위 W와 관련된 정수 w는 본 명세서에 정의되어 있고; 제1 스페이서 단위(-B_b-)는 부재하고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는 정수 a는 1이다. 바람직하게는 정수 w는 2, 3 또는 4이고, 더욱 바람직하게는 정수 w는 2 또는 3이고, 더욱 더 바람직하게는 정수 w는 2이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 구조 

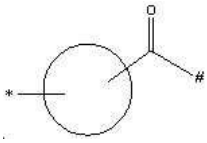
를 갖는 기 Z일 수 있으며, 

는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0498] 링커 L은 다음 구조를 가질 수 있다:

[0499] 

[0500] 여기서

[0501] 

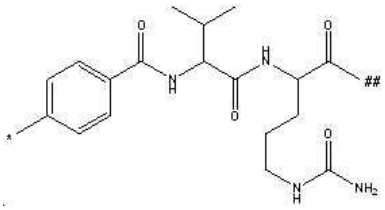
는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 아미노산 단위 -W_w-에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0502] -W_w-는 본 명세서에 기재된 아미노산 단위이고; w는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 w는 2, 3 또는 4(즉, 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드임), 더 바람직하게는 w는 2 또는 3(즉, 더 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드 또는 트리펩티드임)이고, 더욱더 바람직하게는 w는 2이고(즉, 더욱 바람직하게는 -W_w-는 디펩티드임);

[0503] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 -W_w-는 발린-시트룰린(즉, Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA), 알라닌-알라닌(예: Ala-Ala 또는 AA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로

부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC), 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA) 및 페닐알라닌-리신(예: Phe-Lys 또는 FK)으로 이루어진 군으로부터 선택된 디펩티드이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC) 또는 발린-알라닌(예: Val-Ala 또는 VA)이다. 더욱 더 바람직하게는, 이러한 구현예에서 아미노산 단위는 발린-시트룰린(예: Val-Cit 또는 VC)이다. 대안적으로, 이러한 구현예에서, 아미노산 단위 $-W_w-$는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ), 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ) 및 트레오닌-트레오닌(예: Thr-Thr 또는 TT)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(예: Val-Gln 또는 VQ), 류신-글루타민(예: Leu-Gln 또는 LQ) 및 페닐알라닌-글루타민(예: Phe-Gln 또는 FQ)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디펩티드일 수 있다. 이러한 구현예에서, 아미노산 단위는 발린-글루타민(즉, Val-Gln 또는 VQ) 또는 류신-글루타민(즉, Leu-Gln 또는 LQ)일 수 있다.

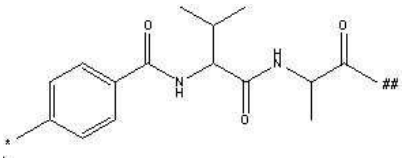
[0504] 일부 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 가질 수 있다:

[0505] 

[0506] 이는 아미노산 단위 $-W_w-$로서 디펩티드 발린-시트룰린을 포함하고;

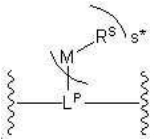
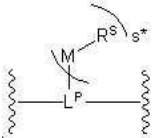
[0507] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0508] 일부 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 가질 수 있다:

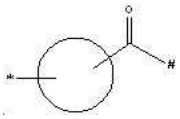
[0509] 

[0510] 이는 아미노산 단위 $-W_w-$로서 디펩티드 발린-알라닌을 포함하고;

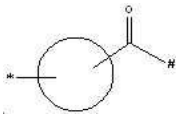
[0511] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0512] 일부 구현예에서, 링커(-L-)는 화학식 $^{*}-A_a-^{\#\#}$를 갖고, 여기서 $-A_a-$는 본 명세서에 정의된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; 제2 스페이서 단위와 관련된 정수 a는 1이고; $-W_w-$는 부재하고; 제1 스페이터 단위(-B-)는 부재하고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예 중 어느 하나에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 구조 를 갖는 기 Z일 수 있으며, 는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

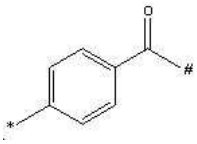
[0513] 링커(-L-)는 하기 구조를 가질 수 있다:

[0514] 

[0515] 여기서,

[0516]  는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0517] 일부 구현예에서, 링커 L은 하기 구조를 가질 수 있다:

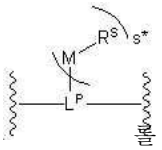
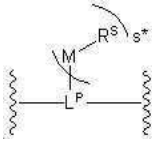
[0518] 

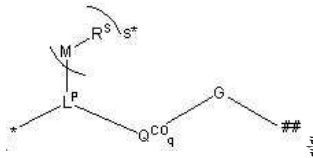
[0519] 여기서, *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0520] *링커* *-A_a-$Q^{CO}{}_q$-G-$^{\#\#}$

[0521] 일부 구현예에서, 링커 L은 구조 *-A_a-$Q^{CO}{}_q$-G-$^{\#\#}$를 갖고, 여기서 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 상기 기재된 바와 같이 0 또는 1이고; 각각의 -Q^{CO}-는 독립적으로 연결기 단위이고; q는 0 또는 1이고; -G-는 당 모이어티를 포함하는 제1 스페이서 단위이고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 예를 들어 당 모이어티, 예를 들어 링커 글루쿠론산 모이어티를 포함하는 링커는 예를 들어 문헌[Jeffrey et al., *"Development and Properties of beta-Glucuronide Linkers for Monoclonal Antibody-Drug Conjugates"*, Bioconjugate Chem. 2006, 17, 831-840, doi: 10.1021/bc0600214; WO 2019/236954; and WO 2015/057699]에 기재되어 있다.

[0522] 링커 *-A_a-$Q^{CO}{}_q$-G-$^{\#\#}$에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우 본 명세서에 기재된 바와 같이 임의의 제2 스페이서 단위일 수 있다. 구조 *-A_a-$Q^{CO}{}_q$-G-$^{\#\#}$를 갖는 링커에서, 제2 스페이서 단위 A는 Y를 연결기 단위 Q^{CO}(존재하는 경우) 또는 당 모이어티를 포함하는 제1 스페이서 단위와 연결하는 역할을 한다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 Y를 연결기 단위(Q^{CO})에 연결할 수 있는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 대안적으로, 제2 스페이서 단위(-A-)는 연결기 단위(Q^{CO})가 존재하지 않는 경우, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 Y를 연결할 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 Y는 제2 스페이서 단위(-A-)에 결합된다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 연결기 단위(-Q^{CO}-)의 존재 여부에 따라 연결기 단위(-Q^{CO}-) 또는 당 모이어티(-G-)를 갖는 제1 스페이서 단위에 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함하거나 이 작용기이다. 바람직하게는, 연결 단위(-Q^{CO}-) 또는 당 모이어티(-G-)를 갖는 제1 스페이서 단위에 결합을 형성할 수 있는 작용기는 예를 들어  또는 -C(O)-로 표시되는 카르보닐기이다. 제2 스페이서 단위와 관련된 정수 a는 0 또는 1일 수 있다. 바람직하게는, 정수 a는 1이다. 대안적으로, 다른 구현예에서 제2 스페이서 단위는 존재하지 않는다(a = 0).

[0523] 링커 *-A_a-$Q^{CO}{}_q$-G-$^{\#\#}$에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우 본 명세서에 기재된 바와 같이 임의의 제2 스페이서 단위일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우 구조  를 갖는 기 Z일 수 있으며, 여기서  는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 따라서, 일부 구현예에서, 링커(L)

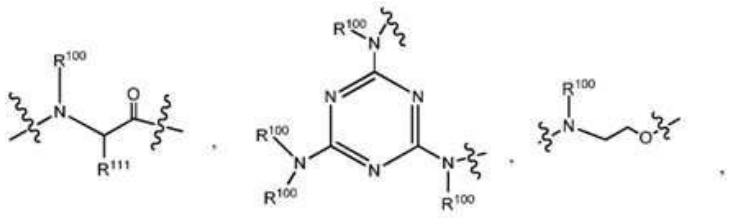


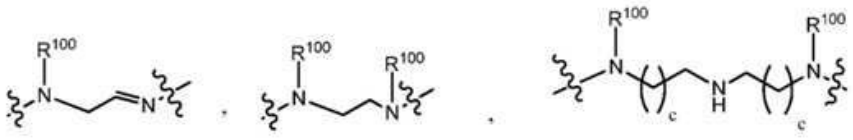
는 구조 를 가질 수 있으며, 여기서 L^P, R^S, s^*, M, Q^{CO}, q, 및 G는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

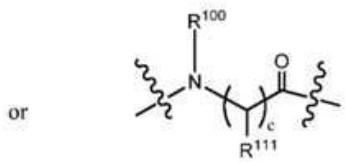
[0524] 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 -Y- 사이 또는 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)과 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 사이에 추가 거리를 추가하는 것이 바람직한 경우에 포함될 수 있다. 일부 구현예에서, 추가 거리는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 내의 활성화를 도울 수 있다. 따라서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 링커(-L-)의 골격을 확장한다. 이와 관련하여, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 -Y-와 공유 결합되거나, 제2 스페이서 단위 -A-가 존재하는 경우에는 한쪽 말단에 제2 스페이서 단위(-A-)과 공유 결합되며, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 다른 말단에서 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 공유 결합된다. 연결기 단위 Q^{CO} 와 관련된 정수 q는 0 또는 1일 수 있다. 바람직하게, 정수 q는 1이다. 대안적으로, 다른 구현예에서, 연결기 단위 Q^{CO} 는 부재한다(q = 0).

[0525] 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위를 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우) 또는 -Y-에 연결하는 역할을 한다. 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위를 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우) 또는 -Y-에 연결하는 역할을 하는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 연결기 단위는 예를 들어 하나 이상(예를 들어, 1 내지 10, 바람직하게는 1, 2, 3 또는 4개)의 천연 또는 비천연 아미노산, 아미노 알코올, 아미노 알데히드 및 디아미노 잔기로 구성될 수 있다. 일부 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 단일 천연 또는 비천연 아미노산, 아미노 알코올, 아미노 알데히드 또는 디아미노 잔기이다. 일부 구현예에서, 연결기 단위로 작용할 수 있는 아미노산은 베타-알라닌이다. 특히, 연결기 단위는 단일 베타-알라닌일 수 있다.

[0526] 일부 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 아래에 나타낸 화학식을 갖는다:

[0527] 

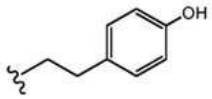




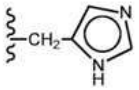
[0528]

[0529] 여기서 물결선은 제2 스페이서 단위(-A-)가 부재하는 경우 링커(-L-) 내 또는 -Y-에 대한 연결기 단위의 부착을 나타내고; R^{111}은 독립적으로 수소, 하이드록시벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, sec-부틸, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$,

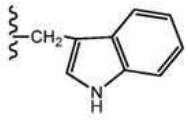
$-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸-, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸-,



,

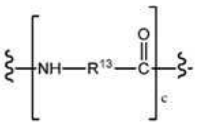


, and



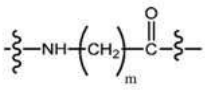
로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{100}은 독립적으로 수소 또는 $-(C_1-C_3)$알킬, 바람직하게는 수소 또는 CH_3로부터 독립적으로 선택되고; 아래첨자 c는 1 내지 10, 바람직하게는 1 내지 3에서 독립적으로 선택된 정수이다.

[0530] 바람직한 구현예에서, 연결기 단위는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 갖는 다음 구조($-Q^{CO}-$)를 갖는다.

[0531]


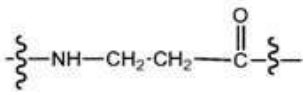
[0532] 여기서 각 경우 R^{13}은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$알킬렌-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-, -아릴렌-, $-(C_1-C_{10})$헤테로알킬렌-, $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로)-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1이다.

[0533] 더욱 바람직하게는, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 다음과 같은 구조를 갖는다:

[0534]


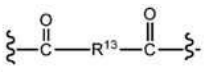
[0535] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 더욱 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다.

[0536] 더욱 더 바람직하게는, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 다음과 같은 구조를 갖는다:

[0537]


[0538] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

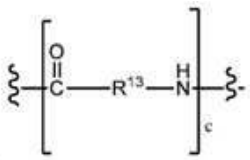
[0539] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기를 갖는 또 다른 대표적인 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 다음과 같다:

[0540]


[0541] 여기서 R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-, -아릴렌-, $-(C_1-C_{10})$헤테로알킬렌-, $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 또는 $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알

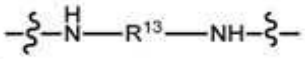
킬렌-이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌이다.

[0542] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기를 갖는 또 다른 대표적인 연결기 단위는 다음과 같다:

[0543] 

[0544] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 -(C_1-C_6)알킬렌-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-, -아릴렌-, -(C_1-C_{10})헤테로알킬렌-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 -(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 14이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌이고 아래첨자 c는 1이다.

[0545] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기를 갖는 또 다른 대표적인 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 다음과 같다:

[0546] 

[0547] 여기서 R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-, -아릴렌-, -(C_1-C_{10})헤테로알킬렌-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -C(=O)(C_1-C_{10})알킬렌- 또는 -(C_1-C_6)알킬렌-C(=O)-(C_1-C_6)알킬렌이다.

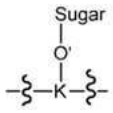
[0548] 당 모이어티(-G-)를 갖는 제1 스페이서 단위는 존재해야 하는 구조 *-A_a-Q^{CO}_q-G-$^{\#\#}$를 갖는 링커의 유일한 성분이다. 일부 구현예에서, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 캄프토테신 모이어티(-C)와 절단가능한 결합을 형성한다. 일부 구현예에서, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 존재하는 경우 연결기 단위(-Q^{CO}-)와 절단가능한 결합을 형성한다. 일부 구현예에서, 절단가능한 결합은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 내에 있지만 유리 약물의 방출을 허용한다(예를 들어 절단 후 1,6-제거 반응에 의해). 절단가능한 결합을 형성하기 위한 작용기는 예를 들어 글리코시드 결합을 형성하기 위한 당을 포함할 수 있다.

[0549] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위의 구조 및 서열은 단위가 표적 부위에 존재하는 효소의 작용에 의해 절단되도록 하는 것일 수 있다. 다른 구현예에서, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 다른 메커니즘에 의해 절단가능할 수 있다. 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 하나 또는 다수의 절단 부위를 포함할 수 있다.

[0550] 바람직하게는, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 당 절단 부위를 포함한다. 이러한 일부 구현예에서, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 산소 글리코시드 결합을 통해 자기 희생 기에 연결된 당 모이어티(Su)를 포함한다. 이러한 양태에서, 자기 희생 기는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위의 일부인 것으로 간주된다. 이와 관련하여, "자기 희생 기"는 3개의 이격된 화학적 모이어티(즉, 당 모이어티(글리코시드 결합을 통해), 캄프토테신 모이어티(-C), 및 -Q^{CO}- 단위 및/또는 -A- 단위의 유무에 따라 연결기 단위 -Q^{CO}-, 제2 스페이서 단위 -A- 또는 -Y-를 함께 공유적으로 연결할 수 있는 삼작용성 화학적 모이어티일 수 있다. 글리코시드 결합은 표적 부위에서 절단되어 약물 방출을 초래하는 자기 희생 반응 순서를 개시할 수 있는 결합일 수 있다. 특정 당 모이어티는 예를 들어 글루쿠론산, 갈락토스, 글루코스, 아라비노스, 만노스-6-포스페이트, 푸코스, 람노스, 굴로스, 알로스, 6-데옥시-글루코스, 락토스, 말토스, 셀로비오스, 겐티오비오

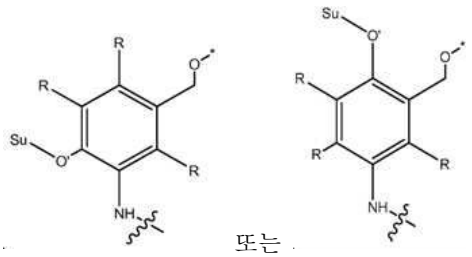
스, 말토트리오스, GlcNAc, GalNAc 및 말토헥사오스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0551] 따라서, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 글리코시드 결합(-O'-)을 통해 다음 화학식의 자기 희생 기(K)에 연결된 당 모이어티(Su)를 포함할 수 있다:

[0552] 

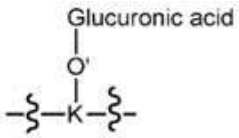
[0553] 여기서 자기 희생 기 K는 캄프토테신 모이어티와 공유 결합을 형성하고 경우에 따라 -Q^{CO}-, -A- 또는 -Y-와 공유 결합을 형성한다.

[0554] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 예를 들어 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0555] 

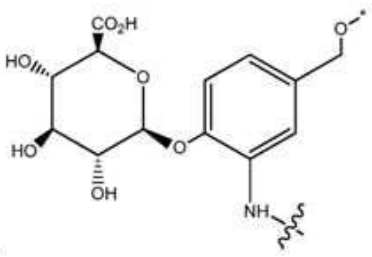
[0556] 여기서 Su는 당 모이어티이고, -O'-는 산소 글리코시드 결합을 나타내고; 각각의 R은 독립적으로 수소, 할로겐, -CN 또는 -NO_2이고; 물결선은 경우에 따라 -Q^{CO}-, -A- 또는 -Y-에 대한 부착을 나타내고, 별표는 캄프토테신 모이어티에 대한 부착을 나타낸다(직접적으로 또는 스페이서 단위를 통해 간접적으로; 스페이서 단위는 존재하는 경우 예를 들어 -(C=O)-)일 수 있다).

[0557] 일부 이러한 구현예에서, 당 절단 부위는 베타-글루쿠로니다제에 의해 인식되고 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 글루쿠로니드 단위를 포함한다. 글루쿠로니드 단위는 글리코시드 결합(-O'-)을 통해 다음 화학식의 자기 희생 기(K)에 연결된 글루쿠론산을 포함할 수 있다:

[0558] 

[0559] 여기서, 자기 희생 기 K는 캄프토테신 모이어티와 공유 결합을 형성하고(직접적으로 또는 스페이서 단위를 통해 간접적으로; 스페이서 단위는 존재하는 경우 예를 들어 -(C=O)-일 수 있음) 경우에 따라 -Q^{CO}-, -A- 또는 -Y-와 공유 결합을 형성한다.

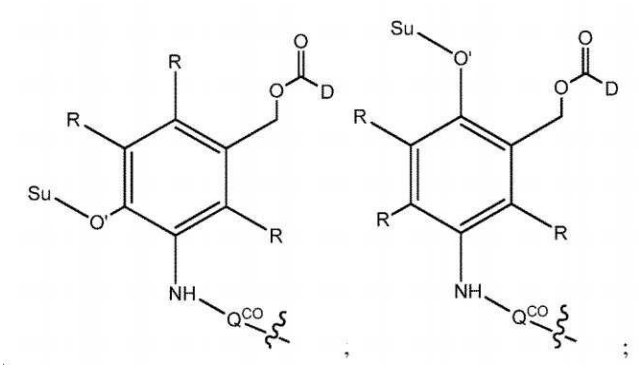
[0560] 글루쿠로니드 단위는 예를 들어 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

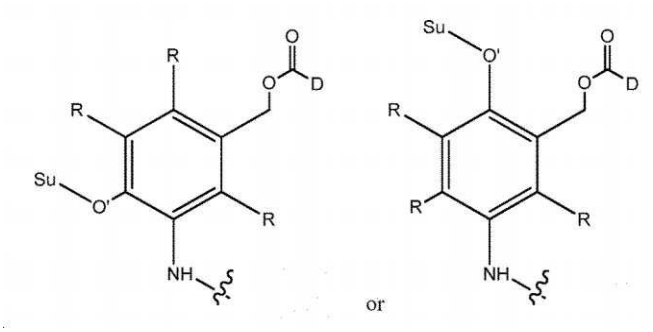
[0561] 

[0562] 여기서 물결선은 경우에 따라 -Q^{CO}-, -A- 또는 -Y-에 대한 공유 부착을 나타내고, 별표는 캄프토테신 모이어티 -C에 대한 공유 부착을 나타낸다(직접적으로 또는 스페이서 단위를 통해 간접적으로; 스페이서 단위는 존재하는 경우 예를 들어 -(C=O)-일 수 있음).

[0563] 일부 구현예에서 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 당 절단 부위 및 -S-C를 포함하며, 즉, 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위와 캄프토테신 모이어티(하기 화학식에서, 캄프토테신 모이어티는

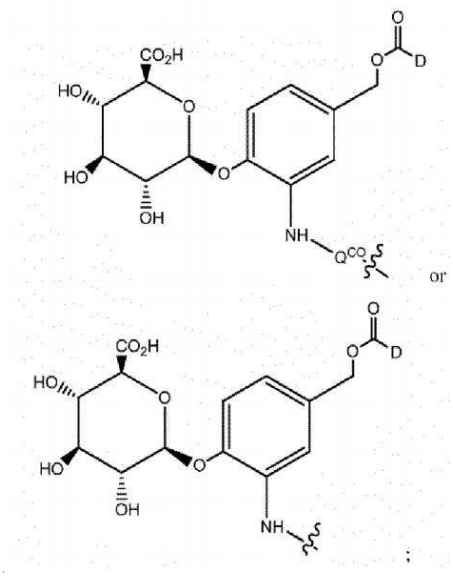
"D"로 표시됨)의 조합은 하기 화학식으로 표시된다.

[0564] 

[0565] 

[0566] 여기서 Su는 당 모이어티이고, D는 캄프토테신 모이어티이고, -O'-는 산소 글리코시드 결합을 나타내고; 각각의 R은 각각 독립적으로 수소 또는 할로겐, -CN, $-NO_2$ 또는 기타 전자 흡인기이고, -QCO-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 연결기 단위이고; 여기서 물결 모양 결합은 경우에 따라 -A- 또는 -Y-에 대한 공유 부착을 나타낸다.

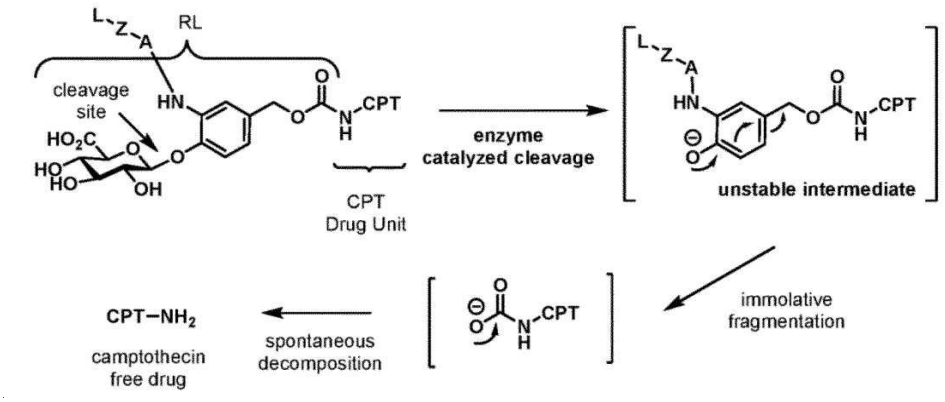
[0567] 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위가 글루쿠로니드 단위를 포함하는 경우 -S-C, 즉 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위와 캄프토테신 모이어티(하기 화학식에서, 캄프토테신 모이어티는 "D"로 표시됨)의 조합은, 예를 들어 하기 화학식으로 표시될 수 있다:

[0568] 

[0569] 여기서 물결 모양 결합은 경우에 따라 -A- 또는 -Y-에 대한 공유 부착을 나타내고; D는 캄프토테신 모이어티이고; $-Q^{CO}-$는 본 명세서에 기재된 바와 같은 연결기 단위이다.

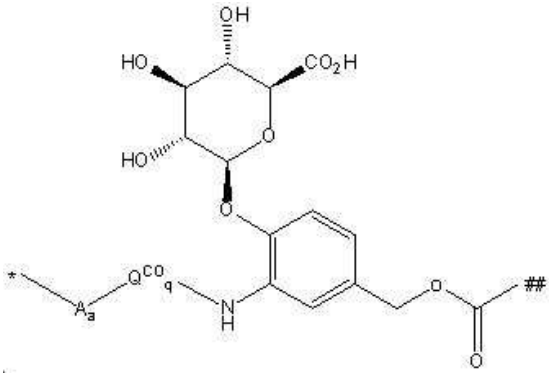
[0570] 이론에 구애됨이 없이, 반응식 1a는 유리 약물로부터의 아민 치환체의 질소 원자를 통해 글루쿠로나이드 단위를 포함하는 방출 가능한 링커에 부착된 캄프토테신 약물 단위의 유리 약물 방출 메커니즘을 도시한다.

Scheme 1a



[0571]

[0572] 바람직한 구현예에서, 링커(L)는 다음 구조를 갖는다:



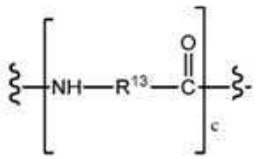
[0573]

[0574] 여기서

[0575] -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 a는 1이고;

[0576] $-Q^{CO}-$는 본 명세서에 기재된 바와 같은 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

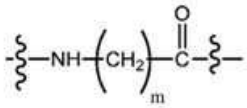
[0577] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:



[0578]

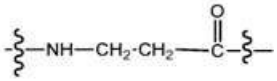
[0579] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$알킬렌-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-, -아릴렌-, $-(C_1-C_{10})$헤테로알킬렌-, $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은

-(C_1-C_6)알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:



[0580]

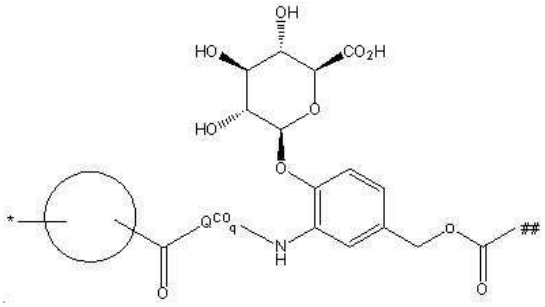
[0581] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:



[0582]

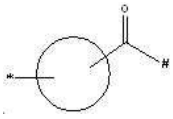
[0583] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0584] 더욱 바람직하게는, 링커(L)는 하기 구조를 갖는다:



[0585]

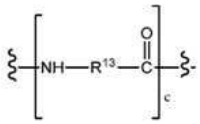
[0586] 여기서



[0587] 는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 연결기 단위(-Q^{CO}-)(존재하는 경우) 또는 NH 기에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0588] -Q^{CO}-는 본 명세서에 정의된 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

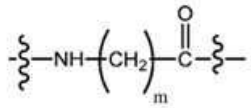
[0589] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:



[0590]

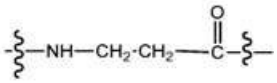
[0591] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 -(C_1-C_6)알킬렌-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-, -아릴렌-, -(C_1-C_{10})헤테로알킬렌-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 -(C_3-C_8)헤테

로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌이고 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:



[0592]

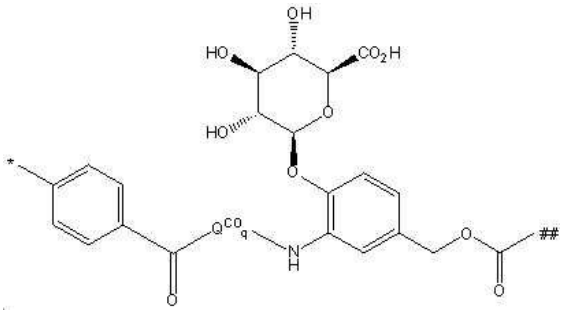
[0593] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:



[0594]

[0595] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0596] 더욱 더 바람직하게는, 링커(L)는 하기 구조를 갖는다:

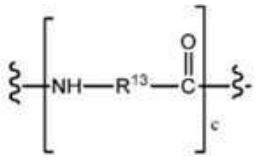


[0597]

[0598] 여기서

[0599] Q^{CO}는 본 명세서에 정의된 바와 같은 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

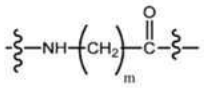
[0600] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:



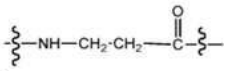
[0601]

[0602] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 -(C_1-C_6)알킬렌-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-, -아릴렌-, -(C_1-C_{10})헤테로알킬렌-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 -(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부

구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:

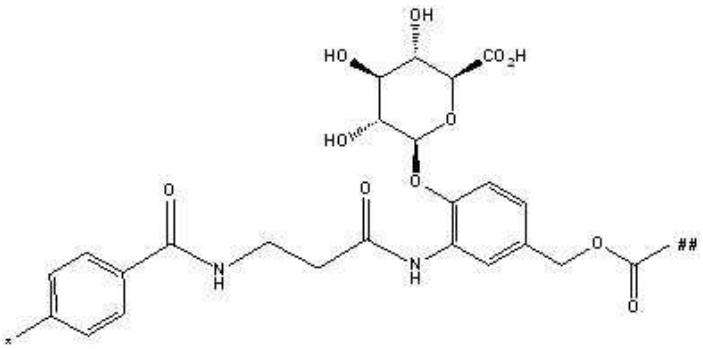
[0603] 

[0604] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:

[0605] 

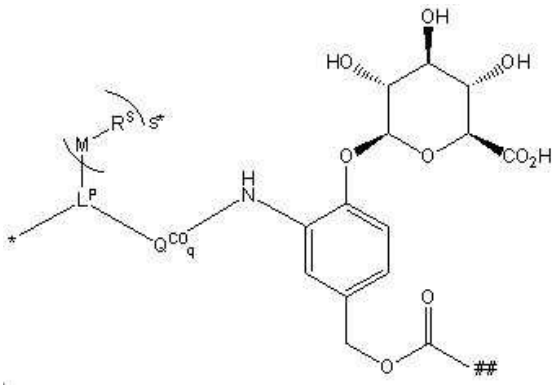
[0606] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위($-A_a-$)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0607] 더욱 더 바람직하게는, 링커(L)는 하기 구조를 가질 수 있다:

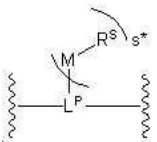
[0608] 

[0609] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0610] 바람직한 구현예에서, 링커 L은 하기 구조를 갖는다:

[0611] 

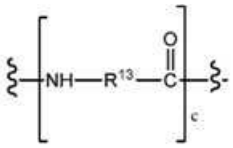
[0612] 여기서

[0613] 는 본 명세서에 기재된 바와 같고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글

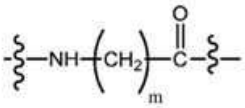
리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

[0614] $-Q^{CO}-$는 본 명세서에 기재된 바와 같은 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

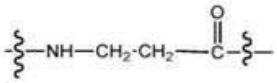
[0615] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:

[0616] 

[0617] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$알킬렌-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-, -아릴렌-, $-(C_1-C_{10})$헤테로알킬렌-, $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:

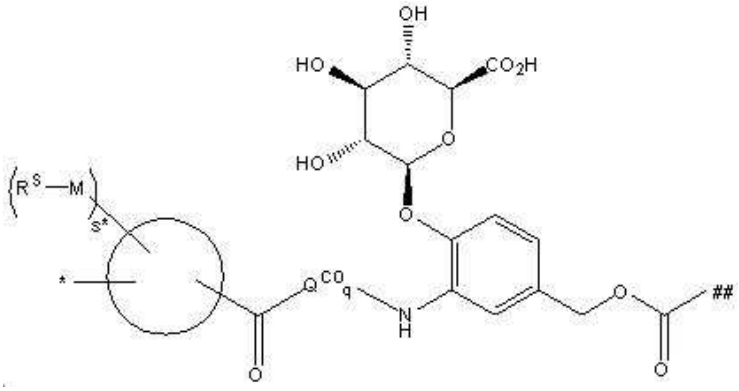
[0618] 

[0619] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:

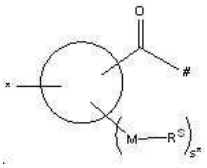
[0620] 

[0621] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위($-A_a-$)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0622] 더욱 바람직하게는, 링커(L)는 다음 구조를 갖는다:

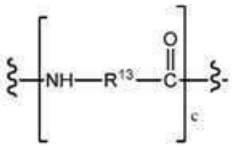
[0623] 

[0624] 여기서

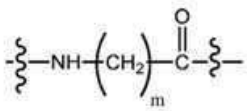
[0625]  는 본 명세서에 저의된 바와 같고; R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; #은 연결기 단위($-Q^{CO}-$)(존재하는 경우) 또는 NH 기에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0626] $-Q^{CO}-$는 본 명세서에 정의된 바와 같은 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

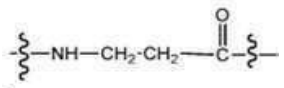
[0627] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:

[0628] 

[0629] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 $-(C_1-C_6)$알킬렌-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-, -아릴렌-, $-(C_1-C_{10})$헤테로알킬렌-, $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, $-(C_3-C_8)$카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, $-(C_1-C_{10})$알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 $-(C_3-C_8)$헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은 $-(C_1-C_6)$알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위($-Q^{CO}-$)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:

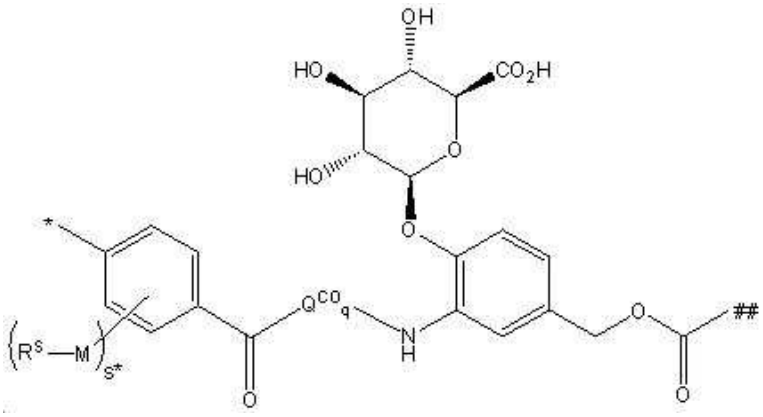
[0630] 

[0631] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:

[0632] 

[0633] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0634] 더욱 바람직하게는, 링커(L)는 다음 구조를 갖는다:

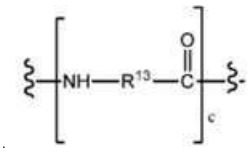
[0635] 

[0636] 여기서,

[0637] R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

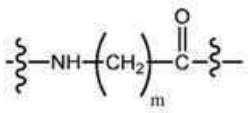
[0638] Q^{CO}는 본 명세서에 기재된 바와 같은 연결기 단위이고; q는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고, 바람직하게는 q는 1이고;

[0639] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이러한 구현예에서, 연결기 단위(Q^{CO})는 존재하는 경우 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 부착하기 위한 카르보닐기 및 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우)에 부착하기 위한 NH 기를 가질 수 있으며, 다음과 같을 수 있다:

[0640] 

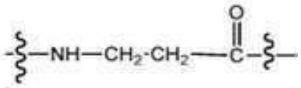
[0641] 여기서 각 경우에, R^{13}은 독립적으로 -(C_1-C_6)알킬렌-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-, -아릴렌-, -(C_1-C_{10})헤테로알킬렌-, -(C_3-C_8)헤테로사이클로-, -(C_1-C_{10})알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)카르보사이클로-, -(C_3-C_8)카르보사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-, -(C_1-C_{10})알킬렌-(C_3-C_8)헤테로사이클로-, 및 -(C_3-C_8)헤테로사이클로-(C_1-C_{10})알킬렌-으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 일부 구현예에서, R^{13}은 -(C_1-C_6)알킬렌이고 아래첨자 c는 1 내지 4 범위의 정수이다. 바람직한 구현예에서, R^{13}은

-(C_1-C_6)알킬렌이고 c는 1이다. 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 가질 수 있다:



[0642]

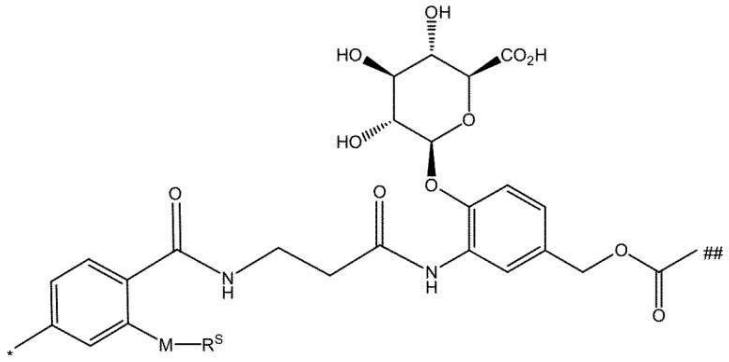
[0643] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타내고; m은 1 내지 6, 바람직하게는 2 내지 6, 보다 바람직하게는 2 내지 4 범위의 정수이다. 더욱 바람직하게는, 이러한 구현예에서, 연결기 단위(-Q^{CO}-)는 존재하는 경우 하기 구조를 갖는다:



[0644]

[0645] 여기서 질소에 인접한 물결선은 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 공유 부착을 나타내고, 카르보닐에 인접한 물결선은 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 기에 대한 공유 부착을 나타낸다.

[0646] 더욱 더 바람직하게는, 링커(L)는 다음 구조를 갖는다:



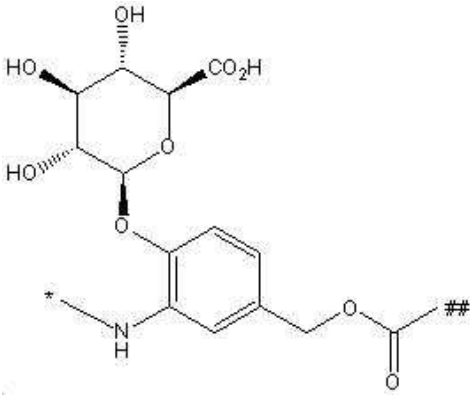
[0647]

[0648] 여기서,

[0649] R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고; M은 각각 독립적으로 본 명세서에 기재된 바와 같고, 바람직하게는 각각의 M은 -O-이고; s^*는 본 명세서에 기재된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

[0650] *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

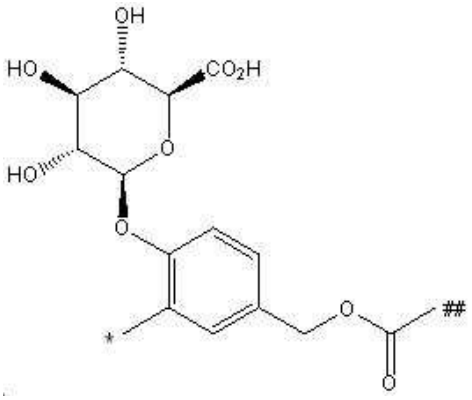
[0651] 또한 바람직하게는, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:



[0652]

[0653] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0654] 일 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 갖는다:



[0655]

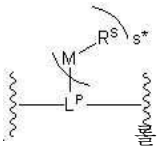
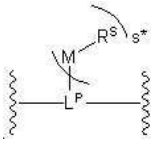
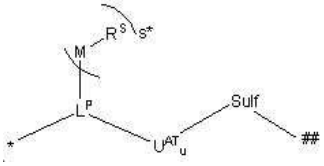
[0656] 여기서 *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 이 구현예에서, Y는 본 명세서에 정의된 바와 같을 수 있고; 바람직하게는 Y는 NH일 수 있다.

[0657] *링커* **-A_a-U^{AT}_u-Sulf-*$^{\#\#}$

[0658] 일부 구현예에서, 링커 L은 구조 *-A_a-U^{AT}_u-Sulf-$^{\#\#}$를 갖고, 여기서 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제2 스페이서 단위이고; a는 0 또는 1이고; 각각의 -U^{AT}_u-는 독립적으로 연결기 단위이고; u는 0 또는 1이고; -Sulf-는 설파타제-절단가능 모이어티를 포함하는 제1 스페이서 단위이고; *는 Y에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다. 설파타제-절단가능 링커에 대해서는, 문헌[Bargh et al., *"Sulfatase-cleavable linkers for antibody-drug conjugates"*, Chemical Science, 2020, 11, 2375-2380, doi: 10.1039/c9sc06410a]을 참조한다.

[0659] 구조 *-A_a-U^{AT}_u-Sulf-$^{\#\#}$를 갖는 링커에서, 제2 스페이서 단위(-A-)는 존재하는 경우 Y를 부착 단위(U^{AT})(존재하는 경우)에 연결하거나 설파타제-절단가능 모이어티를 포함하는 제1 스페이서 단위에 연결하는 역할을 한다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 Y를 부착 단위(U^{AT})에 연결할 수 있는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다. 대안적으로, 부착 단위(U^{AT})가 존재하지 않는 경우, 제2 스페이서 단위(-A-)는 설파타제-절단가능 모이어티(-Sulf-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 Y를 연결할 수 있다. 이와 관련하여, 본 명세서에서 기재된 바와 같이 Y는 제2 스페이서 단위(-A-)에 결합된다. 제2 스페이서 단위(-A-)는 부착 단위(-U^{AT}-)의 존재 여부에 따라, 부착 단위(-U^{AT}-) 또는 설파타제-절단가능 모이어티를 갖는 제1 스페이서 단위(-Sulf-)에 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함하거나 작용기이다. 바람직하게는, 부착 단위(-U^{AT}-) 또는 설파타제-절단가능 모이어티(-Sulf-)를 포함하는

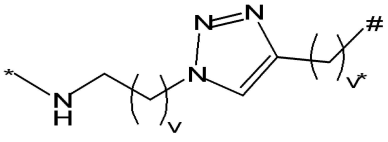
제1 스페이서 단위에 결합을 형성할 수 있는 작용기는 예를 들어  또는 -C(O)- 로 표시되는 카르보닐기이다. 제2 스페이서 단위와 관련된 정수 a는 0 또는 1일 수 있다. 바람직하게는, 정수 a는 1이다. 대안적으로, 다른 구현예에서 제2 스페이서 단위는 존재하지 않는다(a = 0).

[0660] 링커 *-A_a-U^{AT}_u-Sulf-$^{\#\#}$에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 제2 스페이서 단위일 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 스페이서 단위 -A-는 존재하는 경우 구조  를 갖는 기 Z일 수 있으며, 여기서  는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 따라서, 일부 구현예에서, 링커(L)는 구조  를 가질 수 있으며, 여기서 L^P, R^S, s^*, M, U^{AT}, u, 및 Sulf는 본 명세서에 정의된 바와 같고; *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0661] 부착 단위(-U^{AT}-)는 -Y- 또는 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)와 설파타제 절단가능 모이어티(-Sulf-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 사이에 추가 거리를 추가하는 것이 바람직한 경우에 포함될 수 있다. 따라서 부착 단위(-U^{AT}-)가 존재하는 경우 링커(-L-)의 골격을 확장한다. 이와 관련하여, 부착 단위(-U^{AT}-)는 -Y-와 공유 결합될 수 있고, 제2 스페이서 단위 -A-가 존재하는 경우에는 한쪽 말단에서 제2 스페이서 단위(-A-)과 공유 결합될 수 있으며, 부착 단위(-U^{AT}-)는 다른 말단에 설파타제 절단가능 기(-Sulf-)를 포함하는 제1 스페이서 단위에 공유 결합된다.

[0662] 부착 단위(-U^{AT}-)는 설파타제-절단가능 모이어티(-Sulf-)를 포함하는 제1 스페이서 단위를 제2 스페이서 단위(-A-)(존재하는 경우), 또는 -Y-에 부착하는 역할을 하는 임의의 화학 기 또는 모이어티일 수 있다.

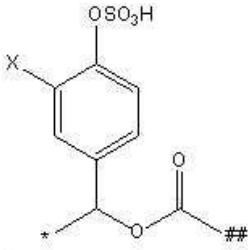
[0663] 일부 구현예에서, 부착 단위(U^{AT})는 아래에 표시된 화학식을 갖는다:

[0664]  ....;

[0665] 여기서 v는 1 내지 6 범위의 정수이고; 바람직하게는 v는 1 또는 2이고; 더욱 바람직하게는 v는 2이고; v^*는 1 내지 6 범위의 정수이고; 바람직하게는 v^*는 1 또는 2이고; 더욱 바람직하게는 v^*는 1이고;

[0666] 여기서 *는 존재하는 경우 제2 스페이서 단위(-A-)에 대한 부착 지점을 나타내고, #은 설파타제 절단가능 모이어티(Sulf)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

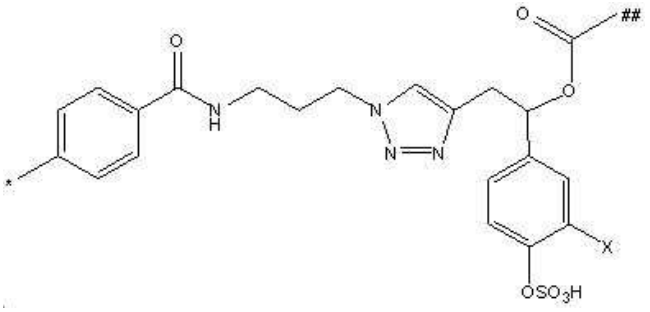
[0667] 바람직하게는, 설파타제 절단가능 모이어티(Sulf)를 포함하는 제1 스페이서 단위는 아래에 표시된 화학식을 갖는다:



[0668]

[0669] 여기서 X는 수소(H) 또는 전자 흡인기, 예를 들어 NO_2이고; *는 부착 단위(U^{AT})에 대한 부착 지점(존재하는 경우) 또는 (-A-)(존재하는 경우)를 나타내고; #은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0670] 일부 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 가질 수 있다:

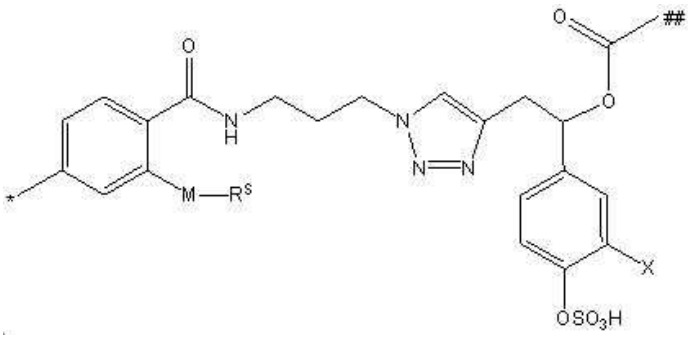


[0671]

[0672] 여기서 X는 H 또는 NO_2이고;

[0673] *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0674] 일부 구현예에서, 링커 L은 다음 구조를 가질 수 있다:



[0675]

[0676] 여기서

[0677] X는 H 또는 NO_2이고;

[0678] R^S는 본 명세서에 정의된 바와 같은 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고; 바람직하게는 R^S는 본 명세서에 정의된 바와 같은 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위이고;

[0679] M은 본 명세서에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 M은 -O-이고;

[0680] *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0681] *제3 스페이서 단위*

[0682] 일부 구현예에서, 제1 스페이서 단위(-B-), 또는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위, 또는 설파타제 절단가능 모이어티(Sulf)를 포함하는 제1 스페이서 단위가 존재하는 경우, 링커(L)는 제1 스페이서 단위(-B-), 또는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위(-B-), 또는 설파타제 절단가능 모이어티(Sulf)를 포함하는 제1 스페이서 단위와, 캄프토테신 모이어티(-C) 사이에 배열된 임의의 제3 스페이서 단위(-E-)를 포함할 수 있다. 제3 스페이서 단위는 제1 스페이서 단위(-B-), 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 또는

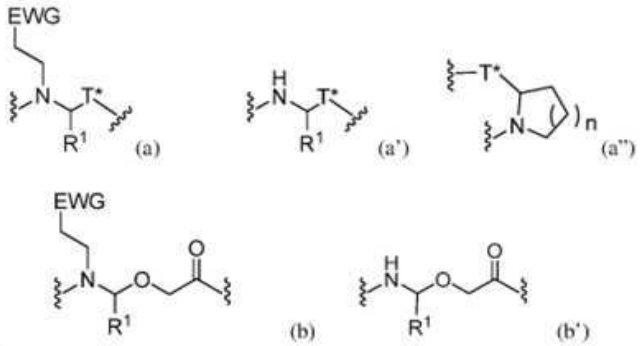
설파타제-절단가능 잔기(Sulf)를 포함하는 제1 스페이서 단위의 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착을 촉진할 수 있는 작용기일 수 있거나, 또는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위, 또는 설파타제 절단가능 모이어티를 포함하는 제1 스페이서 단위의 부착을 촉진할 수 있는 작용기일 수 있거나, 또는 접합체의 나머지 부분으로부터 캄프토테신 모이어티(-C)의 방출을 촉진할 수 있는 추가적인 구조적 구성 요소를 제공할 수 있다. 적합한 제3 스페이서 단위는 예를 들어 WO 2019/236954호에 기재되어 있다.

[0683] 일부 구현예에서, 제3 스페이서 단위(-E-)는 제1 스페이서 단위(-B-) 및 캄프토테신 모이어티(-C)에 결합된다. 따라서, 링커(-L-)는 구조 *-A_a-W_w-B_b-E-$^{\#\#}$를 가질 수 있으며, 여기서 -E-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제3 스페이서 단위이고; -A-, a, -W-, w, 및 -B-는, 특히 구조 *-A_a-W_w-B_b-E-$^{\#\#}$를 갖는 링커(L)와 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같으며, *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0684] 다른 구현예에서, 제3 스페이서 단위(-E-)는 당 모이어티(-G-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 및 캄프토테신 모이어티(-C-)에 결합된다. 따라서, 링커(-L-)는 구조 *-A_a-Q^{CO}_q-G-E-$^{\#\#}$ 를 가질 수 있으며, 여기서 -E-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제3 스페이서 단위이고; -A-, a, -Q^{CO}-, q, 및 G는 특히 구조 *-A_a-Q^{CO}_q-G-$^{\#\#}$ 를 갖는 링커(L)와 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같으며, *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

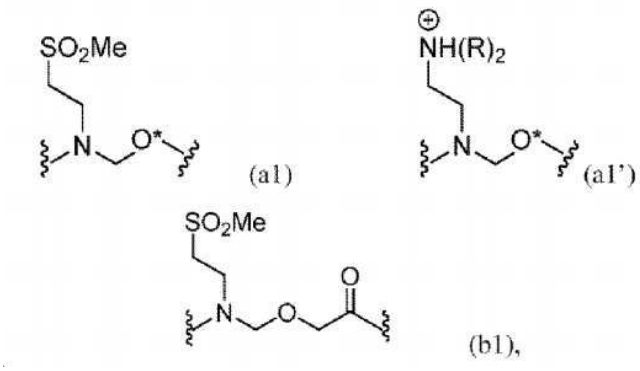
[0685] 다른 구현예에서, 제3 스페이서 단위(-E-)는 설파타제 절단가능 모이어티(-Sulf-)를 포함하는 제1 스페이서 단위 및 캄프토테신 모이어티(-C-)에 결합된다. 따라서, 링커(-L-)는 구조 *-A_a-U^{AT}_u-Sulf-E-$^{\#\#}$ 를 가질 수 있으며, 여기서 -E-는 본 명세서에 기재된 바와 같은 제3 스페이서 단위이고; -A-, a, -U^{AT}-, u, 및 Sulf는 특히 구조 *-A_a-U^{AT}_u-Sulf-$^{\#\#}$ 를 갖는 링커(L)와 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같으며, *는 -Y-에 대한 부착 지점을 나타내고; ##은 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0686] 일부 구현예에서, 예시적인 제3 스페이서 단위 -E-는 하기 화학식으로 표시된다:

[0687] 

[0688] 여기서 EWG는 전자를 흡인기를 나타내고, R^1은 -H 또는 (C_1-C_4)알킬이고, 아래첨자 n은 1 또는 2이다. 일부 구현예에서, EWG는 -CN, -NO_2, -CX_3, -X, C(=O)OR', -C(=O)N(R')$_2$, -C(=O)R', -C(=O)X, -S(=O)$_2$R', -S(=O)$_2$OR', -S(=O)$_2$NHR', -S(=O)$_2$N(R')$_2$, -P(=O)(OR')$_2$, -P(=O)(CH_3)NHR', -NO, -N(R')$_3^+$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, X는 -F, -Br, -Cl, 또는 -I이고, R' 는 독립적으로 수소 및 (C_1-C_6)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 화학식 (a), (a'), (a"), (b) 및 (b') 각각에서 질소 원자에 인접한 물결선은 제1 스페이서 단위(-B-)에 대한 공유 부착 지점이고, 화학식 (b) 및 화학식 (b')의 카보닐 탄소 원자에 인접한 물결선은 캄프토테신 모이어티(-C)의 하이드록실 또는 1차 또는 2차 아민의 헤테로원자에 대한 공유 부착 지점이고; 화학식 (a), 화학식 (a') 및 화학식 (a")는 T*가 캄프토테신 모이어티(-C)의 하이드록실 또는 1차 또는 2차 아민 작용기로부터의 헤테로원자인 예시적인 단위를 나타내고; T*에 인접한 물결선은 캄프토테신 모이어티의 나머지 부분에 대한 공유 부착 지점이다. 이들 구현예에서, 제3 스페이서 단위 -E-는 유리 약물로서 캄프토테신 모이어티의 방출을 촉진할 수 있다.

[0689] 또 다른 구현예에서, 제3 스페이서 단위는 하기 화학식으로 표시된다:

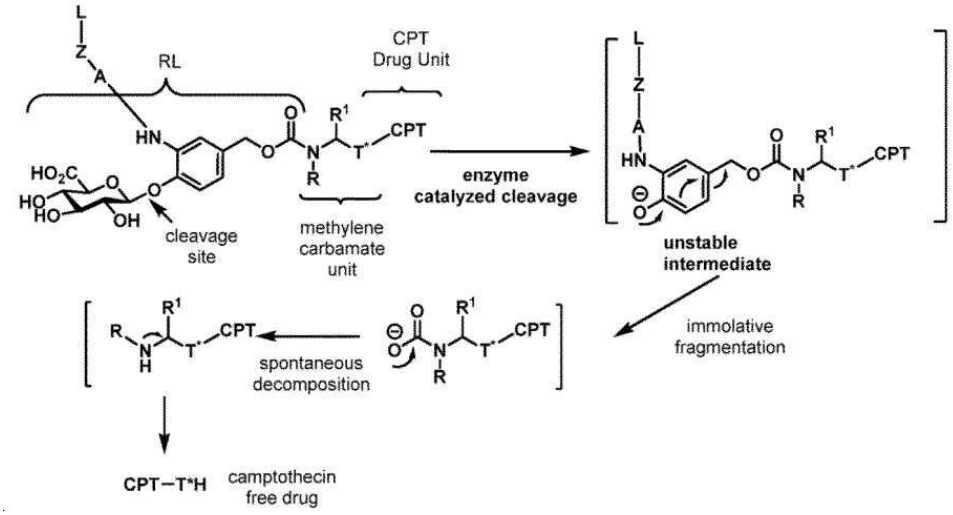


[0690]

[0691] 여기서 각각의 R이 독립적으로 -H 또는 (C_1-C_4)알킬인 화학식 (a1) 및 화학식 (a1')은 O^*가 캄프토테신 모이어티(-C)의 하이드록실 치환기로부터의 산소 원자인 단위를 나타내고; 화학식 (a1), 화학식 (a1') 및 화학식 (b1)의 물결선은 각각 화학식 (a), (a') 및 (b)의 이전 의미를 유지한다. 화학식 (a1')에서 $-CH_2CH_2N^+(R)_2$ 모이어티는 양성자화된 형태의 예시적인 기본 단위를 나타낸다.

[0692] 이론에 얽매이지 않고, 반응식 1b는 자기 희생 모이어티를 갖는 접합체에서 메틸렌 카바메이트 단위에 부착된 캄프토테신 모이어티로부터의 유리 약물 방출 메커니즘을 묘사한다. 그 반응식에서, T^*는 메틸렌 카바메이트 단위에 통합된 캄프토테신 모이어티의 하이드록실 또는 1차 또는 2차 아민의 헤테로원자이다.

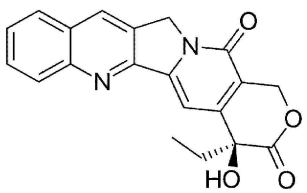
Scheme 1b



[0693]

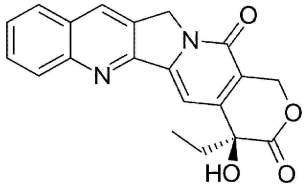
[0694] **캄프토테신 모이어티 (-C)**

[0695] "캄프토테신 모이어티"라는 용어는 캄프토테신 자체 및 캄프토테신의 유사체를 포함한다. 캄프토테신은 국소이성화효소 독으로, 1966년 M. E. Wall과 M. C. Wani가 항암제용 천연물의 체계적인 스크리닝에서 발견했다. 캄프토테신은 한의학에서 암 치료제로 사용되는 중국 원산 나무인 *Camptotheca acuminata*(Camptotheca, 해피트리)의 껍질과 줄기에서 분리되었다. 캄프토테신은 다음과 같은 구조를 가진다:



[0696]

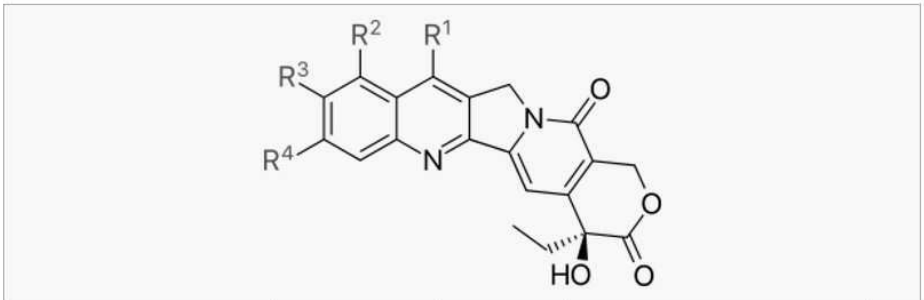
[0697] "캄프토테신 모이어티"라는 용어는 또한 캄프토테신 유사체를 포함한다. 이와 관련하여, "캄프토테신 모이어티"라는 용어는 캄프토테신의 구조를 포함하고 임의로 치환될 수 있는 임의의 모이어티를 의미한다:

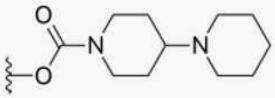
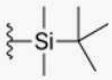


[0698]

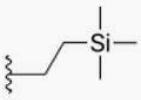
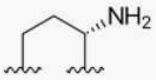
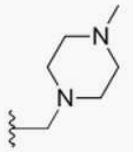
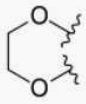
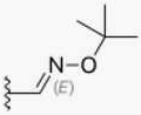
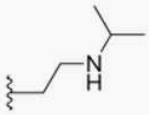
[0699] 선택적 치환체는 예시적인 비제한적 예로서 (C_1-C_{10})알킬, (C_3-C_8)카보사이클로, (C_3-C_8)헤테로사이클로, 아릴, 아미노 기, 하이드록시 기, 카보닐 기, 아미드 기, 에스테르 기, 카바메이트 기, 카보네이트 기 및/또는 실릴 기를 포함한다. 캄프토테신 모이어티는 링커 L에 대한 결합을 형성할 수 있는 하나 이상의 작용기(들)를 가질 수 있다. 당업자는 원하는 생물학적 활성을 갖는 적합한 캄프토테신 모이어티를 용이하게 선택할 것이다. 캄프토테신 유사체는 승인되었으며 오늘날 암 화학요법에 사용되며 예를 들어, 토포테칸, 이리노테칸, 벨로테칸이다.

[0700] 다음의 캄프토테신 유사체도 캄프토테신 모이어티라는 용어로 구상된다:



Analogue	R^1	R^2	R^3	R^4
Topotecan	—H		—OH	—H
Irinotecan (CPT-11)		—H		—H
Silatecan (DB-67, AR-67)		—H	—OH	—H

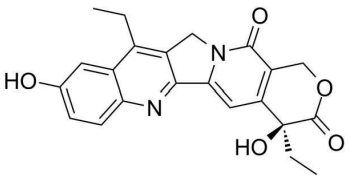
[0701]

Cositecan (BNP-1350)		—H	—H	—H
Exatecan			—CH_3	—F
Lurtotecan		—H		
Gimatecan (ST1481)		—H	—H	—H
Belotecan (CKD-602)		—H	—H	—H
Rubitecan	—H		—H	—H

[0702]

[0703] 캄프토테신 모이어티로 사용될 수 있는 추가 캄프토테신 유사체는 WO 2019/236954호 및 EP 0 495 432호에 기재되어 있다.

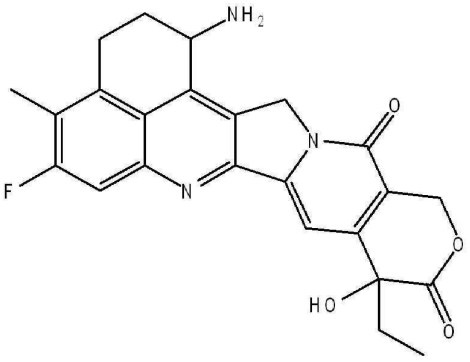
[0704] 일부 구현예에서, 캄프토테신 모이어티(C)는 엑사테칸, SN38, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 벨로테칸, 루르토테칸, 루비테칸, 실라테칸, 코시테칸 및 기마테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 캄프토테신 모이어티는 엑사테칸, SN38, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸 및 벨로테칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다. SN38의 구조는 다음과 같고:



[0705]

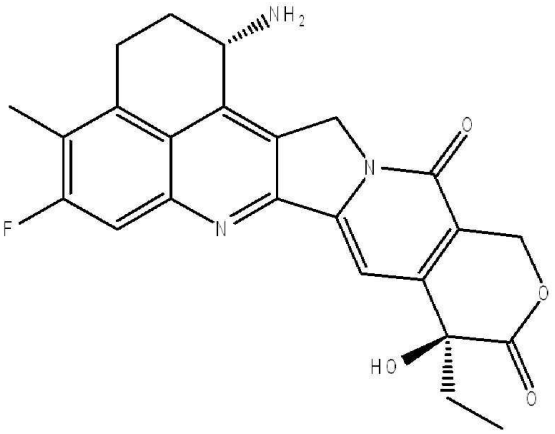
[0706] 엑사테칸, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸 및 벨로테칸의 구조는 본 명세서에 기술된 바와 같다.

[0707] 더욱 바람직하게는, 본 명세서에 기재된 구현예 중 어느 하나에서, 캄프토테신 모이어티 C는 다음 구조를 갖는 엑사테칸이다:



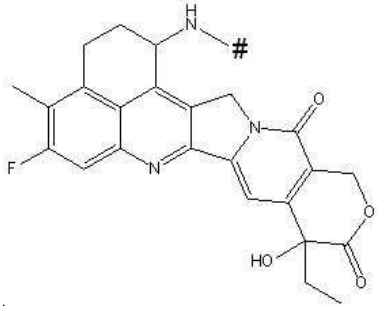
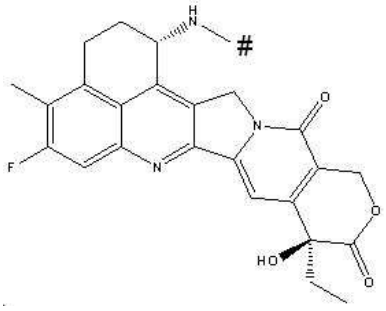
[0708]

[0709] 더욱 더 바람직하게는, 캄프토테신 모이어티는 다음 구조를 갖는 엑사테칸이다:



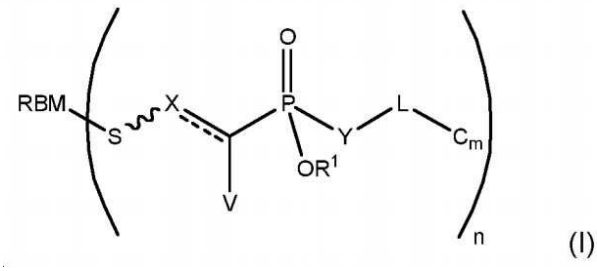
[0710]

[0711] 바람직하게는, 이들 구현예 중 어느 하나에서 엑사테칸은 아미노 기를 통해(즉, 엑사테칸의 NH_2 기를 통해) 링커 L에 결합된다. 아미노 기를 통해 링커 L에 결합된 엑사테칸은 예를 들어 다음과 같이 묘사될 수 있다:

[0712]  또는 .

[0713] 여기서 #은 링커 L에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0714] 본 발명은 하기 화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:

[0715]  (I)

[0716] 상기 식에서,

[0717] RBM는 항체이고;

[0718]  는 이중 결합이거나; 또는

[0719]  는 단일 결합이고;

[0720] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

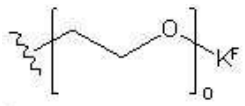
[0721] V는  가 단일 결합인 경우 H이고;

[0722] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0723] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0724] Y는 NH이고;

[0725] R^1은 하기 구조를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 단위이고;

[0726] 

[0727] 여기서,

[0728]  는 O의 위치를 나타내고;

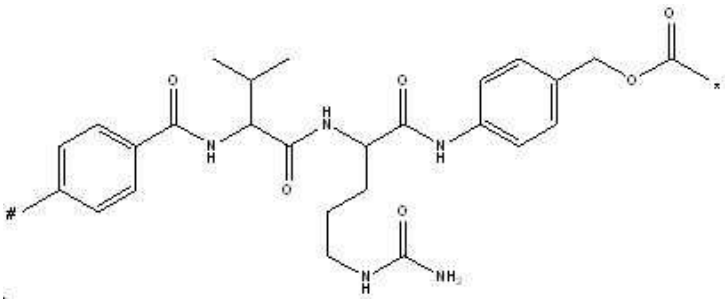
[0729] K^F는 본 명세서에 정의된 바와 같으며; 바람직하게는 K^F는 H이고;

[0730] o는 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고; 바람직하게는 o는 8 내지 30 범위의 정수이고; 더욱 바람직하게는 o는 16 내지 30 범위의 정수; 더욱 더 바람직하게는 20 내지 28; 더욱 더 바람직하게는 o는 22, 23, 24, 25 또는 26이고; 더욱 더 바람직하게는 o는 23, 24 또는 25이고; 더욱 더 바람직하게는 o는 24이고;

[0731] R^3은 H이고;

[0732] R^4는 H이고;

[0733] L은 다음과 같은 구조를 갖는 링커이고:

[0734] 

[0735] 여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티(C)에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0736] C는 캄프토테신 모이어티이고;

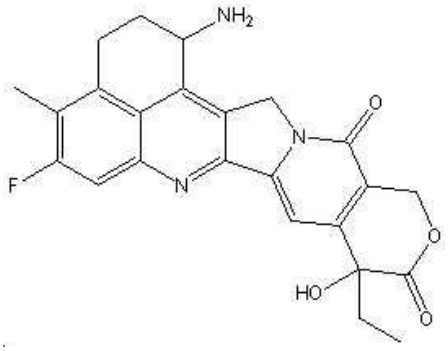
[0737] m은 1이고;

[0738] n은 본 명세서에 정의된 바와 같은 정수이고;

[0739] 바람직하게는 n은 1 내지 10 범위의 정수; 더욱 바람직하게는 2 내지 10; 더욱 더 바람직하게는 4 내지 10; 더욱 더 바람직하게는 6 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 n은 8이거나; 또는

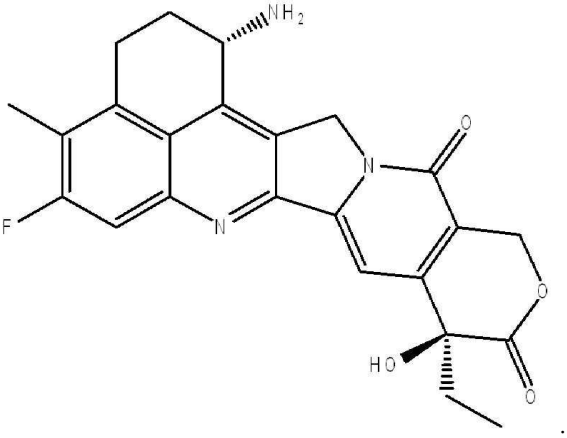
[0740] 바람직하게는 n은 1 내지 10 범위의 정수, 더욱 바람직하게는 2 내지 8, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 6, 더욱 더 바람직하게는 n은 4 또는 5, 더욱 더 바람직하게는 n은 4이다.

[0741] 바람직하게는, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 구조를 갖는 엑사테칸이다:



[0742]

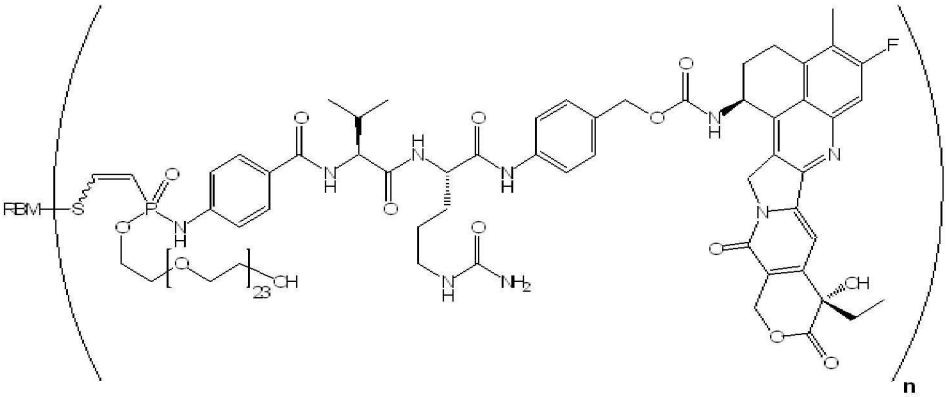
[0743] 더욱 바람직하게는, 캄프토테신 모이어티는 다음 구조를 갖는 엑사테칸이다:



[0744]

[0745] 바람직하게는, 이들 구현예 중 어느 하나에서 엑사테칸은 아미노 기를 통해 링커 L에 결합된다.

[0746] 본 발명은 또한 하기 화학식 (Ia)를 갖는 접합체에 관한 것이다:



[0747]

[0748] (Ia)

[0749] 여기서,

[0750] RBM은 항체이고;

[0751] n은 본 명세서에 정의된 정수 a이고;

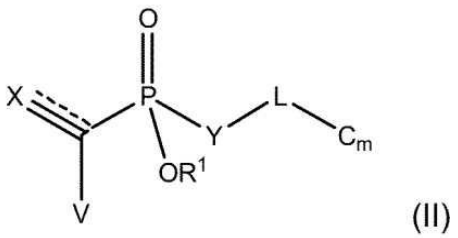
[0752] 바람직하게는 n은 1 내지 10 범위의 정수; 더욱 바람직하게는 2 내지 10; 더욱 더 바람직하게는 4 내지 10; 더

욱 더 바람직하게는 6 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 n은 8이거나; 또는

[0753] 바람직하게는 n은 1 내지 10 범위의 정수, 더욱 바람직하게는 2 내지 8, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 6, 더욱 더 바람직하게는 n은 4 또는 5, 더욱 더 바람직하게는 n은 4이다.

[0754] **화학식 (II)의 화합물**

[0755] 본 발명은 또한 하기 화학식 (II)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물에 관한 것이다:



(II)

[0756]

[0757] 상기 식에서,

[0758]  는 삼중 결합이거나; 또는

[0759]  는 이중 결합이고;

[0760] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0761] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0762] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0763] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[0764] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0765] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0766] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0767] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0768] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0769] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0770] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0771] L은 링커이고;

[0772] C는 캄프토테신 모이어티이고

[0773] m은 1 내지 10 범위의 정수이다.

[0774] 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H이다. 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H이다.

[0775] 바람직하게는,  는 삼중 결합이고; V는 부재하고; X는 R_3-C이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H이다.

[0776] 더욱 바람직하게는,  는 삼중 결합을 나타내고; V는 부재하고; X는 R_3-C를 나타내고, R_3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R_3은 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타낸다. 더욱 더 바람직하게는 R_3은 H이다.

[0777] 일부 구현예에서,  는 이중 결합일 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 R^4는 H이다.

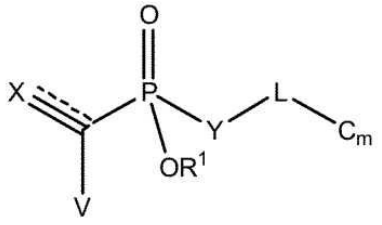
[0778] 일부 구현예에서,  는 이중 결합을 나타낼 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬일 수 있고; X는  를 나타낼 수 있고; R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 동일하고; 더욱 더 바람직하게는 R_3, R_4 및 V는 동일하다. 더욱 바람직하게는, R_3 및 R_4는 둘 다 H이다. 바람직하게는, V는 H 또는 (C_1-C_6)알킬, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬이다. 더욱 더 바람직하게는, V는 H이다. 바람직한 구현예에서, R_3, R_4 및 V는 각각 H이다.

[0779] 화학식 (II)의 화합물 중 어느 하나에서, 임의의 변수는 특히 화학식 (I)의 접합체 및/또는 화학식 (III)의 티올 함유 분자와 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같이 정의될 수 있다 . 따라서, RBM,  , V, X, Y, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L, C, m 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같을 수 있다. 바람직하게는 Y는 NH이다.

[0780] **화학식 (I)의 접합체의 제조 방법**

[0781] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 접합체를 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은,

[0782] 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을:



(II)

[0783]

[0784] (상기 식에서,

[0785]  는 삼중 결합이거나; 또는

[0786]  는 이중 결합이고;

[0787] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0788] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0789] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0790] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[0791] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0792] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0793] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0794] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0795] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0796] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

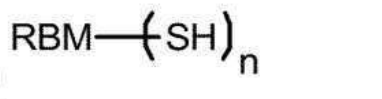
[0797] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0798] L은 링커이고;

[0799] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0800] m은 1 내지 10 범위의 정수임);

[0801] 화학식 (III)의 티올 함유 분자와 반응시켜:



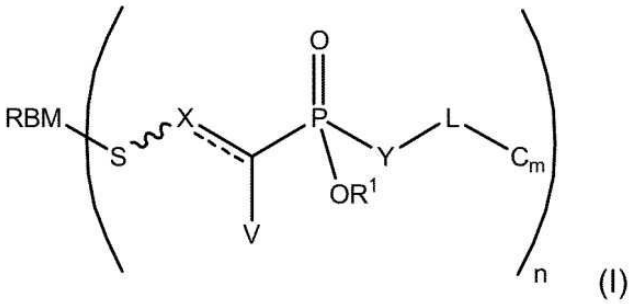
(III)

[0802]

[0803] (상기 식에서, RBM은 수용체 결합 분자이고;

[0804] n은 1 내지 20 범위의 정수임);

[0805] 화학식 (I)의 화합물을 생성하는 단계를 포함한다:



(I)

[0806]

[0807] (상기 식에서,

[0808]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 삼중 결합인 경우 이중 결합이거나; 또는

[0809]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 이중 결합인 경우 단일 결합이고;

[0810] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0811] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0812] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0813] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0814] Y는 NH, S, O, 또는 CH이고;

[0815] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0816] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0817] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0818] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0819] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0820] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0821] L은 링커이고;

[0822] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0823] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[0824] n은 1 내지 20 범위의 정수임).

[0825] 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 보다 바람직하게는 R^3은 H이다. 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H 또는

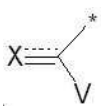
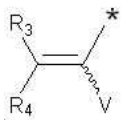
(C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이다. 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H이다.

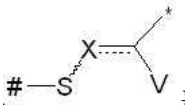
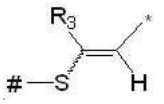
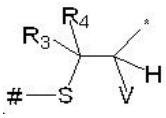
[0826] 바람직하게는,  는 삼중 결합이고; V는 부재하고; X는 R_3-C이고, R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고;  는 이중 결합을 나타낸다.

[0827] 더욱 바람직하게는,  는 삼중 결합을 나타내고; V는 부재하고; X는 R_3-C를 나타내고, R_3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타내고;  는 이중 결합을 나타낸다. 바람직하게는, R_3은 H 또는 (C_1-C_6)알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_4)알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 (C_1-C_2)알킬을 나타낸다. 더욱 더 바람직하게는 R_3은 H이다.

[0828] 일부 구현예에서,  는 이중 결합일 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R_3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;  는 단일 결합을 나타낼 수 있고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 R^4는 H이다.

[0829] 일부 구현예에서,  는 이중 결합을 나타낼 수 있고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬일 수 있고, X는  를 나타낼 수 있고; R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 (C_1-C_8)알킬을 나타낼 수 있고;  는 단일 결합을 나타낼 수 있다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 독립적으로 H 또는 C_1-C_6-알킬을 나타내고, 더욱 바람직하게는 H 또는 C_1-C_4-알킬을 나타내고, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 C_1-C_2-알킬을 나타낸다. 바람직하게는, R_3 및 R_4는 동일하고; 더욱 더 바람직하게는 R_3, R_4 및 V는 동일하다. 더욱 바람직하게는, R_3 및 R_4는 둘 다 H이다. 바람직하게는, V는 H 또는 C_1-C_6-알킬, 더욱 바람직하게는 H 또는 C_1-C_4-알킬, 더욱 더 바람직하게는 H 또는 C_1-C_2-알킬이다. 더욱 더 바람직하게는, V는 H이다. 바람직한 구현예에서, R_3, R_4 및 V는 각각 H이다.

[0830] 본 명세서에 사용된  및  표현과 관련하여, 당업자에게 일반적으로 공지된 바와 같이, 각각의 탄소 원자는 4가라는 것이 주목된다. 따라서, X 및 V가 본 명세서에 정의된 바와 같고 별표(*)가 인에 대한 부착을 나타내는 구조  는 구조  및  를 포함하며, 여기서 R_3, R_4 및 V는 본 명세서에 정의된 바와 같다. X 및 V가 본 명세서에 정의된 바와 같고, 별표(*)가 인에 대한 부착을 나타내고, #은 수용체 결

합 분자(RBM)에 대한 부착을 나타내는 구조  는  및  를 포함하며, R^3, R^4 및 V는 본 명세서에 정의된 바와 같고, H는 수소이다. 물결 모양 결합은 이중 결합의 배열이 E 또는 Z일 수 있음을 나타낸다. 화합물이 E와 Z 이성질체의 혼합물로 존재하는 것도 가능하다.

[0831] 수용체 결합 분자가 하나 이상의 이황화 가교를 포함하는 경우, 예를 들어 항체인 경우, 방법은 환원제의 존재하에 수용체 결합 분자의 적어도 하나의 이황화 가교를 환원시켜 티올 기(SH)를 형성하는 것을 추가로 포함할 수 있다. 생성된 화학식 (III)의 화합물은 이어서 화학식 (II)의 화합물과 반응하여 화학식 (I)의 접합체를 생성할 수 있다. 환원제는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), 디티오트레이톨(DTT), 디티온산나트륨, 티오황산나트륨 및 아황산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 따라서, 환원제는 디티오트레이톨(DTT)일 수 있다. 환원제는 디티온산나트륨일 수 있다. 환원제는 아황산나트륨일 수 있다. 바람직하게는, 환원제는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP)이다.

[0832] 바람직하게는, 적어도 하나의 이황화 가교의 환원은 환원될 이황화 가교 당 환원제 약 1 내지 약 3 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 2 당량, 보다 바람직하게는 약 1 당량을 사용하는 것을 포함한다. 이러한 맥락에서 이론상 1 당량의 환원제, 특히 본 명세서에 기재된 환원제가 1의 이황화 가교를 환원시켜 2의 티올 기(SH)를 제공하는 데 필요하다.

[0833] 바람직하게는, 화학식 (III)의 티올 함유 분자는 티올 기(SH) 당 약 1 내지 약 4 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 3 당량, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 2 당량, 더욱 더 바람직하게는 약 1.5 당량의 화학식 (II)과 반응한다.

[0834] 바람직하게는, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 티올 함유 분자의 반응은 수성 매질에서 수행된다.

[0835] 바람직하게는, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 티올 함유 분자의 반응은 중성 pH 또는 약염기성 조건하에서 수행된다. 더욱 더 바람직하게는 반응은 6 내지 10의 pH에서 수행된다. 더욱 더 바람직하게는 반응은 7 내지 9의 pH에서 수행된다.

[0836] 방법 중 어느 하나에서, 임의의 변수는 특히 화학식 (I)의 접합체 및/또는 화학식 (II)의 화합물과 관련하여 본 명세서에 기재된 바와 같이 정의될 수 있다. 따라서, RBM, ,  , V, X, Y, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L, C, m 및 n은 본 명세서에 정의된 바와 같을 수 있다. 바람직하게는 Y는 NH이다.

[0837] 화학식 (II)의 화합물을 제조하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예시적인 예로서, Y 기가 NH인 화학식 (II)의 화합물은 기법 및 조건, 예를 들어 Staudinger 포스포나이트 반응, 예를 들어 WO 2018/041985 A1호에 기재된 것을 사용하여 제조할 수 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참조로 포함된다. Y가 S 또는 O인 화학식 (II)의 화합물은 예를 들어 WO 2019/170710호에 기재된 기법 및 조건을 사용하여 제조할 수 있으며, 상기 문헌은 본 명세서에 참조로 포함된다. WO 2019/170710호에 기재된 바와 같이, Y가 S 또는 O인 화학식 (I)의 화합물과 유사한 방식으로, Y가 CR^6R^7인 화학식 (II)의 화합물은 예시적인 예로서 예를 들어, 적합한 유기금속 화합물, 예를 들어 그리냐드 화합물 또는 유기리튬 화합물을 사용하여 인 원자에서의 치환에 의해 제조될 수 있다. 당업자는 화학식 (II)의 화합물을 제조하기 위해 적합한 방법 및 조건을 쉽게 선택한다. 본 개시내용의 실시예 섹션은 또한 화학식 (II)의 화합물 및/또는 화학식 (I)의 접합체를 제조하거나 얻는 방법에 대한 지침을 포함한다.

[0838] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 접합체를 제조하는 임의의 방법에 의해 획득될 수 있거나 획득되는 화학식 (I)의 접합체에 관한 것이다.

[0839] **<u>약학적 조성물</u>**

[0840] 본 발명은 추가로 화학식 (I)의 접합체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0841] 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함할 수 있으며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어의 평균 수는 0 초과 내지 약 14, 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 14, 더욱 더 바람직하게는 약 4 내지 약 14, 더욱 더 바람직하게는 약 5 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 6 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 6 내지 약 10, 더욱 더 바람직하게는 약 8이다. 따라서, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함할 수 있으며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티

의 평균 수는 0 초과 내지 약 14이다. 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 1 내지 약 14이다. 더욱 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 2 내지 약 14이다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 4 내지 약 14이다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 5 내지 약 12이다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 6 내지 약 12이다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 6 내지 약 10이다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함하며, 여기서 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 약 8이다. 수용체 결합 분자가 일부 바람직한 구현예에서 항체 또는 항체 단편인 경우, 이러한 평균 수는 "평균 약물 대 항체 비(DARav)"로도 표시된다. 이와 관련하여, 당업자는 조성물이 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 수가 다를 수 있고, 선택적으로 접합되지 않은 수용체 결합 분자도 포함할 수 있는 접합체 집단을 포함할 수 있어, 결과적으로 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수임을 이해한다.

[0842] 약학적 조성물은 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함할 수 있으며, 여기서 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수는 0 초과 내지 약 14, 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 10, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 8, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 6, 더욱 더 바람직하게는 약 3 내지 약 5, 더욱 더 바람직하게는 약 4이다. 따라서, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 0 초과 내지 약 14인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 1 내지 약 14인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 1 내지 약 12인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 1 내지 약 10인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 2 내지 약 8인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 2 내지 약 6인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 3 내지 약 5인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 더욱 더 바람직하게는, 약학적 조성물은 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수가 약 4인 화학식 (I)의 접합체 집단을 포함한다. 수용체 결합 분자가 일부 바람직한 구현예에서 항체 또는 항체 단편인 경우, 이러한 평균 수는 "평균 약물 대 항체 비(DARav)"로도 표시된다.

[0843] 약학적 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 추가로 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 용어 "약학적으로 허용되는"은 동물, 더욱 특히 인간에서의 사용에 대해 규제 기관 또는 기타 일반적으로 인정되는 약전에 의해 승인되었음을 의미한다. 약학적으로 허용되는 담체는 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 물, 5% 덱스트로스 또는 생리학적으로 완충된 식염수와 같은 수용액 또는 글리콜, 글리세롤, 올리브 오일과 같은 오일 또는 인간 또는 인간이 아닌 피험자에게 투여하기에 적합한 주사 가능한 유기 에스테르와 같은 기타 용매 또는 운반체를 포함한다. 특정한 예시적인 약학적으로 허용되는 담체에는 (생분해성) 리포솜; 생분해성 폴리머 폴리(D,L-락트코글리콜산(PLGA))으로 만들어진 미소구체, 알부민 미소구체; 합성 고분자(가용성); 나노섬유, 단백질-DNA 복합체; 단백질 접합체; 적혈구; 또는 비로좀(virosome)이 포함된다. 다양한 담체 기반 투여 형태는 고체 지질 나노입자(SLN), 중합체 나노입자, 세라믹 나노입자, 하이드로겔 나노입자, 공중합된 펩티드 나노입자, 나노결정 및 나노현탁액, 나노결정, 나노튜브 및 나노와이어, 기능화된 나노캐리어, 나노구체, 나노캡슐, 리포솜, 지질 에멀젼, 지질 미세소관/마이크로실린더, 지질 미세기포, 지질구, 지질폴리플렉스, 역지질 미셀, 덴드리머, 에토솜, 다중 복합재 초박형 캡슐, 아쿠아솜(aquasome), 파마코솜(pharmacosome), 콜로이드솜, 니오솜, 디스컴, 프로니오솜, 미소구체, 마이크로에멀젼 및 중합체 미셀을 포함한다. 다른 적합한 약학적으로 허용되는 담체 및 부형제는 특히 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publishing Co., New Jersey (1991)] 및 문헌[Bauer et al., Pharmazeutische Technologie, 5th Ed., Govi-Verlag Frankfurt (1997)]에 기재되어 있다. 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition; Lippincott Williams & Wilkins, 2005]을 참조한다.

[0844] 일부 구현예에서, 약학적으로 허용되는 담체 또는 조성물은 멸균되어 있다. 약학적 조성물은 활성제 이외에, 예를 들어 증량제, 충전제, 가용화제, 안정화제, 삼투제, 흡수 증진제 등으로 작용하는 생리학적으로 허용되는 화

합물을 포함할 수 있다. 생리학적으로 허용되는 화합물에는 예를 들어 포도당, 수크로스, 락토스와 같은 탄수화물; 덱스트란; 만니톨과 같은 폴리올; 아스코르브산 또는 글루타치온과 같은 항산화제; 방부제; 킬레이트제; 버퍼; 또는 기타 안정제 또는 부형제가 포함된다.

[0845] 약학적으로 허용되는 담체(들) 및/또는 생리학적으로 허용되는 화합물(들)의 선택은 예를 들어 활성제의 성질, 예를 들어 조성물의 용해도, 상용성(물질이 일반적인 사용 상황에서 약학적 조성물의 약학적 효능을 실질적으로 감소시키는 방식으로 상호작용하지 않고 조성물에 함께 존재할 수 있음을 의미함) 및/또는 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0846] 본 발명의 약학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 접합체의 치료적 유효량을 포함할 수 있고, 다양한 형태, 예를 들어 고체, 액체, 기체 또는 동결건조 형태로 구조화될 수 있으며, 특히 연고, 크림, 경피 패치, 젤, 분말, 정제, 용액, 에어로졸, 과립, 알약, 현탁액, 유제, 캡슐, 시럽, 액체, 엘릭서, 추출물, 팅크제 또는 체액 추출물의 형태로 또는 국소 또는 경구 투여에 특히 적합한 형태일 수 있다. 경구, 국소, 경피, 피하, 정맥내, 복강내, 근육내 또는 안구내를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 경로가 화학식 (I)의 접합체의 투여에 적용 가능하다. 그러나, 원한다면 당업자는 임의의 다른 경로를 쉽게 선택할 수 있다.

[0847] **치료 방법에서의 사용**

[0848] 실시예에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화학식 (I)의 접합체는 치료, 특히 암 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가로 선택적으로 본 발명의 접합체 또는 본 발명의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 질병 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 화학식 (I)의 접합체에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 선택적으로 본 발명의 접합체 또는 본 발명의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 질병 치료 방법에 사용하기 위한 본 발명의 약학적 조성물에 관한 것이다. 이 질병은 CD30의 과발현과 연관될 수 있다. 이 질병은 Her2의 과발현과 연관될 수 있다. 질병은 암일 수 있다. 암은 고형 종양일 수 있다. 질병은 CD30의 과발현과 관련된 암일 수 있다. 질병은 Her2의 과발현과 관련된 암일 수 있다.

[0849] 본 발명은 또한 질병 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 화학식 (I)의 접합체의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 질병 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 이 질병은 CD30의 과발현과 연관될 수 있다. 이 질병은 Her2의 과발현과 연관될 수 있다. 질병은 암일 수 있다. 암은 고형 종양일 수 있다. 질병은 CD30의 과발현과 관련된 암일 수 있다. 질병은 Her2의 과발현과 관련된 암일 수 있다.

[0850] 본 발명은 또한 질병 치료 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 화학식 (I)의 접합체의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 질병 치료 방법에 관한 것이며, 이는 본 발명의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 이 질병은 CD30의 과발현과 연관될 수 있다. 이 질병은 Her2의 과발현과 연관될 수 있다. 질병은 암일 수 있다. 암은 고형 종양일 수 있다. 질병은 CD30의 과발현과 관련된 암일 수 있다. 질병은 Her2의 과발현과 관련된 암일 수 있다.

[0851] 일반적으로 "유효량"이라는 어구는 단독으로 또는 다른 치료제와 조합하여 사용될 때 대상체를 질병의 발병에 대해 보호하거나 또는 질병 증상의 중증도 감소, 질병 무증상 기간의 빈도 및 기간 증가, 또는 질병 고통으로 인한 손상 또는 장애 예방으로 입증되는 질병 퇴행을 촉진하는 치료제(예를 들어, 본 발명의 접합체)의 양을 의미한다. 질병 퇴행을 촉진하는 치료제의 능력은 숙련된 의사에게 공지된 다양한 방법, 예를 들어 임상 시험 동안의 인간 대상체에서, 인간에서의 효능을 예측하는 동물 모델 시스템에서, 또는 체외 분석에서 제제의 활성을 검정함으로써 평가될 수 있다. 정확한 양은 치료 목적에 따라 달라질 것이며, 공지된 기술을 사용하여 당업자에 의해 확인될 수 있을 것이다(예를 들어, 문헌[Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding]을 참조한다).

[0852] 추가로, 본 발명은 환자의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 화학식 (I)의 접합체에 관한 것이다. 본 발명은 또한 환자의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 약학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면 용어 "환자"는 인간, 인간이 아닌 영장류 또는 다른 동물, 특히 소, 말, 돼지, 양, 염소, 개, 고양이와 같은 포유동물 또는 마우스 및 래트와 같은 설치류를 의미한다. 특히 바람직한 구현예에서, 환자는 인간이다. 명시된 경우를 제외하고, "환자" 또는 "대상체"라는 용어는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 모든 문법적 형태의 "치료"라는 용어에는 치료적 또는 예방적 치료가 포함된다. "치료 또는 예방적 치료"는 임상적 및/또는 병리학적 증상의 완전한 예방을 목표로 하는 예방적 치료 또는 임상적 및/또는 병리학적 증상의 개선 또는 경감을 목표로 하는 치료를 포함한다. 따라서 "치료"라는 용어에는 질병의 개

선 또는 예방도 포함된다.

[0853] 본 발명의 화학식 (I)의 접합체는 치료적으로 효과적인 임의의 용량으로 투여될 수 있다. 상한선은 일반적으로 부작용 측면에서 여전히 투여에 안전한 용량이다. 예시적인 예로서, 본 발명의 접합체는 20 mg/kg, 18 mg/kg, 16 mg/kg, 14 mg/kg, 12 mg/kg, 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0.5 mg/kg 또는 0.25 mg/k 의 (유효) 용량으로 투여될 수 있다. 이 용량은 주어진 시간 동안, 예를 들어 "치료 주기"라고도 불리는 기간인 3 내지 4주(21일 내지 28일)에 걸쳐 투여될 수 있다. 이러한 치료 주기는 질병의 진행 또는 퇴행, 즉 치료 결과에 따라 반복될 수 있다. 하나의 예시적인 예로서, 화학식 (I)의 접합체는 예를 들어 절제 불가능하거나 전이성인 HER2-양성 유방암을 앓는 성인 환자의 치료를 위해 엔허투에 권장되는 양으로 투여될 수 있다. 이러한 적응증에서 엔허투의 권장 용량은 질병이 진행되거나 허용할 수 없는 독성이 나타날 때까지 3주마다(21일 주기) 1회 정맥 주입으로 5.4 mg/kg을 투여하는 것이다. 이러한 치료 주기에서, 접합체는 엔허투와 유사하거나 동일한 방식으로 투여될 수 있으며, 즉, 접합체가 90분에 걸쳐 주입되는 첫 번째 주입, 및 이전 주입이 잘 견디는 경우 접합체가 30분에 걸쳐 투여되는 후속 주입에서 투여될 수 있다. 이에 맞춰, 본 발명의 접합체는 임의의 적합한 방식, 예를 들어 주사 또는 정맥내 주입과 같은 주입에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 특히, 본 발명의 접합체는 정맥내 주입으로 제공되는 5 mg/kg의 유효 용량으로, 예를 들어 3주마다 1회 투여될 수 있다.

[0854] 본 명세서에 사용된 용어 "암"은 임의의 암을 나타낼 수 있으며, 예를 들어, 바람직하게는 상기 암은 유방암, 두경부암, 난소암, 자궁내막암, 자궁경부암, 직장암, 대장암, 식도암, 위암, 폐암, 신장암, 부신암, 방광암, 간암, 육종, 뇌암, 모반 및 흑색종, 비뇨생식기암, 전립선암, 외음부 편평세포암종, 구인두암, 내분비선암, 흉부암, 중피종, 췌장암, 담관암종, 혈액암, 망막모세포종, 갑상선암, 나팔관암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있고; 추가로 바람직하게는 상기 암은 고형암, 예를 들어 유방암, 두경부암, 난소암, 자궁내막암, 자궁암(예를 들어 근육판암 포함), 자궁경부암, 직장암, 대장암, 항문암, 식도암, 위암, 폐암, 신장암, 부신암, 방광암, 간암, 육종(예: 골육종 및 카포시 육종 포함), 뇌암(예: 뇌하수체 종양 포함), 모반암 및 흑색종 암, 피부암(예: 편평 세포 암종 및 흑색종 포함), 비뇨생식기암(예: 요관 및 방광암, 고환암, 전립선암, 음경암), 전립선암, 외음부 편평세포암종, 구인두암, 내분비선암, 흉부암, 중피종, 췌장암, 담관암종, 혈액암(예: 림프종, 백혈병, 골수종, 골수이형성증후군, 골수섬유증 포함), 안구암(예: 망막모세포종 포함), 신경내분비 종양, 원발성 불명의 암(CUP))이다. 바람직하게는 상기 암은 고형암 및/또는 전이성 암이고, 더욱 바람직하게는 상기 암은 폐암, 난소암, 갑상선암, 비편평 비소세포폐암종, 비점액성 난소암종, 유두갑상선암종, 신장암, 자궁내막암, 자궁암, 요관암, 방광암 및 나팔관암으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 암은 또한 청소년 암, 부신피질암종, 항문암, 성상세포종, 비정형 기형/횡문근양종양, 기저세포암종, 담관암, 방광암, 골암, 뇌종양, 유방암, 기관지종양, 자궁경부암, 척색종, 만성골수증식성종양, 대장암, 두개인두종, 배아종양, 수모세포종 및 기타 중추신경계, 소아기(뇌암), 자궁내막암(자궁암), 상의세포종, 소아기(뇌암), 식도암, 감각신경모세포종(두경부암), 유잉육종(뼈암), 두개외 생식세포종양, 소아기, 생식선외 생식세포종양, 나팔관암, 담낭암, 위암 , 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양(GIST), 임신성 융모성 질환, 두경부암, 심장 종양, 간세포(간)암, 조직구증가증, 랑게르한스 세포, 하인두암(두경부암), 안내 흑색종, 섬 세포 종양, 췌장 신경내분비 종양, 카포시 육종(연조직 육종), 신장(신장세포)암, 랑게르한스세포 조직구증, 후두암(두경부암), 입술 및 구강암(두경부암), 간암, 폐암, 남성 유방암, 흑색종, 흑색종, 안구내(눈), 메르켈 세포 암종(피부암), 중피종, 악성, 구강암(두경부암), 다발내분비샘종양증후군, 비강 및 부비동암(두경부암), 비인두암(두경부암), 신경모세포종, 비소세포폐암, 구강암, 입술 및 구강암 및 구강인두암(두경부암), 골육종, 난소암, 췌장암, 유두종증(소아 후두), 부신경절종, 부비동 및 비강암(두경부암), 부갑상선암, 음경암, 인두암(두경부암), 크롬친화세포종, 뇌하수체 종양, 흉막폐모세포종(폐암), 원발성 중추신경계(CNS) 림프종, 원발성 복막암, 전립선암, 폐염증성 근섬유모세포종양(폐암), 직장암, 신장세포(신장)암, 망막모세포종, 횡문근육종, 소아기(연조직 육종), 타액선암(두경부암), 피부암, 소세포폐암, 소장암, 연조직 육종, 피부의 편평세포암종 - 피부암, 편평경부암 참조 잠복성 원발성, 전이성(두경부암), 위암(위)암, 고환암, 흉선종 및 흉선암종, 갑상선암, 기관지 종양(폐암), 신우 및 요관 이행세포암(신장(신장세포)암), 요관 및 신우반, 이행세포암(신장(신장세포)암, 요도암, 자궁암, 자궁내막암, 자궁육종, 질암, 혈관종양 (연조직 육종), 외음부암, 윌름스 종양 및 기타 소아 신장 종양으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0855] "종양"은 잘못 조절된 세포 증식, 특히 암에 의해 형성된 세포 또는 조직의 그룹을 의미한다. 종양은 정상 조직과의 구조적 조직 및 기능적 조화가 부분적으로 또는 완전히 결여되어 있을 수 있으며 일반적으로 양성 또는 악성일 수 있는 뚜렷한 조직 덩어리를 형성한다. 특히, "종양"이라는 용어는 악성 종양을 의미한다. "종양"이라는 용어는 고형 종양을 의미할 수 있다. 일 구현예에 따르면, 용어 "종양" 또는 "종양 세포"는 또한 비-고형암 및 백혈병 세포와 같은 비-고형암의 세포를 의미한다. 또 다른 구현예에 따르면, 각각의 비-고형암 또는 그의 세포

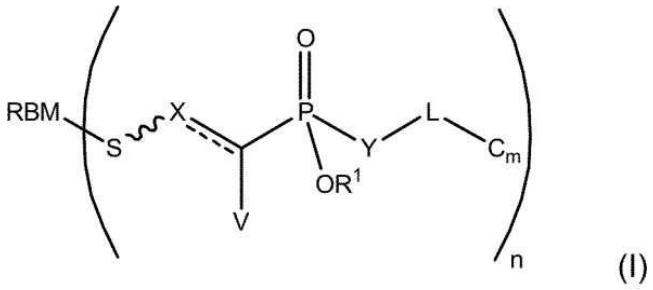
는 "종양" 및 "종양 세포"라는 용어에 포함되지 않는다.

[0856] "전이"는 암세포가 원래 위치에서 신체의 다른 부분으로 퍼지는 것을 의미한다. 전이의 형성은 매우 복잡한 과정이며 일반적으로 원발성 종양에서 암세포가 분리되어 신체 순환계로 들어가고 신체의 다른 곳의 정상 조직 내에서 자라도록 정착되는 과정을 포함한다. 종양 세포가 전이되면 새로운 종양을 이차성 또는 전이성 종양이라고 하며, 그 세포는 일반적으로 원래 종양의 세포와 유사하다. 예를 들어, 유방암이 폐로 전이된 경우 2차 종양은 비정상 폐세포가 아닌 비정상 유방 세포로 구성된다는 의미한다. 폐에 발생한 종양을 폐암이 아닌 전이성 유방암이라고 한다.

[0857] **본 발명의 항목**

[0858] 본 발명은 또한 다음 항목에 관한 것이다:

[0859] 1. 화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0860] 

(I)

[0861] 상기 식에서,

[0862] RBM는 수용체 결합 분자이고;

[0863]  는 이중 결합이거나; 또는

[0864]  는 단일 결합이고;

[0865] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[0866] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[0867] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0868] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0869] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[0870] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0871] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0872] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0873] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0874] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0875] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[0876] L은 링커이고;

[0877] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0878] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[0879] n은 1 내지 20 범위의 정수이다.

[0880] 2. 항목 1에 있어서,

[0881] R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^3은 H이고;

[0882] R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이고;

[0883] R^5는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이고;

[0884] R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이고;

[0885] R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H인, 접합체.

[0886] 3. 항목 1 또는 2에 있어서,  는 이중 결합이고; V는 부재하고; X는 R_3-C이고, R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H인, 접합체.

[0887] 4. 항목 1 또는 2에 있어서,  는 단일 결합이고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R_3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 R^4는 H인, 접합체.

[0888] 5. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체, 항체 단편, 및 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

[0889] 6. 항목 5에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체이고,

[0890] 바람직하게는 항체는 단일클론 항체, 키메라 항체, 인간화 항체, 인간 항체 및 단일 도메인 항체, 예를 들어 낙타 또는 상어 단일 도메인 항체로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

[0891] 7. 항목 5에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체 단편이고,

[0892] 바람직하게는 항체 단편은 2가 항체 단편이고,

[0893] 더욱 바람직하게는 2가 항체 단편은 $(Fab)_2$'-단편, 2가 단일쇄 Fv 단편, 이중 친화성 재표적화(DART) 항체 및 디아바디로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0894] 바람직하게는 항체 단편은 1가 항체 단편이고,

[0895] 더욱 바람직하게는 1가 항체 단편은 Fab 단편, Fv 단편 및 단일쇄 Fv 단편(scFv)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

[0896] 8. 항목 5에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자이고,

[0897] 바람직하게는 항체 유사 결합 특성을 갖는 단백질성 결합 분자는 리포칼린 계열의 폴리펩티드 기반 뮤테인, 글루바디, 안키린 스캐폴드 기반 단백질, 결정질 스캐폴드 기반 단백질, 애드넥틴, 아비머, DARPin 및 아피바디로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

[0898] 9. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, Y는 NH인, 접합체.

[0899] 9a. 항목 9에 있어서, 수용체 결합 분자는 항체인, 접합체.

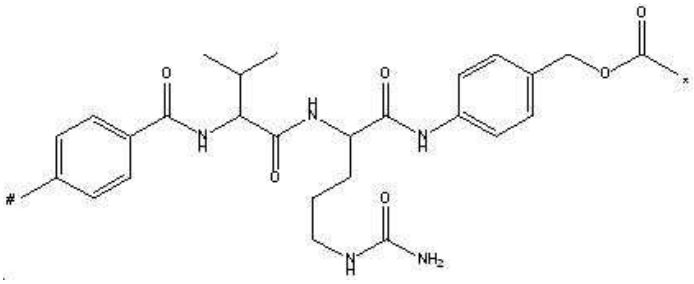
[0900] 10. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 링커 L은 절단가능한, 접합체.

[0901] 11. 항목 18에 있어서, 링커 L은 프로테아제, 글루쿠로니다제, 설파타제, 포스파타제, 에스테라제에 의해 또는 이황화 환원에 의해 절단가능한, 접합체.

[0902] 12. 항목 11에 있어서, 링커 L은 프로테아제, 바람직하게는 카텝신 B와 같은 카텝신에 의해 절단가능한, 접합체.

[0903] 13. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 링커 L은 발린-시트룰린 모이어티를 포함하는, 접합체.

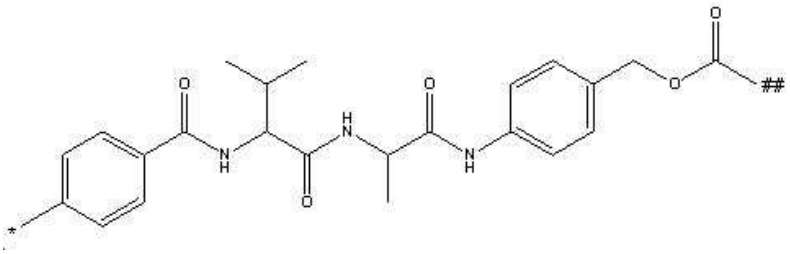
[0904] 14. 항목 13에 있어서, 링커 L은 다음과 같은 접합체:

[0905] 

[0906] 여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0907] 15. 항목 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 링커 L은 발린-알라닌 모이어티를 포함하는, 접합체.

[0908] 16. 항목 15에 있어서, 링커 L은 다음과 같은 접합체:

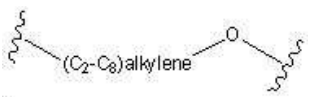
[0909] 

[0910] 여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티에 대한 부착 지점을 나타낸다.

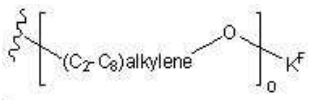
[0911] 17. 항목 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 링커는 절단 불가능한, 접합체.

[0912] 18. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, R^1은 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F인, 접합체.

[0913] 19. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 제1 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하고:

[0914] 

[0915] 바람직하게는 R^F는

[0916] 

인, 접합체

[0917] 여기서

[0918]  는 O의 위치를 나타내고;

[0919] K^F는 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 K^F는 H이고;

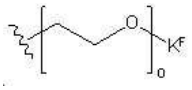
[0920] o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0921] 20. 항목 18 또는 19에 있어서, R^1은 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위인, 접합체.

[0922] 21. 항목 17에 있어서, 제1 폴리에틸렌 글리콜 단위 R^F는 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하고,

[0923] 

[0924] 바람직하게는, R^F는

[0925]  인, 접합체:

[0926] 여기서

[0927]  는 O의 위치를 나타내고;

[0928] K^F는 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 K^F는 H이고;

[0929] o는 1 내지 100 범위의 정수이다.

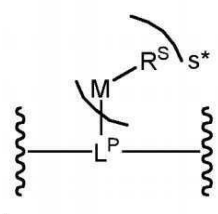
[0930] 21a. 항목 21에 있어서, K^F는 H인, 접합체.

[0931] 21b. 항목 21 또는 21a에 있어서, o는 8 내지 30의 범위인, 접합체.

[0932] 12c. 항목 21b에 있어서, o는 20 내지 28의 범위인, 접합체.

[0933] 12d. 항목 21c에 있어서, o는 22, 23, 24, 25 또는 26인, 접합체.

[0934] 22. 항목 1 내지 13, 15 및 17 내지 21d 중 어느 하나에 있어서, 특히 항목 18 내지 21d 중 어느 하나에 있어서, 링커는 제2 스페이서 단위 A를 포함하고, 상기 제2 스페이서 단위 A는 기 Z이고, 상기 기 Z는 다음 구조를 갖는, 접합체:

[0935] 

[0936] 상기 식에서,

[0937] L^P는 병렬 연결기 단위이고;

[0938] R^S는 각각 독립적으로 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위이고;

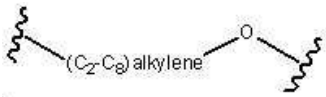
[0939] M은 각각 독립적으로 R^S를 L^P와 결합하는 결합 또는 모이어티이고;

[0940] s^*는 1 내지 4 범위의 정수이고; 바람직하게는 s^*는 1이고;

[0941] 물결선은 링커의 다른 부분이 존재하는지 여부에 따라 -Y- 및 링커의 다른 부분(존재하는 경우) 또는 캄프토테신 모이어티(-C)에 대한 부착 지점을 나타낸다.

[0942] 23. 항목 22에 있어서, M은 -NH-, -O-, -S-, -C(O)-O-, -C(O)-NH- 및 -(C_1-C_{10})알킬렌- 으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 각각의 M은 -O-인, 접합체.

[0943] 24. 항목 22 또는 23에 있어서, 제2 폴리알킬렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하고;

[0944] 

[0945] 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로

[0946] 

인, 접합체:

[0947] 상기 식에서,

[0948]  는 기 Z에서 M의 위치를 나타내고;

[0949] K^S는 -H, -PO_3H, -(C_1-C_{10})알킬, -(C_1-C_{10})알킬-SO_3H, -(C_2-C_{10})알킬-CO_2H, -(C_2-C_{10})알킬-OH, -(C_2-C_{10})알킬-NH_2, -(C_2-C_{10})알킬-NH(C_1-C_3)알킬 및 -(C_2-C_{10})알킬-N((C_1-C_3)알킬)$_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^S는 H이고;

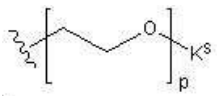
[0950] p는 1 내지 100 범위의 정수이다.

[0951] 25. 항목 22 내지 24 중 어느 하나에 있어서, R^S는 각각 독립적으로 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위인, 접합체.

[0952] 26. 항목 25에 있어서, 제2 폴리에틸렌 글리콜 단위 R^S는 각각 독립적으로 다음 구조를 갖는 1 내지 100개의 서브유닛을 포함하고;

[0953] 

[0954] 바람직하게는 R^S는 각각 독립적으로

[0955] 

인, 접합체:

[0956] 상기 식에서,

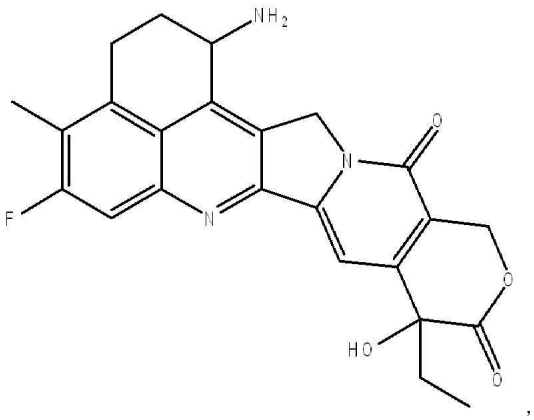
[0957]  는 기 Z에서 M의 위치를 나타내고;

[0958] K^S는 -H, $-PO_3H$, $-(C_1-C_{10})$알킬, $-(C_1-C_{10})$알킬$-SO_3H$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-CO_2H$, $-(C_2-C_{10})$알킬-OH, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH_2$, $-(C_2-C_{10})$알킬$-NH(C_1-C_3)$알킬 및 $-(C_2-C_{10})$알킬$-N((C_1-C_3)$알킬$)_2$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 더욱 바람직하게는 K^S는 H이고;

[0959] p는 1 내지 100 범위의 정수이다.

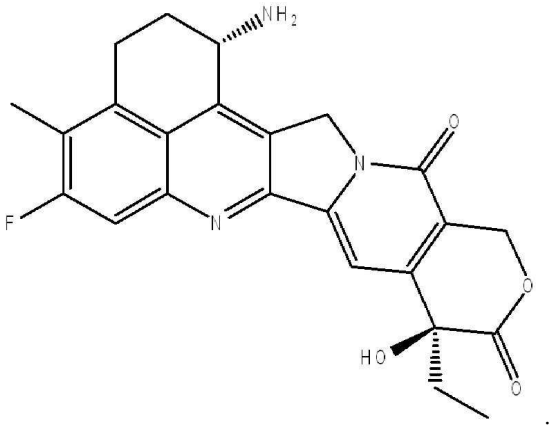
[0960] 27. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 엑사테칸, SN38, 캄프토테신, 토포테칸, 이리노테칸, 벨로테칸, 루르토테칸, 루비테칸, 실라테칸, 코시테칸 및 기마테칸으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 접합체.

[0961] 28. 항목 27에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 식을 갖는:

[0962] 

,

[0963] 바람직하게는 하기 식을 갖는:

[0964] 

.

[0965] 엑사테칸인, 접합체.

[0966] 29. 항목 28에 있어서, 엑사테칸은 아미노 기를 통해 링커 L에 결합되는, 접합체.

[0967] 30. 전술한 항목 중 어느 하나에 있어서, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 14, 바람직하게는 2 내지 14, 더 바람직하게는 4 내지 14, 더욱 더 바람직하게는 5 내지 12, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 12, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 8인, 접합체.

[0968] 31. 항목 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 수는 1 내지 14, 바람직하게는 1 내지 12, 더욱 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 8, 더욱 더 바람직하게는 2 내지 6, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 5의 범위, 더욱 더 바람직하게는 4인, 접합체.

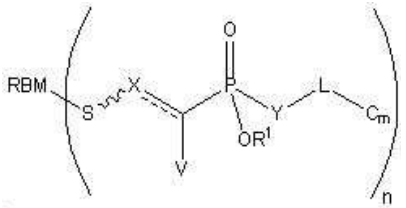
[0969] 32. 항목 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, m은 1 내지 4의 범위, 바람직하게는 1 또는 2, 더욱 바람직하게는 1의 정수이고;

[0970] n은 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 4 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 6 내지 10, 더욱 더 바람직하게는 7 내지 10 범위의 정수, 더욱 더 바람직하게는 8인, 접합체.

[0971] 33. 항목 1 내지 29 중 어느 하나에 있어서, m은 1 내지 4의 범위의 정수, 바람직하게는 1 또는 2, 더욱 바람직하게는 1이고;

[0972] n은 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 10, 더욱 바람직하게는 2 내지 8, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 6의 범위의 정수, 더욱 더 바람직하게는 4 또는 5, 더욱 바람직하게는 4인, 접합체.

[0973] 33a. 화학식 (I)을 갖는 접합체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물.

[0974] 

(I)

[0975] 상기 식에서,

[0976] RBM는 수용체 결합 분자이고;

[0977]  는 이중 결합이거나; 또는

[0978]  는 단일 결합이고;

[0979] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

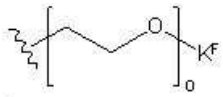
[0980] V는  가 단일 결합인 경우 H이고;

[0981] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[0982] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[0983] Y는 NH이고;

[0984] R^1은 하기 구조를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 단위이고;

[0985] 

[0986] 여기서,

[0987]  는 O의 위치를 나타내고;

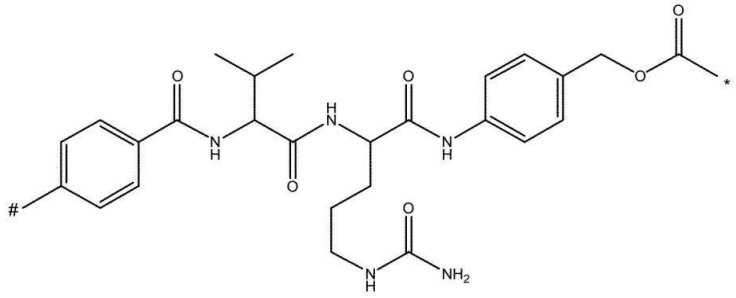
[0988] K^F는 H이고;

[0989] o는 8 내지 30 범위의 정수이고;

[0990] R^3은 H이고;

[0991] R^4는 H이고;

[0992] L은 다음과 같은 구조를 갖는 링커이고:



[0993]

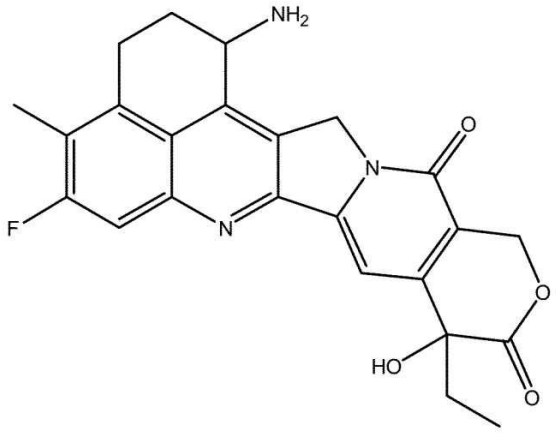
[0994] 여기서 #은 Y에 대한 부착 지점을 나타내고 *는 캄프토테신 모이어티(C)에 대한 부착 지점을 나타내고;

[0995] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[0996] m은 1이고;

[0997] n은 1 내지 10 범위의 정수이다.

[0998] 33b. 항목 33a에 있어서, 캄프토테신 모이어티 C는 하기 식을 갖는 엑사테칸인, 접합체.



[0999]

[1000] 33c. 항목 33a 또는 33b에 있어서, 엑사테칸은 아미노 기를 통해 링커 L에 결합되는, 접합체.

[1001] 33d. 항목 33a 내지 33c 중 어느 하나에 있어서, o는 20 내지 28 범위인, 접합체.

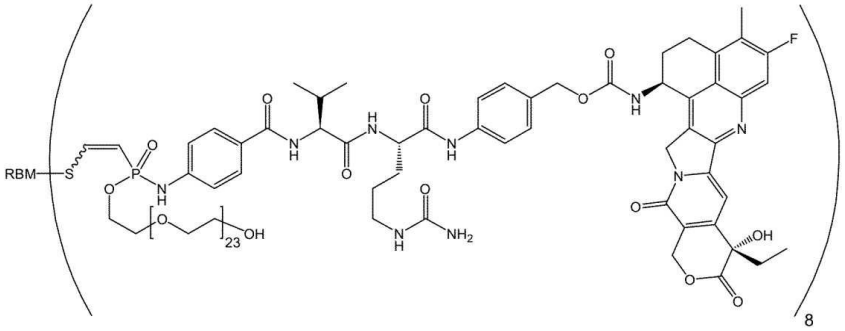
[1002] 33e. 항목 33d에 있어서, o는 22, 23, 24, 25 또는 26인, 접합체.

[1003] 33f. 항목 33a 내지 33e 중 어느 하나에 있어서, n은 2 내지 10의 범위인, 접합체.

[1004] 33g. 항목 33f에 있어서, n은 4인, 접합체.

[1005] 33h. 항목 33f에 있어서, n은 8인, 접합체.

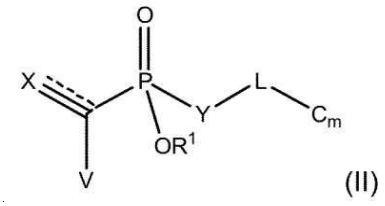
[1006] 33i. 하기 화학식 (Ia)을 갖는 접합체.



[1007] (Ia)

[1008] 여기서, RBM은 항체이다.

[1009] 34. 화학식 (II)을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물:

[1010] 

[1011] 상기 식에서,

[1012]  는 삼중 결합이거나; 또는

[1013]  는 이중 결합이고;

[1014] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[1015] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[1016] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[1017] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[1018] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[1019] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1020] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1021] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1022] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1023] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1024] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1025] L은 링커이고;

[1026] C는 캄프토테신 모이어티이고

[1027] m은 1 내지 10 범위의 정수이다.

[1028] 35. 항목 34에 있어서,

[1029] R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^3은 H이고;

[1030] R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이고;

[1031] R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이고;

[1032] R^5는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이고;

[1033] R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이고;

[1034] R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H인, 화합물.

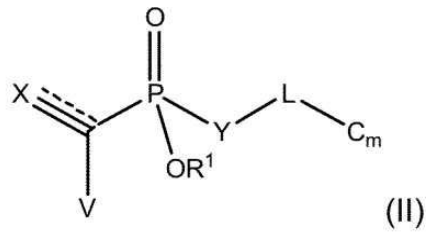
[1035] 36. 항목 34 또는 35에 있어서,  는 삼중 결합이고; V는 부재하고; X는R_3-C이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H인, 화합물.

[1036] 37. 항목 34 또는 35에 있어서,  는 이중 결합이고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^4는 H인, 화합물.

[1037] 38. 항목 34 내지 항목 37 중 어느 하나에 있어서, RBM, V, X, Y, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L, C, m 및 n은 항목 1 내지 33i 중 어느 하나에 정의된 것과 같고; 바람직하게는 Y는 NH인, 화합물.

[1038] 39. 하기 단계를 포함하는 화학식 (I)의 접합체를 제조하는 방법:

[1039] 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을:



(II)

[1040]

[1041] (상기 식에서,

[1042]  는 삼중 결합이거나; 또는

[1043]  는 이중 결합이고;

[1044] V는  가 삼중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[1045] V는  가 이중 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[1046] X는  가 삼중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[1047] X는  가 이중 결합인 경우  이고;

[1048] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[1049] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1050] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1051] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1052] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1053] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

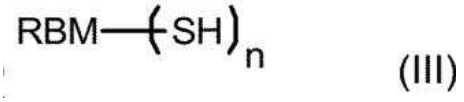
[1054] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1055] L은 링커이고;

[1056] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[1057] m은 1 내지 10 범위의 정수임);

[1058] 화학식 (III)의 티올 함유 분자와 반응시켜:

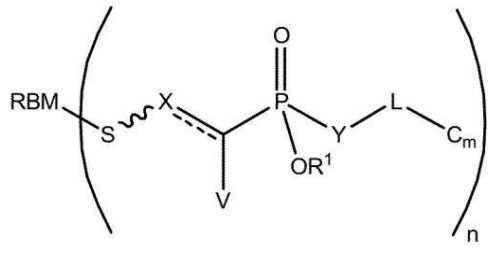
[1059] 

(III)

[1060] (상기 식에서, RBM은 수용체 결합 분자이고;

[1061] n은 1 내지 20 범위의 정수임);

[1062] 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 생성하는 단계를 포함하는, 방법.

[1063] 

(I)

[1064] (상기 식에서,

[1065]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 삼중 결합인 경우 이중 결합이거나; 또는

[1066]  는 화학식 (II)의 화합물에서  가 이중 결합인 경우 단일 결합이고;

[1067] V는  가 이중 결합인 경우 부재하거나; 또는

[1068] V는  가 단일 결합인 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고;

[1069] X는  가 이중 결합인 경우 R_3-C이거나; 또는

[1070] X는  가 단일 결합인 경우  이고;

[1071] Y는 NR^5, S, O, 또는 CR^6R^7이고;

[1072] R^1은 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1073] R^3은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1074] R^4는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1075] R^5는 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1076] R^6은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1077] R^7은 H; 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고;

[1078] L은 링커이고;

[1079] C는 캄프토테신 모이어티이고;

[1080] m은 1 내지 10 범위의 정수이고;

[1081] n은 1 내지 20 범위의 정수임).

[1082] 40. 항목 39에 있어서,

[1083] R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^3은 H이고;

[1084] R^4는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^4는 존재하는 경우 H이고;

[1085] R^5는 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^5는 존재하는 경우 H이고;

[1086] R^6은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^6은 존재하는 경우 H이고;

[1087] R^7은 존재하는 경우 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 바람직하게는 R^7은 존재하는 경우 H인, 방법.

[1088] 41. 항목 39 또는 40에 있어서,  는 삼중 결합이고; V는 부재하고; X는 R_3-C이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고; 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고,  는 이중 결합인, 방법.

[1089] 42. 항목 39 또는 40에 있어서,  는 이중 결합이고; V는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 바람직하게는 V는 H이고; X는  이고; R^3은 H 또는 임의로 치환된 지방족 잔기 또는 임의로 치환된 방향족 잔기이고; 바람직하게는 R^3은 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직하게는 R^3은 H이고; R^4는 H 또는 (C_1-C_8)알킬이고, 더욱 바람직

하게는 R^4는 H이고; ⋰ 는 단일 결합인, 방법.

[1090] 43. 항목 39 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 반응은 중성 pH 또는 약염기성 조건 하에, 바람직하게는 pH 6 내지 10에서 수행되는, 방법.

[1091] 44. 항목 39 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 환원제의 존재 하에 수용체 결합 분자의 하나 이상의 이황화 가교를 환원시켜 티올 기(SH)를 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

[1092] 45. 항목 44에 있어서, 환원제는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), 디티오트레이톨(DTT), 디티온산나트륨, 티오황산나트륨 및 아황산나트륨으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1093] 바람직하게는 환원제는 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP)인, 방법.

[1094] 46. 항목 44 또는 45에 있어서, 하나 이상의 이황화 가교를 환원시키는 단계는 환원될 이황화 가교당 환원제 약 1 내지 약 3 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 2 당량, 더욱 바람직하게는 약 1 당량을 사용하는 것을 포함하는, 방법.

[1095] 47. 항목 39 내지 46 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (III)의 티올 함유 분자는 티올 기(SH)당 약 1 내지 약 4 당량, 바람직하게는 약 1 내지 약 3 당량, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 2 당량, 더욱 더 바람직하게는 약 1.5 당량의 화학식 (II)의 화합물과 반응하는, 방법.

[1096] 48. 항목 39 내지 항목 47 중 어느 하나에 있어서, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 티올 함유 분자의 반응이 수성 매질에서 수행되는, 방법.

[1097] 49. 항목 39 내지 항목 48 중 어느 하나에 있어서, RBM, V, X, Y, R^1, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, L, C, m 및 n은 항목 1 내지 33i 중 어느 하나에 정의된 바와 같고; 바람직하게는 Y는 NH_2인, 방법.

[1098] 50. 항목 39 내지 49 중 어느 하나의 방법에 의해 얻어질 수 있거나 얻어지는 화학식 (I)의 접합체.

[1099] 51. 항목 1 내지 33i 또는 50 중 어느 하나의 접합체를 포함하는 약학적 조성물.

[1100] 52. 항목 51에 있어서, 약학적 조성물은 항목 1 내지 33 중 어느 하나의 접합체 집단을 포함하고, 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티의 평균 수는 0 초과 내지 약 14, 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 더 바람직하게는 약 2 내지 약 14, 더욱 더 바람직하게는 약 4 내지 약 14, 더욱 더 바람직하게는 약 5 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 6 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 6 내지 약 10, 더욱 더 바람직하게는 약 8인, 약학적 조성물.

[1101] 53. 항목 51에 있어서, 약학적 조성물은 항목 1 내지 33 중 어느 하나의 접합체 집단을 포함하고, 조성물 중 수용체 결합 분자당 캄프토테신 모이어티 C의 평균 수는 0 초과 내지 약 14, 바람직하게는 약 1 내지 약 14, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 12, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 10, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 8, 더욱 더 바람직하게는 약 2 내지 약 6, 더욱 더 바람직하게는 약 3 내지 약 5, 더욱 더 바람직하게는 약 4인, 약학적 조성물.

[1102] 54. 질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항목 1 내지 33i 또는 50 중 어느 하나의 접합체.

[1103] 55. 항목 54에 있어서, 질병은 암인, 접합체.

[1104] 55a. 항목 54에 있어서, 암은 고형 종양인, 접합체.

[1105] 56. 질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 항목 51 내지 53 중 어느 하나의 약학적 조성물.

[1106] 57. 항목 56에 있어서, 질병은 암인, 약학적 조성물.

[1107] 58. 항목 57에 있어서, 암은 고형 종양인, 약학적 조성물.

[1108] 59. 질병 치료용 약제의 제조를 위한 항목 1 내지 33i 또는 50 중 어느 하나의 접합체의 용도.

[1109] 60. 항목 59에 있어서, 질병은 암인, 용도.

[1110] 61. 항목 60에 있어서, 암은 고형 종양인 용도.

[1111] 62. 질병 치료용 약제의 제조를 위한 항목 51 내지 53 중 어느 하나의 약학적 조성물의 용도.

[1112] 63. 항목 62에 있어서, 질병은 암인, 용도.

[1113] 64. 항목 63에 있어서, 암은 고형 종양인, 용도.

[1114] 65. 항목 1 내지 33i 또는 50 중 어느 하나의 유효량의 접합체를 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질병을 치료하는 방법.

[1115] 66. 항목 65에 있어서, 질병은 암인, 방법.

[1116] 67. 항목 66에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

[1117] 68. 항목 51 내지 53 중 어느 하나의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체 또는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 질병을 치료하는 방법.

[1118] 69. 항목 68에 있어서, 질병은 암인, 방법.

[1119] 70. 항목 69에 있어서, 암은 고형 종양인, 방법.

[1120] *****

[1121] 본 명세서에서 사용된 단수형은 문맥상 명백히 달리 나타내지 않는 한 복수형을 포함한다는 점에 유의한다. 따라서, 예를 들어 "시약"에 대한 언급에는 하나 이상의 이러한 다양한 시약이 포함되며, "방법"에 대한 언급에는 해당 시약을 본 명세서에 기재된 방법에 대해 수정하거나 대체할 수 있는 당업자에게 알려진 등가 단계 및 방법에 대한 언급이 포함된다.

[1122] 달리 지시하지 않는 한, 일련의 요소 앞에 나오는 "적어도"라는 용어는 일련의 요소를 모두 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기술된 본 발명의 특정 실시예에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[1123] 본 명세서에 사용된 용어 "및/또는"은 "및", "또는" 및 "상기 용어에 의해 연결된 요소들의 전부 또는 임의의 다른 조합"의 의미를 포함한다.

[1124] "미만" 또는 "초과"라는 용어는 구체적인 수치를 포함하지 않는다. 예를 들어, 20 미만은 표시된 숫자보다 적음을 의미한다. 마찬가지로, 보다 많은 또는 초과는 표시된 숫자보다 많거나 크다는 것을 의미하며, 예를 들어 80% 초과는 표시된 수치인 80%보다 많거나 크다는 것을 의미한다.

[1125] 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 뒤따르는 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹이 포함되지만 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹은 제외되지 않는다는 것을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "포함하는"은 "함유하는" 또는 "포괄하는"이라는 용어로 대체될 수 있으며, 본 명세서에서 사용되는 경우에는 "갖는"이라는 용어로 대체될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 "로 이루어진"은 명시되지 않은 모든 요소, 단계 또는 성분을 제외한다.

[1126] "포함하는"이라는 용어는 "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미한다. "포함하는"과 "포함하지만 이에 제한되지 않는"은 같은 의미로 사용된다.

[1127] 본 명세서에 사용된 용어 "약", "대략" 또는 "본질적으로"는 주어진 값 또는 범위의 20% 이내, 바람직하게는 15% 이내, 바람직하게는 10% 이내, 더욱 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 여기에는 구체적인 숫자도 포함되며, 즉, "약 20"에는 20이라는 숫자도 포함된다.

[1128] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 방법론, 프로토콜, 물질, 시약 및 물질 등에 제한되지 않고 다양할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 구현예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 청구범위에 의해서만 정의되는 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[1129] 본 명세서 전체에 걸쳐 인용된 모든 간행물(모든 특허, 특허 출원, 과학 간행물, 지침 등 포함)은 위 또는 아래 여부에 관계없이 그 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다. 본 문서의 어떠한 내용도 본 발명이 이전 발명으로 인해 그러한 개시에 앞서는 자격이 없다는 것을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 참조로 포함된 자료가 본 사양과 모순되거나 일치하지 않는 경우, 사양은 해당 자료를 대체한다.

[1130] 본 명세서에 인용된 모든 문서 및 특허 문서의 내용은 그 전체가 참조로 포함된다.

[1131] **실시예**

[1132] 본 발명 및 그 이점에 대한 더욱 더 나은 이해는 단지 설명의 목적으로 제공된 다음 실시예로부터 명백해질 것이다. 실시예는 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니다.

[1133] **일반 정보, 재료 및 방법**

[1134] *화학 물질, 용매 및 항체*

[1135] 화학 물질 및 용매는 Merck (Merck group, Germany), TCI (Tokyo chemical industry CO., LTD., Japan), Iris Biotech (Iris Biotech GmbH, Germany), MCE (MedChemExpress, USA) 및 Carl Roth (Carl Roth GmbH + Co. KG, Germany)에서 구입했으며 추가 정제 없이 사용되었다. 달리 명시되지 않는 한, 아미노산은 모두 자연적으로 발생하는 배열(즉, L 배열)을 가졌다. 건조 용매는 Merck (Merck group, Germany)에서 구입했다. 트라스투주맙은 Roche (Hoffmann-La Roche AG, Switzerland)에서 구입했다. 엔허투는 Daichi-Sankyo (Daiichi Sanky K.K, Japan)로부터 구입하였고 브렌툭시맙은 Evitria (evitria AG, Switzterland)에서 생산되었다. PEG24는 BiochemPEG (Pure Chemistry Scientific Inc., United States)에서 구입했다.

[1136] *분취용 HPLC*

[1137] 분취용 HPLC는 더 작은 규모의 경우 VP 250/10 Macherey-Nagel Nucleodur C18 HTec Spum 컬럼 (Macherey-Nagel GmbH & Co. Kg, Germany)을 사용하여 BUCHI Pure C-850 Flash-Prep 시스템 (BUCHI Labortechnik AG, Switzerland)에서 수행되었다. 다음과 같은 구배가 사용되었다: 방법 C: (A = H2O + 0.1% TFA (트리플루오로아세트산), B = MeCN (아세토니트릴) + 0.1% TFA, 유량 6 ml/min, 30% B 0-5 min, 30-70% B 5-35 min, 99% B 35-45 min. 더 큰 규모의 경우, VP 250/21 Macherey-Nagel Nucleodur C18 HTec Spum 컬럼 (Macherey-Nagel GmbH & Co. Kg, Germany) 을 하기 구배와 함께 사용되었다: 방법 D: (A = H2O + 0.1% TFA (트리플루오로아세트산), B = MeCN (아세토니트릴) + 0.1% TFA, 유량 14 ml/min, 30% B 0-5 min, 30-70% B 5-35 min, 99% B 35-45 min.

[1138] *LC/MS*

[1139] 소분자, 링커-페이로드, 항체 및 ADC는 4차 용매 관리자, Waters 샘플 관리자-FTN, Waters PDA 검출기 및 항체 및 ADC용 Acquity UPLC 단백질 BEH C4 컬럼(300 Å, 1.7 µm, 2.1 mm x 50 mm)이 포함된 Waters 컬럼 관리자가 장착된 Waters H-클래스 기기를 사용하여 분석되었다. 여기서 샘플은 80℃의 컬럼 온도에서 용출되었다. 다음 구배가 사용되었다: A: 0.1% H_2O 중 포름산; B: 0.1% MeCN 중 포름산, 25% B 0-1 min, 0.4 mL/min, 25-95% B 1-3.5 min 0.2 mL/min, 95% B 3.5-4.5 min 0.2 mL/min, 95-25% B 4.5-5 min 0.4 mL/min, 25-95% B 5-5.5 min 0.4 mL/min, 95-25%B 5.5-7.5 min 0.4 mL/min. 질량 분석은 Waters XEVO G2-XS QTof 분석기를 사용하여 수행되었다. 단백질은 40 kV의 콘 전압을 적용하는 양이온 모드에서 이온화되었다. 로 데이터는 MaxEnt 1로 분석되었다. 소분자 및 링커 페이로드는 Acquity UPLC-BEH C18 컬럼 (300 Å, 1.7 µm, 2.1 mm x 50 mm)으로 분석되었다. 여기서 샘플은 0.4mL/분의 유량으로 45℃의 컬럼 온도에서 용출되었다. 다음 구배가 사용되었다: A: 0.1% H_2O 중 포름산; B: 0.1% MeCN 중 포름산. 2% B 0-1 min, 2-98% B 1-5 min, 98%B 5-5.5 min, 98-2% B 5.5-6 min, 2% B 6-7 min.

[1140] *분취용 크기 배제 크로마토그래피(SEC)*

[1141] 크기 배제 크로마토그래피에 의한 단백질 정제는 F9-C 분획 수집기가 장착된 AKTA Pure FPLC 시스템(GE Healthcare, 미국)을 사용하여 수행되었다.

[1142] *ADC 농도 결정*

[1143] ADC 농도는 Pierce™ Rapid Gold BCA 단백질 분석 키트(Thermo Fisher Scientific, USA) 및 Bradford 시약 B6916(Merck, Germany)을 사용하여 96웰 플레이트에서 소의 감마 글로불린(Thermo Fisher Scientific, USA)의 미리 희석된 단백질 분석 표준을 사용하여 측정되었다.

[1144] *MS용 ADC 및 항체 샘플 준비*

[1145] 0.5 µl PNGase-F 용액(Pomega, Germany, Recombinant, Elizabethkingia miricola 10 u/µl로부터 클로닝됨) 및 물 중 100 mM DTT 용액 5 µl를 50 µl의 0.2 mg/mL PBS 중의 항체 또는 ADC에 첨가하고 용액을 37℃에서 2시간 이상 동안 인큐베이션하였다. 샘플을 LC/MS에 적용하여 각 샘플에 대해 2 µl를 주입했다.

[1146] *분석적 크기 배제 크로마토그래피(SEC)*

[1147] ADC의 분석적 크기 배제 크로마토그래피(A-SEC)는 DAD 검출기, 스플릿 샘플러 FT(4℃), 컬럼 구획 H(25℃) 및 바이너리 펌프 F를 갖춘 Vanquish Flex UHPLC 시스템에서 MAbPac SEC-1 300 Å, 4 x 300 mm 컬럼(Thermo Fisher Scientific, USA)을 유속 0.15 mL/분으로 사용하여 수행되었다. 다양한 ADC/mAb 집단의 분리는 pH 7의 인산염 완충액(20 mM Na_2HPO4/NaH2PO4, 300mM NaCl, 5% v/v 이소프로필 알코올)을 이동상으로 사용하여 30분 등용매 구배 동안 달성되었다. 8 μg ADC/mAb를 A-SEC 분석을 위한 컬럼에 로딩하였다. UV 크로마토그램을 220 및 280 nm에서 기록하였다.

[1148] *분석적 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)*

[1149] 측정은 MabPac HIC Butyl 4.6 x 100 mm 컬럼(Thermo Fischer Scientific, USA)을 갖춘 Vanquish Flex UHPLC 시스템(2.9)에서 수행되었다. 다양한 ADC/항체의 분리는 다음 구배를 사용하여 달성되었다. A: 1M (NH4)2SO4, 500 mM NaCl, 100 mM NaH2PO4 pH 7.4 B: 20 mM NaH2PO4, 20%(v/v) 이소프로필 알코올, pH 7.4. 0% B: 0-1 min, 0-95% B: 1-15 min, 95% B: 15-20 min, 95-0% B: 20-23 min, 0% B: 23-25 min, 700 uL/분의 유량. 15 μg 샘플을 각 분석을 위해 컬럼에 로딩하였다. UV 크로마토그램을 220 및 280 nm에서 기록하였다.

[1150] *DAR8을 달성하기 위해 P5 기반 엑사테칸 링커-페이로드 구축물을 항체에 접합시키는 일반적인 방법.*

[1151] 접합 완충액(새로 제조한 100 mM NH_4HCO_3-완충액, pH 8.0) 중 10.0 mg/ml의 항체 용액 50 μl를 P5-접합 완충액 중 10 mM TCEP 용액 3.33 μl와 혼합했다. 그 직후, DMSO 중의 P5-엑사테칸 구축물의 40 mM 용액 1.67 μl를 첨가했다. 혼합물을 350 rpm 및 25℃에서 16시간 동안 진탕시켰다. 반응 혼합물을 멸균 PBS(Merck, 독일)로 용출시키면서 0.8 ml/분의 유량을 사용하여 25 ml Superdex™ 200 증가 10/300GL(Cytiva, 스웨덴)를 갖는 분취용 크기 배제 크로마토그래피로 정제했다. 항체 함유 분획을 모으고 스핀 여과(Amicon® Ultra-2mL MWCO: 30 kDa, Merck, Germany)로 농축했다.

[1152] *시험관내 세포독성*

[1153] ADC의 직접적인 세포독성을 조사하기 위해, 각 세포를 브렌툭시맙 ADC의 경우 4일 동안, 트라스투주맙 ADC의 경우 7일 동안 ADC 농도를 증가시키면서(0-3 μg/ml) 인큐베이션하여 용량-반응 곡선을 생성했다. 배지 내 대조군 세포로부터의 형광을 ADC-처리된 세포의 형광으로 나누어 최종 농도 55 μM(Sigma-Aldrich)의 레자주린 세포 생존성 염료를 사용하여 사멸을 분석하였다. 590 nM에서의 형광 방출은 Microplate 리더 Infinite M1000 Pro(Tecan)에서 측정하였다.

[1154] *시험관내 방관자 능력*

[1155] 표적 음성 세포에 대한 ADC의 방관자 활성을 분석하기 위해, 20,000개의 표적 양성 세포(트라스투주맙 ADC의 경우 SKBR-3)를 ADC의 농도를 증가시키면서(0-3 μg/ml) 인큐베이션했다. 5일 후, 세포 배양 상층액 부피의 절반을 5,000개의 표적 음성 세포(트라스투주맙 ADC의 경우 MDA-MB-468)로 옮기고 추가로 5일 동안 인큐베이션했다. 상기에 기술한 바와 같이 레자주린 기반 생존력 측정을 통해 사멸을 분석하였다.

[1156] *DNA-손상*

[1157] ADC 또는 소분자(엑사테칸 및 캄프토테신)에 대한 반응으로서 DNA 손상 마커의 상향 조절을 유세포 분석 기반 판독으로 분석했다. 이를 위해, 50,000개의 Her2 양성 SKBR-3 세포를 5 μg/ml ADC 또는 5 nM 소분자와 함께 24시간 내지 72시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 시간이 끝난 후, 세포를 LIVE/DEAD™ Fixable Aqua(Thermo Fisher Scientific)로 염색한 후 제조업체의 지침에 따라 BD Cytofix/Cytoperm Kit(BD Biosciences)를 사용하여 고정 및 투과화를 수행했다. DNA 손상 마커의 세포내 염색은 항-절단 PARP(Asp214) PE, 항-H2AX(pSer139) AF647 및 항-활성 카스파제 3 FITC(모두 BD Biosciences)를 사용하여 수행되었다. 세포는 Cytoflex LX 유세포 분석기(Beckmann Coulter)에서 획득되었다.

[1158] *구축물의 혈청 안정성*

[1159] 80% 이상의 쥐 혈청(Thermo Fisher Scientific, USA)에 0.4 mg/ml 농도의 해당 ADC를 함유한 정상 쥐 혈청(Merck, Germany) 40 μl를 UFC30GV0S 원심분리 필터 장치(Merck, Germany)로 멸균 여과하고 37℃에서 1일, 3일 및 7일 동안 인큐베이션했다. 0일차 샘플은 직접 추가 처리되었다.

[1160] 항 인간 igG(Fc-Specific) 아가로스 슬러리(Sigma Aldrich, 미국) 50 μl의 상층액을 원심분리로 제거하고 남

은 수지를 실온에서 1시간 동안 300 μL PBS로 3회 세척했다. 수지를 실온에서 1시간 동안 혈청-ADC 혼합물 40 μl와 함께 인큐베이션했다. 이후, 상층액을 제거하고 수지를 300 μL PBS로 3회 세척했다. 이후 5분 동안 60 μl 100 mM 글리신 완충액 pH 2.3과 함께 실온에서 인큐베이션하였다. 이 용액을 7K MWCO 를 갖는 0.5 mL Zeba ™ 스핀 탈염 컬럼(Thermo Fisher Scientific, USA)을 사용하여 PBS로 재완충시켰다. 샘플을 상기 기재된 바와 같이 MS 측정을 위하 추가로 가공하였다. 0일차 샘플은 혈청과 ADC를 혼합한 직후 동일한 방식으로 분석하였다.

[1161] *시험관내 독성 특정 후 혈청 안정성*

[1162] 상응하는 gADC(트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 또는 엔허투를 80% 이상 쥐 혈청(Thermo Fisher Scientific, USA) 중 0.4 mg/ml 농도로 함유하는 정상 쥐 혈청(Thermo Fisher Scientific, USA) 또는 인간 혈청 50 μl를 UFC30GV0S 원심분리 필터 장치(Merck, Germany)로 멸균 여과하고 37℃에서 0, 1, 3 및 7일 동안 인큐베이션했다. 0일차 샘플은 직접 추가 처리되었다. 각각의 인큐베이션 시간 후, 샘플을 액체 질소에서 급속 냉동하고 세포 독성이 측정될 때까지 -80℃에서 보관했다. 0.4 mg/mL의 추정 시작 농도로 ADC를 함유하는 혈청 샘플을 추가 처리 없이 희석하여 ADC 농도가 증가하는 농도 구배(0-3 μg/ml)를 달성하여 용량-반응 곡선을 생성했다. 이후 SKBR3 및 MDA-MB-468 세포를 사용한 시험관내 세포 독성은 이전에 설명한 대로 정확하게 측정되었다.

[1163] *생체내 약동학(PK) 연구*

[1164] 암컷 Sprague-Dawley 래트에 각각의 ADC를 체중 킬로그램당 5 mg ADC(볼루스)로 꼬리 정맥을 통해 정맥내 처리했다. 0.5시간, 1시간, 4시간, 24시간, 48시간, 96시간, 168시간, 336시간, 504시간 후에 약 1 mL의 혈액을 수집했다. 혈액 샘플을 실온에 방치하여 30분 동안 응고시켰다. 원심분리 및 상층액 수집 후 샘플로부터 혈청을 분리하였다. 혈청 샘플은 다음과 같이 ELISA를 통해 분석되었다.

[1165] *ELISA를 통한 생체내 샘플 분석*

[1166] **방법 1:** 생체내 ADC의 약동학(PK)을 평가하기 위해, ADC-처리된 SD 래트의 혈청에서 상이한 시점에서 총 항체 농도를 측정하였다. 전체 인간화 항-CD30 항체는 2000 내지 15.6 ng/ml 범위에 걸쳐 쥐 혈청에서 분석되었다. Nunc 96-웰 플레이트(100μl/웰)를 PBS(필수 농도: 0.25μg/ml)에 희석된 재조합 인간 CD30/TNFRSF8로 코팅하고 PCR 포일로 밀봉했다. 플레이트를 냉장고에서 밤새 2 내지 8℃ 사이의 온도를 유지하도록 인큐베이션하였다. 코팅된 플레이트를 300μl PBST로 3회 세척하였다. 200 μl/웰의 차단 용액(PBST 중 2% 알부민)을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 코팅된 플레이트를 300μl PBST로 3회 세척하였다. 준비된 표준(2000 내지 15.6 ng/ml의 각 ADC, QC 및 테스트 샘플) 100 μl/웰을 첨가하고 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척하였다. 100 μl/웰 항-인간 IgG(γ-사슬 특이적)-퍼옥시다제 항체(PBS 중 1:60000 희석)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척하였다. 50 μl/웰 TMB를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션하였다. 50 μl/웰의 1M 황산을 첨가하였다. Tecan Plate Reader를 사용하여 파장 450 nm에서의 흡광도를 측정했다. 1M 황산 50 μl/웰을 첨가했다. Tecan Plate Reader를 사용하여 파장 450 nm에서의 흡광도를 측정했다.

[1167] **방법 2:** 생체내에서 ADC의 약동학(PK)을 평가하기 위해, ADC-처리된 SD 래트 또는 SCID 마우스의 혈청에서 상이한 시점에서 총 항체 농도를 측정하였다. 총 항체는 2000 내지 15.6 ng/ml 범위의 혈청에서 분석되었다. Nunc 96웰 플레이트(100 μl/웰)를 PBS(트라스투주맙 기반 ADC의 경우 Her2, 필요한 농도: 0.25 μg/ml) 중 항체 표적으로 코팅하고 PCR 포일로 밀봉했다. 플레이트를 밤새 2 내지 8℃의 온도를 유지하기 위해 냉장고에서 인큐베이션했다. 코팅된 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척했다. 200 μl/웰의 차단 용액(PBST 내 2% 알부민)을 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 코팅된 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척했다. 준비된 표준(각각의 ADC, QC 및 테스트 샘플 2000 내지 15.6 ng/ml) 100 μl/웰을 첨가하고 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척했다. 100 μl/웰 항-인간 IgG(γ-사슬 특이적)-과산화효소 항체(PBS에서 1:60000 희석)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척했다. 50 μl/웰 TMB를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 실온에서 15분 동안 인큐베이션했다. 1M 황산 50μl/웰을 첨가했다. Tecan Plate Reader를 사용하여 파장 450 nm에서의 흡광도를 측정했다.

[1168] 생체내 ADC의 안정성을 평가하기 위해, ADC-처리된 SD 래트의 혈청에서 다양한 시점에서 온전한 ADC 농도를 측정했다. 온전한 ADC는 2000 내지 15.6 ng/ml 범위의 래트 혈청에서 분석되었다. Nunc 96-웰 플레이트(100 μl/

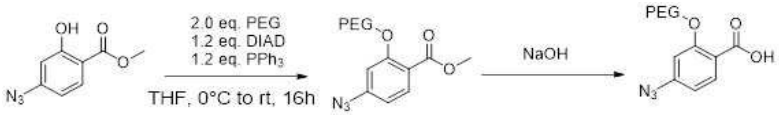
웰)를 PBS(필요 농도: 1 μg/ml)에 희석된 토끼 항-엑사테칸 mAb로 코팅하고 PCR 포일로 밀봉했다. 플레이트를 밤새 2 내지 8℃ 사이의 온도를 유지하기 위해 냉장고에서 인큐베이션하였다. 코팅된 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척하였다. 준비된 표준(2000 내지 15.6 ng/ml의 각 ADC, QC 및 테스트 샘플) 100 μl/웰을 첨가하고 플레이트를 밀봉하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척하였다. 100 μl/웰의 미리흡수된 염소 항-인간 IgG(H+L)(PBS 중 1:25000 희석)를 첨가하고 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 300 μl PBST로 3회 세척하였다. 100 μl/웰 TMB를 첨가하고, 플레이트를 밀봉하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 100 μl/웰의 1M 황산을 첨가하였다. Tecan Plate Reader를 사용하여 파장 450 nm에서의 흡광도를 측정했다.

[1169] *MS를 통한 혈청 샘플 분석*

[1170] 50 μl 항 인간 igG(Fc-특이적) 아가로스 슬러리(Sigma Aldrich, 미국)의 상층액을 원심분리에 의해 제거하고 남은 수지를 300 μL PBS로 3회 세척했다. 수지를 특정 순환 시간 후에 각각의 ADC로 처리한 설치류에서 수집한 100 μl의 혈청과 함께 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 그 후, 상층액을 제거하고 수지를 300 μL PBS로 3회 세척하였다. 이어서 실온에서 60 μl 100 mM 글리신 완충액 pH 2.3과 함께 5분 동안 인큐베이션하였다. 7K MWCO(Thermo Fisher Scientific, USA)가 포함된 0.5 mL Zeba™ 스핀 탈염 컬럼을 사용하여 이 용액을 PBS로 다시 완충했다. 상기에 설명한 대로 MS 측정을 위해 샘플을 추가로 처리했다.

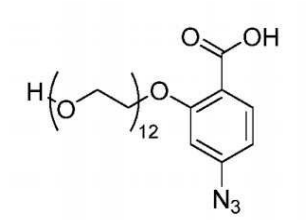
[1171] **실시예 1: 링커-페이로드 합성**

[1172] *PEG화된 페닐 아지드의 합성을 위한 일반적인 방법 1*

[1173] 

[1174] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 50 mg의 메틸-4-아지도-2-하이드록시벤조에이트(0.259 mmol, 1.0 eq.), 0.518 mmol의 원하는 PEG-알코올(2.0 eq.) 및 82 mg의 트리페닐포스핀(0.311 mmol, 1.2 eq.)을 5 mL의 건조 THF에 용해시키고 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 54 mg의 디이소프로필 아조디카르복실레이트(0.311 mmol, 1.2 eq.)를 적가하고 용액을 교반하면서 밤새 실온으로 가온시켰다. 모든 휘발성 물질을 N2-스트림에서 제거하고 고체를 1 mL의 2N NaOH에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 2N HCl로 중화하고, 미정제 생성물을 분취용 HPLC로 정제하였다.

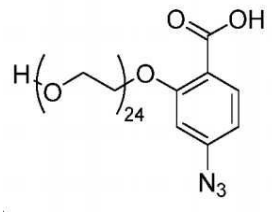
[1175] *메틸 4-아지도-2-(도데카에틸렌글리콜)벤조에이트*

[1176] 

[1177] 표제 화합물을 18 mg 메틸-4-아지도-2-하이드록시벤조에이트 (91 μmol, 1.00 eq.), 100 mg의 도데카에틸렌 글리콜(183 μmol, 2.0 eq), 29 mg 트리페닐포스핀(110 μmol, 1.2 eq.), 19 mg 디이소프로필 아조디카르복실레이트(110 μmol, 1.2 eq.)로부터 일반적인 방법 1에 따라 합성했다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (6.2 mg, 8.8 μmol, 10%). $C_{31}H_{54}N_3O_{15}^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR 산출치: 708.3550, 실측치 708.74.

[1178] **도 1**은 화합물 메틸 4-아지도-2-(도데카에틸렌글리콜)벤조에이트의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

[1179] *메틸 4-아지도-2-(테트라코사에틸렌글리콜)벤조에이트*

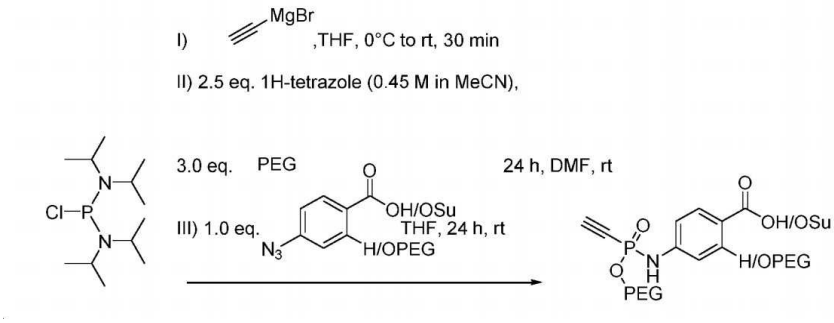


[1180]

[1181] 표제 화합물을 36 mg 메틸-4-아지도-2-하이드록시벤조에이트(186 μmol, 1.00 eq.), 400 mg PEG24(372 μmol, 2.0 eq), 59 mg 트리페닐포스핀(223 μmol, 1.2 eq.), 39 mg 디이소프로필 아조디카르복실레이트(223 μmol, 1.2 eq.)로부터 일반적인 방법 1에 따라 합성했다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (58 mg, 46.9 μmol, 10%). $C_{55}H_{102}N_3O_{27}^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 MS 산출치: 1236.6696, 실측치 1237.05.

[1182] **도 2**는 화합물 메틸 4-아지도-2-(테트라코사에틸렌글리콜)벤조에이트의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

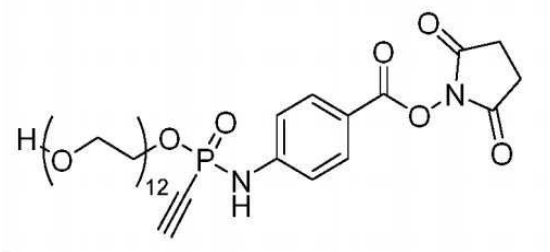
[1183] *Staudinger Phosphonite 반응을 통한 PEG화된 P5 빌딩 블록의 합성을 위한 일반적인 방법 2*



[1184]

[1185] 25 ml Schlenk 플라스크에 아르곤 분위기 하에 267 mg의 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(1.00 mmol, 1.00 eq.)을 넣고 0℃로 냉각한 다음 2.20 mL의 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5M, 1.10 mmol, 1.10 eq.)을 적가하였다. 황색조 용액을 실온으로 가온하고 추가로 30분 동안 교반하였다. 5.56 mL의 1H 테트라졸 용액(MeCN 중 0.45M, 2.50 mmol, 2.50 eq.) 중의 원하는 PEG-알코올 3.00 mmol(3.0 eq.)을 첨가하고 백색 현탁액을 실온에서 밤새 교반하였다. 원하는 포스포나이트의 형성을 ^{31}P-NMR로 모니터링했다. 2 mL의 DMF, THF 또는 MeCN 중의 1.0 mmol (1.0 eq.)의 원하는 아지드를 첨가하고 현탁액을 실온에서 24시간 동안 추가로 교반했다. 미정제 반응 혼합물을 분취용 HPLC를 사용하여 정제하였다.

[1186] *P5(PEG12)-OSu*

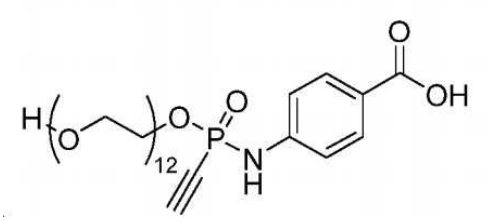


[1187]

[1188] 표제 화합물을 19.5 mg 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(73 μmol, 1.00 eq.), 146 μL 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5 M, 73 μmol, 1.00 eq.), 100 mg의 도데카에틸렌 글리콜(183 μmol, 2.50 eq), 400 μL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 183 μmol) 및 19 mg 4-아지도벤조산-*N*-하이드록시숙신이미드 에스테르(73 μmol, 1.00 eq.)로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성했다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (42.5 mg, 50 μmol, 68%). ^{1}H NMR (300 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.14 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 2H), 3.66 - 3.47 (m, 40H),

3.21 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.86 (s, 4H), 1.30 (m, 2H), 1.13 - 0.79 (m, 2H). ^{13}C NMR (151 MHz, $CDCl_3$) δ 169.77, 169.46, 161.66, 161.47, 152.75, 146.09, 132.90, 132.24, 117.82, 113.97, 113.29, 89.25, 88.92, 77.27, 77.06, 76.85, 74.69, 72.57, 71.19, 70.62, 70.54, 70.51, 70.47, 70.44, 70.36, 70.27, 70.20, 69.74, 69.70, 68.14, 65.77, 65.73, 61.63, 61.60, 40.72, 30.34, 25.68. ^{31}P NMR (122 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ -10.87. HRMS $C_{37}H_{60}N_2O_{19}P^+$ 산출치: 851.3573 $[M+H]^+$, 851.3571.

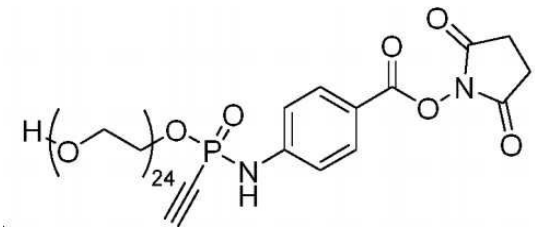
[1189] *P5(PEG12)-COOH*

[1190] 

[1191] 표제 화합물을 40 mg의 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(150 μmol, 1.00 eq.), 360 μL의 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5M, 180 μmol, 1.2 eq.), 245 mg의 PEG12(450 μmol, 3.0 eq.), 0.83 mL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 450 μmol, 2.5 eq.) 및 39 mg 4-아지도벤조산(150 μmol, 1.00 eq.)으로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성했다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (25 mg, 34 μmol, 23%). $C_{33}H_{57}NO_{16}P^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 754.3410, 실측치 754.3398

[1192] **도 3**은 화합물 P5(PEG12)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

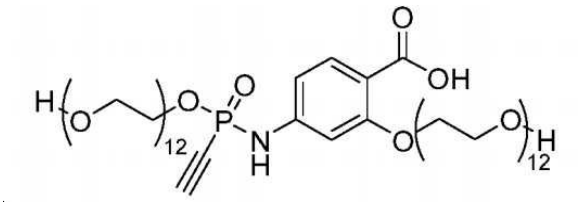
[1193] *P5(PEG24)-OSu*

[1194] 

[1195] 표제 화합물을 41 mg 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(159 μmol, 1.00 eq.), 370 μL 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5 M, 185 μmol, 1.2 eq.), 450 mg의 PEG24(388 μmol, 2.50 eq), 1.02 mL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 466 μmol, 3.0 eq.) 및 40 mg 4-아지도벤조산-*N*-하이드록시숙신이미드 에스테르(155 μmol, 1.00 eq.)로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (79 mg, 57 μmol, 37%). $C_{61}H_{109}N_2O_{30}P^{2+}$ $[M+2H]^{2+}$ 에 대한 MS 산출치: 690.3396, 실측치 690.81.

[1196] **도 4**는 화합물 P5(PEG24)-OSu의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

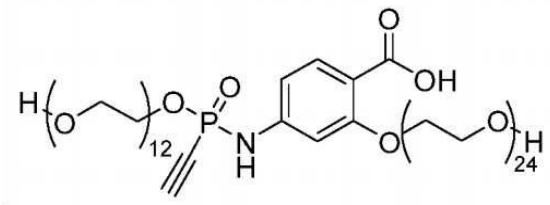
[1197] *P5(PEG12, PEG12)-COOH*

[1198] 

[1199] 표제 화합물을 6.8 mg 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(25 μmol, 1.00 eq.), 61 μL 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5 M, 31 μmol, 1.2 eq.), 42 mg의 도데카에틸렌 글리콜(76 μmol, 3.0 eq), 164 μL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 64 μmol, 2.5 eq.) 및 18.4 mg 메틸-4-아지도-2-(도데카에틸렌글리콜)벤조에이트(25 μmol, 1.00 eq.)로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후

생성물을 무색 오일로 얻었다. (4.8 mg, 3.4 μmol, 13%). $C_{57}H_{106}NO_{29}P^{2+}$ $[M+2H]^{2+}$ 에 대한 MS 산출치: 649.8289, 실측치 650.22.

[1200] *P5(PEG12,PEG24)-COOH*

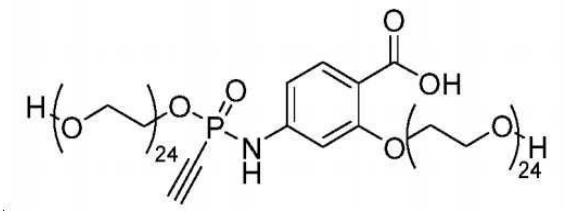


[1201]

[1202] 표제 화합물을 5.4 mg 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(20 μmol, 1.00 eq.), 50 μL 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5M, 24 μmol, 1.2 eq.), 33 mg의 도데카에틸렌글리콜(61 μmol, 3.0 eq.), 115 μL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 51 μmol, 3.0 eq.) 및 25 mg 메틸-4-아지도-2(테트라코사에틸렌글리콜)벤조에이트(20 μmol, 1.00 eq.)로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (6.6 mg, 3.6 μmol, 18%). $C_{81}H_{154}NO_{41}P^{2+}$ $[M+2H]^{2+}$ 에 대한 MS 산출치: 913.9862, 실측치 914.45.

[1203] **도 5**는 화합물 P5(PEG12,PEG24)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

[1204] *P5(PEG24,PEG24)-COOH*

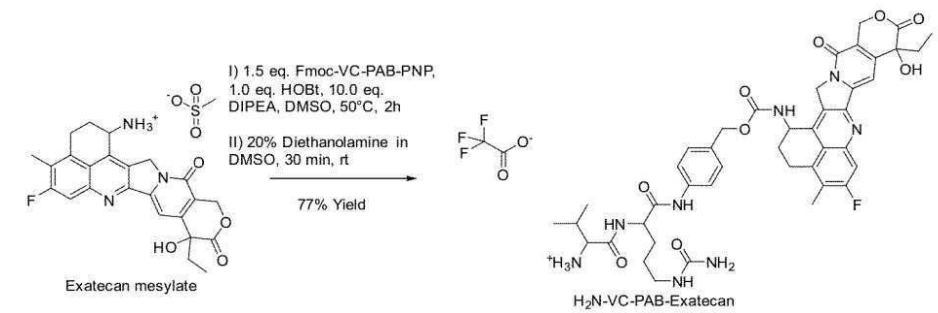


[1205]

[1206] 표제 화합물을 5.4 mg 비스(디이소프로필아미노)클로로포스핀(20 μmol, 1.00 eq.), 50 μL 에티닐마그네슘 브로마이드 용액(THF 중 0.5M, 24 μmol, 1.2 eq.), 65 mg의 PEG24(61 μmol, 3.0 eq.), 115 μL 1H-테트라졸 용액(MeCN 중 0.45 M, 51 μmol, 3.0 eq.) 및 25 mg 메틸-4-아지도-2-(테트라코사에틸렌글리콜)벤조에이트(20 μmol, 1.00 eq.)로부터 일반적인 방법 2에 따라 합성하였다. 분취용 HPLC(방법 D) 및 동결건조 후 생성물을 무색 오일로 얻었다. (18.4 mg, 7.5 μmol, 37%). $C_{105}H_{202}NO_{53}P^{2+}$ $[M+2H]^{2+}$ 에 대한 MS 산출치: 1178.6451, 실측치 1178.69.

[1207] **도 6**은 화합물 P5(PEG24,PEG24)-COOH의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다. 가로 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

[1208] *NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염*



[1209]

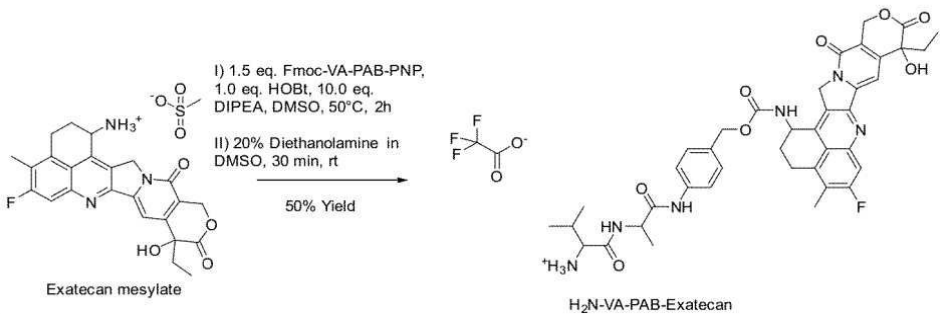
[1210] 스크류 캡 바이알에 34.3 mg의 엑사테칸 메실레이트(0.0645 mmol, 1.0 eq.)를 채우고 645 μL의 건조 DMSO에 현탁시켰다. 건조 DMSO(0.0967 mmol, 1.5 eq.) 중의 Fmoc-VC-PAB-PNP의 0.4 mol/L 용액 241 μL, 건조 DMSO 중

의 HOBt 수화물의 1 mol/L 용액 64.5 μL(0.0645 mmol, 1.0 eq.) 및 113 μL의 DIPEA를 첨가했다(0.645 mmol, 10.0 eq.). 황색 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 그 후, 건조 DMSO(w/w) 중의 50% 디에탄올아민 용액 425 μL를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반되도록 했다. 1.5 ml MeCN 및 2.5 mL H_2O를 첨가하고 황색 용액을 방법 D를 사용하여 제조용 HPLC로 직접 정제하였다. 동결건조 후, 황색조 고체 47.3 mg(76.7%, 0.0495 mmol)을 TFA-염으로 얻었다.

[1211] $C_{43}H_{50}FN_8O_9^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 841.3680, 실측치 841.3696

[1212] **도 7**은 화합물 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1213] *NH_2-VA-PAB-엑사테칸 TFA 염*

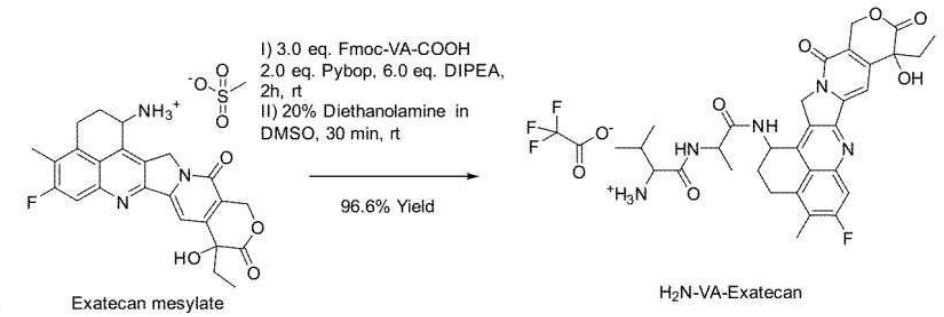
[1214] 

[1215] 스크류 캡 바이알에 1.23 mg의 엑사테칸 메실레이트(0.00232 mmol, 1.0 eq.)를 채우고 23 μL의 건조 DMSO에 현탁시켰다. 건조 DMSO(0.00348 mmol, 1.5 eq.) 중의 0.4 mol/L Fmoc-VA-PAB-PNP 용액 8.7 μL, 건조 DMSO 중의 1 mol/L HOBt 수화물 용액 2.3 μL(0.00232 mmol, 1.0 eq.) 및 4 μL의 DIPEA를 첨가했다(0.0232 mmol, 10.0 eq.). 황색 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후, 건조 DMSO(w/w) 중의 50% 디에탄올아민 용액 15 μL를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반되도록 했다. 1.5 ml MeCN 및 2.5 mL H_2O를 첨가하고 황색 용액을 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 직접 정제하였다. 동결건조 후, 1.01 mg(50.0%, 0.00116 mmol)의 황색조 고체를 TFA-염으로 얻었다.

[1216] $C_{40}H_{44}FN_6O_8^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 755.3200, 실측치 755.3201.

[1217] **도 8**은 화합물 NH_2-VA-PAB-엑사테칸 TFA 염의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1218] *NH_2-VA-엑사테칸*

[1219] 

[1220] 스크류 캡 바이알에 5.12 mg의 엑사테칸 메실레이트(0.00964 mmol, 1.0 eq.)를 채우고 96 μL의 건조 DMSO에 현탁시켰다. 건조 DMSO 중의 300 mM Fmoc-VA-COOH(0.02892, 3.0 eq.) 용액 96 μL, 건조 DMSO 중의 200 mM Pybop(0.01928 mmol, 2.0 eq.) 용액 96 μL 및 33.4 μL DIPEA(0.0289 mmol, 6.0 eq.)를 첨가하고 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 ml를 첨가하고 황색 용액을 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 직접 정제했다. 두 개의 부분입체이성질체가 분리되었다(이성질체 A, 첫 번째 용출 및 이성질체 B, 두 번째 용출). 동결건조 후, 황색조 고체인 이성질체 A(72.6%, 0.0070 mmol) 5.04 mg 및 황색조 고체인 이성질체 B(24.0%, 0.00232 mmol) 1.68mg이 TFA-염으로 얻어졌다.

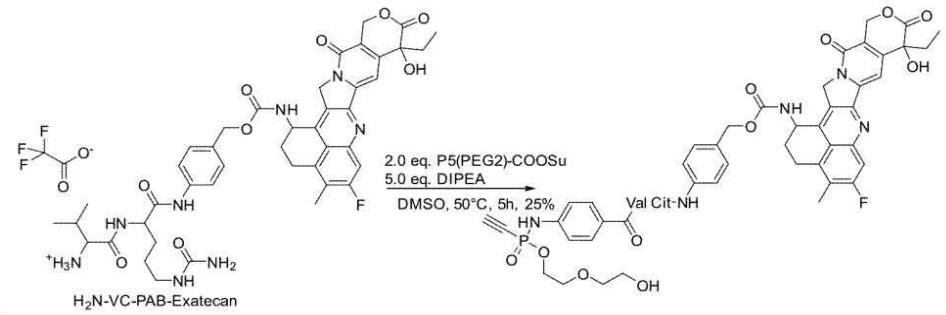
[1221] 이성질체 A $C_{32}H_{37}FN_5O_6^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 606.2723, 실측치 606.2744.

[1222] 이성질체 B $C_{32}H_{37}FN_5O_6^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 606.2723, 실측치 606.2744).

[1223] **도 9**는 화합물 NH_2-VA-엑사테칸의 이성질체 A에 대한 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1224] **도 10**은 화합물 NH_2-VA-엑사테칸의 이성질체 B에 대한 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1225] *P5(PEG2)-VC-PAB-엑사테칸*

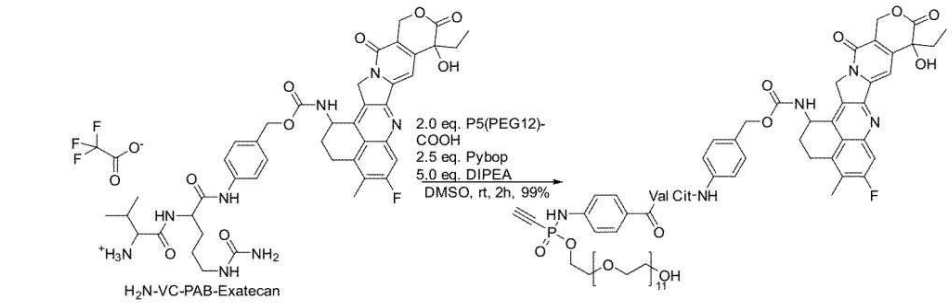
[1226] 

[1227] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.00468 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 200 mM 용액 23.4 μL, 2-(2-하이드록시에톡시)에틸-*N*-(4-벤조산-*N*-하이드록시숙신이미드에스테르)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG2)-COOSu, 0.00936 mmol, 2.0 eq)의 200 mM 용액 46.8 μL 및 4.08 μL DIPEA(0.0234 mmol, 5.0 eq.)를 채웠다. 용액을 50℃에서 5시간 동안 진탕시키고, 실온으로 냉각시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 1.33 mg(25.0%, 0.00117 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1228] $C_{56}H_{64}FN_9O_{14}P^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 1136.4289, 실측치 1136.4306.

[1229] **도 11**은 화합물 P5(PEG2)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1230] *P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸*

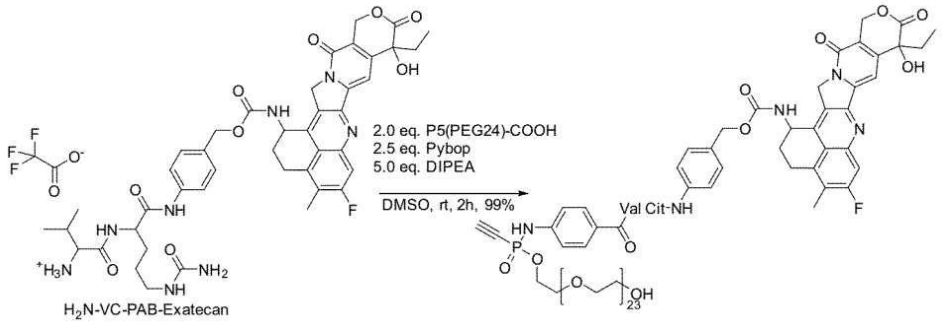
[1231] 

[1232] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.0102 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 200 mM 용액 51 μL, 건조 DMSO 중의 PEG12-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG12)-COOH, 0.0204 mmol, 2.0 eq.)의 200 mM 용액 102 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.0255 mmol, 2.5 eq.)의 250 mM 용액 102 μL, 및 8.89 μL DIPEA(0.051 mmol, 5.0 eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 D를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 15.91 mg(99.0%, 0.0101 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1233] $C_{76}H_{105}FN_9O_{24}P^{2+}$ $[M+H]^{2+}$ 에 대한 HR-MS 산출치: 788.8492, 실측치 788.8485.

[1234] **도 12**는 화합물 P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1235] *P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸*



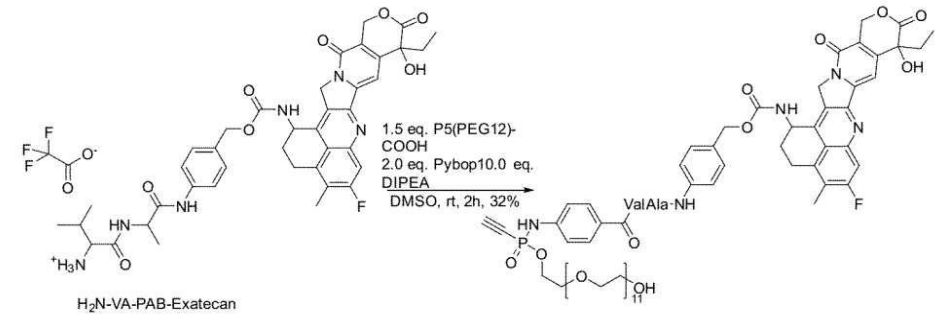
[1236]

[1237] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.0204 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH_2-VC-PAB-엑사테칸 TFA 염의 200 mM 용액 102 μL, 건조 DMSO 중의 PEG24-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG24)-COOH, 0.0408 mmol, 2.0 eq.)의 200 mM 용액 204 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.051 mmol, 2.5 eq.)의 250 mM 용액 204 μL 및 17.78 μL DIPEA(0.102 mmol, 5.0 eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 D를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 25,76 mg (60.0 %, 0.01224 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1238] $C_{100}H_{153}FN_9O_{36}P^{2+}$ $[M+H]^{2+}$ 에 대한 HR-MS 산출치: 1053.5081, 실측치 1053.50833.

[1239] **도 13**은 화합물 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1240] *P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸*



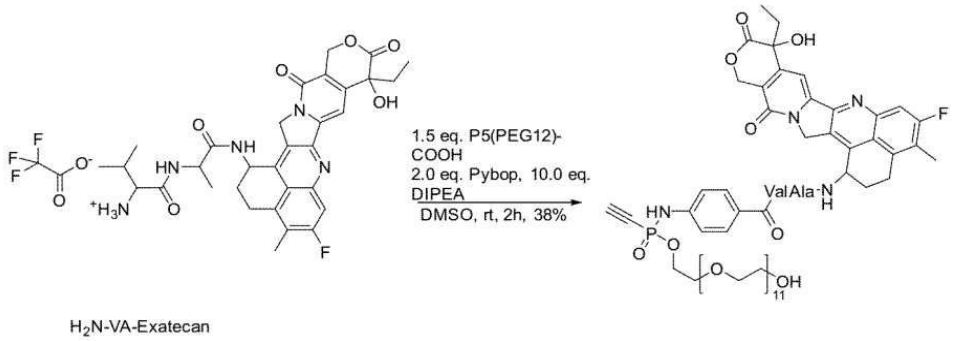
[1241]

[1242] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.00116 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH_2-VA-PAB-엑사테칸 TFA 염의 100 mM 용액 11.6 μL, 건조 DMSO 중의 PEG12-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG12)-COOH, 0.00174 mmol, 1.5 eq.)의 200 mM 용액 8.7 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.00232 mmol, 2.0 eq.)의 200 mM 용액 11.6 μL 및 2.02 μL DIPEA(0.0116 mmol, 10.0 eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 0.56 mg (32,2 %, 0.000375 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1243] $C_{73}H_{99}FN_7O_{23}P^{2+}$ $[M+H]^{2+}$ 에 대한 HR-MS 산출치: 745.8252, 실측치 745.8255.

[1244] **도 14**는 화합물 P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1245] *이성질체 A로부터의 P5(PEG12)-VA-엑사테칸*



H_2N-VA-Exatecan

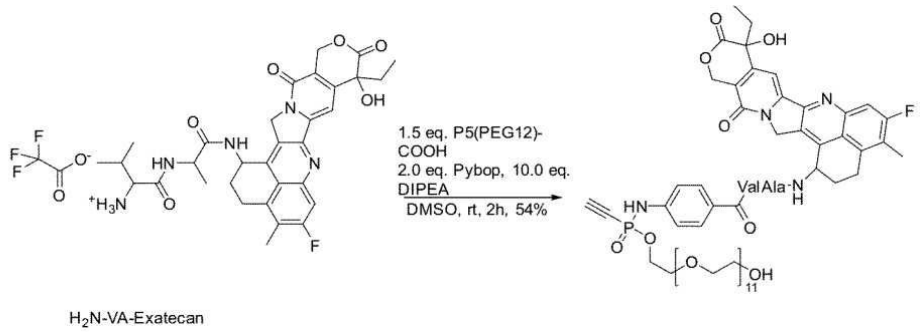
[1246]

[1247] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.0070 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH_2-VA-엑사테칸 TFA 염(이성질체 A)의 200 mM 용액 35 μL, 건조 DMSO 중의 PEG12-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG12)-COOH, 0.0104 mmol, 1.5 eq.)의 200 mM 용액 52.5 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.0140 mmol, 2.0 eq.)의 200 mM 용액 70 μL, 및 12.2 μL DIPEA(0.07 mmol, 10.0 eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 3.6 mg (38.4 %, 0.0026 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1248] $C_{65}H_{92}FN_6O_{21}P^{2+}$ $[M+H]^{2+}$ 에 대한 HR-MS 산출치: 671.3013, 실측치 671.3004.

[1249] **도 15**는 이성질체 A로부터의 화합물 P5(PEG12)-VA-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1250] *이성질체 B로부터의 P5(PEG12)-VA-엑사테칸*



H_2N-VA-Exatecan

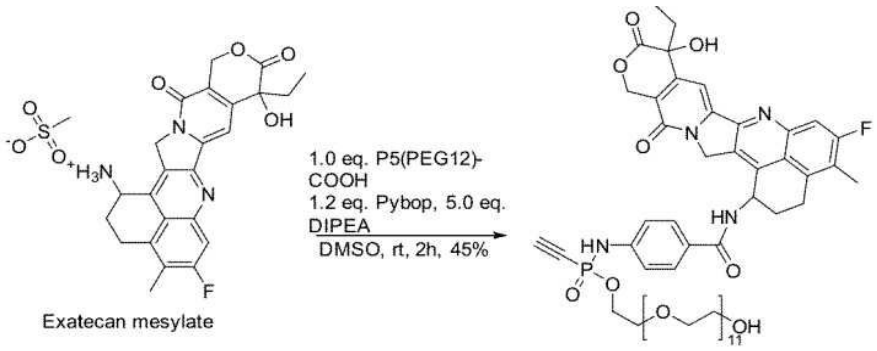
[1251]

[1252] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.0023 mmol, 1.0 eq.) 중의 NH2-VA-엑사테칸 TFA 염(이성질체 A)의 200 mM 용액 11.6 μL, 건조 DMSO 중의 PEG12-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG12)-COOH, 0.00345 mmol, 1.5 eq.)의 200 mM 용액 17.4 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.0046 mmol, 2.0 eq.)의 200 mM 용액 23.3 μL 및 4.04 μL DIPEA(0.023 mmol, 10.0 eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 1.68 mg (54.0 %, 0.0012 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1253] $C_{65}H_{92}FN_6O_{21}P^{2+}$ $[M+H]^{2+}$ 에 대한 HR-MS 산출치: 671.3013, 실측치 671.3004.

[1254] **도 16**은 이성질체 B로부터의 화합물 P5(PEG12)-VA-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1255] *P5(PEG12)-엑사테칸*



[1256]

[1257] 스크류 캡 바이알에 건조 DMSO(0.005 mmol, 1.0 eq.) 중의 엑사테칸 메실레이트의 100 mM 현탁액 50 μL, 건조 DMSO 중의 PEG12-*N*-(4-벤조산)-*P*-에티닐 포스폰아미데이트(P5(PEG12)-COOH, 0.005 mmol, 1.0 eq.)의 250 mM 용액 20 μL, 건조 DMSO 중의 Pybop(0.006 mmol, 1.2 eq.)의 300 mM 용액 20 μL, 및 4.33 μL DIPEA(0.025mmol, 5.0eq.)를 채웠다. 용액을 실온에서 2시간 동안 진탕시키고, MeCN 1.5 ml 및 H_2O 2.5 mL를 첨가하고, 방법 C를 사용하여 분취용 HPLC로 용액을 직접 정제하였다. 동결건조 후, 2.63 mg (45.0 %, 0.0023 mmol)의 황색조 고체를 얻었다.

[1258] $C_{57}H_{77}FN_4O_{19}P^+$ $[M+H]^+$ 에 대한 HR-MS 산출치: 1171.4899, 실측치 1171.4852.

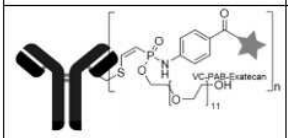
[1259] **도 17**은 화합물 P5(PEG12)-엑사테칸의 분석적 HPLC 크로마토그램을 보여준다.

[1260] **실시예 2: 합성된 ADC 및 항체 출발물질 분석**

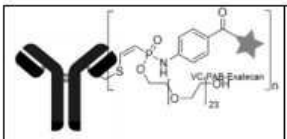
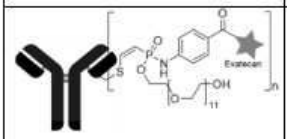
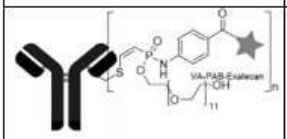
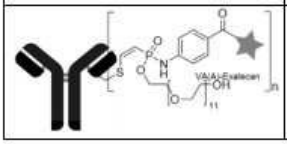
[1261]

항체/ADC	분석적 SEC	분석적 HIC	완전 접합된 DAR8 종의 MS 분석, DAR	접합 및 정제 후 ADC수율(단백질 농도)
 트라스투주맙	**도 18** 참조	**도 19** 참조	LC: 산출치: 23439 실측치: 23438 HC: 산출치: 49146 실측치: 49149	-/-

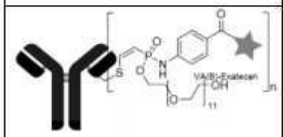
[1262]

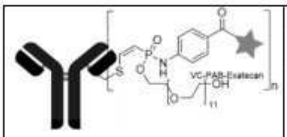
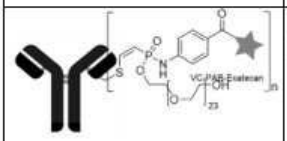
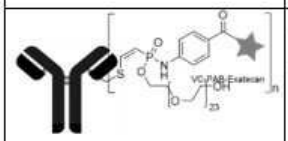
 브렌툭시맙	도 20 참조	도 21 참조	LC: 산출치: 23724 실측치: 23724 HC: 산출치: 48878 실측치: 48877	-/-
 팔리비주맙	도 22 참조	도 23 참조	LC: 산출치: 23296 실측치: 23294 HC: 산출치: 49200 실측치: 49202	-/-
 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸	도 24 참조	도 25 참조	DARav: 4,91 LC: 산출치: 25015 실측치: 25014 HC: 산출치: 53873 실측치: 53878	80%

[1263]

 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸	도 26 참조	도 27 참조	DARav: 7,91 LC: 산출치: 25544 실측치: 25543 HC: 산출치: 55461 실측치: 55464	99%
 트라스투주맙-P5(PEG12)-엑사테칸	도 28 참조	도 29 참조	DARav: 7,19 LC: 산출치: 24609 실측치: 24609 HC: 산출치: 52658 실측치:52661	97%
 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸	도 30 참조	도 31 참조	DARav: 4,39 LC: 산출치: 24929 실측치: 24928 HC: 산출치: 53615 실측치:53620	84%
	도 32 참조	도 33 참조	DARav: 7,89 LC:	77%

[1264]

트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸 (이성질체 A)			산출치: 24780 실측치: 24779 HC: 산출치: 53168 실측치:53173	
 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸 (이성질체 B)	도 34 참조	도 35 참조	DARav: 7,71 LC: 산출치: 24780 실측치: 24779 HC: 산출치: 53168 실측치:53173	86%

 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸	도 36 참조	도 37 참조	DARav: 7,6 LC: 산출치: 25300 실측치: 25299 HC: 산출치: 53605 실측치: 53605	60%
 브렌툭시맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸	도 38 참조	도 39 참조	DARav: 8,0 LC: 산출치: 25829 실측치: 25828 HC: 산출치: 55192 실측치: 55191	71%
 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸	도 40 참조	도 41 참조	DARav: 8,0 LC: 산출치: 25401 실측치: 25400 HC: 산출치: 55512 실측치: 55517	81%

[1265]

[1266] DARav는 평균 약물 대 항체 비율을 의미한다. LC: 경쇄의 질량; HC: 중쇄의 질량

[1267] **도 18**은 트라스투주맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다. SEC는 크기 배제 크로마토그래피를 의미한다.

[1268] **도 19**는 트라스투주맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다. HIC는 소수성 상호작용 크로마토그래피를 의미한다.

[1269] **도 20**은 브렌툭시맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1270] **도 21**은 브렌툭시맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1271] **도 22**는 팔리비주맙의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1272] **도 23**은 팔리비주맙의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1273] **도 24**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1274] **도 25**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1275] **도 26**은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1276] **도 27**은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1277] **도 28**은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1278] **도 29**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1279] **도 30**은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1280] **도 31**은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1281] **도 32**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 A)의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1282] **도 33**은 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 A)의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1283] **도 34**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 B)의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1284] **도 35**는 트라스투주맙-P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 B)의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1285] **도 36**은 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1286] **도 37**은 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1287] **도 38**은 브렌툭시맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1288] **도 39**는 브렌툭시맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1289] **도 40**은 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1290] **도 41**은 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 분석적 HIC 크로마토그램을 보여준다.

[1291] SEC 크로마토그램(SEC = 크기 배제 크로마토그래피)은 접합체가 수용액에서 응집이 거의 없거나 거의 없음을 나타냄을 보여준다. 캄프토테신 기반 ADC 접합체는 항체에 대한 접합 과정 중에 이미 응집되는 강한 경향을 나타내는 것으로 나타났다. 이 문제는 특히 캄프토테신 모이어티가 VC-PAB-링커 및 항체 접합을 위한 말레이미드 단위를 통해 접합될 때 존재한다(Burke et al., *"Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Antibody-Drug Conjugates Comprised of Potent Camptothecin Analogs"*, Bioconjugate Chem. 2009, 20, 1242-1250, https://doi.org/10.1021/bc9001097). 이 경우 응집된 ADC는 최대 80%까지 보고되었다.

[1292] 대조적으로, 본 명세서에 기술된 SEC 데이터는 VC-PAB-링커를 운반하는 것을 포함하여 고도로 단량체인 캄프토테신 기반 ADC를 보여주며, 모든 테스트된 변이체에서 정제 후 5% 미만의 응집체가 나타난다. 본 명세서에 기술된 높은 접합 수율(일반적으로 접합 공정 전후의 항체 농도 측정을 기준으로 80-90% 범위)과 함께, 이는 본원에 기재된 P5 접합 기술이 사용될 때 단지 작은 비율의 응집체가 형성된다는 것을 분명히 보여준다.

[1293] HIC 크로마토그램(HIC = 소수성 상호작용 크로마토그래피)은 접합체가 접합 과정 동안 형성된 단 하나의 주요 DAR8 ADC 종의 탁월한 균질성과 결합된 우수한 친수성을 나타냄을 보여준다.

[1294] **실시예 3: 저급 DAR ADC 합성 방법을 조사하기 위한 연구**

[1295] 저급 DAR ADC(DAR은 "약물 대 항체 비율"을 의미함)는 항체 접합 과정에서 TCEP의 당량을 감소시킴으로써 P5(PEG24)-VC로부터 합성될 수 있다. DAR에 대한 TCEP 등가물의 종속성은 **도 42**에 나와 있다.

[1296] **도 42**는 다양한 당량의 TCEP(상부) 및 15 eq.의 링커 페이로드(P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)와의 반응 후 글리코실화되고 환원된 트라스투주맙의 MS 스펙트럼을 보여준다. TCEP 양에 따라 해당 스펙트럼에서 DAR을 계산한 것이 하단 그래프에 표시된다.

[1297] **실시예 4: 구축물의 시험관내 세포독성 평가**

[1298] 본 명세서에 기술된 ADC는 항원 양성(표적) 및 항원 음성(비표적) 세포주에 대한 시험관내 효능에 대해 평가되었다. 결과는 **도 43**에 도시되어 있다.

[1299] • 모든 테스트된 구축물에 대해 표적(항원 양성) 세포주에 대한 선택성이 관찰되었다.

[1300] **도 43**은 항원 양성 세포주(HCC-78, 상단 및 SKBR3, 하단 왼쪽) 및 항원 음성 세포주(MDA-MB-468, 하단 오른쪽)에 대한 다양한 엑사테칸 기반 링커-페이로드 구축물에 연결된 트라스투주맙(항-Her2) ADC의 시험관내 세포독성을 보여준다.

[1301] • VC-PAB 절단면은 구축물의 높은 시험관내 활성을 제공한다. 절단 불가능한 대조군(P5(PEG12)-엑사테칸) 및 절단 불가능한 VA-이성질체 P5(PEG12)-VA-엑사테칸(이성질체 B)은 표적 세포주에서 활성을 감소시킨다.

[1302] • 엔허투는 본 명세서에 기술된 ADC에 대한 참조물질로 사용되었으며 캄프토테신 기반 ADC에 대한 중요한 표준으로 간주될 수 있는데, 이는 전이성 환경에서 이전에 2개 이상의 항-HER2 기반 요법을 받은 절제 불가능하거나

전이성의 HER2 양성 유방암의 치료용으로 승인 및 시판되었기 때문이다.

[1303] • 본 명세서에 기술된 신규 구축물은 세포 사멸에서 유사한 IC50 값을 나타내며(**도 43**), P5-VC-PAB-엑사테칸 기반 구축물은 엔허투와 비교할 때 HCC-7에서 더 나은 절대 세포 사멸을 보여준다(**도 44**).

[1304] **도 44**는 항원 양성 세포주(HCC-78)에 대한 트라스투주맙(항-Her2) ADC(Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸) 및 팔리비주맙과의 비결합 이소형 대조군(Pali-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

[1305] • 엑사테칸 기반 ADC의 효과는 **도 43**에 표시된 것처럼 표적 세포주에 대해 선택적일 뿐만 아니라 **도 44**에 표시된 것처럼 표적 세포주 내의 표적 항체에 대해서도 특이적이다.

[1306] **도 45**는 2개의 항원 양성 세포주(L-540, 왼쪽 및 SU-DHL-1, 오른쪽)에 대한 브렌툭시맙(항-CD30) ADC(Bren-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

[1307] **도 46**은 항원 양성 세포주(SR-786, SU-DHL-1, HH, HBLM-2, L-540, MOTN-1)) 및 비표적 대조 세포주(HL-60) 패널에 대한 브렌툭시맙(항-CD30) ADC(Bren-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸)의 시험관내 세포독성을 보여준다.

[1308] • Bren-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸(**도 45**) 및 Bren-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(**도 46**)은 다양한 CD30 양성 세포주의 전체 패널에 대한 선택적 효과를 나타낸다. HL-60은 표적 선택성을 입증하기 위해 사용되었는데, 이는 이 세포주에서는 아무런 효과도 관찰되지 않았기 때문이다.

[1309] ***실시예 5: 시험관내 방관자 효과***

[1310] • 방관자 효과는 이질적인 표적 발현 수준으로 종양 세포를 죽일 수 있기 때문에 특히 고형 종양과 관련하여 ADC의 생체내 활성에 유리하다.

[1311] • 따라서, 발명자들은 표적 세포(SKBR3, Her2+)를 트라스트주맙 기반 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 구축물 및 엔허투와 함께 인큐베이션하고 비표적 세포(MDA-MB-468)를 SKBR3 배양의 상층액으로 처리하였다. MDA-MB-468 세포는 ADC가 이 세포주에서 단독으로 살해를 유도하지 않기 때문에 이 설정에서 효과적인 방관자 살해에 의해서만 살해될 수 있다.

[1312] • 방관자 효과는 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸과 마찬가지로 엔허투에서도 동일하게 높았다.

[1313] **도 47**은 엔허투와 직접 비교한 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 방관자 효과 평가를 보여준다. 항원 양성 세포주(SKBR3, 왼쪽 위)와 항원 음성 세포주(MDA-MB-468, 오른쪽 위)에 대한 ADC의 시험관내 세포독성. 방관자 살해를 평가하기 위해 ADC와 함께 SKBR-3을 인큐베이션한 후 상층액을 MDA-MB-468로 옮기는 작업을 수행했다(MDA-MB-468, 아래).

[1314] **실시예 6: DNA 손상**

[1315] • 캄프토테신 기반 ADC의 작용 메커니즘은 핵 토포이소머라제-I 억제 후 DNA 단일 가닥 절단과 S기 복제 후 이중 가닥 절단이 뒤따르는 것이다.

[1316] • DNA 손상에 대한 판독은 Ser139의 히스톤 H2A.X 인산화, 활성화된 카스파제 3 및 활성화된 PARP이다.

[1317] • 발명자들은 트라스트주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 및 엔허투 처리 후 FACS를 통해 세 가지 마커를 모두 조사했다.

[1318] **도 48**은 치료 1, 2 또는 3일 후 대 미처리에 따른 SKBR-3 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸, 엔허투, 비접합 엑사테칸 또는 비접합 캄프토테신을 이용한 처리 후 히스톤 H2A.X 인산화(왼쪽 위), 활성화된 카스파제 3(오른쪽 위) 및 활성화된 PARP(왼쪽 아래) 및 세포 생존율(오른쪽 아래)의 상대적 정량을 보여준다.

[1319] • 이 데이터 세트는 이전 예에서 설명한 세포 사멸이 ADC를 통해 전달되는 페이로드의 작용 모드에 의해 매개된다는 것을 명확하게 보여준다.

[1320] • 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 또는 엔허투로 처리한 경우에는 유의미한 차이가 관찰되지 않았다.

[1321] **실시예 7: 혈청 안정성**

[1322] • 안정적인 접합은 ADC 순환 중 지속적 효능을 발휘하고 표적 외 독성을 줄이는 핵심 요소이다.

[1323] • 엔허투와 직접 비교하여 본 명세서에 기술된 구축물의 안정성을 평가하기 위해, 발명자들은 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 및 엔허투를 쥐 혈청과 함께 37℃에서 서로 다른 시점에 대해 인큐베이션한 후 약물 대 항체 비율을 LC/MS에 의해 측정하였다.

[1324] **도 49**는 37℃에서 0, 1, 3 및 7일 동안 쥐 혈청에서 인큐베이션한 후 엔허투 및 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 약물 대 항체 비율을 보여준다. 약물 대 항체 비율은 혈청에서 ADC를 풀다운한 후 MS로 측정되었다.

[1325] • 엔허투는 혈청 내 링커 페이로드를 크게 잃어(63% 페이로드 손실) 3일 후에 이미 DAR이 3으로 대폭 감소했다.

[1326] • 이와 대조적으로 P5는 7일 후 DAR 7.6으로 안정적이다(5% 페이로드 손실).

[1327] **실시예 8: 시험관내 독성 측정에 따른 혈청 안정성**

[1328] 이들 실험의 결과는 **도 50** 및 **51**에 제시되어 있다.

[1329] **도 50**은 Her2 음성 세포주 MDA-MB-468(왼쪽) 및 Her2 양성 세포주 SKBR3(오른쪽)에 대한 쥐 혈청을 37℃에서 0, 1 3 및 7일 인큐베이션 후에 측정된 ADC 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸(위), 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(중간) 및 엔허투(아래)의 세포독성을 보여준다.

[1330] **도 51**은 Her2 음성 세포주 MDA-MB-468(왼쪽)과 Her2 양성 세포주 SKBR3(오른쪽)에 대한 인간 혈청을 37℃에서 0, 1 3 및 7일 인큐베이션 후에 측정된 ADC 트라스투주맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸(위), 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(중간) 및 엔허투(아래)의 세포독성을 보여준다.

[1331] **도 50** 및 **51**은 인간 혈청뿐만 아니라 쥐 혈청에서 엔허투에 대해 인큐베이션 시간이 증가함에 따라 표적 세포주 SKBR3에 대한 시험관내 효능 감소를 보여준다. 이 효과는 인간 및 쥐 혈청에서 트라스투주맙 P5-VC-PAB-엑사테칸 구축물 모두의 경우 훨씬 덜 뚜렷하거나 부재한다. 따라서, 엔허투와 대조적으로, 본 발명의 구현예에 따른 ADC는 인큐베이션 시간 동안 그 효능을 유지한다.

[1332] 또한, 엔허투는 쥐 혈청뿐만 아니라 인간 혈청에서 인큐베이션 시간이 증가함에 따라 표적 음성 세포주 MDA-MB-468에 대한 비특이적 효과가 증가하는 것을 보여준다. 이렇게 증가하는 비특이성은 인간과 쥐 혈청의 트라스투주맙 P5-VC-PAB-엑사테칸 구축물 모두에서는 나타나지 않는다. 따라서, 엔허투와 대조적으로, 본 발명의 구현예에 따른 ADC는 인큐베이션 시간에 걸쳐 표적 세포주에 대한 선택성을 유지한다.

[1333] **실시예 9: 구축물의 생체내 평가**

[1334] • 생체내 약동학(PK) 실험은 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸을 사용하여 수행되었다.

[1335] • 암컷 Sprague Dawley 쥐는 5 mg/kg의 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸으로 처리되었다.

[1336] • 혈액 샘플링은 다양한 시점 후에 수행되었으며 ADC 양은 일반 정보, 재료 및 방법에서 상기에 기술된 방법 1에 따라 총 브렌툭시맙 항체 ELISA 분석으로 정량화되었다.

[1337] **도 52**는 ELISA를 통해 암컷 Spraque-Dawley 래트를 브렌툭시맙-P5(PEG12)-VC-PAB-엑사테칸-DAR8로 처리한 후 혈액 순환 내 총 항체 양의 정량화를 보여준다.

[1338] • 실험은 합리적인 제거율로 양호한 PK 거동을 명확하게 보여준다.

[1339] **실시예 10: NanoDSF로 평가한 용융 곡선**

[1340] 단백질의 열 안정성은 트립토판 및 티로신 잔기의 고유 형광의 온도 의존적 변화를 측정하는 나노 시차 주사 형광 측정법(nanoDSF)을 사용하여 결정되었다(Tycho NT.6, NanoTemper Technologies). 이를 위해 PBS에 포함된 1 μM의 항체 또는 ADC를 모세관에 흡수하여 판독기에 배치했다. 그 후, 증가하는 온도에서 인큐베이션하면서 고유 단백질 형광을 330 nM 및 350 nM에서 측정했다. 형광 신호의 변화는 단백질의 접힘 상태의 전이를 나타내며 전이가 발생한 온도는 변곡점(Ti) 또는 또한 용융 온도(Tm)로 명명된다(Haffke, M. et al., Label-free

Thermal Unfolding Assay of G Protein-Coupled Receptors for Compound Screening and Buffer Composition Optimization. 2016.).

[1341] **도 53**은 나노 시차 주사 형광측정법(nanoDSF)을 사용하여 결정된 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 및 엔허투의 용융 곡선을 보여준다. 엔허투와 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 용융 곡선이 겹쳐져 두 ADC의 생물물리학적 단백질 안정성이 거의 동일한 용융 온도로 유사함을 보여준다.

[1342] **실시예 11: 유세포 분석법으로 평가한 세포외 Her2에 대한 결합**

[1343] 평형 결합 상수(K_D)를 결정하기 위해, SKBR3, Her2+-세포를 0.0001 내지 200 nM 범위의 농도의 항체 및 ADC와 함께 인큐베이션하고 Alexa-염료 표지된 항-인간 IgG H+L 2차 항체(Thermo Fisher Scientific)로 염색하고 유세포 분석법으로 분석했다. 평균 형광 강도(MFI) 비율은 비특이적 결합 대조군에 대해 정규화되었다. 분석은 이중으로 수행되었으며 데이터 포인트는 Prism 9 소프트웨어를 사용하여 K_D 값을 도출하기 위해 단일 부위 특이적 결합 모델을 사용하여 비선형 회귀로 분석되었다. **도 54**의 그래프는 n = 2 ± SEM의 평균을 보여준다.

[1344] **도 54**는 엔허투 및 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 세포외 Her2에 대한 결합에 대한 평형 결합 상수(K_D) 및 획득된 평형 결합 상수(K_D) 값을 결정하기 위한 그래프를 보여준다. 결과는 엔허투와 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 세포외 Her2에 대한 결합이 크게 다르지 않음을 보여 주며, 이는 표적 Her2 수용체에 결합하는 두 ADC의 생물물리학적 능력이 거의 동일한 K_D와 함께 유사함을 나타낸다.

[1345] **실시예 12: 응집 스트레스 테스트**

[1346] 약물 대 항체 비율이 8인 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(본 명세서에서는 "DAR8"로 표시됨)과 엔허투는 20 mM 인산염, 20 mM 트레할로스 및 0.009% 폴리소르베이트 20을 1 mg/ml로 함유하는 완충액 중에 제형화되었다. 샘플은 UFC30GV0S 원심분리 필터 장치(Merck, Germany)를 사용하여 멸균 여과되었으며 암실에서 4℃ 또는 37℃에서 인큐베이션되었다. 1, 2, 3, 4주 후에 50 μl 샘플을 채취하고 상기에 기술한 바와 같이 크기 배제 크로마토그래피를 통해 분석했다.

[1347] 환자에서 순환 중에 발생하는 ADC 응집은 표적 독성을 유발하는 것으로 알려져 있다. **도 55**는 0, 1, 2 및 4주 후에 암소에서 37℃ 및 4℃에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8과 엔허투를 인큐베이션할 때 형성된 응집체의 백분율을 보여준다. 결과는 본 명세서에 기술된 기술의 장점으로서 엔허투와 비교하여 인큐베이션 조건 하에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 ADC에 대한 응집 감소를 명확하게 보여준다.

[1348] **실시예 13: 접합된 항체의 ADCC**

[1349] 칼세인 방출 기반 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 분석을 위해 음성 선택을 통해 말초 혈액 단핵 세포(PBMCS)로부터 분리된 냉동 일차 건강한 공여자 유래 자연살해(NK) 세포를 이펙터 세포(Lonza)로서 구입했다. Her2 양성 표적 세포를 16 μM Calcein AM(Thermo Fisher Scientific)으로 염색했다. 그 다음 NK 및 표적 세포를 50 nM 트라스투주맙, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸, 엔허투 및 상용 인간 IgG1 이소형(BioLegend)의 존재 하에 37℃에서 4시간 동안 3:1의 이펙터 대 표적 비율로 인큐베이션했다. 2.5% Triton X(Sigma-Aldrich)로 투과된 세포를 양성 대조군으로 사용하였다. 상층액을 평평한 검정색 비결합 96웰 플레이트(Greiner Bio-One)로 옮기고 Infinite M1000 Pro 판독기(Tecan)를 통해 485/535 nM에서 형광을 측정했다.

[1350] 항체 매개 사멸에 의해 방출된 칼세인에서 Triton X 투과성 세포(최대 사멸)에 의해 방출된 칼세인의 배경 칼세인 방출(NK + 표적)을 빼고 배경 칼세인 방출(표적만)을 나누어 특이적 사멸 퍼센트를 계산했다. 우리는 15 μg/ml에서 최대 ADCC/특이적 사멸을 결정하거나 단일 부위 특이적 결합 모델을 사용하여 비선형 회귀로 분석된 농도 의존적 사멸 곡선을 생성했다.

[1351] **도 56**은 비접합 트라스투주맙, 약물 대 항체 비율 8을 갖는 ADC 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸(DAR8), 엔허투 및 이소형 대조군을 사용하는 경우 Her2-양성 표적 세포 SKBR-3, SKOV-3 및 N87을 사용한 칼세인 방출 기반 항체 의존성 세포 독성(ADCC) 분석에서 측정된 특이적 사멸 퍼센트를 보여준다. 결과는 엔허투와 비교하여 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8에 대해 더 나은 ADCC 효과를 보여준다. 엔허투와 비교하여 P5-링커를 갖는 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8을 사용할 때 이펙터 기능에 대한 영향이 적다.

[1352] **실시예 14: 접합된 항체의 내재화**

[1353] 내재화의 pHrodo 기반 조사를 위해, 제조사의 지시에 따라 pHrodo™ Deep Red Antibody Labeling Kit(Thermo Fisher Scientific)를 사용하여 항체 및 ADC를 표지했다. Her2 양성 고형 종양 세포 및 음성 세포를 5 μg/ml의 pHrodo 표지 항체 또는 ADC와 함께 37℃에서 1시간, 5시간 및 24시간 동안 인큐베이션했다. MFI의 증가는 후기 엔도솜 및 리소솜 구획에 항체가 존재함을 나타낸다. MFI 비율은 pHrodo 배양된 세포의 MFI를 염색되지 않은 세포의 MFI로 나누어 결정했다.

[1354] **도 57**은 비접합 트라스투주맙, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투를 Her2 양성 SKOV-3 세포 및 Her2 음성 MDA-MB-468 세포와 함께 사용하여 내재화에 대한 pHrodo 기반 조사 결과를 보여준다. 표적 Her2 세포로의 내재화는 엔허투에 비해 트라스투주맙-5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8의 경우 유사하지만 표적 음성 세포로의 원치 않는 내재화는 더 낮다. 이러한 관찰은 비표적 세포로의 ADC 내재화로 인해 발생하는 비표적 독성을 줄일 수 있다.

[1355] **실시예 15: 엔허투와 직접 비교한 추가 시험관내 효능 데이터**

[1356] 시험관내 세포독성은 일반 정보, 재료 및 방법에 따라 상기 기재된 바와 같이 측정되었다.

[1357] **도 58**은 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투를 Her2 양성 세포인 SKBR-3(Her2++), N87(Her2++), HCC-1569(Her2++), HCC-78(Her2+), OE-19(Her2+), SK-GT-2(Her2+) 및 SKOV-3(Her2++)과 함께 사용하여 수행한 시험관내 세포독성 측정 결과를 보여준다. 엔허투와 비교하여 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8에 대한 더 나은 시험관내 효능은 시험관 내에서 특히 Her2를 고도로 과발현하지 않는 세포주에서 관찰되었다(**도 58**에서 "Her2+"로 표시됨).

[1358] **실시예 16: 상층액 전달에 의해 평가된 시험관내 방관자 능력**

[1359] 시험관내 방관자 능력은 일반 정보, 재료 및 방법에서 상기 설명된 바와 같이 측정되었다. 상기에 언급한 데이터 세트 외에도 다른 세포주(Karpas 299(Her2-) 및 DU-145(Her2-))가 전송된 물질을 테스트하는 데 사용되었다.

[1360] **도 59**는 Her2-양성 SKBR3 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투와 함께 인큐베이션하고 Her2-음성 세포 Karpas-299 및 DU-145로 상층액 전달 후 측정한 시험관내 방관자 능력에 대한 결과를 보여준다. 엔허투에 비해 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8에 대해 더 나은 방관자 효과가 관찰되었다.

[1361] **실시예 17: FACS에 의해 평가된 시험관내 방관자 능력**

[1362] 공동배양 기반 방관자 분석을 위해, Her2 양성 SKBR-3 세포와 Her2 음성 MDA-MB-468 세포를 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 및 엔허투의 농도를 최대 농도 3 μg/ml까지 증가시키면서 5:1 비율로 인큐베이션했다. 5일의 인큐베이션 시간 후, 공동 배양물을 αHer2-FITC(BioLegend) 및 Fixable Aqua Dead Cell Stain Kit(Thermo Fisher Scientific)로 염색했다. 방관자 효과에 대한 판독으로서, 죽은 Her2-양성 및 -음성 세포의 백분율을 유세포 분석법으로 결정했다.

[1363] **도 60**은 Her2 양성 SKBR-3 세포와 Her2 음성 MDA-MB-468 세포의 공동배양에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8과 엔허투의 시험관내 방관자 능력을 측정한 결과를 보여준다. 엔허투에 비해 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8에 대해 약간 더 나은 방관자 효과가 관찰되었으며, 이는 세포가 공동 배양된 경우에도 관찰되었다.

[1364] **실시예 18: 인간 일차 세포의 세포독성**

[1365] 인간 제대 정맥 내피 세포, 인간 기관지 내피 세포, 간 동양혈관 내피 세포, 슈반 세포, 인간 신장 근위 세뇨관 상피 세포, 정상 인간 진피 섬유아세포, 인간 각막 상피 세포 및 THLE-3(간세포)에 대한 시험관내 세포독성은 일반 정보, 재료 및 방법에서 상기 설명된 바와 같이 측정되었다.

[1366] **도 61**은 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8, 엔허투 및 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8를 사용하는 인간 제대정맥 내피세포, 인간 기관지 내피세포, 간 동양혈관 내피세포, 슈반세포, 인간 신장 근위세뇨관 상피세포, 정상 인간 진피 섬유아세포, 인간 각막 상피세포 및 THLE-3(간세포)에 대한 세포독성 측정 결과를 보여준다. 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투와 비교하여 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8의 세포독성이 제시된다. 이 모델은 건강한 인간 조직의 배양 세포를 사용하므로 원하지 않는 독성에 대한 시험관내 측정이다. 테스트된 모든 조직 유형에 걸쳐, 데이터 세트는 이 경우 표적 외 독성의 바람직하지 않은 효과가 엔허투에 비해 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8에 대해 덜 두드러진다는 것을 보여준다. 데이터 세트는 현재 특허에 설명된 기술로 인해 더 넓은 치료 범위를 나타내는데, 이는 **도 61**의 패널은

비표적 세포주에 대해 원하지 않는 효과가 덜한 반면 **도 58**의 패널은 표적 세포주에 대해 더 나은 원하는 효과를 보여주기 때문이다.

[1367] **실시예 19: SCID 마우스에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 대 엔허투의 생체내 PK 평가**

[1368] 20 mg/kg의 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 엔허투로 처리된 암컷 SCID 마우스에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8을 사용하여 생체내 약동학 실험(PK-실험)이 수행되었다. 혈액 샘플링은 다양한 시점 후에 수행되었으며 ADC 양은 일반 정보, 재료 및 방법에서 설명한 방법 2에 따라 전체 항체 ELISA 분석으로 정량화되었다. ADC(링커 무결성)의 약물-항체 비율(DAR)은 일반 정보, 재료 및 방법에 설명된 바와 같이 온전한 MS로 분석되었다.

[1369] **도 62**는 기준물질로서 20 mg/kg의 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 엔허투로 처리된 암컷 SCID 마우스에서 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8을 사용하여 수행된 생체내 약동학 실험의 결과를 보여준다. ELISA 분석에서 얻은 데이터 세트는 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 및 엔허투에 대해 순환 중 유기체로부터 유사한 제거율을 보여준다. 더욱이, DAR 분석은 엔허투의 안정성에 비해 급격한 개선으로 생체내 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8의 안정성을 확인시켜 준다.

[1370] **실시예 20: 종양 치료에 대한 생체내 효능**

[1371] 모든 동물 실험은 독일 동물 복지법에 따라 수행되었으며 지방 당국의 승인을 받았다. 간단히 말하면, $1x10^7$ MDA-MB-468 세포를 CB17-Scid 마우스에 피하 주사했다. 이식 후 28일에 종양의 평균 종양 부피가 0.188 cm^3에 도달했을 때 치료가 시작되었다. 그룹당 5마리의 동물을 1 mg/kg, 3 mg/kg 또는 10 mg/kg의 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR 8 또는 비히클을 치료군과 대조군으로 무작위 배정한 후 정맥 주사로 1회 치료했다. 전체 연구 전반에 걸쳐 종양 부피, 체중 및 일반적인 건강 상태를 기록했다.

[1372] 인간화 H8 항체 서열은 5T4 항체에 관한 국제 특허 출원 WO 2006/031653호에서 유래되었다. 항체는 Expi-CHO 형질감염 시스템(Thermo Fisher)을 사용하여 1:1 비율로 각 서열의 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 pcDNA3.4 발현 플라스미드(Thermo Fisher)로 세포를 공동 형질감염시킴으로써 Expi-CHO-S 세포(Thermo Fisher)에서 일시적으로 발현되었다. 세포를 4℃에서 5분간 300 g으로 원심분리하여 수확했다. 상층액에서 미세 입자를 제거하기 위해 상층액을 4℃에서 30분 동안 4000 내지 5000 g으로 원심분리했다. 추가 설명을 위해 상층액을 0.22 μm 필터에 통과시켰다. 항체는 단백질 A 크로마토그래피를 통해 투명하고 여과된 상층액으로부터 정제되었고 HPLC-SEC, HPLC-HIC, LC-MS 및 SDS-PAGE로 분석되었다. DAR8 ADC를 생성하기 위한 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 접합은 상기에 일반 정보, 재료 및 방법에 설명된 대로 수행되었다. 5T4 H8-항체는 Her2와 다른 고형 종양 모델에서 예시적인 생체내 데이터 세트를 생성하기 위해 선택되었다.

[1373] **도 63**은 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8로 처리한 후 고형 종양 모델에서 결정된 CB17-Scid 마우스의 평균 종양 부피를 보여준다. **도 64**는 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8로 처리한 후 CB17-Scid 마우스의 체중을 보여준다. 고형 종양 모델에서는 체중 감소가 발생하지 않았다. 따라서 측정된 시험관내 효과는 또한 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR 8 기반 ADC에 대한 높은 생체내 효능으로 해석된다. 까다로운 고형 종양 모델에서 1 내지 3 mg/kg의 유효 용량을 투여한 경우 생체내에서 용량 의존적 효능이 입증되었다. 1 및 3 mg/kg 단일 용량에서 5/5 완전 반응.

[1374] 유사한 효능 결과가 또 다른 고형 종양 모델, 즉 미국 특허 출원 US 2017/0266311A1에서 유래된 서열인 항-NaPi2B-항체로부터 유래된 ADC를 사용하는 OVCAR-3 기반 생체내 이종이식 모델에서 얻어졌다. ADC의 제조 및 실험은 H8 항체에 대해 전술한 바와 같이 수행하였다.

[1375] 더욱이, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8을 사용한 N87 기반 생체내 이종이식 모델에 대한 연구가 현재 진행 중이며 생체내 효능 측면에서 동일/비교 가능한 결과를 전달할 것으로 예상된다.

[1376] **실시예 21: SD-래트에서 항-표적-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8의 생체내 PK 평가**

[1377] 생체내 약동학 실험(PK-실험)은 10 mg/kg의 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 변형되지 않은 H8 항체로 처리된 암컷 SD 래트에서 수행되었다. 항체와 ADC는 상기에 설명한 바와 같이 얻었다.

[1378] 혈액 샘플링은 다양한 시점 이후에 수행되었으며 ADC 양은 일반 정보, 재료 및 방법 항목에 설명된 방법 2에 따라 전체 항체 ELISA 분석으로 정량화되었다. ADC 무결성은 온전한 ADC ELISA를 통해 확인되었다. ADC(링커 무결성)의 약물 대 항체 비율(DAR)을 온전한 MS로 분석했다.

[1379] **도 65**는 10 mg/kg의 H8-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 또는 변형되지 않은 H8 항체로 처리된 암컷 SD 래트에서 얻은 생체내 약동학 실험(PK-실험)의 결과를 보여준다. 전체 mAb ELISA에서 변형되지 않은 mab와 ADC 사이의 우수한 중첩은 링커 페이로드의 8개 분자의 접합이 순환에서 전체 ADC의 제거에 부정적인 영향을 미치지 않음을 보여준다. DAR8 ADC는 mAb 유사 동역학으로 제거된다. 전체 mab와 온전한 ADC 사이의 높은 중첩은 우수한 생체내 안정성을 확인하며, 이는 MS를 통해 추정된 DAR에 의해 강조된다. MS 측정은 DAR 8, 즉 항체에 대한 링커-페이로드의 완전한 접합이 생체내 순환 3주 후에도 유지된다는 것을 확인시켜 준다.

[1380] **실시예 22: 트라스투주맙 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4 합성 및 특성화**

[1381] 트라스투주맙 IgG1에 대한 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 8개 시스테인 잔기에 대한 통계적 접합을 달성하기 위해, 일반 정보, 재료 및 방법에 대해 상기 언급된 접합 프로토콜을 다음과 같이 약간 조정했다: mAb의 농도는 1 mg/ml로 감소되었고, 접합 반응을 위한 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸의 당량은 10으로 감소되었으며, TCEP 당량은 3으로 감소되었다. ADC는 MS에 의해 특성화되었으며, 평균 약물-항체 비율 4(DAR4)는 상기에 설명한 바와 같이 계산되었다. 또한 이 생성물은 HIC에 의해 특성화되었으며, DAR0 내지 DAR8 종의 분포를 보여준다. 이 생성물은 SEC에 의해 특성화되었으며, 동질성을 나타낸다.

[1382] **도 66**은 평균 DAR이 4인 트라스투주맙 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4의 HIC 및 SEC 크로마토그램을 보여준다.

[1383] "트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4" 또는 "Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4"라는 용어는 실시예 **22** 및 **23**에서 사용된 평균 약물 대 항체 비율이 4인 ADC(DAR4)를 의미한다. 한편, 용어 "트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8", "Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8", "트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸", "Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸" 등, 즉 또한 DAR의 표시 없이 본 명세서에서 사용되는 경우 항상 약물 대 항체 비율이 8(DAR8)인 ADC를 의미하며; 예를 들어, "트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸"의 구조 및 DAR에 대해서는 또한 상기 **실시예 2**의 표를 참조한다.

[1384] **실시예 23: 트라스투주맙 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4 생체내 PK 평가**

[1385] 평균 약물 대 항체 비율이 4(DAR4)인 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR4 10 mg/kg으로 처리된 암컷 SD 래트에서 생체내 약동학 실험(PK-실험)이 수행되었다. 서로 다른 시점 이후에 혈액 샘플링을 수행하였고 총 항체 ELISA 분석을 통해 ADC 양을 정량화했다. ADC 무결성은 온전한 ADC ELISA를 통해 확인되었다.

[1386] **도 67**은 평균 DAR이 4인 Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 10 mg/kg으로 처리한 암컷 SD 래트에서 얻은 생체내 약동학 실험(PK-실험)의 결과를 보여준다. 상기 **실시예 21**에서 테스트되고 **도 65**의 왼쪽 상단 패널에 도시된 변형되지 않은 H8과 매우 유사한 우수한 PK 프로파일은, 링커 페이로드의 8개의 시스테인 잔기에 대한 4개의 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 분자의 통계적 접합이 순환에서 전체 ADC의 제거에 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 나타낸다. 4의 평균 DAR을 갖는 ADC는 mAb 유사 동역학으로 제거된다. 전체 mAb와 온전한 ADC 사이의 높은 중첩에 의해 우수한 생체내 안정성이 확인된다.

[1387] **실시예 24: 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 대 엔허투의 생체내 평가**

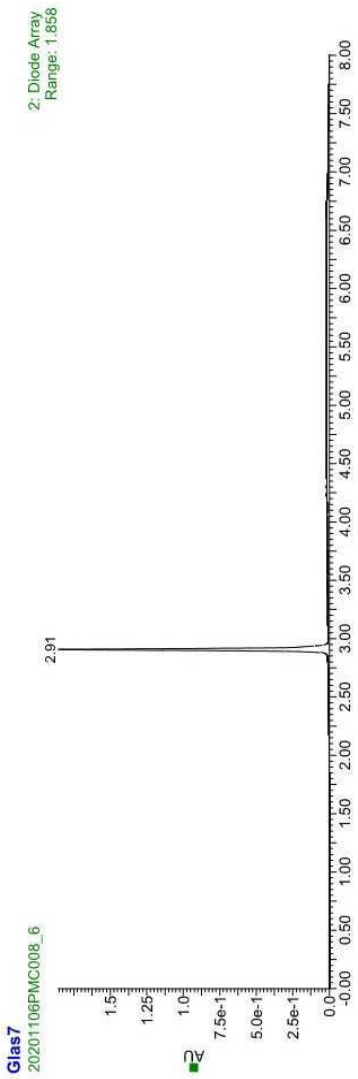
[1388] 모든 동물 실험은 독일 동물 복지법에 따라 수행되었으며 지방 당국의 승인을 받았다. 간단히 말하면, $2x10^6$ NCI-N87 세포(고형 인간 위세포암 세포주)를 CB17-Scid 마우스에 피하 주사했다. 종양이 평균 종양 부피 0.1 내지 0.15 cm^3에 도달했을 때 치료가 시작되었다. 그룹당 10마리의 동물을 0.25, 0.5, 1 또는 2 mg/kg, 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR 8 또는 엔허투로 1회 치료했다. 그룹당 5마리의 동물을 비히클 또는 이소형 대조군으로서 2 mg/kg 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸으로 치료했다. 모든 ADC는 동물을 치료군과 대조군으로 무작위 배정한 후 정맥 주사로 투여되었다. 전체 연구 전반에 걸쳐 종양 부피, 체중 및 일반적인 건강 상태를 기록했다.

[1389] **도 68**은 엔허투와 직접 비교하여 약물 대 항체 비율이 8인 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 (DAR8)의 생체내 평가 결과를 보여준다. 보고된 내용은 종양 성장을 관찰한 지 며칠 후의 초기 결과이다. 7일의 초기 기간 이후 이미 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8 구축물이 모든 치료군에서 엔허투에 비해 더 큰 종양 축소를 유도하는 것으로 관찰되었다. 가장 두드러진 효과는 0.5 mg/kg에서 나타나는 것으로 트라스투주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 DAR8은 종양 퇴행을 유도하는 반면 엔허투는 진행을 유도한다. 연구가 진행될수록 이러한 효과는 더욱 두드러질 것으로 예상된다. 모든 트라스투주맙 기반의 표적화된 ADC의 효능은 용량 의존적이다. 비결합 이소형 대조군 ADC 팔리비주맙-P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸은 최고 용량에서 어떠한 효과도 나타내

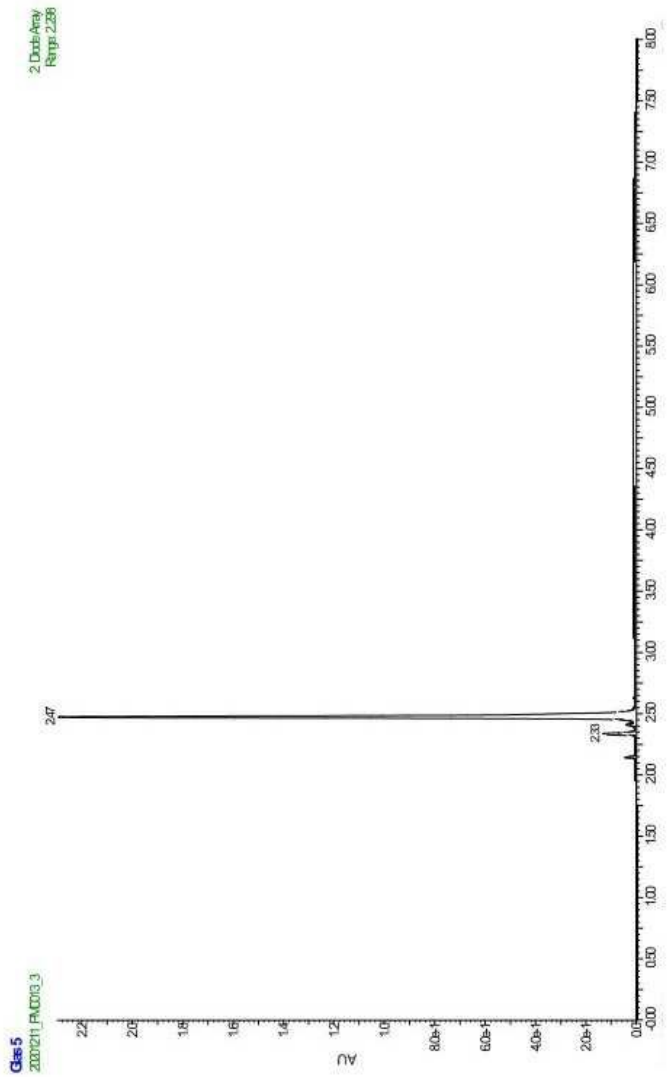
지 않았음에 주목하며, 그 이유는 종양이 비히클 대조군에서와 같이 거동했기 때문이며, 이는 P5(PEG24)-VC-PAB-엑사테칸 링커 시스템에 대한 항체에 의해 매개되는 약물 전달의 특정 효과를 보여준다.

도면

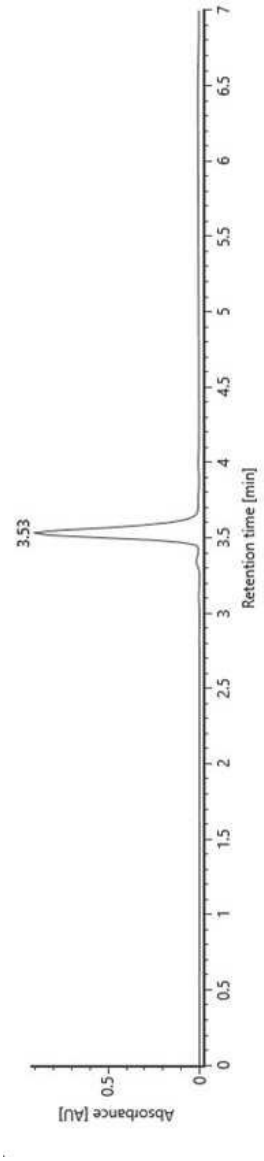
도면1



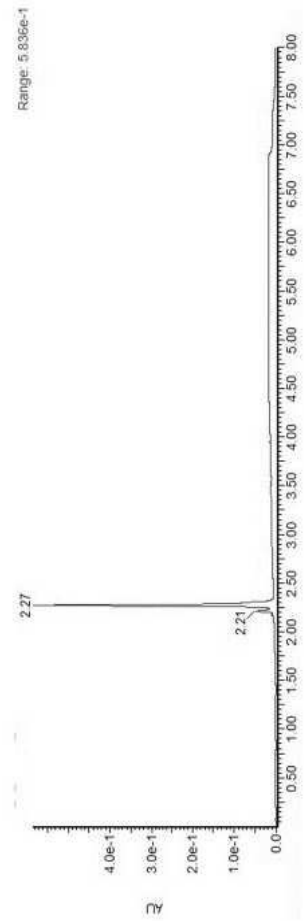
도면2



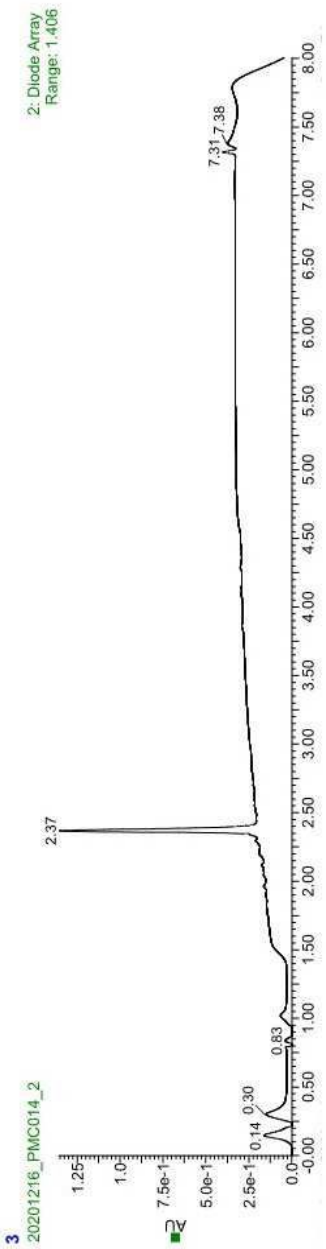
도면3


3.53
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7

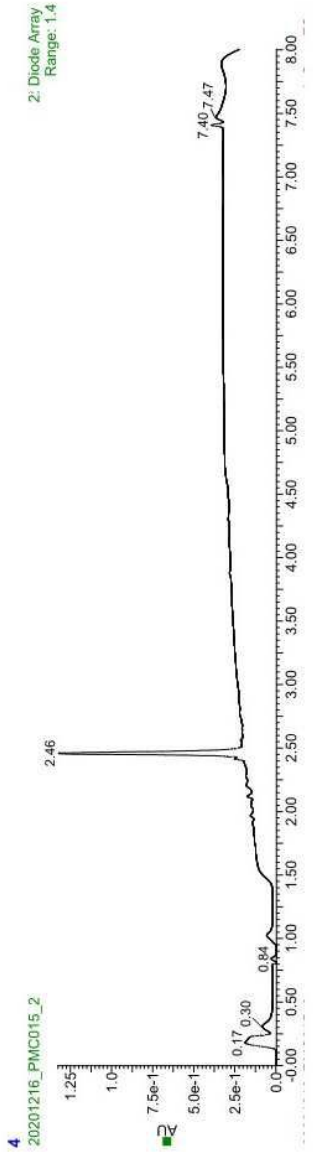
도면4


Range: 5.836e-1
2.27
2.21
4.0e-1
3.0e-1
2.0e-1
1.0e-1
0.0
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00

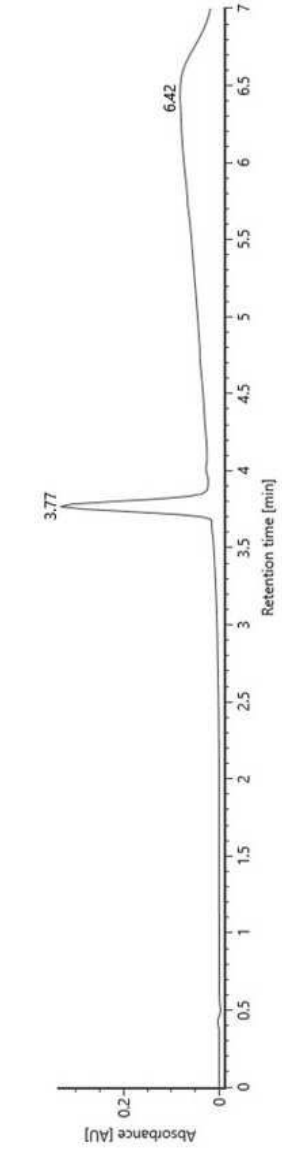
도면5


2: Diode Array
Range: 1.406
2.37
7.31
7.38
0.83
0.30
0.14
0.01
3
20201216_PMC014_2
AU

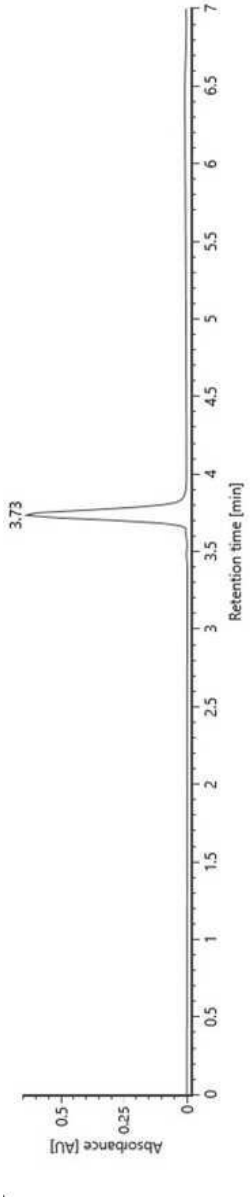
도면6


2: Diode Array
Range: 1.4
2.46
7.40
7.47
0.84
0.30
0.17
4
20201216_PMC015_2
mAU
1.25
1.0
7.5e-1
5.0e-1
2.5e-1
0.0
-0.00
0.50
1.00
1.50
2.00
2.50
3.00
3.50
4.00
4.50
5.00
5.50
6.00
6.50
7.00
7.50
8.00

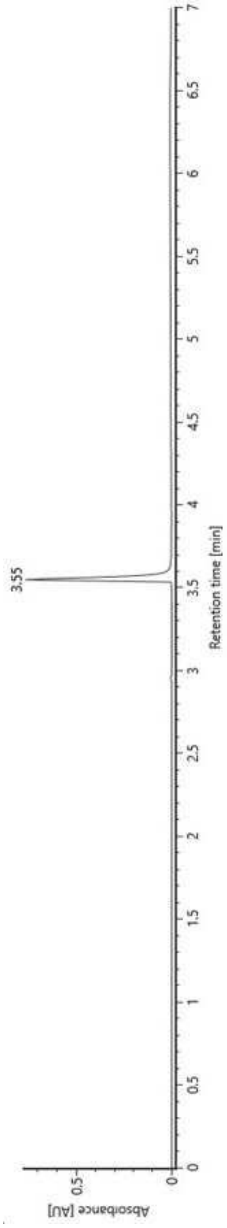
도면7


6.42
3.77
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.2
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7

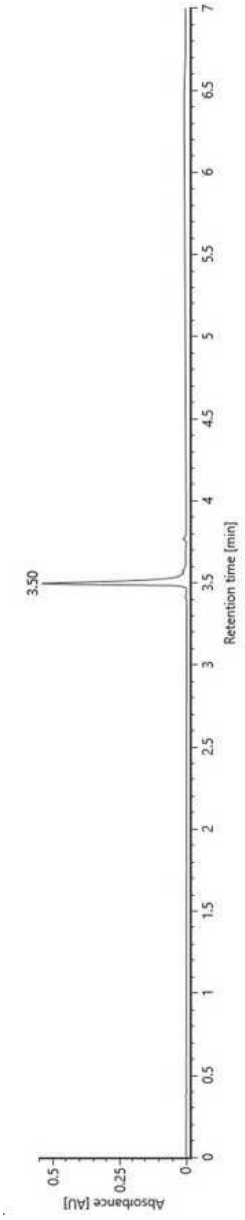
도면8


3.73
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.25
0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7

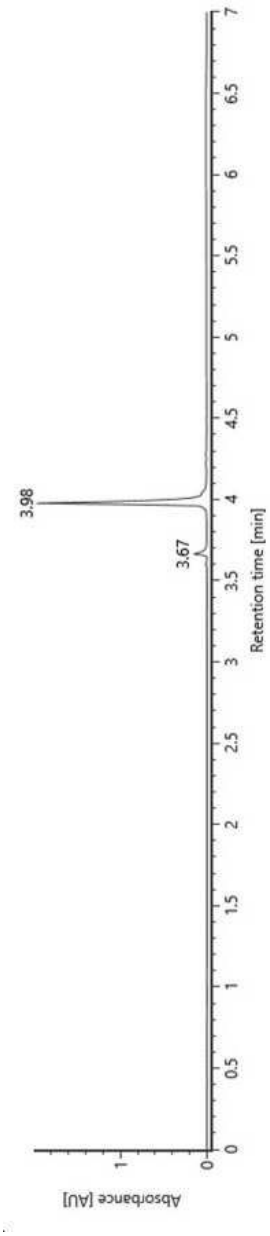
도면9


3.55
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.5
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7

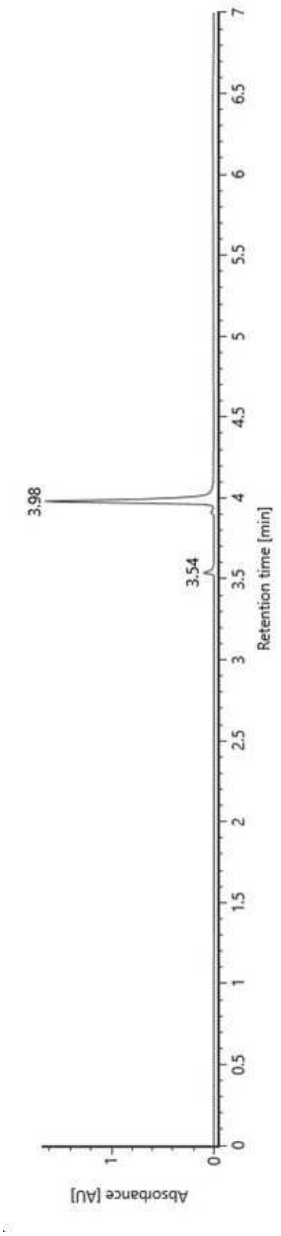
도면10


3.50
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
0
0.25
0.5

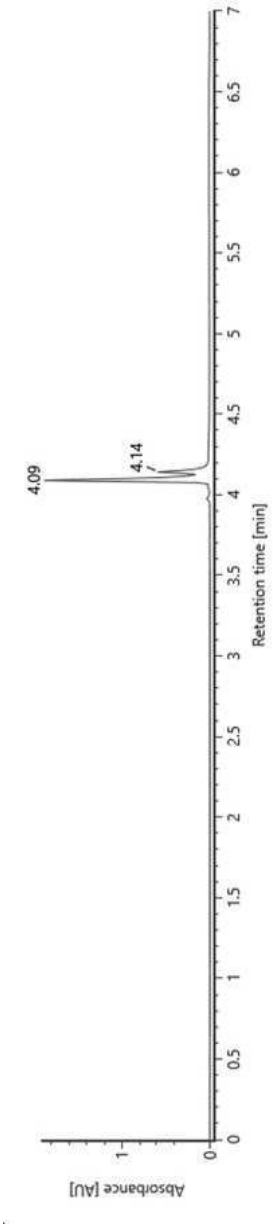
도면11



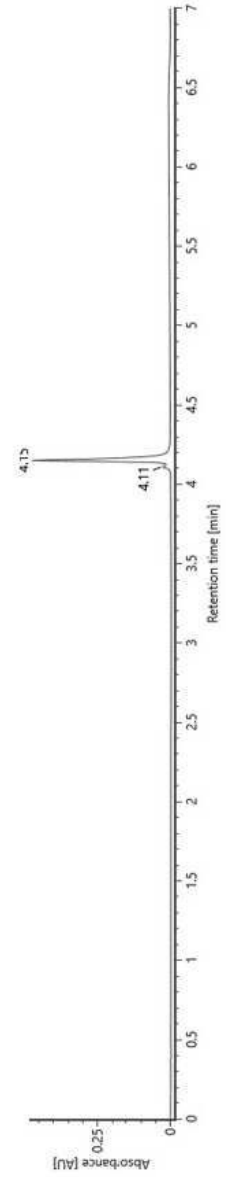
도면12


3.98
3.54
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
1
0

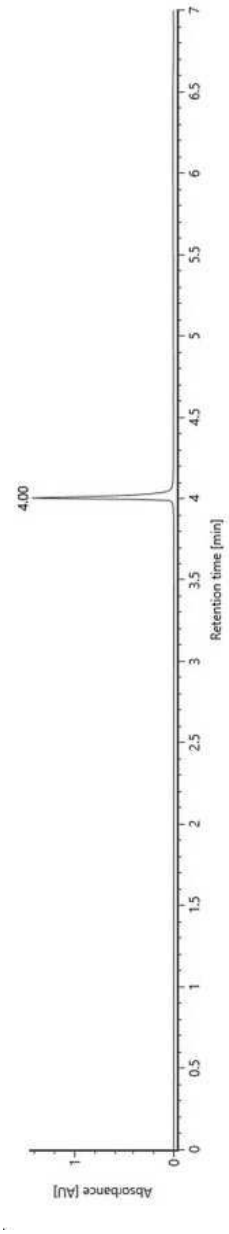
도면13



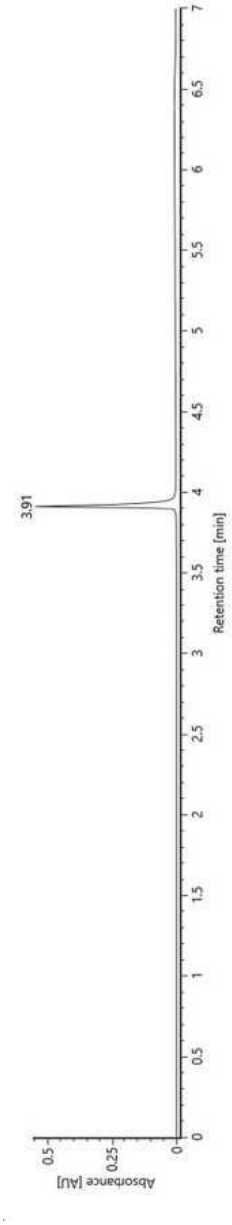
도면14


4.13
4.11
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.25
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7

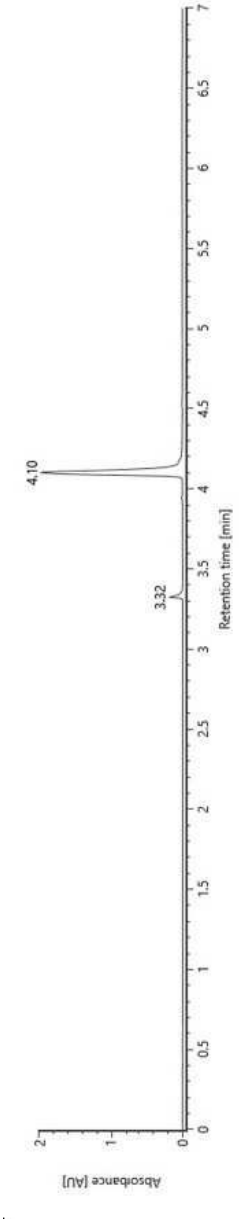
도면15



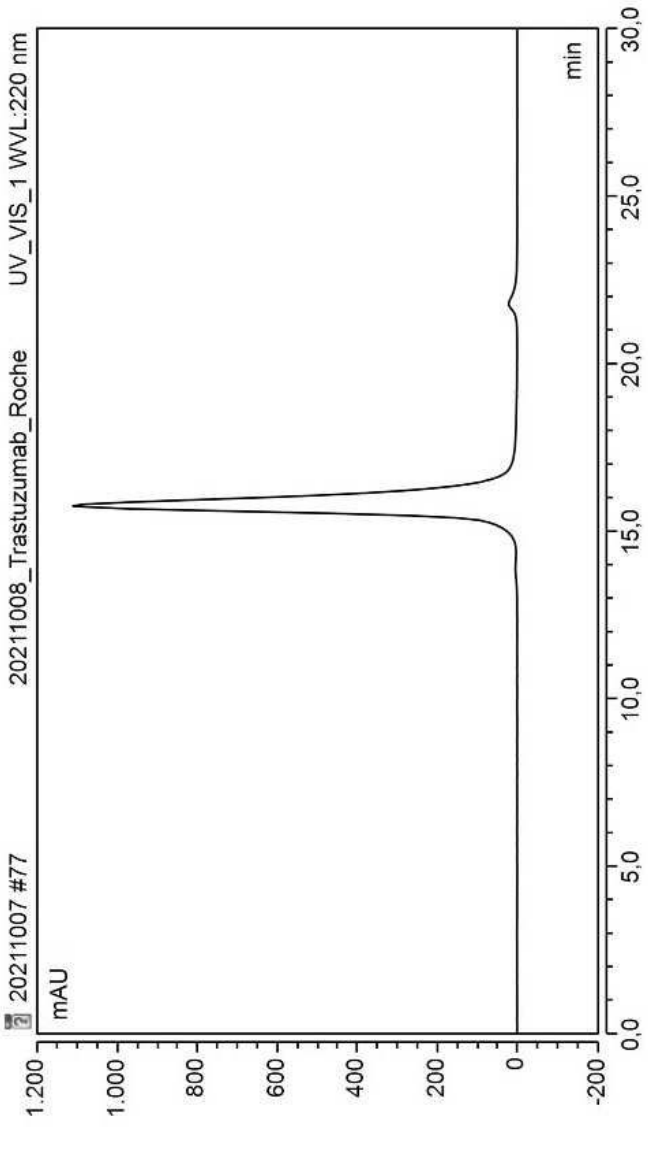
도면16


3.91
Retention time [min]
Absorbance [AU]
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
6.5
7
0
0.25
0.5

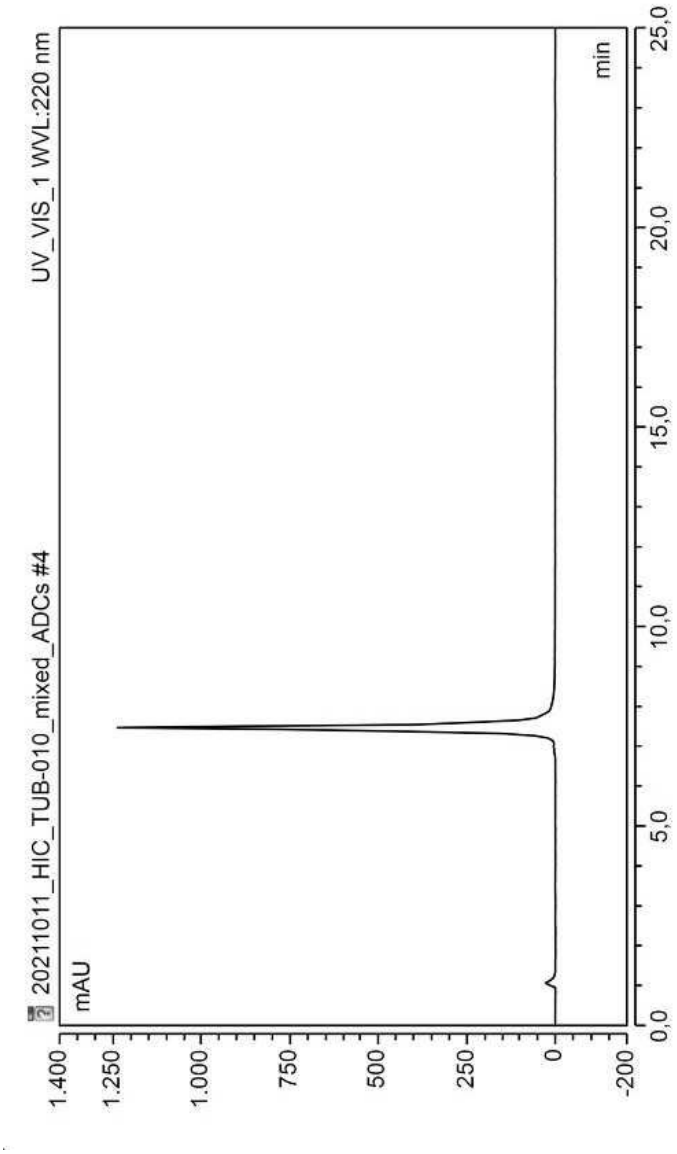
도면17



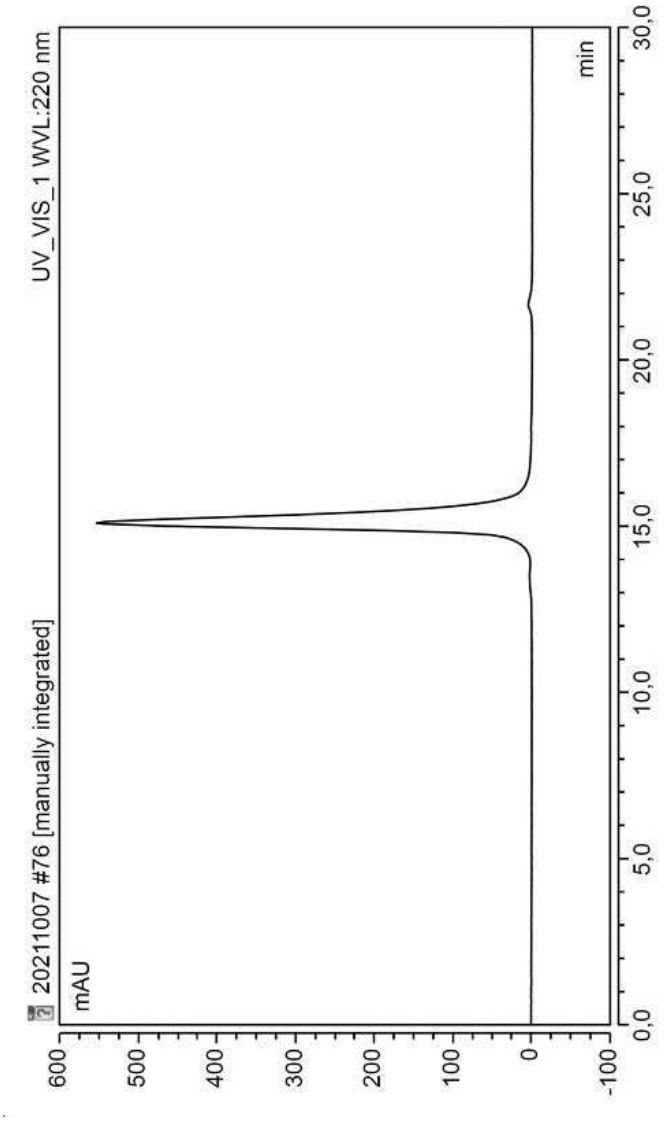
도면18


20211007 #77
20211008_Trastuzumab_Roche
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.200
1.000
800
600
400
200
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

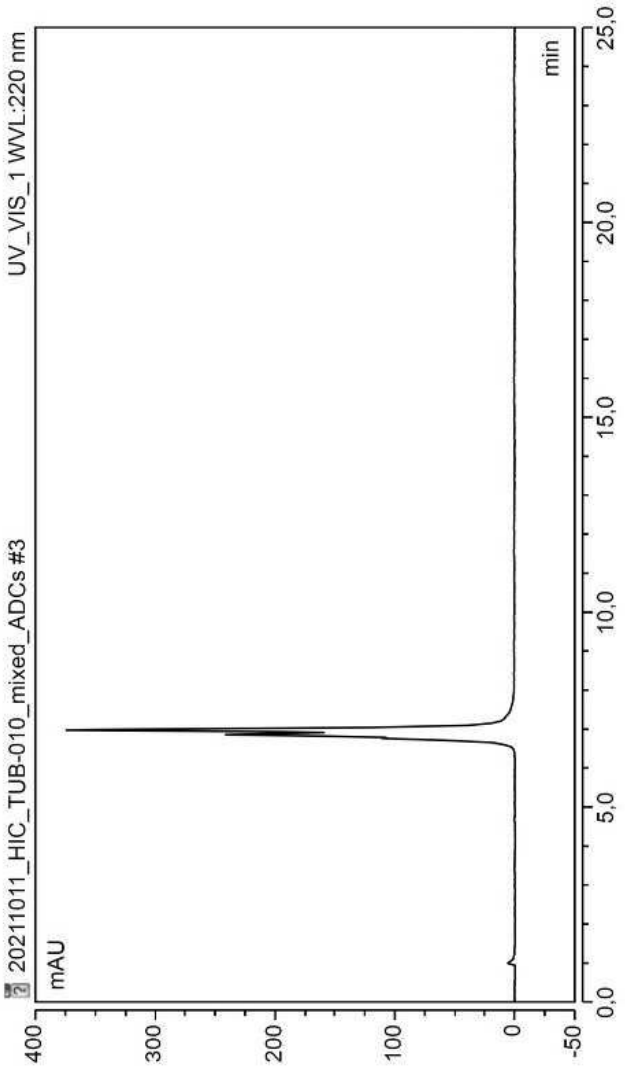
도면19


20211011_HIC_TUB-010_mixed_ADCs #4
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.400
1.250
1.000
750
500
250
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

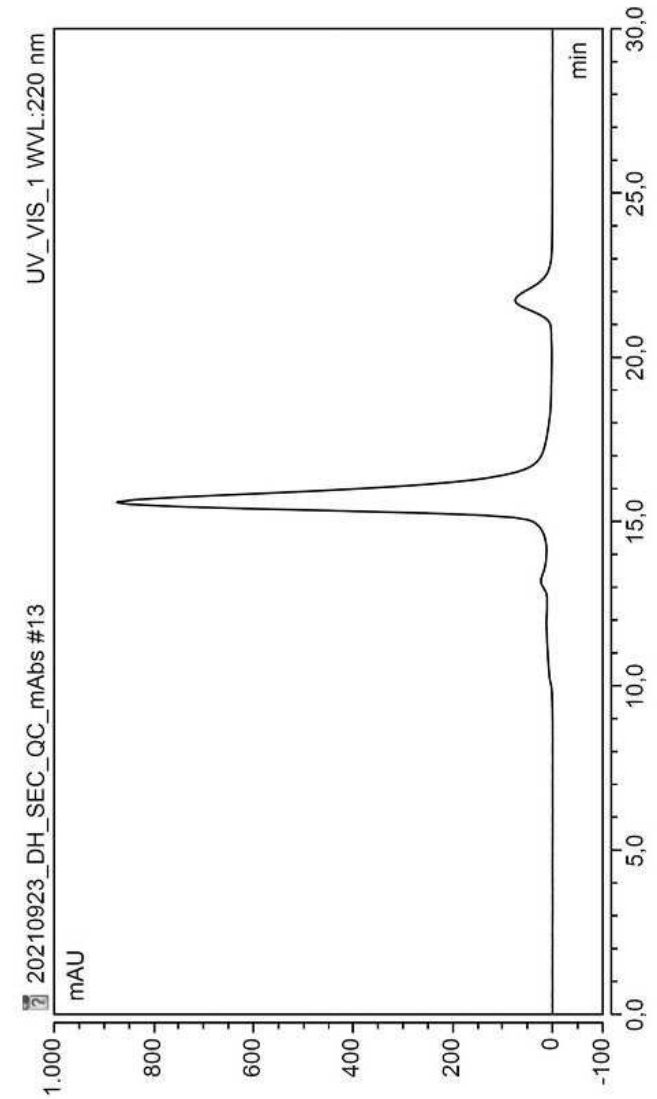
도면20


UV_VIS_1 WVL:220 nm
20211007 #76 [manually integrated]
mAU
min
600
500
400
300
200
100
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

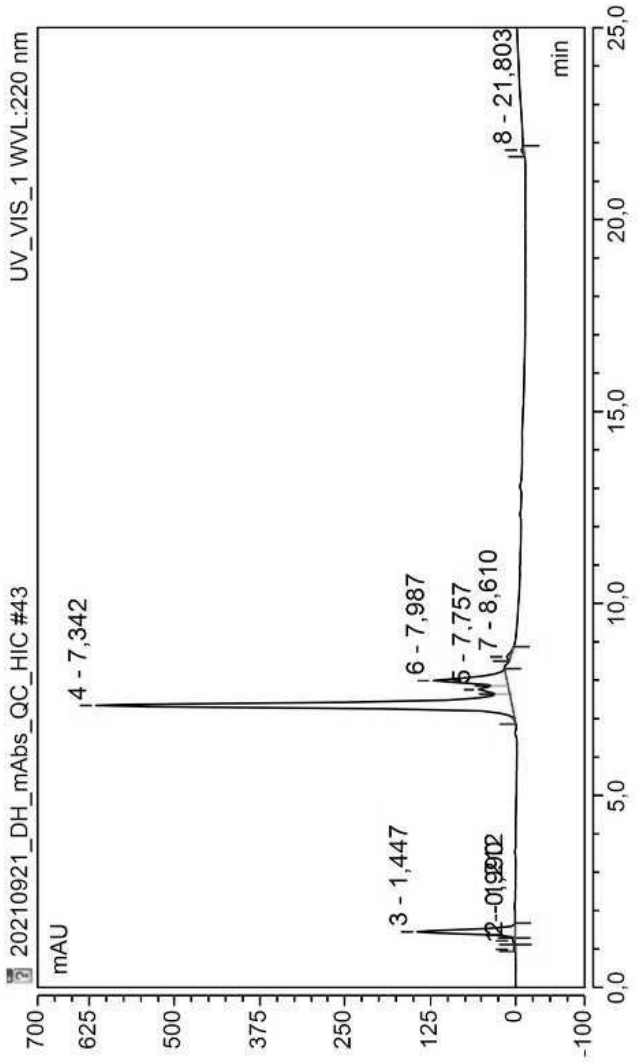
도면21


20211011_HIC_TUB-010_mixed_ADCs #3
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
400
300
200
100
0
-50
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

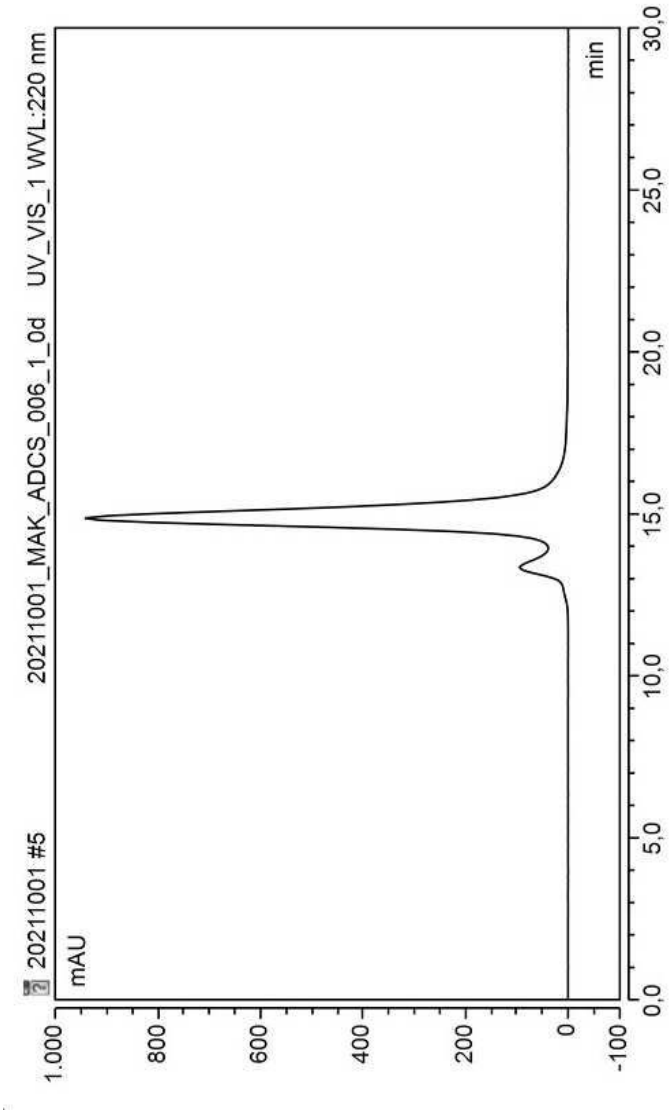
도면22


20210923_DH_SEC_QC_mAbs #13
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.000
800
600
400
200
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

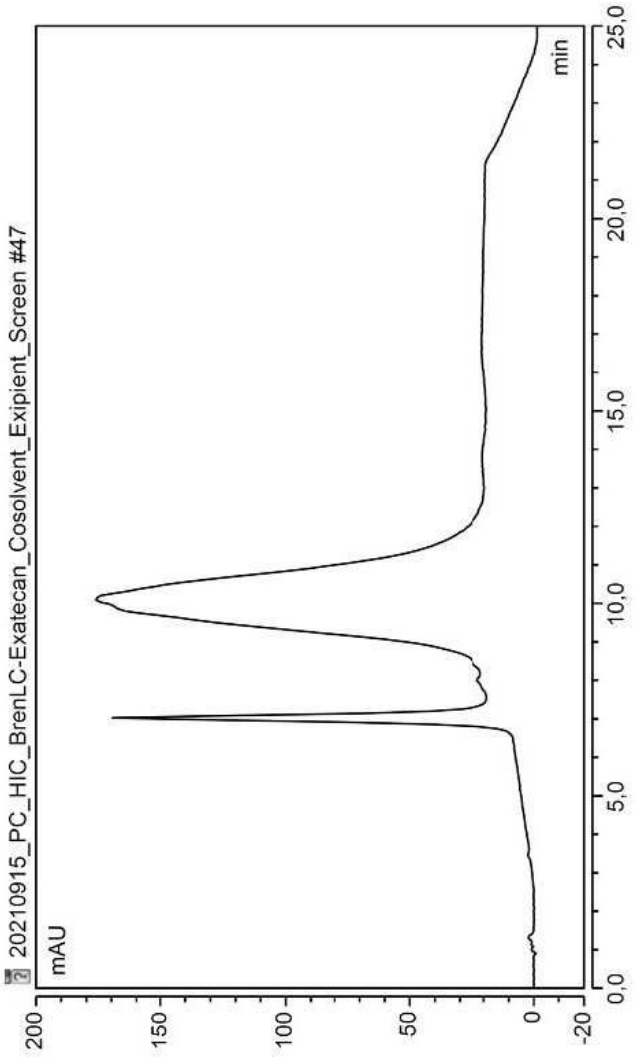
도면23


20210921_DH_mAbs_QC_HIC #43
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
700
625
500
375
250
125
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
3 - 1,447
4 - 7,342
6 - 7,987
5 - 7,757
7 - 8,610
8 - 21,803

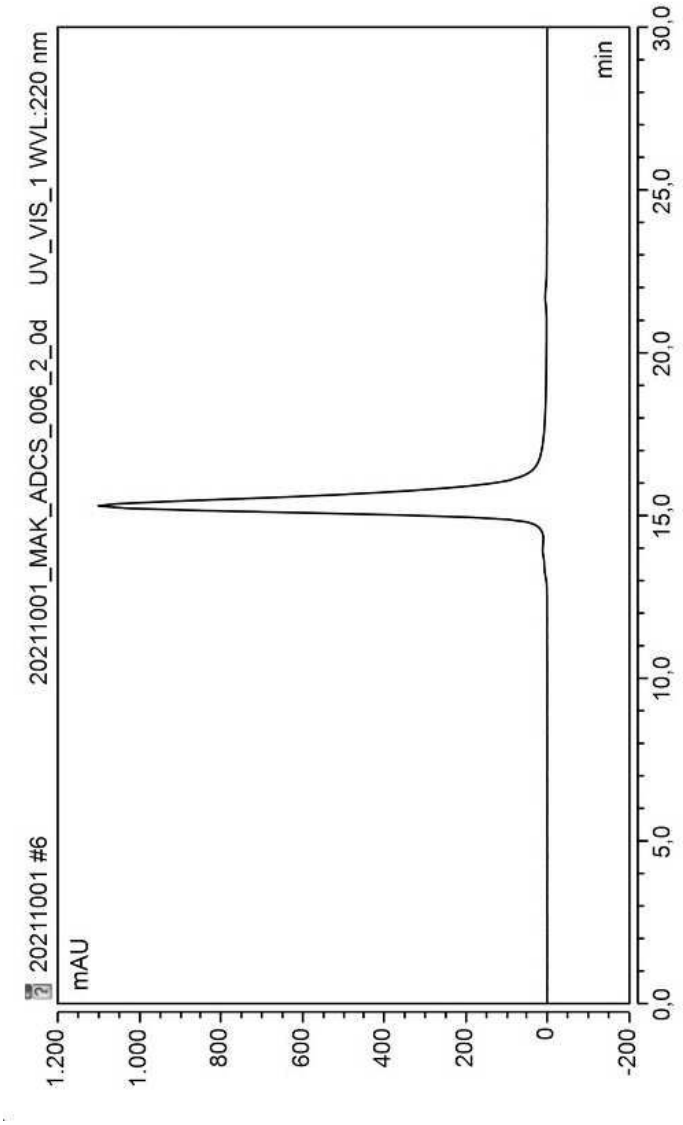
도면24


20211001 #5
20211001_MAK_ADCS_006_1_0d UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.000
800
600
400
200
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

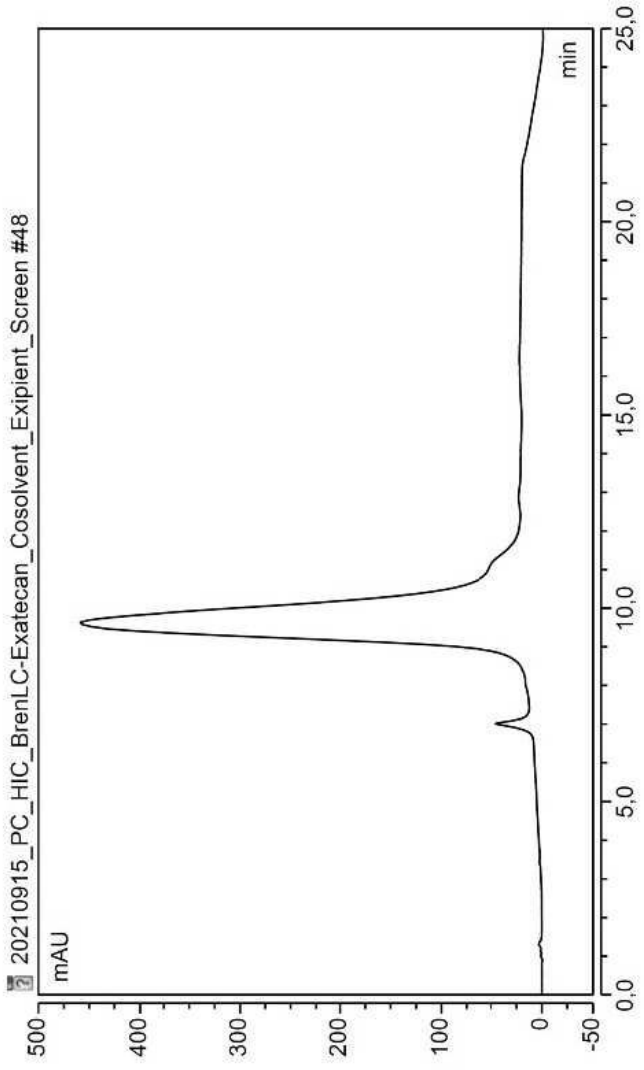
도면25


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #47
mAU
min
200
150
100
50
0
-20
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

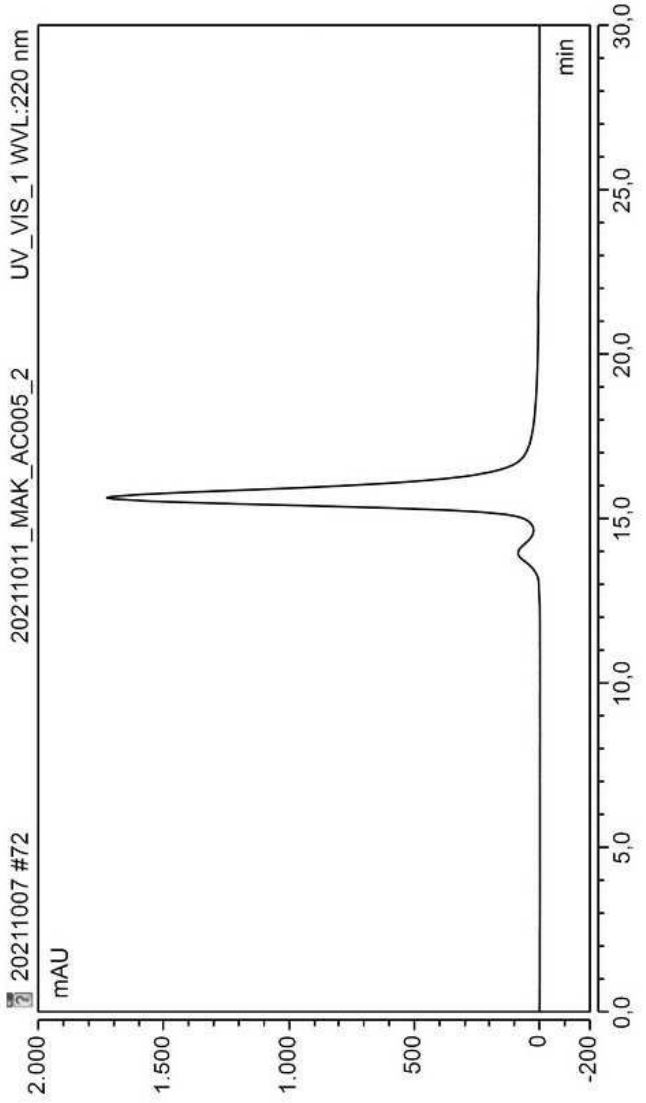
도면26


20211001 #6
20211001_MAK_ADCS_006_2_0d UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.200
1.000
800
600
400
200
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

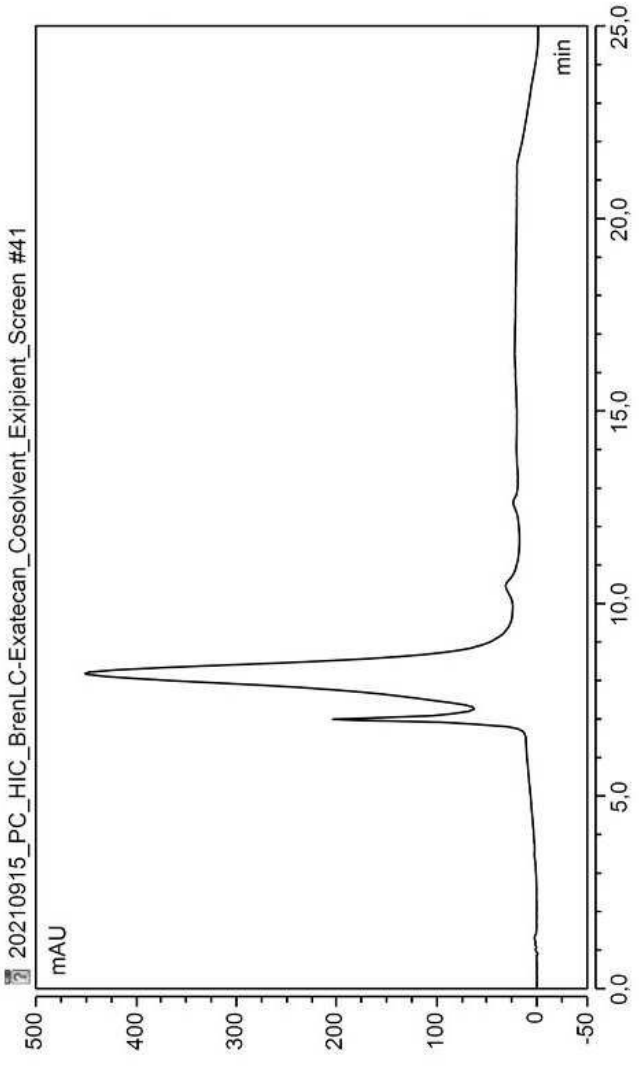
도면27


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #48
mAU
500
400
300
200
100
0
-50
min
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

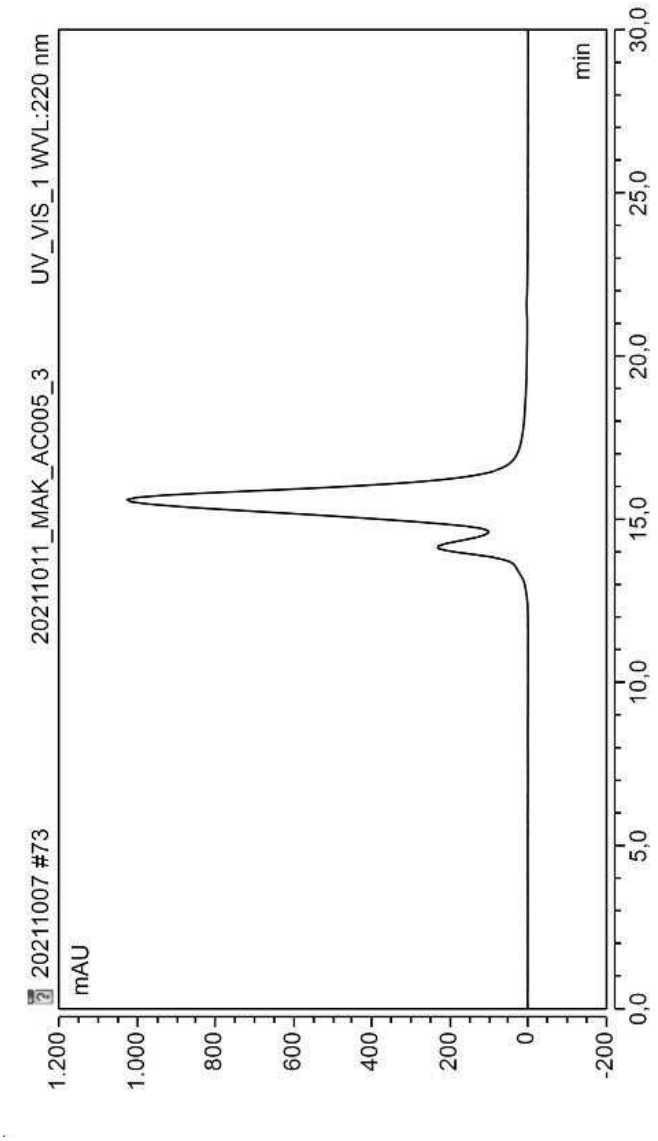
도면28


20211007 #72
20211011_MAK_AC005_2
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
2.000
1.500
1.000
500
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

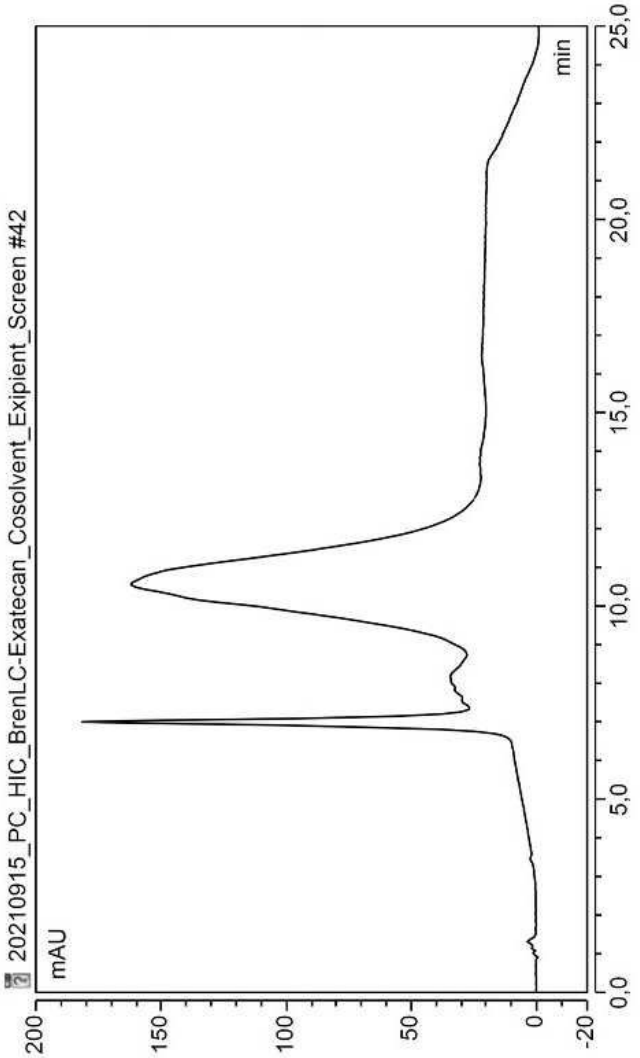
도면29


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #41
mAU
min
500
400
300
200
100
0
-50
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

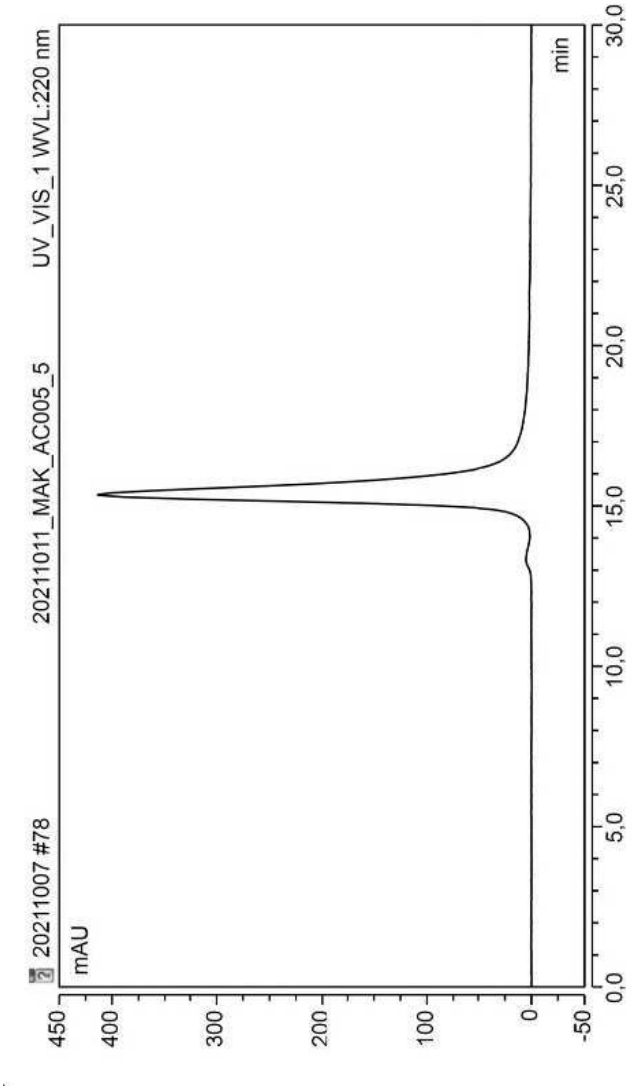
도면30


20211007 #73
20211011_MAK_AC005_3
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.200
1.000
800
600
400
200
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

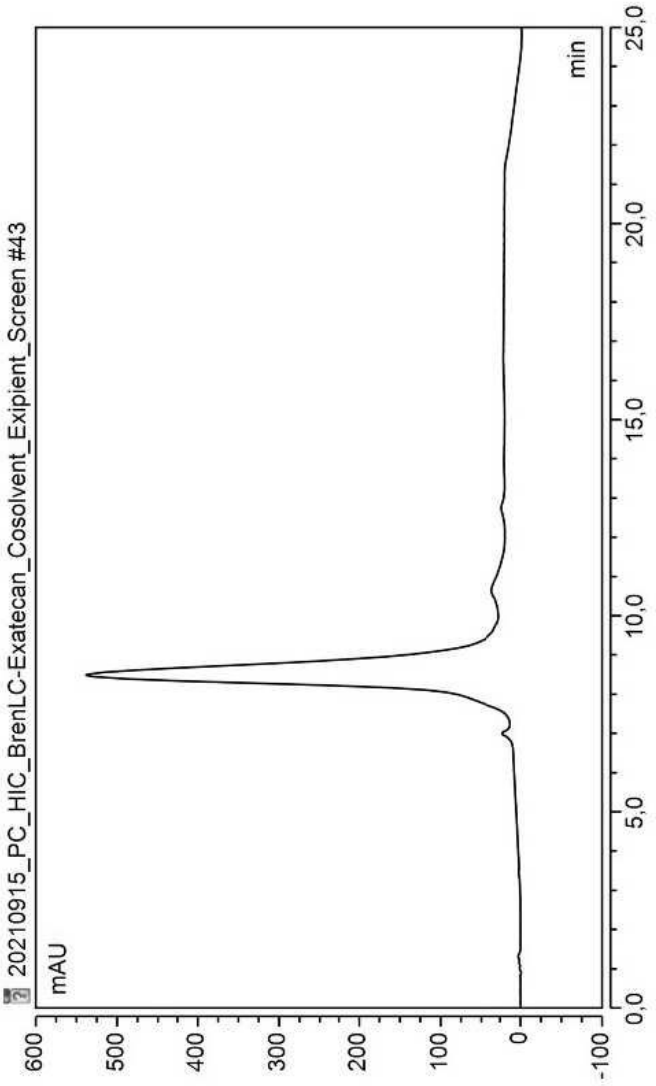
도면31


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #42
mAU
min
200
150
100
50
0
-20
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

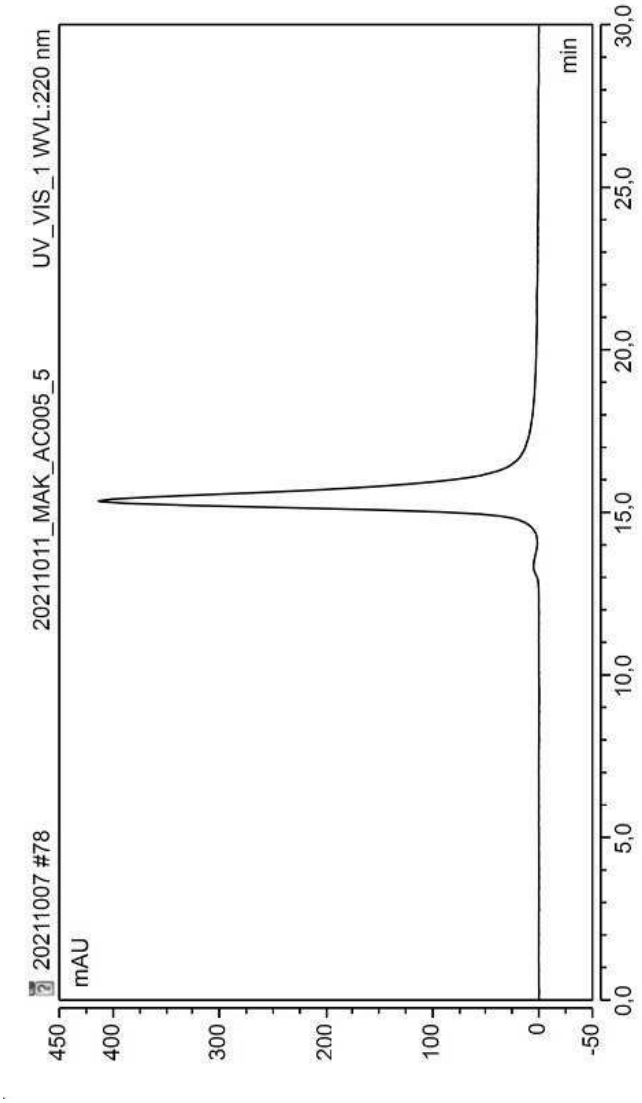
도면32


20211007 #78
20211011_MAK_AC005_5
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
450
400
300
200
100
0
-50
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

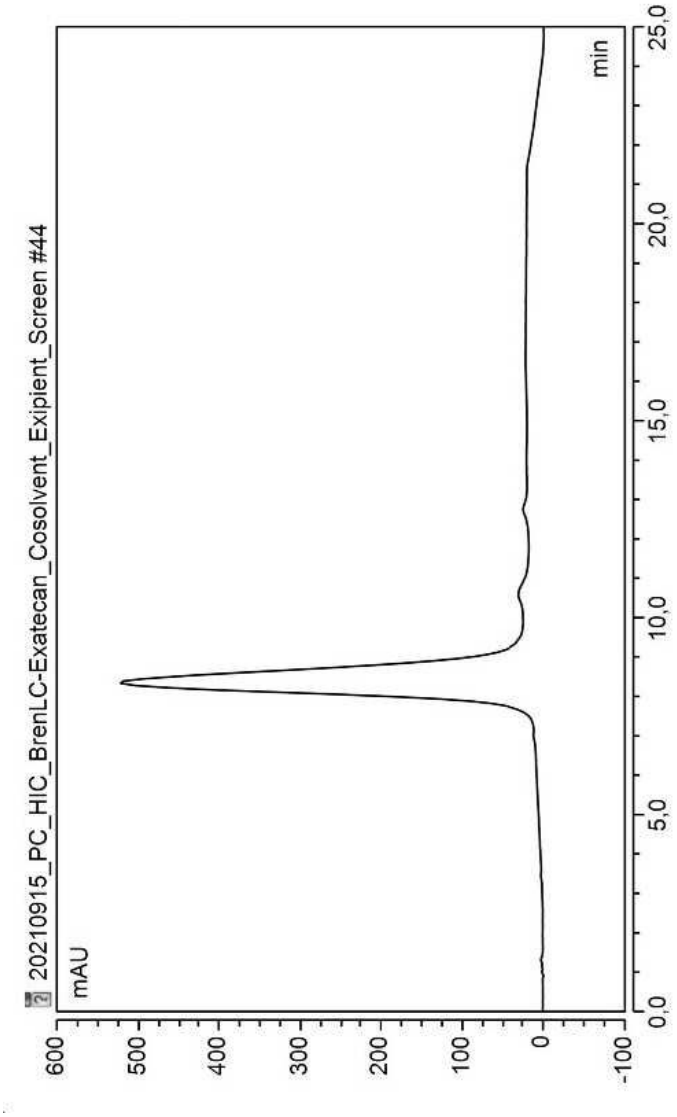
도면33


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #43
mAU
min
600
500
400
300
200
100
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

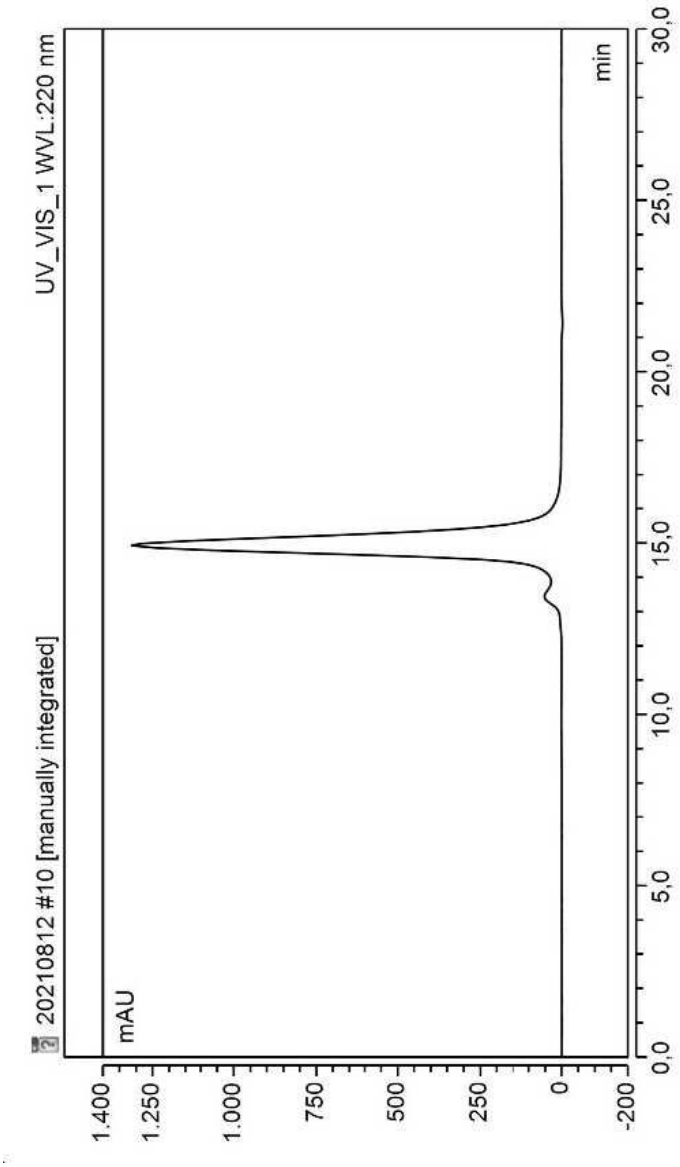
도면34


20211007 #78
20211011_MAK_AC005_5
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
450
400
300
200
100
0
-50
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

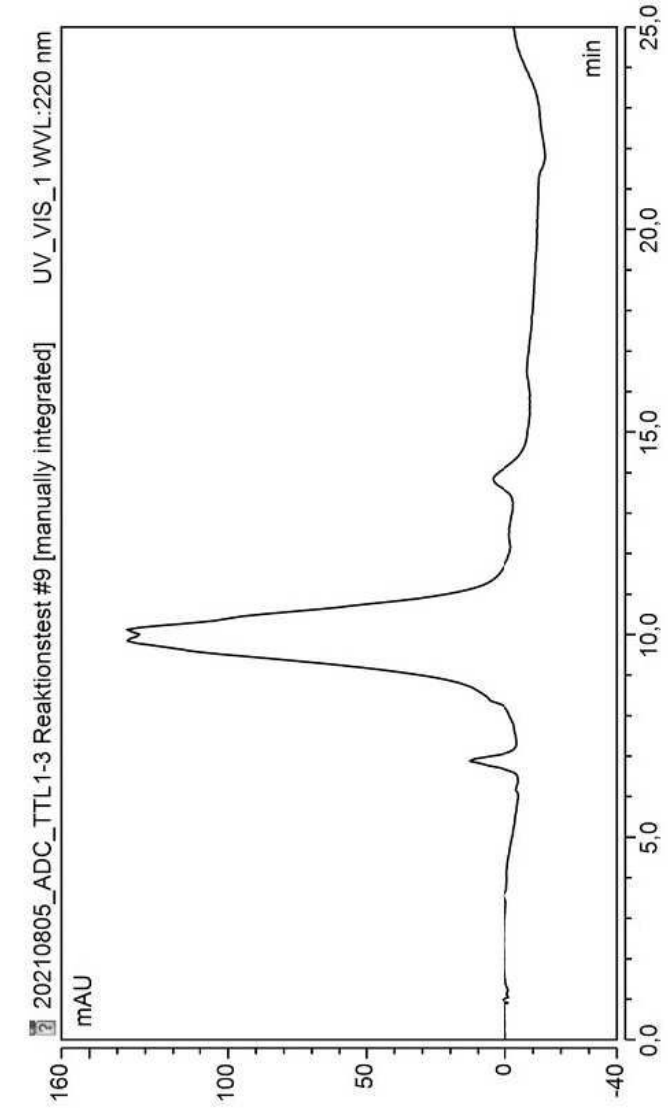
도면35


20210915_PC_HIC_BrenLC-Exatecan_Cosolvent_Exipient_Screen #44
mAU
min
600
500
400
300
200
100
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

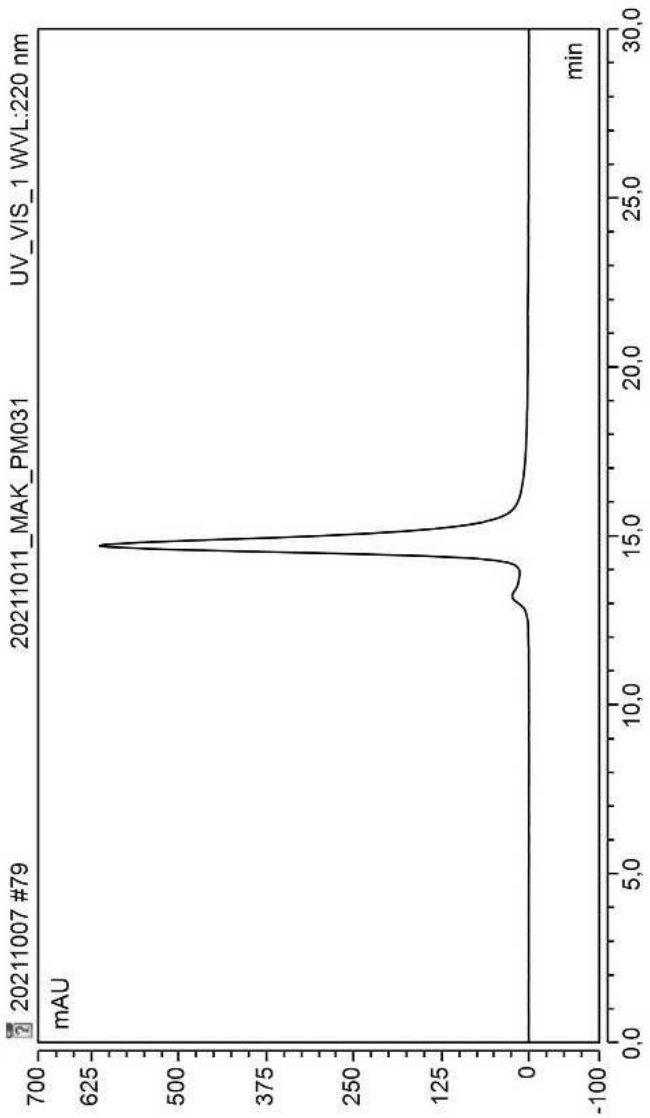
도면36


20210812 #10 [manually integrated]
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
1.400
1.250
1.000
750
500
250
0
-200
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

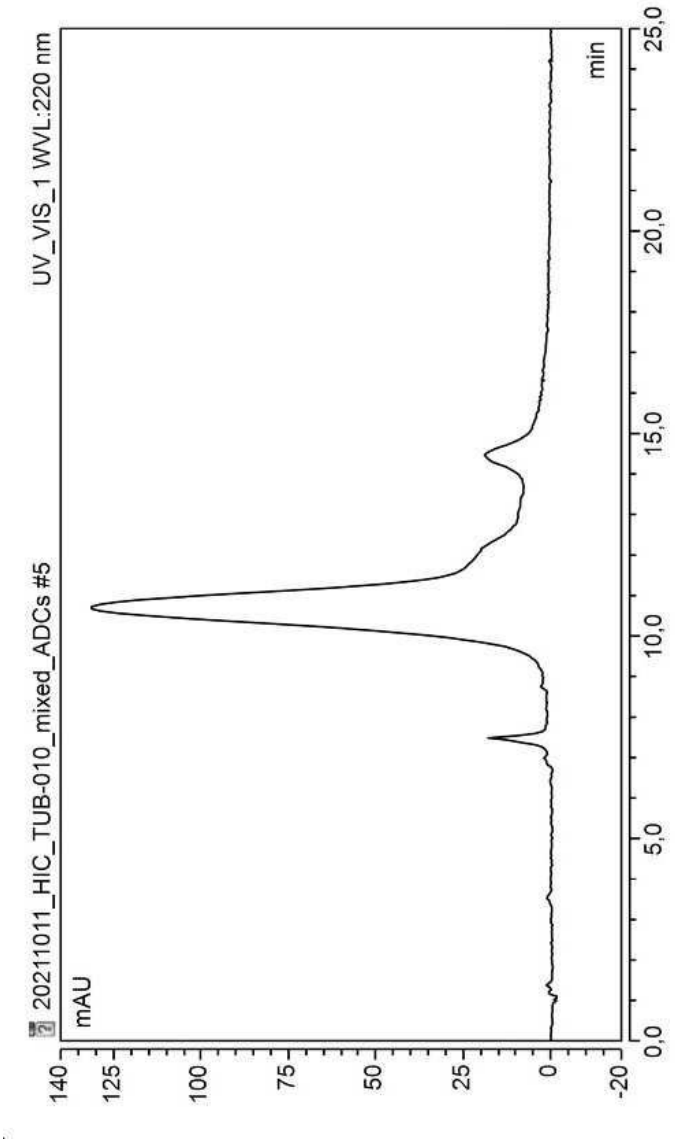
도면37


20210805_ADC_TTL1-3 Reaktionstest #9 [manually integrated] UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
160
100
50
0
-40
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
min

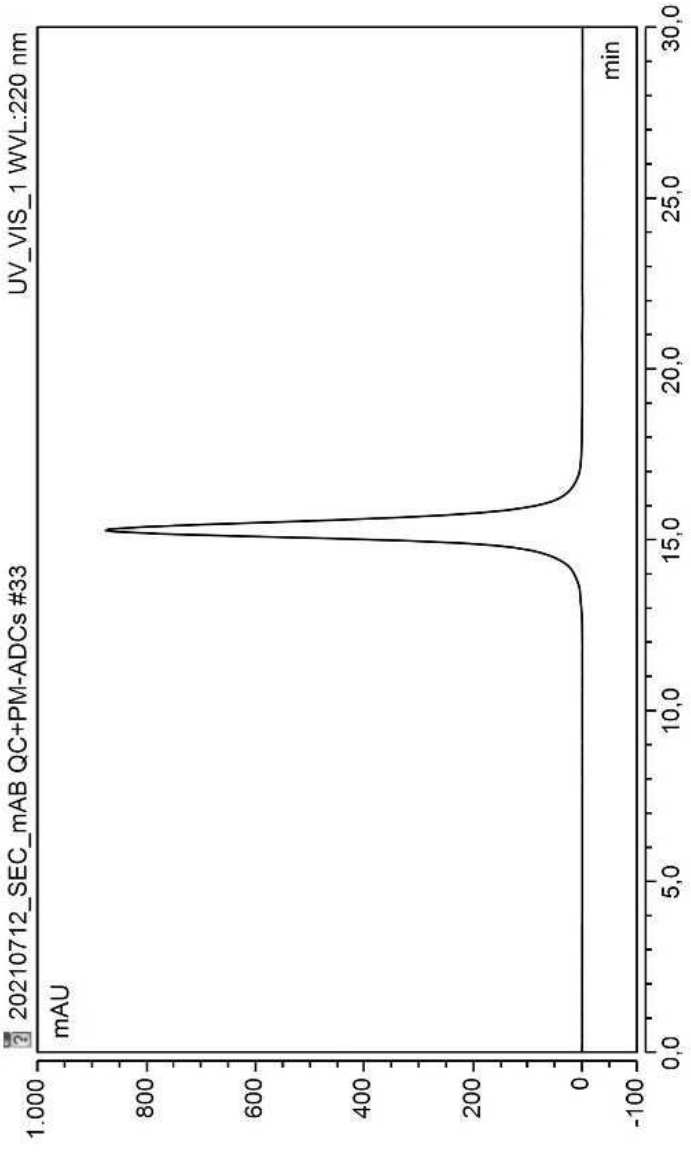
도면38


20211007 #79
20211011_MAK_PM031
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
700
625
500
375
250
125
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

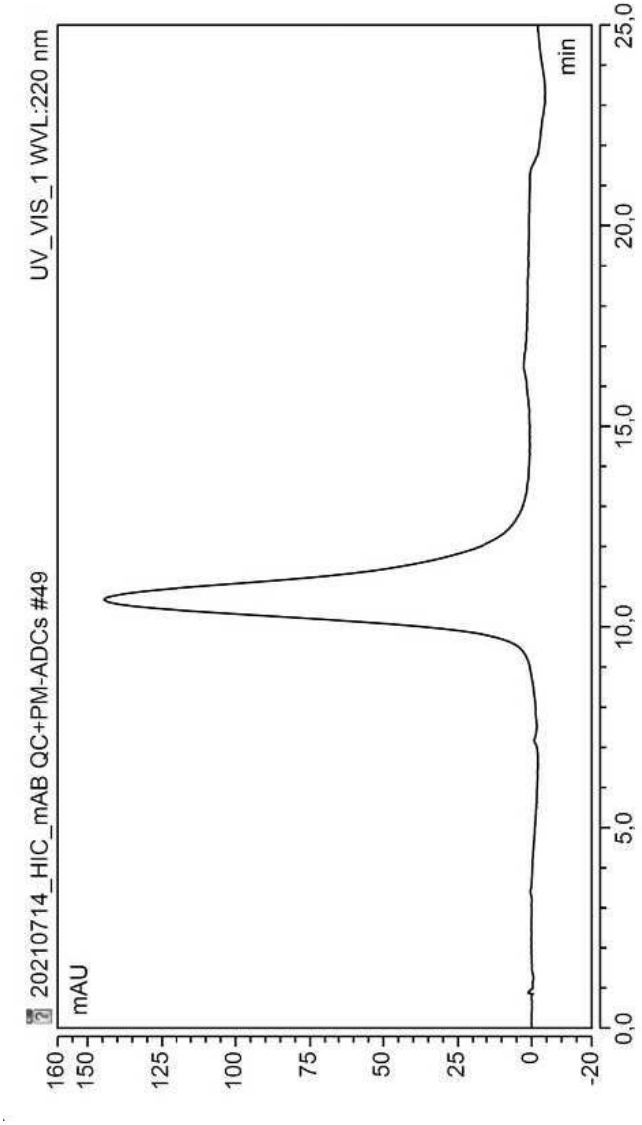
도면39


20211011_HIC_TUB-010_mixed_ADCs #5
UV_VIS_1 WVL:220 nm
mAU
min
140
125
100
75
50
25
0
-20
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

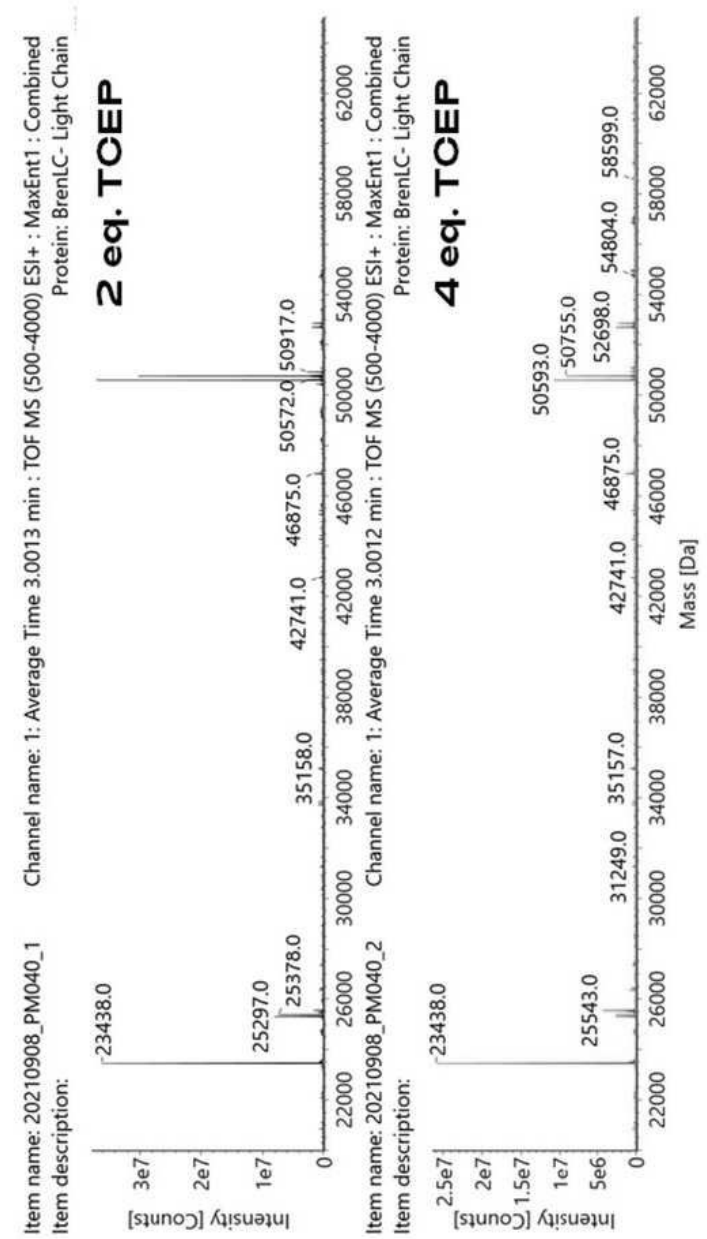
도면40


UV_VIS_1 WVL:220 nm
20210712_SEC_mAB QC+PM-ADCs #33
mAU
min
1.000
800
600
400
200
0
-100
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0
30,0

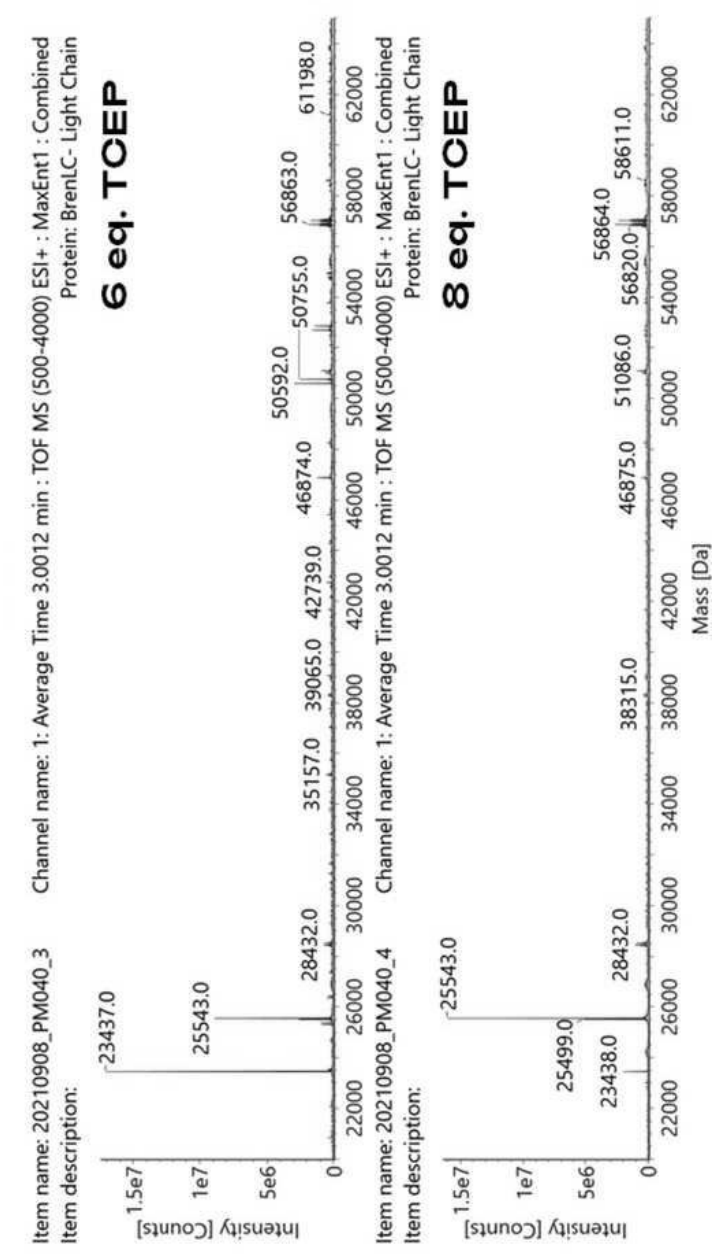
도면41


UV_VIS_1 WVL:220 nm
20210714_HIC_mAB QC+PM-ADCs #49
mAU
min
160
150
125
100
75
50
25
0
-20
0,0
5,0
10,0
15,0
20,0
25,0

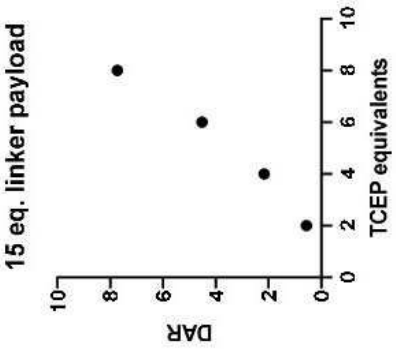
도면42a


Item name: 20210908_PM040_1
Item description:
Channel name: 1: Average Time 3.0013 min : TOF MS (500-4000) ESI+ : MaxEnt1 : Combined
Protein: BrenLC- Light Chain
2 eq. TCEP
Intensity [Counts]
3e7
2e7
1e7
0
23438.0
25297.0
25378.0
35158.0
42741.0
46875.0
50572.0
50917.0
22000
26000
30000
34000
38000
42000
46000
50000
54000
58000
62000
Item name: 20210908_PM040_2
Item description:
Channel name: 1: Average Time 3.0012 min : TOF MS (500-4000) ESI+ : MaxEnt1 : Combined
Protein: BrenLC- Light Chain
4 eq. TCEP
Intensity [Counts]
2.5e7
2e7
1.5e7
1e7
5e6
0
23438.0
25543.0
31249.0
35157.0
42741.0
46875.0
50593.0
50755.0
52698.0
54804.0
58599.0
22000
26000
30000
34000
38000
42000
46000
50000
54000
58000
62000
Mass [Da]

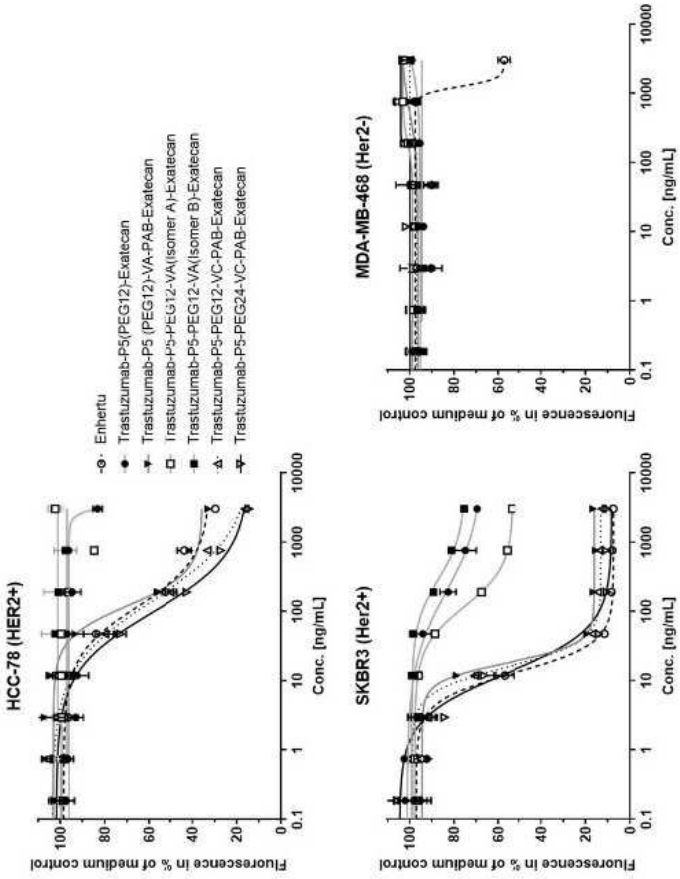
도면42b


Item name: 20210908_PM040_3
Item description:
Channel name: 1: Average Time 3.0012 min : TOF MS (500-4000) ESI+ : MaxEnt1 : Combined
Protein: BrenLC- Light Chain
6 eq. TCEP
Intensity [Counts]
1.5e7
1e7
5e6
0
23437.0
25543.0
28432.0
35157.0
39065.0
42739.0
46874.0
50592.0
50755.0
56863.0
61198.0
22000
26000
30000
34000
38000
42000
46000
50000
54000
58000
62000
Item name: 20210908_PM040_4
Item description:
Channel name: 1: Average Time 3.0012 min : TOF MS (500-4000) ESI+ : MaxEnt1 : Combined
Protein: BrenLC- Light Chain
8 eq. TCEP
Intensity [Counts]
1.5e7
1e7
5e6
0
25543.0
25499.0
23438.0
28432.0
38315.0
46875.0
51086.0
56864.0
56820.0
58611.0
22000
26000
30000
34000
38000
42000
46000
50000
54000
58000
62000
Mass [Da]

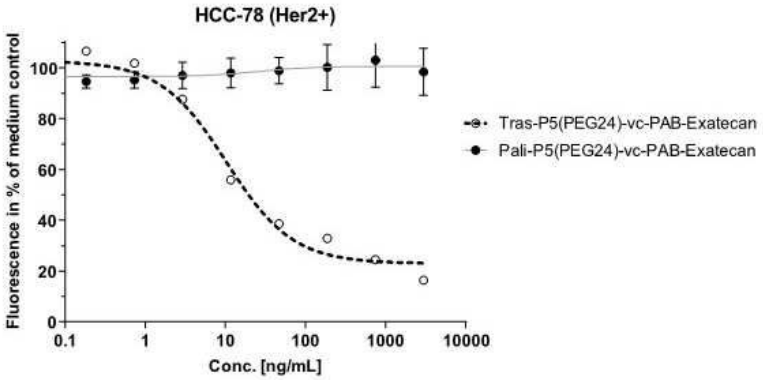
도면42c


15 eq. linker payload
DAR
TCEP equivalents
0
2
4
6
8
10

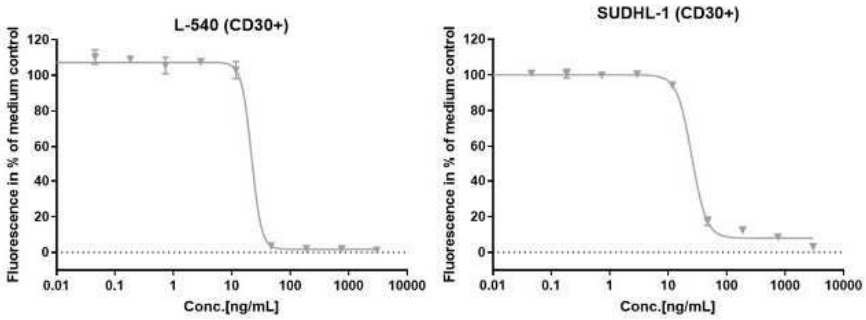
도면43


HCC-78 (HER2+)
SKBR3 (Her2+)
MDA-MB-468 (Her2-)
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
Enhertu
Trastuzumab-P5(PEG12)-Exatecan
Trastuzumab-P5 (PEG12)-VA-PAB-Exatecan
Trastuzumab-P5-PEG12-VA(Isomer A)-Exatecan
Trastuzumab-P5-PEG12-VA(Isomer B)-Exatecan
Trastuzumab-P5-PEG12-VC-PAB-Exatecan
Trastuzumab-P5-PEG24-VC-PAB-Exatecan

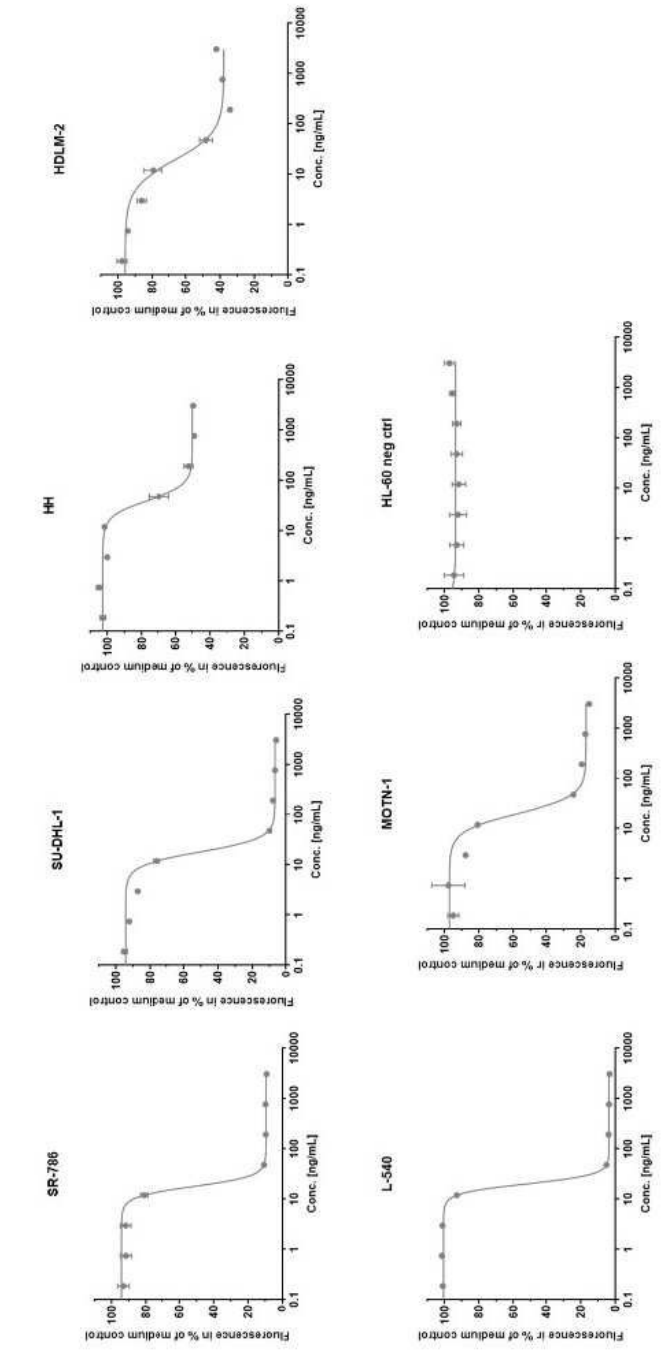
도면44


HCC-78 (Her2+)
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
Tras-P5(PEG24)-vc-PAB-Exatecan
Pali-P5(PEG24)-vc-PAB-Exatecan

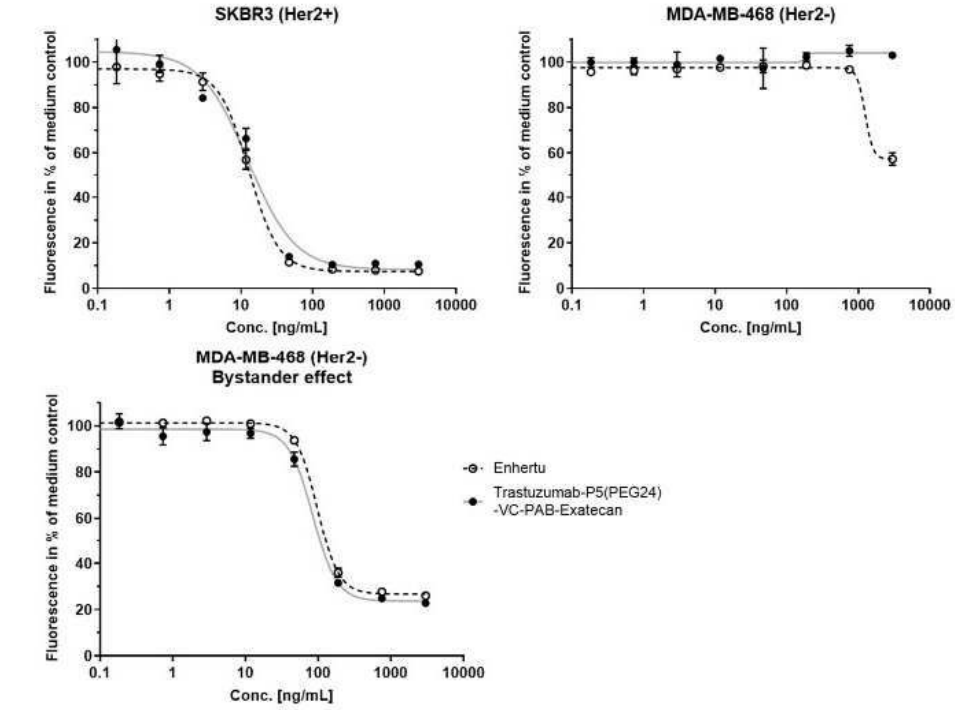
도면45


L-540 (CD30+)
SUDHL-1 (CD30+)
Fluorescence in % of medium control
Conc.[ng/mL]

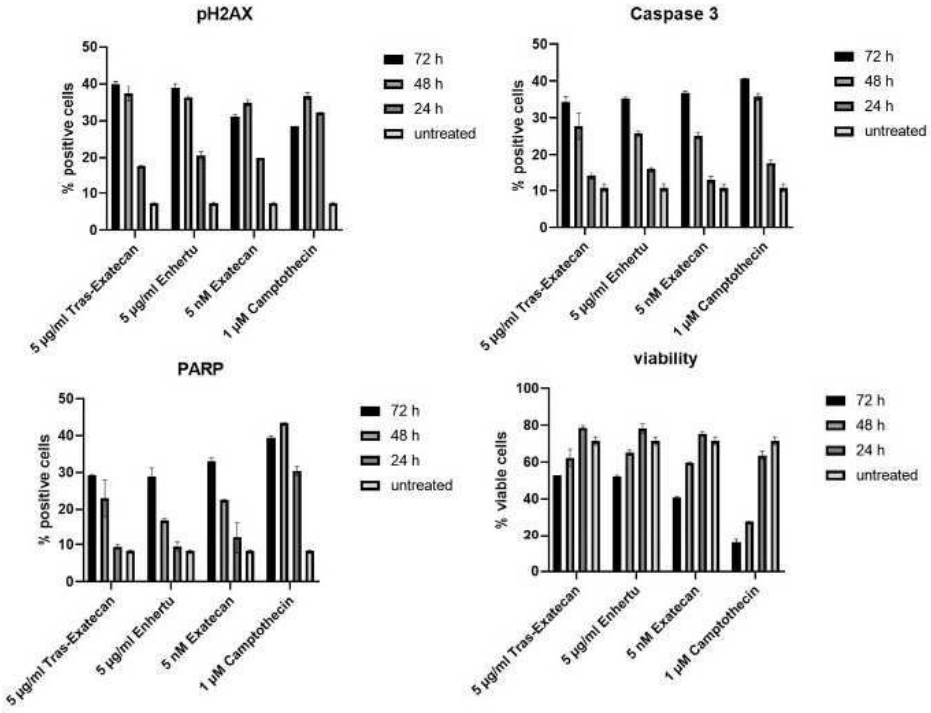
도면46


HDLM-2
HH
HL-60 neg ctrl
SU-DHL-1
MOTN-1
SR-786
L-540
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]

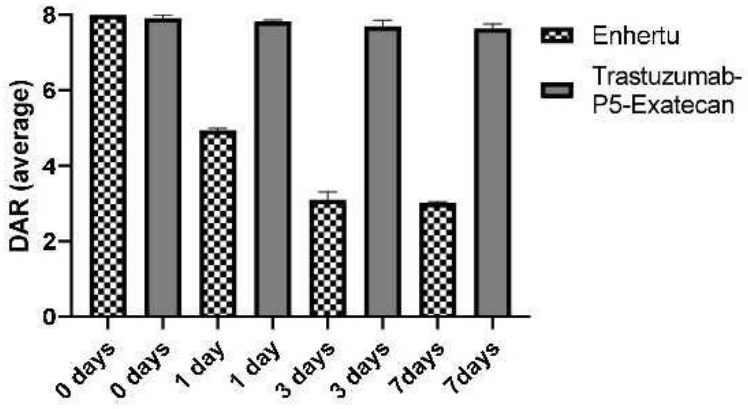
도면47


SKBR3 (Her2+)
MDA-MB-468 (Her2-)
MDA-MB-468 (Her2-)
Bystander effect
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
Enhertu
Trastuzumab-P5(PEG24)
-VC-PAB-Exatecan

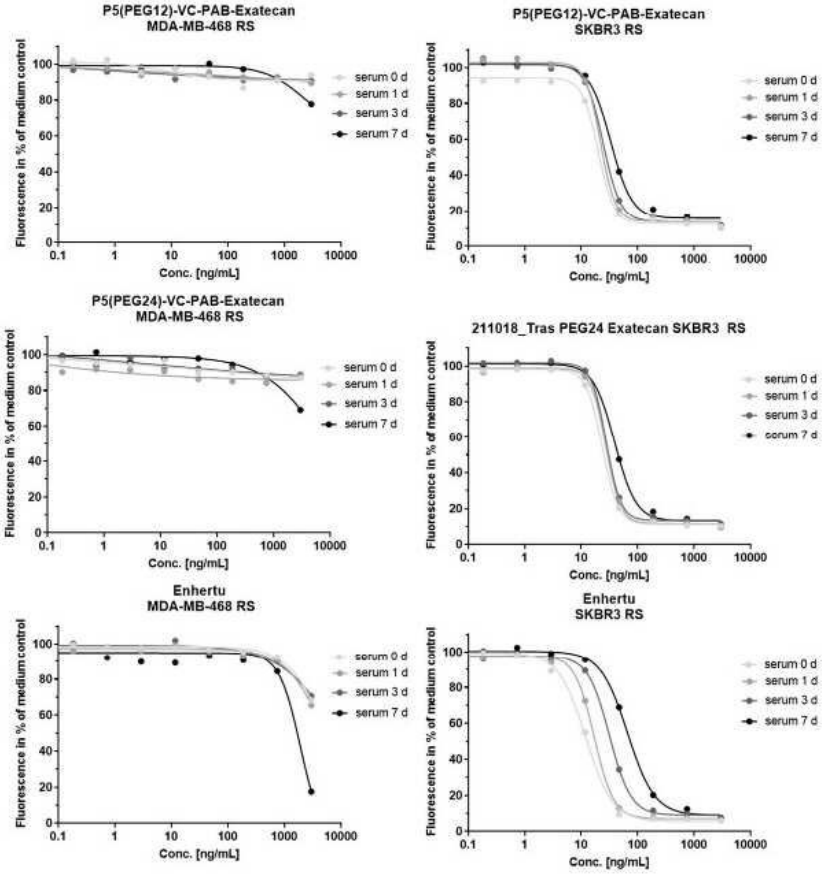
도면48


pH2AX
Caspase 3
PARP
viability
% positive cells
% viable cells
72 h
48 h
24 h
untreated
5 μg/ml Tras-Exatecan
5 μg/ml Enhertu
5 nM Exatecan
1 μM Camptothecin

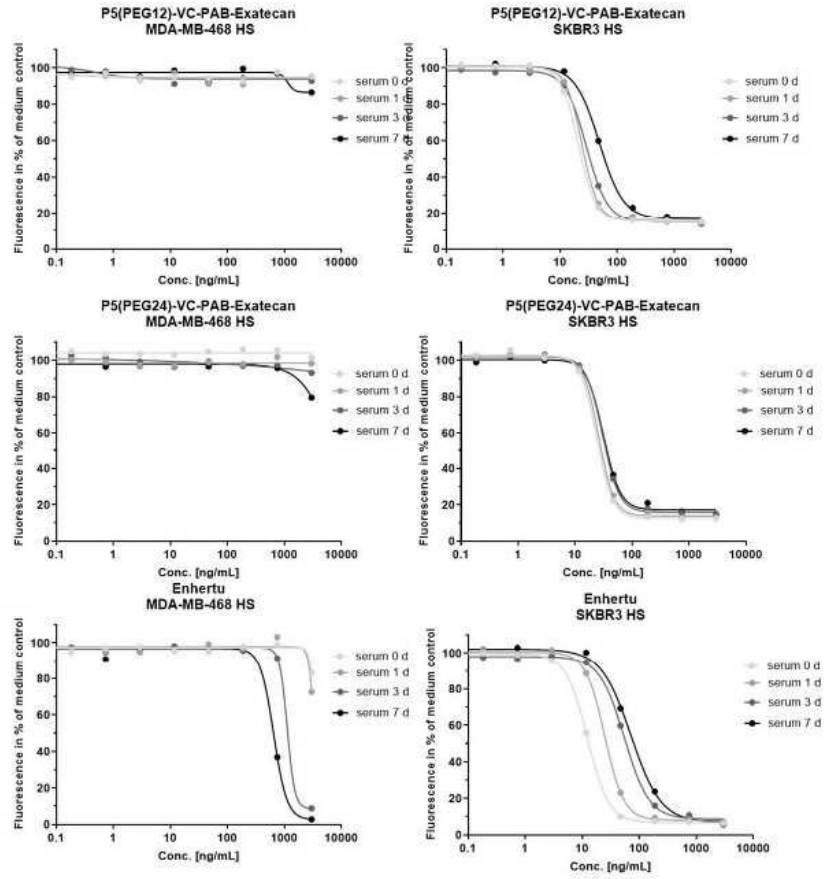
도면49


DAR (average)
8
6
4
2
0
Enhertu
Trastuzumab-P5-Exatecan
0 days
0 days
1 day
1 day
3 days
3 days
7days
7days

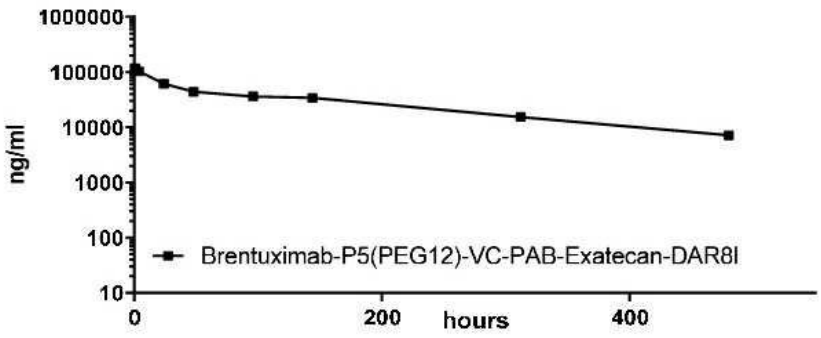
도면50


P5(PEG12)-VC-PAB-Exatecan MDA-MB-468 RS
P5(PEG12)-VC-PAB-Exatecan SKBR3 RS
P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan MDA-MB-468 RS
211018_Tras PEG24 Exatecan SKBR3 RS
Enhertu MDA-MB-468 RS
Enhertu SKBR3 RS
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
serum 0 d
serum 1 d
serum 3 d
serum 7 d

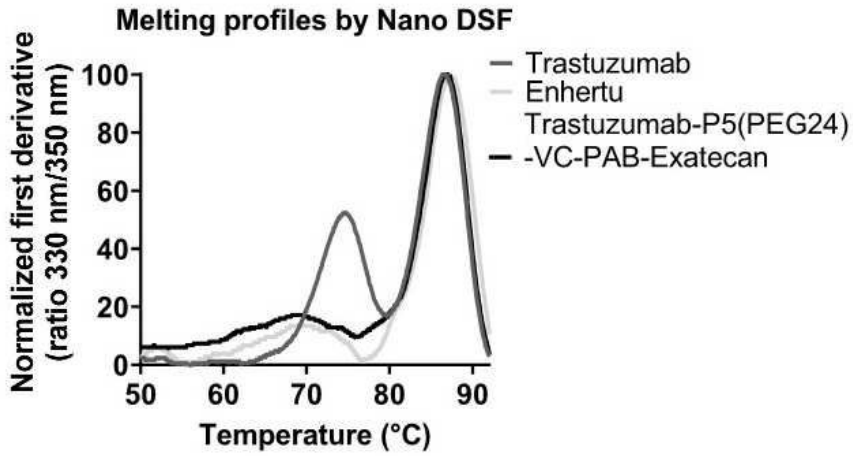
도면51


P5(PEG12)-VC-PAB-Exatecan
MDA-MB-468 HS
P5(PEG12)-VC-PAB-Exatecan
SKBR3 HS
P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan
MDA-MB-468 HS
P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan
SKBR3 HS
Enhertu
MDA-MB-468 HS
Enhertu
SKBR3 HS
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
serum 0 d
serum 1 d
serum 3 d
serum 7 d

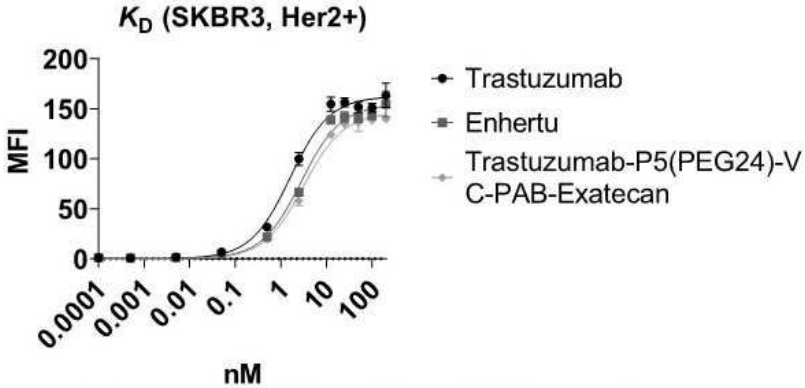
도면52


ng/ml
hours
Brentuximab-P5(PEG12)-VC-PAB-Exatecan-DAR8I

도면53

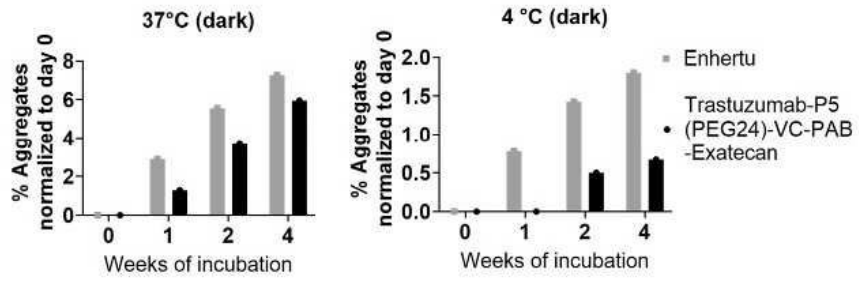


도면54

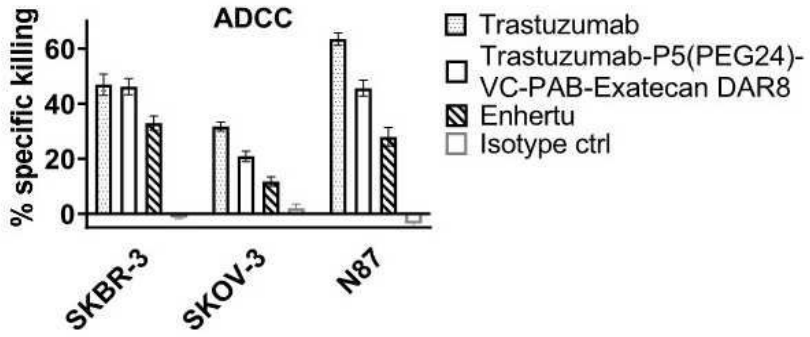


Trastuzumab	Enhertu	Tras-P5-Tubutecan
1.600	2.804	3.167

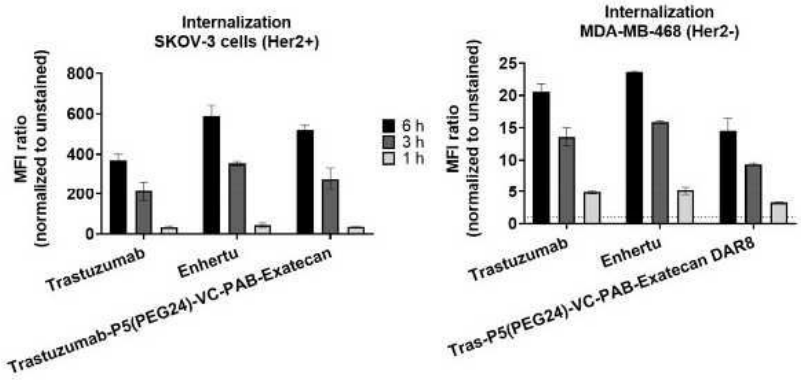
도면55



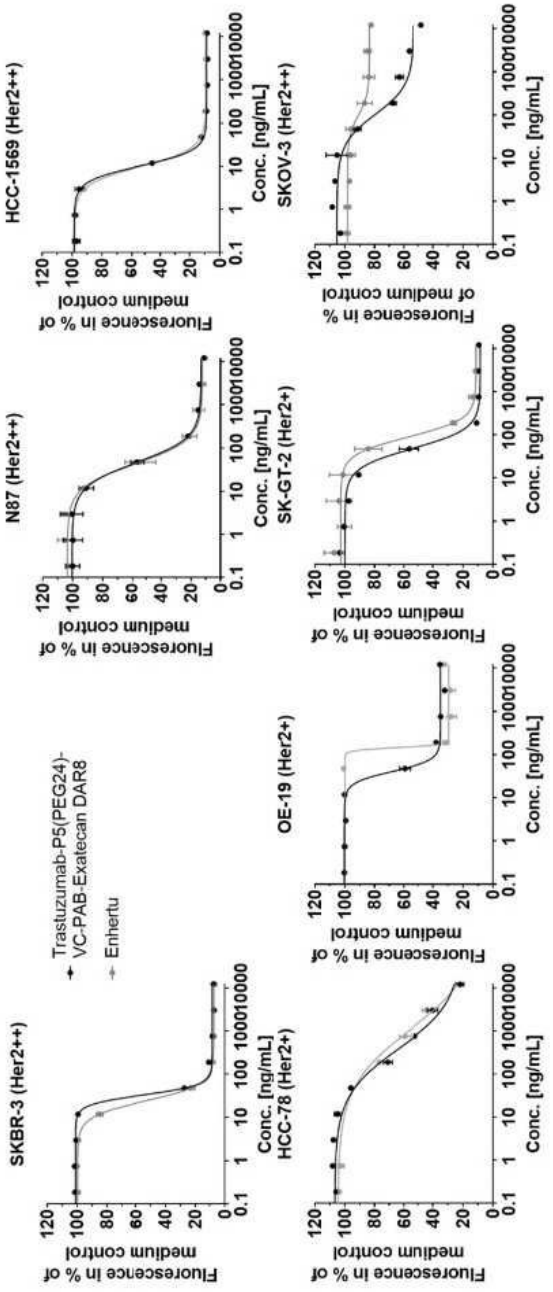
도면56


ADCC
% specific killing
60
40
20
0
SKBR-3
SKOV-3
N87
Trastuzumab
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8
Enhertu
Isotype ctrl

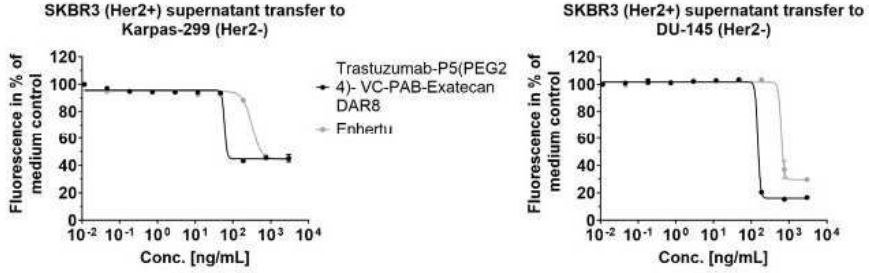
도면57


Internalization
SKOV-3 cells (Her2+)
MFI ratio (normalized to unstained)
800
600
400
200
0
6 h
3 h
1 h
Trastuzumab
Enhertu
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan
Internalization
MDA-MB-468 (Her2-)
MFI ratio (normalized to unstained)
25
20
15
10
5
0
Trastuzumab
Enhertu
Tras-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8

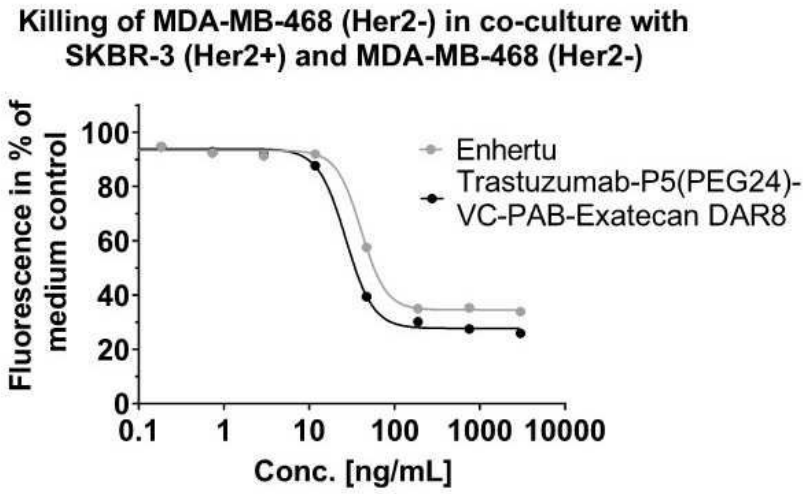
도면58


HCC-1569 (Her2++)
SKOV-3 (Her2++)
N87 (Her2++)
SK-GT-2 (Her2+)
OE-19 (Her2+)
SKBR-3 (Her2++)
HCC-78 (Her2+)
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8
Enhertu

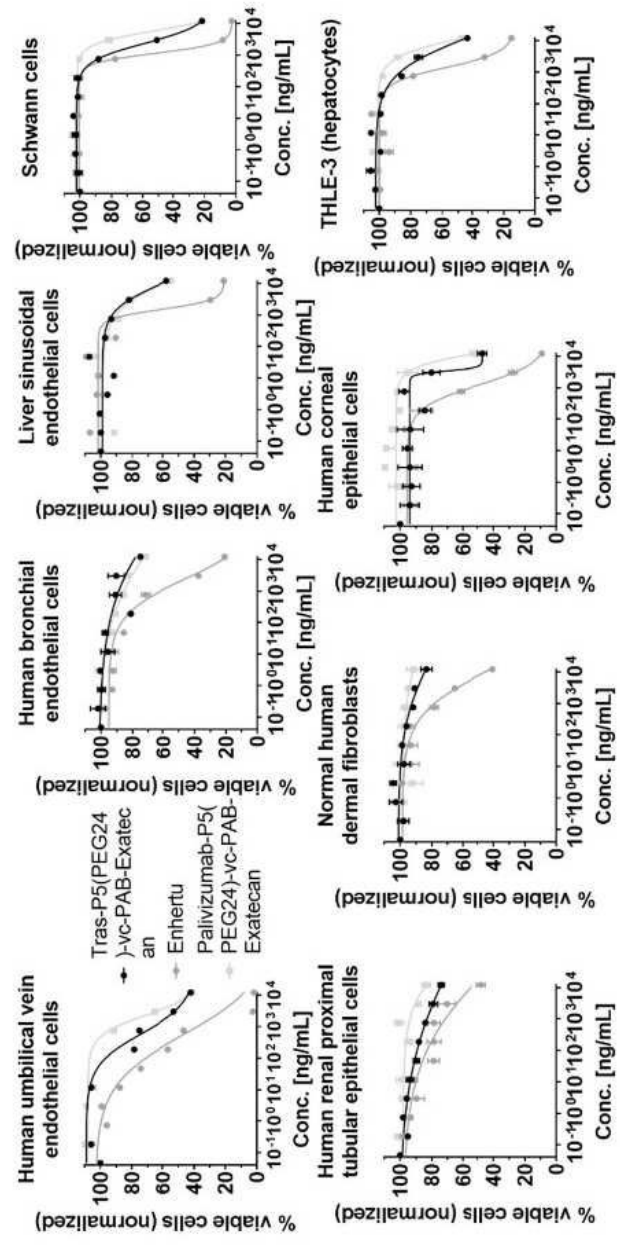
도면59


SKBR3 (Her2+) supernatant transfer to Karpas-299 (Her2-)
SKBR3 (Her2+) supernatant transfer to DU-145 (Her2-)
Fluorescence in % of medium control
Conc. [ng/mL]
Trastuzumab-P5(PEG24)- VC-PAB-Exatecan DAR8
Enhertu

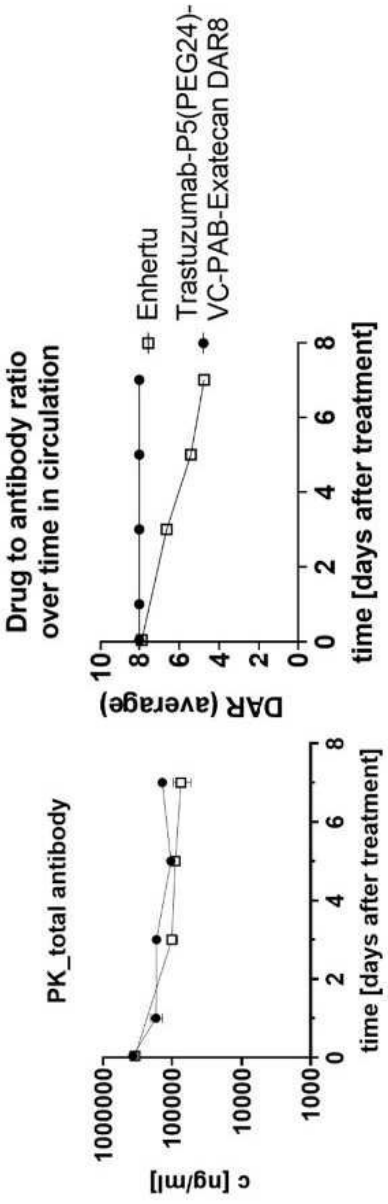
도면60


Killing of MDA-MB-468 (Her2-) in co-culture with SKBR-3 (Her2+) and MDA-MB-468 (Her2-)
Fluorescence in % of medium control
100
80
60
40
20
0
0.1
1
10
100
1000
10000
Conc. [ng/mL]
Enhertu
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8

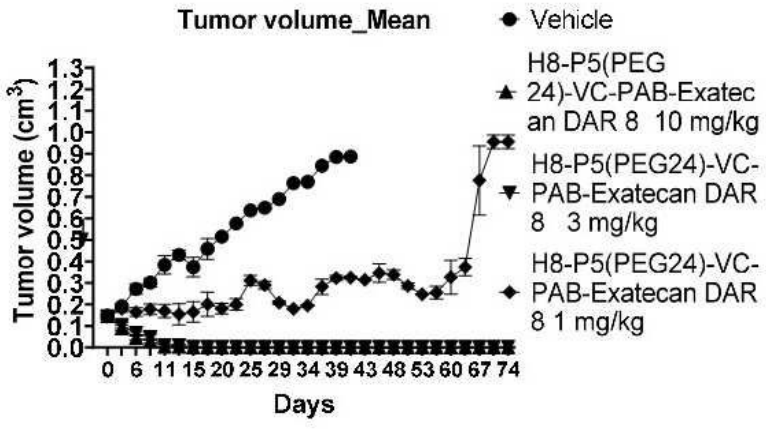
도면61


Schwann cells
THLE-3 (hepatocytes)
Liver sinusoidal endothelial cells
Human corneal epithelial cells
Human bronchial endothelial cells
Normal human dermal fibroblasts
Human umbilical vein endothelial cells
Human renal proximal tubular epithelial cells
% viable cells (normalized)
Conc. [ng/mL]
Tras-P5(PEG24)-vc-PAB-Exatecan
Enhertu
Palivizumab-P5(PEG24)-vc-PAB-Exatecan

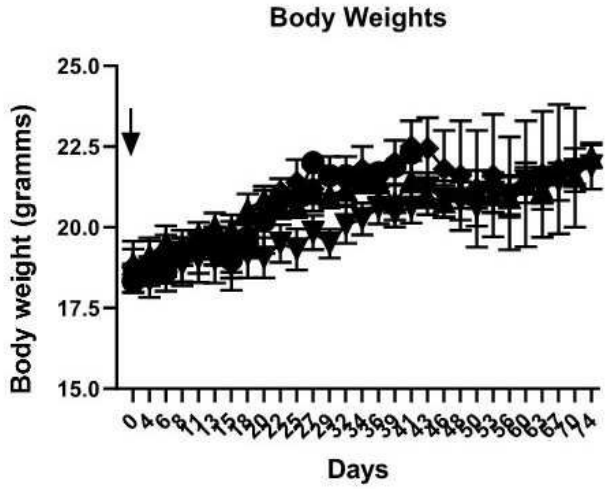
도면62


Drug to antibody ratio over time in circulation
Enhertu
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8
DAR (average)
time [days after treatment]
PK_total antibody
c [ng/ml]
time [days after treatment]

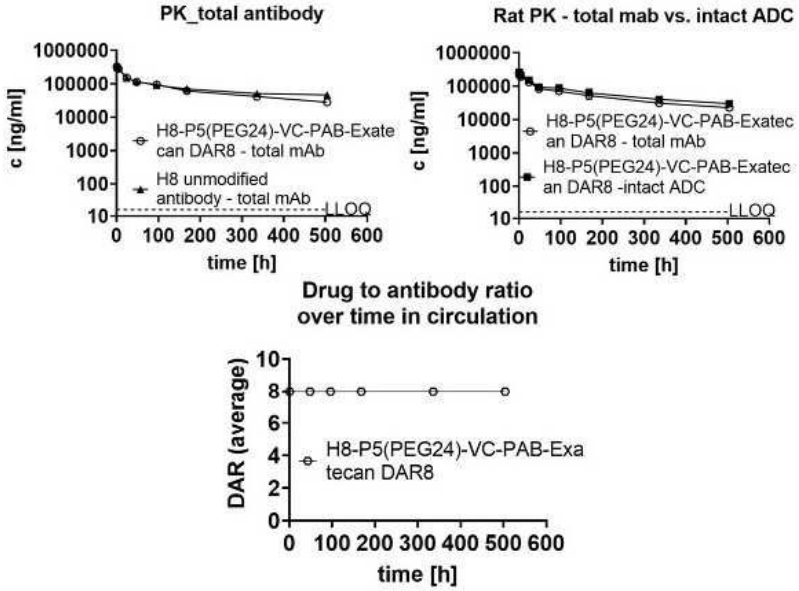
도면63


Tumor volume_Mean
Vehicle
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR 8 10 mg/kg
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR 8 3 mg/kg
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR 8 1 mg/kg
Tumor volume (cm3)
Days

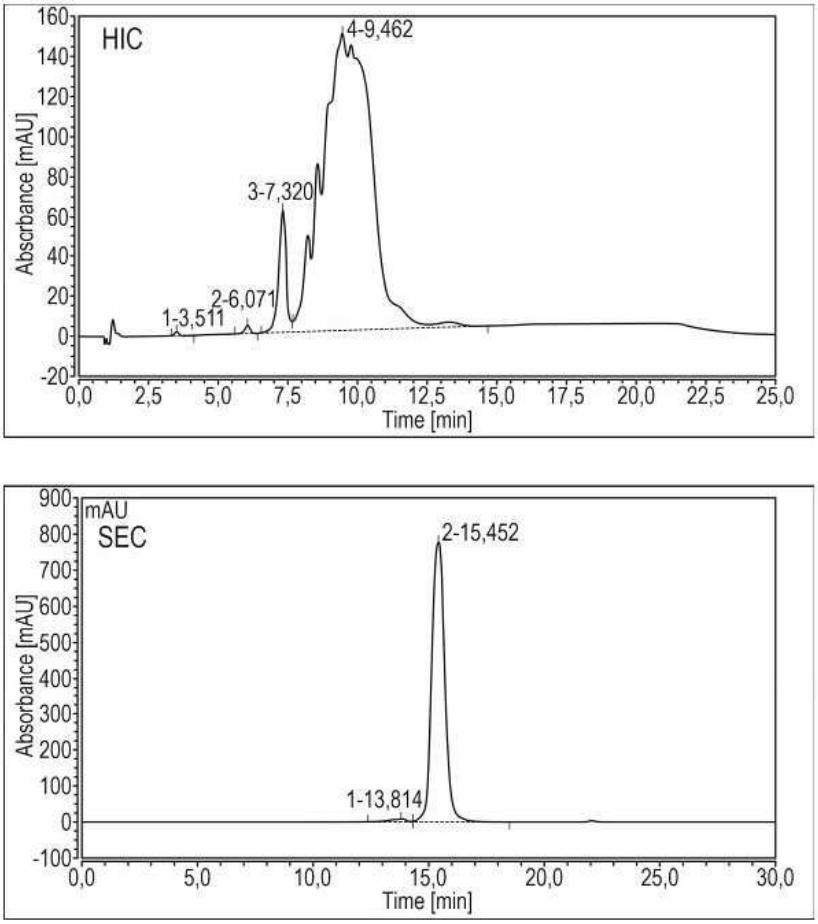
도면64


Body Weights
Body weight (gramms)
25.0
22.5
20.0
17.5
15.0
Days

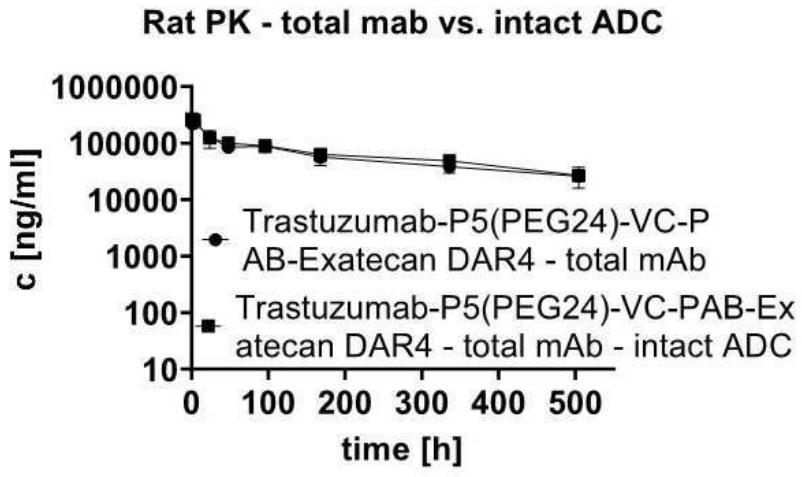
도면65


PK_total antibody
c [ng/ml]
1000000
100000
10000
1000
100
10
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8 - total mAb
H8 unmodified antibody - total mAb
LLOQ
0 100 200 300 400 500 600
time [h]
Rat PK - total mab vs. intact ADC
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8 - total mAb
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8 -intact ADC
Drug to antibody ratio over time in circulation
DAR (average)
10
8
6
4
2
0
H8-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR8

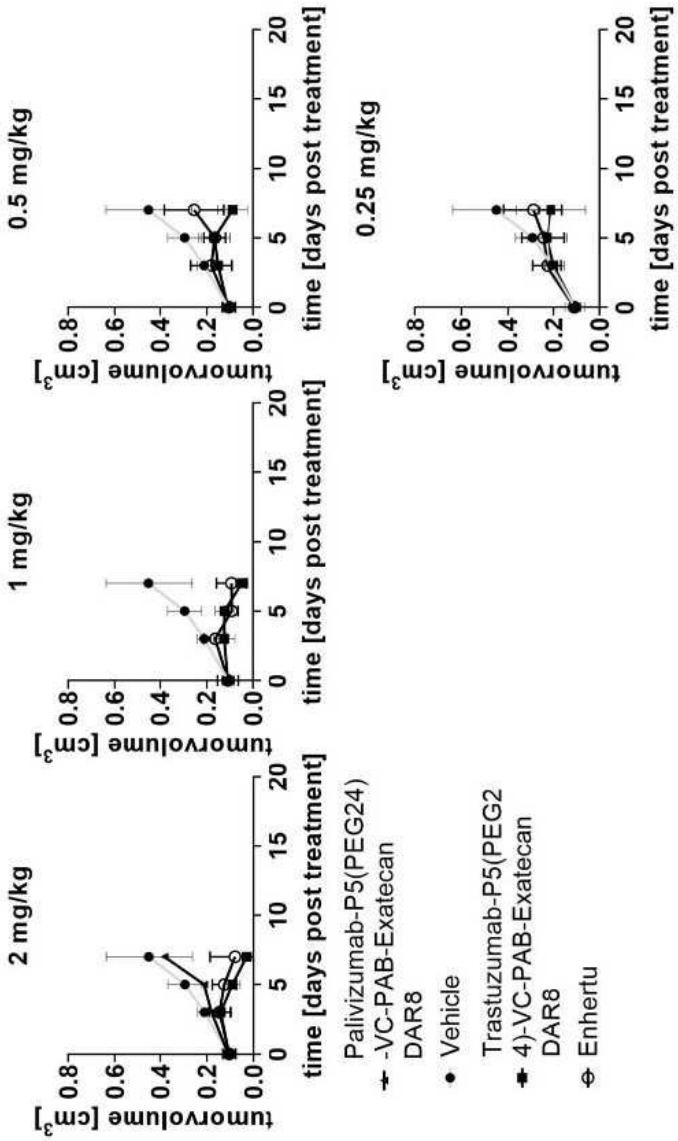
도면66


HIC
4-9,462
3-7,320
2-6,071
1-3,511
Absorbance [mAU]
Time [min]
mAU
SEC
2-15,452
1-13,814
Absorbance [mAU]
Time [min]

도면67


Rat PK - total mab vs. intact ADC
c [ng/ml]
time [h]
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR4 - total mAb
Trastuzumab-P5(PEG24)-VC-PAB-Exatecan DAR4 - total mAb - intact ADC

도면68


2 mg/kg
1 mg/kg
0.5 mg/kg
0.25 mg/kg
tumorvolume [cm³]
time [days post treatment]
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
0
5
10
15
20
Palivizumab-P5(PEG24)
-VC-PAB-Exatecan
DAR8
Vehicle
Trastuzumab-P5(PEG2
4)-VC-PAB-Exatecan
DAR8
Enhertu