(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년01월19일
(11) 등록번호 10-2626498
(24) 등록일자 2024년01월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 47/54* (2017.01)
A61K 47/60 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6889 (2017.08)
A61K 47/549 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7031301(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년03월24일
심사청구일자 2023년10월11일
(85) 번역문제출일자 2023년09월13일
(65) 공개번호 10-2023-0135169
(43) 공개일자 2023년09월22일
(62) 원출원 특허 10-2018-7030463
원출원일자(국제) 2017년03월24일
심사청구일자 2020년03월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/024148
(87) 국제공개번호 WO 2017/165851
국제공개일자 2017년09월28일
(30) 우선권주장
62/313,460 2016년03월25일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2015095755 A1

(73) 특허권자
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
마오 위엔위
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823
모퀴스트 필립
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인와이에스장

전체 청구항 수 : 총 12 항 심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 **폐길화된 약물-링커 및 그의 중간체의 제조를 위한 공정**

(57) 요 약

본발명은 PEG 단위를 갖는 오리스타틴 약물-링커, 또한 그의 중간체의 제조를 위한 향상된 공정을 제공한다.

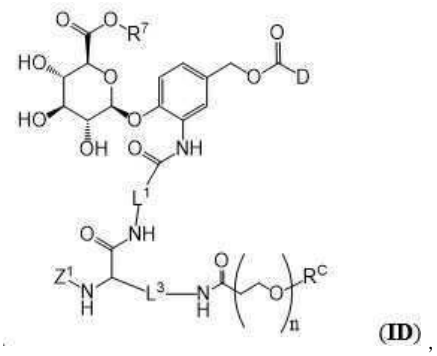
(52) CPC특허분류
A61K 47/60 (2017.08)
A61K 47/68031 (2023.08)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
초드리 아누수야
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823
더블데이 웬델
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823

명 세 서

청구범위

청구항 1

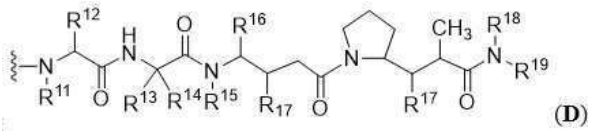
식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:



(ID),

또는 그의 염을 제조하기 위한 방법으로서,

식에서 D는 구조:



(D)

를 가지는 오리스타틴 약물 단위이고,

여기서 물결선은 약물 링커 중간체 화합물의 나머지에 대한 D의 공유 결합을 나타내며;

R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 R^{11}은 메틸이고;

R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^{13}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{14}는 H 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나;

또는 R^{13} 및 R^{14}는 함께 카보시클릭 링을 형성하며 식 $-(CR^aR^b)_n-$를 가지고 여기서 R^a 및 R^b는 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카보사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{15}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^{16}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

각각의 R^{17}은 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 및 O-(C_1-C_8 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R^{18}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{19}는 -C(R^{17})$_2$-C(R^{17})$_2$-아릴, -C(R^{17})$_2$-C(R^{17})$_2$-(C_3-C_8 헤테로사이클), -C(R^{17})$_2$-C(O)-ZR^{20}, 및 -C(R^{17})$_2$-C(R^{17})$_2$-(C_3-C_8 카보사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^{20}은 H, C_1-C_8 알킬, 아릴, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고

Z는 -O-, 또는 -NH-이거나; 또는

Z는 -O-이고 R^{20}은 C_1-C_4 알킬이거나, 또는

Z는 -NH-이고 R^{20}은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이며;

L^1 및 L^3의 각각은 독립적으로 C_1-C_6 알킬렌이고;

R^7은 C_1-C_4 알킬이며;

Z^1은 제1 아미노 보호 기이고;

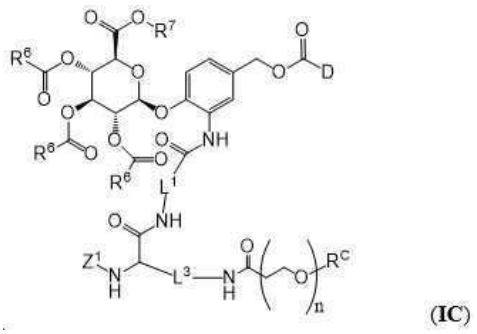
R^C는 C_1-C_6 알킬, -CH_2-CO_2H, 및 -$CH_2CH_2CO_2$H로 이루어진 그룹으로부터 선택된 PEG 캡핑 단위이며;

아래첨자 n은 8 내지 16의 범위이고,

방법은:

식 IC의 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 단계로서,

식 IC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:



(IC)

또는 그의 염을 가지며, 식에서 각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_4 알킬이어서 R^6C(=O)-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; R^7, L^1, L^3, Z^1, R^c 및 n은 이전에 기술된 바와 같으며;

여기서, 임의로 치환된 모이어티는 -R^{op}, -X, -OR', -SR', -NH_2, -N(R')(R^{op}), -N(R^{op})$_3$, =N$R^{'}$, -CX_3, -CN, -NO_2, -NR'C(=O)H, -NR'C(=O)R^{op}, -N$R^{'}$C(=O)R^{op}, -C(=O)R', -C(=O)NH_2, -C(=O)N(R')R^{op}, -S(=O)$_2$$R^{op}$, -S(=O)$_2$$NH_2$, -S(=O)$_2$N(R')$R^{op}$, -S(=O)$_2$OR', -S(=O)$R^{op}$, -OP(=O)(OR')($OR^{op}$), -$OP(OH)_3$, -P(=O)(OR')($OR^{op}$), -$PO_3H_2$, -C(=O)R', -C(=S)$R^{op}$, -$CO_2R^{'}$, -C(=S)O$R^{op}$, -C(=O)S$R^{'}$, -C(=S)S$R^{'}$, -C(=S)$NH_2$, -C(=S)N(R')($R^{op}$)$_2$, -C(=N$R^{'}$)$NH_2$, -C(=N$R^{'}$)N(R')$R^{op}$, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 모이어티로 치환된 또는 비치환된 것이고, 각각의 X는 -F, -Cl, -Br, 및 -I로 이루어진 그룹으로부터

독립적으로 선택되며;

각각의 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로시클릴, 및 C_5-C_{24} 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는

두 개의 R^{op}는 부착된 헤테로원자와 함께 C_3-C_{24} 헤테로시클릴을 정의하고;

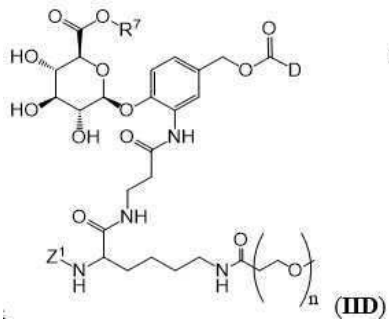
R'는 수소 또는 R^{op}이고, 여기서 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로사이클릴, 및 C_5-C_{24} 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 그리고

상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID 화합물 또는 그의 염을 제공하는 것인 단계

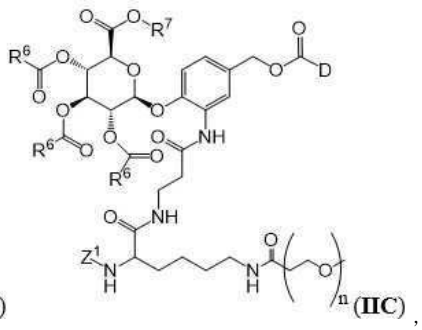
를 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 식 IC 및 식 ID 약물 링커 중간체 화합물은 식 IIC 및 식 IID의 구조:



(IID)



(IIC),

또는 그의 염을 가지며, 식에서

Z^1은 제1 아미노 보호 기이고;

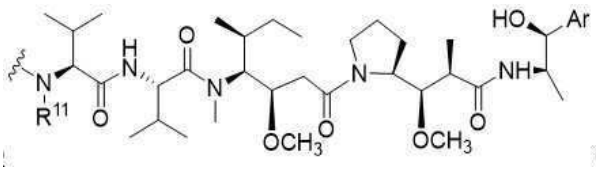
각각의 R^6은 독립적으로 C_1-C_4 알킬이어서 $R^6C(=O)$-는 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하며;

R^7은 C_1-C_4 알킬이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

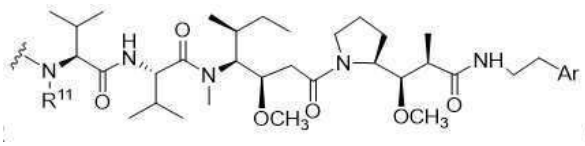
아래첨자 n은 8 내지 16인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

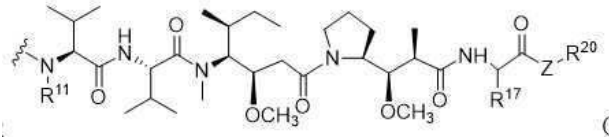
제1항에 있어서, 오리스타틴 약물 단위 (D)는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, D_{F-1} 또는 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지며:



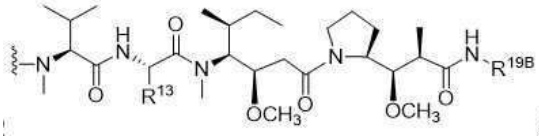
(D_{E-1}),



(D_{E-2}),



(DF-1), 또는



(DF/E-3),

식에서 R^{11}은 메틸이고;

R^{13}은 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$이며;

R^{17}은 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 및 O-(C_1-C_8 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH_2(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이며;

Ar은 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴이고;

R^{20}은 H, C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; 그리고

Z는 -O- 또는 -NH-이거나; 또는

Z-는 -O- 이고 R^{20}은 C_1-C_4 알킬이거나, 또는

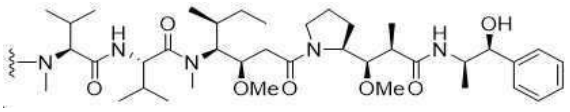
Z는 -NH-이고 R^{20}은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, Ar은 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

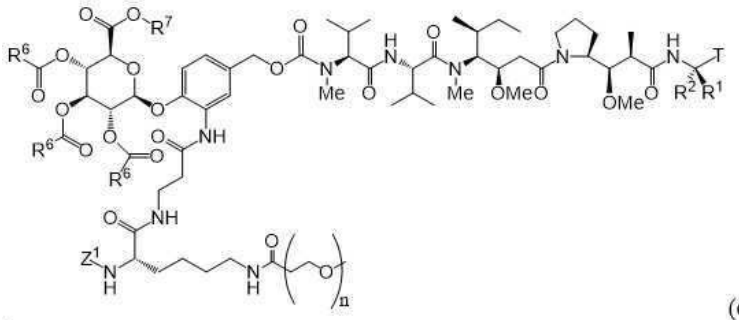
제4항에 있어서, 오리스타틴 약물 단위 (D)는 다음의 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 방법:



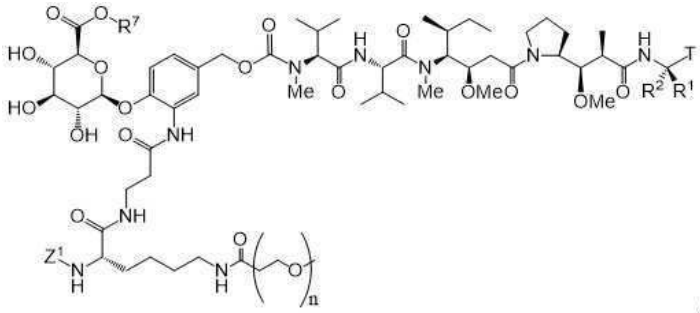
.

청구항 6

제1항에 있어서, 식 IC 및 식 ID 약물 링커 중간체 화합물은 식 6 및 식 7의 구조:



(6),



(7)

또는 그의 염을 가지며, 식에서

아래첨자 n은 8 내지 16의 범위이고;

R^1은 H 또는 C_1-C_4 알킬이며;

R^2는 H, C_1-C_4 알킬 또는 -CH_2-R^3이고;

R^3은 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴이고;

T는 -CH(OR^4)-R^5 및 -C(=O)-OR^4로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이며,

R^6 및 R^7의 각각은 독립적으로 C_1-C_4 알킬이어서 R^6C(=O)-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하며;

Z^1은 제1 아미노 보호 기인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, R^1은 H 또는 메틸이고, R^2는 H이며, T는 -CH(OR^4)-R^5이고, 여기서 R^4는 H 또는 메틸이며 R^5는 C_6-C_{10} 아릴이거나, 또는 R^1은 메틸이고, R^2는 H이며, T는 -CH(OH)Ph인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, Z^1은 FMOC인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 적합한 알콜-함유 용매 내 그리냐르 시약은 R^gMgX의 식을 가지고 적합한 알콜-함유 내 알콕시 마그네슘 할라이드는 R^gOMgX의 식을 가지며, 식에서 R^g는 C_1-C_4 알킬 또는 페닐이고; X는 I, Br, 또는 Cl인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 그리냐르 시약은 MeMgI 또는 MeMgCl이고, 알콕시 마그네슘 할라이드는 MeOMgI 또는 MeOMgCl이며 알콜-함유 용매는 C_1-C_4 알콜을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 알콜-함유 용매는 메탄올 및 THF의 1:1 (부피/부피) 혼합물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, Z^1은 수성-LiOH 함유 용액을 이용하여 제거되는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호-참조**

[0002] 본 출원은 2016년 3월 25일에 출원된 계류 중인 미국 출원 일련번호 62/313,460에 대해 우선권을 주장하고, 이는 그 전체가 참고로서 여기에 포함된다.

[0003] **연방 후원 연구 및 개발 하에서 행해진 발명에 대한 권리에 대한 선언**

[0004] 적용 불가

[0005] **"서열 목록", 표 또는 콤팩트 디스크에 제출된 컴퓨터 프로그램 목록 첨부에 대한 언급**

[0006] 적용 불가

배 경 기 술

[0007] 암 세포로의 세포독성 물질의 표적화된 송달을 위한 모노클로날 항체 (mAbs)의 사용에 대해 큰 관심이 있어왔다. 대표적으로 링커를 통해, 항체로의 세포독성 물질의 부착에 의한 항체 약물 컨쥬게이트의 설계는 다양한 인자의 고려를 수반한다. 이들 인자는 세포독성 물질의 컨쥬게이션을 위한 화학적 기의 확인 및 위치, 물질 방출 매카니즘, 세포독성 물질의 방출을 제공하는 구조적 요소(들) (존재한다면), 및 존재한다면 상기 방출된 유리 물질의 구조적 변형을 포함한다. 또한, 세포독성 물질이 항체 내재화 후 방출된다면, 구조적 요소 및 물질 방출 매카니즘은 컨쥬게이트의 세포내 거래와 일치해야만 한다.

[0008] 많은 상이한 약물 부류가 항체를 통한 송달에 대해 평가되었지만, 단지 일부 약물 부류만이 임상적 개발을 보장하는 적합한 독성 프로필을 가지면서 항체 약물 컨쥬게이트로서의 충분히 활성을 입증하였다. 한 그러한 부류는 천연 제품 돌라스타틴 10과 관련된 오리스타틴이다. 대표적인 오리스타틴은 MMAE (N-메틸발린-발린-돌라이소류신-돌라프로인-노르에페드린) 및 MMAF (N-메틸발린-발린-돌라이소류신-돌라프로인-페닐알라닌)을 포함한다.

[0009] MMAE는 유리 약물로서 활성인 세포독성 물질의 예시이고, 모노클로날 항체 (mAb)에 컨쥬게이트된 때 매우 강력하고 세포 내로 내재화 후 방출된다. MMAE는 말레이미도카프로일-발린-시트룰린 (mc-vc-) 및 자가-희생 기 p-아미노벤질-카바모일 (PABC)를 함유하는 카텝신 B 절단가능한 펩티드-계 링커를 통해 MMAE의 N-말단 아미노산에서 mAb에 성공적으로 컨쥬게이트되어 다음 구조, mAb-(mc-vc-PABC-MMAE)$_p$의 항체 약물 컨쥬게이트를 제조하였고, 여기서 p는 항체 당(mc-vc-PABC-MMAE) 단위의 수를 지칭한다. vc 펩티드 및 자가-희생 PABC 기 사이의 결합의 절단에 의해, PABC 기는 그 자체 MMAE로부터 방출되고, 유리 MMAE를 발생시킨다.

[0010] 또다른 오리스타틴, MMAF는, 유리 약물로서 상대적으로 덜 활성이고 (MMAE와 비교하여), 그러나 항체에 컨쥬게이트되고 세포 내로 내재화된 때 매우 강력하다. MMAF는 말레이미도카프로일-발린-시트룰린 (mc-vc-) 및 자가-희생 기 p-아미노벤질-카바모일 (PABC)를 함유하는 카텝신 B 절단가능한 펩티드-계 링커를 통해 MMAF의 N-말단 아미노산에서 모노클로날 항체 (mAb)에 성공적으로 컨쥬게이트되어 구조, mAb-(mc-vc-PABC-MMAF)$_p$의 항체-약물 컨쥬게이트를 제조하였고, 여기서 p는 항체 당 (mc-vc-PABC-MMAF) 단위의 수를 지칭한다. 펩티드 링커의 절단에 의해, 자가-희생 PABC 기는 그 자체가 MMAF로부터 방출되고, 유리 MMAF를 발생시킨다.

[0011] MMAF는 또한 약물-링커 말레이미도카프로일 MMAF (mcMMAF)를 함유하는 비-절단가능한 컨쥬게이트로서 활성으로

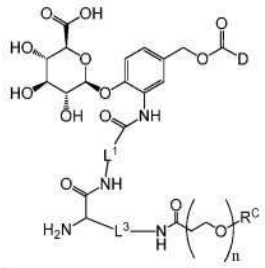
발견되었다. 이 컨쥬게이트, mAb-(mcMMAF)$_p$는, 세포 내로 내재화된 때, 방출된 활성 종은 cys-mcMMAF이다. 상기 링커는 비-절단가능하기 때문에, 항체의 말레이미도카프로일 및 시스테인 잔기는 MMAF의 N-말단에 부착된 채 잔존한다. MMAF는 그의 C-말단 아미노산, 페닐알라닌에서, 펩티드-말레이미도카프로일 링커에 부착된, C-말단 컨쥬게이트로서 활성이라고 또한 보고되었다. 이 컨쥬게이트, (MMAF-펩티드-mc)$_p$-mAb는 세포 내로 내재화된 때, 상기 활성 종, MMAF가 MMAF(페닐알라닌)-펩티드 결합의 절단 이후 방출된다.

[0012] WO 2015/057699는 예시적 페길화된 오리스타틴 약물 링커 화합물인, PEG 단위를 가지는 mDPR- (말레이미도-디아미노프로파노익) 글루쿠로니드-MMAE 약물 링커 화합물의 제조, 또한 그러한 화합물로부터 제조된 ADCs의 향상된 약물동력학을 기술한다. 그러한 화합물을 제조하기 위한 이전 방법은 글루쿠로니드 단위의 탈보호 동안의 물질 손실을 유발할 수 있고, 그러한 손실로부터 불순물은 추가의 수율 감소 없이 제거하기 어려울 수 있다. 따라서, 순도 및 수율을 향상시키도록, 감소된 양의 오염 불순물로 그러한 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 향상된 방법에 대한 필요가 있다.

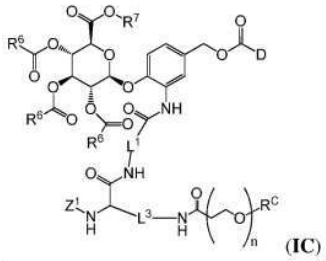
발명의 내용

[0013] 본발명의 간단한 요약

[0014] 본 발명은 특히, 글루쿠로니드 단위를 함유하는 페길화된 약물 링커 화합물, 또한 그의 중간체 제조에서의 향상된 공정을 제공한다. 본 발명의 주요 구체예는 식 **IE**의 약물 링커 중간체:

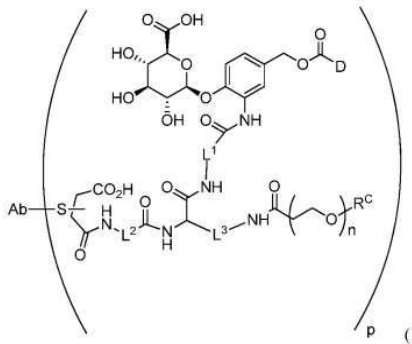
[0015]  (**IE**),

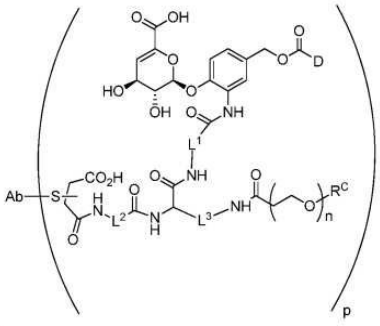
[0016] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법을 포함하고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^2는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 방법은 다음을 포함한다: 단계 (c) 식 **IC**의 약물 링커 중간체 화합물을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 **IC** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가짐:

[0017]  (**IC**)

[0018] (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 **IE** 약물 링커 중간체 화합물을 제공함.

[0019] 다른 주요 구체예는 다음의 구조를 가지는, 임의로 약제학적으로 허용가능한 염 형태인, 식 **12** 그리고 식 **12A**의 항체 약물 컨쥬게이트로 구성된 항체 약물 컨쥬게이트 조성물을 포함하고:

[0020]  (12) 및

[0021]  (12A)

[0022] 여기서 Ab는 항체; S는 항체로부터의 황 원자; Ab-S- 모이어티는 카복시산 관능 기에 대한 탄소 원자 α 또는 β에 부착되고; D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C는 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; 그리고 아래첨자 p는 약 1 내지 약 16의 범위이고; 그리고

[0023] 여기서 상기 조성물은 최대 10 wt.% 또는 최대 5 wt.% 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트를 함유한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 일반

[0025] 본발명은 특정의 페길화된 오리스타틴 약물 링커 화합물의 합성에 있어서 글루쿠로니드 단위의 탈보호 방법은 소정의 생성물의 순도 및 수율에 지대한 영향을 미칠 수 있다는 놀라운 발견에 부분적으로 기초한다. 특히, 본 발명자는 종래 사용된 시약 가령 LiOH 대신, 글루쿠로니드 단위의 탄수화물 모이어티 내 아실 보호 기의 제거를 위한 알콜을 포함하는 용매 내 알콕시마그네슘 할라이드의 사용은 바람직하지 않은 β-제거된 불순물의 상당한 감소 (약 20%로부터 약 5% 아래로)를 유발한다는 것을 발견하였다. 일부 양상에서, 알콕시마그네슘 할라이드 시약은 Gringard 시약을 알콜-함유 용매와 접촉시키는 것에 의해 즉석에서 제조된다. 따라서, 본발명은 특정의 페길화된 오리스타틴 약물 링커를 제조하기 위한 향상된 공정을 제공한다.

[0026] 정의

[0027] 여기서 사용된 바와 같은 및 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면, 여기서 사용된 용어는 아래에 정의된 의미를 가진다. 다르게 충돌 또는 암시되지 않는다면, 예를 들면, 그러한 정의 및 본 명세서 전체를 통해 상호 배타적 요소 또는 옵션을 포함함에 의해, 용어 "a" 및 "an"는 하나 이상을 의미하고 용어 "또는"은 문맥상 허용되는 경우 및/또는을 의미한다. 따라서, 본 명세서 및 부착된 청구범위에서 사용된 바와 같은, 단수 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥상 명백히 다르게 나타내지 않는다면 복수 언급을 포함한다.

[0028] 본 개시물의 다양한 위치에서, 예를 들면, 개시된 구체예 또는 청구범위에서, 하나 이상의 특정된 성분, 요소 또는 단계를 "포함하는" 화합물, 조성물, 또는 방법이 언급되어 있다. 본 발명 구체예는 또한 특히 특정된 성분, 요소 또는 단계인, 또는 이들로 이루어진, 또는 이들을 필수로 하여 이루어진 화합물, 조성물, 조성물 또는 방법을 포함한다. 용어 "으로 구성된(comprised of)"은 용어 "포함하는"과 상호교환가능하게 사용되고 동등한 용어로서 언급된다. 예를 들면, 성분 또는 단계를 "포함하는" 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법은

개방적이고 그러한 조성물 또는 방법 플러스 부가적 성분(들) 또는 단계(들)을 포함하거나 또는 나타낸다. 그러나, 그러한 용어는 그의 의도된 목적에 대한 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법의 기능성을 파괴하는 비언급된 요소를 포함하지 않는다. 유사하게, 성분 또는 단계"로 이루어진" 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법은 폐쇄적이고 부가적 성분(들) 적용가능한 양 또는 부가적 단계(들)를 가지는 조성물 또는 방법을 포함하거나 또는 나타내지 않는다. 또한, 용어 "필수로 하여 이루어진"은 여기서 추가 정의된 바와 같이 그의 의도 목적을 위한 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법의 기능성에 상당한 효과를 함유하지 않는 비언급된 요소의 포함을 허용한다. 여기서 사용된 섹션 헤딩은 단지 체계화 목적이고 기술된 대상물을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 다르게 표시되지 않는다면, 질량 분광학, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술, 및 약물학의 종래의 방법이 사용된다.

[0029] 화합물 또는 조성물의 특정 성질을 기술하기 위해 제공된 수치 또는 수치 범위와 관련하여 사용된 때 여기서 사용된 바와 같은 "약"은 수치 또는 수치 범위가 여전히 특정 성질을 기술하면서 본 업계에서 통상의 숙련가에게 합리적이라고 간주되는 정도로 벗어날 수 있음을 나타낸다. 합리적 편차는 특정 성질을 측정, 결정 또는 유도하기 위해 사용된 장비(들)의 정확도 또는 정확성 범위 내의 것을 포함한다. 특히, 이 문맥에서 사용된 때 용어 "약"은 수치 또는 수치 범위가 여전히 특정 성질을 기술하면서 언급된 수치 또는 수치 범위의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 또는 0.01%, 대표적으로 10% 내지 0.5 %, 더욱 대표적으로 5% 내지 1% 만큼 다양할 수 있음을 나타낸다.

[0030] 여기서 사용된 바와 같은 "필수로 하여 보유하다", "필수로 하여 보유하는" 및 유사한 용어는 검출가능하게 변하지 않거나 또는 관련 구조의 화합물 또는 조성물 또는 모이어티의 동일한 활성, 특성 또는 성질의 결정의 실험적 오류 내인 화합물 또는 조성물 또는 모이어티의 성질, 특성, 기능 또는 활성를 지칭한다.

[0031] 여기서 사용된 바와 같은 "실질적으로 보유하다", "실질적으로 보유하는" 및 유사한 용어는 화합물 또는 그의 조성물 또는 모이어티의 물리적 성질 또는 특성의 측정된 값이, 관련 구조의 또다른 화합물 또는 조성물 또는 모이어티의 동일한 물리적 성질의 결정으로부터 통계적으로 상이할 수 있으나, 그러한 차이는 활성 또는 성질을 평가하기 위해 적합한 생물학적 시험 시스템에서 생물학적 활성 또는 약물학적 성질 상 통계적으로 유의한 또는 의미있는 차이로 해석되지 않음 (즉, 생물학적 활성 또는 성질이 필수적으로 유지됨)을 지칭한다. 따라서 구절 "실질적으로 보유하다"는 화합물 또는 조성물의 물리적 성질 또는 특성이, 그 물리적 성질 또는 특성과 명시적으로 관련된 물리화학적 또는 약물학적 성질 또는 생물학적 활성에 영향을 미친다는 것을 언급한다.

[0032] 여기서 사용된 바와 같은 "무시가능하게" 또는 "무시가능한"은 HPLC 분석에 의한 정량 수준 아래의 불순물 양이고 존재한다면 오염시키는 조성물의 약 0.5% 내지 약 0.1 w/w%를 나타낸다. 문맥에 따라, 이러한 용어는 대안적으로 측정된 값 또는 결과 사이에서 통계적으로 유의한 차이가 관찰되지 않거나 또는 그 값을 얻기 위해 사용된 장비의 실험적 오류 이내임을 의미할 수 있다. 실험적으로 결정된 값에서의 무시가능한 차이는, 그 파라미터를 특징으로 하는 불순물이 무시가능한 양으로 존재함을 암시하지 않는다.

[0033] 여기서 사용된 바와 같은 "주로 함유하는", "주로 가지는" 및 유사한 용어는 혼합물의 주요 성분을 지칭한다. 혼합물이 2 성분일 때, 이후 주요 성분은 50 중량% 초과의 혼합물을 나타낸다. 3 이상의 성분의 혼합물에서 주요 성분은 혼합물 내에 최대 양으로 존재하고, 혼합물의 주요 질량을 나타내거나 나타내지 않을 수 있다.

[0034] 여기서 사용된 용어로서의 "전자-끌기 기"는 유도적으로 및/또는 공명을 통해, 어느 쪽이든 더욱 지배적으로 결합된 원자로부터 전자 밀도를 끄는 관능 기 또는 음전기 원자 (즉 관능 기 또는 공명을 통해 원자는 전자-수여될 수 있지만 전체적으로 유도적으로 전자 끌기될 수 있음)를 지칭하고, 음이온 또는 전자-풍부 모이어티를 안정화시키는 경향이 있다. 전자-끌기 효과는 대표적으로 감쇄된 형태라면, 전자-끌기 기 (EWG)에 의해 전자-결핍화된 결합된 원자에 부착된 다른 원자에 유도적으로 전달되고, 따라서 더욱 먼 반응성 중심의 친전자성에 영향을 미친다.

[0035] 전자-끌기 기 (EWG)는 대표적으로 -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, -X, -C(=O)OR', $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-C(=O)R'$, -C(=O)X, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, -NO, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$, 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 X은 -F, -Br, -Cl, 또는 -I이고, R^{op}는, 각각의 경우, 임의의 치환기에 대해 이전에 기술된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고 일부 양상에서는 C_1-C_6 알킬 및 페닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R'은 수소이고 R^{op}는 임의

의 치환기에 대해 다른 곳에서 기술된 그룹으로부터 선택되고 일부 양상에서 C_1-C_{12} 알킬, C_1-C_8 알킬, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_4 알킬이다. EWG은 또한 그의 치환 및 특정의 전자 결핍 헤테로아릴 기 (예를 들면, 피리딘)에 따라서 아릴 (예를 들면, 페닐) 또는 헤테로아릴일 수 있다. 따라서, 일부 양상에서, "전자-끌기 기"는 추가로 전자-끌기 치환기로 치환된 전자-결핍 C_5-C_{24} 헤테로아릴 및 C_6-C_{24} 아릴을 추가로 포함한다. 더욱 대표적으로, 전자-끌기 기는 -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, 및 -X로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 X는, 대표적으로 -F 및 -Cl로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 할로겐이다. 그의 치환기에 따라서, 임의로 치환된 알킬 모이어티는 또한 전자-끌기 기일 수 있고 따라서 그러한 경우 전자-끌기 기에 대한 용어에 의한 양상이 포함된다.

[0036] 여기서 사용된 용어로서의 "전자-수여 기"는 유도적으로 및/또는 공명을 통해, 어느 쪽이든 더욱 지배적으로 결합된 원자로부터 전자 밀도를 증가시키는 관능 기 또는 양전기 원자 (즉 관능 기 또는 공명을 통해 원자는 전자-끌기될 수 있지만 전체적으로 유도적으로 전자 수여될 수 있음)를 지칭하고, 양이온 또는 전자 부족 시스템을 안정화시키는 경향이 있다. 전자- 수여 효과는 전자-수여 기 (EDG)에 의해 전자-풍부, 결합된 원자에 부착된 다른 원자에 공명을 통해 전달되고, 따라서 더욱 먼 반응성 중심의 친핵성에 영향을 미친다. 대표적으로, 전자-수여 기는 -OH, -OR', $-NH_2$, -NHR', 및 $N(R')_2$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 R'는 C_1-C_{12} 알킬, 대표적으로 C_1-C_6 알킬로부터 독립적으로 선택된다. 그의 치환기에 따라서, C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 또는 불포화된 C_1-C_{12} 알킬 모이어티는 또한 전자-수여 기일 수 있고 일부 양상에서 그러한 모이어티는 전자-수여 기에 대한 용어에 포함된다.

[0037] 여기서 사용된 바와 같은 "모이어티"는 분자 또는 화합물의 특정된 세그먼트, 단편, 또는 관능 기를 의미한다. 화학적 모이어티는 분자, 화합물 또는 화학적 식에 내장된 또는 부착된 (즉, 치환기 또는 가변 기) 화학적 주체로서 종종 표시된다.

[0038] 다르게 표시되지 않는다면, 탄소 원자의 주어진 범위에 의해 여기서 기술된 치환기 기 또는 모이어티에 대해, 지정된 범위는 탄소 원자의 개별 수가 기술됨을 의미한다. 따라서, 예를 들면, "임의로 치환된 C_1-C_4 알킬" 또는 "임의로 치환된 C_2-C_6 알케닐"에 대한 언급은 특히 여기서 정의된 바와 같은, 임의로 치환된 1, 2, 3, 또는 4 탄소 알킬 모이어티가 존재, 또는 여기서 정의된 바와 같은, 임의로 치환된 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 알케닐 모이어티가 존재함을 각각 의미한다. 모든 그러한 수치적 명명은 모든 개별 탄소 원자 기를 개시한다고 명백히 의도되고; 그리고 따라서 "임의로 치환된 C_1-C_4 알킬"은, 치환된 또는 비치환된 모든 그의 위치 이성질체를 포함하는, 메틸, 에틸, 3-탄소 알킬, 및 4-탄소 알킬을 포함한다. 따라서, 알킬 모이어티가 치환된 때, 수치적 명명은 비치환된 염기 모이어티를 지칭하고 염기 모이어티의 치환기에 존재할 수 있는 탄소 원자를 포함한다고 의도되지 않는다. 탄소 원자의 주어진 범위에 의해 확인된, 여기서 정의된 바와 같은 에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 및 우레아에 대해, 지정된 범위는 각각의 관능 기의 카보닐 탄소를 포함한다. 따라서, C_1 에스테르는 포르메이트 에스테르를 지칭하고 C_2 에스테르는 아세테이트 에스테르를 지칭한다.

[0039] 여기서 기술된 유기 치환기, 모이어티, 및 기, 및 여기서 기술된 다른 모이어티는, 통상 불안정한 모이어티를 제외하고 단 그러한 불안정한 모이어티가 여기서 기술된 용도 중 하나 이상에 대해 충분한 화학적 안정성을 갖는 화합물을 제조하기 위해 사용할 수 있는 일시적 종인 경우는 제외이다. 5가 탄소를 가지는 것을 유발하는 여기서 제공된 정의의 작동에 의한 치환기, 모이어티 또는 기는 특히 제외된다.

[0040] 여기서 사용된 바와 같은 "알킬"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 메틸 또는 그 중 하나가 1가인 인접한 탄소 원자의 집합을 지칭하고, 여기서 탄소 원자 중 하나 이상은 포화되고 (즉, 하나 이상의 sp^3 탄소로 구성) 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 배열, 즉, 선형, 분지형, 시클릭 배열 또는 그의 일부 조합으로 공유적으로 함께 연결된다. 인접한 포화된 탄소 원자가 시클릭 배열일 때 그러한 알킬 모이어티는, 일부 양상에서, 여기서 정의된 바와 같은 카보시클릴로 지칭된다.

[0041] 알킬 치환기로서 알킬 모이어티 또는 기를 지칭할 때, 마쿠시 구조 또는 관련된 또다른 유기 모이어티에 대한 알킬 치환기는 메틸 또는 알킬 치환기의 sp^3 탄소를 통해 구조 또는 모이어티에 공유적으로 부착된 인접한 탄소 원자의 사슬이다. 여기서 사용된 바와 같은 알킬 치환기는, 따라서 적어도 하나의 포화된 모이어티를 함유하고 또한 하나 이상의 불포화된 모이어티 또는 기를 함유할 수 있다. 따라서, 알킬 치환기는 불포화된 알킬 치환기를 정의하는 1, 2, 3 이상의 독립적으로 선택된 이중 및/또는 삼중 결합을 부가적으로 함유할 수 있고, 여기서

기술된 바와 같은 임의의 치환기를 포함하는 다른 모이어티에 의해 치환될 수 있다 (즉, 임의로 치환된). 포화된, 비치환된 알킬 치환기는 포화된 탄소 원자 (즉, sp^3 탄소)을 함유하고 sp^2 또는 sp 탄소 원자를 함유하지 않는다. 불포화된 알킬 치환기는 관련된 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티에 대한 그의 부착 부위에 대해 1가인 적어도 하나의 포화된 탄소 원자 및 서로 컨쥬게이션된 적어도 두 개의 sp^2 또는 sp 탄소 원자를 함유한다.

[0042] 다르게 표시 또는 문맥상 암시되지 않는다면, 용어 "알킬"은 포화된, 비-시클릭 탄화수소 라디칼을 나타내고, 여기서 탄화수소 라디칼는 메틸 또는 공유적으로 연결 포화된 탄소 원자의 표시된 수를 가지고, *예를 들면*, "C_1-C_6 알킬" 또는 "C1-C6 알킬"은 1 포화된 탄소 원자 (즉 메틸) 또는 2, 3, 4, 5 또는 6 인접한, 비-시클릭 포화된 탄소 원자를 함유하는 포화된 알킬 모이어티 또는 기를 의미하고 "C_1-C_8 알킬"은 1 포화된 탄소 원자 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 인접한 포화된, 비-시클릭 탄소 원자를 가지는 포화된 알킬 모이어티 또는 기를 지칭한다. 알킬 모이어티 또는 기 내 포화된 탄소 원자의 수는 다양할 수 있고 대표적으로 1 내지 50, 1 내지 30 또는 1 내지 20, 또는 1 내지 12, 및 더욱 대표적으로 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4이다. 일부 양상에서, 알킬은 포화된 C_1-C_{12} 또는 C_1-C_8 알킬 모이어티를 지칭하고 더욱 대표적으로 포화된 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬 모이어티이고 후자는 종종 저급 알킬로 지칭된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 때, 알킬 모이어티, 기 또는 치환기는 1 내지 8 포화된 탄소 원자를 가진다. 일부 양상에서 알킬 모이어티, 기 또는 치환기는 비치환된다. 알킬 치환기가 불포화된 때 그러한 모이어티는 대표적으로 불포화된 C_3-C_{12} 알킬 또는 C_3-C_8 모이어티, 더욱 대표적으로 불포화된 C_1-C_6 알킬 모이어티이다.

[0043] 일부 양상에서 알킬 치환기, 모이어티 또는 기가 특정된 때, 종은 부모 알칸으로부터로부터의 수소 원자의 제거로 유래된 것 (즉, 1가)이고 메틸, 에틸, 1-프로필 (*n*-프로필), 2-프로필 (*iso*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필 (*iso*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (*sec*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (*t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 아밀, 이소아밀, 및 *sec*-아밀에 의해 예시되고 다른 양상에서 알킬 치환기, 모이어티 또는 기는 또는 부가적으로 다른 선형 및 분지 사슬 알킬 모이어티에 의해 예시된다.

[0044] 여기서 사용된 바와 같은 "알킬렌"은, 그 자체로서 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 치환된 또는 비치환된, 포화된, 분지형 또는 직쇄 사슬 탄화수소 디라디칼을 지칭하고, 여기서 탄소 원자 중 하나 이상은 탄소 원자의 언급된 수, 대표적으로 1 내지 10 탄소 원자로 포화되고 (즉, 하나 이상의 sp^3 탄소로 구성된), 동일한 또는 두 개의 상이한 포화된 (즉, sp^3) 부모 알칸의 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 두 개의 라디칼 중심 (즉, 2가)를 가진다. 일부 양상에서 알킬렌 모이어티는 수소 원자가 또다른 그의 포화된 탄소로부터 또는 알킬 라디칼의 라디칼 탄소로부터 제거되어 디라디칼을 형성하는 여기서 기술된 바와 같은 알킬 라디칼이다. 다른 양상에서, 알킬렌 모이어티는 또는 추가로 부모 알킬 모이어티의 포화된 탄소 원자로부터로부터의 수소 원자의 제거로 유래된2가 모이어티에 포함되고 제한 없이 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,2-에틸렌 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 및 유사한 디라디칼에 의해 예시된다. 대표적으로, 알킬렌은 단지 sp^3 탄소를 함유하는 분지형 또는 직쇄 사슬 탄화수소 (즉, 라디칼 탄소 원자에도 불구하고 완전히 포화된)이고 일부 양상에서 비치환된다.

[0045] 여기서 사용된 바와 같은 "카보시클릴"은, 그 자체로서 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 모노시클릭, 바이시클릭, 또는 트리시클릭 링 시스템의 라디칼을 지칭하고, 여기서 링 시스템을 형성하는 각각의 원자 (즉, 골격 원자)는 탄소 원자이고 여기서 시클릭 링 시스템의 각각 링 내 이들 탄소 원자 중 하나 이상은 포화된다 (즉, 하나 이상의 sp^3 탄소로 구성된). 따라서, 카보시클릴은 포화된 탄소의 시클릭 배열이지만 불포화된 탄소 원자(들)를 또한 함유할 수 있고 따라서 그의 카보시클릭 링은 포화된 또는 부분적으로 불포화될 수 있고 또는 방향족 링 시스템과 융합될 수 있고, 여기서 상기 카보시클릭 및 방향족 링 시스템에 대한 융합점은 각각의 이들 링 시스템의 인접한 탄소이다.

[0046] 카보시클릴이 마쿠시 기 (즉, 치환기)로서 사용된 때 상기 카보시클릴은 상기 카보시클릴 모이어티의 카보시클릭 링 시스템 내 연관된 탄소 원자를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식 또는 또다른 유기 모이어티에 부착되고 단 탄소 원자는 방향족이 아니다. 상기 카보시클릴 치환기를 포함하는 알켄 모이어티의 불포화된 탄소가 연결된 마쿠시 식에 부착될 때 카보시클릴은 종종 시클로알케닐 치환기로 지칭된다. 카보시클릴 모이어티 기 또는 치환기 내 탄소 원자의 수는 그의 카보시클릭 링 시스템의 골격 원자의 총 수로 정의된다. 그 수는 다양할 수 있고 다

르게 특정되지 않는다면 대표적으로는 3 내지 50, 3 내지 30, 3 내지 20 또는 3 내지 12, 및 더욱 대표적으로 3 내지 8 또는 3 내지 6 골격 탄소 원자의 범위이고, 예를 들면, C_3-C_8 카보시클릴은 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 카보시클릭 탄소 원자를 함유하는 카보시클릴 치환기, 모이어티 또는 기를 의미하고 C_3-C_6 카보시클릴은 3, 4, 5, 또는 6 카보시클릭 탄소 원자를 함유하는 카보시클릴 치환기, 모이어티 또는 기를 의미한다. 일부 양상에서 카보시클릴은 비치환되고 다른 양상에서 부모 시클로알칸 또는 시클로알켄의 골격 링 원자로부터1 수소 원자의 제거로 유래된다. 대표적인 C_3-C_8 카보시클릴은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로펜타디에닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디에닐, 1,4-시클로헥사디에닐, 시클로헵틸, 1,3-시클로헵타디에닐, 1,3,5-시클로헵타트리에닐, 시클로옥틸, 및 시클로옥타디에닐이다.

[0047] 따라서, 카보시클릴 치환기, 모이어티 또는 기는 대표적으로 그의 카보시클릭 링 시스템 내에 3, 4, 5, 6, 7, 8 탄소 원자를 가지고 *exo* 또는 *endo*-시클릭 이중 결합 또는 *endo*-시클릭 삼중 결합 또는 둘의 조합을 함유할 수 있고 여기서 *endo*-시클릭 이중 또는 삼중 결합, 또는 둘의 조합은, 4n + 2 전자의 시클릭 컨쥬게이트된 시스템을 형성하지 않는다. 바이시클릭 링 시스템은 하나를 공유할 수 있고 (즉 스피로 링 시스템) 또는 두 개의 탄소 원자 및 트리시클릭 링 시스템은 총 2, 3, 또는 4 탄소 원자, 대표적으로 2 또는 3를 공유할 수 있고. 따라서, 다르게 특정되어, 카보시클릴은 대표적으로 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬, 및 알킬아릴에 대해 여기서 기술된 모이어티로 치환될 수 있는 (즉 임의로 치환된) C_3-C_8 카보시클릴 및 일부 양상에서 비치환된다. 다른 양상에서, C_3-C_8 시클로알킬 모이어티, 기 또는 치환기는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 그의 시클릭 링 시스템 내에 최대 8 탄소 원자를 가지는 다른 시클릭 모이어티에 의해 포함 또는 추가로 포함된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않는 때, 카보시클릴 모이어티, 기 또는 치환기는 그의 카복실릭 링 시스템 내3 내지 8 탄소 원자를 가진다.

[0048] "카보시클로"는 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 위에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 카보시클릴을 지칭하고 여기서 그의 시클로알킬 링 시스템의 또다른 수소 원자는 제거되고 (즉, 2가) 및 대표적으로는 C_3-C_{20} 또는 C_3-C_{12} 카보시클로, 더욱 대표적으로 C_3-C_8 또는 C_3-C_6 카보시클로이고 일부 양상에서 비치환된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 때, 카보시클로 모이어티, 기 또는 치환기는 그의 카복실릭 링 시스템 내에3 내지 8 탄소 원자를 가진다.

[0049] 여기서 사용된 용어로서 "알케닐"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 하나 이상의 이중 결합 관능 기 (예를 들면, -CH=CH- 모이어티) 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 이상의, 대표적으로 1, 2, 또는 3의 그러한 관능 기, 더욱 대표적으로 하나의 그러한 관능 기를 포함하는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 지칭하고, 일부 양상에서, 알케닐 치환기, 모이어티 또는 기가 비닐 모이어티 (예를 들면, -CH=CH_2 모이어티)가 아니라면 아릴 모이어티 또는 기 가령 페닐, 또는 연결 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자, 즉, 선형, 분지형, 시클릭 또는 그의 조합으로 치환될 수 있다 (즉 임의로 치환된). 다수 이중 결합을 가지는 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 인접하게 배치된 (즉, 1,3-부타디에닐 모이어티) 또는 하나 이상의 개입된 포화된 탄소 원자 또는 그의 조합을 가지면서 비-인접하게 배치된 이중 결합을 가질 수 있고, 단 이중 결합의 시클릭, 인접한 배열은 4n + 2 전자의 시클릭 컨쥬게이트된 시스템을 형성하지 않는다 (즉, 방향족이 아님).

[0050] 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 적어도 하나의 sp^2 탄소 원자를 함유하고 여기서 탄소 원자는 이중, 또는 서로 컨쥬게이션된 적어도 두 개의 sp^2 탄소 원자를 함유하고 여기서 sp^2 탄소 원자 중의 하나는, 연결되어 있는 또다른 유기 모이어티 또는 마쿠시 구조에 단일하게 결합된다. 대표적으로, 알케닐이 마쿠시 기 (즉 치환기)로서 사용된 때 알케닐은 그의 알켄 관능 기 중의 하나의 이중-결합된 탄소 (즉, sp^2 탄소)를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식 또는 또다른 유기 모이어티에 단일하게 결합된다. 일부 양상에서 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기가 특정된 때, 종은 하나 이상의 *endo* 이중 결합 및 부모 알켄 화합물의 sp^2 탄소로부터의 수소 원자의 제거로부터 유래된 1가 모이어티를 가지는 여기서 기술된 임의로 치환된 알킬 또는 카보시클릴, 기 모이어티 또는 치환기 중 어느 하나를 포함한다. 그러한 1가 모이어티는 제한 없이 비닐 (-CH=CH_2), 알릴, 1-메틸비닐, 부테닐, 이소-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 시클로펜테닐, 1-메틸-시클로펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐, 및 시클로헥세닐에 의해 예시된다. 일부 양상에서 용어 알케닐은 적어도 하나의 이중 결합 관능 기를 함유하는 것들 및/또는 다른 선형, 시클릭 및 분지형 사슬상, 모든 탄소-함유 모이어티를 포함한다. 알케닐 치환기 내 탄소 원자의 수

는 알케닐 치환기로서 정의하는 알켄 관능 기의 sp^2 탄소 원자의 수 및 알케닐 모이어티가 가변 기인 다른 모이어티 또는 마쿠시 구조의 어떠한 탄소 원자도 포함하지 않는 이들 sp^2 탄소 각각에 부착된 인접한 비-방향족 탄소 원자의 총 수에 의해 정의된다. 그 수는 이중 결합 관능 기가 마쿠시 구조에 이중 결합된 때 (예를 들면 $=CH_2$) 1 내지 50, 예를 들면, 대표적으로 1 내지 30, 1 내지 20, 또는 1 내지 12, 더욱 대표적으로, 1 내지 8, 1 내지 6, 또는 1 내지 4 탄소 원자 범위에서 다양할 수 있고, 또는 이중 결합 관능 기가 마쿠시 구조에 단일하게 결합된 때 (예를 들면, $-CH=CH_2$) 2 내지 50, 대표적으로 2 내지 30, 2 내지 20, 또는 2 내지 12, 더욱 대표적으로 2 내지 8, 2 내지 6, 또는 2 내지 4 탄소 원자 범위에서 다양할 수 있다. 예를 들면, C_2-C_8 알케닐 또는 C2-C8 알케닐은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp^2 탄소 원자이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이고, C_2-C_6 알케닐 또는 C2-C6 알케닐은 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp^2 탄소이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이다. 일부 양상에서, 알케닐 치환기 또는 기는 서로 컨쥬게이션된 두 개의 sp^2 탄소를 가지는 C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알케닐 모이어티이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이고, 다른 양상에서 그 알케닐 모이어티는 비치환된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 때, 알케닐 모이어티, 기 또는 치환기는 2 내지 8 탄소 원자를 가진다.

[0051] 여기서 사용된 바와 같은 "알케닐렌"은, 그 자체로서 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 언급된 수의 탄소 원자의, 알케닐에 대해 이전에 기술된 바와 같이 하나 이상의 이중 결합 모이어티를 포함하고 부모 알켄 내 알켄 관능 기의 동일한 또는 두 개의 상이한 sp^2 탄소 원자로부터 두 개의 수소 원자의 제거에 의해 유래된 두 개의 라디칼 중심를 가지는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 지칭한다. 일부 양상에서 알케닐렌 모이어티는 여기서 기술된 바와 같은 알케닐 라디칼이고 여기서 수소 원자는 알케닐 라디칼의 이중 결합 관능 기의 동일한 또는 상이한 sp^2 탄소 원자로부터, 또는 상이한 이중 결합된 모이어티로부터의 sp^2 탄소로부터 제거되어 디라디칼을 제공한다. 대표적으로, 알케닐렌 모이어티는 -C=C- 또는 $-C=C-X^1-C=C-$의 구조를 함유하는 디라디칼을 포함하고 여기서 X^1는 부재 또는 여기서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 포화된 알킬렌이고, 대표적으로 C_1-C_6 알킬렌이고, 더욱 대표적으로 비치환된다. 알케닐렌 모이어티 내 탄소 원자의 수는 알케닐렌 모이어티로서 정의하는 그의 알켄 관능 기(들)의 sp^2 탄소 원자의 수 및 다른 모이어티 또는 마쿠시 구조의 탄소 원자를 포함하지 않는 각각의 그의 sp^2 탄소에 부착된 인접한 비-방향족 탄소 원자의 총 수에 의해 정의되고 여기서 알케닐 모이어티는 가변 기로서 존재한다. 그 수는 다양할 수 있고 다르게 특정되지 않는다면 2 내지 50, 대표적으로 2 내지 30, 2 내지 20, 또는 2 내지 12, 더욱 대표적으로 2 내지 8, 2 내지 6, 또는 2 내지 4의 범위이다. 예를 들면, C_2-C_8 알케닐렌 또는 C2-C8 알케닐렌은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 탄소 원자를 함유하는 알케닐렌 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp^2 탄소이고 C_2-C_6 알케닐렌 또는 C2-C6 알케닐렌은 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 함유하는 알케닐 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp^2 탄소이다. 대표적으로, 알케닐렌 치환기는 두 개의 서로 컨쥬게이션된 sp^2 탄소를 가지는 C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알케닐렌이고, 이는 일부 양상에서 비치환된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 때, 알케닐렌 모이어티, 기 또는 치환기는 2 내지 8 탄소 원자를 가진다.

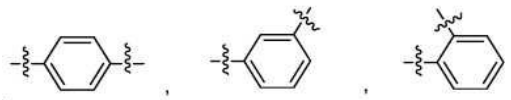
[0052] 여기서 사용된 용어로서 "알키닐"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 하나 이상의 삼중 결합 관능 기 (예를 들면, -C≡C- 모이어티) 또는 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 이상의, 대표적으로 1, 2, 또는 3의 그러한 관능 기, 더욱 대표적으로 하나의 그러한 관능 기를 포함하는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 지칭하고, 일부 양상에서 아릴 모이어티 가령 페닐, 또는 알키닐 치환기, 모이어티 또는 기가 -C≡CH가 아니라면 알케닐 모이어티 또는 연결 노말, 2차, 3차 또는 시클릭 탄소 원자, 즉, 선형, 분지형, 시클릭 또는 그의 조합으로 치환될 수 있다 (즉 임의로 치환된). 다수 삼중 결합을 가지는 알키닐 모이어티, 기 또는 치환기는 인접하게 또는 하나 이상의 개입된 포화된 또는 불포화된 탄소 원자 또는 그의 조합과 함께 비-인접하게 배열된 삼중 결합을 가질 수 있고, 단 삼중 결합의 시클릭, 인접한 배열은 4n + 2 전자의 시클릭 컨쥬게이트된 시스템을 형성하지 않는다 (즉, 방향족이 아님).

[0053] 알키닐 모이어티, 기 또는 치환기는 적어도 두 개의 sp 탄소 원자를 함유하고 여기서 탄소 원자는 서로 컨쥬게이션되고 여기서 sp 탄소 원자 중의 하나는, 연결되어 있는 또다른 유기 모이어티 또는 마쿠시 구조에 단일하게 결합된다. 알키닐이 마쿠시 기 (즉 치환기)로서 사용된 때 알키닐은 그의 알킨 관능 기 중의 하나의 삼중-결합된 탄소 (즉, sp 탄소)를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식 또는 또다른 유기 모이어티에 단일하게 결합된다. 일부 양상에서 알키닐 모이어티, 기 또는 치환기가 특정된 때, 종은 하나 이상의 *endo* 삼중 결합 및 부모 알킨 화합물의 sp 탄소로부터의 수소 원자의 제거로부터 유래된1가 모이어티를 가지는, 여기서 기술된 임의로 치환된 알킬 또는 카보시클릴, 기 모이어티 또는 치환기 중 어느 하나를 포함한다. 그러한 1가 모이어티는 제한 없이 -C≡CH, 및 -C≡C-CH_3, 및 -C≡C-Ph에 의해 예시된다.

[0054] 알케닐 치환기 내 탄소 원자의 수는 알케닐 치환기로서 정의하는 알켄 관능 기의 sp^2 탄소 원자의 수 및 알케닐 모이어티가 가변 기인 다른 모이어티 또는 마쿠시 구조의 탄소 원자를 포함하지 않는 각각의 이들 sp^2 탄소에 부착된 인접한 비-방향족 탄소 원자의 총 수에 의해 정의된다. 그 수는 삼중 결합 관능기가 마쿠시 구조에 단일하게 결합된 때 (예를 들면, -CH≡CH), 2 내지 50, 대표적으로 2 내지 30, 2 내지 20, 또는 2 내지 12, 더욱 대표적으로 2 내지 8, 2 내지 6, 또는 2 내지 4 탄소 원자 범위에서 다양할 수 있다. 예를 들면, C_2-C_8 알키닐 또는 C2-C8 알키닐은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 탄소 원자를 함유하는 알키닐 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp 탄소 원자이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이고, C_2-C_6 알키닐 또는 C2-C6 알키닐은 2, 3, 4, 5, 또는 6 탄소 원자를 함유하는 알키닐 모이어티를 의미하고 여기서 적어도 두 개는 서로 컨쥬게이션된 sp 탄소이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이다. 일부 양상에서, 알키닐 치환기 또는 기는 서로 컨쥬게이션된 두 개의 sp 탄소를 가지는 C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알키닐 모이어티이고 이들 탄소 원자 중의 하나는 1가이고, 다른 양상에서 그 알키닐 모이어티는 비치환된다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 때, 알키닐 모이어티, 기 또는 치환기는 2 내지 8 탄소 원자를 가진다.

[0055] 여기서 사용된 용어로서 "아릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 1, 2, 3, 또는 4 내지 6 방향족 링, 대표적으로 1 내지 3 방향족 링, 더욱 대표적으로 1 또는 2 방향족 링을 포함하고 링 헤테로원자를 함유하지 않는 방향족 또는 융합 방향족 링 시스템을 가지는 유기 모이어티, 치환기 또는 기를 지칭하고, 여기서 링은 4n + 2 전자 (**Hückel rule** 법칙), 대표적으로 6, 10, 또는 14 전자의 시클릭 컨쥬게이트된 시스템에 참가하는 탄소 원자로만 구성되고, 그 중 일부는 헤테로원자로 엑소시클릭 컨쥬게이션에 부가적으로 참가할 수 있다 (교차-컨쥬게이트된, 예를 들면, 퀴논). 아릴 치환기, 모이어티 또는 기는 C_6-C_{24} 아릴을 포함하는, 6, 8, 10 이상 최대 24의 방향족 탄소 원자에 의해 대표적으로 형성된다. 아릴 치환기, 모이어티 또는 기는 임의로 치환되고 일부 양상에서 비치환되고 또는 임의의 치환기에 대해 여기서 정의된 바와 같은 1 또는 2 독립적으로 선택된 치환기로 치환된다. 예시적 아릴은 C_6-C_{10} 아릴 가령 페닐 및 나프탈레닐 및 페난트릴이다. 중성 아릴 모이어티에서의 방향성은 짝수의 수 또는 전자를 필요로 하기 때문에, 그 모이어티에 대해 주어진 범위는 홀수의 방향족 탄소를 갖는 종을 포함하지 않는다고 이해된다. 아릴이 마쿠시 기 (즉, 치환기)로서 사용된 때 아릴은 아릴 기의 방향족 탄소를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식 또는 또다른 유기 모이어티에 부착된다.

[0056] 여기서 사용된 바와 같은 "아릴렌," 또는 "헤테로아릴렌"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 또다른 모이어티 내 두 개의 공유 결합 (즉, 2가)을 형성하는 방향족 또는 헤테로방향족 디라디칼 모이어티이고, 이는, 오르토, 메타 또는 파라 배열일 수 있다. 아릴렌 및 헤테로아릴렌은 여기서 정의된 바와 같은 부모 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 기 또는 치환기로부터의 수소 원자의 제거에 의한 2가 종을 포함한다. 헤테로아릴렌은 추가로 헤테로원자(들)가 하나 이상의 그러나 전부가 아닌, 부모 아릴렌의 방향족 탄소 원자를 대체하는 것들을 포함한다. 예시적 아릴렌은, 비제한적으로, 다음 구조로 나타낸 바와 같이 페닐-1,2-엔, 페닐-1,3-엔, 및 페닐-1,4-엔이다:

[0057] 

[0058] 여기서 사용된 용어로서 "아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서 알킬 모이어티에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 즉, (아릴)-알킬-을 지칭하고, 여기서 알킬 및 아릴 기는

위에서 기술된 바와 같다. 대표적으로 아릴알킬은 (C_6-C_{24} 아릴)-C_1-C_{12} 알킬 모이어티, 기 또는 치환기, 및 헤테로아릴알킬은 (C_5-C_{24} 헤테로아릴)-C_1-C_{12} 알킬 모이어티, 기 또는 치환기이다. (헤테로)아릴알킬이 마쿠시 기 (즉, 치환기)로서 사용된 때 (헤테로)아릴알킬의 알킬 모이어티는 그의 알킬 모이어티의 sp^3 탄소를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식에 부착된다. 일부 양상에서 아릴알킬은 (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_{12} 알킬, 더욱 대표적으로 제한 없이, C_6H_5-CH_2-, C_6H_5-$CH(CH_3)CH_2$- 및 C_6H_5-CH_2-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-에 의해 예시되는 (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6이다.

[0059] 여기서 사용된 용어로서 "알킬아릴" 또는 "알킬헤테로아릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 즉, -(헤테로)아릴-알킬에 결합된 알킬 모이어티를 지칭하고, 여기서 (헤테로)아릴 및 알킬 기는 위에서 기술된 바와 같다. 대표적으로, 알킬아릴은 (C_1-C_{12} 알킬)-C_6-C_{24} 아릴- 모이어티, 기 또는 치환기이고, 알킬헤테로아릴은 (C_1-C_{12} 알킬)-C_5-C_{24} 헤테로아릴- 모이어티, 기 또는 치환기이다. 알킬(헤테로)아릴이 마쿠시 기 (즉, 치환기)로서 사용된 때 알킬(헤테로)아릴의 (헤테로)아릴 모이어티는 그의 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 방향족 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식에 부착된다. 일부 양상에서, 알킬아릴은 제한 없이, 예를 들면, -C_6H_4-CH_3 또는 -C_6H_4-$CH_2CH(CH_3)_2$에 의해 예시되는 (C_1-C_{12} 알킬)-C_6-C_{10} 아릴- 또는 (C_1-C_6 알킬)-C_6-C_{10} 아릴-이다.

[0060] 여기서 사용된 용어로서의 "헤테로시클릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면, 카보시클릭 링 시스템 내 그의 부착된 수소 원자를 갖는 하나 이상의, 그러나 전부가 아닌 골격 탄소 원자가, 허용되는 경우 임의로 치환된, 제한 없이 N/NH, O, S, Se, B, Si, 및 P을 포함하는, 독립적으로 선택된 헤테로원자에 의해 대체되는 카보시클릴을 지칭하고 여기서 두 개의 이상의 헤테로원자는 서로 인접하거나 또는 동일한 링 시스템 내 하나 이상의 탄소 원자, 대표적으로 1 내지 3 원자에 의해 분리될 수 있다. 그러한 헤테로원자는 대표적으로 N/NH, O, 및 S이다. 헤테로시클릴은 대표적으로 헤테로시클릭 링 시스템 내 총 1 내지 10 헤테로원자를 함유하고 단 헤테로시클릭 링 시스템 내 어느 한 링의 전부가 아닌 골격 원자가 헤테로원자이고, 여기서 링 내 각각의 헤테로원자는, 허용되는 경우 임의로 치환되고, N/NH, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 단 어느 링도 두 개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 예시적 헤테로시클릴 및 헤테로아릴은 총체적으로 헤테로사이클로 지칭되고 Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 특히 Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 부터 현재까지), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28; and *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473 특히 5566-5573)에 의해 제공된다.

[0061] 헤테로시클릴이 마쿠시 기 (즉, 치환기)로서 사용된 때, 헤테로시클릴의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로시클릭 링은 헤테로시클릭 링의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 모이어티에 부착되고, 여기서 그러한 부착은 그 탄소 또는 헤테로원자의 불안정한 또는 허용되지 않는 공식적 산화 상태를 유발하지 않는다. 이 문맥에서 헤테로시클릴은 1가 모이어티이고 여기서 이를 헤테로시클릴로서 정의하는 헤테로시클릭 링 시스템의 헤테로시클릭 링은 비-방향족이지만, 카보시클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 링과 융합될 수 있고 페닐- (즉, 벤조) 융합 헤테로시클릭 모이어티를 포함한다.

[0062] 대표적으로, 헤테로시클릴은 여기서 그의 시클로알킬 링 시스템의 1, 2 또는 3 탄소가 그의 부착된 수소와 함께 임의로 치환된 N/NH, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되는 C_3-C_{20} 카보시클릴이고 따라서 C_3-C_{20} 헤테로시클릴, 더욱 대표적으로 C_3-C_{12} 헤테로시클릴, 또는 C_5-C_{12}, C_3-C_6, 또는 C_5-C_6 헤테로시클릴이고 여기서 아래첨자는 헤테로시클릴의 헤테로시클릭 링 시스템의 골격 원자 (그의 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함)의 총 수를 나타낸다. 일부 양상에서 헤테로시클릴은 0 내지 2 N 원자, 0 내지 2 O 원자, 또는 0 내지 1 S 원자 또는 그의 일부 조합을 함유하고 단 상기 헤테로원자 중 적어도 하나가 시클릭 링 시스템 내에 존재하고, 이는 피롤리딘-2-온에서와 같이, 탄소 원자에서 옥소 (=O) 모이어티로, 또는 비제한적으로, -N(=O), -S(=O)-, 또는 -$S(=O)_2$-로 예시된 산화된 헤테로원자를 함유하도록 헤테로원자에서 1 또는 2 옥소 모이어티로 치환될 수 있다. 더욱 대표적으로, 헤테로시클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐 및 피페라지닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0063] 여기서 사용된 용어로서의 "헤테로아릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 아릴의 방향족 링 시스템의 하나 이상의 그러나 전부가 아닌 방향족 탄소가 헤테로원자에 의해 대체되는 여기서 정의된 바와 같은 아릴 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭한다. 헤테로아릴은 대표적으로

헤테로아릴 링 시스템의 링(들) 내 총 1 내지 4 헤테로원자를 함유하고, 단 헤테로아릴 내 어느 한 링 시스템의 전부가 아닌 골격 원자가 헤테로원자이고, 허용되는 경우 임의로 치환된, 및 0 내지 3 N 원자, 1 내지 3 N 원자, 또는 0 내지 3 N 원자, 대표적으로 0 내지 1 0 원자 및/또는 0 내지 1 S 원자를 가지고, 단 적어도 하나의 헤테로원자가 존재한다. 헤테로아릴은 모노시클릭, 바이시클릭 또는 폴리시클릭일 수 있다. 모노시클릭 헤테로아릴은 대표적으로 C_5-C_{24} 헤테로아릴, 더욱 대표적으로 C_5-C_{12} 또는 C_5-C_6 헤테로아릴이고, 여기서 아래첨자는 헤테로아릴의 방향족 링 시스템(들)의 골격 원자 (그의 탄소 원자 및 헤테로원자를 포함)의 총 수를 나타낸다. 일부 양상에서 헤테로아릴은 방향족 링(들)의 탄소 원자 및 부모 아릴 모이어티의 그의 부착된 수소 원자의 하나의 1, 2, 또는 3이 헤테로원자에 의해 대체되고, 허용되는 경우 임의로 치환되고, N/NH, O 및 S을 포함하는 아릴 모이어티이고, 단 아릴 모이어티 내 어느 한 방향족 링 시스템의 전부가 아닌 골격 원자가 헤테로원자에 의해 대체되고 더욱 대표적으로 산소 (-O-), 황 (-S-) 질소 (=N-) 또는 -NR-에 의해 대체되어, 질소 헤테로원자는 임의로 치환되고, 여기서 R은 -H, 질소 보호 기 또는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬 또는 임의로 치환된 C_6-C_{24} 아릴 또는 C_5-C_{24} 헤테로아릴을 형성하는 바이아릴이다. 다른 양상에서 방향족 링(들)의 탄소 원자 및 부모 아릴 모이어티의 그의 부착된 수소 원자의하나의 1, 2, 또는 3이 시클릭 컨쥬게이트된 시스템을 보유하는 식으로 또 다른 유기 모이어티로 치환된 질소에 의해 대체된다. 양상에서, 질소, 황 또는 산소 헤테로원자는 링 시스템 내 인접한 원자와의 pi-결합을 통해 또는 헤테로원자 상 전자의 단독 쌍을 통해 컨쥬게이트된 시스템에 참여한다. 여전히 다른 양상에서, 헤테로아릴은 여기서 정의된 바와 같은 헤테로시클릴의 구조를 가지고 여기서 그의 링 시스템은 방향족화된다.

[0064] 대표적으로, 헤테로아릴이 모노시클릭이고, 이는 일부 양상에서 5-원 또는 6-원 헤테로방향족 링 시스템을 가진다. 5-원 헤테로아릴은 1 내지 4 방향족 탄소 원자 및 그의 헤테로방향족 링 시스템 내 방향족 헤테로원자의 필요한 수를 함유하는 모노시클릭 C_5-헤테로아릴이다. 6-원 헤테로아릴은 1 내지 5 방향족 탄소 원자 및 그의 헤테로방향족 링 시스템 내 방향족 헤테로원자의 필요한 수를 함유하는 모노시클릭 C_6 헤테로아릴이다. 5-원인 헤테로아릴은 4, 3, 2, 또는 1 방향족 헤테로원자(들)를 가지고, 6-원인 헤테로아릴을 포함한다 헤테로아릴 5, 4, 3, 2, 또는 1 방향족 헤테로원자(들)를 가진다. C_5-헤테로아릴은 골격 방향족 탄소로부터의 수소 원자의 제거 또는, 허용되는 경우, 부모 방향족 헤테로사이클 화합물로부터의 골격 방향족 헤테로원자로부터 전자 제거로부터 유래된 1가 모이어티이고, 이는 일부 양상에서는 피롤, 푸란, 티오펜, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 6-원인 C_6 헤테로아릴은 방향족 탄소로부터의 수소 원자의 제거 또는, 허용되는 경우, 부모 방향족 헤테로사이클 화합물로부터의 방향족 헤테로원자로부터 전자 제거로부터 유래된 1가 모이어티이고, 이는 일부 양상 피리딘, 피리다진, 피리피딘, 및 트리아진으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0065] 여기서 사용된 용어로서 "5-원 질소-함유 헤테로아릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 1가이고 5-원 헤테로방향족 링 내 골격 방향족 질소 원자를 함유하고 대표적으로 모노시클릭 헤테로아릴이고 또는 아릴 또는 또다른 헤테로아릴 링 시스템에 융합되어 6,5-융합 링 시스템을 대표적으로 형성하는 임의로 치환된 헤테로아릴을 지칭하고 여기서 5-원 헤테로방향족 링은 일부 양상에서 N/NH, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 다른 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유하고, 허용되는 경우 임의로 치환된다. 예시적 5-원 질소-함유 헤테로아릴은 제한 없이 티아졸, 피롤, 이미다졸, 옥사졸, 및 트리아졸이다.

[0066] 여기서 사용된 용어로서 "6-원 질소-함유 헤테로아릴"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 1가이고 골격 방향족 질소 원자를 함유하는 임의로 치환된 6-원 헤테로방향족 링을 함유하는 헤테로아릴을 지칭한다. 일부 양상에서 6-원 질소-함유 헤테로아릴은 모노시클릭 헤테로아릴이고 다른 양상에서 아릴 또는 또다른 헤테로아릴 링에 융합되어 6,5- 또는 6,6-융합 링 시스템을 대표적으로 형성하고 여기서 6-원 헤테로방향족 링은 N/NH, O, 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 다른 독립적으로 선택된 헤테로원자를 함유할 수 있고, 허용되는 경우 임의로 치환된다. 예시적 6-원 질소-함유 헤테로아릴은 제한 없이 피리딘, 피리피딘 및 피라진이다.

[0067] 여기서 사용된 용어로서의 "헤테로시클로"는 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 수소 원자 또는 허용되는 경우 전자가, 상이한 탄소 원자로부터 또는, 존재한다면 질소 링 원자로부터의 전자가 제거되어 2가 모이어티를 제공하는, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭한다.

[0068] 여기서 사용된 용어로서의 "헤테로아릴렌"은, 그 자체로서 또는 또다른 용어의 일부로서, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 수소 원자 또는 허용되는 경우 전자가, 상이한 방향족 탄소 원자로부터 또는, 존재한다면 방향족 질소 링 원자로부터의 전자가 제거되어 2가 모이어티를 제공하는, 위에서 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭한다. "5-원 질소-함유 헤테로아릴렌은 그의 헤테로방향족 링 시스템 내에 적어도 하나의 방향족 질소 원자를 함유하고 2가이고 위에서 기술된 바와 같은5-원 질소-함유 헤테로아릴과 구조면에서 유사하게 관련된다. 유사하게, "6-원 질소-함유 헤테로아릴렌은 2가이고 위에서 기술된 바와 같은 6-원 질소 헤테로아릴과 구조면에서 유사하게 관련된다.

[0069] 여기서 사용된 바와 같은 "헤테로알킬"은 그 자체로서 또는 또다른 용어와 조합하여, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면, 완전히 포화된 또는 1 내지 3 도의 불포화도를 함유하고 허용되는 경우 임의로 치환된, 1 내지 12 탄소 원자 및 O, N, Si 및 S로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 1 내지 6 헤테로원자, 대표적으로 1 내지 5 헤테로원자, 더욱 대표적으로 1 또는 두 개의 헤테로원자로 구성된, 임의로 치환된 직쇄 또는 분지형 사슬 탄화수소를 지칭하고 각각 N-옥사이드, 설폭사이드 또는 설폰으로 독립적으로 임의로 산화된 질소 및 황 원자를 포함하거나, 또는 여기서 질소 원자 중의 하나는 임의로 4차화된다. 헤테로원자(들) O, N, S, 및/또는 Si는 헤테로알킬 기의 어느 내부 위치 또는 헤테로알킬의 임의로 치환된 알킬 기의 이 말단 위치에 배치될 수 있다. 일부 양상에서, 헤테로알킬은 완전히 포화 또는 1 도의 불포화도를 함유하고 1 내지 6 탄소 원자 및 1 내지 2 헤테로원자로 구성되고, 다른 양상에서 그 헤테로알킬은 비치환된다. 비-제한적 예시는 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$이다. $-CH_2-NH-OCH_3$ 및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$에 의해 예시된 바와 같이 최대 두 개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 헤테로알킬은 다르게 또는 문맥상 표시되지 않는다면 그의 알킬 모이어티의 그의 인접한 헤테로원자(들) 및 비-방향족의 탄소 원자의 수에 의해 대표적으로 표시된다. 따라서, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 및 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$는 둘 다 C_4-헤테로알킬이고 $-CH_2-CH=N-O-CH_3$, 및 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$는 둘 다 C_5 헤테로알킬이다.

[0070] 여기서 사용된 바와 같은 "헤테로알킬렌"은 그 자체로서 또는 또다른 용어와 조합하여, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면, 부모 헤테로알킬로부터 수소 원자 또는 헤테로원자 전자의 제거에 의해, 비제한적으로 $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 및 $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$에 의해 예시된2가 모이어티를 제공하는, 헤테로알킬 (상기 논의된 바와 같이)로부터 유래된2가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌에 대해, 그의 헤테로원자(들)는 그의 임의로 치환된 알킬렌 사슬의 내부이거나 또는 말단 중 하나 또는 둘 다를 차지할 수 있다.

[0071] 여기서 사용된 바와 같은 "아미노알킬"은 그 자체로서 또는 또다른 용어와 조합하여, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 위에서 정의된 바와 같은 알킬렌 모이어티의 한 라디칼 말단에 결합된 염기성 질소를 가지고, 염기성 질소가 추가로 치환되지 않는 1차 아민을 제공하는, 또는 염기성 아민이 1 또는 2 독립적인 선택된, 임의의 치환된, 위에서 기술된 바와 같은 C_1-C_{12} 알킬 모이어티에 의해 추가로 치환된 2차 또는 3차 아민을 제공하는, 각각, 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭한다. 일부 양상에서 임의로 치환된 알킬은 C_1-C_8 알킬 또는 C_1-C_6 알킬이고 다른 양상에서 그 알킬은 비치환된다. 여전히 다른 양상에서, 염기성 질소는 그의 치환기와 함께, 대표적으로 질소-함유 C_3-C_6 또는 C_5-C_6 헤테로시클릴의 형태로, 골격 원자로서 염기성 질소를 함유하는 C_3-C_8 헤테로시클릴을 정의한다. 아미노알킬이 마쿠시 구조에 대해 가변 기로서 사용된 때, 아미노알킬의 알킬렌 모이어티는 그 모이어티의 sp^3 탄소를 통해 연결되어 있는 마쿠시 식에 부착되고, 이는 일부 양상에서 상기 알킬렌의 다른 라디칼 말단이다. 아미노알킬은 그의 알킬렌 모이어티의 인접한 탄소 원자의 수에 의해 대표적으로 표시된다. 따라서, C_1 아미노알킬은 제한 없이 $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$ 및 $-CH_2N(CH_3)_2$에 의해 예시되고 C_2 아미노 알킬은 제한 없이$-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ 및 $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$에 의해 예시된다.

[0072] "임의로 치환된 알킬", "임의로 치환된 알케닐", "임의로 치환된 알키닐", "임의로 치환된 알킬아릴", "임의로 치환된 아릴알킬", "임의로 치환된 헤테로사이클", "임의로 치환된 아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴", "임의로 치환된 알킬헤테로아릴", "임의로 치환된 헤테로아릴알킬" 및 유사한 용어는 여기서 정의된 또는 개시된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 아릴알킬 헤테로사이클, 아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 또는 다른 치환기, 모이어티 또는 기를 지칭하고 여기서 그 치환기, 모이어티 또는 기의 수소 원자(들)이 상이한 모이어티(들) 또는 기(들)에 의해 임의로 대체되고, 또는 여기서 그러한 치환기, 모이어티 또는

기 중의 하나를 포함하는 알리시클릭 탄소 사슬은 그 사슬의 탄소 원자(들)를 상이한 모이어티(들) 또는 기(들)로 대체함에 의해 교란된다. 일부 양상에서 알켄 관능 기는 알킬 치환기의 두 개의 인접한 sp^3 탄소 원자를 대체하고, 단 알킬 모이어티의 라디칼 탄소는 임의로 치환된 알킬이 불포화된 알킬 치환기가 되도록 대체되지 않는다.

[0073] 상기 치환기, 모이어티, 또는 기 중 어느 하나에서 수소(들)를 대체하는 임의의 치환기는 C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 히드록실, C_1-C_{20} 알콕시, C_6-C_{24} 아릴옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, C_1-C_{20} 플루오로알콕시, 및 $-NH_2$ 및 모노-, 디-, 및 트리-치환된 아미노 기, 및 그의 보호 유도체를 포함하는 아미노로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 또는 -X, -OR', -SR', $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, $=NR'$, $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, $-C(=O)R'$, $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')N(R')R^{op}$, 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X는 할로겐: -F, -Cl, -Br, 및 -I로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 여기서 각각의 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로시클릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 보호 기, 및 프로드럭 모이어티로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고 또는 두 개의 R^{op}는 자신이 부착된 헤테로원자와 함께 C_3-C_{24} 헤테로시클릴을 정의하고; 그리고 R'은 수소 또는 R^{op}, 여기서 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로시클릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 및 보호 기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0074] 대표적으로, 존재하는 임의의 치환기는 -X, -OH, $-OR^{op}$, -SH, $-SR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-NR'(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, =NH, $=NR^{op}$, $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $NR'C(=O)R^{op}$, $-CO_2H$, -C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR'R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-C(=S)R^{op}$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X는 -F 및 -Cl로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, R^{op}는 대표적으로 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_{10} 헤테로시클릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, 및 보호 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 그리고 R'는 대표적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_{10} 헤테로시클릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, 및 보호 기로 구성된 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, R^{op}로부터 독립적으로 선택된다.

[0075] 더욱 대표적으로, 존재하는 임의의 치환기는 -X, $-R^{op}$, -OH, $-OR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-CX_3$, $-NO_2$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHR^{op}$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{op}$, -C(=O)H, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(R^{op})$, $-C(=O)N(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$, 보호 기 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 각각의 X는 -F; R^{op}는 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 보호 기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 R'는 수소, C_1-C_6 알킬 및 보호 기로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, R^{op}로부터 독립적으로 선택된다.

[0076] 일부 양상에서, 존재하는 임의의 알킬 치환기는 $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-N(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')NH(R^{op})$, 및 $-C(=NR')N(R^{op})_2$로 구성된 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R' 및 R^{op}는 상기 R' 또는 R^{op} 기 중 어느 하나에 대해 정의된 바와 같다. 그러한 양상의 일부에서, R' 및/또는 R^{op} 치환기는 자신이 부착된 질소

원자와 함께 염기성 단위 (BU)의 염기성 관능 기를 제공하고, R^{op}는 수소 및 C_1-C_6 알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다. 위에서 기술된 바와 같은 알킬렌, 카보시클릴, 카보시클로, 아릴, 아릴렌, 헤테로알킬, 헤테로알킬렌, 헤테로시클릴, 헤테로시클로, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴렌 기는 유사하게 치환 또는 비치환된다.

[0077] 여기서 사용된 바와 같은 "임의로 치환된 헤테로원자"는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 관능 기 또는 다른 유기 모이어티 내 헤테로원자를 지칭하고 여기서 헤테로원자는 추가 치환되지 않거나 또는 비제한적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬 및 (헤테로)아릴알킬-을 포함하는1가 탄소 원자를 가지는 상기 모이어티 중 어느 하나에 의해 치환되거나 또는 1 또는 2 =O 치환기에 의한 치환으로 산화되고 또는 관능 기 또는 다른 유기 모이어티 내 -NH- 모이어티를 지칭하고 여기서 그의 수소 원자는 임의로, 비제한적으로 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 헤테로알킬 및 (헤테로)아릴알킬-을 포함하는1가 탄소 원자를 가지는 상기 모이어티 중 어느 하나에 의해 대체되고 또는 =O 모이어티에 의해 대체되어 N-옥사이드를 형성한다.

[0078] 따라서, 일부 양상에서, 존재하는 질소 원자의 임의의 치환기는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, (C_6-C_{24} 아릴)-C_1-C_{20} 알킬-, 및 (C_5-C_{24} 헤테로아릴)-C_1-C_{20} 알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 그러한 용어는 여기서 정의된 바와 같다. 다른 양상에서 존재하는 질소 원자의 임의의 치환기는 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, (C_6-C_{24} 아릴)-C_1-C_{12} 알킬-, 및 (C_5-C_{24} 헤테로아릴)-C_1-C_{12} 알킬-로 이루어진 그룹으로부터, C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_8 알킬-, 및 (C_5-C_{10} 헤테로아릴)-C_1-C_8 알킬, 또는로 이루어진 그룹으로부터 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6 알킬-, 및 (C_5-C_{10} 헤테로아릴)-C_1-C_6 알킬-로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0079] 일부 양상에서, 존재하는 임의의 치환기는 알킬 또는 알킬렌 모이어티, 기 또는 치환기의 시클릭 탄소 사슬 내 탄소 원자를 대체하여 C_3-C_{12} 헤테로알킬 또는 C_3-C_{12} 헤테로알킬렌을 제공하고 그 목적을 위해 대표적으로 -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, $S(=O)_2NH$-, $-NHS(=O)_2$-, -OC(=O)NH-, 및 -NHC(=O)O로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 -NH-는 -NH- 임의의 치환기에 대해 이전에 기술된 그룹으로부터 독립적으로 선택된 치환기에 의한, 그의 수소 원자의 대체에 의해 임의로 치환된 헤테로원자이다.

[0080] 여기서 사용된 바와 같은 "O-연결 모이어티", "O-연결 치환기" 및 유사한 용어는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 O-연결 모이어티 또는 치환기의 산소 원자를 통해 직접 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티에 부착된 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭한다. 1가 O-연결 모이어티 또는 치환기는 대표적으로 -OH, $-OC(=O)R^b$ (아실옥시)이고, 여기서 R^b은 -H, 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{20} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{20} 알케닐, 임의로 치환된 C_2-C_{20} 알키닐, 임의로 치환된 C_6-C_{24} 아릴, 임의로 치환된 C_5-C_{24} 헤테로아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_{24} 헤테로시클릴, 또는 R^b는 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{12} 시클로알킬, 임의로 치환된 C_3-C_{12} 알케닐 또는 임의로 치환된 C_2-C_{12} 알키닐이고, 여기서 1가 O-연결 모이어티는 추가로 에테르 기를 포함하고 이는 임의로 치환된 C_1-C_{12} 알킬옥시 (즉, C_1-C_{12} 지방족 에테르)이고, 여기서 알킬 모이어티는 포화 또는 불포화된다.

[0081] 다른 양상에서, 1가 O-연결 모이어티, 기 또는 치환기는 임의로 치환된 펜옥시, 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬옥시 (즉, C_1-C_8 지방족 에테르) 및 $-OC(=O)R^b$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^b는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬이고, 이는 대표적으로 포화된 또는 불포화된 C_3-C_8 알킬이다.

[0082] 다른 양상에서, O-연결 치환기는 -OH, 포화된 C_1-C_6 알킬 에테르, 불포화된 C_3-C_6 알킬 에테르, 펜옥시 및 $-OC(=O)R^b$로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 1가 모이어티이고, 여기서 R^b는 대표적으로 임의로 치환된 C_1-C_6 포화된 알킬, C_3-C_6 불포화된 알킬, C_3-C_6 시클로알킬, C_2-C_6 알케닐, 또는 페닐이고, 또는 -OH를 제외한 그 그룹

으로부터 선택되고 및/또는 여기서 포화된 C_1-C_6 알킬 에테르 및 펜옥시는 비치환되고 R^b는 포화된 C_1-C_6 알킬 또는 불포화된 C_3-C_6 알킬이다.

[0083] 다른 예시적 O-연결 치환기는 여기서 개시된 카바메이트, 에테르 및 카보네이트에 대한 정의에 의해 제공되고 상기 카바메이트, 에테르 및 카보네이트 관능 기의 1가 산소 원자는 연결되어 있는 마쿠시 구조에 또는 다른 유기 모이어티에 결합된다.

[0084] 다른 양상에서, 탄소에 대한 O-연결 모이어티는 2가이고 =O 및 -X-$(CH_2)_n$-Y-를 포함하고, 여기서 X 및 Y는 독립적으로 S 및 O이고 아래첨자 n은 2 또는 3이고, X 및 Y가 둘 다 부착된 탄소를 갖는 스피로 링 시스템을 형성한다.

[0085] 여기서 사용된 바와 같은 "할로겐"은, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭하고 대표적으로 -F 또는 -Cl이다.

[0086] 여기서 사용된 바와 같은 "보호 기"는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 연결된 원자 또는 관능 기가 원하지 않는 반응에 참여하는 능력을 방지 또는 실질적으로 감소시키는 모이어티를 지칭한다. 원자 또는 관능 기에 대한 대표적 보호 기는 Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 3rd ed.", Wiley Interscience에 주어진다. 헤테로원자 가령 산소, 황 및 질소에 대한 보호 기는 친전자성 화합물로 그의 원하지 않는 반응을 최소화 또는 회피하기 위해 종종 사용된다. 아니면 보호 기는 비보호 헤테로원자의 친핵성 및/또는 염기성을 감소 또는 제거하기 위해 사용된다. 보호 산소의 비-제한적 예시가 -OR^{PR}에 의해 주어지고, 여기서 R^{PR}는 히드록실에 대한 보호 기이고, 여기서 히드록실은 에스테르 (예를 들면, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 벤조에이트)로서 대표적으로 보호된다. 히드록실에 대한 다른 보호 기는 유기금속 시약 또는 다른 매우 염기성 시약의 친핵성과의 간섭을 회피하고, 이 목적을 위해 히드록실은, 제한 없이 알킬 또는 헤테로시클릴 에테르, (예를 들면, 메틸 또는 테트라하이드로피라닐 에테르), 알콕시메틸 에테르 (예를 들면, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸 에테르), 임의로 치환된 아릴 에테르, 및 실릴 에테르 (예를 들면, 트리메틸실릴 (TMS), 트리에틸실릴 (TES), tert-부틸디페닐실릴 (TBDPS), tert-부틸디메틸실릴 (TBS/TBDMS), 트리이소프로필실릴 (TIPS) 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸실릴 (SEM))을 포함하는 에테르로서 대표적으로 보호된다. 질소 보호 기는 -NHR^{PR} 또는 -$N(R^{PR})_2$에서와 같이 1차 또는 2차 아민에 대한 것을 포함하고, 여기서 R^{PR} 중의 적어도 하나는 질소 원자 보호 기 또는 두 R^{PR}는 함께 질소 원자 보호 기를 정의한다.

[0087] 보호 기는 분자 내 다른 곳에서 화학적 전환(들)을 실행하기 위해 필요한 반응 조건 하에서 및 필요시 새롭게 형성된 분자의 정제 동안 원하지 않는 부반응 및/또는 보호 기의 조기 손실을 방지 또는 실질적으로 회피할 수 있고, 그 새롭게 형성된 분자의 구조 또는 입체 화학적 온전성에 나쁜 영향을 미치지 않는 조건하에서 제거될 수 있을 때 보호용으로 적합하다. 일부 양상에서, 적합한 보호 기는 그러한 보호 관능 기에 대해 이전에 기술된 바와 같다. 다른 양상에서, 적합한 보호 기는 펩티드 커플링 반응에서 사용된 보호 기이다. 예를 들면, 아시클릭 또는 시클릭 염기성 기의 염기성 질소 원자에 대한 적합한 보호 기는 산-반응성 카바메이트 보호 기 가령 t-부틸옥시카보닐 (BOC)이다.

[0088] 여기서 사용된 바와 같은 "에스테르"는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 에스테르 관능 기를 정의하는 -C(=O)-O-의 구조를 가지는 치환기, 모이어티 또는 기를 지칭하고 여기서 그 구조의 카보닐 탄소 원자는 또다른 헤테로원자에 직접 연결되지 않지만 연결되어 있는 유기 모이어티의 수소 또는 또다른 탄소 원자에 직접 연결되고, 여기서 1가 산소 원자는 상이한 탄소 원자에서 동일한 유기 모이어티에 부착되어 락톤 또는 다른 유기 모이어티를 제공한다. 대표적으로, 에스테르 관능 기 외에 에스테르는 1 내지 50 탄소 원자, 대표적으로 1 내지 20 탄소 원자 이상, 대표적으로 1 내지 8, 1 내지 6 또는 1 내지 4 탄소 원자 및 0 내지 10 독립적으로 선택된 헤테로원자 (예를 들면, O, S, N, P, Si, 통상 O, S 및 N), 대표적으로 0 내지 2 헤테로원자를 함유하는 유기 모이어티를 포함하는 또는 이로 이루어지고 여기서 유기 모이어티는 -C(=O)-O- 구조를 통해 (즉, 에스테르 관능 기를 통해) 결합된다.

[0089] 에스테르가 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기일 때, 그 치환기는, 에스테르 관능 기의 1가 산소 원자를 통해 구조 또는 다른 유기 모이어티에 결합되어 이는 종종 아실옥시로 지칭되는 1가 O-연결 치환기이다. 그러한 경우, 에스테르 관능 기의 카보닐 탄소에 부착된 유기 모이어티는 대표적

으로, 예를 들면, 1, 2, 3 또는 4 치환기, 더욱 대표적으로는 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, C_2-C_{12} 알키닐, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, C_3-C_{10} 헤테로시클릴 또는 이들 중 어느 하나의 치환된 유도체를 가지는, 예를 들면, 1, 2, 또는 3 치환기 또는 C_1-C_8 알킬, C_2-C_8 알케닐, C_2-C_8 알키닐, 또는 페닐 또는 이들 중 어느 하나의 치환된 유도체를 가지는, 예를 들면, 1 또는 2 치환기를 가지는, C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, C_3-C_{24} 헤테로시클릴 또는 이들 중 어느 하나의 치환된 유도체이고, 여기서 각각 독립적으로 선택된 치환기는 임의의 알킬 치환기에 대해 여기서 정의된 바와 같고, 또는 비치환된 C_1-C_6 알킬 또는 비치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

[0090] 예시로서 및 비제한적으로, 예시적 에스테르는 아세테이트, 프로피오네이트, 이소프로피오네이트, 이소부티레이트, 부티레이트, 발레레이트, 이소발레레이트, 카프로에이트, 이소카프로에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 페닐아세테이트 에스테르 및 벤조에이트 에스테르이거나 또는 $-OC(=O)R^b$의 구조를 가지고 여기서 R^b는 아실옥시 O-연결 치환기에 대해 정의된 바와 같고 대표적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, 3-메틸-프로프-1-일, 3,3-디메틸-프로프-1-일, 프로프-2-엔-1-일, 및 비닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0091] 여기서 사용된 바와 같은 "에테르"는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 카보닐 모이어티(들)에 결합되지 않은 1, 2, 3, 4 이상, 대표적으로 1 또는 2의 -O- (즉, 옥시) 모이어티를 포함하는 유기 모이어티, 기 또는 치환기를 지칭하고, 여기서 두 개의 -O- 모이어티는 서로 바로 인접 (즉, 직접 부착된)하지 않는다. 대표적으로, 에테르는 -O-유기 모이어티의 식을 함유하고 여기서 유기 모이어티는 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모이어티에 대해 기술된 바와 같고 또는 임의로 치환된 알킬 기에 대해 여기서 기술된 바와 같다. 에테르가 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 언급된 때, 에테르 관능 기의 산소는 연결되어 있는 마쿠시 식에 부착되고 "알콕시" 기로 종종 명명되고, 이는 예시적 O-연결 치환기이다. 일부 양상에서 에테르 O-연결 치환기는, 1, 2, 3 또는 4, 대표적으로 1, 2 또는 3 치환기로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알콕시 또는 C_1-C_{12} 알콕시이고, 다른 양상에서 임의로 1 또는 2 치환기로 치환된 C_1-C_8 알콕시 또는 C_1-C_6 알콕시이고, 여기서 각각 독립적으로 선택된 치환기는 임의의 알킬 치환기에 대해 여기서 정의된 바와 같고, 여전히 다른 양상에서 에테르 O-연결 치환기는 비치환된, 포화된 또는 불포화된 C_1-C_4 알콕시 가령, 예시로서 및 비제한적으로, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 부톡시 및 알릴옥시 (즉, $-OCH_2CH=CH_2$)이다.

[0092] 여기서 사용된 바와 같은 "아미드"는, 다르게 언급 또는 문맥상 암시되지 않는다면 다른 헤테로원자가 직접 카보닐 탄소에 부착되지 않은 $R-C(=O)N(R^c)-$ 또는 $-C(=O)N(R^c)_2$의 구조를 가지는 임의로 치환된 관능 기를 가지는 모이어티를 지칭하고 여기서 각각의 R^c는 독립적으로 수소, 보호 기 또는 유기 모이어티이고 R은 수소 또는 유기 모이어티이고 여기서 유기 모이어티는, 독립적으로 선택되고, 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모이어티에 대해 여기서 기술된 바와 같고 또는 임의로 치환된 알킬 기에 대해 여기서 기술된 바와 같다. 아미드가 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 언급된 때, 아미드 관능 기의 아미드 질소 원자 또는 카보닐 탄소 원자는 그 구조 또는 다른 유기 모이어티에 결합된다. 아미드는 대표적으로 산 할라이드, 가령 산 클로라이드를, 1차 또는 2차 아민를 함유하는 분자와 축합함에 의해 제조된다. 대안적으로, 카복시산-함유 분자의 활성화된 에스테르를 통해 종종 시간이 진행하는, 펩티드 합성의 분야에서 널리-공지된 아미드 커플링 반응이 사용된다. 펩티드 커플링 방법을 통한 아미드 결합의 예시적 제조가 Benoiton (2006) "Chemistry of peptide synthesis", CRC Press; Bodansky (1988) "Peptide synthesis: A practical textbook" Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" *Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443에서 제공된다. 활성화된 카복시산의 제조에서 사용된 시약이 Han, et al. "Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis" *Tet.* (2004) 60: 2447-2476에서 제공된다.

[0093] 여기서 사용된 바와 같은 "카보네이트"는 카보네이트 관능 기를 정의하는 구조 -O-C(=O)-O-를 가지는 관능 기를 함유하는 치환기, 모이어티 또는 기를 의미한다. 대표적으로, 여기서 사용된 바와 같은 카보네이트 기는 -O-C(=O)-O- 구조에 결합된 유기 모이어티로 구성되고, 여기서 유기 모이어티는 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모이어티, 예를 들면, 유기 모이어티-O-C(=O)-O-에 대해 여기서 기술된 바와 같다. 카보네이트가 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 언급된 때, 상기 카보네이트 관능 기의 1가 산소 원자 중의 하나는 그 구조 또는 유기 모이어티에 부착되고 다른 것은 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모

이어티에 대해 이전에 기술된 바와 같이 또는 임의로 치환된 알킬 기에 대해 여기서 기술된 바와 같은 또다른 유기 모이어티의 탄소 원자에 결합된다. 그러한 경우, 카보네이트는 예시적 O-연결 치환기이다.

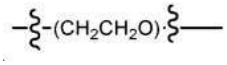
[0094] 여기서 사용된 바와 같은 "카바메이트"는 -O-C(=O)N(R^c)- 또는 -O-C(=O)N(R^c)$_2$, 또는 -O-C(=O)NH(임의로 치환된 알킬) 또는 -O-C(=O)N(임의로 치환된 알킬)$_2$에 의해 나타내어진 임의로 치환된 카바메이트 관능 기 구조를 함유하는 치환기, 모이어티 또는 기를 의미하고 여기서 임의로 치환된 알킬(들)은 예시적 카바메이트 관능 기 치환기이고, 여기서 R^c 및 임의로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고 여기서 독립적으로 선택된 R^c은 수소, 보호 기 또는 유기 모이어티이고, 여기서 유기 모이어티는 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모이어티에 대해 여기서 기술된 바와 같고 또는 임의로 치환된 알킬 기에 대해 여기서 기술된 바와 같다. 대표적으로, 카바메이트 기는 부가적으로, R^c로부터 독립적으로 선택된 유기 모이어티로 구성되고, 여기서 유기 모이어티는 -O-C(=O)-N(R^c)- 구조를 통해 결합된 에스테르 관능 기에 결합된 유기 모이어티에 대해 여기서 기술된 바와 같고, 여기서 결과적 구조는 유기 모이어티-O-C(=O)-N(R^c)- 또는 -O-C(=O)-N(R^c)-유기 모이어티의 식을 가진다. 카바메이트가 연결되어 있는 마쿠시 구조 또는 다른 유기 모이어티의 치환기 또는 가변 기로서 언급된 때, 상기 카바메이트 관능 기의 1가 산소 (O-연결) 또는 질소 (N-연결)는 연결되어 있는 마쿠시 식에 부착된다. 상기 카바메이트 치환기의 연결은 명시적으로 언급되거나 (N- 또는 O-연결) 또는 이 치환기가 지칭된 문맥 상 암시된다. 여기서 기술된 O-연결 카바메이트는 예시적 1가 O-연결 치환기이다.

[0095] 여기서 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 상기 화합물은 대표적으로 적어도 하나의 아미노 기를 함유하고, 따라서 이 아미노 기와 산 부가 염이 형성될 수 있다. 예시적 염은, 비제한적으로, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 타네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다.

[0096] 약제학적으로 허용가능한 염은 또다른 분자 가령 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대이온의 포함을 수반할 수 있다. 반대이온은 부모 화합물의 전하를 안정화시키는 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용가능한 염은 그의 구조 내에 1 초과의 대전된 원자를 가질 수 있고 다수 대전된 원자가 약제학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우 다수 반대이온을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 대전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다. 대표적으로, 4차화된 투불신 약물 단위는 약제학적으로 허용가능한 염 형태이다.

[0097] 대표적으로, 약제학적으로 허용가능한 염은 P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002에서 기술된 것들로부터 선택된다. 염 선택은 의도된 투여 경로 (들), 취급에 적합한 흐름 특성을 갖는 결정성 및 낮은 흡습성 (즉, 물 흡수 대 상대 습도) 및 가속 조건 하 결정 화학적 및 고체-상태 안정성에 의한 필요한 재고 수명 (즉, 40 ℃ 및 75% 상대 습도에서 저장된 때 결정 분해 또는 고체-상태 변화에 대한)에 따라서, 다양한 pH 값에서 충분한 수성 용해도를 포함하는, 약물 제품이 나타내야만 하는 특성에 의존한다.

[0098] 여기서 사용된 바와 같은 "PEG 단위"는 다음 식을 가지는 하부단위 에틸렌 글리콜의 반복을 가지는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)을 포함하는 기를 지칭한다:

[0099] 

.

[0100] PEG 단위는 적어도 2 하부단위, 적어도 3 하부단위, 적어도 4 하부단위, 적어도 5 하부단위, 적어도 6 하부단위, 적어도 7 하부단위, 적어도 8 하부단위, 적어도 9 하부단위, 적어도 10 하부단위, 적어도 11 하부단위, 적어도 12 하부단위, 적어도 13 하부단위, 적어도 14 하부단위, 적어도 15 하부단위, 적어도 16 하부단위, 적어도 17 하부단위, 적어도 18 하부단위, 적어도 19 하부단위, 적어도 20 하부단위, 적어도 21 하부단위, 적어도 22 하부단위, 적어도 23 하부단위, 또는 적어도 24 하부단위를 포함할 수 있다. 일부 PEG 단위는 최대 72 하부단위를 포함한다.

[0101] 여기서 사용된 바와 같은 "PEG 캡핑 단위"는 PEG 단위 유리 및 테더링되지 않은 말단을 종결시키는 유기 모이어티 또는 관능 기이고 수소가 아니고, 일부 양상에서 메톡시, 에톡시, 또는 다른 C_1-C_6 에테르, 또는 $-CH_2-CO_2H$, 또는 다른 적합한 모이어티이다. 따라서 에테르, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, 또는 다른 적합한 유기 모이어티는 PEG 단위의 말단 PEG 하부단위에 대한 캡으로서 작용한다.

[0102] PEGs는 폴리분산 PEGs, 모노분산 PEGs 및 분리형 PEGs을 포함한다. 폴리분산 PEGs는 크기 및 분자량의 이종 혼합물이고 모노분산 PEGs는 대표적으로 이종 혼합물로부터 정제되고 따라서는 단일 사슬 길이 및 분자량을 제공한다. 분리형 PEGs는 단계적으로 중합 공정을 통하지 않고 합성되는 화합물이다. 분리형 PEGs는 정의된 및 특정된 사슬 길이를 갖는 단일 분자를 제공한다.

[0103] 여기서 사용된 바와 같은 "항체"는 가장 넓은 의미에서 사용되고 온전한 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 모노특이적 항체, 다중특이적 항체 (*예를 들면,* 이특이적 항체), 및 소정의 생물학적 활성을 나타내고 단 약물-링커에 대해 요구되는 부착 부위 수를 갖는 항체 단편을 특히 포함한다. 항체의 원래 형태는 4량체이고 두 개의 동일한 쌍의 이뮤노글로불린 사슬로 구성되고, 각각의 쌍은 1 경쇄 및 1 중쇄를 가진다. 각각의 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 (VL 및 VH)은 함께 항원에 대한 결합을 담당한다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인은 또한 "상보성 결정 영역" 또는 "CDRs"로 불리는 3 초가변 영역에 의해 중단된 프레임워크 영역으로 이루어진다. 불변 영역은 면역계에 의해 인식 및 상호작용될 수 있다 (*예를 들면*, Janeway *et al.*, 2001, *Immunol. Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York *참조*). 항체는 어떠한 타입 (*예를 들면*, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 부류 (*예를 들면,* IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다. 항체는 적합한 종으로부터 유래될 수 있다. 일부 구체예에서, 항체는 인간 또는 쥐 유래이다. 항체는, 예를 들면, 인간, 인간화 또는 키메라일 수 있다. 항체 또는 그의 항체 단편은 항체 리간드 단위로서의 본발명의 LDC에 상응하거나 또는 이에 포함되는 예시적 표적 물질이다.

[0104] 일부 양상에서 항체는 선택적으로 및 특이적으로 과-증식 세포 또는 과-자극 포유동물 세포 (즉, 비정상 세포) 상 에피토프에 결합하고, 여기서 에피토프는 정상 세포와 비교하여 비정상 세포로 우선적으로 표시되고 또는 더욱 특징적이고, 또는 비정상 세포에 국소화되지 않은 정상 세포와 비교하여 비정상 세포에 인접한 정상 세포로 우선적으로 표시되고 또는 더욱 특징적이다. 그러한 양상에서 포유동물 세포는 대표적으로 인간 세포이다. 리간드 단위에 포함된 항체의 다른 양상은 리간드-약물 컨쥬게이트에 대한 구체예에 의해 기술된다.

[0105] 여기서 사용된 바와 같은 "모노클로날 항체"는 실질적으로 균질 항체의 집단으로부터 수득되는 항체를 지칭하고, *즉,* 상기 집단을 포함하는 개별 항체는 적은 양으로 존재할 수 있는 가능한 천연 -발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 모노클로날 항체는 매우 특이적이고, 단일 항원 부위에 대한 것이다. 개질제 "모노클로날"은 항체의 실질적으로 균질 집단으로부터 수득되는 항체의 특성을 나타내고 특정 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 한다고 간주되어서는 안된다.

[0106] "항원"은 컨쥬게이트되지 않은 항체 또는 그의 단편에 상응하는 또는 포함하는 항체 리간드 단위를 포함하는 항체 또는 그의 단편 또는 ADC에 선택적 결합할 수 있는 개체이다. 일부 양상에서, 항원은 정상 세포와 비교하여 비정상 또는 다른 원하지 않는 세포에 의해 우선적으로 표시되는 세포외-접근가능한 세포-표면 단백질, 당단백질, 또는 탄수화물이다. 일부 경우 항원을 가지는 원하지 않는 세포는 포유동물 내 과-증식 세포이다. 다른 경우, 항원을 가지는 원하지 않는 세포는 포유동물 내 과-활성화된 면역 세포이다. 다른 양상에서, 특이적으로 결합된 항원은 그러한 비정상 세포의 부재 하에서 정상 세포에 의해 대표적으로 경험되는 환경과 비교하여 포유동물 내 과-증식 세포 또는 과-활성화된 면역 세포의 환경에서 특히 존재한다. 여전히 다른 양상에서 세포-표면 항원은 ADC 화합물의 선택적 결합에 의해 내재화할 수 있고 그러한 비정상 세포의 부재에서 과-증식 또는 과-자극 면역 세포가 발견되는 환경에 특이적인 세포와 관련된다. 항원은 항체 약물 컨쥬게이트의 예시적 표적화된 모이어티이고, 여기서 그의 표적 항체 리간드 단위는 표적화된 항원에 대한 항체에 상응하거나 이를 함입하고 선택적 결합을 통해 그 항원을 우선적으로 인식할 수 있다.

[0107] ADC에 세포-표면 접근가능한 암 세포와 관련된 항원은 예시로서 및 비제한적으로 CD19, CD70, CD30, CD33, CD48, NTB-A, αvβ6, 및 CD123을 포함한다.

[0108] 여기서 사용된 용어로서의 "항체-약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"는 항체 잔기를 지칭하고, 일부 양상에서, 개입된 링커 단위를 통해 약물 단위에 공유적으로 부착된 항체 리간드 단위로서 지칭된다. 종종 이 용어는 일부 양상에서 상기 각각의 항체에 부착된 링커-약물 모이어티의 가변 로딩 및/또는 분포를 가지는, 동일한 항체 리간드 단위, 약물 단위, 및 링커 단위를 가지는 컨쥬게이트 화합물의 집합 (즉, 집단 또는 복수물)를 지칭한다(예를 들

면, 복수의 그러한 화합물 내 두 개의 ADC 화합물의 약물 단위 (D)의 수가 동일하지만 표적 모이어티에 대한 그의 부착부위 위치가 상이할 때). 그러한 경우 ADC는 컨쥬게이트 화합물의 평균 약물 로딩에 의해 기술된다. ADC 조성물 내 항체 리간드 단위, 또는 그의 단편 당 평균 수 약물 단위 (즉, 일부 양상에서 그 집단에서 및/또는 그의 위치에 의해 존재하는 각각의 ADC 화합물 내 항체 리간드 단위 상 컨쥬게이트된 약물 단위의 수에 의해 주로 상이한 ADC 컨쥬게이트 화합물의 집단에 대한 평균 수). 그 문맥에서 p는 약 2 내지 약 24 또는 약 2 내지 약 20 및 대표적으로 약 2, 약 4, 또는 약 8 범위의 수이다. 다른 문맥에서 p는 항체-약물 컨쥬게이트 화합물의 집단 내 ADC의 단일 항체 리간드 단위에 공유적으로 결합된 약물 단위의 수를 나타내고 여기서 그 집단의 화합물은 일부 양상에서 컨쥬게이트된 약물 단위의 수 및/또는 위치에 의해 주로 상이하다. 그 문맥에서 p는 p'로 명명되고 1 내지 24 또는 1 내지 20, 대표적으로 1 내지 12 또는 1 내지 10, 및 더욱 대표적으로 1 내지 8 범위의 정수이다.

[0109] 컨쥬게이션 반응으로부터의 제제 내 항체 리간드 단위 당 약물 단위의 평균 수는 종래의 수단 가령 질량 분광학, ELISA 어세이, HIC 및/또는 HPLC에 의해 특성화될 수 있다. p'의 면에서의 컨쥬게이트 화합물의 정량적 분포가 또한 결정될 수 있다. 일부 경우, p'는 다른 약물 로딩을 사용한 것으로부터의 리간드-약물 컨쥬게이트 조성물로부터의 특정의 값인 균질 리간드-약물 컨쥬게이트 화합물의 분리, 정제, 및 특성화는 수단 가령 역상 HPLC 또는 전기영동에 의해 달성될 수 있다.

[0110] 용어 "치료적으로 유효한 양"은 포유동물에서 질환 또는 장애를 치료하기 위해 유효한 약물 또는 약물의 항체 컨쥬게이트의 양을 지칭한다. 암의 경우, 약물의 치료적으로 유효한 양은 암 세포의 수를 감소시키고; 종양 크기 수를 감소시키고; 말초 장기로의 암 세포 침윤을 저해하고(즉, 어떤 정도까지 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 전이를 저해하고 (즉, 지연 및 바람직하게는 중단); 종양 성장을 어떤 정도까지 저해하고; 그리고/또는 암과 관련된 하나 이상의 증상을 어떤 정도까지 완화시킬 수 있다. 약물이 기존 암 세포 성장을 저해하고 및/또는 사멸하는 정도까지, 이는 세포정지 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법에 대해, 효능은, 예를 들면, 질환 진행까지의 시간(TTP)을 측정 및/또는 반응속도 (RR)를 결정함에 의해 측정될 수 있다.

[0111] "치료하는", "치료" 및 유사한 용어는, 문맥상 다르게 표시되지 않는다면 치료적 처리 및 재발을 방지하는 예방적 조치를 지칭하고, 여기서 목적은 원하지 않는 생리적 변화 또는 장애, 가령 암의 진행 또는 확장 또는 만성 염증으로부터의 조직 손상을 저해 또는 지연 (감소)시키는 것이다. 대표적으로, 그러한 치료적 처리의 유용한 또는 바람직한 임상적 결과는, 검출가능이던지 비 검출가능이던지 비제한적으로, 증상의 완화, 질병 정도의 감소, 질병의 안정화된 (즉 악화하지 않는) 상태, 질병 진행의 지연 또는 완화, 질병 상태의 완화 또는 경감 및 차도를 포함한다. "치료"는 치료를 받지 않는 경우의 예상 생존 또는 삶의 질과 비교하여 생존 또는 삶의 질의 연장을 또한 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 것은 병태 또는 장애를 이미 가지는 것 또한 병태 또는 장애를 가지기 쉬운 것을 포함한다.

[0112] 암의 문맥에서, 용어 "를 치료하는"은 종양 세포, 암 세포, 또는 종양의 성장 저해; 종양 세포 또는 암 세포의 재발 저해, 종양 세포 또는 암 세포의 전파 저해, 전체 종양 부담 감소 또는 암 세포의 수 감소, 또는 하나 이상의 암 관련 증상 완화의 어느 것 또는 모두를 포함한다.

[0113] 여기서 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용가능한 염"은 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 상기 화합물은 대표적으로 적어도 하나의 아미노 기를 함유하고, 따라서 이 아미노 기와 함께 산 부가 염이 형성될 수 있다. 예시적 염은, 비제한적으로, 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올레에이트, 타네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 숙시네이트, 말레에이트, 겐티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염을 포함한다.

[0114] 약제학적으로 허용가능한 염은 또다른 분자 가령 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대이온의 포함을 수반할 수 있다. 반대이온은 부모 화합물에 대한 전하를 안정화시키는 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용가능한 염은 그의 구조 내에 1 초과의 대전된 원자를 가질 수 있다. 다수 대전된 원자가 약제학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우 다수 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 대전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다. 대표적으로, 항체 약물 컨쥬게이트는 약제학적으로 허용가능한 염 형태이다.

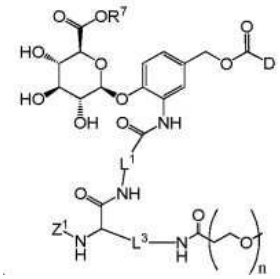
[0115] 대표적으로, 약제학적으로 허용가능한 염은 P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of*

Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002에서 기술된 것들로부터 선택된다. 염 선택은 의도된 투여 경로 (들), 취급에 적합한 흐름 특성을 갖는 결정성 및 낮은 흡습성 (즉, 물 흡수 대 상대 습도) 및 가속 조건 하 결정 화학적 및 고체-상태 안정성에 의한 필요한 재고 수명 (즉, 40 ℃ 및 75% 상대 습도에서 저장된 때 결정 분해 또는 고체-상태 변화에 대한)에 따라서, 다양한 pH 값에서 충분한 수성 용해도를 포함하는, 약물 제품이 나타내야만 하는 특성에 의존한다.

[0116] 구체예

[0117] 본 발명의 많은 구체예가 아래에 기술되고 이후 본발명의 공정에서 유용한 성분, 예를 들면, 기, 시약, 및 단계에 대한 보다 상세한 논의가 기술된다. 상기 공정의 성분에 대한 어떠한 선택된 구체예도 여기서 기술된 바와 같은 본 발명의 각각 및 모든 양상에 적용될 수 있거나 또는 단일 양상에 관한 것일 수 있다. 선택된 구체예는 약물 링커 화합물 또는 그의 중간체를 제조하기 위한 적절한 조합으로 함께 조합될 수 있다.

[0118] 구체예의 한 그룹에서, 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0119]  (ID)

[0120] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0121] D는 오리스타틴 약물 단위;

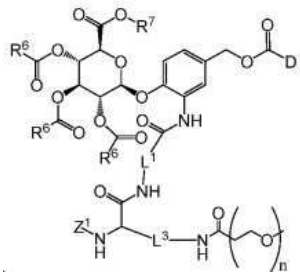
[0122] Z^1은 제 1 적합한 아민 보호 기;

[0123] R^7는 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고,

[0124] 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0125] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0126] 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0127]  (IC)

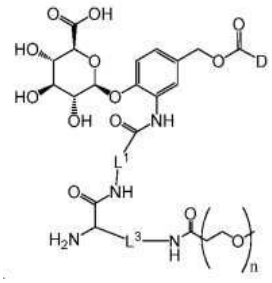
[0128] 또는 그의 염을 가짐, 여기서

[0129] 각각의 R^6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0130] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하고 이

에 의해 식 ID 화합물 또는 그의 염이 수득된다.

[0131] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:



[0132] (IE)

[0133] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

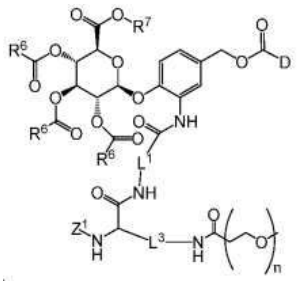
[0134] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0135] 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0136] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

[0137] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0138] (c) 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:



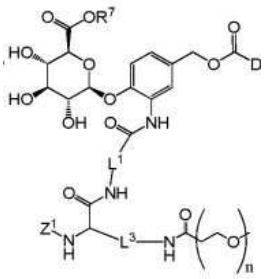
[0139] (IC)

[0140] 또는 그의 염을 가짐, 여기서

[0141] Z^1은 제 1 적합한 아민 보호 기; 그리고

[0142] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0143] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:



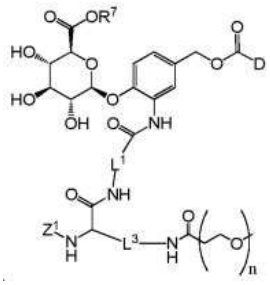
[0144] (ID)

[0145] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0146] (d) 식 **ID** 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0147] 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 아민 및 카복시산 보호 기를 제거하고 이에 의해 식 **IE** 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염이 수득된다.

[0148] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 **ID**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0149]  (**ID**)

[0150] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0151] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0152] Z^1은 제 1 적합한 아민 보호 기;

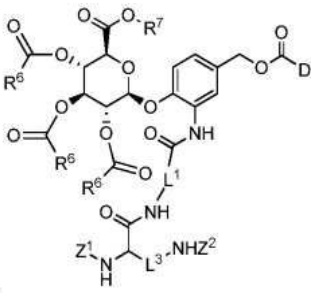
[0153] 각각의 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로부터 선택된 기이고;

[0154] R^7는 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0155] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0156] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0157] (a) 식 **IA**의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 **IA** 화합물은 다음의 구조:

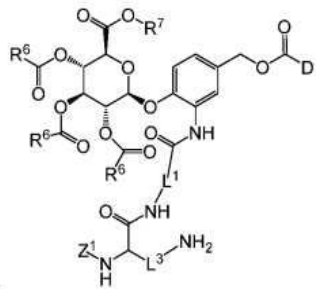
[0158]  (**IA**)

[0159] 또는 그의 염을 가짐, 여기서

[0160] Z^2는 제 2 적합한 아미노 보호 기;

[0161] 각각의 R^6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

[0162] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **IB**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0163]  (IB)

[0164] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0165] (b) 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

[0166]  (iv),

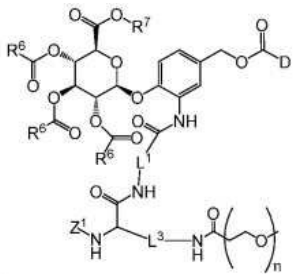
[0167] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고

[0168] 아래첨자 n은 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0169] (b') 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH; 그리고

[0170] n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0171] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물:

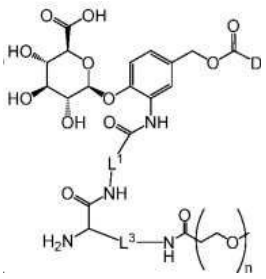
[0172]  (IC)

[0173] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0174] (c) 식 IC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

[0175] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0176] 구체예의 또다른 그룹에서 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0177]  (IE)

[0178] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

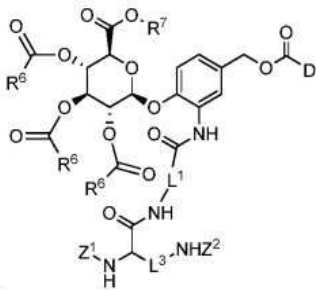
[0179] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0180] 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 그리고

[0181] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

[0182] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0183] (a) 식 **IA**의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 **IA** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

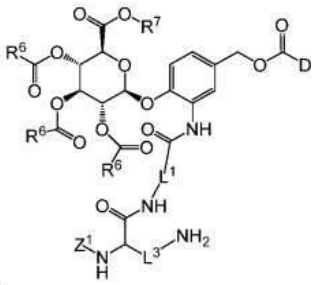
[0184]  (**IA**)

[0185] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0186] 각각의 R^6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

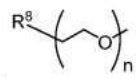
[0187] 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0188] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **IB**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0189]  (**IB**)

[0190] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 기술된 바와 같고;

[0191] (b) 식 **IB** 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 **iv**의 화합물과 접촉시키는 것:

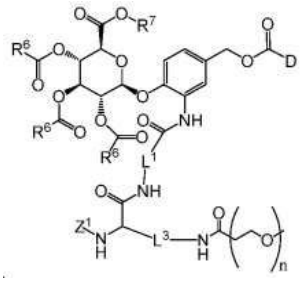
[0192]  (**iv**),

[0193] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고

[0194] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0195] (b') 식 **IB** 약물 링커 중간체 화합물을 식 **iv** 화합물과 적합한 용매 내에서 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8는 -COOH 및 아래첨자 n 2 내지 24 범위의 정수이고; 그리고

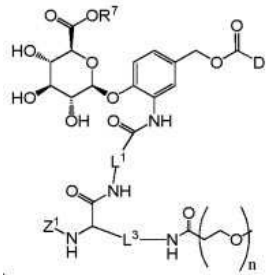
[0196] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 **IC**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0197]  (IC)

[0198] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0199] (c) 식 IC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

[0200] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:

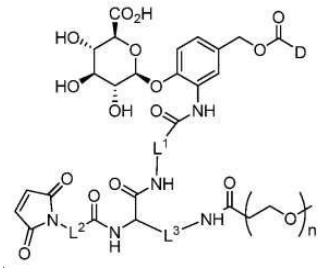
[0201]  (ID)

[0202] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0203] (d) 식 ID 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0204] 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하고, 이에 의해 식 IE 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염이 수득된다.

[0205] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 I의 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물:

[0206]  (I)

[0207] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

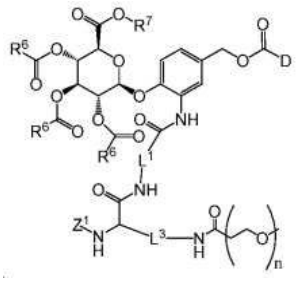
[0208] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0209] 각각의 L^1, L^2, 그리고 L^3는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로부터 선택된 기이고; 그리고

[0210] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0211] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0212] (c) 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 화합물은 다음의 구조:

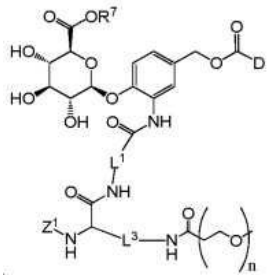
[0213]  (IC)

[0214] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0215] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; 그리고

[0216] 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

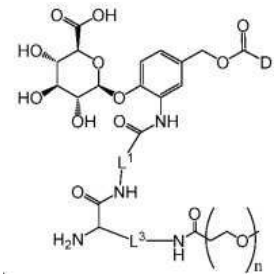
[0217] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID:의 약물 링커 중간체 화합물

[0218]  (ID)

[0219] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

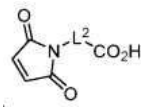
[0220] (d) 식 ID 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0221] 여기서 상기 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0222]  (IE)

[0223] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

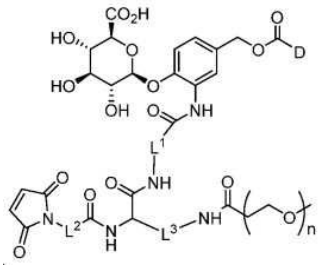
[0224] (e) 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 제 2 활성화제의 존재 하에서 식 v의 화합물:

[0225]  (v),

[0226] 또는 그의 염과 접촉시키는 것, 여기서 L^2는 이전에 정의된 바와 같음,

[0227] 여기서 상기 식 v 접촉은 식 I 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물을 제공한다.

[0228] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 I의 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물:

[0229]  (I)

[0230] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

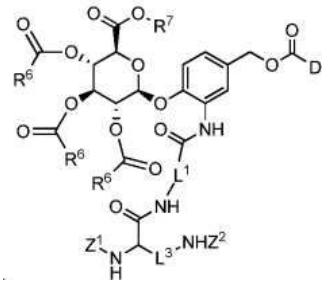
[0231] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0232] 각각의 L^1, L^2, 그리고 L^3는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로부터 선택된 기이고; 그리고

[0233] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0234] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0235] (a) 식 **IA**의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 **IA 약물** 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0236]  (**IA**),

[0237] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

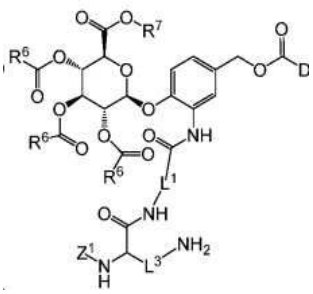
[0238] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고,

[0239] 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기;

[0240] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고; 그리고

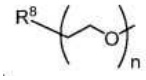
[0241] 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0242] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **IB**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0243]  (**IB**)

[0244] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0245] (b) 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

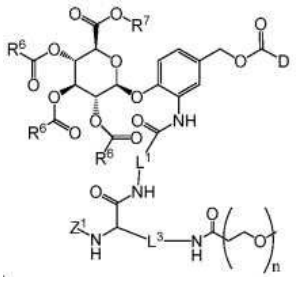
[0246]  (iv),

[0247] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고

[0248] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0249] (b') 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 활성화제의 존재 하에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH, 및 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

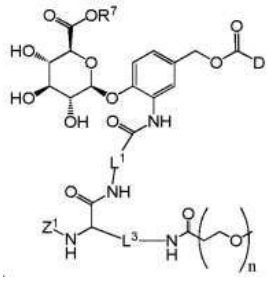
[0250] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물:

[0251]  (IC)

[0252] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0253] (c) 식 IC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

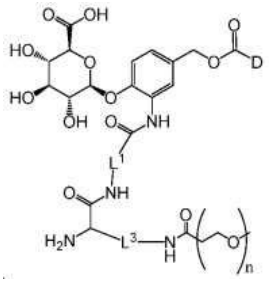
[0254] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0255]  (ID)

[0256] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

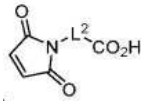
[0257] (d) 식 ID 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0258] 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0259]  (IE)

[0260] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

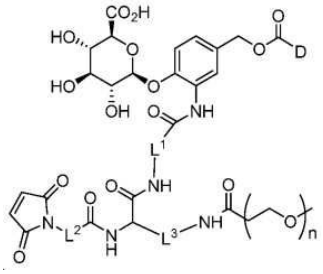
[0261] (e) 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 식 v의 화합물:

[0262]  (v),

[0263] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 L^2는 이전에 정의된 바와 같음,

[0264] 여기서 상기 식 v 접촉은 식 I 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물을 제공한다.

[0265] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 I의 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물:

[0266]  (I)

[0267] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

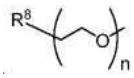
[0268] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0269] 각각의 L^1, L^2, 그리고 L^3는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로부터 선택된 기이고; 그리고

[0270] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0271] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0272] (b) 식 IB의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

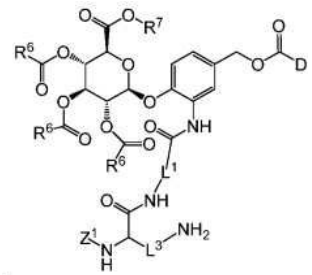
[0273]  (iv),

[0274] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고

[0275] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0276] (b') 식 IB의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 제 1 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH, 및 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0277] 여기서 식 IB 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0278]  (IB)

[0279] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0280] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

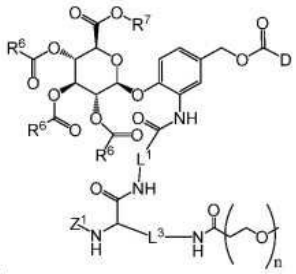
[0281] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인

에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

[0282] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고; 그리고

[0283] 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

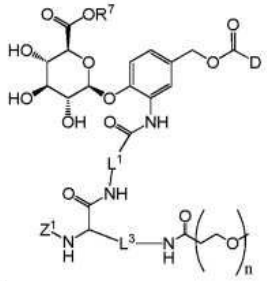
[0284] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물:

[0285]  (IC)

[0286] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0287] (c) 식 IC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

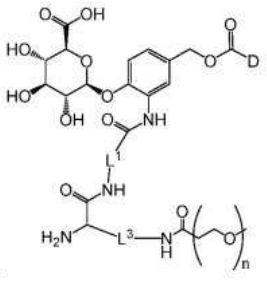
[0288] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0289]  (ID)

[0290] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

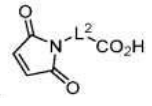
[0291] (d) 식 ID 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0292] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0293]  (IE)

[0294] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

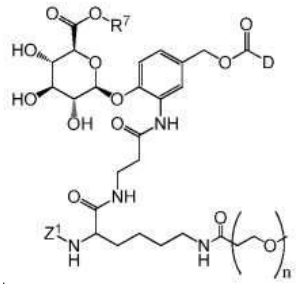
[0295] (e) 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 식 v의 화합물:

[0296]  (v),

[0297] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 L^2는 이전에 정의된 바와 같음, 여기서 상

기 식 v 접촉은 식 I 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0298] 다른 구체예에서, 식 IID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0299]  (IID)

[0300] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0301] D는 오리스타틴 약물 단위;

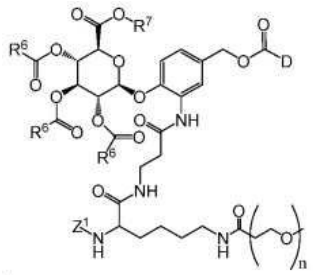
[0302] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0303] R^7는 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0304] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0305] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0306] (c) 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0307]  (IIC)

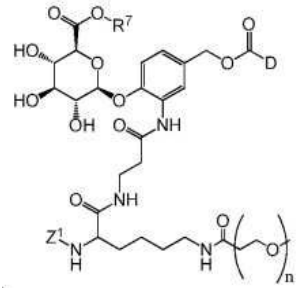
[0308] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0309] 각각의 R^6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

[0310] 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0311] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 약물 링커 중간체 식 IIC 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0312] 다른 구체예에서, 식 IID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0313]  (IID)

[0314] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0315] D는 오리스타틴 약물 단위;

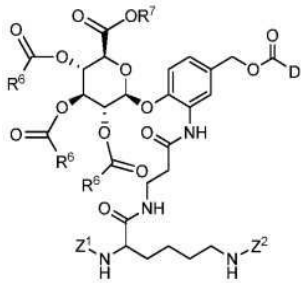
[0316] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0317] R^7는 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0318] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0319] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0320] a) 식 **IIA**의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 **IIA** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

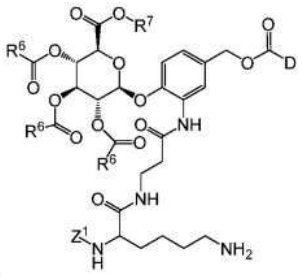
[0321]  (**IIA**),

[0322] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0323] Z^2는 제 2 적합한 아미노 보호 기,

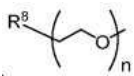
[0324] 각각의 R_6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고,

[0325] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **IIB**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0326]  (**IIB**)

[0327] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

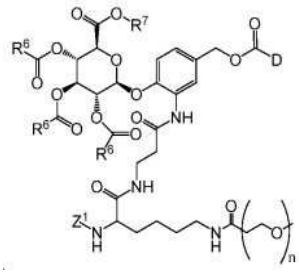
[0328] (b) 식 **IIB** 약물 링커 중간체를 적합한 용매 내에서 식 **iv**의 화합물과 접촉시키는 것 :

[0329]  (**iv**),

[0330] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0331] (b') 식 **IB** 약물 링커 중간체 화합물을 식 **iv**의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고; 그리고

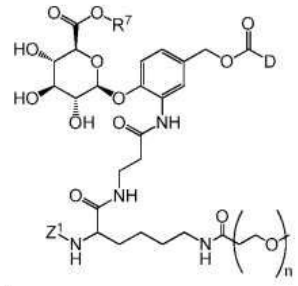
[0332] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 **IIC**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0333]  (IIC);

[0334] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

[0335] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 식 IID 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0336] 다른 구체예에서, 식 IID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0337]  (IID)

[0338] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0339] D는 오리스타틴 약물 단위;

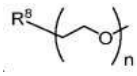
[0340] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0341] R^7는 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0342] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0343] 다음 단계를 포함하는 방법:

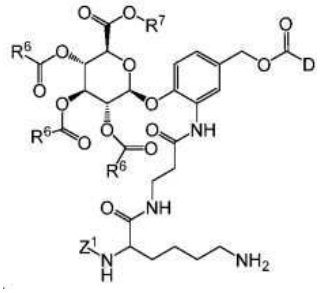
[0344] (b) 식 IIB의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

[0345]  (iv),

[0346] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0347] (b') 식 IB의 약물 링커 중간체 화합물을 식 iv의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

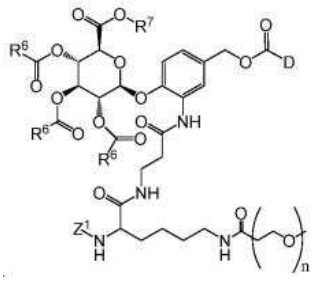
[0348] 여기서 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0349]  (IIB)

[0350] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0351] 각각의 R_6는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0352] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물:

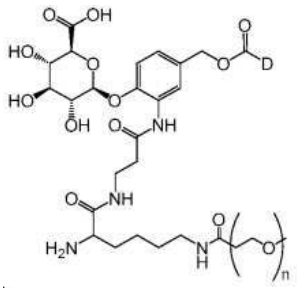
[0353]  (IIC);

[0354] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0355] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것,

[0356] 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 식 IID 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0357] 다른 구체예에서, 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0358]  (IIE)

[0359] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0360] D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고

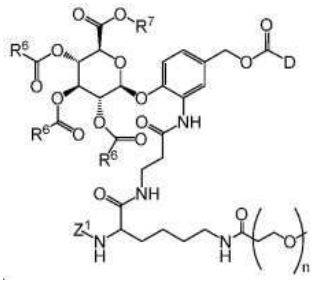
[0361] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

[0362] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0363] (c) 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0364] (d) 단계 (c)의 생성물을 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 탈보호제는 적합한 염기의 수성-함유 용액이고,

[0365] 여기서 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0366]  (IIC)

[0367] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

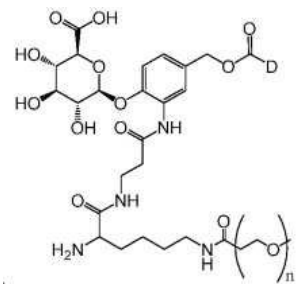
[0368] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0369] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0370] 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 및

[0371] 여기서 상기 단계 (c) 및 (d)의 접촉은 식 **IIE** 약물 링커 중간체 화합물을 제공한다.

[0372] 다른 구체예에서, 식 **IIE**의 약물 링커 중간체 화합물:

[0373]  (IIE)

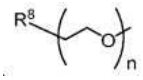
[0374] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0375] D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고

[0376] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0377] 다음 단계를 포함하는 방법:

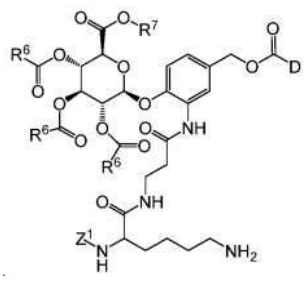
[0378] (b) 식 **IIB**의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 **iv**의 화합물과 접촉시키는 것:

[0379]  (**iv**),

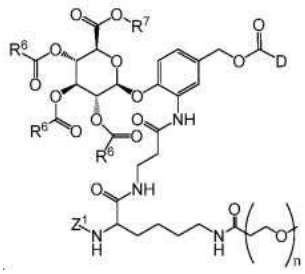
[0380] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0381] (b') 식 **IB**의 약물 링커 중간체 화합물을 식 **iv**의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0382] 여기서 식 **IIB** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[0383]  (IIB)

[0384] 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

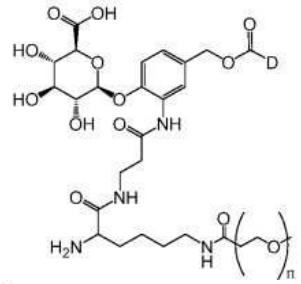
[0385]  (IIC);

[0386] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0387] (d) 단계 (c)의 생성물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 제 2 탈보호제는 적합한 염기의 수성-함유 용액이고,

[0388] 여기서 상기 (c) 및 (d)의 접촉은 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물을 제공한다.

[0389] 다른 구체예에서, 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0390]  (IIE)

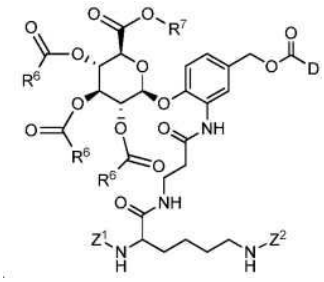
[0391] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0392] D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고

[0393] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0394] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0395] (a) 식 IIA의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 IIA 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0396]  (IIA),

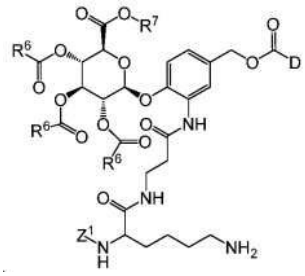
[0397] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0398] 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기;

[0399] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0400] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 IIB의 약물 링커 중간체 화합

물:

[0401]  (IIB)

[0402] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

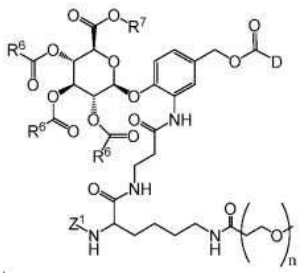
[0403] (b) 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

[0404]  (iv),

[0405] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0406] (b') 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 식 iv의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고; 그리고

[0407] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물:

[0408]  (IIC)

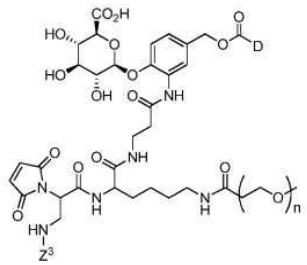
[0409] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0410] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0411] (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 제 1 탈보호제는 적합한 염기의 수성-함유 용액이고,

[0412] 여기서 상기 (c) 및 (d)의 접촉은 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0413] 다른 구체예에서, 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물:

[0414]  (IIF)

[0415] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0416] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0417] Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기; 그리고

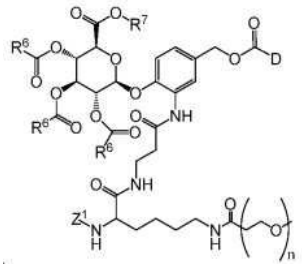
[0418] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0419] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0420] (c) 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0421] (d) 단계 (c)의 생성물을 적합한 염기의 수성-함유 용액인 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0422] 여기서 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0423]  (IIC)

[0424] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

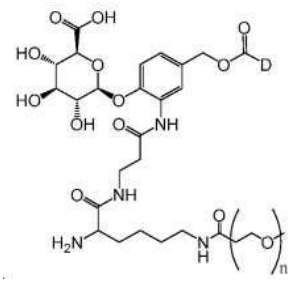
[0425] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0426] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0427] 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

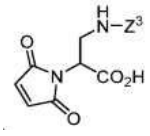
[0428] 여기서 상기 (c) 및 (d)의 접촉은 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고,

[0429] 여기서 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0430]  (IIE)

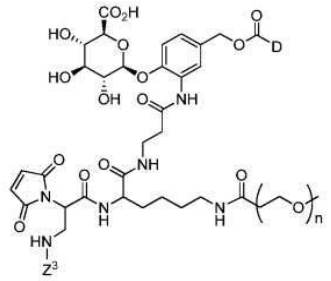
[0431] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0432] 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 v의 화합물:

[0433]  (v),

[0434] 또는 그의 염과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 상기 식 v 접촉은 식 IIF 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0435] 다른 구체예에서, 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물:



[0436] (IIF)

[0437] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0438] D는 오리스타틴 약물 단위;

[0439] Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기; 그리고

[0440] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0441] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0442] (b) 식 IIB의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

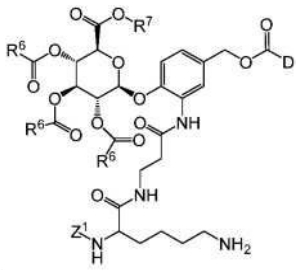


[0443] (iv),

[0444] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0445] (b') 식 IB의 약물 링커 중간체 화합물을 식 iv의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

[0446] 여기서 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:



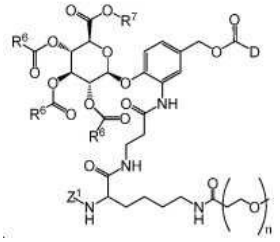
[0447] (IIB)

[0448] 여기서 Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0449] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고

[0450] 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[0451] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물:



[0452] (IIC)

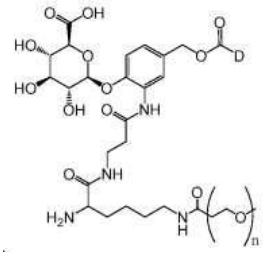
[0453] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[0454] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0455] (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 제 1 탈보호제는 적합한 염기의 수성-함유 용액이고,

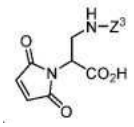
[0456] 여기서 상기 (c) 및 (d)의 접촉은 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0457] 여기서 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0458]  (IIE)

[0459] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

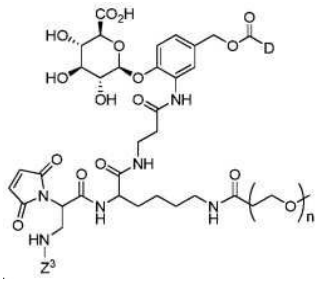
[0460] (e) 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물을 식 v의 화합물:

[0461]  (v),

[0462] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것,

[0463] 여기서 상기 식 v 접촉은 식 IIF 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0464] 다른 구체예에서, 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물:

[0465]  (IIF)

[0466] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

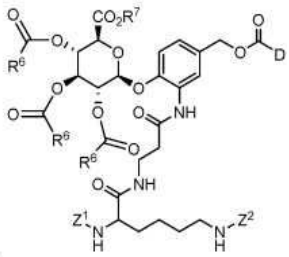
[0467] D는 오리스타틴 약물 모이어티;

[0468] Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기; 그리고

[0469] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0470] 다음 단계를 포함하는 방법:

[0471] (a) 식 IIA의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 IIA 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0472]  (IIA),

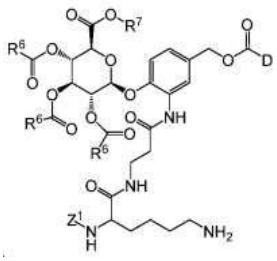
[0473] 또는 그의 염을 가지고, 여기서

[0474] Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기;

[0475] Z^2는 제 2 적합한 아미노 보호 기;

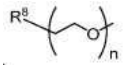
[0476] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고, $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고;

[0477] 여기서 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 IIB의 화합물:

[0478]  (IIB)

[0479] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

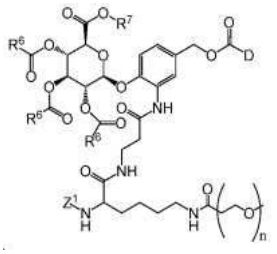
[0480] (b) 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것 :

[0481]  (iv),

[0482] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0483] (b') 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물을 식 iv의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

[0484] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물:

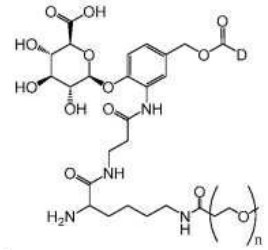
[0485]  (IIC)

[0486] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

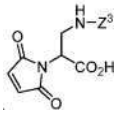
[0487] (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; 그리고

[0488] (d) 단계 (c)의 생성물을 적합한 염기의 수성-함유 용액인 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것,

[0489] 여기서 상기 (c) 및 (d)의 접촉은 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

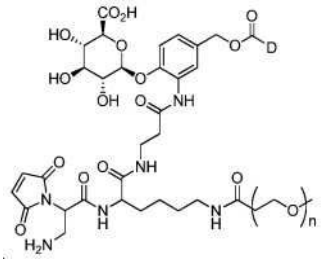
[0490]  (IIE);

[0491] (e) 식 IIE 약물 링커 중간체를 식 v의 화합물과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시켜:

[0492]  (v),

[0493] 여기서 Z^3는 이전에 정의된 바와 같음, 식 IIF 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 형성시키는 것.

[0494] 다른 구체예에서, 식 II의 약물 링커 화합물:

[0495]  (II)

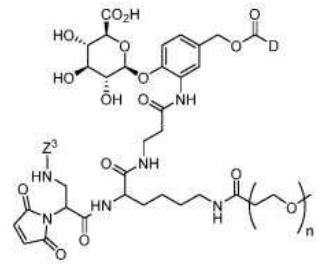
[0496] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0497] D는 오리스타틴 약물 모이어티; 그리고

[0498] 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고,

[0499] 다음 단계를 포함하는 방법:

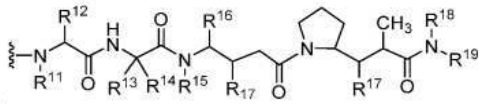
[0500] 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물을, 산성 수성-함유 용매인 제 3의 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 IIF 화합물은 다음의 구조:

[0501]  (IIF)

[0502] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 Z^3는 산-반응성인 제 3의 아미노 보호 기이고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고

[0503] 여기서 식 IIF 약물 링커 중간체 화합물은 그 화합물을 제공하는 선행하는 방법 중 어느 하나에 따라서 제조된다.

[0504] 선행하는 방법 중 어느 하나의 선택된 구체예에서, 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물 내 오리스타틴 약물 단위 (D)는 다음의 구조를 가지고 :

[0505]  (**D**),

[0506] 여기서 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 약물 링커 중간체의 나머지에 대한 D의 공유 결합을 나타내고, 여기서

[0507] R^{11}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0508] R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0509] R^{13}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0510] R^{14}는 H 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,

[0511] 또는 R^{13} 및 R^{14}는 함께 카보시클릭 링을 형성하고 식 $-(CR^aR^b)_n-$를 가지고 여기서 R^a 및 R^b는 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카보사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, n는 2, 3, 4, 5 및 6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0512] R^{15}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0513] R^{16}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

[0514] 각각의 R^{17}는 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 및 O-(C_1-C_8 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

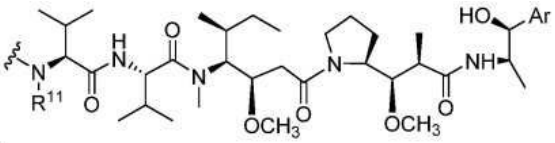
[0515] R^{18}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

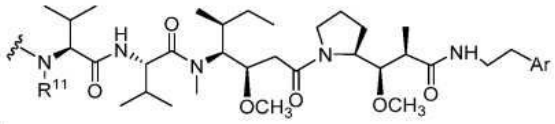
[0516] R^{19}는 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3$-$C_8$ 헤테로사이클), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$, 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3$-$C_8$ 카보사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

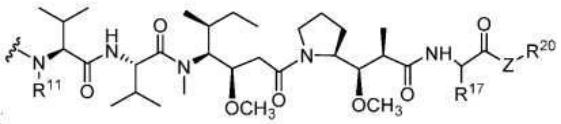
[0517] Z는 -O-, 또는 -NH-; 그리고

[0518] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 아릴, 및 C_3-C_8 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0519] 그러한 구체예의 일부에서, 오리스타틴 약물 단위는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}의 구조에 의해 나타내어지고:

[0520]  (D_{E-1}),

[0521]  (D_{E-2}),

[0522] 또는  (D_{F-1}),

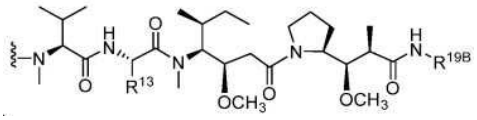
[0523] 여기서 Ar는 임의로 치환된 페닐 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴이다.

[0524] 일부 구체예에서, 선행하는 방법 중 어느 하나에서의 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물의 오리스타틴 약물 단위는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}이고, 여기서 R^{11}는 바람직하게는 메틸이다.

[0525] 다른 구체예에서, 선행하는 방법 중 어느 하나에서의 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물의 오리스타틴 약물 단위는 식 D_{E-1} 또는 D_{E-2}의 구조를 가지고, 여기서 Ar는 바람직하게는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜이다.

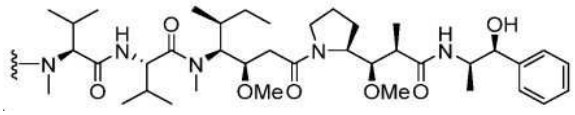
[0526] 다른 구체예에서, 선행하는 방법 중 어느 하나에서의 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물의 오리스타틴 약물 단위는 식 D_{F-1}에 의해 나타내어지고, 바람직하게는 -Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 저급 알킬이다. 대안적으로, 바람직하게는 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0527] 더욱 바람직한 구체예에서, 선행하는 방법 중 어느 하나에서의 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물의 오리스타틴 약물 단위는 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

[0528]  ($D_{F/E-3}$),

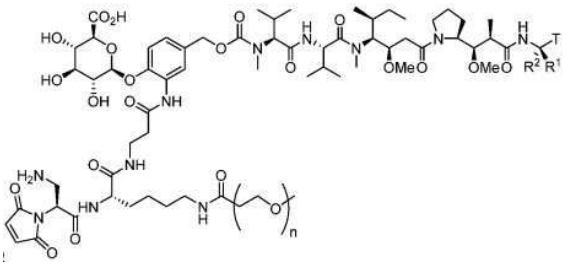
[0529] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$ 및 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph; 그리고 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0530] 특히 바람직한 구체예에서, 선행하는 방법 중 어느 하나에서의 식 I, 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID, 식 IE, 식 II, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 및/또는 식 IIF의 화합물의 오리스타틴 약물 단위는 다음의 구조를 가지고 :

[0531] ,

[0532] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0533] 구체예의 또다른 그룹에서, 식 10의 약물 링커 화합물:

[0534]  (10),

[0535] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법이 여기서 제공되고, 여기서

[0536] n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

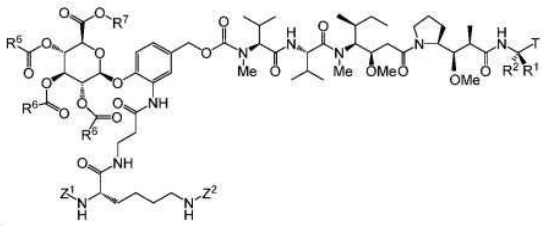
[0537] R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬;

[0538] R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$;

[0539] R^3는 C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴, 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 또는 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 또는 C_3-C_6 헤테로아릴;

[0540] 여기서 상기 방법은 다음 단계를 포함하고:

[0541] (a) 식 **4**의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것:

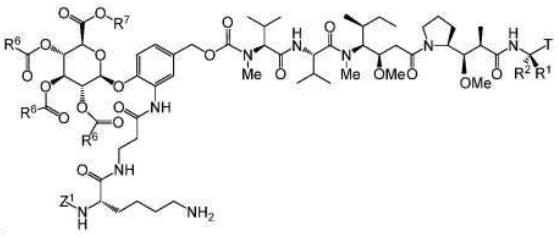
[0542]  (**4**),

[0543] 여기서

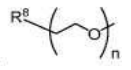
[0544] 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_8 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이어서, $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 아실 관능 기를 제공하고, $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고, 및

[0545] 각각의 Z^1 및 Z^2는 각각 독립적으로 제 1 및 제 2 적합한 아민 보호 기,

[0546] 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **5**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0547]  (**5**);

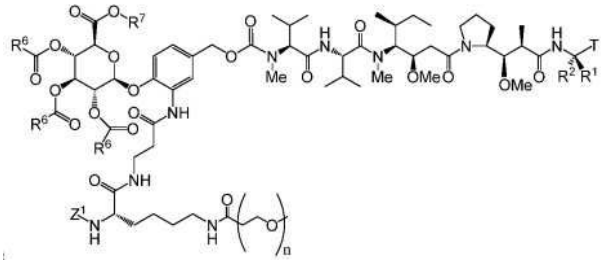
[0548] (b) 식 **5** 약물 링커 중간체를 적합한 용매 내에서 식 **iv**의 화합물과 접촉시키는 것:

[0549]  iv,

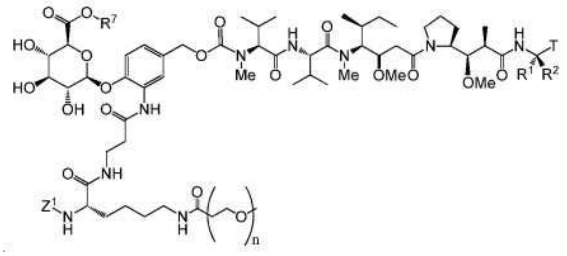
[0550] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고, 또는

[0551] (b') 식 **5** 약물 링커 중간체 화합물을 식 **iv**의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 그리고 n는 2 내지 24의 범위이고 또는 2 내지 24 범위의 정수이고;

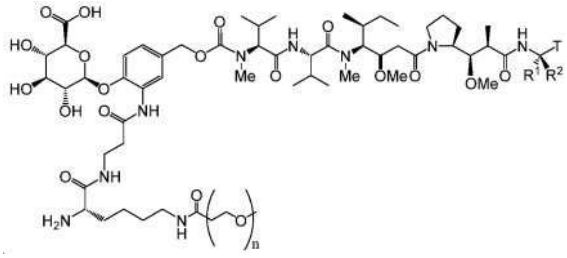
[0552] 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0553]  (6);

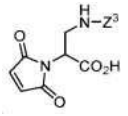
[0554] (c) 식 6 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 7의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0555]  (7);

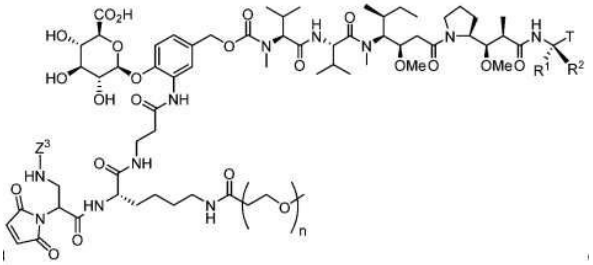
[0556] (d) 식 7의 화합물을 적합한 염기의 수성 용액과 접촉시키는 것 여기서 상기 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 8의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

[0557]  (8);

[0558] (e) 식 8 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 v의 화합물과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것:

[0559]  (v),

[0560] 여기서 Z^3는 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 여기서 상기 식 v 접촉은 식 9의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고:

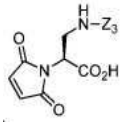
[0561]  (9);

[0562] 및

[0563] (f) 식 9 약물 링커 중간체 화합물을 제 3의 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 상기 접촉은 Z^3 아미노 보호 기를 제거하여 식 10 약물 링커 화합물을 제공한다.

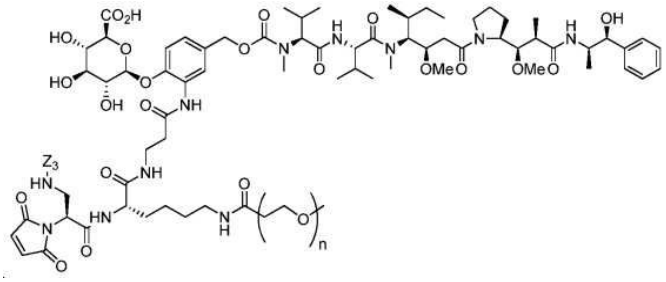
[0564] 일부 바람직한 구체예에서, 식 10 약물 링커 화합물의 가변 기는 다음과 같다: R_1은 수소 또는 메틸, R_2은 수소, 그리고 T는 $-CH(OR_4)-R_5$, 여기서 R_4은 수소 또는 메틸 그리고 R_5는 C_6-C_{10} 아릴, 예를 들면, 임의로 치환된 페닐이다. 더욱 바람직하게는, R_1는 메틸, R_2은 수소, 그리고 T는 CH(OH)Ph이다.

[0565] 식 10 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 방법의 일부 구체예에서, 식 v 화합물은 다음 화학적 구조를 가지고:



[0566] ;

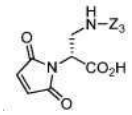
[0567] 그리고 식 9 약물 링커 중간체 화합물은 다음 화학적 구조를 가지고:



[0568] ,

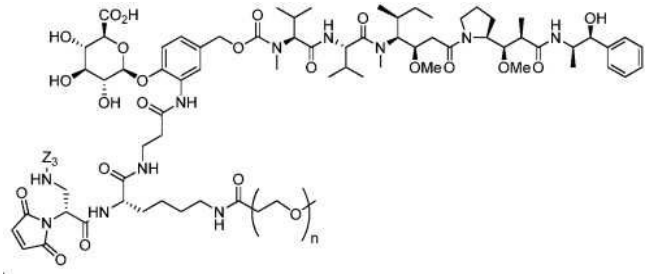
[0569] 여기서 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0570] 식 10 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 방법의 일부 구체예에서, 식 v 화합물은 다음 화학적 구조를 가지고:



[0571] ;

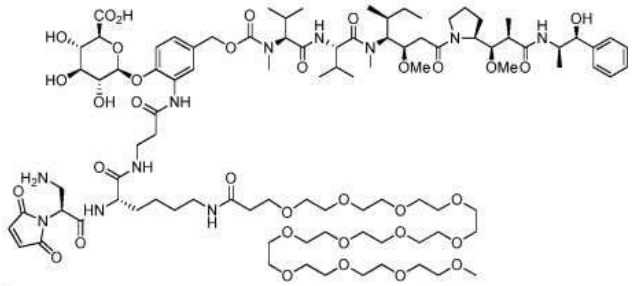
[0572] 그리고 식 9 약물 링커 중간체는 다음 화학적 구조를 가지고:



[0573] ,

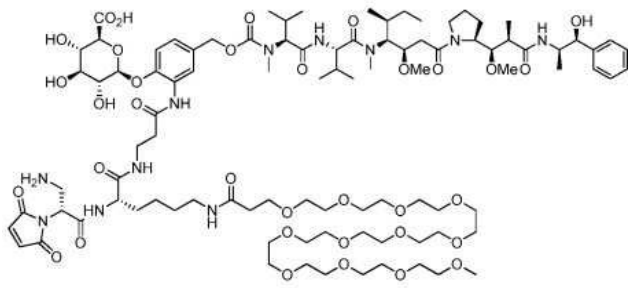
[0574] 여기서 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0575] 본발명의 방법의 특정의 구체예에서, 식 10 약물 링커 화합물은 식 10-(S) 또는 식 10-(R)의 구조:



[0576] 10-(S)

[0577] 또는

[0578]  10-(R),

[0579] 또는 그의 염을 가진다.

[0580] 선행하는 방법 중 어느 하나의 특정의 구체예에서, 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **IIA**, 식 **IIB**, 식 **IIC**, 식 **4**, 식 **5**, 및/또는 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물의 각각의 R^6는 C_1-C_4 알킬이다. 더욱 바람직하게는, 각각의 R^6는 메틸이다.

[0581] 선행하는 방법 중 어느 하나의 특정의 구체예에서, 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **ID**, 식 **IIA**, 식 **IIB**, 식 **IIC**, 식 **IID**, 식 **4**, 식 **5**, 식 **6**, 및/또는 식 **7**의 약물 링커 중간체 화합물의 R^7는 C_1-C_4 알킬이다. 더욱 바람직하게는, R^7는 메틸이다.

[0582] 특히 바람직한 구체예에서 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **IIA**, 식 **IIB**, 식 **IIC**, 식 **4**, 식 **5**, 및/또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물의 각각의 R^6 및 R^7는 C_1-C_4 알킬이다. 그러한 구체예에서 각각의 R^6 및 R^7는 메틸이고 특히 바람직하다.

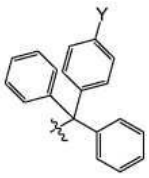
[0583] 본발명의 방법의 선택된 구체예에서, 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **ID**, 식 **IE**, 및/또는 식 **I**의 화합물의 L^1는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_4-C_{10} 헤테로알킬렌, 바람직하게는, L^1는 C_1-C_6 알킬렌, 및 더욱 바람직하게는, L^1는 비치환된 C_2 알킬렌이다.

[0584] 다른 선택된 구체예에서 본발명의 방법의, L^2의 화합물의 식 **I** 및/또는 식 **v**는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_4-C_{10} 헤테로알킬렌이다. 바람직하게는, L^2는 치환된 C_1-C_6 알킬렌, 및 더욱 바람직하게는, L^2는 메틸렌으로 치환된 $-CH_2NH_2$ 또는 CH_2NHZ^3, 여기서 Z^3는 아미노 보호 기이다. 일부 바람직한 구체예에서, L^2는 $-CH(CH_2NHBoc)-$이다.

[0585] 본발명의 방법의 특정의 구체예에서, L^3의 화합물 내 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **ID**, 식 **IE**, 및/또는 식 **I**는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬렌 또는 임의로 치환된 C_4-C_{10} 헤테로알킬렌이다. 바람직하게는, L^3는 C_1-C_6 알킬렌, 및 더욱 바람직하게는, L^3은 비치환된 C_4 알킬렌, 및 심지어 더욱 바람직하게는, L^3은 n-부틸렌이다.

[0586] 본발명의 방법의 일부 구체예에서, 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **ID**, 식 **IIA**, 식 **IIB**, 식 **IIC**, 식 **IID**, 식 **4**, 식 **6** 및/또는 식 **7**의 약물 링커 중간체 화합물의 제 1 아미노 보호 기 Z^1는 상기 화합물을 염기와 접촉시키는 것에 의해 선택적으로 제거될 수 있는 아미노 보호 기이다. 일부 바람직한 구체예에서, Z^1는 FMOC이다. 다양한 염기가 Z^1 제거를 위해 사용될 수 있다. 바람직한 염기는 NaOH, KOH, $NaHCO_3$, 그리고 LiOH을 포함한다. 가장 바람직하게는, 염기는 LiOH이다.

[0587] 본발명의 방법의 선택된 구체예에서, 식 **IIA** 그리고 식 **4**의 화합물 내 제 2 아미노 보호 기 Z^2는 산-반응성 아민 보호 기이다. 이들 방법의 특정의 바람직한 구체예에서, Z^2는 다음 식을 가지고:

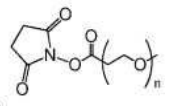
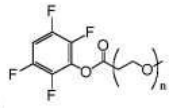
[0588] 
,

[0589] 여기서 Y는 H 또는 -OMe; 그리고 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다. 가장 바람직하게는, Z^2는 MMTr (Y = -OMe)이다.

[0590] 보호 기 Z^2 제거는 적합한 방식으로 수행될 수 있다. 현재 청구된 방법의 일부 구체예에서, Z^2 제거는 산과의 접촉에 의해 달성된다. 바람직하게는 약 0 및 약 3 사이의 pKa를 가지는 어떠한 적합한 산이 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 산은 트리클로로아세트산 또는 트리플루오로아세트산이다.

[0591] 본발명의 방법의 선택된 구체예에서, 식 **iv**의 화합물의 R^8는 활성화된 에스테르 기이다.

[0592] 여기서 사용된 바와 같은 활성화된 에스테르 기는 아미노 기와 즉각 반응하여 아미드를 형성할 수 있는 에스테르 기이다. 일부 구체예에서, 상기 활성화된 에스테르 기는 p-니트로페닐, 펜타플루오로페닐, 테트라플루오로페닐, 및 숙신이미도로부터 선택된다. 더욱 바람직한 구체예에서, 식 **iv**의 화합물은 다음 구조를 가지고:

[0593]  또는 
,

[0594] 여기서 n는 2-24의 범위이고 또는 2-24 범위의, 바람직하게는 8-16 범위의 정수이다. 가장 바람직하게는, n은 12이다.

[0595] 현재 청구된 방법의 일부 구체예에서, 식 **iv** 화합물의 R^8은 -COOH일 때, 상기 식 **iv**를 식 **IB** 또는 식 **IIB**의 약물 링커 중간체 화합물과 접촉시키는 것은 적합한 제 1 활성화제의 존재 하에서 수행된다. 바람직하게는, 상기 제 1 활성화제는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC·HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물의 용액으로부터 선택된다.

[0596] 어떠한 적합한 용매 또는 용매의 혼합물도 식 **iv**의 화합물을 식 **IB** 또는 식 **IIB** 약물 링커 중간체 화합물과 접촉시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 구체예에서, 상기 용매는 반 양성자성 용매이고, 이는 아세토니트릴, THF, 2-메틸-THF, 디클로로메탄, 디옥산, DMF, NMP 및 그의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 포함한다. 바람직하게는, 상기 용매는 디클로로메탄을 포함한다.

[0597] 선행하는 방법 중 어느 하나의 선택된 구체예에서, 그리냐르 시약은 R^gMgX의 식을 가지고, 여기서 R^g는 C_1-C_5 알킬 또는 페닐 그리고 X는 I, Br, 또는 Cl이다. 바람직한 구체예에서, 그리냐르 시약은 MeMgI이다.

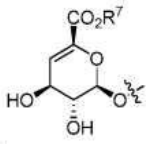
[0598] 선행하는 방법 중 어느 하나의 특정의 구체예에서, 알콕시 마그네슘 할라이드는 R^gOMgX의 식을 가지고, 여기서 R^g는 C_1-C_5 알킬 또는 페닐 그리고 X는 I, Br, 또는 Cl이다. 바람직한 구체예에서, 알콕시 마그네슘 할라이드는 MeOMgCl이다.

[0599] 선행하는 방법의 특정의 구체예에서, 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드를 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물과 접촉시키는 것은 적합한 알콜-함유 용매 내에서 수행된다. 바람직하게는,

알콜-함유 용매는 C_1-C_4 알콜, 더욱 바람직하게는, 메탄올 또는 에탄올, 및 가장 바람직하게는, 메탄올로 구성된다. 일부 구체예에서, 적합한 알콜-함유 용매는 C_1-C_4 알콜과 알콜이 아닌 하나 이상의 다른 용매의 혼합물이다. 바람직하게는, 다른 용매는 THF 또는 2-메틸-THF이다.

[0600] 일부 구체예에서, 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드를 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물과 접촉시키는 것은 메탄올 및 2-메틸-THF의 1:1 (V/V) 혼합물 내에서 수행된다. 일부 구체예에서, 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물을 메탄올 및 2-메틸-THF의 1:1 (v/v) 혼합물 또는 메탄올 및 THF, 그리고 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물 용액의 1:1 (v/v) 혼합물 내에서 용해시키고 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 접촉시킨다. 바람직한 구체예에서, 알콜-함유 알콕시 마그네슘 할라이드 용액은 알콜-함유 용매 내에서 그리냐르 시약을 접촉시키는 것에 의해 즉석에서 형성되고, 이를 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물 용액과 접촉시킨다.

[0601] 단계 (c)를 언급하는 방법 구체예에서, 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물과 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드의 알콜-함유 용액과의 접촉은 식 **ID**, 식 **IID**, 또는 식 **7**의 탈보호된 약물 링커 중간체 생성물을 생성하고 여기서 $R^6C(=O)$- 히드록실 보호 기는 다음의 구조를 가지는 베타-제거된 글루쿠론 산 모이어티를 포함하고 HPLC에 의해 결정된 약 10% 미만, 약 7 wt.% 미만, 약 6 wt.% 미만, 약 5 wt.% 미만, 약 4 wt.% 미만, 또는 약 3 wt.% 미만의 불순물을 함유하는 에스테르 교환반응에 의해 제거되고:



[0602] ,

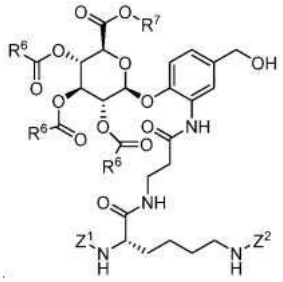
[0603] 여기서 물결선은 식 **ID**, 식 **IID**, 또는 식 **7**의 약물 링커 중간체 화합물의 PAB (p-아미노벤질) 자가-희생 스페이서 단위의 페닐 모이어티에 대한 부착 부위를 나타낸다. 선행하는 방법의 특정의 구체예에서, 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물과 적합한 알콜-함유 용매 내에서 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드과의 접촉의 생성물은 HPLC에 의해 결정된 약 90% 초과 순도, 약 93% 초과 순도, 약 94% 초과 순도, 약 95% 초과 순도, 약 96% 초과 순도, 또는 약 97% 초과 순도이다.

[0604] 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 식 **IC**, 식 **IIC**, 또는 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물과 알콜-함유 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 용액의 접촉생성물을 제 2 탈보호제와 접촉시키고 여기서 상기 제 2 탈보호제는 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여, 여기서 Z^1 및 R^7는 이전에 정의된 바와 같음, 식 **IE**, 식 **IIE**, 또는 식 **8**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공한다. 바람직하게는, 상기 제 2 탈보호제 접촉은 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉의 식 **ID**, 식 **IID**, 또는 식 **7**의 약물 링커 중간체 생성물의 분리 없이 수행된다. 일부 바람직한 구체예에서, 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉 및 상기 제 2 탈보호제 접촉은 한 용기내에서 순차적으로 수행된다. 일부 바람직한 구체예에서, 제 2 탈보호제는 수성-염기 함유 용액이다. 바람직하게는, 상기 염기는 LiOH이다.

[0605] 선행하는 방법의 선택된 구체예에서, 상기 식 **v**를 식 **IE**, 식 **IIE**, 및/또는 식 **8**의 약물 중간체 화합물과 접촉시켜 식 **IIF** 또는 식 **9**의 약물 링커 중간체 화합물, 또는 식 **II**의 약물 링커 화합물을 제공하는 것은 제 2 활성화제의 존재 하에서 수행된다. 바람직하게는, 제 2 활성화제는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC○HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물의 용액이다. 바람직하게는, 제 2 활성화제는 EDC○HCl, EEDQ, 및 COMU의 용액으로부터 선택된다. 가장 바람직하게는, 상기 활성화제는 COMU의 용액이다.

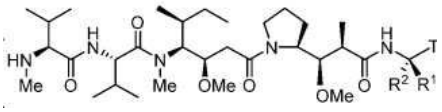
[0606] 선행하는 방법의 일부 구체예에서, 식 **v**의 화합물과 식 **IE**, 식 **IIE**, 또는 식 **8**의 화합물의 접촉은 또한 염기의 존재 하에서 수행된다. 어떠한 적합한 염기도 이 단계를 수행하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 상기 염기는 식 $(CH_3)2C_5H_3N$, 더욱 바람직하게는, 상기 염기는 2,6-루티딘이다.

[0607] 선행하는 방법의 특정의 구체예에서, 식 **4**의 화합물은 식 **3**를:



[0608] (3)

[0609] 여기서 모든 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 적합한 용매 내에서 식 **iii**의 화합물과:

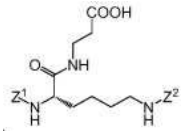


[0610] (**iii**)

[0611] 카바메이트 커플링제와 함께 접촉시키는 것을 포함하는 공정에 의해 제조되고 여기서 식 **iii** 화합물의 모든 가변 기는 그 식을 언급하는 구체예 중 어느 하나에 의해 이전에 정의된 바와 같고, 여기서 상기 접촉은 식 **4** 약물 링커 중간체 화합물을 생성한다.

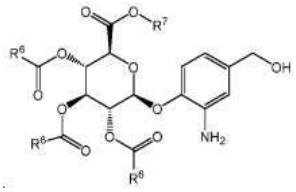
[0612] 특정의 구체예에서, 상기 카바메이트 커플링제는 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (디포스겐), 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (트리포스겐), 1,1'-카보닐디이미다졸 (CDI), 또는 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT)의 용액이다. 바람직하게는, 상기 카바메이트 커플링제는 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT) 용액이다.

[0613] 선행하는 방법의 특정의 구체예에서, 식 **3**약물 링커 중간체 화합물은 식 **1**의 화합물을:



[0614] (1),

[0615] 여기서 식 **1** 화합물 내 모든 가변 기는 그 화합물을 언급하는 구체예 중 어느 하나에 의해 이전에 정의된 바와 같음, 식 **2**의 화합물과:



[0616] (**2**),

[0617] 여기서 식 2 내 모든 가변 기는 그 식을 언급하는 구체예 중 어느 하나에 의해 이전에 정의된 바와 같음, 제 3의 활성화제와 함께 접촉시키는 것을 포함하는 공정에 의해 제조되고, 여기서 상기 제 3의 활성화제 접촉은 식 **3**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공한다. 바람직하게는, 제 3의 활성화제는 다음의 용액이다: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC○HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄

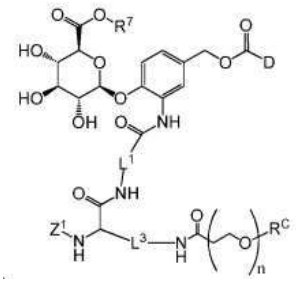
테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물. 더욱 바람직하게는, 상기 활성화제는 다음의 용액이고: EDC○HCl, EEDQ, 또는 COMU, 및 가장 바람직하게는, 상기 활성화제는 COMU의 용액이다.

[0618] 본발명의 이들 및 다른 양상은 다음 비-제한적 번호화 구체예를 참조하여 더욱 완전히 이해될 수 있다. 특히 사용된 물질, 프로토콜 및 조건은 본 발명을 추가로 예시하는 의도이고 그의 합리적 범위를 제한한다고 간주되어서는 안된다.

[0619] 번호화된 구체예.

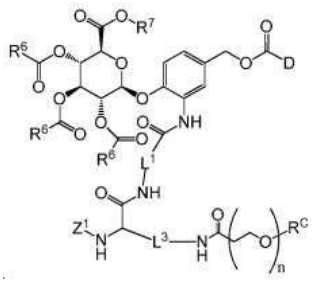
[0620] 다음 번호화된 구체예는 본 발명의 다양한 양상을 예시하고, 어떤 식으로도 본 발명을 제한하는 의도가 아니다.

[0621] 1. 식 ID의 약물 링커 중간체:

[0622]  (ID),

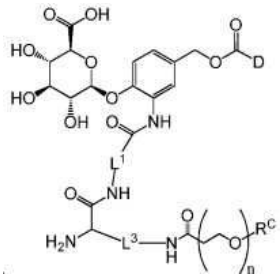
[0623] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^2는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[0624] 다음 단계를 포함하는 방법: (c) 식 IC의 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 화합물은 다음의 구조를 가지고

[0625]  (IC)

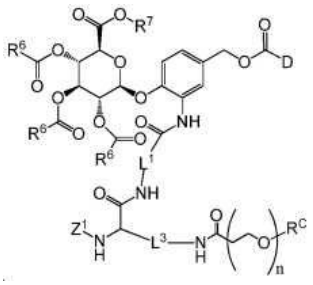
[0626] 여기서 각각의 R^6는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 남은 가변기는 이전에 기술된 바와 같고; 그리고 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 IC 화합물을 제공함.

[0627] 2. 식 IE의 약물 링커 중간체:

[0628]  (IE),

[0629] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^2는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; R^C는 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

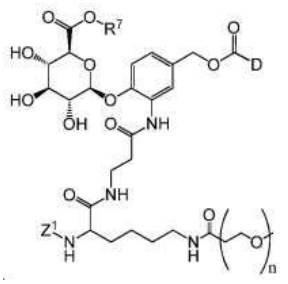
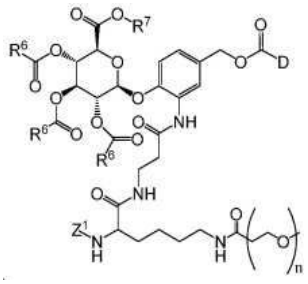
[0630] 다음 단계를 포함하는 방법: (c) 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0631]  (IC),

[0632] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하고; 그리고 (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 제공함.

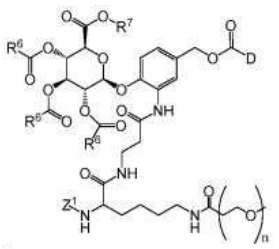
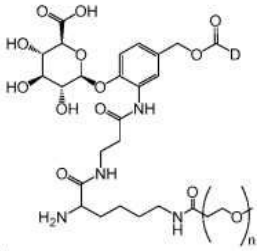
[0633] 3. 구체예 1 또는 2의 방법, 여기서 각각의 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬렌이다.

[0634] 4. 구체예 1의 방법, 여기서 식 IC 그리고 식 ID 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0635]  및 ,

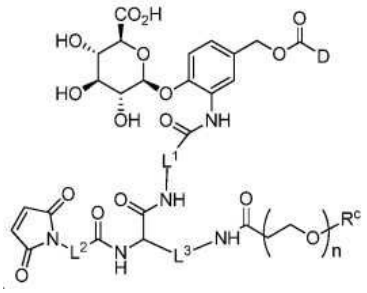
[0636] 또는 그의 염을 가진다.

[0637] 5. 구체예 2의 방법, 여기서 식 IC 그리고 식 IE 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0638]  및 ,

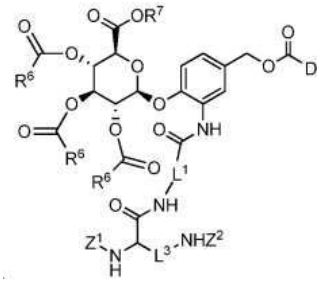
[0639] 또는 그의 염을 가진다.

[0640] 6.식 I:

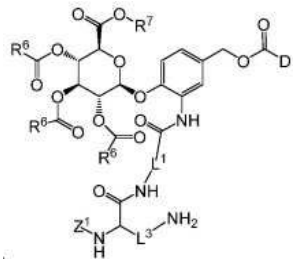
[0641]  (I),

[0642] 또는 그의 염의 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1, L^2, 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C는 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[0643] 다음 단계를 포함하는 방법: (a) 식 **IA**의 약물 링커 중간체를 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 **IA 약물** 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0644]  (IA),

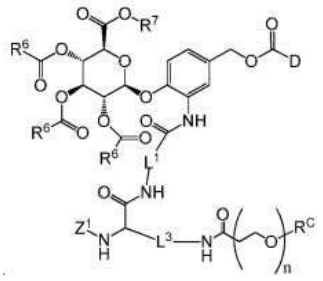
[0645] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같고, 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **IB**:

[0646]  (IB)

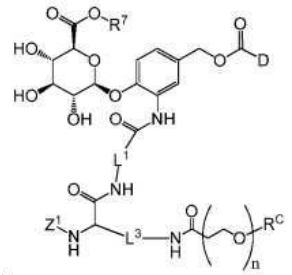
[0647] 또는 그의 염의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (b) 식 IB 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

[0648]  (iv),

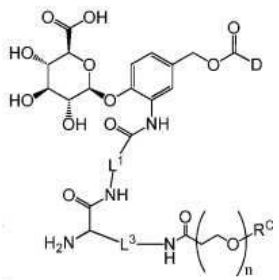
[0649] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르 기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 또는 (b') 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8는 -COOH 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 여기서 상기 접촉 단계 (b) 또는 (b')은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물:

[0650]  (IC),

[0651] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (c) 식 IC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 ID:

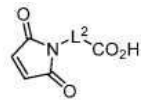
[0652]  (ID)

[0653] 또는 그의 염의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (d) 식 ID 약물 링커 중간체 화합물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE:

[0654]  (IE)

[0655] 또는 그의 염의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 (e)

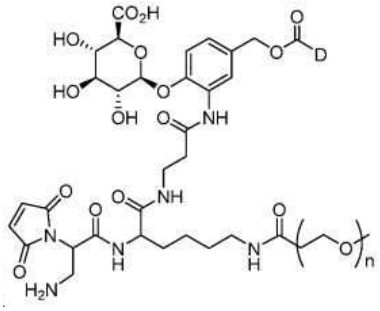
식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 v의 화합물:

[0656]  (v),

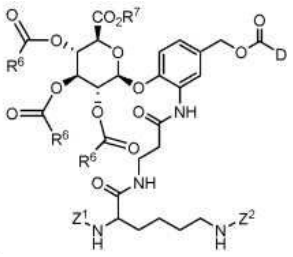
[0657] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 L^2는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 여기서 상기 식 v 접촉은 식 I 약물 링커 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0658] 7. 구체예 6의 방법 여기서 각각의 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬렌이고 L^2는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다.

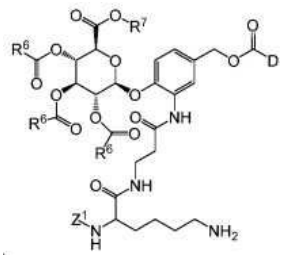
[0659] 8.식 II의 약물 링커 화합물:

[0660]  (II),

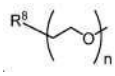
[0661] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 다음 단계를 포함하는 방법: (a) 식 IIA의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 식 IIA 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0662]  (IIA),

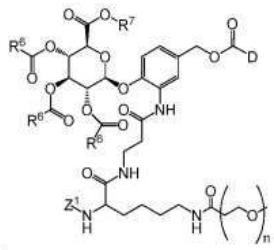
[0663] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호 기, 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 식 IIB의 약물 링커 중간체 화합물:

[0664]  (IIB),

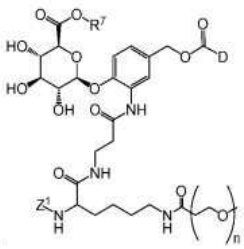
[0665] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (b) 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것:

[0666]  (iv),

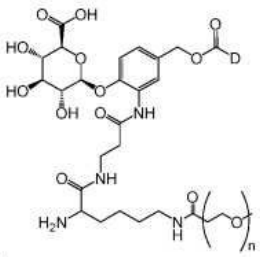
[0667] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 아래첨자 n는 이전에 정의된 바와 같음, 또는 (b') 식 IIB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 및 아래첨자 n는 이전에 정의된 바와 같고; 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 IIC의 약물 링커 중간체 화합물:

[0668]  (IIC),

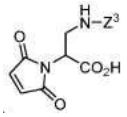
[0669] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (c) 식 IIC 약물 링커 중간체 화합물을 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 IID의 약물 링커 중간체 화합물:

[0670]  (IID),

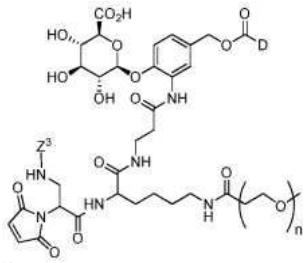
[0671] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (d) 식 IID 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 아민 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IIE의 약물 링커 중간체 화합물:

[0672]  (IIE),

[0673] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (e) 식 IIE 약물 링커 중간체 화합물을 식 v의 화합물과:

[0674]  (v),

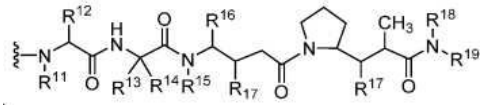
[0675] 여기서 Z^3는 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시켜 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물:

[0676]  (IIF),

[0677] 또는 그의 염을 형성시키는 것, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 (d) 식 IIF의 약물 링커 중간체 화합물을 제 3의 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 3의 탈보호 시약 접촉은 Z^3 아미노 보호 기를 제거하여 이에 의해 식 II 약물 링커 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

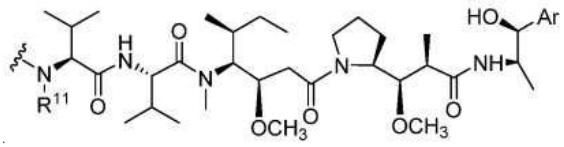
[0678] 9. 구체예 8의 방법, 여기서 Z^3는 산-반응성, 특히 -C(=O)O-t-Bu인 제 3의 아미노 보호 기이다.

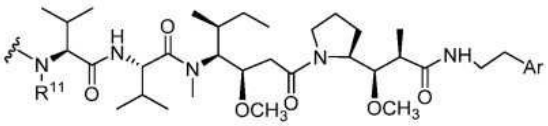
[0679] 10.구체예 1-9 중 어느 하나의 방법, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)은 다음의 구조를 가지고:

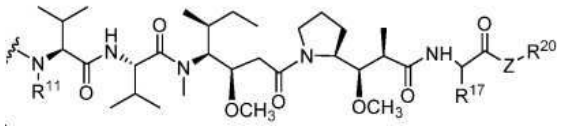
[0680]  (D),

[0681] 여기서 물결선은 식 II 약물 링커 화합물의 나머지에 대한 D의 공유 결합을 나타내고; R^{11}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{13}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{14}는 H 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 함께 카보시클릭 링을 형성하고 식 $-(CR^aR^b)_n-$를 가지고 여기서 R^a 및 R^b는 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카보사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, n는 2, 3, 4, 5 및 6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{15}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{16}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 각각의 R^{17}는 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 및 O-(C_1-C_8 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^{18}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{19}는 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 헤테로사이클), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$, 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 카보사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; Z는 -O-, 또는 -NH-; 그리고 R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0682] 11.구체예 10의 방법, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}의 구조를 가지고:

[0683]  (D_{E-1}),

[0684]  (D_{E-2}),

[0685] 또는  (D_{F-1}),

[0686] 여기서 Ar는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴이다.

[0687] 12.구체예 11의 방법, 여기서 D는 식 D_{E-1}의 구조를 가진다.

[0688] 13.구체예 11의 방법, 여기서 D는 식 D_{E-2}의 구조를 가진다.

[0689] 14.구체예 11의 방법, 여기서 D는 식 D_{F-1}의 구조를 가진다.

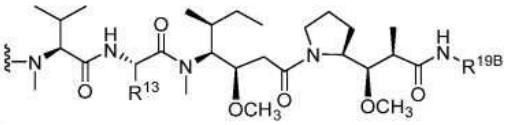
[0690] 15.구체예 12 또는 13의 방법, 여기서 Ar는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜이다.

[0691] 16.구체예 14의 방법, 여기서 -Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이다.

[0692] 17.구체예 14의 방법, 여기서 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

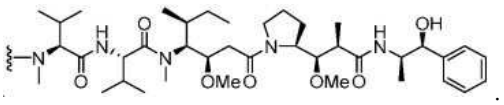
[0693] 18. 구체예 10-17 중 어느 하나의 방법, 여기서 R^{11}는 메틸이다.

[0694] 19.구체예 10의 방법, 여기서 D는 식 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

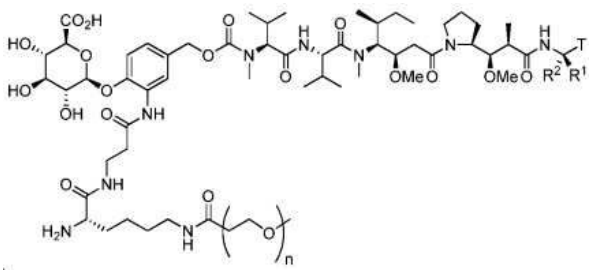
[0695]  ($D_{F/E-3}$),

[0696] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이다.

[0697] 20.구체예 10의 방법, 여기서 D은 다음의 구조를 가진다:

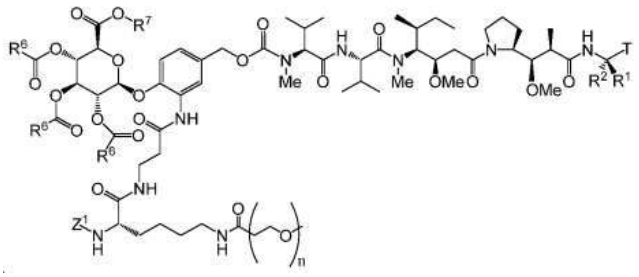
[0698] .

[0699] 21. 다음의 구조:

[0700]  (8),

[0701] 또는 그의 염을 가지는 식 8의 약물 링커 중간체를 제조하기 위한 방법, 여기서 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위

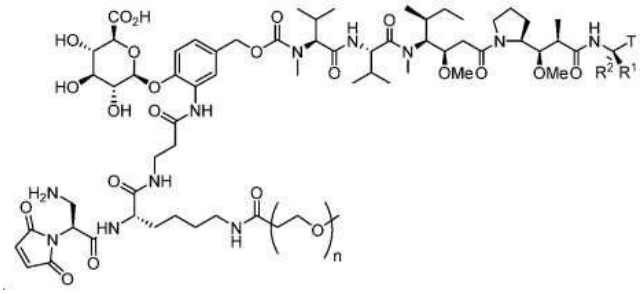
이고; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬; 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 다음 단계를 포함하는 방법: (c) 식 6의 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 6 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[0702] 

(6),

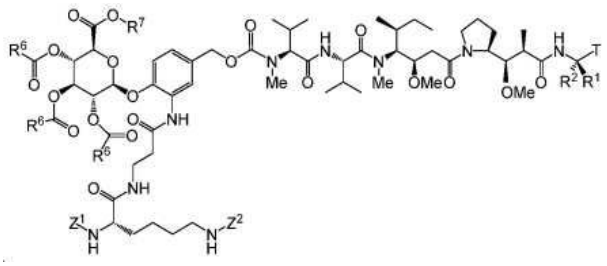
[0703] 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 제 1 탈보호제는 염기의 수성 용액이고, 여기서 단계 (c) 및 (d)는 식 8 약물 링커 중간체 화합물을 제공한다.

[0704] 22. 다음의 구조를 가지는 식 10의 약물 링커 화합물:

[0705] 

(10),

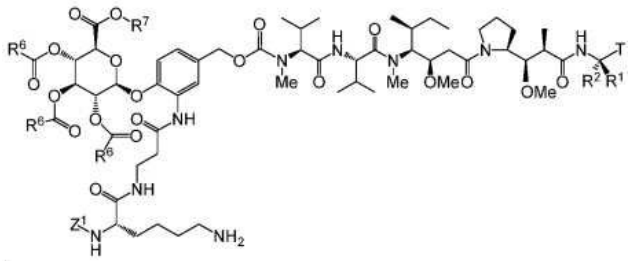
[0706] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬; 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 다음 단계를 포함하는 방법: (a) 식 4의 약물 링커 중간체 화합물을 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 4 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조

[0707] 

(4),

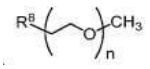
[0708] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기

를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같고 바와 같고, 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 **5**의 약물 링커 중간체 화합물:



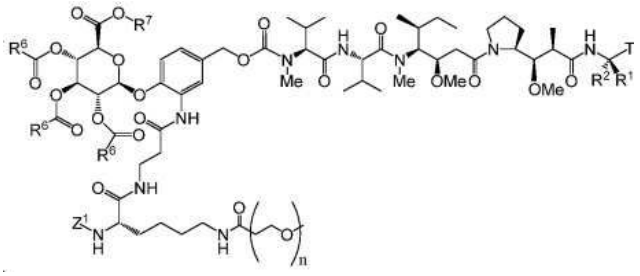
[0709] (**5**),

[0710] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (b) 식 **5** 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 **iv**의 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것:



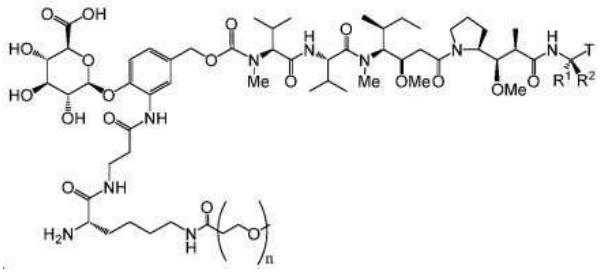
[0711] (**iv**),

[0712] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르; 그리고 아래첨자 n는 이전에 정의된 바와 같음, 또는 (b') 식 **IB** 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 **iv** 화합물과 접촉시키는 것 여기서 R^8은 -COOH 및 아래첨자 n는 이전에 정의된 바와 같음, 여기서 상기 단계 (b) 또는 (b')의 접촉은 식 **6**의 약물 링커 중간체 화합물:



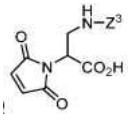
[0713] (**6**),

[0714] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (c) 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것; (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 제 1 탈보호제는 염기의 수성 용액이고, 여기서 단계 (b) 및 (c)는 식 **8**의 약물 링커 중간체 화합물을 제공하고, 여기서 식 **8** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:



[0715] (**8**),

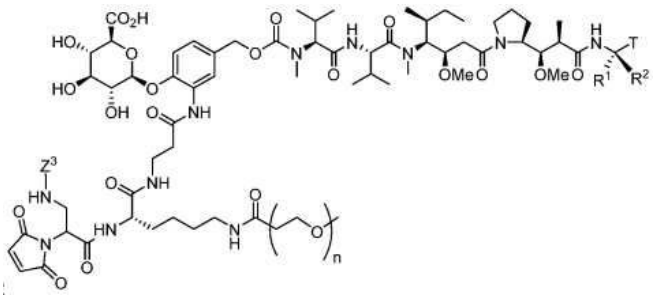
[0716] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; (e) 식 **8** 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 **v**의 화합물:



[0717] (v),

[0718] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 Z^3는 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 여기

서 상기 식 v 접촉은 식 9의 약물 링커 중간체 화합물:

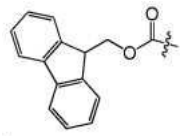
[0719]  (9),

[0720] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 (f) 식 9 약물 링커 중간체 화합물을 제 3의 탈보호제와 접촉시키는 것 여기서 상기 제 3의 탈보호제 접촉은 Z^3 아미노 보호 기를 제거하고 이에 의해 식 10 약물 링커 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0721] 23.구체예 21 또는 22의 방법, 여기서 R^1는 H 또는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$, 여기서 R^4는 H 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴이다.

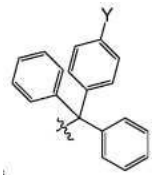
[0722] 24.구체예 21 또는 22의 방법, 여기서 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)Ph이다.

[0723] 25. 구체예 1-24 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^1는 다음 식을 가지고:

[0724] ,

[0725] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

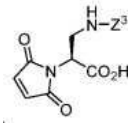
[0726] 26. 구체예 6-25 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^2는 다음 식을 가지고

[0727] ,

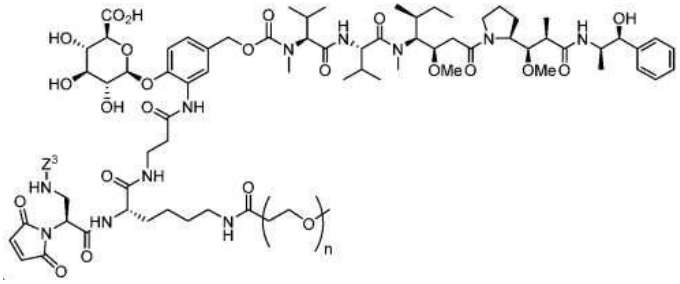
[0728] 여기서 Y는 H 또는 OMe; 그리고 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0729] 27.구체예 26의 방법, 여기서 Y은 -OMe이다.

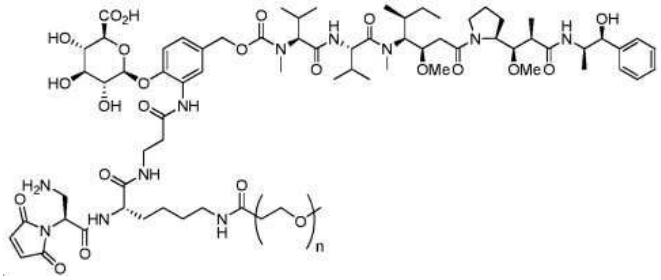
[0730] 28.구체예 22의 방법, 여기서 식 v 화합물은 다음의 구조:

[0731]  (v),

[0732] 또는 그의 염을 가지고: 식 9 약물 링커 중간체는 다음의 구조:

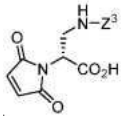
[0733]  ,

[0734] 또는 그의 염을 가지고; 그리고 식 10 약물 링커 화합물은 다음의 구조:

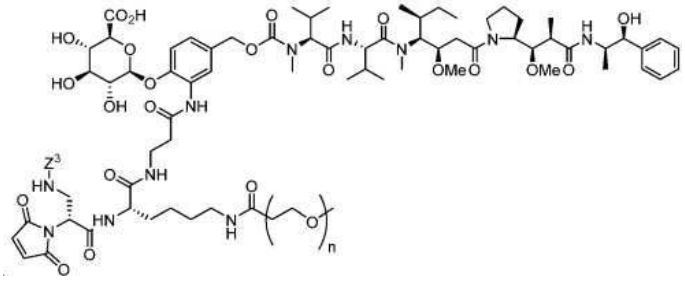
[0735]  ,

[0736] 또는 그의 염을 가진다.

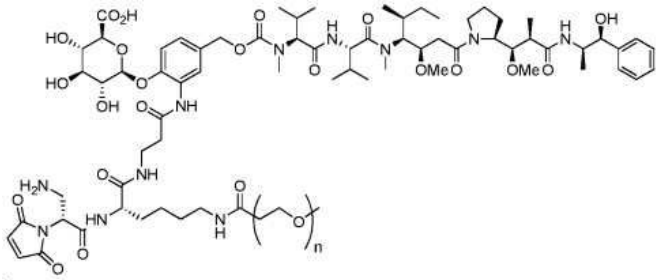
[0737] 29.구체예 22의 방법, 여기서 식 v 화합물은 다음의 구조:

[0738]  ,

[0739] 또는 그의 염을 가지고; 식 9 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[0740]  ;

[0741] 그리고 식 10의 약물 링커 화합물은 다음의 구조:

[0742]  ,

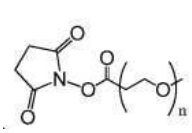
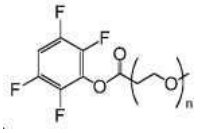
[0743] 또는 그의 염을 가진다.

[0744] 30. 구체예 22-29 중 어느 하나의 방법 여기서 Z^3는 -C(=O)O-t-Bu이다.

[0745] 31. 구체예 1-30 중 어느 하나의 방법, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이다.

[0746] 32.구체예 31의 방법, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 메틸 또는 에틸, 특히 둘 다 메틸이다.

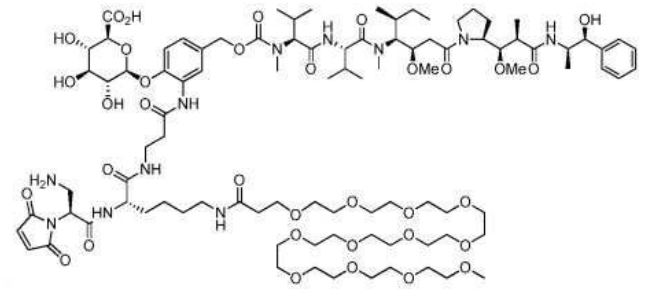
[0747] 33. 구체예 6-32 중 어느 하나의 방법, 여기서 식 iv 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[0748]  또는 .

[0749] 34. 구체예 1-33 중 어느 하나의 방법, 여기서 아래첨자 n는 8 내지 16의 범위이다.

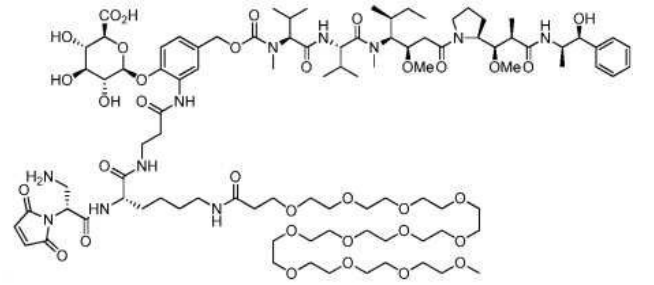
[0750] 35.구체예 34의 방법, 여기서 아래첨자 n은 12이다.

[0751] 36.구체예 26의 방법, 여기서 식 10 화합물은 다음의 구조:

[0752] ,

[0753] 또는 그의 염이다.

[0754] 37.구체예 27의 방법, 여기서 식 10 화합물은 다음의 구조:

[0755] ,

[0756] 또는 그의 염을 가진다.

[0757] 38. 구체예 6-35 중 어느 하나의 방법, 여기서 식 v 화합물의 Z^3는 BOC (-C(=O)-O-t-Bu)이다.

[0758] 39. 구체예 6-38 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^2 또는 Z^3의 제거를 위한 제 2 또는 제 3의 탈보호제는 0-3의 pKa 범위를 가지는 수성-산 함유 용액이다.

[0759] 40.구체예 39의 방법, 여기서 수성-산 함유 용액의 산은 트리플루오로아세트산 또는 트리클로로아세트산이다.

[0760] 41. 구체예 1-40 중 어느 하나의 방법, 여기서 그리냐르 시약은 R^gMgX의 식을 가지고 알콕시 마그네슘 할라이드는 R^gOMgX의 식을 가지고, 여기서 R^g는 C_1-C_5 알킬 또는 페닐 그리고 X는 I, Br, 또는 Cl이다.

[0761] 42.구체예 41의 방법, 여기서 그리냐르 시약은 MeMgI 또는 MeMgCl이다.

[0762] 43.구체예 41의 방법, 여기서 알콕시 마그네슘 할라이드는 MeOMgI 또는 MeOMgCl이다.

[0763] 44. 구체예 1-43 중 어느 하나의 방법, 여기서 알콜-함유 용매는 C_1-C_4 알콜을 포함한다.

[0764] 45.구체예 44의 방법, 여기서 알콜-함유 용매는 THF을 추가로 포함한다.

[0765] 46.구체예 45의 방법, 여기서 용매는 메탄올 및 THF의 1:1 (v/v) 혼합물이다.

[0766] 47. 구체예 1-39 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^1의 제거를 위한 제 1 탈보호제는 수성-LiOH 함유 용액이다.

[0767] 48. 구체예 6-47 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉 및 Z^1를 제거하는 상기 제 1 탈보호제 접촉은 한 용기 내에서 수행된다.

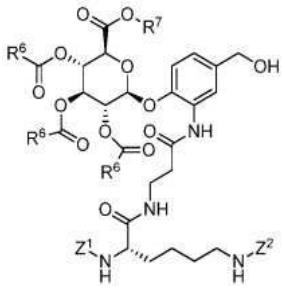
[0768] 49. 구체예 6-44 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 식 iv 접촉을 위한 활성화제는 다음의 용액이다: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC○HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물.

[0769] 50.구체예 49의 방법, 여기서 상기 식 iv 접촉을 위한 활성화제는 EDC○HCl, EEDQ 또는 COMU의 용액이다.

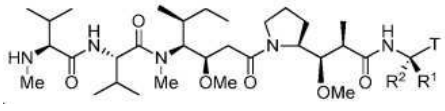
[0770] 51.구체예 50의 방법, 여기서 상기 식 iv 접촉을 위한 활성화제는 COMU의 용액이다.

[0771] 52.구체예 22의 방법, 여기서 식 4의 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다:

[0772] 다음의 구조를 가지는 식 3의 화합물:

[0773]  (3),

[0774] 또는 그의 염을, 적합한 용매 내에서 다음의 구조를 가지는 식 iii의 오리스타틴 화합물과:

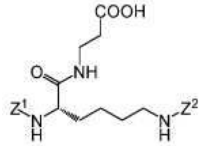
[0775]  (iii),

[0776] 카바메이트 커플링제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 상기 식 3 접촉은 식 4 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0777] 54. 구체예 53의 방법, 여기서 카바메이트 커플링제는 다음의 용액이다: 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (디포스겐) 및 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (트리포스겐), 1,1'-카보닐디이미다졸 (CDI), 또는 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT).

[0778] 55.구체예 54의 방법, 여기서 카바메이트 커플링제는 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT)의 용액이다.

[0779] 56. 구체예 52-55 중 어느 하나의 방법, 여기서 식 3 화합물은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 식 1의 Parallel Connector 단위 전구체 (L_P') 또는 그의 염 그리고 식 2의 화합물을 적합한 용매 내에서 제 3의 커플링 시약의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 식 1 L_P' 화합물은 다음의 구조:

[0780]  (1),

[0781] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 식 2 화합물은 다음의 구조를 가지고:



[0782] (2),

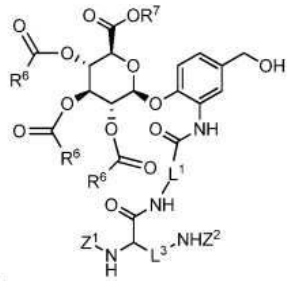
[0783] 여기서 상기 접촉은 식 3 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[0784] 57.구체예 51의 방법, 여기서 펩티드 커플링제는 다음의 용액이다: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC○HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물.

[0785] 58.구체예 56의 방법, 여기서 펩티드 커플링 시약은 EDC○HCl, EEDQ 또는 COMU의 용액이다.

[0786] 59.구체예 58의 방법, 여기서 펩티드 커플링 시약은 COMU의 용액이다.

[0787] 60.다음의 구조를 가지는 식 3의 화합물:



[0788] (3),

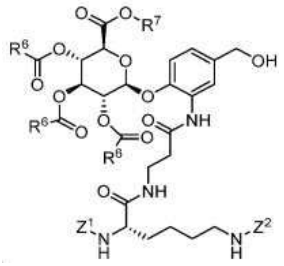
[0789] 또는 그의 염, 여기서 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기이다.

[0790] 61. 구체예 60의 화합물, 여기서 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬렌이다.

[0791] 62. 구체예 60 또는 61의 화합물, 여기서 각각의 R^6는 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다.

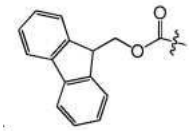
[0792] 63. 구체예 60, 61 또는 62의 화합물, 여기서 R^7는 메틸 또는 에틸이다.

[0793] 64. 구체예 60의 화합물, 여기서 식 3 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[0794] .

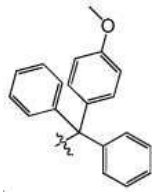
[0795] 65. 구체예 60-64 중 어느 하나의 화합물, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 메틸이다.

[0796] 66.구체예 60-65 중 어느 하나의 화합물 여기서 Z^1은 다음의 구조를 가지고:

[0797] ,

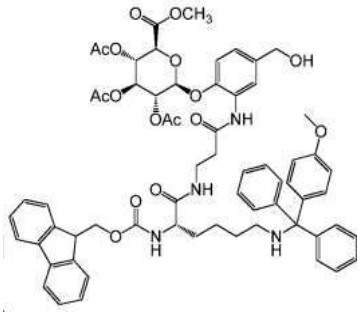
[0798] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0799] 67.구체예 60-66 중 어느 하나의 화합물, 여기서 Z^2은 다음의 구조를 가지고:

[0800] ,

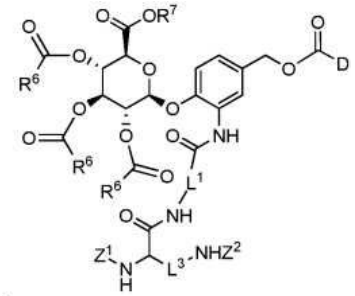
[0801] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0802] 68.구체예 60의 화합물, 여기서 식 3 화합물은 다음의 구조:

[0803] ,

[0804] 또는 그의 염을 가진다.

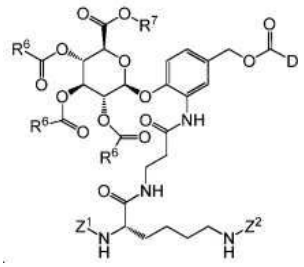
[0805] 69.다음의 식 4의 구조:

[0806]  (4),

[0807] 또는 그의 염을 가지는 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치

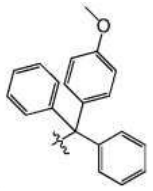
환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기이다.

[0808] 70.청구항 69의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 4 화합물은 다음의 구조:

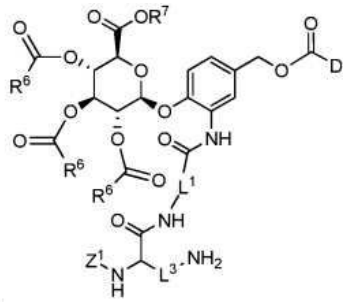
[0809]  ,

[0810] 또는 그의 염을 가진다.

[0811] 71. 구체예 69 또는 70의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 Z^2은 다음의 구조를 가진다:

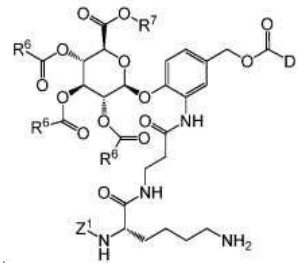
[0812]  .

[0813] 72. 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 식 5의 구조:

[0814]  (5),

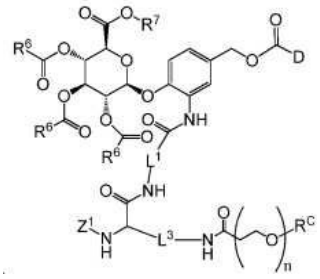
[0815] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기이다.

[0816] 73.구체예 68의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 5 화합물은 다음의 구조:

[0817]  ,

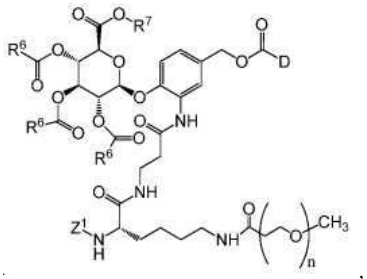
[0818] 또는 그의 염을 가진다.

[0819] 74. 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 식 6의 구조 :

[0820]  (6),

[0821] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 1 내지 24의 범위이다.

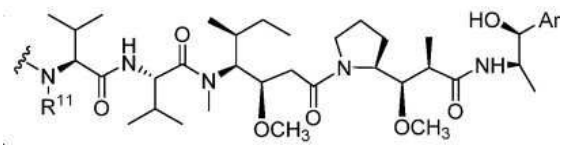
[0822] 75.제 74 항의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 6 화합물은 다음의 구조:

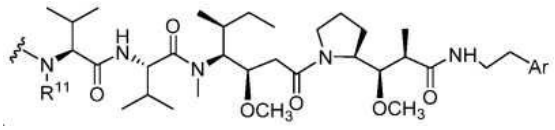
[0823]  ,

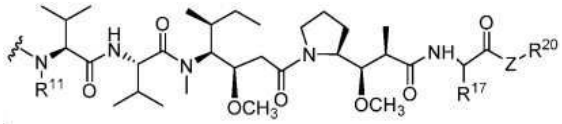
[0824] 또는 그의 염을 가진다.

[0825] 76. 구체예 74 또는 75 의 화합물, 여기서 아래첨자 n은 8 또는 12이다.

[0826] 77. 구체예 69-76 중 어느 하나의 화합물, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}의 구조를 가지고:

[0827]  (D_{E-1}),

[0828]  (D_{E-2}),

[0829] 또는  (D_{F-1}).

[0830] 여기서 Ar는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴이다.

[0831] 78.구체예 77의 화합물, 여기서 D는 식 D_{E-1}의 구조를 가진다.

[0832] 79.구체예 77의 화합물, 여기서 D는 식 D_{E-2}의 구조를 가진다.

[0833] 80.구체예 77의 화합물, 여기서 D는 식 D_{F-1}의 구조를 가진다.

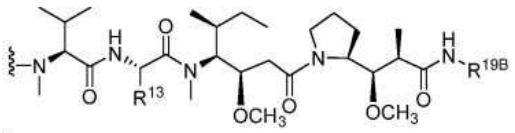
[0834] 81.구체예 78 또는 79의 화합물, 여기서 Ar는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜이다.

[0835] 82.구체예 80의 화합물, 여기서 -Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이다.

[0836] 83.구체예 80의 화합물, 여기서 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

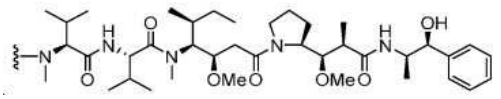
[0837] 84.구체예 77-83 중 어느 하나의 화합물, 여기서 R^{11}는 메틸이다.

[0838] 85.구체예 69-77 중 어느 하나의 화합물, 여기서 D는 식 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

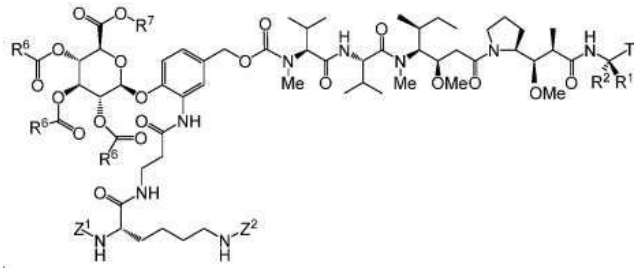
[0839]  ($D_{F/E-3}$).

[0840] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이다.

[0841] 86.구체예 69-77 중 어느 하나의 화합물, 여기서 D은 다음의 구조를 가진다:

[0842] .

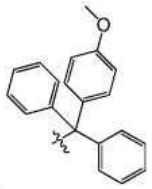
[0843] 87.구체예 69의 화합물, 여기서 식 4 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[0844] ,

[0845] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또

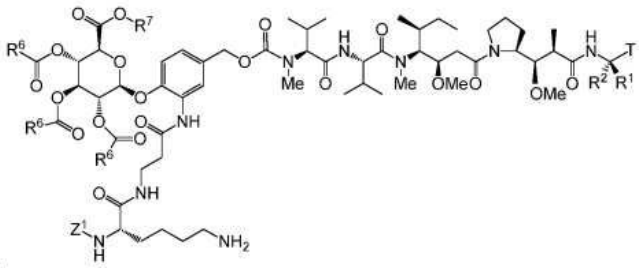
는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 -CH(OR^4)-R^5 및 -C(=O)-OR^4로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[0846] 88.구체예 87의 약물 링커 중간체 화합물 여기서 Z^2은 다음의 구조를 가지고:

[0847] ,

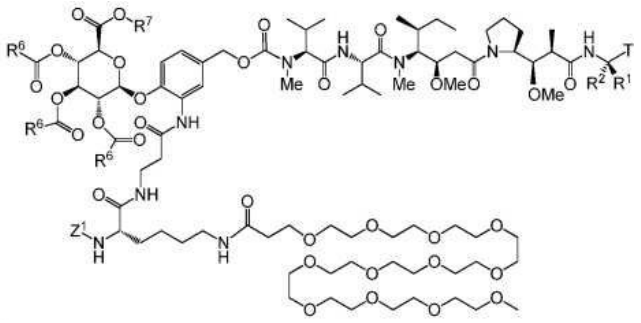
[0848] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0849] 89. 구체예 72의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 5 화합물은 다음의 구조

[0850] ,

[0851] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 -CH_2-R^3; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 -CH(OR^4)-R^5 및 -C(=O)-OR^4로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[0852] 90.구체예 74의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 6 화합물은 다음의 구조:

[0853] ,

[0854] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 -CH_2-R^3; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 -CH(OR^4)-R^5 및 -C(=O)-OR^4로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[0855] 91.구체예 69-90 중 어느 하나의 약물 링커 중간체 화합물 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_4 알킬이다.

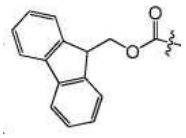
[0856] 92.구체예 91의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 메틸 또는 각각의 R^6 및 R^7는 에틸이다.

[0857] 93.구체예 89-92 중 어느 하나의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 R^1은 수소 또는 메틸; R^2은 수소; 그리고 T는

-CH(OR^4)-R^5; 여기서 R^{4}은 수소 또는 메틸 그리고 R^{5}는 C_6-C_{10} 아릴이다.

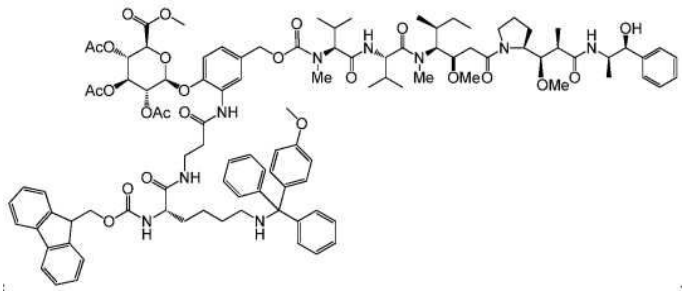
[0858] 94.구체예 93의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 R^{1}는 메틸, R^{2}는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph이다.

[0859] 95.구체예 69-94 중 어느 하나의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 Z^{1}은 다음의 구조를 가지고:

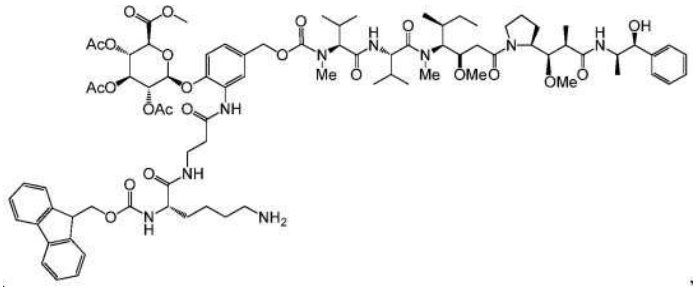
[0860]  ,

[0861] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0862] 96.구체예 69의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 4 화합물은 다음의 구조를 가진다:

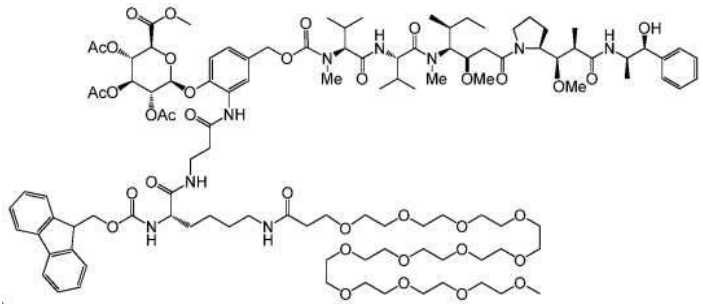
[0863]  .

[0864] 97.구체예 72의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 5 화합물은 다음의 구조:

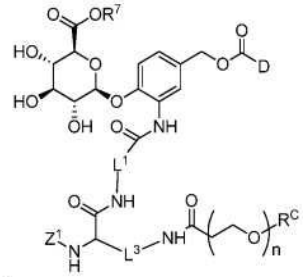
[0865]  ,

[0866] 또는 그의 염을 가진다.

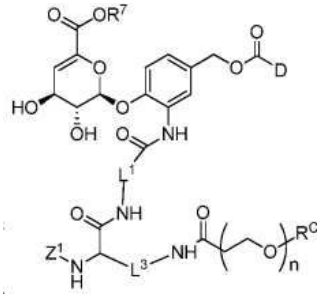
[0867] 98.구체예 74의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 6 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[0868]  .

[0869] 99. 다음의 구조를 가지는 식 7의 약물 링커 중간체:

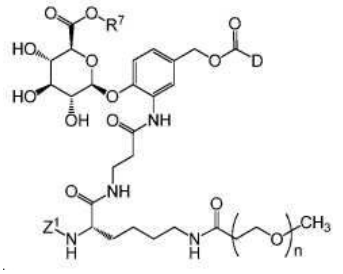
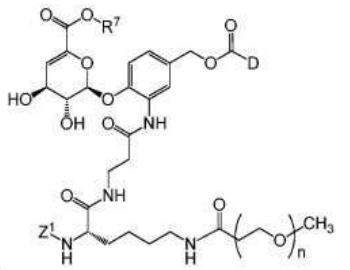
[0870]  (7),

[0871] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1는 적합한 아미노 보호 기; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.%,의 다음의 구조를 가지는 식 **7A** 화합물:

[0872]  (7A),

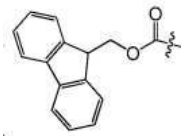
[0873] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0874] **100**.구체예 **99**의 조성물, 여기서 식 **7** 그리고 식 **7A** 화합물은 다음의 구조:

[0875]  및 ,

[0876] 또는 그의 염을 가진다.

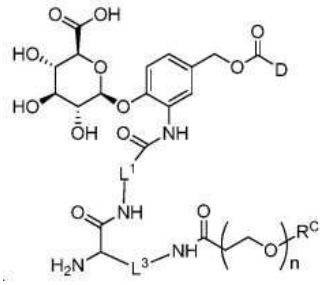
[0877] **101**.구체예 **99** 또는 **100**의 조성물, 여기서 Z^1은 다음의 구조를 가지고:

[0878] ,

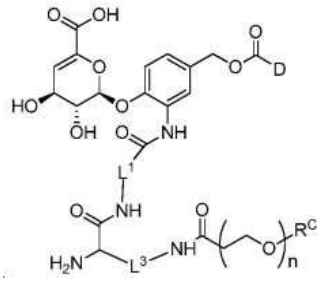
[0879] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0880] **102**.구체예 **99**, **100** 또는 **101**의 조성물, 여기서 R^7는 메틸이다.

[0881] **103**. 다음의 구조를 가지는 식 **8**의 약물 링커 중간체:

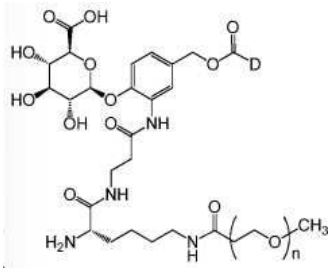
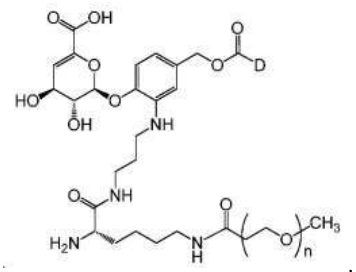
[0882]  (8),

[0883] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.% 다음의 구조를 가지는 식 8A의 화합물:

[0884]  (8A),

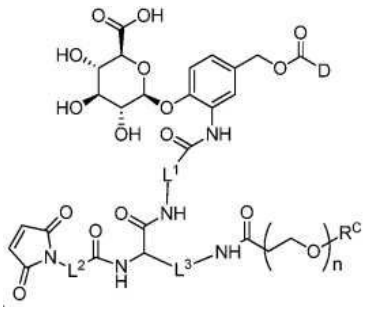
[0885] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0886] 104.구체예 103의 조성물, 여기서 식 8 그리고 식 8A 화합물은 다음의 구조:

[0887]  및 ,

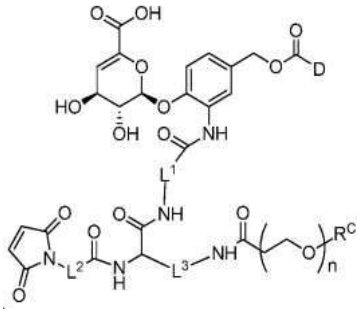
[0888] 또는 그의 염을 가진다.

[0889] 105. 다음의 구조를 가지는 식 9의 약물 링커 중간체:

[0890]  (9),

[0891] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으

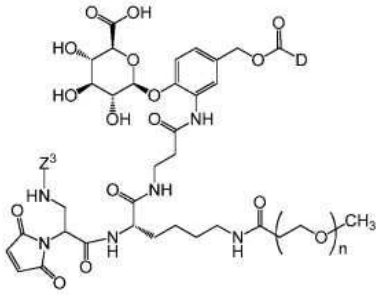
로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 5 wt.% 다음의 구조를 가지는 식 **9A**의 화합물:



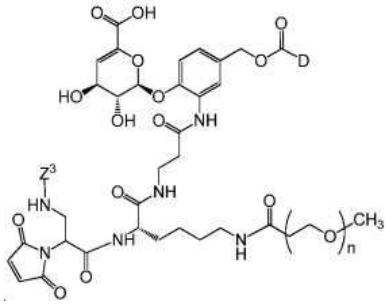
[0892] (**9A**),

[0893] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0894] **106**.구체예 **105**의 조성물, 여기서 식 **9** 그리고 식 **9A** 화합물은 다음의 구조:



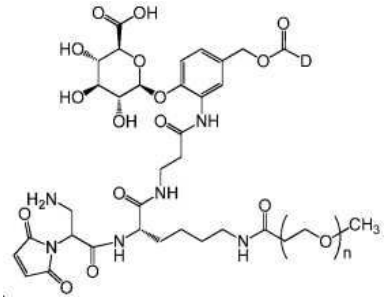
[0895] 및



,

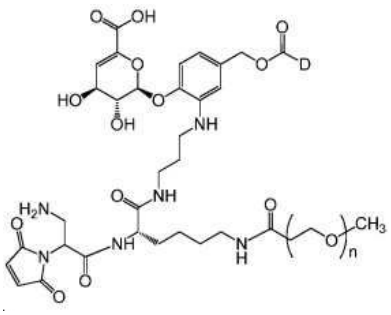
[0896] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 특히 식 -C(=O)O-R^8의 카바메이트이고, 여기서 R^8는 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다.

[0897] **107**. 다음의 구조를 가지는 식 **10**의 약물 링커 화합물:



[0898] (**10**),

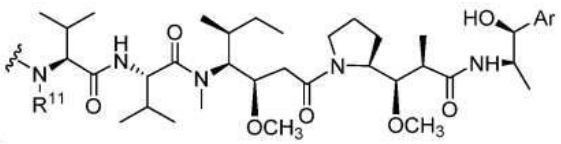
[0899] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.% 다음의 구조를 가지는 식 **10A**의 화합물:

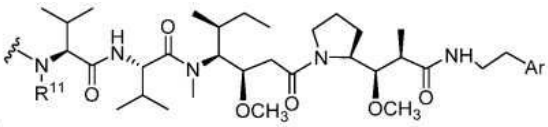


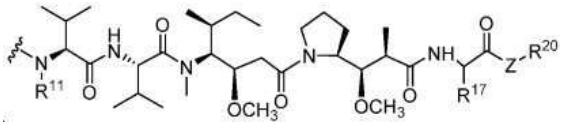
[0900] (**10A**),

[0901] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[0902] 108.구체예 99-107 중 어느 하나의 조성물, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}의 구조를 가지고:

[0903]  (D_{E-1}),

[0904]  (D_{E-2}),

[0905] 또는  (D_{F-1}),

[0906] 여기서 Ar는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0907] 110.구체예 109의 조성물, 여기서 D는 식 D_{E-1}의 구조를 가진다.

[0908] 111.구체예 109의 조성물, 여기서 D는 식 D_{E-2}의 구조를 가진다.

[0909] 112.구체예 109의 조성물, 여기서 D는 식 D_{F-1}의 구조를 가진다.

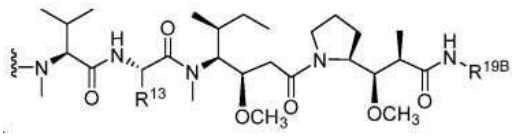
[0910] 113.구체예 110 또는 111의 조성물, 여기서 Ar는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜이다.

[0911] 114.구체예 112의 조성물, 여기서 -Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이다.

[0912] 115. 구체예 112의 조성물, 여기서 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

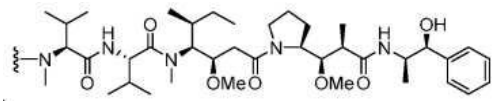
[0913] 116. 구체예 108-116 중 어느 하나의 조성물, 여기서 R^{11}는 메틸이다.

[0914] 117. 구체예 99-107 중 어느 하나의 조성물, 여기서 D는 식 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

[0915]  ($D_{F/E-3}$),

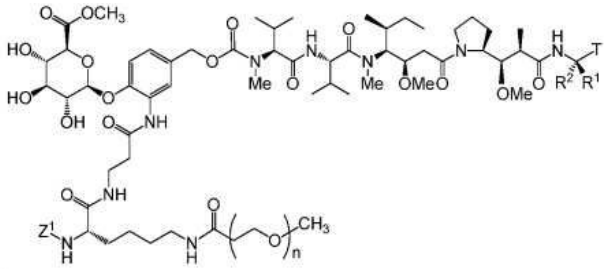
[0916] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph; 그리고 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0917] 118. 구체예 99-107 중 어느 하나의 조성물, 여기서 D은 다음의 구조를 가지고:

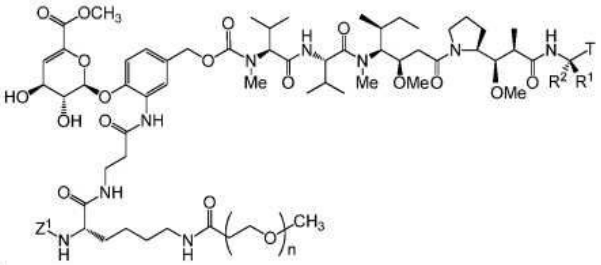
[0918] ,

[0919] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0920] 119.구체예 99의 조성물, 여기서 식 7 그리고 식 7A 화합물은 다음의 구조:

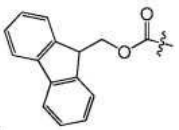


[0921] 및



[0922] ,

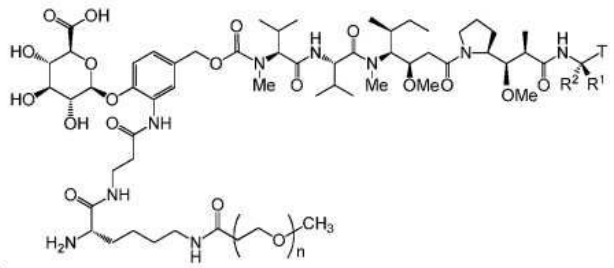
[0923] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴; 그리고 Z^1은 다음의 구조를 가지고:



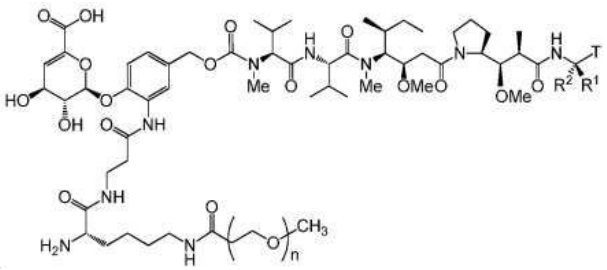
[0924] ,

[0925] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0926] 120.구체예 103의 조성물, 여기서 식 8 그리고 식 8A 화합물은 다음의 구조:



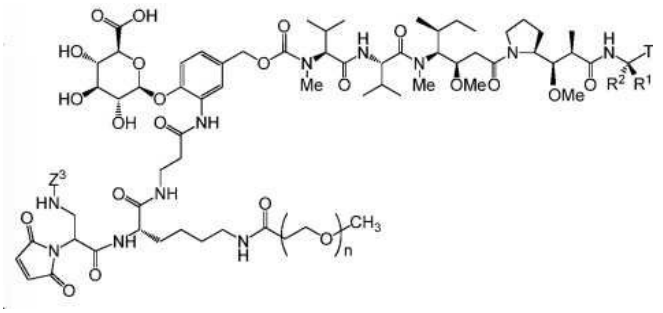
[0927] 및



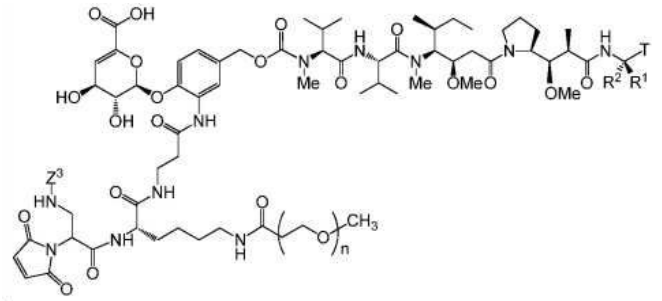
[0928] ,

[0929] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[0930] 121.구체예 105의 조성물, 여기서 식 9 그리고 식 9A 화합물은 다음의 구조:



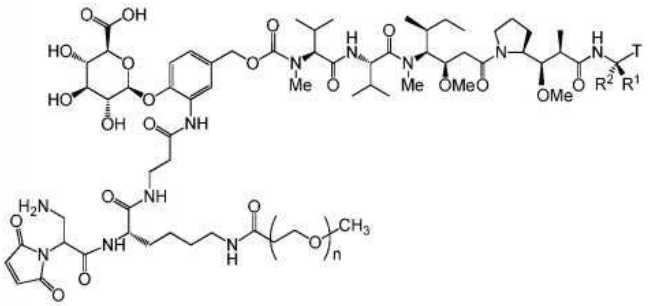
[0931] 및



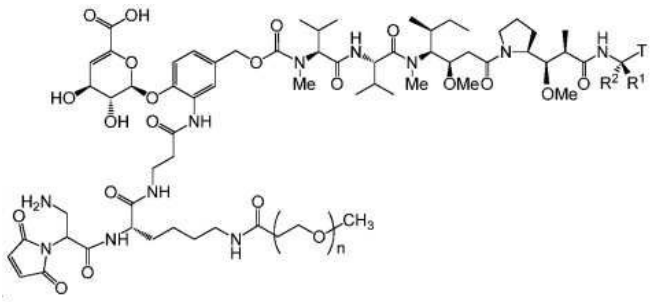
[0932] ,

[0933] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 Z^3는 -C(=O)O-t-Bu; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[0934] 122. 구체예 107의 조성물, 여기서 식 10 그리고 식 10A 화합물은 다음의 구조:



[0935] 및



[0936] ,

[0937] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

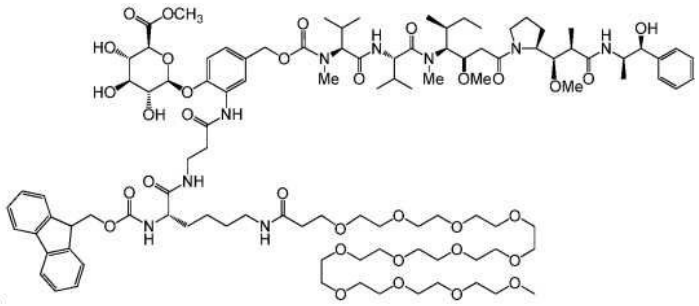
[0938] 123. 구체예 120, 121 또는 122의 조성물, 여기서 R^1은 수소 또는 메틸; R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여

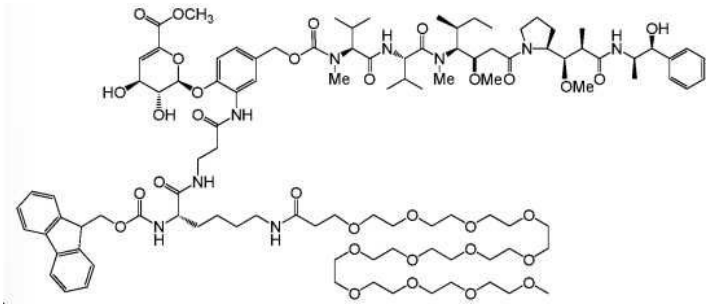
기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴이다.

[0939] 124. 구체예 123의 조성물, 여기서 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph이다.

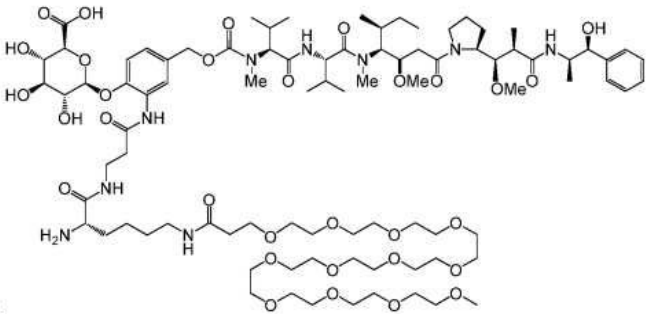
[0940] 125. 구체예 99-124 중 어느 하나의 조성물, 여기서 아래첨자 n은 8 또는 12이다.

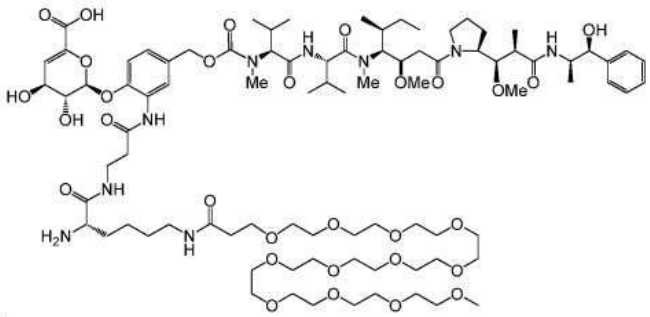
[0941] 126.구체예 99의 조성물, 여기서 식 7 그리고 식 7A 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[0942]  및

[0943] .

[0944] 127.구체예 103의 조성물, 여기서 식 8 그리고 식 8A 화합물은 다음의 구조:

[0945]  및

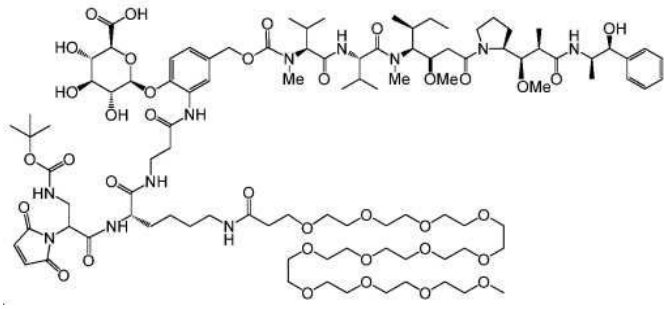
[0946] ,

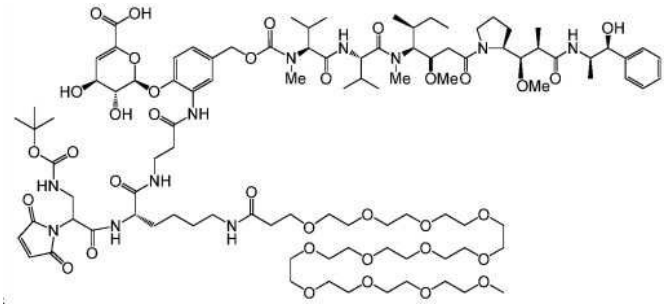
[0947] 또는 그의 염을 가진다.

[0948] 128.구체예 119의 조성물, 여기서 상기 조성물은 최대 약 5 wt.%의 식 8A 화합물로 구성된다.

[0949] 129.구체예 119의 조성물, 여기서 상기 조성물은 약 3 wt.% 내지 약 4 wt.% 사이의 식 8A 화합물로 구성된다.

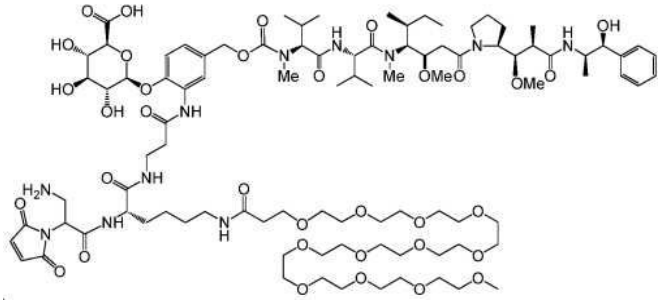
[0950] 130.구체예 105의 조성물, 여기서 식 9 그리고 식 9A 화합물은 다음의 구조:

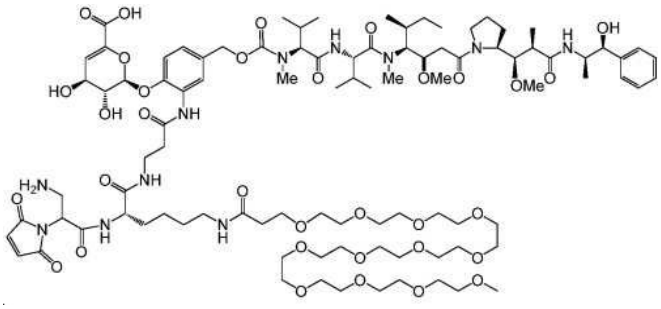
[0951]  및

[0952] ,

[0953] 또는 그의 염을 가진다.

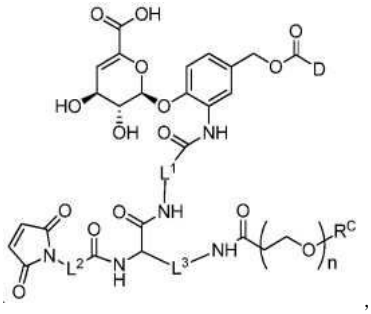
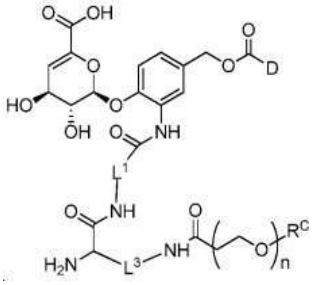
[0954] 131.구체예 107의 조성물, 여기서 식 10 그리고 식 10A 화합물은 다음의 구조

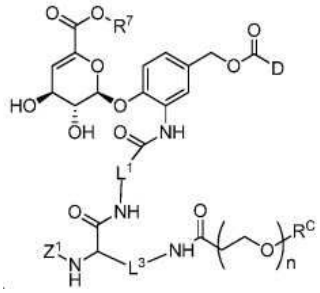
[0955]  및

[0956] ,

[0957] 또는 그의 염을 가진다.

[0958] 132. 화합물, 여기서 화합물은 다음의 구조:

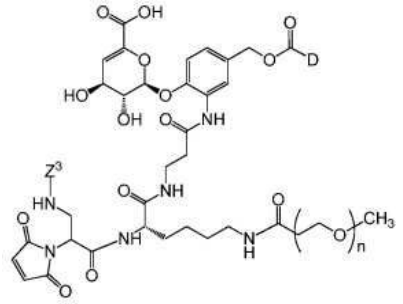
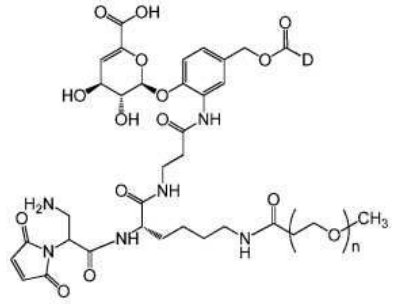
[0959] ,  또는

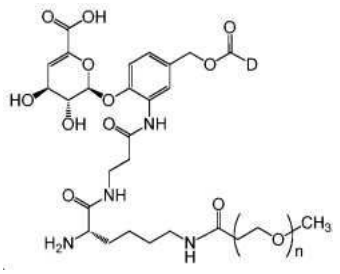
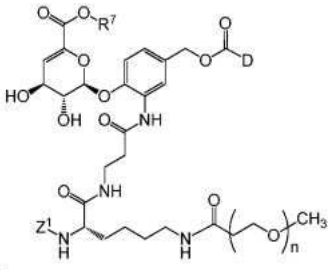
[0960] ,

[0961] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌; R^C는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이다.

[0962] 133.구체예 132의 화합물, 여기서 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그리고 L^2는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬이다.

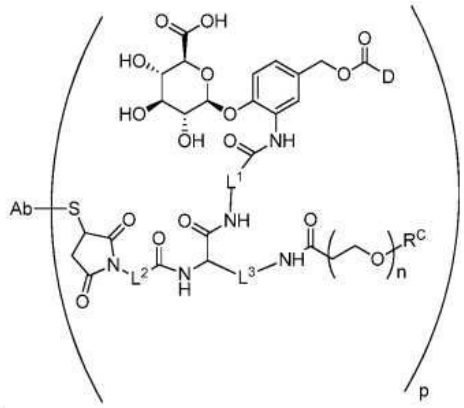
[0963] 134.구체예 133의 화합물, 여기서 화합물은 다음:

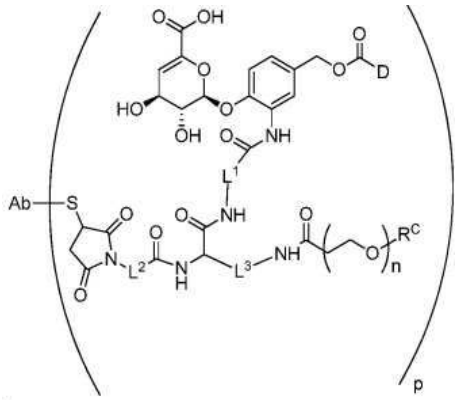
[0964] , ,

[0965] , ,

[0966] 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가지고, 여기서 Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 특히 -C(=O)O-R^8의 구조를 가지는 카바메이트, 여기서 R^8는 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐; 그리고 R_7는 C_1-C_4 알킬, 특히 메틸 또는 에틸이다.

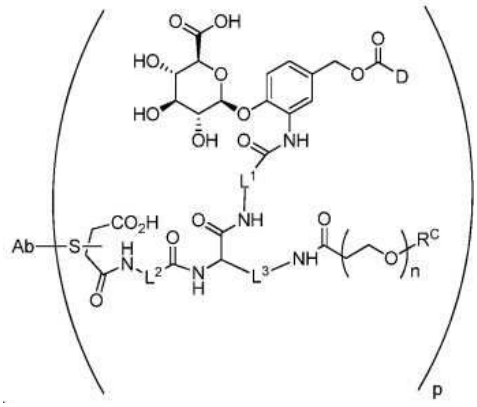
[0967] 135. 다음의 구조를 가지는 식 11 그리고 식 11A에 의해 나타내어진 항체 약물 컨쥬게이트:

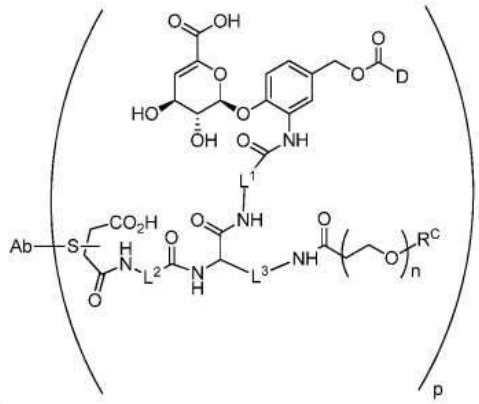
[0968]  (11) 및

[0969]  (11A),

[0970] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 Ab는 항체; S는 항체로부터의 황 원자; D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; 그리고 아래첨자 p는 약 1 내지 약 16의 범위이고, 여기서 상기 조성물은 최대 10 wt.%, 특히 최대 5 wt.%, 식 11A의 항체 약물 컨쥬게이트를 함유한다.

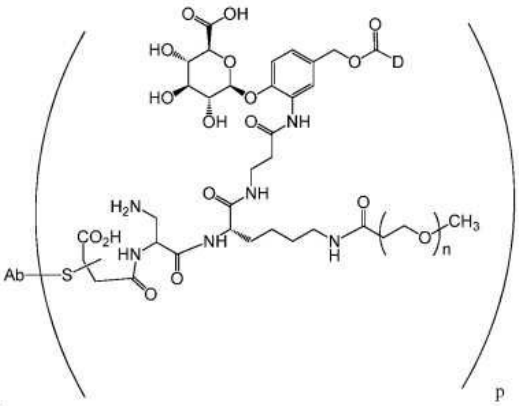
[0971] 136. 다음의 구조를 가지는 식 12 그리고 식 12A에 의해 나타내어진 항체 약물 컨쥬게이트:

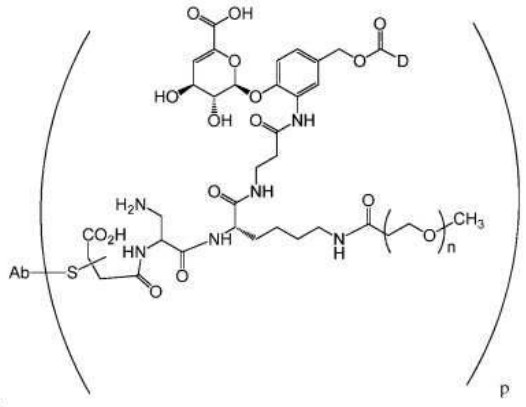
[0972]  (12) 및

[0973]  (12A),

[0974] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 Ab는 항체; S는 항체로부터의 황 원자; Ab-S- 모이어티는 카복시산 관능 기에 대한 탄소 원자 α 또는 β에 부착되고; D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; 그리고 아래첨자 p는 약 1 내지 약 16의 범위이고, 여기서 상기 조성물은 최대 10 wt.% 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트를 함유한다.

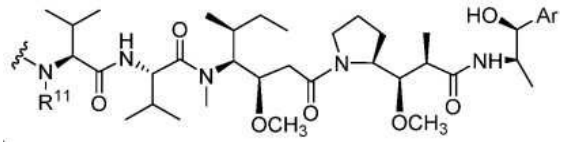
[0975] 137.구체예 136의 조성물, 여기서 식 12 그리고 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트는 다음의 구조:

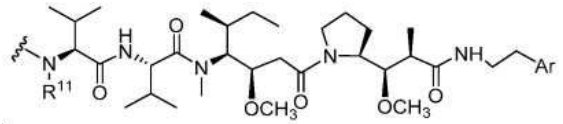
[0976]  및

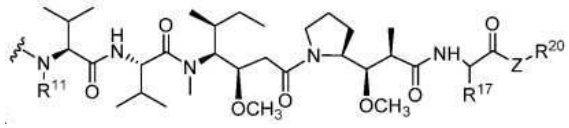
[0977] ,

[0978] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 가진다.

[0979] 138.구체예 132-137 중 어느 하나의 조성물 또는 화합물, 여기서 오리스타틴 약물 단위는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, 또는 D_{F-1}의 구조를 가지고:

[0980]  (D_{E-1}),

[0981]  (D_{E-2}),

[0982] 또는  (D_{F-1}),

[0983] 여기서 Ar는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴 및 물결선은 컨쥬게이트 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타내고; 그리고 물결선은 컨쥬게이트 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

[0984] **139.**구체예 **138**의 조성물 또는 화합물, 여기서 D는 식 D_{E-1}의 구조를 가진다.

[0985] **140.**구체예 **138**의 조성물 또는 화합물, 여기서 D는 식 D_{E-2}의 구조를 가진다.

[0986] **141.**구체예 **138**의 조성물 또는 화합물, 여기서 D는 식 D_{F-1}의 구조를 가진다.

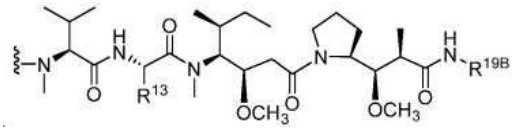
[0987] **142.**구체예 **139** 또는 **140**의 조성물 또는 화합물, 여기서 Ar는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜이다.

[0988] **143.** 구체예 **141**의 조성물 또는 화합물, 여기서 -Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이다.

[0989] **144.**구체예 **141**의 조성물 또는 화합물, 여기서 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

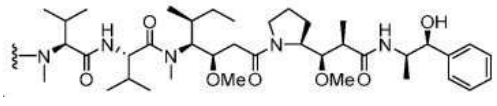
[0990] **145.** 구체예 **138**-**144** 중 어느 하나의 조성물 또는 화합물, 여기서 R^{11}는 메틸이다.

[0991] **146.** 구체예 **132**-**137** 중 어느 하나의 조성물 또는 화합물, 여기서 D는 식 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

[0992]  ($D_{F/E-3}$),

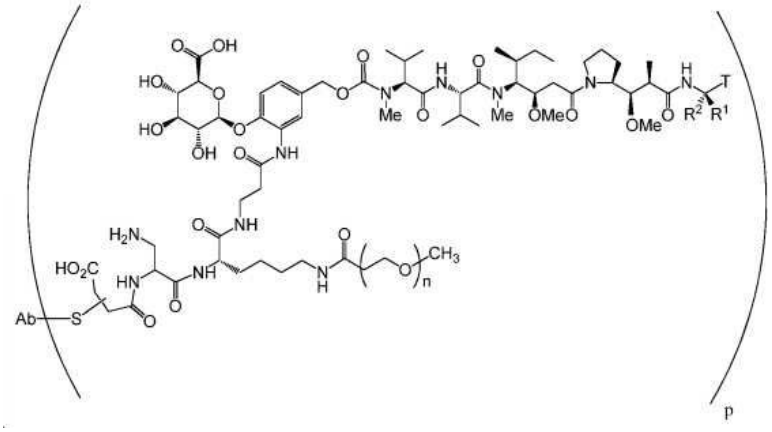
[0993] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-$Ph)$, $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph; 그리고 물결선은 컨쥬게이트 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

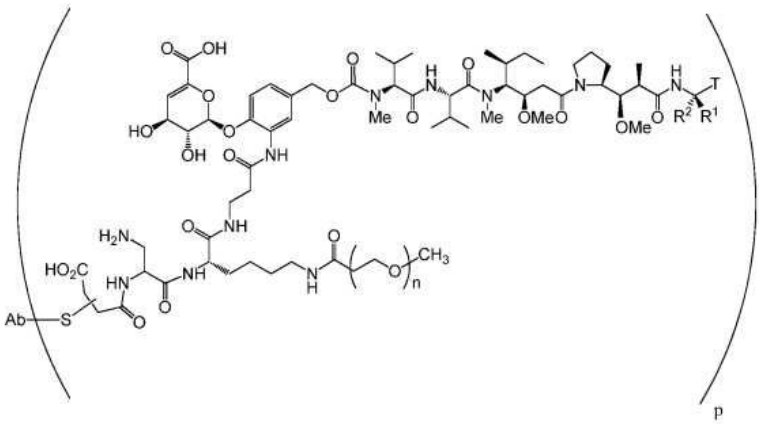
[0994] **147.** 구체예 **132**-**137** 중 어느 하나의 조성물 또는 화합물, 여기서 D은 다음의 구조를 가지고:

[0995] ,

[0996] 여기서 물결선은 컨쥬게이트 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타낸다.

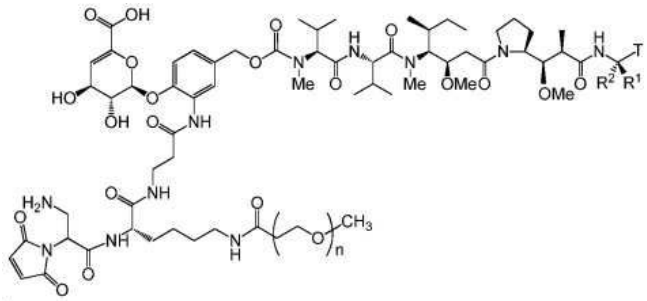
[0997] **148.**구체예 **136**의 조성물, 여기서 식 **12** 그리고 식 **12A**는 다음의 구조:

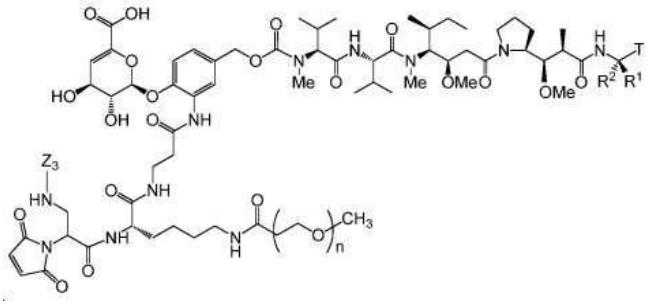
[0998] 

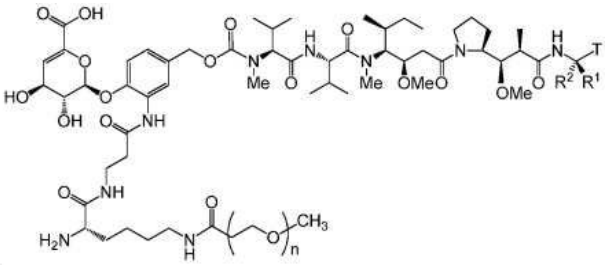
[0999] 

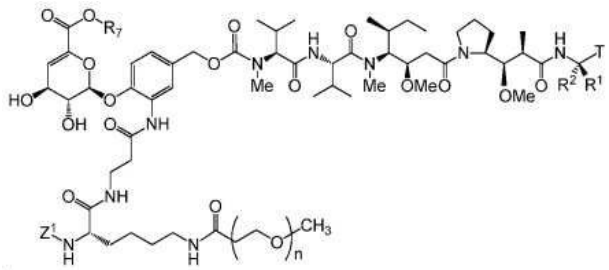
[1000] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 가진다.

[1001] 149. 구체예 132의 화합물, 여기서 화합물은 다음:

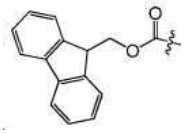
[1002] 

[1003] 

[1004] ,

[1005] ,

[1006] 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가지고, 여기서 R^7는 메틸; Z^1은 다음의 구조를 가지고:

[1007] ,

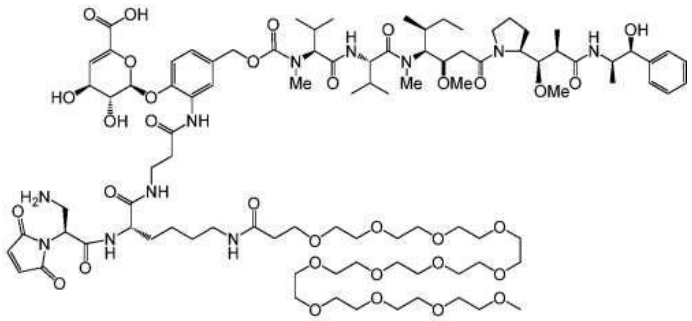
[1008] 여기서 물결선은 화합물 구조의 나머지에 대한 부착 부위를 나타내고; Z^3는 -C(=O)O-t-Bu; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

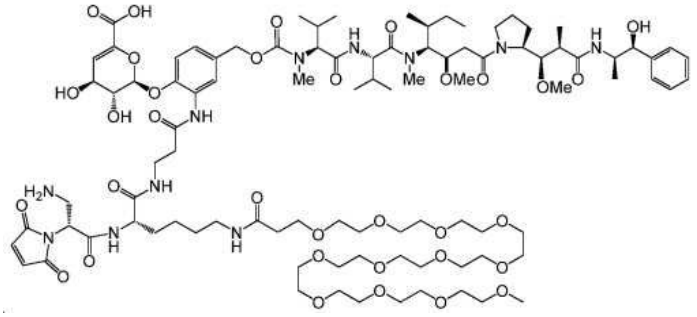
[1009] **150**. 구체예 **148** 또는 **149**의 화합물 또는 조성물, 여기서 R^1은 수소 또는 메틸; R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴이다.

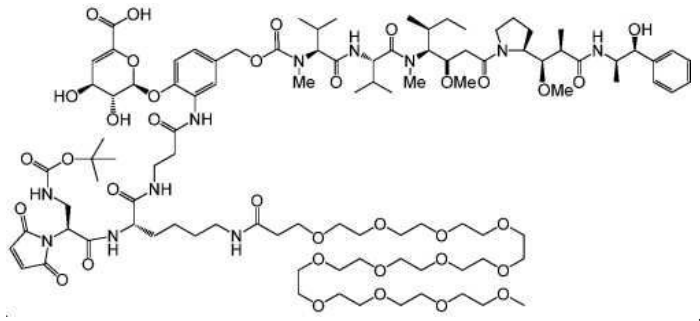
[1010] **151**. 구체예 **150**의 화합물 또는 조성물, 여기서 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph이다.

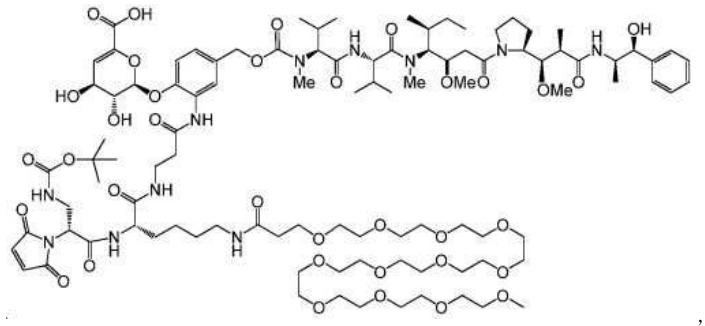
[1011] **152**.제 **132**-**151** 항 중 어느 한 항의 화합물 또는 조성물, 여기서 아래첨자 n은 8 또는 12이다.

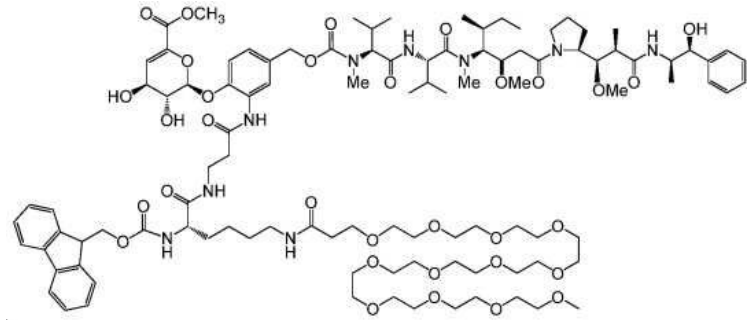
[1012] **153**.구체예 **132**의 화합물, 여기서 화합물은 다음:

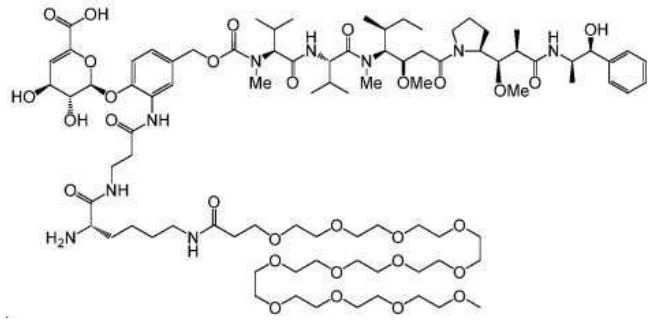
[1013] ,

[1014] ,

[1015] ,

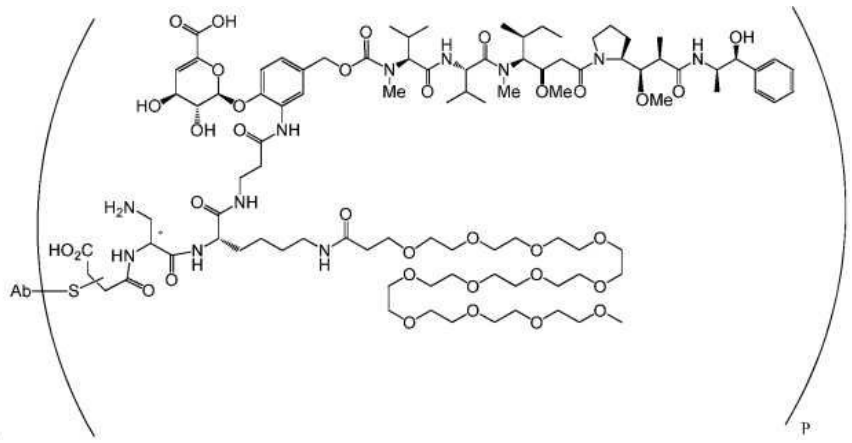
[1016] ,

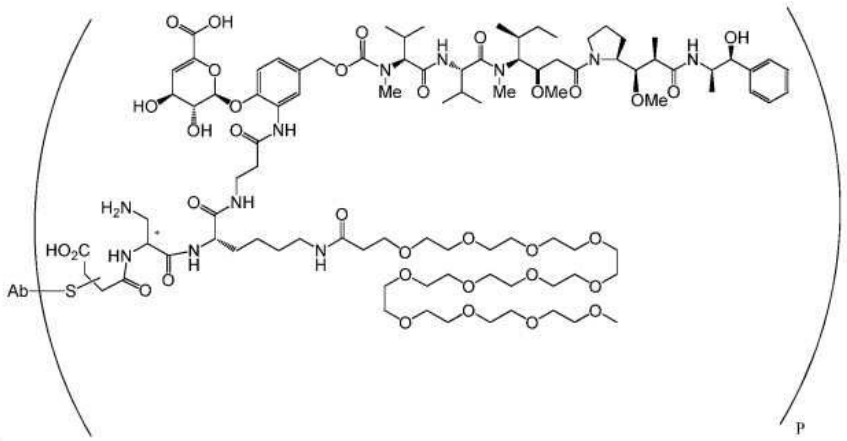
[1017] ,

[1018] ,

[1019] 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가진다.

[1020] 154.구체예 137의 조성물, 여기서 식 12 그리고 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트는 다음의 구조:

[1021] 

[1022] 

[1023] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 가진다.

[1024] 155.구체예 154의 조성물 여기서 표시된 탄소 원자 (*)는 주로 S-배열이다.

[1025] 156. 구체예 135-148 및 150-155 중 어느 하나의 조성물, 여기서 항체는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합할 수 있다.

[1026] 157. 구체예 156의 조성물, 여기서 종양 관련 항원은 세포-표면 단백질 또는 당단백질 항체가 결합할 수 있는 세포외 도메인으로 구성된다.

[1027] 158. 구체예 157의 조성물, 여기서 세포-표면 단백질 또는 당단백질은 비정상 세포의 세포-표면 단백질 또는 당단백질이다.

[1028] 159. 구체예 158의 조성물, 여기서 비정상 세포의 세포-표면 단백질 또는 당단백질은 상기 조성물의 항체 약물 컨쥬게이트 화합물에 의한 결합에 의해 내재화할 수 있다.

[1029] 160. 구체예 135-148 및 150-159 중 어느 하나의 조성물, 여기서 아래첨자 p는 약 8이다.

[1030] 161. 암을 가지는 대상에게 구체예 135-148 및 154-160 중 어느 하나의 항체 약물 컨쥬게이트 조성물을 투여하거나 또는 암 세포를 이와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암을 치료하는 또는 암 세포를 접촉시키는 방법.

[1031] 162. 대상에서의 암을 치료하기 위한 조성물, 여기서 상기 조성물은 구체예 135-148 및 154-160 중 어느 하나의 조성물이다.

[1032] 163. 대상에서의 암을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 조성물의 용도, 여기서 상기 조성물은 135-148 및 154-160 중 어느 하나의 구체예의 조성물이다.

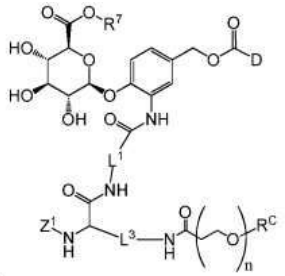
[1033] 164. 구체예 161, 162 또는 163의 방법, 조성물 또는 용도, 여기서 대상은 포유동물이다.

[1034] 165. 구체예 164의 방법, 조성물 또는 용도, 여기서 포유동물은 인간 또는 비-인간 영장류이다.

[1035] 166.구체예 161-165 중 어느 하나의 방법, 조성물 또는 용도, 여기서 암 또는 그의 암 세포는 백혈병 또는 림프종의 암 또는 그의 암 세포이다.

[1036] 167.구체예 161-165의 구체예의 방법, 조성물 또는 용도, 여기서 암 또는 그의 암 세포는 B 세포 악성종양이다.

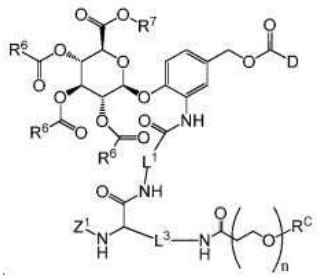
[1037] 1A. 식 ID의 약물 링커 중간체 화합물:



[1038] (ID),

[1039] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^2는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

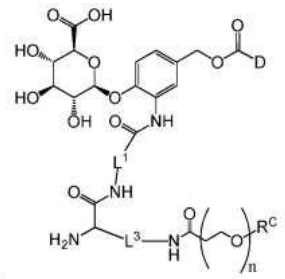
[1040] 상기 방법은 다음 단계를 포함한다: (c) 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물을, 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드와 적합한 알콜-함유 용매 내에서 접촉시키는 것, 여기서 식 IC 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:



[1041] (IC)

[1042] 여기서 각각의 R^6는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 남은 가변기는 이전에 기술된 바와 같고; 그리고 여기서 상기 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드 접촉은 히드록실 보호 기를 선택적으로 제거하여 식 IC 화합물을 제공함.

[1043] 2A.식 IE의 약물 링커 중간체:



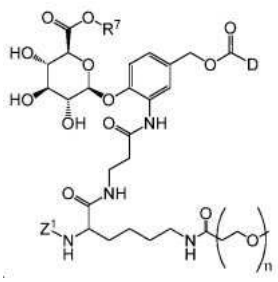
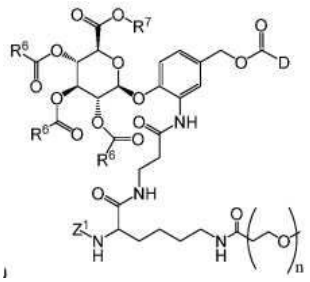
[1044] (IE),

[1045] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^2는 임의로 치환된

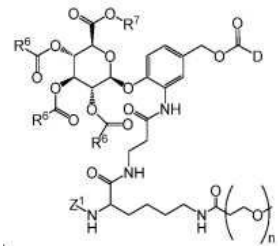
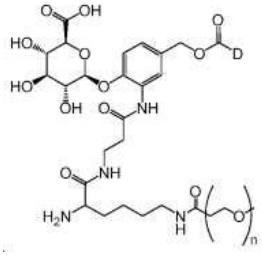
C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[1046] 상기 방법은 제 1항의 단계 (c)을 포함하고 연이은 다음의 단계를 추가로 포함한다 : (d) 단계 (c)의 생성물을 제 1 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 1 탈보호제 접촉은 Z^1 아미노 및 카복시산 보호 기를 제거하여 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 제공함.

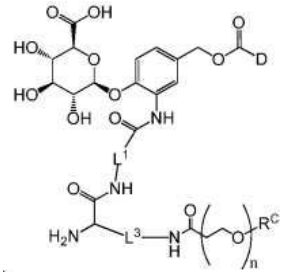
[1047] 3A.구체예 1A의 방법, 여기서 식 IC 그리고 식 ID 약물 링커 중간체 화합물은 식 IIC 그리고 식 IID의 구조를 가진다:

[1048]  (IIC)  (IID).

[1049] 4A.구체예 2A의 방법, 여기서 식 IC 그리고 식 IE 약물 링커 중간체 화합물, 또는 그의 염은 식 IIC 그리고 식 IIE의 구조를 가진다:

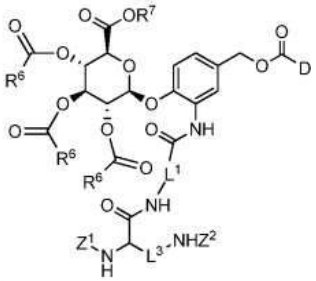
[1050]  (IIC)  (IIE).

[1051] 5A. 식 IE의 약물 링커 중간체 화합물:

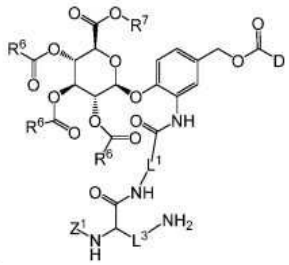
[1052]  (IE)

[1053] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[1054] 상기 방법은 제 2 항의 단계를 포함하고 단계 (c) 및 (d) 이전 다음 단계를 추가로 포함한다: (a) 식 IA의 약물 링커 중간체를 제 2 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 식 IA **약물** 링커 중간체 화합물은 다음의 구조:

[1055]  (IA),

[1056] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같고, 여기서 상기 제 2 탈보호제 접촉은 선택적으로 Z^2 아미노 보호 기를 제거하여 식 IB의 약물 링커 중간체 화합물:

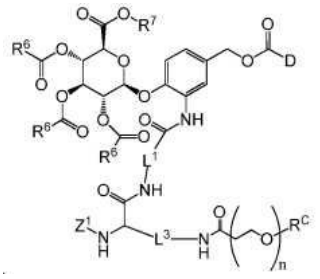
[1057]  (IB)

[1058] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음;

[1059] (b) 식 IB 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv의 화합물과 접촉시키는 것 :

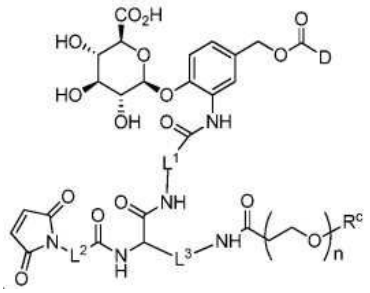
[1060]  (iv),

[1061] 여기서 R^8는 활성화된 에스테르 기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 또는 (b') 식 IB 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 iv 화합물과 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것 여기서 R^8는 -COOH 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 여기서 상기 접촉 단계 (b) 또는 (b')은 식 IC의 약물 링커 중간체 화합물:

[1062]  (IC),

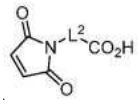
[1063] 또는 그의 염을 제공하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같다.

[1064] 6A.식 I의 약물 링커 화합물 또는 그의 중간체:

[1065] ,

[1066] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1, L^2, 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

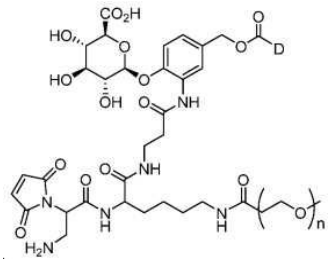
[1067] 상기 방법은 제 6항의 단계 (a)-(d)을 포함하고, 이후 다음 단계를 포함하고: (e) 식 IE 약물 링커 중간체 화합물을 적합한 용매 내에서 식 v의 화합물:

[1068]  (v),

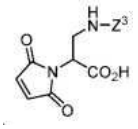
[1069] 또는 그의 염과 제 2 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 L^2는 이전에 정의된 바와 같음; 그리고 여기서 상기 식 v 접촉은 식 I 약물 링커 또는 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[1070] 7A. 구체예 1A-7A 중 어느 하나의 방법 여기서 각각의 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬렌이고 L^2는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬렌이다.

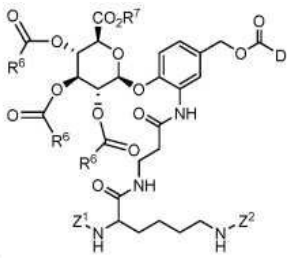
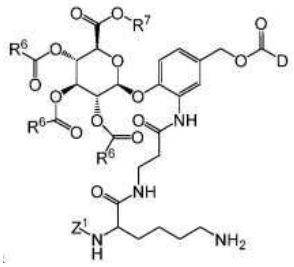
[1071] 8A.식 II의 약물 링커 화합물:

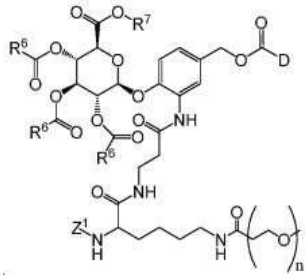
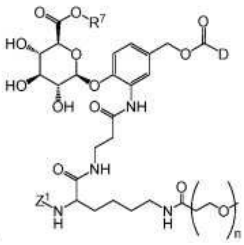
[1072]  (II)

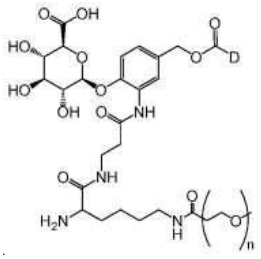
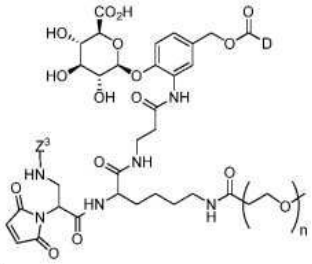
[1073] 또는 그의 염을 제조하기 위한 방법, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 상기 방법은 제7 항의 단계 (a)-(e)을 포함하고, 여기서 식 v 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1074]  (v),

[1075] 그리고 여기서 임의로 염 형태인 식 IA, 식 IB, 식 IC, 식 ID 그리고 식 IE 약물 링커 중간체 화합물은, 식 IIA, 식 IIB, 식 IIC, 식 IID, 식 IIE, 식 IIF의 구조를 가지고:

[1076]  (IIA),  (IIB)

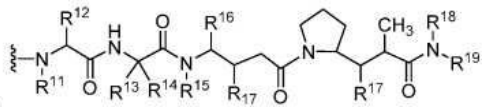
[1077]  (IIC),  (IID)

[1078]  (IIE),  (IIF),

[1079] 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 각각의 Z^1, Z^2 및 Z^3는 독립적으로 각각 제 1, 제 2 및 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 특히 Z^3는 산-반응성 아미노 보호 기, 더욱 특히 -C(=O)O-t-Bu,

[1080] 상기 방법은 추가로 다음 단계를 포함하고: (f) 식 IF의 약물 링커 중간체 화합물을 제 3의 탈보호제와 접촉시키는 것, 여기서 상기 제 3의 탈보호 시약 접촉은 Z^3 아미노 보호 기를 제거하여 이에 의해 식 II 약물 링커 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

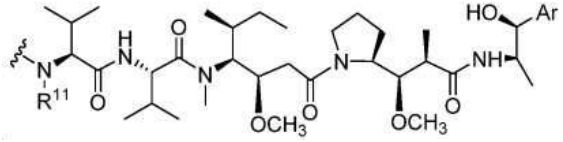
[1081] 9A. 구체예 1-8 중 어느 하나의 방법, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)은 다음의 구조를 가지고:

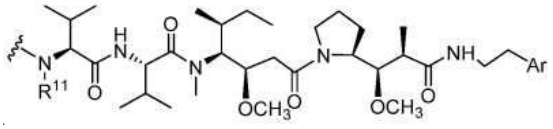
[1082]  (D),

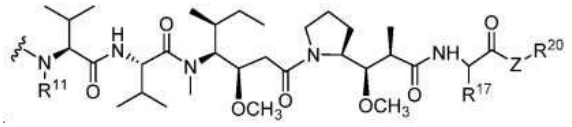
[1083] 여기서 물결선은 약물 링커 또는 약물 링커 중간체 화합물의 나머지에 대한 D의 공유 결합을 나타내고; R^{11}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 특히 메틸; R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{13}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{14}는 H 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 또는 R^{13} 및 R^{14}는 함께 카보시클릭 링을 형성하고 식 $-(CR^aR^b)_n$-를 가지고 여기서 R^a 및 R^b는 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카보사이클로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, n

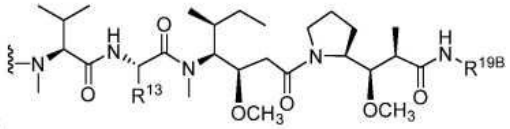
는 2, 3, 4, 5 및 6로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{15}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{16}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클), C_3-C_8 헤테로사이클, 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 각각의 R^{17}는 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카보사이클, 및 O-(C_1-C_8 알킬)로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^{18}는 H 및 C_1-C_8 알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{19}는 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 헤테로사이클), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$, 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-(C_3-C_8$ 카보사이클)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로시클릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; Z는 -O-, 또는 -NH-, 또는 Z-는 -O- 그리고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬 또는 Z는 -NH- 그리고 R^{20}는 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴,

[1084] 특히, 오리스타틴 약물 단위 (D)는 식 D_{E-1}, D_{E-2}, D_{F-1} 또는 $D_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

[1085]  (D_{E-1}),

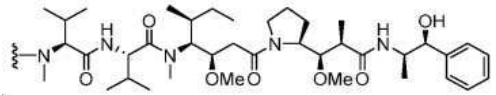
[1086]  (D_{E-2}),

[1087]  (D_{F-1}),

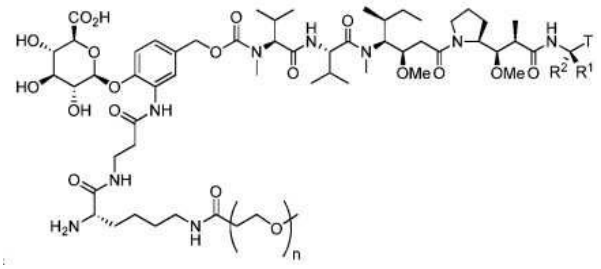
[1088] 또는  ($D_{F/E-3}$),

[1089] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph; Ar는 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클릴, 특히, 임의로 치환된 페닐 또는 임의로 치환된 2-피리딜;

[1090] 더욱 특히, D은 다음의 구조를 가진다:

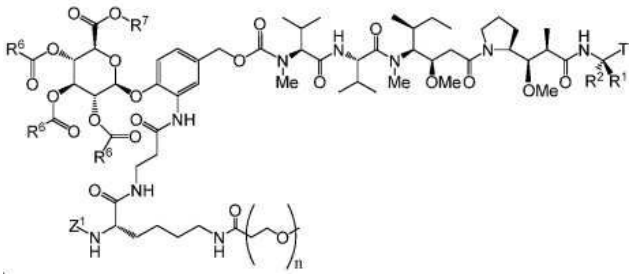
[1091] .

[1092] **10A**. 구체예 **5A**의 방법, 여기서 식 **IE** 약물 링커 중간체는 식 **8**의 구조:

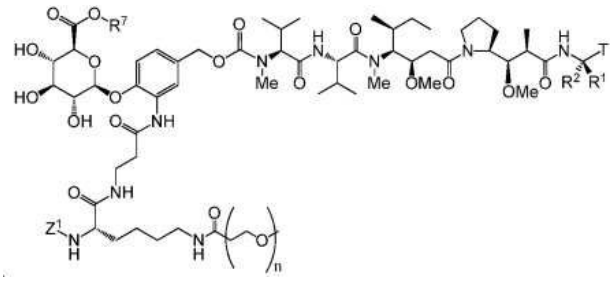


[1093] (8),

[1094] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬 또는 -CH_2-R^3; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 -CH(OR^4)-R^5 및 -C(=O)-OR^4로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬; 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 여기서 임의로 염 형태인 식 IC 그리고 식 ID 약물 링커 중간체 화합물은, 식 6 그리고 식 7의 구조를 가지고:



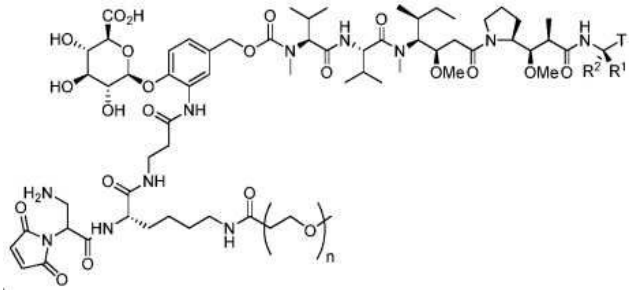
[1095] (6),



[1096] (7),

[1097] 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 R^6C(=O)-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 -OR^7은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; 그리고 남은 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 특히, R^1는 H 또는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OR^4)-R^5, 여기서 R^4는 H 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)Ph이다.

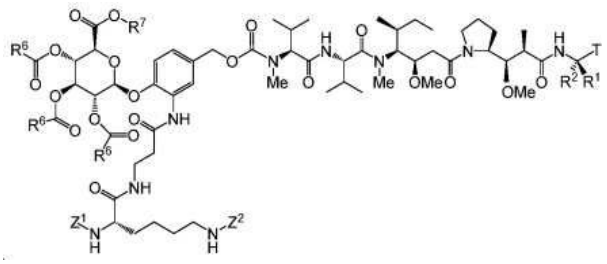
[1098] 11A. 구체예 8A의 방법, 여기서 식 II 약물 링커 화합물은 식 10의 구조:

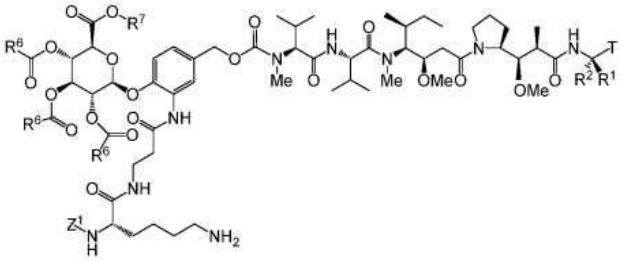


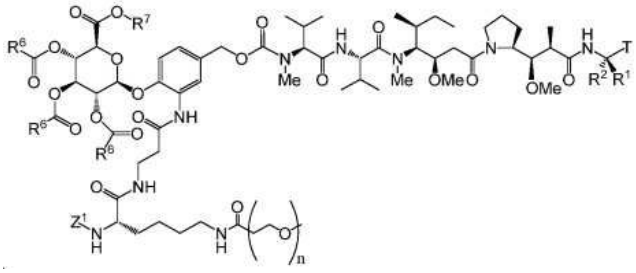
[1099] (10),

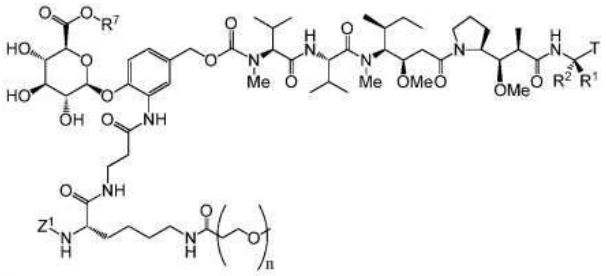
[1100] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알

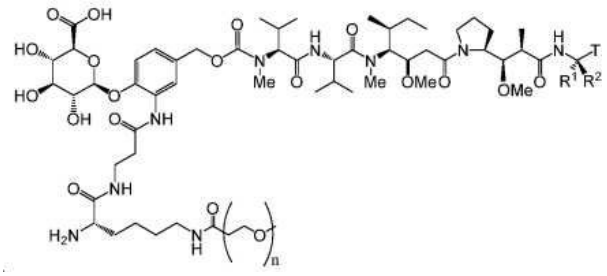
킬 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H 또는 C_1-C_4 알킬; 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴; 그리고 여기서 임의로 염 형태인, 식 **IA**, 식 **IB**, 식 **IC**, 식 **ID**, 식 **IE** 그리고 식 **IF**의 약물 링커 중간체 화합물은 식 **4**, 식 **5**, 식 **6**, 식 **7**, 식 **8**, 그리고 식 **9**, 각각의 구조를 가지고:

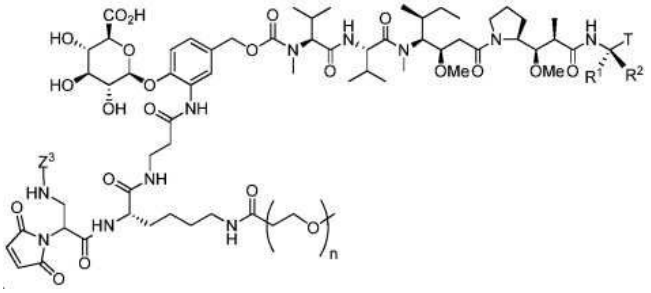
[1101]  (**4**)

[1102]  (**5**),

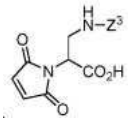
[1103]  (**6**),

[1104]  (**7**)

[1105]  (**8**),

[1106]  (9),

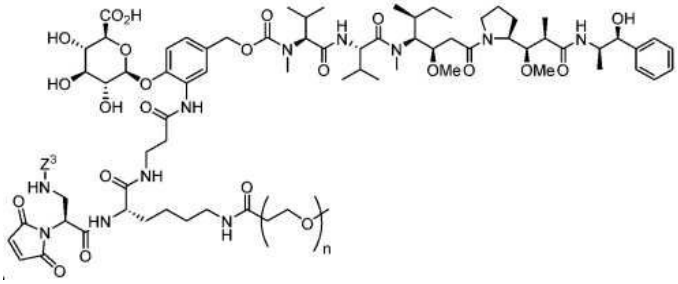
[1107] 그리고 식 v 화합물은 다음의 구조:

[1108] 

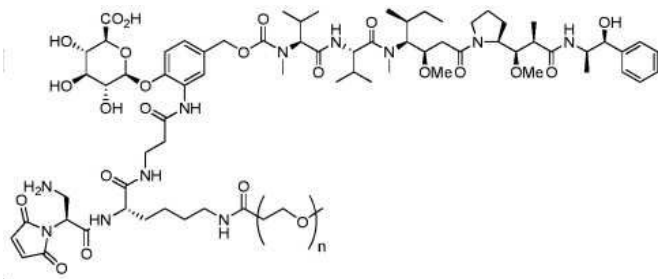
[1109] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 Z^1, Z^2 및 Z^3는 독립적으로 제 1, 제 2, 및 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 각각, 특히, R^1는 H 또는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$, 여기서 R^4는 H 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)Ph이다.

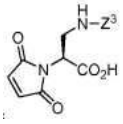
[1110] 12A. 구체예 1A-11A 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^1는 FMOC, 또는 구체예 6A-11A 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^1는 FMOC 및/또는 Z^2는 임의로 치환된 트리틸, 특히 4-메톡시-트리틸 (MMT)이다.

[1111] 13A.구체예 11A의 방법, 여기서 식 10 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가지고:

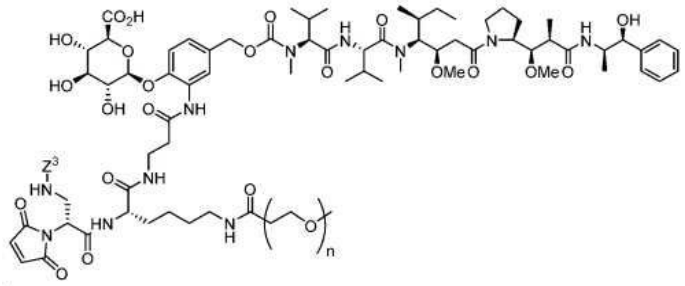
[1112]  ,

[1113] 식 9 약물 링커 중간체 그리고 식 v 화합물, 또는 그의 염은, 다음의 구조를 가지고:

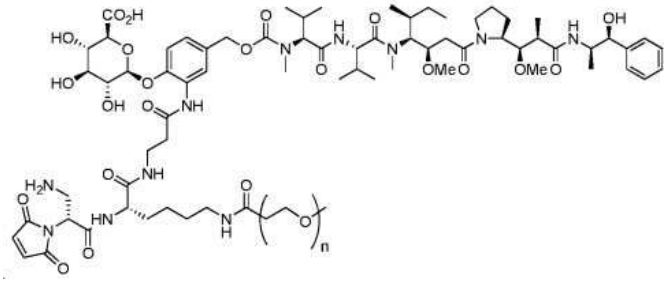
[1114]  ,

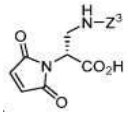
[1115]  ,

[1116] 또는 임의로 염 형태인 식 9 약물 링커 중간체 그리고 식 v 화합물은, 다음의 구조를 가지고:

[1117]  ,

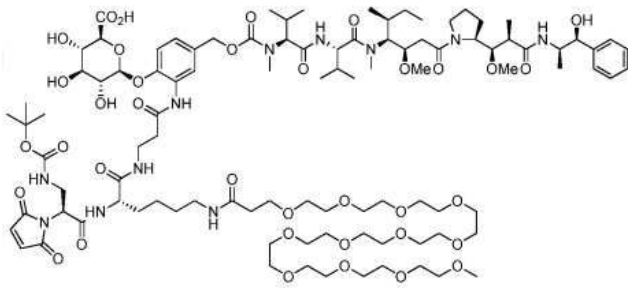
[1118] 및 임의로 염 형태인 식 10 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가지고:

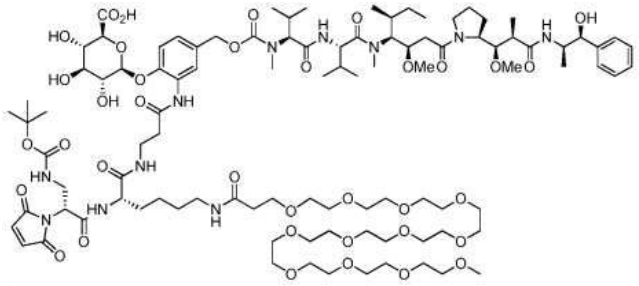
[1119]  ,

[1120]  ;

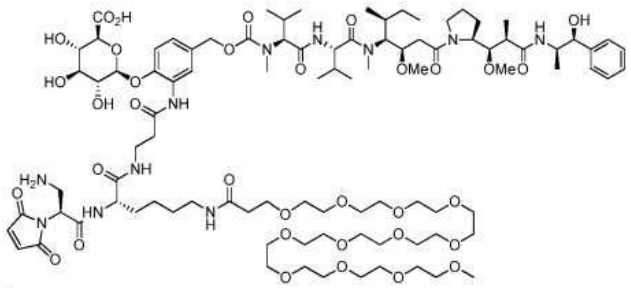
[1121] 그리고 여기서 식 4, 식 5, 식 6, 식 7 그리고 식 8의 다른 약물 링커 중간체 화합물은 제 22항의 것이고, 및

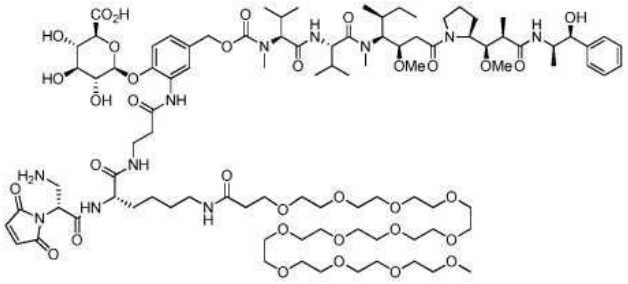
[1122] 특히, 식 9 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1123]  , 또는

[1124] 

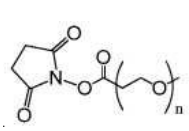
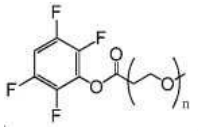
[1125] 그리고 식 10 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[1126]  , 또는

[1127] 

[1128] **14A**. 구체예 **13A**의 방법, 여기서 Z^3는 -C(=O)O-t-Bu 및/또는 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, 특히, R^6 및 R^7는 메틸 또는 에틸, 더욱 특히 둘 다 메틸이다.

[1129] **15A**. 구체예 **6A-14A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 식 **iv** 화합물은 다음의 구조를 가진다:

[1130]  또는  .

[1131] **16A**. 구체예 **1A-14A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 아래첨자 n는 8 내지 16의 범위이고, 특히, 여기서 아래첨자 n은 12이다.

[1132] **17A**. 구체예 **6A-16A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^2 또는 Z^3의 제거를 위한 제 2 또는 제 3의 탈보호제는 수성-산 함유 용액은 0-3의 pKa 범위를 가지고, 특히, 수성-산 함유 용액은 트리플루오로아세트산 또는 트리클로로아세트산의 용액이다.

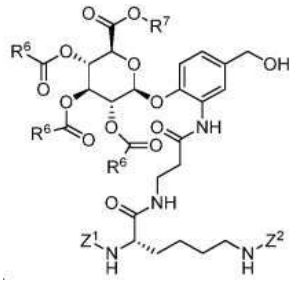
[1133] **18A**. 구체예 **1A-17A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 적합한 알콜-함유 용매 내 그리냐르 시약은 R^gMgX의 식을 가지고 적합한 알콜-함유 내 알콕시 마그네슘 할라이드는 R^gOMgX의 식을 가지고, 여기서 R^g는 C_1-C_4 알킬 또는 페닐; 그리고 X는 I, Br, 또는 Cl, 특히, 그리냐르 시약은 MeMgI 또는 MeMgCl, 알콕시 마그네슘 할라이드는 MeOMgI 또는 MeOMgCl이고 알콜-함유 용매는 C_1-C_4 알콜을 포함하고, 더욱 특히 알콜-함유 용매는 메탄올 및 THF의 1:1 (v/v) 혼합물이다.

[1134] **19A**.구체예 **1A-18A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 Z^1의 제거를 위한 제 1 탈보호제는 수성-LiOH 함유 용액이다.

[1135] **20A**. 구체예 **6A-19A** 중 어느 하나의 방법, 여기서 상기 식 **iv** 접촉을 위한 제 1 활성화제는 다음의 용액이다: N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (EDC○HCl), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ), (1-시아노-2-에톡시-2-옥소에틸리덴아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트 (COMU), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드/N-하이드록시숙신이미드, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 디페닐 포스포릴 아지드 (DPPA), 클로로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 테트라플루오로보레이트, 플루오로-N,N,N',N'-비스(테트라메틸렌)포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트, N,N'-디시클로헥실카보디이미드, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드, 1,1'-카보닐디이미다졸, 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 테트라플루오로보레이트, (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트, 2-클로로-1-메틸피

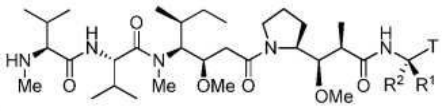
리디늄 아이오다이드, 또는 프로필포스폰산 무수물, 특히, EDC○HCl, EEDQ 또는 COMU의 용액, 더욱 특히 COMU의 용액이다.

[1136] 21A.구체예 11A의 방법, 여기서 식 4의 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 다음의 구조를 가지는 식 3의 화합물:



[1137] (3),

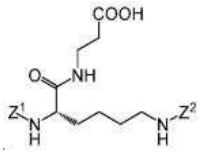
[1138] 또는 그의 염을, 적합한 용매 내에서 다음의 구조를 가지는 식 iii의 오리스타틴 화합물과:



[1139] (iii),

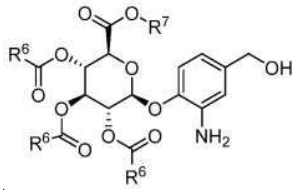
[1140] 카바메이트 커플링제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 특히, 상기 카바메이트 커플링제는 포스겐, 트리클로로메틸 클로로포르메이트 (디포스겐) 및 비스(트리클로로메틸) 카보네이트 (트리포스겐), 1,1'-카보닐디이미다졸 (CDI), 또는 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT)의 용액, 더욱 특히 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT)의 용액이고, 여기서 상기 식 3 접촉은 식 4 약물 링커 중간체 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

[1141] 22A.제 21항의 방법, 여기서 식 3 화합물은 다음 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된다: 식 1의 Parallel Connector 단위 전구체 (L_P'), 또는 그의 염, 그리고 식 2의 화합물을 적합한 용매 내에서 제 32항 활성화제의 존재 하에서 접촉시키는 것, 여기서 식 1 L_P' 화합물은 다음의 구조:



[1142] (1)

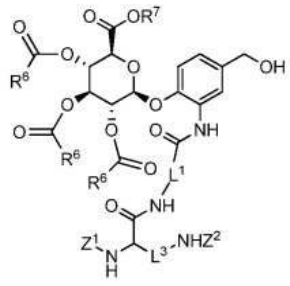
[1143] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 각각의 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기; 그리고 식 2 화합물은 다음의 구조를 가지고:



[1144] (2),

[1145] 여기서 상기 접촉은 식 3 화합물 또는 그의 염을 제공한다.

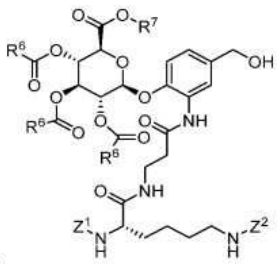
[1146] 23A.다음의 구조를 가지는 식 3의 화합물:



[1147] (3)

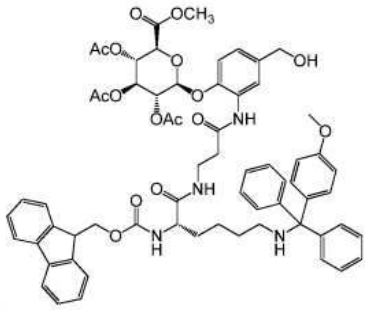
[1148] 또는 그의 염, 여기서 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 특히 L^1 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬렌; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고,

[1149] 특히, 각각의 R^6는 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐 및/또는 R^7는 메틸 또는 에틸, 더욱 특히 R^6 및 R^7는 각각 메틸, 또는 식 3은 다음의 구조를 가지고:

[1150] 

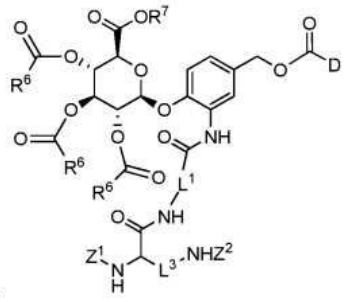
,

[1151] 여기서 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기, 특히, Z^1 및/또는 Z^2는 플루오레닐메틸옥시 카보닐 (FMOC) 및/또는 4-메톡시 트리틸 (MMTr), 더욱 특히, 식 3 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1152] 

.

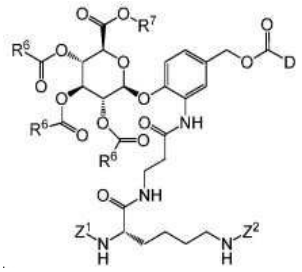
[1153] 24A.다음의 식 4의 구조 가지는 약물 링커 중간체 화합물 :

[1154] 

(4),

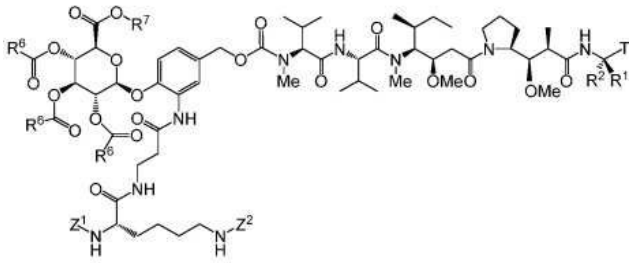
[1155] 또는 그의 염, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)$-은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 Z^1 및 Z^2는 독립적으로 각각 제 1 및 제 2 적합한 아미노 보호기,

[1156] 특히, Z^2는 MMTr 및/또는 식 **4** 화합물, 또는 그의 염이고, 다음의 구조를 가지고:



[1157] ,

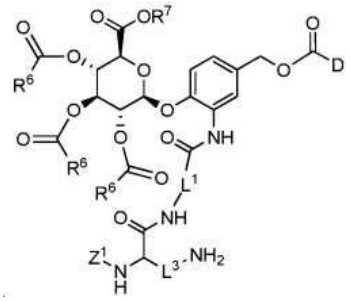
[1158] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **4** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:



[1159] ,

[1160] 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

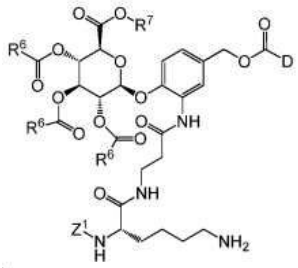
[1161] **25A.** 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 식 **5**의 구조:



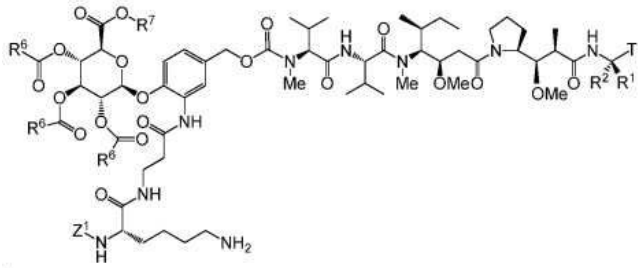
[1162] (**5**),

[1163] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; 그리고 Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기,

[1164] 특히, 임의로 염 형태인 식 **5** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

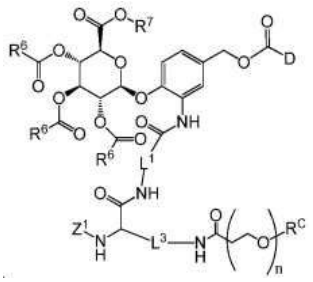
[1165]  ,

[1166] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 5 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1167]  ,

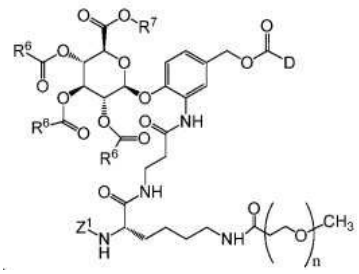
[1168] 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

[1169] 26. 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 식 6의 구조:

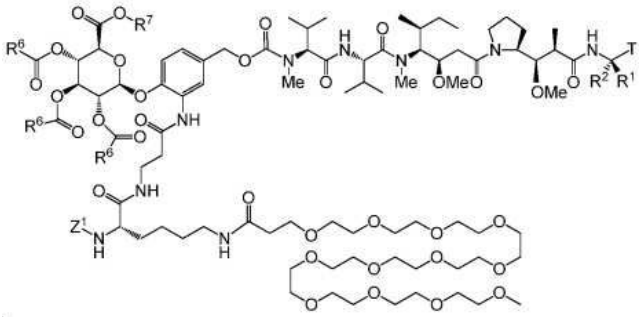
[1170]  (6),

[1171] 또는 그의 염을 가지고, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $R^6C(=O)-$은 적합한 히드록실 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호 기인 에스테르 관능 기를 제공하고; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^C는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 1 내지 24의 범위이고,

[1172] 특히, 아래첨자 n은 8 또는 12 및/또는 임의로 염 형태인 식 6 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1173] ,

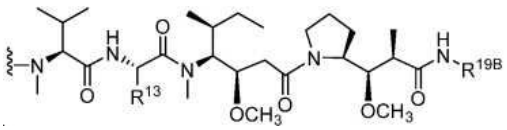
[1174] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **6** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1175] ,

[1176] 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴이다.

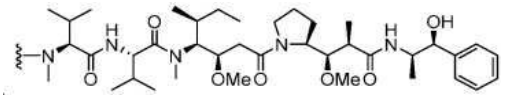
[1177] **27A**.구체예 **23A**-**26A** 중 어느 하나의 화합물, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)는 제 **9**항의 구조 중 어느 하나를 가지고,

[1178] 특히 식 $\mathbf{D}_{F/E-3}$를 가지고:

[1179]  ($\mathbf{D}_{F/E-3}$),

[1180] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph,

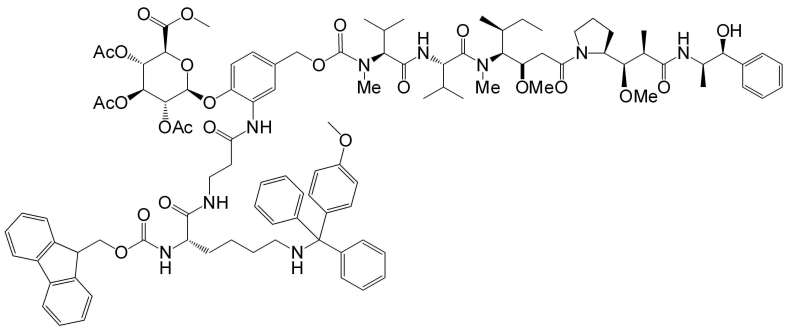
[1181] 더욱 특히,

[1182] 이다.

[1183] **28A**.구체예 **24A**-**27A** 중 어느 하나의 약물 링커 중간체 화합물 여기서 각각의 R^6 및 R^7는 독립적으로 C_1-C_4 알킬, 특히, 각각의 R^6 및 R^7는 메틸 또는 각각의 R^6 및 R^7는 에틸이다.

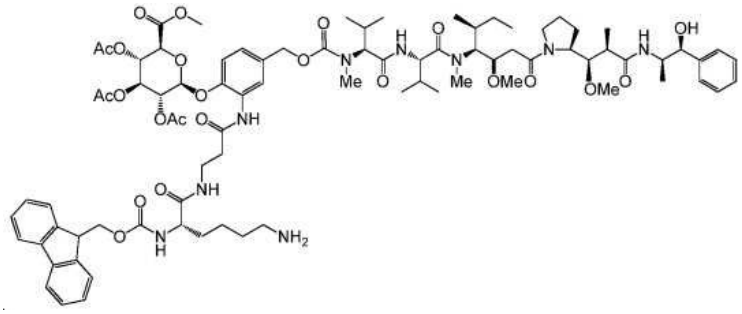
[1184] **29A**.구체예 **24A**, **25A** 또는 **26A**의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 R^1은 수소 또는 메틸; R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 특히, R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 $-CH(OH)-Ph$, 및/또는 Z^1는 FMOC이다.

[1185] **30A**.구체예 **24A**의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 **4** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가진다:



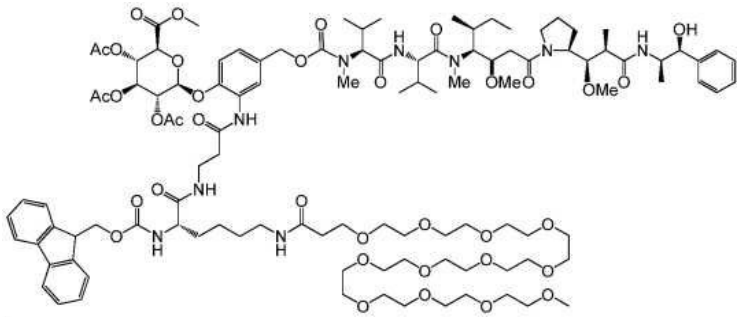
[1186] .

[1187] 31A. 구체예 25A의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 임의로 염 형태인 식 5 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가진다:



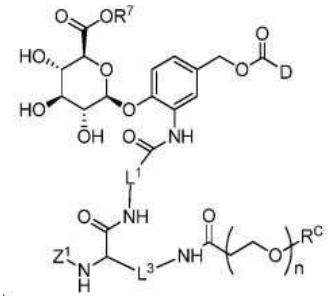
[1188] . .

[1189] 32A.구체예 26A의 약물 링커 중간체 화합물, 여기서 식 6 화합물은 다음의 구조를 가진다:



[1190] . .

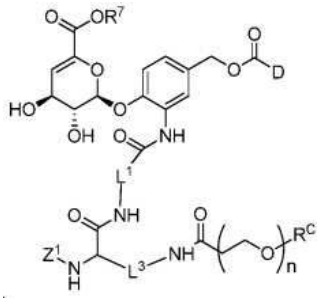
[1191] 33A. 임의로 염 형태인, 다음의 구조를 가지는 식 7의 약물 링커 중간체를 포함하는 조성물:



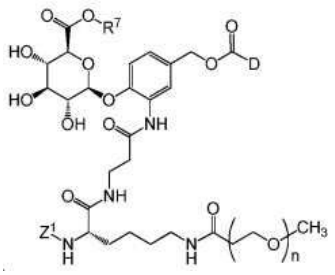
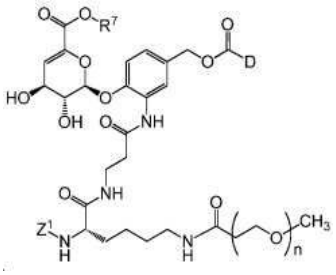
[1192] . (7)

[1193] 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌이어서 $-OR^7$은 적합한 카복시산 보호기인 에스테르 관능 기를 제공하고, 특히 R^7는 메틸; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

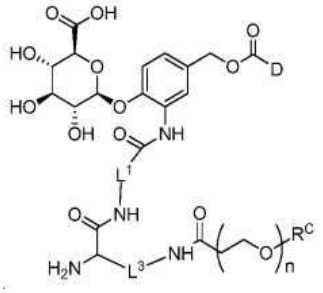
[1194] 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.%, 다음의 구조를 가지는 식 **7A**의 약물 링커 중간체 화합물:

[1195]  (**7A**)

[1196] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음, 특히, Z^1는 FMOC 및/또는 임의로 염 형태인 식 **7** 그리고 식 **7A** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가진다:

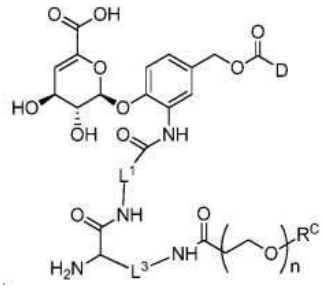
[1197]  및 .

[1198] **34A**. 다음의 구조를 가지는 식 **8**의 약물 링커 중간체:

[1199]  (**8**)

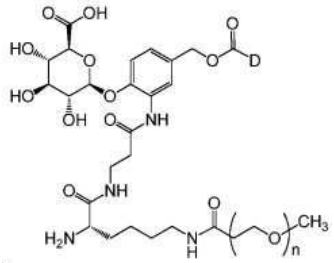
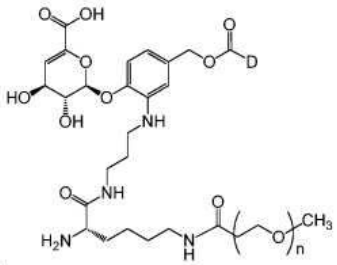
[1200] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[1201] 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.%, 더욱 특히, 최대 사이의 약 3 wt.% 및 4 wt.%, 다음의 구조를 가지는 식 **8A**의 약물 링커 중간체 화합물:

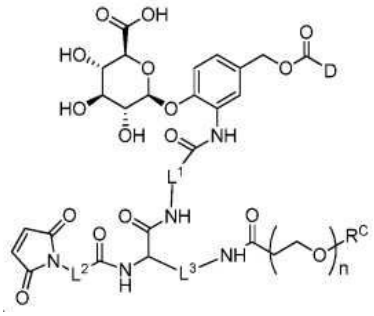
[1202]  (**8A**)

[1203] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[1204] 특히, 임의로 염 형태인 식 8 그리고 식 8A 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구조를 가진다:

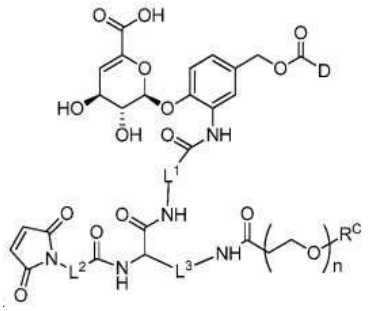
[1205]  및 .

[1206] 35A. 다음의 구조를 가지는 식 9의 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물:

[1207]  (9)

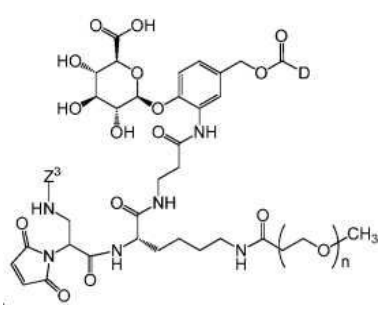
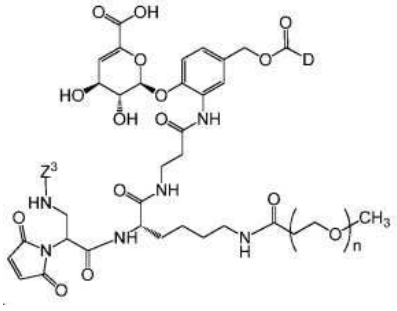
[1208] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 각각의 L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[1209] 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 5 wt.%의 다음의 구조를 가지는 식 9A의 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물:

[1210]  (9A)

[1211] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

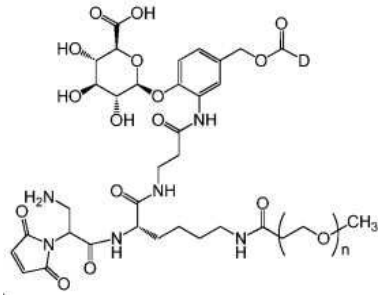
[1212] 특히, 임의로 염 형태인 식 9 그리고 식 9A 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은, 다음의 구조를 가지고:

[1213]  및 ,

[1214] 여기서 Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기, 특히 식 -C(=O)O-R^8의 카바메이트이고, 여기서 R^8는

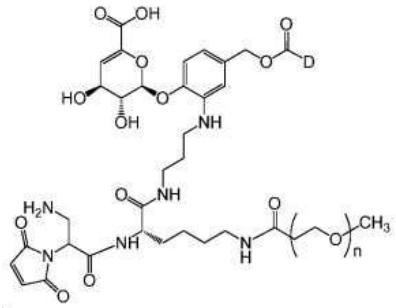
C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐이다.

[1215] **36A**. 다음의 구조를 가지는 식 **10**의 약물 링커 화합물:

[1216]  (**10**)

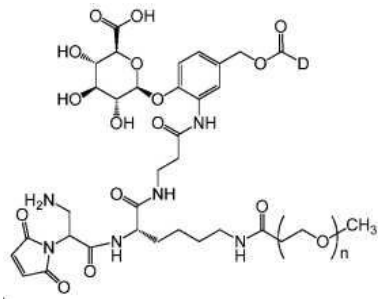
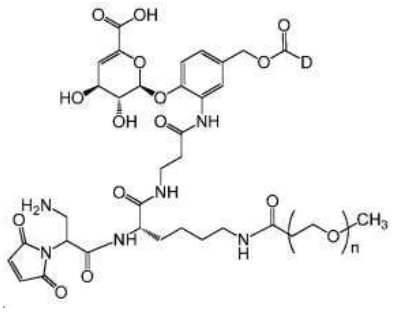
[1217] 또는 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고,

[1218] 상기 조성물은 최대 약 10 wt.%, 특히 최대 약 5 wt.%의, 다음의 구조를 가지는 식 **10A**의 약물 링커 화합물:

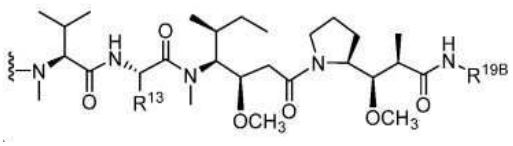
[1219] 

[1220] 또는 그의 염을 추가로 포함하고, 여기서 가변 기는 이전에 정의된 바와 같음,

[1221] 특히, 임의로 염 형태인 식 **10** 그리고 식 **10A** **약물** 링커 화합물은, 다음의 구조를 가진다:

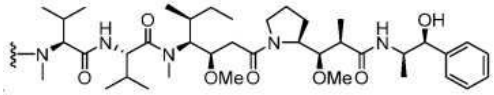
[1222]  및 .

[1223] **37A**. 구체예 **33A**-**36A** 중 어느 하나의 조성물, 여기서 오리스타틴 약물 단위 (D)는 제 **9**항의 구조 중 어느 하나, 특히, 식 $\mathbf{D_{F/E-3}}$를 가지고:

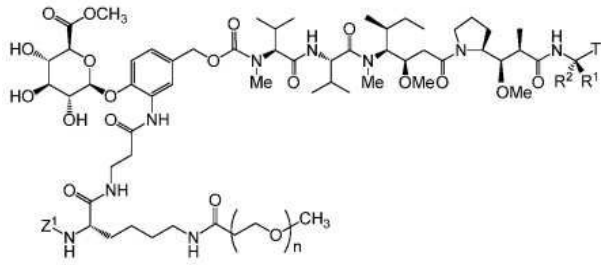
[1224]  ($\mathbf{D_{F/E-3}}$),

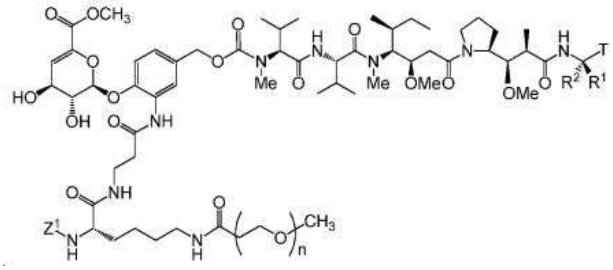
[1225] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph,

[1226] 더욱 특히,

[1227]  를 가진다.

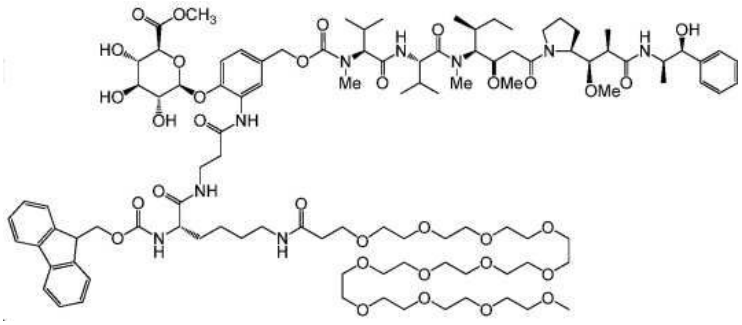
[1228] **38A**. 구체예 **33A**의 조성물, 여기서 임의로 염 형태인 식 **7** 그리고 식 **7A** 약물 링커 중간체 화합물은, 다음의 구조를 가지고:

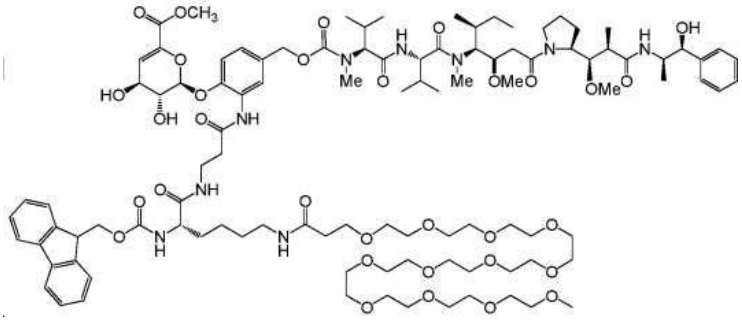
[1229]  및

[1230]  .

[1231] 여기서 Z^1는 FMOC; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 특히, R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph 및/또는 아래첨자 n은 8 또는 12; 그리고

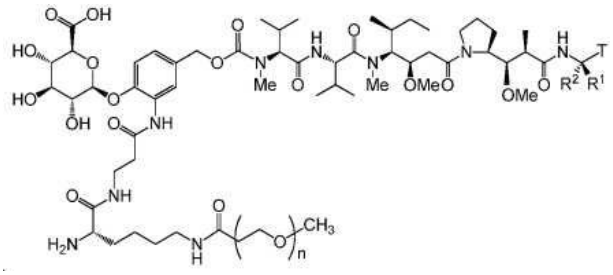
[1232] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **7** 그리고 식 **7A** 약물 링커 중간체 화합물은, 다음의 구조를 가진다:

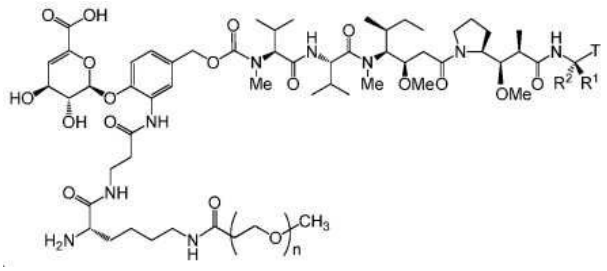
[1233]  및

[1234]  .

[1235] **39A**. 구체예 **34A**의 조성물, 여기서 임의로 염 형태인 식 **8** 그리고 식 **8A** 약물 링커 중간체 화합물은 다음의 구

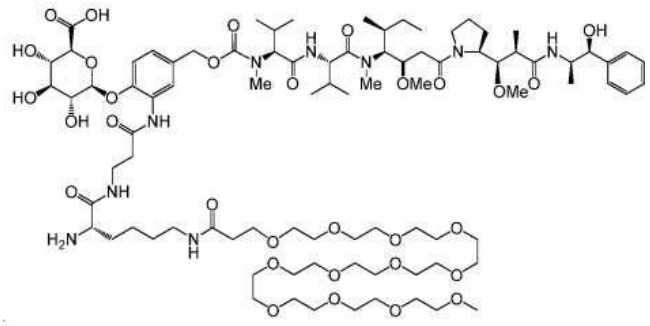
조를 가지고:

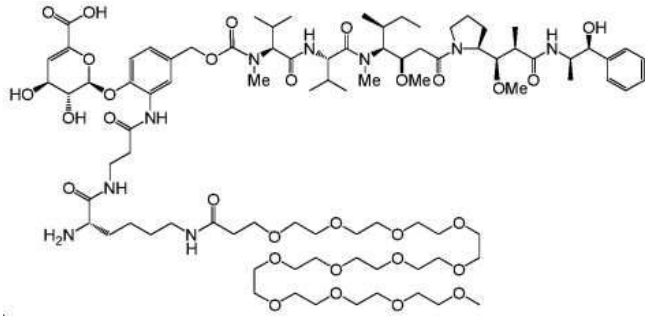
[1236]  및

[1237] .

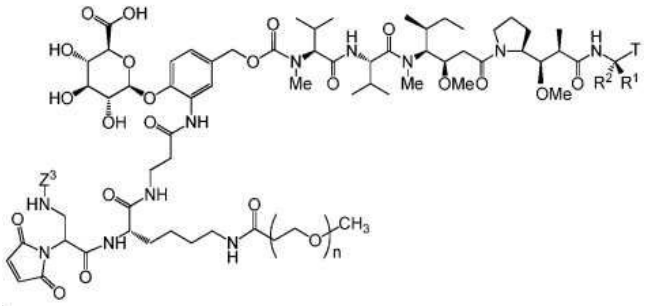
[1238] 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 특히, R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph 및/또는 아래첨자 n은 8 또는 12,

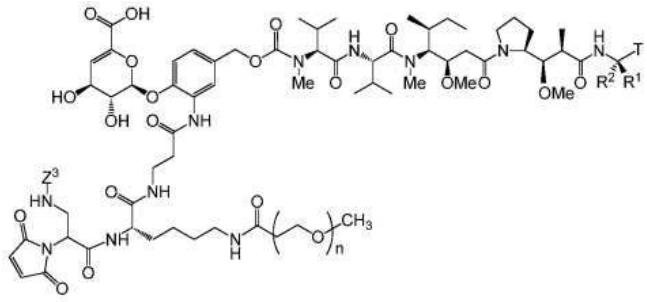
[1239] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **8** 그리고 식 **8A** 약물 링커 중간체 화합물은, 다음의 구조를 가진다:

[1240]  및

[1241] .

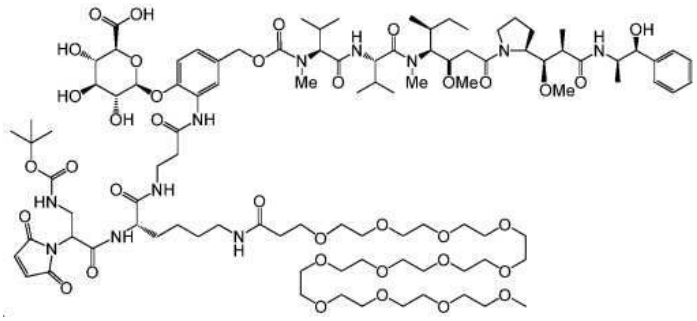
[1242] **40A**. 구체예 **35A**의 조성물, 여기서 임의로 염 형태인 식 **9** 그리고 식 **9A** **약물** 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은, 다음의 구조를 가지고:

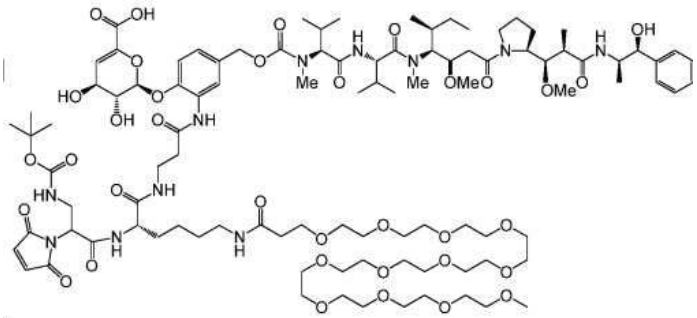
[1243]  및

[1244] ,

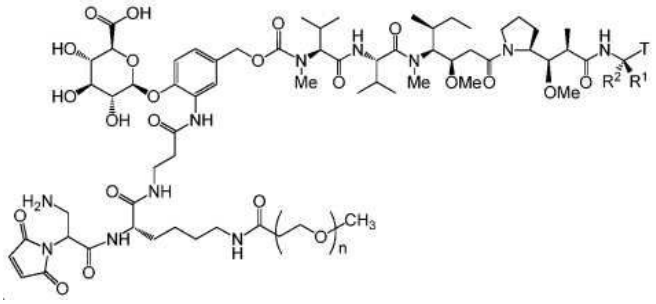
[1245] 여기서 Z^3는 -C(=O)O-t-Bu; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 특히, R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph, 및/또는 아래첨자 n은 8 또는 12,

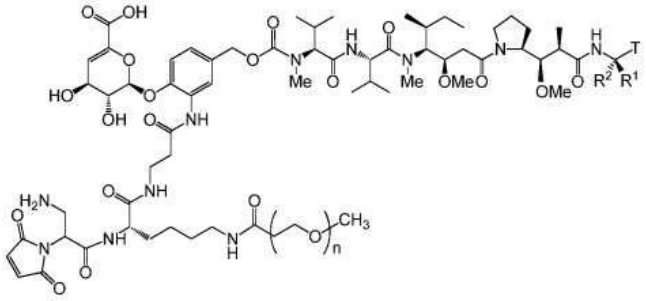
[1246] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **9** 그리고 식 **9A 약물** 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은, 다음의 구조를 가진다:

[1247]  및

[1248] .

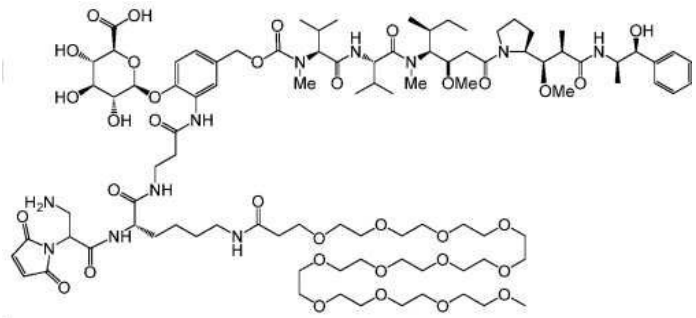
[1249] **41A**. 구체예 **36A**의 조성물, 여기서 임의로 염 형태인 식 **10** 그리고 식 **10A 약물** 링커 화합물은, 다음의 구조를 가지고:

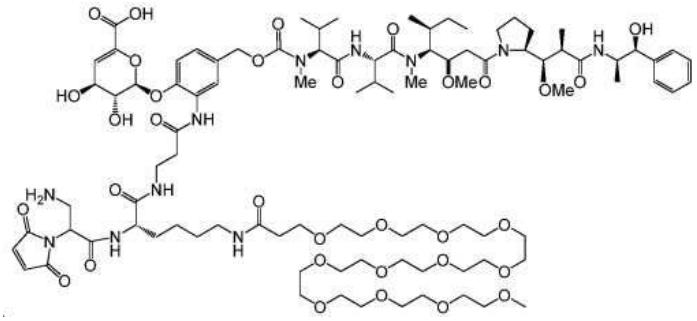
[1250]  및

[1251]  ,

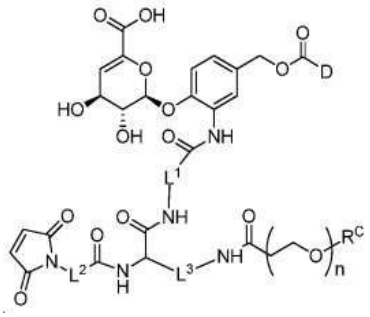
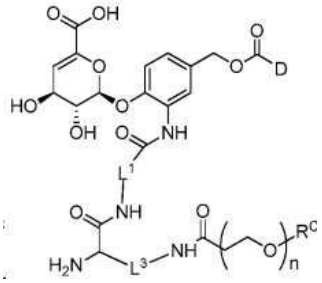
[1252] 여기서 R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 특히, R^2은 수소; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$; 여기서 R^4은 수소 또는 메틸 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴, 더욱 특히 R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph 및/또는 아래첨자 n은 8 또는 12,

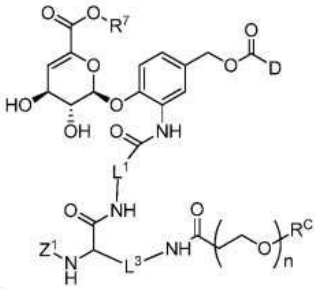
[1253] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 식 **10** 그리고 식 **10A** 약물 링커 화합물은, 다음의 구조를 가진다:

[1254]  및

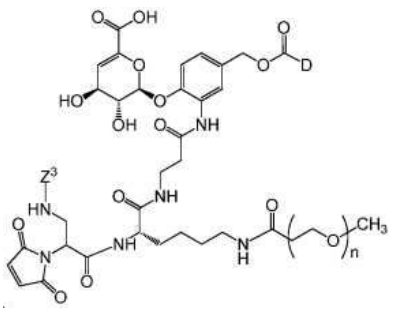
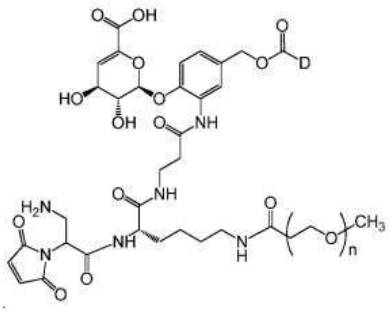
[1255]  .

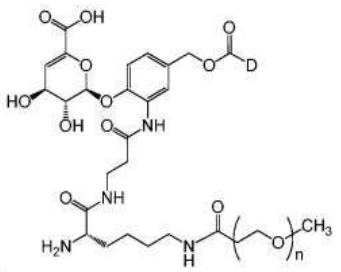
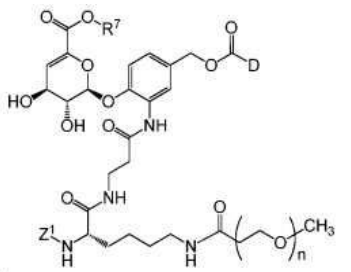
[1256] **42A**. 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물, 여기서 임의로 염 형태인 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은 다음의 구조를 가지고:

[1257] ,  또는

[1258] ,

[1259] 여기서 D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 특히 L^1, L^2 그리고 L^3는 독립적으로 C_1-C_4 알킬 그리고 L^2는 독립적으로 임의로 치환된 C_1-C_4 알킬; Z^1은 제 1 적합한 아미노 보호 기; R^7는 임의로 치환된 C_1-C_8 알킬, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌 또는 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 그리고 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고, 특히,아래첨자 n은 8 또는 12 및/또는 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은 다음:

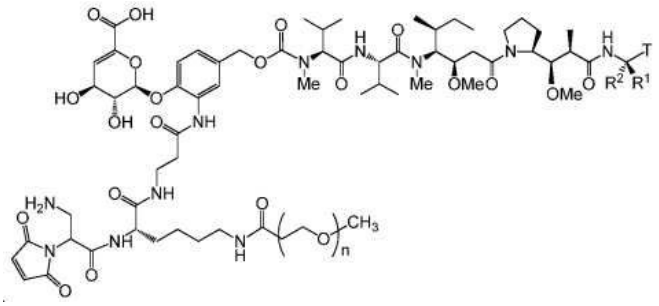
[1260] , ,

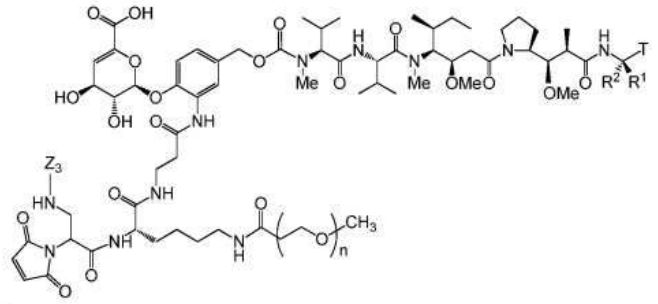
[1261] , ,

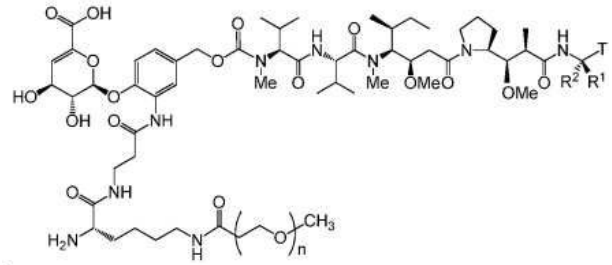
[1262] 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가지고, 여기서

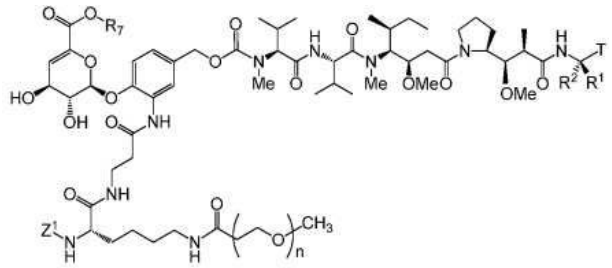
[1263] Z^3는 산-반응성인 제 3의 적합한 아미노 보호 기 p, 특히-C(=O)O-R^8의 구조를 가지는 카바메이트, 여기서 R^8는 C_1-C_4 알킬 또는 임의로 치환된 페닐; 그리고 R_7는 C_1-C_4 알킬, 특히 메틸 또는 에틸이다.

[1264] 43A. 구체예 42A의 화합물, 여기서 화합물은 다음:

[1265]  ,

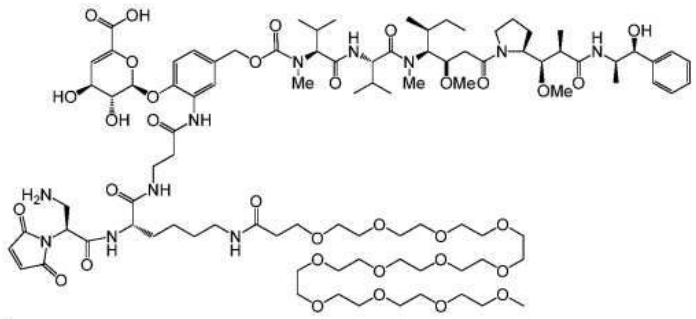
[1266]  ,

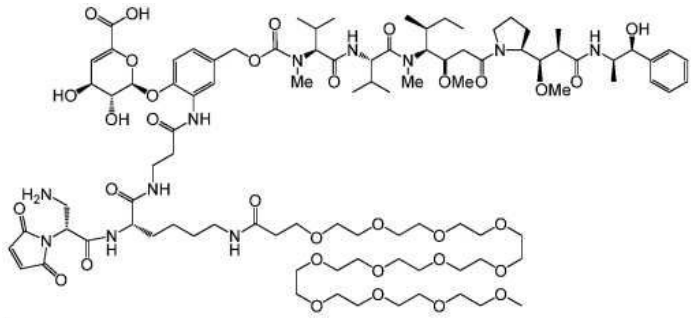
[1267]  ,

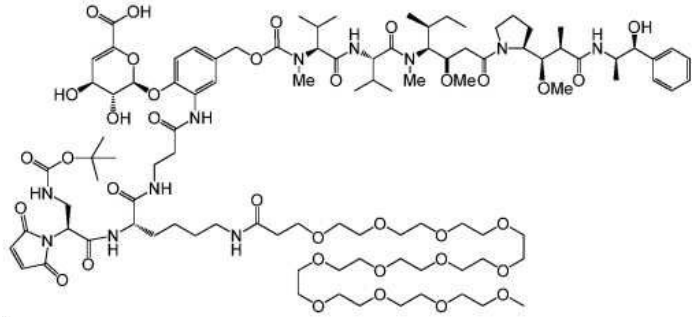
[1268]  ,

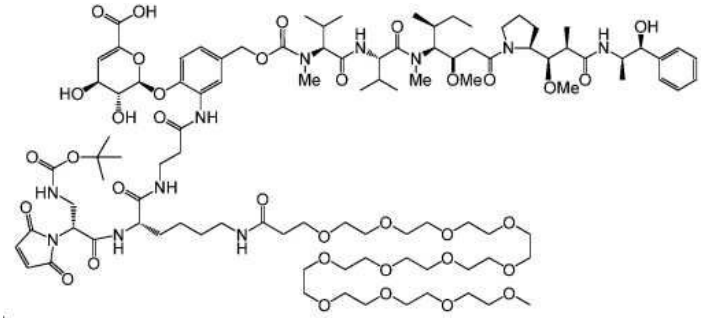
[1269] 및 그의 염으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가지고, 여기서 R^7는 메틸; Z^1는 FMOC Z^3는 -C(=O)O-t-Bu; R^1는 H 또는 C_1-C_4 알킬; R^2는 H, C_1-C_4 알킬, 또는 $-CH_2-R^3$; R^3는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로시클릴; 그리고 T는 $-CH(OR^4)-R^5$ 및 $-C(=O)-OR^4$로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 R^4는 H, C_1-C_4 알킬 그리고 R^5는 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_6 헤테로아릴, 특히 아래첨자 n은 8 또는 12 및/또는 R^1는 메틸, R^2는 H, 그리고 T는 -CH(OH)-Ph,

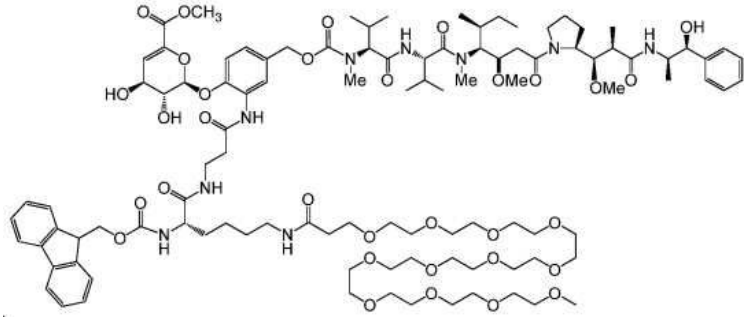
[1270] 더욱 특히, 임의로 염 형태인 약물 링커 중간체 또는 약물 링커 화합물은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 구조를 가진다:

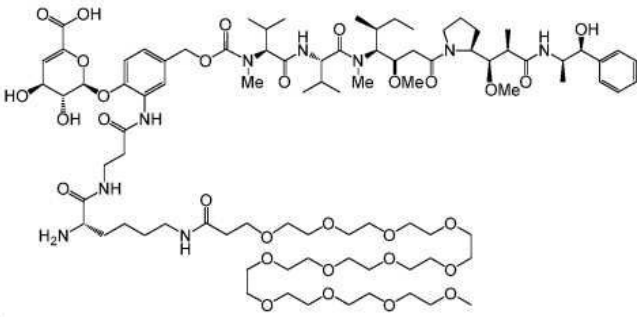
[1271] ,

[1272] ,

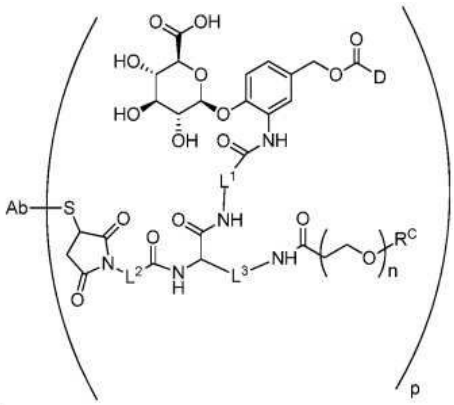
[1273] ,

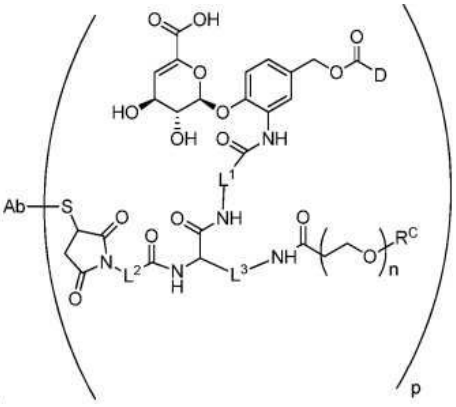
[1274] ,

[1275] ,

[1276] 

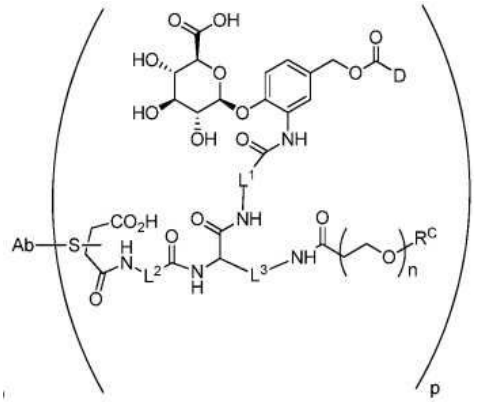
[1277] 44A. 다음의 구조를 가지는 식 11 그리고 식 11A에 의해 나타내어진 항체 약물 컨쥬게이트:

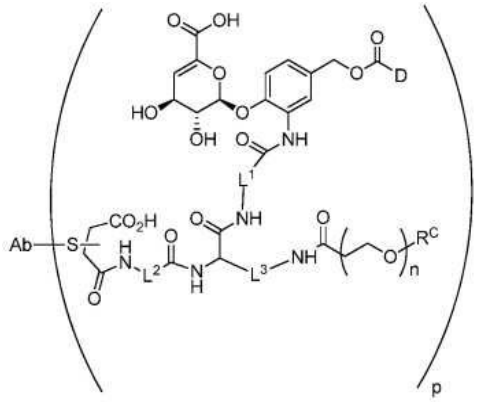
[1278]  (11) 및

[1279]  (11A)

[1280] 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 조성물, 여기서 Ab는 항체; S는 항체로부터의 황 원자; D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; 그리고 아래첨자 p는 약 1 내지 약 16의 범위이고, 여기서 상기 조성물은 최대 10 wt.%, 특히 최대 5 wt.%, 식 11A 의 항체 약물 컨쥬게이트를 함유한다.

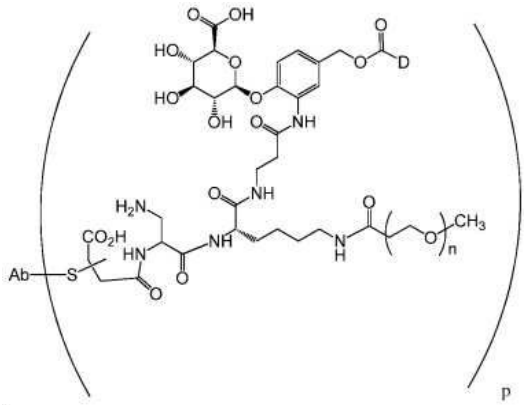
[1281] 45A. 임의로 약제학적으로 허용가능한 염 형태인, 다음의 구조를 가지는 식 12 그리고 식 12A에 의해 나타내어진 항체 약물 컨쥬게이트를 포함하는 조성물:

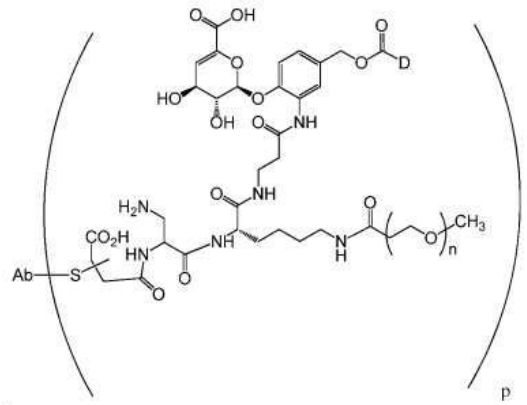
[1282]  (12) 및

[1283]  (12A)

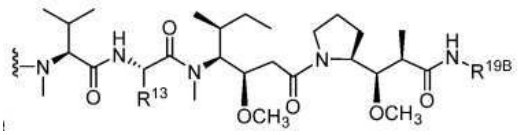
[1284] 여기서 Ab는 항체; S는 항체로부터의 황 원자; Ab-S- 모이어티는 카복시산 관능 기에 대한 탄소 원자 α 또는 β에 부착되고; D는 오리스타틴 약물 단위; L^1, L^2 그리고 L^3는 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬렌, 임의로 치환된 C_4-C_{20} 헤테로알킬렌, 임의로 치환된 C_3-C_8 카보시클로, 임의로 치환된 C_6-C_{10} 아릴렌, 임의로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴렌 및 임의로 치환된 C_3-C_8 헤테로시클로로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; R^C은 수소 또는 PEG 캡핑 단위; 아래첨자 n는 2 내지 24의 범위이고; 그리고 아래첨자 p는 약 1 내지 약 16의 범위이고, 여기서 상기 조성물은 최대 10 wt.% 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트를 함유하고,

[1285] 특히, 임의로 약제학적으로 허용가능한 염 형태인 식 12 그리고 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트는, 다음의 구조를 가진다:

[1286]  및

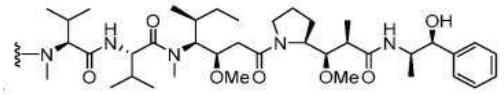
[1287] 

[1288] **46A**. 구체예 **44A** 또는 **45A**의 조성물 또는 화합물, 여기서 오리스타틴 약물 단위는 제 **9**항의 구조 중 어느 하나를 가지고, 특히, D는 식 $\mathbf{D}_{F/E-3}$의 구조를 가지고:

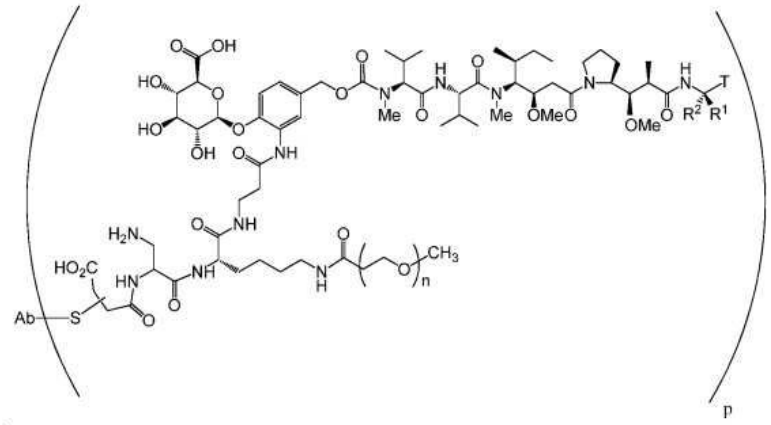
[1289]  ($\mathbf{D}_{F/E-3}$),

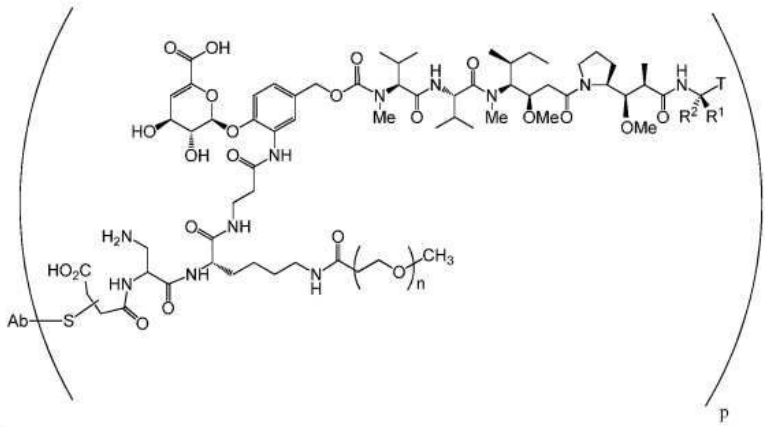
[1290] 여기서 R^{13}는 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$; 그리고 R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-$Ph)$, $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴, 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph,

[1291] 더욱 특히, D은 다음의 구조를 가진다:

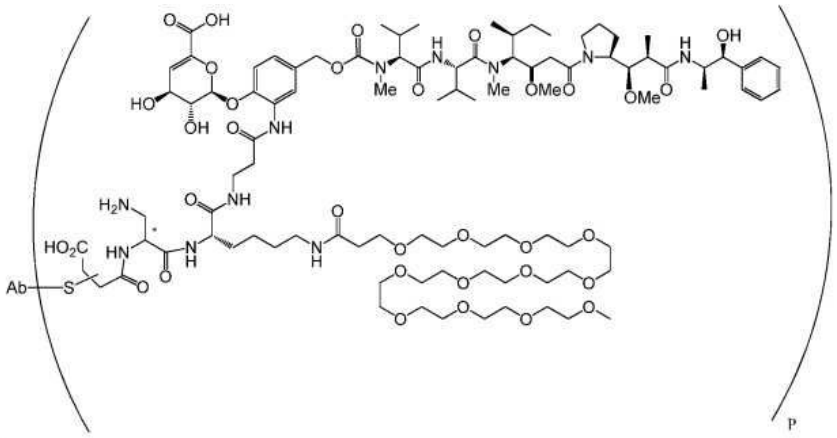
[1292] 

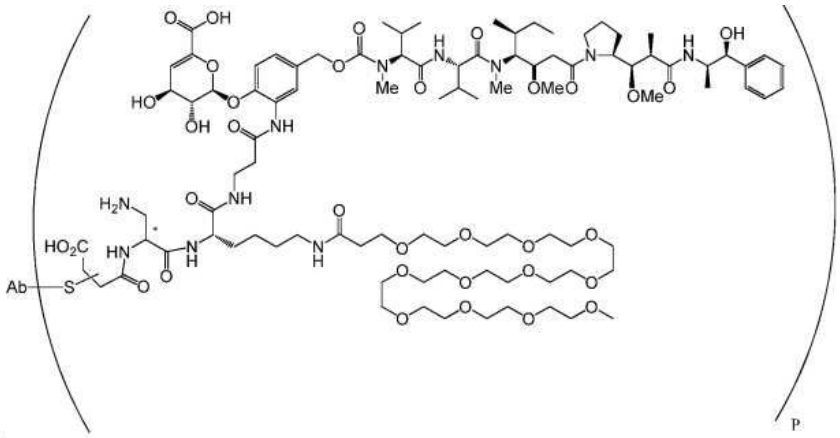
[1293] **47A**. 구체예 **45A**의 조성물, 여기서 임의로 약제학적으로 허용가능한 염 형태인 식 **12** 그리고 식 **12A** 항체 약물 컨쥬게이트는, 다음의 구조를 가지고:

[1294] ,

[1295] 

[1296] 특히, 임의로 약제학적으로 허용가능한 염 형태인 식 12 그리고 식 12A 항체 약물 컨쥬게이트는, 다음의 구조를 가지고:

[1297] 

[1298] 

[1299] 더욱 특히, 표시된 탄소 원자 (*)는 주로 S 배열이고, 또는 여기서 아래첨자 p는 약 8이다.

[1300] 48A. 구체예 44A-47A 중 어느 하나의 조성물, 여기서 항체는 종양 관련 항원에 선택적으로 결합할 수 있다.

[1301] 49A. 구체예 48A의 조성물, 여기서 종양 관련 항원은 세포-표면 단백질 또는 당단백질 항체가 결합할 수 있는 세포외 도메인으로 구성되고, 특히 여기서 세포-표면 단백질 또는 당단백질은 비정상 세포의 세포-표면 단백질 또는 당단백질이고, 더욱 특히 상기 조성물의 항체 약물 컨쥬게이트 화합물에 의한 결합에 의해 내재화할 수 있는 것이다.

[1302] 50A. 구체예 44A-49A 중 어느 하나의 조성물의 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 혈액학적 악성종양, 특히 백혈병 또는 림프종, 더욱 특히 B-세포 악성종양을 가지는 대상을 치료하는 방법.

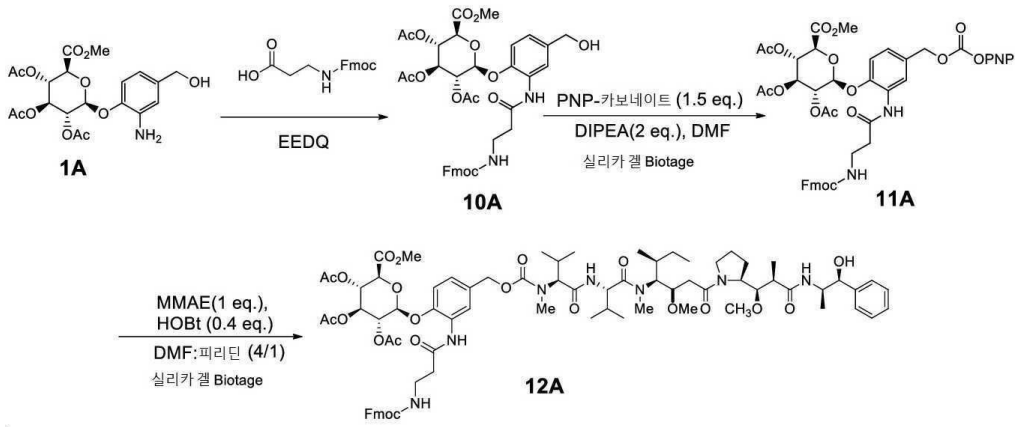
[1303] 실시예

[1304] **일반적 정보**. 모든 상업적으로 이용가능한 무수 용매를 추가의 정제 없이 사용하였다. 실리카 겔 MF254 (Agela Technologies) 상에서 분석 박막 크로마토그래피를 수행하였다. 칼럼 크로마토그래피를 Biotage SNAP™ ultra 340g HP - 구 25μm 상에서 수행하였다. 분석 HPLC를 Varian ProStar 330™ PDA 검출기로 설정된 Varian ProStar 210™ 용매 송달 시스템 상에서 수행하였다. 샘플을 C12 Phenomenex Synergi™ 2.0 x 150 mm, 4 μm, 80 Å 역상 칼럼 상에서 용리하였다. 산성 이동상은 0.05% 트리플루오로아세트산 또는 0.1% 포름산 (각각의 화합물에 대해 표시된) 둘 다를 함유하는 아세토니트릴 및 물로 구성되었다. 주사후 1 min에서5%로부터, 11 min에서 95%로 산성 아세토니트릴, 이후 15 min까지 등용매 95% 아세토니트릴 (흐름 속도 = 1.0 mL/min)의 선형 구배로 화합물을 용리하였다. 두 개의 상이한 시스템 상에서 LC-MS를 수행하였다. LC-MS 시스템 1은 C12 Phenomenex Synergi 2.0 x 150 mm, 4 μm, 80 Å 역상 칼럼을 구비한 HP Agilent 1100™ HPLC 장비에 접한 ZMD Micromass™ 질량 분광계로 구성되었다. 산성 용리제는 0.1% 수성 포름산 내 5%로부터10 min에 걸쳐 95%까지 아세토니트릴, 이후 5 min 동안 등용매 95% 아세토니트릴 (흐름 속도 = 0.4 mL/min)의 선형 구배로 구성되었다. LC-MS 시스템 2은 Waters 2996 Photodiode Array Detector™를 갖는 Waters 2695 Separations Module™에 접한 Waters Xevo G2™ T 질량 분광계로 구성되었다; 칼럼, 이동상, 구배, 및 흐름 속도는 LC-MS 시스템 1과 같았다. Acquity UPLC BEH™ C18 2.1 x 50 mm, 1.7μm 역상 칼럼 (Milford, MA)를 구비한 Waters Acquity H-Class Ultra Performance LC™에 접한 Waters Xevo G2 내지F 질량 분광계에 의해 UPLC-MS를 수행하였다. 산성 이동상 (0.1% 포름산)은 3% 아세토니트릴/97% 물 내지 100% 아세토니트릴 (흐름 속도 = 0.7 mL/min)의 구배로 구성되었다. 분취용 HPLC를 Waters 2998 Photodiode Array Detector를 갖는 Waters 2545 Binary Gradient Module 상에서 수행하였다. 물 (용매 A) 내 0.1% 트리플루오로아세트산 및 아세토니트릴 (용매 B) 내 0.1% 트리플루오로아세트산으로 용리하면서, C12 Phenomenex Synergi 250 x 10.0 mm, 4 μm, 80 Å 역상 칼럼 (칼럼 1) 또는 C12 Phenomenex Synergi 250 x 50 mm, 10 μm, 80 Å 역상 칼럼 (칼럼 2) 상에서 생성물을 정제하였다. 정제 방법은 일반적으로 90% 수성 용매 A 부터 10% 용매 A 까지의 경사로,용매 A 부터 용매 B까지의 선형 구배로 구성되었다. 흐름 속도는 254 nm에서 모니터링하면서 4.6 mL/min였다.

[1305] **방법 1: 폐길화된 오리스타틴 약물 링커 화합물의 제조: 글루쿠로니드 단위의 전반적 탈보호로 MDPr-PEG$_{12}$-GlucC-MMAE의 비- 수렴 합성**.

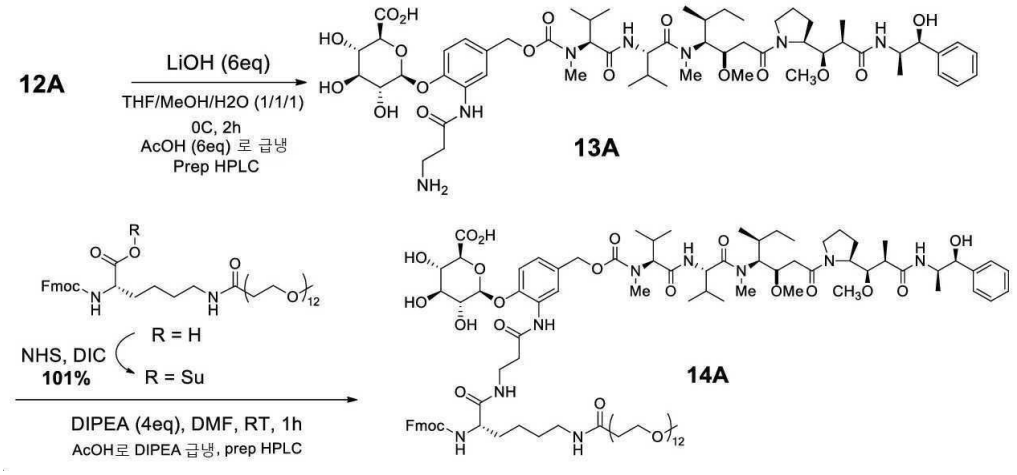
[1306] 글루쿠로니드 단위 내 β-제거로부터 15-20 wt.% 이상의 불순물을 가지는 폐길화된 글루쿠로니드-오리스타틴 약물-링커 화합물, 또한 그의 중간체의 합성은 다음 반응 반응식에 의해 예시되고, 이는 모델 오리스타틴 약물 단위로서 MMAE를 가진다.

[1307] 반응식 1.



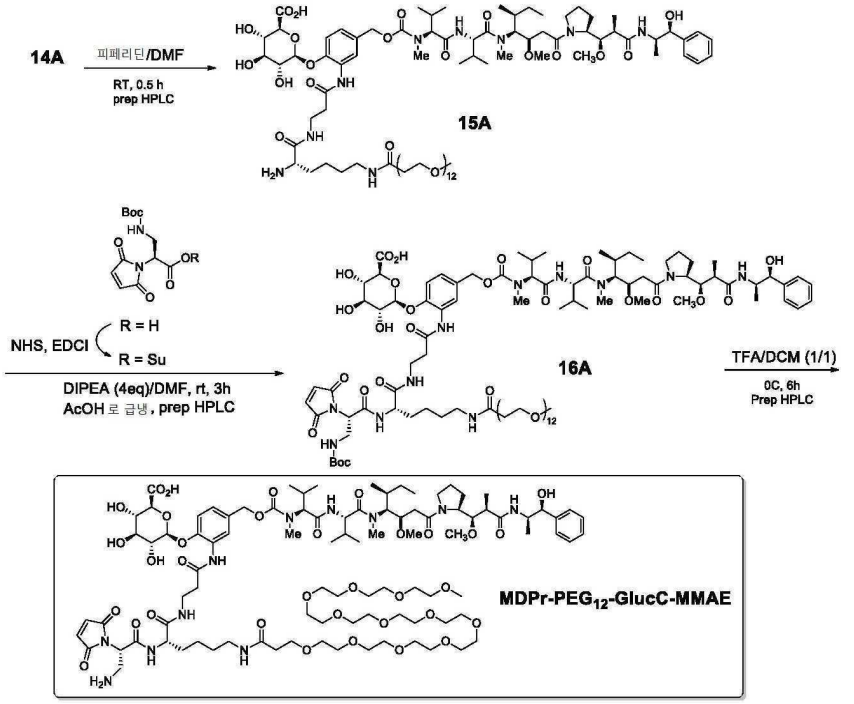
[1308]

[1309] 반응식 2.



[1310]

[1311] 반응식 3.

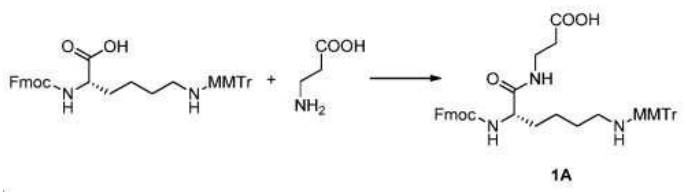


[1312]

[1313] **방법 2: 페길화된 오리스타틴 약물 링커 화합물의 제조: 글루쿠로니드 단위의2 단계 탈보호로 MDPr-PEG_{12}-GlucC-MMAE의 수렴 합성.**

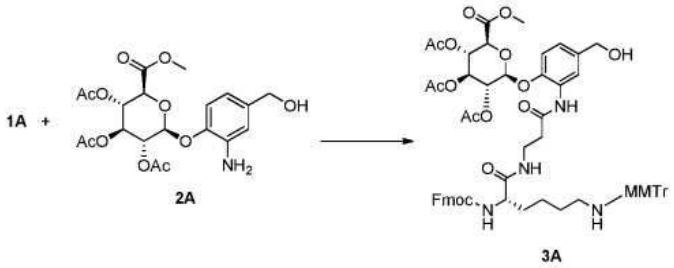
[1314] β-제거 불순물을 실질적으로 감소시키는 페길화된 글루쿠로니드-오리스타틴 약물-링커 화합물, 또한 그의 중간체의 합성은, 다음 반응 반응식에 의해 본발명에 따라서 예시되고, 이는 모델 오리스타틴 약물 단위로서 MMAE를 가진다 (화합물 10A, 식 10, 식 I, 및/또는 식 IIF의 대표적인 화합물).

[1315] 반응식 1.



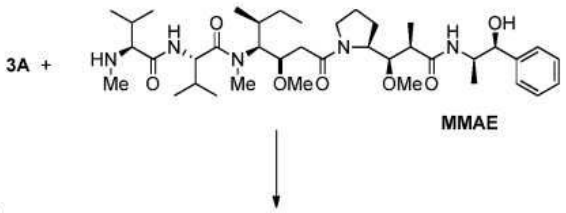
[1316]

[1317] 반응식 2.

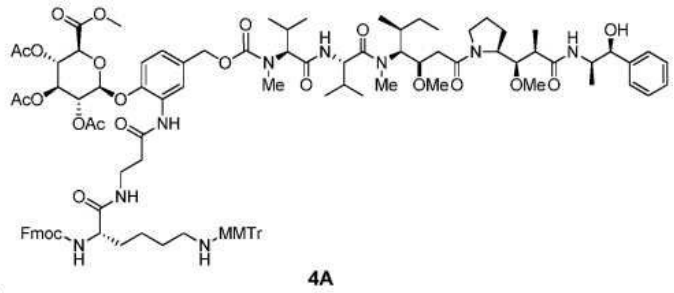


[1318]

[1319] 반응식 3.

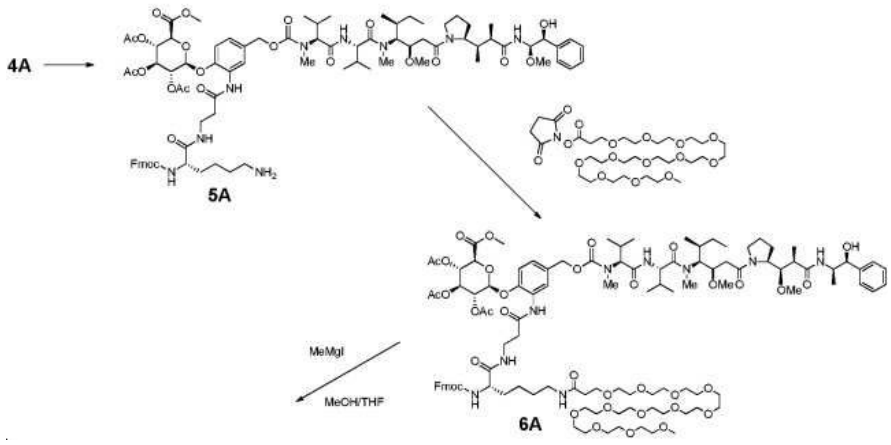


[1320]

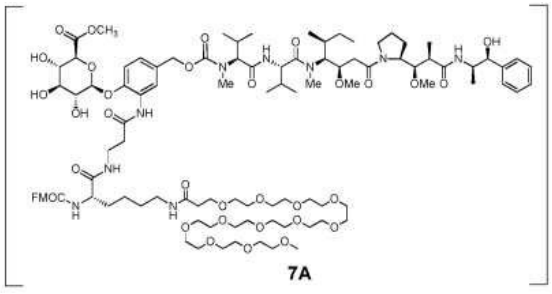


[1321]

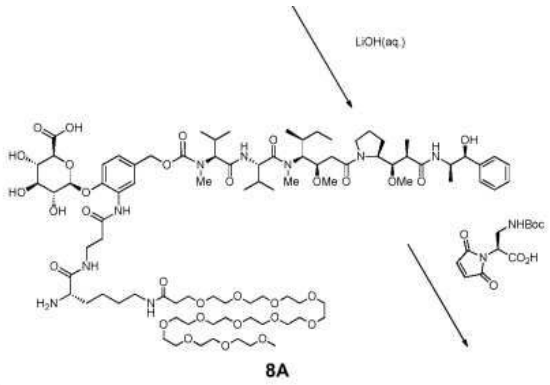
[1322] 반응식 4.

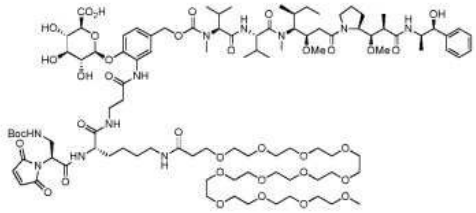


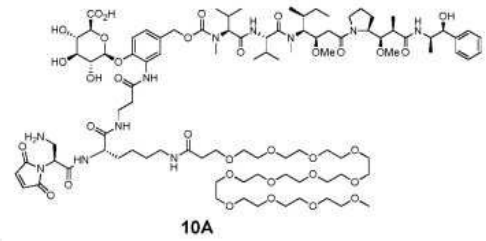
[1323]



[1324]

[1325] 



[1326] 

[1327] **실시예 1: 화합물 1A의 제조 (반응식 1)**

[1328] 플루오레닐메틸옥시카보닐 (FMOC) 및 모노메톡시트리틸 (MMTr) 보호 L-리신 (15 g), N-하이드록시숙신이미드 (3.23 g, 1.2eq)(Sigma-Aldrich, Cat#130672) 및 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (~0.19g, 0.05eq))(Sigma-Aldrich, Cat#711489)를 DCM (75 mL)에 실온 (rt)에서 부가하였다. 반응 혼합물을 이후 얼음 배쓰 내에서 ~5 ^{0}C로 냉각시키고 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.30 mL, 0.075 eq.))(Sigma-Aldrich, Cat#387649) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (5.83 g, 1.3 eq.))(Sigma-Aldrich, Cat#03450)를 부가하고 이후 결과로서 얻어진 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 이후 물로 세척하고 (45 mL x 2), 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 진공에서 증발시켰다. 디옥산 (45 mL), β-알라닌 (2.29 g, 1.1 eq.) (Sigma-Aldrich, Cat#146064), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (4.5 mL, 1.1 eq.))(Sigma-Aldrich, Cat#387649) 및 탈이온수 (22.5 mL)를 이후 결과로서 얻어진 잔사에 부가하였다. rt에서 밤새 교반 후, DCM (225 mL)를 부가하고 이후 HCl/물 (0.4%, 225 mL) 및 이후 물 (225 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 농축하여 미정제 화합물 **1A**를 제공하였다. 분석 LC-MS: t_R = 1.93 min, m/z (ES+) 실험치 712.5.

[1329] **실시예 2: 화합물 3A의 제조 (반응식 2)**

[1330] 화합물 **2A**의 합성을 포함하는 글루쿠로니드-계 프로드럭의 합성은 예를 들어, *Anticancer Drug Design (1998),* 13(8), 955-68에 개시되어 있고, 이 방법은 여기서 참고로서 특히 포함된다.

[1331] 미정제 화합물 **1A** (1.05 eq.)를 DCM (75 mL) 내에 용해시키고 여기에 이후 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린 (EEDQ))(Sigma-Aldrich, Cat#149837) (2.84 g, 1.30eq)를 rt에서 부가하였다. 10 min 교반 후, 화합물 **2A** (10.15 g, 1.0eq)를 반응 혼합물에 부가하고 이를 rt에서 밤새 교반하였다. 반응 완료 후, 반응 혼합물을 필터 퍼넬 내150 g의 실리카 겔 상으로 로딩하였다. EtOAc/헵탄=1/1를 사용하여 덜 극성 불순물을 용리하고 순수 EtOAc를 사용하여 소정의 생성물을 수집하였다. 농축 및 헵탄으로 용매 교환 후 백색 고체를 수득하였다.

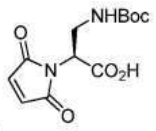
진공 여과에 의해 고체를 수집하고 진공에서 1 일 동안 실온에서 건조하여 21.68 g 화합물 **3A**를 얻었다 (84.6% 리신으로부터 전체 수율). 분석 LC-MS: t_R = 1.95 min, m/z (ES+) 실험치 1149.3.

[1332] **실시예 3: 화합물 4A의 제조 (반응식 3).**

[1333] (4.86 g) 2-MeTHF (194 mL) 내 화합물 **3A**에 1,1'-카보닐-디-(1,2,4-트리아졸) (CDT) (Sigma-Aldrich, Cat# 21861) 2.084 g (3 eq.)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 hrs 동안 교반하였고 LC-MS는 반응완료를 나타내었다. 반응 혼합물을 이후 물로 세척하고 (49 mL x3) (상 분리를 위해 약간의 NaCl이 필요), (주의: 습윤 용액은 밤새 안정) 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 용매증발로 고체를 얻었다 (5.833 g). 그 고체 및 MMAE 3.646 g (1.3 eq.)를 2-MeTHF (29 mL) 내에 용해시켰다. 4 mL 2-MeTHF 내 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물 (HOBt) (0.15 g, 0.2 eq.) (Sigma-Aldrich, Cat#711489)를 증발시켜 부피를 약 1/2 만큼 감소시켰다. 농축 HOBt 용액을 이후 반응 혼합물에 부가하였고, 이를 55 ^{0}C에서 60 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 세척하여 (29 mLx4) 과량 MMAE 및 HOBt를 제거하였다. 2-MeTHF 용액 내 rt에서 밤새 중합체-결합된 이사토산 무수물 (Aldrich 제품#514373)과 함께 교반하여 MMAE를 또한 제거할 수 있다. MMAE는 중합체-결합된 이사토산 무수물과 반응하고, 이는 이후 여과제거된다.

[1334] 반응 혼합물을 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시키고 용매를 EtOAc와 교환하고 결과적 용액을 Biotage 칼럼 상에서 로딩하였다. EtOAc 내 5% MeOH를 사용하여 생성물을 용리하여 4.914 g (62% 수율)의 화합물 **4A**를 제공하였다. 분석 LC-MS: tr = 2.22 min, m/z (ES+) 실험치 1894.1.

[1335] **실시예 4: 화합물 5A의 제조 (반응식 4).**

[1336] 

[1337] Boc-보호 말레이미드 (상기)를 PCT 공개 번호 WO2015057699에 기술된 바와 같이 제조하였고, 이 방법은 여기서 참고로서 특히 포함된다.

[1338] 화합물 **4A** (4.40 g)를 DCM 44 mL 내에 용해시키고; 그리고 트리클로로아세트산 (TCA)(8.8 g) (Sigma-Aldrich, Cat# T6399)를 440 mL DCM 내에 용해시켰다. TCA 용액을 얼음 배쓰 내에서 ~5 ^{0}C로 냉각시키고 이후 상기 화합물 **4A** 용액을 5 분 내에 부가하였다. 부가에 의해 반응 혼합물은 즉시 오렌지색으로 변했다. 얼음 배쓰를 제거하고 온도를 천천히 15 ^{0}C로 증가시켰다. 반응을 1 h 내 완료하고, 이후 얼음 배쓰 내에서 ~10 ^{0}C로 다시 냉각시키고 100 mL 물 내 6.0 g의 $KHCO_3$를 5 min 내 부가하여 반응 혼합물을 급냉시키고, 이는 탈색을 유발하였다. 유기 상을 분리하고 식염수로 세척하고 무수 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 헵탄 부가로 용매를 증발시켜 백색 고체를 형성하였다. 진공 여과에 의해 백색 고체를 수집하여 미정제 화합물 **5A**를 얻었다. 분석 LC-MS: t_R = 1.94 min, m/z (ES+) 실험치 1621.0.

[1339] **실시예 5: 화합물 6A의 제조 (반응식 4).**

[1340] 미정제 화합물 **5A**를 이후 DCM (17.6 mL) 내에 용해시키고 연이어 PEG_{12}-OSu (1.756 g, 1.1 eq.) (Quanta BioDesign, cat# 10262) 및 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.24 mL, 0.60 eq.) (Sigma-Aldrich, Cat#387649)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4h 동안 교반하고, 이후 실리카 겔 (88 g) 상으로 로딩하고 1) 5% MeOH/EtOAc로 용리하여 과량의 PEG-OSu, MMTr 관련 부산물 및 N-하이드록시숙시이미드를 제거하고, 이후 2) 5% MeOH/DCM로 용리하여 화합물 **6A**를 얻었다 (3.335 g, 66% 수율). 분석 UPLC-MS: t_R = 1.53 min, m/z (ES+) 실험치 2191.3.

[1341] **실시예 6: 화합물 8A의 제조 (반응식 4).**

[1342] 화합물 **6A** (2.73 g)를 둥근 병 플라스크에 부가하고 이후 9 mL THF 및 9mL MeOH를 부가하였다. 고체를 용해시키고 얻어진 용액을 얼음 배쓰 내에 냉각시켰다. 메틸마그네슘 아이오다이드 용액 (Et_2O 내 3 M)(2.08 mL, 5 eq.)(Sigma-Aldrich, cat#254363)를 내부 온도를 5 ^{0}C 아래로 조절하면서 한방울씩 부가하였다. 이후, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하여 즉석에서 형성된(MeO)MgI에 의한 아세테이트 보호 기의 선택적 제거를 위한 에

스테르 교환반응 반응을 수행하고, 중간체 화합물 **7A**를 얻고, 이를 이후 그의 정제 필요 없이 다음과 같이 LiOH (aq.)로 추가로 탈보호하였다.

[1343] 반응 혼합물을 다시 얼음 배쓰 내에서 냉각시키고 물 (9 mL) 내 리튬 하이드록사이드 (358 mg, 12 eq.)(Sigma-Aldrich, cat#545856)를 천천히 부가하였다. 온도를 천천히 실온까지 증가시켰다. 3 시간 후 FMOC 보호 기의 제거가 완료되었다. 반응 혼합물을 이후 셀라이트를 통해 여과하여 FMOC 관련 부산물을 제거하였다. 소정의 생성물을 함유하는 여액의 pH를 아세트산에 의해7로 조정하였다. 분석 HPLC에 의해 평가된 정제 화합물 **8A** (~1.8 g, 78% 수율)를 여액의 역상 크로마토그래피에 의해 수득하였다. 분석 LC-MS: t_R = 1.53 min, m/z (ES+) 실험치 1828.8..

[1344] **실시예 7: 화합물 9A의 제조 (반응식 4).**

[1345] 4 mL 바이알을 Boc-보호 말레이미드 (46.6 mg, 0.16 mmol), COMU (46.8 mg, 0.11 mmol)(Sigma-Aldrich, cat#712191) 및 DMF (0.5 mL)로 충전하였다. 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고 2,6-루티딘 (38.2 μL, 0.33 mmol))(Sigma-Aldrich, cat#336106)를 천천히 부가하고 반응을 30 min 동안 교반하였다. 별도의 바이알에서, 화합물 **7A** (100.0 mg, 0.06 mmol)를 DMF (1.0 mL) 내에 용해시키고 0 ℃로 냉각시켰다. Boc-보호 말레이미드의 용액을 화합물 **7A**의 용액에 부가하고 30 min 동안 교반하였다.

[1346] DMSO (0.5 mL)를 반응에 부가하고, 이후 온도를 0 ^{0}C에서 유지하면서 물 (2.0 mL) 내 0.1% TFA를 천천히 반응에 부가하였다. 미정제 물질을 분취용 HPLC에 의해 정제하고 분획을 동결건조하여 화합물 **8A** (28.0 mg, 24% 수율)을 얻었다. 분석 UPLC-MS: t_R = 1.32 min, m/z (ES+) 실험치 2096.44.

[1347] **실시예 8: 화합물 10A의 제조 (반응식 4).**

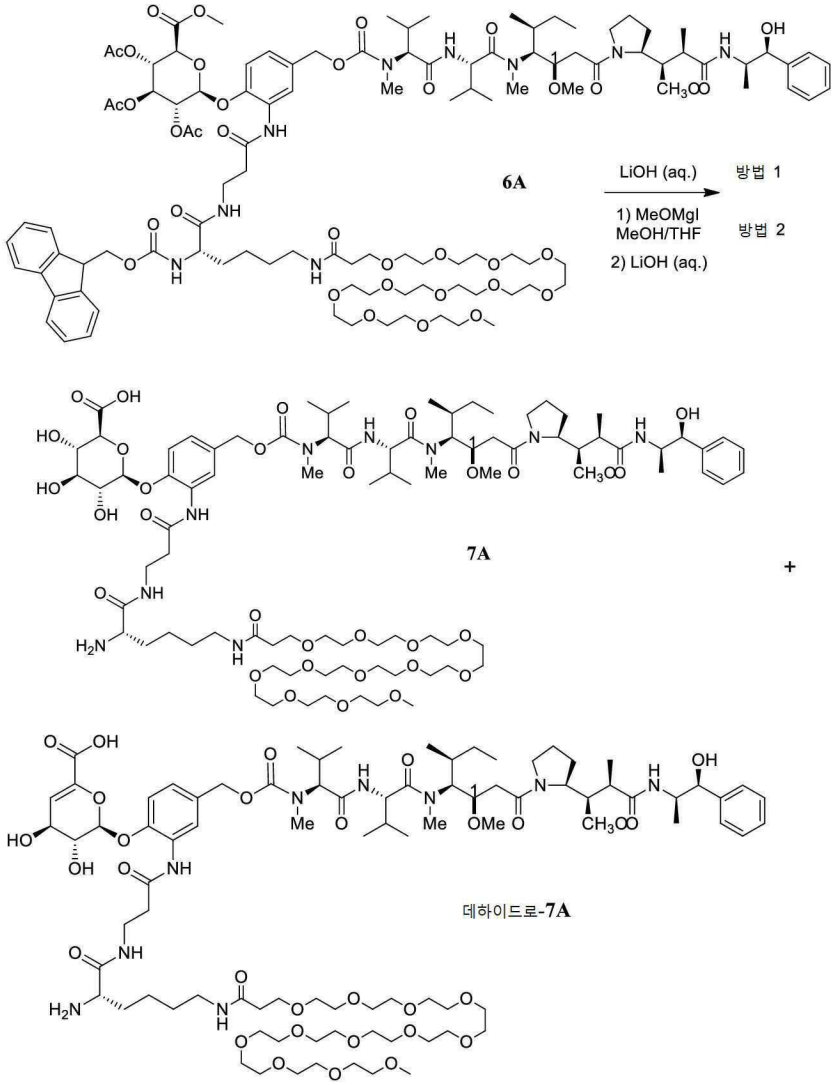
[1348] 4 mL 바이알을 화합물 **9A** (28 mg, 0.013 mmol) 및 DCM (1.5 mL) 내 20% 트리플루오로아세트산 (TFA)(Sigma-Aldrich, cat#T6508)의 용액으로 충전하였다. 반응을 30 min 동안 교반하고, 이후 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 크루드를 DMSO (1.0 mL) 및 물 내0.1% TFA (3 mL) 내에 취했다. 상기 물질을 3h 동안 방치하고 이후 생성물을 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 수집하고 동결건조하여 화합물 **9A**을 얻었다 (24 mg, 90% 수율). 분석 UPLC-MS: t_R = 1.17 min, *m/z* (ES+) 실험치 1996.42.

[1349] **실시예 9: 화합물 6A의 탈보호를 위한 다양한 조건의 비교**

[1350] 표 1에 나타낸 바와 같이, 오리스타틴 약물 링커 중간체의 전반적 탈보호를 위해 수성 염기 (방법 1)를 사용하는, 아세테이트-보호 글루쿠로니드 단위 내에서와 같이 탄수화물 모이어티로부터 아실 보호 기를 제거하는 종래의 방법은 15-20% wt.% 이상의 불순물을 함유하는 탈보호된 생성물을 생성하였고, 이는 데하이드로-**7A**의 구조 (아래 반응식 5 참조)에 의해 예시된다:

[1351] 불순물 데하이드로-**7A**는 글루쿠로니드 단위 내 경쟁 β-제거 공정의 결과로서 발생하고, 이는 소정의 생성물 화합물 7A의 수율을 상당히 감소시킨다. 이 문제는 메탄올 및 THF의 1:1 (v/v) 혼합물 내 화합물 **7A**에 대해 전구체인 화합물 **6A**를 MeMgI의 용액과 접촉시킴에 의해 예상외로 해결되었다 (방법 2). 즉석에서 형성된 시약 MeOMgI는 놀랍게도 다른 염기 민감성 보호 기 FMOC를 방해함 없이 에스테르 교환반응에 의해 아세테이트 보호기를 제거한다. 메틸 에스테르 보호 기는 또한 불변인데, 메탄올 용매에 의한 에스테르 교환반응이 에스테르 기를 재생하기 때문이다. 방법 1에서와 같이, 방법 2의 FMOC 및 메틸 에스테르 기는 수성 LiOH로 제거된다 단일 용기 내에서 편리하게 수행될 수 있는 그 2-단계 공정으로부터의 불순물 데하이드로-**7A** 양은, 약 4% 미만까지 상당히 감소하였다.

[1352] 반응식 5. 글루쿠로니드 탈보호 방법



[1353]

표 1

[1354] 탈보호 종래의 염기 방법을 사용하는 화합물 6A (300 μL 용매 내 5 mg, 2 시간 동안 실온에서 교반).

염기	용매	제품/불순물
LiOH	THF/MeOH/물=1/1/1	3.5/1
CsOH	THF/MeOH/물=1/1/1	3.5/1
Li_2CO_3	THF/MeOH/물=1/1/1	3.2/1
K_2CO_3	THF/MeOH/물=1/1/1	2.7/1
Cs_2CO_3	THF/MeOH/물=1/1/1	2.6/1
LiOH	THF/물=1/1	4.9/1
KOH	THF/물=1/1	1.8/1
CsOH	THF/물=1/1	4.3/1
$KHCO_3$	THF/물=1/1	No 반응
$CsHCO_3$	THF/물=1/1	No 반응

표 2

[1355] 알콜-함유 용매 내 그리냐르 시약 또는 알콕시 마그네슘 할라이드를 사용하는 화합물 6A의 탈보호 (총 반응 시

간 2.5 시간).

염기	용매	제품/불순물 (수성 LiOH로 처리 후)
LiOMe	THF/MeOH=1/1	3.2/1
NaOMe	THF/MeOH=1/1	1.6/1
Mg(OMe)2	THF/MeOH=1/1	2.9/1
MeMgI	THF/MeOH=1/1	21/1
MeMgCl	THF/MeOH=1/1	21/1
MeMgI	THF/EtOH=1/1	7.9/1 (에탄올과 에스테르 교환반응)