



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2023-0004453  
(43) 공개일자 2023년01월06일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 47/68 (2017.01) A61K 31/4745 (2006.01)  
A61K 47/65 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 47/6803 (2017.08)  
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7032654
- (22) 출원일자(국제) 2021년02월25일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년09월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/019565
- (87) 국제공개번호 WO 2021/173773  
국제공개일자 2021년09월02일
- (30) 우선권주장  
62/981,197 2020년02월25일 미국(US)

- (71) 출원인  
메디보스톤 리미티드  
중국 홍콩 코즈웨이 베이 하이산 애비뉴 33 리 가  
든 원 19에프 룸 1902
- (72) 발명자  
리, 웨이  
미국 02116 매사추세츠 보스턴 클래런던 스트리트  
200 52 플로어 메디보스톤 인코포레이티드 (내)
- (74) 대리인  
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 132 항

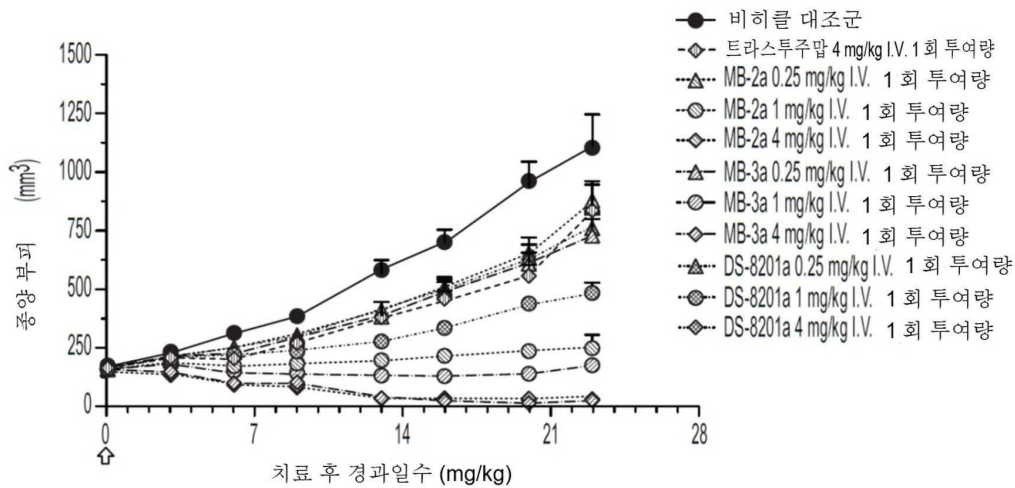
(54) 발명의 명칭 **캄프토테신 유도체 및 이의 접합체**

**(57) 요약**

본 발명은 캄프토테신, 캄프토테신 페이로드, 및 캄프토테신 접합체, 이들의 제조 및 사용 방법, 및 제조에 유용한 중간체를 제공한다. 또한, 본원에 기술된 캄프토테신 접합체로 암 및 자가면역 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

**대표도**

NCI-N87 CDX 모델에서 ADC의 항종양 효과



(52) CPC특허분류

*A61K 47/65* (2017.08)

*A61K 47/6855* (2017.08)

*A61K 47/6889* (2017.08)

*A61P 35/00* (2018.01)

---

명세서

청구범위

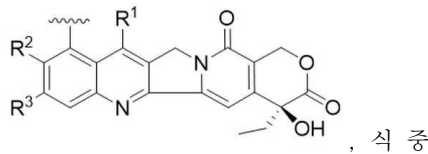
청구항 1

식 (I)의 화합물

D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q (I),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

D는 다음의 구조식으로 표시되고:



R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알케닐, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알키닐이고;

R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 일군의 화학식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

R<sup>4</sup>는 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

L<sub>1</sub>은 독립적으로 없거나 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

L<sub>2</sub>은 독립적으로 없거나 -OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -SCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -S(=O)-L<sub>3</sub>\*, -SO<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>7</sup>)-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*-이고, 식 중 \*는 Q에 공유 연결된 부위를 나타내며;

L<sub>3</sub>은 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

Q는 -OH 또는 -SH이며;

식 중

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>이 결합되어 -OCH<sub>2</sub>O-를 형성하는 경우, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이 아니고;

R<sup>1</sup>이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, R<sup>2</sup>가 -OH 또는 알콕시이고, R<sup>3</sup>이 -H인 경우, -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q는 -CH(R')CH<sub>2</sub> OH 또는 -CH(R')(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OH가 아니고, 여기서 R'은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는 PhCH<sub>2</sub>-인, 화합물.

**청구항 2**

제1항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는 -H가 아닌, 화합물.

**청구항 3**

제1항 또는 제2항에 있어서,  $L_1$  및  $L_2$  중 적어도 하나는 존재하는, 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬, 실릴,  $C_2$ - $C_6$  알케닐,  $C_2$ - $C_6$  알키닐,  $C_3$ - $C_6$  시클로알킬,  $C_1$ - $C_6$  할로겐화 알킬, 알켄, 또는 알킨인, 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 독립적으로 -H 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬인, 화합물.

**청구항 6**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 또는  $C_1$ - $C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  플루오로알킬, 또는 -F인, 화합물.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

**청구항 9**

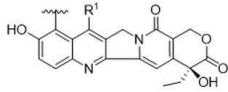
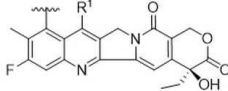
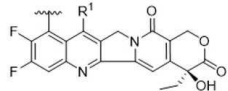
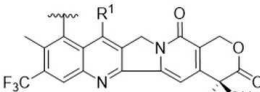
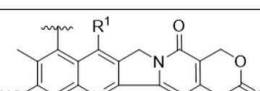
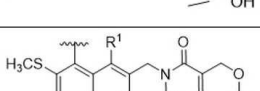
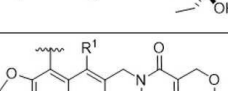
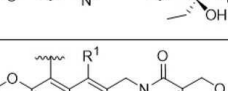
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

**청구항 10**

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 합쳐져  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, n은 1 또는 2인, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나로 표시되는, 화합물:

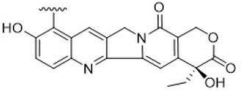
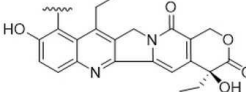
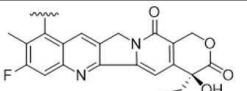
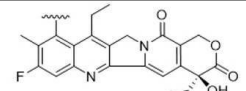
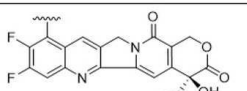
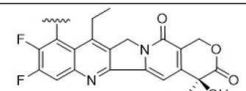
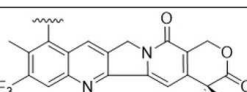
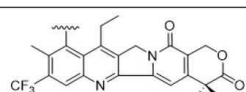
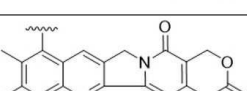
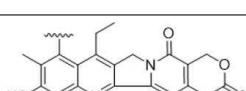
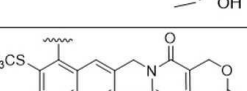
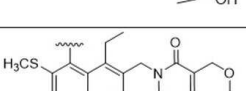
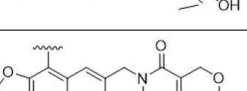
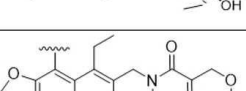
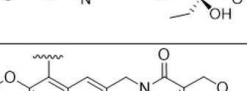
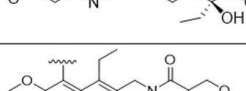
	(D-I);
	(D-II);
	(D-III);
	(D-IV);
	(D-V);
	(D-VI);
	(D-VII); 또는
	(D-VIII).

청구항 12

제11항에 있어서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인, 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나로 표시되는, 화합물:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고 L<sub>2</sub>는 없는, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고, L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이며, 식 중 \*는 Q에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 없고, L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이며, 식 중 \*는 Q에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, L<sub>3</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-인 화합물.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>인 화합물.

**청구항 19**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1$ - $L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 인, 화합물.

**청구항 20**

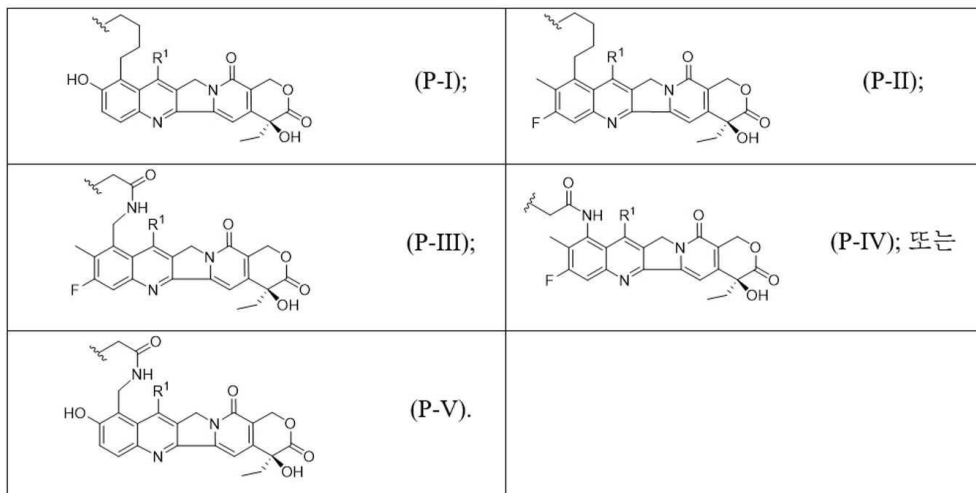
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1$ - $L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-$ \*,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ \*,  $-SCH_2CH_2-$ \*,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ \*,  $-S(=O)CH_2-$ \*,  $-SO_2CH_2-$ \*,  $-C(=O)CH_2-$ \*,  $-NHCH_2CH_2-$ \*,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ \*,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-$ \*,  $-NHC(=O)CH_2-$ \*,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-$ \*,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-$ \*,  $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-$ \*,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-$ \*,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$ \*,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-$ \*,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-$ \*,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-$ \*,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-$ \*, 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ \*이고, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 21**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1$ - $L_2$ -**Q**는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-SCH_2CH_2OH$ ,  $-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $-NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2SO_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2SH$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-SCH_2CH_2SH$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2SH$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2SH$ ,  $-NHC(=O)CH_2SH$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2SH$ , 또는  $-CH_2SO_2CH_2SH$ 인, 화합물.

**청구항 22**

제1항에 있어서, **D**- $L_1$ - $L_2$ 는 다음의 구조에 의해 표시되는, 화합물:



**청구항 23**

제22항에 있어서,  $R^1$ 은  $-H$  또는  $C_1$ - $C_6$  알킬인 화합물.

**청구항 24**

제23항에 있어서,  $R^1$ 은  $-H$  또는  $-CH_2CH_3$ 인, 화합물.

**청구항 25**

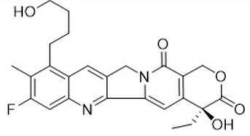
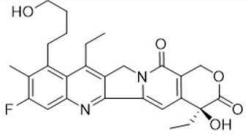
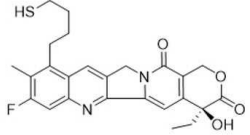
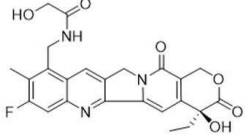
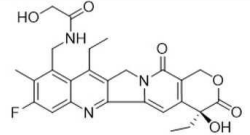
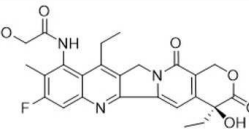
제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, **Q**는  $-OH$ 인, 화합물.

청구항 26

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, Q는 -SH인, 화합물.

청구항 27

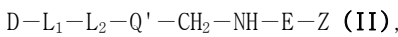
제1항에 있어서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

	(P1);		(P2);
	(P3);		(P4);
	(P5); 또는		(P6).

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

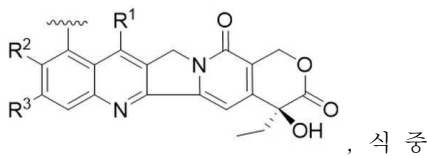
청구항 28

식 (II)의 화합물



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

D는 다음의 구조식으로 표시되고:



R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알케닐, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알키닐이고;

R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 일군의 화학식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-을 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이며;

R<sup>4</sup>는 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

L<sub>1</sub>은 독립적으로 없거나 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

L<sub>2</sub>는 독립적으로 없거나 -OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -SCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -S(=O)-L<sub>3</sub>\*, -SO<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>7</sup>)-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*; -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OCH<sub>2</sub>-

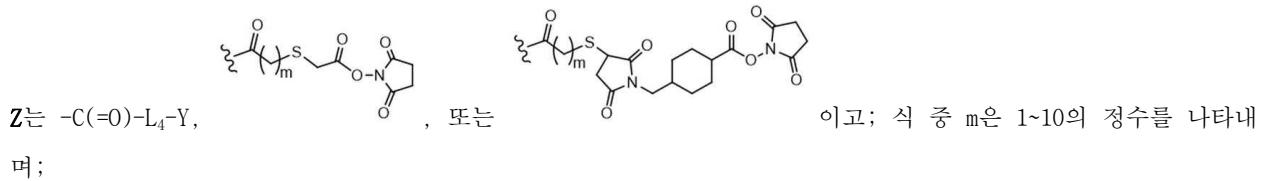
L<sub>3</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내고;

L<sub>3</sub>은 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

Q'은 -O- 또는 -S-이고;

E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드의 N 말단은 Z에 공유 부착되며;



L<sub>4</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-\*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\* 또는

-CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\*이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y에 공유 결합된 부위를 나타내며;

L<sub>5</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

R<sup>8</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

Y는 친전자성 기이고;

R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 합쳐져 -OCH<sub>2</sub>O-를 형성하고, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이 아닌, 화합물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, E는 2, 3, 또는 4개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이고, 상기 펩티드 내의 각각의 아미노산은 L 아미노산이거나, 상기 펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산은 D 아미노산인, 화합물.

**청구항 30**

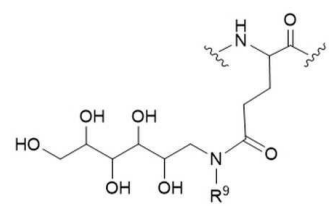
제28항 또는 제29항에 있어서, E는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하고, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올에 의해 임의 치환되는, 화합물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, E는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 아미노산을 포함하고, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올에 의해 임의 치환되는, 화합물.

**청구항 32**

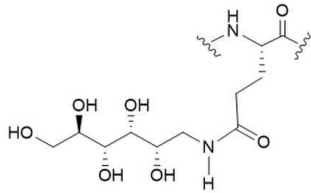
제28항내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, E는 다음 구조를 갖는 아미노산을 포함하고,



식 중  $R^9$ 는 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

**청구항 33**

제32항에 있어서, **E**는 다음 구조를 갖는 아미노산을 포함하는, 화합물:



**청구항 34**

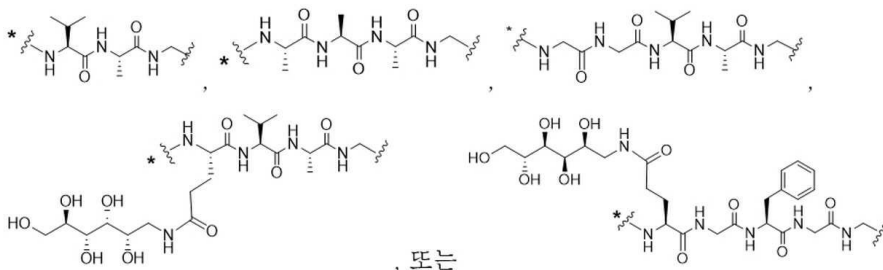
제28항 또는 제29항에 있어서, **E**는 -Ala-Val-\*, -Val-Ala-\*, -Gly-Gly-\*, -Val-Cit-\*, -Cit-Val-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Leu-Cit-\*, -Cit-Leu-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Lys-Lys-\*, -Ala-Lys-\*, -Lys-Ala-\*, -Val-Lys-\*, -Lys-Val-\*, -Tyr-Arg-\*, -Arg-Tyr-\*, -Arg-Arg-\*, -Ala-Ala-\*, -Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-\*, -Thr-Thr-\*, -Thr-Met-\*, -Met-Thr-\*, -Met-Tyr-\*, -Tyr-Met-\*, -Phe-Gln-\*, -Gln-Phe-\*, -Gly-Ser-\*, -Leu-Gln-\*, -Gln-Leu-\*, -Ser-Ala-\*, -Ser-Gly-\*, -Val-Thr-\*, -Thr-Val-\*, -Val-Gln-\*, -Ser-Val-\*, -Val-Ser-\*, -Ala-Met-\*, -Met-Ala-\*, -Val-Arg-\*, -Arg-Val-\*, -Phe-Ala-\*, -Ala-Phe-\*, -Cit-Val-\*, -Gln-Val-\*, -Phe-Arg-\*, -Arg-Phe-\*, -Ala-Ala-Ala-\*, -Gly-Gly-Gly-\*, -Ala-Val-Ala-\*, -Gly-Val-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-\*, -Gly-Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-Gly-\*, -Leu-Ala-Leu-\*, -Val-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Val-\*, -Val-Ala-Val-\*, -Ala-Val-Ala-Gly-\*, -Gly-Phe-Gly-Gly-\*, -Gly-Gly-Phe-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-Gly-\*, -Ala-Ala-Ala-Ala-\*, -Ala-Val-Ala-Ala-\*, -Ala-Leu-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Leu-Ala-\*, -Gly-Phe-Leu-Gly-\*, 및 -Gly-Leu-Phe-Gly-\*로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타내는, 화합물.

**청구항 35**

제34항에 있어서, **E**는 -L-Ala-D-Val-\*, -L-Val-D-Ala-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Arg-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-\*, -L-Ala-D-Lys-\*, -L-Ala-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Val-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Ala-Gly-\*, 및 -L-Ala-D-Val-Gly-\*로 이루어진 군으로부터 선택되고, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타내는, 화합물.

**청구항 36**

제28항에 있어서, **-E-NH-CH<sub>2</sub>**는 다음 구조 중 하나를 가지며, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타내는, 화합물:



**청구항 37**

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, **L<sub>4</sub>**는 -( $C_1-C_{10}$  알킬렌)-인 화합물.

**청구항 38**

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_4$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-\ast$  또는  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-\ast$ 이고, 식 중  $n$ 은 1~10의 정수 이고;  $\ast$ 는 Y에 공유 부착된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 39**

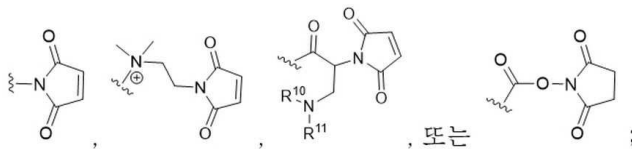
제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_4$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\ast$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-\ast$ 이고, 식 중  $\ast$ 는 Y에 공유 부착된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 40**

제28항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠인, 화합물.

**청구항 41**

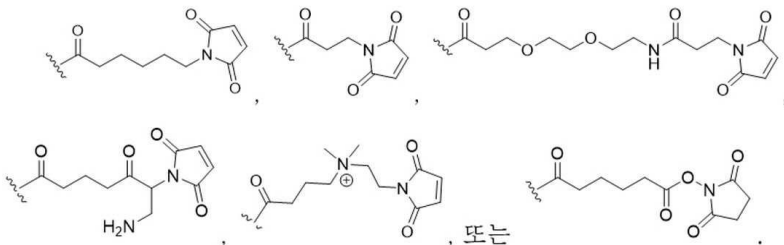
제28항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, Y는 다음과 같고:



식 중  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_3$  알킬인, 화합물.

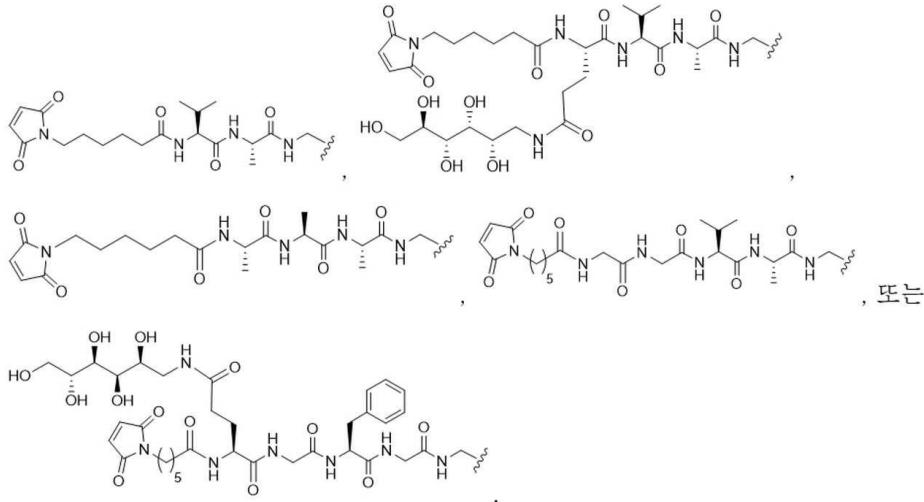
**청구항 42**

제28항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, Z는 다음과 같은, 화합물:



**청구항 43**

제28항에 있어서, **Z-E-NH-CH<sub>2</sub>-**는 다음 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



**청구항 44**

제28항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>1</sup>**이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, **R<sup>2</sup>**가 -OH 또는 알콕시이고, **R<sup>3</sup>**이 -H인 경우, **-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-**는 -CH(R<sup>1</sup>)CH<sub>2</sub>O- 또는 -CH(R<sup>1</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-가 아니고, **R'**은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는 PhCH<sub>2</sub>-인, 화합물.

**청구항 45**

제28항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, **L<sub>1</sub>** 및 **L<sub>2</sub>** 중 적어도 하나는 존재하는, 화합물.

**청구항 46**

제28항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>1</sup>**, **R<sup>2</sup>**, 및 **R<sup>3</sup>** 중 적어도 하나는 -H인, 화합물.

**청구항 47**

제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>1</sup>**은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨인, 화합물.

**청구항 48**

제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>1</sup>**은 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인, 화합물.

**청구항 49**

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>2</sup>**는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; **R<sup>3</sup>**은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 50**

제28항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, **R<sup>2</sup>**는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, 또는 -F인, 화합물.

청구항 51

제28항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 52

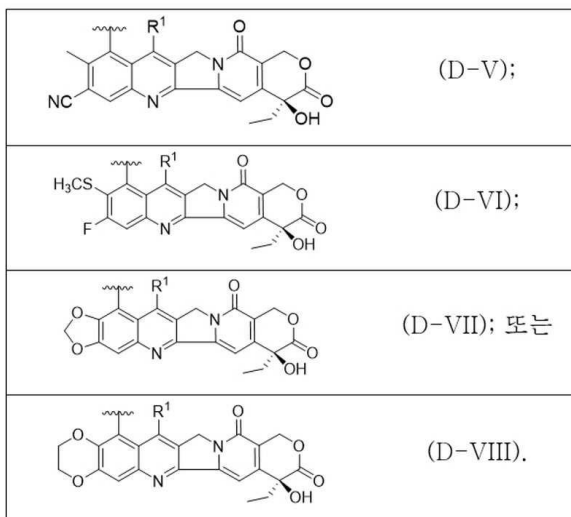
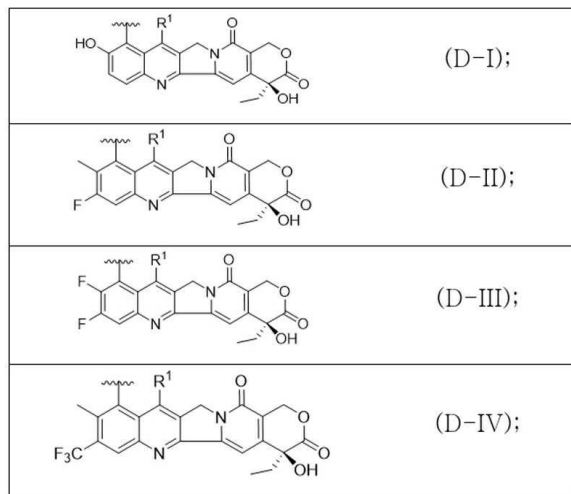
제28항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 53

제28항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 합쳐져  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2인, 화합물.

청구항 54

제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나에 의해 표시되는, 화합물:

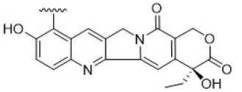
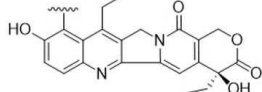
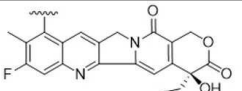
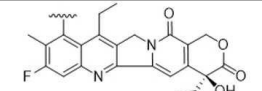
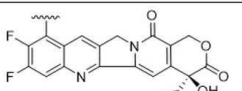
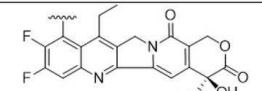
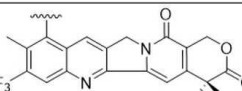
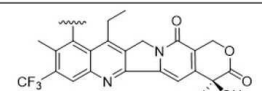


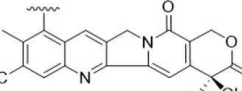
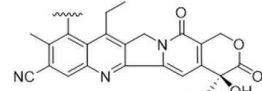
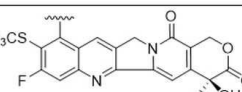
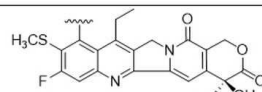
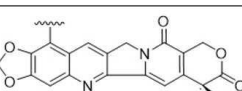
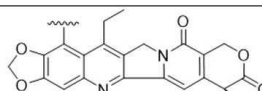
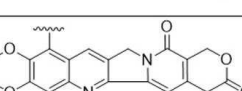
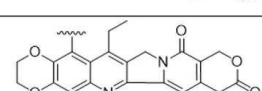
청구항 55

제54항에 있어서,  $R^1$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

청구항 56

제54항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나에 의해 표시되는, 화합물:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);

	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

청구항 57

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고 L<sub>2</sub>는 없는, 화합물.

청구항 58

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고 L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 59

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 없고, L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 60

제58항 또는 제59항에 있어서, L<sub>3</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-인, 화합물.

청구항 61

제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, R<sup>6</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>인, 화합물.

**청구항 62**

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 인 화합물.

**청구항 63**

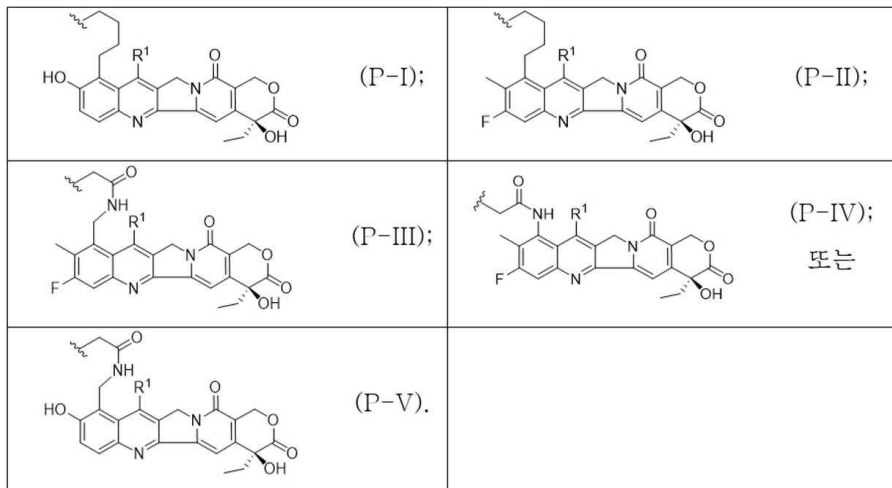
제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $-SCH_2CH_2-$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $-S(=O)CH_2-$ ,  $-SO_2CH_2-$ ,  $-C(=O)CH_2-$ ,  $-NHCH_2CH_2-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 이고, 식 중 \*는  $Q'$ 에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 64**

제28항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2-Q'$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2O-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2SO_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2S-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2S-$ ,  $-NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2S-$ , 또는  $-CH_2SO_2CH_2S-$ 인, 화합물.

**청구항 65**

제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서,  $D-L_1-L_2$ 는 다음 구조에 의해 표시되는, 화합물:



**청구항 66**

제65항에 있어서,  $R^1$ 은  $-H$  또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

**청구항 67**

제66항에 있어서,  $R^1$ 은  $-H$  또는  $-CH_2CH_3$ 인, 화합물.

**청구항 68**

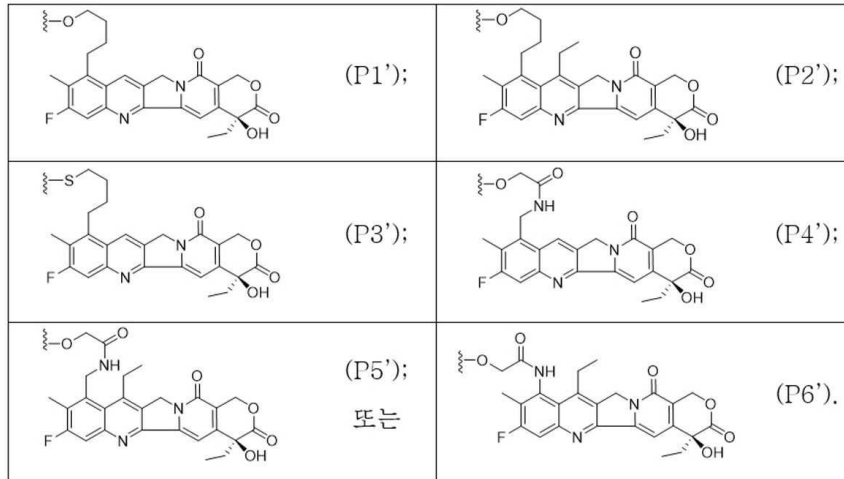
제28항 내지 제64항 및 제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,  $Q'$ 은  $-O-$ 인, 화합물.

청구항 69

제28항 내지 제64항 및 제66항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, Q'은 -S-인, 화합물.

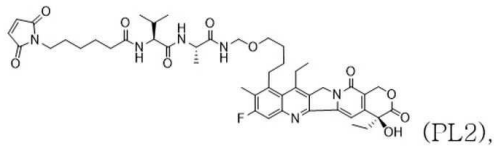
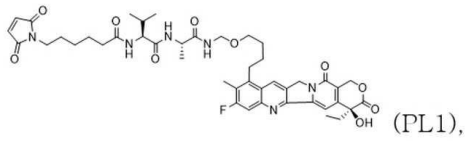
청구항 70

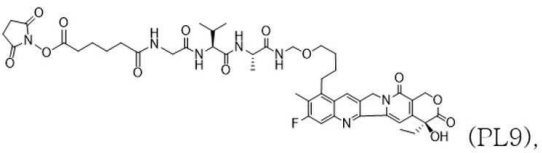
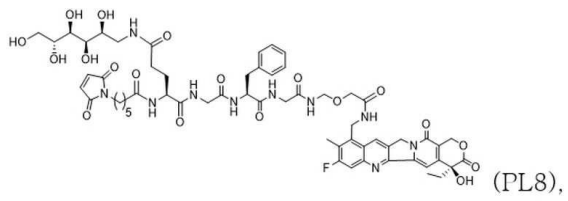
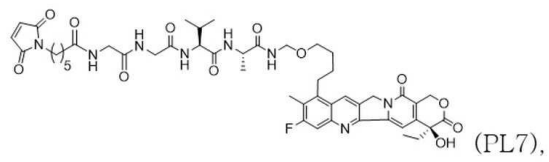
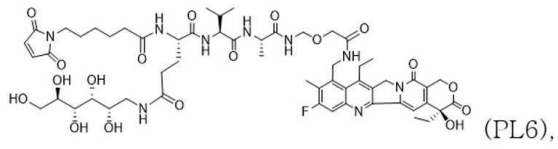
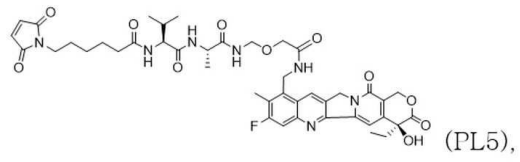
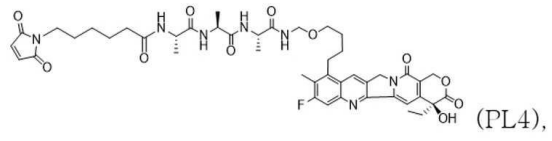
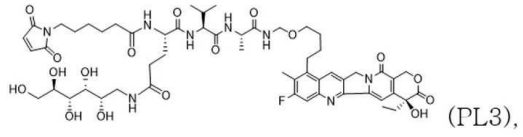
제28항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 다음 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

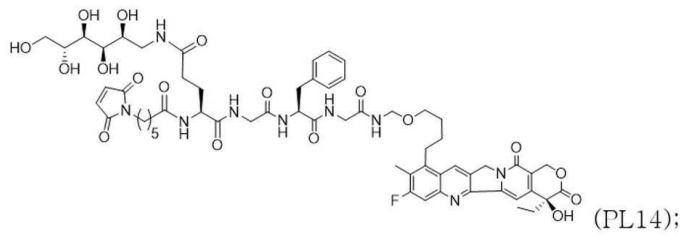
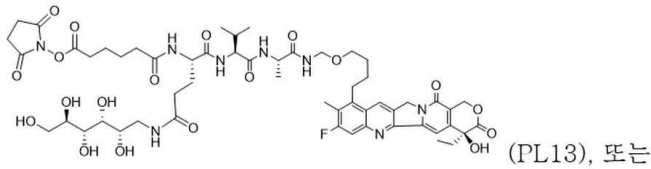
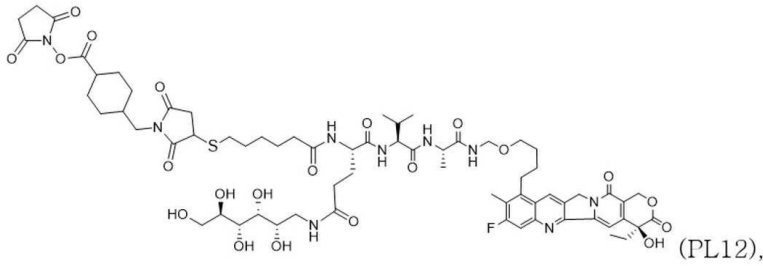
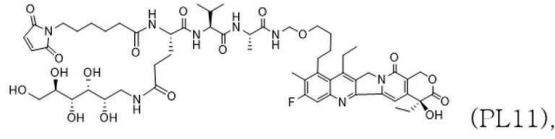
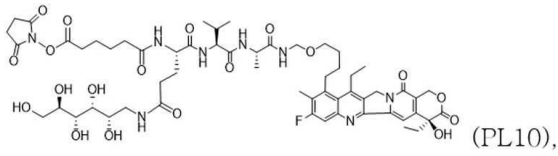


청구항 71

제28항에 있어서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는, 화합물:



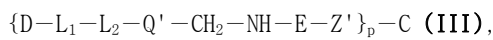




또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

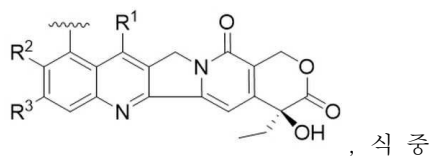
### 청구항 72

식 (III)의 화합물,



또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서, 식 중:

D는 다음의 구조식으로 표시되고:



$R^1$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 실릴,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  할로젠화 알킬,  $C_2-C_6$  할로젠화 알케닐, 또는  $C_2-C_6$  할로젠화 알키닐이고;

$R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 -H, -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이거나;  $R^2$  및  $R^3$ 은 일군의 화학식  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$

을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

$R^4$ 는 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^5$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬이고;

$L_1$ 은 독립적으로 없거나  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고;

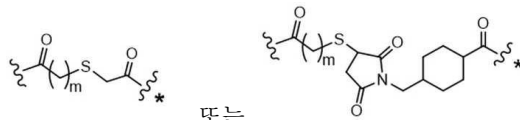
$L_2$ 는 독립적으로 없거나  $-OCH_2-L_3-*$ ,  $-SCH_2-L_3-*$ ,  $-S(=O)-L_3-*$ ,  $-SO_2-L_3-*$ ,  $-C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)N(R^7)-L_3-*$ ,  $-C(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ ,  $-OC(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ , 또는  $-N(R^6)C(=O)OCH_2-L_3-*$ 이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

$L_3$ 은 독립적으로  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-,  $-CH_2OCH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 이고;

각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  플루오로알킬,  $C_3-C_6$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

Q'은 -O- 또는 -S-이고;

E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드의 N 말단은 Z'에 공유 부착되며;



Z'은  $-C(=O)-L_4-Y'$ , 또는 이고, 식 중 m은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타내며;

$L_4$ 는  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-,  $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_nN(R^8)C(=O)-L_5-*$ , 또는  $-CH_2(OCH_2CH_2)_nN(R^8)C(=O)-L_5-*$ 이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

$L_5$ 는  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고;

$R^8$ 은 -H 또는  $-CH_3$ 이고;

C는 세포 결합제를 나타내고;

Y'은 상기 세포 결합제 상에 존재하는 반응성 친핵성 기와 친전자성 기의 반응에 의해 형성된 기이고;

$R^2$ 와  $R^3$ 은 합쳐져  $-OCH_2O-$ 를 형성하고,  $R^1$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 이 아니며;

p는 1 내지 18의 값을 갖는, 화합물.

**청구항 73**

제72항에 있어서,  $L_4$ 는  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-인, 화합물.

**청구항 74**

제72항에 있어서,  $L_4$ 는  $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_nN(R^8)C(=O)-L_5-*$  또는  $-CH_2(OCH_2CH_2)_nN(R^8)C(=O)-L_5-*$ 이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 75**

제72항에 있어서,  $L_4$ 는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2NHC(=O)CH_2CH_2-*$ , 또는

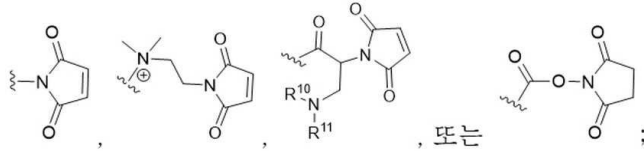
-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 76**

제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Y'은 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠으로부터 형성되는, 화합물.

**청구항 77**

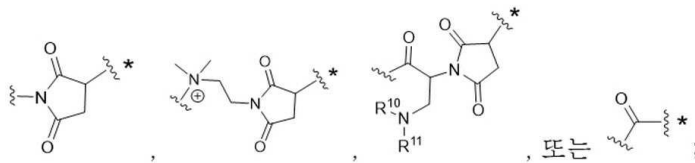
제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Y'은 다음으로부터 형성되고:



식 중 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬인, 화합물.

**청구항 78**

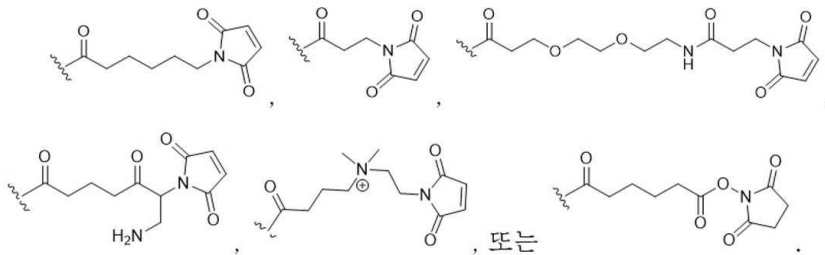
제72항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, Y'은 다음과 같고:



식 중, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, \*는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

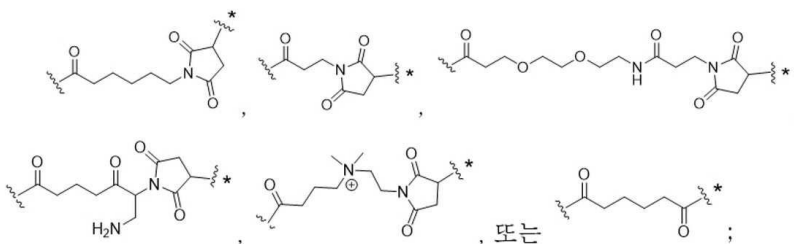
**청구항 79**

제72항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, Z'은 다음으로부터 형성되는, 화합물:



**청구항 80**

제72항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, Z'은 다음과 같고:



식 중 \*는 C에 공유 결합되는 부위를 나타내는, 화합물.

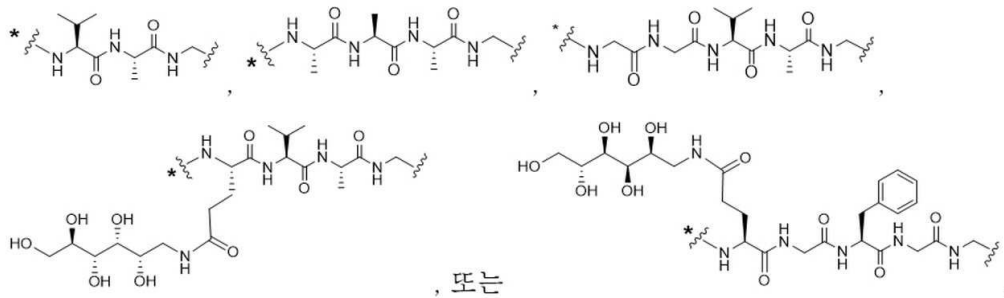


청구항 87

제86항에 있어서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: -L-Ala-D-Val-\*, -L-Val-D-Ala-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Arg-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-\*, -L-Ala-D-Lys-\*, -L-Ala-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Val-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Ala-Gly-\*, 및 -L-Ala-D-Val-Gly-\*, 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타내는, 화합물.

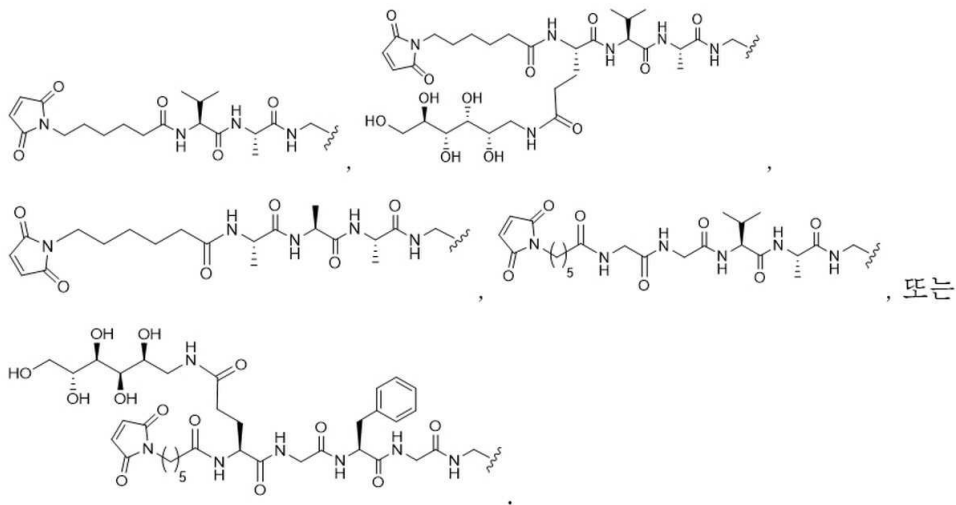
청구항 88

제72항에 있어서, **-E-NH-CH<sub>2</sub>-**는 다음 구조 중 하나를 가지며, \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타내는, 화합물:



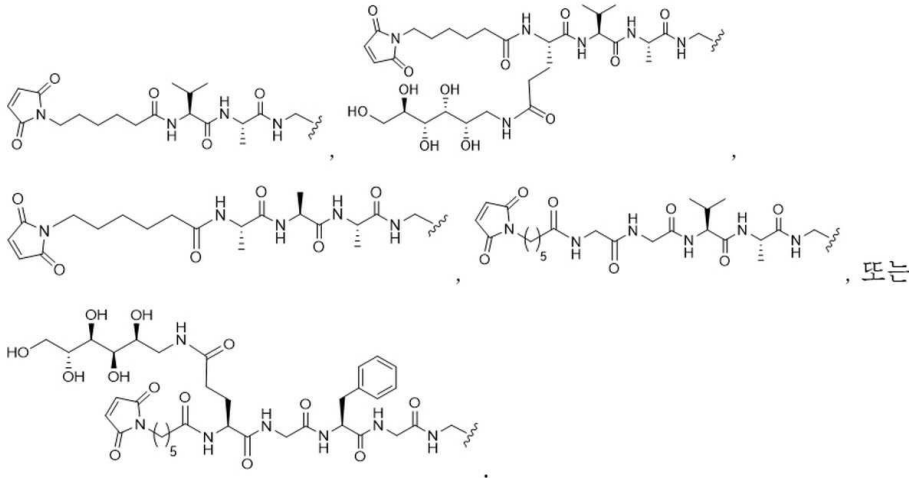
청구항 89

제72항에 있어서, **Z'-E-NH-CH<sub>2</sub>-**는 다음 구조 중 하나로부터 형성되는, 화합물:



**청구항 90**

제72항에 있어서,  $Z'-E-NH-CH_2$ 는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 \*는 C에 대한 부착점을 나타내는, 화합물:



**청구항 91**

제72항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 이 -H 또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 가 -OH 또는 알콕시이고,  $R^3$ 이 -H인 경우,  $-L_1-L_2-Q'$ 는  $-CH(R')CH_2O-$  또는  $-CH(R')(CH_2)_2O-$ 이 아니고, 식 중  $R'$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $PhCH_2-$ 인, 화합물.

**청구항 92**

제72항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1$  및  $L_2$  중 적어도 하나는 존재하는, 화합물.

**청구항 93**

제72항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ ,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 하나는 -H가 아닌, 화합물.

**청구항 94**

제72항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 실릴,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨인, 화합물.

**청구항 95**

제72항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^1$ 은 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

**청구항 96**

제72항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

**청구항 97**

제72항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  플루오로알킬, 또는 -F인, 화합물.

청구항 98

제72항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 99

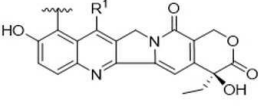
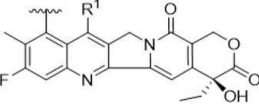
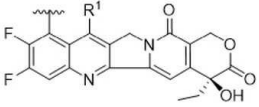
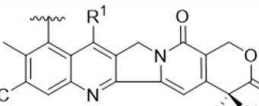
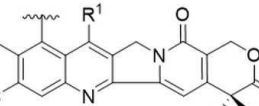
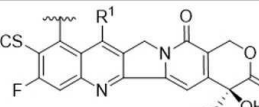
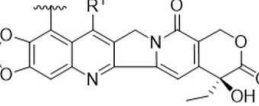
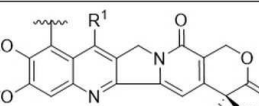
제72항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 인, 화합물.

청구항 100

제72항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 합쳐져  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2인, 화합물.

청구항 101

제72항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나에 의해 표시되는, 화합물:

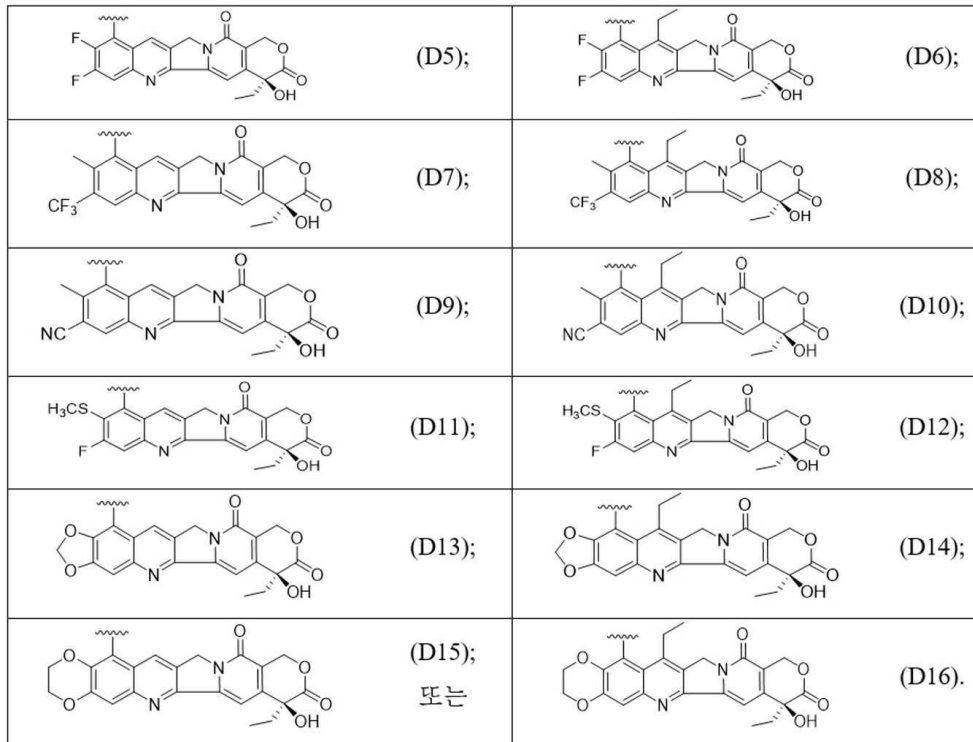
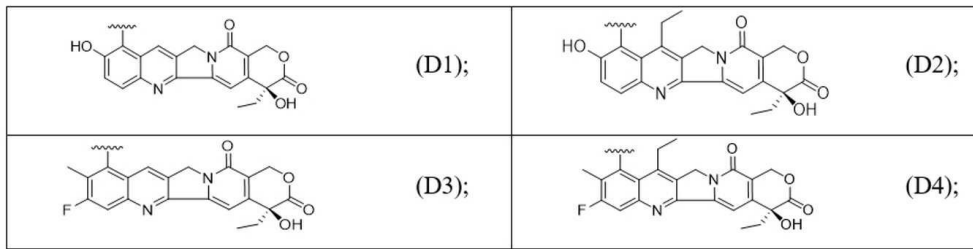
	(D-I);
	(D-II);
	(D-III);
	(D-IV);
	(D-V);
	(D-VI);
	(D-VII); 또는
	(D-VIII).

청구항 102

제101항에 있어서,  $R^1$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

청구항 103

제101항에 있어서, D는 다음 구조 중 하나에 의해 표시되는, 화합물:



청구항 104

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고 L<sub>2</sub>는 없는, 화합물.

청구항 105

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고 L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 106

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, L<sub>1</sub>은 없고, L<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

청구항 107

제105항 또는 제106항에 있어서, L<sub>3</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-인, 화합물.

청구항 108

제105항 내지 제107항 중 어느 한 항에 있어서,  $R^6$ 은 -H 또는  $-CH_3$ 인, 화합물.

**청구항 109**

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 인, 화합물.

**청구항 110**

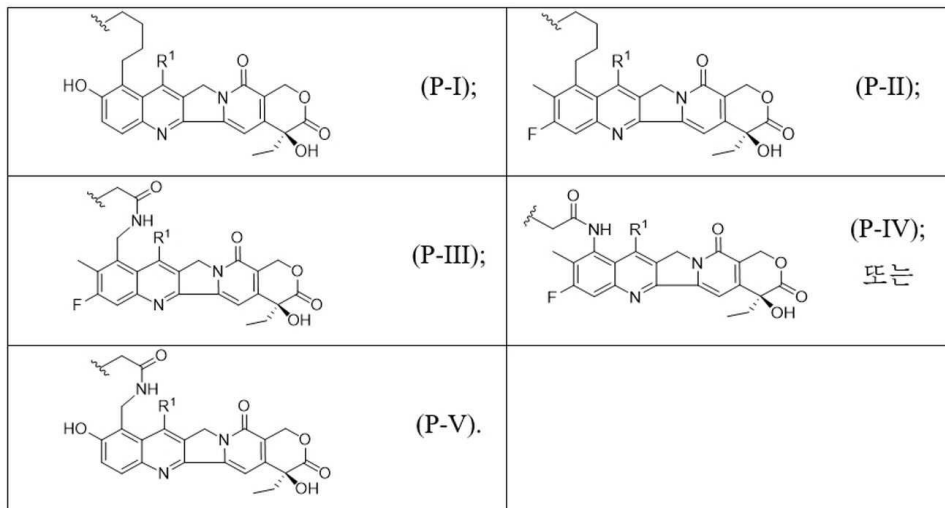
제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $-SCH_2CH_2-$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-$ ,  $-S(=O)CH_2-$ ,  $-SO_2CH_2-$ ,  $-C(=O)CH_2-$ ,  $-NHCH_2CH_2-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-$ 이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내는, 화합물.

**청구항 111**

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,  $L_1-L_2-Q'$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2O-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2SO_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2S-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2S-$ ,  $-NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2S-$ , 또는  $-CH_2SO_2CH_2S-$ 인, 화합물.

**청구항 112**

제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서,  $D,L_1-L_2$ 는 다음 구조에 의해 표시되는, 화합물:



**청구항 113**

제112항에 있어서,  $R^1$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬인, 화합물.

**청구항 114**

제113항에 있어서,  $R^1$ 은 -H 또는  $-CH_2CH_3$ 인, 화합물.

청구항 115

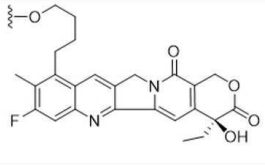
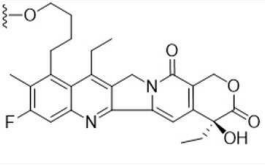
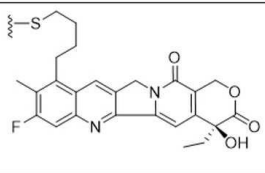
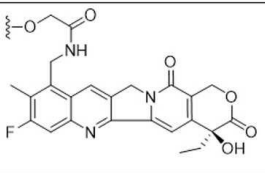
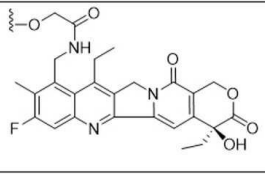
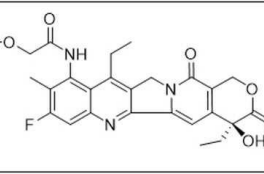
제72항 내지 제110항 및 제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, Q'은 -O-인, 화합물.

청구항 116

제72항 내지 제110항 및 제112항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, Q'은 -S-인, 화합물.

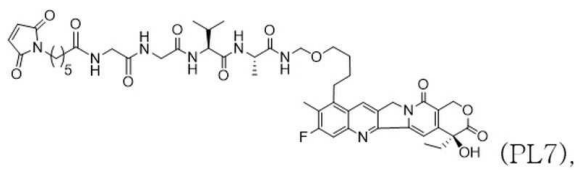
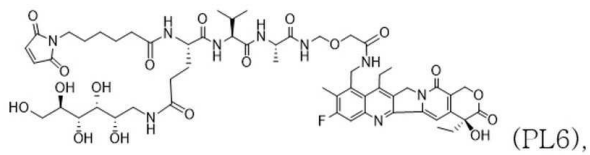
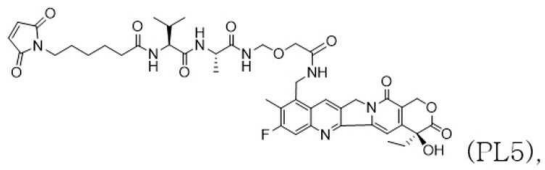
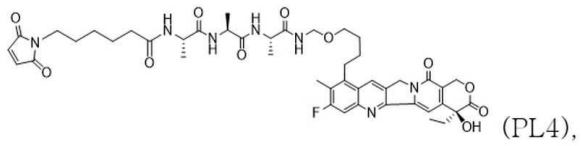
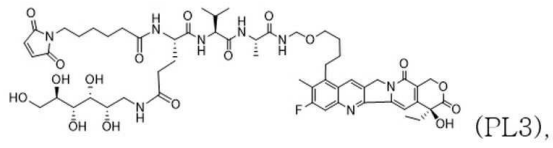
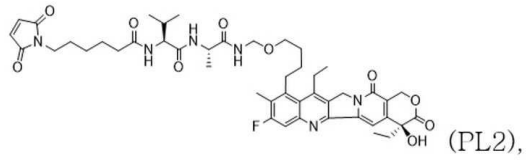
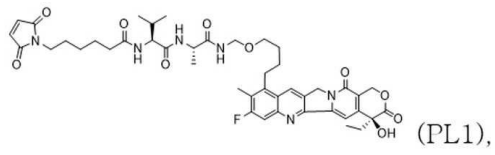
청구항 117

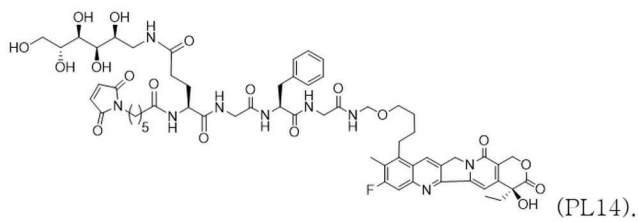
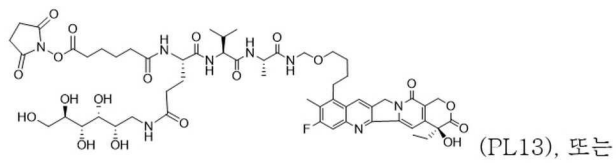
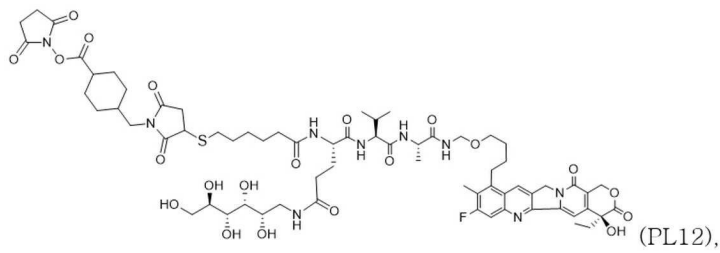
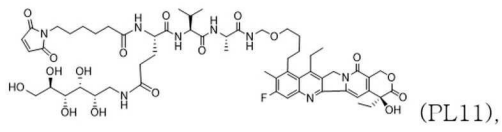
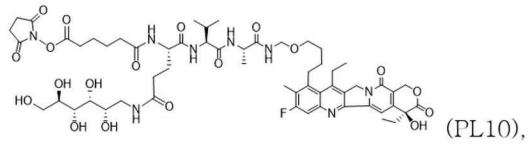
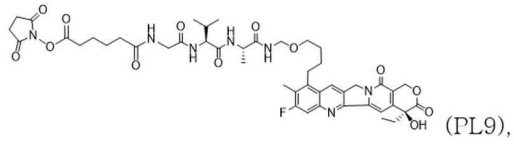
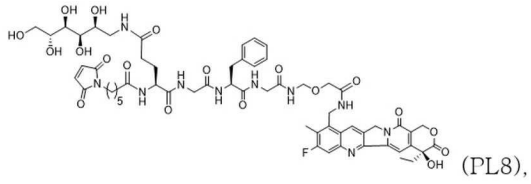
제72항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 다음 구조 중 하나를 갖는, 화합물:

 <p>(P1');</p>	 <p>(P2');</p>
 <p>(P3');</p>	 <p>(P4');</p>
 <p>(P5'); 또는</p>	 <p>(P6').</p>

청구항 118

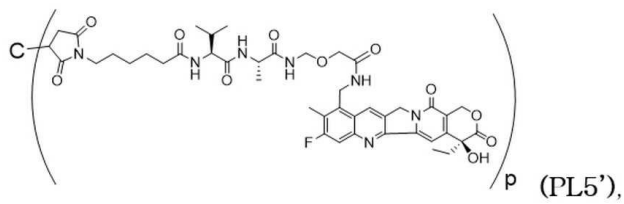
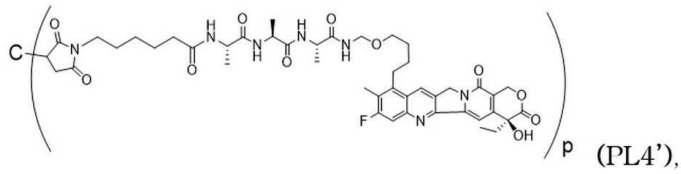
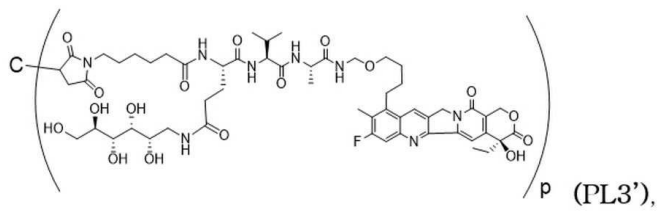
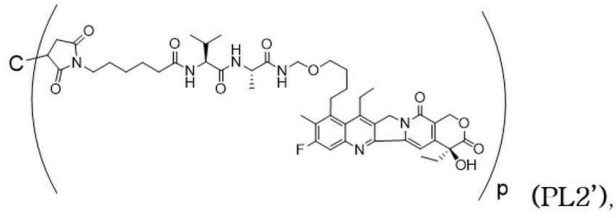
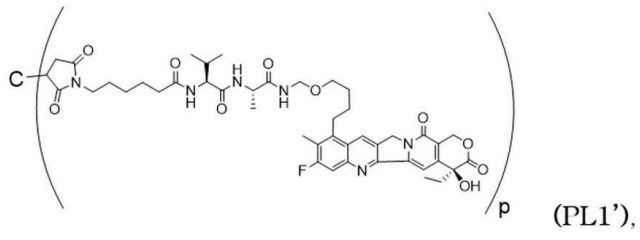
제72항에 있어서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-CH<sub>2</sub>-NH-E-Z' -는 다음 구조 중 하나로부터 형성되는, 화합물:

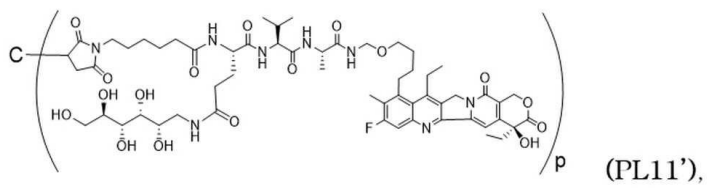
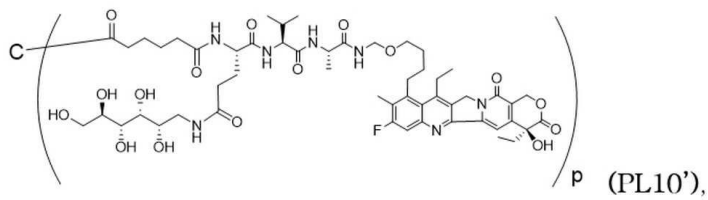
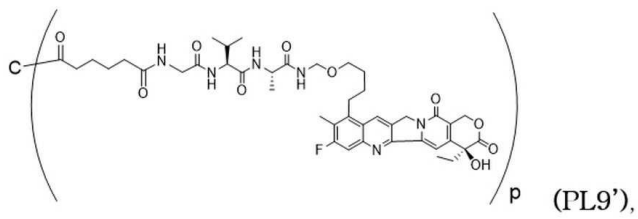
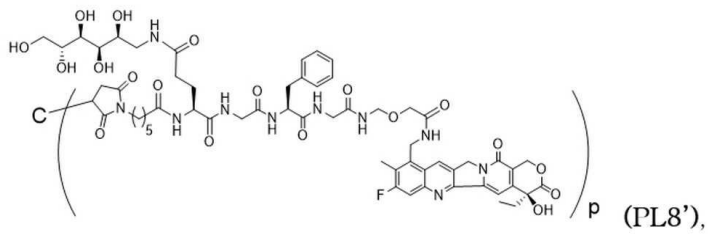
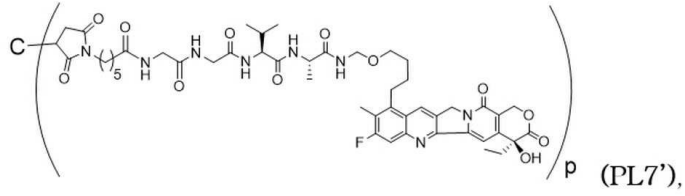
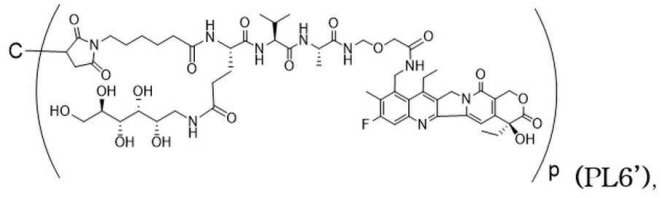


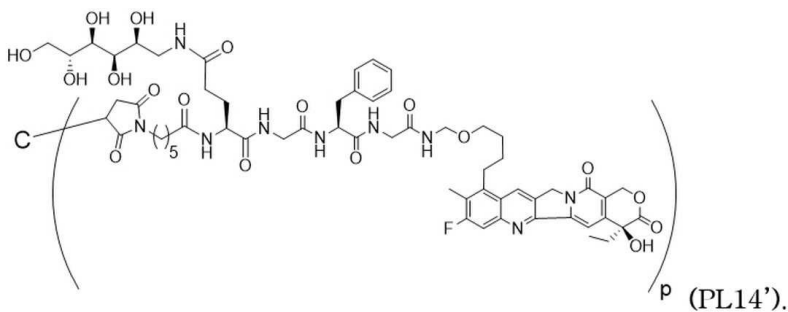
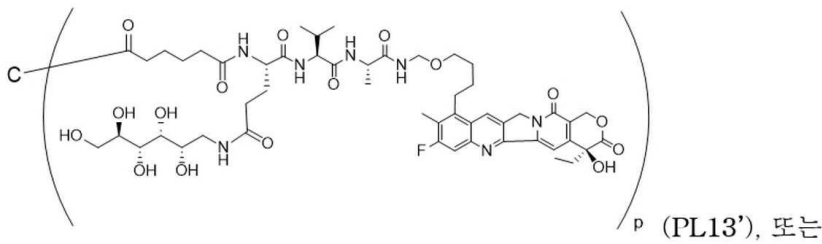
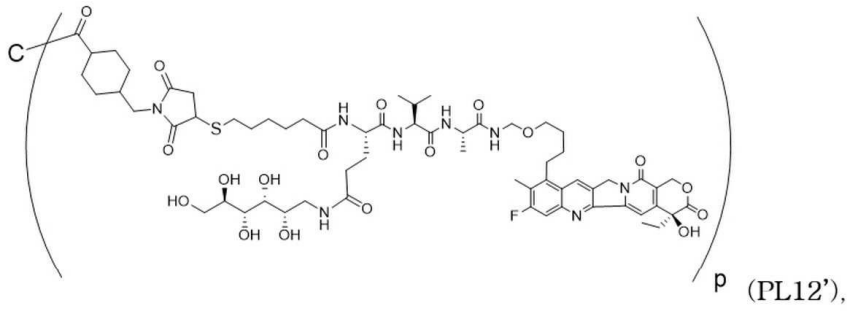


### 청구항 119

제72항에 있어서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$ 는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 **C**는 단클론 항체이고, **p**는 약물 대 항체 비율(DAR)이고 **p**는 약 2~10, 4~8, 7~8, 또는 3.2~8.0 범위의 평균 수인, 화합물:







**청구항 120**

제72항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 세포 결합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 화합물.

**청구항 121**

제120항에 있어서, 세포 결합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 화합물.

**청구항 122**

제72항 내지 제121항 중 어느 한 항의 항체를 포함하는 약학적 조성물.

**청구항 123**

세포 결합체 및 약물을 포함하는 접합체를 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 세포 결합체를 제28항 내지 제71항 중 어느 한 항의 화합물과 접촉시켜, 상기 세포 결합체와 상기 화합물 사이에 공유 결합이 형성되도록 하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 124**

제123항에 있어서, 상기 세포 결합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

**청구항 125**

제124항에 있어서, 상기 세포 결합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인, 방법.

**청구항 126**

세포 결합체 및 약물을 포함하는 접합체로서, 상기 접합체는 제123항 내지 제125항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조되는, 접합체.

**청구항 127**

제126항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합제를 포함하는, 접합체.

**청구항 128**

제127항에 있어서, 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합제를 포함하는, 접합체.

**청구항 129**

세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법으로서, 상기 방법은 제72항 내지 제121항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제122항의 약학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 130**

제129항에 있어서, 상기 방법은 암을 치료하기 위한 것인, 방법.

**청구항 131**

제130항에 있어서, 상기 암은 선암종, 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 용모막암종, CNS 종양, 대장암 또는 결장암, 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG), 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 난관암, 담낭암, 위암, 교아세포종, 두경부암, 혈액암, 호지킨 림프종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포암, 증피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군(MDS), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 골육종, 췌장암, 복막암, 전립선암, 난소암, 신장암, 타액선 횡문근육종 암, 육종, 피부암, 소장암, 편평 세포암종, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 또는 빌름스 종양인, 방법.

**청구항 132**

제131항에 있어서, 상기 암은 유방암인, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 2월 25일자로 출원된 미국 특허 가출원 제62/981,197호의 이익을 주장하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다.

**배경 기술**

[0003] 항체 약물 접합체(ADC)는 새로운 부류의 치료제로서 상당한 관심을 끌어들였다. 예를 들어, ADC는 종양 세포를 표적화하여 세포독성제를 전달하기 위해 단클론 항체(mAb)를 이용함으로써, 종래의 비표적화 모드로는 사용할 수 없는 세포독성이 강한 약물을 사용할 수 있게 한다. 일반적으로 링커를 통해 세포독성제를 항체에 부착하는 것을 특징으로 하는 ADC를 설계하는 것은, 약물을 링커에 부착하기 위한 약물의 접합 헐들의 존재 및 조건부로 안정한 모드에서 약물을 항체에 부착하기 위한 링커 기술을 포함하는, 다양한 인자에 대한 고려를 수반한다. 비최적 설계는 ADC 효능 감소, 접합체의 면역학적 특이성 부족, 접합체로부터 약물의 비특이적 방출로 인한 독성 증가를 초래할 수 있다.

[0004] 캄프토테신(CPT)은 원래 중국 고유종인 회수 나무(Camptotheca, Happy tree)(라틴어로는 *Camptotheca acuminata*; 중국어로는 *xi shu*로 불림)의 몸통과 껍질로부터 단리한 펜타시클릭 퀴놀린 알칼로이드이다. 캄프토테신은, 다양한 종양 세포주에서 과발현되고 DNA 합성에 필수적인 효소인 국소이성화효소 I을 억제함으로써 유의한 항종양 활성을 나타낸다. 광범위한 항종양 활성과 고유한 작용 기전으로 인해, 캄프토테신의 임상 유사체를 개발하기 위한 상당한 노력이 있었다. 그러나, 캄프토테신 및 이의 유도체의 대부분은 생리학적 조건에서 용해도가 낮고 비활성이며, 이는 적절한 캄프토테신 유사체의 임상 개발에 제약이 되었다.

[0005] 따라서, ADC에서 독소로서 사용되는 캄프토테신은 이러한 제약을 극복할 수 있으므로, 치료적으로 유효한 캄프토테신 유도체 및 치료적 사용을 위한 새로운 ADC가 여전히 필요하다.

**발명의 내용**

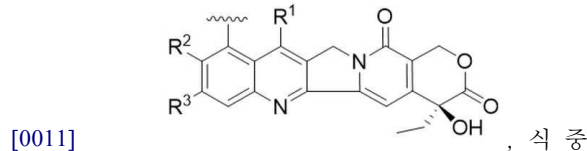
[0006] 식 (I)에 따른 새로운 세포독성제가 본원에 기술된다. 이어서, 이들 세포독성제는 펩티드 링커와 합쳐져 식 (II)에 따른 페이로드를 형성할 수 있으며, 이어서 이는 세포 결합제와의 접합체(식 (III))를 제조하는 데 사용될 수 있다. 식 (III)의 화합물은 암과 같은 세포 증식성 질환을 치료하는 데 유용한 ADC를 포함한다.

[0007] 따라서, 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물

[0008]  $D-L_1-L_2-Q$  (I),

[0009] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0010] D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0012]  $R^1$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 실릴,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  할로젠화 알킬,  $C_2-C_6$  할로젠화 알케닐, 또는  $C_2-C_6$  할로젠화 알키닐이고;

[0013]  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이거나;  $R^2$  및  $R^3$ 은 일군의 화학식  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

[0014]  $R^4$ 는 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0015]  $R^5$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0016]  $L_1$ 은 독립적으로 없거나  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고;

[0017]  $L_2$ 는 독립적으로 없거나  $-OCH_2-L_3-*$ ,  $-SCH_2-L_3-*$ ,  $-S(=O)-L_3-*$ ,  $-SO_2-L_3-*$ ,  $-C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)N(R^7)-L_3-*$ ,  $-C(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ ,  $-OC(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ , 또는  $-N(R^6)C(=O)OCH_2-L_3-*$ 이고(식 중 \*는 Q에 공유 연결된 부위를 나타냄);

[0018]  $L_3$ 은 독립적으로  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-,  $-CH_2OCH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 이고;

[0019] 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  플루오로알킬,  $C_3-C_6$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0020] Q는 -OH 또는 -SH이며;

[0021] 식 중

[0022]  $R^2$  및  $R^3$ 이 결합되어  $-OCH_2O-$ 를 형성하는 경우,  $R^1$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ 이 아니고;

[0023]  $R^1$ 이 -H 또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 가 -OH 또는 알콕시이고,  $R^3$ 이 -H인 경우,  $-L_1-L_2-Q$ 는  $-CH(R')CH_2 OH$  또는  $-CH(R')(CH_2)_2OH$ 가 아니고, 여기서  $R'$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $PhCH_2$ -이다.

[0024] 구현예에서,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$  중 적어도 하나는 -H가 아니다.

[0025] 구현예에서,  $L_1$  및  $L_2$  중 적어도 하나가 존재한다.

[0026] 구현예에서,  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬, 실릴,  $C_2$ - $C_6$  알케닐,  $C_2$ - $C_6$  알키닐,  $C_3$ - $C_6$  시클로알킬,  $C_1$ - $C_6$  할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0027] 구현예에서,  $R^1$ 은 독립적으로 -H 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이다.

[0028] 구현예에서,  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1$ - $C_6$  알킬, 또는  $C_1$ - $C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

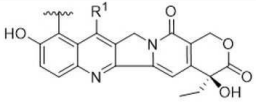
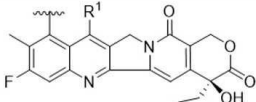
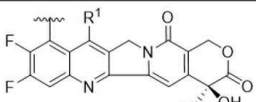
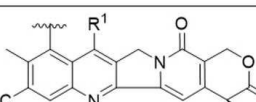
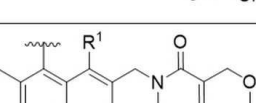
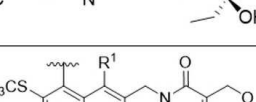
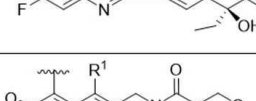
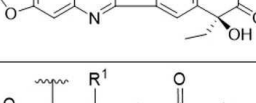
[0029] 구현예에서,  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  알킬,  $C_1$ - $C_6$  플루오로알킬, 또는 -F이다.

[0030] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0031] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0032] 구현예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 결합하여  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이다.

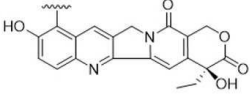
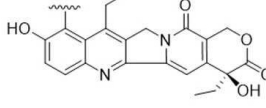
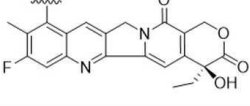
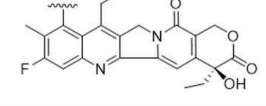
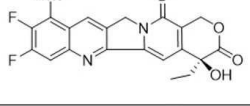
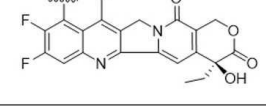
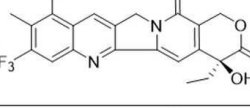
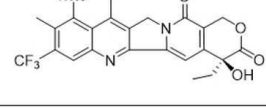
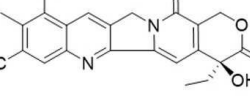
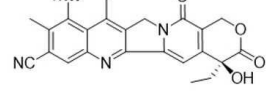
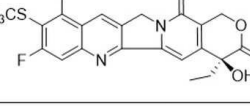
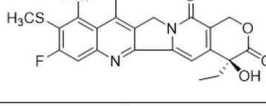
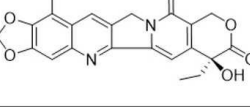
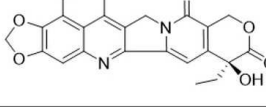
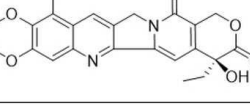
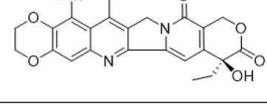
[0033] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D-I);
	(D-II);
	(D-III);
	(D-IV);
	(D-V);
	(D-VI);
	(D-VII); 또는
	(D-VIII).

[0034]

[0035] 구현예에서,  $R^1$ 은 -H 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬이다.

[0036] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

[0037]

[0038] 구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는 없다.

[0039] 구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0040] 구현예에서,  $L_1$ 은 없고  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0041] 구현예에서,  $L_3$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이다.

[0042] 구현예에서,  $R^6$ 은  $-H$  또는  $-CH_3$ 이다.

[0043] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

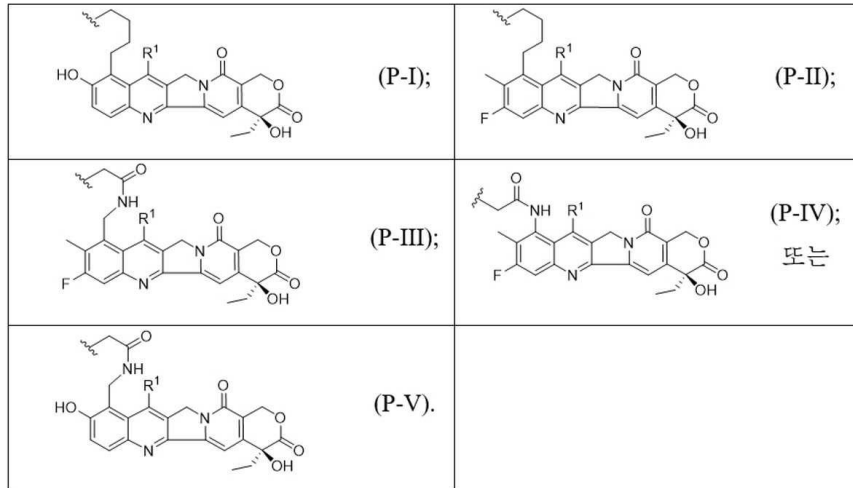
[0044] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-*$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-S(=O)CH_2-*$ ,  $-SO_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)CH_2-*$ ,  $-NHCH_2CH_2-*$ ,

[0045]  $-N(CH_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-*$ ,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-*$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0046] 구현예에서,  $L_1-L_2-Q$ 는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2OH$ ,

-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>SH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>SH, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>SH, 또는 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH이다.

[0047] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0048]

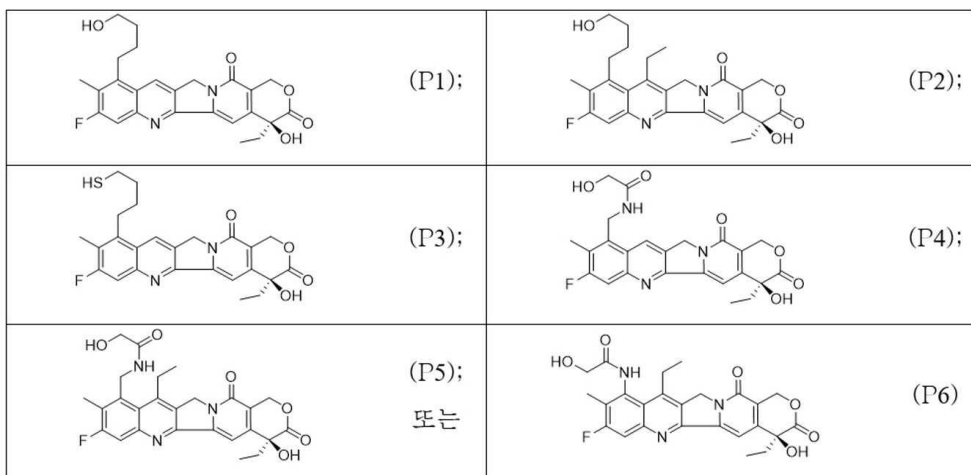
[0049] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0050] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0051] 구현예에서, **Q**는 -OH이다.

[0052] 구현예에서, **Q**는 -SH이다.

[0053] 구현예에서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0054]

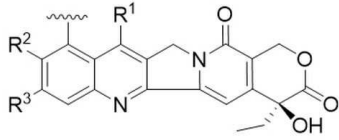
[0055] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0056] 또 다른 양태에서, 본 발명은 식 (II)의 화합물,

[0057] **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-CH<sub>2</sub>-NH-E-Z (II)**,

[0058] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0059] D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0060] 식 중

[0061] R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알케닐, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알키닐이고;

[0062] R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 일군의 화학식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-을 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이며;

[0063] R<sup>4</sup>는 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0064] R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0065] L<sub>1</sub>은 독립적으로 없거나 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

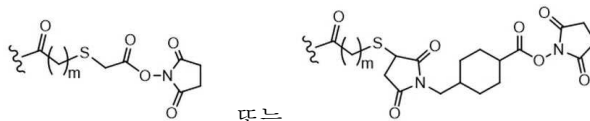
[0066] L<sub>2</sub>는 독립적으로 없거나 -OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -SCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -S(=O)-L<sub>3</sub>\*, -SO<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>7</sup>)-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*; -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내고;

[0067] L<sub>3</sub>은 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

[0068] 각각의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0069] Q'은 -O- 또는 -S-이고;

[0070] E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드의 N 말단은 Z에 공유 부착되며;



[0071] Z는 -C(=O)-L<sub>4</sub>-Y, , 또는 이고; 식 중 m은 1~10의 정수를 나타내며;

[0072] L<sub>4</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)\*, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>\*, 또는 -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>\*이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0073] L<sub>5</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

[0074] R<sup>8</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

[0075] Y는 친전자성 기이고;

[0076] R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 합쳐져 -OCH<sub>2</sub>O-를 형성하고, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이 아니다.

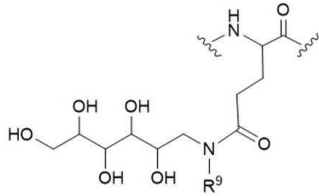
[0077] 구현예에서, E는 2, 3, 또는 4개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 상기 펩티드 내의 각각의 아미노산은 L

아미노산이거나, 상기 펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산은 D 아미노산이다.

[0078] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

[0079] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

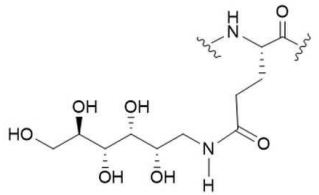
[0080] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함하고,



[0081]

[0082] 식 중 **R**<sup>9</sup>는 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0083] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함한다:



[0084]

[0085] 구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며: -Ala-Val-\*, -Val-Ala-\*, -Gly-Gly-\*, -Val-Cit-\*, -Cit-Val-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*,

[0086] -Leu-Cit-\*, -Cit-Leu-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Lys-Lys-\*, -Ala-Lys-\*, -Lys-Ala-\*, -Val-Lys-\*, -Lys-Val-\*, -Tyr-Arg-\*, -Arg-Tyr-\*, -Arg-Arg-\*, -Ala-Ala-\*, -Phe-Lys-\*,

[0087] -Lys-Phe-\*, -Thr-Thr-\*, -Thr-Met-\*, -Met-Thr-\*, -Met-Tyr-\*, -Tyr-Met-\*, -Phe-Gln-\*,

[0088] -Gln-Phe-\*, -Gly-Ser-\*, -Leu-Gln-\*, -Gln-Leu-\*, -Ser-Ala-\*, -Ser-Gly-\*, -Val-Thr-\*, -Thr-Val-\*, -Val-Gln-\*, -Ser-Val-\*, -Val-Ser-\*, -Ala-Met-\*, -Met-Ala-\*, -Val-Arg-\*,

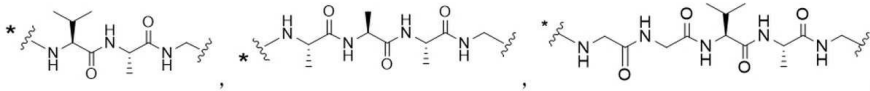
[0089] -Arg-Val-\*, -Phe-Ala-\*, -Ala-Phe-\*, -Cit-Val-\*, -Gln-Val-\*, -Phe-Arg-\*, -Arg-Phe-\*, -Ala-Ala-Ala<sup>\*</sup>, -Gly-Gly-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Ala<sup>\*</sup>, -Gly-Val-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Gly<sup>\*</sup>,

[0090] -Gly-Phe-Lys<sup>\*</sup>, -Lys-Phe-Gly<sup>\*</sup>, -Leu-Ala-Leu<sup>\*</sup>, -Val-Ala-Leu<sup>\*</sup>, -Leu-Ala-Val<sup>\*</sup>, -Val-Ala-Val<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Ala-Gly<sup>\*</sup>, -Gly-Phe-Gly-Gly<sup>\*</sup>, -Gly-Gly-Phe-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Gly-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Ala-Ala-Ala<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Ala-Ala<sup>\*</sup>, -Ala-Leu-Ala-Leu<sup>\*</sup>, -Leu-Ala-Leu-Ala<sup>\*</sup>, -Gly-Phe-Leu-Gly<sup>\*</sup>, 및 -Gly-Leu-Phe-Gly<sup>\*</sup>, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

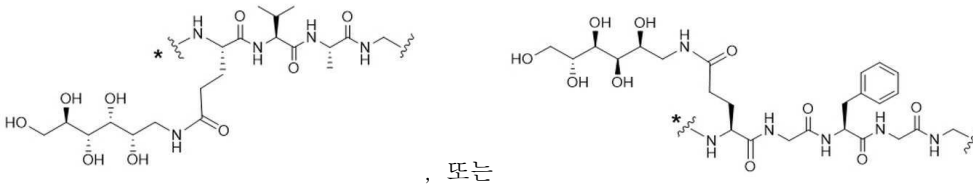
[0091] 구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며: -L-Ala-D-Val-\*, -L-Val-D-Ala-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*,

[0092] -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Arg-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-\*, -L-Ala-D-Lys-\*, -L-Ala-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-L-Ala<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Val-L-Ala<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Ala-Gly<sup>\*</sup>, 및 -L-Ala-D-Val-Gly<sup>\*</sup>, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

[0093] 구현예에서, **-E-NH-CH<sub>2</sub>-**는 다음 구조 중 하나를 가지며, 식 중 \*는 **Z**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다:



[0094]



[0095]

[0096] 구현예에서,  $L_4$ 는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이다.

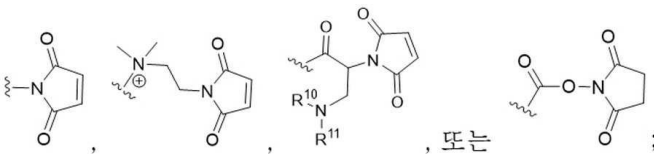
[0097] 구현예에서,  $L_4$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$  또는  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$ 이며, 식 중  $n$ 은 1-10의 정수를 나타내고; 식 중 \*는 Y에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0098] 구현예에서,  $L_4$ 는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-*$ , 또는

[0099]  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-*$ 이며, 식 중 \*는 Y에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0100] 구현예에서, Y는 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠이다.

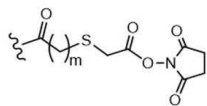
[0101] 구현예에서, Y는 다음과 같다:



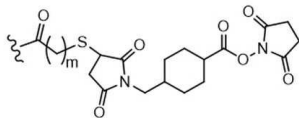
[0102]

[0103] 식 중  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_3$  알킬이다.

[0104] 구현예에서, Z는  $-\text{C}(=\text{O})-\text{L}_4-\text{Y}$ 이다.

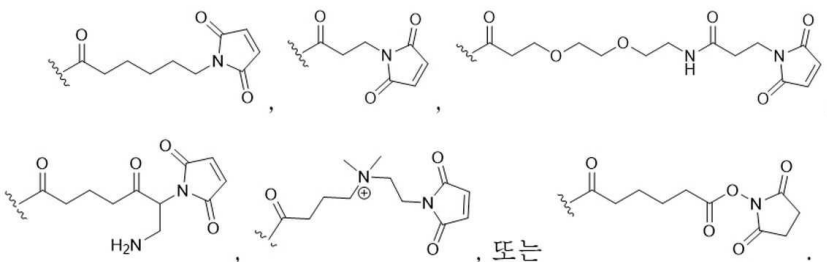


[0105] 구현예에서, Z는 이다. 구현예에서  $m$ 은 1이다. 구현예에서  $m$ 은 2이다. 구현예에서  $m$ 은 3이다. 구현예에서  $m$ 은 4이다. 구현예에서  $m$ 은 5이다. 구현예에서  $m$ 은 6이다. 구현예에서  $m$ 은 7이다. 구현예에서  $m$ 은 8이다. 구현예에서  $m$ 은 9이다. 구현예에서  $m$ 은 10이다.



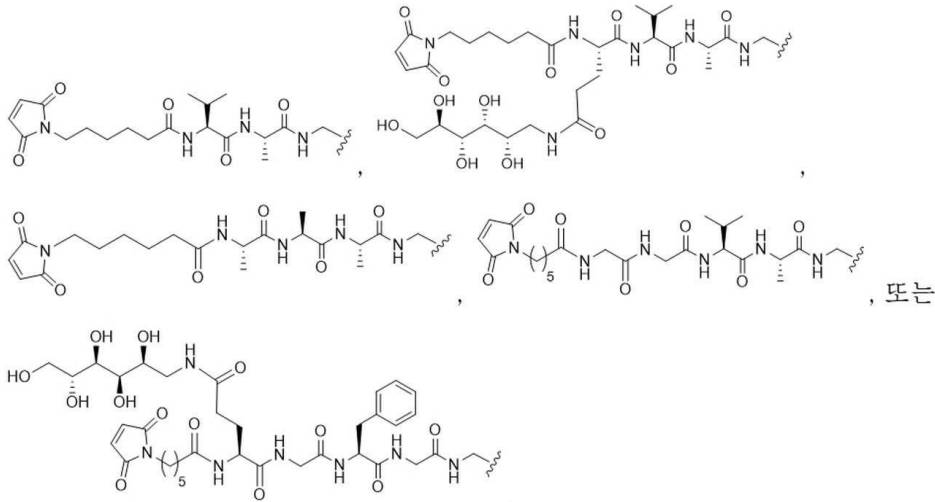
[0106] 구현예에서, Z는 이다. 구현예에서  $m$ 은 1이다. 구현예에서  $m$ 은 2이다. 구현예에서  $m$ 은 3이다. 구현예에서  $m$ 은 4이다. 구현예에서  $m$ 은 5이다. 구현예에서  $m$ 은 6이다. 구현예에서  $m$ 은 7이다. 구현예에서  $m$ 은 8이다. 구현예에서  $m$ 은 9이다. 구현예에서  $m$ 은 10이다.

[0107] 구현예에서, Z는 다음과 같다:



[0108]

[0109] 구현예에서, Z-E-NH-CH<sub>2</sub>-는 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0110]

[0111] 구현예에서, R<sup>1</sup>이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, R<sup>2</sup>가 -OH 또는 알콕시이고, R<sup>3</sup>이 -H인 경우, -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 -CH(R')CH<sub>2</sub>O- 또는 -CH(R')(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-가 아니고, 식 중 R'은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는 PhCH<sub>2</sub>-이다.

[0112] 구현예에서, L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub> 중 적어도 하나가 존재한다.

[0113] 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 하나는 -H가 아니다.

[0114] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0115] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0116] 구현예에서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

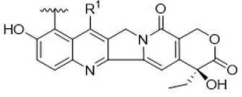
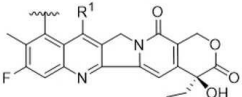
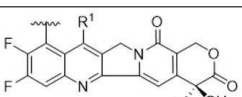
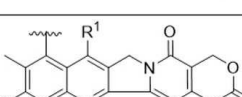
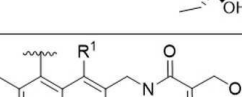
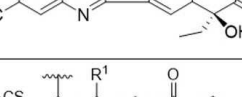
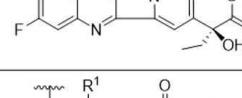
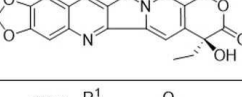
[0117] 구현예에서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, 또는 -F이다.

[0118] 구현예에서, R<sup>3</sup>은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0119] 구현예에서, R<sup>3</sup>은 독립적으로 -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

[0120] 구현예에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 결합하여 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이다.

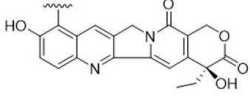
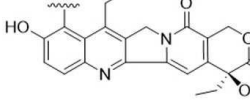
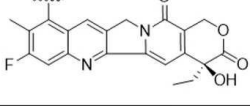
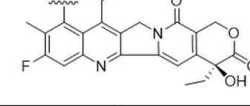
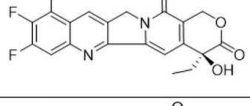
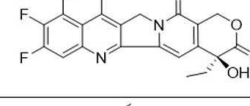
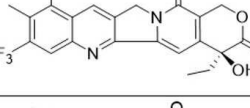
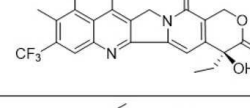
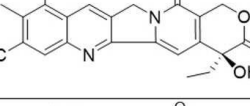
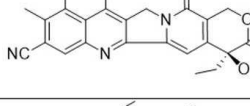
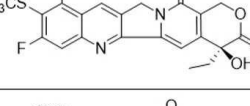
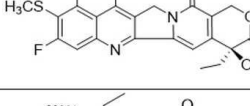
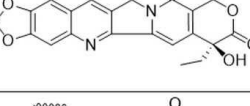
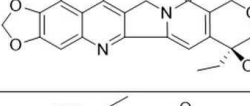
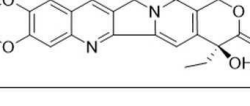
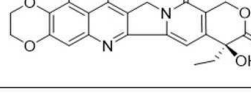
[0121] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D-I);
	(D-II);
	(D-III);
	(D-IV);
	(D-V);
	(D-VI);
	(D-VII); 또는
	(D-VIII).

[0122]

[0123] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0124] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

[0125]

[0126] 구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는 없다.

[0127] 구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, \*는 **Q'**에 공유 결합된 부위를 나타낸다.

[0128] 구현예에서,  $L_1$ 은 없고  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q'**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0129] 구현예에서,  $L_3$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이다.

[0130] 구현예에서,  $R^6$ 은  $-H$  또는  $-CH_3$ 이다.

[0131] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0132] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-*$ ,

[0133]  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-S(=O)CH_2-*$ ,  $-SO_2CH_2-*$ ,

[0134]  $-C(=O)CH_2-*$ ,  $-NHCH_2CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  
 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,

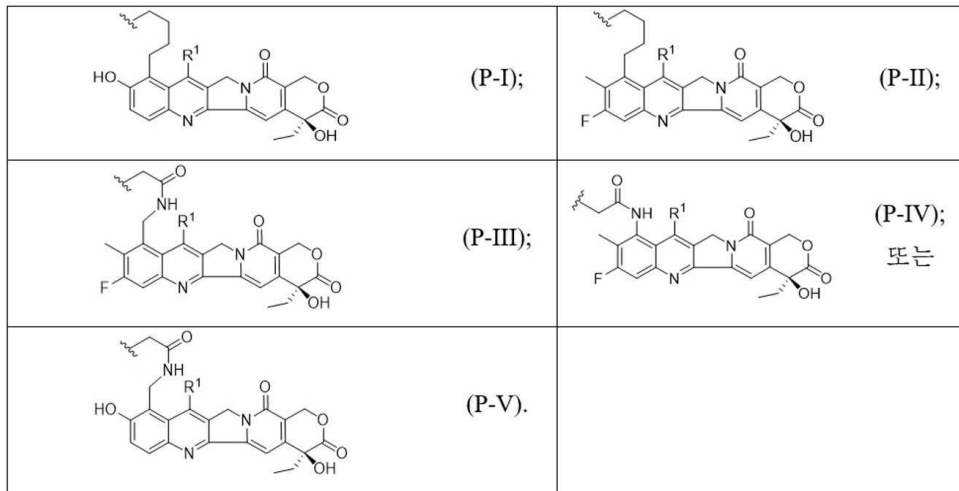
[0135]  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-*$ ,

-CH<sub>2</sub>OC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*, 또는

[0136] -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*이며, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0137] 구현예에서, L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>S-, 또는 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-이다.

[0138] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0139]

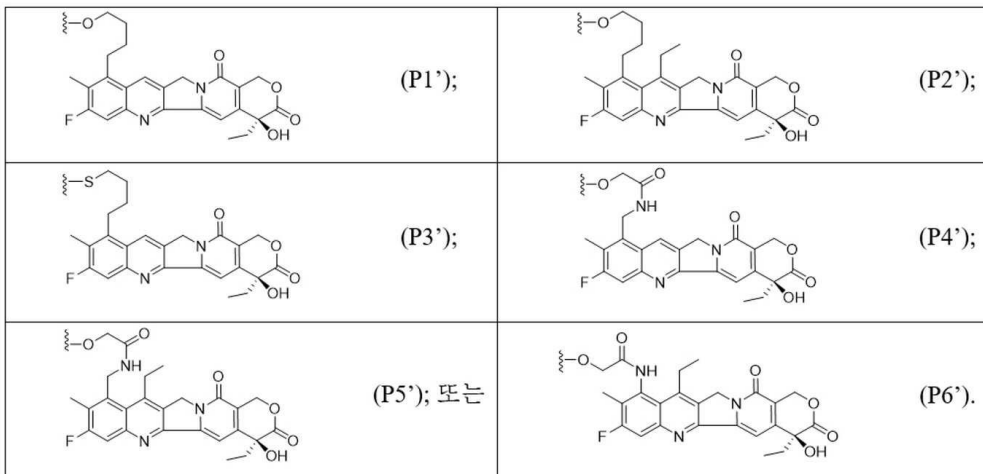
[0140] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0141] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0142] 구현예에서, Q'은 -O-이다.

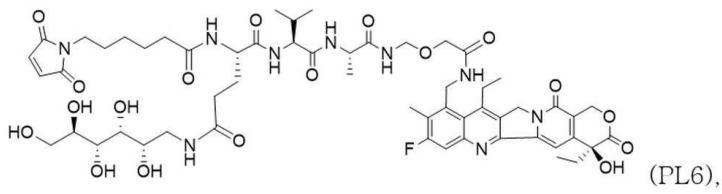
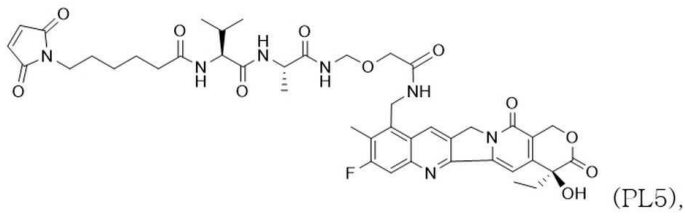
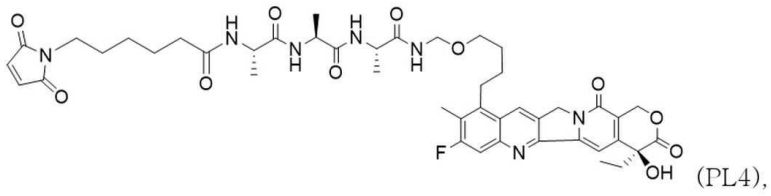
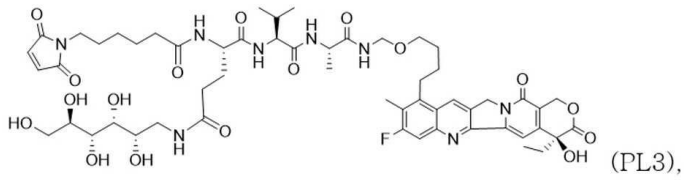
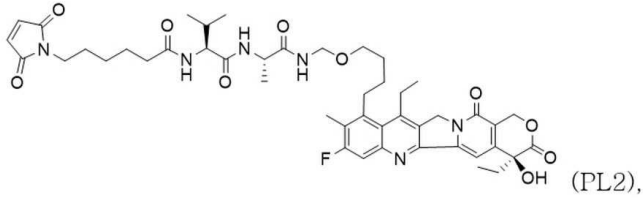
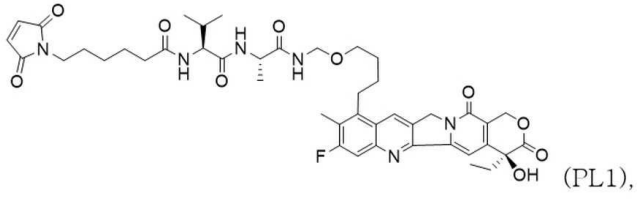
[0143] 구현예에서, Q'은 -S-이다.

[0144] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 다음 구조 중 하나를 갖는다:

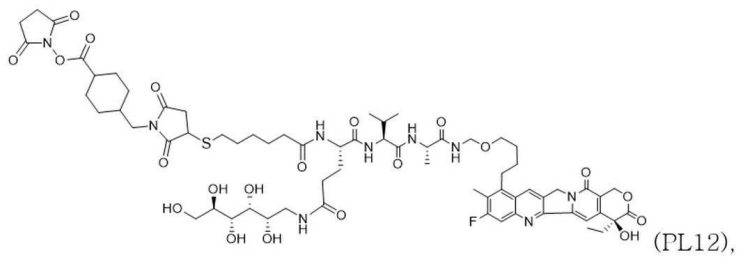
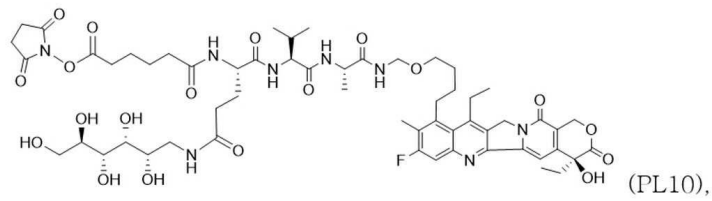
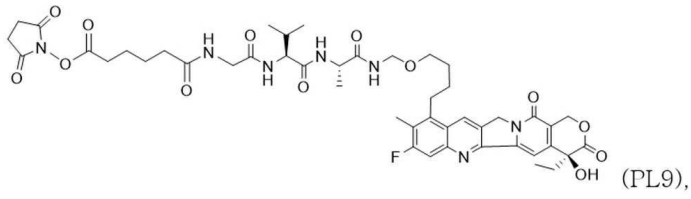
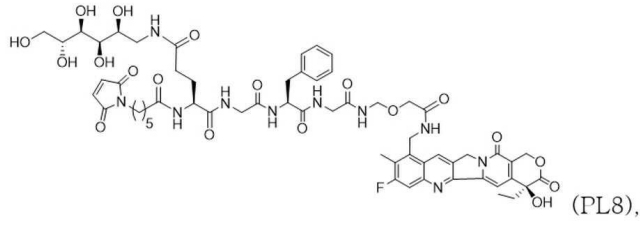
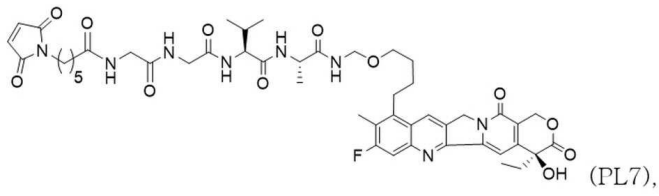


[0145]

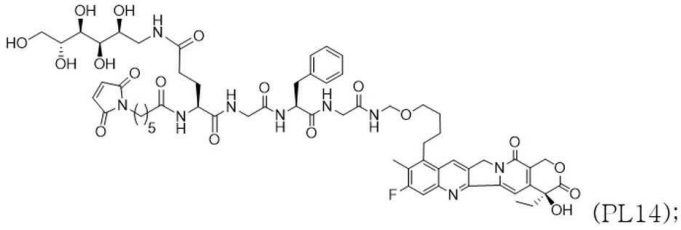
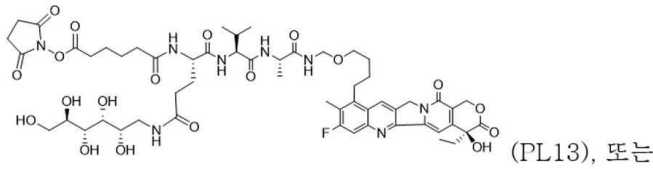
[0146] 구현예에서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0147]



[0148]



[0149]

[0150]

[0151]

[0152]

[0153]

[0154]

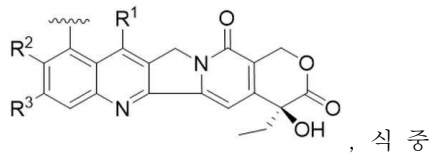
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

또 다른 양태에서, 본 발명은 식 (III)의 화합물,

{D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-CH<sub>2</sub>-NH-E-Z'}<sub>p</sub>-C (III),

또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0155]

[0156]

[0157]

[0158]

[0159]

[0160]

[0161]

[0162]

[0163]

[0164]

[0165]

R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알케닐, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알키닐이고;

R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 일군의 화학식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

R<sup>4</sup>는 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

L<sub>1</sub>은 독립적으로 없거나 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

L<sub>2</sub>는 독립적으로 없거나 -OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -SCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -S(=O)-L<sub>3</sub>\*, -SO<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>7</sup>)-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

L<sub>3</sub>는 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

각각의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

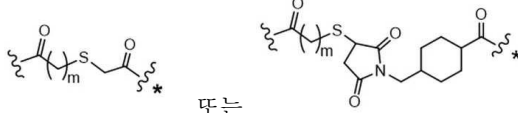
Q'은 -O- 또는 -S-이고;

E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드

의 N 말단은 Z'에 공유 부착되며;

[0166]

Z'은 -C(=O)-L<sub>4</sub>-Y',



, 또는

이고, 식 중 m은 1~10의 정수를 나타내고, \*

는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0167]

L<sub>4</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\*, 또는 -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\*이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0168]

L<sub>5</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

[0169]

R<sup>8</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고;

[0170]

C는 세포 결합체를 나타내고;

[0171]

Y'은 상기 세포 결합체 상에 존재하는 반응성 친핵성 기와 친전자성 기의 반응에 의해 형성된 기이고;

[0172]

R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 합쳐져 -OCH<sub>2</sub>O-를 형성하고, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이 아니며;

[0173]

p는 1 내지 18의 값을 갖는다.

[0174]

구현예에서, L<sub>4</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이다.

[0175]

구현예에서, L<sub>4</sub>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\* 또는 -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\*이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0176]

구현예에서, L<sub>4</sub>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\* 또는

[0177]

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*이고, 식 중 \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

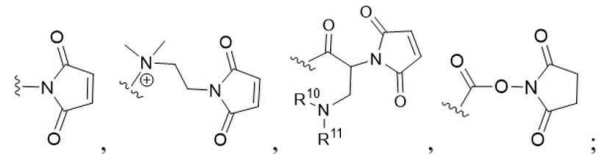
[0178]

구현예에서, Y'은 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠으로부터 형성된다.

[0179]

구현예에서, Y'은 다음으로부터 형성되고

[0180]

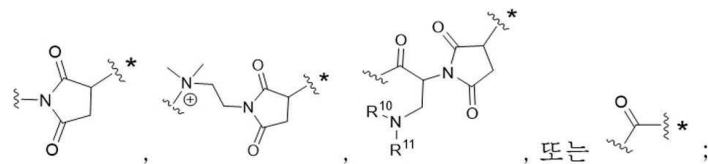


식 중 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다.

[0182]

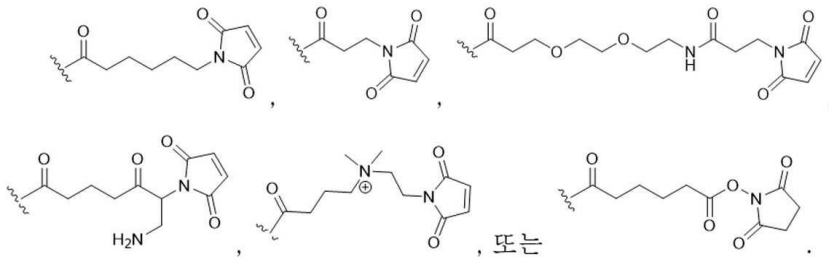
구현예에서, Y'은 다음과 같고:

[0183]



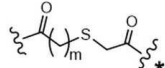
식 중, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, \*는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0185] 구현예에서, **Z'**은 다음으로부터 형성된다:

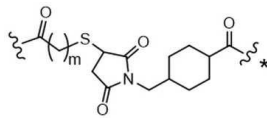


[0186]

[0187] 구현예에서, **Z'**은  $-C(=O)-L_4-Y'$ 이다.

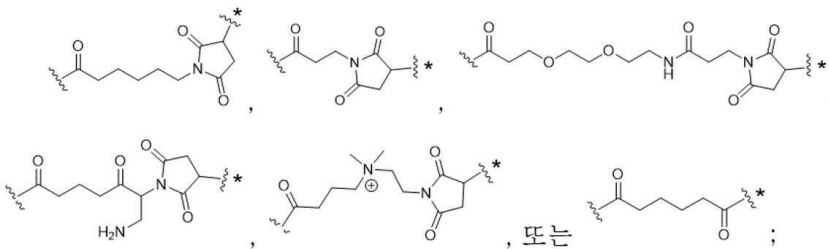


[0188] 구현예에서, **Z'**은 이고, \*는 상기 **C**에 공유 연결된 부위를 나타낸다. 구현예에서, m은 1이다. 구현예에서, m은 2이다. 구현예에서 m은 3이다. 구현예에서 m은 4이다. 구현예에서 m은 5이다. 구현예에서 m은 6이다. 구현예에서 m은 7이다. 구현예에서 m은 8이다. 구현예에서 m은 9이다. 구현예에서 m은 10이다.



[0189] 구현예에서, **Z'**은 이고, \*는 상기 **C**에 공유 연결된 부위를 나타낸다. 구현예에서, m은 1이다. 구현예에서, m은 2이다. 구현예에서 m은 3이다. 구현예에서 m은 4이다. 구현예에서 m은 5이다. 구현예에서 m은 6이다. 구현예에서 m은 7이다. 구현예에서 m은 8이다. 구현예에서 m은 9이다. 구현예에서 m은 10이다.

[0190] 구현예에서, **Z'**은 다음과 같고:



[0191]

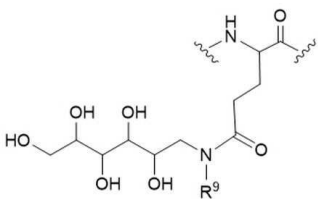
[0192] 식 중 \*는 **C**에 공유 결합되는 부위를 나타낸다.

[0193] 구현예에서, **E**는 2, 3, 또는 4개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 상기 펩티드 내의 각각의 아미노산은 L 아미노산이거나, 상기 펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산은 D 아미노산이다.

[0194] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

[0195] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

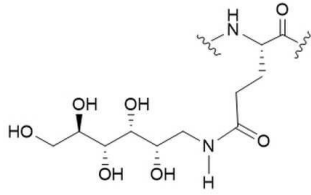
[0196] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함하고,



[0197]

[0198] 식 중 **R<sup>9</sup>**는 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0199] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함한다:



[0200]

[0201]

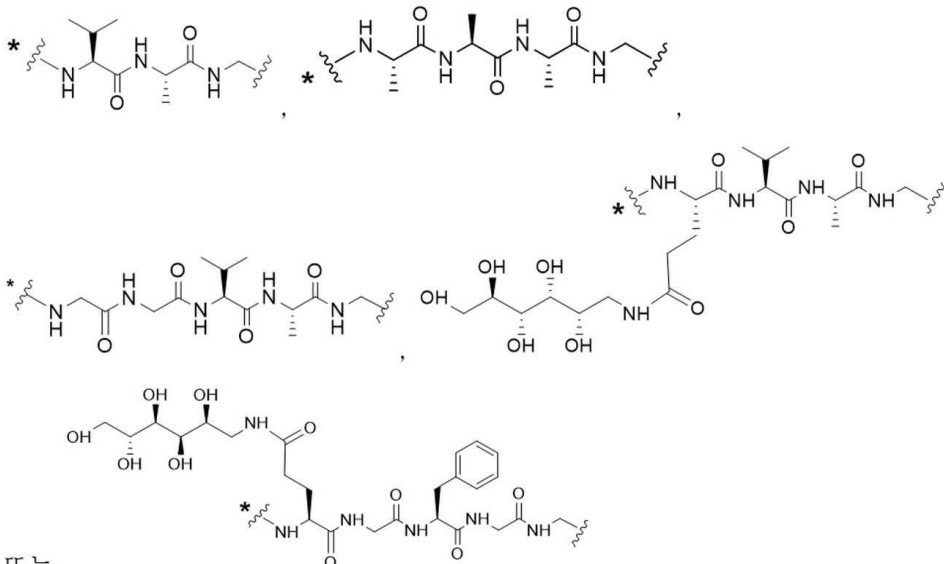
구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: -Ala-Val-\*, -Val-Ala-\*, -Gly-Gly-\*, -Val-Cit-\*, -Cit-Val-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Leu-Cit-\*, -Cit-Leu-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Lys-Lys-\*, -Ala-Lys-\*, -Lys-Ala-\*, -Val-Lys-\*, -Lys-Val-\*, -Tyr-Arg-\*, -Arg-Tyr-\*, -Arg-Arg-\*, -Ala-Ala-\*, -Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-\*, -Thr-Thr-\*, -Thr-Met-\*, -Met-Thr-\*, -Met-Tyr-\*, -Tyr-Met-\*, -Phe-Gln-\*, -Gln-Phe-\*, -Gly-Ser-\*, -Leu-Gln-\*, -Gln-Leu-\*, -Ser-Ala-\*, -Ser-Gly-\*, -Val-Thr-\*, -Thr-Val-\*, -Val-Gln-\*, -Ser-Val-\*, -Val-Ser-\*, -Ala-Met-\*, -Met-Ala-\*, -Val-Arg-\*, -Arg-Val-\*, -Phe-Ala-\*, -Ala-Phe-\*, -Cit-Val-\*, -Gln-Val-\*, -Phe-Arg-\*, -Arg-Phe-\*, -Ala-Ala-Ala-\*, -Gly-Gly-Gly-\*, -Ala-Val-Ala-\*, -Gly-Val-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-\*, -Gly-Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-Gly-\*, -Leu-Ala-Leu-\*, -Val-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Val-\*, -Val-Ala-Val-\*, -Ala-Val-Ala-Gly-\*, -Gly-Phe-Gly-Gly-\*, -Gly-Gly-Phe-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-Gly-\*, -Ala-Ala-Ala-Ala-\*, -Ala-Val-Ala-Ala-\*, -Ala-Leu-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Leu-Ala-\*, -Gly-Phe-Leu-Gly-\*, 및 -Gly-Leu-Phe-Gly-\*. 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

[0202]

구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며: -L-Ala-D-Val-\*, -L-Val-D-Ala-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Arg-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-\*, -L-Ala-D-Lys-\*, -L-Ala-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Val-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Ala-Gly-\*, 및 -L-Ala-D-Val-Gly-\*. 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

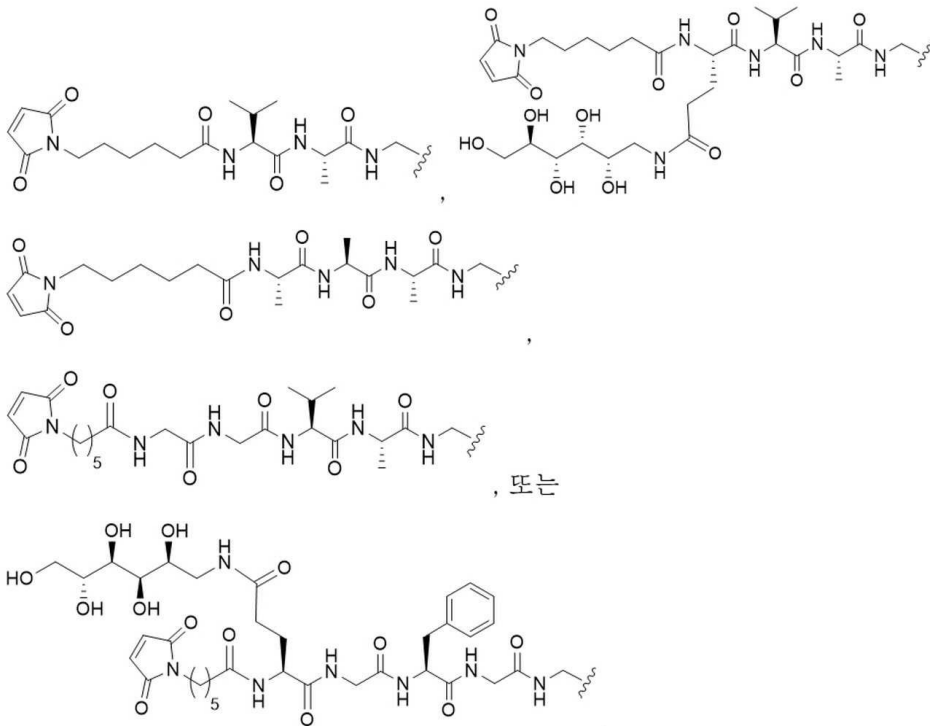
[0203]

구현예에서, **-E-NH-CH<sub>2</sub>**는 다음 구조 중 하나를 가지며, 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다:



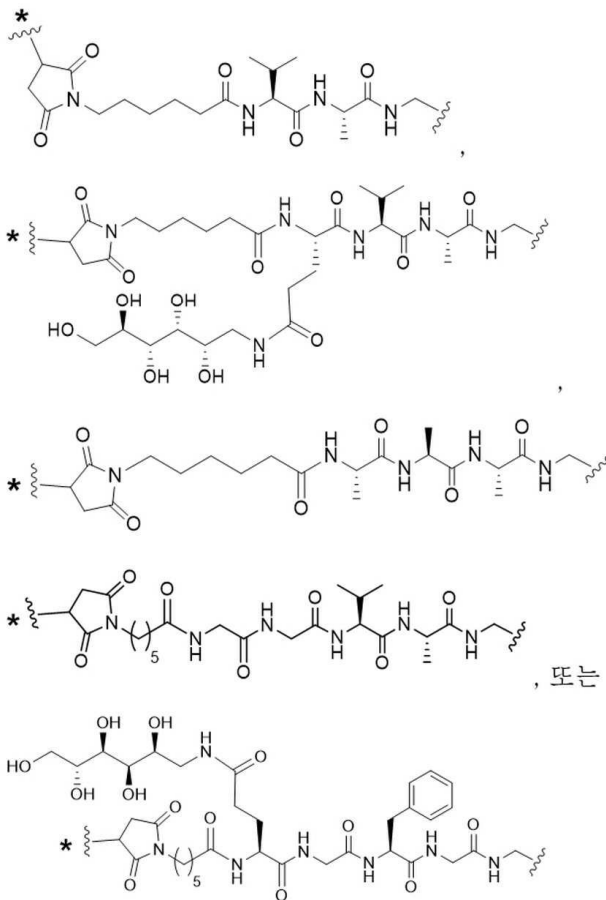
[0204]

[0205] 구현예에서, Z'-E-NH-CH<sub>2</sub>는 다음 구조 중 하나로부터 형성된다:



[0206]

[0207] 구현예에서, Z'-E-NH-CH<sub>2</sub>는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 \*는 C에 대한 부착점을 나타낸다:



[0208]

[0209] 구현예에서, R<sup>1</sup>이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, R<sup>2</sup>가 -OH 또는 알콕시이고, R<sup>3</sup>이 -H인 경우, -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 -CH(R')CH<sub>2</sub>O-

또는  $-\text{CH}(\text{R}')(\text{CH}_2)_2\text{O}$ -가 아니고,  $\text{R}'$ 은  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $\text{PhCH}_2$ -이다. 구현예에서,  $\text{R}^1$ 이  $-\text{H}$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^2$ 가  $-\text{OH}$  또는 알콕시이고,  $\text{R}^3$ 이  $-\text{H}$ 인 경우,  $-\text{L}_1\text{-L}_2\text{-Q}'$ -는  $-\text{CH}(\text{R}')\text{CH}_2\text{O}$ - 또는  $-\text{CH}(\text{R}')(\text{CH}_2)_2\text{O}$ -가 아니고,  $\text{R}'$ 은  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $\text{PhCH}_2$ -이다.

[0210]

구현예에서,  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$  중 적어도 하나가 존재한다.

[0211]

구현예에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , 및  $\text{R}^3$  중 적어도 하나는  $-\text{H}$ 가 아니다.

[0212]

구현예에서,  $\text{R}^1$ 은 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐, 실릴,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0213]

구현예에서,  $\text{R}^1$ 은 독립적으로  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다.

[0214]

구현예에서,  $\text{R}^2$ 는 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬이고;  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

[0215]

구현예에서,  $\text{R}^2$ 는 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬, 또는  $-\text{F}$ 이다.

[0216]

구현예에서,  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

[0217]

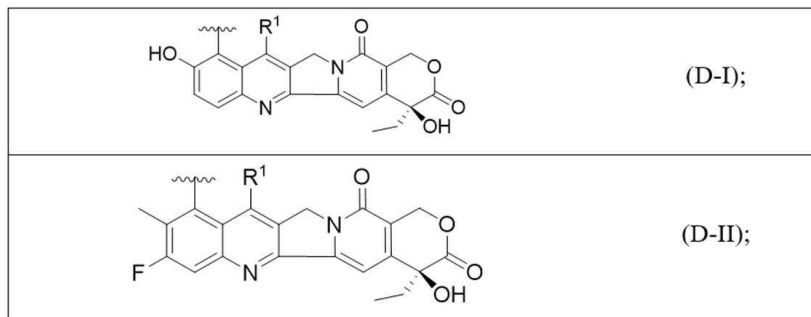
구현예에서,  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

[0218]

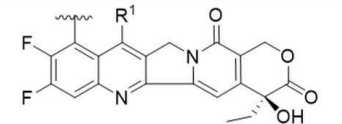
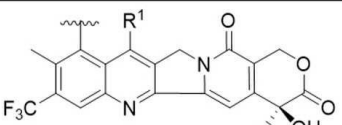
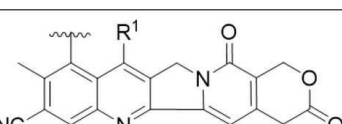
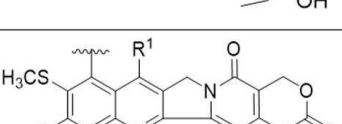
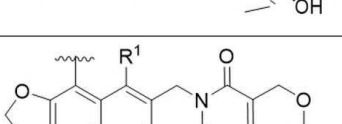
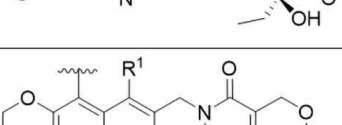
구현예에서,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 결합하여  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}$ - 또는  $-\text{O}(\text{CF}_2)_n\text{O}$ -를 형성하고, 식 중  $n$ 은 1 또는 2이다.

[0219]

구현예에서,  $\text{D}$ 는 다음 구조 중 하나로 표시된다:



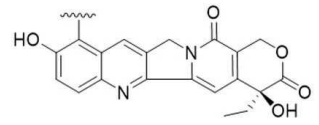
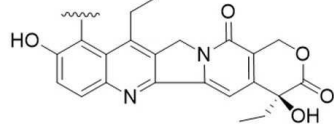
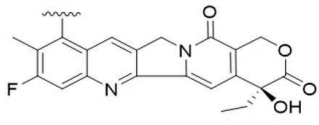
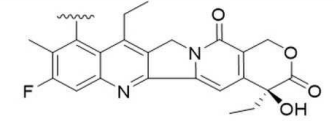
[0220]

	(D-III);
	(D-IV);
	(D-V);
	(D-VI);
	(D-VII); 또는
	(D-VIII).

[0221]

[0222] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0223] 구현예에서, D는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);

[0224]

	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

[0225]

[0226]

구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는 없다.

[0227]

구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, \*는 **Q'**에 공유 결합된 부위를 나타낸다.

[0228]

구현예에서,  $L_1$ 은 없고  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q'**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0229]

구현예에서,  $L_3$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이다.

[0230]

구현예에서,  $R^6$ 은  $-H$  또는  $-CH_3$ 이다.

[0231]

구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0232]

구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-*$ ,

[0233]

$-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-S(=O)CH_2-*$ ,  $-SO_2CH_2-*$ ,

[0234]

$-C(=O)CH_2-*$ ,  $-NHCH_2CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  
 $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,

[0235]

$-N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-*$ ,  
 $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-*$ , 또는

[0236]

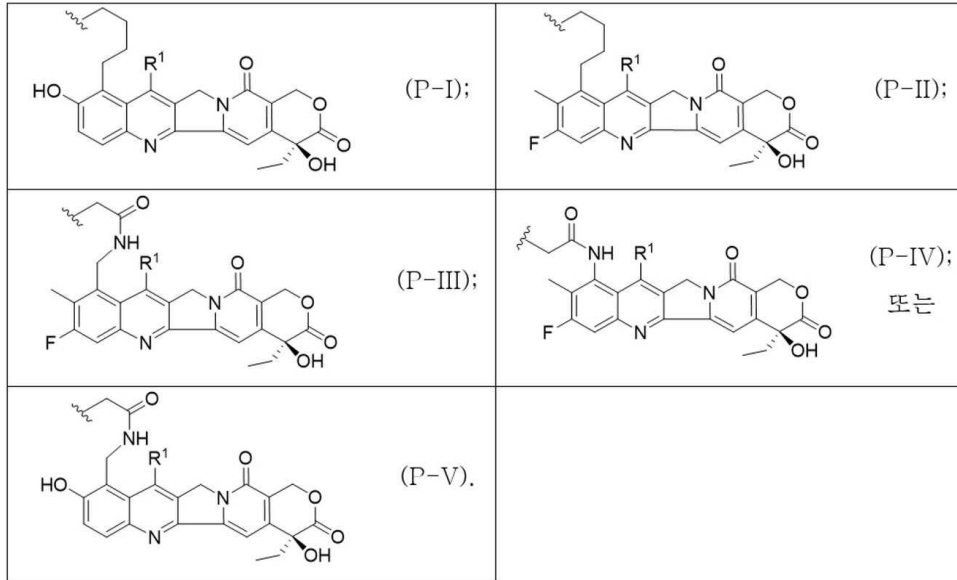
$-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q'**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0237]

구현예에서,  $L_1-L_2-Q'$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2O-$ ,

-CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-\*, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>S-, 또는 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-이다.

[0238] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0239]

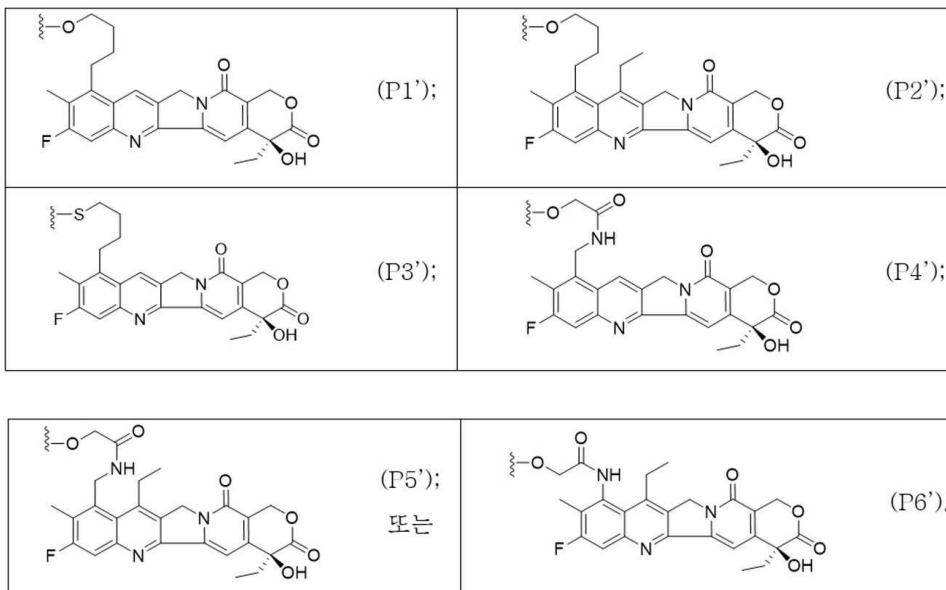
[0240] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0241] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0242] 구현예에서, **Q'**은 -O-이다.

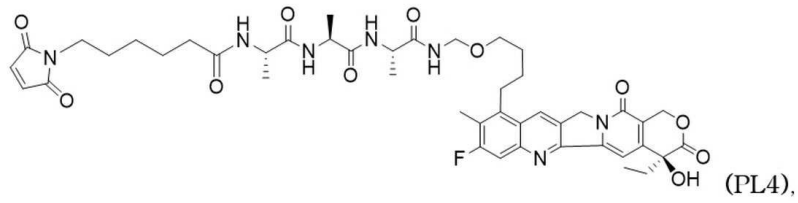
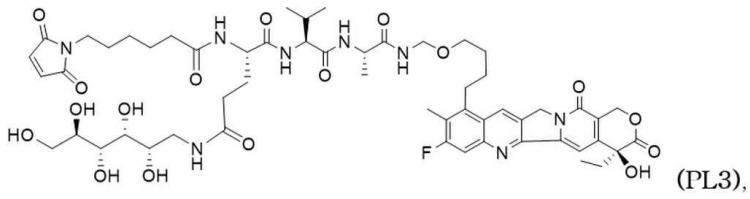
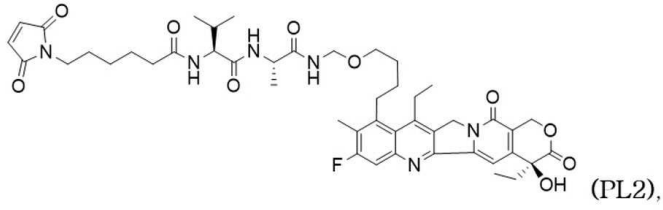
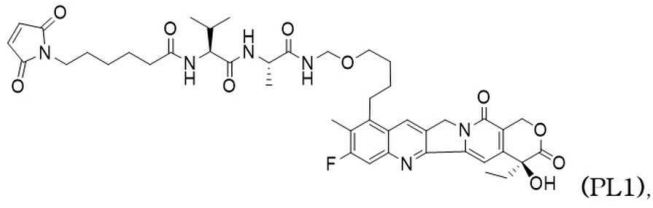
[0243] 구현예에서, **Q'**은 -S-이다.

[0244] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**는 다음 구조 중 하나를 갖는다:

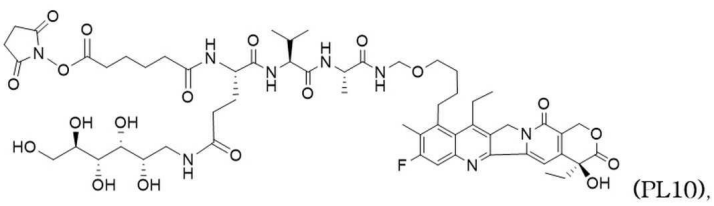
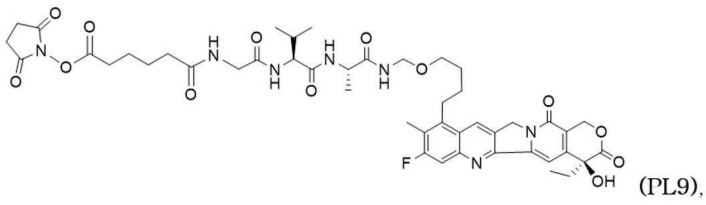
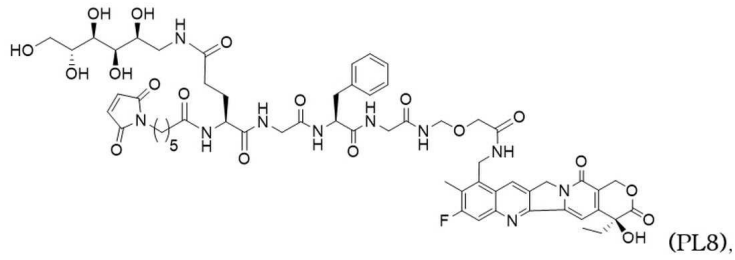
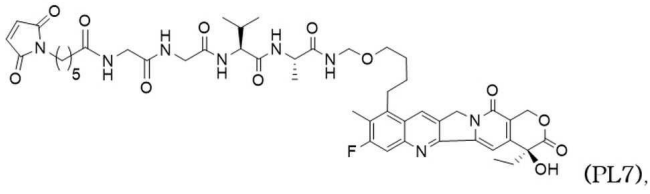
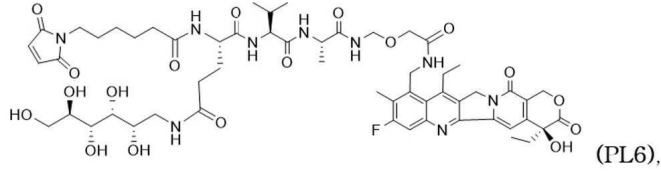
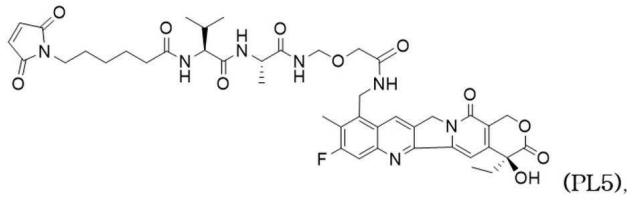


[0246]

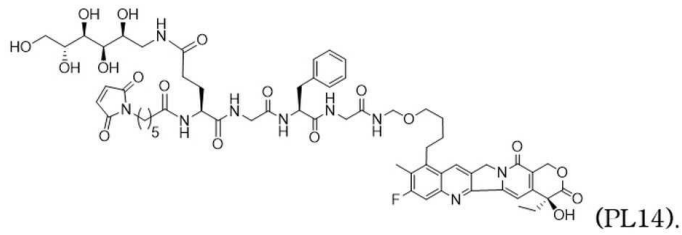
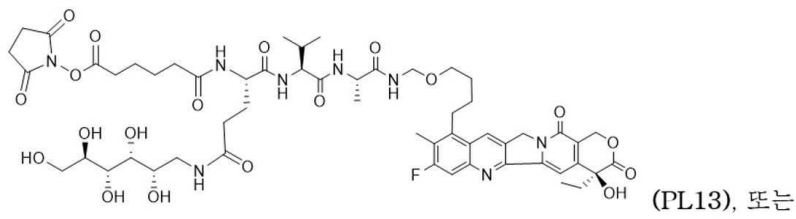
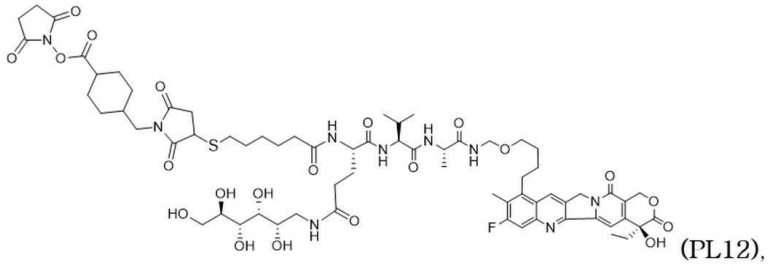
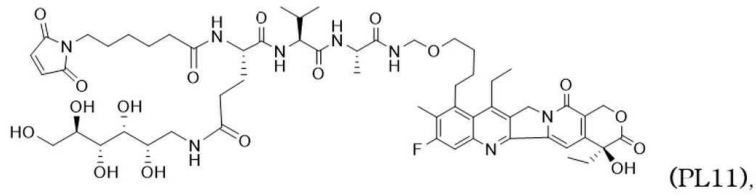
[0247] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-CH<sub>2</sub>-NH-E-Z' -는 다음 구조 중 하나로부터 형성된다:



[0248]

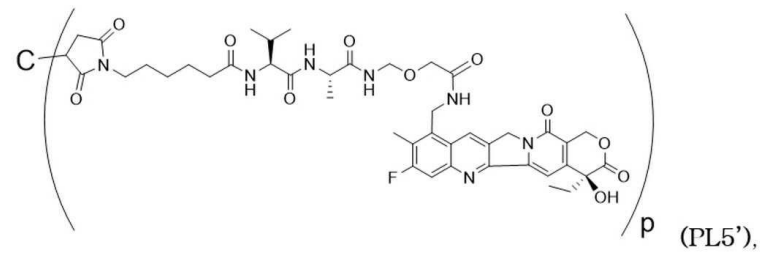
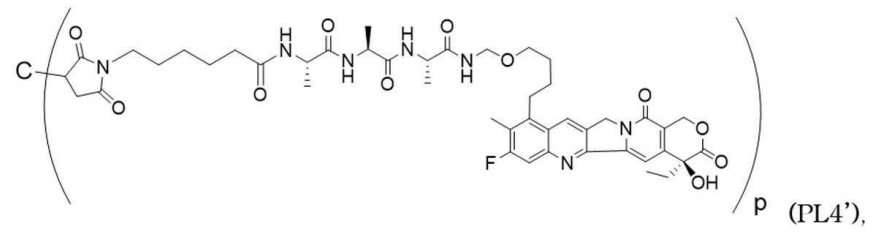
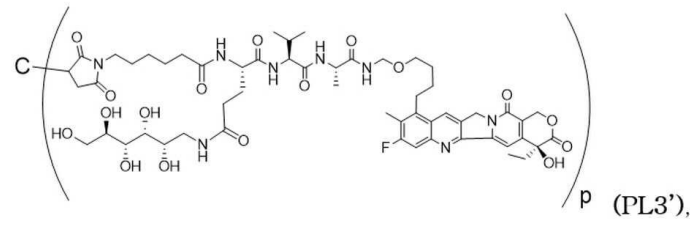
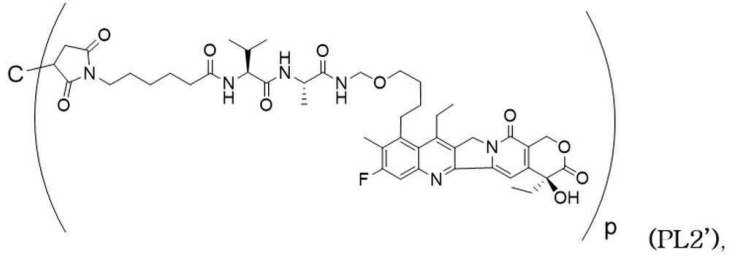
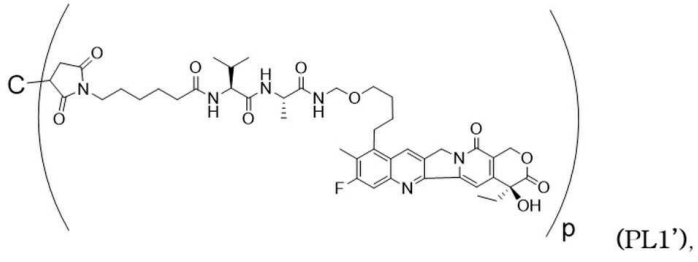


[0249]

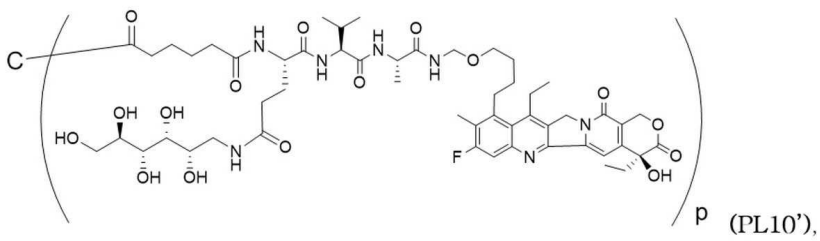
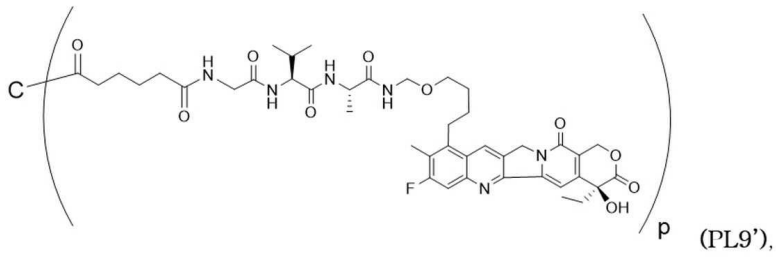
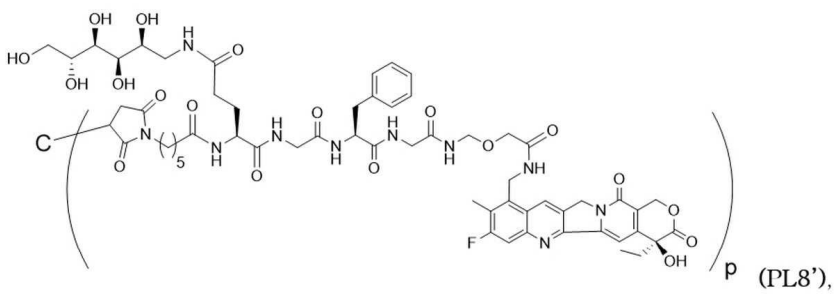
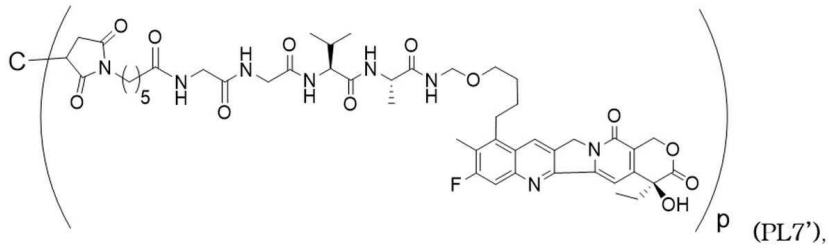
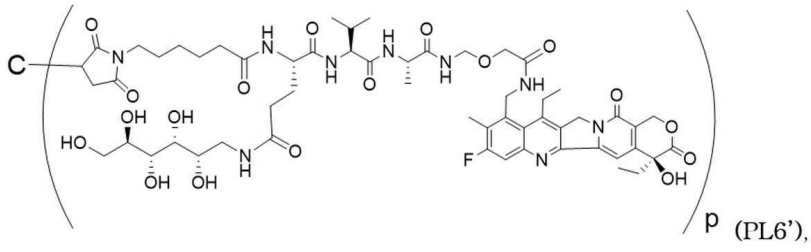


[0250]

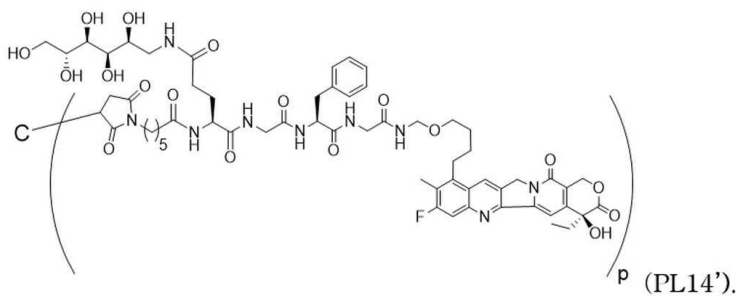
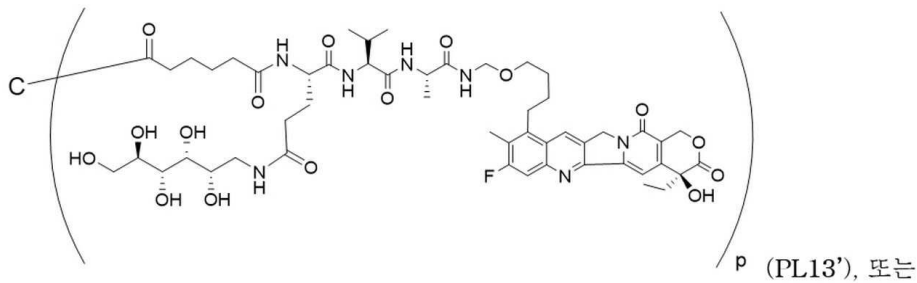
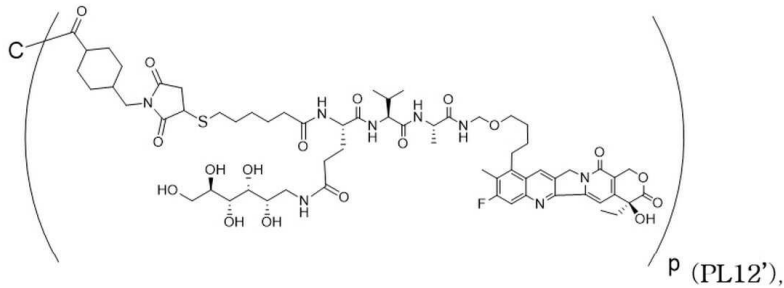
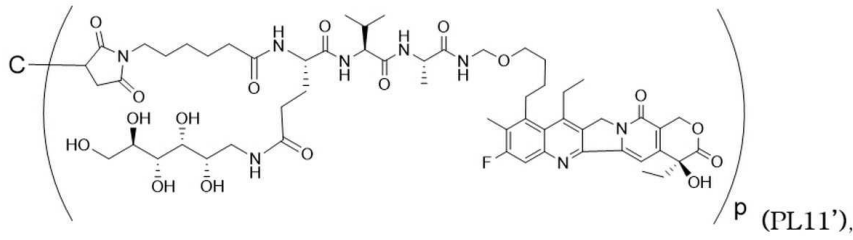
[0251] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$ 는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 **C**는 단클론 항체이고, **p**는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, **p**는 약 2~10, 4~8, 7~8, 또는 3.2~8.0 범위의 평균 수이다:



[0252]



[0253]



[0254]

[0255]

또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합체 및 약물을 포함하는 식 (III)의 접합체를 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 세포 결합체와 식 (II)의 화합물 사이에 공유 결합이 형성되도록, 상기 세포 결합체와 식 (II)의 상기 화합물을 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0256]

또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합체 및 약물을 포함하는 접합체를 포함한다. 구현예에서, 접합체는 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 제조된다.

[0257]

구현예에서, 접합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합체를 포함한다.

[0258]

구현예에서, 접합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합체를 포함한다.

[0259]

구현예에서, 세포 결합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고;  $p$ 는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, 1 내지 18의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.

[0260]

구현예에서, 세포 결합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고;  $p$ 는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, 1 내지 18의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.

[0261]

또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0262]

또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 임의의 접합체 또는 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 임의의

약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0263] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0264] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0265] 구현예에서, 상기 방법은 암을 치료하기 위한 것이다.

[0266] 구현예에서, 암은 선암종, 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 흉모막암종, CNS 종양, 대장암 또는 결장암, 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG), 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 난관암, 담낭암, 위암, 교아세포종, 두경부암, 혈액암, 호지킨 림프종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군(MDS), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 골육종, 췌장암, 복막암, 전립선암, 난소암, 신장암, 타액선 횡문근육종 암, 육종, 피부암, 소장암, 편평 세포 암종, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 또는 빌름스 종양이다.

[0267] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다.

### 도면의 간단한 설명

[0268] 도 1은 NCI-N87 CDX 모델에서 항체 약물 접합체(ADC)의 효과를 도시한 것이다. MB-2a 및 MB-3a는 본 식에 포함되는 ADC이며, 이는 비히클 대조군, 트라스투주맙 및 ADC DS-8201a와 함께 연구하였다. 본 도면에 도시된 바와 같이, MB-2a(1 mg/kg 및 4 mg/kg) 및 MB-3a(1 mg/kg 및 4 mg/kg)는 강력한 항종양 효과를 나타냈다.

도 2는 JIMT-1 CDX 모델에서 항체 약물 접합체(ADC)의 효과를 도시한 것이다. 이 연구에서, 연구된 MB-2a 및 MB-3a의 3가지 투여량 모두가 유의한 항종양 효과를 나타냈다.

도 3은 도 2로부터의 데이터 선택을 도시한 것으로서, MB-2a 및 MB-3a의 IV 단일 투여량 2.5 mg/kg를 사용했을 때의 항종양 효과를 보여준다.

도 4는 도 2로부터의 데이터 선택을 도시한 것으로서, MB-2a 및 MB-3a의 IV 단일 투여량 5 mg/kg를 사용했을 때의 항종양 효과를 보여준다.

도 5는 도 2로부터의 데이터 선택을 도시한 것으로서, MB-2a 및 MB-3a의 IV 단일 투여량 10 mg/kg를 사용했을 때의 항종양 효과를 보여준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0269] 정의

[0270] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 다음의 용어 및 문구는 다음의 의미를 갖도록 의도된다. 상표명이 본원에서 사용될 때, 문맥에 의해 달리 명시되지 않는 한, 상표명은 상표명 완제의약품의 제형, 복제약(generic drug), 및 활성 약학적 성분(들)을 포함한다.

[0271] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 특정 항원에 특이적으로 결합하는 제제를 지칭한다. 일부 구현예에서, 상기 용어는 특이적 결합을 부여하기에 충분한 면역글로불린 구조 요소를 포함하는 임의의 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 복합체를 포함한다. 예시적인 항체는 단클론 항체 또는 다클론 항체를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 일부 구현예에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류, 또는 인간 항체의 특징인 하나 이상의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 당업계에 알려진 것과 같은 인간화, 영장류화, 키메라 등인 하나 이상의 서열 요소를 포함할 수 있다. 많은 구현예에서, 용어 "항체"는 대안을 제시할 때, 항체의 구조적 및 기능적 특징을 이용하기 위한 당업계에 알려져 있거나 당업계에서 개발된 작제물 또는 포맷 중 하나 이상을 지칭하도록 사용된다. 예를 들어, 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 항체는 다음으로부터 선택되지만 이들로 한정되지 않는 포맷이다: 온전한 IgA, IgG, IgE, 또는 IgM 항체; 이중특이적 항체 또는 다중특이적 항체(예: Zybodies<sup>®</sup> 등); Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fd' 단편, Fd 단편, 및 단리된 CDR 또는 이의 세트와 같은 항체 단편; 단쇄 Fv; 폴리펩티드-Fc 융합물; 단일 도메인 항체(예: 상어 단일 도메인 항체, 예컨대 IgNAR 또

는 이의 단편); 카멜로이드 항체; 마스킹된 항체(예를 들어, Probodies<sup>®</sup>); 소형 모듈형 면역치료제(Small Modular Immunopharmaceuticals, "SMIPs<sup>®</sup>"); 단쇄 또는 탠덤 디아바디(TandAb<sup>®</sup>); VHHs; Anticalins<sup>®</sup>; Nanobody<sup>®</sup> 미니바디; BiTE<sup>®</sup>; 안키린 반복 단백질 또는 DARPINS<sup>®</sup>; Avimers<sup>®</sup>; DART; TCR-유사 항체; Adnectins<sup>®</sup>; Affilins<sup>®</sup>; Trans-bodies<sup>®</sup>; Affibodies<sup>®</sup>; TrimerX<sup>®</sup>; 마이크로단백질; Fynomers<sup>®</sup>, Centyrins<sup>®</sup>; 및 KALBITOR<sup>®</sup>s. 일부 구현예에서, 항체는 자연적으로 생산됐다면 가질 수 있었던 공유 변형(예: 글리칸의 부착)이 결여될 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 공유 변형(예: 글리칸, 페이로드[예: 검출 가능한 모이어티, 치료 모이어티, 촉매 모이어티 등], 또는 다른 펜던트기[예: 폴리-에틸렌 글리콜 등]의 부착)을 함유할 수 있다. 많은 구현예에서, 항체는 당업자에 의해 상보성 결정 영역(CDR)으로서 인식되는 하나 이상의 구조적 요소를 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함하고; 일부 구현예에서, 항체는 기존 항체에서 발견되는 것과 실질적으로 동일한 적어도 하나의 CDR(예를 들어, 적어도 하나의 중쇄 CDR 및/또는 적어도 하나의 경쇄 CDR)을 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 당업자에 의해 면역글로불린 가변 도메인으로서 인식되는 구조적 요소를 포함하는 아미노산 서열을 가진 폴리펩티드이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 항체 제제는 면역글로불린-결합 도메인과 상동이거나 대부분 상동인 결합 도메인을 갖는 폴리펩티드 단백질이다.

[0272] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**단클론 항체(monoclonal antibody)**"는 실질적으로 동종 항체(homogeneous antibody)의 모집단으로부터 획득된 항체를 지칭하며, 모집단을 포함하는 개별 항체들은 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단클론 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 유도된다. 수식어로서의 "단클론성(monoclonal)"은 실질적으로 동종 항체의 모집단으로부터 획득되는 항체의 특성을 나타내며, 항체가 임의의 특정 방법에 의해 생산되어야 하는 것으로 해석되지는 않아야 한다.

[0273] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**인간 항체**"는 인간 면역글로불린 서열로부터 생성(또는 조립)된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하도록 의도된다. 일부 구현예에서, 항체(또는 항체 성분)는, 이들의 아미노산 서열이 인간 생식선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 잔기 또는 요소를 예를 들어 하나 이상의 CDR 및 특히 CDR3에서 포함하더라도(예를 들어 시험관 내 무작위 돌연변이 유발 또는 부위특이적 돌연변이 유발에 의해서, 또는 생체 내 체세포 돌연변이에 의해 (원래) 도입될 수 있었던 서열 변이를 포함하더라도), "인간"으로서 간주될 수 있다.

[0274] 당업계에 공지된 바와 같이, 용어 "**인간화**"는, 일반적으로 비인간 종(예를 들어 마우스)에서 생성된 기준 항체 유래의 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역 서열을 포함하되, 기준 서열에 비해 이들 서열을 더 "인간과 유사하게", 즉 인간 생식선 서열과 더 유사하게 만들도록 의도된 변형도 이들 서열에 포함하는 아미노산 서열을 갖는 항체(또는 항체 성분)를 지칭하도록 사용된다. 일부 구현예에서, "인간화" 항체(또는 항체 성분)는 관심 항원에 면역 특이적으로 결합하고, 인간 항체의 것과 실질적으로 같은 아미노산 서열을 갖는 프레임워크(FR) 영역, 및 비인간 항체의 것과 실질적으로 같은 아미노산 서열을 갖는 상보적 결정 영역(CDR)을 갖는 것이다. 인간화 항체는 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 비인간 면역글로불린(즉, 공여자 면역글로불린)의 CDR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부와 상응하고 프레임워크 영역의 전부 또는 실질적으로 전부가 인간 면역글로불린 컨센서스 서열의 프레임워크 영역의 전부 또는 실질적으로 전부와 상응하는 적어도 하나, 일반적으로는 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, FabC, Fv)의 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 또한, 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부분, 일반적으로는 인간 면역글로불린 불변 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 경쇄뿐만 아니라 적어도 중쇄의 가변 도메인도 함유한다. 항체는 또한, 중쇄 불변 영역의 CH<sub>1</sub>, 힌지, CH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, 및 임의로 CH<sub>4</sub> 영역을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 V<sub>L</sub> 영역만을 함유한다. 일부 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 V<sub>H</sub> 영역만을 함유한다. 일부 소정의 구현예에서, 인간화 항체는 인간화 V<sub>H</sub> 및 V<sub>L</sub> 영역을 함유한다.

[0275] "**온전한 항체**"는, 항체 부류별로 적절한 경우에, 항원 결합 가변 영역뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인(C<sub>L</sub>) 및 중쇄 불변 도메인, C<sub>H1</sub>, C<sub>H2</sub>, C<sub>H3</sub>, 및 C<sub>H4</sub>도 포함하는 항체이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다.

[0276] "**항체 단편**"은 온전한 항체의 일부분으로서, 온전한 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역을 포함하는 일부분을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, 선형 항

체, 단쇄 항체 분자, scFv, scFv-Fc, 항체 단편(들)으로부터 형성된 다중특이적 항체 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생성된 단편(들), 또는 전술한 것 중 어느 하나의 에피토프 결합 단편으로서, 표적 항원(예를 들어 암세포 항원, 바이러스 항원, 또는 미생물 항원)에 면역특이적으로 결합하는 단편을 포함한다.

[0277] "항원"은 항체가 특이적으로 결합하는 엔티티이다.

[0278] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**결합**"은 일반적으로 2개 이상의 엔티티 사이의 비공유 결합을 지칭한다는 것을 이해될 것이다. "직접" 결합은 엔티티들 또는 모이어티들 간의 물리적 접촉을 포함하며; 간접 결합은 하나 이상의 중간 엔티티와의 물리적 접촉에 의한 물리적 상호작용을 포함한다. 2개 이상의 엔티티들 간의 결합은 일반적으로 - 상호작용하는 엔티티 또는 모이어티가 단독으로 또는 더 복잡한 시스템의 맥락에서 연구되는 경우를 포함하여, 다양한 맥락 중 어느 하나에서 (예를 들어 담체 엔티티와 공유적으로 또는 달리 결합되는 동안) 평가되고/되거나 생물학적 시스템 또는 세포 내에서 평가될 수 있다. 일부 구현예에서, "결합"은 면역글로불린 분자와 면역글로불린이 특이적인 항원 사이에서 발생하는 유형의 비공유 상호작용을 지칭한다. 면역글로불린 결합 상호작용의 강도 또는 친화도는 상호 작용의 해리 상수( $K_d$ )의 관점에서 표현될 수 있으며, 여기서  $K_d$ 가 작을수록 친화도는 더 크다. 선택된 폴리펩티드의 면역학적 결합 특성은 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 정량화할 수 있다. 하나의 이러한 방법은 항원 결합 부위/항원 복합체 형성 및 해리의 속도를 측정하는 단계를 포함하며, 여기서 이들 속도는 복합체 파트너의 농도, 상호 작용의 친화도, 및 양 방향으로 속도에 동일한 영향을 미치는 기하학적 파라미터에 따라 달라진다. 따라서, "결합 속도 상수"( $K_{on}$ ) 및 "해리 속도 상수"( $K_{off}$ ) 둘 다는 농도, 및 결합과 해리의 실제 속도를 계산하여 결정될 수 있다. (Nature 361:186-87 (1993) 참조).  $K_{off}/K_{on}$ 의 비율은 친화도와 무관한 모든 파라미터의 취소를 가능하게 하고, 해리 상수  $K_d$ 와 동일하다. (Davies 등의 문헌[(1990) Annual Rev Biochem. 59:439-473] 참조).

[0279] 용어 "**특이적 결합**" 및 "**특이적으로 결합하는**"은 항체 또는 항체 유도체가 다수의 다른 항원과 결합하지 않고 표적 항원의 상응하는 에피토프와 매우 선택적인 방식으로 결합하게 됨을 의미한다. 일반적으로, 항체 또는 항체 유도체는 적어도 약  $1 \times 10^{-7}$  M, 바람직하게는  $10^{-8}$  M 내지  $10^{-9}$  M,  $10^{-10}$  M,  $10^{-11}$  M, 또는  $10^{-12}$  M의 친화도로 결합하고, 소정의 항원 또는 밀접하게 관련된 항원 이외의 비특이적 항원(예를 들어, BSA, 카제인)에 결합하기 위한 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 소정의 항원에 결합한다. 용어 "**특이성**"은 세포 결합제(예를 들어 항체 또는 이의 단편과 같은 본원에 기술된 것과 같은 세포 결합제)가 주어진 표적 항원, 예를 들어 인간 표적 항원에 특이적으로 결합하는(예를 들어 표적 항원과 면역반응하는) 능력을 지칭한다.

[0280] 일반적으로, "단백질"은 폴리펩티드(즉, 펩티드 결합에 의해 서로 연결된 적어도 2개의 아미노산으로 이루어진 스트링)이다. 단백질은 아미노산 이외의 모이어티를 포함할 수 (예를 들어, 당단백질일 수) 있고/있거나 달리 가공되거나 변형될 수 있다. 당업자는 "단백질"이 (신호 서열의 여부와 상관없이) 세포에 의해 생산된 것과 같은 완전한 폴리펩티드 사슬일 수 있거나, 이의 기능적 부분일 수 있음을 이해할 것이다. 당업자는 단백질이, 예를 들어 하나 이상의 이황화 결합에 의해 연결되거나 다른 수단에 의해 결합된 둘 이상의 폴리펩티드 사슬을 때때로 포함할 수 있다는 것을 추가로 이해할 것이다.

[0281] 용어 "**억제하는**" 또는 "**~의 억제**"는 측정 가능한 양만큼 감소시키거나 완전히 방지하는 것을 의미한다.

[0282] 용어 "**실질적**" 또는 "**실질적으로**"은 혼합물 또는 샘플의 대부분, 즉, 모집단의 >50%, 바람직하게는 모집단의 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과를 지칭한다.

[0283] 용어 "**세포독성 활성**"은 약물 또는 캄프토테신 접합체, 캄프토테신 접합체의 세포내 대사산물의 세포 사멸 효과를 지칭한다. 세포독성 활성은, 세포의 절반이 생존하는 단위 부피당 농도(몰 또는 질량)인  $IC_{50}$  값으로서 표현될 수 있다.

[0284] 용어 "**세포증식억제 활성**"은 약물 또는 캄프토테신 접합체, 캄프토테신 접합체의 세포내 대사산물의 항증식 효과를 지칭한다.

[0285] 본원에서 사용되는 용어 "**세포 독성제**"는 세포독성 활성을 가지며 세포의 파괴를 유발하는 물질을 지칭한다. 상기 용어는 화학 요법제 및 독소, 예컨대 박테리아, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소 및 이들의 합성 유사체 및 유도체를 포함하도록 의도된다.

[0286] 본원에서 사용되는 용어 "**세포증식억제제**"는 세포 성장 또는 증식을 포함하는, 세포의 기능을 억제하는 물질을

지칭한다. 세포증식억제제는 단백질 억제제와 같은 억제제, 예를 들어 효소 억제제를 포함한다. 세포증식억제제는 세포증식억제 활성을 갖는다.

- [0287] 용어 "**암(cancer 및 cancerous)**"은 조절되지 않는 세포 성장을 전형적인 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학 적 병태 또는 장애를 지칭하거나 이를 기술한다. "**종양**"은 하나 이상의 암세포를 포함한다.
- [0288] 본원에서 사용되는 "**자가면역 질환**"은 개체의 자체 조직 또는 단백질로부터 발생하고 이에 대해 유도되는 질환 또는 장애를 지칭한다.
- [0289] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**환자**" 또는 "**대상체**"는 본원에 기술된 화합물 또는 제공된 화합물이 본 발 명에 따라 투여되는 임의의 유기체, 예를 들어 실험적, 진단적, 예방적 및/또는 치료적 목적을 위해 투여되는 임의의 유기체를 지칭한다. 일반적인 대상체는 동물을 포함한다. 용어 "**동물**"은 동물계의 임의의 구성원을 지칭 한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의의 발달 단계에 있는 인간을 지칭한다. 일부 구현예에서, "동물"은 임의 의 발달 단계에 있는 비인간 동물을 지칭한다. 소정의 구현예에서, 비인간 동물은 포유류(예: 설치류, 마우스, 랫트, 토끼, 원숭이, 개, 고양이, 양, 소, 영장류 및/또는 돼지)이다. 일부 구현예에서, 동물은 포유류, 조류, 파충류, 양서류, 어류, 곤충, 및/또는 벌레를 포함하되 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 동물은 유전자 이식 동물, 유전자 조작 동물, 및/또는 클론일 수 있다. 구현예에서, 동물은 포유동물, 예컨대 마우스, 랫트, 토끼, 비인간 영장류, 및 인간; 곤충; 벌레 등이다. 구현예에서, 대상체는 인간이다. 일부 구현예에서, 대상체 는 질환, 장애, 및/또는 병태(예: 암)를 앓고 있고/있거나 이에 쉽게 걸릴 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같 이, "환자 모집단" 또는 "대상체 모집단"은 복수의 환자 또는 대상체를 지칭한다.
- [0290] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**정상**"이 "개체" 또는 "대상체"를 변형시키는 데 사용될 때, 이는 특정 질 환 또는 병태를 갖지 않고 질환 또는 병태의 보균자도 아닌 개체 또는 개체군을 지칭한다. 용어 "정상"은 또한, 정상 또는 야생형 개체 또는 대상체로부터 단리된 생물학적 시편 또는 샘플, 예를 들어 "정상적인 생물학적 샘 플"의 적격성을 평가하도록 본원에서 사용된다.
- [0291] 질환, 장애, 및/또는 병태(예를 들어 본원에 기술된 임의의 암)을 "**앓고 있는**" 개체는 질환, 장애, 및/또는 병 태로 진단 받았거나 이의 하나 이상의 증상을 나타낸다.
- [0292] 질환, 장애, 및/또는 병태에 "**걸리기 쉬운**" 개체는 질환, 장애, 및/또는 병태로 진단 받았고/받았거나 이의 증 상을 나타낼 수 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 병태(예를 들어 암)에 걸리기 쉬운 개체는 다음 중 하나 이상을 특징으로 할 수 있다: (1) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발생과 연관된 유전자 돌연변이; (2) 질 환, 장애, 및/또는 병태의 발생과 연관된 유전적 다형성; (3) 질환, 장애, 및/또는 병태와 연관된 단백질의 발 현 및/또는 활성의 증가 및/또는 감소; (4) 질환, 장애, 및/또는 병태의 발생과 연관된 습관 및/또는 생활양식; (5) 질환, 장애, 및/또는 병태의 가족력; (6) 특정 박테리아 또는 바이러스에 대한 반응; (7) 특정 화학물질에 대한 노출. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체에서 질환, 장애, 및/또는 병태가 발생하게 된다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 및/또는 병태에 걸리기 쉬운 개체에서는 질환, 장애, 및/또는 병 태가 발생하지 않는다.
- [0293] 용어 "**치료(treat 또는 treatment)**"는 문맥상 달리 명시되지 않는 한, 특정 질환, 장애, 및/또는 병태(예: 암) 를 부분적으로 또는 완전히 완화, 개선, 경감, 억제하거나, 이의 발생을 지연시키거나, 이의 진행을 지연시키거 나, 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 중증도를 감소시키고/시키거나 이의 하나 이상의 증상 또는 특징의 발 생을 감소시키는 임의의 치료 분자(예: 본원에 기술된 임의의 화합물)의 투여를 지칭한다. 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 징후들을 발현하지 않는 대상체 및/또는 단지 질환, 장애 및/또는 병태의 초기 징후 들만을 나타내는 대상체의 치료일 수 있다. 대안으로 또는 추가적으로, 이러한 치료는 관련 질환, 장애 및/또는 병태의 하나 이상의 확립된 징후들을 발현하는 대상체의 치료일 수 있다. 대안적으로, 약리학적 및/또는 생리학 적 효과는 **예방적** 효과, 즉 질환 또는 이의 증상을 완전히 또는 부분적으로 예방하는 (예를 들어 질환 또는 이 의 증상의 발생을 지연시키거나 진행을 늦추는) 효과일 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 방법은 결합체의 "**예방적 유효량**"을 투여하는 단계를 포함한다. "**예방적 유효량**"은 원하는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 기간 동안 투여량으로 유효한 양을 지칭한다. 따라서, 치료(예방적 치료 포함)의 목적은 암의 발생 또는 확산과 같은 원하지 않는 생리학 적 변화 또는 장애를 억제하거나 늦추는 (감소시키는) 것이다. 본 발명의 목적을 위해, 유의하거나 바람직한 임상 결과는 검출가능한지 여부와 상관없이 증상 완화, 질환 정도의 경감, 안정화된 (즉 악화되지 않는) 질환 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해(부분 관해 또는 완전 관해 여부와 무관함)를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 치료는 또한, 치료를 받지 않는 경우의 예 상 생존 기간과 비교했을 때, 생존 기간을 연장하는 것을 포함할 수 있다. 치료를 필요로 하는 대상체들은 이미

병태 또는 장애를 가진 대상체들뿐만 아니라 병태 또는 장애를 가지기 쉬운 대상체들도 포함한다.

- [0294] 암의 맥락에서, 용어 "**치료**"는 다음 중 어느 하나 또는 전부를 포함한다: 종양 세포 사멸; 종양 세포, 암세포, 또는 종양의 성장 억제; 종양 세포 또는 암세포의 복제 억제; 전체 종양 부담의 경감 또는 암세포 수의 감소; 및 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 완화.
- [0295] 자가면역 질환의 맥락에서, 용어 "**치료**"는 다음 중 어느 하나 또는 전부를 포함한다: 자가면역 질환 상태와 연관된 세포(자가면역 항체를 생산하는 세포를 포함하되 이에 한정되지 않음)의 복제 억제; 자가면역 항체 부담을 경감; 및 자가면역 질환의 하나 이상의 증상 완화.
- [0296] 용어 "**치료적 유효량**" 또는 "**유효량**"은 포유동물에서 (예를 들어 본원에 기술된 바와 같은) 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 효과적인 접합체의 양을 지칭한다. 암의 경우, 접합체의 치료적 유효량은 암세포의 수를 감소시킬 수 있고; 종양 크기를 감소시킬 수 있고; 말초 기관으로의 암 세포 침윤을 억제(즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 중단)할 수 있고; 종양 전이를 억제(즉, 어느 정도 지연시키고, 바람직하게는 중단)할 수 있고; 종양 성장을 어느 정도 억제할 수 있고/있거나; 암과 관련된 증상 중 어느 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 접합체는 약물이 기존 암세포의 성장을 억제하고/하거나 사멸시킬 수 있는 정도까지는, 세포중식억제성 및/또는 세포독성일 수 있다. 암 요법의 경우, 효능은 예를 들어 질환 진행까지의 시간(TTP)을 평가하고/하거나 반응 속도(RR)를 결정함으로써 측정될 수 있다.
- [0297] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**약학적으로 허용 가능한 형태**"는 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 다형체, 이성질체, 전구약물, 및 이의 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만 이에 한정되지 않는, 개시된 화합물의 형태를 지칭한다. 일 구현예에서, "약학적으로 허용 가능한 형태"는 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물, 및 이의 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 구현예에서, "약학적으로 허용 가능한 형태"는 약학적으로 허용 가능한 이성질체 및 입체이성질체, 전구약물, 및 이의 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0298] 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 형태는 약학적으로 허용 가능한 염이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**약학적으로 허용 가능한 염**"은 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기염 또는 무기염(예를 들어 캄프토테신, 캄프토테신 페이로드, 또는 캄프토테신 접합체)을 지칭한다. 일부 양태에서, 화합물은 적어도 하나의 아미노기를 함유할 수 있으며, 따라서 아미노산 부가염은 아미노기와 함께 형성될 수 있다. 예시적인 염은 황산염, 트리플루오로아세테이트, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 젖산염, 살리실산염, 구연산, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 중주석산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 젠티스산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄설폰산염, 에탄설폰산염, 벤젠설폰산염, p-톨루엔설폰산염, 및 과포에이트(즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토포에이트) 염)를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 약학적으로 허용 가능한 염은 아세트산염 이온, 숙신산염 이온, 또는 다른 반대이온과 같은 다른 분자의 포함을 포함할 수 있다. 반대이온은 부모 화합물 상에서 전하를 안정시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 염은 둘 이상의 하전된 원자를 그의 구조 내에 가질 수 있다. 다수의 하전된 원자가 약학적으로 허용 가능한 염의 일부인 경우, 다수의 반대 이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다.
- [0299] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**약학적 조성물**"은 활성제(예를 들어, 본원에 기술된 것과 같은 식(I)~(III) 중 어느 하나에 따른 화합물)가 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되는 조성물을 지칭한다. 일부 구현예에서, 활성제는 관련 집단에게 투여될 때 소정의 치료 효과를 달성할 통계적으로 유의한 확률을 나타내는 치료 요법으로 투여하기에 적절한 단위 투여량으로 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 고형분 또는 액체 형태로 투여되도록 특수하게 제형화될 수 있고, 다음에 맞게 조정된 것들을 포함한다: 경구 투여, 예를 들어 물약(수성 또는 비수성 용액 또는 현탁액), 정제, 예를 들어 구강, 설하, 및 전신 흡수를 목표로 하는 것들, 볼루스, 분말, 과립, 혀에 도포하기 위한 페이스트; 예를 들어 멸균 용액 또는 현탁액 또는 서방형 제형으로서 비경구 투여, 예를 들어 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주입; 예를 들어 피부, 폐, 또는 구강에 도포하기 위한 크림, 연고, 또는 조절방출형 패치 또는 스프레이로서 국소 도포; 예를 들어 폐서리, 크림, 또는 발포체로서 질내 또는 직장 내 투여; 설하 투여; 안구내 투여; 경피 투여; 또는 비강내, 폐내, 및 다른 점막 표면에 대한 투여.
- [0300] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**담체**" 또는 "**약학적으로 허용 가능한 담체**"는 조성물과 함께 투여되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다. 일부 예시적인 구현예에서, 담체는 예를 들어 당류, 대두유, 팥유,

참기름 등과 같은 석유, 동물, 식물 또는 합성 유래의 오일을 포함하는, 예를 들어, 물 및 오일과 같은 멸균 액체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 담체는 하나 이상의 고형분 성분이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리에틸렌(예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산매질일 수 있다. 적절한 유동성은, 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우 요구되는 입자 크기를 유지함으로써, 그리고 계면활성제를 사용함으로써 유지될 수 있다. 미생물의 작용을 방지하는 것은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 일부 경우에, 등장화제, 예를 들어 당류, 만니톨과 같은 다가알코올, 소르비톨, 염화나트륨을 조성물에 포함하는 것이 바람직할 수 있다. 주사식 조성물의 흡수를 연장하는 것은 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 모노스테아르산 알루미늄 및 젤라틴을 조성물에 포함시킴으로써 이뤄질 수 있다.

[0301] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키트"는 물질을 전달하기 위한 임의의 전달 시스템을 지칭한다. 이러한 전달 시스템은, 다양한 진단 시약 또는 치료 시약(예를 들어 적절한 용기에 담긴 올리고뉴클레오티드, 효소 등) 및/또는 지지 물질(예를 들어 완충액, 검정을 수행하기 위한 서면 지침 등)을 한 위치에서 다른 위치로 저장, 수송, 또는 전달할 수 있게 하는 시스템을 포함할 수 있다. 예를 들어, 키트는 관련 반응 시약 및/또는 지지 물질을 함유하는 하나 이상의 인클로저(예를 들어 박스, 카트리지, 병, 앰플 등)를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단편화된 키트(fragmented kit)"는 총 키트 구성 요소의 하위 부분을 각각 함유하는 둘 이상의 개별 용기를 포함하는 전달 시스템을 지칭한다. 용기는 의도된 수용자에게 함께 또는 개별적으로 전달될 수 있다. 예를 들어, 제1 용기는 검정에 사용하기 위한 효소를 함유할 수 있는 반면, 제2 용기는 올리고뉴클레오티드를 함유한다. 용어 "단편화된 키트"는 미연방 식품, 의약품, 및 화장품법의 520(e)절에 의거하여 규제되는 분석물 특이적 시약(ASR)을 함유하는 키트를 포함하도록 의도되지만 이에 한정되지는 않는다. 실제로, 총 키트 구성 요소의 하위 부분을 각각 함유하는 둘 이상의 개별 용기를 포함하는 임의의 전달 시스템이 용어 "단편화된 키트"에 포함된다. 대조적으로, "합쳐진 키트(combined kit)"는 단일 용기 내에 (예를 들어 원하는 구성 요소 각각을 수용하는 단일 박스 내에) 모든 구성 요소를 포함하는 전달 시스템을 지칭한다. 용어 "키트"는 단편화된 키트 및 합쳐진 키트를 모두 포함한다.

[0302] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여"는 일반적으로 조성물인 제제 또는 조성물에 포함된 제제를 전달하기 위해 대상체 또는 시스템에 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 당업자는 적절한 상황에서 대상체, 예를 들어 인간에게 투여하기 위해 사용될 수 있는 다양한 경로를 알 것이다. 투여 경로의 예는 비경구 투여, 예를 들어 정맥 내, 피부내, 피하 투여, 경구(예를 들어 흡입) 투여, 경피(즉, 국소) 투여, 점막관통 투여, 및 직장 투여를 포함한다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 투여는 안구, 경구, 비경구, 국소 투여 등일 수 있다. 구현예에서, 투여는 비경구 투여(예를 들어 정맥내 투여)이다. 구현예에서, 정맥내 투여는 정맥내 주입이다. 일부 특정 구현예에서, 투여는 (예를 들어 기관지 점적주입에 의한) 기관지 투여, 구강 투여, 피부 투여(예를 들어 피부에 대한 국소 투여, 피내, 피간, 경피 투여 중 하나 이상이거나 이를 포함할 수 있음), 장내 투여, 동맥내 투여, 피내 투여, 위내 투여, 골수내 투여, 근육내 투여, 비강내 투여, 복강내 투여, 경막내 투여, 정맥내 투여, 심실내 투여, 특정 기관내(예: 간내) 투여, 점막 투여, 비강 투여, 경구 투여, 직장 투여, 피하 투여, 설하 투여, 국소 투여, (예를 들어 기관내 점적주입에 의한) 기관 투여, 질 투여, 유리체 투여 등일 수 있다.

[0303] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친핵성"은 전자가 풍부하고, 반응 부위로서 작용하는 비공유 전자 쌍을 가지며, 양으로 하전된 또는 전자가 결핍된 부위와 반응하는 반응성 기를 지칭한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 친핵성 기의 예는 아미노 기(예를 들어 일차 아민, 이차 아민, 하이드록시아민, 및/또는 하이드라진), 티올, 페놀, 및 알코올을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 구현예에서, 친핵성 작용기는 아미노, 하이드라지노, 하이드록시아미노, 하이드록시, 또는 티올을 포함한다. 구현예에서, 친핵성 작용기는 카르복스아미드, N-하이드록시카르복스아미드, 카르복실 하이드라지드, 또는 구아니디노이다. 구현예에서, 친핵성기는 티올기이거나 티올기를 포함한다. 소정의 친핵성 기는 친전자성 기와 반응할 수 있기 위해서는 반드시 염기로 활성화되어야 한다. 예를 들어, 다작용성 화합물에 친핵성 티올 및 하이드록실기가 있는 경우, 양성자를 제거하고 티올레이트 또는 하이드록실레이트 음이온이 친전자성 기와 반응할 수 있게 하기 위해서는 화합물을 반드시 수성 염기와 혼합해야 한다. 염기가 반응에 참여하는 것이 바람직하지 않은 한, 비친핵성 염기가 바람직하다. 일부 구현예에서, 염기는 완충액의 성분으로서 존재할 수 있다.

[0304] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친전자성"은 친핵성 공격에 취약한 반응성 기; 즉, 유입되는 친핵성 기와의 반응에 취약한 반응성 기를 지칭한다. 친전자성 기의 선택은 쌍을 형성한 반응물의 친핵성 기와의 반응이 가능하도록 이루어질 수 있다. 예를 들어, 친핵성 반응성 기가 아미노기인 경우, 친전자성 기(들)는 아미노기와

반응하도록 선택될 수 있다. 유사하게, 친핵성 반응성 기가 티올 모이어티인 경우, 상응하는 친전자성 기는 티올-반응성 기 동일 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 친전자성 기의 예는 카르복시산 에스테르, 산성 염화물 기, 무수물, 이소시아나토, 티오이소시아나토, 에폭시드, 활성화된 하이드록실 기, 숙신이미딜 에스테르, 설포숙신이미딜 에스테르, 말레이미도, 및 에텐설포닐을 포함하되 이들로 한정되지는 않는다. 구현예에서, 친전자성 기는 알데히드, α-할로 케톤, 말레이미드, 숙신이미드, 하이드록시숙신이미드, 이소티오시아네이트, 이소시아네이트, 아실 아지드, 염화설포닐, 토실레이트 에스테르, 글리옥살, 에폭시드, 옥시란, 탄산염, 이미도에스테르, 무수물, 플루오로페닐 에스테르, 하이드록시메틸 포스핀 유도체, 탄산염, 할로아세틸, 클로로트리아진, 할로아세틸, 할로겐화알킬, 아지리딘, 아크릴로일 유도체, 케톤, 카르복시산, 에스테르, 염화아세틸, 또는 아세트산 무수물이다. 구현예에서, 친전자성 기는 말레이미드 또는 숙신이미드 기이거나 이를 포함한다. 카르복시산 기는, 디시클로헥실카르보디이미드(DCC) 또는 디시클로헥실우레아(DHU)와 같은 탈수제의 존재 하에 적절한 하이드록실 함유 화합물과의 반응을 포함하여, 친핵체와 반응하도록 활성화될 수 있다. 예를 들어, 카르복시산은 DCC의 존재 하에 알콕시-치환된 N-하이드록시숙신이미드 또는 N-하이드록시설포석신이미드와 반응하여 반응성 친전자성 기인, N-하이드록시숙신이미드 에스테르 및 N-하이드록시설포숙신이미드 에스테르를 각각 형성할 수 있다. 카르복시산은 염화아실(예를 들어 염화아세틸)과 같은 할로겐화아실과의 반응에 의해서도 활성화되어 반응성 무수물 기를 제공할 수 있다. 추가의 예에서, 카르복시산은, 예를 들어 교환 반응이 가능한 염화티오닐 또는 염화아실을 사용해 산성 염화물 기로 전환될 수 있다.

[0305] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "**알킬**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 표시된 수의 탄소 원자를 치환되거나 치환되지 않은 직쇄 또는 분지형, 포화 또는 불포화 탄화수소를 지칭한다(예를 들어, "-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬" 또는 "-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" 알킬은 각각 1 내지 8개 또는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭한다). 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 경우, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 직쇄 "-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬" 기는 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸, -n-헥실, -n-헵틸, 및 -n-옥틸을 포함하되 이에 한정되지는 않으며; 분지형 -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알킬은 -이소프로필, -세크-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 및-2-메틸부틸을 포함하되 이에 한정되지 않으며; 불포화 -C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> 알킬은 -비닐, -알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -이소부틸레닐, -1 펜테닐, -2 펜테닐,-3-메틸-1-부테닐, -2 메틸-2-부테닐, -2,3 디메틸-2-부테닐, -1-헥실, 2-헥실,-3-헥실, -아세틸레닐, -프로피닐, -1 부티닐, -2 부티닐, -1 펜티닐, -2 펜티닐, 및 -3 메틸 1 부티닐을 포함하되 이에 한정되지 않는다. 가끔씩 알킬기는 치환되지 않는다. 알킬기는 하나 이상의 기로 치환될 수 있다. 다른 양태에서, 알킬기는 포화되게 된다.

[0306] 달리 명시되지 않는 한, "**알킬렌**"은 그 자체로서 또는 다른 용어의 일부로서, 명시된 수의 탄소 원자(일반적으로 1~10개의 탄소 원자)로 이루어지고, 부모 알칸의 동일하거나 2개의 상이한 탄소 원자로부터 2개의 수소 원자를 제거함으로써 유도된 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는, 치환되거나 치환되지 않은 포화, 분지형 또는 직쇄 또는 환형 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알킬렌 라디칼은 메틸렌(-CH<sub>2</sub>-), 1,2-에틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,3-프로필렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-), 1,4-부틸렌(-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 바람직한 양태에서, 알킬렌은 분지쇄 또는 직쇄 탄화수소이다(즉, 환형 탄화수소가 아님).

[0307] 달리 명시되지 않는 한, "**아릴**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 명시된 수의 탄소 원자(일반적으로 6~20개의 탄소 원자)로 이루어지고, 부모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거함으로써 유도된, 치환되거나 치환되지 않은 1가 탄소환 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로서 표시된다. 전형적인 아릴기는 벤젠, 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐 등으로부터 유래된 라디칼을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 예시적인 아릴기는 페닐기이다.

[0308] 달리 명시되지 않는 한, "**아릴렌**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 2개의 공유 결합(즉, 2가 결합)을 갖는 위에서 정의된 것과 같은 아릴기이고, 오르토, 메타, 또는 파라 배향으로 존재할 수 있다.

[0309] 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로환**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 3 내지 8개의 탄소 원자(고리 구성원으로도 지칭됨) 및 N, O, P, 또는 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자 고리 구성원을 갖고, 부모 고리 시스템의 고리 원자로부터 하나의 수소 원자의 제거함으로써 유래된 1가의 치환된 또는 치환되지 않은 방향족 또는 비방향족 단환 또는 이환 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로환 내의 하나 이상의 N, C, 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 헤테로원자를 포함하는 고리는 방향족 또는 비방향족일 수 있다. 모든 고리 원자가 방향성(aromaticity)에 관여하는 헤테로환은 헤테로아릴로서 지칭되고, 달리 헤테로탄소환으로서 지칭된다. 달리 언급되지 않는 한, 헤테로환은 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 펜던트 기에 부착되며, 이는 구

조를 안정화시킨다. 이와 같이, 헤테로아틸은 C-연결 헤테로아틸로서 지칭되는 이의 방향족 고리 시스템의 방향족 탄소를 통해 결합되거나, 이의 방향족 고리 시스템의 비-이중결합형 N 원자(즉 =N-이 아님)를 통해 결합될 수 있으며, 이 경우 N-연결 헤테로아틸로서 지칭된다. 따라서, 질소-함유 헤테로환은 C-연결되거나 N-연결될 수 있고, 피롤-1-일(N-연결) 및 피롤-3-일(C-연결)과 같은 피롤 모이어티; 및 이미다졸-1-일 및 이미다졸-3-일(모두 N-연결)과 같은 이미다졸 모이어티; 및 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일, 및 이미다졸-5-일 모이어티(모두 C-연결)를 포함할 수 있다.

[0310] 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아틸**"은 방향족 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로고리이며, 식 중 아래 첨자는 헤테로환의 환형 고리 시스템의 총 탄소 수 또는 헤테로아틸의 방향족 고리 시스템의 방향족 탄소의 총 수를 나타내고, 고리 시스템의 크기 또는 고리 융합의 존재 또는 부재를 암시하지는 않는다. C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로환의 대표적인 예는 피롤리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 벤조푸라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 피롤릴, 티오펜(티오펜), 푸라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리미디닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 이소티아졸릴, 및 이속사졸릴을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 명시적으로 주어질 때, 헤테로환 또는 헤테로아틸의 고리 시스템의 크기는 고리 내 원자의 총 수로 표시된다. 예를 들어, 5-원 또는 6-원 헤테로아틸로의 명칭은 헤테로아틸의 헤테로방향족 고리 시스템 내 방향족 원자의 총 수(즉 5 또는 6개)를 나타내지만, 해당 고리 시스템 내 방향족 헤테로원자 또는 방향족 탄소의 수를 의미하지는 않는다. 융합된 헤테로아틸은 이와 같이 문맥에 의해 명시적으로 언급되거나 암시되며, 이는 일반적으로, 융합된 헤테로방향족 고리 시스템을 구성하도록 함께 융합되는 각각의 방향족 고리 내 방향족 원자의 수로 표시된다. 예를 들어, 5,6-원 헤테로아틸은 방향족 6-원 고리에 융합된 방향족 5-원 고리이며, 여기서 고리 중 하나 또는 둘 다는 방향족 헤테로원자(들)를 갖거나 헤테로원자가 2개의 고리 사이에서 공유된다.

[0311] 헤테로환이 비-방향족으로 유지되고, 융합된 고리 시스템의 비-방향족 부분과의 부착을 통해 더 큰 구조의 일부가 되도록, 아틸 또는 헤테로아틸에 융합된 헤테로환은, 헤테로환이 아틸 또는 헤테로아틸과의 고리 융합에 의해 치환되는 임의 치환된 헤테로환의 일례이다. 마찬가지로, 융합된 고리 시스템의 방향족 부분과의 부착을 통해 더 큰 구조의 일부가 된 헤테로환 또는 탄소환에 융합된 아틸 또는 헤테로아틸은, 아틸 또는 헤테로환이 헤테로환 또는 탄소환과의 고리 융합에 의해 치환되는 임의 치환된 아틸 또는 헤테로환의 일례이다.

[0312] 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로시클로**"는 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 위에 정의된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로환을 지칭하며, 여기서 헤테로환의 수소 원자 중 하나는 결합으로 치환된다(즉, 2가임). 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아틸렌**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 위에 정의된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 헤테로아틸기를 지칭하며, 여기서 헤테로아틸기의 수소 원자 중 하나는 결합으로 치환된다(즉, 2가임).

[0313] 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 부모 고리 시스템의 고리 원자로부터 하나의 수소 원자가 제거됨으로써 유래된 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 1가, 치환되거나 치환되지 않은, 포화 또는 불포화 비-방향족 단환 또는 이환 탄소환 고리이다. 대표적인 -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄수환은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥사디에닐, 시클로헥실, 시클로헥세닐, 1,3-시클로헥사디에닐, 1,4-시클로-헥사디에닐, 시클로헵틸, 1,3-시클로헵타디에닐, 1,3,5-시클로-헵타트리에닐, 시클로옥틸, 및 시클로옥타디에닐을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0314] 달리 명시되지 않는 한, "**C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 카보시클로**"는 그 자체로서 또는 또 다른 용어의 일부로서, 위에 정의된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 탄소환 기를 지칭하며, 여기서 탄소환 기의 수소 원자 중 다른 하나는 결합으로 치환된다(즉, 2가임).

[0315] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "**헤테로알킬**"은 그 자체로서 또는 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 완전히 포화되었거나 1 내지 3도의 포화도를 함유하고, 명시된 수의 탄소 원자 및 1 내지 10개, 바람직하게는 O, N, Si, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 직쇄 또는 분지형 탄화수소 또는 이들의 조합을 의미하며, 여기서 질소 원자와 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 임의로 사분화될 수 있다. 헤테로원자(들)인 O, N, 및 S는 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치에 배치되거나, 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치에 배치될 수 있다. 헤테로원자 Si는 알킬기가 분자의 나머지에 부착되는 위치를 포함하여, 헤테로알킬기의 임의의 위치에 배치될 수 있다. 예로는 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-O-CH<sub>3</sub>, 및 -CH=CH-

$N(CH_3)-CH_3$ 이 포함된다. 예를 들어  $-CH_2-NH-OCH_3$  및  $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 과 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속될 수 있다. 전형적으로,  $C_1$  내지  $C_4$  헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 가지며,  $C_1$  내지  $C_3$  헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부 양태에서, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬렌은 포화된다.

[0316] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "**헤테로알킬렌**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어와 조합하여,  $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$  및  $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$ 에 의해 예시된 것과 같이, (전술한 것과 같은) 헤테로알킬로부터 유래된 2가 기를 의미한다. 헤테로알킬렌기의 경우, 헤테로원자는 사슬 말단 중 하나 또는 둘 다를 점유할 수 있다. 또한, 알킬렌 및 헤테로알킬렌 연결기의 경우, 연결기의 배향이 표시되지 않는다.

[0317] 달리 명시되지 않는 한, "**아미노알킬**"은 그 자체로서 또는 또 다른 용어와 조합하여, 본원에서 정의된 것과 같은 알킬 모이어티가 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 또는 시클로알킬아미노기로 치환된 헤테로알킬을 의미한다. 예시적인 비제한적인 아미노알킬은  $-CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NH_2$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_3$ , 및  $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ 이며, 추가로  $-CH(CH_3)NH_2$  및  $-C(CH_3)CH_2NH_2$ 와 같은 분지형 중을 (R)- 또는 (S)-구성으로 포함한다. 대안적으로, 아미노알킬은 본원에서 정의된 것과 같은 알킬 모이어티, 기, 또는 치환기이며, 여기서 라디칼 탄소 이외의  $sp^3$  탄소는 아미노 또는 알킬아미노 모이어티로 치환된 것이고, 여기서 적어도 하나의  $sp^3$  탄소가 남는 경우, 이의  $sp^3$  질소가 알킬의  $sp^3$  탄소를 대체한다. 아미노알킬 모이어티를 더 큰 구조 또는 다른 모이어티에 대한 치환기로서 지칭하는 경우, 아미노알킬은 아미노알킬의 알킬 모이어티의 탄소 라디칼을 통해 구조 또는 모이어티에 공유 부착된다.

[0318] 달리 명시되지 않는 한, "**알킬아미노**" 및 "**시클로알킬아미노**"는 그 자체로서 또는 또 다른 용어와 조합하여, 본원에 기술된 것과 같은 알킬 또는 시클로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 적어도 하나의  $sp^3$  탄소가 남는 경우, 알킬 또는 시클로알킬 라디칼의 라디칼 탄소가 질소 라디칼로 대체된 것이다. 알킬아미노가 이의 질소에서 또 다른 알킬 모이어티로 치환되는 경우에, 생성된 치환된 라디칼은 때때로 디알킬아미노 모이어티, 기, 또는 치환기로서 지칭되며, 여기서 질소를 치환하는 알킬 모이어티는 독립적으로 선택된다. 예시적이고 비제한적인 아미노, 알킬아미노, 및 디알킬아미노 치환기는  $-N(R')_2$ 의 구조를 갖는 것들을 포함하며, 이들 실시예에서 R'는 수소 또는  $C_{1-6}$  알킬, 전형적으로 수소 또는 메틸로부터 독립적으로 선택되는 반면, 헤테로시클로알킬에 포함되는 시클로알킬 아민의 경우, R' 모두는 이들이 부착되는 질소와 함께 헤테로환 고리를 정의한다. R' 모두가 수소 또는 알킬인 경우, 모이어티는 때때로 일차 아미노기 및 삼차 아민기로서 각각 기술된다. 하나의 R'이 수소이고 다른 하나가 알킬인 경우, 모이어티는 때때로 이차 아미노기로서 기술된다. 일차 및 이차 알킬아미노 모이어티는 친핵체로서 카르보닐-함유 친전자성 중심에 대해 더 반응성인 반면, 삼차 아민은 더 염기성이다.

[0319] "**치환된 알킬**" 및 "**치환된 아릴**"은 하나 이상의 수소 원자, 일반적으로는 1개의 수소 원자가 치환기로 각각 독립적으로 치환되는 알킬 및 아릴을 각각 의미한다. 일반적인 치환기는  $-X$ ,  $-R'$ ,  $-OH$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-N(R')_3$ ,  $=NR'$ ,  $-CX_3$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR'C(=O)R'$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NR'$ ,  $-S(=O)R'$ ,  $-OP(=O)(OR')_2$ ,  $-P(=O)(OR')_2$ ,  $-PO_3$ ,  $PO_3H_2$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=S)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CO_2-$ ,  $-C(=S)OR'$ ,  $-C(=O)SR'$ ,  $-C(=S)SR'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-C(=S)N(R')_2$ , 및  $-C(=NR)N(R')_2$ 를 포함하지만 이에 한정되지는 않으며, 식 중 각각의 X는 할로젠:  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ , 및  $-I$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R'은  $-H$ ,  $-C_{1-20}$  알킬,  $-C_6-C_{20}$  아릴,  $-C_3-C_{14}$  헤테로환, 보호기, 및 전구약물 모이어티로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0320] 보다 일반적으로, 치환기는  $-X$ ,  $-R'$ ,  $-OH$ ,  $-OR'$ ,  $-SR'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-N(R')_3$ ,  $=NR'$ ,  $-NR'C(=O)R'$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NR'$ ,  $-S(=O)R'$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=S)R'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-C(=S)N(R')_2$ , 및  $-C(=NR)N(R')_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되거나(식 중 각각의 X는  $-F$  및  $-Cl$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨),  $-X$ ,  $-R$ ,  $-OH$ ,  $-OR'$ ,  $-N(R')_2$ ,  $-N(R')_3$ ,  $-NR'C(=O)R'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-S(=O)_2R'$ ,  $-S(=O)_2NR'$ ,  $-S(=O)R'$ ,  $-C(=O)R'$ ,  $-C(=O)N(R')_2$ ,  $-C(=NR)N(R')_2$ , 보호기, 및 전구약물 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택된다(식 중 각각의 X는  $-F$ 이고; 각각의 R'은 수소,  $-C_{1-20}$  알킬,  $-C_6-C_{20}$

아릴,  $-C_3-C_{14}$  헤테로환, 보호기, 및 전구약물 모이어티로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택됨). 일부 양태에서, 알킬 치환기는  $-N(R')_2$ ,  $-N(R')_3$ , 및  $-C(=NR)N(R')_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 식 중 R은 수소 및  $-C_1-C_{20}$  알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 양태에서, 알킬은 일련의 에틸렌옥시 모이어티로 치환되어 PEG 단위를 정의한다. 전술한 바와 같은 알킬렌, 탄소환, 카보시클로, 아릴렌, 헤테로알킬, 헤테로알킬렌, 헤테로환, 헤테로시클로, 헤테로아릴렌, 및 헤테로아릴렌 기도 유사하게 치환될 수 있다.

[0321] 본원에서 사용되는 "**보호기**"는 모이어티가 연결된 원자 또는 작용기가 원치 않는 반응에 참여하는 능력을 방지하거나 감소시키는 상기 모이어티를 의미한다. 원자 또는 작용기에 대한 일반적인 보호기는 Greene의 문헌 [1999], "Protective Groups In Organic Synthesis, 3<sup>RD</sup> Ed.", Wiley Interscience]에 제시되어 있다. 산소, 황, 및 질소와 같은 헤테로원자에 대한 보호기는, 일부 경우에 친전자성 화합물과 헤테로원자의 원치 않는 반응을 최소화하거나 회피하는 데 사용된다. 다른 경우에, 보호기는 보호되지 않은 헤테로원자의 친핵성 및/또는 염기성을 감소시키거나 제거하는 데 사용된다. 보호된 산소의 비제한적인 예는  $-OR^{PR}$ 에 의해 주어지며, 식 중  $R^{PR}$ 은 하이드록실에 대한 보호기이고, 하이드록실은 일반적으로 에스테르(예: 아세테이트, 프로피오네이트, 또는 벤조에이트)로서 보호된다. 하이드록실에 대한 다른 보호기는 유기금속 시약 또는 다른 고도로 염기성인 시약의 친핵성을 방해하지 않게 하며, 여기서 하이드록실은 일반적으로 알킬 또는 헤테로시클로알킬 에테르(예를 들어 메틸 또는 테트라하이드로피라닐 에테르), 알콕시메틸 에테르(예를 들어, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸 에테르), 임의 치환된 아릴 에테르, 및 실릴 에테르(예를 들어 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TESE), 터트-부틸디페닐실릴(TBDPS), 터트-부틸디메틸실릴(TBS/TBDMS), 트리아이소프로필실릴(TIPS), 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸실릴(SEM))를 포함하여, 에테르로서 보호된다. 질소 보호기는  $-NHR^{PR}$  또는  $-N(R^{PR})_2$ 에서와 같이 일차 또는 이차 아민에 대한 것들을 포함하며, 여기서  $R^{PR}$  중 적어도 하나가 질소 원자 보호기이거나,  $R^{PR}$  둘 모두가 함께 보호기를 포함한다.

[0322] 보호기는, 분자 내의 다른 곳에서 원하는 화학적 형질전환을 수행하는 데 필요한 반응 조건 하에서, 그리고 새로 형성된 분자의 정제 중에 필요할 때 원치 않는 부반응(side-reaction) 또는 보호기의 조기 상실을 방지하거나 회피할 수 있는 경우에 적합하며, 새로 형성된 해당 분자의 구조 또는 입체 화학적 완전성에 악영향을 미치지 않는 조건 하에서 제거될 수 있다. 제한이 아닌 예시로서, 적절한 보호기는 보호 작용기에 대해 이전에 기술된 것들을 포함할 수 있다. 적절한 보호기는 때때로 펩티드 결합 반응에 사용되는 보호기이다.

[0323] "**방향족 알코올**"은 그 자체로서 또는 더 큰 구조의 일부로서 하이드록실 작용기  $-OH$ 로 치환된 방향족 고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 방향족 알코올은 방향족 고리 시스템의 방향족 탄소에 결합된 하이드록실 작용기를 갖는, 본원에 기술된 것과 같은 임의의 아릴, 헤테로아릴, 아릴렌, 및 헤테로아릴렌 모이어티를 지칭한다. 방향족 알코올은, 이의 방향족 고리 시스템이 이러한 잔기의 치환기인 경우에 더 큰 모이어티의 일부일 수 있거나, 고리 융합에 의해 더 큰 모이어티에 포매될 수 있고, 하나 이상의 다른 하이드록실 치환기를 포함하여 본원에 기술된 것과 같은 모이어티로 임의로 치환될 수 있다. 페놀 알코올은 방향족 고리로서 페놀기를 갖는 방향족 알코올이다.

[0324] "**지방족 알코올**"은 그 자체로서 또는 더 큰 구조의 일부로서, 하이드록실 작용기  $-OH$ 에 결합된 비방향족 탄소를 갖는 모이어티를 지칭한다. 하이드록시-함유 탄소는 치환되지 않거나(즉, 메틸 알코올), 선형 또는 환형 구조 내에서 일차 알코올, 또는 이차 또는 삼차 지방족 알코올을 정의하기 위한 1개, 2개, 또는 3개의 임의 치환된 분지형 또는 비분지형 알킬 치환기를 가질 수 있다. 더 큰 구조의 일부일 때, 알코올은 하이드록시 함유 탄소를 통해, 이 하이드록실 함유 탄소에 대한 본원에 기술된 것과 같은 알킬 또는 다른 모이어티의 탄소를 통해, 또는 이러한 알킬 또는 다른 모이어티의 치환기를 통해 결합함으로써 이 구조의 치환기가 될 수 있다. 지방족 알코올은 하이드록시 작용기가 이의 환형 고리 시스템의 비방향족 탄소에 결합되는 비방향족 환형 구조(즉, 임의 치환된 탄소환 및 헤테로-탄소환)를 고려한다.

[0325] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**아릴알킬**" 또는 "**헤테로아릴알킬**"은 아릴 모이어티가 알킬 모이어티에 결합되는 치환기, 모이어티, 또는 기, 즉 아릴-알킬-를 의미하며, 여기서 알킬 및 아릴기는 전술한 것, 예를 들어  $C_6H_5-CH_2-$  또는  $(C_6H_5-CH_2)_2-$ 이다. 아릴알킬 또는 헤테로아릴알킬은 이의 알킬 모이어티의  $sp^3$  탄소를 통해 더 큰 구조 또는 모이어티와 연관된다.

[0326] 본원에서 사용되는 바와 같이, "**숙신이미드 모이어티**"는 숙신이미드 고리 시스템으로 구성된 유기 모이어티를

지칭하는데, 이는 일반적으로 해당 고리 시스템의 이미드 질소에 결합된 알킬렌 함유 모이어티로 추가로 구성되는 식 (III)의 화합물에 한 유형의 Y'으로 존재한다. 숙신이미드 모이어티는 일반적으로 캄프토테신 페이로드 화합물(식 II)의 말레이미드 고리 시스템에 세포 결합체의 티올기의 마이클 첨가에 의해 생성된다. 따라서, 숙신이미드 모이어티는 티오-치환된 숙신이미드 고리 시스템으로 구성되고, 캄프토테신 접합체에 존재할 때, 캄프토테신 접합체의 나머지 세포 결합체로 치환된 이미드 질소를 가지며, 식 II의 화합물의 말레이미드 고리 시스템 상에 존재하는 치환기(들)로 임의로 치환된다.

[0327] 본원에서 사용되는 바와 같이, "산-아미드 모이어티"는 숙신이미드 모이어티의 티오-치환된 숙신이미드 고리 시스템이 가수분해에 의해 이의 카르보닐-질소 결합 중 하나가 파괴되어 생성된 아미드 치환기를 갖는 숙신산을 지칭한다. 숙신산-아미드 모이어티를 생성하는 가수분해는 항체-티오 치환기를 제거함으로써 이 모이어티가 결합되는 링커가 조기 상실될 가능성을 낮춘다. 티오-치환된 숙신이미드 모이어티의 숙신이미드 고리 시스템의 가수분해는, 식 II의 화합물의 말레이미드 고리 시스템에 존재하는 임의의 치환기 및 표적화 리간드에 의해 도입된 티오 치환기에 적어도 부분적으로 기인하는 숙신이미드 고리 시스템의 2개의 카르보닐 탄소 간의 반응성 차이로 인해 산-아미드 모이어티의 위치화학적 이성질체를 제공할 것으로 예상된다.

[0328] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "전구약물"은 화학적 또는 생물학적 가공(즉, 화학적 반응 또는 효소적 생체 내 변화)을 통해 신체 내에서 보다 생물학적으로 활성인 화합물로 형질전환되는 생물학적으로 덜 활성이거나 비활성인 화합물을 지칭한다. 전형적으로, 생물학적 활성 화합물은 전구약물 모이어티로 화합물을 화학적으로 변형시킴으로써 생물학적으로 덜 활성이 된다(즉, 전구약물로 변환된다). 일부 양태에서, 전구약물은 세포 외부에서, 예를 들어 소화액에서, 또는 신체의 순환계에서, 예를 들어 혈액에서 생물활성화되는 II형 전구약물이다. 예시적인 전구약물은 에스테르 및 (β-D-글루코피라노시드)이다.

[0329] 많은 경우에, 본원에 기술된 접합체, 링커, 및 성분의 조립체는 반응성 기를 지칭하게 된다. "반응성 기" 또는 RG는, 캄프토테신 페이로드 또는 캄프토테신 접합체의 링커의 성분 또는 캄프토테신과 결합을 형성할 수 있는 반응성 부위(RS)를 함유하는 기이다. RS는 반응성 기(RG) 내의 반응성 부위이다. 반응성 기는 이황화 결합 또는 티오에테르 결합을 형성하기 위한 티올기, 하이드라진 결합을 형성하기 위한 알데히드, 케톤, 또는 히드라진기, 펩티드 결합을 형성하기 위한 카르복시기 또는 아미노기, 에스테르 결합을 형성하기 위한 카르복시기 또는 하이드록시기, 설포아미드 결합을 형성하기 위한 설포산, 카르바메이트 결합을 형성하기 위한 알코올, 및 설포아미드 결합 또는 카르바메이트 결합을 형성하기 위한 아민을 포함한다. 다음 표는 반응성 기, 반응성 부위, 및 반응성 부위의 반응 후에 형성될 수 있는 예시적인 작용기를 예시한 것이다. 표는 한정하기 위한 것은 아니다. 당업자는 표에서 언급된 R' 및 R" 부분이 RG를 예시적인 작용기 중 하나로 변환하는 데 제공된 결합 형성과 양립 가능한 효과적인 임의의 유기 모이어티(예를 들어 알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 또는 치환된 알킬기, 아릴기, 또는 헤테로아릴기)인 것을 이해할 것이다. 또한, 본 발명의 구현예에 적용되는 바와 같이, R'은 자가 안정화 링커 또는 임의의 이차 링커의 하나 이상의 성분을 나타낼 수 있고, 경우에 따라, R"은 임의의 이차 링커, 캄프토테신, 안정화 유닛, 또는 검출 유닛의 하나 이상의 성분을 나타낼 수 있음을 이해할 것이다.

RG	RS	예시적인 작용기
1) R'-SH	-S-	R'-S-R" R'-S-S-R"
2) R'-C(=O)OH	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R"
3) R'-C(=O)ONHS	-C(=O)-	R'-C(=O)NH-R"
4) R'S(=O) <sub>2</sub> -OH	-S(=O) <sub>2</sub> -	R'S(=O) <sub>2</sub> NH-R"
5) R'-CH <sub>2</sub> -X (X is Br, I, Cl)	-CH <sub>2</sub> -	R'-CH <sub>2</sub> -S-R"
6) R'-NH <sub>2</sub>	-N-	R'-NHC(=O)R"

[0330] 본 발명에 의해 고려되는 치환기 및 변수의 조합은 안정한 화합물의 형성을 유도하는 것들 뿐이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한"은 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 가지며, 본원에서 상세히 기술된 목적(예를 들어, 대상체에게 치료적 또는 예방적 투여)에 유용할 수 있는 충분한 기간 동안 화합물의 무결성을 유지하는 화합물을 지칭한다.

[0332] 본 발명의 화합물은, 제조된 후에, 바람직하게는 단리되고 정제되어, 중량 기준으로 95% 이상의 양을 함유하는 ("실질적으로 순수한") 조성물로서 수득된 다음, 본원에 기술된 것과 같이 사용되거나 제형화된다.

[0333] 본원에서 사용되는 용어 "접합체"는 세포 결합체에 연결된 본원에 기술된 화합물 또는 이의 유도체를 지칭한다.

[0334] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "세포 결합체에 연결 가능한"은 화합물 또는 이의 유도체를 세포 결합체에

결합시키기에 적합한 적어도 하나의 연결기 또는 이의 전구체를 포함하는 본원에 기술된 화합물 또는 이의 유도체를 지칭한다.

- [0335] 주어진 기의 "**전구체**"라는 용어는 임의의 탈보호, 화학적 변형, 또는 결합 반응에 의해 해당 기를 생성할 수 있는 임의의 기를 지칭한다.
- [0336] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "**세포 결합체에 연결된**"은 적합한 연결기 또는 이의 전구체를 통해 세포 결합체에 연결된 본원에 기술된 화합물 또는 이의 유도체 중 적어도 하나를 포함하는 접합체 분자를 지칭한다.
- [0337] 용어 "**비정상적인 세포 성장**" 및 "**증식성 장애**"는 본 출원에서 상호 교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "**비정상적인 세포 성장**"은, 달리 명시되지 않는 한, 정상적인 조절 메커니즘과 독립적인 (예를 들어 접촉 억제의 상실) 세포 성장을 지칭한다. 이는, 예를 들어 다음을 포함한다: (1) 돌연변이된 티로신 키나아제의 발현 또는 수용체 티로신 키나아제의 과발현에 의해 증식하는 종양 세포(종양)의 비정상적인 성장; (2) 비정상적인 티로신 키나아제 활성화가 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장; (3) 수용체 티로신 키나아제에 의해 증식하는 임의의 종양의 비정상적인 성장; (4) 비정상적인 세린/트레오닌 키나아제 활성화에 의해 증식하는 임의의 종양의 비정상적인 성장; 및 (5) 비정상적인 세린/트레오닌 키나아제 활성화가 발생하는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 세포의 비정상적인 성장.
- [0338] 용어 "**암(cancer 및 cancerous)**"은 조절되지 않는 세포 성장을 전형적인 특징으로 하는 포유동물에서의 생리학적 병태를 지칭하거나 이를 기술한다. "종양"은 하나 이상의 암세포 및/또는 양성 또는 전암성 세포를 포함한다.
- [0339] "**치료제**"는 항체, 펩티드, 단백질, 효소와 같은 생물학적 제제 또는 화학요법제 둘 다를 포함한다.
- [0340] "**화학요법제**"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다.
- [0341] "**대사산물**"은 특정 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체, 또는 이의 염의 신체 내 대사를 통해 생산된 생성물이다. 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체의 대사산물은 당업계에 공지된 일상적인 기술을 사용해 식별할 수 있고, 본원에 기술된 것과 같은 시험을 사용하여 결정된 이들의 활성을 사용해 식별할 수 있다. 이러한 생성물은, 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 하이드록실화, 환원, 가수분해, 아미드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 절단 등에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체를 포함하며, 여기에는 다음을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체를 포함한다: 본 발명의 화합물, 이의 유도체, 또는 이의 접합체를 이의 대사 산물을 수득하기에 충분한 기간 동안 포유동물과 접촉시키는 단계.
- [0342] 본원에서 정의된 바와 같은 "**링커**", "**링커 모이어티**", 또는 "**연결기**"는 2개의 기, 예컨대 세포 결합체와 세포독성 화합물을 함께 연결하는 모이어티를 지칭한다. 일반적으로, 링커는 링커가 연결하는 2개의 기가 연결되는 조건 하에서 실질적으로 불활성이다. 이작용성 가교제는, 하나의 반응성 기가 세포독성 화합물과 먼저 반응하여 링커 모이어티를 함유하는 화합물을 제공한 다음, 두 번째 반응성기 세포 결합체와 반응할 수 있도록, 링커 모이어티의 각 단부에 하나씩, 2개의 반응성 기를 포함할 수 있다. 대안적으로, 이작용성 가교제의 일 단부가 세포 결합체와 먼저 반응하여 링커 모이어티를 함유하는 세포 결합체를 제공한 다음, 두 번째 반응성 기가 세포독성 화합물과 반응할 수 있다. 연결 모이어티는 특정 부위에서 세포독성 모이어티의 방출을 가능하게 하는 화학적 결합을 함유할 수 있다. 적절한 화학적 결합은 당업계에 잘 알려져 있고, 이황화 결합, 티오에테르 결합, 산 불안정성 결합, 광 불안정성 결합, 펩티다아제 불안정성 결합, 및 에스테라제 불안정성 결합을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제5,208,020호; 제5,475,092호; 제6,441,163호; 제6,716,821호; 제6,913,748호; 제7,276,497호; 제7,276,499호; 제7,368,565호; 제7,388,026호; 및 제7,414,073호 참조). 이황화 결합, 티오에테르 및 펩티다아제 불안정 결합이 바람직하다. 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 링커는 미국 특허 공개 제20050169933호에 상세히 기술된 것과 같은 비절단성 링커, 또는 US 2009/0274713, US 2010/01293140, 및 WO 2009/134976에 기술된 하전된 링커 또는 친수성 링커를 포함하며, 이들 문헌 각각은 참조로서 본원에 명시적으로 통합된다.
- [0343] 용어 "**아미노산**"은 자연 발생 아미노산 및 합성 아미노산뿐만 아니라, 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 아미노산 유사체 및 아미노산 모방체를 지칭한다. 자연 발생 아미노산은 유전자 코드에 의해 암호화된 것들뿐만 아니라, 나중에 변형되는 아미노산, 예를 들어 하이드록시프롤린,  $\gamma$ -카르복시글루타메이트, 셀리노시스티옴, 및 O-포스포세린이다. 아미노산 유사체는 자연 발생 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 갖는 화합물, 즉 탄소가 수소, 카르복실기, 아미노기, 및 R 기, 예를 들어, 호모세린, 노르류신, 메티오닌 설펝시드, 메티오닌 메틸 설펝소에 결합되는 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 이러한 유사체는 변형된 R 기(예를 들어 노르

류신) 또는 변형된 펩티드 백본을 갖지만, 자연 발생 아미노산과 동일한 염기성 화학 구조를 유지한다. 특히 사용될 수 있는 하나의 아미노산은 시트룰린으로서, 이는 아르기닌의 유도체이고, 간에서 우레아의 형성에 관여한다. 아미노산 모방체는 아미노산의 일반적인 화학 구조와는 상이하지만, 자연 발생 아미노산과 유사한 방식으로 작용하는 구조를 갖는 화학적 화합물을 지칭한다. 용어 "비천연 아미노산"은 전술한 20개의 자연 발생 아미노산의 "D" 입체화학 형태를 나타내도록 의도된다. 비천연 아미노산이란 용어는 천연 아미노산 또는 이의 D 이성질체의 상동체, 및 천연 아미노산의 합성 변형된 형태를 포함한다는 것이 추가로 이해된다. 합성 변형된 형태는, 최대 2개의 탄소 원자만큼 짧아지거나 길어진 측쇄를 갖는 아미노산, 임의 치환된 아릴기를 포함하는 아미노산, 및 할로젠화된 기, 바람직하게는 할로젠화된 알킬 및 아릴 기로 이루어진 아미노산, 및 N-메틸-알라닌과 같은 N-치환된 아미노산도 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 아미노산 또는 펩티드는 아미노산 또는 펩티드의 말단 아민 또는 말단 카르복시산을 통해 링커/스페이스 또는 세포 결합체에 부착될 수 있다. 아미노산은 또한, 시스테인의 티올기, 리신의 엡실론 아민, 또는 세린 또는 트레오닌의 측쇄 하이드록실과 같은 (이에 한정되지는 않음) 측쇄 반응성 기를 통해 링커/스페이스 또는 세포 결합체에 부착될 수 있다.

[0344] 구현예에서, 아미노산은  $\text{NH}_2\text{-C}(\text{R}^{\text{aa}}\text{'R}^{\text{aaa}})\text{-C(=O)OH}$ 로 표시되며, 식 중  $\text{R}^{\text{aa}}$  및  $\text{R}^{\text{aaa}}$ 은 각각 독립적으로 H, 임의 치환된 선형, 분지형, 또는 환형 알킬, 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 알케닐 또는 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로시클릴이거나, R과 N-말단 질소 원자는 (예를 들어 프롤린에서와 같이) 함께 헤테로환 고리를 형성할 수 있다. 용어 "아미노산 잔기"는 하나의 수소 원자가 아민으로부터 제거되고/되거나 하이드록실기가 아미노산의 카르복시 말단으로부터 제거될 때의 상응하는 잔기, 예컨대  $\text{-NH-C}(\text{R}^{\text{aa}}\text{'R}^{\text{aaa}})\text{-C(=O)O-}$ 를 지칭한다.

[0345] 본원에서 사용되는 바와 같이, 아미노산은 L 또는 D 이성질체일 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 아미노산을 참조할 때, 아미노산은 L 또는 D 이성질체 또는 이의 혼합물일 수 있다. 구현예에서, 펩티드가 이의 아미노산 서열에 의해 참조될 때, 아미노산의 각각은 달리 명시되지 않는 한 L 또는 D 이성질체일 수 있다. 펩티드 내 아미노산 중 하나가 D 이성질체로서 특정되는 경우, 달리 명시되지 않는 한, 다른 아미노산(들)은 L 이성질체이다. 예를 들어, 펩티드 D-Ala-Ala는 D-Ala-L-Ala를 의미한다.

[0346] 아미노산 및 펩티드는 차단기에 의해 보호될 수 있다. 차단기는 원하지 않는 반응으로부터 아미노산 또는 펩티드의 N-말단을 보호하는 원자 또는 화학적 모이어티이며, 이는 약물-리간드 접합체를 합성하는 동안 사용될 수 있다. 이는 합성 전 과정에 걸쳐 N-말단에 부착된 상태로 유지되어야 하며, 약물 접합체의 합성이 완료된 후에, 화학물질에 의해서 또는 차단기를 선택적으로 제거할 수 있는 다른 조건에 의해 제거될 수 있다. N-말단 보호에 적합한 차단기는 펩티드 화학 분야에 잘 알려져 있다. 예시적인 차단기는 메틸 에스테르, 터트-부틸 에스테르, 9-플루오레닐메틸 카르바메이트(Fmoc), 및 카보벤조옥시(Cbz)를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0347] 용어 "프로테아제에 의해 절단 가능한 펩티드"는 프로테아제의 절단 인식 서열을 함유하는 펩티드를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 프로테아제는 펩티드 결합을 절단할 수 있는 효소이다. 프로테아제에 대한 절단 인식 서열은 단백질분해에 의한 절단 동안 프로테아제에 의해 인식되는 특정 아미노산 서열이다. 많은 프로테아제 절단 부위가 당업계에 공지되어 있고, 이들 및 다른 절단 부위는 링커 모이어티에 포함될 수 있다. 예를 들어 Matayoshi 등의 문헌[*Science* **247**: 954 (1990)]; Dunn 등의 문헌[*Meth. Enzymol.* **241**: 254 (1994)]; Seidah 등의 문헌[*Meth. Enzymol.* **244**: 175 (1994)]; Thornberry의 문헌[*Meth. Enzymol.* **244**: 615 (1994)]; Weber 등의 문헌[*Meth. Enzymol.* **244**: 595 (1994)]; Smith 등의 문헌[*Meth. Enzymol.* **244**: 412 (1994)]; Bouvier 등의 문헌[*Meth. Enzymol.* **248**: 614 (1995)]; 및 Masters 등이 편집한 Hardy 등의 문헌[*AMYLOID PROTEIN PRECURSOR IN DEVELOPMENT, AGING, AND ALZHEIMER'S DISEASE*, pp. 190-198 (1994)] 참조.

[0348] 펩티드 서열은 프로테아제에 의해 절단되는 능력에 기초하여 선택되며, 이의 비제한적인 예는 카텡신 B, C, D, H, L, 및 S, 및 푸린을 포함한다. 바람직하게는, 펩티드 서열은 적절한 단리된 프로테아제에 의해 시험관 내에서 절단될 수 있으며, 이는 당업계에 공지된 시험관 내 프로테아제 절단 검정을 사용하여 시험될 수 있다.

[0349] 또 다른 구현예에서, 펩티드 서열은 리소솜 프로테아제에 의해 절단되는 능력에 기초하여 선택된다. 리소솜 프로테아제는 주로 리소솜에 위치하는 프로테아제이지만, 엔도솜에 위치할 수도 있다. 리소솜 프로테아제의 예는 카텡신 B, C, D, H, L, 및 S, 및 푸린을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0350] 또 다른 구현예에서, 펩티드 서열은 종양-연관 프로테아제, 예컨대 암세포 표면 또는 종양 세포 근처의 세포외에서 발견되는 프로테아제에 의해 절단되는 능력에 기초하여 선택되며, 이러한 프로테아제의 비제한적인 예는 티메트 올리고펩티다아제(Thimet oligopeptidase, TOP), CD10(네프틸리신), 기질 메탈로프로테아제(예컨대 MMP2 또는 MMP9), II형 막관통 세린 프로테아제(예: 헵신, 테스트신, TMPRSS4, 또는 매트립타아제/MT-SP1), 레

구마인, 및 하기 참조 문헌에 기술된 효소를 포함한다(Current Topics in Developmental Biology: Cell Surface Proteases, vol. 54 Zucker S. 2003, Boston, MA). 중앙-연관 프로테아제에 의해 절단되는 펩티드의 능력은 당업계에 공지된 시험관내 프로테아제 절단 검정을 사용하여 시험할 수 있다.

[0351] 용어 "양이온"은 양전하를 갖는 이온을 지칭한다. 양이온은 1가(예를 들어  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  등), 2가(예를 들어  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  등), 또는 다가(예를 들어  $\text{Al}^{3+}$  등)일 수 있다. 구현예에서, 양이온은 1가이다.

[0352] 식 (I)의 화합물

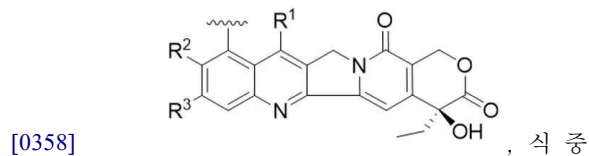
[0353] 일부 양태에서, 본 발명은 캄프토테신 유도체를 포함하는 대사산물을 포함한다. 이러한 대사산물은 바람직한 세포독성 특성을 나타낼 수 있고, 본원에 기술된 것과 같은 세포 결합체를 포함하는 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0354] 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)의 화합물,

[0355]  $\text{D-L}_1\text{-L}_2\text{-Q}$  (I),

[0356] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0357] D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0359]  $\text{R}^1$ 은 독립적으로 -H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐, 실릴,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로겐화 알킬,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  할로겐화 알케닐, 또는  $\text{C}_2\text{-C}_6$  할로겐화 알키닐이고;

[0360]  $\text{R}^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬이고;  $\text{R}^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이거나;  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 일군의 화학식  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$  또는  $-\text{O}(\text{CF}_2)_n\text{O}-$ 을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

[0361]  $\text{R}^4$ 는 독립적으로 -H 또는  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이고;

[0362]  $\text{R}^5$ 는 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_4$  알킬이고;

[0363]  $\text{L}_1$ 은 독립적으로 없거나  $-(\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬렌)-이고;

[0364]  $\text{L}_2$ 은 독립적으로 없거나  $-\text{OCH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^7)\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)\text{CH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ , 또는  $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{-L}_3\text{-*}$ 이고, 식 중 \*는 Q에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0365]  $\text{L}_3$ 은 독립적으로  $-(\text{C}_1\text{-C}_{10}$  알킬렌)-,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ , 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 이고;

[0366] 각각의  $\text{R}^6$  및  $\text{R}^7$ 은 독립적으로 -H,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0367] Q는 -OH 또는 -SH이다.

[0368] 구현예에서,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 이 합쳐져  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 를 형성하는 경우,  $\text{R}^1$ 은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이 아니다.

[0369] 구현예에서,  $\text{R}^1$ 이 -H 또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^2$ 가 -OH 또는 알콕시이고,  $\text{R}^3$ 이 -H인 경우,  $-\text{L}_1\text{-L}_2\text{-Q}$ 는  $-\text{CH}(\text{R}')\text{CH}_2\text{OH}$  또

는  $-\text{CH}(\text{R}')(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 이 아니고, 식 중  $\text{R}'$ 은  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $\text{PhCH}_2$ -이다.  
 구현예에서,  $\text{R}^1$ 이  $-\text{H}$  또는  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이고,  $\text{R}^2$ 가  $-\text{OH}$  또는 알콕시이고,  $\text{R}^3$ 이  $-\text{H}$ 인 경우,  $-\text{L}_1\text{-L}_2\text{-Q}$ 는  $-\text{CH}(\text{R}')\text{CH}_2\text{OH}$  또는  $-\text{CH}(\text{R}')(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ 가 아니고, 식 중  $\text{R}'$ 은  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $\text{PhCH}_2$ -이다.

[0370] 구현예에서,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , 및  $\text{R}^3$  중 적어도 하나는  $-\text{H}$ 가 아니다.

[0371] 구현예에서,  $\text{L}_1$  및  $\text{L}_2$  중 적어도 하나가 존재한다.

[0372] 구현예에서,  $\text{R}^1$ 은 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 실릴,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알케닐,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  알키닐,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  시클로알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0373] 구현예에서,  $\text{R}^1$ 은 독립적으로  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬이다.

[0374] 구현예에서,  $\text{R}^2$ 는 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^4)(\text{R}^5)$ ,  $-\text{OR}^4$ ,  $-\text{SR}^4$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^5$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^5$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬, 또는  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬이고;  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

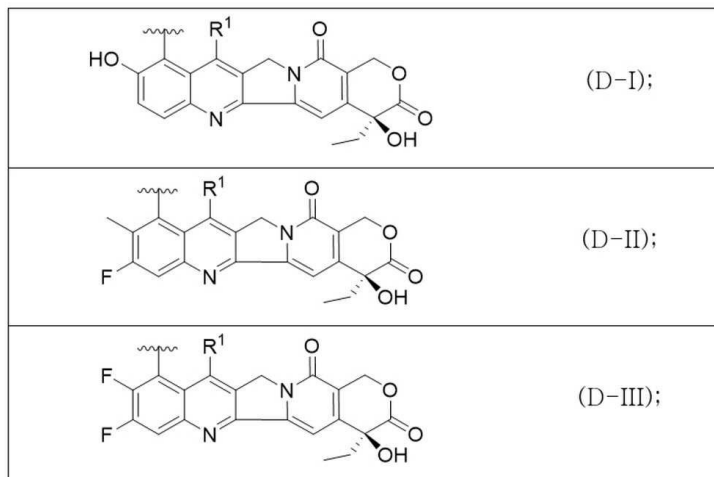
[0375] 구현예에서,  $\text{R}^2$ 는 독립적으로  $\text{C}_1\text{-C}_6$  알킬,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  플루오로알킬, 또는  $-\text{F}$ 이다.

[0376] 구현예에서,  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

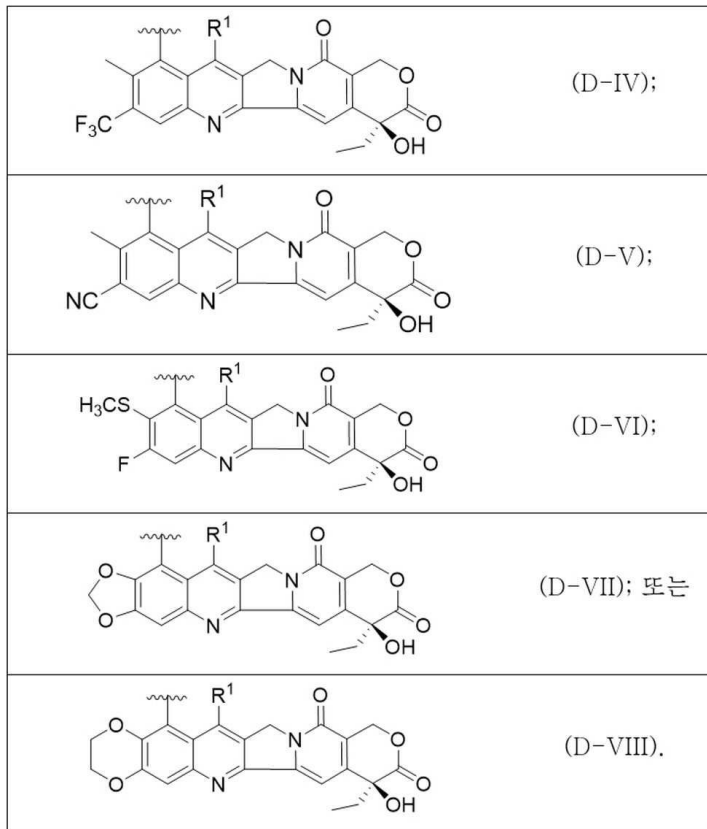
[0377] 구현예에서,  $\text{R}^3$ 은 독립적으로  $-\text{F}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_3$ , 또는  $-\text{CF}_3$ 이다.

[0378] 구현예에서,  $\text{R}^2$  및  $\text{R}^3$ 은 결합하여  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{O}-$  또는  $-\text{O}(\text{CF}_2)_n\text{O}-$ 를 형성하고, 식 중  $n$ 은 1 또는 2이다.

[0379] 구현예에서,  $\text{D}$ 는 다음 구조 중 하나로 표시된다:



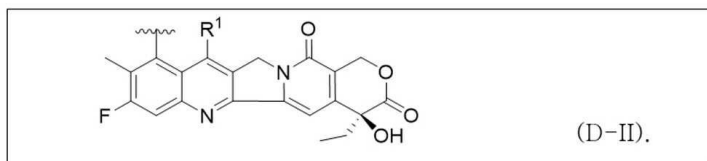
[0380]



[0381]

[0382]

구현예에서, **D**는 다음과 같다:



[0383]

[0384]

구현예에서, **D**는 (D-I)이다. 구현예에서, **D**는 (D-III)이다. 구현예에서, **D**는 (D-IV)이다.

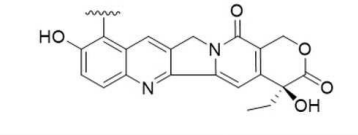
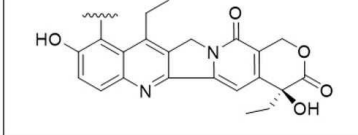
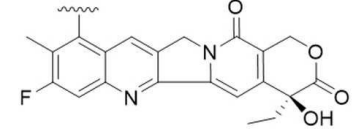
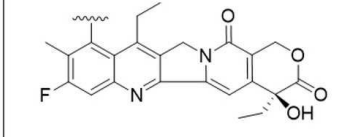
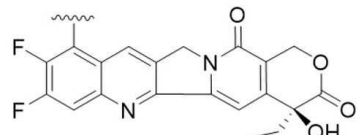
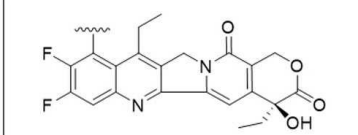
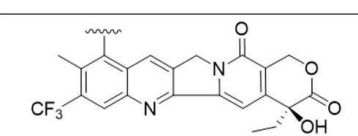
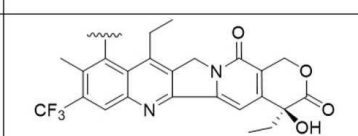
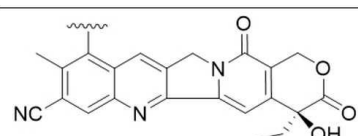
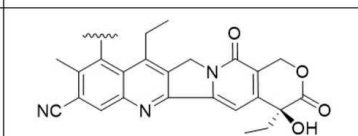
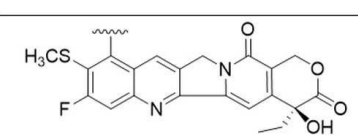
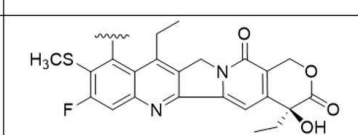
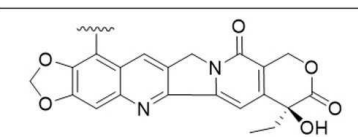
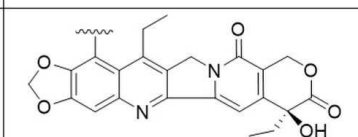
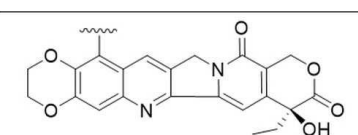
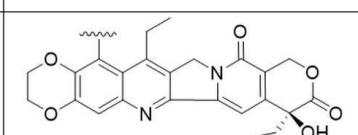
[0385]

구현예에서, **D**는 (D-V)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VI)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VII)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VIII)이다.

[0386]

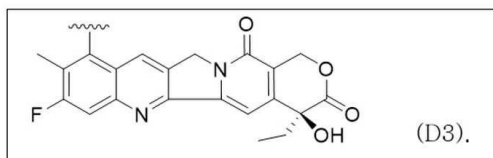
구현예에서, **R**<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0387] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

[0388]

[0389] 구현예에서, **D**는 다음과 같다:



[0390]

[0391] 구현예에서, **D**는 (D1)이다. 구현예에서, **D**는 (D2)이다. 구현예에서, **D**는 (D4)이다.

[0392] 구현예에서, **D**는 (D5)이다. 구현예에서, **D**는 (D6)이다. 구현예에서, **D**는 (D7)이다. 구현예에서, **D**는 (D8)이다.

[0393] 구현예에서, **D**는 (D9)이다. 구현예에서, **D**는 (D10)이다. 구현예에서, **D**는 (D11)이다. 구현예에서, **D**는 (D12)이다.

[0394] 구현예에서, **D**는 (D13)이다. 구현예에서, **D**는 (D14)이다. 구현예에서, **D**는 (D15)이다. 구현예에서, **D**는 (D16)이다.

[0395] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고, **L**<sub>2</sub>는 없다.

[0396] 구현예에서,  $L_1$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고,  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0397] 구현예에서,  $L_1$ 은 없고  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0398] 구현예에서,  $L_3$ 은  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이다.

[0399] 구현예에서,  $R^6$ 은  $-H$  또는  $-CH_3$ 이다.

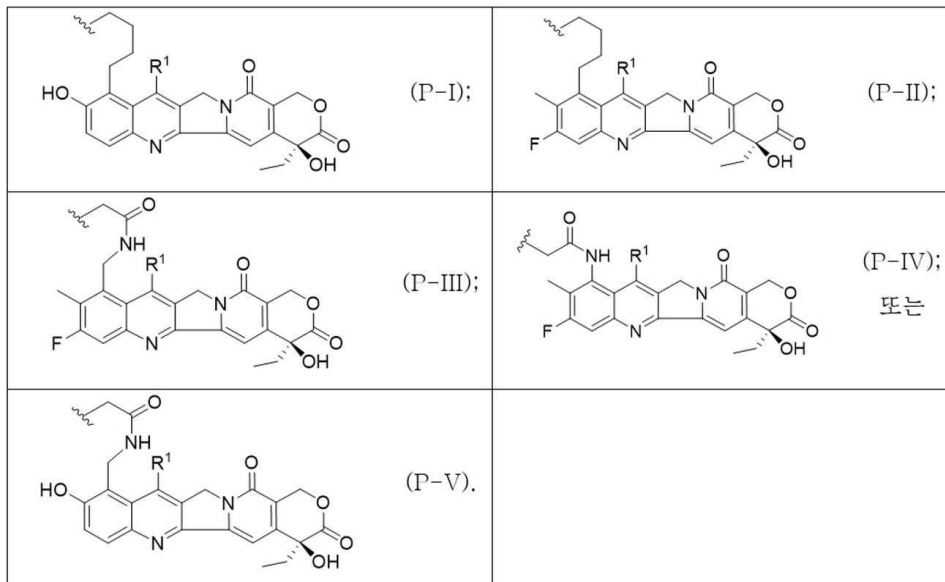
[0400] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0401] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-*$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2-*$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-*$ ,  $-S(=O)CH_2-*$ ,  $-SO_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)CH_2-*$ ,  $-NHCH_2CH_2-*$ ,

[0402]  $-N(CH_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-*$ ,  $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-*$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-*$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-*$ ,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-*$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-*$ 이며, 식 중 \*는 **Q**에 공유 연결되는 부위를 나타낸다.

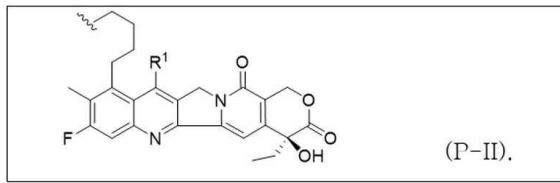
[0403] 구현예에서,  $L_1-L_2-Q$ 는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-SCH_2CH_2OH$ ,  $-NHCH_2CH_2OH$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2OH$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2OH$ ,  $-NHC(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2OH$ ,  $-CH_2SO_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2SH$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2SH$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-SCH_2CH_2SH$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2SH$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2SH$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2SH$ ,  $-NHC(=O)CH_2SH$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2SH$ , 또는  $-CH_2SO_2CH_2SH$ 이다.

[0404] 구현예에서,  $D-L_1-L_2$ 는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0405]

[0406] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 다음과 같은 구조로 표시된다:



[0407]

[0408] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-I)의 구조로 표시된다:

[0409] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-III)의 구조로 표시된다:

[0410] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-IV)의 구조로 표시된다:

[0411] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-V)의 구조로 표시된다:

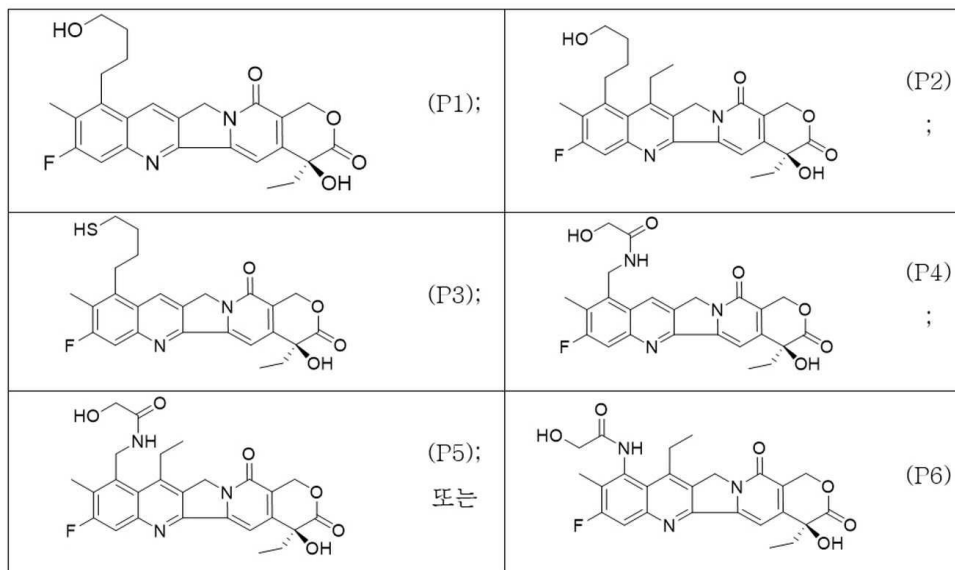
[0412] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0413] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0414] 구현예에서, Q는 -OH이다.

[0415] 구현예에서, Q는 -SH이다.

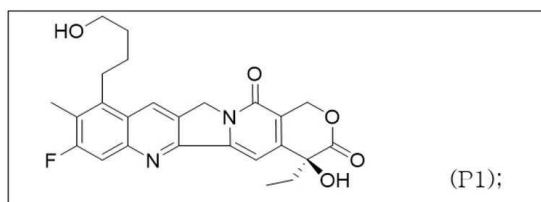
[0416] 구현예에서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0417]

[0418] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0419] 구현예에서, 화합물은



[0420]

[0421] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0422] 구현예에서, 화합물은 화합물 P2 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

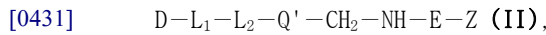
- [0423] 구현예에서, 화합물은 화합물 P3 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0424] 구현예에서, 화합물은 화합물 P4 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0425] 구현예에서, 화합물은 화합물 P5 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.
- [0426] 구현예에서, 화합물은 화합물 P6 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0427] 식 (II)의 화합물

[0428] 일부 양태에서, 캄프토테신 유도체를 포함하는 대사산물은 펩티드 링커 및 반응성 기를 포함할 수 있으며, 이러한 화합물은 본원에 기술된 것과 같은 세포 결합체를 포함하는 접합체를 제조하는 데 유용할 수 있다.

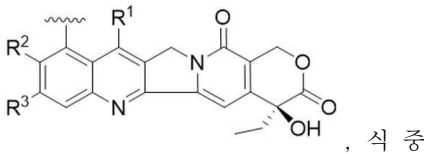
[0429] 구현예에서, 이러한 화합물은 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 임의의 구현예에 따른 구조로 형성되거나 이를 포함한다.

[0430] 또 다른 양태에서, 본 발명은 식 (II)의 화합물,



[0432] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0433] D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0435]  $R^1$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 실릴,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  할로겐화 알킬,  $C_2-C_6$  할로겐화 알케닐, 또는  $C_2-C_6$  할로겐화 알키닐이고;

[0436]  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 -H, -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ 이거나;  $R^2$  및  $R^3$ 은 일군의 화학식  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 을 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이며;

[0437]  $R^4$ 는 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0438]  $R^5$ 는 독립적으로  $C_1-C_4$  알킬이고;

[0439]  $L_1$ 은 독립적으로 없거나  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-이고;

[0440]  $L_2$ 는 독립적으로 없거나  $-OCH_2-L_3-*$ ,  $-SCH_2-L_3-*$ ,  $-S(=O)-L_3-*$ ,  $-SO_2-L_3-*$ ,  $-C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)CH_2-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)-L_3-*$ ,  $-N(R^6)C(=O)N(R^7)-L_3-*$ ,  $-C(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ ;  $-OC(=O)N(R^6)CH_2-L_3-*$ , 또는  $-N(R^6)C(=O)OCH_2-L_3-*$ 이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내고;

[0441]  $L_3$ 은 독립적으로  $-(C_1-C_{10}$  알킬렌)-,  $-CH_2OCH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2-$ 이고;

[0442] 각각의  $R^6$  및  $R^7$ 은 독립적으로 -H,  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  플루오로알킬,  $C_3-C_6$  시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0443] Q'은 -O- 또는 -S-이고;

[0444] E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드의 N 말단은 Z에 공유 부착되며;

[0445] Z는  $-C(=O)-L_4-Y$ ,  , 또는  이고; 식 중 m은 1~10의 정수를 나타내며;

[0446]  $L_4$ 는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-*$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=O)-L_5-*$  또는

[0447]  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=O)-L_5-*$ 이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y에 공유 결합된 부위를 나타내며;

[0448]  $L_5$ 는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이고;

[0449]  $\text{R}^8$ 은  $-\text{H}$  또는  $-\text{CH}_3$ 이고;

[0450] Y는 친전자성 기이고;

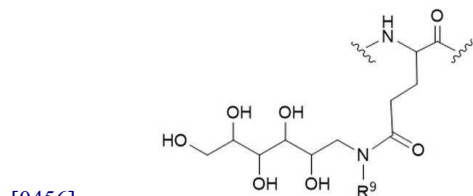
[0451]  $\text{R}^2$ 와  $\text{R}^3$ 은 합쳐져  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 를 형성하고,  $\text{R}^1$ 은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이 아니다.

[0452] 구현예에서, E는 2, 3, 또는 4개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 상기 펩티드 내의 각각의 아미노산은 L 아미노산이거나, 상기 펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산은 D 아미노산이다.

[0453] 구현예에서, E는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

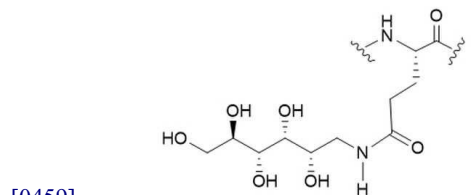
[0454] 구현예에서, E는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

[0455] 구현예에서, E는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함하고,



[0457] 식 중  $\text{R}^9$ 은  $-\text{H}$  또는  $\text{C}_1-\text{C}_6$  알킬이다.

[0458] 구현예에서, E는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함한다:

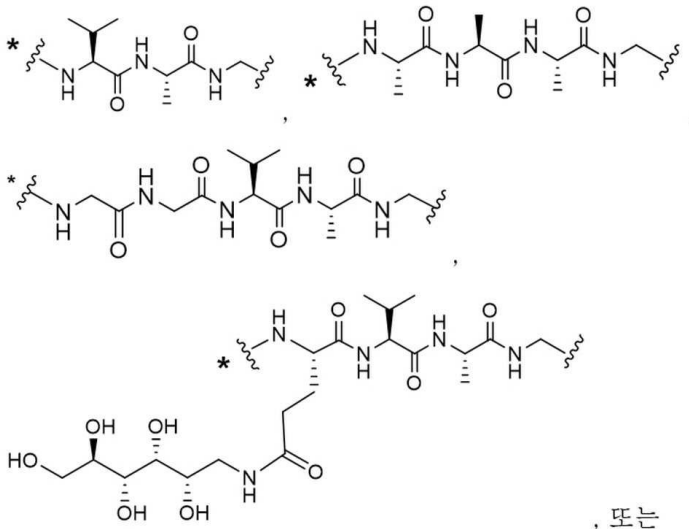


[0460] 구현예에서, E는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며:  $-\text{Ala}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Gly}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Cit}-*$ ,  $-\text{Cit}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Cit}-*$ ,  $-\text{Cit}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Lys}-\text{Lys}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Lys}-*$ ,  $-\text{Lys}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Lys}-*$ ,  $-\text{Lys}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Tyr}-\text{Arg}-*$ ,  $-\text{Arg}-\text{Tyr}-*$ ,  $-\text{Arg}-\text{Arg}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Phe}-\text{Lys}-*$ ,  $-\text{Lys}-\text{Phe}-*$ ,  $-\text{Thr}-\text{Thr}-*$ ,  $-\text{Thr}-\text{Met}-*$ ,  $-\text{Met}-\text{Thr}-*$ ,  $-\text{Met}-\text{Tyr}-*$ ,  $-\text{Tyr}-\text{Met}-*$ ,  $-\text{Phe}-\text{Gln}-*$ ,  $-\text{Gln}-\text{Phe}-*$ ,  $-\text{Gly}-\text{Ser}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Gln}-*$ ,  $-\text{Gln}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Ser}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Ser}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Thr}-*$ ,  $-\text{Thr}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Gln}-*$ ,  $-\text{Ser}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Ser}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Met}-*$ ,  $-\text{Met}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Arg}-*$ ,  $-\text{Arg}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Phe}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Phe}-*$ ,  $-\text{Cit}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Gln}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Phe}-\text{Arg}-*$ ,  $-\text{Arg}-\text{Phe}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Ala}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Gly}-\text{Gly}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Val}-\text{Ala}-*$ ,  $-\text{Gly}-\text{Val}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Ala}-\text{Val}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Gly}-\text{Phe}-\text{Lys}-*$ ,  $-\text{Lys}-\text{Phe}-\text{Gly}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Ala}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Ala}-\text{Leu}-*$ ,  $-\text{Leu}-\text{Ala}-\text{Val}-*$ ,  $-\text{Val}-\text{Ala}-$

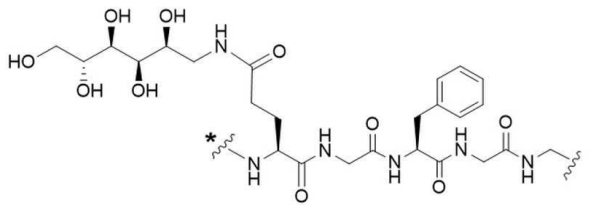
Val-\*, -Ala-Val-Ala-Gly<sup>\*</sup>, -Gly-Phe-Gly-Gly<sup>\*</sup>, -Gly-Gly-Phe-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Gly-Gly<sup>\*</sup>, -Ala-Ala-Ala-Ala<sup>\*</sup>, -Ala-Val-Ala-Ala<sup>\*</sup>, -Ala-Leu-Ala-Leu<sup>\*</sup>, -Leu-Ala-Leu-Ala<sup>\*</sup>, -Gly-Phe-Leu-Gly<sup>\*</sup>, 및 -Gly-Leu-Phe-Gly<sup>\*</sup>, 식 중 \*는 Z에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

[0461] 구현예에서, E는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며: -L-Ala-D-Val<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Ala<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Lys<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Arg<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Cit<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Arg<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Cit<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Lys<sup>\*</sup>, -L-Val-D-Arg<sup>\*</sup>, -L-Arg-D-Arg<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Ala<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Lys<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Arg<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Ala-L-Ala<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Val-L-Ala<sup>\*</sup>, -L-Ala-D-Ala-Gly<sup>\*</sup>, 및 -L-Ala-D-Val-Gly<sup>\*</sup>, 식 중 \*는 Z에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

[0462] 구현예에서, -E-NH-CH<sub>2</sub>-는 다음 구조 중 하나를 가지며, 식 중 \*는 Z에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다:



[0463] , 또는



[0464]

[0465] 구현예에서, L<sub>4</sub>는 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이다.

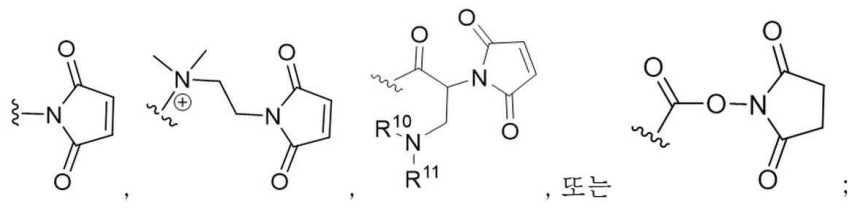
[0466] 구현예에서, L<sub>4</sub>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\* 또는 -CH<sub>2</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>8</sup>)C(=O)-L<sub>5</sub>-\*이며, 식 중 n은 1-10의 정수를 나타내고; 식 중 \*는 Y에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0467] 구현예에서, L<sub>4</sub>는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는

[0468] -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-\*이며, 식 중 \*는 Y에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0469] 구현예에서, Y는 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠이다.

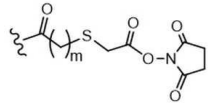
[0470] 구현예에서, Y는 다음과 같다:



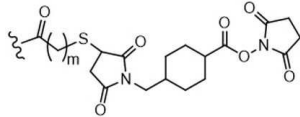
[0471]

[0472] 식 중  $R^{10}$  및  $R^{11}$ 은 각각 독립적으로 H 또는  $C_1-C_3$  알킬이다.

[0473] 구현예에서,  $Z$ 는  $-C(=O)-L_4-Y$ 이다.

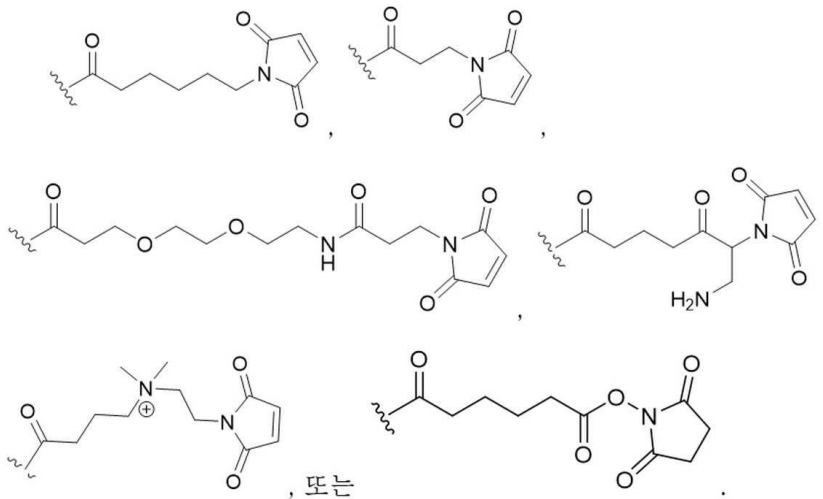


[0474] 구현예에서,  $Z$ 는 이다. 구현예에서  $m$ 은 1이다. 구현예에서  $m$ 은 2이다. 구현예에서  $m$ 은 3이다. 구현예에서  $m$ 은 4이다. 구현예에서  $m$ 은 5이다. 구현예에서  $m$ 은 6이다. 구현예에서  $m$ 은 7이다. 구현예에서  $m$ 은 8이다. 구현예에서  $m$ 은 9이다. 구현예에서  $m$ 은 10이다.



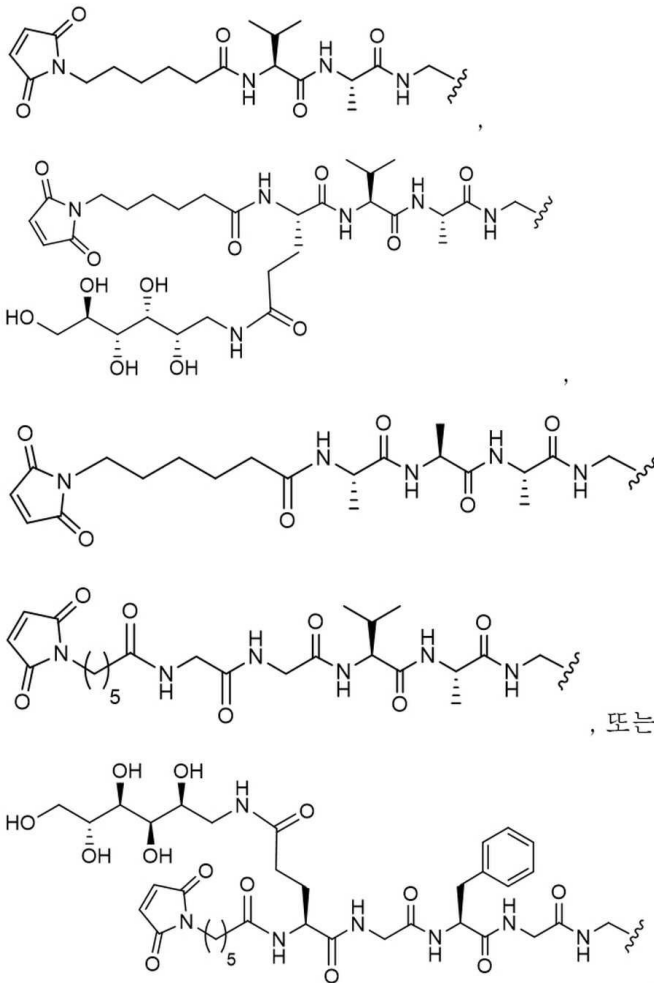
[0475] 구현예에서,  $Z$ 는 이다. 구현예에서  $m$ 은 1이다. 구현예에서  $m$ 은 2이다. 구현예에서  $m$ 은 3이다. 구현예에서  $m$ 은 4이다. 구현예에서  $m$ 은 5이다. 구현예에서  $m$ 은 6이다. 구현예에서  $m$ 은 7이다. 구현예에서  $m$ 은 8이다. 구현예에서  $m$ 은 9이다. 구현예에서  $m$ 은 10이다.

[0476] 구현예에서,  $Z$ 는 다음과 같다:



[0477]

[0478] 구현예에서, Z-E-NH-CH<sub>2</sub>-는 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0479]

[0480] 구현예에서, R<sup>1</sup>이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, R<sup>2</sup>가 -OH 또는 알콕시이고, R<sup>3</sup>이 -H인 경우, -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 -CH(R')CH<sub>2</sub>O- 또는 -CH(R')(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-가 아니고, 식 중 R'은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는 PhCH<sub>2</sub>-이다. 구현예에서, R<sup>1</sup>이 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이고, R<sup>2</sup>가 -OH 또는 알콕시이고, R<sup>3</sup>이 -H인 경우, -L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 -CH(R')CH<sub>2</sub>O- 또는 -CH(R')(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O-가 아니고, 식 중 R'은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는 PhCH<sub>2</sub>-이다.

[0481] 구현예에서, L<sub>1</sub> 및 L<sub>2</sub> 중 적어도 하나가 존재한다.

[0482] 구현예에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 하나는 -H가 아니다.

[0483] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0484] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0485] 구현예에서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 독립적으로 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이다.

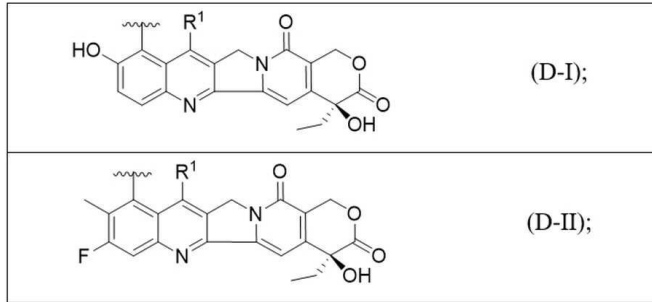
[0486] 구현예에서, R<sup>2</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, 또는 -F이다.

[0487] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는  $-CF_3$ 이다.

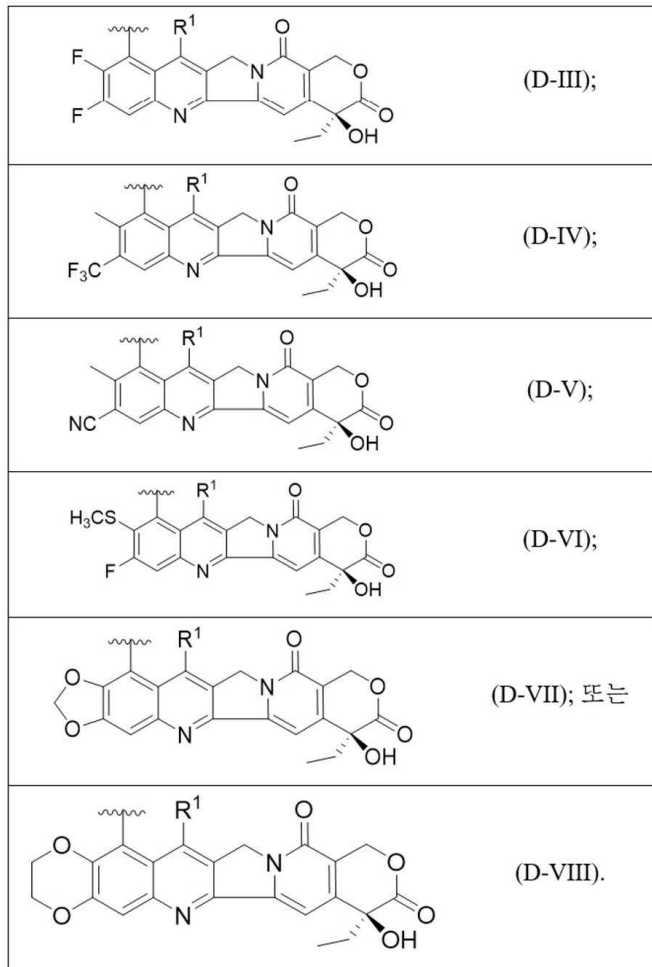
[0488] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.

[0489] 구현예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 결합하여  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이다.

[0490] 구현예에서, D는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

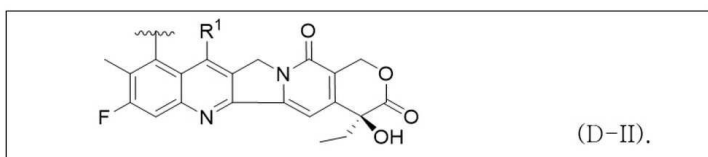


[0491]



[0492]

[0493] 구현예에서, D는 다음과 같다:



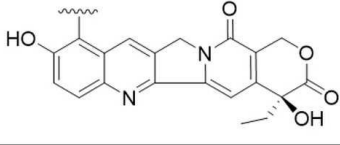
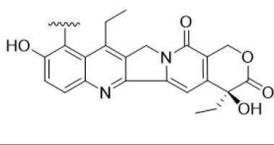
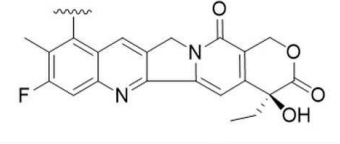
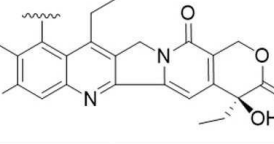
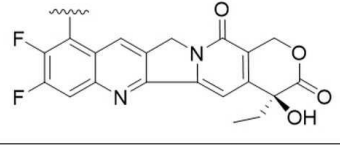
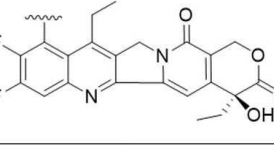
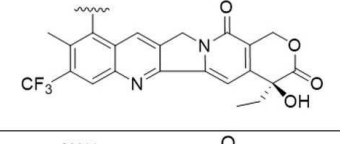
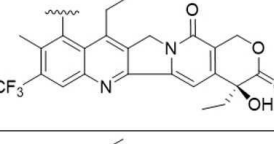
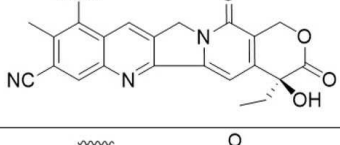
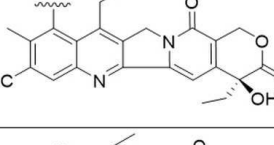
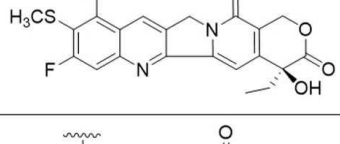
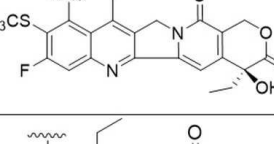
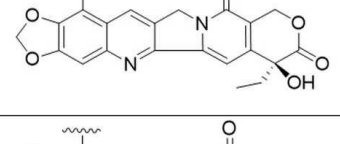
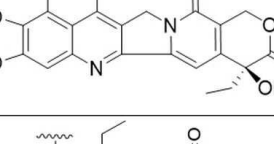
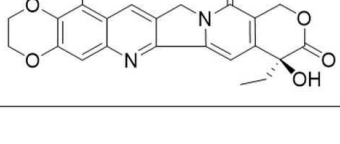
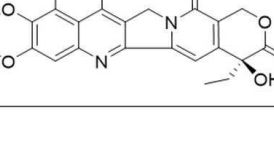
[0494]

[0495] 구현예에서, **D**는 (D-I)이다. 구현예에서, **D**는 (D-III)이다. 구현예에서, **D**는 (D-IV)이다.

[0496] 구현예에서, **D**는 (D-V)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VI)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VII)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VIII)이다.

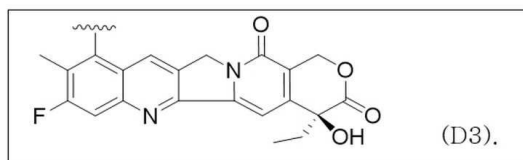
[0497] 구현예에서,  $R^1$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0498] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

	(D1);		(D2);
	(D3);		(D4);
	(D5);		(D6);
	(D7);		(D8);
	(D9);		(D10);
	(D11);		(D12);
	(D13);		(D14);
	(D15); 또는		(D16).

[0499]

[0500] 구현예에서, **D**는 다음과 같다:



[0501]

[0502] 구현예에서, **D**는 (D1)이다. 구현예에서, **D**는 (D2)이다. 구현예에서, **D**는 (D4)이다.

[0503] 구현예에서, **D**는 (D5)이다. 구현예에서, **D**는 (D6)이다. 구현예에서, **D**는 (D7)이다. 구현예에서, **D**는 (D8)이다.

[0504] 구현예에서, **D**는 (D9)이다. 구현예에서, **D**는 (D10)이다. 구현예에서, **D**는 (D11)이다. 구현예에서, **D**는 (D12)이

다.

[0505] 구현예에서, **D**는 (D13)이다. 구현예에서, **D**는 (D14)이다. 구현예에서, **D**는 (D15)이다. 구현예에서, **D**는 (D16)이다.

[0506] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고, **L**<sub>2</sub>는 없다.

[0507] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고, **L**<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이며, \*는 **Q'**에 공유 결합된 부위를 나타낸다.

[0508] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>은 없고 **L**<sub>2</sub>는 -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>-\* 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>-\*이며, 식 중 \*는 **Q'**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0509] 구현예에서, **L**<sub>3</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이다.

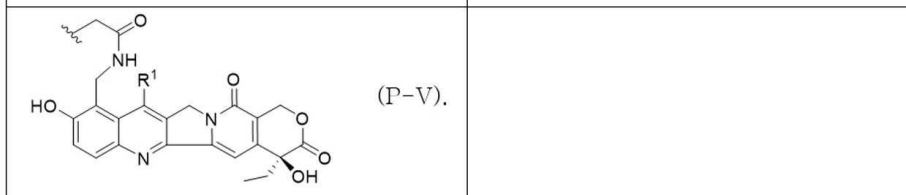
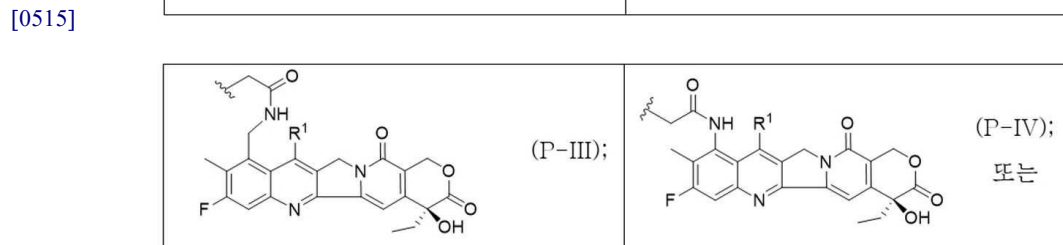
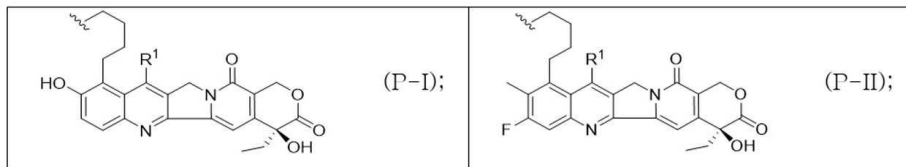
[0510] 구현예에서, **R**<sup>6</sup>은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0511] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>-**L**<sub>2</sub>는 -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이다.

[0512] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>-**L**<sub>2</sub>는 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -S(=O)CH<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(=O)CH<sub>2</sub>-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -N(CF<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>-, -N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -NHC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>OC(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이며, 식 중 \*는 **Q'**에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

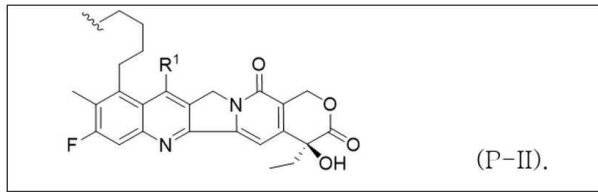
[0513] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>-**L**<sub>2</sub>-**Q'**은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)C(=O)CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>S(=O)CH<sub>2</sub>S-, 또는 -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-이다.

[0514] 구현예에서, **D-L**<sub>1</sub>-**L**<sub>2</sub>는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0516]

[0517] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 다음과 같은 구조로 표시된다:



[0518]

[0519] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-I)의 구조로 표시된다:

[0520] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-III)의 구조로 표시된다:

[0521] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-IV)의 구조로 표시된다:

[0522] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>는 (P-V)의 구조로 표시된다:

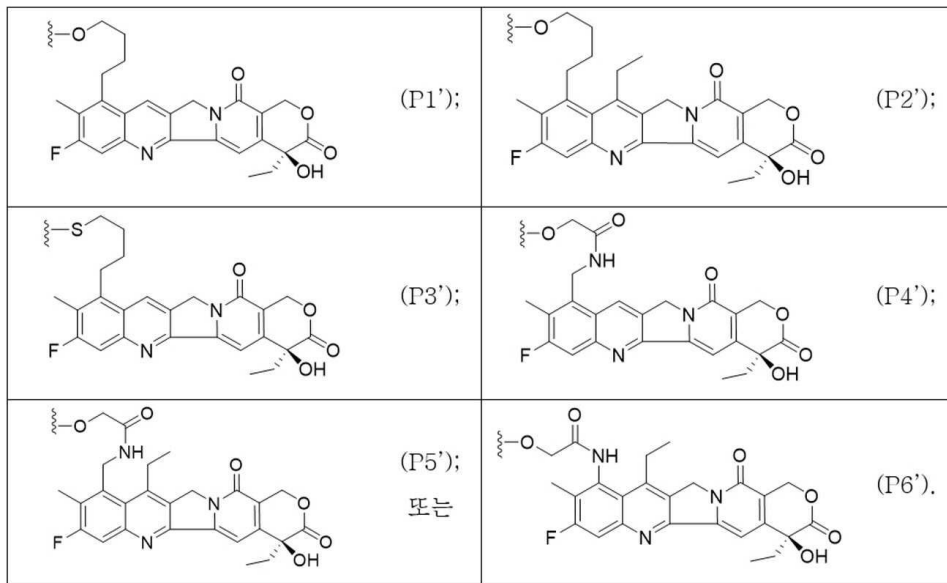
[0523] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0524] 구현예에서, R<sup>1</sup>은 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0525] 구현예에서, Q'은 -O-이다.

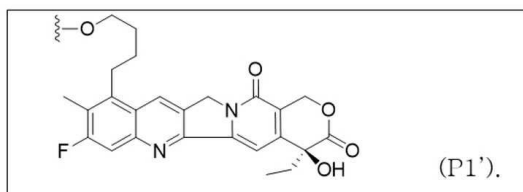
[0526] 구현예에서, Q'은 -S-이다.

[0527] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0528]

[0529] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 다음과 같다:



[0530]

[0531] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 (P2')이다.

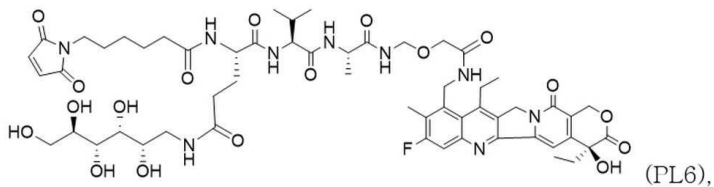
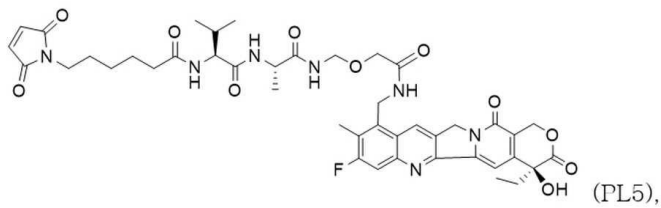
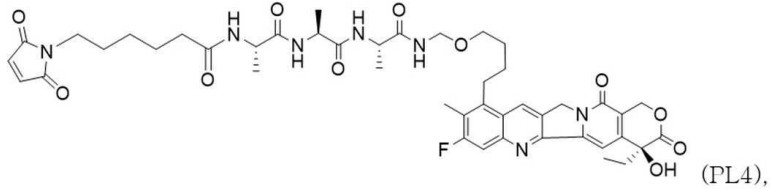
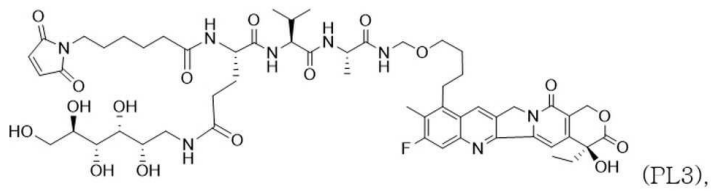
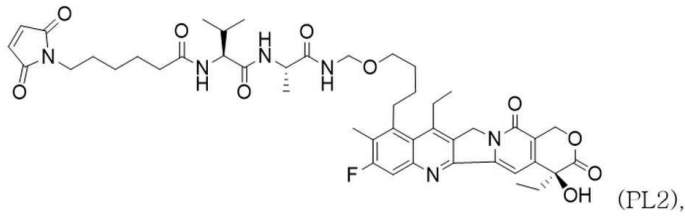
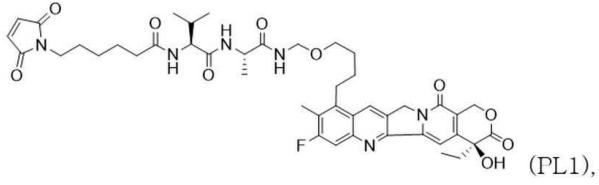
[0532] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-는 (P3')이다.

[0533] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 (P4')이다.

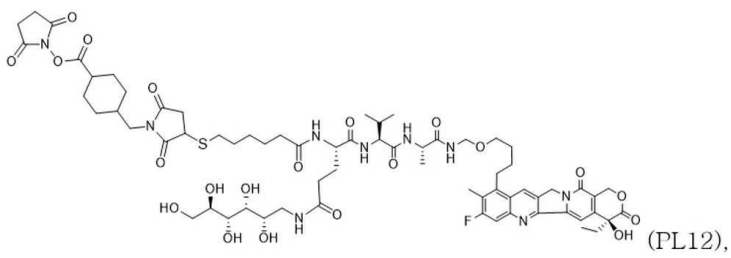
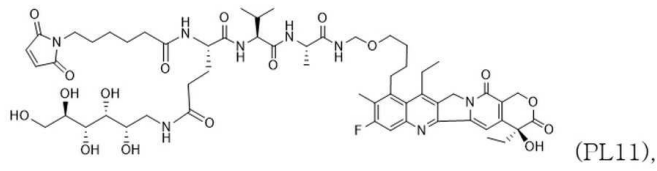
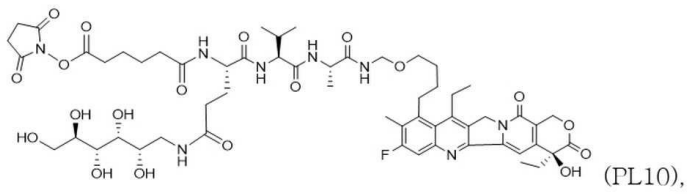
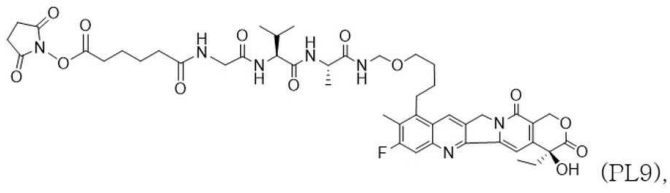
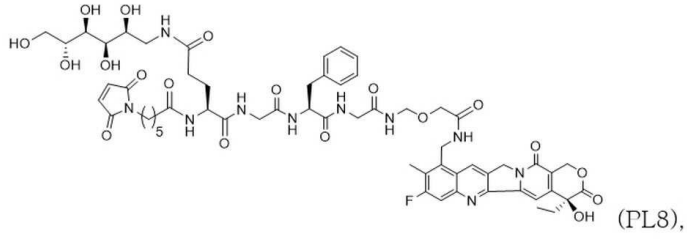
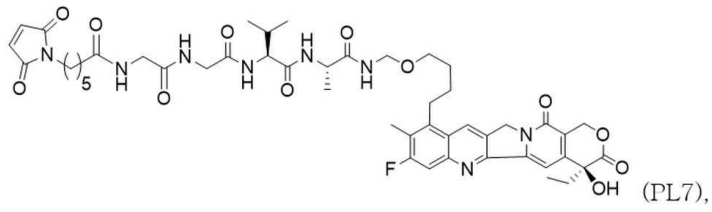
[0534] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 (P5')이다.

[0535] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'는 (P6')이다.

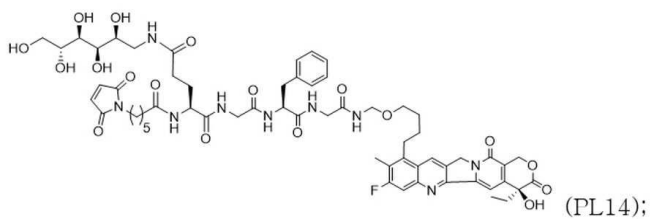
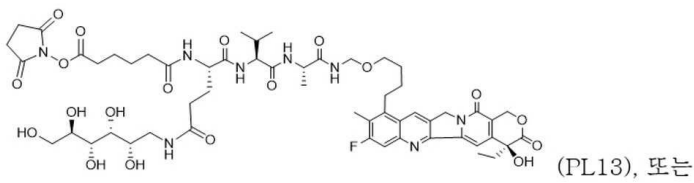
[0536] 구현예에서, 화합물은 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0537]



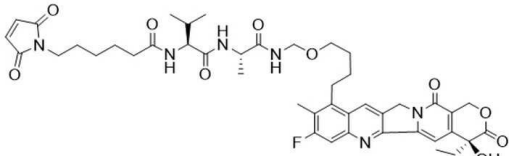
[0538]



[0539]

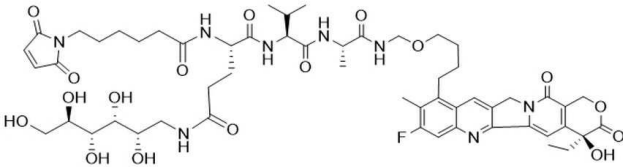
[0540] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

[0541] 구현예에서, 화합물은



[0542] (PL1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0543] 구현예에서, 화합물은



[0544] (PL3) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0545] 구현예에서, 화합물은 (PL2) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0546] 구현예에서, 화합물은 (PL4) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0547] 구현예에서, 화합물은 (PL5) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0548] 구현예에서, 화합물은 (PL6) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0549] 구현예에서, 화합물은 (PL7) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0550] 구현예에서, 화합물은 (PL8) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0551] 구현예에서, 화합물은 (PL9) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0552] 구현예에서, 화합물은 (PL10) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0553] 구현예에서, 화합물은 (PL11) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0554] 구현예에서, 화합물은 (PL12) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0555] 구현예에서, 화합물은 (PL13) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0556] 구현예에서, 화합물은 (PL14) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0557] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합제 및 약물을 포함하는 접합체를 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 세포 결합제와 식 (II)의 화합물 사이에 공유 결합이 형성되도록, 상기 세포 결합제와 식 (II)의 상기 화합물을 접촉시키는 단계를 포함한다. 구현예에서, 상기 접합체는 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)에 따른 구조를 갖는다.

[0558] 구현예에서, 세포 결합제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0559] 구현예에서, 세포 결합제는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0560] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합제 및 약물을 포함하는 접합체를 포함한다. 구현예에서, 접합체는 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 제조된다.

[0561] 구현예에서, 접합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합제를 포함한다.

[0562] 구현예에서, 접합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합제를 포함한다.

[0563] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.

[0564] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 임의의 접합체 또는 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 임의의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0565] 구현예에서, 상기 방법은 암을 치료하기 위한 것이다.

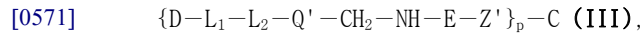
[0566] 구현예에서, 암은 선암종, 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 용모막암종, CNS 종양, 대장암 또는 결장암, 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG), 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 난관암, 담낭암, 위암, 교아세포종, 두경부암, 혈액암, 호지킨 림프종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군(MDS), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 골육종, 췌장암, 복막암, 전립선암, 난소암, 신장암, 타액선 횡문근육종 암, 육종, 피부암, 소장암, 편평 세포 암종, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 또는 빌름스 종양이다.

[0567] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0568] 식 (III)의 화합물

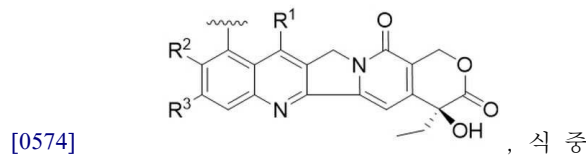
[0569] 일부 양태에서, 본 발명은 세포 결합제 및 캄프토테신 유도체를 포함하는 접합체를 포함한다. 구현예에서, 캄프토테신 유도체를 포함하는 접합체의 일부는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I) 또는 식 (II)의 임의의 구현예에 따른 구조로부터 형성되거나 이를 포함한다.

[0570] 또 다른 양태에서, 본 발명은 식 (III)의 화합물,



[0572] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하며, 식 중:

[0573] D는 다음의 구조식으로 표시되고:



[0575] R<sup>1</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알키닐, 실릴, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알케닐, 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 할로젠화 알키닐이고;

[0576] R<sup>2</sup>는 독립적으로 -H, -F, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)(R<sup>5</sup>), -OR<sup>4</sup>, -SR<sup>4</sup>, -S(=O)R<sup>5</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬이고; R<sup>3</sup>은 -H, -F, -CN, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>이거나; R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 일군의 화학식 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O- 또는 -O(CF<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O-을 형성하고(식 중 n은 1 또는 2임);

[0577] R<sup>4</sup>는 독립적으로 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0578] R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

[0579] L<sub>1</sub>은 독립적으로 없거나 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고;

[0580] L<sub>2</sub>는 독립적으로 없거나 -OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -SCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -S(=O)-L<sub>3</sub>\*, -SO<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)-L<sub>3</sub>\*, -N(R<sup>6</sup>)C(=O)N(R<sup>7</sup>)-L<sub>3</sub>\*, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)CH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*, 또는 -N(R<sup>6</sup>)C(=O)OCH<sub>2</sub>-L<sub>3</sub>\*이고, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0581] L<sub>3</sub>은 독립적으로 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-이고;

[0582] 각각의 R<sup>6</sup> 및 R<sup>7</sup>은 독립적으로 -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 플루오로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고;

[0583] Q'은 -O- 또는 -S-이고;

[0584] E는 2 내지 10개의 아미노산을 포함하는 펩티드이고, 여기서, E는 하나 이상의 폴리올로 임의 치환되고, 펩티드

의 N 말단은 Z'에 공유 부착되며;

[0585]

Z'은  $-C(=O)-L_4-Y'$ , , 또는  이고, 식 중 m은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0586]

L<sub>4</sub>는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$ , 또는  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$ 이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타내며;

[0587]

L<sub>5</sub>는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이고;

[0588]

R<sup>8</sup>은  $-\text{H}$  또는  $-\text{CH}_3$ 이고;

[0589]

C는 세포 결합체를 나타내고;

[0590]

Y'은 상기 세포 결합체 상에 존재하는 반응성 친핵성 기와 친전자성 기의 반응에 의해 형성된 기이고;

[0591]

R<sup>2</sup>와 R<sup>3</sup>은 합쳐져  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ 를 형성하고, R<sup>1</sup>은  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 이 아니며;

[0592]

p는 1 내지 18의 값을 갖는다.

[0593]

구현예에서, L<sub>4</sub>는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이다.

[0594]

구현예에서, L<sub>4</sub>는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$  또는  $-\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})-\text{L}_5-*$ 이고, 식 중 n은 1~10의 정수를 나타내고, \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0595]

구현예에서, L<sub>4</sub>는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는

[0596]

$-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이고, 식 중 \*는 Y'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

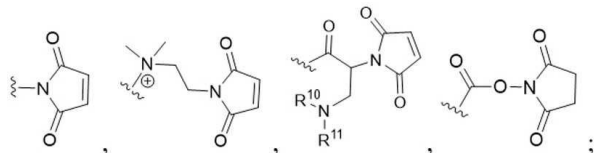
[0597]

구현예에서, Y'은 마이클 수용체 기, 숙신이미드, 에폭시드, 또는 할로젠으로부터 형성된다.

[0598]

구현예에서, Y'은 다음으로부터 형성되고

[0599]



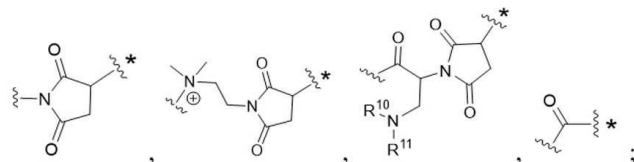
[0600]

식 중 R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로  $-\text{H}$  또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이다.

[0601]

구현예에서, Y'은 다음과 같고:

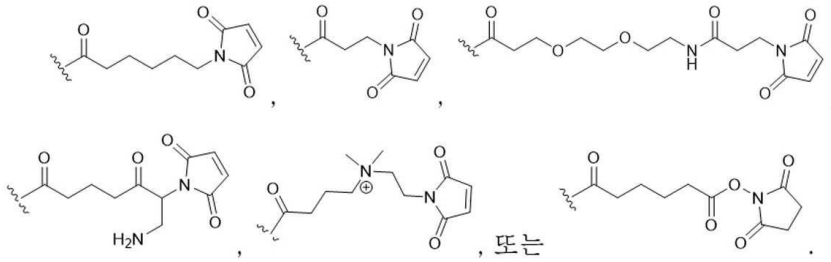
[0602]



[0603]

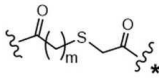
식 중, R<sup>10</sup> 및 R<sup>11</sup>은 각각 독립적으로  $-\text{H}$  또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이고, \*는 상기 C에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

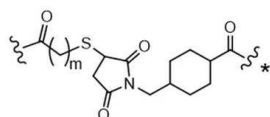
[0604] 구현예에서, **Z'**은 다음으로부터 형성된다:



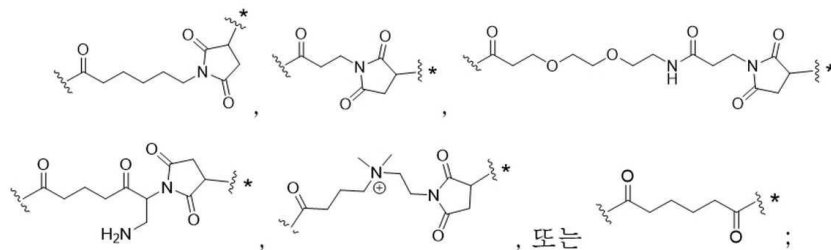
[0605]

[0606] 구현예에서, **Z'**은  $-C(=O)-L_4-Y'$ 이다.

[0607] 구현예에서, **Z'**은  이고, \*는 상기 **C**에 공유 연결된 부위를 나타낸다. 구현예에서, m은 1이다. 구현예에서, m은 2이다. 구현예에서 m은 3이다. 구현예에서 m은 4이다. 구현예에서 m은 5이다. 구현예에서 m은 6이다. 구현예에서 m은 7이다. 구현예에서 m은 8이다. 구현예에서 m은 9이다. 구현예에서 m은 10이다.

[0608] 구현예에서, **Z'**은  이고, \*는 상기 **C**에 공유 연결된 부위를 나타낸다. 구현예에서, m은 1이다. 구현예에서, m은 2이다. 구현예에서 m은 3이다. 구현예에서 m은 4이다. 구현예에서 m은 5이다. 구현예에서 m은 6이다. 구현예에서 m은 7이다. 구현예에서 m은 8이다. 구현예에서 m은 9이다. 구현예에서 m은 10이다.

[0609] 구현예에서, **Z'**은 다음과 같고:



[0610]

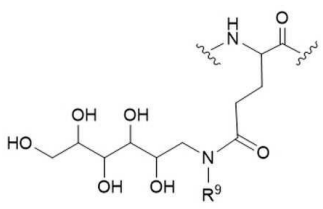
[0611] 식 중 \*는 **C**에 공유 결합되는 부위를 나타낸다.

[0612] 구현예에서, **E**는 2, 3, 또는 4개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이다. 상기 펩티드 내의 각각의 아미노산은 L 아미노산이거나, 상기 펩티드 내의 적어도 하나의 아미노산은 D 아미노산이다.

[0613] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 하나 이상의 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

[0614] 구현예에서, **E**는 글리신, 알라닌, 발린, 글루타민, 글루탐산, 페닐알라닌, 및 류신으로부터 선택된 아미노산을 포함하되, 상기 글루타민 또는 글루탐산은 폴리올로 임의 치환된다.

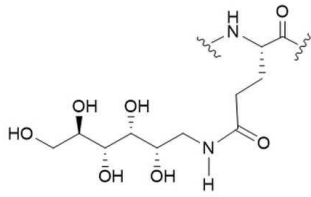
[0615] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함하고,



[0616]

[0617] 식 중 **R<sup>9</sup>**는 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0618] 구현예에서, **E**는 다음의 구조를 갖는 아미노산을 포함한다:

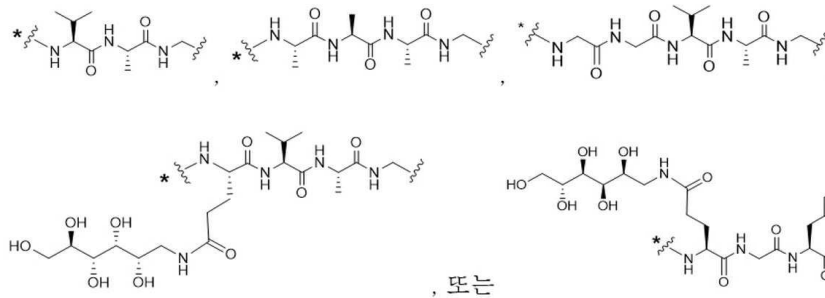


[0619]

[0620] 구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되고: -Ala-Val-\*, -Val-Ala-\*, -Gly-Gly-\*, -Val-Cit-\*, -Cit-Val-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Leu-Cit-\*, -Cit-Leu-\*, -Leu-Ala-\*, -Ala-Leu-\*, -Lys-Lys-\*, -Ala-Lys-\*, -Lys-Ala-\*, -Val-Lys-\*, -Lys-Val-\*, -Tyr-Arg-\*, -Arg-Tyr-\*, -Arg-Arg-\*, -Ala-Ala-\*, -Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-\*, -Thr-Thr-\*, -Thr-Met-\*, -Met-Thr-\*, -Met-Tyr-\*, -Tyr-Met-\*, -Phe-Gln-\*, -Gln-Phe-\*, -Gly-Ser-\*, -Leu-Gln-\*, -Gln-Leu-\*, -Ser-Ala-\*, -Ser-Gly-\*, -Val-Thr-\*, -Thr-Val-\*, -Val-Gln-\*, -Ser-Val-\*, -Val-Ser-\*, -Ala-Met-\*, -Met-Ala-\*, -Val-Arg-\*, -Arg-Val-\*, -Phe-Ala-\*, -Ala-Phe-\*, -Cit-Val-\*, -Gln-Val-\*, -Phe-Arg-\*, -Arg-Phe-\*, -Ala-Ala-Ala-\*, -Gly-Gly-Gly-\*, -Ala-Val-Ala-\*, -Gly-Val-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-\*, -Gly-Phe-Lys-\*, -Lys-Phe-Gly-\*, -Leu-Ala-Leu-\*, -Val-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Val-\*, -Val-Ala-Val-\*, -Ala-Val-Ala-Gly-\*, -Gly-Phe-Gly-Gly-\*, -Gly-Gly-Phe-Gly-\*, -Ala-Val-Gly-Gly-\*, -Ala-Ala-Ala-Ala-\*, -Ala-Val-Ala-Ala-\*, -Ala-Leu-Ala-Leu-\*, -Leu-Ala-Leu-Ala-\*, -Gly-Phe-Leu-Gly-\*, 및 -Gly-Leu-Phe-Gly-\*. 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

[0621] 구현예에서, **E**는 다음으로 이루어진 군으로부터 선택되며: -L-Ala-D-Val-\*, -L-Val-D-Ala-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Val-D-Cit-\*, -L-Val-D-Lys-\*, -L-Val-D-Arg-\*, -L-Arg-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-\*, -L-Ala-D-Lys-\*, -L-Ala-D-Arg-\*, -L-Ala-D-Ala-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Val-L-Ala-\*, -L-Ala-D-Ala-Gly-\*, 및 -L-Ala-D-Val-Gly-\*. 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다.

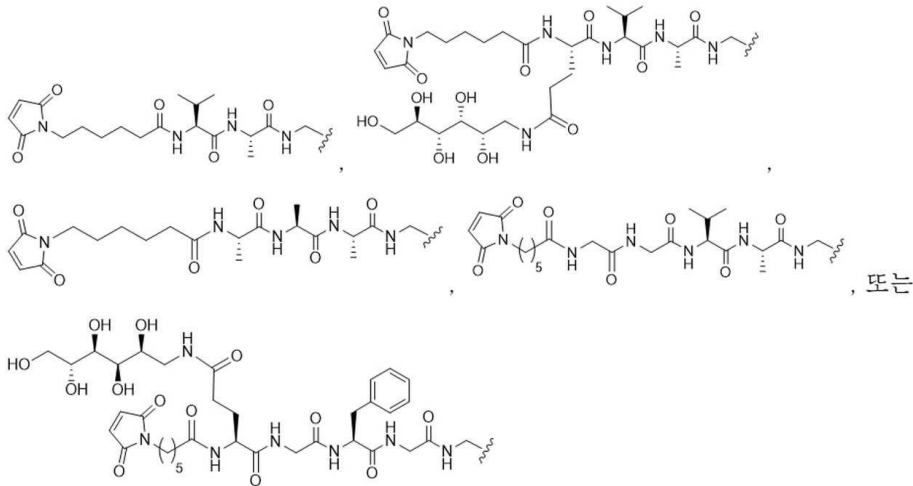
[0622] 구현예에서, **-E-NH-CH<sub>2</sub>**는 다음 구조 중 하나를 가지며, 식 중 \*는 **Z'**에 공유 부착된 펩티드의 N-말단을 나타낸다:



[0623]

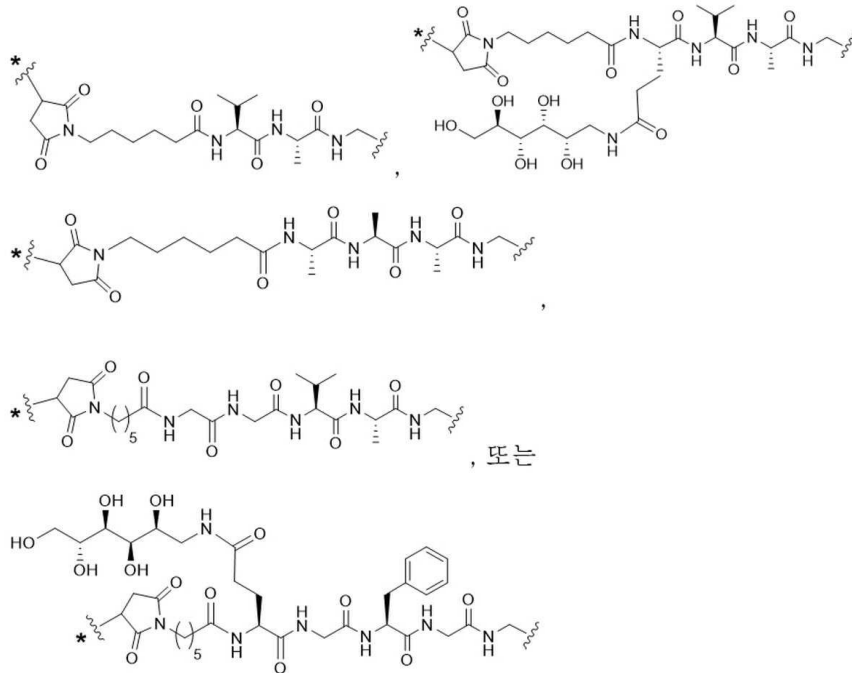
[0624]

[0625] 구현예에서,  $Z'-E-NH-CH_2$ 는 다음 구조 중 하나로부터 형성된다:



[0626]

[0627] 구현예에서,  $Z'-E-NH-CH_2$ 는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 \*는 C에 대한 부착점을 나타낸다:



[0628]

[0629]

[0630] 구현예에서,  $R^1$ 이 -H 또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 가 -OH 또는 알콕시이고,  $R^3$ 이 -H인 경우,  $-L_1-L_2-Q'$ 는  $-CH(R')CH_2O-$  또는  $-CH(R')(CH_2)_2O-$ 가 아니고,  $R'$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $PhCH_2-$ 이다. 구현예에서,  $R^1$ 이 -H 또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 가 -OH 또는 알콕시이고,  $R^3$ 이 -H인 경우,  $-L_1-L_2-Q'$ 는  $-CH(R')CH_2O-$  또는  $-CH(R')(CH_2)_2O-$ 가 아니고,  $R'$ 은 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬, 알콕시, 치환된 알킬, 페닐, 또는  $PhCH_2-$ 이다.

[0631] 구현예에서,  $L_1$  및  $L_2$  중 적어도 하나가 존재한다.

[0632] 구현예에서,  $R^1$ ,  $R^2$ , 및  $R^3$  중 적어도 하나는 -H가 아니다.

[0633] 구현예에서,  $R^1$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_2-C_6$  알케닐,  $C_2-C_6$  알키닐, 실릴,  $C_3-C_6$  시클로알킬,  $C_1-C_6$  할로젠화 알킬, 알켄, 또는 알킨이다.

[0634] 구현예에서,  $R^1$ 은 독립적으로 -H 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

[0635] 구현예에서,  $R^2$ 는 독립적으로 -H, -F,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)(R^5)$ ,  $-OR^4$ ,  $-SR^4$ ,  $-S(=O)R^5$ ,  $-SO_2R^5$ ,  $C_1-C_6$  알킬, 또는  $C_1-C_6$  플루오로알킬이고;  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.

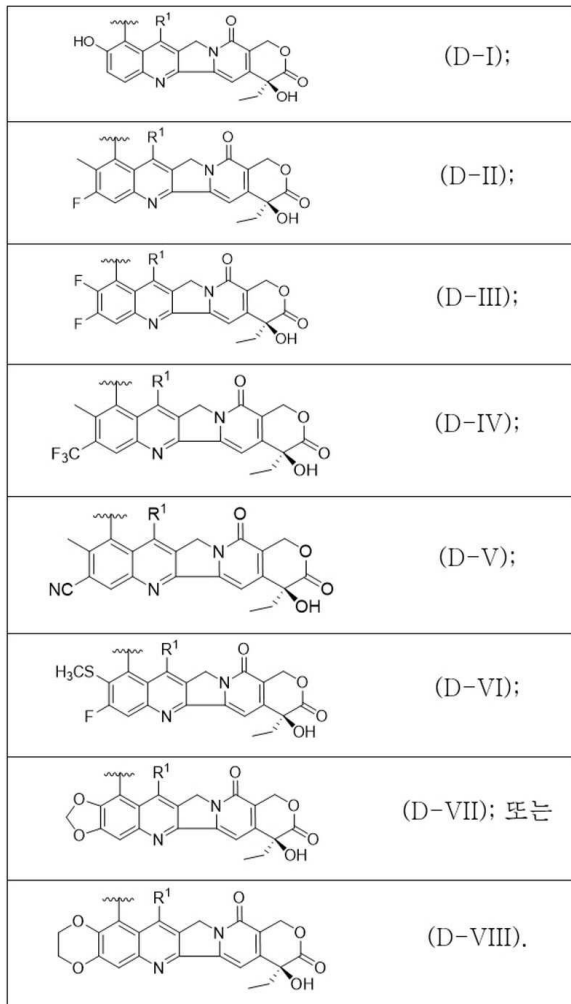
[0636] 구현예에서,  $R^2$ 는 독립적으로  $C_1-C_6$  알킬,  $C_1-C_6$  플루오로알킬, 또는 -F이다.

[0637] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -H, -F, -CN, 또는  $-CF_3$ 이다.

[0638] 구현예에서,  $R^3$ 은 독립적으로 -F, -CN,  $-OCH_3$ ,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.

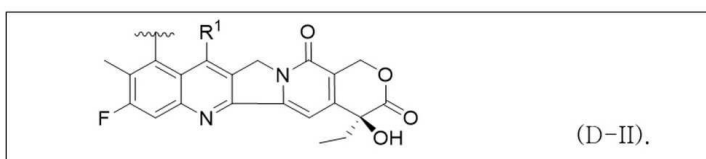
[0639] 구현예에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 결합하여  $-O(CH_2)_nO-$  또는  $-O(CF_2)_nO-$ 를 형성하고, 식 중 n은 1 또는 2이다.

[0640] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:



[0641]

[0642] 구현예에서, **D**는 다음과 같다:



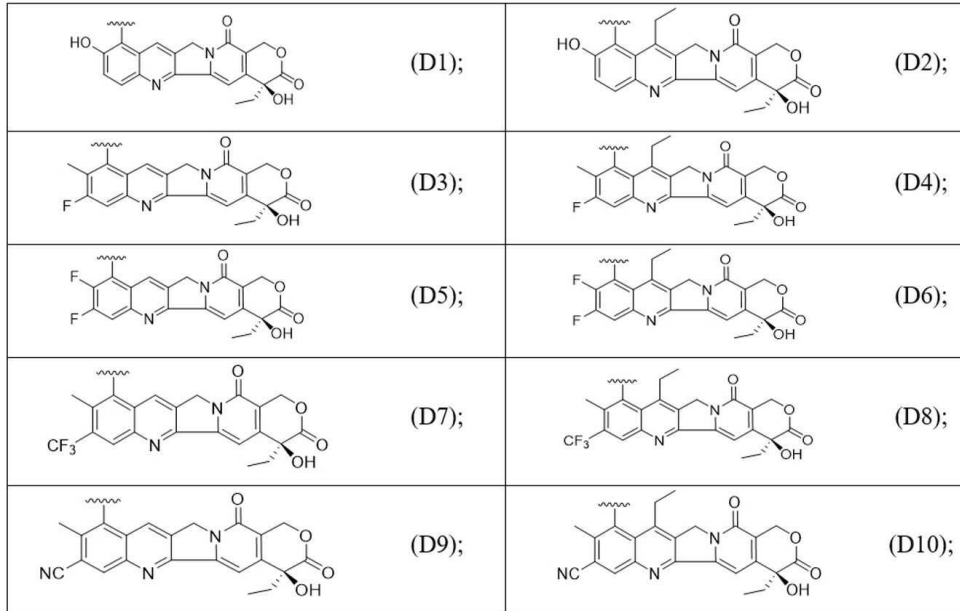
[0643]

[0644] 구현예에서, **D**는 (D-I)이다. 구현예에서, **D**는 (D-III)이다. 구현예에서, **D**는 (D-IV)이다.

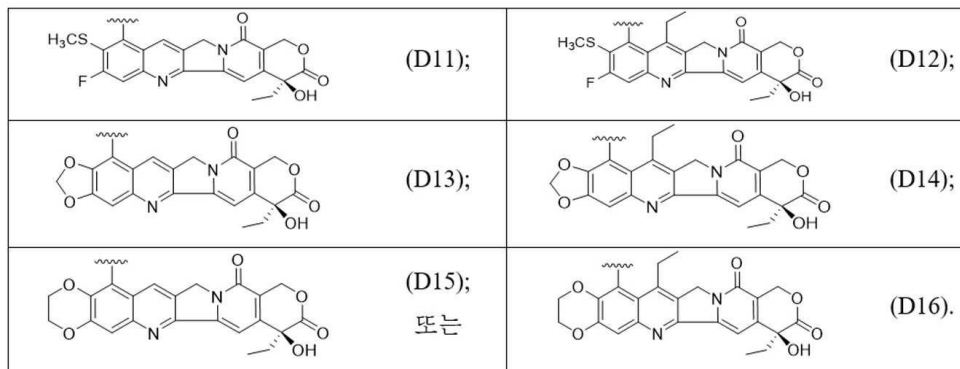
[0645] 구현예에서, **D**는 (D-V)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VI)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VII)이다. 구현예에서, **D**는 (D-VIII)이다.

[0646] 구현예에서, **R**<sup>1</sup>은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0647] 구현예에서, **D**는 다음 구조 중 하나로 표시된다:

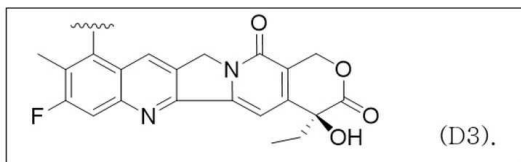


[0648]



[0649]

[0650] 구현예에서, **D**는 다음과 같다:



[0651]

[0652] 구현예에서, **D**는 (D1)이다. 구현예에서, **D**는 (D2)이다. 구현예에서, **D**는 (D4)이다.

[0653] 구현예에서, **D**는 (D5)이다. 구현예에서, **D**는 (D6)이다. 구현예에서, **D**는 (D7)이다. 구현예에서, **D**는 (D8)이다.

[0654] 구현예에서, **D**는 (D9)이다. 구현예에서, **D**는 (D10)이다. 구현예에서, **D**는 (D11)이다. 구현예에서, **D**는 (D12)이다.

[0655] 구현예에서, **D**는 (D13)이다. 구현예에서, **D**는 (D14)이다. 구현예에서, **D**는 (D15)이다. 구현예에서, **D**는 (D16)이다.

[0656] 구현예에서, **L**<sub>1</sub>은 -(C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 알킬렌)-이고, **L**<sub>2</sub>는 없다.

[0657] 구현예에서,  $L_1$ 는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이고,  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-^*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-^*$ 이며, \*는 Q'에 공유 결합된 부위를 나타낸다.

[0658] 구현예에서,  $L_1$ 는 없고  $L_2$ 는  $-N(R^6)CH_2-L_3-^*$  또는  $-N(R^6)C(=O)-L_3-^*$ 이며, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

[0659] 구현예에서,  $L_3$ 는  $-(C_1-C_{10} \text{ 알킬렌})-$ 이다.

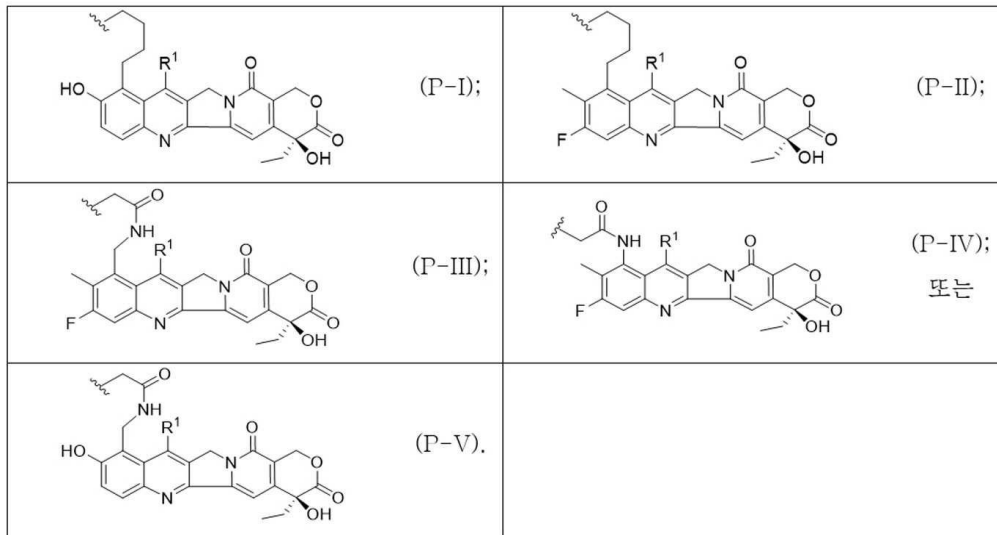
[0660] 구현예에서,  $R^6$ 은  $-H$  또는  $-CH_3$ 이다.

[0661] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ , 또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 이다.

[0662] 구현예에서,  $L_1-L_2$ 는  $-OCH_2CH_2-^*$ ,  $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2-^*$ ,  $-SCH_2CH_2-^*$ ,  $-SCH_2CH_2OCH_2CH_2-^*$ ,  $-S(=O)CH_2-^*$ ,  $-SO_2CH_2-^*$ ,  $-C(=O)CH_2-^*$ ,  $-NHCH_2CH_2-^*$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2-^*$ ,  $-N(CF_3)CH_2CH_2-^*$ ,  $-NHC(=O)CH_2-^*$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2-^*$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2-^*$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2-^*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2-^*$ ,  $-N(CH_3)C(=O)CH_2CH_2-^*$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2-^*$ ,  $-NHC(=O)NHCH_2CH_2-^*$ ,  $-NHC(=O)OCH_2CH_2-^*$ ,  $-CH_2OC(=O)NHCH_2CH_2-^*$ , 또는  $-C(=O)N(CH_3)CH_2CH_2-^*$ 이며, 식 중 \*는 Q'에 공유 연결된 부위를 나타낸다.

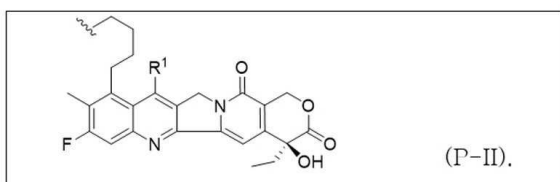
[0663] 구현예에서,  $L_1-L_2-Q'$ 은  $-CH_2CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2N(CH_3)C(=O)CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-SCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2O-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2O-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHC(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2O-$ ,  $-CH_2SO_2CH_2O-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2CH_2OCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2SCH_2CH_2S-$ ,  $-CH_2NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-OCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-SCH_2CH_2S-$ ,  $-NHCH_2CH_2CH_2S-$ ,  $-N(CH_3)CH_2CH_2S-$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_2S-$ ,  $-NHC(=O)CH_2S-$ ,  $-CH_2S(=O)CH_2S-$ , 또는  $-CH_2SO_2CH_2S-$ 이다.

[0664] 구현예에서,  $D-L_1-L_2$ 는 다음 구조에 의해 표시된다:



[0665]

[0666] 구현예에서,  $D-L_1-L_2$ 는 다음과 같은 구조로 표시된다:



[0667]

[0668] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 (P-I)의 구조로 표시된다:

[0669] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 (P-III)의 구조로 표시된다:

[0670] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 (P-IV)의 구조로 표시된다:

[0671] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>**는 (P-V)의 구조로 표시된다:

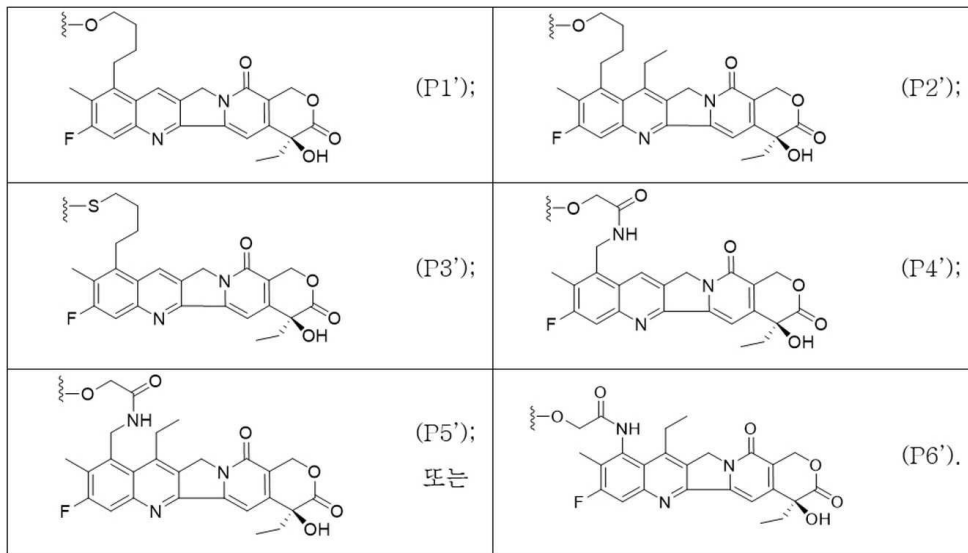
[0672] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

[0673] 구현예에서, **R<sup>1</sup>**은 -H 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다.

[0674] 구현예에서, **Q'**은 -O-이다.

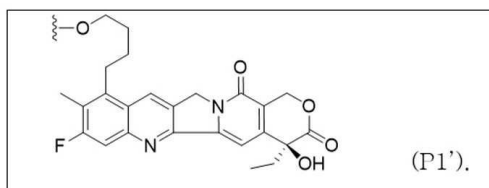
[0675] 구현예에서, **Q'**은 -S-이다.

[0676] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 다음 구조 중 하나를 갖는다:



[0677]

[0678] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 다음과 같다:



[0679]

[0680] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 (P2')이다.

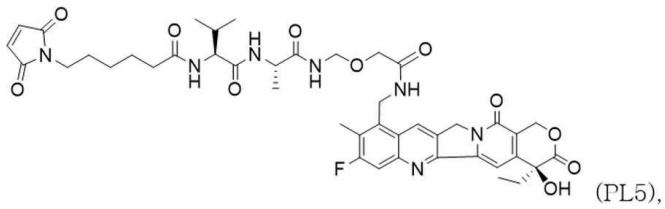
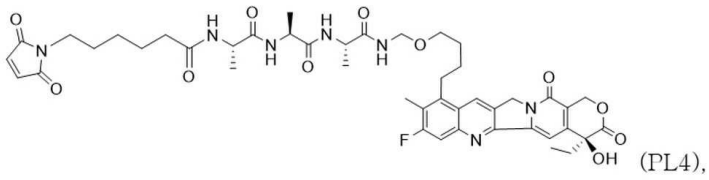
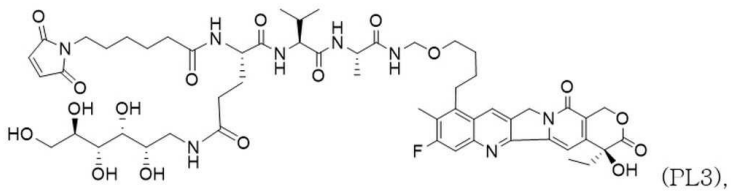
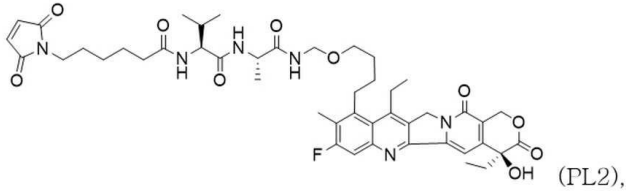
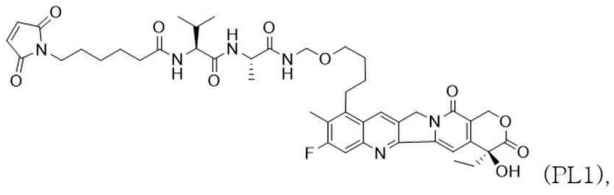
[0681] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 (P3')이다.

[0682] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 (P4')이다.

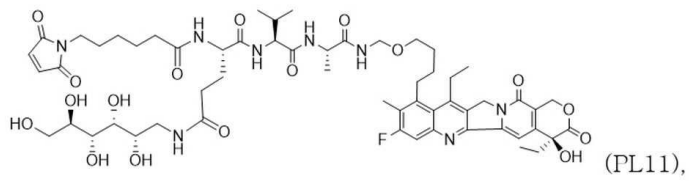
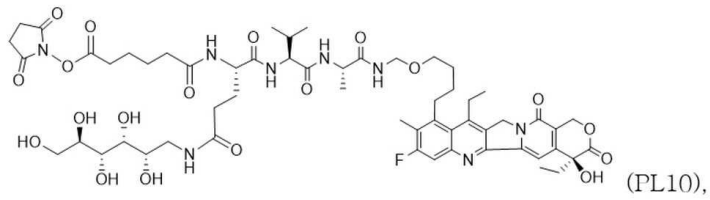
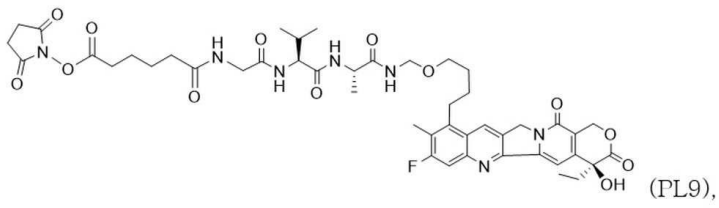
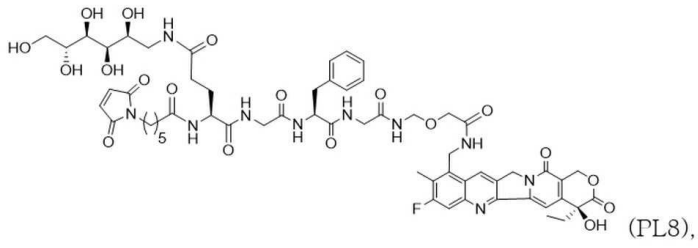
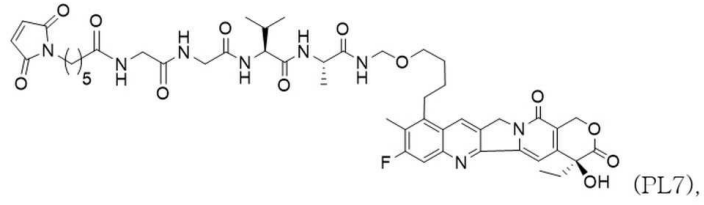
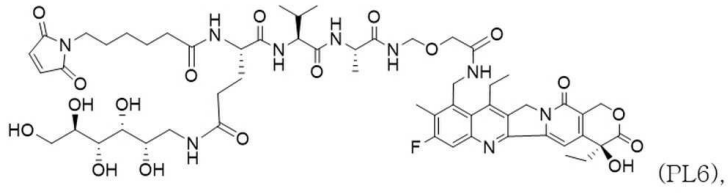
[0683] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 (P5')이다.

[0684] 구현예에서, **D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'**-는 (P6')이다.

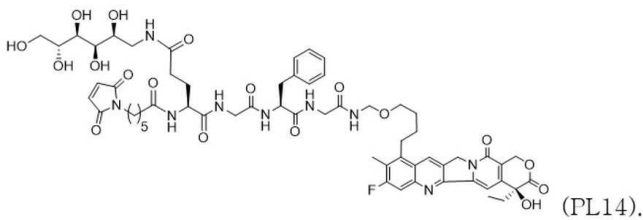
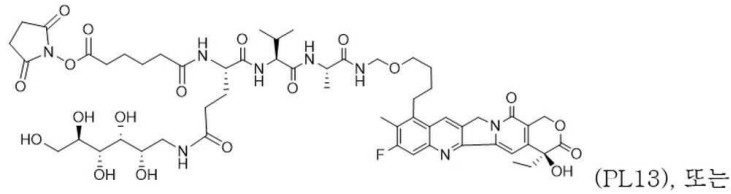
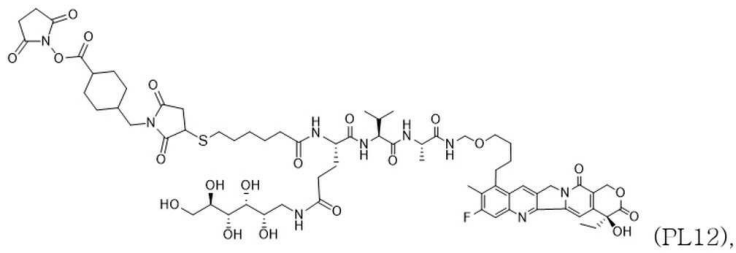
[0685] 구현예에서, D-L<sub>1</sub>-L<sub>2</sub>-Q'-CH<sub>2</sub>-NH-E-Z'는 다음 구조 중 하나로부터 형성된다:



[0686]

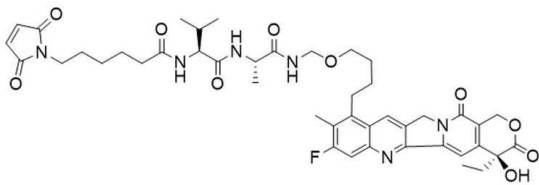


[0687]



[0688]

[0689] 구현예에서, 화합물은

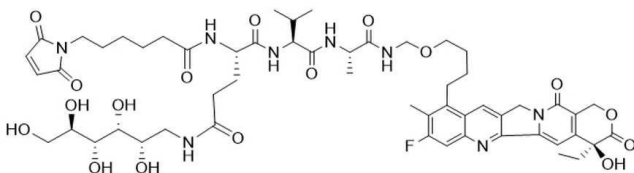


[0690]

(PL1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0691]

구현예에서, 화합물은



[0692]

(PL3) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0693]

구현예에서, 화합물은 (PL2) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0694]

구현예에서, 화합물은 (PL4) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0695]

구현예에서, 화합물은 (PL5) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0696]

구현예에서, 화합물은 (PL6) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0697]

구현예에서, 화합물은 (PL7) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0698]

구현예에서, 화합물은 (PL8) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0699]

구현예에서, 화합물은 (PL9) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0700]

구현예에서, 화합물은 (PL10) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0701]

구현예에서, 화합물은 (PL11) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0702]

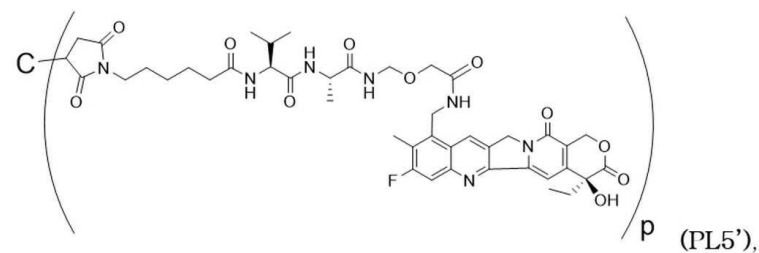
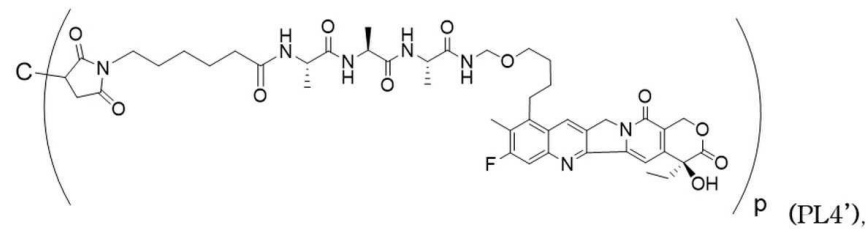
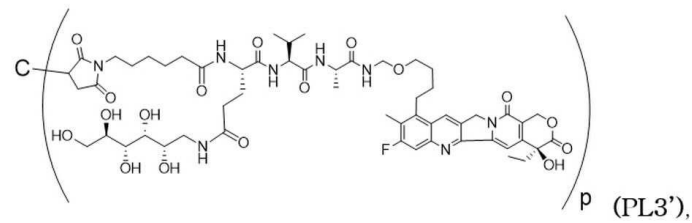
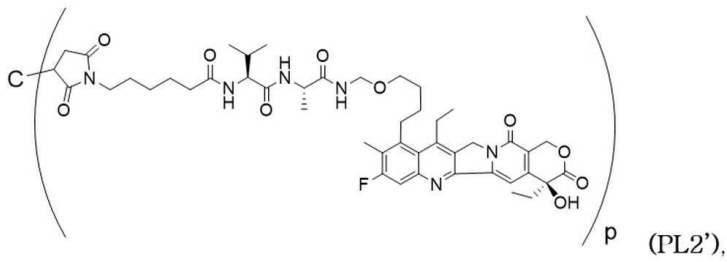
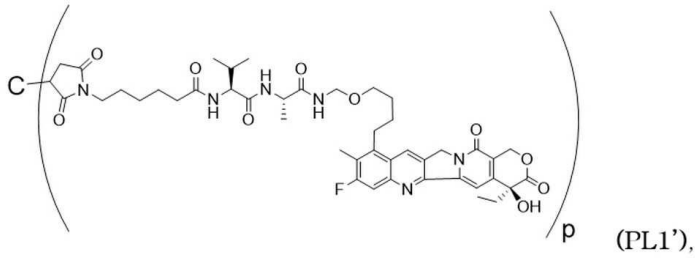
구현예에서, 화합물은 (PL12) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0703]

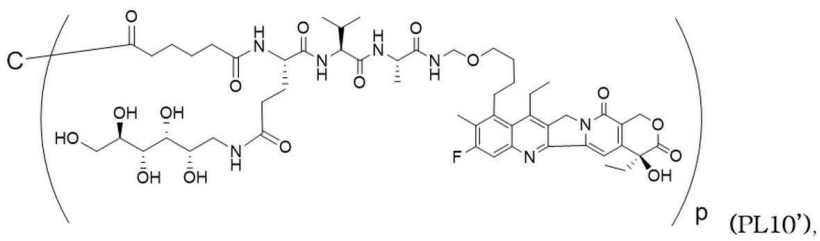
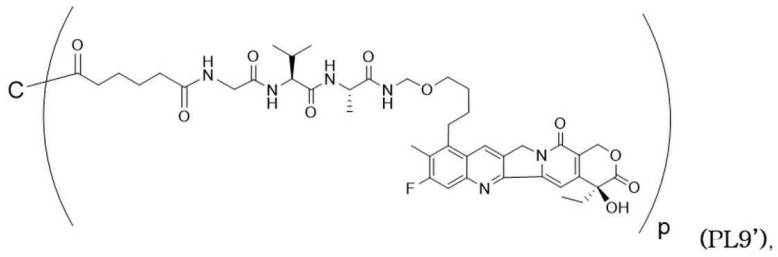
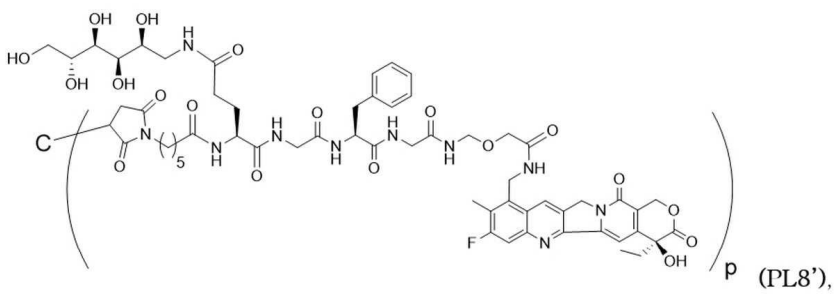
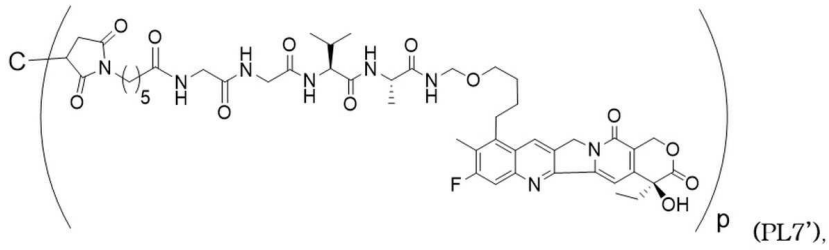
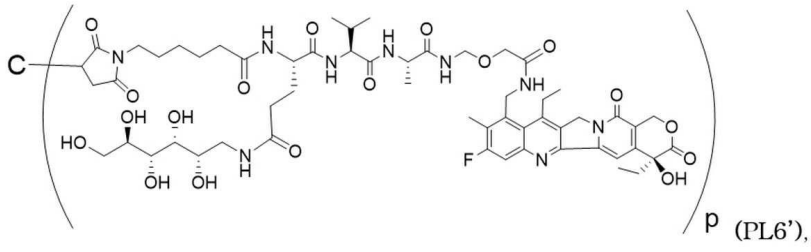
구현예에서, 화합물은 (PL13) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0704] 구현예에서, 화합물은 (PL14) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

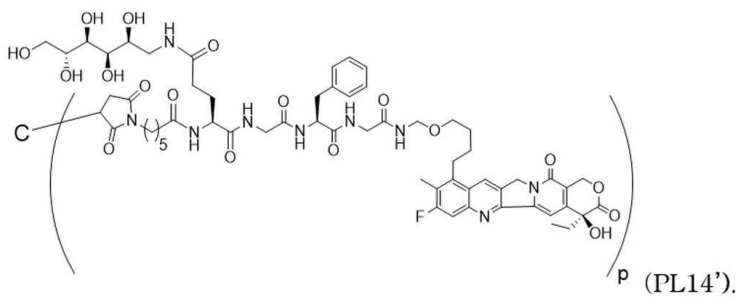
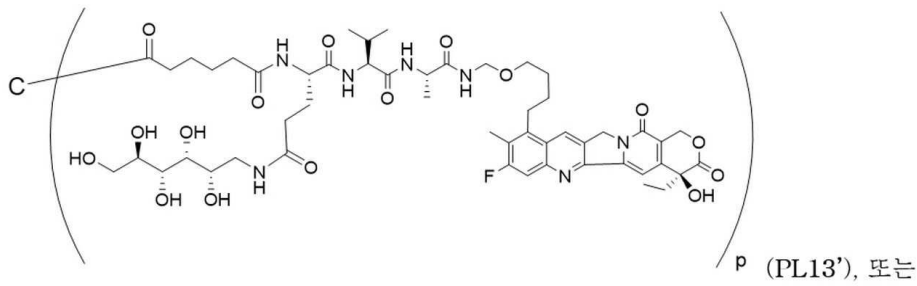
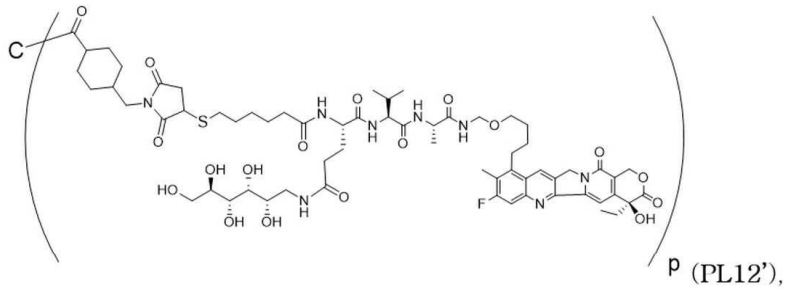
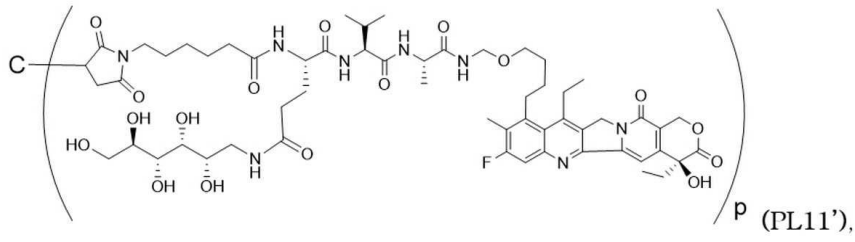
[0705] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$ 는 다음 구조 중 하나이고, 식 중 **C**는 단클론 항체이고, **p**는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, **p**는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예를 들어 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다:



[0706]

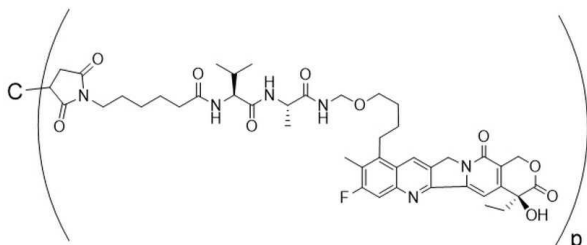


[0707]



[0708]

[0709] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$ 는

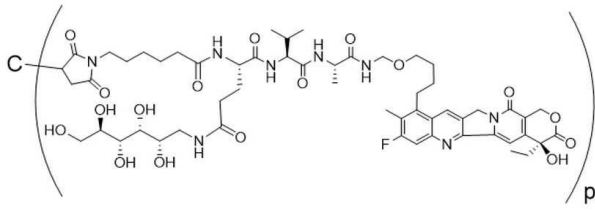


[0710]

식 중  $C$ 는 단클론 항체이고,  $p$ 는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.

[0711]

구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$ 는



- [0712] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL3')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0713] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL2')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0714] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL4')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0715] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL5')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0716] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL6')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0717] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL7')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0718] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL8')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0719] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL9')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0720] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL10')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0721] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL11')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0722] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL12')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0723] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL13')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0724] 구현예에서,  $\{D-L_1-L_2-Q'-CH_2-NH-E-Z'\}_p-C$  (PL14')이며, 식 중 C는 단클론 항체이고, p는 약물 대 항체 비율(DAR)이다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0725] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합체 및 약물을 포함하는 식 (III)의 접합체를 제조하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 세포 결합체와 식 (II)의 화합물 사이에 공유 결합이 형성되도록, 상기 세포 결합체와 식 (II)의 상기 화합물을 접촉시키는 단계를 포함한다.
- [0726] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 결합체 및 약물을 포함하는 접합체를 포함한다. 구현예에서, 접합체는 본원에 기술된 임의의 방법에 따라 제조된다.
- [0727] 구현예에서, 접합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합체를 포함한다.
- [0728] 구현예에서, 접합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 세포 결합체를 포함한다.
- [0729] 구현예에서, 세포 결합체는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; p는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, 1 내지 18의 값을 갖는다. 구현예에서, p는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.

- [0730] 구현예에서, 세포 결합체는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고;  $p$ 는 약물 대 항체 비율(DAR)이고, 1 내지 18의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다.
- [0731] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.
- [0732] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 임의의 접합체 또는 본원에 기술된 임의의 접합체를 포함하는 임의의 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0733] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다.
- [0734] 또 다른 양태에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0735] 구현예에서, 상기 방법은 암을 치료하기 위한 것이다.
- [0736] 구현예에서, 암은 선암종, 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 음모막암종, CNS 종양, 대장암 또는 결장암, 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG), 자궁내막암, 식도암, 유방 육종, 난관암, 담낭암, 위암, 교아세포종, 두경부암, 혈액암, 호지킨 림프종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군(MDS), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 골육종, 췌장암, 복막암, 전립선암, 난소암, 신장암, 타액선 횡문근육종 암, 육종, 피부암, 소장암, 편평 세포 암종, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 또는 빌름스 종양이다.
- [0737] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다.
- [0738] **아래 첨자 "p"**
- [0739] 본원에 기술된 접합체(예를 들어, 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 적어도 캄프토테신 유도체(예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (II)에 따른 임의의 화합물, 예컨대 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)에 따른 임의의 화합물로부터 형성된 화합물들)의 공유 부착을 포함할 수 있다.
- [0740] 구현예에서, 아래 첨자  $p$ 는 세포 결합체 상의 (예를 들어 식 (II)에 따른 화합물로부터 형성된 것과 같은) 캄프토테신 페이로드 모이어티의 수를 나타내며, 1 내지 18, 1 내지 12, 또는 1 내지 8의 값을 갖는다. 개별 캄프토테신 접합체는 캄프토테신 접합체 화합물로도 지칭될 수 있다. 본원의 구현예에서, 개별 캄프토테신 접합체의 세포 결합체에 접합된 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 또는 18개의 캄프토테신 페이로드 모이어티가 있을 수 있다.
- [0741] 구현예에서, 각각의 세포 결합체에 결합된 캄프토테신 페이로드 모이어티의 수를 제외하면, 개별 캄프토테신 접합체의 집합(즉, 캄프토테신 접합체 조성물)은 실질적으로 동일하므로,  $p$ 는 캄프토테신 접합체 조성물의 세포 결합체에 결합된 캄프토테신 페이로드 모이어티의 평균 수를 나타낸다. 구현예의 해당 군에서,  $p$ 는 1 내지 약 18, 1 내지 약 10, 또는 1 내지 약 8, 2 내지 약 6, 3 내지 약 5, 또는 6 내지 약 8 범위의 평균 수이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2~10, 4~8, 또는 7~8(예: 3.2 내지 8.0) 범위의 평균 수이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 2이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 4이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 6이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 8이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 10이다. 구현예에서,  $p$ 는 약 12이다. 구현예에서,  $p$ 는 2이다. 구현예에서,  $p$ 는 4이다. 구현예에서,  $p$ 는 8이다. 구현예에서,  $p$ 는 3 내지 4의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 4 내지 5의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 5 내지 6의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 6 내지 7의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 7 내지 8의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$ 는 7.4 내지 8의 값을 갖는다. 구현예에서,  $p$  값은 평균 약물 로딩뿐만 아니라 조성물에서 우세한 ADC의 약물 로딩을 또한 지칭한다.
- [0742] 구현예에서, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)에 따른 임의의 화합물에서 발견되는 것과 같은) 접합은 환원된 사슬간 이황화물에 의해 이루어지게 되며, 세포 결합체에 접합된 약 1 내지 8개, 또는 3 내지 5개, 또는 6 내지 8개의 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같이 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)이 있을 수 있다.
- [0743] 구현예에서, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)에 따른 임의의 화합물에서 발견되는 것과 같은) 접

합은 도입된 시스템인 잔기뿐만 아니라 환원된 사슬간 이황화물에 의해 이루어지게 되며, 세포 결합체에 접합된 1 내지 8개, 또는 1 내지 10개, 또는 1 내지 12개, 또는 1 내지 18개의 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같이 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)이 있을 수 있다.

[0744] 구현예에서, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)에 따른 임의의 화합물에서 발견되는 것과 같은) 접합은 도입된 시스템인 잔기에 의해 이루어지게 되며, 세포 결합체에 접합된 2개, 또는 4개, 또는 6개, 또는 8개의 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같이 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)이 있을 수 있다.

[0745] 구현예에서, (예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)에 따른 임의의 화합물에서 발견되는 것과 같은) 접합은 리신 잔기에 의해 이루어지게 되며, 세포 결합체에 접합된 1 내지 10개, 또는 1 내지 12개, 또는 1 내지 14개, 또는 1 내지 18개의 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같이 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)이 있을 수 있다.

[0746] **공유 부착을 위한 세포 결합체 상의 반응성 기**

[0747] 구현예에서, 세포 결합체는 식 (II)의 화합물 중 펩티드 방출 가능 링커에 결합되어 식 (III)에 따른 것들과 같은 접합체를 형성한다. 전술한 바와 같이, 식 (II)의 또 다른 연결 성분은 본원에 기술된 접합체에 존재하여 캄프토테신 화합물과 세포 결합체 사이에 추가 공간을 제공하는 역할을 할 수 있다. 구현예에서, 세포 결합체는 세포 결합체의 헤테로원자를 통해 식 (II)의 링커 유닛에 결합된다.

[0748] 이러한 결합을 위해 세포 결합체 상에 존재할 수 있는 헤테로원자는 황(일 구현예에서, 표적화 리간드의 티올기 유래의 황), 산소(일 구현예에서, 표적화 리간드의 카르복실기 또는 하이드록실기 유래의 산소), 및 질소를 포함하고, 임의로 치환될 수 있다(일 구현예에서, 표적화 리간드의 일차 또는 이차 아민 작용기로부터, 또는 다른 구현예에서는 임의 치환된 아미드 질소로부터). 이들 헤테로원자는 세포 결합체의 자연 상태에서, 예를 들어 자연 발생 항체에서 표적화 리간드 상에 존재할 수 있거나, 화학적 변형 또는 생물학적 조작을 통해 표적화 리간드 내로 도입될 수 있다.

[0749] 일 구현예에서, 세포 결합체는 티올 작용기를 가지므로, 세포 결합체는 티올 작용기의 황 원자를 통해 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 화학식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 화학식 (I)의 화합물로부터 형성되는 화합물)에 결합된다.

[0750] 또 다른 구현예에서, 세포 결합체는 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)의 활성화된 에스테르(이러한 에스테르는 N-하이드록시숙신이미드, 펜타플루오로페닐, p-니트로페닐 에스테르를 포함하지만 이들로 한정되지는 않음)와 작용할 수 있는 하나 이상의 리신 잔기를 가지므로, 세포 결합체의 질소 원자 및 식 (II)의 화합물의 C=O 기로 이루어진 아미드 결합을 제공한다.

[0751] 또 다른 양태에서, 세포 결합체는 하나 이상의 티올기를 도입하기 위해 화학적 변형이 가능한 하나 이상의 리신 잔기를 갖는다. 이들 구현예에서, 세포 결합체는 티올 작용기의 황 원자를 통해 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)에 공유 부착된다. 이러한 방식으로 리신을 변형시키는 데 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트(SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(타라우트 시약)를 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0752] 또 다른 구현예에서, 세포 결합체는 하나 이상의 티올 작용기를 제공하도록 변형될 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 갖는다. 캄프토테신 접합체 내의 화학적으로 변형된 세포 결합체는 티올 작용기의 황 원자를 통해 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)에 결합된다.

[0753] 또 다른 구현예에서, 세포 결합체는 산화되어 알데히드(-CHO) 작용기를 제공할 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 갖는다(예를 들어, Laguzza 등의 문헌[1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55] 참조). 이들 구현예에서, 상응하는 알데히드는 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물) 상의 반응 부위와 상호작용하여 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)과 세포 결합체 사이에서 결합을 형성한다. 표적화 리간드 상의 반응성 카르보닐-함

유 작용기와 상호작용할 수 있는 캄프토테신 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물) 상의 반응 부위는 하이드라진 및 하이드록실아민을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0754] 일부 양태에서, 세포 결합제는 (예를 들어 식 (II)에 따른 임의의 화합물의) 반응성 작용기 Y와 상호작용하여 식 (III)의 Y'과 표적화 리간드에 상응하는 세포 결합제 사이에서 공유 결합을 형성함으로써 결합을 형성할 수 있다. 표적화 리간드와 상호작용하는 능력을 갖는 작용기 Y는 세포 결합제의 성질에 따라 달라질 것이다. 구현예에서, 반응성 기는 부착되어 세포 결합제를 형성하기 전에 캄프토테신 페이로드 화합물 상에 존재하는 말레이미드이다. 캄프토테신 페이로드 화합물에 대한 세포 결합제의 공유 부착은 페이로드 화합물(예를 들어 본원에 기술된 식 (II)에 따른 임의의 화합물 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (I)의 화합물로부터 형성된 화합물)의 말레이미드 작용기 Y와 상호작용하여 티오-치환된 숙신이미드를 형성하는 세포 결합제의 티올 작용기를 통해 달성된다. 티올 작용기는 세포 결합제의 자연 상태에서 세포 결합제 상에, 예를 들어 자연 발생 잔기로 존재할 수 있거나, 화학적 변형을 통해 또는 생물학적 조작에 의해 세포 결합제 내로 도입될 수 있다.

[0755] 또 다른 구현예에서, 세포 결합제는 항체이고, 티올기는 항체의 사슬간 이황화물의 환원에 의해 생성된다. 따라서, 구현예에서, 캄프토테신 페이로드 화합물은 환원된 사슬간 이황화물(들) 유래의 시스테인 잔기에 접합된다.

[0756] 또 다른 구현예에서, 세포 결합제는 항체이고, 티올 작용기는 예를 들어 시스테인 잔기의 도입에 의해 항체 내로 화학적으로 도입된다. 따라서, 구현예에서, 캄프토테신 페이로드 화합물은 세포 결합제의 도입된 시스테인 잔기를 통해 세포 결합제에 접합된다.

[0757] 바이오접합체의 경우, 약물 접합 부위가 접합 용이성, 약물-링커 안정성, 생성된 바이오접합체의 생물물리학적 특성에 미치는 영향, 및 시험관 내 세포독성을 포함하는 다수의 파라미터에 영향을 미칠 수 있다는 것이 관찰되었다. 약물-링커 안정성과 관련하여, 세포 결합제에 대한 약물-링커 모이어티의 접합 부위는 제거 반응을 겪는, 접합된 약물-링커 모이어티의 능력에 영향을 미쳐, 일부 경우에 유리 약물의 조기 방출을 유발할 수 있다. 표적화 리간드 상의 접합을 위한 부위는, 예를 들어 조작된 부위에서의 선택된 시스테인 잔기뿐만 아니라 환원된 사슬간 이황화물도 포함한다. 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 캄프토테신 접합체를 형성하기 위한 접합 방법은, 환원된 이황화 결합 유래의 티올 잔기를 사용하는 접합 방법과 비교하여 제거 반응에 덜 민감한, 유전적으로 조작된 부위에서 티올 잔기(예: Kabat에 제시된 것과 같은 EU 지수에 따른 위치 239)를 사용한다. 다른 구현예에서, 본원에 기술된 것과 같은 캄프토테신 접합체를 형성하기 위한 접합 방법은 (예를 들어 사슬간 이황화 환원으로 인한) 제거 반응에 더 민감한 부위에서 티올 잔기를 사용한다.

[0758] **세포 결합제 (C)**

[0759] 본 발명의 구현예에서, 세포 결합제가 존재한다. 세포 결합제는 캄프토테신 또는 캄프토테신을 함유하는 약물 성분을 표적화하여, 표적화된 성분 또는 분자의 존재로 인해 세포 결합제가 상호작용하는 특정 표적 세포 집단에 캄프토테신 또는 캄프토테신을 함유하는 약물 성분을 제시하도록 작용하고, 표적 세포 내에서 (즉, 세포 내에서) 또는 표적 세포 부근 이내에서 (즉, 세포 외에서) 유리 약물의 후속 방출을 가능하게 한다.

[0760] 구현예에서, 세포 결합제는 세포 표면 수용체와 같은 표적 세포 상의 모이어티에 결합하는 리간드일 수 있다. 구현예에서, 리간드는 성장 인자 수용체에 결합하는 성장 인자 또는 이의 단편일 수 있다. 구현예에서, 리간드는 사이토카인 수용체에 결합하는 사이토카인 또는 이의 단편일 수 있다. 구현예에서, 성장 인자 수용체 또는 사이토카인 수용체는 세포 표면 수용체이다.

[0761] 따라서, 캄프토테신 접합체(예를 들어 본원에 기술된 식 (III)에 따른 화합물)의 치료적 용도는 세포 결합제의 적절한 선택에 의해 좌우될 수 있다.

[0762] 세포 결합제는 단백질, 폴리펩티드, 및 펩티드를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 세포 결합제는, 예를 들어 항체(예를 들어 다클론 항체 및 단클론 항체를 포함하여, 전장 항체 및 이의 항원 결합 단편), 인터페론, 림포카인, 호르몬, 성장 인자, 콜로니 자극 인자, 비타민(예를 들어 엽산), 영양-수송 분자(트랜스페린과 같은, 그러나 이에 한정되지 않음), 또는 임의의 다른 세포 결합 분자 또는 물질을 포함한다. 구현예에서, 세포 결합제는 항체 또는 비-항체 단백질 표적화제이다.

[0763] **세포 결합제에 의해 표적화된 항원**

[0764] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 레닌; 성장 호르몬(예: 인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬); 성장 호르몬 방출 인자; 부갑상선 호르몬; 또는 갑상선 자극 호르몬, 또는 이들의 단편을 포함한다.

- [0765] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 리포단백질; 알파-1-항트립신; 인슐린 A-사슬; 인슐린 B-사슬; 프로 인슐린; 난포 자극 호르몬; 칼시토닌; 황체 형성 호르몬; 또는 글루카곤, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0766] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 응고 인자(예를 들어 인자 vmc, 인자 IX, 조직 인자, 및 폰 빌레브란 트 인자); 항응고 인자(예를 들어 단백질 C); 심방 나트륨이노 인자; 폐 계면활성제; 플라스미노겐 활성화제(예를 들어 유로키나제, 인간 소변 또는 조직형 피민화 효소); 붐베신; 트롬빈; 또는 조혈 성장 인자, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0767] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 종양 괴사 인자-알파 및 -베타, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0768] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 엔케팔리나아제; RANTES(regulated on activation normally T-cell expressed and secreted); 인간 대식세포 염증성 단백질-1-알파; 혈청 알부민(인간 혈청 알부민); 물러관 억제 물질; 틸렉신 A-사슬; 틸렉신 B-사슬; 프로틸렉신; 마우스 성선 자극 호르몬 연관 펩티드; 미생물 단백질(베타-락타마제); DNase; IgE; 인히빈; 또는 액티빈; 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0769] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 세포독성 T 림프구 연관 항원(예: CTLA-4), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0770] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 혈관 내피 성장 인자 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0771] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 호르몬 또는 성장 인자에 대한 수용체; 단백질 A 또는 D; 류마티스 인자; 신경영양 인자(예를 들어 골-유래 신경영양 인자, 뉴로트로핀-3, -4, -5, 또는 -6), 신경 성장 인자(예를 들어 NGF-b); 혈소판 유래 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자(예를 들어 aFGF 및 bFGF); 섬유아세포 성장 인자 수용체 2; 표피 성장 인자; 형질전환 성장 인자(예를 들어 TGF-알파, TGF-b1, TGF-p2, TGF-p3, TGF-p4, 및 TGF-p5); 인슐린-유사 성장 인자 I 및 II; des(1-3)-IGF-I (뇌 IGF-I); 또는 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0772] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 벨라노트랜스페린; CA6, CAK1, CALLA, CAECAM5, GD3; FLT3; PSMA; PSCA; MUC1; STEAP; CEA; TENB2; EphA 수용체; EphB 수용체; 엽산 수용체; FOLR1; 메소텔린; 크립토; 알파<sub>v</sub> 베타<sub>6</sub>; 또는 인테그린, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0773] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 VEGF 또는 VEGFR, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0774] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 EGFR 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0775] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 FGFR3; LAMP1, p-카데린, 또는 트랜스페린 수용체, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0776] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 IRTA1; IRTA2; IRTA3; IRTA4; IRTA5, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0777] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 티로신-단백질 키나아제 막관통 수용체(예: ROR1 및 ROR2), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0778] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 CD 단백질(예를 들어 CD2, CD3, CD4, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD123, CD134, CD137, CD138, CD152, 및 CD276), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0779] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 하나 이상의 종양 연관 항원 또는 세포 표면 수용체(그 전체가 참조로서 통합된 미국 특허 공개 제2008/0171040호 또는 미국 특허 공개 제2008/0305044호 참조), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0780] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 에리트로포이에틴 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0781] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 골유도 인자 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0782] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 면역독소 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0783] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 골형태형성 단백질 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0784] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 인터페론(예: 인터페론-알파, -베타 및 -감마)을 포함한다.

- [0785] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 콜로니 자극 인자(예: M-CSF, GM-CSF, 및 G-CSF), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0786] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 인터류킨(예: IL-1 내지 IL-10), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0787] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 과산화 디스무타아제 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0788] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 T 세포 수용체 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0789] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 표면 막 단백질 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0790] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 붕괴 가속화 인자 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0791] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 바이러스 항원(예를 들어 HIV 외피의 일부부), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0792] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 수송 단백질 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0793] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 호밍 수용체(homing receptor) 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0794] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 어드레신 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0795] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 조절 단백질 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0796] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 인테그린(예를 들어 CD11a, CD11b, CD11c, CD18, ICAM, VLA-4, 및 VCAM) 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0797] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 종양 연관 항원(예: HER2, HER3, 및 HER4 수용체), 또는 이의 단편을 포함한다.
- [0798] 구현예에서, 예시적인 항원 또는 리간드는 엔도글린; c-Met; c-kit; IGF1R; PSGR; NGEF; PSMA; PSCA; TMEFF2; LGR5; B7H4; TROP-2, DLL-3, CDH6, AXL, SLITRK6, ENPP3, BCMA, 조직 인자, 또는 CD352, 또는 이들의 단편을 포함한다.
- [0799] 구현예에서, 세포 결합제는 Apo2, BAFF-R, 골 형태 형성 단백질 수용체, IGF-1R, CA125, CanAg, E16, ErbB2, MUC1, MUC16, Napi3b, TF, EpCAM, FcRH2, C242, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD11, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD26, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, CD70, CD72, CD79, CD90, CD138, CRIPTO, CXCR5, LY64, TDGF1, 엔도텔린 B 수용체, EphA 수용체, EphB 수용체, 엔도텔린, FCRH1, HER2, HER2/neu, HER3, MHC 클래스 II 분자 Ia 항원, 인테그린, IRTA2, LIV-1, MPF, NaPi2b, PDL1, FLJ10372, KIAA1445, Mm42015, SEMA5B, SEMAG, 전립선의 6 막관통 상피 항원 1, IPCA-1, PCANP1, STMP, 전립선 항원; 인슐린 성장 인자 수용체, 또는 염산 수용체를 표적으로 한다.
- [0800] 구현예에서, 세포 결합제는 GPNMB, NCAM (CD56), TACSTD2 (TROP-2), 염산 수용체 알파, 조직 인자, ENPP3, CD70, P-카테린, 메소텔린, STEA1, CEACAM5, 뮤신 1, 넥틴 4, 구아닐린 시클라아제 C, SLC44A4, PSMA, LIV1 (ZIP6), SLITRK6, 5T4, 또는 SC-16을 표적으로 한다.
- [0801] 구현예에서, 세포 결합제는 HER2 또는 EGFR을 표적으로 한다.
- [0802] 구현예에서, 세포 결합제는 피브로넥틴 엑스트라-도메인 B(EDB), 내피세포 수용체 ETB, PSMA, VEGFR2(CD309), 조직 인자, 또는 ROBO4를 표적으로 한다.
- [0803] 구현예에서, 세포 결합제는 콜라겐 IV, 페리오스틴, 또는 테나신 c를 표적으로 한다.
- [0804] 구현예에서, 세포 결합제는 CD30, CD22, CD79b, CD19, CD138, CD74, CD37, CD33, CD19, 또는 CD98을 표적으로 한다.
- [0805] 구현예에서, 세포 결합제는 HER2를 표적으로 한다.
- [0806] 구현예에서, 세포 결합제는 EGFR을 표적으로 한다.
- [0807] 구현예에서, 세포 결합제는 CD70을 표적으로 한다.
- [0808] 구현예에서, 세포 결합제는 CD33을 표적으로 한다.

- [0809] 구현예에서, 세포 결합제는 CD30을 표적으로 한다.
- [0810] 구현예에서, 세포 결합제는 CD22를 표적으로 한다.
- [0811] 구현예에서, 세포 결합제는 CD19를 표적으로 한다.
- [0812] 구현예에서, 세포 결합제는 Muc1을 표적으로 한다.
- [0813] 구현예에서, 세포 결합제는 CD37을 표적으로 한다.
- [0814] 구현예에서, 세포 결합제는 CD123을 표적으로 한다.
- [0815] *비-단백질 세포 결합제*
- [0816] 구현예에서, 세포-결합제는 단백질이 아니다. 예를 들어, 구현예에서, 세포 결합제는 세포 표면 수용체와 같은 비타민 수용체에 결합하는 비타민일 수 있다. 이와 관련하여, 비타민 A는 레티놀-결합 단백질(RBP)에 결합하여 복합체를 형성하는데, 복합체는 결과적으로 높은 친화도로 STRA6 수용체에 결합하여 비타민 A 섭취를 증가시킨다. 또 다른 예에서, 엽산(folic acid/folate)/비타민 B<sub>9</sub>는 세포-표면 엽산 수용체(FR), 예를 들어 FRa에 높은 친화도로 결합한다. FRa에 결합하는 엽산 또는 항체는 난소 종양 및 다른 종양에서 발현된 엽산 수용체를 표적화하는 데 사용될 수 있다. 또한, 비타민 D 및 이의 유사체는 비타민 D 수용체에 결합한다.
- [0817] *단백질 및 폴리펩티드 세포 결합제*
- [0818] 다른 구현예에서, 세포 결합제는 단백질 또는 폴리펩티드이거나, 항체, 비-항체 단백질, 또는 폴리펩티드를 포함하여, 단백질 또는 폴리펩티드를 포함하는 화합물이다.
- [0819] 구현예에서, 세포 결합제는 림포카인, 호르몬, 성장 인자, 콜로니 자극 인자, 또는 영양소-수송 분자일 수 있다.
- [0820] 구현예에서, 골수 세포에 결합하는 리간드/성장 인자인 GM-CSF는 급성 골수성 백혈병으로 인해 병든 세포에 대한 세포 결합제로서 사용될 수 있다.
- [0821] 구현예에서, 활성화된 T 세포에 결합하는 IL-2는 이식편 거부반응의 예방, 이식편 대 숙주 질환의 치료 및 예방, 및 급성 T 세포 백혈병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0822] 구현예에서, 흑색종에 대해 유도된 항체가 할 수 있듯이, 멜라닌세포에 결합하는 MSH가 흑색종의 치료에 사용될 수 있다.
- [0823] 구현예에서, 표피 성장 인자는 폐 암종 및 두경부 암종 및 치은 편평 세포 암종과 같은 편평 암을 표적화하는 데 사용될 수 있다.
- [0824] 구현예에서, 소마토스타틴은 신경아세포종 및 다른 종양 유형을 표적으로 하는 데 사용될 수 있다.
- [0825] 구현예에서, 에스트로겐(또는 에스트로겐 유사체)은 유방암을 표적으로 하는 데 사용될 수 있다.
- [0826] 구현예에서, 안드로겐(또는 안드로겐 유사체)은 고환을 표적화하는 데 사용될 수 있다.
- [0827] 구현예에서, 세포 결합제는 항체 모방체, 예컨대 안키린 반복 단백질, 센티린, 또는 아드넥틴/모노바디이다.
- [0828] 구현예에서, 캄프토테신 접합체는 비-면역반응성 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드를 그의 세포 결합제로서 포함한다. 따라서, 구현예에서, 세포 결합제는 비-면역반응성 단백질, 폴리펩티드, 또는 펩티드이다. 예는 트랜스페린, 표피 성장 인자("EGF"), 붐베신, 가스트린, 가스트린-방출 펩티드, 혈소판 유래 성장 인자, IL-2, IL-6, 예컨대 TGF- $\alpha$  및 TGF- $\beta$ 와 같은 형질전환 성장 인자("TGF"), 우두 성장 인자("VGF"), 인슐린 및 인슐린 유사 성장 인자 I 및 II, 소마토스타틴, 락틴, 및 저 밀도 지질단백질 유래의 아파단백질을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.
- [0829] *항체 및 관련 세포 결합제*
- [0830] 구현예에서, 세포 결합제는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 본원에 기술된 구현예 중 어느 하나에서, 세포 결합제는 항체일 수 있다.
- [0831] 세포 결합제가 (항체 유도체를 포함하여) 항체 또는 이의 항원 결합 부분, 또는 특정 항체 모방체인 구현예에서, 세포 결합제는 세포 표면 수용체를 포함하는 표적 세포 상의 리간드, 예컨대 세포 표면 리간드에

결합할 수 있다.

- [0832] 적절한 항체는 또한, 인간 항체, 영장류화 항체, 키메라 항체, 이종특이적 항체, 인간화 항체, 접합된 항체(즉, 다른 단백질, 방사성 표지, 세포독소에 접합되거나 융합된 항체), 소형 모듈형 면역치료제(Small Modular Immunopharmaceuticals("SMIPs제")), 및 항체 단편을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.
- [0833] 예를 들어, 항체는 지정된 단백질 또는 펩티드 또는 이의 단편에 특이적으로 반응하는 면역글로불린(Ig) 및 이의 단편을 포함한다. 구현예에서, 항체는 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 온전한 단클론 항체, 다클론 항체, 단일 도메인 항체(예: 상어 단일 도메인 항체(예: IgNAR 또는 이의 단편)), 및 항체 단편을 포함한다. 구현예에서, 항체는 IgG, IgA, IgE, IgD, 또는 IgM이다. 구현예에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4이다. 구현예에서, 항체는 IgA1 또는 IgA2이다.
- [0834] 구현예에서, 세포 결합제는 재표면화된 항체, 재표면화된 단백질 항체, 재표면화된 항체 단편(또는 "항원 결합 부분"), 또는 이종특이적 항체이다.
- [0835] 구현예에서, 세포 결합제는 미니바디, 아비바디, 디아바디, 트리바디, 테트라바디, 나노바디, 프로바디, 도메인 항체, 또는 유니바디이다.
- [0836] 항체 단편은, 예를 들어 항체의 항원 결합 영역 또는 가변 영역과 같은, 온전한 항체의 일부분을 포함할 수 있다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 및 Fv 단편; 트리아바디; 테트라바디; 선형 항체; 단백질 항체 분자를 포함한다. 항체 단편은 또한, 특이적 항원에 결합하여 복합체를 형성함으로써 항체처럼 작용하는 임의의 합성 단백질 또는 유전적으로 조작된 단백질일 수 있다. 예를 들어, 항체 단편은 단리된 단편, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역들로 이루어진 "Fv" 단편, 경쇄 및 중쇄 가변 영역들이 펩티드 링커("ScFv 단백질")에 의해 연결된 재조합 단백질 폴리펩티드 분자, 및 추가변 영역을 모방하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소 인식 단위를 포함할 수 있다.
- [0837] 유용한 다클론 항체는 면역화된 동물의 혈청으로부터 유래된 항체 분자의 이종 집단이다. 유용한 다클론 항체는 특정 항원 결정기(예를 들어 암 세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 펩티드, 탄수화물, 화학 물질, 핵산, 또는 이들의 단편)에 대한 항체의 균질한 집단이다. 관심 항원에 대한 다클론 항체(mAb)는, 배양물에서 연속 세포주에 의한 항체 분자의 생산을 가능하게 하는, 당업계에서 공지된 임의의 기술을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0838] 구현예에서, 세포 결합제는 단클론 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.
- [0839] 유용한 단클론 항체는 인간 단클론 항체, 인간화 단클론 항체, 또는 키메라 인간-마우스(또는 다른 종) 단클론 항체를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다. 항체는 전장 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 인간 단클론 항체는 당업계에 알려져 있는 수많은 기술 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다(예를 들어 Teng 등의 문헌 [1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80:7308-7312]; Kozbor 등의 문헌 [1983, *Immunology Today* 4:72-79]; 및 Olsson 등의 문헌 [1982, *Meth. Enzymol.* 92:3-16] 참조).
- [0840] 구현예에서, 본 발명에 적합한 항체는 인간화 항체 또는 인간 항체를 포함할 수 있다. 비인간 항체의 인간화 형태는 비인간 Ig로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 Ig, Ig 사슬 또는 단편(예컨대 Fv, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, 또는 Ab의 다른 항원 결합 하위 서열)이다. 일반적으로, 인간화 항체는 비인간 공급원으로부터 도입된 하나 이상의 아미노산 잔기를 갖는다. 이들 비인간 아미노산 잔기는 종종 "유입(import)" 잔기로서 지칭되며, 이는 대개 "유입" 가변 도메인으로부터 가져온 것이다. 인간화는 설치류 상보성 결정 영역(CDR) 또는 CDR 서열을 인간 항체의 상응하는 서열로 치환함으로써 달성된다(Riechmann 등의 문헌 [*Nature* 332(6162):323-7, 1988]; Verhoeyen 등의 문헌 [*Science*. 239(4847):1534-6, 1988]). 이러한 "인간화" 항체는, 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 적은 부분이 비인간 종의 상응하는 서열로 치환된 키메라 Ab이다(미국 특허 제4,816,567호 (1989)). 구현예에서, 인간 항원을 표적으로 하는 비인간 항체(예: 마우스)의 CDR은 인간 Ig의 가변 도메인의 프레임워크 영역 상에 이식된다. 예를 들어 부위 지향성 돌연변이유발을 포함하여, 당업계에 공지된 다양한 기술이 CDR-이식에 적합하다. 구현예에서, 인간화 항체는 일반적으로, 일부 CDR 잔기 및 가능하게는 일부 FR 잔기가 설치류 Ab의 유사한 부위 유래의 잔기로 치환된 인간 항체이다. 인간화 항체는 수용자의 CDR 유래의 잔기가 바람직한 특이성, 친화도, 및 결합능을 갖는 비인간 종, 예컨대 마우스, 랫트, 또는 토끼(공여자 항체)의 CDR 유래의 잔기로 치환된 인간 Ig(수용자 항체)이다. 구현예에서, 본원에 기술된 단일특이적 및 이종특이적 항체는 비인간 영장류 공통 항원과 교차 반응한다. 일부 경우에, 상응하는 비인간 잔기는 인간 Ig의 Fv 프레임워크 잔기로 치환된다. 인간화 항체는, 수용자 항체에서 발견되지 않고 유입 CDR 또는 프레임워크 서열에서도 발견되지

않는 잔기를 포함할 수 있다. 일반적으로, 인간화 항체는 CDR 영역의 대부분이(전부가 아닌 경우) 비인간 Ig의 CDR 영역에 상응하고, FR 영역의 대부분이(전부가 아닌 경우) 인간 Ig 컨센서스 서열의 FR 영역인 적어도 하나의, 일반적으로 2개의 가변 도메인의 모두를 실질적으로 포함한다. 인간화 항체는 또한, Ig 불변 영역(Fc)의 적어도 일부분, 일반적으로는 인간 Ig의 적어도 일부분을 포함한다(Riechmann 등의 문헌[Nature 332(6162):323-7, 1988]; Verhoeyen 등의 문헌[Science. 239(4847):1534-6, 1988]).

[0841] 인간 항체는 또한, 파지 디스플레이 라이브러리(Hoogenboom 등의 문헌[Mol Immunol. (1991) 28(9):1027-37]; Marks 등의 문헌[J Mol Biol. (1991) 222(3):581-97]) 및 인간 단클론 항체의 제조(Reisfeld 및 Sell의 문헌[1985, Cancer Surv. 4(1):271-90])를 포함하는 다양한 기술을 사용하여 생산될 수 있다. 유사하게, 내인성 Ig 유전자가 부분적으로 또는 완전히 불활성화된 유전자이식 동물에게 인간 Ig 유전자를 도입하는 것은 인간 항체를 합성하는 데 이용될 수 있다. 접종 후, 인간 항체 생성이 관찰되는데, 이는 유전자 배열, 조립, 및 항체 레퍼토리를 포함하여, 모든 면에서 인간에게서 나타나는 것들과 매우 유사하다(Fishwild 등의 문헌[High-avidity human IgG kappa monoclonal antibodies from a novel strain of minilocus transgenic mice, Nat Biotechnol. 1996 July; 14(7):845-51]; Lonberg 등의 문헌[Antigen-specific human antibodies from mice comprising four distinct genetic modifications, Nature 1994 April 28;368(6474):856-9]; Lonberg 및 Huszar의 문헌[Human antibodies from transgenic mice, Int. Rev. Immunol. 1995;13(1):65-93]; Marks 등의 문헌[By-passing immunization: building high affinity human antibodies by chain shuffling. Biotechnology (N Y). 1992 July; 10(7):779-83]).

[0842] 항체는 표적 세포(예를 들어 암 세포 항원, 바이러스 항원, 또는 미생물 항원)에 면역특이적으로 결합하는 항체의 기능적 활성 단편, 유도체, 또는 유사체가거나 또는 종양 세포 또는 매트릭스에 결합된 다른 항체일 수 있다. 이와 관련하여, "기능적 활성"은 단편, 유도체, 또는 유사체가 표적 세포에 면역특이적으로 결합할 수 있음을 의미한다. 어느 CDR 서열이 항원에 결합하는지 결정하기 위해, CDR 서열을 함유하는 합성 펩티드를 당업계에 알려진 임의의 결합 검정 방법(예: BIAcore 검정)에 의한 항원과의 결합 검정에 사용할 수 있다(예를 들어, Kabat 등의 문헌[1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.]; Kabat E 등의 문헌[1980, J. Immunology 125(3):961-969] 참조).

[0843] 다른 유용한 항체는 항체의 단편, 예컨대 F(ab')<sub>2</sub> 단편, Fab 단편, Fvs, 단쇄 항체, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디, scFv, scFv-Fv, 또는 항체와 동일한 특이성을 갖는 임의의 다른 분자를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

[0844] 항체 단편의 또 다른 형태는 단일 CDR을 암호화하는 펩티드이다. CDR 펩티드("최소 인식 단위")는 관심 항체의 CDR을 암호화하는 유전자를 삭제함으로써 수득될 수 있다. 이러한 유전자는, 예를 들어 중합효소 연쇄 반응을 사용하여 항체 생산 세포의 RNA로부터 가변 영역을 합성함으로써 제조된다. 예를 들어 Larrick 등의 문헌[Methods: A Companion to Methods in Enzymology 2:106 (1991)]; Ritter 등(eds.)의 문헌[Monoclonal Antibodies: Production, Engineering And Clinical Application, (Cambridge University Press 1995)]의 166~179페이지 내 Courtenay-Luck의 "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies"; 및 Birch (eds.) 등의 문헌[Monoclonal Antibodies: Principles And Applications, (Wiley-Liss, Inc. 1995)]의 137~185페이지 내 Ward 등의 "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies" 참조.

[0845] 또한, 표준 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 인간 및 비인간 부분 둘 다를 포함하는 키메라 및 인간화 단클론 항체와 같은 재조합 항체는 유용한 항체이다. 키메라 항체는 상이한 부분들이 상이한 동물 종으로부터 유래되는 분자, 예를 들어 쥐와 단클론 유래의 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 것들이다. (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 제4,816,397호를 참조하고, 이들 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.) 인간화 항체는 비인간 종의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR) 및 인간 면역글로불린 분자의 프레임워크 영역을 갖는 비인간 종 유래의 항체 분자이다. (예를 들어 미국 특허 제5,585,089호를 참조하고, 본 문헌은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.) 이러한 키메라 및 인간화 단클론 항체는 당업계에 알려져 있는 재조합 DNA 기술에 의해, 예를 들어 국제 특허 공개 제WO 87/02671호; 유럽 특허 공개 제0 184 187호; 유럽 특허 공개 제0 171 496호; 유럽 특허 공개 제0 173 494호; 국제 특허 공개 제WO 86/01533호; 미국 특허 제 4,816,567호; 유럽 특허 공개 제012 023호; Berter 등의 문헌[1988, Science 240:1041-1043]; Liu 등의 문헌[1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443]; Liu 등의 문헌[1987, J. Immunol. 139:3521-3526]; Sun 등의 문헌[1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218]; Nishimura 등의 문헌[1987, Cancer. Res. 47:999-1005]; Wood 등의 문헌[1985, Nature 314:446-449]; 및 Shaw 등의 문헌[1988, J. Natl. Cancer Inst.

80:1553-1559]; Morrison의 문헌[1985, *Science* 229:1202-1207]; Oi 등의 문헌[1986, *BioTechniques* 4:214]; 미국 특허 제5,225,539호; Jones 등의 문헌[1986, *Nature* 321:552-525]; Verhoeyan 등의 문헌[1988, *Science* 239: 1534]; 및 Beidler 등의 문헌[1988, *J. Immunol.* 141:4053-4060]에 기술된 방법을 사용해 생산될 수 있으며, 상기 문헌 각각은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

- [0846] 일부 경우에 (예를 들어 비인간 항체 또는 키메라 항체에 대한 면역원성이 발생할 수 있는 경우에) 완전한 인간 항체가 더 바람직하며, 이는 내인성 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 없지만 인간 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 있는 유전자이식 마우스를 사용하여 생산될 수 있다.
- [0847] 항체는, 임의 유형의 분자의 공유 부착이 항체로 하여금 항원 결합 면역특이성을 유지할 수 있게 하는 한, 이러한 공유 부착에 의해 변형되는 유사체 및 유도체를 포함한다. 예를 들어, 제한하는 것은 아니지만, 항체의 유도체 및 유사체는, 예를 들어 당질화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 알려진 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포 항체 단위 또는 다른 단백질에 대한 결합 등에 의해 추가로 변형된 것들을 포함한다. 다수의 화학적 변형 중 어느 하나는, 튜니카마이신의 존재 하에 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 대사 합성 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 또한, 유사체 또는 유도체는 하나 이상의 비천연 아미노산을 함유할 수 있다.
- [0848] 항체는 Fc 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기에서 변형(예를 들어 치환, 결실, 또는 첨가)을 가질 수 있다. 특히, 항체는 항-Fc 도메인과 FcRn 수용체 간의 상호작용에 관여하는 것으로 식별된 아미노산 잔기의 변형을 가질 수 있다(예를 들어, 국제 특허 공개 제WO 97/34631호를 참조하고, 그 전체는 참조로서 본원에 통합됨).
- [0849] 항체는 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 생성될 수 있다. 예를 들어, 항체 생산을 위한 프로토콜은 Harlow 및 Lane의 문헌[*Antibodies: A Laboratory Manual*, (1988)]에 기술되어 있다. 일반적으로, 항체는 마우스, 랫트, 기니피그, 햄스터, 낙타, 라마, 상어, 또는 다른 적절한 숙주에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 항체는 IgY 분자를 생산하는 닭에서 만들어질 수 있다(Schade 등의 문헌[(1996) *ALTEX* 13(5):80-85]). 구현예에서, 본 발명에 적합한 항체는 준인간 영장류 항체이다. 예를 들어, 개코원숭이에서 치료적으로 유용한 항체를 생성하기 위한 일반적인 기술은, 예를 들어 Goldenberg 등의 국제 특허 공개 제WO 91/11465호 (1991), 및 Losman 등의 문헌[*Int. J. Cancer* 46: 310 (1990)]에서 확인할 수 있다. 구현예에서, 단클론 항체는 하이브리도마 방법을 사용해 제조할 수 있다(Milstein 및 Cuello의 문헌[(1983) *Nature* 305(5934):537-40]). 구현예에서, 단클론 항체는 제조법 방법에 의해 만들어질 수도 있다(미국 특허 제4,166,452호, 1979).
- [0850] B-세포 불멸화에 의해 단클론 항체를 생성하는 것과 관련된 많은 어려움은 파지 디스플레이를 사용하여 대장균에서 항체 단편을 조작하고 발현시킴으로써 극복할 수 있다. 높은 친화도의 회복을 보장하기 위해, 단클론 항체 조합 면역글로불린 라이브러리가 일반적으로 큰 레파토리 크기를 반드시 가져야 한다. 전형적인 전략은 면역화된 마우스의 림프구 또는 비장 세포로부터 수득한 mRNA를 사용해, 역전사 효소를 사용해 cDNA를 합성한다. 중쇄 및 경쇄 유전자는 PCR에 의해 개별적으로 증폭되고 파지 클로닝 벡터에 연결된다. 중쇄 유전자를 함유하는 라이브러리와 경쇄 유전자를 함유하는 라이브러리의 2개의 상이한 라이브러리가 생산된다. 파지 DNA는 각각의 라이브러리로부터 단리되고, 중쇄 및 경쇄 서열은 함께 연결되고 패키징되어 조합 라이브러리를 형성한다. 각각의 파지는 중쇄 및 경쇄 cDNA의 무작위 쌍을 함유하며, 대장균의 감염 후, 감염된 세포에서 항체 사슬의 발현을 유도한다. 관심 항원을 인식하는 항체를 식별하기 위해, 파지 라이브러리를 도말하고, 플라크에 존재하는 항체 분자를 필터로 옮긴다. 필터를 방사성 표지된 항원과 함께 인큐베이션 다음, 세척하여 과량의 미결합 리간드를 제거한다. 방사선사진 상의 방사성 스팟을 통해 항원에 결합하는 항체를 함유하는 플라크를 식별한다. 인간 면역글로불린 파지 라이브러리를 생산하는 데 유용한 클로닝 벡터 및 발현 벡터는, 예를 들어 STRATAGENE 클로닝 시스템(La Jolla, Calif.)으로부터 얻을 수 있다.
- [0851] 유사한 전략을 사용하여 고친화도 scFv를 수득할 수 있다. 예를 들어 Vaughn 등의 문헌[*Nat. Biotechnol.*, 14: 309-314 (1996)] 참조. 큰 레파토리를 갖는 scFv 라이브러리는, 알려진 모든  $V_H$ ,  $V_k$ , 및  $V_L$  유전자 패밀리에 상응하는 PCR 프라이머를 사용해 면역화되지 않은 인간 공여자로부터 V-유전자를 단리함으로써 작제될 수 있다. 증폭 후,  $V_k$  풀과  $V_L$  풀을 합쳐서 하나의 풀을 형성한다. 이들 단편은 파지미드 벡터에 연결된다. 그런 다음, scFv 링커( $Gly_4$ ,  $Ser$ )<sub>3</sub>을  $V_L$  단편의 상류에 있는 파지미드에 연결한다.  $V_H$  및 링커- $V_L$  단편을 증폭시키고 JH 영역 상에서 조립한다. 생성된  $V_H$ -링커- $V_L$  단편을 파지미드 벡터에 연결한다. 파지미드 라이브러리는 전술한 것과 같은 필터를 사용하거나 면역튜브(Nunc; Maxisorp제)를 사용하여 패닝할 수 있다. 유사한 결과는 면역화된 토끼의 림프구 또는 비장 세포로부터 조합 면역글로불린 라이브러리를 작제함으로써, 및 피치야 파스토리스에서 scFv

작제물을 발현시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, Ridder 등의 문헌[Biotechnology, 13: 255 260 (1995)] 참조. 또한, 적절한 scFv의 단리 후, 결합 친화도가 더 높고 해리 속도가 더 느린 항체 단편을 CDR3 돌연변이 유발 및 사슬 서플링과 같은 친화도 성숙 방법을 통해 획득할 수 있다. 예를 들어, Jackson 등의 문헌[Br. J. Cancer, 78: 181 188 (1998)]; Osbourn 등의 문헌[Immunotechnology, 2: 181 196 (1996)] 참조.

- [0852] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 암세포에서 과발현된 항원을 표적으로 하는 항체인 세포 결합체를 포함한다.
- [0853] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 특이적 종양 연관 항원(TAA)을 인식하는 항체인 세포 결합체를 포함한다.
- [0854] 암 세포 항원에 대해 면역특이적인 항체는 상업적으로 구입하거나 당업자에게 공지된 임의의 방법, 예컨대 재조합 발현 기술에 의해 생산할 수 있다. 암 세포 항원에 대해 면역특이적인 항체를 암호화하는 뉴클레오티드 서열은, 예를 들어, GenBank 데이터베이스 또는 이와 유사한 데이터베이스로부터, 문헌 간행물로부터, 또는 일상적인 클로닝 및 시퀀싱에 의해 획득될 수 있다.
- [0855] 특정 구현예에서, 암의 치료를 위한 알려진 항체가 사용될 수 있다.
- [0856] 또 다른 특정 구현예에서, 자가면역 질환의 치료를 위한 항체가 본 발명의 조성물 및 방법에 따라 사용된다.
- [0857] 구현예에서, 유용한 항체는 활성화된 림프구 상에서 발현된 수용체 또는 수용체 복합체에 결합할 수 있다. 수용체 또는 수용체 복합체는 면역글로불린 유전자 상과 구성원, TNF 수용체 상과 구성원, 인테그린, 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, 주요 조직적합성 단백질, 렉틴, 또는 보체 조절 단백질을 포함할 수 있다.
- [0858] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예를 들어 식 (III)에 따른 임의의 화합물)은 Apo2, BAFF-R, 골 형태 형성 단백질 수용체, IGF-IR, CA125, CanAg, E16, ErbB2, MUC1, MUC16, Napi3b, TF, EpCAM, FcRH2, C242, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD11, CD18, CD19, CD20, CD21, CD22, CD26, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, CD70, CD72, CD79, CD90, CD138, CRIPTO, CXCR5, LY64, TDGF1, 엔도텔린 B 수용체, EphA 수용체, EphB 수용체, 엔도텔린, FCRH1, HER2, HER2/neu, HER3, MHC 클래스 II 분자 Ia 항원, 인테그린, IRTA2, LIV-1, MPF, NaPi2b, PDL1, FLJ10372, KIAA1445, Mm42015, SEMA5B, SEMAG, 전립선의 6 막관통 상피 항원 1, IPCA-1, PCANP1, STMP, 전립선 항원; 인슐린 성장 인자 수용체, 또는 엽산 수용체를 표적으로 하는 세포 결합체(예를 들어 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0859] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 GPNMB, NCAM(CD56), TACSTD2(TROP-2), 엽산 수용체 알파, 조직 인자, ENPP3, CD70, P-카데린, 메소텔린, STEA1, CEACAM5, 뮤신 1, 넥틴 4, 구아닐린 시클라아제 C, SLC44A4, PSMA, LIV1(ZIP6), SLITRK6, 5T4, 또는 SC-16을 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0860] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 HER2 또는 EGFR을 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0861] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 피브로넥틴 추가 도메인 B(EDB), 내피 수용체 ETB, PSMA, VEGFR2(CD309), 조직 인자, 또는 ROBO4를 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0862] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 콜라겐 IV, 페리오스틴, 또는 테나신 c를 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0863] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD30, CD22, CD79b, CD19, CD138, CD74, CD37, CD33, CD19, 또는 CD98을 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0864] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 HER2를 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0865] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 EGFR을 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.
- [0866] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD70을 표적으로 하는 세포 결합체(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0867] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD33을 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0868] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD30을 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0869] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD22를 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0870] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD19를 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0871] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 Muc1을 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0872] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD37을 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

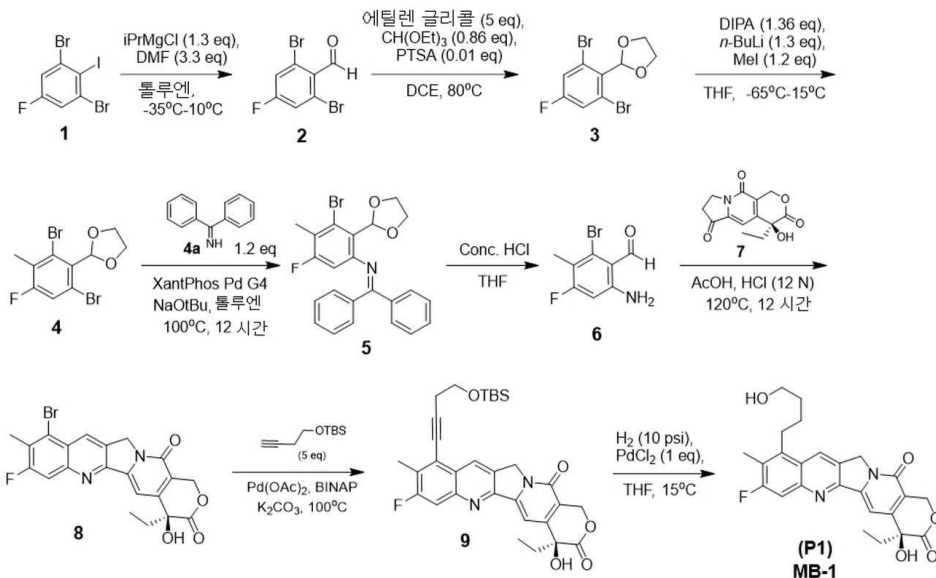
[0873] 구현예에서, 본원에 기술된 접합체(예: 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 CD123을 표적으로 하는 세포 결합제(예: 항체 또는 이의 단편)를 포함한다.

[0874] **합성 방법**

[0875] 본원에 기술된 화합물, 예를 들어 식 (I), 식 (II), 또는 식 (III) 중 어느 하나에 따른 화합물은 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예시적인 방법이 본원에 기술된다.

[0876] 구현예에서, **반응식 1**은 기술된 화합물 **MB-1(P1)**에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

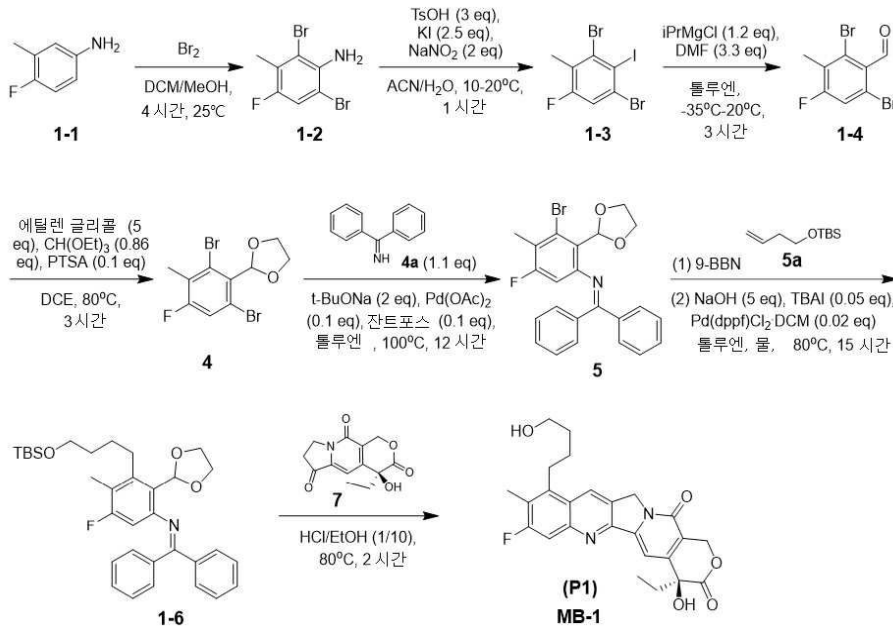
[0877] **반응식 1**



[0878]

[0879] 구현예에서, **반응식 2**는 기술된 화합물 **MB-1(P1)**에 대한 대안적인 합성 방법을 제공한다:

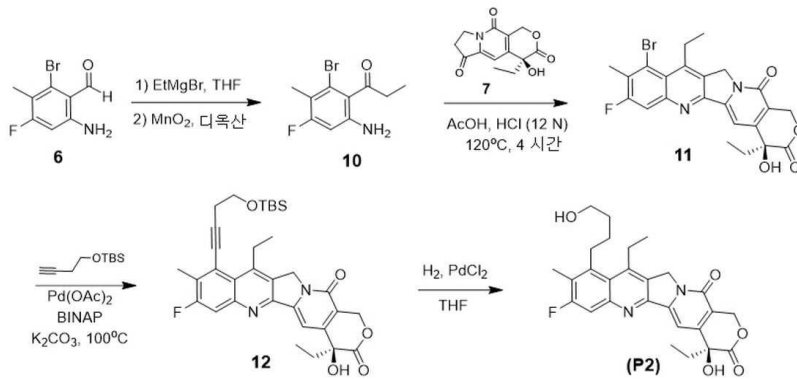
[0880] 반응식 2



[0881]

[0882] 구현예에서, 반응식 3은 기술된 화합물 (P2)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

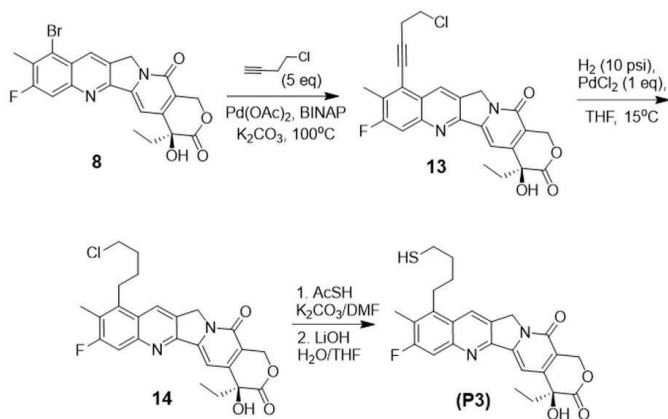
[0883] 반응식 3



[0884]

[0885] 구현예에서, 반응식 4는 기술된 화합물 (P3)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

[0886] 반응식 4

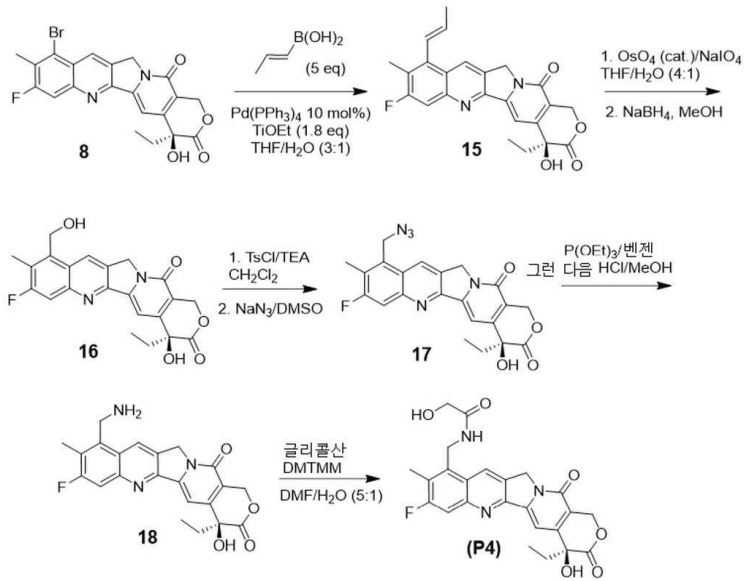


[0887]

[0888] 구현예에서, 반응식 5는 기술된 화합물 (P4)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

[0889]

반응식 5

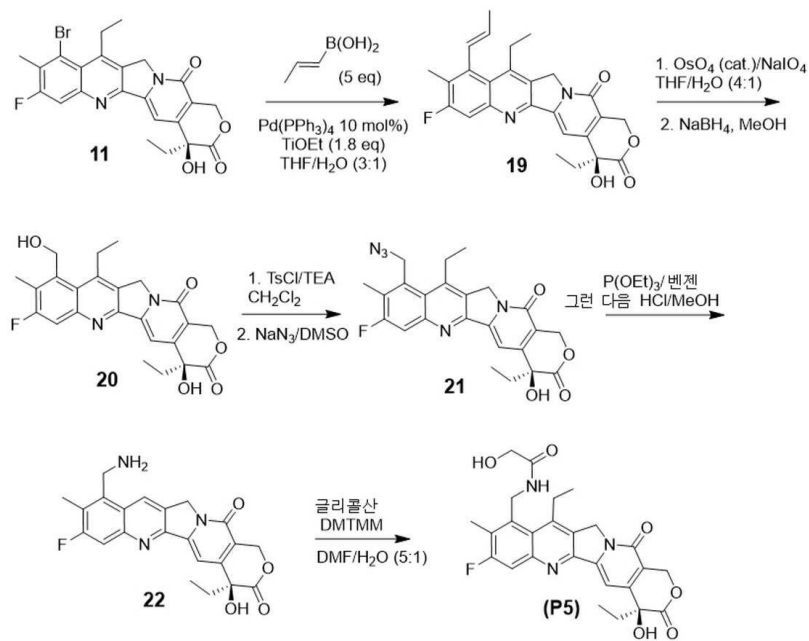


[0890]

[0891] 구현예에서, 반응식 6은 기술된 화합물 (P5)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

[0892]

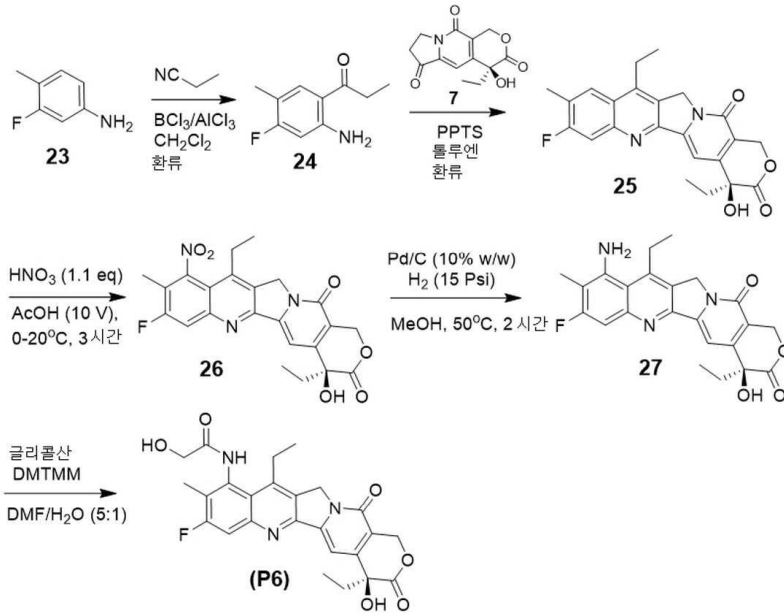
반응식 6



[0893]

[0894] 구현예에서, 반응식 7은 기술된 화합물 (P6)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

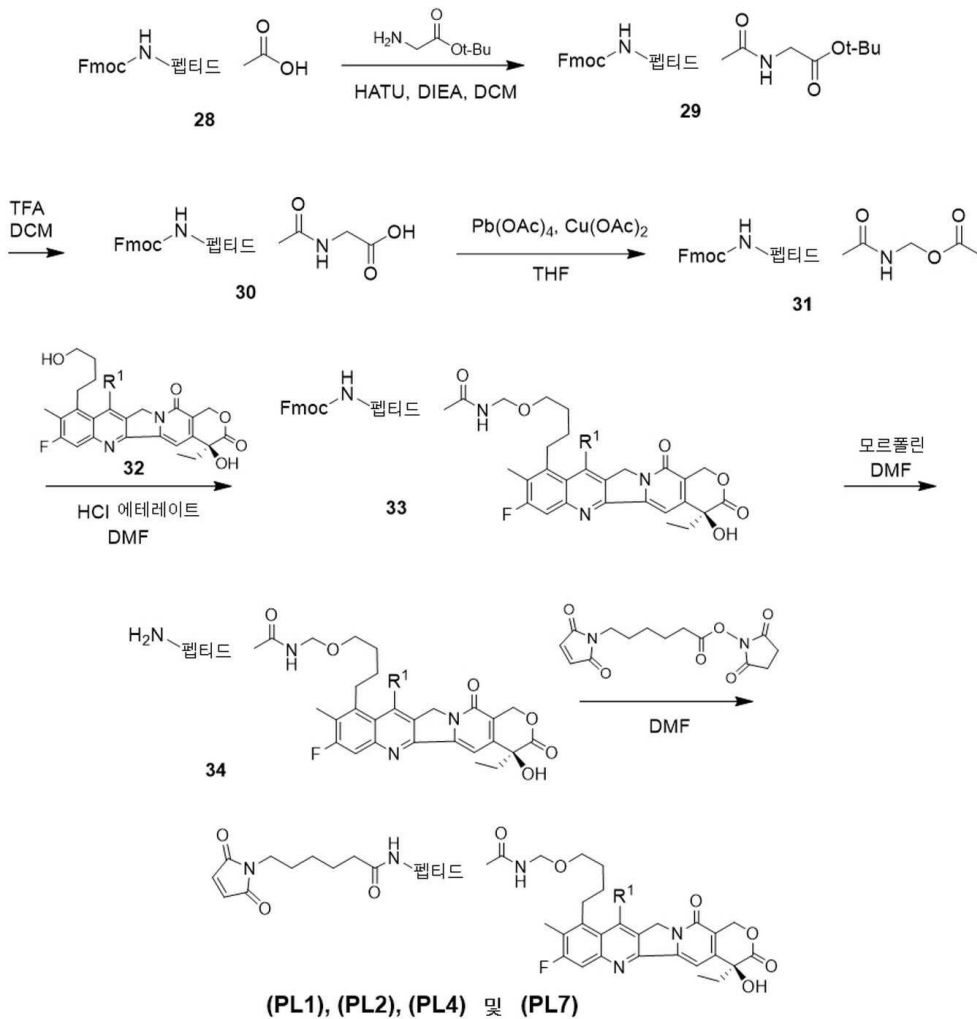
[0895] 반응식 7



[0896]

[0897] 구현예에서, 반응식 8은 기술된 연결형 페이로드 (PL1), (PL2), (PL4) 및 (PL7)을 제조하기 위한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

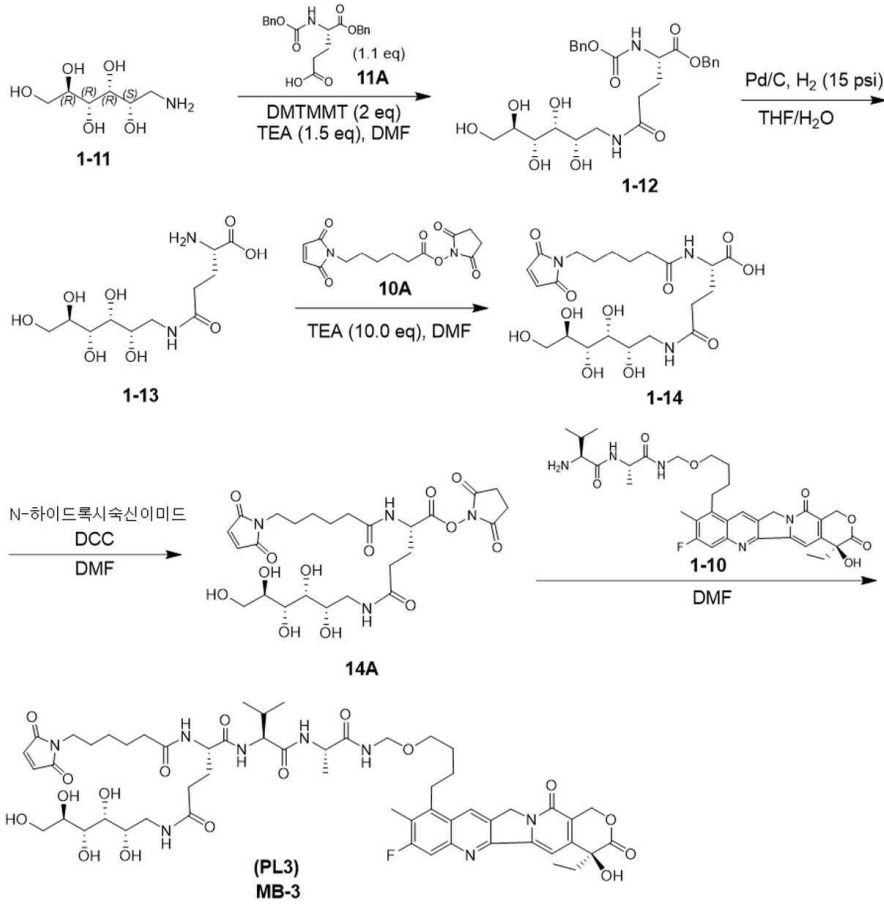
[0898] 반응식 8



[0899]



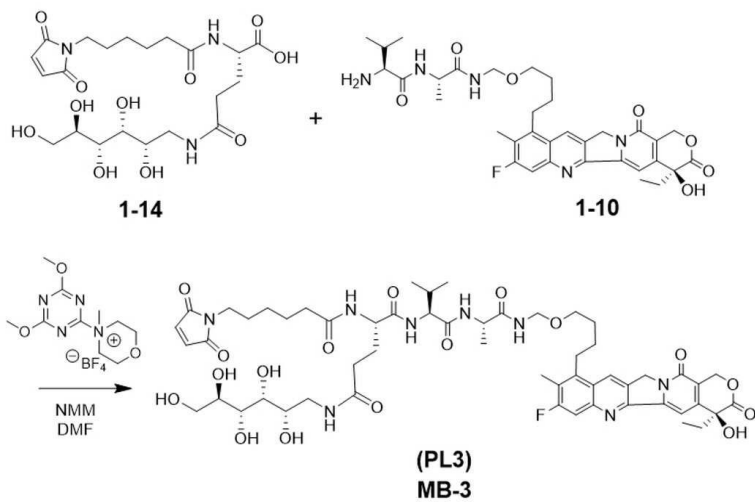
[0904] 반응식 10



[0905]

[0906] 구현예에서, 반응식 11은 기술된 연결형 페이로드 MB-3(메디테칸)(PL3)에 대한 대안적인 합성 방법을 제공한다:

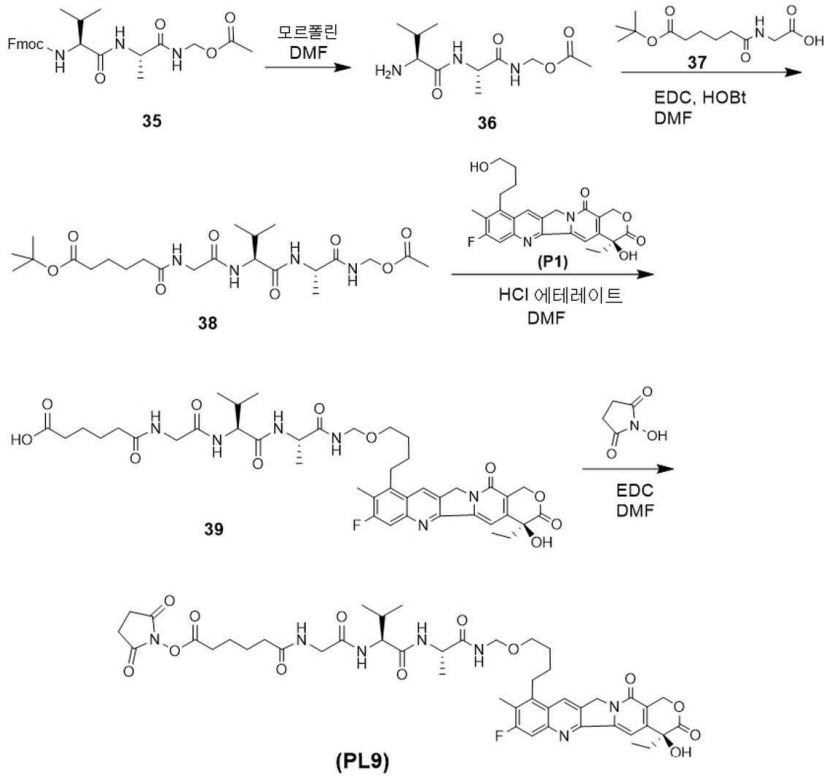
[0907] 반응식 11



[0908]

[0909] 구현예에서, 반응식 12는 기술된 연결형 페이로드 (PL9)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

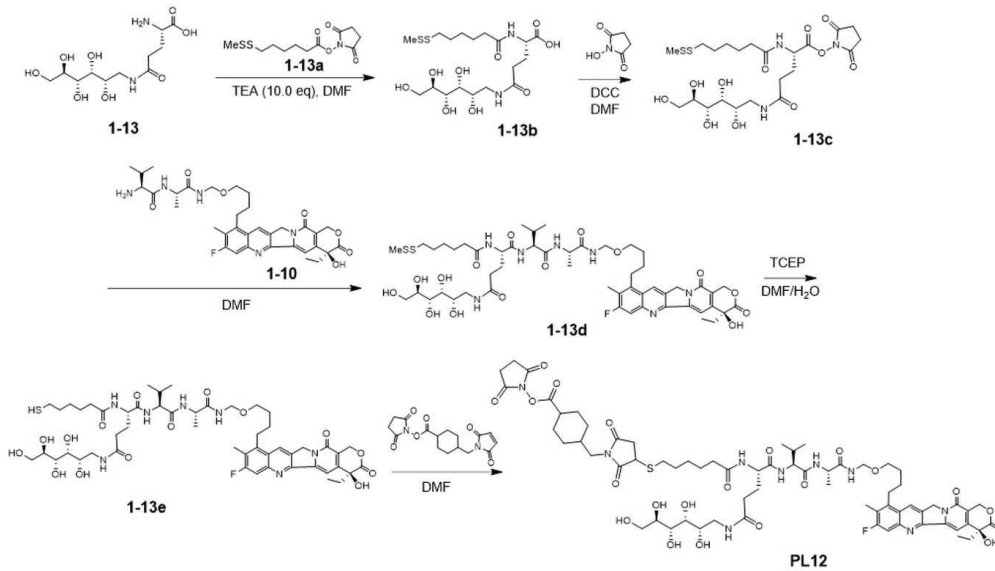
[0910] 반응식 12



[0911]

[0912] 구현예에서, 반응식 13은 기술된 화합물 PL12에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

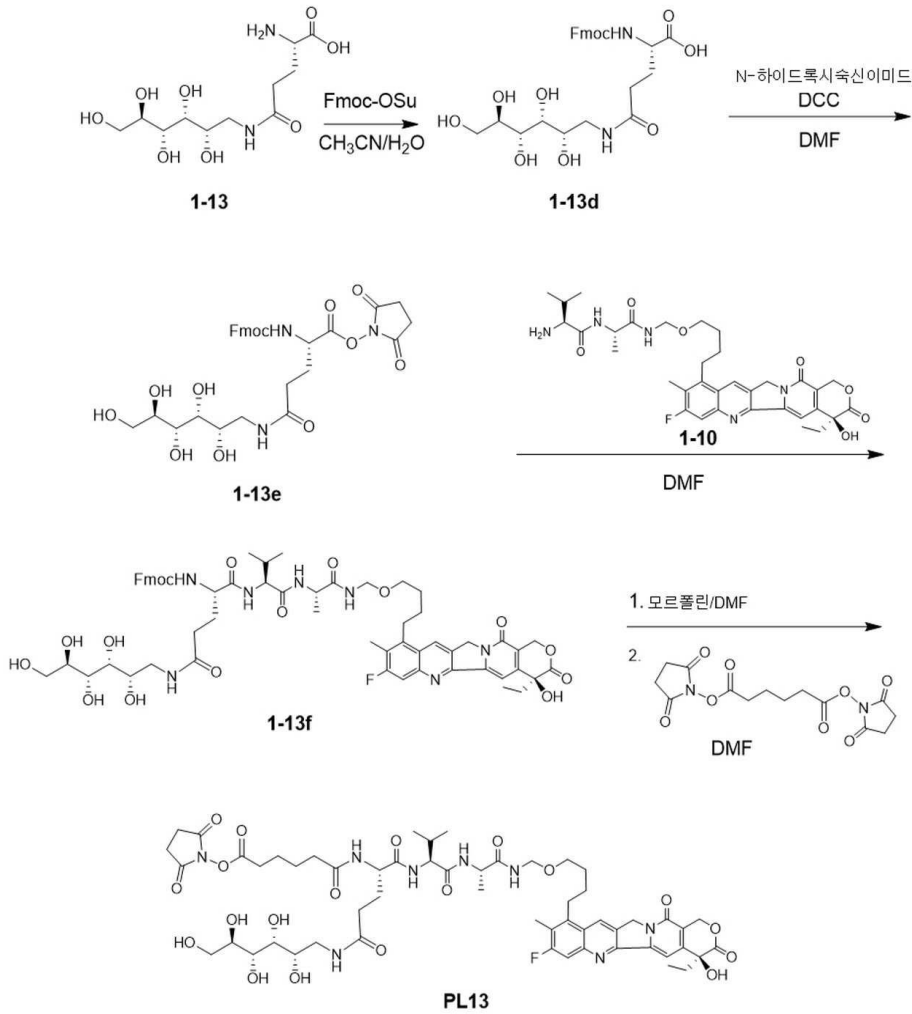
[0913] 반응식 13



[0914]

[0915] 구현예에서, 반응식 14는 기술된 화합물 PL13에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

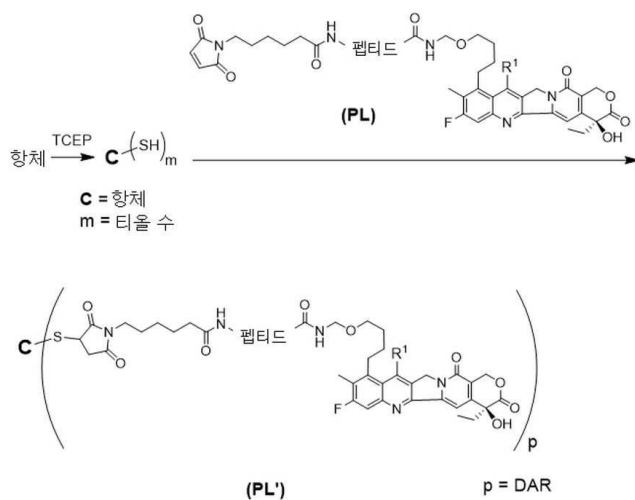
[0916] 반응식 14



[0917]

[0918] 구현예에서, **반응식 15**는 접합체(PL')를 제조하기 위한 예시적인 일반적인 방법을 제공한다:

[0919] **반응식 15**



[0920]

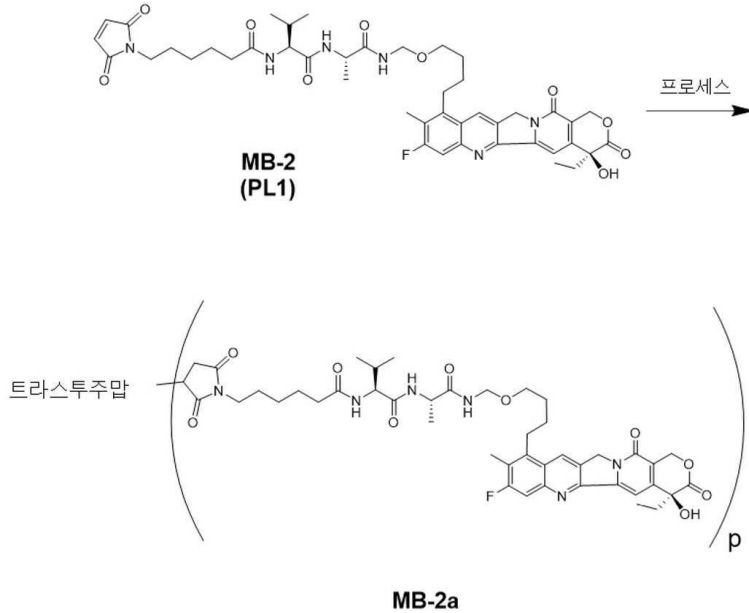
[0921] 구현예에서, 약물 대 항체 비율(DAR)이 7~8 또는 8인 접합체(PL')를 제조하기 위한 예시적인 실험 절차에서:

[0922] 항체 **C**를 50 mM pH 7.4 인산염 완충액 및 10 mM DTPA(디에틸렌트리아민펜타아세트산) 중 8당량(이황화 결합 당 2당량)의 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 염산염(TCEP)으로 25°C에서 2시간 동안 처리한 다음, DMSO(DMSO의 부피는 인산염 완충액 부피의 약 12~15%) 중 12당량의 페이로드(PL)를 첨가한다. 수득된 반응 용액을 25°C에서 1

시간 동안 튜브 회전기를 이용해 회전시킨다. 반응 혼합물을 제형화 완충액과 함께 몇 사이클의 초여과 튜브(30 KD)를 사용해 즉시 정제한다. 생성된 접합체(PL')는 일반적으로 7-8 또는 8의 약물 대 항체 비율(DAR)을 가지며, 크기 배제 크로마토그래피에 의해 측정했을 때 > 95% 단량체이다.

[0923] 구현예에서, 항체-약물 접합체는 **MB-2a**이다. 구현예에서, **반응식 16**은 기술된 항체-약물 접합체 **MB-2a**에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

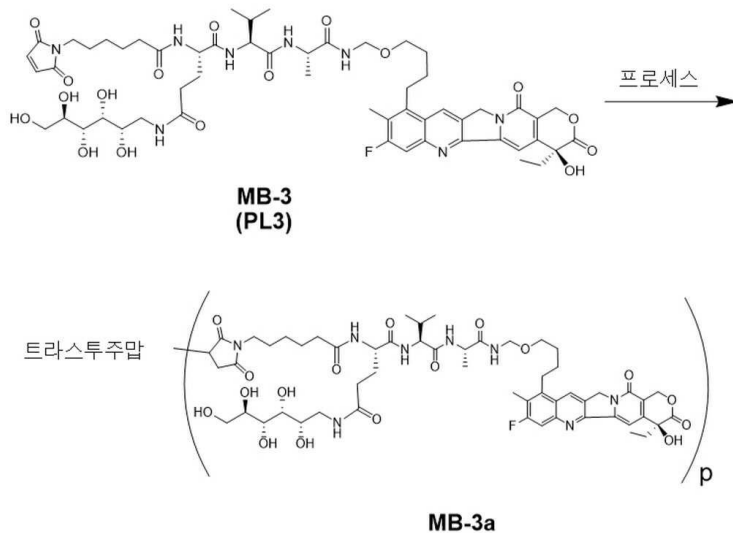
[0924] **반응식 16**



[0925]

[0926] 구현예에서, 항체-약물 접합체는 **MB-3a**(트라스투주맙 메디테칸)이다. 구현예에서, **반응식 17**은 기술된 항체-약물 접합체 **MB-3a**(트라스투주맙 메디테칸)에 대한 예시적인 합성 방법을 제공한다:

[0927] **반응식 17**



[0928]

[0929] **캄프토테신 접합체 혼합물 및 조성물**

[0930] 본 발명은 본원에 기술된 캄프토테신 접합체(식 III) 중 어느 하나를 포함하는 캄프토테신 접합체 혼합물 및 약학적 조성물을 제공한다. 혼합물 및 약학적 조성물은 복수의 접합체를 포함한다. 일부 양태에서, 혼합물 또는 조성물 중의 접합체 각각은 동일하거나 실질적으로 동일하지만; 혼합물 또는 조성물 중의 세포 결합제 상의 약물-링커의 분포뿐만 아니라 약물 로딩도 다양할 수 있다. 예를 들어, 표적화 리간드로서 약물-링커를 항체에 접합시키는 데 사용되는 접합 기술을 통해 조성물 또는 혼합물을 생성할 수 있는데, 조성물 또는 혼합물은 혼합물 및/또는 조성물 내 항체(세포 결합제) 상의 캄프토테신 페이로드 화학물의 분포에 대하여 이종이다. 일부 양태

에서, 이러한 분자의 혼합물 또는 조성물 내 항체 분자 각각에 대한 캄프토테신 페이로드 화합물의 로딩은 1 내지 18 범위의 정수이다.

[0931] 이들 양태에서, 조성물 전체를 지칭할 때, 약물-링커의 로딩은 1 내지 약 18 범위의 수이다. 조성물 또는 혼합물 내에는, 적은 비율의 미접합 항체가 있을 수도 있다. 혼합물 또는 조성물 내 세포 결합제당 약물-링커의 평균 수(즉, 평균 약물-로드)는 중요한 속성인데, 이를 통해 표적 세포에 전달될 수 있는 약물의 최대량을 결정하기 때문이다. 평균 약물 로드는 약 1, 2 또는 약 2, 3 또는 약 3, 4 또는 약 4, 5 또는 약 5, 6 또는 약 6, 7 또는 약 7, 8 또는 약 8, 9 또는 약 9, 10 또는 약 10, 11 또는 약 11, 12 또는 약 12, 13 또는 약 13, 14 또는 약 14, 15 또는 약 15, 16 또는 약 16, 17 또는 약 17, 18 또는 약 18일 수 있다.

[0932] 일부 양태에서, 혼합물 및 약학적 조성물은 복수의 접합체(즉, 집단)를 포함하지만; 접합체는 동일하거나 실질적으로 동일하며, 혼합물 및/또는 조성물 내의 리간드 분자 상의 약물-링커의 분포와 관련하여 및 혼합물 및/또는 조성물 내의 세포 결합제 분자 상의 약물-링커의 로딩과 관련하여 실질적으로 균질하다. 일부 이러한 양태에서, 항체에 대한 약물-링커의 로딩은 2 또는 4이다. 조성물 또는 혼합물 내에는, 적은 비율의 미접합 항체가 있을 수도 있다. 이러한 구현예에서 평균 약물 로드는 약 2 또는 약 4이다. 일반적으로, 이러한 조성물 및 혼합물은 부위 특이적 접합 기술을 사용해 생성되며, 접합은 도입된 시스템인 잔기로 인한 것이다.

[0933] 접합 반응에서 유래된 제제 중 세포 결합제당 캄프토테신(식 I) 또는 캄프토테신 페이로드 화합물(식 II)의 평균 수는 HIC, UV, LC-MS, ELISA 검정과 같은 종래 수단에 의해 특성화될 수 있다. p의 측면에서 캄프토테신 접합체의 정량적 분포도 결정될 수 있다. 일부 경우에, 균질한 캄프토테신 접합체의 분리, 정제, 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0934] 일부 양태에서, 조성물은 본원에 기술된 캄프토테신 접합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물이다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 액체 형태이다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 고형분이다. 일부 양태에서, 약학적 조성물은 동결건조된 분말이다.

[0935] 약학적 조성물을 포함하여, 조성물은 정제된 형태로 제공될 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "정제된"은 단리될 때, 단리물이 단리물의 중량 기준으로 적어도 95%, 및 다른 양태에서 적어도 98%의 접합체를 함유하는 것을 의미한다.

[0936] **사용 방법**

[0937] **조성물 및 투여 방법**

[0938] 또 다른 양태에서, 본 발명은 본원에 기술된 임의의 화합물(예를 들어 본원에 기술된 것과 같은 식 (I), 식 (II), 또는 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약학적 조성물을 포함한다. 구현예에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0939] 구현예에서, 약학적 조성물은 식 (III)에 따른 접합체를 포함한다.

[0940] 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 캄프토테신 접합체 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 캄프토테신 접합체는, 세포 결합제가 결합하는 항원의 발현과 연관된 장애의 치료를 위해 화합물을 환자에게 투여할 수 있게 하는 임의의 형태일 수 있다. 예를 들어, 접합체는 액체 또는 고형분의 형태일 수 있다. 바람직한 투여 경로는 비경구이다. 비경구 투여는 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사, 또는 주입 기술을 포함한다. 일 양태에서, 조성물은 비경구 투여된다. 일 양태에서, 접합체는 정맥내 투여된다. 투여는 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들어 주입 또는 볼루스 주사에 의해 이루어질 수 있다.

[0941] 약학적 조성물은 조성물이 환자에게 투여될 때 화합물이 생체 이용할 수 있도록 제형화될 수 있다. 조성물은 하나 이상의 투여 단위의 형태를 취할 수 있다.

[0942] 약학적 조성물을 제조하는 데 사용되는 물질은 사용된 양에 있어서 비독성일 수 있다. 약학적 조성물 중 활성 성분(들)의 최적 투여량은 다양한 인자에 따라 달라지게 된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 관련 인자는 동물 유형(예를 들어 인간), 화합물의 특정 형태, 투여 방식, 및 사용된 조성물을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

[0943] 조성물은, 예를 들어 액체의 형태일 수 있다. 액체는 주사에 의한 전달에 유용할 수 있다. 주사에 의한 투여용 조성물에는 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정화제, 및 등장제 중 하나 이상이 또한 포함될 수 있다.

- [0944] 용액, 현탁액, 또는 다른 유사한 형태의 여부와 상관없이, 액체 조성물은 다음 중 하나 이상을 포함할 수도 있다: 멸균 회석제, 예컨대 주사용수, 식염수 바람직하게는 생리식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질의 역할을 할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세리드와 같은 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 시클로텍스트린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 향균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아미노산, 아세트산염, 구연산염, 또는 인산염과 같은 완충제; 비이온성 계면활성제, 폴리올과 같은 세제; 및 염화 나트륨 또는 텍스트 로스와 같은 등장성 조절제. 비경구 조성물은 앰플, 일회용 주사기, 또는 유리, 플라스틱, 또는 다른 재료로 만들어진 다회투여 바이알에 담길 수 있다. 생리학적 식염수는 예시적인 보조제이다. 주사식 조성물은 바람직하게는 멸균 상태이다.
- [0945] 특정 장애 또는 병태의 치료에 효과적인 접합체의 양은 장애 또는 병태의 성질에 따라 달라질 것이며, 표준 임상 기술에 의해 결정될 수 있다. 또한, 최적 투여량 범위를 식별하는 데 도움이 되는 시험관내 또는 생체내 검정을 임의로 사용할 수 있다. 조성물에 사용될 정확한 투여량 또한, 투여 경로 및 질환 또는 장애의 심각성에 따라 달라질 것이며, 의료인의 판단 및 각 환자의 상황에 따라 결정되어야 한다.
- [0946] 조성물은 적절한 투여량이 수득되도록 유효량의 화합물을 포함한다. 통상적으로, 이러한 양은 조성물의 중량 기준으로 화합물의 적어도 약 0.01%이다.
- [0947] 정맥내 투여의 경우, 조성물은 동물의 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100 mg의 캄프토테신 접합체를 포함할 수 있다. 일 양태에서, 조성물은 동물 체중 1kg당 약 1 내지 약 100 mg의 캄프토테신 접합체를 포함할 수 있다. 또 다른 양태에서, 투여되는 양은 체중 1kg당 약 0.1 내지 약 25 mg의 범위의 화합물일 것이다. 사용된 약물에 따라, 투여량은 훨씬 더 낮을 수 있는데, 예를 들어, 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (대상체의 체중) 내지 5.0 mg/kg, 4.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 2.0 mg/kg, 또는 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 또는 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  내지 500.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 일 수 있다.
- [0948] 일반적으로, 환자에게 투여되는 접합체의 투여량은 일반적으로 약 0.01 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 100 mg/kg 또는 1.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$ (대상체의 체중) 내지 5.0 mg/kg이다. 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 약 0.01 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 15 mg/kg이다. 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 약 0.1 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 15 mg/kg이다. 구현예에서, 환자에게 투여되는 투여량은 약 0.1 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 20 mg/kg이다. 구현예에서, 투여되는 투여량은 약 0.1 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 5 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 투여되는 투여량은 약 1 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 15 mg/kg이다. 구현예에서, 투여되는 투여량은 약 1 mg/kg(대상체의 체중) 내지 약 10 mg/kg이다. 구현예에서, 투여되는 투여량은 치료 사이클에 걸쳐 약 0.1 내지 4 mg/kg(대상체의 체중), 더 바람직하게는 0.1 내지 3.2 mg/kg, 또는 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 2.7 mg/kg이다.
- [0949] 용어 "**담체(carrier)**"는 조성물과 함께 투여되는 회석제, 보조제, 또는 부형제를 지칭한다. 이러한 약학적 담체는 석유, 동물, 식물, 또는 합성 기원의 오일, 예컨대 땅콩유, 대두유, 광유, 참기름을 포함하는 액체, 예컨대 물 및 오일일 수 있다. 담체는 식염수, 검 아카시아, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 콜로이드 실리카, 우레아일 수 있다. 또한, 보조제, 안정화제, 증점제, 유효제, 및 착색제가 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 환자에게 투여될 때의 화합물 또는 조성물 및 약학적으로 허용 가능한 담체는 멸균 상태이다.
- [0950] 화합물이 정맥 내 투여될 때, 물은 예시적인 담체이다. 식염수 용액 및 수성 텍스트로스 및 글리세롤 용액 또한, 특히 주사식 용액을 위한 액체 담체로서 사용될 수 있다. 적절한 약학적 담체는 부형제, 예컨대 전분, 글루코스, 락토오스, 수크로오스, 젤라틴, 맥아, 쌀, 밀가루, 백악, 실리카 겔, 스테아르산 나트륨, 글리세롤 모노스테아레이트, 운모, 염화나트륨, 건조 탈지유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물, 에탄올 등을 포함할 수도 있다. 필요에 따라, 본 발명의 조성물은 소량의 습윤제나 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수도 있다.
- [0951] 일 구현예에서, 접합체는 동물, 특히 인간에게 정맥 내 투여에 적합한 약학적 조성물로서 일상적인 절차에 따라 제형화된다. 일반적으로, 정맥 내 투여용 담체 또는 비히클은 멸균 등장성 수성 완충액이다. 필요한 경우, 조성물은 가용화제를 포함할 수도 있다. 정맥 내 투여용 조성물은 주사 부위에서 통증을 완화하기 위해 리노카인과 같은 국소 마취제를 임의로 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분은 별도로 공급되거나, 활성제의 양이 표시된 앰플이나 봉지(sachette)와 같은 완전 밀폐 용기에 담긴 동결 건조 분말 또는 무수 농축물과 같은 단위 투여량 형태로 함께 혼합되어 공급된다. 접합체가 주입에 의해 투여되는 경우, 이는 멸균된 약용 등급의 물 또는 식염수가 담긴 주입 병에 분배될 수 있다. 접합체가 주사에 의해 투여되는 경우, 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 주사용 멸균수 또는 식염수 앰플이 제공될 수 있다.

- [0952] 약학적 조성물은 일반적으로 멸균된 상태로, 실질적으로 등장성으로 제형화되며, 미국 식품의약국의 모든 제조 및 품질관리 기준(GMP) 규정을 철저히 준수하여 제형화된다.
- [0953] **암의 치료**
- [0954] 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (I), 식 (II), 또는 식 (III) 중 어느 하나에 따른 임의의 화합물)은 특정 집단(본원에 기술된 것들을 포함하여 특정 항원, 예컨대 종양 연관 항원을 과발현하는 세포)에서 세포 사멸을 선택적으로 유도하는 데 효과적일 수 있다.
- [0955] 시험관 내 세포독성 검정:
- [0956] 화합물의 세포독성 효능은 평평한 바닥의 96-웰 세포 배양 플레이트(Corning Costar)에서 세포 계수 Kit-8(CCK-8) 검정(Shanghai Life Lab Biotech Co., Ltd.)을 사용하여 평가된다. 요약하자면, 적절한 배양 배지에서, 과량의 상응하는 미접합 항체의 존재 또는 부재 하에, 인간 종양 세포(2,000~10,000 세포/웰, 세포주에 따라 다름)를 화합물 또는 접합체와 함께 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 120시간 동안 인큐베이션한다.
- [0957] 예를 들어, 식 (III)에 따른 임의의 화합물의 경우, 세포 결합체의 적절한 선택은 암 세포의 효과적이고 매우 선택적인 표적화를 제공할 수 있으며, 이는 유용할 것이다.
- [0958] 본원에 기술된 캄프토테신 접합체(예를 들어, 식 (III)에 따른 임의의 화합물)는 비정상적인 세포의 (예를 들어 종양 세포 또는 암 세포의) 증식을 억제하거나 (이를 통해 종양 또는 암세포의 세포사멸사를 유발하거나), 환자에서 암을 치료하는 데 유용하다. 따라서, 암 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 하나 이상의 캄프토테신 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0959] 구현예에서, 본 발명은 세포 증식성 질환 또는 장애를 치료하거나 비정상적인 세포 성장을 억제하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 본원에 기술된 것과 같은 식 (III)의 임의의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0960] 따라서, 본원에 기술된 화합물(예를 들어, 식 (III)에 따른 임의의 화합물)은 다양한 암의 치료를 위해 이에 따라 사용될 수 있다. 구현예에서, 캄프토테신 접합체는 종양 세포 또는 암 세포에 약물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 일 구현예에서, 캄프토테신 접합체의 세포 결합체는 암세포 또는 종양-세포-연관 항원에 결합하거나 이들과 회합하며, 캄프토테신 접합체는 수용체 매개 세포내섭취 또는 다른 내재화 메커니즘을 통해 종양 세포 또는 암 세포 내에서 흡수(내재화)될 수 있다. 항원은 종양 세포 또는 암세포에 부착될 수 있거나, 종양 세포 또는 암세포와 연관된 세포의 기질 단백질일 수 있다. 세포 내부에 들어간 후, 약물은 펩티드 절단을 통해 세포 내에서 방출된다. 대안적인 구현예에서, 유리 약물은 종양 세포 또는 암세포 외부에서 캄프토테신 접합체로부터 방출되고, 유리 약물은 후속하여 세포에 침투한다.
- [0961] 일 구현예에서, 세포 결합체는 종양 세포 또는 암세포에 결합한다.
- [0962] 또 다른 구현예에서, 세포 결합체는 종양 세포 또는 암세포의 표면 상에 있는 종양 세포 또는 암세포 항원에 결합한다.
- [0963] 또 다른 구현예에서, 세포 결합체는 종양 세포 또는 암세포와 회합된 세포의 기질 단백질인 종양 세포 또는 암세포 항원에 결합한다.
- [0964] 특정 종양 세포 또는 암세포에 대한 세포 결합체의 특이성은 가장 효과적으로 치료되는 종양 또는 암을 결정하는 데 중요할 수 있다.
- [0965] 캄프토테신 접합체로 치료될 수 있는 암은, 예를 들어 림프종(호지킨 림프종 및 비호지킨 림프종) 및 백혈병 및 고형 종양과 같은 조혈 암을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다. 조혈암의 예는 여포성 림프종, 역형성 대세포 림프종, 외투세포 림프종, 급성 골수모구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 미만성 거대 B 세포 림프종, 및 다발성 골수종을 포함한다. 고형 종양의 예는 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골형성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막종, 중피종, 유잉 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 대장암, 결장직장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 비강암, 인후암, 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, 선암종, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두 암종, 유두 선암종, 낭샘암종, 수질 암종, 기관지성 암종, 신세포 암종, 간암, 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 빌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐암종, 방광 암종, 폐암, 상피 암종, 신경교종,

다형성 교아종, 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 뇌실막세포종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경종, 희돌기아교세포종, 수막종, 피부암, 흑색종, 신경아세포종, 및 망막아종을 포함한다.

[0966] 구현예에서, 암은 선암종, 뇌암, 방광암, 유방암, 자궁경부암, 용모막암종, CNS 종양, 대장암 또는 결장암, 미만성 내인성 뇌교 신경교종(DIPG), 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종, 난관암, 담낭암, 위암, 교아세포종, 두경부암, 혈액암, 호지킨 림프종, 신장암, 후두암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 다발성 골수종, 골수이형성 증후군(MDS), 신경아세포종, 비호지킨 림프종, 골육종, 췌장암, 복막암, 전립선암, 난소암, 신장암, 타액선 횡문근육종 암, 육종, 피부암, 소장암, 편평 세포 암종, 고환암, 갑상선암, 자궁암, 또는 빌름스 종양이다.

[0967] 일부 구현예에서, 암은 유방암이다.

[0968] **암에 대한 다중 방식 요법**

[0969] 종양, 전이, 또는 세포 성장 미조절을 특징으로 하는 다른 질환 또는 장애를 포함하지만 이에 한정되지 않는 암은, 캄프토테신 접합체의 투여에 의해 치료되거나 억제될 수 있다.

[0970] 다른 구현예에서, 암의 치료 방법이 제공되며, 상기 방법은 캄프토테신 접합체 및 화학요법제의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 구현예에서, 화학요법제는 암의 치료에 불응성인 것으로 확인되지 않은 제제이다. 또 다른 구현예에서, 화학요법제는 암의 치료에 불응성인 것으로 확인된 제제이다. 캄프토테신 접합체는 암에 대한 치료로서 수술까지 받은 환자에게 투여될 수 있다.

[0971] 구현예에서, 환자는 방사선 요법과 같은 추가 치료도 받는다. 특정 구현예에서, 캄프토테신 접합체는 화학요법제 또는 방사선 요법과 동시에 투여된다. 또 다른 특정 구현예에서, 화학요법제 또는 방사선 요법은 캄프토테신 접합체의 투여 전 또는 후에 투여된다.

[0972] 화학요법제는 일련의 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 화학요법제, 예컨대 표준 치료 화학요법제(들) 중 임의의 하나 또는 이들의 조합이 투여될 수 있다.

[0973] 또한, 화학요법 또는 방사선 요법이 너무 유독한 것으로 입증되었거나 입증될 수 있는 경우, 예를 들어 이로 인해 치료 중인 대상체에게 허용할 수 없거나 참을 수 없는 부작용이 발생하는 경우, 화학요법 또는 방사선 요법에 대한 대안으로서 캄프토테신 접합체로 암을 치료하는 방법이 제공된다. 치료 중인 환자는, 어떤 치료가 허용 가능한지 또는 참을 수 있는 것으로 확인되었는지에 따라, 임의로 수술, 방사선 요법, 또는 화학요법과 같은 다른 암 치료제로 치료받을 수 있다.

[0974] **자가면역 질환의 치료**

[0975] 캄프토테신 접합체는 자가면역 질환을 생성하는 세포를 살해하거나 이의 원치 않는 복제를 억제하는 데 유용하거나, 자가면역 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0976] 따라서, 캄프토테신 접합체는 환자에서 자가면역 질환의 치료를 위한 다양한 환경에서 사용될 수 있다. 캄프토테신 접합체는 표적 세포에 약물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 이론에 구속되고자 하는 것은 아니지만, 일 구현예에서, 캄프토테신 접합체는 전염증성 면역 세포 또는 부적절하게 자극된 면역 세포의 표면에서 항원과 결합한 다음, 캄프토테신 접합체는 수용체-매개 세포내섭취를 통해 표적화된 세포 내부에 흡수된다. 일단 세포 내부에 들어가면, 세포 결합체가 절단되어, 캄프토테신이 방출된다. 그런 다음, 방출된 캄프토테신은 세포액에서 자유롭게 이동하여 세포독성 또는 세포증식억제 활성을 유도한다. 대안적인 구현예에서, 약물은 표적 세포의 외부에서 캄프토테신 접합체로부터 절단되고, 이어서 캄프토테신이 세포에 침투한다.

[0977] 일 구현예에서, 세포 결합체는 자가면역 항원에 결합한다. 일 양태에서, 항원은 자가면역 병태에 관여하는 세포의 표면 상에 있다.

[0978] 일 구현예에서, 세포 결합체는 자가면역 질환 상태와 연관된 활성화된 림프구에 결합한다.

[0979] 추가의 구현예에서, 캄프토테신 접합체는 특정 자가면역 질환과 연관된 자가면역 항체를 생산하는 세포를 살해하거나 이의 증식을 억제한다.

[0980] 캄프토테신 접합체로 치료될 수 있는 특정 유형의 자가면역 질환은 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: Th2 림프구 관련 장애(예: 아토피성 피부염, 아토피성 천식, 비결막염, 알레르기성 비염, 오펜 증후군, 전신 경화증, 및 이식편 대 숙주 질환); Th1 림프구 관련 장애(예: 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증

후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브스병, 원발성 담즙성 간경화증, 베게너 육아종증, 및 결핵); 및 활성화된 B 림프구 관련 장애(예: 전신 홍반성 루푸스, 굿파스처 증후군, 류마티스 관절염, 및 I형 당뇨병).

[0981] **자가면역 질환의 다중 약물 요법**

[0982] 자가면역 질환을 치료하기 위한 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 캄프토테신 접합체 및 자가면역 질환의 치료제로 알려진 다른 치료제의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0983] **캄프토테신 접합체의 제조 방법**

[0984] 본원에 기술된 캄프토테신 접합체는 항체, 링커, 및 약물 단위의 연속 작제물로 제조되거나, 일부분을 조립한 후 완전히 조립하는 단계에 의한 수렴 방식으로 제조될 수 있다.

[0985] 일 군의 구현예에서, 본원에서 제공된 것과 같은 캄프토테신 페이로드 화합물은 적절한 세포 결합체와 조합되어 세포 결합체에 대한 캄프토테신 페이로드 화합물의 공유 부착을 용이하게 한다. 구현예에서, 세포 결합체는 사슬간 이황화 결합의 환원의 결과로서 캄프토테신 페이로드 화합물을 부착하는데 이용할 수 있는 적어도 2개, 적어도 4개, 적어도 6개, 또는 8개의 티올을 갖는 항체이다. 구현예에서, 캄프토테신 페이로드 화합물은 항체 상에 도입된 시스테인 모이어티를 통해 세포 결합체에 부착된다.

[0986] **치료적 사용을 위한 키트**

[0987] 일부 양태에서, 암 치료 및 자가면역 질환의 치료에 사용하기 위한 키트가 제공된다. 이러한 키트는 본원에 기술된 캄프토테신 접합체를 포함하는 약학적 조성물을 포함할 수 있다.

[0988] 구현예에서, 키트는 본원에 기술된 임의의 치료 방법에 사용하기 위한 지침을 포함할 수 있다. 포함된 지침은 대상체에게 약학적 조성물을 투여하여 대상체에서 의도된 활성, 예를 들어 암과 같은 질환 또는 병태의 치료를 달성하는 것에 대해 설명할 수 있다. 구현예에서, 본원에 기술된 약학적 조성물의 사용과 관련된 지침은 의도된 치료를 위한 투여량, 투여 일정, 및 투여 경로에 관한 정보를 포함할 수 있다. 용기는 단위 투여량, 벌크 패키지(예: 여러 번 투여용 패키지) 또는 하위 단위 투여량일 수 있다. 본 개시의 키트에 제공된 지침은 일반적으로 라벨 또는 패키지 삽입물 상의 서면 지침이다. 라벨 또는 패키지 삽입물은 약학적 조성물이 대상체에서 질환 또는 장애를 치료하고, 발병을 지연시키고/시키거나 완화시키는 데 사용된다는 것을 나타낸다.

[0989] 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 적절히 포장에 담긴다. 적절한 포장은 바이알, 병, 단지, 가요성 포장 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 특정 장치, 예컨대 흡입기, 비강 투여 장치, 주입 장치와 함께 사용하기 위한 패키지도 고려된다. 구현예에서, 키트는 멸균 접근 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥주사액 주머니이거나 피하 주사 바늘로 뚫을 수 있는 마개를 가진 바이알일 수 있다).

[0990] 구현예에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 기술된 것과 같은 암 또는 자가면역 질환을 치료하는 데 유용한 추가 치료제를 포함한다.

[0991] **실시예**

[0992] 다음 약어는 다음 용어에 사용된다:

[0993] ADC 항체-약물 접합체

[0994] ACN 아세토니트릴

[0995] DAR 약물 대 항체 비율

[0996] DCC N,N'-디시클로헥실카르보디이미드

[0997] DCM 디클로로메탄

[0998] DIPA 디이소프로필아민

[0999] DIPEA 디이소프로필에틸아민

[1000] DMF 디메틸포름아미드

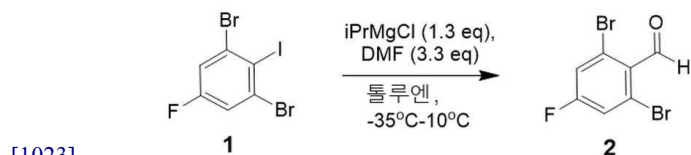
[1001] DMSO 디메틸설폭사이드

[1002] DMTMM 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드

- [1003] DMTMMT 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 테트라플루오로보레이트
- [1004] DTPA 디에틸렌트리아민펜타아세트산
- [1005] HIC 소수성 상호작용 크로마토그래피
- [1006] i.v. 정맥내
- [1007] LC-MS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석
- [1008] M 물
- [1009] nM 나노몰
- [1010] NMM N-메틸모르폴린
- [1011] PPTS 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트
- [1012] PTSA 4-메틸벤젠설포산
- [1013] SEC 크기 배제 크로마토그래피
- [1014] TBS *t*-부틸디메틸실릴
- [1015] TCEP 3,3',3''-포스핀트리일트리프로파노산 하이드로클로라이드
- [1016] TEA 트리에틸아민
- [1017] TFA 트리플루오로아세트산
- [1018] THF 테트라하이드로푸란
- [1019] TLC 박층 크로마토그래피
- [1020] *p*-TsOH *p*-톨루엔설포산

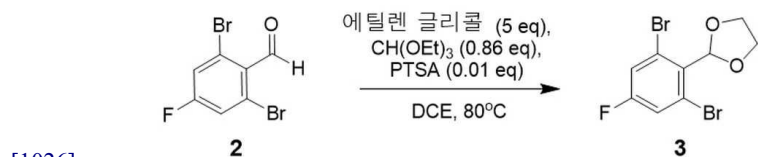
[1021] **실시예 1. 화합물 MB-1(P1)의 예시적인 합성**

[1022] 2,6-디브로모-4-플루오로벤즈알데히드(2)의 제조를 위한 일반 절차



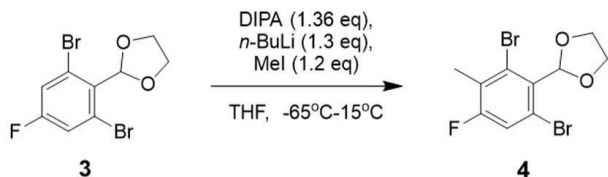
[1024] 무수 톨루엔(180 mL) 중 **화합물 1**(30 g, 79.0 mmol, 1당량)의 용액을 -35°C로 냉각시키고, 내부 온도를 -25°C 미만으로 유지하면서 5분에 걸쳐 *i*-PrMgCl(무수 THF 중 2 M, 51.3 mL, 1.3당량)을 첨가하였다. 투명한 갈색 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 -30°C 내지 -25°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 무수 DMF(17.32 g, 236.97 mmol, 18.2 mL, 3.3당량)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 10°C로 가온하고, 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1, R<sub>f</sub> = 0.7)는 출발 물질이 남지 않았음을 보여주었다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(60 mL)로 퀴칭시킨 다음 여과하였다. 여액을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 50/1 내지 10/1)로 정제하여 **2,6-디브로모-4-플루오로-벤즈알데히드**를 황색 고형분으로서 수득하였다(14.8 g, 47.3 mmol, 59.8% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.23 (s, 1H), 7.44 (d, *J*=7.7 Hz, 2H).

[1025] 2-(2,6-디브로모-4-플루오로페닐)-1,3-디옥솔란(3)의 제조를 위한 일반 절차



[1027] 1,2-디클로로-에탄(240 mL) 중 **화합물 2**(14.8 g, 47.3 mmol, 1당량)의 용액에 에틸렌 글리콜(14.66 g, 236.25 mmol, 13.2 mL, 5당량), 디에톡시메톡시에탄(6.02 g, 40.64 mmol, 6.76 mL, 0.86당량), 및 4-메틸벤젠설포산(81.37 mg, 472.50  $\mu\text{mol}$ , 0.01당량)을 25°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 10시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1, R<sub>f</sub> = 0.45, UV 및 I<sub>2</sub>)는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, 포화 NaHCO<sub>3</sub>(100 mL), H<sub>2</sub>O(2 x 100 mL) 및 염수(2 x 100 mL)로 연속 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 **2-(2,6-디브로모-4-플루오로-페닐)-1,3-디옥솔란**을 황색 고형분으로서 수득하였다(15.4 g, 44.9 mmol, 100% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.36 (d, J=7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H).

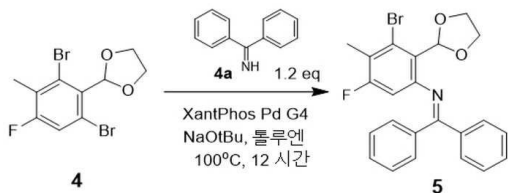
[1028] 2-(2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸페닐)-1,3-디옥솔란(**4**)의 제조를 위한 일반 절차



[1029]

[1030] 무수 THF(26 mL) 중 디이소프로필아민(6.50 g, 64.25 mmol, 9.08 mL, 1.36당량)의 용액에 *m*-부틸리튬(2.5 M, 24.6 mL, 1.3당량)을 -65°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C로 가온하고 20분 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응물을 -65°C로 다시 냉각시켰다. 무수 THF(42 mL) 중 **화합물 3**(15.4 g, 47.3 mmol, 1당량)의 용액을 적가하고, 혼합물을 -65°C에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 요오드메탄(8.05 g, 56.7 mmol, 3.5 mL, 1.2당량)을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 2시간 동안 교반한 다음, 15°C로 가온하고 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸, 10/1, R<sub>f</sub> = 0.48)는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 물(50 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시키고 아세트산 에틸(2 x 80 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 포화 염수(2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸, 50/1 내지 10/1)로 정제하여 **2-(2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,3-디옥솔란**을 황색 고형분으로서 수득하였다(6.5 g, 19.1 mmol, 40.5% 수율). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.34 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.37 - 4.32 (m, 2H), 4.11 - 4.07 (m, 2H), 2.33 (d, J=2.4 Hz, 3H).

[1031] N-[3-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)-5-플루오로-4-메틸-페닐]-1,1-디페닐-메타니민(**5**)의 제조를 위한 일반 절차

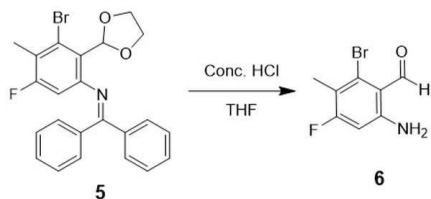


[1032]

[1033] 톨루엔(6 mL) 중 **화합물 4**(0.1 g, 294.13  $\mu\text{mol}$ , 1당량)의 용액에 **화합물 4a**(63.97 mg, 352.96  $\mu\text{mol}$ , 59.23  $\mu\text{L}$ , 1.2당량), 나트륨 터트-부톡사이드(56.53 mg, 588.26  $\mu\text{mol}$ , 2당량), 및 잔트포스-Pd-G4(14.14 mg, 14.71  $\mu\text{mol}$ , 0.05당량)를 N<sub>2</sub> 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 N<sub>2</sub> 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1, R<sub>f</sub> = 0.32)는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 9개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 10개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 아세트산에틸(100 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르/아세트산 에틸 = 100/1 내지 10/1)로 정제하여 **N-[3-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)-5-플루오로-4-메틸-페닐]-1,1-디페닐-메타니민**을 황색 고형분으로서 수득하였다(0.7 g, 1.27 mmol, 수율 43.24%).

[1034] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.77 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 7.48 (br d, J=7.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.37 (m, 3H), 7.31 (br d, J=4.3 Hz, 4H), 6.48 (s, 1H), 5.93 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 2.23 (d, J=2.3 Hz, 3H).

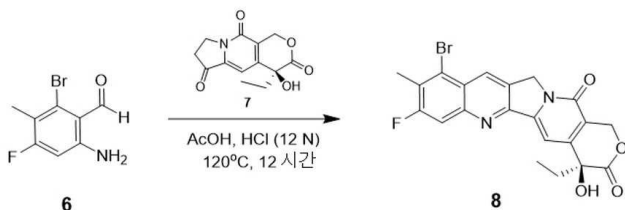
[1035] 6-아미노-2-브로모-4-플루오로-3-메틸벤즈알데히드(6)의 제조를 위한 일반 절차



[1036]

[1037] 테트라하이드로푸란(2 mL) 중 **화합물 5**(0.5 g, 1.14 mmol, 1당량)의 용액에 HCl(12 M, 6.66 mL, 70.39당량)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1, Rf = 0.35)는 모든 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 고형 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 용액을 아세트산 에틸(3 X 2 mL)로 추출하였다. 4개의 추가 반응 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 반응 혼합물을 합치고, 고형 NaHCO<sub>3</sub>을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 용액을 아세트산 에틸로 추출하였다. 모든 유기층을 합치고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1)로 정제하여 **6-아미노-2-브로모-4-플루오로-3-메틸-벤즈알데히드**를 황색 고형분으로서 수득하였다(0.12 g, 439.6 umol, 수율 38.7%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.40 (s, 1H), 6.52 (br s, 2H), 6.32 (d, J=11.2 Hz, 1H), 2.26 (d, J=2.2 Hz, 3H).

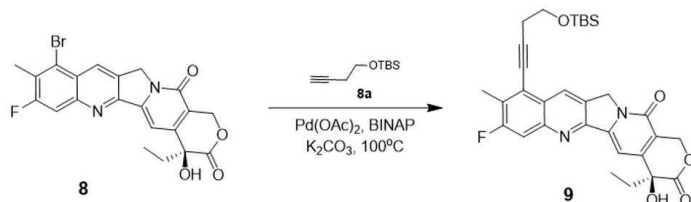
[1038] (S)-10-브로모-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온(8)의 제조를 위한 일반 절차



[1039]

[1040] 아세트산(2 mL) 중 **화합물 6**(120 mg, 517.13 umol, 1당량) 및 **화합물 7**(122.52 mg, 465.42 umol, 0.9당량)의 혼합물을 120℃로 가열하였다. 그런 다음, HCl(12 N, 100 uL, 2.32당량)을 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 2/1, Rf = 0.2)는 모든 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 6개의 추가 반응 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 7개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 메탄올(6 mL)로 분쇄하고 여과하여 (S)-10-브로모-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온을 갈색 고형분으로서 수득하였다(600 mg, 1.18 mmol, 수율 45.47%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.90 (s, 1H), 8.01 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.55 (br s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.57 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.87 (tt, J=7.1, 14.6 Hz, 2H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1041] (S)-10-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-1-인-1-일)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온(9)의 제조를 위한 일반 절차



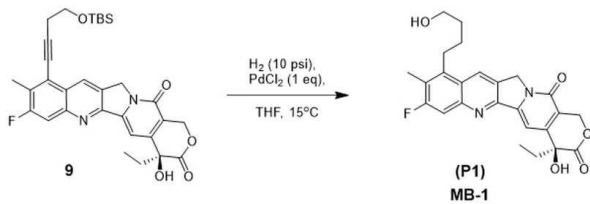
[1042]

[1043] 톨루엔(1.5 mL) 중 **화합물 8**(50 mg, 108.87 umol, 1당량)의 용액에 **화합물 8a**(100.35 mg, 544.35 umol, 5당량), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(75.23 mg, 544.35 umol, 5당량), (±)-2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프탈렌(BINAP, 13.56 μm, 21.77 mg, 0.2당량), 및 디아세톡시팔라듐(4.89 mg, 21.77 umol, 0.2당량)dmf N<sub>2</sub> 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/2, Rf = 0.35)는 모든

출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 3개의 추가 반응 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 4개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 물(6 mL) 및 아세트산 에틸(6 mL)로 희석하였다. 유기층을 분리시키고 수성상을 아세트산 에틸(2 x 6 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/2)로 정제하여 (S)-10-(4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)부트-1-인-1-일)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14-

(4H,12H)-디온을 연갈색 고형분으로서 수득하였다(60 mg, 90.6  $\mu\text{mol}$ , 수율 27.8%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  8.87 - 8.82 (m, 1H), 7.77 (d,  $J=10.3$  Hz, 1H), 7.68 - 7.64 (m, 1H), 5.76 (d,  $J=16.4$  Hz, 1H), 5.30 (s, 3H), 3.99 - 3.91 (m, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 2H), 2.69 - 2.55 (m, 3H), 1.98 - 1.81 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 0.96 - 0.93 (m, 9H), 0.16 - 0.11 (m, 6H).

[1044] (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-10-(4-하이드록시부틸)-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온 **MB-1(P1)**의 제조를 위한 일반 절차



[1045]

[1046] 테트라하이드로푸란(5 mL) 중 **화합물 9**(30 mg, 53.31  $\mu\text{mol}$ , 1당량)의 용액에  $\text{PdCl}_2$ (9.45 mg, 53.31  $\mu\text{mol}$ , 1당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{H}_2$ (10 psi) 하에  $15^\circ\text{C}$ 에서 15분 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/2,  $R_f = 0.45$ )는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 원하는 생성물 **MB-1(P1)** 및 TBS 보호 생성물을 검출하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. TLC(아세트산 에틸/메탄올 = 8/1,  $R_f = 0.45$ )는 TBS 보호 생성물이 소모되었고, 주요 생성물은 **화합물 MB-1(P1)**임을 보여주었다. 1개의 추가 반응 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 2개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 중성 조건 하에서 분취-HPLC에 의해 정제하여 (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-10-(4-하이드록시부틸)-9-메틸-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H,12H)-디온을 황색 고형분으로서 수득하였다(5 mg, 수율 10.4%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 7.75 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.52 (br s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.49 (br t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.16 (br s, 1H), 3.14 (br s, 2H), 2.43 (d,  $J=1.5$  Hz, 3H), 1.87 (tt,  $J=7.0, 14.4$  Hz, 2H), 1.62 (br s, 4H), 0.88 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  172.93, 161.00, 157.28, 152.78, 150.42, 148.38 (d,  $J=14.5$  Hz, 1C), 145.80, 140.76 (d,  $J=5.1$  Hz, 1C), 129.70, 128.78, 125.53 (d,  $J=18.9$  Hz, 1C), 124.48, 119.49, 110.64 (br d,  $J=23.3$  Hz, 1C), 97.15, 72.84, 65.72, 60.88, 50.88, 32.84, 30.75, 28.31, 27.07, 11.91, 8.23; HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} - \text{H}]^-$  계산된 값 451.1650; 확인된 값 451.1650;

[1047] 분취-HPLC 방법(Gilson 281 반분취 HPLC 시스템):

[1048] 이동상: A:  $\text{H}_2\text{O}$ ; B: 아세토니트릴; 컬럼: Welch Xtimate C18 150 X 25 mm X 5  $\mu\text{m}$

[1049] 유속: 25 mL/분; 모니터 파장: 220&254 nm; 구배: 8분 동안 20%에서 45%로 B증가, 이어서 0.2분 동안 45%에서 100%로 B 증가, 이어서 2분 동안 100% B 유지, 0.2분 동안 100%에서 20%로 B 감소, 이어서 1.5분 동안 20%로 B 유지.

[1050] 실시예 2. **화합물 MB-1(P1)**의 예시적인 대안적 합성

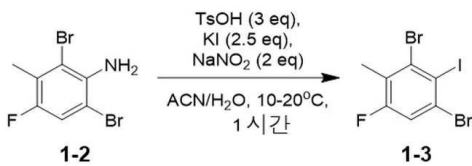
[1051] 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸-아닐린(**1-2**)의 제조를 위한 일반 절차



[1052]

[1053]  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /메탄올(1:1, 1.2 L) 중 화합물 **1-1**(70 g, 559.36 mmol, 1당량)의 교반 용액에  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /메탄올(1:1, 200 mL) 중  $\text{Br}_2$ (223.48 g, 1.40 mol, 72.09 mL, 2.5당량)의 용액을 추가 깔때기를 사용해  $15^\circ\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 적 가하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였고, TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=6/1,  $R_f=0.6$ )는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 3개의 추가 반응 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 4개의 반응물을 합치고 농축시켰다. 생성된 잔류물에 1 N  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1.5 L) 및 아세트산 에틸(1.5 L)을 첨가하였다. 용액을 10 분 동안 교반한 다음, 1 N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (150 mL)으로 조심스럽게 염기화시켰다. 이를 개별 깔때기 내로 옮기고 유기층을 분리하였다. 수성층을 아세트산 에틸(2 x 1 L)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 1 N  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 L)으로 세척하고, 이어서 염수(1 L)로 세척한 다음,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 이를 여과하고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 석유 에테르(1 L)와 함께 분쇄하고 여과하여 생성물 **1-2**를 연보라색 고형분으로서 수득하였다(574 g, 1.93 mol, 수율 86%, 순도 95%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.18 (d,  $J=8.6$  Hz, 1H), 4.52 - 4.30 (m, 2H), 2.29 (d,  $J=2.4$  Hz, 3H).

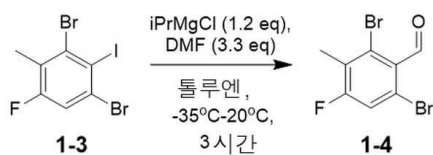
[1054] 1,3-디브로모-5-플루오로-2-요오드-4-메틸-벤젠(**1-3**)의 제조를 위한 일반 절차



[1055]

[1056] 아세트니트릴(700 mL) 중 p-TsOH(90 g, 522.2 mmol, 3당량)의 용액에 화합물 **1-2**(49.25 g, 174.07 mmol, 1당량)를 첨가하였다. 생성된 백색 현탁액을  $10\text{-}15^\circ\text{C}$ 로 냉각시킨 다음, 물(105 mL) 중  $\text{NaNO}_2$ (24.02 g, 348.14 mmol, 2당량) 및  $\text{KI}$ (73.22 g, 435.13 mmol, 2.5당량)의 용액을 점진적으로 첨가하였다. 현탁액은 짙은 갈색이 되었고, 가스가 방출되었다. 백백한 혼합물을 10분 동안  $10^\circ\text{C}$ 에서 교반한 다음,  $20^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 추가로 교 반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=6/1,  $R_f=0.6$ )는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물 에 물(400 mL)에 부었다. 1 N 탄산수소나트륨 용액(200 mL)을 첨가하여 pH를 9~10으로 조절한 다음, 2 N 티오황 산나트륨 용액(200 mL)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 아세트산 에틸(3 x 500 mL)로 추출하였다. 11개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 12개 반응물 유래의 합쳐진 유기층을 합치고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 석유 에테르로 용리 시켜 생성물 **1-3**을 황색 고형분으로서 수득하였다(504 g, 1.09 mol, 수율 56%, 순도 85%).  $^1\text{H NMR}$  (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  7.41 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 2.43 (d,  $J=2.4$  Hz, 3H).

[1057] 2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸-벤즈알데히드(**1-4**)의 제조를 위한 일반적인 절차

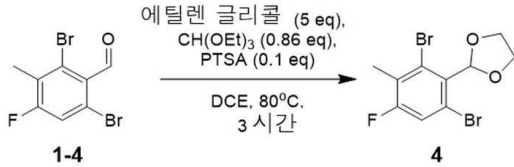


[1058]

[1059] 무수 톨루엔(300 mL) 중 화합물 **1-3**(50.4 g, 127.98 mmol, 1당량)의 용액에, 내부 온도를  $-25^\circ\text{C}$  미만으로 유지 하면서 10분에 걸쳐 클로로(이소프로필)마그네슘(테트라하이드로푸란 중 2 M, 76.80 mL, 1.2당량)의 용액을 첨 가하였다. 투명한 갈색 용액을 수득하고, 혼합물을 1.5시간 동안 교반한 다음, N,N-디메틸포름아미드(30.86 g, 422.33 mmol, 3.3당량)를 10분 동안 첨가하였다. 반응 혼합물의 온도는 첨가 후  $-19^\circ\text{C}$ 까지 증가하였다. 반응 혼

합물을 0.5시간에 걸쳐 20℃로 가온시키고 1.5시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=10/1, Rf=0.45)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(50 mL)로 퀴칭시켰다. 10개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 11개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 증발시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 실리카-겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 석유 에테르 용리시켜 생성물 **1-4**를 황색 고형분으로서 수득하였다(253 g, 812.18 mmol, 60% 수율, 순도 95%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 10.22 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 1H), 2.37 (d, J=2.4 Hz, 3H).

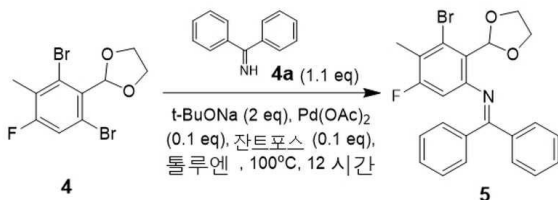
[1060] 2-(2,6-디브로모-4-플루오로-3-메틸-페닐)-1,3-디옥솔란(**4**)의 제조를 위한 일반 절차.



[1061]

[1062] 1,2-디클로로에탄(430 mL) 중 화합물 **1-4**(50.6 g, 170.99 mmol, 1당량)의 용액에 에틸렌 글리콜(53.06 g, 878.58 mmol, 47.80 mL, 5당량), 트리ethyl 오르토포르메이트(25.34 g, 170.99 mmol, 28.44 mL, 1당량), 및 p-톨루엔 설폰산(1.47 g, 8.55 mmol, 0.05당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였으며, TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=10/1, Rf=0.59)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 4개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 5개의 반응의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 포화 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 L), 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl(1 L), 및 물(1 L)로 연속 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 20℃에서 15분 동안 석유 에테르와 함께 분쇄하고 여과하여 생성물 **4**를 연황색 고형분으로서 수득하였다(280 g, 741.21 mmol, 수율 84%, 순도 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.37 - 4.31 (m, 2H), 4.11 - 4.06 (m, 2H), 2.34 (d, J=2.4 Hz, 3H).

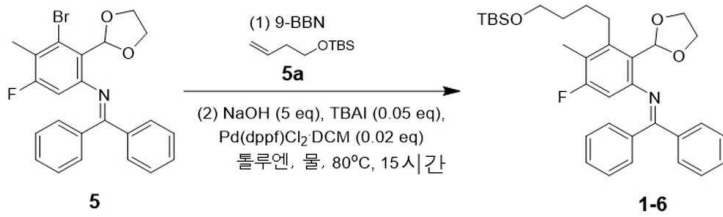
[1063] N-[3-브로모-2-(1,3-디옥솔란-2-일)-5-플루오로-4-메틸-페닐]-1,1-디페닐-메타니민(**5**)의 제조를 위한 일반 절차



[1064]

[1065] 톨루엔(100 mL) 중 화합물 **4**(53 g, 155.89 mmol, 1당량)의 용액에 화합물 **4a**(29.67 g, 163.69 mmol, 27.46 mL, 1.05당량), 터트-부톡시드 나트륨(29.97 g, 311.78 mmol, 2당량), 아세테이트 팔라듐(II)(3.5 g, 15.59 mmol, 0.1당량), 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산틴(9.02 g, 15.59 mmol, 0.1당량)을 N<sub>2</sub> 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 보호 하에 100℃에서 12시간 동안 교반하였고, TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=10/1, Rf=0.32)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 2개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 3개의 반응 혼합물을 합치고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 아세트산 에틸(500 mL)로 세척하였다. 합쳐진 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하고 석유 에테르/아세트산 에틸=10/1로 용리시켜 생성물 **5**를 황색 고형분으로서 수득하였다(105 g, 214.62 mmol, 수율 45.61%, 순도 80%). 생성물은 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 7.77 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 4H), 7.31 (br d, J=4.5 Hz, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.93 (d, J=10.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 2.23 (d, J=2.3 Hz, 3H).

[1066] N-[3-[4-(터트-부틸(디메틸)실릴)옥시부틸]-2-(1,3-디옥솔란-2-일)-5-플루오로-4-메틸-페닐]-1,1-디페닐-메타니민(**1-6**)의 제조를 위한 일반 절차



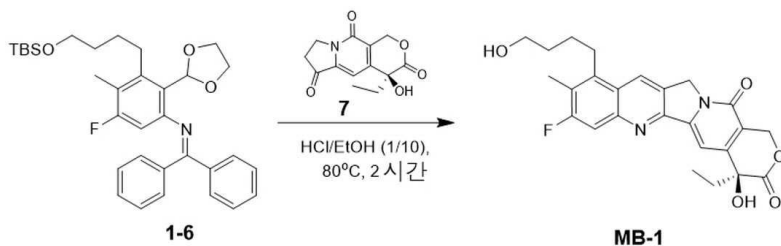
[1067]

[1068]

톨루엔(80 mL) 중 화합물 **5a**(5.3 g, 28.44 mmol, 1당량)의 교반 혼합물에 9-BBN(테트라하이드로푸란 중 0.5 M, 68.13 mL, 1.2당량)을 질소 분위기 하에 10°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 보호 하에 80°C에서 20분 동안 교반하였으며, TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=1/1, 생성물 Rf = 0.2, I<sub>2</sub>)는 반응이 완료되었음을 보여주었다. 물(20 mL) 중 NaOH(2.27 g, 56.78 mmol, 2당량)의 용액을 질소 분위기 하에 10°C에서 상기 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10°C에서 10분 동안 교반한 다음, 화합물 **5**(10.00 g, 22.71 mmol, 0.8당량), 테트라부틸암모늄 요오드화물(524.31 mg, 1.42 mmol, 0.05당량) 및 [1,1-비스(디페닐-포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드 디클로로메탄 부가물(463.7 mg, 568.8 μmol, 0.02당량)을 질소 분위기 하에 10°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 분위기 하에 80°C에서 15시간 동안 교반하였으며, LCMS(유지 시간=3.620)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 7개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 8개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 물(500 mL x 3)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 석유 에테르/아세트산 에틸 = 10/1 내지 5/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 역상 HPLC로 추가로 정제하여 생성물 **1-6**을 황색 검으로서 수득하였다(45 g, 82.15 mmol, 50% 수율, 순도 80%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.72 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 4H), 7.19 (br d, J=3.5 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.07 - 3.99 (m, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.59 - 1.44 (m, 4H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[1069]

(19S)-19-에틸-6-플루오로-19-하이드록시-8-(4-하이드록시부틸)-7-메틸-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헥사코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-14,18-디온(**MB-1**)(**P1**)의 제조를 위한 일반 절차



[1070]

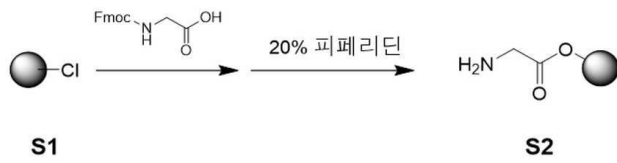
[1071]

에탄올(5 mL) 중 화합물 **1-6**(500 mg, 912.79 μmol, 1당량)의 용액에 화합물 **7**(144.17 mg, 547.67 μmol, 0.6당량) 및 농축된 염산(12 M, 0.5 mL, 6.57당량)을 20°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=10/1, 생성물 Rf=0; 아세트산 에틸/메탄올=10/1, 생성물 Rf=0.2)는 대부분의 화합물 **7**이 소모되었고 새로운 스팟이 생성되었음을 보여주었다. 29개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 30개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수득된 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(아세트산 에틸/메탄올=1/0 내지 7/3)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하였다. 컬럼 크로마토그래피(SiO<sub>2</sub>, 아세트산 에틸/메탄올=1/0 내지 7/3) 및 역상 HPLC로 정제한 후 화합물 **7**을 갈색 고형분으로서 회수하였다(1.7 g, 4.52 mmol, 22.5% 수율, 70% 순도). 회수된 화합물 **7**은 또 다른 20개의 반응에서 동일한 반응 조건을 거쳤다. 반응물을 전술한 바와 같이 처리하고 정제하였다. 합쳐진 미정제 생성물을 아세트산 에틸/메탄올(1/1, 1 mL)와 함께 추가로 분쇄하여 생성물 **MB-1**(**P1**)을 흑갈색 고형분으로서 수득하였다(3.7 g, 8.18 mmol, 수율 10%, 90% 순도). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (s, 1H), 7.77 (d, J=11.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.54 (br s, 1H), 5.53 - 5.33 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.80 - 4.06 (m, 1H), 3.49 (br t, J=5.9 Hz, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 2.43 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.86 (tt, J=7.2, 14.5 Hz, 2H), 1.62 (br s, 4H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1072]

실시예 3. 화합물 **MB-2**(**PL1**)의 예시적인 합성

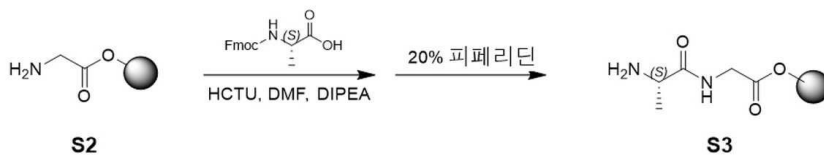
[1073]  $C_{17}H_{14}NO_4$  (S2)의 제조를 위한 일반 절차.



[1074]

[1075] 디클로로메탄(1500 mL) 중 2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)아세트산(74.92 g, 252.10 mmol, 2당량), Trt-수지 S1(120.00 g, 126.05 mmol, 1당량), 및 N,N-디이소프로필에틸아민(162.85 g, 1.26 mol, 219.47 mL, 10당량)으로 충전된 컬럼을 20°C에서 질소로 12시간 동안 버블링하였다. 여과 후, 잔류물을 디클로로메탄(3 x 300 mL), 디메틸 포름아미드 디클로로메탄/메탄올 = 1/1(3 x 300 mL), 및 디메틸 포름아미드(3 x 300 mL)로 연속 세척하였다. 잔류물을 고진공에서 추가로 건조시켜 미정제 수지- $C_{17}H_{14}NO_4$ 를 황색 고형분으로서 수득하였다(150 g, 123.66 mmol, 98.10% 수율, 미정제 순도). 생성물은 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. DMF(1200 mL) 중 수지- $C_{17}H_{14}NO_4$ (150 g, 123.66 mmol, 1당량)로 충전된 컬럼에 피페리딘(105.30 g, 1.24 mol, 122.13 mL, 10당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서  $N_2$ 로 1시간 동안 버블링하였다. 생성된 수지를 여과하고, 이어서 디메틸 포름아미드(2 x 500 mL) 및 디클로로메탄(2 x 500 mL)으로 세척하였다. 수지를 건조시켜 수지- $C_2H_4NO_2$ (S2)를 황색 고형분으로서 수득하고(120 g, 121.21 mmol, 98.02% 수율), 다음 단계에서 직접 사용하였다.

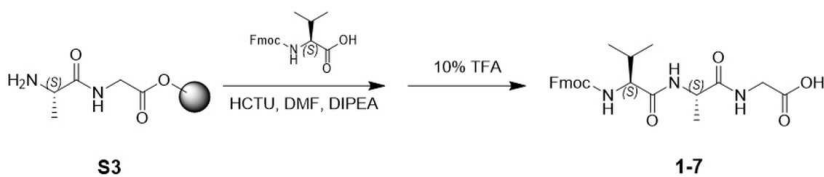
[1076] 수지- $C_5H_9N_2O_3$  (S3)의 제조를 위한 일반 절차



[1077]

[1078] 디메틸 포름아미드(1200 mL) 중 (2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)프로판산(75.47 g, 242.42 mmol, 2당량) 및 수지- $C_2H_4NO_2$ (S2)(120 g, 121.21 mmol, 1당량)으로 충전된 컬럼에 HCTU (O-(6-클로로-1-하이드로시벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트)(100.29 g, 242.42 mmol, 2당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(78.33 g, 606.06 mmol, 105.56 mL, 5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서  $N_2$ 로 1시간 동안 버블링하였다. 생성된 수지를 여과하고, 디메틸 포름아미드(2 x 500 mL) 및 디클로로메탄(2 x 500 mL)으로 연속 세척하였다. 이를 건조시켜 수지- $C_{20}H_{19}N_2O_5$ 를 황색 고형분으로서 수득하고(150 g, 미정제), 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. 디메틸포름아미드(1200 mL) 중 수지- $C_{20}H_{19}N_2O_5$ (150 g, 116.91 mmol, 1당량)로 충전된 컬럼에 피페리딘(99.55 g, 1.17 mol, 115.46 mL, 10당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서  $N_2$ 로 1시간 동안 버블링하였다. 생성된 수지를 여과하고, 디메틸 포름아미드(2 x 500 mL) 및 디클로로메탄(2 x 500 mL)으로 연속 세척하였다. 이를 건조시켜 수지  $C_5H_9N_2O_3$ (S3)을 황색 고형분으로서 수득하고(120 g, 미정제), 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1079] 2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시-카르보닐아미노)-3-메틸-부타노일]아미노]프로판오일]아미노]아세트산(1-7)의 제조를 위한 일반 절차

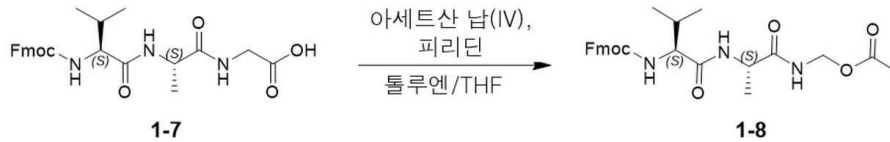


[1080]

[1081] 디메틸 포름아미드(200 mL) 중 수지  $C_5H_9N_2O_3$  (S3)(120 g, 112.99 mmol, 1당량) 및 (2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐아미노)-3-메틸-부탄산(76.70 g, 225.99 mmol, 2당량)으로 충전된 컬럼에 O-(6-클로로-1-하이드로시벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트(93.49 g, 225.99 mmol, 2당량) 및 N,N-디이소프로필-에틸아민(73.02 g, 564.97 mmol, 98.41 mL, 5당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서  $N_2$ 로 12시간

동안 버블링하였다. 생성된 수지를 여과하고, 디메틸 포름아미드(2 x 500 mL) 및 디클로로메탄(2 x 500 mL)으로 연속 세척하였다. 트리플루오로아세트산/디클로로메탄(10%, 3 x 500 mL)으로 수지를 키팅시켰다. 유기층을 합치고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 20℃에서 n-헥산과 함께 12시간 동안 분쇄하였다. 이를 여과하여 생성물 **1-7**을 백색 고형분으로서 수득하였다(60 g, 39.05 mmol, 수율 34.56%, 순도 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.17 (br t, J=5.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J=7.3 Hz, 2H), 7.74 (t, J=6.6 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 4.39 - 4.19 (m, 4H), 3.93 - 3.66 (m, 3H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.22 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.85 (dd, J=6.9, 9.8 Hz, 6H).

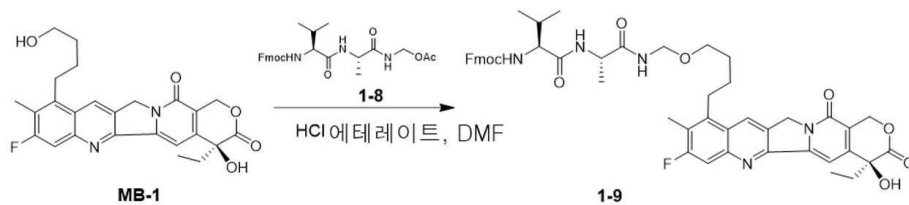
[1082] [[(2S)-2-[[[(2S)-2-(9H-플루오렌-9-일메톡시카르보닐 아미노)-3-메틸-부탄오일]아미노]프로파노일]아미노]메틸 아세테이트(**1-8**)의 제조를 위한 일반 절차.



[1083]

[1084] 테트라하이드로푸란(192 mL) 및 톨루엔(38.4 mL) 중 화합물 **1-7**(15 g, 32.08 mmol, 1당량), 피리딘(3.04 g, 38.51 mmol, 1.2당량) 및 아세트산 납(IV)(17.07 g, 38.51 mmol, 1.2당량)의 용액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였으며, LCMS(생성물 유지 시간 = 1.157)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 에탄올(15 mL)과 함께 분쇄하고 여과하여 생성물 **1-8**을 갈색 고형분으로서 수득하였다(5 g, 8.31 mmol, 수율 38.83%, 순도 80%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.03 - 7.93 (m, 1H), 7.89 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.74 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 5.16 - 5.02 (m, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.22 (br d, J=3.9 Hz, 2H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.27 - 1.13 (m, 3H), 0.92 - 0.75 (m, 6H).

[1085] 9H-플루오렌-9-일메틸 N-[(1S)-1-[[[(1S)-2-[4-[(19S)-19-에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-14,18-디옥소-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]]헥시코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-8-일]부톡시 메틸아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바모일]-2-메틸-프로필]카바메이트(**1-9**)의 제조를 위한 일반 절차.



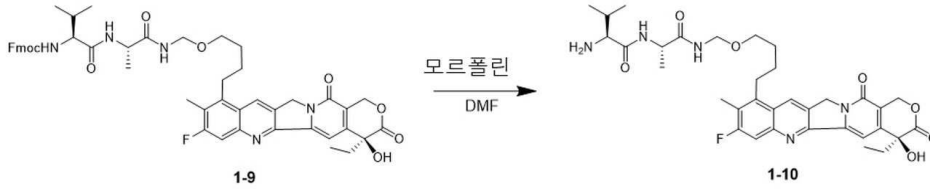
[1086]

[1087] 무수 N,N-디메틸포름아미드(6 mL) 중 **MB-1**(411 mg, 0.908 mmol, 1당량) 및 화합물 **1-8**(555 mg, 1.15 mmol, 1.27당량)의 용액에 HCl/에테레이트(1.5 M HCl 디에틸 에테르 용액, 1.18 mL, 2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 2.415)는 대부분의 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 갖는 새로운 피크가 검출되었음을 보여주었다. 8개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 9개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜(35℃ 가열조) 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드(20 mL)에 재용해시키고 분취-HPLC로 정제하여 생성물 **1-9**를 연황색 고형분 으로서 수득하였다(2 g, 2.29 mmol, 수율 25.19%, 순도 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.85 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.02 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.85 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 7.77 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 7.70 (br s, 2H), 7.37 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 2H), 5.27 (br s, 2H), 4.55 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 4.31 - 4.12 (m, 4H), 3.90 - 3.79 (m, 1H), 3.58 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 2.42 (br s, 3H), 1.88 (td, J=7.0, 13.8 Hz, 3H), 1.68 (br s, 2H), 1.57 (br s, 2H), 1.19 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 - 0.72 (m, 9H).

[1088] 분취-HPLC 방법:

[1089] 컬럼: Kromasil C18 (250 X 50mm X 10 um); 이동상: A는 H<sub>2</sub>O 및 B는 아세트니트릴; 구배: 20분 내에 40%에서 70%로 B 증가; 유속: 80 mL/분; 파장: 220&254 nm.

[1090] (2S)-2-아미노-N-[(1S)-2-[4-[(19S)-19-에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-14,18-디옥소-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헨시코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-8-일]부톡시메틸아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]-3-메틸-부탄아미드(**1-10**)의 제조를 위한 일반 절차



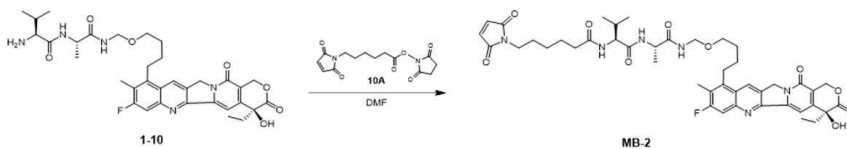
[1091]

[1092] 무수 N,N-디메틸포름아미드(4 mL) 중 화합물 **1-9**(400 mg, 0.458 mmol, 1당량)의 교반 용액에 모르폴린(199.37 mg, 2.29 mmol, 200 μL, 5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 1.812)는 모든 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 갖는 새로운 피크가 검출되었음을 보여주었다. 4개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 반응이 완료된 후, 5개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 N,N-디메틸포름아미드에 재용해시키고 분취-HPLC로 정제하여 생성물 **1-10**를 백색 고형분으로서 수득하였다(990 mg, 1.47 mmol, 수율 77.10%, 순도 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.68 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.77 (br d, J=10.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.29 (br s, 2H), 4.55 (br s, 2H), 4.28 (br s, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.45 - 3.42 (m, 1H), 3.14 (br s, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.43 (br s, 3H), 1.88 (br dd, J=7.9, 14.8 Hz, 3H), 1.70 (br s, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.19 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 0.88 (br t, J=7.2 Hz, 3H), 0.82 (br d, J=6.6 Hz, 3H), 0.73 (br d, J=6.6 Hz, 3H).

[1093] 분취-HPLC 방법:

[1094] 컬럼: Kromasil C18 (250 X 50mm X 10 um); 이동상: A는 H<sub>2</sub>O 및 B는 아세토니트릴; 구배: 20분 내에 10%에서 45%로 B 증가; 유속: 80 mL/분; 파장: 220&254 nm.

[1095] 6-(2,5-디옥소피롤-1-일)-N-[(1S)-1-[[1(1S)-2-[4-[(19S)-19-에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-14,18-디옥소-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헨시코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-8-일]부톡시메틸아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바모일]-2-메틸-프로필]핵산아미드(**MB-2**)(**PL1**)의 제조를 위한 일반 절차



[1096]

[1097] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 화합물 **1-10**(400 mg, 613.8 μmol, 1당량)의 용액에 화합물 **10A**(283.8 mg, 920.6 μmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 2.080)는 화합물 **1-10**이 모두 소모되었고 원하는 MS를 갖는 새로운 피크가 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴과 탈이온수를 이동상으로 사용하여 분취-HPLC에 의해 여액을 정제하여 생성물 **MB-2(PL1)**를 백색 고형분으로서 수득하였다(173 mg, 203.9 μmol, 수율 33.36%, 순도 95.74%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.87 (s, 1H), 8.57 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.49 - 5.37 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.54 (dq, J=6.6, 10.1 Hz, 2H), 4.21 (quin, J=7.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J=6.8, 8.4 Hz, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 2H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 3.20 - 3.08 (m, 2H), 2.43 (d, J=2.0 Hz, 3H), 2.18 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.68 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 1.58 (br s, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 5H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.76 (dd, J=6.8, 9.3 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 173.09, 172.54, 172.26, 171.09, 170.85, 160.54, 156.86, 152.36, 150.00, 147.85, 145.38, 140.13, 134.46, 129.33, 128.33, 125.02, 124.04, 119.05, 110.14, 96.73, 72.40, 69.18, 66.72, 65.27 (br s, 1C), 57.44, 50.49 (br s, 1C), 48.29, 37.02, 34.88, 30.31 (br s, 1C), 29.00, 27.78, 27.62 (br s, 1C), 26.73 (br s, 1C),

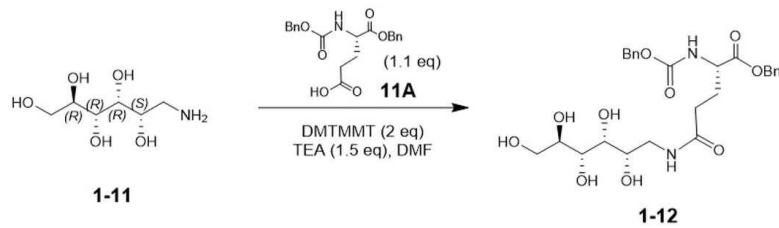
25.78, 24.89, 19.18, 18.03 (br d, J=5.8 Hz, 1C), 11.46, 7.80. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 계산된 값 845.39; 확인된 값 845.3859.

[1098] 분취-HPLC 방법:

[1099] Gilson 281 반분취 HPLC 시스템 및 Phenomenex Gemini C18 컬럼(75 x 40 mm x 3 um); 이동상: 아세트니트릴 및 물; 유속: 25 mL/분; 모니터 파장: 220&254 nm. 구배: 8분 동안 30%에서 50%로 아세트니트릴 증가, 0.2분 동안 50%에서 100%로 아세트니트릴 증가, 2분 동안 100% 아세트니트릴 유지, 0.1분 동안 100%에서 30%로 아세트니트릴 감소, 1.2분 동안 30% 아세트니트릴 유지.

[1100] 실시예 4. MB-3 (메디테칸) (PL3)의 예시적인 합성

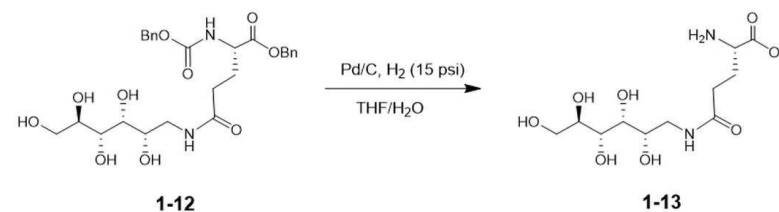
[1101] 벤질(2S)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)-5-옥소-5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]펜타노에이트(1-12)의 제조를 위한 일반 절차.



[1102]

[1103] N,N-디메틸포름아미드(27 mL) 중 화합물 11A(6.03 g, 16.27 mmol, 1.1당량)의 용액에 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 테트라플루오로보레이트(DMTMMT)(9.7 g, 29.59 mmol, 2당량) 및 트리에틸아민(2.24 g, 22.19 mmol, 1.5당량)을 연속 첨가하였다. 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, 화합물 1-11(2.68 g, 14.79 mmol, 1당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 0.253)는 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 갖는 새로운 피크가 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고, 디클로로메탄(6 x 50 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 염수(3 x 130 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 고진공으로 처리하여 오일을 수득하였다. 오일을 역상 HPLC(3 kg Agela C18 컬럼, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 300 mL/분, 구배: 10분 동안 30% CH<sub>3</sub>CN, 30분 동안 30%에서 45%로 CH<sub>3</sub>CN 증가, 35분 동안 45% CH<sub>3</sub>CN 유지; 약 15 그램의 미정제 생성물을 70 mL의 DMF에 용해시켜 컬럼에 로딩함)로 정제하여 생성물 1-12를 백색 고형분으로서 수득하였다(4 g, 6.74 mmol, 수율 46.1%, 순도 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.72 - 1.85 (m, 1 H) 1.91 - 2.03 (m, 1 H) 2.18 (br t, J=7.44 Hz, 2 H) 2.96 - 3.03 (m, 1 H) 3.24 (dt, J=13.16, 5.17 Hz, 2 H) 3.37 - 3.40 (m, 2 H) 3.44 (br s, 2 H) 4.04 - 4.11 (m, 1 H) 4.29 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 4.39 - 4.45 (m, 2 H) 4.51 (d, J=5.63 Hz, 1 H) 4.75 (d, J=4.63 Hz, 1 H) 4.96 - 5.14 (m, 4 H) 7.19 - 7.46 (m, 10 H) 7.68 - 7.85 (m, 2 H).

[1104] (2S)-2-아미노-5-옥소-5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]펜탄산(1-13)의 제조를 위한 일반 절차.

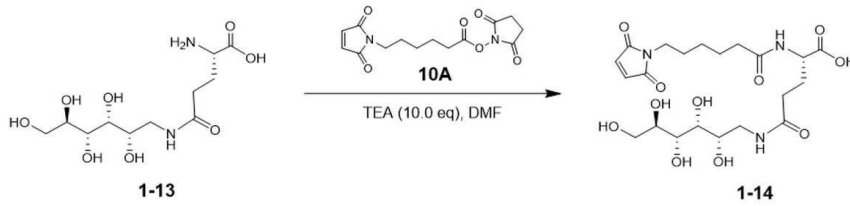


[1105]

[1106] 물(192 mL) 및 테트라하이드로푸란(48 mL) 중 화합물 1-12(4 g, 7.48 mmol, 1당량)의 용액에 Pd/C(15.86 g, 14.96 mmol, 10 wt%, 2당량)를 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> (15 psi) 하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 0.137)는 출발 물질이 소모되었고 원하는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 생성물 1-13을 백색 고형분으로서 수득하였다(2 g, 6.26 mmol, 수율 83.6%, 순도 97.1%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 중수) δ 3.84 (dt, J=7.76, 4.74 Hz, 1 H) 3.70 - 3.80 (m, 4 H) 3.58 - 3.64 (m, 2 H) 3.41 (dd, J=14.06, 4.03 Hz, 1 H) 3.25 (dd, J=14.06, 7.83 Hz, 1 H) 2.41 (br

s, 2 H) 2.10 (br s, 2 H).

[1107] (2S)-2-[6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥산오일아미노]-5-옥소-5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]펜탄산(**1-13**)의 제조를 위한 일반 절차.



[1108]

[1109] N,N-디메틸포름아미드(10 mL) 중 화합물 **1-13**(1 g, 3.22 mmol, 1당량) 및 화합물 **10A**(993.51 mg, 3.22 mmol, 1당량)의 용액에 트리에틸아민(3.26 g, 32.23 mmol, 4.49 mL, 10당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 1.054)는 출발 물질이 소모되었고 원하는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. 1개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 반응이 완료된 후, 2개의 반응의 반응 혼합물을 합치고 물(15 mL)로 희석하였다. 이를 분취-HPLC로 직접 정제하여 생성물 **1-14**를 백색 고형분으로서 수득하였다(700 mg, 1.39 mmol, 수율 21.57%, 순도 100%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 중수) δ 6.78 (s, 1 H) 4.30 (dd, J=9.11, 5.07 Hz, 1 H) 3.83 (dt, J=7.89, 4.74 Hz, 1 H) 3.79 - 3.74 (m, 1 H) 3.74 - 3.68 (m, 2 H) 3.65 - 3.57 (m, 2 H) 3.46 (t, J=6.91 Hz, 2 H) 3.40 (dd, J=14.06, 4.16 Hz, 1 H) 3.23 (dd, J=14.00, 7.89 Hz, 1 H) 2.39 - 2.30 (m, 2 H) 2.24 (t, J=7.27 Hz, 2 H) 2.20 - 2.08 (m, 1 H) 2.04 - 1.89 (m, 1 H) 1.55 (dquin, J=14.04, 7.19, 7.19, 7.19 Hz, 4 H) 1.28 - 1.17 (m, 2 H).

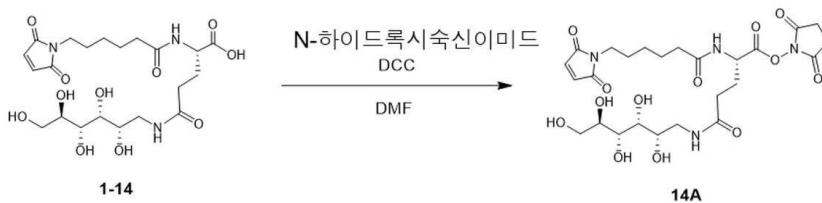
[1110] 분취-HPLC 방법:

[1111] 컬럼: Phenomenex luna c18 250 mm X 100 mm X 15 um

[1112] 이동상: A는 H<sub>2</sub>O(0.075% 트리플루오로아세트산) 및 B는 아세토니트릴

[1113] 구배: 20분 내에 1%에서 30%로 B 증가; 유속: 250 mL/분; 파장: 220&254 nm.

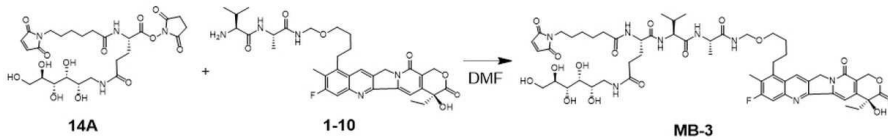
[1114] (2,5-디옥소피롤리딘-1-일) (2S)-2-[6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥산오일아미노]-5-옥소-5-[[[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]아미노]펜타노에이트(**14A**)의 제조를 위한 일반 절차



[1115]

[1116] N,N-디메틸포름아미드(2 mL) 중 화합물 **1-14**(100 mg, 198.61 μmol, 1당량) 및 N-하이드록시숙신이미드(45.71 mg, 397.22 μmol, 2당량)의 용액에 N,N-디시클로헥실카르보디이미드(DCC)(81.96 mg, 397.22 μmol, 80.35 μL, 2당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS(생성물의 유지 시간 = 1.418)는 대부분의 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 갖는 생성물의 약 65%가 검출되었음을 보여주었다. 4개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 또 다른 바이알을 80 mg 규모로 설정하였다. 6개의 반응의 반응 혼합물을 합쳤다. 이를 여과하여 고형분을 제거하고, 생성물 **14A**를 함유하는 여액을 다음 단계에서 직접 사용하였다. LCMS (ESI+): m/z 601.3 (M+H)<sup>+</sup>, RT: 1.418분.

[1117] (2S)-2-[6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥산오일아미노]-N- [(1S)-1-[[[(1S)-2-[4-[(19S)-19-에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-14,18-디옥소-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]]헨니코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-8-일]부톡시메틸아미노]-1-메틸-2-옥소-에틸]카바모일]-2-메틸-프로필]-N'- [(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]펜타디아미드(**MB-3**) (메디테칸) (**PL3**)의 제조를 위한 일반 절차



[1118]

[1119]

2 mL의 N,N-디메틸포름아미드 중 화합물 **1-10**(83.9 mg, 128.79  $\mu\text{mol}$ , 0.65당량) 및 화합물 **14A**(상기 반응으로부터의 미정제 생성물, 119 mg, 198.14  $\mu\text{mol}$ )의 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS(유지 시간 = 1.729)는 대부분의 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 갖는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. 4개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 또 다른 바이알을 67.12 mg 규모로 설정하였다. 6개의 반응의 반응 용액을 합치고 여과하였다. 여액을 분취-HPLC로 정제하여 생성물 **MB-3**(메디테칸)(**PL3**)을 회백색 고형분으로서 수득하였다(260 mg, 221.18  $\mu\text{mol}$ , 수율 18.6%, 순도 96.74%).  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.87 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.08 (br d,  $J=6.2$  Hz, 1H), 8.00 (br d,  $J=7.7$  Hz, 1H), 7.77 (br d,  $J=11.5$  Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.63 (br d,  $J=9.3$  Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.43 (br s, 2H), 5.29 (br s, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.52 (br d,  $J=6.6$  Hz, 1H), 4.47 (br d,  $J=5.5$  Hz, 1H), 4.38 (br d,  $J=5.1$  Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 4.26 (br d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 4.23 (br d,  $J=6.6$  Hz, 2H), 4.13 (br s, 1H), 3.55 (br d,  $J=4.4$  Hz, 3H), 3.45 (br s, 7H), 3.14 (br s, 3H), 3.00 (br s, 1H), 2.42 (br s, 3H), 2.08 (br d,  $J=5.7$  Hz, 4H), 1.96 - 1.78 (m, 1H), 1.96 - 1.78 (m, 4H), 1.69 (br s, 3H), 1.58 (br s, 2H), 1.45 (br s, 4H), 1.18 (br d,  $J=6.4$  Hz, 5H), 0.88 (br t,  $J=7.1$  Hz, 3H), 0.76 - 0.76 (m, 1H), 0.76 (br dd,  $J=6.9, 11.4$  Hz, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173.14, 172.49 (d,  $J=10.3$  Hz, 1C), 172.08, 171.53, 171.14, 170.58, 163.06, 160.59, 156.93, 152.35, 150.07, 147.96 (d,  $J=13.9$  Hz, 1C), 145.41, 140.24, 134.48, 129.34, 128.39, 125.08, 124.09, 119.08, 110.24 (br d,  $J=22.7$  Hz, 1C), 96.83, 72.44, 72.10, 71.78, 71.55, 69.67, 69.25, 66.80, 65.33, 63.38, 57.25, 52.34, 50.52, 48.41, 42.09, 37.02, 34.99, 31.98, 30.69, 30.36, 29.01, 27.81, 27.65 (br s, 1C), 26.75, 25.82, 24.80, 19.12, 17.88 (d,  $J=11.7$  Hz, 1C), 11.44 (d,  $J=5.9$  Hz, 1C), 7.81. HRMS (ESI-TOF)  $m/z$ :  $[\text{M} + \text{H}]^+$  계산된 값 1137.52; 확인된 값 1137.5140.

[1120]

분취-HPLC 방법:

[1121]

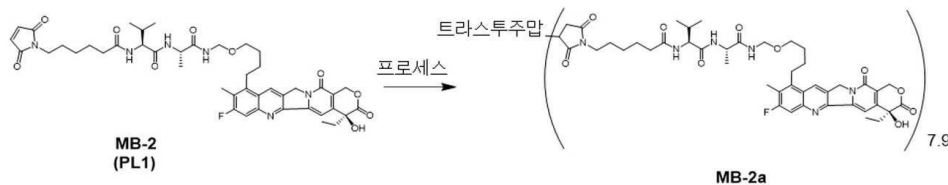
기기: Gilson 281 반분취 HPLC 시스템; 컬럼: Phenomenex Gemini-NX 150 x 30 mm x 5  $\mu\text{m}$ ; 이동상: A:  $\text{H}_2\text{O}$ ; B: 아세트오니트릴; 유속: 25 mL/분; 모니터 파장: 220&254 nm; 구배: 10분 이내 20%에서 50%로 B 증가, 0.1분 동안 50% B 유지, 0.1분 동안 50%에서 100%로 B 증가, 2분 동안 100% B 유지, 0.1분 동안 100%에서 20%로 B 감소, 및 1.2분 동안 20% B 유지.

[1122]

실시예 5. 항체-약물 접합체 **MB-2a** 및 **MB-3a**(트라스투주맙 메디테칸)의 예시적인 합성

[1123]

트라스투주맙-약물 접합체 **MB-2a**의 제조를 위한 일반 절차



[1124]

50 mM 접합 완충액(pH 7.4): 1 리터에는 6.86 g의  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  및 1.58 g의  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 가 포함된다.

[1126]

10 mM DTPA (펜테트산) 용액: 1 리터에는 3.90 g의 DTPA 및 1.20 g의 NaOH가 포함된다.

[1127]

25 mM His/His-HCl 제형 완충액(pH 5.5): 1리터에는 0.90g의 L-히스티딘과 4.04g의 L-히스티딘 염산염 일수화물이 포함된다.

[1128]

항체 제조: 452 mg의 동결건조된 트라스투주맙 분말을 22 mL의 정제수에 용해시켰다. 수득된 항체 용액을 초미세여과 튜브(30KD)를 사용하여 50 mM 접합 완충액으로 4 사이클 투석하여 8.63 mg/ml의 항체 농도를 수득하였다

(트라스투주맙의 흡광 계수  $\epsilon_{280} = 213380 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 을 사용함).

- [1129] 항체의 환원: 위에서 제조한 12.2 mL(105 mg, 0.000724 mmol의 트라스투주맙)의 트라스투주맙 용액이 담긴 튜브에 6.2 mL의 50 mM 접합 완충액을 첨가한 다음, 579.2  $\mu\text{l}$ 의 TCEP(10 mM) 및 2.1 mL의 10 mM DTPA를 첨가하였다. 튜브를 Thermomixer에 넣고, 25°C에서 2시간 동안 환원 반응을 수행하였다.
- [1130] 항체와 페이로드 간의 접합: 위의 트라스투주맙 환원 용액에 DMSO(1.76 mL) 중 **MB-2(PL1)**(7.45 mg, 0.00882 mmol)의 용액을 첨가하였다. 튜브를 Thermomixer에 넣고, 25°C에서 1시간 동안 접합 반응을 수행하였다.
- [1131] 정제: 상기 접합 반응 용액을 25 mM His/His-HCl 제형화 완충액과 함께 한외여과 튜브(30 KD)를 사용하여 6 사이클 동안 정제하여, 제형화 완충액 중 5.5 mL의 **MB-2a**를 수득하였다(15.1 mg/mL, 항체 생산량 = 83 mg, 수율 = 79%).
- [1132] **MB-2a**의 물리화학적 특성 분석(페이로드의 흡광 계수  $\epsilon_{280} = 4546 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  및  $\epsilon_{360} = 17513 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 을 사용함) (표 1):

**표 1**

분석 항목	방법	결과	
단량체 수준	SEC-HPLC	99.4%	
DAR	HIC-HPLC	DAR = 7.9D6 = 5.9%	
		D8 = 94.1%	
농도	UV-Vis	질량 농도	
			15.1 mg/ml
		몰농도	
		항체	98.9 $\mu\text{mol/L}$
		페이로드	797.3 $\mu\text{mol/L}$

- [1134] 트라스투주맙-약물 접합체 **MB-3a**(트라스투주맙 메디테칸)의 제조를 위한 일반 절차



- [1135] 50 mM 접합 완충액(pH 7.4): 1 리터에는 6.86 g의  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  및 1.58 g의  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 가 포함된다.
- [1137] 10 mM DTPA (펜테트산) 용액: 1 리터에는 3.90 g의 DTPA 및 1.20 g의 NaOH가 포함된다.
- [1138] 25 mM His/His-HCl 제형 완충액(pH 5.5): 1리터에는 0.90g의 L-히스티딘과 4.04g의 L-히스티딘 염산염 일수화물이 포함된다.
- [1139] 항체 제조: 452 mg의 동결건조된 트라스투주맙 분말을 22 mL의 정제수에 용해시켰다. 수득된 항체 용액을 초미세여과 튜브(30KD)를 사용하여 50 mM 접합 완충액으로 4 사이클 투석하여 8.63 mg/ml의 항체 농도를 수득하였다 (트라스투주맙의 흡광 계수  $\epsilon_{280} = 213380 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 을 사용함).
- [1140] 항체의 환원: 위에서 제조한 12.2 mL(105 mg, 0.000724 mmol의 트라스투주맙)의 트라스투주맙 용액이 담긴 튜브에 6.2 mL의 50 mM 접합 완충액을 첨가한 다음, 579.2  $\mu\text{l}$ 의 TCEP(10 mM) 및 2.1 mL의 10 mM DTPA를 첨가하였다. 튜브를 Thermomixer에 넣고, 25°C에서 2시간 동안 환원 반응을 수행하였다.
- [1141] 항체와 페이로드 간의 접합: 위의 트라스투주맙 환원 용액에 DMSO(1.77 mL) 중 **MB-3(메디테칸)(PL3)**(10.02 mg, 0.00886 mmol)의 용액을 첨가하였다. 튜브를 Thermomixer에 넣고, 25°C에서 1시간 동안 접합 반응을 수행하였다.
- [1142] 정제: 상기 접합 반응 용액을 25 mM His/His-HCl 제형화 완충액과 함께 한외여과 튜브(30 KD)를 사용하여 6 사이클 동안 정제하여, 제형화 완충액 중 6.2 mL의 **MB-3a**를 수득하였다(14.6 mg/mL, 항체 생산량 = 90.5 mg, 수율 = 86%).

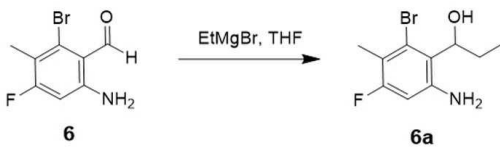
[1143] MB-3a의 물리화학적 특성 분석(페이로드의 흡광 계수  $\epsilon_{280} = 4546 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  및  $\epsilon_{360} = 17513 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 을 사용함) (표 2):

표 2

분석 항목	방법	결과	
단량체 수준	SEC-HPLC	98.4%	
DAR	HIC-HPLC	DAR = 8D8 = 100%	
농도	UV-Vis	질량 농도	
		몰농도	14.6 mg/ml
		항체	94.8 $\mu\text{mol/L}$
		페이로드	772.5 $\mu\text{mol/L}$

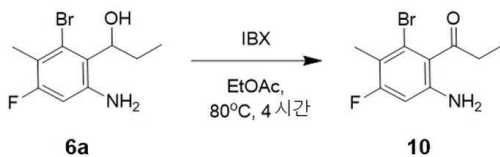
[1145] 실시예 6. 화합물 P2의 예시적인 합성

[1146] 1-(6-아미노-2-브로모-4-플루오로-3-메틸-페닐)프로판-1-올(6a)의 제조를 위한 일반 절차.



[1147] [1148] THF(3 M, 2.01 mL, 2당량) 중 브롬화에틸마그네슘의 교반 용액에 테트라하이드로퓨란(5 mL) 중 화합물 6(700 mg, 3.02 mmol, 1당량)을 0°C에서 첨가하였다. 생성된 현탁액을 20°C로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액(4 mL)으로 0°C에서 조심스럽게 퀀칭시키고 아세트산 에틸(4 mL x 3)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 식염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=5/1)로 정제하여 생성물 6a를 황색 오일로서 수득하였다(240 mg, 수율 18.21%, 순도 60%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 6.39 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.02 (br s, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.18 (m, 3H).

[1149] 1-(6-아미노-2-브로모-4-플루오로-3-메틸-페닐)프로판-1-온(10)의 제조를 위한 일반 절차.



[1150] [1151] 아세트산 에틸(3 mL) 중 화합물 6a(80 mg, 0.305 mmol, 1당량) 및 2-요오드옥시벤조산(213.66 mg, 0.763 mmol, 2.5당량)의 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 8/1, R<sub>f</sub> = 0.31)를 기준으로 반응이 완료되었다. 2개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하고, 모두 3개의 반응 혼합물을 합쳤다. 합쳐진 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 아세트산 에틸로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 여액을 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 8/1)로 정제하여 미정제 생성물을 수득하고, 이를 중성 조건 하에 분취-HPLC로 추가로 정제하여 생성물 10을 황색 오일로서 수득하였다(80 mg, 276.81  $\mu\text{mol}$ , 수율 30.23%, 순도 90%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 클로로포름-d)  $\delta$  = 6.39 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.02 (br s, 2H), 2.90 (q, J=7.3 Hz, 2H), 2.22 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1152] 분취 HPLC 방법:

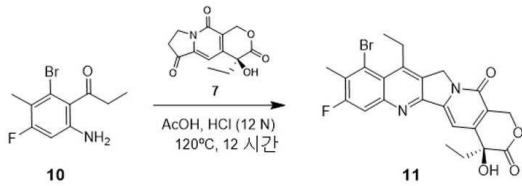
[1153] 컬럼: Kromasil C18 (250 X 50 mm X 10  $\mu\text{m}$ )

[1154] 이동상: A의 경우 H<sub>2</sub>O (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) 및 B의 경우 아세토니트릴

[1155] 구배: 20분 내에 45%에서 65%로 B 증가; 유속: 80 mL/분

[1156] (19S)-8-브로모-10,19-디에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4</sup>.

<sup>9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헨니코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-14,18-디온(11)의 제조를 위한 일반 절차.



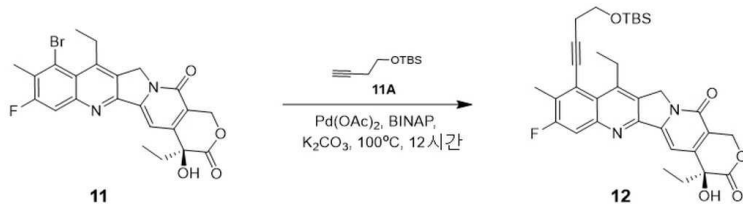
[1157]

[1158]

AcOH(2.5 mL) 중 화합물 10(80 mg, 0.307 mmol, 1당량) 및 화합물 7(80.97 mg, 0.307 mmol, 1당량)의 혼합물을 120°C로 가열한 다음, 12 N HCl(0.125 mL, 4.8당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120°C에서 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 2/1, 생성물 Rf = 0.2)는 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=1/1, 생성물 Rf=0.5)로 정제하여 생성물 11을 갈색 고형분으로서 수득하였다(80 mg, 0.131 mmol, 수율 42.7%, 순도 80%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ = 8.09 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.61 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.37 (q, J=7.6 Hz, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 3H).

[1159]

(19S)-8-[4-[터트-부틸(디메틸)실릴]옥시부트-1-인일]-10,19-디에틸-6-플루오로-19-하이드록시-7-메틸-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헨니코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-14,18-디온(12)의 제조를 위한 일반 절차.



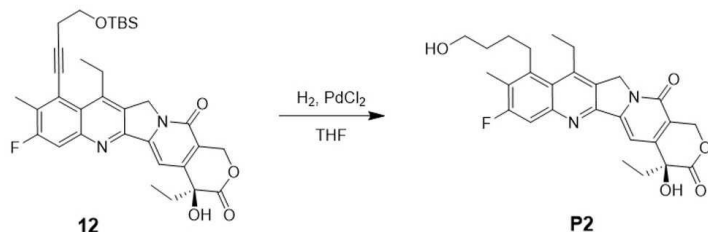
[1160]

[1161]

톨루엔(2 mL) 중 화합물 11(40 mg, 0.0821 mmol, 1당량)의 용액에 화합물 11A(60.53 mg, 0.328 mmol, 4당량), Pd(OAc)<sub>2</sub>(7.37 mg, 0.0328 mmol, 0.4당량), (+/-)-2,2-비스(디페닐포스포노)-1,1-디나프탈렌(25.56 mg, 0.0410 mmol, 0.5당량), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(56.72 mg, 0.410 mmol, 5당량)을 N<sub>2</sub> 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100°C에서 N<sub>2</sub> 보호 하에 12시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/2, Rf = 0.5)는 대부분의 출발 물질이 소모되었음을 보여주었다. 1개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 2개의 반응의 반응 혼합물을 합치고 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-TLC(석유 에테르/아세트산 에틸 = 1/2, 생성물 Rf = 0.5)로 정제하여 생성물 12를 갈색 고형분으로서 수득하였다(30 mg, 0.0508 mmol, 수율 30.9%). LCMS (ESI<sup>+</sup>): m/z (M+H)<sup>+</sup>, 계산된 값 591.3, 확인된 값 591.4.

[1162]

(19S)-10,19-디에틸-6-플루오로-19-하이드록시-8-(4-하이드록시부틸)-7-메틸-17-옥사-3,13-디아자펜타시클로[11.8.0.0<sup>2,11</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>15,20</sup>]헨니코사-1(21),2,4,6,8,10,15(20)-헵타엔-14,18-디온(P2)의 제조를 위한 일반 절차



[1163]

[1164]

테트라하이드로푸란(2 mL) 중 화합물 12(10 mg, 0.0169 mmol, 1당량)의 용액에 PdCl<sub>2</sub>(4.50 mg, 0.0254 mmol, 1.5당량)를 H<sub>2</sub>(15 psi) 보호 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. TLC(석유 에테르/아세트산 에틸=1/1, 생성물 Rf=0; 아세트산 에틸/메탄올 = 10/1, 생성물 Rf = 0.45) 및 LCMS(유지 시간 = 1.204)는 출발 물질이 소모되었고 원하는 MS를 가진 새로운 피크가 검출되었음을 보여주었다. 1개의 추가 바이알을 전술한 바와 같이 설정하였다. 2개의 반응의 반응 혼합물을 합치고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여

액을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 분취-HPLC로 정제하여 생성물 **P2**를 백색 고형분으로서 수득하였다(2.5 mg, 수율 19.7%, 순도 97.45%). <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 메탄올-d4) δ = 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, J=10.6 Hz, 1H), 5.61 (d, J=16.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J=16.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 3.60 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.73 (d, J=2.2 Hz, 3H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.76 (br d, J=7.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.40 (t, J=7.5 Hz, 3H), 1.02 (t, J=7.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (101MHz, 메탄올-d4) δ = 188.26 - 187.89 (m, 1C), 188.02, 174.99, 157.34, 153.76, 152.96, 148.59, 146.32, 135.47, 121.49, 121.23, 120.19, 119.52, 111.49, 99.28, 86.57, 74.50, 66.91, 62.65, 51.49, 37.51, 33.44, 32.24, 30.61, 27.20, 15.71, 10.14, 8.33. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 계산된 값 481.21; 확인된 값 481.2103

[1165] 분취-HPLC 방법:

[1166] 기기: Gilson 281 반-분취 HPLC 시스템

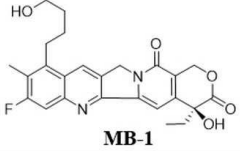
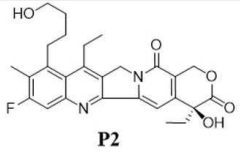
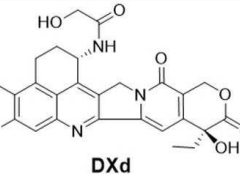
[1167] 이동상: A: H<sub>2</sub>O; B: 아세토니트릴; 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100 x 25 mm x 5 um; 유속: 25 mL/분; 구배: 10분 이내 30%에서 60%로 B 증가, 0.2분 동안 60%에서 100%로 B 증가, 2분 동안 100% B 유지, 0.1분 동안 100%에서 30%로 B 감소, 그런 다음 1.2분 동안 30% B 유지.

[1168] 실시예 7. 독소 및 ADC의 시험관 내 세포독성 검정

[1169] 175 μL의 세포 현탁액을 웰 당 1500개의 세포로 96-웰 플레이트에 분배하고, 가습된 인큐베이터(37°C, 5% CO<sub>2</sub>)에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 항체 차단을 위해, 세포(15000 세포/mL)를 2 x 10<sup>-6</sup> M의 트라스투주맙(최종 농도 1 μM)과 함께 인큐베이션한다. 25 μL의 다양한 농도의 화합물을 5x 용액으로서 플레이트 내의 세포 배양 배지(소 태아 혈청, Invitrogen)에 첨가하고, 인큐베이터에서 120시간 동안 인큐베이션하였다. CCK-8을 벤치 상단에서 또는 37°C 수조에서 해동하고, 인큐베이션한 플레이트의 각 웰에 10 μL의 CCK-8을 첨가한 다음(기포가 0. D. 판독을 방해할 수 있으므로 웰 내에 기포가 들어가지 않도록 주의할 것), 인큐베이터에서 1~4시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. SpectraMax i3x 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 450 nm에서 흡광도를 측정하고 세포 억제율을 계산하였다. GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 IC<sub>50</sub> 값과 함께 IC<sub>50</sub> 곡선을 생성하였다.

[1170] 독소(ADC의 예상 대사산물)의 시험관내 세포독성 검정 결과는 다음 표 3에 요약되어 있다. 대사산물 **MB-1**의 세포독성은, Her-2 발현이 중간 정도이고 트라스투주맙-내성 세포주인 JIMT-1을 제외하고는, 다수의 세포주에서 DS-8201a(Enhertu)의 대사산물인 DXd와 유사하며, 여기서 **MB-1**은 DXd보다 10배 더 강력하다.

표 3

화합물	세포주 (IC <sub>50</sub> , nM)					
	SK-BR-3	MCF-7	NCI-N87	SK-OV-3	MDA-MB-468	JIMT-1
 <p><b>MB-1</b></p>	0.77	0.37	1.3	1.0	0.42	0.78
 <p><b>P2</b></p>	> 30		> 30		> 30	> 30
 <p><b>DXd</b></p>	1.9	0.57	3.6	4.7	0.57	8.7

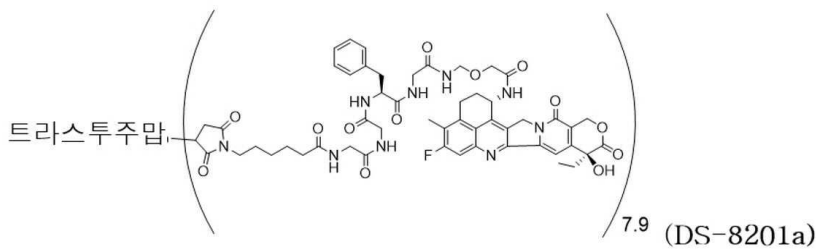
[1171]

[1172] ADC의 시험관 내 세포독성 분석 결과는 다음 표 4에 요약되어 있다. 비교를 위해, MB-2a 및 MB-3a(트라스투주맵 메디테칸)와 같은 식 III의 예시적인 화합물 이외에, 트라스투주맵 및 ADC 트라스투주맵 데록스테칸(DS-8201a, Enhertu)의 활성도 평가하였다. 표 4에 나타난 바와 같이, 트라스투주맵 ADC인 MB-2a 및 MB-3a는 Her2 고발현 세포주인 NCI-N87에서 DS-8201a와 동일한 효능을 나타냈다. 그러나, Her2 항원이 트라스투주맵으로 차단 되었을 때, ADC의 세포 성장 억제 능력은 감소하였다. 또한, ADC는 Her2 음성 세포주인 MDA-MB-468에서 강력하지 않은데, 이는 Her2-발현 세포에 대한 ADC의 특이성을 입증한다. 시험관내 검증에서, ADC는 Her2 발현이 중간 수준인 JIMT-1 세포에서 민감하지 않지만, MB-2a 및 MB-3a는 이 세포주에서 DS-8201a보다 여전히 상대적으로 더 강력하다.

표 4

[1173]

화합물	세포주 (IC <sub>50</sub> , nM)			
	NCI-N87	NCI-N87 + 트라스투주맵 차단	JIMT-1	MDA-MB-468
트라스투주맵	495			
MB-2a	11.5	37.8	3773	> 1000
MB-3a	11.1	36.4	1815	> 1000
DS-8201a	11.3	29	6496	> 1000



[1174]

[1175] 실시예 8. NCI-N87 CDX 모델에서 ADC의 생체내 효능

[1176] 종양 생성을 위해, 각 마우스(Vital Rivers의 암컷 Balb/c-누드)의 우측 옆구리에 0.2 mL의 PBS 중 매트릭젤과 혼합된 NCI-N87 종양 세포 (5 x 10<sup>6</sup>)(50:50)를 피하 접종하였다. 종양 접종 후 6일차에 평균 종양 부피가 약 160 mm<sup>3</sup>에 도달했을 때, 동물을 여러 군에 무작위 배정한 다음, 효능 연구를 위한 치료를 시작하였다. 각 군에는 8마리의 마우스를 포함시켰다. 종양을 가진 마우스에게 시험 물품과 및 대조군 물품을 꼬리 정맥을 통해 5 mL/kg의 부피로 투여하였다.

[1177] 종양 크기는 캘리퍼를 사용하여 2가지 치수로 주 2회 측정하였고, 부피는 다음 식을 사용하여 mm<sup>3</sup>으로 표현하였다: V = 0.5 a X b<sup>2</sup> (식 중 a 및 b는 각각 종양의 긴 치수 및 짧은 치수임). 결과는 평균 및 표준 오차(평균 ± SEM)로 표시하였다.

[1178] 통계 분석: 2개의 군 간의 종양 부피를 비교하기 위해 이원 ANOVA를 수행하였다. 모든 데이터는 Graphpad Prism 6.0을 사용하여 분석하였고, P < 0.05는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계 분석과 생물학적 관찰 모두를 고려하였다.

[1179] 종양 성장 억제: 종양 크기는 T/C 값의 계산에 사용하였다. 상대적 종양 증식 속도인 T/C(%)는 다음 식을 사용하여 계산하였다: T/C(%) = (Ti/T0) / (Vi/V0) x 100%. 상대 종양 성장 억제는 다음 식에 의해 계산하였다: TGI(%) = [1 - (Ti/T0) / (Vi/V0)] x 100%. Ti는 치료 후 각각의 표시된 시점에 측정한 치료군의 평균 종양 부피를 지칭하고; T0은 군으로 나눌 때 치료군의 종양 부피를 지칭하고; Vi는 치료 후 각각의 표시된 시점에 측정된 비히클 대조군의 평균 종양 부피를 지칭하며; V0은 군으로 나눌 때 비히클 대조군의 종양 부피를 지칭한다. T/C > 40%인 경우, 효능이 없는 것이고; T/C ≤ 40%이고, p 값 < 0.05인 경우, 종양이 억제되는 것이다.

[1180] NCI-N87 CDX 모델에서 ADC의 항종양 효과는 도 1 및 표 5에 나타나 있다. 도 1에 도시된 바와 같이, MB-2a(1 mg/kg 및 4 mg/kg) 및 MB-3a(트라스투주맙 메디테칸)(1 mg/kg 및 4 mg/kg 투여량) 둘 다는 강력한 항종양 효과를 나타냈고, DS-8201a(Enhertu)보다 더 효과적이었다.

표 5

[1181]

모델	ADC	투여량 (mg/Kg, 단일 i.v.)	퇴행		TGI (%) (23일차)	코멘트
			부분	완전		
NCI-N87	비히클	N/A	---	---	---	---
	트라스투주맙	4	0/8	0/8	16.8	비활성
	MB-2a	0.25	0/8	0/8	12.0	비활성
	MB-3a	0.25	0/8	0/8	28.1	비활성
	DS-8201a	0.25	0/8	0/8	24.7	비활성
	MB-2a	1	2/8	0/8	75.5	활성
	MB-3a	1	3/8	0/8	82.4	고도로 활성
	DS-8201a	1	0/8	0/8	52.2	활성
	MB-2a	4	5/8	3/8	97.1	고도로 활성
	MB-3a	4	5/8	3/8	97.6	고도로 활성
	DS-8201a	4	8/8	0/8	97.3	고도로 활성

[1182] 실시예 9. JIMT-1 CDX 모델에서 ADC의 생체 내 효능

[1183] 종양 생성을 위해, 각 마우스(Scid-Beige from Shanghai Lingchang Biotech)의 오른쪽 옆구리에 0.2 mL의 PBS 중 매트릭셀과 혼합된 JIMT-1 종양 세포( $1 \times 10^7$ )(50:50)를 피하 접종하였다. 종양 접종 후 6일차에 평균 종양 부피가 약 175 mm<sup>3</sup>에 도달했을 때, 동물을 여러 군에 무작위 배정한 다음, 효능 연구를 위한 치료를 시작하였다. 각 군에는 8마리의 마우스를 포함시켰다. 종양을 가진 마우스에게 시험 물품과 및 대조군 물품을 꼬리 정맥을 통해 5 mL/kg의 부피로 투여하였다.

[1184] 종양 크기는 캘리퍼를 사용하여 2가지 치수로 주 2회 측정하였고, 부피는 다음 식을 사용하여 mm<sup>3</sup>으로 표현하였다:  $V = 0.5 a \times b^2$  (식 중 a 및 b는 각각 종양의 긴 치수 및 짧은 치수임). 결과는 평균 및 표준 오차(평균  $\pm$  SEM)로 표시하였다.

[1185] 통계 분석: 2개의 군 간의 종양 부피를 비교하기 위해 이원 ANOVA를 수행하였다. 모든 데이터는 Graphpad Prism 6.0을 사용하여 분석하였고,  $P < 0.05$ 는 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다. 통계 분석과 생물학적 관찰 모두를 고려하였다.

[1186] 종양 성장 억제: 종양 크기는 T/C 값의 계산에 사용하였다. 상대적 종양 증식 속도인 T/C(%)는 다음 식을 사용하여 계산하였다:  $T/C(\%) = (T_i/T_0) / (V_i/V_0) \times 100\%$ . 상대 종양 성장 억제는 다음 식에 의해 계산하였다:  $TGI(\%) = [1 - (T_i/T_0) / (V_i/V_0)] \times 100\%$ .  $T_i$ 는 치료 후 각각의 표시된 시점에 측정된 치료군의 평균 종양 부피를 지칭하고;  $T_0$ 는 군으로 나눌 때 치료군의 종양 부피를 지칭하고;  $V_i$ 는 치료 후 각각의 표시된 시점에 측정된 비히클 대조군의 평균 종양 부피를 지칭하며;  $V_0$ 는 군으로 나눌 때 비히클 대조군의 종양 부피를 지칭한다.  $T/C > 40\%$ 인 경우, 효능이 없는 것이고;  $T/C \leq 40\%$ 이고,  $p$  값  $< 0.05$ 인 경우, 종양이 억제되는 것이다.

[1187] JIMT-1 CDX 모델에서 ADC의 항종양 효과는 도 2~5 및 표 6에 나타나 있다. 도 2는 JIMT-1 CDX 모델에서 3가지 상이한 투여량의 항체 약물 접합체(ADC)의 효과를 도시한 것이다. 이 연구에서, 연구된 MB-2a 및 MB-3a(트라스투주맙 메디테칸)의 3가지 투여량 모두가 유의한 항종양 효과를 나타냈다. MB-2a 및 MB-3a는 낮은 투여량과 중간 투여량에서 DS-8201a(Enhertu)보다 더 효과적이다. 이들 실험에서 연구된 상이한 투여량은 도 3(2.5 mg/kg, i.v. 단일 투여량), 도 4(5 mg/kg, i.v. 단일 투여량), 및 도 5(10 mg/kg, i.v. 단일 투여량)에도 별도로 도시되어 있다.

표 6

[1188]

모델	ADC	투여량 (mg/Kg, 단일 i.v.)	퇴행		TGI (%) (27일차)	코멘트
			부분	완전		

JIMT-1	비히클	N/A	---	---	---	---
	트라스투주맙	10	0/8	0/8	22.5	비활성
	MB-2a	2.5	5/8	0/8	83.9	고도로 활성
	MB-3a	2.5	3/8	0/8	76.2	활성
	DS-8201a	2.5	1/8	0/8	66.3	활성
	MB-2a	5	6/8	0/8	85.1	고도로 활성
	MB-3a	5	7/8	0/8	88.4	고도로 활성
	DS-8201a	5	4/8	0/8	78.4	활성
	MB-2a	10	8/8	0/8	90.9	고도로 활성
	MB-3a	10	6/8	1/8	90.9	고도로 활성
	DS-8201a	10	7/8	0/8	87.5	고도로 활성

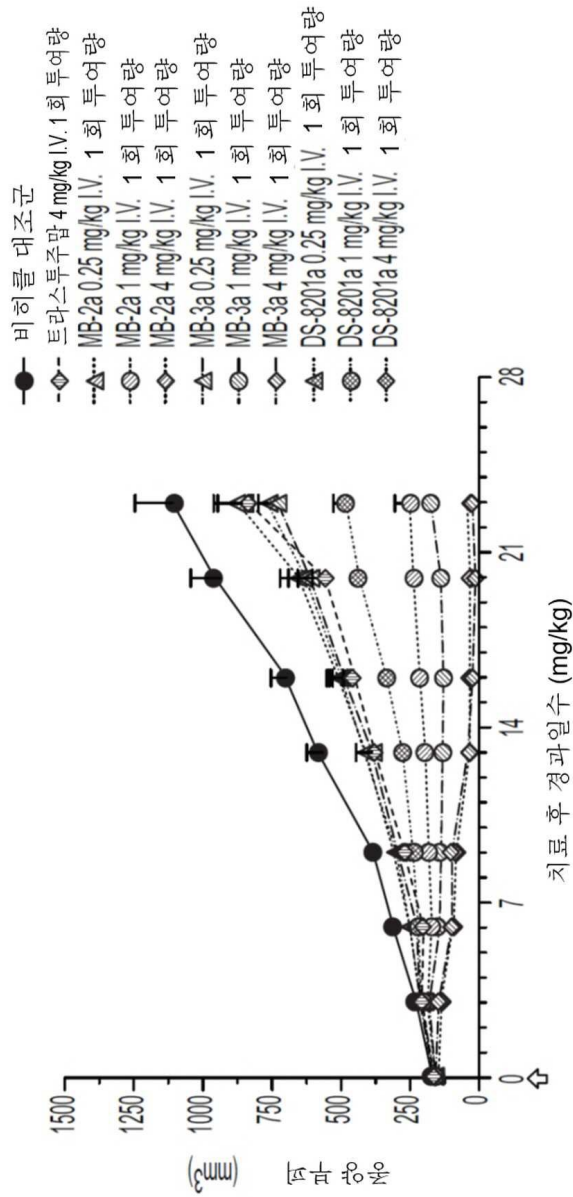
[1189] **균등물**

[1190] 당업자는 일상적인 실험만을 이용하여, 본원에서 설명되는 발명의 특정 구현예에 대한 다수의 균등물을 인지하거나, 또는 확인할 수 있을 것이다. 본 발명의 범주는 전술된 설명에 한정되는 것으로 의도되는 것이 아니라, 오히려 첨부된 청구범위에서 설명되는 바와 같다.

도면

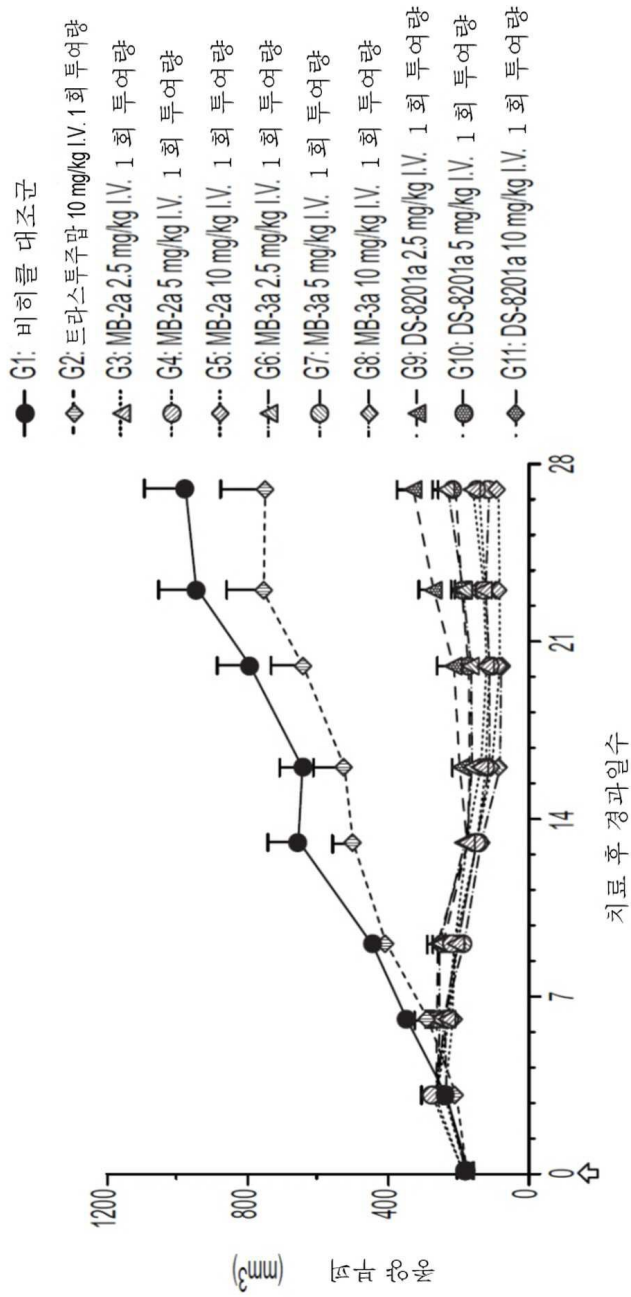
도면1

NCI-N87 CDX 모델에서 ADC 의 항종양 효과

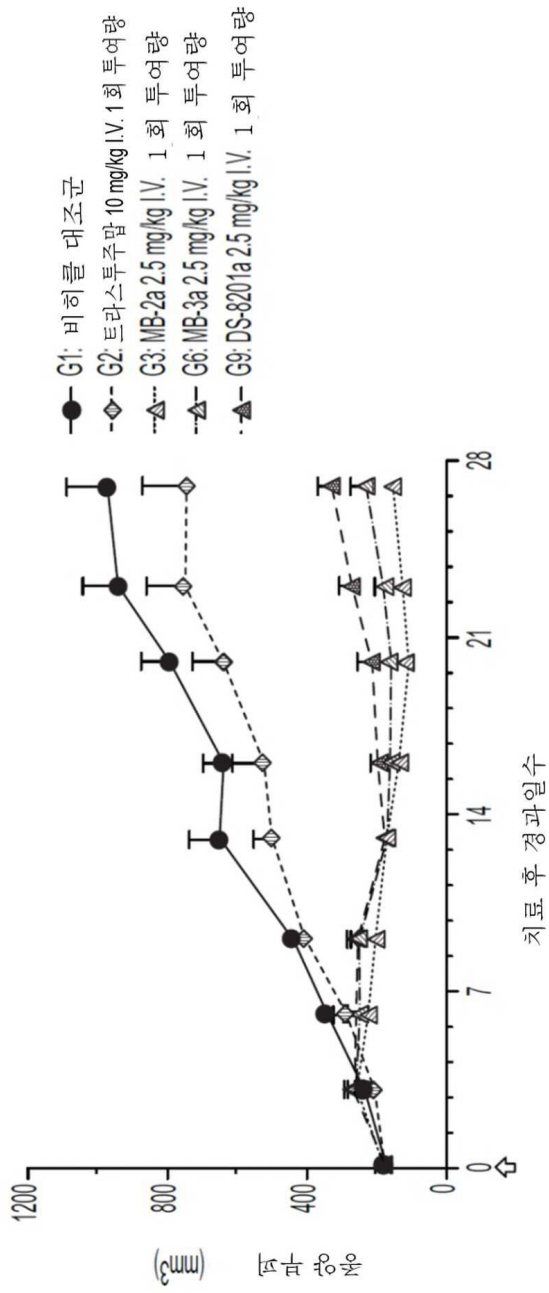


도면2

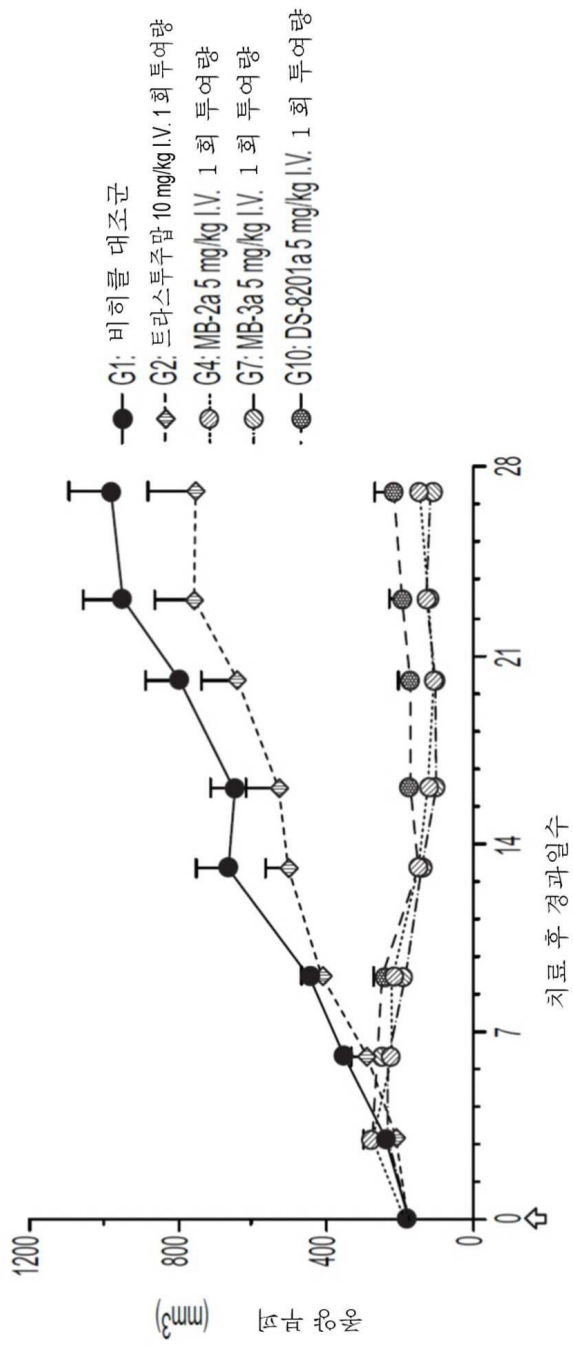
JIMT-1 CDX 모델에서 ADC의 항종양 효과



도면3



도면4



도면5

