(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0152826
(43) 공개일자 2024년10월22일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 5/103 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 5/101 (2013.01)
A61K 47/68031 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2024-7023535
(22) 출원일자(국제) 2022년12월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월12일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/053738
(87) 국제공개번호 WO 2023/122228
국제공개일자 2023년06월29일
(30) 우선권주장
63/293,583 2021년12월23일 미국(US)

(71) 출원인
애드센트릭스 테라퓨틱스 잉크.
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 스위트 210 모어하우스 드라이브 5580
(72) 발명자
리 리차드 후이
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 스위트 210 모어하우스 드라이브 5580
이동준
미국 92121 캘리포니아주 샌디에고 스위트 210 모어하우스 드라이브 5580
(74) 대리인
문두현

전체 청구항 수 : 총 89 항

(54) 발명의 명칭 **신규한 오리스타틴 유사체 및 이의 면역접합체**

(57) 요 약

본 발명은 신규한 오리스타틴(auristatin) 유사체 및 이의 면역접합체뿐만 아니라 약제학적 조성물 및 제조 방법과 다양한 질환 및 장애(예컨대, 암)를 치료하기 위한 용도를 제공한다.

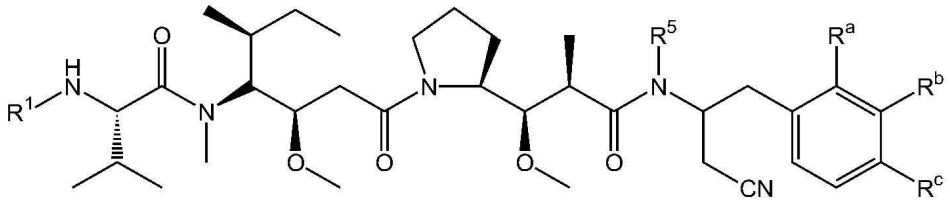
(52) CPC특허분류
A61K 47/6855 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

구조식 (I):

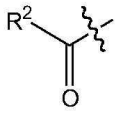


(I)

을 갖는,

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 화합물로서,

여기서



R^1은 이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

R^a, R^b 및 R^c 각각은 H 및 NR^xR^y에서 선택되고, 단, R^a, R^b 및 R^c 중 단 하나만 NR^xR^y이고 나머지 각각은 H이고;

R^x 및 R^y 각각은 R, R^r 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 L-R^z 또는 R^r인 경우, 다른 하나는 R이고;

R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

L은 연결기(linker)이고;

R^r은 $(C=O)$-O-$(CH_2)_p$-R^v 또는 $(C=O)$-$(CH_2)_q$-R^v이고;

R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고;

*p*는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

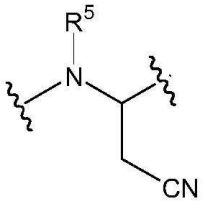
*q*는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

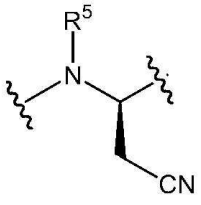
R^z는 기능성 기 또는 반응성 기를 포함하고;

R은 H 또는 C_1-C_3 알킬인, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서,

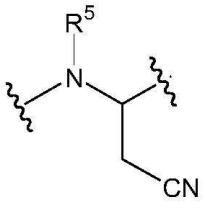


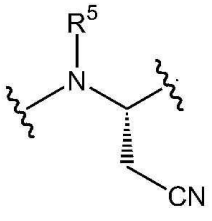
는 하기 카이랄성:


을 갖는, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,



는 하기 카이랄성:


을 갖는, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 CH_3인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 CF_3인, 화합물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R^5는 H인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a는 NR^xR^y이고, R^b는 H이고 R^c는 H인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a는 H이고, R^b는 NR^xR^y이고 R^c는 H인, 화합물.

청구항 9

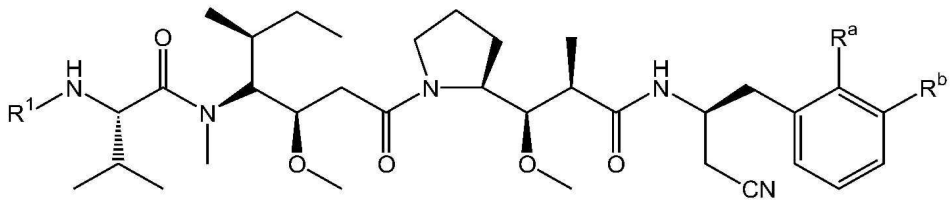
제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R^a는 H이고, R^b는 H이고 R^c는 NR^xR^y인, 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

R^5는 H이고 R^c는 H인, 구조식 (II_a):



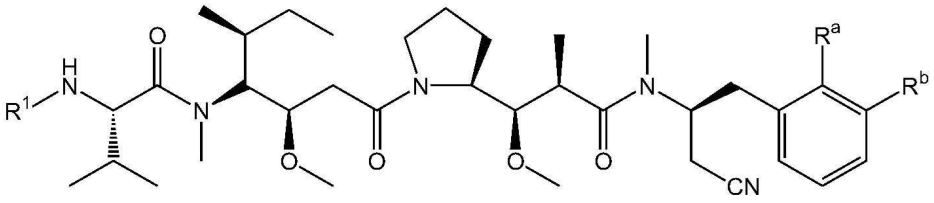
(II_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서,

R^5는 CH_3이고 R^c는 H인, 구조식 (II_b):



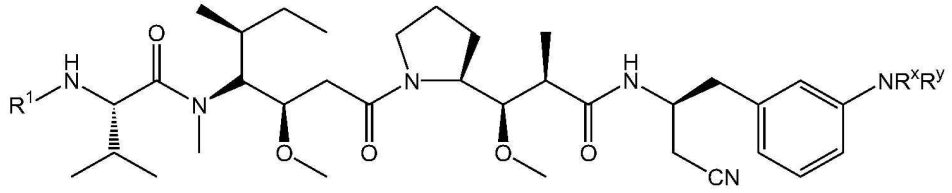
(II_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 12

제10항에 있어서,

R^a는 H이고 R^b는 NR^xR^y인, 구조식 (III_a):



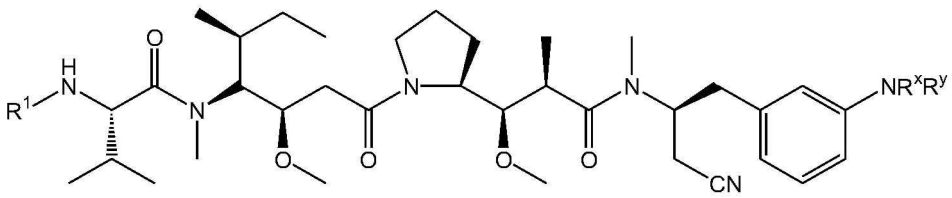
(III_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 13

제11항에 있어서,

R^a는 H이고 R^b는 NR^xR^y인, 구조식 (III_b):



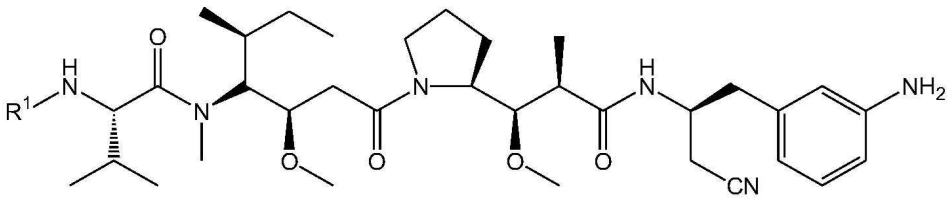
(III_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 14

제12항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (III^1_a):



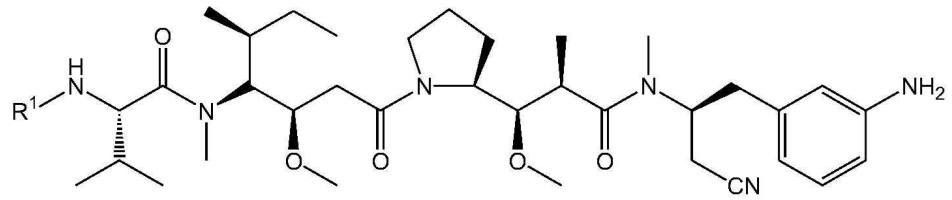
(III^1_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 15

제13항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (III^1_a) 및 (III^1_b):



(III^1_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 16

제12항 또는 제13항에 있어서,

R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고, p는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 17

제12항 또는 제13항에 있어서,

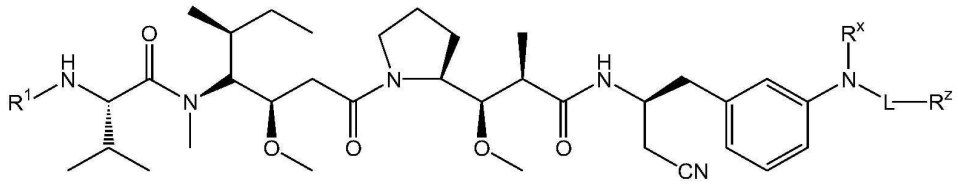
R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-(CH_2)_q-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고 q는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 18

제12항에 있어서,

R^y는 $L-R^z$인, 구조식 (III^2_a):



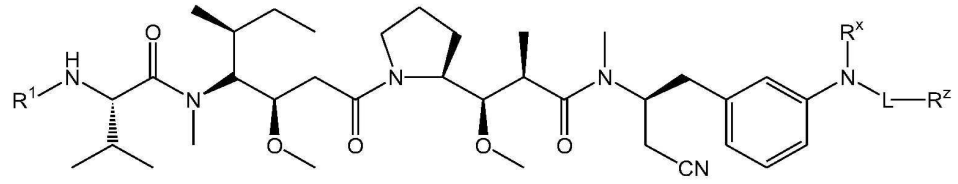
(III^2_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 19

제13항에 있어서,

R^y는 $L-R^z$인, 구조식 (III^2_b):



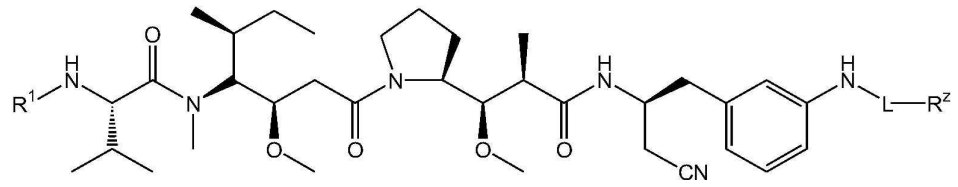
(III^2_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 20

제18항에 있어서,

R^x는 H인, 구조식 (III^3_a):



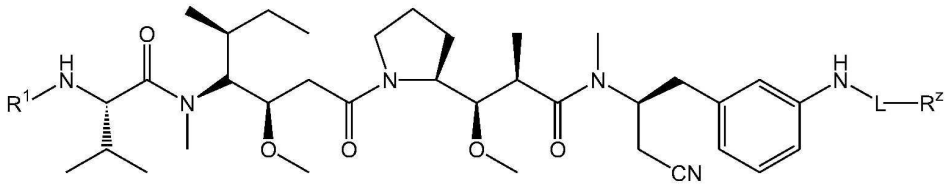
(III^3_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서,

R^x는 H인, 구조식 (III^3_b):



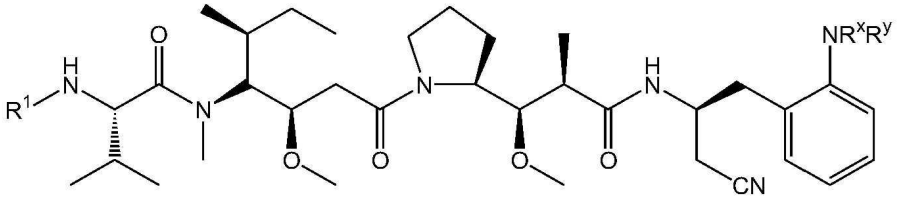
(III^3_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 22

제10항에 있어서,

R^a는 NR^xR^y이고 R^b는 H인, 구조식 (IV_a):



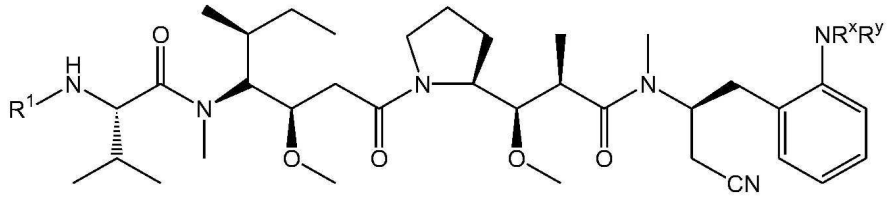
(IV_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 23

제11항에 있어서,

R^a는 NR^xR^y이고 R^b는 H인, 구조식 (IV_b):



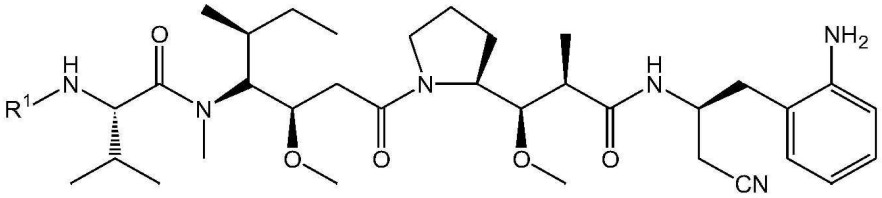
(IV_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 24

제22항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (IV^1_a):



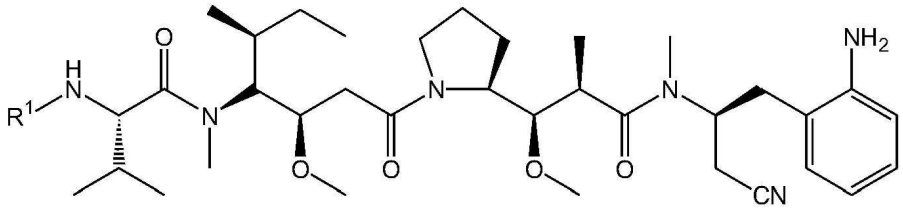
(IV^1_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 25

제23항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (IV^1_b):



(IV^1_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 26

제22항 또는 제23항에 있어서,

R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고, p는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 27

제22항 또는 제23항에 있어서,

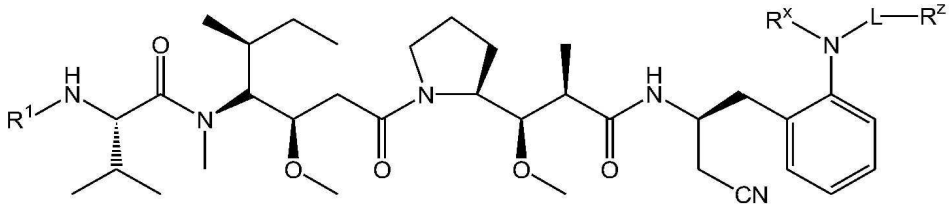
R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-(CH_2)_q-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고 q는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 28

제22항에 있어서,

R^y는 L-R^z인, 구조식 (IV^2_a):



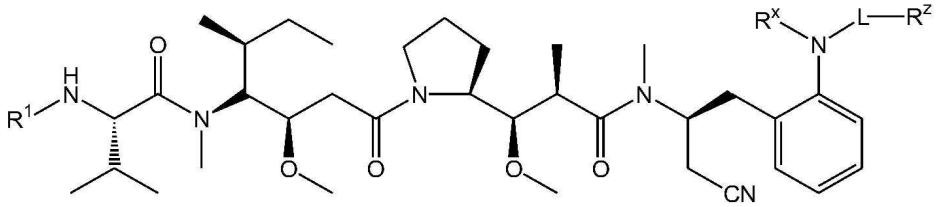
(IV^2a)

을 갖는, 화합물.

청구항 29

제23항에 있어서,

R^y는 L-R^z인, 구조식 (IV^2_b):



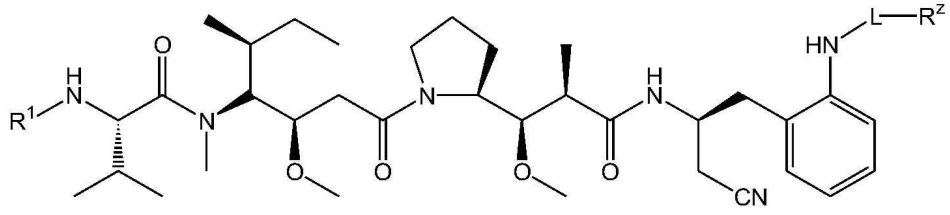
(IV^2b)

을 갖는, 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서,

R^x는 H인, 구조식 (IV^3_a):



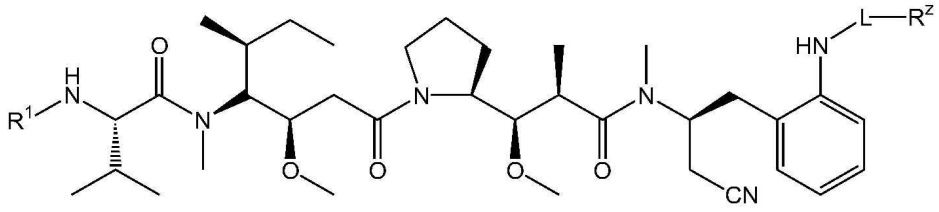
(IV^3a)

을 갖는, 화합물.

청구항 31

제29항에 있어서,

R^x는 H인, 구조식 (IV^3_b):



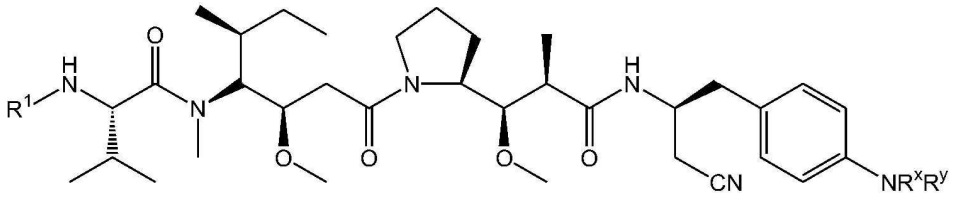
(IV^3_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서,

R^5는 H이고, R^a는 H이고, R^b는 H이고, R^c는 NR^xR^y인, 구조식 (V_a):



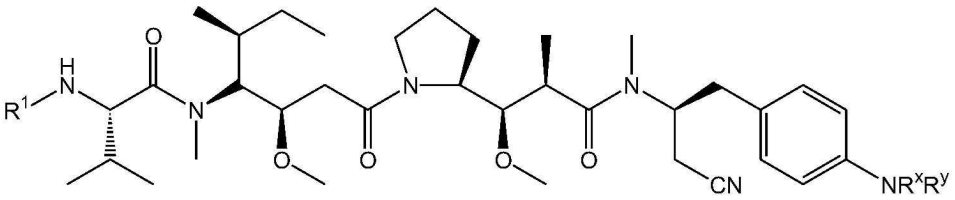
(V_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서,

R^5는 CH_3이고, R^a는 H이고, R^b는 H이고, R^c는 NR^xR^y인, 구조식 (V_b):



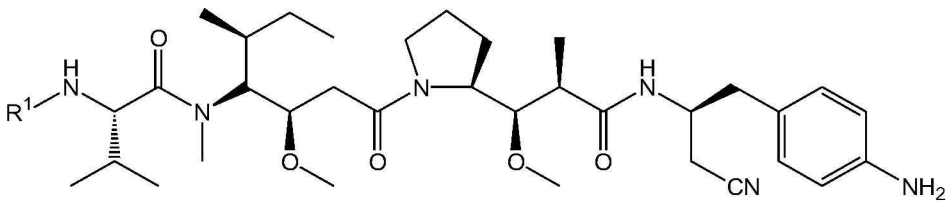
(V_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 34

제32항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (V^1_a):



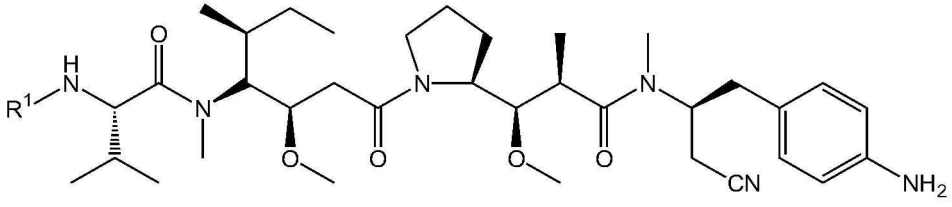
(V^1_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 35

제33항에 있어서,

R^x는 H이고 R^y는 H인, 구조식 (V^1_b):



(V^1_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 36

제32항 또는 제33항에 있어서,

R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고, p는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 37

제32항 또는 제33항에 있어서,

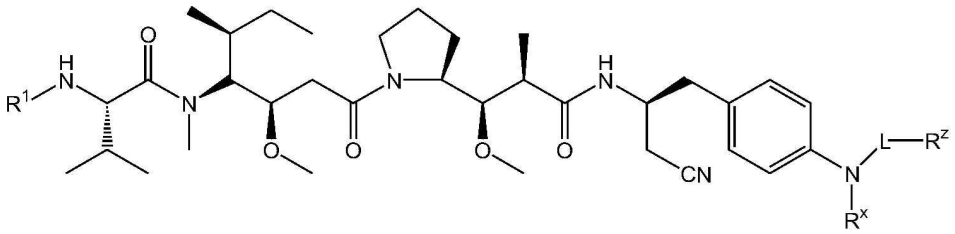
R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-(CH_2)_q-R^v$이고,

여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고 q는 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 38

제32항에 있어서,

R^y는 L-R^z인, 구조식 (V^2_a):



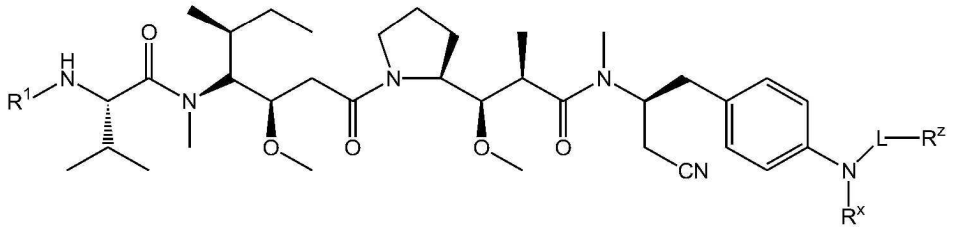
(V^2_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 39

제33항에 있어서,

R^y는 L-R^z인, 구조식 (V^2_b):

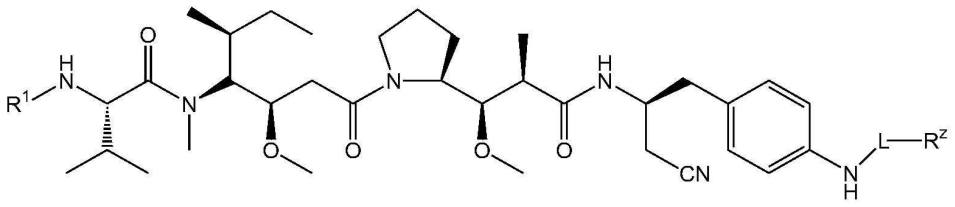


(V^2_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 40

제38항에 있어서, R^x는 H인, 구조식 (V^3_a):

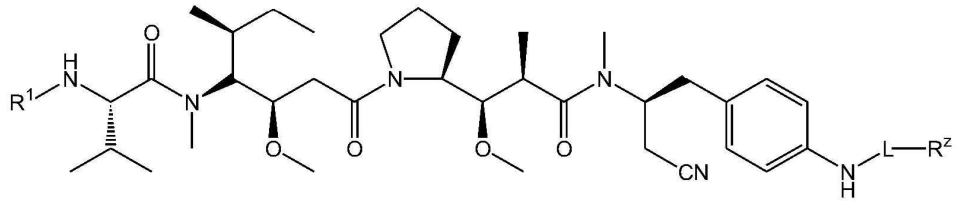


(V^3_a)

을 갖는, 화합물.

청구항 41

제39항에 있어서, R^x는 H인, 구조식 (V^3_b):

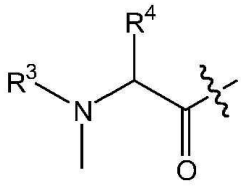


(V^3_b)

을 갖는, 화합물.

청구항 42

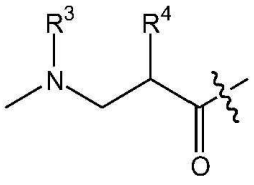
제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은  이고,

여기서 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬이거나, 또는 R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, O, N 및 S 중 하나 이상을 포함하는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은  이고,

여기서 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬이거나, 또는 R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, O, N 및 S 중 하나 이상을 포함하는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, R^4는 이소프로필인, 화합물.

청구항 45

제42항 또는 제43항에 있어서, R^4는 메틸인, 화합물.

청구항 46

제42항 또는 제43항에 있어서,

R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, N을 포함하는 5원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 47

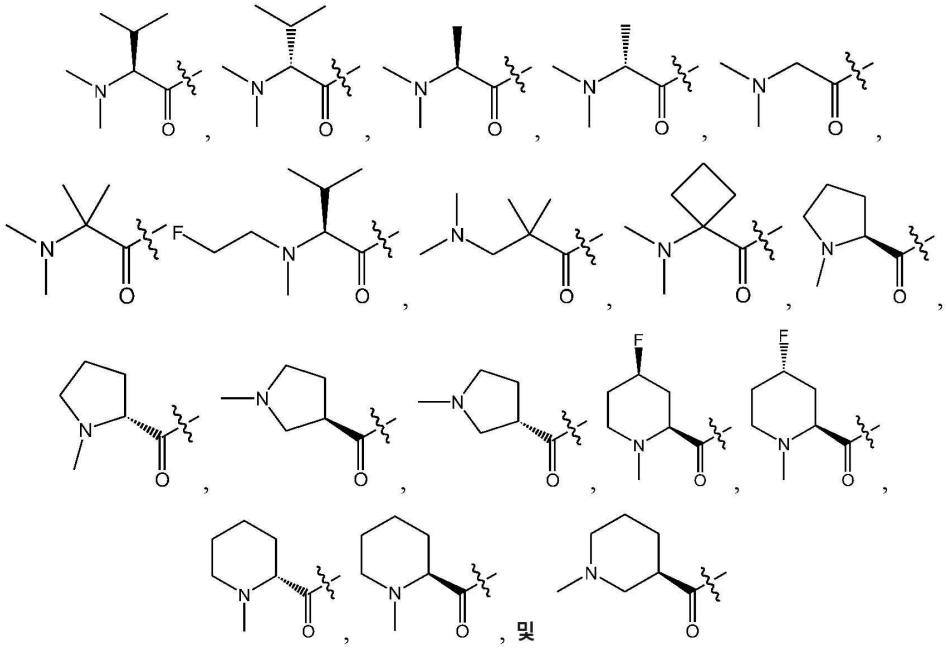
제42항 또는 제43항에 있어서,

R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, N을 포함하는 6원 헤테로사이클로알킬을 형성하는, 화합물.

청구항 48

제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은



에서 선택되는, 화합물.

청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

L은 절단 불가능한(noncleavable) 연결기인, 화합물.

청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

L은 절단 가능한(cleavable) 연결기인, 화합물.

청구항 51

제50항에 있어서,

L은 산-불안정성(acid-labile) 또는 산-민감성(acid-sensitive) 연결기인, 화합물.

청구항 52

제50항에 있어서, L은 프로테아제-민감성 연결기인, 화합물.

청구항 53

제52항에 있어서, L은 리소좀 프로테아제-민감성 연결기인, 화합물.

청구항 54

제52항에 있어서, L은 β-글루쿠로니드-민감성 연결기인, 화합물.

청구항 55

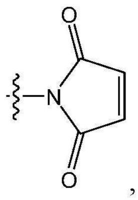
제50항에 있어서, L은 글루타티온-민감성 이황화물 연결기인, 화합물.

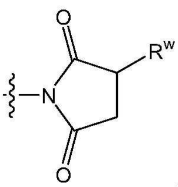
청구항 56

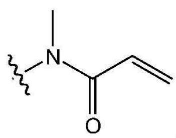
제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

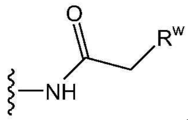
R^z는 하기에서 선택되는 기능성 기 또는 반응성 기를 포함하고:

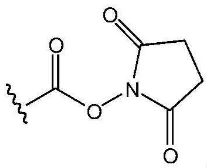
$-N_3$, $-NR^uC(=O)CH=CH_2$, -SH, $-SSR^t$, $-S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^uS(=O_2)(CH=CH_2)$, $-NR^uC(=O)CH_2R^w$, $-NR^uC(=O)CH_2Br$, $-NR^uC(=O)CH_2I$, $-NHC(=O)CH_2Br$, $NHC(=O)CH_2I$, $-ONH_2$, $-C(=O)NHNH_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$, -NCO, -NCS,



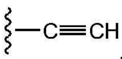
,


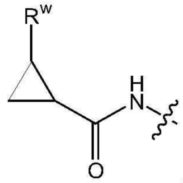
,


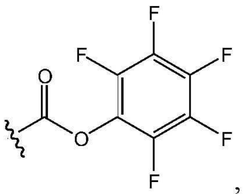
,


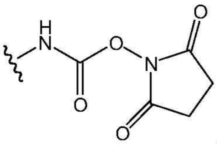
,


,

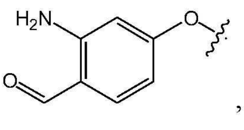


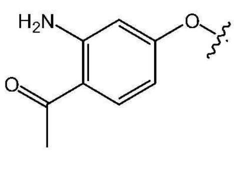
,


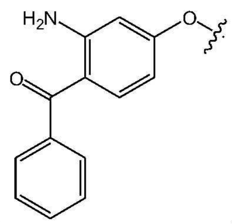
,


,


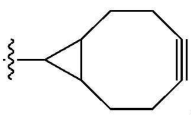
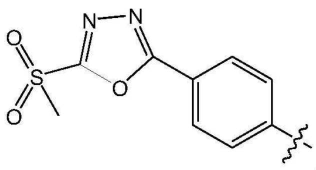
,



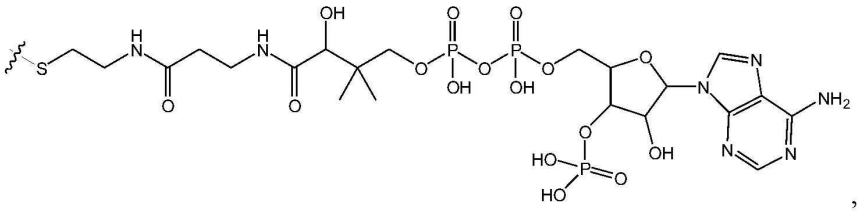
,


,


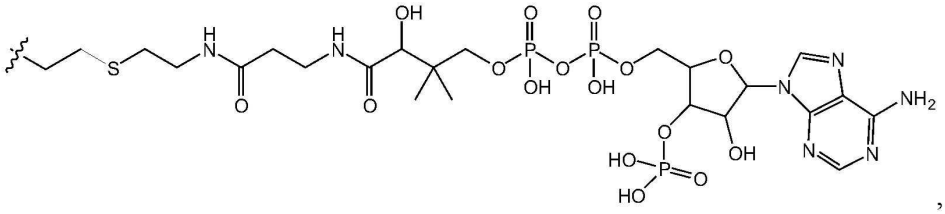
,


,


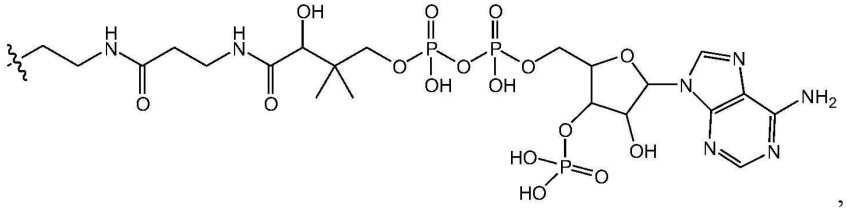
,



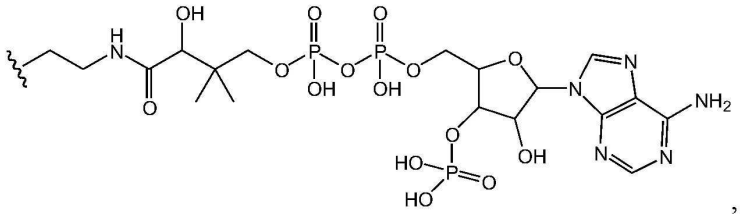
,



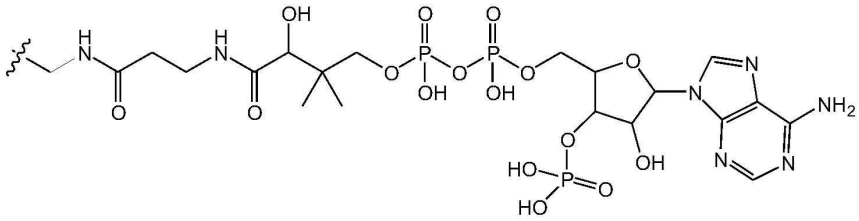
,



,



, 또는



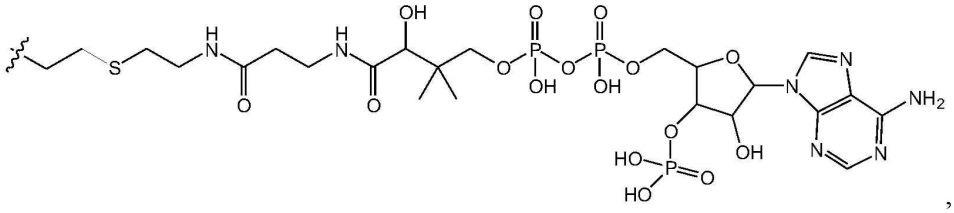
,

여기서

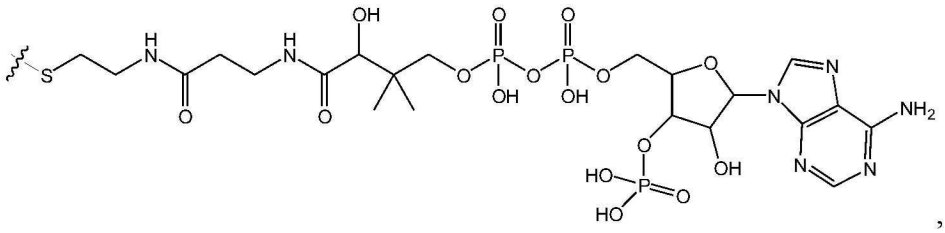
R^u는 H 또는 C_1-C_6 알킬기이고,

R^t는 2-피리딜 또는 4-피리딜이고,

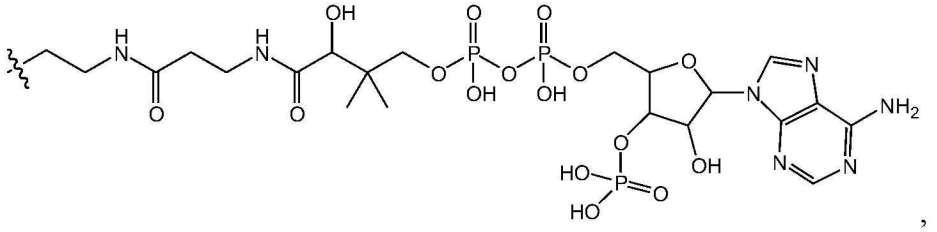
R^w는



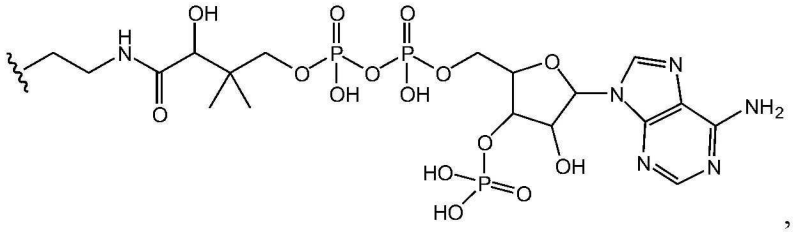
,



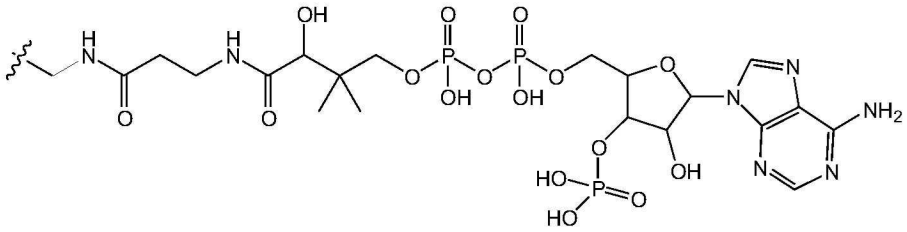
,



,



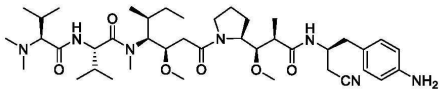
, 또는



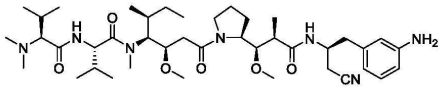
인, 화합물.

청구항 57

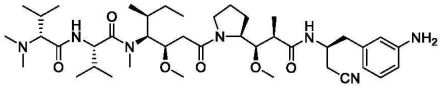
하기 표에서 선택되는, 화합물:



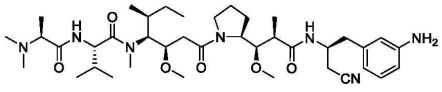
1



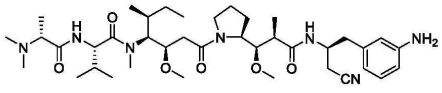
2



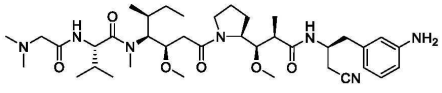
3



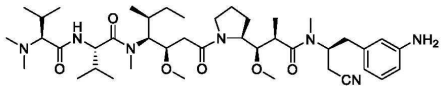
4



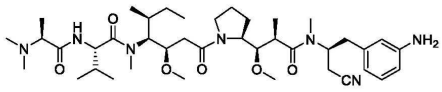
5



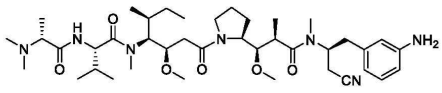
6



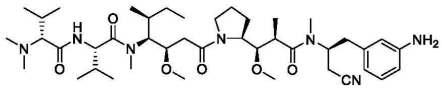
7



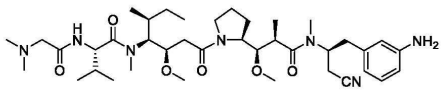
8



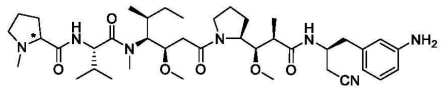
9



10

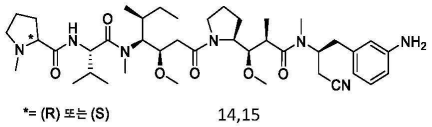


11

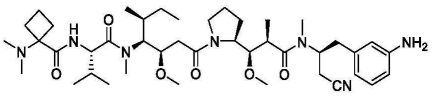


*= (R) 또는 (S)

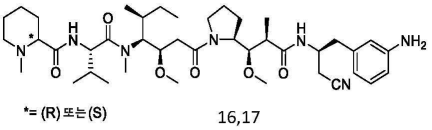
12, 13



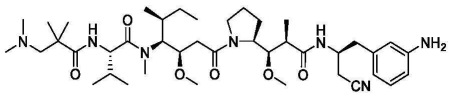
14,15



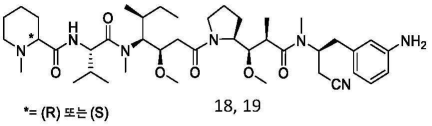
23



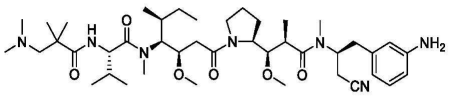
16,17



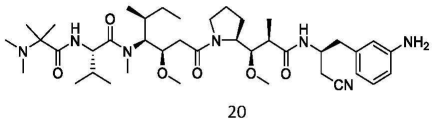
24



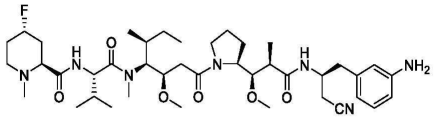
18, 19



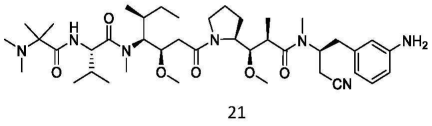
25



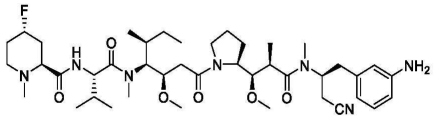
20



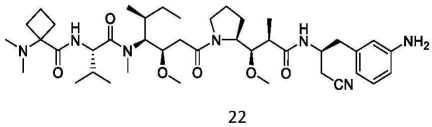
26



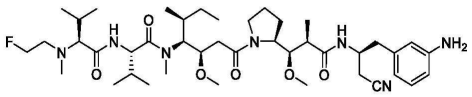
21



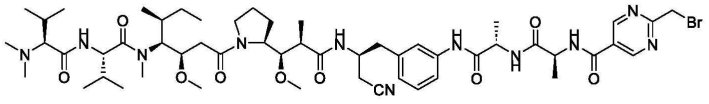
27



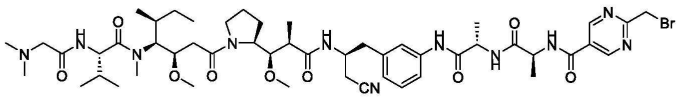
22



28



29



30

청구항 58

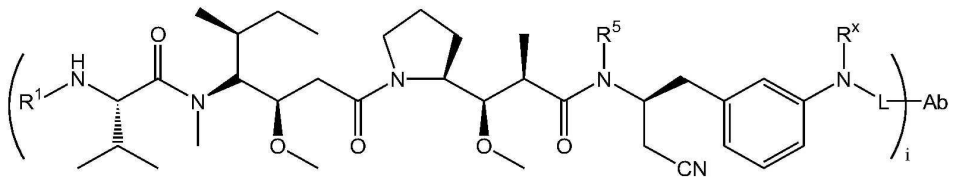
제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물과 연결기의 접합에 의해 형성된 약물-연결기 접합체.

청구항 59

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항의 화합물과 항원 결합 모이어티의 연결기를 통한 접합에 의해 형성된 면역접합체.

청구항 60

구조식 (VI):



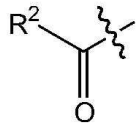
(VI)

을 갖는,

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역접합체로서,

여기서

Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;



R^1은 이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

L은 연결기이고;

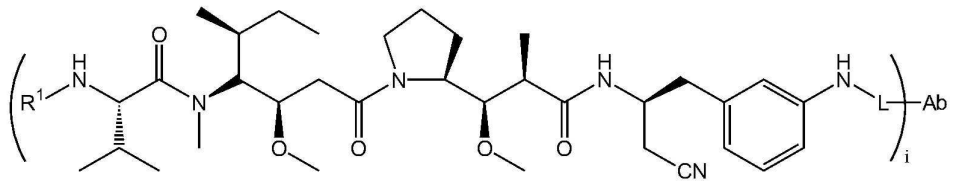
R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

*i*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수인, 면역접합체.

청구항 61

제60항에 있어서,

R^5는 H이고 R^x는 H인, 구조식 (VI^1_a):



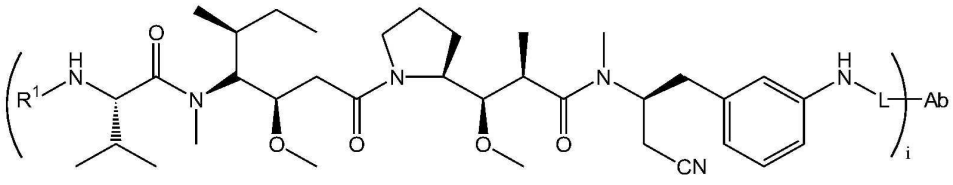
(VI^1_a)

을 갖는, 면역접합체.

청구항 62

제60항에 있어서,

R^5는 CH_3이고 R^x는 H인, 구조식 (VI^1_b):



(VI^1_b)

을 갖는, 면역접합체.

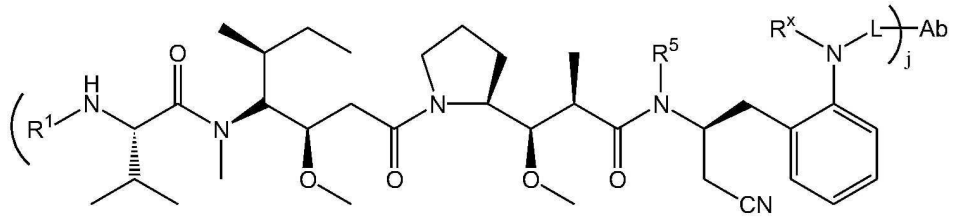
청구항 63

제60항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서,

*i*는 1 내지 약 16의 범위 내에 있는, 면역접합체.

청구항 64

구조식 (VII):



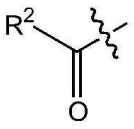
(VII)

을 갖는,

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역접합체로서,

여기서

Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;



R^1은 이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

L은 연결기이고;

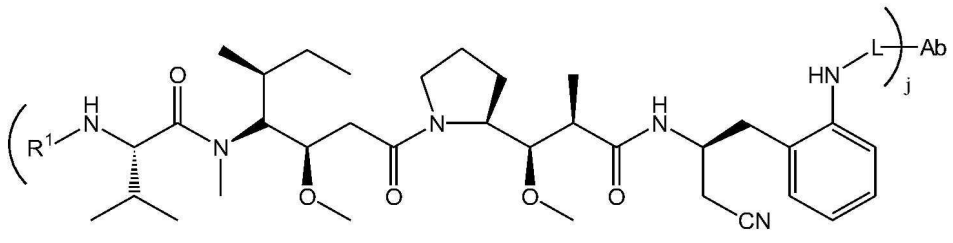
R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

*j*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수인, 면역접합체.

청구항 65

제64항에 있어서,

R^5는 H이고 R^x는 H인, 구조식 ($VII^1{}_a$):



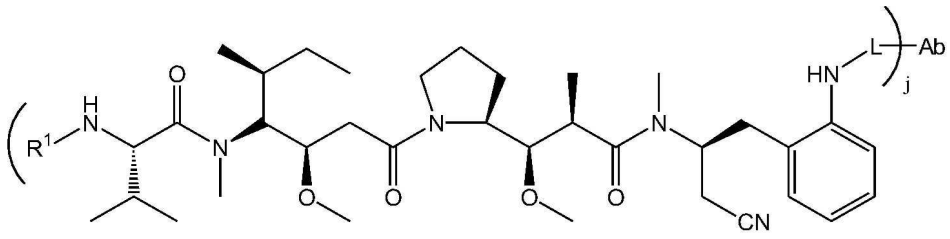
($VII^1{}_a$)

을 갖는, 면역접합체.

청구항 66

제64항에 있어서,

R^5는 CH_3이고 R^x는 H인, 구조식 (VII^1_b):



(VII^1_b)

을 갖는, 면역접합체.

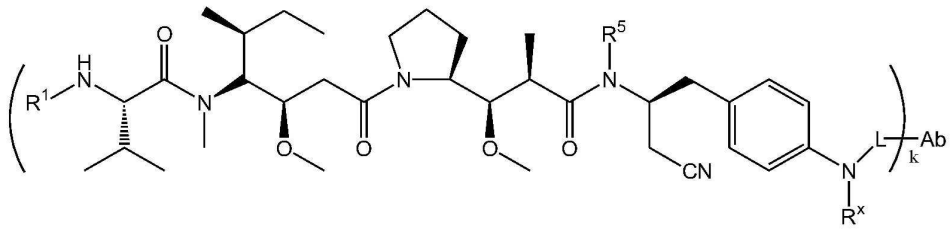
청구항 67

제64항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

*j*는 1 내지 약 16의 범위 내에 있는, 면역접합체.

청구항 68

구조식 (VIII):



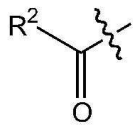
(VIII)

을 갖는,

또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 면역접합체로서,

여기서

Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

L은 연결기이고;

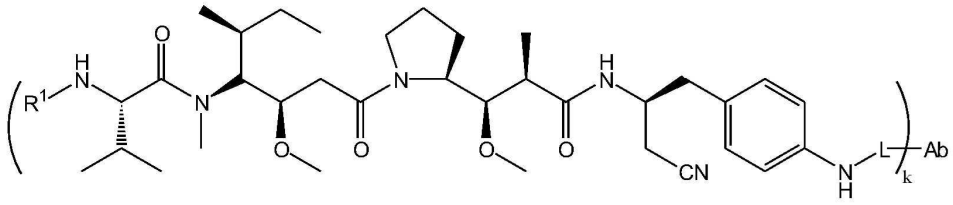
R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

*k*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수인, 면역접합체.

청구항 69

제68항에 있어서,

R^5는 H이고 R^x는 H인, 구조식 ($VIII^1_a$):



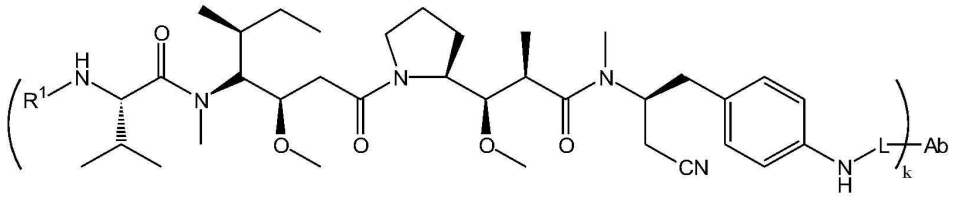
($VIII^1_a$)

을 갖는, 면역접합체.

청구항 70

제68항에 있어서,

R^5는 CH_3이고 R^x는 H인, 구조식 ($VIII^1_b$):



($VIII^1_b$)

을 갖는, 면역접합체.

청구항 71

제68항 내지 제70항에 있어서,

*k*는 1 내지 약 16의 범위 내에 있는, 면역접합체.

청구항 72

제60항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 항체인, 면역접합체.

청구항 73

제72항에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체인, 면역접합체.

청구항 74

제72항에 있어서, 상기 항체는 키메라 항체인, 면역접합체.

청구항 75

제72항에 있어서, 상기 항체는 인간화 항체인, 면역접합체.

청구항 76

제72항에 있어서, 상기 항체는 이중특이적 항체인, 면역접합체.

청구항 77

제66항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 항체 단편인, 면역접합체.

청구항 78

제77항에 있어서, Ab는 Fab 단편인, 면역접합체.

청구항 79

제60항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 펩타이드인, 면역접합체.

청구항 80

제60항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, Ab는 소분자 리간드인, 면역접합체.

청구항 81

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 82

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료적 활성 공동-제제(co-agent) 내지 보조제를 포함하는 조합물.

청구항 83

질환 또는 병태를 치료하거나 또는 감소시키기 위한 방법으로서, 제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 질환 또는 병태는 암인, 방법.

청구항 85

제83항 또는 제84항에 있어서,

상기 대상체에게 화학요법 및 방사선요법 중 하나 이상을 투여하는 것을 더 포함하는, 방법.

청구항 86

약제의 제조를 위한 제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체의 용도.

청구항 87

암을 치료하기 위한 제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체의 용도.

청구항 88

암을 치료하는 데 사용하기 위한 제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체.

청구항 89

제60항 내지 제80항 중 어느 한 항의 면역접합체를 포함하는 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권 주장 및 관련 특허 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 12월 23일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 제63/293,583호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

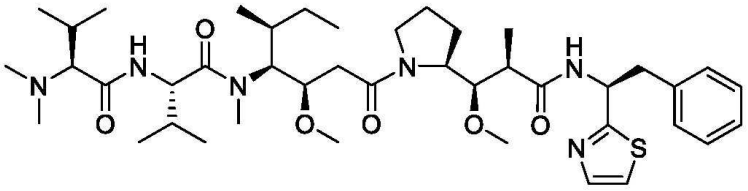
[0003] **발명의 기술 분야**

[0004] 본 발명은 일반적으로 신규한 화합물 및 이의 치료 용도에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 신규한 오리스타틴(auristatin) 유사체 및 이의 면역접합체뿐만 아니라 약제학적 조성물 및 제조 방법과 다양한 질환 및 장애(예컨대, 암)를 치료하기 위한 용도를 제공한다.

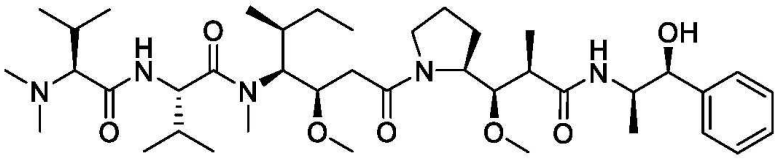
배 경 기 술

[0005] 높은 세포독성으로 인해 화학요법제로 흔히 사용되는 세포독성 제제는 종종 혈장 제거율이 빠르고 암세포에 대한 선택성이 낮다는 단점이 있다. 단일클론 항체 치료법은 선택성이 높고 혈장 반감기가 긴 것을 특징으로 하지만, 종종 세포독성이 제한적이다. 세포독성이 높고 혈장 반감기가 긴 치료법의 한 종류인 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC)는 암 치료에서 유망한 치료 방식을 나타낸다. 2000년 FDA의 승인을 받은 최초의 ADC인 젬투주맙 오조가미신(Mylotarg™)을 포함하여, 현재까지 11개의 ADC가 FDA의 승인을 받았다. (예컨대, 문헌 [Drago et al. **2021** *Nature Reviews* 18, 327-344]; 문헌 [Mckertish et al. **2021** *Biomedicines* 9, 872]; 문헌 [Khongorzui et al. **2020** *Molecular Cancer Res.* 18:3-19]; 문헌 [Bross et al. **2001** *Clin. Cancer Res.* 7, 1490-1496]; 문헌 [Hamann et al. **2002** *Bioconjug. Chem.* 13, 47-58]; 문헌 [Lamb, **2017** *Drugs* 77, 1603-1610.] 참조)

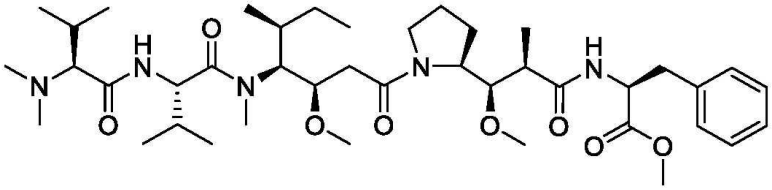
[0006] 오리스타틴은 천연 항종양제인 돌라스타틴 10의 복합 유사체 계열이다. 이러한 세포독성 제제는 기존의 암 화학요법 약물인 독소루비신보다 100배 내지 1,000배 더 독성이 강하다.



돌라스타틴 10



오리스타틴 E



오리스타틴 PHE

[0007]

[0008] 오리스타틴은 유사 분열 단계에서 암세포를 저지하고 결국 세포 사멸을 유도하는 것으로 여겨진다. 오리스타틴 기반 ADC는 최근 몇 년 동안 임상 연구의 대상이 되어 왔으며, 그 중 일부는 FDA의 승인을 받았고, 예를 들어, 브렌툭시맙 베도틴(Adcetris™)이 2011년에 최초로 승인되었다. (예컨대, 문헌 [McGinn et al. **2012** *Clin. Cancer Res.* 18, 5845-5849]; 문헌 [Deng et al. **2013** *Clin. Cancer Res.* 19, 22-27]; 미국 특허 제6,884,869호 B2; 미국 특허 제7,498,298호 B2; WO 2015/095301 A2; WO 2015/151079 A2; WO 2015/151081 A2; WO 2016/123412 A1; WO 2011/097627 A1; WO 2001/018032 A2 참조.)

[0009] 최근 몇 년간 ADC의 임상 개발이 크게 진전되었음에도 불구하고, ADC의 설계 및 개발에는, 개발에 적합한 세포독성 제제의 안정성 부족, 높은 응집 성향, 및 제한된 생체 이용율뿐만 아니라 제한된 수를 포함한 많은 과제가

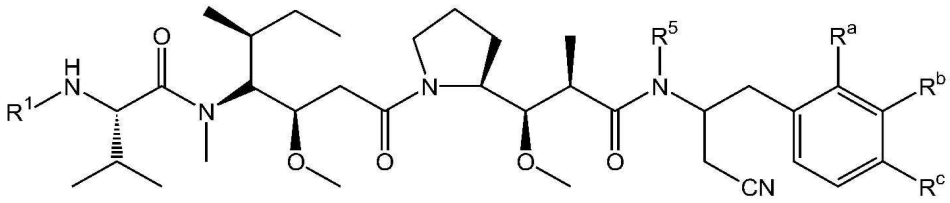
수반된다.

[0010] 강력하고 개발에 적합한 신규한 오리스타틴 유사체 및 신규한 오리스타틴에 기초한 면역접합체가 매우 요망된다.

발명의 내용

[0011] 본 발명은 면역접합체에 사용하기에 적합하게 만드는 높은 세포독성 및 유리한 안정성 및 기타 특징을 보유하는 신규한 오리스타틴 유사체를 제공한다. 본원에 개시된 오리스타틴 유사체는 위치 5(P5)에서 아미드 질소에 인접한 탄소 상에서의 고유한 CH_2CN 치환을 특징으로 한다. CH_2CN기는 다양한 ADC 컨스트럭트 및 적용에 맞게 페이로드를 미세 조율하기 위한 위치 1(P1)에서의, 그리고 N-치환을 통한 P5에서의 추가 변형과 함께 시너지를 발휘한다. 인근 아닐리노기는, 페이로드의 나머지 부분으로부터 떨어져 있어 효능에 미치는 영향을 최소화하면서, 연결기에 대한 접합 핸들 역할을 하도록 전략적으로 위치된다. 이러한 특징들은 낮은 면역원성을 나타내면서 개선된 효능, 용해도 및 안정성을 함께 제공하고, 이는 이러한 화합물을 암에 대한 신규한 치료제로서의 면역접합체의 개발을 위한 세포독성 제제로서 이상적으로 적합하게 한다.

[0012] 일 국면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I):

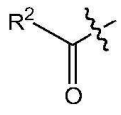


(I)

[0013]

[0014] 을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0015] 여기서



[0016] R^1은 이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0017] R^a, R^b 및 R^c 각각은 H 및 NR^xR^y에서 선택되고, 단, R^a, R^b 및 R^c 중 단 하나만 NR^xR^y이고 나머지 각각은 H이고;

[0018] R^x 및 R^y 각각은 R, R^r 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 L-R^z 또는 R^r인 경우, 다른 하나는 R이고;

[0019] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0020] L은 연결기이고;

[0021] R^r은 $(C=O)$-O-$(CH_2)_p$-R^v 또는 $(C=O)$-$(CH_2)_q$-R^v이고;

[0022] R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고;

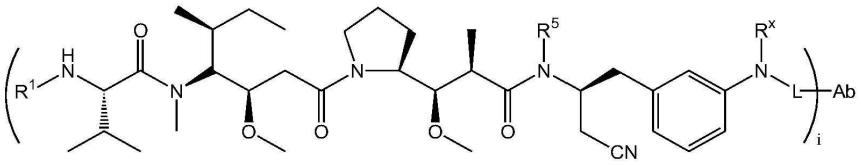
[0023] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0024] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0025] R^z는 기능성 기 또는 반응성 기를 포함하고;

[0026] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0027] 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VI):



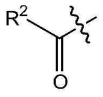
(VI)

[0028]

[0029] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0030] 여기서

[0031] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0032] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0033] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

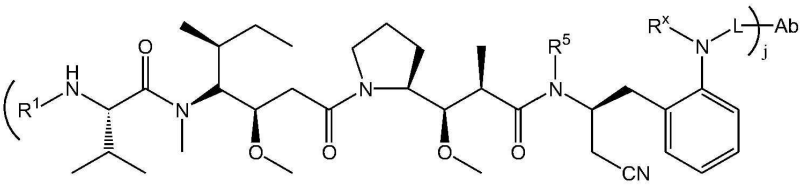
[0034] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0035] L은 연결기이고;

[0036] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0037] *i*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0038] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VII):



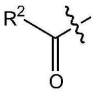
(VII)

[0039]

[0040] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0041] 여기서

[0042] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0043] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0044] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

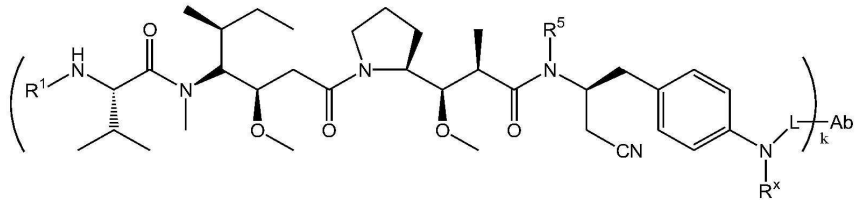
[0045] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0046] L은 연결기이고;

[0047] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0048] *j*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0049] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VIII):



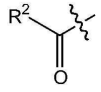
(VIII)

[0050]

[0051] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0052] 여기서

[0053] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0054] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0055] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

[0056] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0057] L은 연결기이고;

[0058] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0059] k는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0060] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 본원에 개시된 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0061] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 본원에 개시된 면역접합체의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료적 활성 공동-제제(들)(co-agent)(s) 및/또는 보조제(들)를 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0062] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 감소시키기 위한 방법에 관한 것으로, 본원에 개시된 면역접합체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0063] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 약제의 제조를 위한 본원에 개시된 면역접합체의 용도에 관한 것이다.

[0064] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 병태(예컨대, 암)를 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 면역접합체의 용도에 관한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0065] 본 발명은 면역접합체를 위한 페이로드로서 유리한 효능, 안정성 및 기타 프로파일을 보유하는 신규한 오리스타틴 유사체의 발견에 부분적으로 기초한다. 기존 오리스타틴의 핵심적인 구조적 개선은 P5에서 아미드 질소에 인접한 탄소 상의 CH_2CN 치환을 포함하고, 이는 P5에서의 다양한 옵션, 및 연결을 위한 인근 아닐리노기와 결합할 때, 다양한 클래스의 면역접합체를 제공한다. 이러한 변형은, C-말단을 통한 연결기 설치를 가능하게 하여 페이로드에 미치는 영향을 최소화하면서, 페이로드의 개선된 효능, 용해도 및 투과성을 증가시키게 된다. 페이로드 분자의 추가 미세 조율은 P1에서의 변형을 통해 달성되어 광범위한 ADC 컨스트럭트 및 적용에 맞게 적합해질 수 있다. 매우 강력하고 안정적인 세포독성 제제는 또한 용해도가 만족스럽고 면역원성이 낮아 암에 대한 면역접합체 및 신규한 치료제로서의 개발에 적합하다.

[0066] ***정의***

[0067] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자

가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 유기 화학의 일반 원리뿐만 아니라 특정 기능적 모이어티 및 반응성은 문헌 [“Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 2006]에 설명되어 있다.

[0068] 다음 용어는, 해당 용어가 사용되는 문맥에 따라 달리 명시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 갖는 것으로 의도된다.

[0069] 본원에 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 약칭으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 16의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16으로 이루어지는 군에서의 임의의 수, 수들의 조합, 또는 하위-범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0070] 본원에서 사용되는 바와 같이, "적어도" 하나의 특정한 값은 그 값 및 그 값보다 큰 모든 값으로 이해된다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, "하나 초과"는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 40, 50, 100 등 또는 그들 사이의 임의의 값으로서 이해된다.

[0072] 본 명세서 및 첨부된 청구항에서, 단수 형태 "하나의(a)", "하나의(an)" 및 "그(the)"는 문맥상 명백하게 달리 지시하지 않는 한, 복수 지시 대상을 포함한다.

[0073] 문맥상 구체적으로 언급되거나 명백하지 않은 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약(about)"은 해당 기술 분야의 일반적인 허용 범위 내, 예를 들어, 평균의 2 표준 편차 내로 이해된다. "약"은 명시된 값의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.1%, 0.05%, 또는 0.01% 내에 있는 것으로 이해될 수 있다. 문맥상 달리 명확하지 않은 한, 본원에 제공되는 모든 수치는 용어 "약"에 의해 변경될 수 있다.

[0074] 구체적으로 언급되지 않거나 문맥상 명백하지 않는 한, 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "또는"은 포괄적인 것으로 이해된다.

[0075] 본원에 개시된 임의의 조성물 또는 방법은 본원에서 제공된 임의의 다른 조성물 및 방법 중 하나 이상과 조합될 수 있다.

[0076] 본원의 변수의 임의의 정의에서 화학적 기의 목록의 나열은 임의의 단일 기 또는 나열된 기들의 조합으로서 해당 변수의 정의를 포함한다. 본원에서 변수 또는 국면에 대한 실시형태의 기재는 해당 실시형태를 임의의 단일 실시형태로서 또는 다른 실시형태 또는 그 일부와 조합하여 포함한다.

[0077] 용어 "포함하는"은, 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용되는 경우, 그 조성물 및 방법이, 언급된 요소를 포함하지만 다른 요소를 배제하지는 않는다는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "본질적으로 구성되는"은, 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용되는 경우, 그 조성물 및 방법이, 언급된 요소를 포함하고 조성물 및 방법에 본질적인 중요한 다른 요소를 배제한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "본질적으로 구성되는"은, 명시적으로 언급된 약리학적 활성제의 투여를 지칭하고 명시적으로 언급되지 않은 약리학적 활성제는 배제한다. 용어 "본질적으로 구성되는"은 약리학적으로 비활성 또는 불활성인 제제, 예컨대, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 배제하지 않는다. 용어 "~으로 이루어지는"은, 조성물 및 방법을 정의하기 위해 사용되는 경우, 다른 성분의 추적 요소 및 실질적 방법 단계를 배제함을 의미한다. 이러한 전환 용어 각각에 의해 정의된 실시형태는 본 발명의 범위 내에 있다.

[0078] 본 발명의 특정 화합물은 특히 기하이성질체 형태 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은, 본 발명의 범위 내에 속하는, 시스-이성질체 및 트랜스-이성질체, 회전장애 이성질체, R-거울상 이성질체 및 S-거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 그 라세미 혼합물, 및 그 다른 혼합물을 포함하는 모든 그러한 화합물을 고려한다. 추가적인 비대칭성 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환체에 존재할 수 있다. 모든 그러한 이성질체뿐만 아니라 그 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다. 특정 실시형태에서, 각각의 비대칭성 원자는 적어도 50%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 60%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 70%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 80%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 90%의 거울상 이성질체 과량, 적어도 95%의 거울상 이성질체 과량 또는 적어도 99%의 *R*-배치(configuration) 또는 *S*-배치 중 하나의 거울상 이성질체 과량을 갖는다. 광학 활성 화합물의 경우, 하나의 거울상 이성질체를 사용하고 다른 거울상 이성질체를 실질적으로 배제하는 것이 종종 선호된다.

[0079] 임의의 다양한 이성질체 비율을 함유하는 이성질체 혼합물이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 예를 들어, 두 개의 이성질체만 결합한 경우, 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 또는 100:0 이성질체 비율을 함유하는 혼합물이 본 발명에 의해 고려된다. 통상의 기술자는 더 복잡한 이성질체 혼합물에

대해 유사한 비율이 고려된다는 것을 쉽게 이해할 것이다.

[0080] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상 이성질체를 원하는 경우, 비대칭 합성 또는 카이랄 보조제와의 유도에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 생성된 부분입체 이성질체 혼합물이 분리되고 보조제가 절단되어 순수한 원하는 거울상 이성질체를 제공할 수 있다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기 또는 카르복실과 같은 산성 작용기를 함유하는 경우, 부분입체 이성질체 염은 적절한 광학-활성 산 또는 염기로 형성되고, 이어서 해당 기술 분야에 잘 알려진 분별 결정화 또는 크로마토그래피 방법, 및 순수한 거울상 이성질체의 후속 회수에 의해 형성된 부분입체 이성질체의 분해가 뒤따른다.

[0081] 이성질체의 혼합물은 구성 요소의 물리화학적 차이를 기준으로, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화를 통해 순수 또는 실질적으로 순수한 기하학적 또는 광학 이성질체, 부분입체 이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0082] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의는 이하 더 상세하게 설명되어 있다. 값의 범위가 나열되면, 범위 내의 각 값과 하위-범위를 포함하도록 의도된다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5}, 및 C_{5-6} 알킬을 포함하도록 의도된다.

[0083] 치환기가 왼쪽에서 오른쪽으로 쓰여진 종래의 화학식에 의해 명시되는 경우, 치환기는 구조를 오른쪽에서 왼쪽으로 쓰는 결과 발생하는 화학적으로 동일한 치환체를 동등하게 포함하고, 예컨대, -C(=O)-O-는 -O-C(=O)-와 동등하다.

[0084] 본 발명의 화합물의 구조는 통상의 기술자에게 알려진 화학 결합의 원리에 의해 제한된다. 따라서, 하나의 기가 하나 이상의 다수의 치환체로 치환될 수 있는 경우, 그러한 치환은 화학적 결합의 원리를 준수하고 본질적으로 불안정하지 않고/않거나 주변 조건(예컨대, 수성, 중성, 및 몇몇 알려진 생리학적 조건) 하에서 불안정할 가능성이 있는 것으로 통상의 기술자에게 알려진 화합물을 제공하도록 선택된다.

[0085] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알킬"은 탄소 및 수소 원자로만 구성되고 불포화를 함유하지 않으며 1개 내지 10개의 탄소 원자(예컨대, C_{1-10} 알킬)를 갖는 직선형 또는 분지형의 탄화수소쇄 라디칼을 지칭한다. 본원에 등장할 때마다, "1 내지 10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다; 예컨대, "1개 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등 10개의 탄소 원자를 포함하여 최대 10개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미하지만, 본 정의는 또한 숫자 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 포함한다. 일부 실시형태에서, "알킬"은 C_{1-6} 알킬기일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알킬기는 1개 내지 10개, 1개 내지 8개, 1개 내지 6개, 또는 1개 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다. 대표적인 포화 직쇄 알킬은 -메틸, -에틸, -n-프로필, -n-부틸, -n-펜틸 및 -n-헥실을 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 포화 분지형 알킬은 -이소프로필, -sec-부틸, -이소부틸, -tert-부틸, -이소펜틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 4-메틸펜틸, 2-메틸헥실, 3-메틸헥실, 4-메틸헥실, 5-메틸헥실, 2,3-디메틸부틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 알킬은 단일 결합에 의해 모체 분자에 부착된다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 알킬기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환체에 의해 임의로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설피닐, 설포닐, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보사이클릴, 카르보사이클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 비제한적인 실시형태에서, 치환된 알킬은 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 3-플루오로프로필, 하이드록시메틸, 2-하이드록시에틸, 3-하이드록시프로필, 벤질 및 페네틸에서 선택될 수 있다.

[0086] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시"는, 산소를 통해 모체 분자 구조에 부착된, 직선형, 분지형, 포화

된 사이클릭 배치 및 이들의 조합의 1개 내지 10개의 탄소 원자(C_{1-10})를 포함하는 -O-알킬기를 지칭한다. 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, t-부톡시, 펜톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로헥실옥시 등을 포함한다. "저급 알콕시"는 1개 내지 6개의 탄소를 함유하는 알콕시기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, C_{1-3} 알콕시는 1개 내지 3개의 탄소 원자의 직쇄 및 분지쇄 알킬 둘 모두를 포함하는 알콕시기이다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 알콕시기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설피닐, 설포닐, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아,$-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보사이클릴, 카르보사이클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0087] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "방향족" 또는 "아릴"은, 탄소고리(예컨대, 페닐, 플루오레닐, 및 나프틸)인 접합된 파이 전자 시스템을 갖는 적어도 하나의 고리를 갖는 6개 내지 14개의 고리 원자(예컨대, C_{6-14} 방향족 또는 C_{6-14} 아릴)를 갖는 라디칼을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 아릴은 C_{6-10} 아릴기이다. 예를 들어, 치환된 벤젠 유도체로부터 형성되고 고리 원자에 자유 원자가를 갖는 2가 라디칼은 치환된 페닐렌 라디칼로 명명된다. 다른 실시형태에서, 자유 원자가를 갖는 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 이름이 "-일(yl)"로 끝나는 1가 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼에서 유래된 2가 라디칼은, 대응하는 1가 라디칼의 이름에 "-이덴(idene)"을 추가하여 명명되고, 예컨대, 두 개의 부착 지점을 갖는 나프틸 그룹은 나프틸리덴으로 명명된다. 본원에 등장할 때마다, "6 내지 14개의 아릴"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다; 예컨대, "6개 내지 14개의 고리 원자"는 아릴기가 6개의 고리 원자, 7개의 고리 원자 등 14개의 고리 원자를 포함하여 최대 14개의 고리 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 이 용어는 모노사이클릭 또는 융합된 고리 폴리사이클릭(즉, 인접한 고리 원자 쌍을 공유하는 고리)기를 포함한다. 폴리사이클릭 아릴기는 바이사이클, 트리사이클, 테트라사이클 등을 포함한다. 다중 고리 기에서는, 하나의 고리만이 방향족이 되는 데 필요하므로, 인단일과 같은 기가 아릴 정의에 포함된다. 아릴기의 비제한적인 예는 페닐, 페날레닐, 나프탈레닐, 테트라하이드로나프틸, 페난트레닐, 안트라세닐, 플루오레닐, 인돌릴, 인다닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 아릴 모이어티는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설피닐, 설포닐, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보사이클릴, 카르보사이클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬" 및 "카르보사이클릴"은 각각, 탄소 및 수소만을 함유하고, 포화되거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 라디칼을 지칭한다. 본원에서 달리 언급하지 않는 한, 용어는 치환 및 비치환된 사이클로알킬기 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 부분적으로 불포화된 사이클로알킬기는 카르보사이클이 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 경우 "사이클로알케닐"로 지칭될 수 있고, 또는 카르보사이클이 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 경우 "사이클로알키닐"로 지칭될 수 있다.

사이클로알킬기는 3개 내지 13개의 고리 원자(즉, C_{3-13} 사이클로알킬)를 갖는 기를 포함한다. 본원에 등장할 때마다, "3 내지 10"과 같은 숫자 범위는 주어진 범위의 각 정수를 지칭한다; 예컨대, "3개 내지 13개의 탄소 원자"는 사이클로알킬기가 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 등 13개의 탄소 원자를 포함하여 최대 13개의 탄소 원자로 구성될 수 있음을 의미한다. 용어 "사이클로알킬"은 또한 헤테로원자를 함유하지 않는 브릿지된 및 스피로-융합된 사이클릭 구조를 포함한다. 이 용어는 또한 모노사이클릭 또는 융합된 고리 폴리사이클릭(즉, 인접한 고리 원자 쌍을 공유하는 고리)기를 포함한다. 폴리사이클릭 아릴기는 바이사이클, 트리사이클, 테트라사이클 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, "사이클로알킬"은 C_{3-8}사이클로알킬 라디칼일 수 있다. 일부 실시형태에서, "사이클로알킬"은 C_{3-5}사이클로알킬 라디칼일 수 있다. 사이클로알킬기의 예시적인 예는 하기 모이어티를 포함하지만 이에 제한되지 않는다: C_{3-6} 카르보사이클릴기는 제한없이 사이클로프로필(C_3), 사이클로부틸(C_4), 사이클로펜틸(C_5), 사이클로펜테닐(C_5), 사이클로헥실(C_6), 사이클로헥세닐(C_6), 사이클로헥사디에닐(C_6) 등을 포함한다. C_{3-7} 카르보사이클릴기의 예는 노르보르닐(C_7)을 포함한다. C_{3-8} 카르보사이클릴기의 예는 상술한 C_{3-7} 카르보사이클릴기뿐만 아니라 사이클로헵틸(C_7), 사이클로헵타디에닐(C_7), 사이클로헵타트리에닐(C_7), 사이클로옥틸(C_8), 바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 바이사이클로[2.2.2]옥타닐 등을 포함한다. C_{3-13} 카르보사이클릴기의 예는 상술한 C_{3-8} 카르보사이클릴기뿐만 아니라 옥타하이드로-1H 인덴일, 데카하이드로나프탈레닐, 스피로[4.5]데카닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 사이클로알킬기는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설피닐, 설포닐, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보사이클릴, 카르보사이클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다. 용어 "사이클로알케닐" 및 "사이클로알키닐"은 "사이클로알킬"에 대한 상기 설명을 반영하고, 여기서 접두사 "alk"는 각각 "알켄" 또는 "알킨"으로 대체되고, 모체 "알케닐" 또는 "알키닐" 용어들은 본원에 설명된 바와 같다. 예를 들어, 사이클로알케닐기는 5개 내지 8개의 고리 원자와 같이 3개 내지 13개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로알키닐기는 5개 내지 13개의 고리 원자를 가질 수 있다.

[0089] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로사이클로알킬"은, 탄소 이외의 원자, 예컨대, O, N, S, P 또는 이들의 조합에서 선택되는 하나 이상의 골격쇄 원자를 갖는 사이클로알킬 라디칼을 지칭한다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 용어는 치환 및 비치환된 헤테로사이클로알킬기 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 헤테로사이클로알킬의 예시적인 예는 2-하이드록시-아지리딘-1-일, 3-옥소-1-옥사사이클로부탄-2-일, 2,2-디메틸-테트라하이드로푸란-3-일, 3-카르복시-모르폴린-4-일, 1-사이클로프로필-4-메틸-피페라진-2-일, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 디하이드로-2H-피라닐, 1,2,3,4-테트라하이드로피리딘, 3,4-디하이드로-2H-[1,4]옥사진 등을 포함한다.

[0090] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로겐"은 불소(F), 염소(Cl), 브로민(Br), 또는 요오드(I)를 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할라이드(halide)" 또는 "할로"는, 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 용어 "할로알킬," "할로알케닐," "할로알키닐" 및 "할로알콕시"는 하나 이상의 할로기 또는 이들의 조합으로 치환된 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알콕시 구조를 포함한다. 예를 들어, 용어 "플루오로알킬" 및 "플루오로알콕시"는 할로알킬 및 할로알콕시기를 각각 포함하고, 여기서 할로는 불소이고, 이를테면 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1-플루오로메틸-2-플루오로에틸 등이지만, 이에 제한되지 않는다. 알킬기, 알케닐기, 알키닐기 및 알콕시기 각각은 본원에서 정의된 바와 같으며, 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 더 치환될 수 있다.

[0091] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 산소(O), 질소(N), 황(S), 및 인(P)을 지칭한다.

[0092] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로알킬"은, 탄소 이외의 원자, 예컨대, 산소, 질소, 황, 인 또는 이들

의 조합에서 선택되는 하나 이상의 골격쇄 원자를 갖는 알킬 라디칼을 지칭한다. C_{1-4} 헤테로알킬과 같이 수치 범위가 주어질 수 있으며, 이는 총 쇄 길이를 지칭하고, 이 예에서 이는 4개의 원자 길이이다. 예를 들어, $-CH_2OCH_2CH_3$ 라디칼은 "C_4" 헤테로알킬로 지칭되며, 이는 원자쇄 길이 설명에 있어서 헤테로원자를 중심에 포함한다. 모체 분자 구조에의 연결은 헤테로알킬쇄 내의 헤테로원자 또는 탄소 중 어느 하나를 통할 수 있다. 예를 들어, N-함유 헤테로알킬 모이어티는 골격 원자의 적어도 하나가 질소 원자인 기를 지칭한다. 헤테로알킬 라디칼 내의 하나 이상의 헤테로원자(들)는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자 또한, 존재하는 경우, 임의로 4차화될 수 있다. 예를 들어, 헤테로알킬은 또한 하나 이상의 질소 산화물 (-O-) 치환체로 치환된 골격쇄를 포함한다. 예시적인 헤테로알킬기는 에스테르, 이를테면 메톡시에타닐 ($-CH_2CH_2OCH_3$), 에톡시메타닐 ($-CH_2OCH_2CH_3$), (메톡시메톡시)에타닐 ($-CH_2CH_2OCH_2OCH_3$), (메톡시메톡시)메타닐 ($-CH_2OCH_2OCH_3$) 및 (메톡시에톡시)메타닐 ($-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$) 등; 아민, 이를테면 ($-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$) 등을 제한 없이 포함한다.

[0093] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 또는 대안적으로, "헤테로방향족"은, 방향족 고리계에서 제공되는 고리 탄소 원자 및 1개 내지 6개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 18원 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예컨대, 바이사이클릭, 트리사이클릭, 테트라사이클릭 등) 방향족 고리계(예컨대, 사이클릭 어레이에서 공유되는 6개, 10개 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인 또는 황에서 독립적으로 선택된다("5원 내지 18원 헤테로아릴"). 헤테로아릴 폴리사이클릭 고리계는 1개 또는 둘 모두의 고리에 하나 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 본원에 등장할 때마다, "5 내지 18"과 같은 수치 범위는 주어진 범위 내의 각각의 정수를 지칭한다; 예컨대, "5개 내지 18개의 고리 원자"는, 헤테로아릴기가 5개의 고리 원자, 6개의 고리 원자 등 18개의 고리 원자를 포함하여 최대 18개의 고리 원자로 이루어질 수 있다는 것을 의미한다. 일부 경우에서, 헤테로아릴은 5개 내지 14개의 고리 원자를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은, 예를 들어, 2가 라디칼을 갖고, 자유 원자가를 갖는 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 이름이 "-일"로 끝나는 1가 헤테로아릴 라디칼에서 유래된 2가 라디칼은, 대응하는 1가 라디칼의 이름에 "-엔"을 추가하여 명명되는데, 예컨대, 두 개의 부착 지점을 갖는 피리딜기는 피리딜렌으로 명명된다.

[0094] 예를 들어, N-함유 "헤테로방향족" 또는 "헤테로아릴" 모이어티는 고리의 골격 원자의 적어도 하나가 질소 원자인 방향족 기를 지칭한다. 헤테로아릴 라디칼 내의 하나 이상의 헤테로원자(들)는 임의로 산화될 수 있다. 하나 이상의 질소 원자 또한, 존재하는 경우, 임의로 4차화될 수 있다. 헤테로아릴은 또한 피리디닐 N-산화물과 같은 하나 이상의 질소 산화물 (-O-) 치환체로 치환된 고리계를 포함한다. 헤테로아릴은 고리(들)의 임의의 원자를 통해 모체 분자 구조에 부착된다.

[0095] "헤테로아릴"은 또한, 헤테로아릴 고리가, 상기에서 정의된 바와 같이, 하나 이상의 아릴기와 융합되는데 여기서 모체 분자 구조에의 부착 지점이 아릴 고리 상 또는 헤테로아릴 고리 상 중 어느 하나이거나, 또는 헤테로아릴 고리가, 상기에서 정의된 바와 같이, 하나 이상의 사이클로알킬기 또는 헤테로사이클릴기와 융합되는데 여기서 모체 분자 구조에의 부착 지점이 헤테로아릴 고리 상인, 고리계를 포함한다. 하나의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 폴리사이클릭 헤테로아릴기(예컨대, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)의 경우, 모체 분자 구조에의 부착 지점은 어느 하나의 고리 상, 즉, 헤테로원자를 보유하는 고리(예컨대, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리(예컨대, 5-인돌릴) 상 중 어느 하나일 수 있다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 10원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황에서 독립적으로 선택된다("5원 내지 10원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 8원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황에서 독립적으로 선택된다("5원 내지 8원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 헤테로아릴기는 방향족 고리계에서 제공된 고리 탄소 원자 및 1개 내지 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 방향족 고리계이고, 여기서 각각의 헤테로원자는 질소, 산소, 인, 및 황에서 독립적으로 선택된다("5원 내지 6원 헤테로아릴"). 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황에서 선택되는 1개 내지 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황에서 선택되는 1개 내지 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시형태에서, 5 내지 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 인, 및 황에서 선택되는 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0096] 헤테로아릴의 예는, 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈인돌릴, 1,3-벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[b][1,4]디옥세피닐, 벤조[b][1,4] 옥사지닐, 1,4-벤조디옥

사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤족사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤족사졸릴, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라자닐, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조티에노[3,2-d]피리미디닐, 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-a]피리디닐, 카르바졸릴, 시놀리닐, 사이클로펜타[d]피리미디닐, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[4,5]티에노 [2,3-d]피리미디닐, 5,6-디하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 5,6-디하이드로벤조[h]시놀리닐, 6,7-디하이드로-5H 벤조[6,7]사이클로헵타[1,2-c]피리다지닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라자닐, 푸라노닐, 푸로 [3,2 -c]피리디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d] 피리미디닐, 5,6,7,8,9,10-헥사하이드로사이클로옥타[d]피리다지닐, 5,6,7,8,9,10- 헥사하이드로사이클로옥타[d]피리디닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 5,8-메타노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 나프티리디닐, 1,6-나프티리디노닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 5,6,6a,7,8,9,10,10a-옥타하이드로벤조[h]퀴나졸리닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸로[3,4-d]피리미디닐, 피리디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 피리도[3,4-d]피리미디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴나졸리닐, 5,6,7,8- 테트라하이드로벤조 [4,5] 티에노 [2,3 -d]피리미디닐, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-사이클로헵타[4,5]티에노 [2,3-d]피리미디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,5-c]피리다지닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 티아피라닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 티에노[3,2-d]피리미디닐, 티에노 [2,3-c]피리디닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에서 달리 언급하지 않는 한, 헤테로아릴 모이어티는 하기를 독립적으로 포함하는 하나 이상의 치환기에 의해 임의로 치환될 수 있다: 아실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아릴, 사이클로알킬, 아랄킬, 아릴, 아릴옥시, 아미노, 아미도, 아미디노, 이미노, 아자이드, 카르보네이트, 카르바메이트, 카르보닐, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬, 하이드록시, 시아노, 할로, 할로알콕시, 할로알킬, 에스테르, 에테르, 메르캅토, 티오, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르보닐, 니트로, 옥소, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 실릴, 설피닐, 설포닐, 설폰아미딜, 설폭실, 설포네이트, 우레아, $-Si(R^a)_3$, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R_a$, $-C(O)OR^a$, $-OC(O)N(R^a)_2$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$, $-N(R^a)S(O)_tN(R^a)_2$ (여기서 t는 1 또는 2임), $-P(=O)(R^a)(R^a)$, 또는 $-O-P(=O)(OR^a)_2$, 여기서 각각의 R^a는 독립적으로 수소, 알킬, 할로알킬, 카르보사이클릴, 카르보사이클릴알킬, 아릴, 아랄킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이고, 이들 각각의 모이어티는 본원에서 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있다.

[0097] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하다" 및 "투여하는"은 경구 투여, 좌제로서의 투여, 국소 접촉, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 병변내, 척추강내, 두개내, 흡입, 안구내, 비내 또는 피하 투여, 또는 대상체로의 서방형 디바이스, 예컨대, 미니 삼투압 펌프의 이식을 지칭한다. 특정 환자에게 적합한 투여 경로는 치료되는 질환 또는 병태의 특성 및 중증도 또는 사용되는 요법의 특성 및 활성 화합물의 특성에 따라 달라질 것이다.

[0098] 투여는 비경구 및 경점막(예컨대, 협측, 설하, 구개측, 치은, 비강, 질, 직장 또는 경피)을 포함하는 임의의 적합한 경로에 의해 이루어질 수 있다. 비경구 투여는 예컨대, 정맥내, 근육내, 동맥내, 진피내, 피하, 복강내, 뇌실내, 및 두개내 투여를 포함한다. 전달의 다른 모드는 리포좀 제형의 사용, 정맥내 투입, 경피 패치 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0099] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "공동 투여"는 대상체의 신체 내(예컨대, 혈액 내)에 두 가지 약리학적 제제가 동시에 존재하는 것을 의미한다. 두 가지 약리학적 제제는 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0100] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "친화성"은 단일 항원 부위에서의 항원 결합 모이어티(예컨대, 항체)와 항원 사이의 상호 작용의 강도를 지칭한다.

[0101] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "작용제(agonist)"는 수용체와 조합하여 세포 반응을 생성할 수 있는 화합물을 지칭한다. 작용제는 수용체에 직접 결합하는 리간드일 수 있다. 대안적으로, 작용제는 예를 들어, (a) 수용체에 직접 결합하는 다른 분자와 복합체를 형성하거나, 또는 (b) 그렇지 않으면 다른 화합물이 수용체에 직접 결합하도록 다른 화합물의 변형을 초래함으로써 간접적으로 수용체와 결합할 수 있다.

[0102] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "길항제(antagonist)"는 수용체에 결합하기 위해 작용제 또는 역작용제와 경쟁함으로써 수용체에 대한 작용제 또는 역작용제의 작용을 차단하는 화합물을 지칭한다. 그러나, 길항제는

구성적 수용체 활성에는 영향을 미치지 않는다.

[0103] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "아미노산"은 일반 화학식 NH_2-CHR-COOH의 분자를 지칭하며, 여기서 "R"은 다수의 상이한 측쇄 중 하나, 또는 모체 아미노산을 보유하는 펩타이드 내의 잔기이다. 아미노산은 자연 발생 아미노산에서 발견되는 치환체인 "R"을 갖는 자연 발생 아미노산을 포함한다. "R"은 또한 자연 발생 아미노산에서 발견되지 않는 치환체일 수도 있다. 용어 "아미노산 잔기"는 물 분자가 다른 아미노산과 결합할 때 물 분자를 잃은 후 남아 있는 아미노산의 부분을 지칭한다. 용어 "변형된 아미노산"은 유전적으로 코딩된 20개의 아미노산 중 하나에 대응하지 않는 "R" 치환체를 보유하는 아미노산을 지칭한다.

[0104] 본원에서 사용되는 바와 같이, 본원에서 사용되는 용어 "항원"은 면역계로 하여금 이에 대한 항체 또는 특정 세포-매개 면역 반응을 일으키게 하는 임의의 물질을 의미한다. 질병 연관 항원은 면역계로 하여금 이에 대한 항체 또는 특정 세포-매개 반응을 일으키게 하는 임의의 질병과 연관된 임의의 물질이다. 항원은 면역계에 의해 인식될 수 있고/있거나 체액성 면역 반응 및/또는 세포성 면역 반응을 유도하여 B-림프구 및/또는 T-림프구의 활성화로 이어질 수 있다. 항원은 하나 이상의 에피토프(B-세포 에피토프 및/또는 T-세포 에피토프)를 가질 수 있다. 항원은 전형적으로 매우 선택적인 방식으로, 대응하는 항체 또는 TCR과 반응하고 다른 항원에 의해 유발될 수 있는 다수의 다른 항체 또는 TCR과는 반응하지 않는 것이 바람직하다. 본원에서 사용된 항원은 또한 몇몇 개별 항원의 혼합물일 수 있다.

[0105] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원 결합 모이어티"는 항원에 특이적으로 결합할 수 있는 모이어티를 지칭하며, 항체 및 항체 단편, 펩타이드 및 소분자 리간드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0106] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 에피토프 또는 항원 결정 요소에 결합할 수 있는 분자를 지칭한다. 이 용어는 전체 항체 및 이의 항원 결합 단편을 포함하는 것을 의미한다. 이 용어는 다클론, 단일클론, 키메라, Fab, Fvs, 단일쇄 항체 및 단일 또는 다중 면역글로불린 가변쇄 또는 CDR 도메인 설계뿐만 아니라 이중특이적 및 다중특이적 항체를 포함한다. 항체는 임의의 동물에서 유래할 수 있다. 바람직하게는, 항체는 포유류, 예컨대, 인간, 쥐과, 토끼, 염소, 기니피그, 낙타, 말 등 또는 기타 적합한 동물의 것이다. 항체는 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 항원을 인식할 수 있다. 이 용어는 예를 들어, 면역글로불린의 항원 결합 단편, 중쇄의 가변 및/또는 불변 영역, 경쇄의 가변 및/또는 불변 영역, 상보성 결정 영역(cdr), 및 프레임워크 영역을 포함하는 활성 단편을 포함한다. 이 용어는 다클론 및 단일클론 항체 조제물(preparation)뿐만 아니라 하이브리드 항체, 변형 항체, 키메라 항체, 하이브리드 항체 분자, $F(ab)_2$ 및 F(ab) 단편을 포함하는 조제물; Fv 분자(예를 들어, 비공유 이종이량체), 이량체 및 삼량체 항체 단편 컨스트럭트; 미니바디(minibody), 인간화 항체 분자, 및 그러한 분자에서 획득된 임의의 기능적 단편을 포함하며, 여기서 이러한 단편은 특이적 결합을 보유한다.

[0107] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항원 결합 단편"은 예컨대, 결합, 입체 장애, 안정화/불안정화, 공간 분포에 의해, 항원의 에피토프와 특이적으로 상호 작용하는 능력을 보유하는 항체의 하나 이상의 부분을 지칭한다.

[0108] 결합 단편의 예는, 단일쇄 Fv(scFv), 이황화물 연결된 Fv(sdFv), Fab 단편, F(ab') 단편, V_L, V_H, C_L 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 1가 단편; F(ab)2 단편, 힌지 영역에서 이황화물 가교에 의해 연결된 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편; V_H 및 C_H1 도메인으로 이루어지는 Fd 단편; 항체의 단일 팔의 V_L 및 V_H 도메인으로 이루어지는 Fv 단편; V_H 도메인으로 이루어지는 dAb 단편(문헌 [Ward et al. **1989** *Nature* 341:544- 546]); 및 분리된 상보성 결정 영역(CDR), 또는 항체의 다른 에피토프 결합 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0109] 또한, Fv 단편의 두 도메인인 V_L 및 V_H는, V_L 및 V_H 영역이 쌍을 이루어 1가 분자를 형성하는 단일 단백질쇄로 만들어질 수 있도록 하는 합성 연결기에 의한 재조합 방법을 사용하여 결합될 수 있다. (단일쇄 Fv("scFv")로 알려져 있음; 예컨대, 문헌 [Bird et al., **1988** *Science* 242:423-426]; 및 문헌 [Huston et al. **1988** *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883] 참조.) 이러한 단일쇄 항체는 또한 "항원 결합 단편"이라는 용어 내에 포함되도록 의도된다. 이러한 항원 결합 단편은 통상의 기술자에게 알려진 통상적인 기법을 사용하여 획득되며, 이 단편은 온전한 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝된다.

[0110] 항원 결합 단편은 또한 단일 도메인 항체, 맥시바디(maxibody), 미니바디, 나노바디(nanobody), 인트라바디(intrabody), 다이아바디(diabodiy), 트라이아바디(triabody), 테트라바디(tetrabody), v-NAR 및 bis-scFv에 통합할 수 있다. (예컨대, 문헌 [Hollinger and Hudson, **2005** *Nature Biotechnology* 23:1 126-1136] 참조.) 항원 결합 단편은 피브로넥틴 III형(Fn3)과 같은 폴리펩타이드를 기반으로 하는 스캐폴드에 이식될 수 있다.

(예컨대, 피브로넥틴 폴리펩타이드 단일체를 설명하는 미국 특허 제6,703,199호를 참조.) 항원 결합 단편은 상보적인 경쇄 폴리펩타이드와 함께 한 쌍의 항원 결합 영역을 형성하는 한 쌍의 탠덤(tandem) Fv 세그먼트(V_H-C_H1-V_H-C_H1)를 포함하는 단일쇄 분자에 통합될 수 있다. (문헌 [Zapata et al., **1995** *Protein Eng.* 8:1057-1062]; 미국 특허 제5,641 ,870호.)

[0111] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이중특이적 항체" 또는 "이중특이적"은 항체, 전형적으로 적어도 두 개의 상이한 항원 에피토프에 대해 결합 특이성을 갖는 단일클론 항체를 지칭한다. 에피토프는 동일한 항원에서 또는 두 개의 상이한 항원에서 유래할 수 있다. 이중특이적 항체를 만드는 방법은 해당 기술 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, 이중특이적 항체는 두 개의 면역글로불린 중쇄/경쇄 쌍들의 동시-발현을 사용하여 재조합적으로 생성할 수 있다. 대안적으로, 이중특이적 항체는 화학적 연결을 사용하여 제조될 수 있다. 이중특이적 항체는 이중특이적 항체 단편을 포함한다. (예컨대, 문헌 [Milstein et al. **1983** *Nature* 305:537-39]; 문헌 [Brennan et al. **1985** *Science* 229:81]; 문헌 [Hollinger et al. **1994** *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90:6444-48]; 문헌 [Gruber et al. **1994** *J. Immunol.* 152:5368-74] 참조.)

[0112] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "키메라 항체" 또는 "키메라"는, 표적 항원에 특이적으로 결합하고/하거나 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정 종에서 유래하거나 또는 특정 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체에서의 대응하는 서열과 동일하거나 또는 상동인 반면, 쇄(들)의 나머지 부분은 다른 종에서 유래하거나 또는 다른 항체 클래스 또는 하위 클래스에 속하는 항체에서의 대응하는 서열과 동일하거나 또는 상동인 항체, 뿐만 아니라 그러한 항체의 단편을 지칭한다.

[0113] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간 항체"는 프레임워크 및 CDR 영역 둘 모두 인간 기원의 서열에서 유래된 가변 영역을 갖는 항체를 지칭한다. 또한, 항체가 불변 영역을 함유하는 경우, 불변 영역은 또한 그러한 인간 서열, 예컨대, 인간 생식세포 서열, 또는 인간 생식세포 서열의 돌연변이된 버전 또는 인간 프레임워크 서열 분석에서 유래된 공통 프레임워크 서열을 함유하는 항체에서 유래되며, 예를 들어, 문헌 [Knappik et al. **2000** *J. Mol. Biol.* 296:57-86])에서 설명된 바와 같다. 인간 항체는 인간 서열에 의해 인코딩되지 않은 아미노산 잔기, 예컨대, 시험관 내에서 무작위 또는 부위-특이적 돌연변이 발생에 의해 또는 생체 내에서 체세포 돌연변이, 또는 안정성 또는 제조를 촉진하기 위한 치환에 의해 편입된 돌연변이를 포함할 수 있다.

[0114] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "인간화 항체"는 인간 항체뿐만 아니라 비인간(예컨대, 쥐과) 항체의 서열을 함유하는 항체를 지칭한다. 이러한 항체는 비인간 면역글로불린에서 유래한 최소한의 염기서열을 함유하는 키메라 항체이다. 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나 및 전형적으로 두 개의 가변 도메인의 실질적으로 전부를 포함하며, 초가변 루프의 전부 또는 실질적으로 전부는 비인간 면역글로불린의 초가변 루프에 대응하고 FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 FR 영역에 대응한다. 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 전형적으로 인간 면역글로불린의 적어도 일부를 임의로 포함한다. (예컨대, Cabilly 미국 특허 제4,816,567호; 문헌 [Queen et al. **1989** *Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033]; 문헌 [ANTIBODY ENGINEERING: A PRACTICAL APPROACH, Oxford University Press 1996] 참조.)

[0115] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단일클론 항체"는 실질적으로 동종인 항체 집단에서 획득한 항체를 지칭하며, 즉, 상기 집단을 구성하는 개별 항체들은 소량으로 존재할 수 있는 잠재적인 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 단일클론 항체는 단일 항원 에피토프에 대해 지향되어 매우 특이적이다. 대조적으로, 종래의 (다클론) 항체 화합물은 전형적으로 상이한 에피토프에 대해 지향된(또는 이에 특이적인) 다수의 항체를 포함한다. "단일클론"은 실질적으로 항체의 균질한 집단으로부터 획득되는 항체의 특성을 나타내며, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 단일클론 항체는 Kohler 등에 의해 문헌 [**1975** *Nature* 256: 495]에서 최초로 설명된 하이브리도마(hybridoma) 방법을 포함하여 해당 기술 분야에 공지되어 있는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있거나, 또는 재조합 DNA 방법에 의해 제조될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제4,816,567호 참조). "단일클론 항체"는 또한, 예를 들어, 문헌 [Clackson et al. **1991** *Nature* 352: 624-628] 및 문헌 [Marks et al. **1991** *J. Mol. Biol.* 222: 581-597]에서 설명된 기법을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 분리될 수도 있다. 이러한 단일클론 항체는 일반적으로 적어도 약 1μM, 보다 일반적으로는 적어도 약 300nM, 전형적으로 적어도 약 30nM, 바람직하게는 적어도 약 10nM의 Kd와 결합한다.

[0116] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "생물학적 활성" 엔티티, 또는 "생물학적 활성"을 갖는 엔티티는 자연 발생 분자의 구조적, 조절 또는 생화학적 기능, 또는 대사 또는 생리학적 과정에 관련되거나 또는 연관된 임의의 기능을 갖는 것이다. 생물학적 활성 폴리펩타이드 또는 그 단편은 생물학적 과정 또는 반응에 참여할 수 있고/있

거나 원하는 효과를 생성할 수 있는 것을 포함한다. 생물학적 활성은 바람직한 활성의 개선 또는 바람직하지 않은 활성의 감소를 포함할 수 있다. 예를 들어, 엔티티는 다른 분자와의 분자 상호 작용에 참여할 때, 질환 병태를 경감시키는 데 있어서 치료적 가치가 있을 때, 면역 반응을 유도하는 예방적 가치가 있을 때, 또는 분자의 존재 여부를 판단하는 데 있어서 진단 및/또는 예후적 가치가 있을 때 생물학적 활성을 입증한다. 생물학적 활성 단백질 또는 폴리펩타이드는 자연 발생이거나 또는 공지된 성분으로부터, 예컨대, 재조합 또는 화학적 합성에 의해 합성될 수 있고 이종 성분을 포함할 수 있다.

[0117] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암" 및 "암성"은 전형적으로 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유동물의 생리학적 병태를 지칭하거나 또는 설명한다. 암의 예는 암종, 림프종, 육종, 모세포종, 백혈병을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이러한 암의 보다 구체적인 예는 편평상피암, 폐암, 췌장암, 자궁경부암, 방광암, 간장암, 유방암, 결장암, 및 두경부암을 포함한다.

[0118] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "절단 가능한" 연결기는 공유 결합으로 두 개의 모이어티를 연결하지만, 생리학적으로 관련된 조건 하에서 분해되어 모이어티 간의 공유결합 연결을 절단하는 연결기 또는 연결기 성분을 지칭한다. 전형적으로, 절단 가능한 연결기는 세포 외부에서보다 세포 내 환경에서 생체 내에서 보다 급격히 절단되어, 페이로드의 방출이 표적 세포 내부에서 우선적으로 발생하도록 한다. 절단은 효소적일 수 있거나 또는 비효소적일 수 있다. 페이로드는 전형적으로 항체를 분해하지 않고 항체로부터 방출된다. 절단은 연결기 또는 연결기 성분의 일부를 페이로드에 부착된 채로 둘 수 있거나, 또는 연결기의 어떠한 잔류 부분 또는 성분도 없이 페이로드를 방출할 수 있다(즉, 흔적 없는(traceless) 방출).

[0119] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "절단 불가능한" 연결기는 생리학적 조건 하에서 특히 분해되기 쉽지 않은 연결기 또는 연결기 성분을 지칭하며, 즉, 적어도 면역접합체의 항체 또는 항원 결합 단편 부분만큼 안정하다. 이러한 연결기는 간혹 "안정한" 것으로 지칭되는데, 이는 항원 결합 모이어티가 자체적으로 적어도 부분적으로 분해될 때까지 항원 결합 모이어티에 연결된 페이로드를 유지하기 위해 분해에 충분히 저항한다는 것을 의미한다. 이러한 경우, Ab의 분해는 생체 내에서 연결기의 절단에 앞서 발생한다. 안정하거나 또는 절단 불가능한 연결기를 갖는 면역접합체의 항체 부분의 분해는, 연결기의 일부 또는 전부, 및 항체로부터의 하나 이상의 아미노산 기를, 생체 내 전달되는 페이로드 또는 약물 모이어티에 부착된 채로 둘 수 있다.

[0120] 본원에서 사용되는 바와 같이, "세포"는 임의의 원핵, 진핵, 일차 세포 또는 불멸화 세포주, 조직 또는 기관과 같은 세포의 임의의 그룹을 지칭한다. 바람직하게는 세포는 포유류(예컨대, 인간) 기원의 세포이고 하나 이상의 병원체에 감염될 수 있다.

[0121] 용어 "세포독성 제제" 및 "페이로드"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 세포의 발현 활성, 세포의 기능을 억제하거나 또는 예방하거나 또는 중단시키고/시키거나 세포의 파괴를 유발하는 화합물 또는 물질을 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소, 화학치료제, 및 박테리아, 진균류, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소 활성 독소(이들의 단편 및/또는 변이체를 포함함)와 같은 독소를 포함하도록 의도된다.

[0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "질환", "병태" 또는 "장애"는 본원에서 상호교환적으로 사용되고, 병리학적 상태, 예를 들어, 증상 또는 다른 식별 인자에 의해, 건강하거나 또는 정상인 상태와 다른 것으로 식별될 수 있는 상태를 지칭한다. 용어 "질환"은 장애, 증후군, 병태, 및 상해를 포함한다. 질환은 증식성, 염증성, 면역성, 대사성, 감염성, 및 허혈성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0123] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "상동성" 또는 "상동"은 2개의 폴리펩타이드 간 또는 2개의 폴리뉴클레오타이드 간의 서열 유사성을 지칭한다. 유사성은 비교 목적으로 정렬될 수 있는 각 서열의 위치를 비교함으로써 결정될 수 있다. 2개의 폴리펩타이드 서열의 주어진 위치가 동일하지 않은 경우, 해당 위치의 유사성 또는 보존성은 그 위치의 아미노산의 유사성을 평가함으로써 결정될 수 있다. 서열 간의 유사성 정도는 서열이 공유하는 일치하거나 또는 상동인 위치의 수의 함수이다. 2개 서열의 퍼센트 서열 유사성을 결정하기 위한 이들의 정렬이, 예를 들어, 문헌 [Ausubel et al. 1999 *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Baltimore, MD]에 설명된 것들과 같은 해당 기술 분야에 공지되어 있는 소프트웨어 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열에 대한 용어 "상동체"는, "상동체"의 대응하는 서열이 주어진 아미노산 서열 또는 핵산 서열과 실질적인 동일성 또는 상동성을 갖는 것을 나타내는 것으로 의도된다.

[0124] 서열 비교의 경우, 전형적으로 검사 서열과 비교되는 하나의 서열이 기준 서열 역할의 역할을 한다. 서열 비교 알고리즘을 사용하는 경우, 검사 및 기준 서열을 컴퓨터에 입력하고, 필요한 경우 하위서열 좌표를 지정하고, 서열 알고리즘 프로그램 매개변수를 지정한다. 바람직하게는, 기본 프로그램 매개변수를 사용하거나 또는 대안

적인 매개변수를 지정할 수 있다. 이어서 서열 비교 알고리즘은 프로그램 매개변수에 기초하여 기준 서열에 대한 검사 서열의 퍼센트 서열 동일성을 계산한다.

[0125] 퍼센트 서열 동일성 및 서열 유사성을 결정하는 데 적합한 알고리즘의 예는 BLAST 알고리즘이며, 이는 문헌 [Altschul *et al*. 1977 *Nuc. Acids Res.* 25:3389-3402] 및 문헌 [Altschul *et al*. 1990 *J. Mol. Biol.* 215:403-410]에 각각 설명되어 있다. BLAST 소프트웨어는 월드와이드 웹(ncbi.nlm.nih.gov/)의 국립 생명공학 정보 센터(National Center for Biotechnology Information)를 통해 공개적으로 이용 가능하다. 기본 매개변수 또는 다른 기본이 아닌 매개변수 둘 모두가 사용될 수 있다. BLASTN 프로그램은 (뉴클레오타이드 서열의 경우) 기본적으로 단어 길이(W) 11, 기대치(E) 10, M=5, N=-4 및 두 가닥의 비교를 사용한다. 아미노산 서열의 경우, BLASTP 프로그램은 기본적으로 단어 길이 3, 및 기대치 (E) 10, 및 BLOSUM62 점수 매트릭스(문헌 [Henikoff & Henikoff, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89:10915 (1989)] 참조) 정렬 (B) 50, 기대치 (E) 10, M=5, N=-4, 및 두 가닥의 비교를 사용한다.

[0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "동일한" 또는 퍼센트 "동일성"은, 2개 이상의 핵산 또는 폴리펩타이드 서열의 맥락에서, 하기에 설명된 기본 파라미터를 사용하는 BLAST 또는 BLAST 2.0 서열 비교 알고리즘을 사용하거나 또는 수동 정렬 및 육안 검사로 측정된 것과 동일한 뉴클레오타이드 또는 아미노산 잔기의 특정 퍼센트(즉, 비교 윈도우 또는 지정된 영역에서 최대 일치를 위해 비교 및 정렬될 때, 약 70%의 동일성, 바람직하게는 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 이상의 동일성)를 갖거나 또는 동일한 2개 이상의 서열 또는 하위서열을 지칭한다. 그러한 서열은 "실질적으로 동일"하다고 할 수 있다. 이 정의는 또한 검사 서열의 상보체를 지칭하거나, 또는 이에 적용될 수 있다. 이 정의는 또한 결실 및/또는 부가가 있는 서열뿐만 아니라 치환이 있는 서열을 포함한다. 하기에 설명된 바와 같이, 바람직한 알고리즘은 간격 등을 설명할 수 있다. 바람직하게는, 동일성은 적어도 약 25개, 50개, 75개, 100개, 150개, 200개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 길이의 영역에 걸쳐, 그리고 종종 225개, 250개, 300개, 350개, 400개, 450개, 500개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 길이 또는 아미노산 또는 핵산 서열의 전장에 걸친 영역에 걸쳐 존재한다.

[0127] 본 발명의 화합물은 환자에게 단독으로 투여되거나 또는 공동 투여될 수 있다. 공동 투여는 화합물을 개별적으로 또는 조합하여(하나 초과의 화합물 또는 제제) 동시 또는 순차적 투여를 포함하는 것으로 의미된다. 따라서, 원하는 경우, 제제는 또한 (예컨대, 대사 분해를 감소시키기 위해) 다른 활성 물질과 조합될 수 있다.

[0128] 본 발명의 조성물은 어플리케이터 스틱, 용액, 현탁액, 에멀젼, 젤, 크림, 연고, 페이스트, 젤리, 페인트, 분말 및 에어로졸로 제형화되어 국소 경로를 통해 경피적으로 전달될 수 있다. 경구용 제제는 환자가 섭취하기에 적합한 정제, 알약, 분말, 당의정, 캡슐, 액체, 로젠지(lozenge), 카세, 젤, 시럽, 슬러리, 현탁액 등을 포함한다. 고체 형태 제제는 분말, 정제, 알약, 캡슐, 카세, 좌제, 및 분산성 과립을 포함한다. 액체 형태 제제는 용액, 현탁액, 및 에멀젼, 젤, 예를 들어, 물 또는 물/프로필렌 글리콜 용액을 포함한다.

[0129] 본 발명의 조성물은 지속방출 및/또는 편안함을 제공하기 위한 성분을 추가적으로 포함할 수 있다. 이러한 성분은 고분자량, 음이온성 점액 모방 폴리머, 겔화 다당류 및 미분화된 약물 담체 기질을 포함한다. 이들 성분은 미국 특허 제4,911,920호; 미국 특허 제5,403,841호; 미국 특허 제5,212,162호; 및 미국 특허 제4,861,760호에서 더 상세히 논의된다. 이 특허들의 전체 내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 조성물은 또한 체내에서 서서히 방출되기 위해 마이크로스피어로서 전달될 수 있다. 예를 들어, 마이크로스피어는 약물-함유 마이크로스피어의 진피내 주입(injection)을 통해 투여될 수 있으며, 이는 피하로 서서히 방출되고(문헌 [Rao, 1995 *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645] 참조); 생분해성 및 주입 가능한 겔 제형제(예컨대, 문헌 [Gao 1995 *Pharm. Res.* 12:857-863] 참조)로서; 또는, 경구 투여용 마이크로스피어(예컨대, 문헌 [Eyles 1997 *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674] 참조)로서 투여될 수 있다.

[0130] 본원에서 사용되는 바와 같이, 치료가 "필요한"이라는 용어는 그러한 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 도움이 될 대상체를 지칭한다.

[0131] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "특이적으로 결합하다" 또는 "선택적으로 결합하다"는, 항원(예컨대, 단백질 또는 글리칸)과 항체, 항체 단편, 또는 항체-유래 결합제 간의 상호작용을 설명하는 맥락에서 사용될 때, 단백질 및 다른 생물학적 제제의 이질적인 집단에서의, 예를 들어, 혈액, 혈청, 혈장 또는 조직 샘플과 같은 생물학적 샘플에서의 항원의 존재를 결정하는 결합 반응을 지칭한다. 따라서, 지정된 특정 면역분석 조건 하에서, 특정 결합 특이성을 갖는 항체 또는 결합제는 특정 항원에 백그라운드의 적어도 2배로 결합하고 샘플에 존재하는 다른 항원에는 유의미한 양으로 실질적으로 결합하지 않는다. 실시형태에서, 지정된 면역분석 조건 하에서, 특정 결합 특이성을 갖는 항체 또는 결합제는 특정 항원에 백그라운드의 적어도 10배로 결합하고 샘플에 존재하

는 다른 항원에는 유의미한 양으로 실질적으로 결합하지 않는다. 이러한 조건 하에서 항체 또는 결합제에 대한 특이적 결합은 특정 단백질에 대한 특이성을 위해 선택되었던 항체 또는 제제를 요구할 수 있다. 원하거나 또는 적절한 경우, 이러한 선택은 다른 종(예컨대, 마우스 또는 래트) 또는 다른 아형의 분자와 교차-반응하는 항체를 제외함으로써 달성될 수 있다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 원하는 특정 분자와 교차-반응하는 항체 또는 항체 단편이 선택된다.

[0132] 특정 단백질에 특이적으로 면역반응하는 항체를 선택하기 위해 다양한 면역분석 형식이 사용될 수 있다. 예를 들어, 단백질에 특이적으로 면역반응하는 항체를 선택하기 위해 고상 ELISA 면역분석이 일상적으로 사용된다. (특정 면역반응성을 결정하는 데 사용될 수 있는 면역분석 형식 및 조건의 설명에 대해, 예컨대, 문헌 [Harlow & Lane, Using Antibodies, A Laboratory Manual (1998)] 참조.) 전형적으로, 특이적 또는 선택적 결합 반응은 백그라운드 신호에 비해 적어도 2배, 보다 전형적으로는 백그라운드에 비해 적어도 10배 내지 100배의 신호를 생성한다.

[0133] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 바람직하지 않은 부작용이 최소이거나 또는 없이, 의도된 치료 효과를 달성하기에 충분한 치료제 또는 제제의 용량을 지칭한다. 치료적 유효량은 숙련된 주치의에 의해, 예컨대, 먼저 저용량의 약리학적 제제(들)를 투여하고, 이어서 바람직하지 않은 부작용이 최소이거나 또는 없이, 원하는 치료 효과가 달성될 때까지 용량을 점진적으로 증가시킴으로써 쉽게 결정될 수 있다.

[0134] 용어 "면역접합체" 및 "항체-약물-접합체"는 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 항원 결합 모이어티(예컨대, 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 펩타이드 또는 소분자 리간드)와 세포독성 제제 또는 페이로드의 연결을 갖는 화합물을 지칭한다. 연결은 공유결합 또는 비공유 상호 작용일 수 있으며 킬레이트화를 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "면역접합체" 및 "항체-약물-접합체"는 펩타이드-약물-접합체 및 소분자-약물-접합체를 포함한다. 다양한 연결기 및 연결 전략이 해당 기술 분야에 공지되어 있으며 면역접합체를 형성하기 위해 채용될 수 있다.

[0135] 본원에서 사용되는 바와 같이, 생물학적 표적 억제제 상호작용과 관련하여 "억제", "억제하다" 및 "억제하는" 등의 용어는, 억제제가 존재하지 않을 때의 단백질의 활성 또는 기능에 관하여 단백질의 활성 또는 기능에 부정적으로 영향을 미치는(예컨대, 감소시키는) 것을 지칭한다. 실시형태에서, 억제는 억제제가 존재하지 않을 때의 단백질의 농도 또는 수준에 관하여 단백질의 농도 또는 수준에 부정적으로 영향을 미치는(예컨대, 감소시키는) 것을 의미한다. 실시형태에서, 억제는 질환 또는 질환 증상의 감소를 지칭한다. 실시형태에서, 억제는 특정 단백질 표적의 활성의 감소를 지칭한다. 억제는 자극을 적어도 부분적으로 또는 전체적으로 차단하거나, 활성화를 감소, 방지 또는 지연시키거나, 또는 신호 전달 또는 효소 활성 또는 단백질의 양을 비활성화, 둔감화 또는 하향 조절하는 것을 포함한다. 실시형태에서, 억제는 직접적인 상호작용(예컨대, 억제제가 표적 단백질에 결합함)으로 인해 발생하는 표적 단백질의 활성의 감소를 지칭한다. 실시형태에서, 억제는 간접적인 상호작용(예컨대, 억제제는 표적 단백질을 활성화하는 단백질에 결합함으로써, 표적 단백질 활성화를 방지함)으로부터의 표적 단백질의 활성의 감소를 지칭한다.

[0136] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "분리된" 또는 "정제된"은 본래의 상태에서 일반적으로 수반되는 성분이 실질적으로 또는 본질적으로 없는(free) 물질을 지칭한다. 순도와 균질성은 전형적으로 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 고성능 액체 크로마토그래피와 같은 분석 화학 기법 사용하여 결정된다. 용어 "분리된 항체"는, 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭한다. 그러나, 하나의 항원에 특이적으로 결합하는 분리된 항체는 다른 항원과 교차 반응성을 가질 수 있다. 더욱이, 분리된 항체에는 다른 세포성 물질 및/또는 화학 물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0137] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "조절하다"는 적합한 대조군과 비교할 때 측정된 활성의 증가 또는 감소, 자극, 억제, 간섭, 또는 차단이 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 것을 지칭한다. 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 "조절제"는 적합한 대조군과 비교할 때, 폴리펩타이드 또는 폴리뉴클레오타이드의 측정된 활성에 영향을 미치는, 예를 들어, 증가시키거나, 감소시키거나, 자극하거나, 억제하거나, 방해하거나, 또는 차단하는 물질을 지칭한다. 예를 들어, "조절제"는 측정 가능한 친화성으로 표적에 결합하고/하거나 활성화시키거나 또는 억제할 수 있거나, 또는 수용체 활성의 정상적인 조절에 직접적으로 또는 간접적으로 영향을 미칠 수 있다.

[0138] 본원에서 사용되는 바와 같이, 개시된 화합물의 "약제학적으로 허용 가능한 형태"는, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 실시형태에서, "약제학적으로 허용 가능한 형태"는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, "약

제학적으로 허용 가능한 형태"는 이의 약제학적으로 허용 가능한 이성질체 및 입체이성질체, 전구약물 및 동위원소 표지된 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0139] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 형태는 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0140] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며, 합리적인 이익/위험 비율에 부합하는 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 해당 기술 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, Berge 등이 문헌 [J. *Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]에서 약제학적으로 허용 가능한 염을 상세히 설명한다. 본원에서 제공되는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 무독성 산 부가염의 예로는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산으로, 또는 아세트산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성된, 또는 이온 교환과 같은 해당 기술 분야에서 사용되는 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이 있다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알지네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 베실레이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다.

[0141] 염은 개시된 화합물의 분리 및 정제 동안 현장에서(*in situ*) 제조되거나, 또는 별도로, 이를테면 모체 화합물의 유리 염기 또는 유리 산을 각각 적합한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적절한 염기로부터 유도된 약제학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 경우, 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 할라이드, 하이드록사이드, 카르복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 아민 양이온을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어 1차, 2차 및 3차 아민, 자연적으로 발생하는 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 이를테면 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민 및 에탄올아민을 포함한다. 일부 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염에서 선택될 수 있다.

[0142] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 형태는 "용매화물"(예컨대, 수화물)이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화합물을 지칭한다. 용매화물은 개시된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 "수화물"이다. 약제학적으로 허용 가능한 용매화물 및 수화물은 예를 들어, 1개 내지 약 100개, 또는 1개 내지 약 10개, 또는 1개 내지 약 2개, 약 3개 또는 약 4개의 용매 또는 물 분자를 포함할 수 있는 착물이다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "화합물"은 화합물 및 화합물의 용매화물뿐만 아니라 그 혼합물도 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0143] 특정 실시형태에서, 약제학적으로 허용 가능한 형태는 전구약물이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "전구약물"(또는 "전구-약물")은, 개시된 화합물 또는 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 형태를 생산하기 위해 생체내에서 변형되는 화합물을 지칭한다. 전구약물은 대상체에게 투여될 때 비활성일 수 있지만, 예를 들어, 가수분해(예컨대, 혈액 내 가수분해)에 의해 생체 내에서 활성 화합물로 변환된다. 특정 경우에, 전구약물은 모체 화합물에 비해 증가된 물리적 및/또는 전달 특성을 갖는다. 전구약물은 대상체에 투여될 때(예컨대, 경구 투여 후 혈액으로 향상된 흡수를 허용함으로써) 화합물의 생체 이용율을 증가시키거나 또는 관심 있는 생물학적 구획(예컨대, 뇌 또는 림프계)으로의 전달을 모체 화합물에 비해 향상시킬 수 있다. 예시적인 전구약물은 모체 화합물에 비해 향상된 수성 물질 용해도 또는 소화관 막을 통한 능동 수송을 갖는 개시된 화합물의 유도체를 포

함한다.

[0144] 전구약물 화합물은 종종 포유류 유기체에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다. (예컨대, 문헌 [Bundgard, H. 1985 *Design of Prodrugs*, pp. 7- 9, 21-24, Elsevier, Amsterdam]; 문헌 [Higuchi et al. 1987 "Pro-drugs as Novel Delivery Systems" *A.C.S. Symposium Series,* Vol. 14, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design,* ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987] 참조).

[0145] 전구약물 형태는 종종 포유류 유기체에서 용해성, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다. (예컨대, 문헌 [Bundgard, Design of Prodrugs, pp. 7-9,21-24, Elsevier, Amsterdam 1985 and Silverman, The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, pp. 352-401, Academic Press, San Diego, Calif., 1992.] 참조) 해당 기술 분야에 일반적으로 공지된 전구약물은, 이를테면 예를 들어, 모체 산과 적합한 알코올의 반응에 의해 제조된 에스테르, 모체 산 화합물과 아민의 반응에 의해 제조된 아미드, 아실화된 염기 유도체를 형성하기 위해 반응된 염기성 기 등 공지된 산 유도체를 포함한다. 다른 전구약물 유도체는 생체 이용율을 향상시키기 위해 본원에 개시된 다른 특징과 조합될 수 있다. 이와 같이, 통상의 기술자는 유리 아미노기, 아미도기, 하이드록시기 또는 카르복시기를 갖는 현재 개시된 화합물 중 특정 화합물이 전구약물로 전환될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 전구약물은 본원에 개시된 임의의 상기 치환체에 공유결합적으로 결합된 탄산염, 카르바메이트, 아미드 또는 알킬 에스테르 모이어티를 갖는 화합물을 포함한다.

[0146] 전구약물의 예시적인 이점은, 모체 화합물과 비교하여 생리학적 pH에서 비경구 투여를 위해 향상된 수용성과 같은 물리적 특성을 포함할 수 있거나, 또는 소화관으로부터의 흡수를 향상시킬 수 있거나, 또는 장기 저장을 위해 약물 안정성을 향상시킬 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0147] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한" 부형제, 담체 또는 희석제는, 하나의 기관 또는 신체의 일부에서 다른 기관 또는 신체의 일부로 대상 약제학적 제제를 운반하거나 또는 수송하는 것에 관여되는, 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 이를테면 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 지칭한다. 각각의 담체는 제형제의 다른 성분들과 호환되며 환자에게 해를 입히지 않는 점에서 "허용 가능해야" 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체로 쓰일 수 있는 물질의 일부 예는, 락토스, 글루코스 및 수크로스와 같은 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 코코아 버터 및 좌제 왁스와 같은 부형제; 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유와 같은 오일; 프로필렌 글리콜과 같은 글리콜; 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 폴리올; 에틸 올레에이트 및 에틸 라우레이트와 같은 에스테르; 한천; 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드와 같은 완충제; 알긴산; 피로젠-프리(pyrogen-free) 물; 등장성 식염수; 링거액; 에틸 알코올; 포스페이트 완충액; 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 비-독성의 호환성 성분들을 포함한다. 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어 소듐 라우릴 설페이트, 마그네슘 스테아레이트 및 폴리에틸렌 옥사이드-폴리프로필렌 옥사이드 공중합체뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미료, 착향제 및 향료, 방부제 및 항산화제 또한 조성물에 존재할 수 있다.

[0148] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "단백질" 및 "폴리펩타이드"는 아미노산 잔기의 폴리머를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용되며, 최소 길이로 제한되지는 않는다. 따라서, 펩타이드, 올리고펩타이드, 이량체, 다량체 등이 정의에 포함된다. 전장(full-length) 단백질 및 그의 단편 둘 모두 이 정의에 포함된다. 이 용어는 또한 폴리펩타이드의 발현 후 변형, 예를 들어, 글리코실화, 아세틸화, 인산화 등을 포함한다. 또한, 폴리펩타이드는 단백질이 원하는 활성을 유지하는 한, 천연 서열에 대한 결실, 부가, 및 (일반적으로 자연적으로 보존적인) 치환과 같은 변형을 포함하는 단백질을 지칭할 수 있다. 이러한 변형은 의도적일 수 있거나 또한 우발적일 수 있다. 아미노산은 일반적으로 알려진 세 글자 기호 또는 IUPAC-IUB 생화학명명 위원회에서 권장하는 한 글자 기호 중 하나로 본원에서 지칭될 수 있다.

[0149] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "수용체"는, 리간드로 불리는 또 다른 분자와 상호작용할 수 있는 당단백질 또는 이의 단편을 포함하는 단백질을 지칭한다. 리간드는 일반적으로 수용체와 결합하면 신호 전달 경로의 개시와 같은 세포 반응을 개시하는 세포외 분자이다. 수용체는 반드시 막-결합 단백질일 필요는 없다. 리간드는 임의의 종류의 생화학적 또는 화학적 화합물에 속할 수 있다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "샘플"은 인간, 동물, 또는 연구용 샘플, 예컨대, 세포, 조직, 장기, 체액, 가스, 에어로졸, 슬러리, 콜로이드, 또는 응집된 물질의 샘플을 지칭한다. "샘플"은 예컨대, 인간 또는 동물로

부터 제거하지 않고 생체 내에서 검사될 수 있거나, 또는 시험관 내에서 검사될 수 있다. 샘플은 예컨대, 조직학적 방법으로 처리한 후 검사될 수 있다. "샘플"은 또한, 예컨대, 체액 또는 조직 샘플을 포함하는 세포, 또는 체액 또는 조직 샘플로부터 분리된 세포를 지칭한다. "샘플"은 또한 인간이나 동물로부터 새로 채취한 세포, 조직, 기관 또는 체액을 지칭할 수 있고, 또는 처리되거나 또는 저장된 세포, 조직, 기관 또는 체액을 지칭할 수 있다.

[0151] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "자극하다" 또는 "자극하는"은, 예컨대, 면역 반응과 같은 생리학적 활성을 증가시키고, 증폭시키고, 증강하고, 강화하는 것을 지칭한다. 자극은 긍정적인 변경일 수 있다. 예를 들어, 증가는 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 심지어 90% 내지 100%만큼일 수 있다. 다른 예시적인 증가는 2배, 5배, 10배, 20배, 40배, 또는 심지어 100배를 포함한다.

[0152] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는, 특정 치료를 받는 인간, 비인간 영장류, 설치류 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 동물(예컨대, 포유동물)을 지칭한다. 투여가 고려되는 대상체는 인간(예컨대, 모든 연령대의 남성 또는 여성, 소아 대상체(예컨대, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예컨대, 청년, 중년 또는 노인)) 및/또는 기타 비인간 동물, 예를 들면, 비인간 포유동물(예컨대, 영장류(예컨대, 사이노몰구스 원숭이, 붉은털원숭이); 이를테면 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 및/또는 개 등의 상업적으로 관련된 포유동물), 설치류(예컨대, 래트 및/또는 마우스) 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 특정 실시형태에서, 비인간 동물은 포유동물이다. 비인간 동물은 발달의 임의의 단계에 있는 수컷 또는 암컷일 수 있다. 비인간 동물은 형질전환 동물일 수 있다. 전형적으로, 용어 "대상체" 및 "환자"는 인간 대상체와 관련하여 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0153] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "억제하다" 또는 "억제하는"은, 생리학적 활성, 예컨대, 면역 반응을 감소시키거나, 약화시키거나, 줄이거나, 저지하거나, 또는 안정시키는 것을 지칭한다. 억제는 부정적인 변경일 수 있다. 예를 들어, 감소는 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 또는 심지어 90% 내지 100%만큼일 수 있다. 예시적인 감소는 2배, 5배, 10배, 20배, 40배, 또는 심지어 100배를 포함한다.

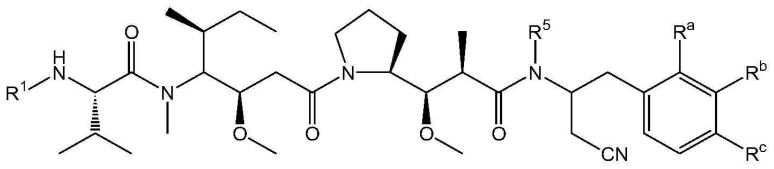
[0154] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료" 또는 질환 또는 장애를 "치료하는 것"은, 그러한 병태가 발생하기 전 또는 후에 그러한 병태를 감소, 지연 또는 호전시키는 방법을 지칭한다. 치료는 질환 및/또는 기저 병리학의 하나 이상의 영향 또는 증상에 대한 것일 수 있다. 치료는 임의의 감소일 수 있고, 질환 또는 질환 증상의 완전한 제거일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 따라서 치료하는 것 또는 치료는, 저감; 차도; 증상을 감소시키거나 또는 손상, 병리 또는 병태를 환자가 더 견딜 수 있게 만드는 것; 악화 또는 퇴행 속도를 늦추는 것; 악화의 최종 지점을 덜 쇠약하게 만드는 것; 환자의 신체적 또는 정신적 건강 상태를 개선하는 것과 같은, 임의의 객관적이거나 또는 주관적인 매개변수를 포함하여, 손상, 질환, 병리 또는 병태의 치료 또는 호전에 있어서의 성공에 대한 모든 징후를 지칭한다. 증상의 치료 또는 호전은, 예를 들어, 신체 검사, 신경정신과 검사, 및/또는 정신의학적 평가 결과와 같은 객관적 또는 주관적 매개변수에 기초할 수 있다. 동등한 비치료된 대조군과 비교하여, 호전의 이러한 감소 또는 정도는 임의의 표준 기법에 의해 측정된 바와 같이 적어도 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% 또는 100%일 수 있다.

[0155] 치료 방법은 본원에서 설명된 화합물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 투여 단계는 단일 투여이거나 또는 일련의 투여를 포함할 수 있다. 치료 기간의 길이는, 병태의 중증도, 환자의 연령, 화합물의 농도, 치료에 사용된 조성물의 활성, 또는 이들의 조합과 같은 다양한 요인에 따라 달라진다. 치료에 사용되는 제제의 유효한 투여량은 특정 치료 요법의 과정에 걸쳐 증가하거나 또는 감소할 수 있다는 것이 또한 이해될 것이다. 투여량의 변경은 해당 기술 분야에 공지되어 있는 표준 진단 분석에 의해 발생하고 명백해질 수 있다. 일부 경우에서, 만성 투여가 요구될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 환자를 치료하기에 충분한 용량 및 기간 동안 대상체에게 투여된다.

[0156] ***오리스타틴 유사체 및 세포독소***

[0157] 다양한 신규한 오리스타틴 유사체 및 세포독성 제제가 본원에서 설명된다.

[0158] 일 국면에서, 본 발명은 일반적으로 하기 구조식 (I):



(I)

[0159]

[0160] 을 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0161] 여기서

[0162] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0163] R^a, R^b 및 R^c 각각은 H 및 NR^xR^y에서 선택되고, 단, R^a, R^b 및 R^c 중 단 하나만 NR^xR^y이고 나머지 각각은 H이고;

[0164] R^x 및 R^y 각각은 R, R^r 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 L-R^z 또는 R^r인 경우, 다른 하나는 R이고;

[0165] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0166] L은 연결기이고;

[0167] R^r은 (C=O)-O-$(CH_2)_p$-R^v 또는 (C=O)-$(CH_2)_q$-R^v이고;

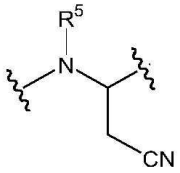
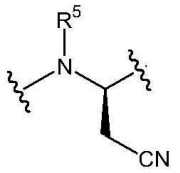
[0168] R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고;

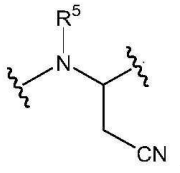
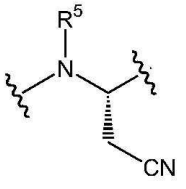
[0169] p는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

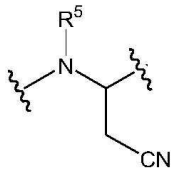
[0170] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0171] R^z는 기능성 기 또는 반응성 기를 포함하고;

[0172] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이다.

[0173] 특정 실시형태에서,  는 하기 카이랄성:  을 갖는다.

[0174] 특정 실시형태에서,  는 하기 카이랄성:  을 갖는다.

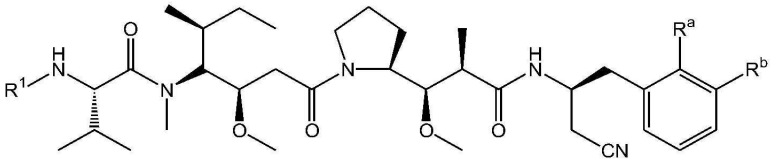


[0175] 특정 실시형태에서, 는 라세미 혼합물의 형태로 존재한다.

[0176] 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이다. 특정 실시형태에서, R^5는 CF_3이다. 특정 실시형태에서, R^5는 CHF_2이다. 특정 실시형태에서, R^5는 CH_2F이다.

[0177] 특정 실시형태에서, R^a는 NR^xR^y이고, R^b는 H이고 R^c는 H이다. 특정 실시형태에서, R^a는 H이고, R^b는 NR^xR^y이고 R^c는 H이다. 특정 실시형태에서, R^a는 H이고, R^b는 H이고 R^c는 NR^xR^y이다.

[0178] 특정 실시형태에서, R^5는 H이고 R^c는 H이며, 구조식 (II_a):

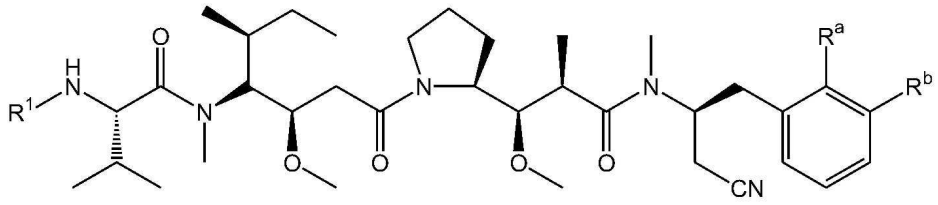


(II_a)

[0179]

[0180] 을 갖는다.

[0181] 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고 R^c는 H이며, 구조식 (II_b):

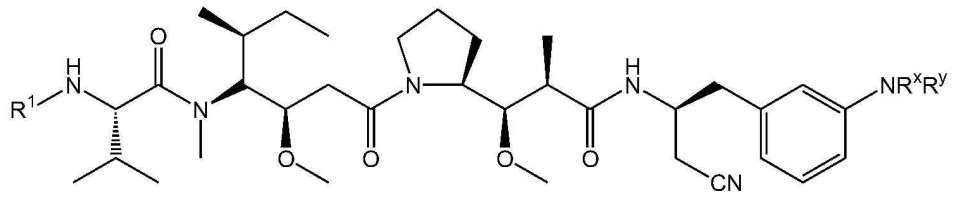


(II_b)

[0182]

[0183] 을 갖는다.

[0184] 특정 실시형태에서, R^5는 H이고 R^a는 H이고, R^b는 NR^xR^y이고 R^c는 H이며, 구조식 (III_a):

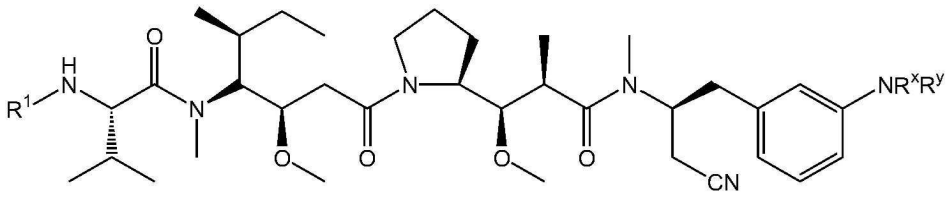


(III_a)

[0185]

[0186] 을 갖는다.

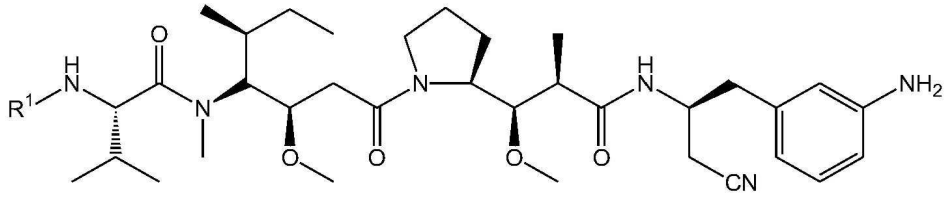
[0187] 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고 R^a는 H이고, R^b는 NR^xR^y이고 R^c는 H이며, 구조식 (III_b):



(III$_b$)

[0188] 을 갖는다.

[0189] (III$_a$)의 특정 실시형태에서, R^{x}는 H이고 R^{y}는 H이고, 화합물은 구조식 (III^1_a):

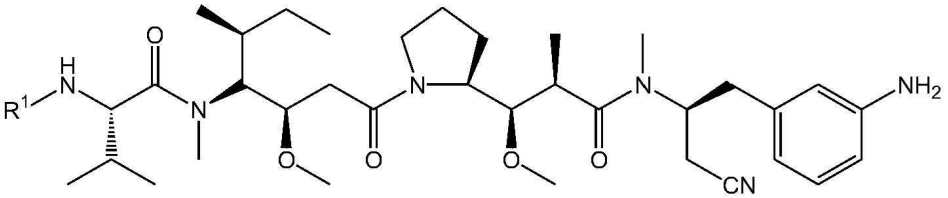


(III^1_a)

[0190]

[0191] 을 갖는다.

[0192] (III$_b$)의 특정 실시형태에서, R^{x}는 H이고 R^{y}는 H이고, 화합물은 구조식 (III^1_b):



(III^1_b)

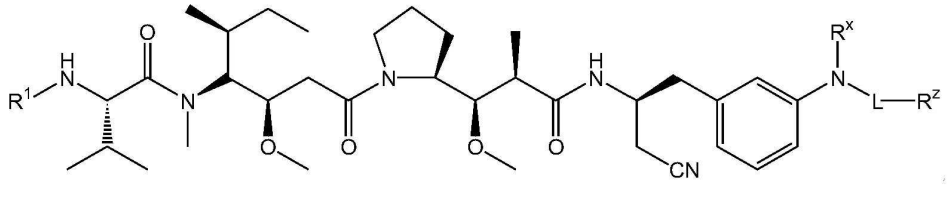
[0193]

[0194] 을 갖는다.

[0195] (III$_a$) 또는 (III$_b$)의 특정 실시형태에서, R$_x$는 H 또는 CH$_3$이고 R^{y}는 (C=O)-O-(CH$_2$)$_p$-R^{v}이고, 여기서 R^{v}는 R, OR, NHR, NR$_2$, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0196] (III$_a$) 또는 (III$_b$)의 특정 실시형태에서, R$_x$는 H 또는 CH$_3$이고 R^{y}는 (C=O)-(CH$_2$)$_q$-R^{v}이고, 여기서 R^{v}는 R, OR, NHR, NR$_2$, 아릴기 또는 아미노산이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0197] (III$_a$)의 특정 실시형태에서, R^{y}는 L-R^{z}이고, 화합물은 구조식 (III^2):

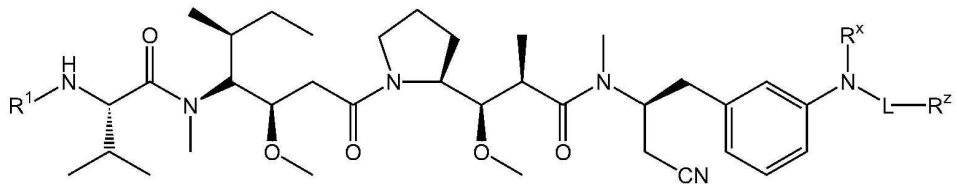


(III^2_a)

[0198]

[0199] 을 갖는다.

[0200] (III_b)의 특정 실시형태에서, R^y는 L-R^z이고, 화합물은 구조식 (III^2_b):

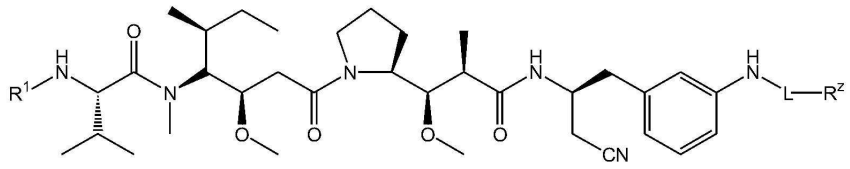


(III^2_b)

[0201]

[0202] 을 갖는다.

[0203] (III^2_a)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (III^3_a):

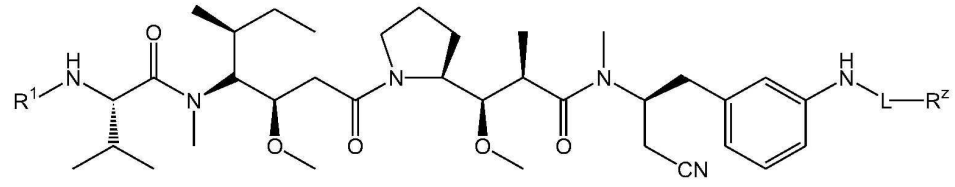


(III^3_a)

[0204]

[0205] 을 갖는다.

[0206] (III^2_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (III^3_b):

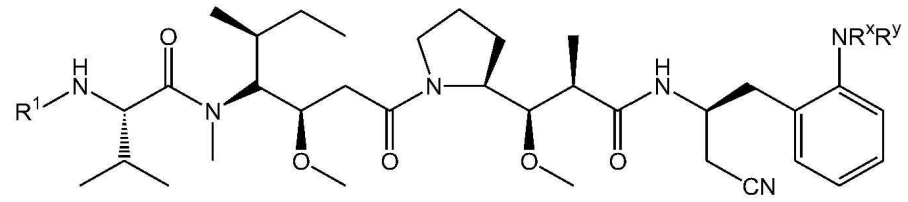


(III^3_b)

[0207]

[0208] 을 갖는다.

[0209] (II_a)의 특정 실시형태에서, R^a는 NR^xR^y이고 R^b는 H이고, 화합물은 구조식 (IV_a):

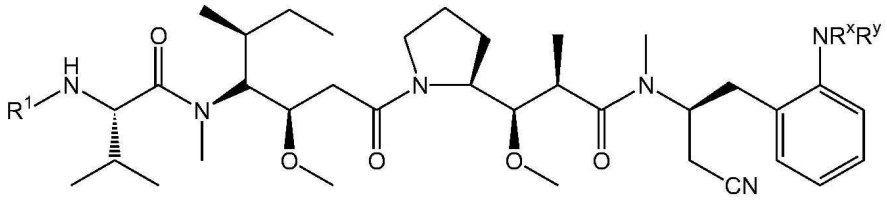


(IV_a)

[0210]

[0211] 을 갖는다.

[0212] (II_b)의 특정 실시형태에서, R^a는 NR^xR^y이고 R^b는 H이고, 화합물은 구조식 (IV_b):

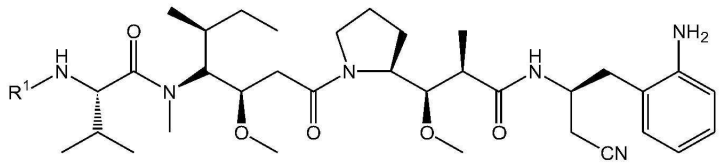


(IV_b)

[0213]

[0214] 을 갖는다.

[0215] (IV_a)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이고, 화합물은 구조식 (IV^1_a):

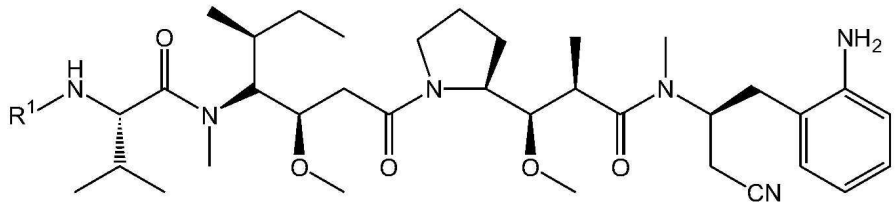


(IV^1_a)

[0216]

[0217] 을 갖는다.

[0218] (IV_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이고, 화합물은 구조식 (IV^1_b):



(IV^1_b)

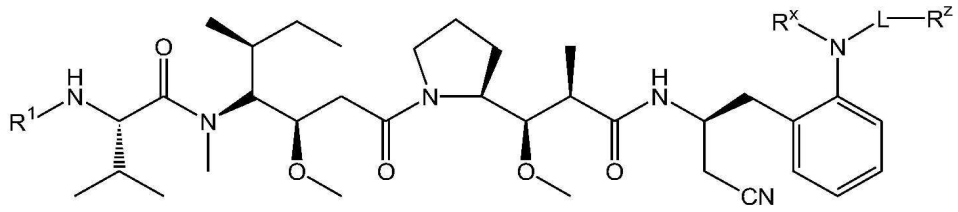
[0219]

[0220] 을 갖는다.

[0221] (IV_a) 또는 (IV_b)의 특정 실시형태에서, R_x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0222] (IV_a) 또는 (IV_b)의 특정 실시형태에서, R_x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-(CH_2)_q-R^v$이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0223] (IV_a)의 특정 실시형태에서, R^y는 $L-R^z$이고, 화합물은 구조식 (IV^2_a):

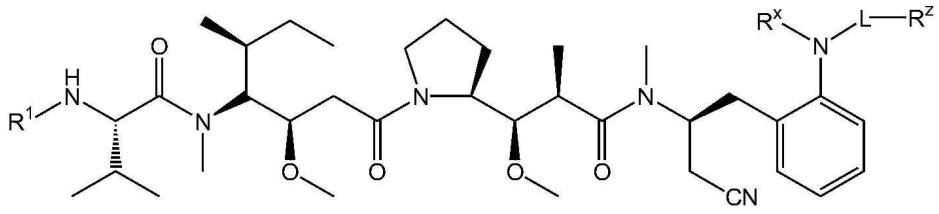


(IV^2_a)

[0224]

[0225] 을 갖는다.

[0226] (IV_b)의 특정 실시형태에서, R^y는 L-R^z이고, 화합물은 구조식 (IV^2_b):

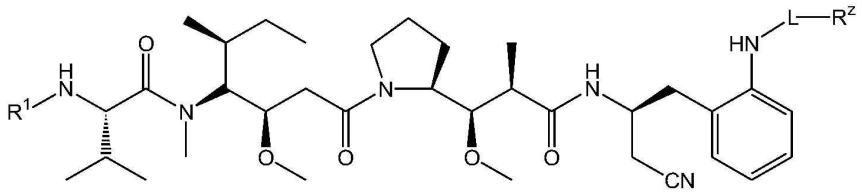


(IV^2_b)

[0227]

[0228] 을 갖는다.

[0229] (IV^2_a)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (IV^3_a):

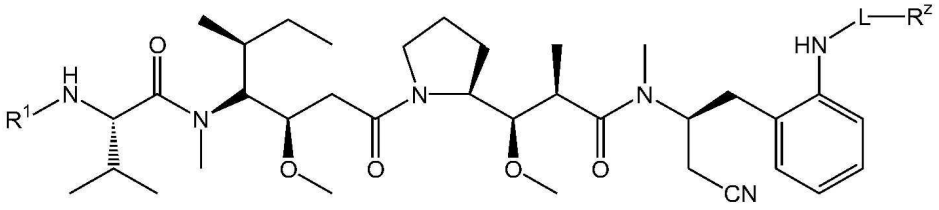


(IV^3_a)

[0230]

[0231] 을 갖는다.

[0232] (IV^2_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (IV^3_b):

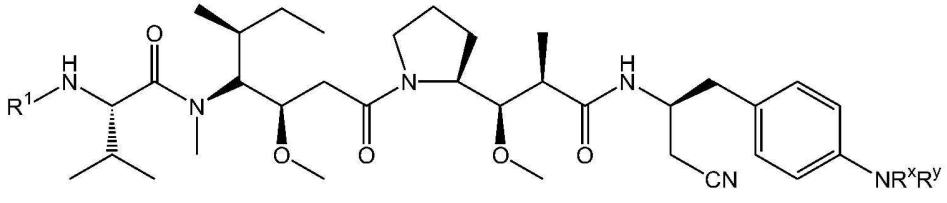


(IV^3_b)

[0233]

[0234] 을 갖는다.

[0235] (I)의 특정 실시형태에서, R^5는 H이고, R^a는 H이고, R^b는 H이고, R^c는 NR^xR^y이고, 화합물은 구조식 (V_a):

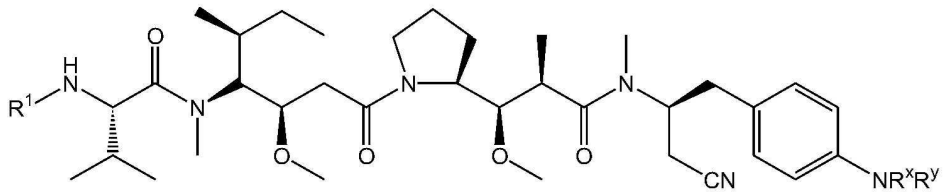


(V_a)

[0236]

[0237] 을 갖는다.

[0238] (I)의 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고, R^a는 H이고, R^b는 H이고, R^c는 NR^xR^y이고, 화합물은 구조식 (V_b):

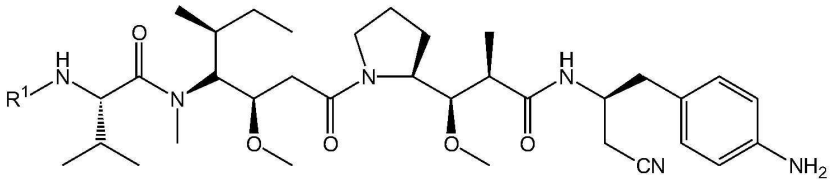


(V_b)

[0239]

[0240] 을 갖는다.

[0241] (V_a)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이고, 화합물은 구조식 (V^1_a):

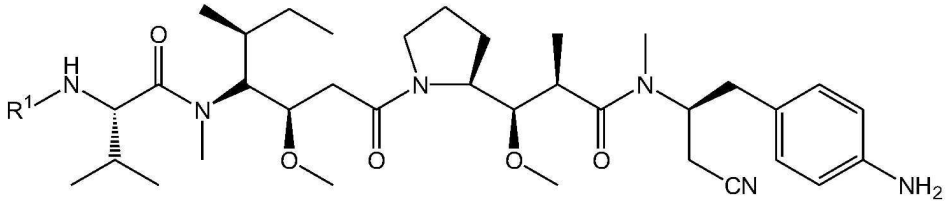


(V^1a)

[0242]

[0243] 을 갖는다.

[0244] (V_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이고, 화합물은 구조식 (V^1_b):



(V^1b)

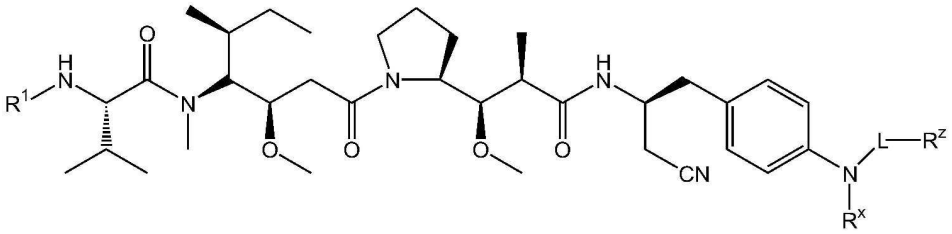
[0245]

[0246] 을 갖는다.

[0247] (V_a) 또는 (V_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 (C=O)-O-$(CH_2)_p$-R^v이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0248] (V_a) 또는 (V_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 (C=O)-$(CH_2)_q$-R^v이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0249] (V_a)의 특정 실시형태에서, R^y는 L-R^z이고, 화합물은 구조식 (V^2_a):

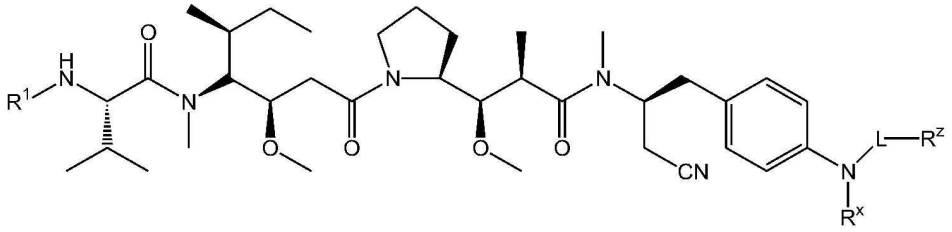


(V^2_a)

[0250]

[0251] 을 갖는다.

[0252] (V_b)의 특정 실시형태에서, R^y는 L-R^z이고, 화합물은 구조식 (V^2_b):

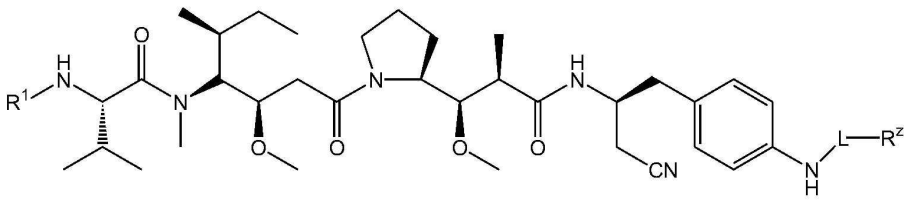


(V^2_b)

[0253]

[0254] 을 갖는다.

[0255] (V^2_a)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (V^3_a):

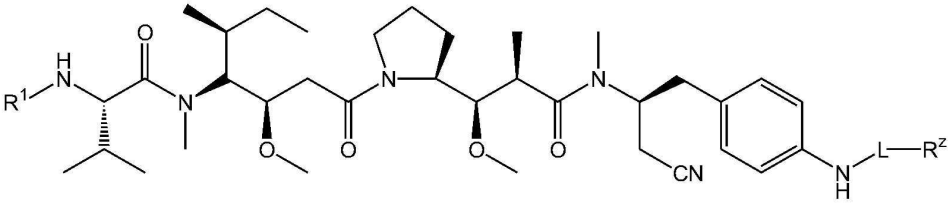


(V^3_a)

[0256]

[0257] 을 갖는다.

[0258] (V^2_b)의 특정 실시형태에서, R^x는 H이고, 화합물은 구조식 (V^3_b):



(V^3_b)

[0259]

[0260] 을 갖는다.

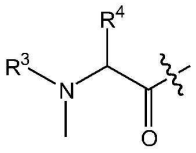
[0261] (I)의 특정 실시형태에서, R^5는 CF_3이고 R^a는 NR^xR^y이고, R^b는 H이고 R^c는 H이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 (C=O)-O-$(CH_2)_p$-R^v이고, 여기

서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

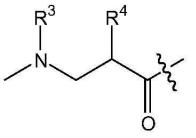
[0262] (I)의 특정 실시형태에서, R^5는 CF_3이고 R^a는 H이고, R^b는 NR^xR^y이고 R^c는 H이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0263] (I)의 특정 실시형태에서, R^5는 CF_3이고 R^a는 H이고, R^b는 H이고 R^c는 NR^xR^y이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H이고 R^y는 H이다. R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-O-(CH_2)_p-R^v$이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; p는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0264] R^5가 CF_3인 특정 실시형태에서, R^x는 H 또는 CH_3이고 R^y는 $(C=O)-(CH_2)_q-R^v$이고, 여기서 R^v는 R, OR, NHR, NR_2, 아릴기 또는 아미노산이고; q는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0265] 상기 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 임의의 하나의 특정 실시형태에서, R^1은  이고,

[0266] 여기서 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬이거나, 또는 R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, O, N 및 S 중 하나 이상을 포함하는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0267] 상기 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 임의의 하나의 특정 실시형태에서, R^1은  이고,

[0268] 여기서 R^3 및 R^4 각각은 독립적으로 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬이거나, 또는 R^3 및 R^4는 그들이 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 할로겐 원자 또는 C_1-C_3 알킬로 임의로 치환된, O, N 및 S 중 하나 이상을 포함하는 5원 내지 7원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0269] 특정 실시형태에서, R^3은 H이고 R^4는 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸)이다.

[0270] 특정 실시형태에서, R^3은 하나 이상의 할로겐 원자(예컨대, F, Cl)로 임의로 치환된 메틸이고, R^4는 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸)이다.

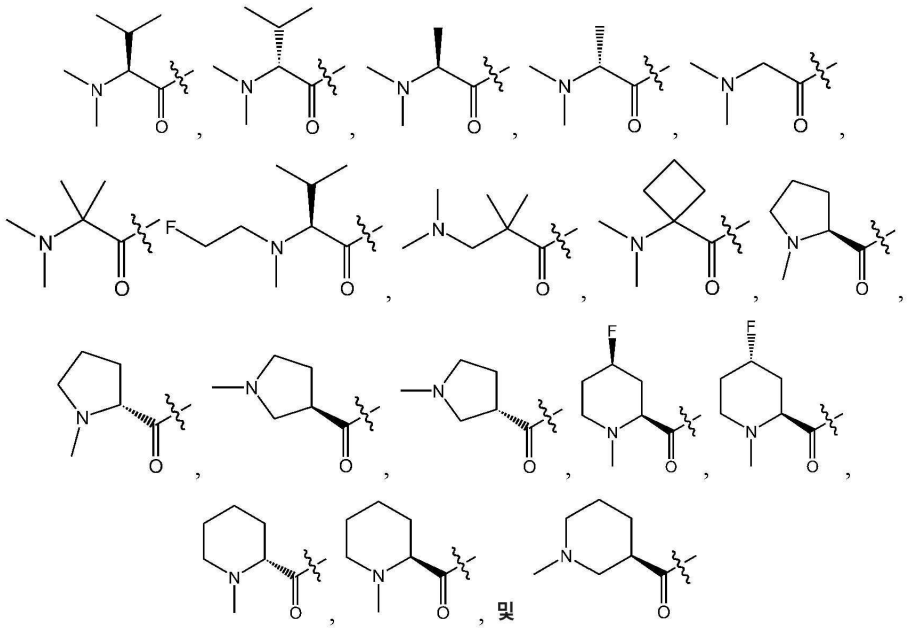
[0271] 특정 실시형태에서, R^3은 하나 이상의 할로겐 원자(예컨대, F, Cl)로 임의로 치환된 에틸이고, R^4는 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬(예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸)이다.

[0272] 특정 실시형태에서, R^3은 하나 이상의 할로겐 원자(예컨대, F, Cl)로 임의로 치환된 프로필 또는 이소프로필이고, R^4는 H 또는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_5 알킬(예컨대, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, t-부틸)이다.

[0273] 특정 실시형태에서, R^4는 H이다. 특정 실시형태에서, R^4는 메틸이다. 특정 실시형태에서, R^4는 이소프로필이다.

[0274] 특정 실시형태에서, R^3 및 R^4는 그들이 각각 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 F, Cl 및 Br로 임의로 치환된, 5원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 특정 실시형태에서, R^3 및 R^4는 그들이 각각 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 F, Cl 및 Br로 임의로 치환된, 6원 헤테로사이클로알킬을 형성한다. 특정 실시형태에서, R^3 및 R^4는 그들이 각각 결합되어 있는 N 및 C 원자와 함께, 하나 이상의 F, Cl 및 Br로 임의로 치환된, 7원 헤테로사이클로알킬을 형성한다.

[0275] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 임의의 하나의 특정 실시형태에서, R^1은,



[0276] 및

[0277] 에서 선택된다.

[0278] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, L은 절단 불가능한 연결기이다.

[0279] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, L은 절단 가능한 연결기이다.

[0280] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, L은 산-불안정성 또는 산-민감성 연결기이다. 특정 실시형태에서, L은 프로테아제-민감성 연결기이다. 특정 실시형태에서, L은 리소좀 프로테아제-민감성 연결기이다. 특정 실시형태에서, L은 β-글루쿠로니드-민감성 연결기이다. 특정 실시형태에서, L은 글루타티온-민감성 이황화물 연결기이다.

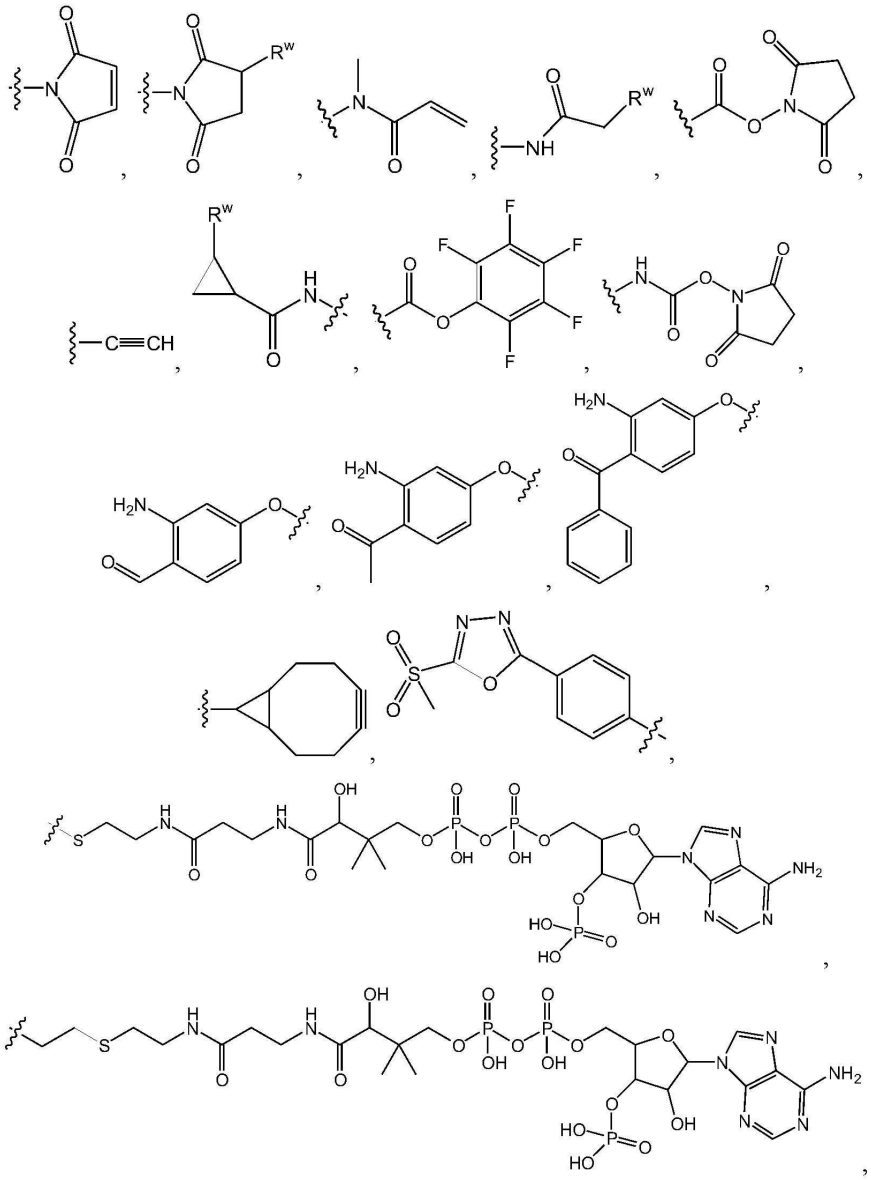
[0281] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, L은 비분지형 연결기이고, 즉, 단일 세포독성 제제 또는 연결기당 페이로드에의 접합에 적합하다.

[0282] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, L은 예컨대, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 이상의 분지를 갖는 분지형 연결기이고, 각각의 분지는 세포독성 제제 또는 페이로드에의 접합에 적합하므로, 하나 초과의 세포독성 제제 또는 연결기당 페이로드에의 접합에 적합할 수 있다.

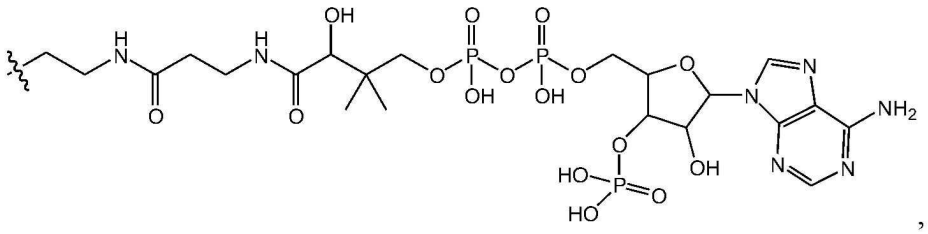
[0283] 화학식 (I) 내지 (V^3_b) 중 어느 하나의 특정 실시형태에서, R^z은 항원-결합 모이어티에의 접합에 적합한 기능성 또는 반응성 기를 포함하고, 예를 들어, 기능성 기 또는 반응성 기는 하기에서 선택되고:

[0284] $-N_3$, $-NR^uC(=O)CH=CH_2$, $-SH$, $-SSR^t$, $-S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-(CH_2)_2S(=O)_2(CH=CH_2)$, $-NR^uS(=O_2)(CH=CH_2)$, $-NR^uC(=O)CH_2R^w$, $-NR^uC(=O)CH_2Br$, $-NR^uC(=O)CH_2I$, $-NHC(=O)CH_2Br$, $NHC(=O)CH_2I$, $-ONH_2$, $-C(=O)NHNH_2$, $-CO_2H$, $-NH_2$,

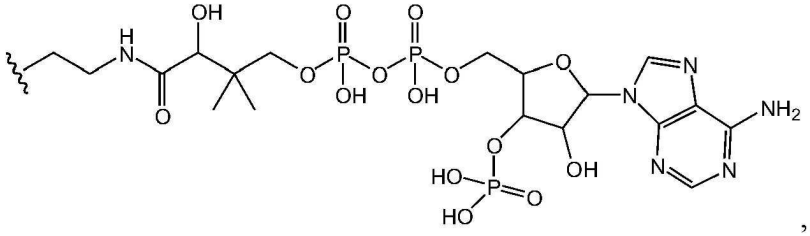
-NCO, -NCS,



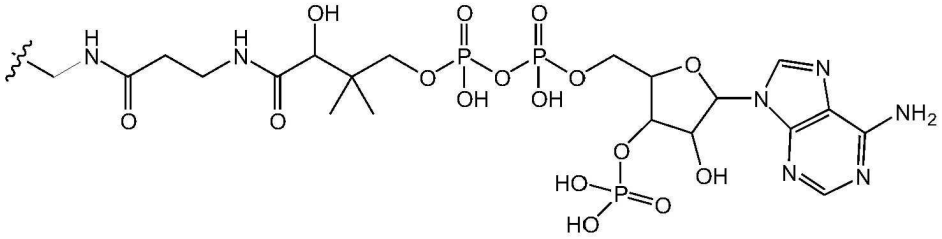
[0285]



,



, 또는



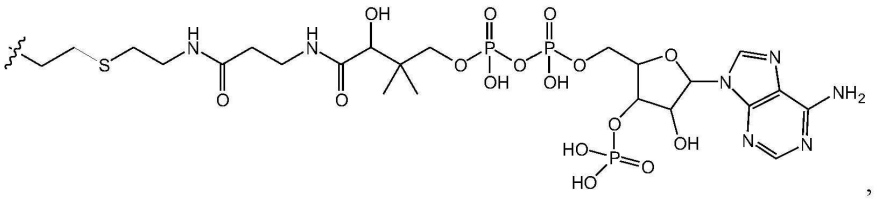
[0286] ,

[0287] 여기서

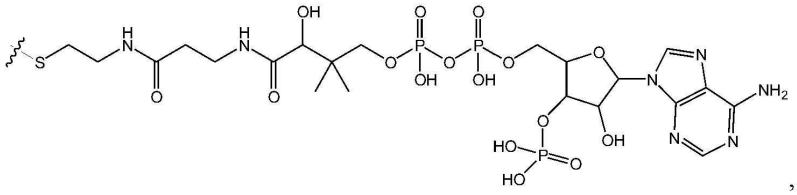
[0288] R^u는 H 또는 C_1-C_6 알킬기이고,

[0289] R^t는 2-피리딜 또는 4-피리딜이고,

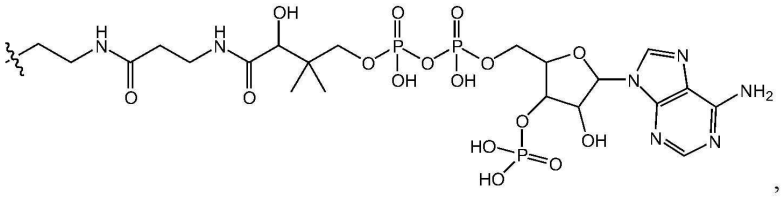
[0290] R^w는



,

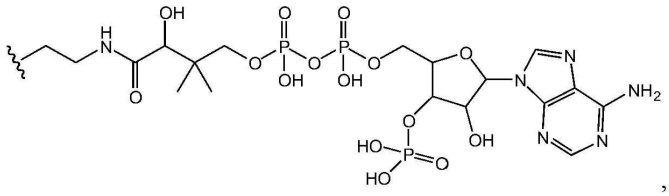


,

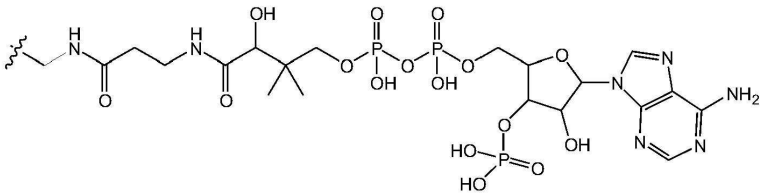


,

[0291]



, 또는



[0292]

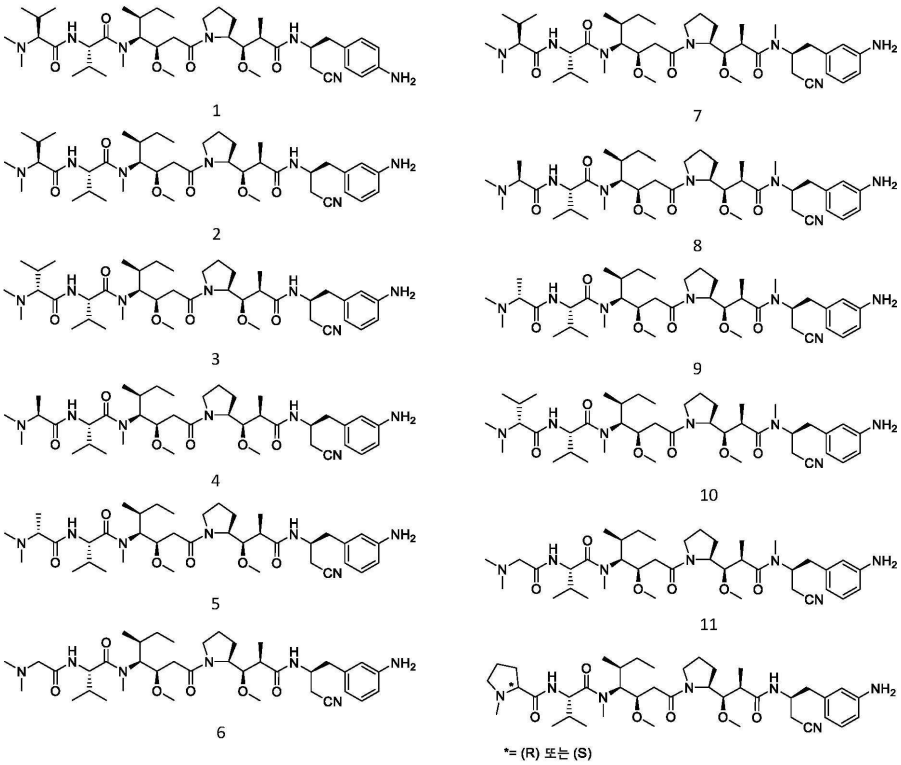
[0293] 이다.

[0294] R^Z 및/또는 L의 성분에 채용될 수 있는 연결기 및 반응성 또는 작용기에 대한 추가적인 개시는 "연결기 및 연결 기술" 및 "연결기-항체 및 연결기-페이로드 부착" 섹션 및 그곳에 인용된 참고문헌에 제공되어 있고, 이들 각각은 본원에 참조로 포함된다.

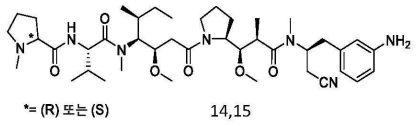
[0295] 본 발명은 또한 오리스타틴 유사체(이의 중간체 또는 전구체를 포함함)를 합성하기 위한 방법을 포함한다.

[0296] 본 발명의 오리스타틴 유사체의 비제한적인 예는 **표 1**에 나열된 것들을 포함한다.

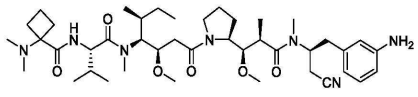
[0297] **표 1.** 예시적인 화합물



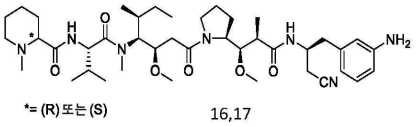
[0298]



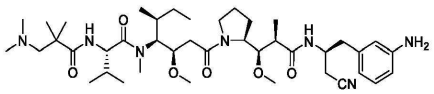
14,15



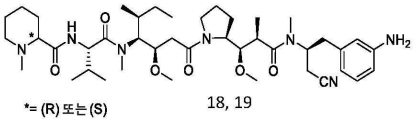
23



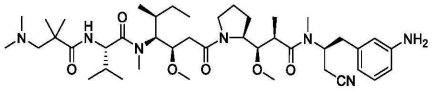
16,17



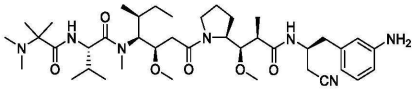
24



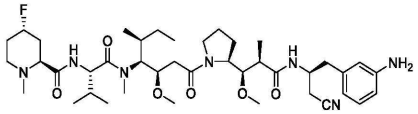
18, 19



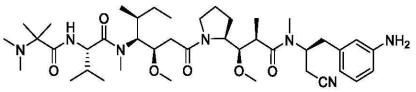
25



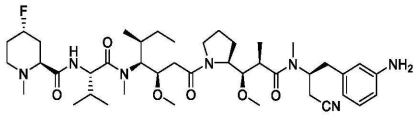
20



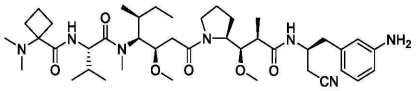
26



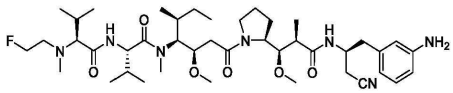
21



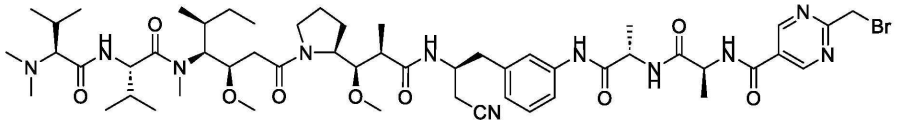
27



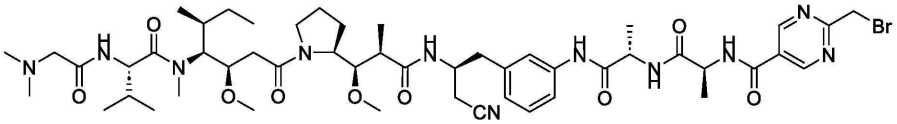
22



28



29



30

[0299]

[0300] 튜블린에 대한 화합물의 결합 친화성을 결정하는 방법은 해당 기술 분야에 공지되어 있다. (예컨대, 문헌 [Muller et al. 2006 *Anal. Chem.* 78, 4390-4397]; 문헌 [Hamel et al. 1995 *Molecular Pharmacology* 47: 965-976]; 문헌 [Hamel et al. 1990 *J. Biological Chemistry* 265:28, 17141-17149] 참조.)

[0301] 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 오리스타틴 유사체는 모노메틸 오리스타틴 E(MMAE)의 튜블린에 대한 결합 친화성보다 10배 더 낮은(더 약한) 범위에서 MMAE의 튜블린에 대한 결합 친화성보다 5배, 10배, 20배, 30배, 50배 또는 100배 더 높은(더 강한) 범위까지의 친화성으로 튜블린과 결합한다.

[0302] ***면역접합체***

[0303] 전형적인 ADC는 하기에 나타낸 바와 같이, 항원 결합 모이어티(Ab), 예컨대, 단일클론 항체), 연결기(L) 및 세포독성 제제 또는 페이로드(D)로 구성된다:

[0304] $(D_m\text{-}L)_n\text{-}Ab$

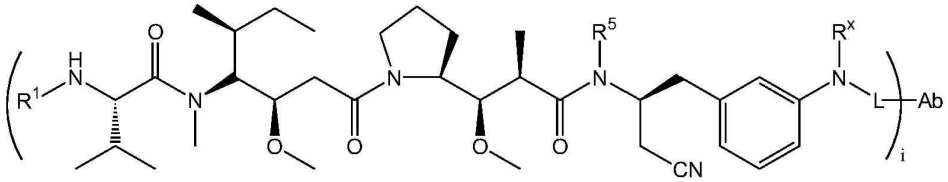
[0305] 여기서 각각의 m 및 n은 정수이다. 페이로드 D(예컨대, 본원에 개시된 오리스타틴 유사체)는 Ab의 다른 부분에 접합될 수 있으며, 일반적으로 시스테인 또는 리신 잔기를 통해 부착된다. 일반적으로, 하나 초과의 페이로드 D 분자가 각각의 Ab에 부착될 수 있다. 분지형 연결기가 채용되는 경우, 하나 초과의 페이로드 D 모이어티가 각각의 연결기 L에 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, *n*은 1 내지 16, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, *n*은 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 7, 2 내지 6, 2 내지 5, 2 내지 4, 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 실시형태에서, *n*은 1, 2,

3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, *n*은 2, 3 또는 4이다. 일부 실시형태에서, L은 비분지형 연결기이고 *m*은 1이다. 일부 실시형태에서, L은 분지형 연결기이고 *m*은 2 내지 10, 2 내지 8, 2 내지 6, 또는 2 내지 4의 범위일 수 있다. 일부 실시형태에서, *m*은 2, 3 또는 4이다.

[0306] 약물 대 항체 비율(DAR) 또는 약물 로딩은 UV, 질량 분광법, ELISA 분석법, HIC, HPLC 또는 전기영동과 같은 종래의 수단에 의해 특성화될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, DAR은 1 내지 16, 2 내지 8, 1 내지 12, 1 내지 10, 1 내지 8, 1 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 약 1의 범위이다.

[0307] 면역접합체의 DAR은, 항원 결합 모이어티에 관하여 페이로드-연결기 중간체 또는 연결기 시약의 몰 과량을 제한하는 것; 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하는 것; 시스테인 티올 변형을 위해 환원 조건을 변화시키는 것; 및 시스테인 잔기의 수와 위치, 및 연결기-페이로드 부착물의 위치를 수정하는 것 등을 포함하여, 다양한 방법들에 의해 조절될 수 있다. (예컨대, WO 2006/034488 A2 참조.)

[0308] 일 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VI):



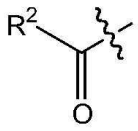
(VI)

[0309]

[0310] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0311] 여기서

[0312] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0313] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0314] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

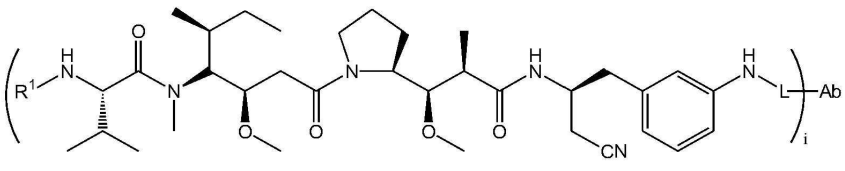
[0315] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0316] L은 연결기이고;

[0317] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0318] *i*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0319] 화학식 (VI)의 면역접합체의 특정 실시형태에서, R^5는 H이고 R^x는 H이고, 구조식 (VI^1_a):

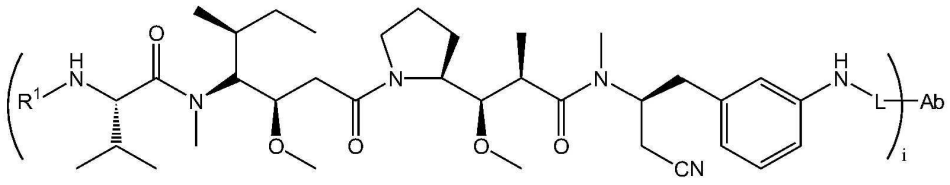


(VI^1_a)

[0320]

[0321] 을 갖는다.

[0322] 화학식 (VI)의 면역접합체의 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고 R^x는 H이고, 구조식 ($VI^1{}_b$):



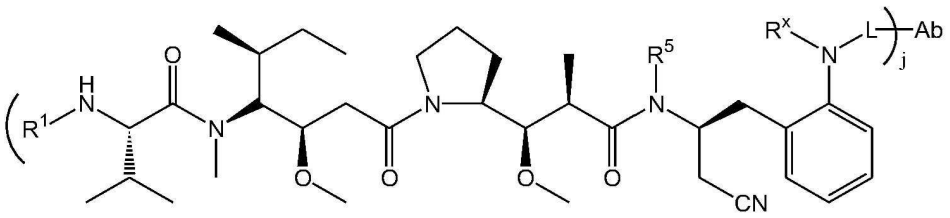
($VI^1{}_b$)

[0323]

[0324] 을 갖는다.

[0325] 화학식 (VI) 내지 ($VI^1{}_b$)의 특정 실시형태에서, i는 1 내지 20의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 16의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 12의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 10의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 8의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 6의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 5의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 약 4의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 3의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1 내지 2의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, i는 1이다.

[0326] 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VII):



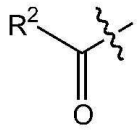
(VII)

[0327]

[0328] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0329] 여기서

[0330] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0331] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0332] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

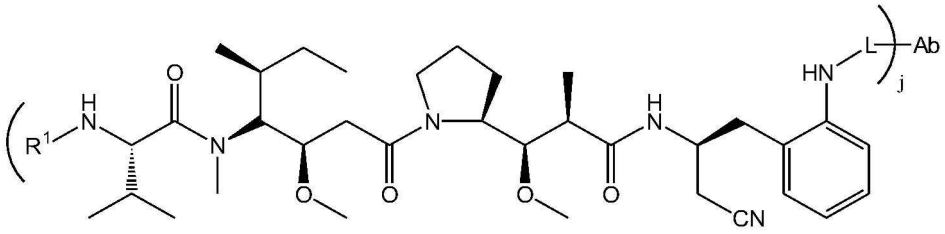
[0333] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0334] L은 연결기이고;

[0335] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0336] j는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0337] 화학식 (VII)의 특정 실시형태에서, R^5는 H이고 R^x는 H이고, 구조식 (VII^1_a):

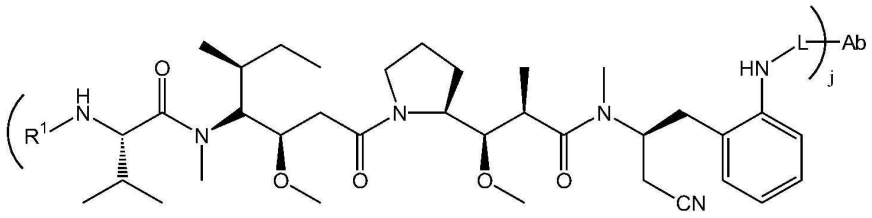


(VII^1_a)

[0338]

[0339] 을 갖는다.

[0340] 화학식 (VII)의 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고 R^x는 H이고, 구조식 (VII^1_b):



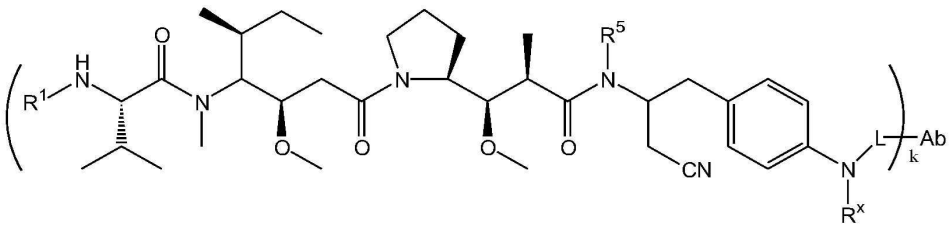
(VII^1_b)

[0341]

[0342] 을 갖는다.

[0343] 화학식 (VII) 내지 (VII^1_b)의 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 20의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 16의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 12의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 10의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 8의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 6의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 5의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 약 4의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 3의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1 내지 2의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *j*는 1이다.

[0344] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 구조식 (VIII):



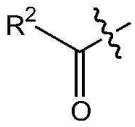
(VIII)

[0345]

[0346] 을 갖는 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이고,

[0347] 여기서

[0348] Ab는 항원 결합 모이어티를 나타내고;

[0349] R^1은  이고, 여기서 R^2는 비치환되거나 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이고;

[0350] R^x 및 R^y 각각은 R 및 L-R^z에서 독립적으로 선택되고, 단, R^x 및 R^y 중 하나가 NR^z인 경우, 다른 하나는 R이고;

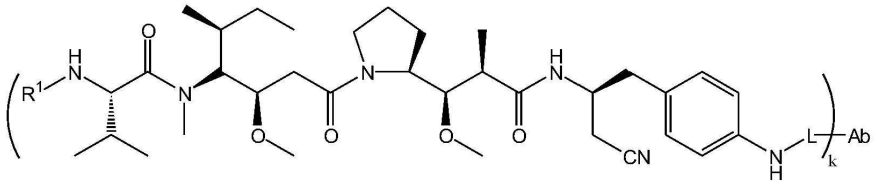
[0351] R^5는 H 또는 CR'_3이고, 여기서 각각의 R'는 독립적으로 H 또는 F이고;

[0352] L은 연결기이고;

[0353] R은 H 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0354] *k*는 1 내지 약 20의 범위 내의 정수이다.

[0355] 화학식 (VIII)의 특정 실시형태에서, R^5는 H이고 R^x는 H이고, 구조식 ($VIII^1_a$):

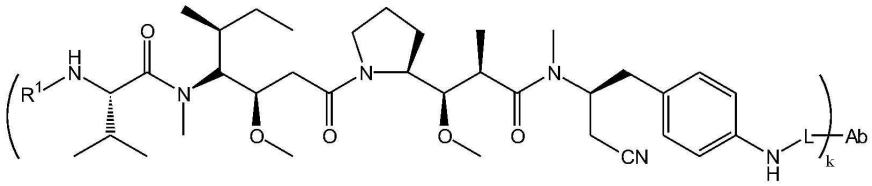


($VIII^1_a$)

[0356]

[0357] 을 갖는다.

[0358] 화학식 (VIII)의 특정 실시형태에서, R^5는 CH_3이고 R^x는 H이고, 구조식 ($VIII^1_b$):



($VIII^1_b$)

[0359]

[0360] 을 갖는다.

[0361] 화학식 (VIII) 내지 ($VIII^1_b$)의 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 20의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 16의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 12의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 10의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 8의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 6의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 5의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 약 4의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 내지 3의 범위 내의 정수이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1 또는 2이다. 특정 실시형태에서, *k*는 1이다.

[0362] 모든 치환기, 예컨대, 화학식 (VI) 내지 ($VIII^1_b$)에서 발견되는 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^x, R^y, R, R', L은, 화학식 (I) 내지 (V^3_b)과 관련하여 "오리스타틴 유사체 및 세포독소"라는 제목의 섹션에서 논의된 바와 같이 선택될 수 있고 이는 그 전체가 본원에 통합되며, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^x, R^y, R, R', L 및 R^z 및 생성된 화합물 각각 및 모든 조합들을 포함한다. 따라서 본 발명은 Ab-연결된 화학식 (I) 내지 (V^3_b)에 대응하는 면역접합체를 포함한다.

[0363] 항원-결합 모이어티가 항체 또는 항체 단편인 면역접합체 외에도, 본 발명은 항원-결합 모이어티가 펩타이드인 면역접합체 및 항원-결합 모이어티가 소분자 리간드인 면역접합체를 추가로 포함한다. (예컨대, 문헌 [Zhuang et al. **2019** *Eur. J. Med. Chem.* 163, 883-895]; 문헌 [Patel et al. **2021** *New J. Chem.* 45, 5291-5321] 참조.)

[0364] 본 발명은 또한 면역접합체(이의 중간체 또는 전구체를 포함함)를 합성하기 위한 방법을 포함한다. 본 발명은

면역접합체, 이의 중간체 또는 전구체를 포함하는 조성물을 추가로 포함한다.

[0365] 항원 결합 모이어티

[0366] 현재까지, 수많은 고유 항원이 식별되었으며 잠재적으로 항체 기반 치료법에 표적으로서 사용될 수 있다. 항원을 선택할 때 몇몇 인자가 일반적으로 고려된다. 첫째, 표적 항원은 종양에서는 발현이 높고 건강한 세포에서는 발현이 없거나 낮아야 한다. 일 예는 건강한 세포에 비해 종양 세포에서 거의 100배 더 높게 발현되는 HER2 수용체이다. 둘째, 표적 항원은 순환되는 단일클론 항체에게 이용 가능하도록 종양 세포의 표면에 표시되어야 한다. 또한, 표적 항원은 ADC가 세포 내로 수송되는 것을 촉진하고 이는 다시 세포독성 제제의 효능을 향상시킬 것이므로 내재화 특성을 보유해야 한다. 일부 연구는 종양 미세 환경의 성분을 대상으로 하는 비내재화 ADC 제품이 세포외 공간에서 약물을 효율적으로 탈리하고 일부 경우에는 강력한 치료적 활성을 중재할 수 있으며, ADC가 종종 강력한 "방관자 효과"를 유도한다는 것을 입증했다. (문헌 [Strohl WR **2018** *Protein & Cell*. 9(1):86-120]; 문헌 [Damelin et al. **2015** *Pharma. Res.* 32(11):3494-507]; 문헌 [Diamantis et al. **2016** *British J. Cancer*114(4):362-7]; 문헌 [Tipton et al. **2015** *Blood* 125(12):1901-9]; 문헌 [Donaghy et al. **2016** *mAbs*. 8(4):659-71]; 문헌 [Casi et al. **2015** *Molecular Pharmaceutics* 12(6):1880-4].)

[0367] 항원 결합 모이어티는 표적 세포 유형에서 발견되는 세포 표면 마커에 선택적으로 결합하는 임의의 모이어티일 수 있다. 일반적으로, 항체는 바람직하게는 표적 특이성을 보유해야 하고 세포독성 약물을 종양 세포에 전달해야 하며 표적 결합 친화성, 즉 종양 세포 표면 항원에 대한 높은 결합 친화성을 보유해야 한다. 또한, 항체는 바람직하게는 양호한 보유성, 낮은 면역원성, 낮은 교차 반응성, 및 적절한 연결 결합 특성을 보유해야 한다. (문헌 [Peters et al. **2015** *Bioscience Reports* 35(4)]; 문헌 [Hughes B **2010** *Nature Reviews Drug Discovery* 9(9):665-7].)

[0368] 특정 실시형태에서, Ab는 항체이다.

[0369] 특정 실시형태에서, Ab는 단일클론 항체이다.

[0370] 특정 실시형태에서, Ab는 키메라 항체이다.

[0371] 특정 실시형태에서, Ab는 인간화 항체이다.

[0372] 특정 실시형태에서, Ab는 이중특이적 항체이다.

[0373] 특정 실시형태에서, Ab는 항체 단편이다.

[0374] 특정 실시형태에서, Ab는 Fab 단편이다.

[0375] 특정 실시형태에서, Ab는 펩타이드이다.

[0376] 특정 실시형태에서, Ab는 소분자 리간드이다.

[0377] 일부 국면에서, Ab는 암 세포의 표면에서 우세하게 또는 우선적으로 발견되는 항원, 예컨대, 종양-연관 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(예컨대, 항체의 항원 결합 단편)이다.

[0378] 일부 국면에서, Ab는, 세포 표면 수용체 단백질 또는 기타 세포 표면 분자, 세포 생존 조절 인자, 세포 증식 조절 인자, 조직 발달 또는 분화에 기능적으로 기여하는 것으로 알려져 있거나 또는 의심되는 분자, 림포카인, 사이토카인, 세포 주기 조절에 관여하는 분자, 혈관생성에 관여하는 분자 또는 맥관신생에 기능적으로 기여하는 것으로 알려져 있거나 또는 의심되는 분자에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편(예컨대, 항원 결합 단편)이다.

[0379] 따라서, 본 발명의 면역접합체에 유용한 항원 결합 모이어티는 세포 표면 수용체 및 종양-연관 또는 종양-특이적 항원에 대한 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 이들은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있고 해당 기술 분야에 공지된 방법 및 정보를 사용하여 항체를 생성하는데 사용하기 위해 제조될 수 있다.

[0380] 암 진단 및 치료를 위한 효과적인 세포 표적을 발견하기 위해, 연구자들은 하나 이상의 정상 비암세포(들) 상에서와 비교하여 하나 이상의 특정 유형(들)의 암 세포의 표면 상에서 특이적으로 발현되는 막관통 또는 그 외에 종양-연관 또는 종양-특이적 폴리펩타이드를 식별하려고 노력해 왔다. 종양-연관 폴리펩타이드는 비암세포의 표면 상에서와 비교하여 암세포의 표면 상에서 더 풍부하게 발현되는 반면, 종양-특이적 폴리펩타이드는 하나 이상의 특정 유형(들)의 암세포의 표면 상에서는 특이적으로 발현되지만 비암세포 표면 상에서는 발현되지 않는다. 이러한 세포 표면 항원 폴리펩타이드의 식별로 인해 항체 기반 치료법을 통해 암세포를 특이적으로 표적화

하여 파괴할 수 있는 능력이 생겨났다. (예컨대, 문헌 [Liu et al. 2017 *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2017 Sep; 26(5), doi: 10.1111/ecc.12446]; WO 2016/192527 A1 참조.)

[0381] 종양-연관 항원은 클러스터 분화 인자(예컨대, CD 단백질)일 수 있다. 본 발명의 일부 국면에서, 본 발명의 항원 결합 모이어티는 하나의 항원에 특이적으로 결합한다. 본 발명의 일부 국면에서, 본 발명의 항원 결합 모이어티는 본원에서 설명된 2개 이상의 항원에 특이적으로 결합하고, 예를 들어, 본 발명의 항원 결합 모이어티는 이중특이적 또는 다중특이적 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다.

[0382] 항체 또는 항원 결합 단편의 비제한적인 예는 항-에스트로겐 수용체 항체, 항-프로게스테론 수용체 항체, 항-p53 항체, 항- HER-2 항체, 항-EGFR 항체, 항-카텝신 D 항체, 항-Bcl-2 항체, 항-E-카드헤린 항체, 항-CA125 항체, 항-CA15-3 항체, 항-CA19-9 항체, 항-c-erbB-2 항체, 항-P-당단백질 항체, 항-CEA 항체, 항- 망막모세포종 단백질 항체, 항-라스 종양 단백질(ras oncoprotein) 항체, 항-루이스 X 항체, 항-Ki-67 항체, 항-PCNA 항체, 항-CD3 항체, 항-CD4 항체, 항-CD5 항체, 항-CD7 항체, 항-CD8 항체, 항-CD9/p24 항체, 항-CD1 - 항체, 항-CD1 1 c 항체, 항-CD13 항체, 항-CD14 항체, 항-CD15 항체, 항-CD19 항체, 항-CD20 항체, 항-CD22 항체, 항-CD23 항체, 항-CD30 항체, 항-CD31 항체, 항-CD33 항체, 항-CD34 항체, 항-CD35 항체, 항-CD38 항체, 항-CD39 항체, 항-CD41 항체, 항-LCA/CD45 항체, 항-CD45RO 항체, 항-CD45RA 항체, 항-CD71 항체, 항-CD95/Fas 항체, 항-CD99 항체, 항-CD100 항체, 항- S-100 항체, 항-CD106 항체, 항-유비퀴틴 항체, 항-c-myc 항체, 항-사이토케라틴 항체, 항-람다 경쇄 항체, 항-멜라노좀 항체, 항-전립선 특이항원 항체, 항-타우 항원 항체, 항-피브린 항체, 항-케라틴 항체, 및 항-Tn-항원 항체를 포함한다.

[0383] 본 발명의 면역접합체에 유용한 항체 및 항체 단편은 변형되거나 또는 조작된 항체, 이를테면 시스테인 잔기, 또는 천연 서열의 적어도 하나의 아미노산 대신에 비천연 아미노산, Pel, 피롤리신, 및 펩타이드 태그를 포함하는 다른 반응성 아미노산을 편입하도록 변형된 항체를 포함하고, 따라서 세포독성 제제에 접합하기 위한 항체 또는 항원 결합 단편 상의 반응성 부위를 제공한다.

[0384] 약물 모이어티의 위치는 설계되고, 제어되고, 알려질 수 있다. 예를 들어, 시스테인 아미노산은 항체의 반응성 부위에 엔지니어링될 수 있으며 이는 사슬 내 또는 분자간 이황화 연결을 형성하지 않는다. (문헌 [Junutula, et al. 2008 *Nature Biotech.* 26(8):925-932]; 문헌 [Dornan et al. 2009 *Blood* 114(13):2721-2729]; 미국 특허 제7,521,541호 B2; 미국 특허 제7,723,485호 B2; WO 2009/052249 A2.) 엔지니어링된 시스테인 티올은 말레이미드 또는 알파-할로 아미드와 같은 티올-반응성, 친전자성 기를 갖는 본 발명의 연결기 시약 또는 약물-연결기 시약과 반응하여 시스테인이 엔지니어링된 항체 및 약물 모이어티와 ADC를 형성할 수 있다.

[0385] 또한, 항체 또는 항체 단편은 약물에 접합하기 위한 부위로서 Pel 또는 피롤리신 또는 비천연 아미노산을 도입하도록 변형될 수 있다. 효소 접합 방법을 위한 펩타이드 태그가 항체에 도입될 수 있다. (문헌 [Junutula et al. 2008 *Nat. Biotechnol.* 26:925-932]; 문헌 [Ou et al. 2011 *PNAS* 108 (26), 10437-10442]; 문헌 [Axup et al. 2012 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 16101-16106]; 문헌 [Liu et al. 2010 *Annu. Rev. Biochem.* 79, 413-444]; 문헌 [Kim et al. 2013 *Curr. Opin. Chem. Biol.* 17, 412-419]; 문헌 [Strop et al. 2013 *Chem. Biol.* 20(2):161-7]; 문헌 [Rabuka 2010 *Curr. Opin. Chem. Biol.* 14(6):790-6]; 문헌 [Rabuka et al. 2012 *Nat. Protoc.* 7(6): 1052- 67]; WO 2015/095301 A2; WO 2013/184514 A2.)

[0386] 항체 및 항체 단편은 재조합 발현, 화학적 합성, 항체 사량체의 효소 소화를 포함하지만 이에 제한되지 않는 해당 기술 분야에 공지되어 있는 임의의 방법으로 쉽게 생산할 수 있는 반면, 전장 단일클론 항체는 예를 들어, 하이브리도마 또는 재조합 생산에 의해 획득할 수 있다. 재조합 발현은 해당 기술 분야에 공지된 임의의 적절한 숙주 세포, 예를 들어, 포유류 숙주 세포, 박테리아 숙주 세포, 효모 숙주 세포, 곤충 숙주 세포 등으로부터 이루어질 수 있다(예컨대, 문헌 [Carvalho et al. 2016 "Production Processes for Monoclonal Antibodies", DOI: 10.5772/64263 (https://www.intechopen.com/chapters/51512); 문헌 [Monoclonal Antibody Production, Committee on Methods of Producing Monoclonal Antibodies, Institute for Laboratory Animal Research, National Research Council, NATIONAL ACADEMY PRESS Washington, DC 1999]; 문헌 [Jakobovits 1998 *Adv. Drug Del. Rev.* 31:33-42];문헌 [Marks et al. 1991 *J. Mol. Biol.* 222:581]; 문헌 [Cole et al. 1985 *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy* 77-96];문헌 [Teng et al. 1983 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 80:7308-7312]; 문헌 [Kozbor et al., 1983 *Immunology Today* 4:72-79]; 문헌 [Olsson et al. 1982 *Meth. Enzymol.* 92:3-16]; 미국 특허 제6,657,103호 B2. 참조)

[0387] 연결기 및 연결 기술

[0388] 본원에 기재된 세포독성 제제는 면역접합체에서 페이로드로서 사용하기에 적합하다. 본 발명의 오리스타틴 유사체는 연결기에 부착되거나 또는 항원 결합 모이어티에 직접 부착될 수 있다. ADC의 연결기는 전형적으로 순환에서 높은 안정성 및, 절단 가능한 연결기의 경우, 표적 조직에서 페이로드의 특이적 방출을 달성하도록 설계된다.

[0389] 면역접합체를 구축하는 데 사용하기에 적합한 연결기 및 연결 기법은 해당 기술 분야에 잘 알려져 있고, 본 발명의 면역접합 접합체를 제조하는 데 사용될 수 있다. 일반적으로, 연결기는 항원 결합 모이어티 상의 임의의 적합한 이용 가능한 위치에서 항원 결합 모이어티에 부착될 수 있고, 예를 들어, 이용 가능한 아미노 질소 원자(예컨대, 1차 또는 2차 아민) 또는 하이드록실 산소 원자에, 또는 시스테인 상에서와 같은 이용 가능한 설프히드릴에 부착될 수 있다. 본원에 개시된 세포독성 오리스타틴 유사체에 대한 연결기의 부착은 세포독성 제제의 N-말단 또는 C-말단에 있을 수 있다.

[0390] 다양한 연결기 및 연결 전략이 공지되어 있고 본 발명의 면역접합체를 제조하는 데 채용될 수 있다. (예컨대, 문헌 [Kang et al. 2021 "Recent developments in chemical conjugation strategies targeting native amino acids in proteins and their applications in antibody-drug conjugates" *Chemical Science Royal Soc. of Chem.*, DOI: 10.1039/d1sc02973h]; 문헌 [Su et al. 2021 "Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry" Acta Pharmaceutica Sinica B, https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.042]; 문헌 [Drago et al. 2021 *Nature Reviews* 18, 327-344] 문헌 [Mckertish et al. 2021 *Biomedicines* 9, 872];문헌 [Bargh et al. 2019 "Cleavable linkers in antibody-drug conjugates" *Chem. Soc. Rev.* 48, 4361, DOI: 10.1039/c8cs00676h]; 문헌 [Lash 2011 "Antibody-Drug Conjugates: the Next Generation of Moving Parts" *Start-Up*, Dec. 2011, 1-6]; WO 2021/055865 A1; WO 2016/192527 A1; WO 2015/095301 A2; WO 2011/097627 A1, WO 2004/010957 A1, 미국 공개 제20060074008호 A2, 미국 공개 제20050238649호 A2, 및 미국 공개 제20060024317호 A2 참조.)

[0391] 연결기는 절단 가능하거나 또는 절단 불가능한 것 중 어느 하나로 분류될 수 있다. 절단 불가능한 연결기를 갖는 ADC의 경우, 방출은 전형적으로 ADC의 내재화에 이어 리소좀에서 항체가 분해되어, 연결기를 통해 항체 아미노산 잔기에 여전히 부착된 페이로드가 방출된다. 절단 불가능한 연결기의 예는 말레이미도카프로일(MC) 및 4-(N-말레이미도메틸) 사이클로헥산-1-카르복실레이트(MCC) 연결기를 포함한다. 절단 가능한 연결기의 예는 Val-Cit, N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오) 부타노에이트(SPDB), N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오) 펜타노에이트(SPP) 및 하이드라지드를 포함한다.

[0392] 절단 가능한 연결기를 포함하는 면역접합체의 경우, 연결기는 면역접합체가 세포에 결합하거나 또는 세포에 진입할 때까지 생체 내에서 실질적으로 안정적이며, 이 시점에서 세포 내 효소 또는 세포 내 화학 조건(pH, 환원 능력) 중 어느 하나가 연결기를 절단하여 세포독성 펩타이드를 방출한다.

[0393] 절단 가능한 연결기는 절단 메커니즘에 기초하여 화학적으로 절단 가능한 연결기(이를테면 산 절단 가능 연결기, 환원 가능한 이황화물 연결기 및 외인성 자극 유발 연결기) 및 효소 절단 가능 연결기(이를테면 디펩타이드 Val-Cit 함유 연결기, 글리코시다제 절단 가능 연결기, 포스파타제 절단 가능 연결기)로 더 분류될 수 있다. 산 절단 가능 연결기(pH-민감성 연결기라고도 알려짐)는 pH 7.4에서 순환에서의 안정성을 유지하면서, 엔도좀(pH 5.5-6.2) 및 리소좀(pH 4.5-5.0)의 산도를 활용하도록 설계된다. 산 절단 가능 연결기의 예로는 산 촉매 작용 시, 케톤 및 하이드라지드-페이로드로 가수분해되는 산-민감성 N-아실 하이드라진 연결이 있다. 탄산염 연결기와 같은, 다른 작용기를 함유하는 산 절단 가능 연결기가 또한 보고되었다. 글리코시다제-절단 가능 연결기는 β-글루쿠로니다아제-절단 가능 연결기, β-갈락토시다아제-절단 가능 연결기, 포스파타제-절단 가능 연결기를 포함한다. (예컨대, 문헌 [Bargh et al. 2019 "Cleavable linkers in antibody-drug conjugates" *Chem. Soc. Rev.* 48, 4361, DOI: 10.1039/c8cs00676h]; 문헌 [Ducry, et al. 2010 *Bioconiuqate Chem.*, vol. 21 , 5-13]; 문헌 [Jeffrey et al. 2006 *Bioconjugate Chem.* 17, 831-840]; 문헌 [Burke et al. 2009 *Bioconjugate Chem.* 20, 1242-1250]; 문헌 [Kolodych et al. 2017 *J. Med. Chem.* 142, 376-382]; 문헌 [Kern et al. 2016 *Bioconjugate Chem.* 27, 2081-2088]; 문헌 [Stenton et al. 2018 *Chem. Sci.* 9, 4185-4189]; 문헌 [Pillow et al. 2017 *Mol. Cancer Ther.* 16, 871-878]; 문헌 [Dubowchik et al. 1998 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 3341-3346]; 문헌 [Dubowchik et al. 1998 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 3347-3352]; WO 2021/055865 A1; WO 2016/192527 A1; WO 2015/095301 A2; US 2021/0138077 A1; WO 2013/173393 A1; WO 2011/097627 A1 참조.)

[0394] 연결기-항체 및 연결기-페이로드 부착

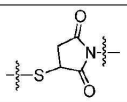
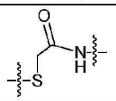
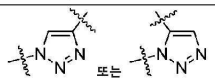
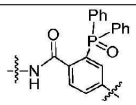
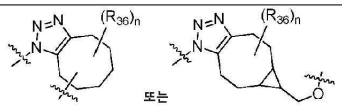
[0395] 부위-특이적 접합 기술, 항체 공학 및 화학적 변형을 포함한 다양한 부착 전략이 수년에 걸쳐 개발되었다.

[0396] 주요 부착 접근법은 말레이미드 부착(예컨대, N-알킬 말레이미드, N-페닐 말레이미드), 비스(비닐설포닐)피페라진 부착, N-메틸-N-페닐비닐설폰아미드 부착, 및 Pt(II)-기반 부착을 포함한다. (예컨대, 문헌 [Su et al. 2021 "Antibody-drug conjugates: Recent advances in linker chemistry" Acta Pharmaceutica Sinica B, https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.03.042]; 문헌 [Mckertish et al. 2021 *Biomedicines* 9, 872];문헌 [Patterson et al. 2015 *Bioconjug. Chem.* 26:2243e8]; 문헌 [Lyu et al. 2018 *ACS Chem. Biol.* 13:958e64]; 문헌 [Zhou 2017 *Biomedicines* 5:64]; 문헌 [Christie et al. 2017 *Antibodies (Basel)* 6:20]; 문헌 [Sun et al. 2019 *Org. Biomol. Chem.* 17: 2005e12]; 문헌 [Huang et al. 2018 *Org. Lett.* 20: 6526e9]; 문헌 [Sijbrandi et al. 2017 *Cancer Res.* 77: 257e67]; 문헌 [Merkul et al. *2020 Angew Chem. Int. Ed. Engl.* 60:3008e15]; 문헌 [Merkul et al. 2019 *Expert Opin. Drug Deliv.* 16:783e93]; WO 2015/095301 A2; US 2021/0138077 A1; WO 2013/173393 A1; WO 2016/192527 A1; WO 2021/055865 A1 참조.)

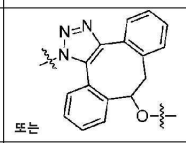
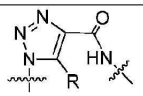
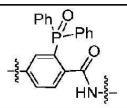
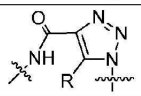
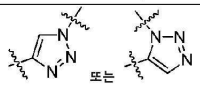
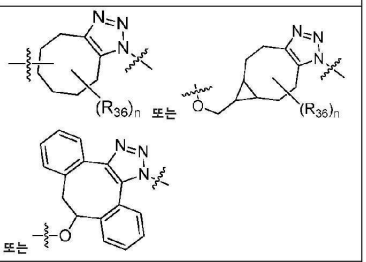
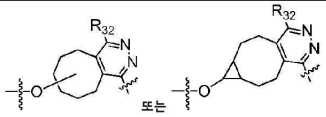
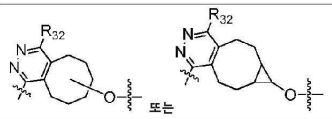
[0397] 카르바메이트 부착 및 탄산염 부착과 같은 다양한 연결기-페이로드 부착 전략이 보고되어 왔다. (예컨대, 문헌 [Wahby et al. 2020 *Clin. Cancer Res.* Available from: https://doi.10.1158/1078-0432.CCR-20-3119]; 문헌 [Perini et al. 2013 *Biol. Ther.* 3:15e23]; 문헌 [Burke et al. 2016 *Mol. Cancer Ther.* 15:938e45]; WO 2015/095301 A2; US 2021/0138077 A1; WO 2013/173393 A1; WO 2016/192527 A1; WO 2021/055865 A1 참조.)

[0398] 부착 전략 및 반응기의 비제한적인 예가 **표 3**에 제공된다. (예컨대, WO 2015/095301 A2; 미국 특허 제 9,988,420호 B2 참조.)

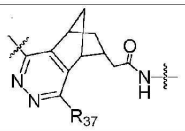
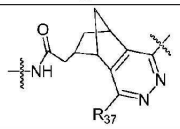
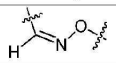
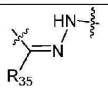
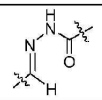
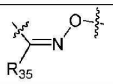
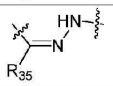
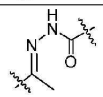
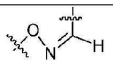
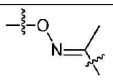
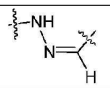
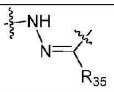
[0399] **표 3.** 예시적인 반응성 기 및 모이어티

반응성 기 1	반응성 기 2	화학적 모이어티
티올	티올	-S-S-
티올	말레이미드	
티올	할로아세트아미드	
아자이드	알킨	
아자이드	트리아릴 포스핀	
아자이드	사이클로옥텐	

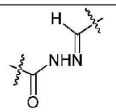
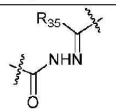
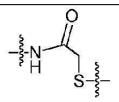
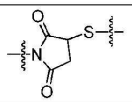
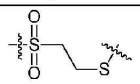
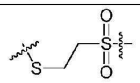
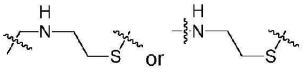
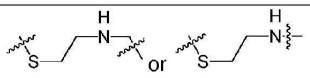
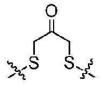
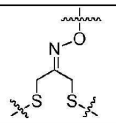
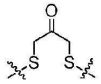
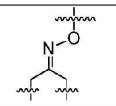
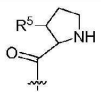
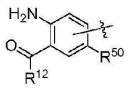
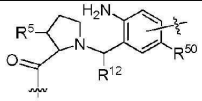
[0400]

반응성 기 1	반응성 기 2	화학적 모이어티
		 또는
아자이드	옥사노보르나디엔	
트리아릴 포스핀	아자이드	
옥사노보르나디엔	아자이드	
알킨	아자이드	 또는
사이클로옥텐	아자이드	 또는
사이클로옥텐	디아릴 테트라진	 또는
디아릴 테트라진	사이클로옥텐	 또는

[0401]

반응성 기 1	반응성 기 2	화학적 모이어티
모노아릴 테트라진	노르보르넨	
노르보르넨	모노아릴 테트라진	
알데하이드	하이드록실아민	
알데하이드	하이드라진	
알데하이드	NH_2-NH-C(=O)-	
케톤	하이드록실아민	
케톤	하이드라진	
케톤	NH_2-NH-C(=O)-	
하이드록실아민	알데하이드	
하이드록실아민	케톤	
하이드라진	알데하이드	
하이드라진	케톤	

[0402]

반응성 기 1	반응성 기 2	화학적 모이어티
NH_2-NH-C(=O)-	알데하이드	
NH_2-NH-C(=O)-	케톤	
할로아세트아미드	티올	
말레이미드	티올	
비닐 설폰	티올	
티올	비닐 설폰	
아지리딘	티올	
티올	아지리딘	
	하이드록실아민	
	하이드록실아민	
		

[0403]

[0404] ***약제학적 조성물 및 사용 방법***

[0405] 약제학적 조성물

[0406] 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 화학식 (I)-(V^3_b) 및 **표 1**에 있는 것 중 어느 하나에 따른 것과 같은 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 임의로 포함하는 조성물에 관한 것이다.

[0407] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로, 화학식 (VI) 내지 ($VIII^1$) 중 어느 하나에 따른 것과 같은, 본원에 개시된 면역접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0408] 따라서 본 발명은 본 발명에 따른 치료적 유효량의 화합물 또는 면역 접합체를 포함하는 약제학적 조제물을 제공한다.

[0409] 유용할 수 있는 부형제의 예는 물, 식염수, 포도당, 만니톨, 락토스, 레시틴, 알부민, 글루타민산나트륨, 시스테인염산염, 전분, 셀룰로스 및 검을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체(예를 들어 정제, 캡슐, 로젠지, 과립, 좌제, 액체 형태를 제공하기 위해 재구성될 수 있는 결정성 또는 비정질 멸균 고체 등), 액체(예를 들어 용액, 현탁액, 에멀젼, 엘릭시르, 로션, 도포제(unguent) 등) 또는 반고체(젤, 연고, 크림 및 유사한 것)로서의 투여를 위해 약제학적 형태로 제형화된다. 본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 뇌실내, 경피, 피하, 복강내, 비내, 장내, 국소, 설하 또는 직장 경로를 제한 없이 포함하는 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 활성 성분의 다

양한 투여 형태, 사용되는 부형제 및 이들의 제조 절차에 대한 개정 내용은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences (A. R. Gennaro, Ed.), 20th edition, Williams & Wilkins PA, USA (2000)]에서 확인할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 비히클의 예는 해당 기술 상태에서 알려져 있으며, 인산염으로 완충된 식염수 용액, 물, 수중유(oil/water) 에멀젼과 같은 에멀젼, 다양한 유형의 습윤제, 멸균 용액 등을 포함한다. 상기 비히클을 포함하는 조성물은 해당 기술 상태에서 알려져 있는 종래의 절차에 의해 제형화될 수 있다. 보존제, 안정제, 착색제, 및 심지어 향미제, 항산화제 및/또는 현탁화제가 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 예를 들어, 벤조산나트륨, 아스코르브산 및 p-하이드록시벤조산의 에스테르가 보존제로서 첨가될 수 있다.

[0410] 본 발명은 또한 본원에 개시된 적어도 하나의 면역접합체, 및 면역접합체 및/또는 약제학적 조성물이 담지되는 시린지(syringe) 및/또는 바이알 또는 앰플을 포함하는 키트를 고려한다.

[0411] 사용 방법

[0412] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 질환 또는 병태를 치료하거나 또는 감소시키기 위한 방법에 관한 것으로, 본원에 개시된 면역접합체의 치료적 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0413] 특정 실시형태에서, 질환 또는 병태는 암이다.

[0414] 특정 실시형태에서, 방법은 대상체에게 화학요법 및 방사선요법 중 하나 이상을 투여하는 것을 더 포함한다.

[0415] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 약제의 제조를 위한 본원에 개시된 면역접합체의 용도에 관한 것이다.

[0416] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 면역접합체는 질환 또는 병태를 치료하기 위해 사용되고, 질환 또는 병태는 암이다.

[0417] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 암을 치료하는 데 사용하기 위한 본원에 개시된 면역접합체의 용도에 관한 것이다.

[0418] 예시적인 암은 암종, 육종, 백혈병, 및 림프종을 포함한다. 암 유형 및 신체 위치별 암의 전체 목록은 국립암연구소 웹사이트, 예컨대, https://www.cancer.gov/types 및 https://www.cancer.gov/types/by-body-location에서 확인할 수 있으며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 참조로서 포함된다.

[0419] 특정 실시형태에서, 질환 또는 장애는 위암, 골수암, 결장암, 비인두암, 식도암, 및 전립선암, 신경교종, 신경모세포종, 유방암, 폐암, 난소암, 결장직장암, 갑상선암, 백혈병(예컨대, 골수성 백혈병, 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, T-계통 급성 림프모구 백혈병 또는 T-ALL 만성 림프구성 백혈병, 골수형성이상 증후군, 모발세포 백혈병), 림프종(호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종), 다발성 골수종, 방광암, 신장암, 위암(예컨대, 위장관기질종양), 간암, 흑색종 및 췌장암, 육종에서 선택되는 하나 이상의 암이다.

[0420] 면역접합체는 일반적으로 전신 경로로, 특히 정맥 경로로, 근육내, 진피내, 복강내 또는 피하 경로로, 또는 경구 경로로 투여될 수 있다. 면역접합체는 위산 또는 단백질분해 효소에 의한 항체의 분해를 피하기 위해 일반적으로 대상체의 혈류에 정맥내로 투여된다. 일부 실시형태에서, 본원에 개시된 면역접합체를 포함하는 조성물은 순차적인 방식으로 수회 투여될 것이다.

[0421] 조합 요법

[0422] 또 다른 국면에서, 본 발명은 일반적으로 본원에 개시된 면역접합체의 치료적 유효량, 및 하나 이상의 치료적 활성 공동-제제(들)(co-agent)(s) 및/또는 보조제(들)를 포함하는 조합물에 관한 것이다.

[0423] 공동 제제는 화학치료제, 성장 인자 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 맥관신생 억제제 및 항안드로겐제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0424] 보조제는 해당 기술 분야에 공지되어 있는 것들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. (예컨대, 문헌 [Temizoz et al. 2016 *Int. Immunol.* 28(7): 329-338.] 참조)

[0425] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "화학 치료제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물을 지칭한다. 화학치료제의 예는 에를로티닙(TARCEVA®, 제넨텍/OSI 제약), 보르테조밉(VELCADE®, 밀레니엄 제약), 풀베스트란트(FASLODEX®, 아스트라제네카), 수텐트(SU11248, 화이자), 레트로졸(FEMARA®, 노바르티스), 이마티닙 메실레이트(GLEEVEC®, 노바르티스), PTK787/ZK 222584(노바르티스), 옥살리플라틴(Eloxatin®, 사노피), 5-FU(5-플루오

로우라실), 류코보린, 라파마이신(시롤리무스, RAPAMUNE®, 와이어스), 라파티닙(TYKERB®, GSK572016, 갈락소스미스 클라인), 로나파르닙(SCH 66336), 소라페닙(BAY43-9006, Bayer Labs), 및 제피티닙(IRESSA®, 아스트라제네카), AG1478, AG1571(SU 5271; 수젠), 티오테파 및 CYTOXAN®과 같은 알킬화제 사이클로포스파미드; 알킬설포네이트, 이를테면 부술판, 임프로술판 및 피포술판; 아지리딘, 이를테면 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파; 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포르아미드, 트리에틸렌티오포스포르아미드 및 트리메틸로멜라민을 포함하는 에틸렌이민 및 메틸아멜라민; 아세토제닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(이것의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체는 KW-2189 및 CB1-TM1를 포함함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 이를테면 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥시드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벰비킨, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로스우레아, 이를테면 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴; 항생제, 이를테면 에네디인 항생제(예컨대, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마1I 및 칼리케아미신 오메가I1(문헌 [1994 *Angew Chem. Intl. Ed. Engl.* 33: 183-186]); 디네미신 A를 포함하는 디네미신; 클로드로네이트와 같은 비스포스포네이트; 에스페라미신; 뿐만 아니라 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 염색단백질 에네디인 항생 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 칵티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN®(독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신), 에피루비신, 에소니비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 이를테면 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 퀘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물질, 이를테면 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 폴산 유사체, 이를테면 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 이를테면 플루다라빈, 6-메르캅토퓨린, 티암니프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 이를테면 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 시타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 이를테면 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항아드레날, 이를테면 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 폴산 보충제, 이를테면 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레불린산(aminolevulinic acid); 에닐우라실; 암사크린(amsacrine); 베스트라부실; 비스안트렌(bisantrene); 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온(diaziquone); 엘포르미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트(gallium nitrate); 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 이를테면 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존(mitoguazone); 미톡산트론(mitoxantrone); 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴(pentostatin); 펜나메트; 피라루비신(pirarubicin); 로속산트론(losoxantrone); 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 착물(JHS Natural Products, 오리건 주 유진); 라족산; 리족신(rhizoxin); 시조푸란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2''-트리클로로트리에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(vindesine); 다카르바진(dacarbazine); 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨(mitolactol); 피포브로만(pipobroman); 가시토신; 아라비노시드("Ara-C"); 사이클로포스파미드(cyclophosphamide); 티오테파(thiotepa); 탁소이드, 예컨대, TAXOL®(파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, 뉴저지 주 프린스턴), ABRAXANE®(크레모포르-무함유), 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형제(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, 111.), 및 TAXOTERE®(독세탁셀; Rhone-Poulenc Rorer, 프랑스 앙토니); 클로란부실; GEMZAR®(겜시타빈); 6-티오구아닌; 메르캅토퓨린(mercaptopurine); 메토트렉세이트(methotrexate); 백금 유사체, 이를테면 시스플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 에토포시드(VP- 16); 이포스파미드(ifosfamide); 미톡산트론(mitoxantrone); 빈크리스틴; NAVELBINE®(비노렐빈); 노반트론; 테니포시드(teniposide); 에다트렉세이트(edatrexate); 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈(XELODA®); 이반드로네이트; CPT-11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오미틴(DMFO); 레티노이드, 이를테면 레틴산; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체를 포함한다.

[0426] 특정 실시형태에서, 본원에 개시된 치료 방법은 감소된 투여량의 화학요법(또는 다른 요법)의 사용 및/또는 덜

빈번한 투여를 가능하게 하며, 이는 모든 환자, 특히 화학치료제의 독성을 잘 견디지 못하는 환자들에게 이점이 된다.

[0427] 또한, 성장 인자 억제제, 생물학적 반응 조절제, 항호르몬 요법, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 맥관신생 억제제, 및 항안드로겐제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 항호르몬제, 예를 들어 항에스트로겐제, 예컨대, 놀바덱스(타목시펜) 또는, 카소덱스(4'-시아노-3-(4-플루오로페닐설포닐)-2-하이드록시-2-메틸-3-'-(트리플루오로메틸)프로피온아닐리드)와 같은 항안드로겐제가 사용될 수 있다.

[0428] 제2, 제3 또는 추가 제제(들) 또는 요법의 추가적인 예는, 면역요법(예컨대, PD-1 억제제(펨브롤리주맙, 니볼루맙, 세미플리맙), PD-L1 억제제(아테졸리주맙, 아벨루맙, 더발루맙), CTLA4 길항제, 세포 신호 전달 억제제(예컨대, 이마티닙, 제피티닙, 보르테조밉, 에를로티닙, 소라페닙, 수니티닙, 다사티닙, 보리노스타트, 라파티닙, 템시롤리무스, 닐로티닙, 에버롤리무스, 파조파닙, 트라스투주맙, 베바시주맙, 세툭시맙, 라니비주맙, 페갑타닙, 파니투무맙 등), 미토시스 억제제(예컨대, 파클리탁셀, 빈크리스틴, 빈블라스틴 등), 알킬화제(예컨대, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 크로마부실(chromabucil), 카르무스틴 등), 항대사물질제(예컨대, 메토트렉세이트, 5-FU 등), 항암 삽입 제제(예컨대, 악티노마이신, 안트라사이클린, 블레오마이신, 미토마이신-C 등), 토포이소머라제 억제제(예컨대, 이리노테칸, 토포테칸, 테니포시드 등), 면역요법제(예컨대, 인터루킨, 인터페론 등) 및 항호르몬제(예컨대, 타목시펜, 랄록시펜 등)를 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0429] 동위원소-표지된 화합물은 또한 본 개시의 범위 내에 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "동위원소-표지된 화합물"은 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와는 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된, 각각 본원에 설명된 바와 같은 약제학적 염 및 이의 전구약물을 포함하는 현재 개시된 화합물을 지칭한다. 현재 개시된 화합물에 편입될 수 있는 동위원소의 예는 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, 및 ^{36}Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다.

[0430] 현재 개시된 화합물을 동위원소-표지함으로써, 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용할 수 있다. 삼중수소화(^{3}H) 및 탄소-14(^{14}C) 표지된 화합물은 제조 및 검출 용이성 때문에 특히 바람직하다. 또한, 중수소(^{2}H)와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하면 생체 내 반감기 증가 또는 투약량 요구량 감소와 같은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 이점을 얻을 수 있으므로, 일부 환경에서 선호될 수 있다. 약제학적 염, 에스테르 및 전구약물을 포함하는 현재 개시된 동위원소 표지된 화합물은 해당 기술 분야에 공지된 임의의 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0431] 또한, 일반적으로 풍부한 수소(^{1}H)를 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로 치환하면 특정 치료적 이점을 얻을 수 있고, 예컨대, 흡수, 분포, 대사 및/또는 배설(ADME) 특성이 개선되어 효능, 안전성 및/또는 내성이 개선된 약물이 생성된다. 일반적으로 풍부한 ^{12}C를 ^{13}C로 치환함으로써 이점을 또한 얻을 수 있다. (WO 2007/005643, WO 2007/005644, WO 2007/016361, 및 WO 2007/016431 참조.)

[0432] 따라서, 중수소 원자로 대체된 하나 이상의 수소 원자(예컨대, 1개, 2개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 등)를 갖는 동위원소 유도체 화합물이 본 발명에서 고려된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 동위원소 유도체 화합물은 중수소 원자로 대체된 하나의 수소 원자를 갖는다.

[0433] 입체이성질체(예컨대, 시스 및 트랜스 이성질체) 및 현재 개시된 화합물의 모든 광학 이성질체(예컨대, R 및 S 거울상 이성질체), 뿐만 아니라 라세미, 부분입체이성질체 및 그러한 이성질체의 다른 혼합물은 본 개시의 범위 내에 있다.

[0434] 본 발명의 화합물은 그의 제조 후에 바람직하게는 분리 및 정제되어 95중량% 이상의 양("실질적으로 순수한")을 함유하는 조성물을 얻은 다음, 본원에 설명된 바와 같이 사용되거나 또는 제형화된다. 특정 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 99% 초과의 순도이다.

[0435] 본 발명의 화합물의 용매화물 및 다형체가 또한 본원에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 용매화물은 예를 들어 수화물을 포함한다.

[0436] 다음 실시예는 본 발명의 실시를 예시하기 위한 것이며 어떤 식으로든 제한하는 것이 아니다.

[0437] **실시예**

[0438] **합성**

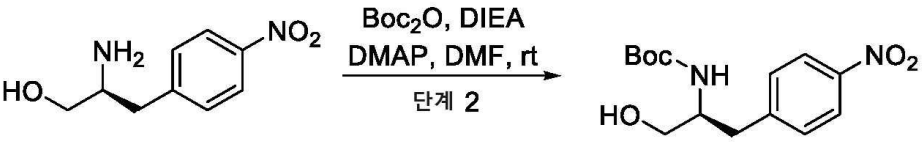


INT-1

[0439]

[0440] *(S)-2-아미노-3-(4-니트로페닐)프로판-1-올 INT-1*

[0441] 200mL의 건조 THF 중 (*S*)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-니트로페닐)프로판산(25g, 80.57mmol)의 혼합물을 0℃에서 N_2 분위기 하에서 교반했다. 2M BH_3-SMe_2(160mL, 322.27mmol)를 일정한 압력 적하 깔때기를 사용하여 30분 내에 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 자연적으로 실온까지 가온하고 16시간 동안 교반했다. 이어서 혼합물을 최대 70℃까지 가온하고 1시간 동안 환류시켰으며, 그 동안 노란색 고체가 침전했다. LCMS는 완료를 나타냈다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 여과했다. 필터 케이크를 THF/MTBE = 1:1 (v/v; 30mL*3)로 세척하고, 수집하여 노란색 고체로서 **INT-1**(21g, ~73% 순도, >100% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 197.0 $[M + H]^+$.

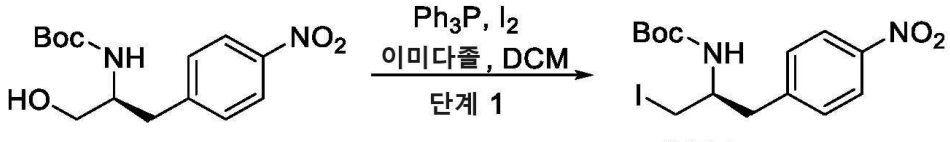


INT-1 INT-2

[0442]

[0443] *(S)-tert-부틸 (1-하이드록시-3-(4-니트로페닐)프로판-2-일)카르바메이트 INT-2*

[0444] 90mL DMF 중 **INT-1**(13.7g, 69.383mmol) 및 DMAP(3.84, 31.42mmol)의 용액에 DIEA(27.7mL, 167.58mmol)를 실온에서 N_2 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 Boc_2O(16.9mL, 73.32mmol)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 완료를 나타냈다. 혼합물을 150mL H_2O로 희석하고, DCM(100mL*4)으로 추출했다. 합쳐진 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 RP 칼럼(H_2O:CH_3CN)으로 정제하여 담황색 고체로서 **INT-2**(4.4g, 21% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI): *m/z* 319.0 $[M + Na]^+$.

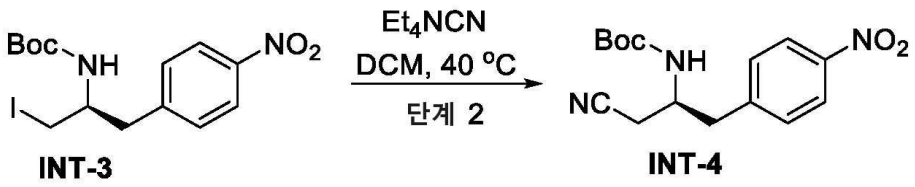


INT-2 INT-3

[0445]

[0446] *(S)-tert-부틸 (1-요오도-3-(4-니트로페닐)프로판-2-일)카르바메이트 INT-3*

[0447] 10mL 건조 DCM 중 Ph_3P(1.33g, 5.06mmol) 및 이미다졸(575mg, 8.44mmol)의 용액에 건조 DCM(3mL) 중 I_2(860mg, 3.37mmol)를 적하로 실온에서 N_2 분위기 하에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 건조 DCM(3mL) 중 **INT-2**(500mg, 1.69mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. TLC는 완료를 나타냈다(석유 에테르: EtOAc = 5:1, R_f = 0.75). 혼합물을 DCM(50mL)으로 희석하고, H_2O, 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4를 통해 건조시키고, 여과하고 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 20:1 ~ 15:1, v/v)로 정제하여 황백색 고체로서 **INT-3**(580mg, 85% 수율)을 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.40 (dd, J_1 = 10.3, J_2 = 4.0 Hz, 1H), 3.16 (dd, J_1 = 10.4, J_2 = 3.8 Hz, 1H), 3.04-2.89 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 155.76, 146.74, 146.08, 130.15, 123.62, 79.92, 77.32, 77.00, 76.68, 63.74, 53.22, 37.38, 28.26.

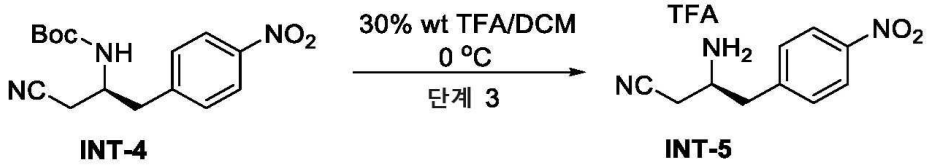


INT-3 INT-4

[0448]

[0449] *(S)-tert-부틸 (1-시아노-3-(4-니트로페닐)프로판-2-일)카르바메이트 INT-4*

[0450] 건조 DCM(25mL) 중 **INT-3**(450mg, 1.11mmol)의 용액에 94% Et_4NCN(183mg, 1.17mmol)을 실온에서 첨가했다. 관을 N_2로 버블링하고 이어서 밀봉했다. 생성된 혼합물을 45℃까지 가온하고 4시간 동안 교반했다. TLC는 완료를 나타냈다(석유 에테르: EtOAc = 5:1, R_f = 0.3). 반응물을 즉시 농축했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(석유 에테르: EtOAc = 20:1 ~ 10:1 ~ 5:1, v/v)로 정제하여 황백색 고체로서 **INT-4**(137mg, 40% 수율)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.85 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.75 (dd, J_1= 16.8, J_2= 4.4 Hz, 1H), 2.49 (dd, J_1= 16.9, J_2= 4.7 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 154.70, 147.18, 143.99, 129.97, 123.97, 116.86, 80.60, 77.32, 77.00, 76.68, 48.17, 39.30, 28.16, 23.04.

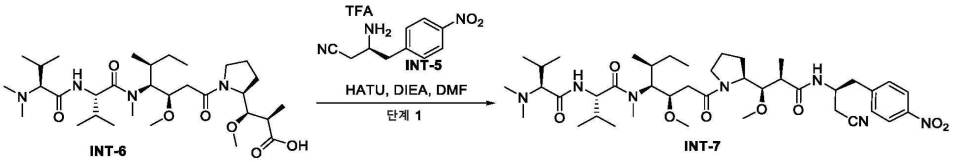


INT-4 INT-5

[0451]

[0452] *(S)-3-아미노-4-(4-니트로페닐)부탄니트릴 트리플루오로아세테이트 INT-5*

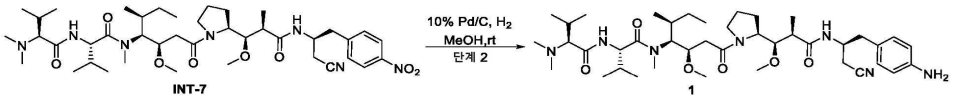
[0453] **INT-4**(130mg, 0.45mmol)를 DCM(3mL)에 용해했다. 용액을 얼음욕으로 0℃까지 냉각시키고, 이어서 TFA(1mL)를 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 0℃에서 N_2 분위기 하에서 1시간 동안 교반했다. TLC는 완료를 나타냈다(석유 에테르: EtOAc = 1:1, R_f = 0.05). 반응물을 즉시 농축했다. 잔류물을 MTBE(10mL)에 의해 3회 슬러리화하여 황백색 고체로서 **INT-5**(142mg, 99% 수율)을 얻었다: LCMS (ESI): *m/z* 206.3 $[M + H]^+$.



[0454]

[0455] *(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(4-니트로페닐)프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-7*

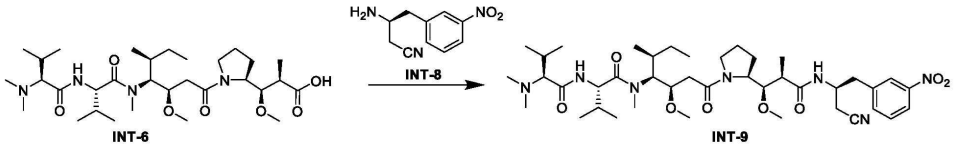
[0456] 2mL DMF 중 **INT-5**(91mg, 0.284mmol)의 용액에 DIEA(87mg, 0.668mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 **INT-6**(100mg, 0.167mmol) 및 HATU(127mg, 0.334mmol)를 첨가했다. 생성된 용액을 실온에서 5시간 동안 교반했고, HPLC는 완료를 나타냈다. 반응물을 5mL H_2O로 퀜칭하고, EtOAc(20mL*3)으로 추출했다. 합쳐진 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM : MeOH = 11:1, v/v; R_f = 0.55)로 정제하여 담황색 고체로서 **INT-7**(70mg, 53% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI): *m/z* 787.1 $[M + H]^+$.



[0457]

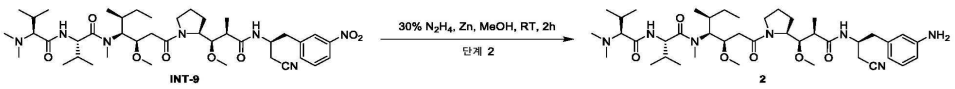
[0458] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(4-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 1***

[0459] 3mL MeOH 중 **INT-7**(70mg, 89umol)의 용액에 10% Pd/C(15mg)를 첨가했다. 이어서 반응물을 H_2 분위기(1 atm) 하에서 실온에서 4시간 동안 교반했다. TLC는 완료를 나타냈다(DCM:MeOH = 10:1, v/v; R_f = 0.5). 혼합물을 여과하고, 여액을 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC(H_2O:CH_3CN)으로 정제하여 흰색 고체로서 **1**(10mg, 15% 수율)을 얻었다. LCMS (ESI): *m/z* 777.8 $[M + Na]^+$, 378.5 $[M/2 + H]^+$; HPLC: 99.3% @210 nm, R_t = 11.21 min; ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (*d*, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (*d*, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J_1 = 29.2, J_2 = 8.0 Hz, 2H), 6.64 (dd, J_1 = 27.2, J_2 = 7.5 Hz, 2H), 4.78 - 4.50 (m, 2H), 4.16 - 3.95 (m, 2H), 3.83 - 3.59 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 3H), 3.21 - 3.15 (m, 3H), [3.12 [(s, 1.5H), 3.00 (s, 1.5H)], 3.10 - 3.02 (m, 1H), 2.76 (*d*, *J* = 5.4 Hz, 6H), 2.70 - 2.58 (m, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.35 - 2.15 (m, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.33 - 1.26 (m, 1H), 1.07 (J_1 = 15.2, J_2 = 6.7 Hz, 3H), 1.00 - 0.83 (m, 15H), 0.80 - 0.73 (m, 3H).

[0460] 

[0461] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-9***

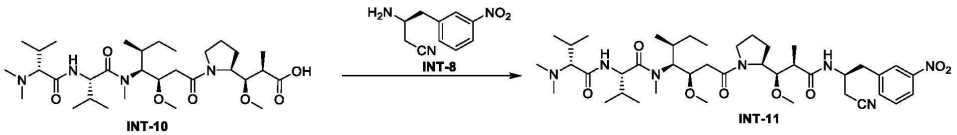
[0462] 질소 하 25℃에서 교반된 DCM(4mL) 중 **INT-6**(150mg, 0.25mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄(uronium)(143mg, 0.38mmol) 및 DIEA(97mg, 0.75mmol)의 용액에 DCM(1mL) 중 **INT-8**(61mg, 0.25mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 플래시 크로마토그래피(DCM/EA=3/1)로 바로 정제하여 노란색 고체로서 **INT-9**(138mg, 69.4%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 787 $(M + H)^+$.

[0463] 

[0464] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 2***

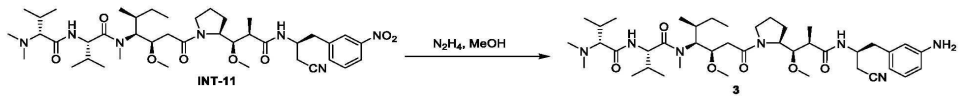
[0465] 질소 하 25℃에서 교반한 MeOH(5mL) 중 **INT-9**(130mg, 0.17mmol) 및 아연 분진(108mg, 1.7mmol)의 현탁액에 하이드라진 수화물(물 2mL 중 38%)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 여과하고 여액을 Genal-Prep-HPLC (ACN--H_2O (0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **1**(60mg, 47.5%)을 얻었다.

LCMS (ESI): m/z 756.4$(M + H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.93 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 72.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 112.1, 63.3 Hz, 4H), 4.75 - 4.54 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 33.1 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 16.5, 9.3 Hz, 1H), 3.79 - 3.36 (m, 4H), 3.31 - 3.11 (m, 8H), 3.09 - 2.96 (m, 2H), 2.78 (s, 8H), 2.72 - 2.64 (m, 1H), 2.49 - 2.23 (m, 3H), 2.20 - 1.95 (m, 2H), 1.88 - 1.40 (m, 4H), 1.25 (q, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.08 (dd, *J* = 19.2, 6.7 Hz, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 12H), 0.88 - 0.83 (m, 3H), 0.78 (dd, *J* = 14.1, 7.2 Hz, 3H).

[0466] 

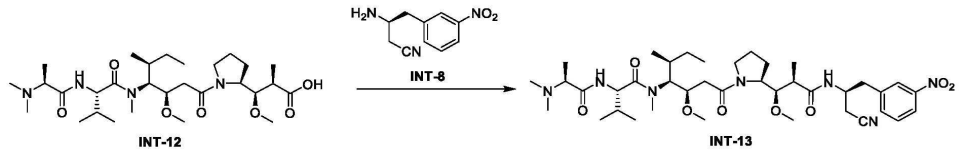
[0467] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-11***

[0468] 건조 DCM(5mL) 중 **INT-10**(60mg, 0.10mmol), HOBt(18mg, 0.13mmol), EDCI(25mg, 0.13mmol) 및 2,6-루티딘(32mg, 0.30mmol)의 용액을 10분 동안 질소 하 25℃에서 교반했다. 이어서 건조 DCM(2mL) 중 **INT-8**(23mg, 0.11mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반했다. DCM을 진공 하에서 제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O (0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-11**(60mg, 68.0%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 786.4 $[M + H]^+$.

[0469] 

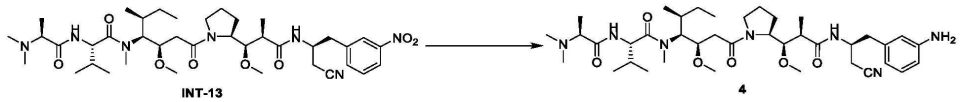
[0470] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 3***

[0471] 건조 MeOH(6mL) 중 **INT-11**(70mg, 0.09mmol) 및 아연 분진(36mg, 0.55mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(2mL)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반했다. 아연 분말을 여과하고 진공 하에서 MeOH를 제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O(0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **3**(20mg, 25.9%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 757.0 $[M + H]^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.43 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 3H), 4.84 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.72 (dt, J = 33.0, 18.1 Hz, 3H), 3.60 - 3.38 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.15 - 2.94 (m, 2H), 2.93 - 2.82 (m, 8H), 2.74 (dd, J = 16.9, 8.1 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 16.3 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 13.1, 6.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.01 (m, 3H), 1.91 (dd, J = 53.8, 12.0, 5.4 Hz, 3H), 1.76 - 1.47 (m, 3H), 1.29 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.10 (tdd, J = 12.3, 11.7, 6.4 Hz, 18H), 0.93 (dd, J = 13.3, 6.3 Hz, 3H).

[0472] 

[0473] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-13***

[0474] 건조 DCM(5mL) 중 **INT-12**(70mg, 0.12mmol), HATU(70mg, 0.18mmol) 및 DIEA(64mg, 0.49mmol)의 용액을 10분 동안 질소 하 25℃에서 교반했다. 이어서 건조 DCM(2mL) 중 **INT-8**(25mg, 0.12mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반했다. DCM을 진공 하에서 제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O (0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-13**(60mg, 63.3%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 758.4 $[M + H]^+$.

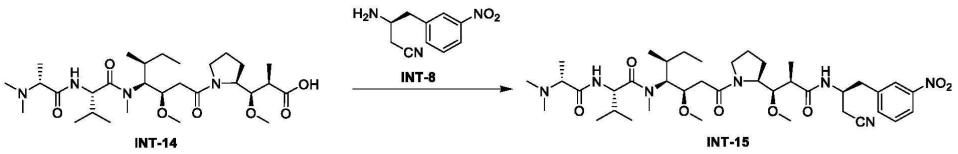
[0475] 

[0476] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 4***

[0477] 건조 MeOH(6mL) 중 **INT-13**(60mg, 0.08mmol) 및 아연 분진(31mg, 0.48mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(2mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반했다. 아연 분말을 여과하고 진공 하에서 MeOH를

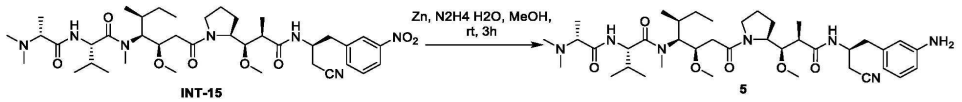
제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O(0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **4**(20mg, 34.7%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 728.4 $[M + H]^+$.

[0478] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.29 (dd, *J* = 41.3, 8.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dt, *J* = 10.7, 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 22.9, 4.9 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 1H), 4.06 (d, *J* = 3.6 Hz,1H), 3.93 (dd, *J* = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.46 (m, 2H), 3.37 (q, *J* = 3.2 Hz, 2H), 3.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.14 (s, 2H), 3.06 (dt, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H), 2.88 - 2.77 (m, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 13.7, 10.0 Hz, 2H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.75 (m, 3H), 1.72 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 4H), 1.37 (dd, J = 27.7, 22.3 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 12H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[0479] 

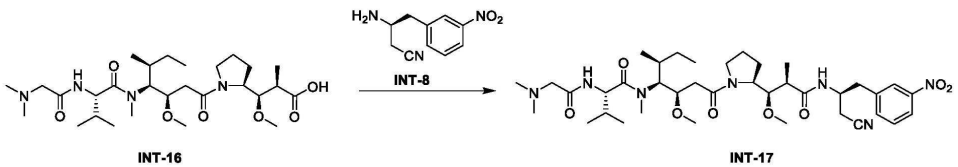
[0480] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-15***

[0481] ACN(5mL) 중 **INT-14**(50mg, 0.08mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(25.2mg, 0.13mmol) 및 HOPO(14.6mg, 0.13mmol)의 용액에 **INT-8**(18.4mg, 0.10mmol), 2, 6-루티딘(18.7mg, 0.17mmol)을 첨가하고, 이어서 25℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 감소된 압력 하에서 농축했다. 잔류물을 TLC(DCM/MeOH = 15/1)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-15**(30.0mg, 36.0%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z =758.5 $(M+ H)^+$.

[0482] 

[0483] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 5***

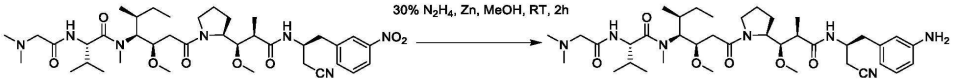
[0484] MeOH(3mL) 중 **INT-15**(30.0mg, 0.04mmol)의 용액에 80% 하이드라진 수화물(1mL) 및 아연 분진(25.7mg, 0.40mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응이 완료된 후에, 여액을 여과로 수집하고, 증발시키고, ACN에 용해하고, prep-HPLC(ACN--H_2O (0.1%TFA), 45%-55%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **5**(24.3mg, 84.6%)를 얻었다. LCMS (ESI+): m/z =728.4 $(M+H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.27 (dd, *J* = 40.7, 8.6 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.88 (m, 1H), 4.67 - 4.37 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.71 - 3.38 (m, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.85 (m, 8H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.24 - 1.71 (m, 6H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.48 (dd, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 1.38 - 0.92 (m, 15H), 0.87 (m, 3H).

[0485] 

[0486] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N,3-디***

메틸부탄아미드 INT-17

[0487] 질소 하 25℃에서 교반된 DCM(4mL) 중 **INT-16**(139mg, 0.25mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄(143mg, 0.38mmol) 및 DIEA(130mg, 1mmol)의 용액에 DCM(1mL) 중 **INT-8**(61mg, 0.25mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 플래시 크로마토그래피(DCM/EtOAc=3/1)로 바로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-17**(180 mg, 91.8%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 745 $(M + H)^+$.

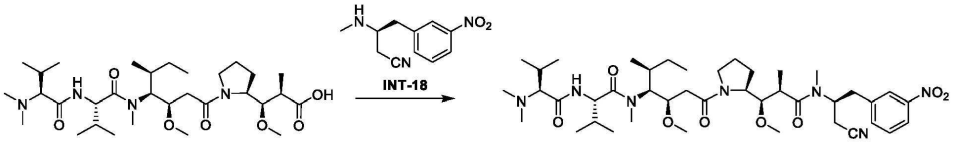


INT-17 6

[0488]

[0489] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 6***

[0490] 질소 하 25℃에서 교반한 MeOH(5mL) 중 **INT-17**(180mg, 0.24mmol) 및 아연 분진(158mg, 2.4mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(물 2mL 중 38%)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 여과하고 여액을 플래시-C18로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **6**(80mg, 46.32%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 714.4$(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ 7.04 - 6.91 (m, 1H), 6.62 - 6.45 (m, 3H), 4.96 - 4.88 (m, 1H), 4.86 - 4.65 (m, 2H), 4.40 (ddd, *J* = 15.2, 10.0, 5.6 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 39.1, 4.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.77 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 3.15 - 2.69 (m, 7H), 2.64 (dd, *J* = 17.0, 6.8 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.28 (dd, *J* = 16.6, 7.8 Hz, 6H), 2.23 - 2.01 (m, 2H), 1.96 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.35 (m, 2H), 1.19 (dd, *J* = 21.2, 6.8 Hz, 3H), 1.05 - 0.93 (m, 9H), 0.90 - 0.82 (m, 3H).

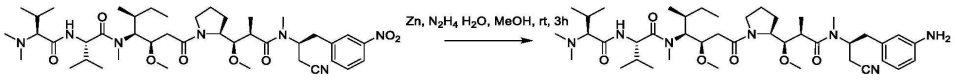


INT-6 INT-19

[0491]

[0492] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-19***

[0493] 질소 하 25℃에서 교반된 DMAc(1.5mL) 중 **INT-6**(140mg, 0.23mmol), N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄(134mg, 0.35mmol) 및 DIEA(91mg, 0.70mmol)의 용액에 DMAc(0.5mL) 중 **INT-18**(60mg, 0.23mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. 플래시 크로마토그래피(C18, ACN/H_2O=2/3)로 바로 정제하여 갈색 고체로서 **INT-19**(50mg, 26.4%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 800.5 $(M + H)^+$.



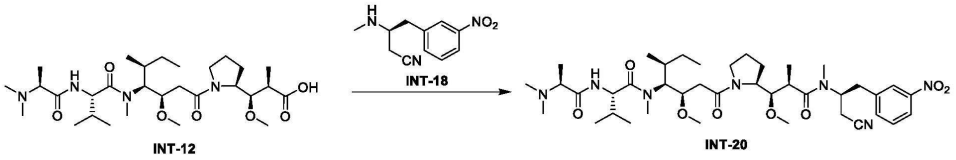
INT-19 7

[0494]

[0495] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 7***

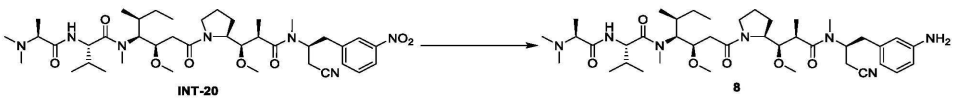
[0496] 질소 하 25℃에서 교반한 MeOH(3mL) 중 **INT-19**(50mg, 0.06mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(물 1mL 중 38%), 아연 분진(31mg, 0.48mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 여과하고 여액을 플래시-C18로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **7**(30mg, 57.1%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 792.2(M + Na)+. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH) δ 7.39 - 6.99 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 50.4 Hz, 1H), 4.84 - 4.63 (m, 2H), 4.34 - 4.02 (m, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 2H), 3.56 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.48 - 3.40 (m, 1H), 3.35 (dd, *J*

= 14.9, 2.8 Hz, 6H), 3.20 - 3.10 (m, 3H), 2.99 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 5H), 2.89 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.3, 10.2 Hz, 1H), 2.52 (d, *J* = 22.9 Hz, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.27 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 1H), 1.50 - 1.27 (m, 2H), 1.21 - 1.08 (m, 6H), 1.03 (dd, *J* = 12.6, 6.8 Hz, 9H), 0.99 - 0.96 (m, 3H), 0.88 (dd, *J* = 15.2, 7.4 Hz, 3H).

[0497] 

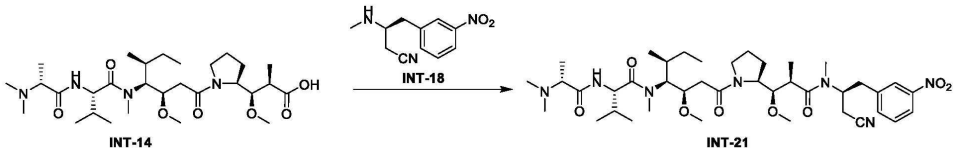
[0498] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-20***

[0499] 건조 DMAc(2mL) 중 **INT-12**(30mg, 0.05mmol), HATU(30mg, 0.08mmol), DIEA(14mg, 0.11mmol) 및 프로톤 스펀지(23mg, 0.11mmol)를 10분 동안 질소 하 25℃에서 교반했다. 이어서 건조 DMAc(2mL) 중 **INT-18**(12mg, 0.05mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. prep-HPLC(ACN-H_2O (0.1% TFA), 45%-55%)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-20**(20mg, 49.8%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 772.0 $[M + H]^+$.

[0500] 

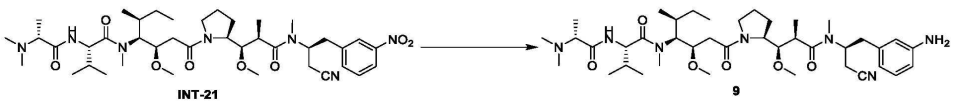
[0501] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 8***

[0502] 건조 MeOH(3mL) 중 **INT-20**(20mg, 0.03mmol) 및 아연 분진(10mg, 0.16mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(1mL)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 아연 분말을 여과하고 진공 하에서 MeOH를 제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O(0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **8**(10mg, 49.4%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 742.5 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.42 - 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 73.4, 8.2 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 66.7 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.77 (dd, J = 31.7, 6.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 3.38 (d, J = 2.8 Hz, 5H), 3.24 - 3.11 (m, 3H), 3.04 - 2.92 (m, 4H), 2.90 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 2.81 (dt, J = 23.4, 10.8 Hz, 4H), 2.61 (ddd, J = 34.4, 16.0, 8.2 Hz, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.73 (m, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.52 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 3H), 1.45 - 1.38 (m, 1H), 1.36 - 1.10 (m, 6H), 1.04 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 0.88 (dt, J = 14.4, 7.2 Hz, 3H).

[0503] 

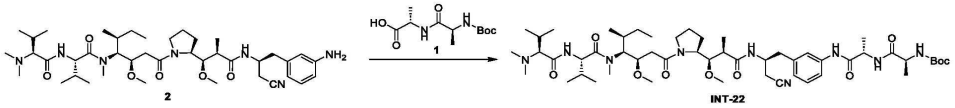
[0504] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-시아노-3-(3-니트로페닐)프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-21***

[0505] 건조 DMAc(2mL) 중 **INT-14**(30mg, 0.05mmol), HATU(30mg, 0.08mmol), DIEA(14mg, 0.11mmol)의 용액을 10분 동안 질소 하 25℃에서 교반했다. 이어서 건조 DMAc(2mL) 중 **INT-18**(12mg, 0.05mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. prep-HPLC(ACN-H_2O (0.1% TFA), 45%-55%)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-21**(20mg, 49.8%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 772.4 $[M + H]^+$.

[0506] 

[0507] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-아미노페닐)-3-시아노프로판-2-일)(메틸)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((R)-2-(디메틸아미노)프로판아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 9***

[0508] 건조 MeOH(3mL) 중 **INT-21**(20mg, 0.03mmol) 및 아연 분진(10mg, 0.16mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(1mL)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 아연 분말을 여과하고 진공 하에서 MeOH를 제거했다. 혼합물이 모두 용해될 때까지 ACN을 첨가하고, prep-HPLC(ACN--H_2O(0.1%TFA), 45%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **9**(15mg, 77.2%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 742.5 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 - 7.04 (m, 2H), 7.03 - 6.62 (m, 2H), 4.81 - 4.50 (m, 2H), 4.30 - 4.01 (m, 1H), 3.93 (dq, J = 13.7, 6.7 Hz, 1H), 3.85 - 3.68 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 16.7, 7.8 Hz, 1H), 3.45 (dd, J = 16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 1.6 Hz, 5H), 3.28 - 3.13 (m, 3H), 2.92 (s, 4H), 2.90 - 2.75 (m, 10H), 2.70 - 2.43 (m, 3H), 2.35 - 1.73 (m, 5H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.58 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 6H), 1.09 - 0.98 (m, 9H), 0.90 (dd, J = 16.0, 6.5 Hz, 3H).

[0509] 

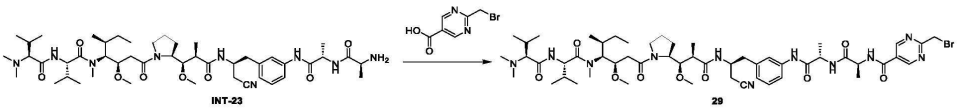
[0510] ***Tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-((S)-3-시아노-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)프로필)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 INT-22***

[0511] 질소 하 25℃에서 교반한 ACN(4mL) 중 **2**(125mg, 0.16mmol), (tert-부톡시카르보닐)-L-알라닐-L-알라닌(45mg, 0.17mmol) 및 HOPO(26.28mg, 0.23mmol)의 용액에 2,6-루티딘(51mg, 0.47mmol) 및 EDCI(45mg, 0.23mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 완료된 후에, 용액을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-22**(150mg, 수율: 94.2%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 998.7(M + H)+.

[0512] 

[0513] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-((S)-2-((S)-2-아미노프로판아미도)프로판아미도)페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-23***

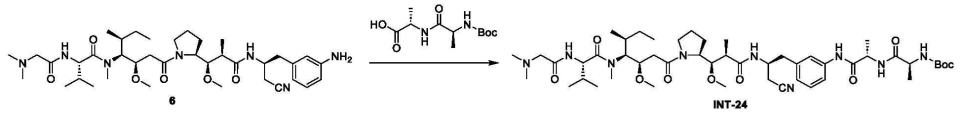
[0514] 25℃에서 교반한 디옥산(6mL) 중 **INT-22**(140mg, 0.14mmol)의 용액에 HBr(물 0.3mL 중 40%)을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 포화 $NaHCO_3$(1ml)로 퀜칭하고, 플래시-C18(ACN-H2O, 30%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-23**(105mg, 수율: 82.6%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 898.5 (M + H)+.

[0515] 

[0516] ***2-(브로모메틸)-N-((S)-1-(((S)-1-((3-((S)-3-시아노-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(디메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-디메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)프로필)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리미딘-5-카르복사미드 29***

[0517] 질소 하 25℃에서 교반한 DCM(40mL) 중 2-(브로모메틸)피리미딘-5-카르복시산(36mg, 0.17mmol), HOBt(8mg, 0.06mmol) 및 EDC(9mg, 0.06mmol)의 용액에 DCM(2mL) 중 **INT-23**(50mg, 0.06mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼

합물을 25℃에서 1시간 동안 교반했다. TFA(1%)로 퀜칭하고, 20℃에서 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(ACN-H2O(0.1% TFA), 20%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 **29**(21.9mg, 수율: 32.9%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 1096.6 (M + H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d_3) δ 9.15 (s, 2H), 8.58 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.16 (m, 6H), 6.99 - 6.71 (m, 2H), 4.81 - 4.59 (m, 5H), 4.53 - 4.24 (m, 6H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 3.77 - 3.61 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 6H), 3.11 (s, 1H), 3.00 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.95 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.80 (m, 5H), 2.79 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (tt, J = 12.1, 6.6 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 7.2, 1.8 Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 1.18 - 1.05 (m, 3H), 1.01 - 0.96 (m, 6H), 0.93 - 0.89 (m, 6H), 0.84 (dd, J = 10.2, 6.8 Hz, 3H), 0.80 - 0.76 (m, 3H).

[0518] 

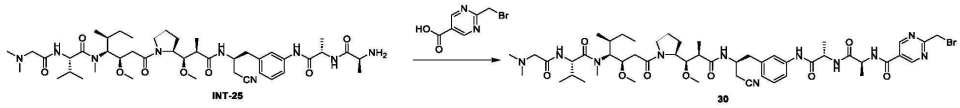
[0519] ***Tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-((S)-3-시아노-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N,3-디메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)프로필)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트 INT-24***

[0520] ACN(15mL) 중 (tert-부톡시카르보닐)-L-알라닐-L-알라닌(441mg, 1.70mmol), HOPO(257mg, 2.31mmol), EDCI(442mg, 2.31mmol) 및 2,6-루티딘(102mg, 3.08mmol)의 용액에 **6**(1.1g, 1.54mmol)을 질소 하에서 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반했다. 완료된 후에, 용액을 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-24**(1.05g, 수율: 71.4%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 956.2 (M + H)+.

[0521] 

[0522] ***(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((S)-1-(3-((S)-2-((S)-2-아미노프로판아미도)프로판아미도)페닐)-3-시아노프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N,3-디메틸부탄아미드 INT-25***

[0523] 25℃에서 교반한 건조 DCM(12mL) 중 **INT-24**(1.05g, 1.1mmol)의 용액에 TFA(3mL)를 첨가했다. 반응 혼합물을 N2 하 25℃에서 1시간 동안 교반했다. 이어서 20℃에서 농축하고, $NaHCO_3$로 pH 7-8로 조정하고, 플래시(C-18, MeCN/H2O)로 정제하여 흰색 고체로서 **INT-25**(400mg, 42%)를 얻었다. LCMS (ESI): m/z 856.6 (M + H)+.

[0524] 

[0525] ***2-(브로모메틸)-N-((S)-1-(((S)-1-((3-((S)-3-시아노-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-(2-(디메틸아미노)아세트아미도)-N,3-디메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)프로필)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)피리미딘-5-카르복사미드 30***

[0526] 질소 하 25℃에서 교반한 DCM(50ml) 중 2-(브로모메틸)피리미딘-5-카르복시산(53mg, 0.25mmol), HOBt(11mg, 0.08mmol) 및 EDC(13mg, 0.08mmol)의 용액에 DCM(2mL) 중 **INT-25**(70mg, 0.08mmol)의 용액을 첨가했다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반했다. TFA(1%)로 퀜칭하고, 20℃에서 농축했다. 잔류물을 prep-HPLC(ACN-H2O(0.1% TFA), 20%-50%)로 정제하여 흰색 고체로서 **30**(43.1mg, 수율: 46%)을 얻었다. LCMS (ESI): m/z 1054.5 (M + H)+. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetonitrile-d_3) δ 9.20 - 9.14 (m, 2H), 8.73 - 8.52 (m, 1H), 8.03 - 7.14 (m, 6H), 7.02 - 6.68 (m, 2H), 5.34 - 4.73 (m, 3H), 4.71 - 4.51 (m, 4H), 4.49 - 4.34 (m, 3H), 4.05 - 3.19 (m, 14H), 3.09 - 2.80 (m, 9H), 2.73 - 2.36 (m, 4H), 2.14 - 1.98 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 11.8, 6.2 Hz, 2H), 1.61 (dt, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 1.49 - 1.44 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 5H), 1.15 - 1.05 (m, 3H), 0.98 - 0.86 (m, 9H), 0.84 - 0.75 (m, 3H).

[0527] 29 및 30을 사용한 트라스투주맙(DAR4)의 접합:

[0528] 일반적인 프로토콜:

[0529] ○ 항체를 pH 6.0 히스티딘 20mM에 대략 15mg/mL로 준비

[0530] ○ pH를 7.2로 조정하고 0.5M 인산나트륨 완충액 + 50mM EDTA를 사용하여 항체의 농도를 대략 12mg/mL로 조정하여 최종 포스페이트 완충액 농도를 100mM 인산나트륨 + 10mM EDTA로 맞춤

[0531] ○ 37℃에서 1시간 동안 2.15 몰 당량의 TCEP(스톡: 물 중 10mM)를 첨가하여 항체를 환원시킴

[0532] ○ 10분 동안 실온(20℃ 내지 25℃)으로 낮춘 후 약물 연결기 첨가

[0533] ○ DMA 중 약물-연결기의 스톡 10mM을 준비

[0534] ○ 29 또는 30의 5 내지 8 몰 당량을 첨가

[0535] ○ 실온에서 접합하고 HIC로 모니터링

[0536] ○ 완료 후에(3시간 내지 16시간 이내) 12 당량의 N-아세틸-시스테인을 첨가하여 퀜칭하고 1시간 동안 방치

[0537] ○ Nap-5 컬럼을 통해 탈염하고 30kD 아미콘 필터를 사용하여 20mM 히스티딘 pH 6.0으로 완충액 교환하여 과량 DL을 제거

[0538] 획득한 접합체 및 특성화 데이터:

[0539]

접합체	DAR (HIC)	단량체 (SEC)	HCC1954 IC_{50} (nM)*	SK-BR-3 IC_{50} (nM)*
HER2-29	4	99.4 %	0.04	0.007
HER2-30	4	99.4 %	0.06	0.009

[0540] * 생물학적 분석 프로토콜: HCC1954 유방 관상 암종 및 SK-BR-3 세포(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스)를 384-웰 흰색 벽의 배양 플레이트에 시딩(seed)하고 2시간 내지 4시간 동안 부착되도록 했다. 이어서, 세포를 2X 최종 농도로 제조된 5배 연속적으로 희석된 시험 물질을 첨가하여 적어도 2회 중복으로 처리하고 37℃에서 120시간 동안 배양했다. 처리 후의 세포 생존율은 세포 역가 글로 2.0 분석(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨)으로 측정하고 처리되지 않은 대조군에 대해 정규화했다. 용량-반응 관계는 GraphPad Prism(La Jolla, 미국 캘리포니아주)을 사용하여 분석했고, IC50 값은 4-매개변수 로지스틱 수식을 사용한 비선형 회귀 분석으로부터 도출했다.

[0541] **생물학적 활성**

[0542] 분석 프로토콜

[0543] HCC1954 유방 관상 암종 세포(ATCC, 미국 버지니아주 머내서스)를 384-웰 흰색 벽의 배양 플레이트에 시딩(seed)하고 2시간 내지 4시간 동안 부착되도록 했다. 이어서, 세포를 2X 최종 농도로 제조된 5배 연속적으로 희석된 시험 물질을 첨가하여 적어도 2회 중복으로 처리하고 37℃에서 120시간 동안 배양했다. 처리 후의 세포 생존율은 세포 역가 글로 2.0 분석(Promega, 미국 위스콘신주 매디슨)으로 측정하고 처리되지 않은 대조군에 대해 정규화했다. 용량-반응 관계는 GraphPad Prism(La Jolla, 미국 캘리포니아주)을 사용하여 분석했고, IC50 값은 4-매개변수 로지스틱 수식을 사용한 비선형 회귀 분석으로부터 도출했다.

[0544] **표 2.** HCC1954 5일 분석

화합물 번호	IC50
1	0.31
2	0.37
3	0.12
4	0.49
5	0.37
6	0.78
7	0.07
8	0.22
9	0.58

[0545]

[0546] 출원인의 개시는 도면을 참조하여 바람직한 실시형태로 본원에 설명되어 있으며, 여기서 동일한 숫자는 동일하거나 또는 유사한 요소를 나타낸다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시형태, "일 실시형태" 또는 유사한 언어에 대한 참조는, 그 실시형태와 관련하여 설명된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 발명의 적어도 하나의 실시형태에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전반에 걸쳐 "하나의 실시형태에서", "일 실시형태에서"라는 어구 및 유사한 언어의 출현은 반드시 그런 것은 아니지만 모두 동일한 실시형태를 지칭한다.

[0547] 출원인의 개시의 설명된 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. 본원의 설명에서, 본 발명의 실시형태에 대한 완전한 이해를 제공하기 위해 다수의 구체적인 세부사항이 언급된다. 그러나, 관련 기술 분야의 통상의 기술자는 출원인의 조성물 및/또는 방법이 하나 이상의 특정한 세부 사항 없이, 또는 다른 방법, 성분, 재료 등으로 실시될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 다른 예에서, 주지된 구조, 재료 또는 동작은 본 개시의 국면을 모호하게 하는 것을 피하기 위해 상세하게 나타나거나 설명되지 않았다.

[0548] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원에 설명된 것과 유사하거나 또는 등가인 방법 및 재료가 본 개시의 실행 또는 시험에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료가 이제 설명된다. 본원에 언급된 방법은 개시된 특정 순서 외에, 논리적으로 가능한 임의의 순서로 수행될 수 있다.

[0549] **참조로 포함**

[0550] 특허, 특허 출원, 특허 간행물, 저널, 서적, 논문, 웹 콘텐츠와 같은 다른 문서에 대한 참조 및 인용이 본 개시에서 이루어졌다. 이러한 모든 문서는 모든 목적을 위해 그 전문이 참조로 본원에 포함된다. 본원에 참조로 포함되었다고 하지만, 본원에 명시적으로 기재된 기존 정의, 진술 또는 기타 개시 자료와 상충하는 모든 자료 또는 그 일부는, 포함된 자료와 본 개시 자료 사이에서 상충하지 않는 범위까지만 포함된다. 상충하는 경우, 본 개시를 우선 개시로 하여 상충이 해결되어야 한다.

[0551] **균등물**

[0552] 대표적인 실시예는 본 발명을 예시하는 데 도움을 주기 위해 의도된 것이고, 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니며 그렇게 해석되어서도 안 된다. 실제로, 본원에 도시되고 설명된 것 외에도, 본 발명의 다양한 변형 및 그 다수의 추가 실시형태는, 본원에 포함된 과학 및 특허 문헌에 대한 실시예 및 참조를 포함하는 본 문서의 전체 내용으로부터 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 실시예는 본 발명의 다양한 실시예 및 등가물에서 본 발명의 실시에 적용될 수 있는 중요한 추가 정보, 예시 및 지침을 포함한다.