

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0031235
(43) 공개일자 2024년03월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/22 (2006.01) *A61K 47/68* (2017.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C07D 491/22 (2013.01)
A61K 47/68037 (2023.08)

(21) 출원번호 10-2023-7044336
 (22) 출원일자(국제) 2022년05월27일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2023년12월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/CA2022/050864
 (87) 국제공개번호 WO 2022/246576
 국제공개일자 2022년12월01일

(30) 우선권주장
 63/194,138 2021년05월27일 미국(US)
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인
 자임워크스 비씨 인코포레이티드
 캐나다, 브리티시 콜럼비아 브이5티 1쥬4,
 밴쿠버, 스위트 800, 이스트 4번 애비뉴 114

(72) 발명자
 피터슨 마크 에드먼드
 캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1쥬4 밴쿠버
 스위트 800 이스트 4번 애비뉴 114
 브란트 마이클 지.
 캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1쥬4 밴쿠버
 스위트 800 이스트 4번 애비뉴 114
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
 유미특허법인

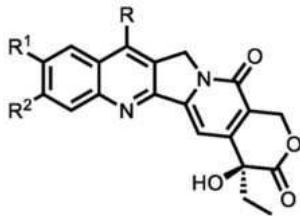
전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 캄프토테신 유사체, 접합체 및 사용 방법

(57) 요약

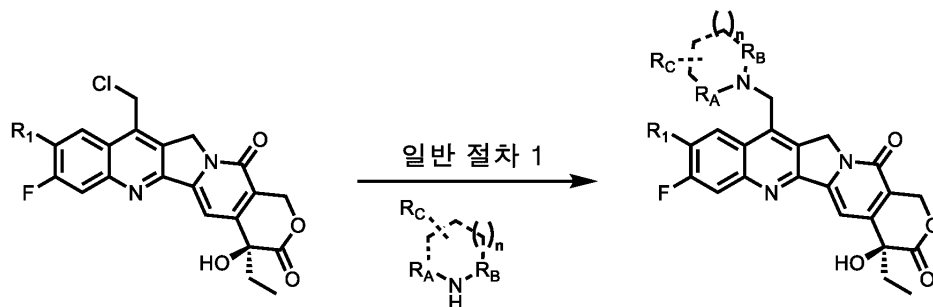
화학식 I의 캄프토테신 유사체 및 캄프토테신 유사체를 포함하는 접합체가 기재된다. 캄프토테신 유사체 및 접합체는 특히 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염의 치료에서 치료제로서 사용될 수 있다.

[화학식 I]



대표도 - 도1a

합성 반응식 I



(52) CPC특허분류

A61K 47/6855 (2017.08)

A61K 47/6879 (2017.08)

A61K 47/6889 (2017.08)

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

콜롬보 라파엘

캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1췌4 밴쿠버 스
위트 800 이스트 4번 애비뉴 114

리치 제임스 알.

캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1췌4 밴쿠버 스
위트 800 이스트 4번 애비뉴 114

라셀 마누엘 미셸 오귀스트

캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1췌4 밴쿠버 스
위트 800 이스트 4번 애비뉴 114

반셔 스튜어트 대니얼

캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1췌4 밴쿠버 스
위트 800 이스트 4번 애비뉴 114

다스 사미르

캐나다 브리티시 콜럼비아 브이5티 1췌4 밴쿠버 스
위트 800 이스트 4번 애비뉴 114

(30) 우선권주장

63/203,667 2021년07월27일 미국(US)

63/290,587 2021년12월16일 미국(US)

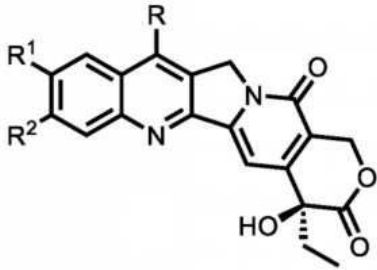
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 보호된 버전:

[화학식 I]

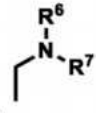


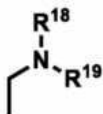
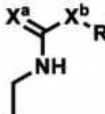
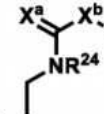
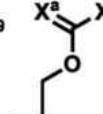
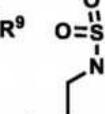
식 중,

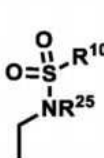
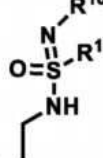
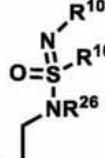
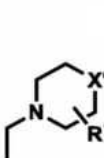
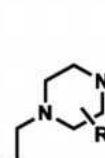
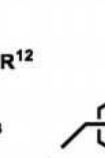
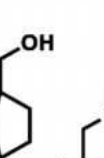
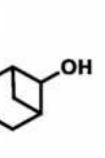
R^1 은 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고,

R^2 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되며,

R^1 이 -NH₂일 때 R은 R^3 또는 R^4 이고, R^1 이 -NH₂가 아닐 때 R은 R^4 이고;

R^3 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O- R^5 , , -CO₂R⁸, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R^4 는 , , , , ,

, , , , , , , 및 로부터 선택되고;

R^5 는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O- R^5 , -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택되고;

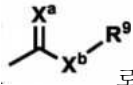
R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,

X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

단 화합물은 (S)-9-아미노-11-부틸-4-에틸-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온이 아님.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 NH_2 이고, R이 R^3 또는 R^4 인, 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R^2 가 -H가 아닌, 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 이 -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고, R이 R^4 인,

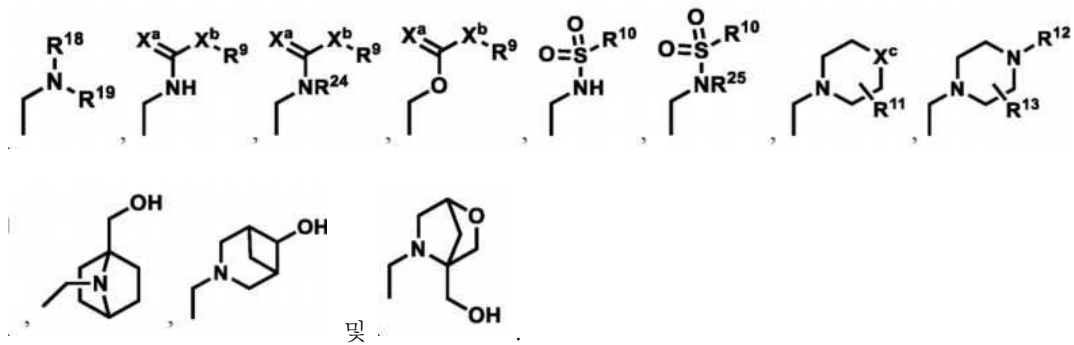
화합물.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, R^2 가 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 6

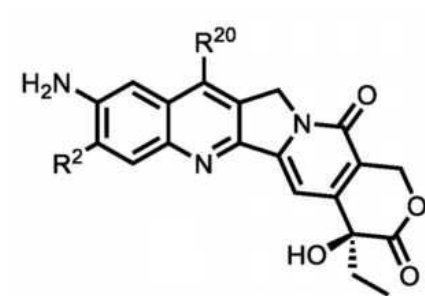
제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 다음으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 7

제1항에 있어서, 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 보호된 버전:

[화학식 II]

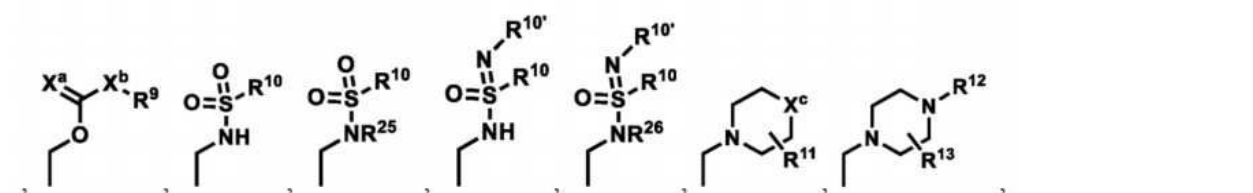


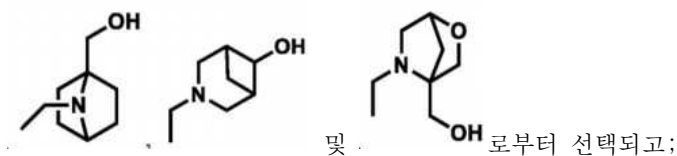
식 중,

R^2 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;

R^{20} 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -CO₂R⁸, -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆

알킬)-아릴,





R^5 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;

R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,

X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택됨.

청구항 8

제7항에 있어서, R²가 -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되는, 화합물.

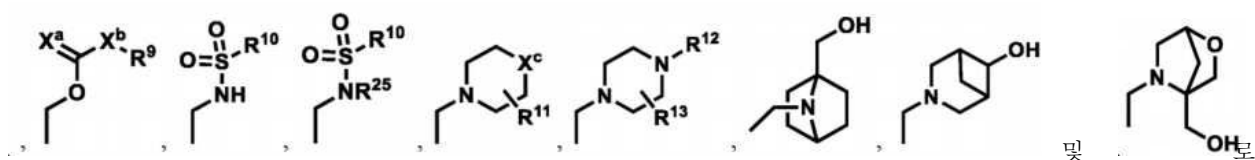
청구항 9

제7항에 있어서, R²가 -CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OCH₃ 및 -OCF₃로부터 선택되는, 화합물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R²⁰이 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -(C₁-C₆ 알킬)-

아닐,



부터 선택되는, 화합물.

청구항 11

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R²⁰이 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -(C₁-C₆ 알킬)-

아닐,



청구항 12

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R²⁰이 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵,

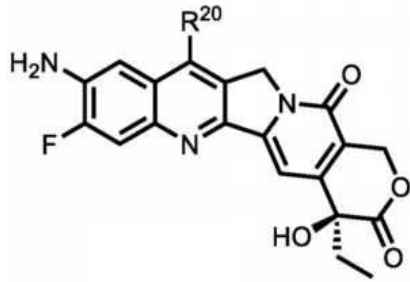
및

로부터 선택되는, 화합물.

청구항 13

제7항에 있어서, 화학식 IIa를 갖는 화합물:

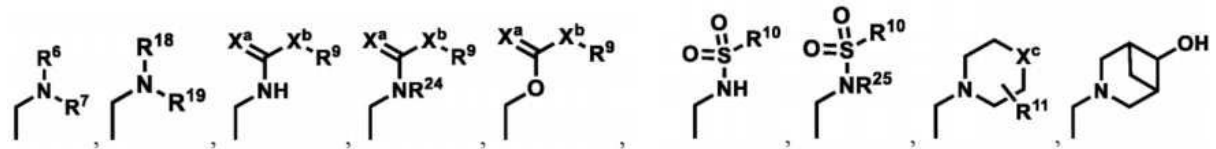
[화학식 IIa]



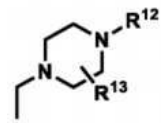
식 중, R^{20} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $R^{14'}$, R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , X^a , X^b 및 X^c 는 제7항에 정의된 바와 같음.

청구항 14

제13항에 있어서, R^{20} 이 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$,



및

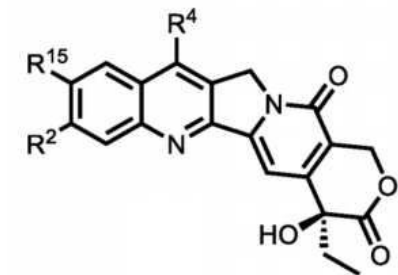


로부터 선택되는, 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 보호된 버전:

[화학식 III]

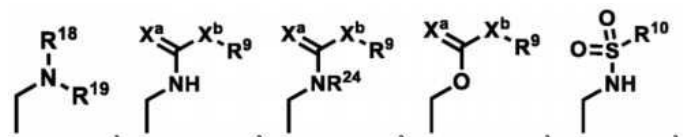


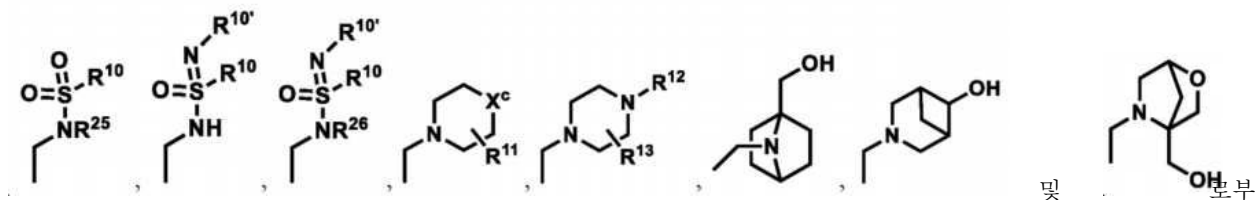
식 중,

R^2 는 $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-OH$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

R^{15} 는 $-H$, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-OH$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

R^4 는





터 선택되고;

R^5 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

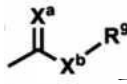
R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O-R⁵로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 은 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,

X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택됨.

청구항 16

제15항에 있어서, R^2 가 -H, -F, -Br 및 -Cl로부터 선택되는, 화합물.

청구항 17

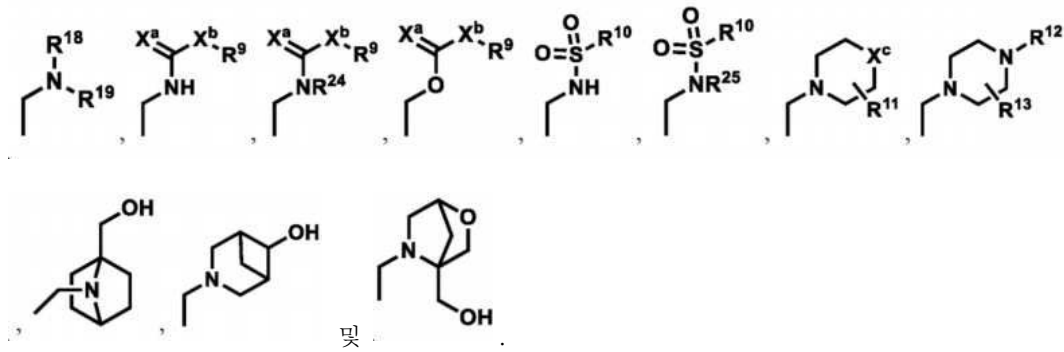
제15항에 있어서, R^{15} 가 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 18

제15항에 있어서, R^{15} 가 $-CH_3$ 또는 $-OCH_3$ 인, 화합물.

청구항 19

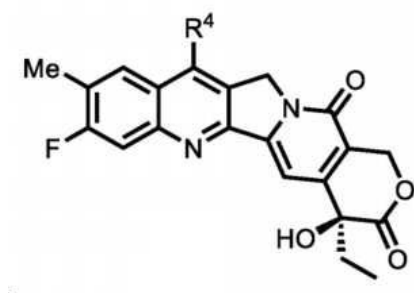
제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 다음으로부터 선택되는, 화합물:



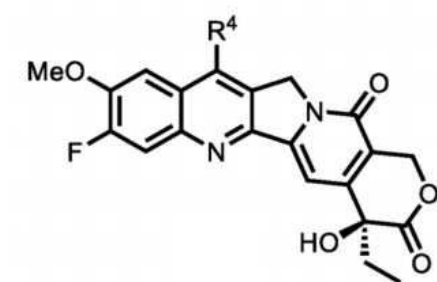
청구항 20

제15항에 있어서, 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는 화합물:

[화학식 IIIa]



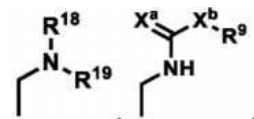
[화학식 IIIb]

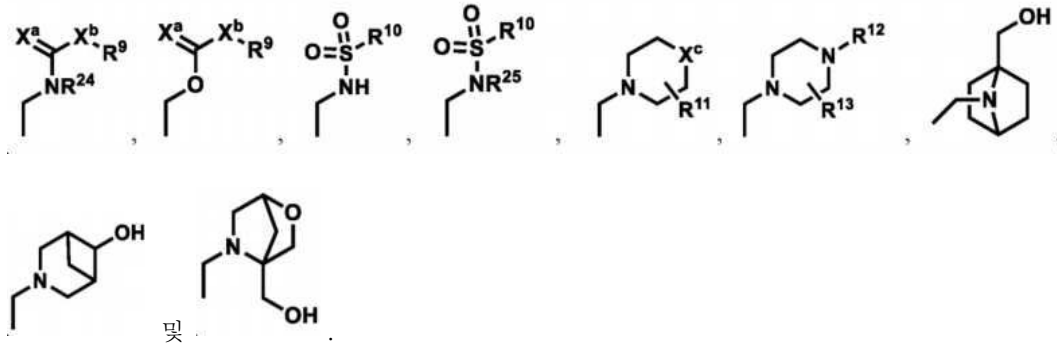


식 중, R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $R^{14'}$, R^{16} , R^{18} , R^{19} , X^a , X^b 및 X^c 는 제15항에 정의된 바와 같음.

청구항 21

제20항에 있어서, R^4 가 다음으로부터 선택되는, 화합물:





청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기가 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐, 설포나미도, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기가 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐 및 설포나미도로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는, 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, 표 1에 제시된 바와 같은 화합물 100 내지 168로부터 선택되는 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 26

화학식 X를 갖는 집합체:

[화학식 X]

T-[L-(D)_m]_n

식 중,

T는 표적화 모이어티이고;

L은 링커이고;

D는 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물이고;

m은 1 내지 4의 정수이고,

n은 1 내지 10의 정수임.

청구항 27

화학식 X를 갖는 집합체:

[화학식 X]

T-[L-(D)_m]_n

식 중,

T는 표적화 모이어티이고;

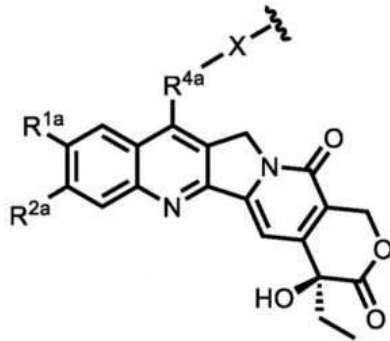
L은 링커이고;

m은 1 내지 4의 정수이고;

n은 1 내지 10의 정수이고,

D는 화학식 IV의 화합물이고:

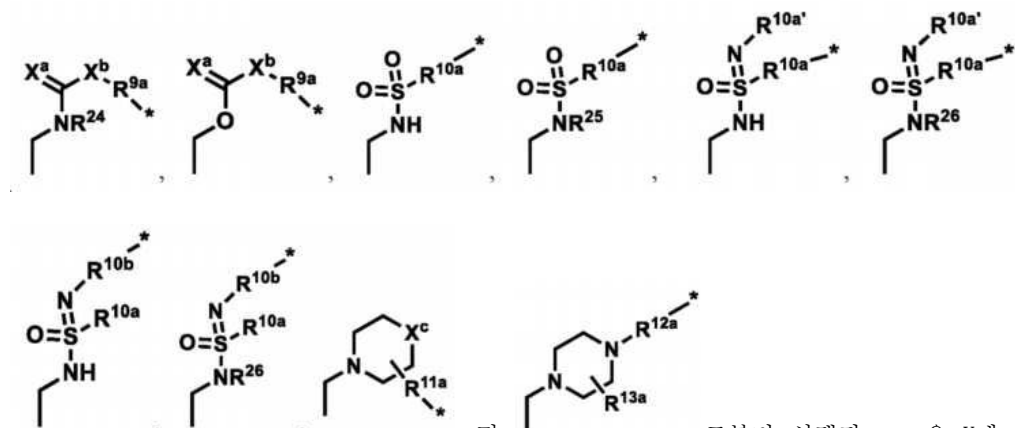
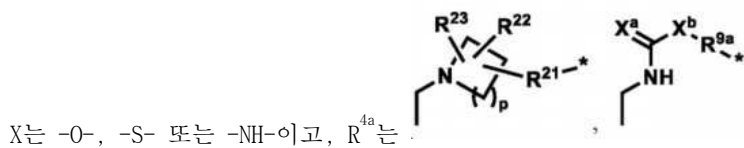
[화학식 IV]



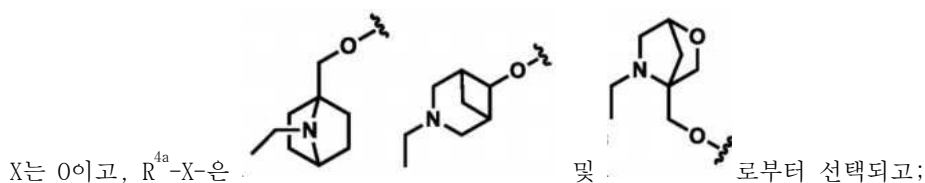
식 중,

R^{1a}는 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고;

R^{2a}는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;



1, 2, 3 또는 4이거나;

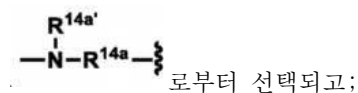


R^{5a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R^{8a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되거나; R^{9a} 는 부재하고 $X^b = X$ 이고;

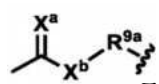
각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및



각 $R^{10a'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 R^{10b} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{11a} 는 부재하거나 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^{8a}$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16a}$ 및 로부터 선택되고;

R^{13a} 는 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{14a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

$R^{14a'}$ 은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{16a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{21} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^{5a} 로부터 선택되고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

는 링커 L에 대한 부착점을 표시함.

청구항 28

제27항에 있어서, R^{1a} 가 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 $-NH_2$ 로부터 선택되는, 집합체.

청구항 29

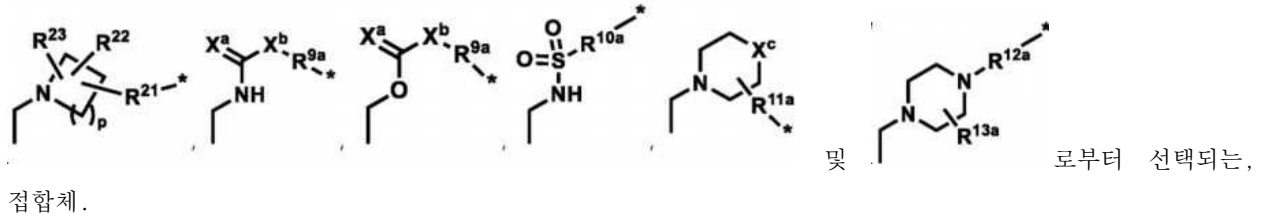
제27항에 있어서, R^{1a} 가 $-\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$ 및 NH_2 로부터 선택되는, 집합체.

청구항 30

제27항에 있어서, R^{2a} 가 $-\text{H}$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$ 및 $-\text{Cl}$ 로부터 선택되는, 집합체.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, X 가 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NH}-$ 이고, R^{4a} 가



집합체.

청구항 32

화학식 X를 갖는 집합체:

[화학식 X]

$\text{T}-[\text{L}-(\text{D})_m]_n$

식 중,

T는 표적화 모이어티이고;

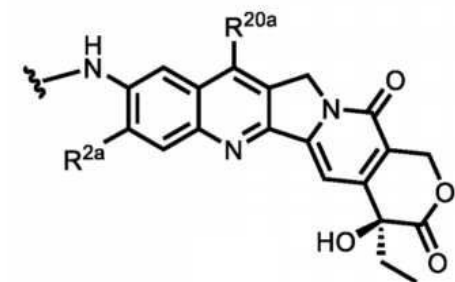
L은 링커이고;

m은 1 내지 4의 정수이고;

n은 1 내지 10의 정수이고,

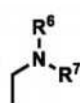
D는 화학식 V의 화합물이고:

[화학식 V]



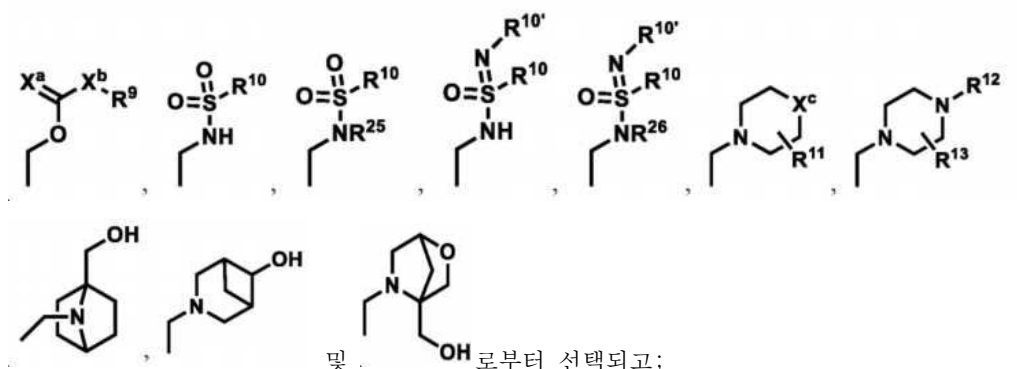
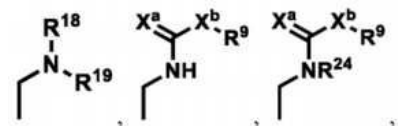
식 중,

R^{2a} 는 $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$ 및 $-\text{OCF}_3$ 으로부터 선택되고;

R^{20a} 는 $-\text{H}$, $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 알킬, $-\text{C}_3-\text{C}_8$ 사이클로알킬, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ 알킬})-\text{O}-\text{R}^5$, , $-\text{CO}_2\text{R}^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(\text{C}_1-$

C₆

알킬)-아릴,



및 로부터 선택되고;

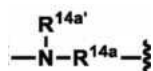
R⁵는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택되고;

R⁸은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R⁹는 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

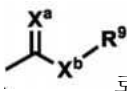
각 R^{10a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴 및



로부터 선택되고;

R^{10a'}은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R¹¹은 -H 및 -C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R¹²은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -CO₂R⁸, -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴, -S(O)₂R¹⁶ 및 로부터 선택되고;

R¹³은 -H 및 -C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R¹⁴ 및 R^{14'}은 각각 독립적으로 -H, C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R¹⁶은 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R¹⁷은 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

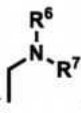
X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

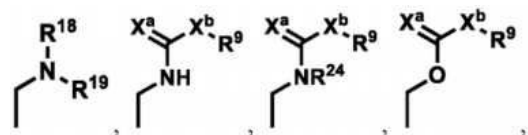
는 링커 L에 대한 부착점을 표시함.

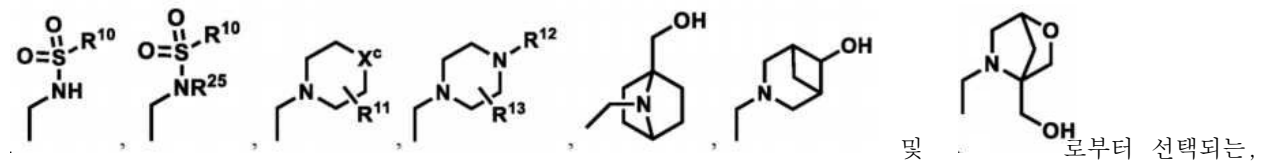
청구항 33

제32항에 있어서, R^{2a} 가 F인, 집합체.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, R^{20a} 가 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴,



로부터 선택되는, 집합체.

청구항 35

화학식 X를 갖는 집합체:

[화학식 X]

$T-[L-(D)_m]_n$

식 중,

T는 표적화 모이어티이고;

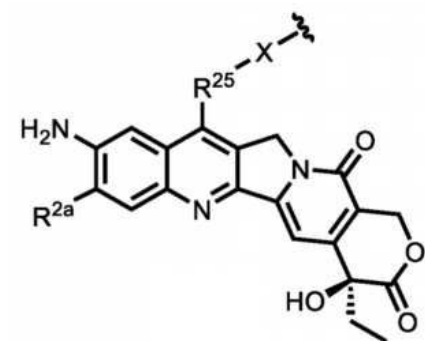
L은 링커이고;

m은 1 내지 4의 정수이고;

n은 1 내지 10의 정수이고,

D는 화학식 VI의 화합물이고:

[화학식 VI]



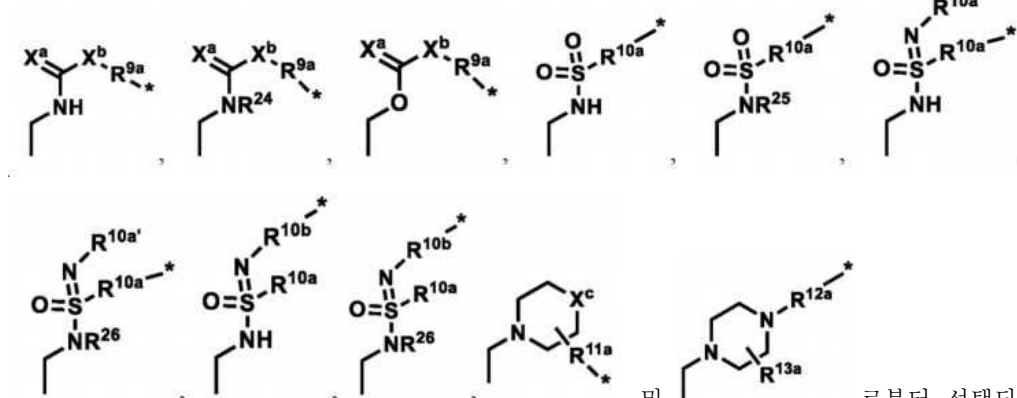
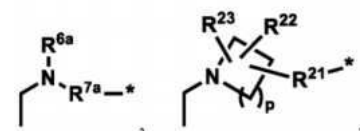
식 중,

R^{2a} 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;

X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{25} 는 -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R^{5a}, -CO₂R^{8a}, -C(O)-, -아릴, -헤테로아릴,

-(C₁-C₆

알킬)-아릴,



및 로부터 선택되고, *은 X에 대한 부

착점이고, p는 1, 2, 3 또는 4이거나;

X는 O이고, R^{25} -X는 로부터 선택되고;

R^{5a} 는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

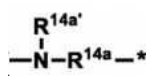
R^{6a} 는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{7a} 는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R^{5a}, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R^{17a}로부터 선택되고;

R^{8a} 는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되거나; R^{9a} 는 부재하고 $X^b = X$ 이고;

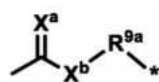
각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및

로부터 선택되고;

각 $R^{10a'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

각 R^{10b} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{11a} 는 부재하거나 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^{8a}$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16a}$ 및 로부터 선택되고;

R^{13a} 는 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

R^{14a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

$R^{14a'}$ 은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{16a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{17a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

R^{21} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^{5a} 로부터 선택되고;

R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;

R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

는 링커 L에 대한 부착점을 표시함.

청구항 36

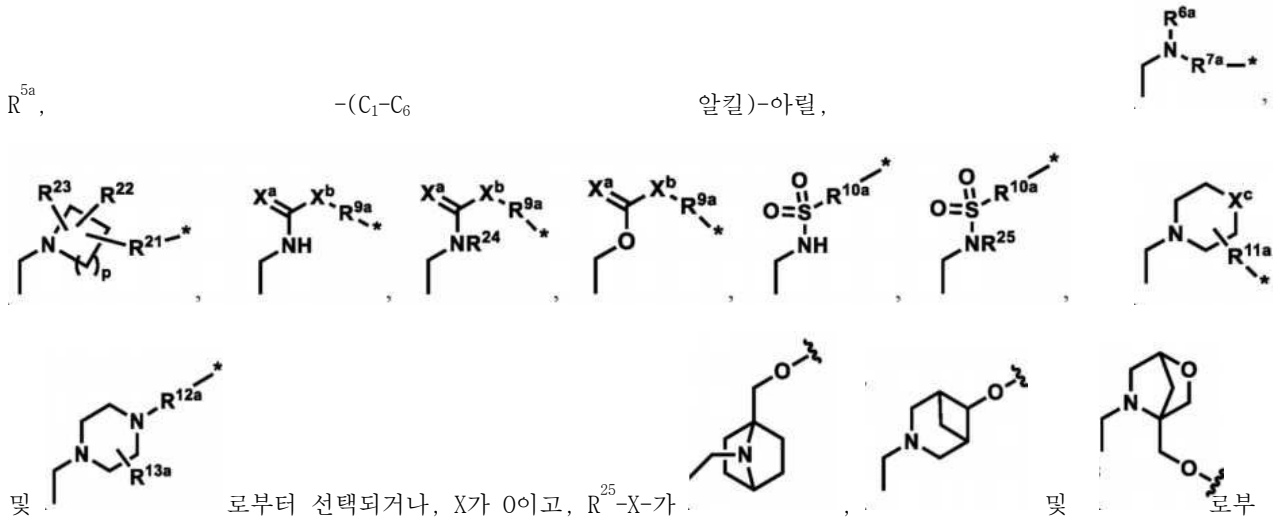
제35항에 있어서, R^{2a} 가 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되는, 집합체.

청구항 37

제35항에 있어서, R^{2a}가 F인, 접합체.

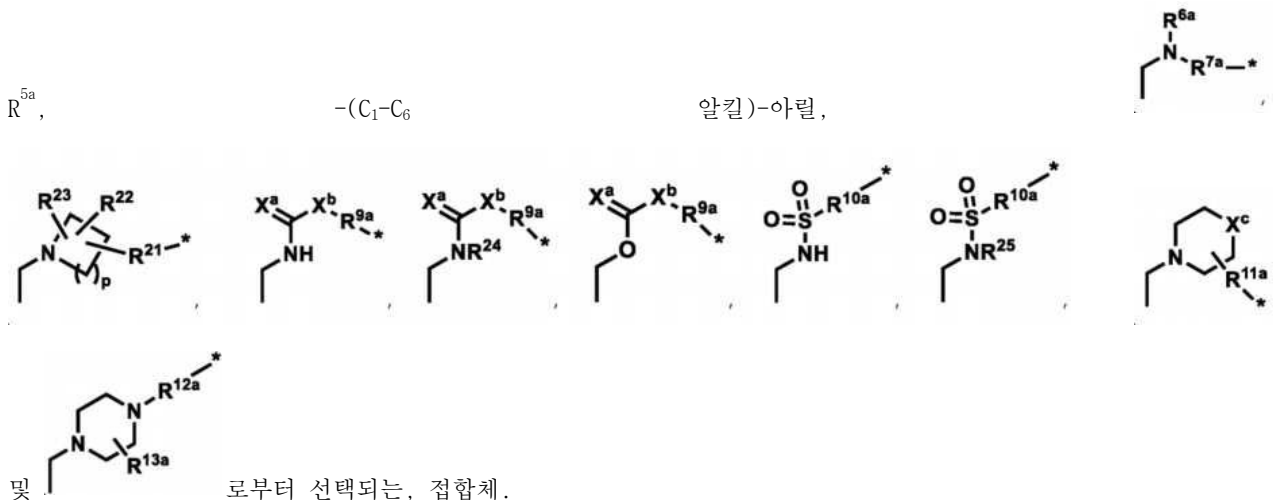
청구항 38

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R²⁵가 -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-



청구항 39

제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, X가 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R²⁵가 -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-



청구항 40

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기가 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐, 설포아미도, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는, 접합체.

청구항 41

제27항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기가 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐 및 설포아미도로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환되는, 접합체.

청구항 42

제26항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, m이 1 또는 2인, 집합체.

청구항 43

제26항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, n이 2 내지 8인, 집합체.

청구항 44

제26항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, L이 절단 가능 링커인, 집합체.

청구항 45

제44항에 있어서, L이 프로테아제 절단 가능 링커인, 집합체.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, L이 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드를 포함하는, 집합체.

청구항 47

제26항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, T가 종양 관련 항원에 결합하는, 집합체.

청구항 48

제26항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, T가 항체 또는 항원 결합 항체 단편인, 집합체.

청구항 49

제48항에 있어서, 항체가 이중특이적 또는 다중특이적 항체인, 집합체.

청구항 50

제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 51

세포를 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암 세포의 증식을 억제하는 방법.

청구항 52

세포를 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 암 세포를 사멸시키는 방법.

청구항 53

대상체에 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법.

청구항 54

대상체에 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법.

청구항 55

대상체에 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 집합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법.

청구항 56

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 치료법에서 사용하기 위한

화합물 또는 접합체.

청구항 57

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 화합물 또는 접합체.

청구항 58

암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에서, 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제26항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 접합체의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시는 치료제 분야, 특히 캄프토테신 유사체, 캄프토테신 유사체를 포함하는 접합체, 및 치료에서의 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 캄프토테신은 토포이소머라제 I을 억제하고 광범위 항종양 활성을 갖는 천연 생성물이다. 그러나 캄프토테신은 난용성이므로 임상 개발에 적합하지 않다. 따라서, 치료 용도에 더 적합한 특성을 갖는 캄프토테신의 유사체 또는 유도체를 확인하는 데 상당한 노력이 기울여졌다. 두 가지 유도체인 이리노테칸 및 토포테칸이 암 치료용으로 승인되었다. 이리노테칸은 더욱 강력한 유사체인 SN-38로 생체내 전환되는 전구약물이다. 세 번째 유도체인 벨로테칸은 한국에서 승인되었다.

[0003] 캄프토테신 유사체는 항체-약물 접합체(ADC)의 페이로드로도 또한 개발되었다. 이러한 두 가지 ADC가 암 치료용으로 승인되었다. 캄프토테신 유사체인 데록스테칸(Dxd)이 절단 가능 테트라펩티드 기반 링커를 통해 항-HER2 항체인 트라스투주맵에 접합된 트라스투주맵 데록스테칸(Enhertu™) 및 캄프토테신 유사체인 SN-38이 가수분해 가능 pH 민감성 링커를 통해 항-Trop-2 항체인 살리시투주맵에 접합된 사시투주맵 고비테칸(Trodelvy™).

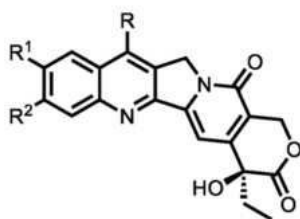
[0004] 다른 캄프토테신 유사체 및 유도체뿐만 아니라 이를 포함하는 ADC가 기재되어 있다. 예를 들어, 국제(PCT) 공개 번호 WO 2019/195665; WO 2019/236954; WO 2020/200880 및 WO 2020/219287을 참고한다.

[0005] 이 배경 정보는 본 출원인이 본 개시와 관련성이 있을 수 있다고 믿는 알려진 정보를 만들기 위한 목적으로 제공된다. 위의 정보 중 어느 것이 청구되는 발명에 대한 선행 기술을 구성한다고 반드시 인정할 의도는 없으며 이렇게 해석되어서도 안 된다.

발명의 내용

[0006] 캄프토테신 유사체 화합물, 상기 화합물을 포함하는 접합체, 및 상기 화합물 및 접합체를 사용한 치료 방법이 본원에 기재된다. 한 측면에서, 본 개시는 화학식 I을 갖는 화합물에 관한 것이다:

[0007] [화학식 I]



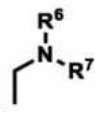
[0008] .

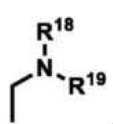
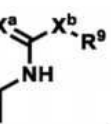
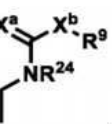
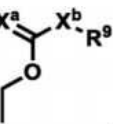
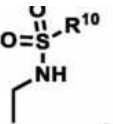
[0009] 식 중,

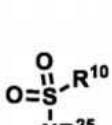
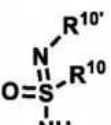
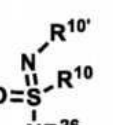
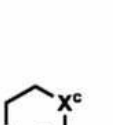
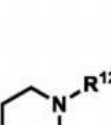
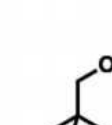
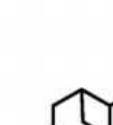
[0010] R¹은 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고,

[0011] R^2 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되며,

[0012] R^1 이 -NH₂일 때 R은 R^3 또는 R^4 이고, R^1 이 -NH₂가 아닐 때 R은 R^4 이고;

[0013] R^3 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O- R^5 , , -CO₂ R^8 , -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0014] R^4 는 , , , , ,

[0015] , , , , , ,  및 로부터 선택되고;

[0016] R^5 는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0017] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O- R^5 , -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O) R^{17} 로부터 선택되고;

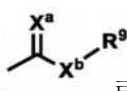
[0018] R^8 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0019] 각 R^9 는 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0020] 각 R^{10} 은 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -NR¹⁴ $R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0021] $R^{10'}$ 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0022] R^{11} 은 -H 및 -C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

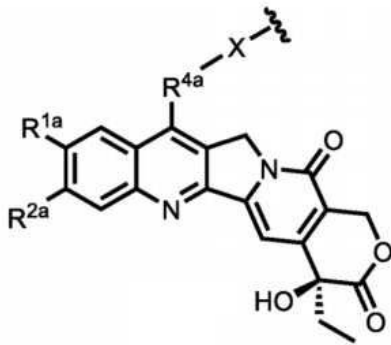
[0023] R^{12} 는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -CO₂ R^8 , -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴, -S(O)₂ R^{16} 및 로부터 선택되고;

[0024] R^{13} 은 -H 및 -C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

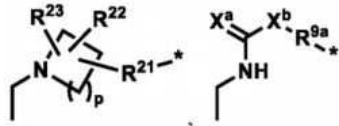
[0025] R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

- [0026] R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0027] R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0028] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^5 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;
- [0029] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0030] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,
- [0031] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,
- [0032] 단 화합물은 (S)-9-아미노-11-부틸-4-에틸-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온이 아니다.
- [0033] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 NH_2 이고, R^2 는 -H가 아니다.
- [0034] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 I을 갖는 화합물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.
- [0035] 본 개시의 또 다른 측면은 세포를 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 암 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 세포를 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하는 암 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이다.
- [0036] 본 개시의 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 I을 갖는 화합물을 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0037] 본 개시의 또 다른 측면은 치료법에서 사용하기 위한 화학식 I을 갖는 화합물에 관한 것이다. 또 다른 측면은 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.
- [0038] 본 개시의 또 다른 측면은 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에서 화학식 I을 갖는 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0039] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다:
- [0040] [화학식 X]
- [0041] $T-[L-(D)_m]_n$
- [0042] 식 중,
- [0043] T는 표적화 모이어티이고;
- [0044] L은 링커이고;
- [0045] D는 본원에 기재된 바와 같은 캄프토테신 유사체이고;
- [0046] m은 1 내지 4의 정수이고,
- [0047] n은 1 내지 10의 정수이다.
- [0048] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다:
- [0049] [화학식 X]

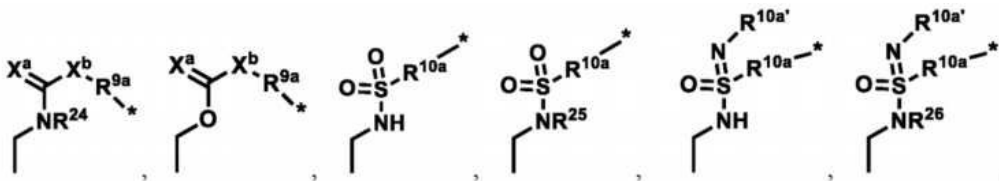
- [0050] $T-[L-(D)_m]_n$
- [0051] 식 중,
- [0052] T는 표적화 모이어티이고;
- [0053] L은 링커이고;
- [0054] m은 1 내지 4의 정수이고;
- [0055] n은 1 내지 10의 정수이고,
- [0056] D는 화학식 IV의 화합물이고:
- [0057] [화학식 IV]



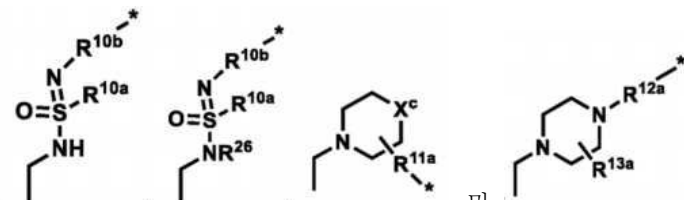
- [0058]
- [0059] 식 중,
- [0060] R^{1a} 는 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고;
- [0061] R^{2a} 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;



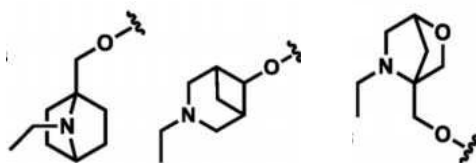
- [0062] X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{4a} 는

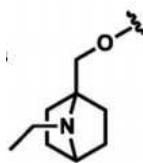
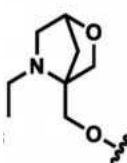


- [0063]



- [0064] 및 로부터 선택되고, *은 X에 대한 부착점이고, p는 1, 2, 3 또는 4이거나;



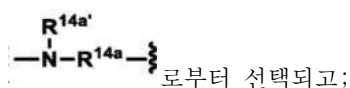
[0065] X 는 O이고, R^{4a} - X 은  및 로부터 선택되고;

[0066] R^{5a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0067] R^{8a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0068] 각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되거나; R^{9a} 는 부재하고 $X^b = X$ 이고;

[0069] 각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및

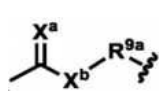


로부터 선택되고;

[0070] 각 $R^{10a'}$ 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0071] 각 R^{10b} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0072] R^{11a} 는 부재하거나 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0073] R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^{8a}$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16a}$ 및 로부터 선택되고;

[0074] R^{13a} 는 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0075] R^{14a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0076] $R^{14a'}$ 는 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0077] R^{16a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0078] R^{21} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^{5a} 로부터 선택되고;

[0079] R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0080] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0081] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

[0082] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

[0083]  는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.

[0084] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다:

[0085] [화학식 X]

[0086] $T-[L-(D)_m]_n$

[0087] 식 중,

[0088] T는 표적화 모이어티이고;

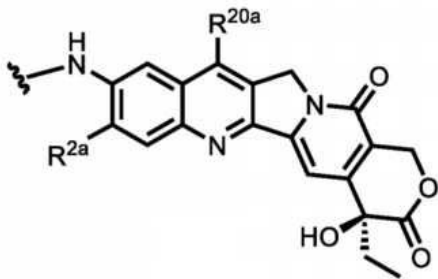
[0089] L은 링커이고;

[0090] m은 1 내지 4의 정수이고;

[0091] n은 1 내지 10의 정수이고,

[0092] D는 화학식 V의 화합물이다:

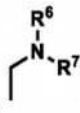
[0093] [화학식 V]



[0094] 

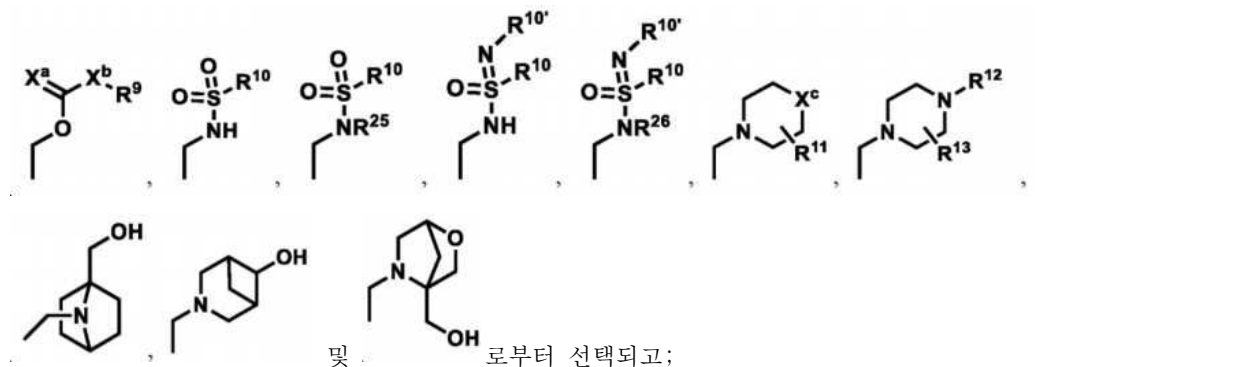
[0095] 식 중,

[0096] R^{2a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-OH$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

[0097] R^{20a} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-$

C_6

알킬)-아릴,



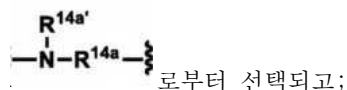
[0098] R^5 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0099] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;

[0100] R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0101] 각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0102] 각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및



[0103] $R^{10a'}$ 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0104] R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0105] R^{12} 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

[0106] R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0107] R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0108] R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0109] R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0110] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0111] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0112] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

[0113] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

[0114] 는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.

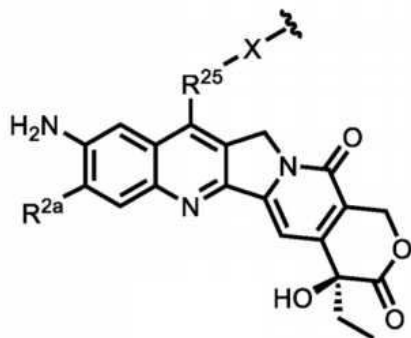
[0115] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다:

[0116] [화학식 X]

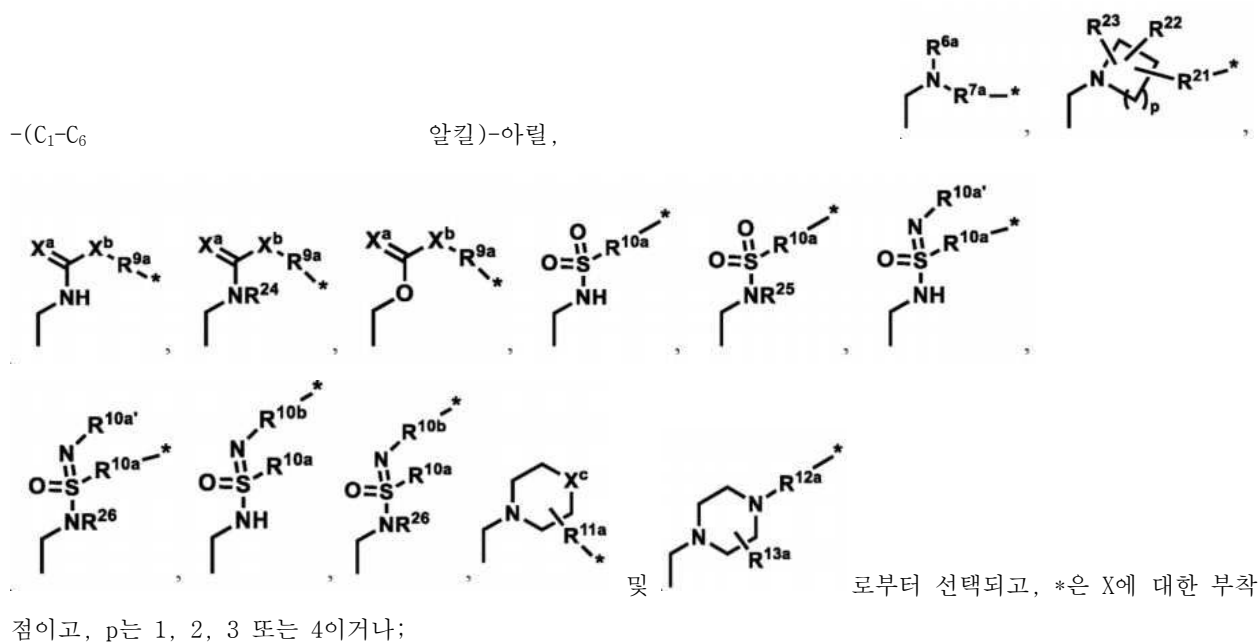
[0117] $T-[L-(D)_m]_n$

[0118] 식 중,

- [0119] T는 표적화 모이어티이고;
 [0120] L은 링커이고;
 [0121] m은 1 내지 4의 정수이고;
 [0122] n은 1 내지 10의 정수이고,
 [0123] D는 화학식 VI의 화합물이다:
 [0124] [화학식 VI]



- [0125] 식 중,
 [0126] 식 중,
 [0127] R^{2a}는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;
 [0128] X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R²⁵는 -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R^{5a}, -CO₂R^{8a}, -C(O)-, -아릴, -헤테로아릴,



- [0129] X는 O이고, R²⁵-X는
-
- 및
- 로부터 선택되고;

- [0130] R^{5a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

- [0131] R^{6a} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0132] R^{7a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^{5a}$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17a}$ 로부터 선택되고;
- [0133] R^{8a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0134] 각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되거나; R^{9a} 는 부재하고 $X^b = X$ 이고;
- [0135] 각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및
- $$\begin{array}{c} R^{14a'} \\ | \\ -N-R^{14a}-* \end{array}$$

로부터 선택되고;
- [0136] 각 $R^{10a'}$ 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0137] 각 R^{10b} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0138] R^{11a} 는 부재하거나 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0139] R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^{8a}$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16a}$ 및
- $$\begin{array}{c} X^a \\ || \\ X^b-R^{9a}-* \end{array}$$

로부터 선택되고;
- [0140] R^{13a} 는 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;
- [0141] R^{14a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0142] $R^{14a'}$ 는 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0143] R^{16a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0144] R^{17a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0145] R^{21} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^{5a}$ 로부터 선택되고;
- [0146] R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0147] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0148] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;
- [0149] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

[0150] 는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.

[0151] 본 개시의 또 다른 측면은 화학식 X의 접합체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0152] 본 개시의 또 다른 측면은 세포를 유효량의 화학식 X를 갖는 접합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 암 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 세포를 유효량의 화학식 X를 갖는 접합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 암 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이다.

[0153] 본 개시의 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 X의 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 X의 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 측면은 대상체에 유효량의 화학식 X의 접합체를 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0154] 본 개시의 또 다른 측면은 치료법에서 사용하기 위한 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다. 또 다른 측면은 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염의 치료에서 사용하기 위한 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이다.

[0155] 본 개시의 또 다른 측면은 암, 자가면역 질환 또는 바이러스 감염 치료용 약제의 제조에서 화학식 X를 갖는 접합체의 용도에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0156] 도 1은 본원에 기재된 캄프토테신 유사체 및 접합체의 합성을 위한 중간체의 제조에서 사용될 수 있는 일반 절차의 도식을 제시한다. (a) 합성 반응식 I: 일반 절차 1; (b) 합성 반응식 II: 일반 절차 2; (c) 합성 반응식 III: 일반 절차 3; (d) 합성 반응식 IV: 일반 절차 4; (e) 합성 반응식 V: 일반 절차 5; (f) 합성 반응식 VI: 일반 절차 7, (g) 합성 반응식 VII: 일반 절차 8.

도 2는 (a) 1 nM 농도, 및 (b) 0.1 nM 농도로, HER2-음성 MDA-MB-468 암 세포에 대해 DAR 8에서 트라스투주맵에 접합된 본원에 기재된 캄프토테신 유사체를 포함하는 접합체의 방관자 사멸 효과를 나타낸다.

도 3은 HER2를 발현하는 유방암(중발현)의 JIMT-1 이종이식편 모델에서 DAR 8에 트라스투주맵에 접합된 본원에 기재된 캄프토테신 유사체를 포함하는 접합체의 항종양 활성을 나타낸다.

도 4는 C7 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 약물-링커(DL) 구조를 나타낸다(표 4).

도 5는 C10 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 약물-링커(DL) 구조를 나타낸다(표 5).

도 6은 C7 또는 C10 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 약물-링커(DL) 구조를 나타낸다(표 6).

도 7은 C7 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 접합체(DC) 구조를 나타낸다(표 7).

도 8은 C10 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 접합체(DC) 구조를 나타낸다(표 8).

도 9는 C7 또는 C10 결합을 갖는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 예시적 접합체(DC) 구조를 나타낸다(표 9).

도 10a-c는 (a) OV90 이종이식편 모델에서 DAR 8에 캄프토테신 유사체 화합물 139 및 화합물 141에 접합된, (b) OV90 이종이식편 모델에서 DAR 8에 캄프토테신 유사체 화합물 140 및 화합물 141에 접합된, 및 (c) H2110 이종이식편 모델에서 DAR 8에 캄프토테신 유사체 화합물 139, 화합물 140, 화합물 141 및 화합물 148에 접합된, 항-FR α 항체 v30384의 생체내 항종양 활성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0157] 본 개시는 캄프토테신 유사체 및 캄프토테신 유사체를 포함하는 접합체에 관한 것이다. 캄프토테신 유사체 및 접합체는 예를 들어 암 세포에 대해 세포독성 활성을 갖는 것으로 나타났다. 따라서 본 개시의 특정 구현예는

특히 암의 치료에서, 치료제로서의 캄프토테신 유사체 및 접합체의 용도에 관한 것이다.

- [0158] **정의**
- [0159] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 당업자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.
- [0160] 본원에 사용된 용어 "약"은 주어진 값으로부터 대략 $\pm 10\%$ 의 변이를 지칭한다. 이러한 변이는 구체적으로 언급되는지 여부에 관계없이 본원에 제공된 임의의 주어진 값에 항상 포함됨이 이해되어야 한다.
- [0161] 본원에서 용어 "포함하는"과 함께 단어 하나("a" 또는 "an")의 사용은 "하나"를 의미할 수 있지만, "하나 이상", "적어도 하나" 및 "하나 또는 하나 초과"의 의미와도 일치한다.
- [0162] 본원에 사용된 용어 "포함하는(comprising)", "갖는", "포함하는(including)" 및 "함유하는" 및 이의 문법적 변이는 포괄적이거나 개방적이며 추가적인, 인용되지 않은 요소 및/또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 조성물, 용도 또는 방법과 관련하여 본원에서 사용될 때 용어 "본질적으로 구성되는"은 추가 요소 및/또는 방법 단계가 존재할 수 있지만 이러한 추가가 언급된 조성물, 방법 또는 사용이 기능하는 방식에 실질적으로 영향을 미치지 않음을 표시한다. 조성물, 용도 또는 방법과 관련하여 본원에서 사용될 때 용어 "구성되는"은 추가적인 요소 및/또는 방법 단계의 존재를 배제한다. 특정 요소 및/또는 단계를 포함하는 것으로 본원에 기재된 조성물, 용도 또는 방법은 또한 특정 구현예에서는 본질적으로 이러한 요소 및/또는 단계로 구성될 수 있고, 다른 구현예에서는 이러한 구현예가 구체적으로 언급되는지 여부와 관계없이 이러한 요소 및/또는 단계로 구성될 수 있다.
- [0163] 본원에 사용된 용어 "아실"은 $-C(O)R$ 기를 지칭하며, R은 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0164] 용어 "아실옥시"는 기 $-OC(O)R$ 을 지칭하며, R은 알킬이다.
- [0165] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 기 $-OR$ 을 지칭하며, R은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이다.
- [0166] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지형 포화 탄화수소기를 지칭한다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, 이소프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, 이소부틸, *t*-부틸, 펜틸, 이소펜틸, *t*-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, *n*-헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0167] 본원에 사용된 용어 "알킬아미노아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 하나의 아미노아릴기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0168] 본원에 사용된 용어 "알킬헤테로사이클로알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 하나의 헤테로사이클로알킬기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0169] 본원에 사용된 용어 "알킬티오"는 기 $-SR$ 을 지칭하며, R은 알킬기이다.
- [0170] 본원에 사용된 용어 "아미도"는 기 $-C(O)NRR'$ 을 지칭하며, R 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0171] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 기 $-NRR'$ 을 지칭하며, R 및 R'은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- [0172] 본원에 사용된 용어 "아미노알킬"은 하나 이상의 아미노기, 예를 들어 1, 2 또는 3개의 아미노기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0173] 본원에 사용된 용어 "아미노아릴"은 하나의 아미노기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 아릴기를 지칭한다.
- [0174] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 적어도 하나의 고리가 방향족인 6원 내지 12원 모노- 또는 바이사이클릭 탄화수소 고리 시스템을 지칭한다. 아릴의 예는 페닐, 나프탈레닐, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈레닐, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈레닐, 인다닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0175] 본원에 사용된 용어 "카복시"는 기 $-C(O)OR$ 을 지칭하며, R은 H, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬이다.
- [0176] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.

- [0177] 본원에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 특정 수의 탄소 원자를 함유하는 모노- 또는 바이사이클릭 포화 탄화수소를 지칭한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵탄, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[3.1.1]헵탄 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0178] 본원에 사용된 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 원자로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0179] 본원에 사용된 용어 "할로젠" 및 "할로"는 불소(F), 브롬(Br), 염소(Cl) 및 요오드(I)를 지칭한다.
- [0180] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자이고 적어도 하나의 고리가 방향족인 6원 내지 12원의 모노- 또는 바이사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 헤테로원자의 예는 O, S 및 N을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 헤테로아릴의 예는 피리딜, 벤조푸라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 피롤릴, 인돌릴 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0181] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은 특정된 수의 원자를 함유하고 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자, 예를 들어 O, S 또는 N인 모노- 또는 바이사이클릭 비방향족 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로사이클릴 치환기는 임의의 그 이용 가능한 고리 원자, 예를 들어 고리 탄소 또는 고리 질소를 통해 부착될 수 있다. 헤테로사이클로알킬의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 피롤리디닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0182] 본원에 사용된 용어 "하이드록시" 및 "하이드록실"은 기 -OH를 지칭한다.
- [0183] 본원에 사용된 용어 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록시기로 치환된 본원에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.
- [0184] 본원에 사용된 용어 "니트로"는 기 -NO₂를 지칭한다.
- [0185] 본원에 사용된 용어 "설폰닐"은 기 -S(O)₂R을 지칭하며, R은 H, 알킬 또는 아릴이다.
- [0186] 본원에 사용된 용어 "설폰아미도"는 기 -NH-S(O)₂R을 지칭하며, R은 H, 알킬 또는 아릴이다.
- [0187] 본원에 사용된 용어 "티오" 및 "티올"은 -SH 기를 지칭한다.
- [0188] "비치환"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본원에 언급된 임의의 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기는 "임의로 치환된" 것으로 이해된다, 즉 이러한 각 언급은 이들 기의 비치환 및 치환 버전을 둘 모두 포함한다. 예를 들어, "-C₁-C₆ 알킬"에 대한 언급은 비치환 -C₁-C₆ 알킬 및 하나 이상의 치환기로 치환된 -C₁-C₆ 알킬을 둘 모두 포함한다. 치환기의 예는 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설폰, 설폰아미도, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 본원에 언급된 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설폰 및 설폰아미도로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.
- [0189] "치환"으로 본원에 기재된 화합기는 하나의 치환기 또는 해당 기에 대한 전체 치환 원자가까지 복수의 치환기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 메틸기는 1, 2 또는 3개 치환기를 포함할 수 있고, 페닐기는 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환기를 포함할 수 있다. 기가 하나 초과인 치환기로 치환되는 경우, 치환기는 동일할 수 있거나 이들은 상이할 수 있다.
- [0190] 본원에 사용된 용어 "대상체" 및 "환자"는 치료를 필요로 하는 동물을 지칭한다. 치료를 필요로 하는 동물은 인간 또는 비인간 동물, 예컨대 포유동물, 조류 또는 어류일 수 있다. 특정 구현예에서, 대상체 또는 환자는 포유동물이다. 일부 구현예에서, 대상체 또는 환자는 인간이다.
- [0191] 달성하고자 하는 특정 결과와 관련하여 본원에 기재된 화합물 또는 집합체의 "유효량"은 원하는 결과를 달성하기 충분한 양이다. 예를 들어, 암 세포 사멸과 관련하여 언급될 때 화합물의 "유효량"은 사멸 효과를 생성하기 충분한 화합물의 양을 지칭한다.
- [0192] 한 구현예에서 특징의 긍정적인 인용이 대안적인 구현예에서는 특징을 배제하기 위한 기초로 작용함이 이해되어

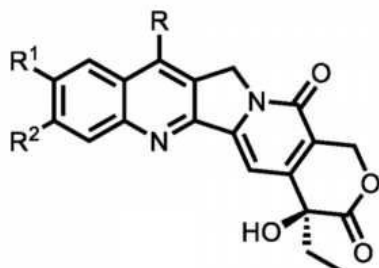
야 한다. 특히, 주어진 구현에 또는 청구항에 대해 옵션 목록이 제시되는 경우, 하나 이상의 옵션이 목록에서 삭제될 수 있고 단축된 목록은 이러한 대안적 구현에 구체적으로 언급되는지 여부에 관계없이 대안적 구현을 형성할 수 있음이 이해되어야 한다.

[0193] 본원에서 논의된 임의의 구현에 본원에 개시된 임의의 방법, 용도 또는 조성물과 관련하여 구현될 수 있고, 그 반대도 가능함이 고려된다.

[0194] **캄프토테신 유사체**

[0195] 한 측면에서, 본 개시의 캄프토테신 유사체 화합물은 화학식 I을 갖는 화합물이다:

[0196] [화학식 I]



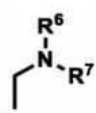
[0197]

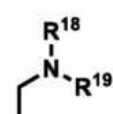
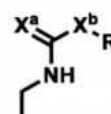
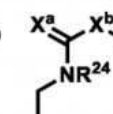
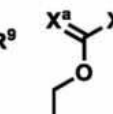
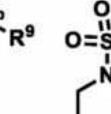
[0198] 식 중,

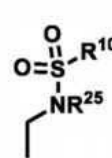
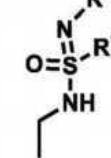
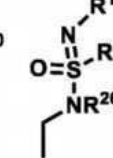
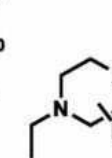
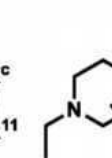
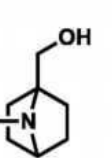
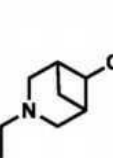
[0199] R^1 은 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고,

[0200] R^2 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되며,

[0201] R^1 이 -NH₂일 때 R은 R^3 또는 R^4 이고, R^1 이 -NH₂가 아닐 때 R은 R^4 이고;

[0202] R^3 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -CO₂R⁸, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

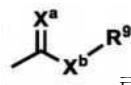
[0203] R^4 는 , , , , ,

[0204] , , , , , , , 및  로부터 선택되고;

[0205] R^5 는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0206] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택되고;

- [0207] R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0208] 각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0209] 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0210] 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0211] R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

- [0212] R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

- [0213] R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

- [0214] R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

- [0215] R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

- [0216] R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

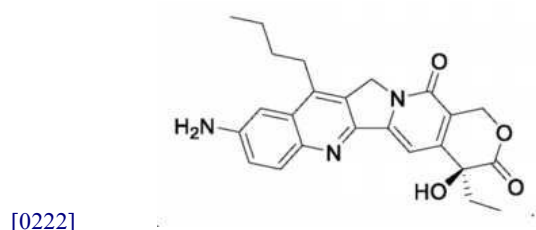
- [0217] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^5 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성하고;

- [0218] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

- [0219] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,

- [0220] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

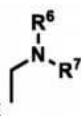
- [0221] 단 화합물은 (S)-9-아미노-11-부틸-4-에틸-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온이 아니다:



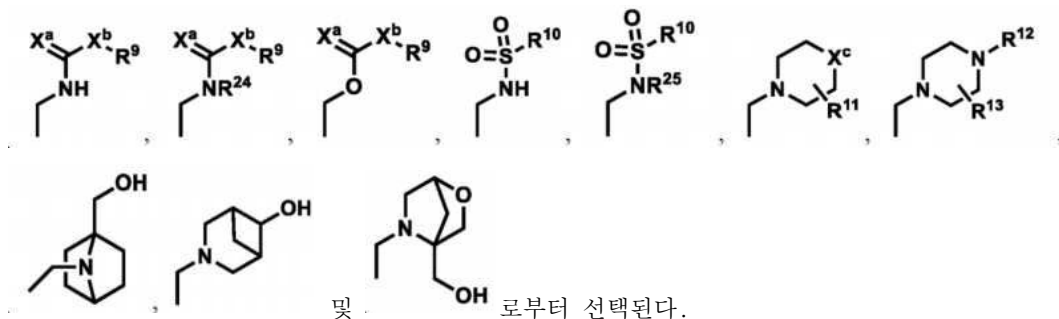
- [0223] 일부 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 화학식 I의 화합물이며, 단 R^1 이 NH_2 일 때 R^2 는 H가 아니다.

- [0224] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 NH_2 로부터 선택된다.

- [0225] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 NH_2 이다.
- [0226] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택된다.
- [0227] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^1 은 -CH₃, -CF₃, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택된다.
- [0228] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택된다.
- [0229] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 -CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택된다.
- [0230] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 -H, -F, -Br 및 -Cl로부터 선택된다.
- [0231] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^2 는 -F, -Br 및 -Cl로부터 선택된다.
- [0232] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^3 은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알

킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -CO₂R⁸, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0233] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^4 는



- [0234] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^5 는 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.
- [0235] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택된다.
- [0236] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^8 은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.
- [0237] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴 및

-(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0238] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R⁹는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0239] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R⁹는 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0240] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R¹⁰은 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0241] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R¹⁰은 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

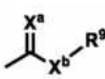
[0242] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R¹⁰은 독립적으로 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -NR¹⁴R^{14'}, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0243] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, 각 R^{10'}은 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0244] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹¹은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬 및 -C₁-C₆ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0245] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹²는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -CO₂R⁸, -아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴 및 -S(O)₂R¹⁶으로부터 선택된다.

[0246] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹²는 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -CO₂R⁸, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴, -S(O)₂R¹⁶

및 로부터 선택된다.

[0247] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹³은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬 및 -C₁-C₆ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0248] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹⁴ 및 R^{14'}은 각각 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0249] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹⁶은 -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0250] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R¹⁶은 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴

로부터 선택된다.

[0251] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^{17} 은 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, $-$ 하이드록시 아릴, $-$ 아미노아릴, $-$ 헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$ 아미노아릴로부터 선택된다.

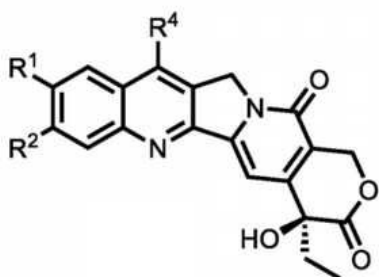
[0252] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0253] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0254] 화학식 I의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0255] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia를 갖는다:

[화학식 Ia]



[0257]

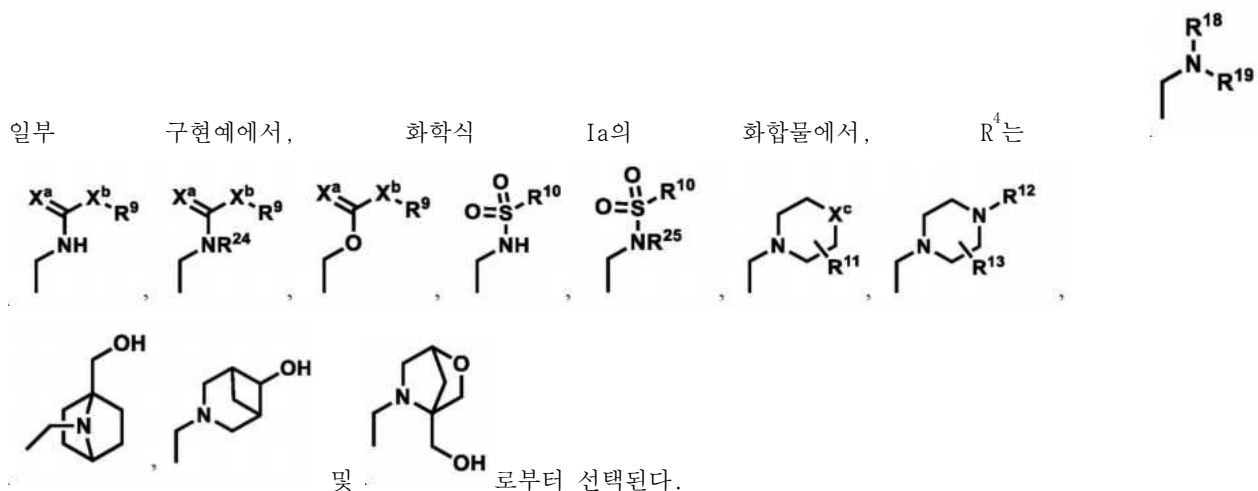
[0258] 식 중, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $R^{14'}$, R^{16} , R^{18} , R^{19} , X^a , X^b 및 X^c 는 화학식 I에 정의된 바와 같다.

[0259] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^1 은 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 $-NH_2$ 로부터 선택된다.

[0260] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^2 는 $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.

[0261] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^2 는 $-H$, $-F$ 및 $-Cl$ 로부터 선택된다.

[0262] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^4 는



[0263] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^5 는 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알

킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0264] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^8 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0265] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0266] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0267] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0268] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0269] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

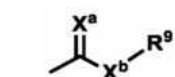
[0270] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0271] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0272] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{11} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0273] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0274] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{12} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴, $-S(O)_2R^{16}$



및 $-S(O)_2R^{16}$ 로부터 선택된다.

[0275] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{13} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0276] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0277] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{16} 은 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0278] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0279] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{17} 은 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, -하이드록시아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

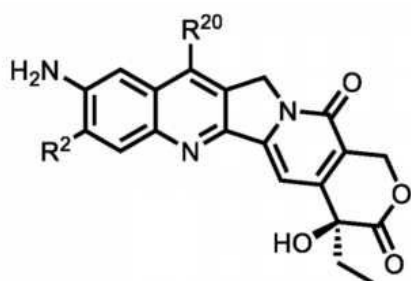
[0280] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^5 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0281] 일부 구현예에서, 화학식 Ia의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0282] 화학식 Ia의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0283] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 II를 갖는다:

[0284] [화학식 II]



[0285]

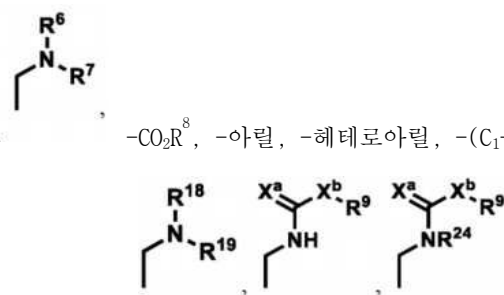
[0286] 식 중,

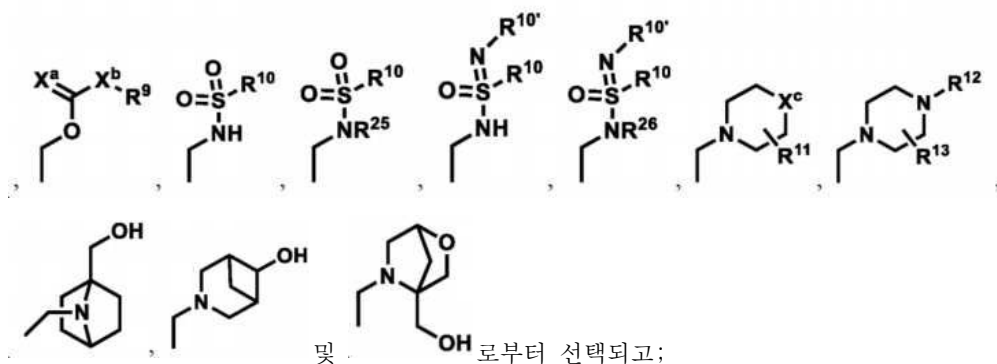
[0287] R^2 는 -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로부터 선택되고;

[0288] R^{20} 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^5 , $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6$

C_6

알킬)-아릴,





및 로부터 선택되고;

[0289] R^5 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0290] R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택되고;

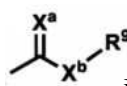
[0291] R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0292] 각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0293] 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0294] 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0295] R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0296] R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;

[0297] R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

[0298] R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0299] R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0300] R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0301] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - $O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0302] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0303] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,

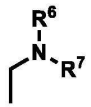
[0304] X^c 는 O, S 및 S(O)₂로부터 선택되고,

[0305] 단, 화합물은 (S)-9-아미노-11-부틸-4-에틸-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온이 아니다.

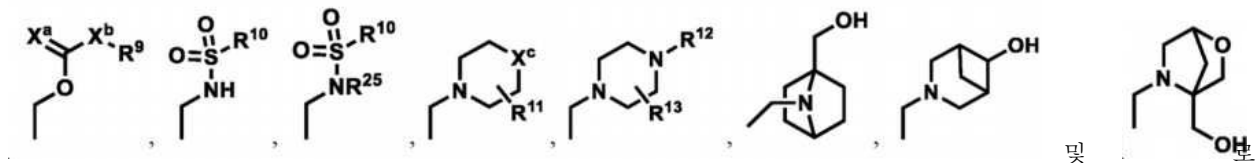
[0306] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택된다.

[0307] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 -CH₃, -CF₃, -F, -Cl, -OCH₃ 및 -OCF₃로부터 선택된다.

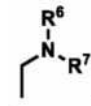
[0308] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 F 및 Cl로부터 선택된다.

[0309] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{20} 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -(C₁-C₆ 알킬)-

아릴,



부터 선택된다.

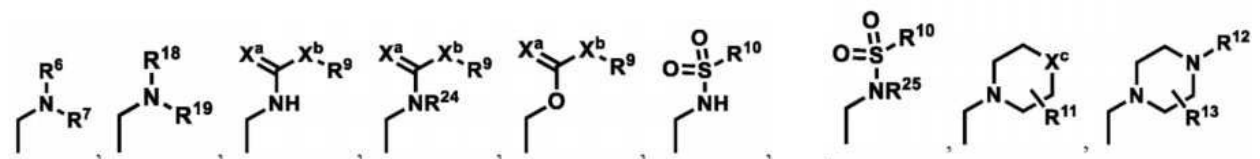
[0310] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{20} 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -(C₁-C₆ 알킬)-

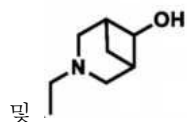
아릴,



로부터 선택된다.

[0311] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{20} 은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵,



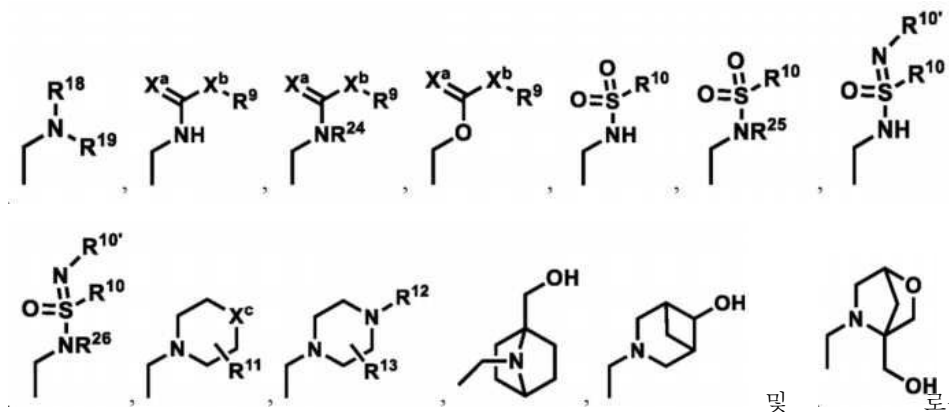


및 로부터 선택된다.

[0312]

일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{20} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알

킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-CO_2R^8$, 비치환 아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6$ 알킬)-아미노아릴,

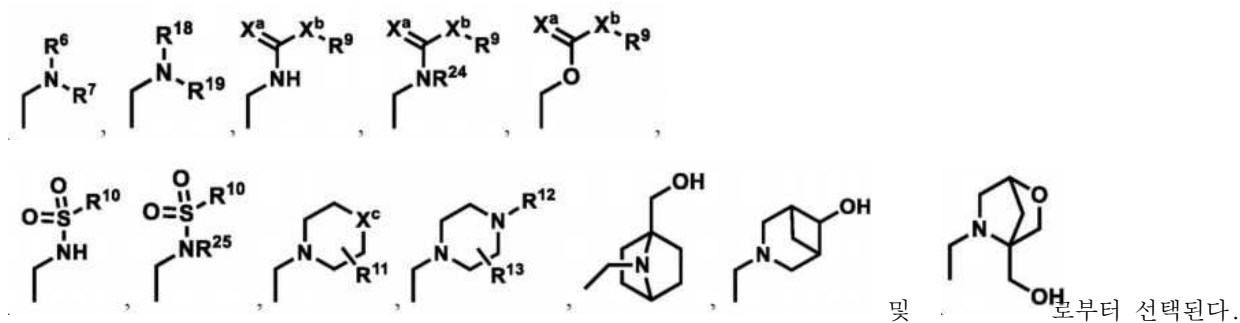


및 로부터 선택된다.

[0313]

일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택

되고, R^{20} 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴,

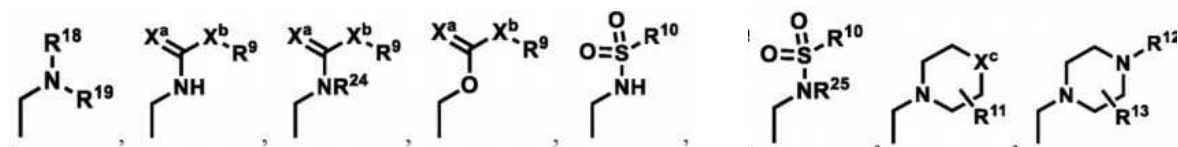


및 로부터 선택된다.

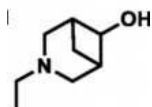
[0314]

일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택

되고, R^{20} 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴,

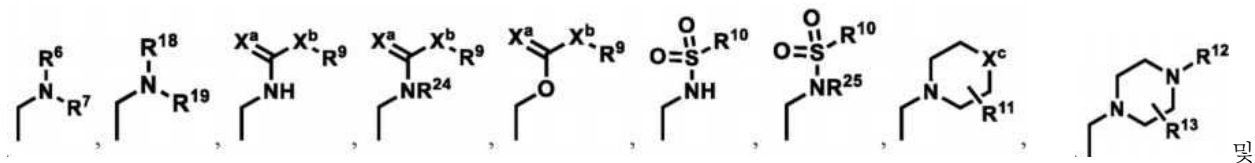


및

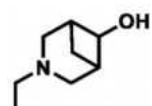


로부터 선택된다.

- [0315] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^2 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-OH$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로부터 선택되고, R^{20} 은 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬)- $O-R^5$,



및



로부터 선택된다.

- [0316] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^5 는 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

- [0317] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

- [0318] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^6 은 H 이고, R^7 은 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬)- $O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

- [0319] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^6 은 H 이고, R^7 은 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

- [0320] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬)- $O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

- [0321] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^8 은 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

- [0322] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-아릴$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

- [0323] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

- [0324] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6$ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

- [0325] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, $-$

아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0326] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

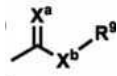
[0327] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0328] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0329] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{11} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0330] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0331] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{12} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴, $-S(O)_2R^{16}$

및 로부터 선택된다.

[0332] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{13} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0333] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0334] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{16} 은 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0335] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0336] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0337] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{17} 은 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ - C_3-C_8 헤테로사이클로알킬, 비치환 아릴, -하이드록시아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0338] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알$

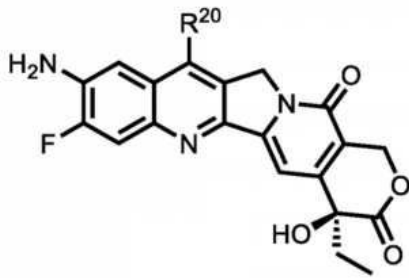
킬)-O-R⁵로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0339] 일부 구현예에서, 화학식 II의 화합물에서, X^a 및 X^b는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0340] 화학식 II의 화합물에 대한 임의의 진술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0341] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IIa를 갖는다:

[0342] [화학식 IIa]

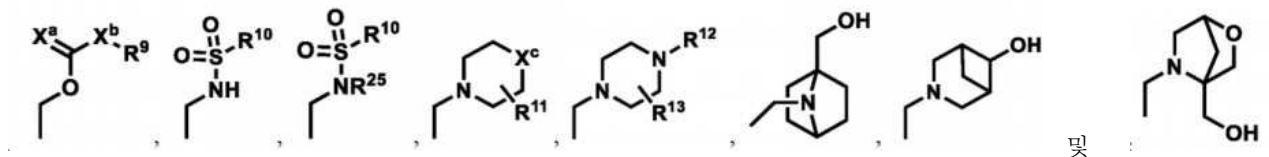


[0343]

[0344] 식 중, R²⁰, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R^{14'}, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, X^a, X^b 및 X^c는 화학식 II에 대해 정의된 바와 같다.

[0345] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R²⁰은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -(C₁-C₆ 알

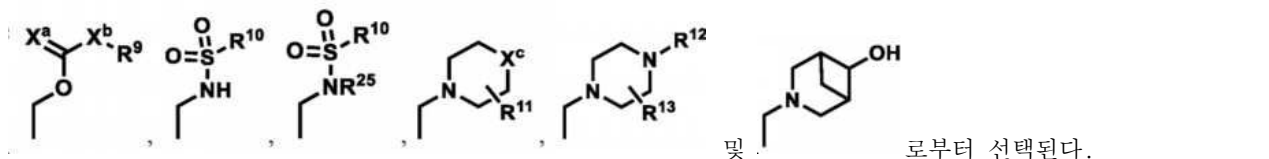
킬)-아릴,



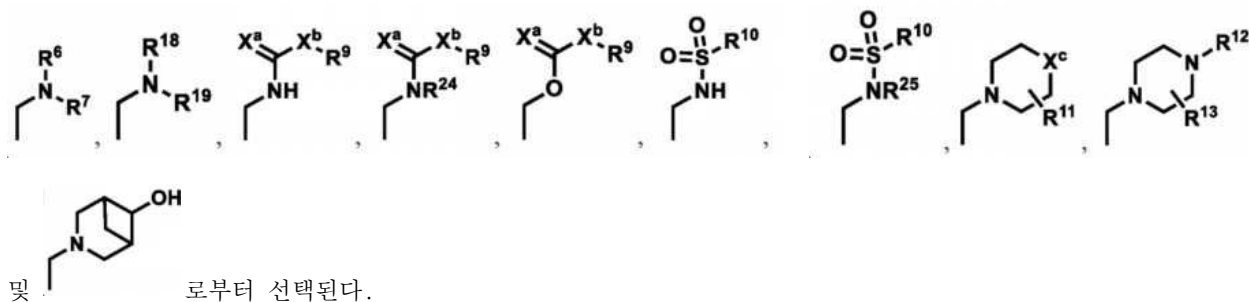
로부터 선택된다.

[0346] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R²⁰은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, , -(C₁-C₆ 알

킬)-아릴,

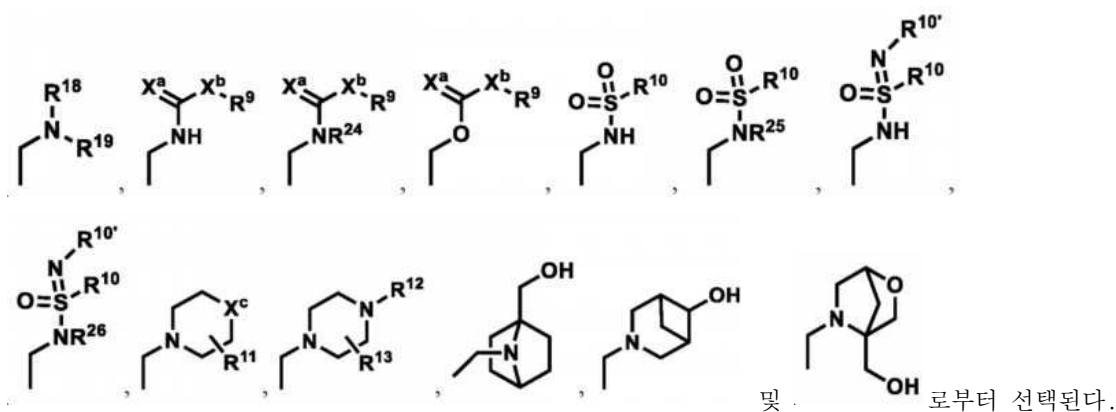
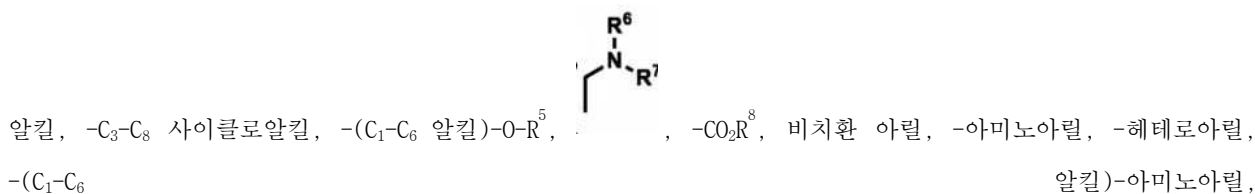


[0347] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R²⁰은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵,



및 로부터 선택된다.

[0348] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R²⁰은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시



및 로부터 선택된다.

[0349] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁵는 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시 알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

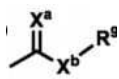
[0350] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택된다.

[0351] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁶은 H이고, R⁷은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택된다.

[0352] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁶은 H이고, R⁷은 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택된다.

[0353] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R⁵, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R¹⁷로부터 선택된다.

[0354] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R⁸은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시 알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

- [0355] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0356] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0357] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.
- [0358] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0359] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0360] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0361] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0362] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{11} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.
- [0363] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.
- [0364] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{12} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택된다.
- [0365] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{13} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.
- [0366] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.
- [0367] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{16} 은 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0368] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0369] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{17} 은 $-C_1-C_6$ 알킬이다.

[0370] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{17} 은 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, 비치환 -아릴, -하이드록시아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

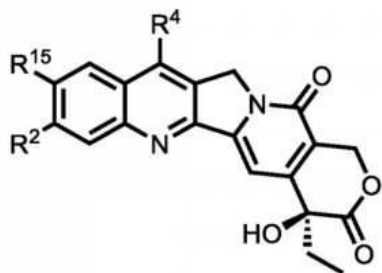
[0371] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0372] 일부 구현예에서, 화학식 IIa의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0373] 화학식 IIa의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0374] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III을 갖는다:

[0375] [화학식 III]



[0376]

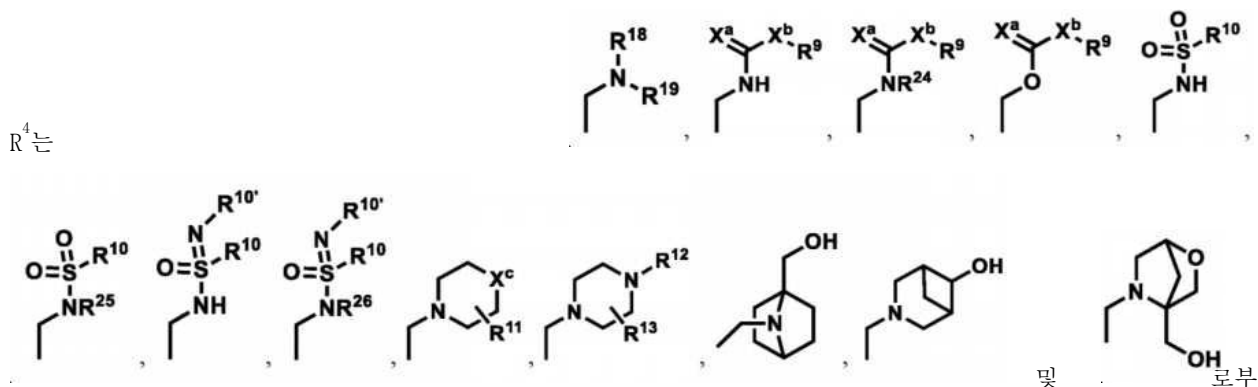
[0377] 식 중,

[0378] R^2 는 -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

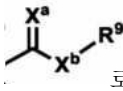
[0379] R^{15} 는 -H, $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

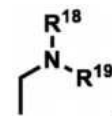
[0380]

R^4 는

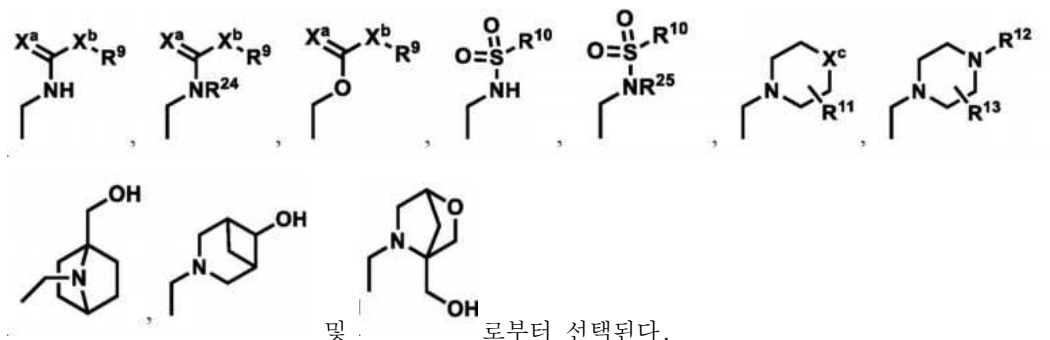


터 선택되고;

- [0381] R^5 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0382] R^8 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0383] 각 R^9 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0384] 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0385] 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0386] R^{11} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;
- [0387] R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택되고;
- [0388] R^{13} 은 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;
- [0389] R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, C_1-C_6 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0390] R^{16} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0391] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -O- R^5 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성하고;
- [0392] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0393] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고,
- [0394] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택된다.
- [0395] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^2 는 -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.
- [0396] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^2 는 -H, -F 및 -Cl로부터 선택된다.
- [0397] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{15} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.
- [0398] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{15} 는 $-CH_3$ 및 $-OCH_3$ 으로부터 선택된다.
- [0399] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^2 는 -H, -F 및 -Cl로부터 선택되고, R^{15} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.
- [0400] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^2 는 -H, -F 및 -Cl로부터 선택되고, R^{15} 는 $-CH_3$ 및 $-OCH_3$ 로부터 선택된다.



[0401] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^4 는



로부터 선택된다.

[0402] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^5 는 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0403] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^8 은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0404] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0405] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0406] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0407] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0408] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0409] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -NR¹⁴R^{14'}, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

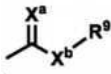
[0410] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₁-C₆ 아미노알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0411] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{11} 은 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시

알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0412] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{12} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, $-아릴$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0413] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{12} 는 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아미노아릴$,

$-S(O)_2R^{16}$ 및  으로부터 선택된다.

[0414] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{13} 은 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0415] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0416] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{16} 은 $-아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0417] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아미노아릴$ 으로부터 선택된다.

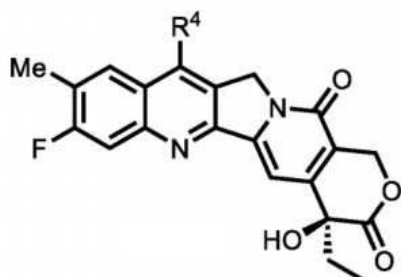
[0418] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 은 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 C_1-C_6 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 으로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0419] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O 로부터 선택된다.

[0420] 화학식 III의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

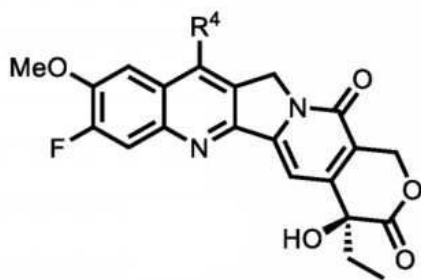
[0421] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IIIa 또는 IIIb를 갖는다:

[0422] [화학식 IIIa]



[0423]

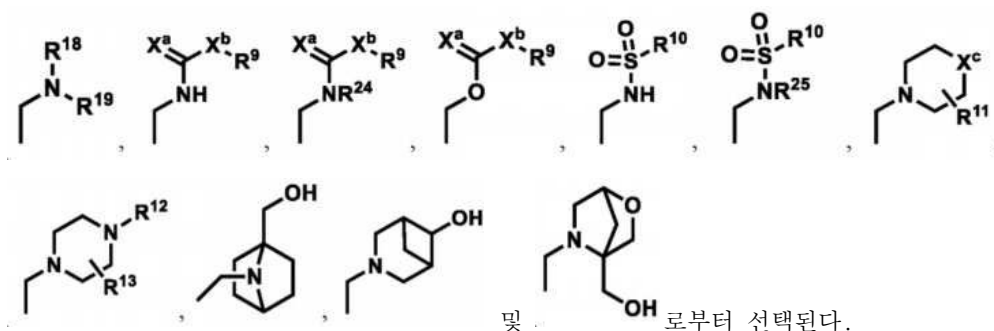
[0424] [화학식 IIIb]



[0425]

[0426] 식 중, R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , $R^{10'}$, R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , $R^{14'}$, R^{16} , R^{18} , R^{19} , X^a , X^b 및 X^c 는 화학식 III에서 정의된 바와 같다.

[0427] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^4 는



[0428] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^5 는 -H, 비치환 - C_1 - C_6 알킬, - C_1 - C_6 할로알킬, - C_1 - C_6 하이드록시알킬, - C_1 - C_6 아미노알킬, - C_3 - C_8 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0429] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^8 은 -H, 비치환 - C_1 - C_6 알킬, - C_1 - C_6 할로알킬, - C_1 - C_6 하이드록시알킬, - C_1 - C_6 아미노알킬, - C_3 - C_8 사이클로알킬 및 - C_3 - C_8 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0430] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 - C_1 - C_6 알킬, - C_3 - C_8 사이클로알킬, -아릴 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0431] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 - C_1 - C_6 알킬 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0432] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 -H, 비치환 - C_1 - C_6 알킬, - C_1 - C_6 할로알킬, - C_1 - C_6 하이드록시알킬, - C_1 - C_6 아미노알킬, - C_3 - C_8 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아미노아릴로부터 선택된다.

[0433] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 - C_1 - C_6 알킬, - C_3 - C_8 사이클로알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아릴로부터 선택된다.

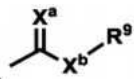
[0434] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 - C_1 - C_6 알킬, -NR¹⁴R^{14'}, -아릴 및 -(C_1 - C_6 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0435] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0436] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, 각 $R^{10'}$ 은 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0437] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{11} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0438] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{12} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^8$, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0439] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{12} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴, $-S(O)_2R^{16}$ 및 로부터 선택된다.

[0440] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{13} 은 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0441] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0442] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{16} 은 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.

[0443] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 -아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0444] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6- 또는 7-원 고리를 형성한다.

[0445] 일부 구현예에서, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0446] 화학식 IIIa 및 화학식 IIIb의 각 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0447] 상기 기재된 바와 같이, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa 또는 IIIb의 특정 화합물은 하나 이상의 자유 아미노, 하이드록시, 카보닐(예를 들어, 케토 또는 알데히드) 또는 카복실산기를 포함할 수 있다. 또한, 본 개시는

다르게는 자유 아미노, 하이드록시, 카보닐(예를 들어, 케토 또는 알데히드) 또는 카복실산기가 적절한 보호기로 보호된 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa 또는 IIIb의 화합물의 보호된 버전이다. 용어 "보호기"는 잠재적으로 반응성 작용기에 부착될 때 작용기의 반응성을 차폐하거나 감소시키거나 방지하는 화학기를 지칭한다. 전형적으로 보호기는 합성 과정 동안 원하는 바에 따라 선택적으로 제거될 수 있다.

[0448] 보호기는 당분야에 잘 알려져 있으며 다양한 예가 예를 들어 문헌("Protective Groups in Organic Chemistry" (Greene, W. & Wuts, P.G.M., 2006, John Wiley & Sons))에 기재되어 있다. 아미노 보호기의 예는 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질(Bn), 벤조일(Bz), 벤질옥시카보닐(CBZ), tert-부톡시카보닐(Boc), 트리메틸실릴(TMS), 2-트리메틸실릴-에탄설폰(TES), 트리틸, 치환 트리틸, 토실, 프탈이미드, 알록시카보닐(Alloc) 및 9-플루오렌메틸옥시카보닐(FMOC)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 하이드록시 보호기의 예는 아세틸, 벤질(Bn), t-부틸, 벤조일(Bz), β-메톡시에톡시메틸 에테르(MEM), 디메톡시트리틸(DMT), 메톡시메틸 에테르(MOM), 메톡시트리틸 [(4-메톡시페닐)디페닐메틸](MMT), p-메톡시벤질 에테르(PMB), p-메톡시페닐 에테르(PMP), 메틸티오메틸 에테르, 피발로일(Piv), 테트라하이드로피라닐(THP), 테트라하이드로푸란(THF), 트리틸, 트리메틸실릴(TMS), tert-부틸디메틸실릴(TBDMS 또는 TBS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸(TOM) 및 트리이소프로필실릴(TIPS)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 카보닐 보호기의 예는 아세탈, 헤미-아세탈 및 케탈을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 카복실산 보호기의 예는 메틸 에스테르, 벤질 에스테르, tert-부틸 에스테르, 실릴 에스테르, 또는 오르소에스테르 및 옥사졸린을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

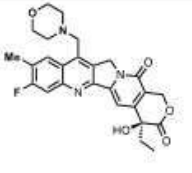
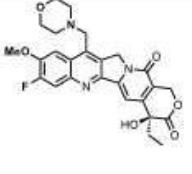
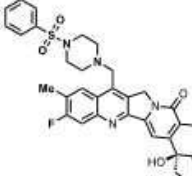
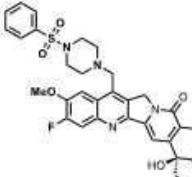
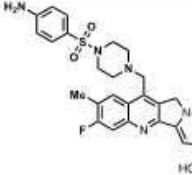
[0449] 본 개시의 특정 구현에는 C10의 자유 아미노기가 보호된 화학식 II 또는 IIa의 보호된 화합물에 관한 것이다. 일부 구현에는 C10의 자유 아미노기가 포르밀, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 벤질(Bn), 벤조일(Bz), 벤질옥시카보닐(CBZ), tert-부톡시카보닐(Boc), 트리틸, 치환 트리틸, 토실, 프탈이미드, 알록시카보닐(Alloc) 또는 9-플루오렌메틸옥시카보닐(FMOC)기로 보호된 화학식 II 또는 IIa의 보호된 화합물에 관한 것이다. 일부 구현에는 C10의 자유 아미노기가 아세틸기로 보호된 화학식 II 또는 IIa의 화합물의 보호된 버전에 관한 것이다.

[0450] 특정 구현예에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa 또는 IIIb 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설폰, 설포나미도, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, 화학식 I, Ia, II, IIa, III, IIIa 또는 IIIb 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설폰 및 설포나미도로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.

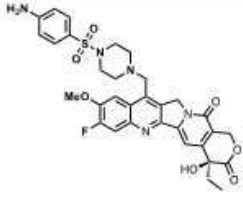
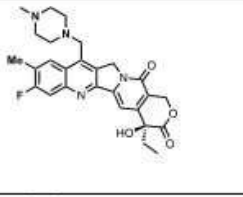
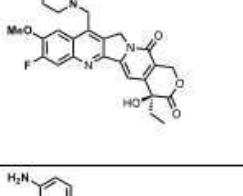
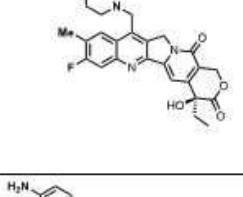
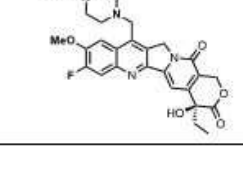
[0451] 본 개시의 특정 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 화학식 I을 갖는 화합물 또는 이의 보호된 버전이고 표 1에 나타난 화합물로부터 선택된다.

[0452] [표 1]

화학식 I의 예시적 캄프토테신 유사체

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 100
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 101
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 102
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 103
	(S)-11-((4-((4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 104

[0453]

구조	화합물	
	이름	번호
	피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	
	(<i>S</i>)-11-((4-(4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 105
	(<i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 106
	(<i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 107
	(<i>S</i>)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 108
	(<i>S</i>)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 109

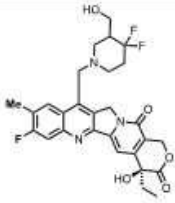
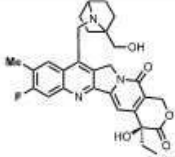
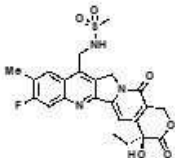
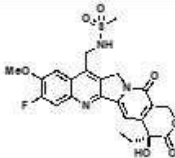
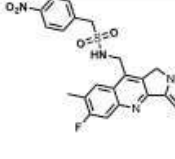
[0454]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(피페리딘-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 110
	tert-부틸 (S)-4-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트	화합물 111
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(피페라진-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 112
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((R)-2-(하이드록시메틸)모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 113
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(하이드록시메틸)티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 114
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-(하이드록시메틸)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-	화합물 115

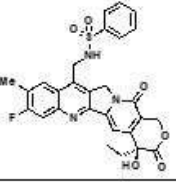
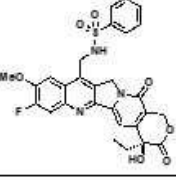
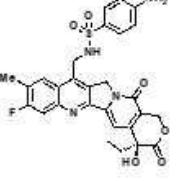
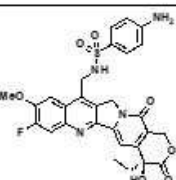
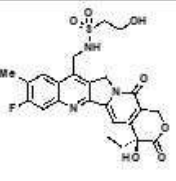
[0455]

구조	화합물	
	이름	번호
	피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	
	(4 <i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(4-하이드록시페닐)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 116
	(4 <i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 117
	(<i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-(4-하이드록시페닐)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 118
	(<i>S</i>)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(4-하이드록시페닐)아제티딘-1-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 119

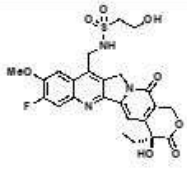
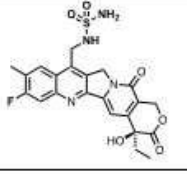
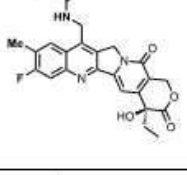
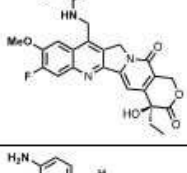
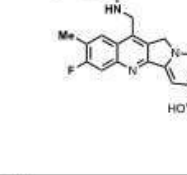
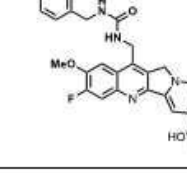
[0456]

구조	화합물	
	이름	번호
	(4S)-11-((4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 120
	(4S)-11-((4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 121
	(S)-11-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설포나미드	화합물 122
	(S)-11-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설포나미드	화합물 123
	(S)-11-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-1-(4-니트로페닐)메탄설포나미드	화합물 124

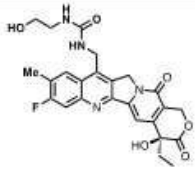
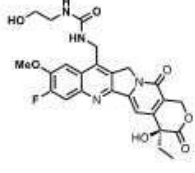
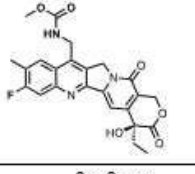
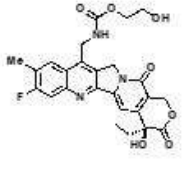
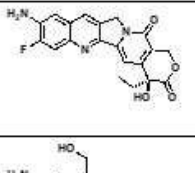
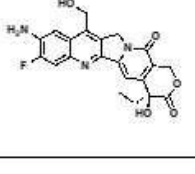
[0457]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 125
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 126
	(S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 127
	(S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 128
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 129

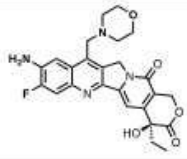
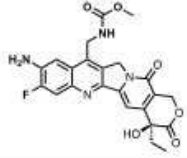
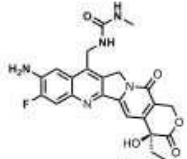
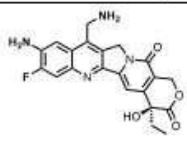
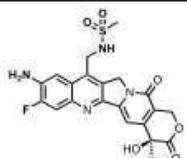
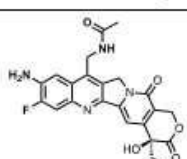
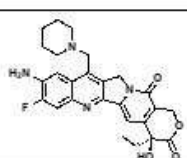
[0458]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 130
	(S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설파마이드	화합물 131
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 132
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 133
	(S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)우레아	화합물 134
	(S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-	화합물 135

[0459]

구조	화합물	
	이름	번호
	피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)우레아	
	(<i>S</i>)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 136
	(<i>S</i>)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 137
	메틸 (<i>S</i>)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 138
	2-하이드록시에틸 (<i>S</i>)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 139
	(<i>S</i>)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 140
	(<i>S</i>)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 141

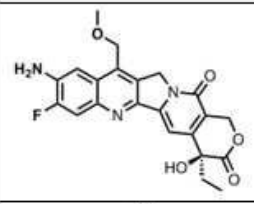
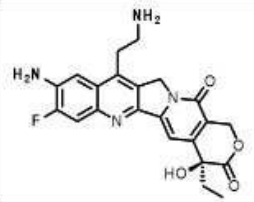
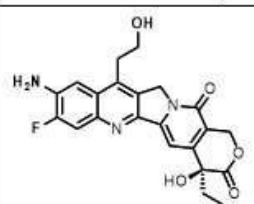
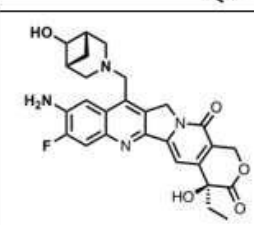
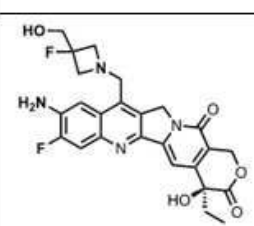
[0460]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 142
	메틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 143
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 144
	(S)-9-아미노-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 145
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설포아미드	화합물 146
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)아세트아미드	화합물 147
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(피페리딘-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 148

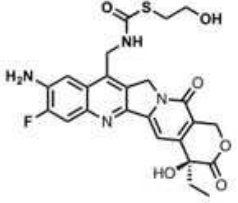
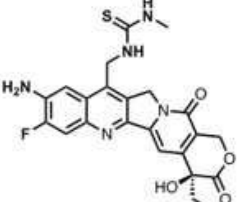
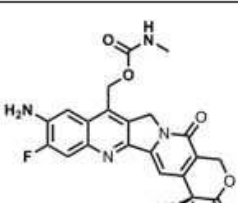
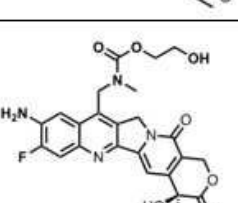
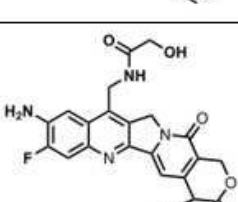
[0461]

구조	화합물	
	이름	번호
	피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	
	(<i>S</i>)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(4-메틸피페라진-1-일)메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 149
	(<i>S</i>)-11-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 150
	(<i>S</i>)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 151
	(<i>S</i>)-9-아미노-11-(아지도메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 152
	(<i>S</i>)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 153
	(<i>S</i>)-9-아미노-4,11-디에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14 <i>H</i> -피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2- <i>b</i>]퀴놀린-3,14(4 <i>H</i>)-디온	화합물 154

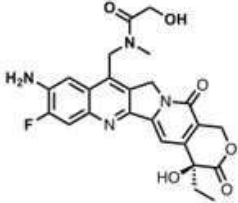
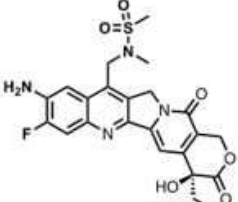
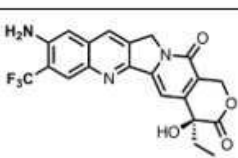
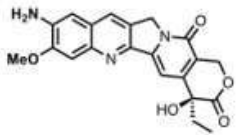
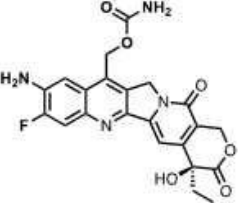
[0462]

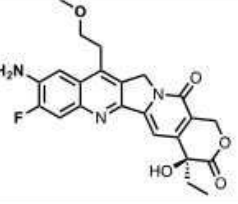
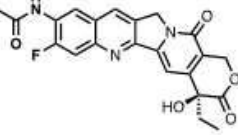
구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(메톡시메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 155
	(S)-9-아미노-11-(2-아미노에틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 156
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-하이드록시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 157
	(4S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(((1R,5S)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 158
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-((하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 159

[0463]

구조	화합물	
	이름	번호
	S-(2-하이드록시에틸) ((S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바모티오에이트	화합물 160
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸티오우레아	화합물 161
	(S)-(9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸 메틸카바메이트	화합물 162
	2-하이드록시에틸 ((S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)(메틸)카바메이트	화합물 163
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시아세트아미도	화합물 164

[0464]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시-N-메틸아세트아미도	화합물 165
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-N-메틸메탄설폰아미드	화합물 166
	(S)-9-아미노-4-에틸-4-하이드록시-8-(트리플루오로메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 167
	(S)-9-아미노-4-에틸-4-하이드록시-8-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 168
	(S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸 카바메이트	화합물 169

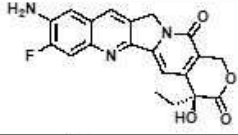
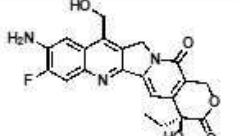
구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-메톡시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 170
	(S)-N-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아세트아미도	화합물 171

특정 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 화학식 II를 갖는 화합물 또는 이의 보호된 버전이고 표 2에 나타난 화합물로부터 선택된다.

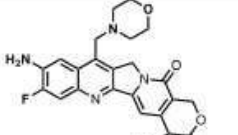
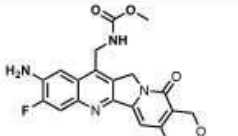
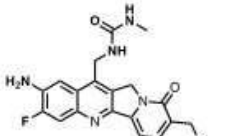
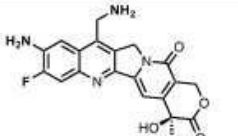
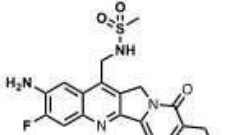
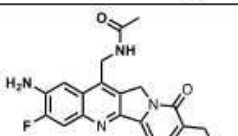
[0468]

[표 2]

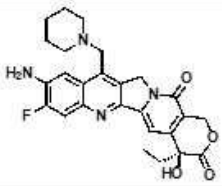
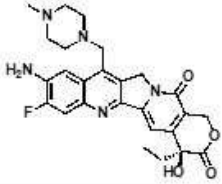
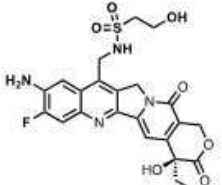
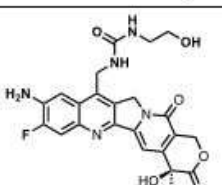
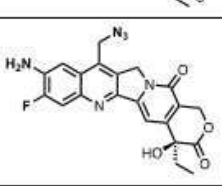
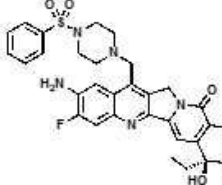
화학식 II의 예시적 캄프토테신 유사체

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 140
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 141

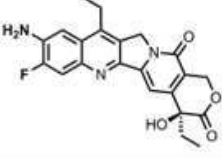
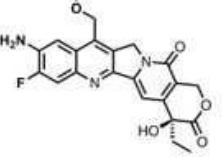
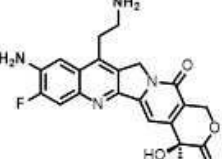
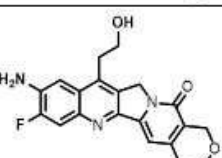
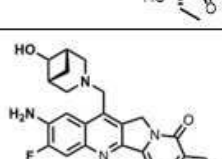
[0469]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 142
	메틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 143
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 144
	(S)-9-아미노-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 145
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설포아미드	화합물 146
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)아세트아미드	화합물 147

[0470]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((피페리딘-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 148
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 149
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 150
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 151
	(S)-9-아미노-11-(아지도메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 152
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 153

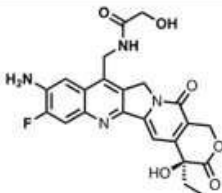
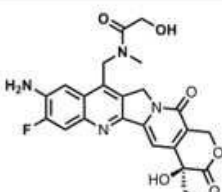
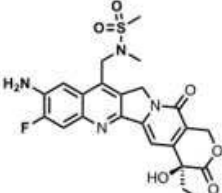
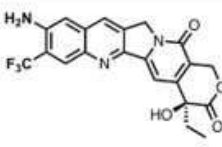
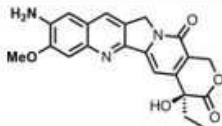
[0471]

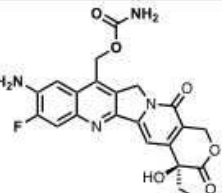
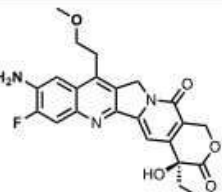
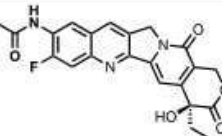
구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 154
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(메톡시메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 155
	(S)-9-아미노-11-(2-아미노에틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 156
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-하이드록시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 157
	(4S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(((1R,5S)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 158

[0472]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 159
	S-(2-하이드록시메틸) (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바모티오에이트	화합물 160
	(S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸티오우레아	화합물 161
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸 메틸카바메이트	화합물 162
	2-하이드록시메틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)(메틸)카바메이트	화합물 163

[0473]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시아세트아미도	화합물 164
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시-N-메틸아세트아미도	화합물 165
	(S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-N-메틸메탄설포나미드	화합물 166
	(S)-9-아미노-4-에틸-4-하이드록시-8-(트리플루오로메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 167
	(S)-9-아미노-4-에틸-4-하이드록시-8-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 168

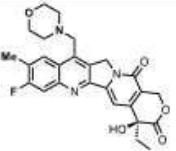
구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸) 카바메이트	화합물 169
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-메톡시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 170
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아세트아미도	화합물 171

특정 구현예에서, 캄프토테신 유사체는 화학식 III을 갖는 화합물 또는 이의 보호된 버전이고 표 3에 나타난 화

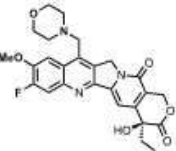
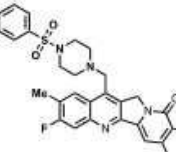
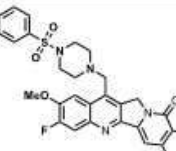
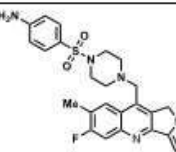
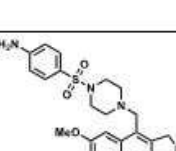
합물로부터 선택된다.

[표 3]

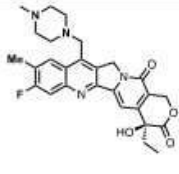
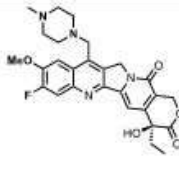
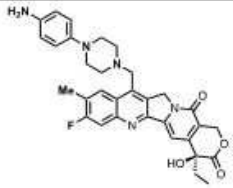
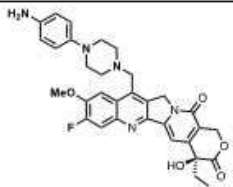
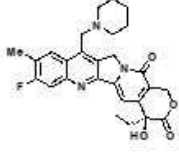
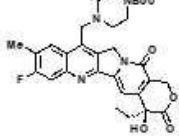
화학식 III의 예시적 캄프토테신 유사체

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 100

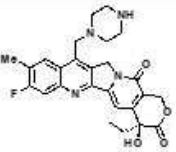
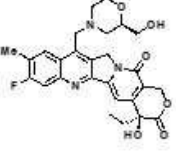
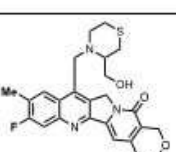
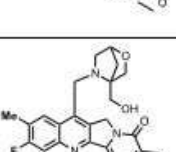
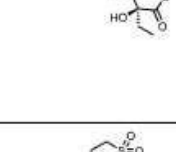
[0478]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 101
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 102
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 103
	(S)-11-((4-(4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 104
	(S)-11-((4-(4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 105

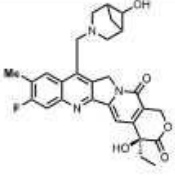
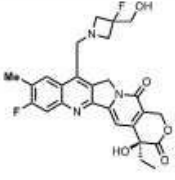
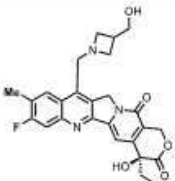
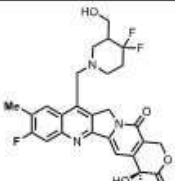
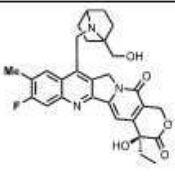
[0479]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 106
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 107
	(S)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 108
	(S)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 109
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(피페리딘-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 110
	tert-부틸 (S)-4-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-	화합물 111

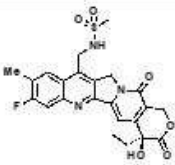
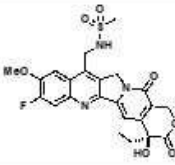
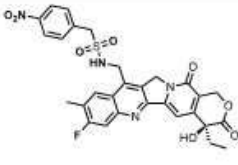
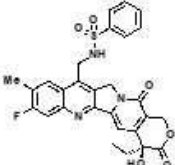
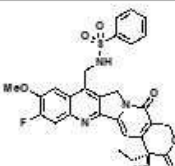
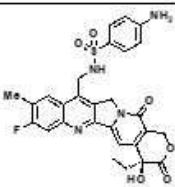
[0480]

구조	화합물	
	이름	번호
	8-퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트	
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(피페라진-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 112
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((R)-2-(하이드록시메틸)모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 113
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(하이드록시메틸)티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 114
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-(하이드록시메틸)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 115
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(하이드록시메틸)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 116

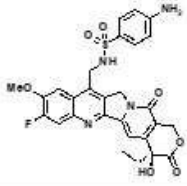
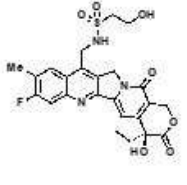
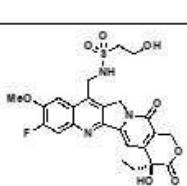
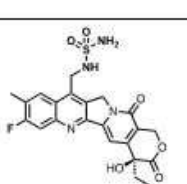
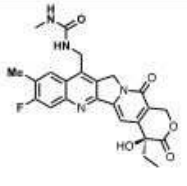
[0481]

구조	화합물	
	이름	번호
	(4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 117
	(S)-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-((4-ethyl-8-fluoro-4-hydroxy-11-((6-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 118
	(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-((4-ethyl-8-fluoro-4-hydroxy-11-((6-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl)아제티딘-1-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 119
	(4S)-11-((4,4-디플루오로-3-((4-ethyl-8-fluoro-4-hydroxy-11-((6-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl)피페리딘-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 120
	(4S)-11-((4,4-디플루오로-3-((4-ethyl-8-fluoro-4-hydroxy-11-((6-hydroxy-3-methyl-3,4-dihydro-1H-pyridin-2-yl)methyl)피페리딘-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 121

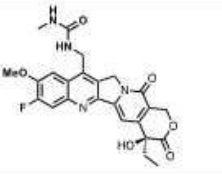
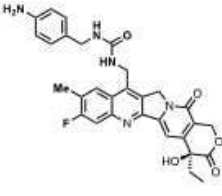
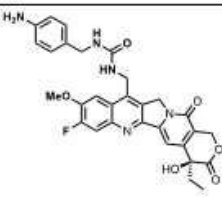
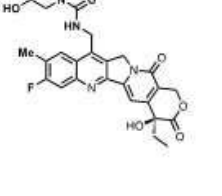
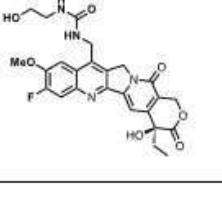
[0482]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)페탄설폰아미드	화합물 122
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)페탄설폰아미드	화합물 123
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-1-(4-니트로페닐)페탄설폰아미드	화합물 124
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 125
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 126
	(S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 127

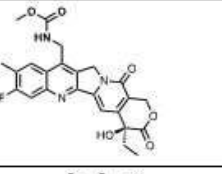
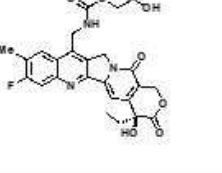
[0483]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드	화합물 128
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 129
	(S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드	화합물 130
	(S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설파미드	화합물 131
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 132

[0484]

구조	화합물	
	이름	번호
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아	화합물 133
	(S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)우레아	화합물 134
	(S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)우레아	화합물 135
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 136
	(S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아	화합물 137

[0485]

구조	화합물	
	이름	번호
	메틸 (S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 138
	2-하이드록시에틸 (S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트	화합물 139

[0486]

[0487] 본 개시의 나머지 부분에 걸쳐 화학식 I의 화합물에 대한 언급은 다양한 구현예에서 화학식 Ia, 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 III, 화학식 IIIa 및 화학식 IIIb의 화합물을 이들 화학식 각각을 개별적으로 인용하는 구현예가 구체적으로 인용된 것과 동일한 정도로 포함함이 이해되어야 한다

[0488] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 충분히 산성인 기, 충분히 염기성인 기, 또는 두 작용기를 모두 보유할 수 있고, 이에 따라 여러 유기 및 무기 염기, 또는 유기 및 무기 산과 반응하여 약학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 살아있는 유기체에 실질적으로 무독성인

화학식 I의 화합물의 염을 지칭한다. 전형적인 약학적으로 허용 가능한 염은 화학식 I의 화합물과 약학적으로 허용 가능한 미네랄 또는 유기 산 또는 유기 또는 무기 염기의 반응에 의해 제조된 염을 포함한다. 이러한 염은 산 부가 염 및 염기 부가 염으로 알려져 있다.

[0489] 산 부가 염을 형성하기 위해 일반적으로 사용되는 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 무기 산, 및 *p*-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 옥살산, *p*-브로모페닐설폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산, 벤조산 및 아세트산을 포함하지만 이에 제한되지 않는 유기 산이다. 약학적으로 허용 가능한 염의 예는 설페이트, 피로설페이트, 바이설페이트, 설파이트, 포스페이트, 모노하이드로겐포스페이트, 디하이드로겐포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트, 브로마이드, 요오다이드, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 하이드로클로라이드, 디하이드로클로라이드, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부틴-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 하이드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 자일렌설포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, 감마-하이드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 프로판설포네이트, 나프탈렌-1-설포네이트, 나프탈렌-2-설포네이트 및 만델레이트를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 관심을 끄는 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염은 무기 산, 예컨대 염산 및 브롬화수소산으로 형성된 염, 및 유기 산, 예컨대 말레산 및 메탄설폰산으로 형성된 염이다.

[0490] 아민기의 염은 또한 아미노 질소가 적합한 유기 기, 예컨대 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐 또는 아랄킬 모이터를 운반하는 4차 암모늄 염을 포함할 수 있다.

[0491] 염기 부가 염은 무기 염기, 예컨대 암모늄 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 하이드록시드, 카보네이트, 바이카보네이트 등으로부터 유도된 염을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 데 유용한 염기는 나트륨 하이드록시드, 칼륨 하이드록시드, 암모늄 하이드록시드, 칼륨 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 나트륨 바이카보네이트, 칼륨 바이카보네이트, 칼슘 하이드록시드 및 칼슘 카보네이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0492] 당업자는 전체로서의 염이 약리학적으로 허용 가능한 한, 그리고 짝이온이 전체로서의 염에 대한 바람직하지 않은 특성에 기여하지 않는 한, 약학적으로 허용 가능한 염의 일부를 형성하는 특정 짝이온이 일반적으로 중요할 성질을 갖지 않음을 이해할 것이다.

[0493] 특정 구현에는 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 용매화물에 관한 것이다. 당업자는 화학식 I의 특정 화합물이 용매, 예컨대 물, 메탄올, 에탄올 또는 아세토니트릴과 조합하여 약학적으로 허용 가능한 용매화물, 예컨대 상응하는 수화물, 메탄올화물, 에탄올화물 또는 아세토니트릴화물을 형성할 수 있음을 이해할 것이다. 용매화물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 용매의 다른 예는 이소프로판올, 디메틸 설펝사이드, 에틸 아세테이트, 아세트산, 에탄올아민 및 아세톤뿐만 아니라 당업자에게 알려진 용매화물 혼합물의 혼합성 제형물을 포함한다.

[0494] 캄프토테신 유사체의 제조

[0495] 화학식 I의 캄프토테신 유사체는 시판되는 출발 물질 및 시약으로부터 표준 합성 유기 화학 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한 문헌(Li, *et al.*, 2019, *ACS Med. Chem. Lett.*, 10(10): 1386-1392 및 U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2004/0266803)을 참고한다. 적합한 합성 경로의 대표적인 예는 본원에 제공된 실시예에 상세히 기재되어 있다(또한 도 1 참고). 당업자는 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 합성하기 위해 대안적 방법이 사용될 수 있으며, 따라서 본원에 기재된 접근으로 총망라하려는 의도가 아님을 인식할 것이다.

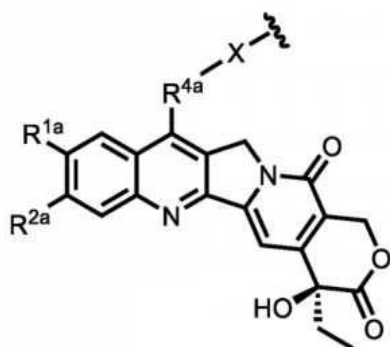
[0496] 접합체

[0497] 본 개시의 특정 구현에는 하나 이상의 링커를 통해 표적화 모이어티에 접합된 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함하는 화학식 I의 화합물의 접합체에 관한 것이다.

[0498] 본 개시의 접합체는 표적화 모이어티에 접합된 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 화학식 I의 다중 화합물이 표적화 모이어티의 여러 상이한 부위에 화합물을 부착함으로써 표적화 모이어티에 접합될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 표적화 모이어티의 단일 부위에 대한 다중 화합물의 부착을 각각 허용하는 하나 이상의 다가 링커를 사용함으로써 화학식 I의 다중 화합물이 표적화 모이어티에 접합될 수 있다.

[0499] 따라서, 본 개시의 특정 구현에는 화학식 X의 접합체에 관한 것이다:

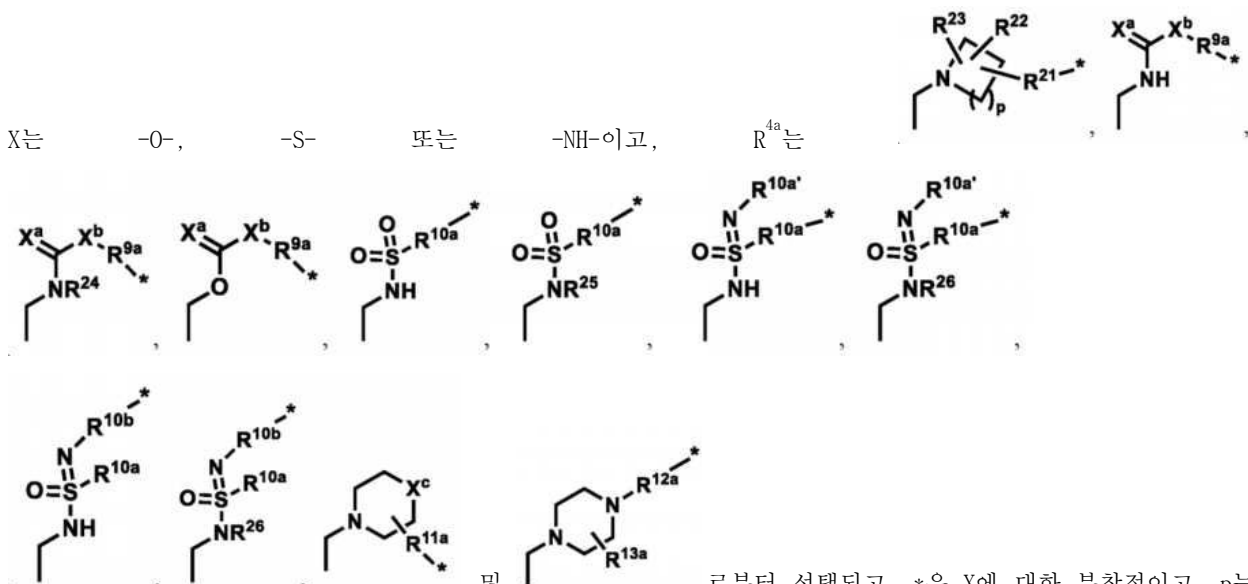
- [0500] [화학식 X]
- [0501] $T-[L-(D)_m]_n$
- [0502] 식 중,
- [0503] T는 표적화 모이어티이고;
- [0504] L은 링커이고;
- [0505] D는 본원에 기재된 바와 같은 캄프토테신 유사체이고;
- [0506] m은 1 내지 4의 정수이고,
- [0507] n은 1 내지 10의 정수이다.
- [0508] 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 m은 1 내지 2이다. 일부 구현예에서, m은 1이다.
- [0509] 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 n은 1 내지 8, 예를 들어 2 내지 8, 또는 2 내지 6이다. 일부 구현예에서, n은 2 내지 4이다.
- [0510] 상기 주지되고 화학식 X의 매개변수 m 및 n에 의해 반영된 바와 같이, 표적화 모이어티 "T"는 하나 초과와 화학식 I의 화합물 "D"에 접합될 수 있다. 당업자는 임의의 특정 표적화 모이어티 T가 정수 개의 화합물 D에 접합되지만, 표적화 모이어티 T에 대한 화합물 D의 비를 결정하기 위한 접합체 조제물의 분석은 정수가 아닌 통계적 평균을 반영한 결과를 제공할 수 있음을 이해할 것이다. 화합물 D 대 표적화 모이어티 T의 비는 일반적으로 약물 대 항체 비, 또는 "DAR"로 지칭될 수 있다. 따라서, 정수가 아닌 DAR을 갖는 접합체 조제물이 화학식 X에 의해 포괄되는 것으로 의도된다. 당업자는 항체 이외의 표적화 모이어티를 포함하는 접합체를 정의하기 위해 용어 "DAR"이 사용될 수 있음을 이해할 것이다.
- [0511] **캄프토테신 유사체, D**
- [0512] 본 개시에 따르면, 화학식 X의 접합체는 약물 모이어티 D로서 캄프토테신 유사체를 포함하며, 캄프토테신 유사체는 화학식 I의 화합물이다.
- [0513] 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 D는 화학식 Ia, 화학식 II, 화학식 IIa, 화학식 III, 화학식 IIIa 또는 화학식 IIIb의 화합물이다. 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 D는 표 1-3에 나타난 화합물로부터 선택된 화합물이다.
- [0514] 본 개시의 특정 구현예는 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이며, D는 화학식 IV의 화합물이다:
- [0515] [화학식 IV]



- [0516]
- [0517] 식 중,
- [0518] R^{1a} 는 -H, -CH₃, -CHF₂, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃, -OCF₃ 및 -NH₂로부터 선택되고;
- [0519] R^{2a} 는 -H, -CH₃, -CF₃, -F, -Br, -Cl, -OH, -OCH₃ 및 -OCF₃으로부터 선택되고;

[0520]

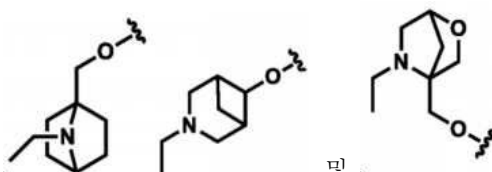
X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{4a} 는



1, 2, 3 또는 4이거나;

[0521]

X는 O이고, R^{4a} -X는



및

로부터 선택되고;

[0522]

R^{5a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0523]

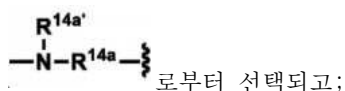
R^{8a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0524]

각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되거나; R^{9a} 는 부재하고 $X^b = X$ 이고;

[0525]

각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및



로부터 선택되고;

[0526]

각 $R^{10a'}$ 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0527]

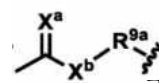
각 R^{10b} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;

[0528]

R^{11a} 는 부재하거나 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0529]

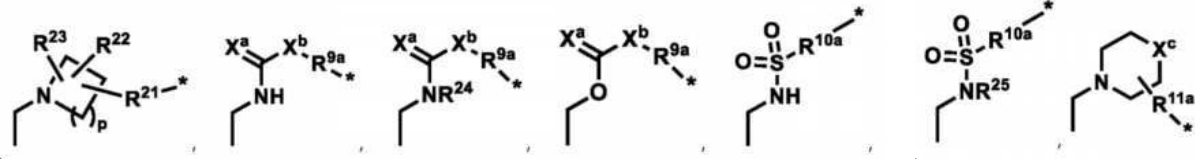
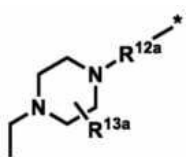
R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-CO_2R^{8a}$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴, $-S(O)_2R^{16a}$ 및



로부터 선택되고;

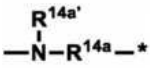
[0530]

R^{13a} 는 -H 및 $-C_1-C_6$ 알킬로부터 선택되고;

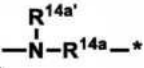
- [0531] R^{14a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0532] $R^{14a'}$ 은 H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0533] R^{16a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택되고;
- [0534] R^{21} 은 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^{5a}$ 로부터 선택되고;
- [0535] R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;
- [0536] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;
- [0537] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;
- [0538] X^c 는 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,
- [0539] 는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.
- [0540] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{1a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 및 $-NH_2$ 로부터 선택된다.
- [0541] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{1a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.
- [0542] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{1a} 는 $-CH_3$, $-OCH_3$ 및 NH_2 로부터 선택된다.
- [0543] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{1a} 는 $-CH_3$ 및 $-OCH_3$ 으로부터 선택된다.
- [0544] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{2a} 는 -H, $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.
- [0545] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{2a} 는 -H, -F 및 -Cl로부터 선택된다.
- [0546] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{2a} 는 -F이다.
- [0547] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{4a} 는
- 
및
- 
로부터 선택된다.
- [0548] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, X는 -O- 또는 -NH-이다.
- [0549] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, 각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0550] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, 각 R^{9a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택

된다.

[0551] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, 각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, -아릴,

$-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-\text{아릴}$ 및 로부터 선택된다.

[0552] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, 각 R^{10a} 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-\text{아릴}$ 및

로부터 선택된다.

[0553] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-\text{아릴}$ 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0554] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{13a} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0555] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, $R^{14a'}$ 은 H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0556] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{16a} 는 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-\text{아릴}$ 로부터 선택된다.

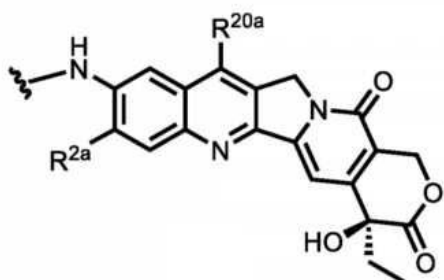
[0557] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택된다.

[0558] 일부 구현예에서, 화학식 IV의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0559] 화학식 IV의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0560] 본 개시의 특정 구현예는 화학식 X를 갖는 접합체에 관한 것이며, D는 화학식 V의 화합물이다:

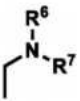
[0561] [화학식 V]



[0562]

[0563] 식 중,

[0564] R^{2a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

[0565] R^{20a} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-CO_2R^8$, -아릴, -헤테로아릴, $-(C_1-$

[0578] R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성하고;

[0579] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0580] X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

[0581] X^c 은 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

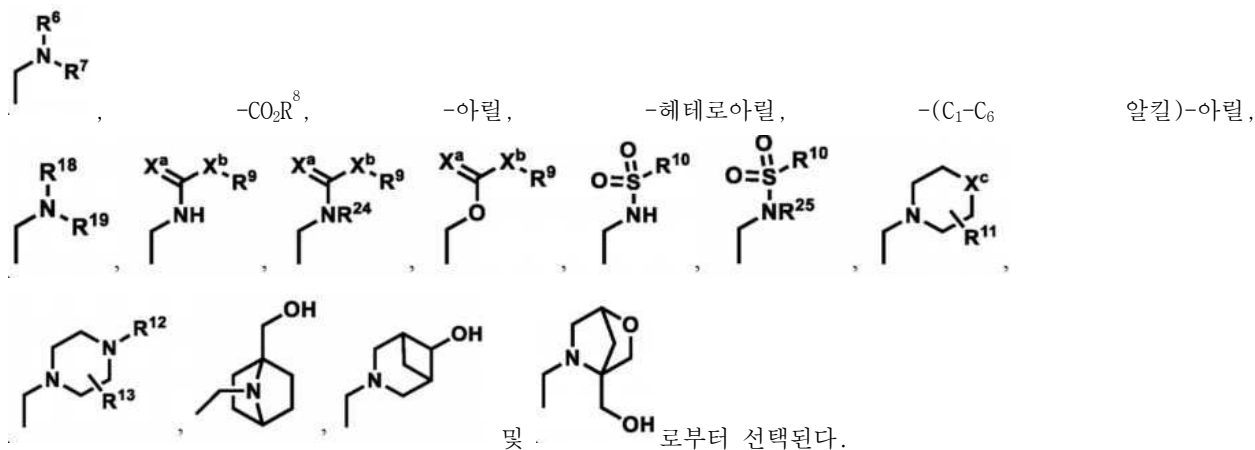
[0582] 는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.

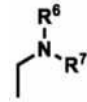
[0583] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{2a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Cl$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.

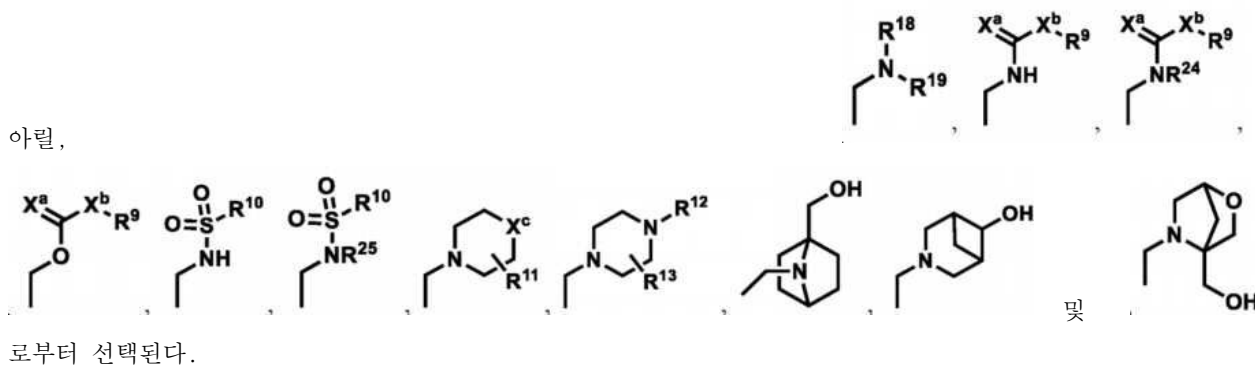
[0584] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{2a} 는 $-CF_3$, $-F$, $-Cl$ 및 $-OCH_3$ 으로부터 선택된다.

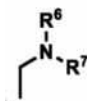
[0585] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{2a} 는 F이다.

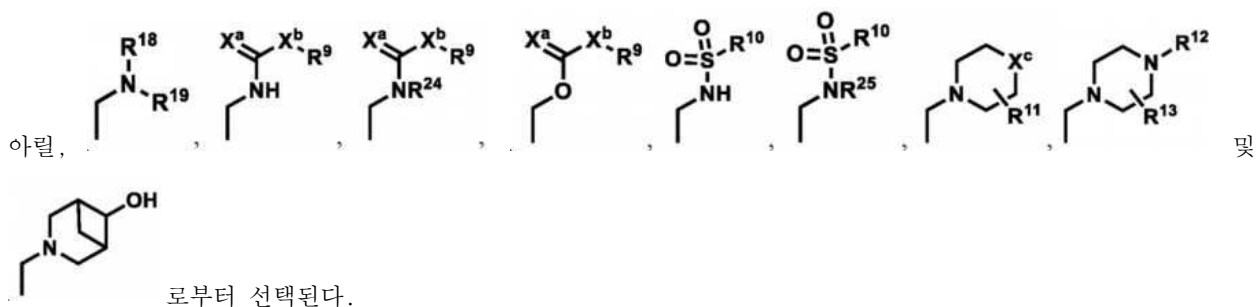
[0586] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{20a} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$,



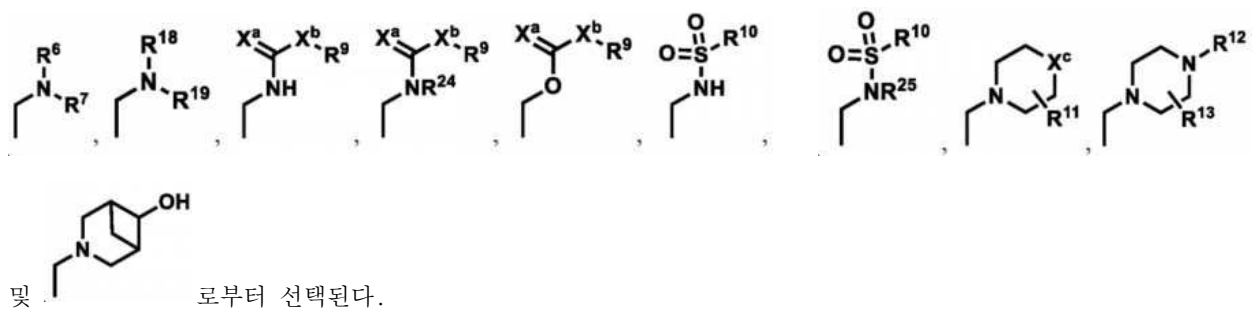
[0587] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{20a} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$



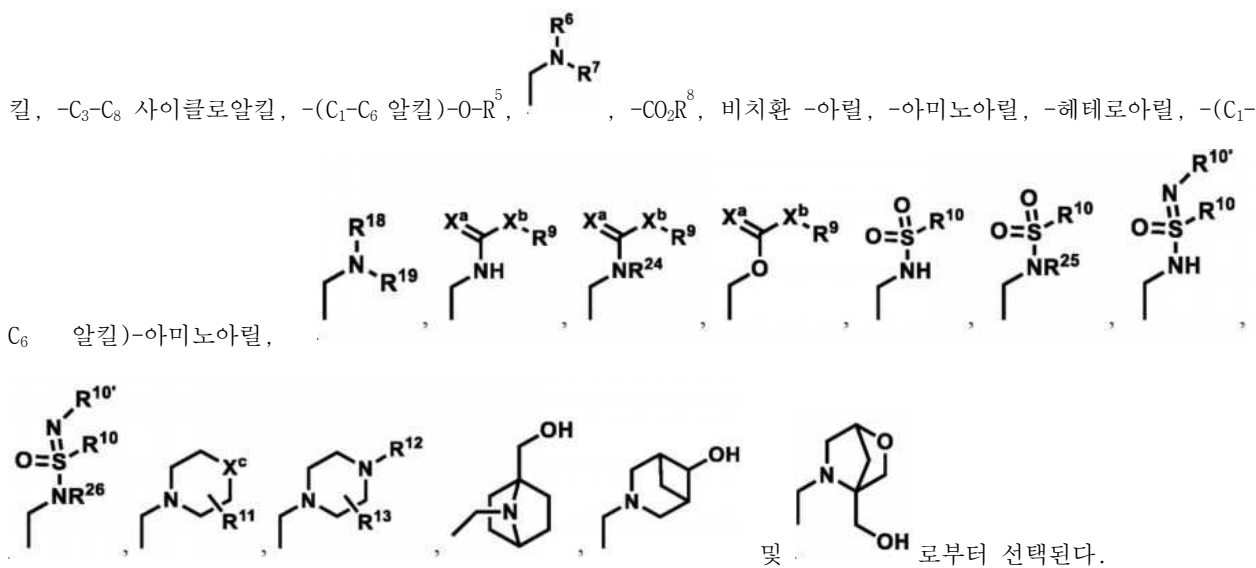
[0588] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{20a} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, , $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-$



[0589] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{20a} 는 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$,



[0590] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{20a} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알



[0591] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

[0592] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^6 은 H이고, R^7 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

[0593] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^6 은 H이고, R^7 은 -H, $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

[0594] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬 및

$-C(O)R^{17}$ 로부터 선택된다.

[0595] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^8 은 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0596] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0597] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0598] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, 각 R^9 는 독립적으로 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아미노아릴$ 로부터 선택된다.

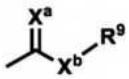
[0599] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, $-아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0600] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, 각 R^{10} 은 독립적으로 $-C_1-C_6$ 알킬, $-NR^{14}R^{14'}$, $-아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0601] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{11} 은 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0602] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{12} 는 $-H$, $-C_1-C_6$ 알킬, $-아릴$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 및 $-S(O)_2R^{16}$ 으로부터 선택된다.

[0603] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{12} 는 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-CO_2R^8$, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아미노아릴$, $-S(O)_2R^{16}$

및 로부터 선택된다.

[0604] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{13} 은 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.

[0605] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{14} 및 $R^{14'}$ 은 각각 독립적으로 $-H$, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0606] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{16} 은 $-아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아릴$ 로부터 선택된다.

[0607] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{16} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, 비치환 $-아릴$, $-아미노아릴$, $-헤테로아릴$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-아미노아릴$ 로부터 선택된다.

[0608] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{17} 은 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬, $-C_3-C_8$ 헤테로사이클

로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬, 비치환 -아릴, -하이드록시아릴, -아미노아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아미노아릴로부터 선택된다.

[0609] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{18} 및 R^{19} 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 취해져서 할로젠, 비치환 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 아미노알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 하이드록시아릴})$, $-(C_3-C_8 \text{ 사이클로알킬})$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^5$ 로부터 선택된 0 내지 3개 치환기를 갖는 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 고리를 형성한다.

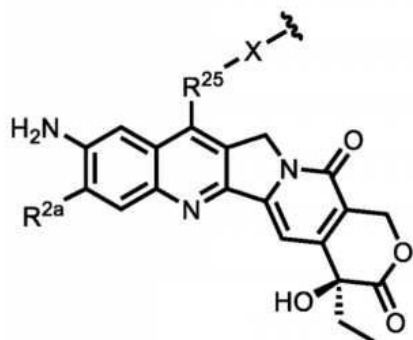
[0610] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, R^{17} 은 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

[0611] 일부 구현예에서, 화학식 V의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.

[0612] 화학식 V의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.

[0613] 본 개시의 특정 구현예는 화학식 X를 갖는 집합체에 관한 것이며, D는 화학식 VI의 화합물이다:

[0614] [화학식 VI]

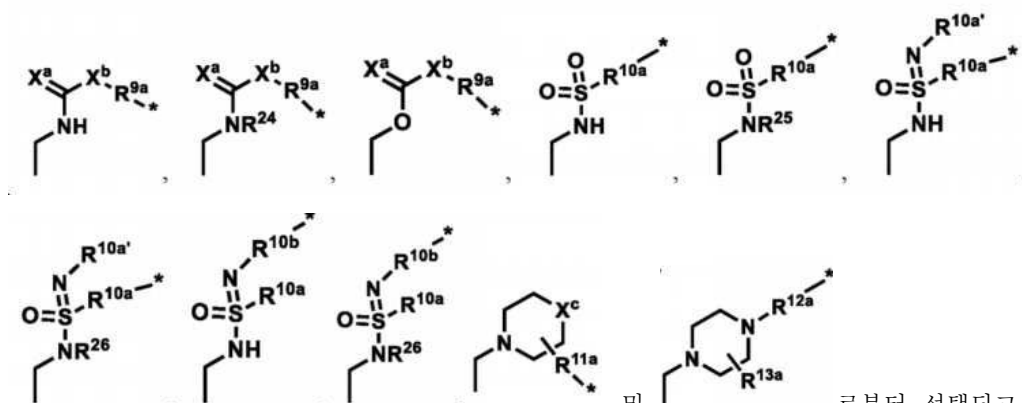


[0615]

[0616] 식 중,

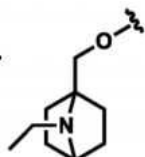
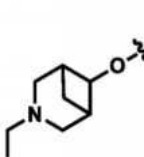
[0617] R^{2a} 는 $-H$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-F$, $-Br$, $-Cl$, $-OH$, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택되고;

[0618] X는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NH-$ 이고, R^{25} 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-R^{5a}$, $-CO_2R^{8a}$, $-C(O)-$, -아릴, -헤테로아릴,



로부터 선택되고, *은 X에 대한 부착점이고, p는 1, 2, 3 또는 4이거나;

[0619]

X는 O이고, R²⁵-X는  및 로부터 선택되고;

[0620]

R^{5a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0621]

R^{6a}는 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0622]

R^{7a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-R^{5a}, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬 및 -C(O)R^{17a}로부터 선택되고;

[0623]

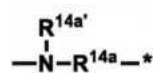
R^{8a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0624]

각 R^{9a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되거나; R^{9a}는 부재하고 X^b = X이고;

[0625]

각 R^{10a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴 및

로부터 선택되고;

[0626]

각 R^{10a'}은 독립적으로 -H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

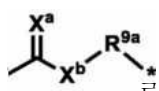
[0627]

각 R^{10b}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0628]

R^{11a}는 부재하거나 -C₁-C₆ 알킬이고;

[0629]

R^{12a}는 -C₁-C₆ 알킬, -CO₂R^{8a}, -아릴, -헤테로아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴, -S(O)₂R^{16a} 및 로부터 선택되고;

[0630]

R^{13a}는 -H 및 -C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

[0631]

R^{14a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0632]

R^{14a'}은 H, -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0633]

R^{16a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0634]

R^{17a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬, -아릴, -헤테로아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택되고;

[0635]

R²¹은 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -(C₁-C₆ 알킬)-O-R^{5a}로부터 선택되고;

[0636] R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, $-C_1-C_6$ 알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택되고;

[0637] R^{24} , R^{25} 및 R^{26} 은 각각 $-C_1-C_6$ 알킬이고;

[0638] X^a 및 X^b 은 각각 독립적으로 NH, O 및 S로부터 선택되고;

[0639] X^c 은 O, S 및 $S(O)_2$ 로부터 선택되고,

[0640] 는 링커 L에 대한 부착점을 표시한다.

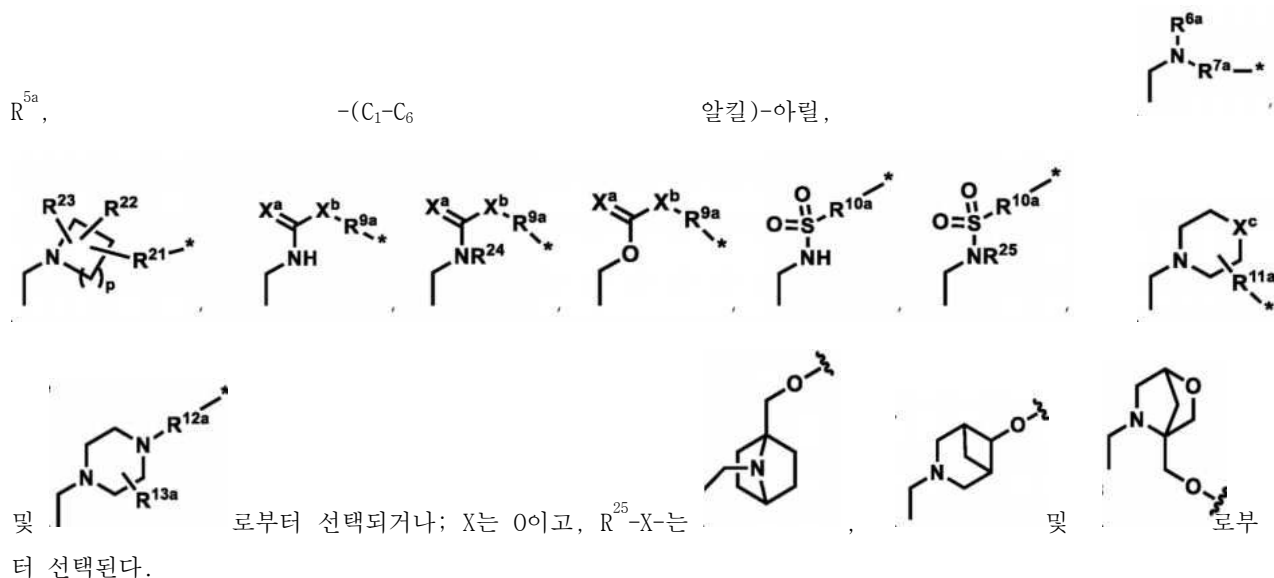
[0641] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{2a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Br, -Cl, -OH, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 으로부터 선택된다.

[0642] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{2a} 는 $-CH_3$, $-CF_3$, -F, -Cl, $-OCH_3$ 및 $-OCF_3$ 로부터 선택된다.

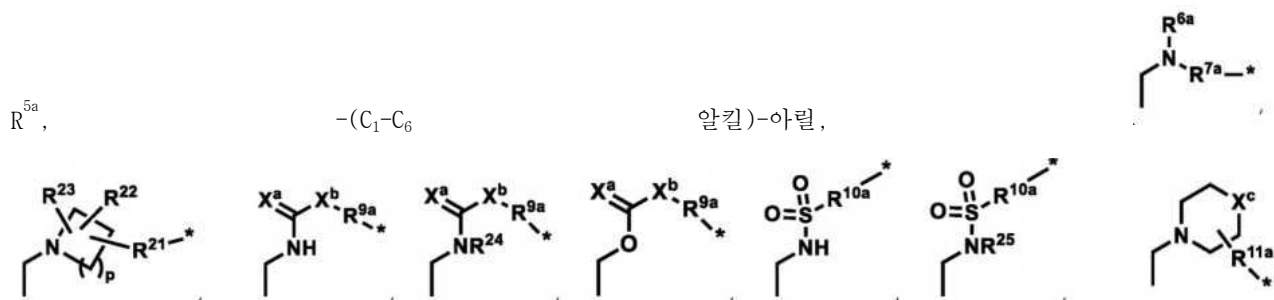
[0643] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{2a} 는 F 및 Cl로부터 선택된다.

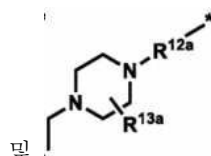
[0644] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{2a} 는 F이다.

[0645] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{25} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-$



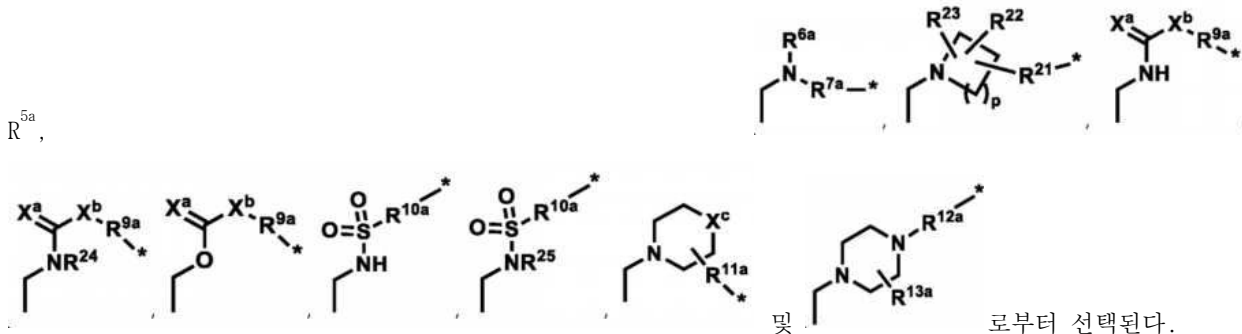
[0646] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R^{25} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-O-$



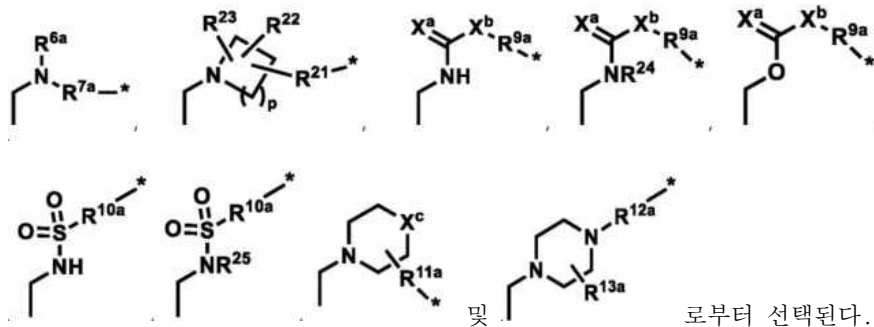


및 로부터 선택된다.

[0647] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R²⁵는 -C₁-C₆ 알킬, -(C₁-C₆ 알킬)-O-



[0648] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X는 -O-, -S- 또는 -NH-이고, R²⁵는



[0649] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X는 -O- 또는 -NH-이다.

[0650] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{6a}는 H이다.

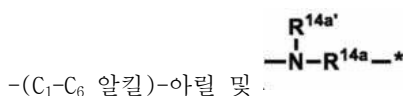
[0651] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{6a}는 -H, 비치환 -C₁-C₆ 알킬, -C₁-C₆ 할로알킬, -C₁-C₆ 하이드록시알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C₃-C₈ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0652] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{7a}는 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬 및 -C(O)R^{17a}로부터 선택된다.

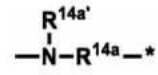
[0653] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, 각 R^{9a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0654] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, 각 R^{9a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬 및 -(C₁-C₆ 알킬)-아릴로부터 선택된다.

[0655] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, 각 R^{10a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -C₃-C₈ 사이클로알킬, -아릴,



[0656] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, 각 R^{10a}는 독립적으로 -C₁-C₆ 알킬, -아릴, -(C₁-C₆ 알킬)-아릴 및



로부터 선택된다.

- [0657] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{12a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬, -아릴, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴 및 $-S(O)_2R^{16a}$ 로부터 선택된다.
- [0658] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{13a} 는 -H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시 알킬 및 $-C_1-C_6$ 아미노알킬로부터 선택된다.
- [0659] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, $R^{14a'}$ 은 H, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시 알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬, $-C_3-C_8$ 사이클로알킬 및 $-C_3-C_8$ 헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.
- [0660] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{16a} 는 -아릴, -헤테로아릴 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ -아릴로부터 선택된다.
- [0661] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{17a} 는 $-C_1-C_6$ 알킬이다.
- [0662] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, 비치환 $-C_1-C_6$ 알킬, $-C_1-C_6$ 할로알킬, $-C_1-C_6$ 하이드록시알킬, $-C_1-C_6$ 아미노알킬 및 $-C_3-C_8$ 사이클로알킬로부터 선택된다.
- [0663] 일부 구현예에서, 화학식 VI의 화합물에서, X^a 및 X^b 는 각각 독립적으로 NH 및 O로부터 선택된다.
- [0664] 화학식 VI의 화합물에 대한 임의의 전술한 구현예의 조합도 고려되며, 각 조합은 본 개시의 목적을 위한 별도의 구현예를 형성한다.
- [0665] 특정 구현예에서, 화학식 IV, V 또는 VI 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐, 설포아미도, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다. 일부 구현예에서, 화학식 IV, V 또는 VI 중 어느 하나에 정의된 바와 같은 각 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 임의로 할로젠, 아실, 아실옥시, 알콕시, 카복시, 하이드록시, 아미노, 아미도, 니트로, 시아노, 아지도, 알킬티오, 티오, 설포닐 및 설포아미도로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환된다.
- [0666] **표적화 모이어티 T**
- [0667] 화학식 X의 집합체에 포함된 표적화 모이어티 T는 수용체, 항원 또는 주어진 표적 세포 집단과 관련된 다른 수용체성 모이어티에 결합하거나, 반응적으로 회합하거나 이와 복합체를 형성하는 분자이다. 전형적으로, 표적화 모이어티 T는 표적화 모이어티 T가 반응하는 특정 표적 세포 집단에 캄프토테신 유사체 D를 전달하는 기능을 한다. 표적화 모이어티의 예는 단백질(예컨대, 항체, 항체 단편 및 성장 인자), 당단백질, 펩티드(예컨대, 볼베신 및 가스트린 방출 펩티드), 렉틴, 비타민(예컨대, 엽산) 및 영양소-수송 분자(예컨대, 트랜스페린)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0668] 전형적으로 표적화 모이어티 T는 표적화 모이어티 T의 헤테로원자, 예컨대 황(예를 들어, 설프하이드릴기로부터), 산소(예를 들어, 카보닐, 카복실 또는 하이드록실기로부터) 또는 질소(예를 들어, 1차 또는 2차 아미노기로부터)를 통해 링커 L에 결합될 것이다. 이들 헤테로원자는 표적화 모이어티 T에 자연적으로 존재할 수 있거나 조작 및/또는 발현을 통해 도입될 수 있거나 당분야에 알려진 기술을 사용하여 화학적 또는 효소적 변형을 통해 도입될 수 있다.
- [0669] 일부 구현예에서, 표적화 모이어티 T는 항체이다. 따라서, 본 개시의 특정 구현예는 표적화 모이어티 T가 항체인 일반 화학식 X를 갖는 항체-약물 집합체(ADC)에 관한 것이다.
- [0670] 집합체가 ADC인 경우, 표적화 모이어티 T로 포함된 항체는 전체 크기 폴리클로날 또는 모노클로날 항체, 항원 결합 항체 단편(예컨대, Fab, scFab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv), 도메인 항체(dAb) 또는 항체 모방체(예컨대, 아피바디, DARPin, 안티칼린, 베르사바디, 듀오칼린, 리포칼린 또는 아비머)일 수 있다. 항체는 전형적으로

특정 항원, 예를 들어 질환 관련 항원, 예컨대 종양 관련 항원, 자가면역 질환과 관련된 항원 또는 바이러스 항원에 대해 유도된다.

[0671] 접합체가 ADC인 특정 구현예에서, 표적화 모이어티 T는 모노클로날 항체, 항원 결합 항체 단편(예컨대, Fab, scFab, Fab', F(ab')₂, Fv 또는 scFv) 또는 도메인 항체(dAb)이다.

[0672] 폴리클로날 및 모노클로날 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예로서, 모노클로날 항체는 Kohler 및 Milstein에 의해 원래 기재된 하이브리도마 기술(1975, *Nature* 256:495-497), 인간 B 세포 하이브리도마 기술(Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72), EBV-하이브리도마 기술(Cole *et al.*, 1985, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96), 및 선택된 림프구 항체 방법(SLAM)(Babcock, *et al.*, 1996, *Proc Natl Acad Sci USA*, 93(15):7843-8; McLean *et al.*, 2005, *J Immunol.*, 174(8):4768-4778)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 방법에 의해 제조될 수 있다. IgG, IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 다양한 면역글로불린 클래스의 항체 및 이의 하위클래스는 다양한 구현예에서 표적화 모이어티로서 적용될 수 있다. 일부 구현예에서, 표적화 모이어티는 IgG 클래스의 항체이다.

[0673] 특정 구현예에서, 표적화 모이어티 T는 모노클로날 항체일 수 있다. 모노클로날 항체는 예를 들어 비인간 모노클로날 항체(예컨대 마우스 항체), 인간 모노클로날 항체, 인간화 모노클로날 항체 또는 키메라 항체(예를 들어 인간-마우스 항체)일 수 있다. 인간 모노클로날 항체는 당분야에 알려진 임의의 수많은 기술에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, Teng *et al.*, 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80:7308-7312; Kozbor *et al.*, 1983, *Immunology Today* 4:72-79; Olsson *et al.*, 1983, *Meth. Enzymol.* 92:3-16; Huse *et al.*, 1989, *Science* 246:1275-1281, 및 U.S. 특허 번호 8,012,714 참고). 키메라 및 인간화 모노클로날 항체는 당분야에 알려진 재조합 DNA 기술, 예를 들어 문헌(국제 특허 공개 번호 WO 87/02671 및 WO 86/01533; 유럽 특허 공개 번호 0 184 187; 0 171 496 및 0 173 494; U.S. 특허 번호 4,816,567 및 5,225,539; Berter *et al.*, 1988, *Science* 240:1041-1043; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.*, 139:3521-3526; Sun *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:214-218; Wood *et al.*, 1985, *Nature*, 314:446-449; Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl. Cancer Inst.*, 80:1553-1559; Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques*, 4:214; Jones *et al.*, 1986, *Nature*, 321:552-525, 및 Beidler *et al.*, 1988, *J. Immunol.*, 141:4053-4060)에 기재된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 주어진 표적 항원에 대해 면역특이적인 항체는 상업적으로 얻을 수도 있다.

[0674] 특정 구현예에서, 접합체에 포함된 항체는 이중특이적 또는 다중특이적 항체일 수 있다. 이중특이적 및 다중특이적 항체를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다(예를 들어, Milstein *et al.*, 1983, *Nature*, 305:537-539; Traunecker *et al.*, 1991, *EMBO J.*, 10:3655-3659; Suresh *et al.*, 1986, *Meth. Enzymol.*, 121:210; Rodrigues *et al.*, 1993, *J. Immunol.*, 151:6954-6961; Carter *et al.*, 1992, *Bio/Technology*, 10:163-167; Carter *et al.*, 1995, *J. Hematotherapy*, 4:463-470; Merchant *et al.*, 1998, *Nature Biotechnology*, 16:677-681, 및 국제(PCT) 공개 번호 WO 94/04690, WO 2012/032080, WO 2012/058768 및 WO 2013/063702 참고).

[0675] 특정 구현예에서, 접합체에 포함된 표적화 모이어티 T는 종양 관련 항원(TAA)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 항체 단편이다. 종양 관련 항원의 예는 5T4, ADAM-9, ALK, AMHRII, ASCT2, Ax1, B7-H3, BCMA, C4.4a, CA6, CA9, CanAg, CD123, CD138, CD142, CD166, CD184, CD19, CD20, CD205, CD22, CD248, CD25, CD3, CD30, CD33, CD352, CD37, CD38, CD40L, CD44v6, CD45, CD46, CD48, CD51, CD56, CD7, CD70, CD71, CD74, CD79b, CDH6, CEACAM5, CEACAM6, cKIT, CLDN18.2, CLDN6, CLL-1, c-MET, Cripto, CSP-1, CXCR5, DLK-1, DLL3, DPEP3, Dysadherin, EFNA4, EGFR, EGFRviii, ENPP3, EpCAM, EphA2, EphA3, ETBR, FGFR2, FGFR3, FLT3, FR α , FSH, GCC, GD2, GD3, Globo H, GPC-1, GPC3, gpNMB, HER-2, HER-3, HLA-DR, HSP90, IGF-1R, IL-13R, IL1RAP, IL7R, IL4R, KAAG-1, LAMP-1, Lewis Y 항원, LGALS3BP, LGR5, LH/hCG, LHRH, LIV-1, LRP-1, LRRC15, Ly6E, MAGE, MSLN, MET, MICA, MICB, MT1-MMP, MTX3, MTX5, MUC1, MUC16, NaPi2b, Nectin-4, NOTCH3, OAcGD2, OX001L, p-카드헤린, PD-1, PD-L1, 포스파티딜세린(PS), 다형성 상피 뮤신(PEM), 프로락틴 수용체(PRLR), PSMA, PTK7, RNF43, ROR1, ROR2, SAIL, SLAMF7, SLC44A4, SLITRK6, SSTR2, STEAP-1, STING, 시알릴-Tn, TIM-1, TM4SF1, TNF α , TRA, TROP-2, TAG-72, TA-MUC1, TIM-3, UPK2 및 UPK1b를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0676] 링커 L

[0677] 화학식 X의 접합체는 하나 이상의 캄프토테신 유사체 D를 표적화 모이어티 T에 연결할 수 있는 2기능성 또는 다기능성 모이어티인 링커 L을 포함한다. 2기능성(또는 1가) 링커 L은 단일 화합물 D를 표적 모이어티 T 상의 단일 부위에 연결하는 반면, 다기능성(또는 다가) 링커 L은 하나 초과(또는 다)의 화합물 D를 표적 모이어티 T 상의 단일 부위에 연결한다. 하나의 화합물 D를 표적화 모이어티 T 상의 하나 초과(또는 다)의 부위에 연결하는 링커가 또한 특정

구현예에서 다기능성으로 간주될 수 있다.

- [0678] 링커 L은 표적 모이어티 T 상의 표적기 또는 기들과 반응할 수 있는 작용기, 및 캄프토테신 유사체 D 상의 표적기와 반응할 수 있는 적어도 하나의 작용기를 포함한다. 적합한 작용기는 문헌에 알려져 있고 예를 들어 문헌 (*Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press))에 기재된 것들을 포함한다. 링커 부착을 위한 표적기로 작용할 수 있는 표적화 모이어티 T 및 캄프토테신 유사체 D 상의 기는 티올, 하이드록실, 카복실, 아민, 알데히드 및 케톤기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0679] 티올과 반응할 수 있는 작용기의 비제한적 예는 말레이미드, 할로아세트아미드, 할로아세틸, 활성화된 에스테르 (예컨대, 숙신이미드 에스테르, 4-니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르 및 테트라플루오로페닐 에스테르), 무수물, 산 클로라이드, 설폰일 클로라이드, 이소시아네이트 및 이소티오시아네이트를 포함한다. 이와 관련하여, 문헌(Lyon *et al.*, 2014, *Nat. Biotechnol.*, 32:1059-1062)에 기재된 바와 같은 "자가-안정화" 말레이미드도 유용하다.
- [0680] 아민과 반응할 수 있는 작용기의 비제한적 예는 활성화된 에스테르(예컨대, N-하이드록시숙신아미드(NHS) 에스테르, 설포-NHS 에스테르, 이미도 에스테르, 예컨대 트라우트(Traut) 시약, 테트라플루오로페닐(TFP) 에스테르 및 설포디클로로페닐 에스테르), 이소티오시아네이트, 알데히드 및 산 무수물(예컨대, 디에틸렌트리아민펜타아세트산 무수물(DTPA))을 포함한다. 다른 예는 숙신이미도-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TSTU) 및 벤조트리아졸-1-일-옥시트리피롤리디노포스포늄 핵사플루오로포스페이트(PyBOP)를 포함한다.
- [0681] 친전자기, 예컨대 알데히드 또는 케톤 카보닐기와 반응할 수 있는 작용기의 비제한적인 예는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트 및 아릴하이드라지드를 포함한다.
- [0682] 표적화 모이어티 T가 항체인 특정 구현예에서, 링커 L, 예컨대 ThioBridge™ 링커(Badescu *et al.*, 2014, *Bioconjug. Chem.* 25:1124-1136), 디티오말레이미드(DTM) 링커(Behrens *et al.*, 2015, *Mol. Pharm.* 12:3986-3998), 디티오아릴(TCEP)피리다진디온 기반 링커(Lee *et al.*, 2016, *Chem. Sci.*, 7:799-802) 또는 디브로모피리다진디온 기반 링커(Maruani *et al.*, 2015, *Nat. Commun.*, 6:6645)은 항체 상의 2개의 사슬간 시스테인의 교환을 허용하는 작용기를 포함할 수 있다.
- [0683] 대안적으로, 표적화 모이어티 T는 링커 상의 상보적 반응기를 통해 링커에 대한 접합을 허용하는 비천연 반응기, 예컨대 아지드를 포함하도록 변형될 수 있다. 예를 들어, 표적화 모이어티에 대한 링커의 접합은 클릭 화학 반응(예를 들어, Chio & Bane, 2020, *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97 참고), 예컨대 아지드-알킨 고리부가(AAC) 반응을 활용할 수 있고, 이는 항체-약물 접합체의 개발에서 성공적으로 사용되었다. AAC 반응은 아지드와 선형 알킨의 커플링이 관여하는 구리-촉매 AAC(CuAAC) 반응, 또는 아지드와 사이클로옥탄의 커플링이 관여하는 변형-촉진 AAC(SPAAC) 반응일 수 있다.
- [0684] 링커 L은 절단 가능 또는 절단 불가능 링커일 수 있다. 절단 가능 링커는 특정 조건, 예를 들어 세포내 조건(예컨대 엔도솜 또는 리소솜) 또는 표적 세포 부근(예컨대 종양 미세환경)에서 절단되기 쉬운 링커이다. 예는 프로테아제 민감성, 산 민감성 또는 환원 민감성 링커를 포함한다. 대조적으로 절단 불가능 링커는 세포 내 항체의 분해에 의존하며, 이는 전형적으로 아미노산-링커-약물 모이어티의 방출을 초래한다.
- [0685] 절단 가능 링커의 예는, 예를 들어 프로테아제에 대한 절단 인식 서열인 아미노산 서열을 포함하는 링커를 포함한다. 이러한 절단 인식 서열은 당분야에 많이 알려져 있다. 세포에 의해 내재화되도록 의도되지 않은 접합체의 경우, 예를 들어 표적 세포, 예컨대 암 세포 부근의 세포외 기질에 존재하는 프로테아제에 의해 인식되고 절단되는 아미노산 서열이 사용될 수 있다. 세포외 종양 관련 프로테아제의 예는, 예를 들어 플라스민, 매트릭스 메탈로프로테아제(MMP), 엘라스타제 및 칼리크레인 관련 펩티다제를 포함한다.
- [0686] 세포에 의해 내재화되도록 의도된 접합체의 경우, 링커 L은 엔도솜 또는 리소솜 프로테아제에 의해 인식되고 절단되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다. 이러한 프로테아제의 예는, 예를 들어 카텝신 B, C, D, H, L 및 S, 및 레구마인을 포함한다.
- [0687] 절단 인식 서열은 예를 들어 디펩티드, 트리펩티드 또는 테트라펩티드일 수 있다. 절단 가능 링커에 포함될 수 있는 디펩티드 인식 서열의 비제한적인 예는 Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me₃Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, 페닐Gly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln 및 Val-Lys를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 트리펩티드 및 테트라펩티드 절단 서열의 예는 Ala-Ala-Asn,

Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly 및 Gly-Phe-Gly-Gly 을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0688] 절단 가능 링커의 추가적 예는 디설피드 함유 링커, 예컨대 N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오) 부타노에이트 (SPDB) 및 N-숙신이미딜-4-(2-피리딜디티오)-2-설포 부타노에이트(설포-SPDB)를 포함한다. 디설피드-함유 링커는 링커의 세포의 안정성을 개선하기 위해 디설피드 결합에 인접한 입체 장애를 제공하는 추가적 기, 예를 들어 이중(geminal) 디메틸기의 혼입을 임의로 포함할 수 있다. 다른 절단 가능 링커에는 특정 pH에서 또는 pH 범위 내에서 가수분해 가능한 링커, 예컨대 하이드라존 링커를 포함한다. 이들 작용기의 조합을 포함하는 링커도 유용할 수 있으며, 예를 들어 하이드라존 및 디설피드를 둘 모두 포함하는 링커가 당분야에 알려져 있다.

[0689] 절단 가능 링커의 추가 예는 리소좀 및 종양 간질에 존재하는 효소인 β -글루쿠로니다제에 의해 절단 가능한, β -글루쿠로니다를 포함하는 링커이다(예를 들어 De Graaf *et al.*, 2002, *Curr. Pharm. Des.* 8:1391-1403, 및 국제 특허 공개 번호 WO 2007/011968 참고). β -글루쿠로니다는 또한 링커 L의 친수성을 개선하는 기능을 할 수 있다.

[0690] 세포 내에서 내부적으로 절단되고 친수성을 개선하는 링커의 또 다른 예는 피로포스페이트 디에스테르 모이어티를 포함하는 링커이다(예를 들어, Kern *et al.*, 2016, *J Am Chem Soc.*, 138:2430-1445 참고).

[0691] 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체에 포함된 링커 L은 절단 가능 링커이다. 일부 구현예에서, 링커 L은 절단 인식 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 L은 리소좀 프로테아제에 의해 인식되고 절단되는 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0692] 절단 가능 링커는 임의로 하나 이상의 추가적 기능, 예컨대 자가 희생 및 자가 제거기, 스트레처 또는 친수성 모이어티를 추가로 포함할 수 있다.

[0693] 링커에서 사용되는 자가 희생 및 자가 제거기는 예를 들어 *p*-아미노벤질(PAB) 및 *p*-아미노벤질옥시카보닐(PABC)기, 및 메틸화된 에틸렌 디아민(MED)을 포함한다. 자가 희생기의 다른 예는 PAB 또는 PABC 기와 전자적으로 유사한 방향족 화합물, 예컨대 헤테로사이클릭 유도체, 예를 들어 미국 특허 7,375,078에 기재된 바와 같은 2-아미노이미다졸-5-메탄을 유도체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다른 예는 아마이드 결합 가수분해 시 고리화를 거치는 기, 예컨대 치환 및 비치환 4-아미노부티르산 아마이드(Rodrigues *et al.*, 1995, *Chemistry Biology* 2:223-227) 및 2-아미노페닐프로피온산 아마이드(Amsberry, *et al.*, 1990, *J. Org. Chem.* 55:5867-5877)를 포함한다. 자가 희생/자가 제거기는 전형적으로 화합물 D의 아미노 또는 하이드록실기에 부착된다. 자가 희생/자가 제거기는 단독으로 또는 조합으로 종종 펩티드 기반 링커에 포함되지만 다른 유형의 링커에도 포함될 수 있다.

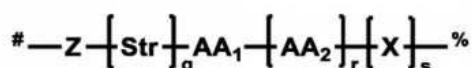
[0694] 약물 접합체용 링커에서 사용되는 스트레처는 예를 들어 알킬렌기 및 지방족 산, 이산, 아민 또는 디아민에 기반하는 스트레처, 예를 들어 디글리콜레이트, 말로네이트, 카프로에이트 및 카프로아미드를 포함한다. 다른 스트레처는 예를 들어 글리신 기반 스트레처 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 모노메톡시 폴리에틸렌 글리콜(mPEG) 스트레처를 포함한다.

[0695] PEG 및 mPEG 스트레처는 링커 내에서 친수성 모이어티로도 기능할 수 있다. 예를 들어, PEG 또는 mPEG는 링커의 친수성을 증가시키기 위해 "인라인"으로 또는 돌출기로 링커에 포함될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 US 2016/0310612 참고). 다양한 PEG 함유 링커는 Quanta BioDesign, Ltd(Plain City, OH)와 같은 회사에서 시판된다. 링커 L에 임의로 혼입될 수 있는 다른 친수성 기는, 예를 들어 β -글루쿠로니다, 설포네이트기, 카복실레이트기 및 피로포스페이트 디에스테르를 포함한다.

[0696] 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 절단 가능 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 펩티드 함유 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 프로테아제-절단 가능 링커를 포함할 수 있다.

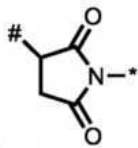
[0697] 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 링커 L은 화학식 XI을 갖는 절단 가능 링커이다:

[0698] [화학식 XI]

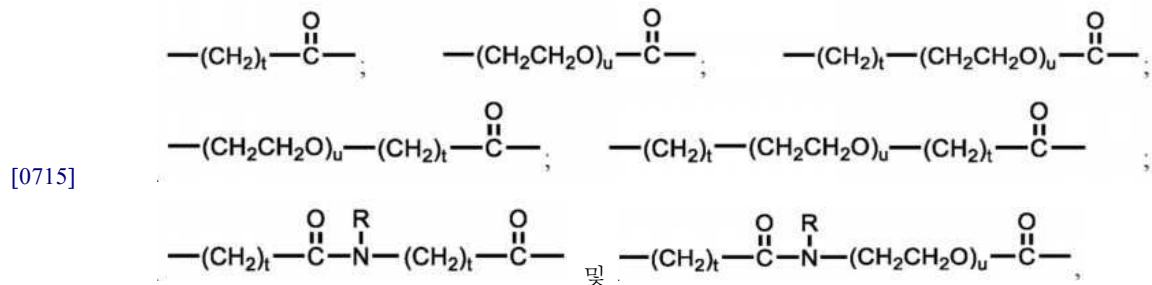


[0699]

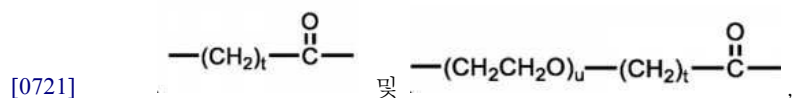
- [0700] 식 중,
- [0701] Z는 표적화 모이어티 T 상의 표적기에 링커를 연결하는 연결기이고;
- [0702] Str은 스트레치이고;
- [0703] AA₁ 및 AA₂는 각각 독립적으로 아미노산이고, AA₁-[AA₂]_r은 프로테아제 절단 부위를 형성하고;
- [0704] X는 자가-회생기이고;
- [0705] q는 0 또는 1이고;
- [0706] r은 1, 2 또는 3이고;
- [0707] s는 0, 1 또는 2이고;
- [0708] #은 표적화 모이어티 T에 대한 부착점이고,
- [0709] %는 캄프토테신 유사체 D에 대한 부착점이다.
- [0710] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서, q는 1이다.
- [0711] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서 s는 1이다. 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서 s는 0이다.
- [0712] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서,



- [0713] Z는 이고, #은 T에 대한 부착점이고 *는 링커의 나머지에 대한 부착점이다.
- [0714] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서, Str은 다음으로부터 선택된다:



- [0716] 식 중,
- [0717] R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0718] t는 2 내지 10의 정수이고,
- [0719] u는 1 내지 10의 정수이다.
- [0720] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서, Str은 다음으로부터 선택된다:



- [0722] 식 중,
- [0723] R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;
- [0724] t는 2 내지 10의 정수이고,

[0725] u는 1 내지 10의 정수이다.

[0726] 일부 구현예에서, 화학식 XI의 링커에서, $AA_1-[AA_2]_r$ 은 Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me₃Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, 페닐Gly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln 및 Val-Lys으로부터 선택된 서열을 갖는다. 트리펩티드 및 테트라펩티드 절단 서열의 예는 Ala-Ala-Asn, Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly 및 Gly-Phe-Gly-Gly를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0727] 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 m은 1이고, 링커 L은 화학식 XI을 갖는다.

[0728] 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체에서 링커 L은 화학식 XII를 갖는 절단 가능 링커이다:

[0729] [화학식 XII]



[0731] 식 중,

[0732] Z는 표적화 모이어티 T 상의 표적기에 링커를 연결하는 연결기이고;

[0733] Str은 스트레처이고;

[0734] AA_1 및 AA_2 는 각각 독립적으로 아미노산이고, $AA_1-[AA_2]_r$ 은 프로테아제 절단 부위를 형성하고;

[0735] Y는 $-NH-CH_2-$ 또는 $-NH-CH_2-C(O)-$ 이고;

[0736] q는 0 또는 1이고;

[0737] r은 1, 2 또는 3이고;

[0738] v는 0 또는 1이고;

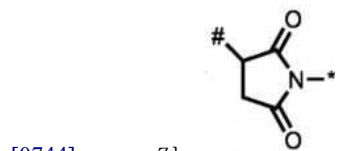
[0739] #은 표적화 모이어티 T에 대한 부착점이고,

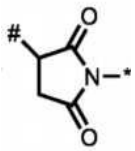
[0740] %는 캄프토테신 유사체 D에 대한 부착점이다.

[0741] 일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서, q는 1이다.

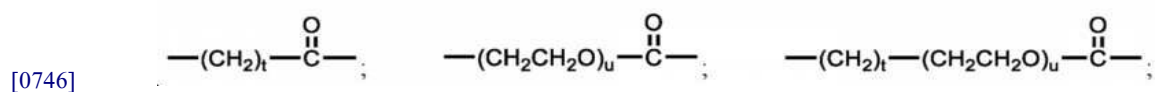
[0742] 일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서 s는 0이다. 일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서 s는 1이다.

[0743] 일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서,

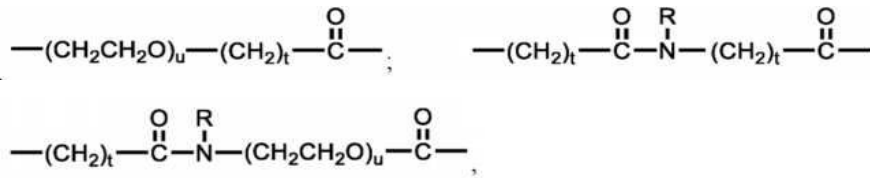


[0744] Z는  이고, #은 T에 대한 부착점이고, *는 링커의 나머지에 대한 부착점이다.

[0745] 일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서, Str은 다음으로부터 선택된다:



[0747]



및

[0748]

식 중,

[0749]

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0750]

t는 2 내지 10의 정수이고,

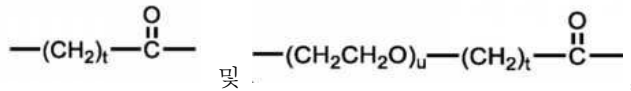
[0751]

u는 1 내지 10의 정수이다.

[0752]

일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서, Str은 다음으로부터 선택된다:

[0753]



[0754]

식 중,

[0755]

R은 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0756]

t는 2 내지 10의 정수이고,

[0757]

u는 1 내지 10의 정수이다.

[0758]

일부 구현예에서, 화학식 XII의 링커에서, AA₁-[AA₂]_r은 Ala-(D)Asp, Ala-Lys, Ala-Phe, Asn-Lys, Asn-(D)Lys, Asp-Val, His-Val, Ile-Cit, Ile-Pro, Ile-Val, Leu-Cit, Me₃Lys-Pro, Met-Lys, Met-(D)Lys, NorVal-(D)Asp, Phe-Arg, Phe-Cit, Phe-Lys, 페닐Gly-(D)Lys, Pro-(D)Lys, Trp-Cit, Val-Ala, Val-(D)Asp, Val-Cit, Val-Gly, Val-Gln 및 Val-Lys으로부터 선택된 서열을 갖는다. 트리펩티드 및 테트라펩티드 절단 서열의 예는 Ala-Ala-Asn, Ala-Val-Cit, (D)Ala-Phe-Lys, Asp-Val-Ala, Asp-Val-Cit, Gly-Cit-Val, Lys-Val-Ala, Lys-Val-Cit, Met-Cit-Val, (D)Phe-Phe-Lys, Asn-Pro-Val, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Phe-Leu-Gly, Gly-Gly-Phe-Gly 및 Gly-Phe-Gly-Gly를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0759]

일부 구현예에서, 화학식 X의 집합체에서 m은 1이고, 링커 L은 화학식 XII를 갖는다.

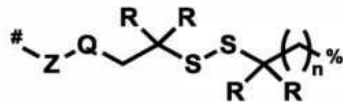
[0760]

일부 구현예에서, 화학식 X의 집합체는 디설피드 함유 링커를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 화학식 X의 집합체에서 링커 L은 화학식 XIII을 갖는 절단 가능 링커이다:

[0761]

[화학식 XIII]

[0762]



[0763]

식 중,

[0764]

Z는 표적화 모이어티 T 상의 표적기에 링커를 연결하는 연결기이고;

[0765]

Q는 -(CH₂)_p- 또는 -(CH₂CH₂O)_q-이고, p 및 q는 각각 독립적으로 1 내지 10의 정수이고;

[0766]

각 R은 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬이고;

[0767]

n은 1, 2 또는 3이고;

[0768]

#은 표적화 모이어티 T에 대한 부착점이고,

[0769]

%는 캄프토테신 유사체 D에 대한 부착점이다.

[0770]

일부 구현예에서, 화학식 X의 집합체에서 m은 1이고, 링커 L은 화학식 XIII을 갖는다.

- [0771] 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 β -글루쿠로니드 함유 링커를 포함할 수 있다.
- [0772] 약물을 표적화 모이어티에 연결하기 위한 다양한 절단 불가 링커가 당분야에 알려져 있으며 특정 구현예에서 본 개시의 접합체 조성물에 유용할 수 있다. 절단 불가능 링커의 예는 세포 결합제와의 반응을 위한 N-숙신이미딜 에스테르 또는 N-설포숙신이미딜 에스테르 모이어티뿐만 아니라 약물과의 반응을 위한 말레이미도- 또는 할로아세틸-기반 모이어티를 갖는 또는 그 반대의 링커를 포함한다. 이러한 절단 불가 링커의 예는 설포숙신이미딜-4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트(설포-SMCC)에 기반한다. 설포-SMCC 접합은 전형적으로 화합물 D 상의 설포하이드릴(티올, -SH)과 반응하는 말레이미드기를 통해 발생하는 반면, 설포-NHS 에스테르는 표적화 모이어티 T 상의 1차 아민(라이신 그리고 단백질 또는 펩티드의 N 말단에서 발견됨)에 대해 반응성이다. 이러한 링커의 다른 비제한적인 예는 N-숙신이미딜 4-(말레이미도메틸)사이클로헥산카복실레이트(SMCC), N-숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복시-(6-아미도카프로에이트)("장쇄" SMCC 또는 LC-SMCC), κ -말레이미도운데칸산 N-숙신이미딜 에스테르(KMUA), γ -말레이미도부티르산 N-숙신이미딜 에스테르(GMBS), ϵ -말레이미도카프로산 N-하이드록시숙신이미드 에스테르(EMCS), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르(MBS), N-(α -말레이미도아세톡시)-숙신이미드 에스테르(AMAS), 숙신이미딜-6-(β -말레이미도프로피온아미도)헥사노에이트(SMPH), N-숙신이미딜 4-(p-말레이미도페닐)-부티레이트(SMPB) 및 N-(p-말레이미도페닐)이소시아네이트(PMPI)에 기반한 것들을 포함한다. 다른 예는 할로아세틸 기반 작용기를 포함하는 것들, 예컨대 N-숙신이미딜-4-(요오도아세틸)-아미노벤조에이트(SIAB), N-숙신이미딜 요오도아세테이트(SIA), N-숙신이미딜 브로모아세테이트(SBA) 및 N-숙신이미딜 3-(브로모아세트아미도)프로피오네이트(SBAP)를 포함한다.
- [0773] 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 포함하는 약물-링커의 비제한적 예를 표 4(도 4), 표 5(도 5) 및 표 6(도 6)에 나타낸다. 이들 약물-링커를 포함하는 접합체의 비제한적 예를 표 7(도 7), 표 8(도 8) 및 표 9(도 9)에 나타낸다. 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 표 4, 5 및 6에 나타난 약물-링커로부터 선택된 약물-링커를 포함한다. 특정 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 표 7, 8, 및 9에 나타난 접합체로부터 선택되며, T는 표적화 모이어티이고 n은 1 내지 10의 정수이다. 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 표 7, 8 및 9에 나타난 접합체로부터 선택되며, T는 표적화 모이어티이고 n은 2 내지 8의 정수이다. 일부 구현예에서, 화학식 X의 접합체는 표 7, 8 및 9에 나타난 접합체로부터 선택되며, T는 항체 또는 항원-결합 항체 단편이다.
- [0774] **제조**
- [0775] 화학식 X의 접합체는 당분야에 알려진 표준 방법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, *Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press) 참고). 다양한 링커 및 링커 성분은 시판되거나 표준 합성 유기 화학 기술을 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어, *March's Advanced Organic Chemistry* (Smith & March, 2006, Sixth Ed., Wiley); Toki *et al.*, (2002) *J. Org. Chem.* 67:1866-1872; Frisch *et al.*, (1997) *Bioconj. Chem.* 7:180-186; *Bioconjugate Techniques* (G.T. Hermanson, 2013, Academic Press) 참고). 또한, Lonza Inc.(Allendale, NJ), Abzena PLC(Cambridge, UK), ADC Biotechnology(St. Asaph, UK), Baxter BioPharma Solutions(Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL) 및 Piramel Pharma Solutions(Grangemouth, UK)와 같은 회사로부터 시판된다.
- [0776] 전형적으로, 접합체의 제조는 먼저 화학식 I의 하나 이상의 캄프토테신 유사체 및 링커 L을 포함하는 약물-링커 D-L을 제조한 다음, 약물-링커 D-L을 표적화 모이어티 T 상의 적절한 기에 접합시키는 것을 포함한다. 그러나 링커 L의 표적화 모이어티 T에 대한 결합에 이어 표적화 모이어티-링커 T-L의 화학식 I의 하나 이상의 캄프토테신 유사체 D에 대한 결합이 일부 구현예에서 사용될 수 있는 대안적 접근이다.
- [0777] 상기 접근 중 하나에서 링커 L의 부착을 위한 화학식 I의 화합물 D 상의 적합한 기는 티올기, 아민기, 카복실산기 및 하이드록실기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 개시의 일부 구현예에서, 링커 L은 화합물 상의 하이드록실 또는 아민기를 통해 화학식 I의 화합물 D에 부착된다.
- [0778] 상기 접근 중 하나에서 링커 L의 부착을 위한 표적화 모이어티 T 상의 적합한 기는 설포하이드릴기(예를 들어 시스테인 잔기의 측쇄 상), 아미노기(예를 들어 라이신 잔기의 측쇄 상), 카복실산기(예를 들어, 아스파르테이트 또는 글루타메이트 잔기의 측쇄 상) 및 탄수화물기를 포함한다.
- [0779] 예를 들어, 표적화 모이어티 T는 표적화 모이어티 T가 설포하이드릴기의 황 원자를 통해 링커 L에 결합하도록 허용하는 하나 이상의 자연 발생 설포하이드릴기를 포함할 수 있다. 대안적으로, 표적화 모이어티 T는 화학적으로 변형되어 하나 이상의 설포하이드릴기를 도입할 수 있는 하나 이상의 라이신 잔기를 포함할 수 있다. 라이신 잔기를 변형하기 위해 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트(SATA), N-숙신이미딜-3-(2-

피리딜디티오)프로피오네이트("SPDP") 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(트라우트 시약)를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 대안적으로, 표적화 모이어티 T는 하나 이상의 설프하이드릴기를 포함하도록 화학적으로 변형될 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 포함할 수 있다.

[0780] 표적화 모이어티 T 상의 탄수화물기는 또한 산화되어 알데히드(-CHO)기를 제공할 수 있고(예를 들어, Laguzza *et al.*, 1989, *J. Med. Chem.* 32(3):548-55 참고), 이는, 예를 들어 링커 L 상의 하이드라진 또는 하이드록실아민기를 통해 링커 L과 반응시킬 수 있다.

[0781] 표적화 모이어티 T는 또한 추가적 시스테인 잔기(예를 들어 미국 특허 번호 7,521,541; 8,455,622 및 9,000,130 참고) 또는 반응성 핸들을 제공하는 비천연 아미노산, 예컨대 셀레노메티오닌, p-아세틸페닐알라닌, 포르밀글리신 또는 p-아지도메틸-L-페닐알라닌(예를 들어 Hofer *et al.*, 2009, *Biochemistry*, 48:12047-12057; Axup *et al.*, 2012, *PNAS*, 109:16101-16106; Wu *et al.*, 2009, *PNAS*, 106:3000-3005; Zimmerman *et al.*, 2014, *Bioconj. Chem.*, 25:351-361 참고)을 포함하도록 변형되어 부위 특이적 접합을 허용할 수 있다. 대안적으로, 표적화 모이어티 T는 예를 들어 클릭 화학에 의해 링커 상의 상보적 반응기를 통해 링커에 대한 접합을 허용하는 비천연 반응기, 예컨대 아지드를 포함하도록 변형될 수 있다(예를 들어, Chio & Bane, 2020, *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97 참고).

[0782] 링커 L의 부착 또는 회합을 위한 단백질의 변형을 위한 다른 프로토콜은 당분야에 알려져 있으며 문헌(Coligan *et al.*, *Current Protocols in Protein Science*, vol. 2, John Wiley & Sons (2002))에 기재된 것들을 포함한다.

[0783] 표적화 모이어티 T가 항체인 구현예에서, 라이신 잔기 상의 ε-아미노기, 돌출 탄수화물 모이어티, 아스파르테이트 또는 글루탐레이트 잔기 상의 측쇄 카복실산기, 시스테인-시스테인 디설피드기 및 시스테인 티올기를 포함하는, 항체 상의 몇몇 상이한 반응기가 접합 부위로서 기능할 수 있다. 접합을 위해 사용되는 아미노산은 항체의 천연 서열의 일부일 수 있거나, 이들은 위에서 주지된 바와 같이 당분야에 알려진 부위 특이적 조작 기술에 의해 도입될 수 있다.

[0784] 대안적으로, 항체-약물 접합체는 효소 트랜스글루타미나제, 예를 들어 스트렙토마이세스 모바라엔시스(*Streptomyces mobaraensis*)로부터의 박테리아 트랜스글루타미나제(BTG)를 사용하여 제조될 수 있다(예를 들어 Jeger *et al.*, 2010, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49:9995-9997 참고). BTG는 글루타민의 측쇄 카복사미드(전형적으로 항체 상, 아민 수용체)와 알킬렌아미노기(전형적으로 약물 링커 상, 아민 공여체) 사이에 아마이드 결합을 형성하며, 이는 예를 들어 라이신의 ε-아미노기 또는 5-아미노-n-펜틸기일 수 있다. 항체는 또한 BTG 접합을 사용하여 항체를 약물-링커에 접합하도록 허용하는 글루타민 함유 펩티드 또는 "태그"를 포함하도록 변형될 수 있다(예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 US 2013/0230543 및 국제(PCT) 공개 번호 WO 2016/144608 참고).

[0785] 유사한 접합 접근은 효소 소르타제 A를 이용한다. 이 접근에서 항체는 전형적으로 소르타제 A 인식 모티프(LPXTG, 식 중 X는 임의의 천연 아미노산)를 포함하도록 변형되고 약물-링커는 올리고글리신 모티프(전형적으로 GGG)를 포함하도록 설계되어 소르타제 A 매개 트랜스펩티드화를 허용한다(예를 들어 Beerli, *et al.*, 2015, *PLoS One*, 10:e0131177; Chen *et al.*, 2016, *Nature:Scientific Reports*, 6:31899 참고).

[0786] 접합이 완료되면, 표적화 모이어티 T에 접합된 화학식 I의 화합물의 평균 수(즉, "약물 대 항체 비" 또는 DAR)가 표준 기술, 예컨대 UV/VIS 분광 분석, ELISA 기반 기술, 크로마토그래피 기술, 예컨대 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC), UV-MALDI 질량 분광법(MS) 및 MALDI-TOF MS에 의해 결정될 수 있다. 또한, 약물 연결 형태의 분포(예를 들어, 0, 1, 2, 3 등의 화학식 I의 화합물 D를 함유하는 표적화 모이어티 T의 분율)도 임의로 분석될 수 있다. MS(수반되는 크로마토그래피 분리 단계를 포함하거나 포함하지 않음), 소수성 상호작용 크로마토그래피, 역상 HPLC 또는 등전점 초점 겔 전기영동(IEF)을 포함하는, 다양한 기술이 DAR 분포를 측정하기 위해 당분야에 알려져 있다(예를 들어 Wakankar *et al.*, 2011, *mAbs*, 3:161-172 참고).

[0787] 약학 조성물

[0788] 화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물을 포함하는 접합체는 전형적으로 치료 용도로 제형화된다. 따라서 본 개시의 특정 구현예는 화학식 I의 화합물 또는 이의 접합체, 예컨대 화학식 X를 갖는 접합체, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 이러한 약학 조성물은 잘 알려져 있고 쉽게 이용 가능한 구성성분을 사용하여 알려진 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0789] 약학 조성물은 예를 들어 경구(예를 들어 협측 또는 설하 포함), 국소, 비경구, 직장 또는 질 경로에 의해, 또는 흡입 또는 스프레이에 의해 대상체에 대한 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피

하 주사, 및 피내, 관절내, 정맥내, 근육내, 혈관내, 흉골내, 척수강내 주사 또는 주입을 포함한다. 약학 조성물은 전형적으로 대상체에 대한 투여에 적합한 형식, 예를 들어 시럽, 엘릭서, 정제, 트로키, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 알약, 좌제, 유성 또는 수성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 유제, 주사제 또는 용액으로 제형화될 것이다. 약학 조성물은 단위 투여량 제형으로 제공될 수 있다.

[0790] 경구용으로 의도되는 조성물은 고체 또는 유체 단위 투여형으로 제조될 수 있다. 유체 단위 투여형은 약학적 조성물의 제조를 위해 당분야에 알려진 절차에 따라 제조될 수 있으며, 이러한 조성물은 약학적으로 우아하고 맛있는 조제물을 제공하기 위해 하나 이상의 제제, 예컨대 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제를 함유할 수 있다. 엘릭서는 방향족 향미제와 함께 적합한 감미제, 예컨대 설탕 및/또는 사카린을 포함하여 하이드로알코올계(예를 들어, 에탄올) 담체를 사용하여 제조될 수 있다. 현탁액은 수성 담체 및 현탁화제, 예컨대 아카시아, 트라가칸트, 메틸셀룰로스 등으로 제조될 수 있다.

[0791] 고체 제형물, 예컨대 정제는 정제 제조에 적합한 무독성의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 활성 구성성분을 함유한다. 이들 부형제는 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 칼슘 카보네이트, 나트륨 카보네이트, 락토스, 칼슘 포스페이트 또는 나트륨 포스페이트; 과립화제 및 봉쇄제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아, 및/또는 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석뿐만 아니라 다른 통상적 구성성분, 예컨대 2칼슘 포스페이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 칼슘 셀레이트, 전분, 락토스, 메틸셀룰로스 및 기능적으로 유사한 물질일 수 있다. 정제는 코팅되지 않을 수 있거나, 이들은 예를 들어 위장관에서 봉쇄 및 흡수를 지연하여 더 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 알려진 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예를 들어, 시간 지연 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트가 사용될 수 있다.

[0792] 경구용 제형물은 또한 활성 구성성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 칼슘 카보네이트, 칼슘 포스페이트 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 구성성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐은 전형적으로 허용 가능한 식물성 오일, 가벼운 액체 바셀린 또는 다른 불활성 오일을 사용하는 활성 구성성분의 슬러리의 기계 캡슐화에 의해 제조된다.

[0793] 수성 현탁액은 수성 현탁액의 제조에 적합한 부형제와 혼합된 활성 구성성분을 함유한다. 이러한 부형제는 현탁화제, 예를 들어 나트륨 카복실메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드로프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트라가칸트 겔 및 아카시아 겔, 그리고 분산제 또는 수화제를 포함한다. 분산제 및 수화제는 예를 들어 자연 발생 인지질(예를 들어, 레시틴), 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물(예를 들어, 헵타-데카에틸렌옥시세탄올), 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨에서 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트), 또는 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물에서 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물(예를 들어, 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)을 포함한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제(예를 들어, 에틸 또는 n-프로필-p-하이드록시벤조에이트), 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향미제 및/또는 하나 이상의 감미제(예를 들어, 수크로스 또는 사카린)를 함유할 수 있다.

[0794] 유성 현탁액은 활성 구성성분을 식물성 오일, 예를 들어 땅콩유, 올리브유, 참기름 또는 코코넛유에 또는 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀에 현탁하여 제형화될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 제시된 것들과 같은 감미제 및 향미제가 맛 좋은 경구 조제물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 현탁액은 임의로 향산화제, 예컨대 아스코르브산의 첨가에 의해 보존될 수 있다.

[0795] 물의 첨가에 의한 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산성 분말 및 과립은 전형적으로 분산제 또는 수화제, 현탁화제 및 하나 이상의 보존제와 혼합된 활성 구성성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 수화제 및 현탁화제는 위에서 이미 위에 언급된 것들에 의해 예시된다. 하나 이상의 추가적 부형제, 예를 들어 감미제, 향미제 및/또는 착색제가 또한 존재할 수 있다.

[0796] 약학 조성물은 또한 수중유 에멀전의 형태일 수도 있다. 오일상은 식물성 오일, 예를 들어 올리브 오일 또는 땅콩유, 또는 미네랄 오일, 예를 들어 액체 파라핀, 또는 이러한 오일의 혼합물일 수 있다. 수중유 에멀전 중 혼합에 적합한 유화제는 예를 들어 자연 발생 겔(예를 들어, 아카시아 겔 또는 트라가칸스 겔), 자연 발생 포스파티드(예를 들어, 대두, 레시틴), 또는 지방산 및 헥시톨 무수물에서 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르(예를 들어, 소르비탄 모노올레에이트) 또는 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물(예를 들어, 폴리옥

시에틸렌 소르비탄 모노올레이트)을 포함한다. 에멀전은 또한 임의로 감미제 및/또는 향미제를 함유할 수 있다.

[0797] 약학 조성물은 멸균 주사제 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 상기 기재된 것들과 같은 적합한 분산제 또는 수화제 및 현탁화제를 사용하여 제형화될 수 있다. 멸균 주사제 용액 또는 현탁액은 무독성의 비경구적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제에 활성 구성성분을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 담체 및 희석제는 예를 들어 1,3-부탄디올, 물, 링거 용액 또는 등장성 나트륨 클로라이드 용액을 포함한다. 또한 멸균 신전유가 담체로서 사용될 수 있다. 이러한 목적을 위해 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 포함하는 다양한 무자극 신전유가 사용될 수 있다. 또한, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에서 사용된다. 보조제, 예컨대 국소 마취제, 보존제 및/또는 완충제도 주사제 용액 또는 현탁액에 포함될 수 있다.

[0798] 약학 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌약으로서 제형화될 수 있다. 이러한 조성물은 활성 구성성분을 보통 온도에서는 고체이지만 생리적 온도에서는 액체이므로 직장에서 녹아 약물을 방출하는 적합한 비자극성 부형제와 혼합하여 제조될 수 있다. 이러한 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.

[0799] 다른 약학 조성물 및 약학 조성물을 제조하는 방법이 당분야에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌("Remington: The Science and Practice of Pharmacy" (formerly "Remingtons Pharmaceutical Sciences"); Gennaro, A., Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2000))에 기재되어 있다.

[0800] 사용 방법

[0801] 본 개시의 특정 구현에는 화학식 I의 캄프토테신 유사체 및 이들 화합물을 포함하는 접합체, 예컨대 화학식 X의 접합체의 치료적 용도에 관한 것이다. 일부 구현에는 치료제로서 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다.

[0802] 화학식 I의 캄프토테신 유사체는 암 세포에 대한 세포독성 활성을 나타내며, 따라서 화학식 I의 화합물 및 이들 화합물을 포함하는 접합체, 예컨대 화학식 X의 접합체는 비정상적인 암 세포 또는 종양 세포 성장을 억제하거나; 암 세포 또는 종양 세포 증식을 억제하거나, 환자에서 암을 치료하는 데 유용하다. 특정 구현예에서, 일반 화학식 I의 화합물 및 화학식 X의 접합체는 암을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 따라서 본 개시의 일부 구현에는 항암제로서 일반 화학식 I의 화합물 및 일반 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다.

[0803] 본 개시의 특정 구현에는 세포를 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 암 또는 종양 세포의 증식을 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현에는 세포를 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체와 접촉시키는 단계를 포함하는 암 또는 종양 세포를 사멸시키는 방법에 관한 것이다.

[0804] 일부 구현에는 대상체에 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체를 투여하는 단계에 의해 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 이러한 맥락에서, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체를 사용한 치료는 종양 크기의 감소, 종양 크기 증가의 둔화 또는 방지, 종양의 소멸 또는 제거와 그 재출현 사이의 무질환 생존 시간의 증가, 후속 종양 발생(예를 들어, 전이)의 방지, 진행까지의 시간의 증가, 종양과 관련된 하나 이상의 유해 증상의 감소, 및/또는 암을 갖는 대상체의 전체 생존 시간의 증가 중 하나 이상을 초래할 수 있다.

[0805] 특정 구현예는 대상체에서 종양 성장을 억제하는 방법에서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예는 시험관내 암 세포의 증식을 억제하고/하거나 이를 사멸시키는 방법에서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예는 암을 갖는 대상체에서 생체내 암 세포의 증식을 억제하고/하거나 이를 사멸시키는 방법에서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다.

[0806] 특정 구현예에서 치료될 수 있는 암의 예는 백혈병, 골수종 및 림프종을 포함하는 혈액학적 신생물; 샘암종 및 편평 세포 암종을 포함하는 암종; 흑색종 및 육종을 포함한다. 암종 및 육종은 흔히 "고형 종양"으로 지칭된다. 특정 구현예에서 치료될 수 있는 일반적으로 발생하는 고형 종양의 예는 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 신장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립샘암, 위암, 자궁암, 비소세포 폐암(NSCLC) 및 결장직장암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 다양한 형태의 림프종이 또한 고형 종양의 형성을 초래할 수 있으므로 특정 상황에서 또한 고형 종양으로 간주될 수 있다.

[0807] 특정 구현예는 자가면역 질환, 예컨대 아토피 피부염, 류마티스 관절염, 건선 또는 전신 홍반성 루푸스의 치료에서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 접합체의 용도에 관한 것이다.

[0808] 특정 구현예는 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염 또는 SARS 코로나바이러스 감염의 치료에서의 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 집합체의 용도에 관한 것이다.

[0809] 약학 키트

[0810] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물 또는 화학식 X의 집합체를 포함하는 약학 조성물은 약학 키트 또는 팩의 일부로서 제공될 수 있다. 키트의 개별 성분은 전형적으로 별도 용기에 패키징될 것이다. 적합한 용기는 약학 조성물의 제형에 따라 예를 들어 병, 블리스터 팩, 정맥내 용액 백, 바이알 등을 포함한다. 특정 구현예에서, 용기는 대상체에 대한 투여를 허용하는 형태, 예를 들어 흡입기, 주사기, 피펫, 점안기, 사전-침지 거즈 또는 패드, 또는 다른 유사 장치일 수 있으며, 이로부터 내용물이 대상체에 투여될 수 있다.

[0811] 키트는 용기(들) 상에 또는 이와 관련된 표지 또는 패키지 삽입물을 추가로 포함할 수 있다. 용어 "패키지 삽입물"은 이러한 치료 제품의 사용에 관한 적응증, 용법, 투여량, 투여, 금기 및/또는 경고에 대한 정보를 함유하는 치료 제품의 상업적 패키지에 통상적으로 포함된 지침을 지칭하기 위해 사용된다. 표지 또는 패키지 삽입물은 의약품 또는 생물학적 제품의 제조, 사용 또는 판매를 규제하는 정부 당국에 의해 규정된 형식의 공지를 추가로 포함할 수 있으며, 이 공지는 인간 또는 동물 투여를 위한 사용 또는 판매에 대한 제조 당국의 승인을 반영한다. 표지 또는 패키지 삽입물은 전형적으로 화합물 또는 집합체가 선택 병태, 예를 들어 암을 치료하는 데 사용하기 위한 것임을 표시한다.

[0812] 적절한 경우, 키트의 하나 이상의 성분은 동결건조되거나 건조 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로서 제공될 수 있으며, 키트는 추가로 동결건조되거나 건조된 성분(들)의 재구성을 위해 적합한 용매를 함유할 수 있다.

[0813] 하기 실시예는 예시적 목적으로 제공되며 어떤 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하도록 의도되지 않는다.

[0814] 실시예

[0815] 아래 실시예 1-3은 화학식 I의 캄프토테신 유사체를 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당업자는 유사한 방법에 의해 또는 당분야에 알려진 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있음이 이해된다. 또한, 당업자는 아래에 기재된 방법 또는 유사한 방법을 사용하여 적절한 출발 성분을 사용하고 합성 매개변수를 필요에 따라 변형함으로써 아래에 구체적으로 예시되지 않은 화학식 I의 다른 화합물을 제조할 수 있음이 이해된다. 일반적으로 출발 성분은 Sigma Aldrich(Merck KGaA), Alfa Aesar 및 Maybridge(Thermo Fisher Scientific Inc.), Matrix Scientific, Tokyo Chemical Industry Ltd.(TCI) 및 Fluorochem Ltd.와 같은 상업적 공급처에서 얻거나 당업자에게 알려진 출처에 따라 합성하거나(예를 들어, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 7th edition, John Wiley & Sons, Inc., 2013 참고) 본원에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0816] 약어

[0817] 실시예 섹션에 걸쳐 하기 약어가 사용된다:

[0818] BCA: 바이신콘산; Boc: 디-*tert*-부틸 디카보네이트; CE-SDS: 모세관 전기영동 나트륨 도데실 설페이트; DCM: 디클로로메탄; DTPA: 디에틸렌트리아민 펜타아세트산; DIPEA: *N,N*-디이소프로필에틸아민; DMF: 디메틸포름아미드; DMMT: (4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸-모르폴리늄 클로라이드; EDC: 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드; Fmoc: 플루오레닐메틸옥시카보닐; HATU: 헥사플루오로포스페이트 아자벤조트리아졸 테트라메틸 우로늄; HIC: 소수성 상호작용 크로마토그래피; HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; LCMS: 액체 크로마토그래피 질량 분광법; MC: 말레이미도카프로일; MT: 말레이미도트리에틸렌 글리콜레이트; NMM: *N*-메틸모르폴린; PNP: *p*-니트로페놀; RP-UPLC-MS: 역상 초고성능 크로마토그래피 질량 분광법; SEC: 크기 배제 크로마토그래피; TCEP: 트리스(2-카복시에틸) 포스핀; Tfp: 테트라플루오로페닐; TLC: 박층 크로마토그래피; TFA: 트리플루오로아세트산.

[0819] 일반 화학 절차

[0820] 일반 절차 1: 클로라이드의 아민으로의 전환(합성 반응식 I; 도 1a)

[0821] 디메틸포름아미드(0.05-0.1 M) 중 클로라이드 화합물의 교반 용액에 적절한 2차 아민(3 eq.)을 첨가했다. 완료시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-3시간), 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공했다.

[0822] 일반 절차 2: 아민의 아미드로의 전환(합성 반응식 II; 도 1b)

[0823] 디메틸포름아미드 중 아민 화합물(0.05-0.1 M)의 교반 용액에 트리에틸아민(1.2 eq.), 적절한 카복실산(1.1 eq.)에 이어 수중 DMMTM(2 eq.)의 용액(1 M)을 첨가하였다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 16 시간) 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공하였다.

[0824] 일반 절차 3: 아민의 설폰아미드로의 전환(합성 반응식 III; 도 1c)

[0825] 디메틸포름아미드 중 아민 화합물(0.05 - 0.1 M)의 교반 용액에 DIPEA(3 eq.)에 이어 적절한 설폰일 클로라이드를 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 16시간), 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공했다.

[0826] 일반 절차 4: 아민에서 우레아로의 2단계 전환(합성 반응식 IV; 도 1d)

[0827] 단계 1: 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드 중 아민 화합물(0.05-0.1 M)의 교반 용액에 *p*-니트로페닐 카보네이트(1 eq.)에 이어 트리에틸아민(2 eq.)을 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-4시간), 반응 혼합물을 농축 건조한 후 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 PNP-카바메이트 중간체를 제공했다. 이 중간체는 단일 유사체를 생성하기 위해 사용하거나 두 번째 단계에서 여러 유사체를 생성하기 위해 여러 배치로 나눌 수 있다.

[0828] 단계 2: 디메틸포름아미드 중 PNP-카바메이트 중간체(0.1 - 0.2 M)에 적절한 1차 아민(3 eq.)을 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1시간), 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공했다.

[0829] 일반 절차 5: 아민의 카바메이트로의 전환(합성 반응식 V; 도 1e)

[0830] 디클로로메탄 또는 디메틸포름아미드 중 아민 화합물(0.05-0.1 M)의 교반 용액에 *p*-니트로페닐 카보네이트(1 eq.)에 이어 트리에틸아민(2 eq.)을 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-4시간), 생성된 PNP-카바메이트 중간체에 적절한 알코올을 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-16시간), 반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공했다.

[0831] 일반 절차 6: Boc 보호기의 제거

[0832] 디클로로메탄 중 Boc-보호 아민 화합물(0.1 M)의 교반 용액에 TFA(20부피%)를 첨가하였다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1시간), 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 고체를 제공하거나 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제했다.

[0833] 일반 절차 7: 구리 매개 아미드 커플링(합성 반응식 VI; 도 1f)

[0834] 디클로로메탄 중 디메틸 포름아미드(0.02 M)의 10% v/v 혼합물 중 Boc-GGFG-OH(3 eq.) 및 HOAt(3 eq.)의 급속 교반 용액에 EDC(HCl 염, 3 eq.)를 첨가하였다. 5분 후, 디클로로메탄 중 디메틸 포름아미드(0.02 M)의 10% v/v 혼합물에 아민 함유 페이로드(1 eq.)의 용액을 첨가한 후, 즉시 CuCl₂(4 eq.)를 첨가하였다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-16시간), 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 고체를 제공하거나 분취용 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공했다.

[0835] 일반 절차 8: MT 설치(합성 반응식 VII; 도 1g)

[0836] 디메틸포름아미드(약 0.02 M) 중 아민 화합물(1 eq.)의 교반 용액에 아세트오니트릴(약 0.02 M) 중 MT-OTfp(1.2-1.5 eq.)의 용액에 이어 DIPEA(10 uL, 4eq.)를 첨가했다. 완료 시(LCMS에 의해 결정됨, 전형적으로 1-16시간), 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 미정제 고체를 제공하고 이를 분취용 HPLC로 정제하여 동결건조 후 원하는 생성물을 제공하였다.

[0837] 일반 절차 9: 화합물 정제

[0838] 플래시 크로마토그래피: 미정제 반응 생성물을 Biotage® Snap Ultra 컬럼(10, 25, 50 또는 100 g)(Biotage, Charlotte, NC)으로 정제하여 Biotage® Isolera™ 자동화 플래시 시스템(Biotage, Charlotte, NC)에서 에틸 아세테이트/헥산 또는 메탄올/디클로로메탄의 선형 구배로 용출했다. 대안적으로, 역상 플래시 정제를 Biotage® Snap Ultra C18 컬럼(12, 30, 60 또는 120 g)을 사용해서 수행하여 아세트오니트릴 중 0.1% TFA/수중 0.1% TFA의 선형 구배로 용출하였다. 정제된 화합물은 회전증발기에 의한 유기 용매의 제거 또는 아세트오니트릴/물 혼

합물의 동결건조에 의해 분리하였다.

[0839] 분취용 HPLC: 미정제 화합물의 역상 HPLC를 Agilent 1260 Infinity II 분취용 LC/MSD 시스템(Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA)에서 Luna® 5- μ m C18 100 Å(150 × 30 mm) 컬럼(Phenomenex, Torrance, CA)을 사용하고, 아세토니트릴 중 0.1% TFA/수중 0.1% TFA의 선형 구배로 용출하여 수행하였다. 정제된 화합물은 아세토니트릴/물 혼합물의 동결건조에 의해 분리하였다.

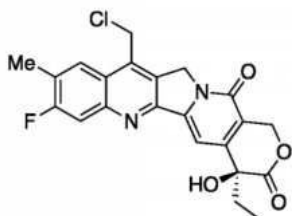
[0840] **일반 절차 10: 화합물 분석**

[0841] LC/MS: 반응물을 완료에 대해 모니터링하고 정제된 화합물을 Agilent 1290 HPLC/6120 Single quad LC/MS 시스템(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA)에서 Kinetex® 2.6- μ m C18 100 Å(30 × 3 mm) 컬럼(Phenomenex, Torrance, CA)을 사용하고, 선형 10-100% 구배 아세토니트릴 중 0.1% 포름산/수중 0.1% 포름산으로 용출하여 분석하였다.

[0842] NMR: ^1H NMR 스펙트럼은 Bruker AVANCE III 300 분광계(300 MHz)(Bruker Corporation, Billerica, MA)로 수집하였다. 화학적 이동은 백만분율(ppm)로 보고한다.

[0843] **실시예 1: C10 위치에 메틸을 갖는 캄프토테신 유사체의 제조**

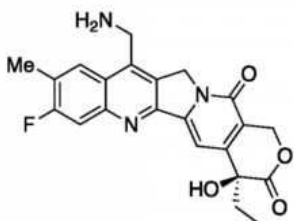
[0844] **1.1: (S)-11-(클로로메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 1.1)**



[0845]

[0846] 표제 화합물을 문헌(Li, et al., 2019, ACS Med. Chem. Lett., 10(10): 1386-1392)에 제공된 절차에 따라 제조하였다.

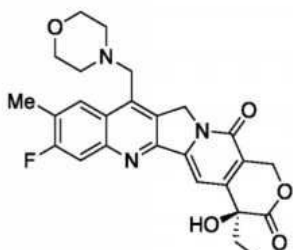
[0847] **1.2: (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 1.2)**



[0848]

[0849] 표제 화합물을 문헌(Li, et al., 2019, ACS Med. Chem. Lett., 10(10): 1386-1392)에 제공된 절차에 따라 제조하였다.

[0850] **1.3: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 100)**



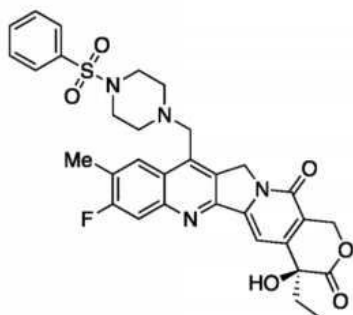
[0851]

[0852] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 모르폴린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 3.6 mg, 26% 수율)로 얻었다.

[0853] LC/MS: C₂₆H₂₆FN₃O₅에 대한 계산치 m/z = 479.2, 실측치 [M+H]⁺ = 480.4.

[0854] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.77 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.81 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.82 – 2.76 (m, 4H), 2.57 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0855] 1.4: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 102)



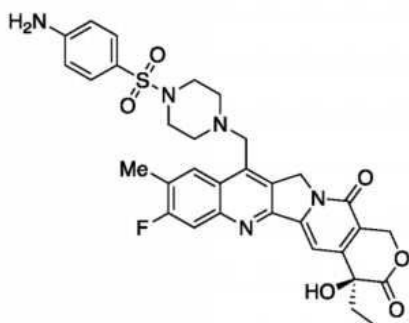
[0856]

[0857] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 1-(페닐설폰닐)피페라진으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 3.6 mg, 21% 수율)로 얻었다.

[0858] LC/MS: C₃₂H₃₁FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 618.2, 실측치 [M+H]⁺ = 619.4.

[0859] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.88 – 7.44 (m, 7H), 5.73 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.33 – 5.26 (m, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.80 (s, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.90 (dt, J = 11.6, 7.0 Hz, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0860] 1.5: (S)-11-((4-((4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 104)



[0861]

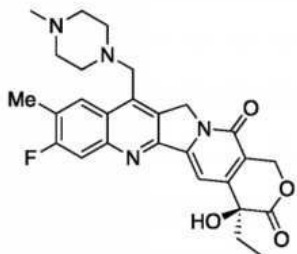
[0862] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 4-(피페라진-1-일설폰닐)아닐린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 4.7 mg, 27% 수율)로 얻었다.

[0863] LC/MS: C₃₂H₃₂FN₅O₆에 대한 계산치 m/z = 633.2, 실측치 [M+H]⁺ = 634.4.

[0864] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (d,

$J = 8.7$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.61 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.22 - 3.07 (m, 8H), 2.58 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0865] 1.6: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 106)

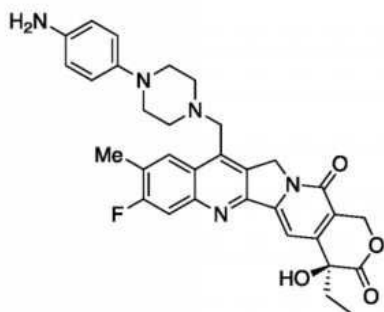


[0866]

[0867] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 N-메틸피페라진으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 3.6 mg, 25% 수율)로 얻었다.

[0868] LC/MS: C₂₇H₂₉FN₄O₄에 대한 계산치 $m/z = 492.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 493.4$.

[0869] 1.7: (S)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 108)



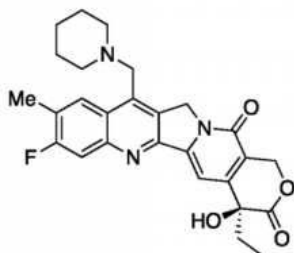
[0870]

[0871] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 4-(피페라진-1-일)아닐린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 3.7 mg, 23% 수율)로 얻었다.

[0872] LC/MS: C₃₂H₃₂FN₅O₄에 대한 계산치 $m/z = 569.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 570.4$.

[0873] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.39 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.44 - 3.38 (m, 4H), 3.06 - 3.00 (m, 4H), 2.58 (d, $J = 1.8$ Hz, 3H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0874] 1.8: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-(피페리딘-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 110)



[0875]

[0876]

표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 피페리딘으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 1.5 mg, 11% 수율)로 얻었다.

[0877]

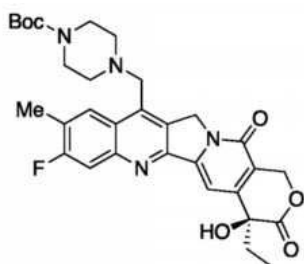
LC/MS: C₂₇H₂₈FN₃O₄에 대한 계산치 m/z = 477.2, 실측치 [M+H]⁺ = 478.2.

[0878]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.34 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.44 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.73 - 3.46 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.84 (m, 6H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0879]

1.9: tert-부틸 (S)-4-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-카복실레이트(화합물 111)



[0880]

[0881]

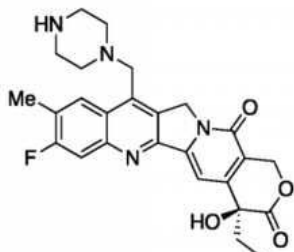
표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 6.6 mg, 40% 수율)로 얻었다.

[0882]

LC/MS: C₃₁H₃₅FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 578.2, 실측치 [M+H]⁺ = 579.4.

[0883]

1.10: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-11-((피페라진-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 112)



[0884]

[0885]

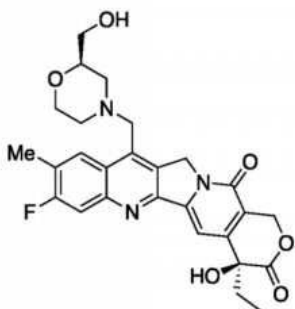
표제 화합물을 화합물 111(5.0 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 4.4 mg)로 얻었다.

[0886]

LC/MS: C₂₆H₂₇FN₄O₄에 대한 계산치 m/z = 478.2, 실측치 [M+H]⁺ = 479.2.

[0887]

1.11: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((R)-2-(하이드록시메틸)모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 113)



[0888]

[0889]

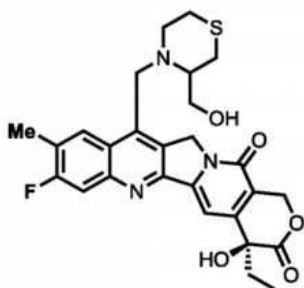
표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 (R)-모르폴린-2-일 메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 4.6 mg, 32% 수율)로 얻었다.

[0890]

LC/MS: C₂₇H₂₈FN₃O₆에 대한 계산치 m/z = 509.2, 실측치 [M+H]⁺ = 510.4.

[0891]

1.12: (4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-((하이드록시메틸)티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 114)



[0892]

[0893]

표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 티오모르폴린-3-일메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 1.5 mg, 12% 수율)로 얻었다.

[0894]

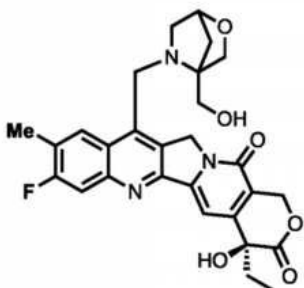
LC/MS: C₂₇H₂₈FN₃O₅S에 대한 계산치 m/z = 525.6, 실측치 [M+H]⁺ = 526.5.

[0895]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.52 - 5.29 (m, 3H), 5.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.71 - 4.54 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.30-3.03 (m, 4H) 2.97 - 2.72 (m, 3H), 2.62 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0896]

1.13: (4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-((하이드록시메틸)-2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 115)



[0897]

[0898]

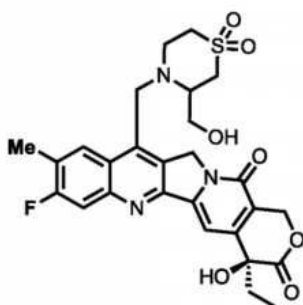
표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-4-일 메탄올로부터 출발하여 일반

절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 3.5 mg, 29% 수율)로 얻었다.

[0899] LC/MS: C₂₈H₂₈FN₃O₆에 대한 계산치 m/z = 521.5, 실측치 [M+H]⁺ = 522.5.

[0900] ¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 10.6, 5.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.63 - 5.49 (m, 2H), 5.37 (dd, J = 17.8, 14.1 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.41 - 2.13 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0901] 1.14: (4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(하이드록시메틸)-1,1-디옥시도티오모르폴리노)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 116)



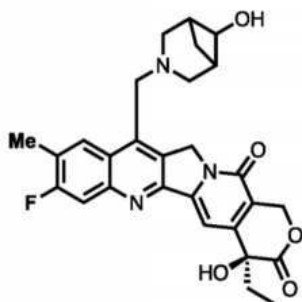
[0902]

[0903] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 3-(하이드록시메틸)-1λ⁶-티오모르폴린-1,1-디온으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 0.2 mg, 2% 수율)로 얻었다.

[0904] LC/MS: C₂₇H₂₈FN₃O₇S에 대한 계산치 m/z = 557.6, 실측치 [M+H]⁺ = 558.4.

[0905] ¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.45 - 5.26 (m, 3H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.41-2.85 (m, 4H), 2.53 (s, 2H), 2.19 (p, J = 2.5 Hz, 2H), 1.74 (p, J = 2.5 Hz, 2H), 1.27 (s, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0906] 1.15: (4S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 117)



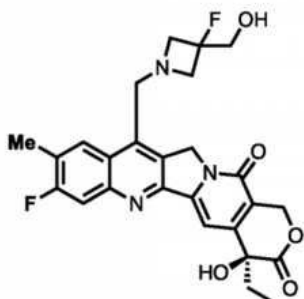
[0907]

[0908] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 1.3 mg, 11% 수율)로 얻었다.

[0909] LC/MS: C₂₈H₂₈FN₃O₅에 대한 계산치 m/z = 505.5, 실측치 [M+H]⁺ = 506.6.

[0910] ^1H NMR (300 MHz, 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$) δ 8.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.65 - 5.27 (m, 4H), 4.98 (s, 2H), 4.24 (s, 1H), 3.83 - 3.57 (m, 4H), 2.54 (s, 5H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.70 (s, 2H), 0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0911] 1.16: (S)-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 118)



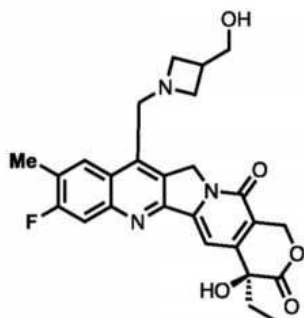
[0912]

[0913] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 3-플루오로아제티딘-3-일 메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 1.4 mg, 12% 수율)로 얻었다.

[0914] LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치 m/z = 497.5, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 498.4.

[0915] ^1H NMR (300 MHz, 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$) δ 8.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.57 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.48 - 5.28 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.44 - 4.14 (m, 4H), 3.78 (d, J = 14.9 Hz, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0916] 1.17: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 119)



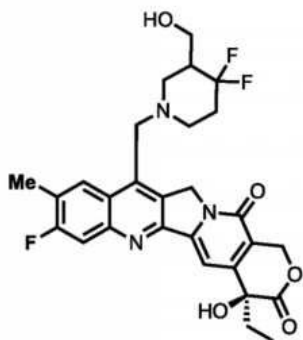
[0917]

[0918] 표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 아제티딘-3-일메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 0.5 mg, 4.5% 수율)로 얻었다.

[0919] LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_5$ 에 대한 계산치 m/z = 479.5, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 480.4.

[0920] ^1H NMR (300 MHz, 10% $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{CN}$) δ 8.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.58 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.50 - 5.28 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 4.31 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.62 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0921] 1.18: (4S)-11-((4,4-디플루오로-3-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 120)



[0922]

[0923]

표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 4,4-디플루오로피페리딘-3-일 메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 4 mg, 32% 수율)로 얻었다.

[0924]

LC/MS: C₂₈H₂₈F₃N₃O₅에 대한 계산치 m/z = 543.5, 실측치 [M+H]⁺ = 544.4.

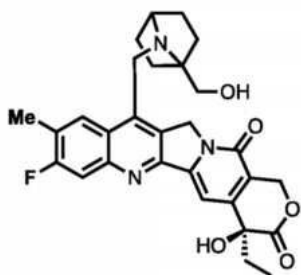
[0925]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.55 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.42 - 5.25 (m, 3H), 4.66 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 1H), 3.71 - 3.45 (m, 4H), 2.24 (q, J = 11.8, 9.2 Hz, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0926]

1.19:

(S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((1-(4-하이드록시메틸)-7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-7-일)메틸)-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 121)



[0927]

[0928]

표제 화합물을 화합물 1.1(10 mg) 및 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-1-일메탄올로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 0.8 mg, 6.6% 수율)로 얻었다.

[0929]

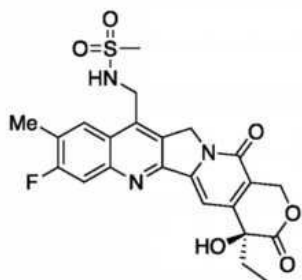
LC/MS: C₂₉H₃₀FN₃O₅에 대한 계산치 m/z = 519.6, 실측치 [M+H]⁺ = 520.4.

[0930]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.22 (s, 1H), 7.92 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 17.6, 7.6 Hz, 2H), 5.33 (t, J = 17.4 Hz, 2H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.67 - 4.44 (m, 2H), 4.28 - 3.93 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.34 - 2.03 (m, 4H), 1.91 (d, J = 14.0 Hz, 5H), 0.96 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0931]

1.20: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설폰아미드(화합물 122)



[0932]

[0933]

표제 화합물을 화합물 1.2(10 mg) 및 메탄 설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.8 mg, 7% 수율)로 얻었다.

[0934]

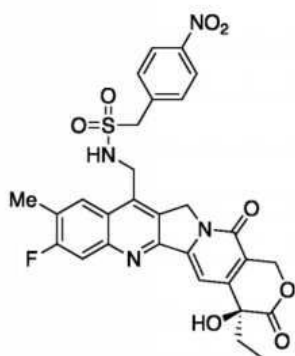
LC/MS: C₂₃H₂₂FN₃O₆S에 대한 계산치 m/z = 487.1, 실측치 [M+H]⁺ = 488.2.

[0935]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.62 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.42 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0936]

1.21: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-1-(4-니트로페닐)메탄설포나미드(화합물 124)



[0937]

[0938]

표제 화합물을 화합물 1.2(20 mg) 및 (4-니트로페닐)메탄설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(5.0 mg, 17% 수율)로 얻었다.

[0939]

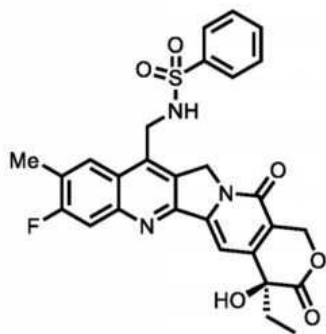
LC/MS: C₂₉H₂₅FN₄O₈S에 대한 계산치 m/z = 608.1, 실측치 [M+H]⁺ = 609.2.

[0940]

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 - 7.92 (m, 3H), 7.74 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.66 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 4.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.03 - 1.83 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0941]

1.22: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-1-(4-니트로페닐)벤젠설포나미드(화합물 125)



[0942]

[0943] 표제 화합물을 화합물 1.2(10 mg) 및 벤젠설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(9.8 mg, 73% 수율)로 얻었다.

[0944]

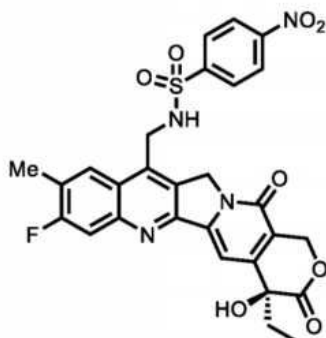
LC/MS: C₂₈H₂₄FN₃O₆S에 대한 계산치 m/z = 549.6, 실측치 [M+H]⁺ = 550.6.

[0945]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.60 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 7.66 – 7.48 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.3, 6.8 Hz, 2H), 7.40 – 7.27 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.63 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.98 – 1.76 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0946]

1.23: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-4-니트로벤젠설포나미드(화합물 1.23)



[0947]

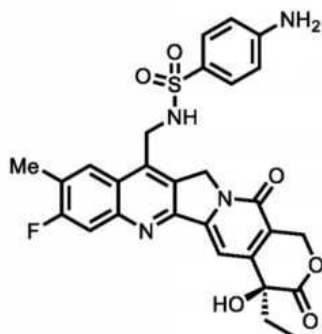
[0948] 표제 화합물을 화합물 1.2(75 mg) 및 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 12 g C18 컬럼을 사용하고 5 내지 75% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 표제 화합물의 정제를 수행하여 표제 화합물을 황백색 고체(37.8 mg, 47% 수율)로 얻었다.

[0949]

LC/MS: C₂₈H₂₃FN₄O₈S에 대한 계산치 m/z = 594.6, 실측치 [M+H]⁺ = 595.2.

[0950]

1.24: (S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설포나미드(화합물 127)



[0951]

[0952]

메탄올(6.4 mL) 중 화합물 1.23(37.8 mg, 0.064 mmol)의 용액에 탄소 상 백금 1% 바나듐 2%(75 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 H₂로 피징한 다음 45분 동안 실온에서 H₂ 분위기 하에 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DMF로 세척하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고체(30 mg, 84% 수율)로 얻었다.

[0953]

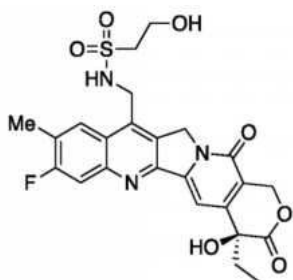
LC/MS: C₂₈H₂₄FN₄O₆S에 대한 계산치 m/z = 564.6, 실측치 [M+H]⁺ = 565.2.

[0954]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.45 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.75 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0955]

1.25: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드(화합물 129)



[0956]

[0957]

표제 화합물을 화합물 1.2(20 mg) 및 2-하이드록시에탄설폰일 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 25 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.3 mg, 13% 수율)로 얻었다.

[0958]

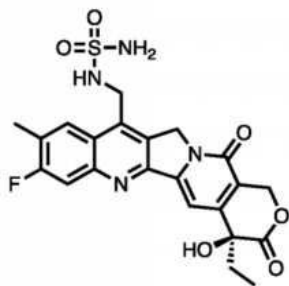
LC/MS: C₂₄H₂₄FN₃O₇S에 대한 계산치 m/z = 517.1, 실측치 [M+H]⁺ = 518.2.

[0959]

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 7.84 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.50-5.33 (m, 4H), 5.07 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.80 (dt, *J* = 6.3 Hz, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.86 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0960]

1.26: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설폰아미드(화합물 131)



[0961]

[0962] 디클로로메탄(1 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트(3 μ L) 용액에 *tert*-부탄올(3 μ L)을 첨가하였다. 이 용액을 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(1 mL) 중 용해된 화합물 1.2(13 mg)에 이어 트리에틸아민(13 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반한 후, 농축 건조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 디클로로메탄(1 mL) 중 정제된 고체에 트리플루오로아세트산(200 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반한 다음 농축 건조하여 표제 화합물을 회백색 고체(7.5 mg, 48% 수율)로 제공하였다.

[0963]

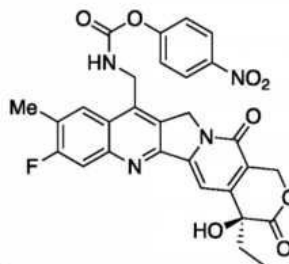
LC/MS: C₂₂H₂₁FN₄O₆S에 대한 계산치 m/z = 488.1, 실측치 $[M+H]^+$ = 489.0.

[0964]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.59 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.39 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.55 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.07 – 1.89 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0965]

1.27: 4-니트로페닐-(S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 1.27)



[0966]

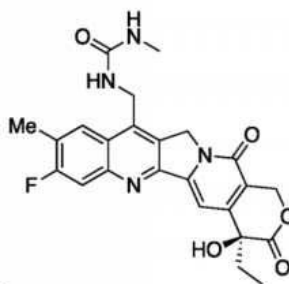
[0967] 화합물 1.2(24 mg)로부터 출발하여 일반 절차 4의 단계 1에 따라 표제 PNP-카바메이트 중간체 화합물을 제조하였다. 12 g 컬럼 C18 컬럼을 사용하고 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(14 mg, 53% 수율)로 얻었다.

[0968]

LC/MS: C₂₉H₂₃FN₄O₈S에 대한 계산치 m/z = 574.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 575.2

[0969]

1.28: (S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아(화합물 132)



[0970]

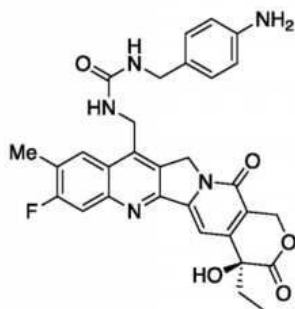
[0971] 표제 화합물을 화합물 1.2(25 mg) 및 1차 아민으로서 수성 메틸 아민(500 μ L, 수중 40중량%)을 사용하여 일반 절차 4에 따라 제조하였다. 이 경우 중간체 PNP-카바메이트를 미정제물로 사용했다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O +

0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(8.9 mg, 31% 수율)로 얻었다.

[0972] LC/MS: $C_{24}H_{23}FN_4O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 466.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 467.2$.

[0973] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.26 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.61 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.41 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0974] 1.29: (S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)우레아(화합물 134)



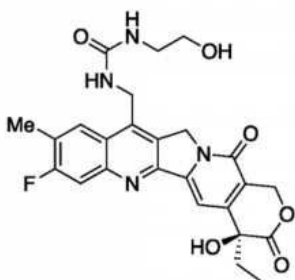
[0975]

[0976] 표제 화합물을 PNP-카바메이트로서 화합물 1.27(4 mg) 및 1차 아민으로서 4-(아미노메틸)아닐린을 사용하여 일반 절차 4의 단계 2에 따라 제조하였다. 20 내지 50% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(0.6 mg, 12% 수율)로 얻었다.

[0977] LC/MS: $C_{30}H_{28}FN_5O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 557.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 558.4$.

[0978] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.63 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.43 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 2.56 (d, $J = 1.7$ Hz, 3H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[0979] 1.30: (S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아(화합물 136)



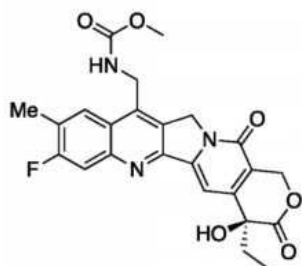
[0980]

[0981] 표제 화합물을 PNP-카바메이트로서 화합물 1.27(4 mg) 및 1차 아민으로서 하이드록시에틸아민을 사용하여 일반 절차 4의 단계 1에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(2.4 mg, 66% 수율)로 얻었다.

[0982] LC/MS: $C_{25}H_{26}FN_4O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 496.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 497.2$.

[0983] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.31 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[0984] 1.31: 메틸-(S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 138)



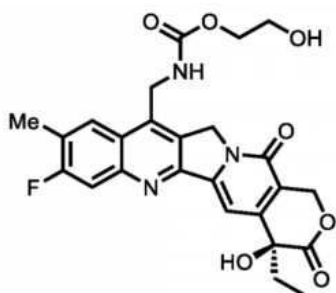
[0985]

[0986] 표제 화합물을 화합물 1.2(50 mg)로부터 출발하여 메탄올과 중간체 PNP-카바메이트를 반응시켜 일반 절차 5에 따라 제조하였다. 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(3.5 mg, 6% 수율)로 얻었다.

[0987] LC/MS: C₂₄H₂₂FN₃O₆에 대한 계산치 m/z = 467.2, 실측치 [M+H]⁺ = 468.2.

[0988] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.65 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.33 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0989] 1.32: 2-하이드록시에틸 (S)-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 139)



[0990]

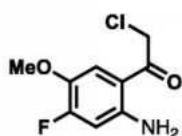
[0991] 표제 화합물을 화합물 1.2(18 mg)로부터 출발하여 1,2-에탄디올과 중간체 PNP-카바메이트를 반응시켜 일반 절차 5에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(4.2 mg, 19% 수율)로 얻었다.

[0992] LC/MS: C₂₅H₂₄FN₃O₇에 대한 계산치 m/z = 497.2, 실측치 [M+H]⁺ = 498.2.

[0993] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 5.47 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.34 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.99 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.38 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 - 1.67 (m, 2H), 0.89 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[0994] 실시예 2: C10 위치에 메톡시를 갖는 캄프토테신 유사체의 제조

[0995] 2.1: 1-(2-아미노-4-플루오로-5-메톡시페닐)-2-클로로에탄-1-온(화합물 2.1)



[0996]

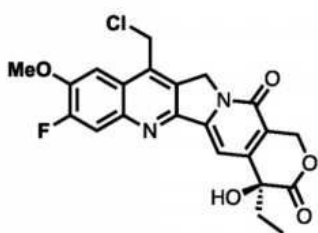
[0997] DCM(100 mL) 중 3-플루오로-4-메톡시아닐린(10 g, 71 mmol) 용액을 0℃로 냉각하였다. 이 용액에 먼저 DCM 중

1 M BCl_3 (71 mL, 71 mmol)에 이어 DCM 중 1 M 클로로(디에틸)알루미늄(71 mL, 71 mmol)을, 마지막으로 2-클로로아세토니트릴(6.4 g, 85 mmol)을 첨가했다. 용액을 3시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각하고, 2 M HCl 수용액을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 불균일 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각한 다음, Na_2CO_3 를 사용하여 pH를 약 12로 조정했다. 층을 분리하고, 수성층을 DCM(3 x 100 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하고, 0 내지 20% EtOAc/헥산으로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제하여 표제 화합물(6 g, 28 mmol, 39% 수율)을 얻었다.

[0998] LC/MS: $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClFNO}_2$ 에 대한 계산치 $m/z = 217.1$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218.1$.

[0999] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.19 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (s, 3H)

[1000] 2.2: (S)-11-(클로로메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 2.2)



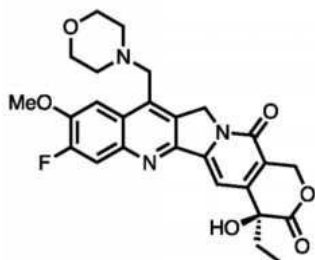
[1001]

[1002] 톨루엔(200 mL) 중 화합물 2.1(1.65 g, 7.6 mmol) 및 (S)-4-에틸-4-하이드록시-7,8-디하이드로-1H-피라노[3,4-f]인돌리진-3,6,10(4H)-트리온(2 g, 7.6 mmol)의 용액에 톨루엔-4-설폰산(157 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 140°C에서 3시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각하였다. 노란색 침전으로서 생성물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물(1.27 g, 2.85 mmol, 37.5% 수율)을 얻었다.

[1003] LC/MS: $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClFN}_2\text{O}_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 445.2$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.1$.

[1004] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H) 7.80 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 7.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.33 (s, 2H) 4.08 (s, 3H), 1.87 - 1.83 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[1005] 2.3: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 101)



[1006]

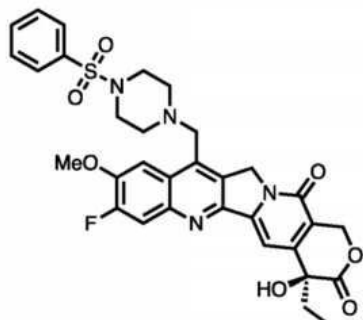
[1007] 표제 화합물을 화합물 2.2(10 mg) 및 모르폴린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(5.6 mg, 41% 수율)로 얻었다.

[1008] LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 495.2$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 496.4$.

[1009] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.62 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.09 (m, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 2H),

2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1010] 2.4: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 103)

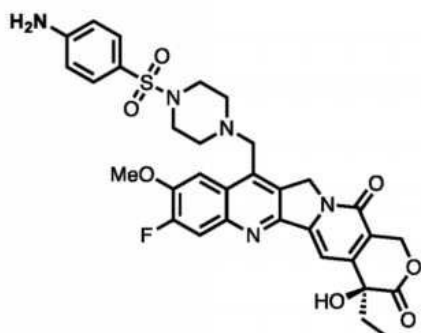


[1011]

[1012] 표제 화합물을 화합물 2.2(10 mg) 및 1-(페닐설폰닐)피페라진으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 희백색 고체(2.5 mg, 14% 수율)로 얻었다.

[1013] LC/MS: C₃₂H₃₁FN₄O₇S에 대한 계산치 $m/z = 634.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 635.4$.

[1014] 2.5: (S)-11-((4-((4-아미노페닐)설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 105)



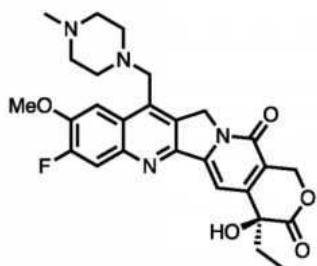
[1015]

[1016] 표제 화합물을 화합물 2.2(10 mg) 및 4-(피페라진-1-일설폰닐)아닐린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 희백색 고체(4.0 mg, 23% 수율)로 얻었다.

[1017] LC/MS: C₃₂H₃₂FN₅O₇S에 대한 계산치 $m/z = 649.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 650.4$.

[1018] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 2H), 7.90 - 7.67 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 5.46 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 5.33 - 5.22 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.02 - 2.72 (m, 4H), 2.75 - 2.58 (m, 4H), 1.97 - 1.70 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1019] 2.6: (S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 107)



[1020]

[1021]

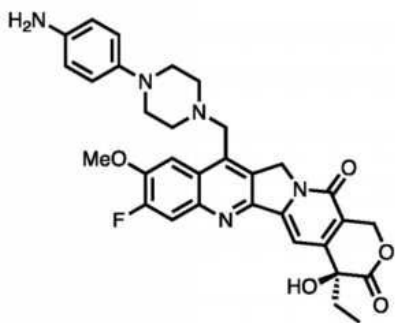
표제 화합물을 화합물 2.2(10 mg) 및 *N*-메틸피페라진으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(2.1 mg, 19% 수율)로 얻었다.

[1022]

LC/MS: C₂₇H₂₉FN₄O₅에 대한 계산치 m/z = 508.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 509.4

[1023]

2.7: (S)-11-((4-(4-아미노페닐)피페라진-1-일)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 109)



[1024]

[1025]

표제 화합물을 화합물 2.2(10 mg) 및 4-(피페라진-1-일)아닐린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(3.2 mg, 20% 수율)로 얻었다.

[1026]

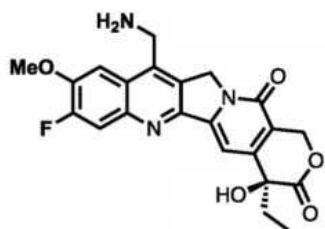
LC/MS: C₃₂H₃₂FN₅O₅에 대한 계산치 m/z = 585.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 586.4.

[1027]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.65 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.27 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.26 (br s, 4H), 2.79 (br s, 4H), 1.97 - 1.83 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1028]

2.8: (S)-11-((4-아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 2.8)



[1029]

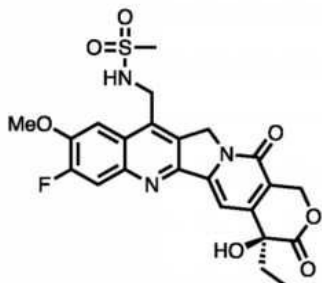
[1030]

에탄올(7 mL) 중 화합물 2.2(250 mg, 0.56 mmol)의 용액에 헥사메틸렌테트라민(236 mg, 1.7 mmol)에 이어 *i*Pr₂NEt(100 uL, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 5시간 동안 가열 환류하고, 실온으로 냉각하고, 12 M 수성 HCl(60 uL)로 켄칭했다. 이 용액을 약 1/2 부피로 농축하고 1 M 수성 HCl(1.5 mL)을 첨가하고 5분 동안 교반한 다음 농축하여 갈색 잔류물을 얻었다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 5 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA

구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 담황색 고체(179 mg, 75% 수율)로 얻었다.

[1031] LC/MS: $C_{22}H_{20}FN_3O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 425.4$, 실측치 $[M+H]^+ = 426.2$

[1032] 2.9: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설폰아미드(화합물 123)



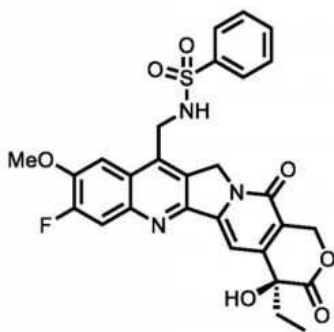
[1033]

[1034] 표제 화합물을 화합물 2.8(10 mg) 및 메탄설폰일 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 5 내지 65% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(8.5 mg, 91% 수율)로 얻었다.

[1035] LC/MS: $C_{23}H_{22}FN_3O_7S$ 에 대한 계산치 $m/z = 503.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 504.2$.

[1036] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.98 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1037] 2.10: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설폰아미드(화합물 126)



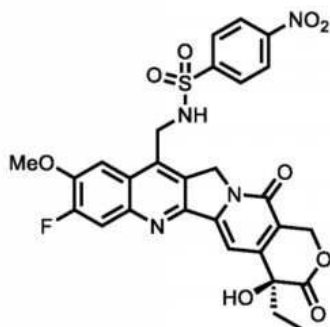
[1038]

[1039] 표제 화합물을 화합물 2.8(7.5 mg) 및 벤젠설폰일 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 5 내지 70% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(4.6 mg, 46% 수율)로 얻었다.

[1040] LC/MS: $C_{28}H_{24}FN_3O_7S$ 에 대한 계산치 $m/z = 565.6$, 실측치 $[M+H]^+ = 566.2$.

[1041] ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 2H), 7.62 - 7.46 (m, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 1H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H).

[1042] 2.11: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-4-니트로벤젠설폰아미드(화합물 2.11)

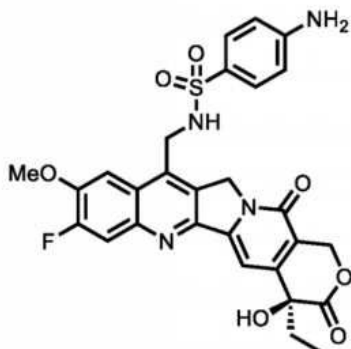


[1043]

[1044] 표제 화합물을 화합물 2.8 (12 mg) 및 4-니트로벤젠설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 5 내지 75% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 담황색 고체(9.7 mg, 71% 수율)로 얻었다.

[1045] LC/MS: C₂₈H₂₃FN₄O₉S에 대한 계산치 m/z = 610.6, 실측치 [M+H]⁺ = 611.5.

[1046] 2.12: (S)-4-아미노-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)벤젠설포나미드(화합물 128)



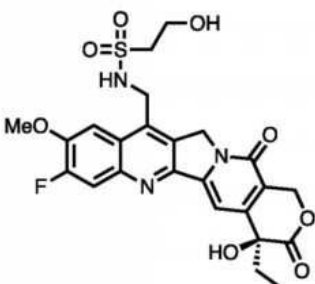
[1047]

[1048] 메탄올(1.6 mL) 중 화합물 2.11(9.7 mg, 0.016 mmol)의 용액에 탄소 상 백금 1% 바나듐 2%(15 mg)를 첨가하였다. 플라스크를 H₂로 퍼징한 다음 45분 동안 H₂ 분위기 하에 실온에서 교반했다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, DMF로 세척한 후, 여액을 증발시켜 표제 화합물을 담황색 고체(1.5 mg, 16% 수율)로 얻었다.

[1049] LC/MS: C₂₈H₂₅FN₄O₇S에 대한 계산치 m/z = 580.6, 실측치 [M+H]⁺ = 581.4.

[1050] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.77 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.10 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 1H).

[1051] 2.13: (S)-N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설포나미드(화합물 130)



[1052]

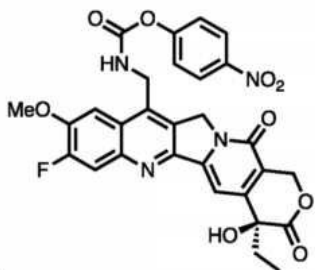
[1053] 표제 화합물을 화합물 2.8(8 mg) 및 2-하이드록시에탄설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제

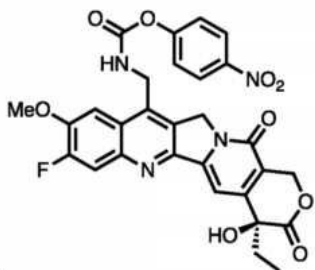
조하였다. 15 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(2.2 mg, 22% 수율)로 얻었다.

[1054] LC/MS: C₂₄H₂₄FN₃O₈S에 대한 계산치 m/z = 533.1 실측치 [M+H]⁺ = 534.2.

[1055] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.94-1.75 (m, 2H), 0.87 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1056] **2.14: 4-니트로페닐-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 2.14)**

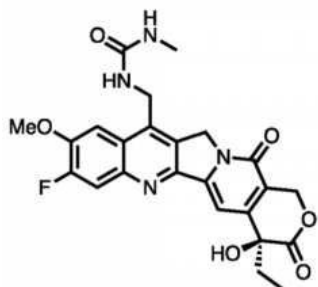


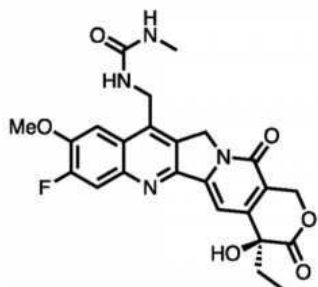
[1057] 

[1058] 표제 PNP-카바메이트 중간체 화합물을 화합물 2.8(65 mg)로부터 출발하여 디메틸포름아미드와 디클로로메탄의 1:1 혼합물을 용매로서 사용하여 일반 절차 4의 단계 1에 따라 제조하였다. 12 g C12 컬럼을 사용하고 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 대로 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(61 mg, 86% 수율)로 얻었다. 이 중간체를 나누어 하기 화합물을 생성하기 위해 사용했다.

[1059] LC/MS: C₂₉H₂₃FN₄O₉에 대한 계산치 m/z = 590.1, 실측치 [M+H]⁺ = 591.2.

[1060] **2.15: (S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아(화합물 133)**



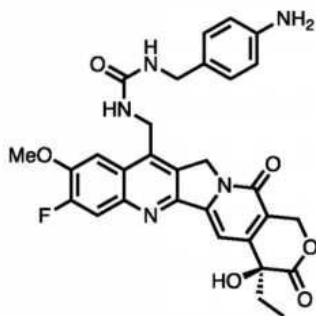
[1061] 

[1062] 표제 화합물을 PNP-카바메이트로서 화합물 2.14(15 mg) 및 1차 아민으로서 수성 메틸 아민(500 uL, 수중 40중량%)을 사용하여 일반 절차 4의 단계 2에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(5.8 mg, 47% 수율)로 얻었다.

[1063] LC/MS: C₂₄H₂₃FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 482.2, 실측치 [M+H]⁺ = 483.2.

[1064] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.00 - 7.87 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 5.48 - 5.39 (m, 3H), 4.81 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1065] **2.16: (S)-1-(4-아미노벤질)-3-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)메틸)우레아(화합물 135)**



[1066]

[1067]

표제 화합물을 PNP-카바메이트로서 화합물 2.14(15 mg) 및 1차 아민으로 4-(아미노메틸)아닐린을 사용하여 일반 절차 4의 단계 2에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 2.1 mg, 12% 수율)로 얻었다.

[1068]

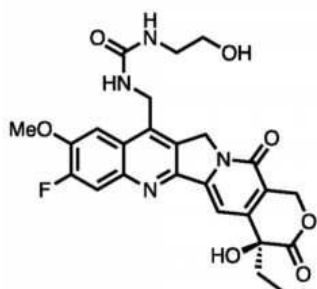
LC/MS: C₃₀H₂₈FN₅O₆에 대한 계산치 m/z = 573.2, 실측치 [M+H]⁺ = 574.2.

[1069]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.79 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.35 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1070]

2.17: (S)-1-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메톡시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아(화합물 137)



[1071]

[1072]

표제 화합물을 PNP-카바메이트로서 화합물 2.14(15 mg) 및 1차 아민으로서 하이드록시에틸아민을 사용하여 일반 절차 4의 단계 2에 따라 제조하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(1.5 mg, 12% 수율)로 얻었다.

[1073]

LC/MS: C₂₅H₂₆FN₄O₇에 대한 계산치 m/z = 512.2, 실측치 [M+H]⁺ = 513.2.

[1074]

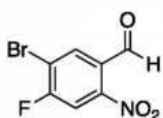
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.62 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H), 5.45 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1075]

실시예 3: C10 위치에 아미노를 갖는 캄프토테신 유사체의 제조

[1076]

3.1: 5-브로모-4-플루오로-2-니트로벤즈알데히드(화합물 3.1)



[1077]

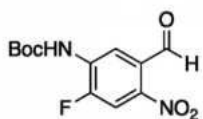
[1078]

0°C에서 H₂SO₄(500 mL) 중 HNO₃(121.2 mL, 67% 순도, 2.0 eq.)의 교반 용액에 3-브로모-4-플루오로벤즈알데히드(180 g, 1.0 eq.)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 얼음조를 제거하고 반응물을 25°C에서 5시간 동안 교반했다.

혼합물을 얼음(5 L)에 붓고, 여과한 후 진공 하에 건조하였다. 표제 화합물을 노란색 고체(219 g)로 얻었다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

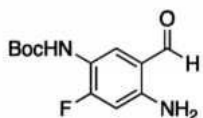
3.2: tert-부틸 (2-플루오로-5-포르밀-4-니트로페닐)카바메이트(화합물 3.2)



톨루엔(2000 mL) 중 화합물 3.1(219 g, 1.0 eq.), tert-부틸 카바메이트(124 g, 1.20 eq.), Cs₂CO₃(575 g, 2.0 eq.), Pd₂(dba)₃(40 g, 0.05 eq.) 및 Xphos(84 g, 0.2 eq.)의 혼합물을 탈기하고 3회 사이클 동안 N₂로 퍼징하였다. 이어서, 혼합물을 N₂ 분위기 하에 15시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O(800 mL)로 희석하고 EtOAc(300 mL × 2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(200 mL × 2)로 세척한 후 나트륨 설페이트 상에서 건조하고 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:1 내지 20:1)로 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체(140 g, 56% 수율)로 산출하였다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J*=10.8 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H)

3.3: tert-부틸 (4-아미노-2-플루오로-5-포르밀페닐)카바메이트(화합물 3.3)

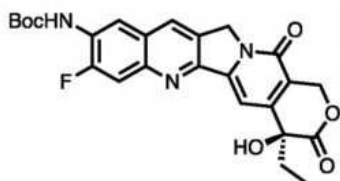


H₂O(300 mL) 및 EtOH(1200 mL) 중 화합물 3.2(100 g, 1.0 eq.)의 용액에 NH₄Cl(30.5 g, 1.62 eq.)을 첨가하였다. 철(78.6 g, 4.0 eq.)을 80℃에서 일부씩 첨가하였다. 혼합물을 6시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액에 물을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(SiO₂, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0 내지 0:1), TLC(석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체(19.0 g, 21% 수율)로 산출하였다.

LC/MS: C₁₂H₁₅FN₂O₃에 대한 계산치 *m/z* = 254.1, 실측치 [M+H]⁺ = 255.0.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.73 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H), 7.21 (s, 2 H), 6.53 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

3.4: tert-부틸 (S)-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리진노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.4)

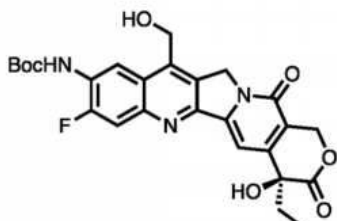


톨루엔(350 mL) 중 화합물 3.3(4.20 g, 1.2 eq.), (S)-4-에틸-4-하이드록시-7,8-디하이드로-1H-피라노[3,4-*f*]인돌리진-3,6,10(4*H*)-트리온(3.5 g, 1 eq.) 및 TsOH(1수화물, 253 mg, 0.1 eq.)의 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 반응 용액을 25℃로 냉각하고 여과하였다. 고체를 메틸-*t*-부틸 에테르(30 mL)로 세척한 후 진공 하에 건조하였다. 표제 화합물을 노란색 고체(4.5 g, 62% 수율)로 얻었다.

[1092] LC/MS: $C_{25}H_{24}FN_3O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 481.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 482.1$.

[1093] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.49 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.43 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)

[1094] **3.5: tert-부틸 (S)-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.5)**



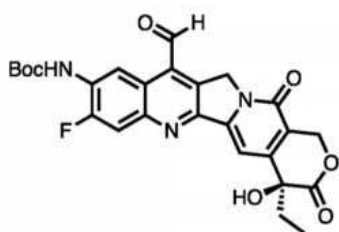
[1095]

[1096] MeOH(360 mL) 중 화합물 3.4(4.00 g)의 혼합물에 H_2O (4 mL) 중 $FeSO_4$ (7수화물, 1.2 g), H_2SO_4 (280 μ L)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65°C에서 가열하면서 H_2O_2 (24 mL, 30% 순도)를 30분에 걸쳐 적가한 후 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 25°C로 냉각한 후, 여과하여 표제 화합물을 노란색 고체(1.53 g, 33.2% 수율)로 제공하였다. 여액에 H_2O (400 mL)를 첨가한 다음, 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 로 토크했다. 포화 수성 Na_2CO_3 로 pH를 7 내지 8로 조정 한 다음, 용액을 농축하고 여과했다. 고체를 MeOH(30 mL)로 1시간 동안 55°C에서 분쇄한 후 여과하여 표제 화합물의 두 번째 배치를 갈색 고체(1.09 g, 26% 수율)로 제공했다.

[1097] LC/MS: $C_{26}H_{26}FN_3O_7$ 에 대한 계산치 $m/z = 511.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 512.2$.

[1098] ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 8.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.16 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.88 (t, $J=6.4$ Hz, 3H).

[1099] **3.6: tert-부틸(S)-(4-에틸-8-플루오로-11-포르밀-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.6)**



[1100]

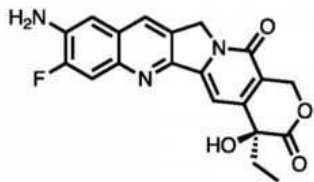
[1101] 화합물 3.5(150 mg, 0.293 mmol)를 함유한 50 mL 둥근 바닥 플라스크에 DCM(2.9 mL)에 이어 데스-마틴(Dess-Martin) 퍼요오디난(0.56 g, 1.32 mmol) 및 물(15.8 μ L, 0.88 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 18시간 동안 실온에서 교반한 후 DCM으로 희석하고 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 층을 분리하고, 조합된 유기층을 셀라이트 상에서 증발시켰다. 10 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 10% DCM/MeOH로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 생성물을 오렌지색 분말(42.5 mg, 28%)로 얻었다.

[1102] LC/MS: $C_{26}H_{24}FN_3O_7$ 에 대한 계산치 $m/z = 509.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 510.4$.

[1103] ^1H NMR (300 MHz, 아세톤- d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.04 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.69 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 5.42 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 8.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 - 5.76 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.16 (d, $J=4.4$ Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.52 (s, 9H),

0.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H).

[1104] 3.7: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 140)



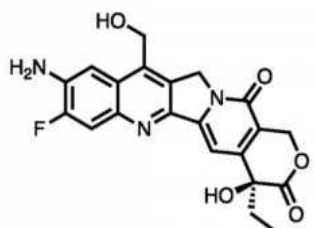
[1105]

[1106] 표제 화합물을 화합물 3.4 (40 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 빨간색 고체 (TFA 염, 36 mg, 87% 수율)로 얻었다.

[1107] LC/MS: $C_{20}H_{16}FN_3O_4$ 에 대한 계산치 $m/z = 381.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 382.2$.

[1108] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.34 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1109] 3.8: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 141)



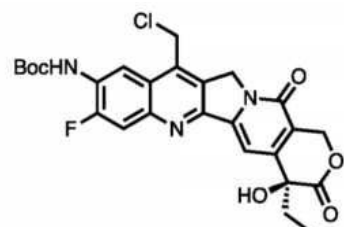
[1110]

[1111] 표제 화합물을 화합물 3.5(5 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 빨간색 고체(TFA 염, 4.1 mg, 78% 수율)로 얻었다.

[1112] LC/MS: $C_{21}H_{18}FN_3O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 411.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 412.2$.

[1113] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 5.40 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1114] 3.9: tert-부틸 (S)-11-(클로로메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.9)

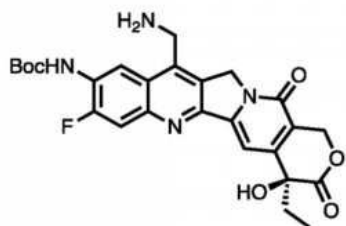


[1115]

[1116] 디클로로메탄(5 mL) 중 화합물 3.5(100 mg)의 교반 용액에 디클로로메탄(0.1 mL) 중 티오닐 클로라이드(14 μ L)의 용액을 첨가했다. 1시간 후, 추가적인 디클로로메탄(0.1 mL) 중 티오닐 클로라이드(14 μ L)를 첨가했다. 추가 1시간 후 반응물을 디클로로메탄(10 mL) 및 톨루엔(1 mL)으로 희석한 다음 진공에서 농축하여 표제 화합물을 빨간색 고체로 얻었고 이를 추가 정제 없이 후속 반응에서 사용했다.

[1117] LC/MS: C₂₆H₂₅ClFN₃O₆에 대한 계산치 m/z = 529.1, 실측치 [M+H]⁺ = 530.2.

[1118] 3.10: *tert*-부틸 (S)-(11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.10)



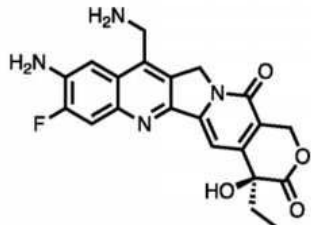
[1119]

[1120] 에탄올(500 uL) 중 화합물 3.9(100 mg)에 헥사메틸렌테트라민(79 mg)에 이어 DIPEA(99 uL)를 첨가하였다. 이 용액을 16시간 동안 60℃에서 가열한 후 진공에서 농축 건조하였다. 12 g C18 컬럼을 사용하고 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 희백색 고체(TFA 염, 29 mg, 24% 수율)로 얻었다.

[1121] LC/MS: C₂₆H₂₇FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 510.2, 실측치 [M+H]⁺ = 511.4.

[1122] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.41 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.07 - 1.89 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1123] 3.11: (S)-9-아미노-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 145)



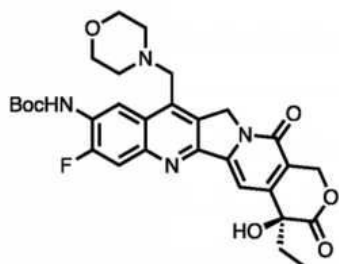
[1124]

[1125] 표제 화합물을 화합물 3.10(2.1 mg)으로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 빨간색 고체(TFA 염, 1.8 mg, 100% 수율)로 얻었다.

[1126] LC/MS: C₂₁H₁₉FN₄O₄에 대한 계산치 m/z = 410.1, 실측치 [M+H]⁺ = 411.2.

[1127] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.82 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.41 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1128] 실시예 3.12: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 3.12)



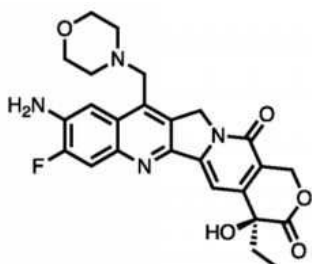
[1129]

[1130] 표제 화합물을 화합물 3.9(150 mg) 및 모르폴린으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 빨간색 고체(TFA 염, 103 mg, 52% 수율)로 얻었다.

[1131] LC/MS: C₃₀H₃₃FN₄O₇에 대한 계산치 m/z = 580.2, 실측치 [M+H]⁺ = 581.4.

[1132] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 5.63 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.43 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.84 (s, 4H), 3.10 (s, 4H), 1.99 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1133] **3,12:** (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 142)



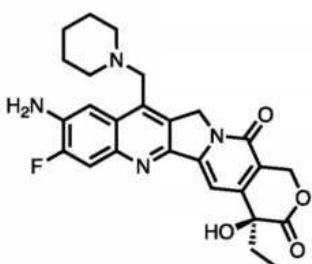
[1134]

[1135] 표제 화합물을 화합물 3.12(45 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 빨간색 고체(TFA 염, 37 mg, 99% 수율)로 얻었다.

[1136] LC/MS: C₂₅H₂₅FN₄O₅에 대한 계산치 m/z = 480.2, 실측치 [M+H]⁺ = 481.4.

[1137] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.73 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.47 - 5.34 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 3.91 - 3.85 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1138] **3,14:** (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(피페리딘-1-일메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 148)



[1139]

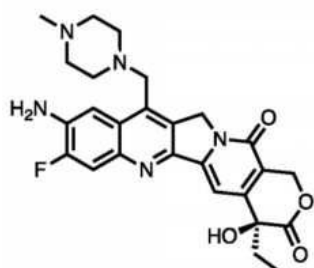
[1140] 화합물 3.6(37 mg, 0.067 mmol)을 함유하는 5 mL 플라스크에 디클로로메탄(1.45 mL)에 이어 아세트산(18.69 μL, 0.327 mmol), 피페리딘(21.52 μL, 0.218 mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(23.0 mg, 0.109 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 이 용액을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 물 + 0.1% TFA 및 DMF(1:1, 1.0 mL)를

첨가하여 켄칭하고, 부분적으로 증발시켰다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하여 5 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 Boc-보호 중간체를 노란색 가루로 얻었다. 그 다음 이 중간체를 일반 절차 6에 따라 탈보호하여 표제 화합물을 노란색 고체(TFA 염, 32.5 mg, 98% 수율)로 얻었다.

[1141] LC/MS: C₂₆H₂₇FN₄O₄에 대한 계산치 m/z = 478.2, 실측치 [M+H]⁺ = 479.4.

[1142] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.78 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.47 - 5.35 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 3.80 - 3.68 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.02 - 1.68 (m, 8H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1143] **3.15:** (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 149)



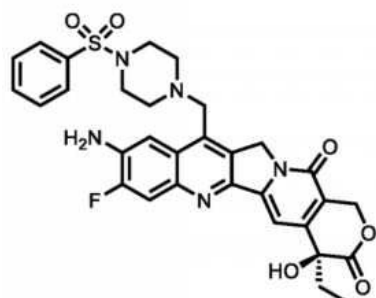
[1144]

[1145] 화합물 3.6(15 mg, 0.029 mmol)을 함유하는 2 mL 바이알에 디클로로메탄(0.59 mL), 아세트산(7.58 μL, 0.132 mmol) 및 N-메틸피페라진(4.90 μL, 0.044 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 4시간 동안 실온에서 교반한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(7.8 mg, 0.037 mmol)를 첨가하고 추가 45분 동안 교반하였다. 0.1% TFA 수용액(0.5 mL)을 첨가하여 과량의 하이드리드를 켄칭했다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 5 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 Boc-보호 중간체를 노란색 가루로 얻었다. 이 중간체를 일반 절차 6에 따라 탈보호하여 표제 생성물을 노란색 고체(TFA 염, 1.5 mg, 7.1% 수율)로 얻었다.

[1146] LC/MS: C₂₆H₂₈FN₅O₄에 대한 계산치 m/z = 493.2, 실측치 [M+H]⁺ = 494.4.

[1147] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.68 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.45-5.30 (m, 3H), 4.15 (s, 2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1148] **3.16:** (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((4-(페닐설폰닐)피페라진-1-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 153)



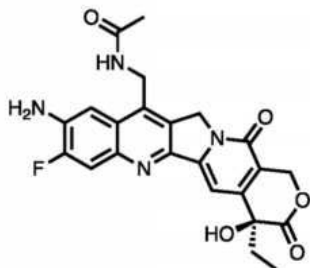
[1149]

[1150] 표제 화합물의 Boc 보호된 전구체를 화합물 3.9(10 mg) 및 1-(페닐설폰닐)피페라진으로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 35 내지 44% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC를 수행하여 Boc-보호 중간체를 노란색 분말로 얻었다. 이어서, 이 중간체를 일반 절차 6에 따라 탈보호하여 표제 화합물(TFA 염, 2.4 mg, 2 단계에 걸쳐 17% 수율)을 얻었다.

[1151] LC/MS: $C_{31}H_{30}FN_5O_6S$ 에 대한 계산치 $m/z = 619.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 520.4$.

[1152] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.81-7.60 (m, 7H), 7.34 (s, 1H), 5.51 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.15-3.02 (m, 4H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 2H), 1.00 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1153] 3, 17: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1H-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-11-일)메틸)아세트아미드(화합물 147)



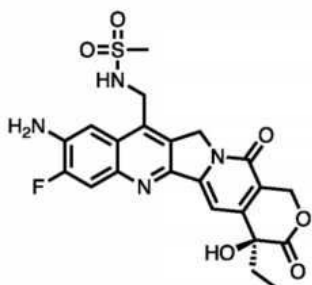
[1154]

[1155] 표제 화합물을 화합물 3.10(8 mg) 및 아세트산으로부터 출발하여 일반 절차 2에 이어 일반 절차 6에 따라 제조하였다. 10 내지 60% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 빨간색 고체(4.0 mg, 56% 수율)로 얻었다.

[1156] LC/MS: $C_{23}H_{21}FN_4O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 452.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 453.2$.

[1157] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.44 - 5.33 (m, 3H), 4.85 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.00 - 1.84 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1158] 3, 18: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1H-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-11-일)메틸)메탄설폰아미드(화합물 146)



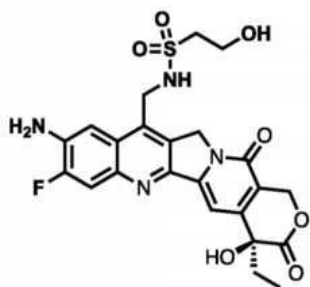
[1159]

[1160] 표제 화합물을 화합물 3.10(8 mg) 및 메탄 설폰일 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 이어 일반 절차 6에 따라 제조하였다. 10 내지 60% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 빨간색 고체(4.4 mg, 57% 수율)로 얻었다.

[1161] LC/MS: $C_{22}H_{21}FN_4O_6S$ 에 대한 계산치 $m/z = 488.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 489.2$.

[1162] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.74 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1163] 3, 19: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1H-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시에탄-1-설폰아미드(화합물 150)



[1164]

[1165]

표제 화합물을 화합물 3.10(6 mg) 및 2-하이드록시에탄설폰일 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 이어 일반 절차 6에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 빨간색 고체(1 mg, 16% 수율)로 얻었다.

[1166]

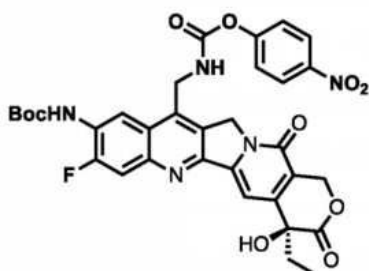
LC/MS: C₂₃H₂₃FN₄O₇S에 대한 계산치 m/z = 518.5, 실측치 [M+H]⁺ = 519.5.

[1167]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 7.77 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 5.53 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 2H), 3.39 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1168]

3.20: 4-니트로페닐 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 3.20)



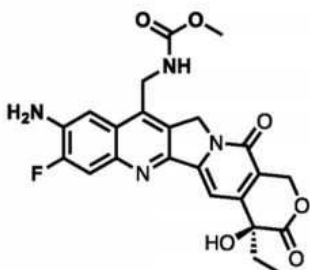
[1169]

[1170]

DMF(400 uL, 0.05 M) 중 화합물 3.10(10 mg, 0.02 mmol)의 용액에 4-니트로페닐 카보네이트(12 mg, 0.04 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(6.8 uL, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 야 30분 동안 실온에서 교반한 후 후속 반응에서 직접 사용했다.

[1171]

3.21: 메틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 143)



[1172]

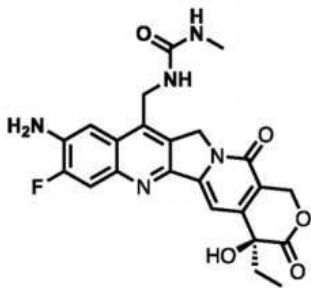
[1173]

표제 화합물을 MeOH(100 uL)를 화합물 3.20의 용액 200 uL에 첨가하여 제조하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 빨간색 고체(2.1 mg, 47% 수율)로 얻었다.

[1174] LC/MS: $C_{23}H_{21}FN_4O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 468.4$, 실측치 $[M+H]^+ = 468.3$.

[1175] ^1H NMR (300 MHz, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7.72 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 18.1$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 3H), 4.82 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.27 (s, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1176] **3.22:** (S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸우레아(화합물 144)



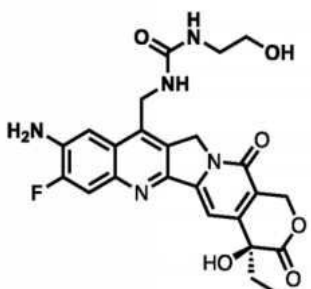
[1177]

[1178] 표제 화합물을 메틸아민 하이드로클로라이드(10 mg)를 화합물 3.20의 용액 200 μ l에 첨가한 후 iPr_2NEt (5 μ L)를 첨가하여 제조하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 10 내지 60% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 빨간색 고체(2.9 mg, 64.5% 수율)로 얻었다.

[1179] LC/MS: $C_{23}H_{21}FN_5O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 467.5$, 실측치 $[M+H]^+ = 468.5$.

[1180] ^1H NMR (300 MHz, 10% D_2O/CD_3CN) δ 8.13 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.55 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H), 5.44 - 5.27 (m, 4H), 4.85 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 1.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 3H), 1.27 (s, 2H), 0.93 (q, $J = 11.7, 9.5$ Hz, 3H).

[1181] **3.23:** (S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-(2-하이드록시에틸)우레아(화합물 151)



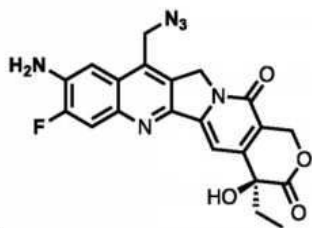
[1182]

[1183] 표제 화합물을 화합물 3.20의 용액 200 μ L에 에탄올아민(100 μ L)을 첨가하여 제조하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반하였다. 10 내지 60% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 빨간색 고체(0.5 mg, 8.5% 수율)로 얻었다.

[1184] LC/MS: $C_{24}H_{24}FN_5O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 497.5$, 실측치 $[M+H]^+ = 498.5$.

[1185] ^1H NMR (300 MHz, 10% D_2O/CD_3CN) δ 7.77 - 7.61 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.97 (dd, $J = 6.6, 4.9$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.01-1.83 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

- [1186] 3.24: (S)-9-아미노-11-(아지도메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 152)



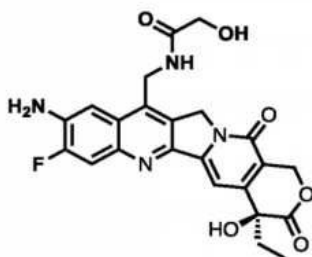
[1187]

- [1188] 2 mL 디클로로메탄 중 화합물 3.5(100 mg)의 교반 용액에 티오닐 클로라이드(35 μ L, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 용액을 20분 동안 실온에서 교반한 후, 추가 티오닐 클로라이드(35 μ L, 2.5 eq.)를 첨가하였다. 20분 후, 톨루엔(1 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 미정제 고체를 DMSO(1 mL)에 현탁하고 나트륨 아지드(19 mg, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 이 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 5 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(20 mg, 23% 수율)로 얻었다.

- [1189] LC/MS: C₂₁H₁₇FN₆O₄에 대한 계산치 m/z = 436.1, 실측치 [M+H]⁺ = 437.2.

- [1190] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.75 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.61 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 3H), 5.07 (s, 2H), 2.03 - 1.97 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

- [1191] 3.25: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)아세트아미드(화합물 164)



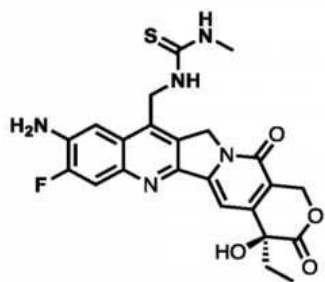
[1192]

- [1193] 표제 화합물을 화합물 145(10 mg) 및 글리콜산으로부터 출발하여 일반 절차 2에 따라 제조하였다. 10 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 노란색 고체(6.9 mg, 60% 수율)로 얻었다.

- [1194] LC/MS: C₂₃H₂₁FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 468.1, 실측치 [M+H]⁺ = 469.2.

- [1195] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) 7.70 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.36 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

- [1196] 3.26: (S)-1-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-메틸티오우레아(화합물 161)



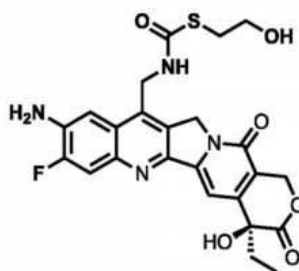
[1197]

[1198] DMF(1 mL) 중 화합물 145(9 mg, 1.0 eq.)의 용액에 티오카보닐디이미다졸(6 mg, 1.5 eq.)에 이어 DIPEA(8 μ L, 2.0 eq.)를 첨가했다. 생성된 용액을 2시간 동안 25℃에서 교반한 후, 이소티오시아네이트 중간체로의 완전한 전환이 관찰되었다. 이어서 메틸암모늄 클로라이드(3 mg, 2.0 eq.)를 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 60℃에서 가열하였다. 10 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 노란색 고체(2.3 mg, 22% 수율)로 얻었다.

[1199] LC/MS: C₂₃H₂₂FN₅O₄S에 대한 계산치 m/z = 483.1 실측치 [M+H]⁺ = 484.2.

[1200] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.70 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.31 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1201] **3.27: *S*-(2-하이드록시에틸)-(*S*)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)메틸)카바모티오에이트(화합물 160)**



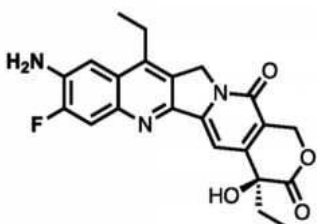
[1202]

[1203] 표제 화합물을 화합물 145(10 mg) 및 2-메르캅토에탄올로부터 출발하여 일반 절차 5에 따라 제조하였다. 10 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 표제 화합물을 노란색 고체(4.2 mg, 43% 수율)로 얻었다.

[1204] LC/MS: C₂₄H₂₃FN₄O₆S에 대한 계산치 m/z = 514.1 실측치 [M+H]⁺ = 515.2.

[1205] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.71 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.35 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.04 – 1.92 (m, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1206] **3.28: (*S*)-9-아미노-4,11-디에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-3,14(4*H*)-디온(화합물 154)**



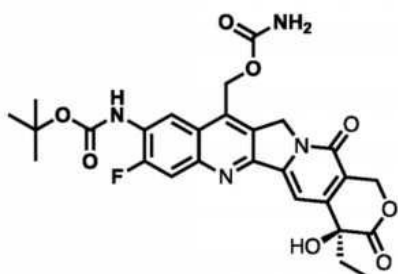
[1207]

[1208] 화합물 140(50 mg)을 함유하는 5 mL 플라스크에 물(0.72 mL), FeSO₄(7수화물, 11.0 mg) 및 프로피온알데히드(74 μ L)를 첨가했다. 생성된 현탁액을 얼음 염수조를 사용하여 -15°C로 냉각한 후 황산(0.40 mL)을 적가했다. 그런 다음 과산화수소(95 μ L)를 적가했다. 이 혼합물을 10분 동안 -15°C에서 교반한 후 실온으로 가온되도록 두고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 얻은 현탁액을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출했다. 이어서 유기상을 증발 건조하였다. 25 내지 70% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 짙은 오렌지색 고체(2.4 mg, 4.4% 수율)로 얻었다.

[1209] LC/MS: C₂₂H₂₀FN₃O₄에 대한 계산치 m/z = 410.1 실측치 [M+H]⁺ = 410.2.

[1210] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.13 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1211] **3.29:** *tert*-부틸-(*S*)-(11-((카바모일옥시)메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.29)



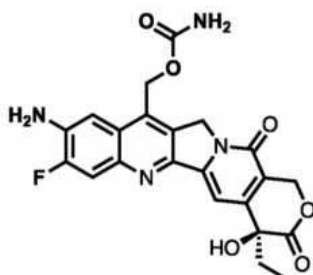
[1212]

[1213] 디메틸포름아미드(0.29 mL) 중 클로로설포닐 이소시아네이트(7.7 μ L)의 용액을 함유하는 5 mL 원뿔형 플라스크에 -20°C에서 화합물 3.5(15 mg)를 첨가하였다. 얻은 현탁액을 5분 동안 -20°C에서 교반하였다. 물(59 μ L)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온까지 가온되도록 두고 2시간 동안 교반한 후, 1시간 동안 70°C에서 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 부분적으로 증발시켰다. 40 내지 55% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 짙은 오렌지색 고체(5.1 mg, 31% 수율)로 얻었다.

[1214] LC/MS: C₂₇H₂₇FN₄O₈에 대한 계산치 m/z = 555.2 실측치 [M+H]⁺ = 555.2.

[1215] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.11-6.62 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.49-5.27 (m, 4H), 1.94-1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.38 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1216] **3.30:** (*S*)-(9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)메틸 카바메이트(화합물 169)



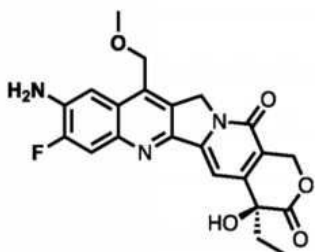
[1217]

[1218] 표제 화합물을 화합물 3.29(5.1 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 따라 제조하여 표제 화합물을 노란색 분말(TFA 염, 3.8 mg, 73% 수율)로 얻었다.

[1219] LC/MS: $C_{22}H_{19}FN_4O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 455.1$ 실측치 $[M+H]^+ = 455.2$.

[1220] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.0-6.50 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 1.95-1.77 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1221] **3,31:** ((*S*)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(메톡시메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 155)



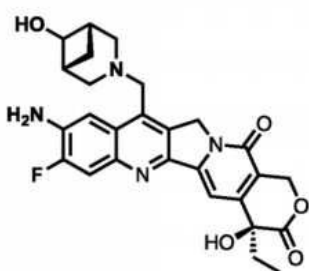
[1222]

[1223] 화합물 3.5(30 mg)를 함유하는 50 mL 플라스크에 MeOH/디옥산(1:1)(9.8 mL) 및 황산(0.73 mL)을 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 24시간 동안 환류 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 물(30 mL)에 붓고, DCM(3 x 50 mL)으로 추출했다. 유기상을 조합하고 $MgSO_4$ 상에서 건조하였다. 25 내지 40% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 짙은 오렌지색 고체(5.1 mg, 16% 수율)로 얻었다.

[1224] LC/MS: $C_{22}H_{20}FN_3O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 426.1$ 실측치 $[M+H]^+ = 426.2$.

[1225] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.30-5.92 (brs, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.43 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1226] **3,32:** (*4S*)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(((1*R*,5*S*)-6-하이드록시-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 158)



[1227]

[1228] 화합물 3.6(15 mg)을 함유하는 5 mL 원뿔형 플라스크에 디클로로메탄(0.6 mL)에 이어, 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-올(10 mg) 및 아세트산(7.6 μ L)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 교반하고 나트륨 트리아세톡시보로하이드리드(9.4 mg)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 물 + 0.1% TFA를 첨가하여 반응을 퀸칭하고 DMF로 희석하였다. 이어서, 반응 혼합물을 부분적으로 증발시켰다. 20 내지 50% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 Boc-보호 표제 화합물을 노란색 분말로 얻었다. 일반 절차 6에 따라 탈보호를 수행하고, 얻은 잔류물을 20 내지 50% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 분말(TFA 염, 7.1 mg, 39% 수율)로 얻었다.

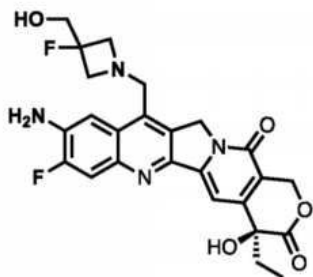
[1229] LC/MS: $C_{27}H_{27}FN_4O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 507.2$ 실측치 $[M+H]^+ = 507.4$.

[1230] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.85 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.64-5.85 (m, 3H), 5.60-5.25 (m, 4H), 4.85 (s, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.45-2.33 (m, 2H),

1.96-1.72 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1231]

3.33: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-11-((3-플루오로-3-(하이드록시메틸)아제티딘-1-일)메틸)-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 159)



[1232]

[1233]

화합물 3.6(15 mg)을 함유하는 5 mL 원뿔형 플라스크에 디클로로메탄(0.6 mL)에 이어, (3-플루오로아제티딘-3-일)메탄올(9.3 mg) 및 아세트산(7.6 μ L)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반하고 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드(9.4 mg)를 첨가하였다. 실온에서 1시간 후, 물 + 0.1% TFA를 첨가하여 반응을 퀀칭하고, DMF로 희석한 후, 부분적으로 증발시켰다. 20 내지 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 Boc-보호 표제 화합물을 노란색 분말로 얻었다. 이어서, 일반 절차 6에 따라 탈보호를 수행하였다. 얻은 잔류물을 20 내지 50% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제에 의해 정제하여 표제 화합물을 노란색 분말(TFA 염, 1.8 mg, 10% 수율)로 얻었다.

[1234]

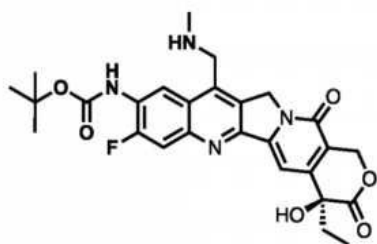
LC/MS: $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 499.2$ 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 499.4$.

[1235]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.82 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.45-5.33 (m, 4H), 3.75-3.61 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1236]

3.34: *tert*-부틸-(S)-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-((메틸아미노)메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)카바메이트(화합물 3.34)



[1237]

[1238]

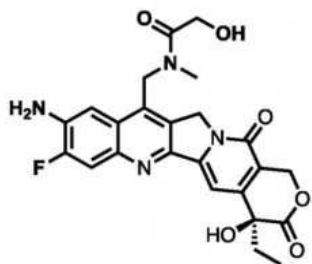
DMF(5 mL) 중 화합물 3.9(210 mg)의 교반 용액에 나트륨 요오다이드(5.9 mg)에 이어 메틸암모늄 클로라이드(107 mg)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 30 g C18 컬럼을 사용하고 10 내지 65% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 역상 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(15.0 mg, 7.2% 수율)로 얻었다.

[1239]

LC/MS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 524.2$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 525.4$.

[1240]

3.35: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-2-하이드록시-N-메틸아세트아미드(화합물 165)



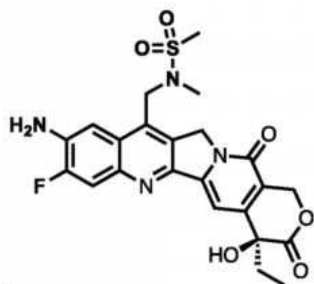
[1241]

[1242] 표제 화합물의 Boc 보호 버전을 화합물 3.34(6.4 mg) 및 글리콜산으로부터 출발하여 일반 절차 2에 따라 제조하였다. 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 이어서, 일반 절차 6에 따라 탈보호를 수행하여 표제 화합물을 노란색 분말(TFA 염, 2.0 mg, 28% 수율)로 얻었다.

[1243] LC/MS: C₂₄H₂₃FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 482.2, 실측치 [M+H]⁺ = 483.2.

[1244] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.28-6.02 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 5.06-4.93 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1245] 3.36: (S)-N-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-N-메틸메탄설포나미드(화합물 166)



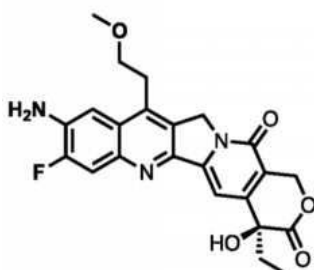
[1246]

[1247] 표제 화합물의 Boc 보호 버전을 화합물 3.34(8.0 mg) 및 메탄설포닐 클로라이드로부터 출발하여 일반 절차 3에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. 이어서, 일반 절차 6에 따라 탈보호를 수행하여 표제 화합물을 노란색 분말(TFA 염, 2.6 mg, 34% 수율)로 얻었다.

[1248] LC/MS: C₂₃H₂₃FN₄O₆S에 대한 계산치 m/z = 502.1, 실측치 [M+H]⁺ = 503.2.

[1249] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.63-5.84 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.81-4.64 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 1.96-1.76 (m, 2H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1250] 3.37: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-메톡시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노-3,14(4H)-디온(화합물 170)



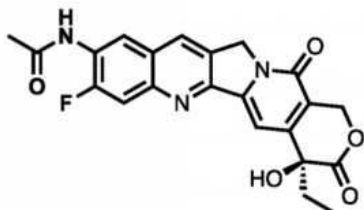
[1251]

[1252] 화합물 3.4(62.0 mg)를 함유하는 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 물(0.89 mL), FeSO₄(7수화물, 18.0 mg) 및 3-메톡시프로판알(113.0 mg)을 첨가하였다. 얻은 현탁액에 황산(0.495 mL)을 얼음 염수조에서 -15℃에서 교반하면서 적가하였다. 이어서, 과산화수소(0.118 mL)를 적가하였다. 혼합물을 10분 동안 -15℃에서 교반한 후 실온으로 가온되도록 두고 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고, 얻은 현탁액을 DCM(3 x 30 mL)으로 추출하였다. 유기상을 증발 건조하였다. 25 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 짙은 오렌지색 고체(TFA 염, 3.1 mg, 4.4% 수율)로 얻었다.

[1253] LC/MS: C₂₃H₂₂FN₃O₅에 대한 계산치 m/z = 440.2, 실측치 [M+H]⁺ = 440.2.

[1254] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.75 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.60–6.42 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.96–1.76 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1255] **3.38: (S)-N-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)아세트아미드(화합물 171)**



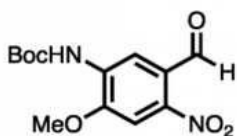
[1256]

[1257] 디메틸포름아미드(0.69 mL) 중 아세트산(0.071 mL)을 함유하는 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 N-메틸모르폴린(0.343 mL), HOAt(0.142 g) 및 HATU(0.435 g)를 첨가하였다. 5분 동안 실온에서 교반한 후, 이 용액을 화합물 140(0.127 g)을 함유하는 10 mL 원뿔형 플라스크에 첨가하였다. 이 용액을 24시간 동안 실온에서 교반한 후, 25 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC로 직접 정제하여 표제 화합물을 연황색 분말(43.0 mg, 38% 수율)로 얻었다.

[1258] LC/MS: C₂₂H₁₈FN₃O₅에 대한 계산치 m/z = 424.1, 실측치 [M+H]⁺ = 424.2.

[1259] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 912.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.60–6.42 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.96–1.76 (m, 2H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[1260] **3.39: tert-부틸 (5-포르밀-2-메톡시-4-니트로페닐)카바메이트(화합물 3.39)**



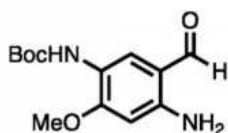
[1261]

[1262] 0℃에서 MeOH(12 mL) 중 화합물 3.2(1.3 g, 1.0 eq.)의 용액에 나트륨 메톡사이드(0.74 g, 3.0 eq.)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 얼음조를 제거하고 생성된 용액을 72시간 동안 실온에서 교반했다. 이어서, 반응물을 얼음물(50 mL)로 켄칭하고 DCM(3 x 100 mL)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수(50 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(1.2 g, 89% 수율)로 산출하였다.

[1263] LC/MS: C₁₃H₁₆N₂O₆에 대한 계산치 m/z = 296.10, 실측치 [M+H]⁺ = 297.1.

[1264] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 10.29 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)

[1265] 3.40: *tert*-부틸 (4-아미노-5-포르밀-2-메톡시페닐)카바메이트(화합물 3.40)

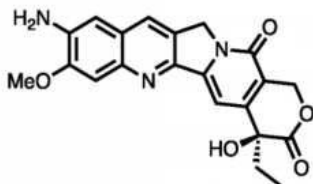


[1266]

[1267] MeOH(10 mL) 및 H₂O(1 mL) 중 화합물 3.39(500 mg, 1 eq.)의 용액에 B₂(OH)₄(454 mg, 3 eq.)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각하고, 5 M NaOH 수용액(2.75 mL)을 10분에 걸쳐 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 5분 동안 교반한 후, 용액을 얼음(40 mL)에 부어 켄칭했다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 50 mL)으로 추출하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 25 g 실리카 컬럼을 사용하고 10 내지 50% 헥산/EtOAc로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(386 mg, 86%)로 얻었다.

[1268] LC/MS: C₁₃H₁₈N₂O₄에 대한 계산치 m/z = 266.1, 실측치 [M+H]⁺ = 297.2.

[1269] 3.41: (S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 168)



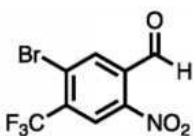
[1270]

[1271] 딘-스타크(Dean-Stark) 장치가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 화합물 3.40(385 mg, 1.0 eq.) 및 (S)-4-에틸-4-하이드록시-7,8-디하이드로-1H-피라노[3,4-f]인돌리진-3,6,10(4H)-트리온(362 mg, 0.95 eq.), TsOH(1 수화물, 25 mg, 0.1 eq.) 및 톨루엔(30 mL)의 혼합물 2시간 동안 110℃에서 교반했다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 25 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 50% DCM/MeOH 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 Boc-보호 중간체를 빨간색 고체로 제공하였다. 이어서, 이 물질을 일반 절차 6에 따라 탈보호한 후, 20 내지 65% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제하여 표제 화합물을 빨간색 고체(TFA 염, 300 mg, 53% 수율)로 얻었다.

[1272] LC/MS: C₂₁H₁₉N₃O₅에 대한 계산치 m/z = 393.2, 실측치 [M+H]⁺ = 393.2.

[1273] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.27 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.61 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1274] 3.42: 5-브로모-2-니트로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(화합물 3.42)



[1275]

[1276] 0℃에서 H₂SO₄(8 mL) 중 HNO₃(2.0 g, 1.4 mL, 67% 순도, 2 eq.)의 교반 용액에 3-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(4 g, 1 eq.)를 첨가하였다. 첨가가 완료된 후 얼음조를 제거하고 반응물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 얼음(100 mL)에 붓고 침전을 DCM(3×100 mL)로 추출하였다. 이어서 조합된 유기 분획을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 노란색 고체(4.4 g, 93% 수율)로 얻었다.

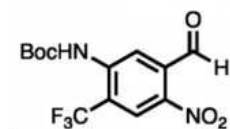
[1277] LC/MS: $C_8H_3BrF_3NO_3$ 에 대한 계산치 $m/z = 296.90$, 실측치 $[M+H]^+ = 298.0$.

[1278] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 10.35 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (s, 1H).

[1279] **3.43: tert-부틸 (5-포르밀-4-니트로-2-(트리플루오로메틸)페닐)카바메이트(화합물 3.43)**

[1280]

[1281]



[1282]

[1283]

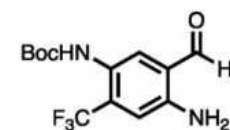
톨루엔(5 mL) 중 화합물 3.42(800 mg, 1 eq.), tert-부틸 카바메이트(378 mg, 1.2 eq.), CS_2CO_3 (1.7 g, 2 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (122 mg, 0.05 eq.), 및 디사이클로헥실[2',4',6'-트리스(프로판-2-일)[1,1'-바이페닐]-2-일]포스판(XPos)(256 mg, 0.2 eq.)의 혼합물을 탈기하고 3회 주기 동안 N_2 로 퍼징했다. 이어서, 혼합물을 N_2 분위기 하에 15시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (25 mL)로 희석하고 EtOAc(3 x 50 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(2 x 25 mL)로 세척하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 25 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 25% DCM/MeOH로 용출하며 일반 절차 9에 따라 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(750 mg, 84% 수율)로 얻었다.

LC/MS: $C_{13}H_{13}FN_2O_5$ 에 대한 계산치 $m/z = 334.1$, 실측치 $[M-H]^- = 333.1$.

3.44: tert-부틸 (4-아미노-5-포르밀-2-(트리플루오로메틸)페닐)카바메이트(화합물 3.44)

[1284]

[1285]



MeOH(16 mL) 및 H_2O (1.6 mL) 중 화합물 3.43(750 mg, 1 eq.)의 용액에 $B_2(OH)_4$ (603 mg, 3 eq.)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃로 냉각하고, 5 M NaOH 수용액(2.75 mL)을 10분에 걸쳐 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 5분 동안 교반한 다음, 용액을 얼음(50 mL)에 부어 쉐킷했다. 생성된 혼합물을 DCM(3 x 75 mL)으로 추출하고, 나트륨 설페이트 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 25 g 실리카 컬럼을 사용하고 10 내지 50% 헥산/EtOAc로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(460 mg, 67%)로 얻었다.

[1286]

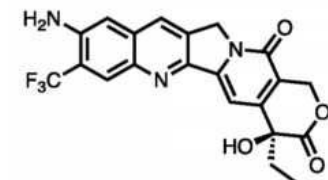
[1287]

LC/MS: $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3$ 에 대한 계산치 $m/z = 304.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 305.2$

3.45: (S)-9-아미노-4-에틸-4-하이드록시-8-(트리플루오로메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리진노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온(화합물 167)

[1288]

[1289]



딘 스타크 장치가 장착된 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 화합물 3.44(460 mg, 1 eq.) 및 (S)-4-에틸-4-하이드록시-7,8-디하이드로-1H-피라노[3,4-f]인돌리진-3,6,10(4H)-트리온(378 mg, 0.95 eq.), TsOH(1수화물, 26 mg, 0.1 eq.) 및 톨루엔(35 mL)의 혼합물을 2시간 동안 110℃에서 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃로 냉각하고 진공에서 농축하였다. 25 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 50% DCM/MeOH 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 Boc-보호 중간체를 빨간색 고체로 제공하였다. 이어서, 이 물질을 일반 절차 6에 따라 탈보호한 후, 20 내지 65% CH_3CN/H_2O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분

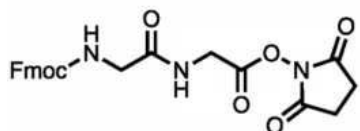
취용 HPLC 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체(6.2 mg, 48%)로 얻었다.

[1290] LC/MS: $C_{21}H_{16}F_3N_3O_4$ 에 대한 계산치 $m/z = 431.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 432.2$.

[1291] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.29 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.39 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1292] 실시예 4: 약물-링커의 제조

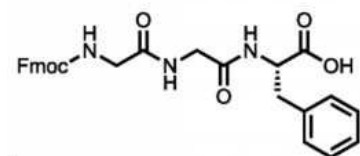
[1293] 4.1: 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)글리실글리시네이트(화합물 4.1)



[1294]

[1295] 표제 화합물을 중국 특허 공개 번호 CN105218644에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1296] 4.2: (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)글리실글리실-L-페닐알라닌(Fmoc-GGF-OH; 화합물 4.2)



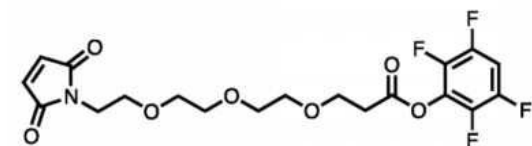
[1297]

[1298] 아세트니트릴(10 mL) 및 디메틸 포름아미드(0.5 mL) 중 L-페닐알라닌(965 mg)에 DIPEA(1.51 mL)에 이어, 화합물 4.1(1.3 g)을 첨가하였다. 1시간 후, 반응물을 농축 건조하였다. 10 내지 50% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 플래시 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(430 mg, 30% 수율)로 제공하였다.

[1299] LC/MS: $C_{28}H_{21}N_3O_6S$ 에 대한 계산치 $m/z = 501.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 502.4$.

[1300] ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.28 - 7.13 (m, 5H), 4.44 (td, $J = 8.5, 5.1$ Hz, 1H), 4.33 - 4.13 (m, 3H), 3.83 - 3.59 (m, 4H), 3.06 (dd, $J = 13.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.88 (dd, $J = 13.8, 9.0$ Hz, 1H).

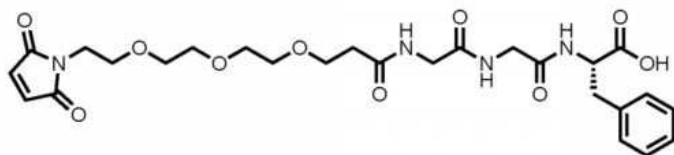
[1301] 4.3: 2,3,5,6-테트라플루오로페닐 3-(2-(2-(2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(MT-OTfp; 화합물 4.3)



[1302]

[1303] 표제 화합물을 국제(PCT) 공개 번호 WO 2017/054080에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1304] 4.4: (3-(2-(2-(2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노일)글리실글리실-L-페닐알라닌(화합물 4.4)



[1305]

[1306]

DMF(35 mL) 중 화합물 4.3(1.61g, 3.58 mmol)의 용액에 Gly-Gly-Phe(1 g, 3.58 mmol)을 한 번에 첨가한 다음 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.25 mL, 7.2 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후, 증발 건조하였다. 30 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 90% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(400 mg, 20% 수율)로 제공하였다.

[1307]

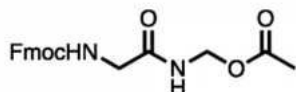
LC/MS: $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{10}$ 에 대한 계산치 $m/z = 562.6$, 실측치 $[\text{M}-\text{H}]^- = 561.5$.

[1308]

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.32 - 7.07 (m, 5H), 6.70 (s, 2H), 6.33 - 6.07 (m, 3H), 4.72 (td, $J = 7.6, 5.3$ Hz, 1H), 4.12 - 3.78 (m, 4H), 3.72 (ddd, $J = 15.2, 6.9, 4.8$ Hz, 5H), 3.60 (dd, $J = 11.6, 6.1$ Hz, 10H), 3.12 (ddd, $J = 48.2, 14.0, 6.5$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 11.7$ Hz, 2H).

[1309]

4.5: (S)-11-벤질-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,6,9,12,15-펜타옥소-2-옥사-4,7,10,13,16-펜타아자헵타데칸-17-일 아세테이트(화합물 4.5)



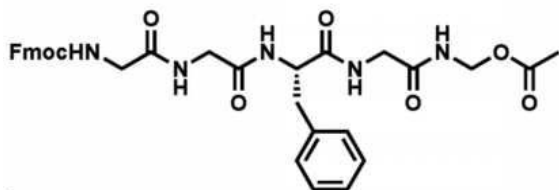
[1310]

표제 화합물을 미국 특허 공개 번호 US 2017/021031에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1311]

[1312]

4.6: (S)-11-벤질-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,6,9,12,15-펜타옥소-2-옥사-4,7,10,13,16-펜타아자헵타데칸-17-일 아세테이트(화합물 4.6)



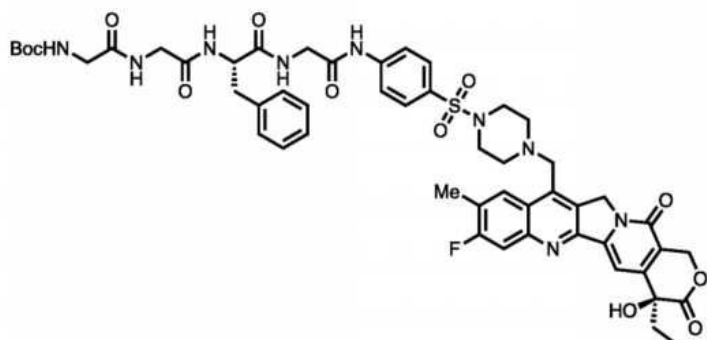
[1313]

표제 화합물을 Fmoc-GGFGG-OH를 출발 펩티드로서 사용하여 미국 특허 공개 번호 US 2017/021031에 기재된 절차에 따라 제조하였다.

[1314]

[1315]

4.7: tert-부틸 (2-((2-(((S)-1-((2-((4-((4-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-일)설폰)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.7)



[1316]

[1317]

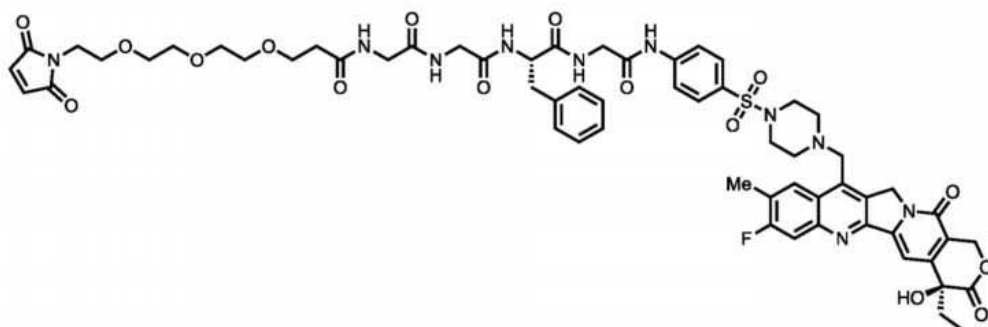
표제 화합물을 화합물 104(20 mg)로부터 출발하여 일반 절차 7에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(14 mg, 42% 수율)로 제공하였다.

[1318]

LC/MS: C₅₂H₅₈N₉O₁₂S에 대한 계산치 m/z = 1051.4, 실측치 [M+H]⁺ = 1052.6.

[1319]

4.8: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-((4-((4-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-일)설포닐)페닐)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 104)



[1320]

[1321]

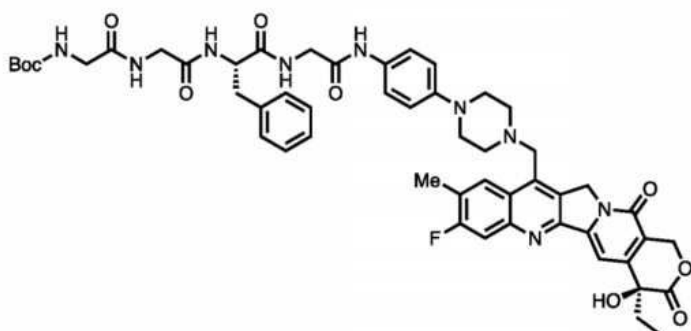
표제 화합물을 화합물 4.7(14 mg)로부터 출발하여 절차 6에 이어 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(9.1 mg, 56% 수율)로 제공하였다.

[1322]

LC/MS: C₆₀H₆₇N₁₀O₁₆S에 대한 계산치 m/z = 1234.4, 실측치 [M+H]⁺ = 1235.8.

[1323]

4.9: tert-부틸 2-((2-(((S)-1-((2-((4-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.9)

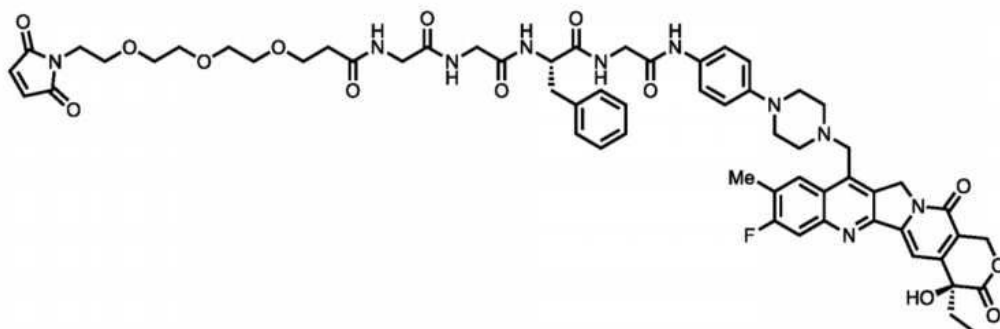


[1324]

[1325] 표제 화합물을 화합물 108(12 mg)로부터 출발하여 일반 절차 7에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(13 mg, 62% 수율)로 제공하였다.

[1326] LC/MS: C₅₂H₅₈N₉O₁₀에 대한 계산치 m/z = 987.4, 실측치 [M+H]⁺ = 988.6.

[1327] 4.10: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-(((4-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)피페라진-1-일)페닐)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 108)

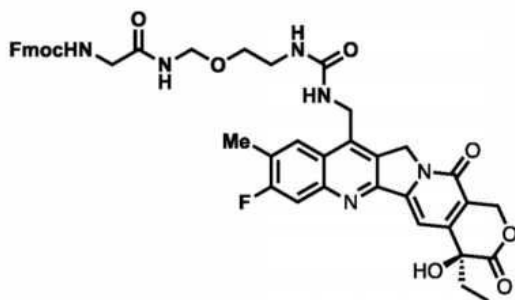


[1328]

[1329] 표제 화합물을 화합물 4.9(13 mg)로부터 출발하여 절차 6에 이어 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(3.1 mg, 20% 수율)로 제공하였다.

[1330] LC/MS: C₆₀H₆₇FN₁₀O₁₄에 대한 계산치 m/z = 1170.5, 실측치 [M+H]⁺ = 1171.6.

[1331] 4.11: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-((1-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)-3,10-디옥소-7-옥사-2,4,9-트리아잔운데칸-11-일)카바메이트(화합물 4.11)



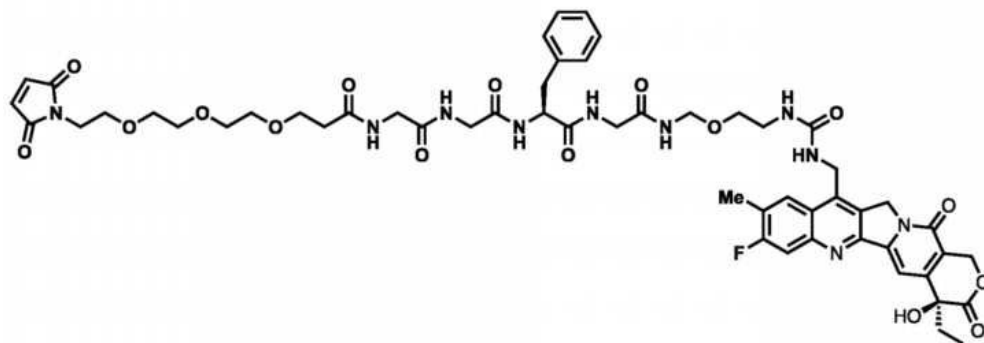
[1332]

[1333] DMF(750 uL) 중 화합물 1.2(31 mg, 0.076 mmol)의 용액에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-(((2-(((4-니트로페녹시)카보닐)아미노)에톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(41 mg, 0.076 mmol)에 이어 iPr₂NEt(26 uL, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 2시간 동안 실온에서 교반한 다음, 12 g C18 컬럼에 직접 적용했다. 10 내지 100% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(21 mg, 35% 수율)로 제공하였다.

[1334] LC/MS: C₄₃H₄₁FN₆O₉에 대한 계산치 m/z = 804.87, 실측치 [M+H]⁺ = 805.6.

[1335] 4.12: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(1-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)-3,10-디옥소-7-옥사-2,4,9-트리아잔운데칸-11-일)-3-페

닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 136)



[1336]

[1337]

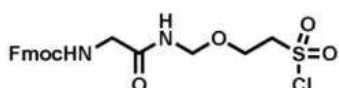
화합물 4.11(21 mg, 0.026 mmol)을 DMF(1 mL) 중 피페리딘의 10% 용액에 취해 10분 동안 교반하였다. 피페리딘 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 한 번 더 증발 건조하였다. 이 잔류물에 DMF(50 μ L) 및 DCM(450 μ L)에 이어, 화합물 4.4(15 mg, 0.026 mmol), NMM(10 μ L) 및 HATU(10 mg, 0.026 mmol)를 첨가하였다. 30 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(7.6 mg, 26% 수율)로 제공하였다.

[1338]

LC/MS: C₅₄H₆₃FN₁₀O₁₆에 대한 계산치 m/z = 1127.1, 실측치 [M+H]⁺ = 1128.2

[1339]

4.13: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-(((2-(클로로설포닐)에톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.13)



[1340]

[1341]

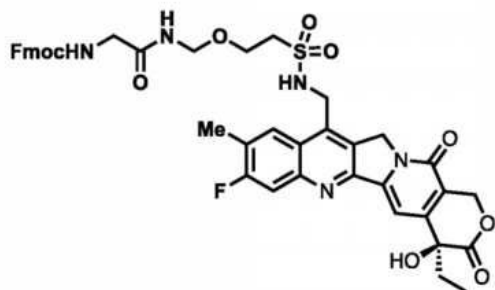
DCM(800 μ L) 중 화합물 4.5(50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 2-하이드록시에탄-1-설포닐 클로라이드(100 mg, 0.7 mmol)에 이어 TFA(200 μ L)를 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 증발 건조하였다. 10 g 실리카 컬럼을 사용하고 10 내지 100% EtOAc/헥산 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 투명 필름(31 mg, 50% 수율)으로 제공했다.

[1342]

LC/MS: C₂₀H₂₁ClN₂O₆S에 대한 계산치 m/z = 452.1, 실측치 [M+Na]⁺ = 472.9

[1343]

4.14: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-2-(((2-(N-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소)-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설파모일)에톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.14)



[1344]

[1345]

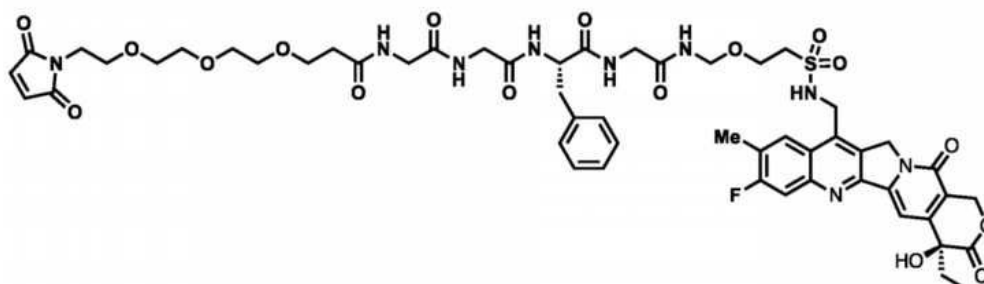
표제 화합물을 화합물 1.2(28 mg, 0.07 mmol) 및 화합물 4.13(31 mg, 0.07 mmol)을 사용하여 일반 절차 3에 기재된 바와 같이 제조하였다. 12 g C18 컬럼을 사용하고 10 내지 100% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(22 mg, 39% 수율)로 얻었다.

[1346]

LC/MS: C₄₂H₄₀FN₅O₁₀S에 대한 계산치 m/z = 825.9, 실측치 [M+H]⁺ = 826.7.

[1347]

4. 15: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미노)-N-(2-(((2-(N-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설파모일)에톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 129)



[1348]

[1349]

화합물 4.14(22 mg, 0.027 mmol)를 DMF(1 mL) 중 피페리딘의 10% 용액에 취해 10분 동안 교반하였다. 피페리딘 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 한 번 더 증발 건조하였다. 이 잔류물에 DMF(50 uL) 및 DCM(450 uL)에 이어, 화합물 4.4(30 mg, 0.053 mmol), NMM(10 uL) 및 HATU(18 mg, 0.048 mmol)를 첨가하였다. 30 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(6.4 mg, 21% 수율)로 제공하였다.

[1350]

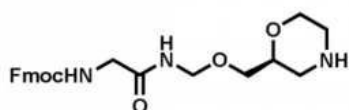
LC/MS: C₅₃H₆₂FN₉O₁₇S에 대한 계산치 m/z = 1148.2, 실측치 [M+H]⁺ = 1148.6.

[1351]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.60 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.00 (m, 6H), 6.80 (s, 2H), 5.69 - 5.50 (m, 3H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.44 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.76 (m, 5H), 3.76 - 3.57 (m, 7H), 3.09 - 2.81 (m, 3H), 2.61 - 2.45 (m, 5H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1352]

4. 16: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-2-(((모르폴린-2-일메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.16)



[1353]

[1354]

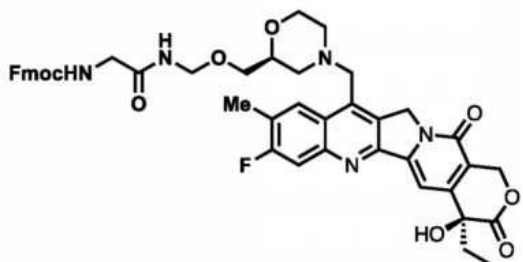
DCM(800 uL) 중 화합물 4.5(100 mg, 0.27 mmol)의 용액에 (S)-모르폴린-2-일메탄올(160 mg, 1.36 mmol)에 이어 TFA(200 uL)를 첨가하였다. 이 용액을 1시간 동안 실온에서 교반한 후 증발 건조하였다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 90% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(TFA 염, 105 mg, 72% 수율)로 제공하였다.

[1355]

LC/MS: C₂₃H₂₇N₃O₅에 대한 계산치 m/z = 425.2, 실측치 [M+Na]⁺ = 448.0.

[1356]

4. 17: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-((((S)-4-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)모르폴린-2-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.17)



[1357]

[1358]

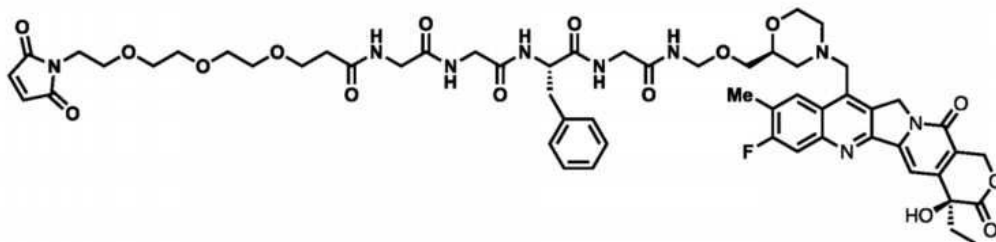
표제 화합물을 화합물 1.1(50 mg, 0.117 mmol) 및 화합물 4.16(63 mg, 0.117 mmol)로부터 출발하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 10 내지 100% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 33 mg, 35% 수율)로 얻었다.

[1359]

LC/MS: C₄₅H₄₄FN₅O₉에 대한 계산치 $m/z = 817.9$, 실측치 $[M+H]^+ = 818.7$.

[1360]

4.18: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-((((S)-4-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)모르폴린-2-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 113)



[1361]

[1362]

화합물 4.17(33 mg, 0.04 mmol)을 DMF(1 mL) 중 피페리딘의 10% 용액에 취해 10분 동안 교반하였다. 피페리딘 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 한 번 더 증발 건조하였다. 이 잔류물에 DMF(100 μ L) 및 DCM(900 μ L)에 이어, 화합물 4.4(45 mg, 0.08 mmol), NMM(20 μ L) 및 HATU(28 mg, 0.073 mmol)를 첨가하였다. 30 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(22 mg, 48% 수율)로 제공하였다.

[1363]

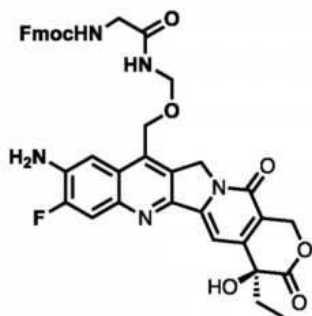
LC/MS: C₅₆H₆₆FN₉O₁₆에 대한 계산치 $m/z = 1140.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 1141.1$.

[1364]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.35 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 - 7.10 (m, 6H), 6.81 (s, 2H), 5.65 - 5.30 (m, 4H), 4.64 (t, $J = 3.4$ Hz, 2H), 4.42 (tt, $J = 6.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.98 - 3.76 (m, 8H), 3.72 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 - 3.44 (m, 17H), 3.21 - 2.85 (m, 3H), 2.64 - 2.42 (m, 5H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1365]

4.19: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-2-((((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.19)



[1366]

[1367]

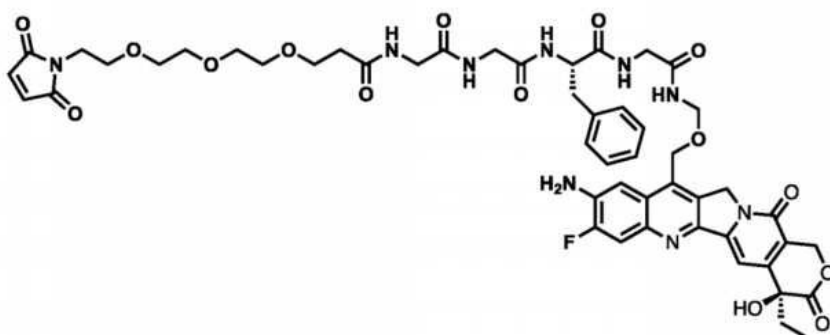
화합물 3.5(55 mg, 0.11 mmol)를 TFA(500 μ L)에 용해시키고 20분 동안 실온에서 교반한 다음, 헥사플루오로이소프로판올(2 mL)에 이어 화합물 4.5(40 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 약 16시간 동안 실온에서 교반한 후 농축 건조하였다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(11 mg, 14% 수율)로 얻었다.

[1368]

LC/MS: C₃₉H₃₄FN₅O₈에 대한 계산치 m/z = 719.7, 실측치 [M+H]⁺ = 720.6.

[1369]

4.20: (S)-N-(2-((((S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 141)



[1370]

[1371]

화합물 4.19(11 mg, 0.015 mmol)를 DMF(1 mL) 중 피페리딘의 10% 용액에 취해 10분 동안 교반하였다. 피페리딘 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 한 번 더 증발 건조하였다. 이 잔류물에 DMF(50 μ L) 및 DCM(450 μ L)에 이어, 화합물 4.4(26 mg, 0.045 mmol), NMM(5 μ L) 및 HATU(18 mg, 0.045 mmol)를 첨가하였다. 32 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(4.6 mg, 29% 수율)로 얻었다.

[1372]

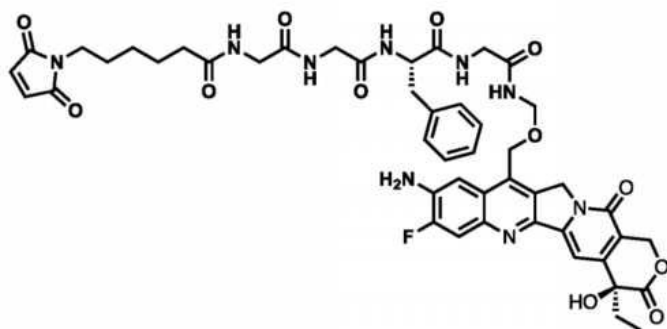
LC/MS: C₅₀H₅₆FN₉O₁₅에 대한 계산치 m/z = 1142.0, 실측치 [M+H]⁺ = 1143.1.

[1373]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 20.1, 6.8 Hz, 3H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 7.31 - 7.08 (m, 6H), 6.79 (s, 2H), 5.58 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.37 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 5.30 - 5.16 (m, 3H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 2H), 3.85 (dt, J = 11.5, 5.4 Hz, 4H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.55 (m, 7H), 3.54 (d, J = 6.5 Hz, 8H), 3.10 (dd, J = 14.0, 6.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.9, 9.1 Hz, 1H), 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 1.98 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1374]

4.21: N-((S)-1-((S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)-9-벤질-5,8,11,14-테트라옥소-2-옥사-4,7,10,13-테트라아자펜타데칸-15-일)-6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미드(MC-GGFG-AM-화합물 141)



[1375]

[1376] 화합물 4.19(25 mg, 0.035 mmol)를 DMF(1 mL) 중 피페리딘의 10% 용액에 취해 10분 동안 교반하였다. 피페리딘 용액을 증발시키고, 생성된 잔류물을 DMF(5 mL)에 재용해시킨 후, 한 번 더 증발 건조하였다. 이 잔류물에 DMF(50 uL) 및 DCM(450 uL)에 이어 MC-GGF-OH(33 mg, 0.07 mmol), NMM(20 uL) 및 HATU(25 mg, 0.066 mmol)를 첨가하였다. 30 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(4.3 mg, 13% 수율)로 제공하였다.

[1377]

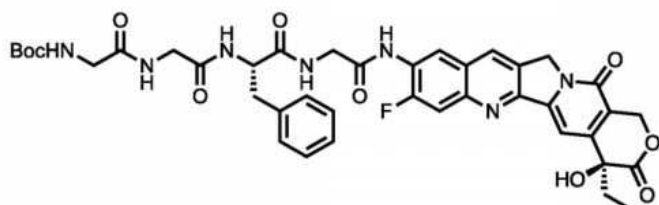
LC/MS: C₄₇H₅₀FN₉O₁₂에 대한 계산치 m/z = 952.0, 실측치 [M+H]⁺ = 952.9.

[1378]

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 7.96 - 7.72 (m, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 8H), 6.94 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.44 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.81 (d, J = 26.1 Hz, 4H), 4.61 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.77 (d, J = 8.1 Hz, 7H), 3.02 (d, J = 5.6 Hz, 5H), 2.19 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 1.50 (dp, J = 14.8, 7.4 Hz, 6H), 1.32 - 1.12 (m, 3H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[1379]

4.22: tert-부틸 (2-((2-((S)-1-((2-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.22)



[1380]

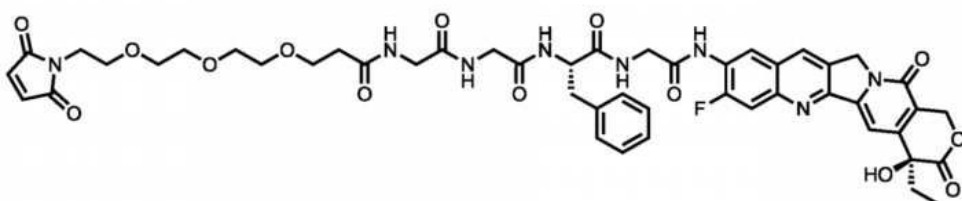
[1381] 표제 화합물을 화합물 140(28 mg)으로부터 출발하여 절차 7에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(10 mg, 17% 수율)로 제공하였다.

[1382]

LC/MS: C₄₀H₄₂N₇O₁₀에 대한 계산치 m/z = 799.3, 실측치 [M+H]⁺ = 800.6.

[1383]

4.23: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 140)

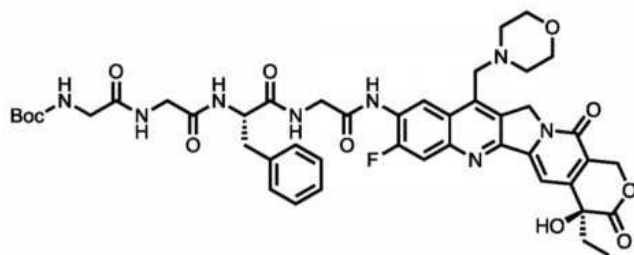


[1384]

[1385] 표제 화합물을 화합물 4.22(10 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 이어 일반 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(6.8 mg, 55% 수율)로 제공하였다.

[1386] LC/MS: C₄₈H₅₁FN₈O₁₄에 대한 계산치 m/z = 982.4, 실측치 [M+H]⁺ = 983.6.

[1387] 4.24: *tert*-부틸 (2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.24)

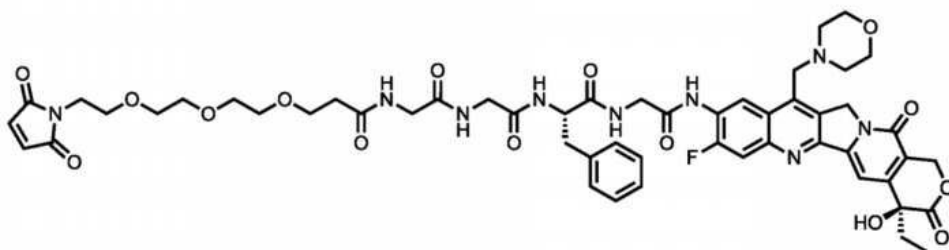


[1388]

[1389] 표제 화합물을 화합물 142(TFA 염, 45 mg)로부터 출발하여 일반 절차 7에 따라 제조하였다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(13 mg, 22% 수율)로 제공하였다.

[1390] LC/MS: C₄₅H₅₁N₈O₁₁에 대한 계산치 m/z = 898.4, 실측치 [M+H]⁺ = 899.6.

[1391] 4.25: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미노)-N-(2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(모르폴리노메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 142)



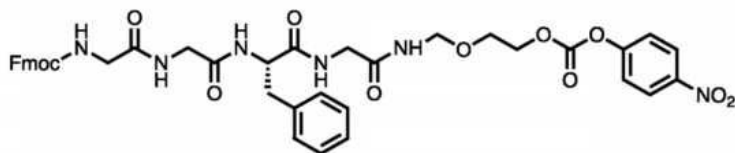
[1392]

[1393] 표제 화합물을 화합물 4.24 (13 mg)로부터 출발하여 일반 절차 6에 이어 일반 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(2.6 mg, 17% 수율)로 제공하였다.

[1394] LC/MS: C₅₃H₆₀FN₉O₁₅에 대한 계산치 m/z = 1081.4, 실측치 [M+H]⁺ = 1082.6.

[1395] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.34 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 5.62 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.47 - 5.35 (m, 3H), 4.73 (dd, J = 9.6, 5.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 3H), 4.30 - 4.15 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.00 - 3.82 (m, 4H), 3.82 - 3.70 (m, 7H), 3.70 - 3.50 (m, 13H), 3.18 - 3.04 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.64 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1396] 4.26: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-(12-벤질-1-(4-니트로페녹시)-1,8,11,14,17-펜타옥소-2,5-디옥사-7,10,13,16-테트라아자옥타데칸-18-일)카바메이트(화합물 4.26)



[1397]

[1398]

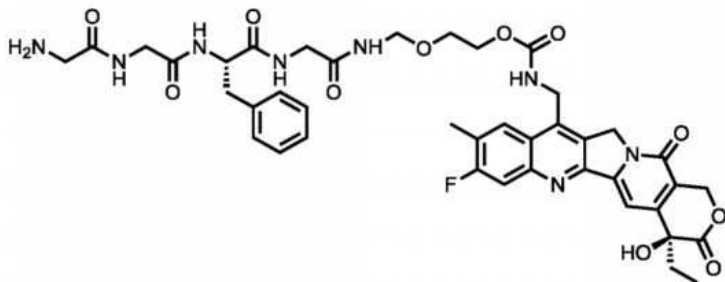
디클로로메탄(2 mL) 중 화합물 4.6(60 mg)의 교반 용액에 에틸렌 글리콜(100 μ L)에 이어 트리플루오르아세트산(0.4 mL)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 10 g 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 20% 디클로로메탄/메탄올 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 화합물의 정제를 수행하였다. 테트라하이드로푸란(0.5 mL) 중 정제된 중간체에 비스-니트로페놀 카보네이트(58 mg)에 이어 DIPEA(50 μ L)를 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 교반하고, 아세트산(약 100 μ L)으로 켄칭한 다음 농축 건조했다. 10 g 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 20% 디클로로메탄/메탄올 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(40 mg, 화합물 4.6으로부터 53% 수율)로 제공하였다.

[1399]

LC/MS: $C_{40}H_{40}N_6O_{12}$ 에 대한 계산치 $m/z = 796.3$, 실측치 $[M+Na]^+ = 819.4$.

[1400]

4.27: (S)-16-아미노-10-벤질-6,9,12,15-테트라옥소-3-옥사-5,8,11,14-테트라아자헥사데실 (((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 4.27)



[1401]

[1402]

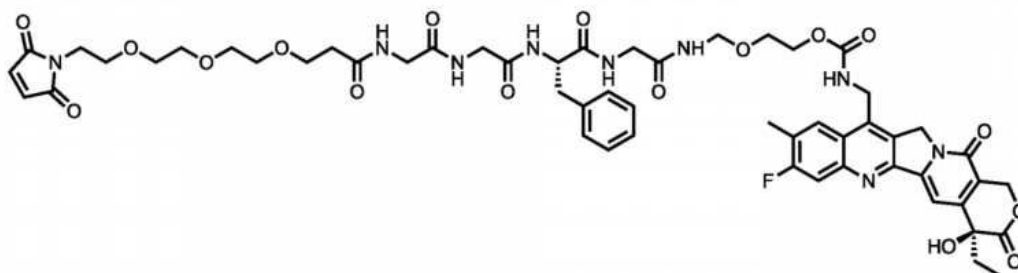
디메틸포름아미드(1 mL) 중 화합물 4.26(40 mg)의 용액에 DIPEA(26 μ L)에 이어, 디메틸포름아미드(0.5 mL) 중 화합물 1.2(24 mg)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 디메틸포름아미드 용액 중 20% 피페리딘(0.5 mL)으로 켄칭하고 추가 20분 동안 교반했다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 50% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 19 mg, 39% 수율)로 제공하였다.

[1403]

LC/MS: $C_{41}H_{45}FN_8O_{11}$ 에 대한 계산치 $m/z = 844.3$, 실측치 $[M+H]^+ = 845.6$.

[1404]

4.28: (S)-10-벤질-29-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-6,9,12,15,18-펜타옥소-3,21,24,27-테트라옥사-5,8,11,14,17-펜타아자노나코실 (((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(MT-GGFG-AM-화합물 139)



[1405]

[1406]

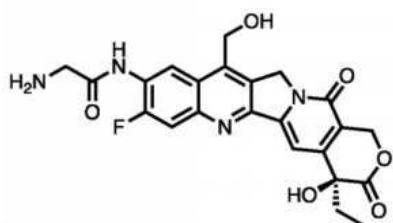
표제 화합물을 화합물 4.27(10 mg)로부터 출발하여 일반 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색

고체(8.8 mg, 75% 수율)로 제공하였다.

[1407] LC/MS: $C_{54}H_{62}FN_9O_{17}$ 에 대한 계산치 $m/z = 1127.4$, 실측치 $[M+H]^+ = 1128.6$.

[1408] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.27 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.32 - 7.16 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.62 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.42 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.51 (dd, $J = 9.3, 5.6$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.01 - 3.44 (m, 19H), 3.17 (dd, $J = 13.9, 5.8$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 13.9, 9.0$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

[1409] 4.29: (S)-2-아미노-N-(4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아세트아미드(화합물 4.29)



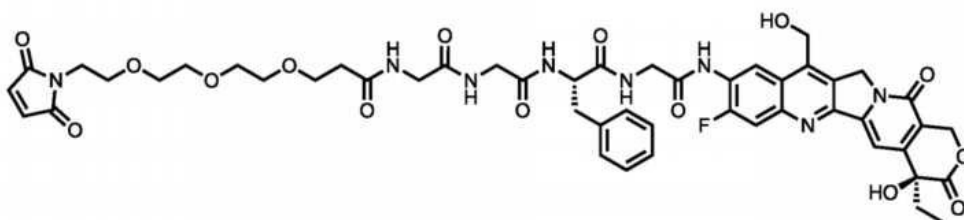
[1410]

[1411] 디메틸포름아미드(2.5 mL) 중 Fmoc-글리신(217 mg)의 교반 용액에 HATU(254 mg), HOAt(83 mg), 이어서 NMM(188 μ L)을 첨가하였다. 이 용액을 10분 동안 교반한 다음, 화합물 141(50 mg)을 첨가하고, 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 리튬 하이드록시드(2.5 mL, 수중 1 M)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이 용액을 부분적으로 농축한 다음, 디메틸포름아미드 중 20% 피페리딘 용액(0.5 mL)을 첨가하고 추가 20분 동안 교반했다. 이어서, 반응물을 셀라이트 상에서 증발시키고, 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 40% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 44 mg, 62% 수율)로 제공하였다.

[1412] LC/MS: $C_{23}H_{21}FN_4O_6$ 에 대한 계산치 $m/z = 468.1$, 실측치 $[M+H]^+ = 469.4$.

[1413] ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.60 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 5.46 - 5.35 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1414] 4.30: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 141)



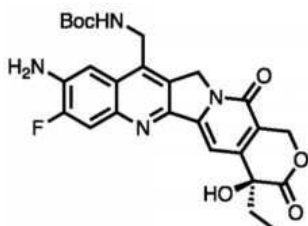
[1415]

[1416] 디메틸포름아미드(0.1 mL) 및 디클로로메탄(0.9 mL)의 혼합물 중 화합물 4.4(23 mg)의 교반 용액에 HATU(14 mg), 디메틸포름아미드(0.1 mL) 및 디클로로메탄(0.9 mL) 중 화합물 4.29(20 mg)의 용액 및 DIPEA(24 μ L)를 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 반응물을 부분적으로 농축하였다. 0 내지 40% $CH_3CN/H_2O + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(7.1 mg, 20% 수율)로 제공하였다.

[1417] LC/MS: C₄₉H₅₃FN₈O₁₅에 대한 계산치 m/z = 1012.4, 실측치 [M+H]⁺ = 1013.6.

[1418] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.89 (s, 1H), 8.75 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.44 - 8.32 (m, 1H), 8.27 - 8.14 (m, 2H), 7.78 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 - 7.20 (m, 5H), 6.82 (s, 2H), 5.57 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.39 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.34 - 5.25 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.32 - 4.09 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 3H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.47 (m, 9H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.08 (dd, J = 14.0, 9.6 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.04 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1419] 4.31: tert-부틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 4.31)

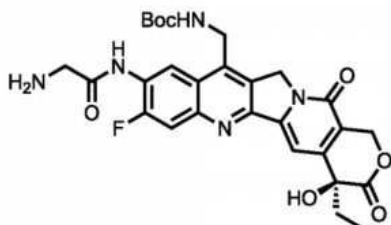


[1420]

[1421] 디클로로메탄(2 mL) 및 아세트니트릴(0.5 mL) 중 화합물 145(32 mg)의 교반 용액에 디-tert-부틸 디카보네이트(20 uL)에 이어 DIPEA(42 uL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반한 후 농축 건조하여 표제 화합물을 빨간색 고체(34 mg, 87%)로 제공하였다.

[1422] LC/MS: C₂₆H₂₇FN₄O₆에 대한 계산치 m/z = 510.2, 실측치 [M+H]⁺ = 511.2.

[1423] 4.32: tert-부틸 (S)-((9-(2-아미노아세트아미도)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 4.32)



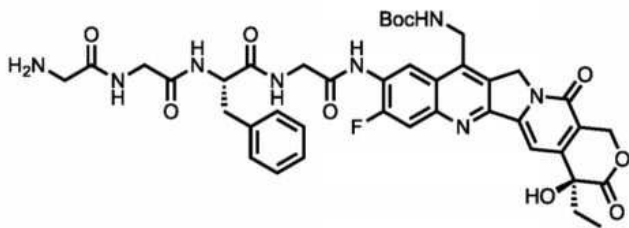
[1424]

[1425] 디메틸포름아미드(1 mL) 중 Fmoc-글리신(98 mg)의 교반 용액에 HATU(115 mg), HOAt(37 mg), 이어서 NMM(85 μL)을 첨가하였다. 이 용액을 10분 동안 교반한 후, 화합물 4.31(28 mg)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반한 후 디메틸포름아미드 중 20% 피페리딘 용액(1 mL)으로 켄칭하고 추가 20분 동안 교반했다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 5 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 25 mg, 67% 수율)로 제공하였다.

[1426] LC/MS: C₂₈H₃₀FN₆O₇에 대한 계산치 m/z = 567.2, 실측치 [M+H]⁺ = 568.4.

[1427] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.01 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.57 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1428] 4.33: tert-부틸 (((S)-9-(2-((S)-2-(2-(2-아미노아세트아미도)아세트아미도)-3-페닐프로판아미도)아세트아미도)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(화합물 4.33)



[1429]

[1430]

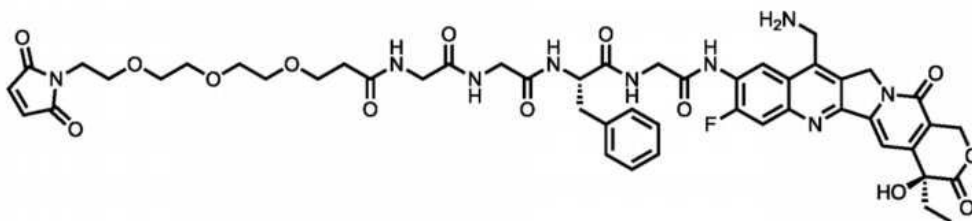
DMF(0.2 mL) 및 디클로로메탄(1.8 mL)의 혼합물 중 Fmoc-GGF-OH(28 mg) 및 HATU(20 mg)의 교반 용액에 화합물 4.32(25 mg)에 이어 DIPEA(32 μ L)를 첨가하였다. 이 용액을 실온에서 15분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 중 20% 피페리딘 용액(0.250 mL)으로 켄칭하고, 추가 20분 동안 교반한 다음, 진공에서 부분적으로 농축했다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 22 mg, 64% 수율)로 제공하였다.

[1431]

LC/MS: C₄₁H₄₅FN₈O₁₀에 대한 계산치 m/z = 828.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 829.6.

[1432]

4.34: (S)-N-(2-(((S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 145)



[1433]

[1434]

표제 화합물을 화합물 4.33(15 mg)으로부터 출발하여 절차 6에 이어 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 중간체 Boc-보호 화합물의 분취용 HPLC 정제를 수행하였다. Boc-탈보호 후 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 8.5 mg, 52% 수율)로 얻었다.

[1435]

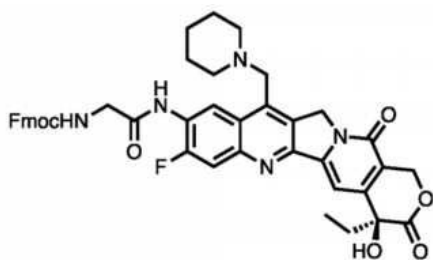
LC/MS: C₄₉H₅₃FN₈O₁₅에 대한 계산치 m/z = 1011.4, 실측치 $[M+H]^+$ = 1012.6.

[1436]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 9.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 - 7.03 (m, 5H), 6.81 (s, 2H), 5.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.43 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.75 - 4.58 (m, 1H), 4.29 - 4.10 (m, 2H), 3.98 - 3.81 (m, 4H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.63 (m, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 9H), 3.14 - 2.98 (m, 1H), 2.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1437]

4.35: (9H-플루오렌-9-일)메틸(S)-2-(((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-11-(피페리딘-1-일메틸)-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.35)



[1438]

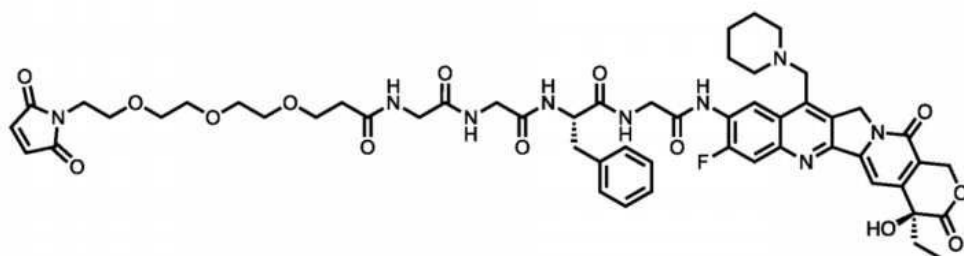
[1439]

디메틸포름아미드(550 μ L) 중 Fmoc-Gly-OH(100.9 mg, 0.34 mmol)의 용액에 NMM(0.112 mL, 1.02 mmol) 및

HATU(0.103 g, 0.272 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 20분 동안 실온에서 교반한 후, DMF(250 μ L) 중 화합물 148(32.5 mg, 0.068 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 5 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하였다. 얻은 잔류물을 10 g 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 10% MeOH/DCM 구배로 용출하며 일반 절차 9에 따라 재정제하여 표제 화합물을 노란색 분말(15.3 mg, 30% 수율)로 제공하였다.

[1440] LC/MS: C₄₃H₄₀FN₅O₇에 대한 계산치 m/z = 757.3, 실측치 $[M+H]^+$ = 758.6.

[1441] 4.36: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-11-(피페리딘-1-일메틸)-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(M T-GGFG-화합물 148)



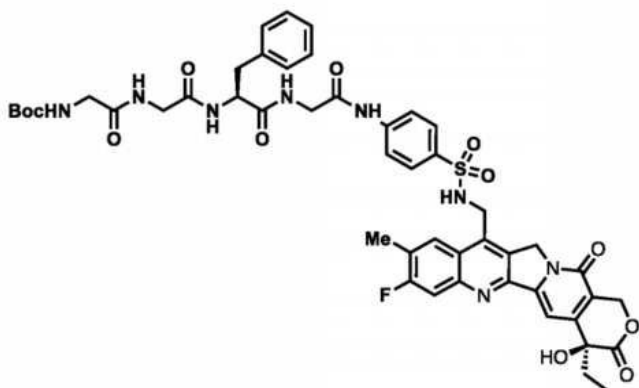
[1442]

[1443] 화합물 4.35(15.3 mg, 0.02 mmol)를 함유하는 50 mL 플라스크에 DMF 중 20% 피페리딘 용액(2.0 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 5분 동안 실온에서 교반한 후 증발 건조하였다. 이어서, 얻은 잔류물을 10% DMF/DCM(1.0 mL)에 용해시킨 후, NMM(5.50 μ L, 0.05 mmol), 화합물 4.4(11.2 mg, 0.02 mmol) 및 HATU(8.7 mg, 0.02 mmol)를 첨가하였다. 이 용액을 45분 동안 교반한 후 부분적으로 증발시켰다. 15 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 생성물을 노란색 분말(7.8 mg, 33% 수율)로 얻었다.

[1444] LC/MS: C₅₄H₆₂FN₉O₁₄에 대한 계산치 m/z = 1079.4, 실측치 $[M+H]^+$ = 1080.8.

[1445] ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.99 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 5H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.53 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.72 (m, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 2H), 3.98 - 3.79 (m, 6H), 3.76 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 10H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.65 - 2.47 (m, 6H), 1.96 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1446] 4.37: tert-부틸 (2-((2-(((S)-1-((2-((4-N-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설파모일)페닐)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.37)

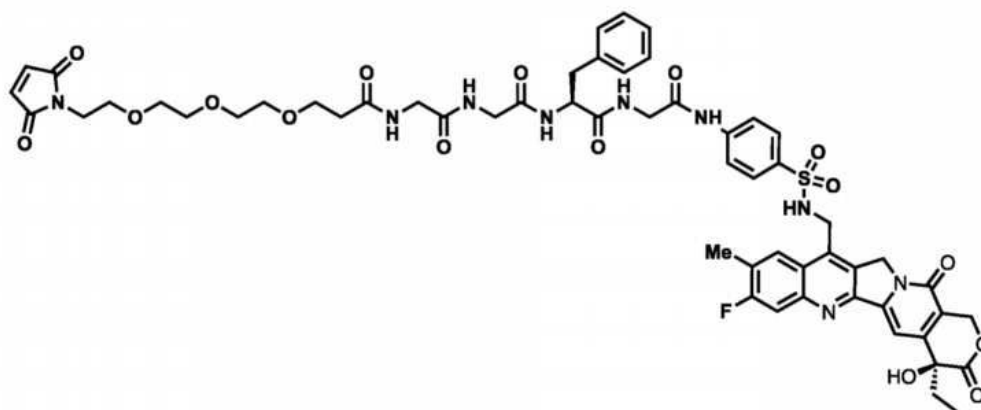


[1447]

[1448] 표제 화합물을 화합물 127(46 mg)로부터 출발하여 일반 절차 7에 따라 제조하였다. 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(7.2 mg, 21% 수율)로 제공하였다.

[1449] LC/MS: C₄₈H₅₁N₈O₁₂S에 대한 계산치 m/z = 983.0, 실측치 [M+H]⁺ = 983.9.

[1450] 4.38: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-(2-((4-(N-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)설펜모일)페닐)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-화합물 127)

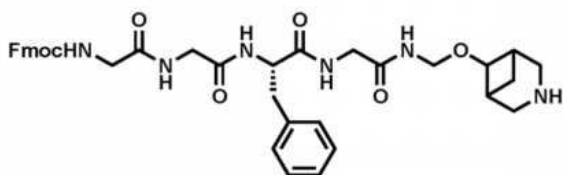


[1451]

[1452] 표제 화합물을 화합물 4.37(7.2 mg)로부터 출발하여 절차 6에 이어 절차 8에 따라 제조하였다. 10 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(1 mg, 12% 수율)로 제공하였다.

[1453] LC/MS: C₅₆H₆₀FN₉O₁₆에 대한 계산치 m/z = 1166.2, 실측치 [M+H]⁺ = 1167.1

[1454] 4.39: (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((7S)-1-((3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)옥시)-7-벤질-3,6,9,12-테트라옥소-2,5,8,11-테트라아자트리데칸-13-일)카바메이트(화합물 4.39)

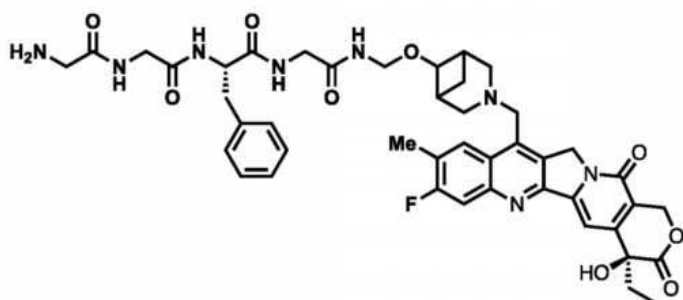


[1455]

[1456] 디클로로메탄(2 mL) 중 화합물 4.6(44 mg)의 교반 용액에 3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-올(5.3 mg)에 이어 트리플루오로아세트산(0.4 mL)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 10 g 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 20% 디클로로메탄/메탄올 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(14.7 mg, 46% 수율)로 제공하였다.

[1457] LC/MS: C₃₇H₄₂N₆O₇에 대한 계산치 m/z = 682.8, 실측치 [M+H]⁺ = 683.6.

[1458] 4.40: (2S)-2-(2-(2-아미노아세트아미도)아세트아미도)-N-(2-(((3-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)옥시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(화합물 4.40)



[1459]

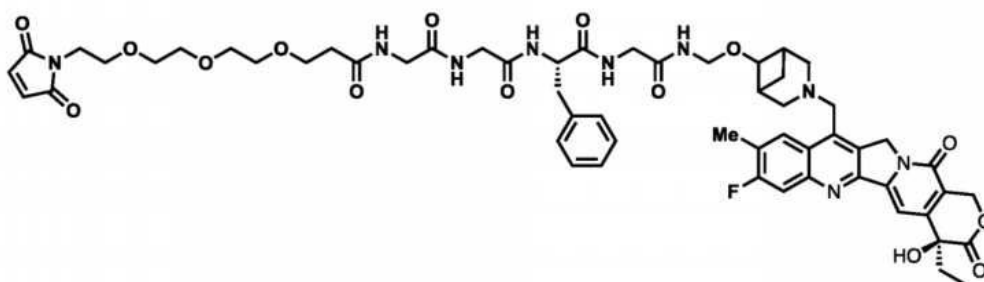
[1460] 표제 화합물을 화합물 1.1(3 mg, 0.007 mmol) 및 화합물 4.39(14.7 mg, 0.022 mmol)로부터 출발하고 200 μ L DMF를 사용하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 화합물 1.1이 완전히 소비된 후, DMF 중 20% 피페리딘 용액(200 μ L)을 첨가하고 이 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 20 내지 37% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 1.8 mg, 29% 수율)로 얻었다.

[1461]

LC/MS: $\text{C}_{44}\text{H}_{49}\text{FN}_8\text{O}_9$ 에 대한 계산치 $m/z = 852.9$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 853.7$.

[1462]

4.41: (2S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타데칸-18-아미도)-N-2-(((3-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)옥시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 117)



[1463]

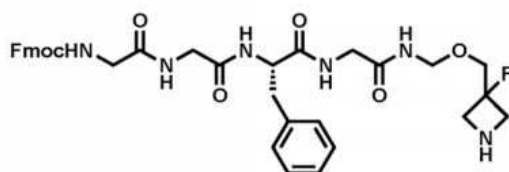
[1464] 표제 화합물을 화합물 4.40(1.8 mg)으로부터 출발하여 절차 8에 따라 제조하였다. 25 내지 45% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 0.5 mg, 22% 수율)로 제공하였다.

[1465]

LC/MS: $\text{C}_{57}\text{H}_{66}\text{FN}_9\text{O}_{15}$ 에 대한 계산치 $m/z = 1135.5$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1136.3$.

[1466]

4.42: (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-(9-벤질-1-(3-플루오로아제티딘-3-일)-5,8,11,14-테트라옥소-2-옥사-4,7,10,13-테트라아자펜타데칸-15-일)카바메이트(화합물 4.42)



[1467]

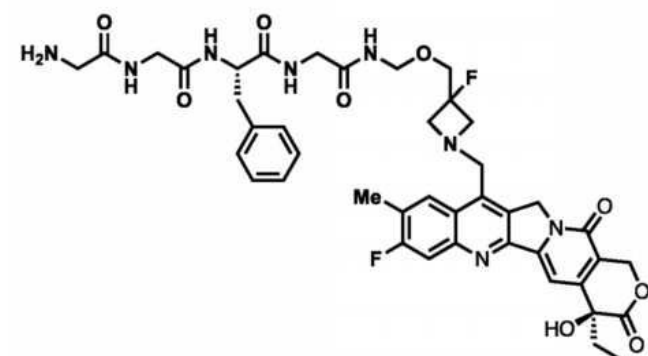
[1468] 디클로로메탄(2 mL) 중 화합물 4.6(144 mg)의 교반 용액에 (3-플루오로아제티딘-3-일)메탄올(16 mg)에 이어 트리플루오로아세트산(0.4 mL)을 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 진공에서 농축하였다. 10 g 플래시 컬럼을 사용하고 0 내지 20% 디클로로메탄/메탄올 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(55 mg, 54% 수율)로 제공하였다.

[1469]

LC/MS: $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{FO}_7$ 에 대한 계산치 $m/z = 674.7$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 675.6$.

[1470]

4. 43: (S)-2-(2-(2-(2-아미노아세트아미도)아세트아미도)-N-(2-((((1-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-플루오로아제티딘-3-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(화합물 4. 43)



[1471]

[1472]

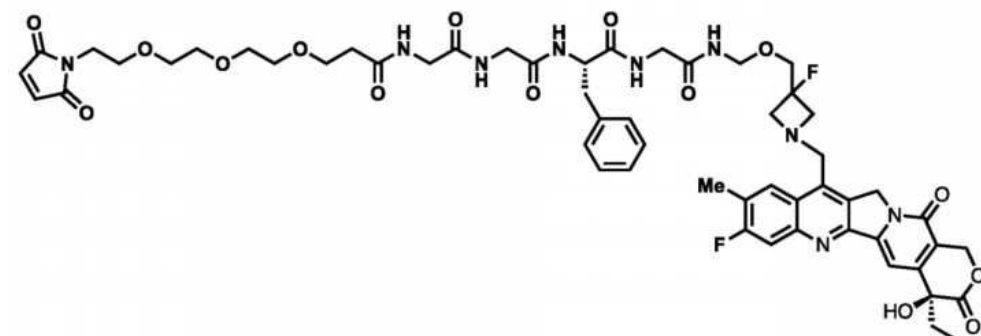
표제 화합물을 화합물 1.1(11.6 mg, 0.027 mmol) 및 화합물 4.42(55 mg, 0.082 mmol)로부터 출발하고 500 μ L DMF를 이용하여 일반 절차 1에 따라 제조하였다. 화합물 1.1이 완전히 소비된 후, DMF 중 20% 피페리딘 용액(500 μ L)을 첨가하고 이 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 25 내지 32% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 회백색 고체(TFA 염, 8.1 mg, 28% 수율)로 얻었다.

[1473]

LC/MS: $\text{C}_{42}\text{H}_{46}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_9$ 에 대한 계산치 m/z = 844.3, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 845.3

[1474]

4. 44: (S)-2-(1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-디옥소-3,6,9-트리옥사-13,16-디아자옥타칸-18-아미도)-N-(2-((((1-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)-3-플루오로아제티딘-3-일)메톡시)메틸)아미노)-2-옥소에틸)-3-페닐프로판아미드(MT-GGFG-AM-화합물 118)



[1475]

[1476]

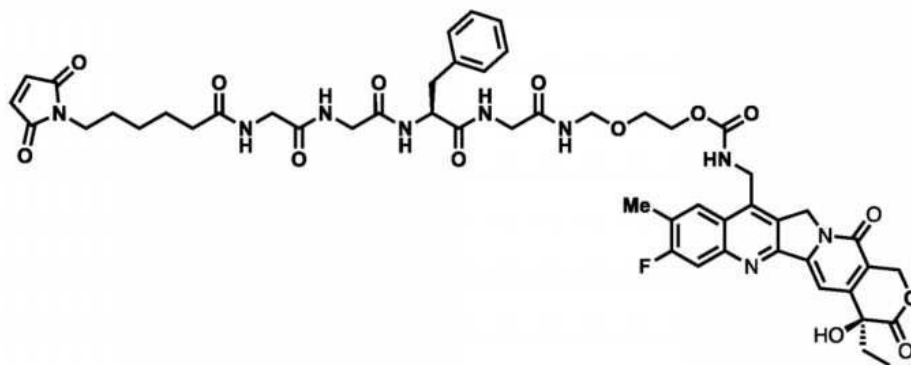
표제 화합물을 화합물 4.43(8.1 mg)으로부터 출발하여 절차 8에 따라 제조하였다. 25 내지 45% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(TFA 염, 2.9 mg, 28% 수율)로 제공하였다.

[1477]

LC/MS: $\text{C}_{55}\text{H}_{63}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_{15}$ 에 대한 계산치 m/z = 1127.4, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1128.8.

[1478]

4. 45: (S)-10-벤질-23-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-6,9,12,15,18-펜타옥소-3-옥사-5,8,11,14,17-펜타아자트리코실 (((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(MC-GGFG-AM-화합물 139)



[1479]

[1480]

화합물 4.27(450 mg)에 DMF(10 mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥사노에이트(130 mg) 및 *N*-에틸디이소프로필아민(250 μ L)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 다음 약 1 mL 부피로 농축했다. 먼저 60 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출한 다음 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배를 사용하여 불순한 분획의 분취용 HPLC에 의해 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(320 mg, 66% 수율)로 제공하였다.

[1481]

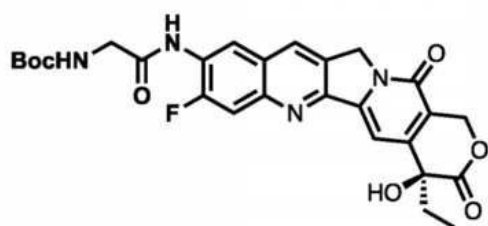
LC/MS: C₅₁H₅₆FN₉O₁₄에 대한 계산치 m/z = 1037.4, 실측치 $[M+H]^+$ = 1038.6.

[1482]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.32 - 7.10 (m, 5H), 6.69 (s, 2H), 5.63 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 2H), 5.32 (s, 1H), 5.28 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.67 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.92 (dd, J = 17.1, 6.2 Hz, 2H), 3.83 - 3.57 (m, 6H), 3.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 13.9, 8.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.97 - 1.79 (m, 2H), 1.58 (dp, J = 15.0, 7.6 Hz, 4H), 1.29 (dd, J = 16.6, 9.3 Hz, 3H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1483]

4.46: *tert*-부틸 (S)-((2-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.46)



[1484]

[1485]

DMF(4 mL) 중 화합물 140(860 mg, 1.7 mmol, TFA 염), Boc-Gly-OH(760 mg, 4.3 mmol), HATU(1.6 g, 4.1 mmol), 및 *N*-에틸디이소프로필아민(0.6 mL)의 용액 mL)을 24시간 동안 실온에서 교반한 다음 물(50 mL)에 부었다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 10% MeOH/DCM에 재용해시키고, 30 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(750 mg, 80% 수율)로 제공하였다.

[1486]

LC/MS: C₂₇H₂₇FN₄O₇에 대한 계산치 m/z = 538.5, 실측치 $[M+H]^+$ = 539.4.

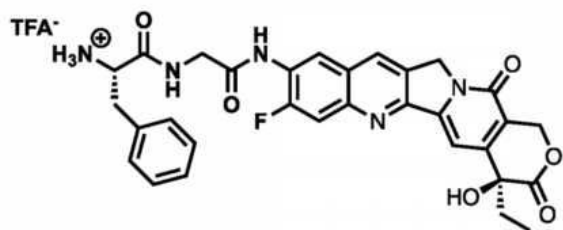
[1487]

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.60 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 1.99 (dt, J = 8.7, 6.7 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.03 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1488]

4.47: (S)-1-((2-((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-아미늄(화합물 4.47)

4.47)



[1489]

[1490]

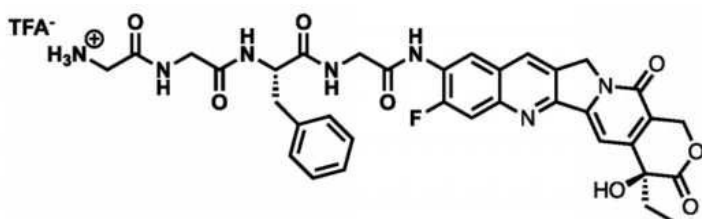
표제 화합물을 화합물 4.46(750 mg)으로부터 3 단계로 제조하였다. Boc 보호기를 순수 TFA(2 mL)에서 절단한 후 Et₂O(50 mL)에서 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 DMF(1.7 mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (2S)-2-[(tert-부톡시카보닐)아미노]-3-페닐프로판노에이트(340 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(300 μ L)의 용액에 첨가했다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et₂O(50 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조한 후 순수 TFA(2 mL)에 용해시켰다. 20분 후, Et₂O(50 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 노란색 고체(531 mg, 54% 수율)로 제공하였다.

[1491]

LC/MS: C₃₁H₂₈FN₅O₆에 대한 계산치 m/z = 585.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 586.1.

[1492]

4.48: 2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에탄-1-아미늄(화합물 4.48)



[1493]

[1494]

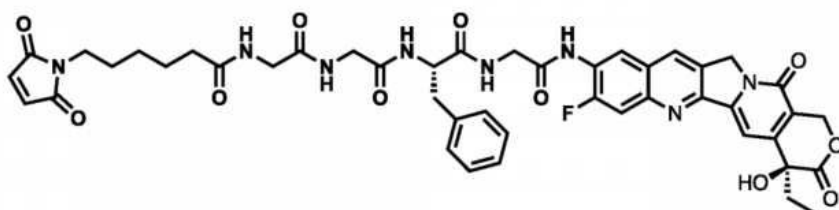
화합물 4.47(490 mg)에 DMF(3 mL) 중 Boc-gly-gly-NHS(250 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(250 μ L)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et₂O(50 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집한 후 순수 TFA(2 mL)에 용해시켰다. 20분 후, Et₂O(50 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 노란색 고체(500 mg, 88% 수율)로 제공하였다.

[1495]

LC/MS: C₃₅H₃₄FN₇O₈에 대한 계산치 m/z = 699.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 700.4.

[1496]

4.49: 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-*N*-(2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)헥산아미드(MC-GGFG-화합물 140)



[1497]

[1498]

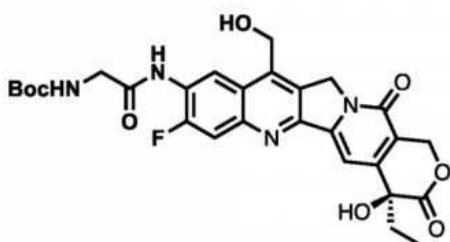
화합물 4.48(500 mg)에 DMF(4 mL) 중 2,5-디옥소사이클로펜틸 6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥사노에이트(210 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(215 μ L)의 용액을 첨가했다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et₂O(50 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집한 후 DMF(2 mL)에 용해시켰다. 24 내지 38% CH₃CN/H₂O +

0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(190 mg, 40% 수율)로 제공하였다.

[1499] LC/MS: $C_{45}H_{45}FN_8O_{11}$ 에 대한 계산치 $m/z = 892.9$, 실측치 $[M+H]^+ = 893.6$.

[1500] ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ 8.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.52 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.64 (dd, $J = 9.7, 5.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 3.87 - 3.68 (m, 4H), 3.37 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.00 (dd, $J = 14.0, 9.7$ Hz, 1H), 2.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.49 (dq, $J = 19.5, 7.4$ Hz, 4H), 1.22 (p, $J = 7.6, 7.1$ Hz, 2H), 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

[1501] 4.50: *tert*-부틸 (S)-2-((4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)카바메이트(화합물 4.50)

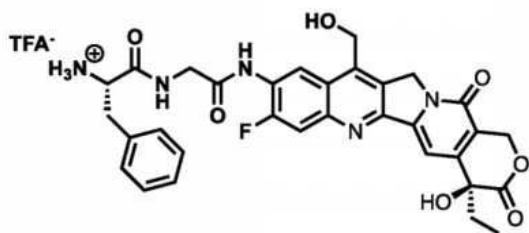


[1502]

[1503] MeOH(33 mL) 중 화합물 4.46(1.8g), 철(II) 설페이트 7수화물(1.4 g, 1.5당량) 및 황산(450 μ L, 2.5당량)의 용액을 60 $^{\circ}$ C로 가열하고 과산화수소(1.25 mL, 12당량)를 10분에 걸쳐 적가했다. 이 용액을 추가 20분 동안 가열한 다음 실온으로 냉각하고 얼음물(약 200 mL)에 부었다. 갈색 침전을 여과에 의해 수집하고, 여액을 포화 수성 $Na_2S_2O_3$ 로 침징했다. MeOH를 증발시키고 두 번째 갈색 침전이 형성되는 동안 용액을 2시간 동안 방치했다. 이 침전을 여과에 의해 수집하고, 조합된 침전을 50 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 15% MeOH/DCM 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제하여 표제 화합물을 노란색 고체(860 mg, 45%)로 제공하였다.% 수율).

[1504] LC/MS: $C_{28}H_{29}FN_4O_8$ 에 대한 계산치 $m/z = 568.5$, 실측치 $[M+H]^+ = 569.7$.

[1505] 4.51: (S)-1-((2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-알루미늄(화합물 4.51)



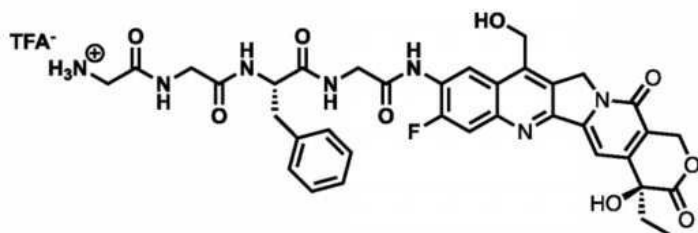
[1506]

[1507] 표제 화합물을 화합물 4.50(750 mg)으로부터 3 단계로 제조하였다. Boc 보호기를 순수 TFA(2 mL)에서 절단한 후 Et_2O (100 mL)에서 침전시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고 DMF(7 mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 (2S)-2-[(*tert*-부톡시카보닐)아미노]-3-페닐프로판오에이트(600 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(300 μ L)의 용액에 첨가했다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et_2O (100 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조한 후 순수 TFA(2 mL)에 용해시켰다. 20분 후, Et_2O (100 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 노란색 고체(756 mg, 78% 수율)로 제공하였다.

[1508] LC/MS: $C_{32}H_{30}FN_5O_7$ 에 대한 계산치 $m/z = 615.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 616.3$.

[1509] 4.52: 2-((2-(((S)-1-((2-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페

닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에탄-1-아미늄(화합물 4.52)



[1510]

[1511]

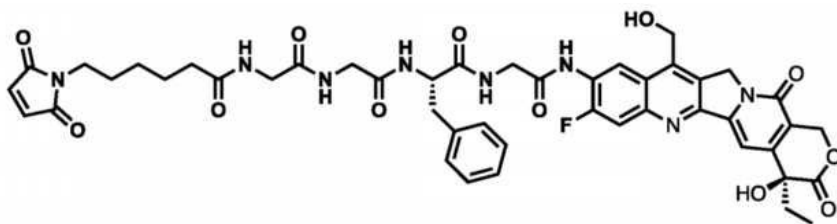
화합물 4.51(756 mg)에 DMF(5 mL) 중 Boc-gly-gly-NHS(375 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(400 μ L)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et₂O(75 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집한 후 순수 TFA(4 mL)에 용해시켰다. 20분 후, Et₂O(100 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 노란색 고체(826 mg, 95% 수율)로 제공하였다.

[1512]

LC/MS: C₃₆H₃₆FN₇O₉에 대한 계산치 m/z = 729.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 730.2.

[1513]

4.53: 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1*H*-피롤-1-일)-*N*-(2-((2-(((*S*)-1-((2-(((*S*)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(하이드록시메틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-2-옥소에틸)아미노)-2-옥소에틸)헥산아미드(MC-GGFG-화합물 141)



[1514]

[1515]

화합물 4.52(826 mg)에 DMF(5.5 mL) 중 2,5-디옥소사이클로헥센 6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥사노에이트(382 mg, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(300 μ L)의 용액을 첨가했다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 Et₂O(100 mL)에 피펫팅했다. 침전을 여과에 의해 수집한 후 DMF(2 mL)에 용해시켰다. 25 내지 40% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(370 mg, 35% 수율)로 제공하였다.

[1516]

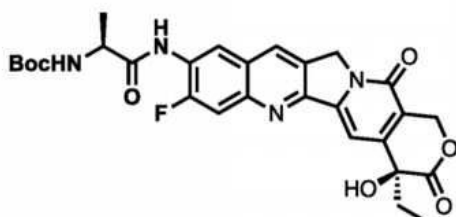
LC/MS: C₄₆H₄₇FN₈O₁₂에 대한 계산치 m/z = 922.9, 실측치 $[M+H]^+$ = 923.8.

[1517]

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 5H), 7.24 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.48 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 5.24 - 5.01 (m, 4H), 4.65 (dd, J = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.85 - 3.75 (m, 3H), 3.37 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 14.0, 9.8 Hz, 1H), 2.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.51 (dp, J = 22.0, 7.4 Hz, 4H), 1.22 (p, J = 7.4, 7.0 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[1518]

4.54: *tert*-부틸 ((*S*)-1-(((*S*)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(화합물 4.54)

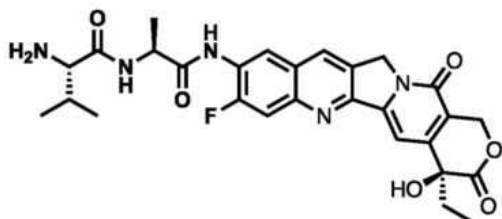


[1519]

[1520] 화합물 3.4(500 mg, 1.0 mmol)에 TFA(4 mL)를 첨가하고 이 용액을 1시간 동안 실온에서 방치한 다음 Et₂O(100 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집했다. 이 고체를 DMF(3.4 mL)에 취하고 Boc-Ala-OH(590 mg, 3.1 mmol, 3당량) 및 HATU(1.2 g, 3.1 mmol, 3당량)에 이어 *N*-에틸디소프로필아민(0.9 mL, 5.2 mmol, 5당량)을 첨가하였다. 이 용액을 3일 동안 실온에서 교반한 후 얼음물(50 mL)에 붓고 침전을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 갈색 고체(125 mg, 22% 수율)로 얻었다.

[1521] LC/MS: C₂₈H₂₉FN₄O₇에 대한 계산치 $m/z = 552.6$, 실측치 $[M+H]^+ = 553.7$.

[1522] 4.55: (S)-2-아미노-N-((S)-1-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)-3-메틸부탄아미드(화합물 4.55)

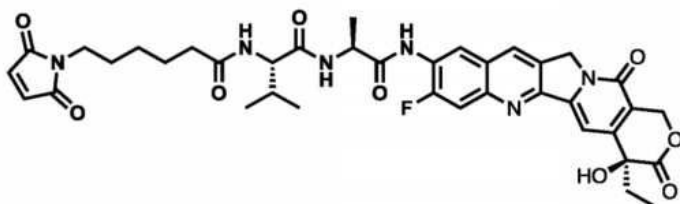


[1523]

[1524] 100 mL 둥근 바닥 플라스크의 화합물 4.54(125 mg, 0.225 mmol)에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 이 용액을 10분 동안 방치한 다음 Et₂O(50 mL)를 첨가하고 침전을 여과에 의해 수집했다. 생성된 오렌지색 고체를 DMF(2 mL) 중 Boc-Val-NHS(78 mg, 0.25 mmol, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(80 uL, 0.45 mmol, 2당량)의 용액에 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후, 50 mL 팔콘 튜브의 Et₂O(40 mL)에 피펫팅하고 원심분리 및 Et₂O의 경사분리에 의해 침전을 수집했다. 펠릿을 TFA(2 mL)에 용해시키고 Et₂O(40 mL)를 첨가하기 전에 10분 동안 방치했다. 원심분리 및 Et₂O 경사분리에 의해 침전을 수집하였다. 펠릿을 고진공 하에 건조하여 표제 화합물을 오렌지색 고체(135 mg, 3 단계에 걸쳐 90% 수율)로 얻었다.

[1525] LC/MS: C₂₈H₃₀FN₅O₆에 대한 계산치 $m/z = 551.2$, 실측치 $[M+H]^+ = 552.2$.

[1526] 4.56: 6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-N-((S)-1-(((S)-1-(((S)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-9-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)헥산아미드(MC-VA-화합물 140)



[1527]

[1528] 화합물 4.55(20 mg, 0.03 mmol)에 DMF(1 mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소피롤-1-일)헥사노에이트(11 mg, 0.036 mmol) 및 *N*-에틸디소프로필아민(10 uL)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 직접 정제하였다. 20 내지 60% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(8.8 mg, 40% 수율)로 제공하였다.

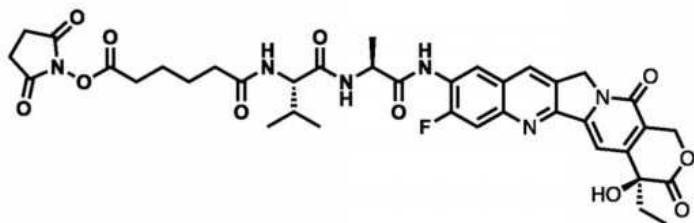
[1529] LC/MS: C₃₈H₄₁FN₆O₉에 대한 계산치 $m/z = 744.8$, 실측치 $[M+H]^+ = 745.6$.

[1530] ¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.60 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.45 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 4.78 - 4.58 (m, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.10 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.88 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.57 (dq, *J* = 15.5, 7.6 Hz, 4H), 1.45 (d, *J*

= 7.1 Hz, 3H), 1.26 (tt, J = 10.1, 6.1 Hz, 2H), 1.05 - 0.83 (m, 9H).

[1531]

4.57: 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(((*S*)-1-(((*S*)-1-(((*S*)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-6-옥소헥사노에이트(NHC-C-VA-화합물 140)



[1532]

[1533]

화합물 4.55(20 mg, 0.03 mmol)에 DMF(1 mL) 중 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 아디페이트(30 mg, 0.09 mmol, 3당량) 및 *N*-에틸디이소프로필아민(10 μ L)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 직접 정제하였다. 25 내지 35% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(4.1 mg, 18% 수율)로 얻었다.

[1534]

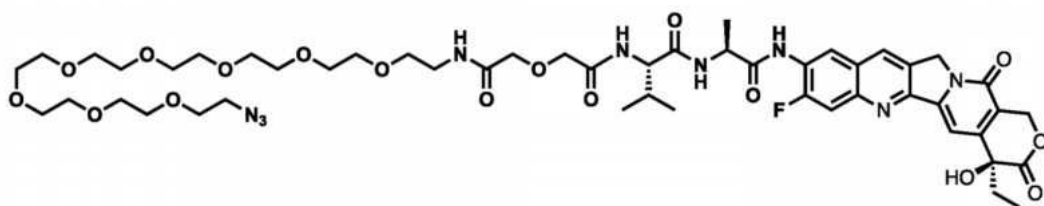
LC/MS: C₃₈H₄₁FN₆O₁₁에 대한 계산치 m/z = 776.8, 실측치 $[M+H]^+$ = 777.6.

[1535]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.65 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.95 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 5.58 - 5.19 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.78 - 4.56 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.80 (s, 4H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.39 - 2.22 (m, 2H), 2.11 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.57 (m, 4H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 - 0.78 (m, 9H).

[1536]

4.58: (*S*)-2-(32-아지도-5-옥소-3,9,12,15,18,21,24,27,30-노나옥사-6-아자도트리아콘탄아미도)-*N*-(((*S*)-1-(((*S*)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-9-일)아미노)-1-옥소프로판-2-일)-3-메틸부탄아미드(2-((아지도-PEG8-카바모일)메톡시)아세트아미도-VA-화합물 140)



[1537]

[1538]

DMF(300 μ L) 중 화합물 4.55(20 mg, 0.03 mmol), 32-아지도-5-옥소-3,9,12,15,18,21,24,27,30-노나옥사-6-아자도트리아콘탄산(17 mg, 0.03 mmol) 및 HATU(13 mg, 0.03 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고 *N*-에틸디이소프로필아민(16 μ L, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 30분 동안 교반한 후 직접 정제하였다. 20 내지 50% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(13.7 mg, 42% 수율)로 제공하였다.

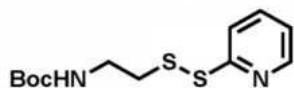
[1539]

LC/MS: C₅₀H₇₀FN₉O₁₇에 대한 계산치 m/z = 1088.2, 실측치 $[M+H]^+$ = 1088.8.

[1540]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.52 - 5.18 (m, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.72 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 4H), 3.68 - 3.48 (m, 35H), 3.41 - 3.34 (m, 6H), 2.18 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.88 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.47 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 - 0.84 (m, 9H).

4.58: tert-부틸 (2-(피리딘-2-일디설파네일)에틸)카바메이트(화합물 4.58)



표제 화합물을 문헌(Wang, *et al.*, *Nano Lett.*, 2014, 14(10):5577-5583)에 기재된 바와 같이 제조하였다.

4.59: tert-부틸 (2-((2-하이드록시에틸)디설파네일)에틸)카바메이트(화합물 4.59)

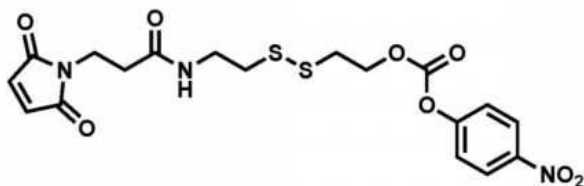


DCM(1.4 mL) 중 화합물 4.58(200 mg, 0.7 mmol)의 용액에 β -머캅토에탄올(50 μ L, 0.7 mmol)을 첨가하고 이 용액을 5시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 DCM(10 mL)으로 희석하고, 물(3 x 10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 오일로 농축하였다. 10 g 실리카 컬럼을 사용하고 0 내지 10% MeOH/DCM으로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 정제를 수행하여 표제 화합물을 무색 고체(212 mg, 82% 수율)로 얻었다.

LC/MS: $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2$ 에 대한 계산치 $m/z = 253.1$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}, -\text{Boc}]^+ = 154.0$.

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.94 (s, 1H), 3.91 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (dt, $J = 23.7, 6.1$ Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

4.60: 2-((2-(3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)에틸)디설파네일)에틸 (4-니트로페닐)카보네이트(화합물 4.60)

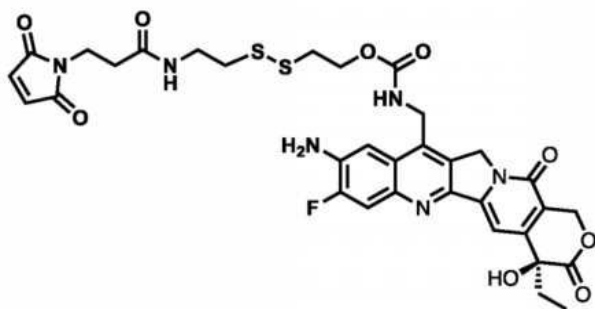


25 mL 둥근 바닥 플라스크의 화합물 4.59(212 mg, 0.837 mmol)에 4 M HCl/디옥산 용액(5 mL)을 첨가하고 용액을 30분 동안 실온에서 교반한 후 증발 건조하였다. 잔류물을 EtOAc(10 mL)에 현탁하고 증발 건조하여 아민을 HCl 염으로 및 백색 분말로 얻었다. 이 고체에 DMF(1.7 mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소피롤-1-일)프로판오에이트(245 mg, 0.92 mmol, 1.1당량) 및 *N*-에틸디소프로필아민(0.438 mL, 2.51 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이 용액을 20분 동안 실온에서 교반한 다음, 4-니트로페닐 카보네이트(280 mg, 0.92 mmol)를 첨가한 후, 반응물을 밤새 교반하며 두었다. 12 g C18 플래시 컬럼을 사용하고 10 내지 100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0.1\%$ TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 미정제 반응 혼합물의 정제를 수행하여 표제 화합물을 백색 고체(141 mg, 36% 수율)로 제공하였다.

LC/MS: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}_2$ 에 대한 계산치 $m/z = 469.5$, 실측치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.2$.

^1H NMR (300 MHz, 클로로포름-*d*) δ 8.37 - 8.25 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.83 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.84 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.52 (td, $J = 7.1, 3.1$ Hz, 2H).

4.61: 2-((2-(3-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)에틸)디설파네일)에틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)카바메이트(DiS-화합물 145)



[1555]

[1556]

DMF(300 μ L) 중 화합물 4.60(18 mg, 0.038 mmol) 및 *N*-에틸디소프로필아민(15 μ L, 0.087 mmol)의 용액을 화합물 145(13 mg, 0.029 mmol)에 첨가하고 이 용액을 20분 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 1 M HCl 수용액(100 μ L)으로 산성화하고 직접 정제했다. 20 내지 45% CH₃CN/H₂O + 0.1% TFA 구배로 용출하며 일반 절차 9에 기재된 바와 같이 분취용 HPLC 정제를 수행하여 표제 화합물을 노란색 고체(6.8 mg, 32% 수율)로 제공하였다.

[1557]

LC/MS: C₃₃H₃₃FN₆O₉S₂에 대한 계산치 m/z = 740.8, 실측치 $[M+H]^+$ = 741.5.

[1558]

¹H NMR (300 MHz, 10% D₂O/CD₃CN) δ 7.63 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 2H), 6.74 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H) 4.69 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.35 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 1.23 – 1.04 (m, 6H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1559]

실시예 5: 캄프토테신 유사체의 시험관내 세포독성

[1560]

캄프토테신 유사체의 세포독성을 하기 암 세포주: SK-BR-3(유방암), SKOV-3(난소암), Calu-3(폐암), ZR-75-1(유방암) 및 MDA-MB-468(유방암)에 대해 시험관내 평가하였다.

[1561]

간략하게, 표 5.1에 나타난 캄프토테신 유사체의 연속 희석액을 RPMI 1640 + 10% FBS에서 제조하고, 각 희석액 20 μ L를 384-웰 플레이트에 첨가했다. 대수기 성장에서 배양된 세포를 0.05% 트립신에서의 짧은 인큐베이션에 의해 탈착하고 각 배양 배지 중 20,000개 세포/mL로 재현탁하였다(10,000개 세포/mL로 재현탁한 ZR-75 세포 제외). 이어서, 50 μ L의 세포 현탁액을 시험 물품을 함유하는 플레이트에 첨가했다. 세포를 37°C에서 4일 동안 시험 물품과 함께 인큐베이션하였다(5일 동안 인큐베이션한 ZR-75 세포 제외). 성장 억제를 CellTiter-Glo® (Promega Corporation, Madison, WI)에 의해 평가하였고 발광을 Synergy™ H1 플레이트 판독기(BioTek Instruments, Winooski, VT)에서 측정하였다. IC₅₀ 값은 GraphPad Prism(GraphPad Software, San Diego, CA)에 의해 결정하였다. 계산된 pIC₅₀ 값을 표 5.1에 나타낸다.

[1562] [표 5.1]

캄프토테신 유사체의 시험관내 세포독성(pIC50)

캄프토테신 유사체	pIC50				
	Calu-3	SKBR-3	SKOV-3	ZR-75	MDA-MB-468
화합물 100	8.95	8.96	8.64	8.91	8.60
화합물 102	ND*	9.03	8.67	9.10	8.63
화합물 104	8.28	8.57	8.11	8.59	8.58
화합물 122	8.43	8.95	8.04	8.89	8.96
화합물 132	7.29	7.64	6.98	7.81	7.57
화합물 106	8.34	8.47	8.13	8.42	8.03
화합물 108	7.39	7.53	7.26	7.73	7.32
화합물 101	ND	8.97	8.80	8.97	8.59
화합물 103	8.63	8.77	8.36	8.62	8.33
화합물 105	8.35	8.44	7.97	8.51	8.56
화합물 107	8.39	8.51	ND	8.56	8.41
화합물 109	ND	8.24	8.15	8.30	8.09
화합물 134	7.61	8.02	7.11	7.92	7.94
화합물 138	9.41	9.32	9.21	9.71	9.06
화합물 124	8.77	8.92	ND	8.64	8.46
화합물 136	7.58	8.40	7.29	8.30	8.20
화합물 133	7.92	8.17	7.13	8.01	7.97
화합물 135	7.60	7.91	ND	7.88	7.97
화합물 137	7.20	7.77	ND	7.73	7.55
화합물 123	8.43	8.72	7.71	8.61	8.70
화합물 125	8.55	8.88	8.15	8.88	8.42
화합물 128	ND	8.28	7.74	8.37	8.08
화합물 126	8.53	8.96	8.20	9.14	8.71
화합물 130	8.78	7.83	7.62	ND	8.19

[1563]

캄프토테신 유사체	pIC50				
	Calu-3	SKBR-3	SKOV-3	ZR-75	MDA-MB-468
화합물 129	8.28	8.51	7.69	8.58	8.40
화합물 127	8.03	8.48	7.84	8.28	8.42
화합물 110	9.09	8.88	9.03	9.07	8.81
화합물 111	7.71	8.07	7.78	8.04	7.54
화합물 112	7.76	8.18	7.70	7.92	7.87
화합물 113	8.52	8.71	8.37	8.66	8.47
화합물 139	8.15	8.92	8.30	8.97	8.82
화합물 140	9.51	9.50	9.34	9.48	9.15
화합물 141	8.99	9.46	8.55	9.51	8.84
화합물 142	8.89	9.20	8.89	9.12	8.89
화합물 143	9.15	9.41	8.55	9.07	9.15
화합물 144	7.65	9.10	7.16	7.88	7.65
화합물 145	9.57	9.45	9.03	9.42	9.57
화합물 146	8.36	8.76	7.95	8.22	8.36
화합물 147	7.67	8.29	7.36	ND	7.67
화합물 148	9.69	9.49	ND	9.66	9.69
화합물 131	8.04	8.98	ND	9.02	8.04
화합물 149	8.20	8.50	8.00	8.74	8.20
화합물 150	ND	8.10	7.20	8.19	ND
화합물 151	7.94	8.57	7.34	8.23	7.94
화합물 152	8.83	8.49	8.54	ND	8.30
화합물 153	9.94	9.29	9.03	ND	ND
화합물 114	10.03	9.97	9.75	ND	9.38
화합물 115	8.89	8.59	8.42	ND	8.38
화합물 117	9.79	10.02	9.77	ND	9.33
화합물 118	9.03	8.82	8.84	ND	8.73
화합물 119	8.93	8.38	8.43	ND	8.56

캄프토테신 유사체	pIC50				
	Calu-3	SKBR-3	SKOV-3	ZR-75	MDA-MB-468
화합물 120	10.00	8.96	9.60	ND	9.72
화합물 121	9.84	9.83	9.71	ND	9.57
화합물 116	9.10	8.15	7.90	ND	8.03

*ND = 결정되지 않음

실시예 6: 캄프토테신 유사체를 포함하는 항-HER2 항체-약물 접합체의 제조

실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 약물-링커를 포함하는 예시적 항체-약물 접합체(ADC)를 하기과 같이 트라스투주맵에 접합하였다:

트라스투주맵(HERCEPTIN, Roche(South San Francisco, CA) 제조)의 21 mg/mL 용액 1 mg을 PBS(pH 7.4) 중 5 mM DTPA 용액을 사용하여 4 mg/mL로 희석하고, 이 용액에 TCEP(12 eq)를 첨가했다. 37°C 수조에서 3시간 동안 인큐베이션 후, 10 mM 나트륨 아세테이트 완충액(pH 4.5)으로 평형화된 적절한 크기의 40 kD Zeba™ 회전 탈염 컬럼(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 과량의 TCEP를 제거했다. 대안적으로, 일부 경우에, 환

원된 항체 용액을 PBS, pH 7.4 또는 A5Su(10 mM 아세테이트 pH 5, 5% 수크로스)로 완충액 교환하였다. 10 mM DMSO 스톱인 말레이미드 기능화 약물-링커(15 eq)를 10% DMSO(v/v)와 함께 2회 간격(각각 7.5 eq)으로 컬럼 정제된 환원 트라스투주맙 용액에 첨가했다. 피펫팅에 의해 접합 반응물을 철저히 혼합하고, 바이알을 빛으로부터 보호하고 최대 2-2.5시간 동안 실온에서 회전시켰다.

[1569] 10 mM 나트륨 아세테이트, pH 4.5로 사전 평형화된 적절한 크기의 40 kD Zeba™ 회전 탈염 컬럼(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 ADC의 정제를 수행하였다. 대안적으로, 일부 경우에, ADC를 PBS, pH 7.4 또는 A5Su(10 mM 나트륨 아세테이트, pH 5.0, 9% 수크로스)로 완충액 교환했다. 정제된 접합체를 4℃에 보관하고 BCA 검정(Pierce BCA 단백질 검정(카탈로그 #23225) 또는 Pierce microBCA 단백질 검정(카탈로그 #23235; ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)을 사용하여 총 단백질 함량에 대해 분석했다.

[1570] **실시예 7: 항-HER2 ADC의 특성규명**

[1571] 실시예 6의 ADC를 아래에 기재된 바와 같이 HPLC-HIC, SEC, CE-SDS 및 RP-UPLC-MS에 의해 특성규명하였다. 평균 약물-대-항체 비(DAR) 및 DAR 분포를 HIC 및 LC-MS 데이터의 해석으로부터 유도하였다. 달리 표시되지 않는 한, 접합 절차는 각 사슬간 및 힌지 티올의 변형을 초래하여 DAR 8인 ADC를 산출하였다.

[1572] 항체 약물 접합체에 대한 최종 역치를 <0.5 EU/mg으로 설정하여 ToxinSensor™ 단일 시험 키트(Genscript Biotech, Piscataway, NJ, 카탈로그 #L00450) 또는 Endosafe® LAL 시약 카트리지(민감도: 0.005 EU/mL, 제품 코드: PTS20005F)(Charles River Laboratories, Wilmington, MA)를 사용하여 내독소 수준을 평가하였다.

[1573] 잔류 자유 약물(FD) 및 약물-링커 수준을 RP-UPLC-MS로 평가하고 역치를 1%로 설정하여 하기 방정식에 기반하여 계산했다:

$$FD\% = \frac{[자유\ 약물] + [자유\ 약물 - 링커] + [약물 - 링커\ TCEP\ 부가물]}{[ADC] \times DAR}$$

[1575] HIC에 의한 DAR 결정

[1576] ADC의 평균 DAR을 문헌(*Antibody Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology*, 2013, vol. 1045, pp. 275-284. L. Ducry, Ed)에 기재된 바와 같이 HIC에 의해 평가하였다. 실온에서 5개의 컬럼 부피의 완충액 A(1.5 M (NH₄)₂SO₄, 25 mM PO₄³⁻, pH = 6.95)로 사전 평형화된 TSKgel 부틸-NPR 컬럼(2.5 μm, 4.6 x 35 mm, TOSOH Bioscience GmbH, Griesheim, Germany)을 사용하여 Agilent Infinity II 1290 HPLC에서 실험을 수행하였다. 일반적으로 2-3 mg/mL 농도의 샘플 20-30 μg을 95% 완충액 A 및 5% 완충액 B(75% 25 mM PO₄³⁻ + 25% 이소프로판올, pH 6.95)가 포함된 컬럼에 로딩하고 표 7.1에 나타낸 구배를 사용하여 0.5 mL/분으로 15분 동안 실행하였다. HIC 크로마토그램은 각 피크의 완전한 기준선 대 기준선 적분에 이어 합리적 분리를 나타내는 각 피크의 적분을 제공하는 적절한 매개변수를 사용하여 적분하였다. 참조로, 비접합 트라스투주맙을 동일한 구배로 실행하여 DAR 0 종의 HIC 체류 시간을 얻었다.

[1577] [표 7.1]

HIC를 위해 사용된 구배

시간(분)	완충액 A%	완충액 B%
0	95	5
0.1	95	5
5	80	20
9.5	65	35
11.5	50	50
12.5	5	95
13.5	5	95
12.6	95	5
15	95	5

[1578]

[1579] LC/MS에 의한 DAR 결정

[1580] ADC를 실온에서 1시간 동안 Endo S로 탈당화하였다. 탈당화된 ADC를 실온에서 1시간 동안 50 mM TCEP로 환원시키고 Agilent 6545 사극자 비행 시간(Q-TOF) 질량 분광계(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA)에 커플링된 Agilent 1290 Infinity II LC에 주입하였다. 중쇄 및 경쇄를 0.3 ml/분의 유속 및 20 내지 40% 이동상 A/이동상 B의 선형 구배로 PLRP-S 컬럼(1000 Å, 8 µm, 50 x 2.1 mm)을 사용하여 분리하였다. 이동상 A: 수중 0.1% FA, 0.025% TFA 및 10% IPA. 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% FA 및 10% IPA. MassHunter(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA) 정성 분석을 디콘볼루션(deconvolution) 및 데이터 분석에 사용하였다.

[1581] SEC-HPLC 분석

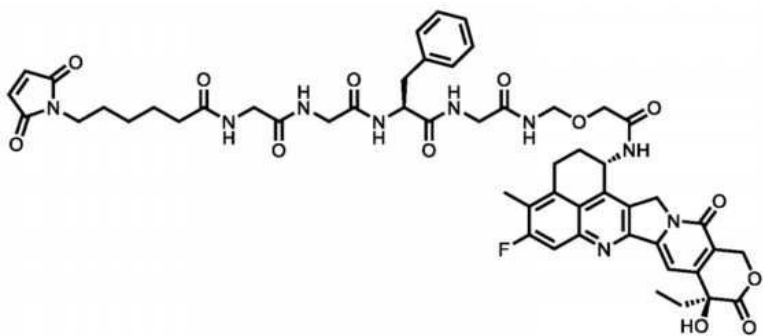
[1582] 분석용 SEC를 실온에서 5 컬럼 부피의 완충액(150 mM Na₂PO₄, pH 6.95)을 사용하여 평형화된 Advance Bio SEC 컬럼(300 Å, 2.7 µm, 7.8 × 150 mm)을 포함하는 Agilent Infinity II 1260 HPLC(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA)를 사용하여 수행하였다. 일반적으로 2-3 mg/mL 농도의 샘플 20-30 mg을 A280에서 흡광도를 모니터링하며 1 mL/분의 속도로 7분 동안 등방적으로 용출하였다. 부분적으로 분해된 피크 사이를 합리적으로 분리하는, 각 피크의 완전한 기준선 대 기준선 적분을 제공하도록 크로마토그램을 적분했다. IgG의 주요 성분에 상응하는 피크(대략 체류 시간 3.3분)는 변형되지 않은 트라스투주맙의 SEC 프로파일에 기반하여 한 단량체로 보고되었다. 용매 피크(5.2분 초과)를 제외하고, 3.3분 이전에 발생한 모든 피크를 HMWS(고분자량 중)로 지정하고, 3.3분 이후에 발생한 모든 피크를 LMWS(저분자량 중)로 지정했다.

[1583] CE-SDS 분석

[1584] 처음에, 제조업체의 프로토콜(Protein Express Assay LabChip™; PerkinElmer, Inc., Waltham, MA)에 따라 96 웰 PCR 플레이트에서 샘플을 제조하기 전에 모든 ADC 샘플을 1 mg/mL로 희석했다. 간략하게, 2 µg의 ADC를 400 mM 디티오프레이틀(DTT)의 존재(환원) 또는 부재(비환원) 하에 7 µL Protein Express 완충액과 혼합한 후 5분 동안 95°C에서 열 변성시켰다. 그런 다음 데이터를 획득하기 전에 샘플을 1:2 비로 dH₂O에 희석했다. 각 CE-SDS 실행 후, LabChip™ Reviewer(PerkinElmer, Inc., Waltham, MA)를 사용하여 겔 및 상응하는 전기영동도를 분석했다.

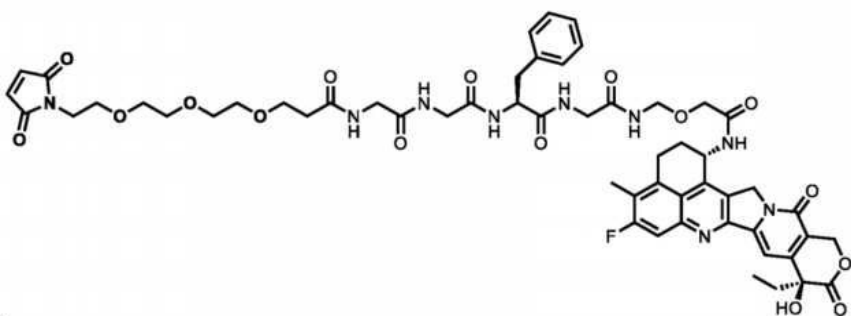
[1585] HPLC-HIC, LC-MS 및 HPLC-SEC에 의해 결정된 ADC의 생물리적 특성을 표 7.2에 나타낸다. 또한 표 7.2은 약물 링커 MC-GGFG-AM-DXd 또는 약물 링커 MT-GGFG-AM-DXd에 접합된 트라스투주맙(T)을 포함하는, 2개의 대조군 ADC 인 T-MC-GGFG-AM-DXd 및 T-MT-GGFG-AM-DXd에 대한 특성을 포함한다. 이러한 약물 링커는 하기 구조를 갖는다:

[1586] MC-GGFG-AM-DXd



[1587]

[1588] MT-GGFG-AM-DXd



[1589]

[1590] [표 7.2]

ADC의 생물리적 특성

ADC	DAR (HPLC-HIC)	체류 시간(분) ¹	DAR (LC-MS)	단량체% (HPLC-SEC)
대조군(T-MC-GGFG-AM-DXd)	8	5.4	8	100
대조군(T-MT-GGFG-AM-DXd)	8	5.8	8	100
T-MT-GGFG-화합물 104	ND ²	ND ²	ND ²	77
T-MT-GGFG-화합물 108	ND ²	ND ²	ND ²	47
T-MT-GGFG-화합물 127	ND ²	ND ²	ND ²	9
T-MT-GGFG-AM-화합물 136	8	5.7	8	100
T-MT-GGFG-AM-화합물 139	8	5.9	8	100
T-MT-GGFG-화합물 140	8	5.0	8	100
T-MT-GGFG-AM-화합물 113	8	5.3	8	100
T-MT-GGFG-AM-화합물 129	8	6.0	8	100
T-MT-GGFG-AM-화합물 141	8	5.0	8	100
T-MC-GGFG-AM-화합물 141	8	5.0	8	100
T-MT-GGFG-화합물 141	8	4.9	8	100
T-MT-GGFG-화합물 142	8	5.0	8	100
T-MT-GGFG-화합물 148	8	7.0	8	100
T-MT-GGFG-화합물 145	8	4.7	8	100

¹ HPLC-HIC로부터

² 다량의 ADC 응집으로 인해 결정되지 않음

[1591]

[1592] 실시예 8: 항-HER2 ADC의 시험관내 세포독성

[1593] 실시예 6으로부터의 선별 ADC의 시험관내 세포독성을 실시예 5에 기재된 절차를 사용하여 SKBR-3(유방암), Calu3(폐암) 및 MDA-MB-468(유방암) 세포에서 시험했다. 결과를 표 8.1에 나타낸다.

[1594] [표 8.1]

ADC의 시험관내 세포독성(pIC50)

ADC	pIC50		
	SKBR-3	Calu3	MDA-MB-468
대조군(T-MC-GGFG-AM-DXd)	11.5	10.73	7.69
T-MT-GGFG-화합물 140	9.3	10.24	7.63
T-MT-GGFG-화합물 141	11.46	10.64	7.49
T-MT-GGFG-AM-화합물 141	11.49	10.62	7.52
T-MT-GGFG-화합물 142	9.55	9.94	7.5
T-MT-GGFG-AM-화합물 136	11.25	10.25	7.57
T-MT-GGFG-AM-화합물 129	10.97	10.27	8.37
T-MT-GGFG-AM-화합물 113	8.76	9.22	9.88
T-MT-GGFG-AM-화합물 139	10.97	10.3	7.3
T-MT-GGFG-화합물 145	11.54	10.66	5.27
T-MT-GGFG-화합물 148	8.54	9.74	7.55

[1595]

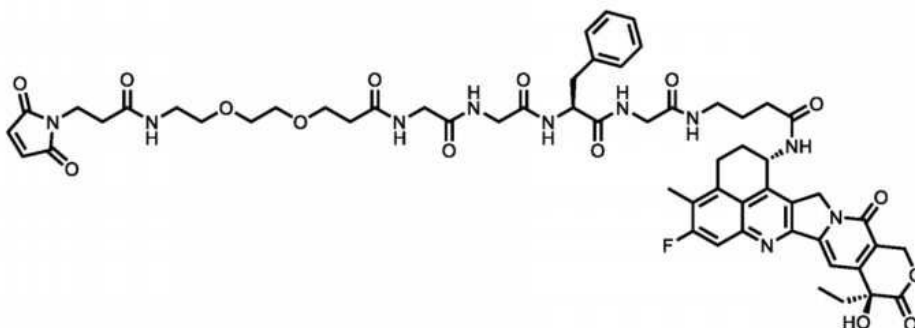
[1596] 실시예 9: 항-HER2 ADC의 방관자 활성

[1597] 암 세포에 대한 방관자 사멸 효과를 발휘하는 실시예 6으로부터의 선별 ADC의 능력을 아래에 기재된 바와 같이 평가하였다. 방관자 사멸은 가장 일반적으로 ADC가 항원 양성 세포에 특이적으로 흡수된 후 발생한다. ADC의 추적 및 분해는 자유 약물의 방출을 초래한 후, 세포막을 통과하여 근처(방관자) 세포를 사멸시킨다.

[1598] 시험된 ADC는 다음과 같았다: T-MT-GGFG-AM-화합물 136, T-MT-GGFG-AM-화합물 129, T-MT-GGFG-AM-화합물 139, T-MT-GGFG-화합물 141, T-MT-GGFG-AM-화합물 141, T-MT-GGFG-화합물 145, T-MT-GGFG-화합물 148, T-MT-GGFG-화합물 140, 그리고 대조군 T-MC-GGFG-AM-DXd 및 T-MT-GGFG-AM-DXd.

[1599] ADC T-ME-PEG2-GGFG-DXd2도 포함되었다. 이 ADC는 방관자 활성이 결여된 것으로 나타났으며(Ogitani, *et al.*, 2016, *Cancer Sci.*, 107:1039-1046 참고) 음성 대조군으로 포함하였다. ADC는 아래 나타낸 약물-링커에 접합된 트라스투주맙(T)을 포함한다:

[1600] ME-PEG2-GGFG-DXd2



[1601]

[1602] SK-BR3(HER2+) 및 MDA-MB-468(HER2-) 세포를 250 μ L 검정 배지(McCoy's + 10% FBS) 중 각각 30,000개 세포 및 10,000개 세포로 24웰 플레이트에서 단독 배양 또는 공동 배양으로 시딩하였다. ADC를 검정 배지에서 2 nM 및 0.2 nM로 희석하고 250 μ L를 세포 함유 플레이트에 첨가했다(1 및 0.1 nM 최종 ADC 농도). 세포를 시험 ADC와 함께 37°C에서 4일 동안 인큐베이션하고 TrypLE™ Express 효소(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)에 의해 탈착했다. 세포를 생활성 염료인 YO-PRO®-1(ThermoFisher Scientific, Waltham, MA) 및 Alexa Fluor®

647(Biolegend, Inc., San Diego, CA; 카탈로그 번호 324412)에 접합된 항-HER2 항체를 사용하여 염색하였다. 실온에서 20분 동안 인큐베이션 후, 세포를 FACS 완충액에서 세척하고 웰당 100 μ L FACS 완충액에 재현탁하였다. 50 μ L를 BD Fortessa™ 유세포 분석기(BD Biosciences, San Jose, CA)에서 분석했다. YO-PRO®-1 염색으로 사멸 세포를 관문 제거했다. 이어서 SK-BR3 및 MDA-MB-468 세포 수를 각각 HER2+ 및 HER2- 관문의 이벤트 수에 의해 결정하였다. 처리된 세포 수를 처리되지 않은 세포 수로 나누어 생활성(%)을 계산했다.

[1603] 결과를 도 2에 나타낸다. 단독배양으로 처리된 HER2-MDA-MB-468 세포의 생활성(검은색 막대)을 HER2+ SK-BR-3 세포와 공동배양으로 처리된 세포의 생활성(회색 막대)과 비교하여 방관자 효과를 평가하였다. 단독배양에 비해 공동배양에서 생활성의 더 큰 감소는 더 높은 방관자 효과를 표시한다.

[1604] **실시예 10: 항-HER2 ADC의 혈장 안정성**

[1605] 실시예 6으로부터의 선별 ADC의 안정성을 하기와 같이 마우스 혈장에서 시험했다. ADC를 마우스 혈장(BioIVT, Westbury, NY)에서 0.5 mg/mL로 희석하고 37°C 수조에서 인큐베이션했다. 분취물을 10분, 1.5시간, 8시간, 24시간, 72시간 및 7일째에 취해 -80°C에서 냉동했다. 일단 모든 분취물을 수집하면, 이를 해동하고 LC-MS 분석에 커플링된 친화도 포획을 위해 제조했다.

[1606] 비오틴화된 염소 항-인간 IgG F(ab')₂(Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc., West Grove, PA)를 스트렙타비딘 Mag Sepharose® 비드(GE Healthcare Bio Sciences, Uppsala, 스웨덴)에 실온에서 30분 동안 커플링한 후 사용하였다. 대략 2 μ g ADC를 함유하는 마우스 혈장 샘플을 PBS에 희석하고 EndoS로 실온에서 1시간 동안 탈당화했다. 포획 항체-스트렙타비딘 비드 혼합물을 탈당화된 샘플에 첨가하고 실온에서 1.5시간 동안 인큐베이션했다. 3회 PBS 세척을 수행한 후 샘플을 실온에서 1시간 동안 25 mM DTT로 환원시킨 후 추가 3회 PBS 세척을 수행했다. 포획된 ADC를 용출하기 위해 샘플을 먼저 물로 한 번 세척한 다음 물 + 10% 아세트오니트릴로 한 번 세척하고, 이어서 용출 완충액(물 + 20% 아세트오니트릴 + 1% 포름산)에서 실온에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 용출된 ADC를 함유하는 상청액을 수집하여 Agilent 6545 사극자 비행 시간(Q-TOF) 분광계(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA)와 커플링된 Agilent 1290 Infinity II LC에 주입했다. PLRP-S(1000 Å, 8 μ M, 50 x 2.1 mm) 컬럼을 사용하였고 유속을 0.3 mL/분으로 설정했다. 이동상 A: 수중 0.1% FA, 0.025% TFA 및 10% IPA, 및 이동상 B: 아세트오니트릴 중 0.1% FA 및 10% IPA. 용출 구배를 20분에 걸쳐 2%에서 40% B로 증가시켰다. MassHunter(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA) 정성 분석을 디콘볼루션 및 데이터 분석에 사용하였다.

[1607] 7일 인큐베이션 후 결과를 표 10.1에 나타낸다.

[1608] [표 10.1]

7일 후 마우스 혈장 중 ADC의 안정성

ADC	잔여 DAR%	말레이미드 개환%	다른 분해 생성물
대조군(T-MT-GGFG-AM-DXd)	77	98	--
대조군(T-MC-GGFG-AM-DXd)	68	39	--
T-MT-GGFG-AM-화합물 136	76	98	--
T-MT-GGFG-AM-화합물 139	76	98	--
T-MT-GGFG-화합물 140	82	94	--
T-MT-GGFG-AM-화합물 129	72	99	- 393 Da (11%)
T-MT-GGFG-AM-화합물 141	82	99	--
T-MC-GGFG-AM-화합물 141	75	37	--
T-MT-GGFG-화합물 141	81	100	--
T-MT-GGFG-화합물 148	85	95	--
T-MT-GGFG-화합물 145	76	98	+ 16 Da (35%)

[1609]

[1610] **실시예 10: ANT-HER2 ADC의 생체내 평가**

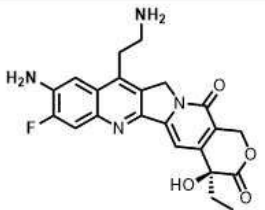
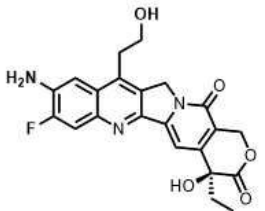
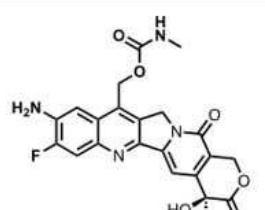
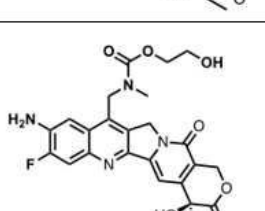
[1611] 실시예 6으로부터의 선별 ADC의 항종양 활성을 아래 기재된 바와 같이 HER2를 발현하는 유방암(중발현)의 JIMT-1 이종이식편 모델에서 조사하였다. 평가된 ADC는 다음과 같았다: T-MT-GGFG-AM-화합물 136, T-MT-GGFG-AM-화합물 129, T-MT-GGFG-AM-화합물 139, T-MT-GGFG-화합물 140, T-MC-GGFG-AM-화합물 141, T-MT-GGFG-AM-화합물 141, T-MT-GGFG-화합물 141, T-MT-GGFG-화합물 145 및 T-MT-GGFG-화합물 148, 및 대조군 T-MC-GGFG-AM-DXd.

[1612] 종양 세포 현탁액(0.1 mL PBS 중 5×10^6 개 세포)을 암컷 CB17/scid 마우스에 피하 이식하였다. 평균 종양 부피가 약 150 mm^3 에 도달했을 때, 동물을 용량 그룹으로 무작위화했다(그룹당 $n = 8$). ADC를 대략 3 mg/kg(iv) 으로 투여하였다. 제형 차이로 인해 실제 투여량은 약 $\pm 30\%$ 범위 내에서 변했다. 종양 부피 및 체중을 28일의 연구 기간 동안 주 2회 측정하였다.

[1613] 결과를 도 3에 나타낸다.

[1614] **실시예 11: C10 위치에 아미노를 갖는 추가 캄프토테신 유사체의 제조**

[1615] C10 위치에 아미노기를 갖는 캄프토테신 유사체의 추가 예를 아래에 기재한다. 이들 화합물은 상기 실시예 1-3에 기재된 바와 같은 출발 물질 및 방법, 또는 당업자에게 알려져 있을 유사한 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

	(S)-9-아미노-11-(2-아미노에틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 156
	(S)-9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-11-(2-하이드록시에틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온	화합물 157
	(S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸 메틸카바메이트	화합물 162
	2-하이드록시에틸 (S)-((9-아미노-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)메틸)(메틸)카바메이트	화합물 163

[1616]

[1617] **실시예 12: 항-FR α 항체-약물 접합체의 제조**

[1618] 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조된 선별 약물-링커를 포함하는 ADC를 2개의 항염산 수용체 알파(FR α) 항체(v36675 및 v30384; 표 12.1 참고)에 접합하였다. 예시적 접합 프로토콜을 아래에 제공한다.

[1619] *v36675-MC-GGFG-AM-DXd1*: 5 mM DTPA(PBS 중 24 mL, pH를 7.4로 조정함) 및 10 mM의 TCEP 수용액(12.5 mL, 12 eq.)을 첨가하여 PBS, pH 7.4 중 항-FR α 항체 v36675(1.5 g)의 용액(83.5 mL)을 환원시켰다. 37°C에서 3시간 후, 환원된 항체를 PBS로 125 mL로 희석하고 대략 5 정용부피의 10 mM NaOAc, pH 5.5로 Pellicon® XL 한외여과 모듈(Ultracel 30 kDa 0.005 m^2 ; MilliporeSigma, Burlington, MA; PXC030C50)을 사용하여 정제했다. 정제

된 항체(1133 mg)를 10 mM NaOAc, pH 5.5를 사용하여 최종 부피 211 mL로 희석했다. 항체 용액에 6.4 mL의 DMSO 및 10 mM DMSO 스톱 용액으로부터의 과량의 약물-링커(9.43 mL; 12 eq.)를 첨가했다. 접합 반응은 75분 동안 혼합하면서 실온에서 진행하였다. 과량의 10 mM N-아세틸-L-시스테인 용액(4.72 mL, 6 eq.)을 첨가하여 접합 반응을 켜쳤다.

[1620] *v36675-MC-GGFG-AM-화합물 141, v36675-MC-GGFG-AM-화합물 139 & v36675-MC-GGFG-화합물 141*: 5 mM DTPA(PBS 중 0.96 mL, pH를 7.4로 조정함) 및 1 mM의 TCEP 수용액(0.9 mL, 2.15 eq.)을 첨가하여 PBS, pH 7.4 중 항-FR α 항체 v36675(60 mg)의 용액(2.95 mL)을 환원시켰다. 37°C에서 100분 후, 환원된 항체 1.6 mL를 PBS, pH 7.4 0.92 mL 및 100 mM NaOAc, pH 5.5 1.08 mL로 희석했다. 항체 용액에 289 μ L의 DMSO 및 10 mM DMSO 스톱 용액으로부터의 과량의 약물-링커(111 μ L; 8 eq.)를 첨가했다. 접합 반응은 60분 동안 혼합하면서 실온에서 진행하였다. 과량의 10 mM 시스테아민-HCl 용액(444 μ L, 32 eq.)을 첨가하여 각 접합 반응을 켜쳤다.

[1621] [표 12.1]

항체-약물 접합체

항체	약물-링커 ¹	DAR
v36675	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-화합물 141	8
	MC-GGFG-AM-화합물 139	8
	MC-GGFG-화합물 141	8
	MC-GGFG-화합물 140	8
	MC-GGFG-AM-화합물 141	4
	MC-GGFG-AM-화합물 139	4
	MC-GGFG-화합물 141	4
v30384	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-화합물 141	8
	MT-GGFG-AM-화합물 139	8
	MT-GGFG-화합물 141	8
	MT-GGFG-화합물 140	8
	MT-GGFG-화합물 148	8
	MC-GGFG-화합물 140	8
	MT-GGFG-AM-화합물 141	8
v21995 ²	MT-GGFG-AM-DXd1	8
	MC-GGFG-AM-DXd1	8
	MT-GGFG-화합물 140	8
	MT-GGFG-AM-화합물 141	8
	MT-GGFG-화합물 141	8
	MC-GGFG-화합물 140	8
	MT-GGFG-AM-화합물 139	8

¹ 표 4 & 5(도 4 & 5) 참고

² 팔리비주맵(항-RSV; 음성 대조군)

[1622]

[1623] **실시예 13: 항-FR α ADC의 정제 및 특성규명**

[1624] 대규모 ADC 조제물을 Pellicon® XL 한외여과 모듈(MilliporeSigma, Burlington, MA)을 사용하여 정제하고 멸균 여과했다(0.22 μ m). 예시적 프로토콜을 아래에 제공한다.

[1625] 실시예 12의 켜친 ADC 용액을 10 mM NaOAc, pH 5.5로 대략 5 mg/mL로 희석하고 11 정용부피의 10 mM NaOAc, pH 4.5에 이어 9%(v/v) 수크로스를 포함하는 4 정용부피의 10 mM NaOAc, pH 4.5로 Pellicon® XL 한외여과 모

들(Ultracel 30kDa 0.005 μm^2 ; MilliporeSigma, Burlington, MA; PXC030C50)을 사용하여 정제했다. 이어서 정제된 ADC를 평균 여과하였다(0.2 μm).

[1626] ADC의 소규모 조제물을 53 mL HiPrep 26/10 탈염 컬럼(Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA) 및 150 mM NaCl을 포함하는 10 mM NaOAc, pH 4.5로 구성된 이동상 및 유속 10 mL/분을 사용하여 AKTA™ 순수 크로마토그래피 시스템(Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA)에서 정제하였다.

[1627] 정제 후, 문헌(MC-GGFG-AM-DXd1의 경우 유럽 특허 번호 3 342 785)으로부터 취하거나 실험적으로 결정된(나머지 약물 링커의 경우) 소멸 계수를 사용하여 280 nm에서의 흡광도 측정에 의해 추정된 항체 v36675를 사용하여 생성된 표준 곡선을 참조하여 BCA 검정에 의해 ADC의 농도를 결정하였다. ADC를 또한 아래에 기재된 바와 같이 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC) 및 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 특성규명하였다.

[1628] 소수성 상호작용 크로마토그래피

[1629] 항체 및 ADC를 HIC에 의해 분석하여 약물 대 항체 비(DAR)를 추정했다. TSKgel® 부틸-NPR 컬럼(2.5 μm , 4.6 x 35 mm; TOSOH Bioscience GmbH, Griesheim, Germany)을 사용하고 0.5 mL/분의 유속으로 12분의 기간 동안 95/5% MPA/MPB에서 5/95% MPA/MPB의 구배(MPA=1.5 M $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 25 mM Na_2PO_4 , pH 7 및 MPB = 75% 25 mM Na_2PO_4 , pH 7, 25% 이소프로판올)를 사용하여 Agilent Infinity II 1290 HPLC(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)에서 크로마토그래피를 수행하였다. 280 nm에서의 흡광도에 의해 검출하였다.

[1630] 크기 배제 크로마토그래피

[1631] AdvanceBio SEC 컬럼(300옹스트롬, 2.7 μm , 7.8 x 150 mm)(Agilent, Santa Clara, California) 및 150 mM 포스페이트, pH 6.95로 구성된 이동상 및 유속 1 mL/분을 사용하여 Agilent Infinity II 1260 HPLC(Agilent Technologies, Santa Clara, CA)에서 SEC에 의해 항체 및 ADC의 응집 정도(약 15-150 μg , 5 μL 주입 부피)를 평가하였다. 280 nm에서의 흡광도에 의해 검출하였다.

[1632] **결과**

[1633] 정제된 ADC의 평균 DAR에 대한 DAR0, DAR2, DAR4, DAR6 및 DAR8 종의 개별 기여를 HPLC-HIC 크로마토그램의 적분에 의해 평가했다. 각 ADC의 평균 DAR을 각 DAR 종의 가중 평균에 의해 결정하였다. 각 ADC의 평균 DAR은 가장 가까운 정수로 반올림될 때 표 12.1에 나타난 표적 DAR과 동일했다.

[1634] HPLC-SEC 크로마토그램의 적분에 의해 응집 정도 및 단량체 함량을 평가했다. 각 ADC의 단량체 피크는 각 ADC가 유래된 미접합 항체와 동일한 체류 시간을 갖는 피크로 확인하였다. 단량체 종에 비해 더 빠른 체류 시간을 갖는 모든 피크는 응집된 종으로 결정하였다. 각 ADC에 대해 결정된 단량체 종%를 표 13.1에 나타낸다. 모든 ADC 조제물은 95% 초과 단량체 종을 나타냈다.

[1635] [표 13.1]

ADC에 대한 표적 DAR 및 단량체 중%

항체	약물-링커	표적 DAR	단량체%
v36675	MC-GGFG-AM-DXd1	8	99.1%
	MC-GGFG-AM-화합물 141	8	98.3%
	MC-GGFG-AM-화합물 139	8	98.1%
	MC-GGFG-화합물 141	8	98.1%
	MC-GGFG-화합물 140	8	97.7%
	MC-GGFG-AM-화합물 141	4	98.6%
	MC-GGFG-AM-화합물 139	4	98.4%
	MC-GGFG-화합물 141	4	98.4%
v30384	MC-GGFG-AM-DXd1	8	96.2%
	MC-GGFG-AM-화합물 141	8	96.7%
	MT-GGFG-AM-화합물 139	8	99.5%
	MT-GGFG-화합물 141	8	99.7%
	MT-GGFG-화합물 140	8	97.3%
	MT-GGFG-화합물 148	8	95.8%
	MC-GGFG-화합물 140	8	97.8%
	MT-GGFG-AM-화합물 141	8	99.6%
v21995	MT-GGFG-AM-DXd1	8	100%
	MC-GGFG-AM-DXd1	8	100%
	MT-GGFG-화합물 140	8	98.8%
	MT-GGFG-AM-화합물 141	8	98.6%
	MT-GGFG-화합물 141	8	100%
	MC-GGFG-화합물 140	8	100%
	MT-GGFG-AM-화합물 139	8	100%

[1636]

[1637] 실시예 14: 항-FR α ADC의 시험관내 세포독성 - 2D 단층

[1638] 실시예 12로부터의 선별 ADC의 세포 성장 억제(세포독성) 능력을 실시예 5에 기재된 프로토콜에 따라 FR α -발현 세포주 패널에서 평가하였다. 사용된 세포주는 다음과 같았다: KB-HeLa(자궁경부 암종), JEG-3(융모막 암종), T-47D(유방 암종) 및 MDA-MB-468(유방 샘암종; FR α -음성). 항체 팔리비주맙을 포함하는 ADC(v21995)를 비표적 대조군으로 사용했다.

[1639] 블랭크 웰(시험 물품을 첨가하지 않음)에 기반하여, 세포독성% 값을 계산하고 GraphPad Prism 9 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 시험 물품 농도 대비 플롯팅했다. 결과를 표 14.1에 나타낸다. 모든 v30384 ADC는 FR α 발현 세포주 KB-HeLa, JEG-3 및 T-47D에서 유의한 세포독성을 나타내어 4일 처리 후 한 자릿수 nM 이하의 EC50 값을 산출하였다. FR α 음성 세포주인 MDA-MB-468에서 ADC는 표적 의존적 세포독성을 나타내지 않았다. v30384 및 대조군(팔리비주맙) ADC 둘 모두 이 세포주에서 필적하는 효능을 나타냈다.

[1640] [표 14.1]

시험관내 세포독성 - 2D 단층

ADC	EC50 (nM)			
	KB-HeLa	JEG-3	T-47D	MDA-MB-468
v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	0.52	0.54	2.08	22.13
v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	0.72	1.14	1.12	36.70
v30384-MT-GGFG-화합물 140	3.75	1.29	12.43	23.33
v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	0.77	3.45	0.43	83.19
v30384-MT-GGFG-화합물 141	0.81	1.68	0.44	25.68
v30384-MT-GGFG-화합물 148	0.73	0.54	3.45	21.20
대조군				
v21995-MT-GGFG-DXd1	19.45	15.02	11.26	17.95
v21995-MT-GGFG-화합물 140	>100	IC*	IC*	20.05
v21995-MT-GGFG-AM-화합물 141	>100	>100	17.71	34.28
v21995-MT-GGFG-화합물 141	>100	>100	21.80	38.06

* 불완전 곡선

[1641]

[1642]

실시예 15: 항-FR α ADC의 시험관내 세포독성 - 3D 구형체

[1643]

실시예 12로부터의 선별 ADC의 세포독성 능력을 아래 기재된 바와 같이 FR α -발현 세포주 구형체 패널에서 평가하였다. 사용된 세포주는 다음과 같았다: IGROV-1(난소 샘암종), T-47D(유방 암종), OVCAR-3(난소 샘암종), HEC-1-A(자궁 샘암종) 및 EBC-1(폐 암종; FR α 음성). 항체 팔리비주맙을 포함하는 ADC(v21995)를 비표적 대조군으로 사용했다.

[1644]

간략하게, 세포를 초저부착(Ultra-Low Attachment) 384-웰 플레이트에 시딩하고, 원심분리하고, 구형체 형성 및 성장을 허용하는 표준 배양 조건 하에 인큐베이션했다. 단독배양 세포주 구형체를 세포 성장 배지 중 생성된 시험 물품의 적정물로 처리하였다. 구형체를 표준 배양 조건 하에 6일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, CellTiter-Glo[®] 3D 시약(Promega Corporation, Madison, WI)을 모든 웰에 스파이크첨가했다. 플레이트를 어두운 곳에서 1시간 동안 실온에서 인큐베이션하고 BioTek Cytation 5 세포 이미징 다중-모드 판독기(Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA)를 사용하여 발광을 정량화했다. 블랭크 웰(시험 물품을 첨가하지 않음)에 기반하여 세포독성% 값을 계산하고 GraphPad Prism 9 소프트웨어(GraphPad Software, San Diego, CA)를 사용하여 시험 물품 농도에 대해 플롯팅했다.

[1645]

결과를 표 15.1에 나타낸다. 모든 v30384 ADC는 FR α 발현 단독배양 구형체(IGROV-1, T-47D, OVCAR-3 및 HEC-1-A)에서 유의한 세포독성을 나타내어 6일 처리 후 구형체에서 한 자릿수 nM EC50 값을 산출했다. FR α 음성 세포주 구형체에서 EBC-1, v30384 ADC는 표적 의존적 세포독성을 나타내지 않았다. v30384 및 대조군(팔리비주맙) ADC 둘 모두 이 세포주 구형체에서 필적하는 효능을 나타냈다.

[1646] [표 15.1]

시험관내 세포독성 - 3D 구형체

ADC	3D EC50 (nM)				
	IGROV-1	T-47D	OVCAR-3	HEC-1-A	EBC-1
v30384-MC-GGFG-AM-DXd	0.5	0.9	8.2	1.1	10.3
v30384-MC-GGFG-화합물 140	0.2	1.6	20.5	6.7	7.6
v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	1.0	1.1	1.5	3.9	23.0
v30384-MT-GGFG-화합물 141	1.0	0.4	1.6	5.0	22.5
v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	0.6	0.4	1.8	8.5	12.8
대조군 ^a					
v21995-MC-GGFG-DXd	16.7	17.8	46.0	27.6	24.4
v21995-MC-GGFG-화합물 140	7.0	9.0	28.6	45.7	8.3
v21995-MT-GGFG-AM-화합물 139	33.1	32.8	150.0	145.3	36.2
v21995-MT-GGFG-화합물 141	79.2	15.3	36.6	150.0	35.6

[1647]

[1648] 실시예 16: 항-FR α ADC의 생체내 평가

[1649] 실시예 12로부터의 선별 ADC의 생체내 항종양 활성을 아래 기재된 바와 같이 여러 이종이식편 모델에서 평가하였다. 항체 팔리비주맙을 포함하는 ADC(v21995)를 일부 모델에서 비표적 대조군으로서 사용하였다. 각 이종이식편 연구에서 사용된 ADC, 이종이식편 모델, 투여량 및 연구 지속기간을 표 16.1에 요약한다. 각 이종이식편 연구를 위해, 동물의 종양 부피 및 체중을 주 2회 측정했다.

[1650] [표 16.1]

연구 매개변수

이종이식 편 모델	암 유형	FRa 발현	ADC	용량(mg/ kg)	연구 지속기간 (일)
OV90 #1	난소	중	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	60
			v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	3	
			v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	
			v30384-MT-GGFG-화합물 141	3	
OV90 #2	난소	중	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	60
			v30384-MT-GGFG-화합물 140	3	
			v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	
			v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	3	
			v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	3	
			v21995-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	
			v21995-MT-GGFG-화합물 140	3	
NCI-H2110	폐	중/저	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	6	28
			v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	6	
			v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	6	
			v30384-MC-GGFG-화합물 140	6	
			v30384-MT-GGFG-화합물 140	6	
			v30384-MT-GGFG-화합물 148	6	
			v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	6	
			v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	6	
			v21995-MT-GGFG-AM-화합물 141	6	
			v21995-MT-GGFG-화합물 140	6	

[1651]

[1652] 두 OV90 모델 연구 모두를 위해 종양 세포 현탁액(0.1 mL 50% Matrigel® 중 1×10^7 개 세포)을 암컷 CB.17 SCID 마우스에 피하 이식했다. 평균 종양 부피가 100-150 mm³에 도달하면, 동물을 무작위로 그룹으로 배정하고(OV90 #1의 경우 그룹당 n=6, 및 OV90 #2의 경우 그룹당 n=8) 연구 1일째에 표 16.1에 나타난 시험 물품의 단일 IV 용량으로 처리했다. PK 분석을 위해 여러 시점에서 혈청을 수집했다.

[1653] NCI-H2110 CDX 모델 연구를 위해, 종양 세포 현탁액(0.1 mL 50% Matrigel® 중 1×10^7 개 세포)을 CB.17 SCID 마우스에 피하 이식했다. 평균 종양 부피가 약 140 mm³에 도달하면 동물을 무작위로 그룹으로 배정하고(그룹당 n=6) 표 16.1에 나타난 바와 같이 연구 0일째에 시험 물품의 단일 IV 용량으로 처리했다.

[1654] 결과

[1655] 결과를 도 10에 나타낸다. OV90 모델 연구 #1(도 10a 참고)에서 3 mg/kg으로 투약될 때 모든 ADC는 대조군에 비해 종양 성장 속도의 통계적으로 유의한 감소를 초래했다(p < 0.02). ADC v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139, v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141 및 v30384-MT-GGFG-화합물 141은 모두 v30384-MC-GGFG-AM-DXd에 비해 종양 성장 속도의 더 우수한 억제력을 초래했다(p<0.01). 유사하게, OV90 모델 연구 #2(도 10b 참고)에서, 3 mg/kg으로 투약될 때, v30384-MT-GGFG-화합물 140, v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141 및 v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141은 모두 종양 퇴행을 초래한 반면, v30384-MC-GGFG-AM-DXd는 대조군에 비해 종양 성장에 대해 미미한 효과를 가졌다. 비표적 v21995 ADC는 종양 성장에 실질적으로 영향을 미치지 않았다.

[1656] NCI-H2110 CDX 모델 연구(도 10c 참고)에서, 6 mg/kg으로 투약될 때 v30384-MT-GGFG-화합물 140, v30384-MC-GGFG-화합물 140 및 v30384-MT-GGFG-화합물 148은 모두 투약 후 대략 2주 동안 종양 성장의 정체를 초래했으며, 이는 각 대조군 v30384-MC-GGFG-AM-DXd 및 비표적 v21995 ADC에 비해 종양 성장 속도의 통계적으로 유의한 억제

를 나타내었다($p < 0.01$). v30384-GGFG-AM-DXd, v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141, v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141 및 v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139는 이 모델에서 유의한 종양 성장 속도 억제를 초래하지 않았다.

[1657] 실시예 17: 생체내 유효성 모델에서 항 FR α ADC의 약동학

[1658] 주지된 바와 같이 실시예 16에 기재된 이중이식편 연구로부터 혈청을 수집하고 하기와 같이 ADC의 약동학(PK)에 대해 분석하였다. 총 IgG 수준에 대해 항-인간 IgG1 Fc 포획 항체(Jackson Immuno Research Labs, West Grove, PA; Cat. 709-005-098) 및 HRP-접합 항-IgG1 Fab 검출 항체(Jackson Immuno Research Labs, Cat. 109-035-097)를 이용하는 샌드위치 ELISA에 의해 마우스 혈청에서 시험 물질 농도를 측정하였다. 450 nm에서의 흡광도를 Synergy™ H1 하이브리드 다중-모드 플레이트 판독기(BioTek Instruments, Winooski, VT)를 사용하여 측정하였다. Phoenix WinNonlin™ 소프트웨어(Certara, Princeton, NJ)를 사용하여 비구획 분석으로부터 약동학 매개변수를 계산했다.

[1659] ADC의 계산된 제거 반감기를 표 17.1에 나타낸다. 전반적으로, 면역약화 종양 보유 마우스에서의 OV90 연구는 캠프토테신 유사체 화합물 141, 화합물 139 및 화합물 140을 이용하는 v30384 ADC가 v30384-MC-GGFG-AM-DXd1(대조군)에 비해 더 길거나 필적하는 제거 반감기로 나타난 유리한 PK 특성을 가짐을 실증한다. OV90 모델에 비해 NCI-H2110 모델에서 DXd1 대조군을 포함한 모든 v30384 ADC에 있어서 더 짧은 제거 반감기가 관찰되었다. 비표적 대조군 v21995 ADC에 대한 제거 반감기는 OV90 및 NCI-H2110 모델에서 필적했다.

[1660] [표 17.1]

ADC의 제거 반감기

이종이식편 모델	ADC	용량(mg/kg)	반감기(일)
OV90 #1	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4.42
	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	3	8.27
	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	6.57
	v30384-MT-GGFG-화합물 141	3	5.63
OV90 #2	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4.26
	v30384-MT-GGFG-화합물 140	3	5.88
	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	4.62
	v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	3	5.17
	v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	3	4.68
	v21995-MT-GGFG-AM-화합물 141	3	7.90
	v21995-MT-GGFG-화합물 140	3	4.01
NCI-H2110	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	6	2.35
	v30384-MC-GGFG-AM-화합물 141	6	1.87
	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	6	2.13
	v30384-MC-GGFG-화합물 140	6	2.70
	v30384-MT-GGFG-화합물 140	6	4.80
	v30384-MT-GGFG-화합물 148	6	3.64
	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	6	2.39
	v21995-MC-GGFG-AM-DXd1	6	4.00
	v21995-MT-GGFG-AM-화합물 141	6	5.60
	v21995-MT-GGFG-화합물 140	6	4.94

[1662] 실시예 18: 항-FR α ADC의 젯과 내약성

[1663] 실시예 12로부터의 선별 ADC를 하기와 같이 60 및 200 mg/kg의 단일 용량으로 마우스에서 내약성에 대해 평가하였다. 시험 물품을 마우스(Balb/c, 암컷, 6-8주령, 약 20 g)에 60 및 200 mg/kg으로 20 mL/kg 복강내 주사를

통해 투여했다. 각 용량 그룹에서 3마리 마우스로 투약 후 3주 동안 계획된 관찰을 거쳤다. 추가 3마리 마우스로 투약 후 1주 동안 계획된 관찰을 거친 후, 희생시키고 포르말린 고정, 파라핀 포매 기관을 검사했다. 체중이 투약 전 수준보다 20% 이상 감소하는 경우 마우스를 안락사시켰다. 약동학 분석을 위해 투약 24시간 및 7일 후 모든 마우스에 대해 혈청 수집을 계획했다. 용량 및 계획되지 않은 사망을 표 18.1에 요약한다.

[표 18.1]

컷과 내약성 연구에서의 ADC, 용량 및 계획되지 않은 사망

그룹 번호	ADC	용량 수준 (mg/kg)	암컷의 수		계획되지 않은 사망 - 투약 후 일수
			투약기	회복기	
1	비히클 대조군	0	6	6	-
2	v30384-MC-GGFG-AM-DXd1	60	3	3	-
		200	3	3	-
3	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139	60	3	3	-
		200	3	3	-
4	v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141	60	3	3	-
		200	3	3	-
5	v30384-MT-GGFG-화합물 141	60	3	3	-
		200	3	3	-
6	v30384-MT-GGFG-화합물 140	60	3	3	4,5,5,5,6,6
		200	3	3	4,4,4,5,5,5
7	v30384-MT-GGFG-화합물 148	60	3	3	4,5,5,5,6,6
		200	3	3	4,4,4,5,5,5
8	v30384-MC-GGFG-화합물 140	60	3	3	3,4,5,5,6,6
		200	3	3	3,3,3,4,4,4
9	v30384-MC-GGFG-화합물 141	60	3	3	-

결과

ADC v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139, v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141, v30384-MT-GGFG-화합물 141 및 v30384-MC-GGFG-화합물 141은 60 mg/kg 및 200 mg/kg 둘 모두에서 우수하게 내약되었고, 비히클 대조군 또는 ADC 30384-MC-GGFG-AM-DXd1이 투여된 마우스와 유사하게 21일에 걸쳐 실질적인 체중 감소가 관찰되지 않았다. ADC v30384-MT-GGFG-화합물 140, v30384-MT-GGFG-화합물 148 및 v30384-MC-GGFG-화합물 140은 투약 3 내지 6일 후 급격한 체중 감소, 사망률 또는 빈사 상태로 인한 희생을 초래했다(표 18.1 참고).

60 또는 200 mg/kg으로 ADC v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139, v30384-MT-GGFG-AM-화합물 141, v30384-MT-GGFG-화합물 141 또는 v30384-MC-GGFG-화합물 141로 처리된 마우스에서는 대조군 ADC 30384-MC-GGFG-AM-DXd1의 경우와 마찬가지로 치료 관련 거시적 변화가 관찰되지 않았다. 60 및/또는 200 mg/kg의 v30384-MT-GGFG-화합물 140, v30384-MT-GGFG-화합물 148 및 v30384-MC-GGFG-화합물 140으로 처리된 사망이전 동물에서 ADC와 관련된 것으로 간주되는 거시적 변화가 존재했다.

ADC v30384-MT-GGFG-AM-화합물 139 또는 v30384-MC-GGFG-화합물 141, 또는 대조군 ADC v30384-MC-GGFG-AM-DXd1이 투여된 마우스에서는 치료 관련 미시적 소견이 존재하지 않았다. ≥60 mg/kg 용량으로 ADC v30384-MT-GGFG-화합물 140, v30384-MT-GGFG-화합물 148 및 v30384-MC-GGFG-화합물 140의 투여와 관련된 것으로 고려되는 미시적 변화가 내장, 골수, 가슴샘, 비장 및 장간막 림프절에 존재하였다.

본 명세서에서 언급된 모든 특허, 특허 출원, 간행물 및 데이터베이스 엔트리의 개시는 이러한 각 개별 특허, 특허 출원, 간행물 및 데이터베이스 엔트리가 구체적이고 개별적으로 참조로 포함됨이 표시된 것과 동일한 정도로 이의 전체가 본원에 구체적으로 참조로 포함된다.

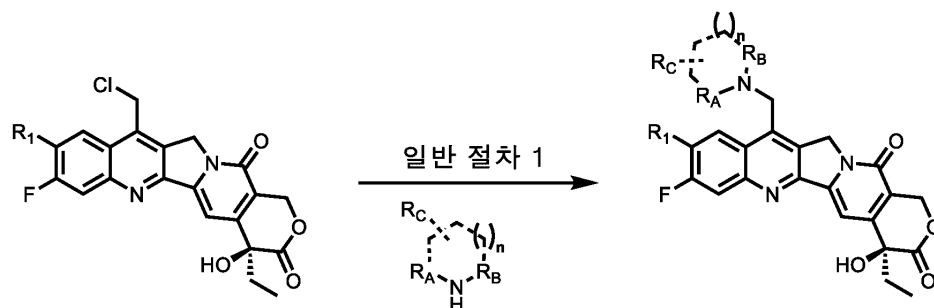
[1671]

당업자에게 명백할 본원에 기재된 특정 구현예의 변형은 하기 청구범위의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

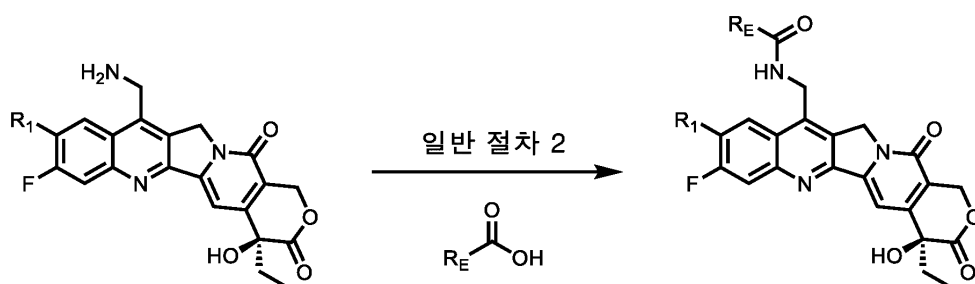
도면1a

합성 반응식 I



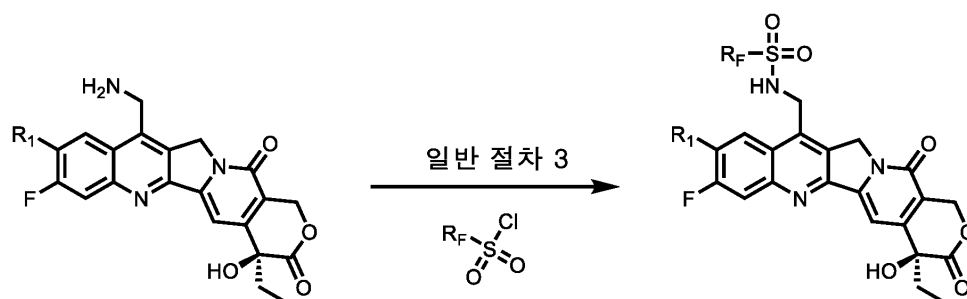
도면1b

합성 반응식 II



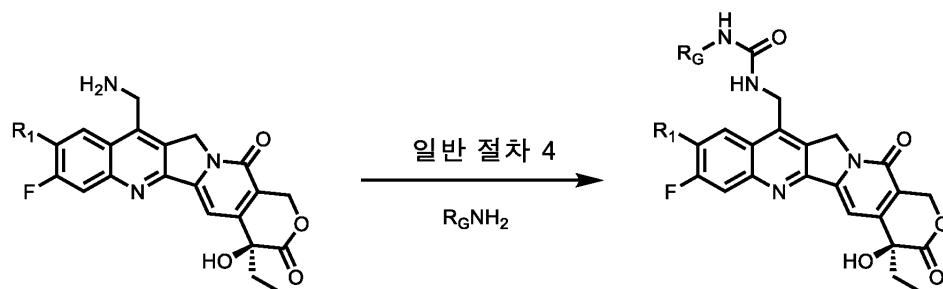
도면1c

합성 반응식 III



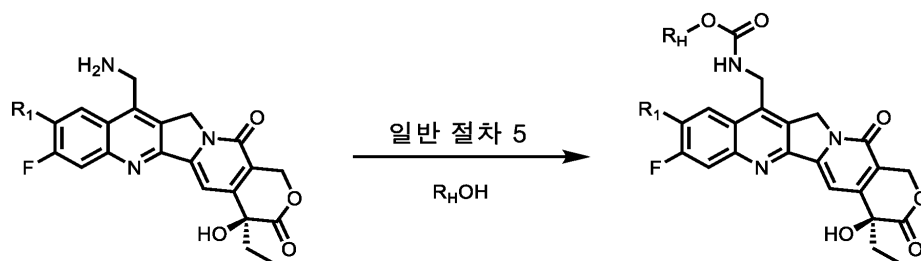
도면1d

합성 반응식 IV



도면1e

합성 반응식 V



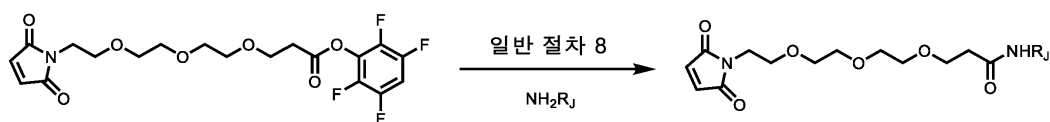
도면1f

합성 반응식 VI

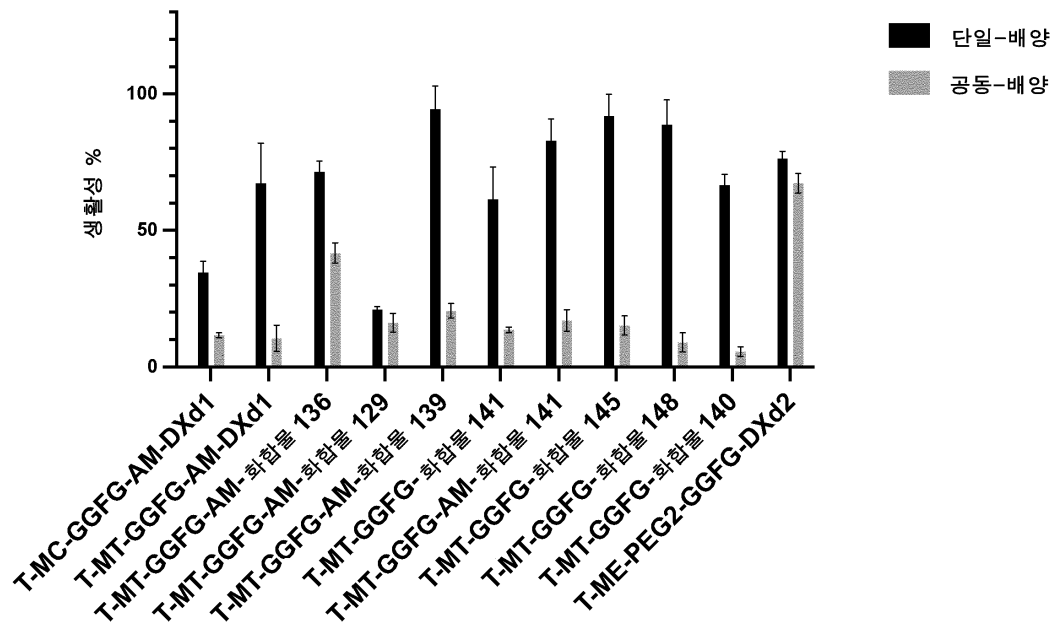


도면1g

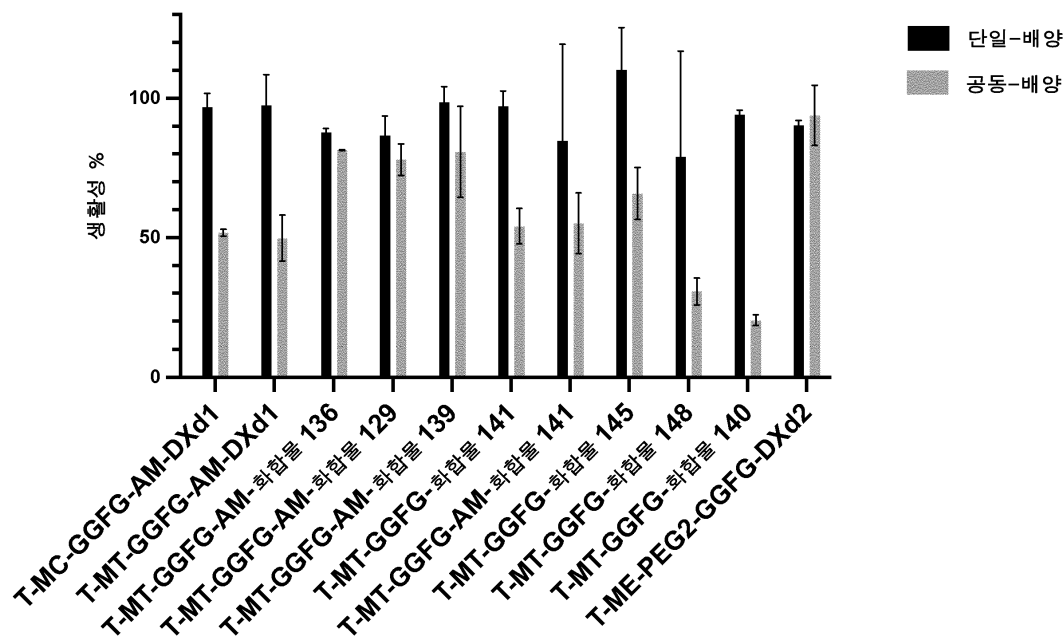
합성 반응식 VII



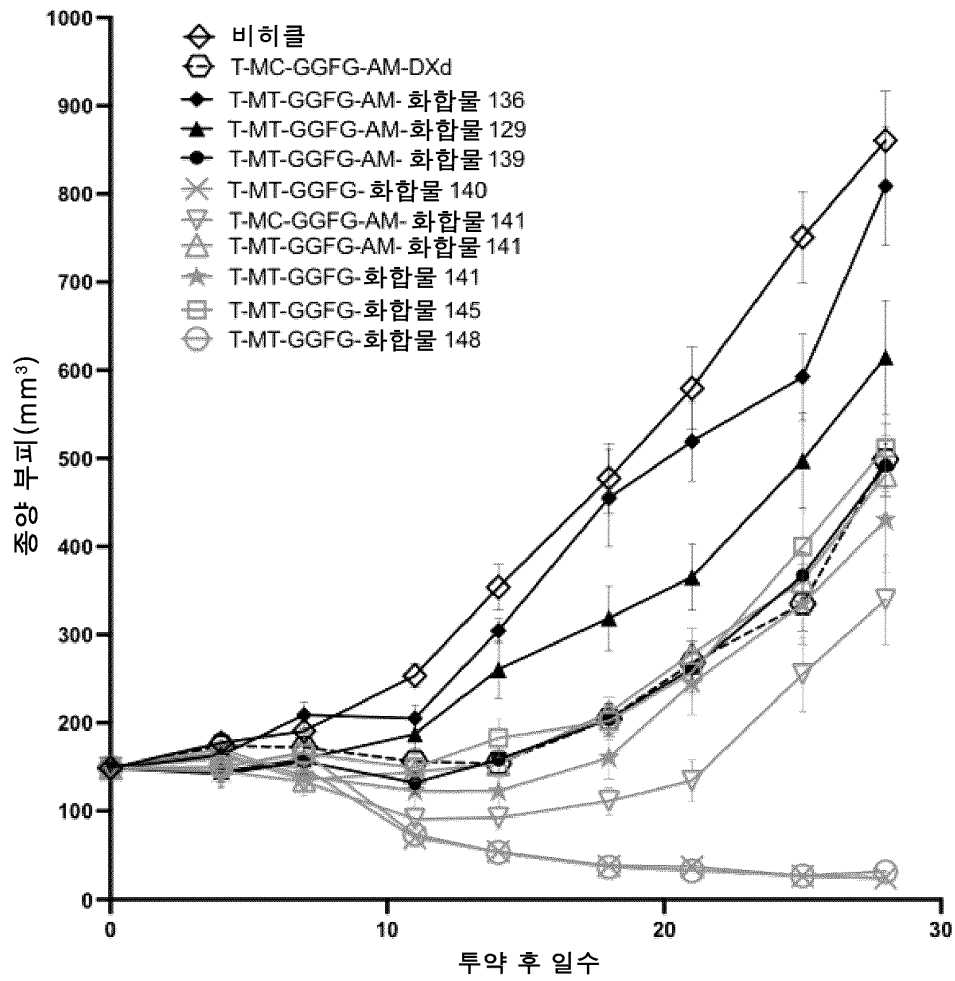
도면2a



도면2b



도면3



도면4a

이름	구조
DL: MT-GGFG-화합물 104	
DL: MT-GGFG-화합물 108	
DL: MT-GGFG-화합물 127	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 136	

도면4b

이름	구조
DL: MT-GGFG-AM-화합물 139	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 129	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 113	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 141	

도면4c

이름	구조
DL: MC-GGFG-AM-화합물 141	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 117	
DL: MT-GGFG-AM-화합물 118	
DL: MC-GGFG-AM-화합물 139	

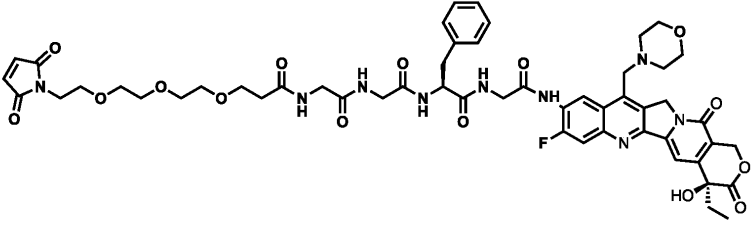
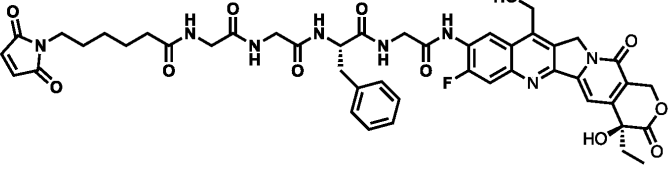
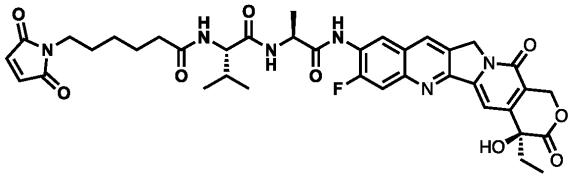
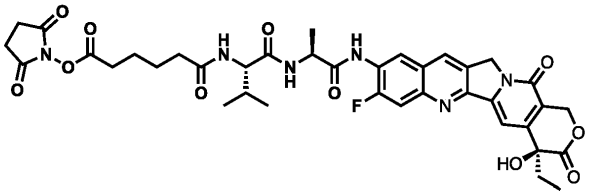
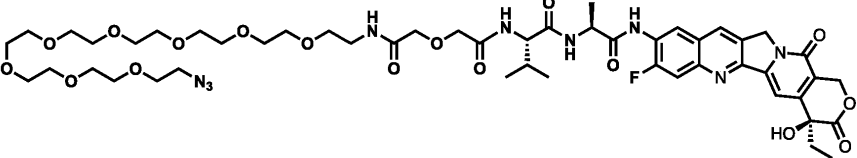
도면4d

이름	구조
DL: DiS-화합물 145	

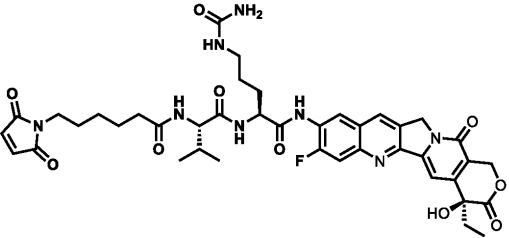
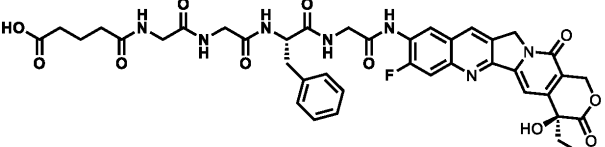
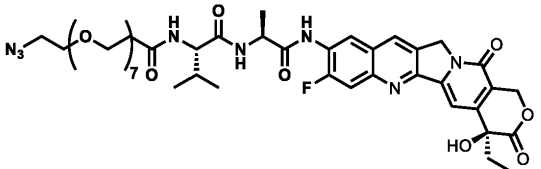
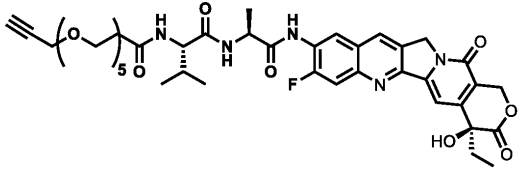
도면5a

이름	구조
DL: MT-GGFG-화합물 140	
DL: MT-GGFG-화합물 141	
DL: MT-GGFG-화합물 145	
DL: MT-GGFG-화합물 148	
DL: MC-GGFG-화합물 140	

도면5b

이름	구조
DL: MT-GGFG-화합물 142	
DL: MC-GGFG-화합물 141	
DL: MC-VA-화합물 140 (DL: 201)	
DL: NHC-C-VA-화합물 140	
DL: 아지도-PEG8-VA-화합물 140	

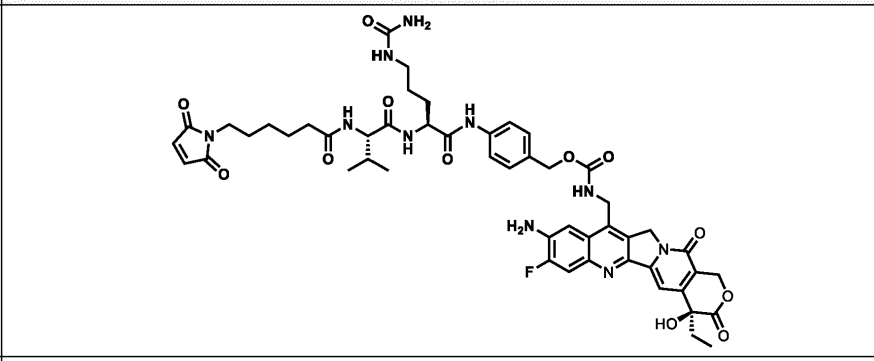
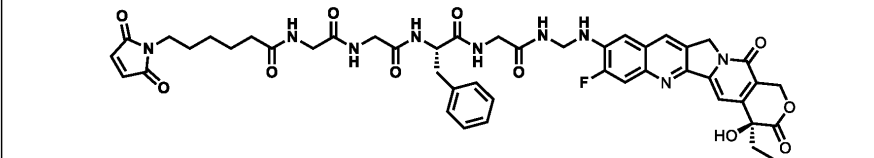
도면6a

이름	구조
DL: 200	
DL: 202	
DL: 203	
DL: 204	

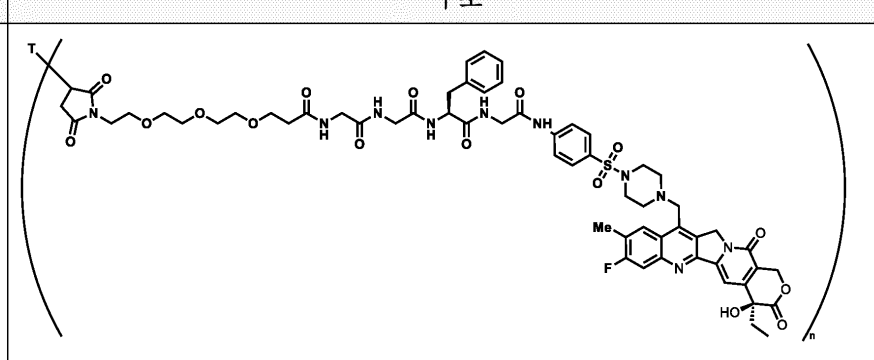
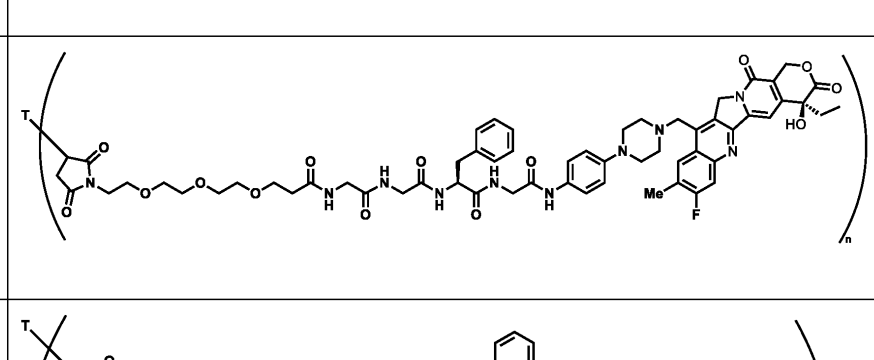
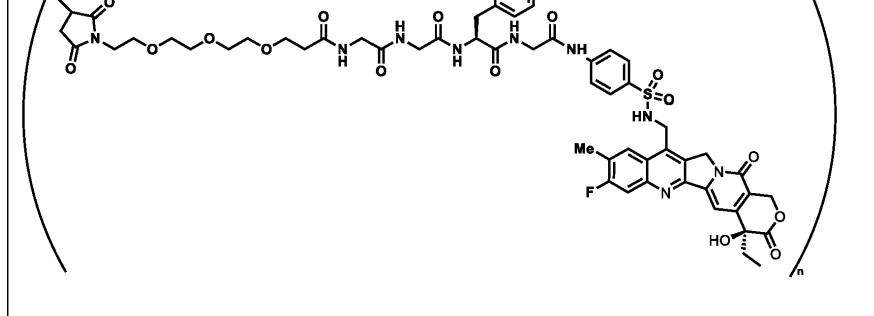
도면6b

이름	구조
DL: 205	
DL: 206	
DL: 207	
DL: 208	

도면6c

이름	구조
DL: 209	
DL: 210	

도면7a

이름	구조
DC: MT-GGFG-화합물 104	
DC: MT-GGFG-화합물 108	
DC: MT-GGFG-화합물 127	

도면7b

이름	구조
DC: MT-GGFG-AM-화합물 136	
DC: MT-GGFG-AM-화합물 139	
DC: MT-GGFG-AM-화합물 129	

도면7c

이름	구조
DC: MT-GGFG-AM-화합물 113	
DC: MT-GGFG-AM-화합물 141	
DC: MC-GGFG-AM-화합물 141	

도면7d

이름	구조
DC: MT-GGFG-AM-화합물 117	
DC: MT-GGFG-AM-화합물 118	
DC: MC-GGFG-AM-화합물 139	

도면7e

이름	구조
DC: DiS-화합물 145	

도면8a

이름	구조
DC: MT-GGFG- 화합물 140	
DC: MT-GGFG- 화합물 141	
DC: MT-GGFG- 화합물 145	
DC: MT-GGFG- 화합물 148	

도면 8b

이름	구조
DC: MT-GGFG-화합물 142	
DC: MC-GGFG-화합물 140	
DC: MC-GGFG-화합물 141	

도면8c

이름	구조
DC: MC-VA-화합물 140 (DC: 301)	
DC: NHC-C-VA-화합물 140	
DC: 아지도-PEG8-VA-화합물 140	

도면9b

이름	구조
DC: 303b	
DC: 304	
DC: 305	

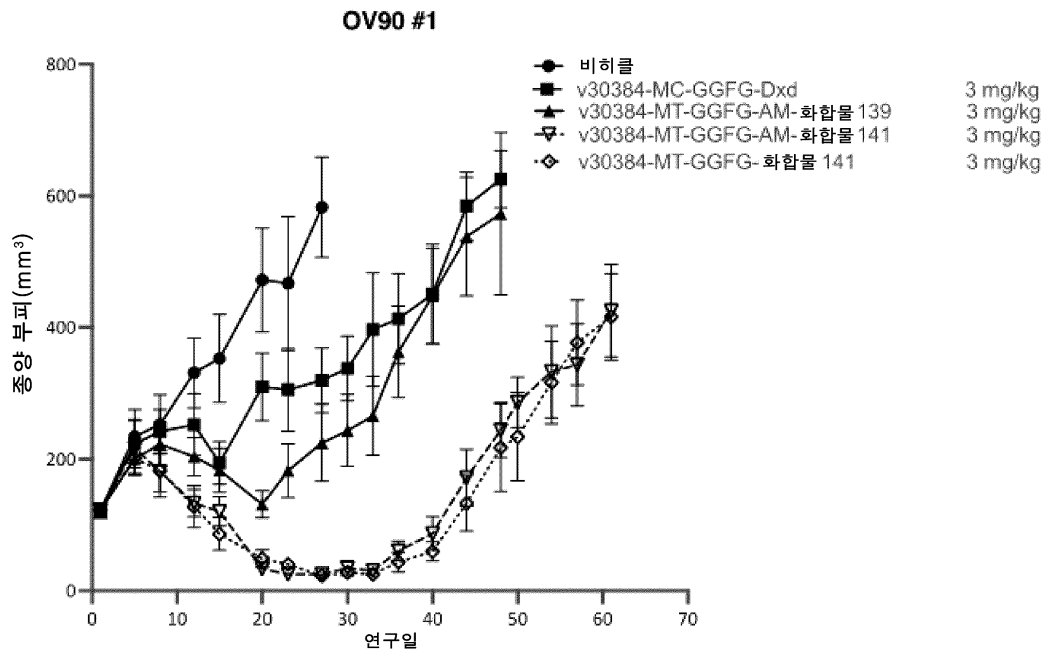
도면9c

이름	구조
DC: 306	
DC: 307	
DC: 308	

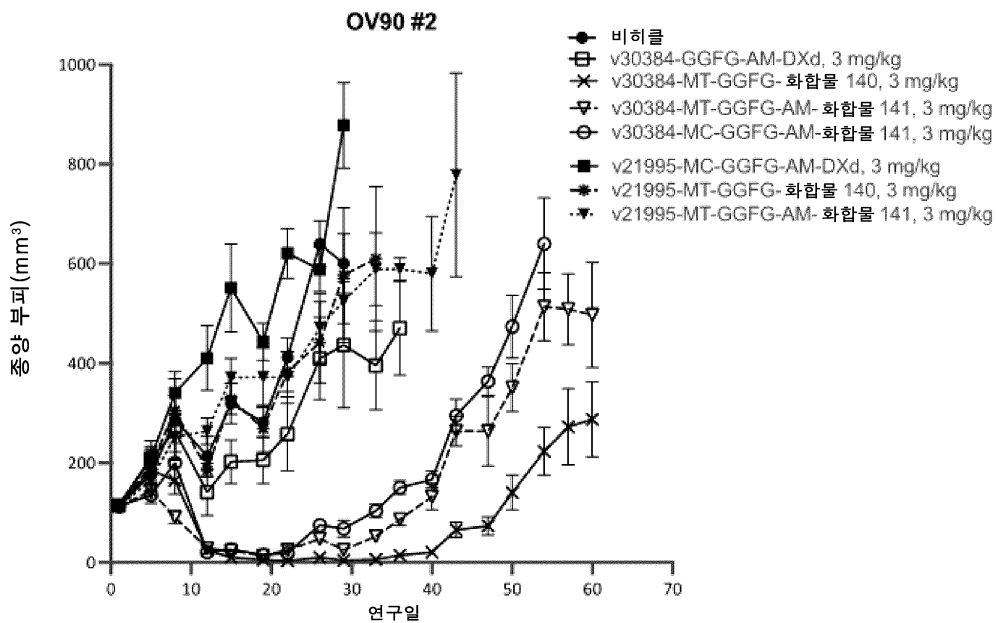
도면9d

이름	구조
DC: 309	
DC: 310	

도면10a



도면10b



도면10c

