(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0035690
(43) 공개일자 2023년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2017.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2023-7007108(분할)
(22) 출원일자(국제) 2017년06월07일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2019-7000330
원출원일자(국제) 2017년06월07일
심사청구일자 2020년06월05일
(85) 번역문제출일자 2023년02월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/036368
(87) 국제공개번호 WO 2017/214282
국제공개일자 2017년12월14일
(30) 우선권주장
62/347,416 2016년06월08일 미국(US)

(71) 출원인
애브비 인코포레이티드
미국 일리노이주 60064 놀스 시카고 놀스 워키건 로드 1
(72) 발명자
보가에르트 어윈 알.
미국 위스콘신주 53158 플레전트 프레리 스프링브룩 로드 4510
소우어즈 앤드류 제이.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 블루베리 로드 156
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 114 항

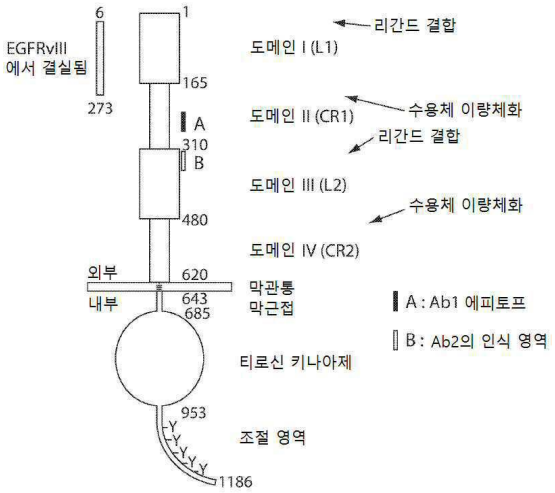
(54) 발명의 명칭 **항-EGFR 항체 약물 콘쥬게이트**

(57) 요 약

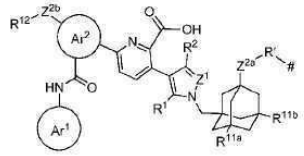
본 발명은 Bcl-xL을 저해하는 항-상피 성장 인자 수용체(EGFR) 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)(조성물 및 상기 ADC의 사용 방법을 포함함)에 관한 것이다:

(뒷면에 계속)

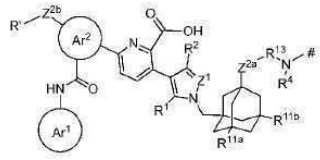
대 표 도 - 도1



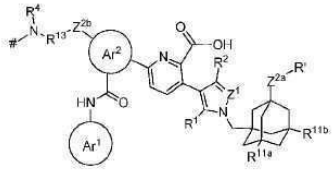
(IIa)



(IIb)



(IIc)



.

(52) CPC특허분류
A61K 47/6889 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/2863 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자
필립스 앤드류 씨.
미국 일리노이주 60048 리버티빌 가필드 애비뉴 519
저드 앤드류 에스.
미국 일리노이주 60030 그레이스레이크 메인세일 드라이브 138
브렁코 밀란
미국 일리노이주 60048 그린 오크스 프레리 릿지 로드 31231

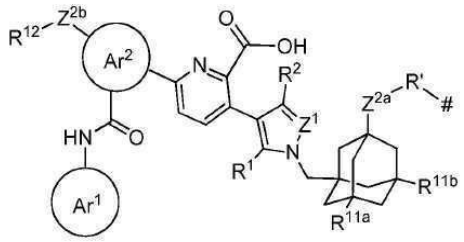
명 세 서

청구범위

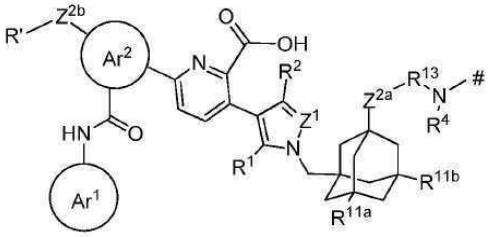
청구항 1

링커에 의해 항-인간 상피 성장 인자(hEGFR) 항체에 연결된 약물을 포함하는 항-인간 상피 성장 인자 수용체(hEGFR) 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)로서, 약물은 하기 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId에 따른 Bcl-xL 저해제인, ADC:

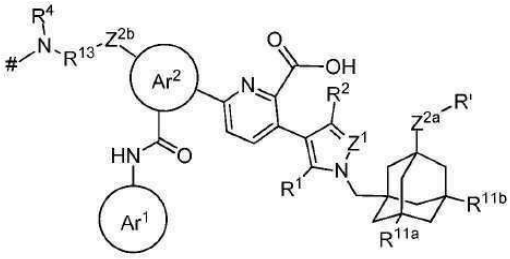
[화학식 IIa]



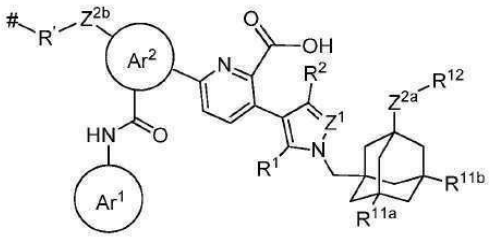
[화학식 IIb]



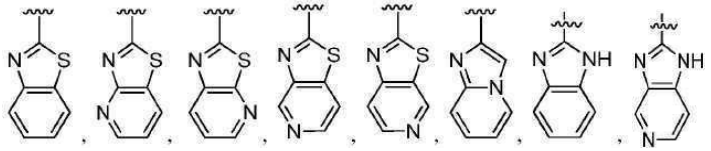
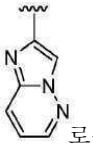
[화학식 IIc]

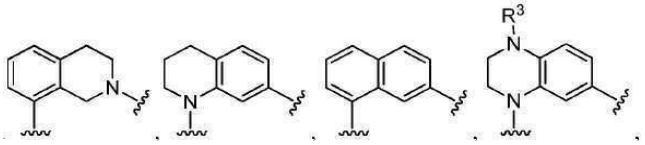
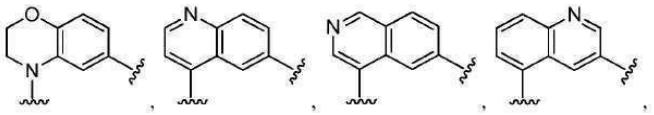
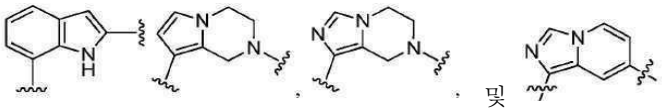


[화학식 IId]



(여기서,

Ar^1은  , 및  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

Ar^2는  ,  ,  , 및 , 또는 이들의 N-옥시드로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착되고;

Z^1은 N, CH, C-할로, C-CH_3 및 C-CN으로부터 선택되고;

Z^{2a} 및 Z^{2b}는 각각, 서로 독립적으로, 결합, NR^6, $CR^{6a}R^{6b}$, O, S, S(O), $S(O)_2$, -NR^6C(O)-,-NR^{6a}C(O)NR^{6b}-, 및 -NR^6C(O)O-로부터 선택되고;

R'은  또는  이며, 여기서, R'에 부착되는 #은, 치환될 수 있는 임의의 R' 원자에서 R'에 부착되고;

X'는 각각의 경우에 -N(R^{10})-, -N(R^{10})C(O)-, -N(R^{10})$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R^{10})-, 및 -O-로부터 선택되고;

n은 0 내지 3으로부터 선택되고;

R^{10}은 독립적으로 각각의 경우에 수소, 저급 알킬, 헤테로사이클, 아미노알킬, G-알킬, 및 -$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2로부터 선택되고;

G는 각각의 경우에 독립적으로 폴리올, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

SP^a는 독립적으로 각각의 경우에 산소, -$S(O)_2$N(H)-, -N(H)$S(O)_2$-, -N(H)C(O)-, -C(O)N(H)-, -N(H)-, 아릴렌, 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 메틸렌은 -$NH(CH_2)_2$G, NH_2, C_{1-8}알킬, 및 카르보닐 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

m^2는 0 내지 12로부터 선택되고;

R^1은 수소, 메틸, 할로, 할로메틸, 에틸, 및 시아노로부터 선택되고;

R^2는 수소, 메틸, 할로, 할로메틸 및 시아노로부터 선택되고;

R^3은 수소, 메틸, 에틸, 할로메틸 및 할로에틸로부터 선택되고;

R^4는 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬로부터 선택되거나 또는 R^{13}의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R^6, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 저급 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되거나 또는 R^4로부터의 원자 및 R^{13}으로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

R^{11a} 및 R^{11b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 할로, 메틸, 에틸, 할로메틸, 히드록실, 메톡시, CN, 및 SCH_3으로부터 선택되고;

R^{12}는 선택적으로 R'이거나 또는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

R^{13}은 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬렌으로부터 선택되고;

#는 링커 L에 대한 부착점을 나타내고;

hEGFR 항체는 하기 특성을 가짐:

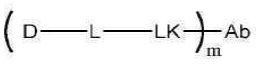
아미노산 서열 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45) 내의 에피토프에 결합하거나, 경쟁적 결합 분석법에서 상피 성장 인자 수용체 변이체 III(EGFRvIII)(서열 번호 33)에의 결합에 대하여 제2 항-hEGFR 항체와 경쟁함(여기서, 제2 항-EGFR 항체는 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함함); 및

표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 1 x 10^{-6} M 이하의 해리 상수(K_d)로 EGFR(1-525)(서열 번호 47)에 결합함).

청구항 2

제1항에 있어서, 하기 구조 화학식 I에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 I]



(여기서,

D는 화학식 IIa, IIb, IIc 또는 IId의 Bcl-xL 저해제 약물이고;

L은 링커이고;

Ab는 항-hEGFR 항체이고;

LK는 링커(L)를 항-hEGFR 항체(Ab)에 연결시키는 공유적 연결체를 나타내고;

m은 1 내지 20의 범위의 정수임).

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, G는 각각의 경우에 염 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티인 ADC.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 또는 암모늄의 염인 ADC.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 및 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티인 ADC.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, G는 각각의 경우에 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리올을 함유하는 모이어티인 ADC.

청구항 7

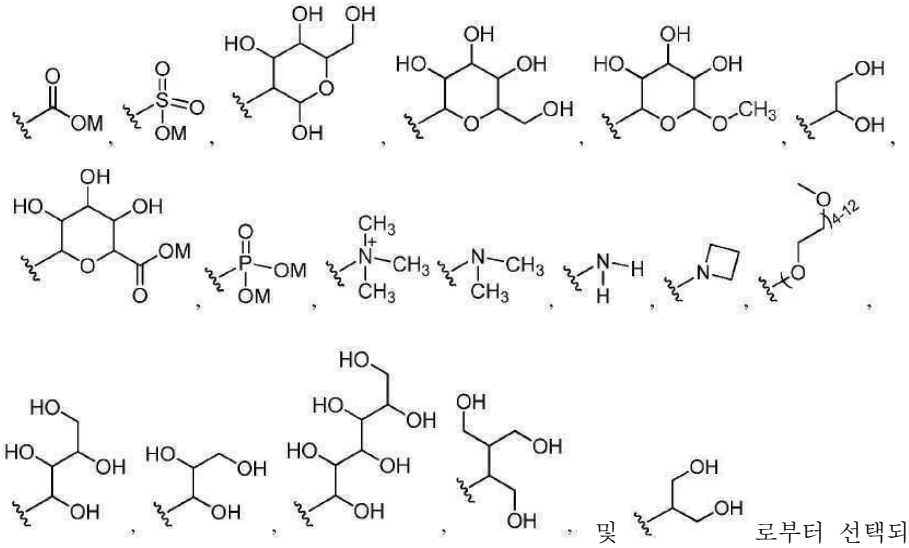
제6항에 있어서, 폴리올은 당인 ADC.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R'는 링커에의 부착에 적합한 하나 이상의 치환가능 질소를 포함하는 화학식 IIa 또는 화학식 IId의 ADC.

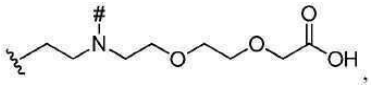
청구항 9

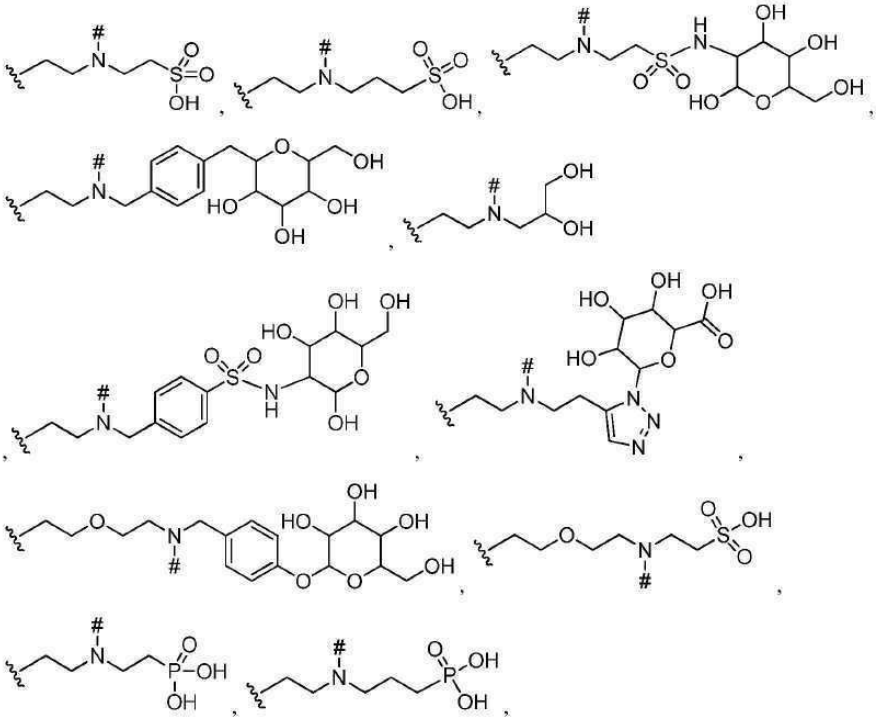
제8항에 있어서, G는 각각의 경우에

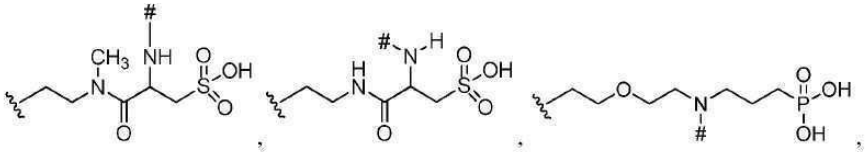


로부터 선택되며, 여기서, M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온인 ADC.

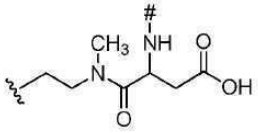
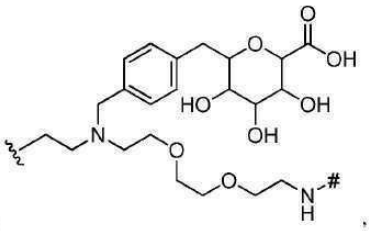
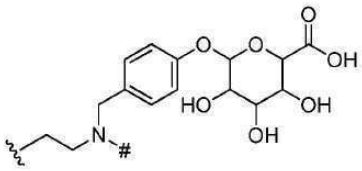
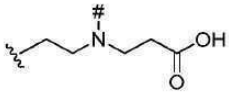
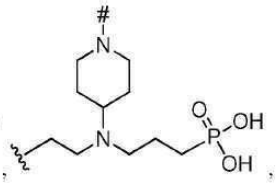
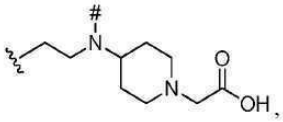
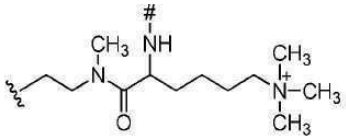
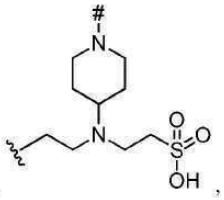
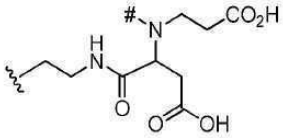
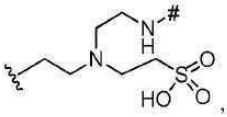
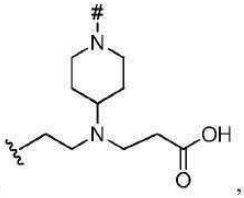
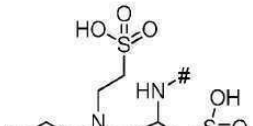
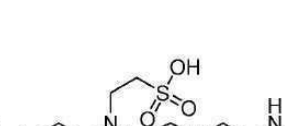
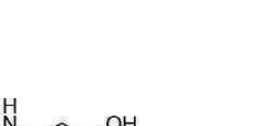
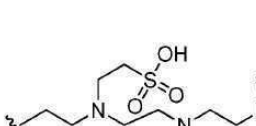
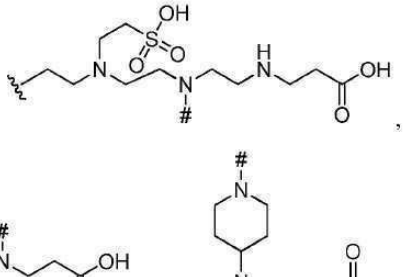
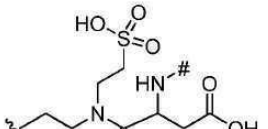
청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, R'는  ,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

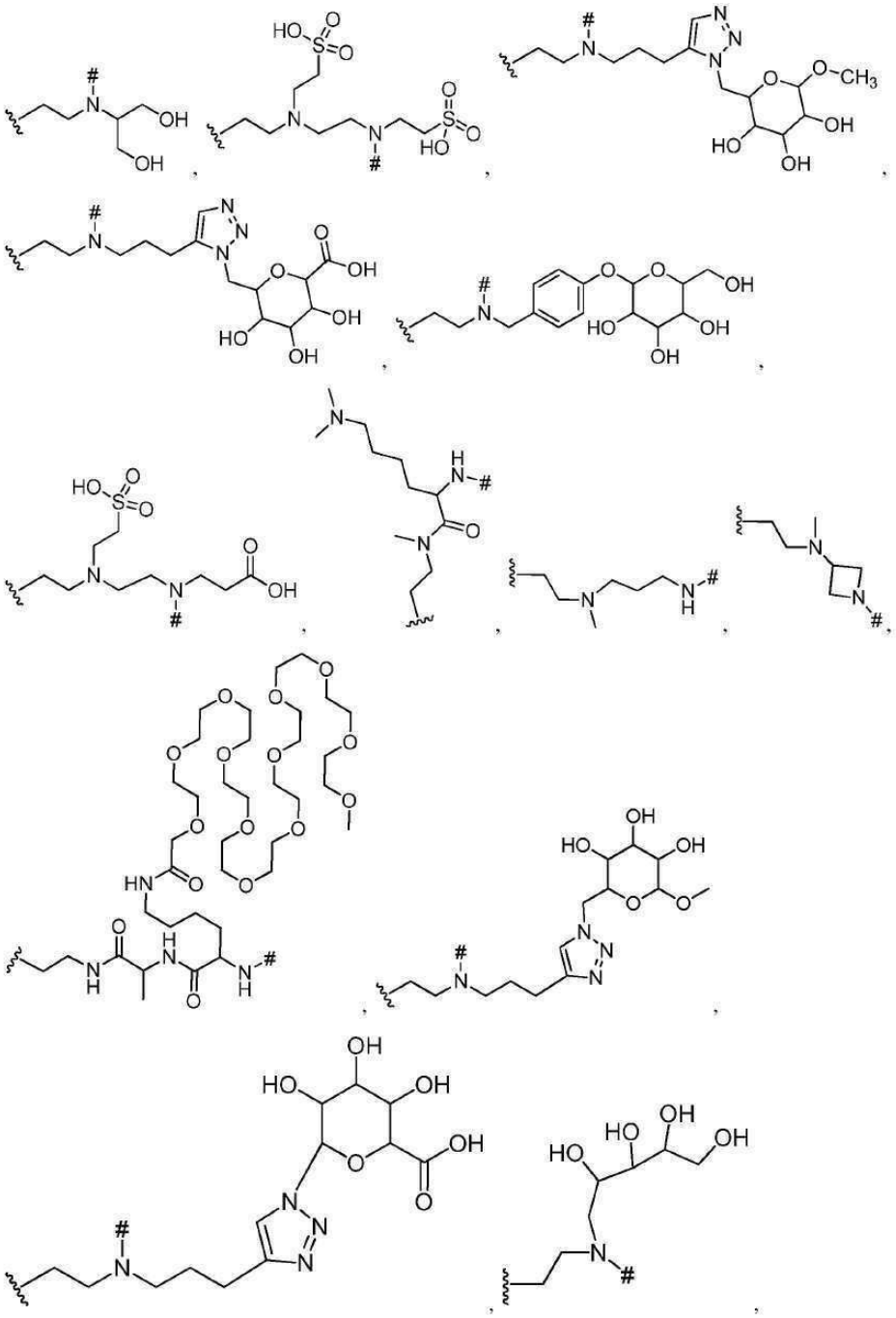
,

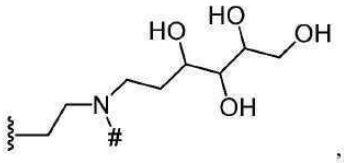
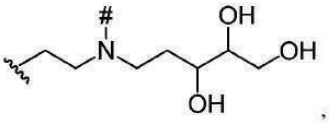
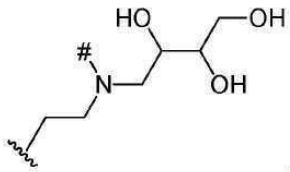
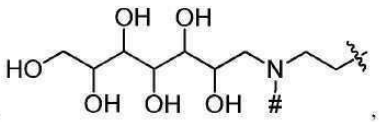
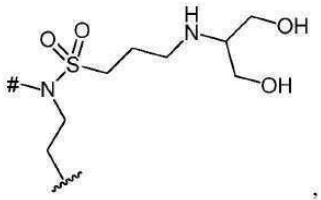
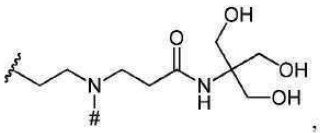
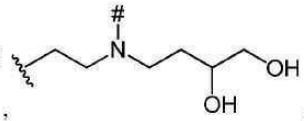
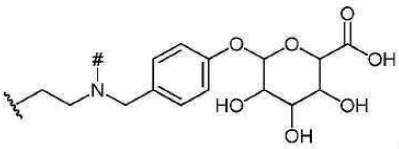
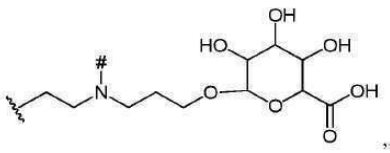
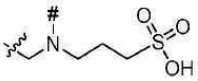
,

,

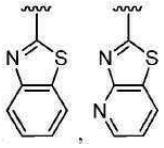
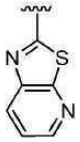
,

,

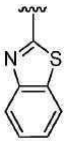











, 및

로부터 선택되며, 여기서, #는 화학식 IIb 또는 화학식 IIc의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 수소 원자 또는 링커 L에 대한 화학식 IIa 또는 화학식 IId의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 부착점을 나타내는 ADC.

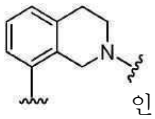
청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar^1은  , 및  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 시아노, 메틸, 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 ADC.

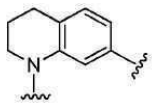
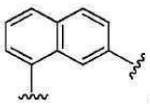
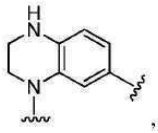
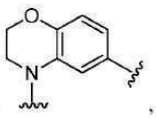
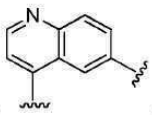
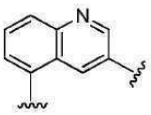
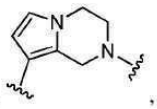
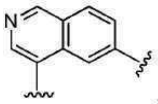
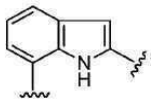
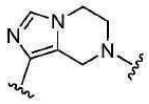
청구항 12

제11항에 있어서, Ar^1은  인 ADC.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar^2는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된  인 ADC.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, Ar^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택되고; 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된 ADC.

청구항 15

제13항에 있어서, Ar^2는 하나 이상의 가용화 기로 치환된 ADC.

청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 가용화 기는, 서로 독립적으로, 폴리올을 함유하는 모이어티, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되는 ADC.

청구항 17

제14항에 있어서, Ar^2는 하나 이상의 가용화 기로 치환된 ADC.

청구항 18

제17항에 있어서, 각각의 가용화 기는, 서로 독립적으로, 폴리올을 함유하는 모이어티, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되는 ADC.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, Z^1은 N인 ADC.

청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, Z^{2a}는 O인 ADC.

청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1은 메틸 또는 클로로인 ADC.

청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2는 수소 또는 메틸인 ADC.

청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서, R^2는 수소인 ADC.

청구항 24

제1항 또는 제2항에 있어서, Z^{2b}는 O인 ADC.

청구항 25

제1항 또는 제2항에 있어서, Z^{2b}는 NH 또는 CH_2인 ADC.

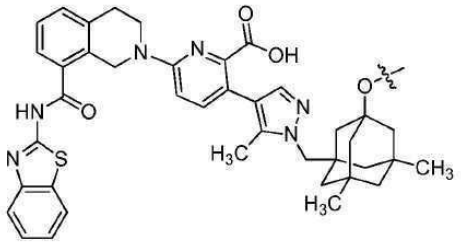
청구항 26

제1항 또는 제2항에 있어서, 구조 화학식 IIa에 따른 화합물인 ADC.

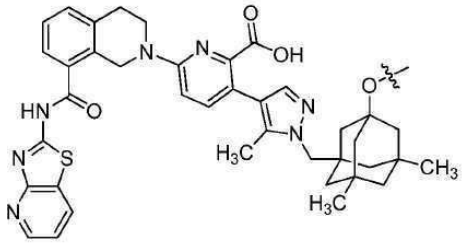
청구항 27

제26항에 있어서, 구조 (C.1) 내지 구조 (C.21)로부터 선택되는 코어를 포함하는 ADC:

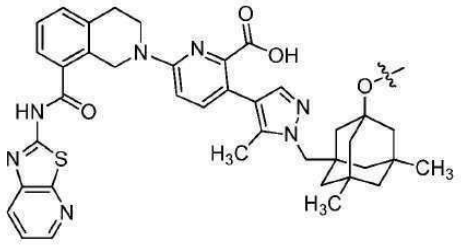
(C.1)



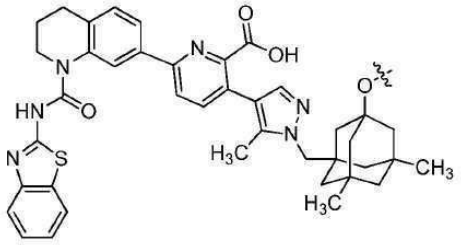
(C.2)



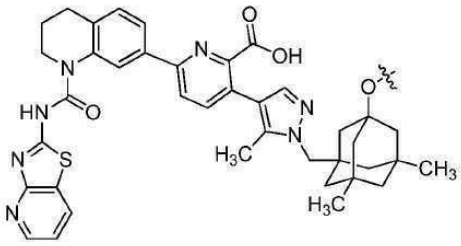
(C.3)



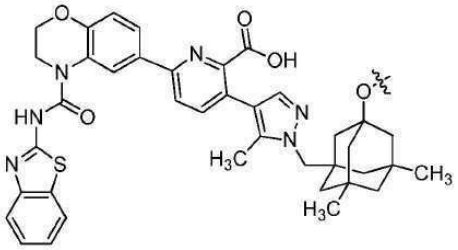
(C.4)



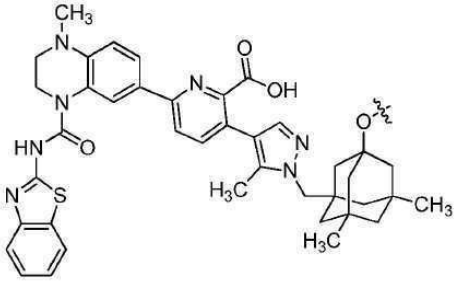
(C.5)



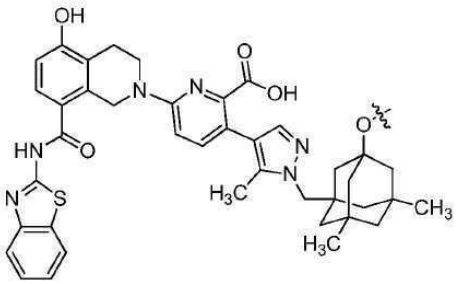
(C.6)



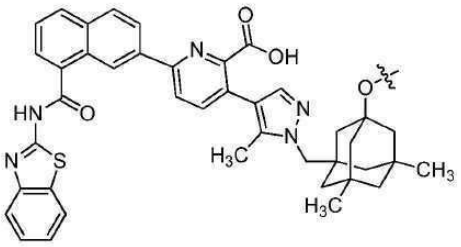
(C.7)



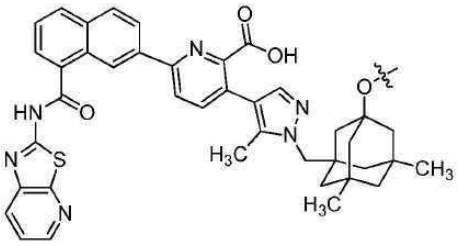
(C.8)



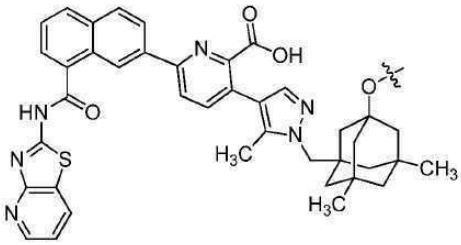
(C.9)



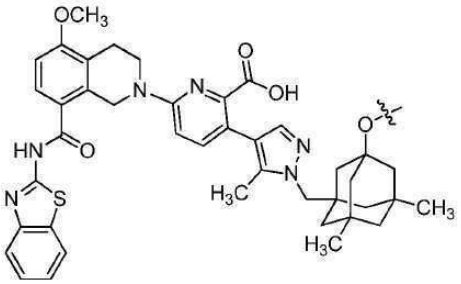
(C.10)



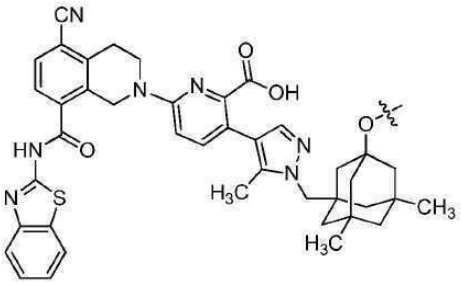
(C.11)



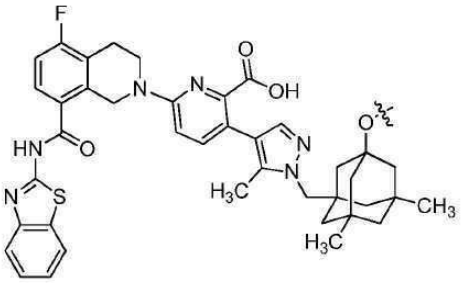
(C.12)



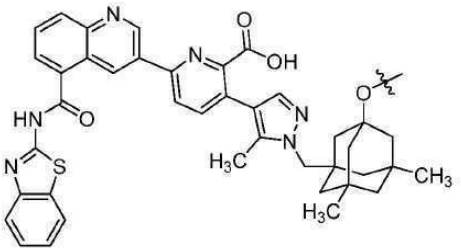
(C.13)



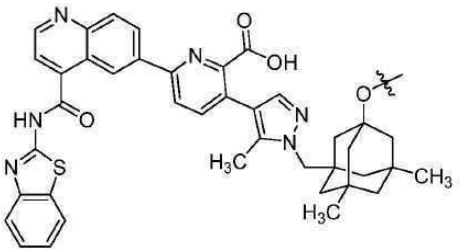
(C.14)



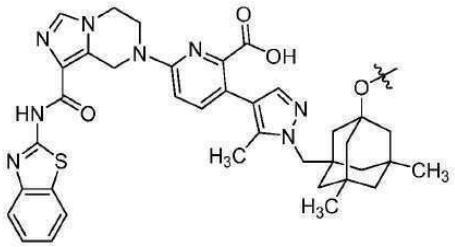
(C.15)



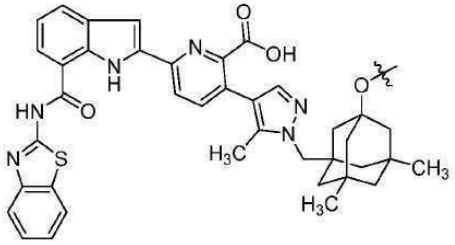
(C.16)



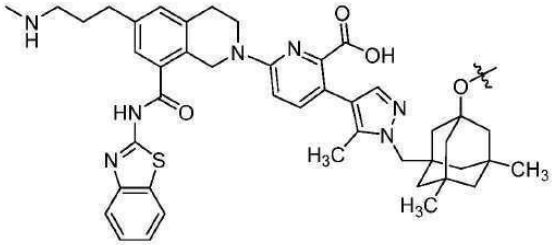
(C.17)



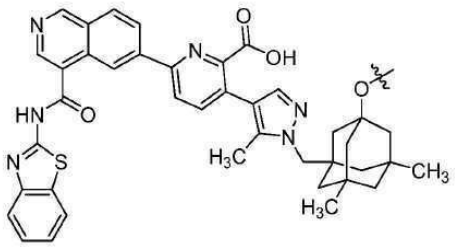
(C.18)



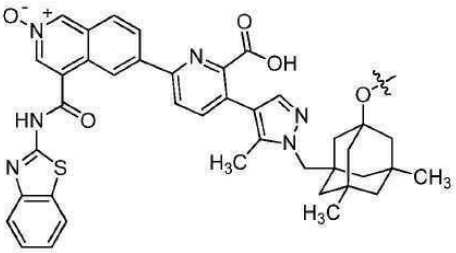
(C.19)



(C.20)



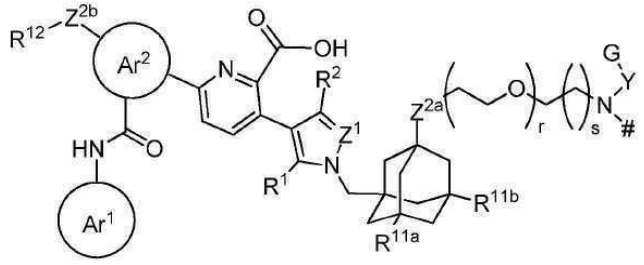
(C.21)



청구항 28

제26항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIa.1에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIa.1]



(여기서,

Y는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

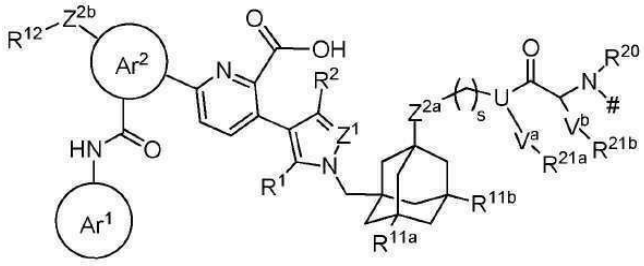
r은 0 또는 1이고;

s는 1, 2 또는 3임).

청구항 29

제26항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIa.2에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIa.2]



(여기서,

U는 N, O 및 CH로부터 선택되되, 단, U가 O인 경우, V^a 및 R^{21a}가 부재하고;

R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

R^{21a} 및 R^{21b}는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 H, C_1-C_4 알킬 및 G로부터 선택되며, G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

V^a 및 V^b는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 결합, 및 선택적으로 치환된 알킬렌으로부터 선택되고;

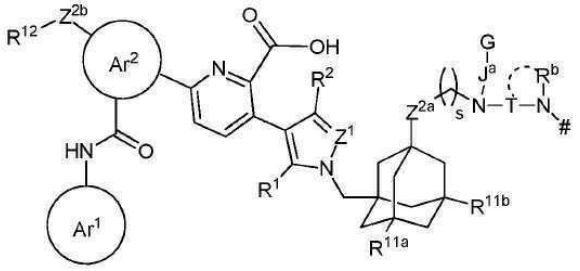
R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

s는 1, 2 또는 3임).

청구항 30

제26항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIa.3에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIa.3]



(여기서,

R^b는 H, C_1-C_4 알킬 및 J^b-G로부터 선택되거나 또는 선택적으로 T의 원자와 함께 3 내지 7개의 원자를 갖는 고리를 형성하고;

J^a 및 J^b는 각각, 서로 독립적으로, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌 및 선택적으로 치환된 페닐렌으로부터 선택되고;

T는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ 및 4 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되고;

G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

s는 1, 2 또는 3임).

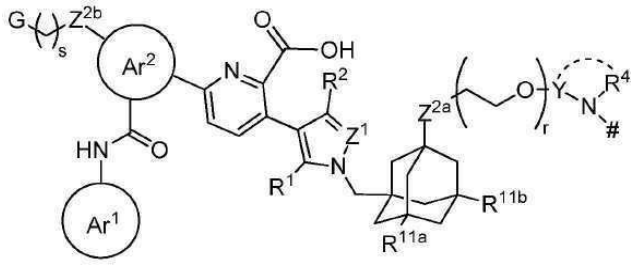
청구항 31

제1항 또는 제2항에 있어서, 구조 화학식 IIb에 따른 화합물인 ADC.

청구항 32

제31항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIb.1에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIb.1]



(여기서,

Y는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

r은 0 또는 1이고;

s는 1, 2 또는 3임).

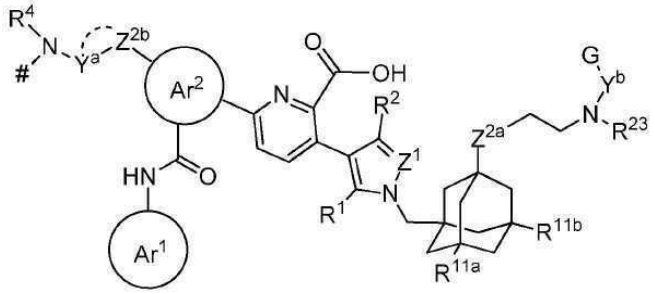
청구항 33

제1항 또는 제2항에 있어서, 구조 화학식 IIc에 따른 화합물인 ADC.

청구항 34

제33항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIc.1에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIc.1]



(여기서,

Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

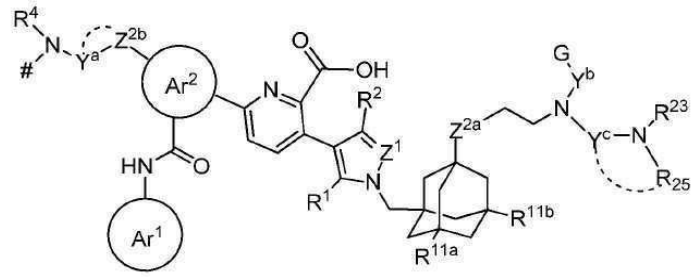
R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택됨).

청구항 35

제33항에 있어서, 하기 구조 화학식 IIc.2에 따른 화합물인 ADC:

[화학식 IIc.2]



(여기서,

Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

Y^c는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

R^{25}는 Y^b-G이거나 또는 Y^c의 원자와 함께 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성하고;

G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택됨).

청구항 36

제1항 또는 제2항에 있어서, Bcl-xL 저해제는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택되

는 ADC:

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(카르복시메톡시)에톡시]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

2-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}에틸)술포닐]아미노}-2-데옥시-D-글루코피라노스;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일]메틸}벤질)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

2-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]술포닐}아미노)-2-데옥시-베타-D-글루코피라노스;

8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({2-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

3-[1-({3-[2-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(3-포

스포노프로필)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-{4-[({2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸}[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노)메틸]벤질}-2,6-언히드로-L-굴론산;

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 헥소피라노스이두론산;

6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[D-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

N-[(5S)-5-아미노-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-6-옥소헥실]-N,N-디메틸메탄아미늄;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[피페리딘-

4-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-카르복시에틸)-L-알파-아스파르틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[(2-아미노에틸)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에틸}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸){2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실산;

(1$^{\xi}$)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일]-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일}메틸)-1,5-언히드로-D-글루시톨;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(N^6,N^6-디메틸-L-리실)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

N^6-(37-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-L-리실-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]-L-알라닌아미드;

메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르

복실산;

8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

6-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-6-[3-(메틸아미노)프로필]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-5-데옥시-D-아라비니톨;

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸]아미노}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-헥사히드록시헵틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({3-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]프로필}술포닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 베

타-D-글루코피라노스이두론산;

3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산;

6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-({2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}술파닐)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산; 및

6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{3-[(2-술포에틸)아미노]프로필}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능한 ADC.

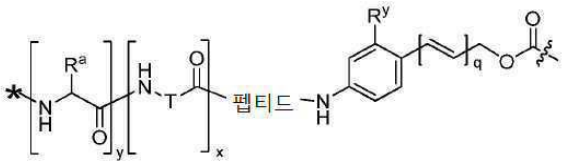
청구항 38

제36항에 있어서, 리소좀 효소는 카텝신(Cathepsin) B인 ADC.

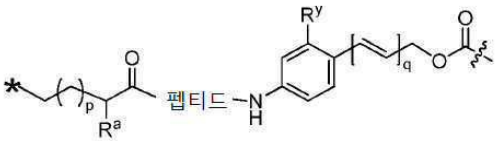
청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 하기 구조 화학식 IVa, IVb, IVc, 또는 IVd에 따른 세그먼트를 포함하는 ADC:

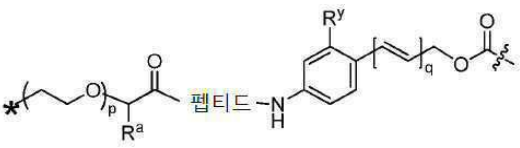
[화학식 IVa]



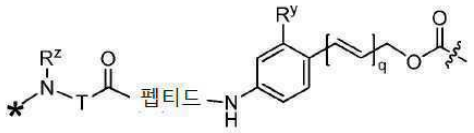
[화학식 IVb]



[화학식 IVc]



[화학식 IVd]



여기서,

펩티드는 리소좀 효소에 의해 절단가능한 펩티드(N→C로 예시되며, 여기서, 펩티드는 아미노 및 카르복시 "말단"을 포함함)를 나타내고;

T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위 또는 알킬렌 사슬, 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체를 나타내고;

R^a는 수소, C_{1-6} 알킬, SO_3H 및 CH_2SO_3H로부터 선택되고;

R^y는 수소 또는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^1 또는 C_{1-4} 알킬-(N)-[(C_{1-4} 알킬렌)-G^1]$_2$이고;

R^z는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^2이고;

G^1은 SO_3H, CO_2H, PEG 4-32, 또는 당 모이어티이고;

G^2는 SO_3H, CO_2H, 또는 PEG 4-32 모이어티이고;

r은 0 또는 1이고;

s는 0 또는 1이고;

p는 0 내지 5의 범위의 정수이고;

q는 0 또는 1이고;

x는 0 또는 1이고;

y는 0 또는 1이고;

 는 Bcl-xL 저해제에의 링커의 부착점을 나타내고;

*는 링커의 나머지에의 부착점을 나타냄).

청구항 40

제39항에 있어서, 펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Lys-Phe; Val-Lys; Lys-Val; Ala-Lys; Lys-Ala; Phe-Cit; Cit-Phe; Leu-Cit; Cit-Leu; Ile-Cit; Cit-Ile; Phe-Arg; Arg-Phe; Cit-Trp; 및 Trp-Cit로 이루어진 군으로부터 선택되는 ADC.

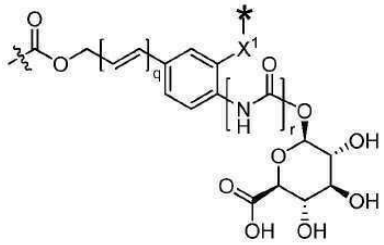
청구항 41

제37항에 있어서, 리소좀 효소는 β-글루쿠로니다아제 또는 β-갈락토시다아제인 ADC.

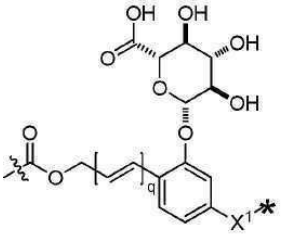
청구항 42

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 하기 구조 화학식 Va, Vb, Vc, Vd, 또는 Ve에 따른 세그먼트를 포함하는 ADC:

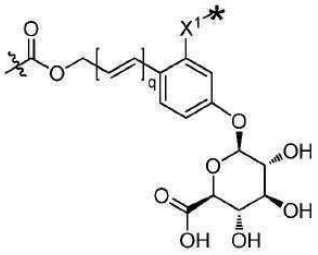
[화학식 Va]



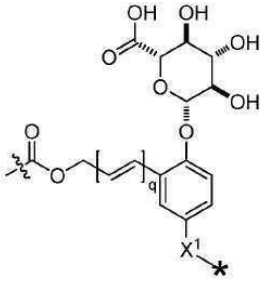
[화학식 Vb]



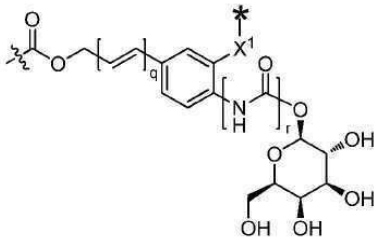
[화학식 Vc]



[화학식 Vd]



[화학식 Ve]



(여기서,

q는 0 또는 1이고;

r은 0 또는 1이고;

X^1은 CH_2, O 또는 NH이고;

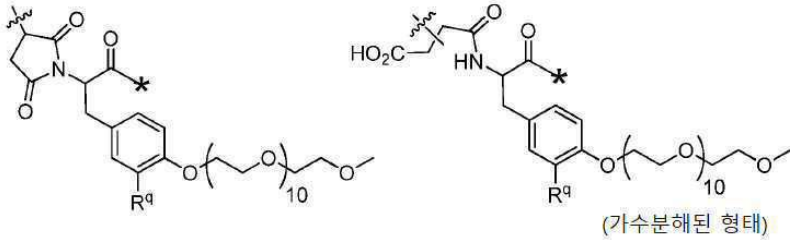
 는 약물에의 링커의 부착점을 나타내고;

*는 링커의 나머지에의 부착점을 나타냄).

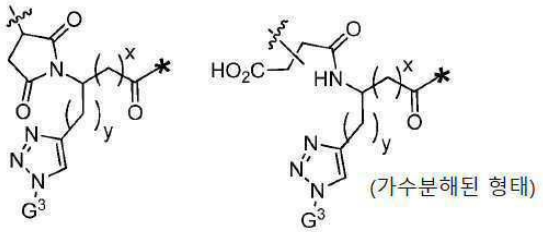
청구항 43

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 하기 구조 화학식 VIIIa, VIIIb, 또는 VIIIc에 따른 세그먼트 또는 이의 가수분해 유도체를 포함하는 ADC:

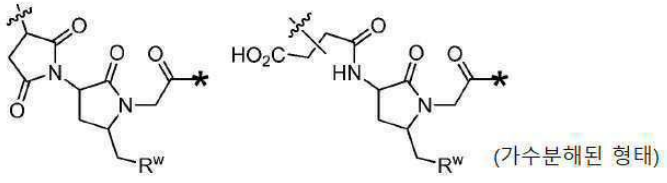
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



(여기서,

R^q는 H 또는 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

x는 0 또는 1이고;

y는 0 또는 1이고;

G^3은 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

R^w는 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$이고;

*는 링커의 나머지에의 부착점을 나타내고;

 는 항체에의 링커의 부착점을 나타냄).

청구항 44

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 세그먼트를 포함하는 ADC.

청구항 45

제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, m은 2, 3 또는 4인 ADC.

청구항 46

제45항에 있어서, 링커 L은 IVa 또는 IVb로부터 선택되는 ADC.

청구항 47

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 폐쇄 또는 개방 형태 중 어느 하나의 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11, Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-VIc.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, VIIc.1-VIIc.6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 ADC.

청구항 48

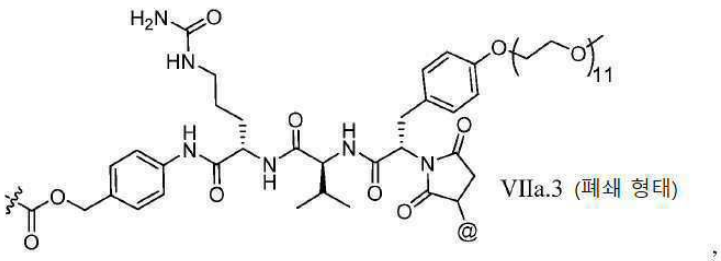
제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드(폐쇄 형태) 또는 숙신아미드(개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유적 부착을 형성한 ADC.

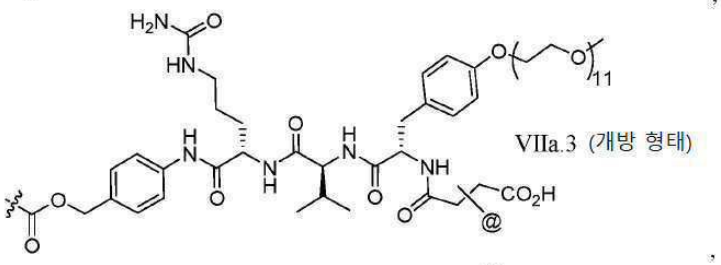
청구항 49

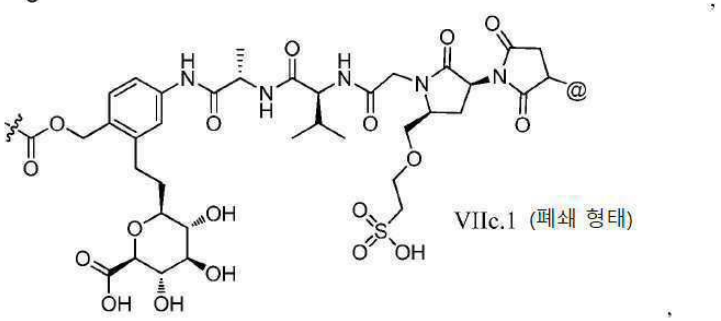
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVd.4, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드(폐쇄 형태) 또는 숙신아미드(개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유적 부착을 형성한 ADC.

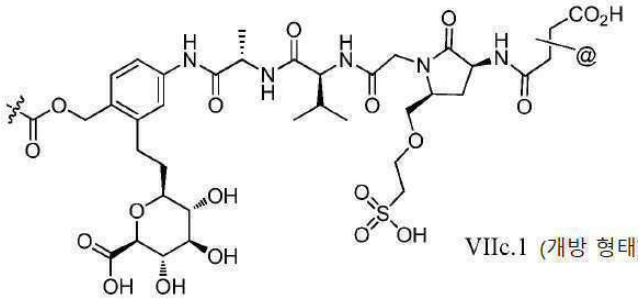
청구항 50

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 L은 IVb.2, VIIa.3, IVc.6, 및 VIIc.1로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, ~ 는 약물 D에의 부착점이고, @는 LK에의 부착점이며, 링커가 하기에 나타낸 바와 같이 개방 형태로 존재할 때, @는 이것 바로 옆의 카르복실산의 α-위치 또는 β-위치 중 어느 하나에 있을 수 있는 ADC:

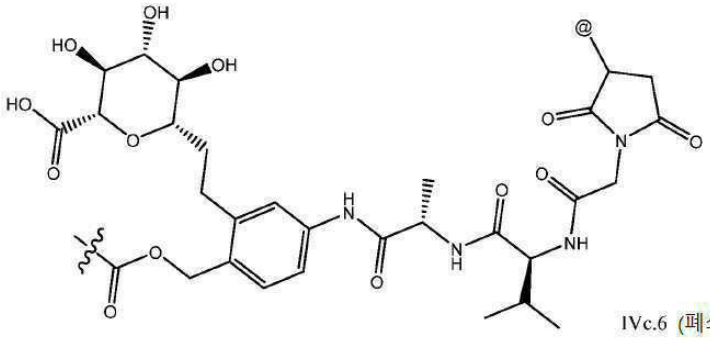




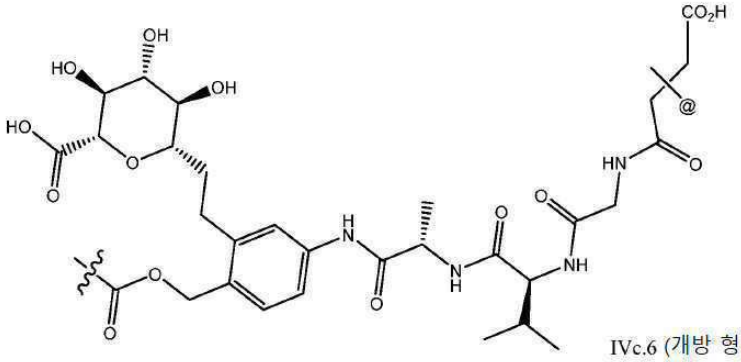




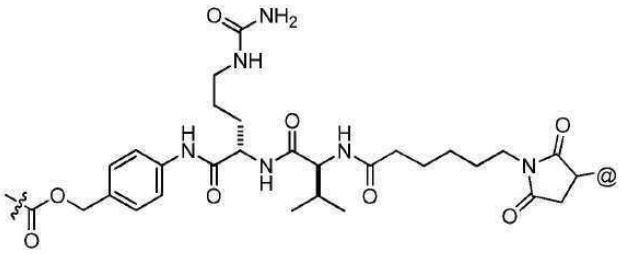
VIIc.1 (개방 형태),



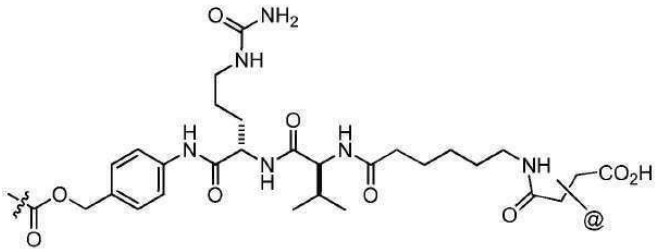
IVc.6 (폐쇄 형태),



IVc.6 (개방 형태),



IVb.2 (폐쇄 형태), 및



IVb.2 (개방 형태).

청구항 51

제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 아미노 기에 의해 형성된 연결체인 ADC.

청구항 52

제50항에 있어서, LK는 아미드 또는 티오우레아인 ADC.

청구항 53

제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 술프히드릴 기에 의해 형성된 연결체인 ADC.

청구항 54

제53항에 있어서, LK는 티오에테르인 ADC.

청구항 55

제2항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

LK는 아미드, 티오우레아 및 티오에테르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

m은 1 내지 8의 범위의 정수인 ADC.

청구항 56

제2항에 있어서,

D는 제35항에 정의된 Bcl-xL 저해제이고;

L은 링커 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11, Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-VIc.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, 및 VIIc.1-VIIc.6으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 각각의 링커는 항체, Ab와 반응하여 공유적 부착을 형성하였고;

LK는 티오에테르이고;

m은 1 내지 8의 범위의 정수인 ADC.

청구항 57

제2항에 있어서,

D는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물:

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산; 및

6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-디히드록

시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이고;

L은 링커 폐쇄 또는 개방 형태 중 어느 하나의 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, Vc.11, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

LK는 티오에테르이고;

m은 2 내지 4의 범위의 정수인 ADC.

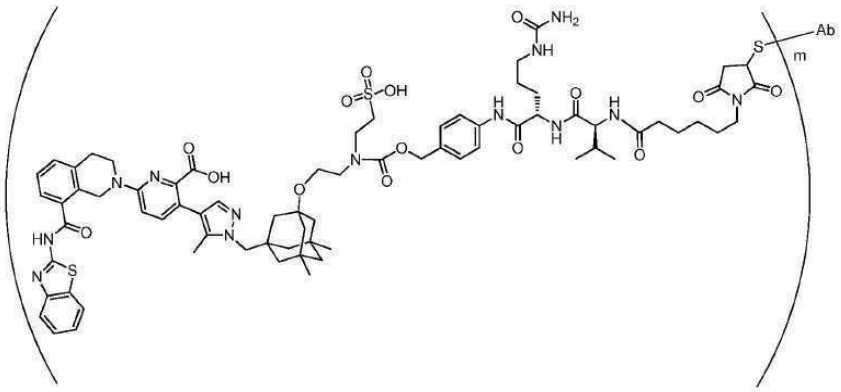
청구항 58

제2항에 있어서, AbA-CZ, AbA-TX, AbA-TV, AbA-YY, AbA-AAA, AbA-AAD, AbB-CZ, AbB-TX, AbB-TV, AbB-YY, AbB-AAD, AbG-CZ, AbG-TX, AbG-TV, AbG-YY, AbG-AAA, AbG-AAD, AbK-CZ, AbK-TX, AbK-TV, AbK-YY, AbK-AAA, AbK-AAD로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, CZ, TX, TV, YY, AAA, 및 AAD는 표 5에 개시된 신톤이고, 신톤은 개방 형태 또는 폐쇄 형태 중 어느 하나로 존재하는 ADC.

청구항 59

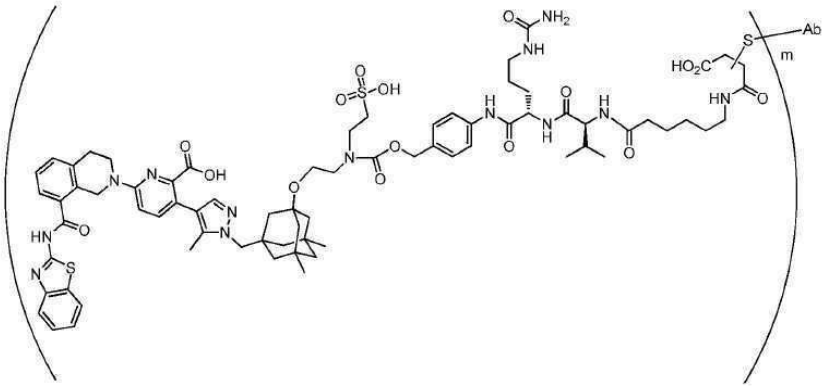
제2항에 있어서, 하기 화학식 i 내지 vi로 이루어진 군으로부터 선택되는 ADC:

[화학식 i]



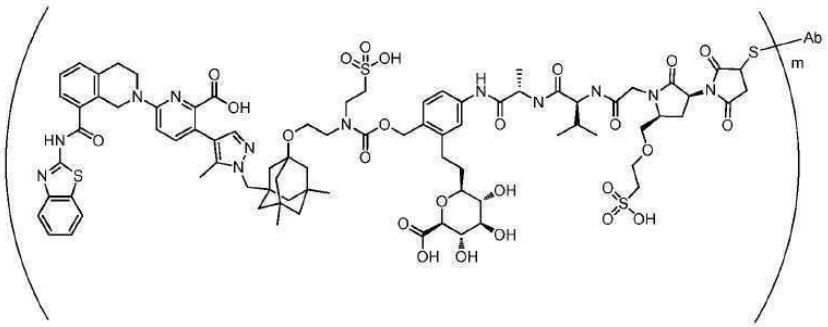
,

[화학식 ii]



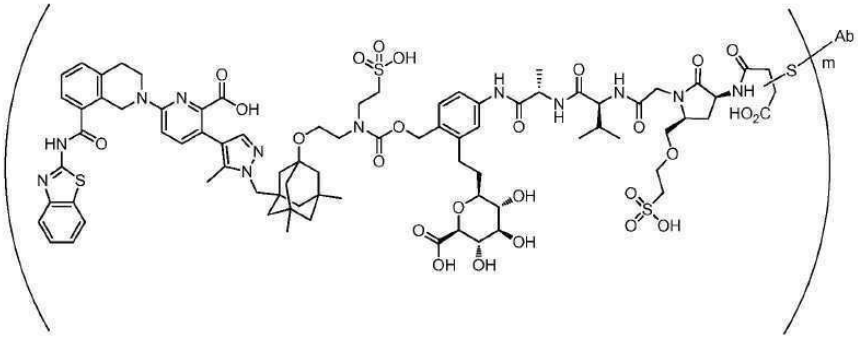
,

[화학식 iii]



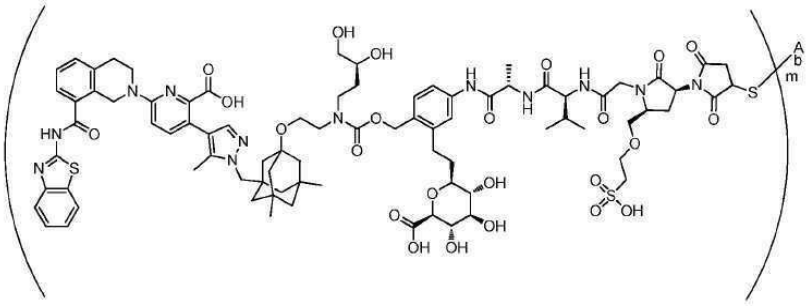
,

[화학식 iv]



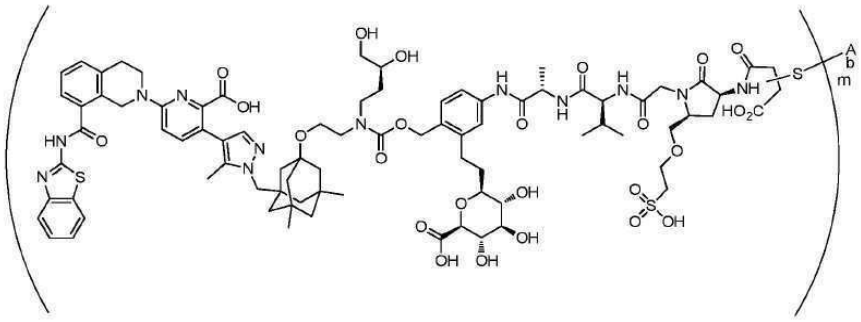
,

[화학식 v]



, 및

[화학식 vi]



,

(여기서, m은 1 내지 6; 선택적으로 2 내지 6의 정수임).

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-10} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합하는 ADC.

청구항 61

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 1×10^{-6} M 내지 약 1×10^{-7} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합하는 ADC.

청구항 62

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 8.2×10^{-9} M 이하의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하는 ADC.

청구항 63

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 8.2×10^{-9} M 내지 약 6.3×10^{-10} M의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하는 ADC.

청구항 64

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 8.2×10^{-9} M 내지 약 2.0×10^{-9} M의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하는 ADC.

청구항 65

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항-hEGFR 항체는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 ADC.

청구항 66

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 ADC.

청구항 67

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 ADC.

청구항 68

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 38에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 37에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 36에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 35에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함하는 ADC.

청구항 69

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 및 78로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 및 79로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 ADC.

청구항 70

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 10, 11, 및 12; 서열 번호 16, 17, 및 18; 서열 번호 10, 11, 및 19; 서열 번호 20, 11, 및 12; 서열 번호 21, 3, 및 22; 서열 번호 16, 17, 및 19; 서열 번호 2, 3, 및 4; 서열 번호 10, 3, 및 12; 서열 번호 80, 11, 및 18; 서열 번호 80, 3, 및 18; 서열 번호 20, 3, 및 12; 서열 번호 80, 11, 및 12; 및 서열 번호 81, 11, 및 22로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3); 및

서열 번호 6, 7, 및 8; 서열 번호 23, 24, 및 25; 서열 번호 26, 27, 및 28; 서열 번호 29, 30, 및 31; 서열 번호 6, 7, 및 84; 서열 번호 82, 83, 및 31; 및 서열 번호 82, 27, 및 85로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하며,

항체는 서열 번호 2, 3, 및 4의 중쇄 CDR 세트 및 서열 번호 6, 7, 및 8의 경쇄 CDR 세트 둘 다를 포함하는 것은 아닌 ADC.

청구항 71

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함하는 ADC.

청구항 72

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함하는 ADC.

청구항 73

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 28에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함하는 ADC.

청구항 74

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 서열 번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 ADC.

청구항 75

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는

서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역; 또는

서열 번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 ADC.

청구항 76

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄인 4개의 폴리펩티드 사슬을 갖는 IgG인 ADC.

청구항 77

Ab-CZ, Ab-TX, Ab-TV, Ab-YY, Ab-AAA, 및 Ab-AAD로 이루어진 군으로부터 선택되며,

여기서, CZ, TX, TV, YY, AAA, 및 AAD는 표 5에 개시된 신톤이고, 신톤은 개방 형태 또는 폐쇄 형태 중 어느 하나로 존재하며,

Ab는 IgG1이고 AbA, AbB, AbG, 또는 AbK의 가변 경쇄 및 중쇄를 포함하는 항-hEGFR ADC.

청구항 78

제77항에 있어서, Ab는 서열 번호 5, 65, 73, 또는 75에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역 및 서열 번호 9, 64, 72, 또는 74에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역을 포함하는 항-hEGFR.

청구항 79

유효량의 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항에 따른 ADC, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 80

복수의 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항의 ADC를 포함하는 ADC 혼합물, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 81

제80항에 있어서, ADC 혼합물은 평균 약물:항체 비(drug to antibody ratio; DAR)가 2 내지 4인 제약 조성물.

청구항 82

제80항에 있어서, ADC 혼합물은 각각이 2 내지 8의 DAR을 갖는 ADC들을 포함하는 제약 조성물.

청구항 83

암을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항의 ADC를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 암은 비소세포 폐암, 유방암, 난소암, 교모세포종, 전립선암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 및 신장암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 85

제83항에 있어서, 암은 편평 세포 암종인 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 편평 세포 암종은 편평상피성 폐암 또는 편평상피성 두경부암인 방법.

청구항 87

제83항에 있어서, 암은 삼중 음성 유방암인 방법.

청구항 88

제83항에 있어서, 암은 비소세포 폐암인 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, ADC는 탁산과 함께 투여되는 방법.

청구항 90

제83항에 있어서, 암은 교모세포종인 방법.

청구항 91

제83항에 있어서, 암은 두경부암인 방법.

청구항 92

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 EGFR 발현을 갖는 것으로, 또는 EGFRvIII 양성인 것으로 특성화된 방법.

청구항 93

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 EGFR 과발현 또는 EGFR 증폭을 갖는 것으로 특성화된 방법.

청구항 94

제83항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 암은 활성화 EGFR 돌연변이를 갖는 것으로 특성화된 방법.

청구항 95

제94항에 있어서, 상기 EGFR 돌연변이는 엑손 19 결실 돌연변이, 엑손 21에서의 단일-점 치환 돌연변이 L858R, T790M 점 돌연변이, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 96

고형 종양을 갖는 대상체에서 고형 종양 성장을 저해하거나 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 고형 종양 성장이 저해되거나 감소되도록 유효량의 제1항 내지 제78항 중 어느 한 항의 ADC를 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 97

제96항에 있어서, 고형 종양은 비소세포 폐암종, 유방암, 난소암 및 교모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 98

제96항에 있어서, 고형 종양은 편평 세포 암종인 방법.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 고형 종양은 EGFRvIII 양성 고형 종양이거나, EGFR 증폭을 갖는 것으로 특성화된 고형 종양이거나, EGFR 과발현을 갖는 것으로 특성화된 고형 종양인 방법.

청구항 100

제83항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, ADC는 추가 에이전트(agent) 또는 추가 요법제와 조합되어 투여되는 방법.

청구항 101

제100항에 있어서, 상기 추가 에이전트는 항-PD1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙), 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙), 항-CTLA-4 항체(예를 들어 이필리무맙), MEK 저해제(예를 들어 트라메티닙), ERK 저해제, BRAF 저해제(예를 들어 다브라페닙), 오시메르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 소라페닙, CDK9 저해제(예를 들어 디나시클립), MCL-1 저해제, 테모졸로미드, Bcl-xL 저해제, Bcl-2 저해제(예를 들어 베네토클락스), 이브루티닙, mTOR 저해제(예를 들어 에베롤리무스), PI3K 저해제(예를 들어 부팔리십), 두벨리십, 이델랄리십, AKT 저해제, HER2 저해제(예를 들어 라파티닙), 탁산(예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀, 납-파클리탁셀(nab-paclitaxel)), 아우리스타틴을 포함하는 ADC, PBD를 포함하는 ADC(예를 들어 로발피투주맙 테시린), 메이탠시노이드를 포함하는 ADC(예를 들어 TDM1), TRAIL 작용제, 프로테아좀 저해제(예를 들어 보르테조밉), 및 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라아제(NAMPT) 저해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 102

제100항에 있어서, 상기 추가 요법제는 방사선인 방법.

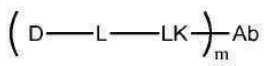
청구항 103

제100항에 있어서, 상기 추가 에이전트는 화학요법제인 방법.

청구항 104

하기 구조 화학식 I:

[화학식 I]



(여기서,

D는 화학식 IIa, IIb, IIc 또는 IId의 Bcl-xL 저해제 약물이고;

L은 링커이고;

Ab는 hEGFR 항체이고;

LK는 링커 L을 항체 Ab에 연결시키는 공유적 연결체를 나타내고;

m은 1 내지 20의 범위의 정수임)에 따른 ADC의 제조 방법으로서,

상기 방법은

수성 용액 형태의 항체를 30 내지 40℃에서 15분 이상 동안 유효량의 디술피드 환원제로 처리하고, 그 후 상기 항체 용액을 20 내지 27℃까지 냉각시키는 단계;

환원된 항체 용액에 2.1 내지 2.176 (표 5)의 군으로부터 선택되는 신톤을 포함하는 물/디메틸 술폭시드의 용액을 첨가하는 단계;

상기 용액의 pH를 7.5 내지 8.5의 pH까지 조정하는 단계;

반응을 48 내지 80시간 동안 진행시켜 ADC를 형성하는 단계를 포함하며;

전기분무 질량 분광법으로 측정할 경우 숙신이미드의 숙신아미드로의 각각의 가수분해에 있어서 질량이 18 ± 2 amu만큼 변화되며;

ADC를 소수성 상호작용 크로마토그래피로 선택적으로 정제하는, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, m은 2인 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항의 방법에 의해 제조된 ADC.

청구항 107

제104항에 있어서, hEGFR 항체는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 방법.

청구항 108

제104항에 있어서, hEGFR은 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 109

제104항에 있어서, hEGFR 항체는 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 방법.

청구항 110

제104항에 있어서, hEGFR은 서열 번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 111

제104항에 있어서, hEGFR 항체는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 방법.

청구항 112

제104항에 있어서, hEGFR은 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

청구항 113

제104항에 있어서, hEGFR 항체는 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 28에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 방법.

청구항 114

제104항에 있어서, hEGFR은 서열 번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2016년 6월 8일자로 출원된 미국 가출원 제62/347,416호의 우선권을 주장하는데, 상기 미국 가출원의 전체 내용은 명백하게 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자 제출되었으며, 전체가 본원에 참고로 포함되는 서열 목록을 포함한다. 2017년 6월 2일자로 생성된 상기 ASCII 복사본은 117813-13420_SL.txt로 명명되며, 크기가 142,532 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 인간 상피 성장 인자 수용체(또한 HER-1 또는 Erb-B1로 공지되어 있고, 본원에서 "EGFR"로 지칭됨)는 c-erbB 원암유전자에 의해 코딩되는 170 kDa 막관통 수용체이며, 내인성 티로신 키나아제 활성을 나타낸다(문헌[Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 73:228-235 (1996)]; 문헌[Herbst and Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)]). SwissProt 데이터베이스 엔트리 P00533은 인간 EGFR의 서열을 제공한다. EGFR은 티로신 키나아제 매

개된 신호 전달 경로를 통하여 많은 세포 과정을 조절하며, 이는 세포의 증식, 분화, 세포의 생존, 아폽토시스(apoptosis), 혈관신생, 유사분열 유도, 및 전이를 제어하는 신호 전달 경로의 활성화를 포함하지만 이에 한정되지 않는다(문헌[Atalay et al., Ann. Oncology 14:1346-1363 (2003)]; 문헌[Tsao and Herbst, Signal 4:4-9 (2003)]; 문헌[Herbst and Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)]; 문헌[Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 73:228-235 (1996)]).

[0006] EGFR의 공지된 리간드는 EGF, TGFA/TGF-알파, 암피레귤린, 에피겐/EPGN, BTC/베타셀룰린, 에피레귤린/EREG 및 HBEGF/헤파린-결합 EGF를 포함한다. EGFR에 의한 리간드 결합은 수용체 동종이량체화 및/또는 이종이량체화와, 주요 세포질 잔기의 자가인산화를 촉발한다. 인산화된 EGFR은 어댑터(adapter) 단백질, 예컨대 GRB2를 모집하고, 이는 다시 적어도 하기 주요 하류 시그널링 캐스케이드를 포함하는 복합 하류 시그널링 캐스케이드를 활성화시킨다: RAS-RAF-MEK-ERK, PI3 키나아제-AKT, PLC감마-PKC, 및 STAT류 모듈. 또한 이러한 자가인산화는 인산화된 티로신과 회합되는 몇몇 다른 단백질(그 자신의 포스포티로신-결합 SH2 도메인을 통하여)에 의한 하류 활성화 및 시그널링을 야기한다. 이러한 하류 시그널링 단백질은 몇몇 신호 전달 캐스케이드, 주로 MAPK, Akt 및 JNK 경로를 개시하여 세포 증식을 초래한다. EGFR에 의한 리간드 결합은 또한 NF-카파-B 시그널링 캐스케이드를 활성화시킬 수 있다. 리간드 결합은 또한 RGS16과 같은 다른 단백질을 직접적으로 인산화하여 그의 GTP아제 활성을 활성화시키고 잠재적으로 EGF 수용체 시그널링을 G 단백질-커플링된 수용체 시그널링에 커플링시킨다. 리간드 결합은 또한 MUC1을 인산화하여 이것과 SRC 및 CTNNB1/베타-카테닌과의 상호작용을 증가시킨다.

[0007] EGFR의 과발현은 방광암, 뇌암, 두경부암, 췌장암, 폐암, 유방암, 난소암, 결장암, 전립선암, 및 신장암을 포함하는 많은 인간 악성 병태에서 보고되었다(문헌[Atalay et al., Ann. Oncology 14:1346-1363 (2003)]; 문헌[Herbst and Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)]; 및 문헌[Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 73:228-235 (1996)]). 이러한 병태들 중 다수에서, EGFR의 과발현은 환자의 불량한 예후와 상관되거나 연관된다(문헌[Herbst and Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)]; 및 문헌[Modjtahedi et al., Br. J. Cancer 73:228-235 (1996)]). EGFR은 악성 세포에서보다는 일반적으로 더 낮은 수준이기는 하지만 정상 조직, 특히 피부, 간, 및 위장관의 상피 조직의 세포에서도 발현된다(문헌[Herbst and Shin, Cancer 94:1593-1611 (2002)]).

[0008] EGFR 유전자의 증폭을 포함하는 종양의 상당한 비율이 절두된(truncated) 버전의 이 수용체도 공동발현하며(문헌[Wikstrand et al. (1998) J. Neurovirol. 4, 148-158]), 상기 절두된 버전의 수용체는 de2-7 EGFR, ΔEGFR, EGFRvIII, 또는 Δ2-7(용어들은 본원에서 상호교환가능하게 사용됨)로 공지되어 있다(문헌[Olapade-Olaopa et al. (2000) Br. J. Cancer. 82, 186-94]). de2-7 EGFR에서 관찰되는 재배열은 엑손 2 내지 7에 걸쳐있는 801개 뉴클레오티드가 결여된 인-프레임(in-frame) 성숙 mRNA를 생성한다(문헌[Wong et al. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89, 2965-9]; 문헌[Yamazaki et al. (1990) Jpn. J. Cancer Res. 81, 773-9]; 문헌[Yamazaki et al. (1988) Mol. Cell. Biol. 8, 1816-20]; 및 문헌[Sugawa et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87, 8602-6]). 상응하는 EGFR 단백질은 세포외 도메인의 잔기 6 내지 273을 포함하는 267개 아미노산의 결실 및 융합 접합부에서의 신규한 글리신 잔기를 갖는다(문헌[Sugawa et al., 1990]). 이러한 결실은 글리신 잔기의 삽입과 함께, 결실 경계면에서 독특한 접합 펩티드를 생성한다(문헌[Sugawa et al., 1990]).

[0009] EGFRvIII은 신경교종, 유방, 폐, 난소 및 전립선 종양을 포함하는 다수의 종양 타입에서 보고되었다(문헌[Wikstrand et al. (1997) Cancer Res. 57, 4130-40]; 문헌[Olapade-Olaopa et al. (2000) Br. J. Cancer. 82, 186-94]; 문헌[Wikstrand, et al. (1995) Cancer Res. 55, 3140-8]; 문헌[Garcia de Palazzo et al. (1993) Cancer Res. 53, 3217-20]). 이러한 절두된 수용체는 리간드에 결합하지 않는 반면, 이것은 낮은 구성적 활성(constitutive activity)을 보유하고, 누드 마우스에서 종양 이종이식편으로서 성장되는 신경교종 세포에게 상당한 성장 이점을 부여하며(문헌[Nishikawa et al. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91, 7727-31), NIH3T3 세포(문헌[Batra et al. (1995) Cell Growth Differ. 6, 1251-9]) 및 MCF-7 세포를 형질전환시킬 수 있다. 신경교종 세포에서 de2-7 EGFR에 의해 이용되는 세포 기전은 완전히 규정된 것은 아니지만, 아폽토시스의 감소(문헌[Nagane et al. (1996) Cancer Res. 56, 5079-86) 및 증식의 적은 향상(문헌[Nagane et al., 1996])을 포함하는 것으로 보고되어 있다. 이러한 절두된 수용체의 발현은 종양 세포에 제한되기 때문에, 이것은 항체 요법을 위한 고도로 특이적인 표적을 대표한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)는 화학적 링커를 통하여 세포독성 약물에 콘쥬게이션된 항체를 포함하는 새로운 부류의 치료제를 대표한다. ADC의 치료적 개념은 항체의 결합 능력을 약물과 조합한다는 것이며, 여기서, 항체는 표적 표면 항원에의 결합에 의해 약물을 종양 세포로 전달하는 데 사용된다. 암에서의 EGFR의 역할을 고려하여, 암의 치료에서 사용될 수 있는 항-EGFR ADC에 대한 필요성이 본 기술 분야에 여전히 남아있다.

과제의 해결 수단

[0011] Bcl-xL의 소분자 저해제는 세포, 예를 들어 EGFR을 발현하는 세포의 표면 상에서 발현되는 항원에 결합하는 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)의 형태로 투여될 때 효과적임이 발견되었으며, 여기서, Bcl-xL의 저해 및 결과적으로 아폽토시스의 유도가 유익하다. 이러한 발견은, Bcl-xL 저해제가 EGFR을 발현하는 형질전환 암세포로 내부적으로 전달되도록, Bcl-xL 저해 요법제를 EGFR을 발현하는 특정 세포 및/또는 조직에 표적화하는 능력을 제공한다. 본 발명의 하나의 장점은 소분자 Bcl-xL 저해제 그 자체의 전신 투여와 연관된 잠재적인 부작용을 피하고/피하거나 개선시키고/시키거나 원하는 치료 효과(therapeutic benefit)를 달성하는 데 필요한 혈청중 수준을 낮추는 잠재력이다.

[0012] ADC는, ADC가 하나 이상의 약물 모이어티(들)를 표적 조직, 예컨대 종양-연관 항원, 예를 들어 EGFR 발현 종양으로 선택적으로 전달하는 능력으로 인하여, 질환, 예를 들어 암의 치료에서 항체의 치료 효능을 증가시킬 수 있다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 본 발명은 치료적 사용을 위한, 예를 들어 암의 치료를 위한 항-EGFR ADC를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0013] **도 1**은 Ab1 및 Ab2가 결합하는 영역 및 EGFR의 개략도를 나타낸다.

도 2는 Ab1 (서열 번호 1 및 5) 및 AbA (서열 번호 9 및 5)의 가변 중쇄(VH) 및 가변 경쇄(VL) 영역 아미노산 서열을 제공한다. VH 및 VL 영역 내의 CDR 서열은 박스 처리되어 있으며, Ab1 VH 서열과 AbA VH 서열 사이의 차이는 음영 처리되어 있다.

도 3은 Ab1 (서열 번호 13 및 14) 및 AbA (서열 번호 13 및 15)의 전장 경쇄 및 중쇄를 설명한다. 중쇄에서의 Ab1 서열과 AbA 서열 사이의 차이는 강조되어 있다.

도 4는 항체의 환원, 티오숙신이미드 중간체를 제공하기 위한 말레이미드 유도체에 의한 개질, 및 티오숙신이미드 모이어티의 후속적인 가수분해에 대한 도면을 나타낸다.

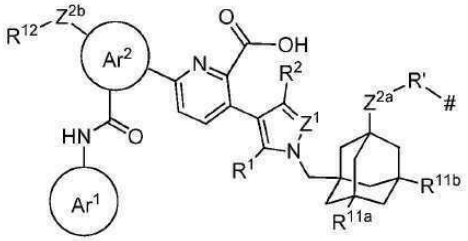
도 5는 1) 콘쥬게이션 전, 2) 티오숙신이미드 중간체를 제공하기 위한 말레이미드 유도체에의 콘쥬게이션 후 및 3) 티오숙신이미드 고리의 pH8-매개된 가수분해 후 예시적인 항체의 경쇄 및 중쇄의 질량 분광법(MS) 특성화를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

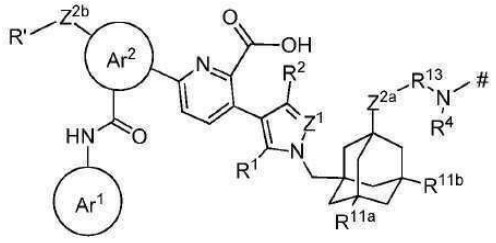
[0014] 일 태양에서, 본 발명은 하나 이상의 Bcl-xL 저해제(들)에 연결된 항-hEGFR 항체, 즉, 인간 EGFR에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 항-인간 상피 성장 인자 수용체(hEGFR) 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)를 특징으로 한다.

[0015] 또 다른 태양에서, 본 발명은 링커에 의해 항-인간 상피 성장 인자(hEGFR) 항체에 연결된 약물을 포함하는 항-인간 상피 성장 인자 수용체(hEGFR) 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)를 특징으로 하며, 여기서, 약물은 하기 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId에 따른 BclxL 저해제이다:

[0016] [화학식 IIa]

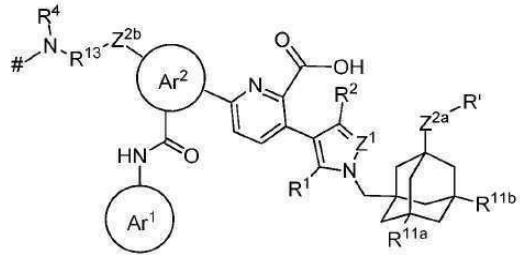
[0017] 

[0018] [화학식 IIb]



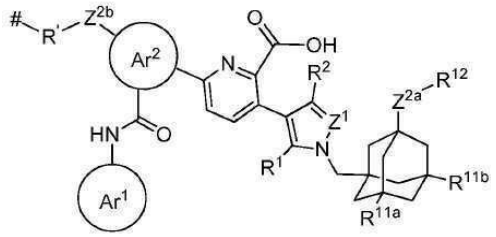
[0019]

[0020] [화학식 IIc]



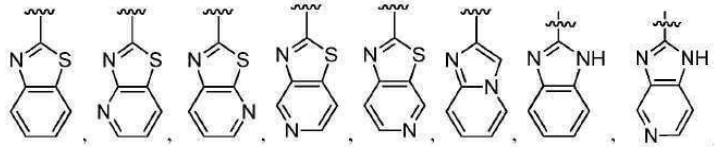
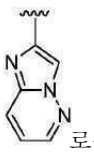
[0021]

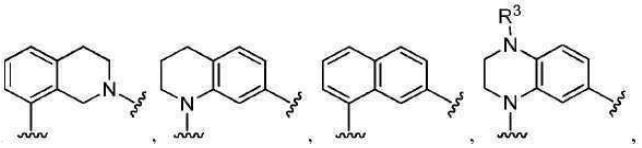
[0022] [화학식 IId]

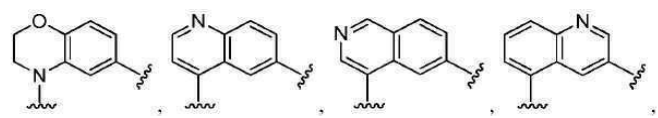


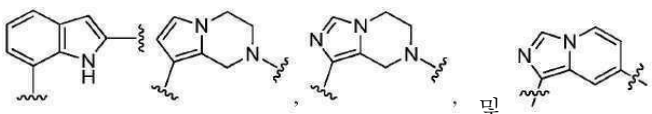
[0023]

[0024] 여기서,

[0025] Ar^1은  , 및  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0026] Ar^2는  ,

[0027]  ,

[0028]  , 및 , 또는 이들의 N-옥시드로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체

는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착되고;

[0029] Z^1는 N, CH, C-할로, C-CH_3 및 C-CN으로부터 선택되고;

[0030] Z^{2a} 및 Z^{2b}는 각각, 서로 독립적으로, 결합, NR^6, $CR^{6a}R^{6b}$, O, S, S(O), $S(O)_2$, $-NR^6C(O)-$, $-NR^{6a}C(O)NR^{6b}-$, 및 $-NR^6C(O)O-$로부터 선택되고;

[0031] R'은  또는  이며, 여기서, R'에 부착되는 #은, 치환될 수 있는 임의의 R' 원자에서 R'에 부착되고;

[0032] X'는 각각의 경우에 $-N(R^{10})-$, $-N(R^{10})C(O)-$, $-N(R^{10})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{10})-$, 및 -O-로부터 선택되고;

[0033] n은 0 내지 3으로부터 선택되고;

[0034] R^{10}은 독립적으로 각각의 경우에 수소, 저급 알킬, 헤테로사이클, 아미노알킬, G-알킬, 및 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH_2$로부터 선택되고;

[0035] G는 각각의 경우에 독립적으로 폴리올, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0036] SP^a는 독립적으로 각각의 경우에 산소, $-S(O)_2N(H)-$, $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)C(O)-$, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, 아릴렌, 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 메틸렌은 $-NH(CH_2)_2G$, NH_2, C_{1-8}알킬, 및 카르보닐 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0037] m^2는 0 내지 12로부터 선택되고;

[0038] R^1은 수소, 메틸, 할로, 할로메틸, 에틸, 및 시아노로부터 선택되고;

[0039] R^2는 수소, 메틸, 할로, 할로메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0040] R^3은 수소, 메틸, 에틸, 할로메틸 및 할로에틸로부터 선택되고;

[0041] R^4는 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬로부터 선택되거나 또는 R^{13}의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0042] R^6, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 저급 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되거나 또는 R^4로부터의 원자 및 R^{13}으로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0043] R^{11a} 및 R^{11b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 할로, 메틸, 에틸, 할로메틸, 히드록실, 메톡시, CN, 및 SCH_3으로부터 선택되고;

[0044] R^{12}는 선택적으로 R'이거나 또는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0045] R^{13}은 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬렌으로부터 선택되고;

[0046] #는 링커 L에 대한 부착점을 나타내고;

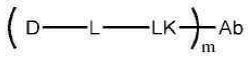
[0047] hEGFR 항체는 하기 특성을 갖는다:

[0048] 아미노산 서열 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45) 내의 에피토프에 결합하거나, 경쟁적 결합 분석법에서 상피 성장 인자 수용체 변이체 III (EGFRvIII) (서열 번호 33)에의 결합에 대하여 제2 항-hEGFR 항체와 경쟁함 (여기서, 제2 항-EGFR 항체는 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함함); 및

[0049] 표면 플라스몬 공명에 의해 결정할 경우 약 1 x 10^{-6} M 이하의 해리 상수(K_d)로 EGFR(1-525)(서열 번호 47)에 결합함.

[0050] 일 실시 형태에서, ADC는 하기 구조 화학식 I에 따른 화합물이다:

[0051] [화학식 I]

[0052] 

[0053] 여기서,

[0054] D는 화학식 IIa, IIb, IIc 또는 IId의 Bcl-xL 저해제 약물이고;

[0055] L은 링커이고;

[0056] Ab는 항-hEGFR 항체이고;

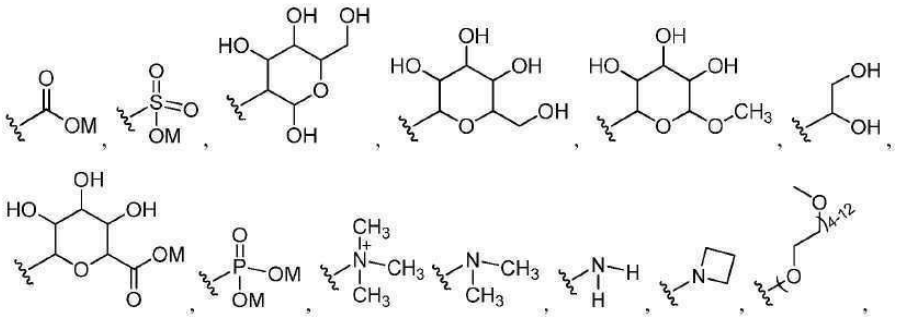
[0057] LK는 링커(L)를 항-hEGFR 항체(Ab)에 연결시키는 공유적 연결체를 나타내고;

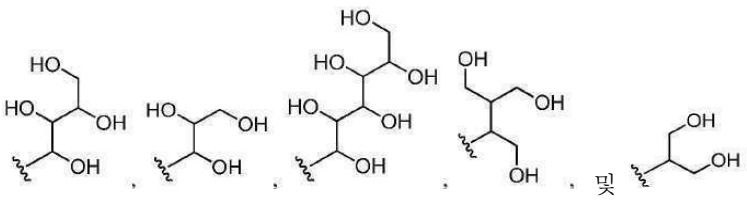
[0058] m은 1 내지 20의 범위의 정수이다.

[0059] 일 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 염 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티이다. 또 다른 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 또는 암모늄의 염이다. 또 다른 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 및 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티이다. 또 다른 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리올을 함유하는 모이어티이다. 추가 실시 형태에서, 폴리올은 당이다.

[0060] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 본 발명은 R'가 링커에의 부착에 적합한 적어도 하나의 치환가능한 질소를 포함하는 화학식 IIa 또는 IId의 ADC를 특징으로 한다.

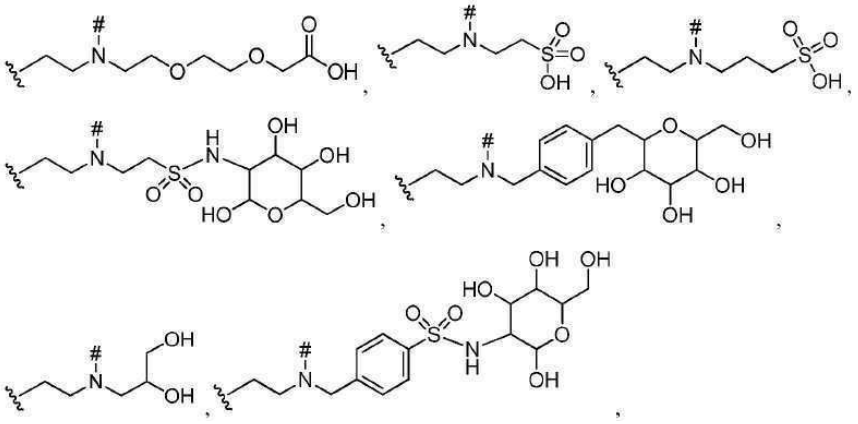
[0061] 또 다른 실시 형태에서, G는 각각의 경우에,

[0062] 

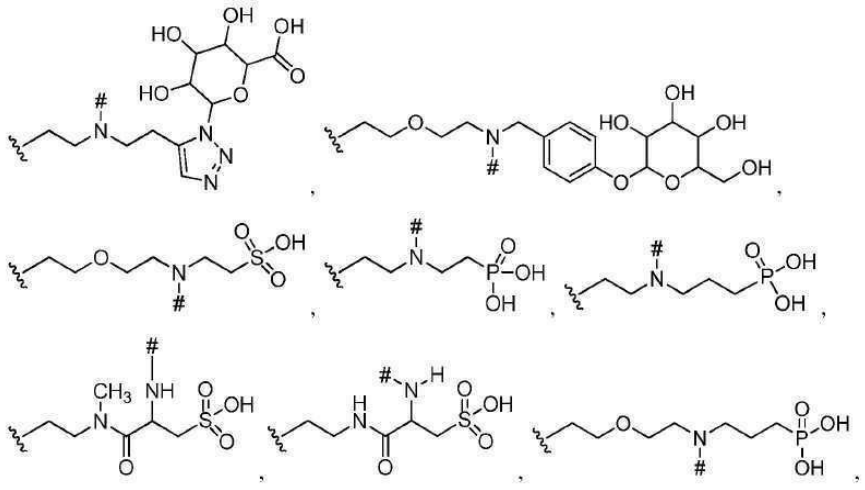
[0063] 
및

[0064] 로부터 선택되며, 여기서, M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다.

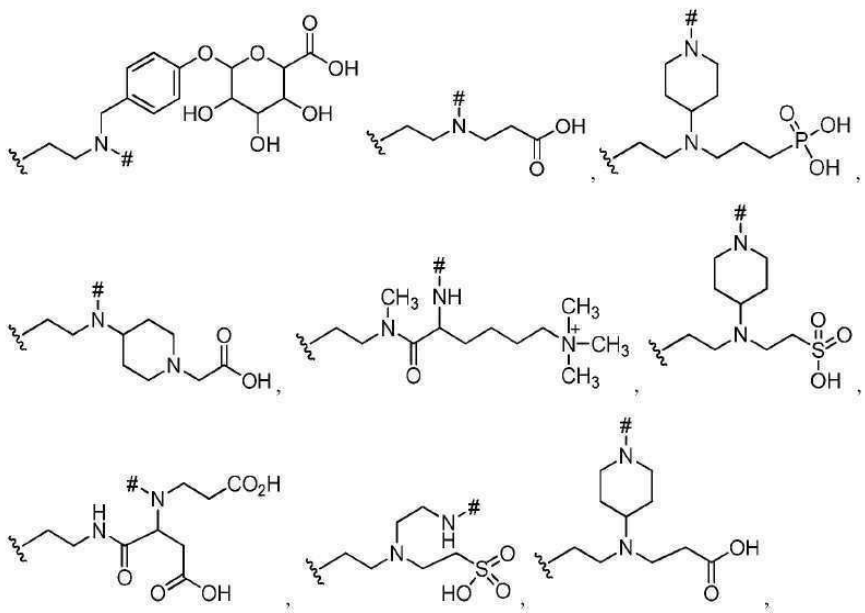
[0065] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, R'는

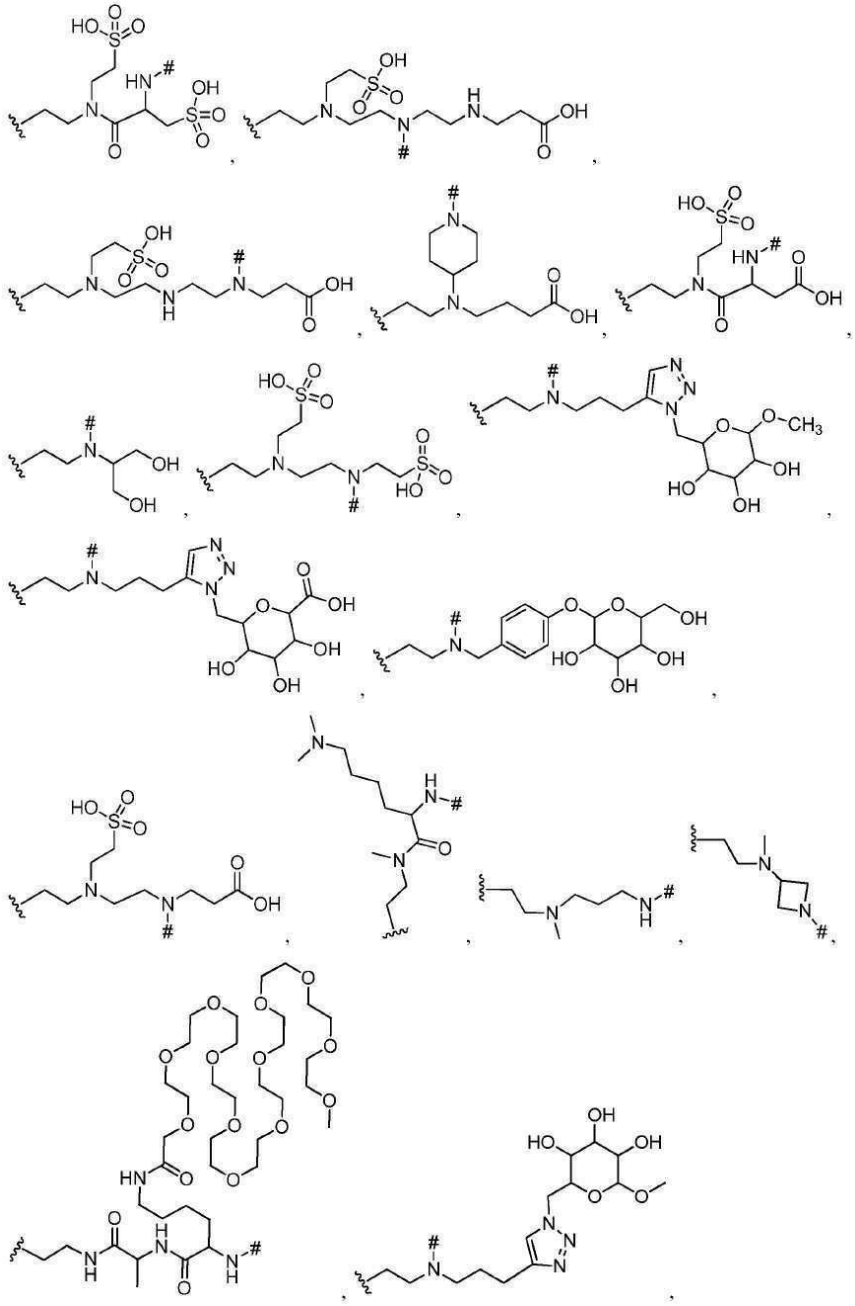


[0066]

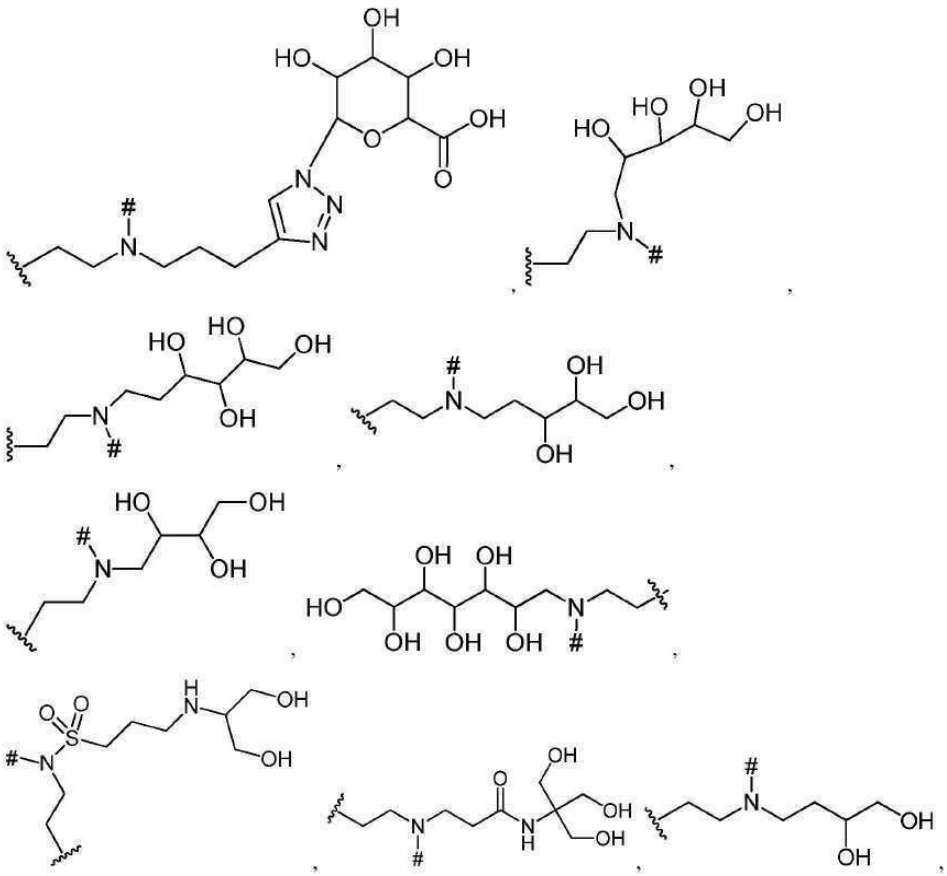


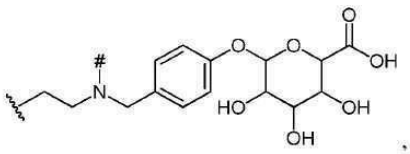
[0067]

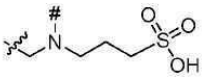


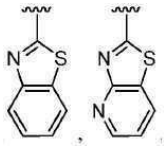
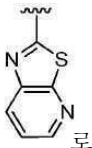


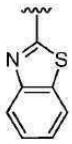
[0068]

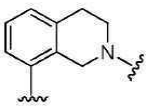
[0069] 

[0070]  및

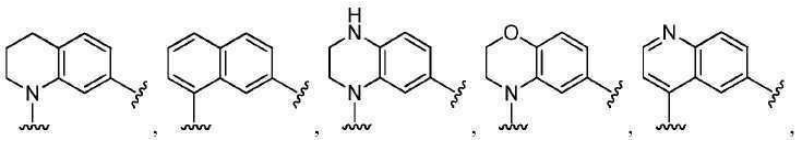
[0071]  로부터 선택되며, 여기서, #는 화학식 IIb 또는 화학식 IIc의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 수소 원자 또는 링커 L에 대한 화학식 IIa 또는 화학식 IId의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 부착점을 나타낸다.

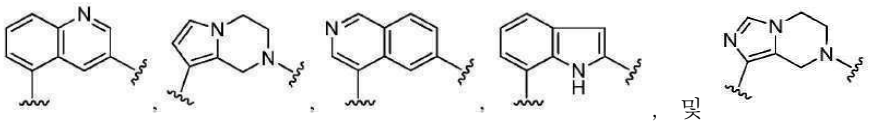
[0072] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Ar^1은  , 및  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 시아노, 메틸, 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0073] 추가 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

[0074] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Ar^2는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된  이다.

[0075] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Ar^2는

[0076] 

[0077] 
로부터 선택되며; 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0078] 또 다른 실시 형태에서, Ar^2는 하나 이상의 가용화 기로 치환된다.

[0079] 추가 실시 형태에서, 각각의 가용화 기는, 서로 독립적으로, 폴리올을 함유하는 모이어티, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택된다.

[0080] 또 다른 실시 형태에서, Ar^2는 하나 이상의 가용화 기로 치환된다.

[0081] 추가 실시 형태에서, 각각의 가용화 기는, 서로 독립적으로, 폴리올을 함유하는 모이어티, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택된다.

[0082] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Z^1은 N이다.

[0083] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다.

[0084] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, R^1은 메틸 또는 클로로이다.

[0085] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, R^2는 수소 또는 메틸이다.

[0086] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, R^2는 수소이다.

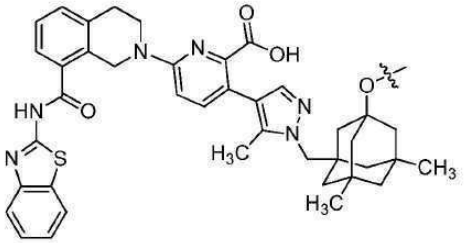
[0087] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다.

[0088] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Z2b는 NH 또는 CH_2이다.

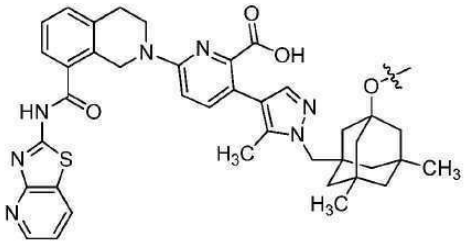
[0089] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIa에 따른 화합물이다.

[0090] 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 (C.1) 내지 (C.21)로부터 선택되는 코어를 포함한다:

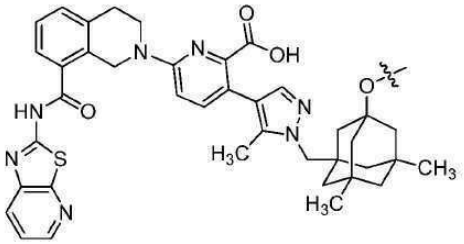
(C.1)



(C.2)

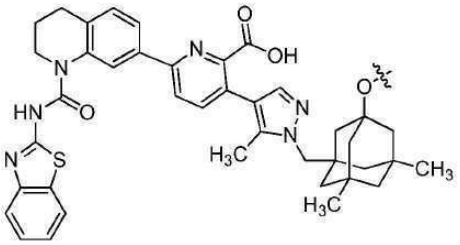


(C.3)

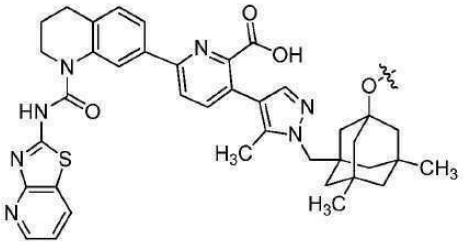


[0091]

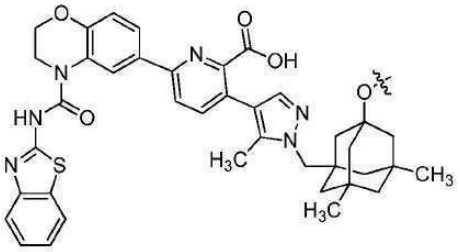
(C.4)



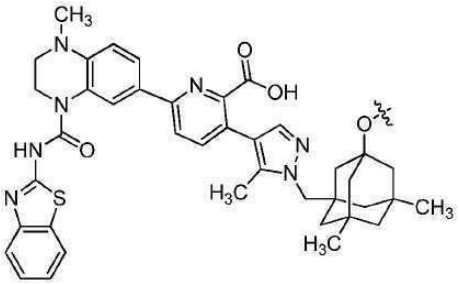
(C.5)



(C.6)

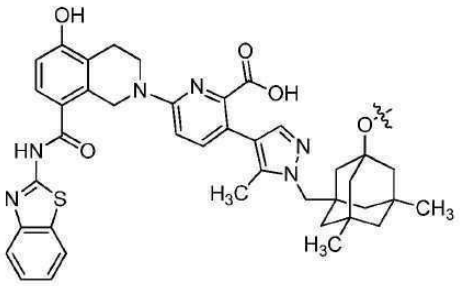


(C.7)

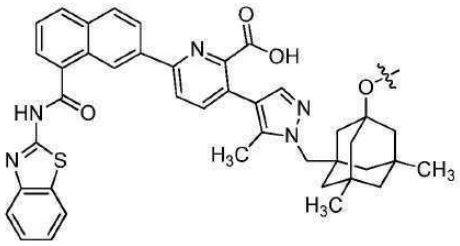


[0092]

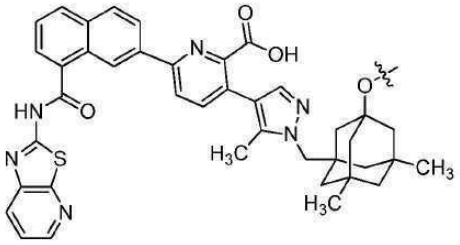
(C.8)



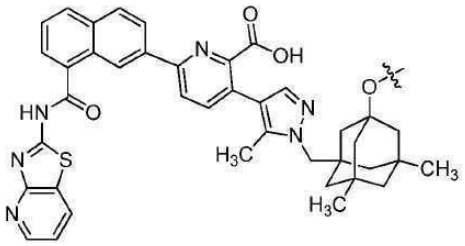
(C.9)



(C.10)

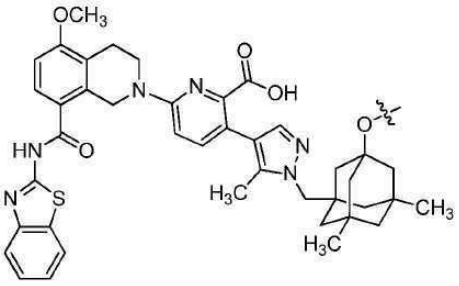


(C.11)

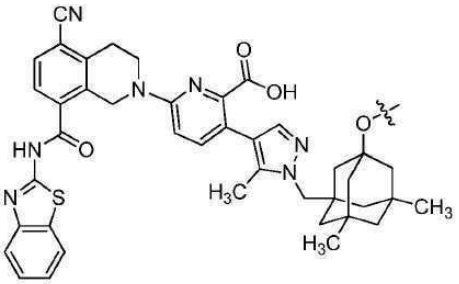


[0093]

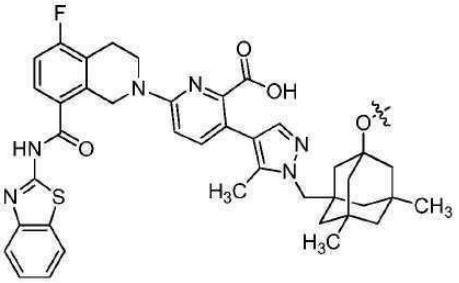
(C.12)



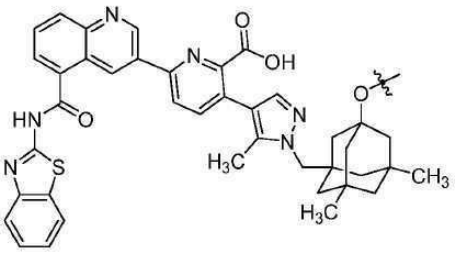
(C.13)



(C.14)

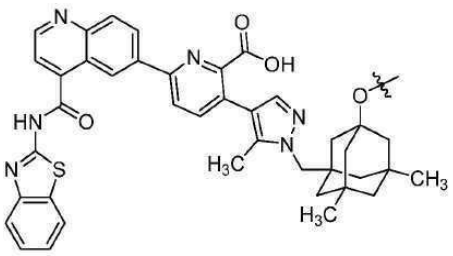


(C.15)

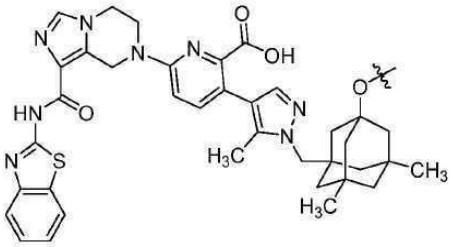


[0094]

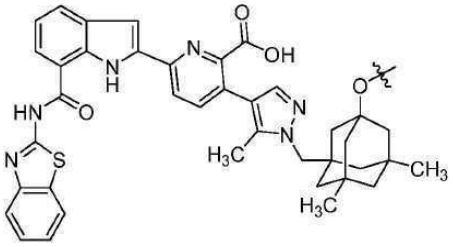
(C.16)



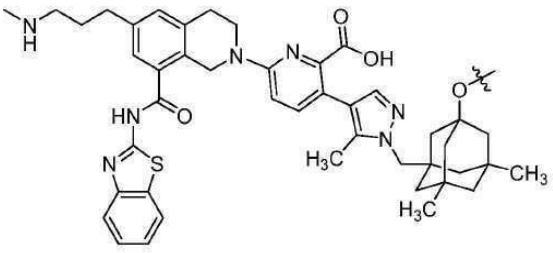
(C.17)



(C.18)

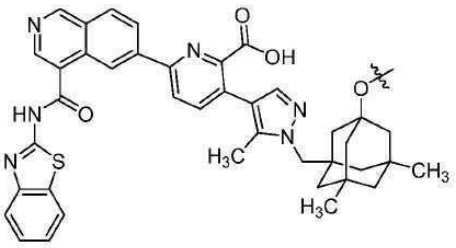


(C.19)

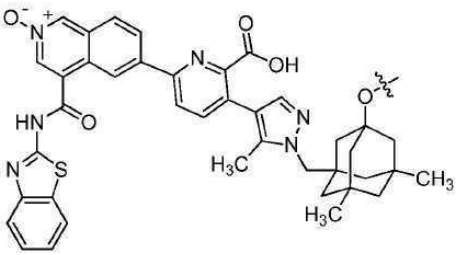


[0095]

(C.20)



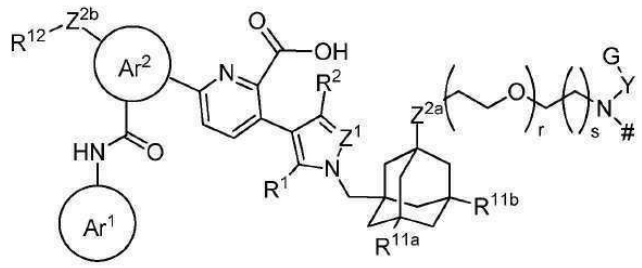
(C.21)



[0096]

[0097] 또 다른 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIa.1에 따른 화합물이다:

[0098] [화학식 IIa.1]



[0099]

[0100] 여기서,

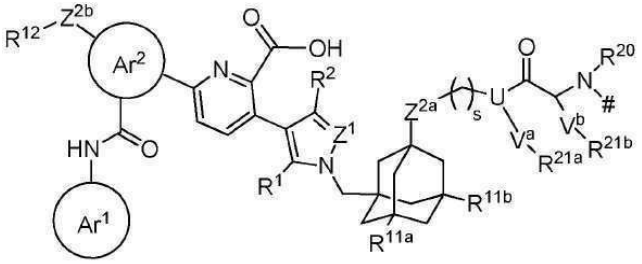
[0101] Y는 선택적으로 치환된 C1-C8 알킬렌이고;

[0102] r은 0 또는 1이고;

[0103] s는 1, 2 또는 3임이다.

[0104] 또 다른 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIa.2에 따른 화합물이다:

[0105] [화학식 IIa.2]



[0106]

[0107] 여기서,

[0108] 여기서, U는 N, O 및 CH로부터 선택되되, 단, U가 O인 경우, V^a 및 R^{21a}가 부재하고;

[0109] R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0110] R^{21a} 및 R^{21b}는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 H, C_1-C_4 알킬 및 G로부터 선택되며, G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

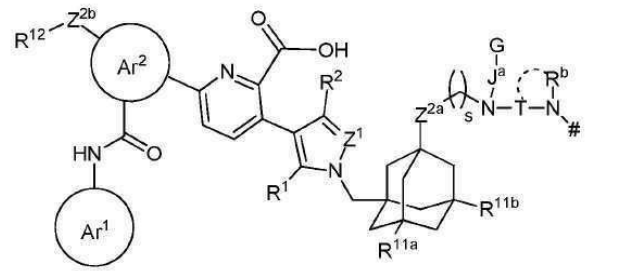
[0111] V^a 및 V^b는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 결합, 및 선택적으로 치환된 알킬렌으로부터 선택되고;

[0112] R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0113] s는 1, 2 또는 3이다.

[0114] 또 다른 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIa.3에 따른 화합물이다:

[0115] [화학식 IIa.3]



[0116]

[0117] 여기서,

[0118] R^b는 H, C_1-C_4 알킬 및 J^b-G로부터 선택되거나 또는 선택적으로 T의 원자와 함께 3 내지 7개의 원자를 갖는 고리를 형성하고;

[0119] J^a 및 J^b는 각각, 서로 독립적으로, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌 및 선택적으로 치환된 페닐렌으로부터 선택되고;

[0120] T는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ 및 4 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되고;

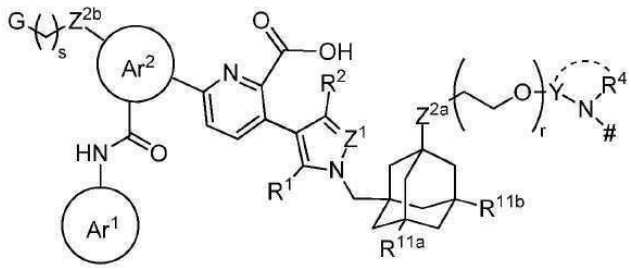
[0121] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0122] s는 1, 2 또는 3이다.

[0123] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIb에 따른 화합물이다.

[0124] 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIb.1에 따른 화합물이다:

[0125] [화학식 IIb.1]

[0126] 

[0127] 여기서,

[0128] Y는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0129] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

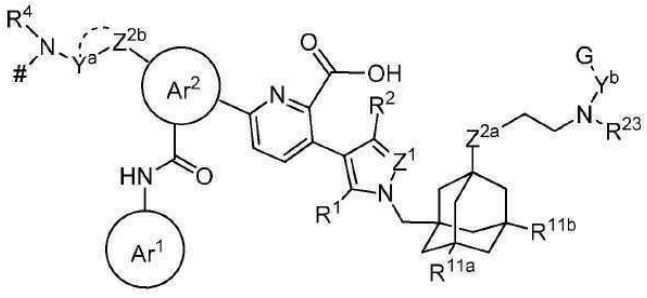
[0130] r은 0 또는 1이고;

[0131] s는 1, 2 또는 3이다.

[0132] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIc에 따른 화합물이다.

[0133] 추가 실시 형태에서, ADC는 구조 화학식 IIc.1에 따른 화합물이다:

[0134] [화학식 IIc.1]

[0135] 

[0136] 여기서,

[0137] Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

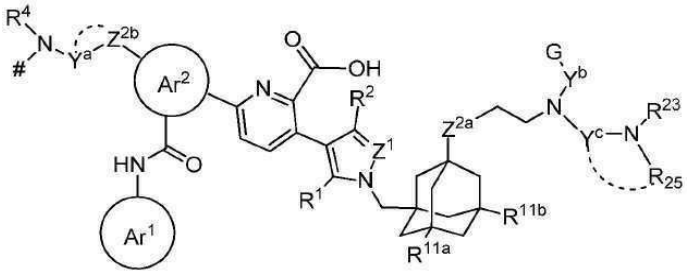
[0138] Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0139] R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0140] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택된다.

[0141] 또 다른 추가 실시 형태에서, ADC는 화학식 IIc.2에 따른 화합물이다:

[0142] [화학식 IIc.2]



[0143]

[0144] 여기서,

[0145] Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0146] Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0147] Y^c는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0148] R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0149] R^{25}는 Y^b-G이거나 또는 Y^c의 원자와 함께 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성하고;

[0150] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택됨).

[0151] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, Bc1xL 저해제는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0152] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(카르복시메톡시)에톡시]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0153] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0154] 2-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}에틸)술포닐]아미노}-2-데옥시-D-글루코피라노스;

[0155] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0156] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0157] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-디히드록시프로

필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0158] 2-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]술포닐}아미노)-2-데옥시-베타-D-글루코피라노스;

[0159] 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({2-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

[0160] 3-[1-({3-[2-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0162] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0163] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0164] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0165] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0166] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0167] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0168] 3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0169] 6-{4-[({2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸}[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노)메틸]벤질}-2,6-언히드로-L-굴론산;

[0170] 4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 헥소피라노스이두론산;

[0171] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0172] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-

술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0173] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0174] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0175] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0176] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0177] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0178] 3-{1-[(3-{2-[D-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0179] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0180] N-[(5S)-5-아미노-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-6-옥소헥실]-N,N-디메틸메탄아미늄;

[0181] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[피페리딘-4-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0182] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0183] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-카르복시에틸)-L-알파-아스파르틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0184] 3-{1-[(3-{2-[(2-아미노에틸)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0185] 6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0186] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}

트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0187] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0188] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0189] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에틸}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0190] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0191] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0192] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0193] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0194] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0195] 3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0196] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0197] 6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0198] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0199] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸){2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0200] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-

2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0201] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0202] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0203] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0204] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

[0205] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실산;

[0206] (1$^{\xi}$)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일]-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일}메틸)-1,5-언히드로-D-글루시톨;

[0207] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0208] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0209] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0210] 3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0211] 3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0212] 3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0213] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0214] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(N6,N6-디메틸-L-리실)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-

카르복실산;

[0215] 3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

[0216] 3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

[0217] N^{6}-(37-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-L-리실-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]-L-알라닌아미드;

[0218] 메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드;

[0219] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0220] 6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0221] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0222] 6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0223] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0224] 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

[0225] 6-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0226] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-6-[3-(메틸아미노)프로필]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0227] 5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-5-데옥시-D-아라비니톨;

[0228] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[0229] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}

트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0230] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0231] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨;

[0232] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸]아미노}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0233] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-헥사히드록시헵틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0234] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({3-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]프로필}술포닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0235] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0236] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0237] 4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[0238] 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[0239] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0240] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

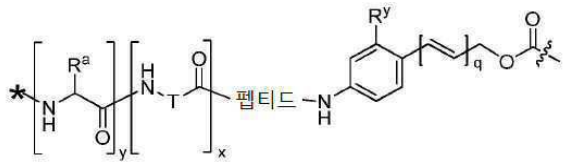
[0241] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-({2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}술파닐)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산; 및

[0242] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{3-[(2-술포에틸)아미노]프로필}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산.

[0243] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하다. 추가 실시 형태에서, 리소좀 효소는 카텝신(Cathepsin) B이다.

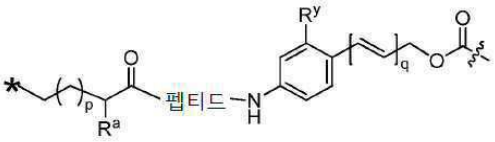
[0244] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커는 하기 구조 화학식 IVa, IVb, IVc, 또는 IVd에 따른 세그먼트를 포함한다:

[0245] [화학식 IVa]



[0246]

[0247] [화학식 IVb]



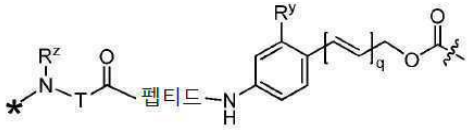
[0248]

[0249] [화학식 IVc]



[0250]

[0251] [화학식 IVd]



[0252]

[0253] 여기서,

[0254] 펩티드는 리소좀 효소에 의해 절단가능한 펩티드(N→C로 예시되며, 여기서, 펩티드는 아미노 및 카르복시 "말단"을 포함함)를 나타내고;

[0255] T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위 또는 알킬렌 사슬, 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체를 나타내고;

[0256] R^a는 수소, C_{1-6} 알킬, SO_3H 및 CH_2SO_3H로부터 선택되고;

[0257] R^y는 수소 또는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^1 또는 C_{1-4} 알킬-(N)-[(C_{1-4} 알킬렌)-G^1]$_2$이고;

[0258] R^z는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^2이고;

[0259] G^1은 SO_3H, CO_2H, PEG 4-32, 또는 당 모이어티이고;

[0260] G^2는 SO_3H, CO_2H, 또는 PEG 4-32 모이어티이고;

[0261] r은 0 또는 1이고;

[0262] s는 0 또는 1이고;

[0263] p는 0 내지 5의 범위의 정수이고;

[0264] q는 0 또는 1이고;

[0265] x는 0 또는 1이고;

[0266] y는 0 또는 1이고;

[0267]  는 BclxL 저해제에의 링커의 부착점을 나타내고;

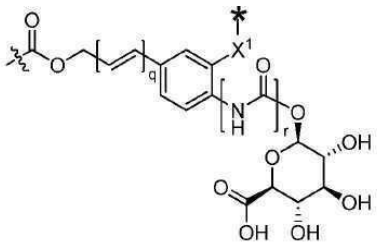
[0268] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타낸다.

[0269] 또 다른 실시 형태에서, 펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Lys-Phe; Val-Lys; Lys-Val; Ala-Lys; Lys-Ala; Phe-Cit; Cit-Phe; Leu-Cit; Cit-Leu; Ile-Cit; Cit-Ile; Phe-Arg; Arg-Phe; Cit-Trp; 및 Trp-Cit로 이루어진 군으로부터 선택된다.

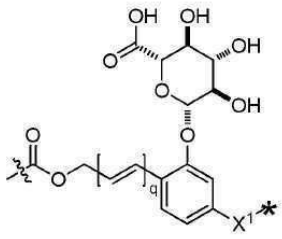
[0270] 또 다른 실시 형태에서, 리소좀 효소는 β글루쿠로니다아제 또는 β갈락토시다아제이다.

[0271] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커는 하기 구조 화학식 Va, Vb, Vc, Vd, 또는 Ve에 따른 세그먼트를 포함한다:

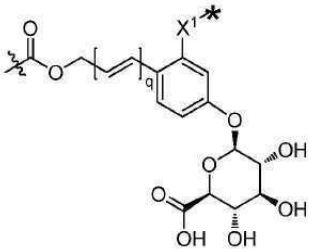
[0272] [화학식 Va]

[0273] 

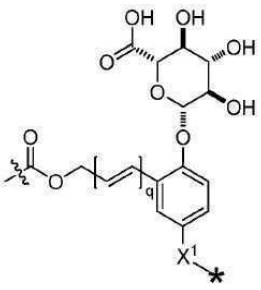
[0274] [화학식 Vb]

[0275] 

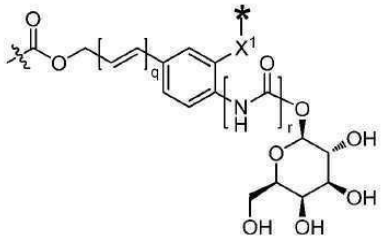
[0276] [화학식 Vc]

[0277] 

[0278] [화학식 Vd]

[0279] 

[0280] [화학식 Ve]



[0281]

[0282] 여기서,

[0283] q는 0 또는 1이고;

[0284] r은 0 또는 1이고;

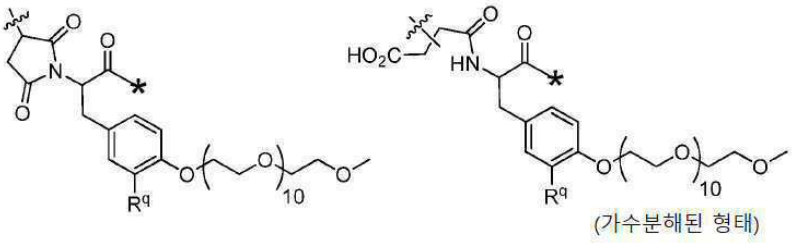
[0285] X^1은 CH_2, O 또는 NH이고;

[0286] 는 약물에의 링커의 부착점을 나타내고;

[0287] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타낸다.

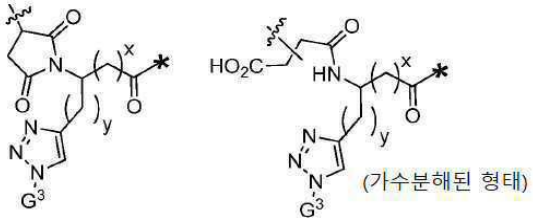
[0288] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커는 하기 구조 화학식 VIIIa, VIIIb, 또는 VIIIc에 따른 세그먼트를 포함한다:

[0289] [화학식 VIIIa]



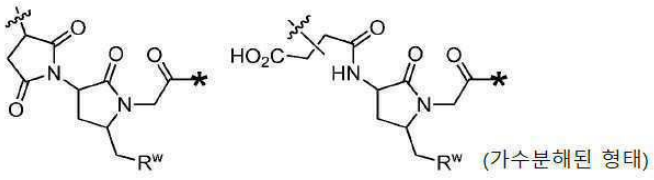
[0290]

[0291] [화학식 VIIIb]



[0292]

[0293] [화학식 VIIIc]



[0294]

[0295] 여기서,

[0296] R^q는 H 또는 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

[0297] x는 0 또는 1이고;

[0298] y는 0 또는 1이고;

[0299] G^3은 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

[0300] R^w는 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$이고;

[0301] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타내고;

[0302]  는 항체에의 링커의 부착점을 나타낸다.

[0303] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커는 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 세그먼트를 포함한다.

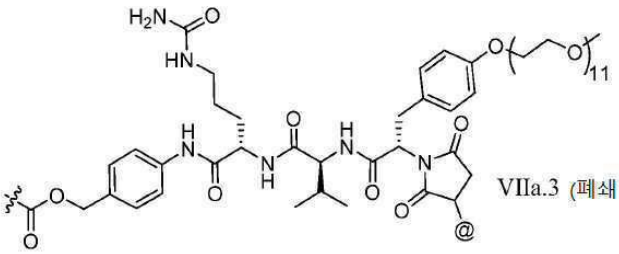
[0304] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, m은 2, 3 또는 4이다. 추가 실시 형태에서, 링커 L은 IVa 또는 IVb로부터 선택된다.

[0305] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커 L은 폐쇄 또는 개방 형태 중 어느 하나의 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11, Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-VIc.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, VIIc.1-VIIc.6으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0306] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커 L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드(폐쇄 형태) 또는 숙신아미드(개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유적 부착을 형성한다.

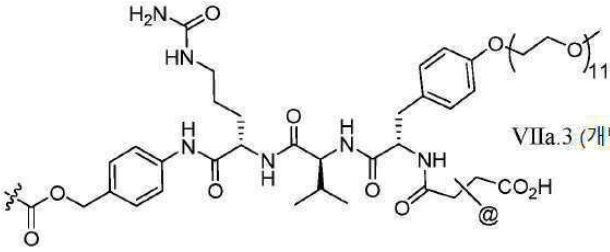
[0307] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커 L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVd.4, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드(폐쇄 형태) 또는 숙신아미드(개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유적 부착을 형성한다.

[0308] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 링커 L은 IVb.2, VIIa.3, IVc.6, 및 VIIc.1로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서,  는 약물 D에의 부착점이고, @는 LK에의 부착점이며, 링커가 하기에 나타낸 바와 같이 개방 형태로 존재할 때, @는 이것 바로 옆의 카르복실산의 α-위치 또는 β-위치 중 어느 하나에 있을 수 있다:



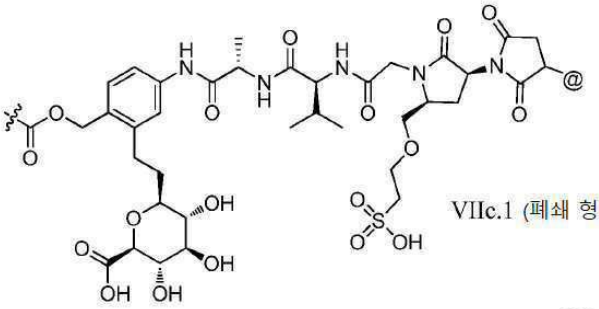
VIIa.3 (폐쇄 형태)

,



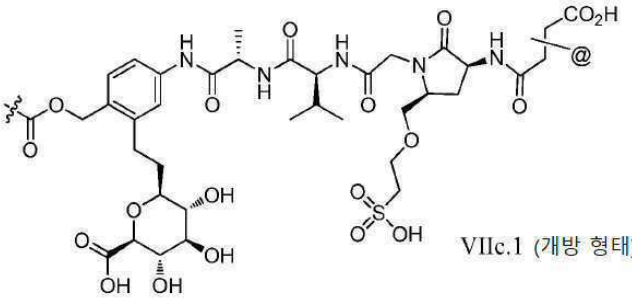
VIIa.3 (개방 형태)

,



VIIc.1 (폐쇄 형태)

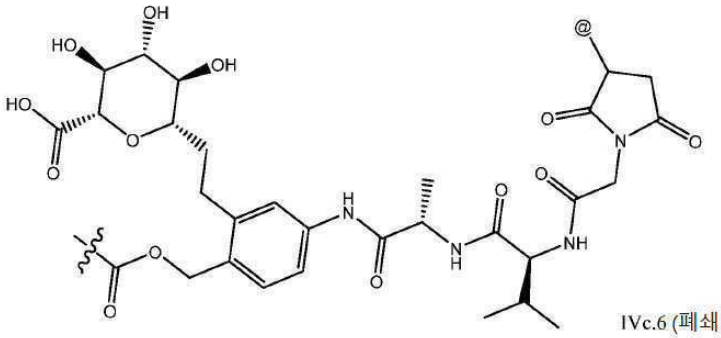
,



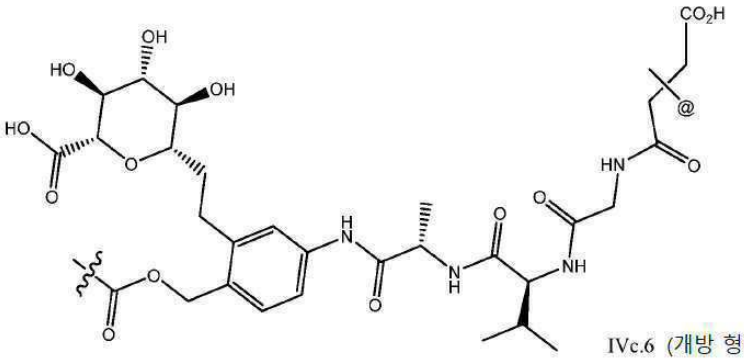
VIIc.1 (개방 형태)

,

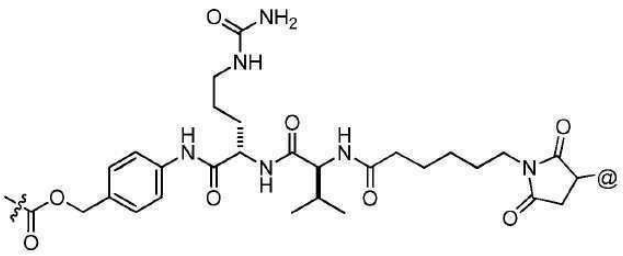
[0309]



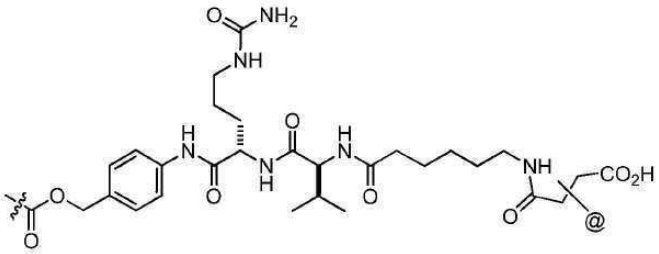
IVc.6 (폐쇄 형태)



IVc.6 (개방 형태),



IVb.2 (폐쇄 형태), 및



IVb.2 (개방 형태)

[0310] .

[0311] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 아미노 기에 의해 형성된 연결체이다.

[0312] 또 다른 실시 형태에서, LK는 아미드 또는 티오우레아이다.

[0313] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 술프히드릴 기에 의해 형성된 연결체이다. 추가 실시 형태에서, LK는 티오에테르이다.

[0314] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 태양 및 실시 형태의 ADC를 특징으로 하며, 여기서,

[0315] LK는 아미드, 티오우레아 및 티오에테르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0316] m은 1 내지 8의 범위의 정수이다.

[0317] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 태양 및 실시 형태의 ADC를 특징으로 하며, 여기서,

[0318] D는 제35항에 정의된 Bcl-xL 저해제이고;

[0319] L은 링커 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11,

Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-VIc.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, 및 VIIc.1-VIIc.6으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 각각의 링커는 항체, Ab와 반응하여 공유적 부착을 형성하였고;

[0320] LK는 티오에테르이고;

[0321] m은 1 내지 8의 범위의 정수이다.

[0322] 일 실시 형태에서, 본 발명은 본원에 개시된 태양 및 실시 형태의 ADC를 특징으로 하며, 여기서,

[0323] D는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물:

[0324] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0325] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0326] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0327] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[0328] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산; 및

[0329] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이고;

[0330] L은 링커 폐쇄 또는 개방 형태 중 어느 하나의 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, Vc.11, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

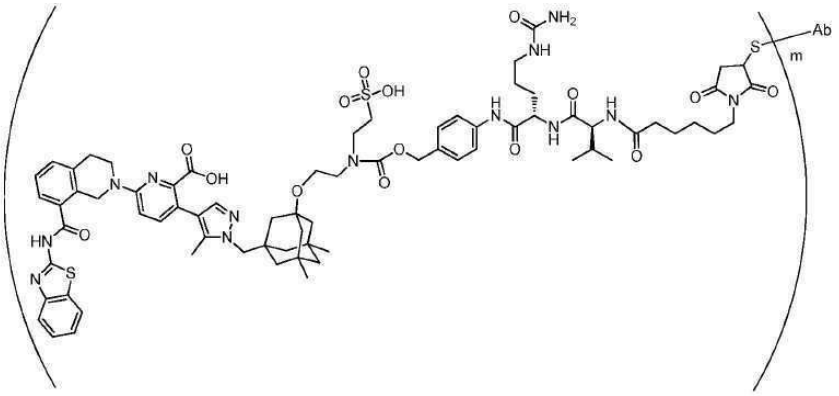
[0331] LK는 티오에테르이고;

[0332] m은 2 내지 4의 범위의 정수이다.

[0333] 일 실시 형태에서, ADC는 AbA-CZ, AbA-TX, AbA-TV, AbA-YY, AbA-AAA, AbA-AAD, AbB-CZ, AbB-TX, AbB-TV, AbB-YY, AbB-AAD, AbG-CZ, AbG-TX, AbG-TV, AbG-YY, AbG-AAA, AbG-AAD, AbK-CZ, AbK-TX, AbK-TV, AbK-YY, AbK-AAA, AbK-AAD로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, CZ, TX, TV, YY, AAA, 및 AAD는 표 5에 개시된 신톤이고, 신톤은 개방 형태 또는 폐쇄 형태 중 어느 하나로 존재한다.

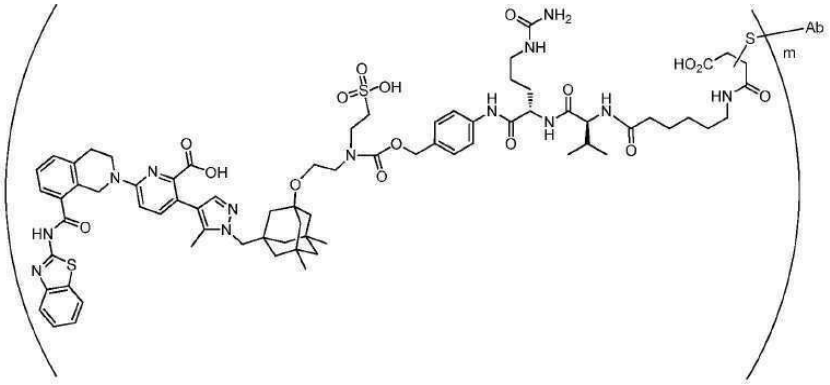
[0334] 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 태양 및 실시 형태의 ADC는 하기 화학식 i 내지 vi로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0335] [화학식 i]



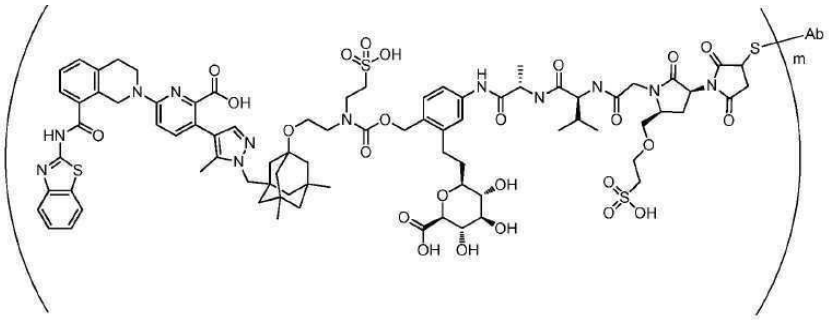
[0336]

[0337] [화학식 ii]



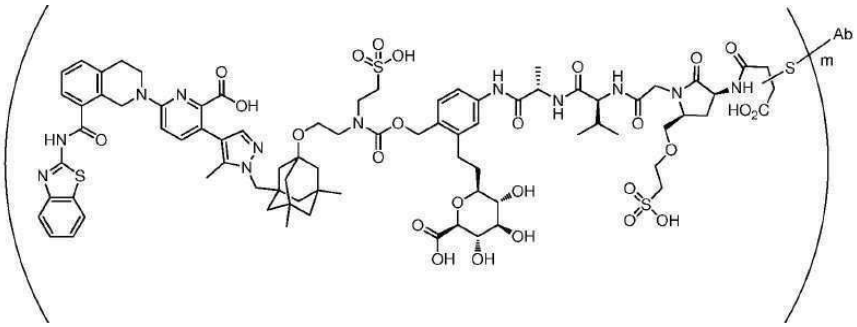
[0338]

[0339] [화학식 iii]



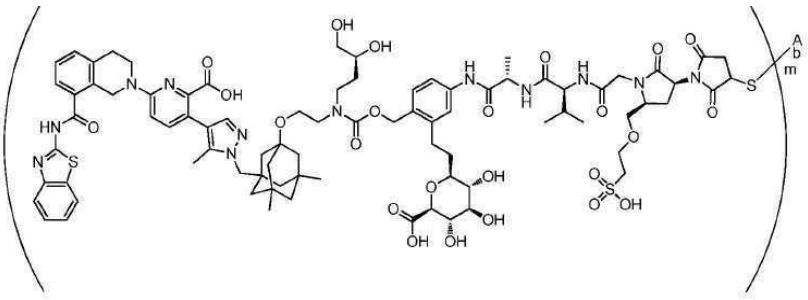
[0340]

[0341] [화학식 iv]

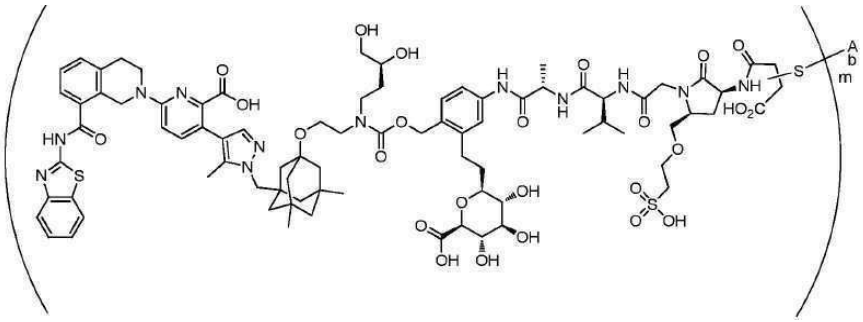


[0342]

[0343] [화학식 v]

[0344]  및

[0345] [화학식 vi]



[0346]

[0347] 여기서, m은 1 내지 6; 선택적으로 2 내지 6의 정수이다. 구체적인 실시 형태에서, m은 2이다. 구체적인 실시 형태에서, Ab는 hEGFR 항체이며, 여기서, hEGFR 항체는 AbA의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 추가 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. 추가 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. 또 다른 구체적인 실시 형태에서, Ab는 hEGFR 항체이며, 여기서, hEGFR 항체는 AbG의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함한다. 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 항체를 포함한다. 또 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 다른 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다. 추가 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다. 추가 실시 형태에서, hEGFR ADC는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는 항체를 포함한다.

[0348] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 약 1×10^{-6} M 내지 약 1×10^{-10} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0349] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 약 1×10^{-6} M 내지 약 1×10^{-7} M

의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0350] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 약 8.2 x 10^{-9} M 이하의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0351] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 약 8.2 x 10^{-9} M 내지 약 6.3 x 10^{-10} M의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0352] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 약 8.2 x 10^{-9} M 내지 약 2.0 x 10^{-9} M의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0353] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항-hEGFR 항체는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함한다.

[0354] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0355] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0356] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 38에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 37에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 36에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 35에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함한다.

[0357] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 및 78로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 및 79로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0358] 중쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3); 및 서열 번호 6, 7, 및 8; 서열 번호 23, 24, 및 25; 서열 번호 26, 27, 및 28; 서열 번호 29, 30, 및 31; 서열 번호 6, 7, 및 84; 서열 번호 82, 83, 및 31; 및 서열 번호 82, 27, 및 85로 이루어진 군으로부터 선택되는 경쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하며, 여기서, 항체는 서열 번호 2, 3, 및 4의 중쇄 CDR 세트 및 서열 번호 6, 7, 및 8의 경쇄 CDR 세트 둘 다를 포함하는 것은 아니다.

[0359] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함한다.

[0360] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함한다.

[0361] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 28에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 27에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 26에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인과; 서열 번호 19에 기재된 아미노산 서열을

포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인, 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인을 포함한다.

[0362] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 64에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 65에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0363] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0364] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 항체는 서열 번호 74에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 75에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0365] 또 다른 태양에서, 본 발명은 Ab-CZ, Ab-TX, Ab-TV, Ab-YY, Ab-AAA, 및 Ab-AAD로 이루어진 군으로부터 선택되는 항-hEGFR ADC를 특징으로 하며, 여기서, CZ, TX, TV, YY, AAA, 및 AAD는 표 5에 개시된 신톤이고, 신톤은 개방 형태 또는 폐쇄 형태 중 어느 하나로 존재하며, Ab는 IgG1이고, AbA, AbB, AbG, 또는 AbK의 가변 경쇄 및 중쇄 CDR을 포함한다.

[0366] 일 실시 형태에서, Ab는 서열 번호 5, 65, 73, 또는 75에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 가변 경쇄 영역, 및 서열 번호 9, 64, 72, 또는 74에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 가변 중쇄 영역을 포함한다.

[0367] 일 실시 형태에서, 항체는 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄인 4개의 폴리펩티드 사슬을 갖는 IgG, 예를 들어 IgG1이다.

[0368] 일 실시 형태에서, 항체는 단클론 항체이다.

[0369] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나에 따른 유효량의 ADC, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 특징으로 한다.

[0370] 또 다른 태양에서, 본 발명은 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 복수의 ADC를 포함하는 ADC 혼합물, 및 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 제약 조성물을 특징으로 한다.

[0371] 일 실시 형태에서, ADC 혼합물은 평균 약물:항체 비(drug to antibody ratio; DAR)가 2 내지 4이다.

[0372] 일 실시 형태에서, ADC 혼합물은 각각이 2 내지 8의 DAR을 갖는 ADC들을 포함한다.

[0373] 또 다른 태양에서, 본 발명은 암을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 이는 치료적 유효량의 본원에서의 태양들 또는 실시 형태들 중 어느 하나의 ADC를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0374] 일 실시 형태에서, 암은 비소세포 폐암, 유방암, 난소암, 교모세포종, 전립선암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 및 신장암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0375] 일 실시 형태에서, 암은 편평 세포 암종이다. 추가 실시 형태에서, 편평 세포 암종은 편평상피성 폐암 또는 편평상피성 두경부암이다.

[0376] 일 실시 형태에서, 암은 삼중 음성 유방암이다.

[0377] 일 실시 형태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 추가 실시 형태에서, ADC는 탁산과 함께 투여된다.

[0378] 일 실시 형태에서, 암은 비소세포 폐암이다. 추가 실시 형태에서, ADC는 베네토클락스와 함께 투여된다.

[0379] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 암은 EGFR 발현을 갖는 것으로, 또는 EGFRvIII 양성인 것으로 특성화된다.

[0380] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 암은 EGFR 과발현 또는 EGFR 증폭을 갖는 것으로 특성화된다.

[0381] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 암은 활성화 EGFR 돌연변이를 갖는 것으로 특성화된다. 추가 실시 형태에서, 상기 EGFR 돌연변이는 엑손 19 결실 돌연변이, 엑손 21에서의 단일-점 치

환 돌연변이 L858R, T790M 점 돌연변이, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0382] 또 다른 측면에서, 본 발명은 고형 종양을 갖는 대상체에서 고형 종양 성장을 저해하거나 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 고형 종양 성장이 저해되거나 감소되도록 유효량의 본원에서의 태양들 또는 실시 형태들 중 어느 하나의 ADC를 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0383] 일 실시 형태에서, 고형 종양은 비소세포 폐암종, 유방암, 난소암 및 교모세포종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0384] 일 실시 형태에서, 고형 종양은 편평 세포 암종이다.

[0385] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, 고형 종양은 EGFRvIII 양성 고형 종양이거나, EGFR 증폭을 갖는 것으로 특성화되는 고형 종양이거나, EGFR 과발현을 갖는 것으로 특성화되는 고형 종양이다.

[0386] 본원에서의 태양들 및 실시 형태들 중 어느 하나의 일 실시 형태에서, ADC는 추가 에이전트(agent) 또는 추가 요법제와 조합되어 투여된다.

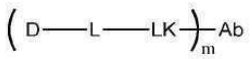
[0387] 추가 실시 형태에서, 상기 추가 에이전트는 항-PD1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙), 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아테졸리주맙), 항-CTLA-4 항체(예를 들어 이필리무맙), MEK 저해제(예를 들어 트라메티닙), ERK 저해제, BRAF 저해제(예를 들어 다브라페닙), 오시메르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 소라페닙, CDK9 저해제(예를 들어 디나시클립), MCL-1 저해제, 테모졸로미드, Bcl-2 저해제(예를 들어 베네토클락스), Bcl-xL 저해제, 이브루티닙, mTOR 저해제(예를 들어 에베롤리무스), PI3K 저해제(예를 들어 부팔리십), 두벨리십, 이델랄리십, AKT 저해제, HER2 저해제(예를 들어 라파티닙), 탁산(예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀, 납-파클리탁셀(nab-paclitaxel)), 베네토클락스, 아우리스타틴을 포함하는 ADC, PBD를 포함하는 ADC(예를 들어 로발피투주맙 테시린), 메이탠시노이드를 포함하는 ADC(예를 들어 TDM1), TRAIL 작용제, 프로테아좀 저해제(예를 들어 보르테조밉), 및 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라아제(NAMPT) 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0388] 또 다른 추가 실시 형태에서, 상기 추가 요법제는 방사선이다.

[0389] 또 다른 추가 실시 형태에서, 상기 추가 에이전트는 화학요법제이다.

[0390] 또 다른 태양에서, 본 발명은 구조 화학식 I:

[0391] [화학식 I]

[0392] 

[0393] (여기서,

[0394] D는 본원에 개시된 바와 같은 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 Bcl-xL 저해제 약물이고;

[0395] L은 본원에 개시된 바와 같은 링커이고;

[0396] Ab는 AbA; AbB; AbG; 또는 AbK의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는 hEGFR 항체이고;

[0397] LK는 링커 L을 항체 Ab에 연결시키는 공유적 연결체를 나타내고;

[0398] m은 1 내지 20의 범위의 정수임)에 따른 ADC의 제조 방법을 특징으로 하며,

[0399] 상기 방법은

[0400] 수성 용액 형태의 항체를 30 내지 40℃에서 15분 이상 동안 유효량의 디술피드 환원제로 처리하고, 그 후 상기 항체 용액을 20 내지 27℃까지 냉각시키는 단계;

[0401] 환원된 항체 용액에 2.1 내지 2.176 (표 5)의 군으로부터 선택되는 신톤을 포함하는 물/디메틸 술폭시드의 용액을 첨가하는 단계;

[0402] 상기 용액의 pH를 7.5 내지 8.5의 pH까지 조정하는 단계;

[0403] 반응을 48 내지 80시간 동안 진행시켜 ADC를 형성하는 단계를 포함하며;

[0404] 전기분무 질량 분광법으로 측정할 경우 숙신이미드의 숙신아미드로의 각각의 가수분해에 있어서 질량이 18 ± 2

amu만큼 변화되며;

[0406] ADC를 소수성 상호작용 크로마토그래피로 선택적으로 정제한다.

[0407] 일 실시 형태에서, m은 2이다.

[0408] 또 다른 태양에서, 본 발명은 상기에 개시된 바와 같은 방법에 의해 제조된 ADC를 특징으로 한다.

[0409] 많은 Bcl-xL 저해제가 이상조절된 아폽토시스 경로를 포함하는 질환(예를 들어, 암)의 치료용으로 개발되었다. 그러나, Bcl-xL 저해제는 표적 세포(예를 들어, 암세포) 이외의 세포에 작용할 수 있다. 예를 들어, 전임상 연구에 의하면, Bcl-xL의 약리학적 불활성화는 혈소판 반감기를 감소시키고 혈소판 감소증을 야기한다(문헌[Mason et al., 2007, Cell 128:1173-1186] 참조).

[0410] 아폽토시스의 조절에서의 Bcl-xL의 중요성을 고려하면, 아폽토시스가 항-아폽토시스성 Bcl-2 패밀리 단백질, 예컨대 Bcl-xL의 발현 또는 과발현을 통하여 이상조절되는 질환의 치료에 대한 접근법으로서 선택적으로 또는 비선택적으로 Bcl-xL 활성을 저해하는 에이전트에 대한 필요성이 본 기술 분야에 여전히 남아있다. 따라서, 용량-제한 독성이 감소된 새로운 Bcl-xL 저해제가 필요하다.

[0411] Bcl-xL 저해제용으로 탐구된 적이 없는, 세포로 약물을 전달하는 하나의 잠재적인 수단으로는 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)의 사용을 통한 전달이 있다. 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)는 화학적 링커를 통하여 세포독성 약물에 콘쥬게이션된 항체를 포함하는 새로운 부류의 치료제를 대표한다. ADC의 치료적 개념은 항체의 결합 능력을 약물과 조합한다는 것이며, 여기서, 항체는 표적 표면 항원에의 결합에 의해 약물을 종양 세포로 전달하는 데 사용된다.

[0412] 따라서, Bcl-xL을 표적 암세포, 예를 들어 EGFRvIII 발현 세포로 선택적으로 전달할 수 있는 새로운 ADC의 개발은 중요한 발견이다.

[0413] 본 발명의 다양한 태양은 새로운 항-EGFR 항체 약물 콘쥬게이트(ADC; 면역콘쥬게이트로도 칭해짐), 및 이의 제약 조성물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 Bcl-xL 저해제를 포함하는 새로운 항-EGFR ADC, ADC의 합성에 유용한 신톤, ADC를 포함하는 조성물, ADC의 제조 방법, 및 ADC의 다양한 사용 방법에 관한 것이다.

[0414] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 본원에 개시된 ADC는 사실상 "모듈형"이다. 본 발명의 개시 내용 전체에 걸쳐, ADC의 합성에 유용한 신톤뿐만 아니라 ADC를 포함하는 다양한 "모듈"의 다양한 특정한 실시 형태도 개시된다. 특정한 비제한적 예로서, 항체, 링커, 및 ADC 및 신톤을 포함할 수 있는 Bcl-xL 저해제의 특정한 실시 형태가 개시된다. 개시된 모든 특정한 실시 형태는 마치 각각의 특정한 조합이 명백하게 개별적으로 기술된 것처럼 서로 조합될 수 있는 것으로 의도된다.

[0415] 또한 당업자라면 본원에 개시된 다양한 Bcl-xL 저해제, ADC 및/또는 ADC 신톤이 염, 그리고 특정 실시 형태에서, 특히 제약상 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있음을 알 것이다. 충분히 산성이거나, 충분히 염기성이거나, 이들 둘 다인 작용기를 보유한 본 발명의 화합물은 임의의 다수의 무기 염기, 및 무기 및 유기 산과 반응하여 염을 형성할 수 있다. 대안적으로, 내재적으로 하전된 화합물, 예컨대 4차 질소를 갖는 것은 적절한 반대이온, 예를 들어 할라이드, 예컨대 브로마이드, 클로라이드, 또는 플루오라이드와 염을 형성할 수 있다.

[0416] 산 부가염 형성에 일반적으로 이용되는 산은 무기 산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐-술폰산, 탄산, 숙신산, 시트르산 등이다. 염기 부가염은 무기 염기, 예컨대 암모늄으로부터 유도된 것 및 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 중탄산염 등을 포함한다.

[0417] 하기 개시 내용에서, 구조 도해 및 명칭 둘 다가 포함될 경우, 및 명칭이 구조 도해와 상충될 경우, 구조 도해가 좌우한다.

[0418] **1. 정의**

[0419] 본 발명이 더 쉽게 이해될 수 있게 하기 위하여, 먼저 특정 용어를 정의한다. 게다가, 파라미터의 값 또는 값들의 범위가 나열될 때마다, 나열된 값들에 대하여 중간에 있는 값들 및 범위들도 본 발명의 일부인 것으로 의도됨이 주지되어야 한다. 또한, 본원에서 달리 정의되지 않으면, 본 발명의 개시 내용과 관련하여 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다.

[0420] 다양한 화학 치환체가 하기에 정의되어 있다. 일부 경우에, 치환체 (예컨대, 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 및 아릴) 내의 탄소 원자의 수는 접두어 "C_x-C_y" 또는 "C_{x-y}"로 표시되며, 여기서, x는 탄소 원자의 최소 개수이고 y는 최대 개수이다. 따라서, 예를 들어, "C_1-C_6 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 지칭한다. 추가로 예시하면, "C_3-C_8 시클로알킬"은 3 내지 8개의 탄소 고리 원자를 함유하는 포화 히드로카르빌 고리를 의미한다. 치환체가 "치환된" 것으로 기재되는 경우, 탄소 또는 질소 상의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된다. 예를 들어, 치환된 알킬 치환체는 알킬 상의 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 기로 대체된 알킬 치환체이다. 예시하기 위해, 모노플루오로알킬은 하나의 플루오로 라디칼로 치환된 알킬이고, 디플루오로알킬은 2개의 플루오로 라디칼로 치환된 알킬이다. 치환체 상에 하나를 초과하는 치환이 존재하는 경우, (달리 언급되지 않는 한) 각각의 치환은 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 인식되어야 한다. 치환체가 "선택적으로 치환된"으로 기재되는 경우, 치환체는 (1) 치환되지 않을 수 있거나 (2) 치환될 수 있다. 가능한 치환체는 C_1-C_6 알킬, C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, 할로겐, C_1-C_6 할로알킬, 옥소, -CN, NO_2, $-OR^{xa}$, $-OC(O)R^{xz}$, $-OC(O)N(R^{xa})_2$, $-SR^{xa}$, $-S(O)_2R^{xa}$, $-S(O)_2N(R^{xa})_2$, $-C(O)R^{xa}$, $-C(O)OR^{xa}$, $-C(O)N(R^{xa})_2$, $-C(O)N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$, $-N(R^{xa})_2$, -N(Rxa)C(O)R^{xz}, $-N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$, $-N(R^{xa})C(O)O(R^{xz})$, $-N(R^{xa})C(O)N(R^{xa})_2$, $-N(R^{xa})S(O)_2N(R^{xa})_2$, -($C_1$-$C_6$ 알킬레닐)-CN, -(C_1-C_6 알킬레닐)-OR^{xa}, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$OC(O)R^{xz}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$OC(O)N(R^{xa})_2$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-SR^{xa}, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$S(O)_2R^{xa}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$S(O)_2N(R^{xa})_2$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$C(O)R^{xa}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$C(O)OR^{xa}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$C(O)N(R^{xa})_2$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$C(O)N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$, -($C_1$-$C_6$ 알킬레닐)-$N(R^{xa})_2$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$N(R^{xa})C(O)R^{xz}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$N(R^{xa})S(O)_2R^{xz}$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$N(R^{xa})C(O)O(R^{xz})$, -(C_1-C_6 알킬레닐)-$N(R^{xa})C(O)N(R^{xa})_2$, 또는 -(C_1-C_6 알킬레닐)-$N(R^{xa})S(O)_2N(R^{xa})_2$를 포함하지만 이에 한정되지 않으며; 여기서, R^{xa}는, 각각의 경우에, 독립적으로 수소, 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬, 또는 C_1-C_6 할로알킬이고; R^{xz}는, 각각의 경우에, 독립적으로 아릴, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 헤테로아릴, C_1-C_6 알킬 또는 C_1-C_6 할로알킬이다.

[0421] 다양한 ADC, 신톤 및 ADC 및/또는 신톤을 포함하는 Bcl-xL 저해제가 치환체를 포함하는 구조 화학식을 참고하여 일부 실시 형태에서 본원에서 개시된다. 원자가 및 안정성이 허용하는 대로, 치환체를 포함하는 다양한 기들이 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명에 의해 구상되는 치환체 및 변수의 조합은 오직 안정한 화합물의 형성을 야기하는 것들이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "안정한"은 제조를 허용하기에 충분한 안정성을 지니며 본 명세서에 상세하게 설명된 목적에 유용하기에 충분한 기간 동안 화합물의 완전성을 유지하는 화합물을 지칭한다.

[0422] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들은 하기 의미를 갖도록 의도된다:

[0423] 용어 "알콕시"는 화학식 $-OR^{xa}$의 기를 지칭하며, 여기서, R^{xa}는 알킬 기이다. 대표적인 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, tert-부톡시 등을 포함한다.

[0424] 용어 "알콕시알킬"은 알콕시 기로 치환된 알킬 기를 지칭하며 일반식 $-R^bOR^{xa}$ (여기서, R^b는 알킬렌 기이고 R^{xa}는 알킬 기임)로 표시될 수 있다.

[0425] 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알킬"은 모(parent) 알칸, 알켄 또는 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는 포화 또는 불포화 분지형, 직쇄형 또는 환형 1가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 전형적인 알킬 기는 메틸; 에타닐, 에테닐, 에티닐과 같은 에틸; 프로판-1-일, 프로판-2-일, 시클로프로판-1-일, 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일, 시클로프로프-1-엔-1-일, 시클로프로프-2-엔-1-일, 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등과 같은 프로필; 부탄-1-일, 부탄-2-일, 2-메틸-프로판-1-일, 2-메틸-프로판-2-일, 시클로부탄-1-일, 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-

1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일, 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등과 같은 부틸 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 특정 포화 수준이 의도되는 경우, 하기에 정의되는 바와 같이 명칭 "알카닐", "알케닐" 및/또는 "알키닐"이 사용된다. 용어 "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알킬 기를 지칭한다.

[0426] 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알카닐"은 모 알칸의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는 포화 분지형, 직쇄형 또는 환형 알킬을 지칭한다. 전형적인 알카닐 기는 메틸; 에타닐; 프로판-1-일, 프로판-2-일 (이소프로필), 시클로프로판-1-일 등과 같은 프로파닐; 부탄-1-일, 부탄-2-일 (sec-부틸), 2-메틸-프로판-1-일 (이소부틸), 2-메틸-프로판-2-일 (t-부틸), 시클로부탄-1-일 등과 같은 부타닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0427] 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알케닐"은 모 알켄의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 불포화 분지형, 직쇄형 또는 환형 알킬을 지칭한다. 전형적인 알케닐 기는 에테닐; 프로프-1-엔-1-일, 프로프-1-엔-2-일, 프로프-2-엔-1-일, 프로프-2-엔-2-일, 시클로프로프-1-엔-1-일, 시클로프로프-2-엔-1-일과 같은 프로페닐; 부트-1-엔-1-일, 부트-1-엔-2-일, 2-메틸-프로프-1-엔-1-일, 부트-2-엔-1-일, 부트-2-엔-2-일, 부타-1,3-디엔-1-일, 부타-1,3-디엔-2-일, 시클로부트-1-엔-1-일, 시클로부트-1-엔-3-일, 시클로부타-1,3-디엔-1-일 등과 같은 부테닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0428] 그 자체 또는 또 다른 치환체의 일부로서의 용어 "알키닐"은 모 알킨의 단일 탄소 원자로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 불포화 분지형, 직쇄형 또는 환형 알킬을 지칭한다. 전형적인 알키닐 기는 에티닐; 프로프-1-인-1-일, 프로프-2-인-1-일 등과 같은 프로피닐; 부트-1-인-1-일, 부트-1-인-3-일, 부트-3-인-1-일 등과 같은 부티닐 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0429] 용어 "알킬아민"은 화학식 $-NHR^{xa}$의 기를 지칭하고 "디알킬아민"은 화학식 $-NR^{xa}R^{xa}$의 기를 지칭하며, 여기서, 각각의 R^{xa}는, 서로 독립적으로, 알킬 기이다.

[0430] 용어 "알킬렌"은 2개의 말단 탄소 원자의 각각으로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 2개의 말단 1가 라디칼 중심을 갖는 알칸, 알켄 또는 알킨 기를 지칭한다. 전형적인 알킬렌 기는 메틸렌; 및 포화 또는 불포화 에틸렌; 프로필렌; 부틸렌 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "저급 알킬렌"은 1 내지 6개의 탄소를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다.

[0431] 용어 "헤테로알킬렌"은 하나 이상의 $-CH_2-$ 기가 티오, 옥시, 또는 $-NR^{x3}-$ (여기서, R^{x3}은 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬로부터 선택됨)으로 대체된 2가 알킬렌을 지칭한다. 헤테로알킬렌은 선형, 분지형, 환형, 이환식, 또는 이들의 조합일 수 있으며 최대 10개의 탄소 원자 및 최대 4개의 헤테로원자를 포함할 수 있다. 용어 "저급 헤테로알킬렌"은 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다.

[0432] 용어 "아릴"은 6 내지 14개의 탄소 고리 원자를 함유하는 방향족 카르보시클릴을 의미한다. 아릴은 단환식일 수 있거나 또는 다환식일 수 있다(즉 하나를 초과하는 고리를 함유할 수 있다). 다환식 방향족 고리의 경우, 다환식 시스템 중 오직 하나의 고리만 방향족일 필요가 있는 한편, 나머지 고리(들)는 포화, 부분 포화 또는 불포화일 수 있다. 아릴의 예는 페닐, 나프탈레닐, 인데닐, 인다닐, 및 테트라히드로나프틸을 포함한다.

[0433] 용어 "아릴렌"은 2개의 고리 탄소의 각각으로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 아릴 기를 지칭한다. 예시적인 아릴렌 기는 페닐렌이다.

[0434] 알킬 기는 "카르보닐"로 치환될 수 있으며, 이는 단일 알카닐렌 탄소 원자로부터의 2개의 수소 원자가 제거되고 산소 원자에 대한 이중 결합으로 대체됨을 의미한다.

[0435] 접두어 "할로"는 이 접두어를 포함하는 치환체가 하나 이상의 독립적으로 선택되는 할로겐 라디칼로 치환됨을 나타낸다. 예를 들어, 할로알킬은 적어도 하나의 수소 라디칼이 할로겐 라디칼로 대체된 알킬 치환체를 의미한다. 전형적인 할로겐 라디칼은 클로로, 플루오로, 브로모 및 요오도를 포함한다. 할로알킬의 예는 클로로메틸, 1-브로모에틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 및 1,1,1-트리플루오로에틸을 포함한다. 치환체가 하나를 초과하는 할로겐 라디칼로 치환되는 경우, (달리 언급되지 않는 한) 그러한 할로겐 라디칼들은 동일하거나 상이할 수 있는 것으로 인식되어야 한다.

[0436] 용어 "할로알콕시"는 화학식 $-OR^c$ (여기서, R^c는 할로알킬임)의 기를 지칭한다.

[0437] 용어 "헤테로알킬", 용어 "헤테로알카닐", 용어 "헤테로알케닐", 용어 "헤테로알키닐" 및 용어 "헤테로알킬렌"은 각각, 하나 이상의 탄소 원자, 예컨대, 1, 2 또는 3개의 탄소 원자가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자 또는 헤테로원자성 기로 대체된 알킬, 알카닐, 알케닐, 알키닐, 및 알킬렌 기를 지칭한다.

[0438] 탄소 원자를 대체할 수 있는 전형적인 헤테로원자 및/또는 헤테로원자성 기는 -O-, -S-, -S-O-, $-NR^c-$, -PH, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-S(O)NR^c-$, $-S(O)_2NR^c-$ 등 (이들의 조합을 포함함)을 포함하지만 이에 한정되지 않으며, 여기서, 각각의 Rc는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다. 용어 "저급 헤테로알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 것을 지칭한다.

[0439] 용어 "시클로알킬" 및 "헤테로시클릴"은 각각 "알킬" 및 "헤테로알킬" 기의 환형 버전을 지칭한다. 헤테로시클릴 기의 경우, 헤테로원자는 분자의 나머지에 부착되는 위치를 차지할 수 있다. 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리는 단일-고리(단환식)일 수 있거나 2개의 고리를 가질 수 있다(이환식 또는 다환식).

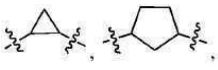
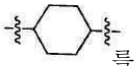
[0440] 단환식 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 전형적으로 3 내지 7개의 고리 원자, 더 전형적으로 3 내지 6개의 고리 원자, 더욱 더 전형적으로 5 내지 6개의 고리 원자를 함유할 것이다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필; 시클로부타닐 및 시클로부테닐과 같은 시클로부틸; 시클로펜타닐 및 시클로펜테닐과 같은 시클로펜틸; 시클로헥사닐 및 시클로헥세닐과 같은 시클로헥실 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 단환식 헤테로시클릴의 예는 옥세탄, 푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 티오페닐 (티오푸라닐), 디히드로티오페닐, 테트라히드로티오페닐, 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이소옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸리닐, 이소티아졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티오디아졸릴, 옥사디아졸릴 (1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴 (푸라자닐), 또는 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함함), 옥사트리아졸릴 (1,2,3,4-옥사트리아졸릴 또는 1,2,3,5-옥사트리아졸릴을 포함함), 디옥사졸릴 (1,2,3-디옥사졸릴, 1,2,4-디옥사졸릴, 1,3,2-디옥사졸릴, 또는 1,3,4-디옥사졸릴을 포함함), 1,4-디옥사닐, 디옥소티오모르폴리닐, 옥사티아졸릴, 옥사티올릴, 옥사티올라닐, 피라닐, 디히드로피라닐, 티오피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 피리디닐 (아지닐), 피페리디닐, 디아지닐 (피리다지닐 (1,2-디아지닐), 피리미디닐 (1,3-디아지닐), 또는 피라지닐 (1,4-디아지닐)을 포함함), 피페라지닐, 트리아지닐 (1,3,5-트리아지닐, 1,2,4-트리아지닐, 및 1,2,3-트리아지닐을 포함함), 옥사지닐 (1,2-옥사지닐, 1,3-옥사지닐, 또는 1,4-옥사지닐을 포함함), 옥사티아지닐 (1,2,3-옥사티아지닐, 1,2,4-옥사티아지닐, 1,2,5-옥사티아지닐, 또는 1,2,6-옥사티아지닐을 포함함), 옥사디아지닐 (1,2,3-옥사디아지닐, 1,2,4-옥사디아지닐, 1,4,2-옥사디아지닐, 또는 1,3,5-옥사디아지닐을 포함함), 모르폴리닐, 아제피닐, 옥세피닐, 티에피닐, 디아제피닐, 피리도닐 (피리드-2(1H)-오닐 및 피리드-4(1H)-오닐을 포함함), 푸란-2(5H)-오닐, 피리미도닐 (피라미드-2(1H)-오닐 및 피라미드-4(3H)-오닐을 포함함), 옥사졸-2(3H)-오닐, 1H-이미다졸-2(3H)-오닐, 피리다진-3(2H)-오닐, 및 피라진-2(1H)-오닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0441] 다환식 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 하나를 초과하는 고리를 함유하고, 이환식 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 2개의 고리를 함유한다. 고리들은 가교된 배향, 융합된 배향 또는 스피로 배향일 수 있다. 다환식 시클로알킬 및 헤테로시클릴 기는 가교된 고리, 융합된 고리 및/또는 스피로 고리의 조합을 포함할 수 있다. 스피로 시클릭 시클로알킬 또는 헤테로시클릴에서는, 하나의 원자가 2개의 상이한 고리들에 공통으로 있다. 스피로시클로알킬의 예는 스피로[4.5]데칸이고 스피로헤테로시클릴의 예는 스피로피라졸린이다.

[0442] 가교된 시클로알킬 또는 헤테로시클릴에서, 고리들은 적어도 2개의 공통 비-인접 원자를 공유한다. 가교된 시클로알킬의 예는 아다만틸 및 노르보르나닐 고리를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 가교된 헤테로시클릴의 예는 2-옥사트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데카닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0443] 융합 고리 시클로알킬 또는 헤테로시클릴에서는, 2개의 고리가 하나의 공통 결합을 공유하도록 2개의 고리가 함께 융합된다. 융합 고리 시클로알킬의 예는 데칼린, 나프틸렌, 테트랄린, 및 안트라센을 포함한다. 2개 또는 3개의 고리를 함유하는 융합 고리 헤테로시클릴의 예는 이미다조피라지닐 (이미다조[1,2-a]피라지닐을 포함함), 이미다조피리디닐 (이미다조[1,2-a]피리디닐을 포함함), 이미다조피리다지닐 (이미다조[1,2-b]피리다지닐을 포함함), 티아졸로피리디닐 (티아졸로[5,4-c]피리디닐, 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 티아졸로[4,5-b]피리디닐, 및 티아졸로[4,5-c]피리디닐을 포함함), 인돌리지닐, 피라노피롤릴, 4H-퀴놀리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 피리도

피리디닐 (피리도[3,4-b]-피리디닐, 피리도[3,2-b]-피리디닐, 또는 피리도[4,3-b]-피리디닐을 포함함), 및 프테리디닐을 포함한다. 융합 고리 헤테로시클릴의 다른 예는 벤조-융합된 헤테로시클릴, 예컨대 디히드로크로메닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 인돌릴, 이소인돌릴 (이소벤즈아졸릴, 슈도이소인돌릴), 인돌레니닐 (슈도인돌릴), 이소인다졸릴 (벤즈피라졸릴), 벤즈아지닐 (퀴놀리닐 (1-벤즈아지닐) 또는 이소퀴놀리닐 (2-벤즈아지닐)을 포함함), 프탈아지닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 벤조디아지닐 (신놀리닐 (1,2-벤조디아지닐) 또는 퀴나졸리닐 (1,3-벤조디아지닐)을 포함함), 벤조피라닐 (크로마닐 또는 이소크로마닐을 포함함), 벤족사지닐 (1,3,2-벤족사지닐, 1,4,2-벤족사지닐, 2,3,1-벤족사지닐, 또는 3,1,4-벤족사지닐을 포함함), 벤조[d]티아졸릴, 및 벤즈이속사지닐 (1,2-벤즈이속사지닐 또는 1,4-벤즈이속사지닐을 포함함)을 포함한다.

[0444] 용어 "시클로알킬렌"은 2개의 고리 탄소의 각각으로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도되는, 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는 시클로알킬을 지칭한다. 예시적인 시클로알킬렌 기는  ,  를 포함한다.

[0445] 용어 "헤테로아릴"은 5 내지 14개의 고리 원자를 함유하는 방향족 헤테로시클릴을 지칭한다. 헤테로아릴은 단일 고리 또는 2 내지 3개의 융합 고리일 수 있다. 헤테로아릴의 예는 피리딜, 피라질, 피리미디닐, 피리다지닐, 및 1,3,5-, 1,2,4- 또는 1,2,3-트리아지닐과 같은 6원 고리; 트리아졸릴, 피롤릴, 이미다질, 푸라닐, 티오페닐, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, 또는 1,3,4-옥사디아졸릴 및 이소티아졸릴과 같은 5원 고리 치환체; 이미다조피라지닐 (이미다조[1,2-a]피라지닐을 포함함), 이미다조피리디닐 (이미다조[1,2-a]피리디닐을 포함함), 이미다조피리다지닐 (이미다조[1,2-b]피리다지닐을 포함함), 티아졸로피리디닐 (티아졸로[5,4-c]피리디닐, 티아졸로[5,4-b]피리디닐, 티아졸로[4,5-b]피리디닐, 및 티아졸로[4,5-c]피리디닐을 포함함), 벤조[d]티아졸릴, 벤조티오푸라닐, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 퓨리닐, 및 안트라닐릴과 같은 6/5원 융합 고리 치환체; 및 벤조피라닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴나졸리닐, 및 벤족사지닐과 같은 6/6원 융합 고리를 포함한다. 헤테로아릴은 또한 피리도닐 (피리드-2(1H)-오닐 및 피리드-4(1H)-오닐을 포함함), 피리미도닐 (피라미드-2(1H)-오닐 및 피라미드-4(3H)-오닐을 포함함), 피리다진-3(2H)-오닐 및 피라진-2(1H)-오닐과 같은, 방향족 (4N+2 pi 원자) 공명 공여체(resonance contributor)를 갖는 헤테로사이클일 수 있다.

[0446] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "술포네이트"는 술폰산의 염 또는 에스테르를 의미한다.

[0447] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "메틸 술포네이트"는 술폰산 기의 메틸 에스테르를 의미한다.

[0448] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "카르복실레이트"는 카르복실산의 염 또는 에스테르를 의미한다.

[0449] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "폴리올"은, 독립적으로 또는 단량체 단위의 일부분으로서 2개 초과의 히드록실 기를 함유하는 기를 의미한다. 폴리올은 환원된 C_2-C_6 탄수화물, 에틸렌 글리콜, 및 글리세린을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0450] "G1"과 관련하여 사용될 때 용어 "당"은 단당류 및 이당류 부류의 O-글리코시드, N-글리코시드, S-글리코시드 및 C-글리코시드 (C-글리코실) 탄수화물 유도체를 포함하며 천연 공급원으로부터 유래된 것일 수 있거나 근본적으로 합성된 것일 수 있다. 예를 들어 "G^1"과 관련하여 사용될 때 "당"은 특히 글루쿠론산, 갈락투론산, 갈락토스, 및 글루코스로부터 유도된 것들과 같은 그러나 그에 한정되지 않는 유도체를 포함한다. 적합한 당 대체물은 히드록실, 아민, 카르복실산, 술폰산, 포스폰산, 에스테르, 및 에테르를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0451] 용어 "NHS 에스테르"는 카르복실산의 N-히드록시숙신이미드 에스테르 유도체를 의미한다.

[0452] 용어 "아민"은 환형 버전을 비롯한 1차, 2차 및 3차 지방족 아민을 포함한다.

[0453] "또는 이들의 염"과 관련하여 사용될 때 용어 '염'은, 알칼리 금속 염을 형성하는 데 그리고 유리 산 또는 유리 염기의 부가염을 형성하는 데 통상 사용되는 염을 포함한다. 일반적으로, 이들 염은 전형적으로, 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 본 발명의 화합물과 반응시킴으로써 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0454] 염이 (예를 들어, 시험관 내에서 사용되는 것과 대조적으로) 환자에 투여되도록 의도되는 경우, 염은 바람직하게는 제약상 허용가능하고/하거나 생리학적으로 상용성이다. 용어 "제약상 허용가능한"은 이 특허 출원에서, 수식된 명사가 의약품으로 또는 의약품의 일부로 사용하기에 적절함을 의미하도록 형용사로 사용된다. 용어 "제약상 허용가능한 염"은 알칼리 금속 염을 형성하는 데 그리고 유리 산 또는 유리 염기의 부가염을 형성하는 데 통상 사용되는 염을 포함한다. 일반적으로, 이들 염은 전형적으로, 예를 들어, 적절한 산 또는 염기를 본 발명의

화합물과 반응시킴으로써 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0455] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "항-상피 성장 인자 수용체(EGFR) 항체"는 EGFR에 특이적으로 결합하는 항체를 지칭한다. 관심 항원, 즉 EGFR에 "결합하는" 항체는 항체가 그 항원을 발현하는 세포를 표적화하는 데 유용하기에 충분한 친화도로 그 항원에 결합할 수 있는 것이다. 바람직한 실시 형태에서, 항체는 인간 EGFR(hEGFR)에 특이적으로 결합한다. 항-EGFR 항체의 예가 하기에 개시되어 있다. 달리 표시되지 않으면, 용어 "항-EGFR 항체"는 야생형 EGFR 또는 임의의 EGFR 변이체, 예컨대 EGFRvIII에 결합하는 항체를 지칭하려는 것이다.

[0456] 야생형 인간 EGFR의 아미노산 서열이 하기에 서열 번호 32로서 제공되며, 여기서, 신호 펩티드(아미노산 잔기 1 내지 24)에는 밑줄이 그어져 있고, 세포외 도메인(ECD)의 아미노산 잔기(아미노산 잔기 25 내지 645)는 볼드체로 강조되어 있다. EGFR(본원에서 EGFR(1-525)로도 지칭됨)의 절두된 야생형 ECD는 서열 번호 47에 상응하며, 서열 번호 32의 아미노산 1 내지 525와 등가이다. 야생형 EGFR의 성숙 형태는 신호 펩티드를 포함하지 않는 단백질, 즉, 서열 번호 32의 아미노산 잔기 25 내지 1210에 상응한다.

[0457]
```
  1  mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls
lqrmfnncev
 61  vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn
myyensyala
121  vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss
dflsnmsmdf

181  qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd
cchnqcaagc
241  tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat
cvkkcprnyv
301  vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls
inatnikhfk
361  nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw
penrtdlhaf
421  enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc
yantinwkkl
481  fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs
rgrecvdkcn
541  llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph
cvktcpagvm
601  genntlvwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkipsiatgm
vgallllvv
661  algiglfmrr rhivrkrtlr rllqerelve pltpsgeapn qallrilket
efkkikvlgs
721  gafgtvykgl wipegekvki pvaikelrea tspkankeil deayvmasvd
nphvcrllgi
781  cltstvqlit qlmpfgclld yvrehkdnig sqyllnwcvq iakgmnyled
rrlvhrdlaa
841  rnvlvktpqh vkitdfglak llgaeekeyh aeggkvpikw malesilhri
ythqsdvwsy
901  gvtvwelmtf gskpydgipa seissilekg erlpqppict idvymimvkc
wmidadsrpk
961  freliiefsk mardpqrylv iqgdermhlp sptdsnfyra lmdeedmddv
vdadeylipq
1021 qgffsspsts rtpllsslsa tsnnstvaci drnglqscpi kedsflqrys
sdptgalted
1081 siddtflpvp eyinqsvpkr pagsvqnpvy hnqplnpaps rdphyqdphs
tavgnpeyln
1141 tvqptcvnst fdspahwaqk gshqisldnp dyqqdffpke akpngifkgs
taenaeylrv
1201 apqssefiga (서열 번호 32)
```

[0458]

[0459] 인간 EGFR의 ECD의 아미노산 서열은 하기에 서열 번호 34로서 제공되며, 신호 서열(밑줄이 그어져 있음)을 포함한다.

```
  1  mrpsgtagaa llallaalcp asraleekkv cqgtsnkltq lgtfedhfls
lqrmfnncev
 61  vlgnleityv qrnydlsflk tiqevagyvl ialntverip lenlqiirgn
myyensyala
121  vlsnydankt glkelpmrnl qeilhgavrf snnpalcnve siqwrdivss
dflsnmsmdf
181  qnhlgscqkc dpscpngscw gageencqkl tkiicaqqcs grcrgkspsd
cchnqcaagc
241  tgpresdclv crkfrdeatc kdtcpplmly npttyqmdvn pegkysfgat
cvkkcprnyv
301  vtdhgscvra cgadsyemee dgvrkckkce gpcrkvcngi gigefkdsls
inatnikhfk
361  nctsisgdlh ilpvafrgds fthtppldpq eldilktvke itgflliqaw
penrtdlhaf
421  enleiirgrt kqhgqfslav vslnitslgl rslkeisdgd viisgnknlc
yantinwkkl
481  fgtsgqktki isnrgensck atgqvchalc spegcwgpep rdcvscrnvs
rgrecvdkcn
```

[0460]

```
541  llegeprefv enseciqchp eclpqamnit ctgrgpdnci qcahyidgph
cvktcpagvm
601  gennt1vwky adaghvchlc hpnctygctg pglegcptng pkips   (서열 번호
34)
```

[0461]

[0462] EGFR의 전체 구조가 도 1에 설명되어 있다. EGFR의 ECD는 4개의 도메인을 갖는다(문헌[Cochran et al. (2004) *J. Immunol. Methods*, 287, 147-158]). 도메인 I 및 III은 리간드에 대한 고 친화성 결합 부위의 형성에 기여하는 것으로 제안되었다. 도메인 II 및 IV는 단백질 폴딩을 안정화시키고 가능한 EGFR 이량체화 경계면을 포함하는 시스테인 풍부, 라미닌-유사 영역이다.

[0463] EGFR 변이체는 EGFR 유전자 증폭을 동반하는 유전자 재배열에 의해 생길 수 있다.

[0464] EGFRvIII은 인간 암에서 가장 일반적으로 나타나는 EGFR 변이체이다(문헌[Kuan et al. Endocr Relat Cancer. 8(2):83-96 (2001)]). 유전자 증폭 과정 동안, 267개 아미노산 결실이 EGFR의 세포외 도메인에서 발생하며, 이때 글리신 잔기가 융합 접합부에서 삽입된다. 따라서, EGFRvIII은 야생형 EGFR의 세포외 도메인의 아미노산 6 내지 273이 결여되며, 상기 접합부에서의 글리신 잔기 삽입을 포함한다. EGFR의 EGFRvIII 변이체는 글리신이 결실 접합부에서 삽입된 세포외 도메인에서의 267개 아미노산 잔기 결실을 포함한다. EGFRvIII 아미노산 서열은 하기에 서열 번호 33으로 예시되어 있다(ECD는 볼드체로 강조되어 있으며, 서열 번호 46에 상응하고, 신호 서열에는 밑줄이 그어져 있다).

```
mrpsgtagaallallaalcpasra leekkgnyvvtdhgscvracgadsyemeedgvrkckkcegpcrk
vcngigigefkdslsinatnikhfknctsisgdlhilpvafrgdsfthtppldpqeldilktvkeitg
flliqawpenrtdlhafenleiirgrtkqhgqfslavvslnitslglrslkeisdgdviisgnknlcy
antinwkklfgtsgqktkiisnrgensckatgqvchalcspegcwgpeprdcvscrnvsrgrecvdkc
nllegeprefvenseciqchpeclpqamnitctgrgpdnciqcahyidgphcvktcpagvmgenntlv
wkyadaghvchlchpnctygctgpglegcptngpkipsiatgmvgallllvvalgiglfmrrrhivr
krtlrrllqerelvepltpsgeapnqallrilketefkkikvlgsgafgtvykglwipegekvkipva
ikelreatspkankeildeayvmasvdnphvcrllgicltstvqlitqlmpfgclldyvrehkdnigs
qyllnwcvqiakgmnyledrrlvhrdlaarnvlvktpqhvkitdfglakllgaeekeyhaeggkvpik
wmalesilhriythqsdvwsygvtvwelmtfgskpydgipaseissilekgerlpqppictidvymim
vkcwmidadsrpkfreliiefskmardpqrylviqgdermhlpsptdsnfyralmdeedmddvvdade
ylipqqgffsspstsrtpllsslsatsnnstvacidrnglqscpikedsflqryssdptgaltedsid
dtflpvpeyinqsvpkrpagsvqnpvyhnqplnpapsrdphyqdphstavgnpeylntvqptcvnstf
dspahwaqkgshqisldnpdyqqdffpkeakpngifkgstaenaeylrvapqssefiga (서열 번호
33)
```

[0465]

[0466] EGFRvIII은 리간드 독립적 방식으로 구성적 시그널링을 통하여 종양 진행에 기여한다. EGFRvIII은 정상 조직에서 발현되지 않는 것으로 공지되어 있으며(문헌[Wikstrand et al. Cancer Research 55(14): 3140-3148 (1995)]; 문헌[Olapade-Olaopa et al. Br J Cancer. 82(1):186-94 (2000)]), 유방암, 신경교종, NSCL암, 난소암 및 전립선암을 포함하는 종양 세포에서 상당한 발현을 나타낸다(문헌[Wikstrand et al. Cancer Research 55(14): 3140-3148 (1995)]; 문헌[Ge et al. Int J Cancer. 98(3):357-61 (2002)]; 문헌[Wikstrand et al.

Cancer Research 55(14): 3140-3148 (1995)]; 문헌[Moscatello et al. Cancer Res. 55(23):5536-9 (1995)]; 문헌[Garcia de Palazzo et al. Cancer Res. 53(14):3217-20 (1993)]; 문헌[Moscatello et al. Cancer Res. 55(23):5536-9 (1995)]; 및 문헌[Olapade-Olaopa et al. 2(1):186-94 (2000)]).

[0467] 본원에서 사용되는 바와 같이, "EGFR의 생물학적 활성"은 상피 성장 인자(EGF)에의 결합성, 종양 성장 인자 α(TGFα)에의 결합성, 동종이량체화, JAK2 키나아제 활성의 활성화, MAPK 키나아제 활성의 활성화, 및 막관통 수용체 단백질 티로신 키나아제 활성의 활성화를 포함하지만 이에 한정되지 않는 EGFR의 모든 내재적인 생물학적 특성을 지칭한다.

[0468] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유전자 증폭"은 DNA의 임의의 특정 조각의 다수의 카피(copy)의 생성을 특징으로 하는 세포 과정을 지칭한다. 예를 들어, 종양 세포는 세포 신호 및 때때로 환경적 이벤트의 결과로서 염색체 절편을 증폭시키거나 복제할 수 있다. 유전자 증폭 과정은 그 유전자의 추가 카피의 생성을 초래한다. 일 실시 형태에서, 유전자는 EGFR이며, 즉, "EGFR 증폭"이다. 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 조성물 및 방법은 EGFR 증폭 암을 갖는 대상체의 치료에 사용된다.

[0469] 항체 또는 ADC와 제2 화학종의 상호작용과 관련하여 본원에서 사용되는 용어 "특이적 결합" 또는 "특이적으로 결합하는"은 상기 상호작용이 화학종 상의 특정 구조(예를 들어, 항원 결정기 또는 에피토프)의 존재에 의존적임을 의미하며; 예를 들어, 항체는 일반적으로 단백질보다는 특정 단백질 구조를 인식하고 이에 결합한다. 항체 또는 ADC가 에피토프 "A"에 특이적이면, 표지된 "A" 및 항체를 포함하는 반응에서 에피토프 A(또는 유리, 비표지 A)를 포함하는 분자의 존재는 항체 또는 ADC에 결합되는 표지된 A의 양을 감소시킬 것이다.

[0470] 본원에서 사용되는 바와 같이, 어구 "hEGFR에 특이적으로 결합하다" 또는 "hEGFR에의 특이적 결합"은 항-EGFR 항체 또는 ADC가 적어도 약 $1x10^{-6}$ M, $1x10^{-7}$ M, $1x10^{-8}$ M, $1x10^{-9}$ M, $1x10^{-10}$ M, $1x10^{-11}$ M, $1x10^{-12}$ M의 또는 이보다 더 큰 K_d로 hEGFR에 결합하고/하거나 비특이적 항원에 대한 그의 친화도보다 적어도 2배 더 큰 친화도로 항원에 결합하는 능력을 지칭한다. 그러나, 항체 또는 ADC는 서열 면에서 관련된 2가지 이상의 항원에 특이적으로 결합하는 것이 가능할 수 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 일 실시 형태에서, 항체는 EGFR의 인간 및 비-인간(예를 들어, 마우스 또는 비-인간 영장류) 오르토로그(ortholog) 둘 다에 특이적으로 결합할 수 있다. 일 실시 형태에서, 항원은 EGFR(1-525)이다.

[0471] 용어 "항체"는 항원에 특이적으로 결합하고 중쇄(H chain)(들) 및 경쇄(L chain)(들)를 포함하는 면역글로불린 분자를 지칭한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 이루어져 있다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, CH1, CH2 및 CH3으로 이루어져 있다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 이루어져 있다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인, Cl로 이루어져 있다. VH 및 VL 영역은 프레임워크 영역(FR)으로 지칭되는 더욱 보존된 영역 사이에 배치된 상보성 결정 영역(CDR)으로 지칭되는 초가변성 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 하기의 순서로 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되어 있다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 항체는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG 3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위클래스의 것일 수 있다. 용어 "항체"는 (하기에 정의된) 항체의 항원 결합 부분을 포함하는 것으로 의도되는 것은 아닌 반면, 특정 실시 형태에서, 중쇄(들)의 카르복시 말단으로부터의 소수의 아미노산 결실을 포함하는 것으로 의도된다. 일 실시 형태에서, 항체는 중쇄의 카르복시 말단으로부터의 1 내지 5개 아미노산의 결실을 갖는 중쇄를 포함한다. 일 실시 형태에서, 항체는 hEGFR에 결합할 수 있는, 4개의 폴리펩티드 사슬, 즉 2개의 중쇄(H chain) 및 2개의 경쇄(L chain)를 갖는 IgG인 단클론 항체이다. 일 실시 형태에서, 항체는 람다 또는 카파 경쇄를 포함하는 단클론 IgG 항체이다.

[0472] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 항체의 "항원 결합 부분"(또는 간단히 "항체 부분")은 항원(예를 들어, hEGFR)에 특이적으로 결합하는 능력을 유지하는 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능이 전장 항체의 단편에 의해 수행될 수 있음이 밝혀졌다. 또한 이러한 항체 실시 형태는 둘 이상의 상이한 항원에 특이적으로 결합하는 2특이성, 이중 특이성 또는 다중-특이성 형식일 수 있다. 용어 항체의 "항원 결합 부분"에 포함되는 결합 단편의 예는 (i) VL, VH, CL 및 CH1 도메인으로 이루어져 있는 1가 단편인 Fab 단편; (ii) 힌지 영역에서 디술피드 가교에 의해 연결되는 2개의 Fab 단편을 포함하는 2개의 Fab 단편을 포함하는 2가 단편인 F(ab')2 단편; (iii) VH 및 CH1 도메인으로 이루어져 있는 Fd 단편, (iv) 항체의 단일 아암(arm)의 VL 및 VH 도메인으로 이루어져 있는 Fv 단편, (v) 단일 가변 도메인을 포함하는 dAb 단편(본원에 참고로 포함된 문헌[Ward *et al.*, (1989) *Nature* 341:544-546], Winter 등의 국제 공개 제90/05144 A1호); 및 (vi) 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다. 더욱이, Fv 단편의 2개의 도메인, VL 및 VH가 개별 유전자에 의해 코딩되지만, 그

들은, 재조합 방법을 이용하여, 그들을 VL 및 VH 영역이 쌍을 이루어 1가 분자(단쇄 Fv(scFv)로 알려져 있음)를 형성하는 단일 단백질 사슬로 만들어질 수 있도록 하는 합성 링커에 의해 연결될 수 있다(예를 들어, 문헌[Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426]; 및 문헌[Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 85:5879-5883]). 또한, 이러한 단쇄 항체는 용어 항체의 "항원 결합 부분"에 포함되는 것으로 의도된다. 본 발명의 특정 실시 형태에서, scFv 분자가 융합 단백질 내에 혼입될 수 있다. 다른 형태의 단쇄 항체, 예를 들어, 디아바디가 또한 포함된다. 디아바디는, VH 및 VL 도메인이 단일 폴리펩티드 사슬 상에서 발현되지만, 너무 짧아서 동일한 사슬 상의 2개의 도메인 간에 쌍을 이루지 못하게 하는 링커를 사용하여, 도메인이 또 다른 사슬의 상보성 도메인과 쌍을 이루게 하고, 2개의 항원 결합 부위를 생성하는, 2가, 2특이성 항체이다(예를 들어, 문헌[Holliger, P., *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 90:6444-6448]; 문헌[Poljak, R.J., *et al.* (1994) *Structure* 2:1121-1123]). 이러한 항체 결합 부분은 본 기술 분야에 공지되어 있다(문헌[Kontermann and Dubel eds., Antibody Engineering (2001) Springer-Verlag. New York. 790 pp. (ISBN 3-540-41354-5)]).

[0473] IgG는 Y자형으로 배열된 2개의 중쇄 및 2개의 경쇄를 포함하는 항체의 클래스이다. 예시적인 인간 IgG 중쇄 및 경쇄 불변 도메인 아미노산 서열은 본 기술 분야에 공지되어 있으며, 하기 표 1에 나타낸다.

[0474] [표 1]

인간 IgG 중쇄 불변 도메인 및 경쇄 불변 도메인의 서열

단백질	서열 식별자	서열
Ig 감마-1 불변 영역	서열 번호 41	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
Ig 감마-1 불변 영역 돌연변이체	서열 번호 42	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE AAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK
Ig 카파 불변 영역	서열 번호 43	RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
Ig 람다 불변 영역	서열 번호 44	QPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLI SDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPS KQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQ VTHEGSTVEKTVAPTECS

[0475]

[0476] 본원에서 사용되는 바와 같이, "단리된 항체"는 상이한 항원 특이성을 갖는 다른 항체가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다(예를 들어, EGFR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 EGFR 이외의 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 실질적으로 없다). 그러나, EGFR에 특이적으로 결합하는 단리된 항체는 다른 항원, 예컨대 다른 종으로부터의 EGFR 분자에 대하여 교차-반응성을 가질 수 있다. 게다가, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질이 실질적으로 없을 수 있다.

[0477] 용어 "인간화 항체"는 비인간 종(예를 들어, 마우스) 유래의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열을 포함하지만 VH 및/또는 VL 서열의 적어도 일부분은 "인간과 더 유사"해지도록, 즉, 인간 생식세포계열(germline) 가변 서열과 더 유사해지도록 변경된 항체를 지칭한다. 특히, 용어 "인간화 항체"는 관심 항원에 면역특이적으로 결합하며, 실질적으로 인간 항체의 아미노산 서열을 갖는 프레임워크(FR) 영역 및 실질적으로 비-인간 항체의 아미노산 서열을 갖는 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 항체 또는 이의 변이체, 유도체, 유사체 또는 단편이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR과 관련하여 용어 "실질적으로"는 비-인간 항체 CDR의 아미노산 서열과 적어도 80%, 바

람직하게는 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 CDR을 지칭한다. 인간화 항체는 적어도 1개, 전형적으로 2개의 가변 도메인(Fab, Fab', F(ab')2, FabC, Fv)을 실질적으로 전부 포함하며, 여기서 전부의 또는 실질적으로 전부의 CDR 영역은 비-인간 면역글로불린(즉, 공여자 항체)의 것에 상응하며, 전부의 또는 실질적으로 전부의 프레임워크 영역은 인간 면역글로불린 콘센서스(consensus) 서열의 것이다. 바람직하게는, 인간화 항체는 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc), 전형적으로 인간 면역글로불린의 불변 영역의 적어도 일부분을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인간화 항체는 경쇄와, 적어도 중쇄의 가변 도메인 둘 다를 포함한다. 항체는 또한 중쇄의 CH1, 힌지, CH2, CH3, 및 CH4 영역을 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 인간화 항체는 단지 인간화 경쇄를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 인간화 항체는 단지 인간화 중쇄를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 인간화 항체는 단지 경쇄의 인간화 가변 도메인 및/또는 인간화 중쇄를 포함한다.

[0478] 인간화 항체는 IgM, IgG, IgD, IgA 및 IgE를 포함하는, 면역글로불린의 임의의 클래스, 및 제한 없이 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는 임의의 이소타입으로부터 선택될 수 있다. 인간화 항체는 하나 초과의 클래스 또는 이소타입으로부터의 서열을 포함할 수 있으며, 특정 불변 도메인은 본 기술 분야에 잘 알려져 있는 기술을 사용하여 요망되는 이펙터 기능을 최적화하도록 선택될 수 있다.

[0479] 용어 "카바트 넘버링", "카바트 정의" 및 "카바트 표지화"는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다. 본 기술 분야에서 인식되는 이들 용어는 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 중쇄 및 경쇄 가변 영역에서의 다른 아미노산 잔기보다 더욱 가변성인(즉, 초가변성인) 아미노산 잔기의 넘버링 시스템을 지칭한다(문헌[Kabat *et al.* (1971) *Ann. NY Acad, Sci.* 190:382-391] 및 문헌[Kabat, E.A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition*, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]). 중쇄 가변 영역에 있어서, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 31 내지 35, CDR2의 경우 아미노산 위치 50 내지 65, 및 CDR3의 경우 아미노산 위치 95 내지 102의 범위이다. 경쇄 가변 영역에 있어서, 초가변 영역은 CDR1의 경우 아미노산 위치 24 내지 34, CDR2의 경우 아미노산 위치 50 내지 56, 및 CDR3의 경우 아미노산 위치 89 내지 97의 범위이다.

[0480] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR"은 항체 가변 서열 내의 상보성 결정 영역을 지칭한다. 중쇄(HC) 및 경쇄(LC)의 가변 영역 각각에 3개의 CDR이 있으며, 이는 가변 영역 각각에 있어서 CDR1, CDR2 및 CDR3(또는 구체적으로 HC CDR1, HC CDR2, HC CDR3, LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3)으로 표기된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "CDR 세트"는 항원에 결합할 수 있는 단일 가변 영역에 나타나는 3개의 CDR의 군을 지칭한다. 이들 CDR의 정확한 경계는 상이한 시스템에 따라 상이하게 정의되었다. 카바트에 의해 설명된 시스템(문헌[Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987) and (1991)])은 항체의 임의의 가변 영역에 적용가능한 명백한 잔기 넘버링 시스템을 제공할 뿐만 아니라 3개의 CDR을 규정하는 정확한 잔기 경계도 제공한다. 이들 CDR은 카바트 CDR로 지칭될 수 있다. 초티아 및 동료(문헌[Chothia &Lesk, J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987)] 및 문헌[Chothia et al., Nature 342:877-883 (1989)])는 카바트 CDR 내의 특정한 하위-부분이 아미노산 서열의 수준에서 큰 다양성을 가짐에도 불구하고 거의 동일한 펩티드 백본 배좌를 채택한다는 것을 발견하였다. 이들 하위-부분은 L1, L2, 및 L3 또는 H1, H2, 및 H3으로 표기되었으며, 여기서 "L" 및 "H"는 각각 경쇄 및 중쇄 영역을 나타낸다. 이들 영역은 초티아 CDR로 지칭될 수 있으며, 이는 카바트 CDR과 중첩되는 경계를 갖는다. 카바트 CDR과 중첩되는 CDR을 규정하는 다른 경계는 파들란(Padlan)(문헌[FASEB J.9:133-139 (1995)]) 및 맥칼룸(MacCallum)(문헌[J Mol Biol 262(5):732-45 (1996)])에 의해 기재되어 있다. 또 다른 CDR 경계 정의는 상기 시스템 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있으나, 그럼에도 불구하고, 비록 특정 잔기 또는 잔기의 그룹 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 주는 것은 아니라는 예측 또는 실험적 발견의 견지에서 단축될 수 있거나 길어질 수는 있지만, 카바트 CDR과 중첩될 것이다. 본원에서 사용된 방법은, 비록 바람직한 실시 형태가 카바트 또는 초티아 정의된 CDR을 사용한다고 해도, 이들 시스템 중 임의의 것에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다.

[0481] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "프레임워크" 또는 "프레임워크 서열"은 가변 영역에서 CDR을 제한 나머지 서열을 지칭한다. CDR 서열의 정확한 정의는 상이한 시스템에 의해 결정될 수 있으므로, 프레임워크 서열의 의미는 이에 상응하여 상이하게 해석된다. 6개의 CDR(경쇄의 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3, 및 중쇄의 CDR-H1, CDR-H2, 및 CDR-H3)은 또한 경쇄 및 중쇄 상의 프레임워크 영역을 각각의 사슬 상의 4개의 하위-영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)으로 나누며, 여기서 CDR1은 FR1과 FR2 사이에 위치되고, CDR2는 FR2와 FR3 사이에 위치되며, CDR3은 FR3과 FR4 사이에 위치된다. FR1, FR2, FR3 또는 FR4와 같은 특정 하위-영역을 명시하지 않고, 프레임워크 영역은 다른 이들에 의해 언급되는 바와 같이, 천연 발생 면역글로불린 단쇄의 가변 영역 내의 조합된 FR을 나타낸

다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 하나의 FR은 4개의 하위-영역 중 하나를 나타내고, FR들은 프레임워크 영역을 구성하는 4개의 하위-영역 중 2개 이상을 나타낸다.

[0482] 인간화 항체의 프레임워크 및 CDR 영역은 모 서열에 정확하게 상응할 필요는 없으며, 예를 들어 공여자 항체 CDR 또는 콘센서스 프레임워크는 적어도 하나의 아미노산 잔기의 치환, 삽입 및/또는 결실에 의해 돌연변이유발될 수 있어서 이러한 부위에서 CDR 또는 프레임워크 잔기가 공여자 항체 또는 콘센서스 프레임워크에 상응하지 않게 된다. 그러나, 바람직한 실시 형태에서, 이러한 돌연변이는 광범위하지 않을 것이다. 통상, 인간화 항체 잔기의 적어도 80%, 바람직하게는 적어도 85%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%, 가장 바람직하게는 적어도 95%는 모 FR 및 CDR 서열의 잔기에 상응할 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "콘센서스 프레임워크"는 콘센서스 면역글로불린 서열 내의 프레임워크 영역을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "콘센서스 면역글로불린 서열"은 관련 면역글로불린 서열의 패밀리에서 가장 빈번히 나타나는 아미노산(또는 뉴클레오티드)으로부터 형성되는 서열을 지칭한다(예를 들어, 문헌[Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987] 참조). 면역글로불린의 패밀리에서, 콘센서스 서열에서의 각각의 위치는 상기 패밀리에서 그 위치에 가장 빈번히 나타나는 아미노산이 차지한다. 2개의 아미노산이 동등하게 빈번히 나타나는 경우, 어느 하나가 콘센서스 서열 내에 포함될 수 있다.

[0483] 펩티드 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 "아미노산 서열 동일성 퍼센트(%)"는 최대 서열 동일성 퍼센트를 성취하기 위한 서열들의 정렬 및 갭의 도입(필요할 경우) 후, 그리고 서열 동일성의 일부로서 보존적 치환을 고려하지 않고서, 특정 펩티드 또는 폴리펩티드 서열에서의 아미노산 잔기와 동일한 후보 서열에서의 아미노산 잔기의 백분율로 정의된다. 아미노산 서열 동일성 퍼센트를 결정하기 위한 정렬은 본 기술 분야의 기술 내에 있는 다양한 방법으로, 예를 들어 공개적으로 이용가능한 컴퓨터 소프트웨어, 예컨대 BLAST, BLAST-2, ALIGN 또는 Megalign(DNASTAR) 소프트웨어를 사용하여 성취될 수 있다. 당업자라면 비교되는 서열들의 전장에 걸쳐 최대 정렬을 성취하는 데 필요한 임의의 알고리즘을 포함하는 측정 정렬에 적절한 파라미터를 결정할 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 1 내지 31, 35 내지 40, 또는 50 내지 85 중 어느 하나에 기재된 아미노산 서열과 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 또는 적어도 99% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0484] 용어 "다가 항체"는 본원에서 2개 이상의 항원 결합 부위를 포함하는 항체를 나타내는 데 사용된다. 특정 실시 형태에서, 다가 항체는 3개 이상의 항원 결합 부위를 갖도록 엔지니어링될 수 있으며, 일반적으로 천연 발생 항체가 아니다.

[0485] 용어 "다중특이성 항체"는 2가지 이상의 관련되지 않은 항원에 결합할 수 있는 항체를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 다중특이성 항체는 2가지의 관련되지 않은 항원에 결합할 수 있는 2특이성 항체, 예를 들어, EGFR(예를 들어, EGFRvIII) 및 CD3에 결합하는 2특이성 항체, 또는 이의 항원 결합 부분이다.

[0486] 용어 "활성"은 항원에 대한 항체 또는 ADC의, 예를 들어 hEGFR 항원에 결합하는 항-hEGFR 항체의 결합 특이성/친화성 및/또는 항체, 예를 들어 hEGFR에의 결합이 hEGFR의 생물학적 활성을 저해하는 항-hEGFR 항체의 중화 능력(neutralizing potency), 예를 들어, EGFR 발현 세포주, 예를 들어, 인간 폐암종 세포주 H292에서의 EGFR의 인산화의 저해, 또는 EGFR 발현 세포주, 예를 들어 인간 H292 폐암종 세포, 인간 H1703 폐암종 세포, 또는 인간 EBC1 폐암종 세포의 증식의 저해와 같은 활성을 포함한다.

[0487] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "비소세포 폐암종(NSCLC) 이종이식 분석법"은 항-EGFR 항체 또는 ADC가 종양 성장(예를 들어, 추가 성장)을 저해하고/하거나 NSCLC 세포의 면역결핍 마우스 내로의 이식에 의해 생긴 종양 성장을 감소시킬 수 있는지를 결정하는 데 사용되는 생체 내 분석법을 지칭한다. NSCLC 이종이식 분석법은 종양이 요망되는 크기, 예를 들어 200 내지 250 mm3까지 성장하도록 NSCLC 세포를 면역결핍 마우스 내로 이식하는 것을 포함하며, 이때 항체 또는 ADC가 종양 성장을 저해하고/하거나 감소시킬 수 있는지를 결정하기 위하여 마우스에 투여된다. 특정 실시 형태에서, 항체 또는 ADC의 활성은 대조 항체, 예를 들어, 종양 세포에 특이적으로 결합하지 않는, 예를 들어, 암과 연관되지 않은 항원에 대하여 유도되거나 비암성인 소스(source)(예를 들어, 정상 인간 혈청)로부터 수득되는 인간 IgG 항체(또는 이의 컬렉션)과 비교한 종양 성장 저해 퍼센트(%TGI)에 따라 결정된다. 그러한 실시 형태에서, 본 항체(또는 ADC) 및 대조 항체는 마우스에 동일 용량으로, 동일 빈도로, 그리고 동일 경로를 통하여 투여된다. 실시 형태에서, NSCLC 이종이식 분석법에서 사용되는 마우스는 중증 합병성 면역결핍(SCID) 마우스 및/또는 무흉선 CD-1 누드 마우스이다. NSCLC 이종이식 분석법에서 사용될 수 있는 NSCLC 세포의 예는 H292 세포(예를 들어, NCIH292 [H292] (ATCC CRL1848)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0488] 용어 "에피토프"는 항체 또는 ADC가 결합하는 항원의 영역을 지칭한다. 특정 실시 형태에서, 에피토프 결정기는 분자, 예컨대 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 또는 술포닐의 화학적 활성 표면 그루핑(grouping)을 포함하며, 특정 실시 형태에서, 특정한 3차원 구조 특징 및/또는 특정한 전하 특징을 가질 수 있다. 특정 실시 형태에서, 항체는, 단백질 및/또는 거대분자의 복합 혼합물 중 그의 표적 항원을 우선적으로 인식할 때 항원에 특이적으로 결합된다고 한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 항체는 아미노산 서열 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45)(이는 성숙 형태의 hEGFR의 아미노산 잔기 287 내지 302에 상응함)에 의해 정의되는 에피토프에 결합한다.

[0489] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "표면 플라스몬 공명"은, 예를 들어, BIAcore 시스템(스웨덴 웁살라 및 미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재의 Pharmacia Biosensor AB)을 사용하여 바이오센서 매트릭스 내에서 단백질 농도의 변화를 검출함으로써 실시간 생물특이적 상호작용 분석을 가능하게 하는 광학 현상을 지칭한다. 추가의 설명에 대해서는 문헌[Jönsson, U., *et al.* (1993) *Ann. Biol. Clin.* 51:19-26]; 문헌[Jönsson, U., *et al.* (1991) *Biotechniques* 11:620-627]; 문헌[Jönsson, B., *et al.* (1995) *J. Mol. Recognit.* 8:125-131]; 및 문헌[Jönsson, B., *et al.* (1991) *Anal. Biochem.* 198:268-277]을 참조한다. 일 실시 형태에서, 표면 플라스몬 공명은 실시예 2에 설명된 방법에 따라 결정된다.

[0490] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " k_{on}" 또는 " k_a"는 항체/항원 복합체를 형성하도록 항체가 항원에 회합되는 것에 대한 온 속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0491] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "k_{off}" 또는 " k_d"는 항체/항원 복합체로부터의 항체의 해리에 대한 오프 속도 상수를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0492] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "K_D"는 특정 항체-항원 상호작용(예를 들어, AbA 항체 및 EGFR)의 평형 해리 상수를 지칭하는 것으로 의도된다. K_D는 k_a / k_d로 계산된다.

[0493] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "경쟁적 결합"은 제1 항체가 제3 분자, 예를 들어 항원 상의 결합 부위에 대하여 제2 항체와 경쟁하는 상황을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 두 항체 사이의 경쟁적 결합은 FACS 분석을 이용하여 결정된다.

[0494] 용어 "경쟁적 결합 분석법"은 둘 이상의 항체가 동일 에피토프에 결합하는지를 결정하는 데 사용되는 분석법이다. 일 실시 형태에서, 경쟁적 결합 분석법은, 표지된 항체의 형광 신호가 비-표지 항체의 도입으로 인하여 감소되는지를 결정함으로써 둘 이상의 항체가 동일 에피토프에 결합하는지를 결정하는 데 사용되는 경쟁 형광 활성화 세포 분류(FACS) 분석법으로서, 여기서, 동일 에피토프에 대한 경쟁은 형광 수준을 저하시킬 것이다.

[0495] 용어 "항체-약물-콘쥬게이트" 또는 "ADC"는 선택적으로 치료제 또는 세포독성제일 수 있는 하나 이상의 화학적 약물(들)(본원에서 에이전트(들), 워헤드(warhead)(들), 또는 페이로드(payload)(들)로도 칭해짐)에 화학적으로 연결된 결합 단백질, 예컨대 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 지칭한다. 바람직한 실시 형태에서, ADC는 항체, 세포독성 또는 치료용 약물, 및 항체에의 약물의 부착 또는 콘쥬게이션을 가능하게 하는 링커를 포함한다. 전형적으로 ADC는 임의의 장소에서 항체에 콘쥬게이션된 1 내지 8가지의 약물을 가지며, 이는 2, 4, 6, 또는 8가지의 약물 로딩 종을 포함한다. 바람직한 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항-EGFR 항체를 포함한다.

[0496] 본원에서 상호교환가능하게 사용되는 용어 "항-상피 성장 인자 항체 약물 콘쥬게이트", "항-EGFR 항체 약물 콘쥬게이트", 또는 "항-EGFR ADC"는 항체가 하나 이상의 화학적 제제(들)에 콘쥬게이션된, EGFR에 특이적으로 결합하는 항체를 포함하는 ADC를 지칭한다. 일 실시 형태에서, 항-EGFR ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbA를 포함한다. 일 실시 형태에서, 항-EGFR ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbB를 포함한다. 일 실시 형태에서, 항-EGFR ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbK를 포함한다. 일 실시 형태에서, 항-EGFR ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbG를 포함한다.

[0497] 용어 "약물 대 항체 비" 또는 "DAR"은 ADC의 항체에 부착된 약물, 예를 들어 Bcl-xL 저해제의 수를 지칭한다. ADC의 DAR은 1 내지 8의 범위일 수 있지만, 더 큰 로드, 예를 들어 20도 항체 상의 결합 부위의 수에 따라 가능하다. 용어 DAR이 개별 항체 상에 로딩된 약물의 수와 관련하여 사용될 수 있거나, 대안적으로, ADC의 그룹의 평균(average 또는 mean) DAR과 관련하여 사용될 수 있다.

[0498] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "원하지 않는 ADC 종"은 상이한 약물 로드를 갖는, ADC 종과는 별개인 임의

의 약물 로딩 종을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 원하지 않는 ADC 종이라는 용어는 6 이상의 약물 로딩 종, 즉, DAR6, DAR7, DAR8, 및 8 초과의 DAR을 포함하여 6 이상의 DAR을 갖는 ADC(즉, 6, 7, 8, 또는 8 초과의 약물 로딩 종)를 지칭할 수 있다. 별개의 실시 형태에서, 원하지 않는 ADC 종이라는 용어는 8 이상의 약물 로딩 종, 즉, DAR8, 및 8 초과의 DAR을 포함하여 8 이상의 DAR을 갖는 ADC(즉, 8, 또는 8 초과의 약물 로딩 종)를 지칭할 수 있다.

[0499] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "ADC 혼합물"은 ADC의 불균일한 DAR 분포를 포함하는 조성물을 지칭한다. 일 실시 형태에서, ADC 혼합물은 1 내지 8, 예를 들어, 2, 4, 6, 및 8의 DAR의 분포를 갖는 ADC(즉, 2, 4, 6, 및 8의 약물 로딩 종)를 함유한다. 특히, 1, 3, 5, 및 7의 DAR이 또한 혼합물에 포함될 수 있도록 분해 생성물이 생성될 수 있다. 또한, 혼합물 내의 ADC도 8 초과의 DAR을 가질 수 있다. ADC 혼합물은 사슬간 디술피드 환원, 이어서 콘쥬게이션에 의해 생성된다. 일 실시 형태에서, ADC 혼합물은 4 이하의 DAR을 갖는 ADC(즉, 4 이하의 약물 로딩 종) 및 6 이상의 DAR을 갖는 ADC(즉, 6 이상의 약물 로딩 종) 둘 다를 포함한다.

[0500] 용어 "암"은 전형적으로 비조절된 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 상태를 지칭하거나 설명하려는 것이다. 암의 예는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프성 악성 종양을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 그러한 암의 더 특별한 예는 교모세포종, 비소세포 폐암, 폐암, 결장암, 결장직장암, 두경부암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암), 췌장암, 편평 세포 종양, 편평 세포 암종(예를 들어, 편평 세포 폐암 또는 편평 세포 두경부암), 항문암, 피부암, 및 외음부암을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 종양이 절두된 버전의 EGFR, EGFRvIII을 발현하는, EGFR 유전자의 증폭을 포함하는 종양(들)을 갖는 환자에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 EGFR을 과발현할 가능성이 있는 고형 종양을 갖는 환자에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 편평 세포 비소세포 폐암(NSCLC)을 갖는 환자에게 투여된다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 진행성 고형 종양을 포함하는 고형 종양을 갖는 환자에게 투여된다.

[0501] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EGFR 발현 종양"은 EGFR 단백질을 발현하는 종양을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 종양에서의 EGFR 발현은 종양 세포막의 면역조직화학적 염색을 이용하여 결정되며, 여기서, 종양 샘플에서의 배경 수준보다 많은 임의의 면역조직화학적 염색은 종양이 EGFR 발현 종양임을 나타낸다. 종양에서의 EGFR의 발현의 검출 방법은 본 기술 분야에 공지되어 있다(EGFR pharmDx™ 키트 (Dako)). 이와는 대조적으로, "EGFR 음성 종양"은 면역조직화학적 기술에 의해 결정되는 바와 같이 종양 샘플에서의 배경보다 많은 EGFR 막 염색이 부재하는 종양으로 정의된다.

[0502] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EGFRvIII 양성 종양"은 EGFRvIII 단백질을 발현하는 종양을 지칭한다. 일 실시 형태에서, 종양에서의 EGFRvIII 발현은 종양 세포막의 면역조직화학적 염색을 이용하여 결정되며, 여기서, 종양 샘플에서의 배경 수준보다 많은 임의의 면역조직화학적 염색은 종양이 EGFRvIII 발현 종양임을 나타낸다. 종양에서의 EGFR의 발현의 검출 방법은 본 기술 분야에 공지되어 있으며, 면역조직화학적 분석법을 포함한다. 이와는 대조적으로, "EGFRvIII 음성 종양"은 면역조직화학적 기술에 의해 결정되는 바와 같이 종양 샘플에서의 배경보다 많은 EGFRvIII 막 염색이 부재하는 종양으로 정의된다.

[0503] 용어 "과발현하다", "과발현", 또는 "과발현되다"는 대개 암세포에서 정상 세포와 비교하여 검출가능하게 더 큰 수준으로 전사되거나 번역되는 유전자를 지칭한다. 따라서 과발현은 (증가된 전사, 전사 후 프로세싱, 번역, 번역 후 프로세싱, 변경된 안정성, 및 변경된 단백질 분해로 인한) 단백질 및 RNA의 과발현과, 변경된 단백질 트래픽(traffic) 패턴(증가된 핵 위치화)으로 인한 국소적 과발현 둘 다, 및 예를 들어 기질의 효소 가수분해의 증가에서와 같은 증대된 기능적 활성을 지칭한다. 따라서, 과발현은 단백질 수준 또는 RNA 수준 중 어느 하나를 지칭한다. 과발현은 또한 정상 세포 또는 비교용 세포와 비교하여 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상일 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 항-EGFR ADC는 EGFR을 과발현할 가능성이 있는 고형 종양의 치료에 사용된다.

[0504] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "투여하는"은 치료 목적(예를 들어 EGFR-연관 장애의 치료)의 성취를 위한 물질(예를 들어, 항-EGFR ADC)의 전달을 지칭하려는 것이다. 투여 양식은 비경구 투여, 장 투여 및 국소 투여일 수 있다. 비경구 투여는 대개 주사에 의한 것이며, 제한 없이, 정맥내, 근육내, 동맥내, 경막내, 관절낭내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 경기관, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막하, 척수내 및 흉골내 주사 및 주입을 포함한다.

[0505] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "병용 요법"은 2가지 이상의 치료 물질, 예를 들어 항-EGFR ADC 및 추가 치료제의 투여를 지칭한다. 상기 추가 치료제는 항-EGFR ADC의 투여와 함께, 상기 투여 전에, 또는 상기 투여 후에 투여될 수 있다.

[0506] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 장애, 예를 들어 암, 또는 이의 하나 이상의 증상의 중증도 및/또는 지속 기간을 감소 또는 완화시키거나, 장애의 진행을 방지하거나, 장애의 퇴행을 유발하거나, 장애와 연관된 하나 이상의 증상의 재발, 발생, 발병, 또는 진행을 방지하거나, 장애를 검출하거나, 또 다른 요법제(예를 들면, 예방제 또는 치료제)의 예방적 또는 치료적 효과(들)를 향상시키거나 개선시키기에 충분한 약물, 예를 들어 항체 또는 ADC의 양을 지칭한다. 유효량의 항체 또는 ADC는 예를 들어 종양 성장을 저해하고/하거나(예를 들어, 종양 부피의 증가를 저해하고/하거나), 종양 성장을 감소시키고/시키거나(예를 들어, 종양 부피를 감소시키고/시키거나), 암세포의 수를 감소시키고/시키거나, 암과 연관된 증상 중 하나 이상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 유효량은 예를 들어 무병 생존율(disease free survival; DFS)을 향상시키거나, 전체 생존율(overall survival; Os)을 개선시키거나, 재발 가능성을 감소시킬 수 있다.

[0507] 본 발명의 다양한 태양이 하기 하위섹션에서 더 상세하게 기재된다.

[0508] **2. 항-EGFR 항체 약물 콘쥬게이트(ADC): 항-EGFR 항체**

[0509] 본 발명의 일 태양은 링커를 통하여 약물에 콘쥬게이션된 항-hEGFR 항체를 포함하는 항-인간 상피 성장 인자 수용체(항-hEGFR) 항체 약물 콘쥬게이트(ADC)를 특징으로 하며, 여기서, 약물은 Bcl-xL 저해제이다. 본원에 기재된 ADC에서 사용될 수 있는 예시적인 항-EGFR 항체 (및 이의 서열)가 하기에 기술되어 있으며, 이외에도, 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제2015-0337042호에 기술되어 있다.

[0510] 본원에 개시된 항-EGFR 항체는 이 항체에 부착된 세포독성 Bcl-xL 약물이 EGFR-발현 세포로 전달될 수 있도록 EGFR에 결합하는 능력을 갖는 본 발명의 ADC를 제공한다.

[0511] 용어 "항체"가 전체적으로 사용되지만, 항체 단편(즉, 항-EGFR 항체의 항원 결합 부분)이 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제에 또한 콘쥬게이션될 수 있음이 주지되어야 한다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR 항체의 항체 단편이 링커(하기 섹션 4에 기술된 것을 포함함)를 통하여 Bcl-xL 저해제(하기 섹션 3에 기술된 것을 포함함)에 콘쥬게이션된 것은 본 발명의 범주 내에 있다. 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체 결합 부분은 Fab, Fab', F(ab')2, Fv, 디술피드 연결된 Fv, scFv, 단일 도메인 항체, 또는 디아바디이다.

[0512] 본 발명의 ADC에서 사용될 수 있는 항-EGFR 항체는, 상기 항체를 ADC에서의 사용에 유리해지게 만드는 특성을 갖는다. 일 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 EGFRvIII을 발현하는 종양 세포에의 결합, EGFR을 발현하는 종양 세포 상의 야생형 EGFR에의 결합, EGFR 상의 에피토프 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45)의 인식, 정상 인간 각화 상피 세포 상의 EGFR에의 결합, 및 이종이식 종양 성장의 감소 또는 저해(마우스 모델에서)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 특성을 갖는다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용될 수 있는 항-EGFR 항체는 서열 번호 45에 의해 정의되는 인간 EGFR의 에피토프에 결합할 수 있고/있거나 인간 EGFR에의 결합에 대하여 본원에 개시된 임의의 항체(예를 들어, Ab1, AbA, AbB, AbC, AbD, AbE, AbF, AbG, AbH, AbJ, AbK)와 경쟁할 수 있다. EGFR에의 항체의 결합은 예를 들어 경쟁 분석법에 의한 분석에 따라 평가될 수 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 공개 제2015-0337042 A1호에 기술된 바와 같다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용될 수 있는 항-EGFR 항체는 EGFR (서열 번호 47)의 1 내지 525에 대한 해리 상수(K_d)가 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-10} M이며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 전술한 태양의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 EGFRvIII에 결합하고, EGFR을 과발현하는 세포 상의 EGFR에 결합하고, EGFR 상의 에피토프 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45)를 인식하는 항-EGFR 항체를 포함한다. 추가 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 EGFRvIII 접합 펩티드와는 별개인 에피토프에서 EGFRvIII과 결합한다. 전술한 태양의 추가 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용되는 항-EGFR 항체는 인간 EGFR에의 결합에 대하여 세툭시맙과 경쟁하지 않는다.

[0513] 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 약 1 x 10^{-6} M 이하의 해리 상수(K_d)로 EGFR(1-525) (서열 번호 47)에 결합하는 항-EGFR 항체를 포함하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 대안적으로, 항-EGFR 항체는 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-10} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합할 수 있으며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 추가 대안에서, 항-EGFR 항체는 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-7} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 대안적으로, 본 발명에서 사용되는 항체는 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 5 x 10^{-10} M의 K_d; 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-9} M의 K_d; 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 5 x 10^{-9} M의 K_d; 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 1 x 10^{-8} M의 K_d; 약 1 x 10^{-6} M 내지 약 5 x 10^{-8} M

의 K_d; 약 5.9 x 10^{-7} M 내지 약 1.7 x 10^{-9} M의 K_d; 약 5.9 x 10^{-7} M 내지 약 2.2 x 10^{-7} M의 K_d로 EGFR (1-525) (서열 번호 47)에 결합할 수 있으며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용되는 항-hEGFR 항체의 해리 상수(K_d)는 Ab1의 해리 상수보다 더 낮지만 항-EGFR 항체 세툭시맙의 해리 상수보다는 더 높다(즉, 본 항체는 Ab1보다 더 단단히 EGFR에 결합하지만 세툭시맙만큼 단단하게 결합하는 것은 아니다).

[0514] 본원에 개시된 항-EGFR 항체의 하나의 장점은 본 항체가 EGFRvIII을 발현하는 종양 세포에 결합함으로써 본 발명의 ADC를 악성 세포에 특이적이게 만들 수 있다는 것이다. EGFRvIII은 특정 유형의 암과 연관된 반면, 본 기술 분야에 공지된 많은 항-EGFR 항체, 예를 들어, 세툭시맙은 EGFRvIII 발현 종양에서의 종양 성장의 저해 또는 감소에 효과적이지 않다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용되는 항체는 약 8.2 x 10^{-9} M 이하의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 대안적으로, 본 발명의 ADC에서 사용되는 항체는 약 8.2 x 10^{-9} M 내지 약 6.3 x 10^{-10} M의 K_d; 약 8.2 x 10^{-9} M 내지 약 2.0 x 10^{-9} M의 K_d; 약 2.3 x 10^{-9} M 내지 약 1.5 x 10^{-10} M의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합하며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 일 실시 형태에서,

[0515] 본 발명의 ADC에서 사용되는 항-EGFR 항체는, 생체 내에서의 이종이식 마우스 모델에서 종양 성장을 저해하거나 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 생체 내에서의 인간 비소세포 폐암종 (NSCLC) 이종이식 분석법에서, EGFR에 특이적이지 않은 인간 IgG 항체에 비하여, 종양 성장을 적어도 약 50%만큼 저해할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 생체 내에서의 인간 비소세포 폐암종(NSCLC) 이종이식 분석법에서, 동일한 용량 및 투약 주기로 투여될 때, EGFR에 특이적이지 않은 인간 IgG 항체에 비하여 종양 성장을 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 또는 적어도 약 80%만큼 저해하거나 감소시킬 수 있다.

[0516] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "이종이식 분석법"은 인간 종양 이종이식 분석법을 지칭하며, 여기서, 인간 종양 세포는 피부 하에 또는 종양이 기원한 기관 타입 내로, 인간 세포를 거부하지 않는 면역손상된 마우스 내로 이식된다.

[0517] 전술한 특성들의 조합을 갖는 항-EGFR 항체도 본 발명의 실시 형태인 것으로 간주됨이 주지되어야 한다. 예를 들어, 항-EGFR 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 1 x 10^{-6} M 이하의 해리 상수(K_d)로 EGFR(1-525) (서열 번호 47)에 결합할 수 있으며, 아미노산 서열 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45) 내의 에피토프에 결합할 수 있으며, 경쟁적 결합 분석법에서 EGFRvIII (서열 번호 33)에의 결합에 대하여 Ab1 (또는 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-EGFR 항체)과 경쟁할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 항-EGFR ADC는 아미노산 서열 CGADSYEMEEDGVRKC (서열 번호 45) 내의 에피토프에 결합하고, 경쟁적 결합 분석법에서 EGFRvIII (서열 번호 33)에의 결합에 대하여 Ab1 (또는 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-EGFR 항체)과 경쟁하는 항-EGFR 항체를 포함하며; 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 8.2 x 10^{-9} M 이하의 K_d로 EGFRvIII (서열 번호 33)에 결합한다.

[0518] 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC에서 사용되는 항-EGFR 항체는 예를 들어 본 기술 분야에 공지된 몇몇 시험관 내 및 생체 내에서의 분석법들 중 어느 하나로 평가할 경우 높은 EGFR 활성 감소 또는 중화 능력을 나타낸다. 예를 들어, EGFR 발현 세포주, 예를 들어 h292 세포주에서의 EGFR의 인산화의 저해가 측정될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 인간 EGFR에 결합하며, 여기서, 상기 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 5.9 x 10^{-7} M 이하의 K_D 속도 상수로 인간 EGFR (EGFR 1-525)로부터 해리된다. 추가 실시 형태에서, 본 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 4.2 x 10^{-7} M의 K_D 속도 상수로 인간 EGFR (1-525)로부터 해리될 수 있다. 대안적으로, 본 항체는 표면 플라스몬 공명으로 결정할 경우 약 2.5 x 10^{-7} M의 대략적인 K_D 속도 상수의 k_{off} 속도 상수로 인간 EGFR (1-525)로부터 해리될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본 발명의 항-EGFR 항체는 5.9

x 10^{-7} M 내지 5 x 10^{-9} M의 K_D 속도 상수를 갖는다. 대안적으로, 본 항체는 약 6.1 x 10^{-9} M 이하의 K_D 속도 상수로 인간 EGFRvIII로부터 해리될 수 있으며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 대안적으로, 본 항체는 약 3.9 x 10^{-9} M 이하의 K_D 속도 상수로 인간 EGFRvIII로부터 해리될 수 있으며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다. 대안적으로, 본 항체는 약 2.3 x 10^{-9} M 이하의 K_D 속도 상수로 인간 EGFRvIII로부터 해리될 수 있으며, 이는 표면 플라스몬 공명으로 결정되는 바와 같다.

[0519] 본원에 개시된 ADC에서 사용될 수 있는 예시적인 항-EGFR 항체는 항체 1 (Ab1), 항체 A (AbA), 항체 B (AbB), 항체 C (AbC), 항체 D (AbD), 항체 E (AbE), 항체 F (AbF), 항체 G (AbG), 항체 H (AbH), 항체 J (AbJ), 항체 K (AbK), 항체 L (AbL), 항체 M (AbM), 항체 N (AbN), 항체 O (AbO), 항체 P (AbP), 및 항체 Q (AbQ)를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0520] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 Ab1을 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. Ab1은 인간화 항-EGFR 항체이다. Ab1의 경쇄 및 중쇄 서열은 각각 서열 번호 13 및 서열 번호 14에 개시되어 있다(본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20120183471호를 또한 참조). Ab1의 경쇄 가변 영역은 서열 번호 5에 개시되어 있으며, 서열 번호 6에 기재된 CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 7에 기재된 CDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호 8에 기재된 CDR3 아미노산 서열을 포함한다. Ab1의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 1에 개시되어 있으며, 서열 번호 2에 기재된 CDR1 아미노산 서열, 서열 번호 3에 기재된 CDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호 4에 기재된 CDR3 아미노산 서열을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 서열 번호 45에 기재된 아미노산 서열 내의 에피토프에 결합하고, 경쟁적 결합 분석법에서 EGFRvIII에의 결합에 대하여 서열 번호 1에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항-EGFR 항체와 경쟁하는 항-EGFR 항체를 포함한다.

[0521] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbA인 항-hEGFR 항체를 포함하는 항-hEGFR ADC를 특징으로 한다. 용어 "AbA"는 AbA의 적어도 6개의 CDR을 갖는 IgG 항체를 포함하고자 한다. AbA 항체는 Ab1의 경쇄와 동일한 경쇄를 갖지만, 모 항체 Ab1에 비하여 6개 아미노산 서열 변화(중쇄의 가변 영역에서 4개의 아미노산 변화 및 중쇄의 불변 영역에서 2개의 변화)를 포함하는 중쇄를 갖는다. AbA 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. AbA의 중쇄 가변 영역은 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열, 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역에 의해 정의된다. 항체 AbA의 전장 중쇄는 서열 번호 15에 개시된 아미노산 서열에 기재되어 있는 반면, 항체 AbA의 전장 경쇄는 서열 번호 13에 개시된 아미노산 서열에 기재되어 있다(도 3 참조).

[0522] AbA의 중쇄의 핵산 서열은 하기에 제공되어 있다:

```
gaggtgcaactccaagagagcgggcccggcctcgtgaagccctctcagactctgtccctgacttgcac
tgtgagcgggtattccatcagcagagacttcgcatggaactggatccgccagcctcccggtaagggac
tggagtggatggggtacatcagctacaacggtaatacacgctatcagccctccctgaagtctcgcatt
accattagtcgcgatacctccaagaaccagttctttctgaaactcaacagcgtgacagccgctgacac
cgccacctactactgcgtgaccgccagcaggggttcccttactggggccagggcactctggtcaccg
tttcttctgcgtcgaccaagggcccatcggtcttcccctggcaccctcctccaagagcacctctggg
ggcacagcggccctgggctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactc
aggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggctgtcctacagtcctcaggactctactccctca
gcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtgaatcacaag
cccagcaacaccaaggtggacaagaaagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccacc
gtgcccagcacctgaactcctgggggacccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccc
tcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcgtggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtc
aagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagccgcgggaggagcagta
caacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagt
acaagtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggg
cagccccgagaaccacaggtgtacaccctgcccccatcccgcgaggagatgaccaagaaccaggtcag
cctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgccgtggagtgggagagcaatgggcagc
cggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctacagcaag
ctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctct
gcacaaccactacacgcagaagagcctctccctgtctccgggtaaa  (서열 번호 86)
```

[0523]

[0524] AbA의 경쇄의 핵산 서열은 하기에 제공되어 있다:

Gacatccagatgacccagtccccctccagtatgtctgtgtctgtgggcgaccgtgtgaccattacctg
ccactcctcccaggacatcaatagcaatatcggttggttgcaacagaagccaggcaagtccttcaaag
ggctgatttaccatggtaccaacctggacgacggggttcctagtcgtttcagcggctccgggtccgga
accgattacactctgaccatcagcagtttgcagcctgaggactttgctacctattattgtgtgcagta
cgctcagttcccatggactttcggcgggggcaccaaactggagatcaaacgtacggtggctgcaccat
ctgtcttcatcttcccgccatctgatgagcagttgaaatctggaactgcctctgttgtgtgcctgctg
aataacttctatcccagagaggccaaagtacagtggaaggtggataacgccctccaatcgggtaactc
ccaggagagtgtcacagagcaggacagcaaggacagcacctacagcctcagcagcaccctgacgctga
gcaaagcagactacgagaaacacaaagtctacgcctgcgaagtcacccatcagggcctgagctcgccc
[0525] gtcacaaagagcttcaacaggggagagtgt (서열 번호 87)

[0526] AbA의 중쇄의 아미노산 서열은 하기에 제공되어 있다:

EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISRDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRI
TISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
[0527] LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (서열 번호 15)

[0528] 또 다른 실시 형태에서, AbA의 중쇄의 아미노산 서열은 하기에 제공되어 있다:

EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISRDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRI
TISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV
KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG
QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSK
[0529] LTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 102)

[0530] AbA의 경쇄의 아미노산 서열은 하기에 제공되어 있다:

DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSG
TDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
[0532] VTKSFNRGEC (서열 번호 13)

[0533] 도 2 및 도 3은 Ab1 및 AbA의 VH 및 VL 영역 (도 2) 및 전 중쇄 및 경쇄 (도 3)의 아미노산 서열들의 정렬을 제공한다. Ab1 및 AbA의 경쇄 아미노산 서열은 동일하다 (서열 번호 13). 그러나, Ab1 및 AbA의 중쇄 아미노산 서열은 두 서열 사이에 6개의 아미노산 차이를 가지며, 이들 중 3개는 CDR 내에 있다. Ab1 VH 아미노산 서열과 AbA VH 아미노산 서열 사이의 차이는 도 2에서 음영 처리되어 있으며, VH CDR 각각에서 발견된다. AbA의 가변 중쇄의 CDR1 도메인은 세린(Ab1)으로부터 아르기닌으로의 아미노산 변화를 포함하였다. 상기 가변 중쇄의 CDR2 도메인은 Ab1에서의 세린으로부터 AbA에서의 아스파라긴으로의 아미노산 변화를 포함하였다. 마지막으로, 상기 가변 중쇄의 CDR3 도메인은 Ab1에서의 글리신으로부터 AbA에서의 세린으로의 아미노산 변화를 포함하였다. AbA 내에서의 상기 아미노산 변화들 중 2개는 중쇄의 불변 영역 내에 있다(D354E 및 L356M). AbA에서의 Fc 영역 아미노산 돌연변이는 a z로부터의 인간 IgG 알로타입 변화, a z로의 알로타입, 비-a 알로타입을 나타낸다. 기타 변화에 더하여, 제1 아미노산은 예를 들어 도 3에 설명된 바와 같이 글루타민(Q)으로부터 글루탐산(E)으로 변화되었다.

[0534] 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항-hEGFR 항체를 포함하는 ADC를 특징으로 하며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항-hEGFR 항체를 포함하는 ADC를 특징으로 하며, 여기서, 상기 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0535] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbB를 포함하는 항-EGFR ADC를

특징으로 한다. AbB 항체는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 64의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 65의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbB의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbB의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0536] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbC를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbC 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 66의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 67의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbC의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbC의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0537] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbD를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbD 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 83의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 68의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 69의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbD의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbD의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0538] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbE를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbE 항체는 서열 번호 4의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 82의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 50의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 51의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbE의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbE의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0539] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbF를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbF 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 52의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 53의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbF의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbF의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0540] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbG를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbG 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 17의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 16의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을

포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 72의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbG의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbG의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0541] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbH를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbH 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 54의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 55의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbH의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbH의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0542] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbJ를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbJ 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 25의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 24의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 23의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 57의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbJ의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbJ의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0543] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbK를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbK 항체는 서열 번호 19의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 10의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 75의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbK의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbK의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0544] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbL을 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbL 항체는 서열 번호 18의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 58의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 59의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbL의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbL의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0545] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbM을 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbM 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 76의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 77의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbM의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의

ADC는 AbM의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0546] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbN을 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbN 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 20의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 60의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 61의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbN의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbN의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0547] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbO를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbO 항체는 서열 번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 80의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 28의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 27의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 26의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 62의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 63의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbO의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbO의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0548] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbP를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbP 항체는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 21의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 78의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 79의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbP의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbP의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0549] 일 실시 형태에서, 본 발명은 링커를 통하여 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체 AbQ를 포함하는 항-EGFR ADC를 특징으로 한다. AbQ 항체는 서열 번호 22의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 81의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 31의 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 30의 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 29의 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 70의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 71의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 갖는 항체를 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbQ의 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다. 별개의 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 AbQ의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 갖는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0550] 하기에 나타낸 표 2에 기술된 바와 같이, 본원에 개시된 항체 서열은 Ab1 EGFR 에피토프에의 개선된 결합성으로 이어지는 CDR 도메인을 나타내는 아미노산 콘센서스 서열을 제공한다. 따라서, 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 40으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 39로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 38로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 경쇄 가변 영역; 및 서열 번호 37로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 36으로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 35로 기재된 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역을 포함하는 항-EGFR 항체를 특징으로 한다. 추가 실시 형태에서, 본 발명의 항-EGFR 항체는 서열 번호 12, 18, 19, 및 22에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 11 또는 17에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 10, 16, 20, 및 21에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 번호 8, 25, 28, 및 31에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR3 도메인; 서열 번호 7, 24, 27, 및 30에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR2 도메인; 및 서열 번호 6, 23, 26, 및 29에 기재된 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 CDR1 도메인

을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함한다.

[0551] [표 2]

Ab1 대 AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 변이체의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열 비교

| | 중쇄 CDR | | |

리신 대신 세린을 갖는다(표 3에서 볼드체/밑줄로 나타냄).

[0557] [표 3]

표 2로부터의 Ab1 변이체의 CDR 콘센서스 서열

CDR 영역	서열 번호	Ab1 변이체의 CDR 콘센서스 서열
VH CDR1	서열 번호 35	G Y S I(S/G/H)(S/R/N)D F A W N
VH CDR2	서열 번호 36	Y I S Y(S/N/K)G N T R Y Q P S L K S
VH CDR3	서열 번호 37	A **S**(R/W)G(F/L)P(Y/W)
VL CDR1	서열 번호 38	H S S Q D I(N/T)(Y/M/S)N(I/V)G
VL CDR2	서열 번호 39	H G(T/A/S)(N/I)L D(D/H)
VL CDR3	서열 번호 40	V Q Y(A/D)(Q/E/D)F P W T

[0558]

[0559] Ab1 대 항체 AbB, AbC, AbD, AbE, AbF, AbH, AbJ, AbL, AbN, AbO, 및 AbQ의 VH 및 VL CDR 서열의 비교가 표 4에 설명되어 있다. 하기 표 4에 설명된 CDR 변화에 더하여, AbG는 VH의 프레임워크 2 영역 내에서의 아미노산 잔기 변화를 갖는다.

[0560] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 50, 52, 54, 56, 58, 60, 62, 64, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 및 78로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역; 및 서열 51, 53, 55, 57, 59, 61, 63, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 및 79로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0561] 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 10, 11, 및 12; 서열 번호 16, 17, 및 18; 서열 번호 10, 11, 및 19; 서열 번호 20, 11, 및 12; 서열 번호 21, 3, 및 22; 서열 번호 16, 17, 및 19; 서열 번호 2, 3, 및 4; 서열 번호 10, 3, 및 12; 서열 번호 80, 11, 및 18; 서열 번호 80, 3, 및 18; 서열 번호 20, 3, 및 12; 서열 번호 80, 11, 및 12; 및 서열 번호 81, 11, 및 22로 이루어진 군으로부터 선택되는 HC CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3); 및 서열 번호 6, 7, 및 8; 서열 번호 23, 24, 및 25; 서열 번호 26, 27, 및 28; 서열 번호 29, 30, 및 31; 서열 번호 6, 7, 및 84; 서열 번호 82, 83, 및 31; 및 서열 번호 82, 27, 및 85로 이루어진 군으로부터 선택되는 LC 경쇄 CDR 세트(CDR1, CDR2, 및 CDR3)를 포함하는 항-hEGFR 항체를 포함하며, 여기서, 상기 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 서열 번호 2, 3, 및 4의 HC CDR 세트와, 서열 번호 6, 7, 및 8의 LC CDR 세트 둘 다를 포함하지는 않는다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 서열 번호 40에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR3 도메인, 서열 번호 39에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR2 도메인, 및 서열 번호 38에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 LC CDR1 도메인과; 서열 번호 37에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR3 도메인, 서열 번호 36에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR2 도메인, 및 서열 번호 35에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 HC CDR1 도메인을 포함하는 항-hEGFR 항체를 포함한다.

[0562] [표 4]

Ab1 대 특정 Ab1 변이체의 중쇄 및 경쇄 CDR 서열 비교

| | 중쇄 CDR | | |

표 4 (계속)

경쇄 CDR																																
	가변 경쇄 (VL) CDR1										서열 번호	VL CDR2								서열 번호	VL CDR3									서열 번호
	H	S	S	Q	D	I	N	S	N	I	G	6	H	G	T	N	L	D	D	7	V	Q	Y	A	Q	F	P	W	T	8
Ab1																																
AbB												6								7										8
AbC												6								7				E						84
AbD										L		82			A			H		83					E					31
AbE										L		82			S				H	27				D						85
AbF												6								7										8
AbH								T	Y			23			A					24				D	E					25
AbJ								T	Y			23			A					24				D	E					25
AbL								T	Y	V		26			S			H		27				D	D					28
AbN								T	Y	V		26			S			H		27				D	D					28
AbO								T	Y	V		26			S			H		27				D	D					28
AbQ									M	V		29			A	I				30					E					31

[0564]

[0565] AbB의 전장 중쇄 및 경쇄 서열이 하기에 제공되어 있다:

[0566] AbB

[0567] 중쇄

EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSIS
NDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYKGNTRY
QPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAAD
TATYYCVTASRGFPWWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE**LL**GGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 90)

[0568]

[0569] 일 실시 형태에서, 상기 AbB 중쇄 서열은 2개의 볼드체 류신으로 표시된 위치에서 2개의 알라닌 치환을 포함한

다(서열 번호 91을 또한 참조).

[0570] AbB 경쇄

DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDIN
SNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ
YAQFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
[0571] LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (서열 번호 92)

[0572] 일 실시 형태에서, ADC는 서열 번호 90 또는 91을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 92를 포함하는 경쇄를 포함하는 항-EGFR 항체를 포함한다.

[0573] AbG의 전장 중쇄 및 경쇄 서열이 하기에 제공되어 있다:

[0574] AbG

[0575] 중쇄

EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSIS
NDFAWNWIRQLPGKGLEWMGYISYKGNTRY
QPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAAD
TATYYCVTASRGLPYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
[0576] VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 93)

[0577] 일 실시 형태에서, 상기 AbG 중쇄 서열은 2개의 볼드체 류신으로 표시된 위치에서 2개의 알라닌 치환을 포함한다(서열 번호 94를 또한 참조).

[0578] 경쇄

DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDIT
YNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGANLDDGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ
YDEFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
[0579] LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (서열 번호 95)

[0580] 일 실시 형태에서, ADC는 서열 번호 93 또는 94를 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95를 포함하는 경쇄를 포함하는 항-EGFR 항체를 포함한다.

[0581] AbK의 전장 중쇄 및 경쇄 서열이 하기에 제공되어 있다:

[0582] AbK

[0583] 중쇄

EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSIS
RDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRY
QPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAAD
TATYYCVTASRGFPWWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS
LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGN
VFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (서열 번호 96)

[0584]

[0585] 일 실시 형태에서, 상기 AbK 중쇄 서열은 2개의 볼드체 류신으로 표시된 위치에서 2개의 알라닌 치환을 포함한다(서열 번호 97을 또한 참조).

[0586] 경쇄

DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDIT
YNVGWLQQKPGKSFKGLIYHGSNLDHGVPS
RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQ
YDDFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV
DNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC (서열 번호 98)

[0587]

[0588] 일 실시 형태에서, ADC는 서열 번호 96 또는 97을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 98을 포함하는 경쇄를 포함하는 항-EGFR 항체를 포함한다.

[0589] hEGFR과 관련하여 바람직한 EGFR 결합 및/또는 중화 활성을 갖는 CDR을 생성 및 선발하기 위하여, 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 생성, 및 상기 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 EGFR 결합 및/또는 중화 특성을 평가하기 위한 본 기술 분야에 공지된 표준 방법이 사용될 수 있으며, 이는 본원에 구체적으로 기술된 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0590] 특정 실시 형태에서, 항체는 중쇄 불변 영역, 예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 또는 IgD 불변 영역을 포함한다. 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 인간 IgG 불변 도메인, 인간 IgM 불변 도메인, 인간 IgE 불변 도메인, 및 인간 IgA 불변 도메인으로 이루어진 군으로부터 선택되는 중쇄 면역글로불린 불변 도메인을 포함한다. 추가 실시 형태에서, 항체, 또는 이의 항원 결합 부분은 IgG1 중쇄 불변 영역, IgG2 중쇄 불변 영역, IgG3 불변 영역, 또는 IgG4 중쇄 불변 영역을 갖는다. 바람직하게는 중쇄 불변 영역은 IgG1 중쇄 불변 영역 또는 IgG4 중쇄 불변 영역이다. 더욱이, 항체는 카파 경쇄 불변 영역 또는 람다 경쇄 불변 영역 중 어느 하나인 경쇄 불변 영역을 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 항체는 카파 경쇄 불변 영역을 포함한다.

[0591] 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 다중특이성 항체, 예를 들어 2특이성 항체이다.

[0592] 특정 실시 형태에서, 항-EGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하는 항체를 포함한다.

[0593] 항체 이펙터 기능의 변경을 위한 Fc 부분에서의 아미노산 잔기의 대체가 개시되었었다(본원에 참고로 포함된 윈터(Winter) 등의 미국 특허 제5,648,260호 및 미국 특허 제5,624,821호). 항체의 Fc 부분은 몇몇의 중요한 이펙터 기능, 예를 들어, 사이토카인 유도, ADCC, 포식작용, 보체 의존적 세포독성(CDC) 및 항체 및 항원-항체 복합체의 반감기/제거 속도를 매개한다. 일부 경우에, 이들 이펙터 기능은 치료적 항체에 대해 바람직하지만, 다른 경우에는, 치료 목적에 따라, 불필요하거나 심지어 해로울 수 있다. 특정 인간 IgG 이소타입, 특히, IgG1 및 IgG3은 각각 FcγR 및 보체 C1q에의 결합을 통해 ADCC 및 CDC를 매개한다. 신생아 Fc 수용체(FcRn)는 항체의 순환 반감기를 결정하는 중요한 구성요소이다. 또 다른 실시 형태에서, 적어도 하나의 아미노산 잔기가 항체의 이펙터 기능이 변경되도록 항체의 불변 영역, 예를 들어, 항체의 Fc 영역에서 대체된다.

[0594] 본 발명의 일 실시 형태는 표지된 항-EGFR 항체를 포함하며, 여기서, 항체는 하기에 기술된 Bcl-xL 저해제에 더하여 하나 이상의 기능성 분자(들)(예를 들어, 또 다른 펩티드 또는 단백질)에 연결되거나 유도체화된다. 예를 들어, 표지된 항체는 본 발명의 항체 또는 항체 부분을 (화학적 커플링, 유전자 융합, 비공유적 회합 또는 다른 것에 의해) 하나 이상의 다른 분자 엔티티, 예컨대 또 다른 항체(예를 들어, 2특이성 항체 또는 디아바디), 검출제(detectable agent), 약제(pharmaceutical agent), 항체 또는 항체 부분과, 또 다른 분자(예컨대 스트렙타비딘 코어 영역 또는 폴리히스티딘 태그)의 회합을 매개할 수 있는 단백질 또는 펩티드, 및/또는 유사분열 저해제, 항종양 항생제, 면역조절제, 유전자 요법을 위한 벡터, 알킬화제, 항혈관신생제, 대사 길항 물질, 붕소 함유 제제, 화학보호제, 호르몬, 항호르몬제, 코르티코스테로이드, 광활성 치료제, 올리고뉴클레오티드, 방사성 핵종 제제, 토포이소머라아제 저해제, 키나아제 저해제, 방사선 증감제, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 세포독성제 또는 치료제에 기능적으로 연결시킴으로써 유도될 수 있다.

[0595] 항체 또는 ADC가 유도체화될 수 있는 유용한 검출제는 형광 화합물을 포함한다. 예시적인 형광 검출제는 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 5-디메틸아민-1-나프탈렌술포닐 클로라이드, 피코에리트린 등을 포함한다. 항체는 또한 검출가능한 효소, 예를 들어, 알칼리 포스파타아제, 서양 고추냉이 퍼옥시다아제, 글루코스 옥시다아제 등으로 유도체화될 수 있다. 항체가 검출가능한 효소로 유도체화되는 경우, 이는 검출가능한 반응 생성물을 생성하도록 효소가 사용하는 추가의 시약을 첨가함으로써 검출된다. 예를 들어, 검출제인 서양 고추냉이 퍼옥시다아제가 존재하는 경우, 과산화수소 및 디아미노벤지딘의 첨가는 검출가능한 유색 반응 생성물을 초래한다. 항체는 또한 비오틴으로 유도체화되고, 아비딘 또는 스트렙타비딘 결합의 간접적 측정을 통해 검출될 수 있다.

[0596] 일 실시 형태에서, 항체 또는 ADC는 조영제에 콘쥬게이션된다. 본원에 개시된 조성물 및 방법에서 사용될 수 있는 조영제의 예는 방사성 표지(예를 들어, 인듐), 효소, 형광 표지, 발광 표지, 생체발광 표지, 자기 표지, 및 비오틴을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0597] 일 실시 형태에서, 항체는 인듐(^{111}In)과 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 방사성 표지에 연결된다. ^{111}인듐은 EGFR 양성 종양의 확인에 사용하기 위한 본원에 개시된 항체 및 ADC의 표지에 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR 항체 (또는 ADC)는 2작용성 시클로헥실 디에틸렌트리아민펜타아세트산(DTPA) 킬레이트인 2작용성 킬레이팅제를 통하여 ^{111}I로 표지된다(각각이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제5,124,471호; 미국 특허 제5,434,287호; 및 미국 특허 제5,286,850호 참조).

[0598] 본 발명의 또 다른 실시 형태는 글리코실화 결합 단백질을 제공하며, 여기서, 항-EGFR 항체는 하나 이상의 탄수화물 잔기를 포함한다. 초기 생체 내 단백질 생성은 번역 후 변형으로 알려진 추가의 프로세싱을 겪을 수 있다. 특히, 당(글리코실) 잔기가 글리코실화로 알려진 과정에 의해 효소적으로 부가될 수 있다. 공유적으로 결합된 올리고당 측쇄류를 갖는 생성된 단백질은 글리코실화된 단백질 또는 당단백질로 알려져 있다. 항체는 Fc 도메인과 가변 도메인에 하나 이상의 탄수화물 잔기를 갖는 당단백질이다. Fc 도메인의 탄수화물 잔기는 Fc 도메인의 이펙터 기능에 중대한 영향을 미치며, 항체의 항원 결합 또는 반감기에는 최소한의 영향을 미친다(문헌[R. Jefferis, *Biotechnol. Prog.* 21 (2005), pp. 11-16]). 이와는 대조적으로, 가변 도메인의 글리코실화는 항체의 항원 결합 활성에 영향을 미칠 수 있다. 가변 도메인에서의 글리코실화는 아마도 입체 장애로 인하여, 항체 결합 친화성에 부정적인 영향을 미칠 수 있거나(문헌[Co, M.S., *et al.*, *Mol. Immunol.* (1993) 30:1361-1367]), 또는 항원에 대한 친화성의 증가로 이어질 수 있다(문헌[Wallick, S.C., *et al.*, *Exp. Med.* (1988) 168:1099-1109]; 문헌[Wright, A., *et al.*, *EMBO J.* (1991) 10:2717-2723]).

[0599] 본 발명의 일 태양은 결합 단백질의 O- 또는 N-결합된 글리코실화 부위가 돌연변이된 글리코실화 부위 돌연변이체의 생성에 관한 것이다. 당업자는 표준의 잘 알려진 기술을 이용하여 이러한 돌연변이체를 생성할 수 있다. 생물학적 활성은 보유하지만 증가되거나 감소된 결합 활성을 갖는 글리코실화 부위 돌연변이체가 본 발명의 또 다른 목적이다.

[0600] 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR 항체의 글리코실화가 변형된다. 예를 들어, 글리코실화되지 않은 항체가 제조될 수 있다(즉, 항체에 글리코실화가 결여된다). 글리코실화는, 예를 들어, 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시키기 위해 변경될 수 있다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어, 항체 서열 내의 하나 이상의 글리코실화 부위를 변경함으로써 달성될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 가변 영역 글리코실화 부위를 제거함으로써 그 부위에서 글리코실화를 제거하는 하나 이상의 아미노산 치환이 이루어질 수 있다. 이러한 비글리코실화는 항원에 대한 항체의 친화성을 증가시킬 수 있다. 이러한 접근법은 국제 공개 제2003016466A2호, 및 미국 특허 제

5,714,350호 및 미국 특허 제6,350,861호(이들 각각은 그 전체가 본원에 참고로 포함됨)에 더 상세하게 기술되어 있다.

[0601] 추가적으로 또는 대안적으로, 변경된 글리코실화 유형을 갖는 변형된 항-EGFR 항체, 예컨대 감소된 양의 푸코실 잔기를 갖는 저푸코실화 항체 또는 증가된 이분 GlcNAc 구조를 갖는 항체가 제조될 수 있다. 이러한 변경된 글리코실화 패턴은 항체의 ADCC 능력을 증가시키는 것으로 입증되었다. 이러한 탄수화물 변형은, 예를 들어, 변경된 글리코실화 기구를 갖는 숙주 세포에서 항체를 발현함으로써 달성될 수 있다. 변경된 글리코실화 기구를 갖는 세포는 본 기술 분야에 기술되어 있으며, 본 발명의 재조합 항체를 발현함으로써 변경된 글리코실화를 갖는 항체를 생성하기 위한 숙주 세포로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 각각이 그 전체가 본원에 참고로 포함된 문헌[Shields, R. L. *et al.* (2002) *J. Biol. Chem.* 277:26733-26740]; 문헌[Umana *et al.* (1999) *Nat. Biotech.* 17:176-1]과, 유럽 특허 제1,176,195호; 국제 공개 제03/035835호; 국제 공개 제99/54342 80호를 참조한다.

[0602] 단백질 글리코실화는 관심 단백질의 아미노산 서열 및 단백질이 발현되는 숙주 세포에 의존적이다. 상이한 유기체는 상이한 글리코실화 효소(예를 들어, 글리코실트랜스퍼라아제 및 글리코시다아제)를 생성할 수 있고, 이용 가능한 상이한 기질(뉴클레오티드 당)을 가질 수 있다. 이러한 요인으로 인하여, 단백질 글리코실화 패턴 및 글리코실 잔기의 조성은 특정 단백질이 발현되는 숙주 시스템에 따라 상이할 수 있다. 본 발명에 유용한 글리코실 잔기는, 글루코스, 갈락토스, 만노스, 푸코스, n-아세틸글루코사민 및 시알산을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 바람직하게는, 글리코실화된 결합 단백질은 글리코실화 패턴이 인간 패턴이 되게 하는 글리코실 잔기를 포함한다.

[0603] 단백질 글리코실화가 상이하면 단백질 특성이 상이해질 수 있다. 예를 들어, 미생물 숙주, 예컨대 효모에서 생성되고 효모 내인성 경로를 이용하여 글리코실화된 치료 단백질의 효능은 포유동물 세포, 예컨대 CHO 세포주에서 발현된 동일한 단백질의 효능과 비교하여 감소될 수 있다. 이러한 당단백질은 또한 인간에서 면역원성이고 투여 후 감소된 생체 내 반감기를 나타낼 수 있다. 인간 및 다른 동물에서의 특정 수용체가 특정 글리코실 잔기를 인식하고 혈류로부터의 단백질의 신속한 제거를 촉진할 수 있다. 다른 부작용은 단백질 폴딩, 용해도, 프로테아제에 대한 민감성, 트래피킹(trafficking), 수송, 구획화, 분비, 다른 단백질 또는 인자에 의한 인식, 항원성 또는 알러지항원성의 변화를 포함할 수 있다. 따라서, 실시자는 글리코실화의 특정 조성 및 패턴, 예를 들어, 인간 세포 또는 의도되는 대상체 동물의 종-특이적 세포에서 생성되는 것과 동일하거나 적어도 유사한 글리코실화 조성 및 패턴을 갖는 치료 단백질을 선호할 수 있다.

[0604] 숙주 세포의 글리코실화 단백질과 상이한 글리코실화 단백질의 발현은 이종 글리코실화 효소를 발현하도록 숙주 세포를 유전적으로 변형시킴으로써 달성될 수 있다. 재조합 기술을 이용하여, 실시자는 인간 단백질 글리코실화를 나타내는 항체 또는 이의 항원 결합 부분을 생성할 수 있다. 예를 들어, 효모 주를, 이들 효모 주에서 생성되는 글리코실화된 단백질(당단백질)이 동물 세포, 특히, 인간 세포의 것과 동일한 단백질 글리코실화를 나타내도록, 비-천연 발생 글리코실화 효소를 발현하도록 유전자 변형되었다(미국 특허 공개 제20040018590호 및 미국 특허 공개 제20020137134호 및 국제 공개 제2005100584 A2호).

[0605] 항체는 임의의 다수의 기술에 의해 생성될 수 있다. 예를 들어, 표준 기술에 의해 중쇄 및 경쇄를 코딩하는 발현 벡터(들)로 형질감염시킨 숙주 세포로부터의 발현. 용어 "형질감염"의 다양한 형태는 외인성 DNA를 원핵 또는 진핵 숙주 세포로 도입하기 위해 일반적으로 이용되는 매우 다양한 기술, 예를 들어, 전기천공, 인산칼슘 침전, DEAE-덱스트란 형질감염 등을 포함하는 것으로 의도된다. 항체를 원핵 또는 진핵 숙주 세포에서 발현하는 것이 가능하기는 하지만, 진핵 세포에서 항체를 발현하는 것이 바람직하며, 포유동물 숙주 세포에서가 가장 바람직한데, 이는, 이러한 진핵 세포(및 특히 포유동물 세포)가 적절하게 폴딩되고 면역학적으로 활성인 항체를 조립하고 분비할 가능성이 원핵 세포보다 더 크기 때문이다.

[0606] 본 발명의 재조합 항체를 발현시키기에 바람직한 포유동물 숙주 세포는 중국 햄스터 난소 세포(CHO 세포)(dhfr-CHO 세포를 포함하고, 문헌[Urlaub and Chasin, (1980) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216-4220]에 기술되고, DHFR 선발가능 마커와 함께 사용됨(예를 들어, 문헌[R.J. Kaufman and P.A. Sharp (1982) *Mol. Biol.* 159:601-621]에 기술된 바와 같음)), NS0 골수종 세포, COS 세포 및 SP2 세포를 포함한다. 항체 유전자를 코딩하는 재조합 발현 벡터를 포유동물 숙주 세포 내로 도입하는 경우, 항체는 숙주 세포에서 항체의 발현 또는 더 바람직하게는 숙주 세포가 성장하는 배양 배지 내로의 항체의 분비를 허용하기에 충분한 기간 동안 숙주 세포를 배양함으로써 생성된다. 항체는 표준 단백질 정제 방법을 사용하여 배양 배지로부터 회수될 수 있다.

[0607] 숙주 세포는 또한 Fab 단편 또는 scFv 분자와 같은 기능성 항체 단편을 생성하는 데 사용될 수 있다. 상기 절차에서의 변형이 본 발명의 범주 내에 있음이 이해될 것이다. 예를 들어, 숙주 세포를 본 발명의 항체의 경쇄 및/

또는 중쇄의 기능성 단편을 코딩하는 DNA로 형질감염시키는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 재조합 DNA 기술을 이용하여 관심 항원에의 결합에 필요하지 않은 경쇄 및 중쇄 중 어느 하나 또는 이들 둘 다를 코딩하는 DNA 중 일부 또는 상기 DNA 전부를 제거할 수 있다. 이러한 절두된(truncated) DNA 분자로부터 발현된 분자가 또한 본 발명의 항체에 포함된다. 게다가, 하나의 중쇄 및 하나의 경쇄가 본 발명의 항체이고, 본 발명의 항체를 표준 화학적 가교결합 방법에 의해 제2 항체에 가교결합시킴으로써 다른 중쇄 및 경쇄가 관심 항원 이외의 항원에 대해 특이적인 2기능성 항체를 생성할 수 있다.

[0608] 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 재조합적 발현에 바람직한 시스템에서, 항체 중쇄 및 항체 경쇄 둘 다를 코딩하는 재조합 발현 벡터는 dhfr- CHO 세포 내로 인산칼슘-매개된 형질감염에 의해 도입된다. 재조합 발현 벡터 내에서, 항체 중쇄 및 경쇄 유전자는 각각 CMV 인핸서/AdMLP 프로모터 조절 요소에 작동적으로 연결되어 유전자의 높은 수준의 전사를 유도한다. 재조합 발현 벡터는 또한 메토트렉세이트 선발/증폭을 이용하여 벡터로 형질감염된 CHO 세포의 선발을 허용하는 DHFR 유전자를 갖고 있다. 선발된 형질전환 숙주 세포를 배양하여, 항체 중쇄 및 경쇄의 발현을 허용하고, 온전한 항체를 배양 배지로부터 회수한다. 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 재조합 발현 벡터를 제조하고, 숙주 세포를 형질감염시키며, 형질전환체를 선발하고, 숙주 세포를 배양하며, 항체를 배양 배지로부터 회수한다. 또 추가로, 본 발명은 재조합 항체가 합성될 때까지 숙주 세포를 적합한 배양 배지에서 배양함으로써 본 발명의 재조합 항체를 합성하는 방법을 제공한다. 본 발명의 재조합 항체는 본원에 개시된 아미노산 서열에 상응하는 핵산 분자를 이용하여 생성될 수 있다. 일 실시 형태에서, 서열 번호 86 및/또는 87에 기재된 핵산 분자가 재조합 항체의 생성에서 사용된다. 상기 방법은 배양 배지로부터 재조합 항체를 단리하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0609] 본원에서 인용된 항체의 서열 및 항체는 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제9,493,568호 (AbbVie Inc.)에도 기술되어 있다.

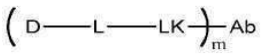
[0610] **3. 항-EGFR 항체 약물 콘쥬게이트(ADC): Bcl-xL 저해제 및 링커**

[0611] 이상조절된 아폽토시스 경로가 또한 암의 병상에 연루되었다. 하향 조절된 아폽토시스 (및 더 구체적으로 Bcl-2 패밀리의 단백질)가 암성 악성종양의 발병에 연루되어 있다는 암시는 이러한 여전히 힘든 질환을 표적화하는 신규한 방법을 보여주었다. 연구에 의하면 예를 들어, 항-아폽토시스 단백질인 Bcl 2 및 Bcl-xL이 많은 암세포 유형에서 과발현됨이 밝혀졌다. 문헌[Zhang, 2002, Nature Reviews/Drug Discovery 1:101]; 문헌[Kirkin et al., 2004, Biochimica Biophysica Acta 1644:229-249]; 및 문헌[Amundson et al., 2000, Cancer Research 60:6101-6110]을 참조한다. 이러한 조절해제의 효과는 변경된 세포의 생존인데, 상기 세포는 달리, 정상 상태에서는 아폽토시스를 겪었을 것이다. 비조절된 증식과 연관된 이러한 결함의 반복은 암성 진전의 출발점인 것으로 생각된다.

[0612] 본 발명의 태양은 링커를 통하여 약물에 콘쥬게이션된 항-hEGFR 항체를 포함하는 항-hEGFR ADC에 관한 것이며, 여기서, 약물은 Bcl-xL 저해제이다. 특정 실시 형태에서, ADC는 하기 구조 화학식 I에 따른 화합물, 또는 이의 제약상 허용가능한 염이며, 여기서, Ab는 항-hEGFR 항체를 나타내며, D는 Bcl-xL 저해제 약물(즉, 하기에 나타낸 바와 같이 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 화합물)을 나타내며, L은 링커를 나타내며, LK는 링커(L)를 항-hEGFR 항체(Ab)에 연결시키는 공유적 연결체를 나타내며, m은 항체에 연결된 D-L-LK 단위의 수를 나타내는데, 이는 1 내지 20의 범위의 정수이다. 일부 실시 형태에서, m은 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 2 내지 4, 또는 1 내지 3의 범위이다. 특정 실시 형태에서, m은 2, 3 또는 4이다.

[0613] 일부 실시 형태에서, ADC는 하기 화학식(화학식 I)을 갖는다:

[0614] [화학식 I]

[0615] 

[0616] 여기서, Ab는 항체, 예를 들어, 항-EGFR 항체 AbA, AbB, AbG, 또는 AbK이며, (D-L-LK)는 약물-링커-공유적 연결체이다. 약물-링커 모이어티는 링커인 L-, 및 예를 들어 표적 세포, 예를 들어 EGFR을 발현하는 세포에 대하여 세포 증식 억제 활성, 세포독성 활성, 또는 달리 치료적 활성을 갖는 약물 모이어티인 -D로 만들어지며; m은 1 내지 20의 정수이다. 일부 실시 형태에서, m은 1 내지 8, 1 내지 7, 1 내지 6, 2 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 1.5 내지 8, 1.5 내지 7, 1.5 내지 6, 1.5 내지 5, 1.5 내지 4, 2 내지 6, 1 내지 5, 1 내지 4, 1 내지 3, 1 내지 2, 또는 2 내지 4의 범위이다. ADC의 DAR은 화학식 I에서 언급된 "m"과 등가이다. 일 실시 형태에서, ADC는 Ab-(LK-L-D)m의 화학식을 가지며, 여기서, Ab는 항-EGFR 항체, 예를 들어 AbA, AbB,

AbG, 또는 AbK이며, L은 링커이며, D는 약물, 예를 들어, Bcl-xL 저해제이며, LK는 공유적 연결체, 예를 들어 -S-이며, m은 1 내지 8(또는 2 내지 4의 DAR)이다. 본 발명의 ADC에서 사용될 수 있는 약물(화학식 I의 D) 및 링커(화학식 I의 L)와, 대안적인 ADC 구조에 관한 추가의 상세 사항이 하기에 기술되어 있다.

[0617] 다양한 Bcl-xL 저해제 그 자체, 및 다양한 Bcl-xL 저해제(D), 링커(L) 및 항-EGFR 항체(Ab)(본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있음)와, ADC에 연결된 Bcl-xL 저해제의 수의 특정 실시 형태가 하기에 더 상세하게 기술되어 있다.

[0618] 본 발명의 항-EGFR ADC에서 사용될 수 있는 Bcl-xL 저해제의 예가 하기에 제공되어 있으며, 이는 항체 및 상기 하나 이상의 Bcl-xL 저해제(들)를 콘쥬게이션시키는 데 사용될 수 있는 링커가 그러한 바와 같다. 또한 용어 "연결된" 및 "콘쥬게이션된"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며, 항체 및 모이어티가 공유적으로 결합됨을 나타낸다.

[0619] 본원에 개시된 ADC에서 사용될 수 있는 Bcl-xL 저해제 및 링커와, 이의 제조 방법은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제2016-0339117호 (AbbVie Inc.)에 개시되어 있다.

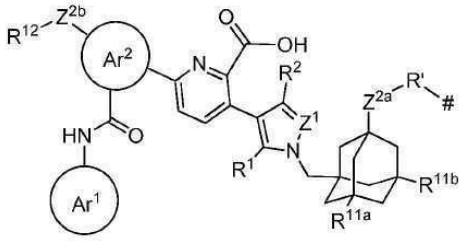
[0620] **3.1. Bcl-xL 저해제**

[0621] 본 발명의 일 태양은 낮은 세포 투과성을 갖는 Bcl-xL 저해제에 관한 것이다. 본 화합물은 일반적으로 사실상 복소환식이며 화합물에 높은 수용해도 및 낮은 세포 투과성을 부여하는 하나 이상의 가용화 기를 포함한다. 가용화 기는 일반적으로, 쌍극자-쌍극자 상호작용을 형성하는 수소 결합이 가능하고/하거나 1 내지 30개의 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜 중합체, 하나 이상의 폴리올, 하나 이상의 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 하나 이상의 기를 포함하는 기이다.

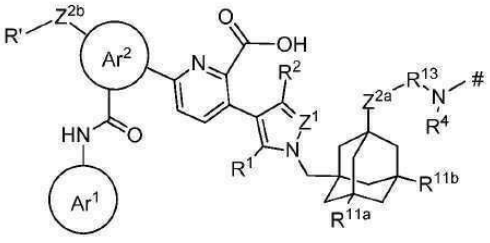
[0622] Bcl-xL 저해제는 본원에 개시된 다양한 방법에서 화합물 또는 염 그 자체로 사용될 수 있거나, ADC의 성분 부분으로서 포함될 수 있다.

[0623] 콘쥬게이션되지 않은 형태로 사용될 수 있거나, ADC의 일부로서 포함될 수 있는 Bcl-xL 저해제의 특정 실시 형태는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId에 따른 화합물을 포함한다. 본 발명에서, Bcl-xL 저해제가 ADC의 일부로서 포함되는 경우, 하기 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId에 나타나 있는 #은 링커에 대한 부착 부위를 나타내며, 이는 모노라디칼 형태로 표시됨을 나타낸다.

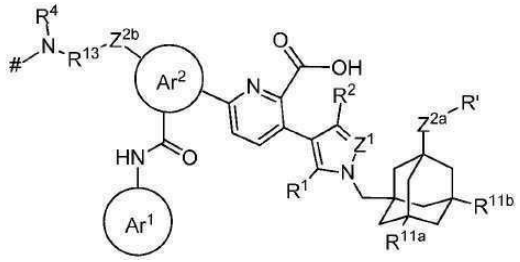
[0624] [화학식 IIa]

[0625] 

[0626] [화학식 IIb]

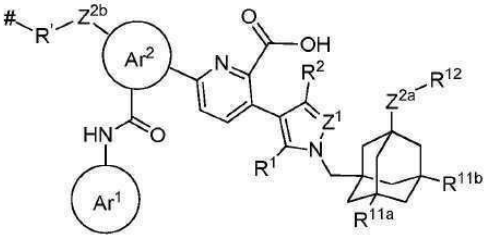
[0627] 

[0628] [화학식 IIc]



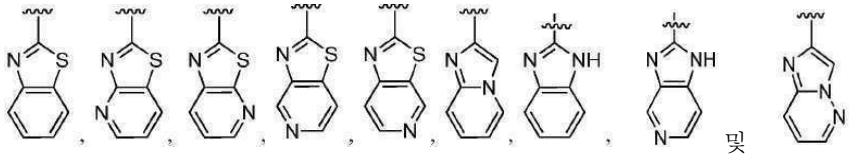
[0629]

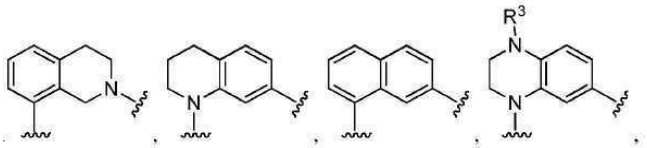
[0630] [화학식 IId]

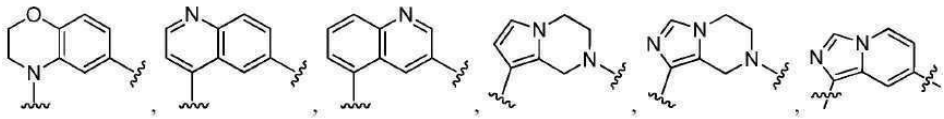


[0631]

[0632] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[0633] Ar^1은  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0634] Ar^2는 

[0635]  로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착되고;

[0636] Z^1는 N, CH, C-할로, C-CH_3 및 C-CN으로부터 선택되고;

[0637] Z^{2a} 및 Z^{2b}는 각각, 서로 독립적으로, 결합, NR^6, $CR^{6a}R^{6b}$, O, S, S(O), $S(O)_2$, -NR^6C(O)-, -NR^{6a}C(O)NR^{6b}-, 및 -NR^6C(O)O-로부터 선택되고;

[0638] R'는 폴리올, 4 내지 30개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 및 생리학적 pH에서 하전되는 기로부터 선택되는 기 및 이들의 조합을 함유하는 가용화 모이어티로 하나 이상의 탄소 또는 헤테로원자에서 독립적으로 치환된, 알킬렌, 헤테로알킬렌, 시클로알킬렌, 헤테로사이클렌, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R'에 부착되는 #은 치환될 수 있는 임의의 R' 원자에서 R'에 부착되고;

[0639] R^1은 수소, 메틸, 할로, 할로메틸, 에틸, 및 시아노로부터 선택되고;

[0640] R^2는 수소, 메틸, 할로, 할로메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0641] R^3은 수소, 메틸, 에틸, 할로메틸 및 할로에틸로부터 선택되고;

[0642] R^4는 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬로부터 선택되거나 또는 R13의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0643] R^6, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 저급 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되거나 또는 R^4로부터의 원자 및 R^{13}으로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0644] R^{11a} 및 R^{11b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 할로, 메틸, 에틸, 할로메틸, 히드록실, 메톡시, CN, 및 SCH_3으로부터 선택되고;

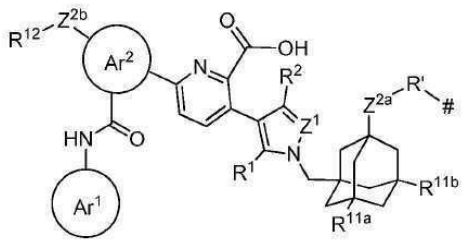
[0645] R^{12}는 선택적으로 R'이거나 또는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0646] R^{13}은 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬렌으로부터 선택되고;

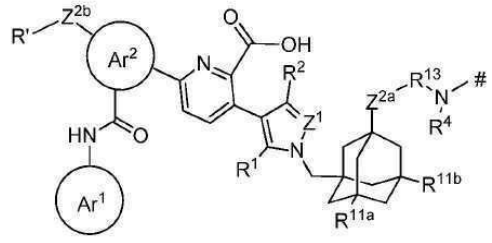
[0647] #는 링커 L에 대한 부착점을 나타낸다.

[0648] 콘쥬게이션되지 않은 형태로 사용될 수 있거나 ADC의 일부로서 포함될 수 있는 Bcl-xL 저해제의 일 실시 형태는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId에 따른 화합물을 포함한다:

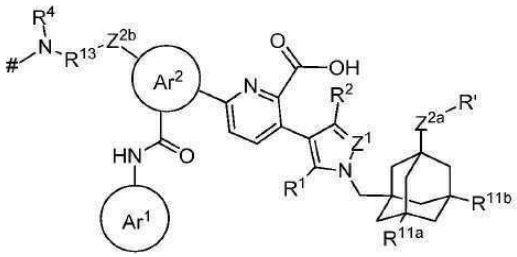
[0649] [화학식 IIa]

[0650] 

[0651] [화학식 IIb]

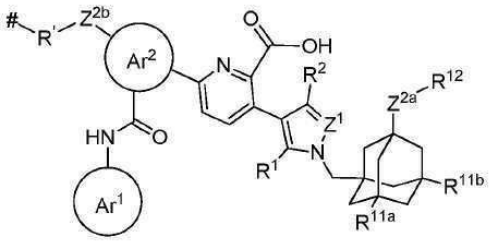
[0652] 

[0653] [화학식 IIc]



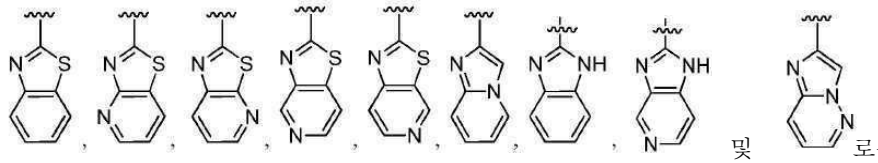
[0654]

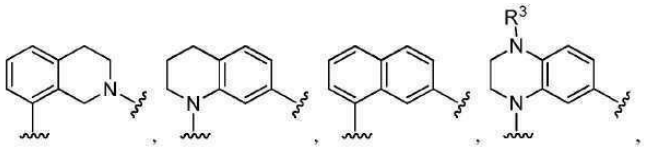
[0655] [화학식 IId]

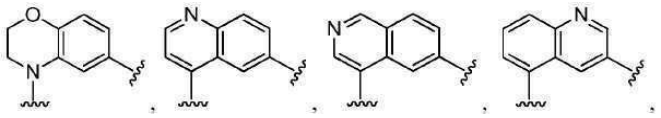


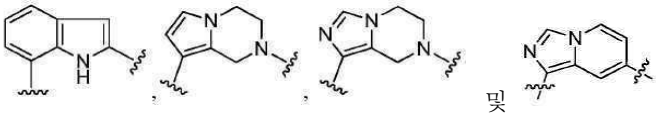
[0656]

[0657] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[0658] Ar1은  및 로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;

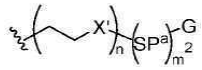
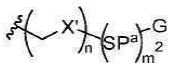
[0659] Ar^2는 

[0661] 

[0662]  및 또는 이들의 N-옥시드로부터 선택되며, 독립적으로 할로, 히드록시, 니트로, 저급 알킬, 저급 헤테로알킬, C_{1-4}알콕시, 아미노, 시아노 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착되고;

[0663] Z^1은 N, CH, C-할로, C-CH_3 및 C-CN으로부터 선택되고;

[0664] Z^{2a} 및 Z^{2b}는 각각, 서로 독립적으로, 결합, NR^6, $CR^{6a}R^{6b}$, O, S, S(O), $S(O)_2$, -NR^6C(O)-, -NR^{6a}C(O)NR^{6b}-, 및 -NR^6C(O)O-로부터 선택되고;

[0665] R'은  또는  이며, 여기서, R'에 부착되는 #은, 치환될 수 있는 임의의 R' 원자에서 R'에 부착되고;

[0666] X'는 각각의 경우에 -N(R^{10}), -N(R^{10})C(O)-, -N(R^{10})S(O)$_2$-, -S(O)$_2$N(R^{10})-, 및 -O-로부터 선택되고;

[0667] n은 0 내지 3으로부터 선택되고;

[0668] R^{10}은 독립적으로 각각의 경우에 수소, 저급 알킬, 헤테로사이클, 아미노알킬, G-알킬, 및 $(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-NH_2로부터 선택되고;

[0669] G는 각각의 경우에 독립적으로 폴리올, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0670] SP^a는 독립적으로 각각의 경우에 산소, -S(O)$_2$N(H)-, -N(H)S(O)$_2$-, -N(H)C(O)-, -C(O)N(H)-, -N(H)-, 아릴렌, 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 메틸렌은 -NH$(CH_2)_2$G, NH_2, C_{1-8}알킬, 및 카르보닐 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0671] m^2는 0 내지 12로부터 선택되고;

[0672] R^1은 수소, 메틸, 할로, 할로메틸, 에틸, 및 시아노로부터 선택되고;

[0673] R^2는 수소, 메틸, 할로, 할로메틸 및 시아노로부터 선택되고;

[0674] R^3은 수소, 메틸, 에틸, 할로메틸 및 할로에틸로부터 선택되고;

[0675] R^4는 수소, 저급 알킬 및 저급 헤테로알킬로부터 선택되거나 또는 R^{13}의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0676] R^6, R^{6a} 및 R^{6b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 선택적으로 치환된 저급 알킬, 선택적으로 치환된 저급 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 시클로알킬 및 선택적으로 치환된 헤테로시클릴로부터 선택되거나 또는 R^4로부터의 원자 및 R^{13}으로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성하고;

[0677] R^{11a} 및 R^{11b}는 각각, 서로 독립적으로, 수소, 할로, 메틸, 에틸, 할로메틸, 히드록실, 메톡시, CN, 및 SCH_3으로부터 선택되고;

[0678] R^{12}는 선택적으로 R'이거나 또는 수소, 할로, 시아노, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 헤테로알킬, 선택적으로 치환된 헤테로시클릴, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬로부터 선택되고;

[0679] R^{13}은 선택적으로 치환된 C_{1-8} 알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 시클로알킬렌으로부터 선택되고;

[0680] #는 링커 L에 대한 부착점을 나타낸다.

[0681] 구조 화학식 IIa 내지 IId의 Bcl-xL 저해제가 ADC의 성분이 아닌 경우, 화학식 IIa 내지 IId에서 #은 수소 원자에 대한 부착점을 나타낸다. Bcl-xL 저해제가 ADC의 성분인 경우, 화학식 IIa 내지 IId에서 #은 링커에 대한 부착점을 나타낸다. Bcl-xL 저해제가 ADC의 성분인 경우, ADC는, 동일하거나 상이할 수 있으나 전형적으로 동일한 하나 이상의 Bcl-xL 저해제를 포함할 수 있다.

[0682] 특정 실시 형태에서, R'은 염 및/또는 생리학적 pH에서 하전되는 기를 함유하는 하나 이상의 모이어티로 치환된 C_2-C_8 헤테로알킬렌이다. 염은, 예를 들어, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 및 암모늄 이온의 염으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 염은 카르복실레이트, 술포네이트 또는 포스포네이트의 나트륨 또는 칼륨

염 또는 암모늄 이온의 클로라이드 염일 수 있다. 생리학적 pH에서 하전되는 기는, 예로서 그러나 제한 없이, 쯔비터이온성 기를 포함하는, 생리학적 pH에서 하전되는 임의의 기일 수 있다. 특정 실시 형태에서 염인 기는, 피리딘 및 퀴놀린과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 소정 헤테로시클릴을 포함하는 아민의 N-옥시드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 2극성 모이어티이다. 특정한 실시 형태에서 생리학적 pH에서 하전되는 기는 독립적으로 각각의 경우에, 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 및 아민으로부터 선택된다.

[0683] 특정 실시 형태에서, R'는 디올 또는 당 모이어티와 같은 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리올을 함유하는 하나 이상의 모이어티로 치환된 C_2-C_8 헤테로알킬렌이다.

[0684] 특정 실시 형태에서, R'는 가용화 모이어티 이외의 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, R'는 하나 이상의 동일하거나 상이한 알킬, 헤테로알킬, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 또는 할로 기로 치환될 수 있다.

[0685] 특정 실시 형태에서, R'은 하기 화학식으로 표시된다:

[0686] 

[0687] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[0688] X '는 각각의 경우에 $-N(R^{10})-$ 및 $-O-$로부터 선택되고;

[0689] n은 1 내지 3으로부터 선택되고;

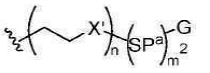
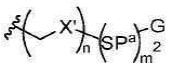
[0690] R^{10}은 개별적으로 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로사이클, 아미노알킬, G-알킬, 및 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH_2$로부터 선택되고;

[0691] G는 각각의 경우에 독립적으로 폴리올, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜 (본원에서 PEG4-30으로 지칭됨), 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0692] SP^a는 독립적으로 각각의 경우에 산소, 술폰아미드, 아릴렌, 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 메틸렌은 $-NH(CH_2)_2G$, 아민 및 카르보닐 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0693] m^2는 0 내지 6으로부터 선택되고;

[0694] R'의 치환가능한 질소 원자에서 링커 또는 수소 원자에 부착되는 R'에 적어도 하나의 치환가능한 질소가 존재한다.

[0695] 특정 실시 형태에서, R'은  또는  이고;

[0696] X'는 각각의 경우에 $-N(R^{10})-$, $-N(R^{10})C(O)-$, $-N(R^{10})S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R^{10})-$, 및 $-O-$로부터 선택되고;

[0697] n은 0 내지 3으로부터 선택되고;

[0698] R^{10}은 독립적으로 각각의 경우에 수소, 알킬, 헤테로사이클, 아미노알킬, G-알킬, 및 $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-NH_2$로부터 선택되고;

[0699] G는 각각의 경우에 독립적으로 폴리올, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0700] SP^a는 독립적으로 각각의 경우에 산소, $-S(O)_2N(H)-$, $-N(H)S(O)_2-$, $-N(H)C(O)-$, $-C(O)N(H)-$, $-N(H)-$, 아릴렌, 헤테로사이클렌, 및 선택적으로 치환된 메틸렌으로부터 선택되고; 메틸렌은 $-NH(CH_2)_2G$, 아민, 알킬, 및 카르보닐 중 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;

[0701] m^2는 0 내지 12로부터 선택되고;

[0702] R'에 부착되는 #은 치환될 수 있는 임의의 R' 원자에서 R'에 부착되고;

[0703] 특정 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 염 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티이다.

[0704] 특정 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 또는 암모늄의 염이다.

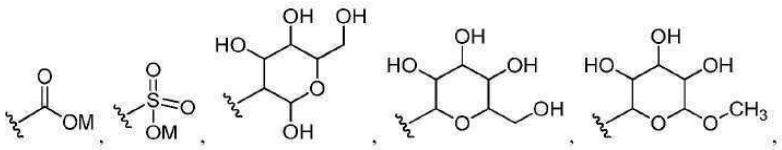
[0705] 특정 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 카르복실레이트, 술포네이트, 포스포네이트, 및 아민으로 이루어진 군으로부터 선택되는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티이다.

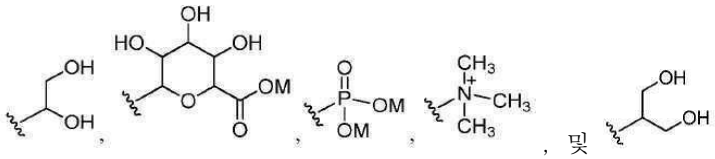
[0706] 특정 실시 형태에서, G는 각각의 경우에 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 폴리올을 함유하는 모이어티이다.

[0707] 특정 실시 형태에서, 폴리올은 당이다.

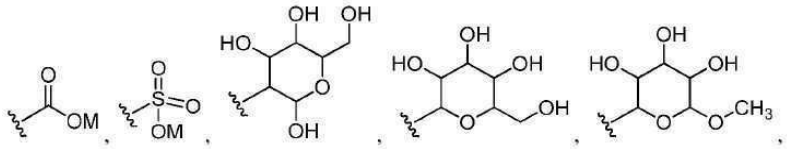
[0708] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 또는 IId의 R'은 링커에의 부착에 적합한 적어도 하나의 치환가능한 질소를 포함한다.

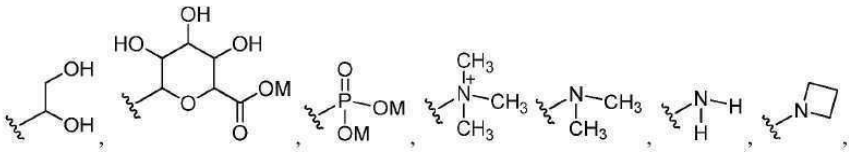
[0709] 특정 실시 형태에서, G는 독립적으로 각각의 경우에,

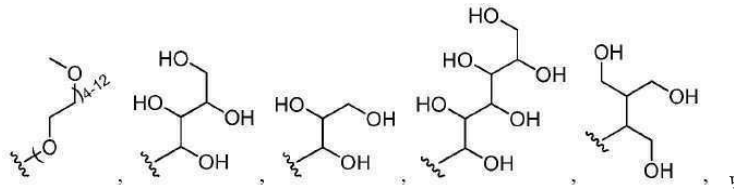
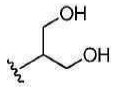
[0710] 

[0711]  , 및 로부터 선택되며, 여기서, M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, M은 Na^+, K^+ 또는 Li^+이다. 특정 실시 형태에서, M은 수소이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

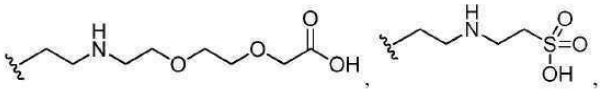
[0712] 특정 실시 형태에서, G는 독립적으로 각각의 경우에,

[0713] 

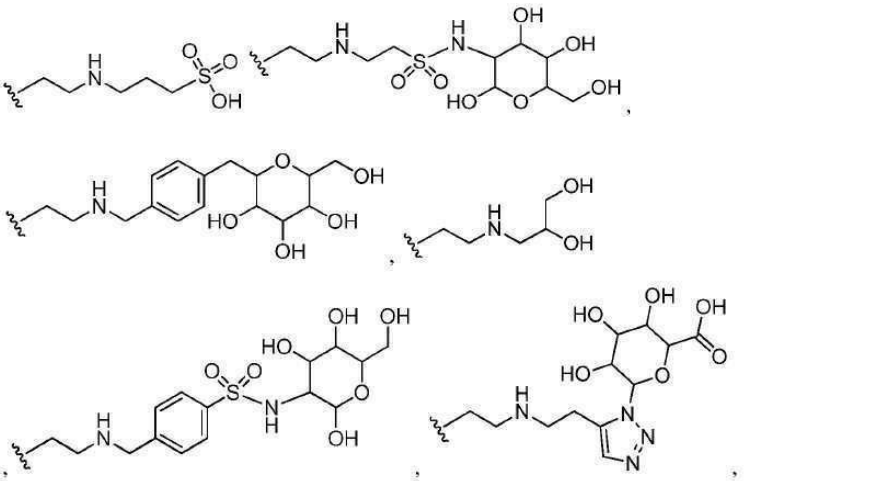
[0714] 

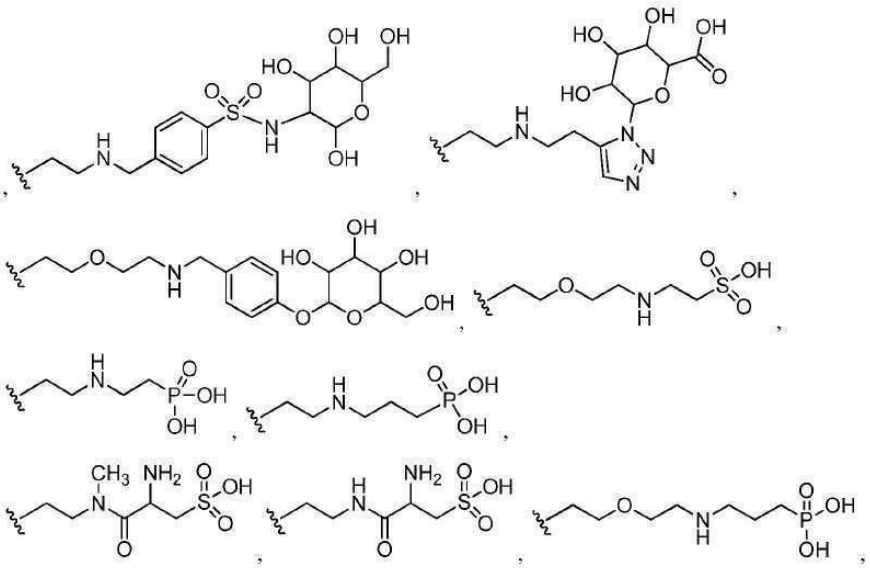
[0715]  , 및  로부터 선택되며, 여기서, M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, M은 수소이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

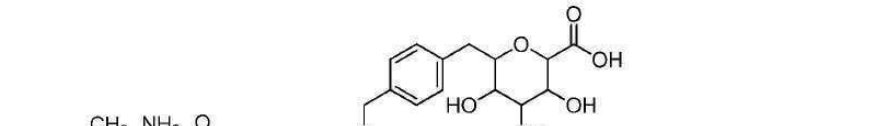
[0716] 특정 실시 형태에서, R'은

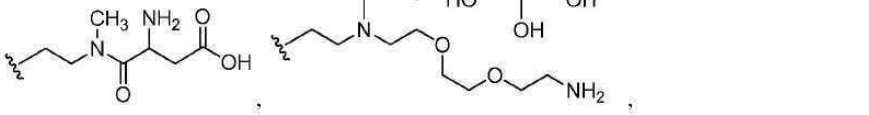


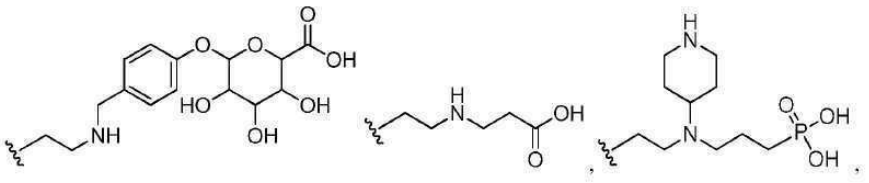
[0717]

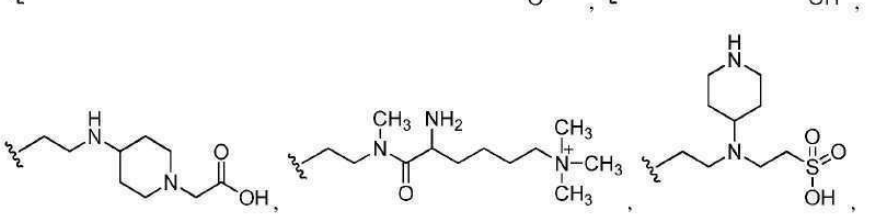




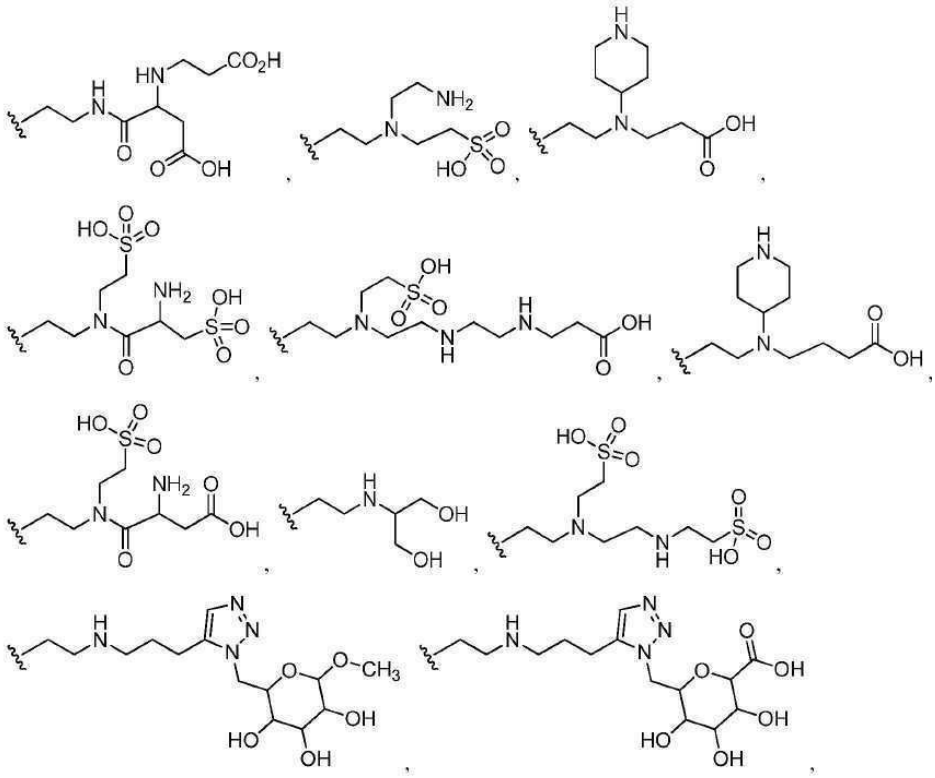


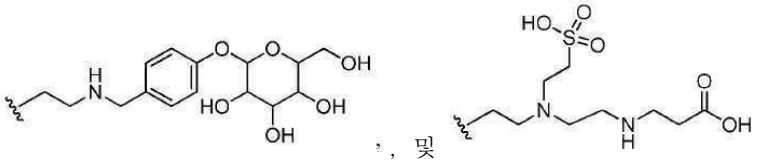




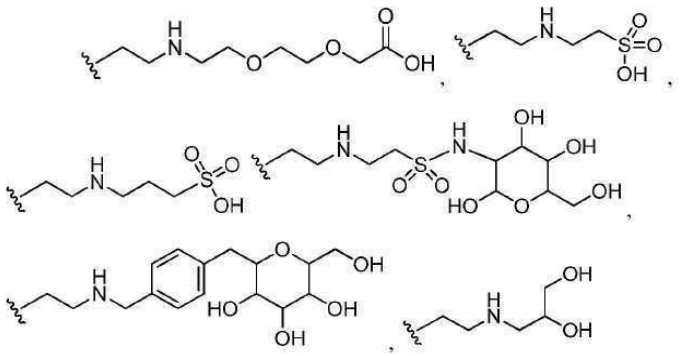


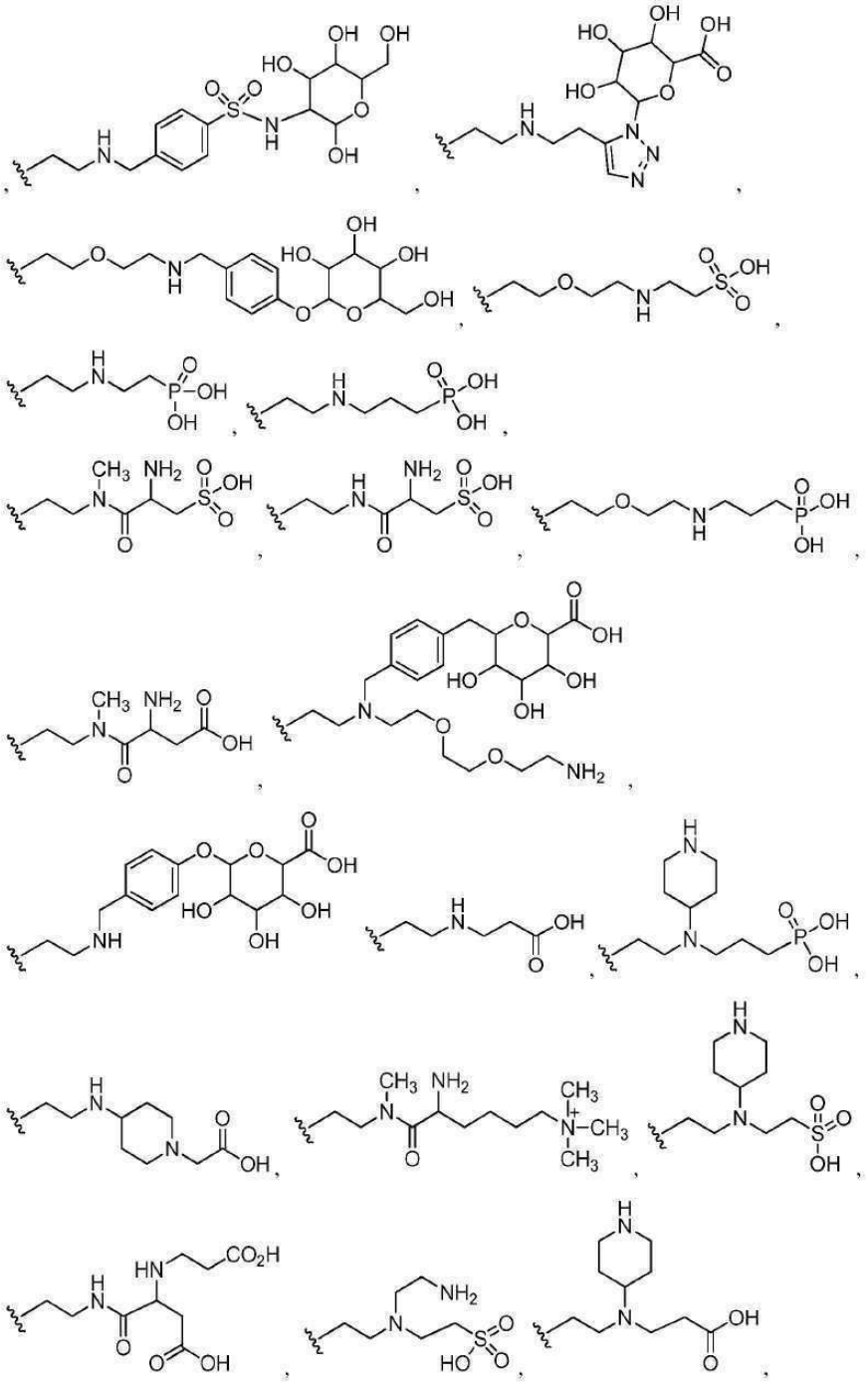
[0718]

[0719] 

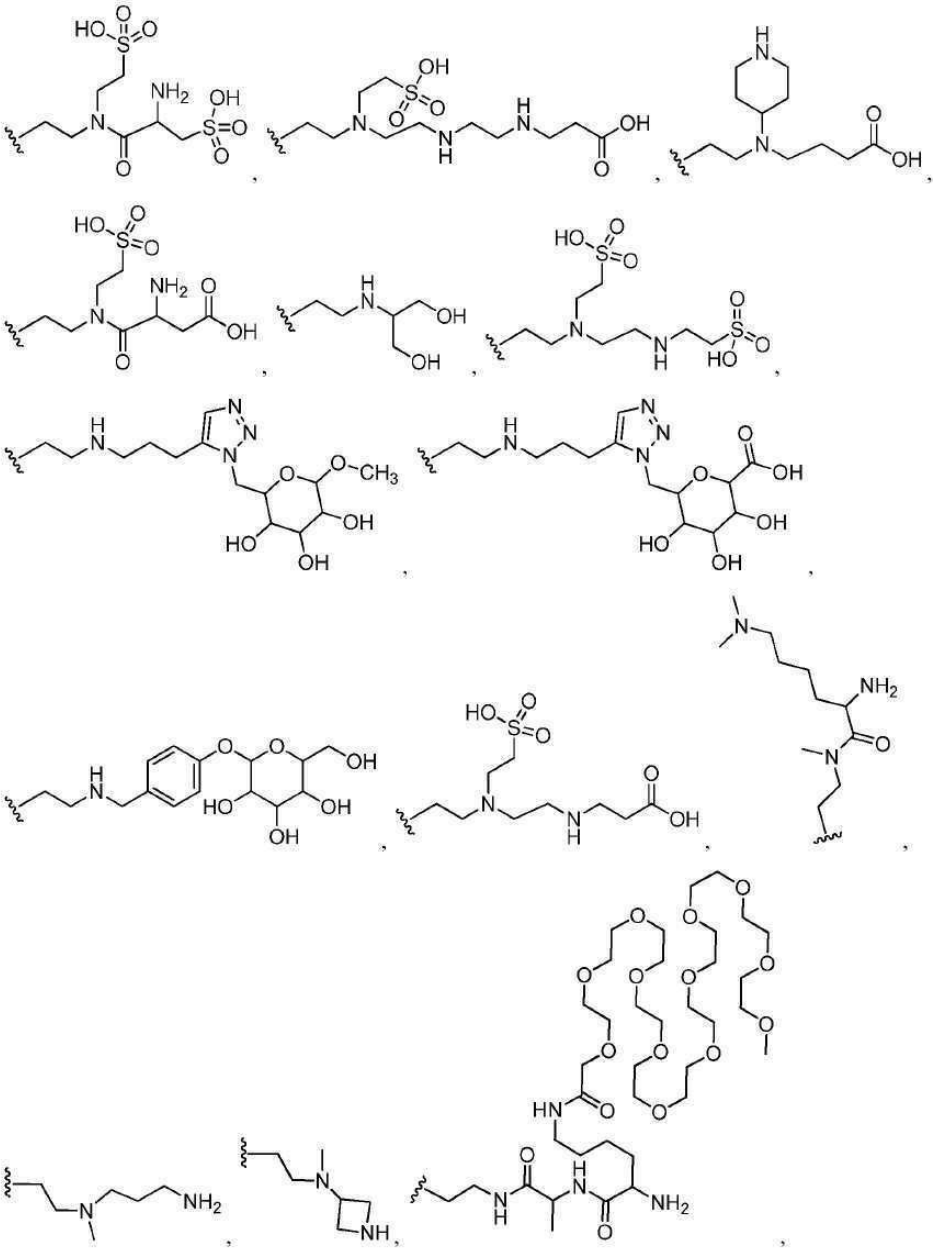
[0720]  , 및 , 또는 이들의 염으로부터 선택된다. 이 실시 형태의 Bcl-xL 저해제가 ADC에 포함되는 경우, ADC의 링커는 이용가능한 1차 또는 2차 아민 기의 질소 원자에 연결된다.

[0721] 특정 실시 형태에서, R'은

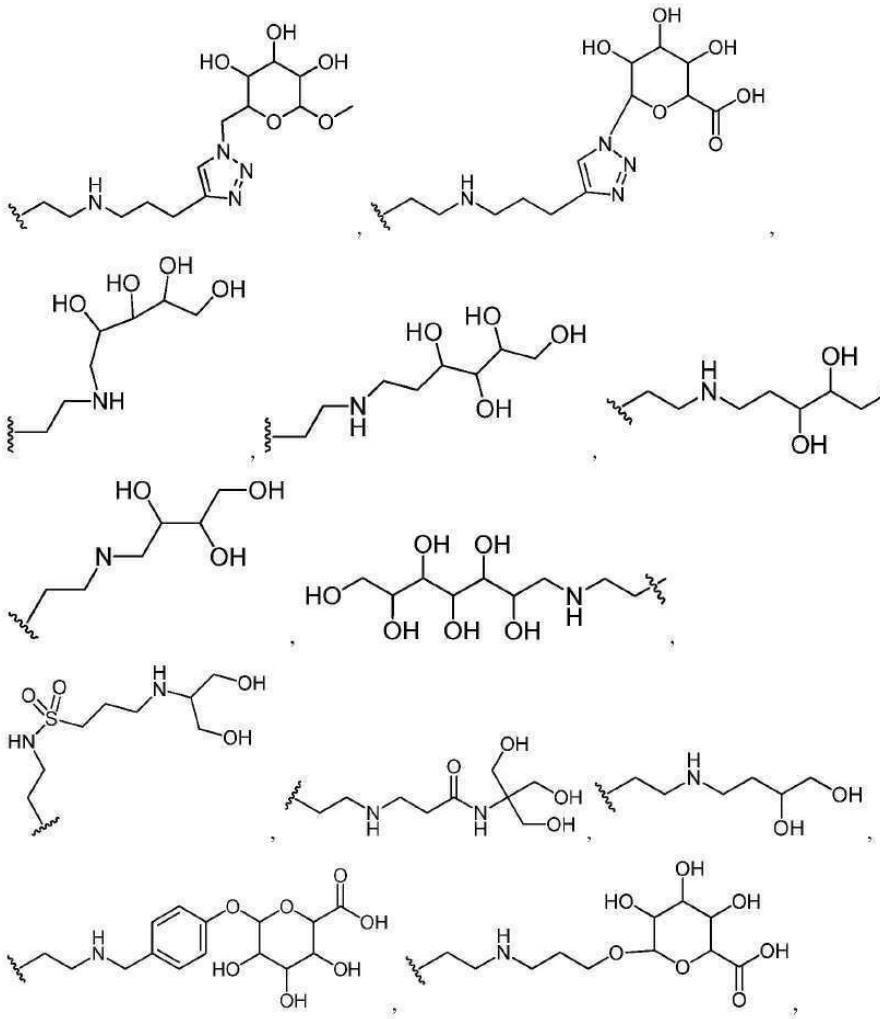
[0722] 

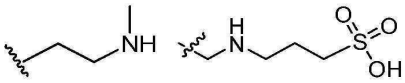


[0723]

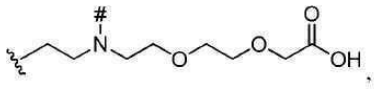


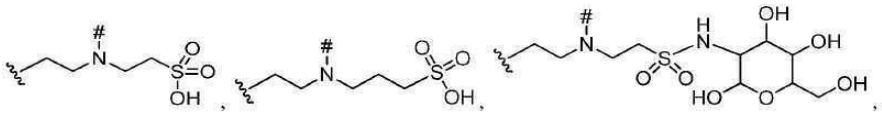
[0724]

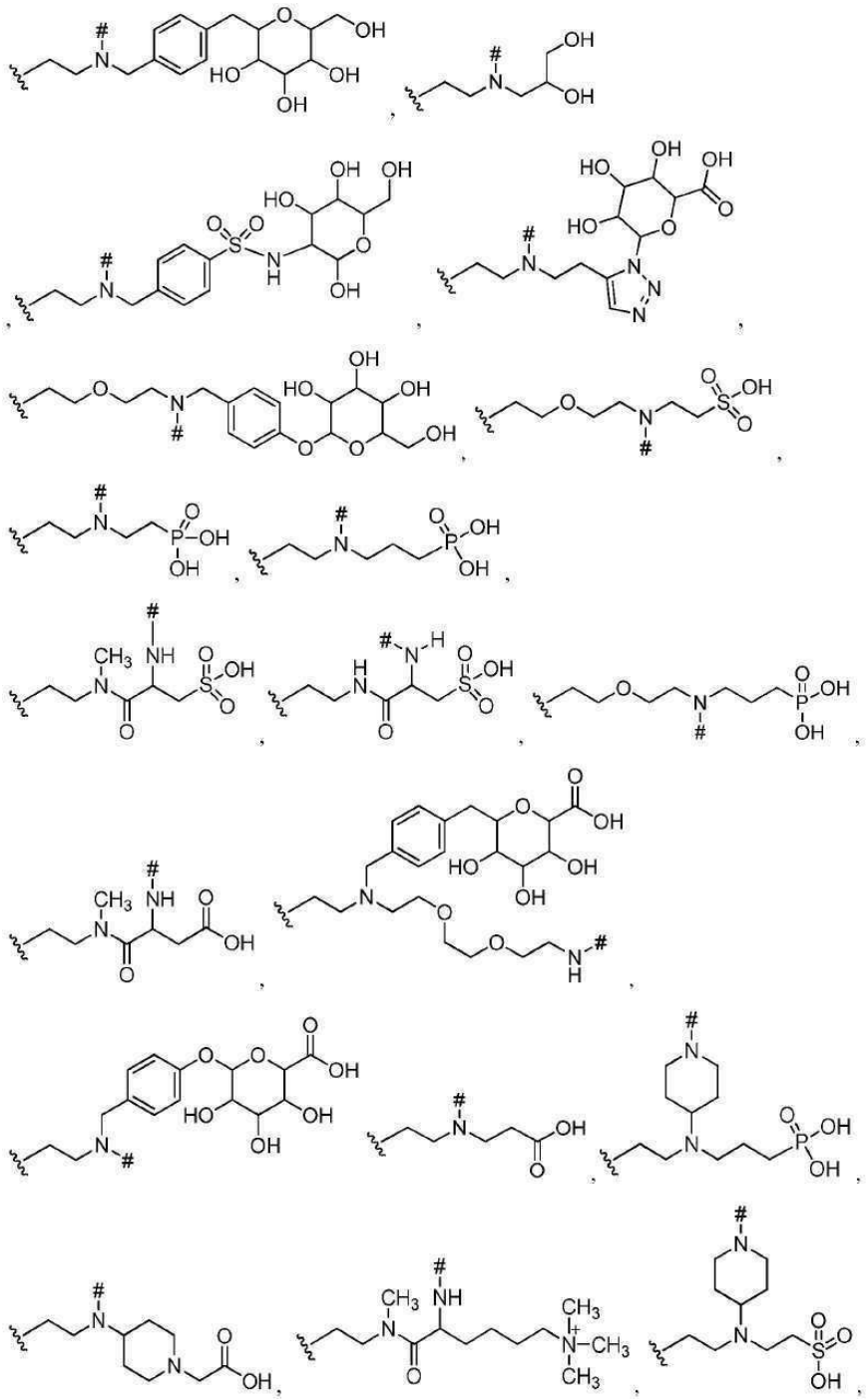
[0725] 

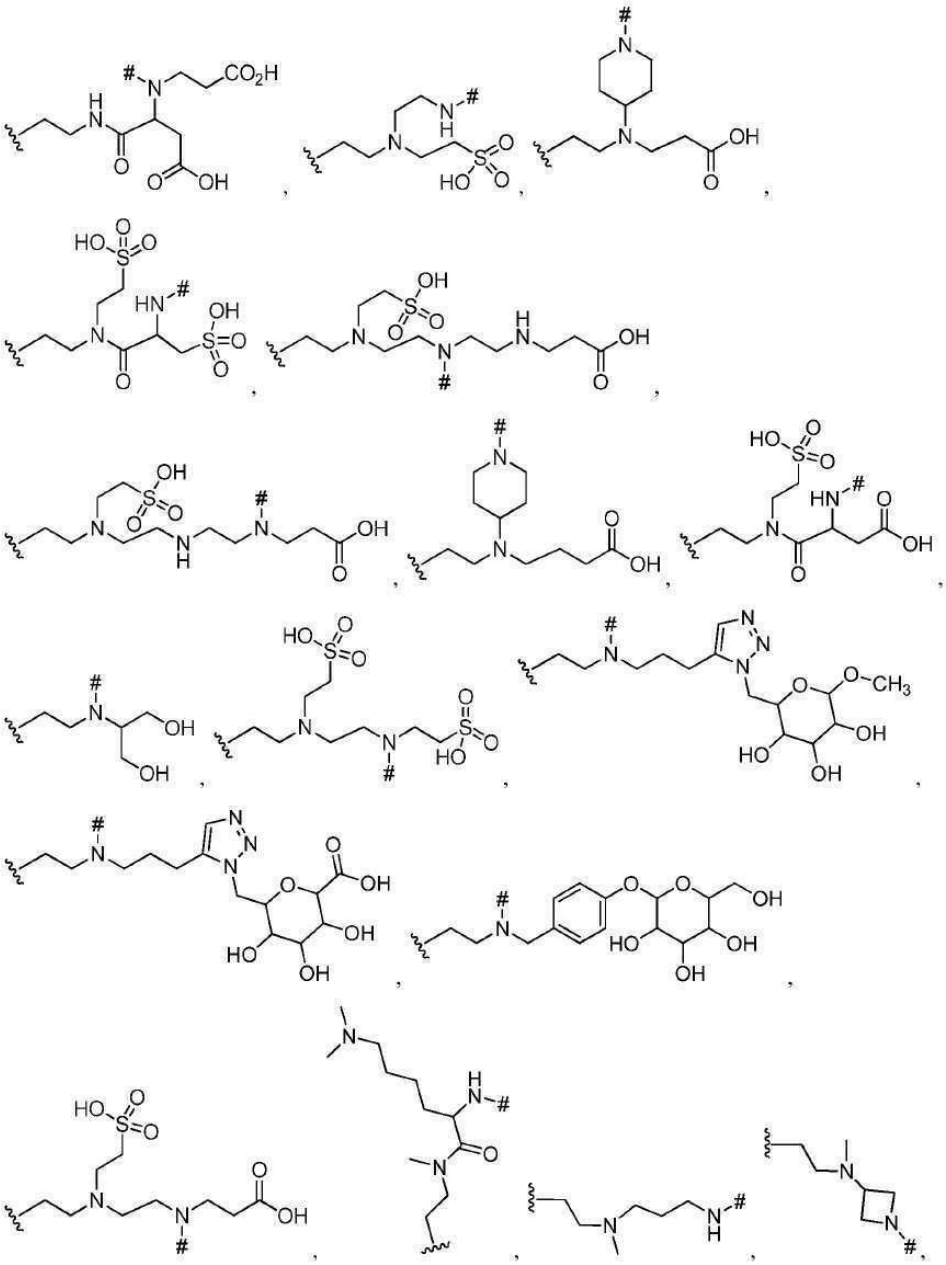
[0726] 

[0727] 또는 이들의 염으로부터 선택된다. 이 실시 형태의 Bcl-xL 저해제가 ADC에 포함되는 경우, ADC의 링커는 이용 가능한 1차 또는 2차 아민 기의 질소 원자에 연결된다.

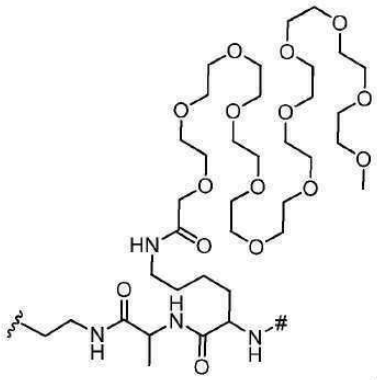
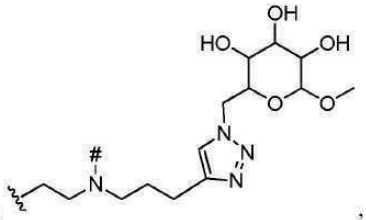
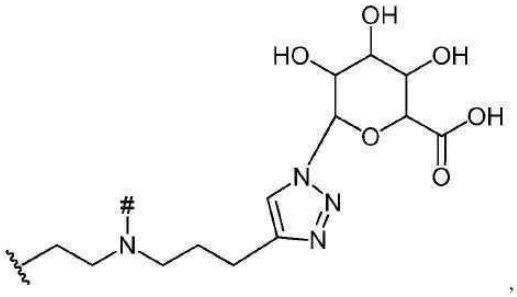
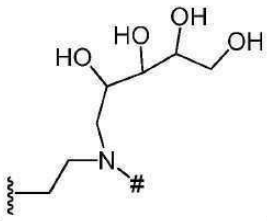
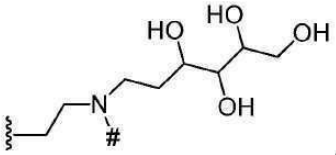
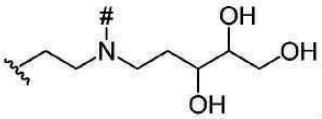
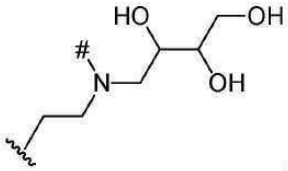
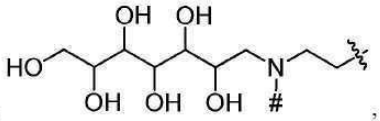
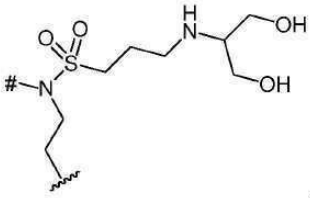
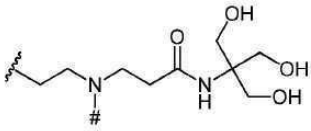
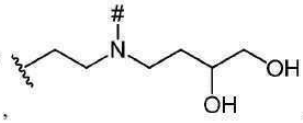
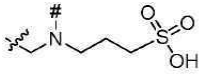
[0728] 일 실시 형태에서, R'는 

[0730] 

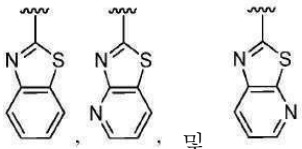
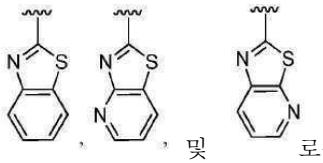
[0731] 



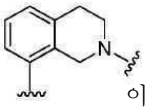
[0732]

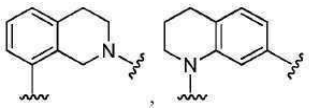













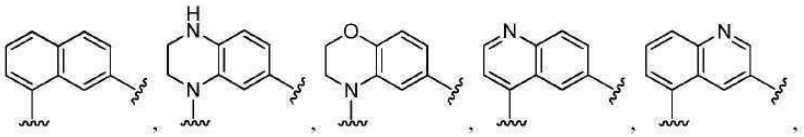
[0733] 및 로부터 선택되며, 여기서, #는 화학식 IIb 또는 화학식 IIc의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 수소 원자 또는 링커 L에 대한 화학식 IIa 또는 화학식 IId의 ADC의 Bcl-xL 저해제 약물 내의 부착점을 나타낸다.

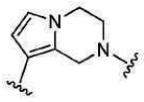
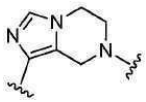
[0734] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 화학식 IId의 Ar^1은  로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 화학식 IId의 Ar^1은  로부터 선택되고 독립적으로 할로, 시아노, 메틸, 및 할로메틸로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된다. 특정 실시 형태에서,

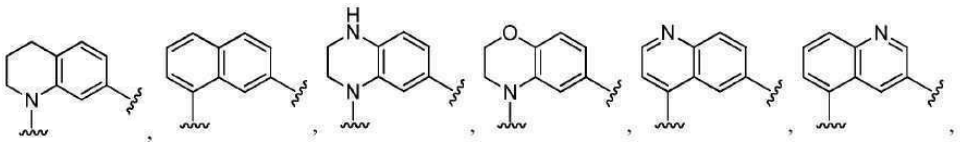
Ar^1은  이다.

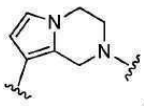
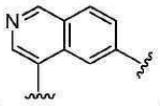
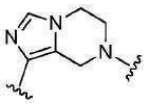
[0735] 특정 실시 형태에서, Ar^2는 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환된  이며, 여기서 R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0736] 특정 실시 형태에서, Ar^2는 

[0737] 

[0738]  , 및  로부터 선택되고 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서 R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. 특정 실시 형태에서, Ar^2는

[0739] 

[0740]  ,  , 및  로부터 선택되고 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되며, 여기서 R^{12}-Z^{2b}-, R'-Z^{2b}-, #-N(R^4)-R^{13}-Z^{2b}-, 또는 #-R'-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. 특정 실시 형태에서, Ar^2는 하나 이상의 가용화 기로 치환된다. 특정 실시 형태에서, 각각의 가용화 기는, 서로 독립적으로, 폴리올을 함유하는 모이어티, 4 내지 30개의 반복 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜, 염, 또는 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택된다.

[0741] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^1은 N이다.

[0742] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2a}는 $CR^{6a}R^{6b}$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2a}는 -NR^6C(O)-이다. 특정 실시 형태에서, R^6은 수소이다.

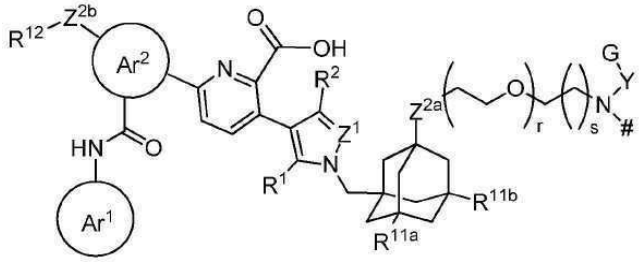
[0743] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2b}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 Z^{2b}는 NH 또는 CH_2이다.

[0744] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 R^1은 메틸 및 클로로로부터 선택된다.

[0745] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 R^2는 수소 및 메틸로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, R^2은 수소

이다.

[0746] 특정 실시 형태에서 Bcl-xL 저해제는 화학식 IIa의 화합물이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIa.1을 갖는다:



[0747] (IIa.1)

[0748] 또는 이들의 염, 여기서,

[0749] Ar^1, Ar^2, Z^1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^{11a}, R^{11b}, R^{12}, G 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0750] Y는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0751] r은 0 또는 1이고;

[0752] s는 1, 2 또는 3이다.

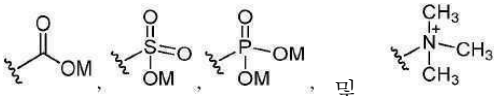
[0753] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, r은 0이고 s는 1이다.

[0754] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, r은 0이고 s는 2이다.

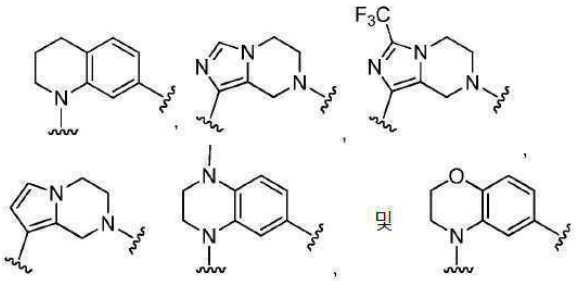
[0755] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, r은 1이고 s는 2이다.

[0756] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, NH, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1의 Z^{2a}는 $-CR^{6a}R^{6b}-$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1의 Z^{2a}는 CH_2이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다.

[0757] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌 및 프로필렌으로부터 선택된다.

[0758] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  및  로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는 이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

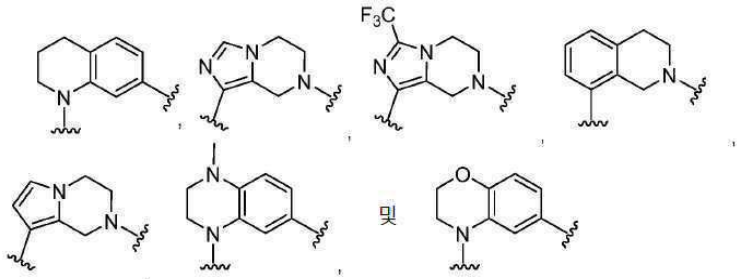
[0759] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는



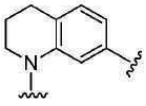
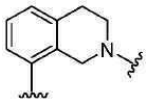
[0760] 로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는

임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0761] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는



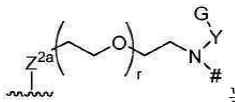
[0762] 로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

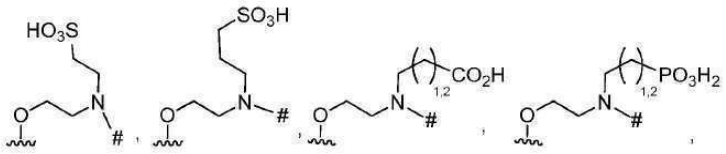
[0763] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이다.

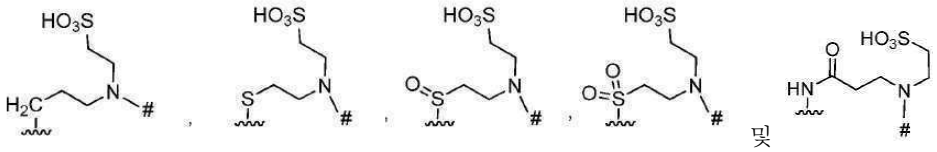
[0764] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H, F, CN, OCH_3, OH, NH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_3)C(=O)CH_3$, $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_3SCH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$ 및 $OCH_2CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_3)$으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H, F 및 CN으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H이다.

[0765] Z^{2b}-R^{12}가 히드록실 (OH)로 치환되는 특정 실시 형태에서, 산소는 링커에 대한 부착점의 역할을 할 수 있다 (섹션 4.4.1.1 참조).

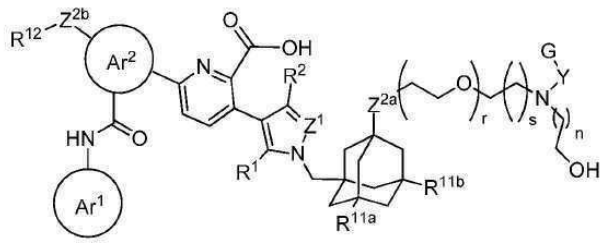
[0766] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

[0767] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, 아다만탄 고리에 결합된 기  는:

[0768] 

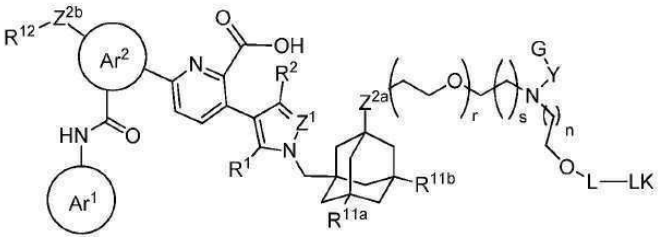
[0769]  로부터 선택된다.

[0770] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1의 화합물은 화학식 IIa.1.1의 화합물로 전환될 수 있으며, 여기서 n은 1 내지 3으로부터 선택된다:



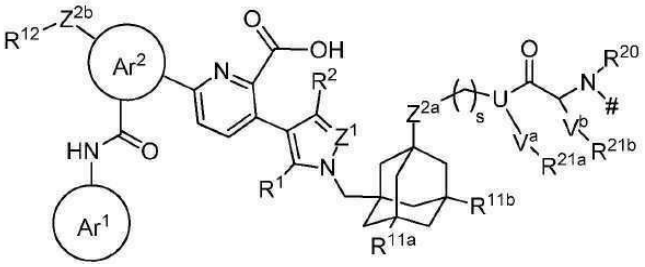
[0771] IIa.1.1

[0772] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.1.1의 화합물은 화학식 IIa.1.2의 화합물로 전환될 수 있으며, 여기서 L은 링커를 나타내고 LK는 링커 L 상의 반응성 작용기와 항체 상의 상보적 작용기 사이에 형성된 결합을 나타낸다.



[0773] IIa.1.2

[0774] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIa.2를 갖는다:



[0775] (IIa.2)

[0776] 또는 이들의 염, 여기서,

[0777] Ar^1, Ar^2, Z^1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^{11a}, R^{11b}, R^{12} 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0778] U는 N, O 및 CH로부터 선택되되, 단, U가 O인 경우, V^a 및 R^{21a}는 부재하고;

[0779] R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0780] R^{21a} 및 R^{21b}는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 H, C_1-C_4 알킬 및 G로부터 선택되며, G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0781] V^a 및 V^b는 각각, 서로 독립적으로, 부재하거나 또는 결합, 및 선택적으로 치환된 알킬렌으로부터 선택되고;

[0782] R^{20}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0783] s는 1, 2 또는 3이다.

[0784] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 2이다.

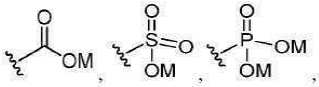
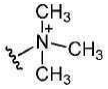
[0785] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, NH, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.2의 Z^{2a}는 $-CR^{6a}R^{6b}-$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.2의 Z^{2a}는 CH_2이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.2의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.2의 Z^{2a}는 $-NR_6C(O)-$이다.

[0786] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, U는 N 및 O로부터 선택된다. 특정 실시 형태에

서, U는 O이다.

[0787] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, V^a는 결합이고, R^{21a}는 C_1-C_4 알킬 기이고, Vb는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^{21b}는 G이다. 특정 실시 형태에서, V^a는 결합이고, R^{21a}는 메틸 기이고 V^b는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^{21b}는 G이다.

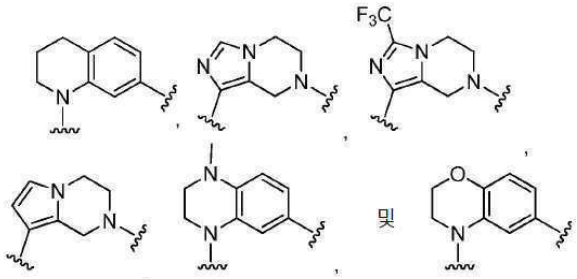
[0788] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, V^a는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고, R^{21a}는 G이고, V^b는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^{21b}는 G이다. 특정 실시 형태에서, V^a는 에틸렌이고, R^{21a}는 G이고, V^b는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^{21b}는 G이다.

[0789] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  , , , 및 

로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는  이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

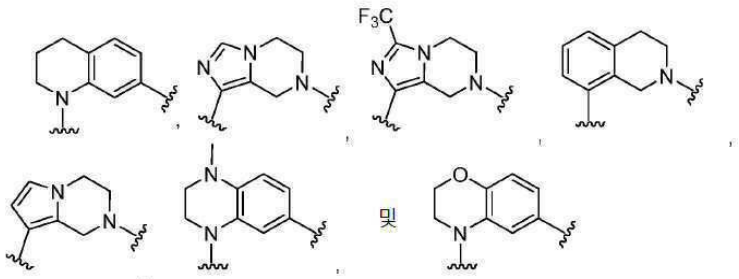
[0790] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{20}은 수소 및 메틸 기로부터 선택된다.

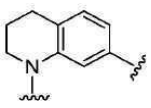
[0791] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

[0792] 

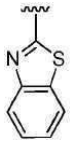
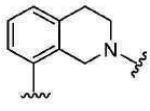
로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0793] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

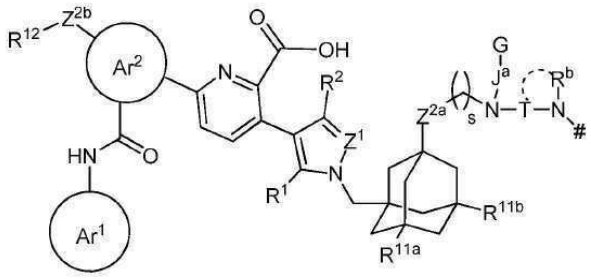
[0794] 

로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0795] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는H, F, CN, OCH_3, OH, NH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_3)C(=O)CH_3$, $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_3SCH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$ 및 $OCH_2CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_3)$으로부터 선택된다. 특정 실시

형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H, F 및 CN으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0796] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIa.3을 갖는다:

[0797]  (IIa.3)

[0798] 또는 이들의 염, 여기서,

[0799] Ar^1, Ar^2, Z^1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^{11a}, R^{11b}, R^{12} 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0800] R^b는 H, C_1-C_4 알킬 및 Jb-G로부터 선택되거나 선택적으로 T의 원자와 함께 3 내지 7개의 원자를 갖는 고리를 형성하고;

[0801] J^a 및 J^b는 각각, 서로 독립적으로, 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌 및 선택적으로 치환된 페닐렌으로부터 선택되고;

[0802] T는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$, $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2$ 및 4 내지 10개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되고;

[0803] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고; s는 1, 2 또는 3이다.

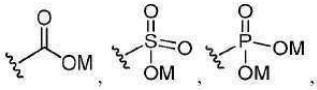
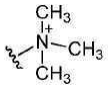
[0804] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 1이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 2이다.

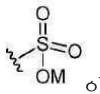
[0805] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.3의 Z^{2a}는 $CR^{6a}R^{6b}$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.3의 Z^{2a}는 CH_2이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.3의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.3의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다.

[0806] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, J^a는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^b는 J^b-G이며, 여기서, J^b는 메틸렌 또는 에틸렌이다. 일부 그러한 실시 형태에서, T는 에틸렌이다. 다른 그러한 실시 형태에서, T는 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$이다. 다른 그러한 실시 형태에서, T는 4 내지 10 개의 에틸렌 글리콜 단위를 함유하는 폴리에틸렌 글리콜이다.

[0807] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, J^a는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^b는 T의 원자와 함께 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성한다.

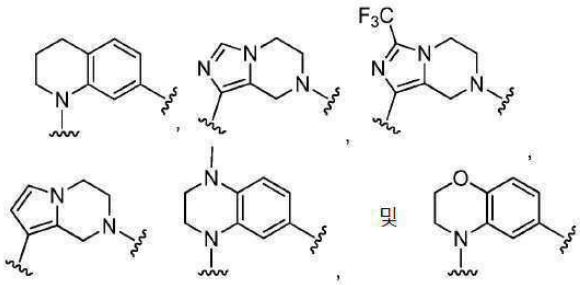
[0809] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, J^a는 메틸렌 및 에틸렌으로부터 선택되고 R^b는 H 또는 알킬이다. 일부 그러한 실시 형태에서, T는 에틸렌이다. 다른 그러한 실시 형태에서, T는 $CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2$이다.

[0810] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  , , , 및 

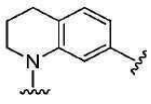
로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는  이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

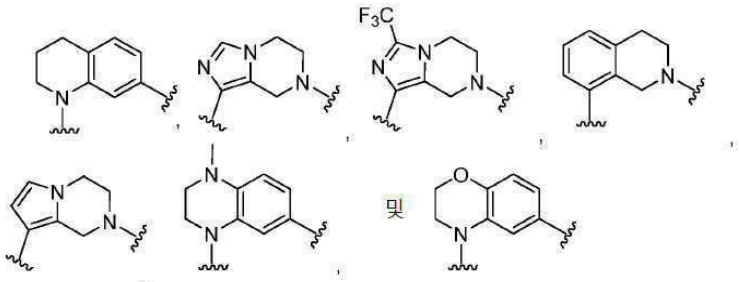
[0811] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{20}은 수소 및 메틸 기로부터 선택된다.

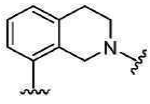
[0812] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

[0813] 

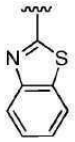
로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

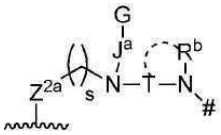
[0814] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

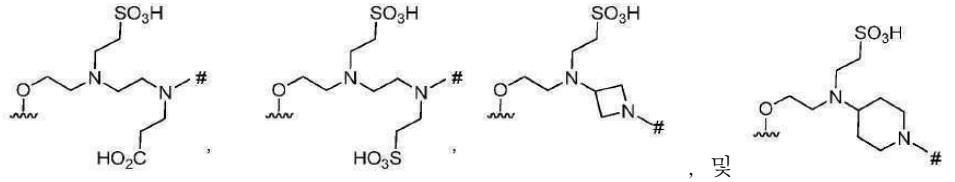
[0815] 

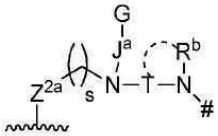
로부터 선택되고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, 여기서, R^{12}-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

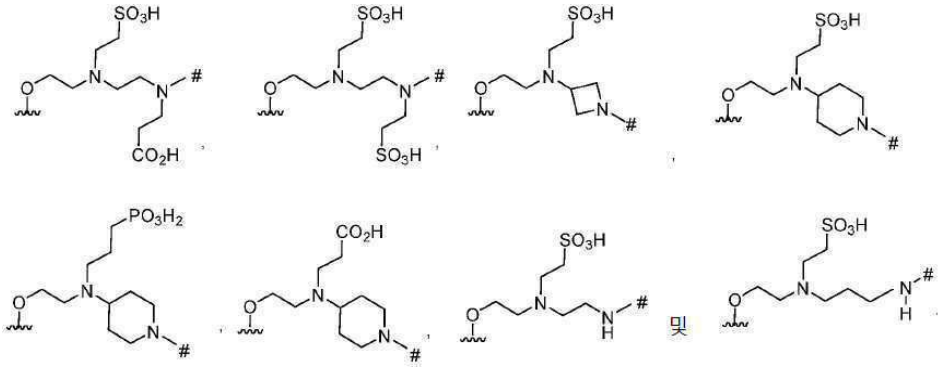
[0816] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H, F, CN, OCH_3, OH, NH_2, $OCH_2CH_2OCH_3$, $N(CH_3)C(=O)CH_3$, $CH_2N(CH_3)C(=O)CH_3SCH_3$, $C(=O)N(CH_3)_2$ 및 $OCH_2CH_2N(CH_3)(C(=O)CH_3)$으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H, F 및 CN으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}-R^{12}는 H이다.

[0817] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

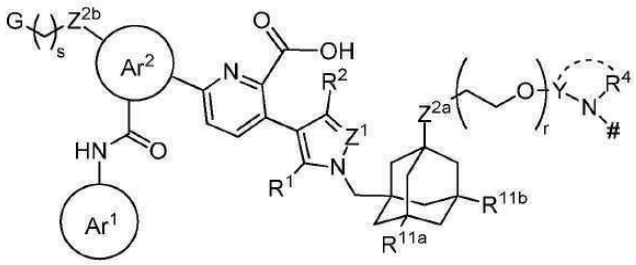
[0818] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0819] 

[0820] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIa.3의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0821] 

[0822] 특정 실시 형태에서 Bcl-xL 저해제는 화학식 IIb의 화합물이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIb.1을 갖는다:

[0823]  (IIb.1)

[0824] 또는 이들의 염, 여기서,

[0825] Ar^1, Ar^2, Z1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^4, R^{11a}, R^{11b} 및 #는 상기과 같이 정의되고;

[0826] Y는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0827] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0828] r은 0 또는 1이고;

[0829] s는 1, 2 또는 3이다.

[0830] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 1이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 2이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 3이다.

[0831] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, CH2, NH 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIb.1의 Z^{2a}는 $CR^{6a}R^{6b}$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIb.1의 Z^{2a}는 CH_2이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIb.1의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIb.1의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다.

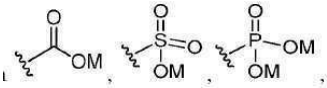
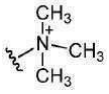
[0832] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O, CH_2, NH, NCH_3 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NH이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NCH_3이다.

[0833] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌이고 r은 0이다.

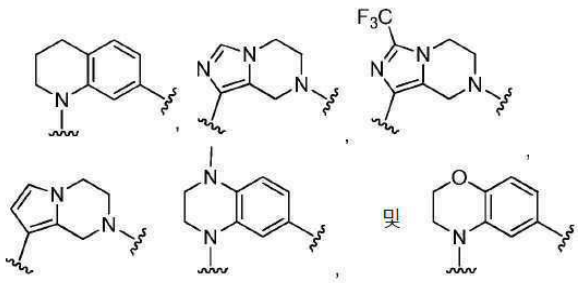
[0834] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌이고 r은 1이다.

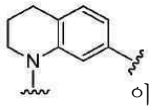
[0835] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^4는 H 또는 메틸이다. 특정 실시 형태에서, R^4는 메틸이다. 다른 실시 형태에서, R^4는 H이다.

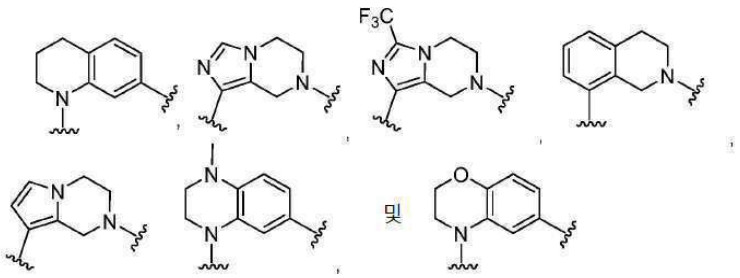
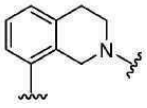
[0836] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^4는 Y의 원자와 함께 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성한다. 특정 실시 형태에서, 고리는 시클로부탄 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 피페라진 고리이다. 다른 실시 형태에서, 고리는 모르폴린 고리이다.

[0837] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  ,  로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는  이다. 다른 실시 형태에서, G는 SO_3H이다. 특정 실시 형태에서, G는 NH_2이다. 다른 실시 형태에서, G는 PO_3H_2이다. 특정 실시 형태에서, G는 NH_2이다. 특정 실시 형태에서, G는 C(O)OH이다. 특정 실시 형태에서, G는 폴리올이다.

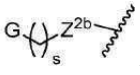
[0838] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

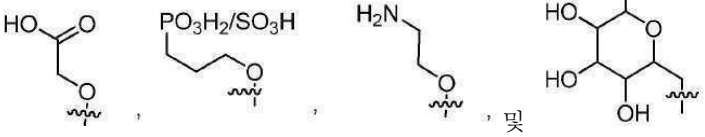
[0839]  로부터 선택되고, $G-(CH_2)_s-Z^{2b}-$ 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

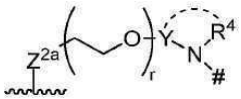
[0840] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, $G-(CH_2)_s-Z^{2b}-$ 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

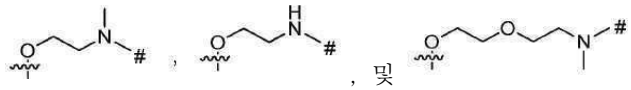
[0841]  로부터 선택되고, $G-(CH_2)_s-Z^{2b}-$ 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, $G-(CH_2)_s-Z_{2b}-$ 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

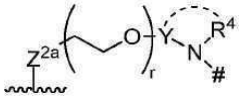
[0842] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

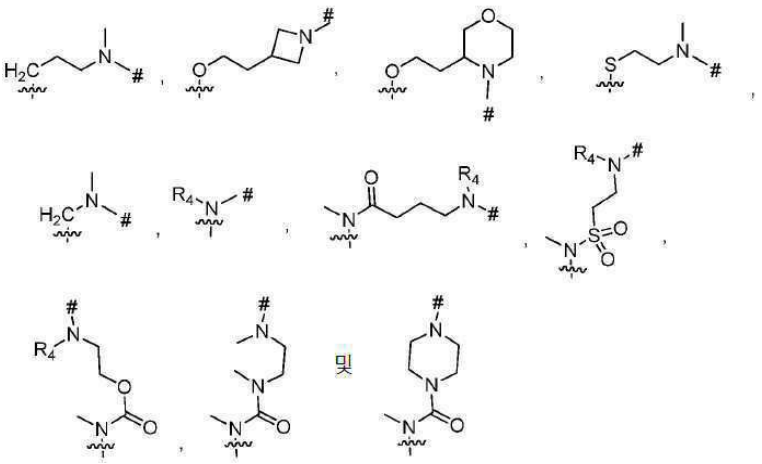
[0843] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0844] 

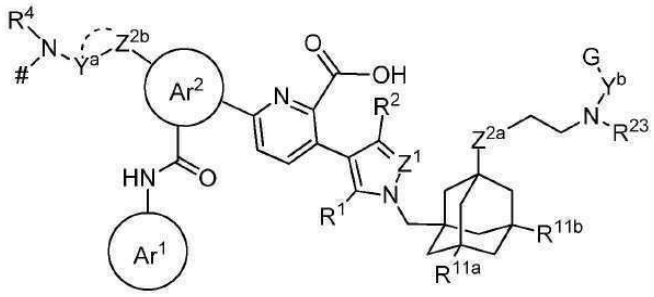
[0846] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0847] 

[0848] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIb.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0849] 

[0850] 특정 실시 형태에서 Bcl-xL 저해제는 화학식 IIc의 화합물이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIc.1을 갖는다:

[0851]  (IIc.1)

[0852] 또는 이들의 염, 여기서,

[0853] Ar^1, Ar^2, Z1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^4, R^{11a}, R^{11b} 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0854] Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0855] Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0856] R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0857] G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0858] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.1의 Z^{2a}는 $CR^{6a}R^{6b}$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.1의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.1의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다.

[0859] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O, CH_2, NH, NCH_3 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NH이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NCH_3이다.

[0860] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 결합이다. 일부 그러한 실시 형태에서 Y^a는 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0861] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다. 일부 그러한 실시 형태에서 Y^a는 메틸렌, 에틸렌, 또는 프로필렌이다.

[0862] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NR^6이고, 여기서, R^6은 상기와 같이 정의

된다. 일부 그러한 실시 형태에서, R^6은 Y^a로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 그러한 실시 형태에서, 고리는 5개의 원자를 갖는다.

[0863] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 에틸렌이다.

[0864] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 메틸렌이다.

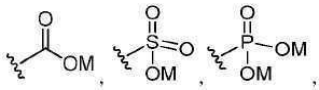
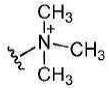
[0865] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 프로필렌이다.

[0866] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^4는 H 또는 메틸이다. 특정 실시 형태에서, R^4는 H이다.

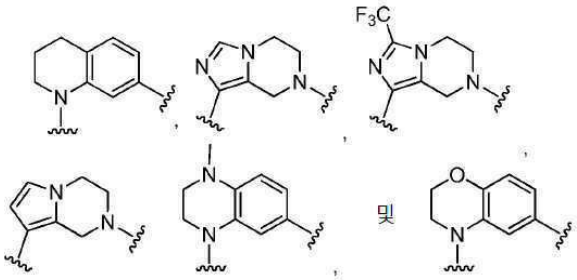
[0867] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^b는 에틸렌 또는 프로필렌이다. 특정 실시 형태에서, Y^b는 에틸렌이다.

[0868] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{23}은 메틸이다.

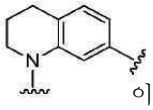
[0869] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{23}은 H이다.

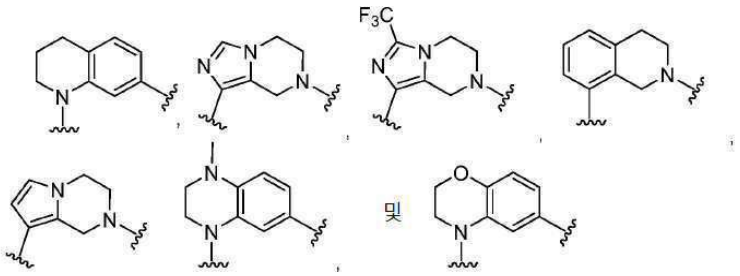
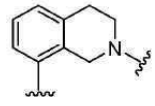
[0870] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  , 및  로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는  이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

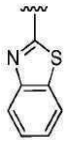
[0871] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

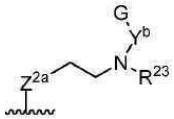


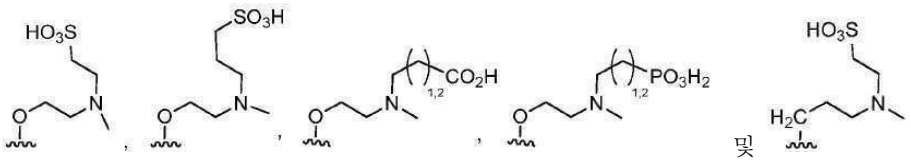
[0872] 로부터 선택되고, #-N(R^4)-Y^a-Z2^b- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

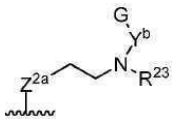
[0873] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

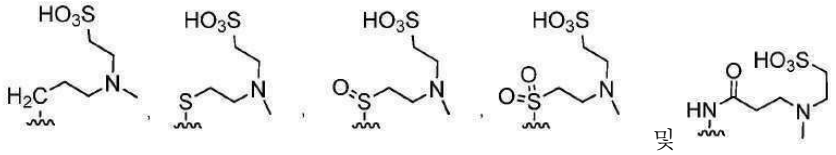
[0874]  로부터 선택되고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0875] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

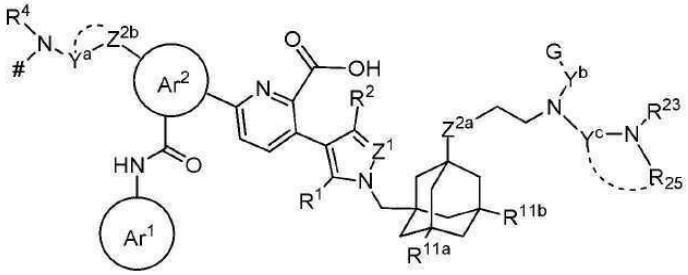
[0876] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0877]  및 .

[0878] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.1의 화합물인 다른 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0879]  및 .

[0880] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IIc.2를 갖는다:

[0881]  (IIc.2)

[0882] 또는 이들의 염, 여기서,

[0883] Ar^1, Ar^2, Z1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^4, R^{11a}, R^{11b} 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0884] Y^a는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0885] Y^b는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0886] Y^c는 선택적으로 치환된 C_1-C_8 알킬렌이고;

[0887] R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0888] R^{25}는 Y^b-G이거나 Y^c의 원자와 함께 4 내지 6개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성하고; G는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택된다.

[0889] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.2의 Z^{2a}는 $CR^{6a}R^{6b}$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.2의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIc.2의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O, CH_2, NH, NCH_3 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NH이다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NCH_3이다.

[0890] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 결합이다. 일부 그러한 실시 형태에서 Y^a는 메틸렌 또는 에틸렌이다.

[0891] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 NR^6이고, 여기서, R^6은 상기와 같이 정의된다. 일부 그러한 실시 형태에서, R^6은 Y^a로부터의 원자와 함께 3 내지 7개의 고리 원자를 갖는 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 고리를 형성한다. 일부 그러한 실시 형태에서, 고리는 5개의 원자를 갖는다.

[0892] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 에틸렌이다.

[0893] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 메틸렌이다.

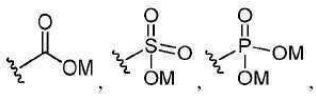
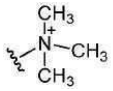
[0894] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^4는 H 또는 메틸이다.

[0895] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^b는 에틸렌 또는 프로필렌이다. 특정 실시 형태에서, Y^b는 에틸렌이다.

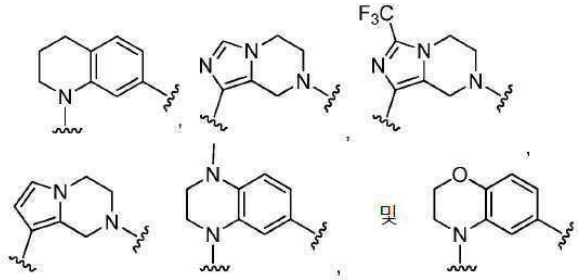
[0896] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Yc는 에틸렌 또는 프로필렌이다. 특정 실시 형태에서, Y^b는 에틸렌이다.

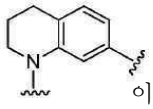
[0897] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, R25는 Yc의 원자와 함께 4 내지 5개의 고리 원자를 갖는 고리를 형성한다.

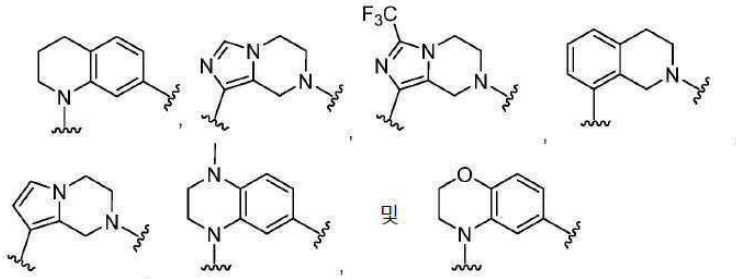
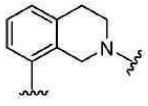
[0898] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{23}은 메틸이다.

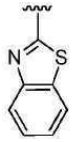
[0899] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, G는  및  로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G는  이다. 특정 실시 형태에서, G는 SO_3H이다.

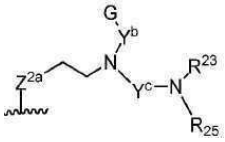
[0900] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

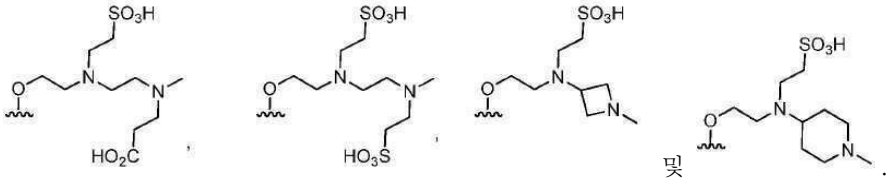
[0901]  로부터 선택되고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0902] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는

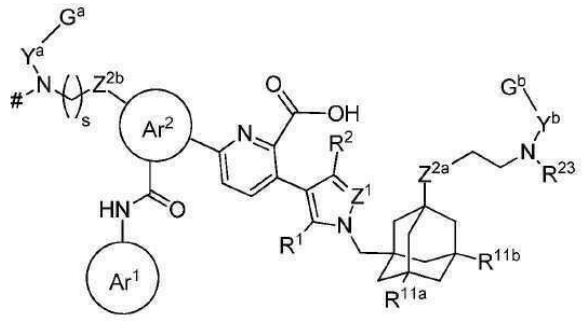
[0903]  로부터 선택되고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이고, #-N(R^4)-Y^a-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0904] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은 이  다.

[0905] Bcl-xL 저해제가 화학식 IIc.2의 화합물인 특정 실시 형태에서, 기  는 다음으로부터 선택된다:

[0906]  및 .

[0907] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId의 화합물인 특정 실시 형태에서, 화합물은 구조 화학식 IId.1을 갖는다:

[0908]  (IId.1)

[0909] 또는 이들의 염, 여기서,

[0910] Ar^1, Ar^2, Z^1, Z^{2a}, Z^{2b}, R^1, R^2, R^{11a}, R^{11b} 및 #는 상기와 같이 정의되고;

[0911] Y^a는 선택적으로 치환된 알킬렌이고;

[0912] Y^b는 선택적으로 치환된 알킬렌이고;

[0913] R^{23}은 H 및 C_1-C_4 알킬로부터 선택되고;

[0914] G^a는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0915] G^b는 폴리올, PEG4-30, 염 및 생리학적 pH에서 하전되는 모이어티로부터 선택되고;

[0916] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 1이다.

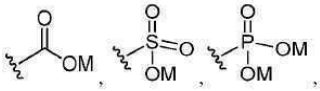
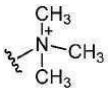
[0917] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, s는 2이다.

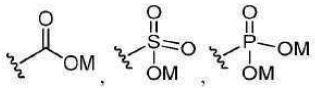
[0918] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O, NH, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2a}는 O이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa.2의 Z^{2a}는 $-CR^{6a}R^{6b}-$이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IId.1의 Z^{2a}는 S이다. 특정 실시 형태에서, 화학식 IId.1의 Z^{2a}는 $-NR^6C(O)-$이다.

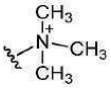
[0919] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O, NH, CH_2 및 S로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Z^{2b}는 O이다.

[0920] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌이다.

[0921] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Y^a는 에틸렌, 프로필렌 및 부틸렌으로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, Y는 에틸렌이다.

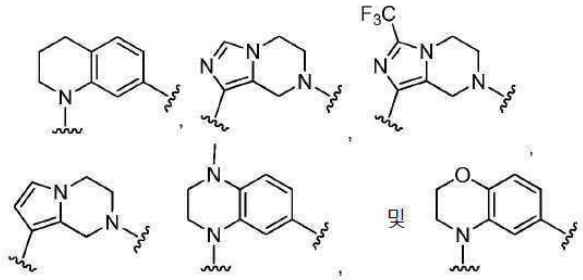
[0922] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, G^a는  및  로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 정 실시 형태에서, G^a는  이다. 특정 실시 형태에서, G^a는 SO^3H이다. 특정 실시 형태에서, G^a는 CO_2H이다.

[0923] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, G^b는  및

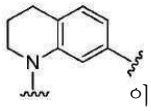
 로부터 선택되며, 여기서 M은 수소 또는 양으로 하전된 반대이온이다. 특정 실시 형태에서, G^b는  이다. 특정 실시 형태에서, Gb는 SO_3H이다. 특정 실시 형태에서, G^b는 CO_2H이다.

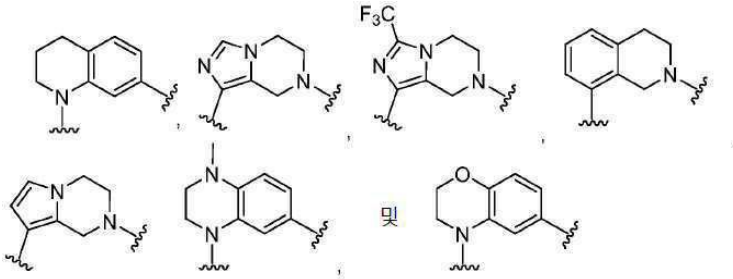
[0924] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, R^{23}은 메틸이다.

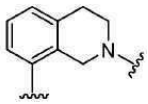
[0925] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는



[0926] 로부터 선택되고, 여기서 G^a-Y^a-N(#)-$(CH_2)_s$-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0927] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이며, 여기서, G^a-Y^a-N(#)-$(CH_2)_s$-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는



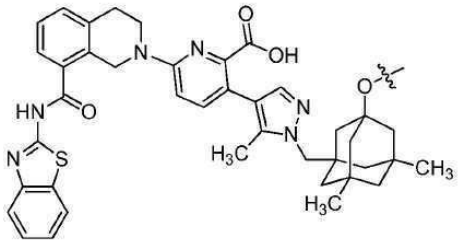
[0928] 로부터 선택되고, 여기서 G^a-Y^a-N(#)-$(CH_2)_s$-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다. Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^2는  이며, 여기서, G^a-Y^a-N(#)-$(CH_2)_s$-Z^{2b}- 치환체는 치환될 수 있는 임의의 Ar^2 원자에서 Ar^2에 부착된다.

[0929] Bcl-xL 저해제가 화학식 IId.1의 화합물인 특정 실시 형태에서, Ar^1은  이다.

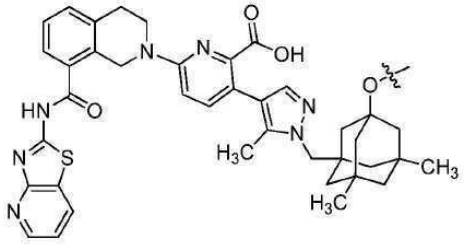
[0930] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 R^{11a} 및 R^{11b}는 동일하다. 특정 실시 형태에서, R^{11a} 및 R^{11b}는 각각 메틸이다.

[0931] 특정 실시 형태에서, 화학식 IIa 내지 IId의 화합물은 하기 코어 (C.1) 내지 (C.21) 중 하나를 포함한다:

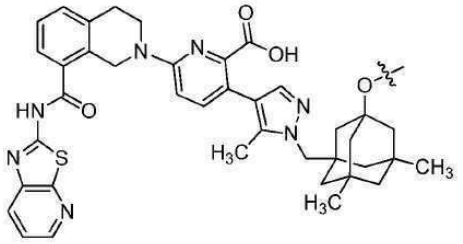
(C.1)



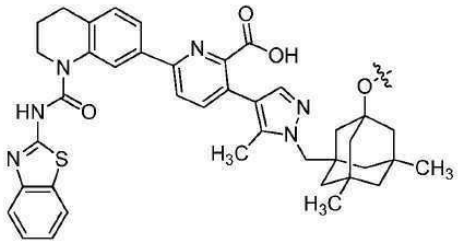
(C.2)



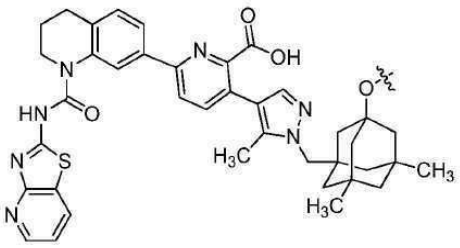
(C.3)

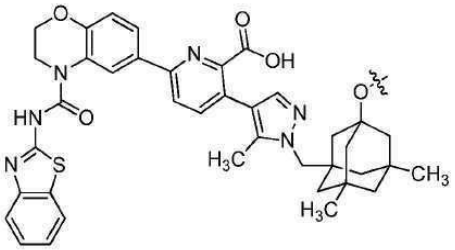


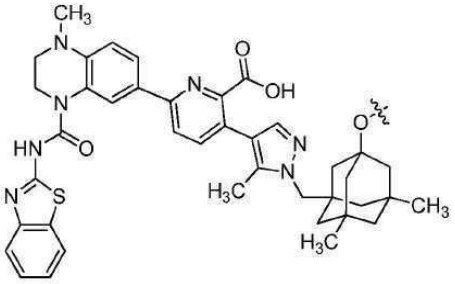
(C.4)

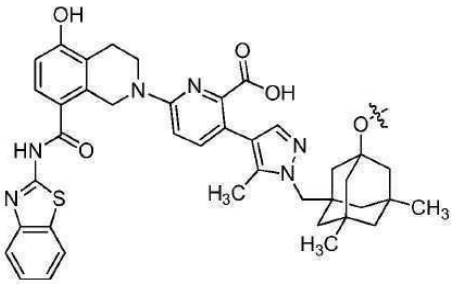


[0932]

(C.5) 

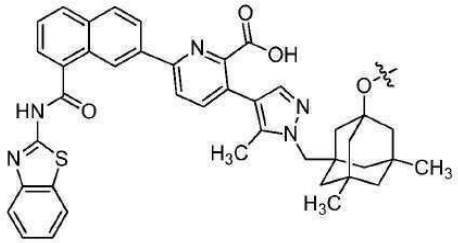
(C.6) 

(C.7) 

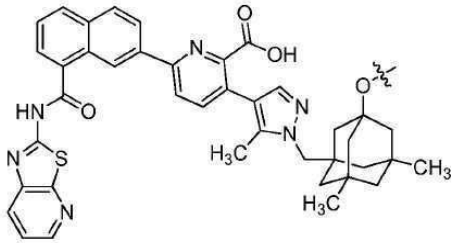
(C.8) 

[0933]

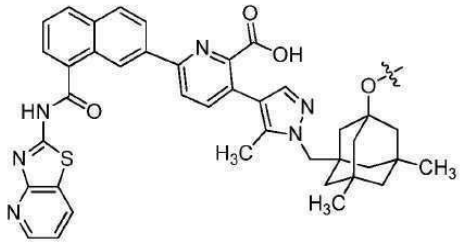
(C.9)



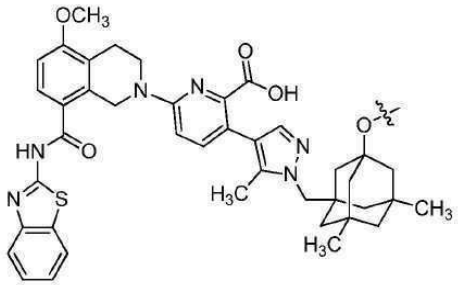
(C.10)



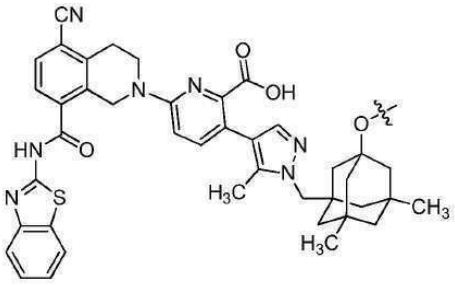
(C.11)

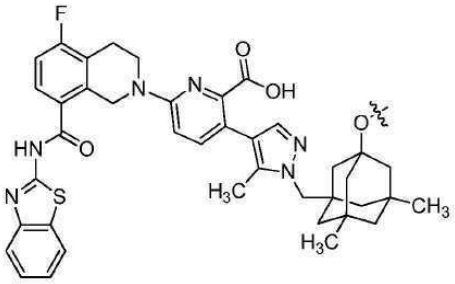


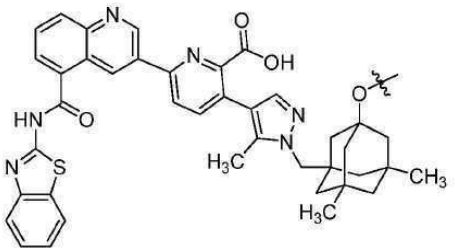
(C.12)

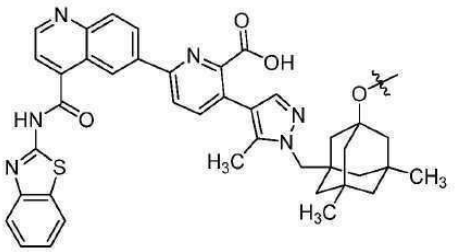


[0934]

(C.13) 

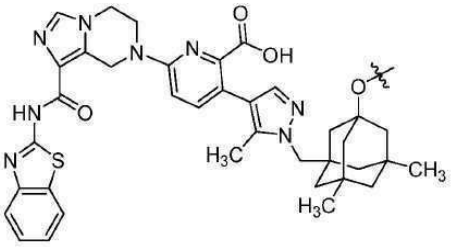
(C.14) 

(C.15) 

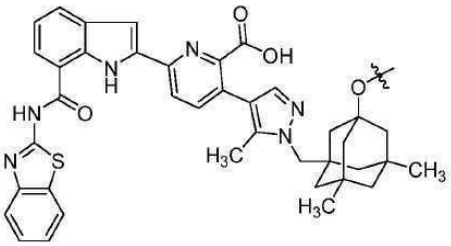
(C.16) 

[0935]

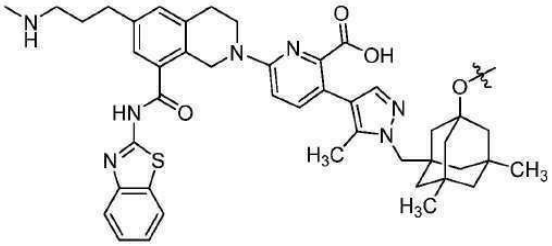
(C.17)



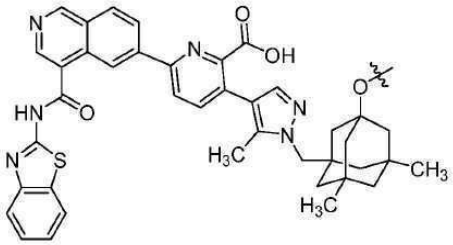
(C.18)



(C.19)

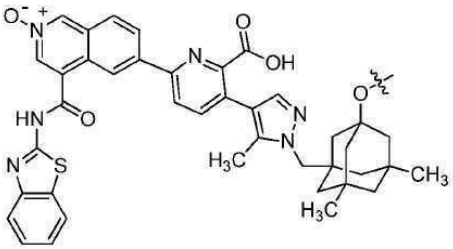


(C.20)



[0936]

(C.21)



[0937]

[0938] 콘쥬케이션되지 않은 형태로 본원에 개시된 방법에 사용될 수 있고/있거나 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 IIa 내지 IId에 따른 예시적인 Bcl-xL 저해제는 하기 화합물, 및/또는 이들의 염을 포함한다:

[0939]

본원 예 번호	Bcl-xL 저해제 화합물 번호
1.1	W2.01
1.2	W2.02
1.3	W2.03
1.5	W2.05
1.6	W2.06
1.7	W2.07
1.8	W2.08
1.9	W2.09
1.10	W2.10
1.11	W2.11
1.12	W2.12
1.13	W2.13
1.14	W2.14
1.15	W2.15
1.16	W2.16
1.17	W2.17
1.18	W2.18
1.19	W2.19
1.20	W2.20
1.21	W2.21
1.22	W2.22
1.23	W2.23
1.24	W2.24
1.25	W2.25
1.26	W2.26
1.27	W2.27
1.28	W2.28
1.29	W2.29

[0940]

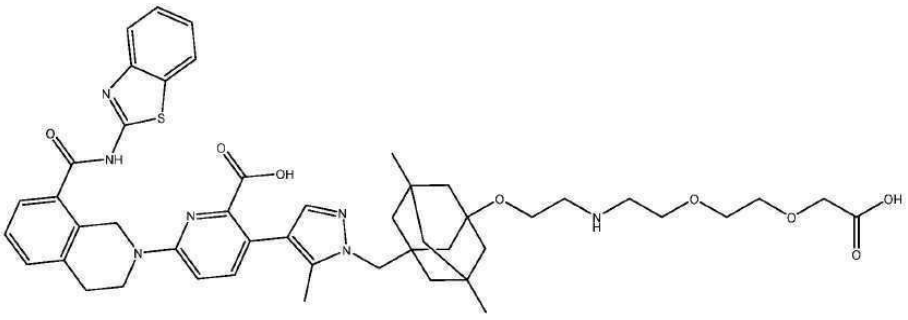
본원 예 번호	Bcl-xL 저해제 화합물 번호
1.30	W2.30
1.31	W2.31
1.32	W2.32
1.33	W2.33
1.34	W2.34
1.35	W2.35
1.36	W2.36
1.37	W2.37
1.38	W2.38
1.39	W2.39
1.40	W2.40
1.41	W2.41
1.42	W2.42
1.43	W2.43
1.44	W2.44
1.45	W2.45
1.46	W2.46
1.47	W2.47
1.48	W2.48
1.49	W2.49
1.50	W2.50
1.51	W2.51
1.52	W2.52
1.53	W2.53
1.54	W2.54
1.55	W2.55
1.56	W2.56
1.57	W2.57
1.58	W2.58
1.59	W2.59
1.60	W2.60
1.61	W2.61
1.62	W2.62
1.63	W2.63
1.64	W2.64
1.65	W2.65
1.66	W2.66
1.67	W2.67
1.68	W2.68
1.69	W2.69
1.70	W2.70

본원 예 번호	Bcl-xL 저해제 화합물 번호
1.71	W2.71
1.72	W2.72
1.73	W2.73
1.74	W2.74
1.75	W2.75
1.76	W2.76
1.77	W2.77
1.78	W2.78
1.79	W2.79
1.80	W2.80
1.81	W2.81
1.82	W2.82
1.83	W2.83
1.84	W2.84
1.85	W2.85
1.86	W2.86
1.87	W2.87
1.88	W2.88
1.89	W2.89
1.90	W2.90
1.91	W2.91

[0941]

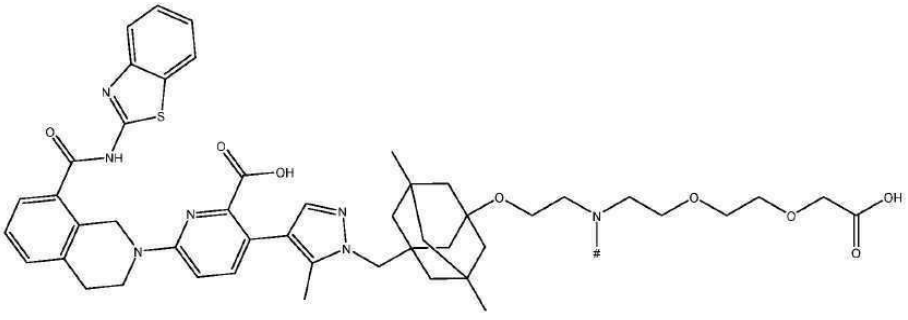
[0942] 특히, 본원의 Bcl-xL 저해제가 콘쥬게이션된 형태인 경우, 구조 화학식 IIa 또는 IIb의 # 위치에 상응하는 수소는 존재하지 않아서, 모노라디칼을 형성하지 않는다. 예를 들어, 화합물 W2.01 (실시예 1.1)은 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(카르복시메톡시)에톡시]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산이다.

[0943] 이것이 콘쥬게이션되지 않은 형태인 경우, 하기 구조를 갖는다:



[0944]

[0945] 구조 화학식 IIa 또는 IIb에 나타난 바와 같이 동일한 화합물이 ADC에 포함되는 경우, # 위치에 상응하는 수소는 존재하지 않아서, 모노라디칼을 형성하지 않는다.



[0946]

[0947] 특정 실시 형태에서, 구조 화학식 IIa 내지 IId에 따른 Bcl-xL 저해제는 W2.01, W2.02, W2.03, W2.04, W2.05, W2.06, W2.07, W2.08, W2.09, W2.10, W2.11, W2.12, W2.13, W2.14, W2.15, W2.16, W2.17, W2.18, W2.19, W2.20, W2.21, W2.22, W2.23, W2.24, W2.25, W2.26, W2.27, W2.28, W2.29, W2.30, W2.31, W2.32, W2.33,

W2.34, W2.35, W2.36, W2.37, W2.38, W2.39, W2.40, W2.41, W2.42, W2.43, W2.44, W2.45, W2.46, W2.47, W2.48, W2.49, W2.50, W2.51, W2.52, W2.53, W2.54, W2.55, W2.56, W2.57, W2.58, W2.59, W2.60, W2.61, W2.62, W2.63, W2.64, W2.65, W2.66, W2.67, W2.68, W2.69, W2.70, W2.71, W2.72, W2.73, W2.74, W2.75, W2.76, W2.77, W2.78, W2.79, W2.80, W2.81, W2.82, W2.83, W2.84, W2.85, W2.86, W2.87, W2.88, W2.89, W2.90, 및 W2.91, 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0948] 특정 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 링커에 의해 항체에 연결된 약물을 포함하며, 약물은 W2.01, W2.02, W2.03, W2.04, W2.05, W2.06, W2.07, W2.08, W2.09, W2.10, W2.11, W2.12, W2.13, W2.14, W2.15, W2.16, W2.17, W2.18, W2.19, W2.20, W2.21, W2.22, W2.23, W2.24, W2.25, W2.26, W2.27, W2.28, W2.29, W2.30, W2.31, W2.32, W2.33, W2.34, W2.35, W2.36, W2.37, W2.38, W2.39, W2.40, W2.41, W2.42, W2.43, W2.44, W2.45, W2.46, W2.47, W2.48, W2.49, W2.50, W2.51, W2.52, W2.53, W2.54, W2.55, W2.56, W2.57, W2.58, W2.59, W2.60, W2.61, W2.62, W2.63, W2.64, W2.65, W2.66, W2.67, W2.68, W2.69, W2.70, W2.71, W2.72, W2.73, W2.74, W2.75, W2.76, W2.77, W2.78, W2.79, W2.80, W2.81, W2.82, W2.83, W2.84, W2.85, W2.86, W2.87, W2.88, W2.89, W2.90, 및 W2.91로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이다.

[0949] 특정 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염, Bcl-xL 저해제는 구조 화학식 IIa, IIb,IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0950] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(카르복시메톡시)에톡시]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0951] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0952] 2-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}에틸)술포닐]아미노}-2-데옥시-D-글루코피라노스;

[0953] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일]메틸}벤질)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산

[0954] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0955] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0956] 2-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]술포닐}아미노)-2-데옥시-베타-D-글루코피라노스;

[0957] 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({2-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

[0958] 3-[1-({3-[2-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0960] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0961] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0962] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0963] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0964] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0965] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0966] 3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0967] 6-{4-[({2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸}[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노)메틸]벤질}-2,6-언히드로-L-굴론산;

[0968] 4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 헥소피라노스이두론산;

[0969] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0970] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0971] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0972] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0973] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0974] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0975] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0976] 3-{1-[(3-{2-[D-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0977] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0978] N-[(5S)-5-아미노-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-6-옥소헥실]-N,N-디메틸메탄아미늄;

[0979] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[피페리딘-4-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0980] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0981] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-카르복시에틸)-L-알파-아스파르틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[0982] 3-{1-[(3-{2-[(2-아미노에틸)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0983] 6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0984] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0985] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0986] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0987] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에틸}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0988] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-

2-카르복실산;

[0989] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0990] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[0991] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0992] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0993] 3-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[0994] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0995] 6-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0996] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0997] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸){2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0998] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[0999] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[1000] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1001] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1002] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복

실산;

[1003] 3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실산;

[1004] (1^{ξ})-1-({2-[5-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일]-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일}메틸)-1,5-언히드로-D-글루시톨;

[1005] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1006] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1007] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1008] 3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[1009] 3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[1010] 3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산;

[1011] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1012] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(N6,N6-디메틸-L-리실)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1013] 3-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

[1014] 3-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산;

[1015] N^{6}-(37-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-L-리실-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]-L-알라닌아미드;

[1016] 메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}

프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드;

[1017] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1018] 6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1019] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1020] 6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1021] 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1022] 8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린;

[1023] 6-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1024] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-6-[3-(메틸아미노)프로필]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1025] 5-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-5-데옥시-D-아라비니톨;

[1026] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[1027] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1028] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1029] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨;

[1030] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸]아미노}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1031] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-헥사히드록시헵틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피

라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1032] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({3-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]프로필}술포닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1033] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1034] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이고;

[1035] 4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1036] 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1037] 6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1038] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1039] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-({2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}술파닐)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산; 및

[1040] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{3-[(2-술포에틸)아미노]프로필}트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1041] 및 이의 제약상 허용가능한 염.

[1042] Bcl-xL 저해제가 항-아폽토시스 Bcl-xL 단백질에 결합하고 그를 저해하여 아폽토시스를 유도한다. Bcl-xL에 결합하여 Bcl-xL 활성을 저해하는 구조 화학식 IIa 내지 IId에 따른 특정 Bcl-xL 저해제는, 예를 들어, 문헌[Tao et al., 2014, ACS Med. Chem. Lett., 5:1088-1093]에 개시된 TR-FRET Bcl-xL 결합 분석법을 포함하는 표준 결합 및 활성 분석법에서 확인될 수 있다. Bcl-xL 결합을 확인하는 데 사용될 수 있는 특정 TR-FRET Bcl-xL 결합 분석법이 하기 실시예 4에서 제공된다. 전형적으로, 저해제 그 자체로서 그리고 본원에 개시된 ADC에서 유용한 Bcl-xL 저해제는 실시예 5의 결합 분석법에서 약 1 nM 미만의 Ki를 나타낼 것이지만, 현저히 더 낮은 Ki, 예를 들어 약 1, 0.1, 또는 심지어 0.01 nM 미만의 Ki를 나타낼 수 있다.

[1043] Bcl-xL 저해 활성은 또한 문헌[Tao et al., 2014, ACS Med. Chem. Lett., 5:1088-1093]에 기재된 FL5.12 세포 및 Molt-4 세포독성 분석법과 같은 표준 세포-기반 세포독성 분석법에서 확인될 수 있다. 세포막을 투과할 수 있는 특정 Bcl-xL 저해제의 Bcl-xL 저해 활성을 확인하는 데 사용될 수 있는 특정 Molt-4 세포 세포독성 분석법이 하기 실시예 5 및 실시예 6에 제공되어 있다. 전형적으로, 그러한 세포-투과성 Bcl-xL 저해제는 실시예 5 및 실시예 6의 Molt-4 세포독성 분석법에서 약 500 nM 미만의 EC_{50}을 나타낼 것이나, 현저히 더 낮은 EC_{50}, 예를 들어 약 250, 100, 50, 20, 10 또는 심지어 5 nM 미만의 EC_{50}을 나타낼 수 있다.

[1044] 가용화 기의 존재로 인해, 본원에 개시된 다수의 Bcl-xL 저해제는 낮거나 매우 낮은 세포 투과성을 나타내며, 따라서 화합물이 세포막을 가로지를 수 없기 때문에, 실시예 5 및 실시예 6의 Molt-4 세포 독성 분석법을 포함

하는 특정 세포 분석법에서는 현저한 활성을 얻을 수 없을 것으로 예상된다. 세포막을 자유롭게 가로지를 수 없는 화합물의 Bcl-xL 저해 활성은 투과되는 세포를 사용한 세포 분석법에서 확인될 수 있다. 미토콘드리아 외부 막 투과(mitochondrial outer-membrane permeabilization; MOMP)는 Bcl-2 패밀리 단백질에 의해 제어된다. 특히, MOMP는 프로-아폽토시스 Bcl-2 패밀리 단백질 Bax 및 Bak에 의해 촉진되며, 이는, 활성화 시에 외부 미토콘드리아 막에서 올리고머화되고 기공을 형성하여, 사이토크롬 c(cyt c)의 방출을 야기한다. cyt c의 방출은 아폽토좀의 형성을 유발하며, 이는 한편 카스파제 활성화 및 세포가 프로그래밍된 세포 사멸을 거치게 하는 다른 사건을 야기한다 (문헌[Goldstein *et al.*, 2005, *Cell Death and Differentiation* 12:453-462] 참조). Bax 및 Bak의 올리고머화 작용은 Bcl-2 및 Bcl-xL을 포함하는 항-아폽토시스 Bcl-2 패밀리 구성원에 의해 길항된다. Bcl-xL 저해제는, 생존을 위해 Bcl-xL에 의존하는 세포에서, Bax 및/또는 Bak의 활성화, MOMP, cyt c의 방출 및 아폽토시스로 이어지는 하류 사건을 야기할 수 있다. cyt c 방출의 과정은 세포의 미토콘드리아 분획 및 사이토졸 분획 둘 모두의 웨스턴 블롯을 통해 측정될 수 있으며 세포에서 아폽토시스의 프록시 측정으로서 사용될 수 있다.

[1045] 낮은 세포 투과성을 갖는 Bcl-xL 저해제에 대한 Bcl-xL 저해 활성과 결과적으로 cyt c의 방출을 검출하는 수단으로서, 세포는 플라즈마에서 선택적인 기공 형성을 야기하는 제제로 처리될 수 있지만, 미토콘드리아 막은 아니다. 특히, 콜레스테롤/포스포리피드 비는 미토콘드리아 막보다 원형질 막에서 훨씬 더 높다. 결과로서, 낮은 농도의 콜레스테롤-지향 세제 디기토닌을 사용한 짧은 인큐베이션은 미토콘드리아 막에 현저한 영향을 주지 않고서 선택적으로 원형질 막을 투과한다. 이러한 제제는 콜레스테롤과 함께 불용성 복합체를 형성하여 정상 포스포리피드 결합 부위로부터 콜레스테롤의 분리로 이어진다. 이러한 작용은, 결국, 지질 이중층에서 약 40 내지 50 A 폭의 구멍의 형성을 야기한다. 일단 원형질 막이 투과되면, 아폽토시스 세포에서 미토콘드리아로부터 사이토졸로 방출된 사이토크롬 C를 포함하는, 디기토닌-형성된 구멍을 통과할 수 있는 사이토졸 성분이 씻겨 나갈 수 있다 (문헌[Campos, 2006, *Cytometry A* 69(6):515-523]).

[1046] 전형적으로, 화합물이 현저히 더 낮은 EC50, 예를 들어, 약 5, 1, 또는 심지어 0.5 nM 미만을 나타낼 수 있더라도, Bcl-xL 저해제는 실시예 5 및 실시예 6의 Molt-4 세포 투과 cyt c 분석법에서 약 10 nM 미만의 EC_{50}을 산출할 것이다. 실시예 6에 입증된 바와 같이, 비-투과 세포를 사용한 표준 Molt4 세포 독성 분석법에서 활성을 나타내지 않는, 낮거나 더 낮은 세포 투과성을 갖는 Bcl-xL 저해제는, 투과 세포를 사용한 세포 세포독성 분석법에서 cyt c의 방출에 의해 측정되는 바와 같이, 강력한 기능적 활성을 나타낸다. 사이토크롬 c 방출에 더하여, 아폽토시스를 거치는 미토콘드리아는 종종 그의 막관통 미토콘드리아 막 전위를 손실한다 (문헌[Bouchier-Hayes *et al.*, 2008, *Methods* 44(3): 222-228]). JC-1은 미토콘드리아에 축적되는 양이온성 카르보시아닌 염료이며 미토콘드리아가 건강한 경우 형광 적색이고 미토콘드리아 막이 손상된 경우 손실된다 (탈분극 백분율; 문헌[Smiley *et al.*, 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 88: 3671-3675]; 문헌[Reers *et al.*, 1991: *Biochemistry*, 30: 4480-4486]). 신호의 손실은 형광계 (여기 545 nm 및 방출 590 nm)를 사용하여 투과 세포에 의해 검출될 수 있으며 따라서 완전히 정량적이어서, 재현성 및 처리량 둘 모두를 향상시킨다. 전형적으로, 화합물이 현저히 더 낮은 EC50, 예를 들어, 약 5, 1, 0.5 또는 심지어 0.05 nM 미만을 나타낼 수 있더라도, Bcl-xL 저해제는 실시예 5 및 실시예 6의 Molt4 세포 투과 JC-1 분석법에서 약 10 nM 미만의 EC50을 산출할 것이다. 실시예 6에 입증된 바와 같이, 비-투과 세포를 사용한 표준 Molt-4 세포 독성 분석법에서 활성을 나타내지 않는, 낮거나 더 낮은 세포 투과성을 갖는 Bcl-xL 저해제는, 투과 세포를 사용한 세포 세포독성 분석법에서 JC-1 분석법에서 막관통 미토콘드리아 막 전위의 손실에 의해 측정되는 바와 같이, 강력한 기능적 활성을 나타낸다. 저투과성 Bcl-xL 저해제는 ADC의 형태의 세포에 투여될 때 또한 강력한 활성을 나타낸다 (예컨대, 실시예 8 참조).

[1047] 구조 화학식 IIa 내지 IId의 Bcl-xL 저해제 중 다수가 다른 항-아폽토시스 Bcl-2 패밀리 단백질보다 Bcl-xL을 선택적으로 또는 특이적으로 저해하지만, Bcl-xL의 선택적인 및/또는 특이적인 저해는 필수적이지 않다. 화합물을 포함하는 Bcl-xL 저해제 및 ADC는 또한, Bcl-xL을 저해하는 데 더하여, 예를 들어, Bcl-2와 같은, 하나 이상의 다른 항-아폽토시스 Bcl-2 패밀리 단백질을 저해한다. 일부 실시 형태에서, Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC는 Bcl-xL에 대해 선택적이고/이거나 특이적이다. 특이적 또는 선택적이란, 특정 Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC가 동등한 분석 조건 하에서 Bcl-2보다 더 큰 정도로 Bcl-xL에 결합하거나 그를 억제함을 의미한다. 특정한 실시 형태에서, Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC는 결합 분석법에서 Bcl-2보다 Bcl-xL에 대해 약 10배, 100배, 또는 심지어 그 초과의 범위의 특이성 또는 선택성을 나타낸다.

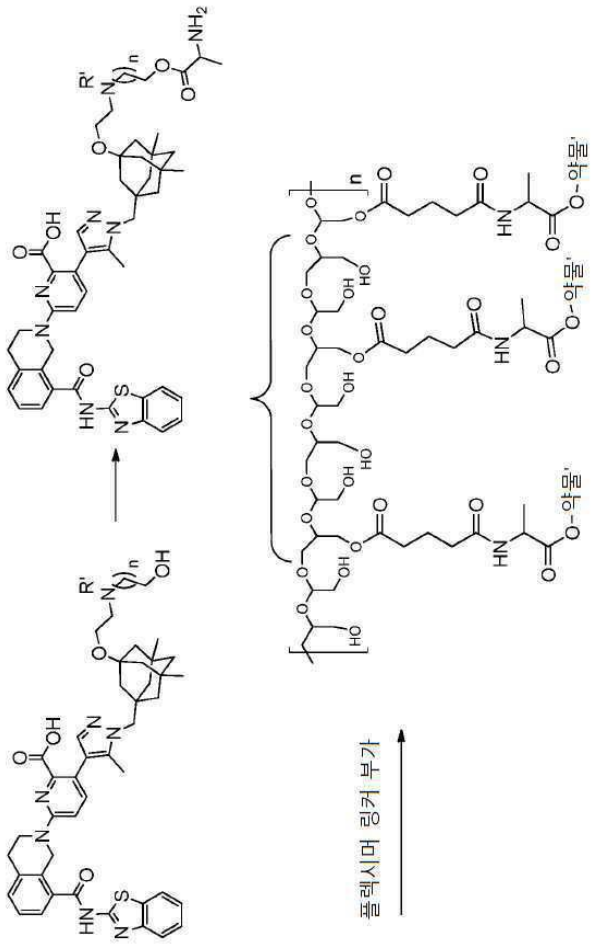
[1048] **3.2. 링커**

[1049] 본원에 개시된 ADC에서, Bcl-xL 저해제는 링커에 의해 항체에 연결된다. Bcl-xL 저해제를 ADC의 항체에 연결하는 링커는 짧거나, 길거나, 소수성이거나, 친수성이거나, 가요성이거나 강성일 수 있거나, 또는 링커가 상이한 특성을 갖는 세그먼트를 포함할 수 있도록, 전술된 특징들 중 하나 이상을 각각 독립적으로 갖는 세그먼트들로 구성될 수 있다. 링커는 하나를 초과하는 Bcl-xL 저해제를 항체 상의 단일 부위에 공유 결합시키도록 다가일 수 있거나, 단일 Bcl-xL 저해제를 항체 상의 단일 부위에 공유 결합시키도록 1가일 수 있다.

[1050] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 링커는 한 위치에서 Bcl-xL 저해제에 대한 공유적 연결체를 형성하고 또 다른 위치에서 항체에 대한 공유적 연결체를 형성함으로써 Bcl-xL 저해제를 항체에 연결한다. 공유적 연결체는 링커 상의 작용기와 저해제 및 항체 상의 작용기 사이의 반응에 의해 형성된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "링커"라는 표현은 (i) 링커를 Bcl-xL 저해제에 공유적으로 연결할 수 있는 작용기 및 링커를 항체에 공유적으로 연결할 수 있는 작용기를 포함하는 링커의 콘쥬게이션되지 않은 형태; (ii) 링커를 항체에 공유적으로 연결할 수 있으며 Bcl-xL 저해제에 공유적으로 연결된, 또는 그 반대인 작용기를 포함하는 링커의 부분 콘쥬게이션된 형태; 및 III Bcl-xL 저해제 및 항체 둘 모두에 공유적으로 연결된 링커의 완전 콘쥬게이션된 형태를 포함하도록 의도된다. 본원에 개시된 중간체 신톤 및 ADC의 일부 특정 실시 형태에서, 링커 상의 작용기 및 링커와 항체 사이에 형성된 공유적 연결체를 포함하는 모이어티는 각각 R^x 및 LK로 구체적으로 표시된다.

[1051] 링커는 세포 밖의 조건에 대해 바람직하게는 화학적으로 안정하지만 그렇지 않아도 되며, 세포 내부에서 절단, 희생 및/또는 달리 특이적으로 분해되도록 설계될 수 있다. 대안적으로, 세포 내부에서 특이적으로 절단 또는 분해되도록 설계되지 않은 링커가 사용될 수 있다. ADC의 맥락에서 항체에 약물을 연결하는 데 유용한 매우 다양한 링커가 본 기술 분야에 공지되어 있다. 이들 링커 중 임의의 것뿐만 아니라 다른 링커가 Bcl-xL 저해제를 본원에 개시된 ADC에 연결하는 데 사용될 수 있다.

[1052] 다수의 Bcl-xL 저해제를 항체에 연결하는 데 사용될 수 있는 예시적인 다가 링커가, 예를 들어, 미국 특허 제8,399,512호; 미국 특허 출원 공개 제2010/0152725호; 미국 특허 제8,524,214호; 미국 특허 제8,349,308호; 미국 특허 출원 공개 제2013/189218호; 미국 특허 출원 공개 제2014/017265호; 국제 공개 제2014/093379호; 국제 공개 제2014/093394호; 국제 공개 제2014/093640호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다. 예를 들어, Mersana 등에 의해 개발된 Fleximer® 링커 기술이 양호한 물리화학 특성을 갖는 고-DAR ADC를 가능하게 할 가능성이 있다. 하기에 나타난 바와 같이, Fleximer® 링커 기술은 에스테르 결합의 서열을 통해 가용화 폴리-아세탈 골격 내에 약물 분자를 통합시키는 데 기초한다. 이 방법론은 양호한 물리화학 특성을 유지하면서 고도로 로딩된 ADC (DAR 최대 20)를 제공한다. 이 방법론은 하기 반응식에 도시된 바와 같이 Bcl-xL 저해제와 함께 이용될 수 있다.



[1053]

[1054] 상기 반응식에 도시된 Fleximer® 링커 기술을 이용하기 위해, 지방족 알코올은 Bcl-xL 저해제 내에 존재하거나 도입될 수 있다. 이어서 알코올 모이어티는 알라닌 모이어티에 콘쥬게이션되고, 이는 이어서 Fleximer® 링커 내로 합성적으로 통합된다. 시험관 내 ADC의 리포좀 과정은 모 알코올-함유 약물을 방출한다.

[1055] 수지상(dendritic) 유형 링커의 추가의 예는 미국 특허 출원 공개 제2006/116422호; 미국 특허 출원 공개 제2005/271615호; 문헌[de Groot *et al.*, (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4490-4494; 문헌[Amir *et al.*, (2003) *Angew. Chem. Int. Ed.* 42:4494-4499]; 문헌[Shamis *et al.*, (2004) J. *Am. Chem. Soc.* 126:1726-1731]; 문헌[Sun *et al.*, (2002) *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12:2213-2215]; 문헌[Sun *et al.*, (2003) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 11:1761-1768]; 문헌[King *et al.*, (2002) *Tetrahedron Letters* 43:1987-1990]에서 찾을 수 있다.

[1056] 사용될 수 있는 예시적인 1가 링커는, 예를 들어, 문헌[Nolting, 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology 1045:71-100]; 문헌[Kitson *et al.*, 2013, CROs/CMOs - *Chemica Oggi* - *Chemistry Today* 31(4): 30-36]; 문헌[Ducry *et al.*, 2010, *Bioconjugate Chem.* 21:5-13]; 문헌[Zhao *et al.*, 2011, *J. Med. Chem.* 54:3606-3623]; 미국 특허 제7,223,837호; 미국 특허 제8,568,728호; 미국 특허 제8,535,678호; 및 국제 공개 제2004010957호에 기술되어 있으며, 이들 각각의 내용은 본원에 전체적으로 참고로 포함된다.

[1057] 예로서 그리고 제한 없이, 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 일부 절단성 및 비절단성 링커가 하기에 기술된다.

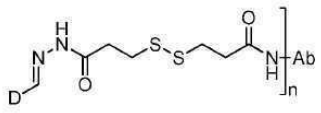
[1058] **3.2.1 절단성 링커**

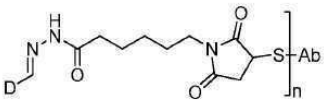
[1059] 특정 실시 형태에서, 선택된 링커는 시험관 내 및 생체 내에서 절단가능하다. 절단성 링커는 화학적으로 또는 효소적으로 불안정한 또는 분해가능한 연결체를 포함할 수 있다. 절단성 링커는 일반적으로 약물을 유리시키는 세포 내부의 과정, 예컨대 세포질에서의 환원, 리소좀에서 산성 조건에의 노출, 또는 특이적 프로테아제 또는 내부 내부의 다른 효소에 의한 절단에 의존한다. 절단성 링커는 일반적으로 화학적으로 또는 효소적으로 절단가능한 하나 이상의 화학 결합을 포함하는 한편, 링커의 나머지는 비절단가능하다.

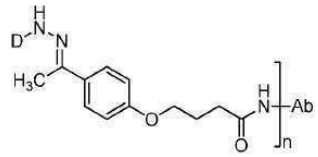
[1060] 특정 실시 형태에서, 링커는 히드라존 및/또는 디술피드 기와 같은 화학적으로 불안정한(labile) 기를 포함한다. 화학적으로 불안정한 기를 포함하는 링커는 혈장과 일부 세포질 구획 사이의 차등적 특성을 이용한다. 히드라존 함유 링커를 위한 약물 방출을 용이하게 하기 위한 세포내 조건은 엔조좀 및 리소좀의 산성 조건인 한편, 디술피드 함유 링커는 높은 티올 농도, 예컨대, 글루타티온을 함유하는 사이토졸에서 환원된다. 특정 실시 형태에서, 화학적으로 불안정한 기를 포함하는 링커의 혈장 안정성은 화학적으로 불안정한 기 근처에서 치환체를 사용하여 입체 장애를 유도함으로서 증가될 수 있다.

[1061] 히드라존과 같이 산-불안정한 기는, 혈액의 중성 pH 환경 (pH 7.3 내지 7.5)에서는 체순환 동안 그대로 유지되고, 일단 ADC가 세포의 중간 산성 엔도좀 (pH 5.0 내지 6.5) 및 리소좀 (pH 4.5 내지 5.0) 구획 내로 내재화되면, 가수분해되고 약물을 방출한다. 이러한 pH 의존성 방출 메커니즘은 약물의 비특이적 방출과 관련되었다. 링커의 히드라존 기의 안정성을 증가시키기 위해, 링커는 화학 개질, 예컨대, 치환에 의해 변화되어, 순환의 최소 손실로 리소좀에서 더 효율적인 방출을 달성하도록 조정될 수 있다.

[1062] 히드라존-함유 링커는 추가 산-불안정한 절단 부위 및/또는 효소적으로 불안정한 절단 부위와 같은 추가 절단 부위를 함유할 수 있다. 예시적인 히드라존-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기 구조를 포함한다:

(Ig) 

(Ih) 

(Ii) 

[1063]

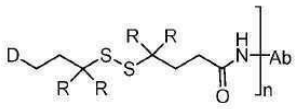
[1064] 여기서, D 및 Ab는 각각 약물 및 Ab을 나타내고, n은 항체에 연결된, 약물-링커의 수를 나타낸다. 링커 (Ig)와 같은 특정 링커에서, 링커는 2개의 절단성 기 - 디술피드 및 히드라존 모이어티를 포함한다. 그러한 링커의 경우, 개질되지 않은 유리 약물의 효과적인 방출은 산성 pH, 또는 디술피드 환원과 산성 pH를 필요로 한다. (Ih) 및 (Ii)와 같은 링커는 단일 히드라존 절단 부위에 효과적인 것으로 나타났다.

[1065] 링커에 포함될 수 있는 다른 산-불안정한 기는 *시스*-아코니틸-함유 링커를 포함한다. *시스*-아코니틸 화학은 아미드 결합에 병치된 카르복실산을 사용하여 산성 조건 하에서 아미드 가수분해를 가속한다.

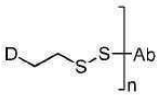
[1066] 절단성 링커는 디술피드 기를 또한 포함할 수 있다. 디술피드는 생리학적 pH에서 열역학적으로 안정하며, 세포 내부에서 내재화 시에 약물을 방출하도록 설계되고, 여기서, 사이토졸은 세포 외부 환경과 비교하여 현저히 더 환원적 환경을 제공한다. 디술피드 결합의 절단은 일반적으로, 디술피드-함유 링커가 순환에서 적절히 안정하여, 사이토졸 내에 약물을 선택적으로 방출하도록, (환원된) 글루타티온 (GSH)과 같은 세포질 티올 보조인자의 존재를 필요로 한다. 세포 내 효소 단백질 디술피드 이성질화효소, 또는 디술피드 결합을 절단할 수 있는 유사한 효소는 또한 세포 내부의 디술피드 결합의 우선적인 절단에 기여할 수 있다. GSH는 대략 5 μM에서의 순환에서 GSH 또는 가장 풍부한 저분자량 티올인 시스테인의 상당히 더 낮은 농도와 비교하여 0.5 내지 10 mM의 농도 범위로 세포에 존재하는 것으로 보고되어 있다. 불규칙적인 혈류가 저산소 상태를 야기하는 종양 세포는 환원성 효소의 향상된 활성 및 따라서 훨씬 더 높은 글루타티온 농도를 가져온다. 특정 실시 형태에서, 디술피드-함유 링커의 생체 내 안정성은 링커의 화학적 개질, 예컨대, 디술피드 결합에 인접한 입체 장애의 사용에 의해 향상될 수 있다.

[1067] 예시적인 디술피드-함유 링커를 포함하는 ADC는 하기 구조를 포함한다:

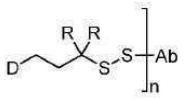
(Ij)



(Ik)



(Il)



[1068]

[1069] 여기서, D 및 Ab는 각각 약물 및 항체를 나타내고, n은 항체에 연결된, 약물-링커의 수를 나타내고 R은 독립적으로 각각의 경우에 예를 들어 수소 또는 알킬로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 디술피드 결합에 인접한 입체 장애를 증가시키는 것은 링커의 안정성을 증가시킨다. (Ij) 및 (Il)와 같은 구조는 하나 이상의 R 기가 메틸과 같은 저급 알킬로부터 선택될 때 증가된 생체 내 안정성을 나타낸다.

[1070] 사용될 수 있는 또 다른 유형의 링커는 효소에 의해 특이적으로 절단되는 링커이다. 그러한 링커는 전형적으로 펩티드계이거나, 효소에 대한 기질로서 작용하는 펩티드 영역을 포함한다. 펩티드계 링커는 화학적으로 불안정한 링커보다 세포질 및 세포 외부 환경에서 더 안정한 경향이 있다. 내인성 저해제로 인해 그리고 리소좀과 비교하여 혈액의 불리하게 높은 pH 값으로 인해, 리소좀 단백질분해 효소가 혈액에서 매우 낮은 활성을 갖기 때문에 펩티드 결합은 일반적으로 양호한 혈청 안정성을 갖는다. 항체로부터의 약물의 방출은 리소좀 프로테아제, 예컨대, 카텝신 및 플라스민의 작용으로 인해 특이적으로 일어난다. 이들 프로테아제는 소정 종양 조직에서 상승된 수준으로 존재할 수 있다. 특정 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하다. 특정 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하고, 리소좀 효소는 카텝신 B이다. 특정 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하고, 리소좀 효소는 β-글루쿠로니다아제 또는 β-갈락토시다아제이다. 특정 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하고, 리소좀 효소는 β-글루쿠로니다아제이다. 특정 실시 형태에서, 링커는 리소좀 효소에 의해 절단가능하고, 리소좀 효소는 β-갈락토시다아제이다.

[1071] 당업자는, 세포질에 안정하지만 리소좀 효소에 의해 용이하게 절단되는 절단성 링커의 중요성을 알 것이다. 특정 실시 형태에서, 개선된 세포질 안정성 및 소분자 약물의 감소된 비특이적 방출을 나타내는, 리소좀 효소 β-글루쿠로니다아제 또는 β-갈락토시다아제에 의해 절단가능한 링커가 본원에 개시된다.

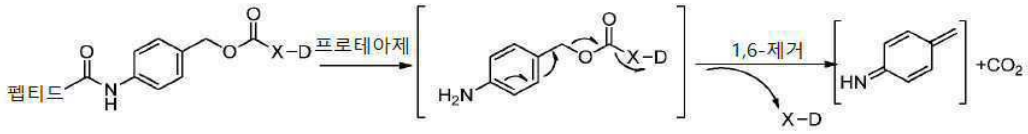
[1072] 예시적인 실시 형태에서, 절단성 펩티드는 Gly-Phe-Leu-Gly, Ala-Leu-Ala-Leu와 같은 테트라펩티드 또는 Val-Cit, Val-Ala, 및 Phe-Lys와 같은 디펩티드로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 디펩티드는 더 긴 펩티드의 소수성으로 인해 더 긴 폴리펩티드에 비해 바람직하다.

[1073] 항체에 독소루비신, 미토마이신, 캄프토테신, 탈리소마이신 및 아우리스타틴/아우리스타틴 패밀리 구성원과 같은 약물을 연결하는 데 유용한 다양한 디펩티드계 절단성 링커가 개시되어 있다(문헌[Dubowchik *et al.*, 1998, *J. Org. Chem.* 67:1866-1872]; 문헌[Dubowchik *et al.*, 1998, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8:3341-3346]; 문헌[Walker *et al.*, 2002, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12:217-219]; 문헌[Walker *et al.*, 2004, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*14:4323-4327]; 및 문헌[Francisco *et al.*, 2003, *Blood* 102:1458-1465] 참조, 이들 각각의 내용은 본원에 참고로 포함됨). 이들 디펩티드 링커, 또는 이들 디펩티드 링커의 개질된 변형 모두가 본원에 개시된 ADC에 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 다른 디펩티드 링커는 Seattle Genetics갽 Brentuximab Vendotin SGN-35 (Adcetris™), Seattle Genetics SGN-75 (항-CD-70, MC-모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), Celldex Therapeutics glembatumumab (CDX-011) (항-NMB, Val-Cit-모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 및 Cytogen PSMA-ADC (PSMA-ADC-1301) (항-PSMA, Val-Cit-MMAE)와 같은 ADC에서 찾을 수 있는 것들을 포함한다.

[1074] 효소적 절단성 링커는 효소 절단 부위로부터 약물을 공간적으로 이격하기 위한 자가-희생성(self-immolative) 스페이서를 포함할 수 있다. 펩티드 링커에 대한 약물의 직접 부착은 약물의 아미노산 부가물의 단백질 분해 방출을 야기하여, 그의 활성을 떨어뜨릴 수 있다. 자가-희생성 스페이서의 사용은 아미드 결합 가수분해 시에 완

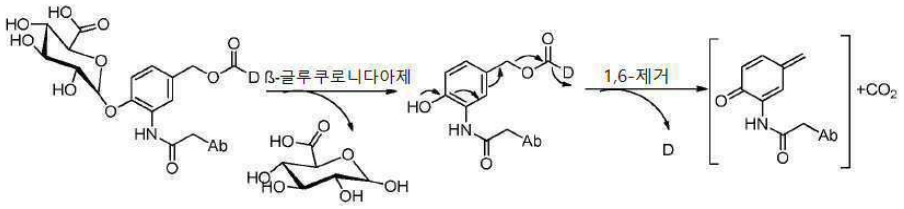
전히 활성인, 화학적으로 개질되지 않은 약물의 제거를 허용한다.

[1075] 한 가지 자가-희생성 스페이서는, 아민 함유 약물이 카르바메이트 작용기를 통해 링커의 벤질성 히드록실 기에 부착될 수 있는 (*p*-아미도벤질카르바메이트, PABC를 제공함) 동안, 아미노 기를 통해 펩티드에 연결되어, 아미드 결합을 형성하는 2작용성 *파라*-아미노벤질 알코올 기이다. 생성되는 전구약물은 프로테아제-매개 절단 시에 활성화되어, 개질되지 않은 약물, 탄소 디옥시드 및 링커 기의 나머지를 방출하는 1,6-제거 반응을 야기한다. 하기 반응식은 *p*-아미도벤질 카르바메이트의 단편화 및 약물의 방출을 도시한다:

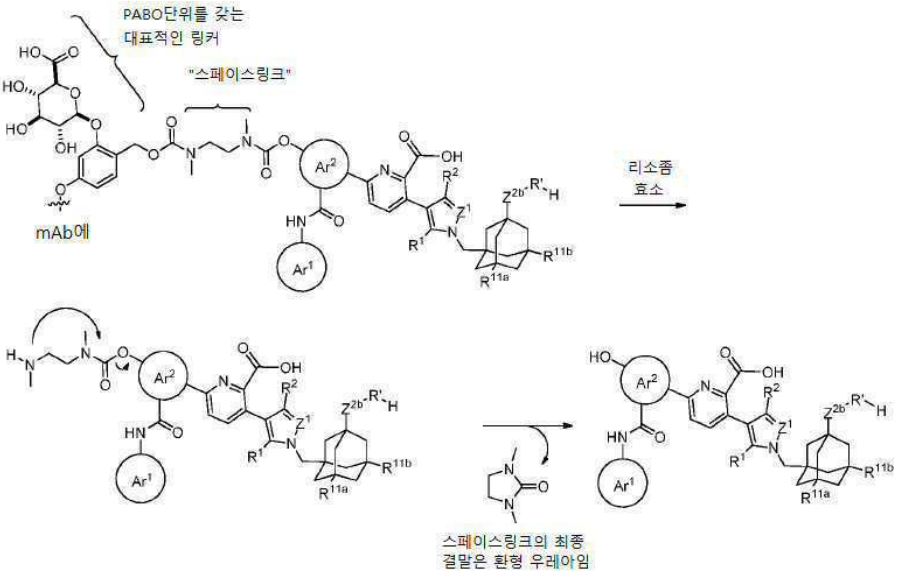
[1076] 

[1077] 여기서, X-D는 개질되지 않은 약물을 나타낸다. 이러한 자가-희생성 기의 복소환식 변이체가 또한 기술되어 있다. 미국 특허 제7,989,434호를 참조한다.

[1078] 특정 실시 형태에서, 효소적 절단성 링커는 β-글루쿠론산계 링커이다. 약물의 손쉬운 방출은 리소좀 효소 β-글루쿠로니다아제에 의한 β-글루쿠로니드 글리코시딕 결합의 절단을 통해 실현될 수 있다. 이 효소는 리소좀 내에 풍부하게 존재하며 일부 종양 유형에서 과발현되지만, 세포 밖에서의 효소 활성은 낮다. β-글루쿠론산계 링커는 ADC가 β-글루쿠로니드의 친수성 속성으로 인해 응집을 겪는 경향을 피하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, β-글루쿠론산계 링커는 소수성 약물에 연결된 ADC를 위한 링커로서 바람직하다. 하기 반응식은 β-글루쿠론산계 링커를 함유하는 ADC로부터의 약물의 방출을 도시한다:

[1079] 

[1080] 항체에 아우리스타틴, 캄프토테신 및 독소루비신 유사체, CBI 작은-홈(minor-groove) 결합제, 및 사임베린(psymberin)과 같은 약물을 연결하는 데 유용한 다양한 절단성 β-글루쿠론산계 링커가 기술되어 있다(문헌[Jeffrey *et al.*, 2006, *Bioconjug. Chem.* 17:831-840]; 문헌[Jeffrey *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:2278-2280]; 및 문헌[Jiang *et al.*, 2005, *J. Am. Chem. Soc.* 127:11254-11255]을 참조하며, 이들 각각의 내용은 본원에 참고로 포함된다). 이들 β-글루쿠론산계 링커 모두가 본원에 개시된 ADC에 사용될 수 있다. 특정 실시 형태에서, 효소적 절단성 링커는 β-갈락토시드계 링커이다. β-갈락토시드는 리소좀 내에 풍부하게 존재하는 한편, 세포 밖에서의 효소 활성은 낮다. 추가로, 페놀 기를 함유하는 Bcl-xL 저해제는 페놀성 산소를 통해 링커에 공유 결합될 수 있다. 미국 특허 출원 공개 제2009/0318668호에 개시된 한 가지 그러한 링커는, 디아미노-에탄 "SpaceLink"이 전통적인 "PABO"계 자가-희생성 기와 컨쥬게이션으로 사용되어 페놀을 전달하는 방법론에 의존한다. 본 발명의 Bcl-xL 저해제를 사용하는 링커의 절단은 하기에 반응식적으로 도시된다.

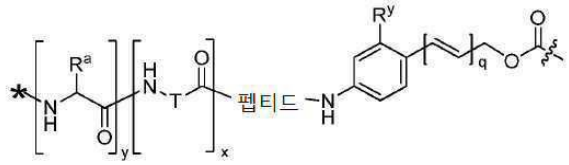
[1081] 

[1082] 절단성 링커는 비-절단성 부분 또는 세그먼트를 포함할 수 있고/있거나, 절단성 세그먼트 또는 부분이 그렇지 않으면 비-절단성인 링커에 포함되어 그를 절단성으로 만들 수 있다. 오직 예시로서, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 및 관련 중합체는 중합체 골격에 절단성 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 중합체 링커는 디술피드, 히드라존 또는 디펩티드와 같은 하나 이상의 절단성 기를 포함할 수 있다.

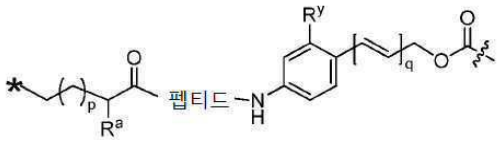
[1083] 링커에 포함될 수 있는 다른 분해성 연결체는 PEG 카르복실산 또는 활성화된 PEG 카르복실산과 생물학적 활성제 상의 알코올 기 사이의 반응에 의해 형성되는 에스테르 연결체를 포함하며, 그러한 에스테르 기는 일반적으로 생리학적 조건 하에서 가수분해 되어 생물학적 활성제를 방출한다. 가수분해적 분해성 연결체는, 중합체의 말단, 및 올리고뉴클레오티드의 5' 히드록실 기를 포함하지만, 이에 한정되지 않는 데에, 카르보네이트 연결체; 아민과 알데히드의 반응으로부터 생성되는 이민 연결체; 알코올과 포스페이트 기의 반응에 의해 형성되는 포스페이트 에스테르 연결체; 알데히드와 알코올의 반응 생성물인 아세탈 연결체; 프로메이트와 알코올의 반응 생성물인 오르토에스테르 연결체; 및 포스포라미디트 기에 의해 형성되는 올리고뉴클레오티드 연결체를를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1084] 특정 실시 형태에서, 링커는 효소적 절단성 펩티드 모이어티를 포함하며, 예를 들어, 구조 화학식 IVa, IVb, IVc 또는 IVd를 포함하는 링커를 포함한다:

[1085] [화학식 IVa]

[1086] 

[1087] [화학식 IVb]

[1088] 

[1089] [화학식 IVc]

[1090] 

[1091] [화학식 IVd]

[1092] 

[1093] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[1094] 펩티드는 리소좀 효소에 의해 절단가능한 펩티드(N겢C로 예시되며, 여기서, 펩티드는 아미노 및 카르복시 "말단"을 포함함)를 나타내고;

[1095] T는 하나 이상의 에틸렌 글리콜 단위 또는 알킬렌 사슬, 또는 이들의 조합을 포함하는 중합체를 나타내고;

[1096] R^a는 수소, C_{1-6} 알킬, SO_3H 및 CH_2SO_3H로부터 선택되고;

[1097] R^y는 수소 또는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^1 또는 C_{1-4} 알킬-(N)-[(C_{1-4} 알킬렌)-G^1]$_2$이고;

[1098] R^z는 C_{1-4} 알킬-$(O)_r$-(C_{1-4} 알킬렌)$_s$-G^2이고;

[1099] G^1은 SO_3H, CO_2H, PEG 4-32, 또는 당 모이어티이고;

[1100] G^2는 SO_3H, CO_2H, 또는 PEG 4-32 모이어티이고;

[1101] r은 0 또는 1이고;

[1102] s는 0 또는 1이고;

[1103] p는 0 내지 5의 범위의 정수이고;

[1104] q는 0 또는 1이고;

[1105] x는 0 또는 1이고;

[1106] y는 0 또는 1이고;

[1107]  는 Bcl-xL 저해제에의 링커의 부착점을 나타내고;

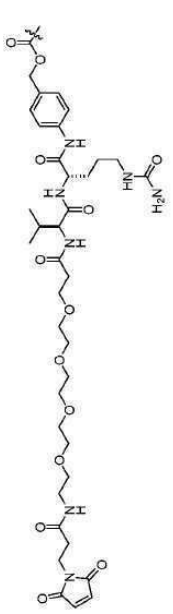
[1108] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타낸다.

[1109] 특정 실시 형태에서, 링커는 효소적 절단성 펩티드 모이어티를 포함하며, 예를 들어, 구조 화학식 IVa, IVb, IVc 또는 IVd, 또는 이의 제약상 허용가능한 염을 포함하는 링커를 포함한다:

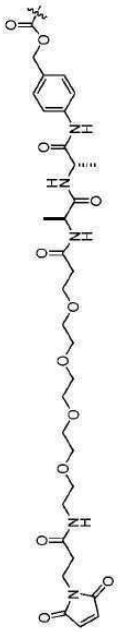
[1110] 특정 실시 형태에서, 펩티드는 트리펩티드 또는 디펩티드로부터 선택된다. 특정 실시 형태에서, 디펩티드는 Val-Cit; Cit-Val; Ala-Ala; Ala-Cit; Cit-Ala; Asn-Cit; Cit-Asn; Cit-Cit; Val-Glu; Glu-Val; Ser-Cit; Cit-Ser; Lys-Cit; Cit-Lys; Asp-Cit; Cit-Asp; Ala-Val; Val-Ala; Phe-Lys; Lys-Phe; Val-Lys; Lys-Val; Ala-Lys; Lys-Ala; Phe-Cit; Cit-Phe; Leu-Cit; Cit-Leu; Ile-Cit; Cit-Ile; Phe-Arg; Arg-Phe; Cit-Trp; 및 Trp-Cit; 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로부터 선택된다.

[1111] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 IVa에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

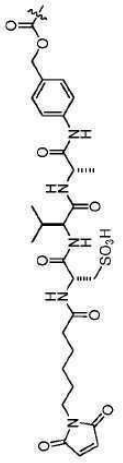
[1112]



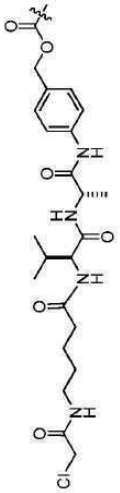
(IVa.1)



(IVa.2)

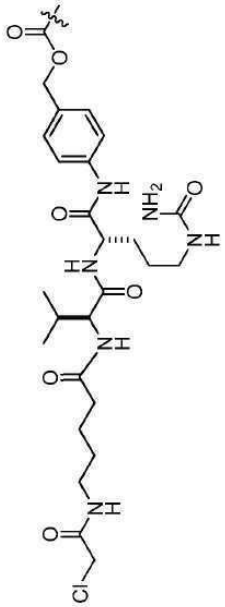


(IVa.3)

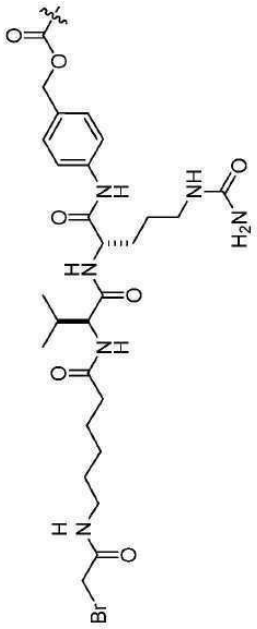


(IVa.4)

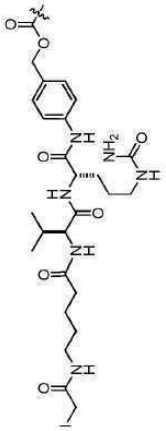
[1113]



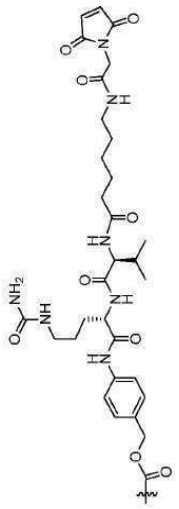
(IVa.5)



(IVa.6)



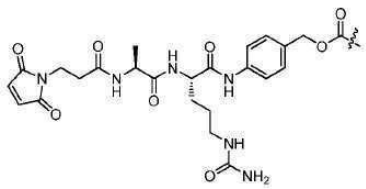
(IVa.7)

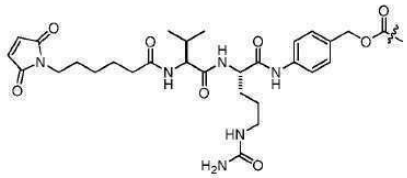


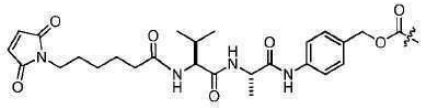
(IVa.8)

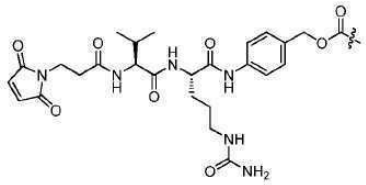
[1114]

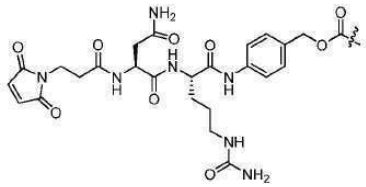
[1115] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 구조 화학식 IVb, IVc, 또는 IVd에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

(IVb.1) 

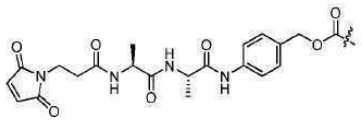
(IVb.2) 

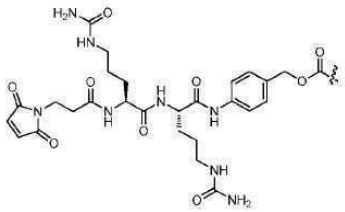
(IVb.3) 

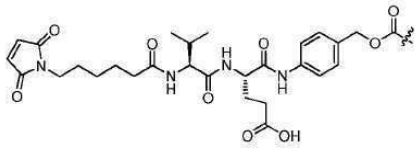
(IVb.4) 

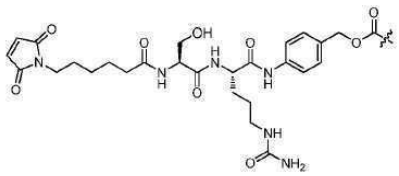
(IVb.5) 

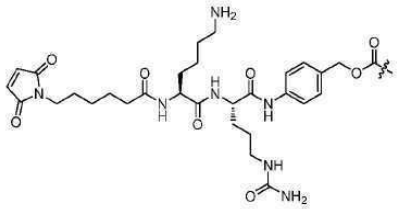
[1116]

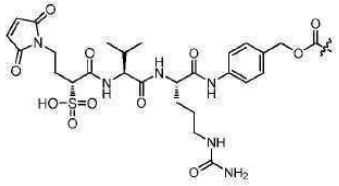
(IVb.6) 

(IVb.7) 

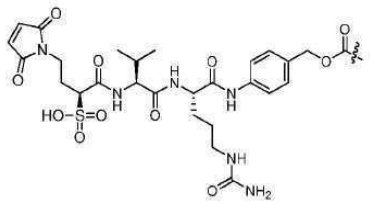
(IVb.8) 

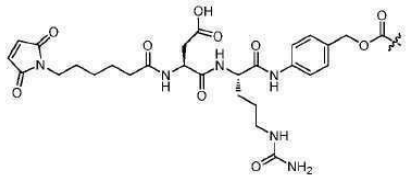
(IVb.9) 

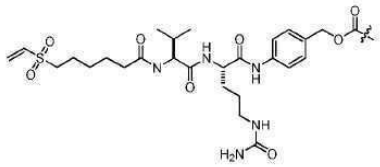
(IVb.10) 

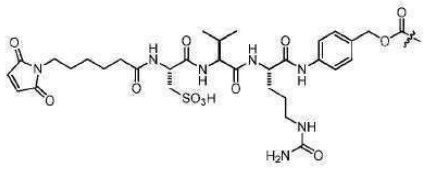
(IVb.11) 

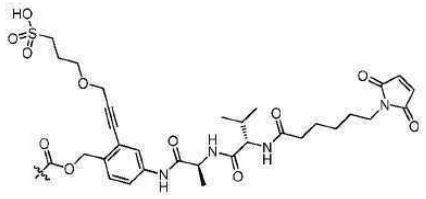
[1117]

(IVb.12) 

(IVb.13) 

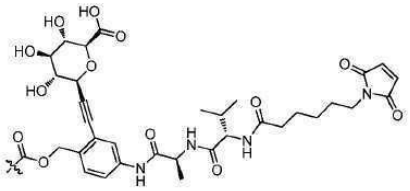
(IVb.14) 

(IVb.15) 

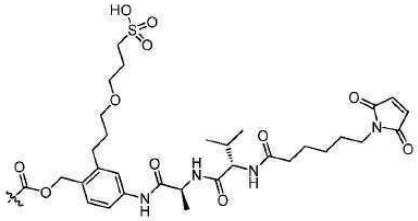
(IVb.16) 

[1118]

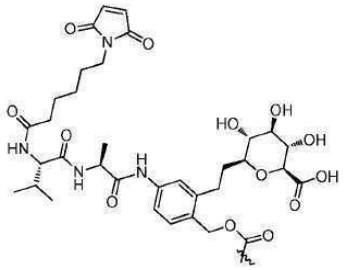
(IVb.17)



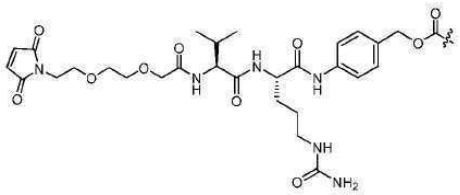
(IVb.18)



(IVb.19)

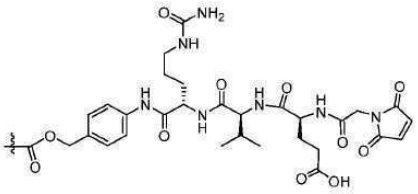


(IVc.1)

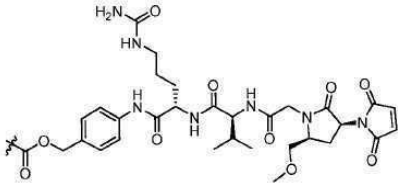


[1119]

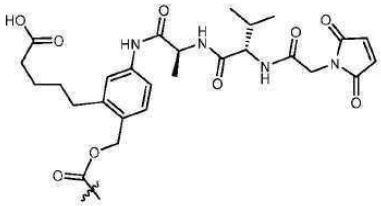
(IVc.2)



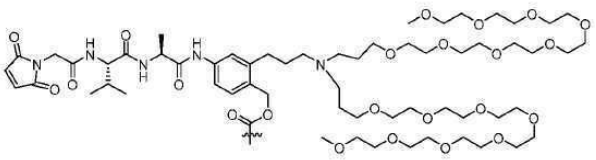
(IVc.3)



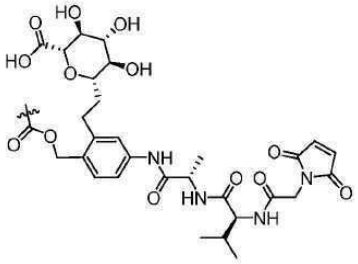
(IVc.4)



(IVc.5)

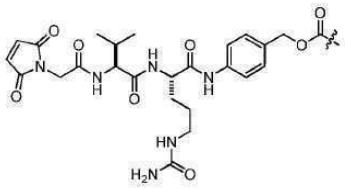


(IVc.6)

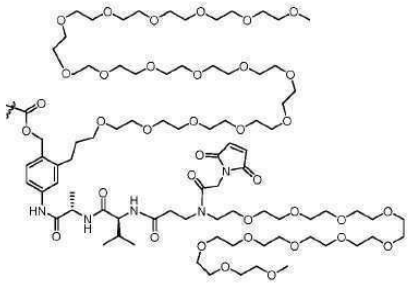


[1120]

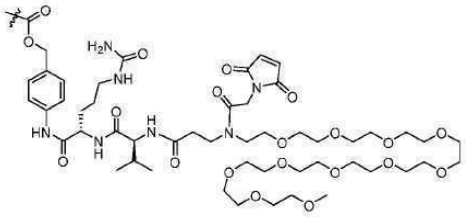
(IVc.7)



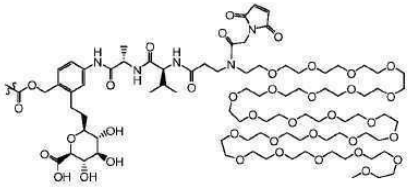
(IVd.1)



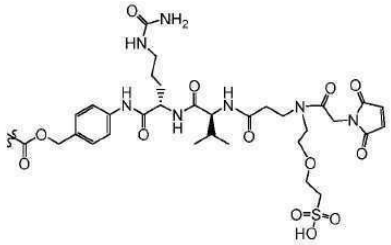
(IVd.2)



(IVd.3)



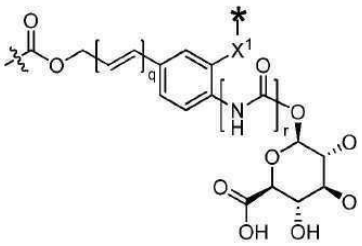
(IVd.4)



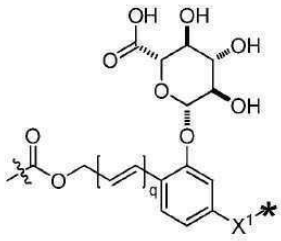
[1121]

[1122] 특정 실시 형태에서, 링커는 효소적 절단성 당 모이어티를 포함하며, 예를 들어, 구조 화학식 (Va), (Vb), (Vc), (Vd), 또는 (Ve)을 포함하는 링커를 포함한다::

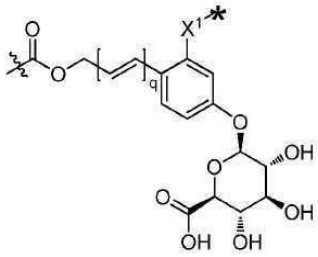
(Va)



(Vb)

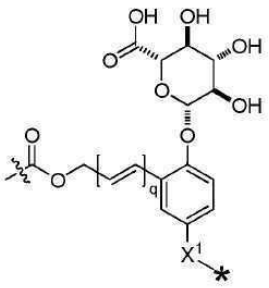


(Vc)

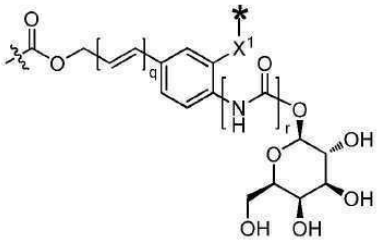


[1123]

(Vd)



(Ve)



[1124]

[1125] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[1126] q는 0 또는 1이고;

[1127] r은 0 또는 1이고;

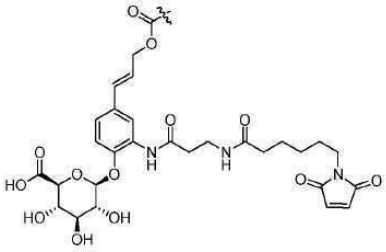
[1128] X^1은 CH_2, O 또는 NH이고;

[1129]  는 약물에의 링커의 부착점을 나타내고;

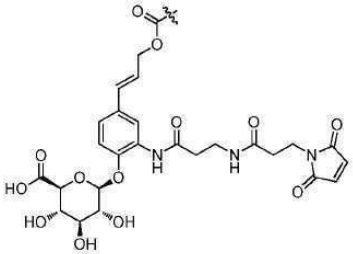
[1130] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타냄).

[1131] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 Va에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

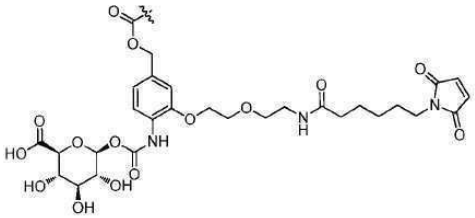
(Va.1)



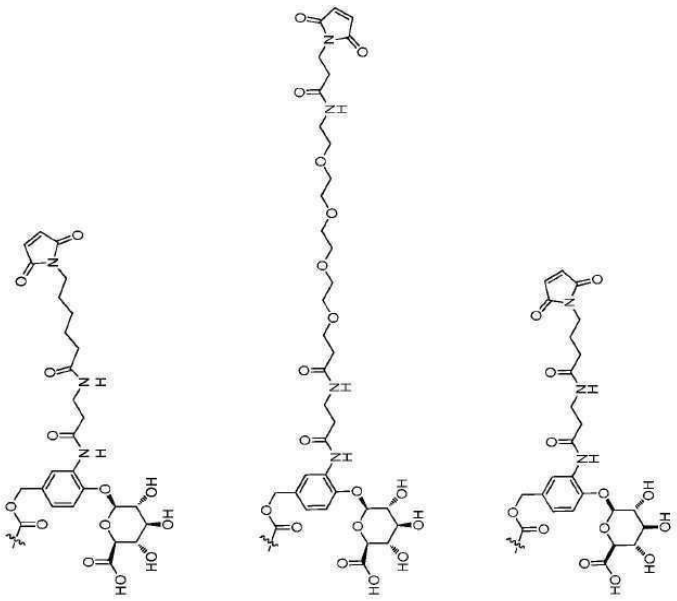
(Va.2)



(Va.3)

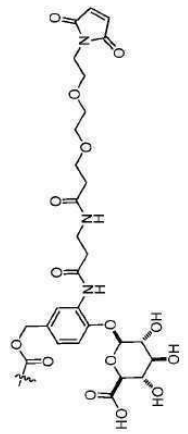


[1132]

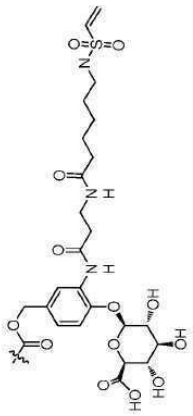


(Va.4) (Va.5) (Va.6)

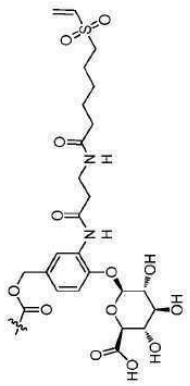
[1133]



(Va.7)

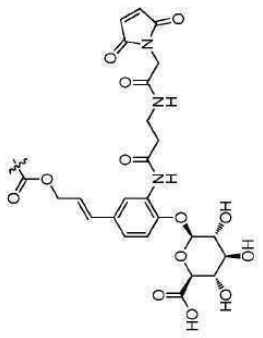


(Va.8)

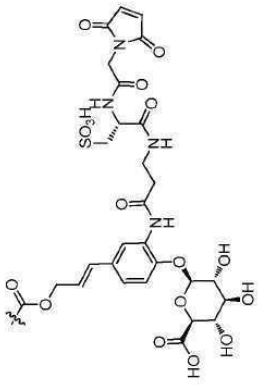


(Va.9)

[1134]

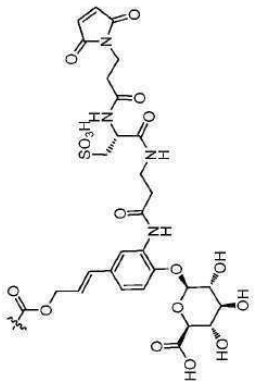


(Va.10)



(Va.11)

[1135]

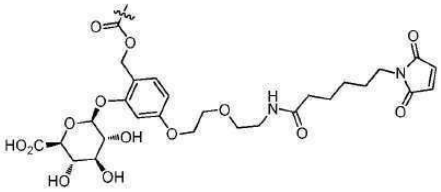


(Va.12)

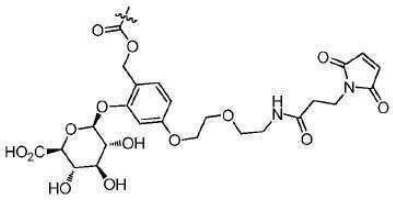
[1136]

[1137] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 Vb에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

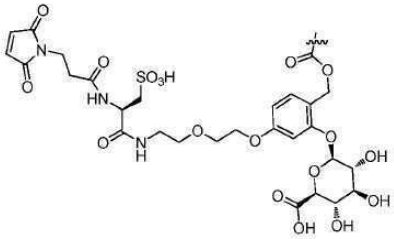
(Vb.1)



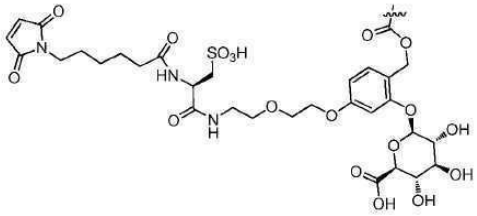
(Vb.2)



(Vb.3)

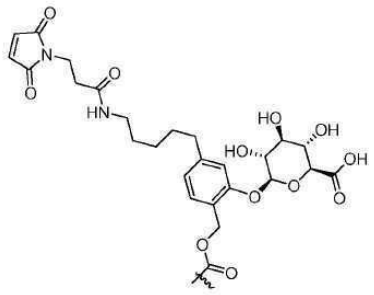


(Vb.4)

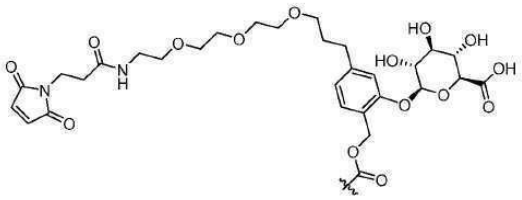


[1138]

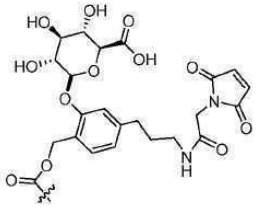
(Vb.5)



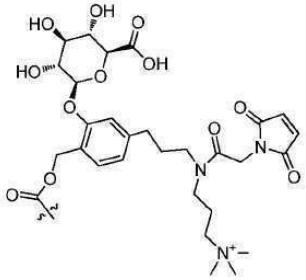
(Vb.6)



(Vb.7)

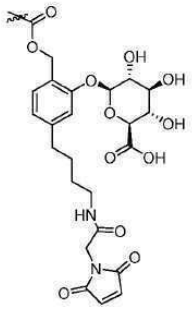


(Vb.8)

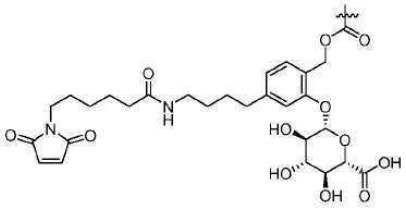


[1139]

(Vb.9)



(Vb.10)

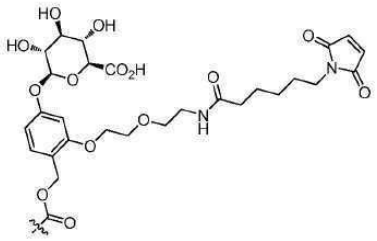


[1140]

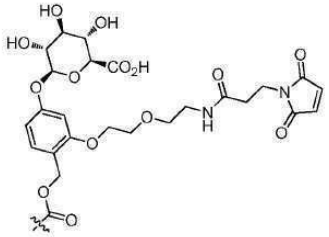
[1141] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 Vc에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커

를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

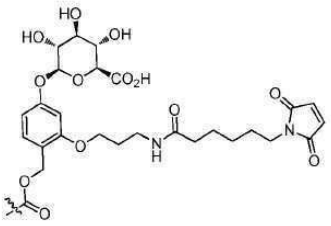
(Vc.1)



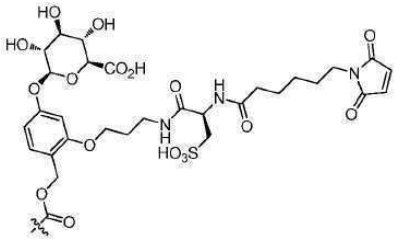
(Vc.2)



(Vc.3)

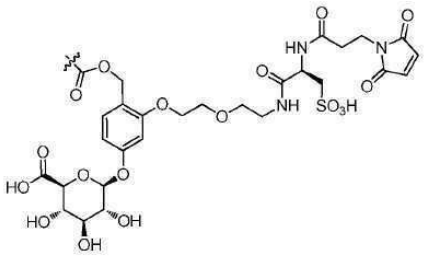


(Vc.4)

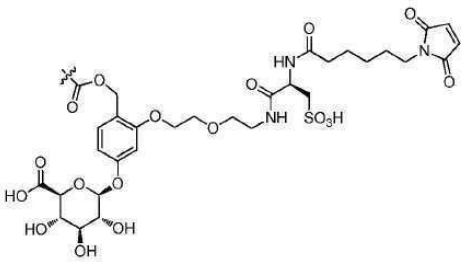


[1142]

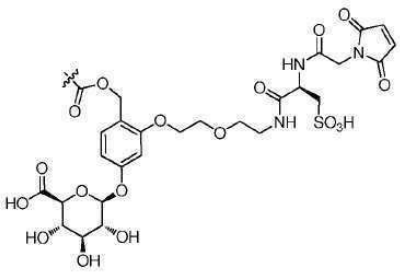
(Vc.5)



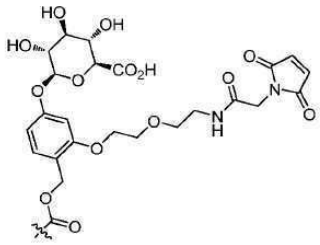
(Vc.6)



(Vc.7)

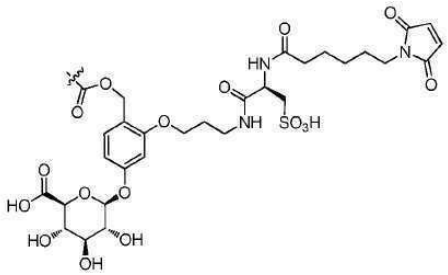


(Vc.8)

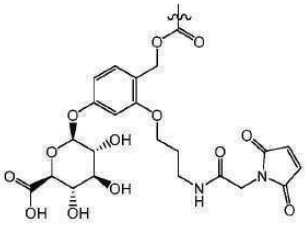


[1143]

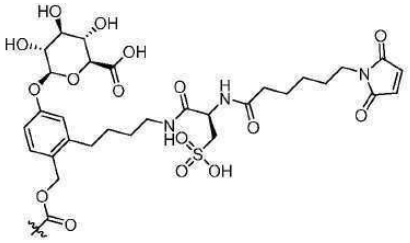
(Vc.9)



(Vc.10)



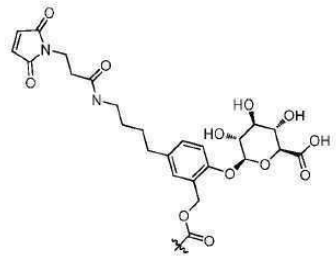
(Vc.11)



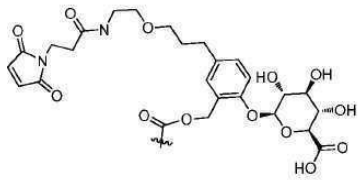
[1144]

[1145] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 Vd에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

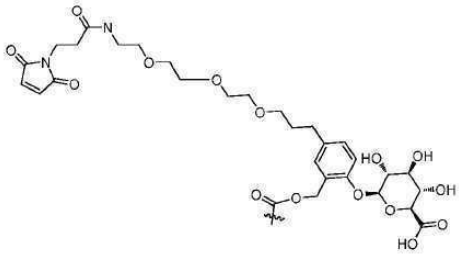
(Vd.1)



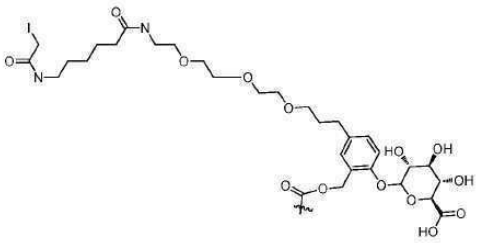
(Vd.2)



(Vd.3)

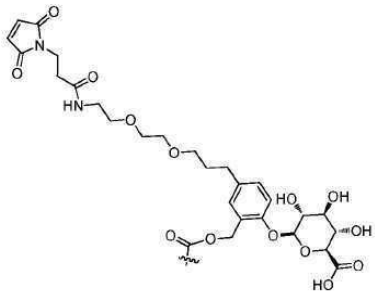


(Vd.4)

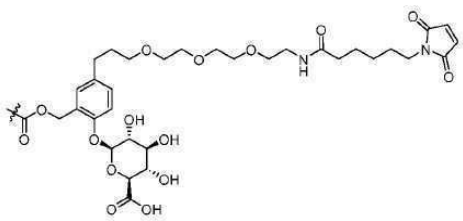


[1146]

(Vd.5)



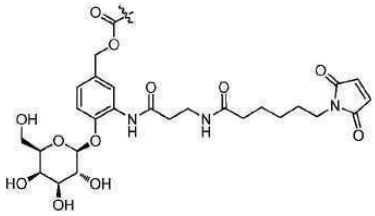
(Vd.6)



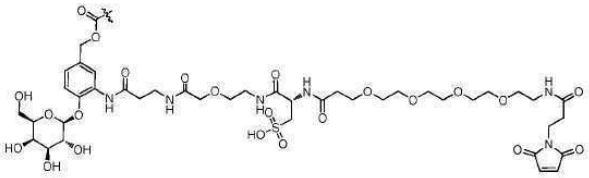
[1147]

[1148] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 Ve에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

(Ve.1)



(Ve.2)



[1149]

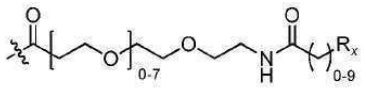
[1150] **3.2.2비절단성 링커**

[1151] 절단성 링커가 특정 이점을 제공할 수 있지만, 본원에 개시된 ADC를 포함하는 링커가 절단성일 필요는 없다. 비절단성 링커의 경우, 약물 방출은 혈장과 일부 세포질 구획 사이의 차등적 특성에 의존하지 않는다. 약물의 방출은 항원-매개 엔도시토시스를 통한 ADC의 내재화, 및 항체가 세포내 단백질분해성 분해를 통해 아미노산의 수준까지 분해되는 리소좀 구획으로의 전달 후에 일어나는 것으로 가정된다. 이러한 과정은 약물에 의해 형성되는 약물 유도체, 링커, 및 링커가 공유적으로 부착되는 아미노산 잔기를 방출한다. 비절단성 링커를 갖는 콘쥬게이트로부터의 아미노산 약물 대사산물은 더 친수성이며 일반적으로 덜 막 투과성이고, 이는 절단성 링커와의 콘쥬게이트와 비교하여 더 적은 방관자 효과 및 더 적은 비특이적 독성을 야기한다. 일반적으로, 비절단성 링커를 갖는 ADC는 절단성 링커를 갖는 ADC보다 순환에서 더 큰 안정성을 갖는다. 비-절단성 링커는 알킬렌 사슬일 수 있거나, 예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜 중합체, 아미드 중합체에 기초한 것과 같은, 사실상 중합체성일 수 있거나, 알킬렌 사슬, 폴리알킬렌 글리콜 및/또는 아미드 중합체의 세그먼트를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 링커는 1 내지 6개의 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 폴리에틸렌 글리콜를 포함한다.

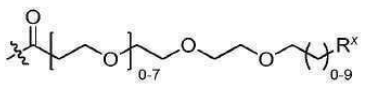
[1152] 항체에 약물을 연결하는 데 사용되는 다양한 비-절단성 링커가 개시되었다. (문헌[Jeffrey *et al.*, 2006, *Bioconjug. Chem.* 17;831-840]; 문헌[Jeffrey *et al.*, 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17:2278-2280]; 및 문헌[Jiang *et al.*, 2005, *J. Am . Chem. Soc.* 127:11254-11255]을 참조하며, 이들의 내용은 본원에 참고로 포함된다). 이들 링커 모두가 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있다.

[1153] 특정 실시 형태에서, 링커는 생체 내에서 비-절단성이며, 예를 들어 구조 화학식 VIa, VIb, VIc 또는 VId에 따른 링커이다 (예시된 바와 같이, 링커는 링커를 항체에 공유적으로 결합하는 데 적합한 기를 포함함):

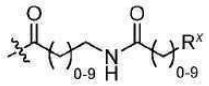
(VIa)

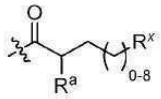


(VIb)



[1154]

(VIc) 

(VId) 

[1155]

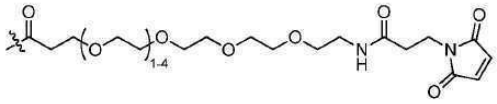
[1156] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

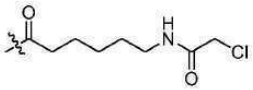
[1157] R^a는 수소, 알킬, 술포네이트 및 메틸 술포네이트로부터 선택되고;

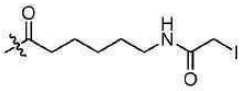
[1158] R^x는 링커를 항체에 공유적으로 연결할 수 있는 작용기를 포함하는 모이어티이고;

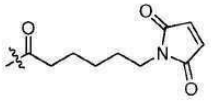
[1159]  는 Bcl-xL 저해제에 대한 링커의 부착점을 나타낸다.

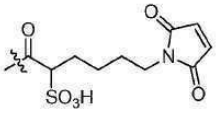
[1160] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 VIa 내지 VId에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함하고, "  "는 Bcl-xL 저해제에 대한 부착점을 나타냄):

(VIa.1) 

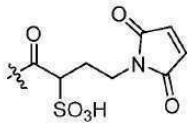
(VIc.1) 

(VIc.2) 

(VId.1) 

(VId.2) 

(VId.3) 

(VId.4) 

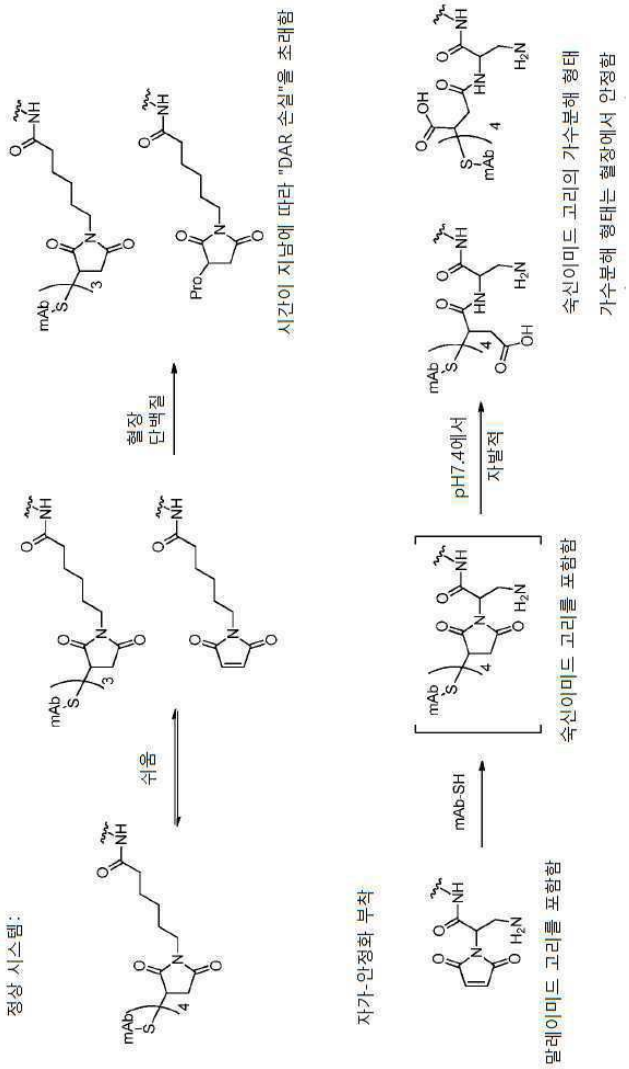
[1161]

[1162] **3.2.3링커를 항-EGFR 항체에 부착하는 데 사용되는 기**

[1163] 부착 기는 사실상 친전자성일 수 있고, 말레이미드 기, 활성화된 디술피드, NHS 에스테르 및 HOBt 에스테르와 같은 활성 에스테르, 할로포르메이트, 산 할라이드, 할로아세트아미드와 같은 알킬 및 벤질 할라이드를 포함할 수 있다. 하기에 논의된 바와 같이, 본 발명에 따라 사용될 수 있는 "자가-안정화"(self-stabilizing) 말레이미드 및 "가교하는 디술피드"와 관련된 기술이 또한 부상하고 있다.

[1164] ADC로부터의 약물-링커의 소실이 알부민, 시스테인 또는 글루타티온과의 말레이미드 교환 과정의 결과로서 관찰되었다 (문헌[Alley *et al.*, 2008,*Bioconjugate Chem.* 19: 759-769]). 이는 특히 콘쥬게이션의 고도로 용매-접근가능한 부위에서 우세한 한편, 특히 부분적으로 접근가능하며 양으로 하전된 환경을 갖는 부위는 말레이미드 고리 가수분해를 촉진한다 (문헌[Junutula *et al.*, 2008, *Nat. Biotechnol.* 26: 925-932]). 인식되는 해결책은 콘쥬게이션으로부터 형성되는 숙신이미드를 가수분해하는 것이며, 이는 항체로부터 디콘쥬게이션(deconjugation)에 대해 저항성이어서 ADC를 혈청에서 안정하게 만들기 때문이다. 숙신이미드 고리가 알칼리 조건 하에서 가수분해를 겪는다는 것이 이전에 보고되었다 (문헌[Kalia *et al.*, 2007, *Bioorg. Med. Chem. Lett.17*: 6286-6289]). 항체 콘쥬게이션 조건 하에서 자발적으로 가수분해되어 개선된 안정성을 갖는 ADC 종을 제공하는 "자가-안정화" 말레이미드 기의 일례가 하기 반응식에 도시되어 있다. 미국 특허 출원 공개 제2013/0309256호, 국제 공개 제2013/173337호, 문헌[Tumey *et al.*, 2014, Bioconjugate Chem. 25: 1871-1880], 및 문헌[Lyon *et al.*, 2014, *Nat. Biotechnol.* 32: 1059-1062]을 참조한다. 따라서, 말레이미드 부착 기는 항체의 술프히드릴과 반응되어 중간체 숙신이미드 고리를 제공한다. 부착 기의 가수분해된 형태는 혈장 단백질의

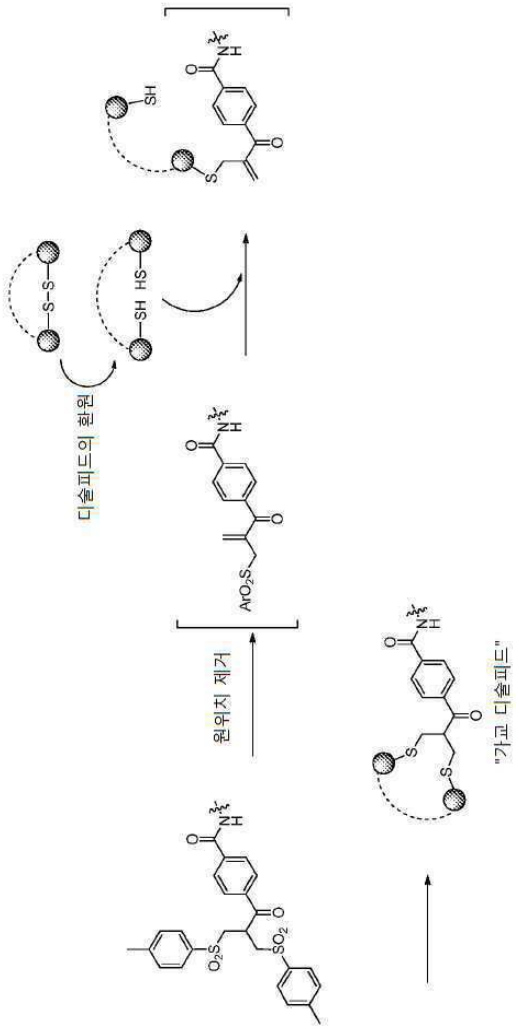
존재 하에서 디콘쥬게이션에 저항성이다.



[1165]

[1166] 상기에 나타난 바와 같이, 링커의 말레이미드 고리는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드 (폐쇄 형태) 또는 숙신아미드 (개방 형태) 중 어느 하나로서 공유 부착을 형성한다.

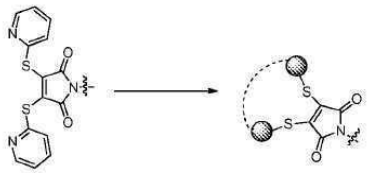
[1167] Polytherics는 본래의 힌지 디술피드 결합의 환원으로부터 유도되는 한 쌍의 술프히드릴 기를 가교하는 방법을 개시하였다. 문헌[Badescu *et al.*, 2014, *Bioconjugate Chem.* 25:1124-1136]을 참조한다. 반응이 하기 반응식에 도시되어 있다. 이 방법론의 이점은 (4 쌍의 술프히드릴을 제공하도록) IgG의 완전한 환원 후에 4 당량의 알킬화제와의 반응에 의해 균질한 DAR4 ADC를 합성하는 능력이다. "가교된 디술피드"를 함유하는 ADC는 또한 증가된 안정성을 갖는다고 주장된다.



[1168]

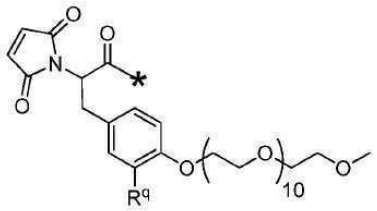
[1169] 유사하게, 하기에 도시된 바와 같이, 한 쌍의 술프히드릴 기를 가교할 수 있는 말레이미드 유도체가 개발되었다. 미국 특허 출원 공개 제2013/0224228호를 참조한다.

[1170]

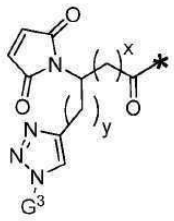


[1171] 특정 실시 형태에서 부착 모이어티는 구조 화학식 VIIa, VIIb, 또는 VIIc를 포함한다:

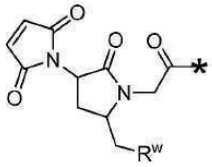
(VIIa)



(VIIb)



(VIIc)



[1172]

[1173] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[1174] R^q는 H 또는 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

[1175] x는 0 또는 1이고;

[1176] y는 0 또는 1이고;

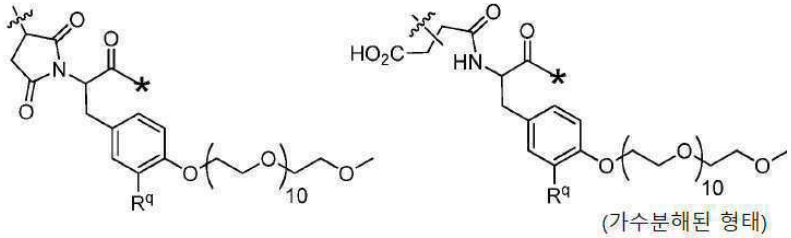
[1177] G^3은 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

[1178] R^w는 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$이고;

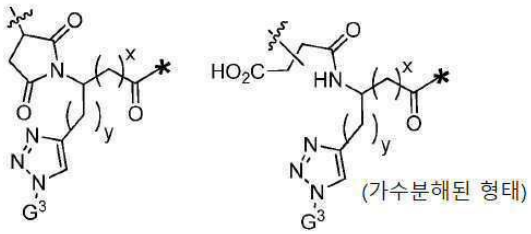
[1179] *는 링커의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

[1180] 특정 실시 형태에서, 링커는 구조 화학식 VIIIa, VIIIb, 또는 VIIIc에 따른 세그먼트를 포함한다:

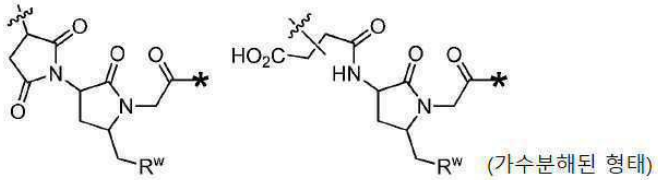
(VIIIa)



(VIIIb)



(VIIIc)



[1181]

[1182] 또는 가수분해된 유도체 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서,

[1183] R^q는 H 또는 $-O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

[1184] x는 0 또는 1이고;

[1185] y는 0 또는 1이고;

[1186] G^3은 $-CH_2CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{11}-CH_3$이고;

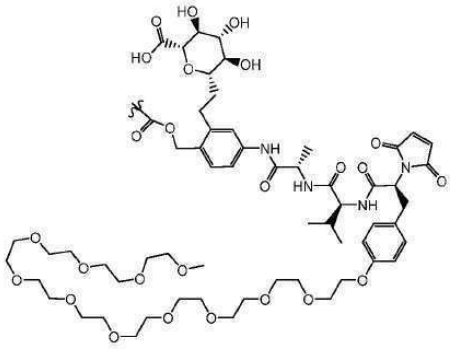
[1187] R^w는 $-O-CH_2CH_2SO_3H$ 또는 $-NH(CO)-CH_2CH_2O-(CH_2CH_2O)_{12}-CH_3$이고;

[1188] *는 링커의 나머지에의 부착점을 나타내고;

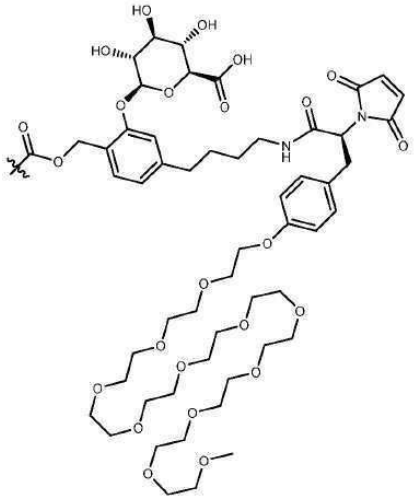
[1189] 는 항체에의 링커의 부착점을 나타낸다.

[1190] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 VIIa 및 VIIb에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

(VIIa.1)

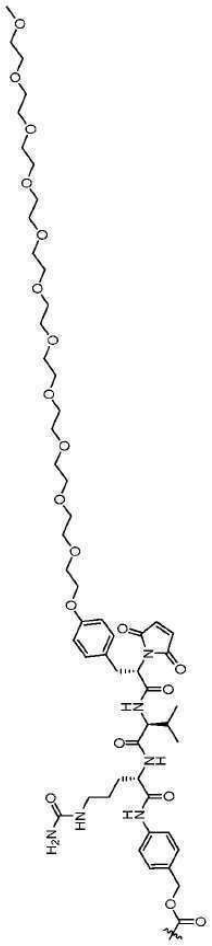


(VIIa.2)

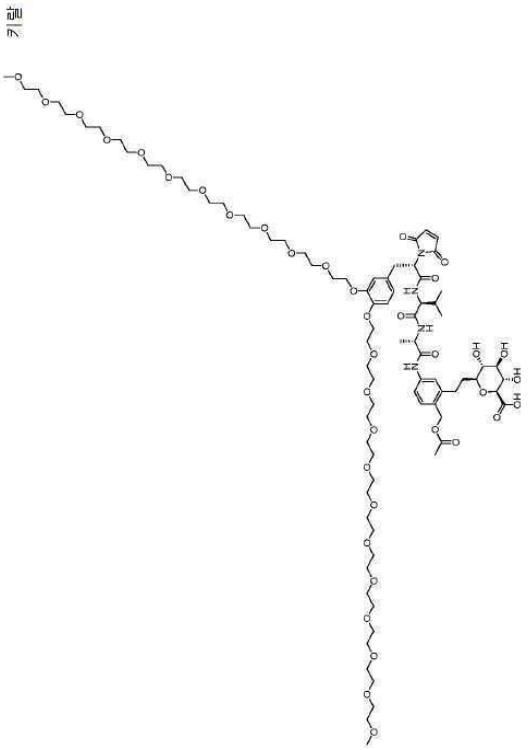


[1191]

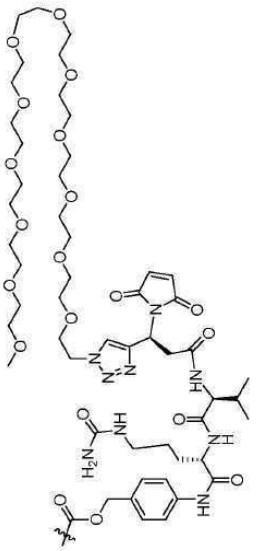
[1192]



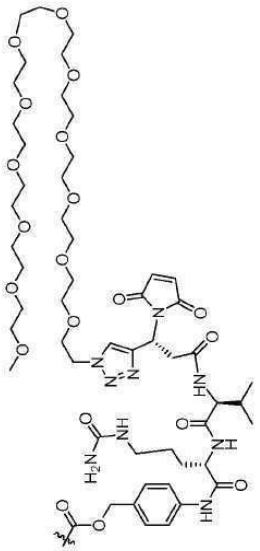
(VIIa.3)



(VIIa.4)

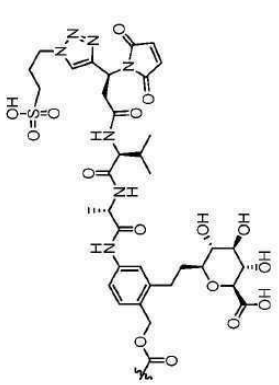


(VIIb.1)

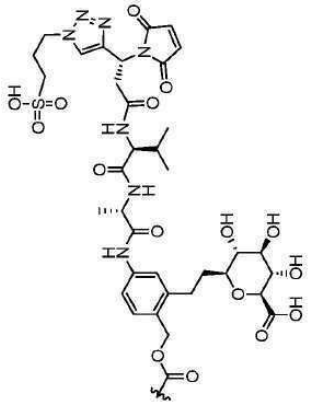


(VIIb.2)

[1193]



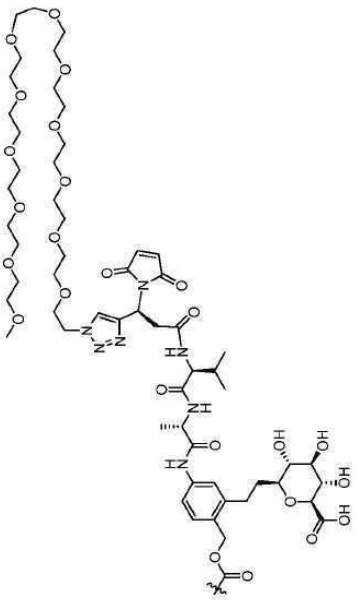
(VIIb.3)



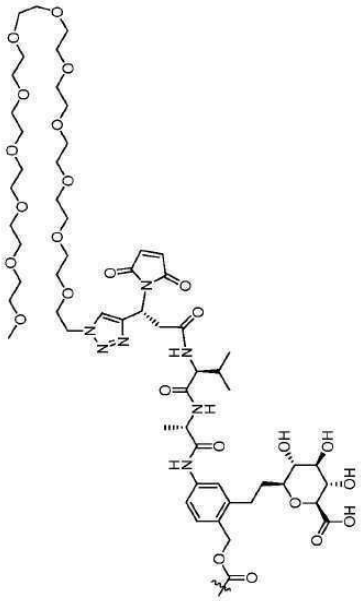
(VIIb.4)

[1194]

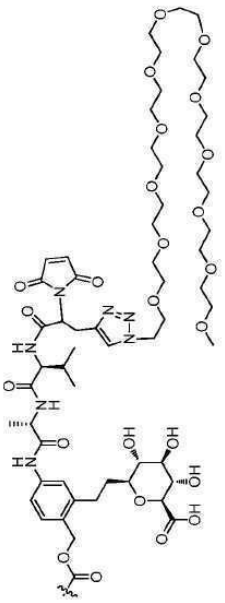
[1195]



(VIIb.6)



(VIIb.7)

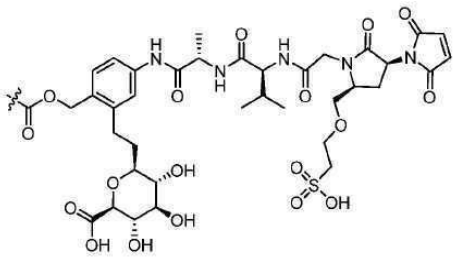


(VIIb.8)

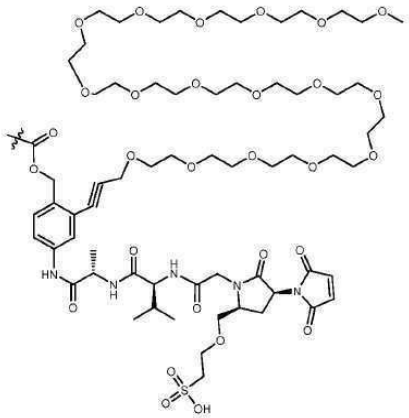
[1196]

[1197] 본원에 개시된 ADC에 포함될 수 있는 구조 화학식 VIIc에 따른 링커의 예시적인 실시 형태는 하기에 예시된 링커를 포함한다 (예시된 바와 같이, 링커는 항체에 링커를 공유적으로 연결하기에 적합한 기를 포함함):

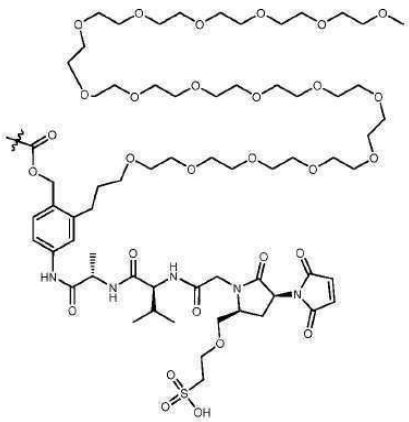
(VIIc.1)



(VIIc.2)

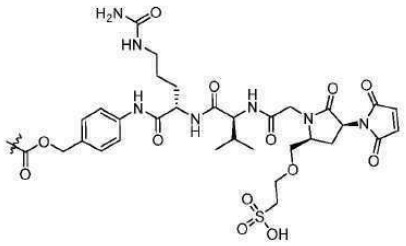


(VIIc.3)

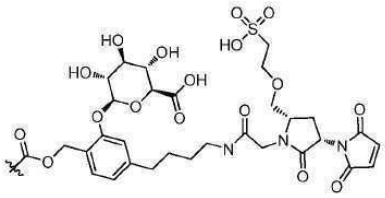


[1198]

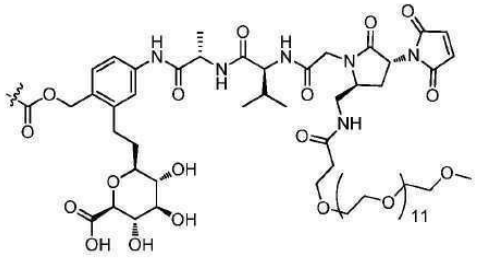
(VIIc.4)



(VIIc.5)



(VIIc.6)



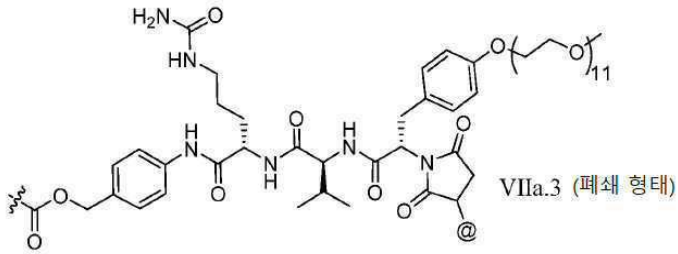
[1199]

[1200] 특정 실시 형태에서, L은 폐쇄 형태 또는 개방 형태 중 어느 하나의 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11, Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-V1c.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, VIIc.1-VIIc.6, 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

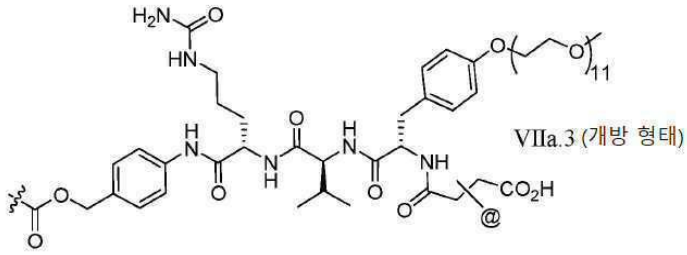
[1201] 특정 실시 형태에서, L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5 (여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응되어, 숙신이미드 (폐쇄 형태) 또는 숙신아미드 (개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유 부착을 형성하였음), 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1202] 특정 실시 형태에서, L은 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVd.4, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, VIIc.5 (여기서, 각각의 링커의 말레이미드는 항체 Ab와 반응되어, 숙신이미드 (폐쇄 형태) 또는 숙신아미드 (개방 형태) 중 어느 하나로서의 공유 부착을 형성하였음), 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

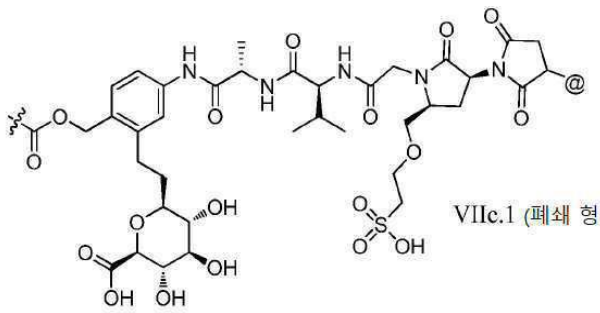
[1203] 특정 실시 형태에서, L은 IVb.2, VIIa.3, IVc.6, 및 VIIc.1로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서,  는 약물 D에의 부착점이고, @는 Lk에의 부착점이다(여기서, 링커가 하기에 나타낸 바와 같이 개방 형태로 존재할 때, @는 이것 바로 옆의 카르복실산의 α-위치 또는 β-위치 중 어느 하나에 있을 수 있다:



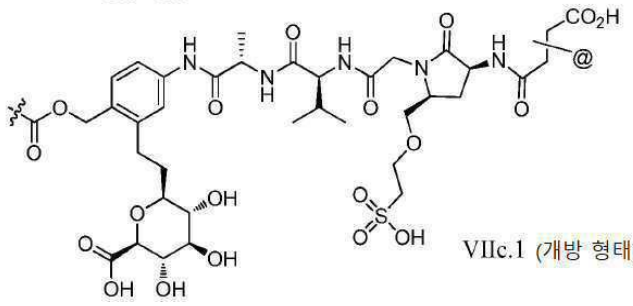
VIIa.3 (폐쇄 형태),



VIIa.3 (개방 형태),

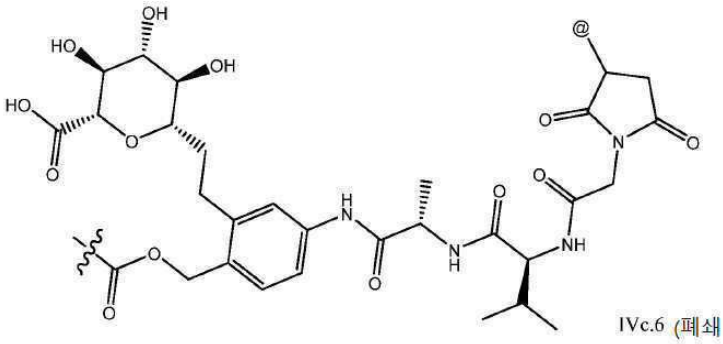


VIIc.1 (폐쇄 형태),

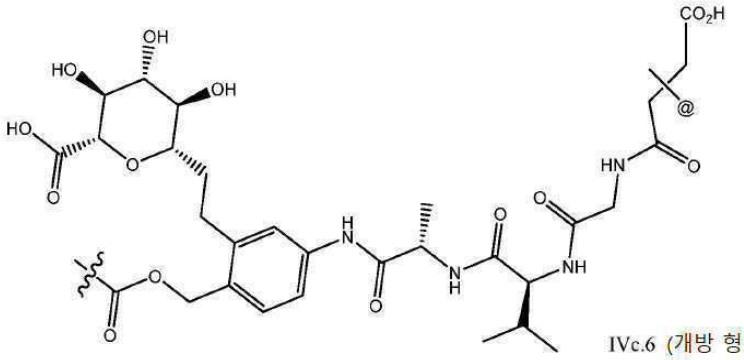


VIIc.1 (개방 형태).

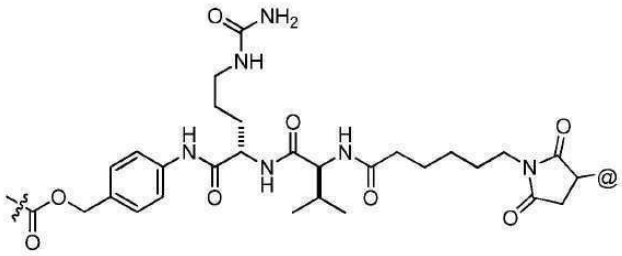
[1204]



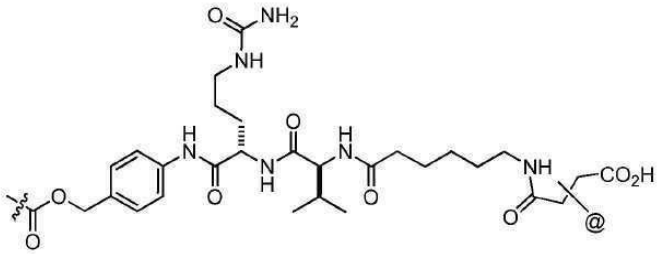
IVc.6 (폐쇄 형태)



IVc.6 (개방 형태),



IVb. (폐쇄 형태), 및



IVb.2 (개방 형태)

[1205]

[1206] **3.2.3링커 선택 상의 고려 사항**

[1207] 당업자가 알고 있는 바와 같이, 특정 ADC를 위해 선택된 링커는 항체에의 부착 부위 (예컨대, lys, cys 또는 다른 아미노산 잔기), 약물작용발생단(pharmacophore)의 구조적 제약 및 약물의 친지질성을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 다양한 요인에 의해 영향을 받을 수 있다. ADC를 위해 선택된 특정 링커는 특정 항체/약물 조합에 대해 이들 상이한 요인의 균형을 이루도록 하여야 한다. ADC 내의 링커의 선택에 의해 영향을 받는 요인들의 검토를 위해, 문헌[Nolting, Chapter 5 "Linker Technology in Antibody-Drug Conjugates", *Antibody-Drug Conjugates: Methods in Molecular Biology*, vol. 1045, pp. 71-100, Laurent Ducry (Ed.), Springer Science & Business Media, LLC, 2013]을 참조한다.

[1208] 예를 들어, ADC는 항원-양성 종양 세포 근처에 존재하는 방관자 항원-음성 세포의 사멸을 달성하는 것으로 관찰되었다. ADC에 의한 방관자 세포 사멸의 메커니즘은, ADC의 세포내 처리 동안 형성되는 대사산물이 역할을 할 수 있음을 나타내었다. 항원-양성 세포에서 ADC의 대사에 의해 생성되는 중성 세포독성 대사산물은 방관자 세포 사멸에서 역할을 하는 것으로 보이지만, 하전된 대사산물은 막을 가로질러 매질 내로 확산하는 것이 방지될 수 있고 따라서 방관자 사멸에 영향을 줄 수 없다. 특정 실시 형태에서, 링커는 ADC의 세포 대사산물에 의해 유발되는 방관자 사멸 효과를 약화시키도록 선택된다. 특정 실시 형태에서, 링커는 방관자 사멸 효과를 증가시키도

록 선택된다.

[1209] 링커의 특성은 또한 사용 및/또는 저장 조건 하에서의 ADC의 응집에 영향을 줄 수 있다. 전형적으로, 문헌에 보고된 ADC는 항체 분자당 3 내지 4개 이하의 약물 분자를 함유한다 (예컨대, 문헌[Chari, 2008, *Acc Chem Res* 41:98-107] 참조). 더 높은 약물-대-항체 비("DAR")를 얻으려는 시도는, ADC의 응집 때문에, 특히 약물 및 링커 둘 모두가 소수성인 경우에, 종종 실패하였다 (문헌[King *et al.*, 2002, *J Med Chem* 45:4336-4343]; 문헌[Hollander *et al.*, 2008, *Bioconjugate Chem* 19:358-361]; 문헌[Burke *et al.*, 2009 *Bioconjugate Chem* 20:1242-1250] 참조). 많은 경우에, 3 내지 4보다 높은 DAR이 효력을 증가시키는 수단으로서 유리할 수 있다. Bcl-xL 저해제가 사실상 소수성인 경우에, ADC 응집을 감소시키는 수단으로서 비교적 친수성인 링커를 선택하는 것이, 특히 3 내지 4 초과의 DAR이 요구되는 경우, 바람직할 수 있다. 따라서, 특정 실시 형태에서, 링커는 저장 및/또는 사용 동안 ADC의 응집을 감소시키는 화학적 모이어티를 포함한다. 링커는 ADC의 응집을 감소시키기 위해, 하전된 기 또는 생리학적 pH에서 하전되는 기와 같은 극성 또는 친수성 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 링커는 생리학적 pH에서, 예컨대, 카르복실레이트를 탈양성자화하거나, 또는 예컨대, 아민을 양성자화하는 기 또는 염과 같은 하전된 기를 포함할 수 있다.

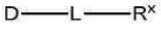
[1210] 많은 Bcl-xL 저해제를 항체에 연결하는 데 사용될 수 있는, 20만큼 높은 DAR을 산출하는 것으로 보고된 예시적인 다가 링커가 미국 특허 제8,399,512호; 미국 특허 출원 공개 제2010/0152725호; 미국 특허 제8,524,214호; 미국 특허 제8,349,308호;미국 특허 출원 공개 제2013/189218호; 미국 특허 출원 공개 제2014/017265호; 국제 공개 제2014/093379호; 국제 공개 제2014/093394호; 국제 공개 제2014/093640호에 기술되어 있으며, 이들의 내용은 전체적으로 본원에 참고로 포함된다.

[1211] 특정 실시 형태에서, 저장 또는 사용 동안 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정할 때 약 40% 미만이다. 특정 실시 형태에서, 저장 또는 사용 동안 ADC의 응집은 크기-배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정할 때 35% 미만, 예컨대 약 30% 미만, 예컨대 약 25% 미만, 예컨대 약 20% 미만, 예컨대 약 15% 미만, 예컨대 약 10% 미만, 예컨대 약 5% 미만, 예컨대 약 4% 미만이거나, 또는 훨씬 더 적다.

[1212] **4. ADC 신톤**

[1213] 항체-약물 콘쥬게이트 신톤은 ADC를 형성하는 데 사용되는 합성 중간체이다. 신톤은 일반적으로 구조 화학식 III에 따른 화합물이다:

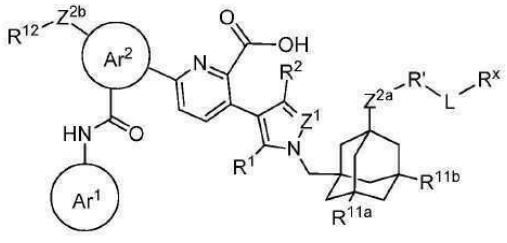
[1214] [화학식 III]

[1215] 

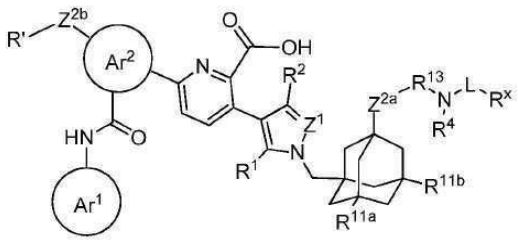
[1216] 또는 이의 제약상 허용가능한 염, 여기서, D는 앞서 기재된 바와 같이 Bcl-xL 저해제이고, L은 앞서 기재된 바와 같은 링커이고, R^x는 신톤을 항체에 연결하는 데 적합한 반응성 기이다.

[1217] 특정한 실시 형태에서, 중간체 신톤은 하기 구조 화학식 IIIa, IIIb, IIIc 및 IIId에 따른 화합물 또는 이의 제약상 허용가능한 염이고, 여기서, 다양한 치환체 Ar^1, Ar^2, Z^1, Z^{2a}, Z^{2b}, R', R^1, R^2, R^4, R^{11a}, R^{11b}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 구조 화학식 IIa, IIb, IIc 및 IId에 대해 앞서 정의된 바와 같고, L은 앞서 정의된 바와 같은 링커이고, R^x는 전술된 바와 같은 작용기이다:

[1218] [화학식 IIIa]

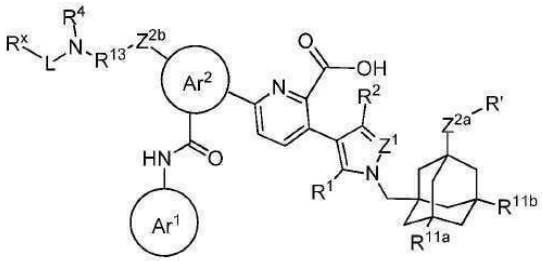
[1219] 

[1220] [화학식 IIIb]



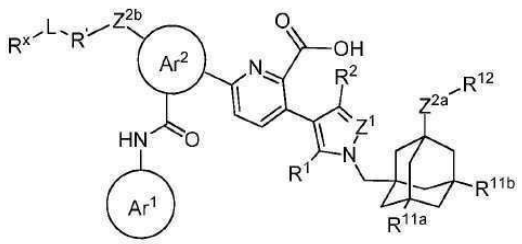
[1221]

[1222] [화학식 IIIc]



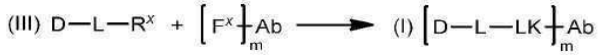
[1223]

[1224] [화학식 IIId]



[1225]

[1226] ADC를 합성하기 위해, 작용기 R^x가 항체 상의 "상보적" 작용기, F^x와 반응하여, 공유 연결체를 형성하는 조건 하에서, 구조 화학식 III에 따른 중간체 신톤, 또는 이의 염을 관심 항체와 접촉시킨다.

[1227] 

[1228] 기 R^x 및 기 F^x의 실체는 신톤을 항체에 연결하는 데 사용되는 화학에 의존할 것이다. 일반적으로, 사용되는 화학은 항체의 완전성, 예를 들어 그의 표적에 결합하는 그의 능력을 변경하지 않아야 한다. 바람직하게는, 콘쥬게이션된 항체의 결합 특성은 콘쥬게이션되지 않은 항체의 결합 특성과 매우 유사할 것이다. 분자를 항체와 같은 생물학적 분자에 콘쥬게이션하는 다양한 화학 및 기술이 본 기술 분야에 공지되어 있으며 특히 항체에 대한 것이 잘 알려져 있다. 예컨대 문헌[Amon *et al.*, "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", *Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy*, Reisfeld *et al.* Eds., Alan R. Liss, Inc., 1985]; 문헌[Hellstrom *et al.*, "Antibodies For Drug Delivery", *Controlled Drug Delivery*, Robinson *et al.*, Eds., Marcel Dekker, Inc., 2nd Ed. 1987]; 문헌[Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", *Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications*, Pinchera *et al.*, Eds., 1985]; 문헌["Analysis, Results, and Future Prospective of the Therapeutic Use of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", *Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy*, Baldwin *et al.*, Eds., Academic Press, 1985]; 문헌[Thorpe *et al.*, 1982, *Immunol. Rev.* 62:119-58]; 국제 공개 제89/12624호를 참조한다. 이들 화학 중 임의의 것이 신톤을 항체에 연결하는 데 사용될 수 있다.

[1229] 전형적으로, 신톤은, 예를 들어, 접근가능한 리신 잔사의 일차 아미노 기 또는 접근가능한 시스테인 잔사의 술프히드릴 기를 포함하는, 항체의 아미노산 잔기의 측쇄에 연결된다. 자유 술프히드릴 기는 사슬내 디술피드 결합을 환원시킴으로써 얻어질 수 있다. 특정 실시 형태에서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 아미노 기에 의해 형성된 연결체이다. 특정 실시 형태에서, LK는 아미드, 티오에테르, 또는 티오우레아이다. 특정 실시 형태에서, LK

는 아미드 또는 티오우레아이다. 특정 실시 형태에서, LK는 항-hEGFR 항체 Ab 상의 술프히드릴 기에 의해 형성된 연결체이다. 특정 실시 형태에서, LK는 티오에테르이다. 특정 실시 형태에서, LK는 아미드, 티오에테르, 또는 티오우레아이고; m은 1 내지 8의 범위의 정수이다.

[1230] 신톤을 접근가능한 리신 잔사에 연결하는 데 유용한 다수의 작용기 R^x 및 화학이 공지되어 있으며, 예로서 그리고 제한 없이 NHS-에스테르 및 이소티오시아네이트를 포함한다.

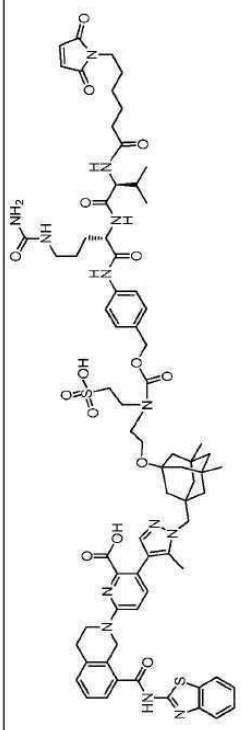
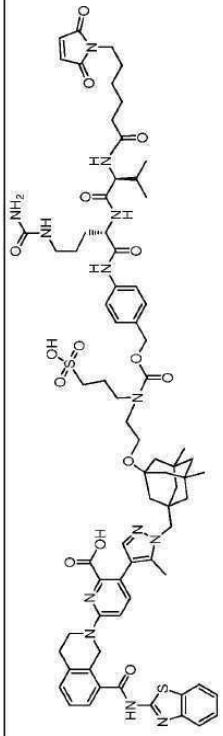
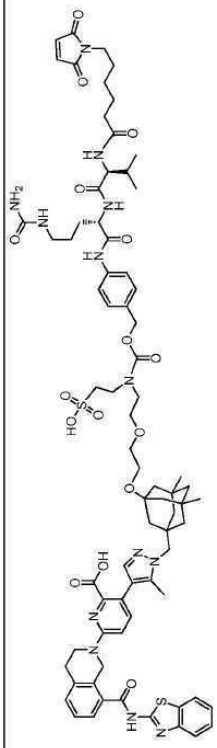
[1231] 신톤을 시스테인 잔사의 접근가능한 유리 술프히드릴 기에 연결하는 데 유용한 다수의 작용기 R^x 및 화학이 알려져 있으며, 예로서 그리고 제한 없이 할로아세틸 및 말레이미드를 포함한다.

[1232] 그러나, 콘쥬게이션 화학은 이용가능한 측쇄 기에 제한되지 않는다. 아민과 같은 측쇄는 적절한 소분자를 아민에 연결함으로써 히드록실과 같은 다른 유용한 기로 전환될 수 있다. 이러한 전략은 다작용성 소분자를 항체의 접근가능한 아미노산 잔기의 측쇄에 콘쥬게이션함으로써, 항체 상의 이용가능한 연결 부위의 수를 증가시키는 데 사용될 수 있다. 신톤을 이들 "전환된" 작용기에 공유적으로 연결시키기에 적합한 작용기 R^x는 신톤에 포함된다.

[1233] 항체는 또한 콘쥬게이션을 위한 아미노산 잔기를 포함하도록 가공될 수 있다. ADC의 맥락에서 약물을 콘쥬게이션하기에 유용한 비-유전자적으로 코딩된 아미노산 잔기를 포함하도록 항체를 조작하기 위한 접근법이 문헌[Axup *et al.*, 2003, *Proc Natl Acad Sci* 109:16101-16106] 및 문헌[Tian *et al.*, 2014, *Proc Natl Acad Sci* 111:1776-1771]에 기술되어 있으며, 신톤을 비-코딩된 아미노산에 연결하기에 유용한 화학 및 작용기도 그러하다.

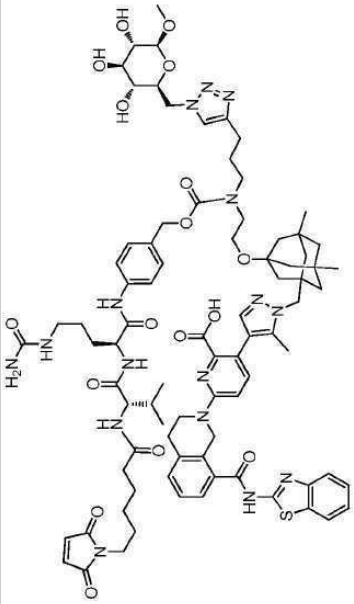
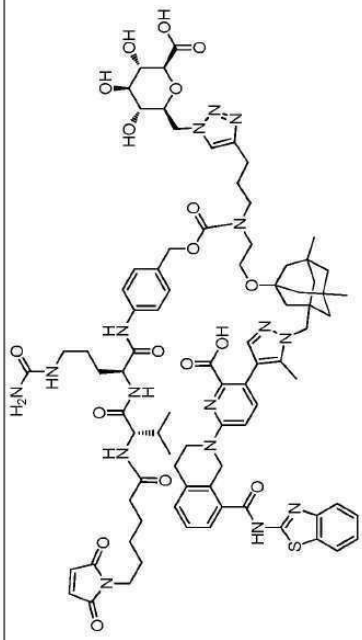
[1234] 본원에 개시된 ADC를 제조하는 데 유용한 예시적인 신톤은 표 5에서 하기에 열거된 다음의 신톤을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1235] [표 5]

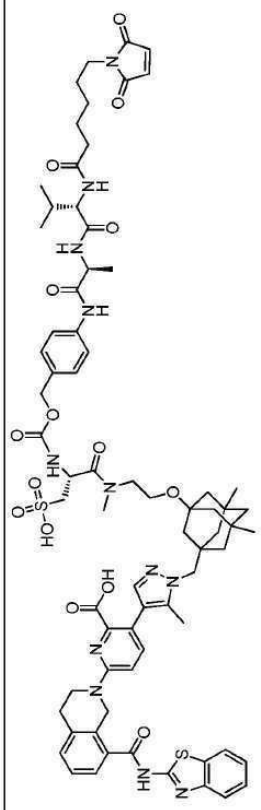
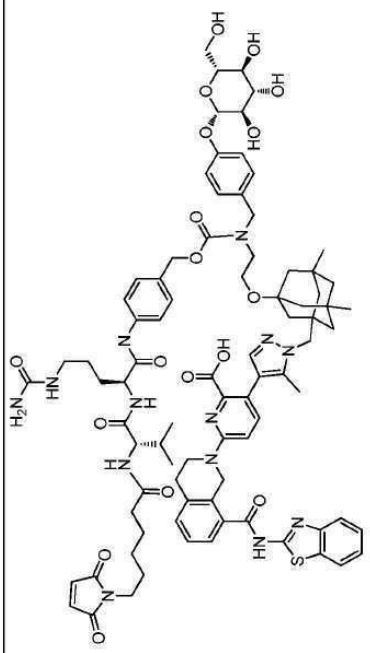
예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.1	CZ	
2.2	DH	
2.4	EP	

[1236]

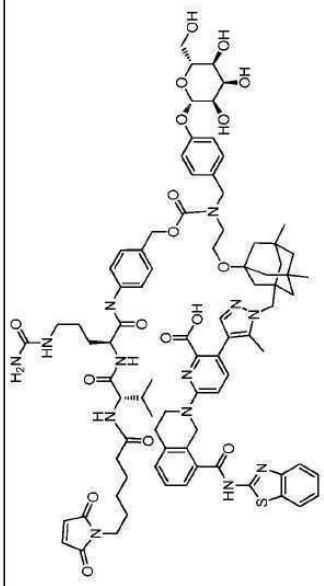
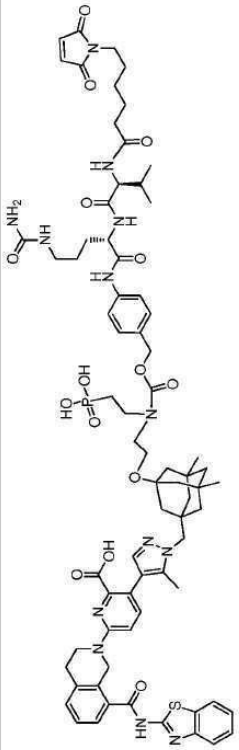
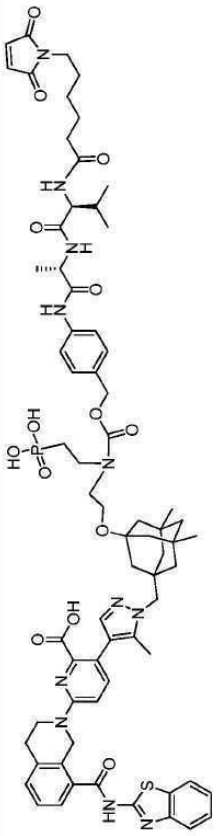
[1237]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.5	EF	
2.6	EG	

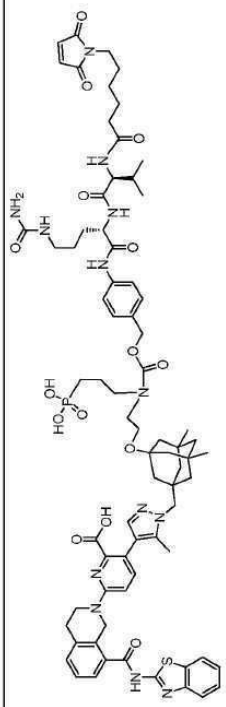
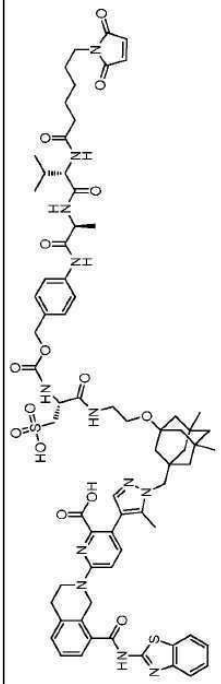
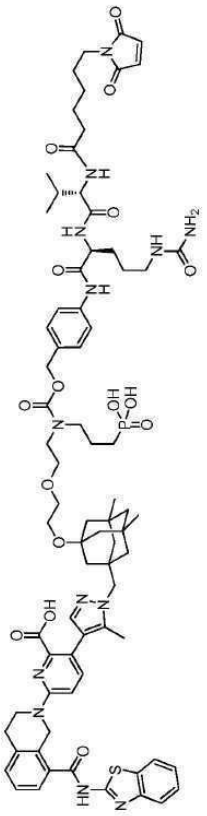
[1238]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.7	EH	
2.8	ER	

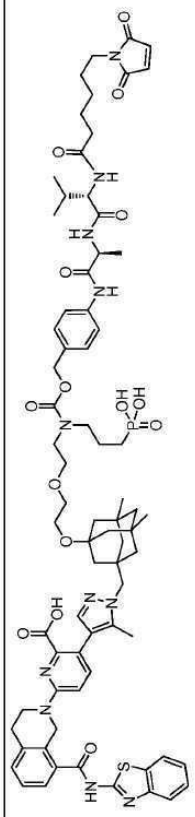
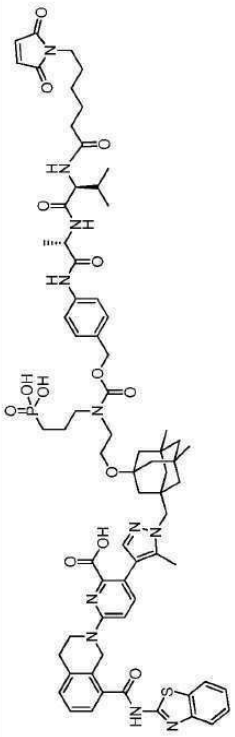
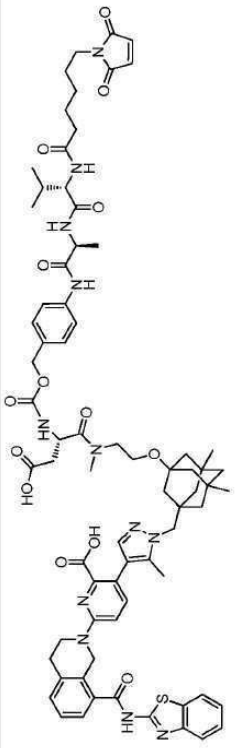
[1239]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.9	ES	
2.10	EQ	
2.11	EU	

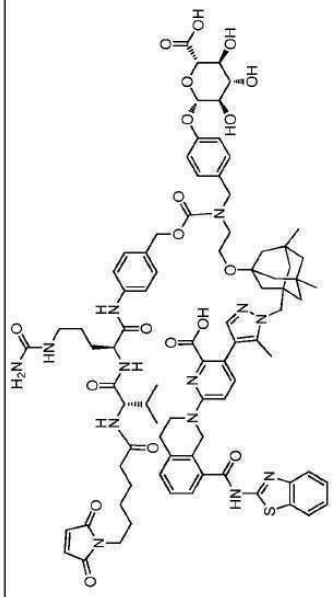
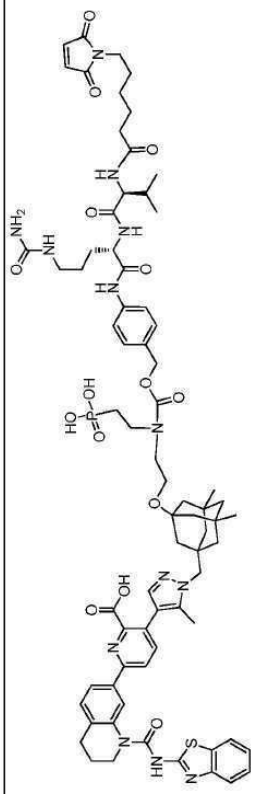
[1240]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.12	EV	
2.13	EW	
2.14	EX	

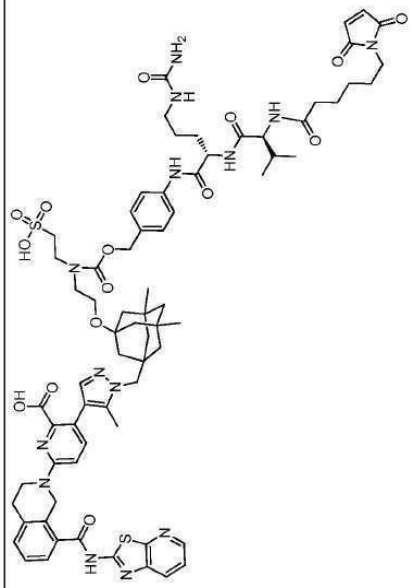
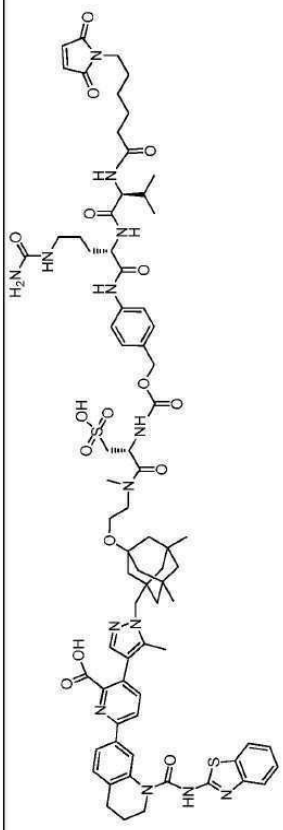
[1241]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.15	EY	
2.16	EZ	
2.17	FD	

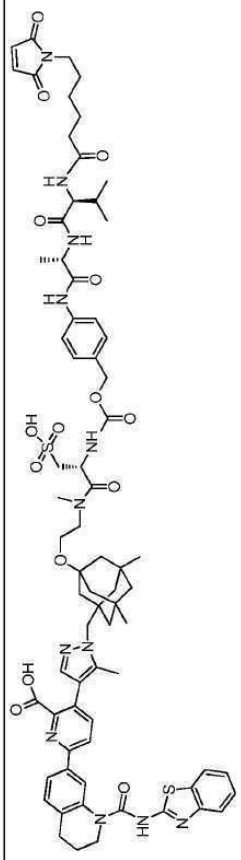
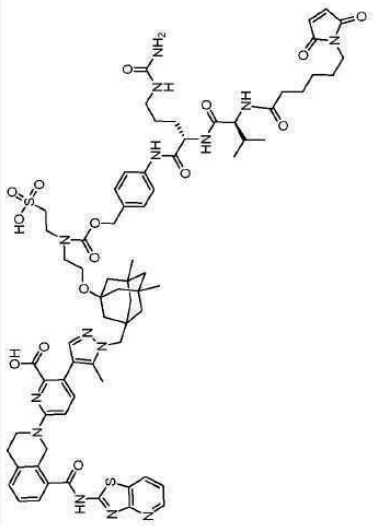
[1242]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.18	FS	
2.19	FI	

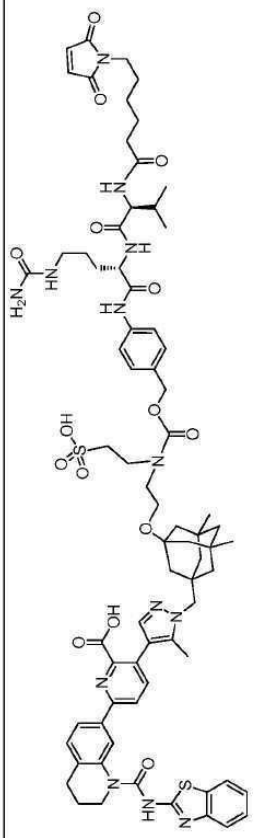
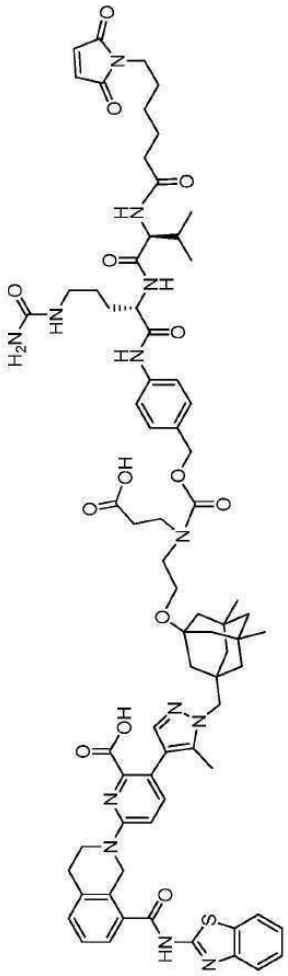
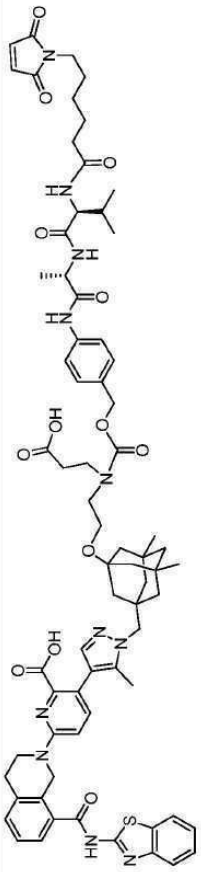
[1243]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.20	FV	
2.21	GC	

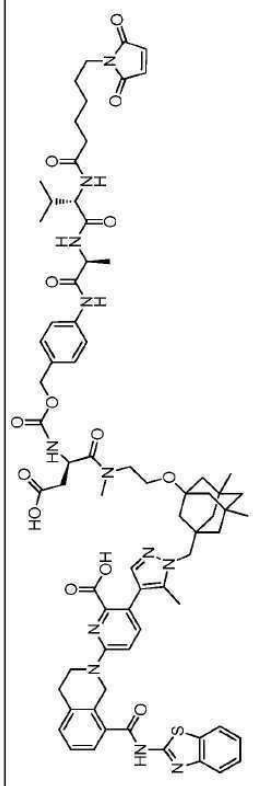
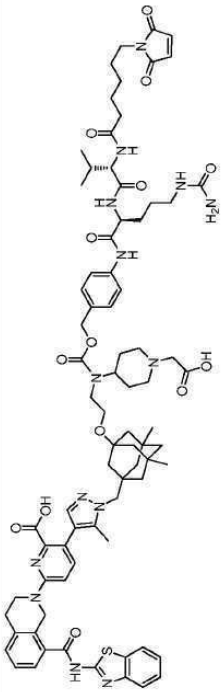
[1244]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.22	GB	
2.23	FW	

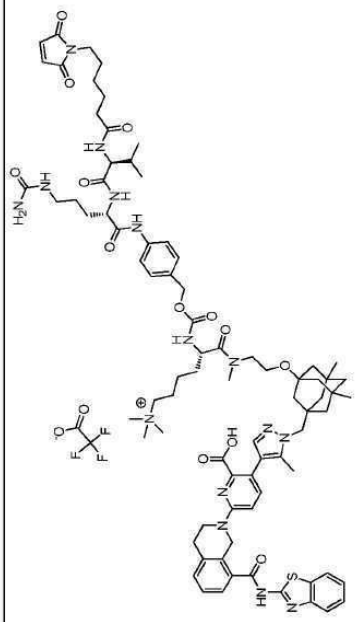
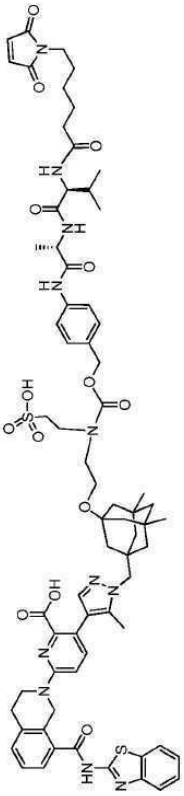
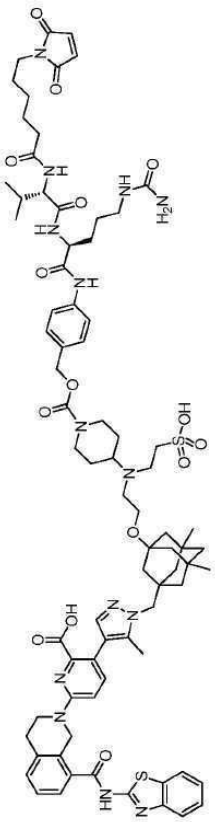
[1245]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.24	GD	
2.25	GK	
2.26	GJ	

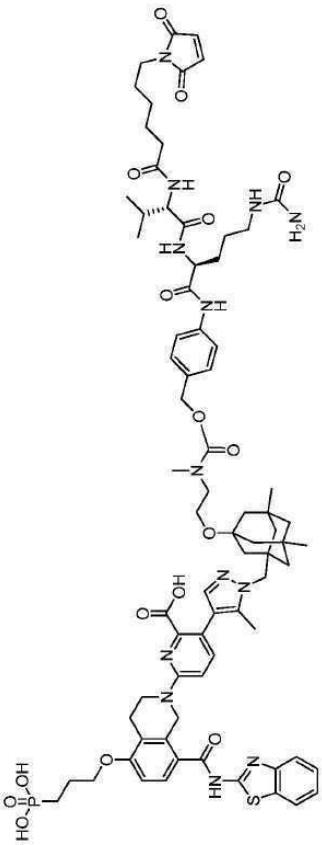
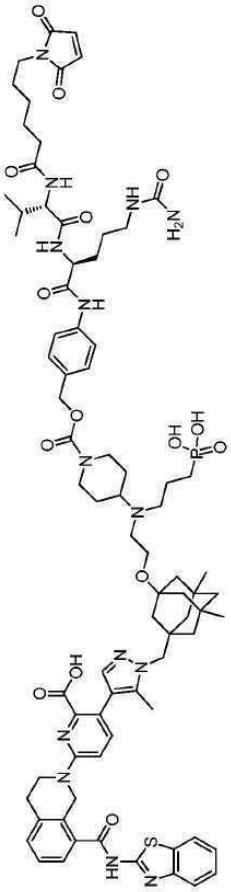
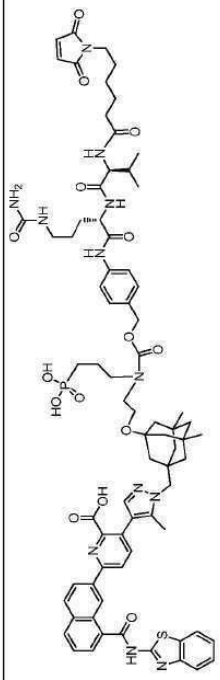
[1246]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.27	GW	
2.28	HF	

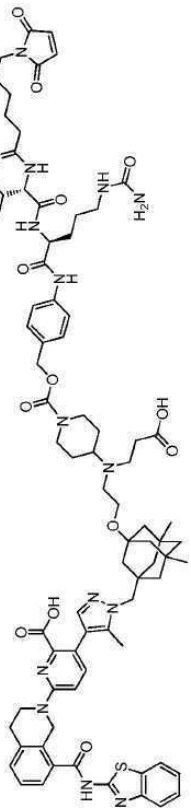
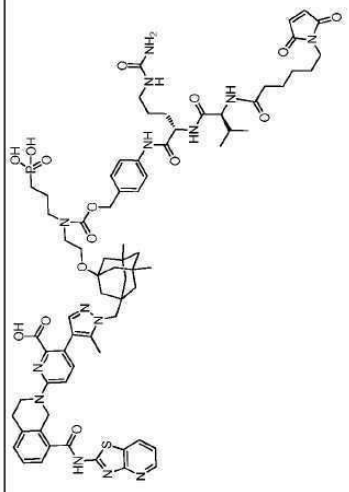
[1247]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.29	HG	
2.30	HP	
2.31	HR	

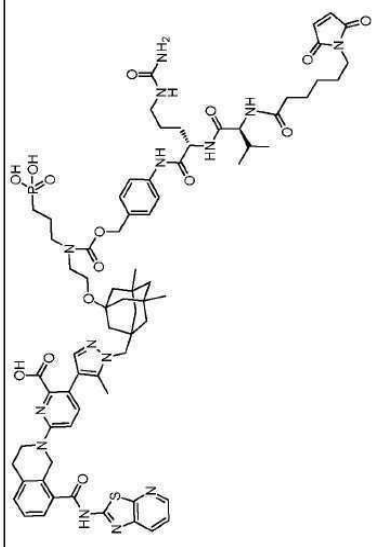
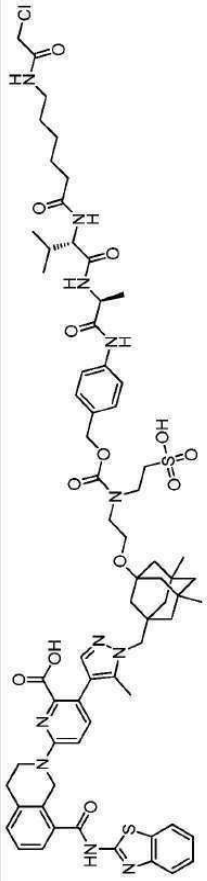
[1248]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.32	HU	
2.33	HT	
2.34	HV	

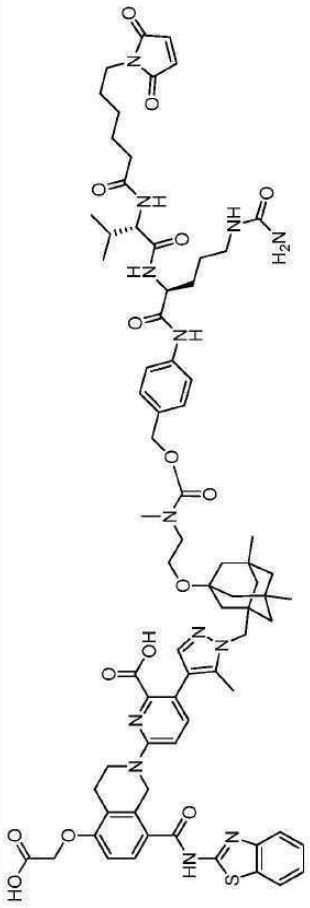
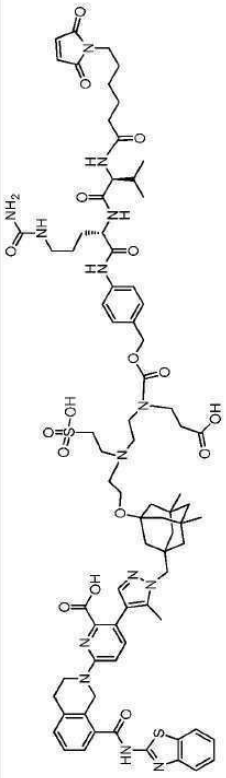
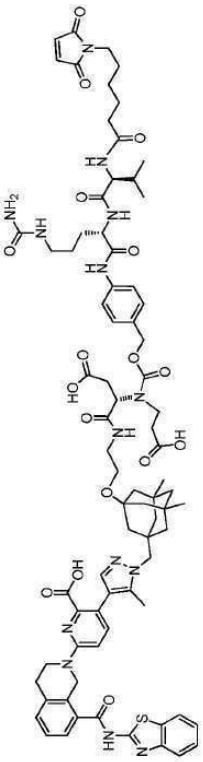
[1249]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.35	HZ	
2.36	IA	

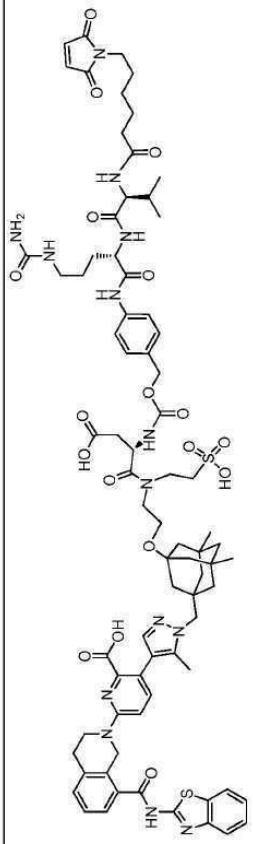
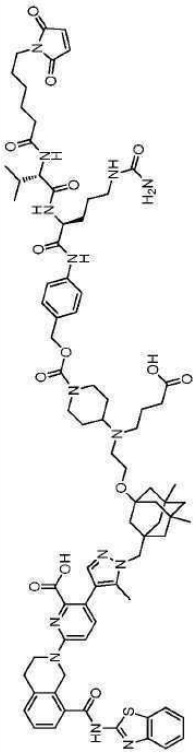
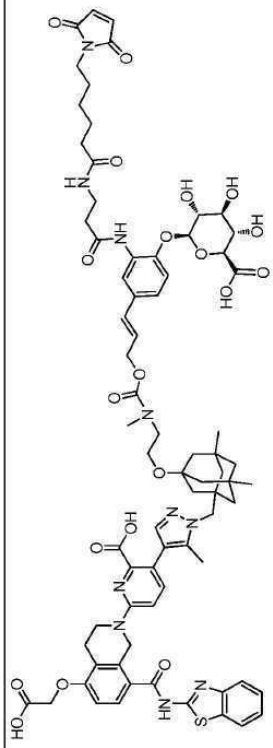
[1250]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.37	IF	
2.38	IG	

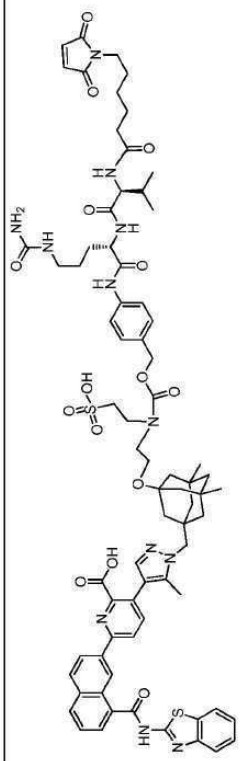
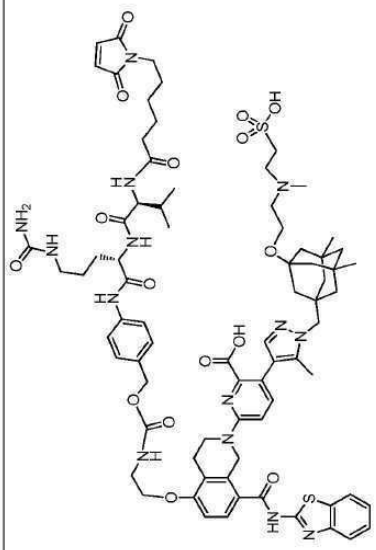
[1251]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.39	IH	
2.40	II	
2.41	IK	

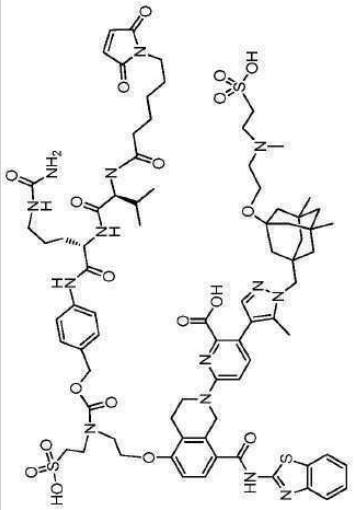
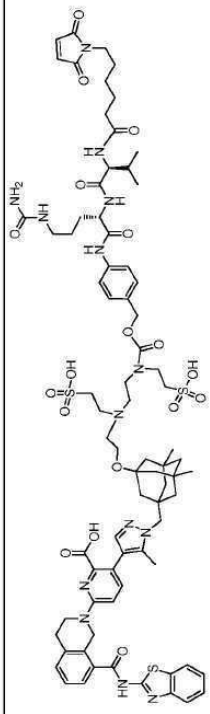
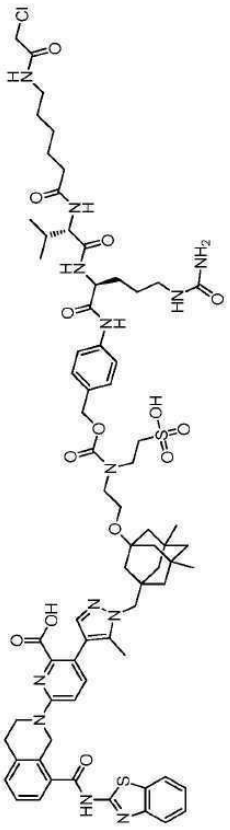
[1252]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.42	IL	
2.43	IM	
2.44	IO	

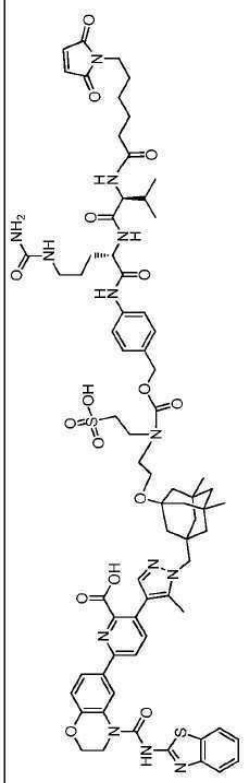
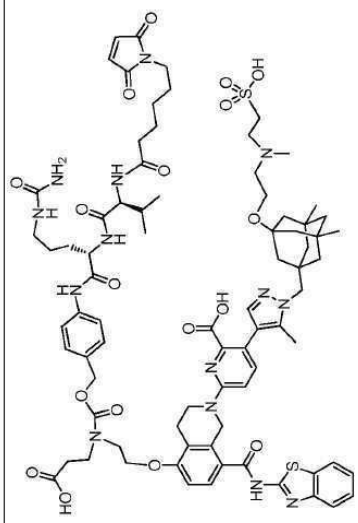
[1253]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.45	IP	
2.46	IS	

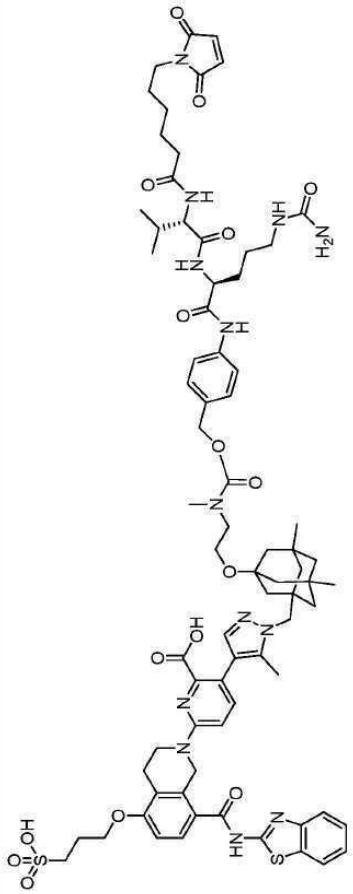
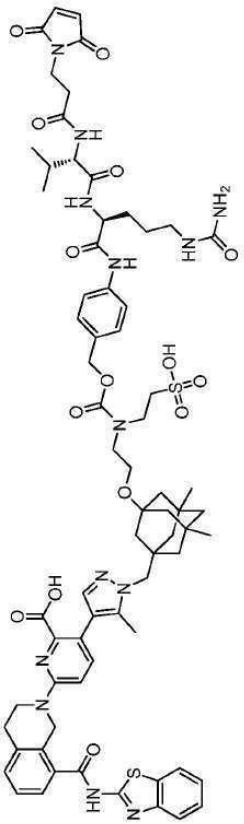
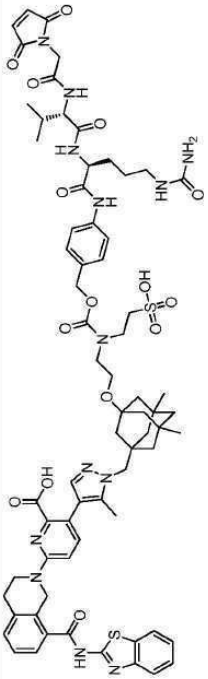
[1254]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.47	IU	
2.48	IV	
2.49	IZ	

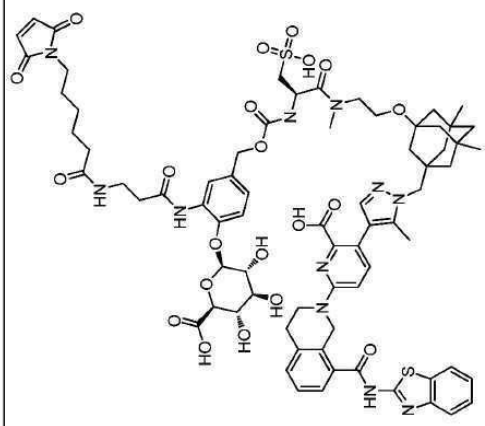
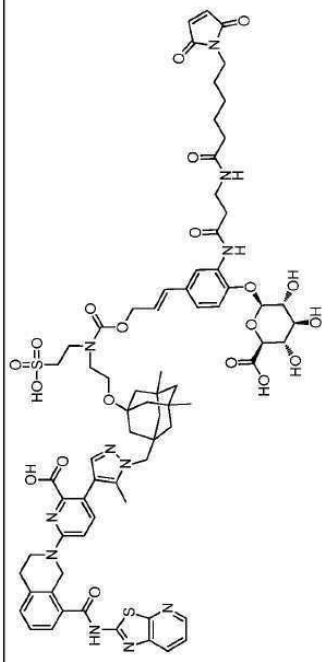
[1255]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.50	JD	
2.51	JF	

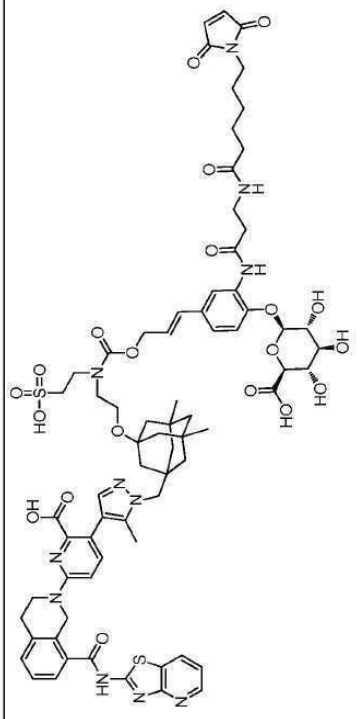
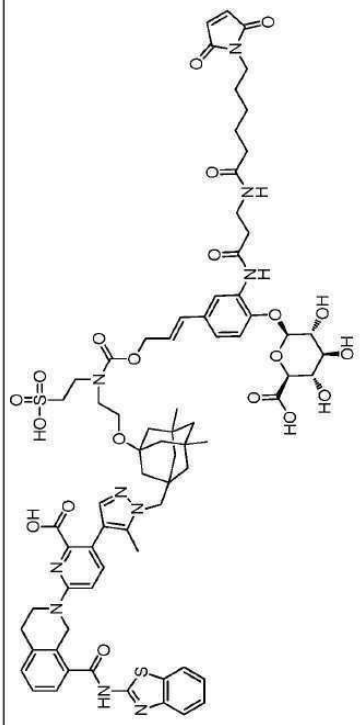
[1256]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.52	JK	
2.53	JJ	
2.54	JL	

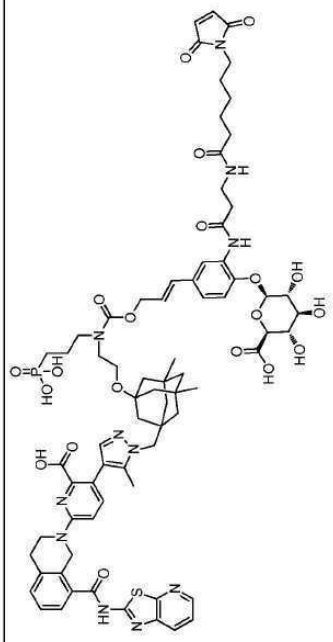
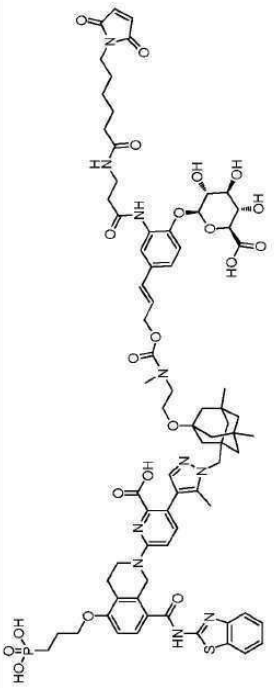
[1257]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.55	FE	
2.56	GG	

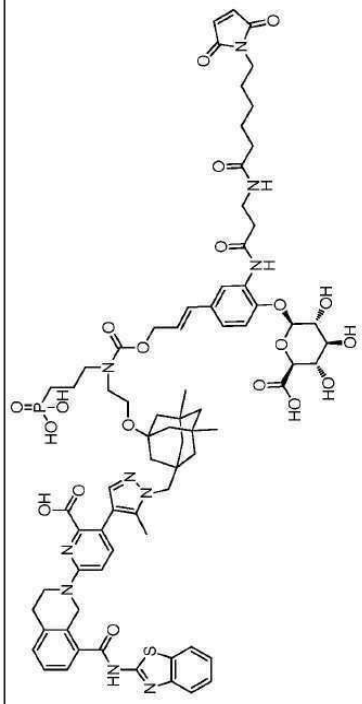
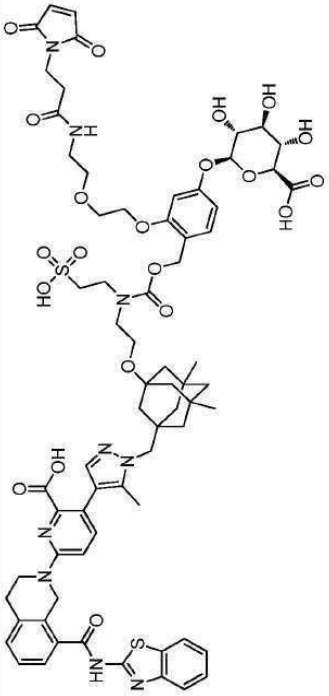
[1258]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.57	GM	
2.58	HD	

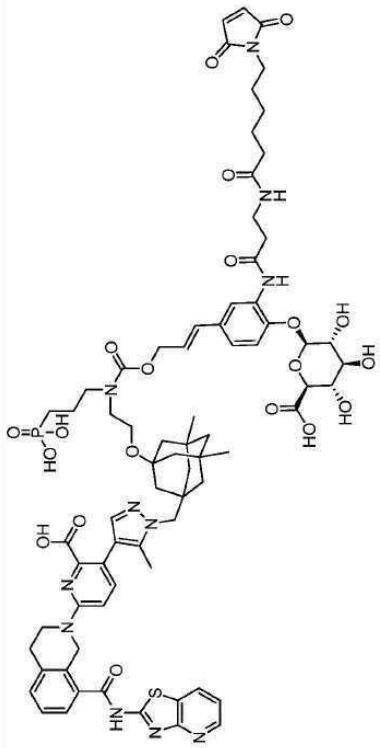
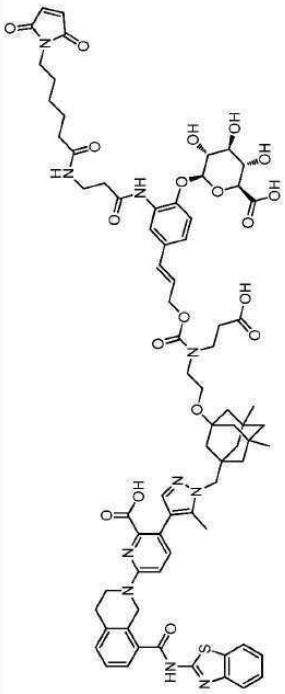
[1259]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.59	HS	
2.60	HW	

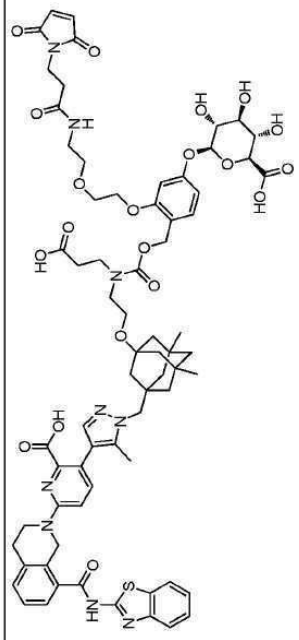
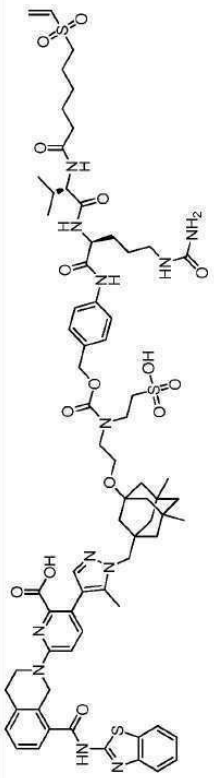
[1260]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.61	HX	
2.62	HY	

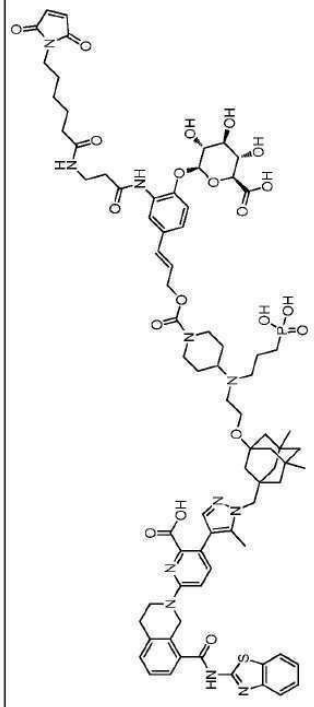
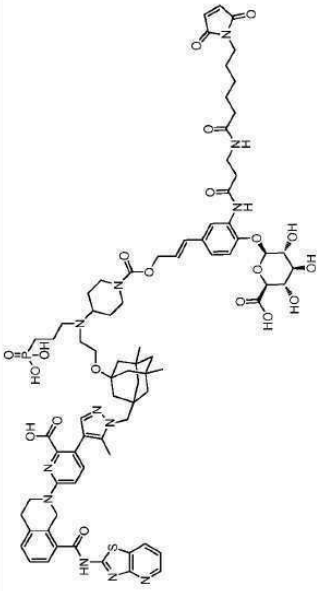
[1261]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.63	IB	
2.64	IE	

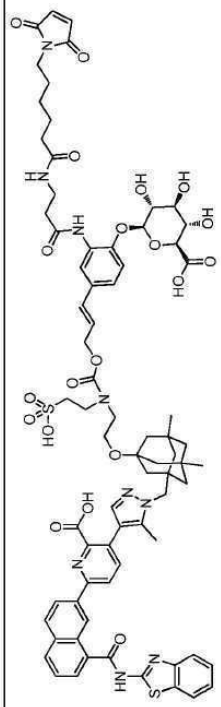
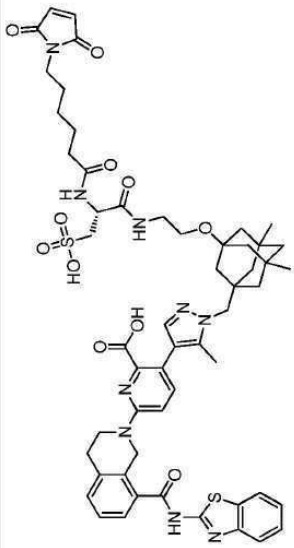
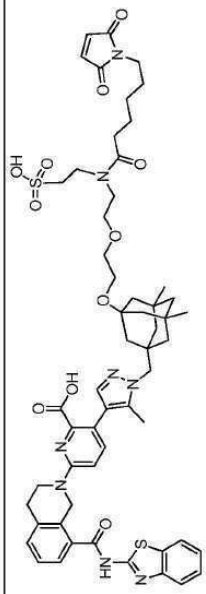
[1262]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.65	II	
2.66	KY	

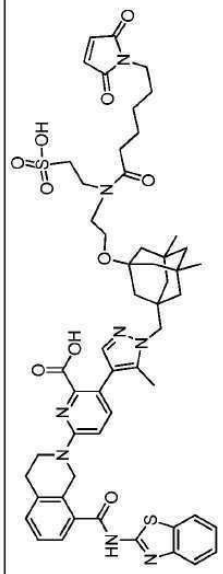
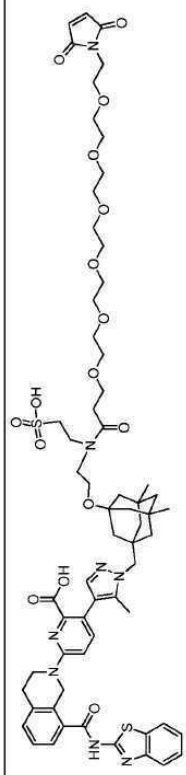
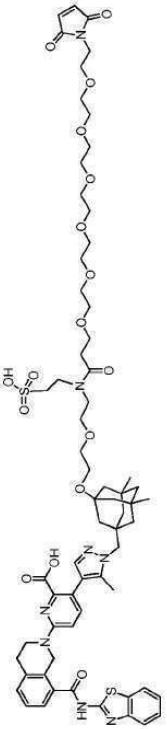
[1263]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.67	IW	
2.68	IY	

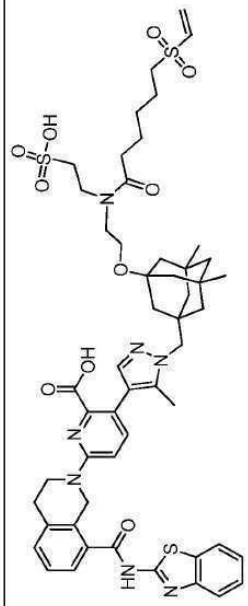
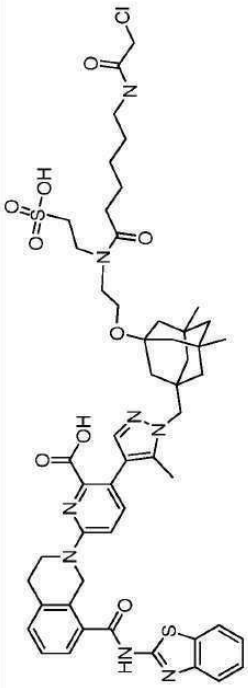
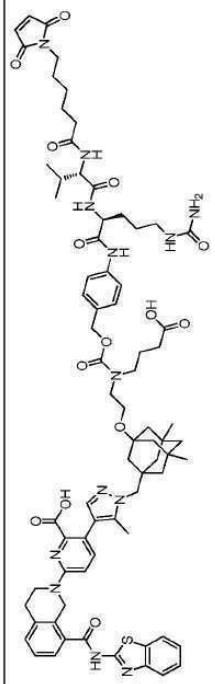
[1264]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.69	JA	
2.77	FA	
2.78	FJ	

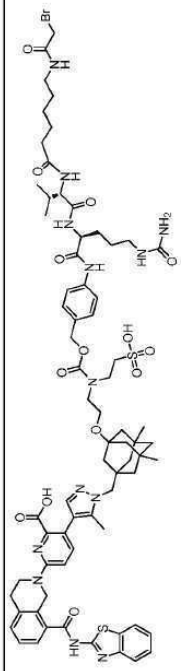
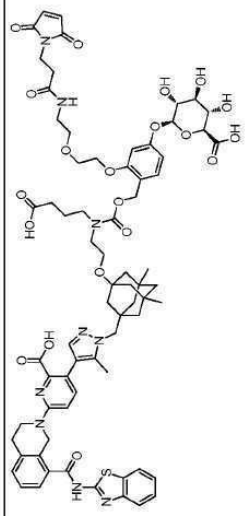
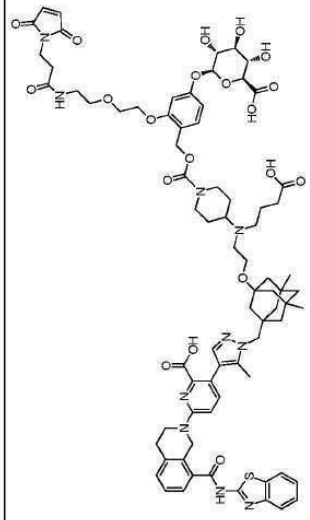
[1265]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.79	FK	
2.80	FQ	
2.81	FR	

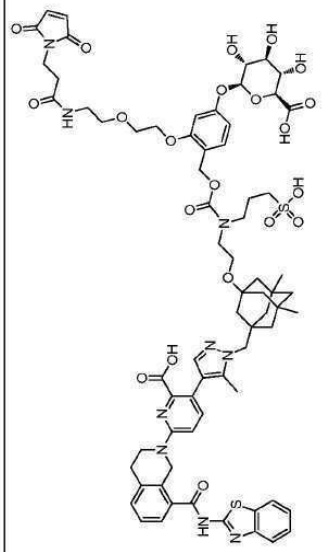
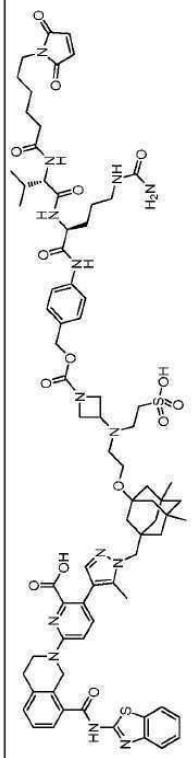
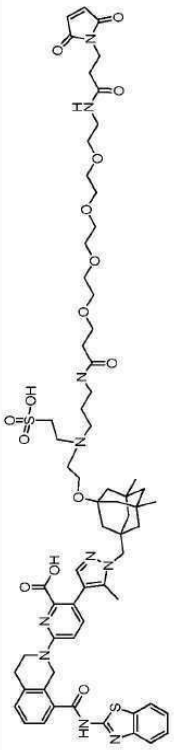
[1266]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.82	JE	
2.83	JM	
2.84	LE	

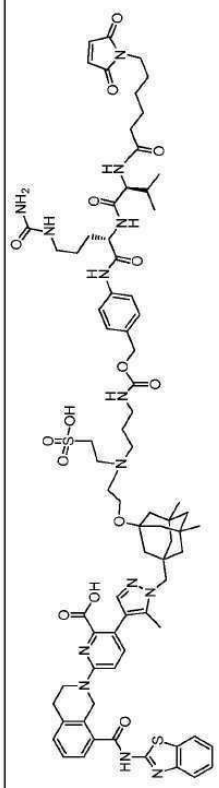
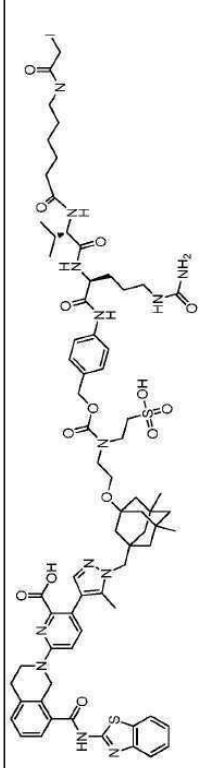
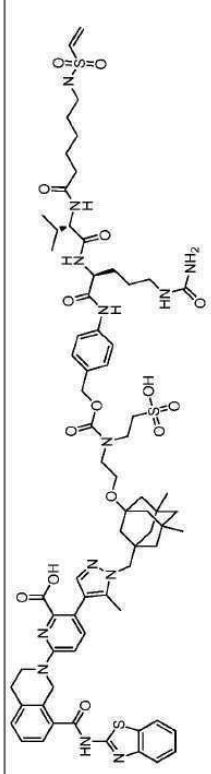
[1267]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.85	LH	
2.86	LJ	
2.87	MA	

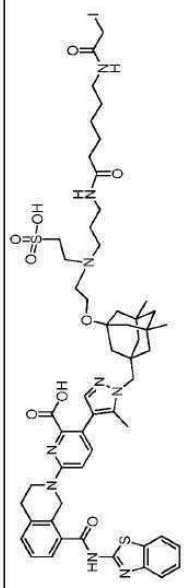
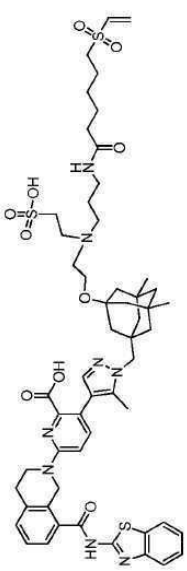
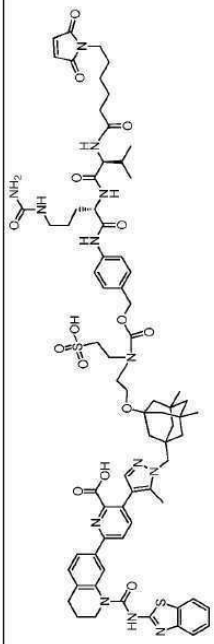
[1268]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.88	MD	
2.89	MG	
2.90	MS	

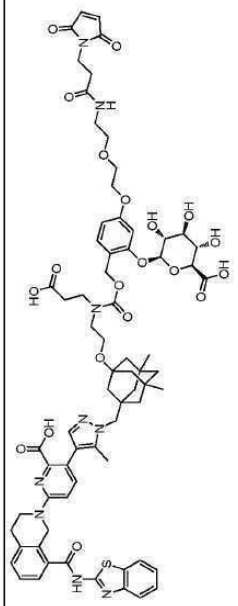
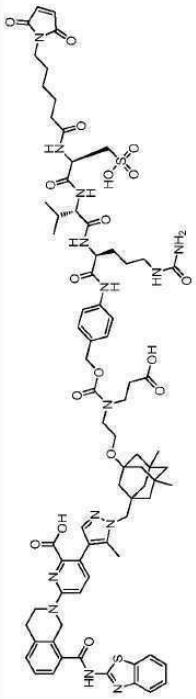
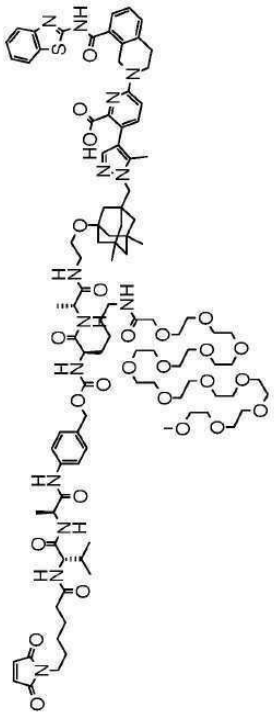
[1269]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.91	MR	
2.92	MQ	
2.93	MZ	

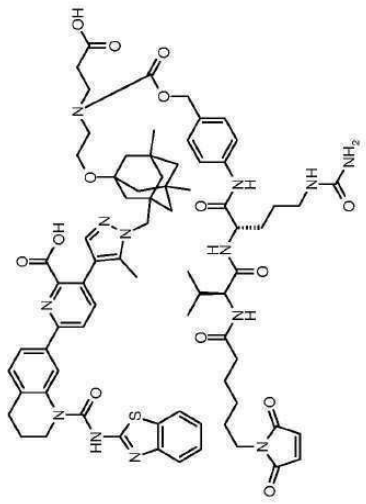
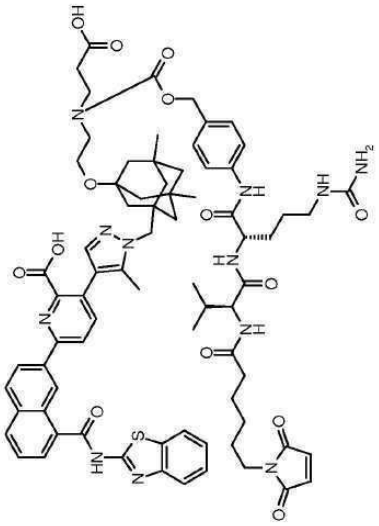
[1270]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.94	NA	
2.95	NB	
2.96	NP	

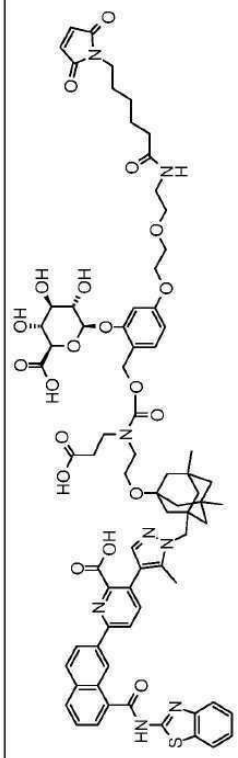
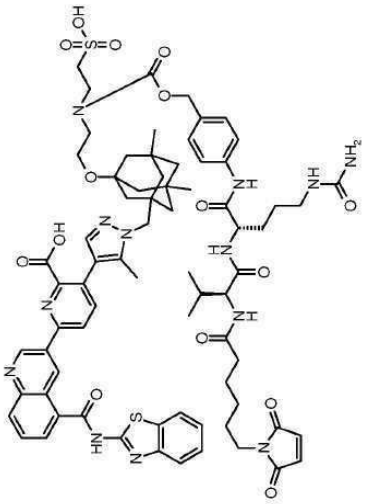
[1271]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.97	NN	
2.98	NO	
2.101	OK	

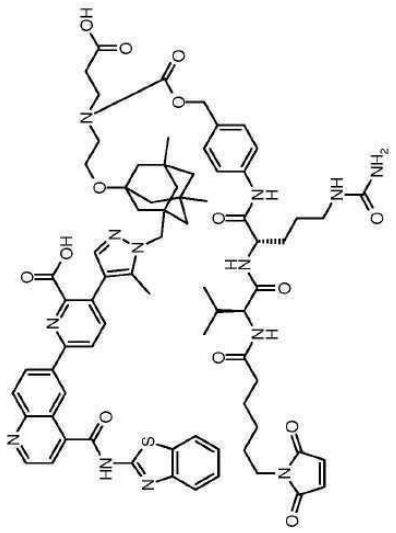
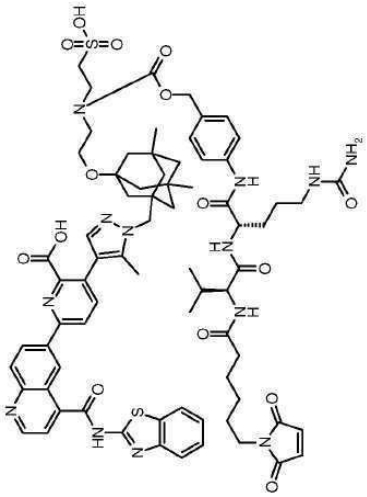
[1272]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.102	OW	
2.103	PC	

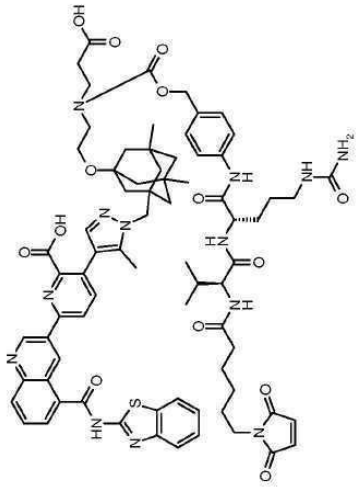
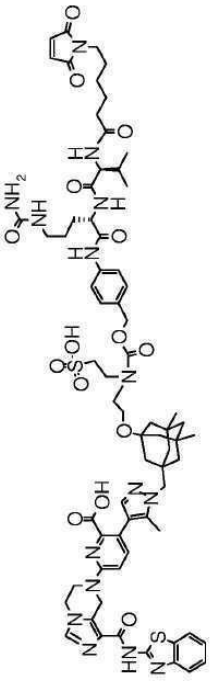
[1273]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.104	PI	
2.105	PJ	

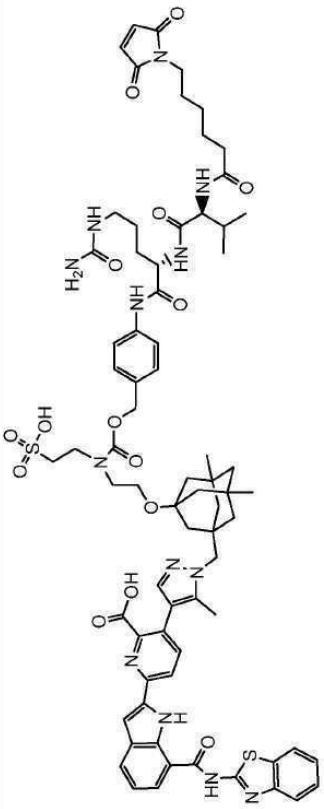
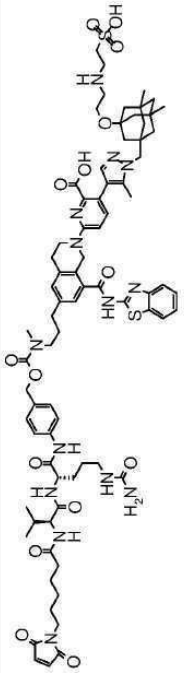
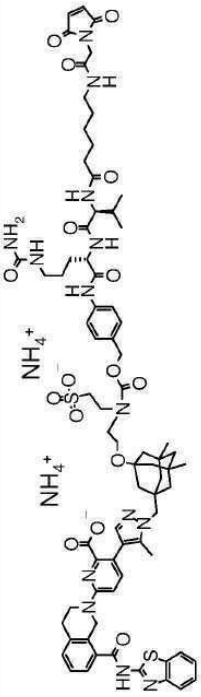
[1274]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.106	PU	
2.107	PV	

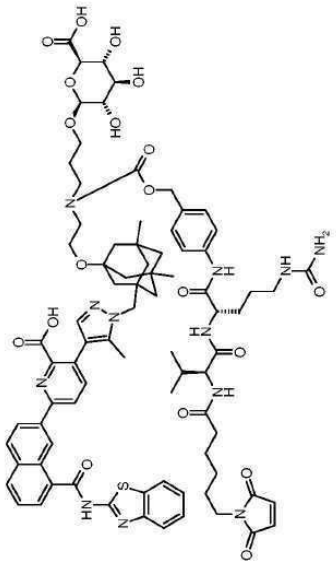
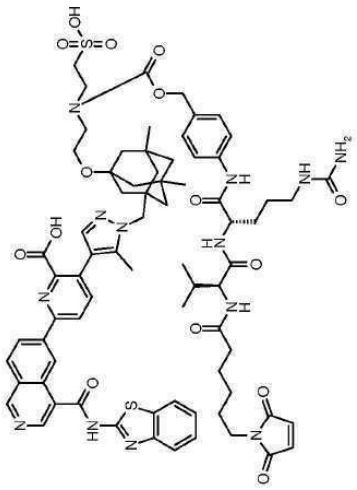
[1275]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.108	PW	
2.109	QW	

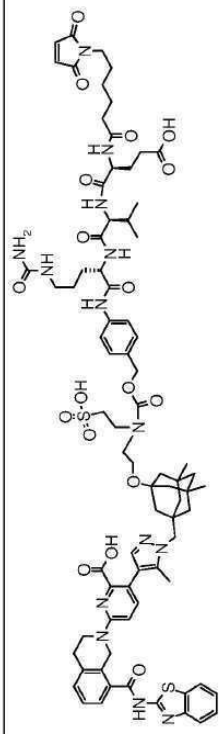
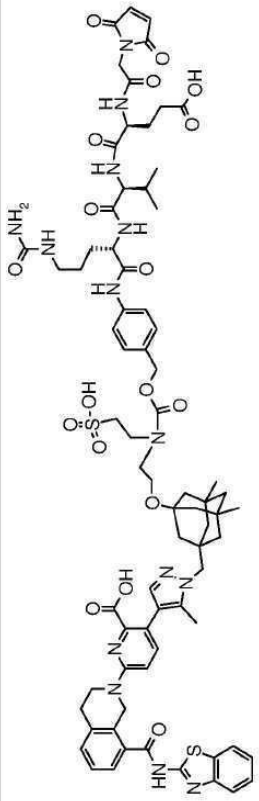
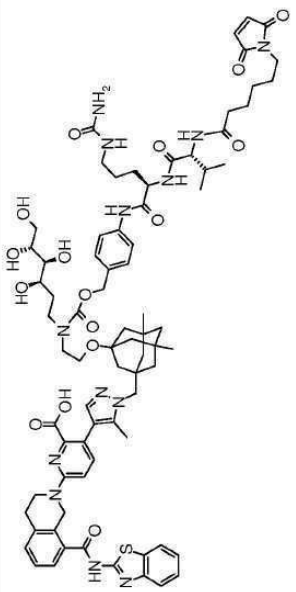
[1276]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.110	RM	
2.111	RR	
2.112	SJ	

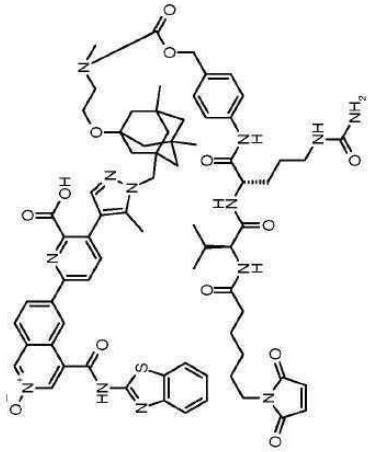
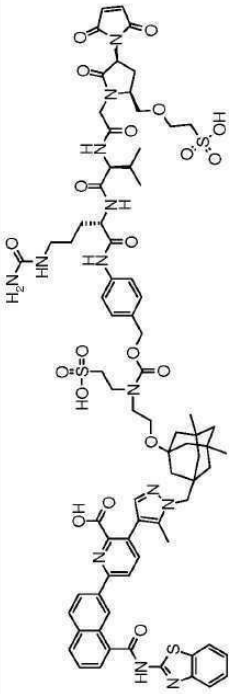
[1277]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.113	SM	
2.114	SN	

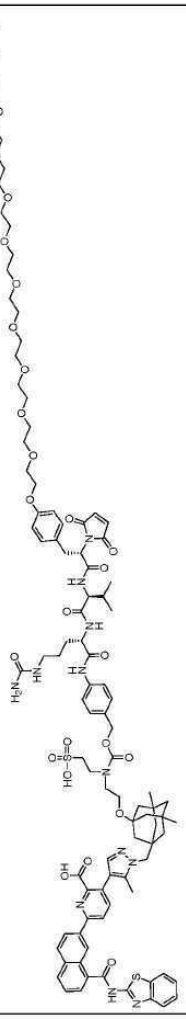
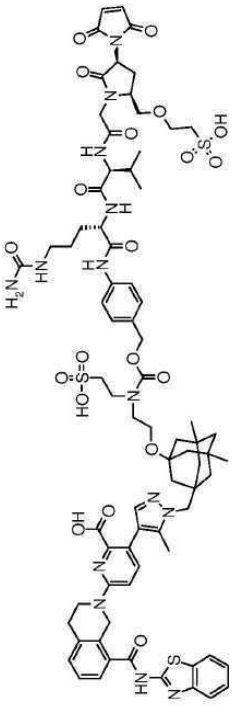
[1278]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.115	SS	
2.116	TA	
2.117	TW	

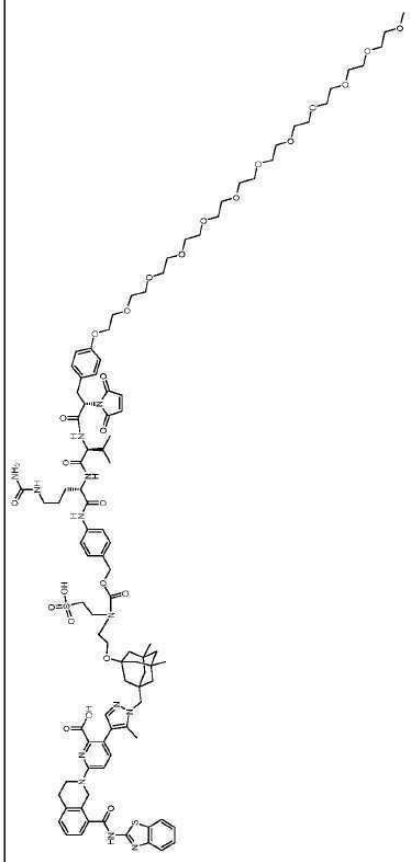
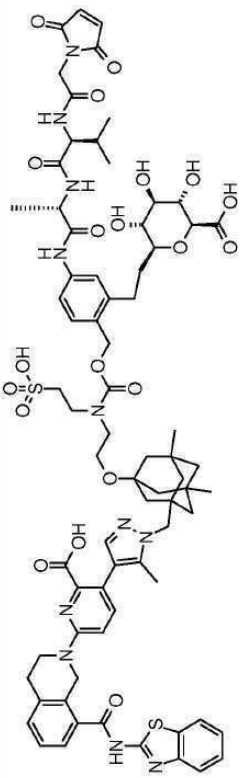
[1279]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.118	ST	
2.119	ZL	

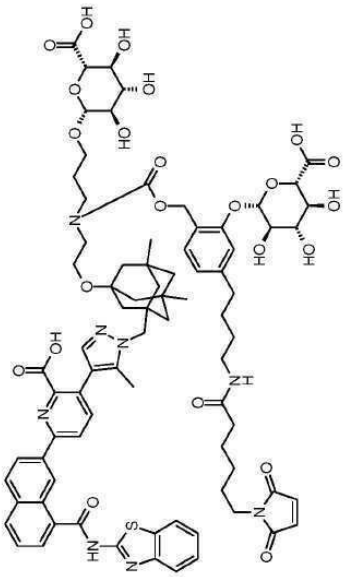
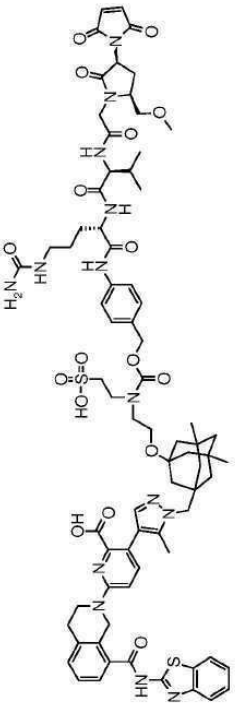
[1280]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.120	SX	
2.121	SW	

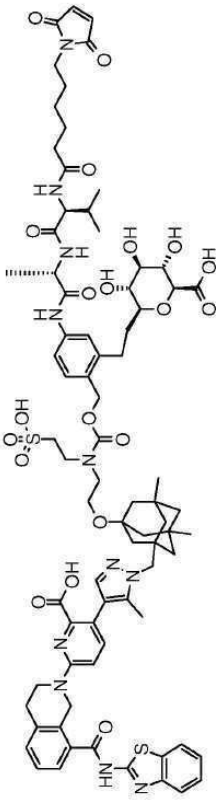
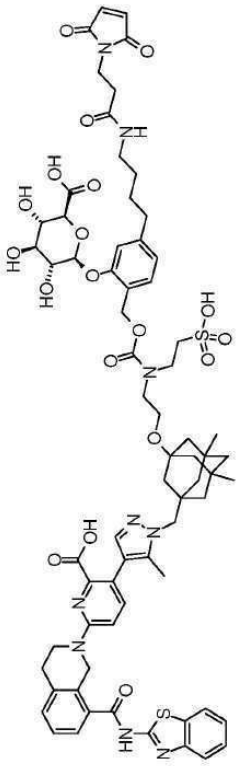
[1281]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.122	TV	
2.123	SZ	

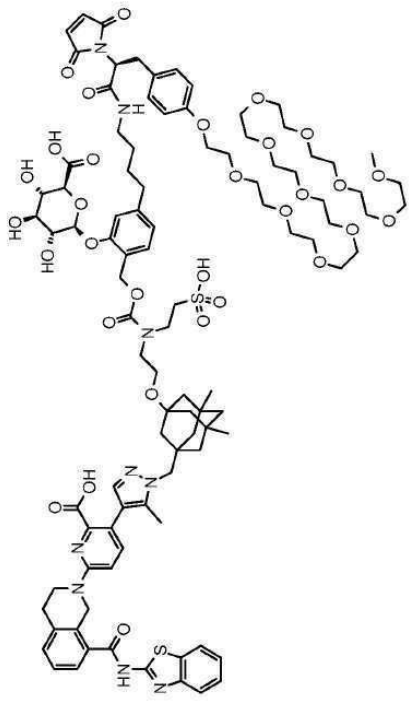
[1282]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.124	ZM	
2.125	SV	

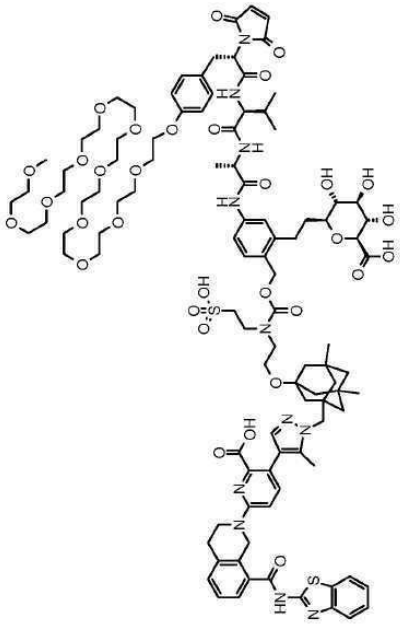
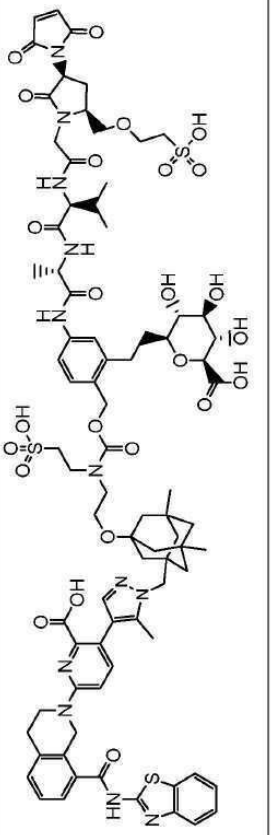
[1283]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.126	SY	
2.127	TK	

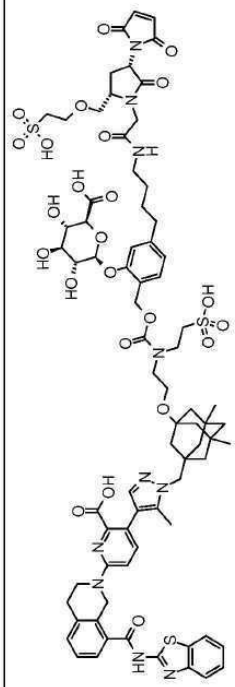
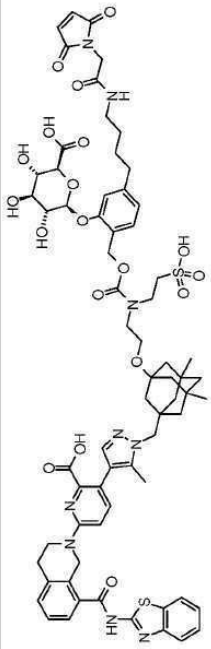
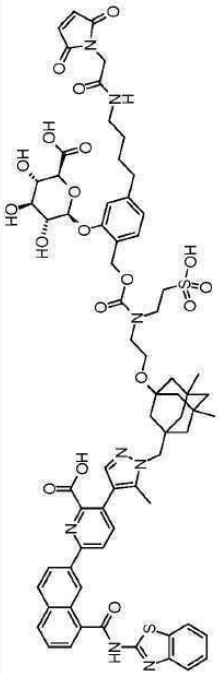
[1284]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.128	TR	

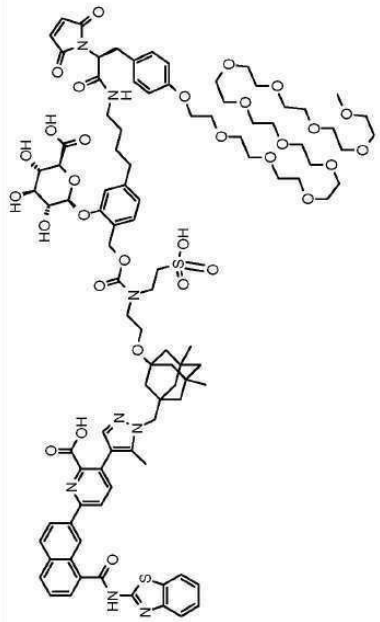
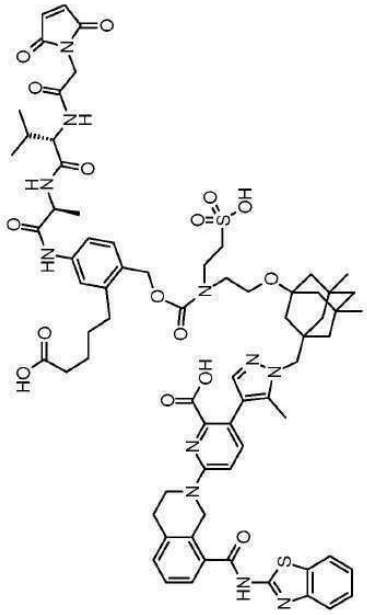
[1285]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.129	TY	
2.130	TX	

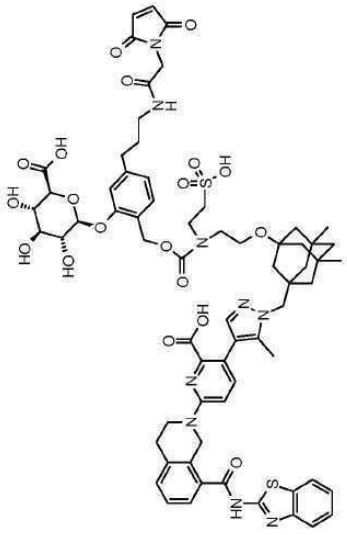
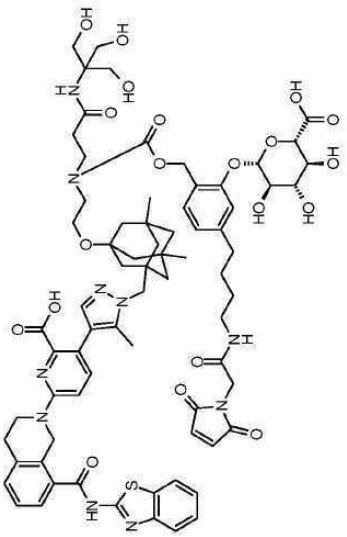
[1286]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.131	TZ	
2.132	UA	
2.133	UJ	

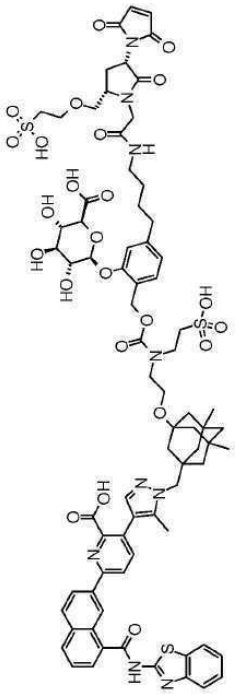
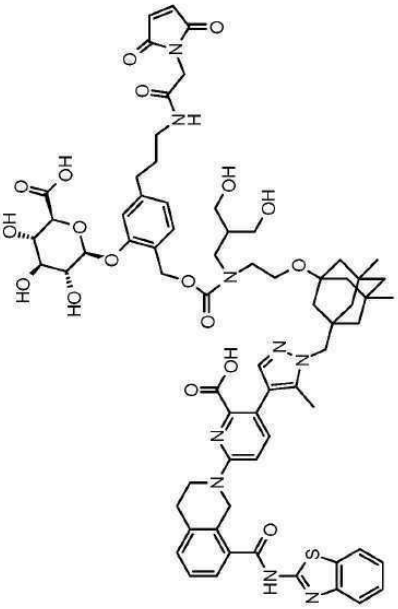
[1287]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.134	UK	
2.135	UU	

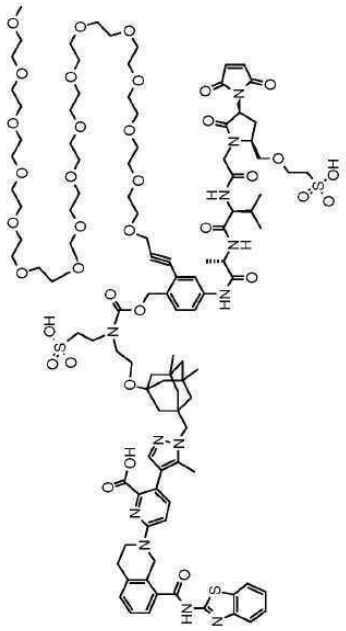
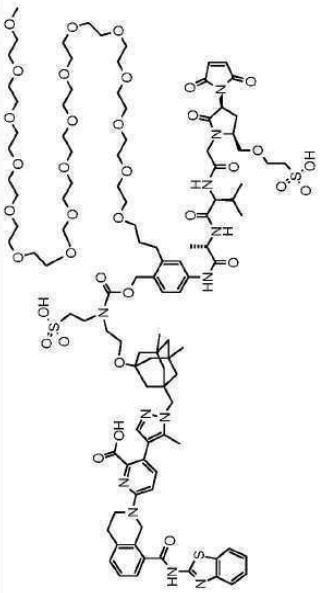
[1288]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.136	UV	
2.137	UZ	

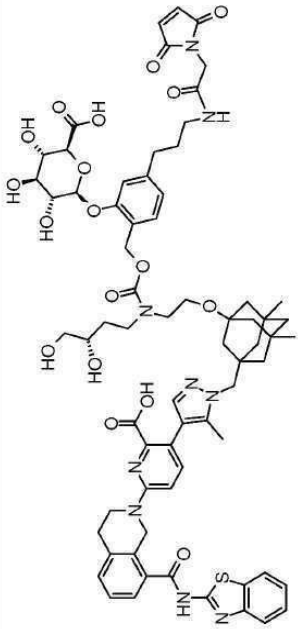
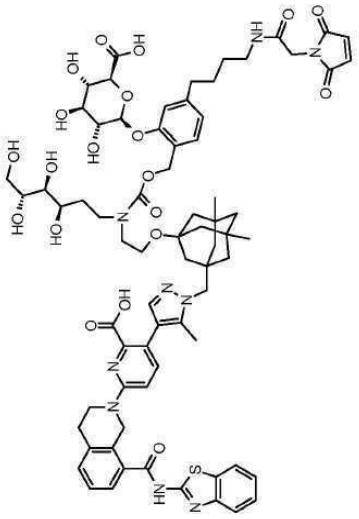
[1289]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.138	VB	
2.139	VC	

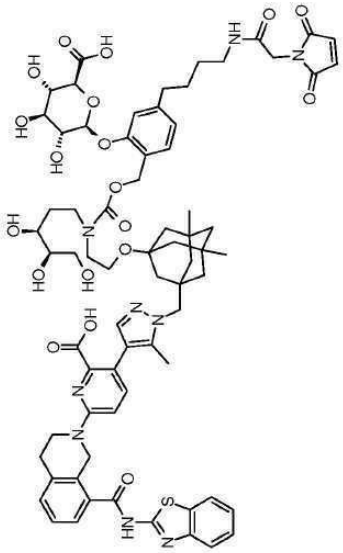
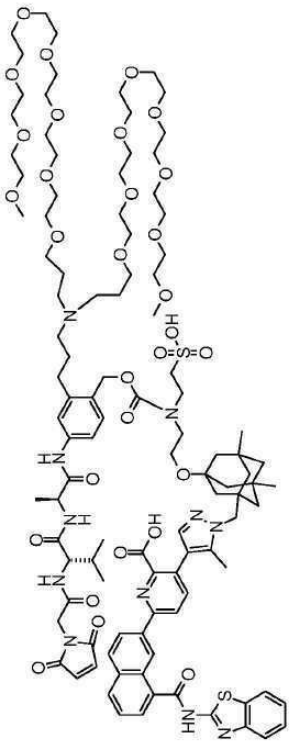
[1290]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.140	VS	
2.141	VT	

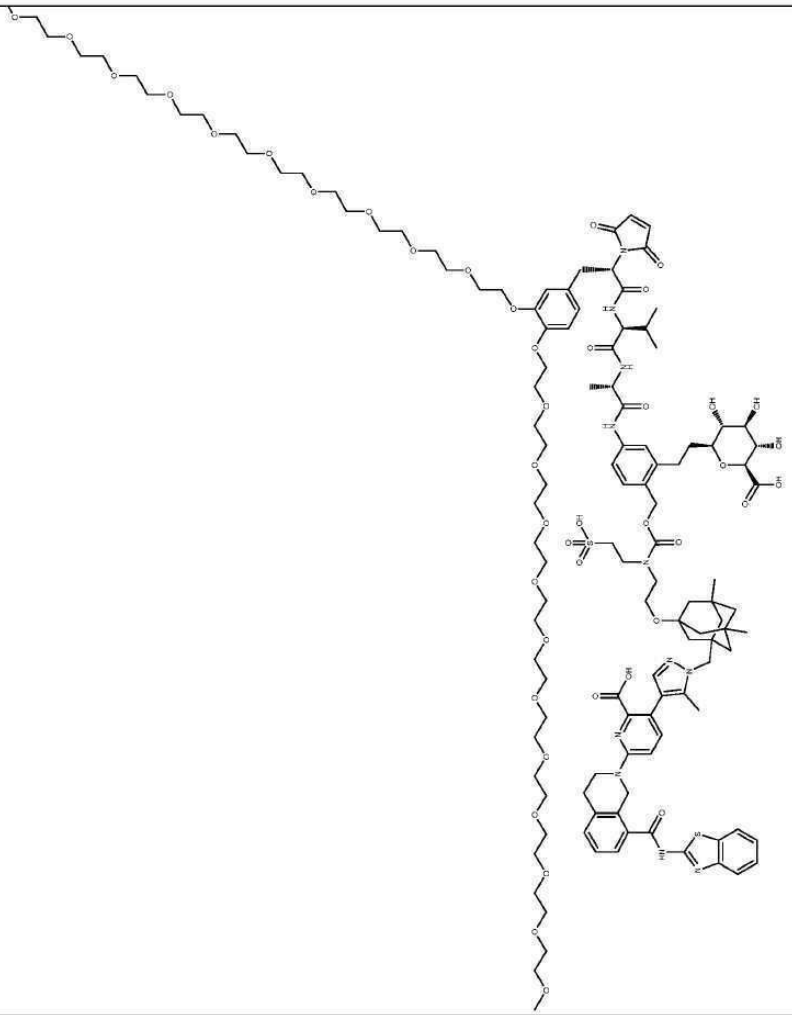
[1291]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.142	VY	
2.143	WI	

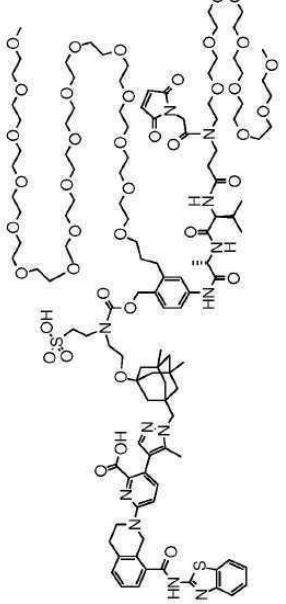
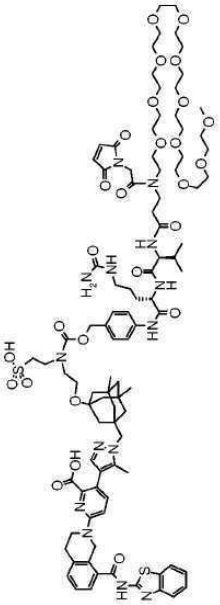
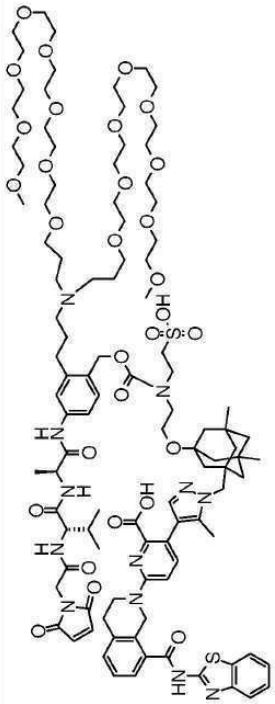
[1292]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.144	WK	
2.145	WP	

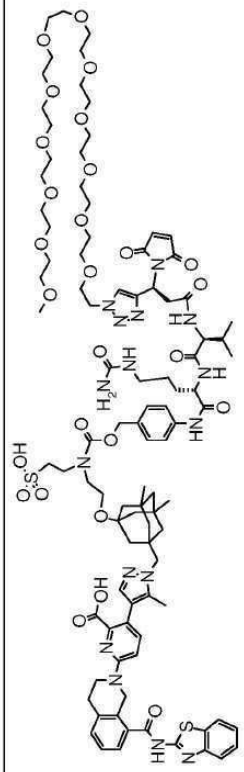
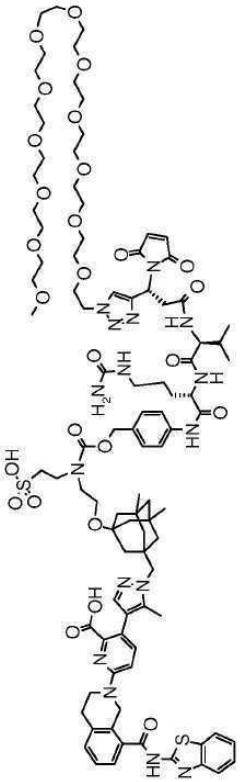
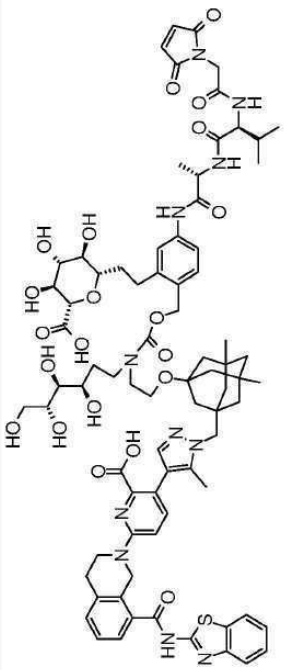
[1293]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.146	XD	

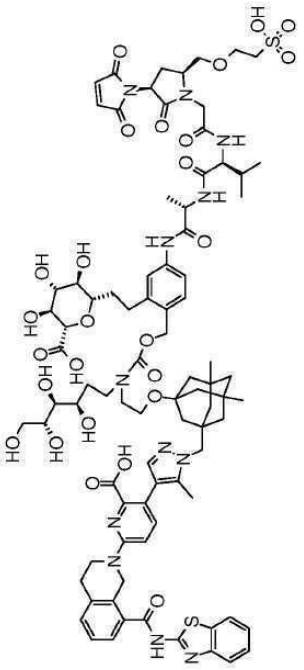
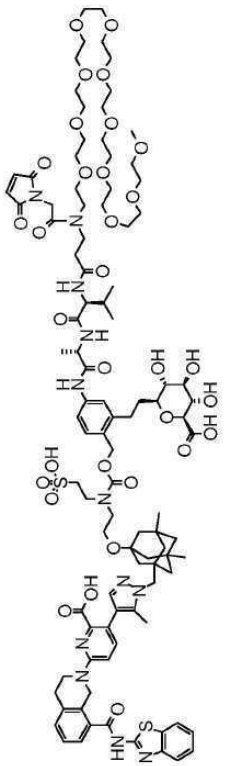
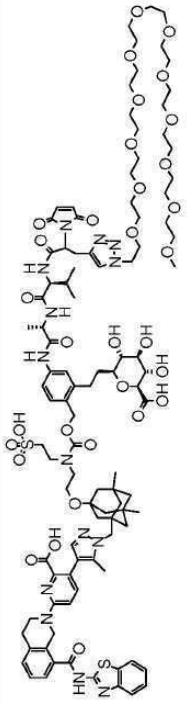
[1294]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.147	XK	
2.148	XL	
2.149	YJ	

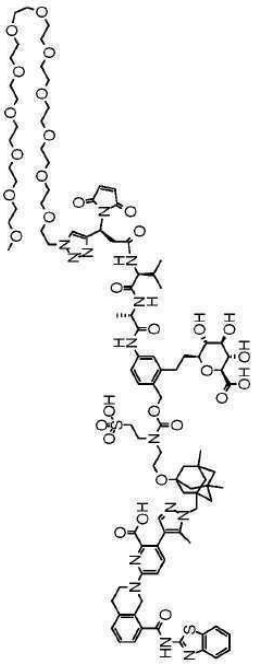
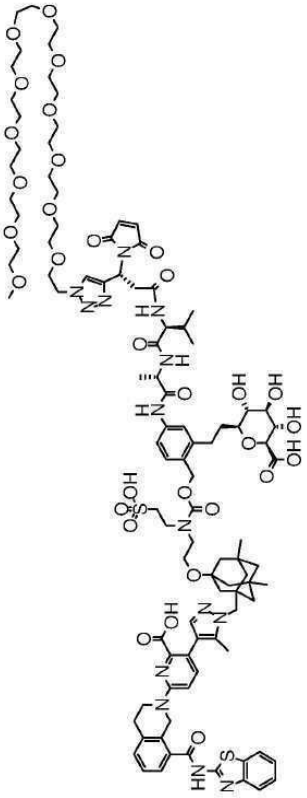
[1295]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.150	YQ	
2.151	YR	
2.152	YS	

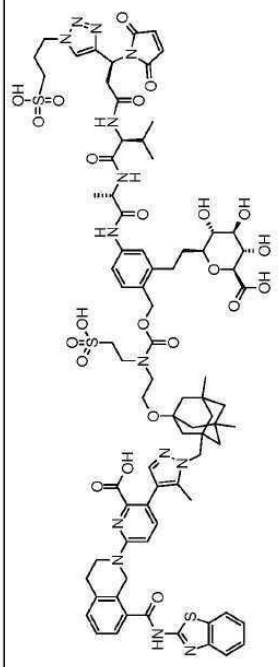
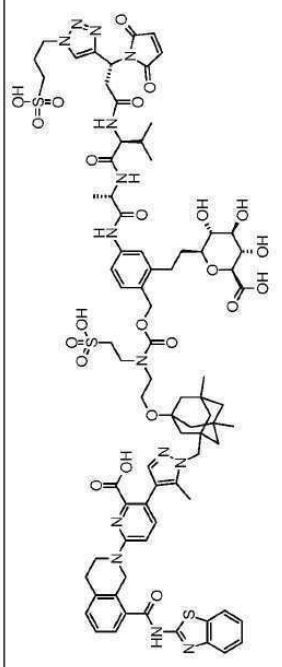
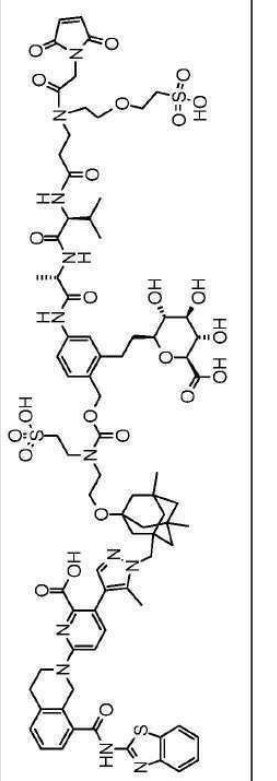
[1296]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.153	YY	
2.154	YT	
2.155	YU	

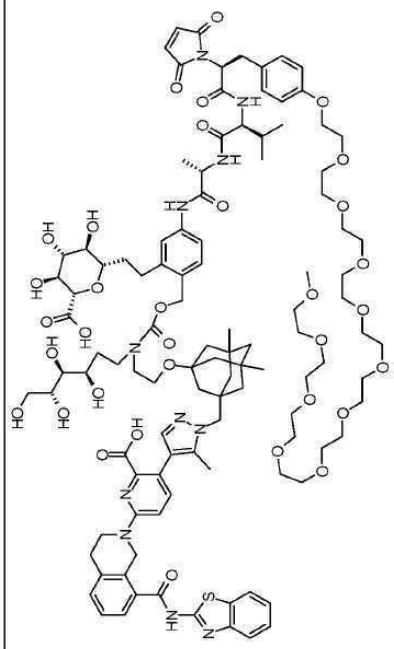
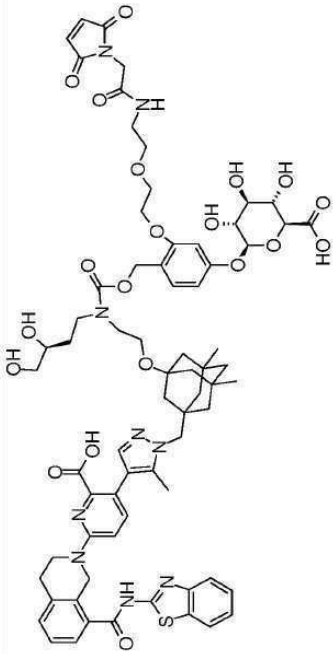
[1297]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.156	YV	
2.157	YW	

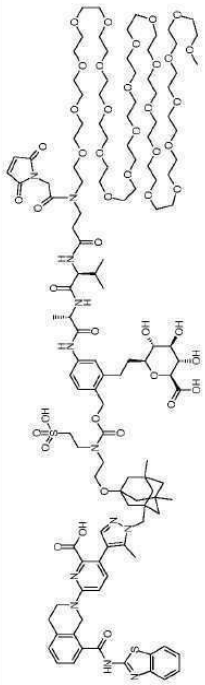
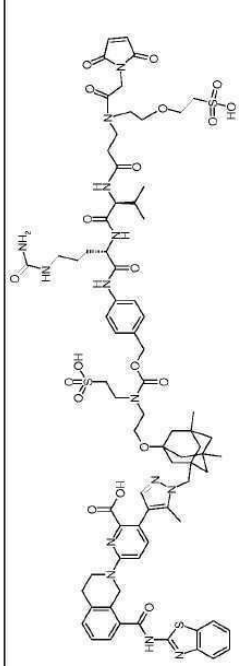
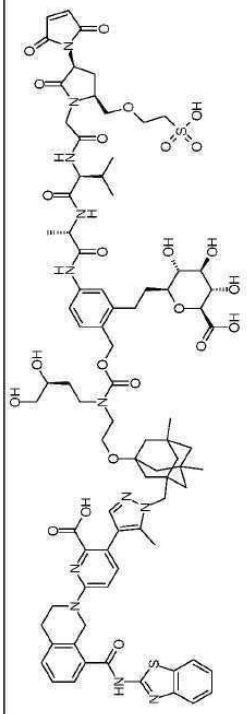
[1298]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.158	ZB	
2.159	ZC	
2.160	ZJ	

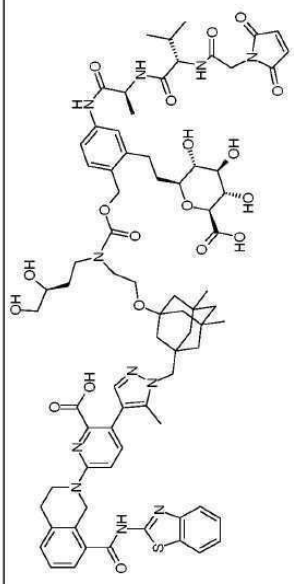
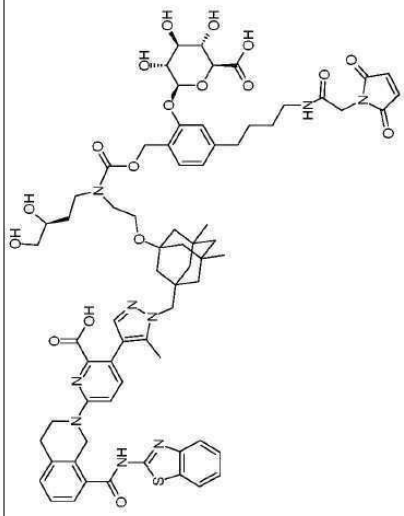
[1299]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.161	ZE	
2.162	ZS	

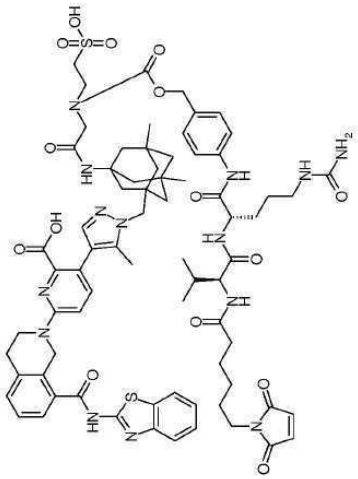
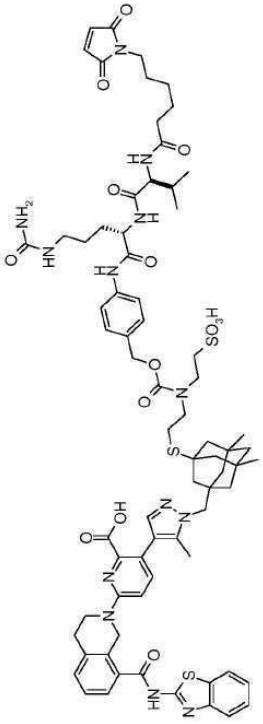
[1300]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.163	ZW	
2.164	ZX	
2.166	AAA	

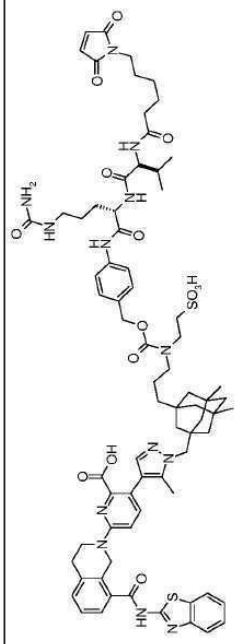
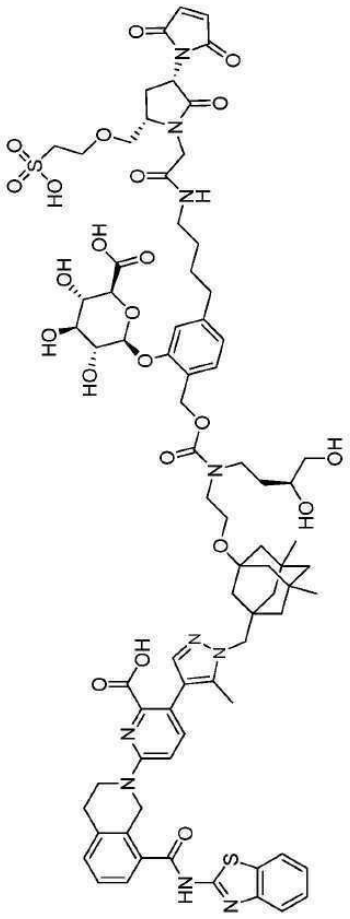
[1301]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.167	AAD	
2.168	AAE	

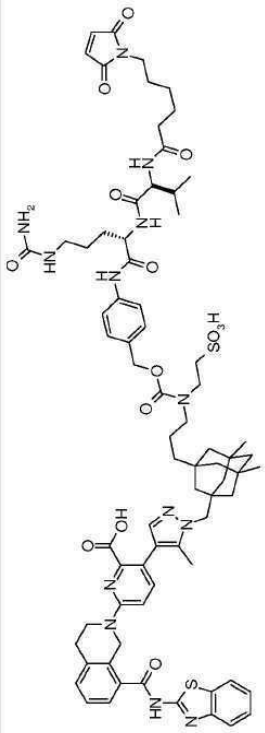
[1302]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.169	ABG	
2.170	ABL	

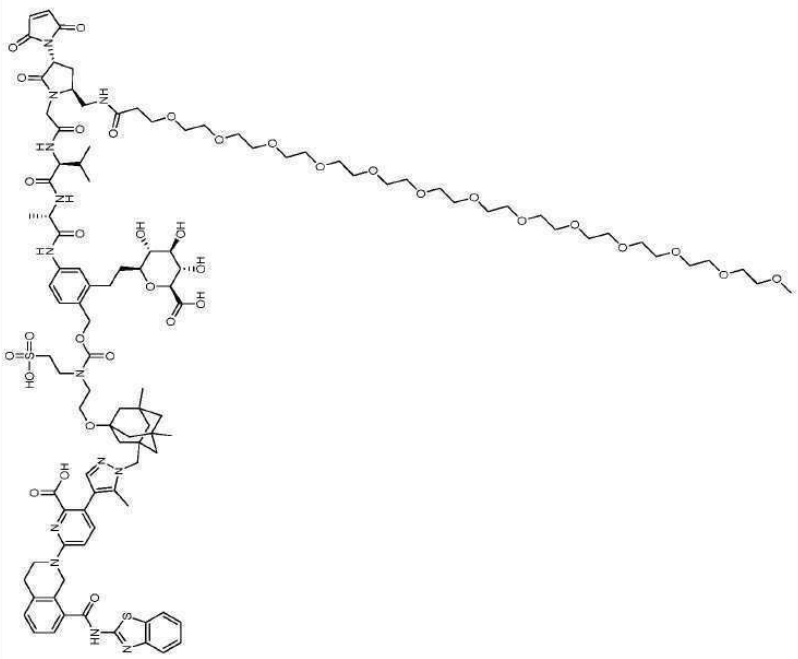
[1303]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.171	ABN	
2.172	AAF	

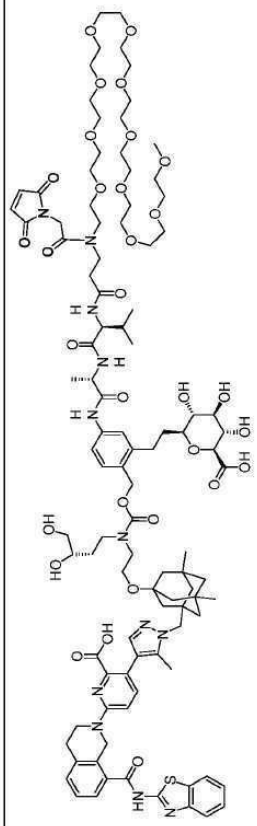
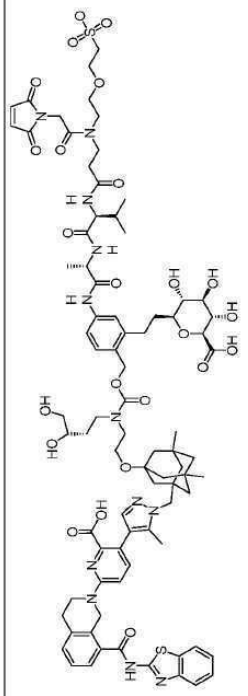
[1304]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.173	ABO	

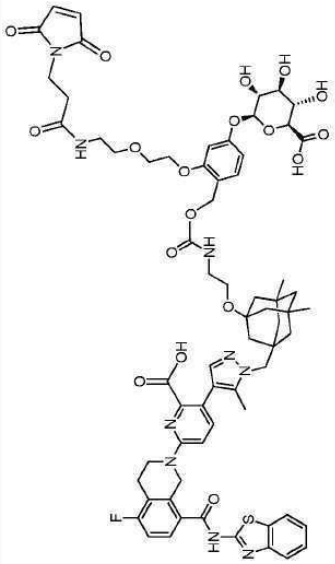
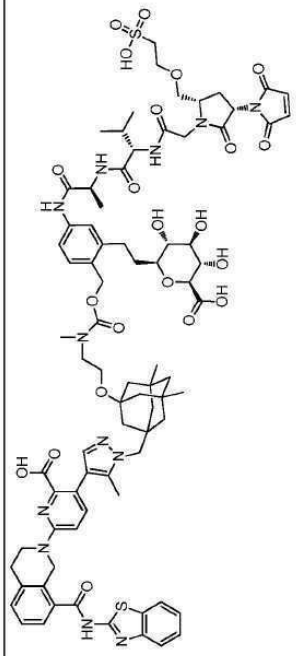
[1305]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.174	ABM	

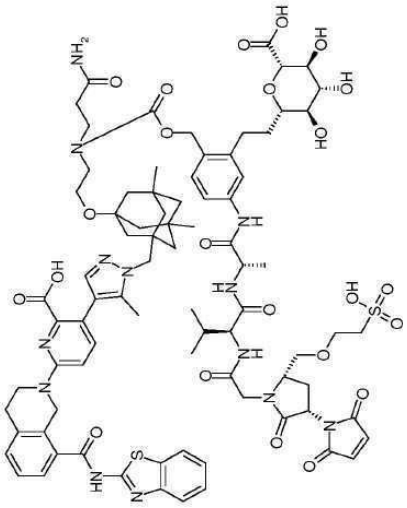
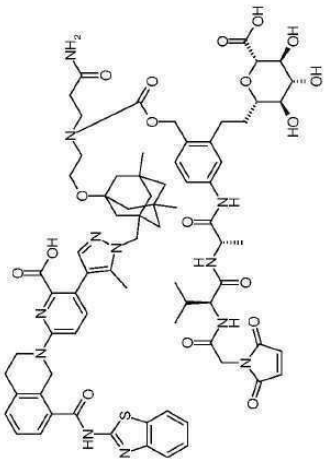
[1306]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.175	ABU	
2.176	ABV	

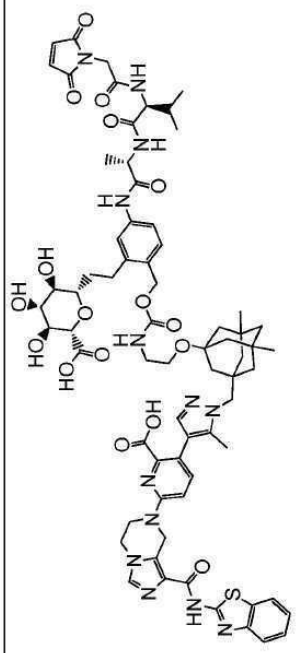
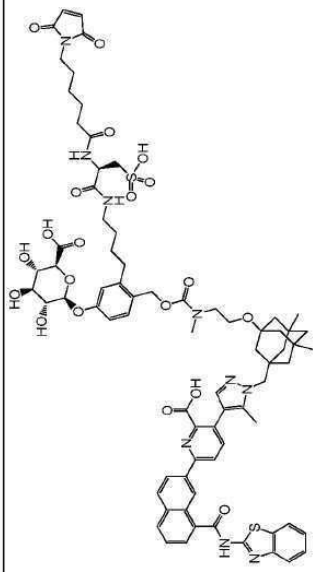
[1307]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.177 (대조예)	LB	
2.178 (대조예)	WD	

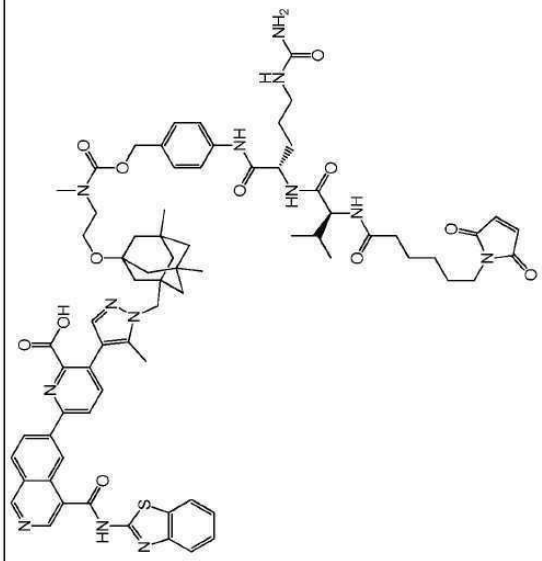
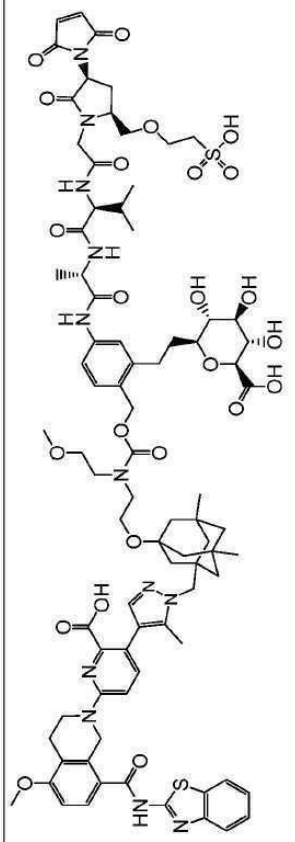
[1308]

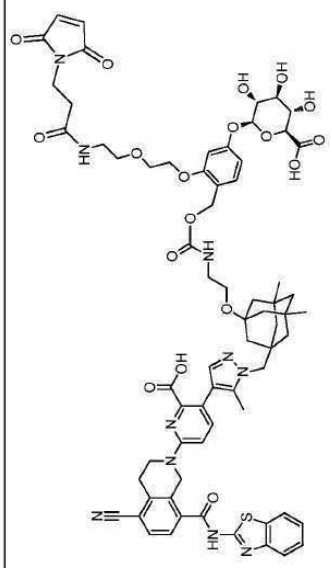
예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.179 (대조예)	ZZ	
2.180 (대조예)	ZT	

[1309]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.181 (대조예)	XW	
2.182 (대조예)	SE	

[1310]

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.183 (대조예)	SR	
2.184 (대조예)	YG	

예 번호	신톤 코드	신톤 구조
2.185 (대조예)	KZ	

[1311]

[1312] 특정 실시 형태에서, 신톤은 신톤 실시예 2.1, 2.2, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.19, 2.20, 2.21, 2.22, 2.23, 2.24, 2.25, 2.26, 2.27, 2.28, 2.29, 2.30, 2.31, 2.32, 2.33, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38, 2.39, 2.40, 2.41, 2.42, 2.43, 2.44, 2.45, 2.46, 2.47, 2.48, 2.49, 2.50, 2.51, 2.52, 2.53, 2.54, 2.55, 2.56, 2.57, 2.58, 2.59, 2.60, 2.61, 2.62, 2.63, 2.64, 2.65, 2.66, 2.67, 2.68, 2.69, 2.77, 2.78, 2.79, 2.80, 2.81, 2.82, 2.83, 2.84, 2.85, 2.86, 2.87, 2.88, 2.89, 2.90, 2.91, 2.92, 2.93, 2.94, 2.95, 2.96, 2.97, 2.98, 2.101, 2.102, 2.103, 2.104, 2.105, 2.106, 2.107, 2.108, 2.109, 2.110, 2.111, 2.112, 2.113, 2.114, 2.115, 2.116, 2.117, 2.118, 2.119, 2.120, 2.121, 2.122, 2.123, 2.124, 2.125, 2.126, 2.127, 2.128, 2.129, 2.130, 2.131, 2.132, 2.133, 2.134, 2.135, 2.136, 2.137, 2.138, 2.139, 2.140, 2.141, 2.142, 2.143, 2.144, 2.145, 2.146, 2.147, 2.148, 2.149, 2.150, 2.151, 2.152, 2.153, 2.154, 2.155, 2.156, 2.157, 2.158, 2.159, 2.160, 2.161, 2.162, 2.163, 2.164, 2.166, 2.167, 2.168, 2.169, 2.170, 2.171, 2.172, 2.173, 2.174, 2.175, 및 2.176, 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이들 신톤의 화합물명이 하기에 제공된다:

[1313] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-

5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1314] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-술포프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1315] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1316] 메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^{5}-카르바모일-L-오르니틸}아미노)벤질]옥시}카르보닐)아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드;

[1317] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-(4-{[([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]{3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}카르바모일) 옥시]메틸}페닐)-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1318] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1319] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1320] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질][2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1321] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1322] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1323] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르

바모일-L-오르니틴아미드;

[1324] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1325] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(3-포스포노프로필)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1326] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(3-포스포노프로필)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-L-알라닌아미드;

[1327] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1328] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-3-카르복시-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1329] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][4-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1330] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1331] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^{5}-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드;

[1332] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1333] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1334] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드;

[1335] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1336] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1337] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1338] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2R)-3-카르복시-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1339] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸][1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1340] (S)-6-((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)(메틸)아미노)-5-((((4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)아미노)-N,N,N-트리메틸-6-옥소헥산-1-아미늄 염;

[1341] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1342] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1343] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1344] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-

5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1345] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1346] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1347] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^{5}-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드;

[1348] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^{5}-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드;

[1349] N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드;

[1350] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1351] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}에틸)(2-카르복시에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1352] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({(2S)-2-[{[(4-{[(2S)-5-(카르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}(2-카르복시에틸)아미노]-3-카르복시프로파노일}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1353] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S)-5-(카르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)-3-카르복시프로파노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1354] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1355] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1356] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1357] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1358] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1359] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}에틸)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1360] N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1361] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1362] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)(2-카르복시에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1363] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1364] N-[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1365] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오

르니틴아미드;

[1366] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]벤질)옥시]카르보닐}아미노)-3-술포프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1367] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1368] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1369] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1370] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;;

[1371] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1372] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1373] 4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1374] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1375] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)({[(2E)-3-(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]페닐)프로프-2-엔-1-일]옥시}카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1376] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-2-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1377] N-[6-(에테닐술포닐)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1378] 4-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1379] 4-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1380] 4-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1381] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-3-술포-L-알라닐}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1382] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1383] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1384] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-21-옥소-22-(2-술포에틸)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-22-아자테트라코산-24-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1385] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-21-옥소-22-(2-술포에틸)-3,6,9,12,15,18,25-헵타옥사-22-아자헵타코산-27-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1386] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[6-(에테닐술포닐)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1387] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1388] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-

2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1389] N-{6-[(브로모아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1390] 4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1391] 4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1392] 4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-술포프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1393] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}아제티딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1394] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[26-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-8,24-디옥소-3-(2-술포에틸)-11,14,17,20-테트라옥사-3,7,23-트리아자헥사코스-1-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1395] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}프로필)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1396] N-{6-[(요오도아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1397] N-{6-[(에테닐술포닐)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1398] N-{6-[(에테닐술포닐)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1399] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[6-(에테닐술포닐)헥사노일]아미노}프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1400] N-[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1401] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1402] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-3-술포-L-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1403] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[(43S,46S)-43-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)-46-메틸-37,44,47-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-38,45,48-트리아자펜타콘탄-50-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1404] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1405] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1406] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(2-{[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-[2-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1407] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1408] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1409] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1410] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1411] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-

일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1412] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1413] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{3-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]프로필}(메틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1414] N-(6-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}헥사노일)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1415] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][3-(베타-L-글루코피라누로노실옥시)프로필]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1416] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1417] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-알파-글루타밀-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1418] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-알파-글루타밀-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1419] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-D-발릴-N^{5}-카르바모일-D-오르니틸}아미노)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[1420] N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1421] N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1422] N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1423] N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1424] N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1425] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산;

[1426] 3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1427] N-{[(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1428] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산;

[1429] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}부틸)펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1430] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[4-({(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}아미노)부틸]펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1431] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}에틸)-L-굴론산;

[1432] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산;

[1433] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)부틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산;

[1434] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1435] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1436] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[4-({(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}아미노)부틸]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1437] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(4-카르복시부틸)페닐}-L-알라닌아미드;

[1438] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1439] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({[2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)벤질]옥시}카르보닐)(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1440] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)부틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산;

[1441] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1442] N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카

르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)페닐}-L-알라닌아미드;

[1443] N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드;

[1444] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1445] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[1446] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨;

[1447] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드;

[1448] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산;

[1449] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드;

[1450] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1451] N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드;

[1452] N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1453] N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1454] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1455] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-({(2S)-2-[({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)아미노]-3-메틸부타노일}아미노)프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1456] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산;

[1457] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산;

[1458] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산;

[1459] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산;

[1460] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-

[1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산;

[1461] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산;

[1462] (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-[2-(2-술포에톡시)에틸]-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산;

[1463] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시옥산-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-{4-[(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)옥시]페닐}프로파노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}페닐)메톡시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산;

[1464] 4-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]에톡시}에톡시)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1465] 2,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[(79S,82S)-74-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-82-메틸-77,80,83-트리옥소-79-(프로판-2-일)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-테트라코사옥사-74,78,81-트리아자트리옥타콘탄-83-일]아미노}페닐]-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산;

[1466] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3-{2-[{[(4-{[(2S,5S)-2-[3-(카르바모일아미노)프로필]-10-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-4,7-디옥소-5-(프로판-2-일)-15-술포-13-옥사-3,6,10-트리아자펜타데카난-1-오일]아미노}페닐)메톡시]카르보닐}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1467] 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산;

[1468] 2,6-언히드로-8-(2-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{[(2S)-2-({(2S)-2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]-3-메틸부타노일}아미노)프로파노일]아미노}페닐)-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산;

[1469] 2-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{4-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]부틸}페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1470] 6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3-{2-[{[(4-{[(2S)-5-(카

르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노}페닐)메톡시]카르보닐}(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1471] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-*N*-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}술파닐)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-*N*^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1472] *N*-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-*N*-[4-({[(3-{3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}프로필)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-*N*^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드;

[1473] 2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][(3*S*)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-{4-[({(3*S*,5*S*)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)아미노]부틸}페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산;

[1474] 2,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[*N*-({(3*R*,5*S*)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-L-알라닐]아미노}페닐]-7,8-디데옥시-L-*글리세로*-L-굴로-*옥톤산*;

[1475] 2,6-언히드로-8-{2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-[(*N*-{[(3*R*,5*S*)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)-2-옥소-5-(41-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-트리데카옥사-42-아자트리테트라콘탄-43-일)피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}-7,8-디데옥시-L-*글리세로*-L-굴로-*옥톤산*;

[1476] (6*S*)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][(3*S*)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-({*N*-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)아세틸]-*N*-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-b-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산; 및

[1477] (6*S*)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][(3*S*)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-({*N*-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)아세틸]-*N*-[2-(2-술포에톡시)에틸]-b-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산.

[1478] 특정 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염,

[1479] D는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물:

[1480] W2.01, W2.02, W2.03, W2.04, W2.05, W2.06, W2.07, W2.08, W2.09, W2.10, W2.11, W2.12, W2.13, W2.14, W2.15, W2.16, W2.17, W2.18, W2.19, W2.20, W2.21, W2.22, W2.23, W2.24, W2.25, W2.26, W2.27, W2.28, W2.29, W2.30, W2.31, W2.32, W2.33, W2.34, W2.35, W2.36, W2.37, W2.38, W2.39, W2.40, W2.41, W2.42, W2.43, W2.44, W2.45, W2.46, W2.47, W2.48, W2.49, W2.50, W2.51, W2.52, W2.53, W2.54, W2.55, W2.56, W2.57, W2.58, W2.59, W2.60, W2.61, W2.62, W2.63, W2.64, W2.65, W2.66, W2.67, W2.68, W2.69, W2.70, W2.71, W2.72, W2.73, W2.74, W2.75, W2.76, W2.77, W2.78, W2.79, W2.80, W2.81, W2.82, W2.83, W2.84,

W2.85, W2.86, W2.87, W2.88, W2.89, W2.90, 및 W2.91, 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이고;

[1481] L은 링커 IVa.1-IVa.8, IVb.1-IVb.19, IVc.1-IVc.7, IVd.1-IVd.4, Va.1-Va.12, Vb.1-Vb.10, Vc.1-Vc.11, Vd.1-Vd.6, Ve.1-Ve.2, VIa.1, VIc.1-VIc.2, VId.1-VId.4, VIIa.1-VIIa.4, VIIb.1-VIIb.8, VIIc.1-VIIc.6으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 각각의 링커는 항체, Ab와 반응하여 공유적 부착을 형성하였고;

[1482] LK는 티오에테르이고;

[1483] m은 1 내지 8의 범위의 정수이다.

[1484] 특정 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염,

[1485] D는 구조 화학식 IIa, IIb, IIc, 또는 IId의 # 위치에 상응하는 수소가 존재하지 않아서 모노라디칼을 형성하지 않는다는 점에서 개질된 하기 화합물:

[1486] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1487] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1488] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산;

[1489] 1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨;

[1490] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1491] 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3*S*)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산;

[1492] 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 Bcl-xL 저해제이고;

[1493] L은 폐쇄 형태 또는 개방 형태 중 어느 하나의 링커 IVb.2, IVc.5, IVc.6, IVc.7, IVd.4, Vb.9, Vc.11, VIIa.1, VIIa.3, VIIc.1, VIIc.4, 및 VIIc.5 및 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[1494] LK는 티오에테르이고;

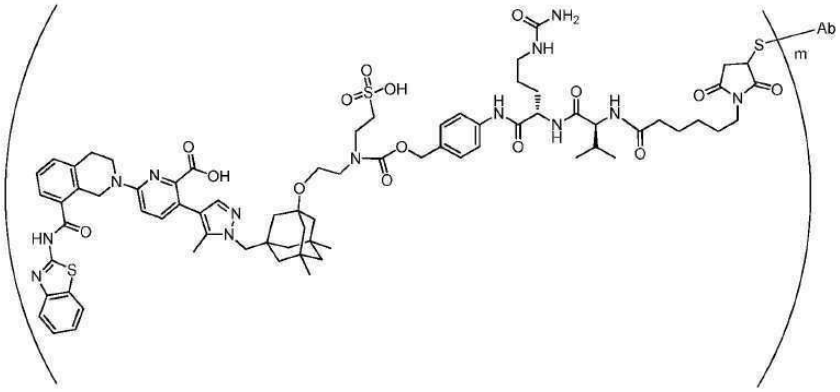
[1495] m은 2 내지 4의 범위의 정수이다.

[1496] ADC를 형성하기 위해, 신톤 (예를 들어, 표 5에 열거된 신톤)의 말레이미드 고리는 항체 Ab와 반응하여, 숙신이미드 (폐쇄 형태) 또는 숙신아미드(개방 형태) 중 어느 하나로서 공유 부착을 형성할 수 있다. 유사하게, 다른 작용기, 예컨대 아세틸 할라이드 또는 비닐 술폰이 항체, Ab와 반응하여, 공유 부착을 형성할 수 있다.

[1497] 특정 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 AbA-CZ, AbA-TX, AbA-TV, AbA-YY, AbA-AAA, AbA-AAD, AbB-CZ, AbB-TX, AbB-TV, AbB-YY, AbB-AAD, AbG-CZ, AbG-TX, AbG-TV, AbG-YY, AbG-AAA, AbG-AAD, AbK-CZ, AbK-TX, AbK-TV, AbK-YY, AbK-AAA, AbK-AAD로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서, CZ, TX, TV, YY, AAA, 및 AAD는 표 5에 개시된 신톤이고, 신톤은 개방 형태 또는 폐쇄 형태 중 어느 하나로 존재한다.

[1498] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1499] [화학식 i]

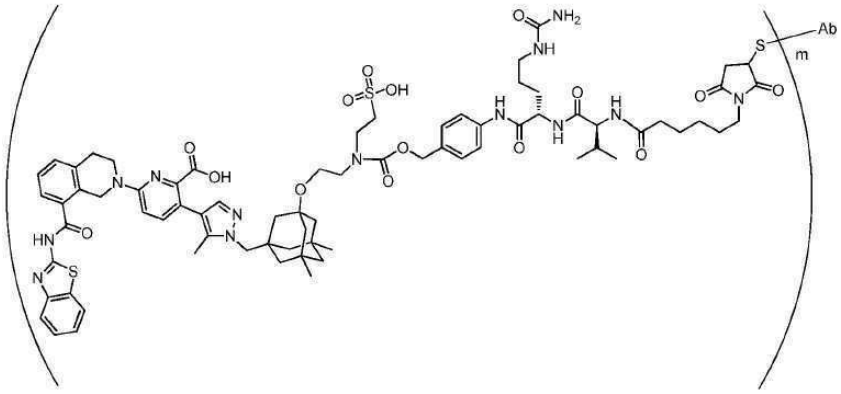


[1501]

[1502] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1503] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1504] [화학식 i]

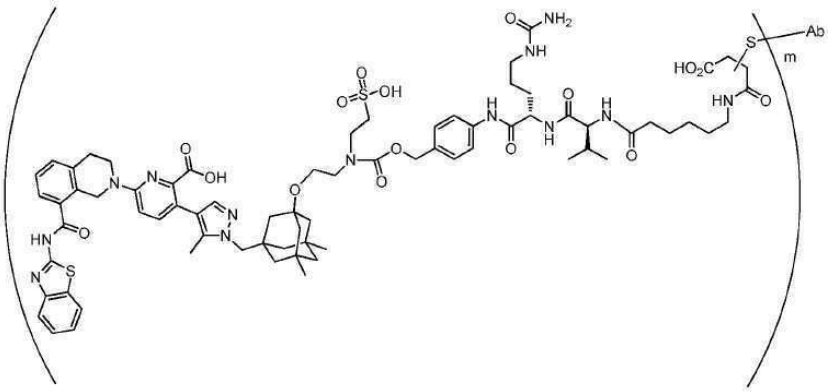


[1505]

[1506] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1507] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1508] [화학식 ii]

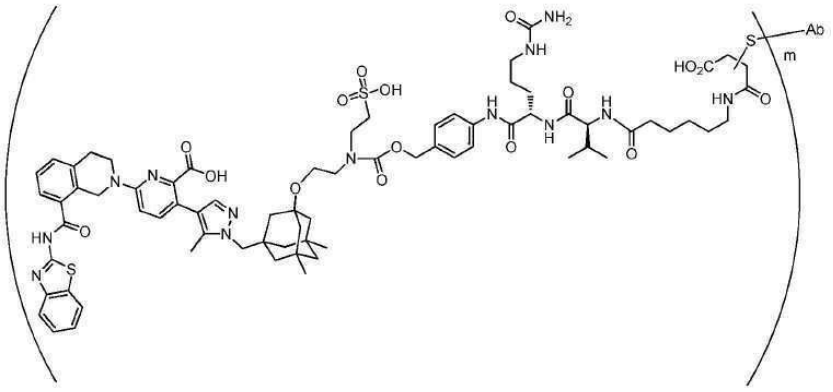


[1509]

[1510] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1511] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1512] [화학식 ii]

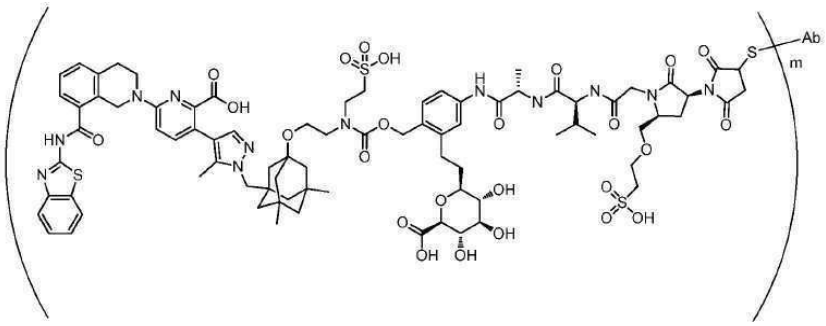


[1513]

[1514] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1515] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1516] [화학식 iii]

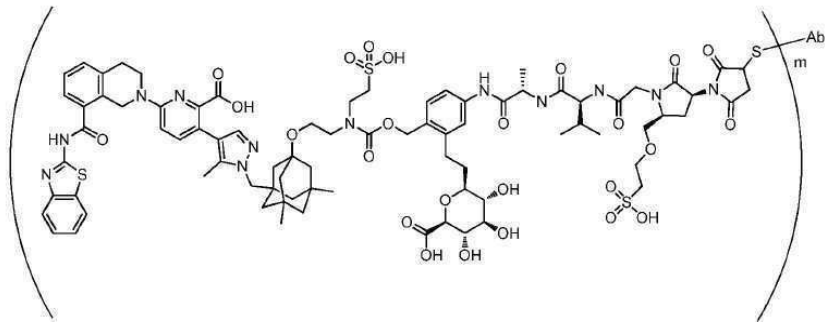


[1517]

[1518] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1519] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1520] [화학식 iii]

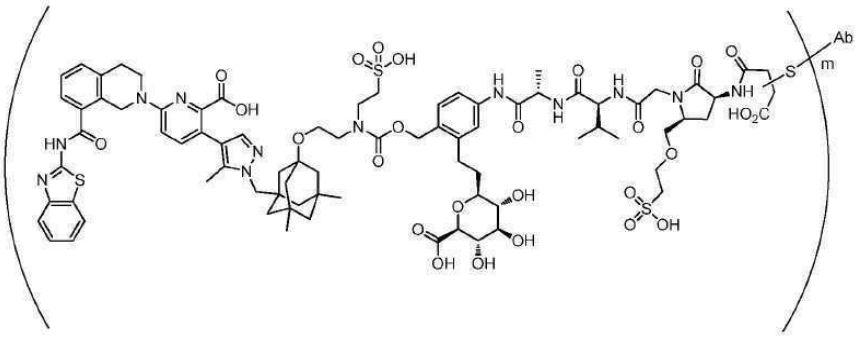


[1521]

[1522] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1523] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1524] [화학식 iv]

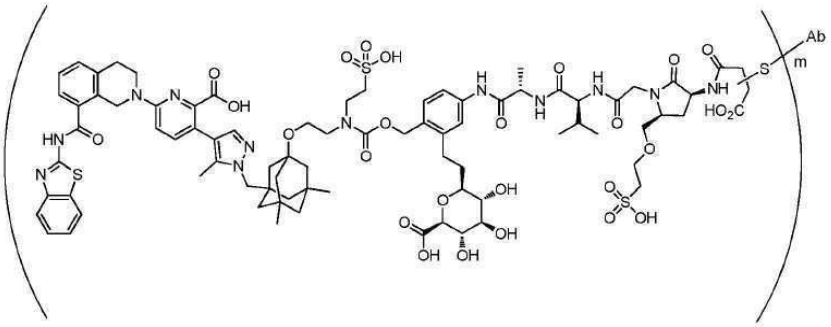


[1525]

[1526] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1527] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1528] [화학식 iv]

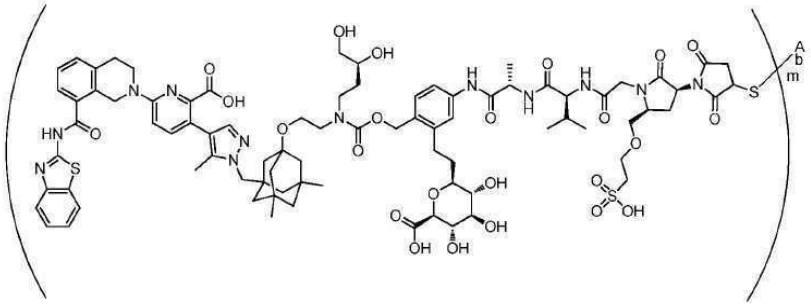


[1529]

[1530] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1531] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1532] [화학식 v]

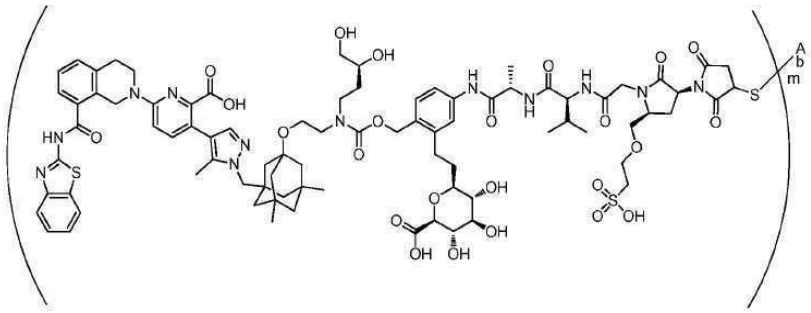


[1533]

[1534] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1535] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1536] [화학식 v]

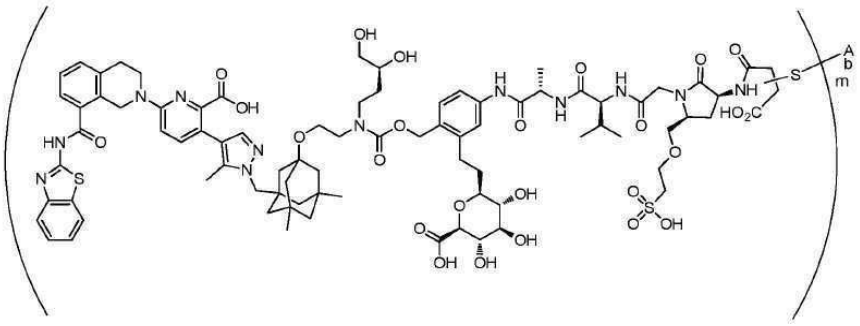


[1537]

[1538] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1539] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1540] [화학식 vi]

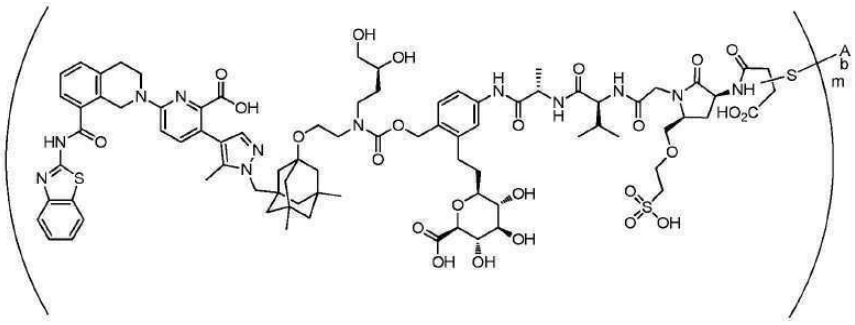


[1541]

[1542] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 12에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 11에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 8에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 7에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 6에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 9에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 5에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 15에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 102에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 13에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1543] 일 실시 형태에서, ADC, 또는 이의 제약상 허용가능한 염은 하기 화학식의 것이다:

[1544] [화학식 vi]



[1545]

[1546] 여기서, m은 2이며, Ab는 서열 번호 18에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 17에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 16에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 CDR1 도메인; 및 서열 번호 25에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR3 도메인, 서열 번호 24에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR2 도메인 및 서열 번호 23에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 CDR1 도메인을 포함하는 hEGFR 항체이고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 72에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역 및 서열 번호 73에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역을 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 41에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역 및/또는 서열 번호 43에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 불변 영역을 포함하고; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 93에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하며; 선택적으로, hEGFR 항체는 서열 번호 94에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호 95에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[1547] 워헤드 및 신톤을 포함하는 Bcl-xL 저해제, 및 이의 제조 방법은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제 2016-0339117호 (AbbVie Inc.)에 개시되어 있다.

[1548] **5. ADC의 합성 방법**

[1549] 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 및 신톤은 표준의 공지된 유기 화학 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 그대로 사

용될 수 있거나, 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 및 신톤의 전 범주를 합성하도록 변경될 수 있는 Bcl-xL 저해제 및 신톤의 합성에 대한 일반적인 반응식이 하기에 제공되어 있다. 지침에 유용할 수 있는 예시적인 Bcl-xL 저해제 및 신톤의 합성을 위한 구체적인 방법이 실시예 섹션에 제공되어 있다. ADC가 마찬가지로 표준 방법, 예컨대 문헌[Hamblett *et al.*, 2004, "Effects of Drug Loading on the Antitumor Activity of a Monoclonal Antibody Drug Conjugate", *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070]; 문헌[Doronina *et al.*, 2003, "Development of potent and highly efficacious monoclonal antibody auristatin conjugates for cancer therapy," *Nat. Biotechnol.* 21(7):778-784]; 및 문헌[Francisco *et al.*, 2003, *Blood* 102:1458-1465]에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 항체당 4가지 약물을 포함하는 ADC는 과량의 환원 시약, 예컨대 DTT 또는 TCEP를 이용하여 37℃에서 30분 동안 항체를 부분적으로 환원시켜 제조될 수 있으며, 그 후 완충제를 DPBS 중 1 mM DTPA를 이용하여 SEPHADEX® G-25 수지를 통한 용출에 의해 교환하였다. 용출제를 추가 DPBS로 희석시키고, 항체의 티올 농도를 5,5'-디티오비스(2-니트로벤조산) [엘만 시약(Ellman's reagent)]을 사용하여 측정할 수 있다. 과량의, 예를 들어 5배의 링커-약물 신톤을 4℃에서 1시간 동안 첨가하고, 콘쥬게이션 반응을 상당한 과량의, 예를 들어 20배의 시스테인의 첨가에 의해 켄칭할 수 있다. 생성된 ADC 혼합물을 PBS에서 평형시킨 SEPHADEX G-25에서 정제하여 미반응 신톤을 제거하고, 원할 경우 탈염시키고, 크기 배제 크로마토그래피로 정제할 수 있다. 그 후 생성된 ADC를 예를 들어 0.2 μm 필터를 통하여 살균 여과하고, 원할 경우 보관을 위하여 동결건조시킬 수 있다. 특정 실시 형태에서, 사슬간 시스테인 디술피드 결합 전부를 링커-약물 콘쥬게이트로 대체한다. 일 실시 형태는 ADC의 제조 방법에 관한 것으로서, 이는 본원에 개시된 신톤을, 항체에 신톤을 공유적으로 연결시키는 조건 하에 항체와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1550] 전술한 Bcl-xL 저해제, 링커, 및 이들의 신톤의 예와, 이들의 제조 방법이 미국 특허 공개 제2016/0339117호에서 발견될 수 있는데, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

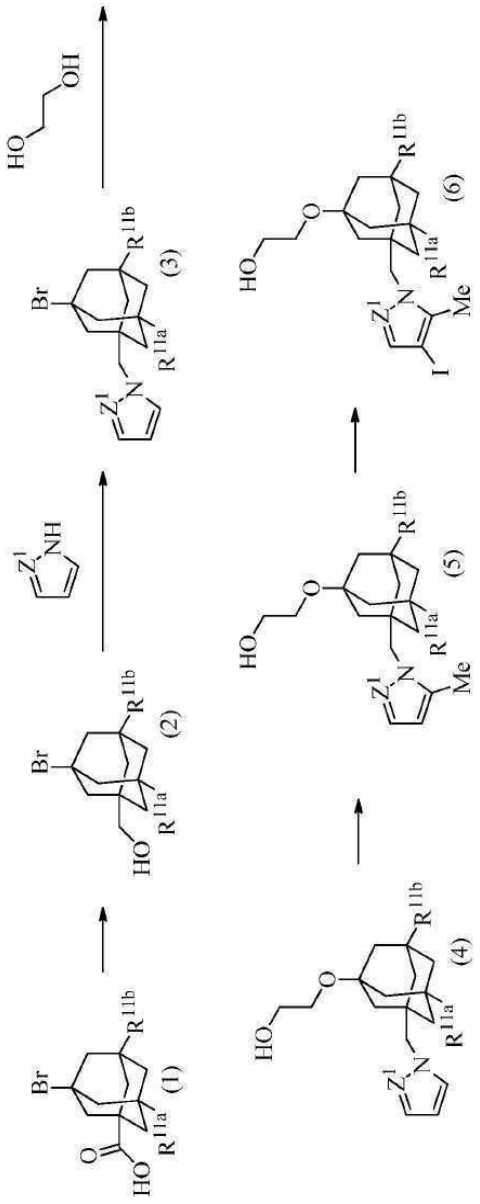
[1551] 본원에 개시된 전 범위의 ADC를 합성하는 데 사용될 수 있는 예시적인 ADC의 구체적인 합성 방법이 실시예 섹션에 제공되어 있다.

[1552] **5.1. Bcl-xL 저해제의 일반적인 합성 방법**

[1553] 하기 반응식에서, 다양한 치환체 Ar^1, Ar^2, Z^1, R^4, R^{10}, R^{11a} 및 R^{11b}는 '발명을 실시하기 위한 구체적인 내용' 섹션에 정의된 바와 같다.

[1554] **5.1.1. 화합물 (6)의 합성**

[1555] [반응식 1]

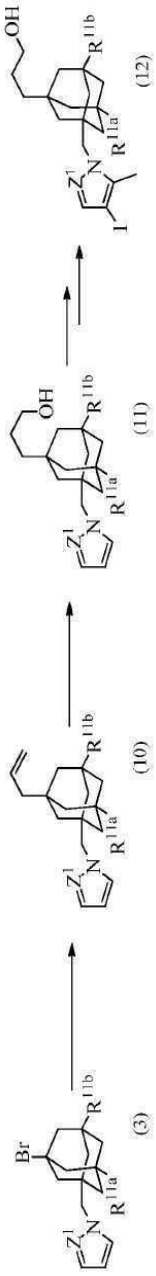


[1556]

[1557] 중간체 (6)의 합성이 반응식 1에 기술되어 있다. 화합물 (1)을 $BH_3 \cdot THF$로 처리하여 화합물 (2)를 제공한다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (2)을 시아노메틸렌트리부틸포스포란의 존재 하에  로 처리하여 화합물 (3)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 톨루엔과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (3)을 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 에탄-1,2-디올로 처리하여 화합물 (4)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 수행하며, 반응은 마이크로파 조건 하에 수행할 수 있다. 화합물 (4)을 n-부틸리튬과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 강염기로 처리한 후에 요오도메탄을 첨가하여, 화합물 (5)을 제공할 수 있다. 첨가 및 반응은 전형적으로 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서, 워크업(work up)을 위해 주위 온도까지 가온 전에 감소된 온도에서 수행한다. 화합물 (5)을 N-요오도숙신이미드로 처리하여 화합물 (6)을 제공한다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1558] **5.1.2.화합물 (12)의 합성**

[1559] [반응식 2]

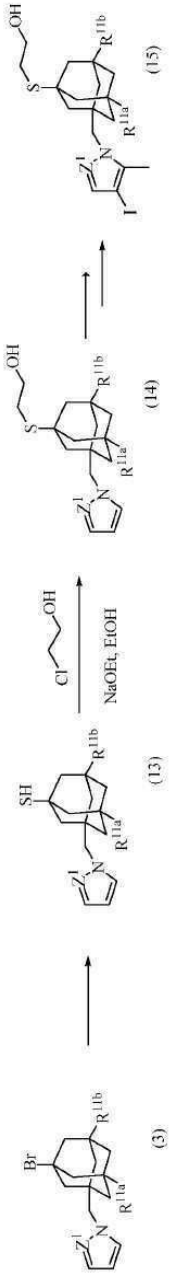


[1560]

[1561] 중간체 (12)의 합성이 반응식 2에 기술되어 있다. 화합물 (3)을 $ZnCl_2 \cdot Et_2O$ 또는 N, N'-아조이소부티로니트릴(AIBN)의 존재 하에 트리-n-부틸-알릴스타난으로 처리하여 화합물 (10)을 제공할 수 있다 (문헌[Yamamoto *et al.*,1998, *Heterocycles* 47:765-780]). 반응은 전형적으로 -78℃에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (10)을 히드로붕소화/산화를 위해 본 기술 분야에 공지된 표준 조건 하에 처리하여 화합물 (11)을 제공할 수 있다. 예를 들어, 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 $BH_3 \cdot THF$와 같은 시약으로 처리한 후에 중간체 알킬보란 부가물을, 화합물 (10)을, 수산화나트륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에, 과산화수소와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 산화제로 처리하는 것은 화합물 (11)을 제공할 것이다 (문헌[Brown *et al.*, 1968, *J. Am. Chem. Soc.* 86:397] 참조). 전형적으로 $BH_3 \cdot THF$의 첨가는 주위 온도까지 가온 전에 저온에서 수행하고, 그 후에 과산화수소 및 수산화나트륨을 첨가하여 알코올 생성물을 생성한다. 화합물 (6)에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 반응식 1에 따라 화합물 (12)을 생성할 수 있다.

[1562] **5.1.3.화합물 (15)의 합성**

[1563] [반응식 3]

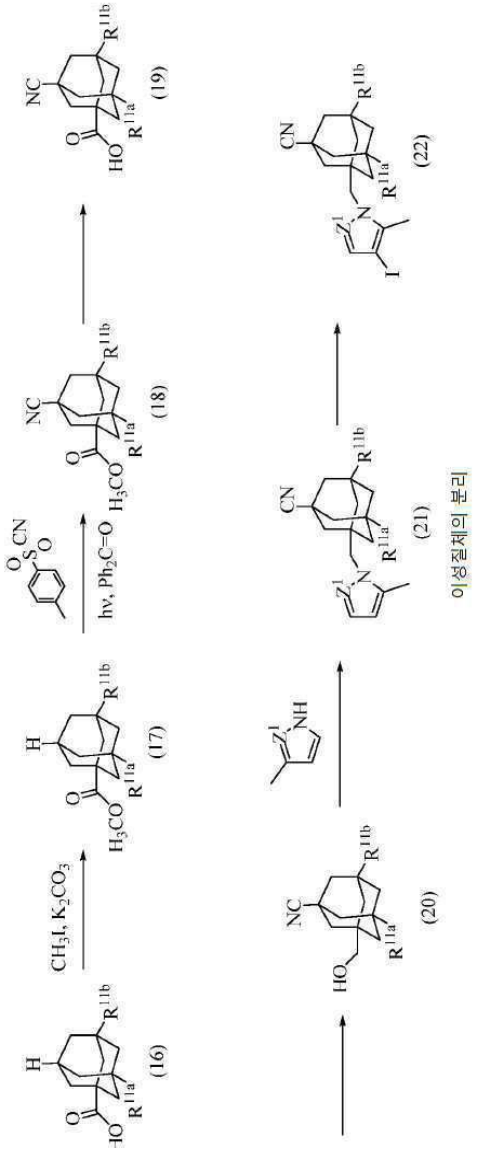


[1564]

[1565] 중간체 (15)의 합성이 반응식 3에 기술되어 있다. 화합물 (3)을 100℃에서 아세트산과 48% HBr 수용액의 용매 혼합물 중에서 티오우레아와 반응시켜 중간체를 수득할 수 있고, 이를 후속하여 물 중 20% v/v 에탄올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 혼합물 중에서 수산화나트륨으로 처리하여 화합물 (13)을 제공할 수 있다. 화합물 (13)을 소듐 에톡시드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 2-클로로에탄올과 반응시켜 화합물 (14)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도 또는 승온에서 에탄올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (6)에 대해 앞서 기재된 바와 같이, 반응식 1에 따라 화합물 (15)을 생성할 수 있다..

[1566] **5.1.4.화합물 (22)의 합성**

[1567] [반응식 4]

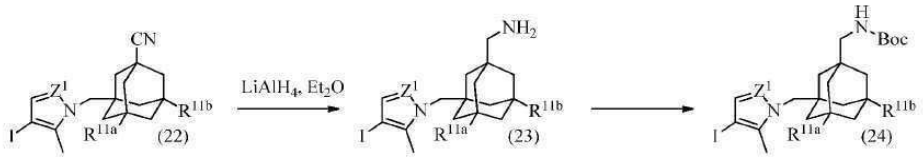


[1568]

[1569] 화합물 (22)의 합성이 반응식 4에 기술되어 있다. 화합물 (16)을 탄산칼륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 요오도메탄과 반응시켜 화합물 (17)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도 또는 승온에서 아세톤 또는 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (17)을 광화학 조건 하에서 벤조페논의 존재 하에 토실 시아니드와 반응시켜 화합물 (18)을 제공할 수 있다 (문헌[Kamijo *et al.*, 2011, *Org. Lett.*, 13:5928-5931] 참조). 반응은 전형적으로 Riko 100W 중압 수은등을 광원으로서 사용하여 주위 온도에서 아세토니트릴 또는 벤젠과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 진행된다. 화합물 (18)을 물과 테트라히드로푸란 또는 물과 메탄올의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 시스템 중에서 수산화리튬과 반응시켜 화합물 (19)을 제공할 수 있다. 화합물 (19)을 $BH_3 \cdot THF$로 처리하여 화합물 (20)을 제공한다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (20)을 시아노메틸렌트리부틸포스포란의 존재 하에  로 처리하여 화합물 (21)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 톨루엔과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (21)을 N-요오도숙신이미드로 처리하여 화합물 (22)을 제공한다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1570] **5.1.5.화합물 (24)의 합성**

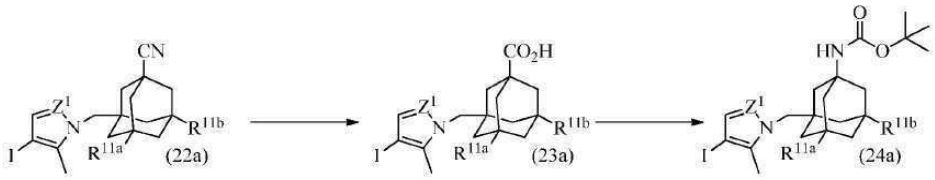
[1571] [반응식 5]

[1572] 

[1573] 피라졸 화합물 (24)의 합성이 반응식 5에 기술되어 있다. 화합물 (22)을 디에틸 에테르 또는 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수소화알루미늄리튬과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 환원제로 처리하여 화합물 (23)을 제공할 수 있다. 전형적으로 반응은 주위 온도 또는 승온까지 가온 전에 0℃에서 수행한다. 화합물 (23)을 본원에 또는 문헌에 개시된 표준 조건 하에서 디-tert-부틸 디카르보네이트와 반응시켜 화합물 (24)을 제공할 수 있다.

[1574] 5.1.6. 화합물 (24a)의 합성

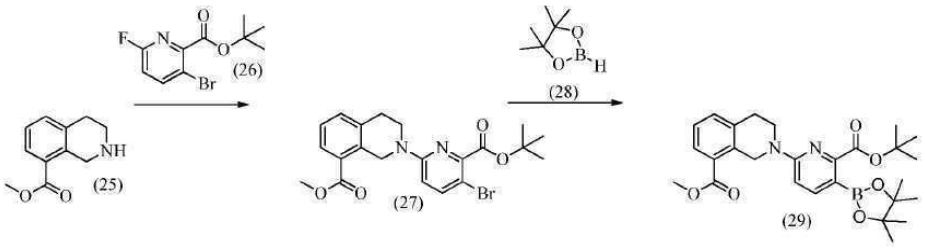
[1575] [반응식 6]

[1576] 

[1577] 중간체 (24a)의 합성이 반응식 6에 기술되어 있다. 화합물 (22a)을 문헌에 개시된 조건 하에 가수분해하여 화합물 (23a)을 제공할 수 있다. 전형적으로 반응은 수산화칼륨의 존재 하에 승온에서 에틸렌 글리콜과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 진행한다 (문헌[Roberts *et al.*, 1994, *J. Org. Chem. 59*:6464-6469]; 문헌[Yang *et al*, 2013, *Org. Lett.*,15:690-693] 참조). 화합물(24a)은 문헌에 기재된 조건 하에서 커티우스 자리옮김(Curtius rearrangement)에 의해 화합물 (23a)로부터 제조할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (23a)을 테트라부틸암모늄 브로마이드, 아연(II) 트리플레이트 및 디-tert-부틸 디카르보네이트의 존재하에 소듐 아지드와 반응시켜 화합물 (24a)을 제공할 수 있다 (문헌[Lebel *et al.*, *Org. Lett.*, 2005, 7:4107-4110). 전형적으로 반응은 승온에서, 바람직하게는 40 내지 50℃에서, 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1578] 5.1.7.화합물 (29)의 합성

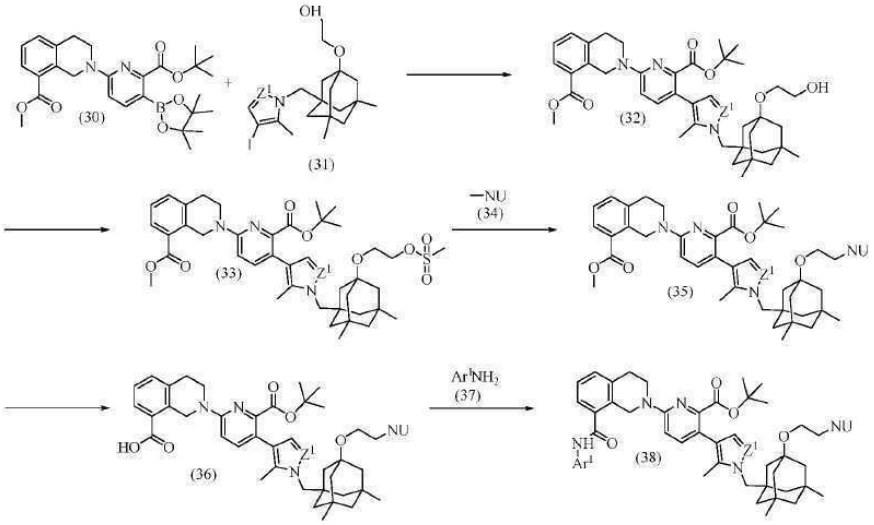
[1579] [반응식 7]

[1580] 

[1581] 반응식 7에 나타난 바와 같이, 화학식 (25)의 화합물을 N,N-디이소프로필에틸아민, 또는 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 *tert*-부틸 3-브로모-6-플루오로피콜리네이트 (26)와 반응시켜 화학식 (27)의 화합물을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 불활성 분위기 하에서 승온에서 디메틸 술폭시드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화학식 (27)의 화합물을 본원에 또는 문헌에 개시된 보릴화 조건 하에서 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (28)과 반응시켜 화학식 (29)의 화합물을 제공할 수 있다.

[1582] 5.1.8.화합물 (38)의 합성

[1583] [반응식 8]

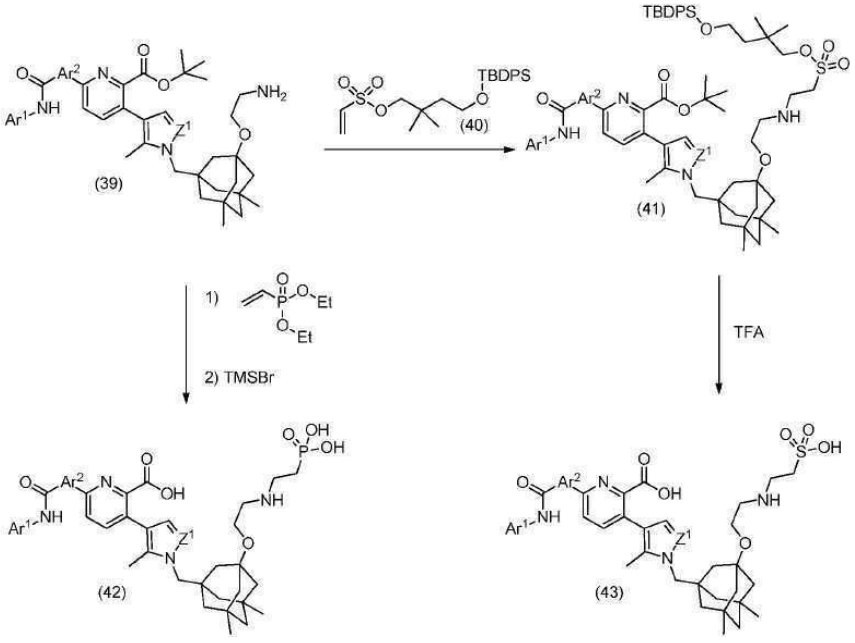


[1584]

[1585] 반응식 8은 t-부틸 에스테르로서 보호된 아다만탄 및 피콜리네이트에 테더링된 -Nu (친핵체)를 함유하는 중간체를 제조하는 방법을 기술한다. 화합물 (30)을 본원에 또는 문헌에 개시된 스즈키 커플링(Suzuki Coupling) 조건하에 화합물 (31)와 반응시켜 메틸 화합물 (32)을 제공할 수 있다. 화합물 (32)을 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기로 처리한 후에, 메탄술포닐 클로라이드로 처리하여 화합물 (33)을 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 주위 온도까지 가온 전에 저온에서 수행한다. 화합물 (33)을 화학식 (34)의 친핵체 (Nu)와 반응시켜 화합물 (35)을 제공할 수 있다. 친핵제의 예는 소듐 아지드, 메틸아민, 암모니아 및 디-tert-부틸 이미노디카르보네이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 화합물 (17)을 수산화리튬과 반응시켜 화합물 (36)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란, 메탄올, 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (36)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 화합물 (37)과 반응시켜 화학식 (38)의 화합물을 제공할 수 있다.

[1586] 5.1.9.화합물 (42) 및 (43)의 합성

[1587] [반응식 9]



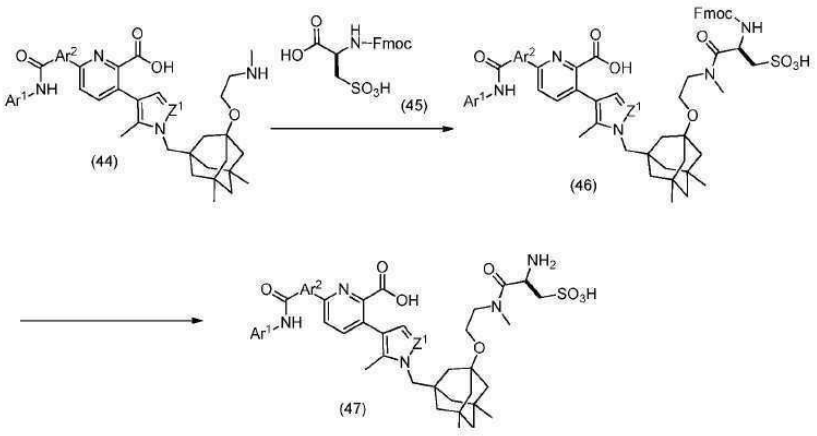
[1588]

[1589] 반응식 9는 안정화된 Bcl-xL 저해제를 제조하는 데 사용되는 대표적인 방법을 나타낸다. Bcl-xL 저해제는 1차 아민을 가용화 기로 개질하고 이어서 생성되는 2차 아민을 이하의 반응식에 기술된 바와 같이 링커에 부착시키

는 일반적인 접근법을 사용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (39)을 화합물 (40)과 반응시켜 화합물 (41)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (41)을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 화합물 (43)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 반응식 9에 도시된 또 다른 예는, 화합물 (39)을 디에틸 비닐포스포네이트와 반응시킨 후에, 브로모트리메틸실란 및 알릴트리메틸실란과 반응시켜 화합물 (42)을 제공하는 것이다. 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 상에 가용화 기를 도입하는 다른 예는 환원성 아민화 반응, 알킬화, 및 아미드화 반응을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1590] **5.1.10.화합물 (47)의 합성**

[1591] **[반응식 10]**

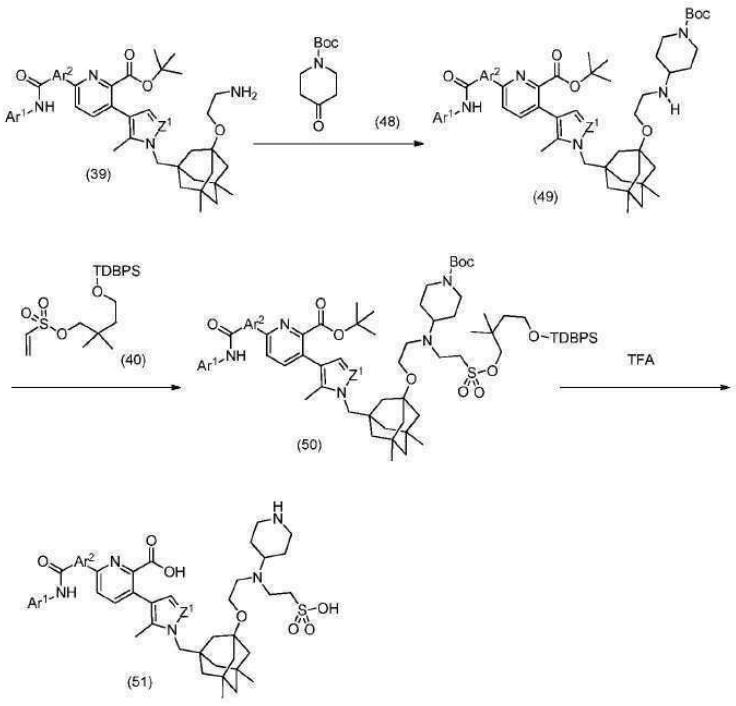


[1592]

[1593] 반응식 10은 아미드화 반응에 의한 가용화 기의 도입을 나타낸다. Bcl-xL 저해제는 1차 또는 2차 아민을 가용화 기로 개질하고 이어서 생성되는 아민을 이하의 반응식에 기술된 바와 같이 링커에 부착시키는 일반적인 접근법을 사용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (45)을 순차적으로 HATU 및 화합물 (44)로 처리하여 화합물 (46)을 제공할 수 있다. 화합물 (46)을 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 디에틸아민으로 처리하여 화합물 (47)을 제공할 수 있다.

[1594] **5.1.11.화합물 (51)의 합성**

[1595] **[반응식 11]**

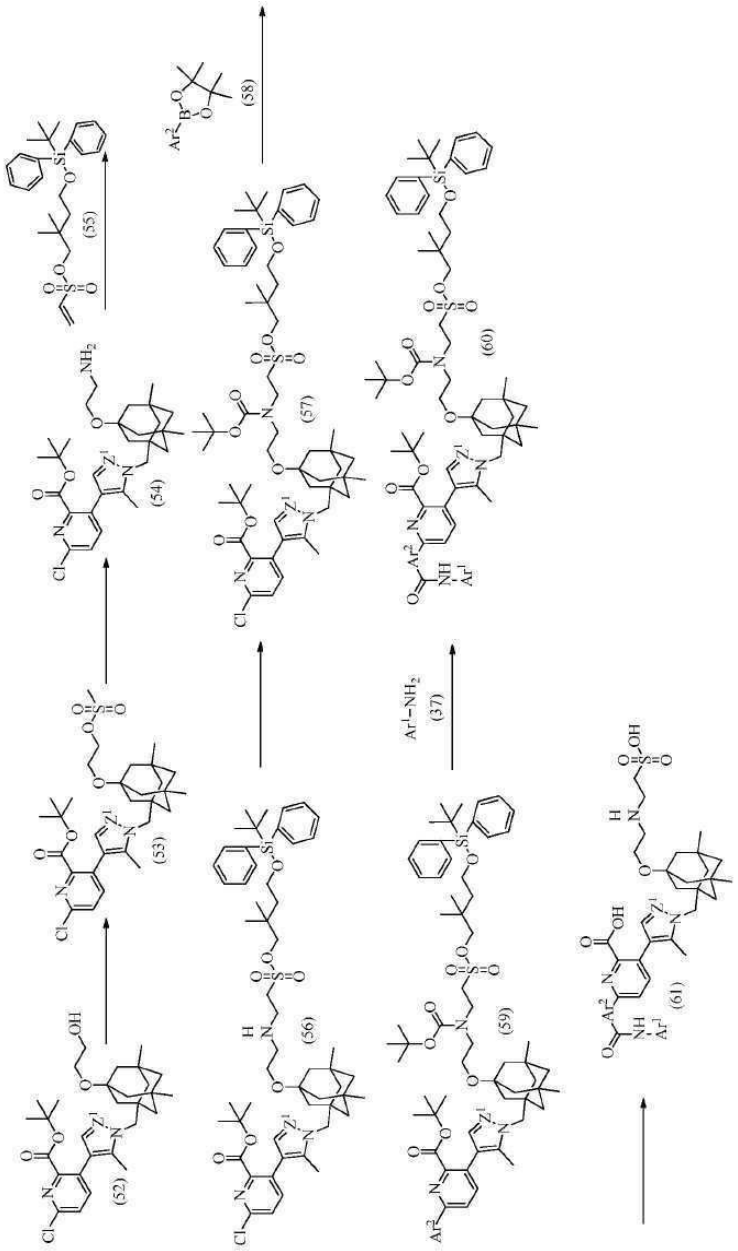


[1596]

[1597] 반응식 11은 안정화된 Bcl-xL 저해제를 제조하기 위한 대표적인 방법을 나타낸다. Bcl-xL 저해제는 1차 아민을 스페이서로 개질하여 차등적으로 보호된 디아민을 제공하는 일반적인 접근법을 사용하여 합성할 수 있다. 보호되지 않은 2차 아민을 가용화 기로 개질할 수 있다. 그 후에 보호된 아민의 탈보호는 이후의 반응식에 기술된 바와 같이 링커 부착 부위를 드러낸다. 예를 들어, 화합물 (39)을 본 기술 분야에 공지된 조건 하에 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (48)와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 시약으로 환원적으로 알킬화시켜 2차 아민 (49)을 제공할 수 있다. 화합물 (49)을 4-((*tert*-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (40)과 반응시켜 화합물 (50)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (40)을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 화합물 (51)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1598] **5.1.12.화합물 (61)의 합성**

[1599] **[반응식 12]**



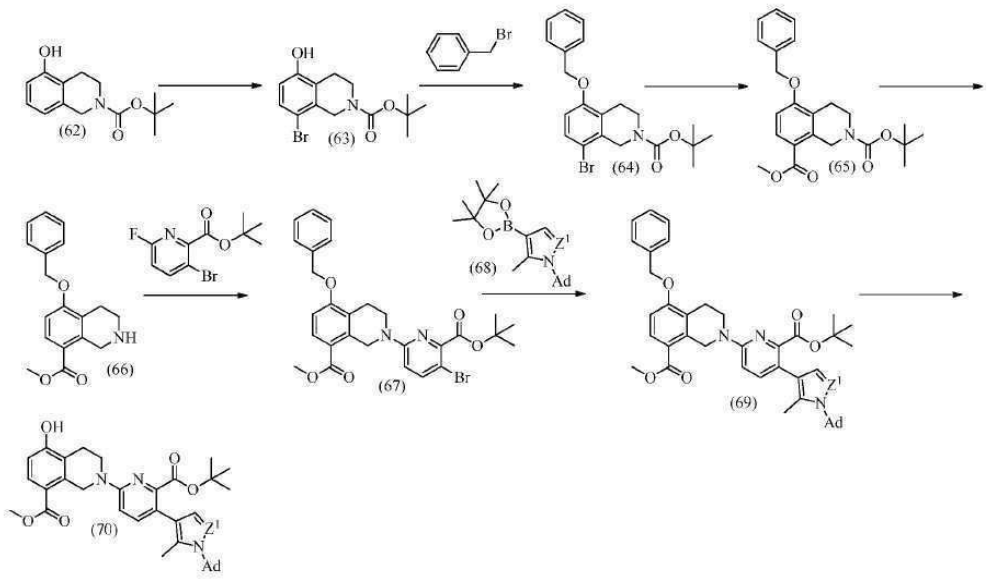
[1600]

[1601] 반응식 12는 안정화된 Bcl-xL 저해제를 합성하기 위한 방법을 기술한다. 화합물 (52)을, 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 메탄술포닐 클로라이드와 반응시켜 화합물 (53)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화

합물 (53)을 메탄올 중에서 암모니아로 처리하여 화합물 (54)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 수행하며, 반응은 마이크로파 조건 하에 수행할 수 있다. 화합물 (55)을 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 반응시켜 화합물 (56)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (56)을 디-t-부틸디카르보네이트 및 4-(디메틸아미노)피리딘으로 처리하여 화합물 (57)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (57)을 본원에 또는 문헌에 개시된 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 (58)의 보로네이트 에스테르 (또는 등가의 보론산)과 반응시켜 화합물 (59)을 제조할 수 있다. 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트를 화합물 (37)과 반응시킨 후에, 화합물 (59)과 반응시켜, 화합물 (60)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (60)을 트리플루오로아세트산과 반응시켜 화합물 (61)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1602] **5.1.13.화합물 (70)의 합성**

[1604] **[반응식 13]**

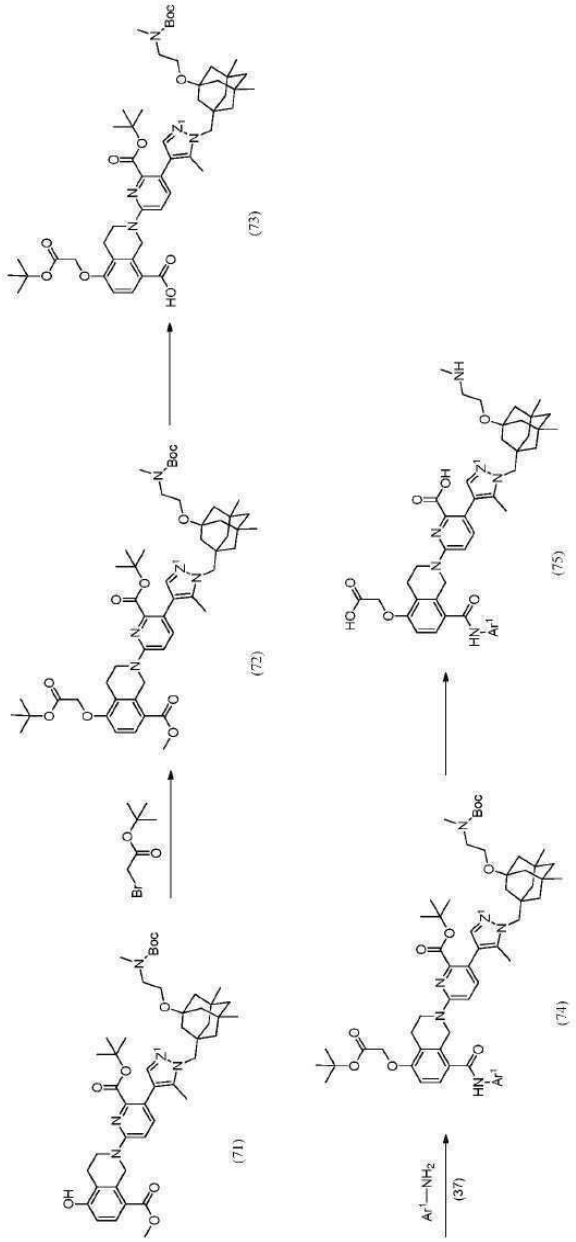


[1605]

[1606] 반응식 13은 5-히드록시 테트라히드로이소퀴놀린 중간체의 합성을 기술한다. 화합물 (62)을 N-브로모숙신이미드로 처리하여 화합물 (63)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (63)을 탄산칼륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 벤질 브로마이드와 반응시켜 화합물 (64)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 아세톤과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (64)을, 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기, 및 화합물 (65)과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 촉매의 존재 하에 일산화탄소 및 메탄올로 처리할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 불활성 분위기 하에서 수행한다. 화합물 (65)을 디옥산 중에서 염산과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 산으로 처리하여 화합물 (66)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (66)을 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 *tert*-부틸 3-브로모-6-플루오로피콜리네이트과 반응시켜 화합물 (67)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 불활성 분위기 하에서 승온에서 디메틸 술폭시드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (67)을 본원에 또는 문헌에 개시된 스즈키 커플링 조건 하에 화학식 (68) (여기서, Ad는 본 발명의 화합물 (예컨대, 화학식 IIa 내지 IId의 화합물)의 메틸아다만탄 모이어티임)의 보론산과 반응시켜, 화합물 (69)을 제공할 수 있다. 화합물 (69)을 $Pd(OH)_2$의 존재 하에 수소와 반응시켜 화합물 (70)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1607] **5.1.14.화합물 (75)의 합성**

[1608] [반응식 14]



[1609]

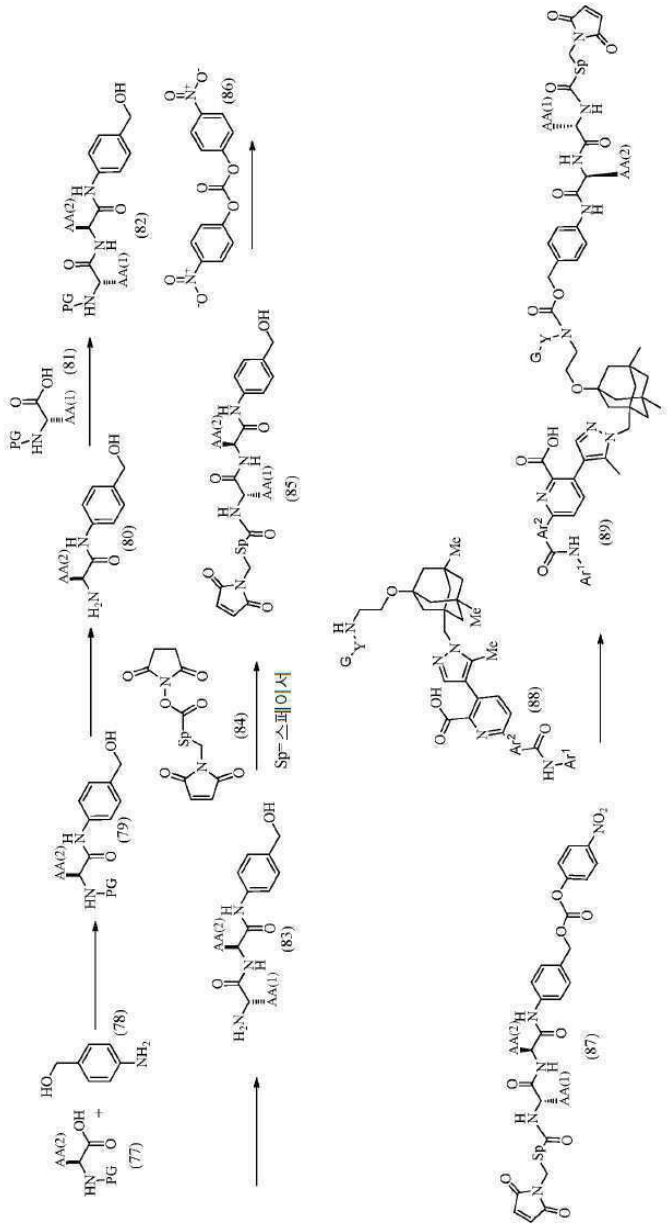
[1610] 반응식 14는 안정화된 Bcl-xL 저해제를 제조하는 데 사용되는 대표적인 방법을 나타낸다. Bcl-xL 저해제는 Ar^2 치환체를 가용화 기로 개질하고 이어서 아민을 이하의 반응식에 기술된 바와 같이 링커에 부착시키는 일반적인 접근법을 사용하여 합성할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (71)을, N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 탄산칼륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 tert-부틸 2-브로모아세테이트와 반응시킬 수 있다. 화합물 (72)을 메탄올, 테트라히드로푸란 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수산화리튬 수용액으로 처리하여 화합물 (73)을 제공할 수 있다. 앞서 기재된 조건 하에서 화합물 (73)을 화합물 (37)로 아미드화하여 화합물 (74)을 얻을 수 있다. 화합물 (74)을 트리플루오로아세트산 또는 HCl과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 산으로 처리하여, 화학식 (75)의 Bcl-xL 저해제를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 디클로로메탄 또는 1,4-디옥산과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1611] 5.1.2. 신톤의 일반적인 합성 방법

[1612] 하기 반응식에서, 다양한 치환체 Ar^1, Ar^2, Z^1, Y, G, R^{11a} 및 R^{11b}는 '발명을 실시하기 위한 구체적인 내용' 섹션에 정의된 바와 같다.

[1613] 5.2.1.화합물 (89)의 합성

[1614] [반응식 15]



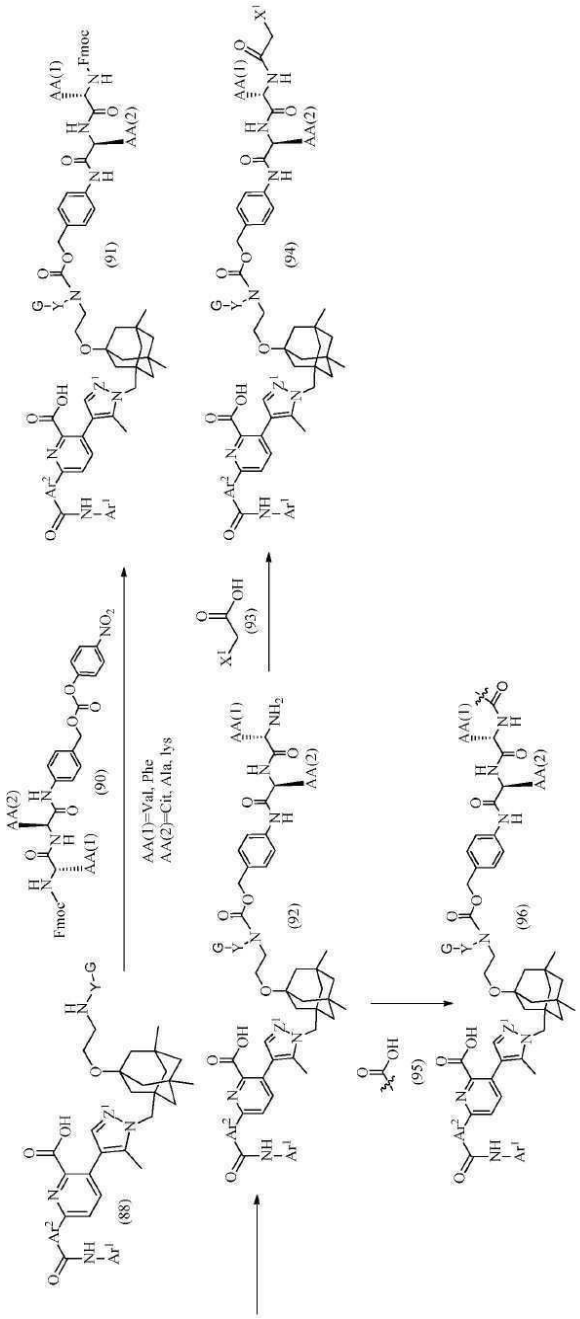
[1615]

[1616] 반응식 15에 나타난 바와 같이, 화학식 (77) (여기서, PG는 적절한 염기 불안정한 보호 기이고 AA(2)는 Cit, Ala, 또는 Lys임)의 화합물을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 4-(아미노페닐)메탄올 (78)과 반응시켜, 화합물 (79)을 제공할 수 있다. 화합물 (79)을 디에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기와 반응시켜 화합물 (80)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (81) (여기서, PG는 적절한 염기 또는 산 불안정한 보호 기이고 AA(1)은 Val 또는 Phe임)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 화합물 (80)과 반응시켜, 화합물 (82)을 제공할 수 있다. 화합물 (82)을 적절한 대로 디에틸아민 또는 트리플루오로아세트산으로 처리하여 화합물 (83)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (84) (여기서, Sp는 스페이서임)을 화합물 (83)과 반응시켜 화합물 (85)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (85)을 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (86)와 반응시켜, 화합물 (87)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (87)을 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염

기의 존재 하에 화합물 (88)과 반응시켜, 화합물 (89)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1617] **5.2.2.화합물 (94) 및 (96)의 합성**

[1618] **[반응식 16]**

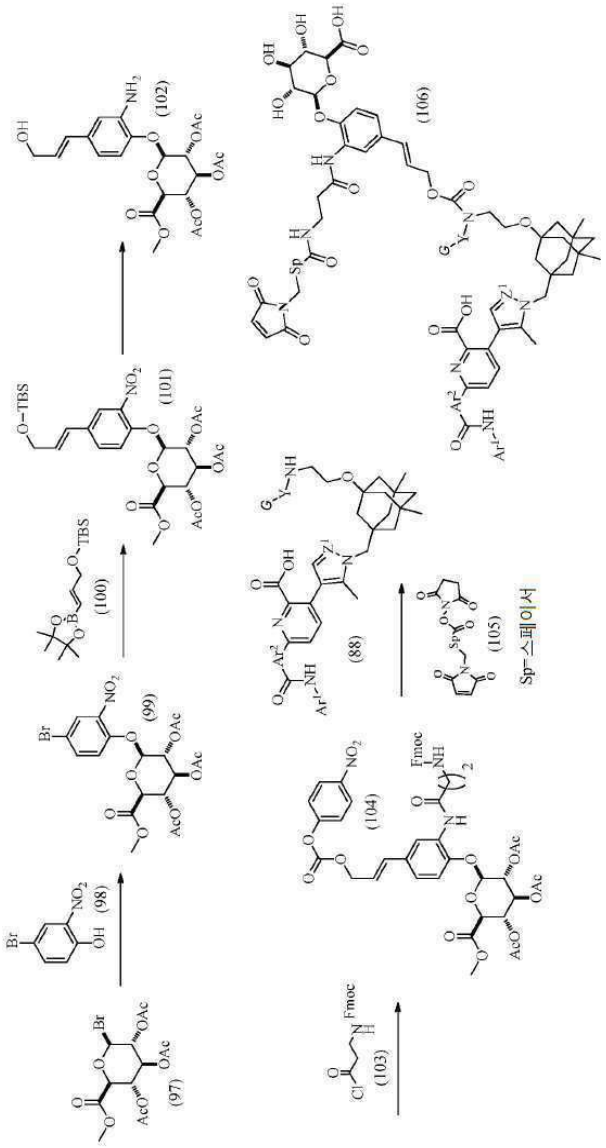


[1619]

[1620] 반응식 16은 디펩티드 신톤에의 대안적인 mAb-링커 부착의 설치를 기술한다. 화합물 (88)을 N,N-디이소프로필아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (90)과 반응시켜 화합물 (91)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (91)을 디에틸아민과 반응시켜 화합물 (92)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (93) (여기서, X^1은 Cl, Br, 또는 I임)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 화합물 (92)과 반응시켜 화합물 (94)을 제공할 수 있다. 화합물 (92)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 화학식 (95)의 화합물과 반응시켜 화합물 (96)을 제공할 수 있다.

[1621] **5.2.3.화합물 (106)의 합성**

[1622] [반응식 17]



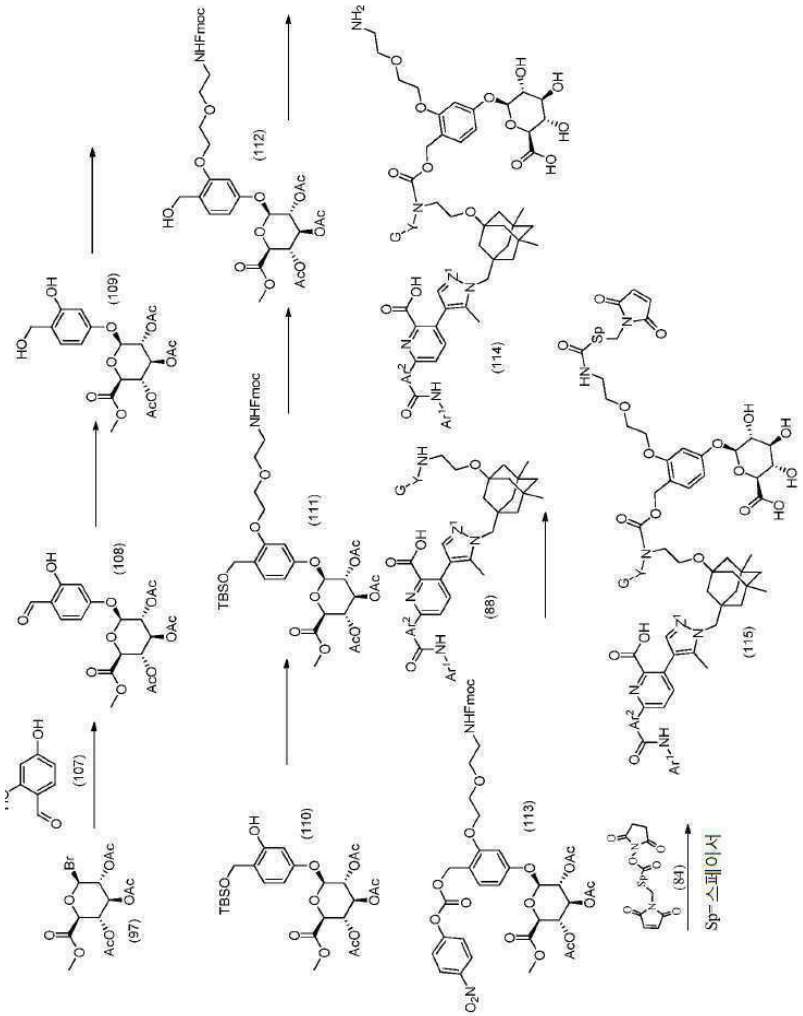
[1623]

[1624] 반응식 17은 비닐 글루쿠로니드 링커 중간체 및 신톤의 합성을 기술한다. (2R,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (97)를 산화은으로 처리한 후에, 4-브로모-2-니트로페놀 (98)로 처리하여 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-브로모-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (99)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-브로모-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (99)를, 탄산나트륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기, 및 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 ($Pd_2(dba)_3$)과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 촉매의 존재 하에, (E)-*tert*-부틸디메틸((3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)알릴)옥시)실란 (100)과 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (101)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (101)를, 염산과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 산의 존재 하에 아연과 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-아미노-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (102)를 제조할 수 있다. 첨가는 전형적으로, 테트라히드로푸란, 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서, 주위 온도까지 가온 전에 저온에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-아미노-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라

히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (102)를, N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에, (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-클로로-3-옥소프로필)카르바메이트 (103)와 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (104)를 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 주위 온도까지 가온 전에 저온에서 수행한다. 화합물 (88)을 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (104)과 반응시킨 후에, 워크 업하고 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (105)과 반응시켜 화합물 (106)을 제공할 수 있다.. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1625] **5.2.4.화합물 (115)의 합성**

[1626] **[반응식 18]**



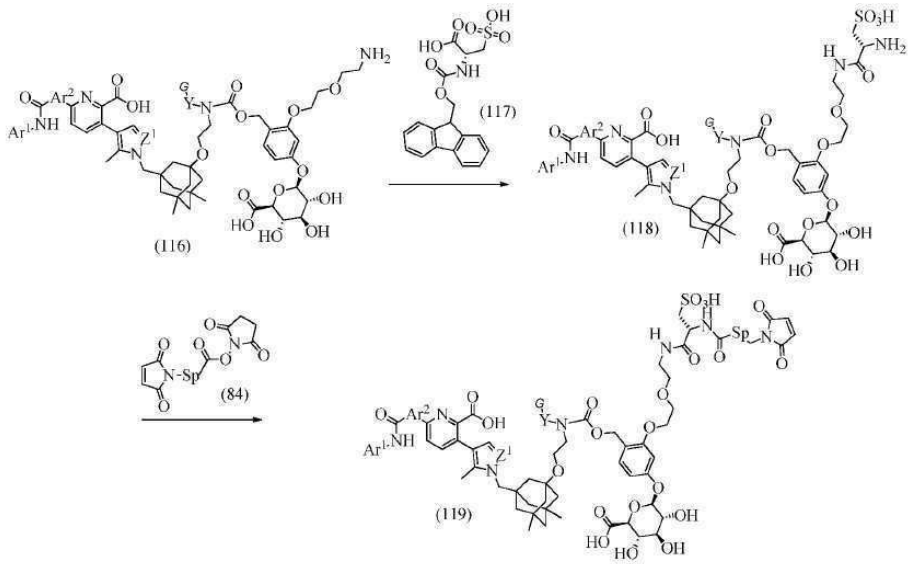
[1627]

[1628] 반응식 18은 대표적인 2-에테르 글루쿠로니드 링커 중간체 및 신톤의 합성을 기술한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (97)를 탄산은의 존재 하에 2,4-디히드록시벤즈알데히드 (107)와 반응시켜 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (108)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (108)을 수소화붕소나트륨으로 처리하여 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (109)를 제공할 수 있다. 첨가는 전형적으로, 테트라히드로푸란, 메탄올, 또는 이

들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서, 주위 온도까지 가온 전에 저온에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (109)를 이미다졸의 존재 하에 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드와 반응시켜 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (110)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (110)를, 트리페닐포스핀, 및 디-*tert*-부틸 디아젠-1,2-디카르복실레이트과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 아조디카르복실레이트의 존재 하에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-(2-히드록시에톡시)에틸)카르바메이트와 반응시켜 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (111)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 톨루엔과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(((*tert*-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (111)를 아세트산으로 처리하여 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (112)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 물, 테트라히드로푸란, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (112)를 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트와 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (113)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (113)를 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (88)로 처리한 후에, 수산화리튬으로 처리하여 화합물 (114)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드, 테트라히드로푸란, 메탄올, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (114)을 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (84)과 반응시켜 화합물 (115)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1629] **5.2.5.화합물 (119)의 합성**

[1630] **[반응식 19]**

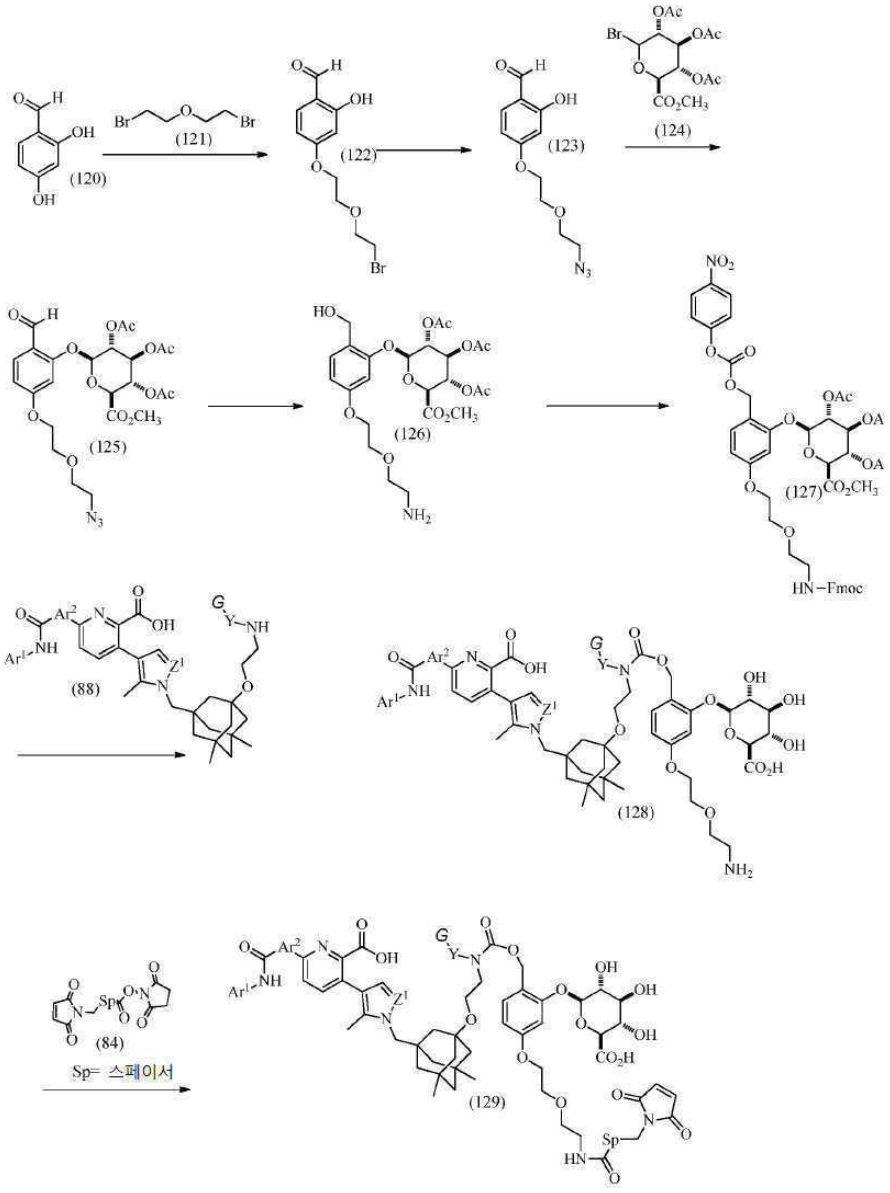


[1631]

[1632] 반응식 19는 제2 가용화 기를 당 링커에 도입하는 것을 기술한다. 화합물 (116)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-숙포프로판산(117)과 반응시킨 후에, 디에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기로 처리하여, 화합물 (118)을 제공할 수 있다. 화합물 (118)을 본원에 개시되거나 문헌에서 용이하게 이용가능한 아미드화 조건 하에서 화합물 (84) (여기서, Sp는 스페이서임)과 반응시켜 화합물 (119)을 제공할 수 있다.

[1633] **5.2.6.화합물 (129)의 합성**

[1634] **[반응식 20]**



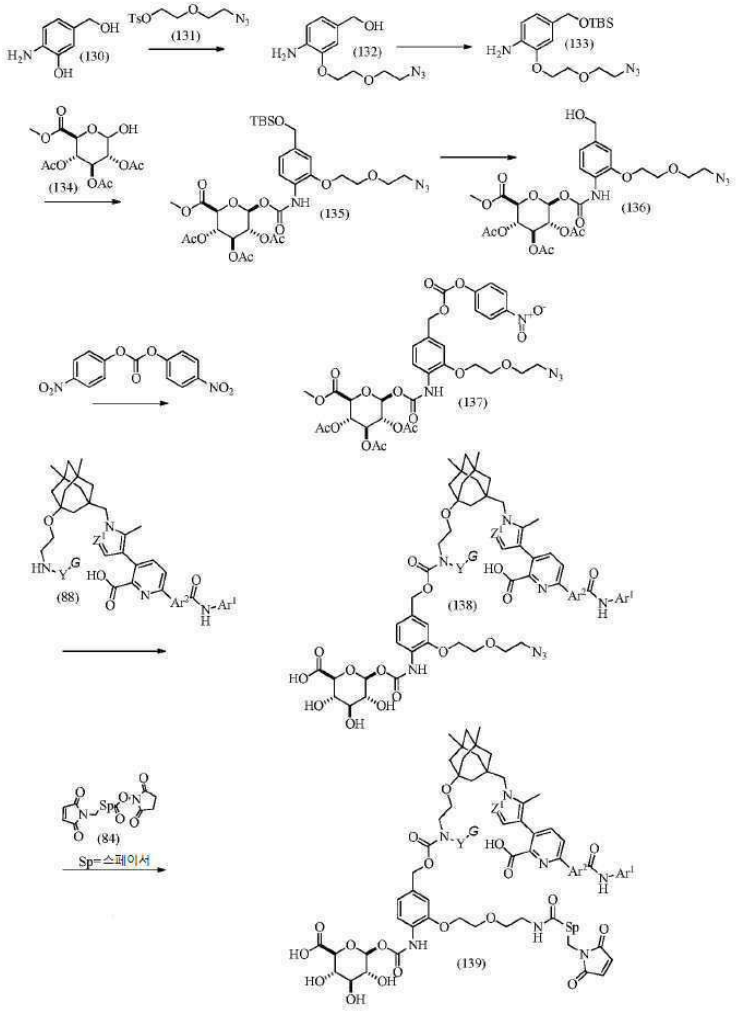
[1635]

[1636] 반응식 20은 4-에테르 글루쿠로니드 링커 중간체 및 신톤의 합성을 기술한다. 2,4-디히드록시벤즈알데히드 (120)를 탄산칼륨과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (121)와 반응시켜 4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (122)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 4-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (122)를 소듐 아지드로 처리하여 4-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (123)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 4-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드 (123)를 산화은의 존재 하에 (3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (124)와 반응시켜 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (125)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서

아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. Pd/C의 존재 하에 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (125)의 수소화는 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (126)를 제공할 것이다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (126)를 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트로 처리하여 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (127)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (88)을, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (127)와 반응시킨 후에, 수산화리튬으로 처리하여 화합물 (128)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (128)을 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (84)과 반응시켜 화합물 (129)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1637] **5.2.7.화합물 (139)의 합성**

[1638] **[반응식 21]**



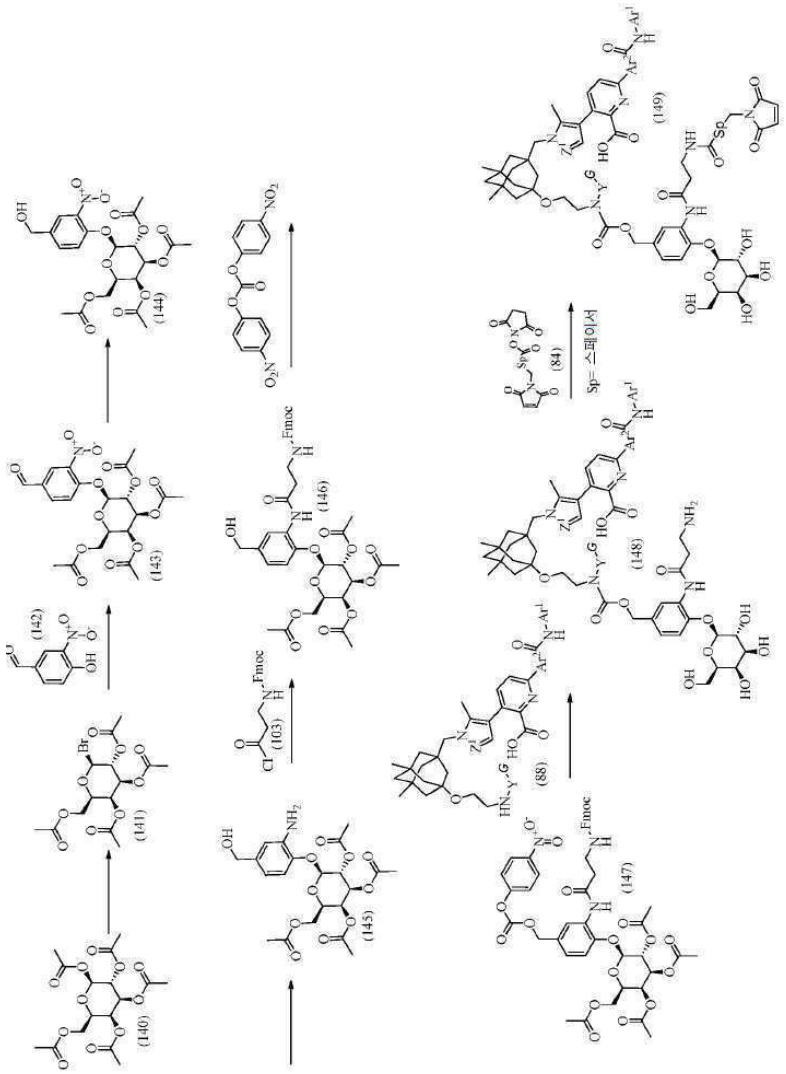
[1639]

[1640] 반응식 21은 카르바메이트 글루쿠로니드 중간체 및 신톤의 합성을 기술한다. 2-아미노-5-(히드록시메틸)페놀 (130)을 수소화나트륨으로 처리하고, 이어서 2-(2-아지도에톡시)에틸 4-메틸벤젠술포네이트 (131)와 반응시켜

(4-아미노-3-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)페닐)메탄올 (132)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 승온에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (4-아미노-3-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)페닐)메탄올 (132)을 이미다졸의 존재 하에 tert-부틸디메틸클로로실란과 반응시켜 2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린 (133)을 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)아닐린 (133)을 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 포스젠으로 처리한 후에, 트리에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 (3R,4S,5S,6S)-2-히드록시-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (134)와 반응시켜, 2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (135)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 톨루엔과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행하며, 첨가는 전형적으로, 포스젠 첨가 후에 주위 온도까지 가온하고 (3R,4S,5S,6S)-2-히드록시-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (134) 첨가 후에 승온에서 가열하기 전에, 저온에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (135)를 p-톨루엔술폰산 일수화물과 반응시켜 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(히드록시메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (136)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 메탄올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-(히드록시메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (136)를 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 비스(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (137)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(((2-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)카르바모일)옥시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (137)를 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물과 반응시킨 후에, 수산화리튬 수용액으로 처리하여, 화합물 (138)을 제공할 수 있다. 제1 단계는 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행하며, 제2 단계는 전형적으로 저온에서 메탄올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (138)을 트리스(2-카르복시에틸))포스핀 히드로클로라이드로 처리한 후에, N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (84)과 반응시켜, 화합물 (139)을 제공할 수 있다. 트리스(2-카르복시에틸))포스핀 히드로클로라이드와의 반응은 전형적으로 주위 온도에서 테트라히드로푸란, 물, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행하며, N-숙신이미딜 6-말레이미도헥사노에이트와의 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1641] **5.2.8.화합물 (149)의 합성**

[1642] [반응식 22]



[1643]

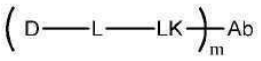
[1644] 반응식 22는 갈락토시드 링커 중간체 및 신톤의 합성을 기술한다. (2S,3R,4S,5S,6R)-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-2,3,4,5-테트라일 테트라아세테이트 (140)를 아세트산 중 HBr로 처리하여 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-브로모테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (141)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 질소 분위기 하에 수행한다. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-브로모테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (141)를 4-히드록시-3-니트로벤즈알데히드 (142)이 존재 하에 산화은(I)으로 처리하여 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-포르밀-2-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (143)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 아세토니트릴과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-포르밀-2-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (143)를 수소화붕소나트륨으로 처리하여 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (144)를 제공할 수있다. 반응은 전형적으로 저온에서 테트라히드로푸란, 메탄올, 또는 이들의 혼합물과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (144)를 염산의 존재 하에 아연으로 처리하여 (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-아미노-4-(히드록시메틸)페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (145)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서, 질소 분위기 하에, 테트라히드로푸란과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-아미노-4-(히드록시메틸)페녹시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (145)를 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-클로로-3-옥소프로필)카르바메이트 (103)와 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이

트 (146)를 제조할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 디클로로메탄과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (146)를 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 비스(4-니트로페닐)카르보네이트와 반응시켜, (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (147)를 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 저온에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. (2S,3R,4S,5S,6R)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (147)을 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (88)과 반응시킨 후에, 수산화리튬으로 처리하여, 화합물 (148)을 제공할 수 있다. 제1 단계는 전형적으로 저온에서, N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행하며, 제2 단계는 전형적으로 주위 온도에서, 메탄올과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다. 화합물 (148)을 N,N-디이소프로필에틸아민과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 염기의 존재 하에 화합물 (84) (여기서, Sp는 스페이서임)로 처리하여 화합물 (149)을 제공할 수 있다. 반응은 전형적으로 주위 온도에서 N,N-디메틸포름아미드와 같은 그러나 이에 한정되지 않는 용매 중에서 수행한다.

[1645] **5.3항-EGFR ADC의 일반적인 합성 방법**

[1646] 본 발명은 또한 하기 구조 화학식 I에 따른 항-EGFR ADC를 제조하는 방법을 개시한다:

[1647] [화학식 I]

[1648] 

[1649] 여기서, D, L, LK, Ab 및 m은 상세한 설명 섹션에서 정의된 바와 같다. 상기 방법은

[1650] 수성 용액 형태의 항체를 30 내지 40℃에서 15분 이상 동안 유효량의 디술피드 환원제로 처리하고, 그 후 상기 항체 용액을 20 내지 27℃까지 냉각시키는 단계;

[1651] 환원된 항체 용액에 2.1 내지 2.176 (표 5)의 군으로부터 선택되는 신톤을 포함하는 물/디메틸 술폭시드의 용액을 첨가하는 단계;

[1652] 상기 용액의 pH를 7.5 내지 8.5의 pH까지 조정하는 단계; 및

[1653] 반응을 48 내지 80시간 동안 진행시켜 ADC를 형성하는 단계를 포함하며,

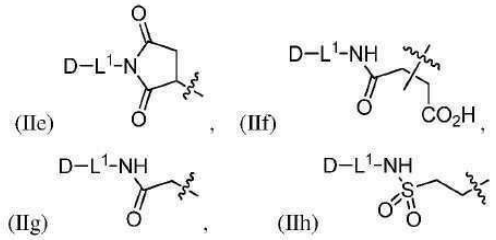
[1654] 여기서, 전기분무 질량 분광법으로 측정할 경우 숙신이미드의 숙신아미드로의 각각의 가수분해에 있어서 질량이 18 ± 2 amu만큼 변화되며;

[1655] ADC를 소수성 상호작용 크로마토그래피로 선택적으로 정제한다.

[1656] 특정 실시 형태에서, 항체는 AbA; AbB; AbG; 및 AbK의 중쇄 및 경쇄 CDR을 포함하는 hEGFR 항체이다.

[1657] 본 발명은 또한 상술한 방법에 의해 제조된 항-EGFR ADC에 관한 것이다.

[1658] 특정 실시 형태에서, 본원에서 개시된 항-EGFR ADC는 hEGFR 세포 표면 수용체 또는 종양 세포상에 발현된 종양 연관 항원에 결합하는 항체를, 약물-링커 신톤이 화학식 IIe 및 IIf에 나타낸 말레이미드 모이어티를 통해 또는 IIg에 나타낸 아세틸 할라이드를 통해 또는 IIh에 나타낸 비닐 술폰을 통해 항체에 공유적으로 연결되는 조건하에서, 약물-링커 신톤과 접촉시킴으로써 형성된다.

[1659] 

[1660] 여기서, D는 상기에 개시된 구조 화학식 IIa, IIb, IIc 또는 IId에 따른 Bcl-xL 저해제 약물이며, L^1은 항체에의 신톤의 부착시에 말레이미드, 아세틸 할라이드 또는 비닐 술폰으로부터 형성되지 않은 링커의 부분이며; 약물-링커 신톤은 신톤 실시예 2.1 내지 2.176(표 5) 또는 이의 제약상 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1661] 특정 실시 형태에서, 접촉 단계는 항-EGFR ADC가 2, 3 또는 4의 DAR을 갖도록 하는 조건 하에서 수행된다.

[1662] **6. 항-EGFR ADC의 정제**

[1663] ADC의 정제는 특정 DAR을 갖는 ADC를 수집하는 방식으로 달성될 수 있다. 예를 들어, HIC 수지는 최적 약물 대 항체 비(DAR), 예를 들어 4 이하의 DAR을 갖는 ADC로부터 고 약물 로딩 ADC를 분리하는 데 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 소수성 수지가 ADC 혼합물에 첨가되어, 원치않은 ADC, 즉, 더 고 약물 로딩 ADC가 수지에 결합하고 혼합물로부터 선택적으로 제거될 수 있다. 특정 실시 형태에서, ADC의 분리는 ADC 혼합물(예를 들어, 4종 이하의 ADC의 약물 로딩 종을 포함하는 혼합물 및 6종 이상의 ADC의 약물 로딩 종)를 소수성 수지와 접촉시킴으로써 달성될 수 있으며, 수지의 양은 ADC 혼합물로부터 제거되는 약물 로딩 종의 결합을 가능하게 하기에 충분하다. 수지 및 ADC 혼합물은, 제거되는 ADC 종(예를 들어, 6종 이상의 약물 로딩 종)이 수지에 결합하고 ADC 혼합물 중의 다른 ADC 종으로부터 분리될 수 있도록 함께 혼합된다. 이 방법에 사용되는 수지의 양은 제거되는 종과 수지 사이의 중량 비에 기초하며, 사용되는 수지의 양은 원하는 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않는다. 따라서, 방법은 평균 DAR을 4 미만까지 감소시키는 데 사용될 수 있다. 추가로, 본원에 개시된 정제 방법은 임의의 원하는 범위의 약물 로딩 종, 예를 들어, 4종 이하의 약물 로딩 종, 3종 이하의 약물 로딩 종, 2종 이하의 약물 로딩 종, 1종 이하의 약물 로딩 종을 갖는 ADC를 단리하는 데 사용될 수 있다.

[1664] 특정 분자 종(들)은 종과 소수성 수지 사이의 소수성 상호작용에 기초하여 표면에 결합한다. 일 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 소수성 수지와 ADC 혼합물의 혼합에 의존하는 정제 공정을 지칭하며, 여기서, 혼합물에 첨가되는 수지의 양에 따라 어느 종(예를 들어, 6종 이상의 DAR을 갖는 ADC)이 결합될지 결정된다. 발현 시스템(예를 들어, 포유동물 발현 시스템)으로부터 항체의 생성 및 정제 후에, 항체는 환원되고 콘쥬게이션 반응을 통해 약물에 커플링된다. 생성된 ADC 혼합물은 종종 소정 범위, 예를 들어, 1 내지 8의 DAR을 갖는 ADC를 함유한다. 일 실시 형태에서, ADC 혼합물은 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함한다. 본 발명의 방법에 따르면, ADC 혼합물은, 4종 이하의 약물 로딩 종을 갖는 ADC가 더 높은 약물 로딩을 갖는 ADC(예를 들어, 6종 이상의 약물 로딩 종을 갖는 ADC)로부터 선택되고 분리되도록, 배치식 공정과 같은 그러나 이에 한정되지 않는 공정을 사용하여 정제될 수 있다. 특히, 본원에 개시된 정제 방법은 임의의 원하는 범위의 DAR, 예를 들어, 4 이하의 DAR, 3 이하의 DAR, 2 이하의 DAR을 갖는 ADC를 단리하는 데 사용될 수 있다.

[1665] 따라서, 일 실시 형태에서, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물은 소수성 수지와 접촉되어 수지 혼합물을 형성할 수 있으며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함한다. 개별 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시켜 수지 혼합물을 형성하는 단계 (여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분함); 및 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물을 얻는 단계를 포함하며, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함하며, 소수성 수지 중량은 ADC 혼합물 내의 6종 이상의 약물 로딩 종의 중량의 3 내지 12배이다.

[1666] 본원에 개시된 ADC 분리 방법은 배치식 정제 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 배치식 정제 공정은 일반적으로 용기 내에서 소수성 수지에 ADC 혼합물을 첨가하는 단계, 혼합하는 단계, 및 후속하여 상청액으로부터 수지를 분리하는 단계를 포함한다. 예를 들어, 배치식 정제의 맥락에서, 소수성 수지를 원하는 평형화 완충제 중에서 제조할 수 있거나 평형화할 수 있다. 소수성 수지의 슬러리가 또한 얻어질 수 있다. 이어서, ADC 혼합물을 슬러리와 접촉시켜 소수성 수지에 의해 분리될 ADC(들)의 특정 종을 흡착할 수 있다. 이어서, 소수성 수지 물질에 결합하지 않는 원하는 ADC를 포함하는 용액을, 예를 들어, 여과에 의해, 또는 슬러리를 가라앉히고 상청액을 제거함으로써 슬러리로부터 분리할 수 있다. 생성된 슬러리는 하나 이상의 세척 단계를 거칠 수 있다. 결합된 ADC를 용출시키기 위해, 염 농도를 감소시킬 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명에 사용되는 공정은 50 g 이하의 소수성 수지를 포함한다.

[1667] 따라서, 배치식 방법을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시켜 수지 혼합물을 형성할 수 있으며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함한다. 개별 실시 형태에서, 배치식 방법을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시켜 수지 혼합물을 형성하며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함하고, 소수성 수지 중량은 ADC 혼합물 내의 6종 이상의 약물 로딩 종의 중량의 3 내지 12배이다.

[1668] 대안적으로, 개별 실시 형태에서, 정제는, 수지를 용기 내에 패킹하고 분리될 특정 ADC 종(들)이 제거될 때까지 ADC 혼합물을 소수성 수지 층에 통과시키는 순환 공정을 사용하여 수행될 수 있다. 이어서 (원하는 ADC 종을 함유하는) 상청액을 용기로부터 펌핑하고, 수지 층은 세척 단계를 거치게 할 수 있다.

[1669] 순환 공정을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시켜 수지 혼합물을 형성할 수 있으며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함한다. 개별 실시 형태에서, 순환 공정을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시켜 수지 혼합물을 형성하며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 소수성 수지를 ADC 혼합물로부터 제거하여, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함하고, 소수성 수지 중량은 ADC 혼합물 내의 6종 이상의 약물 로딩 종의 중량의 3 내지 12배이다.

[1670] 대안적으로, 플로우 쓰루(flow through) 공정을 사용하여, 특정의 원하는 DAR을 갖는 ADC의 대부분을 포함하는 조성에 도달하도록 ADC 혼합물을 정제할 수 있다. 플로우 쓰루 공정에서는, 수지를 용기, 예를 들어, 칼럼 내에 패킹하고, 원하는 ADC 종은 수지에 실질적으로 결합하지 않고 수지를 통해 유동하고, 원치않는 ADC 종은 수지에 결합되도록, ADC 혼합물을 패킹된 수지에 통과시킨다. 플로우 쓰루 공정은 (관심 ADC 종이 용기의 수지를 통한 단일 통과의 결과로서 얻어지는) 단일 통과 모드로, 또는 (관심 ADC 종이 용기의 수지를 통한 다회 통과의 결과로서 얻어지는) 다회 통과 모드로 수행될 수 있다. 플로우 쓰루 공정은, 선택된 중량의 수지가 원치 않는 ADC 집단에 결합하고, 원하는 ADC(예를 들어, DAR 2 내지 4)가 수지 위로 유동하고 1회 또는 다회 통과 후에 플로우 쓰루에서 수집되도록 수행된다.

[1671] 플로우 쓰루 공정을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을 소수성 수지와 접촉시키며, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고, 이때 4종 이하의 약물 로딩 종은 수지를 통과하며 1회 또는 다회 통과 후에 실질적으로 수집되어, 원하는 ADC(예를 들어 DAR 2 내지 4)를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함한다. 개별 실시 형태에서, 플로우 쓰루 공정을 사용하여, 4종 이하의 약물 로딩 종 및 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하는 ADC 혼합물을, ADC 혼합물을 수지에 통과시킴으로써, 소수성 수지와 접촉시키고, 여기서, ADC 혼합물과 접촉되는 소수성 수지의 양은 수지에의 6종 이상의 약물 로딩 종의 결합을 허용하지만 4종 이하의 약물 로딩 종의 유의미한 결합을 허용하지 않기에 충분하고; 이때 4종 이하의 약물 로딩 종은 수지를 통과하며 실질적으로 수집되어, ADC를 포함하는 조성물이 얻어지고, 이 조성물은 15% 미만의 6종 이상의 약물 로딩 종을 포함하고, ADC는 Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 항체를 포함하고, 소수성 수지 양은 ADC 혼합물 내의 6종 이상의 약물 로딩 종의 중량의 3 내지 12배이다.

[1672] 플로우 쓰루 공정 후에, (세척 여과액에서 나타나는) 원하는 DAR 범위를 갖는 ADC를 추가로 회수하기 위해 수지를 하나 이상의 세척액으로 세척할 수 있다. 예를 들어, 감소하는 전도도를 갖는 복수의 세척액을 사용하여 관심 DAR을 갖는 ADC를 추가로 회수할 수 있다. 관심 DAR을 갖는 ADC의 개선된 회수를 위해, 수지의 세척으로

부터 얻어지는 용출 물질을 플로우 쓰루 공정으로부터 생성되는 여과액과 실질적으로 조합할 수 있다.

[1673] 전술한 배치식 공정, 순환 공정, 및 플로우 쓰루 공정 정제 방법은 소수성 수지를 사용하여 ADC의 고 약물 로딩종 대비 저 약물 로딩을 분리하는 데에 기초한다. 소수성 수지는 ADC의 소수성 특성과 상호작용하는 소수성 기를 포함한다. ADC 상의 소수성 기는 소수성 수지 내의 소수성 와 상호작용한다. 단백질이 더 소수성일수록 단백질은 소수성 수지와 더 강하게 상호작용할 것이다.

[1674] 소수성 수지는 소수성 리간드(예를 들어, 알킬 또는 아릴 기)가 커플링된 베이스 매트릭스(예를 들어, 가교결합된 아가로스 또는 합성 공중합체 물질)를 보통 포함한다. 다수의 소수성 수지가 구매가능하다. 예에는, 낮은 치환 또는 높은 치환을 갖는 Phenyl Sepharose™ 6 Fast Flow(Pharmacia LKB Biotechnology, AB, 스웨덴); Phenyl Sepharose™ High Performance (Pharmacia LKB Biotechnology, AB, 스웨덴); Octyl Sepharose™ High Performance (Pharmacia LKB Biotechnology, AB, 스웨덴); Fractogel™ EMD Propyl 또는 Fractogel™ EMD Phenyl 칼럼 (E. Merck, 독일); Macro-Prep™ Methyl 또는 Macro-Prep™. t-Butyl Supports (Bio-Rad, 미국 캘리포니아주); WP HI-Propyl (C_3)™ (J. T. Baker, 미국 뉴저지주); 및 Toyopearl™ 에테르, 헥실, 페닐 또는 부틸 (TosoHaas, PA)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 일 실시 형태에서, 소수성 수지는 부틸 소수성 수지이다. 또 다른 실시 형태에서, 소수성 수지는 페닐 소수성 수지이다. 또 다른 실시 형태에서, 소수성 수지는 헥실 소수성 수지, 옥틸 소수성 수지, 또는 데실 소수성 수지이다. 일 실시 형태에서, 소수성 수지는 n-부틸 리간드를 갖는 메타크릴 중합체(예를 들어 TOYOPEARL Butyl-600M)이다.

[1675] ADC 혼합물을 정제하여 원하는 DAR을 갖는 조성물을 얻는 추가의 방법이 본원에 전체적으로 참고로 포함된, 미국 특허 출원 제14/210,602호 (미국 특허 출원 공개 제2014/0286968호)에 기술된다.

[1676] 본 발명의 특정 실시 형태에서, DAR2를 갖는 본원에 개시된 ADC는 더 높거나 더 낮은 DAR을 갖는 ADC로부터 정제된다. 그러한 정제된 DAR2 ADC은 본원에서 "E2"로 지칭된다. E2 항-EGFR ADC를 갖는 조성물을 달성하기 위한 정제 방법. 일 실시 형태에서, 본 발명은 ADC 혼합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 적어도 75%의 ADC는 DAR2를 갖는 (본원에 개시된 것들과 같은) 항-EGFR ADC이다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 ADC 혼합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 적어도 80%의 ADC는 DAR2를 갖는 (본원에 개시된 것들과 같은) 항-EGFR ADC이다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 ADC 혼합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 적어도 85%의 ADC는 DAR2를 갖는 (본원에 개시된 것들과 같은) 항-EGFR ADC이다. 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 ADC 혼합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 여기서, 적어도 90%의 ADC는 DAR2를 갖는 (본원에 개시된 것들과 같은) 항-EGFR ADC이다.

[1677] **7. 항-EGFR ADC의 용도**

[1678] ADC에 포함된 Bcl-xL 저해제와, ADC에 의해 전달되는 신톤은 Bcl-xL 활성을 저해하고, 아폽토시스를 유도한다 (Bcl-xL을 발현하는 세포에서). 따라서, Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC는 방법에서 Bcl-xL 활성을 저해하고/하거나 아폽토시스를 유도한다(세포에서).

[1679] Bcl-xL 저해제에 있어서, 일반적으로 방법은 생존이 적어도 부분적으로 Bcl-xL 발현에 의존하는 세포를, Bcl-xL 활성을 저해하고/하거나 아폽토시스를 유도하기에 충분한 양의 Bcl-xL 저해제와 접촉시키는 단계를 포함한다. ADC에 있어서, 일반적으로 방법은 생존이 적어도 부분적으로 Bcl-xL 발현에 의존하고 세포-표면 항원, 즉, EGFR(ADC의 항원을 위한 것임)을 발현하는 세포를, ADC가 상기 항원에 결합하는 조건 하에서 ADC와 접촉시키는 단계를 포함한다.

[1680] 특정 실시 형태에서, ADC의 항체는 EGFR에 결합하며, ADC의 세포 내로의 내재화를 촉진하고, 여기서, Bcl-xL 저해 신톤이 전달된다. 본 방법은 Bcl-xL 활성을 저해하고/하거나 아폽토시스를 저해하기 위하여 세포 분석법에서 시험관 내에서, 또는 아폽토시스의 저해 및/또는 아폽토시스의 유도가 바람직한 질환의 치료에 대한 치료적 접근법으로서 생체 내에서 실시될 수 있다.

[1681] 이상조절된 아폽토시스는 예를 들어 자가면역 질환(예를 들어, 전신 홍반성 루푸스, 류마티스 관절염, 이식편대 숙주 질환, 중증 근무력증, 또는 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)), 만성 염증성 병태(예를 들어, 건선, 천식 또는 크론병(Crohn's disease)), 과다증식성 장애(예를 들어, 유방암, 폐암), 바이러스 감염(예를 들어, 헤르페스, 유두종, 또는 HIV), 및 기타 병태, 예컨대 골관절염 및 아테롬성 동맥경화증을 포함하는 다양한 질환에 연루되었다. 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 또는 ADC는 이러한 질환들 중 임의의 것을 치료하거나 개선하는

데 사용될 수 있다. 일반적으로 그러한 치료는 질환을 앓고 있는 대상체에게, 치료적 이득을 제공하기에 충분한 양의 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 또는 ADC를 투여하는 것을 포함한다. ADC에 있어서, 투여되는 ADC의 항체의 아이덴티티는 치료되는 질환에 의존할 것이며, 항체에는 Bcl-xL 활성의 저해가 유익한 세포 유형에서 발현되는 세포-표면 항원이 결합되어야 한다. 성취되는 치료적 이득은 치료되는 특정 질환에도 의존할 것이다. 특정 예에서, Bcl-xL 저해제 또는 ADC는 단일요법제로서 투여될 때, 질환 그 자체, 또는 질환의 증상을 치료하거나 개선시킬 수 있다. 다른 예에서, Bcl-xL 저해제 또는 ADC는 상기 저해제 또는 ADC와 함께, 치료되는 질환, 또는 질환의 증상을 치료하거나 개선시키는 다른 에이전트를 포함하는 전체 치료 요법의 일부일 수 있다. 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC에 대하여 보조적으로, 또는 이와 함께 투여될 수 있는, 특정 질환의 치료 또는 개선에 유용한 에이전트는 당업자에게 자명할 것이다.

[1682] 임의의 치료 요법에서 절대적 치유가 항상 바람직하지만, 치유의 달성이 치료적 이득의 제공에 필요한 것은 아니다. 치료적 이득은 질환의 진행을 중단시키거나 늦추는 것, 치유 없이 질환을 퇴행시키는 것, 및/또는 질환의 증상의 진행을 개선시키거나 늦추는 것을 포함할 수 있다. 통계적 평균과 비교하여 연장된 생존 및/또는 개선된 삶의 질도 치료적 이득으로 간주될 수 있다. 이상조절된 아폽토시스를 포함하고 전 세계적으로 상당한 건강 상의 부담인 하나의 특별한 부류의 질환으로는 암이 있다. 구체적인 실시 형태에서, 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC는 암의 치료에 사용될 수 있다. 암은 예를 들어 고형 종양 또는 혈액 종양일 수 있다. 본원에 개시된 ADC로 치료될 수 있는 암은 방광암, 뇌암, 유방암, 골수암, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 결장직장암, 식도암, 간세포암, 림프모구성 백혈병, 소포성 림프종, T-세포 또는 B-세포 기원의 림프성 악성 종양, 흑색종, 골수성 백혈병, 골수종, 구강암, 난소암, 비소세포 폐암-, 만성 림프구성 백혈병, 골수종, 전립선암, 또는 비장암을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. ADC는 암의 치료에 특히 유익할 수 있으며, 그 이유는 Bcl-xL 저해 신톤을 종양 세포에 특이적으로 표적화함으로써 비콘쥬게이션된 저해제의 전신 투여와 연관될 수 있는 바람직하지 않은 부작용 및/또는 독성을 잠재적으로 피하거나 개선시키는 데 항체가 사용될 수 있기 때문이다. 일 실시 형태는 이상조절된 내인성 아폽토시스를 포함하는 질환의 치료 방법에 관한 것으로서, 이는 이상조절된 아폽토시스를 포함하는 질환을 갖는 대상체에게 치료적 이득을 제공하기에 유효한 양의 본원에 개시된 ADC를 투여하는 단계를 포함하고, 여기서, ADC의 항체는 내인성 아폽토시스가 이상조절되는 세포 상의 세포 표면 수용체에 결합한다. 일 실시 형태는 암의 치료 방법에 관한 것으로서, 이는 암을 갖는 대상체에게, 암세포의 표면 상에서 발현되는 종양 연관 항원 또는 세포 표면 수용체에 결합할 수 있는 본원에 개시된 ADC를 치료적 이득을 제공하기에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다.

[1683] 종양형성성 암의 맥락에서, 치료적 이득(상기에 논의된 효과를 포함하는 것에 더하여)은 또한 구체적으로 종양 성장의 진행을 중단시키거나 늦추는 것, 종양 성장을 퇴행시키는 것, 하나 이상의 종양을 퇴치하는 것 및/또는 환자 생존성을 증가시키는 것(치료되는 암의 유형 및 병기에 대한 통계적 평균과 비교하여)을 포함할 수 있다. 일 실시 형태에서, 치료되는 암은 종양형성성 암이다.

[1684] 본 발명의 ADC는 시험관 내 및 생체 내 모두에서 인간 EGFR 활성을 중화시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 그러한 ADC는, 예를 들어, hEGFR을 함유하는 세포 배양물에서, 인간 대상체에서 또는 본 발명의 항체와 교차-반응하는 EGFR을 갖는 다른 포유동물 대상체에서 hEGFR 활성을 저해하는 데 사용될 수 있다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 hEGFR 활성이 저해되도록 hEGFR과 본 발명의 항체 또는 항체 부분을 접촉시키는 단계를 포함하는, hEGFR 활성을 저해하기 위한 방법을 제공한다. 예를 들어, hEGFR을 함유하거나 또는 이를 함유하는 것으로 의심되는 세포 배양물에서 본 발명의 항체 또는 항체 부분은 배양물 중의 hEGFR 활성을 저해하도록 배양 배지에 첨가될 수 있다.

[1685] 또 다른 실시 형태에서, 본 발명은 대상체에서, 유리하게는 EGFR 활성이 유해한 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체로부터 hEGFR 활성을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 본 발명은 그러한 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체에서 EGFR 활성을 감소시키는 방법을 제공하며, 당해 방법은 대상체에서 EGFR 활성이 감소되도록 본 발명의 ADC를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 바람직하게는, EGFR은 인간 EGFR이며, 대상체는 인간 대상체이다. 대안적으로, 대상체는 본 발명의 ADC가 결합할 수 있는 EGFR을 발현하는 포유동물일 수 있다. 추가로, 대상체는 EGFR이(예를 들어, EGFR의 투여 또는 EGFR 전이유전자의 발현에 의해) 도입된 포유동물일 수 있다. 본 발명의 ADC는 치료 목적으로 인간 대상체에게 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 ADC는 수의학적 목적으로 또는 인간 질환의 동물 모델로서 항체가 결합할 수 있는 EGFR을 발현하는 비-인간 포유동물에게 투여될 수 있다. 인간 질환의 동물 모델과 관련하여, 그러한 동물 모델은 본 발명의 항체의 치료 효능의 평가(예를 들어, 투여 용량 및 시간 경과의 시험)에 유용할 수 있다.

[1686] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "EGFR 활성이 유해한 장애"는 장애를 앓고 있는 대상체에서 EGFR의 존재가

장애의 병리생리학에 책임이 있거나 장애의 악화에 기여하는 인자인 것으로 밝혀지거나 이로 의심되는 질환 및 다른 장애를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, EGFR 활성이 유해한 장애는 EGFR 활성의 감소가 장애의 증상 및/또는 진행을 완화시킬 것으로 예상되는 장애이다. 그러한 장애는 예를 들어 장애를 앓고 있는 대상체의 생물학적 유체 중 EGFR의 농도의 증가(예를 들어, 대상체의 종양, 혈청, 혈장, 관절낭액 등에서의 EGFR의 농도의 증가)에 의해 의해 입증될 수 있는데, 이는 상기에 설명된 바와 같이 예를 들어 항-EGFR 항체를 이용하여 검출될 수 있다. 본 발명의 ADC, 예를 들어 AbA를 포함하는 ADC로 치료될 수 있는 장애의 비제한적 예는 하기에 논의되는 장애를 포함한다. 예를 들어, 적합한 장애는 유방암, 폐암, 신경교종, 전립선암, 췌장암, 결장암, 두경부암, 및 신장암을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 암을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 본원에 개시된 조성물 및 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암의 다른 예에는 편평 세포 암종(예를 들어, 편평상피성 폐암 또는 편평상피성 두경부암), 삼중 음성 유방암, 비소세포 폐암, 결장직장암, 및 중피종이 포함된다. 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는, EGFR을 과발현하거나 EGFR 양성인 고형 종양을 치료하는 데, 예를 들어 고형 종양의 성장을 저해하거나 크기를 감소시키는 데 사용된다. 일 실시 형태에서, 본 발명은 EGFR 증폭 편평상피성 폐암의 치료에 관한 것이다. 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 EGFR 증폭 편평상피성 두경부암의 치료에 사용된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 삼중 음성 유방암 (TNBC)을 치료하는 데 사용된다. 본원에 개시된 질환 및 장애는 본 발명의 항-EGFR ADC뿐만 아니라, 그러한 항-EGFR ADC를 포함하는 제약 조성물에 의해 치료될 수 있다.

[1687] 특정 실시 형태에서, 암은 EGFR 과발현을 갖는 것으로 특성화될 수 있다.

[1688] 다른 실시 형태에서, 암은 활성화 EGFR 돌연변이, 예를 들어 EGFR 시그널링 경로를 활성화하는 돌연변이(들) 및/또는 EGFR 단백질의 과발현을 초래하는 돌연변이(들)를 갖는 것으로 특성화된다. 구체적이고 예시적인 실시 형태에서, 활성화 EGFR 돌연변이는 EGFR 유전자에서의 돌연변이일 수 있다. 특정한 실시 형태에서, 활성화 EGFR 돌연변이는 엑손 19 결실 돌연변이, 엑손 21에서의 단일-점 치환 돌연변이 L858R, T790M 점 돌연변이, 및/또는 이들의 조합이다.

[1689] 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 상피 성장 인자 수용체(EGFR)의 상승된 수준을 나타낼 것 같은 진행성 고형 종양 유형을 치료하기 위해 그를 필요로 하는 대상체에 투여된다. 그러한 종양의 예에는, 두경부 편평 세포 암종, 비소세포 폐암, 삼중 음성 유방암, 결장직장 암종, 및 다형성 교모세포종이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[1690] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 고형 종양을 갖는 대상체에서 고형 종양 성장을 저해하거나 감소시키는 방법을 포함하며, 상기 방법은 고형 종양 성장이 저해되거나 감소되도록 본원에 개시된 항-EGFR ADC를 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 특정 실시 형태에서, 고형 종양은 비소세포 폐암 또는 교모세포종이다. 추가 실시 형태에서, 고형 종양은 EGFRvIII 양성 종양 또는 EGFR-발현 고형 종양이다. 추가 실시 형태에서, 고형 종양은 EGFR 증폭 고형 종양 또는 EGFR 과발현 고형 종양이다. 특정 실시 형태에서 본원에 개시된 항-EGFR ADC는 단독으로 또는 추가 에이전트, 예를 들어, 방사선 및/또는 테모졸로미드와 병용하여 다형성 교모세포종을 갖는 대상체에 투여된다.

[1691] 특정 실시 형태에서, 본 발명은 EGFR 발현 또는 EGFR 과발현 종양(또는 EGFRvIII 발현 종양)으로서 확인된 고형 종양을 갖는 대상체에서 고형 종양 성장을 저해하거나 감소시키는 방법을 포함하며, 상기 방법은 고형 종양 성장이 저해되거나 감소되도록 본원에 개시된 항-EGFR ADC를 고형 종양을 갖는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. EGFR 발현 종양(예를 들어, EGFR 과발현 종양)을 확인하는 방법은 본 기술 분야에 공지되어 있으며, FDA-승인된 시험 및 확인 분석법을 포함한다. 예를 들어, EGFR pharmDx™ 분석법(Dako North America, Inc.)은 조직학적 평가를 위해 루틴하게 고정된(routinely-fixed) 정상 및 신생물 조직에서 EGFR 발현을 확인하는 데 사용되는 정성적 면역조직화학(IHC) 키트 시스템이다. EGFR pharmDx는 EGFR-발현 세포에서 EGFR (HER1) 단백질을 특이적으로 검출한다. 게다가, PCR-기반 분석법이 또한 EGFR 과발현 종양을 확인하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 분석법은 cDNA 및/또는 변이형 EGFR 유전자(예를 들어 서열 번호 33)에 특이적인 프라이머를 사용하여 EGFR 유전자/cDNA, 또는 이의 일부를 증폭시킬 수 있다. 증폭된 PCR 생성물을, 예를 들어, 본 기술 분야에 공지된 표준 방법을 사용하여 겔 전기영동에 의해 후속 분석하여 PCR 생성물의 크기를 결정할 수 있다. 그러한 시험은 본원에 개시된 방법 및 조성물로 치료할 수 있는 종양을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[1692] 본 기술 분야에서 이용 가능한 유전자 요법에 대한 임의의 방법이 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 유전자 요법의 방법의 일반적인 검토를 위해, 문헌[Goldspiel *et al.*, 1993, *Clinical Pharmacy* 12:488-505; Wu and Wu, 1991, *Biotherapy* 3:87-95]; 문헌[Tolstoshev, 1993, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32:573-596]; 문헌

[Mulligan, *Science* 260:926- 932 (1993)]; 및 문헌[Morgan and Anderson, 1993, *Ann. Rev. Biochem.* 62:191-217; May, 1993, *TIBTECH* 11(5):155-215]을 참조한다. 사용될 수 있는 재조합 DNA 기술의 분야에 일반적으로 공지된 방법이 문헌[Ausubel *et al.* (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley &Sons, NY (1993)]; 및 문헌[Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990)]에 기술되어 있다. 유전자 요법의 다양한 방법에 대한 상세한 설명이 본원에 참고로 포함된 미국 특허 출원 공개 제20050042664 A1호에 제공된다.

[1693] 또 다른 태양에서, 본 출원은 대상체에서 EGFR-연관 장애를 치료(예를 들어, 치유, 억제, 개선, 이의 발병을 지연 또는 예방, 또는 이의 재발 또는 악화를 예방)하거나 예방하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 EGFR 결합제(특히 길항제), 예를 들어, 본원에 기술된 바와 같은 항-EGFR 항체 또는 이의 단편을 EGFR 연관 장애를 치료 또는 예방하기에 충분한 양으로 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. EGFR 길항제, 예를 들어, 항-EGFR 항체 또는 이의 단편은 대상체에게 단독으로 또는 본원에 개시된 다른 치료 양상과 병용하여 투여될 수 있다.

[1694] 본 발명의 ADC는 이러한 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 병용하여 사용될 수 있다. 본 발명의 ADC는 단독으로 또는 추가 제제, 예를 들어, 치료제와 병용하여 사용될 수 있음이 이해되어야 하며, 상기 추가 제제는 의도된 목적을 위해 당업자에 의해 선택된다. 예를 들어, 추가 제제는 본 발명의 ADC에 의해 치료되는 질환 또는 병태를 치료하는데 유용한 것으로 본 기술 분야에서 인식되는 치료제일 수 있다. 추가 제제는 또한 치료 조성물에 유리한 특성을 부여하는 제제, 예를 들어, 조성물의 점도에 영향을 미치는 제제일 수 있다.

[1695] 추가로, 본 발명에 포함될 조합물은 그의 의도된 목적에 유용한 조합물인 것으로 이해되어야 한다. 하기에 기술된 제제는 예시적인 것이며 제한하려는 것이 아니다. 본 발명의 일부인 조합물은 본 발명의 항체 및 하기 목록으로부터 선택되는 적어도 하나의 추가 제제일 수 있다. 조합물은 또한 형성된 조성물이 그의 의도된 기능을 수행할 수 있도록 조합이 이루어지는 경우 하나 초과의 추가 제제, 예를 들어, 2개 또는 3개의 추가 제제를 포함할 수 있다.

[1696] 병용 요법은 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들어, 본원에 더욱 개시된 바와 같은, 하나 이상의 사이토카인 및 성장 인자 저해제, 면역억제제, 항염증제(예를 들어, 전신 항염증제), 항-섬유증제, 대사 저해제, 효소 저해제 및/또는 세포독성제 또는 세포증식억제제, 유사분열 저해제, 항종양 항생제, 면역조절제, 유전자 요법용 벡터, 알킬화제, 항혈관형성제, 항대사물질, 붕소-함유 제제, 화학보호제, 호르몬, 항호르몬제, 코르티코스테로이드, 광활성 치료제, 올리고뉴클레오티드, 방사성핵종 제제, 토포이소머라아제 저해제, 키나아제 저해제, 또는 방사성민감제와 함께 제형화되고/되거나 공동-투여되는 본 발명의 항-EGFR-길항제 ADC를 포함할 수 있다.

[1697] 특정한 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는 항암제 또는 항신생물제와 병용하여 사용된다. 용어 "항암제" 및 "항신생물제"는 암 성장과 같은 악성 종양을 치료하는 데 사용되는 약물을 지칭한다. 약물 요법은 단독으로 또는 수술이나 방사선 요법과 같은 다른 치료와 병용하여 사용될 수 있다. 관련된 기관의 성질에 따라 몇몇 부류의 약물이 암치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 유방암은 일반적으로 에스트로겐에 의해 자극되며, 성호르몬을 불활성화하는 약물로 치료될 수 있다. 유사하게, 전립선암은 남성 호르몬인 안드로겐을 불활성화하는 약물로 치료될 수 있다. 본 발명의 항-EGFR ADC와 함께 사용될 수 있는 항암제는 특히 하기 제제를 포함한다:

항암제	코멘트	예
항체 (a) 항-EGFR 항체외의 다른 항체; 및 (b) 상이한 에피토프와 결합하는 항-EGFR 항체	대부분의 인간 암의 세포 표면 상에서 발현되는 IGF-1R(인슐린-유사 성장 인자 타입 1 수용체)에 결합하는 항체	A12 (완전 인간화 mAb) 19D12 (완전 인간화 mAb) Cp751-871 (완전 인간화 mAb) H7C10 (인간화 mAb) alphaIR3 (마우스) ScFV/FC (마우스/인간 키메라) EM/164 (마우스)
	EGFR (상피 성장 인자 수용체)에 결합하는 항체; EGFR 발현 또는 활성에 영향을 주는 돌연변이는 암을 야기할 수 있음	마투주맙 (EMD72000) Erbitux® / 세툭시맙 (Imclone) Vectibix® / 파니투무맙 (Amgen) mAb 806
	cMET (간엽 상피 전이 인자; MET 패밀리의 수용체 티로신 키나아제의 구성원)에 결합하는 항체	니모툭수맙 (TheraCIM) AVEO (AV299) (AVEO) AMG102 (Amgen) 5D5 (OA-5d5) (Genentech) H244G11 (Pierre Fabre)
	상이한 에피토프에 결합하는 항-ErbB3 항체	Ab #14 (MM 121-14) Herceptin® (트라스투주맙; Genentech) 1B4C3; 2D1D12 (U3 Pharma AG)
IGF1R 을 표적화하는 소분자	많은 인간 암의 세포 표면 상에서 발현되는 인슐린-유사 성장 인자 타입 1 수용체	NVP-AEW541-A BMS-536,924 (1H-벤조이미다졸-2-일)-1H-피리딘-2-온) BMS-554,417 시클로리간 TAE226 PQ401
EGFR 을 표적화하는 소분자	EGFR(상피 성장 인자 수용체); 과발현 또는 EGFR 발현 또는 활성에 영향을 주는 돌연변이는 암을 야기할 수 있음	Iressa® / 제피티닙 (AstraZeneca) CI-1033 (PD 183805) (Pfizer) 라파티닙 (GW-572016) (GlaxoSmithKline) Tykerb® / 라파티닙 디토실레이트 (Smith Kline Beecham) Tarceva ® / 에를로티닙 HCL (OSI-774) (OSI Pharma) PKI-166 (Novartis) PD-158780 EKB-569 티르포스틴 AG 1478 (4-(3-클로로아닐리노)-6,7-디메톡시퀴나졸린)
cMET 를 표적화하는 소분자	cMET (간엽 상피 전이 인자; MET 패밀리의 수용체 티로신 키나아제의 구성원)	PHA665752 ARQ 197
대사길항물질		플루오로우라실 (5-FU) 카페시타빈 / XELODA® (HLR Roche)

[1698]

		5-트리플루오로메틸-2'-데옥시우리딘 메토트렉세이트 소듐 (Trexall) (Barr) 랄티트렉세드 / Tomudex® (AstraZeneca) 페메트렉세드 / Alimta® (Lilly) 테가푸르 시토신 아라비노시드 (시타라빈, Ara-C) / Thioguanine® (GlaxoSmithKline) 5-아자시티딘 6-메르캅토퓨린 (메르캅토퓨린, 6-MP) 아자티오프린 / Azasan® (AAIPHARMA LLC) 6-티오구아닌 (6-TG) / Purinethol® (TEVA) 펜토스타틴 / Nipent® (Hospira Inc.) 플루다라빈 포스페이트 / Fludara® (Bayer Health Care) 클라드리빈 (2-CdA, 2-클로로데옥시아데노신) / Leustatin® (Ortho Biotech)
알킬화제	알킬화 항신생물제는 DNA 에 알킬 기를 부착시키는 알킬화제이다. 암세포는 일반적으로 건강한 세포보다 더 무제한적으로 증식하기 때문에 DNA 손상에 더 민감하며, 알킬화제는 다양한 종양을 치료하기 위하여 임상적으로 사용된다.	리보뉴클레오티드 리덕타아제 저해제 (RNR) 시클로포스파미드 / 시톡산 (BMS) Neosar (TEVA) 이포스파미드 / Mitoxana® (ASTA Medica) 티오테파 (Bedford, Abraxis, Teva) BCNU→ 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로소우레아 CCNU→ 1, -(2-클로로에틸)-3-시클로헥실-1-니트로소우레아 (메틸 CCNU) 헥사메틸멜라민 (알트레타민, HMM) / Hexalen® (MGI Pharma Inc.) 부술판 / Myleran (GlaxoSmithKline) 프로카르바진 HCL/ Matulane (Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc.) 다카르바진 (DTIC) 클로람부실 / Leukara® (SmithKline Beecham) 멜팔란 / Alkeran® (GlaxoSmithKline) 시스플라틴 (시스플라티늄, CDDP) / Platinol (Bristol Myers) 카르보플라틴/ Paraplatin (BMS) 옥살리플라틴 /Eloxitan® (Sanofi-Aventis US)
토포이소머라아제 저해제	토포이소머라아제 저해제는 정상 세포 사이클 동안 DNA 가닥의 포스포디에스테르 백본의 파괴 및 재결합을 촉매함으로써 DNA 구조에서의 변화를 제어하는 효소인 토포이소머라아제 효소(토포이소머라아제 I 및 II)의 작용을 방해하도록 설계된 화학요법제이다.	독소루비신 HCL / Doxil® (Alza) 다우노루비신 시트레이트 / Daunoxome® (Gilead) 미토잔트론 HCL / Novantrone (EMD Serono) 악티노마이신 D 에토포시드 / Vepesid® (BMS)/ Etopophos® (Hospira, Bedford, Teva Parenteral 등) 토포테칸 HCL / Hycamtin® (GlaxoSmithKline) 테니포시드 (VM-26) / Vumon® (BMS) 이리노테칸 HCL(CPT-II) / Camptosar® (Pharmacia & Upjohn)
미세소관	미세소관은 세포골격의	빈크리스틴 / Oncovin® (Lilly)

[1699]

표적화제	구성요소 중 하나이다. 이것은 직경이 대략 24 nm 이고 길이가 수 마이크로미터로부터 가능하게는 수 밀리미터(신경세포의 축색돌기에서)까지 변한다. 미세소관은 세포 내에서 구조적 구성요소로서의 역할을 하며 유사분열, 세포질분열 및 소포 수송을 비롯한 많은 세포 과정에 연루된다.	빈블라스틴 술페이트/ Velban®(중단됨) (Lilly) 비노렐빈 타르트레이트 / Navelbine® (PierreFabre) 빈데신 술페이트 / Eldisine® (Lilly) 파클리탁셀 / Taxol® (BMS) 도세탁셀 / Taxotere® (Sanofi Aventis US) 나노입자 파클리탁셀 (ABI-007) / Abraxane® (Abraxis BioScience, Inc.) 익사베필론 / IXEMPRA™ (BMS)
키나아제 저해제	키나아제는 고에너지, 포스페이트-공여 분자로부터 특정 기질로의 포스페이트기의 전달을 촉매하는 효소이며, 세포에서 신호를 전송하고 복잡한 과정을 조절하기 위해 이용된다.	이마티닙 메실레이트 / Gleevec (Novartis) 수니티닙 말레이트 / Sutent® (Pfizer) 소라페닙 토실레이트 / Nexavar® (Bayer) 니로티닙 하이드로클로라이드 일수화물 / Tasigna® (Novartis), 오시메르티닙, 코비메티닙, 트라메티닙, 다브라페닙, 디나시클립
단백질 합성 저해제	세포 아폽토시스를 유도함	L-아스파라기나아제 / Elspar® (Merck & Co.)
면역치료제	암환자가 면역 반응성을 나타내도록 유도함	알파 인터페론 혈관신생 저해제 / Avastin® (Genentech) IL-2→ 인터루킨 2 (알데스루킨) / Proleukin ® (Chiron) IL-12→ 인터루킨 12
	항체/ 소분자 면역 관문 조절제	항-CTLA-4 및 PR-1 요법제 Yervoy® (이필리무맙; Bristol-Myers Squibb) Opdivo® (니볼루맙; Bristol-Myers Squibb) Keytrada® (펨브롤리주맙; Merck)
호르몬	폐경기 및 노화와 연관된 호르몬 요법제는 연령- 또는 질환-관련 호르몬 감소를 보상하기 위하여 신체에서 특정 호르몬의 양을 증가시키고자 한다. 암 치료제로서의 호르몬 요법제는 특정 호르몬의 수준을 감소시키거나 성장 및 확산을 위하여 이들 호르몬을 이용하는 암의 능력을 변경시킨다.	토레미펜 시트레이트 / Fareston® (GTX, Inc.) 풀베스트란트 / Faslodex® (AstraZeneca) 랄록시펜 HCL / Evista® (Lilly) 아나스트라졸 / Arimidex® (AstraZeneca) 레트로졸 / Femara® (Novartis) 파드로졸 (CGS 16949A) 엑세메스탄 / Aromasin® (Pharmacia & Upjohn) 류프롤리드 아세테이트 / Eligard® (QTL USA) Lupron® (TAP Pharm) 고세렐린 아세테이트 / Zoladex® (AstraZeneca) 트립토렐린 파모에이트 / Trelstar® (Watson Labs) 부세렐린/ Suprefact® (Sanofi Aventis) 나파렐린 / Synarel® (Pfizer) 세트로렐릭스 / Cetrotide® (EMD Serono) 비칼루타미드 / Casodex® (AstraZeneca) 닐루타미드 / Nilandron® (Aventis Pharm.)

[1700]

		메제스트롤 아세테이트 / Megace® (BMS) 소마토스타틴 유사체(옥트레오티드 아세테이트 / Sandostatin® (Novartis)
글루코코르티코이드	암 통증을 야기하는 종창을 감소시키기 위해 사용되는 항염증약.	프레드니솔론 덱사메타손 / Decadron® (Wyeth)
아로마토즈 저해제	이미다졸을 포함함	케토코나졸
mTOR 저해제	mTOR 시그널링 경로는 원래 면역억제제 라파마이신의 연구 동안 발견되었다. 고도로 보존된 이 경로는 환경 인자에 대한 반응으로 세포 증식 및 대사를 조절하여, 포스포이노시티드-3-키나아제(PI-3K)를 통한 세포 성장 인자 수용체 시그널링을 세포 성장, 증식 및 혈관신생에 연결시킨다.	시롤리무스 (라파마이신) / Rapamune® (Wyeth) 템시롤리무스 (CCI-779) / Torisel® (Wyeth) 데포롤리무스 (AP23573) / (Ariad Pharm.) 에베롤리무스 (RAD001) / Certican® (Novartis)

[1701]

[1702] 상기 항암제에 더하여, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는 섹션 II에 개시된 제제와 병용하여 투여될 수 있다. 추가로, 전술한 항암제는 본 발명의 ADC에 사용될 수 있다.

[1703] 특정한 실시 형태에서, 본 발명의 ADC는 EGFR 활성과 관련된 질환을 치료하기 위해 단독으로 또는 상기 항체와 함께 작용하거나 상승적으로 작용하는 다른 항암제와 함께 투여될 수 있다. 그러한 항암제에는, 예를 들어, 본 기술 분야에 잘 알려진 제제(예를 들어, 세포독소, 화학요법제, 소분자 및 방사선)이 포함된다. 항암제의 예에는 Panorex (Glaxo-Welcome), Rituxan (IDEC/Genentech/Hoffman la Roche), Mylotarg (Wyeth), Campath (Millennium), Zevalin (IDEC and Schering AG), Bexxar (Corixa/GSK), Erbitux (Imclone/BMS), Avastin (Genentech) 및 Herceptin (Genentech/Hoffman la Roche)이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 다른 항암제에는 미국 특허 제7,598,028호 및 국제 공개 제2008/100624호에 개시된 것들이 포함되지만, 이에 한정되지 않으며, 이들의 내용은 본원에 참고로 포함된다. 하나 이상의 항암제가 본 발명의 항체 또는 이의 항원 결합 부분이 투여와 동시에, 또는 투여 전에, 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

[1704] 본 발명의 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 이를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위해 NAMPT의 저해제(본원에 참고로 포함된 AbbVie, Inc.의 미국 특허 출원 공개 제2013/0303509호의 저해제의 예 참조)와 함께 병용 요법으로 사용될 수 있다. NAMPT (프리-B-세포-결장성-향상 인자(PBEF) 및 비스파틴으로도 알려져 있음)는 니코틴아미드의 포스포리보실화를 촉매하는 효소이며 NAD를 구제하는 두 경로 중 하나에서 속도 제한 효소이다. 본 발명의 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR 항체 및 ADC는 대상체에서 암의 치료를 위해 NAMPT 저해제와 병용하여 투여된다.

[1705] 본 발명의 특정 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 토포이소머라아제 저해제 이리노테칸의 활성 대사산물인 SN-38과 함께 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[1706] 본 발명의 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 ADC는 유방암, 난소암 및 비소세포 폐암을 포함하는 암을 치료하기 위해 PARP (폴리 ADP 리보스 폴리머라아제) 저해제, 예를 들어, 벨리파립과 함께 병용 요법으로 사용될 수 있다.

[1707] 본원에 개시된 항-EGFR ADC와 함께 공동-투여되고/되거나 제형화될 수 있는 추가적인 치료제의 추가의 예에는 흡입식 스테로이드; 베타-작용제, 예를 들어, 단기-작용 또는 장기-작용 베타-작용제; 류코트리엔 또는 류코트리엔 수용체의 길항제; ADVAIR과 같은 복합 약물; IgE 저해제, 예를 들어, 항-IgE 항체(예를 들어, XOLAIR®, 오말리주맙); 포스포디에스테라아제 저해제(예를 들어, PDE4 저해제); 잔틴; 항콜린작용성 약물; 비만 세포-안정제, 예를 들어 크로몰린; IL-4 저해제; IL-5 저해제; 에오탁신/CCR3 저해제; 히스타민 또는 H1, H2, H3, 및 H4를 포함하는 그의 수용체의 길항제, 및 프로스타글란딘 D 또는 그의 수용체 (DP1 및 CRTH2)의 길항제 중 하나 이상이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 그러한 조합물은, 예를 들어, 천식 및 다른 호흡기 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 본원에 개시된 항-EGFR ADC와 함께 공동-투여되고/되거나 제형화될 수 있는 추가적인 치료제의 다른 예는 테모졸로미드, 이브루티닙, 두벨리십, 및 이델랄리십 중 하나 이상을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[1708] 특정 실시 형태에서, ADC는 추가 제제 또는 추가 요법제(여기서, 추가 제제는 항-PD1 항체(예를 들어 펨브롤리주맙), 항-PD-L1 항체(아테졸리주맙), 항-CTLA-4 항체(예를 들어 이필리무맙), MEK 저해제(예를 들어 트라메티닙), ERK 저해제, BRAF 저해제(예를 들어 다브라페닙), 오시메르티닙, 에를로티닙, 게피티닙, 소라페닙, CDK9 저해제(예를 들어 디나시클립), MCL-1 저해제, 테모졸로미드, Bcl-xL 저해제, Bcl-2 저해제(예를 들어 베네토클락스), 이브루티닙, mTOR 저해제(예를 들어 에베롤리무스), PI3K 저해제(예를 들어 부팔리십), 두벨리십, 이델랄리십, AKT 저해제, HER2 저해제(예를 들어 라파티닙), 탁산(예를 들어 도세탁셀, 파클리탁셀, 납-파클리탁셀), 아우리스타틴을 포함하는 ADC, PBD를 포함하는 ADC(예를 들어 로발피투주맙 테시린), 메이탠시노이드를 포함하는 ADC(예를 들어 TDM1), TRAIL 작용제, 프로테아좀 저해제(예를 들어 보르테조밉), 및 니코틴아미드 포스포리보실트랜스퍼라아제(NAMPT) 저해제로 이루어진 군으로부터 선택됨)와 병용하여, 또는 아우리스타틴 ADC 또는 PBD ADC와 병용하여 투여된다.

[1709] 하나 이상의 항-EGFR 항체 또는 이의 단편과 함께 공동-투여되고/되거나 제형화될 수 있는 치료제의 추가의 예에는 TNF 길항제(예를 들어, TNF 수용체의 용해성 단편, 예를 들어, p55 또는 p75 인간 TNF 수용체 또는 이의 유도체, 예를 들어, 75 kD TNFR-IgG(75 kD TNF 수용체-IgG 융합 단백질, ENBREL)); TNF 효소 길항제, 예를 들어, TNF 전환 효소(TACE) 억제제; 무스카린 수용체 길항제; TGF-베타 길항제; 인터페론 감마; 퍼페니돈; 화학요법제, 예를 들어, 메토트렉세이트, 레플루노미드, 또는 시롤리무스(라파마이신) 또는 그의 유사체, 예를 들어, CCI-779; COX2 및 cPLA2 억제제; NSAID; 면역조절제; p38 억제제, TPL-2, MK-2 및 NFkB 억제제 중 하나 이상이 포함된다.

[1710] 다른 바람직한 조합물은 사이토카인 억제성 항염증 약물(들)(CSAID); 다른 인간 사이토카인 또는 성장 인자, 예를 들어, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, IL-16, IL-18, IL-21, IL-31, 인터페론, EMAP-II, GM-CSF, FGF, EGF, PDGF, 및 엔도텔린-1뿐만 아니라 이들 사이토카인 및 성장 인자의 수용체에 대한 항체 또는 이의 길항제이다. 본 발명의 항체 또는 그의 항원-결합 부분은 세포 표면 분자, 예를 들어, CD2, CD3, CD4, CD8, CD25, CD28, CD30, CD40, CD45, CD69, CD80 (B7.1), CD86 (B7.2), CD90, CTLA, CTLA-4, PD-1, 또는 CD154를 포함한 그들의 리간드(gp39 또는 CD40L)에 대한 항체와 조합될 수 있다.

[1711] 치료제들의 바람직한 조합은 염증 케스케이드의 상이한 지점에서 방해할 수 있으며; 바람직한 예는 키메라, 인간화된 또는 인간 TNF 항체, 아달리무맙, (HUMIRA®:D2E7; 국제 공개 제97/29131호 및 미국 특허 제6,090,382호; 본 명세서에 참고로 포함됨), CA2(Remicade®), CDP 571, 및 용해성 p55 또는 p75 TNF 수용체, 그의 유도체, (p75TNFR1gG(Enbrel®) 또는 p55TNFR1gG(Lenercept), 및 또한 TNF 전환 효소(TACE) 억제제와 같은 TNF 길항제를 포함하고; 유사하게 IL-1 억제제(인터류킨-1 전환 효소 억제제, IL-1RA 등)가 동일한 이유로 효과적일 수 있다. 다른 바람직한 조합은 인터류킨 4를 포함한다.

[1712] 특정 실시 형태에서, ADC는 비소세포 폐암의 치료를 위하여 탁산과 병용하여 투여된다.

[1713] 본 발명의 제약 조성물은 "치료적 유효량" 또는 "예방적 유효량"의 본 발명의 항체 또는 항체 부분을 포함할 수 있다. "치료적 유효량"은 요망되는 치료 결과를 달성하기 위해 필요한 용량에서 및 기간 동안 유효한 양을 지칭한다. 항체 또는 항체 부분의 치료적 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있고, 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중과 같은 인자, 및 개체에서 요망되는 반응을 유도하는 항체 또는 항체 부분의 능력에 따라 달라질 수 있다. 또한, 치료적 유효량은, 항체 또는 항체 부분의 임의의 독성 또는 유해 효과보다 치료적으로 유리한 효과가 더 큰 양이다. "예방적 유효량"은 요망되는 예방적 결과를 달성하기 위해 필요한 용량에서 및 기간 동안 유효한 양을 지칭한다. 전형적으로, 예방적 용량은 질환 전에 또는 질환의 초기 단계에 대상체에게 사용되기 때문에, 예방적 유효량은 치료적 유효량보다 적을 것이다.

[1714] ADC의 투여량은 치료되는 특정 질환, 투여 양식, 원하는 치료적 이득, 질환의 병기 또는 중증도, 환자의 연령, 체중 및 기타 특성 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. 유효 투여량의 결정은 당업자의 능력 내에 있다.

[1715] 투여 섭생법은 최적의 요망되는 반응(예를 들어, 치료적 또는 예방적 반응)을 제공하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 단일 볼루스가 투여될 수 있거나, 수개의 분할된 용량이 시간에 걸쳐 투여될 수 있거나, 용량은 치료적 상황의 긴급성에 의해 나타나는 바와 같이 비례하여 감소되거나 증가될 수 있다. 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위하여 용량 단위 형태로 비경구 조성물을 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에 사용되는 용량 단위 형태는 치료될 포유동물 대상체를 위한 단위 용량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며; 각 단위는 요구되는 제약 담체와 관련하여 요망되는 치료적 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 화합

물을 함유한다. 본 발명의 용량 단위 형태에 대한 설명은, (a) 활성 화합물의 독특한 특징 및 달성될 특정 치료적 또는 예방적 효과, 및 (b) 개체에서의 감수성 치료를 위해 이러한 활성 화합물을 배합하는 것에 대한 본 기술 분야에 내재된 한계에 의해 좌우되고, 이들에 직접적으로 의존한다.

[1716] ADC의 치료적 또는 예방적 유효량에 대한 예시적인, 비제한적인 범위는 0.1 내지 20 mg/kg, 더 바람직하게는 1 내지 10 mg/kg이다. 일 실시 형태에서, 본원에 기술된 ADC의 투여량은 1 내지 6 mg/kg (그 안에 열거되는 개별 투여량 포함), 예를 들어, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 및 6 mg/kg이다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 기술된 ADC의 투여량은 1 내지 200 μg/kg (그 안에 열거되는 개별 투여량 포함), 예를 들어, 1 μg/kg, 2 μg/kg, 3 μg/kg, 4 μg/kg, 5 μg/kg, 10 μg/kg, 20 μg/kg, 30 μg/kg, 40 μg/kg, 50 μg/kg, 60 μg/kg, 80 μg/kg, 100 μg/kg, 120 μg/kg, 140 μg/kg, 160 μg/kg, 180 μg/kg 및 200 μg/kg이다. 완화될 질환의 유형 및 중증도에 따라 투여량 값이 변할 수 있음에 주목해야 한다. 임의의 특정 대상체에 대해 특정 투여 섭생법은 개체의 요구 및 조성물을 투여하거나 투여를 감독하는 인간의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 하며, 본원에 제시된 용량 범위는 단지 예시적인 것이고, 청구된 조성물의 범주 또는 실시를 제한하고자 하는 것은 아님을 추가로 이해해야 한다.

[1717] 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 0.1 내지 30 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 1 내지 15 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 1 내지 10 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 2 내지 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 1 내지 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[1718] 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 1 내지 200 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 150 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 100 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 90 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 80 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 70 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 5 내지 60 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 항-EGFR ADC, 예를 들어, AbA를 포함하는 ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, ADC로서 10 내지 80 μg/kg의 투여량으로 투여된다.

[1719] 일 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 1 내지 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, .5 내지 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 1.8 내지 2.4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 1 내지 4 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 약 1 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 3 내지 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 2 내지 3 mg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 6 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[1720] 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 1 내지 200 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 5 내지 100 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 5 내지 90 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 5 내지 80 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 5 내지 70 μg/kg의 투여량으로 투여된다. 또 다른 실시 형태에서, 본원에 개시된 항-EGFR ADC는, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 암을 갖는 대상체에, 5 내지 60 μg/kg의 투여량으로 투여된다.

[1721] 또 다른 태양에서, 본 출원은 시험관 내에서 샘플(예를 들어, 혈청, 혈장, 조직, 생검체와 같은 생물학적 샘플) 중의 EGFR의 존재를 검출하는 방법을 제공한다. 대상 방법은 장애, 예를 들어, 암을 진단하는 데 사용될 수 있다. 상기 방법은 (i) 샘플 또는 대조군 샘플을 본원에 개시된 항-EGFR ADC와 접촉시키는 단계; 및 (ii) 항-EGFR ADC와 샘플 또는 대조군 샘플 사이의 복합체 형성을 검출하는 단계를 포함하며, 대조군 샘플과 비교하여 샘플에서의 복합체 형성의 통계학적으로 유의미한 변화가 샘플에서의 EGFR의 존재를 나타낸다.

[1722] 인간 EGFR에 결합하는 능력을 고려해 볼 때, 본 발명의 ADC는 통상의 면역분석, 예를 들어, 효소 연결된 면역흡착 분석(ELISA), 방사선면역분석(RIA) 또는 조직 면역조직화학을 사용하여, (예를 들어, 생물학적 샘플, 예를 들어, 혈청 또는 혈장에서) 인간 EGFR을 검출하는데 사용될 수 있다. 일 태양에서, 본 발명은 생물학적 샘플을 본 발명의 항체 또는 항체 부분과 접촉시키는 단계 및 인간 EGFR에 결합된 항체(또는 항체 부분) 또는 결합되지 않는 항체(또는 항체 부분)를 검출하여 생물학적 샘플 중의 인간 EGFR을 검출하는 단계를 포함하는, 생물학적 샘플 중의 인간 EGFR의 검출 방법을 제공한다. 항체는 결합되거나 결합되지 않은 항체의 검출을 용이하게 하도록 검출 가능한 물질로 직접적으로 또는 간접적으로 표지된다. 적합한 검출 가능한 물질은 다양한 효소, 보결분자단(prosthetic group), 형광 물질, 발광 물질 및 방사능 물질을 포함한다. 적합한 효소의 예는 서양고추냉이(horseradish) 퍼옥시다아제, 알칼리성 포스파타아제, β-갈락토시다아제 또는 아세틸콜린에스테라아제를 포함하며; 적합한 보조군 복합체의 예는 스트렙트아비딘/비오틴 및 아비딘/비오틴을 포함하며; 적합한 형광 물질의 예는 움벨리페론, 플루오레세인, 플루오레세인 이소티오시아네이트, 로다민, 디클로로트리아지닐아민 플루오레세인, 단실 클로라이드 또는 피코에리트린을 포함하며; 발광 물질의 예는 루미놀을 포함하며; 적합한 방사능 물질의 예는 ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{90}Y, ^{99}Tc, ^{111}In, ^{125}I, ^{131}I, ^{177}Lu, ^{166}Ho, 또는 ^{153}Sm을 포함한다.

[1723] 항체 표지화에 대한 대안으로, 인간 EGFR은 검출 가능한 물질로 표지된 rhEGFR 표준물질 및 비표지된 항-인간 EGFR ADC를 사용하는 경쟁적 면역분석에 의해 생물학적 유체에서 분석될 수 있다. 이러한 분석에서는, 생물학적 샘플, 표지된 rhEGFR 표준물질 및 항-인간 EGFR 항체를 조합하며, 비표지된 항체에 결합된 표지된 rhEGFR 표준물질의 양을 측정한다. 생물학적 샘플 중 인간 EGFR의 양은 항-EGFR 항체에 결합된 표지된 rhEGFR 표준물질의 양에 반비례한다. 유사하게, 인간 EGFR을 또한 검출 가능한 물질로 표지된 rhEGFR 표준물질 및 비표지된 항-인간 EGFR ADC를 이용하는 경쟁적 면역분석에 의해 생물학적 유체에서 분석할 수 있다.

[1724] **8. 제약 조성물**

[1725] 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC는 상기 저해제 또는 ADC 및 하나 이상의 담체, 부형제 및/또는 희석제를 포함하는 조성물의 형태로 존재할 수 있다. 본 조성물은 특정 용도, 예컨대 수의학적 용도 또는 인간에서의 약학적 사용을 위하여 제형화될 수 있다. 조성물의 형태(예를 들어, 건조 산제, 액상 제형 등) 및 사용되는 부형제, 희석제 및/또는 담체는 상기 저해재 및/또는 ADC의 의도된 용도와, 치료적 용도의 경우 투여 양식에 따라 달라질 것이다.

[1726] 치료적 용도에 있어서, Bcl-xL 저해제 및/또는 ADC 조성물은 제약상 허용가능한 담체를 포함하는 살균 제약 조성물의 일부로서 공급될 수 있다. 이 조성물은 임의의 적합한 형태(이것을 환자에게 투여하는 요망되는 방법에 따라)로 존재할 수 있다. 제약 조성물은 환자에게 다양한 경로로 투여될 수 있으며, 예컨대 경구 투여, 경피 투여, 피하 투여, 비강내 투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 척수강내 투여, 국소 투여 또는 국부 투여될 수 있다. 임의의 주어진 경우에서의 가장 적합한 투여 경로는 특정한 Bcl-xL 저해제 또는 ADC, 대상체, 및 질환의 성질 및 중증도 및 대상체의 건강 상태에 따라 달라질 것이다. 전형적으로, Bcl-xL 저해제는 경구 또는 비경구 투여되며, ADC 제약 조성물은 정맥내 또는 피하 투여된다.

[1727] 제약 조성물은 편리하게는 용량당 소정량의 본원에 개시된 Bcl-xL 저해제 또는 ADC를 포함하는 단위 투여 형태

로 제공될 수 있다. 단위 투약형에 포함되는 저해제 또는 ADC의 양은 치료되는 질환과, 본 기술 분야에 잘 알려진 바와 같은 기타 요인에 따라 달라진다. Bcl-xL 저해제에 있어서, 그러한 단위 투여형은 단회 투여에 적합한 양의 Bcl-xL 저해제를 포함하는 정제, 캡슐, 로젠지 등의 형태로 존재할 수 있다. ADC에 있어서, 그러한 단위 투여형은 단회 투여에 적합한 양의 ADC를 포함하는 동결건조된 건조 산제의 형태로, 또는 리퀴드의 형태로 존재할 수 있다. 건조 산제 단위 투여 형태는 주사기, 적당량의 희석제 및/또는 투여에 유용한 기타 성분을 포함하는 키트로 패키징될 수 있다. 리퀴드 형태의 단위 투여형은 편리하게는 단회 투여에 적합한 양의 ADC가 사전 충전된 주사기의 형태로 공급될 수 있다.

[1728] 또한 제약 조성물은 다회 투여에 적합한 양의 ADC를 포함하는 벌크 형태로 공급될 수 있다.

[1729] ADC의 제약 조성물은 원하는 순도를 갖는 ADC를 본 기술 분야에서 전형적으로 이용되는 선택적인 제약상 허용가능한 담체, 부형제 또는 안정화제(이들 전부는 본원에서 "담체"로 지칭됨), 즉, 완충제, 안정화제, 방부제, 등장화제, 비이온성 세제, 산화방지제 및 다른 기타 첨가제와 혼합함으로써 동결건조 제형 또는 수성 용액으로 보관하기 위한 것으로 제조될 수 있다. 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition (Osol, ed. 1980)]을 참조한다. 그러한 첨가제는 이용되는 투여량 및 농도에서 수용자에게 비독성이어야 한다.

[1730] 완충제는 pH를 생리학적 조건과 비슷한 범위 내에서 유지하는 것을 돕는다. 완충제는 약 2 mM 내지 약 50 mM의 범위의 농도로 존재할 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 완충제는 무기 및 유기 산 둘 다와 이들의 염, 예컨대 시트레이트 완충제(예를 들어, 시트르산일나트륨-시트르산이나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산삼나트륨 혼합물, 시트르산-시트르산일나트륨 혼합물 등), 숙시네이트 완충제(예를 들어, 숙신산-숙신산일나트륨 혼합물, 숙신산-수산화나트륨 혼합물, 숙신산-숙신산이나트륨 혼합물 등), 타르트레이트 완충제(예를 들어, 타르타르산-소듐 타르트레이트 혼합물, 타르타르산-포타슘 타르트레이트 혼합물, 타르타르산-수산화나트륨 혼합물 등), 푸마레이트 완충제(예를 들어, 푸마르산-푸마르산일나트륨 혼합물, 푸마르산-푸마르산이나트륨 혼합물, 푸마르산일나트륨-푸마르산이나트륨 혼합물 등), 글루코네이트 완충제(예를 들어, 글루콘산-글루콘산나트륨 혼합물, 글루콘산-수산화나트륨 혼합물, 글루콘산-글루콘산칼륨 혼합물 등), 옥살레이트 완충제(예를 들어, 옥살산-옥살산나트륨 혼합물, 옥살산-수산화나트륨 혼합물, 옥살산-옥살산칼륨 혼합물 등), 락테이트 완충제(예를 들어, 락트산-락트산나트륨 혼합물, 락트산-수산화나트륨 혼합물, 락트산-락트산칼륨 혼합물 등) 및 아세테이트 완충제(예를 들어, 아세트산-아세트산나트륨 혼합물, 아세트산-수산화나트륨 혼합물 등)를 포함한다. 부가적으로, 포스페이트 완충제, 히스티딘 완충제 및 트리메틸아민 염, 예컨대 트리스가 사용될 수 있다.

[1731] 방부제는 미생물 성장의 지연을 위하여 첨가될 수 있으며, 약 0.2% 내지 1% (w/v)의 범위의 양으로 첨가될 수 있다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 방부제는 페놀, 벤질 알코올, 메타-크레솔, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드, 벤잘코늄 할라이드(예를 들어, 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드), 헥사메토늄 클로라이드, 및 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤, 카테콜, 레소르시놀, 시클로헥산올, 및 3-펜탄올을 포함한다. 때때로 "안정화제"로 공지된 등장화제는 본 발명의 리퀴드 조성물의 등장성을 보장하기 위하여 첨가될 수 있으며, 다가 당 알코올, 예를 들어 3가 이상의 당 알코올, 예컨대 글리세린, 에리트리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨을 포함할 수 있다. 안정화제는 기능 면에서 벌킹제로부터, 치료제를 가용화하거나, 변성 또는 용기 벽에의 부착을 방지하는 것을 돕는 첨가제까지의 범위일 수 있는 넓은 카테고리의 부형제를 지칭한다. 전형적인 안정화제는 다가 당 알코올(상기에 열거됨); 아미노산, 예컨대 아르기닌, 라이신, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 알라닌, 오르니틴, L-류신, 2-페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌 등, 유기 당 또는 당 알코올, 예컨대 락토스, 트레할로스, 스타키오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 리비톨, 미오이니시톨, 갈락티톨, 글리세롤 등(시클리톨, 예컨대 이노시톨을 포함함); 폴리에틸렌 글리콜; 아미노산 중합체; 황 함유 환원제, 예컨대 우레아, 글루타티온, 티옥틱산, 소듐 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, α-모노티오글리세롤 및 소듐 티오 술페이트; 저분자량 폴리펩티드(예를 들어, 10개 이하의 잔기의 펩티드); 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 소 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈 단당류, 예컨대 자일로스, 만노스, 프룩토스, 글루코스; 이당류, 예컨대 락토스, 말토스, 수크로스 및 삼당류, 예컨대 라피노스; 및 다당류, 예컨대 덱스트란일 수 있다.

[1732] 비이온성 계면활성제 또는 세제("습윤제"로도 공지됨)를 첨가하여 당단백질의 가용화를 도울 수 있고, 이외에도 당단백질을 교반-유발된 응집으로부터 보호할 수 있는데, 이는 또한 단백질 변성의 야기 없이 응력을 받는 전단 표면에 제형이 노출되게 한다. 적합한 비이온성 계면활성제는 폴리소르베이트(20, 80 등), 폴리옥사머(184, 188 등), 플루로닉(Pluronic) 폴리올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노에테르(TWEEN®-20, TWEEN®-80 등)를 포함한다. 비이온성 계면활성제는 약 0.05 mg/ml 내지 약 1.0 mg/ml, 예를 들어 약 0.07 mg/ml 내지 약 0.2 mg/ml의 범위

로 존재할 수 있다.

[1733] 추가적인 기타 부형제는 벌킹제(예를 들어, 전분), 킬레이팅제(예를 들어, EDTA), 산화방지제(예를 들어, 아스코르브산, 메티오닌, 비타민 E), 및 공용매를 포함한다.

[1734] 본원에 개시된 본 발명의 방법에 대한 다른 적합한 변경 및 조정은 명백하며 본 발명 또는 본원에 개시된 실시형태의 범위로부터 벗어나지 않으면서 적합한 등가물을 사용하여 이루어질 수 있음을 당업자는 용이하게 알 것이다. 이제, 본 발명을 상세히 기재하였으나, 단지 예시를 위해 포함될 뿐 본 발명을 제한하고자 하는 것이 아닌 하기 실시예를 참조로 하여 본 발명은 더욱 명확히 이해될 것이다.

[1735] **실시예**

[1736] **실시예 1. 예시적인 Bcl-xL 저해제의 합성**

[1737] 이 실시예는 예시적인 Bcl-xL 저해 화합물 W2.01 내지 W2.91에 대한 합성 방법을 제공한다. ACD/Name 2012 release (Build 56084, 2012년 4월 5일, Advanced Chemistry Development Inc., 캐나다 온타리오 토론토 소재), ACD/Name 2014 release (Build 66687, 2013년 10월 25일, Advanced Chemistry Development Inc., 캐나다 온타리오 토론토 소재), ChemDraw Ver. 9.0.7 (CambridgeSoft, 미국 매사추세츠주 캠브릿지 소재), ChemDraw Ultra Ver. 12.0 (CambridgeSoft, 미국 매사추세츠주 캠브릿지 소재), 또는 ChemDraw Professional Ver. 15.0.0.106을 사용하여, Bcl-xL 저해제 (W2.01 내지 W2.91) 및 신톤 (실시예 2.1 내지 실시예 2.176)을 명명하였다. ACD/Name 2012 release (Build 56084, 2012년 4월 5일, Advanced Chemistry Development Inc., 캐나다 온타리오 토론토 소재), ACD/Name 2014 release (Build 66687, 2013년 10월 25일, Advanced Chemistry Development Inc., 캐나다 온타리오 토론토 소재), ChemDraw Ver. 9.0.7 (CambridgeSoft, 미국 매사추세츠주 캠브릿지 소재), ChemDraw Ultra Ver. 12.0 (CambridgeSoft, 미국 매사추세츠주 캠브릿지 소재), 또는 ChemDraw Professional Ver. 15.0.0.106을 사용하여, Bcl-xL 저해제 및 신톤을 명명하였다.

[1738] **1.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({2-[2-(카르복시메톡시)에톡시]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.01)의 합성**

[1739] **1.1.13-브로모-5,7-디메틸아다만탄카르복실산**

[1740] 0℃에서 50 mL 둥근바닥 플라스크에, 브로민 (16 mL)을 첨가하였다. 철 분말 (7 g)을 첨가하고, 반응물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 3,5-디메틸아다만탄-1-카르복실산 (12 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 가온하고 3일 동안 교반하였다. 얼음과 진한 HCl의 혼합물을 반응 혼합물에 부었다. 생성된 현탁액을 Na_2SO_3 (200 mL 물 중50 g)으로 2회 처리하고 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 합한 유기물을 1N HCl 수용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1741] **1.1.23-브로모-5,7-디메틸아다만탄메탄올**

[1742] 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 실시예 1.1.1 (15.4 g)의 용액에 BH_3 (테트라히드로푸란 중 1 M, 150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이어서 메탄올을 적가하여 반응 혼합물을 주의 깊게 켄칭(quenching)하였다. 이어서 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (500 mL)와 2N HCl 수용액 (100 mL) 사이에서 균형을 이루게 하였다. 수성 층을 추가로 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[1743] **1.1.31-((3-브로모-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸)-1H-피라졸**

[1744] 톨루엔 (60 mL) 중 실시예 1.1.2 (8.0 g)의 용액에 1H-피라졸 (1.55 g) 및 시아노메틸렌트리부틸포스포란 (2.0 g)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (10:1 헵탄:에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 324.2 $(M+H)^+$.

[1745] **1.1.42-{[3,5-디메틸-7-(1*H*-피라졸-1-일메틸)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]옥시}에탄올**

[1746] 에탄-1,2-디올 (12 mL) 중 실시예 1.1.3 (4.0 g)의 용액에 트리에틸아민 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 150℃

에서 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 용매를 증발시켜 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 305.2 $(M+H)^+$.

[1747] **1.1.52-({3,5-디메틸-7-[(5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에탄올**

[1748] 테트라히드로푸란 (100 mL) 중 실시예 1.1.4 (6.05 g)의 냉각된 (-78℃) 용액에 n-BuLi (헥산 중 40 mL, 2.5 M)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 주사기를 통해 요오도메탄 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 NH_4Cl 수용액으로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하고, 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 농축하고, 잔사를 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 319.5 $(M+H)^+$.

[1749] **1.1.61-({3,5-디메틸-7-[2-(히드록시)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸**

[1750] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 실시예 1.1.5 (3.5 g)의 용액에 N-요오도숙신이미드 (3.2 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고 $NaHSO_3$ 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 445.3 $(M+H)^+$.

[1751] **1.1.71-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸**

[1752] Tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (5.34 mL)를 -40℃에서 디클로로메탄 (125 mL) 중 실시예 1.1.6 (8.6 g) 및 2,6-루티딘 (3.16 mL)의 용액에 첨가하고, 반응물을 하룻밤 실온까지 가온되게 두었다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 헵탄 중 5 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 523.4 $(M+H)^+$.

[1753] **1.1.81-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸**

[1754] n-부틸리튬 (8.42 mL, 헥산 중 2.5M)을 -78℃에서 120 mL 테트라히드로푸란 중 실시예 1.1.7 (9.8 g)에 첨가하고 반응물을 1분 동안 교반하였다. 트리메틸 보레이트 (3.92 mL)를 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 피나콜 (6.22 g)을 첨가하고, 반응물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 교반하였다. 반응물을 pH 7 완충제로 켄칭하고, 혼합물을 에테르에 부었다. 층을 분리하고, 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 1 내지 25% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1755] **1.1.96-플루오로-3-브로모피콜린산**

[1756] 400 mL 1:1 디클로로메탄/클로로포름 중 6-아미노-3-브로모피콜린산 (25 g)의 슬러리를 1시간에 걸쳐 5℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 니트로소듐 테트라플루오로보레이트 (18.2 g)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 또 다른 30분 동안 교반하고, 이어서 35℃까지 가온하고 하룻밤 교반하였다. 생성물을 실온까지 냉각하고, 이어서 NaH_2PO_4 수용액으로 pH 4로 조정하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 3회 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1757] **1.1.10Tert-부틸 3-브로모-6-플루오로피콜리네이트**

[1758] 파라-톨루엔술포닐 클로라이드 (27.6 g)를 0℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 및 tert-부탄올 (80 mL) 중 실시예 1.1.9 (14.5 g) 및 피리딘 (26.7 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반하고, 이어서 실온까지 가온하고, 하룻밤 교반하였다. 용액을 농축하고 에틸 아세테이트와 Na_2CO_3 수용액 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 합하고, Na_2CO_3 수용액 및 염수으로 헹구고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1759] **1.1.11메틸 2-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이**

트

[1760] 디메틸 술폭시드 (100 mL) 중 메틸 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트 히드로클로라이드 (12.37 g) 및 실시예 1.1.10 (15 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (12 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 448.4 $(M+H)^+$.

[1761] **1.1.12메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1762] 1,4-디옥산 (25 mL) 및 물 (25 mL) 중 실시예 1.1.11 (3.08 g), 실시예 1.1.8 (5 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (126 mg), 1,3,5,7-테트라메틸-8-테트라데실-2,4,6-트리옥사-8-포스파아다만탄 (170 mg), 및 K_3PO_4 (3.65 g)의 혼합물을 2시간 동안 90℃까지 가열하였다. 혼합물을 냉각하고 1:1 디에틸 에테르:에틸 아세테이트에 부었다. 층을 분리하고, 유기물을 NaH_2PO_4 포화 수용액, 물 (2x), 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 1 내지 25% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 799.6 $(M+H)^+$.

[1763] **1.1.132-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[1764] 실시예 1.1.12 (5 g) 및 수산화리튬 일수화물 (0.276 g)을 2일 동안 70℃에서 테트라히드로푸란 (50 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (15 mL)의 용매 혼합물 중에서 함께 교반하였다. 반응물을 냉각하고, 1 M HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 용해시키고, -40℃에서 냉각하고, 2,6-루티딘 (1.8 mL) 및 tert-부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (3.28 g)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온되게 두고 2시간 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 층을 분리하였다. 유기 층을 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 중에 용해시키고 K_2CO_3 포화 수용액으로 1시간 동안 처리하였다. 이 혼합물을 진한 HCl로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트, 이어서 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 785.6 $(M+H)^+$.

[1765] **1.1.14tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1766] 10분 동안 0℃에서 7 mL N,N-디메틸포름아미드 중에서 실시예 1.1.13 (970 mg), N,N-디이소프로필에틸아민 (208 mg), 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (970 mg)를 교반하였다. 벤조[d]티아졸-2-아민 (278 mg)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (50 mL) 중에 용해시키고, 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (10 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트에 붓고 pH 7 완충제 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 803.7 $(M+H)^+$.

[1767] **1.1.15tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-옥소에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1768] 디클로로메탄 (1.3 mL) 중 실시예 1.1.14 (100 mg)의 주위 온도 용액(ambient solution)에 데스-마틴(Dess-Martin) 페리오디난 (58.1 mg)을 한꺼번에 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 교반하고, 추가의 데스-마틴 페리오디난 (8 mg)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 약 10% NaOH 수용액 및 디클로로메탄을 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 약 10% NaOH 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 고체로 농축하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 반응에 사용하였다. MS (ESI)

m/e 801.3 $(M+H)^+$.

[1769] **1.1.162-(2-(2-((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)에톡시)에톡시)아세트산**

[1770] 메탄올 (1.3 mL) 중 2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)아세트산 (22 mg) 및 실시예 1.1.15 (100 mg)의 주위 온도 용액에 MP-$CNBH_3$ (65 mg, 2.49 mmol/g 로딩)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 가볍게 진탕하고 0.4 마이크로미터 필터를 통해 여과하였다. 조질(crude) 물질을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 948.3 $(M+H)^+$.

[1771] **1.1.176-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-(2-(카르복시메톡시)에톡시)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[1772] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.1.16 (15 mg)의 주위 온도 용액을 트리플루오로아세트산 (1 mL)에 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.70 (bs, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.537.42 (m, 3H), 7.407.32 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.633.54 (m, 6H), 3.173.04 (m, 4H), 3.00 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.451.40 (m, 2H), 1.361.20 (m, 4H), 1.210.96 (m, 7H), 0.910.81 (m, 6H). MS (ESI) m/e 892.3 $(M+H)^+$.

[1773] **1.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.02)의 합성**

[1774] **1.2.1메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1775] 아세토니트릴 (30 mL) 중 실시예 1.1.11 (2.25 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(205 mg)의 용액에 트리에틸아민 (3 mL) 및 피나콜보란 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1776] **1.2.2메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1777] 테트라히드로푸란 (30 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.2.1 (2.25 g)의 용액에 실시예 1.1.6 (2.0 g), 1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,8-트리옥사-6-포스파아다만탄 (329 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (206 mg) 및 제삼인산칼륨 (4.78 g)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 환류시키고, 냉각하고, 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1778] **1.2.3메틸**
2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트

[1779] 빙조(bath) 내의 디클로로메탄 (100 mL) 중 실시예 1.2.2 (3.32 g)의 차가운 용액에 순차적으로 트리에틸아민 (3 mL) 및 메탄술포닐 클로라이드 (1.1 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1780] **1.2.4메틸 2-(5-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1781] N,N-디메틸포름아미드 (120 mL) 중 실시예 1.2.3 (16.5 g)의 용액에 소듐 아지드 (4.22 g)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1782] **1.2.52-(5-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[1783] 테트라히드로푸란 (60 mL), 메탄올 (30 mL) 및 물 (30 mL)의 혼합물 중 실시예 1.2.4 (10 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.2g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 2% HCl 수용액으로 중화시켰다. 생성된 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (800 mL) 중에 용해시키고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1784] **1.2.6tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1785] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.2.5 (10 g), 벤조[d]티아졸-2-아민 (3.24 g), 플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.69 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.57 g)의 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 가열하고, 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1786] **1.2.7tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1787] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.2.6 (2.0 g)의 용액에 Pd/C (10%, 200 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 하룻밤 교반하였다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1788] **1.2.8*tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^{6}-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실레이트**

[1789] N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중 실시예 1.2.7 (500 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (334 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하고 메틸아민 (0.3 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 50 내지 100% 아세토니트릴로 용출시키는, Analogix 시스템을 사용하는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1790] **1.2.96-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1791] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.2.8 (200 mg)을 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40-7.49 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.03-3.13 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.22-1.34 (m, 4H), 0.94-1.18 (m, 6H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 854.1 $(M+H)^{+}$.

[1792] **1.32-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복**

시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}에틸)술포닐]아미노}-2-데옥시-D-글루코피라노스 (화합물 W2.03)의 합성

[1793] **1.3.13-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[1794] 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 실시예 1.2.7 (200 mg)을 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 746.2 $(M+H)^+$.

[1795] **1.3.2(3R,4R,5S,6R)-6-(아세톡시메틸)-3-(비닐술폰아미도)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1796] 0℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 (3R,4R,5S,6R)-6-(아세톡시메틸)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리일 트리아세테이트 (7.7 g)의 현탁액에 2-클로로에탄술포닐 클로라이드 (4.34 g)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 트리에틸아민 (12.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 실온까지 가온하고, 2일 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1797] **1.3.3N-((3R,4R,5S,6R)-2,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3-일)에텐술폰아미드**

[1798] 메탄올 (150 mL) 중 실시예 1.3.2 (6.74 g)의 용액에 트리에틸아민 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 4일 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 메탄올 중에 용해시키고, 용액이 중성으로 될 때까지 Dowex HCR-5로 처리하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔사를, 메탄올로 용출시키는, Sephadex LH-20 (100 g)의 컬럼을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1799] **1.3.42-{[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}에틸)술포닐]아미노}-2-데옥시-D-글루코피라노스**

[1800] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.3 mL) 중 실시예 1.3.1 (23.5 mg), 실시예 1.3.3 (42.4 mg), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (55 L)의 혼합물을 5일 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.97-3.14 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 1.22-1.39 (m, 4H), 0.97-1.20 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1015.3 $(M+H)^+$.

[1801] **1.4이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[1802] **1.56-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(4-{[(3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일]메틸}벤질)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.05)의 합성**

[1803] **1.5.1[4-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스-메톡시메톡시-6-메톡시메톡시메틸-테트라히드로-피란-2-일메틸)-페닐]-메탄올**

[1804] 표제 화합물을 문헌[J. R. Walker et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3038-3048]에 따라 제조하였다.MS (ESI) m/e 478 $(M+NH_4)^+$.

[1805] **1.5.24-((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스-메톡시메톡시-6-메톡시메톡시메틸-테트라히드로-피란-2-일메틸)-벤즈알데히드**

[1806] 실시예 1.5.1 (1.000 g)을 디클로로메탄 (25 mL) 중에 용해시키고, 데스-마틴 페리오디난 (1.013 g)을 첨가하였다. 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 디에틸 에테르 (25 mL)로 희석하고 2 M 탄산나트륨 수용액 (25 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고,

무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후에, 용액을 감압 하에 농축하고, 헵탄 중 50 내지 70% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 476 $(M+NH_4)^+$.

[1807] **1.5.3아세트산 (2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(4-포르밀-벤질)-테트라히드로-피란-2-일메틸 에스테르**

[1808] 실시예 1.5.2 (660 mg)를 메탄올 (145 mL) 중에 용해시켰다. 6 M 염산 (8 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트와 함께 3회 공비시켰다. 이 물질을 진공 하에서 4일 동안 건조시켰다. 이 물질을 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중에 용해시켰다. 아세트산 무수물 (12 mL), 피리딘 (6 mL), 및 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (10 mg)을 순차적으로 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 물 (150 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 추출하였다. 유기물을 합하고, 물로 세척하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후에, 용액을 감압 하에 농축하고, 헵탄 중 40 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[1809] **1.5.4(2R,3R,4R,5S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-(((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)메틸)벤질)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1810] 10분 동안 실온에서 디클로로메탄 (1 mL) 중에서 실시예 1.5.7 (40 mg) 및 실시예 1.5.3 (22.5 mg)을 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (14 mg)를 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이 물질을, 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1236 $(M+H)^+$.

[1811] **1.5.56-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(4-{[(3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2*H*-피란-2-일]메틸}벤질)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1812] 실시예 1.5.4 (68 mg)을 메탄올 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 수산화리튬 수용액 (2M, 1 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4.5시간 동안 교반하였다. 아세트산 (0.1 mL)을 첨가하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 이어서 이 물질을 트리플루오로아세트산 (2 mL) 중에 용해시키고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, 150 x 30 mm C18 컬럼을 갖는 Gilson PLC 2020을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.68 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.39-7.24 (m, 6H), 6.96 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.56 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.61-3.56 (m, 3H), 3.39 (dd, 1H), 3.22 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.09 (d, 1H), 3.01 (m, 6H), 2.89 (t, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1012 $(M+H)^+$.

[1813] **1.66-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.06)의 합성**

[1814] **1.6.13-((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)프로판-1-술폰산**

[1815] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 1.2.7 (100 mg), 1,2-옥사티올란 2,2-디옥시드 (13 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (19.07 L)의 혼합물을 50℃까지 하룻밤 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 924.1 $(M+H)^+$.

[1816] **1.6.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-**

[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산

[1817] 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 실시예 1.6.1 (40 mg)을 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.49-3.58 (m, 2H), 2.94-3.12 (m, 6H), 2.56-2.64 (m, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.22-1.36 (m, 4H), 0.96-1.20 (m, 6H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 868.3 $(M+H)^+$.

[1818] **1.76-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2,3-디히드록시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.07)의 합성**

[1819] 디클로로메탄 (3 mL) 중 실시예 1.2.7 (30 mg)의 용액에 2,3-디히드록시프로파날 (3.6 mg) 및 수지 상 $NaCNBH_3$ (200 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 3 mL) 중에 용해시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.27 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.33-7.54 (m, 6H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.72-3.89 (m, 8H), 3.25-3.64 (m, 6H), 2.99-3.10 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.00-1.52 (m, 8H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 820.3 $(M+H)^+$.

[1820] **1.82-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]술포닐}아미노)-2-데옥시-베타-D-글루코피라노스 (화합물 W2.08)의 합성**

[1821] **1.8.1(2R,3S,4S,5R,6S)-6-(아세톡시메틸)-3-(4-포르밀페닐술폰아미도)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1822] 4-포르밀벤젠-1-술포닐 클로라이드 (100 mg) 및 (2S,3R,4R,5S,6R)-6-(아세톡시메틸)-3-아미노테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리일 트리아세테이트 히드로클로라이드 (563 mg)를 1,2-디클로로에탄 (4 mL)에 첨가하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.51 mL)을 첨가하고, 용액을 55℃에서에서 3일 동안 가열하였다. 용액을 감압 하에 농축하고, 헵탄 중 70% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 이 물질을 아세톤 (4 mL) 중에 용해시켰다. 염산 (1 M, 4 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 헵탄 중 70% 에틸 아세테이트 (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 514 $(M+H)^+$.

[1823] **1.8.2(2R,3S,4S,5R,6S)-6-(아세톡시메틸)-3-(4-(((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)메틸)페닐술폰아미도)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1824] 실시예 1.5.4에서 실시예 1.5.3을 실시예 1.8.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1301 $(M+H)^+$.

[1825] **1.8.32-({[4-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐]술포닐}아미노)-2-데옥시-베타-D-글루코피라노스**

[1826] 실시예 1.5.5에서 실시예 1.5.4를 실시예 1.8.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.87 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.70-7.55

(m, 3H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (bs, 2H), 4.85 (dd, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70-3.35 (m, 10H), 3.02 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (bs, 2H), 1.37-1.22 (m, 4H), 1.18-0.98 (m, 6H), 0.93-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1075 $(M+H)^+$.

[1827] **1.98-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({2-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (화합물 W2.09)의 합성**

[1828] **1.9.1 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(2-히드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1829] t-부탄올 (8 mL) 및 물 (4 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-아지도-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (720 mg)의 용액에 부트-3-인-1-올 (140 mg), 황산구리(II) 오수화물 (5.0 mg) 및 아스코르브산나트륨 (40 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분간 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 430.2 $(M+H)^+$.

[1830] **1.9.2(2S,3S,4S,5R,6R)-2-(메톡시카르보닐)-6-(4-(2-옥소에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1831] -78℃에서 디클로로메탄 (10 mL) 중 디메틸 술폭시드 (0.5 mL)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20분간 -78℃에서 교반하고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(2-히드록시에틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (233 mg)의 용액을 주사기를 통해 첨가하였다. 20분 후에, 트리에틸아민 (1 mL)을 혼합물에 첨가하고, 온도가 실온까지 상승하게 두면서 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 429.2 $(M+H)^+$.

[1832] **1.9.38-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({2-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]에틸}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린**

[1833] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.3.1 (150 mg)의 용액에 실시예 1.9.2 (86 mg) 및 수지 상 $NaBH_3CN$ (2.49 mmol/g, 200 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란/메탄올/H_2O (2:1:1, 12 mL) 중에 용해시키고 수산화리튬 일수화물 (50 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.48 (s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.32-7.53 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 5.66 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.76-3.92 (m, 6H), 3.22-3.26 (m, 2H), 2.96-3.15 (m, 8H), 2.10 (s, 3H), 0.99-1.52 (m, 14H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1028.3 $(M+H)^+$.

[1834] **1.103-[1-({3-[2-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.10)의 합성**

[1835] **1.10.12-(2-((3-((1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에탄올**

[1836] 에탄-1,2-디올을 2,2'-옥시디에탄올로 대체하여 실시예 1.1.4에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 349.2 $(M+H)^+$.

[1837] **1.10.22-(2-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에탄올**

[1838] 실시예 1.1.4를 실시예 1.10.1로 대체하여 실시예 1.1.5에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 363.3 $(M+H)^+$.

[1839] **1.10.32-(2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에탄올**

[1840] 실시예 1.1.5를 실시예 1.10.2로 대체하여 실시예 1.1.6에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 489.2 $(M+H)^+$.

[1841] **1.10.42-(2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에틸 메탄술포네이트**

[1842] 디클로로메탄 (100 mL) 중 실시예 1.10.3 (6.16 g)의 냉각된 용액에 트리에틸아민 (4.21 g) 후에 메탄술포닐 클로라이드 (1.6 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 농축하고, 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 567.2 $(M+H)^+$.

[1843] **1.10.52-(2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에탄아민**

[1844] 메탄올 중 7 N 암모니아 (15 mL) 중 실시예 1.10.4 (2.5 g)의 용액을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 100℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고 $NaHSO_3$ 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 농축하고, 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 488.2 $(M+H)^+$.

[1845] **1.10.6tert-부틸 (2-(2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에톡시)에틸)카르바메이트**

[1846] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.10.5 (2.2 g)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.26 g) 및 4-디메틸아미노피리딘 (100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 (60 mL) 및 염수 (60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 588.2 $(M+H)^+$.

[1847] **1.10.7메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1848] 실시예 1.1.6을 실시예 1.10.6으로 대체하여 실시예 1.2.2에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 828.5 $(M+H)^+$.

[1849] **1.10.82-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[1850] 실시예 1.2.4를 실시예 1.10.7로 대체하여 실시예 1.2.5에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 814.5 $(M+H)^+$.

[1851] **1.10.10tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1852] 실시예 1.2.5를 실시예 1.10.8로 대체하여 실시예 1.2.6에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 946.2 $(M+H)^+$.

[1853] **1.10.113-(1-((3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[1854] 실시예 1.1.16을 실시예 1.10.9로 대체하여 실시예 1.1.17에서와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[1855] **1.10.123-[1-({3-[2-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[1856] 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 실시예 1.10.10 (88 mg) 및 트리에틸아민 (0.04 mL)의 용액에 4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드 (27.7 mg), 메탄올 (1 mL), MP-$CNBH_3$ (2.49 mmol/g, 117 mg) 및 아세트산 (18 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 7.99 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.29-7.39 (m, 6H), 6.96 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.11 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.83-3.96 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.60-3.72 (m, 4H), 3.01 (d, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.98-1.32 (m, 14H), 0.82 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1058.3 $(M+H)^+$.

[1857] **1.116-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.11)의 합성**

[1858] **1.11.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1859] 실시예 1.10.9 (6.8 g)를 디클로로메탄 중 50% 트리플루오로아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고 20분 동안 교반하고, 용매를 진공 하에서 제거하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 790.2$(M+H)^+$.

[1860] **1.11.2tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(2-((2-(페녹시술포닐)에틸)아미노)에톡시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1861] 0℃에서 테트라히드로푸란 (3 mL) 중 실시예 1.11.1 (200 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (146 L)의 용액에 페닐 에텐술포네이트 (46 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 서서히 실온까지 가온하고, 하룻밤 교반하고, 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다.

[1862] **1.11.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(2-((2-(페녹시술포닐)에틸)아미노)에톡시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[1863] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.11.2 (100 mg)의 용액을 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 974.9 $(M+H)^+$.

[1864] **1.11.46-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[1865] 테트라히드로푸란 (3 mL) 및 메탄올 (2 mL) 중 실시예 1.11.3 (195 mg)의 용액에 1 M 수산화나트륨 수용액 (2 mL)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, NaOH 펠렛 (0.5 g)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 가열하고, 냉각하고 농축하였다. 농축물을, 10 mM NH_4OAc 수용액 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.60-3.66 (m, 4H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.05-3.10 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.34 (s, 2H), 1.26 (s, 4H),

0.96-1.22 (m, 6H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 898.2 $(M+H)^+$.

[1866] **1.126-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.12)의 합성**

[1867] **1.12.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-(디에톡시포스포릴)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1868] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 실시예 1.2.7 (307 mg)의 용액에 물 (2 mL) 중 디에틸 비닐포스포네이트 (176 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 3일 동안 교반하고, 몇 방울의 아세트산을 첨가하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 966.8 $(M+H)^+$.

[1869] **1.12.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1870] 디클로로메탄 (2.5 mL) 중 실시예 1.12.1 (170 mg)의 용액에 브로모트리메틸실란 (82 L) 및 알릴트리메틸실란 (50.4 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고 물 (0.02 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 교반하고 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.35 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.19-1.37 (m, 4H), 1.14 (s, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (APCI) m/e 854.4 $(M+H)^+$.

[1871] **1.136-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.13)의 합성**

[1872] **1.13.12-({3-[(4-요오도-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸 메탄술포네이트**

[1873] 디클로로메탄 (100 mL) 중 실시예 1.1.6 (6.16 g)의 냉각된 용액에 트리에틸아민 (4.21 g) 후에 메탄술포닐 클로라이드 (1.6 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 농축하고, 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 523.4 $(M+H)^+$.

[1874] **1.13.21-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-4-요오도-5-메틸-1H-피라졸**

[1875] 메탄올 중 2M 메틸아민 (15 mL) 중 실시예 1.13.1 (2.5 g)의 용액을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 100℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고 $NaHSO_3$ 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 용액을 여과하고 농축하고, 잔사를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 458.4 $(M+H)^+$.

[1876] **1.13.3*tert*-부틸 [2-({3-[(4-요오도-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]메틸카르바메이트**

[1877] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.13.2 (2.2 g)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (1.26 g) 및 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 (60 mL) 및 염수 (60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트

튬으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 558.5 $(M+H)^+$.

[1878] **1.13.4메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7- 디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[1879] 테트라히드로푸란 (60 mL) 및 물 (20 mL) 중 실시예 1.2.1 (4.94 g)의 용액에 실시예 1.13.3 (5.57 g), 1,3,5,7-테트라메틸-8-테트라데실-2,4,6-트리옥사-8-포스파아다만탄 (412 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (457 mg), 및 K_3PO_4 (11 g)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 799.1 $(M+H)^+$.

[1880] **1.13.52-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7- 디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[1881] 테트라히드로푸란 (60 mL), 메탄올 (30 mL) 및 물 (30 mL) 중 실시예 1.13.4 (10 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.2 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2% HCl 수용액으로 중화시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 (800 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 785.1 $(M+H)^+$.

[1882] **1.13.6*tert*-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-{1-[(3-{2-[(*tert*-부톡시카르보닐)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실레이트**

[1883] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.13.5 (10 g)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (3.24 g), 플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (5.69 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (5.57 g)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (800 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발, 및 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 잔사의 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 915.5 $(M+H)^+$.

[1884] **1.13.76-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[1885] 디클로로메탄 (20 mL) 중 실시예 1.13.6 (5 g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 10 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을, Analogix 시스템 및 C18 컬럼 (300 g)을 사용하고 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴 및 0.1% 트리플루오로아세트산으로 용출시키는 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1886] **1.13.86-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1887] (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-술포프로판산 (0.020 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.045 mL) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 0.020 g)의 용액을 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.75 mL) 중에서 함께 교반하였다. 30분 동안 교반한 후에, 실시예 1.13.7 (0.039 g)을 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 디에틸아민 (0.027 mL)을 반응물에 첨가하고 3시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 물 (0.75 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하고, 트리플루오로아세트산 (0.039 mL)으로 중화시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들

을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.89 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 4H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.57-4.40 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.41-3.21 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 2H), 2.76 (td, 2H), 2.14 (d, 3H), 1.51-0.85 (m, 18H). MS (ESI) m/e 911.2 $(M+H)^+$.

[1888] **1.146-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.14)의 합성**

[1889] **1.14.1디-tert-부틸 (3-히드록시프로필)포스포네이트**

[1890] NaH (광유 중 60%, 400 mg)를 N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 디-tert-부틸포스포네이트 (1.93 g)에 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. (3-브로모프로폭시)(tert-부틸)디메틸실란 (2.1 g)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 (300 mL)로 희석하고, 용액을 물로 3회, 및 염수로 세척하고, 이어서 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 20 mL 테트라히드로푸란 중에 용해시키고, 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (TBAF, 테트라히드로푸란 중 1 M, 9 mL)를 첨가하였다. 용액을 20분 동안 교반하고, 이어서 pH 7 완충제 (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 이어서 농축하였다. 조질 생성물을, 헵탄 중 10 내지 100% 에틸 아세테이트 후에, 에틸 아세테이트 중 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 제공하였다.

[1891] **1.14.2디-tert-부틸 (3-옥소프로필)포스포네이트**

[1892] 디클로로메탄 (5 mL) 중에서 2시간 동안 실시예 1.14.1 (200 mg) 및 데스-마틴 페리오디난 (370 mg)을 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 1 M NaOH 수용액으로 2회, 및 염수로 세척하고, 이어서 농축하였다. 조질 생성물을, 헵탄 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트 후에, 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 제공하였다.

[1893] **1.14.3tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((3-(디에톡시포스포릴)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1894] 실시예 1.10.10 및 4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드를 각각 실시예 1.2.7 및 실시예 1.14.2로 대체하여 실시예 1.10.11에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (APCI) m/e 980.9 $(M+H)^+$.

[1895] **1.14.56-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1896] 실시예 1.12.1을 실시예 1.14.3으로 대체하여 실시예 1.12.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.37 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.52-3.59 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.71-1.89 (m, 2H), 1.53-1.65 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.23-1.37 (m, 4H), 0.96-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (APCI) m/e 868.3 $(M+H)^+$.

[1897] **1.156-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.15)의 합성**

[1898] (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-술포프로판산(0.050 g) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.049 g)의 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.102 mL)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후에, 실시예 1.3.1 (0.100 g)을 첨가하고, 반응물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 디에틸아민 (0.061 mL)을 반응물에 첨가하고 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응물을 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.090 mL)으로 중화시키고

N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.15-8.01 (m, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56-7.41 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.97 (dd, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.19-1.07 (m, 4H), 1.07-0.95 (m, 2H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 897.2 $(M+H)^+$.

[1899] **1.166-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.16)의 합성**

[1900] **1.16.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-(2-((3-(디-tert-부톡시포스포릴)프로필)아미노)에톡시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1901] 실시예 1.10.10 (338 mg) 및 실시예 1.14.2 (120 mg)를 에탄올 (20 mL) 중에 용해시키고, 용액을 농축하였다. 잔사를 다시 에탄올 (20 mL) 중에 용해시키고 농축하였다. 이어서 잔사를 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고 여기에 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (119 mg)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 조질 혼합물을, 95:5 에틸 아세테이트/메탄올 중 1% 트리에틸아민을 사용하여, 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) 1080.3 $(M+H)^+$.

[1902] **1.16.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[1903] 2일 동안 디클로로메탄 (3 mL) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL) 중에서 실시예 1.16.1 (22 mg)을 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 40 g C18 컬럼을 사용하고 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는 Biotage Isolera One (Biotage Isolera One) 시스템에서 역상으로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.62 (bs, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.19 (m, 4H), 1.08 (m, 2H), 0.90 (s, 6H). MS (ESI) 912.2 $(M+H)^+$.

[1904] **1.173-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.17)의 합성**

[1905] **1.17.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-{1-[(3-{2-[{(2*S*)-4-*tert*-부톡시-2-[(*tert*-부톡시카르보닐)아미노]-4-옥소부타노일}(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1906] 실시예 1.13.7 (0.060 g), (S)-4-tert-부틸 1-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)숙시네이트 (0.034 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민의 용액을 디클로로메탄 (1 mL) 중에서 함께 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 실리카겔 상에 로딩하고 0.5 내지 5% 메탄올/디클로로메탄의 구배를 사용하여 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[1907] **1.17.23-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[1908] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.17.1 (0.049 g)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 처리하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.15 (d, 3H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 3.92-3.86 (m, 2H), 3.60-3.47 (m, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.92-2.72 (m, 3H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.46-0.94 (m, 12H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 875.2 $(M+H)^+$.

[1909] **1.186-{4-[({2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸}[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노)메틸]벤질}-2,6-언히드로-L-굴론산 (화합물 W2.18)의 합성**

[1910] **1.18.1 (2S,3S,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(4-브로모메틸-벤질)-테트라히드로-피란-2-카르복실산 메틸 에스테르**

[1911] 표제 화합물을 문헌[J. R. Walker et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3038-3048]에 기재된 바와 같이 제조하였다. MS (ESI) m/e 518, 520 $(M+NH_4)^+$.

[1912] **1.18.2(2S,3S,4R,5S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(4-포르밀-벤질)-테트라히드로-피란-2-카르복실산 메틸 에스테르**

[1913] 실시예 1.18.1 (75 mg) 및 피리딘 N-옥시드 (14 mg)를 아세토니트릴 (0.75 mL)에 첨가하였다. 이 용액에 산화은(I) (24 mg)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 무수 황산나트륨 (5 mg)을 첨가하고, 용액을 5분 동안 교반하였다. 용액을 여과하고 농축하였다. 조질 물질을, 헵탄 중 50 내지 70% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[1914] **1.18.3(3R,4S,5R,6R)-2-(4-(((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)메틸)벤질)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1915] 실시예 1.5.4에서 실시예 1.5.3을 실시예 1.18.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1222 $(M+H)^+$.

[1916] **1.18.4{2-[2-(2-옥소-에톡시)-에톡시]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르**

[1917] 실시예 1.5.2에서 실시예 1.5.1을 {2-[2-(2-히드록시-에톡시)-에톡시]-에틸}-카르밤산 tert-부틸 에스테르로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[1918] **1.18.5(3R,4S,5R,6R)-2-(4-(2-(2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)-14,14-디메틸-12-옥소-5,8,13-트리옥사-2,11-디아자펜타데실)벤질)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1919] 실시예 1.5.4에서 실시예 1.2.7을 실시예 1.18.3으로 대체하고 실시예 1.5.3을 실시예 1.18.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1453 $(M+H)^+$.

[1920] **1.18.66-{4-[({2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에틸}[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노)메틸]벤질}-2,6-언히드로-L-굴론산**

[1921] 실시예 1.5.5에서 실시예 1.5.4를 실시예 1.18.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.38 (bs, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.90-7.68 (m, 6H), 7.62 (m, 2H), 7.53-7.27 (m, 8H),

6.94 (d, 1H), 4.96 (bs, 1H), 4.38 (bs, 4H), 3.91-3.57 (m, 11H), 3.37-3.11 (m, 14H), 2.98 (m, 6H), 2.61 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.44 (bs, 2H), 1.26 (m, 4H), 1.18-0.90 (m, 6H), 0.87 (bs, 6H). MS (ESI) m/e 1157 $(M+H)^+$.

[1922] **1.194-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 헥소피라노스이두론산 (화합물 W2.19)의 합성**

[1923] **1.19.1 (2R,3S,4R,5R,6R)-2-(4-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[1924] 아세토니트릴 (30 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (2.42 g)의 용액에 산화은(I) (1.4 g) 및 4-히드록시벤즈알데히드 (620 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔사를, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 439.2 $(M+H)^+$.

[1925] **1.19.24-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 헥소피라노스이두론산**

[1926] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 실시예 1.2.7 (36 mg)의 용액에 실시예 1.19.1 (21 mg) 후에 $MgSO_4$ (60 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에 수지 상 $NaBH_3CN$ (153 mg)을 첨가하였다. 이어서 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 수산화리튬 일수화물 (20 mg)을 여과액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (Gilson 시스템)으로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.57-8.72 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.34-7.53 (m, 6H), 7.08 (t, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.10 (d, , 1H), 4.96 (s, 2H), 4.06-4.15 (m, 4H), 3.83-3.97 (m, 6H), 3.26-3.42 (m, 8H), 2.93-3.10 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.24-1.38 (m, 6H), 0.97-1.16 (m, 4H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1028.3 $(M+H)^+$.

[1927] **1.206-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.20)의 합성**

[1928] **1.20.12-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)옥시)에탄올**

[1929] 아세토니트릴 (60 mL) 중 실시예 1.1.6 (9 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 (827 mg)의 용액에 트리에틸아민 (10 mL) 및 피나콜보란 (6 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하고, 냉각하고 다음 단계에 직접 사용하였다. MS (ESI) m/e 445.4 $(M+H)^+$.

[1930] **1.20.2tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1931] 테트라히드로푸란 (60 mL) 및 물 (30 mL) 중 tert-부틸 3-브로모-6-클로로피콜리네이트 (5.92 g)의 용액에 조질 실시예 1.20.1 (4.44 g), 1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,8-트리옥사-6-포스파아다만탄 (1.5 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (927 mg) 및 K_3PO_4(22 g)를 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트 (800 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 531.1 $(M+H)^+$.

[1932] **1.20.3tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[1933] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.20.2 (3.2 g)의 용액에 이미다졸 (0.62 g) 및 클로로 t-부틸디메틸실란 (1.37 g)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 645.4 $(M+H)^+$.

[1934] **1.20.4tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피콜리네이트**

[1935] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (507 mg)의 용액에 실시예 1.20.3 (1.25 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (136 mg), 및 플루오르화세슘 (884 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 합성기 (Biotage, Initiator)에서 20분 동안 120℃에서 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 741.5 $(M+H)^+$.

[1936] **1.20.5tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-(3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1937] 아세토니트릴 (10 mL) 중 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (295 mg)의 현탁액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (173 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (10 mL) 중 실시예 1.20.4 (710 mg)의 용액을 첨가하고, 현탁액을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후에, 유기 층을 농축하고, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 917.2 $(M+H)^+$.

[1938] **1.20.6tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1939] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 실시예 1.20.5 (1.4 g)의 용액에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (테트라히드로푸란 중 1.0 M, 6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 803.4 $(M+H)^+$.

[1940] **1.20.7tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1941] 디클로로메탄 (20 mL) 및 트리에틸아민 (2 mL) 중 실시예 1.20.6 (1.2 g)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 881.3 $(M+H)^+$.

[1942] **1.20.8tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피콜리네이트**

[1943] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.20.7 (1.5 g)의 용액에 소듐 아지드 (331 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (20.0 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 828.4 $(M+H)^+$.

[1944] **1.20.9tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피콜리네이트**

[1945] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.20.8 (1.5 g)의 용액에 Pd/C (10%, 200 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 802.4 $(M+H)^+$.

[1946] **1.20.10tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((2-(디에톡시포스포릴)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1947] 실시예 1.2.7을 실시예 1.20.9로 대체하여 실시예 1.12.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[1948] **1.20.116-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-포스포노에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1949] 실시예 1.12.1을 실시예 1.20.10으로 대체하여 실시예 1.12.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.40 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.74-7.89 (m, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.03-3.18 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 4H), 1.46 (s, 2H), 1.26-1.38 (m, 4H), 1.12-1.23 (m, 4H), 0.99-1.11 (m, 2H), 0.89 (s, 6H). MS (ESI) m/e 854.1 $(M+H)^+$.

[1950] **1.216-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.21)의 합성**

[1951] **1.21.1tert-부틸 (2-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)옥시)에틸)(메틸)카르바메이트**

[1952] 1,4-디옥산 중 실시예 1.13.3 (1.2 g)의 용액에 비스(벤조니트릴)팔라듐(II) 클로라이드 (0.04 g), 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (0.937 mL) 및 트리에틸아민 (0.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 가열하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 (60 mL) 및 염수 (60 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1953] **1.21.2tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[1954] 실시예 1.1.11 및 실시예 1.1.8을 각각 tert-부틸 3-브로모-6-클로로피콜리네이트 및 실시예 1.21.1로 대체하여 실시예 1.1.12에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (APCI) m/e 643.9 $(M+H)^+$.

[1955] **1.21.3tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피콜리네이트**

[1956] 1,4-디옥산 (12 mL) 및 물 (5 mL) 중 실시예 1.21.2 (480 mg), 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (387 mg), 디클로로비스(트리페닐포스핀)-팔라듐(II) (78 mg) 및 플루오르화세슘 (340 mg)의 혼합물을 100℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 740.4 $(M+H)^+$.

[1957] **1.21.4tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1958] 아세토니트릴 (5 mL) 중 벤조[d]티아졸-2-아민 (114 mg)의 용액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (194 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 아세토니트릴 (5 mL) 중 실시예 1.21.3 (432 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1959] **1.21.56-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(메**

틸아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산

[1960] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.2.4 (200 mg)를 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74-7.83 (m, 2H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (t, 1H), 3.93-4.05 (m, 2H), 3.52-3.62 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-2.00 (m, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.25-1.39 (m, 4H), 1.12-1.22 (m, 4H), 1.00-1.09 (m, 2H), 0.89 (s, 6H). MS (ESI) m/e 760.1 $(M+H)^+$.

[1961] **1.21.66-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-N-메틸-3-술포프로판아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[1962] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 ml) 중 (R)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-술포프로판산(70.9 mg) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 65 mg)를 빙조에서 냉각하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (68.9 L)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 및 실온에서 8시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (60 L) 중 실시예 1.21.5 (100 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 하룻밤 교반하고, 농축하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[1963] **1.21.76-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(3-술포-L-알라닐)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1964] 디클로로메탄 (3 mL) 중 실시예 1.21.6 (80 mg)을 트리플루오로아세트산 (1.5 mL)으로 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 4 mM 암모늄 아세테이트 수용액 중 0 내지 50% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공한다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.57 (s, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.90 (t, 1H), 3.91-4.10 (m, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.75-2.83 (m, 4H), 2.59-2.70 (m, 2H), 2.27-2.39 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.42 (s, 2H), 0.96-1.33 (m, 10H), 0.86 (s, 3H). MS (ESI) m/e 909.2 $(M-H)^-$.

[1965] **1.223-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.22)의 합성**

[1966] **1.22.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1967] 실시예 1.2.5 (560 mg) 및 티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민 (135 mg)을 디클로로메탄 (12 mL) 중에 용해시켰다. N,N-디메틸피리딘-4-아민 (165 mg) 및 N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 히드로클로라이드 (260 mg)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 조질 잔사를 65/35 디클로로메탄/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 829.1 $(M+H)^+$.

[1968] **1.22.2tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1969] 실시예 1.2.7에서 실시예 1.2.6을 실시예 1.22.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 803.2 $(M+H)^+$.

[1970] **1.22.3*tert*-부틸 3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아**

-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-*b*]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]피리딘-2-카르복실레이트

[1971] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.22.2 (70 mg) 및 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (48 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 조질 잔사를, 디클로로메탄 중 1 내지 4% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1249.2 $(M+H)^+$.

[1972] **1.22.42-((2-((3-((4-(2-(tert-부톡시카르보닐)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)에탄술폰산**

[1973] 테트라히드로푸란 (0.25 mL) 중 실시예 1.22.3 (70 mg)의 용액을 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (60 μL, 테트라히드로푸란 중 1.0M 용액)에 첨가하고, 반응물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. MS (ESI) m/e 911.1 $(M+H)^+$.

[1974] **1.22.53-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[1975] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.22.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.00 (s, 1H), 8.52 (dd, 2H), 8.33 (br s, 2H), 8.16 (dd, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.28 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 855.2 $(M+H)^+$.

[1976] **1.233-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.23)의 합성**

[1977] **1.23.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1978] 실시예 1.22.1에서 티아졸로[5,4-b]피리딘-2-아민을 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 855.2 $(M+H)^+$.

[1979] **1.23.2tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[1980] 실시예 1.2.7에서 실시예 1.2.6을 실시예 1.23.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 803.2 $(M+H)^+$.

[1981] **1.23.3*tert*-부틸 3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일]-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-*b*]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]피리딘-2-카르복실레이트**

[1982] 실시예 1.22.3에서 실시예 1.22.2를 실시예 1.23.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1249.2 $(M+H)^+$.

[1983] **1.23.43-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-**

2-카르복실산

[1984] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.23.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.20 (br s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.33 (br s, 2H), 7.56 (d, 1H) 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.12 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 855.1 $(M+H)^+$.

[1985] **1.246-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.24)의 합성**

[1986] **1.24.1*tert*-부틸 6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실레이트**

[1987] 실시예 1.2.7을 실시예 1.20.9로 대체하여 실시예 1.2.8에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[1988] **1.24.26-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1989] 실시예 1.2.8을 실시예 1.24.1로 대체하여 실시예 1.2.9에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.26-8.46 (m, 3H), 8.02 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.54-3.61 (m, 2H), 3.18-3.29 (m, 2H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.78-2.92 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.32 (q, 4H), 1.12-1.25 (m, 4H), 1.00-1.11 (m, 2H), 0.88 (s, 6H). MS (ESI) m/e 854.0 $(M+H)^+$.

[1990] **1.256-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.25)의 합성**

[1991] **1.25.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1992] 디에틸 비닐포스포네이트를 tert-부틸 아크릴레이트로 대체하여 실시예 1.12.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (APCI) m/e 930.6 $(M+H)^+$.

[1993] **1.25.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1994] 실시예 1.6.1을 실시예 1.25.1로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.50-2.58 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.35 (d, 2H), 1.01-1.30 (m, 10H), 0.86 (s, 6H). MS (APCI) m/e 819.0 $(M+H)^+$.

[1995] **1.266-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}**

피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.26)의 합성

[1996] **1.26.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-(((1r,3r)-3-(2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[1997] 실온에서 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에서 실시예 1.2.7 (0.020 g), *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (4.79 mg) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (7 mg)의 용액을 교반하였다. 반응물을 하룻밤 교반하고, 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 워크업(workup) 없이 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 985.4 $(M+H)^+$.

[1998] **1.26.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[1999] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.26.1 (0.108 g), 실시예 1.14.2 (0.030 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.035 g)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응물을 농축하고, N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.83 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.56-7.42 (m, 5H), 7.37 (tt, 3H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.44 (d, 6H), 3.31-3.16 (m, 6H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.18 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.00-1.74 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.51-0.97 (m, 12H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 951.2 $(M+H)^+$.

[2000] **1.273-{1-[(3-{2-[D-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.27)의 합성**

[2001] **1.27.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(메틸아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2002] 실시예 1.10.9를 실시예 1.13.6으로 대체하여 실시예 1.11.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2003] **1.27.23-{1-[(3-{2-[D-알파-아스파르틸(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2004] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.27.1 (0.074 g), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.038 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.048 mL) 및 (R)-4-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부탄산 (0.029 g)의 용액을 2시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응물을 농축하고, N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.88 (s, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.63-4.49 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.61-3.37 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 4H), 2.89-2.73 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.45-0.95 (m, 12H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 875.3 $(M+H)^+$.

[2005] **1.286-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피**

리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.28)의 합성

[2006] 실온에서 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에서 실시예 1.2.7 (0.055 g,), *tert*-부틸 2-(4-옥소피페리딘-1-일)아세테이트 (0.014 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.019 g)의 용액을 교반하였다. 2시간 동안 교반 후에, 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다.. 반응물을 농축하고, N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66-3.55 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 3.08 (s, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.22 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97-1.78 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.20-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 887.3 $(M+H)^+$.

[2007] **1.29N-[(5S)-5-아미노-6-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-6-옥소헥실]-N,N-디메틸메탄아미늄 (화합물 W2.29)의 합성**

[2008] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 Fmoc-N-ε-(트리메틸)-L-리신 히드로클로라이드 (0.032 g), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.028 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.034 mL)의 용액을 5분 동안 교반하였다. 반응물을 실시예 1.13.7 (0.050 g)에 첨가하고, 교반을 실온에서 하룻밤 계속하였다. 디에틸아민 (0.069 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 추가로 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL), 물 (0.5 mL), 및 트리플루오로아세트산 (0.101 mL)으로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.13 (s, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.42 (m, 3H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29-3.16 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 15H), 2.87 (s, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.60 (m, 4H), 1.42-0.97 (m, 15H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 930.3 $(M+H)^+$.

[2009] **1.306-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[피페리딘-4-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.30)의 합성**

[2010] **1.30.1tert-부틸 6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-({13-[1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일]-2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일}옥시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실레이트**

[2012] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.2.8 (0.111 g), tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.021 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.028 g)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아세트산 (7.63 L)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 추가의 *tert*-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.021 g), 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.028 g) 및 아세트산 (8 L)을 반응물에 첨가하고, 교반을 추가로 4시간 동안 계속하였다. 반응물을 실리카겔 상에 직접 로딩하고, 디클로로메탄 중 0.5 내지 4% 메탄올의 구배로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2013] **1.30.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[피페리딘-4-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2014] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.30.1 (0.078 g)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고 N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.89 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.36-8.19 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.40 (td, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.49 (d, 6H), 3.39-3.31 (m, 2H), 3.01 (m, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.58-0.99 (m, 12H), 0.91 (s, 6H). MS (ESI) m/e 937.3 $(M+H)^+$.

[2015] **1.316-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.31)의 합성**

[2016] **1.31.1tert-부틸 8-브로모-5-히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트**

[2017] N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 tert-부틸 5-히드록시-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트 (9 g)의 용액에 N-브로모숙신이미드 (6.43 g)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 물 (200 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS(ESI) m/e 329.2 $(M+H)^+$.

[2018] **1.31.2tert-부틸 5-(벤질옥시)-8-브로모-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-카르복실레이트**

[2019] 아세톤 (200 mL) 중 실시예 1.31.1 (11.8 g)의 용액에 벤질 브로마이드 (7.42 g) 및 K_2CO_3(5 g)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (600 mL)와 물 (200 mL) 사이에서 분배하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 418.1 $(M+H)^+$.

[2020] **1.31.32-tert-부틸 8-메틸 5-(벤질옥시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2,8(1H)-디카르복실레이트**

[2021] 500 mL 스테인리스 강 압력 반응기에서 실시예 1.31.2 (10.8 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (0.48 g)에 메탄올 (100 mL) 및 트리에틸아민 (9.15 mL)을 첨가하였다. 용기에 아르곤을 수회 살포하였다. 반응기를 일산화탄소로 가압하고 60 psi의 일산화탄소 하에서 2시간 동안 100℃에서 교반하였다. 냉각 후에, 조질 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 물 (200 mL)에 첨가하였다. 유기 층을 물 및 염수로 추가로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 398.1 $(M+H)^+$.

[2022] **1.31.4메틸 5-(벤질옥시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트 히드로클로라이드**

[2023] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 실시예 1.31.3 (3.78 g)의 용액에 1,4-디옥산 중 4N HCl (20 mL)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS(ESI) m/e 298.1 $(M+H)^+$.

[2024] **1.31.5메틸 5-(벤질옥시)-2-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2025] 디메틸 술폭시드 (50 mL) 중 실시예 1.31.4 (3.03 g)의 용액에 실시예 1.1.10 (2.52 g) 및 트리에틸아민 (3.8 mL)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 하룻밤 60℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 553.1 $(M+H)^+$.

[2026] **1.31.6tert-부틸 (2-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)옥시)에틸)(메틸)카르바메이트**

[2027] 아세토니트릴 (30 mL) 중 실시예 1.13.3 (2.6 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 (190 mg)의 용액에 트리에틸아민 (2.0 mL) 및 피나콜보란 (1.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 워크업 없이 다음 반응에 직접 사용하였다. MS (ESI) m/e 558.4 $(M+H)^+$.

[2028] **1.31.7메틸 5-(벤질옥시)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2029] 테트라히드로푸란 (40 mL) 및 물 (20 mL) 중 실시예 1.31.5 (2.58 g)의 용액에 실시예 1.31.6 (2.66 g), 1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,8-트리옥사-6-포스파아다만탄 (341 mg), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (214 mg), 및 K_3PO_4 (4.95 g)를 첨가하고, 혼합물을 환류에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 904.5 $(M+H)^+$.

[2030] **1.31.8메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-히드록시-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2031] 250 mL 스테인리스 강 압력병에서 $Pd(OH)_2$ (0.6 g, Degussa #E101NE/W, 탄소 상 20%, 49% 물 함량)에 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 실시예 1.31.7 (3.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 30 psi의 수소 가스 하에 16시간 동안 진탕하였다. 혼합물을 나일론 막을 통해 여과하고, 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 815.1$(M+H)^+$.

[2032] **1.31.9메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(3-(디-tert-부톡시포스포릴)프로폭시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2033] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 실시예 1.31.8 (163 mg)의 용액에 실시예 1.14.1 (50.5 mg), 트리페닐포스핀 (52.5 mg) 및 디-tert-부틸아조디카르복실레이트 (46.2 mg)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1049.2 $(M+H)^+$.

[2034] **1.31.102-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(3-(디-tert-부톡시포스포릴)프로폭시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2035] 테트라히드로푸란 (20 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.31.9 (3 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (30 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2% HCl 수용액으로 중화시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 (800 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1034.5 $(M+H)^+$.

[2036] **1.31.116-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[2037] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 1.31.10 (207 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (45.1 Mg, 0.3 mmol), 플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (79 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (150 mg)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중

20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 농축 후에, 이 물질을 디클로로메탄과 트리플루오로아세트산 (1:1, 6 mL)의 혼합물 중에 용해시키고 실온에서 하룻밤 정치시켰다. 용매를 증발시키고, 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 9 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.27 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.43-7.56 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.00 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50-3.59 (m, 4H), 2.95-3.08 (m, 2H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.51-2.55 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.22-1.36 (m, 6H), 0.98-1.18 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 898.2 $(M+H)^+$.

[2038] **1.326-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-카르복시에틸)-L-알파-아스파르틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.32)의 합성**

[2039] **1.32.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((S)-4-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부탄아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2040] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 (S)-4-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부탄산 (136 mg) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 179 mg)의 차가운 (0℃) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (165 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.2.7 (252 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 50 내지 100% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2041] **1.32.23-(1-((3-(2-((S)-2-아미노-3-카르복시프로판아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2042] 디클로로메탄 (3 mL) 중 실시예 1.32.1 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (2.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2043] **1.32.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((S)-2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아미노)-3-카르복시프로판아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2044] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 실시예 1.32.2 (102 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.21 mL)의 혼합물에 tert-부틸 아크릴레이트 (80 mg) 및 물 (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 가열하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 989.1 $(M+H)^+$.

[2045] **1.32.46-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[N-(2-카르복시에틸)-L-알파-아스파르틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[2046] 실시예 1.6.1을 실시예 1.32.3으로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 3H), 8.62-9.21 (m, 2H), 8.52 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 3H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04-4.19 (m, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32-3.41 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 2H), 3.10 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.83 (d, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 1.20-1.32 (m, 4H), 0.94-1.16 (m, 6H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 933.2 $(M+H)^+$.

[2047] **1.333-{1-[(3-{2-[(2-아미노에틸)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-**

카르복실산 (화합물 W2.33)의 합성

[2048] **1.33.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2049] 실시예 1.2.9 (188 mg), tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트 (70.1 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (384 L)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (140 mg)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. $NaCNBH_3$ (13.83 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 메탄올 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2050] **1.33.23-{1-[(3-{2-[(2-아미노에틸)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2051] 실시예 1.6.1을 실시예 1.33.1로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (s, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.56 (m, 3H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.25-1.37 (m, 4H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 897.2 $(M+H)^+$.

[2052] **1.346-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.34)의 합성**

[2053] **1.34.1메틸 5-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2054] 테트라히드로푸란 (9 mL) 중 실시예 1.31.8 (500 mg), 벤질 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (180 mg) 및 트리페닐 포스핀 (242 mg)의 혼합물에 (E)-디-tert-부틸 디아젠-1,2-디카르복실레이트 (212 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 991.1 $(M+H)^+$.

[2055] **1.34.25-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2056] 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL) 중 실시예 1.34.1 (480 mg)의 용액에 1 M 수산화리튬 (1.94 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 하룻밤 가열하고, 냉각하고, 10% HCl 수용액으로 pH 3으로 산성화시키고, 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 40 내지 99% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 977.4 $(M+H)^+$.

[2057] **1.34.3tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)에톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2058] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 실시예 1.34.2 (245 mg), 벤조[d]티아졸-2-아민 (151 mg) 및 플루오로-N,N,N',N'-테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (TFFH) (132 mg)의 혼합물에에 N,N-디이소프로필에틸아민 (876 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 24시간 동안 가열하고, 냉각하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄

중 0 내지 80% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 1109.5 $(M+H)^+$.

[2059] **1.34.46-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[2060] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 실시예 1.34.3 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (10 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.75 (s, 2H), 8.27 (s, 2H), 7.89-8.09 (m, 4H), 7.77 (s, 2H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.27 (t, 2H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.23-1.36 (m, 4H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 819.3 $(M+H)^+$.

[2061] **1.356-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.35)의 합성**

[2062] **1.35.1tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-옥소에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2063] -78℃에서 디클로로메탄 (20 mL) 중 옥살릴 클로라이드 (8 mL, 디클로로메탄 중 2.0 M)의 용액에, 디클로로메탄 (10 mL) 중 디메틸 술폭시드 (1 mL)를 20분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 30분 동안 아르곤 하에서 교반하고, 디클로로메탄 (30 mL) 중의 용액으로서의 실시예 1.20.2 (3.8 g)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 60분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (2 mL)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 냉각조를 제거하고, 반응물을 하룻밤 실온까지 가온되게 두었다. 물 (60 mL)을 첨가하였다. 수성 층을 1% HCl 수용액으로 산성화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 층을 1% HCl 수용액, $NaHCO_3$ 수용액, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 527.9 $(M+H)^+$.

[2064] **1.35.22,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸 3-요오도프로판-1-술포네이트**

[2065] 표제 화합물을 문헌[*J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 711-716]에 보고된 절차에 따라 제조하였다.

[2066] **1.35.32,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸 3-아미노프로판-1-술포네이트**

[2067] 메탄올 중 7 N 암모니아 (20 mL) 중 실시예 1.35.2 (2.0 g)의 용액을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 45분 동안 80℃까지 가열하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 312.23 $(M+H)^+$.

[2068] **1.35.4tert-부틸 6-클로로-3-(1-(((3,5-디메틸-7-(2-((3-((2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에톡시)술포닐)프로필)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2069] 디클로로에탄 (30 mL) 중 실시예 1.35.3 (1.96 g)의 용액에 실시예 1.35.1 (3.33 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올 (8 mL) 중 $NaBH_4$ (1.2 g)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하였다. 유기 층을 2N NaOH 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (30 mL) 중에 용해시키고, 디-tert-부틸 디카르보네이트 (2 g)를 첨가한 후에 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 924,42 $(M+H)^+$.

[2070] **1.35.57-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(3-((2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에톡시)술포닐)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1-나프토산**

[2071] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL)의 혼합물 중 메틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트 (203 mg)의 용액에 실시예 1.35.4 (600 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (45.6 mg), 및 플루오르화세슘 (296 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 30분 동안 120℃에서 가열하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 에스테르 중간체를 제공하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (8 mL), 메탄올 (4 mL) 및 물 (4 mL)의 혼합물 중에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물 (200 mg)로 3시간 동안 처리하였다. 반응물을 1N HCl 수용액으로 pH 4로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하였다. 생성된 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1060.24 $(M+H)^+$.

[2072] **1.35.66-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2073] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.35.5 (405 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (57.4 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (146 mg) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (93 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (3 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.36 (dd, 1H), 8.26-8.13 (m, 3H), 8.06 (dd, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.19 (d, 0H), 3.88 (s, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.16-2.91 (m, 4H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 0H), 2.22 (s, 3H), 1.93 (p, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.38-1.23 (m, 4H), 1.10 (dq, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 863.2 $(M+H)^+$.

[2074] **1.366-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.36)의 합성**

[2075] **1.36.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-(((1r,3r)-3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2076] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.25.1 (0.086 g), tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (0.037 g), 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.039 g) 및 아세트산 (11 L)의 용액을 실온에서 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 실리카겔 상에 로딩하고 디클로로메탄 중 0.5 내지 5% 메탄올의 구배를 사용하여 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 1113.5 $(M+H)^+$.

[2077] **1.36.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2078] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 실시예 1.36.1 (0.050)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 처리하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 디메틸 술폭시드 및 메탄올 (1:1) 중에 용해시켰다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.03

(d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.55-7.42 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73-3.54 (m, 3H), 3.53-3.34 (m, 4H), 3.34-3.25 (m, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.23-2.04 (m, 5H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.39-1.23 (m, 4H), 1.23-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 901.3 $(M+H)^+$.

[2079] **1.376-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-술포-L-알라닐)(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.37)의 합성**

[2080] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-술포프로판산(0.011 g) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (10.80 mg)의 용액을 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 실시예 1.2.9 (0.025 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.014 mL)에 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후에, 디에틸아민 (0.013 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 추가로 1시간 동안 계속하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물로 희석하고 트리플루오로아세트산으로 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.03 (dd, 4H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.73 (ddd, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.31 (dt, 1H), 3.08 (dd, 1H), 3.02 (t, 2H), 2.87 (tt, 1H), 2.81-2.54 (m, 2H), 2.10 (d, 3H), 1.51-0.91 (m, 12H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1005.2 $(M+H)^+$.

[2081] **1.386-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에틸}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.38)의 합성**

[2082] **1.38.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아미노)에틸)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2083] 실시예 1.32.2를 실시예 1.33.2로 대체하여 실시예 1.32.3에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2084] **1.38.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에틸}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2085] 실시예 1.6.1을 실시예 1.38.1로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, 2H), 3.31-3.53 (m, 8H), 3.18 (t, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.22-1.37 (m, 6H), 0.98-1.19 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (APCI) m/e 971.0 $(M+H)^+$.

[2086] **1.393-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.39)의 합성**

[2087] **1.39.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-((3-(디-tert-부톡시포스포릴)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[2089] 실시예 1.23.2 (520 mg) 및 실시예 1.14.2 (175 mg)를 디클로로메탄 (6 mL) 중에 용해시키고 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메탄올 (1 mL) 중 소듐 보로히드리드 (32 mg)의 현탁액을 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액에 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후에, 디클로로메탄 중 0.5 내지 5.0% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1037.3 $(M+H)^+$.

[2090] **1.39.23-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2091] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.39.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.41 (br s, 2H), 7.65 (d, 1H) 7.48 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.02 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 869.2 $(M+H)^+$.

[2092] **1.403-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.40)의 합성**

[2093] **1.40.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-((3-(디-tert-부톡시포스포릴)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[2095] 실시예 1.39.1에서 실시예 1.23.2를 실시예 1.22.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1037.3 $(M+H)^+$.

[2096] **1.40.23-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2097] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.40.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.52 (dd, 2H), 8.41 (br s, 2H), 8.17 (dd, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 869.2 $(M+H)^+$.

[2098] **1.416-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.41)의 합성**

[2099] **1.41.1메틸 5-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2100] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 1.31.8 (163 mg)의 용액에 tert-부틸 2-브로모아세테이트 (58.6 mg), 및 K_2CO_3 (83 mg)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 929.2 $(M+H)^+$.

[2101] **1.41.25-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에톡시)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2102] 테트라히드로푸란 (20 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.41.1 (3 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (300 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2% HCl 수용액으로 중화시키고 진공 하에서 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 (800 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 914.5 $(M+H)^+$.

[2103] **1.41.36-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[2104] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 1.41.2 (183 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (45.1 mg), 플루오로-N,N,N',N'- 테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (79 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.203 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (1:1, 10 mL) 중에 용해시키고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.73 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.99-8.07 (m, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H) , 7.70 (d, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 2H) , 7.30 (s, 1H) , 7.03 (t, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 4.98-5.18 (m, 4H), 4.84 (s, 3H), 3.78-4.01 (m, 4H), 3.55 (t, 2H). 2.77-3.07 (m, 4H), 2.53-2.61 (m, 3H), 2.04-2.16 (m, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.02-1.34 (m, 6H), 0.83-0.91 (m, 6H). MS (ESI) m/e 834.2 $(M+H)^+$.

[2105] **1.426-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.42)의 합성**

[2106] **1.42.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-(((1r,3r)-3-(2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)(4-메톡시-4-옥소부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2107] 실온에서 디클로로메탄 (2 mL) 중에서 실시예 1.26.1 (0.169 g), 메틸 4-옥소부타노에이트 (0.024 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.055 g)의 용액을 교반하였다. 2시간 후에, 반응물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액 (10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 분리하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 0.5 내지 5% 메탄올/암모니아를 함유하는 디클로로메탄의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 1085.5 $(M+H)^+$.

[2108] **1.42.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2109] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 실시예 1.42.1 (0.161 g)의 용액을 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 처리하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 메탄올 (0.6 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 일수화물 (0.124 g)로 처리하였다. 1.5시간 교반한 후에, 반응물을 트리플루오로아세트산 (0.229 mL)으로 켄칭하고 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.89-8.79 (m, 1H), 8.57-8.41 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.44 (d, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.22-3.11 (m, 2H), 3.09-2.85 (m, 6H), 2.34 (t,

2H), 2.19 (d, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.95-1.71 (m, 5H), 1.44 (s, 2H), 1.39-1.27 (m, 4H), 1.22-0.96 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 915.3 $(M+H)^+$.

[2110] **1.436-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.43)의 합성**

[2111] **1.43.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2112] 1,4-디옥산 (40 mL) 및 물 (20 mL) 중 메틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트 (2.47 g)의 용액에 실시예 1.20.2 (4.2 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (556 mg), 및 플루오르화세슘 (3.61 g)을 첨가하고, 반응물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 680.7 $(M+H)^+$.

[2113] **1.43.2tert-부틸 3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2114] 디클로로메탄 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL) 중 실시예 1.43.1 (725 mg)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.249 mL)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 759.9 $(M+H)^+$.

[2115] **1.43.3tert-부틸 3-(1-(((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2116] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 실시예 1.43.2 (4.2 g)의 용액에 소듐 아지드 (1.22 g)를 첨가하고, 혼합물을 96시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 705.8 $(M+H)^+$.

[2117] **1.43.47-(5-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1-나프토산**

[2118] 테트라히드로푸란/메탄올/물 (2:1:1, 30 mL) 중 실시예 1.43.3 (3.5 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.2 g)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 691.8 $(M+H)^+$.

[2119] **1.43.5tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2120] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 1.43.4 (870 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (284 mg), 플루오로-N,N,N',N'- 테트라메틸포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (499 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (488 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 824.1 $(M+H)^+$.

[2121] **1.43.6tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2122] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.43.5 (890 mg)의 용액에 Pd/C (90 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1 기압의 수소 하에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 촉매를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 798.1 $(M+H)^+$.

[2123] **1.43.76-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에**

톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산

[2124] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 실시예 1.43.6 (189 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (106 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 4일 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발 후에, 잔사를 트리플루오로아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고 하룻밤 정치시켰다. 트리플루오로아세트산을 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 6 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.31-8.43 (m, 3H), 8.16-8.26 (m, 3H), 7.93-8.08 (m, 3H), 7.82 (d, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.17-3.28 (m, 2H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.99-1.37 (m, 12H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 849.1 $(M+H)^+$.

[2125] **1.443-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.44)의 합성**

[2126] **1.44.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((S)-4-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소-N-(2-술포에틸)부탄아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2127] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 (S)-4-(tert-부톡시)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-4-옥소부탄산 (40.7 mg) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU, 40.1 mg,)의 차가운 (0℃) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (98 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.2.9 (60 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1.5시간 동안 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1123.4 $(M-H)^-$.

[2128] **1.44.23-{1-[(3-{2-[L-알파-아스파르틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2129] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.44.1 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (1.5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 2H), 8.11-8.22 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.01 (t, 4H), 2.74-2.86 (m, 1H), 2.57-2.73 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 0.91-1.46 (m, 13H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 969.2 $(M+H)^+$.

[2130] **1.456-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.45)의 합성**

[2131] **1.45.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(옥세탄-3-일아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2132] 실온에서 디클로로메탄 (1 mL) 중에서 실시예 1.2.7 (0.095 g), 옥세탄-3-온 (10 mg) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.038 g)의 용액을 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응 혼합물을 실리카겔 상에 직접 로딩하고 암모니아를 함유하는 디클로로메탄 중 0.5 내지 5% 메탄올의 구배를 사용하여 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 858.4 $(M+H)^+$.

[2133] **1.45.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2134] 실시예 1.45.1을 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 처리하고 하룻밤 교반하였다. 반응물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 2H), 3.00 (t, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.41 (s, 2H), 1.37-1.20 (m, 4H), 1.20-0.95 (m, 6H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 820.2 (M+H)$^+$.

[2135] **1.466-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.46)의 합성**

[2136] **1.46.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(2-{[(벤질옥시)카르보닐]아미노}에톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7,13-펜타메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[2137] 실시예 1.2.7을 실시예 1.35로 대체하여 실시예 1.2.8에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2138] **1.46.26-[5-(2-아미노에톡시)-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2139] 실시예 1.34.3을 실시예 1.46.1로 대체하여 실시예 1.34.4에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.74 (s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94 (s, 3H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.23-3.38 (m, 4H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.82-3.00 (m, 4H), 2.78 (d, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.23-1.50 (m, 6H), 0.95-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 927.2 (M+H)$^+$.

[2140] **1.476-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.47)의 합성**

[2141] **1.47.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2142] 실시예 1.2.7을 실시예 1.46.2로 대체하여 실시예 1.2.8에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2143] **1.47.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2144] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.47.1 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는

역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm m 12.74 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.41-7.57 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.02 (t, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.23-4.42 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 6H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.81-3.01 (m, 6H), 2.78 (d, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.22-1.47 (m, 6H), 0.97-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1035.3 $(M+H)^+$.

[2145] **1.486-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸){2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.48)의 합성**

[2146] **1.48.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{[2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-16-(2-술포에틸)-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13,16-디아자-3-실라옥타데칸-18-일]옥시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2147] 실시예 1.2.7을 실시예 1.33.2로 대체하여 실시예 1.2.8에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2148] **1.48.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸){2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2149] 실시예 1.47.1을 실시예 1.48.1로 대체하여 실시예 1.47.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 3H), 8.55 (s, 4H), 8.04 (d, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.40-7.56 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.96 (s, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.18-3.30 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.26-1.49 (m, 6H), 0.96-1.20 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1005.2 $(M+H)^+$.

[2150] **1.496-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.49)의 합성**

[2151] **1.49.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아미노)에톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(메틸(2-술포에틸)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2152] 실시예 1.32.2를 실시예 1.46.2로 대체하여 실시예 1.32.3에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2153] **1.49.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2154] 실시예 1.6.1을 실시예 1.49.1로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.75 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.72-7.82 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43-7.51 (m, 2H), 7.35 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.02 (dd, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.84-3.01 (m, 4H), 2.78 (d, 3H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.20-1.45 (m, 7H), 0.95-1.21 (m, 6H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 999.2 $(M+H)^+$.

[2155] **1.503-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.50)의 합성**

[2156] **1.50.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-((1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-**

2(1H)-일)피콜리네이트

[2157] 실시예 1.23.2 (205 mg)를 디클로로메탄 (2.4 mL) 중에 용해시키고, tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (51 mg) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (75 mg)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 디클로로메탄을 첨가하고, 반응물을 $NaHCO_3$ 포화 수용액에 부었다. 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축 후에, 잔사를, 디클로로메탄 중 0.5 내지 5.0% 메탄올의 구배로 용출시키는, Grace Reveleris Amino 카트리지 상에서의 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 986.3$(M+H)^+$.

[2158] **1.50.23-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)(피페리딘-4-일)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2159] 실시예 1.50.1 (94 mg)을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, 이어서 실시예 1.14.2 (25 mg) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (30 mg)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (1.5 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.82 (br s, 1H) 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.50 (br s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H) 3.69 (m, 2H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 2H) 3.23 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (m, 4H), 1.14 (m, 4H), 1.04 (m, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 952.3 $(M+H)^+$.

[2160] **1.516-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.51)의 합성**

[2161] **1.51.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[2162] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.20.2 (3.2 g)의 용액에 이미다졸 (0.616 g) 및 클로로 t-부틸디메틸실란 (1.37 g)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물을 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 645.4 $(M+H)^+$.

[2163] **1.51.2tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피콜리네이트**

[2164] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진 (507 mg)의 용액에 실시예 1.51.1 (1.25 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (136 mg), 및 플루오르화세슘 (884 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에, 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 744.1 $(M+H)^+$.

[2165] **1.51.3tert-부틸 6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2166] 아세토니트릴 (10 mL) 중 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (295 mg)의 주위 온도 현탁액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (173 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (10 mL) 중 실시예 1.51.2 (710 mg)의 용액을 첨가하고, 현탁액을 하룻밤 격렬히 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)

로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 920.2 $(M+H)^+$.

[2167] **1.51.4tert-부틸 6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2168] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 실시예 1.51.3 (1.4 g)의 용액에 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (테트라히드로푸란 중 1.0 M, 6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 806.0 $(M+H)^+$.

[2169] **1.51.5tert-부틸 6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2170] 디클로로메탄 (20 mL) 및 트리에틸아민 (2 mL) 중 실시예 1.51.4 (1.2 g)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 884.1 $(M+H)^+$.

[2171] **1.51.6tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피콜리네이트**

[2172] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.51.5 (1.5 g)의 용액에 소듐 아지드 (331 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 831.1 $(M+H)^+$.

[2173] **1.51.7tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진-6-일)피콜리네이트**

[2174] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.51.6 (1.5 g)의 용액에 Pd/C (10%, 200 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1 기압의 수소 하에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 805.1 $(M+H)^+$.

[2175] **1.51.86-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2176] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 mL) 중 실시예 1.51.7 (164 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (91 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 테트라히드로푸란 (2 mL) 중에 용해시켰다. 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (1 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 잔사를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (1:1, 6 mL) 중에 용해시키고, 이를 하룻밤 정치시켰다. 용매의 증발 후에, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.74 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.86 (s, 1H) , 7.71-7.82 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.28-4.39 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.55-3.61 (m, 4H), 3.21-3.30 (m, 3H) , 3.07-3.16 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.98-1.37 (m, 9H), 0.89 (s, 6H). MS (ESI) m/e 856.1 $(M+H)^+$.

[2177] **1.526-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-**

({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.52)의 합성

[2178] **1.52.1메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(3-((2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에톡시)술포닐)프로폭시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2179] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 1.31.8 (460 mg)의 용액에 2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에틸 3-요오도프로판-1-술포네이트 (239 mg, 문헌[J. Org. Chem., 2013, 78, 711-716]에 따라 제조함) 및 K_2CO_3 (234 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1018.5 $(M+H)^+$.

[2180] **1.52.22-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(3-((2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에톡시)술포닐)프로폭시)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산.**

[2181] 테트라히드로푸란 (4 mL), 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 실시예 1.52.1 (176 mg)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (60 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 1N HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 1095.2 $(M+H)^+$.

[2182] **1.52.3tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-((2,2,2-트리플루오로-1-(p-톨릴)에톡시)술포닐)프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2183] 디클로로메탄 (6 mL) 중 실시예 1.52.2 (117 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (19.27 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (37 mg) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (23.5 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1226.1 $(M+H)^+$.

[2184] **1.52.46-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[2185] 실시예 1.52.3 (130 mg)을 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (1:1, 6 mL) 중에 용해시키고 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔사를 N,N-디메틸포름아미드/물 (1:1, 12 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (Gilson)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.68 (s, 1H), 8.13-8.32 (m, 2H), 8.01 (d, 1H) , 7.75 (dd, 2H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.00 (dd, 2H), 5.03 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.83 (s, 3H) , 3.50-3.57 (m, 4H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.81 (t, 2H), 2.52-2.65 (m, 4H), 1.39 (s, 2H), 0.96-1.32 (m, 12H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 898.3 $(M+H)^+$.

[2186] **1.533-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.53)의 합성**

[2187] **1.53.1tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2188] 실시예 1.51.3을 실시예 1.51.1로 대체하여 실시예 1.51.4에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.

[2189] **1.53.2tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2190] 디클로로메탄 (30 mL) 및 트리에틸아민 (3 mL) 중 실시예 1.53.1 (1.89 g)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (1.03 g)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다.

[2191] **1.53.4tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[2192] 실시예 1.53.2 (2.2 g)를 메탄올 중 7 N 암모니아 (40 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다.

[2193] **1.53.5tert-부틸 6-클로로-3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^{6}-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실레이트**

[2194] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 실시예 1.53.3 (1.59 g)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (1.6 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 4일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 976.8 $(M+H)^{+}$.

[2195] **1.53.6tert-부틸 3-{1-[(3-{[13-(tert-부톡시카르보닐)-2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^{6}-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-클로로피리딘-2-카르복실레이트**

[2196] 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 실시예 1.53.4 (2.93 g)의 용액에 디-t-부틸디카르보네이트 (0.786 g) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (100 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고, 1N HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1076.9 $(M+H)^{+}$.

[2197] **1.53.7tert-부틸 3-{1-[(3-{[13-(tert-부톡시카르보닐)-2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^{6}-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피리딘-2-카르복실레이트**

[2198] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린(65 mg)의 용액에 실시예 1.53.5 (220 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (7 mg), 및 플루오르화세슘 (45.6 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1173.9 $(M+H)^{+}$.

[2199] **1.53.83-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산**

[2200] 아세토니트릴 (10 mL) 중 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (48.2 mg)의 주위 온도 현탁액에 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (34 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (5 mL) 중 실시예 1.53.6 (220 mg)의 용액을 첨가하고, 현탁액을 하룻밤 격렬히 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)

로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 트리플루오로아세트산 (10 mL) 중에 용해시키고 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.42-8.48 (m, 1H), 8.31-8.40 (m, 4H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (d, 1H) , 7.47 (s, 1H), 7.26-7.37 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.52-3.60 (m, 3H), 3.17-3.26 (m, 2H), 3.05-3.14 (m, 2H), 2.76-2.89 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.90-2.01 (m, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.27-1.37 (m, 4H), 0.99-1.22 (m, 5H), 0.88 (s, 6H). MS (ESI) m/e 855.1 $(M+H)^+$.

[2201] **1.543-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.54)의 합성**

[2202] **1.54.1tert-부틸 3-{1-[(3-{[13-(tert-부톡시카르보닐)-2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실레이트**

[2203] 실시예 1.53.6에서 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린을 메틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1226.6 $(M+H)^+$.

[2204] **1.54.27-[6-(tert-부톡시카르보닐)-5-{1-[(3-{[13-(tert-부톡시카르보닐)-2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10λ^6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일]나프탈렌-1-카르복실산**

[2205] 테트라히드로푸란 (4 mL), 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 실시예 1.54.1 (79 mg)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (60 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 1N HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/e 1211.6 $(M+H)^+$.

[2206] **1.54.33-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]피리딘-2-카르복실산**

[2207] 디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 1.54.2 (60 mg)의 용액에 티아졸로[4,5-b]피리딘-2-아민 (7.56 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (19 mg) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (12.2 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제의 생성물을 얻었고, 이를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (1:1, 6 mL) 중에 용해시키고 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔사를 N,N-디메틸포름아미드/물 (1:1, 12 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.42 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.51-8.69 (m, 2H), 8.31-8.41 (m, 2H), 8.18-8.26 (m, 4H), 8.06 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68-7.79 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.18-3.29 (m, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 2.82 (t, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.44 (s, 2H), 0.97-1.37 (m, 10H), 0.88 (s, 6H). MS (ESI) m/e 850.1 $(M+H)^+$.

[2208] **1.55(1ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일]-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일}메틸)-1,5-언히드로-D-글루시톨 (화합물 W2.55)의 합성**

[2209] **1.55.1(2R,3R,4S,5R)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-2-((메톡시메톡시)메틸)-6-메틸렌테트라히드로-2H-피란**

[2210] 표제 화합물을 문헌[J. R. Walker et al., *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 3038-3048]에 따라 제조하였다. MS

(ESI) m/e 370 $(M+NH_4)^+$.

[2211] **1.55.24-브로모-3-시아노메틸-벤조산 메틸 에스테르**

[2212] 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 트리메틸실란카르보니트릴 (3.59 mL)의 용액에 1 M 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (26.8 mL, 테트라히드로푸란 중 1 M)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 메틸 4-브로모-3-(브로모메틸)벤조에이트 (7.50 g)를 아세토니트릴 (30 mL) 중에 용해시키고 첫 번째 용액에 30분에 걸쳐 적가하였다. 용액을 30분 동안 80℃까지 가열하고 냉각하였다. 용액을 감압 하에 농축하고, 잔사를 헵탄 중 20 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2213] **1.55.33-(2-아미노에틸)-4-브로모벤조산 메틸 에스테르**

[2214] 실시예 1.55.2 (5.69 g)를 테트라히드로푸란 (135 mL) 중에 용해시키고, 1 M 보란 (테트라히드로푸란 중, 24.6 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고 메탄올 및 1 M 염산 수용액으로 천천히 켄칭하였다. 4 M 염산 수용액 (150 mL)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 고체 탄산칼륨을 사용하여 pH를 11 내지 12 사이로 조정하였다. 이어서 용액을 디클로로메탄 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 여과하고 감압 하에 농축하고, 잔사를, 디클로로메탄 중 10 내지 20% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 258, 260 $(M+H)^+$.

[2215] **1.55.44-브로모-3-[2-(2,2,2-트리플루오로아세틸아미노)-에틸]-벤조산 메틸 에스테르**

[2216] 실시예 1.55.2 (3.21 g)를 디클로로메탄 (60 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 0℃까지 냉각하고, 트리에틸아민 (2.1 mL)을 첨가하였다. 트리플루오로아세트산 무수물 (2.6 mL)을 적가하였다. 용액을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 냉각조를 제거하였다. 1시간 후에, 물 (50 mL)을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하였다. 1 M 염산 수용액을 첨가하고 (50 mL), 유기 층을 분리하고, 1 M 염산 수용액으로 세척하고, 염수로 세척하였다. 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 371, 373 $(M+H)^+$.

[2217] **1.55.55-브로모-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산 메틸 에스테르**

[2218] 실시예 1.55.4 (4.40 g) 및 파라포름알데히드 (1.865 g)를 플라스크에 넣고 진한 황산 (32 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 차가운 물 (120 mL)을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트 (3x 100 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 중탄산나트륨 포화 수용액 (100 mL) 및 물 (100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨로 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20 내지 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 366, 368 $(M+H)^+$.

[2219] **1.55.6메틸 2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2220] 실시예 1.55.1 (242 mg)를 테트라히드로푸란 (7 mL) 중에 용해시키고 9-보라비시클로[3.3.1]노난 (3.0 mL)을 적가하였다. 용액을 4.5시간 동안 환류시키고 실온까지 냉각되게 두었다. 인산칼륨 (3M, 0.6 mL)을 첨가하고, 용액을 10분 동안 교반하였다. 이어서 용액을 탈기시키고 질소로 3회 플러싱하였다. 별도로, 실시예 1.55.5 (239 mg) 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로로메탄 부가물 (39 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중에 용해시키고, 용액을 탈기시키고 질소로 3회 플러싱하였다. N,N-디메틸포름아미드 용액을 테트라히드로푸란 용액에 적가하고, 혼합물을 18시간 동안 교반하였다. HCl 용액 (0.1 M 수용액, 25 mL)을 첨가하고, 용액을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 3회 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 30 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e 710 $(M+NH_4)^+$.

[2221] **1.55.7메틸 5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2222] 실시예 1.55.6 (247 mg)를 메탄올 (1 mL), 테트라히드로푸란 (1 mL), 및 물 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (59 mg)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하고 중탄산나트륨 포화 수용액 (1 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하여 표제 화합물을 수득하였다. MS (ESI) m/e 600 $(M+H)^+$.

[2223] **1.55.8메틸 2-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2224] 실시예 1.1.11에서 메틸 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트를 실시예 1.55.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 799, 801 $(M-tert-부틸)^+$.

[2225] **1.55.9메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)-5-(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2226] 실시예 1.2.1에서 실시예 1.1.11을 실시예 1.55.8로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 903 $(M+H)^+$, 933 $(M+MeOH-H)^-$.

[2227] **1.55.102-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에탄아민**

[2228] 실시예 1.10.5에서 실시예 1.10.4를 실시예 1.13.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 444 $(M+H)^+$.

[2229] **1.55.11tert-부틸 (2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)카르바메이트**

[2230] 실시예 1.10.6에서 실시예 1.10.5를 실시예 1.55.10으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 544 $(M+H)^+$, 488 $(M-tert-부틸)^+$, 542 $(M-H)^-$.

[2231] **1.55.12메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2232] 실시예 1.13.4에서 실시예 1.2.1을 실시예 1.55.9로 대체하고 실시예 1.13.3을 실시예 1.55.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1192 $(M+H)^+$.

[2233] **1.55.132-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2234] 실시예 1.2.5에서 실시예 1.2.4를 실시예 1.55.12로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1178 $(M+H)^+$, 1176 $(M-H)^-$.

[2235] **1.55.14Tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(((3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리스(메톡시메톡시)-6-((메톡시메톡시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2236] 실시예 1.52.3에서 실시예 1.52.2를 실시예 1.55.13으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1310 $(M+H)^+$, 1308 $(M-H)^-$.

[2237] **1.55.15(1ξ)-1-({2-[5-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일]-8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일}메틸)-1,5-언히드로-D-글루시톨**

[2238] 실시예 1.52.4에서 실시예 1.52.3을 실시예 1.55.14로 대체하고 트리플루오로아세트산을 4M 염산 수용액으로 대

체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.58 (bs, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 4.90 (q, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.21 (d, 2H), 3.18 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.59 (m ,2H), 2.03 (s, 3H), 1.44 (s, 1H), 1.34 (s, 2H), 1.23 (q, 4H), 1.07 (m, 4H), 0.97 (q, 2 H), 0.80 (s, 6H). MS (ESI) m/e 922 $(M+H)^+$, 920 $(M-H)^-$.

[2239] **1.566-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.56)의 합성**

[2240] **1.56.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((4-(tert-부톡시)-4-옥소부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2241] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 실시예 1.2.7 (0.103 g) 및 tert-부틸 4-브로모부타노에이트 (0.032 g)의 용액에, 밀봉된 호박색 바이알에서 하룻밤 50℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.034 mL)을 첨가하였다. 반응물을 농축하고, 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 2 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 944.6 (M+1).

[2242] **1.56.16-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-카르복시프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2243] 실시예 1.56.1 (0.049 g)의 용액을 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (0.5 mL)으로 처리하고 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, (1:1) N,N-디메틸포름아미드 /물 혼합물 (2 mL) 중에 용해시키고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.09- 12.32 (m, 2H), 8.31 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54- 7.40 (m, 3H), 7.40- 7.32 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.02 (q, 4H), 2.92 (q, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.80 (p, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.21- 0.95 (m, 6H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 832.3 $(M+H)^+$.

[2244] **1.576-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.57)의 합성**

[2245] **1.57.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2246] 1,4-디옥산 (40 mL) 및 물 (20 mL) 중 메틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트 (2.47 g)의 용액에 실시예 1.20.2 (4.2 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (556 mg), 및 플루오르화세슘 (3.61 g)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 환류시키고, 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 680.84 $(M+H)^+$.

[2247] **1.57.2tert-부틸 3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2248] 디클로로메탄 (10 mL) 및 트리에틸아민 (0.5 mL) 중 실시예 1.57.1 (725 mg)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (0.249 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였

다. MS (ESI) m/e 758.93 $(M+H)^+$.

[2249] **1.57.3tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(메톡시카르보닐)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2250] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 실시예 1.57.2 (4.2 g)의 용액에 소듐 아지드 (1.22 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 96시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 704.86 $(M+H)^+$.

[2251] **1.57.47-(5-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1-나프토산**

[2252] 테트라히드로푸란/메탄올/H_2O (2:1:1, 30 mL) 중 실시예 1.57.3 (3.5 g)의 용액에 수산화리튬 일수화물 (1.2 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (600 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 691.82 $(M+H)^+$.

[2253] **1.57.5tert-부틸 3-(1-((3-(2-아지도에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2254] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 1.57.4 (870 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (284 mg), 플루오로-N,N,N'N'-테트라메틸포름아미듐 헥사플루오로포스페이트 (499 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (488 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 824.02 $(M+H)^+$.

[2255] **1.57.6tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜리네이트**

[2256] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.57.5 (890 mg)의 용액에 Pd/C (90 mg, 5%)를 첨가하였다. 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 하룻밤 교반하고, 여과하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 798.2 $(M+H)^+$.

[2257] **1.57.76-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(3-포스포노프로필)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2258] 디클로로메탄 (6 mL) 중 실시예 1.57.6 (137 mg)의 용액에 실시예 1.14.2 (43 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 메탄올 (2 mL) 중 $NaBH_4$ (26 mg)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 2N NaOH 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (5 mL)으로 하룻밤 처리하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.48-8.35 (m, 3H), 8.29-8.16 (m, 3H), 8.08 (dd, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38 (td, 1H), 4.81-0.53 (m, 89H). MS (ESI) m/e 863.2 $(M+H)^+$.

[2259] **1.586-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.58)의 합성**

[2260] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 실시예 1.3.1 (44.5 mg)의 용액에 4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드 (17 mg) 및 $MgSO_4$ (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 수지 상 소듐 시아노보로히드리드 (300 mg)를 첨

가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 여과하였다. 여과액물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산 용액을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1015.20 $(M+H)^+$.

[2261] **1.593-(1-{[3-(2-{[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.59)의 합성**

[2262] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 실시예 1.3.1 (44.5 mg)의 용액에 4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드 (17 mg) 및 $MgSO_4$ (300 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 수지 상 소듐 시아노보로히드리드 (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 여과하였다. 여과액물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1015.20 $(M+H)^+$.

[2263] **1.603-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.60)의 합성**

[2264] **1.60.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)(2-((4-(tert-부틸디페닐실릴)히드록시-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2265] 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 실시예 1.2.8 (0.075 g), tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트 (0.021 g) 및 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (0.025 g)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 실리카겔 상에 로딩하고 디클로로메탄 중 0 내지 10% 메탄올로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1403.9 (M+1).

[2266] **1.60.23-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2267] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.60.1 (0.029 g)의 용액을 트리플루오로아세트산 (1 mL)으로 처리하고 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 1:1디메틸 술폭시드/메탄올 (2 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50- 7.46 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.40- 7.33 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (q, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.58- 3.54 (m, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.48- 0.97 (m, 12H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 909.2 $(M+H)^+$.

[2268] **1.613-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.61)의 합성**

[2269] **1.61.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2270] tert-부틸 (2-옥소에틸)카르바메이트를 tert-부틸 (3-옥소프로필)카르바메이트로 대체하여, 실시예 1.33.1에 대한 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1011.5 (M+H).

[2271] **1.61.23-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-**

일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-2-카르복실산

[2272] 실시예 1.6.1을 실시예 1.61.1로 대체하여 실시예 1.6.2에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88-7.67 (m, 4H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.05-3.78 (m, 4H), 3.41-3.08 (m, 3H), 2.94 (tt, 6H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (t, 2H), 1.53-0.95 (m, 11H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 911.3 (M+H).

[2273] **1.626-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (화합물 W2.62)의 합성**

[2274] **1.62.1tert-부틸 3-(1-((3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[2275] 에탄올 (10 mL) 중 실시예 1.53.3 (521 mg)의 주위 온도 용액에 트리에틸아민 (3 mL) 후에 tert-부틸 아크릴레이트 (2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 건조 상태까지 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 657.21 $(M+H)^+$.

[2276] **1.62.2tert-부틸 3-(1-((3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트**

[2277] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 실시예 1.62.1 (780 mg)의 용액에 디-*tert*-부틸 디카르보네이트 (259 mg) 후에 촉매량의 4-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이어서 건조 상태까지 건조시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시키고, 용액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 757.13 $(M+H)^+$.

[2278] **1.62.3tert-부틸 3-(1-((3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)피콜리네이트**

[2279] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린 (234 mg)의 용액에 실시예 1.62.2 (685 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)디클로라이드 (63.2 mg), 및 플루오르화세슘 (410 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조사 (Biotage Initiator)에 의해 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 에틸 아세테이트 및 물의 첨가에 의해 반응물을 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 854.82 $(M+H)^+$.

[2280] **1.62.4tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)(tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2281] 아세토니트릴 (10 mL) 중 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카르보네이트 (150 mg)의 주위 온도 현탁액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (88 mg)을 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 아세토니트릴 (2 mL) 중 실시예 1.62.3 (500 mg)의 용액을 첨가하고, 현탁액을 하룻밤 격렬히 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 물의 첨가에 의해 반응물을 켄칭하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1030.5 $(M+H)^+$.

[2282] **1.62.56-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2283] 디클로로메탄 (0.53 mL) 중 실시예 1.62.4 (110 mg)의 주위 온도 용액을 트리플루오로아세트산 (0.53 mL)에 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 교반하고 점성 오일로 농축하였다. 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 2 mL) 중에 용해시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 55% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.10 (s, 3H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 3.92 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.17-3.00 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 4H), 1.09-0.97 (m, 2H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 818.0 $(M+H)^+$.

[2284] **1.636-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(N6,N6-디메틸-L-리실)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.63)의 합성**

[2285] N,N-디이소프로필아민 (0.035 mL)과 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-6-(디메틸아미노)헥산산 (0.029 g) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (0.028 g)의 용액을 함께 교반하였다. 5분 동안 교반한 후에, 용액을 실시예 1.13.7 (0.051 g)에 첨가하고, 교반을 실온에서 하룻밤 계속하였다. 반응물에 디에틸아민 (0.070 mL)을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL), 물 (0.5 ml), 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.103 ml)으로 희석하고, 이어서 10% 내지 90% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 역상 HPLC를 통해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 수집하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (t, 3H), 8.01 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.22 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.49 (dt, 4H), 3.06 (s, 2H), 2.99 (q, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.75 (d, 6H), 2.22 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.84-1.52 (m, 4H), 1.48-0.95 (m, 14H), 0.87 (d, 6H). MS (ESI) m/e 916.2 $(M+H)^+$.

[2286] **1.643-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산 (W2.64)의 합성**

[2288] **1.64.16-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2289] 디클로로메탄 (3 mL) 중 실시예 1.21.5 (100 mg), N,N-디이소프로필에틸아민 (68.9 L) 및 tert-부틸 (3-옥소프로필)카르바메이트 (68.4 mg)의 용액을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하고, $NaCNBH_4$ (8.27 mg)를 첨가하였다. 반응물을 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 메탄올 (1 mL) 및 물 (0.2 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 디메틸 술폭시드 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산 수용액 중 30 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. MS (ESI) m/e 459.4 $(M+2H)^{2+}$.

[2290] **1.64.23-{1-[(3-{2-[(3-아미노프로필)(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산**

[2291] 0℃ 에서 디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 1.64.1 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (1 mL)으로 1시간 동안 처리

하고, 혼합물을 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산 수용액 중 10 내지 60% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는 역상 HPLC (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90-7.69 (m, 6H), 7.44 (s, 2H), 7.35 (td, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.64 (t, 2H), 3.28-2.98 (m, 4H), 2.87-2.70 (m, 8H), 2.19 (s, 3H), 1.90 (dp, 4H), 1.43 (s, 2H), 1.36 1.22 (m, 4H), 1.15 (s, 4H), 1.08-0.95 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 817.6 $(M+H)^+$.

[2292] **1.653-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산 (W2.65)의 합성**

[2294] **1.65.16-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일)-3-(1-((3-(2-((1-(tert-부톡시카르보닐)아제티딘-3-일)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2295] tert-부틸 (3-옥소프로필)카르바메이트를 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트로 대체하여, 실시예 1.64.1에 기재된 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 915.3 $(M+H)^+$.

[2296] **1.65.23-{1-[(3-{2-[아제티딘-3-일(메틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]피리딘-2-카르복실산**

[2297] 실시예 1.64.1을 실시예 1.65.1로 대체하여, 실시예 1.64.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.01 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.86-7.70 (m, 3H), 7.44 (s, 2H), 7.34 (td, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.07 (s, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (p, 2H), 1.42 (s, 2H), 1.30 (s, 4H), 1.15 (s, 4H), 1.09-0.96 (m, 2H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 815.5 $(M+H)^+$.

[2298] **1.66N6-(37-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-L-리실-N-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]-L-알라닌아미드 (W2.66)의 합성**

[2299] **1.66.1(S)-6-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산산**

[2300] 빙조에서 냉각된, 5% $NaHCO_3$ 수용액 (300 mL) 및 디옥산 (40 mL)의 혼합물 중 (S)-6-아미노-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥산산 (8.5 g)의 용액에, 디옥산 (40 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 피롤리딘-1-일 카르보네이트 (11.7 g)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 24시간 교반하였다. 3개의 추가의 바이알을 상기에 기재된 바와 같이 설정하였다. 반응이 완료된 후에, 전체 4개의 반응 혼합물을 합하고, 유기 용매를 진공 하에서 제거하였다. 수성 잔사를 염산 수용액 (1N)으로 pH 3으로 산성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트 (3 × 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 진공 하에서 농축하여 조질 화합물을 얻었고, 이를 메틸 tert-부틸 에테르로부터 재결정화하여 표제 화합물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-d) δ 11.05 (br. s., 1H), 7.76 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 4H), 6.52 - 6.17 (m, 1H), 5.16 - 4.87 (m, 1H), 4.54 - 4.17 (m, 4H), 3.26 - 2.98 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.62 - 1.31 (m, 14H).

[2301] **1.66.2tert-부틸 17-히드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트**

[2302] 톨루엔 (800 mL) 중 3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1,14-디올 (40 g)의용액에 포타슘 tert-부톡시드 (20.7 g)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. Tert-부틸 2-브로모아세테이트 (36 g)를 혼합물에 적가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 2개의 추가의 바이알을 상기에 기재된 바와 같이 설정하였다. 반응이 완료된 후에, 전체 3개의 반응 혼합물을 합하였다. 합한 혼합물에 물 (500 mL)을 첨가하

고, 혼합물을 1 L로 농축하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 1N 포타슘 tert-부톡시드 수용액 (1 L)으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 디클로로메탄:메탄올 50:1로 용출시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.01 (s, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 21H), 1.46 (s,9H).

[2303] **1.66.3tert-부틸 17-(토실옥시)-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데칸-1-오에이트**

[2304] 디클로로메탄 (500 mL) 중 실시예 1.66.2 (30 g)의 용액에 질소 분위기 하에서 0℃에서 디클로로메탄 (500 mL) 중 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (19.5 g) 및 트리에틸아민 (10.3 g)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 물 (100 mL)에 부었다. 용액을 디클로로메탄 (3 × 150 mL)으로 추출하고, 유기 층을 염산 (6N, 15 mL), 이어서 $NaHCO_3$ (5% 수용액, 15 mL) 후에 물 (20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 석유 에테르:에틸 아세테이트 10:1 내지 디클로로메탄:메탄올 5:1로 용출시키는, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.79 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 4.18 - 4.13 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 18H), 2.44 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[2305] **1.66.42,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-오익 산**

[2306] 테트라히드로푸란 (300 mL) 중 2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-올 (32.8 g)의 용액에 0℃에서 수소화나트륨 (1.6 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 테트라히드로푸란 (300 mL) 중 실시예 1.66.3 (16 g)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 이어서 물 (20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 또 다른 3시간 동안 교반하여, tert-부틸 에스테르 가수분해를 완료하였다. 최종 반응 혼합물을 진공 하에서 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 수성 잔사를 디클로로메탄 (2 × 150 mL)으로 추출하였다. 수성 층을 pH 3으로 산성화시키고 이어서 에틸 아세테이트 (2 × 150 mL)로 추출하였다. 수성 층을 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 석유 에테르:에틸 아세테이트 1:1 내지 디클로로메탄:메탄올 5:1의 구배로 용출시키는, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, 클로로포름-*d*) δ 4.19 (s, 2H), 3.80 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.62 (m, 40H), 3.57 (dd, 2H), 3.40 (s, 3H).

[2307] **1.66.5(43S,46S)-43-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-46-메틸-37,44-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-38,45-디아자헵타테트라콘탄-47-오익 산**

[2308] 표준 Fmoc 고체상 펩티드 합성 절차 및 2-클로로트리틸 수지를 사용하여 실시예 1.66.5를 합성하였다. 무수, 체-건조된(sieve-dried) 디클로로메탄 (100 mL) 중 2-클로로트리틸 수지 (12 g, 100 mmol), (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산 (10 g, 32.1 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (44.9 mL, 257 mmol)을 14℃에서 24시간 동안 진탕하였다. 혼합물을 여과하고 케이크를 디클로로메탄 (3 × 500 mL), 디메틸포름아미드 (2 × 250 mL) 및 메탄올 (2 × 250 mL)로 세척하였다 (각각의 단계에 대해 5분간). 상기 수지에 20% 피페리딘/디메틸포름아미드 (100 mL)를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 질소로 15분 동안 버블링하고 이어서 여과하였다. 수지를 20% 피페리딘/디메틸포름아미드 (100 mL)로 또 다른 5분 동안 세척하고 (각각의 단계에 5분간), 디메틸포름아미드 (5 × 100 mL)로 세척하여, 탈보호된, L-Ala 로딩된 수지를 제공하였다.

[2309] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 실시예 1.66.1 (9.0 g)의 용액에 히드록시벤조트리아졸 (3.5 g), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트 (9.3 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (8.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 D-Ala 로딩된 수지에 첨가하고, 실온에서 90분 동안 질소로 버블링하여 혼합하였다. 혼합물을 여과하고 수지를 디메틸포름아미드로 세척하였다 (각각의 단계에 5분간). 상기 수지에 대략 20% 피페리딘/ N,N-디메틸포름아미드 (100 mL)를 첨가하여 Fmoc 기를 제거하였다. 혼합물을 질소로 15분 동안 버블링하고 여과하였다. 수지를 20% 피페리딘/디메틸포름아미드 (100 mL)로 또 다른 5분 동안 세척하고 (각각의 단계에 5분간), 마지막으로 디메틸포름아미드 (5 × 100 mL)로 세척하였다.

[2310] N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중 실시예 1.66.4 (11.0 g)의 용액에 히드록시벤조트리아졸 (3.5 g), 2-(6-클로로-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸아미늄 헥사플루오로포스페이트 (9.3g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (8.4 mL)을 첨가하고, 혼합물을 수지에 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 질소로 버블링하여 혼합하였다. 혼합물을 여과하고 잔사를 디메틸포름아미드 (5 × 100 mL), 디클로로메탄 (8 × 100 mL)으로 세척하였다 (각각의

단계에 5분간).

[2311] 최종 수지에 1% 트리플루오로아세트산/디클로로메탄 (100 mL)을 첨가하고 질소를 5분 동안 버블링하였다. 혼합물을 여과하고 여과액을 수집하였다. 절단 작업을 4회 반복하였다. 합한 여과액을 $NaHCO_3$에 의해 pH 7로 만들고 물로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, 메탄올-d_4) δ 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 42H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.25 (t, 2H), 1.77 (br. s., 1H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.42 - 1.39 (m, 3H).

[2312] **1.66.6tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(((43S,46S)-43-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-46-메틸-37,44,47-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-38,45,48-트리아자펜타콘탄-50-일)옥시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2313] 실시예 1.66.5 (123 mg, 0.141 mmol)를, N-메틸-2-피롤리돈 (1 mL) 중 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (58.9 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.049 mL)과 10분 동안 혼합하고, 이어서 N-메틸-2-피롤리돈 (1.5 mL) 중 실시예 1.2.7 (142 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.049 mL)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조질 반응 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 25 x 100 mm 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC/MS) m/e 1695.5 $(M+H)^+$.

[2314] **1.66.73-(1-((3-(((43S,46S)-43-아미노-46-메틸-37,44,47-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-38,45,48-트리아자펜타콘탄-50-일)옥시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2315] 실시예 1.66.6 (82 mg)을 1 mL의 트리플루오로아세트산으로 실온에서 30분 동안 처리하였다. 용매를 질소의 온화한 스트림 하에서 증발시키고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 25 x 100 mm 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (dd, 4H), 7.64 (dt, 2H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.40-4.27 (m, 1H), 3.93-3.72 (m, 7H), 3.59-3.47 (m, 42H), 3.33-3.27 (m, 3H), 3.23 (s, 5H), 3.05 (dt, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.48-1.36 (m, 4H), 1.35-1.16 (m, 10H), 1.16-0.94 (m, 6H), 0.84 (d, 6H). MS (ESI) m/e 751.8 $(2M+H)^{2+}$.

[2316] **1.67메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드 (W2.67)의 합성**

[2317] **1.67.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(펜트-4-인-1-일아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2318] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트 (85 mg)의 용액에 펜트-4-인알 (8.7 mg), 아세트산 (20 mg, 0.318) 및 무수 황산나트륨 (300 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (45 mg)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물을 얻었고, 이를 디클로로메탄 (5 mL) 및 트리플루오로아세트산 (3 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매의 증발 후에, 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 3 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 812.2 $(M+H)^+$.

[2319] **1.67.2메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드**

[2320] t-BuOH (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-아지도-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (8.63 mg)의 용액에 실시예 1.67.1 (20 mg), 황산구리 (II) 오수화물 (2.0 mg) 및 아스코르브산나트륨 (5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분 동안 100℃에서 가열하였다. LiOH H_2O (50 mg)를 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 중화시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 1032.2 $(M+H)^+$.

[2321] **1.686-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산의 합성**

[2322] **1.68.12-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)옥시)에탄올 (W2.68)**

[2323] 아세토니트릴 (120 mL) 중 2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에탄올 (8.9 g) 및 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 ([1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1:1), 818 mg)의 용액에 트리메틸아민 (10 mL) 및 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (12.8 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 추가 워크업 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 467.3 $(M+Na)^+$.

[2324] **1.68.2tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3-(2-히드록시에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2325] 테트라히드로푸란 (100 mL) 및 물 (20 mL) 중 tert-부틸 3-브로모-6-클로로피콜리네이트 (6.52 g)의 용액에 실시예 1.68.1 (9.90 g), (1S,3R,5R,7S)-1,3,5,7-테트라메틸-8-테트라데실-2,4,6-트리옥사-8-포스파아다만탄 (0.732 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) ($Pd_2(dba)_3$, 1.02 g), 및 K_3PO_4 (23.64 g)를 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (500 mL) 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물을 얻었고, 이를 디클로로메탄 중 20% 내지 40% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 530.3 $(M+H)^+$.

[2326] **1.68.3tert-부틸 6-클로로-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((메틸술포닐)옥시)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2327] 디클로로메탄 (30 mL) 및 트리에틸아민 (6 mL) 중 실시예 1.68.2 (3.88 g)의 냉각된 (0℃) 용액에 메탄술포닐 클로라이드 (2.52 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물 (4.6 g)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 608.1 $(M+H)^+$.

[2328] **1.68.4tert-부틸 3-{1-[(3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-클로로피리딘-2-카르복실레이트**

[2329] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 실시예 1.68.3 (151 mg)의 용액에 디-tert-부틸 이미노디카르복실레이트 (54 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/e 729.4 $(M+H)^+$.

[2330] **1.68.57-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1-나프토산**

[2331] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 메틸 7-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1-나프토에이트 (257 mg)의 용액에 실시예 1.68.4 (600 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (57.8 mg), 및 CsF (375 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 조질 생성물을 얻었고, 이를 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 디-에스테르 중간체를 제공하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (10 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중에 용해시키고 LiOH H_2O (500 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액으로 산성화시키고, 400 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 765.3 $(M+H)^+$.

[2332] **1.68.63-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[2333] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.68.5 (500 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (98 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (251 mg) 및 4-디메틸아미노피리딘 (160 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시켰다. 하룻밤 교반한 후에, 용액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중에 용해시키고, (0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는) 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 741.2 $(M+H)^+$.

[2334] **1.68.76-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2335] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 1.68.6 (35 mg)의 용액에 tert-부틸 아크릴레이트 (120 mg) 및 H_2O (138 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시켰다. 16시간 후에, 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 8.99 (d, 1H), 8.43-8.24 (m, 4H), 8.24-8.11 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.74-7.62 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.35 (q, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.08 (dp, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 6H).

[2336] **1.696-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산의 합성**

[2337] **1.69.1메틸 3-브로모퀴놀린-5-카르복실레이트 (W2.69)**

[2338] 메탄올 (30 mL) 중 3-브로모퀴놀린-5-카르복실산 (2 g)의 용액에 진한 H_2SO_4 (5 mL)를 첨가하였다. 용액을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고 Na_2CO_3 수용액, 물 및 염수로 세척하였다. 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후에, 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 266 $(M+H)^+$.

[2339] **1.69.2메틸 3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-5-카르복실레이트**

[2340] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 실시예 1.69.1 (356 mg)의용액에 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 ([1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1:1), 55 mg) 아세트산칼륨 (197 mg) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (510 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 추가 워크업 없이

다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 339.2 $(M+Na)^+$.

[2341] **1.69.3메틸 3-[5-{1-[(3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]퀴놀린-5-카르복실레이트**

[2342] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 실시예 1.69.2 (626 mg)의 용액에 실시예 1.68.4 (1.46 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (140 mg), 및 CsF (911 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 (1 L)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 880.3 $(M+H)^+$.

[2343] **1.69.43-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)퀴놀린-5-카르복실산**

[2344] 테트라히드로푸란 (10 mL), 메탄올 (5 mL) 및 물 (5 mL) 중 실시예 1.69.3 (1.34 g)의 용액에 LiOH H_2O (120 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 766.3 $(M+H)^+$.

[2345] **1.69.53-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(5-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일)피콜린산**

[2346] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.69.4 (200 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (39.2 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (50 mg) 및 4-디메틸아미노피리딘 (32 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (12 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 742.1 $(M+H)^+$.

[2347] **1.69.66-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2348] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 1.69.5 (36 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (22 mg) 및 H_2O (0.3 mL))를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1)으로 희석하고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.19 (s, 2H), 9.70 (d, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.31 (d, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.98-7.88 (m, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.37 (q, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.22 (p, 2H), 3.10 (q, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.23-1.10 (m, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 850.2 $(M+H)^+$.

[2349] **1.706-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (₩2.70)의 합성**

[2350] **1.70.1에틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)퀴놀린-4-카르복실레이트**

[2351] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 에틸 6-브로모퀴놀린-4-카르복실레이트 (140 mg)의 용액에 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (([1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1:1), 20.42 mg), 아세트산칼륨 (147 mg) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (190 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온까지

냉각하고 추가 워크업 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 328.1$(M+H)^+$.

[2352] **1.70.2에틸 6-[5-{1-[(3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]퀴놀린-4-카르복실레이트**

[2353] 1,4-디옥산 (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 실시예 1.70.1 (164 mg)의 용액에 실시예 1.68.4 (365 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (35 mg), 및 CsF (228 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 120℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 (1 L)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 894.3 $(M+H)^+$.

[2354] **1.70.36-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)퀴놀린-4-카르복실산**

[2355] 테트라히드로푸란 (20 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.70.2 (3.1 g)의 용액에 LiOH H_2O(240 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 766.3 $(M+H)^+$.

[2356] **1.70.43-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일)피콜린산**

[2357] 디클로로메탄 (30 mL) 중 실시예 1.70.3 (4.2 g)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (728 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (1.40 g) 및 4-디메틸아미노피리딘 (890 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 742.2 $(M+H)^+$.

[2358] **1.70.56-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2359] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 1.70.4 (111 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸에텐술포네이트 (67 mg), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.2 mL) 및 H_2O (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1)으로 희석하고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.31 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.47-8.16 (m, 4H), 8.06 (dd, 1H), 7.99-7.89 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (d, 1H), 3.20 (p, 2H), 3.07 (p, 2H), 2.78 (t, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.40 (s, 2H), 1.28 (q, 4H), 1.21-1.07 (m, 4H), 1.02 (q, 2H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 850.1 $(M+H)^+$.

[2360] **1.716-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.71)의 합성**

[2361] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 1.69.5 (140 mg)의 용액에 tert-부틸 아크릴레이트 (242 mg), 및 H_2O (0.3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 주말 내내 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1)으로 희석하고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4

mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.17 (s, 2H), 9.69 (d, 1H), 9.37 (d, 1H), 8.30 (dd, 3H), 8.15 (dd, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.34 (td, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.08 (dt, 4H), 2.62 (t, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 814.2 $(M+H)^+$.

[2362] **1.726-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.72)의 합성**

[2363] **1.72.1에틸 7-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트**

[2364] 실시예 1.1.11에서 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트 히드로클로라이드를 에틸 5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트 히드로클로라이드로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 451, 453 $(M+H)^+$, 395, 397 $(M-tert-부틸)^+$.

[2365] **1.72.2에틸 7-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트**

[2366] 실시예 1.2.1에서 실시예 1.1.11을 실시예 1.72.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 499 $(M+H)^+$, 443 $(M- tert-부틸)^+$, 529 $(M+CH_3OH-H)^-$.

[2367] **1.72.3에틸 7-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실레이트**

[2368] 실시예 1.13.4에서 실시예 1.2.1을 실시예 1.72.2로 대체하고 실시예 1.13.3을 실시예 1.55.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 760 $(M+H)^+$, 758 $(M-H)^-$.

[2369] **1.72.47-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-5,6,7,8-테트라히드로이미다조[1,5-a]피라진-1-카르복실산**

[2370] 실시예 1.1.13에서 실시예 1.1.12를 실시예 1.72.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 760 $(M+H)^+$, 758 $(M-H)^-$.

[2371] **1.72.5tert-부틸 6-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2372] 실시예 1.52.3에서 실시예 1.52.2를 실시예 1.72.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 892 $(M+H)^+$, 890 $(M-H)^-$.

[2373] **1.72.63-(1-{[3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]피리딘-2-카르복실산**

[2374] 실시예 1.1.17에서 실시예 1.1.16을 실시예 1.72.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 736 $(M+H)^+$, 734 $(M-H)^-$.

[2375] **1.72.76-(1-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-(((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2-메틸부탄-2-일)옥시)술포닐)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2376] 실시예 1.2.8에서 실시예 1.2.7을 실시예 1.72.6으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2377] **1.72.86-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2378] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.72.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.36 (bs, 2H), 8.03 (bs, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.82 (t, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.32 (q, 4H), 1.17 (q, 4, H), 1.03 (m, 2H), 0.88 (s, 6H). MS (ESI) m/e 844 $(M+H)^+$, 842 $(M-H)^-$.

[2379] **1.738-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-{6-카르복시-5-[1-({3-[2-({3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-일}-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린 (W2.73)의 합성**

[2380] t-CH_3OH (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-아지도-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (8.63 mg)의 용액에 실시예 1.67.1 (20 mg), 황산구리(II) 오수화물 (2.0 mg) 및 아스코르브산나트륨 (5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분 동안 100 ℃에서 교반하였다. LiOH H_2O (50 mg)를 혼합물에 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 중화시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 987.3 $(M+H)^+$.

[2381] **1.746-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.74)의 합성**

[2382] **1.74.1메틸 2-[5-{1-[(3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]-1H-인돌-7-카르복실레이트**

[2383] 실시예 1.1.12에서 실시예 1.2.1을 메틸 2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-인돌-7-카르복실레이트로 대체하고 실시예 1.1.6을 실시예 1.68.4로 대체하여 실시예 1.74.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 866.3 $(M-H)^-$.

[2384] **1.74.22-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1H-인돌-7-카르복실산**

[2385] 실시예 1.1.13에서 실시예 1.1.12를 실시예 1.74.1로 대체하여 실시예 1.74.2를 제조하였다. MS (ESI) m/e 754.4 $(M+H)^+$.

[2386] **1.74.3tert-부틸 6-(7-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2387] 실시예 1.1.14에서 실시예 1.1.13을 실시예 1.74.2로 대체하여 실시예 1.74.3을 제조하였다. MS (ESI) m/e 886.5 $(M+H)^+$.

[2388] **1.74.43-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(7-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일)피콜린산**

[2389] 실시예 1.1.17에서 실시예 1.1.16을 실시예 1.74.3으로 대체하여 실시예 1.74.4를 제조하였다. MS (ESI) m/e 730.2 $(M+H)^+$.

[2390] **1.74.56-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[(2,2,7,7-테트라메틸-10,10-디옥시도-3,3-디페닐-4,9-디옥사-10l6-티아-13-아자-3-실라펜타데칸-15-일)옥시]트리시클로[3.3.1.1^{3,}**

^{7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산

[2391] 실시예 1.2.8에서 실시예 1.2.7을 실시예 1.74.4로 대체하여 실시예 1.74.5를 제조하였다. MS (ESI) m/e 1176.7 $(M+H)^+$.

[2392] **1.74.66-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2393] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.74.5로 대체하여 실시예 1.74.6을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 11.32 (d, 1H), 8.23 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.93-7.82 (m, 3H), 7.71 (d, 1H), 7.62 (s, 3H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 4.86 (t, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.08 (t, 2H), 2.88 (p, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.37 (s, 2H), 1.32-1.20 (m, 4H), 1.14 (q, 4H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 838.2 $(M+H)^+$.

[2394] **1.756-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-6-[3-(메틸아미노)프로필]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.75)의 합성**

[2395] **1.75.1메틸 3-브로모-5-(브로모메틸)벤조에이트**

[2396] 아조비스이소부티로니트릴 (1.79 g)을 350 mL 아세토니트릴 중 메틸 3-브로모-5-메틸벤조에이트 (50 g) 및 N-브로모숙신이미드 (44.7 g)에 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 환류시켰다. 추가 11 g의 N-브로모숙신이미드 및 0.5 g의 아조비스이소부티로니트릴을 첨가하고, 환류를 3시간 동안 계속하였다. 혼합물을 농축하고, 500 mL 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 용액을 농축하였다. 조질 생성물을, 헵탄 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2397] **1.75.2메틸 3-브로모-5-(시아노메틸)벤조에이트**

[2398] 테트라부틸암모늄 시아니드 (50 g)를 300 mL 아세토니트릴 중 실시예 1.75.1 (67.1 g)에 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 70℃까지 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 디에틸 에테르에 붓고, 물 및 염수로 헹구었다. 이어서 혼합물을 농축하고, 헵탄 중 2 내지 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2399] **1.75.3메틸 3-(2-아미노에틸)-5-브로모벤조에이트**

[2400] 보란-THF 복합체 (126 mL, 1 M 용액)를 200 mL 테트라히드로푸란 중 실시예 1.75.2 (16 g)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 메탄올 (50 mL)로 주의 깊게 켄칭하고, 이어서 50 mL 부피로 농축하였다. 혼합물을 120 mL 메탄올 / 120 mL 4M HCl / 120 mL 디옥산 중에용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 유기물을 감압 하에 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르로 2회 추출하였다. 추출물을 폐기하였다. 유기 층을 고체 K_2CO_3으로 염기성화시키고, 이어서 에틸 아세테이트, 및 디클로로메탄 (2x)으로 추출하였다. 추출물을 합하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2401] **1.75.4메틸 3-브로모-5-(2-(2,2,2-트리플루오로아세트아미도)에틸)벤조에이트**

[2402] 트리플루오로아세트산 무수물 (9.52 mL)을 0℃에서 200 mL 디클로로메탄 중 실시예 1.75.3 (14.5 g) 및 트리메틸아민 (11.74 mL)의 혼합물에 적가하였다. 첨가 시에 혼합물을 실온까지 가온되게 두고 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르에 붓고, $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하였다. 혼합물을 농축하고, 헵탄 중 5 내지 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2403] **1.75.5메틸 6-브로모-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2404] 용액 (40 mL)으로 될 때까지 황산을 실시예 1.75.4 (10 g)에 첨가하였고, 이때 파라포름알데히드 (4.24 g)를 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어서 용액을 400 mL 얼음에 붓고, 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하고, 합한 추출물을 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 이어서 농축하였다. 조질

생성물을, 헵탄 중 2 내지 15% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2405] **1.75.6메틸 6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로프-1-인-1-일)-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2406] 50℃에서 50 mL 디옥산 중에서 실시예 1.75.5 (5.1 g), tert-부틸 메틸(프로프-2-인-1-일)카르바메이트 (2.71 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 ($PdCl_2(PPh_3)_2$, 0.49 g), CuI (0.106 g), 및 트리에틸아민 (5.82 mL)의 용액을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 헵탄 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2407] **1.75.7메틸 6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2408] 250 mL 압력병 내에서 실시예 1.75.6 (4.2 g), 테트라히드로푸란 (20 mL) 및 메탄올 (20.00 mL)을 첨가하여 20% $Pd(OH)_2/C$ (3 g)을 습윤시키고 50 psi의 압력 및 50℃에서 12시간 동안 진탕하였다. 용액을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2409] **1.75.8메틸 2-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2410] 60 mL 테트라히드로푸란, 25 mL 메탄올, 및 10 mL 물 중에서 실시예 1.75.7 (4.22 g), 및 탄산칼륨 (1.53 g)을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고 60 mL N,N-디메틸포름아미드를 첨가하였다. 이어서 여기에 실시예 1.1.9 (3.05 g) 및 트리에틸아민 (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고, 에틸 아세테이트 (600 mL)에 붓고, 물 (3x) 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 및 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 618.2 $(M+H)^+$.

[2411] **1.75.9메틸 6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2412] 25 mL 아세토니트릴 중 실시예 1.75.8 (3.7 g), 트리에틸아민 (2.50 mL) 및 $PdCl_2$(dppf) (([1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1:1), 0.29 g)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (1.74 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 5시간 동안 75℃까지 가열하고, 이어서 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 666.4 $(M+H)^+$.

[2413] **1.75.104-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 2-((2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)아미노)에탄술포네이트**

[2414] 45℃에서 30 mL N,N-디메틸포름아미드 중에서 실시예 1.55.10 (2.39 g), 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (2.41 g), 및 트리에틸아민 (1.51 mL)을 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고, 디에틸 에테르 (400 mL)에 붓고, 디에틸 에테르 용액을 물 (3x) 및 염수로 세척하고, 농축하였다. 조질 생성물을, 1% 트리에틸아민이 첨가된, 헵탄 중 2 내지 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 890.6 $(M+H)^+$.

[2415] **1.75.116-(6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-8-(메톡시카르보닐)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2416] 실시예 1.75.9 (1.777 g), 실시예 1.75.10 (1.98 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.102 g), 1,3,5,7-테트라메틸-8-테트라데실-2,4,6-트리옥사-8-포스파아다만탄 (0.918 g), 및 인산칼륨 (1.889 g)을 25 mL 디옥산 / 10 mL 물에 첨가하고, 용액을 수회 진공화/질소 충전하였다. 반응물은 투명하였고, 이를 70℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 에틸 아세테이트 (200 mL)에 붓고, 물 및 염수로 세척하였다. 혼합물을 농축하고, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트 후에, 1% 트리에틸아민을 갖는 에틸 아세테이트 중 10% 메탄올

로 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1301.4 $(M+H)^+$.

[2417] **1.75.126-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-2-(5-(1-((3-(2-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-카르복시피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2418] 45℃에서 15 mL 테트라히드로푸란 및 3 mL 물 중에서 실시예 1.75.11(1.5 g) 및 LiOH-H_2O (0.096 g)를 10일 동안 교반하였다. 혼합물을 200 mL 에틸 아세테이트 / 20 mL NaH_2PO_4 용액에 붓고, pH가 3에 도달할 때까지 진한 HCl 용액을 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 중 0 내지 5% 메탄올을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1287.3 $(M+H)^+$.

[2419] **1.75.136-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-6-(3-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)프로필)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2420] 실시예 1.2.5를 실시예 1.75.12로 대체하여 실시예 1.2.6에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다.MS (ESI) m/e 1419.5 $(M+H)^+$.

[2421] **1.75.146-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-6-[3-(메틸아미노)프로필]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2422] 실시예 1.2.8을 실시예 1.75.13으로 대체하여 실시예 1.2.9에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.90 (bs, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.35 (m, 3H), 7.25 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.28 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.25 (m, 6H), 1.12 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.85 (s, 6H). MS (ESI) m/e 926.8 $(M+H)^+$.

[2423] **1.765-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-5-데옥시-D-아라비니톨 (W2.76)의 합성**

[2424] **1.76.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((((4R,4'R,5R)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-일)메틸)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2425] 실시예 1.2.7 (75 mg) 및 (4R,4'R,5S)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-카르브알데히드 (22 mg)를 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시켰다. 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (40 mg)를 첨가하고, 용액을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축하고, 이 물질을, 디클로로메탄 중 5 내지 10% 메탄올로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1016 $(M+H)^+$, 1014 $(M-H)^-$.

[2426] **1.76.25-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-5-데옥시-D-아라비니톨**

[2427] 실시예 1.76.1 (45 mg)을 트리플루오로아세트산 (1 mL) 및 물 (0.2 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 5일 동안 혼합하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 이 물질을 메탄올 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 물질을, Luna 컬럼: C18(2), 100 A, 250 x 30 mm이 구비된 Grace Reveleris 상에서 30분에 걸쳐 물(w/0.1% TFA) 중 25 내지 75% 아세토니트릴을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 풀링(pooling)하고, 동결시키고, 및 동결건조시켜 표제 화합물을 비스 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술

폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (bs, 2H), 8.31 (m, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.69 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (t, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.59 (m, 3H), 3.49 (m, 4H), 3.42 (dd, 2H), 3.22 (dd, 2H), 3.06 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 880 $(M+H)^+$, 878 $(M-H)^-$.

[2428] **1.771-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨 (W2.77)의 합성**

[2430] **1.77.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(((3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2431] (4R,5S,6R)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리올 (15 mg)을 디메틸 술폭시드 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 실시예 1.2.7 (88 mg)을 첨가한 후에, 소듐 시아노보로히드리드 (27 mg)를 첨가하였다. 아세트산 (82 mg)을 적가하고, 용액을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 1 mL의 메탄올로 희석하고, Luna 컬럼: C18(2), 100 A, 250 x 30 mm이 구비된 Grace Reveleris 상에서 60분에 걸쳐 물(w/0.1% TFA) 중 25 내지 75% 아세토니트릴을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 풀링하고, 동결시키고, 및 동결건조시켜 표제 화합물을 비스 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. MS (ESI) m/e 950 $(M+H)^+$, 948 $(M-H)^-$.

[2432] **1.77.21-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨**

[2433] 실시예 1.77.1 (39 mg)을 디클로로메탄 (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 트리플루오로아세트산 (740 mg)을 첨가하고, 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중에 용해시키고 1 M 수산화나트륨 수용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (0.25 mL)을 첨가하고, 이 물질을, Luna 컬럼: C18(2), 100 A, 150 x 60 mm이 구비된 Grace Reveleris 상에서 30분에 걸쳐 물(w/0.1% TFA) 중 20 내지 75% 아세토니트릴을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 풀링하고, 동결시키고, 및 동결건조시켜 표제 화합물을 비스 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δppm 12.86 (s, 1H), 12.74 (bs, 1H), 8.28 (bs, 1H), 8.20 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.53 (bs, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.77 (d, 1H), 3.60 (dd, 2H), 3.56 (t, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (d, 1H), 3.02 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 894 $(M+H)^+$, 892 $(M-H)^-$.

[2434] **1.786-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.78)의 합성**

[2435] **1.78.1메틸 6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이소퀴놀린-4-카르복실레이트**

[2436] N,N-디메틸포름아미드 (30 mL) 중 메틸 6-브로모이소퀴놀린-4-카르복실레이트 (1.33 g)의 용액에 $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 부가물 (([1,1′-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) (1:1), 204 mg), 아세트산칼륨 (1.48 g) 및 비스(피나콜레이토)디보론 (1.92 g)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 추가 워크업 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (APCI) m/e 313.3 $(M+H)^+$.

[2437] **1.78.2메틸 6-[5-{1-[(3-{2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-**

1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]이소퀴놀린-4-카르복실레이트

[2438] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.68.4 (1.2 g)의 용액에 실시예 1.78.1 (517 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (58 mg), 및 CsF (752 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. LC/MS는 예상 생성물을 주요 피크로서 나타내었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 880.8 $(M+H)^+$.

[2440] **1.78.36-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)이소퀴놀린-4-카르복실산**

[2441] 테트라히드로푸란 (20 mL), 메탄올 (10 mL) 및 물(10 mL) 중 실시예 1.78.2 (3.1 g)의 용액에 LiOH H_2O (240 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액으로 산성화시키고 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 766.4 $(M+H)^+$.

[2442] **1.78.43-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일)피콜린산**

[2443] 디클로로메탄 (20 mL) 중 실시예 1.78.3 (1.2 g)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (0.236 g), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (451 mg), 및 4-디메틸아미노피리딘 (288 mg)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 742.1 $(M+H)^+$.

[2444] **1.78.56-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2445] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 실시예 1.78.4 (55 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (34 mg), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.6 mL) 및 H_2O (0.6 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1)으로 희석하고 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.25 (s, 2H), 9.58 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.41-7.28 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.22 (t, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.80 (t, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.23-1.11 (m, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI+) m/e 850.1 $(M+H)^+$.

[2446] **1.796-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (W2.79)의 합성**

[2447] **1.79.12,2-디메틸-1,3-디옥산-5-카르브알데히드**

[2448] 디클로로메탄 (10 mL) 중 피리디늄 클로로크로메이트 (1.1 g) 및 규조토 (10 g)의 교반된 현탁액에, 디클로로메탄 (3 mL) 중의 용액으로서의 (2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)메탄올 (0.5 g)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 현탁액을 규조토를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 조질 생성물을 실리카

겔을 통해 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 클로로포름-*d*) δ 9.89 (s, 1H), 4.28-4.17 (m, 4H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). MS (ESI) m/e 305.9 $(2M+NH4)^+$.

[2449] **1.79.2tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-(((2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-일)메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2450] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.2.7 (100 mg) 및 실시예 1.79.1 (20 mg)의 용액에 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (40 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척하였다. 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 내지 100% 에틸 아세테이트/에탄올 (3:1)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 930.3 $(M+H)^+$.

[2451] **1.79.36-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[2452] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.79.2로 대체하여 실시예 1.79.3을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.92 (s, 4H), 3.85 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.47 (dd, 2H), 3.00 (dt, 7H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (p, 1H), 1.38 (s, 2H), 1.32-1.19 (m, 4H), 1.16-0.91 (m, 6H), 0.83 (s, 7H). MS (ESI) m/e 834.3 $(M+H)^+$.

[2453] **1.801-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨 (W2.80)의 합성**

[2455] 실시예 1.77.1에서 (4R,5S,6R)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리올을 (4S,5R)-테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리올로 대체하고 실시예 1.2.7을 실시예 1.3.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 12.72 (bs, 1H), 8.21 (bs, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.37 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.03 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.44 (s, 2H), 1.31 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 864 $(M+H)^+$, 862 $(M-H)^-$.

[2456] **1.816-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸]아미노}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (W2.81)의 합성**

[2457] **1.81.1탄산 tert-부틸 에스테르 (4S,5S)-5-히드록시메틸-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸 에스테르**

[2458] ((4S,5S)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4,5-디일)디메탄올 (1000 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (50 mL) 중에 용해시켰다. 수소화나트륨 (광유 중 60%, 259 mg)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 15분 동안 혼합하였다. 디-tert-부틸 디카르보네이트 (1413 mg)를 천천히 첨가하였다. 용액을 30분 동안 혼합하고, 반응물을 암모늄 클로라이드 포화 수용액으로 켄칭하였다. 용액을 물 (150 mL)로 희석하고 헵탄 중 70% 에틸 아세테이트를 사용하여 2회 추출하였다. 유기 부분을 합하고 물 (100 mL)로 추출하고, 염수 (50 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 용액을 감압 하에 농축하고, 이 물질을, 헵탄 중 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 284 $(M+Na)^+$.

[2459] **1.81.2탄산 tert-부틸 에스테르 (4S,5R)-5-포르밀-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일메틸 에스테르**

[2460] 실시예 1.81.1 (528 mg)을 디클로로메탄 (20 mL) 중에 용해시켰다. 데스-마틴 페리오디난 (896 mg)을 첨가하고, 용액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용액을 감압 하에 농축하고, 이 물질을, 헵탄 중 20% 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2461] **1.81.3tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-(((1S,3s,5R,7S)-3-(2-((((4S,5S)-5-(((tert-부톡시카르보닐)옥시)메틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2462] 실시예 1.76.1에서 (4R,4'R,5S)-2,2,2',2'-테트라메틸-[4,4'-비(1,3-디옥솔란)]-5-카르브알데히드를 실시예 1.81.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2463] **1.81.46-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-(2-{[(2S,3S)-2,3,4-트리히드록시부틸]아미노}에톡시)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[2464] 실시예 1.76.2에서 실시예 1.76.1을 실시예 1.81.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (bs, 2H), 8.28 (bs, 1H), 8.18 (bs, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (m, 3H), 3.46 (m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.43 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (t, 4H), 1.04 (q, 2H), 0.87 (s, 6H). MS (ESI) m/e 850 $(M+H)^+$, 848 $(M-H)^-$.

[2465] **1.826-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S,3S,4R,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-헥사히드록시헵틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (W2.82)의 합성**

[2466] 실시예 1.77.1에서 (4R,5S,6R)-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2,4,5-트리올을 (2R,3R,4S,5R,6R)-2,3,4,5,6,7-헥사히드록시헵타날로 대체하고 실시예 1.2.7을 실시예 1.3.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (bs, 1H), 8.34-8.08 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.41 (m, 4H), 3.18-3.08 (m, 7H), 3.03 (t, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.46 (s, 2H), 1.28 (q, 4H), 1.15 (t, 4H), 1.05 (q, 2H), 0.89 (s, 6H). MS (ESI) m/e 940 $(M+H)^+$.

[2467] **1.836-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({3-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]프로필}술포닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.83)의 합성**

[2468] **1.83.1tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-(3-((1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노)프로필술폰아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2469] 디클로로메탄 (1 mL) 중 실시예 1.2.7 (31 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (60 L)의 냉각된 (빙조) 용액에 3-클로로프로판-1-술포닐 클로라이드 (5 L)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중에 용해시키고, 2 mL 마이크로파 튜브로 옮기고 2-아미노프로판-1,3-디올 (70 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 130℃에서 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 90분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 997.2 $(M+H)^+$.

[2470] **1.83.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({3-[(1,3-디히드록시프로판-2-일)아미노]프로필}술포닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-**

5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산

[2471] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.83.1로 대체하여 실시예 1.83.2를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.05-7.98 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.13 (t, 1H), 6.93 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.61 (qd, 4H), 3.36 (t, 2H), 3.16-2.93 (m, 10H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (p, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.25 (q, 4H), 1.15-0.92 (m, 6H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 941.2 $(M+H)^+$.

[2472] **1.846-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.84)의 합성**

[2473] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 tert-부틸 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트 (55 mg)의 용액에 N-(1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아크릴아미드 (73.4 mg), *N*,*N*-디이소프로필에틸아민 (0.2 mL) 및 H_2O (0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4일간 교반하였다. LC/MS는 예상 생성물을 주요 피크로서 나타내었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 및 트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, N,N-디메틸포름아미드 (8 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 8.01 (d, 4H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53-7.39 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (d, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.13-2.97 (m, 5H), 2.75 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.29 (q, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.09-0.99 (m, 2H), 0.85 (s, 7H). MS (ESI) m/e 921.2 $(M+H)^+$.

[2474] **1.856-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(3S)-3,4-디히드록시부틸]아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (W2.85)의 합성**

[2475] 디클로로메탄 (2 mL) 중 실시예 1.2.7 (213 mg)의 용액에 (S)-2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)아세트알데히드 (42 mg)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후에, 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (144 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (2 mL)을 첨가하고, 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.22 (d, 2H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.26-2.94 (m, 7H), 2.10 (s, 3H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.52-1.63 (m, 1H), 1.45-1.23 (m, 6H), 1.19-0.96 (m, 7H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 834.3 $(M+H)^+$.

[2476] **1.864-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}메틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (W2.86)의 합성**

[2477] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 3-(1-((3-(2-아미노에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산 (36 mg)의 용액에 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (21 mg) 후에 $MgSO_4$ (60 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, MP-시아노보로히드리드 (Biotage, 153 mg, 2.49 mmol/g)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, LiOH H_2O (20 mg)를 여과액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이

어서 트리플루오로아세트산으로 산성화시켰다. 용액을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1028.3 $(M+H)^+$.

[2478] **1.873-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산 (W2.87)의 합성**

[2479] **1.87.1(2R,3R,5S,6S)-2-(3-히드록시프로폭시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2480] 톨루엔 (60 mL) 중 (2R,3R,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (3.98 g)의 교반된 용액에 프로판-1,3-디올 (15.22 g)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 교반하고, Ag_2CO_3 (5.52 g)을 3시간의 기간에 걸쳐 3부분으로 나누어 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한 후에, 현탁액을 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔사를, 헵탄 중 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 409.9 $(M+NH_4)^+$.

[2481] **1.87.2(2S,3S,5R,6R)-2-(메톡시카르보닐)-6-(3-옥소프로폭시)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2482] -78℃에서 디클로로메탄 (10 mL) 중 디메틸 술폭시드 (0.5 mL)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (0.2 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 20분간 -78℃에서 교반하고, 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.87.1 (393 mg)의 용액을 주사기를 통해 첨가하였다. 20분 후에, 트리에틸아민 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 온도를 실온까지 상승되게 두었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (DCI) m/e 408.1 $(M+NH_4)^+$.

[2483] **1.87.33-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2484] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.68.6 (171 mg)의 용액에 실시예 1.87.2 (90 mg), 및 $NaBH(OAc)_3$ (147 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 2% HCl 수용액, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (6 mL), 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중에 용해시키고 LiOH H_2O (100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고 감압 하에 농축하였다. 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 12 mL) 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸술폭시드-d_6) δ ppm 13.07 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.29-8.11 (m, 5H), 8.06-8.02 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.55-7.40 (m, 2H), 7.34 (td, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.76 (dt, 1H), 3.60 (d, 1H), 3.53 (dt, 3H), 3.29 (t, 1H), 3.15 (t, 1H), 3.06-2.91 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.83 (p, 2H), 1.44 (s, 2H), 1.30 (q, 4H), 1.14 (s, 4H), 1.03 (q, 2H), 0.85 (s, 7H). MS (ESI) m/e 975.2$(M+H)^+$.

[2485] **1.886-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-3-[1-({3,5-디메틸-7-[2-(메틸아미노)에톡시]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (W2.88)의 합성**

[2486] **1.88.1메틸 6-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)이소퀴놀린-4-카르복실레이트**

[2487] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 실시예 1.78.1 (0.73 g)의 용액에 tert-부틸 3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-클로로피콜리네이트

(1.5 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (82 mg), 및 CsF (1.06 g)를 첨가하고, 반응물을 환류에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트 (1 L)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 794.8 $(M+H)^+$.

[2488] **1.88.26-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)이소퀴놀린-4-카르복실산**

[2489] 테트라히드로푸란 (6 mL), 메탄올 (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 실시예 1.88.1 (300 mg)의 용액에 LiOH H_2O (100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2N HCl 수용액으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/e 781.2 $(M+H)^+$.

[2490] **1.88.3tert-부틸 6-(4-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2491] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 1.88.2 (350 mg)의 용액에 벤조[d]티아졸-2-아민 (67.5 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (129 mg), 및 4-디메틸아미노피리딘 (82 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄 중 5% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 912.3 $(M+H)^+$.

[2492] **1.88.44-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-6-(6-카르복시-5-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(메틸아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)이소퀴놀린 2-옥시드**

[2493] 디클로로메탄 (6 mL) 중 실시예 1.88.3 (100 mg)의 용액에 *m*-클로로퍼옥시벤조산(19 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액, 물, 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.32 (s, 2H), 9.21 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.49 (dd, 1H), 8.36-8.19 (m, 4H), 8.12 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 3H), 7.42-7.35 (m, 1H), 3.90 (d, 3H), 3.56 (td, 3H), 3.02 (p, 3H), 2.55 (t, 4H), 2.29-2.19 (m, 4H), 1.45 (d, 3H), 1.37-1.26 (m, 5H), 1.16 (d, 6H), 1.10-1.01 (m, 3H), 0.88 (d, 8H). MS (ESI) m/e 772.1 $(M+H)^+$.

[2495] **1.896-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (₩2.89)의 합성**

[2496] **1.89.11-((3-브로모-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸**

[2497] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 실시예 1.1.3 (500 mg)의 냉각된 (-30℃) 용액에 n-부틸리튬 (9.67 mL)을 첨가하고, 혼합물을 -30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드 (1.934 mL)를 -30℃에서 적가하였다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 -30℃에서 추가 2시간 동안 교반하였다. pH가 6에 도달할 때까지, 온도가 0℃ 미만으로 유지되도록, 얼음물 중 1N HCl 수용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 얼음물 (10 mL) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 15/1 내지 10/1 석유/에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 337, 339 $(M+H)^+$.

[2498] **1.89.21-(3,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)우레아**

[2499] 실시예 1.89.1 (2.7 g) 및 우레아 (4.81 g)를 혼합하고 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 메탄올 (200 mL x 2) 중에 현탁시켰다. 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 317.3 $(M+H)^+$.

[2500] **1.89.33,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-아민**

[2501] 물 중 20% 에탄올 (20 mL) 중 실시예 1.40.2 (2.53 g)의 용액에 수산화나트륨 (12.79 g)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 및 140℃에서 또 다른 16시간 동안 교반하였다. pH 6까지 6N HCl 수용액을 첨가하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (200 mL) 중에 현탁시켰다. 불용성 물질을 여과하여 제거하였다. 여과액을 농축하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 273.9 $(M+H)^+$.

[2502] **1.89.4tert-부틸 (2-((3,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트**

[2503] N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 실시예 1.89.3 (2.16 g)의 용액에 트리에틸아민 (3.30 mL), 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트산 (1.799 g) 및 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (3.90 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (40 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (70 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 3/1 내지 2/1 석유/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 430.8 $(M+H)^+$.

[2504] **1.89.5tert-부틸 (2-((3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)아미노)-2-옥소에틸)카르바메이트**

[2505] N,N-디메틸포름아미드 (20 mL) 중 실시예 1.89.4 (1.7 g)의 주위 온도 용액에 NIS (N-요오도숙신이미드, 1.066 g)를 나누어 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얼음물 (10 mL) 및 $Na_2S_2O_3$ 포화 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 3/1 내지 2/1 석유/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 556.6 $(M+H)^+$.

[2506] **1.89.6메틸 2-(5-브로모-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2507] 디메틸 술폭시드 (100 mL) 중 메틸 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트 히드로클로라이드 (12.37 g) 및 실시예 1.1.10 (15 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (12 mL)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (500 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 448.4 $(M+H)^+$.

[2508] **1.89.7메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2509] 아세토니트릴 (30 mL) 중 실시예 1.89.6 (2.25 g) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(205 mg)의 용액에 트리에틸아민 (3 mL) 및 피나콜보란 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헥산 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2510] **1.89.8메틸 2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2511] 실시예 1.1.6을 실시예 1.89.5로 대체하여, 실시예 1.2.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 797.4 $(M+H)^+$.

[2512] **1.89.92-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2513] 실시예 1.2.4를 실시예 1.89.8로 대체하여, 실시예 1.2.5에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 783.4 $(M+H)^+$.

[2514] **1.89.10tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)아세트아미도)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2515] 실시예 1.2.5를 실시예 1.89.9로 대체하여, 실시예 1.2.6에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 915.3 $(M+H)^+$.

[2516] **1.89.113-(1-{[3-(2-아미노아세트아미도)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}피리딘-2-카르복실산**

[2517] 실시예 1.2.8을 실시예 1.89.10으로 대체하여, 실시예 1.2.9에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.90-7.79 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.49-7.38 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.57-1.38 (m, 4H), 1.15-0.93 (m, 6H), 0.80 (s, 6H). MS (ESI) m/e 759.2 $(M+H)^+$.

[2518] **1.89.126-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2519] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 실시예 1.89.11 (102 mg)의 용액에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (60 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 주말 내내 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디클로로메탄/트리플루오로아세트산 (10 mL, 1:1) 중에 용해시키고, 실온에서 하룻밤 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52-7.37 (m, 3H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.16 (q, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.77 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.55 (d, 2H), 1.45 (d, 2H), 1.21-0.95 (m, 6H), 0.82 (s, 6H). MS (ESI) m/e 867.2 $(M+H)^+$.

[2520] **1.906-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3,5-디메틸-7-({2-[(2-술포에틸)아미노]에틸}술파닐)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (W2.90)의 합성**

[2521] **1.90.13-((1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-티올**

[2522] 아세트산 중 33% (w/w) HBr (50 mL) 중 실시예 1.1.3 (2.8 g) 및 티오우레아 (15.82 g)의 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 물 중 20% 에탄올 (v/v: 200 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 (19.06 g)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 물 (60 mL) 중에 용해시키고, 6 N HCl 수용액으로 pH 5 내지 pH 6로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 319.1 $(M+H)^+$.

[2523] **1.90.22-((-3-((1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)티오)에탄올**

[2524] 에탄올 (120 mL) 중 실시예 1.90.1 (3.3 g)의 용액에 소듐 에톡시드 (2.437 g)를 첨가하였다. 혼합물을 10분

동안 교반하고, 2-클로로에탄올 (1.80 mL)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고 1 N HCl 수용액으로 pH 7로 중화시켰다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 6/1에서 2/1까지 석유 에테르 /에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 321.2 $(M+H)^+$.

[2525] **1.90.32-((-3,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)티오)에탄올**

[2526] 테트라히드로푸란 (60 mL) 중 실시예 1.90.2 (2.3 g)의 용액에 n-부틸리튬 (14.35 mL, 헥산 중 2M)을 -20℃에서 질소 하에 적가하였다. 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 -20℃에서 메틸 요오다이드 (4.49 mL)를 첨가하고, 혼합물을 -20℃에서 2시간 동안 교반하였다. -20℃에서 NH_4Cl 포화 수용액의 적가에 의해 반응물을 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고 1 N HCl 수용액으로 pH 5로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 335.3 $(M+H)^+$.

[2527] **1.90.42-((-3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)티오)에탄올**

[2528] N,N-디메틸포름아미드 (90 mL) 중 실시예 1.90.3 (3.65 g)의 용액에 N-요오도숙신이미드 (3.68 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 얼음물 (8 mL) 및 NaS_2O_3 포화 수용액 (8 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 추가 10분 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (30 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (6/1에서 3/1까지)로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 461.2 $(M+H)^+$.

[2529] **1.90.5디-tert-부틸 [2-({3-[(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸-1-일}술파닐)에틸]-2-이미도디카르보네이트**

[2530] 디클로로메탄(100 mL) 중 실시예 1.90.4 (3 g)의 차가운 용액 (0℃ 조)에 트리에틸아민 (1.181 mL) 및 메실 클로라이드 (0.559 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 얼음물 (30 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 추가 10분 동안 교반하고 디클로로메탄 (50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 아세토니트릴 (100 mL) 중에 용해시키고 $NH(Boc)_2$ (1.695 g) 및 Cs_2CO_3 (4.24 g)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하고, 얼음물 (20 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 에틸 아세테이트 (40 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 10/1에서 6/1까지 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 660.1 $(M+H)^+$.

[2531] **1.90.6메틸 2-[5-(1-{[3-({2-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]에틸}술파닐)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2532] 실시예 1.1.6을 실시예 1.90.5으로 대체하여, 실시예 1.2.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 900.2 $(M+H)^+$.

[2533] **190.7A2-(6-(tert-부톡시카르보닐)-5-(1-((3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)티오)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2534] 실시예 1.2.4를 실시예 1.90.6으로 대체하여 실시예 1.2.5에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 786.2 $(M+H)^+$.

[2535] **190.7Btert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-((2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에틸)티오)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2536] 실시예 1.2.5를 실시예 1.90.7A로 대체하여 실시예 1.2.6에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 918.8 $(M+H)^+$.

[2537] **1.90.8tert-부틸 3-(1-((3-((2-아미노에틸)티오)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[2538] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.90.7B (510 mg)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하고 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제의 생성물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 818.1 $(M+H)^+$.

[2539] **1.90.93-(1-((3-((2-아미노에틸)티오)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2540] 실시예 1.90.8의 제조 동안 실시예 1.90.9를 단리하였다. MS (ESI) 762.2 $(M+H)^+$.

[2541] **1.90.10tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-((2-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)에틸)티오)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2542] 실시예 1.90.8 (235 mg) 및 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (150 mg)를 디클로로메탄 (1 mL) 중에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (140 L)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 6일 동안 교반하였다. 반응물을, 디클로로메탄 중 0.5 내지 3.0% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 직접 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2543] **1.90.116-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-((2-((2-술포에틸)아미노)에틸)티오)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2544] 실시예 1.2.9에서 실시예 1.2.8을 실시예 1.90.10으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.39 (br s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H),7.47 (ddd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.06 (br m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.51 (s, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.15 (m, 4H), 1.05 (m, 2H), 0.83 (s, 6H). MS (ESI) m/e 870.1 $(M+H)^+$.

[2545] **1.916-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{3-[(2-술포에틸)아미노]프로필}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (W2.91)의 합성**

[2546] **1.91.11-((3-알릴-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-1H-피라졸**

[2547] 톨루엔 (5 mL) 중 실시예 1.1.3 (0.825 g, 2.55 mmol)의 용액에 N, N'-아조이소부티로니트릴 (AIBN, 0.419 g, 2.55 mmol) 및 알릴트리부틸스탄난 (2.039 ml, 6.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2 스트림으로 15분 동안 퍼징하고, 80℃에서 8시간 동안 가열하고 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.MS (ESI) m/e 285.2 $(M+H)^+$.

[2548] **1.91.21-((3-알릴-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸**

[2549] N_2 하에 -78℃에서 테트라히드로푸란 (5 ml) 중 실시예 1.91.1 (200 mg, 0.703 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 (2.81 mL, 7.03 mmol)을 첨가하였다. 온도가 -20℃로 증가하는 동안 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 이어서 -20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 요오도메탄 (0.659 ml, 10.55 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 0.5시간 동안 -20℃에서 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 299.2 $(M+H)^+$.

[2550] **1.91.33-(3,5-디메틸-7-((5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)아다만탄-1-일)프로판-1-올**

[2551] 질소 분위기 하에서, 무수 테트라히드로푸란 (42.5 mL) 중 실시예 1.91.2 (2.175 g, 7.29 mmol)의 용액을 0℃로 냉각하였다. $BH_3 \cdot THF$ (15.30 mL, 15.30 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 0℃로 냉각하였다. 반응 혼합물에 10 N NaOH 수용액 (5.03 mL, 50.3 mmol)을 적가한 후에, 30% H_2O_2 (16.52 mL, 146 mmol) 수용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가온하고 90분 동안 교반하였다. 반응물을 10% 염산 (35 mL)으로 켄칭하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 60 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 x 60 mL)로 세척하고 빙조에서 냉각하였다. 아황산나트륨의 포화 수용액 (15 mL)을 주의 깊게 첨가하고 혼합물을 수분 동안 교반하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3:1에서 1:1까지)로 용출시키는, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 317.3 $(M+H)^+$.

[2552] **1.91.43-(3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)프로판-1-올**

[2553] N,N-디메틸포름아미드 (7.5 mL) 중 실시예 1.91.3 (1.19 g, 3.76 mmol) 및 1-요오도피롤리딘-2, 5-디온 (1.015 g, 4.51 mmol)의 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 포화 Na_2SO_3으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 Na_2SO_3, 포화 Na_2CO_3, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (3:1에서 1:1까지)로 용출시키는, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 443.1 $(M+H)^+$.

[2554] **1.91.53-(3-((4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)프로필 메탄술포네이트**

[2555] 0℃에서 CH_2Cl_2 (20 mL) 중 실시예 1.91.4 (1.55 g, 3.50 mmol)의 용액에 $(CH_3CH_2)_3N$ (0.693 mL, 4.98 mmol) 및 메실 클로라이드 (0.374 mL, 4.80 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 20℃에서 교반하고 CH_2Cl_2로 희석하고, 포화 NH_4Cl, $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 521.1 $(M+H)^+$.

[2556] **1.91.6디-tert-부틸 (3-{3-[(4-요오도-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일}프로필)-2-이미도디카르보네이트**

[2557] 20℃에서 CH_3CN (40 ml) 중 실시예 1.91.5 (1.92 g, 3.69 mmol)의 용액에 디-tert-부틸 이미노디카르보네이트 (0.962 g, 4.43 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2.404 g, 7.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 80℃에서 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르/에틸 아세테이트 (10:1)로 용출시키는, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 642.3 $(M+H)^+$.

[2558] **1.91.7메틸 2-[5-{1-[(3-{3-[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}-6-(tert-부톡시카르보닐)피리딘-2-일]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실레이트**

[2559] 실시예 1.1.6을 실시예 1.91.6으로 대체하여, 실시예 1.2.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 882.2 $(M+H)^+$.

[2560] **1.91.82-[6-(tert-부톡시카르보닐)-5-{1-[(3-{3-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일]-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-8-카르복실산**

[2561] 실시예 1.2.4를 실시예 1.91.7로 대체하여, 실시예 1.2.5에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 768.4 $(M+H)^+$.

[2562] **1.91.9tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(3-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로필)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2563] 실시예 1.2.5를 실시예 1.91.8로 대체하여, 실시예 1.2.6에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 901.1 $(M+H)^+$.

[2564] **1.91.10tert-부틸 3-(1-((3-(3-아미노프로필)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜리네이트**

[2565] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.91.9 (500 mg)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)를 첨가하고 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하고 디클로로메탄으로 3회 세척하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제의 생성물을 제공하였다.

[2566] **1.91.113-(1-((3-(3-아미노프로필)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2567] 디클로로메탄 (5 mL) 중 실시예 1.91.9 (350 mg)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 4H), 7.47 (dt, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.72 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.45 (t, 2H), 1.18-1.05 (m, 9H), 1.00 (d, 6H), 0.80 (s, 6H). MS (ESI) m/e 744.2 ($M+H)^+$.

[2568] **1.91.12tert-부틸 6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(3-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에틸)아미노)프로필)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜리네이트**

[2569] 실시예 1.2.7을 실시예 1.91.10으로 대체하여, 실시예 1.2.8에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2570] **1.91.136-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일}-3-{1-[(3,5-디메틸-7-{3-[(2-술포에틸)아미노]프로필}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1*H*-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2571] 실시예 1.2.8을 실시예 1.91.12로 대체하여, 실시예 1.2.9에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.54-7.39 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.87 (t, 2H), 3.15 (p, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.86 (dq, 2H), 2.76 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.47 (td, 2H), 1.08 (d, 9H), 0.99 (d, 7H), 0.79 (s, 7H). MS (ESI) m/e 852.2 $(M+H)^+$.

[2572] **실시예 2:예시적인 신톤의 합성**

[2573] 이 실시예는 ADC를 제조하는 데 유용한 예시적인 신톤에 대한 합성 방법을 제공한다.

[2574] **2.1N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 CZ)의 합성**

[2575] N,N-디메틸포름아미드 (7 mL) 중 실시예 1.2.9 (100 mg) 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (Synchem으로부터 구매함, 114 mg)를 물-빙조에서 냉각하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 및 이어서 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.40-7.63 (m, 6H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95

(d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.83-5.08 (m, 4H), 4.29-4.48 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.84-3.94 (m, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.14-3.29 (m, 2H), 2.87-3.06 (m, 4H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.03-2.24 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.53-1.78 (m, 2H), 1.26-1.53 (m, 8H), 0.89-1.27 (m, 12H), 0.75-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1452.2 $(M+H)^+$.

[2576] **2.2N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-술포프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 DH)의 합성**

[2577] 실시예 1.2.9를 실시예 1.6.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.75-7.81 (m, 2H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 3H), 6.93-7.01 (m, 3H), 4.86-5.03 (m, 4H), 4.32-4.48 (m, 2H), 4.13-4.26 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 4H), 3.24 (d, 4H), 2.88-3.07 (m, 4H), 2.30-2.39 (m, 2H), 2.04-2.24 (m, 5H), 1.86-2.03 (m, 1H), 0.89-1.82 (m, 27H), 0.74-0.88 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1466.3 $(M+H)^+$.

[2578] **2.3이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2579] **2.4N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 EP)의 합성**

[2580] 실시예 1.2.9를 실시예 1.11.4로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.01-8.10 (m, 2H), 7.79 (dd, 2H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.90-5.03 (m, 4H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 2.97-3.06 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.92-2.02 (m, 1H), 0.89-1.75 (m, 23H), 0.77-0.87 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1496.3 $(M+H)^+$.

[2581] **2.5메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-L-오르니틸}아미노)벤질]옥시}카르보닐)아미노}프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드 (신톤 EF)의 합성**

[2582] **2.5.1펜트-4-이날**

[2583] -78℃에서 디클로로메탄 (200 mL) 중에 용해된 옥살릴 클로라이드 (9.12 mL)의 용액에 디클로로메탄 (40 mL) 중에 용해된 디메틸 술폭시드 (14.8 mL)를 20분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 추가로 30분 동안 교반한 후에, 디클로로메탄 (80 mL) 중에 용해된 4-펜티놀 (8.0 g)을 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 추가로 60분 동안 교반하였다. 트리에틸아민 (66.2 mL)을 -78℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 60분 동안 교반하고, 이어서 추가로 1시간에 걸쳐 10℃까지 가온되게 하였다. 물 (200 mL)을 첨가하고, 두 층을 분리하였다. 수성 층을 1% HCl 수용액으로 산성화시키고 이어서 디클로로메탄 (3x 100 mL)으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 1% HCl 수용액, 및 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 수성 추출물을 디클로로메탄 (2x 100 mL)으로 역추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 후에, 용매를 회전 증발 (30℃ 수조)에 의해 제거하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2584] **2.5.26-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-(펜트-4-인-1-일아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2585] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 실시예 1.2.7 (85 mg)의 용액에 펜트-4-이날 (8.7 mg), 아세트산 (20 mg) 및 황산나트륨 (300 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로히드리드 (45 mg)를 반응

혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 용매의 증발에 의해 잔사를 얻었고, 이를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 3 mL) 중에 용해시켰다. 혼합물을, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 812.1 $(M+H)^+$.

[2586] **2.5.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((3-(1-(((2S,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-트리히드록시-6-메톡시테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2587] t-부탄올 (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 (2S,3S,4R,5S,6S)-2-(아지도메틸)-6-메톡시테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (8.63 mg)의 용액에 실시예 2.5.2 (20 mg), 황산구리(II) 오수화물 (2.0 mg) 및 아스코르브산나트륨 (5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분간 100℃에서 교반하였다. 수산화리튬 일수화물 (50 mg)을 혼합물에 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 중화시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1032.2 $(M+H)^+$.

[2588] **2.5.4메틸 6-[4-(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-L-오르니틸}아미노)벤질]옥시}카르보닐)아미노} 프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일]-6-데옥시-베타-L-글루코피라노시드**

[2589] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 4-니트로페닐 카르보네이트 (7.16 mg) 및 실시예 2.5.3 (10 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 이어서 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.65 (s, 1H), 7.97 (d, 1H) , 7.76 (d, 1H), 7.64-7.72 (m, 2H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.38-7.51 (m, 4H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 3H), 6.84-6.98 (m, 3H), 4.97 (d, 4H), 4.65 (dd, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.36-4.46 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.10-4.20 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 2H) , 3.66-3.73 (m, 2H), 2.99-3.03 (m, 7H), 2.57 (t, 3H), 2.12-2.22 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.70-1.88 (m, 4H) , 1.39-1.67 (m, 8H), 1.35 (s, 3H), 0.92-1.28 (m, 14H), 0.80-0.88 (m, 16H). MS (ESI) m/e 1629.5 $(M+H)^+$.

[2590] **2.6N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-(4-{[([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]{3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}카르바모일) 옥시]메틸}페닐)-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 EG)의 합성**

[2591] **2.6.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((3-(1-((2R,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2592] t-부탄올 (2 mL) 및 물 (1 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-아지도-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (8.63 mg)의 용액에 실시예 2.5.2 (20 mg), 황산구리(II) 오수화물 (2.0 mg) 및 아스코르브산나트륨 (5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 마이크로파 조건 (Biotage Initiator) 하에 20분간 100℃에서 교반하였다. 수산화리튬 일수화물 (50 mg)을 혼합물에 첨가하고, 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 중화시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1032.1 $(M+H)^+$.

[2593] **2.6.2N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-(4-{[([2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]**

-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]{3-[1-(베타-D-글루코피라누로노실)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로필}카르바모일)옥시]메틸}페닐)-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드

[2594] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 2.6.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.98 (d, 1H) , 7.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H) , 7.68 (s, 1H), 7.52-7.62 (m, 3H), 7.20-7.50 (m, 9H), 6.84-6.98 (m, 3H), 5.56 (d, 1H), 4.98 (d, 4H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.11-4.23 (m, 2H), 3.96 (d, 2H), 3.74-3.91 (m, 7H), 3.51-3.58 (m, 5H), 3.35-3.49 (m, 10H), 2.97-3.02 (m, 6H), 2.57-2.66 (m, 3H), 2.12-2.24 (m, 2H) , 2.08 (s, 3H), 1.69-2.01 (m, 3H), 1.35-1.65 (m, 9H), 0.93-1.28 (m, 10H), 0.81-0.89 (m, 10H). MS (ESI) m/e 1629.4 (M+H)$^{+}$.

[2595] **2.7N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 EH)의 합성**

[2596] N,N-디메틸포름아미드 (0.75 mL) 중 실시예 1.13.8 (0.018 g) 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.015 g, 0.023 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.015 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.75 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.26 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (dd, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.90 (t, 2H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.17 (dd, 2H), 3.66-3.47 (m, 4H), 3.36 (t, 4H), 3.12 (s, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.85-2.60 (m, 4H), 2.25-2.05 (m, 5H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.58-0.76 (m, 32H). MS (ESI) m/e 1423.2 (M+H)$^{+}$.

[2597] **2.8N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드(신톤 ER)의 합성**

[2598] **2.8.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2599] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 실시예 1.2.7 (44.5 mg)의 용액에 4-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드 (17 mg) 및 $MgSO_4$ (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 수지 상 소듐 시아노보로히드리드 (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 4 mL) 중에 용해시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1015.2 (M+H)$^{+}$.

[2600] **2.8.2N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][4-(베타-D-글루코피라노실옥시)벤질]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2601] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 2.8.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 7.96-8.14 (m, 2H) , 7.79 (d, 2H), 7.55-7.68 (m,

3H), 7.09-7.52 (m, 11H), 6.91-7.01 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 4.95 (dd, 4H) , 4.35-4.47 (m, 4H), 4.14-4.23 (m, 3H), 3.86-3.94 (m, 6H), 3.31-3.46 (m, 8H), 3.16-3.25 (m, 3H), 2.90-3.04 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 1.88-2.24 (m, 6H), 0.88-1.75 (m, 24H), 0.76-0.90 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1613.7 $(M+H)^+$.

[2602] **2.9N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질][2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 ES)의 합성**

[2603] **2.9.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3,5-디메틸-7-(2-((4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)아미노)에톡시)아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2604] 테트라히드로푸란 (2 mL) 및 아세트산 (0.2 mL) 중 실시예 1.2.7 (44.5 mg)의 용액에 4-(((2S,3R,4R,5S,6R)-3,4,5-트리히드록시-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤즈알데히드 (17 mg) 및 $MgSO_4$ (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후에, 수지 상 소듐 시아노보로히드리드 (300 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 디메틸 술폭시드/메탄올 (1:1, 4 mL) 중에 용해시키고, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1015.2 $(M+H)^+$.

[2605] **2.9.2N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[4-(베타-D-알로피라노실옥시)벤질][2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2606] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 2.9.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H) , 7.96-8.11 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.53-7.65 (m, 3H), 7.08-7.52 (m, 10H) , 6.91-7.00 (m, 5H), 5.09 (d, 1H), 4.99 (d, 4H), 4.35-4.48 (m, 3H), 4.13-4.23 (m, 2H), 3.82-3.96 (m, 8H), 3.32-3.50 (m, 10H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.90-3.06 (m, 5H), 1.89-2.19 (m, 6H), 0.88-1.75 (m, 22H), 0.76-0.88 (m, 11H). MS (ESI) m/e 1612.5 $(M+H)^+$.

[2607] **2.10N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 EQ)의 합성**

[2608] 실시예 1.2.9를 실시예 1.12.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.01-8.09 (m, 2H), 7.76-7.81 (m, 2H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.36 (q, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.89-5.07 (m, 4H), 4.38 (s, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 2.89-3.08 (m, 5H), 2.04-2.24 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 2H), 0.89-1.72 (m, 23H), 0.78-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1452.2 $(M+H)^+$.

[2609] **2.11N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 EU)의 합성**

[2610] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.12.2 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이

트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.72-7.83 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.41-7.54 (m, 3H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.87-5.11 (m, 3H), 4.11-4.45 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 2.97-3.05 (m, 2H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.29-2.37 (m, 1H), 2.03-2.20 (m, 5H), 1.73-2.00 (m, 5H), 1.39-1.55 (m, 4H), 0.88-1.38 (m, 19H), 0.72-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1364.5 $(M-H)^-$.

[2611] **2.12N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 EV)의 합성**

[2612] 실시예 1.2.9를 실시예 1.14.4로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.78 (t, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.39-7.54 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.29-4.47 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.88-3.09 (m, 3H), 1.87-2.23 (m, 6H), 0.91-1.74 (m, 27H), 0.72-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1466.3 $(M+H)^+$.

[2613] **2.13N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 EW)의 합성**

[2614] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.15 (0.020 g) 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.017 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.017 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL), 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 3H), 7.63-7.41 (m, 7H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.18 (dd, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.18-3.04 (m, 2H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.89-2.61 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 5H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.59-1.42 (m, 4H), 1.42-0.91 (m, 18H), 0.91-0.76 (m, 11H). MS (-ESI) m/e 1407.5 $(M-H)^-$.

[2615] **2.14N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(3-포스포노프로필)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 EX)의 합성**

[2616] 2 mL N,N-디메틸포름아미드 중 실시예 1.16.2 (59 mg), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (48 mg), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.056 mL)의 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, 40 g C18 컬럼을 사용하는 Biotage Isolera One 시스템에서의 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 원하는 분획들을 농축하고 생성물을 물 및 1,4-디옥산으로부터 동결건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.97 (bs, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.46 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.17 (dd, 2H), 3.50-4.10 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.09 (s, 2H),

1.68 (m, 2H), 1.60 (m, 1-2H), 1.35-1.50 (m, 6H), 1.25 (m, 4H), 1.17 (m, 2H), 1.10 (m, 2H), 0.97 (m, 1-2H), 0.84 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1510.4 $(M+H)^+$.

[2617] **2.15N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{2-[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에톡시]에틸}(3-포스포노프로필)카르바모일]옥시}메틸) 페닐]-L-알라닌아미드 (신톤 EY)의 합성**

[2618] 2 mL N,N-디메틸포름아미드 중 실시예 1.16.2 (59 mg), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (42 mg), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.042 mg)의 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, 40 g C18 컬럼을 사용하는 Biotage Isolera One 시스템에서의 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 분획들을 농축하고 생성물을 물 및 1,4-디옥산으로부터 동결건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. MS (ESI) m/e 1422.6 $(M-H)^+$.

[2619] **2.16N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 EZ)의 합성**

[2620] 2 mL N,N-디메틸포름아미드 중 실시예 1.14.4 (50 mg), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (38 mg), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.050 mL)의 혼합물을 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산/물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, 40 g C18 컬럼을 사용하는 Biotage Isolera One 시스템에서의 역상 크로마토그래피를 통해 정제하였다. 원하는 분획들을 농축하고 생성물을 물 및 1,4-디옥산으로부터 동결건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.94 (bs, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.61 (m, 3H), 7.47 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.40 (m, 2H), 4.16 (dd, 2H), 3.50-4.10 (m, 6H), 3.68 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 6H), 1.08-1.19 (m, 4H), 0.97 (m, 1-2H), 0.76-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1380.3 $(M+H)^+$.

[2621] **2.176-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-3-카르복시-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 FD)의 합성**

[2622] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.17 (0.040 g) 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.034 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.035 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 4H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 5.01-4.89 (m, 4H), 4.78 (dq, 1H), 4.45-4.30 (m, 1H), 4.23-4.11 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.06 (s, 1H), 3.01 (t, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.76-2.62 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 5H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.58-1.42 (m, 4H), 1.42-0.91 (m, 20H), 0.91-0.78 (m, 9H). MS (ESI) m/e 1387.4 $(M+H)^+$.

[2623] **2.18N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-**

5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][4-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 FS)의 합성

[2624] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.19.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 10.00 (s, 1H) , 7.97-8.14 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.07-7.65 (m, 13H), 6.87-7.01 (m, 4H), 5.92-6.08 (m, 1H), 4.87-5.07 (m, 4H), 4.33-4.48 (m, 3H), 4.13-4.26 (m, 1H), 3.74-3.94 (m, 6H), 3.14-3.34 (m, 8H), 2.84-3.05 (m, 6H), 1.87-2.25 (m, 6H), 0.89-1.73 (m, 21H), 0.76-0.87 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1626.4 $(M+H)^{+}$.

[2625] **2.19N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-포스포노에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 FI)의 합성**

[2626] 실시예 1.2.9를 실시예 1.20.11로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.79 (dd, 3H), 7.55-7.66 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (t, 3H), 7.18-7.25 (m, 1H), 6.99 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.13-4.24 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 (d, 2H), 2.88-3.08 (m, 4H), 2.84 (q, 2H), 2.04-2.26 (m, 5H), 1.89-2.01 (m, 3H), 1.75-1.88 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 1H), 0.91-1.63 (m, 21H), 0.76-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1450.5 $(M-H)^{-}$.

[2627] **2.20N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^{5}-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드 (신톤 FV)의 합성**

[2628] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.22.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.00 (v br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.44, 3.36 (br m, m, total 6H), 3.24 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 4H), 2.63 (br m, 2H), 2.14 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.68 (br m, 1H), 1.58 (br m, 1H), 1.34-1.47 (m, 8H), 1.08-1.23 (m 10H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1451.4 $(M-H)^{-}$.

[2629] **2.21N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 GC)의 합성**

[2630] 실시예 1.2.9를 실시예 1.21.7로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.00 (s, 2H), 4.91 (q, 2H), 4.64-4.76 (m, 2H), 4.33-4.43 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 2H), 3.92-4.03 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.32-3.50 (m, 6H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.89-3.07 (m, 2H), 2.70-2.89 (m, 4H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.05-2.28 (m, 5H), 1.90-2.03 (m, 3H), 1.64-1.77 (m, 1H), 1.53-1.65 (m, 1H), 0.92-1.53 (m, 21H), 0.77-0.92 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1507.3 $(M-H)^{-}$.

[2631] **2.22N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[(2R)-1-{[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸**

-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)아미노}-1-옥소-3-술포프로판-2-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 GB)의 합성

[2632] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.21.7 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.88 (t, 1H), 7.74-7.84 (m, 3H), 7.57 (d, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.17-7.33 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 4.91 (d, 2H), 4.65-4.76 (m, 1H), 4.30-4.51 (m, 1H), 4.13-4.21 (m, 1H), 3.92-4.00 (m, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.29-3.46 (m, 4H), 2.93-3.21 (m, 3H), 2.68-2.88 (m, 4H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.04-2.26 (m, 5H), 1.89-2.02 (m, 3H), 1.37-1.54 (m, 6H), 0.92-1.34 (m, 15H), 0.75-0.91 (m, 12H). MS (ESI) m/e (M+H)$^+$.

[2633] **2.23N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드 (신톤 FW)의 합성**

[2634] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.23.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.38 (v br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.66 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m 2H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (m, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.40 (br m, 6H), 3.24 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.68 (br m, 1H), 1.58 (br m, 1H), 1.34-1.47(m, 8H), 1.08-1.23 (m, 10H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1451.5 (M-H)$^-$.

[2635] **2.24N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 GD)의 합성**

[2636] 실시예 1.2.9를 실시예 1.24.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 10.00 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85-7.92 (m, 1H), 7.73-7.85 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (t, 3H), 7.22 (t, 1H), 6.99 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (d, 1H), 4.28-4.50 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.77-4.03 (m, 4H), 3.31-3.41 (m, 2H), 3.20-3.29 (m, 2H), 2.87-3.08 (m, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.63 (d, 2H), 2.05-2.25 (m, 5H), 1.88-2.01 (m, 3H), 1.69 (t, 1H), 1.53-1.63 (m, 1H), 1.31-1.53 (m, 8H), 1.04-1.29 (m, 11H), 0.89-1.02 (m, 2H), 0.77-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1450.4 (M-H)$^-$.

[2637] **2.25N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 GK)의 합성**

[2638] 실시예 1.2.9를 실시예 1.25.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.75-7.82 (m, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.41-7.53 (m, 3H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 3H), 5.97 (s, 1H), 4.88-5.04 (m, 4H), 4.38 (d, 1H), 4.12-4.24 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.75-3.84 (m, 2H), 3.32-3.40 (m, 2H), 3.28 (d, 2H), 2.90-3.05 (m, 4H), 2.42-2.49 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.87-2.01 (m, 1H),

0.90-1.76 (m, 22H), 0.74-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1414.5 $(M-H)^-$.

[2639] **2.26N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 GJ)의 합성**

[2640] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.25.2 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.78 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75-7.83 (m, 2H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.41-7.52 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.24-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 4.90-5.04 (m, 4H), 4.32-4.45 (m, 2H), 4.12-4.21 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.31-3.46 (m, 4H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.04-2.22 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 4H), 0.91-1.37 (m, 17H), 0.76-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1328.4 $(M-H)^-$.

[2641] **2.276-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2R)-3-카르복시-2-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 GW)의 합성**

[2642] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.27 (0.043 g)의 용액에 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.042 g) 후에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.038 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 물 (0.5 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.05 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.95-7.77 (m, 4H), 7.77-7.63 (m, 3H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.22 (s, 2H), 7.18 (dd, 1H), 5.17 (d, 4H), 5.01 (dq, 1H), 4.61 (p, 1H), 4.39 (t, 1H), 4.11 (t, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.64-3.49 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.92 (dt, 1H), 2.73-2.61 (m, 4H), 2.35 (d, 4H), 2.18 (dt, 1H), 1.71 (h, 4H), 1.65-1.13 (m, 18H), 1.13-1.01 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1387.3 $(M+H)^+$.

[2643] **2.28N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][1-(카르복시메틸)피페리딘-4-일]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HF)의 합성**

[2644] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중에서 실시예 1.28 (0.0449 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.049 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.044 mL)의 용액을 함께 교반하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.78 (t, 2H), 7.65-7.58 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.38 (q, 1H), 4.23-4.14 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.26-2.86 (m, 8H), 2.27-2.02 (m, 6H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.75-1.54 (m,

2H), 1.54-0.90 (m, 24H), 0.89-0.72 (m, 14H). MS (ESI) m/e 1485.2 $(M+H)^+$.

[2645] **2.29(S)-6-((2-((3-((4-(6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)옥시)에틸)(메틸)아미노)-5-((((4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)아미노)-N,N,N-트리메틸-6-옥소헥산-1-아미늄 염 (신톤 HG)의 합성**

[2646] N,N-디메틸포름아미드 (0.250 mL) 중 실시예 1.29 (8 mg), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (8.24 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (7.50 l, 0.043 mmol)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1.25 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.53-7.42 (m, 4H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04-4.87 (m, 4H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50-3.13 (m, 9H), 3.11-2.92 (m, 14H), 2.80 (s, 1H), 2.25-2.04 (m, 5H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.75-0.91 (m, 28H), 0.91-0.77 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1528.5 $(M+H)^+$.

[2647] **2.30N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 HP)의 합성**

[2648] 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.40-7.63 (m, 6H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.90-5.03 (m, 4H), 4.31-4.47 (m, 1H), 4.09-4.24 (m, 1H), 3.84-3.93 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.57-2.65 (m, 2H), 2.05-2.22 (m, 5H), 1.87-2.02 (m, 2H), 1.41-1.58 (m, 4H), 1.22 (d, 18H), 0.74-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1364.5 $(M-H)^-$.

[2649] **2.31N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HR)의 합성**

[2650] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.30.2 (0.038 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.035 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.032 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1.25 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.48-4.32 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.11 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.33 (m, 4H), 3.24-3.11 (m, 2H), 3.11-2.72 (m, 8H), 2.26-2.04 (m, 4H), 2.04-1.80 (m, 3H), 1.80-0.92 (m, 26H), 0.92-0.77 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1535.4 $(M+H)^+$.

[2651] **2.32N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HU)의 합성**

[2652] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.31.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H) , 8.03 (dd, 2H), 7.70-7.84 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (dd, 2H), 7.23-7.37 (m, 4H) , 6.93-7.02 (m, 4H), 4.99 (d, 4H), 4.12-4.21 (m, 8H), 3.88-3.96 (m, 4H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.23-3.49 (m, 7H), 2.73-3.07 (m, 8H), 1.89-2.21 (m, 9H), 0.91-1.77 (m, 25H), 0.77-0.91 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1496.3 $(M+H)^{+}$.

[2653] **2.33N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HT)의 합성**

[2654] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.26.2 (0.040 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.030 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.020 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1.25 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.79 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.32-7.26 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 3H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.18 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.53 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.07-2.66 (m, 8H), 2.28-2.06 (m, 6H), 2.05-1.92 (m, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.78-0.95 (m, 32H), 0.92-0.77 (m, 14H). MS (ESI) m/e 1549.5 $(M+H)^{+}$.

[2655] **2.34N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HV)의 합성**

[2656] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.14.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.32-8.45 (m, 1H), 8.12-8.27 (m, 3H), 7.98-8.09 (m, 3H), 7.93 (d, 1H), 7.66-7.83 (m, 4H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.46-7.50 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.93-6.09 (m, 1H), 4.99 (s, 3H), 4.33-4.49 (m, 3H), 4.15-4.20 (m, 3H), 3.19-3.50 (m, 10H), 2.86-3.07 (m, 3H), 1.87-2.27 (m, 7H), 0.91-1.77 (m, 26H), 0.76-0.89 (m, 10H). MS (ESI) m/e 1461.1 $(M+H)^{+}$.

[2657] **2.35N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 HZ)의 합성**

[2658] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.36.2 (0.031 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트(0.025 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.016 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을

N,N-디메틸포름아미드 (1.25 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.70-7.53 (m, 2H), 7.53-7.24 (m, 6H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (q, 2H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 4H), 3.08-2.90 (m, 4H), 2.90-2.72 (m, 4H), 2.27-2.04 (m, 5H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.77-0.94 (m, 28H), 0.91-0.78 (m, 14H). MS (ESI) m/e 1499.5 $(M+H)^+$.

[2659] **2.36N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드 (신톤 IA)의 합성**

[2660] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.39.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 5.98 (br s, 1H), 4.98 (s, 4H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.36 (br m, 3H), 3.24 br (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (br m, 1H), 1.67 (br m, 3H), 1.34-1.47 (m, 9H), 1.08-1.23 (m, 11H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1465.5 $(M-H)^-$.

[2661] **2.37N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N^5-카르바모일-N-{4-[({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-오르니틴아미드 (신톤 IF)의 합성**

[2662] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.40.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.52 (dd, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.05 (br d, 1H), 7.78 (br d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.58 (br m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.29 (s, 1H) 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (br m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (br d, 2H), 3.36 (br m, 3H), 3.24 br (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.95 (br m, 1H), 1.67 (br m, 3H), 1.47-1.34 (m, 9H), 1.08-1.23 (m, 11H), 0.95 (br m, 2H), 0.85-0.80 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1451.5 $(M-H)^-$.

[2663] **2.38N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 IG)의 합성**

[2664] **2.38.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2665] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.2.9 (0.050 g), (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (0.039 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.027 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 디에틸아민 (0.027 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 트리플루오로아세트산으로 켄칭하고, 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표

제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1499.5 $(M+H)^+$.

[2666] **2.38.2N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-L-알라닌아미드**

[2667] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 6-(2-클로로아세트아미도)헥산산 (6 mg) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.011 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.015 mL)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 실시예 2.38.1 (0.022 g)에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 5.07-4.92 (m, 3H), 4.39 (p, 1H), 4.18 (dd, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.92-3.76 (m, 6H), 3.54-3.32 (m, 4H), 3.25 (t, 2H), 3.13-2.93 (m, 4H), 2.72-2.58 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.58-0.89 (m, 18H), 0.89-0.77 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1362.2 $(M+H)^+$.

[2668] **2.39N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IJ)의 합성**

[2669] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.41.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 10.03 (s, 1H) , 9.96 (s, 1H), 8.26-8.34 (m, 1H), 7.95-8.11 (m, 2H), 7.73-7.82 (m, 2H), 7.22-7.70 (m, 11H) , 6.95-7.05 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.98 (d, 3H), 4.83 (s, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.11-4.23 (m, 1H), 3.74-3.95 (m, 3H), 3.22-3.39 (m, 10H), 2.78-3.06 (m, 12H), 1.91-2.22 (m, 8H) , 0.93-1.68 (m, 20H), 0.77-0.88 (m, 10H). MS (ESI) m/e 1432.2 $(M+H)^+$.

[2670] **2.40N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}에틸)(2-카르복시에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IJ)의 합성**

[2671] 실시예 1.2.9를 실시예 1.38.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.61 (t, 3H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.26-7.39 (m, 5H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.99 (d, 4H), 4.34-4.45 (m, 2H), 4.19 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (t, 4H), 2.85-3.09 (m, 5H), 2.06-2.22 (m, 4H), 1.89-2.02 (m, 1H), 0.94-1.77 (m, 20H), 0.77-0.90 (m, 11H). MS (ESI) m/e 1567.4 $(M+H)^+$.

[2672] **2.416-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({(2S)-2-[{[(4-{[(2S)-5-(카르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}(2-카르복시에틸)아미노]-3-카르복시프로파노일}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 IK)의 합성**

[2673] 실시예 1.2.9를 실시예 1.32.4로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1592.4 $(M-H)^-$.

[2674] **2.426-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S)-5-(카르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}아미노)-3-카르복시프로파노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 IL)의 합성**

[2675] 실시예 1.2.9를 실시예 1.44.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.03 (t, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.39-7.62 (m, 7H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.92-6.96 (m, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.83-5.05 (m, 3H), 3.83-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.03-2.22 (m, 8H), 1.94 (s, 2H), 1.34 (d, 30H), 0.69-0.90 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1565.5 $(M-H)^-$.

[2676] **2.43N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IM)의 합성**

[2677] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.42.2 (0.045 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.035 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.038 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1.25 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.76 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.68-7.47 (m, 3H), 7.47-7.00 (m, 7H), 6.96-6.83 (m, 3H), 5.93 (s, 1H), 4.91 (d, 3H), 4.30 (q, 1H), 4.17-3.97 (m, 4H), 3.96-3.53 (m, 4H), 3.34-2.65 (m, 12H), 2.25 (t, 2H), 2.16-1.67 (m, 12H), 1.67-0.88 (m, 26H), 0.84-0.70 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1513.6 $(M+H)^+$.

[2678] **2.444-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 IO)의 합성**

[2679] **2.44.1(E)-tert-부틸디메틸((3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)알릴)옥시)실란**

[2680] 질소 분위기 하에서 tert-부틸디메틸(프로프-2-인-1-일옥시)실란 (5 g) 및 디클로로메탄 (14.7 mL)로 충전된 플라스크에 4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (3.94 g)을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1분 동안 교반하고 이어서 캐뉼라를 통해 Cp_2ZrClH (클로리도비스(η5-시클로펜타디에닐)히드리도지르코늄, 슈바르츠 시약 (Schwartz's Reagent)) (379 mg)이 담긴 질소-살포된 플라스크로 옮겼다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (15 mL)로 주의 깊게 켄칭하고, 이어서 디에틸 에테르 (3x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 물 (15 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 0 내지 8% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/z 316.0 $(M+NH_4)^+$.

[2681] **2.44.2(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-브로모-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2682] (2R,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (5 g)를 아세토니트릴 (100 mL) 중에 용해시켰다. Ag_2O (2.92 g)를 용액에 첨가하고, 반응물을 5분 동안 실온에서 교반하였다. 4-브로모-2-니트로페놀 (2.74 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 은 염 잔

사를 규조토를 통해 여과하고, 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10 내지 70% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 550.9 $(M+NH_4)^+$.

[2683] **2.44.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-((E)-3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)프로프-1-엔-1-일)-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2684] 실시예 2.44.2 (1 g), 탄산나트륨 (0.595 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 ($Pd_2(dba)_3$) (0.086 g), 및 1,3,5,7-테트라메틸-6-페닐-2,4,8-트리옥사-6-포스파아다만탄 (0.055 g)을 환류 응축기가 구비된 3구 50-mL 둥근 바닥 플라스크에서 배합하고 시스템을 질소로 탈기시켰다. 별도로, 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 실시예 2.44.1 (0.726 g)의 용액을 30분 동안 질소로 탈기시켰다. 후자의 용액을 캐뉼라를 통해 고체 시약이 담긴 플라스크 내로 옮긴 후에, 탈기된 물 (3 mL)을 주사기를 통해 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 60℃까지 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x 30 mL)과 물 (30 mL) 사이에서 분배하였다. 합한 유기상을 건조시키고 (Na_2SO_4), 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 0 내지 35% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 643.1 $(M+NH_4)^+$.

[2685] **2.44.4(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-아미노-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2686] 균압 첨가 깔때기가 구비된 500-mL 3구의, 질소-플러싱된 플라스크를 아연 가루 (8.77 g)로 충전하였다. 테트라히드로푸란 (67 mL) 중 실시예 2.44.3 (8.39 g)의 탈기된 용액을 캐뉼라를 통해 첨가하였다. 생성된 현탁액을 빙조에서 냉각하고, 반응물의 내부 온도가 35℃를 넘지 않도록 하는 속도로 첨가 깔때기를 통해 6N HCl (22.3 mL)을 적가하였다. 첨가가 완료된 후에, 반응물을 2시간 동안 실온에서 교반하고, 규조토의 패드를 통해 여과하고, 물 및 에틸 아세테이트로 헹구었다. 수층이 더 이상 산성이 아닐 때까지 여과액을 $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 처리하고, 혼합물을 여과하여 생성된 고형물을 제거하였다. 여과액을 분별 깔때기로 옮기고, 층을 분리하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x 75 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디에틸 에테르와 배산(triturating)시키고 고형물을 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 482.0 $(M+H)^+$.

[2687] **2.44.5(9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-클로로-3-옥소프로필)카르바메이트**

[2688] 디클로로메탄 (53.5 mL) 중 3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산 (5.0 g)의 용액에 아황산 디클로라이드 (0.703 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2689] **2.44.6(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((E)-3-히드록시프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2690] 실시예 2.44.4 (6.78 g)를 디클로로메탄 (50 mL) 중에 용해시키고 용액을 빙조에서 0℃까지 냉각하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (3.64 g)을 첨가한 후에, 디클로로메탄 (50 mL) 중 실시예 2.44.5 (4.88 g)의 용액을 적가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하여 빙조가 실온으로 되게 하였다. $NaHCO_3$ 포화 수용액 (100 mL)을 첨가하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추가로 추출하였다. 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하고, 5 내지 95% 에틸 아세테이트/헵탄의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 출발 아닐린과 원하는 생성물의 분리할 수 없는 혼합물을 제공하였다. 혼합물을 1N HCl 수용액 (40 mL)과 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트의 1:1 혼합물 (40 mL) 사이에서 분배하고, 이어서 수성 상을 에틸 아세테이트 (2x 25 mL)로 추가로 추출하였다. 유기상을 합하고, 물 (2x 25 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 774.9 $(M+H)^+$.

[2691] **2.44.7(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((E)-3-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)프로프-1-엔-1-일)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2692] 실시예 2.44.6 (3.57 g)을 디클로로메탄 (45 mL) 중에 용해시키고 비스(4-니트로페닐)카르보네이트 (2.80 g)를

첨가한 후에, N,N-디이소프로필에틸아민 (0.896 g)을 적가하였다 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 실리카겔 (20 g)을 반응 용액에 첨가하고, 조 온도를 25℃ 이하에서 유지하면서 감압 하에 혼합물을 건조 상태까지농축하였다. 실리카 잔사를 컬럼 맨 위에 로딩하고, 생성물을, 0 내지 100% 에틸 아세테이트-헵탄의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여, 니트로페놀로 오염된, 부분적으로 정제된 생성물을 제공하였다. 이 물질을 메틸 tert-부틸 에테르 (250 mL)와 배산시키고, 생성된 슬러리를 1시간 동안 정치시켰다. 여과에 의해 생성물을 수집하였다. 유사한 방식으로 3개의 연속 수확물을 수집하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/z 939.8 $(M+H)^+$.

[2693] **2.44.83-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2694] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 2.44.7(19.7 mg) 및 실시예 1.41.3 (18.5 mg)의 차가운 (0℃) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.054 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 천천히 가온하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (2 mL) 및 수산화리튬 일수화물 (50 mg)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고 여과하였다. 혼합물을, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1273.2 $(M+H)^+$.

[2695] **2.44.94-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(카르복시메톡시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)폐닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2696] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 2.44.8 (10 mg) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (2.3 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.054 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올 (2 mL)로 희석하고 트리플루오로아세트산으로 산성화시켰다. 혼합물을, 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC (Gilson 시스템)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.70 (s, 1H) , 9.03 (s, 1H) , 8.25 (s, 1H) , 8.01 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.41-7.55 (m, 2H), 7.23-7.38 (m, 2H), 6.79-7.16 (m, 7H) , 6.56 (d, 1H), 6.09-6.25 (m, 1H), 4.96-5.07 (m, 3H), 4.84 (s, 3H), 4.64 (d, 3H), 3.87-3.97 (m, 5H), 3.24-3.47 (m, 12H), 2.77-2.95 (m, 6H), 1.94-2.08 (m, 6H), 0.92-1.56 (m, 20H), 0.74-0.86 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1487.3 $(M+Na)^+$.

[2697] **2.45N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IP)의 합성**

[2698] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.43.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H) , 9.99 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 3H), 7.93-8.25 (m, 6H), 7.23-7.86 (m, 10H), 6.92-7.05 (m, 2H) , 4.99 (d, 2H), 4.36-4.44 (m, 2H), 4.14-4.23 (m, 2H), 2.87-3.35 (m, 12H) , 2.81 (t, 2H), 2.59-2.70 (m, 2H), 1.84-2.28 (m, 8H), 0.97-1.77 (m, 20H), 0.77-0.88 (m,10H). MS (ESI) m/e 1448.3 $(M+Na)^+$.

[2699] **2.46N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IS)의 합성**

[2700] 실시예 1.2.9를 실시예 1.46.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.69 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.44-7.54 (m, 3H), 7.26-7.37 (m, 4H), 6.96-7.03 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 4.99 (d, 4H), 4.31-4.45 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.85-3.93 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.39-3.47 (m, 2H), 3.24-3.39 (m, 4H), 3.12-3.24 (m, 2H), 2.75-3.07 (m, 9H), 2.06-2.23 (m, 5H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.54-1.75 (m, 2H), 1.24-1.52 (m, 12H), 0.91-1.24 (m, 8H), 0.77-0.88 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1525.4 $(M+H)^{+}$.

[2701] **2.47N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IU)의 합성**

[2702] 실시예 1.2.9를 실시예 1.47.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.70 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (dd, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.28-7.37 (m, 4H), 6.94-7.07 (m, 4H), 6.05 (s, 1H), 4.93-5.11 (m, 4H), 4.31-4.46 (m, 2H), 4.12-4.26 (m, 4H), 3.80-3.95 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.24-3.40 (m, 6H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.74-3.08 (m, 9H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.05-2.23 (m, 5H), 1.96 (s, 1H), 1.52-1.77 (m, 2H), 1.23-1.53 (m, 12H), 0.97-1.22 (m, 8H), 0.77-0.89 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1631.5 $(M-H)^{-}$.

[2703] **2.48N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}에틸)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IV)의 합성**

[2704] 실시예 1.2.9를 실시예 1.48.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.29-9.57 (m, 1H), 8.05 (t, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.51-7.63 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H), 6.93-7.02 (m, 3H), 4.99 (d, 3H), 4.30-4.47 (m, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.79-3.92 (m, 3H), 3.60-3.74 (m, 2H), 3.01 (s, 9H), 2.70 (d, 4H), 2.05-2.23 (m, 6H), 1.96 (d, 2H), 1.53-1.78 (m, 3H), 1.22-1.54 (m, 13H), 0.89-1.22 (m, 9H), 0.75-0.89 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1603.3 $(M+H)^{+}$.

[2705] **2.49N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 IZ)의 합성**

[2706] **2.49.13-(1-(((1r,3r)-3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2707] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중에서 실시예 1.2.9 (0.045 g) (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (0.043 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.041 mL)의 용액을 함께 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 디에틸아민 (0.024 mL)을 반응물에 첨가하고, 교반을 2시간 동안 계속하였다. 반응물을 트리플루오로아세트산으로 켄칭하고, 이어서, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2708] **2.49.2N-{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴 아미드**

[2710] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 6-(2-클로로아세트아미도)헥산산 (6.43 mg) 및 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (0.012 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.019 mL)을 첨가하고, 반응물을 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 실시예 2.49.1 (0.026 g)에 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 3H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.05-4.91 (m, 4H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.14-2.98 (m, 6H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.27-2.05 (m, 6H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.53-0.90 (m, 22H), 0.90-0.73 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1448.2 $(M+H)^{+}$.

[2711] **2.50N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 JD)의 합성**

[2712] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.51.8로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.51-8.59 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69-7.77 (m, 2H), 7.34-7.62 (m, 7H) , 7.16-7.34 (m, 4H), 6.95 (dd, 1H), 5.95-6.05 (m, 1H), 4.95 (s, 2H) , 4.06-4.44 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.39-3.59 (m, 7H), 2.61-2.74 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.88-2.16 (m, 3H), 0.96-1.75 (m, 22H), 0.71-0.89 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1454.2 $(M+Na)^{+}$.

[2713] **2.51N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(2-{[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[메틸(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-5-일]옥시}에틸)(2-카르복시에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 JF)의 합성**

[2714] 실시예 1.2.9를 실시예 1.49.2로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.71 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.44-7.50 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 4H), 6.96-7.06 (m, 3H), 5.98 (s, 1H), 5.01 (d, 4H), 4.31-4.46 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.79-3.95 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 2H), 3.12-3.39 (m, 6H), 2.73-3.07 (m, 8H), 2.04-2.24 (m, 4H), 1.87-2.02 (m, 1H), 1.22-1.75 (m, 12H), 0.96-1.20 (m, 7H), 0.76-0.90 (m, 10H). MS (ESI) m/e 1597.4 $(M+H)^{+}$.

[2715] **2.52N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-술포프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 JK)의 합성**

[2716] 실시예 2.5.4에서 실시예 2.5.3을 실시예 1.52.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메

틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.96-8.11 (m, 2H), 7.67-7.82 (m, 3H), 7.59 (d, 2H), 7.42-7.52 (m, 2H), 7.23-7.36 (m, 4H), 6.91-7.08 (m, 4H), 4.99 (d, 4H), 4.33-4.47 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 4H), 3.86-3.95 (m, 6H), 3.21-3.45 (m, 15H), 2.75-3.07 (m, 9H), 2.56-2.69 (m, 2H), 1.93-2.20 (m, 8H), 0.88-1.72 (m, 20H), 0.74-0.89 (m, 11H). MS (ESI) m/e 1496.3 $(M+Na)^+$.

[2717] **2.53N-[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 JJ)의 합성**

[2718] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.49.1 (0.030 g), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (6.34 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.012 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 3:1 혼합물 (1.5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.18 (q, 1H), 8.12-8.00 (m, 2H), 7.86-7.75 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (q, 2H), 7.33-7.23 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.03-4.92 (m, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (d, 2H), 3.39-3.16 (m, 2H), 3.14-2.86 (m, 10H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 6H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.54-0.90 (m, 20H), 0.89-0.75 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1410.1 $(M+H)^+$.

[2719] **2.54N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 JL)의 합성**

[2720] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.49.1 (0.039 g), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (7.81 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.016 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 후에 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 3:1 혼합물 (1.5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 10.00 (d, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.59 (q, 3H), 7.53 (dd, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (td, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.04-4.85 (m, 4H), 4.39 (q, 2H), 4.26 (dd, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.86-3.17 (m, 8H), 3.07-2.81 (m, 4H), 2.63 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03-1.79 (m, 1H), 1.75-1.51 (m, 2H), 1.51-1.03 (m, 12H), 1.01-0.76 (m, 16H). MS (ESI) m/e 1394.4 $(M-H)^-$.

[2721] **2.556-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]벤질)옥시]카르보닐}아미노)-3-술포프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 FE)의 합성**

[2722] **2.55.1(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2723] 아세토니트릴 (100 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (4 g)의 용액에 산화은(I) (10.04 g) 및 4-히드록시-3-니트로벤즈알데히드 (1.683 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔사를, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS

(ESI) m/e $(M+18)^+$.

[2724] **2.55.2(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2725] 클로로포름 (75 mL) 및 이소프로판올 (18.75 mL)의 혼합물 중 실시예 2.55.1 (6 g)의 용액에 0.87 g의 실리카겔을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각하고, $NaBH_4$ (0.470 g)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고 규조토를 통해 여과하였다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/e $(M+NH_4)^+$:

[2726] **2.55.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-아미노-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2727] 에틸 아세테이트 (81 mL) 중 실시예 2.55.2 (7 g)의 교반된 용액을, 12시간 동안 촉매로서 10% Pd/C (1.535 g)를 사용하여 1 기압 H_2 하에 20℃에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를, 95/5 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2728] **2.55.43-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산**

[2729] 3-아미노프로판산 (4.99 g)을 500 mL 플라스크에서 10% Na_2CO_3 수용액 (120 mL) 중에 용해시키고 빙조를 사용하여 냉각하였다. 생성된 용액에, 1,4-디옥산 (100 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (14.5 g)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이어서 물 (800 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물로부터 수성상 층을 분리하고 디에틸 에테르 (3 x 750 mL)로 세척하였다. 수성 층을 2N HCl 수용액으로 2의 pH 값까지 산성화시키고 에틸 아세테이트 (3 x 750 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고 농축하여 조질 생성물을 얻었다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트: 헥산 1:2의 혼합 용매 (300 mL) 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2730] **2.55.5(9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-클로로-3-옥소프로필)카르바메이트**

[2731] 디클로로메탄(160 mL) 중 실시예 2.55.4의 용액에 아황산 디클로라이드 (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2732] **2.55.6(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2733] 디클로로메탄 (480 mL) 중 실시예 2.55.3 (6 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.60 mL)을 첨가하였다. 실시예 2.55.5 (5.34 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축에 의해 잔사를 얻었고, 이를, 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 이동상으로 사용하는 방사형 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2734] **2.55.7(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2735] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 실시예 2.55.6 (5.1 g)의 혼합물에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (4.14 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.784 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 디클로로메탄 중에 용해시키고 1 mm 방사형 Chromatotron 플레이트 상에 직접 흡인시키고 헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI)m/e $(M+H)^+$.

[2736] **2.55.83-(1-((3-(2-((R)-2-((((3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)아미노)-N-메틸-3-술포프로판아미도)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2737] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중에서 실시예 1.13.7 (0.055 g) 및 실시예 2.55.7 (0.055 g)의 용액을 함께

교반하고 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.053 mL)을 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (75 mL)로 희석하고 물 (20 mL) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 메탄올 (1 mL) 중에 용해시키고 물 (0.6 mL) 중 수산화리튬 수화물 (0.025 g)로 처리하였다. 2시간 교반한 후에, 반응물을 트리플루오로아세트산 (0.047 mL)으로 켄칭하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다.

[2738] **2.55.96-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[(2S)-2-({[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]벤질)옥시]카르보닐}아미노)-3-술포프로파노일](메틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[2739] N,N-디이소프로필에틸아민 (7.90 L) 중에서 실시예 2.55.8 (0.013 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (3.07 mg)의 용액을 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 및 물로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.04-6.92 (m, 4H), 5.00-4.79 (m, 5H), 4.73-4.64 (m, 1H), 3.94-3.78 (m, 4H), 3.57-2.84 (m, 12H), 2.84-2.56 (m, 6H), 2.14-1.73 (m, 5H), 1.57-0.89 (m, 22H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1516.2 $(M-H)^-$.

[2740] **2.564-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 GG)의 합성**

[2741] **2.56.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2742] 실시예 1.22.5 (48 mg)를 디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 실시예 2.44.7 (55 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (90 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (1 mL) 중에 용해시키고 1.94*N* LiOH 수용액 (0.27 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. MS (ESI-) m/e 1291.4 $(M-H)^-$.

[2743] **2.56.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2744] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.56.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.00 (v br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m,1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1 H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67

(br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1484.4 $(M-H)^-$.

[2745] **2.574-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 GM)의 합성**

[2746] **2.57.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2747] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.23.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1291.4 $(M-H)^-$.

[2748] **2.57.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2749] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.57.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52 (br m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m,1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1 H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1484.4 $(M-H)^-$.

[2750] **2.584-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 HD)의 합성**

[2751] **2.58.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2752] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.2.9로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI-) m/e 1290.2 $(M-H)^-$.

[2753] **2.58.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2754] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 1.58.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (br m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.15 (m,1H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (br m, 1 H), 4.64 (br m, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.48 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H),

2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.45 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI-) m/e 1483.3 $(M-H)^-$.

[2755] **2.594-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 HS)의 합성**

[2756] **2.59.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(3-포스포노프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2757] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.40.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI-) m/e 1305.4 $(M-H)^-$.

[2758] **2.59.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[5,4-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2759] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 1.59.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.53 (dd, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H) 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.16 (m,1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (br m, 1 H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1498.4 $(M-H)^-$.

[2760] **2.604-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 HW)의 합성**

[2761] **2.60.13-(1-(((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2762] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.31.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1336.2 $(M+Na)^+$.

[2763] **2.60.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5-(3-포스포노프로폭시)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2764] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 1.60.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H) 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83-7.91 (m, 1H), 7.75 (dd, 2H), 7.42-7.58 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.93-7.15 (m, 6H), 6.56 (d, 1H), 6.09-6.24 (m, 1H), 5.01 (s, 3H), 4.80-4.92 (m, 2H), 4.57-4.69 (m, 3H), 4.12-4.21 (m, 6H), 3.86-3.94 (m, 7H), 3.28-3.47 (m, 12H), 2.77-2.96 (m, 6H), 2.52-2.58 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.90-2.05 (m, 4H) , 1.65-1.78 (m, 2H),

0.90-1.53 (m, 16H), 0.80 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1529.5 $(M+H)^+$.

[2765] **2.614-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 HX)의 합성**

[2766] **2.61.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(3-포스포노프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2767] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.14.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1304.3 $(M-H)^-$.

[2768] **2.61.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2769] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 1.61.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (br m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.17 (m,1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (br m, 1 H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI-) m/e 1497.4 $(M-H)^-$.

[2770] **2.624-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 HY)의 합성**

[2771] **2.62.1(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2772] 2,4-디히드록시벤즈알데히드 (15 g) 및 (2S,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (10 g)를 아세토니트릴 중에 용해시킨 후에 탄산은 (10 g)을 첨가하고 반응물을 49℃까지 가열하였다. 4시간 동안 교반한 후에, 반응물을 냉각하고, 여과하고, 농축하였다. 조질의 표제 화합물을 디클로로메탄 중에 현탁시키고, 규조토를 통해 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 1 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2773] **2.62.2(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-히드록시-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2774] 테트라히드로푸란 (200 mL) 및 메탄올 (200 mL) 중 실시예 2.62.1 (16.12 g)의 용액을 0℃로 냉각하고 수소화붕소나트륨 (1.476 g)을 나누어 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하고 물:중탄산나트륨 포화 수용액의 1:1 혼합물 (400 mL)로 켄칭하였다. 생성된 고형물을 여과하여 제거하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 상을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 4회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질의 표제 화합물을, 1 내지 100% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 473.9 $(M+NH_4)^+$.

[2775] **2.62.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-히드록시페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트**

라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[2776] -5℃에서 디클로로메탄 (168 mL) 중 실시예 2.62.2 (7.66 g) 및 *tert*-부틸디메틸실릴 클로라이드 (2.78 g)에 이미다졸 (2.63 g)을 첨가하고 반응물을 하룻밤 교반하여 반응물의 내부 온도가 12℃까지 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 암모늄 클로라이드 포화 수용액에 붓고 디클로로메탄으로 4회 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질의 표제 화합물을, 1 내지 50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 593.0 $(M+Na)^+$.

[2778] **2.62.4(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2779] 톨루엔 (88 mL) 중 실시예 2.62.3 (5.03 g) 및 트리페닐포스핀 (4.62 g)에 디-*tert*-부틸-아조디카르복실레이트 (4.06 g)를 첨가하고 반응물을 30분 동안 교반하였다. (9H-플루오렌-9-일)메틸 (2-(2-히드록시에톡시)에틸)카르바메이트를 첨가하고 반응물을 추가 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 실리카겔 상에 직접 로딩하고 1 내지 50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2780] **2.62.5(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2781] 아세트산:물:테트라히드로푸란의 3:1:1 용액 (100 mL) 중에서 실시예 2.62.4 (4.29 g)를 하룻밤 교반하였다. 반응물을 중탄산나트륨 포화 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 조질의 표제 화합물을, 1 내지 50% 에틸 아세테이트/헵탄으로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2782] **2.62.6(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(3-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2783] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 2.62.5 (0.595 g) 및 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.492 g)의 용액에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.212 mL)을 첨가하였다. 1.5시간 후에, 반응물을 고진공 하에서 농축하였다. 반응물을 실리카겔 상에 직접 로딩하고 1 내지 50% 에틸 아세테이트/헵탄을 사용하여 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 922.9 $(M+Na)^+$.

[2784] **2.62.73-(1-((3-(2-((((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2785] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.2.9 (0.073 g) 및 실시예 2.62.6 (0.077 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.066 mL)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 일수화물 (0.047 g)로 처리하였다. 1시간 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물로 희석하고, 트리플루오로아세트산 (0.116 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2786] **2.62.84-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2787] N,N-디메틸포름아미드 (0.75 mL) 중 실시예 2.62.7 (0.053 g), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (0.012 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.033 mL)의 용액을 실온에서 교반하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v

트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.20 (d, 1H), 7.00-6.94 (m, 3H), 6.73-6.57 (m, 2H), 5.06 (t, 1H), 5.01-4.91 (m, 4H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.53-3.34 (m, 6H), 3.34-3.21 (m, 4H), 3.17 (q, 2H), 3.02 (t, 2H), 2.66 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.44-0.90 (m, 16H), 0.83 (d, 6H). MS (-ESI) m/e 1432.4 $(M-H)^-$.

[2788] **2.634-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 IB)의 합성**

[2789] **2.63.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(3-포스포노프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2790] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.22.5를 실시예 1.39.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[2791] **2.63.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2792] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 2.63.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.89 (br m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50 (br d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.56 (m, 1H), 6.17 (m,1H), 4.97 (s, 2H), 4.86 (br m, 1 H), 4.64 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.27-3.44 (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (m, 6H), 1.37 (br m, 2H), 1.28-0.90 (m, 10H), 0.77-0.82 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1498.3 $(M-H)^-$.

[2793] **2.646-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸)({[(2E)-3-(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]페닐)프로프-2-엔-1-일]옥시}카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 IE)의 합성**

[2794] **2.64.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산, 트리플루오로아세트산 염**

[2795] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.25.2 (0.050 g) 및 실시예 2.44.7 (0.061 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.047 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (0.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 중에 용해시키고 물 (0.5 mL) 중 수산화리튬 수화물 (0.034 g)의 용액으로 처리하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 트리플루오로아세트산 (0.083 mL)으로 켄칭하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2796] **2.64.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에**

틸)({[(2E)-3-(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-3-[(3-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}프로파노일)아미노]페닐)프로프-2-엔-1-일]옥시}카르보닐)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산

[2797] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.64.1 (0.042 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (10 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.027 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.40-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.24-6.11 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.95-3.84 (m, 2H), 3.84-3.75 (m, 4H), 3.44-3.24 (m, 10H), 3.01 (t, 2H), 2.62-2.52 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.46 (h, 4H), 1.40-1.31 (m, 2H), 1.30-0.88 (m, 14H), 0.87-0.75 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1447.5 $(M-H)^-$.

[2798] **2.656-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-2-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 II)의 합성**

[2799] **2.65.13-(1-((3-(2-((((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2800] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 1.25.2 (0.055 g), 실시예 2.62.6 (0.060 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.052 mL)의 용액을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 테트라히드로푸란 (0.5 mL), 메탄올 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 이어서 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 수화물 (0.037 g)로 처리하였다. 1시간 교반한 후에, 반응물을 트리플루오로아세트산 (0.091 mL)으로 켄칭하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다.

[2801] **2.65.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(4-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-2-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2802] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중에서 실시예 2.65.1의 트리플루오로아세트산 염 (0.043), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (10 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.028 mL)의 용액을 함께 교반하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.14-5.03 (m, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.08 (tt, 4H), 3.89 (q, 4H), 3.84-3.77 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.52-3.35 (m, 6H), 3.28 (dq, 4H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.46 (d, 1H), 2.33 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.45-0.90 (m, 12H), 0.82

(d, 6H). MS (ESI) m/e 1396.4 $(M-H)^-$.

[2803] **2.66N-[6-(에테닐술포닐)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 KY)의 합성**

[2804] **2.66.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2805] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 1.2.9 (57 mg) 및 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (54 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (103 L)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고, 디에틸아민 (61.5 L)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1257.4 (M-H).

[2806] **2.66.2N-[6-(에테닐술포닐)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2808] 실시예 1.2.9 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트를 각각 실시예 2.66.1 및 실시예 2.82.5로 대체하여, 실시예 2.83에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.88 (s, 0H), 9.99 (s, 1H), 8.05 (t, 2H), 7.80 (t, 2H), 7.60 (q, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (d, 3H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.29-6.15 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.40 (td, 1H), 4.20 (t, 1H), 4.00-3.77 (m, 4H), 3.55-3.33 (m, 4H), 3.25 (d, 2H), 3.14-2.88 (m, 6H), 2.62 (t, 2H), 2.09 (s, 4H), 1.82-0.90 (m, 10H), 0.84 (dd, 13H). MS (ESI) m/e 1447.2 (M+H).

[2809] **2.674-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 IW)의 합성**

[2810] **2.67.13-(1-((3-(2-((1-((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)(3-포스포노프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2811] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 1.26.2 (0.045 g) 및 실시예 2.44.7 (0.053 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.041 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (0.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 중에 희석하고, 실온에서 물 (0.5 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (0.030 g)의 용액으로 처리하였다. 1시간 교반한 후에, 반응물을 트리플루오로아세트산 (0.073 mL)으로 켄칭하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2812] **2.67.24-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2813] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 2.67.1 (0.040 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디

히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (9.84 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.023 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.28 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.20 (t, 1H), 6.16 (t, 0H), 4.96 (s, 2H), 4.88 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 4.14 (d, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.54 (t, 7H), 3.48-3.28 (m, 12H), 3.01 (t, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.88 (s, 2H), 1.73-1.54 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.39-1.26 (m, 4H), 1.26-0.93 (m, 8H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1582.4 $(M+H)^+$.

[2814] **2.684-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 IY)의 합성**

[2815] **2.68.13-(1-((3-(2-((1-((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)(3-포스포노프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2816] 실시예 2.56.1에서 실시예 1.44.7을 실시예 1.50.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1388.5 $(M-H)^-$.

[2817] **2.68.24-[(1E)-3-{[(4-{[2-({3-[(4-{2-카르복시-6-[8-([1,3]티아졸로[4,5-b]피리딘-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-포스포노프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2818] 실시예 2.56.2에서 실시예 1.56.1을 실시예 1.68.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.89 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.11 (br d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.17 (m,1H), 4.97 (s, 2H), 4.88 (d, 1 H), 4.65 (br d, 2H), 3.88 (m, 3H), 3.79 (br m, 2H), 3.66 (br m, 2H), 3.27-3.44, (m, 14H), 3.01 (m, 2H), 2.85 (br m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.98 (br m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.46 (m, 6H), 1.31 (m, 4H), 1.15 (m, 6H), 1.04 (m, 2H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1581.4 $(M-H)^-$.

[2820] **2.694-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 JA)의 합성**

[2821] **2.69.13-(1-((3-(2-(((((E)-3-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)알릴)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[2822] 실시예 2.56.1에서 실시예 2.44.7을 실시예 1.43.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1309.1 $(M+Na)^+$.

[2823] **2.69.24-[(1E)-3-({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)프로프-1-엔-1-일]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2824] 실시예 2.56.2에서 실시예 2.56.1을 실시예 2.69.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.09 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.13-8.29 (m, 4H), 7.86-8.09 (m, 5H), 7.81 (d, 1H) , 7.66-7.75 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.48-6.62 (m, 1H), 6.07-6.22 (m, 1H), 4.81-4.92 (m, 1H), 4.58-4.74 (m, 2H), 3.80-3.93 (m, 3H), 3.27-3.37 (m, 5H), 2.53-2.68 (m, 4H), 2.15-2.23 (m, 3H), 2.03 (t, 2H), 1.36-1.53 (m, 6H) , 0.97-1.33 (m, 24H), 0.81 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1478.3(M-H)$^-$.

[2825] **2.70이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2826] **2.71이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2827] **2.72이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2828] **2.73이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2829] **2.74이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2830] **2.75이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2831] **2.76이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[2832] **2.776-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-3-술포-L-알라닐}아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 FA)의 합성**

[2833] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.15 (0.023 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (9.12 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.012 mL)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 및 물 (0.5 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.01-6.96 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.34-4.28 (m, 3H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.37 (t, 2H), 3.29 (t, 2H), 3.16-2.95 (m, 4H), 2.80 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (t, 2H), 1.47 (tt, 4H), 1.40-0.92 (m, 12H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1090.3 (M+H)$^+$.

[2834] **2.786-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 FJ)의 합성**

[2835] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.11.4 및 퍼플루오로페닐 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.46-3.56 (m, 4H), 3.31-3.46 (m, 10H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 4H), 1.37 (d, 2H), 0.91-1.30 (m, 12H), 0.83 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1091.2 (M+H)$^+$.

[2836] **2.796-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 FK)의 합성**

[2837] 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 퍼플루오로페닐 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.93-6.98 (m, 3H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.67 (m, 2H), 2.53-2.58 (m, 2H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.40-1.51 (m, 4H), 1.34 (s, 2H), 0.93-1.27 (m, 13H), 0.83 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1047.2 $(M+H)^+$.

[2838] **2.806-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-21-옥소-22-(2-술포에틸)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사-22-아자테트라코산-24-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 FQ)의 합성**

[2839] 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 퍼플루오로페닐 1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3,9,12,15,18-펜타옥사헤니코산-21-오에이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.42-7.54 (m, 3H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.07-3.53 (m, 24H), 3.01 (t, 2H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (d, 2H), 0.92-1.39 (m, 13H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1269.4 $(M+H)^+$.

[2840] **2.816-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-21-옥소-22-(2-술포에틸)-3,6,9,12,15,18,25-헵타옥사-22-아자헵타코산-27-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 FR)의 합성**

[2841] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.11.4 및 퍼플루오로페닐 1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3,6,9,12,15,18-헥사옥사헤니코산-21-오에이트로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.31-3.60 (m, 30H), 3.01 (t, 2H), 2.64-2.71 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.38 (s, 2H), 1.20-1.31 (m, 4H), 1.12-1.18 (m, 2H), 0.91-1.12 (m, 4H), 0.84 (s, 6H).

[2842] **2.826-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[6-(에테닐술포닐)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 JE)의 합성**

[2843] **2.82.1에틸 6-((2-히드록시에틸)티오)헥사노에이트**

[2844] 에탄올 (100 mL) 중 에틸 6-브로모헥사노에이트 (3 g), 2-메르캅토에탄올 (0.947 mL) 및 K_2CO_3 (12 g)의 혼합물을 하룻밤 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 (100 mL) 중에 용해시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2845] **2.82.26-((2-히드록시에틸)티오)헥산산**

[2846] 에탄올 (30 mL) 중 실시예 2.82.1 (12 g) 및 3 M NaOH 수용액 (30 mL)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 유기물을 감압 하에 제거하였다. 잔류 수성상을 에틸 아세테이트로 세척하고, HCl로 pH 5까지 산성화시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2847] **2.82.36-((2-히드록시에틸)술포닐)헥산산**

[2848] 물 (40 mL) 및 1,4-디옥산 (160 mL)의 혼합물 중 실시예 2.82.2 (4 g)의 교반된 용액에 Oxone (38.4 g)을 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔류 수성 층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 추출물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2849] **2.82.46-(비닐술포닐)헥산산**

[2850] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 2.82.3 (1 g)의 차가운 (0℃) 용액에 트리에틸아민 (2.8 mL)을 첨가한 후에, 아르곤 하에서 메탄술포닐 클로라이드 (1.1 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2851] **2.82.52,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(비닐술포닐)헥사노에이트**

[2852] 디클로로메탄 (10 ml) 중 실시예 2.82.4 (0.88 g)의 교반된 용액에 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (0.54 g) 및 N,N'-메탄디일리덴디시클로헥사namine (0.92 g)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 석유 중 10 내지 25% 에틸 아세테이트로 용출시키는, 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 304.1 (M+1).

[2853] **2.82.66-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[6-(에테닐술포닐)헥사노일](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산**

[2854] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트를 실시예 2.82.5로 대체하여, 실시예 2.83에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.88-7.00 (m, 2H), 6.17-6.25 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.38 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.04-3.12 (m, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.27 (q, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 4H), 1.20-1.27 (m, 4H), 0.92-1.19 (m, 6H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1042.2 $(M+H)^+$.

[2855] **2.836-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[{6-[(클로로아세틸)아미노]헥사노일}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 JM)의 합성**

[2856] N,N-디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 실시예 1.2.9 (12.5 mg) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트 (6.7 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (26 L)을 첨가하였다. 혼합물을 10일 동안 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 8.15-8.21 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.41-7.49 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.01 (d, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.39 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.98-3.10 (m, 5H), 2.62-2.70 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.33-1.52 (m, 5H), 1.19-1.30 (m, 6H), 0.91-1.18 (m, 6H), 0.84 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1043.2 $(M+H)^+$.

[2857] **2.84N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 LE)의 합성**

[2858] 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 1.56 (0.020 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.022 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.018 mL)의 혼합물을 함께 교반하였다. 5시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.82 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.10-7.98 (m, 2H), 7.84-7.72 (m, 2H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.54-7.41 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.19 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.82-3.76 (m, 2H), 3.47-3.31 (m, 4H), 3.28-3.19 (m, 4H), 3.07-2.89 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 2.02-1.89 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.62-1.27 (m, 10H), 1.27-0.90 (m, 13H), 0.88-0.78 (m, 12H); MS (ESI) m/e 1430.3 $(M+1)^+$.

[2859] **2.85N-{6-[(브로모아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 LH)의 합성**

[2860] **2.85.11H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일 6-(2-브로모아세트아미도)헥사노에이트**

[2861] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 6-(2-브로모아세트아미도)헥산산 (105 mg) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP, 325 mg)의 용액에 트리에틸아민 (87 L)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 0.1% TFA 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson HPLC 시스템 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 368.7 (M+H).

[2862] **2.85.2N-{6-[(브로모아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2864] N,N-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 실시예 2.66.1 (6.6 mg) 및 실시예 2.85.2 (3.6 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.52 L)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 디메틸 술폭시드로 희석하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 2H), 7.60 (q, 3H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (q, 2H), 7.32-7.25 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 4.98 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.92-3.68 (m, 6H), 3.42 (dd, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.09-2.87 (m, 6H), 2.64 (s, 2H), 2.25-1.87 (m, 5H), 1.79-0.89 (m, 17H), 0.88-0.67 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1492.5 (M-H).

[2865] **2.864-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 LJ)의 합성**

[2866] **2.86.13-(1-((3-(2-((((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(3-카르복시프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2867] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 1.56 (0.024 g) 및 실시예 2.62.6 (0.030 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.025 mL)을 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 테트라히드로푸

란 (0.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 수화물 (0.018 g)로 처리하였다. 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1262.7 $(M+H)^+$.

[2868] **2.86.24-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]폐닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2869] N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 실시예 2.86.1 (0.0173 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (4.38 mg)의 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (4.38 mg)를 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 1:1 혼합물 (1 mL)로 희석하고, 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.77 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.77 (d,1H), 7.62 (d, 1H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.40-7.32 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 4H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.71 (t, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.34-3.12 (m, 10H), 3.01 (, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.24-2.12 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.70 (p, 2H), 1.45-0.88 (m, 12H), 0.88-0.77 (m, 6H); MS (ESI) m/e 1434.2 $(M+Na)^+$.

[2870] **2.874-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]폐닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 MA)의 합성**

[2871] **2.87.13-(1-((3-(2-((1-(((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)피페리딘-4-일)(3-카르복시프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2872] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.42 (0.050 g) 및 실시예 2.62.6 (0.050 g)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.042 mL)으로 처리하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (0.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 수화물 (0.031 g)로 처리하였다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1345.7 $(M+H)^+$.

[2873] **2.87.24-({[(4-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-카르복시프로필)아미노}피페리딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]폐닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2874] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.87.1 (0.047 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (0.011 g)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.031 mL)으로 처리하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜

표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 3H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 7.07-7.02 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.72-6.66 (m, 1H), 5.23-5.14 (m, 1H), 5.13-5.00 (m, 4H), 4.27-4.12 (m, 4H), 4.06-3.95 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H), 3.57-3.32 (m, 10H), 3.32-3.14 (m, 4H), 3.14-3.06 (m, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.49-2.37 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 2H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.45-1.30 (m, 4H), 1.30-1.05 (m, 6H), 0.95 (s, 6H); MS (ESI) m/e 1495.4 $(M+H)^+$.

[2875] **2.884-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-술포프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 MD)의 합성**

[2876] **2.88.13-(1-((3-(2-((((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(3-술포프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2877] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.6 (0.039 g) 및 실시예 2.62.6 (0.041 g)의 용액을 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.035 mL)으로 처리하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를 메탄올 (0.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 용액으로서의 수산화리튬 수화물 (0.025 g)로 처리하였다. 반응물을 1.5시간 동안 교반하고 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1297.8 $(M+H)^+$.

[2878] **2.88.24-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](3-술포프로필)카르바모일}옥시)메틸]-3-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2879] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.88.1 (0.024 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (6.40 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.016 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (t, 1H), 6.98 (s, 3H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (dd, 1H), 5.06 (t, 1H), 4.96 (s, 4H), 4.10 (dq, 4H), 3.81 (d, 4H), 3.71 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.26 (td, 6H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.35 (dt, 4H), 2.10 (d, 3H), 1.75 (d, 2H), 1.44-0.88 (m, 12H), 0.82 (d, 6H); MS (ESI) m/e 1446.4 $(M-H)^-$.

[2880] **2.89N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}아세티딘-1-일)카르보닐]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 MG)의 합성**

[2881] 3시간 동안 실온에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중에서 실시예 1.60 (0.026 g), 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.024 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.022 mL)의 용액을 함께 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드:물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유

하는 물 중 10 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 2H), 7.60 (dd, 3H), 7.55-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (t, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.04-4.92 (m, 4H), 4.37 (q, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 4H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.40-3.29 (m, 4H), 3.01 (t, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.87 (t, 2H), 2.25-2.06 (m, 5H), 1.95 (dt, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.54-1.24 (m, 12H), 1.24-0.94 (m, 9H), 0.90-0.78 (m, 12H); MS (ESI) m/e 1507.4 $(M+H)^+$.

[2882] **2.906-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[26-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-8,24-디옥소-3-(2-술포에틸)-11,14,17,20-테트라옥사-3,7,23-트리아자헥사코스-1-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 MS)의 합성**

[2883] N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 실시예 1.61.2 (15 mg) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-옥소-7,10,13,16-테트라옥사-4-아자노나데칸-19-오에이트 (16.91 mg)의 혼합물에 0℃에서 N,N-디이소프로필에틸아민 (28.8 L)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.08-7.92 (m, 3H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.57-7.41 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.04-6.92 (m, 3H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.48 (d, 4H), 3.44-3.17 (m, 3H), 3.18-2.83 (m, 10H), 2.38-2.24 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.50-0.94 (m, 12H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1309.3(M-H).

[2884] **2.91N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(3-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)아미노}프로필)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 MR)의 합성**

[2885] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.61.2 (12.8 mg) 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트 (10.4 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (24.54 L)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.04 (t, 2H), 7.79 (dd, 2H), 7.65-7.40 (m, 7H), 7.36 (td, 3H), 7.28 (d, 3H), 6.99 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.95 (d, 4H), 4.49-4.30 (m, 1H), 4.24-4.11 (m, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (t, 3H), 3.18-2.84 (m, 9H), 2.25-1.88 (m, 5H), 1.85-0.90 (m, 14H), 0.91-0.75 (m, 13H). MS (ESI) m/e (M+H).

[2886] **2.92N-{6-[(요오도아세틸)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 MQ)의 합성**

[2887] 빙조에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 실시예 1.2.9 (8.2 mg) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-요오도아세트아미도)헥사노에이트 (4.7 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (3 L)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 디메틸 술폭시드로 희석하고, 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 및 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.06 (dd, 2H), 7.81 (dd, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.48 (ddd, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (d, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.19 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d,

2H), 2.97 (dq, 6H), 2.63 (s, 2H), 2.25-1.88 (m, 5H), 1.78-0.70 (m, 29H). MS (ESI) m/e 1538.4 (M-H).

[2888] **2.93N-{6-[(에테닐술포닐)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 MZ)의 합성**

[2889] **2.93.1메틸 6-(비닐술폰아미도)헥사노에이트**

[2890] 0℃에서 디클로로메탄 중 6-메톡시-6-옥소헥산-1-아미늄 클로라이드 (0.3 g) 및 트리에틸아민 (1.15 mL)의 용액에 에텐술포닐 클로라이드 (0.209 g)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 471.0 $(2M+H)^{+}$.

[2891] **2.93.26-(비닐술폰아미도)헥산산**

[2892] 테트라히드로푸란 (1 mL) 및 물 (1 mL)의 혼합물 중 실시예 2.93.1 (80 mg) 및 수산화리튬 일수화물 (81 mg)의 용액을 2시간 동안 교반하고, 이어서 물 (20 mL)로 희석하고, 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1N HCl 수용액으로 pH 4로 산성화시키고 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다.

[2893] **2.93.32,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(비닐술폰아미도)헥사노에이트**

[2894] 디클로로메탄 (8 mL) 중 실시예 2.93.2 (25 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (43.3 mg) 및 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (15.6 mg)의 혼합물을 하룻밤 교반하고, 암모늄 클로라이드 포화 수용액 및 염수로 세척하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2895] **2.93.4N-{6-[(에테닐술포닐)아미노]헥사노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2896] 실시예 1.2.9 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트를 각각 실시예 2.66.1 및 실시예 2.93.3으로 대체하여, 실시예 2.83에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.05 (dd, 2H), 7.79 (d, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.27 (d, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.09-5.90 (m, 2H), 4.97 (d, 4H), 4.39 (q, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.97 (dt, 4H), 2.78 (q, 2H), 2.64 (q, 2H), 2.22-1.86 (m, 6H), 1.77-0.89 (m, 16H), 0.89-0.72 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1460.6 (M-H).

[2897] **2.946-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-(1-{[3-(2-{[3-({6-[(요오도아세틸)아미노]헥사노일}아미노)프로필](2-술포에틸)아미노}에톡시)-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]메틸}-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-2-카르복실산 (신톤 NA)의 합성**

[2898] 실시예 1.2.9 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트를 각각 실시예 2.61.2 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-요오도아세트아미도)헥사노에이트로 대체하여, 실시예 2.83에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.06 (dt, 8H), 2.89 (t, 2H), 2.17-1.99 (m, 5H), 1.76 (s, 2H), 1.56-0.93 (m, 14H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1190.3 (M-H).

[2899] **2.956-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(3-{[6-(에테닐술포닐)헥사노일]아미노}프로필)(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 NB)의 합성**

[2900] 실시예 1.2.9 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2-클로로아세트아미도)헥사노에이트를 각각 실시예 1.61.2 및 실시예 2.82.5로 대체하여, 실시예 2.83에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.87 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (t, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.36 (td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.01-6.90 (m, 2H), 6.29-6.16 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.45-3.19 (m, 2H), 3.19-2.95 (m, 8H), 2.89 (t, 2H), 2.16-1.98 (m, 5H), 1.84-1.66 (m, 2H), 1.64-1.21 (m, 13H), 1.08 (dq, 6H), 0.86 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1199.3 (M+H).

[2901] **2.96N-[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 NP)의 합성**

[2902] **2.96.1(S)-(9H-플루오렌-9-일)메틸 (1-((4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)카르바메이트**

[2903] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-우레이도펜탄산 (40 g)을 디클로로메탄 (1.3L) 중에 용해시켰다. (4-아미노페닐)메탄올 (13.01 g), 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (42.1 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.035 L)을 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고 디클로로메탄으로 헹구었다. 합한 고형물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 수득하였고, 이를 추가 정제 없이 다음 반응에 사용하였다. MS (ESI) m/e 503.3 (M+H)$^{+}$.

[2904] **2.96.2(S)-2-아미노-N-(4-(히드록시메틸)페닐)-5-우레이도펜탄아미드**

[2905] 실시예 2.96.1 (44 g)을 N,N-디메틸포름아미드 (300 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 디에틸아민 (37.2 mL)으로 처리하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 용매를 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을, 에틸 아세테이트 중 0 내지 30% 메탄올의 구배로 용출시키는, 염기성 알루미나 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 281.2 (M+H)$^{+}$.

[2906] **2.96.3tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[2907] (S)-2-(Tert-부톡시카르보닐아미노)-3-메틸부탄산 (9.69 g)을 N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (18.65 g)를 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 실시예 2.96.2 (12.5 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15.58 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축하고, 잔사를, 디클로로메탄 중 10% 메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피를 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 480.2 (M+H)$^{+}$.

[2908] **2.96.4(S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-N-(4-(히드록시메틸)페닐)-5-우레이도펜탄아미드**

[2909] 실시예 2.96.3 (31.8 g)을 디클로로메탄 (650 mL) 중에 용해시키고 트리플루오로아세트산 (4.85 mL)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 농축하여 조질의 표제 화합물 및 4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 2,2,2-트리플루오로아세테이트의 혼합물을 수득하였다. 조질 물질을 1:1 디옥산/수용액 (300 mL) 중에 용해시키고 이 용액에 수산화나트륨 (5.55 g)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공 하에 농축하고, 조질 생성물을, 0.05% v/v 암모늄 히드록시드를 함유하는 물 중 5 내지 60% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, CombiFlash 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 380.2 (M+H)$^{+}$.

[2910] **2.96.5(S)-2-((S)-2-(3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)-N-(4-(히드록시메틸)페닐)-5-우레이도펜탄아미드**

[2911] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 2.96.4 (38 mg)의 용액에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (26.7 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고,

0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 531.06 $(M+H)^+$.

[2912] **2.96.64-((S)-2-((S)-2-(3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트**

[2913] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 실시예 2.96.5 (53.1 mg)의 용액에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (60.8 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 85% 아세토니트릴의 구배로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 696.2 $(M+H)^+$.

[2914] **2.96.7N-[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[2915] 실시예 1.2.9 및 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 (4-니트로페닐) 카르보네이트를 각각 실시예 1.24.2 및 실시예 2.96.6으로 대체하여, 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.80 (s, 2H), 8.33 (s, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.81 (d, 4H), 7.61 (s, 2H), 7.43 (d, 10H), 7.34-7.02 (m, 14H), 5.92 (s, 8H), 4.94-4.70 (m, 6H), 4.18 (d, 11H), 3.85 (s, 8H), 3.05-2.66 (m, 8H), 2.30-2.13 (m, 14H), 2.03-1.49 (m, 2H), 0.92-0.63 (m, 40H). MS (ESI) m/e 1408.3 $(M-H)^+$.

[2916] **2.976-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-[2-(2-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질}옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 NN)의 합성**

[2917] **2.97.14-(2-(2-브로모에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드**

[2918] 아세토니트릴 (30 mL) 중 2,4-디히드록시벤즈알데히드 (1.0 g), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄 (3.4 g) 및 탄산칼륨 (1.0 g)의 용액을 2일 동안 75℃까지 가열하였다. 반응물을 냉각하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 290.4 $(M+H)^+$.

[2919] **2.97.24-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-히드록시벤즈알데히드**

[2920] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 실시예 2.97.1 (1.26 g)의 용액에 소듐 아지드 (0.43 g)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 디에틸 에테르 (100 mL)로 희석하고, 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 30% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 251.4 $(M+H)^+$.

[2921] **2.97.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2922] 아세토니트릴 (15 mL) 중에서 실시예 2.97.2 (0.84 g), (3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (1.99 g) 및 산화은(I) (1.16 g)의 용액을 함께 교반하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 디클로로메탄 (20 mL)으로 희석하였다. 규조토를 첨가하고, 반응물을 여과하고 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2923] **2.97.4(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아지도에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트**

라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트

[2924] 메탄올 (5 mL) 및 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 실시예 2.97.3 (0.695 g)의 용액을 0℃까지 냉각하였다. 수소화붕소나트륨 (0.023 g)을 첨가하고, 반응물을 실온까지 가온하였다. 총 1시간 동안 교반한 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (75 mL) 및 물 (25 mL)의 혼합물에 붓고, 중탄산나트륨 포화 수용액 (10 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 85% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 551.8 $(M-H_2O)^-$.

[2925] **2.97.5(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2926] 50 mL 압력병에서 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 실시예 2.97.4 (0.465 g)에 5% Pd/C (0.1 g)를 첨가하고, 혼합물을 30 psi 수소 하에서 16시간 동안 진탕하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ELSD) m/e 544.1 $(M+H)^+$.

[2927] **2.97.6(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2928] 디클로로메탄 (8 mL) 중 실시예 2.97.5 (0.443 g)의 용액을 0℃까지 냉각하고, 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.214 mL) 및 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (0.190 g)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 95% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ELSD) m/e 748.15 $(M-OH)^-$.

[2929] **2.97.7(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)에톡시)에톡시)-2-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2930] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 실시예 2.97.6 (0.444 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.152 mL) 및 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (0.353 g)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 5시간 후에, 반응물을 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 90% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2931] **2.97.83-(1-((3-(2-((((4-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산, 트리플루오로아세트산 염**

[2932] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 1.25 (0.070 g) 및 실시예 2.97.7 (0.070 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.066 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (0.75 mL) 및 메탄올 (0.75 mL) 중에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물 (0.047 g)을 물 (0.75 mL) 중의 용액으로서 첨가하였다. 3시간 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL)로 희석하고 트리플루오로아세트산 (0.116 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[2933] **2.97.96-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(2-(2-(3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)에톡시)에톡시)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2934] 1시간 동안 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 2.97.8 (0.027 g), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (7.92 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.017 mL)의 용액을 함께 교반하였다. 반응물을 물 및 N,N-디메틸포름아미드의 1:1 혼합물 (2 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사

용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.81 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.54-7.40 (m, 3H), 7.36 (td, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 5.03 (d, 3H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (d, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.59 (t, 6H), 3.29 (q, 6H), 3.17 (q, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.47 (d, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.44-0.88 (m, 12H), 0.82 (d, 6H); MS (ESI) m/e 1396.5 $(M-H)^-$.

[2935] **2.98N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-3-술포-L-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 NO)의 합성**

[2936] **2.98.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2937] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.25.2 (0.059 g), (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (0.053 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.055 mL)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 디에틸아민 (0.066 mL)을 반응물에 첨가하고 30분 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하고, 트리플루오로아세트산 (0.073 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1223.8 $(M+H)^+$.

[2938] **2.98.23-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-((R)-2-아미노-3-술포프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산, 트리플루오로아세트산 염**

[2939] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 (R)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-술포프로판산(0.021 g), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.020 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.031 mL)의 용액을 3분 동안 교반하였다. 이 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중의 용액으로서의 실시예 2.98.1 (0.043 g)에 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후에, 물 (0.5 mL) 중 수산화리튬 일수화물 (0.022 g)의 용액을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 N,N-디메틸포름아미드 및 물의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하고, 트리플루오로아세트산 (0.054 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1376.5 (M+1).

[2940] **2.98.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((2-카르복시에틸)(((4-((S)-2-((S)-2-((R)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-술포프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2941] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.98.2 (0.025 g), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (7.77 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.015 mL)의 용액을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 및 N,N-디메틸포름아미드의 1:1 혼합물 (2 mL)로 희석하였다. 혼합물을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 10 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36

(td, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.03 (dd, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.51-3.32 (m, 6H), 3.28 (t, 2H), 3.09 (dd, 1H), 3.06-2.94 (m, 4H), 2.89 (dd, 1H), 2.46 (d, 2H), 2.16 (dd, 1H), 2.09 (d, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.62-1.29 (m, 8H), 1.29-0.92 (m, 12H), 0.92-0.78 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1566.6 $(M-H)^-$.

[2942] **2.99대조군 신톤 4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 H)의 합성**

[2943] **2.99.1(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-포르밀-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2944] 아세토니트릴 (100 mL) 중 (2R,3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (4 g)의 용액에 산화은(I) (10.04 g) 및 4-히드록시-3-니트로벤즈알데히드 (1.683 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔사를, 헵탄 중 5 내지 50% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e $(M+18)^+$.

[2945] **2.99.2(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(4-(히드록시메틸)-2-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2946] 클로로포름 (75 mL) 및 이소프로판올 (18.75 mL)의 혼합물 중 실시예 2.99.1 (6 g)의 용액에 0.87 g의 실리카겔을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃까지 냉각하고, $NaBH_4$ (0.470 g)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 (100 mL)으로 희석하고 규조토를 통해 여과하였다. 여과액을 물 및 염수로 세척하고 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. MS (ESI) m/e $(M+NH_4)^+$:

[2947] **2.99.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-아미노-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2948] 에틸 아세테이트 (81 mL) 중 실시예 2.99.2 (7 g)의 교반된 용액을, 12시간 동안 촉매로서 10% Pd/C (1.535 g)를 사용하여 1 기압 H_2 하에 20℃에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔사를, 95/5 디클로로메탄/메탄올로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2949] **2.99.43-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판산**

[2950] 3-아미노프로판산 (4.99 g)을 500 mL 플라스크에서 10% Na_2CO_3 수용액 (120 mL) 중에 용해시키고 빙조를 사용하여 냉각하였다. 생성된 용액에, 1,4-디옥산 (100 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (14.5 g)를 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 이어서 물 (800 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물로부터 수성상 층을 분리하고 디에틸 에테르 (3 x 750 mL)로 세척하였다. 수성 층을 2N HCl 수용액으로 2의 pH 값까지 산성화시키고 에틸 아세테이트 (3 x 750 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고 농축하여 조질 생성물을 얻었다. 조질 생성물을 에틸 아세테이트: 헥산 1:2의 혼합 용매 (300 mL) 중에서 재결정화하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2951] **2.99.5(9H-플루오렌-9-일)메틸 (3-클로로-3-옥소프로필)카르바메이트**

[2952] 디클로로메탄(160 mL) 중 실시예 2.99.4의 용액에 아황산 디클로라이드 (50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2953] **2.99.6(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2954] 디클로로메탄 (480 mL) 중 실시예 2.99.3 (6 g)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.60 mL)을 첨가하였다. 실시예 2.99.5 (5.34 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수

용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 여과 및 농축에 의해 잔사를 얻었고, 이를, 석유 에테르 중 0 내지 100% 에틸 아세테이트를 이동상으로 사용하는 방사형 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[2955] **2.99.7(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로판아미도)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[2956] N,N-디메틸포름아미드 (200 mL) 중 실시예 2.99.6 (5.1 g)의 혼합물에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (4.14 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.784 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 디클로로메탄 중에 용해시키고 1 mm 방사형 Chromatotron 플레이트 상에 직접 흡인시키고 헥산 중 50 내지 100% 에틸 아세테이트로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI)m/e $(M+H)^+$.

[2957] **2.99.83-(1-((3-(2-((((3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(메틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2958] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (9 mL) 중 실시예 1.13.7 (325 mg) 및 실시예 2.99.7(382 mg)의 용액에 N,N-디이소프로필아민 (49.1 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 5시간 동안 교반하고, 아세트산 (22.8 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 테트라히드로푸란 (10 mL) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합물 중에 용해시켰다. 0℃에서 이 용액에 1 M 수산화리튬 수용액 (3.8 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 아세트산으로 산성화시키고, 농축하였다. 농축물을 동결건조시켜 분말을 제공하였다. 분말을 N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각하고, 0℃에서 피페리딘 (1 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고 1.5 mL의 아세트산을 첨가하였다. 용액을, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 30 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템을 사용하는 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1172.2 $(M+H)^+$.

[2959] **2.99.94-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]-2-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[2960] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 실시예 2.99.8 (200 mg)에 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (105 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 실온까지 가온하고, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 30 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, 100g C18 컬럼을 사용하는 Gilson 시스템에서 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 2H) 9.07 (s, 1H) 8.18 (s, 1H) 8.03 (d, 1H) 7.87 (t, 1H) 7.79 (d, 1H) 7.61 (d, 1H) 7.41-7.53 (m, 3H) 7.36 (q, 2H) 7.28 (s, 1H) 7.03-7.09 (m, 1H) 6.96-7.03 (m, 3H) 6.94 (d, 1H) 4.95 (s, 4H) 4.82 (t, 1H) 3.88 (t, 3H) 3.80 (d, 2H) 3.01 (t, 2H) 2.86 (d, 3H) 2.54 (t, 2H) 2.08 (s, 3H) 2.03 (t, 2H) 1.40-1.53 (m, 4H) 1.34 (d, 2H) 0.90-1.28 (m, 12H) 0.82 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1365.3 $(M+H)^+$.

[2961] **2.100대조군 신톤 4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]-2-({N-[19-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-17-옥소-4,7,10,13-테트라옥사-16-아자노나데칸-1-오일]-베타-알라닐}아미노)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 I)의 합성**

[2962] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 1-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-옥소-7,10,13,16-테트라옥사-4-아자노나데칸-19-오에이트로 대체하여, 실시예 2.99.9에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.95 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 7.99 (d, 1H) 7.57-7.81 (m, 4H) 7.38-7.50 (m, 3H) 7.34 (q, 2H) 7.27 (s, 1H) 7.10 (d, 1H) 7.00 (d, 1H) 6.88-6.95 (m, 2H) 4.97 (d, 4H) 4.76 (d, 2H) 3.89 (t, 2H) 3.84 (d,

2H) 3.80 (s, 2H) 3.57-3.63 (m, 4H) 3.44-3.50 (m, 4H) 3.32-3.43 (m, 6H) 3.29 (t, 2H) 3.16 (q, 2H) 3.02 (t, 2H) 2.87 (s, 3H) 2.52-2.60 (m, 2H) 2.29-2.39 (m, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.37 (s, 2H) 1.20-1.29 (m, 4H) 1.06-1.18 (m, 4H) 0.92-1.05 (m, 2H) 0.83 (s, 6H). MS (ESI) m/e 1568.6 $(M-H)^-$.

[2963] **2.1016-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{[(43S,46S)-43-({[(4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시] 카르보닐}아미노)-46-메틸-37,44,47-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-38,45,48-트리아자펜타콘탄-50-일]옥시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 OK)의 합성**

[2964] 실시예 1.13.8을 실시예 1.66.7로 대체하여 실시예 2.7에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (s, 1H), 8.21-7.97 (m, 4H), 7.79 (d, 4H), 7.71-7.32 (m, 15H), 7.28 (t, 4H), 7.02-6.91 (m, 3H), 4.95 (d, 5H), 4.33-4.12 (m, 3H), 3.98-3.76 (m, 11H), 3.41-3.21 (m, 22H), 3.21-2.90 (m, 12H), 2.24-2.05 (m, 7H), 1.81-0.90 (m, 46H), 0.90-0.78 (m, 17H). MS (ESI) m/e 2014.0 $(M+H)^+$, 1007.5 $(M+2H)^{2+}$, 672.0 $(M+3H)^{3+}$.

[2965] **2.102N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1,2,3,4-테트라히드로퀴놀린-7-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 OW)의 합성**

[2966] 실시예 1.2.9를 실시예 1.62.5로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.88-7.68 (m, 4H), 7.57 (d, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.25 (dd, 3H), 7.19 (t, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.96 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.32 (t, 2H), 3.27 (d, 1H), 2.93 (dtd, 1H), 2.80 (t, 2H), 2.47 (p, 19H), 2.24-2.02 (m, 5H), 1.91 (p, 3H), 1.74-1.25 (m, 8H), 1.27-0.89 (m, 10H), 0.79 (dd, 13H). MS (ESI) m/e 1414.4 $(M+H)^+$.

[2967] **2.103N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 PC)의 합성**

[2968] 실시예 1.2.9를 실시예 1.68.7로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.07 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.25-8.09 (m, 3H), 8.12-7.95 (m, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.76 (dd, 2H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.56 (s, 3H), 7.41-7.29 (m, 1H), 6.95 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.15 (dd, 1H), 3.50-3.22 (m, 10H), 2.92 (dtd, 3H), 2.29-2.00 (m, 6H), 1.92 (q, 1H), 1.75-0.88 (m, 24H), 0.79 (dd, 15H). MS (ESI) m/e 1409.5 $(M+H)^+$.

[2969] **2.1046-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(2-{[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-[2-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시] 카르보닐}아미노] 에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 PI)의 합성**

[2970] **2.104.13-(1-((3-(2-((((4-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-카르복시에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[2971] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 2.97.7 (26.9 mg) 및 실시예 1.68.7 (23.5 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.043 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 천천히 가온하고 하룻밤 교

반하였다. LC/MS는 예상 생성물을 주요 피크로서 나타내었다. 반응 혼합물에 물 (1 mL) 및 LiOH H_2O (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL)로 희석하고, 여과하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1242.2 $(M-H)^-$.

[2972] **2.104.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-3-{1-[(3-{2-[(2-카르복시에틸){[(2-{[(2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-[2-(2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}에톡시)에톡시]벤질)옥시]카르보닐}아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[2973] 실시예 2.97.8을 실시예 2.104.1로 대체하고, 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트로 대체하여, 실시예 2.97.9에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.06 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25-8.10 (m, 3H), 8.04 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.65 (d, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 3.90 (d, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.66 (t, 3H), 3.28 (q, 4H), 3.15 (q, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.99 (t, 2H), 1.51-1.30 (m, 6H), 1.28-0.88 (m, 11H), 0.81 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1433.4 $(M+H)^+$.

[2974] **2.105N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-$\bar{N}$-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 PJ)의 합성**

[2975] 실시예 1.2.9를 실시예 1.69.6으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.23 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.73 (d, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.33 (t, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.07 (dd, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.98 (s, 2H), 4.98 (d, 2H), 4.38 (d, 1H), 4.18 (d, 1H), 3.56-3.31 (m, 3H), 3.26 (d, 2H), 3.08-2.89 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.23 (d, 3H), 2.12 (dp, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.62-1.29 (m, 7H), 1.29-0.90 (m, 9H), 0.90-0.74 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1446.3 $(M-H)^-$.

[2976] **2.106N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-$\bar{N}$-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 PU)의 합성**

[2977] 실시예 1.2.9를 실시예 1.70으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.24 (dd, 2H), 8.05 (dd, 2H), 7.99-7.87 (m, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.67-7.51 (m, 3H), 7.43-7.31 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.17 (dd, 1H), 3.49-3.22 (m, 11H), 2.95 (ddd, 3H), 2.20 (s, 4H), 2.19-1.86 (m, 3H), 1.74-0.89 (m, 22H), 0.81 (dd, 15H). MS (ESI) m/e 1410.4 $(M-H)^-$.

[2978] **2.107N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-$\bar{N}$-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 PV)의 합성**

[2979] 실시예 1.2.9를 실시예 1.70.5으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR

(400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 8.23 (dd, 2H), 8.12-7.97 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.77 (dd, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 4.95 (d, 2H), 4.36 (q, 1H), 3.90-3.80 (m, 3H), 3.52-3.27 (m, 3H), 3.23 (t, 2H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (dp, 2H), 1.93 (d, 1H), 1.72-1.25 (m, 7H), 1.27-0.88 (m, 10H), 0.88-0.70 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1446.3 $(M-H)^-$.

[2980] **2.108N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[5-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)퀴놀린-3-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-카르복시에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 PW)의 합성**

[2981] 실시예 1.2.9를 실시예 1.71로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 9.70 (d, 1H), 9.40 (d, 1H), 8.31 (dd, 2H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (t, 2H), 8.01-7.91 (m, 2H), 7.78 (dd, 2H), 7.59 (d, 3H), 7.52-7.44 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.37 (d, 2H), 4.16 (dd, 1H), 3.53-3.20 (m, 9H), 2.94 (dtd, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17-1.85 (m, 3H), 1.71-0.89 (m, 22H), 0.81 (dd, 14H). MS (ESI) m/e 1410.4 $(M-H)^-$.

[2982] **2.109N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[1-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-7(8H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 QW)의 합성**

[2983] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.72.8로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드 d_6) δ ppm 11.07 (bs, 1H), 10.00 (bs, 1H), 8.27 (bs, 1H), 8.12 (m, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.21 (q, 1H), 7.00 (m, 1H) 6.94-6.92 (m, 2H), 6.04 (bs, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.99 (m, 3H), 4.39 (m, 2H), 4.30 (bs, 2H), 4.20 (m, 2H), 4.12 (bs, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.96 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.36 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 8H), 0.98 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 16 H).

[2984] **2.110N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[7-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-1H-인돌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 RM)의 합성**

[2985] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.74.6으로 대체하여 실시예 2.110을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 11.30 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.54 (d, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.22 (t, 3H), 7.08 (t, 1H), 6.93 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.84 (t, 2H), 4.33 (q, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.32 (t, 4H), 2.99 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71-0.71 (m, 25H). MS (ESI) m/e 1434.4 $(M-H)^-$.

[2986] **2.111N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[{3-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-(6-카르복시-5-{1-[(3,5-디메틸-7-{2-[(2-술포에틸)아미노]에톡시}트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-일)-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-6-일]프로필}(메틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 RR)의 합성**

[2987] 실시예 1.2.9를 실시예 1.75.14으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H

NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.60 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.33 (m, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 4H), 6.99 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.90 (m, 1H), 5.42 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 4.35 (t, 1H), 4.18 (t, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.79 (t, 2H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.42 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 1.27 (m, 4H), 1.13 (m, 4H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (s, 6H), 0.78 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1523.3 $(M+H)^+$, 1521.6 $(M-H)^-$.

[2988] **2.112N-(6-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}헥사노일)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SJ)의 합성**

[2989] **2.112.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2990] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 실시예 1.2.9, 트리플루오로아세트산 염 (390 mg), tert-부틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (286 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (185 mg)을 빙조에서 냉각하고 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.35 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 그리고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 디메틸 술폭시드로 10 mL까지 희석하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 680.1 $(M+2H)^{2+}$.

[2991] **2.112.23-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2992] 0℃에서 10 mL의 디클로로메탄 중 실시예 2.112.1 (300 mg)을 트리플루오로아세트산 (4 mL)으로 30분 동안 처리하고 혼합물을 농축하였다. 잔사를 아세토니트릴 및 물의 혼합물 중에 용해시키고 동결건조하여 원하는 생성물을 TFA 염으로서 얻었다. MS (ESI) m/e 1257.4 $(M-H)^-$.

[2993] **2.112.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((4-((13S,16S)-13-이소프로필-2,2-디메틸-4,11,14-트리옥소-16-(3-우레이도프로필)-3-옥사-5,12,15-트리아자헵타데칸아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[2994] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 실시예 2.112.2 (트리플루오로아세트산 염, 385 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (140 mg)을 얼음-수조에서 냉각하였다. N,N-디이소프로필에틸아민 (226 L)을 적가한 후에, 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-((tert-부톡시카르보닐)아미노)헥사노에이트 (127 mg)를 첨가하고, 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1470.2 $(M-H)^-$.

[2995] **2.112.43-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-(6-아미노헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[2996] 실시예 2.112.1을 실시예 2.112.3으로 대체하여, 실시예 2.112.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1370.5 $(M-H)^-$.

[2997] **2.112.5N-(6-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}헥사노일)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메**

틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드

[2998] N,N-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 실시예 2.112.4 (25 mg) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (9.19 mg)를 0℃에서 30분 동안 N,N-디이소프로필에틸아민 (25.4 L)로 처리하였다. 반응 혼합물을, 4 mM 암모늄 아세테이트 물 혼합물 중 35 내지 65% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 암모늄 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.01 (dd, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.56 (s, 3H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.24 (t, 3H), 7.17 (s, 2H), 7.05 (s, 3H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (s, 3H), 5.93 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.05-4.85 (m, 4H), 4.36 (q, 1H), 4.16 (dd, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.05-2.81 (m, 6H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.09 (d, 4H), 1.76-0.86 (m, 14H), 0.86-0.71 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1507.5 $(M-H)^-$.

[2999] **2.113N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][3-(베타-L-글루코피라누로노실옥시)프로필]카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SM)의 합성**

[3000] 실시예 1.2.9를 실시예 1.87.3으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.08 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.24-8.13 (m, 3H), 8.09-8.02 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.58 (t, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.37 (d, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.37-3.20 (m, 6H), 3.15 (t, 1H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.11 (dp, 2H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.71 (q, 2H), 1.62-1.26 (m, 8H), 1.29-0.88 (m, 11H), 0.80 (dd, 14H). MS (ESI) m/e 1571.4 $(M-H)^-$.

[3001] **2.114N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)이소퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SN)의 합성**

[3002] 실시예 1.2.9를 실시예 1.78.5로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.54 (dd, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.08-7.95 (m, 3H), 7.77 (dd, 2H), 7.63-7.51 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.95 (d, 2H), 4.36 (q, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.27 (dt, 4H), 3.10-2.79 (m, 2H), 2.68-2.56 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.98-1.84 (m, 1H), 1.72-0.87 (m, 19H), 0.79 (dd, 13H). MS (ESI) m/e 1446.4 $(M-H)^-$.

[3003] **2.115N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-알파-글루타밀-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SS)의 합성**

[3004] **2.115.16-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((4-((6S,9S,12S)-6-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-9-이소프로필-2,2-디메틸-4,7,10-트리옥소-12-(3-우레이도프로필)-3-옥사-5,8,11-트리아자트리데칸아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[3005] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 실시예 2.112.2 (85 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (41.3 mg), 및 (S)-5-tert-부틸 1-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)펜탄디오에이트 (54.0 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (118 L)을 적가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 35 내지 100% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템

(C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 773.4 $(M+2H)^{2+}$.

[3006] **2.115.23-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-((S)-2-아미노-4-카르복시부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3007] 0℃에서 디클로로메탄 (11 mL) 중 실시예 2.115.1 (100 mg)을 트리플루오로아세트산 (4 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 0℃에서 3.5시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산 물 혼합물 중 5 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[3008] **2.115.3N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-알파-글루타밀-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[3009] 0℃에서 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (2.87 mg), 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트 (5.77 mg) 및 실시예 2.115.2 (13 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (13.08 L)을 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.06-4.88 (m, 5H), 4.37 (q, 1H), 4.28 (q, 1H), 4.18 (dd, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.34 (t, 3H), 3.23 (d, 2H), 2.99 (t, 3H), 2.97-2.85 (m, 1H), 2.62 (dt, 1H), 2.26-2.15 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 5H), 2.01-1.79 (m, 1H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-0.87 (m, 17H), 0.81 (dd, 14H). MS (ESI) m/e 1579.6 $(M-H)^-$.

[3010] **2.116N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-알파-글루타밀-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 TA)의 합성**

[3011] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트로 대체하여, 실시예 2.115.3에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.60 (t, 3H), 7.55-7.40 (m, 3H), 7.35 (td, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.97 (d, 4H), 4.37 (ddd, 2H), 4.23-4.05 (m, 3H), 3.88 (t, 6H), 3.80 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 3.09-2.88 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.22 (dd, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.49 (m, 5H), 1.47-0.89 (m, 12H), 0.83 (dd, 12H). MS (ESI) m/e 1523.5 $(M-H)^-$.

[3012] **2.1171-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-D-발릴-N^5-카르바모일-D-오르니틸}아미노)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨 (신톤 TW)의 합성**

[3013] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.77.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.85 (bs, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.60 (m, 3H), 7.52-7.42 (m, 4H), 7.36 (q, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.95 (d, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.46-3.33 (m, 10H), 3.26 (m, 4H), 3.01 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.35 (m, 4H), 1.28-1.03 (m, 10H), 0.95 (m, 2H),

0.82 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1493 $(M+H)^+$, 1491 $(M-H)^-$.

[3014] **2.118N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-2-옥시도이소퀴놀린-6-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](메틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴 아미드 (신톤 ST)의 합성**

[3015] 실시예 1.2.9를 실시예 1.88.4로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.29 (s, 2H), 9.95 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57-8.36 (m, 1H), 8.29-7.87 (m, 4H), 7.77 (dd, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.53-7.41 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.35 (q, 1H), 4.15 (dd, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.28 (dt, 4H), 3.06-2.77 (m, 3H), 2.19 (d, 3H), 2.17-1.80 (m, 3H), 1.74-0.88 (m, 22H), 0.79 (dd, 13H). MS (ESI) m/e 1368.4 $(M-H)^-$.

[3016] **2.119N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 ZL)의 합성**

[3017] **2.119.1(3R,7aS)-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3018] 톨루엔 (300 mL) 중 (S)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 (25g), 벤즈알데히드 (25.5g) 및 파라-톨루엔술폰산 일수화물 (0.50 g)의 혼합물을, 16시간 동안 건조 튜브 하에서 딘-스타크(Dean-Stark) 트랩을 사용하여 가열하여 환류시켰다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 불용성 물질로부터 경사분리(decant)하였다. 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨 혼합물 (2x) 및 염수 (1x)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 35/65 헵탄/에틸 아세테이트로 용출시키는, 실리카겔 상에서의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 204.0 (M+H)+.

[3019] **2.119.2(3R,6R,7aS)-6-브로모-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3020] 테트라히드로푸란 (670 mL) 중 실시예 2.119.1 (44.6 g)의 차가운 (-77℃) 혼합물에 Trxn< -73℃을 유지하면서 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (헥산 중 1.0M, 250 mL)를 40분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -77℃에서 2시간 동안 교반하고, Trxn< -64℃를 유지하면서 브로민 (12.5 mL)을 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -77℃에서 75분 동안 교반하고 150 mL의 차가운 10% 수성 소듐 티오술페이트 혼합물을 -77℃ 반응물에 첨가하여 켄칭하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 반-포화 수성 암모늄 클로라이드 혼합물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 80/20, 75/25, 및 70/30 헵탄/에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 299.0 및 301.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3021] **2.119.3(3R,6S,7aS)-6-브로모-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3022] 실시예 2.119.2로부터 부산물로서 표제 화합물을 단리하였다. MS (DCI) m/e 299.0 및 301.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3023] **2.119.4 (3R,6S,7aS)-6-아지도-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3024] N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 실시예 2.119.2 (19.3 g)의 혼합물에 소듐 아지드 (13.5 g)를 첨가하였다. 반응물을 2.5시간 동안 60℃까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 물 (500 mL) 및 에틸 아세테이트 (200 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 78/22 헵탄/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 262.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3025] **2.119.5 (3R,6S,7aS)-6-아미노-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3026] 테트라히드로푸란 (500 mL) 및 물 (50 mL) 중 실시예 2.119.4 (13.5 g)의 혼합물의 혼합물에 중합체-지지된 트리페닐포스핀(55 g)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 실온에서 기계적으로 교반하였다. 에틸 아세테이트 및 톨루엔으로 용출시켜, 반응물을 규조토를 통해 여과하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄 (100 mL) 중에 용해시키고, 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 여과하고 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS (DCI) m/e 219.0 $(M+H)^+$.

[3027] **2.119.6 (3R,6S,7aS)-6-(디벤질아미노)-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3028] N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 실시예 2.119.5 (11.3 g)의 혼합물에 탄산칼륨 (7.0 g), 요오드화칼륨 (4.2 g), 및 벤질 브로마이드 (14.5 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 10 내지 15% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 고형물을 얻었고 이를 헵탄과 배산시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 399.1 $(M+H)^+$.

[3029] **2.119.7(3S,5S)-3-(디벤질아미노)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온**

[3030] 테트라히드로푸란 (130 mL) 중 실시예 2.119.6 (13 g)의 혼합물에 *파라*-톨루엔 술폰산 일수화물 (12.4 g) 및 물 (50 mL)을 첨가하고, 반응물을 6일 동안 65℃까지 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 중탄산나트륨 포화 수용액 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 왁스질 고형물을 헵탄 (150 mL)과 배산시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 311.1 $(M+H)^+$.

[3031] **2.119.8(3S,5S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(디벤질아미노)피롤리딘-2-온**

[3032] N,N-디메틸포름아미드 중 실시예 2.119.7 (9.3 g) 및 1H-이미다졸 (2.2 g)의 혼합물에 tert-부틸클로로디메틸실란 (11.2 mL, 톨루엔 중 50 중량%)을 첨가하고, 반응 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 물 및 에틸 에테르의 첨가에 의해 반응 혼합물을 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 디에틸 에테르로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 35% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 425.1 $(M+H)^+$.

[3033] **2.119.9tert-부틸 2-((3S,5S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(디벤질아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3034] 테트라히드로푸란 (45 mL) 중 실시예 2.119.8 (4.5 g)의 차가운 (0℃) 혼합물에 95% 수소화나트륨 (320 mg)을 두 부분으로 나누어 첨가하였다. 차가운 혼합물을 40분 동안 교반하고, tert-부틸 2-브로모아세테이트 (3.2 mL)를 첨가하였다. 반응물을 실온까지 가온하고 하룻밤 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5 내지 12% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 539.2 $(M+H)^+$.

[3035] **2.119.10tert-부틸 2-((3S,5S)-3-(디벤질아미노)-5-(히드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3036] 테트라히드로푸란 (25 mL) 중 실시예 2.119.9 (5.3 g)의 혼합물에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (11 mL, 95/5 테트라히드로푸란/물 중 1.0M)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 포화 수성 암모늄 클로라이드 혼합물, 물 및 에틸 아세테이트를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 35% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 425.1 $(M+H)^+$.

[3037] **2.119.11tert-부틸 2-((3S,5S)-5-((2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-3-(디벤질아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3038] 디메틸 술폭시드 (14 mL) 중 실시예 2.119.10 (4.7 g)의 혼합물에 디메틸 술폭시드 (14 mL) 중 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (14.5 g)의 혼합물을 첨가하였다. 탄산칼륨 (2.6 g) 및 물 (28 L)을 첨가하고, 반응물을 질소 하에 1일 동안 60℃에서 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 이어서 염수 혼합물, 물 및 디에틸 에테르를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 디에틸 에테르로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 15 내지 25% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI+) m/e 871.2 $(M+H)^+$.

[3039] **2.119.12tert-부틸 2-((3S,5S)-3-아미노-5-((2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3040] 실시예 2.119.11 (873 mg)을 에틸 아세테이트 (5 mL) 및 메탄올 (15 mL) 중에 용해시키고, 탄소 상 수산화팔라듐, 20 중량% (180 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 (30 psi) 하에 실온에서 30시간 동안 교반하고, 이어서 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 여과하고, 농축갖여 원하는 생성물을 제공하였다. MS (ESI+) m/e 691.0 $(M+H)^+$.

[3041] **2.119.134-(((3S,5S)-1-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-5-((2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔산**

[3042] 말레산 무수물 (100 mg)을 디클로로메탄 (0.90 mL) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (0.90 mL) 중 실시예 2.119.12 (650 mg)의 혼합물을 적가하고, 이어서 40℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을, 0.2% 아세트산을 함유하는 디클로로메탄 중 1.0 내지 2.5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 직접 정제하였다. 생성물-함유 분획을 농축한 후에, 톨루엔 (10 mL)을 첨가하고, 혼합물을 다시 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI-) m/e 787.3 $(M-H)^-$.

[3043] **2.119.14tert-부틸 2-((3S,5S)-5-((2-((4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3044] 실시예 2.119.13 (560 mg)를 톨루엔 (7 mL) 중에서 슬러리화하고, 트리에틸아민 (220 L) 및 황산나트륨 (525 mg)을 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 질소 분위기 하에 환류에서 가열하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 여과하고, 고형물을 에틸 아세테이트로 헹구었다. 용출액을 감압 하에 농축하고, 잔사를, 45/55 헵탄/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[3045] **2.119.152-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트산**

[3046] 실시예 2.119.14 (1.2 g)를 트리플루오로아세트산 (15 mL) 중에 용해시키고 질소 하에 하룻밤 65 내지 70℃까지 가열하였다. 트리플루오로아세트산을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 아세토니트릴 (2.5 mL) 중에 용해시키고, 30분에 걸쳐 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 5 내지 75% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 Luna C18(2) AXIA 컬럼 (250 x 50 mm, 10 μ 입자 크기) 상에서 분취형 역상 액체 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI-) m/e 375.2 $(M-H)^-$.

[3047] **2.119.163-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[3048] 실시예 2.49.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.43.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI-) m/e 1252.4 $(M-H)^-$.

[3049] **2.119.17N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[3050] 실시예 2.119.15 (7 mg)을 N,N-디메틸포름아미드 (0.15 mL) 중에 용해시키고,O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-

N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (9 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (7 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 실온에서 교반하고, N,N-디메틸포름아미드 (0.15 mL) 중 실시예 2.119.16 (28 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μL)의 혼합물에 첨가하였다. 1시간 후에, 반응물을 N,N-디메틸포름아미드/물 1/1 (1.0 mL)로 희석하고, 0.1% TFA 물 중 5 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 크로마토그래피 (C18 컬럼)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.18 (m, 2H), 8.08 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.96 (br d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.61 (br m, 3H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.27 (br m, 2H), 7.08 (s, 2H), 4.99 (br d, 3H), 4.68 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.20 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.87 (br d, 2H), 3.74 (br m, 1H) 3.65 (br t, 2H), 3.48 (br m, 4H), 3.43 (br m, 2H), 3.26 (br m, 2H), 3.00 (br m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.66 (br m, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.62 (br m, 1H), 1.40 (br m, 4H), 1.31-1.02 (m, 10 H), 0.96 (m, 2H), 0.85 (m, 12H). MS (ESI-) m/e 1610.3 $(M-H)^-$.

[3051] **2.120N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SX)의 합성**

[3052] **2.120.1(S)-메틸 3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로파노에이트**

[3053] 아세토니트릴 (1.5 L) 중 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일 4-메틸벤젠술포네이트 (82.48 g) 및 탄산칼륨 (84.97 g)의 혼합물에 (S)-메틸 2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-(4-히드록시페닐)프로파노에이트 (72.63 g)를 첨가하고, 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해, 시재료가 소모되었고 주 생성물이 원하는 생성물인 것으로 나타난 후에, 반응물을 여과하고, 여과액을 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI): m/e 811 $(M+H_2O)^+$.

[3054] **2.120.23-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산**

[3055] 테트라히드로푸란 (1.5 L) 및 물 (500 mL) 중 실시예 2.120.1 (90.00 g)의 혼합물에 수산화리튬 일수화물 (14.27 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 12시간 동안 교반하였고, LC/MS에 의해, 시재료가 소모되었고 주 생성물이 원하는 생성물인 것으로 나타났다. HCl 수용액을 사용하여 반응 혼합물을 pH=6까지 조정하고, 혼합물을 농축하여 조질의 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI): m/e 778.3 $(M-H)^-$.

[3056] **2.120.33-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-2-아미노프로판산**

[3057] 디클로로메탄 (1.5 L) 중 실시예 2.120.2 (88.41 g)의 혼합물에 N_2 하에 25℃에서 트리플루오로아세트산 (100 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 40℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해, 시재료가 소모되었고 주 생성물이 원하는 생성물인 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 prep-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.20 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.22 (dd, J=5.5, 7.4 Hz, 1H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.68-3.50 (m, 40H), 3.33 (s,3H), 3.21 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.12-3.05 (m,1H). MS (ESI) m/e 680.1 (M+H)+.

[3058] **2.120.44-((2-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-1-카르복시에틸)아미노)-4-옥소부트-2-엔산**

[3059] 디옥산 (1 L) 중 실시예 2.120.3 (80.00 g)의 혼합물에 푸란-2, 5-디온 (35 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해, 시재료가 소모되었고 주 생성물이 원하는 생성물인 것으로 나타났다. 혼합물을 농축하여 조질의 표제 화합물을 얻었고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (ESI) m/e

795.4 $(M+H)^+$.

[3060] **2.120.5(S)-3-(4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판산**

[3061] 톨루엔 (1.5 L) 중 실시예 2.120.4 (96 g, 조질)의 혼합물에 트리에틸아민 (35.13 g)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 교반하였다. LC/MS에 의해, 시재료가 소모되었고 주 생성물이 원하는 생성물인 것으로 나타났다. 반응물을 여과하여 유기상을 단리하고, 유기물을 농축하여 조질 생성물을 얻었고, 이를 prep-HPLC (기기: Shimadzu LC-20AP 분취형 HPLC, 컬럼: Phenomenex Luna (2) C18 250*50mm i.d. 10 μm, 이동상: H_2O (0.09% 트리플루오로아세트산)에 대한 A 및 CH_3CN에 대한 B, 구배: 20분에 15%로부터 43%까지의 B, 유량: 80 ml/minute, 파장: 220 & 254 nm, 주입량: 주입당 1 그램)에 의해 정제한 후에, SFC-HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 6.98 (d, 2H), 6.74 (d, 2H), 6.56 (s, 2H), 4.85 (dd, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.66 (m, 2H), 3.65 - 3.58 (m, 39H), 3.55 - 3.50 (m, 2H), 3.41 - 3.30 (m, 4H). MS (ESI) m/e 760.3 $(M+H)^+$.

[3062] **2.120.6N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[3063] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.15를 실시예 2.120.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.22 (m, 3H), 8.16 (d, 1H), 8.12 (br m, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.96 (br d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.59 (br m, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.28 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.98 (br d, 2H), 4.79 (dd, 1H), 4.39 (br m, 1H), 4.23 (br m, 2H), 3.99 (br m, 2H), 3.88 (br m, 2H), 3.69 (br m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.50 (s, 32H), 3.42 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (br m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.65 (br t, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.97 (br m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.61 (br m, 1H), 1.39 (m, 4H), 1.31-0.91 (m, 12H), 0.85 (m, 9H), 0.77 (d, 3H). MS (ESI) m/e 1993.7 $(M-H)^-$.

[3064] **2.121N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SW)의 합성**

[3065] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.49.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.96 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.98 (d, 1H), 4.97 (m, 4H), 4.68 (t, 1H), 4.37 (br m, 1H), 4.22 (br s, 1H), 4.17 (d, 1H), 4.03 (d, 1H), 3.89 (br t, 2H), 3.83 (br d, 2H), 3.74 (br m, 1H), 3.65 (t, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.40 (br m, 4H), 3.25 (br m, 2H), 3.02 (br m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.67 (br m, 2H), 2.37 (br m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.61 (br m, 1H), 1.52-0.91 (m, 16H), 0.85 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1615.4 $(M-H)^-$.

[3066] **2.122N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 TV)의 합성**

[3067] N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 실시예 2.120.5 (19.61 mg), 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (9.81 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (27.7 L)을 첨가하였

다. 혼합물을 5분 동안 교반하고, 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 2.112.2의 차가운 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 40분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.14-8.04 (m, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.62-7.52 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.99 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.94 (d, 3H), 4.76 (dd, 1H), 4.35 (d, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.96 (dd, 2H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.66 (dd, 2H), 3.52 (dd, 2H), 3.50-3.47 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.97 (t, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.13-2.01 (m, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.61 (d, 2H), 1.49-0.88 (m, 10H), 0.87-0.59 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1998.7 $(M-H)^-$.

[3068] **2.123(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 SZ)의 합성**

[3069] **2.123.1(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로피란-2-온**

[3070] 0℃에서 디메틸 술폭시드 (400 mL) 중 (3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-((벤질옥시)메틸)테트라히드로-2H-피란-2-올 (75 g)의 혼합물에 아세트산 무수물 (225 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃까지 냉각되기 전에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 다량의 물을 첨가하고, 교반을 중지하여, 반응 혼합물을 3시간 동안 가라앉게 두었다 (조질 락톤이 플라스크의 바닥으로 이동하였다). 상청액을 제거하고, 조질 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 3회 세척하고, $NaHCO_3$의 포화 수성 혼합물로 중화시키고, 물로 다시 2회 세척하였다. 이어서 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 561 $(M+Na)^+$.

[3071] **2.123.2(3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-2-에티닐-테트라히드로-2H-피란-2-올**

[3072] 질소 하에서 그리고 드라이아이스/아세톤 조 (내부 온도 -65℃)에서 냉각된, 테트라히드로푸란 (400 mL) 중 에티닐트리메틸실란 (18.23 g)의 혼합물에, 온도를 -60℃ 미만으로 유지하면서, 헥산 (55.7 mL) 중 2.5M BuLi를 적가하였다. 혼합물을 냉각조에서 40분 동안 교반한 후에, 얼음-수조 (내부 온도가 0.4℃까지 상승하였음)에서 40분 동안 교반하고, 마지막으로 다시 -75℃까지 냉각하였다. 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지하면서 테트라히드로푸란 (50 mL) 중 실시예 2.123.1 (50 g)의 혼합물을 적가하였다. 혼합물을 드라이아이스/아세톤 조에서 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물 (250 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 실온까지 가온되게 하고, 에틸 아세테이트 (3x 300 mL)로 추출하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 659 $(M+Na)^+$.

[3073] **2.123.3트리메틸(((3S,4R,5R,6R)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-6-(벤질옥시메틸)-테트라히드로-2H-피란-2-일)에티닐)실란**

[3074] 얼음-소금 조에서 -15℃에서 아세토니트릴 (450 mL) 및 디클로로메탄(150 mL) 중 실시예 2.123.2 (60 g)의 혼합된 혼합물에 트리에틸실란 (81 mL)을 적가한 후에, 내부 온도가 -10℃를 초과하지 않도록 하는 속도로 삼불화붕소 디에틸 에테르 복합체 (40.6 mL)를 첨가하였다. 이어서 혼합물을 -15℃에서 -10℃까지 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물 (275 mL)로 켄칭하고 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 550 mL)로 추출하였다. 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 구배로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 643 $(M+Na)^+$.

[3075] **2.123.4(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-트리스(벤질옥시)-2-(벤질옥시메틸)-6-에티닐-테트라히드로-2H-피란**

[3076] 디클로로메탄(200 mL) 및 메탄올 (1000 mL) 중 실시예 2.123.3 (80 g)의 혼합된 혼합물에 1N 수성 NaOH 혼합물 (258 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 이어서 잔사를 물과 디클로로메탄 사이에서 분배시켰다. 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화

합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 571 $(M+Na)^+$.

[3077] **2.123.5(2R,3R,4R,5S)-2-(아세톡시메틸)-6-에티닐-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3078] 얼음/수조에 의해 냉각된 아세트산 무수물 (500 mL) 중 실시예 2.123.4 (66 g)의 혼합물에 삼불화붕소 디에틸 에테르 복합체 (152 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 얼음/수조로 냉각하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물로 중화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x500 mL)로 추출하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를, 0% 내지 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르의 구배로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 357 $(M+H)^+$.

[3079] **2.123.6(3R,4R,5S,6R)-2-에티닐-6-(히드록시메틸)-테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올**

[3080] 메탄올 (440 mL) 중 실시예 2.123.5 (25 g)의 혼합물에 소듐 메탄올레이트 (2.1 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 디옥산 중 4M HCl로 중화시켰다. 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 상에 흡착시키고 실리카겔 컬럼 상에 로딩하였다. 컬럼을 0 내지 100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 후에 0% 내지 12% 메탄올/에틸 아세테이트의 구배로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 211 $(M+Na)^+$.

[3081] **2.123.7(2S,3S,4R,5R)-6-에티닐-3,4,5-트리히드록시-테트라히드로-2H-피란-2-카르복실산**

[3082] 3구 둥근 바닥 플라스크를 실시예 2.123.6 (6.00 g), KBr (0.30 g), 테트라부틸암모늄 브로마이드 (0.41 g) 및 60 mL의 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물로 충전하였다. 60 mL 디클로로메탄 중 TEMPO ((2,2,6,6-테트라메틸피페리딘-1-일)옥실, 0.15 g)를 첨가하였다. 혼합물을 격렬하게 교반하고, 얼음-소금 조에서 -2℃ 내부 온도까지 냉각하였다. 내부 온도가 2℃ 미만으로 유지되도록, 염수 (12 mL), 수성 $NaHCO_3$ 혼합물 (24 mL) 및 NaOCl (154 mL)의 혼합물을 적가하였다. 고체 Na_2CO_3을 첨가하여 반응 혼합물의 pH를 8.2 내지 8.4 범위에서 유지하였다. 총 6시간 후에, 반응 혼합물을 3℃ 내부 온도까지 냉각하고 에탄올 (약 20 mL)을 적가하였다. 혼합물을 약 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 디클로로메탄 층을 폐기하였다. 1 M HCl 수용액을 사용하여 수성 층의 pH를 2 내지 3으로 조정하였다. 이어서 수성 층을 건조 상태까지 농축하여 고형물을 얻었다. 메탄올 (100 mL)을 건조 고형물에 첨가하고, 슬러리를 약 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토의 패드로 여과하고, 깔때기 내의 잔사를 약 100 mL의 메탄올로 세척하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[3083] **2.123.8(2S,3S,4R,5R)-메틸 6-에티닐-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-카르복실레이트**

[3084] 500 mL 3구 둥근 바닥 플라스크를 메탄올 (96 mL) 중 실시예 2.123.7 (6.45 g)의 현탁액으로 충전하고 -1℃의 내부 온도를 갖는 얼음-소금 조에서 냉각하였다. 니트(neat) 티오닐 클로라이드 (2.79 mL)를 주의 깊게 첨가하였다. 첨가 내내 내부 온도가 계속 상승하였지만 10℃를 넘지 않았다. 반응물을 2.5시간에 걸쳐 15 내지 20℃까지 천천히 가온되게 두었다. 2.5시간 후에, 반응물을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다.

[3085] **2.123.9(3S,4R,5S,6S)-2-에티닐-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3086] N,N-디메틸포름아미드 (75 mL) 중의 혼합물로서의 실시예 2.123.8 (6.9 g)에 4-(디메틸아미노)피리딘 (0.17 g) 및 아세트산 무수물 (36.1 mL)을 첨가하였다. 현탁액을 빙조에서 냉각하고 주사기를 통해 15분에 걸쳐 피리딘 (18.04 mL)을 첨가하였다. 반응물을 하룻밤 실온까지 가온되게 두었다. 추가 아세트산 무수물 (12 mL) 및 피리딘 (6 mL)을 첨가하고 추가 6시간 동안 교반을 계속하였다. 반응물을 빙조에서 냉각하고 250 mL의 포화 수성 NaHCO3 혼합물을 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 포화 $CuSO_4$ 혼합물로 2회 세척하고, 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 50% 에틸 아세테이트/석유 에테르로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 5.29 (t, 1H), 5.08 (td, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.23 (d, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.04 (d, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 4H).

[3087] **2.123.102-요오도-4-니트로벤조산**

[3088] 질소 분위기 하에 자석 교반기, 온도 탐침 및 첨가 깔때기가 구비된 3L 전체 재킷형(fully jacketed) 플라스크를 2-아미노-4-니트로벤조산 (69.1 g, Combi-Blocks) 및 황산, 1.5 M 수용액 (696 mL)으로 충전하였다. 생성된 현탁액을 0℃ 내부 온도로 냉각하고, 물 (250 mL) 중 아질산나트륨 (28.8 g)의 혼합물을 1℃ 미만으로 유지된 온도로 43분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 약 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (250 mL) 중 요오드화칼륨

(107 g)의 혼합물을 1℃ 미만으로 유지된 내부 온도로 44분에 걸쳐 적가하였다 (초기 첨가는 발열성이었고 가스 발생이 있었다). 반응물을 0℃에서 1시간 교반하였다. 온도를 20℃까지 상승시키고 이어서 주위 온도에서 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물이 현탁액으로 되었다. 반응 혼합물을 여과하고, 수집된 고형물을 물로 세척하였다. 습윤 고형물 (약 108 g)을 10% 아황산나트륨 (350 ml, 약 200 mL의 물이 고형물 세척에 사용됨) 중에서 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 진한 염산 (35 mL)으로 산성화시키고, 여과에 의해 고형물을 수집하고 물로 세척하였다. 고형물을 물 (1L) 중에 슬러리화하고 재여과하고, 고형물을 깔때기 내에서 하룻밤 건조 상태까지 두었다. 이어서 고형물을 진공 오븐에서 2시간 동안 60℃에서 건조시켰다. 생성된 고형물을 디클로로메탄 (500 mL)과 배산시키고, 현탁액을 여과하고 추가 디클로로메탄으로 세척하였다. 고형물을 공기 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[3089] **2.123.11(2-요오도-4-니트로페닐)메탄올**

[3090] 화염-건조된 3 L 3구 플라스크를 실시예 2.123.10 (51.9 g) 및 테트라히드로푸란 (700 mL)으로 충전하였다. 혼합물을 빙조에서 0.5℃까지 냉각하고, 보란-테트라히드로푸란 복합체 (443 mL, THF 중 1 M)를 50분에 걸쳐 적가하여 (가스 발생), 1.3℃의 최종 내부 온도에 도달하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 빙조를 제거하였다. 반응물을 30분에 걸쳐 주위 온도로 되게 두었다. 가열 맨틀을 설치하고, 반응물을 3시간 동안 65.5℃의 내부 온도까지 가열하고, 이어서 하룻밤 교반하면서 실온으로 냉각되게 두었다. 반응 혼합물을 빙조에서 0℃까지 냉각하고 메탄올 (400 mL)을 적가하여 켄칭하였다. 짧은 인큐베이션 기간 후에, 가스 발생과 함께 온도가 2.5℃까지 빠르게 상승하였다. 처음 100 mL를 약 30분에 걸쳐 첨가한 후, 천가는 더 이상 발열성이 아니었고, 가스 발생이 멈추었다. 빙조를 제거하고, 혼합물을 하룻밤 질소 하에 주위 온도에서 교반하였다. 혼합물을 고형물까지 농축하고, 디클로로메탄/메탄올 중에 용해시키고, 실리카겔 (약 150 g) 상에 흡착시켰다. 잔사를 실리카겔 (3000 mL)의 플러그 상에 로딩하고, 디클로로메탄으로 용출시켜 표제 화합물을 제공하였다.

[3091] **2.123.12(4-아미노-2-요오도페닐)메탄올**

[3092] 기계적 교반기, JKEM 온도 탐침에 의해 제어되는 가열 맨틀 및 응축기가 구비된 5 L 플라스크를 실시예 2.123.11 (98.83 g) 및 에탄올 (2 L)로 충전하였다. 반응물을 빠르게 교반하고, 철 (99 g)을 첨가한 후에, 물 (500 mL) 중 암모늄 클로라이드 (20.84 g)의 혼합물을 첨가하였다. 반응물을 20분에 걸쳐 80.3℃의 내부 온도까지 가열하였고, 이때 격렬하게 환류하기 시작하였다. 환류가 진정될 때까지 맨틀을 강하시켰다. 그 후에, 혼합물을 1.5시간 동안 80℃까지 가열하였다. 반응물을 막 필터를 통해 뜨거운 채로 여과하고, 철 잔사를 뜨거운 50% 에틸 아세테이트/메탄올 (800 mL)로 세척하였다. 용출액을 규조토 패드에 통과시키고, 여과액을 농축하였다. 잔사를 50% 염수 (1500 mL)와 에틸 아세테이트 (1500 mL) 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (400 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[3093] **2.123.134-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-요오도아닐린**

[3094] 기계적 교반기가 구비된 5 L 플라스크를 실시예 2.123.12 (88 g) 및 디클로로메탄 (2 L)으로 충전하였다. 현탁액을 빙조에서 2.5℃의 내부 온도까지 냉각하고, tert-부틸클로로디메틸실란 (53.3 g)을 8분에 걸쳐 나누어 첨가하였다. 10분 후에, 1H-이미다졸 (33.7 g)을 차가운 반응물에 나누어 첨가하였다. 내부 온도가 15℃까지 상승하면서 반응물을 90분간 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (3 L) 및 디클로로메탄 (1 L)로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 0 내지 25% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피 (1600 g 실리카겔)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 제공하였다.

[3095] **2.123.14(S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판산**

[3096] 디메톡시에탄 (40 mL) 중 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄산 (6.5 g)의 혼합물에 물 (40 mL) 중 (S)-2-아미노프로판산 (1.393 g) 및 중탄산나트륨 (1.314 g)를 첨가하였다. 테트라히드로푸란 (20 mL)을 첨가하여 용해도에 도움을 주었다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 시트르산 수용액 (15%, 75 mL)을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 중 10% 2-프로판올 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층에서 침전물이 형성되었다. 합한 유기 층을 물 (2 x 150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축하고 이어서 디에틸 에테르 (80 mL)와 배산시켰다. 짧은 초음파 처리 후에, 표제 화합물을 여과에 의해 수집하였다. MS (ESI) m/e 411 $(M+H)^+$.

[3097] **2.123.15(9H-플루오렌-9-일)메틸**

((S)-1-(((S)-1-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트

[3098] 디클로로메탄 (70 mL) 및 메탄올 (35.0 mL)의 혼합물 중 실시예 2.123.13 (5.44 g) 및 실시예 2.123.14 (6.15 g)의 혼합물에 에틸 2-에톡시퀴놀린-1(2H)-카르복실레이트 (4.08 g)를 첨가하고, 반응물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 실리카겔 상에 로딩하여, 에틸 아세테이트 중 10% 내지 95% 헵탄 후에 디클로로메탄 중 5% 메탄올의 구배로 용출시켰다. 생성물 함유 분획들을 농축하고, 디클로로메탄 중 0.2% 메탄올 (50 mL) 중에 용해시키고, 실리카겔 상에 로딩하고, 디클로로메탄 중 0.2% 내지 2% 메탄올의 구배로 용출시켰다. 생성물 함유 분획들을 수집하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 756.0 $(M+H)^+$.

[3099] **2.123.16(2S,3S,4R,5S,6S)-2-((5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페닐)에티닐)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3100] 바이알에서 실시예 2.123.9 (4.500 g), 실시예 2.123.15 (6.62 g), 구리(I) 요오다이드 (0.083 g) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (0.308 g)의 혼합물을 합하고 탈기시켰다. N,N-디메틸포름아미드 (45 mL) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (4.55 mL)을 첨가하고, 반응 용기를 질소로 플러싱하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)과 에틸 아세테이트 (250 mL) 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 5% 내지 95% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는, 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 수집하고, 농축하고, 디클로로메탄 중 0.25 내지 2.5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 970.4 $(M+H)^+$.

[3101] **2.123.17(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)페네틸)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3102] 50 mL 압력병에서 실시예 2.123.16 (4.7 g) 및 테트라히드로푸란 (95 mL)을 5% Pt/C (2.42 g, 습윤)에 첨가하고 50 psi의 수소 하에 실온에서 90분 동안 진탕하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 974.6 $(M+H)^+$.

[3103] **2.123.18(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(히드록시메틸)페네틸)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3104] 테트라히드로푸란 (7 mL), 물 (7 mL) 및 빙초산 (21 mL) 중 실시예 2.123.17 (5.4 g)의 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 물 (100 mL), 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄 중 0.5% 내지 5% 메탄올의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 860.4 $(M+H)^+$.

[3105] **2.123.19(2S,3S,4R,5S,6S)-2-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페네틸)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3106] 아세토니트릴 (80 mL) 중 실시예 2.123.18 (4.00 g) 및 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (2.83 g)의 혼합물에 실온에서 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (1.22 mL)을 첨가하였다. 하룻밤 교반한 후에, 반응물을 농축하고, 디클로로메탄 (250 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 혼합물 (4 x 150 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 생성된 폼(foam)을, 헥산 중 5% 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1025.5 $(M+H)^+$.

[3107] **2.123.203-(1-((3-(2-((((4-((R)-2-((R)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡**

시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산

[3108] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 2.123.19 (70 mg) 및 실시예 1.2.9 (58.1 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.026 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 천천히 가온하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (1 mL) 및 LiOH H_2O (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 여과하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1564.4 $(M-H)^-$.

[3109] **2.123.21(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산**

[3110] 실시예 2.49.1을 실시예 2.123.20으로 대체하여 실시예 2.54에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.86 (s, 1H), 9.92 (d, 1H), 8.35-8.19 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.57-7.32 (m, 8H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.12-4.91 (m, 5H), 4.39 (t, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.80 (d, 2H), 3.14 (t, 1H), 3.06-2.87 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 4H), 2.37 (p, 1H), 2.09 (d, 4H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.54 (d, 1H), 1.40-0.99 (m, 20H), 0.99-0.74 (m, 16H). MS (ESI) m/e 1513.5 $(M-H)^-$.

[3111] **2.1243-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 ZM)의 합성**

[3112] **2.124.1A (9H-플루오렌-9-일)메틸 부트-3-인-1-일카르바메이트**

[3113] 디클로로메탄(70 mL) 중에서 부트-3-인-1-아민 히드로클로라이드 (9 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (44.7 mL)의 혼합물을 교반하고 0℃까지 냉각하였다. 디클로로메탄 (35 mL) 중 (9H-플루오렌-9-일)메틸 카르보노클로리데이트 (22.06 g)의 혼합물을 첨가하고, 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 농축하고, 잔사를, 에틸 아세테이트 중 석유 에테르(10% 내지 25%)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 314 $(M+Na)^+$.

[3114] **2.124.1B (3R,4S,5S,6S)-2-(2-포르밀-5-요오도페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3115] 아세토니트릴 (10 ml) 중 2-히드록시-4-요오도벤즈알데히드 (0.95 g)의 교반된 용액에 (3R,4S,5S,6S)-2-브로모-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (2.5 g) 및 산화은 (2 g)을 첨가하였다. 혼합물을 알루미늄 포일로 덮고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 규조토를 통해 여과 후에, 여과액을 에틸 아세테이트로 세척하고, 용액을 농축하였다. 반응 혼합물을, 15 내지 30% 에틸 아세테이트/헵탄 (유량: 60ml/min)로 용출시키는, ISCO CombiFlash 시스템, SF40-80g 컬럼을 사용하는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 586.9 $(M+Na)^+$.

[3116] **2.124.2(2S,3S,4S,5R,6S)-메틸 6-(5-(4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)부트-1-이닐)-2-포르밀페녹시)-3,4,5-트리아세톡시-테트라히드로-2H-피란-2-카르복실레이트**

[3117] 실시예 2.124.1B (2.7 g), 실시예 2.124.1A (2.091 g), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드 (0.336 g) 및 구리(I) 요오다이드 (0.091 g)를 바이알에 칭량해 넣고 질소의 스트림으로 플러싱하였다. 트리에틸아민 (2.001 mL) 및 테트라히드로푸란 (45 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 교반하였다. 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (200 mL)로 희석하고 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 중 석유 에테르 (10% 내지 50%)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 750

$(M+Na)^+$.

[3118] **2.124.3(2S,3S,4S,5R,6S)-메틸 6-(5-(4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)부틸)-2-포르밀페녹시)-3,4,5-트리아세톡시-테트라히드로-2H-피란-2-카르복실레이트**

[3119] 100 mL 압력병에서 실시예 2.124.2 (1.5 g) 및 테트라히드로푸란 (45 mL)를 10% Pd-C (0.483 g)에 첨가하고 1 atm 하에 H_2 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 754 $(M+Na)^+$.

[3121] **2.124.4(2S,3S,4S,5R,6S)-메틸 6-(5-(4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)부틸)-2-(히드록시메틸)페녹시)-3,4,5-트리아세톡시-테트라히드로-2H-피란-2-카르복실레이트**

[3122] 테트라히드로푸란 (7.00 mL) 및 메탄올 (7 mL) 중 실시예 2.124.3 (2.0 g)의 혼합물을 0℃까지 냉각하고 $NaBH_4$ (0.052 g)를 한꺼번에 첨가하였다. 30분 후에, 반응물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 및 물 (100 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 에틸 아세테이트 중 석유 에테르 (10% 내지 40%)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 756 $(M+Na)^+$.

[3123] **2.124.5(2S,3S,4S,5R,6S)-메틸 6-(5-(4-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐아미노)부틸)-2-(((4-니트로페녹시)카르보닐옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리아세톡시-테트라히드로-2H-피란-2-카르복실레이트**

[3124] 0℃에서 건조 아세토니트릴 (70 mL) 중 실시예 2.124.4 (3.0 g) 및 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (2.488 g)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.07 mL)을 첨가하였다. 실온에서 16시간 동안 교반한 후에, 반응물을 농축하여 잔사를 얻었고, 이를 에틸 아세테이트 중 석유 에테르(10% 내지 50%)로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 921 $(M+Na)^+$.

[3125] **2.124.63-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(3-(((2S,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[3126] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 2.124.5 (44 mg) 및 실시예 1.87.3 (47.4 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.026 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온까지 천천히 가온하고 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (1 mL) 및 LiOH H_2O (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 트리플루오로아세트산으로 산성화시키고, 여과하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1564.4 $(M-H)^-$.

[3127] **2.124.73-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}프로필 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3128] 실시예 2.5.3을 실시예 2.124.6으로 대체하여 실시예 2.5.4에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.06 (s, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.25-8.09 (m, 3H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66 (q, 2H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 5.14-5.02 (m, 2H), 4.97 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 3.85 (dd, 3H), 3.37-3.23 (m, 9H), 3.14 (t, 1H), 3.04-2.92 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 1.96 (t, 2H), 1.73 (s, 2H), 1.55-0.87 (m, 21H), 0.81 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1564.4 $(M-H)^-$.

[3129] **2.125N-{[(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카**

르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^{5}-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 SV)의 합성

[3130] **2.125.1tert-부틸 2-((3S,5S)-3-(디벤질아미노)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3131] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 실시예 2.119.10 (1.4 g)의 혼합물에 요오도메탄 (0.8 mL)을 첨가하였다. 반응물을 0℃까지 냉각하고, 95% 수소화나트륨 (80 mg)을 첨가하였다. 5분 후에 냉각조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL) 및 에틸 아세테이트 (40 mL)를 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 80/20 헵탄/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 439.2 $(M+H)^+$.

[3132] **2.125.2tert-부틸 2-((3S,5S)-3-아미노-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3133] 2,2,2-트리플루오로에탄올 (10 mL) 중 실시예 2.125.1 (726 mg)의 혼합물에 탄소 상 수산화팔라듐 (20 중량%, 150 mg)를 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기 (50 psi) 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 259.0 $(M+H)^+$.

[3134] **2.125.34-(((3S,5S)-1-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔산**

[3135] 실시예 2.119.13에서 실시예 2.119.12를 실시예 2.125.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 374.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3136] **2.125.4tert-부틸 2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3137] 실시예 2.119.14에서 실시예 2.119.13을 실시예 2.125.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 356.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3138] **2.125.52-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세트산**

[3139] 디클로로메탄 (8 mL) 중 실시예 2.125.4 (120 mg)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (4 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 90분 동안 교반하고 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 아세토니트릴 (4 mL) 중에 용해시키고, 30분에 걸쳐 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산 중 5 내지 75% 아세토니트릴의 구배를 사용하여 Luna C18(2) AXIA 컬럼 (250 x 50 mm, 10 μ 입자 크기)을 갖는 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 300.0 $(M+NH_3+H)^+$.

[3140] **2.125.6N-{[(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-5-(메톡시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[3141] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.15를 실시예 2.125.5로 대체하고 실시예 2.119.16을 실시예 2.49.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 8.19 (br d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.08 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.39 (br m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.20 (d, 1H), 3.88 (t, 3H), 3.81 (br m, 3H), 3.46 (m, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.26 (br m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.96 (m,1H), 2.65 (t, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.69 (br m, 1H), 1.59 (br m, 1H), 1.49-0.92 (m, 16H), 0.88 (d, 3H), 0.83 (m, 9H). MS (ESI) m/e 1521.5 $(M-H)^-$.

[3142] **2.126(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-**

1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 SY)의 합성

[3143] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트를 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트로 대체하여 실시예 2.123.21에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.05-7.95 (m, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.55-7.31 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.08-4.84 (m, 5H), 4.36 (p, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.54 (t, 1H), 3.48-3.28 (m, 9H), 3.21 (s, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.02-2.84 (m, 4H), 2.81-2.54 (m, 6H), 2.19-1.84 (m, 9H), 1.63-1.39 (m, 6H), 1.35 (s, 1H), 1.29-0.86 (m, 18H), 0.80 (td, 15H). MS (ESI) m/e 1568.4 $(M-H)^-$.

[3144] **2.1272-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}부틸)펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 TK)의 합성**

[3145] **2.127.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3146] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.2.9 (0.030 g), 실시예 2.124.5 (0.031 g) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 수화물 (5 mg)의 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.017 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 테트라히드로푸란 (0.4 mL) 및 메탄올 (0.4 mL) 중에 용해시키고, 물 (0.5 mL) 중의 혼합물로서의 수산화리튬 수화물 (0.020 g)로 추출하였다. 1시간 후에, 반응물을 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.072 mL)으로 켄칭하고, N,N-디메틸포름아미드:물 (1:1) (1 mL)로 희석하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배로 용출시키는, Gilson PLC 2020 시스템을 사용하는 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 합하고 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1251.7 $(M+H)^+$.

[3147] **2.127.22-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]아미노}부틸)펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3148] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.127.1 (0.027 g) 및 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (6.32 mg)의 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.017 mL)을 첨가하고, 반응물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.038 mL), 물 (1.5 mL) 및 N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL)의 혼합물로 켄칭하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는, Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.84 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.91-7.85 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.99-6.90 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 5.15-5.04 (m, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.91-3.83 (m, 4H), 3.81 (d, 3H), 3.58 (t, 2H), 3.42 (td, 3H), 3.33-3.24 (m, 5H), 3.00 (q, 4H), 2.68 (dt, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.09 (d, 3H), 1.49 (d, 3H), 1.34 (td, 5H), 1.21 (dd, 5H), 1.15-1.07 (m, 2H), 1.07 (s, 4H), 0.95 (q, 1H), 0.82 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1402.1 $(M+H)^+$.

[3149] **2.1282-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[4-({(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)펜닐]프로파노일}아미노)부틸]펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 TR)의 합성**

[3150] 5분 동안 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 2.120.5 (0.035 g), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.015 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.127.1 (0.030 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.034 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 85% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.97-6.88 (m, 4H), 6.87 (d, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 2H), 5.13-4.96 (m, 3H), 4.92 (s, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.84 (d, 2H), 3.78 (s, 8H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.47 (d, 38H), 3.48-3.35 (m, 6H), 3.20 (s, 8H), 3.10 (dd, 2H), 2.98 (t, 2H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.50 (d, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.49 (t, 2H), 1.35 (s, 4H), 1.21 (d, 4H), 1.05 (s, 6H), 0.79 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1991.6 $(M-H)^-$.

[3152] **2.129(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 TY)의 합성**

[3153] 5분 동안 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 2.120.5 (0.033 g), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.014 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물을 교반하였다. 이 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.123.20 (0.032 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.033 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 85% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.90 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.12 (m, 1), 8.01 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 4H), 7.43-7.30 (m, 4H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.76 (d, 2H), 5.02-4.92 (m, 4H), 4.77 (dd, 1H), 4.20 (t, 1H), 3.98 (dd, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.55-3.45 (m, 38H), 3.45-3.37 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.17-3.06 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.07 (d, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.54 (s, 2H), 1.27 (d, 4H), 1.22 (s, 2H), 1.11 (s, 6H), 1.08-0.99 (m, 2H), 0.90-0.79 (m, 6H), 0.76 (d, 6H). MS (ESI) m/e 705.6 $(M-3H)^{3-}$.

[3154] **2.1306-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 TX)의 합성**

[3155] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.123.20으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.63 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.19 (br m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (br t, 2H), 3.81 (br d, 2H), 3.73 (brm, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.21 (br m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (br m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (br m, 3H), 2.35 (br m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.34 (br m, 1H), 1.26 (br m, 6H), 1.09 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.87, 0.83, 0.79 (all d, total 12H). MS (ESI) m/e 1733.4 $(M-H)^-$.

[3156] **2.1316-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)부틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 TZ)의 합성**

[3157] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.127.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.02 (d, 1H), 7.82 (br t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.53 (br d, 1H), 7.45 (ddd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.07 (br m, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.69 (t, 1H), 4.04 (d, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.82 (m, 3H), 3.73 (br m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (br m, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.29 (m, 4H), 3.06 (br m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.73 (br m, 2H) 2.69 (br m, 2H), 2.52 (br t, 2H), 2.35 (br m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.81 (m, 1H), 1.53 (br m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.35 (br m, 2H), 1.29-0.88 (br m, 10H), 0.82, 0.80 (both s, total 6H). MS (ESI-) m/e 1607.5 $(M-H)^-$.

[3158] **2.1322-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 UA)의 합성**

[3159] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.127.1 (0.032 g)의 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.025 mL)을 첨가하고, 혼합물을 0℃까지 냉각하였다. 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (8.86 mg)를 한꺼번에 첨가하고 0℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.036 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.17 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.13-5.03 (m, 2H), 5.04-4.96 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.90-3.77 (m, 6H), 3.50 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.41 (dt, 3H), 3.28 (dt, 4H), 3.06-2.96 (m, 4H), 2.66 (dt, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.08 (d, 3H), 1.52 (s, 2H), 1.42-1.32 (m, 4H), 1.23 (d, 4H), 1.11 (q, 2H), 1.06 (s, 4H), 0.81 (d, 6H). MS (ESI) m/e 1388.0 $(M+H)^+$.

[3160] **2.1332-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 UZ)의 합성**

[3161] **2.133.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[3162] 디메틸 술폭시드 (0.5 mL) 중 실시예 2.124.5 (0.060 g), 실시예 1.43.7 (0.056 g) 및 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-올 (8 mg)의 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.056 mL)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1 mL) 중 수산화리튬 수화물 (0.026 g)의 혼합물로 처리하고 30분 동안 교반하였다. 메탄올 (0.5 mL)을 반응물에 첨가하고 교반을 30분 동안 계속하였다. 디에틸아민 (0.033 mL)을 반응물에 첨가하고 교반을 하룻밤 계속하였다. 반응물을 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.120 mL)로 켄칭하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는, Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1247.7 $(M+H)^+$.

[3163] **2.133.22-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥**

시)메틸]-5-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산

[3164] N,N-디메틸포름아미드 (0.400 mL) 중 실시예 2.133.1 (0.030 g)의 혼합물에 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.023 mL)을 첨가하고 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (8.34 mg)를 한꺼번에 첨가하고 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.034 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.39-8.31 (m, 1H), 8.25-8.11 (m, 3H), 8.06 (d, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 5.15-5.00 (m, 2H), 4.99 (d, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (d, 3H), 3.42 (d, 4H), 3.29 (d, 5H), 3.03 (p, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.51 (d, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.51 (q, 2H), 1.37 (q, 4H), 1.24 (d, 4H), 1.10 (s, 5H), 0.83 (d, 6H), 0.61 (s, 2H). MS (ESI) m/e 1383.0 $(M+H)^+$.

[3165] **2.1342-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[4-({(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[4-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]프로파노일}아미노)부틸]페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 UK)의 합성**

[3166] 5분 동안 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 2.120.5 (0.028 g), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.013 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.133.1 (0.030 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.015 mL)의 혼합물에 첨가하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.042 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 75% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.27-8.13 (m, 3H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.04-6.91 (m, 3H), 6.89 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.16-4.93 (m, 4H), 4.63 (dd, 2H), 3.96 (t, 2H), 3.86 (d, 4H), 3.66 (s, 4H), 3.55-3.46 (m, 36H), 3.45-3.35 (m, 8H), 3.35-3.24 (m, 6H), 3.21 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.99 (d, 2H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.52 (d, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.57-0.86 (m, 14H), 0.83 (d, 4H). MS (ESI) m/e 1986.6 $(M-H)^-$.

[3167] **2.135N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(4-카르복시부틸)페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 UU)의 합성**

[3168] **2.135.1메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-2-요오도벤조에이트**

[3169] 3-요오도-4-(메톡시카르보닐)벤조산 (9 g)을 tert-부탄올 (100 mL) 중에 용해시키고, 디페닐 포스포르아지데이트 (7.6 mL) 및 트리에틸아민 (4.9 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 하룻밤 83℃ (내부 온도)까지 가열하였다. 혼합물을 건조 상태까지 농축하고, 헵탄 중 0% 내지 20% 에틸 아세테이트의 구배로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 377.9 $(M+H)^+$.

[3170] **2.135.2메틸 4-아미노-2-요오도벤조에이트**

[3171] 1.5시간 동안 실온에서 디클로로메탄 (30 mL) 및 트리플루오로아세트산 (10 mL) 중에서 실시예 2.135.1 (3 g)을 교반하였다. 반응물을 건조 상태까지 농축하고, 물 (염산으로 pH 1로 조정함)과 디에틸 에테르 사이에서 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 수성 중탄산나트륨 혼합물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고

건조 상태까지 농축하였다. 생성된 고형물을 톨루엔과 배산시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 278.0 $(M+H)^+$.

[3172] **2.135.3메틸 4-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-요오도벤조에이트**

[3173] 플라스크를 실시예 2.135.2 (337 mg) 및 실시예 2.123.14 (500 mg)로 충전하였다. 에틸 아세테이트 (18 mL)를 첨가한 후에 피리딘 (0.296 mL)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 빙조에서 냉각시키고, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥시드 (에틸 아세테이트 중 50% 혼합물, 1.4 mL)를 적가하였다. 교반을 0℃에서 45분 동안 계속하고, 반응물을 -20℃ 냉동기에 하룻밤 넣어 두었다. 반응물을 실온까지 가온되게 두고 물로 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 2회 더 추출하였다. 합한 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 중에 용해시키고 디에틸 에테르로 희석하여 표제 화합물을 침전시켰고, 이를 여과에 의해 수집하였다. MS (ESI) m/e 669.7 $(M+H)^+$.

[3174] **2.135.4(9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(히드록시메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3175] 실시예 2.54.3 (1 g)을 테트라히드로푸란 (15 mL) 중에 용해시키고, 혼합물을 얼음-아세톤 조에서 -15℃까지 냉각시켰다. 이어서 -10℃ 미만의 온도를 유지하면서 리튬 알루미늄 수소화물 (테트라히드로푸란 중 1N, 3 mL)을 적가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고 10% 시트르산 (25 mL)으로 주의 깊게 켄칭하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 상에 흡착시키고, 디클로로메탄 중 5% 내지 6% 메탄올의 구배로 용출시키는 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 664.1 $(M+H)^+$.

[3176] **2.135.5메틸 5-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(히드록시메틸)페닐)펜트-4-이노에이트**

[3177] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 메틸 펜트-4-이노에이트 (50 mg), 실시예 2.135.4 (180 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.15 mL)의 교반된 혼합물에 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (20 mg) 및 구리 요오다이드 (5 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 질소로 3회 퍼징하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 0.1% v/v 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 90% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템에서의 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 원하는 분획들을 합하고 동결 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 608.0 $(M-H_2O)^+$.

[3178] **2.135.6메틸 5-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(히드록시메틸)페닐)펜타노에이트**

[3179] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 실시예 2.135.5 (0.084 g) 및 10% Pd/C (0.02 g)의 혼합물을 1시간 동안 50 psi H_2의 분위기 하에 20℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 증발시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 612.0 $(M-H_2O)^+$.

[3180] **2.135.7메틸 5-(5-((S)-2-((S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)펜타노에이트**

[3181] 실시예 2.55.7에서 실시예 2.55.6을 실시예 2.135.7로 대체하여 실시예 2.135.7을 제조하였다. MS (ESI) m/e 795.4 $(M+H)^+$.

[3182] **2.135.83-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(4-카르복시부틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3183] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.135.7로 대체

하여 실시예 2.135.8을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1271.4 $(M-H)^-$.

[3184] **2.135.9N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(4-카르복시부틸)페닐}-L-알라닌아미드**

[3185] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.135.8로 대체하여 실시예 2.135.9를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.88 (d, 1H), 8.3 - 8.2 (m, 2H), 8.01 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.47-7.29 (m, 8H), 7.23-7.18 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (d, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.37 (p, 1H), 3.51-3.28 (m, 5H), 3.26-3.14 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.65 (t, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.26-2.17 (m, 3H), 2.07 (d, 3H), 1.94 (dd, 1H), 1.61-0.69 (m, 35H). MS (ESI) m/e 1408.5 $(M-H)^+$.

[3186] **2.1362-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 UV)의 합성**

[3187] **2.136.1(3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로프-1-인-1-일)-2-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3188] 실시예 2.124.2에서 실시예 2.124.1A를 (9H-플루오렌-9-일)메틸 프로프-2-인-1-일카르바메이트로 대체하여 실시예 2.136.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 714.1 $(M+H)^+$.

[3189] **2.136.2(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로필)-2-포르밀페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3190] 실시예 2.124.3에서 실시예 2.124.2를 실시예 2.136.1로 대체하여 실시예 2.136.2를 제조하였다. MS (ESI) m/e 718.5 $(M+H)^+$.

[3191] **2.136.3(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로필)-2-(히드록시메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3192] 실시예 2.124.4에서 실시예 2.124.3을 실시예 2.136.2로 대체하여 실시예 2.136.3을 제조하였다. MS (ESI) m/e 742.2 $(M+Na)^+$.

[3193] **2.136.4(2S,3R,4S,5S,6S)-2-(5-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)프로필)-2-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트**

[3194] 실시예 2.124.5에서 실시예 2.124.4를 실시예 2.136.3으로 대체하여 실시예 2.136.4를 제조하였다. MS (ESI) m/e 885.2 $(M+Na)^+$.

[3195] **2.136.53-(1-((3-(2-((((4-(3-아미노프로필)-2-(((3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3196] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.136.4로 대체하여 실시예 2.136.5를 제조하였다. MS (ESI) m/e 1237.7 $(M+H)^+$.

[3197] **2.136.62-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3198] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.136.5로 대체하여 실시예 2.136.6을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,

디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.14 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53-7.39 (m, 4H), 7.38-7.28 (m, 3H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.13-6.91 (m, 5H), 6.84 (d, 1H), 5.17-4.91 (m, 5H), 3.35-3.2 (m, 4H), 3.10-2.90 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.65 (s, 2H), 1.39-0.71 (m, 21H). MS (ESI) m/e 1372.3 $(M-H)^-$.

[3199] **2.1376-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({[2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)벤질]옥시}카르보닐)(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 UZ)의 합성**

[3200] **2.137.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(3-((1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3201] 실시예 1.87.3을 실시예 1.84로 대체하여 실시예 2.124.6에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1319.4 $(M-H)^-$.

[3202] **2.137.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-{1-[(3-{2-[({[2-{[(2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]옥시}-4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)벤질]옥시}카르보닐)(3-{[1,3-디히드록시-2-(히드록시메틸)프로판-2-일]아미노}-3-옥소프로필)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산**

[3203] 실시예 2.49.1을 실시예 2.137.1로 대체하여 실시예 2.54에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 2H), 8.12 (s, 0H), 8.06 (s, 1H), 8.03-7.99 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.72 (s, 0H), 7.60 (d, 1H), 7.52-7.39 (m, 3H), 7.34 (td, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 5.09 (d, 2H), 5.00 (d, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (q, 4H), 3.79 (d, 2H), 3.29 (q, 2H), 3.12-2.93 (m, 5H), 2.47-2.23 (m, 1H), 2.07 (d, 3H), 1.50 (d, 3H), 1.36 (d, 5H), 1.31-0.85 (m, 9H), 0.81 (d, 7H). MS (ESI) m/e 1568.4 $(M-H)^-$.

[3204] **2.1386-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(4-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)부틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 VB)의 합성**

[3205] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.133.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.80 (br t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (br d, 1H), 5.06 (br m, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.67 (t, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.71 (br m, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.45 (br m, 3H), 3.41 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.70 (m, 2H) 2.65 (br m, 2H), 2.50 (br t, 2H), 2.31 (br m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.52 (br m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (br m, 2H), 1.29-0.88 (br m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.80 (s, 3H). MS (ESI) m/e 1602.4 $(M-H)^-$.

[3206] **2.1392-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 VC)의 합성**

[3207] **2.139.13-(1-((3-(2-((((4-(3-아미노프로필)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드**

로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)(3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산

[3208] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.136.4로 대체하고 실시예 1.2.9를 실시예 1.79.3으로 대체하여 실시예 2.139.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1217.7 $(M+H)^+$.

[3209] **2.139.22-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸][3-히드록시-2-(히드록시메틸)프로필]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3210] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.139.1로 대체하여 실시예 2.139.1을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (s, 2H), 8.11 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (s, 2H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.82 (d, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.98 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.44-3.18 (m, 11H), 3.07-2.90 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (s, 1H), 1.64 (p, 2H), 1.38-0.67 (m, 19H). (m, 21H). MS (ESI) m/e 1352.5 $(M-H)^-$.

[3211] **2.140N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)페닐}-L-알라닌아미드(신톤 VS)의 합성**

[3212] **2.140.12-요오도-4-니트로벤조산**

[3213] 2-아미노-4-니트로벤조산 (50 g)을 0℃에서 진한 H_2SO_4 (75 mL) 및 물 (750 mL)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 0℃에서 물 (300 mL) 중 아질산나트륨 (24.62 g)의 혼합물을 적가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (300 mL) 중 요오드화나트륨 (65.8 g)의 혼합물을 상기 혼합물에 천천히 첨가하였다. 첨가의 완료 후에, 생성된 혼합물을 0℃에서 2시간 동안, 이어서 실온에서 16시간 동안 및 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각하고, 얼음-물 (300 mL)로 희석하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물 (100 mL x 5)로 세척하고, 공기 중에서 16시간 동안 건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 291.9 $(M-H)^-$.

[3214] **2.140.2메틸 2-요오도-4-니트로벤조에이트**

[3215] 메탄올 (1000 mL) 및 황산 (23.65 mL)의 혼합물 중 실시예 2.140.1 (130 g)의 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 혼합하고 건조 상태까지 농축하였다. 잔사를 메탄올 (100 mL)과 배산시키고 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 고형물을 여과에 의해 수집하고, 물 (200 mL x 3) 및 메탄올 (20 mL)로 헤척하고, 16시간 동안 공기 건조하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 308.0 $(M+H)^+$.

[3216] **2.140.3메틸 4-아미노-2-요오도벤조에이트**

[3217] 에탄올 (1000 mL) 및 물 (100 mL) 중 암모늄 클로라이드 (122 g) 및 철 (38.2 g)의 혼합물에 실시예 2.140.2 (70 g)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고 여과하여 불용성 물질을 제거하였다. 여과액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (1000 mL) 중에 용해시키고 물 (500 mL)로 세척하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (1000 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 278.0 $(M+H)^+$.

[3218] **2.140.4(4-아미노-2-요오도페닐)메탄올**

[3219] 테트라히드로푸란 (800 mL) 중 실시예 2.140.3 (40 g)의 혼합물에 1 M 디이소부틸알루미늄 수소화물 (505 mL)를

-50℃에서 적가하였다. 혼합물을 -50℃에서 3시간 동안 교반하고 -20℃까지 냉각하였다. 얼음-물 (180 mL)을 (0℃ 미만의 온도를 유지하면서) 혼합물에 적가하였다. 얼음-물의 첨가 후에, 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트 (800 mL) 및 물 (200 mL) 중에 용해시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트 (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 250.0 $(M+H)^+$.

[3220] **2.140.54-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-요오도아닐린**

[3221] 디클로로메탄(600 mL) 및 테트라히드로푸란 (150 mL) 중 실시예 2.140.4 (40 g) 및 이미다졸 (21.87 g)의 혼합물에 tert-부틸디메틸클로로실란 (29.0 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 여과하여 고형물을 제거하였다. 여과액에 얼음-물 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 물 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (500 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 15/1 내지 10/1 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 364.0 $(M+H)^+$.

[3222] **2.140.6(S)-tert-부틸 (1-((4-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트**

[3223] 0℃에서 디클로로메탄 (600 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판산 (15.62 g) 및 실시예 2.140.5 (30 g)의 혼합된 혼합물에 $POCl_3$ (15.39 mL)을 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얼음-물 (60 mL)을 (온도를 5℃ 미만으로 유지하면서) 혼합물에 주의 깊게 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 농축하여 디클로로메탄을 제거하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (500 mL) 및 물 (100 mL) 중에 현탁시켰다. 현탁액을 여과하였다. 유기상을 물 (200 mL x 2) 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하여, 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 533.0 $(M-H)^+$.

[3224] **2.140.7(S)-tert-부틸 (1-((4-(히드록시메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)카르바메이트**

[3225] 테트라히드로푸란 (600 mL) 중 실시예 2.140.6 (60 g)의 혼합물에 0℃에서 테트라히드로푸란 (120 mL) 중 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (28.2 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 여과하였다. 여과액에 물 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 이어서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (800 mL) 및 물 (300 mL)로 희석하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (200 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기상을 염수로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 잔사를, 3/1 내지 1/1 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 443.0 $(M+Na)^+$.

[3226] **2.140.8(S)-2-아미노-N-(4-(히드록시메틸)-3-요오도페닐)프로판아미드**

[3227] 디클로로메탄 (80 mL) 및 트리플루오로아세트산 (40 mL)의 혼합물 중 실시예 2.140.7 (20 g)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄 (80 mL) 중에 용해시키고 트리에틸아민 (16.95 mL)를 첨가하여 pH를 8로 조정하였다. 디클로로메탄 중의 유리 염기로서 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS (LC-MS) m/e 321.1 $(M+H)^+$.

[3228] **2.140.9tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(히드록시메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3229] 디클로로메탄 (250 mL) 중 (S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄산 (6.79 g), 트리에틸아민 (9.58 mL) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (5.26 g)의 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을, 0℃에서 디클로로메탄 (100 mL) 중 실시예 2.140.8 (10 g) 및 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (6.59 g)의 혼합물에 적가하였다. 첨가의 완료 후에, 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얼음-물 (200 mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하였다. 유기상을 중탄산나트륨 포화 수성 혼합물 (100 mL x 2), 물 (100 mL x 2) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 3/1 내지 1/1 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. LC-MS m/e 542.1 $(M+Na)^+$.

[3230] **2.140.10tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(히드록시메틸)-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3231] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 실시예 2.140.9 (50 mg), 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인 (149 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (27.0 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL)의 혼합물에 구리(I) 요오다이드 (3.67 mg)를 첨가하였다. 반응물을 질소 가스의 스트림으로 10분 동안 퍼징하고 하룻밤 교반하였다. 반응물을 디메틸 술폭시드로 희석하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 1164.2 $(M-H)^-$.

[3232] **2.140.11tert-부틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3233] N,N-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 실시예 2.140.10 (80 mg) 및 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (31.3 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 35 내지 75% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[3234] **2.140.126-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[3235] N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL) 중 실시예 1.2.9 (95 mg), 실시예 2.140.11 (148 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (68.1 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (97 L)을 첨가하였다. 혼합물을 3.5시간 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 35 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다.

[3236] **2.140.133-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3237] 디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 2.140.12 (135 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물을 트리플루오로아세트산 (1 mL)으로 5시간 동안 처리하였다. 혼합물을 농축하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 60% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 973.4 $(M+2H)^{2+}$.

[3238] **2.140.14N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘트-52-인-53-일)페닐}-L-알라닌아미드**

[3239] N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.119.15 (20.88 mg) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (21.1 mg)의 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (16.2 L)으로 7분 동안 처리하고, N,N-디메틸포름아미드 (0.6 mL) 중 실시예 2.140.13 (60 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (32.3 L)의 혼합물을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. 1H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d6) δ 10.01 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.02 (t, 2H), 7.90-7.75 (m, 2H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.50-7.39 (m, 3H), 7.35 (q, 3H), 7.05 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 5.08 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.47-4.31 (m, 4H), 4.23-4.14 (m, 2H), 3.90-3.69 (m, 5H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 57H), 3.42-3.33 (m, 4H), 3.22 (s, 5H), 3.01

(t, 2H), 2.49 (p, 3H), 2.09 (d, 3H), 2.04-1.77 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H), 1.06 (dd, 6H), 0.97-0.63 (m, 11H). MS (ESI) m/e 1153.3 $(M+2H)^{2+}$.

[3240] **2.141N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 VT)의 합성**

[3241] **2.141.1tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사도펜타콘탄-52-일)-4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3242] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 실시예 2.140.10 (304 mg) 및 10% Pd/C (90 mg, 건조)의 혼합물을 압력병에서 50 psi의 수소 가스 하에 2시간 동안 진탕하였다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 여과액을 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1168.3 $(M-H)^-$.

[3243] **2.141.2tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사도펜타콘탄-52-일)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3244] 실시예 2.140.10을 실시예 2.141.1로 대체하여, 실시예 2.140.11에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3245] **2.141.36-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산**

[3246] 실시예 2.140.11을 실시예 2.141.2로 대체하여, 실시예 2.140.12에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3247] **2.141.43-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3248] 실시예 2.140.12를 실시예 2.141.3으로 대체하여, 실시예 2.140.13에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1948.8 $(M-H)^-$.

[3249] **2.141.5N-({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드**

[3250] 실시예 2.140.13을 실시예 2.141.4로 대체하여, 실시예 2.140.14에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (dd, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (ddd, 4H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.38 (t, 1H), 4.24-4.12 (m, 2H), 4.00 (d, 1H), 3.88 (t, 2H), 3.78 (t, 3H), 3.64 (ddt, 2H), 3.49 (dd, 62H), 3.43-3.37 (m, 6H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (t, 2H), 2.84-2.68 (m, 1.5H), 2.63 (dd, 4H), 2.36 (d, 0.5H), 2.08 (d, 3H), 1.74 (t, 2H), 1.25 (dt, 6H), 1.17-1.00 (m, 6H), 0.99-0.72 (m, 11H). MS (ESI) m/e 1153.0 $(M-2H)^{2-}$.

[3251] **2.1422-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-**

디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 VY)의 합성

[3252] **2.142.13-(1-((3-(2-((((4-(3-아미노프로필)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3253] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.136.4로 대체하고 실시예 1.2.9를 실시예 1.85로 대체하여 실시예 2.142.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1217.3 $(M+H)^+$.

[3254] **2.142.22-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-(3-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}프로필)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3255] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.142.1로 대체하여 실시예 2.142.2를 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d6) δ ppm 8.14 (d, 1H), 8.03 (dt, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.61 (dd, 1H), 7.53-7.41 (m, 3H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.97-6.92 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 5.10 (q, 2H), 5.01 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.48-3.18 (m, 12H), 3.06 (q, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.77-0.66 (m, 16H). MS (ESI) m/e 1352.5 $(M-H)^-$.

[3256] **2.1431-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨 (신톤 WI)의 합성**

[3257] **2.143.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)((3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3258] 실시예 2.97.8에서 실시예 1.25를 실시예 1.77.2로 대체하고 실시예 2.97.7을 실시예 2.124.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1291 $(M+H)^+$, 1289 $(M-H)^-$.

[3259] **2.143.21-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐) 아미노}-1,2-디데옥시-D-아라비노-헥시톨**

[3260] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.143.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.04 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.18-5.05 (m, 3H), 5.03 (d, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.91 (d, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.59 (dd, 2H), 3.50-3.27 (m, 16H), 3.14 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.44-1.31 (m, 4H), 1.26-1.14 (m, 4H), 1.10 (m, 4H), 0.98 (q, 2H), 0.85 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1428 $(M+H)^+$, 1426 $(M-H)^-$.

[3261] **2.1441-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨 (신톤 WK)의 합성**

[3262] **2.144.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)((3S,4R)-3,4,5-트리히드록시펜틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3263] 실시예 2.97.8에서 실시예 1.25를 실시예 1.80으로 대체하고 실시예 2.97.7을 실시예 2.124.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1261 $(M+H)^+$, 1259 $(M-H)^-$.

[3264] **2.144.21-{[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸]({[4-(4-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}부틸)-2-(베타-D-글루코피라누로노실옥시)벤질]옥시}카르보닐)아미노}-1,2-디데옥시-D-에리스로-펜티톨**

[3265] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.144.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.08 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.17-5.05 (m, 3H), 5.02 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.67 (m, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.36-3.23 (m, 13H), 3.08-2.99 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 1.11 (m, 4H), 0.96 (m, 2H), 0.83 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1398 $(M+H)^+$, 1396 $(M-H)^-$.

[3266] **2.145N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 WP)의 합성**

[3267] **2.145.1tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(3-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)프로프-1-인-1-일)-4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3268] N,N-디메틸포름아미드 (6 mL) 중 tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(히드록시메틸)-3-요오도페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트 (0.5 g)의 혼합물에 벤질 프로프-2-인-1-일카르바메이트 (0.182 g), CuI (9.2 mg), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드 (35 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.0 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트 (300 mL) 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 용매의 증발, 및 디클로로메탄 중 30% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의한 잔사의 정제에 의해 표제 화합물을 제공하였다. MS (APCI) m/e 581.2 $(M-H)^-$.

[3269] **2.145.2tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(3-아미노프로필)-4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3270] 에탄올 (30 mL) 중 실시예 2.145.1 (1.7g)의 혼합물에 5% Pd/C (0.3 g) 및 시클로헥센 (매우 과량)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 45분 동안 교반하였다. 반응물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 451.1$(M-H)^-$.

[3271] **2.145.3tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일)-4-(히드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3272] 디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 2.145.2 (45 mg)의 혼합물에 2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-알 (79 mg)을 첨가한 후에 $NaH(OAc)_3$ (63.5 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 감압 하에 농축하였다. 잔사를 N,N-디메틸포름아미드 중에 용해시키고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제

화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1212.1 $(M-H)^-$.

[3273] **2.145.4tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((3-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일)-4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시) 메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트**

[3274] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 2.145.3 (80 mg)의 혼합물에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트 (26 mg)를 첨가한 후에 N,N-디이소프로필아민 (0.012 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 직접 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1376.97 $(M-H)^-$.

[3275] **2.145.53-(1-((3-(2-((((2-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일)-4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도) 벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일)피콜린산**

[3276] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 실시예 2.145.4 (30 mg)의 혼합물에 실시예 1.43 (18.68 mg)을 첨가한 후에 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (3.4 mg) 및 N,N-디이소프로필아민 (3.84 uL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 트리플루오로아세트산 (0.55 mL)을 혼합물에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1986.6 $(M-H)^-$.

[3277] **2.145.6N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)나프탈렌-2-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드**

[3278] 실시예 2.123.20을 실시예 2.145.5로 대체하여 실시예 2.123.21에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 13.10 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.30-8.14 (m, 5H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.08 (s, 2H), 5.05 (d, 2H), 4.39 (t, 1H), 4.21 (dd, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.49 (d, 55H), 3.34 (s, 200H), 3.23 (s, 5H), 3.13 (d, 4H), 2.79-2.65 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 1.94 (d, 8H), 1.47-0.94 (m, 15H), 0.92-0.76 (m, 12H).

[3279] **2.146(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 XD)의 합성**

[3280] **2.146.1(S)-2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(3,4-디히드록시페닐)프로판산**

[3281] 디옥산 (5.00 L) 및 물 (5.00 L) 중 (S)-2-아미노-3-(3,4-디히드록시페닐)프로판산(1.00 kg) 및 $NaHCO_3$ (1.28 kg)의 혼합물에 벤질 카르보노클로리데이트 (1.04 k)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 6 N HCl 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 pH = 3.0 내지 4.0으로 조정하고 에틸 아세테이트 (25 L)로 추출하였다. 유기 층을 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.73 (s, 1H), 7.54-7.26 (m, 8H), 6.64-6.45 (m, 3H), 4.98 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 2.87 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H).

[3282] **2.146.2(S)-벤질 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(3,4-디히드록시페닐)프로파노에이트**

[3283] 실시예 2.146.1 (800.00 g) 및 Cs_2CO_3 (1.18 kg)의 혼합물에 20℃에서브로모메틸벤젠 (259.67 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였고, TLC에 의하면 반응이 완료된 것으로 나타났다. 잔사를 H_2O (5 L)로 희석

하고 에틸 아세테이트 (3회 5 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 L)로 세척하고, Na_2SO_4 (150 g)로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 100:1 내지 1:1)에 의해 2회 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.77 - 3.02 (m, 2 H), 4.47 (br. s., 1 H), 4.61 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 5.01 - 5.17 (m, 4 H), 5.35 - 5.47 (m, 1 H), 6.32 (br. s., 1 H), 6.38 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 6.51 (s, 1 H), 6.65 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.17 - 7.42 (m, 9 H).

[3284] **2.146.3(S)-벤질 2-(((벤질옥시)카르보닐)아미노)-3-(3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)프로파노에이트**

[3285] N,N-디메틸포름아미드 (150 mL) 중 K_2CO_3 (27.04 g) 및 KI (5.95 g)의 혼합물에 디메틸포름아미드 (150 mL) 중 실시예 2.146.2 (8.12 g) 및 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일 4-메틸벤젠술포네이트 (27.00 g)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 하에 75℃에서 12시간동안 교반하였다. 2개의 추가의 바이알을 상기에 기재된 바와 같이 설정하였다. 정제를 위해 3개 모두의 반응 혼합물을 합하였다. 혼합물을 NH_4Cl 수성 혼합물 (9 L)에 붓고, 에틸 아세테이트 (900 mL로 5회)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (1500 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (150 g)로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조질 잔사를 얻었다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 디클로로메탄/메탄올=100/1 내지 20:1)에 의해 정제하여 표제 화합물을 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 2.95 - 3.08 (m, 2 H), 3.38 (s, 6 H), 3.57 - 3.68 (m, 80 H), 3.78 (t, *J*=4.85 Hz, 2 H), 3.83 (t, *J*=5.29 Hz, 2 H), 4.01 (t, *J*=5.07 Hz, 2 H), 4.10 (t, *J*=5.07 Hz, 2 H), 4.58 - 4.70 (m, 1 H), 5.09 (s, 2 H), 5.14 (d, *J*=3.53 Hz, 2 H), 6.55 (d, *J*=8.38 Hz, 1 H), 6.62 (d, *J*=1.76 Hz, 1 H), 6.74 (d, *J*=7.94 Hz, 1 H), 7.27 - 7.49 (m, 10 H).

[3286] **2.146.4(S)-2-아미노-3-(3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)프로판산**

[3287] 메탄올 (200 mL) 중 실시예 2.146.3 (16.50 g)의 혼합물에 Pd/C (9.00 g)를 첨가하고, 혼합물을 H_2 (50 psi) 하에 16시간 동안 50℃에서 교반하였다. 추가의 반응물을 상기에 기재된 바와 같이 설정하였다. LC/MS에 의하면 반응이 완료된 것으로 나타났고, 정제를 위해 둘 모두의 반응 혼합물을 합하였다. 혼합물을 여과하고 농축하였다. 조질의 표제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3288] **2.146.5(S)-3-(3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판산**

[3289] H_2O (60.00 mL) 중 실시예 2.146.4 (5.94 g)의 혼합물에 Na_2CO_3 (790.67 mg) 및 메틸 2,5-디옥소피롤-1-카르복실레이트 (1.19 g)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 4개의 추가의 반응물을 상기에 기재된 바와 같이 설정하였다. 정제를 위해 5개 모두의 반응 혼합물을 합하였다. 4M HCl 수용액을 첨가하여 pH를 2로 조정하였다. 합한 혼합물을 분취형 역상 HPLC (트리플루오로아세트산 조건)에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.35 - 3.40 (m, 6 H), 3.51 - 3.58 (m, 4 H), 3.58 - 3.75 (m, 78 H), 3.81 (q, *J*=4.70 Hz, 4 H), 4.11 (dt, *J*=10.14, 5.07 Hz, 4 H), 4.91 (dd, *J*=11.47, 5.29 Hz, 1 H), 6.53 - 6.69 (m, 3 H), 6.71 - 6.89 (m, 2 H). MS (ESI) m/e6 38.0 $(M+H)^+$.

[3290] **2.146.6(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2S)-3-[3,4-비스(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일옥시)페닐]-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로파노일]-L-발릴-L-알라닐}아미노)페닐}에틸)-L-글론산**

[3291] 5분 동안 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중에서 실시예 2.146.5 (0.020 mL), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (0.014 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.020 mL)의 혼합물을 교반하였다. 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.123.20(0.042 g) 및 N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.020 mL)의 혼합물에 첨가하고 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물

(1.5 mL), N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 및 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.054 mL)의 혼합물로 희석하고, 5% 내지 85% 아세토니트릴/물의 구배를 사용하는 Gilson 2020 시스템에서의 분취형 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 함유 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.86 (s, 4H), 9.92 (s, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.87 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.60-6.53 (m, 1H), 5.05-4.91 (m, 5H), 4.80 (dd, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.97 (dt, 3H), 3.86 (t, 3H), 3.78 (d, 3H), 3.68 (dt, 4H), 3.65-3.28 (m, 102H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.99 (t, 2H), 2.92 (d, 2H), 2.68 (dd, 2H), 2.07 (d, 4H), 1.54 (s, 2H), 1.37-0.71 (m, 16H). MS (ESI) m/e 2631.2 $(M-H)^-$.

[3292] **2.147N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 XK)의 합성**

[3293] **2.147.1벤질 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사-35-아자옥타트리아콘탄-38-오에이트**

[3294] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 및 물 (3 mL) 중 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-아민 (1 g)의 혼합물에 벤질 아크릴레이트 (0.377 g)를 적가하였다. 반응 혼합물을 하룻밤 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 678.4 $(M+H)^+$.

[3295] **2.147.22,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사-35-아자옥타트리아콘탄-38-오익 산**

[3296] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 실시예 2.147.1 (220 mg) 및 10% Pd/C (44 mg, 건조)를 압력병에서 50 psi의 수소 가스 하에 1시간 동안 진탕하였다. 반응물을 여과하고, 여과액을 농축하였다. 잔사를 고진공 하에 건조하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 588.3 $(M+H)^+$.

[3297] **2.147.32,5-디옥소피롤리딘-1-일 35-(2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사-35-아자옥타트리아콘탄-38-오에이트**

[3298] N,N-디메틸포름아미드 (3mL) 중 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세테이트 (566 mg), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (229 mg), 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (86 mg) 및 실시예 2.147.2 (440 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민 (785 L)으로 25분 동안 처리하였다. 반응물을 디메틸 술폭시드로 희석하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 5 내지 55% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 822.3 $(M+H)^+$.

[3299] **2.147.4N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50-헵타데카옥사트리펜타콘탄-53-일)페닐}-L-알라닌아미드**

[3300] N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 실시예 2.141.4 (28 mg), 실시예 2.147.3 (27.1 mg) 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (6.6 mg)의 차가운 (0℃) 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민-2 (20.1 L)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 30 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.21-7.86 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52-7.28 (m, 7H), 7.27-7.15 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.36 (dt, 3H), 4.19 (dt, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.63 (d, 1H), 3.46 (dd, 104H), 3.36 (s, 2H), 3.19 (s, 5H), 2.97 (t,

2H), 2.57 (t, 5H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 7H), 2.00-1.83 (m, 1H), 1.70 (t, 2H), 1.38-0.96 (m, 13H), 0.96-0.69 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1327.7 $(M-2H)^{2-}$.

[3301] **2.148N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 XL)의 합성**

[3302] 실시예 2.141.4를 실시예 2.112.2로 대체하여, 실시예 2.147.4에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.96 (d, 1H), 8.18-7.85 (m, 3H), 7.75 (d, 1H), 7.64-7.37 (m, 7H), 7.32 (td, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 7.04 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.17-4.79 (m, 4H), 4.59-4.31 (m, 3H), 4.21 (dt, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.52 (s, 4H), 3.39 (d, 2H), 3.19 (s, 5H), 2.94 (dt, 4H), 2.60 (t, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.05 (s, 4H), 1.60 (d, 2H), 1.44-0.57 (m, 22H). MS (ESI) m/e 1964.8 $(M-H)^{-}$.

[3303] **2.149N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드 (신톤 YJ)의 합성**

[3304] **2.149.13-(1-((3-(2-((((2-(27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일)-4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3305] 실시예 1.43을 실시예 1.2.9로 대체하여 실시예 2.145.5에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1991.4 $(M-H)^{-}$.

[3306] **2.149.2N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-3-[27-(2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사헥사코산-26-일)-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27-아자트리아콘탄-30-일]페닐}-L-알라닌아미드**

[3307] 실시예 2.145.5를 실시예 2.149.1로 대체하여 실시예 2.145에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.24 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.67-7.29 (m, 8H), 7.26 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.03 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.37 (t, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70-3.26 (m, 226H), 3.21 (s, 6H), 3.11 (s, 5H), 2.99 (t, 2H), 2.66 (d, 4H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (s, 8H), 1.44-0.90 (m, 14H), 0.89-0.68 (m, 11H).

[3308] **2.150N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-^{5}N-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 YQ)의 합성**

[3309] **2.150.13-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)펜트-4-인산**

[3310] 테트라히드로푸란 (30 mL) 중 3-아미노펜트-4-인산 트리플루오로아세트산 염 (1.9 g)의 혼합물에 메틸 2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-카르복실레이트 (1.946 g)을 첨가한 후에, N,N-디이소프로필에틸아민 (8.04 mL)을

신속 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태까지 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템(C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 194 (M+H). ^{1}H-NMR (디메틸 술폭시드-d_6, 400 MHz) δ 2.92-3.07 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 5.07-5.12 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 12.27 (bs, 0.6H).

[3311] **2.150.23-(1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판산**

[3312] *t*-부탄올/H_2O, (2:1, 15 mL)의 혼합물 중 실시예 2.150.1 (700 mg)에 37-아지도-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄 (2123 mg)을 첨가하였다. 소듐 (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트 (71.8 mg) 및 황산구리(II) (28.9 mg)를 순차적으로 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ3.24 (s, 3H), 3.15-3.28 (m, 2H), 3.41-3.52 (m, 44H), 3.79 (t, 2H), 4.48 (t, 2H), 5.56-5.60 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 8.03 (s, 1H). MS (LC-MS) m/e 779 $(M+H)^+$.

[3313] **2.150.3N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드**

[3314] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (8.45 mg), 및 실시예 2.150.2 (20 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (22.19 L)을 천천히 첨가하고, 반응 혼합물을 1분 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드 (0.4 mL) 중 실시예 2.112.2 (20 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (22 L)의 차가운 (0℃) 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 10분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. (3-위치의 절대 배치는 임의로 지정되었다.) ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.07 (d, 3H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.48-7.39 (m, 2H), 7.34 (q, 2H), 7.30-7.23 (m, 3H), 6.98 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.61 (t, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.54-4.27 (m, 3H), 4.14 (t, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.77 (q, 4H), 3.43 (d, 71H), 3.21 (s, 6H), 3.00 (d, 5H), 2.61 (s, 2H), 2.07 (d, 3H), 1.92 (s, 1H), 1.60 (d, 2H), 1.47-0.86 (m, 10H), 0.85-0.67 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1010.6 $(M-2H)^{2-}$.

[3315] **2.151N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N^5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 YR)의 합성**

[3316] 실시예 2.150.3의 제조 동안 실시예 2.151을 단리하였다. (3-위치의 절대 배치는 임의로 지정되었다.) ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.11 (dd, 2H), 8.04-7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.58 (t, 3H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.61 (dd, 1H), 5.08-4.79 (m, 4H), 4.40 (dt, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.82-3.73 (m, 4H), 3.51-3.30 (m, 46H), 3.21 (s, 7H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.62 (t, 2H), 2.07 (d, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.69 (s, 1H), 1.51-0.86 (m, 10H), 0.88-0.70 (m, 13H). MS (ESI) m/e 1010.6 $(M-2H)^{2-}$.

[3317] **2.1526-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-**

{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 YS)의 합성

[3318] **2.152.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)벤질)옥시)카르보닐)((3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3319] 실시예 2.97.8에서 실시예 1.25를 실시예 1.77.2로 대체하고 실시예 2.97.7을 실시예 2.123.19로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1417 $(M+H)^+$, 1415 $(M-H)^+$.

[3320] **2.152.26-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산**

[3321] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.152.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.85 (m, 1H), 8.18 (t, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46-7.25 (m, 8H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.95 (bs, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (t, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.58-3.29 (m, 6H), 3.19 (m, 4H), 3.11-3.00 (m, 6H), 2.97 (t, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.54 (m, 4H), 1.44 (s, 1H), 1.33 (bs, 1H), 1.22 (m, 6H), 1.04 (m, 6H), 0.86 (m, 2H), 0.77 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1554 $(M+H)^+$, 1552 $(M-H)^-$.

[3322] **2.1536-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-({(2S)-2-[({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)아미노]-3-메틸부타노일}아미노)프로파노일]아미노}벤질)옥시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 YY)의 합성**

[3323] 실시예 2.119.15 (11 mg)를 N,N-디메틸포름아미드 (0.1 mL) 중에 용해시켰다. 2-(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일)-1,1,3,3-테트라메틸이소우로늄 헥사플루오로포스페이트(V) (11 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (7.4 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물을 N,N-디메틸포름아미드 (0.2 mL) 중 실시예 2.152.1 (34 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (16.3 mg)의 또 다른 혼합물에 첨가하였다. 반응물을 60분 동안 실온에서 교반하고 트리플루오로아세트산 (36 mg)으로 켄칭하였다. 혼합물을 물 (0.75 mL) 및 디메틸 술폭시드 (0.75 mL)로 희석하고, Luna 컬럼: C18(2), 100 A, 150 x 30 mm이 구비된 Grace Reveleris 상에서 30분에 걸쳐 물 (w/0.1% TFA) 중 10 내지 75% 아세토니트릴을 사용하여 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물 분획들을 풀링하고, 동결시키고, 및 동결건조시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세트산 염으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.85 (m, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.53-7.39 (m, 8H), 7.36 (q, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.96 (d, 1H),5.18 (bs, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.65 (t, 1H), 4.37 (t, 1H), 4.19 (t, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.73 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 8H), 3.24 (m, 4H), 3.17-3.07 (m, 4H), 3.02 (t, 2H), 2.95 (t, 2H), 2.76 (m, 4H), 2.62 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.86 (q, 1H), 1.62 (m, 4H), 1.38 (bs, 2H), 1.28 (m, 6H), 1.18-1.02 (m, 6H), 0.96 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1773 $(M-H)^-$.

[3324] **2.154(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-**

1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 YT)의 합성

[3325] **2.154.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)벤질)옥시)카르보닐)(2-술포에틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3326] N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중 실시예 1.2.9 (200 mg), 실시예 2.123.19 (288 mg), 및 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (50.2 mg)의 혼합물을 빙조에서 냉각하고, N,N-디이소프로필에틸아민 (143 L)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 농축하였다. 테트라히드로푸란 (0.5 mL) 및 메탄올 (0.5 mL)을 잔사에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 빙조에서 냉각하고 물 (2.5 mL) 중 수산화리튬 수화물 (147 mg)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 빙조에서 냉각하였다. pH가 6에 도달할 때까지 트리플루오로아세트산 (361 L)을 적가하였다. 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 35 내지 45% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 1375.5 $(M-H)^-$.

[3327] **2.154.2(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산**

[3328] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (5.22 mg), 실시예 2.154.1 (23.5 mg) 및 실시예 2.147.3 (24 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (23.84 L)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 35 내지 50% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.23-8.04 (m, 2H), 8.02 (dd, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.55-7.30 (m, 7H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.07-4.88 (m, 4H), 4.47-4.32 (m, 3H), 4.22 (dt, 1H), 3.97-3.73 (m, 4H), 3.62-3.45 (m, 35H), 3.31 (t, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.06 (d, 2H), 2.83-2.54 (m, 5H), 2.47-2.29 (m, 1H), 2.13-1.84 (m, 5H), 1.52 (d, 1H), 1.43-0.69 (m, 26H). MS (ESI) m/e 1043.0 $(M-2H)^{2-}$.

[3329] **2.155(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 YU)의 합성**

[3330] **2.155.13-(1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)프로판산**

[3331] 실시예 2.150.1을 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)펜트-4-인산으로 대체하여, 실시예 2.150.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3332] **2.155.2(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}에틸)-L-굴론산**

[3333] 실시예 2.150.2 및 실시예 2.112.2를 각각 실시예 2.155.1 및 실시예 2.154.1로 대체하여, 실시예 2.150.3에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 9.87

(d, 1H), 8.25-8.06 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.54-7.28 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98-6.85 (m, 3H), 5.09-4.89 (m, 4H), 4.76 (ddd, 1H), 4.36 (ddd, 3H), 4.17 (q, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.76 (d, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.49-3.44 (m, 37H), 3.20 (s, 5H), 3.01-2.82 (m, 3H), 2.13-1.81 (m, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.39-0.50 (m, 23H). MS (ESI) m/e 1069.7 $(M+2H)^{2+}$.

[3334] **2.156(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 YV)의 합성**

[3335] 실시예 2.155.2의 제조 동안 실시예 2.156을 순수한 부분입체이성체로서 단리하였다. (3-위치에서의 절대 배치의 지정은 임의적이다.) ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.08 (d, 2H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.59 (dd, 1H), 5.06-4.86 (m, 4H), 4.43 (dt, 2H), 4.32 (t, 1H), 4.11 (t, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (t, 3H), 3.55-3.41 (m, 43H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 5H), 3.10 (t, 1H), 3.03-2.86 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.13-1.82 (m, 6H), 1.52 (s, 1H), 1.37-0.65 (m, 26H). MS (ESI) m/e 1067.8 $(M-2H)^{2-}$.

[3336] **2.157(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사헵타트리아콘탄-37-일)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 YW)의 합성**

[3337] 실시예 2.155.2의 제조 동안 실시예 2.157을 순수한 부분입체이성체로서 단리하였다. (3-위치에서의 절대 배치의 지정은 임의적이다.) ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.81 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.10 (d, 2H), 8.00 (d, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.28 (m, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 5.59 (t, 1H), 5.06-4.87 (m, 4H), 4.46-4.26 (m, 2H), 4.12 (d, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.75 (d, 3H), 3.46 (d, 27H), 3.40-3.36 (m, 2H), 3.19 (s, 5H), 3.01-2.85 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.99 (d, 4H), 1.52 (s, 1H), 1.35-0.65 (m, 23H). MS (ESI) m/e 1067.8 $(M-2H)^{2-}$.

[3338] **2.158(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]페닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 ZB)의 합성**

[3339] **2.158.1소듐 3-아지도프로판-1-술포네이트**

[3340] 물 (25 mL) 중 소듐 아지드 (3.25 g)의 혼합물에 아세톤 (25mL) 중 1, 2-옥사티올란 2,2-디옥시드 (6.1 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 건조 상태까지 농축하였다. 고형물을 디에틸 에테르 (100 mL) 중에 현탁시키고 환류에서 1시간 동안 교반하였다. 현탁액을 실온까지 냉각하고, 여과에 의해 고형물을 수집하고, 아세톤 및 디에틸 에테르로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 얻었다. MS (LC-MS) m/e 164 $(M-H)^-$.

[3341] **2.158.2이소프로필 3-아지도프로판-1-술포네이트**

[3342] 진한 HCl (90 mL) 중 실시예 2.158.1 (6.8 g)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 건조 상태까지 농축하였다. 잔사를 디클로로메탄(350 mL) 중에 용해시키고, 트리이소프로폭시메탄 (42.0 mL)을 혼합물에 한꺼번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하고 건조 상태까지 농축하였다. 조질 잔사를, 10/1 석유 에테르/에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공

하였다. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.42 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 2.08-2.15 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.51 (t, 2H), 4.95-5.01 (m, 1H).

[3343] **2.158.3 3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-(1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)프로판산**

[3344] *t*-부탄올/H_2O (2:1, 9 mL) 중 실시예 2.150.1 (450 mg)의 혼합물에 실시예 2.158.2 (483 mg)를 첨가한 후에 황산구리(II) (18.59 mg) 및 소듐 (R)-2-((S)-1,2-디히드록시에틸)-4-히드록시-5-옥소-2,5-디히드로푸란-3-올레이트 (46.2 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 혼합물을 건조 상태까지 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H-NMR (디메틸 술폭시드-d_6, 400 MHz): 2.06-2.10 (m, 2H), 2.45-2.48 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 2H), 4.40-4.44 (m, 2H), 5.55-5.59 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 8.10 (s, 1H). MS (LCMS) m/e 359 $(M+H)^+$.

[3345] **2.158.4 (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}에틸)-L-굴론산**

[3346] 실시예 2.150.2 및 실시예 2.112.2를 각각 실시예 2.158.3 및 실시예 2.154.1로 대체하여, 실시예 2.150.3에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. 화합물을 순수한 부분입체이성체로서 단리하였다. (3-위치의 절대 배치는 임의로 지정되었다.) ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 10.14-9.66 (m, 1H), 8.07 (d, 2H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52-7.29 (m, 7H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.92 (d, 3H), 5.58 (t, 1H), 5.09-4.84 (m, 4H), 4.35 (dt, 3H), 4.15-4.02 (m, 1H), 3.89-3.65 (m, 4H), 3.28 (d, 1H), 3.21 (dd, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 3.01-2.86 (m, 4H), 2.62 (d, 3H), 2.37 (t, 2H), 2.29 (s, 0H), 2.02 (dt, 5H), 1.52 (s, 1H), 1.40-0.59 (m, 24H). MS (ESI) m/e 1715.3 $(M-H)^-$.

[3347] **2.159 (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-[(N-{(3R)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-[1-(3-술포프로필)-1H-1,2,3-트리아졸-4-일]프로파노일}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 ZC)의 합성**

[3348] 실시예 2.158의 제조 동안 실시예 2.159를 순수한 부분입체이성체로서 단리하였다. (3-위치의 절대 배치는 임의로 지정되었다.) ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.97 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.55-7.37 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 3H), 7.17 (d, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.58 (t, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.50-4.26 (m, 3H), 4.10 (s, 1H), 3.98-3.73 (m, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.34-3.01 (m, 6H), 3.01-2.83 (m, 4H), 2.63 (d, 4H), 2.42 (d, 1H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.53 (s, 1H), 1.39-0.68 (m, 27H). MS (ESI) m/e 1715.4 $(M-H)^-$.

[3349] **2.160 (6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-[2-(2-술포에톡시)에틸]-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 ZJ)의 합성**

[3350] **2.160.1 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 2-(2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)에톡시)에탄술포네이트**

[3351] 20℃에서 디메틸 술폭시드 (0.9 mL) 중 tert-부틸 (2-히드록시에틸)카르바메이트 (433 mg)의 혼합물에 4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 에텐술포네이트 (500 mg) 및 K_2CO_3 (210 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃까지 가온하고 뚜껑 닫힌 병에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 페트롤 에

테르/ 에틸 아세테이트 (10:1 내지 2:1)로 용출시키는, 실리카겔 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 630.3 $(M+Na)^+$.

[3352] **2.160.24-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부틸 2-(2-아미노에톡시)에탄술포네이트**

[3353] 20℃에서 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 실시예 2.160.1 (1.5 g)의 혼합물에 브롬화아연(II) (0.445 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 브롬화아연(II) (278 mg)을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응물을 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 1 M 수성 Na_2CO_3 혼합물(5 mL)로 켄칭하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄/메탄올 (10:1)로 용출시키는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 508.2 $(M+H)^+$.

[3354] **2.160.3tert-부틸 3-((2-(2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)에틸)아미노)프로파노에이트**

[3355] *N, N*-디메틸포름아미드 (5.5 mL) 및 물 (0.55 mL) 중 실시예 2.160.2 (0.365 g)의 혼합물에 tert-부틸 아크릴레이트 (0.105 mL) 및 트리에틸아민 (10.02 L)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 30시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔사를 1 M 수성 Na_2CO_3 혼합물 (5 mL)과 혼합하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 디클로로메탄/ 에틸 아세테이트(3:1) 및 디클로로메탄 /메탄올 (10:1)로 용출시키는, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 636.3 $(M+H)^+$.

[3356] **2.160.4tert-부틸 3-(N-(2-(2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)에틸)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도)프로파노에이트**

[3357] 0℃에서 *N, N*-디메틸포름아미드 (1.75 mL) 중 실시예 2.160.3 (557.5 mg), 2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트산 (272 mg) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (667 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.459 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl 혼합물과 혼합하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를, 석유 에테르/ 에틸 아세테이트 (2/1)로 용출시키는, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 795.3 $(M+Na)^+$.

[3358] **2.160.53-(2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-N-(2-(2-술포에톡시)에틸)아세트아미도)프로판산**

[3359] 디클로로메탄 (4 mL) 중 실시예 2.160.4 (230 mg)의 혼합물에 트리플루오로아세트산 (3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔사를, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 80% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (LC-MS) m/e 379.0 $(M+Na)^+$.

[3360] **2.160.62-(2-(2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-N-(3-((2,5-디옥소피롤리딘-1-일)옥시)-3-옥소프로필)아세트아미도)에톡시)에탄-1-술폰산**

[3361] N,N-디메틸포름아미드 중 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (16.43 mg), 실시예 2.160.5 (30 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (45.6 mg)의 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 혼합물을, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 2 내지 30% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 475.9$(M+H)^+$.

[3362] **2.160.7(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-[2-(2-술포에톡시)에틸]-베타-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜틸}에틸)-L-굴론산**

[3363] 0℃에서 N,N-디메틸포름아미드 (0.8 mL) 중 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (4.45 mg), 실시예 2.160.6 (8.97 mg) 및 실시예 2.154.1 (20 mg)의 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 L 적가)을 첨가하였다. 반응 혼합물

을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 30 내지 55% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 9.88 (d, 1H), 8.28-8.10 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56-7.31 (m, 7H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.06-4.90 (m, 4H), 4.38 (q, 3H), 4.28-4.11 (m, 1H), 3.87 (t, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.71-3.49 (m, 5H), 3.21 (d, 2H), 3.12 (q, 2H), 2.97 (dt, 3H), 2.84-2.57 (m, 6H), 2.38 (dd, 1H), 2.13-1.86 (m, 5H), 1.55 (s, 1H), 1.39-0.64 (m, 25H). MS (ESI) m/e 867.6 $(M-2H)^{2-}$.

[3364] **2.1616-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-[1-({3-[2-({[(2-{2-[(2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시옥산-2-일]에틸}-4-{[(2S)-2-{[(2S)-2-{[(2S)-2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-3-{4-[(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)옥시]폐닐}프로파노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}프로파노일]아미노}페닐)메톡시]카르보닐}[(3R,4S,5R)-3,4,5,6-테트라히드록시헥실]아미노)에톡시]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일}메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (신톤 ZE)의 합성**

[3365] 실시예 2.153에서 실시예 2.119.15를 실시예 2.120.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 12.84 (bs, 2H), 9.92 (m, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.89 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 5.02 (bs, 4H), 4.96 (s, 2H), 4.59 (dd, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.21 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.53 (m, 4H), 3.50 (s, 40H), 3.42 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.23 (s, 6H), 3.20-3.08 (m, 6H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (t, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06-1.92 (m, 2H), 1.67-1.52 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 6H), 1.18-1.01 (m, 6H), 0.92 (m, 2H), 0.84 (m, 6H), 0.78 (m, 6H). MS (ESI) m/e 1078 $(M-2H)^-$.

[3366] **2.1624-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]에톡시}에톡시)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 ZS)의 합성**

[3367] **2.162.13-(1-((3-(2-((((2-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3368] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.62.6으로 대체하고 실시예 1.2.9를 실시예 1.85로 대체하여 실시예 2.162.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1261.4 $(M-H)^-$.

[3369] **2.162.24-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-3-(2-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]에톡시}에톡시)페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3370] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.162.1로 대체하여 실시예 2.162.2를 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 8.18 (t, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50-7.29 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.94 (d, 4H), 4.08 (hept, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.92-3.68 (m, 8H), 3.51-3.13 (m, 12H), 2.98 (t, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.65 (s, 1H), 1.43-0.66 (m, 18H). MS (ESI) m/e 1398.5 $(M-H)^-$.

[3371] **2.1632,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-**

2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[(79S,82S)-74-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-82-메틸-77,80,83-트리옥소-79-(프로판-2-일)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-테트라코사옥사-74,78,81-트리아자트리옥타콘탄-83-일]아미노}페닐]-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-글로-옥톤산 (신톤 ZW)의 합성

[3372] **2.163.1벤질 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53, 56,59,62, 65,68,71-테트라코사옥사-74-아자헵타헵타콘탄-77-오에이트**

[3373] 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-아민을 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-테트라코사옥사트리헵타콘탄-73-아민으로 대체하여, 실시예 2.147.1에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 625.9 $(M+2H)^{2+}$.

[3374] **2.163.22,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59, 62,65,68,71-테트라코사옥사-74-아자헵타헵타콘탄-77-오익 산**

[3375] 실시예 2.147.1을 실시예 2.163.1로 대체하여, 실시예 2.147.2에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1160.7 $(M+H)^{+}$.

[3376] **2.163.32,5-디옥소피롤리딘-1-일 74-(2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44, 47,50,53, 56,59,62,65,68,71-테트라코사옥사-74-아자헵타헵타콘탄-77-오에이트**

[3377] 실시예 2.147.2를 실시예 2.163.2로 대체하여, 실시예 2.147.3에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 698.1$(M+2H)^{2+}$.

[3378] **2.163.42,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[(79S,82S)-74-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-82-메틸-77,80,83-트리옥소-79-(프로판-2-일)-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56, 59,62,65,68,71-테트라코사옥사-74,78,81-트리아자트리옥타콘탄-83-일]아미노}페닐]-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-글로-옥톤산**

[3379] 실시예 2.147.3 및 실시예 2.141.4를 각각 실시예 2.163.3 및 실시예 2.154.1로 대체하여, 실시예 2.147.4에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.23-7.87 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53-7.25 (m, 7H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.07-4.85 (m, 4H), 4.49-4.30 (m, 3H), 4.20 (dt, 1H), 3.52 (d, 8H), 3.46-3.26 (m, 7H), 3.20 (s, 4H), 3.15-2.82 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.38 (dq, 1H), 2.11-1.82 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.39-0.66 (m, 24H). MS (ESI) m/e 1326.9 $(M-2H)^{2-}$.

[3380] **2.1646-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3-{2-[{[(4-{[(2S,5S)-2-[3-(카르바모일아미노)프로필]-10-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-4,7-디옥소-5-(프로판-2-일)-15-술포-13-옥사-3,6,10-트리아자펜타데카난-1-오일]아미노}페닐)메톡시]카르보닐}(2-술포에틸)아미노]에톡시}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 ZX)의 합성**

[3381] N,N-디메틸포름아미드 (0.3 mL) 중 1-히드록시피롤리딘-2,5-디온 (2.74 mg), 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드 (4.26 mg) 및 실시예 2.160.5 (9.01 mg)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각하였다. 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (3.65 mg) 및 실시예 2.112.2 (20 mg)와 N,N-디이소프로필에틸아민 (22.19 L)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 0.1% 트리플루오로아세트산 물 중 30% 내지 55% 아세토니트릴로 용출시키는, 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.95 (d, 1H), 8.18-7.89 (m, 3H), 7.76 (d, 1H), 7.57 (d, 3H), 7.52-7.21 (m, 8H), 7.04 (d, 2H), 6.92 (d, 1H),

4.94 (d, 4H), 4.37 (d, 2H), 4.19 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.77 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.96 (dt, 4H), 2.73 (dt, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.61 (d, 3H), 1.47-0.86 (m, 11H), 0.80 (ddd, 12H). MS (ESI) m/e 1617.5 $(M-H)^-$.

[3382] **2.165이 단락은 의도적으로 비워 두었다.**

[3383] **2.1666-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 AAA)의 합성**

[3384] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.167.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.86 (br d, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (br t, 2H), 3.82 (br m, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.43 (br m, 4H), 3.23 (br m, 5H), 3.13 (t, 1H), 3.10 (br m, 1H), 3.01 (br m, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.37 (br m, 1H), 1.28 (br m, 6H), 1.10 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.88-0.69 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1713.6 $(M-H)^-$.

[3385] **6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 AAA)의 대안적인 합성**

[3386] **2.166.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3387] N,N-디메틸포름아미드 (0.5 mL) 중 실시예 1.85 (0.065 g), 1-히드록시벤조트리아졸 (0.013 g) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL)의 교반된 용액에 실시예 2.123.19 (0.085 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 메탄올 (0.5 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.5 mL)의 용매 혼합물 중에 용해시키고, 수산화리튬 일수화물 (30 mg)을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 주위 온도에서 교반한 후에, 반응물을 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 0.1 mL 트리플루오로아세트산을 함유하는 메탄올/물 (1:1, 1 ML) 중에 용해시켰다. 샘플을, 40분에 걸쳐 0.01% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 100% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm 컬럼, 100 mL/min)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/z 1357.5 $(M+H)^+$.

[3388] **2.166.26-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)-3-(1-((3-(2-((((2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)-4-((S)-2-((S)-2-(2-((3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)피콜린산 (신톤 AAA)**

[3389] N,N-디메틸포름아미드 (200 L) 중 실시예 2.119.15 (16 mg)의 용액에 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (16 mg, HATU) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (17 L)을 첨가하였다. 반응물을 5분 동안 교반하고, N,N-디메틸포름아미드 (200 L) 중 실시예 2.166.1 (48 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (20 L)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 교반하고,N,N-디메틸포름아미드/물 (1/1, 1.5 mL)의 혼합물로 희석하였다. 샘플을, 40분에 걸쳐 0.01% 트리플루오로아세트산을 함유하는 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는 역상 HPLC (Phenomenex Luna C18 250 x 50 mm 컬럼, 100 mL/min)에 의

해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획들을 동결건조시켜 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.86 (br d, 1H), 8.17 (br d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.39 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.64 (t, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 4.16 (d, 1H), 4.01 (d, 1H), 3.88 (br t, 2H), 3.82 (br m, 3H), 3.75 (br m, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.54 (d, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.43 (br m, 4H), 3.23 (br m, 5H), 3.13 (t, 1H), 3.10 (br m, 1H), 3.01 (br m, 2H), 2.93 (t, 1H), 2.83-2.68 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 (br m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.55 (br m, 1H), 1.37 (br m, 1H), 1.28 (br m, 6H), 1.10 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.88-0.69 (m, 12H). MS (ESI) m/z 1713.6 $(M-H)^-$.

[3390] **2.1672,6-언히드로-8-(2-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{[(2S)-2-({(2S)-2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]-3-메틸부타노일}아미노)프로파노일]아미노}펜닐)-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산 (신톤 AAD)의 합성**

[3391] **2.167.13-(1-((3-(2-((((4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(2-((2S,3R,4R,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)에틸)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3392] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)펜닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.123.19으로 대체하고 실시예 1.2.9를 실시예 1.85로 대체하여 실시예 2.167.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1355.5 $(M-H)^-$.

[3393] **2.167.22,6-언히드로-8-(2-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{[(2S)-2-({(2S)-2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]-3-메틸부타노일}아미노)프로파노일]아미노}펜닐)-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산**

[3394] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.167.1로 대체하여 실시예 2.167.2를 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 9.90 (d, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.96 (d, 4H), 4.36 (t, 1H), 4.22-4.06 (m, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.26-3.17 (m, 4H), 3.14-2.88 (m, 5H), 2.78-2.55 (m, 2H), 2.10-1.88 (m, 5H), 1.69-1.49 (m, 2H), 1.39-0.73 (m, 28H). MS (ESI) m/e 1492.5 $(M-H)^-$.

[3395] **2.1682-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{4-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]부틸}펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 AAE)의 합성**

[3396] **2.168.13-(1-((3-(2-((((4-(4-아미노부틸)-2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리히드록시테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)옥시)카르보닐)((S)-3,4-디히드록시부틸)아미노)에톡시)-5,7-디메틸아다만탄-1-일)메틸)-5-메틸-1H-피라졸-4-일)-6-(8-(벤조[d]티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피콜린산**

[3397] 실시예 2.49.1에서 (9H-플루오렌-9-일)메틸 ((S)-3-메틸-1-(((S)-1-((4-((((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)펜닐)아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일)아미노)-1-옥소부탄-2-일)카르바메이트를 실시예 2.124.5로 대체하고 실시예 1.2.9를 실시예 1.85로 대체하여 실시예 2.168.1을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1229.5 $(M-H)^-$.

[3398] **2.168.22-{[({2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}[(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일)옥시]메틸}-5-{4-[2-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세트아미도]부틸}펜닐 베타-D-글루코피라노스이두론산**

[3399] 실시예 2.54에서 실시예 2.49.1을 실시예 2.168.1로 대체하여 실시예 2.168.2를 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 8.01 (dt, 1H), 7.77 (dt, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51-7.39 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (s, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.84-6.80 (m, 1H), 5.14-4.98 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.48-3.19 (m, 10H), 3.08-2.96 (m, 4H), 2.52 (s, 4H), 2.07 (s, 2H), 1.77-0.72 (m, 14H). MS (ESI) m/e 1366.5 $(M-H)^-$.

[3400] **2.1696-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-3-{1-[(3-{2-[{[(4-{[(2S)-5-(카르바모일아미노)-2-{[(2S)-2-{[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]아미노}-3-메틸부타노일]아미노}펜타노일]아미노} 페닐)메톡시]카르보닐}(2-술포에틸)아미노]아세트아미도}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-일)메틸]-5-메틸-1H-피라졸-4-일}피리딘-2-카르복실산 (신톤 ABG)의 합성**

[3401] 실시예 2.49.1을 실시예 1.89.12로 대체하여 실시예 2.54에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.95 (d, 1H), 8.10-7.96 (m, 1H), 7.75 (t, 2H), 7.57 (dd, 3H), 7.51-7.18 (m, 8H), 6.95 (d, 3H), 6.92 (s, 0H), 5.03-4.86 (m, 4H), 4.36 (d, 1H), 3.85 (t, 2H), 3.78-3.67 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 3.33 (t, 2H), 3.04-2.86 (m, 4H), 2.63 (d, 2H), 2.13 (dd, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98-1.87 (m, 0H), 1.71-1.23 (m, 10H), 1.24-0.85 (m, 6H), 0.78 (t, 11H). MS (ESI) m/e 1463.5 $(M-H)^-$.

[3402] **2.170N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-{4-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}술파닐)에틸](2-술포에틸)카르바모일}옥시)메틸]페닐}-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 ABL)의 합성**

[3403] 실시예 2.1에서 실시예 1.2.9를 실시예 1.90.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 10.0 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (br s, 1H) 7.78 (d, 1H), 7.60 (m, 3H) 7.52 (t, 1H), 7.47 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H) 7.32 (s, 1H), 7.28 (d, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.96 (d, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.18 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.46 (br m, 2H), 3.58 (t, 2H), 3.29 (v br m, 2H), 3.01 (br m, 3H), 2.95 (br m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.61 (br m, 2H) 2.16 (m, 1H), 2.10 (m, 4H), 1.96 (br m, 1H), 1.69 (v br m, 1H), 1.59 (v br m, 1H), 1.53-1.40 (m, 7H), 1.39-1.22 (m, 5H), 1.17 (m, 3H), 1.13-0.88 (m, 6H), 0.87-0.77 (m, 9H), 0.75 (s, 3H). MS (ESI) m/e 1466.5 $(M-H)^-$.

[3404] **2.171N-[6-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)헥사노일]-L-발릴-N-[4-({[(3-{3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}프로필)(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)페닐]-N5-카르바모일-L-오르니틴아미드 (신톤 ABN)의 합성**

[3405] 실시예 1.2.9를 실시예 1.91.13으로 대체하여 실시예 2.1에 기재된 바와 같이 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.83 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.03 (t, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.64-7.52 (m, 3H), 7.45 (ddd, 3H), 7.34 (td, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.03-6.91 (m, 3H), 4.95 (d, 4H), 4.37 (q, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.86 (t, 2H), 3.45-3.29 (m, 4H), 3.10 (t, 2H), 2.95 (dt, 4H), 2.61 (q, 2H), 2.15 (td, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 1H), 1.74-1.24 (m, 10H), 1.25-0.87 (m, 13H), 0.88-0.70 (m, 12H). MS (ESI) m/e 1450.2 $(M+H)^+$.

[3406] **2.1722-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-{4-[({(3S,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)아미노]부틸}페닐 베타-D-글루코피라노스이두론산 (신톤 AAF)의 합성**

[3407] 실시예 2.119.16을 실시예 2.168.1로 대체하여, 실시예 2.119.17에 기재된 바와 같이 표제 화합물을

제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 8.03 (d, 1H), 7.84 (br t, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (br d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (br m, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 5.02 (d, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.88 (m, 4H), 3.81 (m, 2H), 3.73 (br m, 1H), 3.62 (m, 2H), 3.47 (br m, 4H), 3.40 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.36 (br m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.71 (br m, 1H), 1.55 (br m, 2H), 1.40 (br m, 5H), 1.24 (br m, 4H), 1.10 (br m, 5H), 0.94 (br m, 1H), 0.83, 0.81 (both s, total 6H). MS (ESI) m/e 1587.5 $(M-H)^-$.

[3408] **2.1732,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[N-({(3R,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-L-알라닐]아미노}펜닐]-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산 (신톤 ABO)의 합성**

[3409] **2.173.1 (3R,6R,7aS)-6-아지도-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3410] 실시예 2.119.4에서 실시예 2.119.2를 실시예 2.119.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 262.0 $(M+NH_4)^+$.

[3411] **2.173.2 (3R,6R,7aS)-6-아미노-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3412] 실시예 2.119.5에서 실시예 2.119.4를 실시예 2.173.1로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 219.0 $(M+H)^+$.

[3413] **2173.3(3R,6R,7aS)-6-(디벤질아미노)-3-페닐테트라히드로피롤로[1,2-c]옥사졸-5(3H)-온**

[3414] 실시예 2.119.6에서 실시예 2.119.5를 실시예 2.173.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 399.1 $(M+H)^+$.

[3415] **2.173.4 (3R,5S)-3-(디벤질아미노)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온**

[3416] 반응물을 6일이 아니라 1일 동안 65℃까지 가열한 점을 제외하고는 실시예 2.119.7에서 실시예 2.119.6을 실시예 2.173.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 311.1 (M+H)+.

[3417] **2.173.5 (3R,5S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(디벤질아미노)피롤리딘-2-온**

[3418] 실시예 2.119.8에서 실시예 2.119.7을 실시예 2.173.4로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (DCI) m/e 425.2 $(M+H)^+$.

[3419] **2.173.6 tert-부틸 2-((3R,5S)-5-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-3-(디벤질아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3420] 실시예 2.119.9에서 실시예 2.119.8을 실시예 2.173.5로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. 표제 화합물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. MS (DCI) m/e 539.3 $(M+H)^+$.

[3421] **2.173.7 tert-부틸 2-((3R,5S)-3-(디벤질아미노)-5-(히드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3422] 실시예 2.119.10에서 실시예 2.119.9를 실시예 2.173.6으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 425.2 $(M+H)^+$.

[3423] **2.173.8tert-부틸 2-((3R,5S)-5-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-3-(디벤질아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3424] 실시예 2.119.11에서 실시예 2.119.10을 실시예 2.173.7로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3425] **2.173.9tert-부틸 (S)-2-(2-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-5-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3426] 실시예 2.119.12에서 실시예 2.119.11을 실시예 2.173.8로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 691.1 $(M+H)^+$.

[3427] **2.173.104-(((3R,5S)-1-(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-5-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-2-옥소피롤리딘-3-일)아미노)-4-옥소부트-2-엔산**

[3428] 실시예 2.119.13에서 실시예 2.119.12를 실시예 2.173.9로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 789.0 $(M+H)^+$.

[3429] **2.173.11tert-부틸 2-((3R,5S)-5-((2-((4-((tert-부틸디페닐실릴)옥시)-2,2-디메틸부톡시)술포닐)에톡시)메틸)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세테이트**

[3430] 실시예 2.119.14에서 실시예 2.119.13을 실시예 2173.10으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다.

[3431] **2.173.122-((3R,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-((2-술포에톡시)메틸)피롤리딘-1-일)아세트산**

[3432] 실시예 2.119.15에서 실시예 2.119.14를 실시예 2.173.11로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 377.0 $(M+H)^+$.

[3433] **2.173.132,6-언히드로-8-[2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-{[N-({(3R,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-[(2-술포에톡시)메틸]피롤리딘-1-일}아세틸)-L-발릴-L-알라닐]아미노}펜닐]-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산**

[3434] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.16을 실시예 2.123.20으로 대체하고 실시예 2.119.15를 실시예 2.173.12로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.94 (d, 1H), 8.28 (br d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.96 (d, 1H), 4.99 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.36 (t, 1H), 4.19 (br m, 1H), 4.16 (d, 1H), 3.98 (d, 1H), 3.87 (br t, 2H), 3.81 (br d, 2H), 3.73 (brm, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.31 (t, 2H), 3.21 (br m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.92 (br m, 1H), 2.75 (m, 3H), 2.65 (br m, 3H), 2.35 (br m, 1H), 2.16 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (br m, 2H), 1.55 (br m, 1H), 1.34 (br m, 1H), 1.26 (br m, 6H), 1.09 (br m, 7H), 0.93 (br m, 1H), 0.87, 0.83, 0.79 (all d, total 12H). MS (ESI) m/e 1733.3 $(M-H)^-$.

[3435] **2.1742,6-언히드로-8-{2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1H-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-[(N-{[(3R,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-(41-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-트리데카옥사-42-아자트리테트라콘탄-43-일)피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}-7,8-디데옥시-L-글리세로-L-굴로-옥톤산 (신톤 ABM)의 합성**

[3436] **2.174.1tert-부틸 [(3R,5S)-5-{[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노] 메틸}-3-(디벤질아미노)-2-옥소피롤리딘-1-일]아세테이트**

[3437] 디클로로메탄 (15 mL) 중 실시예 2.173.7 (1.6 g)의 차가운 (0℃) 용액에 트리에틸아민 (0.70 mL) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.39 mL)를 적가하였다. 빙조를 제거하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기 층을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 디클로로메탄으로 역추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 중간체 메실레이트 (1.9 g)를 제공하였다. 잔사를 아세토니트릴 (15 mL) 중에 용해시키고, 디-tert-부틸-이미노디카르복실레이트 (1.0 g) 및 탄산세슘 (2.4 g)를 첨가하였다. 반응물을 질소 하에 1일 동안 환류까지 가열하였다. 반응물을 냉각하고 물 및 디에틸 에테르를 첨가하여 켄칭하였다. 층을 분리하고 유기물을 염수로 세척하였다. 합한 수성 층을 디에틸 에테르로 역추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔사를, 헵탄 중 20% 에틸 아세테이트로 용출시키는 실리카겔 크로마토그래피

에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 624.3 $(M+H)^+$.

[3438] **2.174.2tert-부틸 [(3R,5S)-3-아미노-5-{[비스(tert-부톡시카르보닐) 아미노]메틸}-2-옥소피롤리딘-1-일]아세테이트**

[3439] 에틸 아세테이트 (6 mL) 및 메탄올 (18 mL) 중 실시예 2.174.1 (1.0 g)의 용액에 탄소 상 수산화팔라듐 (100 mg, 20 중량%)을 첨가하였다. 반응물을 1일 동안 실온에서 수소 벌룬 하에 교반하였다. 에틸 아세테이트로 용출시켜, 반응물을 규조토를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하고, 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, 주사기-팁 Teflon 40 마이크로미터 필터를 통해 여과하였다. 여과액을 감압 하에 농축하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (DCI) m/e 444.1 $(M+H)^+$.

[3440] **2.174.34-{[(3R,5S)-5-{[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노]메틸}-1-(2-tert-부톡시-2-옥소에틸)-2-옥소피롤리딘-3-일]아미노}-4-옥소부트-2-엔산**

[3441] 실시예 2.119.13에서 실시예 2.119.12를 실시예 2.174.2로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 540.2 $(M-H)^-$.

[3442] **2.174.4tert-부틸 [(3R,5S)-5-{[비스(tert-부톡시카르보닐)아미노] 메틸}-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소피롤리딘-1-일]아세테이트**

[3443] 실시예 2.119.14에서 실시예 2.119.13을 실시예 2.174.3으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (DCI) m/e 541.1 $(M+NH_4)^+$.

[3444] **2.174.52-((3R,5S)-5-(아미노메틸)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소피롤리딘-1-일)아세트산**

[3445] 디클로로메탄 (10 mL) 중 실시예 2.174.4 (284 mg)의 용액에 트리플루오로아세트산 (5 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 감압 하에 농축하였다. 잔사를 물/아세토니트릴 7/3 (5 mL) 중에 용해시키고, 동결하고 동결건조하여 표제 화합물을 제공하였고, 이를 추가 정제 없이 후속 단계에서 사용하였다. MS (ESI) m/e 266.1 $(M-H)^-$.

[3446] **2.174.62-((3R,5S)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-2-옥소-5-(41-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-트리데카옥사-42-아자트리테트라콘탄-43-일)피롤리딘-1-일)아세트산**

[3447] N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-트리데카옥사헨테트라콘탄-41-오익산 (160 mg)의 용액에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (85 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (130 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3분 동안 실온에서 교반하고, N,N-디메틸포름아미드 (1.0 mL) 중 실시예 2.174.5 (70 mg) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (130 μL)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 N,N-디메틸포름아미드/물 1/1 (3.5 mL)로 희석하였다. 용액을, 0.1% TFA 물 중 20 내지 70% 아세토니트릴로 용출시키는, Gilson 시스템 (C18 컬럼)에서의 역상 HPLC에 의해 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. MS (ESI) m/e 880.4 $(M-H)^-$.

[3448] **2.174.72,6-언히드로-8-{2-({[{2-[(3-{[4-(6-{8-[(1,3-벤조티아졸-2-일)카르바모일]-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1*H*)-일}-2-카르복시피리딘-3-일)-5-메틸-1*H*-피라졸-1-일]메틸}-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.$1^{3,7}$]데칸-1-일)옥시]에틸}(2-술포에틸)카르바모일]옥시}메틸)-5-[(*N*-{[(3*R*,5*S*)-3-(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1*H*-피롤-1-일)-2-옥소-5-(41-옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-트리데카옥사-42-아자트리테트라콘탄-43-일)피롤리딘-1-일]아세틸}-L-발릴-L-알라닐)아미노]펜닐}-7,8-디데옥시-L-*글리세로*-L-굴로-*옥톤산***

[3449] 실시예 2.119.17에서 실시예 2.119.15를 실시예 2.174.6으로 대체하고 실시예 2.119.16을 실시예 2.123.20으로 대체하여 표제 화합물을 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 디메틸 술폭시드-d_6) δ ppm 9.93 (br d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.91 (br d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (br d, 1H), 7.49-7.42 (m, 3H), 7.40 (br d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.06 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.00 (br d, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.70 (t, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.00 (dd, 2H), 3.88 (br m, 2H), 3.85 (br m, 1H), 3.80 (br m, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.50 (s, 44H), 3.48 (d, 4H), 3.43 (br m, 2H), 3.34 (br m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.21 (v br m, 2H), 3.14 (t, 2H), 3.10 (v br m, 1H), 3.00 (t, 2H), 2.94

(br m, 1H), 2.76 (v br m, 1H), 2.64 (v br m, 3H), 2.34 (br t, 2H), 2.32 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.09 (br d, 3H), 2.00 (br m, 1H), 1.56 (br m, 1H), 1.39-1.19 (br m, 8H), 1.19-0.92 (br m, 8H), 0.88 (br d, 3H), 0.87 (br m, 1H), 0.82 (br d, 6H), 0.79 (br s, 3H). MS (ESI) m/e 1119.2 $[(M-2H)/2]^{-}$.

[3450] **2.175(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-(2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-운데카옥사테트라트리아콘탄-34-일)-b-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 ABU)의 합성**

[3451] 실시예 2.147.4를 실시예 2.167.1로 대체하여, 실시예 2.141.4에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 1033.4 $(M+2H)^{2+}$.

[3452] **2.176(6S)-2,6-언히드로-6-(2-{2-[({[2-({3-[(4-{6-[8-(1,3-벤조티아졸-2-일카르바모일)-3,4-디히드로이소퀴놀린-2(1H)-일]-2-카르복시피리딘-3-일}-5-메틸-1H-피라졸-1-일)메틸]-5,7-디메틸트리시클로[3.3.1.13,7]데스-1-일}옥시)에틸][(3S)-3,4-디히드록시부틸]카르바모일}옥시)메틸]-5-({N-[(2,5-디옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)아세틸]-N-[2-(2-술포에톡시)에틸]-b-알라닐-L-발릴-L-알라닐}아미노)펜닐}에틸)-L-굴론산 (신톤 ABV)의 합성**

[3453] 실시예 2.154.1을 실시예 2.167.1로 대체하여, 실시예 2.160.7에서의 절차를 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. MS (ESI) m/e 859.4 $(M+2H)^{2+}$.

[3454] **실시예 3: 예시적인 Bcl-xL 저해 ADC의 합성**

[3455] 하기에 설명된 9가지의 예시적인 방법 중 하나를 이용하여 예시적인 ADC를 합성하였다. 표 6은 어느 방법을 이용하여 각각의 예시적인 ADC를 합성하였는지에 관련된 것이다.

[3456] *방법 A*. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액 (10 mM, 0.017 mL)의 용액을 37℃까지 예열한 항체의 용액 (10 mg/mL, 1 mL)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 유지하였다. 환원된 항체의 용액을 신톤의 용액 (3.3 mM, 0.160 mL (디메틸술폭시드(DMSO) 중))에 첨가하고, 30분 동안 부드럽게 혼합하였다. 상기 반응액, 이어서 둘베코 인산염-완충 염수(Dulbecco's phosphate-buffered saline; DPBS) (1.6 mL)를 탈염 컬럼 (PD10, DPBS로 3회 세척한 후 사용) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (3 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 0.2 마이크론의 저 단백질-결합성 13 mm 시린지-필터를 통하여 여과시키고, 4℃에서 보관하였다.

[3457] *방법 B.* Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액 (10 mM, 0.017 mL)의 용액을 37℃까지 예열한 항체의 용액 (10 mg/mL, 1 mL)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 37℃에서 1시간 동안 유지하였다. 환원된 항체의 용액을 보릭 완충제(boric buffer) (0.05 mL, 0.5 M, pH8)를 첨가하여 pH=8까지 조정하고, 신톤의 용액 (3.3 mM, 0.160 mL (DMSO 중))에 첨가하고, 4시간 동안 부드럽게 혼합하였다. 상기 반응액, 이어서 DPBS (1.6 mL)를 탈염 컬럼 (PD10, DPBS로 3회 세척한 후 사용) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (3 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 0.2 마이크론의 저 단백질-결합성 13 mm 시린지-필터를 통하여 여과시키고, 4℃에서 보관하였다.

[3458] *방법 C*. I235/96 팁 ModuLar Dispense Technology (MDT), 그리퍼 아암(gripper arm) (파트 7400358)을 포함하는 일회용 헤드 (파트 70243540), 및 확장 덱 상의 8-팁 Varispan 피펫팅 아암 (파트 7002357)이 갖추어진 PerkinElmer Janus (파트 AJL8M01) 로봇식 액체 처리 시스템을 사용하여 콘쥬게이션을 수행하였다. PerkinElmer Janus 시스템을 WinPREP 버전 4.8.3.315 소프트웨어를 이용하여 제어하였다.

[3459] Pall Filter 플레이트 5052를 MDT를 사용하여 100 μL 1x DPBS로 사전 습윤시켰다. 진공을 10초 동안 필터 플레이트에 적용하고, 이어서 5초간 통기시켜 DPBS를 필터 플레이트로부터 제거하였다. DPBS 중 단백질 A 수지 (GE MabSelect Sure)의 50% 슬러리를 자기볼(magnetic ball)이 갖추어진 8웰 저장소에 붓고, 저장 플레이트 아래에서 이동 자석을 통과시킴으로써 상기 수지를 혼합하였다. 1 mL 전도성 팁이 갖추어진 8 팁 Varispan 아암을 사용하여 수지 (250 μL)를 흡인하고, 96웰 필터 플레이트로 옮겼다. 진공을 2 사이클 적용하여 대부분의 상기 완충제를 제거하였다. MDT를 사용하여, 150 μL의 1xPBS를 흡인하고, 상기 수지가 담긴 96웰 필터 플레이트로 분배하였다. 진공을 적용하여 완충제를 수지로부터 제거하였다. 헹굼/진공 사이클을 3회 반복하였다. 2 mL, 96웰, 수집용 플레이트를 Janus 덱에 장착하고, MDT에 의해 450 μL의 5x DPBS를 상기 수집용 플레이트로 옮겼다

(이후의 사용을 위하여). (200 μL) DPBS 중 용액으로서의 환원된 항체 (2 mg)를 조건 A용으로 상기에 설명된 바와 같이 제조하고, 96웰 플레이트 내로 예비로딩하였다. 환원된 항체의 용액들을 수지를 포함하는 필터 플레이트 웰로 옮기고, 혼합물을 사이클당 45초 동안 웰 내에서의 100 μL 부피의 반복된 흡인/분배에 의해 MDT와 혼합하였다. 흡인/분배 사이클을 5분의 코스에 걸쳐 총 5회 반복하였다. 진공을 상기 필터 플레이트에 2 사이클 동안 적용함으로써 여분의 항체를 제거하였다. MDT 팁을 5 사이클 동안 물로 헹구었다 (200 μL, 1 mL의 총 부피). MDT에 의해 150 μL의 DPBS를 수지-결합 항체를 포함하는 필터 플레이트 웰에 흡인하여 분배하고, 진공을 2 사이클 동안 적용하였다. 세척 및 진공의 순서를 2회 더 반복하였다. 마지막 진공 사이클 후, 100 μL의 1x DPBS를 수지-결합 항체를 포함하는 웰에 분배하였다. 그 후 MDT에 의해 96웰 포맷으로 플레이팅된 각각의 신톤의 3.3 mM 디메틸 술폭시드 용액 30 μL를 수집하고, 이것을 DPBS 중 수지-결합 항체를 포함하는 필터 플레이트에 분배하였다. 상기 콘쥬게이션 혼합물을 포함하는 웰을 사이클당 45초 동안 상기 웰 내에서의 100 μL 부피의 반복된 흡인/분배에 의해 MDT를 이용하여 혼합하였다. 흡인/분배 순서를 5분의 코스에 걸쳐 총 5회 반복하였다. 진공을 2 사이클 적용하여 여분의 신톤을 제거하여 폐기하였다. MDT 팁을 5 사이클 동안 물로 헹구었다 (200 μL, 1 mL의 총 부피). MDT에 의해 DPBS (150 μL)를 흡인하여 이를 콘쥬게이션 혼합물에 분배하고, 진공을 2 사이클 동안 적용하였다. 세척 및 진공의 순서를 2회 더 반복하였다. 그 후 MDT 그리퍼에 의해 필터 플레이트 및 칼라(collar)를 보유 스테이션 쪽으로 이동시켰다. MDT에 의해 진공 매니폴드 내부에 450 μL의 10x DPBS를 포함하는 2 mL 수집 플레이트를 넣었다. MDT는 필터 플레이트 및 칼라의 배치에 의해 진공 매니폴드를 재조립하였다. MDT 팁을 5 사이클 동안 물로 헹구었다 (200 μL, 1 mL의 총 부피). MDT에 의해 100 μL의 IgG Elution Buffer 3.75 (Pierce)를 흡인하여 콘쥬게이션 혼합물에 분배하였다. 1분 후, 진공을 2 사이클 적용하고, 450 μL의 5x DPBS를 포함하는 수용 플레이트에서 용출제를 포착하였다. 흡인/분배 순서를 추가 3회 반복하여 DPBS 중 1.5 내지 2.5 mg/mL (pH 7.4)의 범위의 농도를 갖는 ADC 샘플을 전달하였다.

[3460] *방법 D*. I235/96 팁 ModuLar Dispense Technology (MDT), 그리퍼 아암 (파트 7400358)을 포함하는 일회용 헤드 (파트 70243540), 및 확장 덱 상의 8-팁 Varispan 피펫팅 아암 (파트 7002357)이 갖추어진 PerkinElmer Janus (파트 AJL8M01) 로봇식 액체 처리 시스템을 사용하여 콘쥬게이션을 수행하였다. PerkinElmer Janus 시스템을 WinPREP 버전 4.8.3.315 소프트웨어를 이용하여 제어하였다.

[3461] Pall Filter 플레이트 5052를 MDT를 사용하여 100 μL 1x DPBS로 사전 습윤시켰다. 진공을 10초 동안 필터 플레이트에 적용하고, 이어서 5초간 통기시켜 DPBS를 필터 플레이트로부터 제거하였다. DPBS 중 단백질 A 수지 (GE MabSelect Sure)의 50% 슬러리를 자기볼이 갖추어진 8웰 저장소에 붓고, 저장 플레이트 아래에서 이동 자석을 통과시킴으로써 상기 수지를 혼합하였다. 1 mL 전도성 팁이 갖추어진 8 팁 Varispan 아암을 사용하여 수지 (250 μL)를 흡인하고, 96웰 필터 플레이트로 옮겼다. 진공을 필터 플레이트에 2 사이클 적용하여 대부분의 상기 완충제를 제거하였다. MDT에 의해 150 μL의 DPBS를 흡인하여 이를 수지를 포함하는 필터 플레이트 웰에 분배하였다. 세척 및 진공의 순서를 2회 더 반복하였다. 2 mL, 96웰, 수집용 플레이트를 Janus 덱에 장착하고, MDT에 의해 450 μL의 5x DPBS를 상기 수집용 플레이트로 옮겼다(이후의 사용을 위하여). (200 μL) DPBS 중 용액으로서의 환원된 항체 (2 mg)를 방법 A용으로 상기에 설명된 바와 같이 제조하고, 96웰 플레이트 내로 분배하였다. 그 후 MDT에 의해 96웰 포맷으로 플레이팅된 각각의 신톤의 3.3 mM 디메틸 술폭시드 용액 30 μL를 수집하고, 이것을 DPBS 중 환원 항체가 로딩된 플레이트에 분배하였다. 상기 혼합물을 상기 웰 내에서 100 μL의 부피의 2회의 반복된 흡인/분배에 의해 MDT를 이용하여 혼합하였다. 5분 후, 콘쥬게이션 반응 혼합물 (230 μL)을 상기 수지를 포함하는 96웰 필터 플레이트로 옮겼다. 상기 콘쥬게이션 혼합물 및 수지를 포함하는 웰을 사이클당 45초 동안 상기 웰 내에서의 100 μL 부피의 반복된 흡인/분배에 의해 MDT를 이용하여 혼합하였다. 흡인/분배 순서를 5분의 코스에 걸쳐 총 5회 반복하였다. 진공을 2 사이클 적용하여 여분의 신톤 및 단백질을 제거하여 폐기하였다. MDT 팁을 5 사이클 동안 물로 헹구었다 (200 μL, 1 mL의 총 부피). MDT에 의해 DPBS (150 μL)를 흡인하여 이를 콘쥬게이션 혼합물에 분배하고, 진공을 2 사이클 동안 적용하였다. 세척 및 진공의 순서를 2회 더 반복하였다. 그 후 MDT 그리퍼에 의해 필터 플레이트 및 칼라(collar)를 보유 스테이션 쪽으로 이동시켰다. MDT에 의해 진공 매니폴드 내부에 450 μL의 10x DPBS를 포함하는 2 mL 수집 플레이트를 넣었다. MDT는 필터 플레이트 및 칼라의 배치에 의해 진공 매니폴드를 재조립하였다. MDT 팁을 5 사이클 동안 물로 헹구었다 (200 μL, 1 mL의 총 부피). MDT에 의해 100 μL의 IgG Elution Buffer 3.75 (P)를 흡인하여 콘쥬게이션 혼합물에 분배하였다. 1분 후, 진공을 2 사이클 적용하고, 450 μL의 5x DPBS를 포함하는 수용 플레이트에서 용출제를 포착하였다. 흡인/분배 순서를 추가 3회 반복하여 DPBS 중 1.5 내지 2.5 mg/mL (pH 7.4)의 범위의 농도를 갖는 ADC 샘플을 전달하였다.

[3462] *방법 E*. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액 (10 mM, 0.017 mL)의 용액을 실온에서 항체의 용액 (10 mg/mL, 1 mL)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 75분 동안 37℃까지 가열하였다. 환원된 항체의

용액을 실온까지 냉각시키고, 신톤의 용액 (10 mM, 0.040 mL (DMSO 중))에 첨가하고, 이어서 보릭 완충제 (0.1 mL, 1 M, pH 8)를 첨가하였다. 상기 반응액을 실온에서 3일 동안 정치시키고, 이것, 이어서 DPBS (1.6 mL)를 탈염 컬럼 (PD10, DPBS (3x5mL)로 세척한 후 사용) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (3 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 0.2 마이크론의 저 단백질-결합성 13 mm 시린지-필터를 통하여 여과시키고, 4℃에서 보관하였다.

[3463] *방법 F*. Tecan Freedom Evo 로봇식 액체 처리 시스템을 사용하여 콘쥬게이션을 수행하였다. 항체의 용액 (10 mg/mL)을 37℃까지 예열하고, 가열된 96 딥웰(deep-well) 플레이트로 웰당 3 mg의 양 (0.3 mL)으로 분취하고, 37℃에서 유지하였다. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액의 용액 (1 mM, 0.051 mL/웰)을 항체에 첨가하고, 반응 혼합물을 37℃에서 75분 동안 유지하였다. 환원된 항체의 용액을 비가열 96 딥웰 플레이트로 옮겼다. 상응하는 신톤 용액 (5 mM, 0.024 mL (DMSO 중))을 환원된 항체를 포함하는 웰에 첨가하고, 15분 동안 처리하였다. 상기 반응액, 이어서 DPBS (0.3 mL)를 탈염 컬럼 (NAP5, DPBS로 4회 세척한 후 사용)의 플랫폼 (8 x 12) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (0.8 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 분석을 위하여 추가로 분취하고, 4℃에서 보관하였다.

[3464] *방법 G*. Tecan Freedom Evo 로봇식 액체 처리 시스템을 사용하여 콘쥬게이션을 수행하였다. 항체의 용액 (10 mg/mL)을 37℃까지 예열하고, 가열된 96 딥웰 플레이트로 웰당 3 mg의 양 (0.3 mL)으로 분취하고, 37℃에서 유지하였다. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액의 용액 (1 mM, 0.051 mL/웰)을 항체에 첨가하고, 반응 혼합물을 37℃에서 75분 동안 유지하였다. 환원된 항체의 용액을 비가열 96 딥웰 플레이트로 옮겼다. 상응하는 신톤 용액 (5 mM, 0.024 mL/웰 (DMSO 중))을 환원된 항체를 포함하는 웰에 첨가하고, 이어서 보릭 완충제 (pH=8, 0.03 mL/웰)를 첨가하고, 3일 동안 처리하였다. 상기 반응액, 이어서 DPBS (0.3 mL)를 탈염 컬럼 (NAP5, DPBS로 4회 세척한 후 사용)의 플랫폼 (8 x 12) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (0.8 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 분석을 위하여 추가로 분취하고, 4℃에서 보관하였다.

[3465] *방법 H*. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액의 용액 (10 mM, 0.17 mL)을 실온에서 항체의 용액 (10 mg/mL, 10 mL)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 75분 동안 37℃까지 가열하였다. 신톤의 용액 (10 mM, 0.40 mL (DMSO 중))을 실온까지 냉각시킨 환원된 항체의 용액에 첨가하였다. 상기 반응액을 실온에서 30분 동안 정치시켰다. ADC의 용액을 약간 탁한 용액이 형성될 때까지 포화 황산암모늄 용액 (대략 2 내지 2.5 mL)으로 처리하였다. 이 용액을 상 A 중 30% 상 B로 평형시킨 부틸 세파로스 컬럼 (5 mL의 부틸 세파로스) 상에 로딩하였다 (상 A: 1.5 M 황산암모늄, 25 mM 포스페이트; 상 B: 25 mM 포스페이트, 25% 이소프로판올 (v/v)). DAR2 ("E2"로도 지칭됨) 및 DAR4 ("E4"로도 지칭됨)를 포함하는 개별적인 분획이 A/B에서 75% 상 B까지의 구배의 적용시에 용출되었다. 각각의 ADC 용액을 농축시키고, 완충제를 더 큰 규모를 위하여 원심분리 농축기 또는 TFF를 사용하여 바꾸었다. 정제된 ADC 용액을 0.2 마이크론의 저 단백질-결합성 13 mm 시린지-필터를 통하여 여과시키고, 4℃에서 보관하였다.

[3466] *방법 I*. Bond-Breaker™ 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 (TCEP) 용액의 용액 (10 mM, 0.17 mL)을 실온에서 항체의 용액 (10 mg/mL, 10 mL)에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 75분 동안 37℃까지 가열하였다. 신톤의 용액 (10 mM, 0.40 mL (DMSO 중))을 실온까지 냉각시킨 환원된 항체의 용액에 첨가하였다. 상기 반응액을 실온에서 30분 동안 정치시켰다. ADC의 용액을 약간 탁한 용액이 형성될 때까지 포화 황산암모늄 용액 (대략 2 내지 2.5 mL)으로 처리하였다. 이 용액을 상 A 중 30% 상 B로 평형시킨 부틸 세파로스 컬럼 (5 mL의 부틸 세파로스) 상에 로딩하였다 (상 A: 1.5 M 황산암모늄, 25 mM 포스페이트; 상 B: 25 mM 포스페이트, 25% 이소프로판올 (v/v)). DAR2 ("E2"로도 지칭됨) 및 DAR 4 ("E4"로도 지칭됨)를 포함하는 개별적인 분획이 A/B에서 75% 상 B까지의 구배의 적용시에 용출되었다. 각각의 ADC 용액을 농축시키고, 완충제를 더 큰 규모를 위하여 원심분리 농축기 또는 TFF를 사용하여 바꾸었다. ADC 용액을 보릭 완충제 (0.1 mL, 1 M, pH8)로 처리하였다. 상기 반응액을 실온에서 3일 동안 정치시키고, 그 후 이것, 이어서 DPBS (1.6 mL)를 탈염 컬럼 (PD10, DPBS (3x5mL)로 세척한 후 사용) 상에 로딩하고, 추가 DPBS (3 mL)로 용출시켰다. 정제된 ADC 용액을 0.2 마이크론의 저 단백질-결합성 13 mm 시린지-필터를 통하여 여과시키고, 4℃에서 보관하였다.

[3467] 하기 표 6은 어느 예시적 ADC를 어느 예시적 방법을 통하여 합성하였는지를 나타낸다. AbB, AbG, AbK, AbA1은 표 2에 설명된 Ab1의 친화성 성숙 변이체이다. CMV 당단백질 H에 대한 단클론 항체(MSL109)는 이소타입 매칭된 비-표적화 대조구이다.

[3468] [표 6]

예시적 ADC 의 합성에 사용한 합성 방법

예 번호	ADC	방법
3.1	AbA-CZ	G
3.2	AbA-TX	G
3.3	AbA-TV	G
3.4	AbA-YY	G
3.5	AbA-AAA	G
3.6	AbA-AAD	G
3.7	AbB-CZ	G
3.8	AbB-TX	G
3.9	AbB-TV	G
3.10	AbB-YY	G
3.11	AbB-AAD	G
3.12	AbG-CZ	G
3.13	AbG-TX	G
3.14	AbG-TV	G
3.15	AbG-YY	G
3.16	AbG-AAA	G
3.17	AbG-AAD	G
3.18	AbK-CZ	G
3.19	AbK-TX	G
3.20	AbK-TV	G
3.21	AbK-YY	G
3.22	AbK-AAA	G
3.23	AbK-AAD	G
3.24	MSL109-CZ	G
3.25	MSL109-TX	G
3.26	MSL109-TV	G
3.27	MSL109-YY	G
3.28	MSL109-AAA	G
3.29	MSL109-AAD	G
3.30	AbA-WD	E
3.31	AbA-LB	A
3.32	AbB-WD	E
3.33	AbB-LB	A
3.34	AbG-WD	E
3.35	AbG-LB	A
3.36	AbK-WD	E
3.37	AbK-LB	A
3.38	MSL109-WD	E
3.39	MSL109-LB	A

[3469]

예 번호	ADC	방법
3.40	AbA-ZT	G
3.41	AbA-ZZ	G
3.42	AbA-XW	G
3.43	AbA-SE	A
3.44	AbA-SR	A
3.45	AbA-YG	E
3.46	AbA-KZ	A
3.47	AbB-ZT	G
3.48	AbB-ZZ	G
3.49	AbB-XW	G
3.50	AbB-SE	A
3.51	AbB-SR	A
3.52	AbB-YG	E
3.53	AbB-KZ	A
3.54	AbG-ZT	G
3.55	AbG-ZZ	G
3.56	AbG-XW	G
3.57	AbG-SE	A
3.58	AbG-SR	A
3.59	AbG-YG	E
3.60	AbG-KZ	A
3.61	AbK-ZT	G
3.62	AbK-ZZ	G
3.63	AbK-XW	G
3.64	AbK-SE	A
3.65	AbK-SR	A
3.66	AbK-YG	E
3.67	AbK-KZ	A
3.68	MSL109-ZT	G
3.69	MSL109-ZZ	G
3.70	MSL109-XW	G
3.71	MSL109-SE	A
3.72	MSL109-SR	A
3.73	MSL109-YG	E
3.74	MSL109-KZ	A

[3470]

[3471] **실시예 4. 예시적 ADC의 약물:항체 비(DAR) 및 응집**

[3472] 상기 실시예 3에서 설명된 바와 같이 합성한 예시적인 ADC의 DAR 및 응집 백분율을 각각 LC-MS 및 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)로 결정하였다.

[3473] **4.1 LC-MS에 대한 일반적인 방법**

[3474] Agilent LC/MSD TOF 6220 ESI 질량 분광계에 인터페이스된(interfaced) Agilent 1100 HPLC 시스템을 사용하여 LC-MS 분석을 수행하였다. ADC를 5 mM (최종 농도) BOND BREAKER TCEP 용액 (Thermo Scientific, 미국 일리노이주 록포드 소재)으로 환원시키고, Protein Microtrap (Michrom Bioresorces, 미국 캘리포니아주 오번 소재) 상에 로딩하고, 주위 온도에서 10% B에서 75% B까지 (0.2분 내에)의 구배를 이용하여 용출시켰다. 이동상 A는 0.1% 포름산 (FA)을 포함하는 H_2O이고, 이동상 B는 0.1% FA를 포함하는 아세토니트릴이고, 유량은 0.2 ml/분이었다. 공동용출 경쇄 및 중쇄의 전기분무-이온화 비행 시간 질량 스펙트럼(Electrospray-ionization time-of-flight mass spectrum)을 Agilent MassHunter(TM) 획득 소프트웨어를 사용하여 획득하였다. 추출된 강도 대 m/z 스펙트럼을 MassHunter 소프트웨어의 최대 엔트로피 특징(Maximum Entropy feature)을 이용하여 디컨볼루션하여(deconvolute) 각각의 환원된 항체 단편의 질량을 결정하였다. 경쇄 및 중쇄에 대한 네이키드(naked) 및 변형 피크의 강도를 합함으로써 디컨볼루션된 스펙트럼으로부터 DAR을 계산하고, 강도에 부착 약물의 수를 곱함으로써 이를 정규화하였다. 합해지고 정규화된 강도들을 강도들의 합으로 나누었으며, 2개의 경쇄 및 2개의 중쇄에 대한 합해진 결과는 전체 ADC에 대한 최종 평균 DAR 값을 생성하였다.

[3475] 바이오콘쥬게이트의 티오숙신이미드 가수분해를 전기분무 질량 분광법으로 모니터링할 수 있으며, 그 이유는 상

기 콘쥬게이트에의 물의 부가가 18 달톤에서 콘쥬게이트의 관찰가능한 분자량까지의 증가로 이어지기 때문이다. 콘쥬게이트가 완전히 인간 IgG1 항체의 사슬간 디술피드를 환원시키고 말레이미드 유도체를 생성된 시스테인 각각에 콘쥬게이션시킴으로써 제조될 때, 항체의 각각의 경쇄는 단일 말레이미드 변경을 포함할 것이고 각각의 중쇄는 3개의 말레이미드 변경을 포함할 것이며, 이는 도 4에 설명된 바와 같다. 생성된 티오숙신이미드의 완전한 가수분해시에, 경쇄의 질량이 그에 따라 18 달톤만큼 증가하는 한편, 각각의 중쇄의 질량은 54 달톤만큼 증가할 것이다. 이것은 도 5에 예시되어 있으며, 이때 예시적인 말레이미드 약물-링커(신톤 TX, 분자량: 1736 Da)는 완전 환원 AbA 항체에 콘쥬게이션되어 후속적으로 가수분해된다. 중쇄 상의 단일 N-결합 글리코실화 부위의 존재는 비콘쥬게이션된 항체에서 관찰되는 질량의 불균일성으로 이어진다.

[3476] 도 5는 1) 콘쥬게이션 전, 2) 티오숙신이미드 중간체를 제공하기 위한 말레이미드 유도체에의 콘쥬게이션 후 및 3) 티오숙신이미드 고리의 pH8-매개된 가수분해 후 예시적인 항체 Aba의 경쇄 및 중쇄의 MS 특성화를 나타낸다.

[3477] **4.2크기 배제 크로마토그래피에 대한 일반적인 방법**

[3478] 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 15% 이소프로필 알코올 및 0.25 mM 염화칼륨을 포함하는 0.2 M 인산칼륨 (pH 6.2)에서 Shodex KW802.5 컬럼을 사용하여 수행하였다 (유량: 0.75 ml/분). 280 nm에서의 피크 영역 흡광도를, 곡선 하 면적의 적분에 의해 고분자량 용출물 및 단량체성 용출물 각각에 대하여 결정하였다. 콘쥬게이트 샘플의 응집물 분획 %는, 고분자량 용출물의 280 nM에서의 피크 영역 흡광도를 고분자량 용출물 및 단량체성 용출물의 280 nM에서의 피크 영역 흡광도들의 합으로 나누고 여기에 100%를 곱함으로써 결정하였다.

[3479] **4.3. 결과**

[3480] 평균 DAR 값을 상기 LC-MS법을 이용하여 결정하였다. 또한 ADC에 있어서의 응집물 분획 %를 실시예 4.2에 설명한 SEC 방법을 이용하여 결정하였다. DAR 및 응집 % 둘 다가 하기 표 7에 보고되어 있다.

[3481] [표 7]

ADC 의 분석적 특성화

본원 예 번호	ADC 코드	DAR (MS 에 의한 것임)	응집% (SEC 에 의한 것임)
3.1	AbA-CZ	3.2	4.7
3.2	AbA-TX	2.8	0.7
3.3	AbA-TV	3.7	2.4
3.4	AbA-YY	2.2	18.8
3.5	AbA-AAA	2	19
3.6	AbA-AAD	3.3	3.6
3.7	AbB-CZ	3.5	0
3.8	AbB-TX	2.2	0
3.9	AbB -TV	2.3	0.7
3.10	AbB -YY	2.2	0
3.11	AbB -AAD	2.7	0
3.12	AbG-CZ	3.4	4
3.13	AbG-TX	3.3	1.6
3.14	AbG-TV	3.7	1.4
3.15	AbG-YY	2.2	16.5
3.16	AbG-AAA	1.9	17.5
3.17	AbG-AAD	3.4	2.5
3.18	AbK-CZ	3.4	3.3
3.19	AbK-TX	2.2	1.6
3.20	AbK-TV	2.4	2.6
3.21	AbK-YY	1.7	20
3.22	AbK-AAA	1.6	20.4
3.23	AbK-AAD	2.8	3.6
3.24	MSL109-CZ	3.4	4.1
3.25	MSL109-TX	3.5	0.7
3.26	MSL109-TV	4.2	0.7

[3482]

본원 예 번호	ADC 코드	DAR (MS 에 의한 것임)	응집% (SEC 에 의한 것임)
3.27	MSL109-YY	2.3	17.5
3.28	MSL109-AAA	2.2	17.7
3.29	MSL109-AAD	3.6	2.9
3.30	AbA-WD	1.8	0
3.31	AbA-LB	2.4	14.5
3.32	AbB-WD	1.6	0
3.33	AbB-LB	1.8	0
3.34	AbG-WD	3.4	3.2
3.35	AbG-LB	2.5	15.3
3.36	AbK-WD	1.7	4.9
3.37	AbK-LB	1.8	13.6
3.38	MSL109-WD	2.9	0
3.39	MSL109-LB	1.8	0
3.40	AbA-ZT	2	17.1
3.41	AbA-ZZ	1.3	19.2
3.42	AbA-XW	3.7	6.6
3.43	AbA-SE	2.8	0
3.44	AbA-SR	2.3	37.1
3.45	AbA-YG	1.9	0
3.46	AbA-KZ	2	4.4
3.47	AbB -ZT	1.4	0
3.48	AbB -ZZ	1.1	0
3.49	AbB -XW	3.2	0
3.50	AbB -SE	2.2	0
3.51	AbB -SR	2.1	0
3.52	AbB -YG	1.1	0
3.53	AbB -KZ	1.9	0
3.54	AbG-ZT	1.6	12.4
3.55	AbG-ZZ	1.4	16.8
3.56	AbG-XW	3.7	5.9
3.57	AbG-SE	3.8	2.1
3.58	AbG-SR	2.8	36.7
3.59	AbG-YG	3.7	2.4
3.60	AbG-KZ	2.7	11.6
3.61	AbK-ZT	1.3	13.4
3.62	AbK-ZZ	1.9	4.5
3.63	AbK-XW	2.8	6.2
3.64	AbK-SE	2.7	2.5
3.65	AbK-SR	2.3	30.1
3.66	AbK-YG	0.9	0
3.67	AbK-KZ	2.3	10.2
3.68	MSL109-ZT	2.3	7.5
3.69	MSL109-ZZ	1.4	15
3.70	MSL109-XW	3.3	3.7
3.71	MSL109-SE	3.6	33.4
3.72	MSL109-SR	1.8	2.3
3.73	MSL109-YG	3.1	13.2
3.74	MSL109-KZ	2.5	18

[3483]

[3484] **실시예 5 EGFR-표적화 ADC는 시험관 내에서 암세포의 성장을 저해한다**

[3485] EGFR 양성 비소세포 폐암 세포(NCI-H1650)에 대한 Bcl-xL ADC로서의 항-EGFR 항체 AbB, AbG, AbK, 및 AbL의 세포독성을 예시적인 비-표적화 MSL109 이소타입 매칭 ADC와 비교하였다. 이러한 예시적인 EGFR-표적화 Bcl-xL-ADC의 시험관 내에서의 효능을 추가로 평가하기 위하여, 인간 EGFR을 *mcl-1*$^{-/-}$ 마우스 배아 섬유모세포(MEF)에서 과발현시켰다. Mcl-1은 골수성 백혈병 세포 1(myeloid cell leukemia 1) 유전자를 지칭한다. *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF는 생존을 위하여 Bcl-xL에 의존적이다(문헌[Lessene *et al.*, 2013, *Nature Chemical Biology* 9:390-397]).

[3486] **5.1 방법**

[3487] 레트로바이러스 상청액을, FuGENE 6 형질감염 시약 (독일 만하임 소재의 Roche Molecular Biochemicals)을 이용하여, huEGFR 서열을 포함하는 레트로바이러스 구축물 pLVC-IRES-Hygro (Clontech) 또는 공벡터를 이용한 GP2-293 패키징 세포주 (Clontech)의 형질감염을 통하여 생성하였다. 48시간의 배양 후, 바이러스-함유 상청액을 수확하고, 폴리브렌 (8 μg/ml; Sigma)의 존재 하에 추가 48시간 동안 75 cm^2 배양 플라스크 내의 *mcl-1*$^{-/-}$

MEF에 적용하였다 (플라스크당 0.5x10^6개). 3일 후 *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF를 세척하고 선발하였다 (완전 보완된 배지 중 250 μg/ml의 하이그로마이신 B (Invitrogen)를 이용하여). huEGFR의 발현을 유동 세포 분석법으로 확인하고, 모 세포주 또는 공벡터로 형질감염된 것과 비교하였다.

[3488] pLVX 공백터 (Vct Ctrl) 또는 huEGFR을 발현하는 *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF를, 10% FBS를 함유하는 DMEM에서 96시간 동안 AB033-표적화 Bcl-xL-ADC, AB033 단독 또는 MSL109-표적화 Bcl-xL-ADC로 처리하였다. 분석을 위하여, 세포를 25 μL의 총 부피의 분석용 배지 (DMEM 및 10% HI FBS)에서 384웰 조직 배양 플레이트 (미국 뉴욕주 코닝 소재의 Corning)에서 웰당 250개의 세포로 도말하였다. 도말한 세포를 Echo 550 Acoustic Liquid Handler (Labcyte)에 의해 각각 1 μM에서 1 pM까지 분배되는, 1 μM 또는 0.5 μM로부터 1 50 pM 또는 25 pM까지의 관심 항체 약물 콘쥬게이트의 4배 연속 희석물로 처리하였다. 각각의 농도를 *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF huEGFR 세포주에 대하여, 그리고 *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF 벡터 세포주에 대하여 적어도 삼중으로 테스트하였다. 37℃ 및 5% CO_2에서의 96시간의 항체 약물 콘쥬게이트 처리 후 생존성 세포의 분율을 제조업자의 권고에 따라 CellTiter-GloLuminescent Cell Viability Assay (미국 위스콘신주 매디슨 소재의 Promega Corp.)를 사용하여 결정하였다. 플레이트를 0.1초의 적분 시간을 이용하여 Luminescence 프로토콜을 이용하여 Perkin Elmer Envision에서 판독하였다. 각각의 희석점에 있어서의 반복 값들을 평균하고, 항체 약물 콘쥬게이트의 EC_{50} 값들을 선형 회귀, Y=((Bottom-Top)/(1+((x/K)^n)))+Top을 이용하여 GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc.)를 이용하여 S자형 곡선 모델에 데이터를 피팅시킴으로써 생성하였으며, 여기서, Y는 측정된 반응이고, x는 화합물 농도이며, n은 힐 기울기 (Hill Slope)이고, K는 EC_{50}이며, Bottom 및 Top은 각각 더 낮은 점근선 및 더 높은 점근선이다. 곡선의 시각적 검사를 이용하여 곡선 피트 결과를 확증하였다. *Mcl-1*$^{-/-}$ MEF를 Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research의 David C. S. Huang으로부터 획득하였다.

[3489] eGFP를 안정하게 과발현하는 NCI-H1650 세포를 10% 소 태아 혈청 (Invitrogen 카탈로그 번호 10082)을 함유하는 RPMI 배지 (Invitrogen 카탈로그 번호 22400)에서 유지하였다. 세포를 트립신을 이용하여 플레이트로부터 제거하고, Corning 384웰 스페로이드(spheroid) 플레이트 (카탈로그 번호 3830) 내의 25 μL의 상기 배지 중 웰당 300개의 세포로 도말하였다. 상기 플레이트를 500 x g에서 5분 동안 원심분리하고, 37°C (5% CO_2 및 95% 습도)에서 Essen INCUCYTE Zoom Live Cell Analysis System 내에 두었다. 상기 세포는 3일 동안 스페로이드를 형성하게 한 후 표시된 농도의 2배의 동일 부피의 항체 약물 콘쥬게이트를 투입하였다. 상기 스페로이드를 Incucyte Zoom에서 성장 및 GFP 형광을 모니터링하면서 추가 6일 동안인큐베이션한 후 40 μL의 Promega CELLTITER-GLO 3D (카탈로그 번호 G968B)를 첨가하고 후속적으로 발광을 판독하였다. Incucyte Zoom으로 모니터링한 최종 GFP 형광 (표 8에서 "H1650 GFP 형광 EC_{50} (g/mL)"으로 지칭됨) 및 CellTiter-Glo 시약으로부터의 화학발광 판독치 (표 8에서 "H1650 CTG-3D EC_{50} (g/mL)"으로 지칭됨) 둘 다로부터 IC_{50}을 결정하였다.

[3490] **5.2 결과**

[3492] 대표적인 ADC에 있어서의 세포 생존성 분석 결과 (나노몰 또는 g/mL 단위의 EC_{50})가 하기 표 8에 제공되어 있다.

[3493] [표 8]

예시적인 EGFR-표적화 ADC의 시험관 내에서의 세포 생존성에 대한 효능

ADC 코드	DAR	huEGFR^{+} *mcl-1*$^{-/-}$ MEF EC_{50} (μM)	*mcl-1*$^{-/-}$ MEF 벡터 대조구 EC_{50} (μM)	H1650 GFP 형광 EC_{50} (μg/mL)	H1650 CTG-3D EC_{50} (μg/mL)
AbA-CZ	3.2	0.0003	>0.5	1.24	0.88
AbA-TX	2.8	0.016	>0.5	13.88	>40
AbA-TV	3.7	0.003	0.364	0.69	0.34
AbA-YY	2.2	0.46	>0.5	7.85	>40
AbA-AAA	2	0.22	0.306	0.98	0.65
AbA-AAD	3.3	0.065	>0.5	0.36	0.79
AbB-CZ	3.5	0.0059	0.104	0.88	1.27
AbB-TX	2.2	0.011	0.491	3.72	2.39
AbB-TV	2.3	0.0024	0.31	0.74	0.86
AbB-YY	2.2	0.051	0.4	7.73	8.6

[3494]

[3495]

ADC 코드	DAR	huEGFR^{+} *mcl-1*$^{-/-}$ MEF EC_{50} (μM)	*mcl-1*$^{-/-}$ MEF 벡터 대조구 EC_{50} (μM)	H1650 GFP 형광 EC_{50} (μg/mL)	H1650 CTG-3D EC_{50} (μg/mL)
AbB-AAD	2.7	0.0046	>10	0.59	0.16
AbG-CZ	3.4	0.0034	0.194	0.25	0.07
AbG-TX	3.3	0.0053	0.368	0.51	0.15
AbG-TV	3.7	0.0026	0.196	0.04	0.03
AbG-YY	2.2	>0.5	>0.5	1.1	0.4
AbG-AAA	1.9	0.22	>0.5	0.17	0.12
AbG-AAD	3.4	0.108	>0.5	0.03	0.02
AbK-CZ	3.4	0.0001	>0.5	0.21	0.08
AbK-TX	2.2	0.00079	>1.0	1.47	1.07
AbK-TV	2.4	0.00015	0.455	0.16	0.05
AbK-YY	1.7	0.047	>1.0	1.09	0.49
AbK-AAA	1.6	0.0034	>1.0	0.16	0.11
AbK-AAD	2.8	0.0004	>0.5	0.06	0.01
MSL109-CZ	3.4	0.087	0.154	>40	>40
MSL109-TX	3.5	0.191	>0.5	24	22
MSL109-TV	4.2	0.143	0.411	>40	>40
MSL109-YY	2.3	>0.5	>0.5	>40	>40
MSL109-AAA	2.2	>0.5	>0.5	>40	>40
MSL109-AAD	3.6	>0.5	>0.5	>40	>40
AbA-WD	1.8	0.304	NT	7.62	23.59
AbA-LB	2.4	0.027	NT	2.48	4.05
AbB-WD	1.6	0.023	NT	1.01	2.69
AbB-LB	1.8	0.031	NT	2.38	1.07
AbG-WD	3.4	0.0058	NT	0.36	2.03
AbG-LB	2.5	0.024	NT	1.62	1.68
AbK-WD	1.7	0.035	NT	2.57	4.36
AbK-LB	1.8	0.017	NT	1.33	1.23
MSL109-WD	2.9	0.22	NT	1.791	7.668
MSL109-LB	1.8	0.025	NT	0.5744	0.6426

ADC 코드	DAR	huEGFR^{+} *mcl-1*$^{-/-}$ MEF EC_{50} (μM)	*mcl-1*$^{-/-}$ MEF 벡터 대조구 EC_{50} (μM)	H1650 GFP 형광 EC_{50} (μg/mL)	H1650 CTG-3D EC_{50} (μg/mL)
AbA-ZT	2	0.104	>0.5	1.13	0.35
AbA-ZZ	1.3	0.186	>0.5	1.18	1.86
AbA-XW	3.7	0.032	0.229	>40	>40
AbA-SE	2.8	0.105	NT	4.23	4.00
AbA-SR	2.3	0.0059	NT	2.22	2.12
AbA-YG	1.9	0.0064	NT	2.84	3.80
AbA-KZ	2	0.152	NT	29.31	>40
AbB-ZT	1.4	0.0089	0.404	0.64	0.26
AbB-ZZ	1.1	0.0074	0.311	0.61	0.52
AbB-XW	3.2	0.00065	>0.5	12.14	6.92
AbB-SE	2.2	0.039	NT	2.18	0.59
AbB-SR	2.1	0.007	NT	2.10	0.62
AbB-YG	1.1	0.0033	NT	1.55	3.28
AbB-KZ	1.9	0.055	NT	37.73	16.47
AbG-ZT	1.6	0.033	>0.5	0.08	0.1
AbG-ZZ	1.4	0.068	>0.5	0.44	0.47
AbG-XW	3.7	0.019	0.246	>40	>40
AbG-SE	3.8	0.024	NT	0.99	0.96
AbG-SR	2.8	0.007	NT	1.38	1.31
AbG-YG	3.7	0.001	NT	0.63	1.24
AbG-KZ	2.7	0.096	NT	38.19	38.34
AbK-ZT	1.3	0.0002	>0.5	0.12	0.05
AbK-ZZ	1.9	0.045	>0.5	0.16	0.03
AbK-XW	2.8	0.0006	>0.5	8.53	>40
AbK-SE	2.7	0.161	NT	1.68	2.67
AbK-SR	2.3	0.0089	NT	1.36	1.74
AbK-YG	0.9	0.037	NT	10.40	12.32
AbK-KZ	2.3	0.224	NT	>40	>40
MSL109-ZT	2.3	>0.5	>0.5	>40	>40
MSL109-ZZ	1.4	>0.5	>0.5	>40	>40
MSL109-XW	3.3	0.297	0.494	>40	>40

[3496]

ADC 코드	DAR	huEGFR^{+} *mcl-1*$^{-/-}$ MEF EC_{50} (μM)	*mcl-1*$^{-/-}$ MEF 벡터 대조구 EC_{50} (μM)	H1650 GFP 형광 EC_{50} (μg/mL)	H1650 CTG-3D EC_{50} (μg/mL)
MSL109-SE	3.6	>0.5	NT	3.692	6.079
MSL109-SR	1.8	0.142	NT	2.046	9.138
MSL109-YG	3.1	0.057	NT	3.895	5.852
MSL109-KZ	2.5	0.255	NT	>40	>40

[3497] NT = 테스트하지 않음

[3498] 상기 표 8에서 설명된 바와 같이, 항-EGFR 항체 및 Bcl-xL 저해제를 포함하는 항-EGFR ADC는 다양한 효력으로 인간 EGFR 발현 *mcl1*$^{-/-}$섬유모세포의 세포 생존성의 감소에 효과적이었다. 또한 항-EGFR Bcl-xL ADC는 잔존 세포 형광 및 감소된 생존성에 의해 측정되는 바와 같이 NSCLC 스페로이드 (H1650 GFP)의 성장을 저해하였다. 이와는 대조적으로, 비-표적화 (MSL109) 대조 Bcl-xL ADC는 Bcl-xL ADC로서 감소된 효력을 나타냈다.

[3499] **실시예 6. 항-EGFR-BCL-xL ADC의 생체 내에서의 효능**

[3500] Bcl-xL 저해 ADC로서의 항-EGFR 항체 AbB, AbG, AbK, AbA의 생체 내에서의 항-종양 활성을 쥐과 이종이식 비소세포 폐암(NSCLC) 모델을 사용하여 평가하였다. 구체적으로, EGFR 양성 NSCLC NCI-H1650 세포 (ATCC 기탁 번호: CRL-5883)를 마우스에서 옆구리 이종이식편으로서 성장시켰다. ADC의 활성을 음성 대조구로 사용한 비-표적화 IgG 이소타입 매칭 항체 (AB095) (파상풍 톡소이드를 인식하는 인간 IgG1 항체; 문헌[Larrick *et al.*, 1992, *Immunological Reviews* 69-85] 참조)와 비교하였다. 그 결과가 하기 표 9, 표 10 및 표 11에 제시되어 있다.

[3501] **6.1 이종이식 모델에서의 효능의 평가 방법**

[3502] 세포주 NCI-H1650을 American Type Culture Collection (ATCC 기탁 번호: CRL-5883, 미국 버지니아주 매너서스 소재)으로부터 획득하였다. 세포를 10% 소 태아 혈청 (FBS, Hyclone, 미국 유타주 로건 소재)이 보충된 RPMI-1640에서 단층으로 배양하였다. 이종이식편을 생성하기 위하여, $5x10^6$개의 생존성 세포를 각각 면역 결핍 암컷 SCID/bg 마우스 (Charles River Laboratories, 미국 매사추세츠주 윌밍턴 소재)의 우측 옆구리 내에 피하 접종하였다. 주사 부피는 0.2 ml이고, S MEM과 Matrigel (BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)의 1:1 혼합물로 구성되었다. 종양은 대략 200 mm^3로 크기 매칭되었다.

[3503] 대조 항체 및 ADC를 주사를 위하여 0.9% 염화나트륨에서 제형화하고, 복강내 주사하였다. 주사 부피는 200 μL를 초과하지 않았다. 치료법을 종양의 크기 매칭 후 24시간 내에 시작하였다. 마우스는 치료법의 시작시에 대략 22 g으로 칭량되었다. 항-EGFR ADC 및 AB095를 단회 투약 (QDx1)을 위하여 또는 매주 총 6회 투약 (Q7Dx6)을 위하여 복강내 (IP) 투여하였다.

[3504] 종양 부피를 매주 2 내지 3회 추산하였다. 종양의 길이 (L) 및 폭 (W)의 측정치를 전자 캘리퍼스를 통하여 취하고, 부피를 하기 등식에 따라 계산하였다: $V = L \times W^2/2$. 케이지당 8마리의 마우스를 수용하였다. 먹이 및 물은 무제한으로 이용가능하였다. 실험 시작 전 적어도 1주일의 기간 동안 마우스를 동물 시설에 적응시켰다. 동물을 12시간의 광의 광 단계: 12시간의 암(dark)의 스케줄로 테스트하였다 (06:00에 불을 켬). 종양 부피가 3,000 mm^3에 도달하거나 피부 궤양이 나타났을 때 마우스를 안락사시켰다.

[3505] 치료제의 효능을 언급하기 위하여, 치료 반응의 지속성 (TGD), 크기 (TGI_{max})의 파라미터를 사용하였다. TGI_{max}는 실험 동안의 최대 종양 성장 저해율이다. 종양 성장 저해율은 $100*(1-T_v/C_v)$로 계산되었으며, 여기서, T_v 및 C_v는 각각 처리군 및 대조군의 평균 종양 부피이다. TGD 또는 종양 성장 지연은 대조군 (AB095)에 비하여 처리된 종양이 1 cm^3의 부피에 도달하는 데 필요한 시간의 연장이다. TGD는 $100*(T_t/C_t-1)$으로 계산되며, 여기서, T_t 및 C_t는 각각 처리군 및 대조군의 1 cm^3에 도달하는 중위 시간 기간이다.

[3506] 표 9, 표 10 및 표 11에서 주지된 (그리고 상기 실시예에서 설명된) 합성 방법에 따라 특정한 항-Bcl-xL 저해 신톤을 EGFR 표적화 항체 AbA, AbB, AbG 및 AbK에 콘쥬게이션시켰다.

[3507] [표 9]

NSCLC 의 NCI-H1650 모델에서의 항--EGFR-BCL-xL ADC 의 생체 내에서의 효능

약물	합성 방법	DAR	용량 (mg/kg/일)	요법/경로	N	TGI_{max} (%)	TGD (%)
AB095**	-	-	10	QDx1 / IP	8	0	0
AbA-CZ	A	3.7	3	QDx1 / IP	8	81	100
AbA-CZ	A	3.7	10	QDx1 / IP	8	99	144
** IgG1 mAb							

[3508]

[3509] [표 10]

NSCLC의 NCI-H1650 모델에서의 항-EGFR-BCL-xL ADC의 생체 내에서의 효능

약물	콘쥬게이션 방법	DAR	용량 (mg/kg/일)	요법/경로	N	TGI_{max} (%)
AB095**	-	-	10	QDx1 / IP	8	0
AbG-TX	E	3.4	10	QDx1 / IP	8	88
AbG-AAA	E	3.6	10	QDx1 / IP	8	76
AbG-XW	E	4.2	10	QDx1 / IP	8	76
AbK-CZ	A	3.5	10	QDx1 / IP	8	77
AbK-AAA	E	3.1	10	QDx1 / IP	8	84
AbB-CZ	A	3.5	10	QDx1 / IP	8	82
** IgG1 mAb						

[3510]

[3511] 표 9 및 표 10에 제공된 결과는 Bcl-xL 저해제 ADC로서의 항-EGFR 항체 AbB, AbG, AbK, AbA가 H1650 이종이식 비소세포 폐암(NSCLC) 모델의 종양 성장 저해에 유사하게 효과적이었음을 나타낸다.

[3512] 항-EGFR 항체 AbA 및 AbG의 생체 내에서의 항-종양 활성을 마우스에서 옆구리 이종이식편으로 성장시킨 EGFR 양성 비소세포 폐암 모델 NCI-H1650에 대한 DAR2 (E2) 및 DAR4 (E4) BCL-xL 저해제 콘쥬게이트로서 비교하였다. 이러한 ADC의 활성을, 대조구로서 비-표적화 IgG 이소타입 매칭 항체 (Ab095)와 비교하였다. 그 결과가 표 11에 제시되어 있다. 표 11에 나타낸 결과는 Bcl-xL ADC로서의 항-EGFR 항체 AbA 및 AbG가 H1650 이종이식 모델에 대한 정제 DAR2 또는 DAR4 콘쥬게이트로서 효과적이었음을 나타내며, 이때 TGI 및 TGD는 투약한 Bcl-xL 워헤드의 총 양과 비례하였다. 게다가, 표 11에 열거된 콘쥬게이트들의 효능의 비교는 성장 저해가 Bcl-xL의 투여량과 비례함을 보여주었다.

[3513] [표 11]

NSCLC의 NCI-H1650 모델에서의 항-EGFR-BCL-xL ADC의 생체 내에서의 효능

약물	콘쥬게이션 방법	DAR	용량 (mg/kg/일)	요법/경로	N	TGI_{max} (%)	TGD (%)
AB095**	-	-	8	Q7Dx6 / IP	8	0	0
AbA-CZ E2	H	2	2	Q7Dx6 / IP	8	67	93
AbA-CZ E2	H	2	4	Q7Dx6 / IP	8	67	93
AbA-CZ E2	H	2	8	Q7Dx6 / IP	8	83	193
AbA-CZ E4	H	4	1	Q7Dx6 / IP	8	62	75
AbA-CZ E4	H	4	2	Q7Dx6 / IP	8	73	100
AbA-CZ E4	H	4	4	Q7Dx6 / IP	8	77	114
AbG-CZ E2	H	2	2	Q7Dx6 / IP	8	64	93
AbG-CZ E2	H	2	4	Q7Dx6 / IP	8	80	143
AbG-CZ E2	H	2	8	Q7Dx6 / IP	8	75	143
AbG-CZ E4	H	4	1	Q7Dx6 / IP	8	61	64
AbG-CZ E4	H	4	2	Q7Dx6 / IP	8	80	114
AbG-CZ E4	H	4	4	Q7Dx6 / IP	8	74	114
** IgG1 mAb							

[3514]

[3515] 대조구로서, Bcl-xL 저해제에 콘쥬게이션된 비-표적화 항체 MSL109 (MSL109는 CMV 당단백질 H에 대한 단클론 항체임)를 포함하는 ADC의 생체 내에서의 항-종양 활성을 마우스에서 옆구리 이종이식편으로 성장시킨 EGFR 양성 비소세포 폐암 모델 NCI-H1650에 대하여 평가하였다. 이러한 ADC의 활성을 대조구로서 비-표적화 IgG 이소타입 매칭 항체 (Ab095)와 비교하였으며, 이는 그리 대단하지 않은 종양 성장 저해 및 낮거나 없는 종양 성장 지연을 나타냈다. 그 결과는 표 12에 제시되어 있으며, 단지 보통의 종양 성장 저해 및 낮거나 없는 종양 성장 지연(캐리어로서 비-표적화 항체를 이용하는 Bcl-xL ADC에 의해 야기됨)을 나타낸다. 이러한 낮은 항-종양 활성은 EGFR-표적화 Bcl-xL ADC에서 관찰되는 훨씬 더 큰 TGI 및 TGD와 대조되었으며 (표 9 및 표 10), EGFR 발현 모델에서의 이러한 ADC의 항원 의존성 전달을 반영하였다.

[3516] [표 12]

NSCLC 의 NCI-H1650 모델에서의 비-표적화 (MSL109) BCL-xL 저해 ADC 의 생체 내에서의 효능

		성장 저해	
처리제	용량[a]/경로/ 요법	TGI_{max} (%)	TGD (%)
MSL109†-H	3/IP/Q4Dx6	18*	0
MSL109†-H	10/IP/Q4Dx6	43*	20*
MSL109†-H	30/IP/Q4Dx6	8	0
MSL109†-CZ	3/IP/Q4Dx6	29*	0
MSL109†-CZ	3/IP/Q7Dx6	18*	0
MSL109†-CZ	10/IP/Q4Dx6	32*	16
MSL109†-CZ	30/IP/Q4Dx6	32*	12

† 비-표적화 항체
[a] 용량은 mg/kg/일 단위로 주어짐
* = $p < 0.05$ (대조 처리제 (Ab095)와 비교하여)
Q4Dx6은 총 6회의 투약에 있어서 4일마다 1회의 투약을 나타냄

[3517]

[3518] 다양한 특정 실시 형태가 예시되고 설명되었지만, 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어나지 않고서 다양한 변화가 이루어질 수 있음을 알 것이다.

서열 표

서열 번호	설명
1	Ab1 VH 아미노산 서열
2	Ab1, AbC, AbD, 및 AbE VH CDR1 아미노산 서열
3	Ab1, AbC, AbD, AbE, AbF, AbJ, 및 AbN VH CDR2 아미노산 서열
4	Ab1, AbC, AbD, 및 AbE VH CDR3 아미노산 서열
5	Ab1 및 AbA VL 아미노산 서열
6	Ab1, AbA, AbB, AbC, 및 AbF VL CDR1 아미노산 서열
7	Ab1, AbA, AbB, 및 AbC, 및 AbF VL CDR2 아미노산 서열
8	Ab1, AbA, AbB, 및 AbF VL CDR3 아미노산 서열
9	AbA VH 아미노산 서열
10	AbA, AbF, 및 AbK VH CDR1 아미노산 서열
11	AbA, AbH, AbK, AbL, AbM, AbO, 및 AbQ VH CDR2 아미노산 서열
12	AbA, AbF, AbM, AbN, 및 AbO VH CDR3 아미노산 서열
13	Ab1 및 AbA 경쇄 아미노산 서열
14	Ab1 중쇄 아미노산 서열
15	AbA 중쇄 아미노산 서열
16	AbB 및 AbG VH CDR1 아미노산 서열
17	AbB 및 AbG VH CDR2 아미노산 서열
18	AbG, AbH, AbJ, 및 AbL VH CDR3 아미노산 서열
19	AbB 및 AbK VH CDR3 아미노산 서열
20	AbM 및 AbN VH CDR1 아미노산 서열
21	AbP VH CDR1 아미노산 서열
22	AbP 및 AbQ VH CDR3 아미노산 서열
23	AbG, AbH, 및 AbJ VL CDR1 아미노산 서열
24	AbG, AbH, 및 AbJ VL CDR2 아미노산 서열
25	AbG, AbH, 및 AbJ VL CDR3 아미노산 서열
26	AbK, AbL, AbM, AbN, 및 AbO VL CDR1 아미노산 서열
27	AbE, AbK, AbL, AbM, AbN, 및 AbO VL CDR2 아미노산 서열
28	AbK, AbL, AbM, AbN, 및 AbO VL CDR3 아미노산 서열
29	AbP 및 AbQ VL CDR1 아미노산 서열
30	AbP 및 AbQ VL CDR2 아미노산 서열
31	AbD, AbP, 및 AbQ VL CDR3 아미노산 서열
32	인간 EGFR 아미노산 서열 (신호 서열을 포함함)
33	인간 상피 성장 인자 수용체 변이체 III (hEGFRvIII) 아미노산 서열
34	인간 EGFR 세포외 도메인 (ECD) 아미노산 서열
35	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VH CDR1 콘센서스 서열
36	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VH CDR2 콘센서스 서열
37	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VH CDR3 콘센서스 서열
38	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VL CDR1 콘센서스 서열
39	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VL CDR2 콘센서스 서열
40	AbA, AbG, AbK, AbM, 및 AbP 의 VL CDR3 콘센서스 서열
41	Ig 감마-1 불변 영역
42	Ig 감마-1 불변 영역 돌연변이체
43	Ig 카파 불변 영역

[3519]

서열 번호	설명
44	Ig 람다 불변 영역
45	EGFR 의 에피토프
46	EGFRvIII 의 ECD 의 아미노산 서열
47	EGFR 1-525 아미노산 서열
48	Ab2 중쇄 아미노산 서열
49	Ab2 경쇄 아미노산 서열
50	AbE VH 아미노산 서열
51	AbE VL 아미노산 서열
52	AbF VH 아미노산 서열
53	AbF VL 아미노산 서열
54	AbH VH 아미노산 서열
55	AbH VL 아미노산 서열
56	AbJ VH 아미노산 서열
57	AbJ VL 아미노산 서열
58	AbL VH 아미노산 서열
59	AbL VL 아미노산 서열
60	AbN VH 아미노산 서열
61	AbN VL 아미노산 서열
62	AbO VH 아미노산 서열
63	AbO VL 아미노산 서열
64	AbB VH 아미노산 서열
65	AbB VL 아미노산 서열
66	AbC VH 아미노산 서열
67	AbC VL 아미노산 서열
68	AbD VH 아미노산 서열
69	AbD VL 아미노산 서열
70	AbQ VH 아미노산 서열
71	AbQ VL 아미노산 서열
72	AbG VH 아미노산 서열
73	AbG VL 아미노산 서열
74	AbK VH 아미노산 서열
75	AbK VL 아미노산 서열
76	AbM VH 아미노산 서열
77	AbM VL 아미노산 서열
78	AbP VH 아미노산 서열
79	AbP VL 아미노산 서열
80	AbH, AbJ, AbL, 및 AbO VH CDR1 아미노산 서열
81	AbQ VH CDR1 아미노산 서열
82	AbD 및 AbE VL CDR1 아미노산 서열
83	AbD VL CDR2 아미노산 서열
84	AbC VL CDR3 아미노산 서열
85	AbE VL CDR3 아미노산 서열
86	AbA 중쇄 핵산 서열
87	AbA 경쇄 핵산 서열
88	중쇄 아미노산 리더 서열
89	경쇄 아미노산 리더 서열

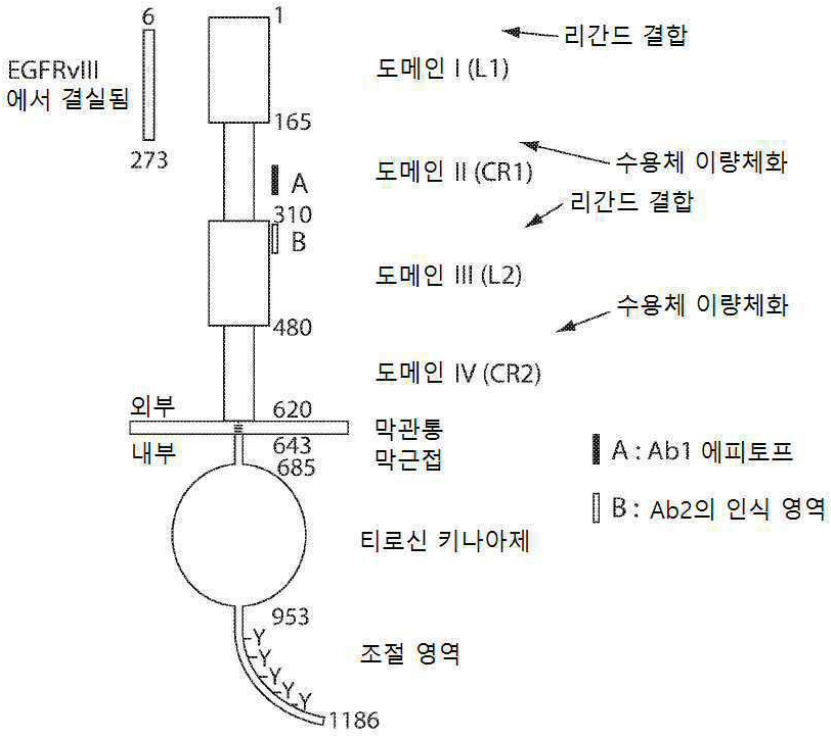
[3520]

서열 번호	설명
90	AbB 중쇄 아미노산 서열
91	AbB 중쇄 아미노산 서열, LALA 돌연변이
92	AbB 경쇄 아미노산 서열
93	AbG 중쇄 아미노산 서열
94	AbG 중쇄 아미노산 서열, LALA 돌연변이
95	AbG 경쇄 아미노산 서열
96	AbK 중쇄 아미노산 서열
97	AbK 중쇄 아미노산 서열, LALA 돌연변이
98	AbK 경쇄 아미노산 서열

[3521]

도면

도면1


6
1
EGFRvIII
에서 결실됨
273
165
A
310
B
480
620
643
685
953
1186
외부
내부
리간드 결합
도메인 I (L1)
수용체 이량체화
도메인 II (CR1)
리간드 결합
도메인 III (L2)
수용체 이량체화
도메인 IV (CR2)
막관통
막근접
티로신 키나아제
조절 영역
A : Ab1 에피토프
B : Ab2의 인식 영역

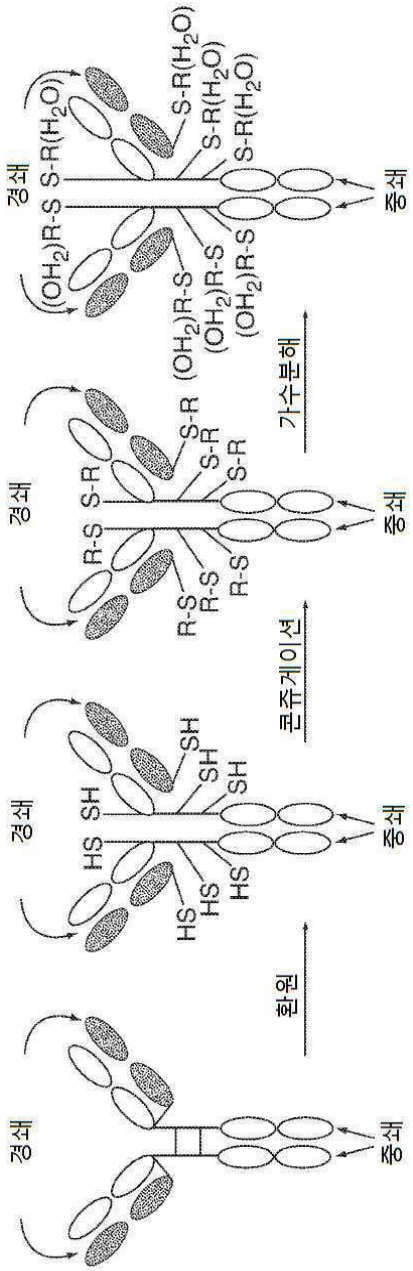
도면2

VH 도메인:
CDR1
CDR2
CDR3
Ab1 QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTAIYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSS
AbA EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISRDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRITISRDTSKNQFFLKLNSVTAADTAIYYCVTASRGFPYWGQGTLVTVSS
VL 도메인: (Ab1 및 AbA는 동일 VL 서열을 가짐)
CDR1
CDR2
CDR3
Ab1 DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK
AbA DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIK

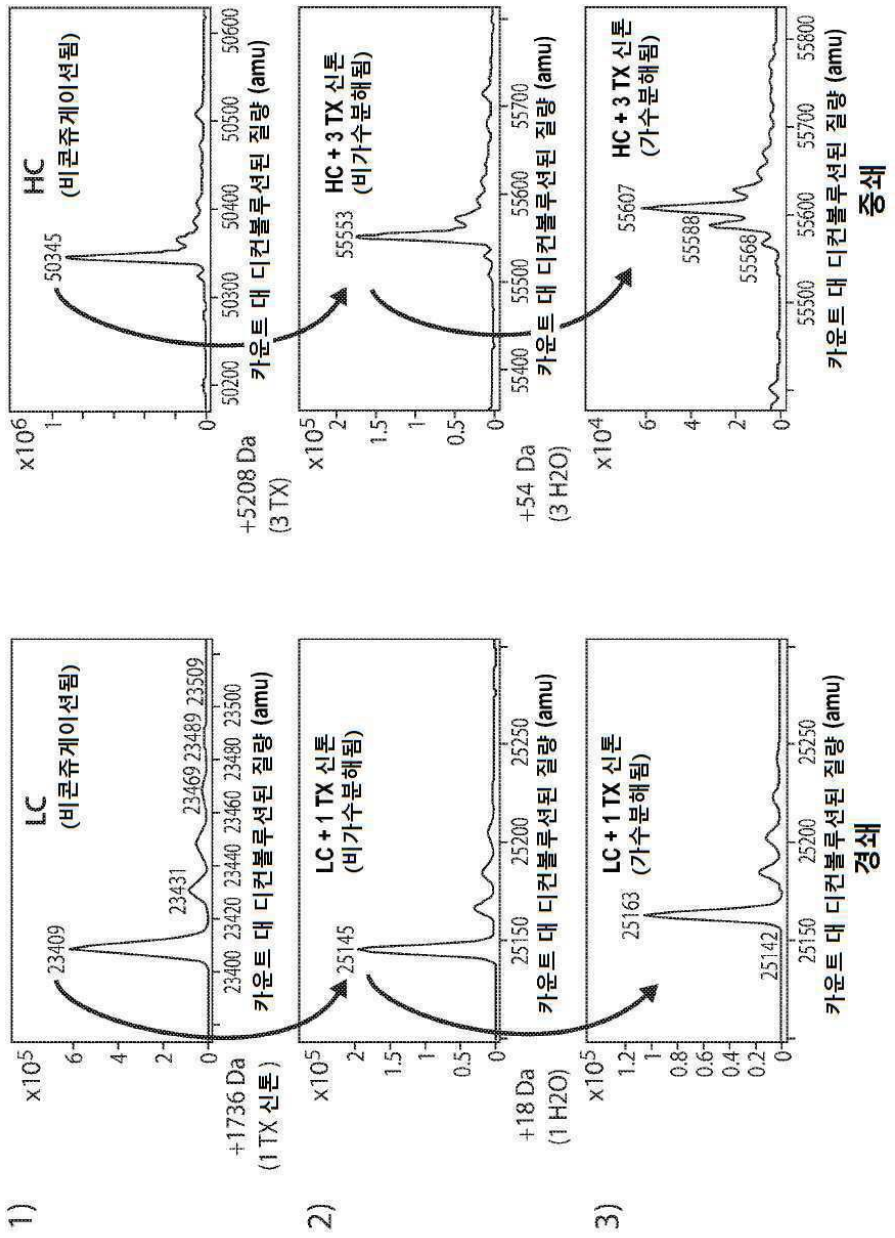
도면3

LC:
동일
DIQMTQSPSSMSVSVGDRVTITCHSSQDINSNIGWLQQKPGKSFKGLIYHGTNLDDGVPSRFSGSGSGT
DYTLTISSLQPEDFATYYCVQYAQFPWTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC 서열 번호 13
HC:
6개 아미노산 변화
Ab1 QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISSDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYSGNTRYQPSLKSRITI
AbA EVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSISRDFAWNWIRQPPGKGLEWMGYISYNGNTRYQPSLKSRITI
Ab1 SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTAGRGFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
AbA SRDTSKNQFFLKLNSVTAADTATYYCVTASRGFPYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA
Ab1 ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
AbA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK
Ab1 VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
AbA VDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
Ab1 GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
AbA GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYT
Ab1 LPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
AbA LPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ
Ab1 GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG 서열 번호 14
AbA GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG 서열 번호 15

도면4



도면5



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> ABBVIE INC.

<120> ANTI-EGFR ANTIBODY DRUG CONJUGATES

<130> 117813-13420

<150> US 62/347,416

<151> 2016-06-08

<160> 102

<170> KoPatentIn 3.0

<210> 1

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 1

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 2

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 3

<211

> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 3

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 4

Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr

1 5

<210> 5

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 5

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 11

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 6
His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Ile Gly
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 7
His Gly Thr Asn Leu Asp Asp
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<400> 8
Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr
1 5
<210> 9
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 9
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp

20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95
Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115
<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 10

Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 11

<

211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 11

Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 12

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 12

Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr

1 5

<210> 13

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 15

<211> 445

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 16

Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 17

Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 18

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 18

Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr

1 5

<210> 19

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 19

Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp

1 5

<210> 20

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 20

Gly Tyr Ser Ile Gly Arg Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 21

Gly Tyr Ser Ile His Ser Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 22

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 22

Ala Ser Trp Gly Leu Pro Trp

1 5

<210> 23

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 23

His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn Ile Gly

1 5 10

<210> 24

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 24

His Gly Ala Asn Leu Asp Asp

1 5

<210> 25

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 25

Val Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 26

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 26

His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn Val Gly

1 5 10

<210> 27

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 27

His Gly Ser Asn Leu Asp His

1 5

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 28

Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 29

His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Met Asn Val Gly

1 5 10

<210> 30

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223 > /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 30

His Gly Ala Ile Leu Asp Asp

1 5

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 31

Val Gln Tyr Ala Glu Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 32

<211> 1210

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

```
Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1               5                  10                  15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln

            20                  25                  30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

        35                  40                  45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn

    50                  55                  60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys

65                  70                  75                  80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val

                85                  90                  95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr

            100                 105                 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

        115                 120                 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu

    130                 135                 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu

145                 150                 155                 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met

                165                 170                 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro

            180                 185                 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln

        195                 200                 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg

    210                 215                 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys

225                 230                 235                 240
```

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp
245 250 255
Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260 265 270
Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly
275 280 285
Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His
290 295 300
Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu
305 310 315 320
Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325 330 335
Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn
340 345 350
Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp
355 360 365
Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr
370 375 380
Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

385 390 395 400
Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp
405 410 415
Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln
420 425 430
His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu
435 440 445
Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

450 455 460
Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu
465 470 475 480
Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu

485 490 495

Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro

500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn

515 520 525

Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly

530 535 540

Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro

545 550 555 560

Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro

565 570 575

Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val

580 585 590

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp

595 600 605

Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys

610 615 620

Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly

625 630 635 640

Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu

645 650 655

Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His

660 665 670

Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu

675 680 685

Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu

690 695 700

Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser

705 710 715 720

Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu

725 730 735

Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser
740 745 750

Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser
755 760 765

Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser

770 775 780

Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp
785 790 795 800

Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn
805 810 815

Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg
820 825 830

Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro

835 840 845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala
850 855 860

Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp
865 870 875 880

Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr His Gln Ser Asp
885 890 895

Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser

900 905 910

Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu
915 920 925

Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr
930 935 940

Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys
945 950 955 960

Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln

965 970 975

Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro

980 985 990

Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp

995 1000 1005

Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe

1010 1015 1020

Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu

1025 1030 1035

Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn

1040 1045 1050

Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg

1055 1060 1065

Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp

1070 1075 1080

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro

1085 1090 1095

Lys Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln

1100 1105 1110

Pro Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro

1115 1120 1125

His Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln

1130 1135 1140

Pro Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala

1145 1150 1155

Gln Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln

1160 1165 1170

Gln Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys

1175 1180 1185

Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln

1190 1195 1200

Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala

1205 1210

<210> 33

<211> 943

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr
20 25 30

Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser
35 40 45

Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly

50 55 60

Pro Cys Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp
65 70 75 80

Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr
85 90 95

Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp
100 105 110

Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu

115 120 125

Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro
130 135 140

Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg
145 150 155 160

Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu
165 170 175

Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly

180 185 190

Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile
195 200 205

Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile

210 215 220

Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His

225 230 235 240

Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys

245 250 255

Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys

260 265 270

Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys

275 280 285

Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys

290 295 300

Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp

305 310 315 320

Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn

325 330 335

Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu

340 345 350

Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly

355 360 365

Cys Pro Thr Asn Gly Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val

370 375 380

Gly Ala Leu Leu Leu Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe

385 390 395 400

Met Arg Arg Arg His Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu

405 410 415

Gln Glu Arg Glu Leu Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro

420 425 430

Asn Gln Ala Leu Leu Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile

435 440 445

Lys Val Leu Gly Ser Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp

450 455 460

Ile Pro Glu Gly Glu Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu
465 470 475 480
Arg Glu Ala Thr Ser Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala
485 490 495
Tyr Val Met Ala Ser Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly

500 505 510
Ile Cys Leu Thr Ser Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe
515 520 525
Gly Cys Leu Leu Asp Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser
530 535 540
Gln Tyr Leu Leu Asn Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr
545 550 555 560
Leu Glu Asp Arg Arg Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val

565 570 575
Leu Val Lys Thr Pro Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala
580 585 590
Lys Leu Leu Gly Ala Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys
595 600 605
Val Pro Ile Lys Trp Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr
610 615 620
Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu

625 630 635 640
Met Thr Phe Gly Ser Lys Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile
645 650 655
Ser Ser Ile Leu Glu Lys Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys
660 665 670
Thr Ile Asp Val Tyr Met Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala
675 680 685
Asp Ser Arg Pro Lys Phe Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met

690 695 700
Ala Arg Asp Pro Gln Arg Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met

705 710 715 720

His Leu Pro Ser Pro Thr Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp

725 730 735

Glu Glu Asp Met Asp Asp Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro

740 745 750

Gln Gln Gly Phe Phe Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu

755 760 765

Ser Ser Leu Ser Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp

770 775 780

Arg Asn Gly Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln

785 790 795 800

Arg Tyr Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp

805 810 815

Asp Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys

820 825 830

Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro Leu

835 840 845

Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His Ser Thr

850 855 860

Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro Thr Cys Val

865 870 875 880

Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln Lys Gly Ser His

885 890 895

Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln Asp Phe Phe Pro Lys

900 905 910

Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly Ser Thr Ala Glu Asn Ala

915 920 925

Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser Ser Glu Phe Ile Gly Ala

930 935 940

<210> 34

<211> 645

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala
1 5 10 15
Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln
20 25 30
Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe
35 40 45
Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn
50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
65 70 75 80
Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
85 90 95
Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
100 105 110
Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn
115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
130 135 140
His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
145 150 155 160
Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
165 170 175
Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro
180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
195 200 205
Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
210 215 220
Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys

225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp

245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly

275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu

305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr

370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp

405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu

435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

450 455 460

Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu

465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu
485 490 495
Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro
500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn
515 520 525
Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly
530 535 540
Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro
545 550 555 560
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro
565 570 575

Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val
580 585 590
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp
595 600 605
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys
610 615 620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly
625 630 635 640

Pro Lys Ile Pro Ser
645

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> VARIANT
<222> (5)..(5)
<223> /replace="Gly" or "His"

<220><221> VARIANT

<222> (6)..(6)

<223> /replace="Arg" or "Asn"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 35

Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Asn" or "Lys"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(16)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 36

Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 37

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Trp"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Leu"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Trp"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no preference with respect to those in the annotations for variant positions"

<400> 37

Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr

1 5

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222

> (8)..(8)

<223> /replace="Met" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (10)..(10)

<223> /replace="Val"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(11)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 38

His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Tyr Asn Ile Gly
1 5 10

<210> 39

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Ala" or "Ser"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (7)..(7)

<223> /replace="His"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(7)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no
preference with respect to those in the annotations
for variant positions"

<400> 39

His Gly Thr Asn Leu Asp Asp

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Asp"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Glu" or "Asp"

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(9)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 40

Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp Thr

1 5

<210> 41

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 41

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 42

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 43

<211> 107

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

1 5 10 15

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

20 25 30

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
35 40 45
Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60
Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
65 70 75 80
Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

85 90 95
Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 44
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 44
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
1 5 10 15
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
20 25 30
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val

35 40 45
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
50 55 60
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
65 70 75 80
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
85 90 95
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
100 105

<210> 45
<211> 16
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val Arg Lys Cys
1 5 10 15

<210> 46

<211> 350

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

Leu Glu Glu Lys Lys Gly Asn Tyr Val Val Thr Asp His Gly Ser Cys
1 5 10 15

Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu Asp Gly Val
20 25 30

Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val Cys Asn Gly
35 40 45

Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn Ala Thr Asn
50 55 60

Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp Leu His Ile
65 70 75 80

Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr Pro Pro Leu
85 90 95

Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu Ile Thr Gly
100 105 110

Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp Leu His Ala
115 120 125

Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln His Gly Gln
130 135 140

Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu Gly Leu Arg
145 150 155 160

Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser Gly Asn Lys
165 170 175

Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu Phe Gly Thr

180 185 190

Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu Asn Ser Cys

195 200 205

Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro Glu Gly Cys

210 215 220

Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn Val Ser Arg

225 230 235 240

Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly Glu Pro Arg

245 250 255

Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro Glu Cys Leu

260 265 270

Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro Asp Asn Cys

275 280 285

Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val Lys Thr Cys

290 295 300

Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp Lys Tyr Ala

305 310 315 320

Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys Thr Tyr Gly

325 330 335

Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly Pro

340 345 350

<210> 47

<211> 525

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 47

Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Gly Ala Ala Leu Leu Ala Leu Leu Ala

1 5 10 15

Ala Leu Cys Pro Ala Ser Arg Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln

20 25 30

Gly Thr Ser Asn Lys Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe

35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Phe Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn

50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys
65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val
85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Met Tyr
100 105 110

Tyr Glu Asn Ser Tyr Ala Leu Ala Val Leu Ser Asn Tyr Asp Ala Asn

115 120 125

Lys Thr Gly Leu Lys Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu
130 135 140

His Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ala Leu Cys Asn Val Glu
145 150 155 160

Ser Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Ser Ser Asp Phe Leu Ser Asn Met
165 170 175

Ser Met Asp Phe Gln Asn His Leu Gly Ser Cys Gln Lys Cys Asp Pro

180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Ala Gly Glu Glu Asn Cys Gln
195 200 205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser Gly Arg Cys Arg
210 215 220

Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys
225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp

245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro

260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly

275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His

290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu

305 310 315 320

Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val

325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn

340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp

355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr

370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu

385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp

405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln

420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu

435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser

450 455 460

Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu

465 470 475 480

Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu

485 490 495

Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro

500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser

515 520 525

<210> 48

<211> 452

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

Gln Val Gln Leu Lys Gln Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Gly Gly Asn Thr Asp Tyr Asn Thr Pro Phe Thr
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Asn Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ser Asn Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Ala Leu Thr Tyr Tyr Asp Tyr Glu Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ala Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser
180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Pro Lys Ser

210 215 220

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu

225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn

305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro

325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln

340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val

355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val

370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro

385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr

405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val

420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu

435 440 445

Ser Pro Gly Lys

450

<210> 49

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 49

Asp Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Val Ile Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Val Ser Phe Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Asn
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Arg Thr Asn Gly Ser Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ser Ile Asn Ser Val Glu Ser
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Asn Asn Trp Pro Thr
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205
Phe Asn Arg Gly Ala
210

<210> 50
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 50

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 51
<211> 107
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 51

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Leu Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 52

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 52

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 53

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 53

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 54

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 54

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Lys Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 55

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn
20 25 30
Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Ala Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 56

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Lys Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 57

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Ala Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 58

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 58

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Lys Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 59

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn

20 25 30

Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105
<210> 60
<211> 116

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 60
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Arg Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 61

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn
20 25 30
Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45
Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 62
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 62

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Lys Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 63

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn
20 25 30

Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 64
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 64

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 65

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 65

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30
Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 66

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 66

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115
<210> 67
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 67
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30
Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45
Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Glu Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 68
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 68
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Ser Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Gly Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115
<210> 69
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 69

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Leu Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Ala Asn Leu His Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Glu Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 70

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 70

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser His Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Ser Trp Gly Leu Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 71
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 71
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Met Asn
20 25 30
Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45
Tyr His Gly Ala Ile Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Glu Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 72
<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 73

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 73

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Ala Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 74

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 74

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 75

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn
20 25 30
Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45
Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 76
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 76

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Gly Arg Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 77

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 77

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn
20 25 30
Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45
Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 78
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 78

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser His Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Trp Gly Leu Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 79

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 79

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Met Asn
20 25 30

Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Ala Ile Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Glu Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 80

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 80

Gly Tyr Ser Ile Gly Lys Asp Phe Ala Trp Asn
1 5 10

<210> 81

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 81

Gly Tyr Ser Ile Ser His Asp Phe Ala Trp Asn

1 5 10

<210> 82

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 82

His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn Leu Gly

1 5 10

<210> 83

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 83

His Gly Ala Asn Leu His Asp

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 84

Val Gln Tyr Glu Gln Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 85

Val Gln Tyr Asp Gln Phe Pro Trp Thr
1 5

<210> 86

<211> 1338

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 86

gaggtgcaac tccaagagag cgggcccggc ctcgtgaagc cctctcagac tctgtccctg 60

acttgcactg tgagcgggta ttccatcagc agagacttcg catggaactg gatccgccag 120

cctcccggta agggactgga gtggatgggg tacatcagct acaacggtaa tacacgctat 180

cagccctccc tgaagtctcg cattaccatt agtcgcgata cctccaagaa ccagttcttt 240

ctgaaactca acagcgtgac agccgctgac accgccacct actactgcgt gaccgccagc 300

aggggttcc cttactgggg ccagggcact ctggtcaccg tttcttctgc gtcgaccaag 360

ggcccatcgg tcttcccccc ggcaccctcc tccaagagca cctctggggg cacagcggcc 420

ctgggctgcc tggtcaagga ctacttcccc gaaccggtga cggtgtcgtg gaactcaggc 480

gccctgacca gcggcgtgca caccttcccg gctgtcctac agtcctcagg actctactcc 540

ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cccagaccta catctgcaac 600

gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagaaag ttgagcccaa atcttgtgac 660

aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca cctgaactcc tgggggggacc gtcagtcttc 720

ctcttccccc caaaacccaa ggacaccctc atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc 780

gtggtggtgg acgtgagcca cgaagaccct gaggtcaagt tcaactggta cgtggacggc 840

gtggaggtgc ataatgccaa gacaaagccg cgggaggagc agtacaacag cacgtaccgt 900

gtggtcagcg tcctcaccgt cctgcaccag gactggctga atggcaagga gtacaagtgc 960

aaggtctcca acaaagccct cccagccccc atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg 1020

cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg cccccatccc gcgaggagat gaccaagaac 1080

caggtcagcc tgacctgcct ggtcaaaggc ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg 1140

gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac aagaccacgc ctcccgtgct ggactccgac 1200

ggctccttct tcctctacag caagctcacc gtggacaaga gcaggtggca gcaggggaac 1260

gtcttctcat gctccgtgat gcatgaggct ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc 1320

tccctgtctc cgggtaaa 1338

<210> 87

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polynucleotide"

<400> 87

gacatccaga tgacccagtc cccctccagt atgtctgtgt ctgtgggcga ccgtgtgacc 60

attacctgcc actcctccca ggacatcaat agcaatatcg gttggttgca acagaagcca 120

ggcaagtcct tcaaagggct gatttaccat ggtaccaacc tggacgacgg ggttcctagt 180

cgtttcagcg gctccgggtc cggaaccgat tacactctga ccatcagcag tttgcagcct 240

gaggactttg ctacctatta ttgtgtgcag tacgctcagt tcccatggac tttcggcggg 300

ggcaccaaac tggagatcaa acgtacggtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaaggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 88

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 88

Met Glu Phe Gly Leu Ser Trp Leu Phe Leu Val Ala Ile Leu Lys Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys

<210> 89

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 89

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Phe Pro
1 5 10 15

Gly Ser Arg Cys
20

<210> 90

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 90

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 91
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 91

```
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                  10                  15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
            20                  25                  30
Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
    50                  55                  60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
            100                 105                 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
        115                 120                 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
    130                 135                 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145                 150                 155                 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
                165                 170                 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
            180                 185                 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
        195                 200                 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
    210                 215                 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
```

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 92
<211> 214
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Asn Ser Asn
20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile
35 40 45

Tyr His Gly Thr Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Ala Gln Phe Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 93

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 93

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 94

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 94

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Leu Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Lys Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Leu Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 95

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 95

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn

20 25 30

Ile Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Ala Asn Leu Asp Asp Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Glu Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 96

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 96

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

115 120 125

Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu

130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

165 170 175

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu

180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

225 230 235 240

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

245 250 255

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

260 265 270

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

290 295 300

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

305 310 315 320

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

325 330 335

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
370 375 380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
385 390 395 400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
405 410 415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 97
<211> 446
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 97
Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp
20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45
Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu
50 55 60
Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65 70 75 80
Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Trp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
145 150 155 160

Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
210 215 220

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
275 280 285

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445

<210> 98

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 98

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Met Ser Val Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys His Ser Ser Gln Asp Ile Thr Tyr Asn

20 25 30

Val Gly Trp Leu Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Phe Lys Gly Leu Ile

35 40 45

Tyr His Gly Ser Asn Leu Asp His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Val Gln Tyr Asp Asp Phe Pro Trp

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 99

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 99

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 100

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 100

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 101

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr

1 5

<210> 102

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 102

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Ser Arg Asp

20 25 30

Phe Ala Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

35 40 45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Arg Tyr Gln Pro Ser Leu

50 55 60

Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe

65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Val Thr Ala Ser Arg Gly Phe Pro Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
115 120 125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
130 135 140
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

145 150 155 160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
165 170 175
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
180 185 190
Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
195 200 205
Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr

210 215 220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
225 230 235 240
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
245 250 255
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
260 265 270
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

275 280 285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
290 295 300
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
305 310 315 320
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
325 330 335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

340 345 350

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

355 360 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

370 375 380

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

385 390 395 400

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

405 410 415

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

420 425 430

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

435 440 445