(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0090290
(43) 공개일자 2018년08월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61K 38/06* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *C07K 5/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6817 (2017.08)
A61K 38/06 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7017509
(22) 출원일자(국제) 2016년12월02일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2018년06월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2016/064834
(87) 국제공개번호 WO 2017/096311
국제공개일자 2017년06월08일
(30) 우선권주장
62/263,578 2015년12월04일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
시애틀 지네틱스, 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
버크 패트릭 제이.
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823
코터 조엘
미국 워싱턴 98021 보델 30 드라이브 사우스이스트 21823
(74) 대리인
특허법인와이에스장

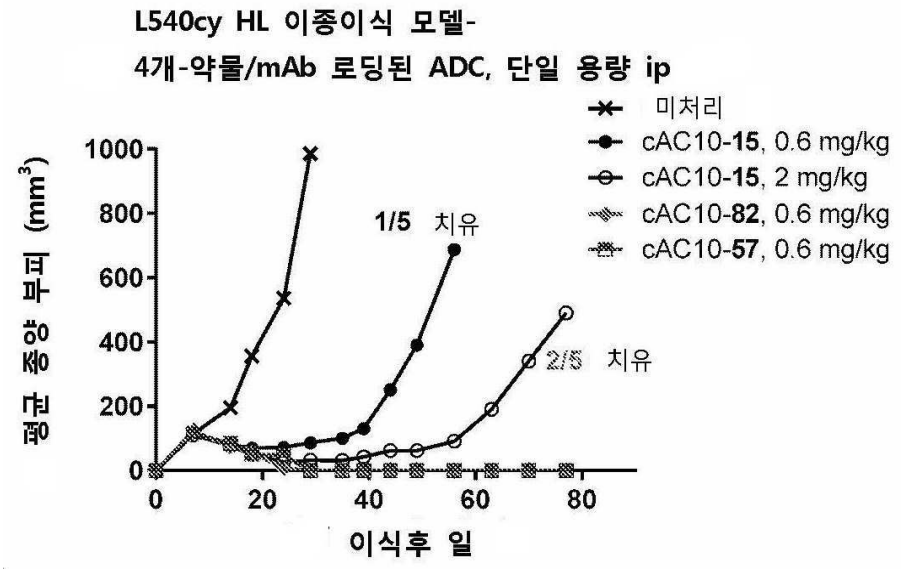
전체 청구항 수 : 총 101 항

(54) 발명의 명칭 **사차화 튜불리신 화합물들의 컨쥬게이트들**

(57) 요 약

본 발명은 사차화 약물 유닛이 표적화 리간드 유닛과 결합되어, 이로부터 삼차 아민-포함 약물이 표적된 작용 부위에서 방출되는 화합물들 및 조성물들이 개시된다. 또한 본 발명의 화합물들 및 조성물들을 사용하여, 암 또는 자가면역 질환과 같은 표적된 비정상 세포들을 특징으로 하는 질환들을 치료하는 방법들도 개시된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
C07K 5/021 (2013.01)

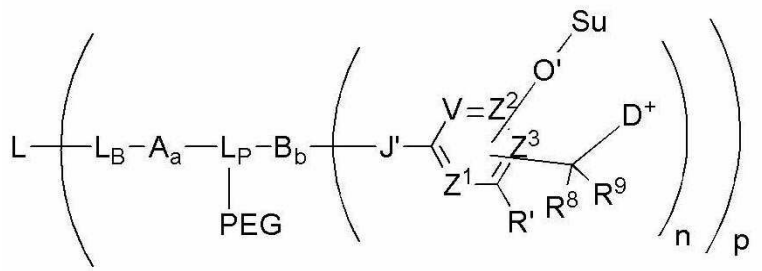
(30) 우선권주장
62/263,587 2015년12월04일 미국(US)
62/309,448 2016년03월16일 미국(US)
62/309,462 2016년03월17일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1A의 구조



(화학식 1A)

로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)를 정의하고;

L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고;

L_P는 병렬 연결기 유닛이고;

PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고;

아래 첨자 a는 0 또는 1이고;

아래 첨자 b는 0 또는 1이고;

A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 아래 첨자 a가 1이 되며, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고;

B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 아래 첨자 b가 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고;

아래 첨자 n은 아래 첨자 b가 1이고 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 B가 분지인 경우 및 아래 첨자 n이 1일 때 B는 A_0이거나 부재하는 경우라면, 1, 2, 3 또는 4이고;

Su는 탄수화물 분체이고;

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고;

-J'-는 B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 L_b의 기능기로부터의, 질소인 경우, 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내고;

V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은,

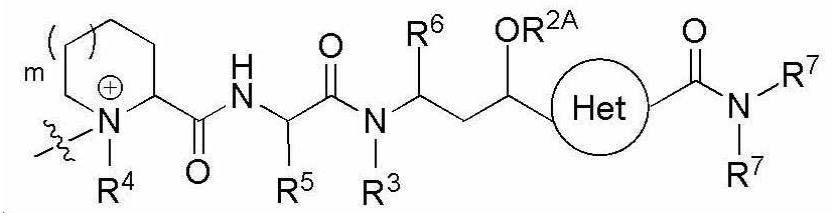
하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+가 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나

와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 $=C(R^{24})-$일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, $=C(R^{24})-$이고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고;

D^+는 바람직하게 구조:



를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고,

여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고;

아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고;

R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고;

하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이고;

물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고,

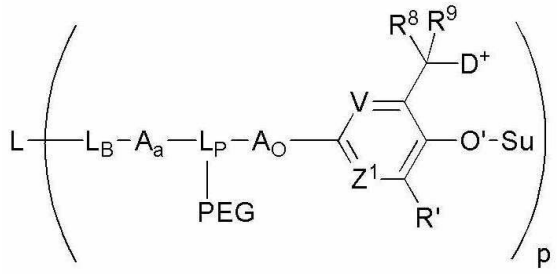
상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고;

리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 아래 첨자 p가 아래 첨자 p'로 대체되고, 아래 첨자 p'은 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수인 화학식 IA의 구조를 가진다.

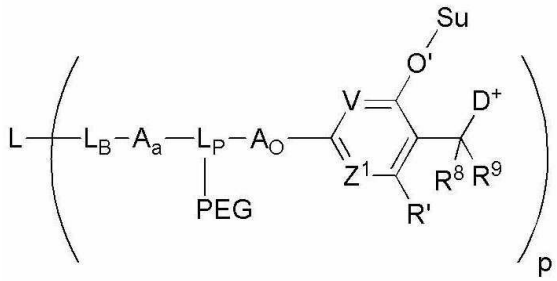
청구항 2

제 1항에 있어서,

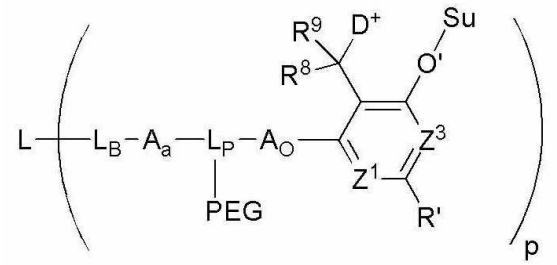
화학식 1A의 조성물은 화학식 2A 내지 2F 중 하나의 구조:



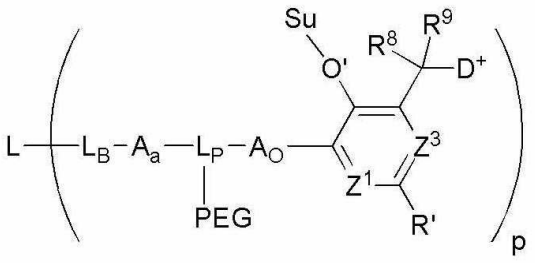
(화학식 2A)



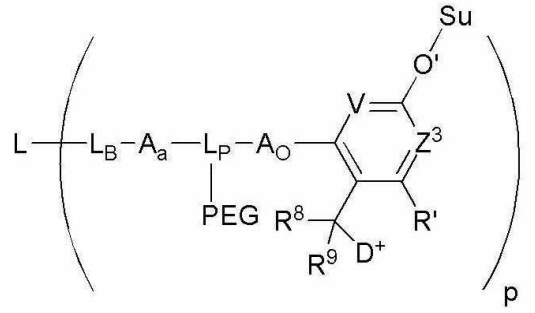
(화학식 2B)



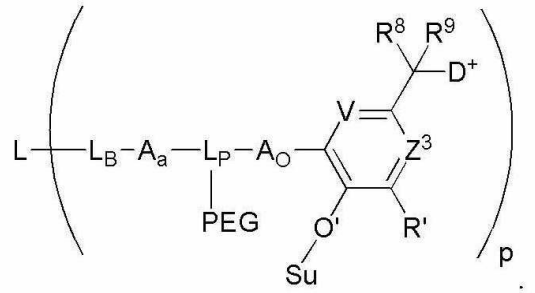
(화학식 2C)



(화학식 2D)



(화학식 2E)



(화학식 2F)

로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 3

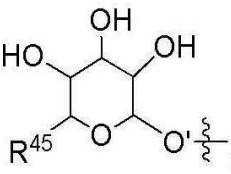
제 1항에 있어서,

항체 리간드 유닛은 선택적으로 비정상 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 결합할 수 있고, 항원은 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있고, 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 우선적으로 존재하는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 4

제 2항에 있어서,

-O'-Su는 화학식 3의 구조:



(화학식 3),

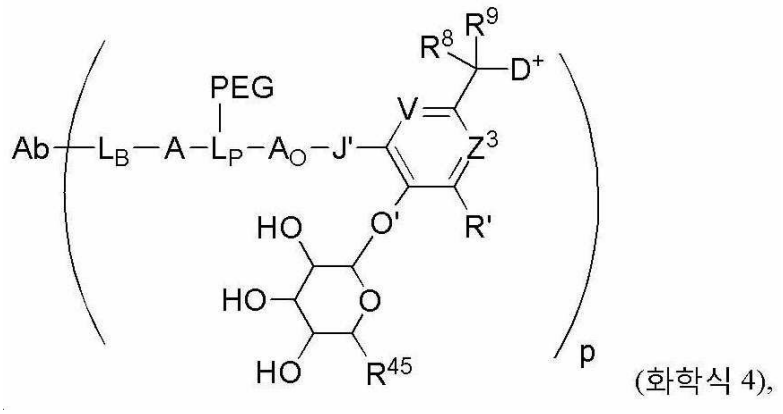
를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

청구항 5

제 2항에 있어서,

화학식 4의 구조



(화학식 4),

로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

Ab는 항체 리간드 유닛이고;

J'는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고;

V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고;

R'은 수소 또는 전자 수용기이고;

R^8는 수소이고;

R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고;

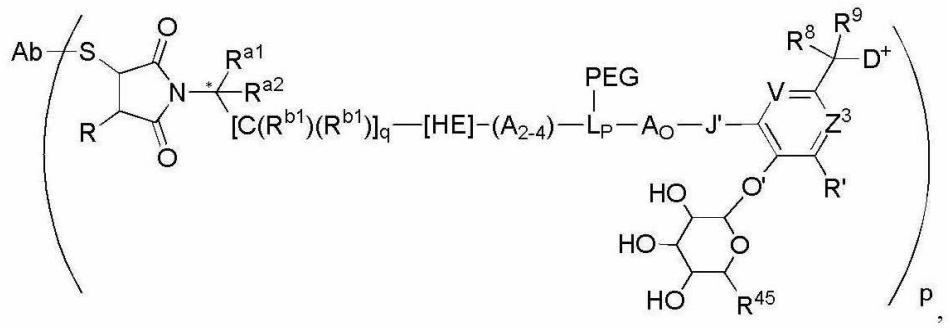
R^{45}는 $-CO_2H$이고;

아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

청구항 6

제 5항에 있어서,

화학식 6의 구조



(화학식 6)

로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고;

별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고;

A_{2-4}는 독립적으로 선택된 A의 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$가 A_1이고;

R은 수소이고;

R'은 수소 또는 전자 수용기이고;

R^{a1}는 수소 또는 염기성 유닛 (BU)이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고;

R^{a2}는 수소이고;

아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지의 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지의 범위를 가지는 정수이고;

각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

HE는 부재하거나 -C(=O)-이고;

R^{45}는 $-CO_2H$이고;

J'는 -NH-이고;

V 및 Z^3는 $=CH_2-$이고;

R^8는 수소이고;

R^9는 수소 또는 메틸이고;

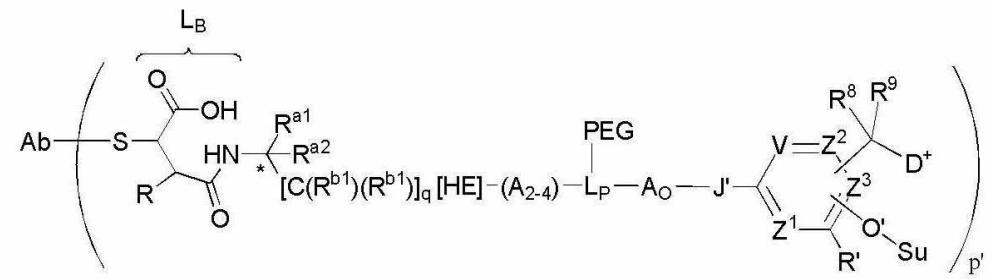
아래 첨자 p는 1부터 16까지의 범위를 가지는 수이고;

잔여 가변기들은 화학식 1A에 대해 정의된 바와 같다.

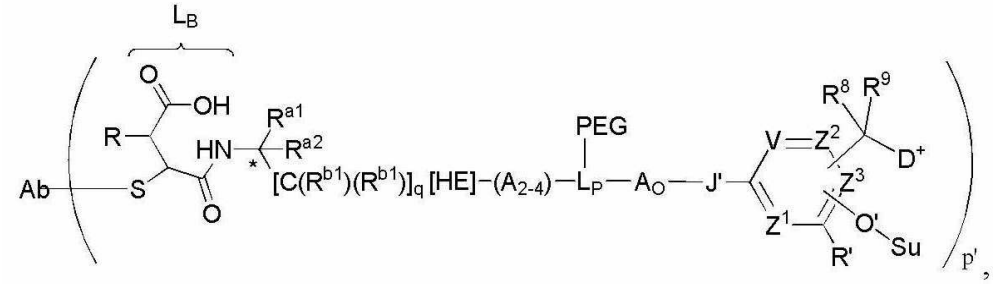
청구항 7

제 1항에 있어서,

화합물은 화학식 9A 또는 화학식 9B의 구조



(화학식 9A)



(화학식 9B)

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고;

별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고;

A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$가 A_1이고;

R은 수소이고;

R'은 수소 또는 전자 수용기이고;

R^{a1}는 -H 또는 BU이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고;

R^{a2}는 수소이고;

아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지의 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지의 범위를 가지는 정수이고;

각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

HE는 부재하거나 -C(=O)-이고;

J'는 -O- 또는 -NH-이고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리알킬을 정의하고;

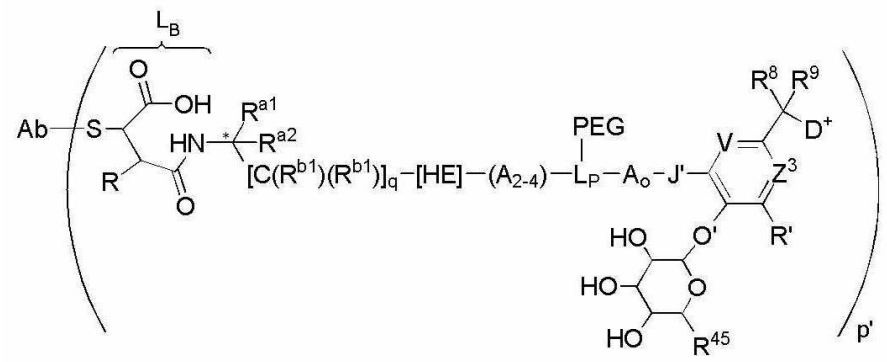
아래 첨자 p'은 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이고;

잔여 가변기들은 화학식 1A에 대해 정의된 바와 같다.

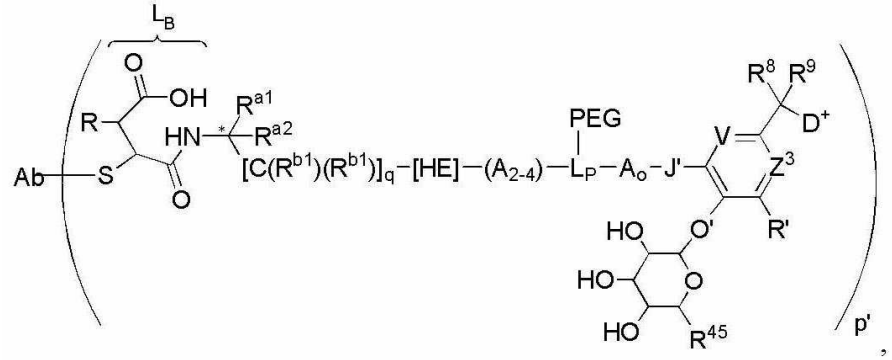
청구항 8

제 7항에 있어서,

화합물은 화학식 10A 또는 화학식 10B의 구조



(화학식 10A)



(화학식 10B)

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

R은 수소이고;

R'은 수소, $-NO_2$, -Cl 또는 -F이고;

HE는 -C(=O)-이고;

R^{45}는 $-CO_2H$이고;

J'는 -NH-이고;

V 및 Z^3은 각각 $=CH_2$-이고;

R^8은 수소이고;

R^9는 수소 또는 메틸이고;

p'은 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고;

잔여 가변기들은 화학식 1A에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 9

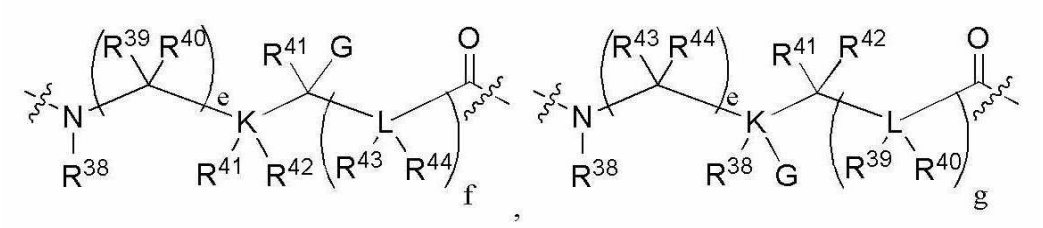
제 6항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서,

표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태로 존재하는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

A 및 A_0는 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조



(화학식 7) (화학식 8)

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고;

아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고;

G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{45})(R^{46})$이고;

R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}가 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께

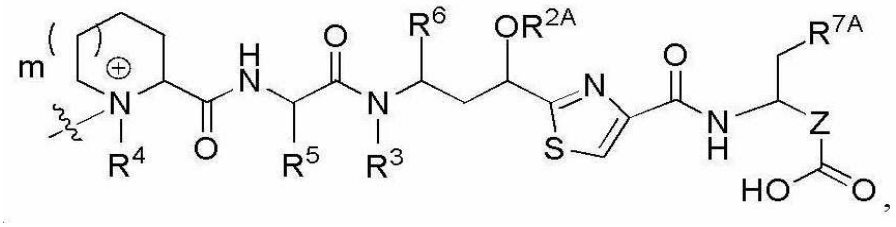
또는 R^{43}, R^{44}가 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}가 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 및/또는 헤테로원자들 사이에 개입한 원자들과 함께, K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나;

A_O가 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산에 해당하는 구조를 가진다.

청구항 11

제 1항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

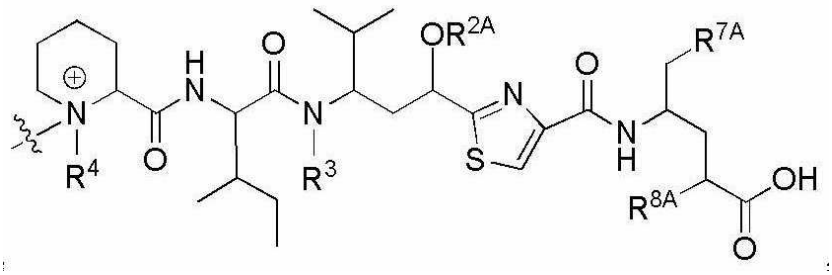
Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고;

R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

청구항 12

제 11항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



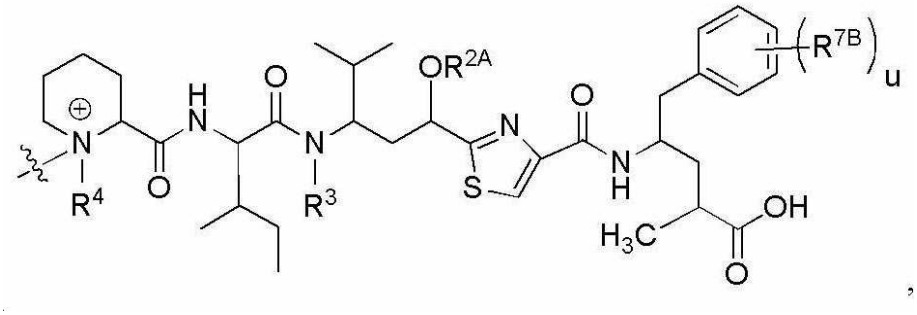
를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

청구항 13

제 11항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

R^4는 메틸이고;

아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고;

R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고;

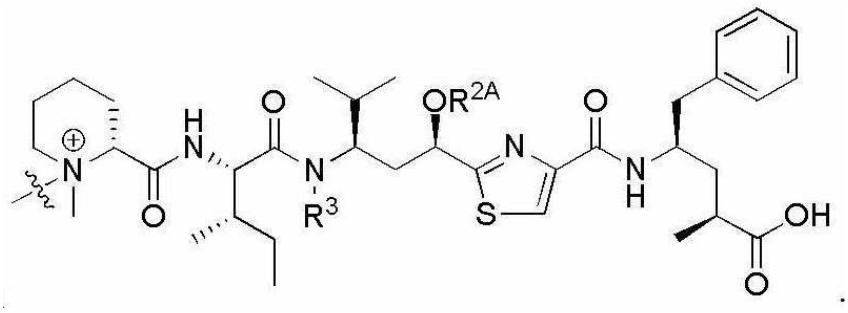
R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

청구항 14

제 13항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 15

제 14항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 16

제 14항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 17

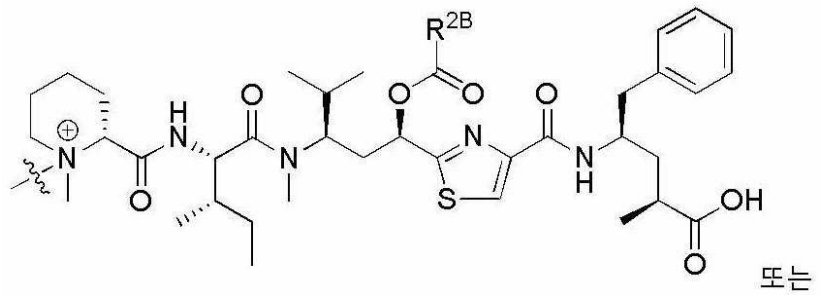
제 13항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0이거나, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7B}는 -OH인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

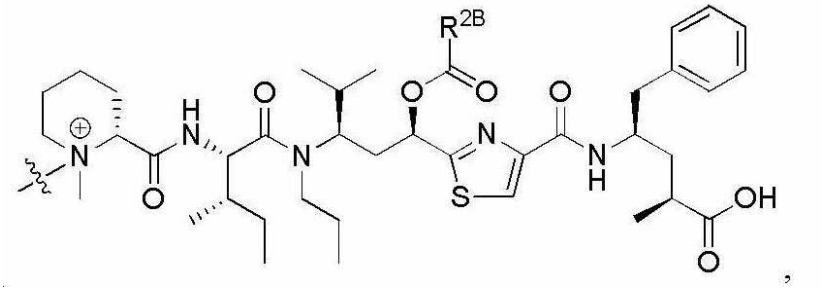
청구항 18

제 13항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



또는



,

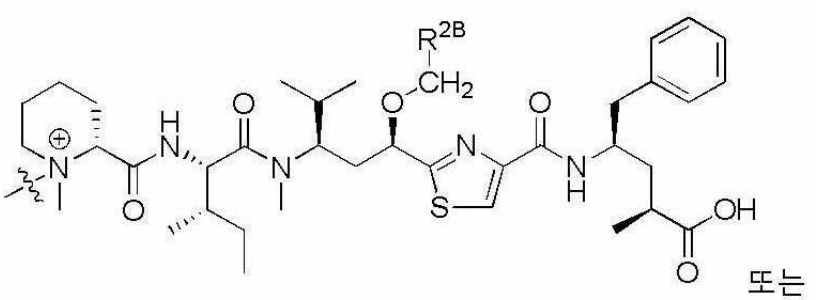
를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물:

여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

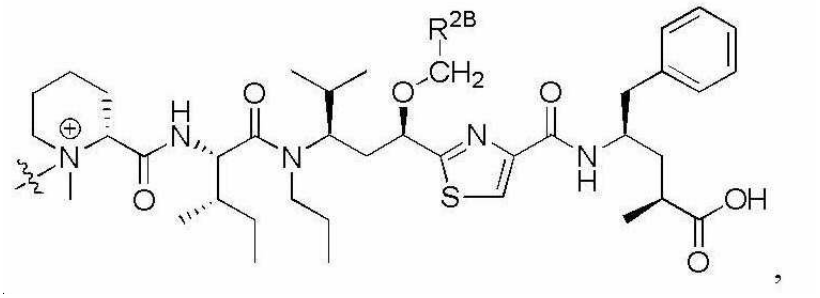
청구항 19

제 13항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



또는



,

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

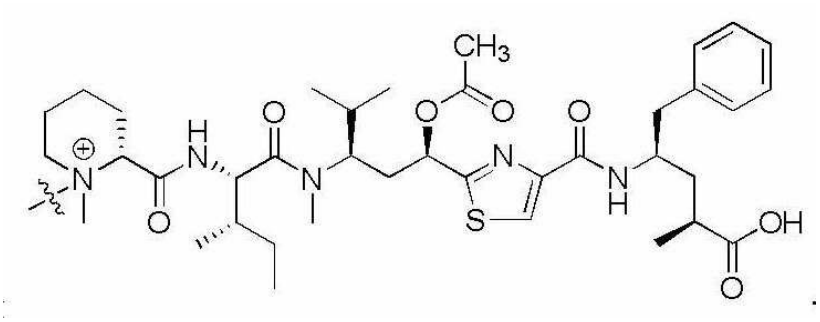
R^{2B}는 -수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나,

$-OCH_2R^{2B}$는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

청구항 20

제 13항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



.

를 가지는, 튜불리신 M의 약물 유닛인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 21

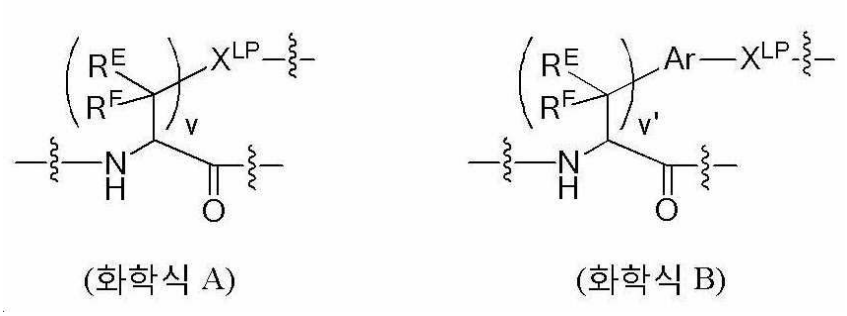
제 1항에 있어서,

L_P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산(aminoalkanedioic acid), 디아미노알칸산(diaminoalkanoic acid), 황-치환된 알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시 치환된 알칸디오산, 하이드록시 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원 또는 산화된 형태이거나, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 22

제 21항에 있어서,

아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시-치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)

(화학식 B)

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 개입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고;

Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

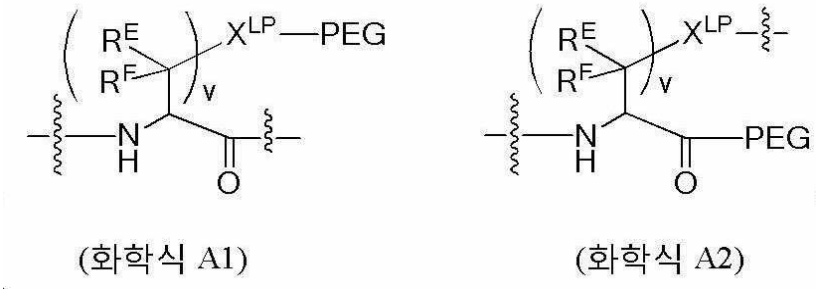
각각의 R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{E} 및 R^{F}는 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^{E} 및 R^{F}는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{E} 및 R^{F} 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고;

물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

청구항 23

제 1항에 있어서,

$-L_P(PEG)-$은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



(화학식 A1)

(화학식 A2)

를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

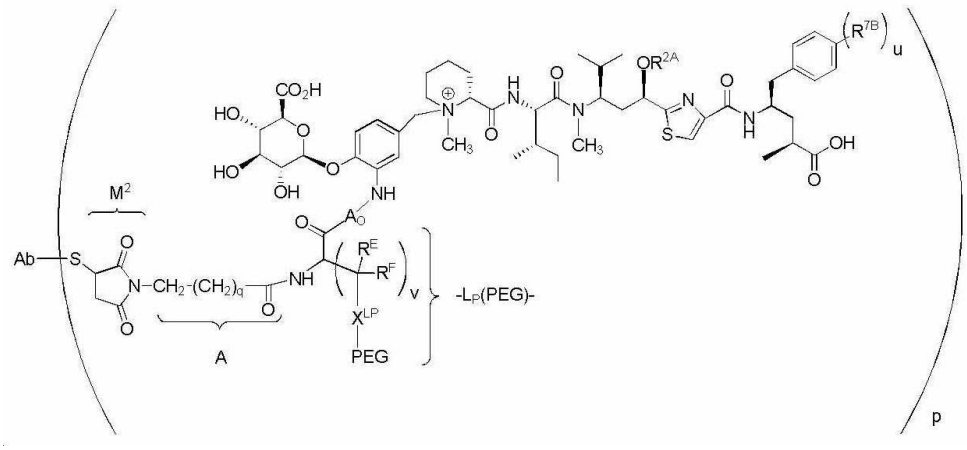
R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

청구항 24

제 1항에 있어서,

구조



로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

Ab는 항체 리간드 유닛이고;

S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고;

R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고;

A_0는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고;

아래 첨자 p는 1부터 8까지의 범위를 가지는 수이고;

아래 첨자 q는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 u는 0 또는 1이고;

아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 수이고;

R^{7B}는 존재할 때, -OH이고;

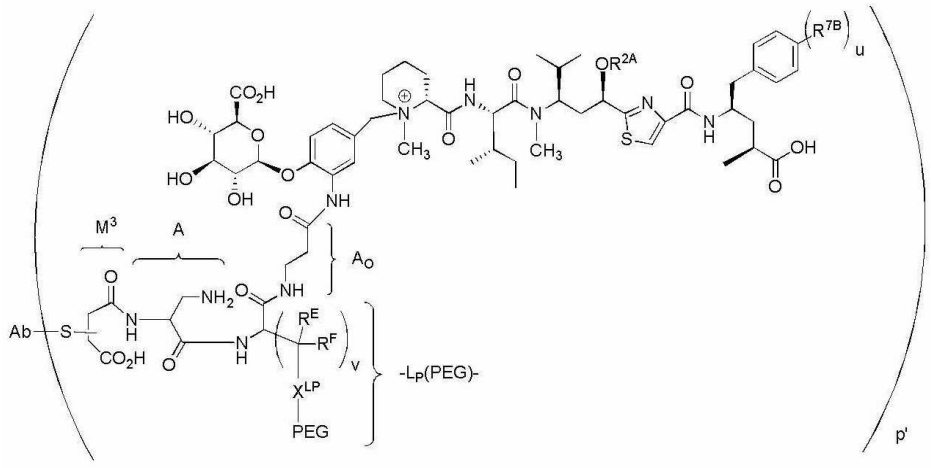
X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 25

제 1항에 있어서,

그의 화합물은 구조



로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

Ab는 항체 리간드 유닛이고;

S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고;

Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산과 탄소 α 또는 β와 결합되고;

R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고;

아래 첨자 p'는 1부터 8까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 q는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 u는 0 또는 1이고;

아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

R^{7B}는 존재할 때, -OH이고;

X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 26

제 24항 또는 제 25항에 있어서,

R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 27

제 24항 또는 제 25항에 있어서,

R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 28

제 24항 또는 제 25항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 29

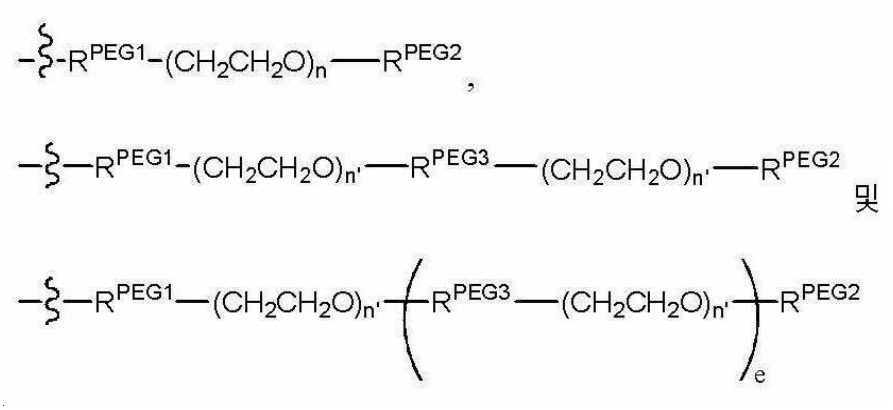
제 24항 또는 제 25항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 30

제 1항에 있어서,

PEG는



로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고;

R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고;

R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고;

R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고;

아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고;

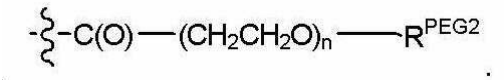
각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고;

아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

청구항 31

제 24항 또는 제 25항에 있어서,

$-X^{LP}$-PEG는 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 32

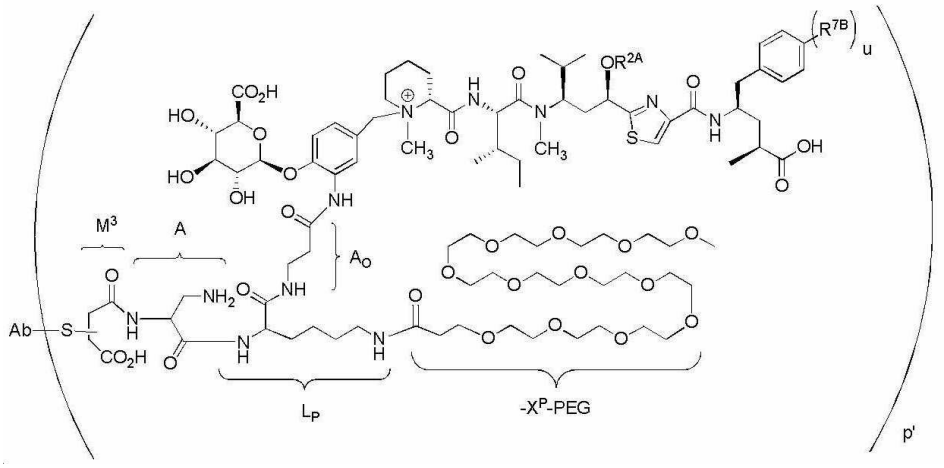
제 31항에 있어서,

아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물.

청구항 33

제 1항에 있어서,

그의 화합물은 구조



로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

Ab는 항체 리간드 유닛이고;

S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고;

Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산과 탄소 α 또는 β와 결합되고;

아래 첨자 p'는 1부터 8까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 u는 0 또는 1이고;

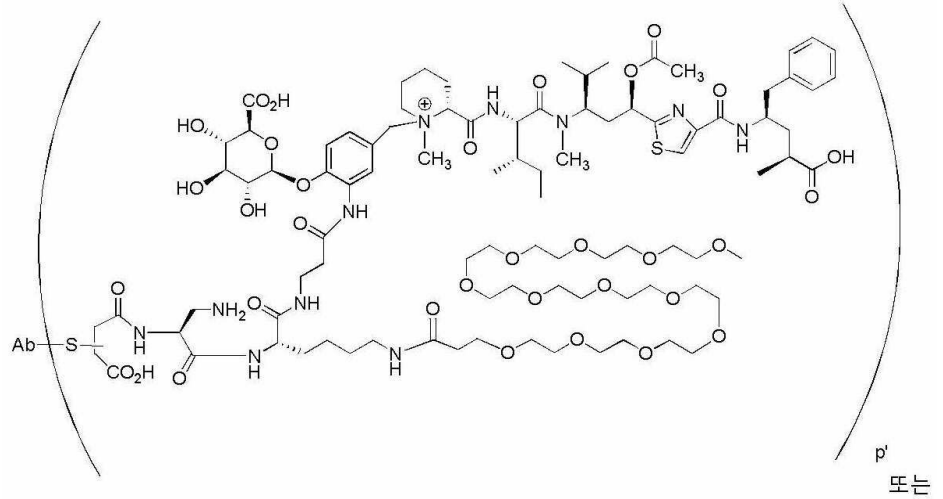
R^{7B}는 존재할 때, -OH이고;

R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

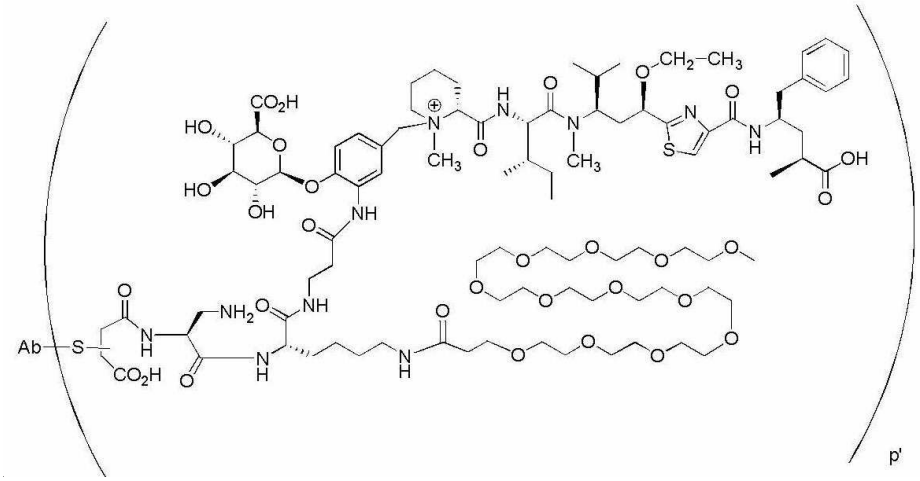
청구항 34

제 33항에 있어서,

그의 화합물은 구조



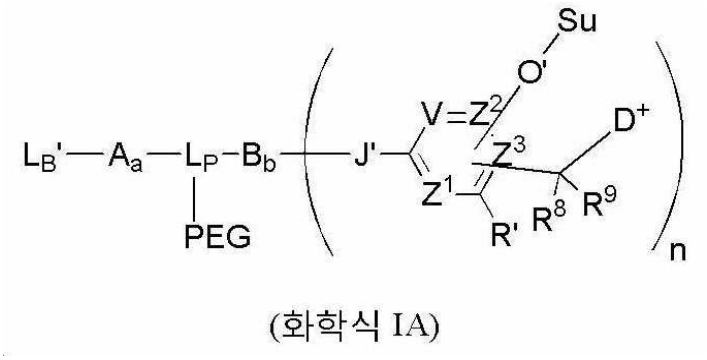
또는



로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

청구항 35

약물 링커 화합물로서, 화합물은 화학식 IA의 구조



(화학식 IA)

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고;

L_P는 병렬 연결기 유닛이고;

PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고;

아래 첨자 a는 0 또는 1이고;

아래 첨자 b는 0 또는 1이고;

A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 아래 첨자 a가 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고;

B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 아래 첨자 b가 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고;

아래 첨자 n은 아래 첨자 b가 1이고 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 B가 분지인 경우 및 아래 첨자 n이 1일 때 B는 A_0이거나 부재하는 경우라면, 1, 2, 3 또는 4이고;

Su는 탄수화물 분체이고;

-O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고;

-J'-는 B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 L_p의 기능기로부터의, 선택적으로 치환된 헤테로원자, 질소인 경우, 바람직하게 N(R^{33})-을 나타내고, R^{33}은 수소 또는 메틸이고;

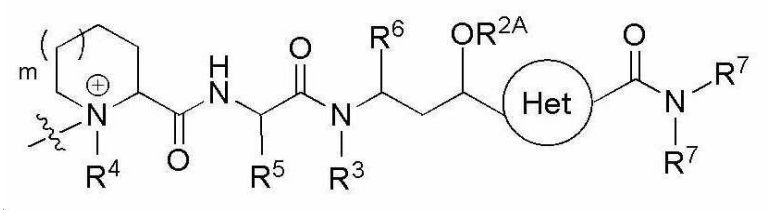
V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은,

하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면 =C(R^{24})-이고;

R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고;

D^+는 바람직하게 구조:



를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고,

여기에서

고리는 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고;

아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고;

R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고;

하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

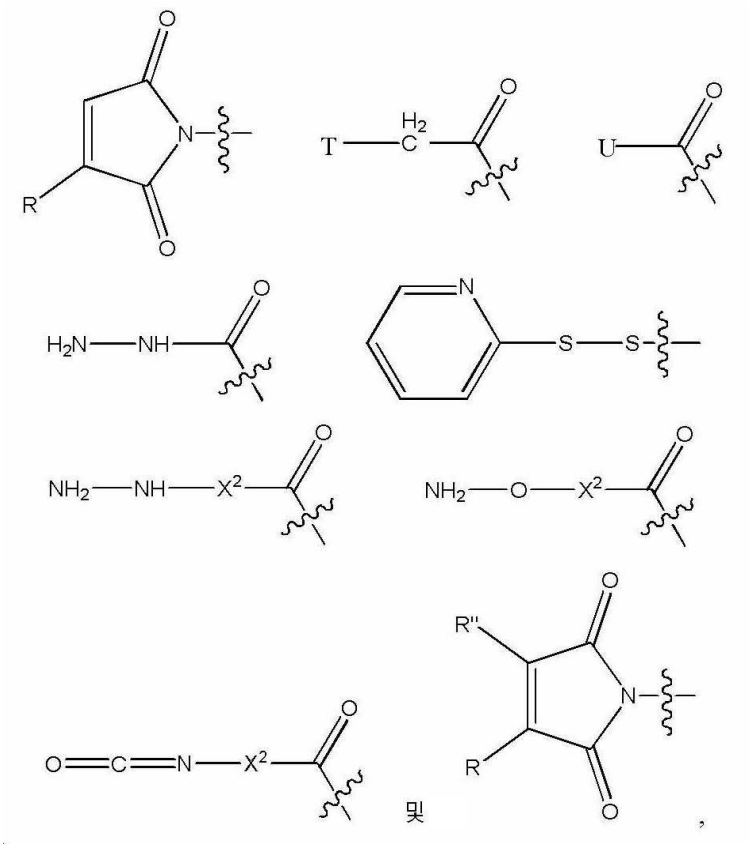
물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고,

상기 글리코시다제 절단은 링커 약물 화합물로부터 제조된 약물 링커 화합물 또는 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 나온 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고, 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 아래 첨자 p가 아래 첨자 p'로 교체되고, 아래 첨자 p'는 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수인, 제 1항의 화학식 1A 구조를 가진다.

청구항 36

제 35항에 있어서,

L_B'-는



및 ,

로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 가지는, 약물-링커 화합물:

여기에서

R은 수소 또는 C_1-C_6 선택적으로 치환된 알킬이고;

R"은 수소 또는 할로겐이거나, R 및 R'이 독립적으로 선택된 할로겐이고;

T는 -Cl, -Br, -I, -O-메실 또는 -O-토실 또는 다른 설포네이트 이탈기이고;

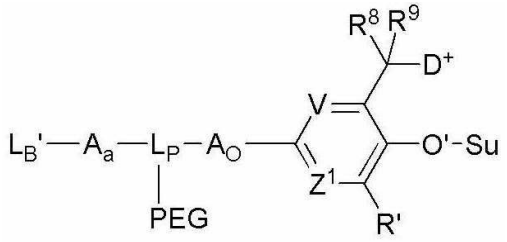
U는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-N-숙시니미드, -O-(4-니트로페닐), -O-펜타플루오로페닐, -O-테트라플루오로페닐 또는 -O-C(=O)-OR^{57}이고;

X^2는 C_1-$_{10}$ 알킬렌, C_3-C_8-탄화고리, -O-(C_1-C_6 알킬), -아릴렌-, C_1-C_{10} 알킬렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_6-탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, C_3-C_8-헤테로고리, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -C_3-C_8-헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌, -$(CH_2CH_2O)_u$ 또는 -$CH_2CH_2O)_u$-CH_2-이고, 아래 첨자 u는 1부터 10까지의 범위를 가지는 정수이고, R^{57}은 C_1-C_6 알킬 또는 아릴이다.

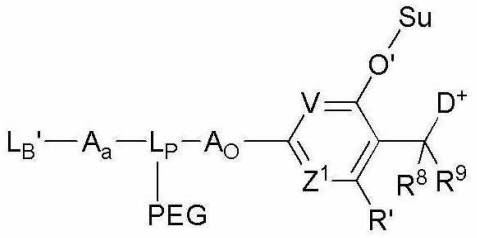
청구항 37

제 35항에 있어서,

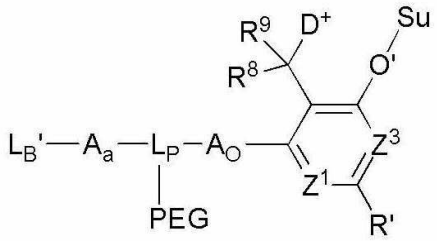
화합물은 화학식 IIA 내지 IIF 중 하나의 구조



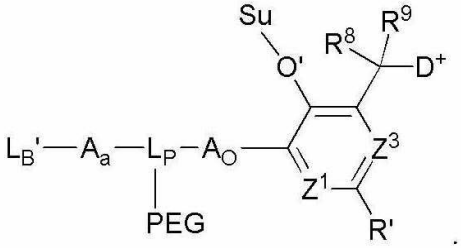
(화학식 IIA)



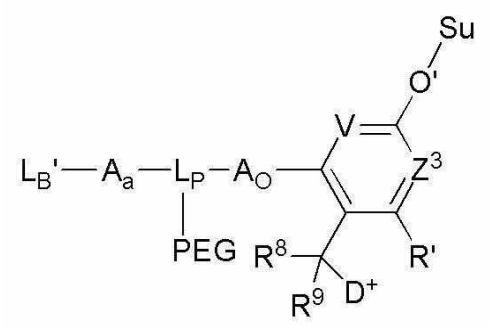
(화학식 IIB)



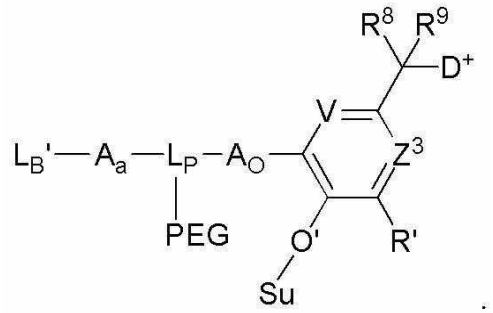
(화학식 IIC)



(화학식 IID)



(화학식 IIE)



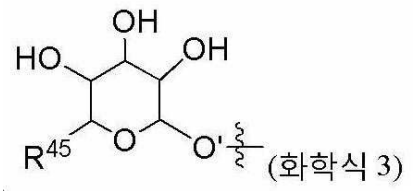
(화학식 IIF)

를 가지는, 약물-링커 화합물.

청구항 38

제 37항에 있어서,

-O'-Su는 화학식 3의 구조



(화학식 3)

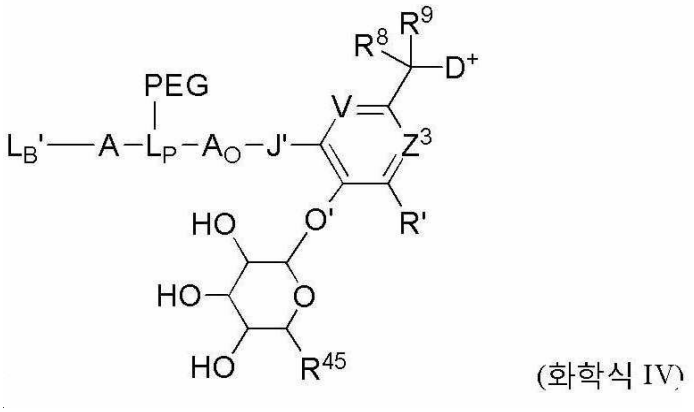
를 가지는, 약물-링커 화합물:

여기에서 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

청구항 39

제 35항에 있어서,

화합물은 화학식 IV의 구조



(화학식 IV)

를 가지는, 약물-링커 화합물:

여기에서

J'는 -N(R^{33})-이고, 여기에서 R^{33}는 수소 또는 메틸이고;

V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고;

R'은 수소 또는 전자 수용기이고;

R^8는 수소이고;

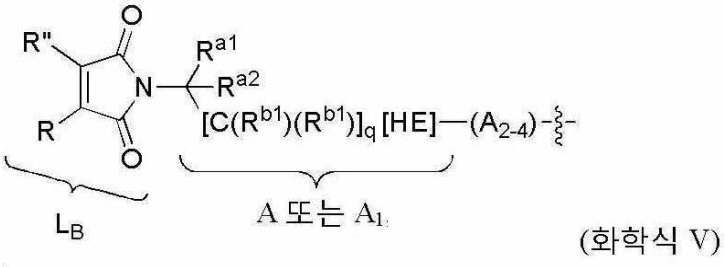
R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고;

R^{45}는 -CO_2H이다.

청구항 40

제 35항에 있어서,

아래 첨자 a는 1이고, 화학식 1A의 L_B'-A-는 화학식 V의 구조



(화학식 V)

를 가지는, 약물-링커 화합물:

여기에서

-[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]- 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고;

A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고;

R은 수소, 클로로 또는 C_1-C_4 알킬이고;

R"은 수소 또는 클로로'이고;

R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 보호된 염기성 유닛 (BU)이고;

R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나;

R^{a1} 및 R^{a2}는 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고;

HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고;

아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고;

각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}은 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE는 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

BU는 선택적으로 보호된 $-[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]_r-N(R^{22})(R^{23})$ 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고;

여기에서 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 두 개의 R^1은 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2은 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 개입 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2는 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 개입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며;

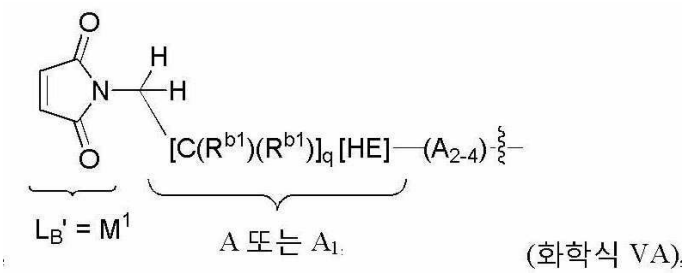
R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 산-불안정한 보호기이거나, 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이고;

물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부와 공유 부착의 부위를 표시한다.

청구항 41

제 40항에 있어서,

화학식 V는 화학식 VA의 구조



(화학식 VA)

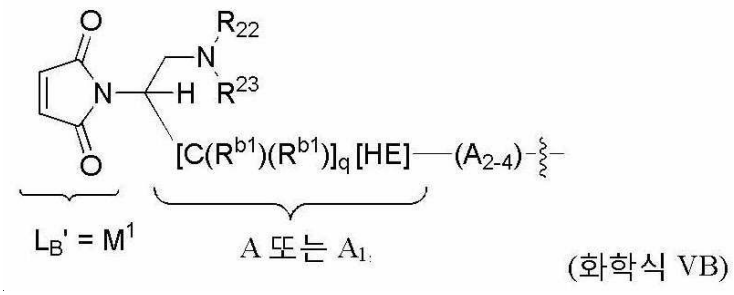
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

청구항 42

제 40항에 있어서,

화학식 V는 화학식 VB의 구조



(화학식 VB)

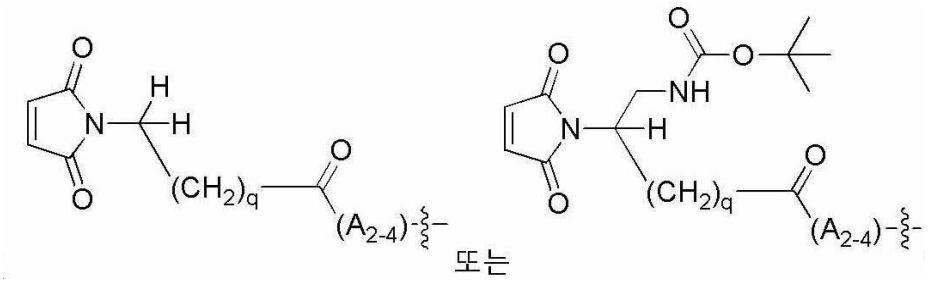
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

청구항 43

제 41항 또는 제 42항에 있어서,

화학식 VA 또는 화학식 VB은 구조

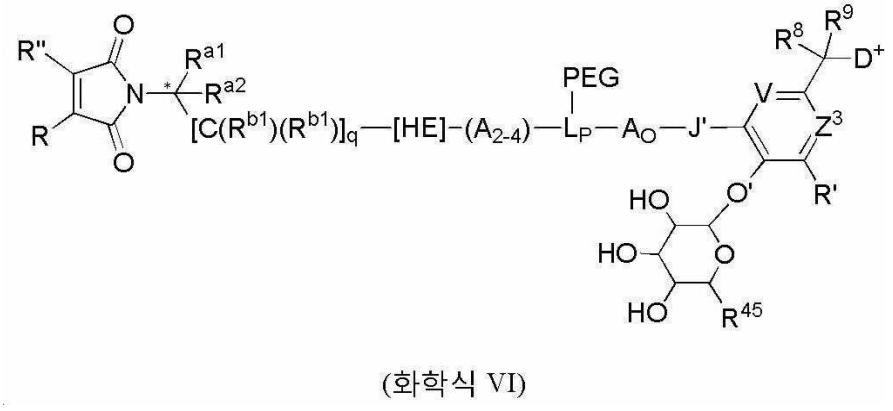


를 각각 가지는, 약물 링커 화합물:

청구항 44

제 40항에 있어서,

화합물은 화학식 VI의 구조



(화학식 VI)

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고;

A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-가 A_1이고;

R 및 R" 중 하나는 수소이고, 나머지는 수소 또는 클로로이고;

R'은 수소 또는 전자 수용기이고;

R^{a1}는 수소 또는 선택적으로 보호된, CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 (BU) 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착된 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지는 산 불안정 카바메이트 보호기이고;

R^{a2}는 수소이고;

아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지의 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지의 범위를 가지는 정수이고;

각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

HE는 부재하거나 -C(=O)-이고;

R^{45}는 -CO_2H이고;

J'는 -NH-이고;

V 및 Z^3은 각각 =CH_2-이고;

R^8은 수소이고;

R^9는 수소 또는 메틸이다.

청구항 45

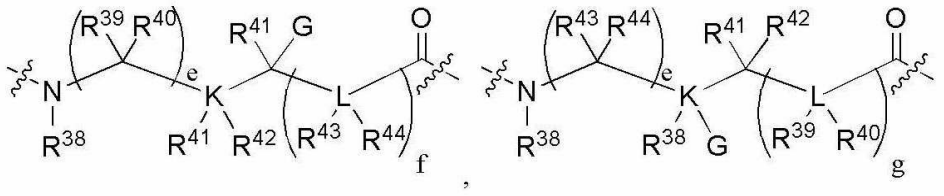
제 44항에 있어서,

표시된 별표 (*) 탄소는 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태로 주로 존재하는, 약물 링커 화합물.

청구항 46

제 35항에 있어서,

A 및 A_0는 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조



(화학식 7) (화학식 8)

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 물결선들은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의

R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고;

아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고;

G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{45})(R^{46})$이고;

R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다는 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}가 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께

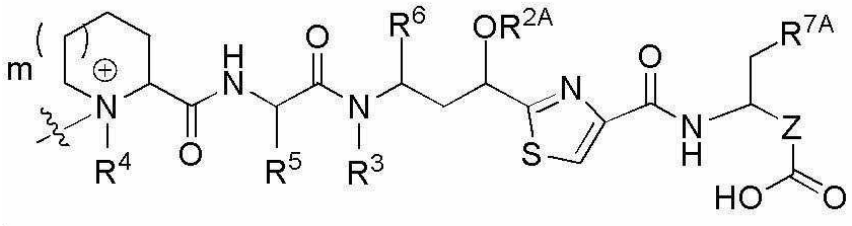
또는 R^{43}, R^{44}가 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}가 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 및/또는 헤테로원자들 사이에 개입한 원자들과 함께, K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나;

A_0가 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산에 해당하는 구조를 가진다.

청구항 47

제 35항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

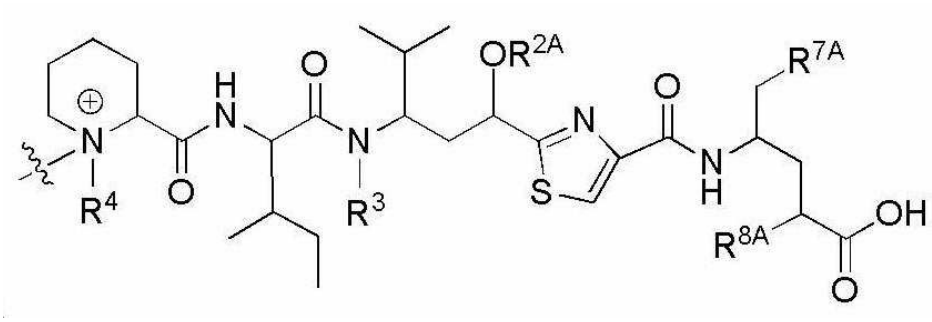
Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고;

R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

청구항 48

제 47항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



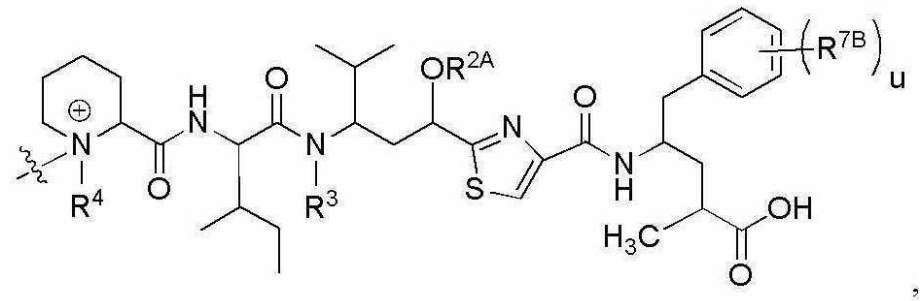
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

청구항 49

제 47항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

R^4는 메틸이고;

아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고;

R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고;

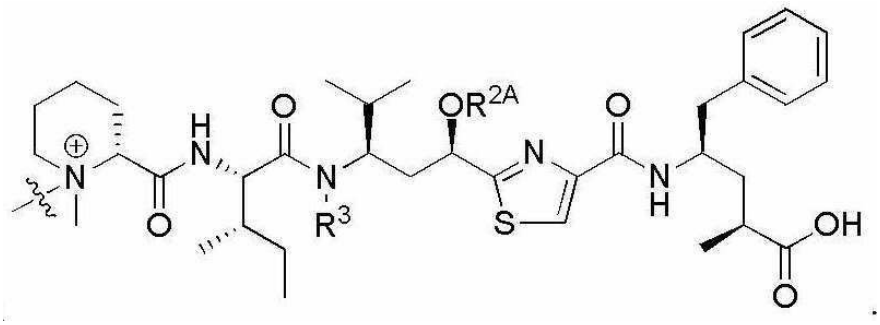
R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

청구항 50

제 49항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물.

청구항 51

제 50항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 약물 링커 화합물.

청구항 52

제 50항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 약물 링커 화합물.

청구항 53

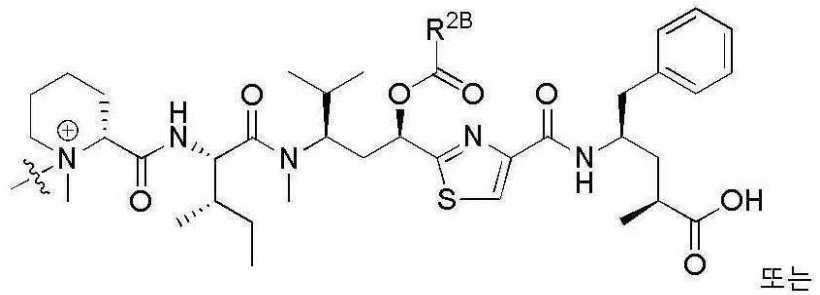
제 49항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0이거나, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$or $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7B}는 -OH인, 약물 링커 화합물.

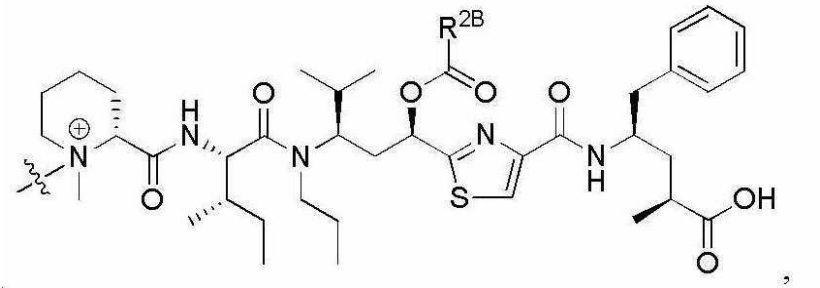
청구항 54

제 49항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



또는



,

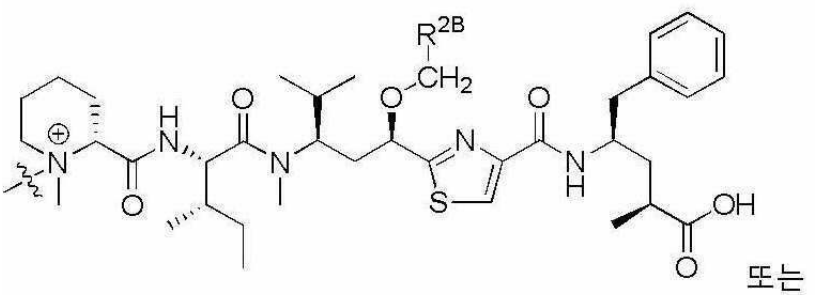
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

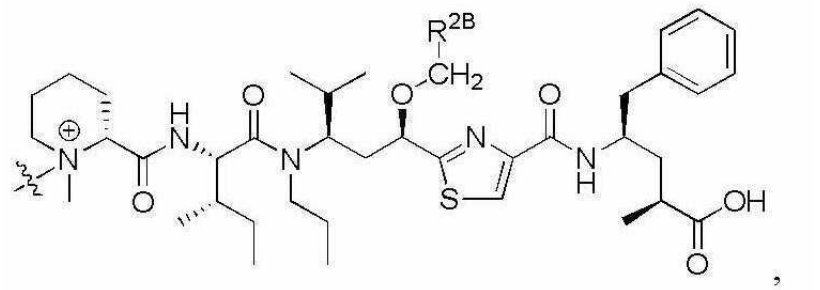
청구항 55

제 49항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



또는



,

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

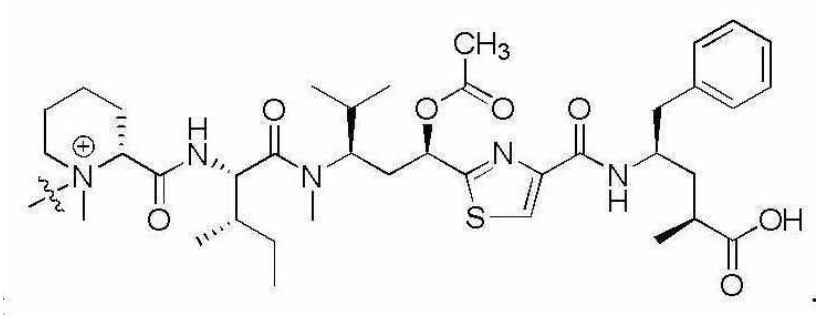
R^{2B}는 -수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나,

$-OCH_2R^{2B}$는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

청구항 56

제 49항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 튜불리신 M의 약물 유닛인, 약물 링커 화합물.

청구항 57

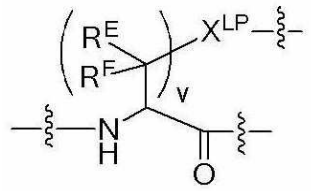
제 35항에 있어서,

L_P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시 치환된 알칸디오산, 하이드록시 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원 또는 산화된 형태이거나, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 약물 링커 화합물.

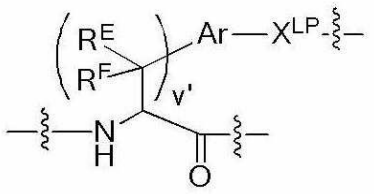
청구항 58

제 57항에 있어서,

아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시 치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)



(화학식 B)

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}$-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})$-, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$- 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 개입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고;

Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고;

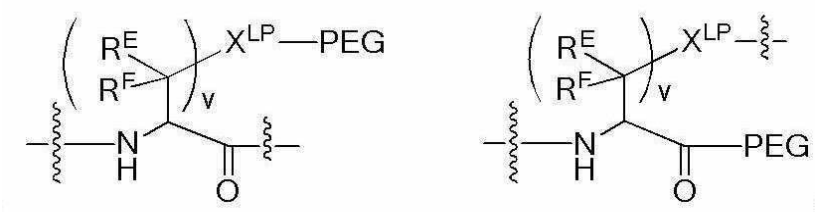
각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^E 및 R^F는 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고;

물결선들은 약물 링커 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

청구항 59

제 35항에 있어서,

$-L_P(PEG)-$은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



(화학식 A1)

(화학식 A2)

를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

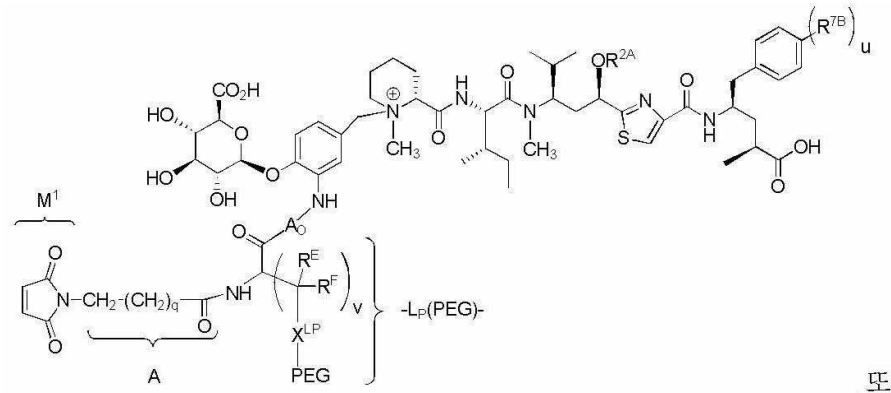
R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

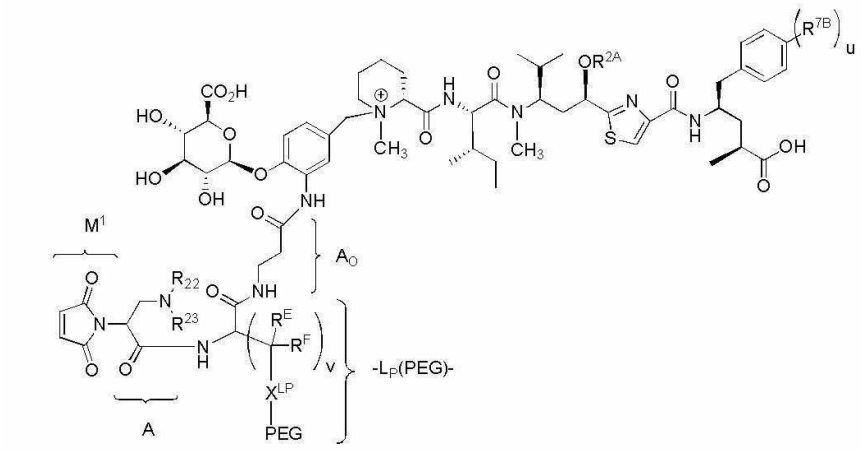
청구항 60

제 35항에 있어서,

화합물은 구조



또는



로 나타내는, 약물 링커 화합물:

여기에서

R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, -C(=O)R^{2B}이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고;

A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고;

아래 첨자 q는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고;

아래 첨자 u는 0 또는 1이고;

아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 수이고;

R^{7B}는 존재할 때, -OH이고;

X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22} 및 R^{23}는 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

청구항 61

제 60항에 있어서,

R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 약물 링커 화합물.

청구항 62

제 60항에 있어서,

R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 약물 링커 화합물.

청구항 63

제 60항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 약물 링커 화합물.

청구항 64

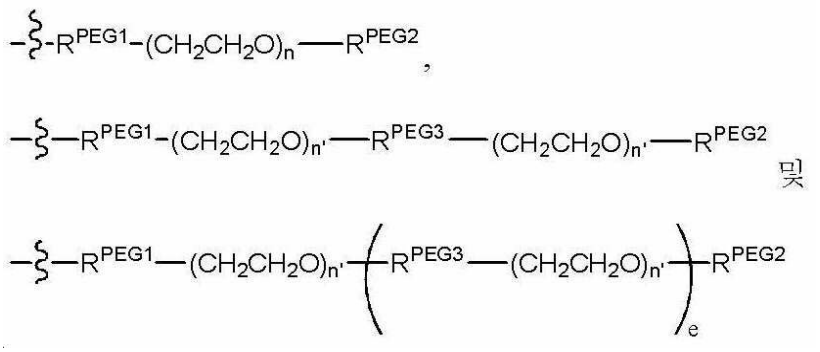
제 60항에 있어서,

R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 약물 링커 화합물.

청구항 65

제 35항에 있어서,

PEG는



로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고;

R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고;

R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고;

R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고;

아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고;

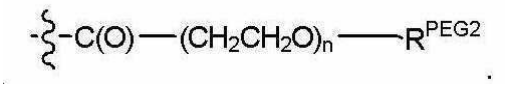
각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1 내지 72로부터 선택되고;

아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

청구항 66

제 60항에 있어서,

$-X^{LP}$-PEG는 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물.

청구항 67

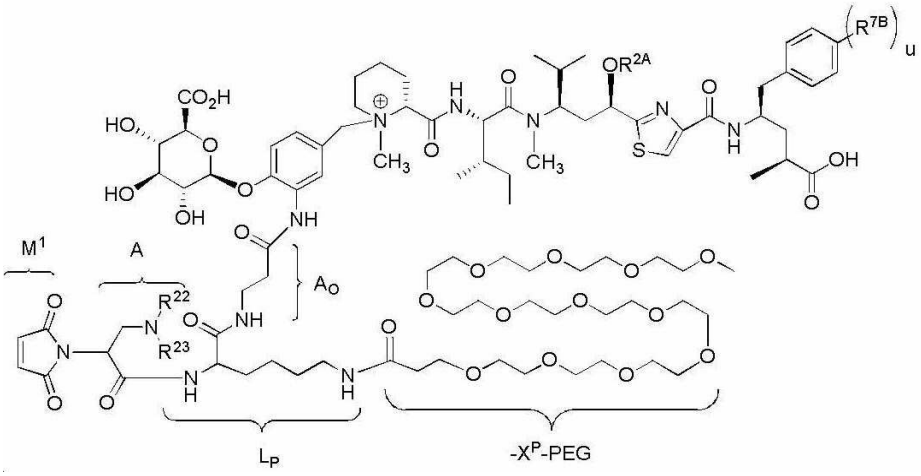
제 66항에 있어서,

아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 약물 링커 화합물.

청구항 68

제 60항에 있어서,

화합물은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서

아래 첨자 u는 0 또는 1이고;

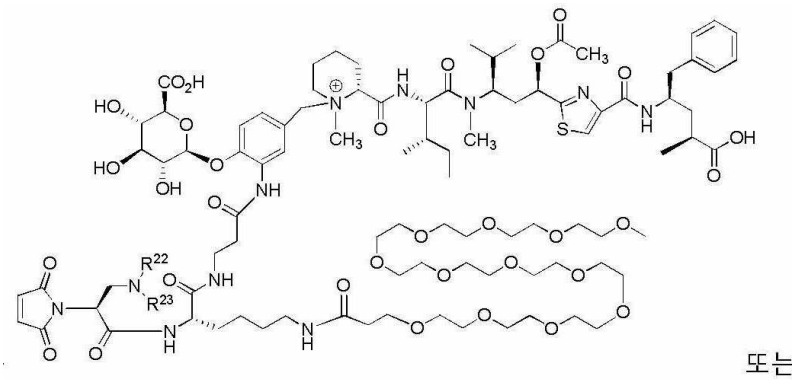
R^{7B}는 존재할 때, -OH이고;

R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

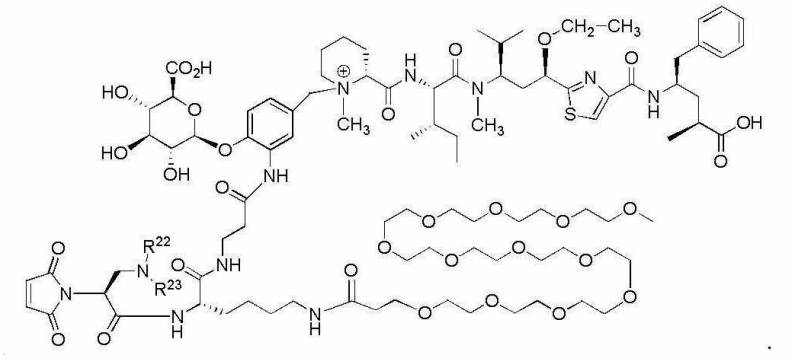
청구항 69

제 68항에 있어서,

화합물은 구조



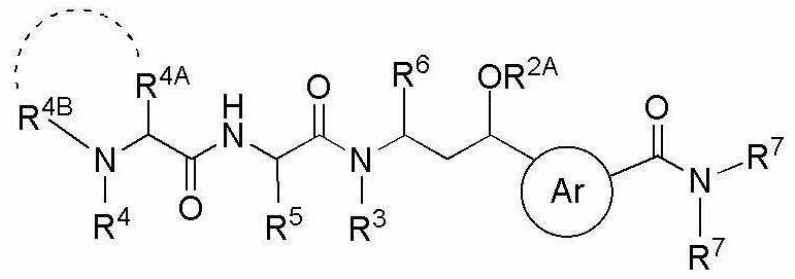
또는



를 가지는, 약물 링커 화합물.

청구항 70

튜불리신 화합물로서, 구조



를 가지는, 튜불리신 화합물:

여기에서 곡선의 점선은 조건부 고리화를 표시하고;

R^{2A}는 선택적으로 치환된 불포화 알킬이고;

고리화된 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고;

R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고;

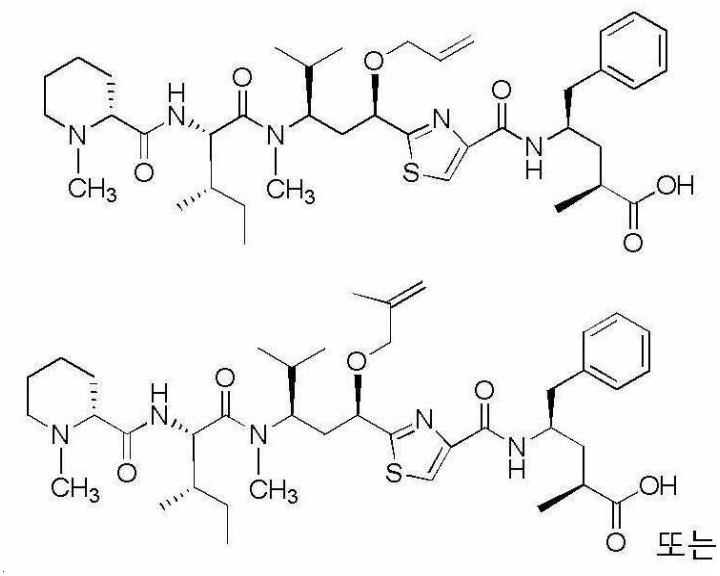
하나의 R^{7}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^{7}은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르

알킬이다.

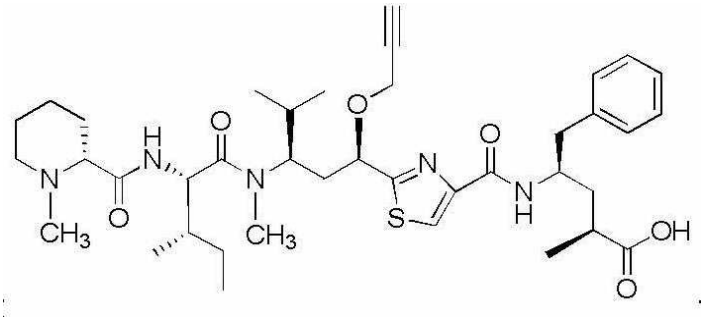
청구항 71

제 70항에 있어서,

화합물은 구조



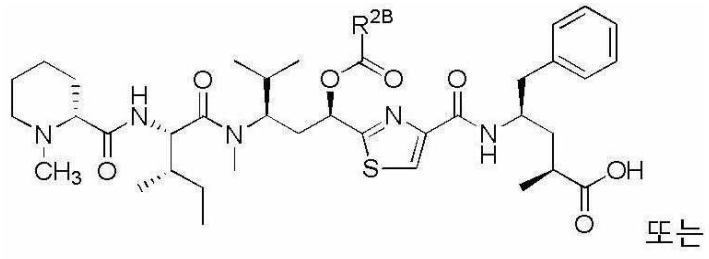
또는



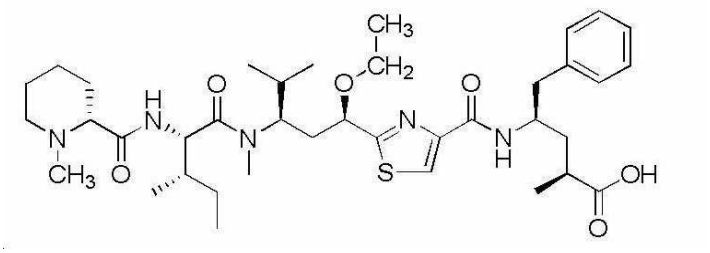
를 가지는, 튜불리신 화합물.

청구항 72

튜불리신 화합물로서, 구조



또는



를 가지고,

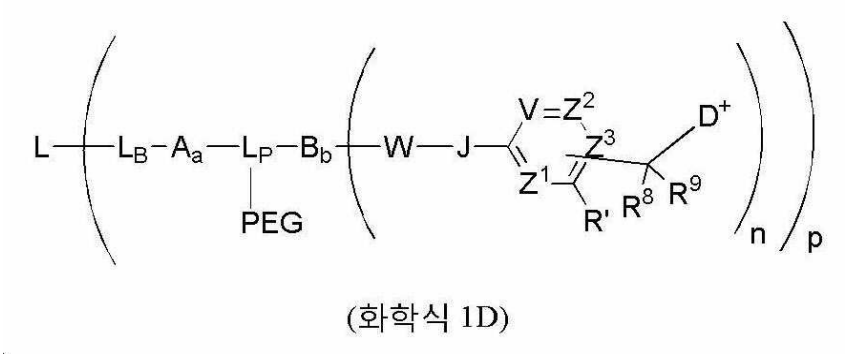
여기에서 R^{2B}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$인, 튜불리신 화합물.

청구항 73

약물 링커 화합물을 제조하는 방법으로서, 70항 내지 제 72항 중 어느 한 항의 튜불리신 화합물을 링커 유닛 전구체로 사차화하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 74

리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1D의 구조



(화학식 1D)

로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트를 정의하고;

L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고;

L_P는 병렬 연결기 유닛이고;

PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고;

아래 첨자 a는 0 또는 1이고;

아래 첨자 b는 0 또는 1이고;

A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 아래 첨자 a가 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고;

B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 아래 첨자 b가 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고;

아래 첨자 n은 아래 첨자 b가 1이고 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 B가 분지인 경우 및 아래 첨자 n이 1일 때 B는 A_0이거나 부재하는 경우라면, 1, 2, 3 또는 4이고;

V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 $=C(R^{24})$-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, $-C(R^8)(R^9)-D^+$는 해당 가변기가 $=C(R^{24})$-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 $=C(R^{24})$-이고;

R'은 수소, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 수용기이고;

아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이고;

D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고,

J는 선택적으로 치환된 헤테로원자이고, 질소인 경우, 바람직하게 J는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}은 수소 또는 메틸이고;

W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고,

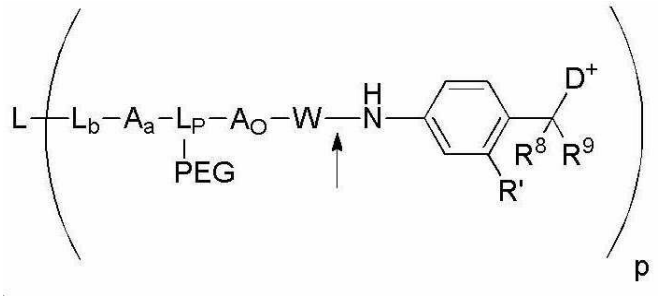
상기 프로테아제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시하고,

리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 화학식 1D의 구조를 가지고, 아래 첨자 p는 아래 첨자 p'으로 대체되며, 아래 첨자 p'은 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이다.

청구항 75

제 74항에 있어서,

조성물은 구조



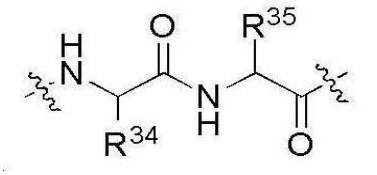
로 나타내고,

여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 절단가능한 아미드 결합인, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

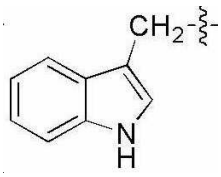
청구항 76

제 74항에 있어서,

디펩타이드는 구조



를 가지고, R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$이거나, 구조



를 가지고;

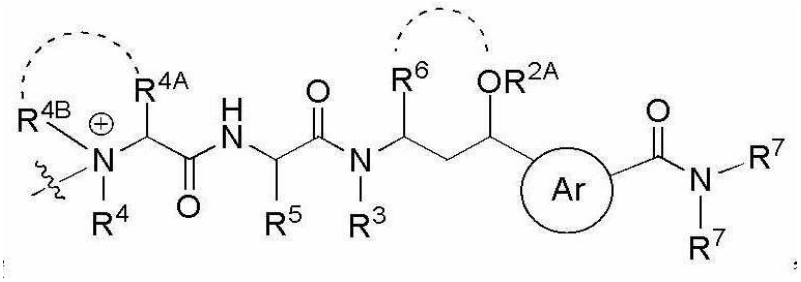
R^{35}는 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 각각 A_0 또는 L_p와 공유 결합을 표시하거나, 디펩타이드 C-말단에서

물결선은 J와 공유 결합을 표시하는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 77

제 74항 내지 제 76항 중 어느 한 항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고;

R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고;

고리화된 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고;

R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고;

R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고;

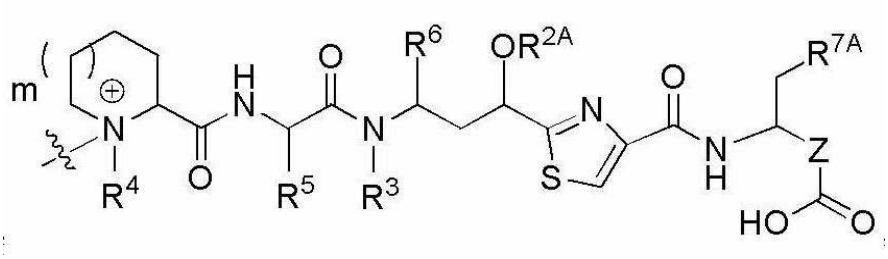
하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

물결선은 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

청구항 78

제 77항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

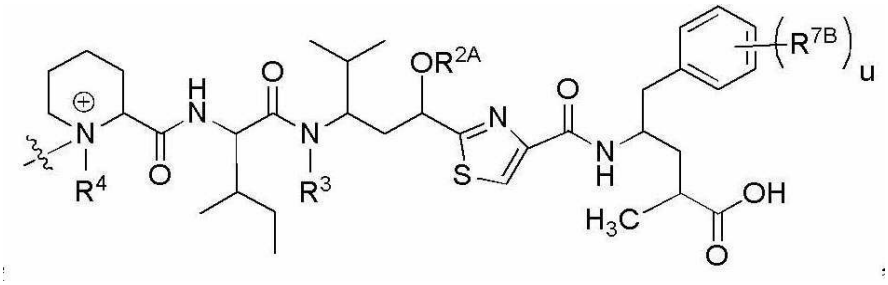
Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고;

R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

청구항 79

제 78항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^{+}$)은 구조



를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서

R^{4}는 메틸이고;

아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고;

R^{3}는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고;

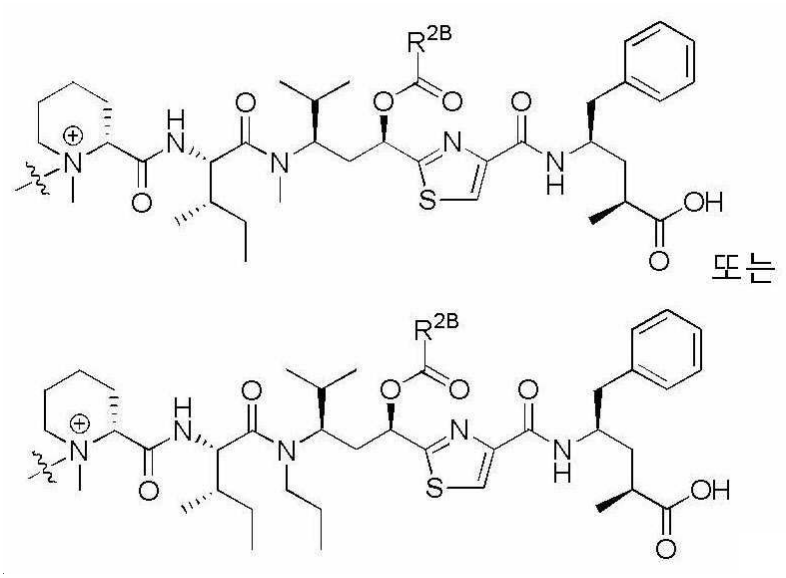
R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

청구항 80

제 79항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



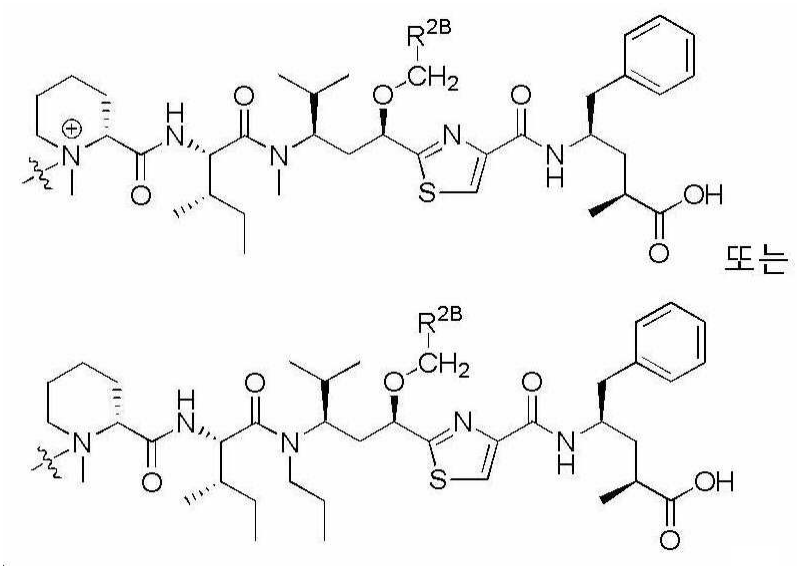
를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 R^{2B}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

청구항 81

제 80항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



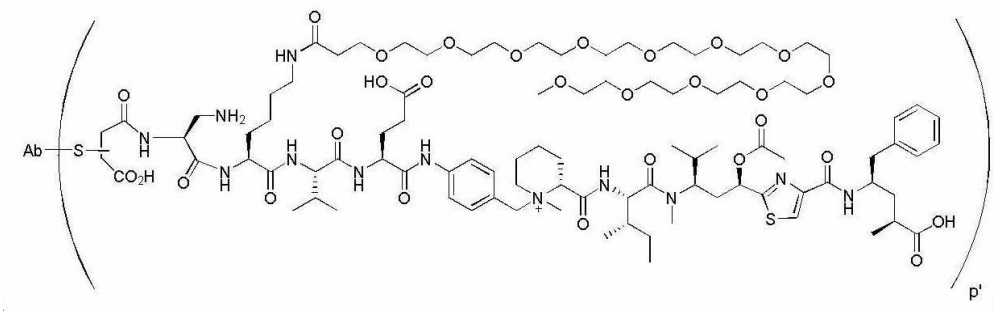
를 가지는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물:

여기에서 R^{2B}가 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나, $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

청구항 82

제 74항에 있어서,

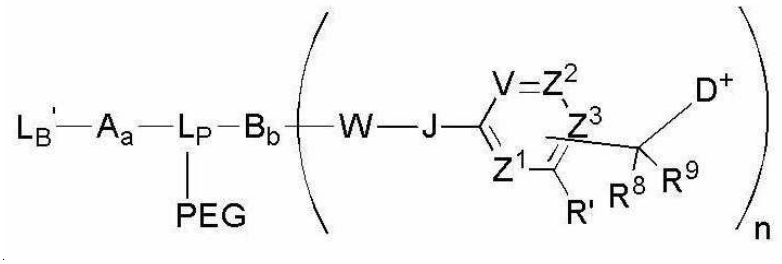
화합물은 구조



로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물.

청구항 83

약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조



로 나타내는, 약물 링커 화합물:

여기에서

L_B'는 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고;

L_P는 병렬 연결기 유닛이고;

PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고;

아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고;

아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고;

A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고;

B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고;

아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b는 1이고, B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 b가 0 또는 1이고, B가 A_0이고;

V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 =C(R^{24})-이고;

R'은 수소, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 수용기이고;

D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고,

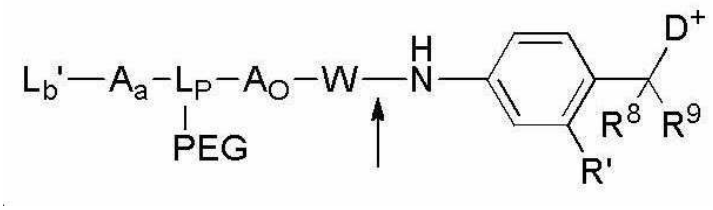
J는 선택적으로 치환된 헤테로원자이고, 질소인 경우, 바람직하게 J는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}은 수소 또는 메틸이고;

W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 상기 프로테아제 절단은 약물 링커 화합물 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시하고, 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 제 74항의 화학식 1D 구조를 가지고, 아래 첨자 p는 아래 첨자 p'으로 대체되며, 아래 첨자 p'은 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이다.

청구항 84

제 83항에 있어서,

화합물은 구조



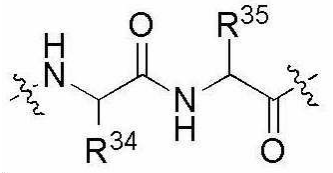
로 나타내는, 약물 링커 화합물:

여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 절단가능한 아미드 결합이다.

청구항 85

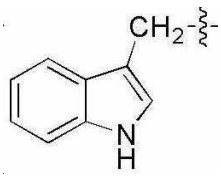
제 84항에 있어서,

디펩타이드는 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$이거나, 구조



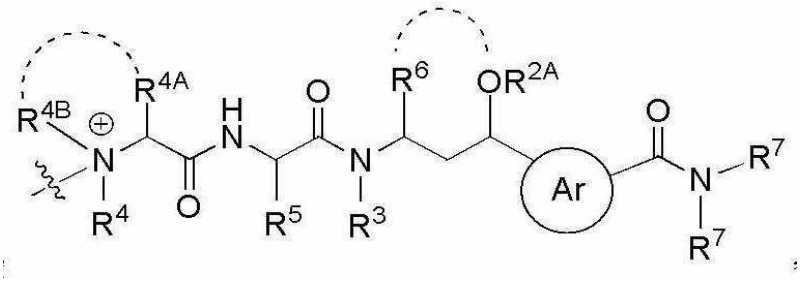
를 가지고;

R^{35}는 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 각각 A_0 또는 L_B와의 공유 결합을 표시하거나, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 상기 아미드 결합의 질소 원자와의 공유 결합을 표시한다.

청구항 86

제 83항 내지 제 85항 중 어느 한 항에 있어서,

$-D^+$는 바람직하게 구조



를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛인, 약물 링커 화합물:

여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 불포화 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고;

고리화된 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고;

R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고;

R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고;

R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고;

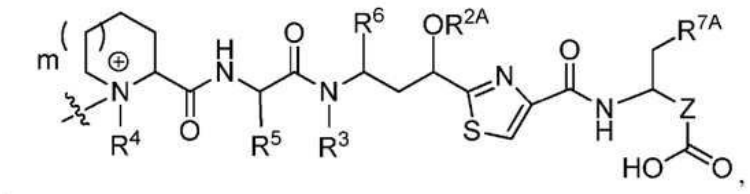
하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고;

물결선은 LDC 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

청구항 87

제 86항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고;

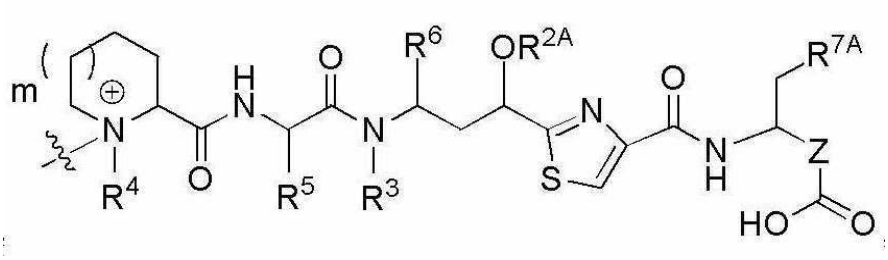
Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고;

R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

청구항 88

제 87항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



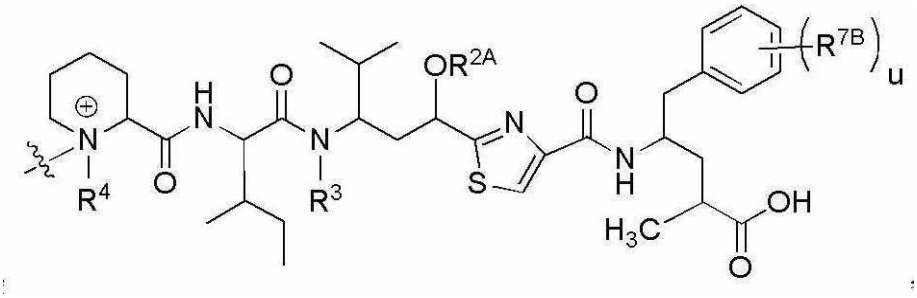
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{7A}가 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

청구항 89

제 88항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^4는 메틸이고;

아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고;

R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고;

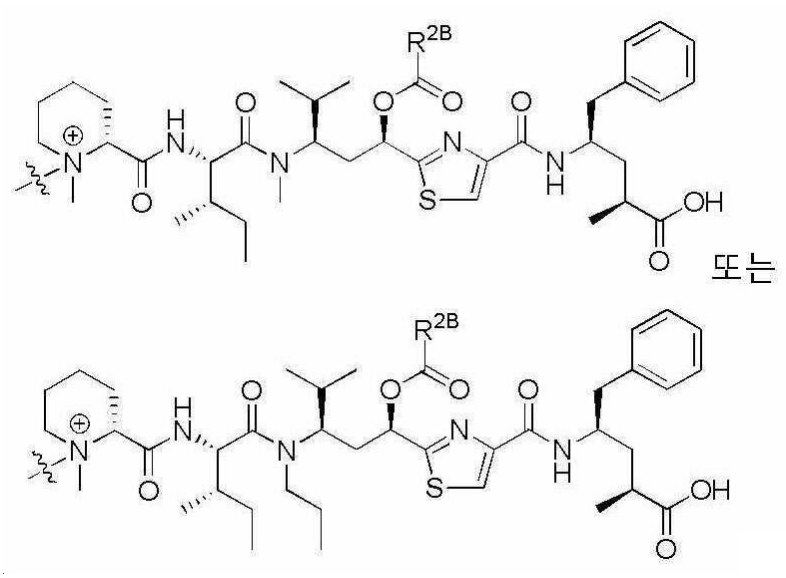
R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

청구항 90

제 89항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



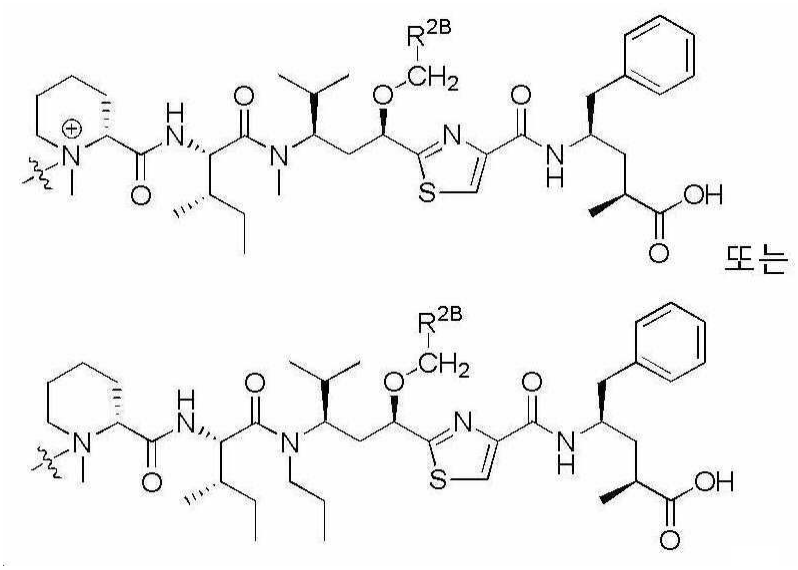
를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{2B}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

청구항 91

제 89항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



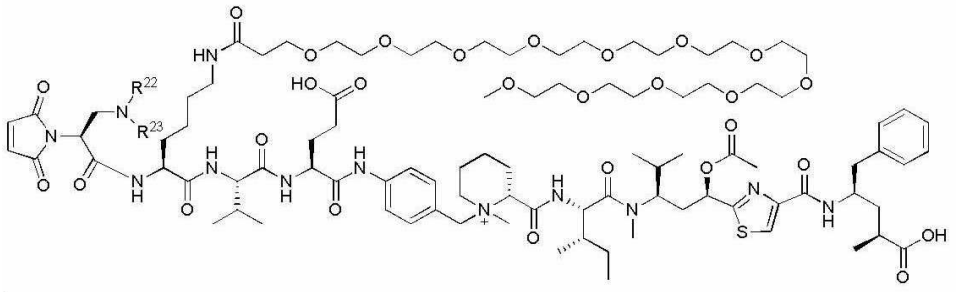
를 가지는, 약물 링커 화합물:

R^{2B}가 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나, $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

청구항 92

제 83항에 있어서,

사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



를 가지는, 약물 링커 화합물:

여기에서 R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22} 및 R^{23}은 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

청구항 93

제 1항의 리간드 약물 컨쥬게이트 및 하나 이상의 부형제들을 포함하는 제형물.

청구항 94

제 93항에 있어서,

제형물은 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체인, 제형물.

청구항 95

제 94항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 제형물 전구체는 개체에게 정맥내 주사를 위한 용액으로서 재구성에 적합한 고체인, 제형물.

청구항 96

제 94항에 있어서,

약제학적으로 허용가능한 제형물은 개체에게 정맥내 주사에 적합한 액체인, 제형물.

청구항 97

제 94항 내지 제 96항 중 어느 한 항에 있어서,

리간드 약물 컨쥬게이트는 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체에서 과다증식성 병태의 치료를 위한 유효량으로 존재하는, 제형물.

청구항 98

과다증식성 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제 1항 또는 제 74항의 리간드 약물 컨쥬게이트의 유효량을 상기 질환 또는 병태를 가지는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

제 98항에 있어서,

과다증식성 질환 또는 병태는 암인, 방법.

청구항 100

제 98항에 있어서,

과다증식성 질환 또는 병태는 백혈병 또는 림프종인, 방법.

청구항 101

종양 세포 또는 암 세포의 증식을 억제하거나, 종양 또는 암 세포에서 세포사멸을 유발하는 방법으로서, 제 1항 또는 제 74항의 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 제 70항 또는 제 72항의 튜불리신 화합물의 유효량을 세포에 노출하는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 사차화 약물 유닛이 표적화 리간드 유닛과 결합되어, 이로부터 삼차 아민-포함 약물이 표적된 작용 부위에서 방출되는 화합물들 및 조성물들이 개시된다. 또한 본 발명의 화합물들 및 조성물들을 사용하여, 암 또는 자가면역 질환과 같은 표적된 비정상 세포들을 특징으로 하는 질환들을 치료하는 방법들도 개시된다.

배 경 기 술

[0002] 본 발명은 주어진 질환 상태와 연관된 비정상 세포들 또는 이러한 세포들의 인접부로 튜불리신 화합물들의 표적화된 전달을 위한 리간드-약물 컨쥬게이트 (LDC들)에 관한 것이다. 이러한 LDC의 표적화 리간드는 비정상 세포들로부터 먼 정상 세포들과는 대조적으로 비정상 세포들을 튜불리신 화합물에 노출시킨다. 해당 선택적 노출은 비정상 세포들에 또는 그들의 인접부에 LDC의 표적화 리간드의 결합의 결과로서 원하는 작용 부위에 화합물을 농축하여 달성된다. 그 결과로, 거리가 먼 정상 세포들은 튜불리신 화합물에 대한 노출이 감소되고, 이에 따라 튜불리신 화합물의 세포 독성으로 인한 바람직하지 않은 부작용들도 줄이면서, 해당 세포 독성의 결과로서 비정상 세포들의 질환 상태에 미치는 기여도를 감소시킨다.

[0003] 일반적으로, LDC의 설계는 약물이 표적화 리간드와 약물을 결합하는 링커 분체와 부착을 위한 부위를 가지고 표적 부위에서 약물을 방출할 수 있는 필수 조건을 포함하는 다양한 요인들의 고려가 관여한다. 한 가지 접근법에서, 튜불리신 화합물들은 보통 튜부페닐알라닌 (Tup) 또는 튜부타이로신 (Tut)인 튜불리신 화합물의 C-말단 성분과 링커 분체의 공유 부착을 통해, 하이드라자이드 기능기로 변환되었던 그의 카복실산 분체를 통해 또는 해당 분체 내로 도입된 아미노 치환기를 통한 C-말단 성분의 페닐 분체를 통해 이전에 LDC들 내로 도입되었다. 또 다른 접근법에서, 링커 분체의 부착은 N-말단 성분과 부착이고, 이는 자연적으로-생기는 튜불리신들 중에서 메틸 치환기의 제거 이후에 D-N-메틸피페콜산 (D-Mep)이다. 둘 다의 접근법들에서, 변형된 튜불리신 화합물은 모 화합물과 비교하여 세포 독성의 유의한 손실을 가지고 방출되고, 이는 치료적 화합물로서 그의 효용성을 감소시킨다.

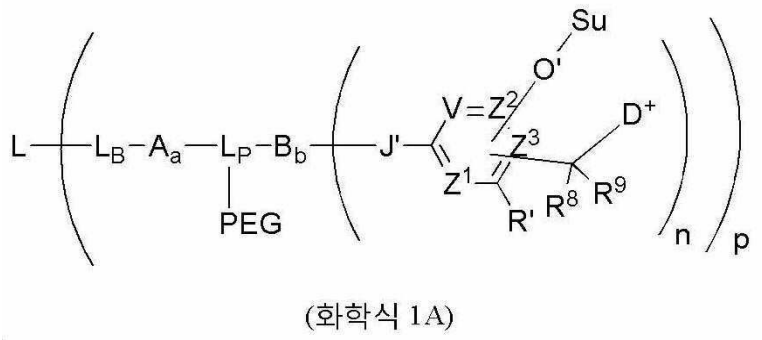
[0004] 세포 독성 활성을 보유하도록 미변경된 형태의 해당 화합물을 조건적으로 방출하는 튜불리신 화합물을 LDC 내로 도입하는 것이 어렵기 때문에, 표적된 작용 부위에서 완벽한 활성을 가진 튜불리신 화합물의 방출을 하도록 튜불리신의 N-말단 성분의 삼차 아민 질소를 결합의 부위로서 사용하는 이러한 컨쥬게이트의 기술이 필요하다. 또한 LDC의 표적화 리간드 유닛에 화합물의 증가된 로딩을 허용하여 LDC의 제거를 유도하는 응집을 감소시키면서 원하는 작용 부위로 전달된 튜불리신 화합물의 양을 증가시키고, *생체내* 튜부발린 (Tuv) 성분에서 아세테이트 분체의 손실을 수정하도록, LDC 내에서 소수성 튜불리신 화합물의 소수성을 차단하는 것도 필요하다. 단독으로 또는 조합으로 둘 중 하나의 과정은 투여된 LDC의 효능을 감소시킨다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 출원은 2015년 12월 4일에 제출된 미국 출원 일련번호 제 62/263,578호, 2015년 12월 4일에 제출된 미국 출원 일련번호 제 62/263,587호, 2016년 3월 16일에 제출된 미국 출원 일련번호 제 62/309,448호 및 2016년 3월 17일에 제출된 미국 출원 일련번호 제 62/309,462에 대한 우선권을 주장하고, 이들 모두는 본 명세서에서 그들의 전부가 참고문헌으로 통합된다.

[0006] 본 발명의 기본 구현예들은 화학식 1A의 구조



(화학식 1A)

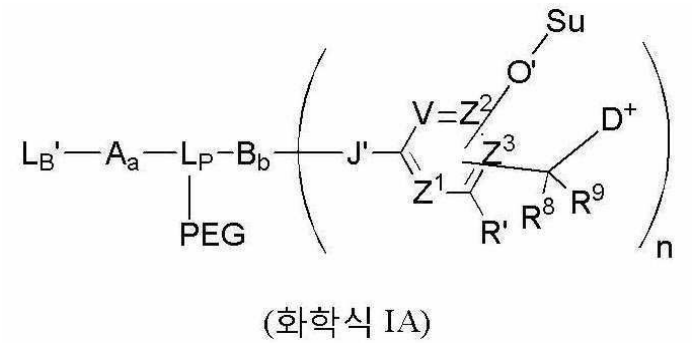
[0007]

[0008] 로 나타내는, 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 (LDC)이고,

[0009] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛 (L)이고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a는 0 또는 1이고; 아래 첨자 b는 0 또는 1이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재하여 아래 첨자 a가 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재하여 아래 첨자 b가 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n은 아래 첨자 b가 1이고 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 B가 분지인 경우 및 아래 첨자 n이 1일 때 B는 A_0이거나 부재하는 경우라면, 1, 2, 3 또는 4이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 선택적으로 질소로 치환된, B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 L_b의 기능기로부터 나온 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 또 다른 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 오소 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3의 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이고; 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 치료적 화합물 (D)의 방출을 개시한다.

[0010] 일정 관점들에서, 리간드 유닛은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 리간드 유닛을 가지는 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)를 정의하며, 항체 리간드 유닛이 결합할 수 있는 표적된 분체는 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있는 표적된 비정상 세포들의 세포-표면 항원이다.

[0011] 본 발명의 다른 기본 구현예들은 화학식 IA의 구조



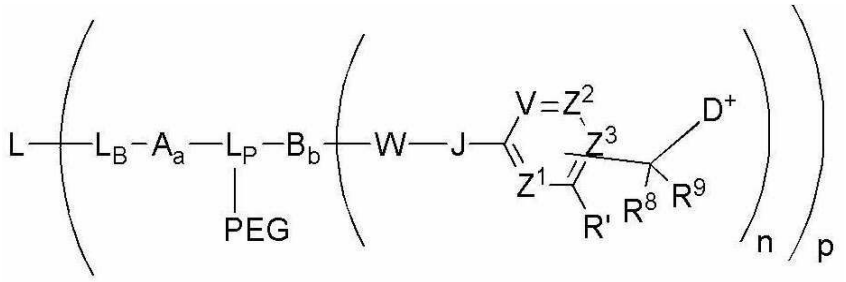
(화학식 IA)

[0012]

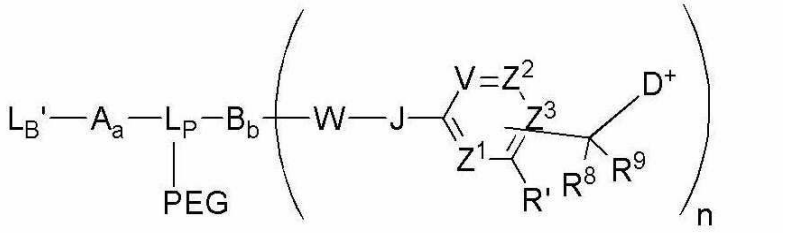
[0013] 를 가지는, 약물 링커 화합물들을 제공하고,

[0014] 여기에서 L_B'는 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고, 잔여 가변기들은 화학식 1A의 경우 정의된 바와 같다.

[0015] 다른 기본 구현예들에서, 본 발명은 화학식 1B 및 화학식 IB의 구조들



(화학식 1B)



(화학식 IB)

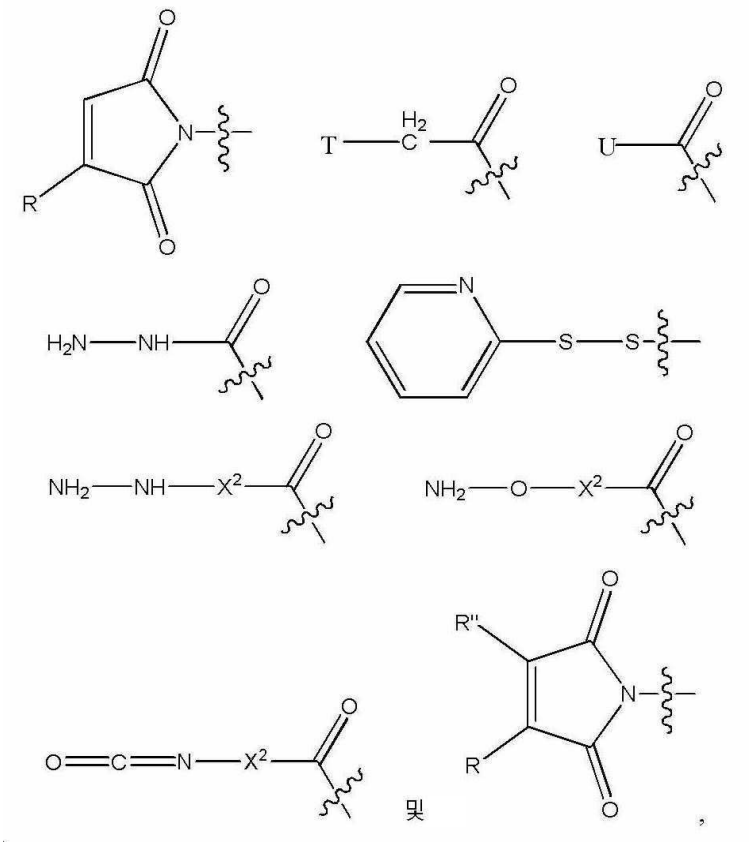
[0016]

[0017] 을 각각 가지는 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물들 및 약물 링커 화합물들을 제공하고,

[0018] 여기에서 V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 =C(R^{24})-이고; J는 질소일 때 선택적으로 치환된 헤테로원자이고; R'은 수소, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기이고; W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열로 구성된 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 다른 가변기들은 화학식 1A 및 화학식 IB의 경우에 정의된 바와 같고; 상기 프로테아제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 치료적 화합물 (D)의 방출을 개시한다.

[0019] 일정 관점들에서, 본 발명은 화학식 IA 화합물 및 화학식 IB 화합물을 화학식 I 화합물의 L_B' 분체를 가진 반응성 분체의 응축에 효과를 미치는 적합한 조건들 하에 반응성 설프하이드릴, 아미노 또는 알데하이드 분체를 가지는 표적화 분체와 접촉시키는 단계로부터 제조되고, L_B'은 상기 접촉의 결과로서 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입하는 리간드 유닛과 공유 결합된 L_B로 전환되는, LDC 컨쥬게이트 조성물들을 제공한다.

[0020] 일정 관점들에서, L_B'는 구조



[0021]

[0022] 중 하나를 가지고,

[0023] 여기에서 R은 수소 또는 C_1-C_6 선택적으로 치환된 알킬이고; R'은 수소 또는 할로겐이거나, R 및 R'이 독립적으로 선택된 할로겐이고; T는 -Cl, -Br, -I, -O-메실 또는 -O-토실 또는 다른 설포네이트 이탈기이고; U는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-N-숙시니미드, -O-(4-니트로페닐), -O-펜타플루오로페닐, -O-테트라플루오로페닐 또는 -O-C(=O)-OR^{57}이고; X^2는 C_1-$_{10}$ 알킬렌, C_3-C_8-탄화고리, -O-(C_1-C_6 알킬), -아릴렌-, C_1-C_{10} 알킬렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_6-탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, C_3-C_8-헤테로고리, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -C_3-C_8-헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌, -$(CH_2CH_2O)_u$ 또는 -$CH_2CH_2O)_u$-CH_2-이고, 아래 첨자 u는 1부터 10까지의 범위를 가지는 정수이고, R^{57}은 C_1-C_6 알킬 또는 아릴이다.

[0024] **발명의 상세한 설명**

[0025] 정의들

[0026] 본 명세서에서 사용되는 바 그리고 달리 문맥상 진술되거나 함축되지 않으면, 본 명세서에서 사용되는 용어들은 하기에 정의된 의미들을 가진다. 이들 정의들에서 및 본 명세서 전체를 통하여, 예로 상호적으로 배타적 요소들 또는 조건들을 포함하여 반박되거나 함축되지 않으면, 용어들 "하나 (a)" 및 "하나 (an)"는 하나 이상을 의미하고, 용어 "또는"은 문맥 상으로 허용되는 곳에서 및/또는을 의미한다. 따라서, 본 명세서 및 첨부된 청구항들에서 사용되는 바, 단수 형태들 "하나", "하나" 및 "그"는 달리 문맥이 분명하게 진술하지 않으면 복수의 대상들을 포함한다.

[0027] 본 발명의 다양한 장소들에서, 예로 임의의 개시된 구현예들 또는 청구항들에서, 하나 이상의 특정된 성분들, 요소들 또는 단계들을 "포함하는" 화합물들, 조성물들 또는 방법들이 언급된다. 본 발명의 구현예들은 또한 상세하게 이들 특정된 성분들, 요소들 또는 단계들이거나 이들로 구성되거나 필수적으로 구성되는 이들 화합물들, 조성물들 또는 방법들도 포함한다. 용어 "포함하는 (comprised of)"는 용어 "포함하는 (comprising)"과 상호교환적으로 사용되고, 동등한 용어들로서 진술된다. 예를 들면, 성분 또는 단계를 "포함하는" 개시된 조성물들, 장치들, 제조 항목들 또는 방법들은 개방되고, 그들은 이들 조성물들 또는 방법들에 더한 추가적인 성분(들) 또

는 단계(들)을 포함하거나 이들에 관한 것으로 해석된다. 그러나, 이들 용어들은 그의 의도된 목적으로 개시된 조성물들, 장치들, 제조 항목들 또는 방법들의 기능성을 파괴할 미인용된 요소들을 포함하지 않는다. 유사하게, 성분 또는 단계로 "구성되는" 개시된 조성물들, 장치들, 제조 항목들 또는 방법들이 개시되고, 그들은 인정가능한 양들의 추가적인 성분(들) 또는 추가적인 단계(들)을 가지는 이들 조성물들 또는 방법들을 포함하거나 이들에 관한 것으로 해석된다. 또한, 용어 "포함하는 (including)" 뿐만 아니라 "포함하다 (include)", "포함하다 (includes)" 및 "포함되다 (included)"와 같은 다른 형태들의 사용은 제한되지 않는다. 마지막으로, 용어 "필수적으로 구성되는"은 그의 의도된 목적으로 개시된 조성물들, 장치들, 제조 항목들 또는 방법들의 기능성에 물질적 효과를 가지지 않는 미인용된 요소들의 포함을 인정하고, 본 명세서에서 더 정의된다. 본 명세서에서 사용된 섹션 제목들은 단지 조직화 목적들을 위한 것이고, 본 명세서에서 기술된 주제 문제를 제한하는 것으로서 참작되지 않는다. 달리 표시되지 않으면, 질량 분광분석법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기법들 및 약학의 통상적인 방법들이 적용된다.

[0028] "약 (about)"은 본 명세서에서 사용되는 바 화합물 또는 조성물의 특정한 성질을 기술하도록 제공된 수적 수치 또는 수치들의 범위와 관련하여 수치 또는 수치들의 범위가 특정한 성질을 여전히 기술하면서 당업자에게라면 합리적인 정도로 벗어날 수 있는 점을 가리킨다. 합리적 편차들은 특정한 성질을 측정하거나 결정하거나 유도하는 데 사용된 기기(들)의 정확성 또는 정밀성 내에 속하는 편차들을 포함한다. 상세하게, 용어 "약'은 본 문맥에서 사용될 때, 수적 수치 또는 수치들의 범위가 특정한 성질을 여전히 설명하면서 재인용된 수치 또는 수치들의 범위의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 또는 0.01%까지, 전형적으로 10% 내지 0.5%까지, 더욱 전형적으로 5% 내지 1%까지 변화할 수 있는 점을 가리킨다.

[0029] "필수적으로 보유하다", "필수적으로 보유하는" 등의 용어들은 본 명세서에서 사용되는 바, 검출가능하게 변화되지 않았거나 또 다른 화합물 또는 조성물 또는 이로부터 유래된 분체의 동일한 활성, 특징 또는 성질의 결정의 실험적 오차 이내에 있는 화합물 또는 조성물 또는 그의 분체의 성질, 특징 또는 활성을 말한다.

[0030] "무시가능하게" 또는 "무시가능한"은 본 명세서에서 사용되는 바, HPLC 분석에 의해 정량 수준 미만의 불순도 (impurity)의 양이고, 존재하는 경우 이것이 오염된 조성물의 약 0.5% 부터 약 0.1 w/w%까지 범위를 나타낸다. 문맥에 의존하여 이들 용어들은 통계적으로 유의한 차이가 측정된 수치들 또는 결과들 간에 또는 이들 수치들을 획득하는 데 사용된 기기의 실험적 오차 이내에서 관찰되지 않는 점도 역시 의미할 수 있다. 실험적으로 결정된 매개변수의 수치들에서 무시가능한 차이들은 해당 변수를 특징으로 하는 불순도가 무시가능한 양으로 존재하는 점을 의미하지는 않는다.

[0031] "실질적으로 보유하다"는 본 명세서에서 사용되는 바, 또 다른 화합물 또는 조성물 또는 이로부터 유래된 분체의 동일한 물리적 성질의 결정과 통계적으로 서로 다르지만, 이러한 차이가 해당 활성을 평가하는데 적합한 생물학적 테스트 시스템의 생물학적 활성에서 통계적으로 유의한 차이로 해석되지 않거나 (예로, 생물학적 활성은 필수적으로 보유됨), 생물학적 결론을 가지지 않는 화합물 또는 조성물 또는 그의 분체의 물리적 성질의 측정된 수치를 말한다. 따라서 용어 "실질적으로 보유하다"는 화합물 또는 조성물의 물리적 성질이 해당 성질과 명백하게 연관된 생물학적 활성에 미치는 효과를 참고한다.

[0032] "우세하게 포함하는", "우세하게 가지는" 등의 용어들은 혼합물의 주요 성분을 말한다. 두 개 성분들의 혼합물일 때, 다음으로 주요 성분은 혼합물의 무게로 50% 이상을 차지한다. 두 개 이상의 성분들의 혼합물로, 우세한 성분은 혼합물에 가장 많은 양으로 존재하는 것이고, 혼합물의 질량의 대부분을 차지하거나 하지 않을 수 있다.

[0033] 용어 "전자-수용기"는 본 명세서에서 사용되는 바, 전자 밀도를 유도적으로 및/또는 공명을 통해 더 우세한지 여부와는 상관없이 (예로, 기능기 또는 원자는 공명을 통해 전자를 공여할 수 있지만 전반적으로 전자를 유도적으로 수용할 수 있음) 이와 결합하고 있는 원자로부터 멀리 당기는 기능기 또는 전기음성 원자를 말하고, 음이온들 또는 전자 강화 분체들을 안정화하는 경향이 있다. 전자 수용 효과는 전형적으로 약화된 형태에도 불구하고, 전자 수용기 (EWG)에 의해 전자가 부족해진 결합된 원자와 부착된 다른 원자들로 유도적으로 전달되고, 이로써 더욱 먼 반응 중심의 전자친화성에 영향을 준다. 대표적인 전자 수용기들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$, -X, -C(=O)OR', $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, -C(=O)R', -C(=O)X, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-SO_3H_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-PO_3H_2$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})_2$, -NO, $-NH_2$, $-NH(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3^+$ 및 그의 염들을 포함하고, 여기에서 X는 -F, -Br, -Cl, 또는 -I이고, R^{op}는 각각의 출현 시 조건부 치

환기들의 경우에 이전에 기술된 기으로부터 독립적으로 선택되고, 때로 C_1-C_6 알킬 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, R'은 조건부 치환기들의 경우에 이전에 기술된 기로부터 선택되고, 때로 C_1-C_6 알킬이다. 대표적인 EWG들은 치환에 의존하여 아릴기들 (예로, 페닐) 및 소정의 헤테로아릴기들 (예로, 피리딘)도 역시 포함할 수 있다. 따라서, 용어 "전자 수용기"는 전자 수용기들로 더 치환된 아릴들 또는 헤테로아릴들도 역시 포함한다. 전형적으로, 전가 수용기들은 -C(=O), -CN, $-NO_2$, $-CX_3$ 및 -X이고, 여기에서 X는 할로겐이다. 그들의 치환기들에 의존하여, 불포화 알킬 분체도 역시 전자 수용기일 수 있다.

[0034] 용어 "전자 공여기"는 유도적으로 및/또는 공명을 통해 더 우세한지 여부와는 상관없이 (예로, 기능기 또는 원자는 유도적으로 전자를 수용할 수 있지만 전반적으로 전자를 공명을 통해 공여할 수 있음) 이와 결합하고 있는 원자의 전자 밀도를 증가시키는 기능기 또는 전기양성 원자를 말하고, 양이온들 또는 전자 부족 시스템들을 안정화하는 경향이 있다. 전자 공여 효과는 전형적으로 전자 공여기 (EDG)에 의해 전자가 강화되어진 결합된 원자와 부착된 다른 원자들로 공명을 통해 전달되고, 이로써 더욱 먼 반응 중심의 핵친화성에 영향을 준다. 대표적인 전자 공여기들은, 이에 제한되는 것은 아니지만, -OH, -OR', $-NH_2$, -NHR' 및 $N(R')_2$,을 포함하고, 여기에서 각각의 R'는 독립적으로 선택된 알킬, 전형적으로 C_1-C_6 알킬이다. 그들의 치환기들에 의존하여, 아릴, 헤테로아릴 또는 불포화 알킬 분체도 역시 전자 공여기일 수 있다.

[0035] "분체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 분자 또는 화합물의 특정된 분절, 단편 또는 기능기를 의미한다. 화학적 분체들은 때로 분자, 화합물 또는 화학식에 포매되거나 첨부된 화학적 실체들 (예로, 치환기 또는 기변기)로서 표시된다.

[0036] 본 명세서에서 주어진 범위의 탄소 원자들로 기술된 임의의 치환 기 또는 분체의 경우에, 지정된 범위는 임의의 탄소 원자들의 개별 수가 기술된 점을 의미한다. 따라서, 예로 "선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐 C_2-C_6 알케닐", "선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로고리"에 대한 언급은 상세하게 본 명세서에서 정의된 바와 같이 1개, 2개 3개 또는 4개 탄소의 선택적으로 치환된 알킬 분체가 존재하거나, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 탄소의 알케닐, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 구성원으로 된 헤테로고리 또는 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 탄소의 선택적으로 치환된 알케닐 분체가 본 명세서에서 정의된 바와 같이 존재하는 점을 의미한다. 이러한 수적인 지정들 모두는 명백하게 개별 탄소 원자 군들 모두를 개시하도록 의도되고, 따라서 "선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬"은 메틸, 에틸, 3개 탄소 알킬들 및 4개 탄소 알킬들을, 그들의 위치 이성질체들 모두를 포함하여 치환 또는 미치환 여부와는 상관없이 포함한다. 따라서, 알킬 분체가 치환될 때 수적 지정들은 미치환된 염기 분체를 말하고, 해당 염기 분체의 치환기들에 존재할 수 있는 탄소 원자들을 포함하도록 의도되지 않는다. 본 명세서에서 정의되는 바, 주어진 범위의 탄소 원자들에 의해 확인된 에스테르들, 카보네이트들, 카바메이트들 및 우레아들의 경우에, 지정된 범위는 개별 기능기의 카보닐 탄소를 포함한다. 따라서, C_1 에스테르는 포르메이트 에스테르를 말하고, C_2 에스테르는 아세테이트 에스테르를 말하고, 미치환된 C_1 우레아는 $NH_2(C=O)NH_2$를 말한다.

[0037] 본 명세서에 기술된 유기 치환기들, 분체들 및 기들 및 본 명세서에 기술된 임의의 다른 분체들은 보통 불안정한 분체들이 본 명세서에서 기술된 하나 이상의 용도들에 충분한 화학적 안정성을 가진 화합물을 만드는 데 사용될 수 있는 단기 종들인 경우를 제외하고 불안정한 분체들을 배제할 것이다. 상세하게 본 명세서에서 기술된 정의들의 작동에 의해 오가 탄소를 가지는 치환기들, 분체들 또는 기들이 생기는 것들은 배제된다.

[0038] "알킬"은 본 명세서에서 사용되는 바, 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 메틸 또는 탄소 원자들의 집합을 말하고, 하나 이상의 탄소 원자들은 포화되고 (예로, 하나 이상의 sp^3 탄소들 포함), 정상, 이차, 삼차 또는 고리 배열들로 예로 선형, 분지, 고리 배열들 또는 그의 일정 조합으로 다함께 공유 결합된다. 연속적 포화 탄소 원자들이 고리 배열인 때, 이러한 알킬 분체들은 때로 본 명세서에서 정의된 바와 같이 고리알킬이라고 명명된다. 포화 알킬 치환기들은 포화 탄소 원자들 (예로, sp^3 탄소들)을 포함하고 방향족, sp^2 또는 sp 탄소 원자들은 없다 (예로, 불포화, 방향족 및 헤테로방향족 분체들로 치환되지 않음). 불포화 일킬 치환기들은 본 명세서에서 알케닐, 알키닐, 아릴 및 헤테로아릴 분체들로 기술되는 바와 같은 분체들을 포함하는 알킬 분체들 또는 기들이다.

[0039] 따라서 달리 지시되지 않으면, 용어 "알킬"은 선택적으로 하나 이상의 고리알킬 또는 불포화, 방향족 또는 헤테로방향족 분체들 또는 그의 일정 조합으로 치환된 포화, 비-고리 탄화수소 라디칼을 지시할 것이고, 포화 탄화

수소 라디칼은 지시된 수의 공유 결합된 포화 탄소 원자들을 가진다 (예로, "C_1-C_6 알킬" 또는 "C1-C6 알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개의 연속적 비-고리 포화 탄소 원자들을 포함하는 알킬 분체 또는 기를 의미하고, "C_1-C_8 알킬"은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개의 연속적 포화 비-고리 탄소 원자들을 포함하는 알킬 분체 또는 기를 말함). 알킬 분체 또는 기에서 포화된 탄소 원자들의 수는 변화할 수 있고, 전형적으로 1개 내지 50개, 1개 내지 30개 또는 1개 내지 20개이고, 더욱 전형적으로 1개 내지 8개 또는 1개 내지 6개이다. 전형적으로, 알킬은 포화 C_1-C_8 알킬 분체를 말할 것이고, 더욱 전형적으로 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬 분체이고, 후자는 때로 저급 알킬이라고 말한다. 탄소 원자들의 수가 지시되지 않을 때, 알킬 분체 또는 기는 1개부터 8개까지 범위의 탄소 원자들을 가진다.

[0040] 알킬 분체 또는 기를 알킬 치환기라고 말할 때, 이와 연관된 마쿠쉬 구조 또는 또 다른 유기 분체로의 해당 알킬 치환기는 구조 또는 분체와 일킬 치환기의 sp^3 탄소를 통하여 공유 부착된 연속적 포화 탄소 원자들의 해당 사슬이다. 따라서 알킬 치환기는 본 명세서에서 사용되는 바 적어도 하나의 포화 분체를 포함하고, 고리알킬, 불포화 알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 분체들 또는 기들도 역시 포함하거나 이들로 선택적으로 치환될 수 있다. 따라서 알킬 치환기는 추가적으로 한 개, 두 개, 세 개 이상의 독립적으로 선택된 이중 결합들, 삼중 결합들 또는 고리알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 분체들 또는 그의 일정 조합, 전형적으로 한 개의 이중 결합, 한 개의 삼중 결합을 포함할 수 있거나, 한 개의 고리알킬, 방향족 또는 헤테로방향족 분체로 치환된다. 알킬 치환기, 분체 또는 기가 특정될 때, 종들은 모 알칸으로부터 수소 원자를 제거하여 유래된 것들을 포함하고, 메틸, 프로필, 1-프로필 (*n*-프로필), 2-프로필 (*이소*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸 (*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필 (*이소*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸 (*세크*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필 (*t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 아밀, 이소아밀, *세크*-아밀 및 다른 선형, 고리 및 분지쇄 알킬 분체들을 포함한다

[0041] "알킬렌"은 본 명세서에서 사용되는 바 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 치환되거나 미치환된 포화, 분지, 고리 또는 직쇄 탄화수소 이중라디칼을 말하고, 진술된 수의 탄소 원자들, 전형적으로 1개 내지 10개의 탄소 원자들의 하나 이상의 탄소 원자들은 불포화되고 (예로, 하나 이상의 sp^3 탄소들 포함), 모 알칸의 동일하거나 다른 두 개의 포화 (예로, sp^3) 탄소 원자들로부터 두 개의 수소 원자들의 제거로부터 유래된 두 개의 라디칼 중심을 가진다 (예로, 이가). 알킬렌 분체들은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 수소 원자가 포화 분체 또는 알킬 라디칼의 라디칼 탄소로부터 제거되어 이중 라디칼을 형성하였던 알킬 라디칼들을 더 포함한다. 전형적으로, 알킬렌 분체들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 수소 원자가 모 알킬 분체의 포화 탄소 원자로부터 제거되어 유래된 이가 분체들을 포함하고, 메틸렌 ($-CH_2-$), 1,2-프로필렌 ($-CH_2CH_2-$), 1,3-프로필렌 ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-부틸렌 ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) 및 유사 이중라디칼들이 예시된다. 전형적으로, 알킬렌은 전형적으로 sp^3 탄소들만을 포함하는 분지 또는 직쇄 탄화수소이다 (예로, 그럼에도 불구하고 완전한 포화 라디칼 탄소 원자들임).

[0042] "고리알킬"은 본 명세서에서 사용되는 바, 단일고리, 이중고리 또는 삼중고리 고리 시스템이고, 고리 시스템 (예로 골격 원자들)을 형성하는 각각의 원자들은 탄소 원자이고, 고리 시스템의 각각의 고리에서 하나 이상의 이들 탄소 원자들이 포화된다 (예로, 하나 이상의 sp^3 탄소들 포함). 따라서, 고리알킬은 포화 탄소들의 고리 배열들이지만, 불포화 탄소 원자(들)도 역시 포함할 수 있고, 따라서 그의 탄화고리 고리는 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있거나 방향족 고리와 융합될 수 있고, 고리알킬 및 방향족 고리와의 융합 지점들은 인접한 고리알킬 분체, 기 또는 치환기의 불포화 탄소들 및 인접한 방향족 고리의 방향족 탄소들이다.

[0043] 달리 특정되지 않으면, 고리알킬 분체, 기 또는 치환기는 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 아릴알킬 및 알킬아릴 등을 위해 기술된 분체들로 치환될 수 있거나, 또 다른 고리알킬 분체들로 치환될 수 있다. 고리알킬 분체들, 기들 또는 치환기들은 고리프로필, 고리펜틸, 고리헥실, 견고한 또는 기타 탄소 원자들만을 포함하는 고리 분체들을 포함한다. 고리알킬들은 또한 고리부틸, 고리펜테닐, 고헥세닐, 고리 헵틸, 및 고리옥틸을 포함한다. 그의 구조에 의존하여. 고리알킬 치환기는 고리알킬 분체들, 기들 또는 이중라디칼들을 위해 상기에 기술된 바와 같이 단일라디칼일 수 있다 (예로, 고리알킬렌 또는 대안적으로 이에 제한되는 것은 아니지만 고리프로판-1,1-디일, 고리부탄-1,1-디일, 고리펜탄-1,1-디일, 고리헥산-1,1-디일, 고리헥산-1,4-디일 및 고리헵탄-1,1-디일 등과 같은 탄화고리).

[0044] 고리알킬이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 탄소가 융합된 고리 시스템의 방향족 탄소가 아닌 경우라면 고리알킬은 고리알킬 기의 탄화고리 고리 시스템에 관여하는 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬 화학식 또는 또

다른 유기 분체와 부착된다. 고리알킬 치환기를 포함하는 알켄 분체의 불포화 탄소가 이와 연관된 마쿠쉬 화학식과 부착될 때 해당 고리알킬은 때로 고리알케닐 치환기라고 말한다. 고리알케닐 치환기에서 탄소 원자들의 수는 고리 시스템의 골격 원자들의 전체 수에 의해 정의된다. 해당 수는 변화할 수 있고, 달리 특정되지 않으면 전형적으로 3개부터 50개까지, 1개 내지 30개 또는 1개 내지 20개 범위, 더욱 전형적으로 3개 내지 8개 또는 3개 내지 6개 범위를 가지고, 예로 C_{3-8} 고리알킬은 3개, 4개, 5개, 6개 7개 또는 8개 탄화고리 탄소 원자들을 포함하는 고리알킬 치환기, 분체 또는 기를 의미하고, C_{3-6} 고리알킬은 3개, 4개, 5개 또는 6개 탄화고리 탄소 원자들을 포함하는 고리알킬 치환기, 분체 또는 기를 의미한다. 따라서 고리알킬 치환기들, 분체들 또는 기들은 보통 그의 탄화고리 고리 시스템에 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 탄소 원자들을 가지고 *엑소* 또는 *엔도*-고리 이중 결합들 또는 *엔도*-고리 삼중 결합들 또는 둘 다의 조합을 포함할 수 있고, *엔도*-고리 이중 결합들 또는 삼중 결합들 또는 둘 다의 조합은 4n + 2개 전자들의 고리 결합 시스템을 형성하지 못한다. 이중고리 고리 시스템은 한 개 (예로, 나선 고리 시스템임) 또는 두 개 탄소 원소들을 공유할 수 있고, 삼중고리 고리 시스템은 전체 2개, 3개 또는 4개 탄소 원자들, 전형적으로 2개 또는 3개를 공유할 수 있다.

[0045] "알케닐"은 본 명세서에서 사용되는 바, 하나 이상의 이중 결합 분체들 (예로, -CH=CH- 기능기) 또는 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 이상, 전형적으로 1개, 2개 또는 3개의 이러한 분체들을 포함하는 치환기, 분체 또는 기이고, 알케닐 치환기, 분체 또는 기가 비닐 분체가 아닌 경우라면 (예로, $-CH=CH_2$ 기능기) 벤젠과 같은 아릴 분체 또는 기 또는 결합된 정상, 이차, 삼차 또는 고리 탄소 원자들 예로 선형, 분지, 고리 또는 그의 임의의 조합으로 치환될 수 있다. 복수의 이중 결합들을 가지는 알케닐 분체, 치환기 또는 기는 이중 결합들의 고리 연속적 배열이 4n + 2개 전자들의 고리 결합 시스템을 형성하지 못하는 (예로 방향족 아님) 경우라면, 하나 이상의 진입하는 포화 탄소 원자들 또는 그의 조합과 연속적으로 (예로, 1,3 부타디에닐 분체) 또는 비-연속적으로 배열된 이중 결합들을 가질 수 있다.

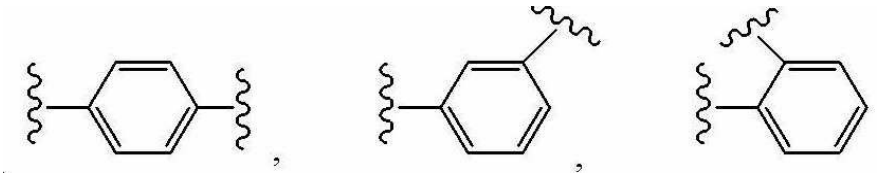
[0046] 알케닐 분체, 치환기 또는 기가 특정될 때, 예로서 및 이에 제한되지 않고 종들은 본 명세서에서 기술된 모 알켄 화합물의 sp^2 탄소로부터 수소 원자의 제거로부터 유래된 하나 이상의 *엔도* 이중 결합들 및 단가 분체들을 가지는 임의의 알킬 또는 고리알킬 기들, 분체들 또는 치환기들을 포함한다. 이러한 단가 분체들은 전형적으로 비닐 ($-CH=CH_2$), 알릴, 1-메틸비닐, 부테닐, 이소-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 고리펜테닐, 1-메틸-고리펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐, 고리헥세닐 및 적어도 하나의 이중 결합을 포함하는 다른 선형, 고리 및 분지쇄 모든 탄소-포함 분체들을 포함한다. 알케닐이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 알케닐은 알케닐 분체 또는 기의 이중 결합된 탄소 (예로, sp^2 탄소)를 통해 연관되는 마쿠쉬 화학식 또는 또 다른 유기 분체와 부착된다. 알케닐 치환기에서 탄소 원자들의 수는 알켄 기능기를 알케닐 치환기로서 정의하는 sp^2 탄소 원자들의 수 및 이들 sp^2 탄소들 각각에 부속된 연속적 포화 탄소 원자들의 전체 수에 의해 정의된다. 달리 지시되지 않으면 이중 결합 기능기가 마쿠쉬 구조에서 *엑소*일 때, 해당 수는 변화될 수 있고, 1개부터 50개, 예로 전형적으로 1개 내지 30개 또는 1개 내지 20개, 더욱 전형적으로 1개 내지 8개 또는 1개 내지 6개의 범위를 가지거나, 이중 결합 기능기가 마쿠쉬 구조에서 *엔도*일 때, 변화될 수 있고, 2개부터 50개, 전형적으로 2개 내지 30개 또는 2개 내지 20개, 더욱 전형적으로 2개 내지 8개 또는 2개 내지 6개의 범위를 가진다. 예를 들면, C_{2-8} 알케닐 또는 C2-8 알케닐은 적어도 두 개가 서로 결합한 sp^2 탄소들인 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개 또는 8개 탄소 원자들을 포함하는 알케닐 분체를 의미하고, C_{2-6} 알케닐 또는 C2-6 알케닐은 적어도 두 개가 서로 결합하는 두 개의 sp^2 탄소들인 2개, 3개, 4개, 5개 또는 6개 탄소 원자들을 포함하는 알케닐 분체를 의미한다. 전형적으로, 알케닐 치환기는 서로 결합하는 두 개의 sp^2 탄소들을 가지는 C_2-C_6 또는 C_2-C_4 알케닐 분체이다.

[0047] "알케닐렌"은 본 명세서에서 사용되는 바 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 알케닐을 위해 이전에 기술된 바와 같이, 전형적으로 이중 결합 기능기가 더 큰 분체에서 *엑소*일 때 1개 내지 10개의 탄소 원자들 또는 이중 결합 기능기가 알케닐렌 분체에서 *엔도*일 때 2개 내지 10개의 탄소 원자들인 진술된 수의 탄소 원자들의 하나 이상의 이중 결합 분체들을 포함하는 치환기, 분체 또는 기를 말하고, 모 알칸에서 이중 결합 분체의 동일하거나 다른 두 개의 sp^2 탄소 원자들로부터 두 개의 수소 원자들의 제거로부터 유래된 두 개의 라디칼 중심을 가진다. 알케닐렌 분체들은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 수소 원자가 알케닐 라디칼의 이중 결합 분체의 동일하거나 다른 sp^2 탄소 원자로부터 제거되어 이중라디칼을 형성하였거나, 다른 이중 결합 분체로부터 나온 sp^2 탄

소 원자로부터 제거되어 또 다른 라디칼 탄소를 제공하였던 알케닐 라디칼들을 또한 포함한다. 전형적으로, 알케닐렌 분체들은 -C=C- 또는 -C=C-X^1-C=C-의 구조를 가지는 이중라디칼들을 포함하고, 여기에서 X^1은 부재하거나 본 명세서에서 정의된 바와 같이 알켈렌이다.

[0048] "아릴"은 본 명세서에서 사용되는 바, 1개, 2개, 3개 또는 4개 내지 6개 고리들, 전형적으로 1개 내지 3개 고리들을 포함하는 고리 헤테로원자들이 없는 방향족 고리 시스템 또는 융합된 고리 시스템에 의해 정의되는 유기 분체, 치환기 또는 기를 의미하고, 고리들은 4n + 2개 전자들 (휙켈 규칙)의 고리로 결합되는 시스템에 참여하는 탄소 원자들만으로 구성되고, 전형적으로 6개, 10개 또는 14개 전자들의 일부가 헤테로원자와 엑소고리 결합에 추가적으로 참가할 수 있다 (교차-결합, 예로 퀴논). 아릴 치환기들, 분체들 또는 기들은 전형적으로 여섯 개, 여덟 개 또는 열 개 이상의 방향족 탄소 원자들에 의해 형성된다. 아릴 치환기들, 분체들 또는 기들은 선택적으로 치환된다. 대표적인 아릴들은 페닐, 나프타릴 및 페난트릴과 같은 C_6-C_{10} 아릴들을 포함한다. 중성의 아릴 분체에서 방향족 특성은 짝수의 전자들을 요구하기 때문에, 해당 분체를 위해 주어진 범위는 홀수의 방향족 탄소들을 가진 종들을 포괄하지 않을 것으로 이해될 것이다. 아릴이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 아릴은 아릴기의 방향족 탄소를 통해 연관되는 마쿠쉬 화학식 또는 또 다른 유기 분체와 부착된다. 구조에 의존하여, 아릴기는 단일라디칼 (예로, 단가) 또는 이중라디칼 (예로, 본 명세서에서 기술된 바와 같이 이가인 아릴렌기).

[0049] "아릴렌" 또는 "헤테로아릴렌"은 본 명세서에서 사용되는 바, 자체로 또는 또 다른 용어의 일부로서 본 명세서에서 정의된 바와 같이 더 큰 분체 내에 두 개의 공유 결합들을 형성하는 (예로, 이가임) 아릴 또는 헤테로아릴 분체, 기 또는 치환기이고, 이는 오소, 메타 또는 파라 입체 형태들 또는 방향족 이중라디칼 분체일 수 있다. 대표적인 아릴렌들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음의 구조들에 나타낸 바와 같은 페닐-1,2-엔, 페닐-1,3-엔 및 페닐-1,4-엔을 포함한다.

[0050] 

[0051] "아릴알킬"은 본 명세서에서 사용되는 바, 아릴 분체가 알킬 분체 예로 -알킬-아릴과 결합되는 치환기, 분체 또는 기를 의미하고, 알킬 및 아릴 기들은 상기에 기술된 바와 같이 예로 -CH_2-C_6H_5, -$CH_2CH(CH_3)$-C_6H_5 또는 -$CH(CH_2CH_2CH_3)$-CH_2-C_6H_5이다. 아릴알킬이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 아릴알킬의 알킬 분체는 알킬 분체의 sp^3 탄소를 통해 이와 연관되는 마쿠쉬 화학식과 부착된다.

[0052] "알킬아릴"은 본 명세서에서 사용되는 바, 알킬 분체가 아릴 분체 예로 -아릴-알킬과 결합되는 치환기, 분체 또는 기를 의미하고, 아릴 및 알킬 기들은 상기에 기술된 바와 같이 예로 -C_6H_4-CH_3 또는 -C_6H_4-$CH_2CH(CH_3)$이다. 알킬아릴이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 알킬아릴의 아릴 분체는 아릴 분체의 방향족 탄소를 통해 이와 연관되는 마쿠쉬 화학식과 부착된다.

[0053] "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 알킬아릴", "선택적으로 치환된 아릴알킬", "선택적으로 치환된 헤테로고리", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴", "선택적으로 치환된 알킬헤테로아릴" 및 "선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬" 등의 용어들은 본 명세서에서 정의되거나 개시된 바와 같이, 해당 치환기, 분체 또는 기의 수소 원자(들)이 다른 분체(들) 또는 기들로 선택적으로 치환되었거나, 하나의 이들 치환기, 분체 또는 기를 포함하는 지방족 고리 탄소 사슬이 해당 사슬의 탄소 원자(들)을 다른 분체(들) 또는 기(들)로 치환되어 방해받는, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 아릴알킬 헤테로고리, 아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 다른 치환기, 분체 또는 기를 말한다.

[0054] 전술한 치환기들, 분체들 또는 기들 중 임의의 하나에서 수소(들)을 치환하는 선택적 치환기들은 할로겐, -CN, -NH_2, -OH, -$N(CH_3)_2$, 알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 고리알킬, 헤테로고리알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕시, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰 및 아릴설폰으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 것들 또는 할로겐, -CN, -NH_2, -OH, -$NH(CH_3)$, -$N(CH_3)_2$, -C(=O)OH (예로, CO_2H),

-C(=O)O-알킬 (예로, CO_2-알킬), -C(=O)NH_2, -C(=O)NH(알킬), -C(=O)N(알킬)$_2$, -S(=O)$_2NH_2$, -S(=O)$_2$NH(알킬), -S(=O)$_2$N(알킬)$_2$, 알킬, 고리알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, -S-알킬 및 -S(=O)$_2$알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 것들을 포함한다.

[0055] 전형적으로, 전술한 치환기들, 분체들 또는 기들 중 임의의 하나에서 수소(들)을 치환하는 선택적 치환기들 알킬, 고리알킬, 아릴, 헤테로아릴, 헤테로지방족고리, 하이드록실, 알콕시, 아릴옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, 할로알킬, 플루오로알킬, 플루오로알콕, 및 모노-, 디- 및 트리-치환된 아미노기들을 포함하는 아미노 및 그의 보호된 유도체들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 할로겐, -CN, -NH_2, -OH, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -OCH_3 및 -OCF_3로 이루어진 군으로부터 선택된다. 전형적으로, 하나 이상의 수소들을 대체하여 선택적으로 치환된, 전술한 치환기들, 분체들 또는 기들 중 임의의 하나는 전술한 조건부 치환기들 하나 또는 둘로 또는 더욱 전형적으로 전술한 조건부 치환기들 하나로 치환된 그의 수소(들)을 가진다. 비고리 또는 고리 시스템 내의 포화 지방족 탄소 원자 상에 조건부 치환기는 옥소 (=O)를 또한 포함한다. 페닐 또는 6개-구성원으로 된 분체를 위해, 방향족 또는 헤테로방향족 고리 상에 존재하는 임의의 두 개 치환기들의 배열들은 오소 (*o*), 메타 (*m*) 또는 파라 (*p*)일 수 있다.

[0056] 전형적으로, 비고리 탄소 사슬에서 탄소를 대체하는 조건부 치환기는 -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)$_2$-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)$_2$NH-, -NHS(=O)$_2$, -OC(=O)NH- 및 -NHC(=O)O-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0057] 전형적으로, 하나 이상의 비고리 탄소 원자들을 대체하여 선택적으로 치환된 전술한 치환기들, 분체들 또는 기들 중 임의의 하나는 전술한 조건부 치환기들 하나 또는 둘로 또는 더욱 전형적으로 전술한 조건부 치환기들 하나로 치환된 그의 탄소 원자(들)을 가진다.

[0058] 이러한 치환들이 이와 같이 치환된 베이스 분체들의 정의에 속하는 분체들을 제공하기 때문에 알킬 또는 알킬렌 치환기, 분체 또는 기의 조건부 치환기는 알킬을 배제하고, 알켄 또는 알케닐렌 치환기, 분체 또는 기의 조건부 치환기는 알케닐을 배제하며, 또한 알킬 또는 알킬렌의 조건부 치환은 이러한 치환이 각각 불포화 알킬 및 불포화 알킬렌의 정의에 속하는 분체들을 제공하기 때문에 알킬렌 또는 알케닐렌을 배제하는 것으로 이해될 것이다.

[0059] "헤테로고리"는 본 명세서에서 사용되는 바, 탄화고리 고리 시스템 내의 골격 탄소 원자들 모두는 아닌 하나 이상이 허용되는 곳에서 선택적으로 치환된 N, O, S, Se, B, Si, P을 포함하는 헤테로원자에 의해 독립적으로 대체되는 탄화고리를 의미하고, 둘 이상의 헤테로원자들은 서로 인접하거나 동일한 고리 시스템 내에 하나 이상의 탄소 원자들에 의해, 전형적으로 1개 내지 3개 원자들에 의해 분리될 수 있다. 이들 헤테로원자들은 전형적으로 N, O 또는 S을 포함한다. 전형적으로 헤테로고리 고리 시스템에서 임의의 하나의 고리의 골격 원자들의 모두가 헤테로원자가 아닌 경우라면, 헤테로고리는 헤테로고리 고리 시스템에서 한 개 내지 열 개의 헤테로원자들 모두를 포함하고, 임의의 하나의 고리가 두 개의 인접한 O 또는 S 원자들을 포함하지 않는 조건으로, 허용되는 곳에서 선택적으로 치환된 고리(들)에서 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 비-방향족일 때, 헤테로고리들은 그들의 고리 시스템에 적어도 3개의 원자들 가지고, 방향족일 때, 헤테로고리들은 그들의 고리 시스템에 적어도 5개의 원자들 가진다. 대표적인 헤테로고리들은 파케트 레오에 의해 제공된다: Paquette, Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 상세하게 1, 3, 4, 6, 7, 및 9장; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950년부터 현재), in particular Volumes 13, 14, 16, 19, 및 28; 및 *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82: 5545-5473 상세하게 5566-5573).

[0060] 헤테로고리가 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 헤테로고리는 헤테로고리의 탄소 또는 헤테로원자를 통해 이와 연관되는 마쿠쉬 화학식 또는 더 큰 분체와 부착되고, 이러한 부착은 해당 탄소 또는 헤테로원자의 불안정하거나 거부된 정식 산화 상태를 유도하지 않는다. 따라서 헤테로아릴 분체가 헤테로고리알킬 또는 탄화고리 분체와 융합될 때 (예로, 융합된 고리 시스템의 헤테로고리 부분이 단가일 때) 결과로 얻은 융합된 고리 시스템은 헤테로아릴으로 분류되고, 헤테로고리알킬 분체가 탄화고리 분체와 융합될 때 (예로, 융합된 고리 시스템의 탄화고리 부분이 단가일 때) 결과로 얻은 융합된 고리 시스템은 헤테로고리알킬으로 분류되는 경우라면, 해당 맥락에서 헤테로고리들은 때로 둘 중 하나는 탄화고리, 아릴 또는 헤테로아릴과 융합될 수 있는 헤테로방향족 고리 시스템을 가지는 헤테로아릴 또는 고리 시스템이 비-방향족인 헤테로고리알킬을 포함하고, 페닐- (예로, 벤젠) 융합된 헤테로고리알킬 및 헤테로아릴 분체들을 포함하는 헤테로사이크릴들 (heterocyclyl)이라고도 말한다.

[0061] 전형적으로, 헤테로고리알킬은 고리알킬 사슬의 1개, 2개 또는 3개 탄소들이 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 헤테로원자로 대체되는 고리알킬 기, 분체 또는 치환기이고, 아래 첨자가 헤테로고리알킬의 고리 시스템의 골격 원자들 (그의 탄소 원자들 및 헤테로원자들 포함)의 전체 수를 표시하는 C_3-C_{10} 헤테로고리알킬, 더욱 전형적으로 C_5-C_{10} 헤테로고리알킬이다. 비제한적인 헤테로고리알킬들은 적어도 하나의 헤테로원자들이 고리 시스템에 존재하는 경우라면 0 내지 2개 N 원자들, 0 내지 2개 O 원자들 또는 0 내지 1개 S 원자들 또는 그의 일정 조합을 포함할 수 있고, 피롤리딘-2-온과 같이 하나 또는 두 개 옥소 (=O) 분체들로 치환될 수 있다. 더욱 전형적으로, 헤테로고리알킬들은 피롤리디닐, 피페리디닐, 몰포리디닐 및 피페라지닐을 포함한다.

[0062] 헤테로아릴들은 전형적으로, 헤테로아릴에서 임의의 하나의 고리 시스템의 골격 원자들 모두가 허용되는 곳에서 선택적으로 치환된 헤테로원자가 아닌 경우라면, 헤테로아릴 고리 시스템의 고리(들)에서 하나 내지 4개 헤테로원자들 모두를 포함하고, 적어도 하나의 헤테로원자가 존재하는 경우라면 0 내지 3개 N 원자들, 1개 내지 3개 N 원자들 또는 0 내지 3개 N 원자들을 가진다. 헤테로아릴은 단일고리, 이중고리 또는 다중고리이다. 단일고리 헤테로아릴들은 아래 첨자가 헤테로아릴의 방향족 고리 시스템의 골격 원자들 (그의 탄소 원자들 및 헤테로원자들 포함)의 전체 수를 표시하는 C_5-C_{24} 헤테로아릴들, 전형적으로 C_5-C_{12} 또는 C_5-C_6 헤테로아릴들을 포함한다. 더욱 전형적으로, 아릴 분체에서 임의의 하나의 방향족 고리 시스템의 골격 원자들 모두가 헤테로원자들에 의해 대체되지 않고, 더욱 전형적으로 산소 (-O-), 황 (-S-), 질소 (-N-) 또는 -NR에 의해 대체되지 않고, 여기에서 R은 -H, 보호기, 알킬 또는 아릴이거나 고리 결합된 시스템을 보유하는 방식으로 또 다른 유기 분체로 치환된 질소이고, 질소, 황 또는 산소 헤테로원자는 고리 시스템에서 인접 원자와 파이-결합을 통해 또는 헤테로원자 상의 잔여 짝 전자들을 통해 결합된 시스템에 참여하는 경우라면, 헤테로아릴은 모 아릴 분체의 방향족 고리(들)의 탄소 원자들 중 1개, 2개 또는 3개가 허용되는 곳에서 선택적으로 치환된, N, O 및 S을 포함하는 헤테로원자에 의해 대체되는 아릴 분체이다.

[0063] 다른 관점들에서, 헤테로아릴은 단일고리이고, 전형적으로 5개-구성원으로 되거나 6개 구성원으로 된 헤테로방향족 고리 시스템이다. 5개 구성원으로 된 헤테로아릴은 헤테로방향족 고리 시스템 내에 1개 내지 4개의 탄소 원자들 및 필수 수의 헤테로원자들을 포함하는 단일고리 C_5-헤테로아릴이다. 6개 구성원으로 된 헤테로아릴은 헤테로방향족 고리 시스템 내에 1개 내지 5개의 탄소 원자들 및 필수 수의 헤테로원자들을 포함하는 단일고리 C_6-헤테로아릴이다. 5개-구성원으로 된 헤테로아릴들은 네 개, 세 개, 두 개 또는 하나의 방향족 헤테로원자(들)을 가지고, 6개-구성원으로 된 헤테로아릴들은 다섯 개, 네 개, 세 개, 두 개 또는 하나의 방향족 헤테로원자(들)을 포함한다. C_5-헤테로아릴들은 방향족 탄소로부터 수소 원자 또는 방향족 헤테로원자로부터 전자를 제거하여 유래하는, 허용되는 곳에서 피롤, 퓨란, 티오펜, 옥사졸, 이소옥사졸, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 트리아졸 및 티트라졸을 포함하는 모 헤테로고리 화합물로부터 유래하는 단가의 분체들이다. 6개-구성원으로 된 C_6-헤테로아릴들은 방향족 탄소로부터 수소 원자 또는 방향족 헤테로원자로부터 전자를 제거하여 유래하는, 허용되는 곳에서 다음의 모 헤테로고리 화합물들로부터 유래하는 단가의 분체들로 예시된다: 피리딘, 피리다진, 피리미딘 및 트리아진.

[0064] "5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴", 5개-구성원으로 된 질소 헤테로아릴 등의 용어들은 거의 방향족 고리 시스템에 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 5개-구성원으로 헤테로방향족 분체를 말하고, 단일고리 헤테로아릴이거나 아릴 또는 또 다른 헤테로아릴 고리 시스템과 융합되고, N, O 또는 S과 같은 하나 이상의 다른 독립적으로 선택된 헤테로원자들을 포함할 수 있다. 대표적인 5개-구성원으로 된 질소 헤테로아릴들은 티아졸, 이미다졸, 옥사졸 및 트리아졸을 포함하고, 전형적으로 티아졸 또는 옥사졸, 더욱 전형적으로 티아졸이다.

[0065] "헤테로아릴알킬"은 본 명세서에서 사용되는 바, 헤테로아릴 분체가 알킬 분체와 결합되는 치환기, 분체 또는 기, 예로 -알킬-헤테로아릴을 의미하고, 알킬 및 헤테로아릴 기들은 상기에 기술된 바와 같다. 헤테로아릴알킬이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 헤테로아릴알킬의 알킬 분체는 알킬 분체의 sp^3 탄소를 통해 이와 연관되는 마쿠쉬 화학식과 부착된다.

[0066] "알킬헤테로아릴"은 본 명세서에서 사용되는 바, 헤테로아릴 분체가 알킬 분체와 결합되는 치환기, 분체 또는 기, 예로 -헤테로아릴-알킬을 의미하고, 헤테로아릴 및 알킬 기들은 상기에 기술된 바와 같다. 헤테로아릴알킬이 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 헤테로아릴알킬의 헤테로아릴 분체는 알킬 분체의 sp^2 탄소 또는 헤테로원자를 통해 이와 연관되는 마쿠쉬 화학식과 부착된다.

[0067] "O-결합된 분체" 및 "O-결합된 치환기" 등의 용어들은 본 명세서에서 사용되는 바, 기 또는 치환기의 산소 원자

를 통해 분체와 직접적으로 부착하는 기 또는 치환기를 말한다. O-결합된 기는 -OH, 아세톡시 (예로, $-OC(=O)CH_3$), 아실옥시 (예로, $-OC(=O)R^a$, 여기에서 R^a은 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 고리알킬, 선택적으로 치환된 알케닐, 선택적으로 치환된 알키닐, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로고리임)와 같은 기들을 포함하여 단가일 수 있고, 알킬 분체가 포화 또는 불포화인 선택적으로 치환된 알킬옥시 및 선택적으로 치환된 아릴옥시 (아릴-O-), 펜옥시 (Ph-O-), 헤테로아릴옥시 (헤테로아릴-O-) 및 시릴옥시 (예로, R_3SiO-, 여기에서 각각의 R은 독립적으로 선택적으로 치환된 알킬 또는 아릴임), R^{PR}가 이전에 정의된 바와 같은 보호기인 $-OR^{PR}$을 포함하는 다른 에테르들과 같은 단가 기들을 더 포함하거나, O-결합된 기는, 예로 =O 또는 $-X-(CH_2)_n-Y-$, 여기에서 X 및 Y는 독립적으로 S 및 O이고, n은 2 내지 3이고, X 및 Y가 부착된 탄소와 나선 고리 시스템을 형성하는, 이가일 수 있다. 전형적으로, O-결합된 치환기는 -OH, $-OC(=O)CH_3$, R^a가 C_1-C_6 포화 알킬 또는 C_3-C_6 불포화 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐인 $-OC(=O)R^a$, C_1-C_6 포화 알킬 에테르 및 C_3-C_6 불포화 에테르로 이루어진 군으로부터 선택된 단가 분체이거나, -OH를 배제한 군으로부터 선택된다. 다른 대표적인 O-결합된 치환기는 본 명세서에서 개시된 바와 같이 카바메이트, 에테르 및 카보네이트를 위한 정의들에 의해 제공된다.

[0068] "할로겐" 또는 "할로"는 본 명세서에서 사용되는 바, 불화물, 염화물, 브롬화물 또는 요오드화물을 의미하고 전형적으로 -F 또는 -Cl이다.

[0069] "보호기"는 본 명세서에서 사용되는 바, 원자 또는 이와 결합된 기능기의 능력을 원치않는 반응들에 참여하는 것으로부터 보호하거나 이를 감소시키는 분체를 의미한다. 원자들 또는 기능기들을 위한 전형적 보호기들은 그린에 주어진다 Greene (1999), "Protective groups in organic synthesis, 제 3판", Wiley Interscience. 산소, 황 및 질소와 같은 헤테로원자들의 보호기들은 때로 전자친화성 화합물들과의 원치않는 반응들을 최소화하거나 피하는 데 사용된다. 또한 보호기는 비보호된 헤테로원자의 핵친화성 및/또는 염기성을 감소시키거나 제거하는 데 사용된다. 보호된 산소의 비제한적인 예들은 $-OR^{PR}$로 주어지고, 여기에서 R^{PR}은 하이드록실을 위한 보호기이고, 하이드록실은 전형적으로 에스테르 (예로, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 벤조에이트)로서 보호된다. 하이드록실을 위한 다른 보호기들은 유기금속 시약들 또는 다른 염기성 시약들의 핵친화성의 손상을 피하고, 하이드록실은 전형적으로 알킬 또는 헤테로고리알킬 에테르들 (예로, 메틸 또는 테트라하이드로피라닐 에테르들), 알콕시메틸 에테르들 (예로, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸 에테르들), 선택적으로 치환된 아릴 에테르들 및 시릴 에테르들 (예로, 트리메틸시릴 (TMS), 트리프로필시릴 (TES), 터르-부틸디페닐시릴 (TBDPS), 터르-부틸디메틸시릴 (TBS/TBDMS), 트리이소프로필시릴 (TIPS) 및 [2-(트리메틸시릴)에톡시]-메틸시릴(SEM))을 포함하는 에테르로서 보호된다. 질소 보호기들은 $-NHR^{PR}$ 또는 적어도 하나의 R^{PR}이 질소 원자 보호기이거나 R^{PR} 둘 다가 함께 보호기를 포함하는 $-N(R^{PR})_2-$와 같은 일차 또는 이차 아민들을 위한 기들을 포함한다.

[0070] 보호기는 분자에서 및 원하는 경우 새로이 형성된 분자의 정제 과정 동안 바람직한 화학적 변환에 효과를 미치는 데 요구되는 반응 조건들 하에 원치않는 부작용들 또는 보호기의 미성숙 손실을 예방하거나 피할 수 있을 때 적합한 보호기이고, 새로이 형성된 분자의 구조 또는 입체화학적 특성에 역효과를 주지 않는 조건들 하에서 제거될 수 있다. 예로서 및 제한되지 않고도, 적합한 보호기는 보호하는 기능기들을 위해 이전에 기술된 것들을 포함할 수 있다. 일정 관점들에서, 적합한 보호기는 전형적으로 펩타이드 결합 반응들에 사용되는 보호기이다. 예를 들면, 질소에 적합한 보호기는 BOC와 같은 산-불안정 카바메이트 보호기이다.

[0071] "에스테르"는 본 명세서에서 사용되는 바, -C(=O)-O- 구조 (예로, 에스테르 기능기)를 포함하는 치환기, 분체 또는 기를 의미하고, 구조의 탄소 원자는 또 다른 헤테로원자와 직접 연결되지 않고, -H 또는 유기 분체의 또 다른 탄소 원자와 직접 연결되고, 단가 산소 원자가 동일한 유기 분체와 부착하여 락톤 또는 다른 유기 분제를 제공한다. 전형적으로, 에스테르들은 1개 내지 50개 탄소 원자들, 전형적으로 1개 내지 20개 탄소 원자들 또는 더욱 전형적으로 1개 내지 8개 탄소 원자들 및 0 내지 10개의 독립적으로 선택된 헤테로원자들 (예로, O, S, N, P, Si, 그러나 보통 O, S 및 N), 전형적으로 0 내지 2개를 포함하고, -C(O)-O- 구조를 통해 (예로, 에스테르 기능기를 통해) 결합되는 유기 분체들을 포함하거나 이로 구성된다. 에스테르가 마쿠쉬 구조의 치환기 또는 가변기일 때, 해당 치환기는 에스테르 기능기의 단가 산소 원자를 통해 구조와 결합된다. 이들 경우들에서, 에스테르 기능기의 카보닐 탄소와 부착된 유기 분체는 본 명세서에서 기술된 임의의 하나의 유기 기들, 예로 C_1-C_{20} 알킬 분체들, C_2-C_{20} 알케닐 분체들, C_2-C_{20} 알키닐 분체들, C_6-C_{24} 아릴 분체들, C_5-C_{24} 헤테로고리들 또는 임의의

이들의 치환된 유도체들을 포함하고, 예로 1개, 2개, 3개 또는 4개 이상의 치환기들을 포함하고, 각각의 치환기는 독립적으로 선택된다. 대표적인 에스테르들은 예로서 및 제한되지 않고도 ㅇ아앗아세테이트, 프로피오네이트, 이소프로피오네이트, 이소부틸레이트, 부틸레이트, 발레레이트, 이소발레레이트, 카프로에이트, 이소카프로에이트, 헥사노에이트, 헵타노에이트, 옥타노에이트, 페닐아세테이트 에스테르들 또는 벤조에이트 에스테르들을 포함하거나, $-OC(=O)R^a$, 여기에서 R^a는 아실옥시 O-결합된 치환기를 위해 정의된 바와 같은 구조를 가지며, 전형적으로 메틸, 프로필, 프로필, 이소-프로필, 3-메틸-프로프-1-일, 3,3-디메틸-프로프-1-일 및 비닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 명세서에서 개시된 바와 같은 에스테르 치환기들은 대표적인 단가 O-결합된 치환기들이다.

[0072] "에테르"는 본 명세서에서 사용되는 바, 카보닐 분체(들) 보통 1개 또는 2개와 결합하지 않고, 두 개의 -O- 분체들이 서로에게 바로 인접하지 (예로, 직접 부착되지) 않는 -O- (예로, 옥시)의 1개, 2개, 3개 또는 4개 이상을 포함하는 유기 분치, 기 또는 치환기를 의미한다. 전형적으로, 에테르 구조는 화학식 -O- 유기 분체를 포함하거나 이로 구성되고, 유기 분체는 에스테르 기능기와 결합된 유기 분체를 위해 기술된 바와 같다. 더욱 전형적으로, 에테르 분체, 기 또는 치환기는 화학식 -O- 유기 분체를 가지고, 유기 분체는 선택적으로 치환된 알킬기를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같다. 에테르가 마쿠쉬 기 (예로, 에테르 치환기)로서 사용될 때, 에테르 기능기의 산소는 이와 연관된 마쿠쉬 화학식과 부착된다. 에테르가 마쿠쉬 기에서 치환기로서 사용될 때, 이것은 때로 "알콕시"기라고 명명되고, 이는 대표적인 O-결합된 치환기이다. 알콕시는 예로서 및 제한되지 않고도, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소-프로폭시, 부톡시 및 알릴옥시와 같은 C_1-C_4 에테르 치환기들을 포함한다.

[0073] "아미드" 또는 "카복사미드"는 본 명세서에서 사용되는 바, 구조의 카보닐 탄소와 직접 부착된 다른 헤테로원자가 없는 $R-C(=O)N(R)-$ 또는 $-C(=O)N(R)_2$ 구조 (예로, 아미드 또는 카복사미드 기능기)를 포함하는 분체를 의미하고, 여기에서 R은 독립적으로 선택되는 수소, 보호기 또는 유기 분체이고, 유기 분체는 에스테르 기능기와 부착된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같고, 전형적으로 선택적으로 치환된 알킬기이다. 전형적으로, 수소 또는 R로부터 독립적으로 선택된 유기 분체는 카복사미드 또는 아미드 기능기와 결합되고, 해당 유기 분체도 역시 에스테르 기능기와 부착된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같다. 유기 분체와 결합될 때, 결과로 얻은 구조는 $R-C(=O)N(R)-$유기 분체 또는 유기 분체$-C(=O)N(R)_2$로 나타낸다. 아미드가 마쿠쉬 구조를 위한 가변기로서 인용될 때, 아미드 질소는 해당 구조와 결합된다. 카복사미드 치환기들을 위해, 아미드 기능기의 카보닐 탄소는 마쿠쉬 구조와 결합된다. 아미드들 및 카복사미드들은 전형적으로 일차 또는 이차 아민을 포함하는 분자를 가진 산 염화물과 같은 산 할로겐화물을 농축하여 제조된다. 대안적으로, 펩타이드 합성의 기술에서 잘 숙지되어 있는, 종종 카복실산-포함 분자의 활성화된 에스테르를 통해 진행되는 아미드 결합 반응들이 사용된다. 펩타이드 커플링 방법들을 통한 아미드 결합들의 대표적인 제조법들은 베노이튼 등에서 제공된다: Benoiton (2006) Chemistry of peptide synthesis CRC Press, Bodansky "Peptide synthesis: A practical textbook" (1988) Springer-Verlag; Frinkin, M. et al. "Peptide Synthesis" *Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443. Reagents used in the preparation of activated carboxylic acids is provided in Han, et al. "Recent development of peptide coupling agentin organic synthesis" *Tet*. (2004) 60: 2447-2476.

[0074] "카보네이트"는 본 명세서에서 사용되는 바 $-O-C(=O)-O-$ 구조 (예로, 카보네이트 기능기)를 포함하는 치환기, 분체 또는 기를 의미한다. 전형적으로, 본 명세서 사용되는 카보네이트는 유기 분체를 포함하거나 이로 구성되고, 유기 분체는 에스테르 기능기와 결합된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같고, $-O-C(=O)-O-$ 구조 예로 유기 분체$-O-C(=O)-O-$를 통해 결합된다. 카보네이트가 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 카보네이트 기능기의 단일하게 결합된 산소 원자들 중 하나는 이와 연관된 마쿠쉬 화학식과 부착되고, 나머지는 에스테르 기능기와 결합된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같이 유기 분체의 탄소 원자와 결합된다. 이러한 경우들에서, 카보네이트는 대표적인 O-결합된 치환기이다.

[0075] "카바메이트" 또는 "우레탄"은 본 명세서에서 사용되는 바, $-O-C(=O)N(R^a)-$ 또는 $-O-C(=O)N(R^a)_2$로 나타내는 카바메이트 기능기를 포함하는 치환기, 분체 또는 기를 의미한고, 대표적인 카바메이트 치환기들인 $-O-C(=O)NH$ (선택적으로 치환된 알킬) 또는 $-O-C(=O)N$ (선택적으로 치환된 알킬)$_2$를 포함하고, 여기에서 R^a 및 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고, 독립적으로 선택된 R^a은 수소, 보호기 또는 유기 분체이고, 유기 분체는 에스테르 기능기와 결합된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같고, 전형적으로 선택적으로 치환된 알

킬이다. 전형적으로, 카바메이트기들은 본 명세서에서 사용되는 바, R^a로부터 독립적으로 선택되는 유기 분체를 포함하거나 이로 구성되고, 유기 분체는 에스테르 기능기와 결합된 유기 분체를 위해 본 명세서에서 기술된 바와 같고, -O-C(=O)-N(R^a)- 구조를 통해 결합되며, 결과로 얻은 기는 유기 분체-O-C(=O)-N(R^a)- 또는 -O-C(=O)-N(R^a)-유기 분체의 화학식을 가진다. 카바메이트가 마쿠쉬 기 (예로, 치환기)로서 사용될 때, 카바메이트 기능기의 단일하게 결합된 산소 (O-결합된) 또는 질소 (N-결합된)은 이와 연관된 마쿠쉬 화학식과 부착된다. 카바메이트 치환기의 결합은 명백하게 진술되거나 (N- 또는 O-결합된), 이러한 치환기가 언급되는 맥락에서 내포된다. 본 명세서에서 기술된 O-결합된 카바메이트들은 대표적인 단가의 O-결합된 치환기들이다.

[0076] "항체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 가장 광범위한 의미로 사용되고, 상세하게 미가공 단일클론 항체들, 다중클론 항체들, 단일특이적 항체들, 다중특이적 항체들 (예로, 이중특이적 항체들) 및 항체 단편이 약물 링커를 위한 필수 수의 부착 부위들을 가진 경우라면 원하는 생물학적 활성을 나타내는 항체 단편들을 포괄한다. 항체의 미가공 형태는 사량체이고, 동일한 두 개 쌍의 면역글로불린 사슬들로 구성되고, 각각의 쌍은 하나의 경쇄 및 하나의 중쇄를 가진다. 각각의 쌍에서, 경쇄 및 중쇄 가변 부위들 (VL 및 VH)은 함께 항원과 결합을 일차적으로 부여한다. 경쇄 및 중쇄 가변 도메인들은 "상보성 결정 부위들" 또는 "CDR들"이라고 역시 불리는 3개의 과다가변 부위들에 의해 진입되는 구조틀 부위로 구성된다. 불변 부위들은 면역계에 의해 인식되고 이와 상호작용할 수 있다 (예로, Janeway *et al.*, 2001, *Immunol. Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York 참조). 항체는 임의의 유형 (예로, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 클래스 (예로, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스일 수 있다. 항체는 임의의 적합한 종으로부터 유래할 수 있다. 일정 구현예들에서, 항체는 인간 또는 마우스 기원이다. 항체는 예를 들면 인간, 인간화 또는 키메라일 수 있다. 항체 또는 그의 항체 단편은 항체 리간드 유닛으로서 본 발명의 LDC에 해당하거나 이에 도입되는 대표적인 표적화 제제이다.

[0077] 일정 관점들에서, 항체는 과다증식 세포들 또는 과다자극 포유동물 세포들 (예로, 비정상 세포들) 상에 에피토프와 선택적으로 및 특이적으로 결합하고, 에피토프는 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 제시되거나 이에 더욱 특징적이거나. 비정상 세포들에 위치하지 않은 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 인접부에서 정상 세포들에 의해 선호적으로 제시되거나 이에 더욱 특징적이다. 이들 관점들에서, 포유동물 세포들은 전형적으로 인간 세포들이다. 리간드 유닛들 내로 도입되는 항체들의 다른 관점들은 리간드 약물 컨쥬게이트들을 위한 구현예들에 의해 기술된다.

[0078] "단일클론 항체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 실질적으로 균질한 항체들의 집단으로부터 획득된 항체, 예로 소수의 양들로 존재할 수 있는 가능한 자연적으로 생기는 돌연변이들을 제외하고는 동일한 집단을 포함하는 개별 항체들을 말한다. 단일클론 항체들은 매우 특이적이고, 단일한 항원성 부위에게로 유도된다. 형용사 "단일클론"은 실질적으로 균질한 집단의 항체들로부터 획득되는 것으로서 항체 특징을 지시하고, 임의의 특정 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로서 참작되지 않는다.

[0079] "세포 독성 활성"은 본 명세서에서 사용되는 바, 약물, 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 리간드 약물 컨쥬게이트의 세포성 대사물의 세포-살상 효과를 말한다. 세포 독성 활성은 세포들 절반이 생존하는 단위 부피 당 농도 (몰 또는 질량)인 IC_{50} 수치로서 표현될 수 있다.

[0080] "세포 증식억제 활성"은 본 명세서에서 사용되는 바, 세포 살상에 의존하지 않지만 그의 효과가 과다증식 세포들, 과다자극 면역 세포들 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들의 세포 분열의 억제로 인한 것인 약물, 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 리간드 약물 컨쥬게이트의 세포성 대사물의 항-증식 효과를 말한다.

[0081] 용어들 "특이적으로 결합하는" 및 "특이적으로 결합하다"는 LDC에서 표적화 제제로서 항체 또는 항체 리간드 유닛이 선택적 또는 매우 선택적인 방식으로 그의 해당하는 표적 항원과 결합할 수 있고 복수의 다른 항원들과는 못하는 점을 의미한다. 전형적으로, 항체 또는 그의 항체 유도체는 적어도 약 1×10^{-7} M, 바람직하게 10^{-8} M 내지 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M 또는 10^{-12} M의 친화도로 결합하고, 선결정된 항원과 매우-연관된 항원이 아닌 비-특이적 항원 (예로, BSA, 카세인)과 결합을 위한 그의 친화도보다 적어도 두 배 더 큰 친화도로 결합한다.

[0082] "리간드 약물 컨쥬게이트" 또는 "LDC"는 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 링커 유닛을 통해 서로 결합된 표적화 제제로부터 나온 리간드 유닛 및 구조에서 삼차 아민-포함 약물에 해당하는 사차화 삼차 아민-포함 약물 유닛 (D^+)을 포함하는 제작물을 말하고, 여기에서 LDC는 그의 표적화 리간드 유닛을 통해 표적된 분체와 선택적

으로 결합한다. 일정 경우들에서, 용어 LDC는 각각의 리간드 유닛과 결합된 D^+ 유닛들의 수 및/또는 D^+ 유닛들이 결합되는 리간드 유닛 상의 위치가 주로 달라지는 다수의 개별 LDC 화합물들 (예로, 조성물)이다.

[0083] "표적화 제제"는 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 리간드 약물 컨쥬게이트에서 리간드 유닛에 해당하거나 이로서 도입되는 분체이고, 이로써 리간드 유닛은 과다증식 세포들, 과다자극 면역 세포들 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 전형적으로 존재하는 표적된 분체와, 이들 비정상 또는 원치않는 세포들이 전형적으로 존재하지 않는 정상 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 존재하는 다른 분체들과 비교하여 선택적으로 결합할 수 있는 컨쥬게이트의 표적화 분체이다. 때로, 표적된 분체는 정상 세포들 또는 비정상 세포들이 전형적으로 존재하지 않는 정상 세포들의 환경과 비교하여 비정상 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 더욱 풍부하게 존재한다. 일정 경우들에서, 표적화 제제는 비정상 세포들에 특징적인 접근가능한 항원 또는 이들 세포들이 관찰되는 주변 환경에 특징적인 접근가능한 항원과 특이적으로 결합하는 항체이다. 다른 경우들에서, 표적화 제제는 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들에 특징적이거나 이들 상에 더욱 풍부한 접근가능한 수용체 또는 비정상 세포들이 관찰되는 주변 환경의 세포들에 특징적인 접근가능한 수용체와 특이적으로 결합하는 리간드이다. 전형적으로, 표적화 제제는 본 명세서에서 정의되는 바와 같이 비정상 또는 원치않는 포유동물 세포의 표적된 분체, 더욱 전형적으로는 비정상 또는 원치않는 인간 세포의 표적된 분체와 선택적으로 결합하는 항체이다.

[0084] "표적 세포들" 또는 "표적된 세포들"은 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, LDC가 목표 (intended) 세포들의 증식 또는 다른 원치않는 활성을 억제하기 위하여 상호작용하도록 설계된 목표 세포들 (예로, 비정상 또는 다른 원치않는 세포들)이다. 일정 경우들에서, 표적된 세포들은 대표적인 비정상 세포들인 과다증식 세포들 또는 과다-활성화 면역 세포들이다. 전형적으로, 이들 비정상 세포들은 포유동물 세포들이고, 더욱 전형적으로 인간 세포들이다. 다른 경우들에서, 표적된 세포들은 비정상 또는 원치않는 세포들의 인접부 내에 존재하고, 이로써 근처 세포들 상의 LDC는 비정상 또는 원치않는 세포들에 미치는 의도된 효과를 가진다. 예를 들면, 근처 세포들은 종양의 비정상 혈관 구조에 특징적인 상피 세포들일 수 있다. LDC에 의한 이들 혈관 세포들의 표적화는 종양의 비정상 세포들에 의한 영양 전달을 억제하여 이들 세포들에 미치는 세포 독성 또는 세포 증식억제 효과를 가지거나, 간접적으로 비정상 세포들에 미치는 세포 독성 또는 세포 증식억제 효과를 가지고/거나 이들 세포들의 인접부에서 튜불리신 약물 화합물 (D)로서 D+를 방출하여 비정상 세포들에 미치는 직접적 세포 독성 또는 세포 증식억제 효과를 가진다.

[0085] "표적된 분체"는 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 표적화 제제 또는 해당 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입하는 리간드 약물 컨쥬게이트의 리간드 유닛에 의해 선호적으로 인식되는 분체이고, 표적된 세포들 상에, 내제 또는 그의 인접부에 존재한다. 때로 표적된 분체는, 항체 리간드 유닛으로서 LDC에 해당하거나 이에 도입되는 대표적인 표적화 제제인 항체에 의한 선택적 결합에 접근가능한 항원이다. 이들 경우들에서, 이러한 항원은 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들 상에 존재하는 세포-표면 단백질이거나, 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들들이 관찰되는 주변 환경에 특징적인, 종양에서 과다증식 세포들의 환경에 특징적인 혈관 세포들과 같은 세포들 상에 존재한다. 더욱 전형적으로, 항원은 동족 표적화 제제 또는 분체와 결합 시 내재화할 수 있는 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들의 세포-표면 단백질이다. 다른 경우들에서, 표적화 제제는 표적화 분체와 결합 시 내재화될 수 있는 세포외 접근가능한 세포막 수용체를 위한 리간드이거나, 수용체가 표적된 분체가 되는 세포-표면 수용체를 표적하는 LDC의 수동적 또는 촉진성 운반을 할 수 있다. 일정 관점들에서, 표적된 분체는 비정상 포유동물 세포들 상에 또는 이러한 비정상 세포들의 환경에 특징적인 포유동물 세포들 상에 존재한다.

[0086] "항체 약물 컨쥬게이트" 또는 "ADC"는 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 리간드 유닛에 해당하거나 이에 도입되는 표적화 제제가 항체이고, 이로써 항체 리간드 유닛을 정의하는 리간드 약물 컨쥬게이트를 말하고, 여기에서 항체 리간드 유닛은 전형적으로 진입하는 링커 유닛을 통해 사차화 약물 유닛 (D^+)과 공유 부착된다. 종종 용어는 동일한 항체 리간드 유닛, 사차화 약물 유닛 및 링커 유닛을 가지지만 (예를 들면, 다수의 이러한 화합물들에서 임의의 두 개 ADC 화합물들 중 사차화 약물 유닛 (D^+)의 수는 동일하지만 표적화 제제와 그들의 부착 부위들의 위치는 다르기 때문에) 각각의 항체를 위한 링커 약물 분체들의 가변 로딩 및/또는 분포를 가지는 컨쥬게이트 화합물의 집합 (예로, 집단 또는 다수)을 말한다. 이들 경우들에서, ADC는 컨쥬게이트 화합물들의 평균 약물 로딩에 의해 기술된다. 본 명세서에 기술된 방법들로부터 획득된 ADC는 $Ab-L_B-L_O-D^+$의 일반 구조를 가지고, 여기에서 $-L_B-L_O-$은 링커 유닛을 정의하고, L_B는 때로 일차 링커 (L_R)라고도 언급된 리간드 공유 결합 분

체 또는 리간드 공유 결합 유닛이고, 해당 분체 또는 유닛은 ADC의 링커 유닛에 존재하도록 요구되기 때문에 이와 같이 명명되고, L_0는 효소적 (예로, 프로테아제 또는 글리코시다제) 또는 비-효소적 (예로, 환원 또는 가수분해) 절단에 대해 민감한 이차 링커이다. 일정 경우들에서, 해당 절단은 비정상 세포들의 환경에서 증진되거나, ADC 표적화 항체 리간드 유닛의 그의 동족 항원과 결합에 이어지는 ADC의 세포성 내재화 이후에 일어난다. D^+는 사차화 약물 유닛이고, 전형적으로 삼차 아민-포함 약물 (D)의 사차화로부터 유래하거나 D의 사차화 형태에 해당하고, D^+는 L_0 상의 효소적 또는 비-효소적 작용의 결과로서 삼차 아민-포함 약물으로 방출된다.

[0087] ADC 조성물에서 항체 리간드 유닛 또는 그의 단편 당 사차화 약물 유닛들의 평균 수는 (예로, ADC 결합 화합물들의 집단의 경우 평균 수는 주로 해당 집단에 존재하는 각각의 ADC 화합물들에서 항체 리간드 유닛 상의 결합된 사차화 약물 유닛의 수 및/또는 그들의 위치에 의해 달라짐) 링커 유닛들이 분지되지 않은 때 p라고 지정되거나, 링커들이 분지될 때 p는 항체 리간드 유닛과 부착된 약물 링커 분체들의 평균 수이다. 각각의 맥락에서, p는 약 2부터 약 24까지 또는 약 2부터 약 20까지 범위를 가지는 수이고, 전형적으로 약 2, 약 4 또는 약 8이다. 다른 맥락들에서, p는 링커 유닛들이 분지되지 않은 때 사차화 약물 유닛들의 수 또는 링커들이 분지될 때 사차화 약물 링커 분체들의 수를 나타내고, 이는 항체 약물 컨쥬게이트 화합물들의 집단 내에서 단일 항체 리간드 유닛과 공유 결합하고, 해당 집단의 화합물들은 주로 각각의 ADC 화합물들에서 결합된 사차화 약물 유닛들 또는 사차화 약물 링커 분체들의 수 및/또는 위치에 의해 달라진다. 해당 맥락에서 p는 p'이라고 지정되고, 1부터 24까지 또는 1부터 20까지, 전형적으로 1부터 12까지 또는 1부터 10까지, 더욱 전형적으로 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이다.

[0088] 결합 반응으로부터의 제조에서 리간드 유닛 당 사차화 약물 유닛들의 평균 수는 질량 분광측정법, 엘라이자 검정법, HIC 및/또는 HPLC과 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. 결합 화합물들의 정량적 분포는 p'의 견지에서 역시 결정될 수 있다. 일정 경우들에서, p'이 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로부터 얻은 소정의 수치인 균질한 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들의 다른 약물 로딩들을 가진 것들로부터 분리, 정제 및 특성화는 역상 HPLC 또는 전기영동법과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다.

[0089] "항원"은 미결합된 항체 또는 그의 단편 또는 해당 항체 도는 그의 단편에 해당하거나 이를 도입하는 항체 리간드 유닛을 포함하는 ADC와 선택적 결합을 할 수 잇는 실체이다. 일정 관점들에서, 항원은 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들에 의해 선호적으로 제시되는 세포외-접근가능한 세포-표면 단백질, 당단백질 또는 탄수화물이다. 일정 경우들에서, 항원을 가지는 원치않는 세포들은 포유동물에서 과다증식 세포들이다. 다른 경우들에서, 항원을 가지는 원치않는 세포들은 포유동물에서 과다-활성화된 면역 세포들이다. 다른 관점들에서, 특이적으로 결합된 항원은 이러한 비정상 세포들의 부재 시 정상 세포들이 전형적으로 겪는 환경과 비교하여 포유동물에서 과다증식 세포들 또는 과다-활성화된 면역 세포들의 특정한 환경에 존재한다. 보다 다른 관점들에서, 세포-표면 항원은 ADC 화합물의 선택적 결합 시 내재화할 수 있고, 이러한 비정상 세포들의 부재 시 과다증식 세포들 또는 과다-활성화된 면역 세포들이 관찰되는 환경에 특징적인 세포들과 연관된다. 항원은 LDC의 대표적인 표적된 분체이고, 그의 표적화 리간드 유닛은 표적된 항원에 대한 항체에 해당하거나 이에 항체를 도입하고, 선택적 결합을 통하여 해당 항원을 선호적으로 인식할 수 있다.

[0090] ADC로 접근가능한 세포-표면인 과다증식 세포들과 연관된 항원들은 예로서 및 제한되지 않고도 CD19, CD70, CD30, CD33, NTB-A, αvβ6 및 CD123을 포함한다.

[0091] "리간드 유닛"은 그의 동족 표적된 분체와 선택적으로 결합할 수 있는 리간드 약물 컨쥬게이트를 포함하는 분체이고, 때로 LDC의 표적화 분체라고 언급된다. 리간드 유닛은 제한되지 않고도 수용체 리간드들, 세포-표면 항원들에 대한 항체들 및 운반체 (transporter) 기질들과 같은 표적화 제제들의 유닛들을 포함한다. 때로, LDC에 의해 결합되는 수용체, 항원 또는 운반체는 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들 상에 더욱 풍부하게 존재한다. 때로 LDC에 의해 결합되는 수용체, 항원 또는 운반체는 말초 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 환경에 특징적인 정상 세포들 상에 더욱 풍부하게 존재한다. 리간드 유닛들의 다양한 관점들은 본 발명의 구현예들에 의해 더 기술된다.

[0092] "리간드 공유 결합 분체" 또는 "리간드 공유 결합 유닛"은 비정상 또는 원치않는 세포들 또는 그들의 환경을 표적하는 리간드 유닛 및 링커 유닛의 잔여부와 공유 부착하는 LDC에서 링커 유닛 (LU)의 분체 또는 성분이고, 링커 유닛 전구체에서 해당하는 L_B' 분체 또는 성분의 표적화 제제와 반응으로부터 유래한다. 예를 들면, L_B'가 말레이미드 분체를 포함할 때, 표적화 제제의 반응성 설프하이드릴기와 해당 분체의 반응은 L_B'를 L_B로 전환시키

고, 이는 리간드 유닛과 결합되는 티오 치환된 숙시니미드 분체를 포함하고, 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입한다. 또 다른 예에서, L_B'가 활성화된 카복실산 기능기를 포함할 때, 표적화 제제에서 리신의 엡실론 아미노기와 해당 기능기의 반응은 기능기를 아미드로 전환시키고, 해당 아미드는 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입하는 리간드 유닛과 공유 부착되는 L_B 분체를 포함한다. 다른 L_B 분체들 또는 유닛들 및 L_B'-포함 분체들 또는 유닛들로부터 그들의 전환은 본 발명의 구현예들에 기술된다. 일정 경우들에서, 표적화 제제는 이중-기능성 분자로 유도체화되어 리간드 공유 결합 전구체 (L_B') 분체 또는 유닛와 농축되는 중간체를 제공한다. 해당 농축의 결과로서, 이와 같이 형성된 L_B 분체 또는 유닛은 이중-기능성 분자 및 L_B'로 인한 원자들을 가진다.

[0093] "리간드 공유 결합 분체 전구체" 또는 "리간드 공유 결합 유닛 전구체"는 LDC의 제조 동안 표적화 제제와 공유 결합할 수 있는, 링커 유닛의 분체 또는 성분 또는 링커 유닛의 제조에 사용되는 그의 하부구조이고, 리간드 결합 (L_B') 분체 또는 유닛 전구체는 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입하는 리간드 유닛과 공유 부착되는 리간드 공유 결합 (L_B) 분체 또는 유닛으로 전환된다. 일정 관점들에서, L_B' 분체는 전형적으로 항체 또는 그의 단편에 고유한 핵친화기 또는 전자친화기와 반응할 수 있는 기능기를 가지거나, 화학적 변환 또는 유전자 조작에 의해 항체 내로 도입된다. 일정 관점들에서, 핵친화기는 항체를 포함하는 펩타이드의 N-말단 아미노기 또는 항체의 리신 잔기의 엡실론 아미노기이다. 다른 관점들에서, 핵친화기는 유전자 조작에 의해 또는 항체의 사슬간 디설파이드의 화학적 환원으로부터 얻은 항체의 시스테인 잔기의 설프하이드릴기이다. 일정 관점들에서, 핵친화기는 항체의 탄수화물 분체의 선택적 산화에 의해 도입된 알데하이드이거나 유전적으로 조작된 tRNA/tRNA 합성효소 쌍을 사용하여 항체 내로 도입된 비천연 아미노산으로부터 나온 케톤이다. 이들 및 다른 방법들은 베흐렌스 등에 의해 리뷰된다 Behrens and Liu "Methods for site-specific drug conjugation to antibodies" *mAB* (2014) 6(1): 46-53.

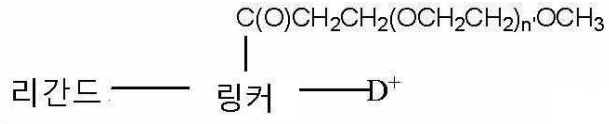
[0094] "링커 유닛"은 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 사차화 약물 유닛 (D^+) 및 리간드 유닛 사이에 진입하고 이들과 공유 부착되는 리간드 약물 컨쥬게이트 (LDC)에서 유기 분체 또는 사차화 약물 유닛 (D^+) 및 리간드 공유 결합 전구체 (L_B') 분체 또는 유닛 사이에 진입하고 이들과 공유 부착되는 약물 링커 화합물의 유기 분체를 말한다. 전형적으로, LDC 또는 약물 링커 화합물의 링커 유닛 (LU)은 각각 리간드 공유 결합 (L_B) 분체 또는 유닛 또는 리간드 공유 결합 전구체 (L_B') 분체 또는 유닛그리고 본 명세서에서 기술된 바와 같은 이차 링커 (L_O)를 포함한다. 일정 관점들에서, 리간드 공유 결합 전구체 또는 유닛은 말레이미드 (M^1) 분체를 포함한다. 해당하는 리간드 유닛의 링커 유닛과 공유 부착을 유도하는 M^1을 통한 표적화 제제의 부착은 M^1의 말레이미드 고리 시스템에 설프하이드릴기 황의 마이클 첨가에 의해 표적화 제제의 시스테인 설프하이드릴기를 통해 일어난다. 해당 첨가의 결과로, 황 치환된 숙시니미드 고리 시스템을 가지는 숙시니미드 (M^2) 분체가 획득된다. 본 명세서에서 더 기술될 바와 같이 자발적인 또는 조절된 조건들 하에서 해당 고리 시스템의 후속하는 가수분해는 해당 시스템은 자가-안정화 링커 (L_{SS}) 분체의 일부일 때와 같이 대표적인 자가-안정화 (L_S) 분체인 숙시니미드-아미드 (M^3) 분체를 유도한다. 또한 일차 링커 (L_R 분체들)인 L_B 또는 L_B'는 LDC에서 및 약물 링커 화합물의 L_B' 및 D^+ 사이에서 리간드 유닛 및 사차화 약물 유닛 (D^+) 사이에 더 진입하는 이차 링커 (L_O) 분체와 공유 결합되고, L_R과의 공유 결합은 에테르, 에스테르, 카보네이트, 우레아, 디설파이드, 아미드 또는 카바메이트 기능기, 더욱 전형적으로 에테르, 아미드 또는 카바메이트 기능기의 진입을 통한다.

[0095] "병렬 연결기 유닛"은 본 명세서에서 사용되는 바, PEG 유닛을 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)과 병렬 배향으로 연결하는 분지된 링커 유닛 성분이다. 본 명세서에서 사용되는 바, "병렬 배향", "병렬 배치" 및 "병렬 연결" 등은 병렬-배치된, 병렬-배향된 또는 병렬-연결된 성분들이 한 개의 L_p에 고정된 말단 및 한 개의 자유 말단을 각각의 성분들에 가지는 방식으로 병렬 연결기 유닛 (L^P)과 부착된다. 전형적으로 L_P는 A_O가 선택적으로 존재하는 A_O-W-Y- 또는 A_O-Y(W')-와 같은 하나 이상의 링커 유닛 성분들을 통한 사차화 약물 유닛 (D^+) 및 PEG 유닛을 연결하고, 사차화 약물 및 PEG 유닛들은 병렬 배향이 되어 사차화 약물 유닛의 소수성은 PEG 유닛에 의해 효과적인 정도로 차단된다. 주어진 LU-D^+ 분체 (예로, 사차화 약물 링커 분체)의 소수성을 차단하는 데 요

구되는 이들 PEG 유닛들만이 그의 사차화 약물 유닛과 병렬 배향일 필요가 있고, 반드시 모든 사차화 약물 유닛들 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 유닛들이 서로 L^P와 병렬 배향으로 연결되는 것을 요구하지 않는다. 따라서, 하나의 PEG 유닛은 1개, 2개, 3개 또는 4개 이상의 사차화 약물 유닛들, 전형적으로 1개 내지 4개 D^+, 더욱 전형적으로 1개 또는 2개 D^+의 소수성을 효과적으로 차단할 수 있다.

[0096] 용어 "병렬"은 본 명세서에서 리간드-약물 컨쥬게이트 (LDC) 또는 약물 링커 화합물의 두 개 성분들의 LDC 또는 약물 링커 화합물을 포함하는 L_p로부터 분지를 표시하는 데 사용되고, 두 개 성분이 공간에서 나란히 존재하거나 일정 또는 전체 길이들을 통하여 그들 사이에 동일한 거리를 가지는 점을 표시하는 데 사용되지 않는다. LDC 또는 약물 링커 화합물의 사차화 약물과 비교하여 병렬 배향인 PEG 유닛을 가지는 LDC 또는 약물 링커 화합물은 링커 유닛 (예로, 병렬 연결기 유닛)의 성분과 연결된 하나의 말단 및 하나 이상의 자유 미고정된 말단 (또는 말단들)을 가지는 PEG 유닛을 포함하는 LDC 또는 약물 링커 화합물을 말한다. PEG 유닛의 자유 미고정된 말단은 L^P와 부착될 때 예를 들면 미반응된 기능기 예로 알콕시, 카복실산, 알킬렌카복실산, 알코올 또는 다른 기능기의 형태를 가질 수 있다. 병렬-배향된 PEG 성분이 자체로 분지되고 이에 따라 복수의 말단을 가지는 경우들에서, 이것은 여전히 L^P와 단 하나의 고정된 말단을 가진다. D^+와 관련하여 PEG 유닛의 병렬 배향은, PEG 유닛의 원자들이 D^+ 및 리간드 유닛 사이에 간섭하지 않기 때문에, 리간드 유닛 및 약물 유닛 사이의 원자들의 수를 최소화도록 역시 작용한다.

[0097] 사차화 약물 유닛과 비교하여 병렬 (예로, 분지) 배향인 PEG 유닛을 가지는 LDC의 대표적인 도식적 재연은 다음과 같다:

[0098] 

[0099] 여기에서 아래 첨자 n'은 1부터 24까지 범위를 가진다.

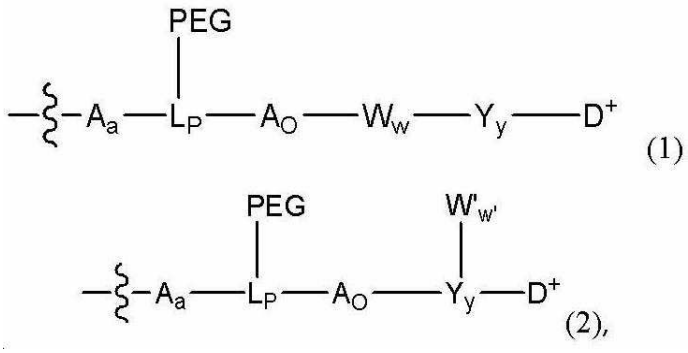
[0100] "일차 링커"는 사용되는 바, 리간드 공유 결합 (L_B) 분체 또는 유닛, 또는 리간드 공유 결합 (L_B') 전구체 분체 또는 유닛이고, 약물 링커 화합물에서 LDC의 링커 유닛의 성분으로서 또는 L_B'-L_O- 또는 L_B'-L_O-D^+와 같은 L_B'-포함 분체의 성분으로서 존재한다. L_B' 일차 링커는 표적화 제제의 전자친화성 또는 핵친화성 기능기와 반응할 수 있는 반응성 기능기를 포함한다. 해당 반응의 결과로서, 표적화 제제는 리간드 유닛으로서 L_B'의 반응성 기능기로부터 유래한 기능기를 통해 일차 링커의 L_B와 공유 결합하게 된다.

[0101] "이차 링커" 분체는 본 명세서에서 사용되는 바, 링커 유닛에서 유기 분체를 말하고, 이차 링커 (L_O)는 L_B 또는 L_B' 분체 및 사차화 약물 유닛이 공유 결합할 수 있는 링커 유닛의 잔여부 사이에 기능기의 진입을 통하여 L_B 또는 L_B' 분체 (예로, 일차 링커 유닛)와 공유 결합한다. LDC에서, 이차 링커는 자가-희생 스페이서 유닛을 포함하는 PAB 또는 PAB-유형 자가-희생 분체의 벤질 위치를 통하여 사차화 약물 유닛 (D^+)과도 역시 공유 결합한다. 이러한 스페이서 유닛 (Y)에 덧붙여, 이차 링커들은 절단가능한 (W 또는 W')을 포함하고, 여기에서 W, Y 및 D^+ 또는 W', Y 및 D^+는 각각 선형 또는 직각의 관계로 배열되고, -L^P(PEG)- 분체 및 첫 번째 조건부 스트레처 유닛 (A) 및/또는 분지 유닛을 더 포함하고, 후자는 LU가 단 하나의 사차화 약물 유닛 (D^+)과 부착될 때 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_O)으로 대체될 수 있다. 존재 시 A는 L_B' 또는 이로부터 유래한 L_B를 -L^P(PEG)-를 통해 또는 A_O 또는 둘 중 하나기 존재할 때 B를 통해 이차 링커의 잔여부와 상호연결하거나, B 및 A_O가 부재할 때 -W-Y- 또는 -Y(W')-를 통해 D^+ 및 -L^P(PEG)-를 상호연결한다.

[0102] LDC에서, L_O는 자가-희생 분체를 포함하는 자가-희생 스페이서 유닛 (Y)을 포함하고, 절단가능 유닛 (W 또는 W')과 공유 부착되고, 이로써 비정상 세포들이 더 겪을 수 있는 조건들 하에서 W 또는 W'의 절단은 약물 화합물

(D)로서 D^+의 동시적 방출과 함께 자가-희생 분체의 자가-파괴를 유도한다. 대안적으로, 해당 절단은 그들의 정상 환경에서 정상 세포들과 비교하여 이들 비정상 세포들의 인접부 내에서 영향을 받을 수 있다. 전형적으로, 해당 자가-파괴는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 자가-희생 분체에서 1,6-제거를 통해 일어난다. 이들 경우들에서, 자가-희생 스페이서 유닛의 자가-희생 분체는 약물의 삼차 아민 질소의 사차화를 통해 삼차 아민-포함 약물과 부착된다.

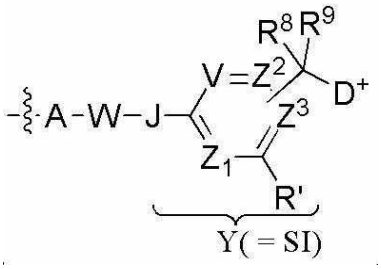
[0103] 이차 링커 (L_O)는 단 하나의 D^+와 부착된 링커 유닛에서 D^+와 결합될 때 전형적으로 구조 (1) 또는 (2)로 나타낸다:



[0104]

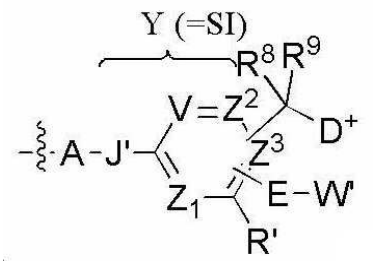
[0105] 여기에서 가변기들은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 본 발명의 일정 관점들에서, 구조 (1)에서 Y는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 W 및 D^+로 치환된 자가-희생 분체 (SI)를 포함하거나 이로 구성된다. 본 발명의 다른 관점들에서, 구조 (2)에서 Y는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 튜불리신 화합물의 사차 아민 질소를 통해 D^+로 치환된 자가-희생 분체 (SI)를 포함하거나 이로 구성되고, 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 약물 링커 화합물에서 각각 W' 및 리간드-L_B-A_a-L^P(PEG)-A_O- 또는 L_B'-A_a-L^P(PEG)-A_O-로 더 치환되고, A_O는 선택적으로 존재하거나 (예로, A_O는 A_O가 존재할 때 Y의 자가-희생 분체와 결합함), A_O가 존재할 때 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 약물 링커 화합물에서 각각 L_B-A_a-L_P(PEG)- 또는 L_B'-A_a-L_P(PEG)-로 더 치환된다.

[0106] 전형적으로, 구조 (1)을 가진 이차 링커들은



[0107]

[0108] 로 나타내고, 구조 (2)를 가진 이차 링커들은



[0109]

[0110] 로 나타내고, 여기에서 Y는 자가-희생 PAB 또는 PAB-유형 분체이고, E, J/J', V, Z^1, Z^2, Z^3, R', R^8 및 R^9는PAB 또는 PAB-유형 자가-희생 분체들을 위해 구현예들에서 정의된 바 같다.

[0111] "말레이미드 분체"는 [본 명세서에서 사용되는 바, 말레이미드 고리 시스템을 가진 리간드 공유 결합 전구체 분

체이다. 말레이미드 분체 (M^1)는 L_B'로서 표적화 제제의 티올 기능기의 마이클 첨가 (예로, 1,4-컨쥬게이트 첨가)에 참여하여 본 명세서에서 기술된 바와 같이 티오-치환된 숙시니미드 (M^2) 분체를 제공할 수 있고, 이는 LDC의 링커 유닛에서 성분이 된다. M^1 분체는 티오-치환된 숙시니미드 분체로 전환 이전에 그의 이미드 질소를 통해 약물 링커의 링커 유닛 잔여부와 부착된다. 이미드 질소가 아닌 M^1 분체는 전형적으로 미치환되지만, 그의 말레이미드 고리 시스템의 고리 이중 결합에서 비대칭적으로 치환될 수 있다. 이러한 치환은 전형적으로 말레이미드 고리 시스템의 더 적게 방해받거나 더욱 전자적으로 부족한 이중 결합 탄소 (더욱 우세한 기여도에 의존함)에 설프하이드릴기 황 원자의 부위화학적으로 바람직한 첨가를 유도한다. LDC의 자가-안정화 링커 (L_{SS}) 분체에 존재할 때, 이러한 치환된 M^1 분체로부터 유래한 티오-치환된 숙시니미드 분체 M^2의 숙시니미드 고리 시스템의 조절된 가수분해는, 상대량이 M^1 전구체에 존재하는 치환기(들)에 기인하는 M^2의 두 개 카보닐 탄소들의 반응성에서 차이들로 인한 자가-안정화된 링커 (L_S) 분체에서 L_B로서 숙신산-아미드 (M^3) 분체들의 부위화학적 이성질체들을 제공하는 것이 기대되거나 제공할 수 있다.

[0112] "숙시니미드 분체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 리간드 약물 컨쥬게이트의 링커 유닛의 유기 분체이고, L_B'로서 말레이미드 분체 (M^1)의 말레이미드 고리 시스템에 표적화 제제의 티올 기능기의 마이클 첨가로부터 나오고, 여기에서 M^1은 전형적으로 약물 링커 화합물의 것이다. 일정 관점들에서, 리간드 약물 컨쥬게이트은 항체 약물 컨쥬게이트이고, 티올 기능기는 항체 및 그의 간편의 시스테인 잔기로부터 나온다. L_B로서 숙시니미드 (M^2) 분체는 따라서 티오-치환된 숙시니미드 고리 시스템을 포함하고, 링커 유닛의 잔여부로 치환된 그의 이미드 질소를 가지고, M^1 전구체 상에 존재하는 치환기(들)로 선택적으로 치환된다. 전형적으로, A가 존재할 때 (예로, A_a의 아래 첨자 a가 1임), 이미드 질소는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 스트레처 유닛 (A) 또는 그의 서브유닛 (예로, A_1)과 공유 부착된다. 때로, M^2-A (또는 M^2-A_1)는 본 명세서에서 기술된 바와 같이 자가-안정화 링커 (L_{SS}) 분체를 제공한다.

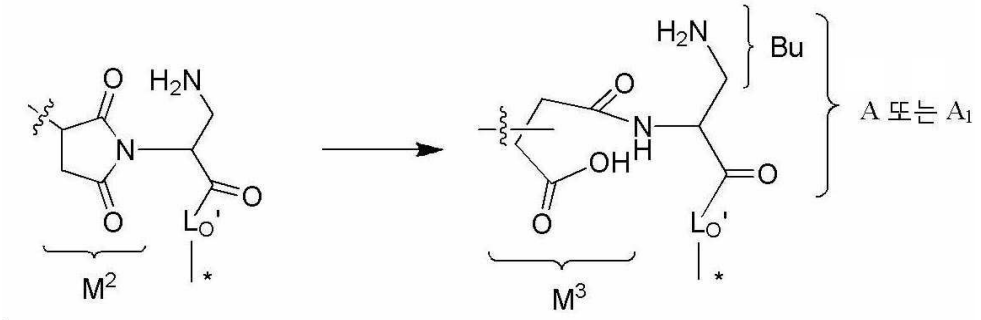
[0113] "숙신산-아미드 분체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 가수분해에 의해 그의 카보닐-질소 결합들 중 하나의 절단을 겪었던 L_B로서 숙시니미드 분체 (M^2)의 티오-치환된 숙시니미드 고리 시스템으로부터 나온 아미드 치환기를 가지는 숙신산을 말한다. ADC에서 숙신산-아미드 (M^3) 분체를 유도하는 가수분해는 항체-티오 치환기의 제거를 통해 해당 M^3 분체를 가지는 그의 항체 리간드 유닛의 미성숙한 손실이 더 적을 수 있는 링커 유닛을 제공한다. 자가-안정화 링커 (L_{SS}) 분체에 존재할 때, L_B'으로서 치환된 M^1 분체로부터 유래한 티오-치환된 숙시니미드 분체 M^2의 숙시니미드 고리 시스템의 조절된 가수분해는, M^1 전구체에 존재하는 치환기(들) 및 항체 표적화 제제로부터 또는 이에 해당하는 리간드 유닛의 티오-치환기에 기인하는 M^2의 두 개 카보닐 탄소들의 반응성에서 차이들로 인한 M^3 분체들 (개별적으로 M^{3A} 및 M^{3B}라고 명명됨)의 부위화학적 이성질체들을 제공하는 것이 기대되거나 제공할 수 있다.

[0114] "자가-안정화 링커"는 본 명세서에서 사용되는 바, 조절된 조건들 하에서 자가-안정화 링커 (L_S)로 화학적 변화를 겪을 수 있어 초기에 자가-안정화 링커 (L_{SS})를 포함하는 LDC는 그의 표적화 제제의 미성숙한 손실에 더욱 저항성을 가지게 되는 LDC 또는 그의 전구체의 링커 유닛의 L_B-포함 분체 (예로, L_B'-포함 분체)이다. 보통, L_B 또는 L_B' 분체에 추가하여 L_{SS} 분체는 L_{SS} 및 -L^P(PEG)-가 공유 부착된 첫 번째 스트레처 유닛 (A)을 포함한다. 그러나, 때로 진입하는 A가 전혀 존재하지 않고, L_{SS}가 -L^P(PEG)-와 직접 공유 부착된다. 일정 관점들에서, L_{SS}는 LDC 내로 도입 이전에 그의 L_B' 분체로서 말레이미드 (M^1) 분체 (이를 통해 표적화 제제가 리간드 유닛로서 부착할 것임) 및 첫 번째 스트레처 유닛 (A) 또는 그의 서브유닛 (예로, A_1)을 포함하고, M^1-A- 또는 M^1-A_1-의 화학식으로 나타낸다. LDC 내로 도입 이후에 (예로, 말레이미드 분체에 마이클 첨가를 통한 리간드 유닛으로서

표적화 제제의 부착 이후에), L_{SS}의 M^1-A- (또는 M^1-A_1-) 분체는 그의 해당하는 티오-치환된 숙시니미드 분체 M^2-A- (또는 M_2-A_1-)로 전환된다. 보통 L_{SS}는 또한 본 명세서에 기술된 바와 같이 염기성 유닛 (BU)을 포함하고, 전형적으로 M^2 또는 그의 M^1 전구체와 결합된 스트레처 유닛의 치환기이다. 이들 관점들에서, BU는 M^2의 숙시니미드 분체의 그의 해당하는 고리-개방 형태 M^2로의 가수분해를 도와준다 (예로, M^2-A(BU)- 또는 M^2-A_1(BU)-는 M^3-A(BU) 또는 M^3-A_1(BU)로 전환됨].

[0115] "자가-안정화 링커"는 전형적으로 조절된 조건들 하에서 가수분해를 겪었던 LDC의 둘 다 L_B-포함 분체들인 L_{SS} 분체로부터 유래한 유기 분체이고, 고유의 L_B-포함 분체를 제공하였던 L_B'-포함 분체로 표적화 제제의 응축 반응을 더 적게 역전할 수 있는 새로운 L_B-포함 분체를 제공한다. 보통, 자가-안정화 링커 (L_S)는 숙시니미드 고리 시스템의 가수분해에 의한 숙시니미드 분체 (M^2)의 전환으로부터 획득된 분체와 공유 부착된 스트레처 유닛 또는 그의 서브유닛을 포함한다. 이들 경우들에서, 해당 분체로의 M^2 전구체는 M1의 말레이미드 고리 시스템에 표적화 제제의 티올 기능기의 마이클 첨가로부터 유도되는 티오-치환된 숙시니미드 고리 시스템을 가지고, 이로써 M^2-유래 분체 (M^3)는 M^2에서 해당하는 치환기와 비교하여 티오-치환기의 제거를 위한 감소된 반응성을 가진다. 이들 관점들에서, M^2-유래 분체는 숙시니미드 고리 시스템의 카보닐-질소 결합들 중 하나의 가수분해를 겪었던 M^2에 해당하는 숙신산-아미드 (M^3) 분체의 구조를 가진다. 해당 가수분해는 자발적으로 일어날 수 있거나, 더욱 전형적으로 BU의 염기성 기능기에 의해 촉매될 수 있다. 해당 목적으로, BU는 M^2와 결합된 스트레처 유닛과 공유 부착하고, 이로써 BU는 부착의 결과로서 적당한 근접을 하고 카보닐-질소의 분해를 돕는다. 따라서 해당 가수분해의 산물은 전술된 스트레처 유닛의 구조에 의해 카복실산 기능기 및 질소 원자가 M^2-포함 L_{SS} 전구체에서 이미드 질소 원자에 해당하는 아미드 질소 원자에서 치환된 아미드 기능기를 가진다. 전형적으로, 해당 염기성 기능기는 M^2의 M^3로 전환를 위한 가수분해 속도를 증가시키는 효율이 pH에 의해 조절되는 아미노기이다. 따라서, 자가-안정화된 링커 (L_S)는 전형적으로 스트레처 유닛 또는 그의 서브유닛과 공유 결합되고, 다음으로 이차 링커 L_0 (L_0')의 잔여부와 선형의 배열로 공유 결합된 M^3의 구조를 가지고, A 및 L_0'와 비교하여 직각의 배열로 스트레처 유닛 (A)과 공유 결합된 염기성 유닛을 가진다. 표시된 방식으로 배열된 M^3, A, BU 및 L_0과 함께 L_S는 M^3-A(BU)-L_0- 또는 M^3-A_1(BU)-L_0-의 화학식으로 나타낸다.

[0116] 가수분해 이후에, 결과로 얻은 자가-안정화 링커 (L_S)는 전형적으로 BU-치환된 스트레처 유닛 (예로, M^3-A(Bu)- 또는 M^3A_1(BU)-)과 공유 결합된 M^3의 구조를 가질 것이다. 다음으로 해당 첫 번째 스트레처 유닛은 L_0의 잔여부와 선형의 배열로 공유 결합하고, 염기성 유닛은 M^3 및 다른 L_0 성분 유닛들의 측면에서 직각으로 배열된다. M^2 또는 M^3, A(BU) [또는 A_1(BU)] 및 L_0'-과 함께 L_{SS} 및 L_S 분체들의 대표적인 구조들은 예로서 및 이에 제한되지 않고도

[0117] 

[0118] 로 나타내고, 여기에서 L_0'-는 표시된 방식으로 배열된 L_0-의 잔여부를 나타내고, 나타낸 -CH(CH_2NH_2)C(=O)- 분체는 M^2 또는 M^3의 이미드 또는 아미드 질소와 각각 공유 결합된 첫 번째 스트레처 유닛 (A) 또는 그의 서브유닛의 구조이고, -CH_2NH_2 분체는 해당 스트레처 유닛의 BU 치환기이다. L_{SS} 및 L_S 구조들의 잔여부는 숙시니미드 분체 M^2 및 M^2의 숙시니미드 고리 가수분해로부터 나온 숙신산-아미드 분체 M^3를 각각 나타내고, M^2 및 M^3는 그의 이미드 및 해당하는 아미드 질소에서 스트레처 유닛의 sp^3-탄소로 각각 치환된다. 물결선은 M^1의 말레이미드 고리 시스템에 표적화 제제의 티올 기능기의 마이클 첨가로부터 유도된 리간드 유닛과 공유 결합의 지점을 표시하고, 별표는 D+와 공유 결합의 지점을 표시한다. M^2의 숙시니미드 고리 시스템이 리간드 유닛에 의한 티오 치환으로 인해 비대칭으로 치환되기 때문에, M_2 가수분해로부터 유도된 방출된 카복실산기와 비교하여 리간드 유닛의 위치가 달라지는 산-아미드 (M^3) 분체의 부위화학적 이성질체들이 획득될 수 있다. 상기 구조들에서, 나타낸 스트레처 유닛의 카보닐 기능기는 본 명세서에서 정의된 바와 같이 이러한 유닛의 구조 내로 도입되는 가수분해 인핸서 (HE)를 예시한다.

[0119] M^3-A(BU)-는 이들 구조들이 표적화 리간드 유닛의 티오 치환기를 더 적게 제거하고, 이로써 L_{SS} 분체의 해당하는 M^2-A(BU)- 구조와 비교하여 리간드 약물 컨쥬게이트로부터 표적화 분체의 손실을 더 적게 유발할 수 있기 때문에, 자가-안정화 링커 (L_S)의 대표적인 구조들을 나타낸다. 이론에 얽매이지 않더라도, 해당 증가된 안정성은 M^2와 비교하여 M^3에서 더 큰 입체 형태적 유연성을 유도하는 것으로 여겨지고, 이는 E2 제거의 바람직한 입체 형태에서 티오 치환기를 더 이상 압박하지 않는다.

[0120] "염기성 유닛"은 본 명세서에서 사용되는 바, L_{SS}를 포함하는 M^2 분체 내의 숙시니미드 고리 시스템의 가수분해에 영향을 주어 해당하는 L_S 내로 진입할 수 있고 (예로, 숙시니미드 카보닐-질소 결합들 중 하나로 물 분자의 물 첨가를 촉매함), L_{SS}와 부착된 표적화 리간드 유닛에 의해 내성을 가진 (tolerable) 조절된 조건들 하에서 개시되거나 증진될 수 있는 자가-안정화 링커 (L_{SS}) 내의 유기 분체이다. 해당 목적으로, 일정 관점들에서 염기성 유닛 (BU)의 염기성 기능기 및 M^2 성분의 측면에서 L_{SS}에서 그의 상대적 위치는 M^2의 카보닐기와 수소 결합의 능력을 위해 선택되고, 이는 그의 전자친화성 및 이에 따른 물 공격에 대한 그의 민감성을 효과적으로 증가시킨다. 또 다른 관점에서, 이들 선택들은 핵친화성이 BU의 염기성 기능기와 수소 결합에 의해 증가되는 물 분자가 M^2 카보닐기에게 유도되도록 이루어진다. 세 번째 관점에서, 이들 선택들은 양성자 부가 시 염기성 질소가 유도성 전자 수용에 의해 숙시니미드 카보닐들의 전자친화성을 증가시키도록 이루어진다. 마지막 관점에서, 이들 기작들의 일정 조합이 L_S 내지 L_{SS}의 가수분해를 위한 분해에 기여한다.

[0121] 수소 결합에 의한 M^2 카보닐의 전자친화성을 증가하기 위해, BU는 그의 염기성 기능기로서 일차 또는 이차 아민을 가지도록 요구되는 한편, 상기에 기술된 방식으로 물 핵친성성 또는 카보닐 전자친화성을 증가시키는 것은 염기성 기능기로서 일차, 이차 또는 삼차 아민으로 시행될 수 있다. 염기성 아민이 이들 기작들 중 임의의 하나에 의해 숙시니미드 분체 M^2의 그의 해당하는 고리 개방된 카복실산 아민 M^3으로 가수분해를 돕도록 요구되는 근접을 하기 위하여, BU의 아민-보유 탄소 사슬은 전형적으로 A (또는 A_1)의 M^2의 숙시니미드 질소 (따라서 그의 해당하는 전구체 M^1-A 또는 M^1-A_1 구조의 말레이미드 질소)와 부착 지점과 비교하여 해당 분체의 알파 탄소에서 L_{SS}의 스트레처 유닛과 부착된다. 일정 관점들에서, 해당 알파 탄소는 (S) 입체화학적 입체 형태 또는 L-아미노산들의 알파 탄소에 해당하는 입체 형태를 가진다.

[0122] "가수분해 인핸서 유닛"은 본 명세서에서 사용되는 바, 전자 수용기 또는 분체 이고, L_{SS} 분체를 포함하는 스트레처 유닛의 조건부 치환기이다. 가수분해 인핸서 유닛 (HE)은 보통 존재할 때, M^2 분체의 이미드 질소와 결합하는 스트레처 유닛 내로 도입되고, 이로써 그의 전자 수용 효과들이 해당 분체에서 숙시니미드 카보닐기들의 전자친화성을 증가시킨다. 스트레처 유닛도 역시 BU 치환기를 가질 때, 카보닐기들 상에 미치는 HE의 효과는 BU 염기성 기능기의 염기성에 의존하는 BU의 효과와 결합되고, 이들 카보닐과 비교하여 해당 기능기의 거리가

조정되며 이로써 M^1 또는 M^2의 M^3로의 미성숙한 가수분해가 M^1-A(BU)-의 구조를 가지는 L_{SS} 전구체로부터 LDC의 제조를 위해 과다한 약물 링커 화합물을 요구하지만 부착된 표적화 리간드 유닛에 의해 내성을 가진 조절된 조건들 하에 (pH가 목적 상 증가될 때와 같음) 가수분해 (예로, LDC-포함 -M^2-A(BU)- 분체의 그의 해당하는 -M^3-A(BU)- 분체로의 전환)를 허용하는 상당한 정도로 일어나지 못한다. 전형적으로, HE 유닛은 M^2 또는 이로부터 유래한 M^3와 결합된 스트레처 유닛의 말단과 멀리 위치하는 카보닐 또는 카보닐-포함 기능기이고, 이로써 HE는 해당 스트레처 유닛 및 이차 링커의 잔여부와 공유 부착한다. 케톤이 아닌 (예로, HE는 -C(=O)-임) 카보닐-포함 기능기들은 에스테르들, 카바메이트들, 카보네이트들 및 우레아들을 포함한다. HE가 케톤이 아닌 카보닐-포함 기능기일 때, 기능기의 카보닐 분체는 전형적으로 A와 결합된다. 일정 관점들에서, HE 유닛은 스트레처 유닛 내에서 이미드 질소로부터 충분히 멀어질 수 있고, 스트레처 유닛은 공유 결합되어, M^2-포함 분체의 숙시니미드 카보닐-질소 결합들의 가수분해 민감성에 미치는 구분가능한 효과가 전혀 관찰가능하지 않다.

[0123] "스트레처 유닛"은 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 절단가능 유닛 및/또는 스페이서 유닛과 같은 스트레처 유닛과 멀어진 링커의 다른 진입하는 성분으로부터 표적화 분체를 물리적으로 분리하는 이차 링커에서 유기 분체를 말한다. 첫 번째 스트레처 유닛 (A) 및/또는 두 번째 스트레처 유닛 (A_O)는 L_B 및/또는 -L^P(PEG)- 분체가 불충분한 입체 안정성을 제공하여 튜불리신 약물로서 D^+의 방출을 위해 W 또는 W'에서 링커 유닛의 효율적인 프로세싱을 허용할 때 요구될 수 있고/거나 때로 본 발명의 링커 유닛을 제작하는 데 합성적 편의를 위해 포함된다. 첫 번째 또는 두 번째 스트레처 유닛은 본 명세서에서 기술된 바와 같이 하나 또는 복수의 스트레처 유닛들을 포함할 수 있는 스트레처 유닛다. LDC 내로 도입 이전에, A는 L_B'를 -L^P(PEG)-와 공유 결합할 수 있는 기능기들을 가지고, A_O는 소정의 링커 제작물들에서 (선형의 배열에서 A, W 및 Y, 예로 -A-Y-W-와 같음) -L^P(PEG)- 및 절단가능 유닛 (W)을 함께 공유 결합할 수 있는 기능기들을 가지거나 A_O는 다른 링커 제작물들에서 (A 및 W와 직각인 Y, 예로 -A-Y(W')-와 같음) -L^P(PEG)- 및 스페이서 유닛 (Y)을 함께 공유 결합할 수 있는 기능기들을 가진다. 본 발명의 일정 관점들에서, 이차 링커는 첫 번째 스트레처 유닛의 서브유닛을 통해 L_B 또는 L_B' 분체와 부착하면서, 그의 또 다른 서브유닛들은 -L^P(PEG)-과 공유 결합된다.

[0124] 첫 번째 스트레처 유닛 (A)은 LDC 또는 약물 링커 화합물에 존재할 때, 전형적으로 A가 리간드 공유 결합 유닛 또는 리간드 공유 결합 유닛 전구체와 부착되는 -A-L^P(PEG)-W-Y- , -A-L^P(PEG)-A_O-W-Y-, A-L^P(PEG)-Y(W')- 또는 A-L^P(PEG)-A_O-Y(W')-의 화학식을 가지는 링커 유닛에 존재한다. 첫 번째 또는 두 번째 스트레처 유닛은 두 개 또는 세 개 이상의 서브유닛들을 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 전형적으로, A는 하나의 구분된 유닛이거나 A_2, A_3 및 A_4,라고 언급되는 2개 내지 4개의 추가적인 구분된 서브유닛들을 가진다. 이들에서 A_a는 -A_1-A_2-. -A_1-A_2-A_3- 및 -A_1-A_2-A_3-A_4-이고, 종합적으로 -A_1-A_{2-4}-와 같이 기술된다. 전형적으로, 첫 번째 스트레처 유닛 또는 그의 서브유닛은 리간드 공유 결합 유닛 또는 리간드 공유 결합 유닛 전구체 및 A를 -L^P(PEG)- 또는 A의 또 다른 서브유닛과 공유 부착하는 기능기 사이에 존재하는 하나 내지 여섯 개 연속적 탄소 원자들을 가진다. 일정 관점들에서, 해당 기능기는 가수분해 인핸서 (HE) 유닛으로서 역시 작용할 수 있다.

[0125] "분지 유닛"은 본 명세서에서 사용되는 바, 링커 유닛 (LU)의 조건부 성분인 삼중-기능적 유기 분체를 말한다. 분지 유닛 (B)은 하나 이상의 사차 튜불리신 약물 유닛 (D^+), 전형적으로 2개, 3개 또는 4개가 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 약물 링커 화합물의 링커 유닛 (LU)과 부착할 때 존재한다. 화학식 1A, 1B, 1C 또는 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 화학식 IA, IB 또는 1D의 약물 링커 화합물에서, 분지 유닛의 존재는 B_b의 아래 첨자 b가 1일 때 표시되고, 이들 구조 화학식들 중 어느 하나에서 아래 첨자 n이 1보다 클 때 생겨난다. 분지 유닛은 이차 링커 유닛 (L_O) 내로 도입되기 위하여 삼중기능적이다. 이들 구조 화학식들 중 어느 하나에서 n이 1인 관점들에서, 분지 유닛은 아래 첨자 b이 0이거나 아래 첨자 b가 1일 때 표시되는 바와 같이 존재하지 않고, B는 A_O라고 지정되는 두 번째 조건부 스트레처 유닛에 의해 대체된다. LU 당 복수의 D+ 유닛들로 인해 분지 유닛을 가지는 약물 링커 화합물 또는 리간드 약물 컨쥬게이트는 -A_a-L^P(PEG)-B-W-Y- 또는 -A_a-L^P(PEG)-B-Y(W')-와 같은

분체들을 포함하는 링커 유닛들을 가진다.

[0126] 일정 관점들에서, 천연 또는 비천연 아미노산 또는 다른 아민-포함 산 화합물은 분지 유닛으로서 작용한다. 일정 관점들에서, B는 엡실론-아미노산, 감마-카복실산 또는 베타-카복실산 기능기가 각각 B를 LU의 잔여부와 상호연결하는 L- 또는 D-입체 형태에서 리신, 글루탐산 또는 아스파트산이다.

[0127] "절단가능 유닛"은 정의된 바와 같이, 해당 부위와 반응성이 정상 세포들과 비교하여 과다증식 세포 또는 과다자극 면역 세포들 (예로, 비정상 세포들) 내에 또는 주변에서 더 큰 반응성 부위들을 제공하고, 이로써 해당 부위에 미치는 작용이 튜불리신 약물 (D)에 대한 비정상 세포들의 바람직한 노출을 유도한다. 해당 노출은 절단가능 유닛을 가지는 LDC로부터 D로서 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)의 궁극적 방출로부터 유발된다. 본 발명의 일정 관점들에서, 절단가능 유닛 W 또는 W'은 활성 또는 농도 (abundance)가 과다증식, 면역-자극 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포 내에 또는 주변에서 더 커지는 효소에 의해 절단가능한 반응성 부위를 포함한다 (예로, W 또는 W'은 효소 기질을 포함함). 다른 관점들에서, 절단가능 유닛은 비정상 세포들이 전형적으로 존재하지 않는 정상 세포들의 환경과 비교하여 표적 부위의 비정상 세포들 내의 또는 주변의 환경에서 더욱 잘 작동할 수 있는 다른 (예로, 비-효소적) 기작들에 의해 절단가능한 반응성 부위를 포함한다. 본 발명의 보다 다른 관점들에서, 반응성 부위는 비정상 세포 내로 LDC의 세포성 내재화 이후에 더욱 잘 작동할 수 있다. 내재화는 비정상 또는 원치않는 세포들의 세포막 상에 LDC의 표적화 리간드 유닛에 의해 인식되는 표적된 분체의 다 큰 제시로 인해 정상 세포들과 비교하여 이들 세포에서 더 잘 일어날 수 있다. 따라서, 표적된 세포들은 활성을 가진 약물 분체에게 LDC로부터 방출될 때 세포내 더 잘 노출될 것이다. 절단가능 유닛은 표적된 부위의 이들 조건들 하에서 절단에 대해 민감한 하나 또는 복수의 부위들을 포함할 수 있지만, 전형적으로 단 하나의 이러한 부위를 가진다.

[0128] 본 발명의 일정 관점들에서, 절단가능 유닛은 표적된 세포들에서 세포내 위치하는 조절성 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제를 위한 기질이다 (예로, W 또는 W'의 반응성 부위는 각각 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제에 의해 절단가능한 펩티드 결합 또는 글리코시드 결합임). 이들 관점들에서, 펩티드 또는 글리코시드 결합은 혈청 프로테아제들, 하이드롤라제들 또는 글리코시다제들과 비교하여 조절성 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제에 의한 선택적 절단을 할 수 있다. 이들 조절성 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제는 정상 세포들과 비교하여 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들에 더욱 특이적일 수 있거나, W 또는 W'는 정상 세포들과 비교하여 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들에 의해 또는 말초의 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 환경에 특징적인 표적된 정상 세포들에 의해 더 많은 양들로 배출되는 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제에 의한 선택적 절단을 할 수 있다. 대안적으로, W는 LDC 내로 도입될 때, LDC가 비정상 세포들 내로 선호적으로 내재화될 때 라이소자임들의 산성 환경에 대해, 또는 비정상 세포들이 보통 존재하지 않는 정상 세포들의 환경과 비교하여 이들 세포들에 또는 주변에서 더 큰 환원성 환경에 대해 민감한 기능기를 제공하고, 이로써 튜불리신 약물로서 D+의 방출이 비정상 세포들의 부위로부터 멀어진 정상 세포들과 비교하여 선호적으로 비정상 세포들을 해당 약물에 노출한다.

[0129] 약물 링커 화합물에서 또는 LDC 내로 그의 도입 이후에, 절단가능 유닛 (W 또는 W')은 일정 관점들에서 과다증식 세포 또는 과다-활성화 면역 세포들 내에 존재하는 효소에 의한 작용 시 D^+로부터 삼차 아민-포함 약물을 방출하는 절단가능한 결합 (예로, 반응성 부위)를 제공한다. 다른 관점들에서, 방출 효소는 이들 비정상 또는 원치않는 세포들의 일시적 환경에 특징적이다. 보다 다른 관점들에서, 정상 세포들과 비교하여 과다증식 세포들이 더 많이 겪을 수 있는 조건들로 인해 W 상의 비-효소적 작용은 D^+로부터 자유 튜불리신 약물을 방출할 것이다. 전형적으로, W 또는 W'는 정상 세포들과 비교하여 과다증식 세포 또는 과다-활성화 면역 세포에서 이러한 세포들 내로 선호적 진입으로 인해 더 많이 세포내 작용할 수 있는 절단가능한 결합을 제공한다. 전형적으로, LDC 또는 약물 링커 화합물에서 W 또는 W'는 자가-희생 분체를 가지는 스페이서 유닛 (Y)과 공유 부착되고, 이로써 W 또는 W' 상의 효소적 작용은 $-W-Y-D^+$ 또는 $-Y(W')-D^+$의 $-Y-D^+$ 내의 해당 분체의 자가-파괴를 촉발하여 D로서 D^+를 방출시킨다.

[0130] 절단가능한 결합들을 제공하는 기능기들은 예로서 및 제한되지 않고도, (a) 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 더 큰 환원성 조건들 또는 이러한 세포들이 겪는 저산소 조건들 하에 생산된 과다한 글루타치온에 대해 더욱 민감한 디설파이드 결합을 형성하는 설프하이드릴기, (b) 정상 세포들 내로 내재화와 비교하여 비정상 세포로 내로 절단가능한 결합과 함께 링커 유닛을 가지는 LDC의 선택적 내재화 시 라이소자임들의 산성 조건들에 대해 더욱 민감한 쉬프 (Schiff) 염기 또는 하이드라존 기능기들을 형성하는 알데하이드, 케톤 또는 하이드라진

기들, (c) 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산되거나 배출되거나, 말초의 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 환경에 특징적인 정상 세포들에 의해 선호적으로 배출되는 프로테아제들에 의해 또는 표적된 세포 내의 조절성 프로테아제에 의한 효소적 절단에 더욱 민감한, 펩타드 결합들과 같은 아미드 결합을 형성하는 카복실 또는 아미노 기들, (d) 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산되거나 배출되거나, 말초의 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들의 환경에 특징적인 정상 세포들에 의해 선호적으로 배출되는 하이드롤라제들 또는 에스테라제들에 의한 효소적 절단에 더욱 민감한, 소정의 우레아 또는 카바메이트 기들을 형성하는 아미노 또는 하이드록실 기들 또는 에스테르 또는 카보네이트 기들을 형성하는 카복실 또는 하이드록실 기들을 포함한다.

[0131] 절단가능한 결합들을 제공하는 보다 다른 기능기들은 때로 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산될 수 있는 글리코시드들의 기질인 글리코시드 결합을 가지는 당들 또는 탄수화물들에서 발견된다. 대안적으로, 활성을 가진 튜불리신 약물로서 D^+를 방출하도록 링커 유닛의 프로세싱을 위해 요구되는 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제 효소는 정상 세포에 의해 프로세싱 효소가 자유 약물의 미성숙한 방출로부터 원치않는 부작용들을 유발할 정도로 배출되지 않는 경우라면 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산될 필요가 없다. 요구되는 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제 효소가 약물의 원치않는 미성숙한 방출을 피하지 못하도록 배출될 수 있는 다른 경우들에서, 프로세싱 효소는 비정상 세포들에 의해 유발된 비정상 환경에 반응하여 비정상 세포들 또는 근처 정상 세포들에 의해 생산되는지 여부와는 상관없이 비정상 세포들의 인접부에서 배출되고, 해당 환경에 정착하는 것이 바람직하다. 해당 측면에서, W 또는 W'는 자유 순환 효소들과 대조적으로 비정상 세포들에 또는 내에 프로테아제, 하이드롤라제 또는 글리코시다제가 선호적으로 작용하도록 선택된다. 이들 경우들에서, 이러한 세포들이 표적화 리간드 유닛에 의한 선택적 결합을 통해 LDC에 의한 진입에 요구되는 표적된 분체를 더 적게 제시할 수 있기 때문에, LDC는 원하는 작용 부위에서 멀어진 정상 세포들의 인접부에서 튜불리신 약물을 더 적게 방출할 수 있거나, 선택된 효소를 생산하지만 배출하지 못하는 정상 세포들 내로, 내재화되지 않을 것이다.

[0132] 일정 관점들에서, W는 아미노산을 포함하는 펩티드 절단가능 유닛이고, 비정상 세포들 내에 존재하거나 이들 비정상 세포들의 환경에 위치하는 프로테아제를 위한 기질을 제공하는 하나 이상의 서열들의 아미노산들을 포함하거나, 이들로 구성된다. 따라서, W는 자가-희생 Y와 아미드 결합을 통해 링커 유닛 내로 도입되는, 해당 프로테아제의 인식 서열인 디펩티드, 트리펩티드, 테트라펩티드, 펜타펩티드, 헥사펩티드, 헵타펩티드, 옥타펩티드, 노나펩티드, 데카펩티드, 운데카펩티드 또는 도데카펩티드 분체를 포함하거나 이들로 구성될 수 있다. 일정 관점들에서, W는 L-글루타메이트와 같은 단일한 천연 L-아미노산이다.

[0133] 일정 관점들에서, 화학식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 유닛의 W'는, 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산된 글리코시다제에 의해 절단가능하거나, 자가-희생 및 탄수화물 분체들을 포함하는 LDC가 비정상 세포들 상의 표적된 분체의 존재로 인해 선택적 진입을 가지는 세포들에서 관찰되는 글리코시드 결합에 의해 Y의 자가-희생 분체와 부착되는 탄수화물 분체를 포함하거나 이로 구성된다.

[0134] "스페이서 유닛"은 본 명세서에서 사용되는 바, D^+ 및 존재하는 경우라면 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0) 또는 분지 유닛 (B), 또는 A_0 및 B가 분재하는 경우라면 $-L^P(PEG)-$ 및/또는 절단가능 유닛 대비 스페이서 유닛의 서로 비교한 입체 형태에 의존하여 절단가능 (W 또는 W')과 공유 결합하는 링커 유닛 내의 이차 링커 (L_0)에서 유기 분체이다. 전형적으로, 하나의 입체 형태에서 사차화 약물 유닛 (D^+) 및 W' 둘 다는 다음 순서로 존재할 때 A_0 또는 B와 또는 둘 다 부재할 때 $L^P(PEG)$와 역시 결합하는 Y와 공유 결합하고, 이로써 W'는 L_0의 잔여부와 직각이 되는 한편, 또 다른 입체 형태에서 W, Y, D^+는 Y와 결합된 D^+와 함께 선형의 입체 형태로 배열된다. 둘 중 하나의 배열에서, Y는 D^+로부터 W 또는 W'의 절단 부위를 분리하고, 해당 절단이 효소적 작용에 의해 수행되는 때라면 W/W'의 절단에 개입할 유닛으로부터 입체적 상호작용들을 피하도록 역시 작용할 수 있다.

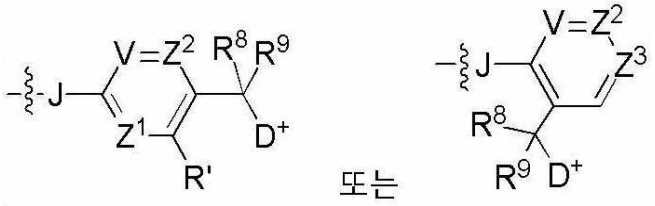
[0135] 전형적으로, 본 명세서에서 정의된 바와 같이 자가-희생 분체를 가지는 스페이서 유닛 (Y)은 절단 유닛 (W/W')과 공유 결합된 해당 분체를 가지고, 이로써 절단가능 유닛의 *생체내* 프로세싱은 Y의 자가-파괴, 이에 따른 D^+로부터 튜불리신 약물을 활성화한다. 일정 관점들에서, Y의 자가-희생 분체는 아미드 (또는 아닐리드) 기능기를 통해 W와 결합되고, Y는 D^+의 사차 아민 질소와도 역시 공유 결합되며, 이로써 자가-희생 분체의 자발적인 자가

-파괴가 해당 기능기 상의 효소적 작용 시 일어나고, D^+로부터 자유 튜불리신 약물의 방출을 유도한다. 다른 관점들에서, Y의 자가-희생 분체는 글리코시드 결합을 통해 W'과 부착되고, 이로써 해당 결합의 절단은 D^+로부터 자유 튜불리신 약물의 방출한다.

[0136] "자가-희생 분체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 첫 번째 및 두 번째 기능기 분체들 사이에 진입하고, 달리 활성화되지 않으면 이들 분체들을 정상적으로 안정한 삼분된 분자 내로 공유적으로 도입하는 유기 분체를 가지는 스페이서 유닛 (Y) 내의 이중기능성 분체를 말한다. 첫 번째 기능기 분체와 공유 결합이 절단되는 활성화 시, 두 번째 기능기 분체는 자가-희생 분체의 잔여부의 자가-파괴에 의해 삼분된 분자로부터 자발적으로 분리된다. 활성화 시 자가-파괴는 자유 튜불리신 약물 (D)를 방출시킨다. 일정 관점들에서, 해당 자가-파괴는 D^+ 및 자가-희생 스페이서 유닛을 가지는 링커 유닛을 포함하는 LDC의 세포성 내재화 이후에 일어난다. 자가-희생 분체의 기능기 분체들 사이에 진입하는 유기 분체는 때로 자유 튜불리신 약물의 동시적 방출과 함께 1,4 또는 1,6-제거의 단편화를 거쳐 퀴논 메티드 또는 관련 구조를 형성할 수 있는 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 분체이다. 이러한 자가-희생 분체들은 선택적으로 치환된 p-아미노벤질 알코올 (PAB) 분체들, 오소 또는 파라-아미노벤질아세탈들 또는 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체들와 같은 PAB 기 (예로, PAB-유형)와 전자적으로 유사한 방향족 화합물들 (예로, Hay *et al.*, 1999, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 2237 참조) 그리고 본 명세서에서 기술된 다은 헤테로아릴들로 대표된다.

[0137] 일 관점에서, PAB 또는 PAB-유형의 자가-희생 분체의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌기의 방향족 탄소는, 링커 유닛 내로 도입될 때, 기능화되어 그의 전자-공여 능력이 약화된 헤테로원자를 포함하는 첫 번째 기능기를 통해 W의 절단 부위와 부착되는 전자-공여 (EDG) 헤테로원자로 치환된다 (예로, EDG는 링커 유닛 내로 Y의 자가-희생 분체의 도입에 의해 차단됨). 두 번째 기능기를 제공하는 다른 치환기는 중심의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌기의 또 다른 방향족 탄소 원자와 역시 부착되는 벤질 탄소이고, 사차 아민이 튜불리신 약물에 해당하거나 이에 도입되고, 벤질 탄소를 통해 결합되는 사차 아민 치환기를 가지고, 여기에서 약화된 전자-공여 헤테로원자를 보유하는 방향족 탄소는 인접하거나 (예로, 1,2-연관성) 해당 벤질 탄소 원자로부터 제거된 두 개 추가적인 위치들 (예로, 1,4-연관성)이다. EDG는 W의 절단 부위의 프로세싱이 차단된 EDG의 전자-공여 능력을 회복하여, 튜불리신 약물을 벤질 사차 아민 치환기로부터 방출하는 1,4- 또는 1,6-제거를 촉발시키도록 선택된다.

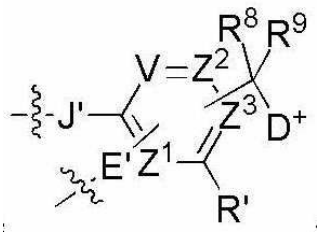
[0138] 대표적인 $-L_0-D^+$ 분체들로서, 사차화 약물 유닛으로부터 D를 방출하도록 1,4- 또는 1,6-단편화를 허용하는 필수 1,2- 또는 1,4-치환 방식들로 중심의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 기를 포함하는 PAB 또는 PAB-연관 자가-희생 분체들을 가지는 L_0-D^+ 분체들은

[0139] 

[0140] 로 나타낸다:

[0141] 여기에서 $-C(R^8)(R^9)-D^+$에서 D^+는 D^+로부터 방출되는 튜불리신 약물 (D)의 삼차 아민 질소에 해당하는 사차 아민 질소를 통해 전술된 벤질 탄소와 공유 부착되고, J는 J를 포함하는 전술된 약화하는 기능기를 통해 W와 결합되고 질소인 경우라면 선택적으로 치환되는 (예로, J는 선택적으로 치환된 -NH임) 헤테로원자이고, 여기에서 J는 -O-, $-N(R^{33})-$ 또는 -S-이고, R^8, R^9, R^{33}, R', V, Z^1, Z^2, Z^3은 PAB 또는 PAB-유형 분체들을 포함하는 자가-희생 스페이서 유닛들의 구현예들에서 정의된다. 이들 가변기들은 표적된 부위에서 W의 프로세싱으로부터 방출될 때 J의 반응성이 Y의 자가-희생 분체로부터 제거된 튜불리신 약물의 삼차 아민의 반응성 및 D로서 D+의 효과적인 방출을 위한 제거로부터 유도된 퀴논-메티드 유형 중간체의 안정성과 적당하게 균형을 맞추도록 선택된다.

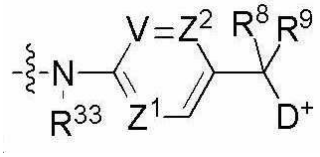
[0142] 구조 (2)의 $-L_0-D^+$ 분체를 위한 일정 관점들에서, D^+와 결합된 PAB 또는 PAB-유형 자가-희생 분체를 가지는 L_0의 스페이서 유닛은 구조

[0143] 

[0144] 를 가진다:

[0145] 여기에서 J'과 물결선은 a가 1이고 A_0가 선택적으로 존재할 때 리간드 약물 컨쥬게이트에서 리간드 $-L_B-A-L^P(PEG)-A_0-$ 또는 약물 링커 화합물에서 $L_B'-A-L^P(PEG)-A_0-$ 또는 a가 0 또는 1이고, J'은 A_0, B 또는 그의 서브유닛과 직접 결합된 -O-, $-N(R^{33})-$, 또는 -S-인리간드 $-L_B-A_a-L^P(PEG)-B-$ 또는 $L_B'-A_a-L^P(PEG)-B-$, 또는 A, B 및 A_0가 모두 부재할 때 J'을 포함하는 기능기를 통한 리간드 $-L_B-L^P(PEG)-$, 또는 $L_B'-L^P(PEG)-$과 안정한 공유 결합(예로, 표적된 부위에서 프로세싱되지 않음)을 표시하고, R', R^8, R^9, V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 화학식 1A 또는 화학식 IA에서 정의된 바와 같고, E'은 J'으로부터 독립적으로 선택되고, -O-, $-N(R^{33})-$, 또는 -S-와 같은 W'으로부터 나온 전자 공여기이고, R^{33}은 -H, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아르알킬이고, E'의 전자 공여 능력은 W'의 탄수화물 분체와 결합에 의해 약화되고, W'-E' 결합은 글리코시다제를 위한 절단 부위를 제공하고, E' 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 분체의 벤질 탄소는 V, Z^1, Z^2 또는 Z^3에 의해 정의되는 위치들에서 전술된 중심의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌과 결합되고, 이로써 E' 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 분체는 투불리신 약물로서 D^+의 방출을 유도하는 1,4- 또는 1,6-단편화를 허용하도록 1,2- 또는 1,4-연관성을 가진다.

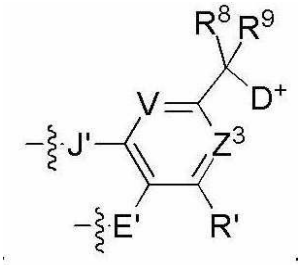
[0146] 구조 (1)의 $-L_0-D^+$ 분체를 위한 일정 관점들에서, D^+와 결합된 PAB 또는 PAB-유형 자가-희생 분체를 가지는 L_0의 스페이서 유닛은 구조

[0147] 

[0148] 를 가진다:

[0149] 여기에서 R', R^8, R^9, V, Z^1 및 Z^2는 화학식 1D 또는 화학식 ID에서 정의된 바와 같고, R^{33}은 -H, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 아르알킬이고, 선택적으로 치환된 질소 헤테로원자와 인접하는 물결선은 L_0의 잔여부로 W와 공유 결합의 부위를 표시하고, W는 a가 1이고 A_0가 선택적으로 존재할 때 리간드 약물 컨쥬게이트에서 리간드 $-L_B-A-L^P(PEG)-A_0-$ 또는 약물 링커 화합물에서 $L_B'-A-L^P(PEG)-A_0-$ 또는 a가 0 또는 1인 때 리간드 $-L_B-A_a-L^P(PEG)-B-$ 또는 $L_B'-A_a-L^P(PEG)-B-$, 또는 A, B 및 A_0가 모두 부재할 때 리간드 $-L_B-L^P(PEG)-$, 또는 $L_B'-L^P(PEG)-$와 결합되고, 해당 공유 결합에서 선택적 프로테아제 작용은 스페이서 유닛의 자가-희생을 개시하여 D로서 D^+를 방출한다.

[0150] 구조 (2)의 $-L_0-D^+$ 분체를 위한 일정 관점들에서, D^+와 결합된 PAB 또는 PAB-유형 자가-희생 분체를 가지는 L_0의 스페이서 유닛은 구조

[0151] 

[0152] 를 가진다:

[0153] 여기에서 E', J', R', R^8, R^9, V 및 Z^3는 화학식 1A 또는 화학식 IA에서 정의된 바와 같다. 구조 (2)의 이차 링커-D+ 분체에서 자가-희생 분체를 도입하는 다구조들 및 그들의 가변기는 구현예들에 의해 제공된다.

[0154] Y의 자가-희생 분체의 아릴렌 또는 헤테로아릴렌은 D로서 D^+의 방출을 조정하기 위하여 1,2- 또는 1,4-제거의 동력학에 영향을 주거나 이것이 도입되는 리간드 약물 컨쥬게이트의 물리화학적 성질들을 개선 (예로, 소수성을 감소)하도록 더 치환될 수 있다. 예를 들면, 수소가 아닌 R'은 E'이 W'의 탄수화물 분체와 글리코시드 결합의 산소 원자일 때와 같이 클로로,플루오로 또는 $-NO_2$와 같은 전자 수용기일 수 있다.

[0155] 벤질 사차 아민 치환기들을 수용하도록 변형될 수 있는 자가-희생 구조들의 다른 대표적이고 비제한적인 예들은 브렌코우 등에 의해 제공된다 (Blencowe et al. "Self-immolative linkers in polymeric delivery systems" *Polym. Chem.* (2011) 2: 773-790; Greenwald et al. "Drug delivery systems employing 1,4- 또는 1,6-elimination: poly(propylene glycol) prodrugs of amine-containing compounds" *J. Med. Chem.* (1999) 42: 3657-3667; 및 미국 특허 제 7,091,186호; 제 7,754,681호; 제 7,553,816호; 및 제 7,989,434호; 이들 모두는 본 명세서에서 그들 전부가 참고문헌으로 통합되고, 본 명세서에서 제공된 구조들 및 가변기들은 상세하게 참고문헌으로 통합됨).

[0156] "세포 독성 약물"은 본 명세서에서 사용되는 바, 과다증식 세포들, 과다-활성화 면역 세포들 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들에 미치는 항-생존 효과를 나타내는 LDC로부터 유래한 화합물 또는 대사물을 말한다. 일정 관점들에서, 세포 독성 약물은 직접 이들 세포들에 또는 과다증식 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들의 생존 및/또는 성장을 지지하는 비정상 혈관에 간접 작용하여 작용하거나, 세포 독성 약물은 침습하는 과다-활성화 면역 세포들의 부위들 내에 작용한다. 전형적으로, 세포 독성 약물에 의해 작용하는 비정상 또는 원치않는 세포들은 포유동물 세포들, 더욱 전형적으로 인간 세포들이다. 세포 독성 약물의 세포 독성 활성은 IC_{50} 수치로서 표현될 수 있고, 이는 전형적으로 단위 부피 당 몰량이고 *시험관내* 세포 모델 시스템에서 암 세포들의 절반이 세포 독성제제에 대한 노출에서 생존하는 유효 농도이다. 따라서, IC_{50} 수치는 모델 의존적이다. 전형적으로, LDC 내로 도입되는 세포 독성제제는 과다증식 세포들을 포함하는 *시험관내* 세포 모델에서 100 nM 내지 0.1 pM 사이 범위 또는 더욱 전형적으로 약 10 nM 내지 1 pM 사이 범위의 IC_{50} 수치를 가질 것이다. 독성이 높은 세포 독성 약물은 이러한 모델들에서 전형적으로 약 100 pM 이하의 IC_{50} 수치를 가진다. 세포 독성 약물들에 대한 저항성을 역전하는 복수의 약물 저항성 저해제들이 그 자체로 세포 독성이 없더라도, 그들은 때로 세포 독성 약물들로서 포함된다. 일정 경우들에서, 본 발명에 사용되는 세포 독성 약물은 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물을 나타내는 구조 내로 D^+로서 도입을 위해 사차화될 수 있는 삼차 아민 질소를 포함하는 세포 독성 튜불리신 화합물이다. 다른 경우들에서, 삼차 아민을 가지는 세포 독성 튜불리신 약물 화합물은 D^+가 D로서 방출될 때 본 발명의 조성물에서 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 유도된다.

[0157] "세포 증식억제 약물"은 본 명세서에서 사용되는 바, 과다증식 세포들, 과다-활성화 면역 세포들 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들에 미치는 저해 효과를 나타내는 LDC로부터 유래한 화합물 또는 대사물을 말한다. 일정 관점들에서, 세포 증식억제 약물은 직접 이들 세포들에 또는 과다증식 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들의 생존 및/또는 성장을 지지하는 비정상 혈관에 간접 작용하여 작용하거나, 세포 증식억제 약물은 침습하는 과다-활성화 면역 세포들의 부위들 내에 작용한다. 전형적으로, 세포 증식억제 약물에 의해 작용하는 비정상 또는 원치않는 세포들은 포유동물 세포들, 더욱 전형적으로 인간 세포들이다. 세포 증식억제 약물들에 대한 저항성을 역전하는 복수의 약물 저항성 저해제들이 그 자체로 세포 증식억제가 없더라도, 그들은 때로 세포 증식억제 약물들로서 포함된다. 일정 경우들에서, 본 발명에 사용되는 세포 증식억제 약물은 리간드 약물 컨쥬게

이트 조성물을 나타내는 구조 내로 D^+로서 도입을 위해 사차화될 수 있는 삼차 아민 질소를 포함하는 세포 증식억제 튜불리신 화합물이다. 다른 경우들에서, 세포 증식억제하고 삼차 아민을 가지는 튜불리신 화합물은 D^+가 D로서 방출될 때 본 발명의 조성물에서 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 유도된다.

[0158] "혈액학적 악성암"은 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 림프성 또는 골수성 기원의 세포들로부터 기원하는 혈액 세포 종양이고, 용어 "액체 종양"과 동의어이다. 혈액학적 악성암들은 무통성, 적당하게 공격성 또는 매우 공격성의 카테고리로 분류될 수 있다.

[0159] "림프종"은 본 명세서에서 사용되는바. 보통 림프성 기원의 과다증식 세포들로부터 발생하는 혈액학적 악성암이다. 림프종들은 때로 두 가지 주요 유형들로 분류된다: 호지킨 림프종 (HL) 및 비-호지킨 림프종 (NHL). 림프종들은 또한 표현형, 분자적 또는 세포유래 마커들에 따라 가장 암 세포들을 닮은 정상 세포 유형에 따라 분류될 수 있다. 해당 분류 하에 림프종 아형들은 제한되지 않고 성숙한 B-세포 신생물들, 성숙한 T 세포 및 자연 킬러 (NK) 세포 신생물들, 호지킨 림프종 및 면역결핍-연관된 림프-증식 장애들을 포함한다. 림프종 아형들은 전구체 T-세포 림프모세포 림프종 (T-세포 림프모세포들이 골수에서 생산되기 때문에 때로 림프모세포 백혈병이라고 말함), 소포 림프종, 확산성 대형 B 세포 림프종, 외투세포 림프종, B-세포 만성 림프세포 림프종 (말초 혈액 관여로 인해 때로 백혈병이라고 말함), MALT 림프종, 버킷 림프종, 균상 식육종 및 그의 공격성 변형체 세자리 질환, 달리 특정되지 않은 말초 T-세포 림프종들, 호지킨 림프종의 결정 경화증 및 호지킨 림프종의 혼합된-세포성 아형을 포함한다.

[0160] "백혈병"은 본 명세서에서 사용되는 바. 보통 골수성 기원의 과다증식 세포들로부터 발생하는 혈액학적 악성암이고, 제한되지 않고 급성 림프모세포 백혈병 (ALL), 급성 골수유래 백혈병 (AML), 만성 골수유래 백혈병 (CML) 및 급성 단핵세포 백혈병 (AMoL)을 포함한다. 다른 백혈병들은 털세포 백혈병 (HCL), T-세포 림프성 백혈병 (T-PLL), 대형 과립성 림프세포 백혈병 및 성인 T-세포 백혈병을 포함한다.

[0161] "사차화 약물 유닛" 또는 사차화 튜불리신 약물 유닛은 본 명세서에서 사용되는 바, 도입된 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물 (D)이거나, 삼차 아민 질소가 사차 아민 염으로서 화합물 구조에 존재하고, 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 방출될 때 전형적으로 포유동물 세포들에 대항하여 세포 독성, 세포 증식억제, 면역억제 또는 항-염증성 성질을 나타내는 이러한 화합물에 해당한다. 일정 관점들에서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)은 튜불리신 화합물의 C-말단 성분의 삼차 아민 질소를 적합한 이탈기를 가지는 이차 링커 L_O 전구체와 응축하여 획득된다. 일정 관점들에서, 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물은 L_B 또는 L_B'-포함 분체 내로 도입 시 그의 사차화 형태로 전환된다. 다른 관점들에서 C-말단 성분은 먼저 튜불리신의 잔여부와 사차화되고, 다음으로 완전한 D^+ 유닛과 부착된다. 따라서, $L\text{-}L_B\text{-}L_O\text{-}D^+$ 및 $L_B\text{'}\text{-}L_O\text{-}D^+$와 같은 구조들은 D^+가 형성되는 특정한 방법을 의미하지 않고, 그의 형성에 사용된 반응물이 삼차 아민-포함 약물이기를 요구하지 않지만, D^+가 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 방출되도록 하는 삼차 아민-포함 구조를 도입하거나 이에 해당하는 점을 요구한다. 본 발명의 LDC로부터 방출되는 삼차 아민-포함 약물들의 부류는 본 명세서에 기술된 바와 같이 비정상 또는 다른 원치 않는 세포들에 미치는 세포 독성 또는 세포 증식억제 효과들을 가지는 튜불리신 화합물들을 포괄한다.

[0162] "과다증식 세포들"은 본 명세서에서 사용되는 바, 원치않는 세포성 증식 또는 주변 정상 조직들과 미관련되거나 미조화되는 세포 분열의 비정상적으로 높은 속도 또는 지속적 상태를 특징으로 하는 세포들을 말한다. 전형적으로, 과다증식 세포들은 포유동물 세포들이다. 일정 관점들에서, 과다증식 세포들은 본 명세서에 기술된 바와 같이 세포 분열에서 변화를 처음에 유발할 수 있었던 자극의 소멸 이후에도 지속적 상태의 세포 분열이 일어나는 과다-자극 면역 세포들이다. 다른 관점들에서, 과다증식 세포들은 형질전환된 정상 세포들 또는 암 세포들이고, 그들의 미조절되고 진행성 상태의 세포 증식은 양성, 잠재적으로 악성 (전악성) 또는 명백한 악성인 종양을 유도할 수 있다. 형질전환된 정상 세포들 또는 암 세포들로부터 유도된 과다증식성 병태들은 전암으로서 특성화된 이들에 제한되는 것은 아니지만, 과다형성, 이상형성, 샘종, 육종, 모세포종, 암종, 림프종, 백혈병 또는 유두종을 포함한다. 전암들은 보통 암 발생의 증가된 위험과 연관된 조직학적 변화들을 나타내고, 때로 암을 특성화하는 전부는 아니더라도 일정 분자적 및 표현형 성질들을 가지는 병변들로서 정의된다. 호르몬과 연관되거나 호르몬 민감성 전암들은 전립선 상피내 신생물 (PIN), 상세하게 고등급 PIN (HGPIN), 비전형 소세엽 증식 (ASAP), 자궁경부 이상증식물 및 제자리 관상 암종을 포함한다. 과다형성물들은 일반적으로 기관의 총량 확대 또는 양성 종양의 형성 또는 성장을 가져올 수 있는,보통 관찰되는 것을 넘는 기관 또는 조직 내의 세포들의 증식을 말한다. 과다형성물들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 자궁내막 과다증식물을 포함한다.

[0163] "정상 세포들"은 본 명세서에서 사용되는 바, 정상 조직의 세포 특질의 유지 또는 조절된 세포 교체 또는 손상에 의한 필수적 조직 복구에 의해 요구되는 순환 림프 또는 혈액 세포들의 보충과 관련되거나, 자극된 세포 분열 또는 면역 반응이 필요한 유지, 보충 또는 병원균 청소의 완료를 종결시키는 병원균 노출 또는 다른 세포 침입으로부터 유발된 조절되는 면역 또는 염증 반응과 관련되어 조화된 세포 분열을 진행하는 세포들을 말한다. 정상 세포들은 정상적으로 증식하는 세포들, 정상 정지 세포들 및 정상적으로 활성화된 면역 세포들을 포함한다.

[0164] "정상 정지 세포들"은 스트레스 또는 미토젠에 의해 자극되지 않았던 휴지기 G_0 상태에 있는 비암성 세포들이고, 정상적으로 불활성이거나 전-염증성 사이토카인 노출에 의해 활성화되지 않았던 면역 세포들이다.

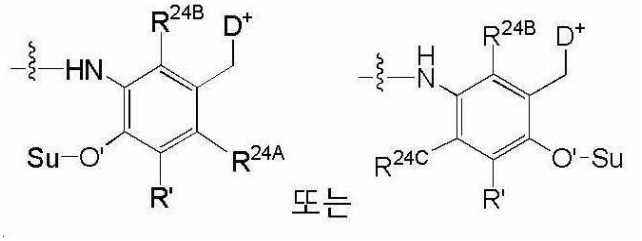
[0165] "과다자극 면역 세포들"은 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 증식 또는 지극에서 변화를 처음에 유발할 수 있었던 자극의 정지 이후에 일어나거나 임의의 외부 침입의 부재 시 일어나는 비정상적으로 지속적 증식 또는 부적절한 상태의 자극을 특징으로 하는 선천적 또는 적응적 면역이 관여되는 세포들을 말한다. 종종, 지속적 증식 또는 부적절한 상태의 자극은 질환 상태 또는 병태의 특징적인 만성 상태의 염증을 유도한다. 일정 경우들에서, 증식 또는 지극에서 변화를 처음에 유발할 수 있었던 자극은 외부의 침입에 기인하지 않지만, 자가면역 질환과 같이 내부적으로 유래한다. 일정 관점들에서, 과다자극 면역 세포들은 만성 전-염증성 사이토카인 노출을 통하여 과다-활성화 되지 않았던 전-염증성 면역 세포들이다.

[0166] 본 발명의 일정 관점들에서, LDC는 비정상적으로 증식하거나 부적절하게 활성화된 전-염증성 면역 세포들에 의해 선호적으로 제시되는 항원과 결합한다. 이들 면역 세포들은 고전적으로 활성화된 대식세포들 또는 제 1형 T 헬퍼 (Th1) 세포들을 포함하고, 이는 대식세포들 및 $CD8^+$ T 세포 활성화에 관여하는 사이토카인들인 인터페론-감마 (INF-ɣ), 인터루킨-2 (IL-2), 인터루킨-10 (IL-10) 및 종양괴사인자-베타 (TNF-β)를 생산한다.

[0167] "글리코시다제"는 본 명세서에서 사용되는 바, 글리코시드 결합의 효소적 절단을 할 수 있는 단백질을 말한다. 전형적으로, 절단되는 글리코시드 결합은 LDC의 절단가능 유닛 (W')에 존재한다. 때로, LDC에 작용하는 글리코시다제는 정상 세포들과 비교하여 LDC가 선호적으로 접근하는 과다증식 세포들, 과다-활성화 면역 세포들 또는 다른 비정상 또는 원치않는 세포들에 세포내 존재하고, 이는 리간드-결합 성분 (예로, 리간드 유닛)의 표적화 능력에서 기인한다. 때로 글리코사이드는 비정상 또는 원치않는 세포들에게 더욱 특이적이거나, 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 원치않는 세포들에 의해 선호적으로 배출되거나, 혈청 양들과 비교하여 비정상 또는 원치않는 세포들의 인접부에 더 많은 양으로 존재한다. 종종 글리코사다제에 의해 작용하는 W'에서 글리코시드 결합은 탄수화물 분체 (Su)의 아노머 탄소를 자가-희생 스페이서 유닛 (Y)를 포함하는 자가-희생 (SI) 분체의 페놀 산소와 부착시키고, 이로써 해당 결합의 글리코시드 절단은 SI의 벤질 위치와 결합된 사차 아민 분체로부터 삼차 아민-포함 튜불리신 약물의 1,4- 또는 1,6-제거를 촉발시킨다.

[0168] 일정 관점들에서, 약물 링커 화합물들 또는 리간드 약물 컨쥬게이트들은 $-A_a-L_P(PEG)-B_b-Y(W')-D^+$ 또는 $-A_a-L_P(PEG)-A_0-Y(W')-D^+$와 같은 분체들을 포함하고, 여기에서아래 첨자들 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고, -Y(W')- 분체는 전형적으로 본 명세서에서 정의된 바와 같이 Y의 자가-희생 분체와 결합된 Su-O'- 분체이고, A_0 또는 $-L_P(PEG)-$, W' 및 D^+는 글리코시다제에 의한 작용 시 자유 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물의 자가-희생적 방출을 허용하는 방식으로 자가-희생 분체와 부착된다. 이러한 -Y(W')- 분체들은 때로 글루쿠로니드 유닛이라고 언급되고, 이는 Su가 탄수화물 분체이고, 글루쿠론산에 제한되지 않는다.

[0169] 전형적으로, Y의 자가-희생 분체와 결합된 Su-O'- 분체 (-O'-는 글리코시드 결합의 산소를 나타내고, Su는 탄수화물 분체임)는 자가-희생 분체들을 위해 기술된 구조로 나타내고, 여기에서 자가-희생 분체의 중심 아릴렌 또는 헤테로아릴렌과 결합된 E'은 산소이고, 헤테로원자는 아노머 탄소 원자를 통해 탄수화물 분체로 치환된다. 더욱 전형적으로, $Su-O'-Y-D^+$는 구조

[0170] 

[0171] 로 나타내고, 여기에서 R^{24A}, R^{24B} 및 R^{24C}는 발명의 요약에서 R^{24}를 위해 정의된 바와 같고, 글리코시드 결합으로부터 방출되는 페놀성 -OH의 전자 공여 능력, 탄수화물 분체와 글리코시드 결합의 원하는 글리코시다제에 의한 선택적 절단에 대한 민감성 및 단편화 시 퀴논 메티드 중간체의 안정성이, 1,4 또는 1,6-제거를 통한 D^+로부터 D의 효율적인 방출이 일어나도록 삼차 아민-포함 튜불리신 약물의 이탈 능력과 균형을 맞추도록 선택된다. 이들 자가-희생을 위한 PAB 또는 PAB-유형 분체를 가지는 Su-O'-Y- 구조들은 대표적인 글루쿠로니드 유닛들이다. 글리코시드 결합이 글루쿠론산의 탄수화물 분체와 결합일 때, 해당 글리코시드 결합의 효소적 절단을 할 수 있는 글루코시다제는 글루쿠로니다제이다.

[0172] "탄수화물 분체"는 본 명세서에서 사용되는 바, $C_m(H_2O)_n$, 여기에서 n은 m과 동등하고, 알데하이드 분체를 그의 헤미아세탈 형태 또는 그의 유도체로 포함하고, 화학식 내의 $-CH_2OH$ 분체는 카복실산으로 산화되었던 (예로, 포도당에서 CH_2OH 기의 산화로부터 나온 글루쿠론산), 실제적 화학식을 가지는 단당류를 말한다. 전형적으로, 탄수화물 분체 (Su)는 파라노스와 같은 고리 헥소스 또는 퓨라노스와 같은 고리 펜토스이다. 보통 피라노스는 β-D 입체 형태의 글루쿠로니드 또는 헥소스이다. 일정 경우들에서, 피라노스는 β-D 글루쿠로니드 분체 (예로, β-글루쿠로니다제에 의해 절단가능한 글리코시드 결합에 의해 Y의 자가-희생 분체와 결합된 β-D 글루쿠론산)이다. 종종 탄수화물 분체는 미치환된다 (예로, 자연적으로 생기는 고리 헥소스 또는 고리 펜토스임). 종종 탄수화물 분체는 하이드록실기가 제거되었거나, 할로겐 또는 저급 알킬로 대체되었거나, 저급 알킬로 알킬화되었던 고리 헥소스 또는 고리 펜토스이다.

[0173] "프로테아제"는 본 명세서에서 정의되는 바, 전형적으로 펩타이드에서 발견되는 아미드 결합과 같은 카보닐-질소 결합의 효소적 절단을 할 수 있는 단백질을 말한다. 프로테아제들은 여섯 가지 주요한 부류들로 분류된다: 주로 기질의 카보닐-질소 결합을 절단하는 활성 부위에서 분해 잔기에 관해 명명되는 세린 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 아스파트산 프로테아제 및 금속프로테아제. 프로테아제들은 카보닐-질소 결합의 N-말단 및/또는 C-말단에서 잔기들의 특성들 및 다양한 분포들에 의존하는, 다양한 특이성들을 특징으로 한다.

[0174] W가 프로테아제에 의해 절단가능한 아미드 또는 다른 카보닐-질소 포함 기능기를 포함할 때, 해당 절단 부위는 종종 과다증식 세포들 또는 과다자극 면역 세포들에서 또는 과다증식 세포들 또는 과다자극 면역 세포들이 존재하는 환경에 특징적인 세포들 내에서 발견되는 프로테아제들에 의해 인식되는 부위들에 제한된다. 이들 경우들에서, LDC가 표적된 분체를 선호적으로 제시하지 않는 이들 세포들에게 더 약하게 접근할 것이기 때문에, 프로테아제는 반드시 LDC에 의해 표적된 세포들에 선호적으로 존재하거나 더 많이 발견되도록 요구되지 않는다. 종종 프로테아제는 비정상 세포들에 의해 또는 비정상 세포들의 부위와 멀어진 정상세포들의 환경과 비교하여 이들 비정상 세포들이 발견되는 환경에 특징적인 정상 세포들에 의해 선호적으로 배출된다. 따라서 프로테아제가 배출되는 이들 경우들에서, 프로테아제는 반드시 비정상 세포들의 인접부에 없는 정상 세포들의 프로테아제와 비교하여 LDC에 의해 표적된 세포들의 인접부에서 선호적으로 존재하거나 더 많이 발견되도록 요구되지 않는다.

[0175] LDC 내로 도입될 때, W를 포함하는 펩타이드는 W에서 카보닐-질소 결합을 절단하여 링커 유닛의 단편화를 개시하는 프로테아제의 인식 서열을 제시하여 D+로부터 삼차 아민-포함 약물의 방출을 유도할 것이다. 때로 인식 서열은 약물을 원하는 작용 부위로 적절히 전달하려는 목적으로, LDC가 비정상 세포들의 표적화로 인해 정상 세포들과 비교하여 선호적 접근을 가지거나, 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들에 의해 선호적으로 생산되는, 비정상 세포들에 존재하는 세포내 프로테아제에 의해 선택적으로 인식된다. 보통 펩타이드는 튜불리신 약물 화합물의 미성숙한 배출을 최소화하고 이로써 해당 화합물에 원치않는 전신적 노출을 최소화하기 위하여 순환하는 프로테아제들에 대해 저항성을 가진다. 전형적으로 펩타이드는 해당 저항성을 가지기 위하여 그의 서열에 하나 이상의 비천연 또는 비-고전적 아미노산들을 가질 것이다. 종종, 비정상 세포들에 의해 생산된 프로테아제에 의해 특이적으로 절단되는 아미드 결합은 아닐리드이고, 해당 아닐리드의 질소는 이전에 정의된 구조들을 가지

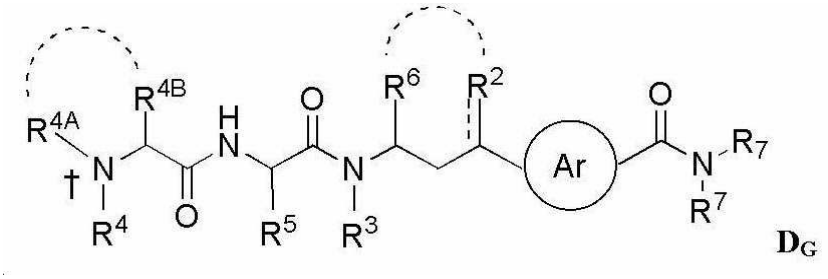
는 자가-희생 분체의 미가공 전자-공여 헤테로원자 (예로, J)이다. 따라서, W에서 이러한 펩타이드 서열 상의 프로테아제 작용은 자가-희생 분체의 중심 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 분체를 거쳐 진행하는 1,4- 또는 1,6-제거를 통해 링커 유닛으로부터 D로서 D+의 방출을 유도한다.

[0176] 조절성 프로테아제들은 전형적으로 세포내 위치하고, 때로 비정상 또는 다른 원치않는 세포들에서 이상하거나 조절 곤란하게 되는 세포성 활성들의 조절을 위해 요구된다. 일정 경우들에서, W가 세포내 바람직한 분포를 가지는 프로테아제로 유도될 때, 해당 프로테아제는 세포 유지 또는 증식에 관여하는 조절성 프로테아제이다. 일정 경우들에서, 이들 프로테아제들은 카텝신들을 포함한다. 카텝신들은 세린 프로테아제들, 카텝신 A, 카텝신 G, 아스파트산 프로테아제들, 카텝신 D, 카텝신 E 및 시스테인 프로테아제들, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 F, 카텝신 H, 카텝신 K, 카텝신 L1, 카텝신 L2, 카텝신 O, 카텝신 S, 카텝신 W 및 카텝신 Z를 포함한다.

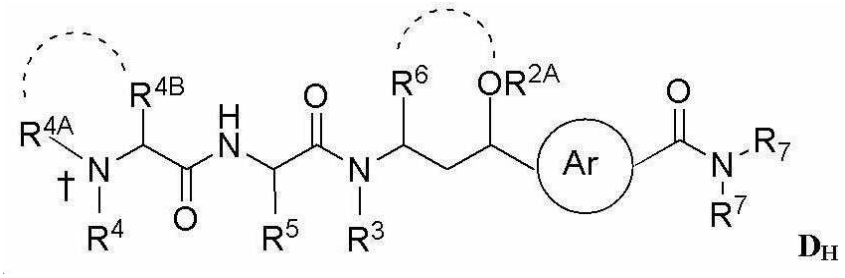
[0177] 다른 경우들에서, W가 과다증식 또는 과다자극 면역 세포들의 인접부에서 이러한 세포들 또는 배출이 과다증식 또는 과다자극 면역 세포들의 환경에 특징적인 이웃하는 세포들에 의한 선호적 배출로 인해 선호적으로 세포외 분포하는 프로테아제로 유도될 때, 해당 프로테아제는 금속프로테아제이다. 전형적으로, 이들 프로테아제들은 과다증식 세포들의 침습을 돕는 조직 리모델링에 관여하거나, 이러한 세포들의 채용을 더 유도하는 과다-활성화 면역 세포들의 원치않는 축적으로부터 생긴다.

[0178] "튜불리신 약물" 또는 "튜불리신 화합물"은 사용되는 바, 세포 독성 활성, 세포 증식억제 또는 항-염증 활성을 가지는 펩타이드-기초 튜불린 파괴 제제이고, 하나의 천연 또는 비천연 아미노산 성분 및 세 개의 다른 비천연 아미노산 성분들을 포함하고, 이들 성분들 중 하나는 중심의 5개-구성원으로 되거나 6개-구성원으로된 헤테로아릴렌 분체를 특징으로 하고, 또 다른 성분은 사차화 약물 유닛 내로 도입을 위한 삼차 아민을 제공한다.

[0179] 튜불리신 화합물들은 D_G 또는 D_H의 구조를 가진다:

[0180] 

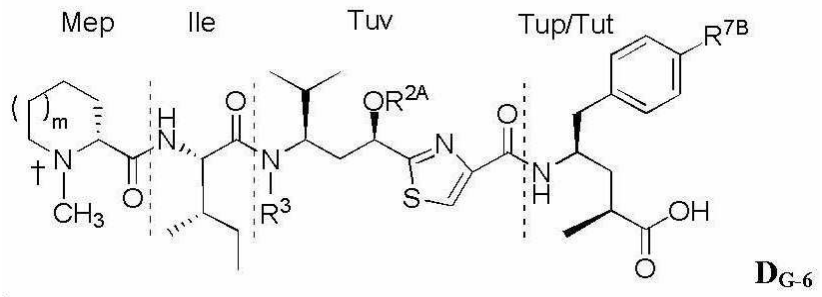
D_G

[0181] 

D_H

[0182] 여기에서 직선의 점선은 존건부 이중 결합을 표시하고, 곡선의 점선은 조건부 고리화를 표시하고, 고리화 Ar은 튜불리신 탄소 골격 내에 1,3-치환되고 다른 곳에서 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌을 표시하고, 아릴렌 또는 헤테로아릴렌 및 다른 가변기들은 본 발명의 구현예들에서 정의된 바와 같다.

[0183] 자연적으로 생기는 튜불리신 화합물들은 D_{G-6}의 구조

[0184] 

D_{G-6}

[0185] 를 가지고, 수직의 점선으로 표시된 바와 같이, N-메틸-피페콜린산 (Mep), 이소루이신 (Ile), 튜부발린 (Tuv) 및 튜부페닐알라닌 (R^{7A}가 수소일 때 Tup) 또는 튜부타이로신 (R^{7A}가 -OH일 때, Tut) 둘 중 하나로 명명되는 네 개의 아미노산 서브유닛들로 편리하게 구분된다. 튜불리신 A-I, 튜불리신 U, 튜불리신 V 및 튜불리신 Z이라고 명명되는 현재 알려진 약 열두 개의 자연적으로 생기는 튜부발린들이 존재하고, 그의 구조들은 튜불리신-기초 사차화 약물 유닛들의 구현예들에서 구조들 D_{G-6} 을 위해 정의된 가변기들에 의해 표시된다.

[0186] 프리튜불리신들은 구조 D_G 또는 D_H를 가지고, R^3는 $-CH_3$이고, R^2는 수소이고, 데스메틸 튜불리신들은 D_G, D_{G-1}, D_{G-6}, D_H 또는 D_{H-1}의 구조를 가지고, R^3는 수소이고, 다른 튜불리신은 튜불리신-기초 사차화 약물 유닛들의 구현예들에 의해 주어진 구조들을 가지고, R^3는 수소이고, 다른 가변기들은 튜불리신들을 위해 기술된 바와 같다. 프리튜불리신들 및 데스메틸 튜불리신들은 튜불리신들의 정의에 선택적으로 포함된다.

[0187] 본 명세서에서 튜불리신-기초 사차화 약물 유닛들의 구현예들에 기술된 구조들 D_G, D_{G-1}, D_{G-6}, D_H, D_{H-1} 및 다른 튜불리신 구조들에서, 표시된 (+) 질소 원자는 이러한 구조가 사차화 튜불리신 약물 유닛으로서 LDC 또는 그의 전구체에 해당하거나 이에 도입될 때, 사차화 부위이다. LDC 또는 그의 전구체에 에 도입될 때, 해당 질소는 L_0 또는 L_0로 구성되는 L_B 또는 L_B'-포함 분체의 L_0와 공유 결합에 의해 사차화된다. 전형적으로, D^+의 사차화 분체는 L_0의 자가-희생 스페이서 유닛 Y에서 PAB 또는 PAB-유형 분체의 벤질 탄소와 삼차 아민 분체의 질소 원자의 공유 결합으로부터 유도된다. 다른 대표적인 삼차 아민-포함 튜불리신들 및 프리튜불리신들의 구조들 및 D^+로서 LDC 내로 그들의 도입 방식은 튜불리신-기초 사차화 약물 유닛들의 구현예들에서 제공된다.

[0188] 대표적인 튜불리신 약물들의 제조방법들 및 그들의 구조-활성 관계들은 샨카르 등에 의해 제공된다 (Shankar et al. "Synthesis and structure-activity relationship studies of novel tubulysin U analogs-effect on cytotoxicity of structural variations in the tubuvaline fragment" *Org. Biomol. Chem.* (2013) 11: 2273-2287; Xiangming et al. "Recent advances in the synthesis of tubulysins" *Mini-Rev. Med. Chem.* (2013) 13: 1572-8; Shankar et al. "Synthesis and cytotoxic evaluation of diastereomers and N-terminal analogs of tubulysin-U" *Tet. Lett.* (2013) 54: 6137-6141; Shankar et al. "Total synthesis and cytotoxicity evaluation of an oxazole analogue of tubulysin U" *Synlett* (2011) 2011(12): 1673-6; Raghavan et al. *J. Med. Chem.* (2008) 51: 1530-3; Balasubramanian, R. et al. "Tubulysin analogs incorporating desmethyl 및 dimethyl tubuphenylalanine derivatives" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2008) 18: 2996-9; 및 Raghavan et al. "Cytotoxic simplified tubulysin analogues" *J. Med. Chem.* (2008) 51: 1530-3).

[0189] "세포내 절단된" 및 "세포내 절단" 등의 용어들은 본 명세서에서 사용되는 바, 사차화 튜불리신 화합물의 사차 아민 및 항체 사이의 공유 결합이 파괴되고, 자유 삼차 아민-포함 약물 또는 세포 내의 표적화 분체로부터 해리된 컨쥬게이트의 다른 대사물을 유도하는, 세포 내에서 LDC 등 상의 대사적 공정 또는 반응을 말한다. LC의 절단된 분체들은 이에 따라 세포내 대사물들이다.

[0190] "생체유용성"은 본 명세서에서 사용되는 바, 환자에게 투여된 약물의 주어진 양의 전신적 유용성 (예로, 혈액/혈장 수준들)을 말한다. 생체유용성은 투여된 용량 형태로부터 일반적 순환에 도달하는 약물의 시간 (속도) 및 전체량 (정도) 둘 다의 측정을 표시하는 절대적 용어이다.

[0191] "개체"는 본 명세서에서 사용되는 바, 유효량의 LDC를 투여하여 유익을 얻을, 과다증식, 염증 또는 면역 장애를 가지거나 이러한 장애에 취약한 인간, 비-인간 영장류 또는 포유동물을 말한다. 개체의 비제한적인 예들은 인간, 래트, 마우스, 기니아피그, 원숭이, 돼지, 염소, 소, 말, 개, 고양이, 새 및 가금류를 포함한다. 전형적으로, 개체는 인간, 비-인간 영장류, 래트, 마우스 또는 개이다.

[0192] 용어 "억제하다" 또는 "의 억제"는 측정가능한 양으로 감소하거나, 전부 예방하는 것을 의미한다. 과다증식 세포들의 증식의 ADC로 억제는 전형적으로 세포 배양 (*시험관내*) 또는 이종이식 모델 (*생체내*)과 같은 적합한 테스트 시스템에서 미처리된 세포들 (운반체로 처리된 모의 시험)과 비교하여 결정된다. 전형적으로, 관심 있는 과다증식 세포들 또는 활성화된 면역-자극 세포들 상에 존재하지 않는 항원에 대한 표적화 분체를 포함하는 LDC는 음성 대조군으로서 사용된다.

[0193] 용어 "치료적 유효량"은 포유동물에서 질환 또는 장애를 치료하는 데 효과적인 약물의 양이다. 암의 경우, 약

물의 치료적 유효량은 암 세포들의 수를 감소시키고/거나; 종양 크기를 감소시키고/거나; 말초 기관들 내로 암 세포 침습을 억제하고/거나 (예로, 일정 정도 지연하고 바람직하게는 정지시킴); 종양 전이를 억제하고/거나 (예로, 일정 정도 지연하고 바람직하게는 정지시킴); 종양 성장을 일정 정도 억제하고/거나; 암과 연관된 하나 이상의 증상들을 일정 정도 완화할 수 있다. 약물이 기존의 암 세포들의 성장을 억제하고/거나 이들을 죽일 수 있는 정도로, 이것은 세포 증식억제 및/또는 세포 독성일 수 있다. 암 치료법을 위해, 효능은 예를 들면 시간 대비 질환 진행 (TTP)을 평가하고/거나 반응 속도 (RR)을 결정하여 측정될 수 있다.

[0194] 과다자극 면역 세포들로부터 유도된 면역 장애들의 경우에, 약물의 치료적 유효량은 과다자극 면역 세포들의 수, 그들의 자극 정도 및/또는 정상 세포들 내로 침습을 감소시키고/거나 과다자극 면역 세포들로 인해 조절이 곤란해진 면역계와 연관된 하나 이상의 증상들을 일정 정도 완화할 수 있다. 과다자극 면역 세포들로 인한 면역 장애들을 위해, 효능은 예를 들면 IL-1β, TNFα, INFɣ 및 MCP-1의 수준들과 같은 하나 이상의 사이토카인 수준들 또는 고전적으로 활성화된 대식세포들의 수들을 포함하는 하나 이상의 염증 대리인자들을 평가하여 측정될 수 있다.

[0195] 본 발명의 일정 관점들에서, 리간드 약물 컨쥬게이트들은 표적된 세포 (예로, 과다증식 세포 또는 과다자극 면역 세포)의 표면 상의 항원과 연관되고, 리간드 약물 컨쥬게이트는 다음으로 수용체-매개성 세포내입을 통해 표적 세포 내로 흡수된다. 일단 세포 내부라면, 링커 유닛들 내의 하나 이상의 절단 유닛들이 절단되어 삼차 아민-포함 약물의 방출을 가져온다. 방출된 삼차 아민-포함 튜불리신 약물은 다음으로 자유롭게 세포질에서 이동하고, 세포 독성 또는 세포 증식억제 활성들을 유도하거나, 과다자극 면역 세포들의 경우 대안적으로 전-염증 신호 전달을 억제할 수 있다. 본 발명의 또 다른 관점에서, 사차화 약물 유닛은 표적 세포 외부지만 표적 세포의 인접부에서 리간드 약물 컨쥬게이트로부터 절단되고, 이로써 방출된 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물은 후속하여 거리가 먼 부위에서 방출되지 않고 세포를 침투한다.

[0196] "담체"는 용어가 본 명세서에서 사용되는 바, 화합물과 함께 투여되는 희석제, 아쥬반트 또는 부형제를 말한다. 이러한 약제학적 담체들은 물과 같은 액체들 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 오일들을 포함하는 땅콩 오일, 콩 오일, 미네랄 오일, 참깨 오일과 같은 오일들일 수 있다. 담체들은 식염수, 아카시아검, 젤라틴, 전분 페이스트, 탈크, 케라틴, 실리카 콜로이드, 우레아일 수 있다. 또한, 보조, 안정화, 비후화, 광택화 및 채색 제제들일 수 있다. 일 구현예에서, 환자에게 투여될 때 화합물 또는 조성물 및 약제학적으로 허용가능한 단체들은 무균이다. 물은 화합물들이 정맥 내로 투여될 때 대표적인 담체이다. 식염수 용액들 및 수용성 텍스트로스 및 글리세롤 용액들이 또한 액체 담체들로서, 상세하게 주사가능 용액들을 위해 사용될 수 있다. 적합한 약제학적 담체들은 전분, 포도당, 락토스, 설탕, 젤라틴, 맥아, 백미, 밀가루, 초크, 실리카겔, 소듐 스테아레이트, 글리세롤 모노스테아레이트, 탈크, 염화나트륨, 건조 분유, 글리세롤, 프로필렌, 글리콜, 물 및 에탄올과 같은 부형제들도 역시 포함한다. 본 발명의 조성물들은 원하는 경우라면, 소량들의 습윤제들 또는 에멀전화제들 또는 pH 완충제들도 역시 포함할 수 있다.

[0197] "치료하다" 및 "치료" 등의 용어들은 달리 지시되지 않으면, 암의 발생 또는 확산 또는 만성 염증으로부터 조직 손상과 같은 원치않는 생리학적 변화 또는 장애를 억제하거나 지연 (감축)하는 요법적 치료 및 재발을 예방하는 예방적 척도들을 말한다. 전형적으로, 이러한 요법적 치료들의 유익하거나 바람직한 임상적 결과들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 검출가능하거나 하지 않거나 상관없이 증상들의 완화, 질환의 정도의 감소, 안정화된 (예로, 악화되지 않음) 질환의 상태, 질환 진행의 지연 또는 감속, 질환 상태의 개선 또는 경감 및 소강 상태 (부분적 또는 전부)를 포함한다. "치료"는 치료를 받지 않는 경우 기대되는 생존 또는 삶의 질과 비교하여 연장된 생존 또는 삶의 질을 또한 의미한다. 치료의 필요를 가진 개체들은 이미 병태 또는 장애를 가졌던 개체들 뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 개체들을 포함한다.

[0198] 만성 염증과 관련된 암 또는 질환 상태의 맥락에서, 용어 "치료하는"은 종양 세포들, 암 세포들 또는 종양을 억제하거나, 종양 세포들 또는 암 세포들의 복제를 억제하거나, 종양 세포 또는 암 세포의 전파를 억제하거나, 전반적 종양 부담을 감축하거나, 암성 세포들의 수를 감소하거나, 전-염증성 면역 세포들의 복제 또는 자극을 억제하거나, 조절 곤란한 면역계의 만성 염증 상태를 억제하거나 감소하거나, 자가면역 병태 또는 질환을 가진 개체들이 겪는 발진들의 빈도 및/또는 강도를 감소하거나, 암 또는 과다-면역 자극된 질환 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상들을 개선하는 것의 일부 또는 전부를 포함한다.

[0199] "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 명세서에서 사용되는 바, 약제학적으로 허용가능한 화합물들의 유기 또는 무기 염들을 말한다. 화합물은 전형적으로 적어도 하나의 아미노기를 포함하고, 따라서 산 부가 염들이 이러한 아미노기로 형성될 수 있다. 대표적인 염들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 설페이트, 시트레이트, 아세테이

트, 옥살레이트, 염소, 브롬, 요오드, 니트레이트, 비설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타트레이트, 올레이트, 탄네이트, 판토테네이트, 비타트레이트, 아스코베이트, 숙시네이트, 말레이트, 젠티시네이트., 퓨마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트 및 파모에이트 (예로, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염들을 포함한다.

[0200] 약제학적으로 허용가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 짝 이온과 같은 또 다른 분자의 포함이 관여할 수 있다. 짝 이온은 모 화합물 상의 전하를 안정화하는 임의의 유기 또는 무기 분체일 수 있다. 또한 약제학적으로 허용가능한 염은 그의 구조에 하나 이상의 전하를 가진 원자를 가질 수 있다. 복수의 전하를 가진 원자가 약제학적으로 허용가능한 염의 일부인 경우들은 복수의 짝 이온들을 가질 수 있다. 따라서, 약제학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 전하를 가진 원자들 및/또는 하나 이상의 짝 이온들을 가질 수 있다. 전형적으로, 사차화 튜불리신 약물 유닛은 약제학적으로 허용가능한 염 형태이다.

[0201] 전형적으로, 약제학적으로 허용가능한 염은 다음에 기술된 것들로부터 선택된다: P. H. Stahl 및 C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich: Wiley-VCH/VHCA, 2002. 염 선택은, 의도된 투여의 경로(들)에 의존한 다양한 pH 수치들에서 적당한 수용성 용해도, 유동 특징들을 가진 결정성, 취급에 적합한 낮은 흡습성 (예로, 물 흡수 대비 상대 습도) 및 가속된 조건들 하에 화학적 및 고체-상태 안정성을 결정하여 요구된 보관 기간 (예로, 40℃ 및 75% 상대 습도에서 보관될 때 분해 또는 고체-상태 변화들을 결정함)을 포함하는 약물 산물이 나타내야 하는 성질들에 의존한다.

[0202] "로딩", "약물 로딩" 또는 "페이로드 로딩" 등의 용어는 LDC들의 집단에서 (예로, 동일하거나 다른 부착 위치를 가지지만 필수적으로 구조가 일치하는 부착된 D^+ 유닛들의 수가 다른 LDC 조성물), 페이로드들의 평균 수 ("페이로드" 또는 "페이로드들"은 본 명세서에서 "약물" 및 "약물들"과 상호교환적으로 사용됨)을 나타내거나 이를 말한다. 약물 로딩은 표적화 제제 당 1개부터 24개 약물들까지 범위를 가질 수 있다. 이것은 때로 DAr 또는 약물 대 표적화 분체 비율이라고 언급된다. 본 명세서에서 기술된 LDC들의 조성물들은 전형적으로 1개 내지 24개 또는 1개 내지 20개의 DAR을 가지고, 일정 관점들에서 1개 내지 8개, 2개 내지 8개, 2개 내지 6개, 2개 내지 5개 및 2개 내지 4개의 DAR을 가진다. 전형적인 DNA 수치들은 약 2개, 약 4개, 약 6개 및 약 8개이다. 항체 당 약물의 평균 수 또는 DAR 수치는 UV/가시광선 분광분석법, 질량 분광측정법, 엘라이자 검정법 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특성화될 수 있다. 정량적인 DAR 수치도 역시 결정될 수 있다. 일정 경우들에서, 특정한 DAR 수치를 가지는 균질한 LDC들의 분리, 정제 및 특성화가 역상 HPLC 또는 전기영동법과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. DAR은 표적화 제제 상의 부착 부위들의 수에 의해 제한될 수 있다.

[0203] 예를 들면, 표적화 제제가 항체이고 부착 부위가 시스테인 티올일 때, 항체는 L_B'-포함 분체와 반응하는 단 하나 또는 여럿의 충분한 반응성을 가진 티올 기들을 가질 수 있다. 때로, 시스테인 티올은 사슬간 디설파이드 결합에 참여하는 시스테인 잔기로부터 유래한 티올기이다. 또한 때로, 시스테인 티올은 사슬간 디설파이드 결합에 참여하지 않았지만 유전자 조작을 통해 도입되었던 시스테인 잔기의 티올기이다. 전형적으로, D^+ 분체들의 이론적인 최대 이하가 결합 반응 동안 항체와 결합된다. 예를 들면, 항체는 가장 반응성이 큰 리신 기들만이 해당 분체와 반응할 수 있기 때문에, L_B'-포함 분체와 반응하지 않는 많은 리신 잔기를 포함할 수 있다.

[0204] I. 구현예들

[0205] 본 명세서에서는 전형적으로 정상 세포들 또는 비정상 세포들이 없는 정상 세포들의 환경과 비교하여 과다증식 세포들 또는 과다-활성화된 면역 세포들에게 또는 이러한 비정상 세포들의 인접부로 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물의 선호적 전달을 할 수 있고, 이에 따라 이들 비정상 세포들을 특징으로 하는 질환들 및 병태를 치료하는 데 유용한 리간드-약물 컨쥬게이트들 (LDC)을 제공한다.

[0206] 1.1 일반:

[0207] LDC는 세 가지 주요 성분들을 가진다: (1) 전형적으로 비정상 또는 원치않는 세포들이 정상 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 존재하는 다른 분체들과 비교하여 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 존재하거나, 정상 세포들 또는 전형적으로 비정상 또는 원치않는 세포들이 없는 정상 세포들의 환경과 비교하여 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 더욱 풍부하게 존재하는 표적화 분체와 선택적으로 결합하는 표적화 제제에 해당하거나 이를 도입하는 리간드 유닛; (2) 삼차 아민 질소 원자의 사차화에 의해 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물의 구조를 도입하거나 이에 해당하는 사차화

튜불리신 약물 유닛 (D^+); 및 (3) 리간드 유닛과 D^+를 연결하고, 리간드 유닛을 통해 조건적으로 표적된 비정상 또는 원치않는 세포들 내에 또는 그의 인접부에 자유 삼차 아민-포함 튜불리신을 방출할 수 있는 링커 유닛.

[0208] 본 발명에서 사용되는 튜불리신 화합물은 원핵 세포들과 비교하여 포유동물 세포들 상에서 일차적 또는 선택적으로 그의 효과 (예로, 세포 독성, 세포 증식억제 효과)를 발휘하는 것이다. 일정 관점들에서, 표적화 분체는 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 원치않는 세포들 상에서 선호적으로 관찰되는 세포외 발현된 막 단백질의 에피토프이다. 비정상 또는 원치않는 세포들 (예로, 표적화 세포들)에 대한 특이성은 D가 도입되는 LDC의 리간드 유닛 (L)으로부터 생긴다. L 및 D^+에 추가하여, 비정상 또는 원치않는 세포들을 표적하는 LDC는 사차화 튜불리신 약물 유닛을 리간드 유닛과 공유적으로 상호연결하는 링커 유닛을 가진다. 일정 관점들에서, 리간드 유닛은 비정상 포유동물 세포들을 인식하는, 대표적인 표적화 제제인 항체로부터 유래한다.

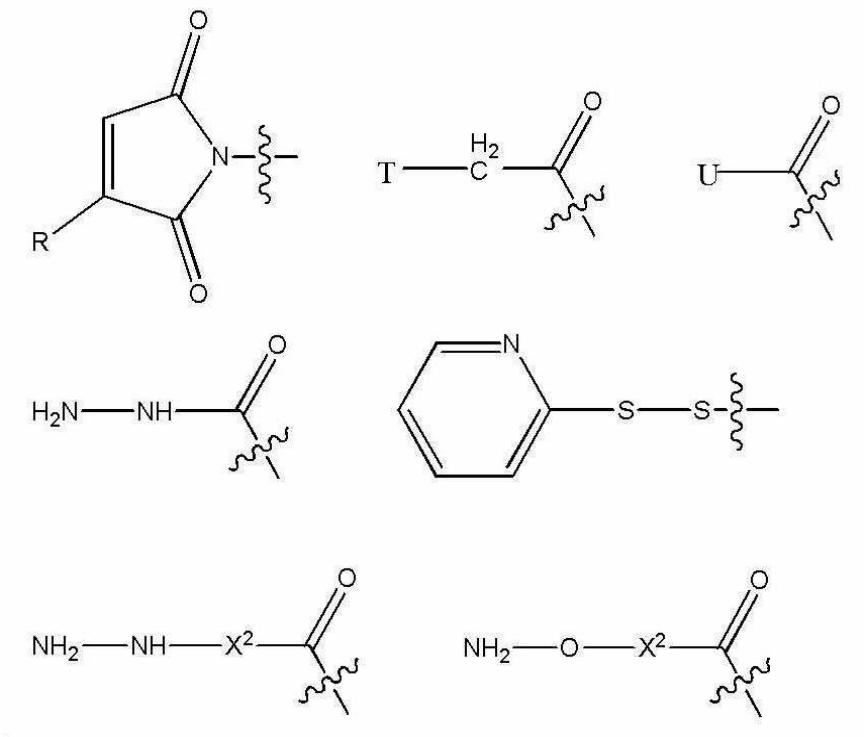
[0209] 일정 관점들에서 리간드 유닛에 의해 인식되는 표적화 분체는 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 원치않는 세포들 상에서 선호적으로 관찰되는 세포외 발현된 막 단백질의 에피토프이다. 일정 이들 관점들에서 및 심화 요구사항으로서, 리간드 유닛에 의해 표적된 막 단백질은 유효량의 세포 독성, 세포 증식억제, 면역-억제 또는 항-염증 튜불리신 화합물을 선호적으로 비정상 세포들에게 세포내 전달하도록 충분한 사본수를 가지고, LDC의 결합 시 내재화되어야 한다.

[0210] 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물은 전형적으로 미결합 형태로 투여될 때 말초성 역효과를 나타낸다. 따라서, 해당 화합물은 그의 LDC들에 의해 선택적으로 전달될 필요가 있어 LDC의 링커 유닛은 표적화 리간드 유닛 및 튜불리신 화합물이 방출되는 D^+ 사이의 연결다리로서 작용하는 단순한 수동적 구조가 아니지만, 표적화 부위로 그의 전달에 이르기까지 LDC의 투여 부위로부터 안정성을 가지도록 조심스럽게 조작되어야 하고, 다음으로 활성을 가진 튜불리신 화합물을 효율적으로 방출해야 한다. 해당 작업을 달성하도록, 표적화 제제는 L_B'-포함 분체와 반응하여 리간드 약물 컨쥬게이트 내에서 L_B-포함 분체를 형성한다. L_B-포함 분체가 이와 같이 형성될 때, 결과로 나온 리간드 약물 컨쥬게이트는 전형적으로 표적화 분체 (리간드 유닛의 형태로), 일차 링커 (L_R)라고도 역시 약칭되는 리간드 공유 결합 유닛 (L_B), 사차화 튜불리신 화합물 (D^+) 그리고 L_B 및 D^+ 사이에 진입하는 이차 링커 (L_O)로 구성된다.

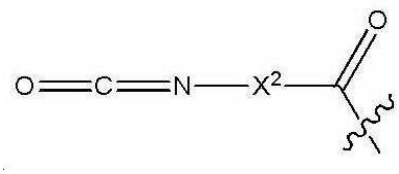
[0211] 1.1 일차 링커 (L_R):

[0212] 일차 링커 (L_R)는 리간드 공유 결합 유닛 (L_B) 또는 리간드 공유 결합 유닛 전구체 (L_B')이고, 전형적으로 화학식 L_B'-L_O-D^+을 가지는 약물 링커 화합물에서 LDC의 링커 유닛 또는 L_B'-L_O와 같은 L_B'-포함 분체의 성분으로서 존재한다. L_B'-포함 분체의 일차 링커는 표적화 제제의 전자친화성 또는 핵친화성 기능기와 반응할 수 있는 기능기로 구성된다. 해당 반응의 결과로서, 표적화 제제는 리간드 유닛으로서 L_B를 통해 일차 링커와 공유 결합되고, 여기에서 일차 링커는 현재 L_B'으로부터 유래한 기능기를 가지는 L_B이다.

[0213] 일정 구현예들에서, L_B'-포함 분체에서 L_B'는 구조



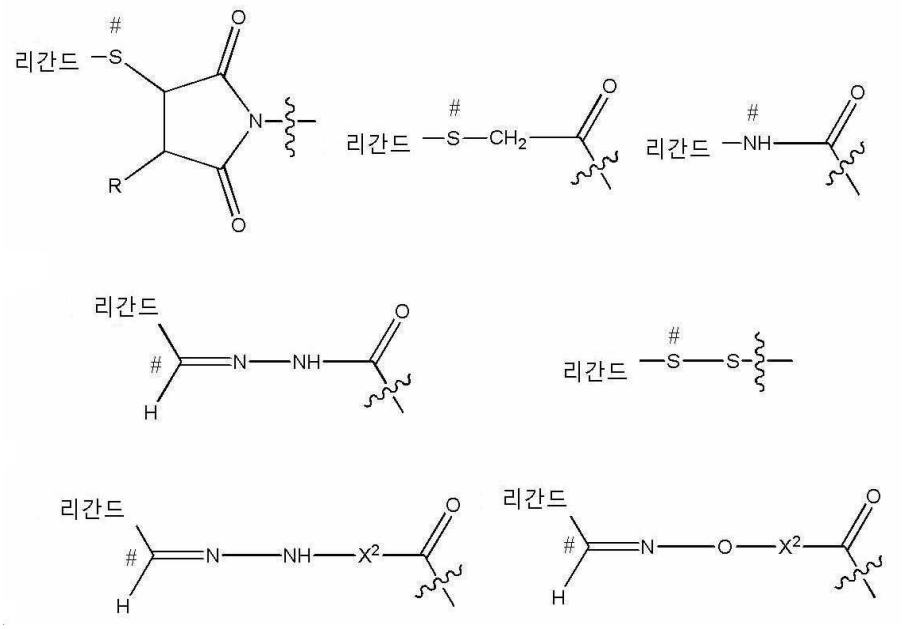
[0214]

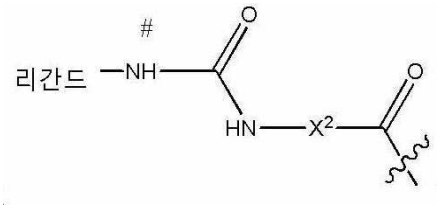


[0215]

[0216] 중 하나를 가지고, 여기에서 R은 수소 또는 C_1-C_6 선택적으로 치환된 알킬이고; T는 -Cl, -Br, -I, -O-메실 또는 -O-토실 또는 다른 설포네이트 이탈기이고; U는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-N-숙시니미드, -O-(4-니트로페닐), -O-펜타플루오로페닐, -O-테트라플루오로페닐 또는 -O-C(=O)-OR^{57}이고; X^2는 C_1-$_{10}$ 알킬렌, C_3-C_8-탄화고리, -O-(C_1-C_6 알킬), -아릴렌-, C_1-C_{10} 알킬렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_6-탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, C_3-C_8-헤테로고리, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -C_3-C_8-헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌, -(CH_2CH_2O)$_u$ 또는 -CH_2CH_2O)$_u$-CH_2-이고, 아래 첨자 u는 1부터 10까지의 범위를 가지는 정수이고, R^{57}은 C_1-C_6 알킬 또는 아릴이고, 물결선은 L_0의 서브유닛과 공유 결합을 표시한다.

[0217] 표적화 제제의 전자친화기 또는 핵친화기와 반응 시, L_B'은 하기에 예시된 바와 같이 이러한 반응 중 하나가 일어난 리간드-L_B-분체로 전환되고,

[0218] 

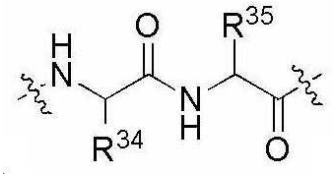
[0219] 

[0220] 여기에서 표시된 (#) 원자는 리간드의 반응성 분체로부터 유래하고, X^2는 정의된 바와 같다.

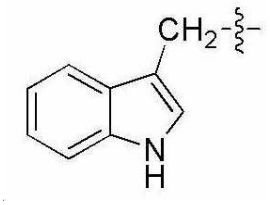
[0221] 1.2 이차 링커들 (L_O):

[0222] LDC 또는 그의 L_B'-포함 전구체에서 이차 링커들은 일차 링커 (L_R) 및 사차화 약물 유닛 (D^+) 사이에 위치하는 유기 분체로서, 과다-증식성 세포들, 과다-활성화된 면역 세포들 또는 LDC에 의해 표적된 다른 비정상 또는 원치않는 세포들 상에, 내에 또는 그의 인접부에 존재하는 그의 동족 (cognate) 표적화 분체와 LDC의 표적화 분체의 선택적 결합에 후속하여, LDC의 링커 유닛 내의 절단가능 유닛 (W 또는 W')의 프로세싱을 제공하는 것이다. 일정 구현예들에서, W는 과다-증식성 세포들 또는 과다-활성화된 면역 세포들 내에 존재하는 프로테아제의 기질을 제공한다. 바람직하게, 과다-증식성 세포들 또는 과다-활성화된 면역 세포들의 존재 시 전형적이지 않은 정상 세포들에 의해 배출되는 프로테아제들에 의해 인식되지 않거나, 비-표적된 약물 방출 또는 그의 LDC로부터 미성숙한 방출로 인해 삼차 아민-포함 약물에 대한 전신 노출을 최소화하도록 전신 순환을 가지는 프로테아제들의 기질들인 이들 절단 유닛들이다. 더욱 바람직하게, 조절성 프로테아제들 또는 LDC가 특이적으로 결합하였던 막-표면 수용체의 내재화 시 LDC가 전달되는 세포 구획들인 리소좀들에서 발견되는 프로테아제들인 이들 프로테아제들이다. 조절성 및 리소좀 프로테아제들은 대표적인 세포내 프로테아제들이다.

[0223] 일 구현예에서, 이차 링커 내의 W는 구조

[0224] 

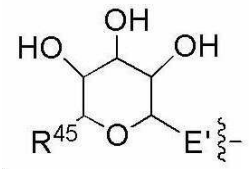
[0225] 를 가지는 디펩타이드 분체를 포함하거나 이로 구성되고, 여기에서 R^{29}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조

[0226] 

[0227] 이고, R^{30}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 분체는 조절성 또는 리소좀 프로테아제의 인식 부위를 제공한다.

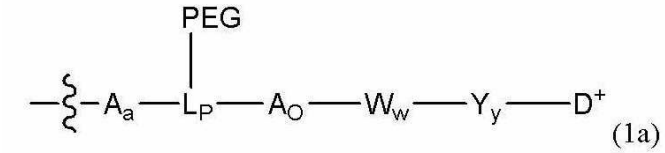
[0228] 바람직한 구현예들에서, 디펩타이드는 발린-알라닌 (val-ala)이다. 또 다른 바람직한 구현예에서, W는 디펩타이드 발린-시트룰린 (val-cit)을 포함하거나 이로 구성된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, W는 디펩타이드 트레오닌-글루탐산 (thr-glu)을 포함하거나 이로 구성된다. 다른 구현예들에서, W는 단일한 자연적으로-생기는 L-아미노산, 바람직하게는 L-글루타메이트 또는 L-리신이다. 일정 이들 구현예들에서, 디펩타이드 분체 또는 L-아미노산은 알라닌 또는 시트룰린 카복실산 기능기 또는 글루타메이트의 알파 카복실산 기능기 및 SI의 아릴 또는 헤테로아릴 아미노기 사이에 형성된 아미드 결합을 통해 Y의 자가-희생 분체 (SI)와 공유 결합된다. 따라서 이들 구현예들에서, SI는 아릴아민 또는 헤테로아릴아민 분체를 포함하고, 전술된 디펩타이드 분체의 카복실산 기능기는 아릴아민 분체의 아미노 질소와 아닐리드 결합을 형성한다.

[0229] 또 다른 구현예에서, 이차 링커 내의 W'는 세포내 위치한 글리코시다제의 인식 부위를 가지는 글리코시드-결합된 탄수화물 분체를 포함한다. 이들 구현예들에서, W'는 글리코시드 결합을 통해 E'과 결합된 탄수화물 분체이고, 여기에서 W'-E'는 E'으로부터 W'의 절단을 위한 인식 부위이고, E'은 W'가 화학식 -Y(W')-의 글루쿠로니드 유닛 내에 부착된 자가-희생 스페이서 유닛을 포함하는, 선택적으로 치환된 헤테로원자이다. 이들 구현예들에서, W'-E'는 전형적으로 구조

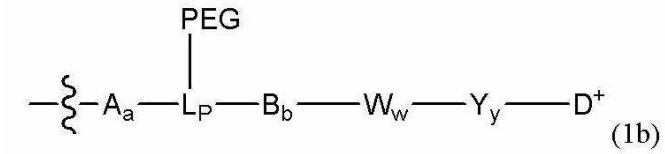
[0230] 

[0231] 를 가지고, 여기에서 R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이고, E'는 탄수화물 분체 및 Y의 자가-희생 분체 (물결선으로 표시된 바와 같음)와 결합된 -O-, -S- 또는 -NH-와 같은 헤테로원자 분체이고, 탄수화물 분체와 결합은 글리코시다제의 인식 부위를 제공한다. 바람직하게, 해당 부위는 리소좀 글리코시다제에 의해 인식된다. 일정 구현예들에서, 글리코시다제는 R^{45}이 $-CO_2H$일 때와 같이 글루쿠로니다제이다.

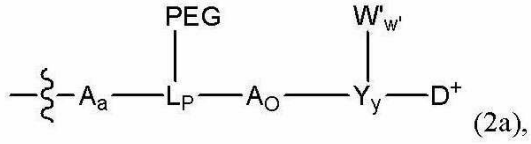
[0232] 이차 링커 유닛 (L_0)은 W 또는 W'에 추가하여 스페이서 (Y) 유닛 및 $-L_P(PEG)-$ 분체도 역시 포함하고, 추가적으로 (1a) 및 (1b)의 L_0-D^+ 구조들로 나타낸 선형의 관계 또는 (2a) 및 (2b)의 L_0-D^+ 구조들로 나타낸 직각의 관계로 W/W'의 측면에서 각각 배열된 두 번째 스트레처 유닛 (A_0) 또는 분지 유닛 (B)을 포함하고,



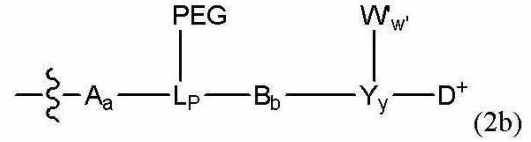
(1a)



(1b)



(2a),



(2b)

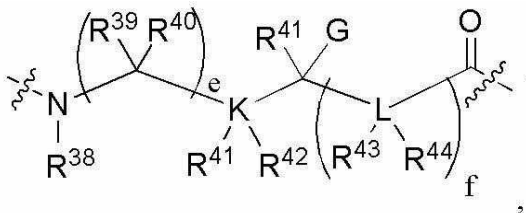
[0233]

[0234] 여기에서 A_a는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A_O는 두 번째 조건부 스트레처 유닛이고; W_w 및 $W'_{w'}$은 절단가능 유닛들이고; Y_y는 스페이서 유닛, 아래 첨자들 a 및 b은 독립적으로 0 또는 1이고, 아래 첨자 w 또는 w'는 1이고, 아래 첨자 y는 1이다. 아래 첨자 a가 1일 때 A_a 앞의 물결선은 L_B' 또는 L_B (LDC 내로 도입 이후에 L_B'로부터 나옴)와 해당 L_0 서브유닛의 공유 결합을 표시한다. 아래 첨자 a가 0일 때 물결선은 구조 (1a), (1b) (2a) 또는 (2b)에서 $-L_P(PEG)-$ 분체와 L_B' 또는 L_B의 공유 결합을 표시한다.

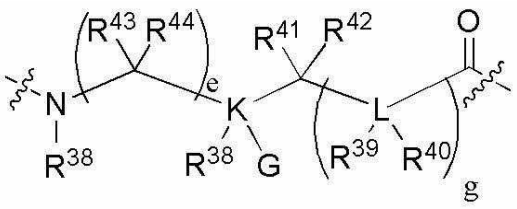
[0235] 바람직한 구현예들에서, 아래 첨자 a는 1이다. 다른 바람직한 구현예들에서, $-L_O-D^+$는 (2a) 또는 2(b)의 구조를, 더욱 바람직하게는 A_O가 존재할 때 또는 아래 첨자 b가 0일 때 가진다. 상세하게 바람직한 구현예들에서, $-L_O-D^+$는, A_O가 존재하고 A도 역시 존재하고 아래 첨자 b가 1인 (2a)의 구조를 가진다.

[0236] L_O에서 일정 대표적인 A/A_O, W 및 Y 분체들 및 그들의 치환기들은 본 명세서에서 참고문헌으로 통합되어 있는 국제특허출원 제 WO 2004/010957호, 제 WO 2007/038658호, 미국 특허들 제 6,214,345호, 제 7,498,298호, 제 7,968,687호 및 제 8,163,888호, 및 미국 특허출원들 제 2009-0111756호, 제 2009-0018086호 및 제 2009-0274713호에 기술되어 있다.

[0237] 일정 구현예들에서, A_O, A 또는 그의 서브유닛들은 구조



(3),



(4)

[0238]

[0239] 를 가지고, 여기에서 물결선은 L_O의 잔여부 내의 공유 결합을 표시하고, A_O의 경우 (1a) 내의 구조에서 카보닐 분체로의 물결선은 디펩타이드 분체 또는 Y가 Y 및 D^+의 측면에서 선형으로 배열될 때 W를 포함하는 자연적으로-생기는 L-아미노산의 아미노 말단과 부착점을 나타내거나, (1b) 내에서는 W'가 Y와 결합되고 Y 및 D^+에 관하여 직각으로 배열되는 본 명세서에서 기술된 Y의 자가-희생 분체와 부착점을 나타내고, 둘 중 하나의 구조의 아미노 분체로의 물결선은 (1a) 및 (1b) 내에서 $-L_P(PEG)$의 Lp의 카보닐-포함 기능기와 부착점을 나타내고;

[0240] K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고;

[0241] 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고;

[0242] G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{PR})(R^{PR})$이고;

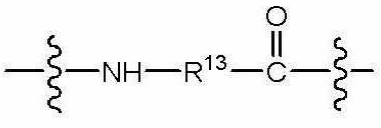
[0243] R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다는 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬 또는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 R^{41}, R^{42}를 포함하거나; R^{43}, R^{44}는 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬 또는 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자와 함께 R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}을 포함하고, 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들은, K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함한다.

[0244] 일정 구현예들에서, R^{38}는 수소이다. 다른 구현예들에서 $-K(R^{41})(R^{42})$는 $-(CH_2)$-이다. 다른 구현예들에서, 아래 첨자 e가 0이 아닐 때, R^{39} 및 R^{40}는 각각의 출현 시 수소이다. 다른 구현예들에서, 아래 첨자 f가 0이 아닐 때, $-L(R^{43})(R^{44})$-는 각각의 출현 시 $-CH_2$-이다.

[0245] 바람직한 구현예들에서, G는 $-CO_2H$이다. 다른 바람직한 구현예들에서, K 및/또는 L은 C이다. 다른 바람직한 구현예들에서, 아래 첨자 e 또는 f는 0이다. 보다 다른 바람직한 구현예들에서, e + f은 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

[0246] 일정 구현예들에서, A_0, A 또는 그의 서브유닛은 $-NH-C_1-C_{10}$ 알킬렌-C(=O)-, $-NH-C_1-C_{10}$ 알킬렌-NH-C(=O)-C_1-C_{10} 알킬렌-C(=O)-, $-NH-C_1-C_{10}$ 알킬렌-C(=O)-NH-C_1-C_{10} 알킬렌 (C=O)-, $-NH-(CH_2CH_2O)_s-CH_2(C=O)$-, -NH-($C_3$-$C_8$ 탄화고리)(C=O)-, -NH-(아릴렌-)-C(=O)- 및 -NH-(C_3-C_8 헤테로고리-)C(=O)의 구조를 가진다.

[0247] 다른 구현예들에서, A_0, A 또는 그의 서브유닛은 구조

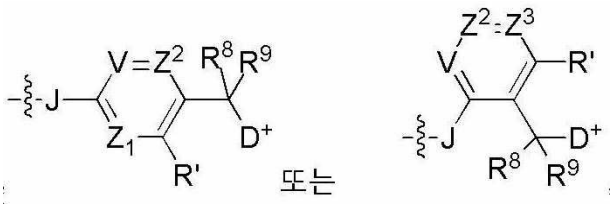
[0248] 

[0249] 를 가지고, 여기에서 R^{13}은 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-, $-C_3-C_8$ 탄화고리-, -아릴렌-, $-C_1-C_{30}$ 헤테로알킬렌-, $-C_3-C_8$ 헤테로고리-, $-C_1-C_{10}$알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-C_1-C_{10}$알킬렌-(C_3-C_8 탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10}알킬렌-, $-C_1-C_{10}$알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -(C_3-C_8 헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-(CH_2CH_2O)_{1-10}(-CH_2)_{1-3}$- 또는 $-(CH_2CH_2NH)_{1-10}(-CH_2)_{1-3}$-이다. 일정 구현예들에서, R^{13}는 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌- 또는 $-C_1-C_{30}$ 헤테로알킬렌-이다. 일정 구현예들에서, R^{13}는 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-, $-(CH_2CH_2O)_{1-10}(-CH_2)_{1-3}$- 또는 $-(CH_2CH_2NH)_{1-10}(-CH_2)_{1-3}$-이다. 일정 구

현예들에서, R^{13}는 $-C_1-C_{10}$ 알킬렌-폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리에틸렌이민이다.

[0250] 더욱 바람직한 구현예들에서, A_0, A 또는 그의 서브유닛은 구조에 해당하거나 알파-아미노산, 베타-아미노산 또는 다른 아민-포함 산의 잔기이다. 단일 유닛으로서 A 및 A의 서브유닛들 A_{1-4}의 다른 구현예들은 L_R-L_0의 화학식을 가지는 링커 유닛들의 구현예들에서 기술된다.

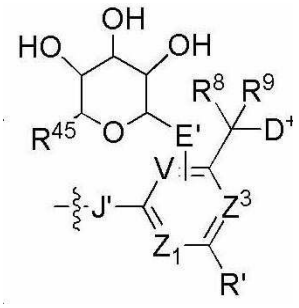
[0251] 일정 구현예들에서, 스페이서 유닛들은 Y (예로, Y는 자가-희생 스페이서 유닛을 포함)와 공유 결합된 W의 효소적 프로세싱이 후속하는 1,4- 또는 1,6-제거 반응을 거칠 수 있다. 일정 구현예들에서, L_0에서 W와 선형으로 배열된 $Y-D^+$는 구조

[0252] 

[0253] 를 가지고, 여기에서 V, Z^1, Z^2 및 Z^3는 독립적으로 $-C(R^{24})=$ 또는 $-N=$이고; U는 -O-, -S- 또는 $-N(R^{25})-$이고; R^{24}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{25}$, $-SR^{26}$, $-N(R^{27})(R^{28})$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 $-C(R^{29})=C(R^{30})-R^{31}$이고; R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^{26}은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^{27} 및 R^{28}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나 R^{27} 및 R^{28} 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리를 포함하고; R^{29} 및 R^{30}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{31}은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, $-C(=O)OR^{32}$ 또는 $-C(=O)NR^{32}$이고, R^{32}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이거나, R^{24} 둘 다가 수소가 아닌 경우라면 전자 공여기이고; J가 -O-, S- 또는 $-N(R^{33})-$이고; R^{33}은 수소 또는 메틸이고;

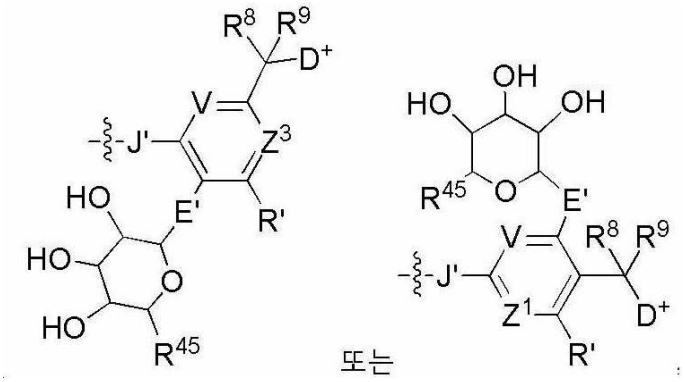
[0254] J로의 물결선은 SI의 (헤테로)아릴렌 분체를 1,4- 또는 1,6-제거 방향으로 충분히 안정화하도록 J의 전자 공여 능력을 억제하는 W의 기능기를 포함하는 J의 공유 결합을 나타내고, J의 효소적 프로세싱은 삼차 아민-포함 튜불리신 약물로서 Y와 결합된 D^+를 방출하도록 (예로, J가 W의 카보닐-포함 기능기의 카보닐 분체와 결합될 때) 제거를 촉발하는 해당 능력의 억제 곤란을 유도한다.

[0255] 다른 구현예들에서, W' 및 Y는 L_0에서 직각으로 배열되고 (예로, 링커 유닛 내에서 -Y(W')-), 여기에서 Y의 SI는 글리코시다제의 인식 부위를 가지는 글리코시드-결합 탄수화물 분체와 결합되고, Y의 SI가 관여하는 직각의 배열은 구조를 가지고,



[0256]

[0257] 여기에서 E'은 V, Z^1, Z^2 (예로, E'와 결합되지 않음)가 =C(R^{24})- 또는 =N-로 정의되는 경우라면, V, Z^1, Z^3 중 하나와 결합된다. 바람직한 구현예들에서, Y의 SI가 관여하는 직각의 배열은 구조



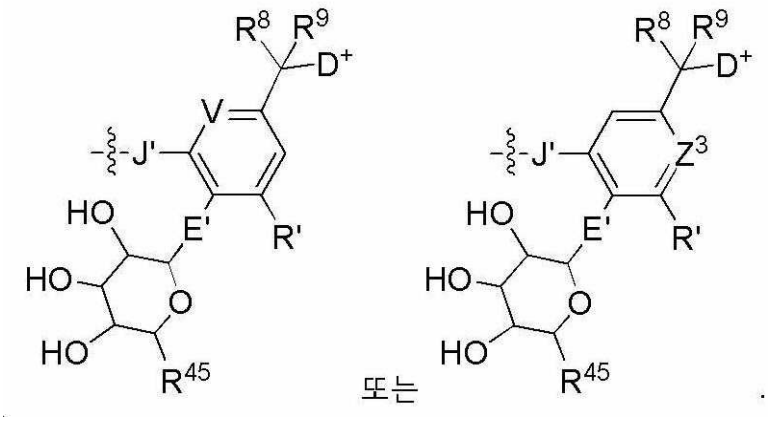
[0258] 또는

[0259] 로 나타내고, 여기에서 V, Z^1 및 Z^3는 독립적으로 -C(R^{24})= 또는 -N=이고; R^{24}는 독립적으로 수소, 할로겐, $-NO_2$, -CN, $-OR^{25}$, $-SR^{26}$, $-N(R^{27})(R^{28})$, $-C(R^{29})=C(R^{30})-R^{31}$, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고;

[0260] R^{25}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^{26}은 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^{27} 및 R^{28}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나 R^{27} 및 R^{28} 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리를 정의하고; R^{29} 및 R^{30}은 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{31}은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴, 선택적으로 치환된 헤테로아릴, -CN, $-C(=O)OR^{32}$ 또는 $-C(=O)NR^{32}$이고, R^{32}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고;

[0261] R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이거나, 전자 수용기이고; R^{45}는 $-CH_2OH$, $-CO_2H$이고; E'는 -O- 또는 -NH-이고; J'는 -NH-이고; D^+는 사차화 약물 유닛들에 대하여 기술된 구현예들에서 정의된 바와 같다.

[0262] 더욱 바람직한 구현예들에서, Y의 SI가 관여하는 직각의 배열은 구조



[0263]

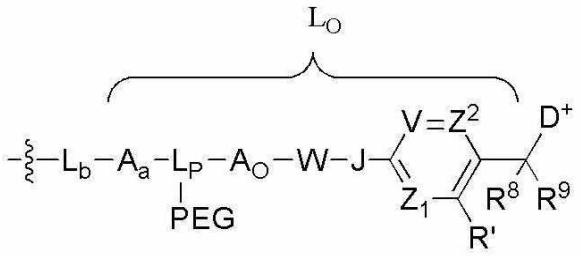
[0264] 를 가진다.

[0265] 바람직한 구현예들에서, -E'-는 -O- 또는 -NH-이고, V 또는 Z^3는 =C(R^{24})이고, R^{24}는 수소 또는 전자 수용기이다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^8 및 R^9는 수소이고, V, Z^1 또는 Z^2는 =CH-이다. 다른 바람직한 구현예들에서, -J'-는 -NH이고, V, Z^1 또는 Z^2는 =CH-이고, R'은 수소 또는 전자 수용기, 바람직하게 -Cl, -F 또는 $-NO_2$이다.

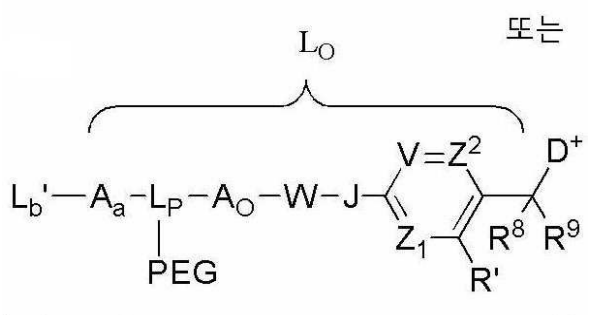
[0266] 1.3 링커 유닛들로서 L_R-L_O

[0267] 본 명세서에서 개시된 임의의 상기 자가-희생 분체들과 부착된 사차화 약물 유닛 (D^+)은, 튜불리신 화합물의 C-말단 성분의 삼차 아민이 사차화되고 (예로, D^+가 사차화 삼차 아민-포함 튜불리신 화합물임), 사차화 질소가 자가-희생 스페이서 유닛에서 SI 분체의 벤질 위치와 부착된 임의의 사차화 튜불리신 화합물을 나타낸다.

[0268] 일정 구현예들에서, -L_B-L_O-D^+ 또는 L_B'-L_O-D^+는 구조



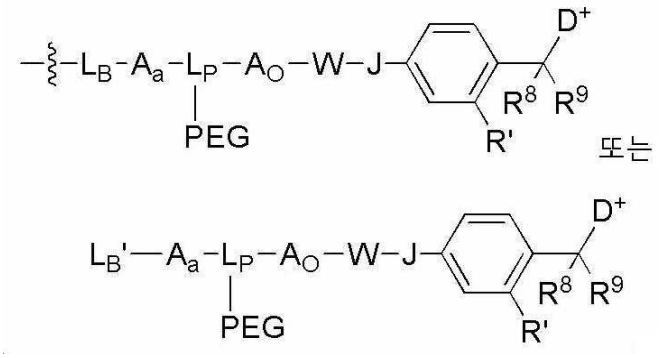
[0269]



[0270]

[0271] 를 가지고, 여기에서 V, Z^1 및 Z^2는 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, 독립적으로 선택된 R^{24}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 전자 공여기이고, R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, J는 -O- 또는 -N(R^{33})이고, R^{33}는 수소 또는 저급 알킬이다.

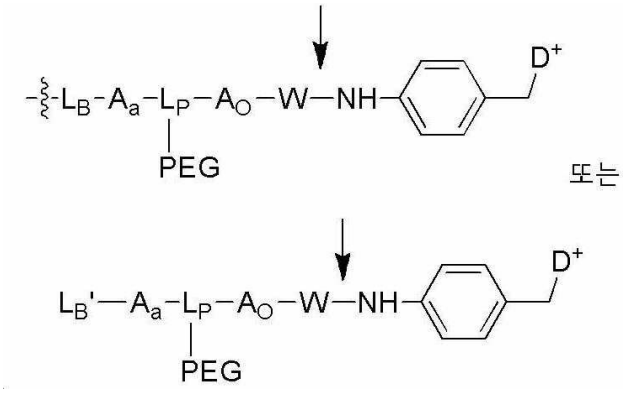
[0272] A, W 및 Y가 선형의 입체 형태를 가진 바람직한 구현예들에서, $-L_B-L_O-D^+$ 또는 $L_B'-L_O-D^+$는 구조



[0273]

[0274] 를 가진다.

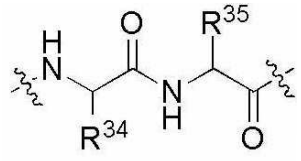
[0275] A, W 및 Y가 선형의 입체 형태를 가진 더욱 바람직한 구현예들에서, 화학식 $-L_R-L_O-D^+$의 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 약물 링커 화합물은 구조



[0276]

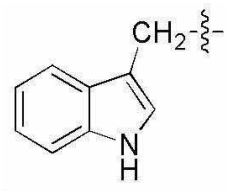
[0277] 를 가지고, 여기에서 W는 자연적으로 생기는 L-아미노산 잔기이거나 연속적 아미노산 서브유닛들이어서, W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 절단가능한 아미드 결합이다. 바람직한 구현예들에서, Y의 J/NH와 부착된 아미노산 서브유닛은 자연적 L-아미노산 또는 아민-보유 탄소가 동일한 입체화학적 입체 형태를 가진 비-자연적 아미노산이다.

[0278] W가 세포내 프로테아제, 바람직하게 카텝신 프로테아제에 의해 인식되는 디펩타이드로 구성되는 상기 중 임의의 하나의 구현예들에서, 바람직한 디펩타이드들은 구조



[0279]

[0280] 를 가지고, 여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조



[0281]

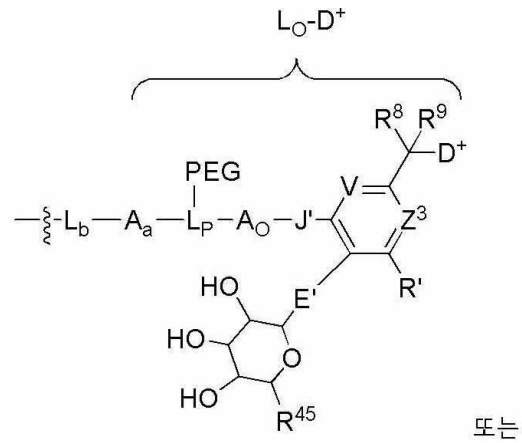
[0282] 를 가지고, R^{35}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드

N-말단에서 물결선은 A와 또는 L_B 또는 L_B'와 공유 결합을 표시하고, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 J와 공유 결합을 표시한다.

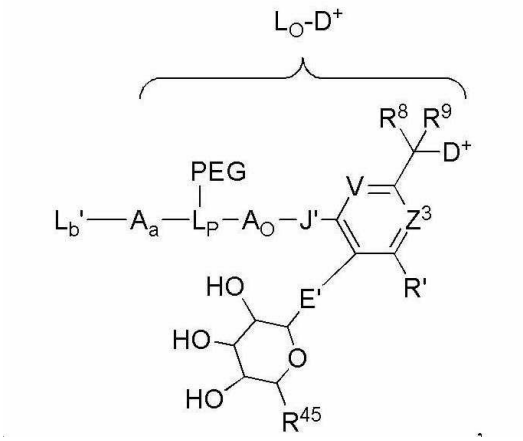
[0283] 바람직한 구현예들에서, L_B 및 L_B'는 각각 숙시니미드 (M^2) 또는 말레이미드 (M^1) 분체들이다. 이들 구현예들에서, $-L_B-A-$ 및 $-L_B-A_1-A_2-$는 숙시니미드-포함 분체들이라고 말하고, 이는 A 또는 A_1이 염기성 유닛을 포함할 때 때표적인 L_{SS} 분체들이고, $-L_B'-A$ 및 $-L_B'-A_1$은 말레이미드-포함 분체들이라고 말하고, 이는 A 또는 A_1이 염기성 유닛을 포함할 때 때표적인 L_{SS} 분체들로의 전구체들이다.

[0284] 바람직하게, A_O가 존재할 때, W, Y 및 D^+가 선형의 입체 형태인 상기 L_R-L_O 구조들 중 임의의 하나에서 A_O는 구조에서 아민-포함 산에 해당하거나, 아민-포함 산의 카복실 말단이 아미드의 에스테르로서, 바람직하게 아미드로서 W와 결합되고, 그의 N-말단은 카보닐-포함 기능기를 통해 $-L_P(PEG)-$의 L_p와 결합되는 아민-포함 산 잔기이다.

[0285] 다른 바람직한 구현예들에서, $-L_B-L_O-D^+$ 또는 $L_B'-L_O-D^+$는 구조



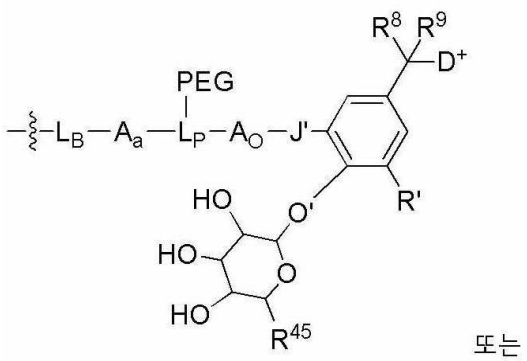
또는



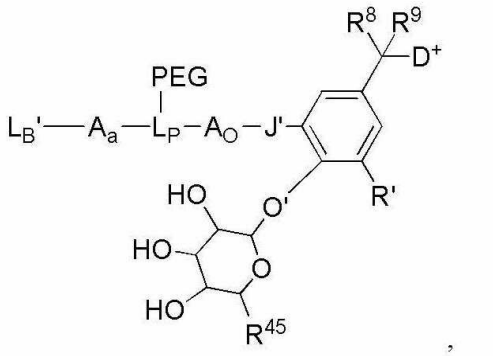
[0286]

[0287] 를 가지고, 여기에서 V 및 Z^3은 독립적으로 =N- 또는 $=C(R^{24})-$이고, 독립적으로 선택된 R^{24}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 전자 공여기이고, R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, J는 -O- 또는 $-N(R^{33})$이고, R^{33}는 수소 또는 저급 알킬이고, R'은 수소 또는 전자 수용기이다.

[0288] 다른 보다 바람직한 구현예들에서, $-L_R-L_O-D^+$ (예로, $-L_B-L_O-D^+$ 또는 $L_B'-L_O-D^+$)는 구조



또는



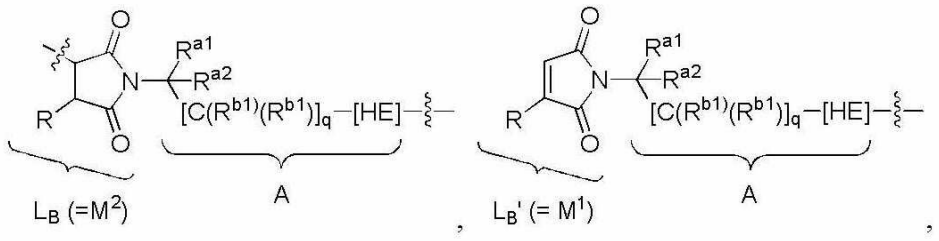
,

[0289]

[0290] 를 가지고, 여기에서 V, Z^1 및 Z^3은 독립적으로 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, 독립적으로 선택된 R^{24}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 전자 공여기이고, R^8 및 R^9는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, J는 -O- 또는 -N(R^{33})이고, R^{33}는 수소 또는 저급 알킬이고, R'은 수소 또는 전자 수용기이고, O'는 글리코시다제에 의해 절단가능한 결합인 글리코시드-결합된 산소를 나타낸다. 바람직한 구현예들에서, J'는 -NH-이다.

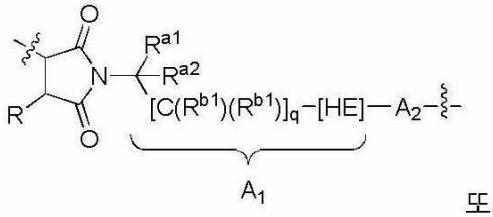
[0291] 바람직하게, A_O는 A_O가 존재할 때, 상기 L_R-L_O 구조들 중 임의의 하나에서 아민-포함 산의 카복실 말단이 아미드의 에스테르로서, 바람직하게 아미드로서 J/J'과 결합되고, 그의 N-말단은 카보닐-포함 기능기를 통해 L_p와 결합되는 구조에서 아민-포함 산에 해당한다.

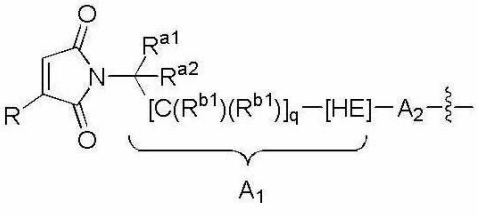
[0292] 상세하게 바람직한 구현예에서, 상기 $-L_B-L_O-D^+$, $-L_B'-L_O-D^+$ 또는 $-L_R-L_O-D^+$ 구현예들 중 임의의 하나에서 $L_B-L_O-D^+$ 또는 $L_B'-L_o-D^+$는



,

,





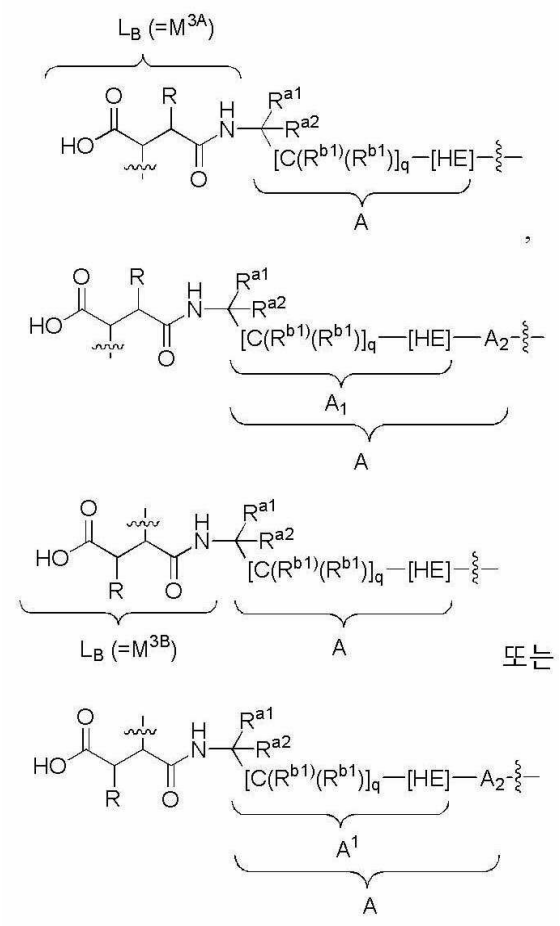
또는

[0293]

[0294] 로 나타내는 M^1-A, M^1-A_1-A_2-, M^2-A 또는 M^2-A_1-A_2-의 구조를 가지고,

[0295] 여기에서 A_1 및 A_2는 A의 서브유닛들이고, L_B는 숙시니미드 (M^2) 분체이고 L_B'은 말레이미드 (M^1) 분체이고, 여기에서 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-는 A 또는 A의 서브유닛 (A_1)이고; R 및 R^{a2}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; Ra2는 수소, 저급 알킬 또는 BU이고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}이 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 -[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]$_n$-N(R^{22})(R^{23}) 구조를 가지는 염기성 유닛이고, 여기에서 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; R^1은 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 정의하고, R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 포함하거나 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, R^{22} 및 R^{23}은 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개 구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이고; 또한 표적화 제제의 설프하이드릴 분체는 숙시니미드 분체에 물결선으로 표시된 바와 같이 표적화 리간드 유닛으로서 M_2와 결합되고, HE (또는 HE가 부재할 때 [C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$)에 물결선은 A의 또 다른 서브유닛 또는 -L_P(PEG)-과 공유 결합을 표시한다.

[0296] 다른 상세하게 바람직한 구현예에서, 상기 L_B-포함 구현예들 중 임의의 하나에서 L_B-A- 또는 L_B-A_1-A_2-은



[0297]

[0298] 로 나타내는 -M^3-A- 또는 -M^3-A_1-A_2-의 구조를 가지고,

[0299] 여기에서 A_1 및 A_2는 A의 서브유닛들이고, M^{3B}는 M^3의 부위이성질체들 (regioisomer)이고, 가변기들은 표적화 분체의 설프하이드릴기와 연결되고, HE (또는 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$)는 상기에 바로 나타낸 해당하는 숙시니미드-포함 분체들의 경우에 정의된 바와 같다. 본 구현예들에서, L_B는 숙신산-아미드 (M^3) 분체라고 말하고, -L_B-A-, L_B'-A-, -L_B-A_1- 또는 L_B'-A_1-는 숙신산-아미드-포함 분체들이라고 말하며, 이는 대표적인 L_S 분체들이다.

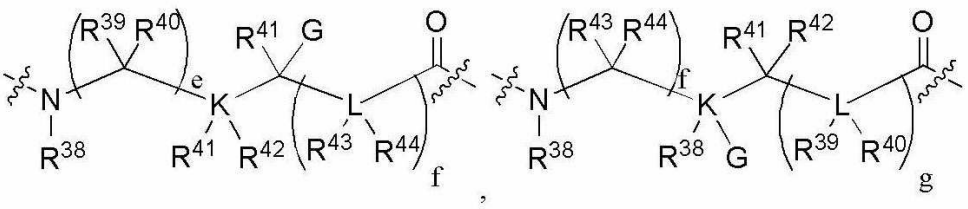
[0300] 이들 및 상기 중 임의의 구현예들에서, HE이 포함되고, HE는 바람직하게 -C(=O)-이다.

[0301] 이들 -L_B-A-, L_B'-A-, -L_B-A_1- 및 L_B'-A_1- 또는 M^1-A, M^1-A_1-A_2-, M^2-A-, M^2-A_1-A_2-, M^3-A- 및 M^3-A_1-A_2- 구현예들 중 임의의 하나에서, 각각의 R^b는 독립적으로 바람직하게 수소 또는 저급 알킬이고, 아래 첨자 m은 0 또는 1이고, R^{a1}은 바람직하게 수소, 저급 알킬 또는 BU이거나 R^{a2}는 바람직하게 수소이다.

[0302] W, Y 및 D^+가 선형의 입체 형태를 가지고 A 또는 A_1-A_2를 포함하는 상기 구현예들 중 임의의 하나에서, 바람직한 구현예들은 W가 아미드 기능기를 통해 A 또는 A_2와 결합되는 구현예들이다. 이들 구현예들에서, 바람직하게 A, A_1 및 A_2은 본 명세서에서 스트레처 유닛 구현예들의 경우에 기술된 바와 같이 아민-포함 산들에 해당하거나 이들을 도입하는 독립적으로 선택된 구조들을 가진다. A 또는 A_1-A_2를 포함하는 상기 -L_B-A-, L_B'-A-, -L_B-A_1- 및 L_B'-A_1- 구현예들 중 임의의 하나에서, A 및 A_1는 바람직하게 본 명세서에서 스트레처 유닛 구현예들의 경우에 기술된 바와 같이 아민-포함 산들 또는 아민-포함 산 잔기들에 해당하거나 이들을 도입하는 구조들을 가지고,

여기에서 A는 W와 결합되거나 A_1는 아미드 기능기를 통해 A_2와 결합된다. 상기 M^1-A-, M^1-A_1-A_2-, M^2-A-, M^2-A_1-A_2-, M^3-A- 및 M^3-A_1-A_2- 구현예들 중 임의의 하나에서, 바람직하게 A, A_1 및 A_2는 본 명세서에서 첫 번째 스트레처 유닛 A 및 두 번째 스트레처 유닛 A_0 구현예들의 경우에 기술된 바와 같이 아민-포함 산들에 해당하거나 이들을 도입하는 독립적으로 선택된 구조들을 가지거나, 독립적으로 선택된 아미노산 잔기들이다. -A(BU)- 또는 -A_1(BU)- 분체들을 포함하는 L_{SS} 또는 L_S 구현예들 중 임의의 하나에서, A 및 A_1은 바람직하게 BU로 치환된 아민-포함 산들에 해당하거나 이들을 도입하는 구조들을 가지고, 따라서 본 명세서에서 스트레처 유닛 및 염기성 유닛 구현예들의 경우에 기술된 바와 같이 디아미노-포함 산들이다. 구조 상 아민-포함 산의 잔기에 해당하는 A 또는 A_0 분체들을 가지는 M^1, M^2 및 M^3-포함 분체들에서, 아민-포함 산의 아민 질소는 M^1 또는 M^2 고리계의 이민 질소 또는 M^3 분체의 아미드 질소로서 도입된다. L_{SS} 또는 L_S-포함 분체들에서, 디아미노-포함 산의 N-말단 아민 질소는 M^1 또는 M^2 고리계의 이민 질소 또는 M^3 분체의 아미드 질소로서 도입된다. 바람직하게 상기 M^1-, M^2- 및 M^3-포함 분체들 또는 L_{SS}- 또는 L_S-포함 분체들 중 임의의 하나의 경우에 아민-포함 산 또는 디아미노-포함 산의 카복실산은 A_1-A_2-를 포함하는 이들 분체들의 경우 A_2 또는 A가 단일 유닛일 때 A를 포함하는 이들 분체들의 경우 W로 아미드 기능기 내로 도입된다.

[0303] 더욱 바람직한 구현예들에서, A 또는 -A_1-A_2-에서 A_1 및 A_2은 독립적으로 구조 (3) 또는 (4)

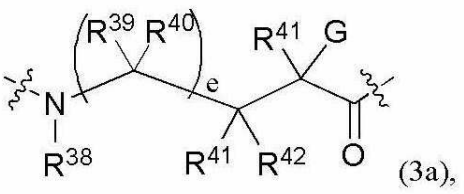


(3) (4)

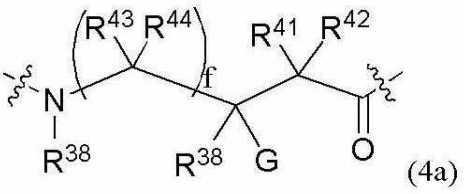
[0304]

[0305] 로 나타내고, 여기에서 L은 부재하고 (예로, 아래 첨자 e는 0임), G는 수소, BU, -CO_2H 또는 -NH_2 또는 아스파트산, 글루탐산 또는 리신과 같은 자연적으로 생기는 아미노산의 측쇄이고, 나머지 가변기는 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들에서, L 및 K은 탄소이고, R^{41}, R^{42}, R^{43} 및 R^{44} 는 각각의 출현 시 수소이고, R^{38} 내지 R^{40} 및 아래 첨자 e, f 및 g는 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^{38} 내지 R^{44}는 각각의 출현 시 수소이고, K, L 및 아래 첨자 e, f 및 g는 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (3)을 가지고, 여기에서 K는 질소이고, R^{41}, R^{42} 중 하나는 부재하고, 나머지는 수소이고, L, 아래 첨자들 e, f 및 g 그리고 잔여 R^{39}-R^{42} 가변기들은 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (4)를 가지고, 여기에서 아래 첨자 g는 1이고, K는 질소이고, R^{41}, R^{42} 중 하나는 부재하고, 나머지는 수소이고, L, 아래 첨자들 e 및 f 그리고 잔여 R^{39}-R^{42} 가변기들은 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들에서, 구조 (3)의 아래 첨자들 e 및 f은 각각 0이거나, 구조 (4)의 아래 첨자들 f 및 g은 각각 0이고, 여기에서 K, L 및 잔여 R^{38}-R^{42} 가변기들은 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (3)을 가지고, 여기에서 아래 첨자들 e 및 f는 둘 다 0이고, R^{41} 및 R^{42}와 함께 K는 -C(=O)-이고, 잔여 R^{38}-R^{40} 가변기들은 이전에 정의된 바와 같다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (4)을 가지고, 여기에서 아래 첨자 f는 1이고, R^{43} 및 R^{44}와 함께 L은 C(=O)-이고, K, L, 아래 첨자 g 및 R^{38}-R^{42}는 이전에 정의된 바와 같다.

[0306] 더욱 바람직한 구현예들에서, A 또는 $-A_1-A_2-$에서 A_1 및 A_2은 독립적으로 구조 (3a) 또는 (4a)



(3a),



(4a)

[0307]

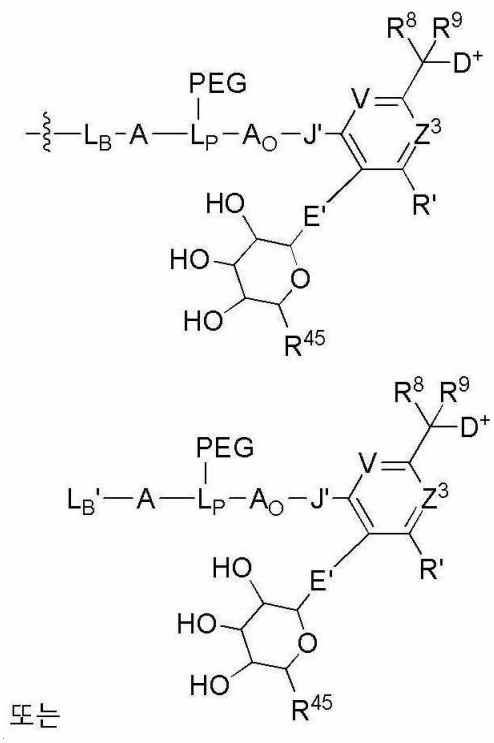
[0308] 를 가지고, 여기에서 아래 첨자 e 또는 f는 0 또는 1이고, $R^{39}-R^{44}$는 이전에 정의된 바와 같다.

[0309] L_{SS} 또는 L_S 분체가 A 또는 A_1로 구성될 때, 바람직한 A 또는 A_1 구조들은 (3), (3a), (4) 및 (4a)으로 나타낸 것들에 해당하고, 여기에서 R^{38}은 부재하고, G는 염기성 유닛 (BU)이고, N-말단 질소는 M^1 또는 M^2 분체 내로 해당 분체의 고리계의 이민 질소로서 도입되거나 M^3 분체 내로 숙신산 아미드의 아미드 질소로서 도입된다.

[0310] 다른 더욱 바람직한 구현예들에서, A 또는 A의 A_1 및 A_0은 독립적으로 구조에서 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산에 해당하거나 독립적으로 선택된 이들의 잔기들이다. L_{SS} 또는 L_S 분체가 A 또는 A_1로 구성될 때, 바람직한 A 또는 A_1 분체들은 구조에서 BU로 치환된 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산 (예로, 디아미노-포함 산)에 해당하거나 이들의 잔기들이고, 여기에서 A(BU) 또는 A_1(BU)로 나타내는 BU-치환된 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산의 N-말단 질소는 M^1 또는 M^2 분체 내로 해당 분체의 고리계의 이민 질소로서 도입되거나 M^3 분체 내로 숙신산 아미드의 아미드 질소로서 도입된다.

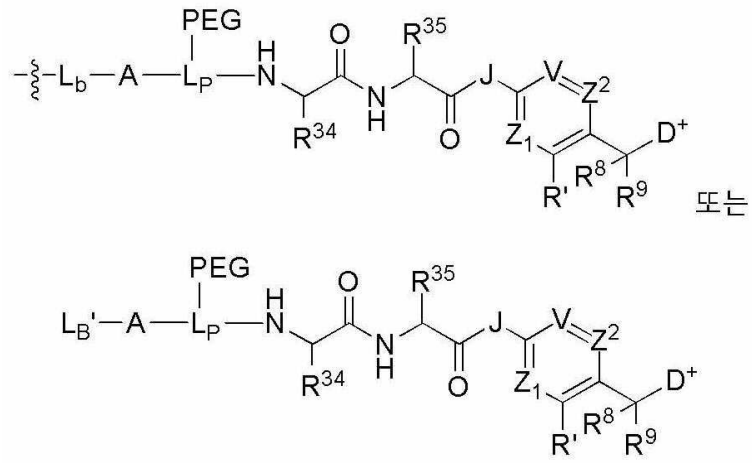
[0311] 이들 구현예들에서, 상세하게 바람직한 A(BU) 또는 A_1(BU)은 아래 첨자 e가 0이고, G가 BU인 (3) 또는 (3a)의 구조를 가지거나, 아래 첨자 f가 1이고, G가 BU인 (4) 또는 (4a)의 구조를 가진다. W, Y 및 D^+가 선형의 배열이고, A_0가 존재하는 구현예들에서, 상세하게 A_0로서 도입된 바람직한 아민-포함 산들은 $NH_2-X^1-CO_2H$의 구조를 가지고, 여기에서 X^1는 ε-아미노-카프로산 및 β-아미노-프로피온산을 포함하는 선택적으로 치환된 C_1-C_6-알킬렌이다.

[0312] A, W 및 Y가 직각의 입체 형태인 바람직한 구현예들에서, L_B-L_O-D^+ 또는 L_B'-L_O-D^+는 구조



[0313] 또는

[0314] 를 가지고, A, W 및 Y가 선형의 입체 형태인 다른 바람직한 구현예들에서, L_B-L_O-D^+ 또는 L_B'-L_O-D^+는 구조



[0315]

[0316] 를 가지고, 여기에서 A는 단일 유닛이고, A_O는 존재한다.

[0317] 더욱 바람직한 구현예들에서, E'는 O'이고, J/J'는 -NH-이고, R^{34}는 메틸, 이소프로필 또는 $-CH(OH)CH_3$이고, R^{35}는 메틸, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, R^{45}는 $-CO_2H$이고, R', R^8, R^9, J, V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 화학식 1A, 1B, 1D 또는 화학식 IA, IB 또는 ID를 위해 이전에 정의된 바와 같다. 더욱 바람직한 구현예들에서, R^8 및 R^9는 각각 수소이다. 보다 더 바람직한 다른 구현예들에서, E'는 O'이고, J/J'는 -NH-이고, V, Z^1, Z^2 및 Z^3는 각각 -CH=이다. 또한 L_B'이 말레이미드 분체 (M^1)의 구조를 가지거나, L_B가 숙시니미드 분체 (M^2) 또는 숙신산-아미드 (M^3) 분체를 가지는 이들 구현예들은 더욱 바람직하다.

[0318] L_B'-A가 M^1-A- 분체들 중 임의의 하나를 위해 상기에 주어진 구조를 가지는 이들 구현예들이 더욱 바람직하고,

L_B-A- 분체들이 M^2-A- 또는 M^3-A_1- 분체들 중 임의의 하나를 위해 상기에 주어진 구조를 가지는 이들 구현예들이 더욱 바람직하다. 이들 구현예들 중 임의의 하나에서, J/J'는 바람직하게 -NH-이다.

[0319] W', Y 및 D^+가 직각의 관계인 바람직한 구현예들에서, A_0는 존재하고 (3), (3a), (4) 또는 (4a)를 위해 이전에 정의된 구조를 가지고, 여기에서 임의의 하나의 구조의 카보닐 분체로의 물결선은 바람직하게 아미드 기능기를 통해 A_0의 J'과 부착점을 나타내고, 구조의 아미노 분체로의 물결선은 바람직하게 아미드 기능기를 형성하는 -L_P(PEG)-의 카보닐-포함 기능기의 부착점을 나타내고, 가변기들은 A 또는 -A_1-A_2-에서 A_1 및 A_2를 나타내는 구조를 위해 이전에 정의된 바와 같다. 바람직한 구현예들에서, L은 부재하고 (예로, 아래 첨자 q는 0임), G는 수소, BU, -CO_2H 또는 -NH_2 또는 아스파트산, 글루탐산 또는 리신과 같은 자연적으로 생기는 아미노산의 측쇄이다. 다른 바람직한 구현예들에서, L 및 K은 탄소이고, R^{41}, R^{42}, R^{43} 및 R^{44} 는 각각의 출현 시 수소이다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^{38} 내지 R^{44}는 각각의 출현 시 수소이다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (3)을 가지고, 여기에서 K는 질소이고, R^{41}, R^{42} 중 하나는 부재하고, 나머지는 수소이다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (4)를 가지고, 여기에서 r은 1이고, K는 질소이고, R^{41}, R^{42} 중 하나는 부재하고, 나머지는 수소이다. 다른 바람직한 구현예들에서, 구조 (3)의 아래 첨자들 p 및 q는 0이거나, 구조 (4)의 아래 첨자들 q 및 r은 0이다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (3)을 가지고, 여기에서 아래 첨자들 p 및 q는 둘 다 0이고, R^{41} 및 R^{42}와 함께 K는 -C(=O)-이다. 다른 바람직한 구현예들은 구조 (4)를 가지고, 여기에서 아래 첨자 q는 1이고, R^{43} 및 R^{44}와 함께 L은 C(=O)-이다

[0320] 더욱 바람직한 구현예들에서, A 또는 A의 A_1 및 A_2은 독립적으로 구조에서 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산에 해당하거나 이의 잔기이다. L_{SS} 또는 L_S 분체를 가지는 더욱 바람직한 다른 구현예들에서, 해당 분체는 (3), (3a), (4) 또는 (4a)를 위해 나타낸 분체들에 해당하는 바람직한 구조들을 가진 A 또는 A_1으로 구성되고, 여기에서 R^{38}은 부재하고, G는 염기성 유닛 (BU)이고, N-말단 질소는 M^1 또는 M^2 분체 내로 해당 분체들의 고리계의 이민 질소로서 도입되거나 M^3 분체 내로 숙신산 아미드의 아미드 질소로서 도입된다. L_{SS} 또는 L_S를 위한 다른 바람직한 A 또는 A_1로 분체들은 구조에서 BU로 치환된 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산 (예로, 디아미노-포함 산)에 해당하거나 이를 도입하고, 여기에서 A(BU) 또는 A_1(BU)로 나타내는 BU-치환된 알파-아미노, 베타-아미노 또는 다른 아민-포함 산의 N-말단 질소는 M^1 또는 M^2 분체 내로 해당 분체의 고리계의 이민 질소로서 도입되거나 M^3 분체 내로 숙신산 아미드의 아미드 질소로서 도입된다.

[0321] A, W' 및 Y가 직각의 입체 형태인 바람직한 구현예들에서, L_B-L_0-D^+ 또는 L_B'-L_0-D^+가 포함되고, 여기에서 A_0가 존재하고, A_0에 해당하는 상세하게 바람직한 아민-포함 산들은 NH_2-X^1-CO_2H의 구조를 도입하고, 여기에서 X^1는 ε-아미노-카프로산 및 β-아미노-프로피온산을 포함하는 선택적으로 치환된 C_1-C_6-알킬렌이다.

[0322] 상세하게 L_B와 결합된 표적화 분체가 항체인 상기 L_B-포함 구현예들 중 임의의 하나가 바람직하다.

[0323] 1.3.1 리간드 유닛

[0324] 본 발명의 일정 구현예들에는, 리간드 유닛이 존재한다. 리간드 유닛 (L-)은 표적된 분체와 특이적으로 결합하는 표적화 분체이다. 리간드 유닛은 세포 성분과 (세포 결합 제제) 또는 관심 있는 다른 표적된 분자들과 특이적으로 결합할 수 있다. 리간드 유닛은 자유 튜불리신 화합물로서 리간드 유닛이 D^+의 선택적 방출을 위해 상호작용하는 특정한 표적 세포 집단을 표적하고 사차화 튜불리신 약물 유닛들을 제시하도록 작용한다. 표적화 제제들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 단백질들, 폴레펩타이드들 및 펩타이드들을 포함한다. 적합한 리간드 유닛들은 항체들 예로 전장 항체들 및 그의 항원 결합 단편들, 인터페론들, 림포카인들, 호르몬들, 성장인자들 및 콜로니-자극 인자들, 비타민들, 영양-운반 분자들 (이에 제한되는 것은 아니지만, 트랜스페린과 같음) 또는 임의의 다른 세포 결합 분자들 또는 물질들과 같은 표적화 제제로부터 나온 것들을 포함한다. 리간드 유닛은 예를 들면 비-항체 단백질 표적화 제제로부터 얻을 수 있다. 대안적으로, 표적화 제제는 예를 들면 항체일 수 있

다. 바람직한 표적화 제제들은 더 큰 분자량 단백질들, 예로 적어도 약 80 Kd의 분자량을 가지는 세포 결합 제제들이다.

[0325] 표적화 제제는 리간드 공유 결합 유닛 전구체 L_B'과 반응하여 L-L_B-를 형성하고, 여기에서 L은 리간드 유닛이고, L_B는 리간드 공유 결합 유닛이다. 표적화 제제는 자연적으로 또는 비자연적으로 생기는 (예로, 조작됨) 여부와는 상관없이 각각 L_B를 포함하는 약물-링커 분체들을 수용하도록 필요한 수의 부착 부위들을 가져야 한다. 예를 들면, 아래 첨자 p가 6부터 14까지 범위가 되기 위하여, 표적화 제제는 6개 내지 14개 약물-링커 분체들과 결합을 형성할 수 있어야 한다. 표적화 제제는 약물 링커 화합물의 링커 유닛에서 표적화 제제의 반응성 또는 활성화가능 헤테로원자 또는 헤테로원자-포함 기능기를 통해 L_B'와 결합을 형성할 수 있다. 표적화 제제 상에 존재할 수 있는 반응성 또는 활성화가능 헤테로원자 또는 헤테로원자-포함 기능기는 황 (일 구현예에서, 표적화 제제의 설프하이드릴기로부터 나옴), C=O (일 구현예에서, 표적화 제제의 카보닐, 카복실 또는 하이드록실기로부터 나옴) 또는 질소 (일 구현예에서, 표적화 제제의 일차 또는 이차 아미노기로부터 나옴)를 포함한다. 이들 헤테로원자들은 표적화 제제의 자연적으로 생기는 상태 예를 들면 자연적으로 생기는 항체로 표적화 제제 상에 존재할 수 있거나, 화학적 변형 또는 생물학적 조작을 통해 표적화 제제 내로 도입될 수 있다.

[0326] 일 구현예에서, 표적화 제제는 설프하이드릴기를 가지고, 이로부터 나온 리간드 유닛은 설프하이드릴기의 황 원자에 의해 링커 유닛과 부착된다.

[0327] 또 다른 구현예에서, 표적화 제제는 약물 링커 화합물의 링커 유닛의 L_B'의 활성화된 에스테르들 (이러한 에스테르들은 이에 제한되는 것은 아니지만, *N*-하이드록시숙시니미드, 펜타플루오로페닐, 및 p-니트로페닐 에스테르들을 포함함)과 반응하고 이에 따라 링커 유닛의 질소 원자 및 링커 유닛의 C=O기 간의 아미드 결합을 형성할 수 있는 리신 잔기들을 가진다.

[0328] 또한 또 다른 관점들에서, 표적화 제제는 화학적으로 변형되어 하나 이상의 설프하이드릴기들을 도입할 수 있는 하나 이상의 리신 잔기들을 가진다. 해당 표적화 제제로부터 나온 리간드 유닛은 도입된 설프하이드릴기들의 황 원자에 의해 링커 유닛과 부착된다. 해당 방식으로 리신들을 변형하는 데 사용될 수 있는 시약들은 이에 제한되는 것은 아니지만, N-숙시니미딜 S-아세틸티오아세테이트 (SATA) 및 2-이미노티올란 염산 (트라우트 시약)을 포함한다.

[0329] 또 다른 구현예에서, 표적화 제제는 화학적으로 변형되어 하나 이상의 설프하이드릴기들을 가질 수 있는 하나 이상의 탄수화물기들을 가질 수 있다. 해당 표적화 제제로부터 나온 리간드 유닛은 도입된 설프하이드릴기들의 황 원자에 의해 링커 유닛과 부착된다.

[0330] 또한 또 따른 구현예에서, 표적화 제제는 산화되어 알데하이드 (-CHO)기를 제공할 수 있는 하나 이상의 탄수화물 기들을 가질 수 있다 (예로, Laguzza, *et al.*, 1989, *J. Med. Chem.* 32(3): 548-55 참조). 해당 알데하이드는 다음으로 핵친화성 질소를 가지는 L_B'와 반응할 수 있다. 표적화 제제 상에서 카보닐기와 반응할 수 있는 L_B' 상의 반응성 부위들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 하이드라진 및 하이드록실아민을 포함한다. 약물 링커 분체들의 부착을 위한 단백질들의 변형을 위한 다른 프로토콜들은 Coligan*et al.*, *Current Protocols in Protein Science*, vol. 2, John Wiley & Sons (2002) (본 명세서에서 참고문헌으로 통합됨)에 기술된다.

[0331] 표적화 제제는 약물 링커 화합물의 L_B' 상에서 반응기와 결합을 형성하여 그의 약물 링커 분체가 L_B-포함 분체를 포함하는 LDC를 형성한다. 다양한 반응기들이 유용하고, 원하는 리간드 유닛의 특성에 의존할 것이다. 반응기는 (L과 부착 이전에) L_B' 상에 존재하는 말레이미드일 수 있고, L의 L_B와 공유 부착은 티오-치환된 숙시니미드를 형성하도록 표적화 제제의 설프하이드릴기를 통하여 달성된다. 설프하이드릴기는 표적화 제제의 자연적으로 생기는 상태, 예를 들면 자연적으로 생기는 잔기로 표적화 제제 상에 존재할 수 있거나, 화학적 변형에 의해 표적화 제제 내로 도입될 수 있다.

[0332] 보다 또 다른 구현예에서, 표적화 제제는 항체이고, 설프하이드릴기는 사슬간 디설파이드의 환원에 의해 생성된다. 따라서 일정 구현예들에서, 링커 유닛은 리간드 유닛의 환원된 사슬간 디설파이드들의 시스테인 잔기와 결합된다.

[0333] 또한 또 다른 구현예에서, 표적화 제제는 항체이고, 설프하이드릴기는 예를 들면 시스테인 잔기의 도입에 의해 항체 내로 화학적으로 도입된다. 따라서 일정 구현예들에서, 링커 유닛은 도입된 시스테인 잔기와 결합된다.

[0334] 생체 컨쥬게이트들을 위해, 약물 결합의 부위가 결합의 용이성, 약물-링커 안정성, 결과로 얻은 생체 컨쥬게이트들의 물리적 성질들에 미치는 효과들 및 *시험관내* 세포 독성을 포함하는 많은 변수들에 영향을 줄 수 있는 점이 관찰되어 왔다. 약물-링커 안정성에 관하여, 리간드 유닛과 약물-링커의 결합 부위는 약물-링커 분체의 능력에 영향을 주어, 제거 반응을 거치고 약물 링커 분체가 생체 컨쥬게이트의 리간드 유닛으로부터, 예를 들면 알부민에서 반응성 티올, 자유 시스테인 또는 혈장에 존재할 때 글루타치온과 같은 생체 컨쥬게이트의 환경에 존재하는 대안의 반응성 티올까지 전달되도록 한다. 이러한 부위들은 예를 들면 사슬간 디설파이드들을 포함할 뿐만 아니라 시스테인 조작된 부위들을 선별한다. 본 명세서에서 기술된 리간드-약물 컨쥬게이트들은 다른 부위들에 추가하여 제거 반응에 덜 취약한 부위들 (예로, 카밧으로 나타낸 바 EU 인덱스에 따라 239번 위치들)에서 티올 잔기들과 결합될 수 있다.

[0335] 컨쥬게이트들이 항체 대신에 비-면역성 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드 리간드들을 포함할 때, 유용한 비-면역성 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드 리간드들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 트랜스페린, 표피 성장인자 ("EGF"), 봄베신 (bombesin), 가스트린-방출 펩타이드, 혈소판-유래 성장인자, IL-2, IL-6, TGF-α 및 TGF-β와 같은 형질전환 성장인자 ("TGF"), 백시니아 성장인자 ("VGF"), 인슐린 및 인슐린-유사 성장인자 I 및 II, 소마토스타틴, 렉틴들 및 저밀도 지질단백질로부터 나온 아포단백질을 포함한다.

[0336] 상세하게 바람직한 표적화 제제들은 미가공 항체들을 포함하는 항체들이다. 사실상, 본 명세서에서 기술된 임의의 구현예들에서, 리간드 유닛은 항체일 수 있다. 유용한 다중클론 항체들은 면역화 동물들의 혈청들로부터 유래한 항체 분자들의 불균질한 집단들이다. 유용한 단일클론 항체들은 특정한 항원성 결정기 (예로, 암 세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 펩타이드, 탄수화물, 화합물, 핵산 또는 그의 단편)에 대한 항체들의 균질한 집단들이다. 관심 있는 항원에 대한 단일클론 항체 (mAb)는 연속적 세포주들의 배양에 의해 항체 분자들의 생산을 제공하는 당해 기술분야에 숙지된 임의의 기법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0337] 유용한 단일클론 항체들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 인간 단일클론 항체들, 인간화 단일클론 항체들 또는 키메라 인간-마우스 (또는 다른 종) 단일클론 항체를 포함한다. 항체들은 전장 항체들 및 그의 항원 결합 단편들을 포함한다. 인간 단일클론 항체들은 당해 기술분야에 숙지된 임의의 수많은 기법에 의해 만들어질 수 있다 (예로, Teng et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 80: 7308-7312; Kozbor et al., 1983, *Immunology Today* 4; 72-79; 및 Olsson et al., 1982, *Meth. Enzymol.* 92: 3-16).

[0338] 항체는 표적 세포들 (예로, 암 세포 항원들, 바이러스 항원들 또는 미생물 항원들)과 면역 특이적으로 결합하는 항체의 기능적으로 활성을 가진 단편, 유도체 또는 유사체 또는 종양 세포들 또는 기질과 결합된 항체들일 수 있다. 본 관점에서, "기능적으로 활성을 가진"은 단편, 유도체 또는 유사체가 표적 세포들을 면역 특이적으로 결합할 수 있는 점을 의미한다. CDR 서열들이 항원과 결합하는지 여부를 결정하도록, CDR 서열들을 포함하는 합성 펩타이드들이 당해 기술분야에 숙지된 임의의 결합 검정 방법에 의해 항원으로의 결합 검정법들 (예로, BIA 코아 검정법)에 사용될 수 있다 (예로, Kabat*et al.*, 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 제 5판, National Institute of Health, Bethesda, Md; Kabat E *et al.*, 1980, *J. Immunology* 125(3): 961-969 참조).

[0339] 다른 유용한 항체들은 이에 제한되는 것은 아니지만, $F(ab')_2$ 단편들, Fab 단편들, Fvs, 단일 사슬 항체들, 다이아체들, 삼중체들, 사중체들, scFv, scFv-FV, 또는 항체와 동일한 특이성을 가진 임의의 다른 분자를 포함한다.

[0340] 추가적으로, 표준 재조합 DNA 기법들을 사용하여 만들어질 수 있는, 인간 및 비-인간 부분들 둘 다를 포함하는, 키메라 및 인간화 단일클론 항체들과 같은 재조합 항체들은 유용한 항체들이다. 키메라 항체는 서로 다른 부분들이 서로 다른 동물 종들로부터 유래하는, 예를 들면 마우스 단일클론 항체로부터 유래한 가변 부위 및 인간 면역글로불린 불변 부위들을 가지는 항체들과 같은 분자이다 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 제 4,816,567호; 및 제 4,816,397호 참조). 인간화 항체들은 비-인간 종으로부터 나온 하나 이상의 상보성 결정 부위들 (CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터 나온 구조틀 부위를 가지는 비-인간 종으로부터 나온 항체 분자이다 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 제 5,585,089호 참조). 이러한 키메라 및 인간화 단일클론 항체들은 당해 기술분야에 숙지된 재조합 DNA 기법들에 의해, 예를 들면 본 명세서에서 그의 전부가 각각 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 제 WO 87/02671호; 유럽 특허출원 제 0 184 187호; 유럽 특허출원 제 0 171 496호; 유럽 특허출원 제 0 173 494호; I국제특허출원 제 WO 86/01533호; 미국 특허 제 4,816,567호; 유럽 특허출원 제 012 023호; Berter *et al.*, 1988, *Science* 240: 1041-1043; Liu *et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.*

139: 3521-3526; Sun*et al.*, 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Cancer. Res.* 47: 999-1005; Wood *et al.*, 1985, *Nature* 314: 446-449; Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl. Cancer Inst.* 80:1553-1559; Morrison, 1985, *Science* 229:1202-1207; Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4: 214; 미국 특허 제 5,225,539호; Jones *et al.*, 1986, *Nature* 321: 552-525; Verhoeyan *et al.*, 1988, *Science* 239: 1534; 및 Beidler *et al.*, 1988, *J. Immunol.* 141: 4053-4060에 기술된 방법들을 사용하여 생산될 수 있다.

[0341] 상세하게 완벽한 인간 항체들이 바람직하고, 내인성 면역글로불린 중쇄 및 경쇄를 발현할 수 없지만 인간 중쇄 및 경쇄 유전자들은 발현할 수 있는 형질전환 마우스들을 사용하여 생산될 수 있다.

[0342] 항체들은 이러한 공유 부착이 항체가 그의 항원 결합 면역특이성을 실질적으로 보유하도록 허용하는 한, 예로 임의의 유형의 분자의 이러한 공유 부착에 의해 변형되는 유사체들 및 유도체들을 포함한다. 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 항체들의 유도체들 및 유사체들은, 예로 글리코실화, 아세틸화, PEG화, 인산화, 아미드화, 기지의 보호/차단 기들에 의한 유도체화, 단백질 분해 절단, 세포성 항체 유닛 또는 다른 단백질과 결합 등에 의해 더 변형되었던 것들을 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형들이 이에 제한되는 것은 아니지만, 특이적 화학 절단, 아세틸화, 포르밀화, 튜니카마이신의 존재 시 대사적 합성 등을 포함하는 기지의 기법들에 의해 수행될 수 있다. 추가적으로 유사체 또는 유도체는 하나 이상의 비천연 아미노산들을 포함할 수 있다.

[0343] 항체들은 Fc 수용체들과 상호작용하는 아미노산 잔기들에서 변형 (예로, 치환들, 결실들 또는 첨가들)을 가질 수 있다. 상세하게, 항체들은 항-Fc 도메인 및 FcRn 수용체 간의 상호작용에 관여하는 것으로 확인된 아미노산 잔기들에서 변형을 가질 수 있다 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 제 WO 97/34631호 참조).

[0344] 암 세포 항원에 면역특이적 항체들은 구입하거나, 예로 화학적 합성 또는 재조합 발현 기법들과 같은 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다. 암 세포 항원에 면역특이적 항체들을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은, 예로 진뱅크 (GenBank) 데이타베이스 또는 이와 같은 데이타베이스, 출판 문헌들로부터, 또는 일상적 클로닝 및 시퀀싱에 의해 획득될 수 있다.

[0345] 상세한 구현예에서, 암의 치료를 위한 기지의 항체들이 사용될 수 있다. 암 세포 항원에 면역특이적 항체들은 구입되거나, 예로 재조합 발현 기법들과 같은 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다. 암 세포 항원에 면역특이적 항체들을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열은, 예로 진뱅크 데이타베이스 또는 이와 같은 데이타베이스, 문헌 출판물들로부터, 또는 일상적 클로닝 및 시퀀싱에 의해 획득될 수 있다.

[0346] 또 다른 상세한 구현예에서, 자가면역 질환의 치료를 위한 기지의 항체들이 본 발명의 조성물들 및 방법들에 따라 사용된다. 자가면역 항체들의 생산을 부여하는 세포의 항원에 면역특이적 항체들은 임의의 조직 (예로, 대학 과학자 또는 회사)로부터 획득되거나, 예로 화학적 합성 또는 재조합 발현 기법들과 같은 당업자에게 숙지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0347] 소정의 구현예들에서, 유용한 항체들은 활성화된 림프세포 상에 발현되는 수용체 또는 수용체 복합체와 결합할 수 있다. 수용체 또는 수용체 복합체는 면역글로불린 유전자 슈퍼패밀리 구성원, TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원, 인테그린, 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, 주요 면역적합성 단백질, 렉틴 또는 보체 조절성 단백질을 포함할 수 있다.

[0348] 일정 관점들에서, 항체는 CD19, CD20, CD30, CD33, CD70, 알파-v-베타-6 또는 루이스 Y 항원과 특이적으로 결합할 것이다.

[0349] 항체는 인간화 항-CD33 항체 (본 명세서에서 그의 전부가 모든 목적들로 참고문헌으로 통합되는 미국 특허출원 제 US 2013/0309223호), 인간화 항-베타 6 항체 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 모든 목적들로 참고문헌으로 통합되는 국제특허출원 제 WO 2013/123152호 참조), 인간화 항-Liv-1 항체 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 모든 목적들로 참고문헌으로 통합되는 미국 특허출원 제 2013/0259860호) 또는 인간 AC10 항체 (예로, 본 명세서에서 그의 전부가 모든 목적들로 참고문헌으로 통합되는 미국 특허 제 8,257,706호)일 수 있다.

[0350] 대표적인 리간드와의 부착은 티오에테르 결합들에 의한다. 티오에테르 결합들은 사슬간 디설파이드 결합들, 도입된 시스테인 잔기들 및 그의 조합들에 의할 수 있다.

[0351] 1.3.2 병렬 연결기 유닛

[0352] 본 발명의 리간드 약물 컨쥬게이트 및 그의 약물 링커 화합물 전구체는 결과로 얻은 LDC의 약물동력학에 영향을 주기 위하여 사차화 튜불리신 약물 유닛과 병렬 배향인 PEG 유닛으로 구성된다. PEG의 병렬 배향은 병렬 연결

기 유닛 (L_p)에 의해 달성된다. 해당 목적을 위해, 병렬 연결기 유닛은 분지 입체 형태로 리간드, PEG 및 약물 유닛들을 배열한다. 따라서, 병렬 연결기 유닛은 리간드-약물 컨쥬게이트 및 약물 링커 화합물의 다른 성분들을 위한 부착 부위들을 가지는 스캐폴드 성분으로 고려될 수 있다.

[0353] 병렬 연결기로서 작용하기 위하여, L^p 유닛은 링커 유닛 내의 세 개 부착 부위들에 의해 부착된다. 부착 부위들 중 하나는 L^p 유닛을 PEG 유닛과 연결한다. 일 구현예에서, 두 번째 부착 부위는 L^p 유닛을 프로테아제 민감성 절단가능 유닛 (W)과 연결하고, 이는 자가-희생 스페이서 유닛 (Y)과 연결된다. 또 다른 구현예에서, L_p의 두 번째 부착 부위는 글리코시다제-민감성 절단가능 유닛 (W')와도 역시 부착되는 자가-희생 스페이서 유닛 (Y)와 직접 연결하거나, 이러한 경우들에서 진입한 스트레처 유닛 (A_0)을 통하여 Y와 간접 연결한다. 세 번째 부착 부위는 L_p 유닛을 링커 유닛의 잔여부와 부착하고, 이는 LDC에서 전형적으로 또 다른 스트레처 유닛 (A)을 통하여 리간드 유닛을 연결한다. 병렬 연결기 유닛은 PEG 유닛과 구별되는 유닛이고, PEG 유닛의 PEG 부착 유닛 성분에 의해 이와 부착된다. 다른 말로 하면, 병렬 연결기 유닛은 PEG 유닛의 서브유닛이 아니다.

[0354] PEG 유닛 당 하나 이상의 약물을 가지는 리간드-약물 컨쥬게이트들 및 그의 중간체들을 위해, 병렬 연결기 유닛의 W 또는 Y와 부착은 A_0 대신에 분지 유닛 (B)을 통할 수 있다. 이들 구현예들 모두에서, L_p 유닛은 세 개 공간의 화학적 분체들을 함께 공유 결합할 수 있는 삼중-기능성 화학적 분체로 고려될 수 있다. 이해될 바와 같이, 선별 중간체 화합물들을 위해, L_p로의 전구체는 L_p'으로 나타내고, 또한 링커 유닛 내로 완전하게 도입되지 않는다 (예로, A, A_0, B, W 또는 Y과 유보적 부착이지만, 해당 부착을 위한 선택적으로 보호된 기능기를 가짐). 또한 이해될 바와 같이, 용어 "삼중-기능성"은 세 개 부착 부위들을 표시하는 데 사용되고, 임의의 L_P, L_P' 또는 그의 서브유닛 상에 존재하는 기능기들의 수가 아니다.

[0355] 병렬 연결기 유닛은 하나 이상 (전형적으로 1개 내지 5개, 1개 내지 4개 또는 1개 내지 3개 또는 1개 내지 2개)의 천연 또는 비-천연 아미노산(들), 아미노 알코올(들), 아미노 알데하이드(들) 또는 폴리아민(들) 또는 그의 일정 조합으로부터 제조될 수 있다.

[0356] 본 발명의 LDC 또는 약물 링커 화합물에 존재하는 바 천연 또는 비-천연 아미노산, 아미노 알코올, 아미노 알데하이드 또는 폴리아민을 언급할 때 (그들이 본 명세서에서 기술된 LDC 또는 약물 링커 화합물의 Lp 유닛 또는 다른 성분의 일부인지 여부와 상관없이), 아미노산, 아미노 알코올, 아미노 알데하이드 또는 폴리아민들은 잔류 형태로 존재할 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, 병렬 연결기 유닛이 두 개의 아미노산들인 구현예들에서, 두 개 아미노산들은 그들 간 펩타이드 결합을 가진 잔기들로서 존재할 것이다. 병렬 연결기 유닛이 아미노 알코올을 포함하는 구현예들에서, 아미노 알코올은 예를 들면 그의 아미노기는 LDC 또는 약물 링커 화합물의 병렬 연결기 유닛 또는 또 다른 성분의 또 다른 잔기와 해당 다른 잔기/성분의 카보닐-포함 기능기를 통해 결합하면서 그의 하이드록실기는 에테르로서 결합하거나, LDC 또는 약물 링커 화합물의 병렬 연결기 유닛 또는 또 다른 성분의 또 다른 잔기와 카보닐-포함 기능기를 통해 결합하는, 잔기로서 존재할 것이다. 병렬 연결기 유닛이 아미노 알데하이드를 포함하는 구현예들에서, 아미노 알데하이드는 예를 들면 그의 아미노기는 LDC 또는 약물 링커 화합물의 병렬 연결기 유닛 또는 또 다른 성분의 또 다른 잔기와 해당 다른 잔기/성분의 카보닐-포함 기능기를 통해 결합하면서 그의 알데하이드 기능기는 이미노 기능기로 전환되거나 후속하는 환원을 통해 LDC 또는 약물 링커 화합물의 병렬 연결기 유닛 또는 또 다른 성분의 또 다른 잔기의 아미노기와 결합될 때 질소-탄소 결합을 제공하는, 잔기로서 존재할 것이다. 아미노 알코올 또는 아미노 알데하이드는 천연 또는 비천연 아미노산으로부터 그의 카복실산 기능기의 알데하이드 또는 하이드록시 기능기로의 환원에 의해 유래될 수 있다.

[0357] 일정 구현예들에서, 요구된 삼중-기능성을 가지는 병렬 연결기 유닛 또는 그의 서브유닛은 부착의 필수 세 개 지점들을 제공하는 기능화된 측쇄를 가지거나 이로 치환될 수 있는 아미노산 또는 다른 아민-포함 산 잔기에 의해 제공된다. 예를 들면, 세린은 세 개 기능기들 예로 산, 아미노 및 하이드록시 기능기들을 가지고, 병렬 기능기 유닛 내로 그의 도입의 목적으로 조합된 아미노산 및 아미노 알코올 잔기로서 보여질 수 있다. 타이로신도 역시 하이드록시 기능기를 이 경우에 그의 페놀 측쇄에 포함하고, 병렬 기능기 유닛의 삼중-기능성 성분으로서 그의 도입의 목적으로 세린과 유사하게 보여질 수 있다.

[0358] 또 다른 예에서, 병렬 연결기 유닛 또는 그의 서브유닛의 세 개 부착 부위들이 시스테인에 의해 제공될 때, 그의 아미노산 카복실산 기는 부착의 세 개 필수 지점들 중 두 개를 제공하도록 아미노산들 또는 아민-포함 산들을 위해 이전에 논의된 방식으로 잔류 형태로 존재할 것인 한편, 그의 티올 기는 나머지 필수 부착 지점을 제공

하는 잔류 형태로 존재할 것이다. 일정 경우들에서, 잔기 티올 기는 병렬 연결기 유닛의 또 다른 서브유닛 또는 링커 유닛의 또 다른 성분과 결합될 때 그의 산화된 형태 (예로, -S(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$)이다. 또한 또 다른 예에서, 리신의 알파 아미노 및 카복실산 기는 병렬 연결기 유닛을 위해 부착의 세 개 필수 지점들 중 두 개를 제공하도록 잔류 형태로 존재할 것인 한편, 잔류 형태에서 그의 엡실론 아미노기는 부착의 잔여 지점을 제공한다. 히스티딘도 역시 두 개 아미노 기들을 가지고, 두 번째 아미노기가 이미다졸-포함 측쇄의 NH인 아미노산으로서 보여질 수 있다.

[0359] 또 다른 예에서, 병렬 연결기 유닛의 세 개 부착 부위들이 아스파트산 또는 글루탐산에 의해 제공될 때, 그들의 잔류 형태들에서 아미노산의 알파 아미노 및 C-말단 카복실산 기능기들은 부착의 세 개 필수 지점들 중 두 개를 제공하는 한편, 그의 잔류 형태들에서 그의 베타 또는 감마 카복실산 기능기는 잔여 부착을 제공한다. 이들 경우들에서, 자연적으로 생기는 아미노산이 병렬 연결기 유닛 또는 그의 서브유닛으로서 재인용되지만, 자연적으로 기능화된 아미노산 측쇄를 포함하지 못하고 또한 L_p의 삼중기능성 성분이 요구될 때, 아미노산 구조는 부착의 필수 세 개 지점을 제공하기 위하여 변형되어 그의 아미노 및 카복실산 기능기들 이외에 잔류 형태일 때 추가적인 기능기를 가지는 것으로 이해된다. 예를 들면, 지방족 측쇄를 가지는 아미노산은 해당 측쇄의 탄소에서 하이드록시, 아미노, 알데하이드, 티올, 카복실산 기 또는 다른 기능기 또는 다른 분체 (예로, 이들 기능기들 중 하나로 치환된 아릴 또는 아릴알킬)로 치환되어 부착의 필수 세 개 지점을 가지는 비천연 아미노산을 제공할 수 있다. 이러한 비천연 아미노산들은 아미노산들 및 도입된 기능기들의 잔류 형태들을 위해 상기에 기술된 바와 같이 병렬 연결기 유닛 내로 도입된다.

[0360] 유사하게, 아미노 알데하이드 또는 아미노 알코올이 병렬 연결기 유닛 내로 도입될 때 해당 아미노 알데하이드 또는 아미노 알코올은 세 번째 기능기를 가지고 그의 아미노 및 알데하이드 기능기들과 함께 부착의 필수 세 개 지점들을 제공할 것이다. 이들 경우들에서, 아미노 알데하이드 또는 아미노 알코올은 천연 또는 비천연 아미노산의 카복실산이 하이드록시 또는 알데하이드 기능기로 환원되는 상기 기술된 바와 같이, 구조에서 기능화된 측쇄를 가진 천연 아미노산 또는 천연 아미노산의 측쇄 내로 도입되었던 기능기를 가진 비천연 아미노산에 해당할 수 있다.

[0361] L_p의 아미노산 잔기는 알파, 베타 또는 감마 아미노산 또는 다른 아민-포함 산 화합물의 잔기일 수 있고, 이와 부착의 잔여 필수 지점을 제공하는 천연 또는 비천연 아미노산 측쇄와 결합되는 키랄성 탄소를 포함하는 경우라면 그의 D- 또는 L-이성질체일 수 있다. 병렬 연결기 유닛이 하나 이상의 천연 또는 비천연 아미노산, 아미노 알코올, 아미노 알데하이드 또는 폴리아민으로 구성될 때, 아미노산들, 아미노 알코올들, 아미노 알데하이드들, 폴리아민들 또는 그의 조합들은 공유 결합들에 의해 다함께 결합되어 병렬 연결기 유닛을 형성한다.

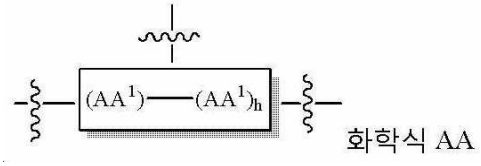
[0362] 아미노산, 아미노 알코올 또는 아미노 알데하이드는 사례가 가능한 바, 비천연일 수 있고, 변형되어 (상기에 병렬 연결기 유닛의 잔기를 위해 기술된 바와 같이) 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 약물 링커 화합물의 성분과 부착을 위해 기능화된 측쇄를 가질 수 있다. 대표적인 기능화된 아미노산들, 아미노 알코올들 또는 아미노 알데하이드들은 예를 들면 아자이도 또는 알킨 기능화된 아미노산들, 아미노 알코올들 또는 아미노 알데하이드들 (예로, 클릭 화학을 사용하여 부착을 위한 아자이드기 또는 알킨기를 가지도록 변형된 아미노산, 아미노 알코올 또는 아미노 알데하이드)을 포함한다.

[0363] 병렬 연결기 유닛 내의 또는 컨쥬게이트의 다른 성분들 (또는 링커)과의 부착은 예를 들면, 아미노, 카복실 또는 다른 기능성들에 의할 수 있다. 아미노산 - 예로, 아미노 부분, 카복실산 부분 및 측쇄 부분 (예를 들면, 아미노 분체, 하이드록시 분체, 또 다른 카복실산, 티올, 아자이드 또는 알킨 여부와 상관 없이) 상에 존재하는 기능기의 독립적인 활성화 및 반응 방법은 이들 적응가능한 형태 펩타이드 화학을 포함한다.

[0364] 병렬 연결기 유닛은 1개 이상 (전형적으로 1개부터 5개까지 또는 1개부터 4개까지 또는 1개부터 3개까지 또는 1개부터 2개까지)의 아미노산들, 선택적으로 치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌들 (바람직하게 선택적으로 치환된 C_{1-12} 헤테로알킬렌), 선택적으로 치환된 C_{3-8} 헤테로고리들, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌들, 선택적으로 치환된 C_3-C_8 탄화고리들 또는 그들의 조합들을 포함할 수 있다. 일정 구현예들에서, 병렬 연결기 유닛은 2개 이하 또는 1개 이하의 선택적으로 치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌, 선택적으로 치환된 C_{3-8} 헤테로고리, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 탄화고리를 포함한다. 조건부 치환기들은 (=O), -X, -R, -OR, -SR, $-NR_2$, $-NR_3$, =NR, $-CX_3$, -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -NCS, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NRC(=O)R, -C(=O)R, $-C(=O)NR_2$,

$-SO_3^-$, $-SO_3H$, -S(=O)2R, $-OS(=O)_2OR$, $-S(=O)_2NR$, -S(=O)R, $-OP(=O)(OR)_2$, $-P(=O)(OR)_2$, $-PO^{=}_3$, $-PO_3H_2$, $-AsO_2H_2$, -C(=O)R, -C(=O)X, -C(=S)R, $-CO_2R$, $-CO_2-$, -C(=S)OR, -C(=O)SR, -C(=S)SR, $-C(=O)NR_2$, $-C(=S)NR_2$ 또는 $-C(=NR)NR_2$를 포함하고, 여기에서 각각의 X는 독립적으로 할로겐: -F, -Cl, -Br, or -I이고; 각각의 R은 독립적으로 -H, $-C_1$ C_{20} 아릴, $-C_6$ C_{20} 아릴, $-C_3$ C_{14} 헤테로고리, 보호기 또는 프로드러그 분체이다. 바람직한 선택적 치환기들은 (=O), -X, -R, -OR, - SR 및 $-NR_2$이다.

[0365] 병렬 연결기 유닛은 화학식 AA



[0366] 화학식 AA

[0367] 로 나타낼 수 있고, 여기에서 AA^1는 독립적으로 아미노산, 선택적으로 치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌 (바람직하게 선택적으로 치환된 C_{1-12} 헤테로알킬렌), 선택적으로 치환된 C_{3-8} 헤테로고리, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 탄화고리로부터 선택되는 Lp의 서브유닛이고;

[0368] 아래 첨자 h는 0부터 4까지 범위에서 독립적으로 선택되고; 물결선은 리간드-약물 컨쥬게이트 또는 그의 중간체 내의 공유 부착 부위들을 표시한다. 선택적으로 치환된 헤테로알킬렌, 헤테로고리, 아릴렌 또는 탄화고리는 서브유닛들 사이에 그리고 리간드-약물 컨쥬게이트 또는 그의 중간체 내에 부착들을 위한 기능기들을 가질 것이다.

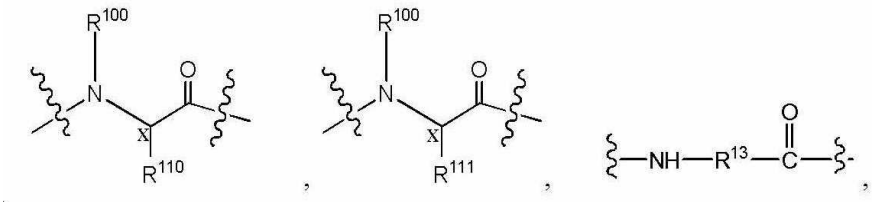
[0369] 일정 구현예들에서, AA^1의 적어도 하나의 예는 아미노산이다. 아래 첨자 h는 0, 1, 2, 3 또는 4일 수 있다. 일정 구현예들에서, AA^1는 아미노산이고, h는 0이다. 일정 구현예들에서, 병렬 연결기 유닛은 2개 이상의 선택적으로 치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌들, 선택적으로 치환된 C_{3-8} 헤테로고리들, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌들 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 탄화고리를 포함한다. 화학식 AA의 일정 구현예들에서, 1개 이상의 선택적으로 치환된 C_{1-20} 헤테로알킬렌들, 선택적으로 치환된 C_{3-8} 헤테로고리들, 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴렌들 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 탄화고리를 포함한다.

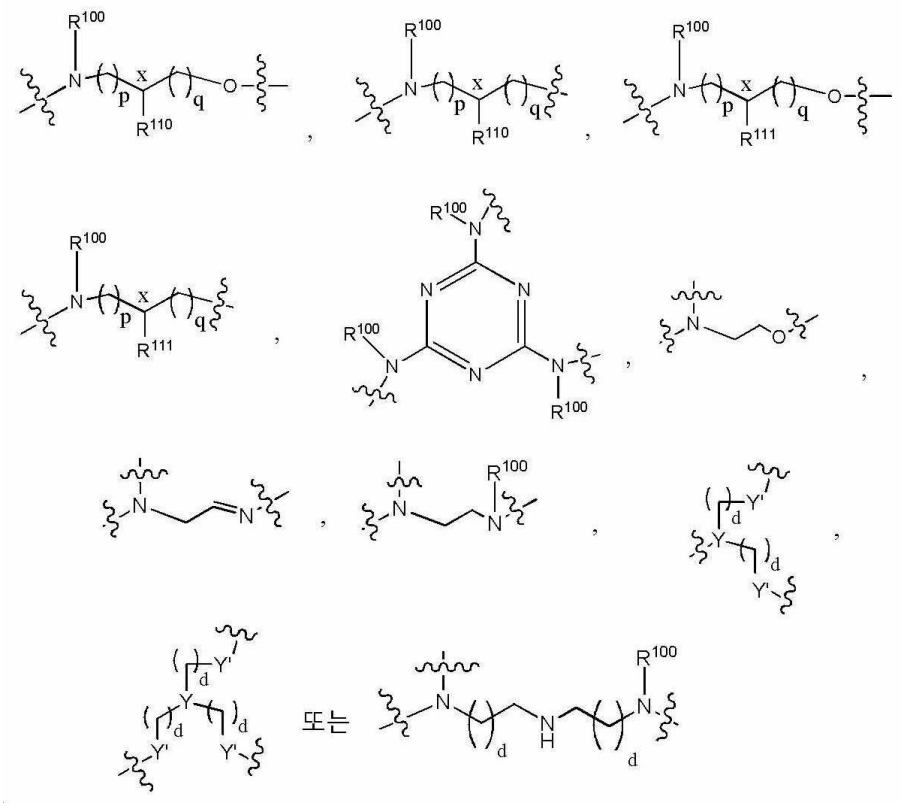
[0370] 병렬 연결기 유닛 또는 그의 아미노산 서브유닛은 티올-포함 아미노산으로부터 독립적으로 선택된다. 티올-포함 아미노산은, 예를 들면 D- 또는 L-입체화학적 입체 형태에서 시스테인, 호모시스테인 또는 페니실라민일 수 있다.

[0371] 병렬 연결기 유닛 또는 그의 아미노산 서브유닛은 다음의 아미노산들의 L- 또는 D-이성질체들로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택될 수 있다: 알라닌 (β-알라닌 포함), 아르기닌, 아스파트산, 아스파라긴, 시스테인, 히스티딘, 글리신, 글루탐산, 글루타민, 페닐알라닌, 리신, 루이신, 메티오닌, 세린, 타이로신, 트레오닌, 트립토판, 프롤린, 오르니틴, 페니실라민, β-알라닌, 아미노알키노산, 아미노알칸디오산, 헤테로고리-카복실산, 스트룰린, 스타틴, 디아미노알칸산 또는 그의 유도체들.

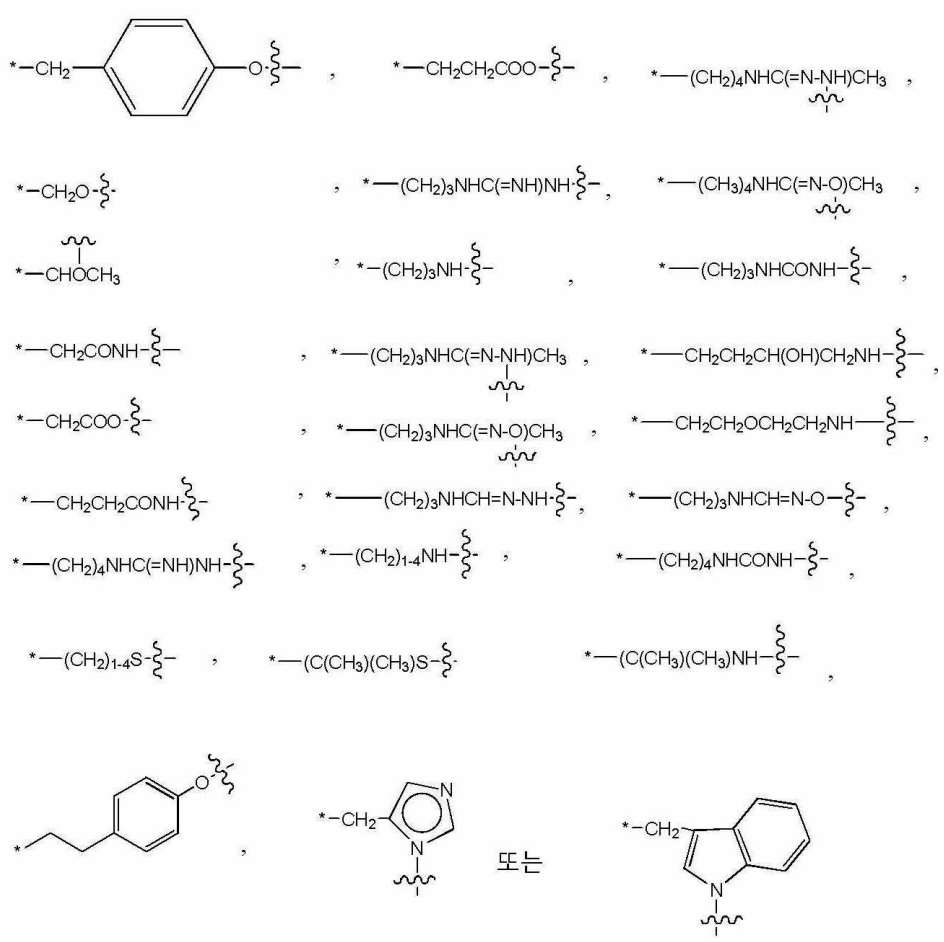
[0372] 바람직한 아미노산들은 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 오르니틴, 리신, 세린, 트레오닌, 글루타민, 알라닌, 아스파트산, 글루탐산, 셀레노시스테인, 프롤린, 글리신, 이소루이신, 루이신, 메티오닌, 발린 및 알라닌을 포함한다.

[0373] 대표적인 L_p 또는 그의 AA^1 서브유닛들은

[0374] 

[0375] 

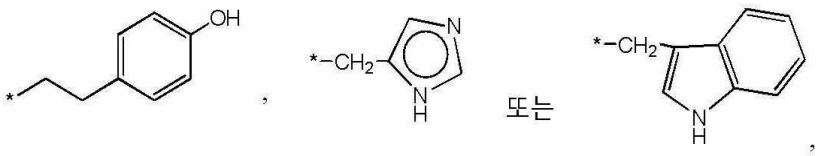
[0376] 을 포함하고, 여기에서 R^{110}은



[0377]

[0378] 이다.

[0379] R^{111}은 독립적으로 수소, *p*-하이드록시벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, *sec*-부틸, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2CH_2SCH_3$, $-CH_2CONH_2$, $-CH_2COOH$, $-CH_2CH_2CONH_2$, $-CH_2CH_2COOH$, $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_3NHCOCH_3$, $-(CH_2)_3NHCHO$, $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_4NH_2$, $-(CH_2)_4NHCOCH_3$, $-(CH_2)_4NHCHO$, $-(CH_2)_3NHCONH_2$, $-(CH_2)_4NHCONH_2$, $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸,

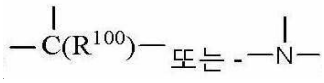


[0380]

[0381] 로부터 선택되고, 여기에서 별표는 x 라벨링된 탄소와의 부착을 표시하고;

[0382] R^{100}은 독립적으로 수소 또는 $-C_1$-C_3 알킬 (바람직하게 수소 또는 CH_3)로부터 선택되고;

[0383] R^{13}는 독립적으로 $-C_1$-C_6 알킬렌-, $-C_3$-C_8 탄화고리-, -아릴렌-, $-C_1$-C_{10} 헤테로알킬렌-, $-C_3$-C_8 헤테로고리-, $-C_1$-C_{10} 알킬렌-아릴렌-, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-C_1$-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, $-C_1$-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)- 및 -(C_3-C_8 헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌- (바람직하게 $-CH_2$-CH_2-)로 이루어진 군으로부터 선택되고; Y는

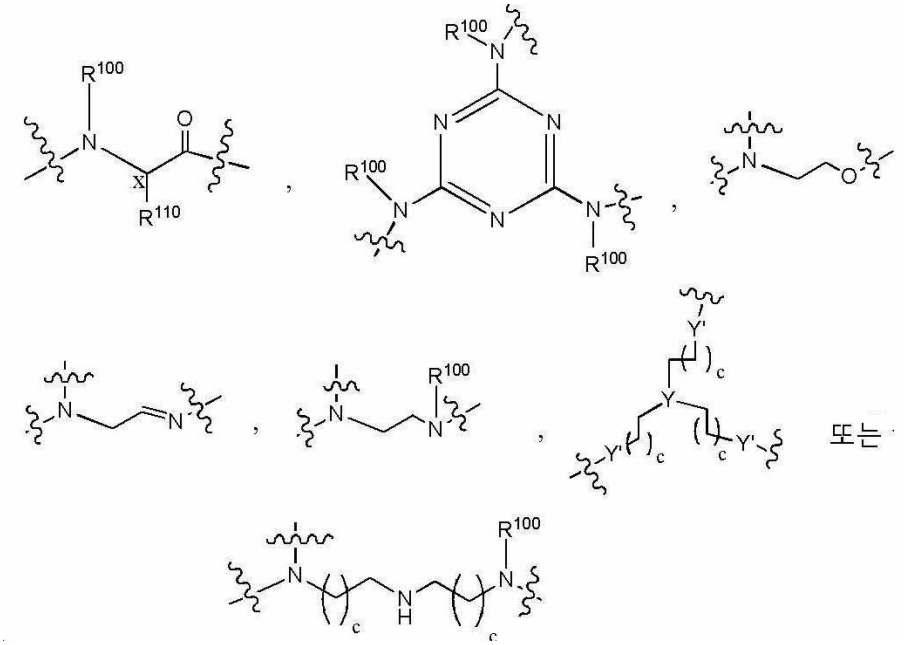
[0384] 

[0385] 이고; Y'는 -C(=O)-, -O-,-S-, -NH- 또는 -N(CH_3)-이고;

[0386] 아래 첨자들 p, q 및 d는 독립적으로 0부터 5까지의 범위로부터 선택된ㅈ저정수들이고, 물결선들 중 적어도 하나가 화합물 내의 공유 부착을 표시하는 경우라면, 물결선은 화합물, 수소, OH 또는 C_{1-3} 미치환된 알킬기 내의 공유 부착을 표시한다. 일정 관점들에서, 물결선들 모두는 화합물 내의 공유 부착을 표시한다 (예로, L^P가 임의의 서브유닛들을 포함하지 않을 때).

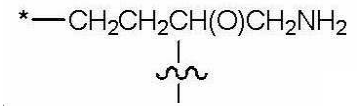
[0387] 일군의 구현예들에서, L^P는 독립적으로 주목된 성분들과 공유 결합들을 형성할 수 있는 기능기들을 가진 헤테로고리 고리이다 (예로, 염화 시아누르로부터 형성된 트리아졸 헤테로고리 고리). 또 다른 군의 구현예들에서, L^P는 상기에 주목된 바와 같이 부착된 기능기들을 가진 알칸이다. 보다 다른 구현예들에서, L^P는 질소 원자일 수 있다.

[0388] 일정 구현예들에서, 일단 조립되는 -L_P(PEG)-의 L_P는 하기 표시된 화학식

[0389] 

[0390] 을 가지고, 여기에서 물결선은 리간드-약물 컨쥬게이트 또는 그의 중간체 내의 부착 부위를 표시하고; R^{100}은 이전에 정의된 바와 같고; 별표는 x 라벨링된 탄소와의 부착을 표시하고; 물결선은 세 개 부착 부위들 중 하나를 표시하고; Y는 독립적으로 N 또는 CH로부터 선택되고, Y'은 독립적으로 NH, O 또는 S로부터 선택되고; 각각의 아래 첨자 c는 1부터 10까지의 범위로부터 독립적으로 선택된 정수들이고, 바람직하게 1, 2, 또는 3이다.

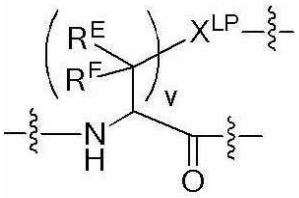
[0391] 바람직한 구현예들에서, R^{110}은

[0392] 

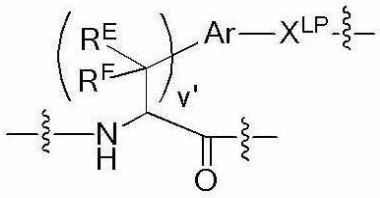
[0393] 가 아니다.

[0394] 일정 구현예들에서, L^P 또는 그의 서브유닛은 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시-치환된 알칸디오산, 하이드록시-치환된 아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 여기에서 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태이다.

[0395] 일정 구현예들에서, 병렬 연결기 유닛 또는 그의 아미노산 서브유닛은 화학식 A 또는 화학식 B의 식



(화학식 A)

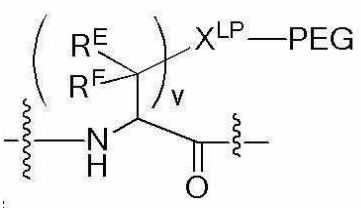


(화학식 B)

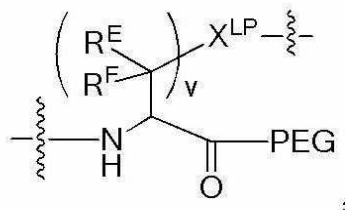
[0396]

[0397] 을 가지고, 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄에 의해 제공되거나 -O-, $-NR^{LP}-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^{E} 및 R^{F} 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^{E} 및 R^{F}는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{E} 및 R^{F} 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 LDC 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[0398] 일정 구현예들에서, $-L^{P}(PEG)-$은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



(화학식 A1)



(화학식 A2)

[0399]

[0400] 를 가지고, 여기에서 가변기들은 화학식 A에서 정의된 바와 같다.

[0401] 일정 구현예들에서, L^{P}는 천연 또는 비-천연 아미노산 측쇄에 의해 제공된 화학식 A^{P}의 구조를 가진다.

[0402] 화학식 A, 화학식 A1, 화학식 A2 또는 화학식 B의 바람직한 구현예들에서, R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다. 화학식 A, 화학식 A1 또는 화학식 A2의 바람직한 구현예들에서, X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0403] 일정 구현예들에서, L_p 또는 그의 서브유닛은 D- 또는 L-입체화학적 입체 형태에서 리신, 글루탐산, 아스파트산, 시스테인, 페니실라민, 세린 또는 트레오닌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0404] 다른 구현예들에서, Lp 또는 그의 서브유닛은 D- 또는 L-입체화학적 입체 형태에서 리신, 글루탐산, 아스파트산, 시스테인 또는 페니실라민으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0405] 다른 구현예들에서, Lp 또는 그의 서브유닛은 D- 또는 L-입체화학적 입체 형태에서 티올-포함 아미노산이다. 티올-포함 아미노산은 바람직하게 시스테인, 호모시스테인 또는 페니실라민이다.

[0406] 다른 구현예들에서, Lp 또는 그의 서브유닛은 다음의 아미노산들로 이루어진 군으로부터 선택된다: L- 또는 D-입체화학적 입체 형태로의 아르기닌, 아스파트산, 아스파라긴, 시스테인, 히스티딘, 글루탐산, 글루타민, 페닐

알라닌, 세린, 타이로신, 트레오닌, 트립토판, 오르니틴, 페니실라민, 아미노알칸디오산, 헤테로고리-카복실산, 스트룰린, 디아미노알칸산 또는 그의 유도체들.

[0407] 다른 구현예들에서, L_p 또는 그의 서브유닛은 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 오르니틴, 리신, 세린, 트레오닌, 글루타민, 아스파트산, 글루탐산 및 셀레노시스테인으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0408] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 아르기닌 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 아르기닌 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 아르기닌 (Arg), N-알킬-아르기닌, H-Arg(Me)-OH, H-Arg(NH_2)-OH, H-Arg(NO_2)-OH, H-Arg($Ac)_2$-OH, H-Arg($Me)_2$-OH (비대칭), H-Arg($Me)_2$-OH (대칭), 2-아미노-4-(2'-하이드록시구아니디노)-부티르산 (N-ω-하이드록시-ㄴ노르-아르기닌) 및 호모아르기닌을 포함한다.

[0409] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 아스파트산 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 아스파트산 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 아스파트산 (Asp), N-알킬-아스파트산 및 H-Asp(O-tBu)-OH를 포함한다.

[0410] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 아스파라긴 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 아스파라긴 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 아스파라긴 (Asn), N-알킬-아스파라긴 및 이소-아스파라긴 (H-Asp-NH_2)을 포함한다.

[0411] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 글루탐산 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 글루탐산 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 글루탐산 (Glu), N-알킬-글루탐산, H-Glu(OtBu)-OH, H-ɣ-하이드록시-Glu-OH, H-ɣ-메틸렌-Glu-OH, H-ɣ-하이드록시-[Glu(O-tBu)]$_2$-OH 및 피로글루탐산을 포함한다.

[0412] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 글루타민 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 글루타민 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 글루타민 (Gln), N-알킬-글루타민, 이소글루타민 (H-Glu-NH_2), H-Gln(Trt)-OH 및 H-Gln(이소프로필)-OH을 포함한다.

[0413] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 리신 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 리신 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 리신 (Lys), N-알킬-리신, H-Lys(Boc)-OH, H-Lys(Ac)-OH, H-Lys(포르밀)-OH, H-Lys(Me)$_2$-OH, H-Lys(니코티노일)-OH, H-Lys(Me)$_3$-OH, H-트랜스-4,5-탈하이드로-Lys-OH, H-Lys(Alloc)-OH, H- H-δ-하이드록시-Lys-OH, H-δ-하이드록시-LyBoc)-OH, H-Lys(아세트아미도일)-OH 및 H-Lys(이소프로필)-OH를 포함한다.

[0414] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 세린 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 세린 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 세린 (Ser), N-알킬-세린, H-Ser(O-Ac)-OH, H-Ser(O-t-Bu)-OH, H-Ser(O-Bzl)-OH, H-Ser(p-클로로-O-Bzl)-OH, H-β-(3,4-디하이드록시페닐)-Ser-OH, H-β-(2-티에닐)-Ser-OH, 이소세린 N-알킬-이소세린 및 3-페닐이소세린을 포함한다.

[0415] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 타이로신 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 타이로신 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 타이로신 (Tyr), N-알킬-타이로신, H-3,5-디니트로-Tyr-OH, H-3-아미노-Tyr-OH, H-3,5-디브로모-Tyr-OH, H-3,5-디이오도-Tyr-OH, H-Tyr(OMe)-OH, H-Tyr(O-t-Bu)-OH, H-Tyr(O-Boc)-OH, H-Tyr(O-Bzl)-OH, H-Tyr(O-Et)-OH, H-3-이오도-Tyr-OH 및 H-3-니트로-Tyr-OH를 포함한다.

[0416] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 트레오닌 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 트레오닌 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 트레오닌 (Thr), N-알킬-트레오닌, 알로-트레오닌, H-Thr(OAc)-OH, H-Thr(O-t-Bu)-OH 및 H-Thr(OBzl)-OH를 포함한다.

[0417] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 트립토판 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 트립토판 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 트립토판 (Trp), N-알킬-트립토판, H-5-Me-Trp-OH, H-5-하이드록시-Trp-OH, H-4-Me-Trp-OH, H-α-Me-Trp-OHH-Trp(Boc)-OH, H-Trp(포르밀)-OH 및

H--Trp(메시타이렌-2-설포닐)-OH를 포함한다.

[0418] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 오르니틴 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 오르니틴 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 오르니틴 (Orn), N-알킬-오르니틴, H-Orn(Boc)-OH, H-Orn(Z)-OH, H-α-디플루오로-Me-Orn-OH (에프로르니틴) 및 H-Orn(Alloc)-OH를 포함한다.

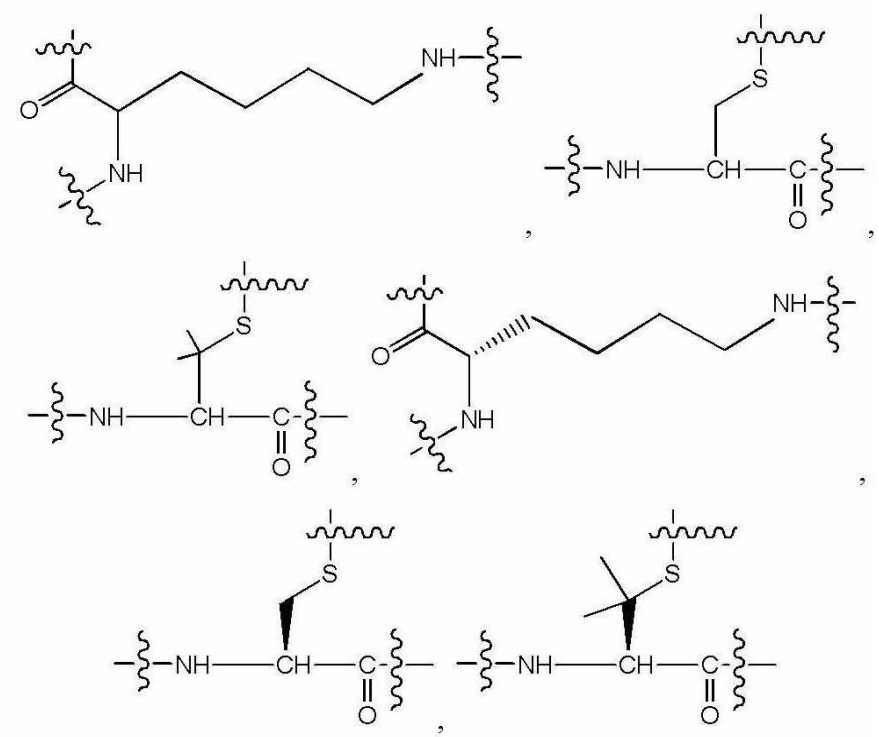
[0419] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 페니실라민 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 페니실라민 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 페니실라민, H-페니실라민(Acm)-OH (H-β,β-디메틸시스(Acm) 및 N-알킬-페니실라민을 포함한다.

[0420] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 아미노알칸디오산 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 아미노알칸디오산 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, N-알킬아미노알칸디오산, 2-아미노헥산디오산, 2-아미노헵탄디오산, 2-아미노옥탄디오산 (H-Asu-OH)을 포함한다.

[0421] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 시트룰린 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 시트룰린 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 시트룰린 (cit), N-알킬-시트룰린, 티오시트룰린, S-메틸-티오시트룰린 및 호모시트룰린을 포함한다.

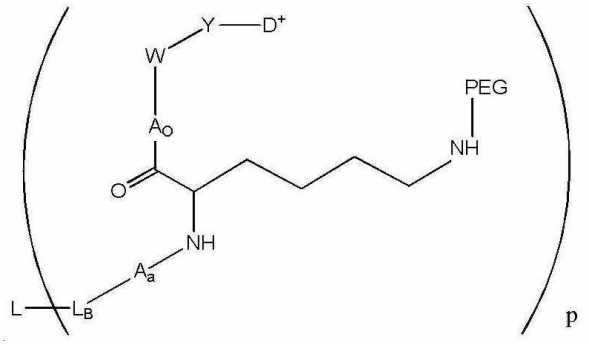
[0422] 다른 구현예들에서, L_p 또는 L_p' 또는 그의 서브유닛은 디아미노알칸산 및 그의 유도체들로 이루어진 군으로부터 선택된다. 디아미노알칸산 (Dab) 및 그의 유도체들의 예들은 이에 제한되는 것은 아니지만, N-알킬-디아미노-알칸산, N,N-디알킬아미노-알칸산, α,γ-디아미노부티르산 (H-Dab-OH), H-Dab(Alloc)-H-Dab(Boc)-OH, H-Dab(Z)-OH, α,β-디아미노프로피온산 및 그의 측쇄 보호된 버전들을 포함한다.

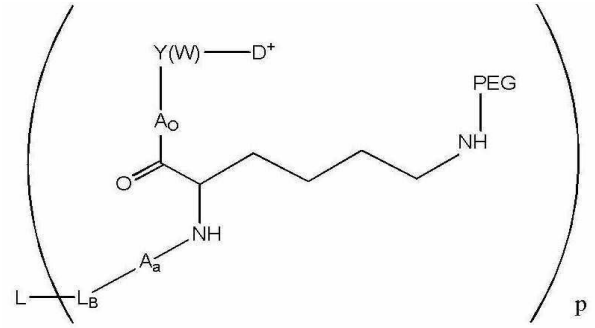
[0423] 대표적인 L_P 유닛 또는 그의 서브유닛, 리신, 시스테인 또는 페니실라민은 하기에 나타낸다. 물결선은 링커 유닛 내에서 L_P(PEG)-의 L_p의 PEG와 부착 부위들을 표시한다. 아미노산들의 L- 및 D-이성질체들은 본 명세서에서 용도에 적합하다.



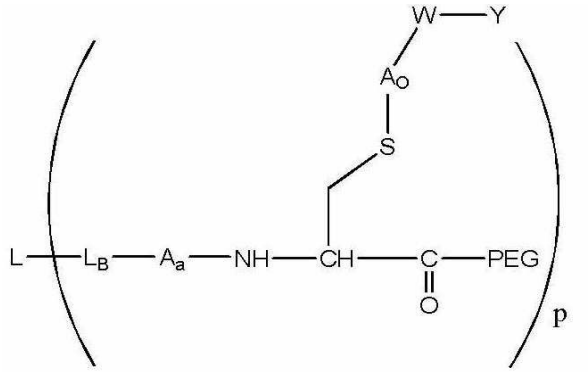
[0424]

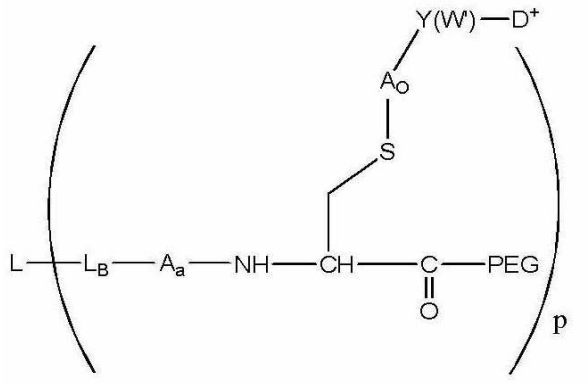
[0425] L_p 유닛으로서 리신을 가지는 대표적인 리간드-약물 컨쥬게이트는 하기에 나타내고, 여기에서 L_B, A, A_O, L, W, W', Y, D^+, PEG, 아래 첨자들 a 및 p 그리고 PEG는 본 명세서에 기술된 바와 같다. 아미노산들의 L- 및 D-이성질체들은 본 명세서에서 용도에 적합하다.

[0426] 

[0427] 

[0428] L_p 유닛으로서 시스테인 또는 페니실라민을 가지는 대표적인 리간드-약물 컨쥬게이트는 하기에 나타내고, 여기에서 L_B, A, A_O, L, W, W', Y, D^+, PEG, 아래 첨자들 a 및 p 그리고 PEG는 본 명세서에 기술된 바와 같다. 아미노산들의 L- 및 D-이성질체들은 본 명세서에서 용도에 적합하다.



[0429] 

[0430] 1.3.3 PEG 유닛

[0431] 본 명세서에서 제시된 바 PEG 유닛은 리간드 약물 컨쥬게이트의 소수성 사차화 튜불리신 약물 유닛들 및 사차화 튜불리신 약물-링커 분체의 소수성 성분들을 차단하는 적당한 수준의 소수성을 부여하도록 설계된다. 해당 이유로, 본 명세서에서 제시된 바 PEG 유닛의 도입은 상세하게, 달리 리간드 유닛의 미결합된 표적화 제제와 비교하여 결과로 얻은 컨쥬게이트의 약물동력학에 부정적 영향을 주기에 충분한 소수성을 부여할 사차화 튜불리신

약물-링커에 적합하다. 이들 미비한 약물동력학은 더 큰 혈장 청소 (clearance)를 포함하고, 이는 리간드 약물 컨쥬게이트에서 사차화되는 튜불리신 화합물의 소수성으로 인할 수 있다. 따라서, 리간드 유닛의 미결합된 표적화 제제와 비교하여 유의하게 더 큰 혈장 청소 및 이에 따른 더 낮은 혈장 노출을 보여주는 사차화 튜불리신 약물 유닛을 가지는 리간드 약물 컨쥬게이트는 본 발명으로 유익을 얻을 것이다. 본 발명의 리간드-약물 컨쥬게이트들은 사차화 튜불리신 약물 유닛의 소수성 약물-링커 분체 및 사차화 튜불리신 약물-링커 분체의 다른 소수성 성분들에 의해 더 악화될 수 있는 사차화 약물 유닛의 소수성의 부정적 효과인 PEG 유닛 내의 병렬 배향으로 인해 이들 더욱 바람직한 약물동력학 성질들을 가지고, 혈장 청소가 충분히 감소되거나 제거된다 (예로, 약물-링커 분체의 소수성이 차단됨).

[0432] 다중분산 PEG들, 단일분산 PEG들 및 구분된 PEG들이 본 발명의 화합물들을 만드는 데 사용될 수 있다. 다중분산 PEG들은 크기들 및 분자량들의 불균질한 혼합물인 한편, 단일분산 PEG들은 전형적으로 불균질한 혼합물들로부터 정제되고, 따라서 단일한 사슬 길이 및 분자량을 제공한다. 바람직한 PEG 유닛들은 중합화 공정에 의하지 않고 단계별 방식으로 합성되는 화합물들인 구분된 PEG들이다. 구분된 PEG들은 정의되고 특정된 사슬 길이를 가진 단일한 분자를 제공한다.

[0433] 본 명세서에서 제공된 PEG 유닛은 하나 또는 다중의 폴리에틸렌 글리콜 사슬들을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜 사슬들은 예를 들면 선형, 분지 또는 별 모양의 입체 형태로 다함께 연결될 수 있다. 전형적으로, 적어도 하나의 PEG 사슬들은 병렬 연결기 유닛와 공유 부착을 위한 하나의 말단에서 유도체화된다. 병렬 연결기 유닛과의 대표적인 부착들은 비-조건부 절단가능 결합들에 의하거나 조건부 절단가능 결합들을 통한다. 대표적인 부착은 아미드 결합들, 에테르 결합들, 에스테르 결합들, 하이드라존 결합들, 옥심 결합들, 디설파이드 결합들, 펩타이드 결합들 또는 트리아졸 결합들에 의한다. 일정 관점들에서, L_p와의 부착은 비-조건부 절단가능 결합의 수단에 의한다. 일정 관점들에서, L_p와의 부착은 에스테르 결합, 하이드라존 결합, 옥심 결합 또는 디설파이드 결합에 의하지 않는다. 일정 관점들에서, L_p와의 부착은 하이드라존 결합에 의하지 않는다.

[0434] 조건부 절단가능 결합은 혈장에서 순환하는 동안 실질적으로 절단에 대해 민감하지 않지만 세포내 또는 종양내 환경에서 절단에 민감한 결합을 말한다. 비-조건부 절단가능 결합은 임의의 생물학적 환경에서 실질적으로 절단에 민감하지 않은 결합을 말한다. 하이드라존의 화학적 가수분해, 디설파이드의 환원 및 펩타이드 결합 또는 글리코시드 결합의 효소적 절단은 조건부 절단가능 결합들의 예들이다.

[0435] PEG 유닛은 병렬 연결기 유닛에서 리간드-약물 컨쥬게이트 (또는 그의 중간체)와 직접 부착될 것이다. PEG 유닛의 나머지 말단 (또는 말단들)은 자유롭고 미고정될 (untethered) 것이고, 메톡시, 카복실산, 알코올 또는 다른 적합한 기능기의 형태를 가질 수 있다. 메톡시, 카복실산, 알코올 또는 다른 적합한 기능기는 PEG 유닛의 말단 PEG 서브유닛을 위한 캡으로서 작용한다. 미고정된에 의하여, PEG 유닛은 해당 미고정 부위에서 약물 유닛, 리간드 유닛 또는 약물 유닛 및/또는 리간드 유닛을 연결하는 결합 성분과 부착되지 않을 점을 의미한다. PEG 유닛이 하나 이상의 PEF 사슬을 포함하는 이들 구현예들에서, 다중 PEG 사슬들은 동일하거나 다른 화학적 분체들일 수 있다 (예로, 서로 다른 분자량 또는 서브유닛들의 수의 PEG들). 다중 PEG 사슬들은 단일 부착 부위에서 병렬 연결기 유닛과 부착된다. 당업자라면 PEG 유닛이 반복 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛들을 포함하는 것에 추가하여 (예로, 다중 PEG 사슬들의 서로 간 결합을 용이하게 하거나 병렬 연결기 유닛과 결합을 용이하게 하도록) 비-PEG 물질도 역시 포함할 수 있는 점을 이해할 것이다. 비-PEG 물질은 반복 $-CH_2CH_2O-$ 서브유닛들의 일부가 아닌 PEG 유닛에서 원자들을 말한다. 본 명세서에서 제공된 구현예들에서, PEG 유닛은 비-PEG 요소들에 의해 서로 결합된 두 개의 단량체 PEG 사슬들을 포함할 수 있다. 본 명세서에서 제공된 다른 구현예들에서, PEG 유닛은 병렬 연결기 유닛과 부착된 중심 코아와 부착된 두 개의 선형의 PEG 사슬들을 포함할 수 있다.

[0436] 당업자들이라면 입수가능한 많은 PEG 부착 방법들이 존재한다 [예로, Goodson, et al. (1990) *Bio/Technology* 8: 343 (PEGylation of interleukin-2 at its glycosylation site after site-directed mutagenesis); 유럽 특허 제 EP 0 401 384호 (coupling PEG to G-CSF); Malik, et al., (1992) *Exp. Hematol.* 20: 1028-1035 (PEGylation of GM-CSF using tresyl chloride); PCT 국제특허출원 제 WO 90/12874호 (PEGylation of erythropoietin containing a recombinantly introduced cysteine residue using a cysteine-specific mPEG derivative); 미국 특허 제 5,757,078호 (PEGylation of EPO peptides); 미국 특허 제 5,672,662호 (Poly(ethylene glycol) and related polymers monosubstituted with propionic or butanoicacids and functional derivatives thereof for biotechnical applications); 미국 특허 제 6,077,939호 (PEGylation of an N-terminal .alpha.-carbon of a peptide); Veronese et al., (1985) *Appl. Biochem. Bioechnol* 11: 141-142 (PEGylation of an N-terminal α-carbon of a peptide with PEG-nitrophenylcarbonate ("PEG-NPC") or

PEG-trichlorophenylcarbonate); Veronese (2001) *Biomaterials* 22: 405-417 (Review article on peptide and protein PEGylation) 참조].

[0437] 예를 들면, PEG는 반응기에 의해 아미노산 잔기와 공유 결합될 수 있다. 반응기들은 활성화된 PEG 분자가 결합될 수 있는 것들이다 (예로, 자유 아미노 또는 카복실기). 예를 들면, N-말단 아미노산 잔기들 및 리신 (K) 잔기들은 자유 아미노기를 가지고; C-말단 아미노산 잔기들이 자유 카복실기를 가진다. 설프하이드릴기들도 (예로 시스테인 잔기들 상에서 관찰된 바와 같이) PEG를 부착하는 반응기로서 역시 사용될 수 있다. 또한, 활성기들 (예로, 하이드라자이드, 알데하이드 및 방향족-아미노 기들)을 상세하게 폴리펩타이드의 C-말단에 도입하는 효소-조력 방법들이 기술되어 왔다 (Schwarz, et al. (1990) *Methods Enzymol.* **184**: 160; Rose, et al. (1991) *Bioconjugate Chem.* **2**: 154; Gaertner, et al. (1994) *J. Biol. Chem.* **269**: 7224 참조).

[0438] 일정 구현예들에서, PEG 분자들은 서로 다른 반응성 분체들을 가진 메톡시화 PEG ("mPEG")를 사용하여 아미노기들과 부착될 수 있다. 이러한 반응성 분체들의 비-제한적인 예들은 숙시니미딜 숙시네이트 (SS), 숙시니미딜 카보네이트 (SC), mPEG-이미데이트, 파라-니트로페닐카보네이트 (NPC), 숙시니미딜 프로피오네이트 (SPA) 및 염화 시아누르를 포함한다. 이러한 mPEG들의 비-제한적인 예들은 mPEG-숙시니미딜 숙시네이트 (mPEG-SS), $mPEG_2$-숙시니미딜 숙시네이트 ($mPEG_2$-SS); mPEG-숙시니미딜 카보네이트 (mPEG-SC), $mPEG_2$-숙시니미딜 카보네이트 ($mPEG_2$-SC); mPEG-이미데이트, mPEG-파라-니트로페닐카보네이트 (mPEG-NPC), mPEG-이미데이트; $mPEG_2$-파라-니트로페닐카보네이트 ($mPEG_2$-NPC); mPEG-숙시니미딜 프로피오네이트 (mPEG-SPA); $mPEG_2$-숙시니미딜 프로피오네이트 (mPEG, --SPA); mPEG-N-하이드록시-숙시니미드 (mPEG-NHS); $mPEG_2$-N-하이드록시-숙시니미드 ($mPEG_2$--NHS); mPEG-염화 ㅅ시싱시아누르; $mPEG_2$-염화 시아누르; $mPEG_2$-리신올-NPC 및 $mPEG_2$-Lys-NHS을 포함한다.

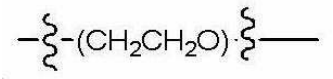
[0439] 일반적으로, PEG 유닛을 만드는 적어도 하나의 PEG 사슬들은 기능화되어 병렬 연결기 유닛과 부착할 수 있다. 기능화는 예를 들면 아민, 티올, NHS 에스테르, 말레이미드, 알킨, 아자이드, 카보닐 또는 다른 기능기일 수 있다. PEG 유닛은 병렬 연결기 유닛과 결합을 용이하게 하거나 두 개 이상의 PEG 사슬들의 결합을 용이하게 하도록 비-PEG 물질 (예로, $-CH_2CH_2O-$를 포함하지 않는 물질)을 더 포함할 수 있다.

[0440] 광범위의 다양한 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 종들이 사용될 수 있고, 실질적으로 임의의 적합한 반응성 PEG 시약이 사용될 수 있다. 일정 구현예들에서, 반응성 PEG 시약은 L_p와 부착 시 카바메이트 또는 아미드 결합의 형성을 유도할 것이다. 다음의 PEG 시약들은 다양한 구현예들에서 유용하다: $mPEG_2$-NHS, $mPEG_2$-ALD, 다중-ArmPEG, $mPEG(MAL)_2$, $mPEG_2$(MAL), mPEG-NH_2, mPEG-SPA, mPEG-SBA, mPEG-티오에스테르들, mPEG-아중 에스테르들, mPEG-BTC, mPEG-부티르ALD, mPEG-ACET, 헤테로기능성 PEG들 (NH_2-PEG-COOH, Boc-PEG-NHS, Fmoc-PEG-NHS, NHS-PEG-VS, NHS-PEG-MAL), PEG 아크릴레이트들 (ACRL-PEG-NHS), PEG-인지질들 (예로, mPEG-DSPE), 당업자들에 의해 선택되는 화학에 의해 활성화된 글리세린-기초 PEG들의 GL 시리즈를 포함하는 SUNBRITE™ 시리즈의 다중 팔을 가진 PEG들, 임의의 SUNBRITE 활성화 PEG들 (이에 제한되는 것은 아니지만, 그들의 특정한 적용 및 유용성을 위해 당업자들에 의해 선택되는 바 카복시-PEG들, p-NP-PEG들, 트리실-PEG들, 알데하이드 PEG들, 아세탈-PEG들, 아미노-PEG들, 티올-PEG들, 말레이미드-PEG들, 하이드록시-PEG-아민, 아미노-PEG-COOK 하이드록실-PEG-알데하이드, 하이드록실 안하이드라이드 유형-PEG, 기능화 PEG-인지질 및 다른 유사하고/거나 적합한 반응성 PEG들 포함).

[0441] PEG 유닛의 첨가는 결과로 얻는 리간드-약물 컨쥬게이트의 약물동력학에 미치는 두 가지 잠재적 영향들을 가질 수 있다. 원하는 영향은 약물-링커의 노출된 소수성 요소들에 의해 유도되는 비-특이적 상호작용들의 감소로부터 생기는 청소의 감소 (및 후속하는 노출의 증가)이다. 두 번째 영향은 원치않는 효과이고, 리간드-약물 컨쥬게이트의 분자량의 감소로부터 생길 수 있는 부피 및 분포율의 감소이다. PEG 서브유닛들의 수를 증가시키는 것은 컨쥬게이트의 유체역학 직경을 증가시키고, 감소된 확산율을 유도한다. 다음으로, 감소된 확산율은 종양 내로 침투하는 리간드-약물 컨쥬게이트의 능력을 감축시킬 수 있다 (Schmidt and Wittrup, *Mol. Cancer Ther.* 2009; 8: 2861-2871). 이들 두 가지의 경쟁하는 약물역학적 효과들 때문에, LDC 청소를 감소시키는 데 충분히 커서 혈장 노출을 증가시키지만 그의 확산율을 크게 감축하도록 크지는 않은 PEG를 사용하는 것이 바람직하고, 이는 의도된 표적 세포 집단에 도달하는 리간드-약물 컨쥬게이트의 능력을 감소시킬 수 있다.

[0442] 일군의 구현예들에서, PEG 유닛은 적어도 6개의 서브유닛들, 적어도 7개의 서브유닛들, 적어도 8개의 서브유닛들, 적어도 9개의 서브유닛들, 적어도 10개의 서브유닛들, 적어도 11개의 서브유닛들, 적어도 12개의 서브유닛들, 적어도 13개의 서브유닛들, 적어도 14개의 서브유닛들, 적어도 15개의 서브유닛들, 적어도 16개의 서브유닛

들, 적어도 17개의 서브유닛들, 적어도 18개의 서브유닛들, 적어도 19개의 서브유닛들, 적어도 20개의 서브유닛들, 적어도 21개의 서브유닛들, 적어도 22개의 서브유닛들, 적어도 23개의 서브유닛들 또는 적어도 24개의 서브유닛들을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바, PEG 유닛을 언급할 때 서브유닛들은 화학식

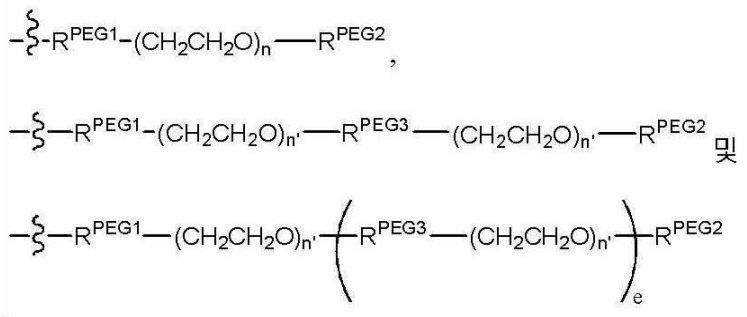
[0443] 

[0444] 을 가지는 폴리에틸렌 글리콜을 말한다.

[0445] 또 다른 군의 구현예들에서, PEG 유닛은 각각 적어도 2개의 서브유닛들, 적어도 3개의 서브유닛들, 적어도 4개의 서브유닛들, 적어도 5개의 서브유닛들, 적어도 6개의 서브유닛들, 적어도 7개의 서브유닛들, 적어도 8개의 서브유닛들, 적어도 9개의 서브유닛들, 적어도 10개의 서브유닛들, 적어도 11개의 서브유닛들, 적어도 12개의 서브유닛들, 적어도 13개의 서브유닛들, 적어도 14개의 서브유닛들, 적어도 15개의 서브유닛들, 적어도 16개의 서브유닛들, 적어도 17개의 서브유닛들, 적어도 18개의 서브유닛들, 적어도 19개의 서브유닛들, 적어도 20개의 서브유닛들, 적어도 21개의 서브유닛들, 적어도 22개의 서브유닛들, 적어도 23개의 서브유닛들 또는 적어도 24개의 서브유닛들을 가지는 하나 이상의 선형의 PEG 사슬들을 포함한다. 바람직한 구현예들에서, PEG 유닛은 적어도 6개의 서브유닛들, 적어도 8개의 서브유닛들, 적어도 10개의 서브유닛들 또는 적어도 12개의 서브유닛들의 조합된 전체를 포함한다. 일정 이러한 구현예들에서, PEG 유닛은 약 72개 서브유닛들의 조합된 전체만, 바람직하게는 약 36개 서브유닛들의 조합된 전체만을 포함한다.

[0446] 또 다른 군의 구현예들에서, PEG 유닛은 2개부터 72개까지, 2개부터 60개까지, 2개부터 48개까지, 2개부터 36개까지 또는 2개부터 24개까지의 서브유닛들, 2개부터 72개까지, 2개부터 60개까지, 2개부터 48개까지, 2개부터 36개까지 또는 2개부터 24개까지의 서브유닛들, 3개부터 72개까지, 3개부터 60개까지, 3개부터 48개까지, 3개부터 36개까지 또는 3개부터 24개까지의 서브유닛들, 3개부터 72개까지, 3개부터 60개까지, 3개부터 48개까지, 3개부터 36개까지 또는 3개부터 24개까지의 서브유닛들, 4부터 72개까지, 4개부터 60개까지, 4개부터 48개까지, 4개부터 36개까지 또는 4개부터 24개까지의 서브유닛들, 5개부터 72개까지, 5개부터 60개까지, 5개부터 48개까지, 5개부터 36개까지 또는 5개부터 24개까지의 서브유닛들을 가지는 유도체화 선형의 단일 PEG 사슬이다.

[0447] 본 명세서에서 제공된 임의의 구현예들에 사용될 수 있는 대표적인 선형의 PEG 유닛은 다음과 같다:

[0448] 

[0449] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛과 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고 (예로, 다중 PEG 서브유닛 사슬들을 함께 결합하기 위함); 아래 첨자 n은 독립적으로 2부터 72까지의 범위 (바람직하게 4부터 72까지, 더욱 바람직하게 6부터 72까지, 8부터 72까지, 10부터 72까지, 12부터 72까지 또는 6부터 24까지의 범위)로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2 내지 5이고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지의 범위로부터 선택된다.

[0450] 바람직한 구현예들에서, PEG 유닛에는 적어도 2개, 바람직하게는 적어도 8개, 적어도 10개 또는 적어도 12개의 PEG 서브유닛들이 존재한다. 일정 구현예들에서, PEG 유닛에는 72개 또는 36개의 PEG 서브유닛들만이 존재한다.

[0451] 다른 바람직한 구현예들에서, 아래 첨자 n은 8 또는 약 8, 12 또는 약 12, 24 또는 약 24이다.

[0452] PEG 부착 유닛은 PEG 유닛의 일부이고, PEG 유닛을 병렬 연결기 유닛과 연결하는 작용을 한다. 본 관점에서, 병렬 연결기 유닛은 PEG 유닛과의 결합을 형성하는 기능기를 가진다. PEG 유닛의 병렬 연결기 유닛과 부착을 위한 기능기들은 디설파이드 결합들 또는 티오에테르 결합들을 형성하는 설프하이드릴기, 알데하이드, 케톤 또

는 하이드라존 결합들을 형성하는 하이드라진기들, 옥심 결합들을 형성하는 하이드록실아민, 펩타이드 결합들을 형성하는 카복실 또는 아미노 기들, 에테르 결합들을 형성하는 카복시 또는 하이드록시 기들, 설폰아미드 결합들을 형성하는 설폰산들, 카바메이트 결합들을 형성하는 알코올들 및 설폰아미드 결합들, 카바메이트 결합들 또는 아미드 결합들을 형성하는 아민들을 포함한다. 이에 따라, PEG 유닛은 병렬 연결기 유닛과, 예를 들면 디설파이드, 티오에테르, 하이드라진, 옥심, 펩타이드, 에스테르, 설폰아미드, 카바메이트 또는 아미드 결합들에 의해 부착될 수 있다. 전형적으로, PEG 부착 유닛은 PEG 유닛을 병렬 연결기 유닛과 부착할 때 일어나는 고리첨가, 첨가, 첨가/제거 또는 치환 반응의 산물이다.

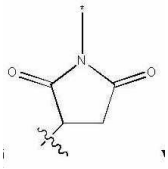
[0453] PEG 결합 유닛은 PEG 유닛의 일부이고, 반복 CH_2CH_2O- 서브유닛들의 두 개 이상의 사슬들을 연결하도록 작용하는 비-PEG 물질이다. 대표적인 구현예들에서, PEG 결합 유닛 R^{22}은 -C_{1-10} 알킬-C(O)-NH-, -C_{1-10} 알킬-NH-C(O)-, -C_{2-10} 알킬-NH-, -C_{2-10} 알킬-O- , -C_{1-10} 알킬-S- 또는 -C_{2-10} 알킬-NH-이다.

[0454] 대표적인 구현예들에서, PEG 부착 유닛 R^{20}은 -C(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -NH-, -C(O)O-, -C(O)C_{1-10}알킬, -C(O)C_{1-10}알킬-O-, -C(O)C_{1-10}알킬-CO_2-, -C(O)C_{1-10}알킬-NH-, -C(O)C_{1-10}알킬-S-, -C(O)C_{1-10}알킬-C(O)-NH-, -C(O)C_{1-10}알킬-NH-C(O)-,-C_{1-10}알킬, -C_{1-10}알킬-O-, -C_{1-10}알킬-CO_2-, -C_{1-10}알킬-NH-, -C_{1-10}알킬-S-, -C_{1-10}알킬-C(O)-NH-, -C_{1-10}알킬-NH-C(O)-, -$CH_2CH_2SO_2$-C_{1-10}알킬-, -$CH_2C(O)$-C_{1-10} 알킬-, =N-(O 또는 N)-C_{1-10}알킬-O-, =N-(O 또는 N)-C_{1-10}알킬-NH-, =N-(O 또는 N)-C_{1-10}알킬-CO_2-, =N-(O 또는 N)-C_{1-10}알킬-S-

[0455] 

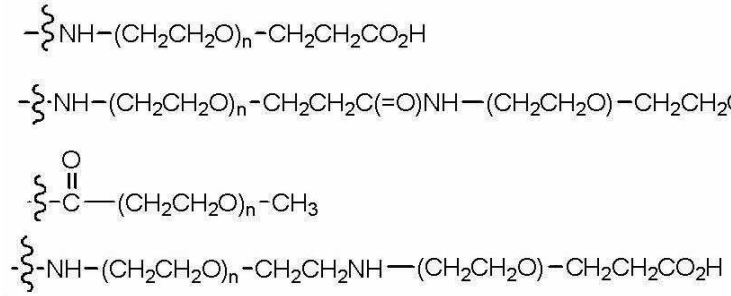
[0456] 이고, 여기에서 R^{21}은 독립적으로 -C_{1-10} 알킬, -C_{2-10} 알킬-CO_2H, -C_{2-10} 알킬-OH, -C_{2-10} 알킬-NH_2, C_{2-10} 알킬-NH(C_{1-3} 알킬) 또는 C_{2-10} 알킬-N(C_{1-3} 알킬)$_2$이고; 각각의 R^{22}은 독립적으로 -C_{1-10} 알킬-C(O)-NH-, -C_{1-10} 알킬-NH-C(O)-, -C_{2-10} 알킬-NH-, -C_{2-10} 알킬-O- , -C_{1-10} 알킬-S- 또는 -C_{2-10} 알킬-NH-이다.

[0457] 일정 구현예들에서, R^{20}은 -NH-, -C(=O)-, 트리아졸-결합 기들 또는 -S- 또는

[0458] 

[0459] 와 같은 말레이미드-결합 기들이고, 물결선은 병렬 연결기 유닛과 부착 부위를 표시하고, 별표는 PEG 유닛 내의 부착 부위를 표시한다. 일정 이러한 관점들에서, R^{21}은 C_{1-10} 알킬, -C_{2-10} 알킬-CO_2H, -C_{2-10} 알킬-OH 또는 -C_{2-10} 알킬-NH_2이다.

[0460] 본 명세서에서 제공된 임의의 구현예들에 사용될 수 있는 도시적인 선형의 PEG 유닛은 다음과 같다:

[0461] 

[0462] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛과 부착 부위를 표시하고, 각각의 서브유닛들 n은 4부터 72까지, 6부터 72까지, 8부터 72까지, 10부터 72까지, 12부터 72까지, 6부터 24까지 또는 8부터 24까지 범위로부터 독립적으로 선택된다.

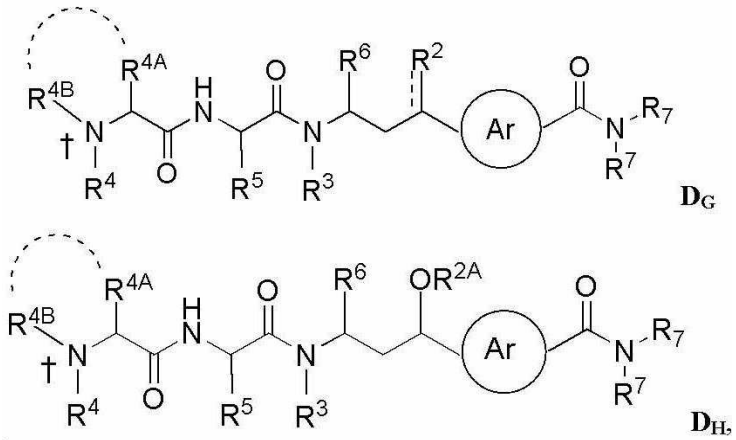
[0463] 본 명세서에서 기술된 바, PEG 유닛은 결과로 얻은 리간드-약물 결합의 청소를 개선하지만 종양 내로 침투하는 컨쥬게이트의 능력에 유의하게 영향을 주지 않도록 선별된다. 사차화 약물 유닛 및 리간드-약물 컨쥬게이트의 링커 유닛에서 -W-Y- 또는 -Y(W')-이 (실시예들에서 나타낸 바와 같이) 말레이미도 글루쿠로니드 MMAE 약물-링커의 소수성과 비슷한 소수성을 가지는 구현예에서, 사용을 위해 선택된 PEG 유닛은 바람직하게 8개 서브유닛들부터 약 24개 서브유닛들까지 범위, 더욱 바람직하게는 약 12개 서브유닛들을 가질 것이다. 사차화 약물 유닛 및 리간드-약물 컨쥬게이트의 링커 유닛에서 -W-Y- 또는 -Y(W')-가 말레이미도 글루쿠로니드 MMAE 약물-링커의 소수성보다 큰 소수성을 가지는 구현예에서, 더 많은 서브유닛들을 가진 PEG 유닛이 선택될 수 있다. 실시예들 섹션에서 나타낸 방법론은 상세한 약물-링커를 위한 이상적인 수의 서브유닛들을 확인하는 데 사용될 수 있다.

[0464] PEG 서브유닛들을 언급할 때 그리고 문맥에 의존하여, 서브유닛들의 수는 예로 리간드-약물 컨쥬게이트들 또는 중간체 화합물들 (예로, 약물 링커 화합물들)의 집단을 언급하고 다중분산 PEG들을 사용할 때 평균 수를 나타낸다.

[0465] 1.3.4 사차화 튜불리신들

[0466] 일군의 구현예들에서, 사차화 튜불리신 약물 유닛은 구조에서 N-말단에 삼차 아민을 가지는 튜불리신을 도입하거나 이에 해당하고, 여기에서 삼차 아민의 질소 원자는 사차화 형태이다.

[0467] 일정 구현예들에서, 사차화 약물 유닛은 화학식 D_G, D_H 또는 D_H'의 구조로 나타낸 튜불리신의 것이고, 여기에서 표시된 질소 (†)는 이러한 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물 내로 도입될 때 사차화 부위이다:

[0468] 

[0469] 여기에서 표시된 질소 (†)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물 내로 도입될 때 사차화 부위이고; 고리는 5개-구성원 또는 6개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴이고; 해당 헤테로 아릴에게로 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3- 또는 *메타*-연관성을 가지고; 곡선의 점선은 조건부 고리화를 나타내고; R^2로 직선의 점선은 조건부 이중 결합 또는 선택적으로 독립적으로 선택된 R^2 또는 이가 O-결합된 분체의 두 가지 경우들을 나타내고; R^2는 X^A-R^{2A}이고, R^{2A}는 수소, 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬 또는 -C(=O)R^B이고, R^B는 수소, 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬, 선택적으로 치환된 알케닐 또는 선택적으로 치환된 아릴이고; X^A는 -O-, -S-, -N(R^{2C})-, -CH_2-, -C(=O)-, -(C=O)N(R^{2C})- 또는 -O(C=O)N(R^{2C})-이고, R^{2C}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^2가 단가 O-결합된 치환기이고 R^2와 이중 결합이 부재하거나, R^2가 O이고 R^2와 이중 결합이 존재하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^{4A}, R^{4B}, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{4A} 및 R^{4B}가 그들이 부착된 원자들과 함께 R^{4A} 및 R^{4B} 사이의 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 헤테로

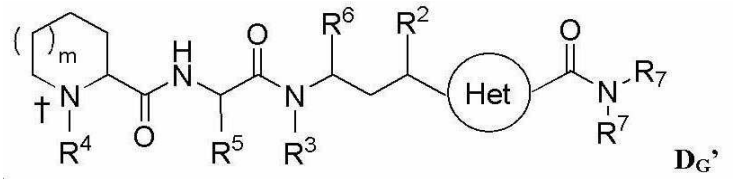
고리알킬을 정의하고; R^4, R^5 및 R^6은 이전에 정의된 바와 같고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이다.

[0470] 다른 구현예들에서, 사차화 약물은 화학식 D_G의 구조로 나타낸 튜불리신이고, 여기에서 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게 수소 또는 C_1-C_4이고, 나머지 R^7은 독립적으로 선택된 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게 선택적으로 치환된 페닐 또는 $-CO_2H$에 의해 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 그의 에스테르 프로드러그이고; R^{4A} 및 R^{4B}은 그들이 부착된 원자들과 함께 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로고리알킬을 정의하고; 나머지 기변기들은 이전에 정의된 바와 같다.

[0471] 화학식 D_G의 일정 구현예들에서, R^2은 X^A-R^{2A}이고, 여기에서 X^A는 -O-이고, R^{2A}는 $-C(=O)R^C$이고, R^C는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 바람직하게 메틸, 에틸, 비닐 또는 분지 알킬이거나, R^2가 에스테르들로 이루어진 군으로부터 선택된 단가 O-결합된 치환기이다.

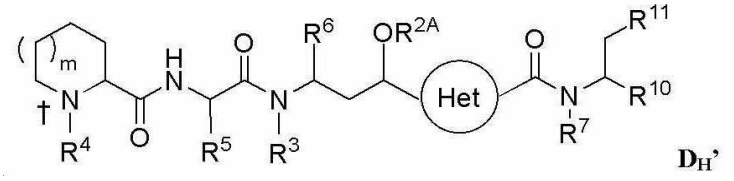
[0472] 화학식 D_G의 다른 구현예들에서, R^2은 X^A-R^{2A}이고, 여기에서 X^A는 -O-이고, R^{2A}는 수소, 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2가 에테르들로 이루어진 군으로부터 선택된 단가 O-결합된 치환기이다.

[0473] 바람직한 구현예들에서, 사차화 약물 유닛은 화학식 D_G'의 구조로 나타낸 튜불리신의 사차화 약물 유닛이다:

[0474] 

[0475] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고, 하나의 R^7은 수소이고 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 알킬 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르로 치환되고, 잔여 가변기들은 화학식 D_G를 위해 정의된 바와 같다.

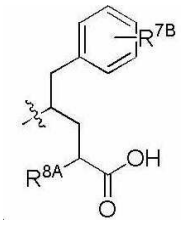
[0476] 다른 바람직한 구현예들에서, 화학식 D_G의 $-N(R^7)(R^7)$은 $-N(R^7)-CH(R^{10})(CH_2R^{11})$에 의해 치환되어 화학식 D_H'의 사차화 튜불리신 약물들을 정의한다:

[0477] 

[0478] 여기에서 R^{10}은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르로 치환된 C_1-C_6 알킬이고, R^7은 수소 또는 R^{10}으로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이거나, R^7 및 R^{10}이 그들이 부착된 원자들과 함께 5개 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리이고; R^{11}은 독립적으로 할로겐, 저급 알킬, -OH 및 $-O-C_1$-C_6 알킬, 바람직하게 -F, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게 1개 또는 2개, 더욱 바람직하게 1개로 선택적으로 치환된, 아릴 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로아릴이고; 잔여 가변기들은 화학식 D_H를 위해 정의된 바와 같다.

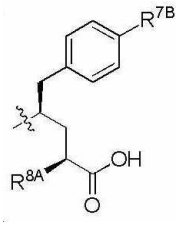
[0479] 보다 다른 관점들에서, 화학식 D_G, 화학식 D_G' 또는 화학식 D_H의 $-N(R^7)(R^7)$에서 하나의 R^7은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 나머지 R^7은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르 또는 선택적으로 치환된 페닐로 선택적으로 치환된 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이다.

[0480] 화학식 D_G, 화학식 D_G' 또는 화학식 D_H의 일정 구현예들에서, 하나의 R^7은 수소이고, 나머지 R^7은 구조

[0481] 

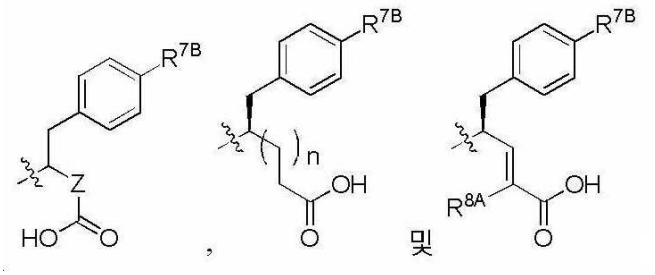
[0482] 를 가지는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, R^{7B}은 수소 또는 O-결합된 치환기, 바람직하게 *파라* 위치에서 수소 또는 -OH이고, R^{8A}는 수소 또는 저급 알킬, 바람직하게 메틸이고; 물결선은 D_G, D_G' 또는 D_H의 잔여부와 부착 지점을 표시한다.

[0483] 화학식 D_G, 화학식 D_G' 또는 화학식 D_H의 바람직한 구현예들에서, 하나의 R^7은 수소이고, 나머지 R^7은 구조

[0484] 

[0485] 를 가지는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, R^{7B}은 -H 또는 -OH이고; 물결선은 D_G 또는 D_G'의 잔여부와 부착 지점을 표시한다.

[0486] 구조 화학식 D_G, 화학식 D_G' 또는 화학식 D_H의 다른 구현예들에서, 하나의 R^7은 수소 또는 C_1-C_6 알킬, 바람직하게 수소 또는 메틸, 더욱 바람직하게 수소이고, 나머지 R^7은

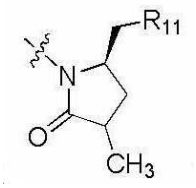
[0487] 

[0488] 중 하나의 구조를 가지는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고, R^{7B}은 수소 또는 O-결합된 치환기, 바람직하게 *파라* 위치에서 수소 또는 -OH이고, R^{8A}는 수소 또는 저급 알킬, 바람직하게 메틸이고; 아래 첨자 n은 0, 1 또는 2, 바람직하게 0 또는 1이고; 물결선은 D_G 또는 D_H의 잔여부와 부착 지점을 표시한다.

[0489] 화학식 D_G, 화학식 D_G' 또는 화학식 D_H의 보다 다른 구현예들에서, -N(R^7)(R^7)은 -NH(C_1-C_6 알킬)이고, 여기에서 C_1-C_6 알킬은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환되고, 바람직하게 -N(R^7)(R^7)는 $-NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2-CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$ 및 $-CH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

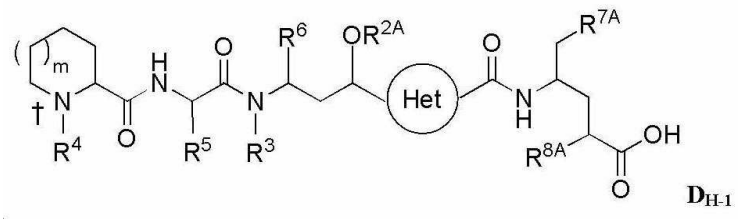
[0490] 구조 D_H'의 일정 구현예들에서, R^7 및 R^{10}은 그들이 부착된 원자들과 함께 선택적으로 치환된 5개- 또는 6개-구

성원으로 된 헤테로고리를 정의하고, 여기에서 -N(R^7)-CH(R^{10})(CH_2R^{11})는 구조

[0491] 

[0492] 를 가지고, 물결선은 D_H'의 잔여부와 부착 지점을 표시한다.

[0493] 일정 바람직한 사차화 약물 유닛들은 화학식 D_{H-1}으로 나타낸 튜불리신의 것이고, 여기에서 표시된 질소 (†)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물 내로 도입될 때 사차화 부위이다:

[0494] 

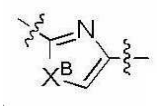
D_{H-1}

[0495] 여기에서 고리는 5개-구성원 또는 6개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴이고; 해당 헤테로 아릴에게로 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3- 또는 *메타*-연관성을 가지고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나 R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^{4A}, R^{4B}, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 선택적으로 치환된 알킬이고; R^7은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이다.

[0496] 화학식 D_G, D_G', D_H, D_H' 또는 D_{H-1}의 일정 바람직한 구현예들에서, R^4는 메틸 또는 에틸이고, R^3은 선택적으로 치환된 알킬이고, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 측쇄 잔기들이고, 잔여 기변기들은 정의된 바와 같다.

[0497] 화학식 D_{H-1}의 다른 바람직한 구현예들에서, R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^{8A}는 (S)-입체 형태에서 메틸이다. 화학식 D_H, D_H' 또는 D_{H-1}의 다른 바람직한 구현예들에서, R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기, 더욱 바람직하게 에스테르, 에테르 또는 O-결합된 카바메이트를 정의한다. 더욱 바람직한 구현예들에서, 고리는 상세하게 바람직한 이가 옥사졸 또는 티아졸 분체를 가진 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타낸다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^4는 메틸이거나 R^{4A} 및 R^{4B}가 메틸이다. 다른 바람직한 구현예들에서, R^7는 선택적으로 치환된 아릴알킬이고, 아릴은 페닐이고, R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이다.

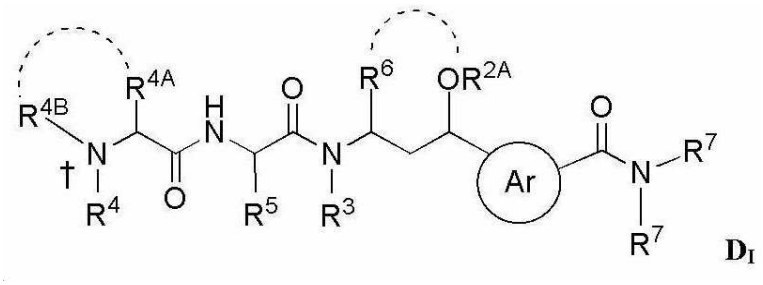
[0498] 화학식 D_G, D_G', D_H, D_H' 또는 D_{H-1}의 다른 구현예들에서, 고리는 바람직하게 구조

[0499] 

[0500] 로 나타낸, 5개-구성원으로 된 질소 헤테로아릴렌을 나타내고, X^B는 O, S, 또는 N-R^B이고, R^B는 수소 또는 저급 알킬이다. 바람직하게 사차화 약물은 화학식 D_G', D_H, D_H' 또는 D_{H-1}의 구조로 나타낸 튜불리신의 것이고, 아래

첨자 m은 1이다. 화학식 D_G', D_H, D_H' 또는 D_{H-1}의 구조로 나타낸 튜불리신이 더욱 바람직하고, 아래 첨자 m은 1이고, 고리는 선택적으로 치환된 이가 티아졸 분체이다.

[0501] 다른 사차화 약물 유닛들은 화학식 D_I의 구조



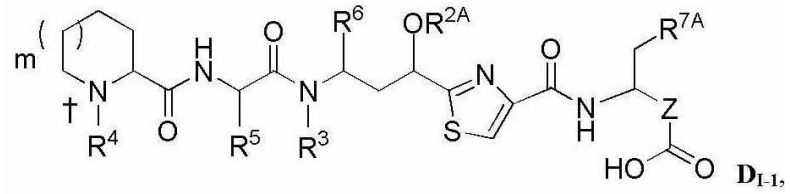
D_I

[0502]

[0503] 로 나타낸 튜불리신의 것이고,

[0504] 여기에서 표시된 질소 (†)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물에 해당하거나 이것 내로 도입될 때 사차화 부위이고; 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 나타내고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}가 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 간의 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6이 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6는 독립적으로 선택된 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재한 $-OR^{2A}$ 분체의 산소 원자와 결합하고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4a}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나, 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께 R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이, 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아릴알킬 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고; 물결선은 LDC 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[0505] 이들 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 바람직하게 화학식 D_{I-1}의 구조를 가지고,

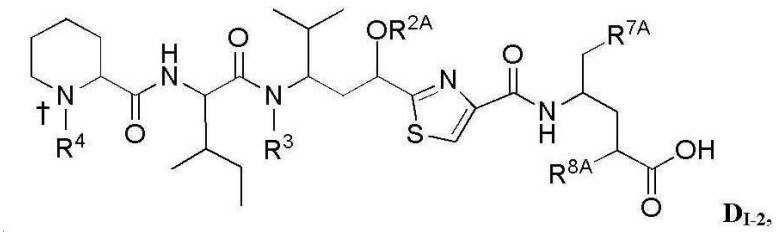


D_{I-1},

[0506]

[0507] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는선택적으로 치환된 알케닐렌이고; 하나의 R^{7A}은 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 나머지 가변기들은 화학식 D_I를 위해 정의된 바와 같다.

[0508] 화학식 D_I의 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 화학식 D_{I-2}의 구조를 가지고,

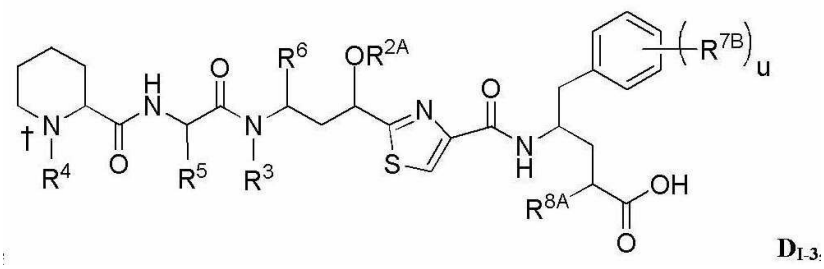


D_{I-2},

[0509]

[0510] 여기에서 R^{7A}은 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{8A}은 수소 또는 메틸이고; 나머지 가변기들은 화학식 D_I를 위해 정의된 바와 같다.

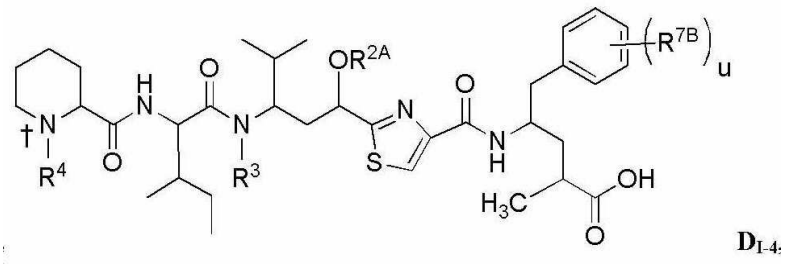
[0511] 화학식 D_I의 다른 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 화학식 D_{I-3}의 구조를 가지고,

[0512] 

D_{I-3}

[0513] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; 나머지 가변기들은 화학식 D_I를 위해 정의된 바와 같다.

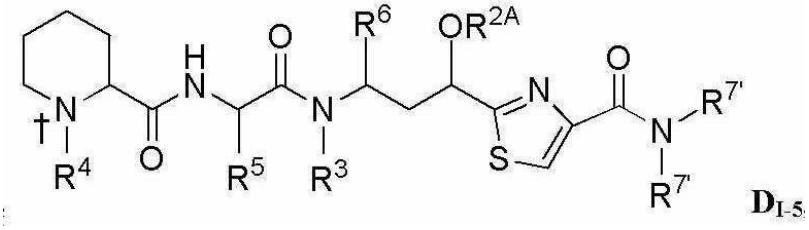
[0514] 화학식 D_I의 더욱 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 화학식 D_{I-4}의 구조를 가지고,

[0515] 

D_{I-4}

[0516] 여기에서 표시된 질소 (+)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물에 해당하거나 이것 내로 도입될 때 사차화 부위이고; R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0517] 화학식 D_I의 다른 더 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 화학식 D_{I-5}의 구조를 가지고,

[0518] 

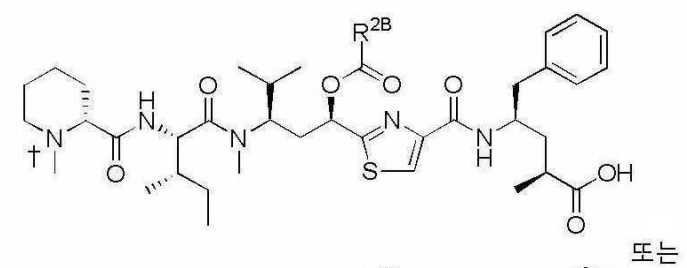
D_{I-5}

[0519] 여기에서 표시된 질소 (+)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물에 해당하거나 이것 내로 도입될 때 사차화 부위이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화

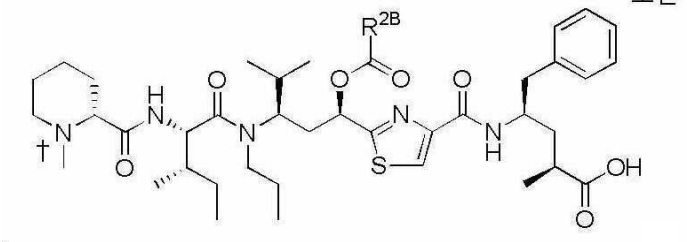
알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이고, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환되고, 바람직하게 $-N(R^7)(R^7)$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0520] 화학식 D_H, D_H', D_{H-1}, D_I, D_{I-1}, D_{I-2}, D_{I-3}, D_{I-4} 및 D_{I-5} 중 임의의 하나에서, 바람직하게 R^{2A}는 $-CH_2CH_3$,$-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$이다.

[0521] 상세하게 화학식 D_I의 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 구조



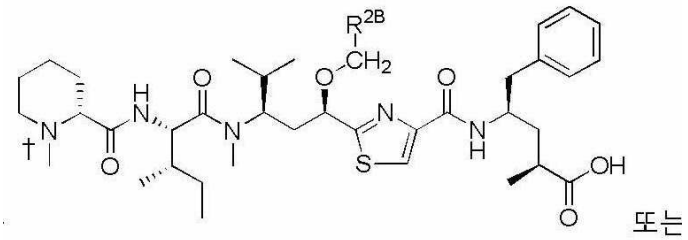
또는



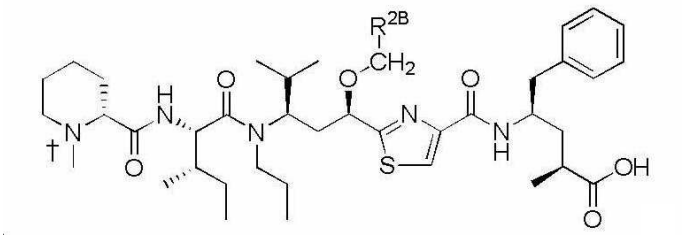
[0522]

[0523] 를 가지고, 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_3$이고; 표시된 질소 (+)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물에 해당하거나 이것 내로 도입될 때 사차화 부위이다.

[0524] 상세하게 화학식 D_I의 다른 바람직한 구현예들에서, 튜불리신 화합물은 구조



또는

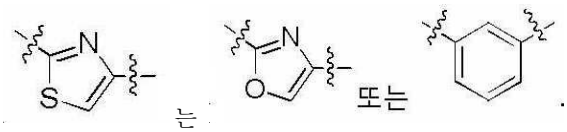


[0525]

[0526] 를 가지고, 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$ (예로, $-OCH_2R^{2B}$는 메틸, 에틸 또는 메톡시메틸 에테르 치환기임)이거나, $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이고; 표시된 질소 (+)는 이러한 튜불리신 화합물이 사

차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 또는 약물 링커 화합물에 해당하거나 이것 내로 도입될 때 사차화 부위이다.

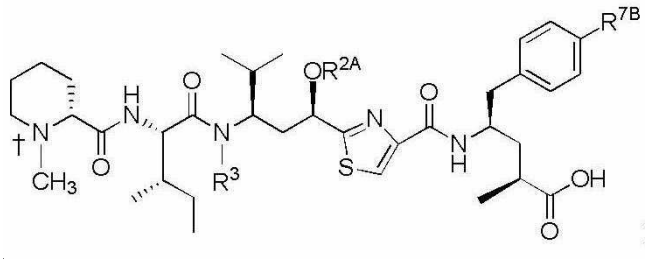
[0527] 화학식 D_{I-1}, D_{I-2}, D_{I-2}, D_{I-4} 또는 D_{I-5} 중 임의의 하나의 다른 바람직한 구현예들에서, 티아졸 코아 헤테로고리

[0528]  는 .

[0529] 로 치환된다.

[0530] 화학식 D_H, D_H', D_{H-1}, D_I, D_{I-1}, D_{I-2},D_{I-3},D_{I-4} 및 D_{I-5}, 중 임의의 하나의 다른 바람직한 구현예들에서, R^3는 메틸이거나 $-CH_2OC(=O)R^{3A}$이고, R^{3A}는 선택적으로 치환된 알킬이다. 이들 구조들 중 임의의 하나의 다른 바람직한 구현예들에서, R^3는 $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C$이고, X^C는 $-OR^{3B}$ 또는 $-N(R^{3C})(R^{3C})$이고, 각각의 R^{3A}, R^{3B} 및 R^{3C}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 고리알킬이다. 바람직하게 R^3는 $-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-N(R^{3C})(R^{3C})$이고, 더욱 바람직하게 각각의 R^{3A}는 수소이고, 하나의 R^{3C}는 수소이고, 나머지 R^{3C}는 n-부틸 또는 이소부틸이다.

[0531] 다른 바람직한 구현예들에서, LDC에서 D^+에 해당하거나 이로서 도입된 튜불리신은 튜불리신 A, 튜불리신 B, 튜불리신 C, 튜불리신 D, 튜불리신 E, 튜불리신 F, 튜불리신 G, 튜불리신 H, 튜불리신 I, 튜불리신 U, 튜불리신 V, 튜불리신 W, 튜불리신 X 또는 튜불리신 Z를 포함하는 자연적으로 생기는 튜불리신이고, 그들의 구조는 다음의 구조 및 가변기 정의들에 의해 주어지고, 표시된 질소 (†)는 이러한 튜불리신 화합물이 사차화 약물 유닛 (D^+)으로서 LDC 내로 도입될 때 사차화 부위이다:

[0532] 

D_{G-6}

[0533] 하기 표 1은 일정 자연적으로 생기는 튜불리신들을 나타낸다.

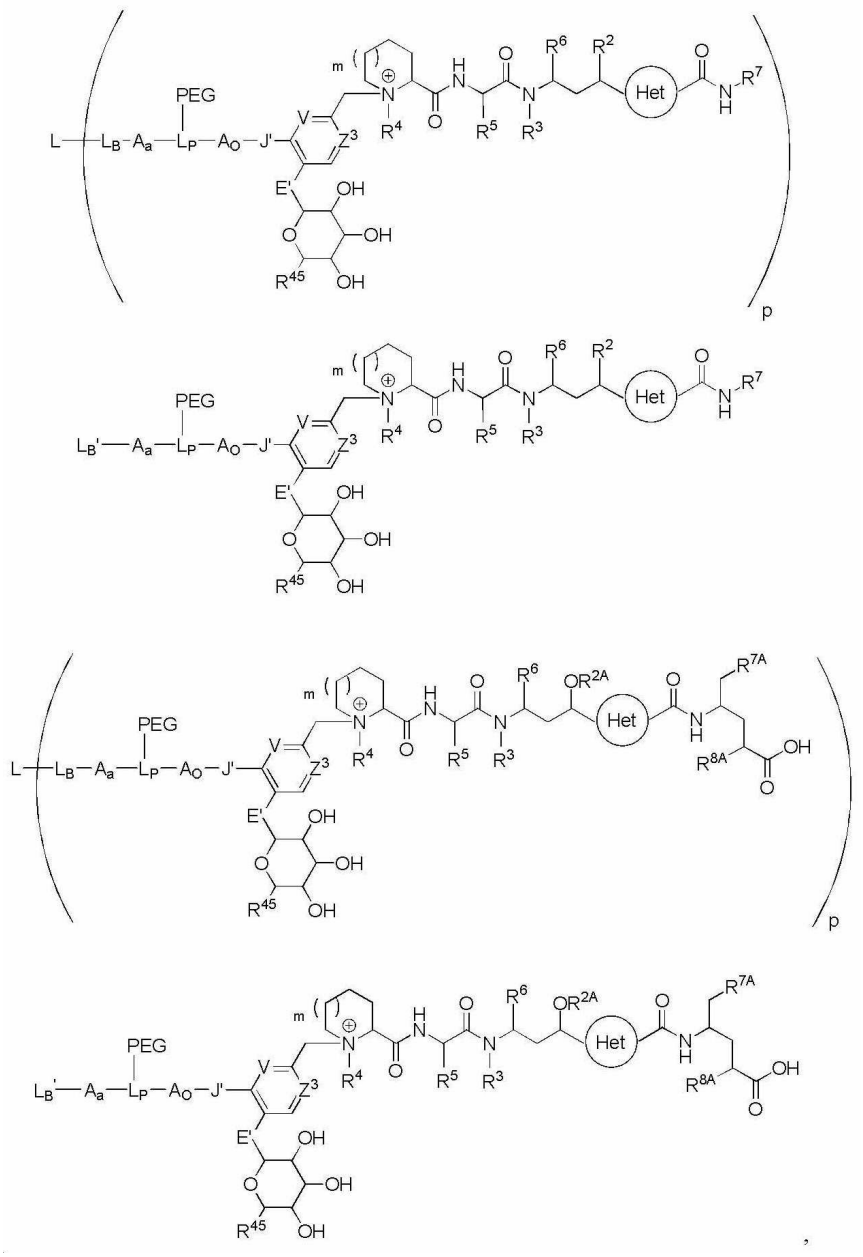
튜불리신	R^{7B}	R^{2A}	R^{3}
A	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)$i-Bu
B	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)$n-Pr
C	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)Et$
D	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)$i-Bu
E	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)$n-Pr
F	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)Et$
G	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)CH=CH_2$
H	H	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)Me$
I	OH	$C(=O)CH_3$	$CH_2O(C=O)Me$
U	H	$C(=O)CH_3$	H
V	H	OH	H
Z	OH	OH	H

[0534]

[0535] 상세하게 바람직한 구현예들에서 사차화 튜불리신은 튜불리신 M의 것이다.

[0536] 1.4.1 약물 링커 화합물들 L_B'-L_O-D^+

[0537] 다른 바람직한 구현예들에서, L_B'-L_O-D^+ 또는 L_B-L_O-D^+는 구조

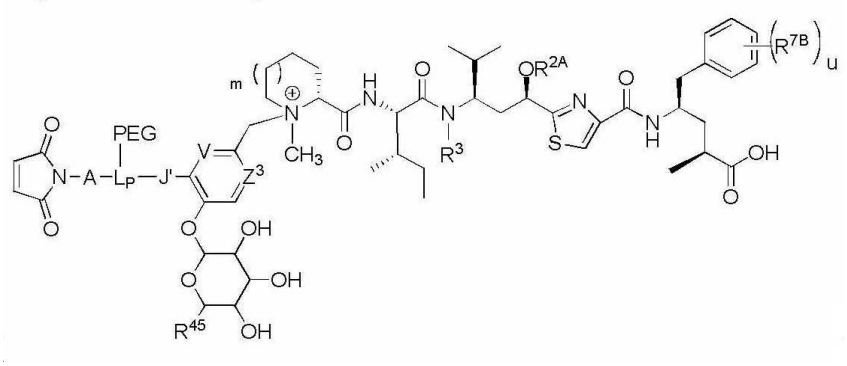


[0538] ,

[0539] 를 가지고, 여기에서 R^2, R^{2A}, R^3, R^4, R^{4A}, R^{4B}, R^5, R^6, R^7, R^{7A} 및 R^{8A}은 구조 D_G', D_H, D_H', D_{H-1}, D_I, D_{I-1}, D_{I-2}, D_{I-3},D_{I-4} 및 D_{I-5}에서 자유 형태의 튜불리신 약물들을 위해 기술된 바와 같고, L_B, L_A', L_P, PEG, A, A_O, V 및 Z^3 그리고 아래 첨자 m 및 p은 본 명세서에서 기술된 L_B- 및 L_B'-포함 분체들을 위해 이전에 기술된 바와 같고; E' 및 J'은 독립적으로 -O-, -S- 또는 -N(R^{33})이고, R^{33}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{45}은 CO_2H 또는 CH_2OH이다. 더욱 바람직한 구현예들에서, J'는 -NH-이다. 다른 바람직한 구현예들에서, E'는 -O-이다.

[0540] L_B'가 말레이미드 (M^1) 분체 또는 L_B가 숙시니미드 (M^2) 또는 아미노산 (M^3) 분체인 이들 구현예들이 더욱 바람직하다.

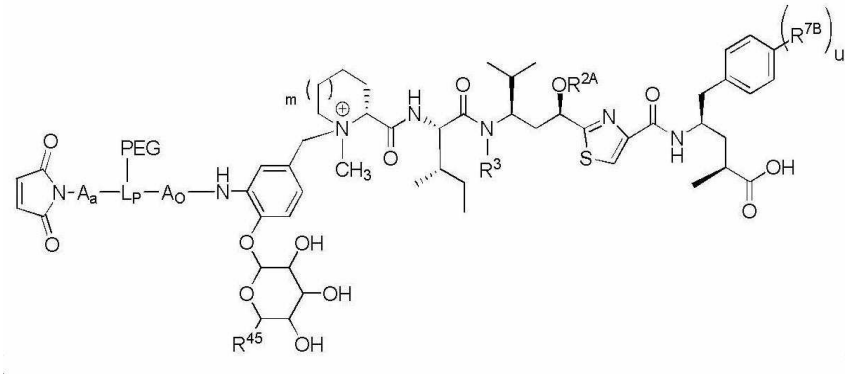
[0541] 다른 더욱 바람직한 구현예들에서, $L_B'-L_O-D^+$는 구조



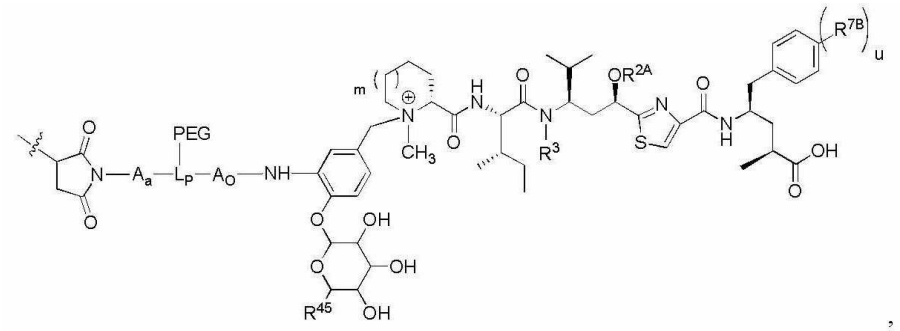
[0542]

[0543] 를 가지고, 여기에서 A, R^{2A}, R^3, R^{45}, R^{7B}, R^{45} 및 아래 첨자 u는 이전에 정의된 바와 같다. 더욱 바람직한 구현예들에서, 하나 또는 둘 다의 V, Z^3는 =CH-이다.

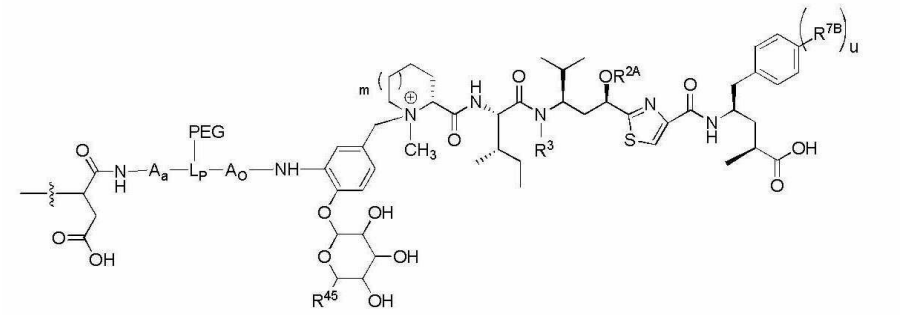
[0544] 더욱 바람직한 구현예들에서, 사차화 튜불리신 약물 유닛을 포함하는 $L_B'-L_O-D^+$ 또는 $L_B-L_O-D^+$ 분체는 구조



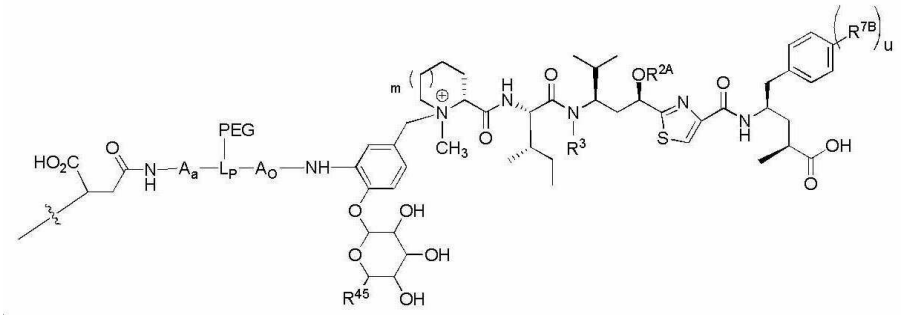
[0545]



,



또는



[0546]

[0547] 를 가지고, 여기에서 물결선은 리간드 유닛의 설프하이드릴기와 공유결합을 표시한다. 더욱 바람직한 구현예들에서, 글리코시드 결합을 통해 Y의 자가-희생 분체와 공유 부착된 탄수화물 분체는 β-입체 형태의 그의 아노머 탄소를 가진다. 다른 더욱 바람직한 구현예들에서, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[0548] 사차화 튜불리신을 포함하는 L_B-, L_B'-, M^1-, M^2- 또는 M^3-포함 분체들의 상기 구현예들 중 임의의 하나에서, R^3는 바람직하게 메틸이거나, R^2는 바람직하게 아세테이트이거나, 아래 첨자 m은 바람직하게 1이다. 또한, 이러한 L_B-, L_B'-, M^1-, M^2- 또는 M^3-포함 분체들은 R^3이 메틸, 에틸 또는 프로필이고, $-OR^{2A}$가 $-OC(O)CH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$인 것들이 바람직하다. 이들 구현예들 중 임의의 하나에서, 아래 첨자 u는 0 또는 1이고, R^{7B}은 -OH이다.

[0549] 1.5.1 과다증식성 병태들의 치료

[0550] 리간드-약물 컨쥬게이트들은 종양 세포 또는 암 세포의 증식을 억제하여 종양 또는 암 세포에서 세포사멸을 유발하는 데 또는 환자에서 암을 치료하는 데 유용하다. 리간드-약물 컨쥬게이트들은 이에 따라 암들의 치료를 위한 다양한 설정들에 사용될 수 있다. 리간드-약물 컨쥬게이트들은 약물을 종양 세포 또는 암 세포로 전달하는 데 사용될 수 있다. 이론에 얽매이지 않더라도, 일 구현예에서, 리간드-약물 컨쥬게이트의 리간드 유닛은 세포-표면 암-세포 또는 종양-세포-연관 항원 또는 수용체와 결합되거나 연관되고, 결합 시 리간드-약물 컨쥬게이트는 항원- 또는 수용체-매개성 세포내입 또는 다른 내재화 기작을 통하여 종양 세포 또는 암 세포 내부로 흡수 (내재화)될 수 있다. 항원은 종양 세포 또는 암 세포와 부착될 수 있거나 종양 세포 또는 암 세포와 연관된 세포외 기질 단백질일 수 있다. 일단 세포 내부라면 효소적 또는 비-효소적 절단가능 기작에 의해, 링커 시스템의 성분들에 의존하여, 약물은 세포 내에서 방출된다. 대안의 구현예에서, 약물 또는 약물 유닛은 종양 세포

또는 암 세포의 인접부 내에서 리간드-약물 컨쥬게이트로부터 절단가능하고, 약물 또는 약물 유닛은 후속하여 세포를 침입한다.

[0551] 리간드-약물 컨쥬게이트들은 결합-특이적 종양 또는 암 약물 표적화를 제공할 수 있고, 이로써 약물의 일반 독성을 감소시킨다.

[0552] 일정 구현예들에서, 링커 유닛들은 혈액에서 리간드-약물 컨쥬게이트들을 안정화하고, 또한 일단 세포 내부라면 약물을 방출할 수 있다.

[0553] 일 구현예에서, 리간드 유닛은 종양 세포 또는 암 세포와 결합한다.

[0554] 또 다른 구현예에서, 리간드 유닛은 종양 세포 또는 암 세포의 표면 상에 존재하는 종양 세포 또는 암 세포 항원과 결합한다.

[0555] 또 다른 구현예에서, 리간드 유닛은 종양 세포 또는 암 세포와 연관된 세포외 기질 단백질인 종양 세포 또는 암 세포 항원과 결합한다.

[0556] 리간드 유닛의 특정한 종양 세포 또는 암 세포에 대한 특이성은 가장 효과적으로 치료되는 이들 종양 세포 또는 암 세포를 결정하는 데 중요할 수 있다. 예를 들면, BR96 리간드 유닛을 가지는 리간드-약물 컨쥬게이트는 폐, 유방, 결장, 난소들 및 췌장들의 암종을 포함하여 항원 양성 암종을 치료하는 데 유용할 수 있다. 항-CD30 또는 항-CD70 결합 유닛을 가지는 리간드-약물 컨쥬게이트들은 혈액의 악성 종양들을 치료하는 데 유용할 수 있다.

[0557] 리간드-약물 컨쥬게이트들로 치료될 수 있는 다른 상세한 유형들의 암들은 다음의 고형 종양들에 제한되는 것은 아니지만, 혈액-매개성 암들, 급성 및 만성 백혈병 및 림프종들을 포함한다.

[0558] 고형 종양들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 섬유육종, 점액육종, 지질육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 윤활막종, 중피종, 어윙 종양, 평활근육종, 횡문근육종, 결장암, 결장직장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암, 구강암, 비암, 인후암, 편평세포 암종, 기저세포 암종, 샘암종, 땀샘 암종, 피지샘 암종, 유두모양 암종, 유두모양 샘암종, 낭샘 암종, 골수 암종, 기관지 암종, 신장세포 암종, 간암, 담관 암종, 융모막 암종, 고환종, 배아 암종, 윌름 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐암종, 방광 암종, 폐암, 상피 암종, 교모세포종, 다형 교모세포종, 별아교세포종, 골수모세포종, 두개인두종, 뇌실막종, 송과체종, 혈관모세포종, 청신경초종, 희소돌기교모세포종, 수막종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종을 포함한다.

[0559] 혈액-매개성 암들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 급성 림프모세포 백혈병 "ALL", 급성 림프모세포 B-세포 백혈병, 급성 림프모세포 T-세포 백혈병, 급성 골수모세포 백혈병 "AML", 급성 전구골수세포 백혈병 "APL", 급성 단핵모세포 백혈병, 급성 적혈구 백혈병, 급성 거대핵모세포 백혈병, 급성 골수단핵구 백혈병, 급성 비림프세포 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수세포 백혈병 "CML", 만성 림프세포 백혈병 "CLL", 털세포 백혈병 및 다발성 골수종을 포함한다.

[0560] 급성 및 만성 백혈병들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 림프모세포성, 골수성, 림프세포성 및 골수세포성 백혈병들을 포함한다.

[0561] 림프종들은 이에 제한되는 것은 아니지만, 호지킨병, 비-호지킨 림프종, 다발성 골수종, 왈덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환 및 진성 적혈구증가증을 포함한다.

[0562] 암들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 종양, 전이 또는 과다-증식성 세포들을 특징으로 하는 다른 질환들 또는 장애들을 포함하고, ADC 조성물의 투여에 의해 치료되거나 그의 진행이 억제될 수 있다.

[0563] 다른 구현예들에서, 암을 치료하는 방법들로서, LDC 조성물 및 화학치료제의 유효량을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, LDC와 조합으로 화학치료제로 치료될 암은 화학치료제를 거부하지 않는 것으로 확인되었다. 다른 구현예에서, ADC와 조합으로 화학치료제로 치료될 암은 화학치료제를 거부하지 않는다. LDC 조성물은 암의 치료로서 역시 수술도 겪었던 환자에게 투여될 수 있다.

[0564] 일정 구현예들에서, 환자는 방사선 요법과 같은 추가적인 치료도 역시 받는다. 상세한 구현예에서, 리간드-약물 컨쥬게이트는 화학치료제 또는 방사선 요법과 동시에 투여된다. 또 다른 상세한 구현예에서, 화학치료제 또는 방사선 요법은 리간드 약물 컨쥬게이트의 투여 이전에 또는 후속하여 투여된다.

[0565] 화학치료제는 일련의 기간들 동안 투여될 수 있다. 화학치료제들 중 임의의 하나 또는 조합, 이러한 표준 간호 화학치료제(들)이 투여될 수 있다.

[0566] 추가적으로, 리간드 약물 컨쥬게이트를 사용한 암의 치료 방법들은 치료되는 환자에게 화학요법 또는 방사선 요법이 독성이 너무 큰 것으로 입증되었거나 입증될 수 있는, 예로 허용가능하지 않거나 용인가능하지 않는 역효과들을 유발하는 화학요법 또는 방사선 요법의 대안으로서 제공된다. 치료되는 환자는 선택적으로 치료가 허용가능 또는 용인가능 것으로 확인된 여부에 의존하여 수술, 방사선 요법 또는 화학요법과 같은 또 다른 암 치료법으로 치료될 수 있다.

[0567] 1.6.1 약제학적 조성물들

[0568] 본 발명은 본 명세서에서 기술된 LDC 조성물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제들 또는 한 개부터 네 개까지의 약제학적으로 허용가능한 부형제들을 포함하는 약제학적 조성물들을 제공하고, 이는 일정 구현예들에서 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 약제학적 조성물들은 LDC로서 항체 약물 컨쥬게이트가 ADC의 항체가 결합하는 항원의 발현과 연관된 장애의 치료를 위해 환자에게 투여되도록 허용하는 임의의 형태일 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물들은 액체 또는 동결건조된 고체의 형태일 수 있다. 바람직한 투여의 경로는 비경구이다. 비경구 투여는 피하 주사들, 정맥내, 근육내 및 흉골내 주사 또는 주입 기법들을 포함한다. 바람직한 구현예들에서, ADC를 포함하는 약제학적 조성물은 액체 용액의 형태로 정맥내로 투여된다. 바람직하게 약체 용액은 적합한 약제학적으로 허용가능한 담체를 사용하여 ADC를 포함하는 액체 프리-제형물의 동결건조로부터 얻은 고체 프리-제형물의 재구성으로부터 제조된다.

[0569] 약제학적 조성물들은 환자에게 조성물의 투여 시 생체적합한 화합물이 되도록 제형화될 수 있다. 이러한 조성물들은 하나 이상의 용량 단위들의 형태를 가질 수 있고, 예를 들면 동결건조된 고체는 적합한 액체 담체의 첨가로 용액 또는 현탁액으로서 재구성될 때 단일 용량을 제공할 수 있다.

[0570] 약제학적 조성물들을 제조하는 데 사용되는 물질들은 바람직하게 사용된 양들에서 비-독성이다. 약제학적 조성물들에서 활성 성분(들)의 최적 용량이 다양한 요인들에 의존할 것이라는 점은 당업자들에게 자명할 것이다. 적절한 요인들은 이에 제한되지 않더라도, 동물의 유형 (예로, 인간), 약제학적 조성물의 특정환 형태, 투여의 방식 및 채용된 LDC 조성물을 포함한다.

[0571] 약제학적 조성물들은 예를 들면 액체의 형태일 수 있다. 액체는 주사에 의한 전달에 유용할 수 있다. 주사에 의한 투여를 위한 조성물에서, 하나 이상의 표면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충액, 안정화제 및 등장제도 역시 포함될 수 있다.

[0572] 액체 조성물들은 그들이 용액들, 현탁액들 또는 다른 유사 형태 여부와 상관없이, 다음 중 하나 이상도 역시 포함할 수 있다: 주사용 물, 식염수 용액 바람직하게 생리적 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁화 배지로서 작용할 수 있는 합성 모노 또는 디글리세라이드들, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 사이클로덱스트린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 용매들과 같은 고정 오일들과 같은 무균 희석제들; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항세균제들; 아스코브산 또는 소듐 비설파이드와 같은 항산화제들; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이팅제들; 아미노산들, 아세테이트들, 시트레이트들 또는 포스페이트들과 같은 완충액들; 비이온성 표면활성제들, 폴리올들과 같은 계면활성제들; 및 염화나트륨 또는 덱스트로스와 같은 장력 조절용 제제들. 비경구 조성물은 유리, 플라스틱 또는 다른 물질로 만들어진 앰풀, 일회용 주사기 또는 다중-용량 바이알에 동봉될 수 있다. 생리적 식염수는 대표적인 아쥬반트이다. 주사가능 약제학적 조성물은 바람직하게 무균이다.

[0573] 특정한 장애 또는 병태의 치료에 효과적인 컨쥬게이트의 양은 약제학적 조성물의 특성에 의존할 것이고, 표준 임상 기법들에 의해 결정될 수 있다. 또한, *시험관내* 또는 *생체내* 검정법들은 선택적으로 최적의 용량 범위들을 확인하는 것을 돕도록 채용될 수 있다. 조성물들에 채용되는 정확한 양도 역시 투여 경로 및 질환 또는 장애의 중증도에 의존할 것이고, 의사의 판단 및 각 환자의 상황들에 따라 결정되어야 한다.

[0574] 약제학적 조성물은 유효량의 LDC 조성물을 포함하여, 이를 필요로 하는 개체에게 투여에 적합한 용량이 획득될 것이다. 전형적으로, 이러한 양은 약제학적 조성물의 무게로 적어도 약 0.01%이다.

[0575] 정맥내 투여를 위해, 약제학적 조성물은 동물의 체중 kg 당 약 0.01부터 약 100 mg까지 범위의 LDC 조성물을 포함할 수 있다. 일 관점에서, 약제학적 조성물은 동물의 체중 kg 당 약 1부터 약 100 mg까지 범위의 ADC 조성물을 포함할 수 있다. 도 다른 관점에서, 투여된 양은 ADC 조성물의 약 0.1부터 약 25 mg/kg 체중까지의 범위를 가질 것이다.

[0576] 일반적으로, 환자에게 투여되는 LDC 조성물의 용량은 전형적으로 약 0.01 mg/kg 내지 약 100 mg/kg 개체의 체중이다. 일정 구현예들에서, 환자에게 투여된 용량은 약 0.01 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 일정 구현예들에서, 환자에게 투여된 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 일정 구현예들에서, 투여된 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 다른 구현예들에서, 투여된 용량은 약 0.1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg 또는 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 다른 구현예들에서, 투여된 용량은 약 1 mg/kg 내지 약 15 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 다른 구현예들에서, 투여된 용량은 약 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다. 일정 구현예들에서, 투여된 용량은 치료 경과 시 약 0.1 내지 4 mg/kg, 바람직하게 약 0.1 내지 3.2 mg/kg 또는 더욱 바람직하게 약 0.1 내지 2.7 mg/kg 개체의 체중 사이 범위이다.

[0577] LDC는 임의의 편리한 경로에 의해, 예를 들면 주입 또는 볼루스 주사, 상피 또는 점액피부 내층들 (예로, 경구 점막, 직장 및 소장 점막)을 통한 흡수에 의해 투여될 수 있다. 투여는 전신적 또는 국소적일 수 있다. 다양한 전달 시스템들 예로 리포좀들, 미세입자들, 미세캡슐들, 캡슐들에서 피막화가 알려져 있고, 화합물을 투여하는 데 사용될 수 있다. 소정의 구현예들에서, 하나 이상의 화합물들 또는 조성물이 환자에게 투여된다.

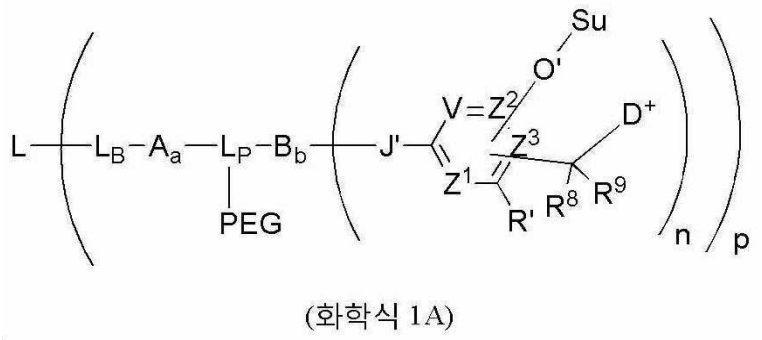
[0578] 일 구현예에서, 컨쥬게이트들은 동물들, 상세하게 인간들에게 정맥내 투여에 적응된 약제학적 조성물과 같이 일상적 과정에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 담체들 또는 운반체들은 무균의 등장 수성 완충 용액들이다. 필요한 경우, 조성물은 용액화 제제도 역시 포함할 수 있다. 정맥내 투여를 위한 조성물들은 선택적으로 주사 부위에서 통증을 완화하도록 리그노케인과 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 개별적으로 또는 다함께 혼합하여, 활성 성분의 정량을 지시한 앰풀 또는 사케와 같은 밀봉된 용기에, 예를 들면 건조 동결건조 파우더 또는 물 없는 농축물로서 단일 용량 형태로 공급된다. 컨쥬게이트가 주입에 의해 투여되는 경우, 이것은 예를 들면 무균의 약제학적 등급의 물 또는 식염수를 포함하는 주입 병으로 처방될 수 있다. 컨쥬게이트가 주사에 의해 투여되는 경우, 무균의 주사용 물 또는 식염수의 앰풀이 성분들이 투여 이전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.

[0579] 약제학적 조성물들은 일반적으로 무균의 실질적 등장성으로서, 또한 미국 식품 의약품 관리청의 모든 의약품 제조관리 기준 (GMP) 규정을 전적으로 따라 제형화된다.

[0580] 1.7.1 번호 매긴 구현예들

[0581] 다음의 번호 매긴 구현예들은 이에 제한되지 않고도 본 발명을 더 기술하고 있다.

[0582] 1. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 구조



(화학식 1A)

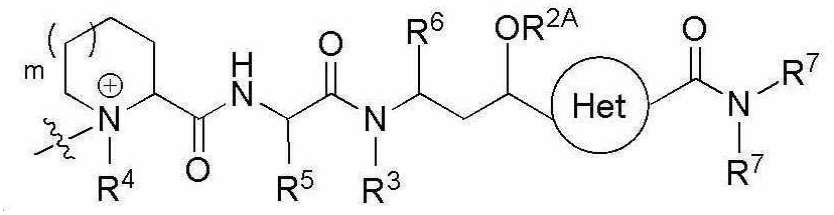
[0583]

[0584] 로 나타내고, 바람직하게 약제학적으로 허용가능한 염 형태인, 조성물:

[0585] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)를 정의하고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고, 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능

한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 선택적으로 질소, 바람직하게 -NH- 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 (헤테로아릴)아릴알킬로 치환된 질소 원자로 치환된, B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 L_p로부터 나온 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지 범위의 수를 가지는 평균 약물 로딩이고; 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도한다.

[0586] 2. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, -D^+는 바람직하게 구조

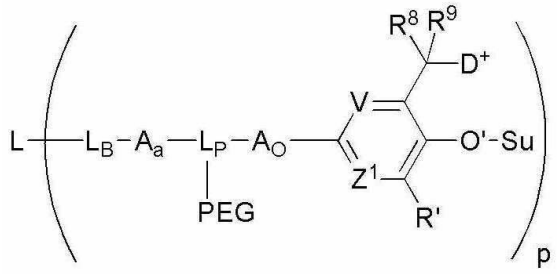
[0587] 

WS

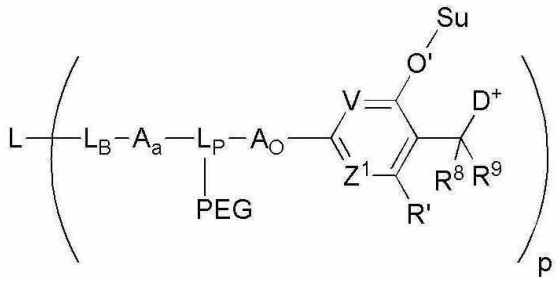
[0588] 를 가지는 사차화 튜불리신 화합물인 조성물:

[0589] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택된다.

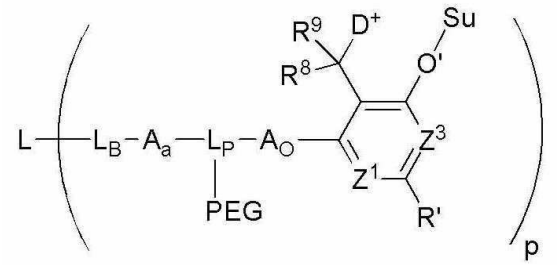
[0590] 3. 구현예 2의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식들 2A 내지 2F 중 하나의 구조



(화학식 2A)

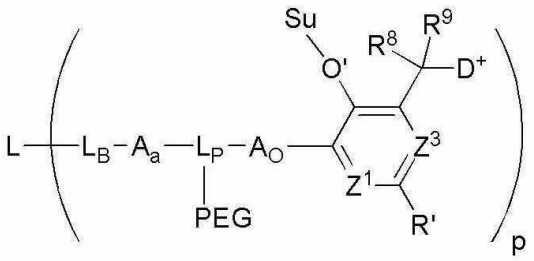


(화학식 2B)

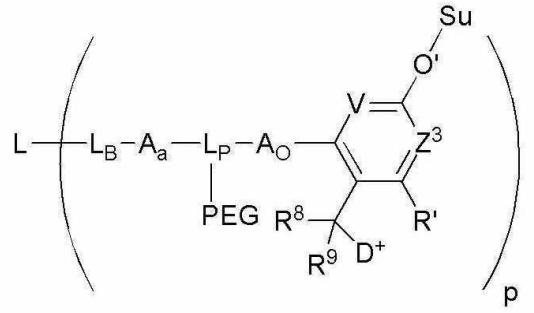


(화학식 2C)

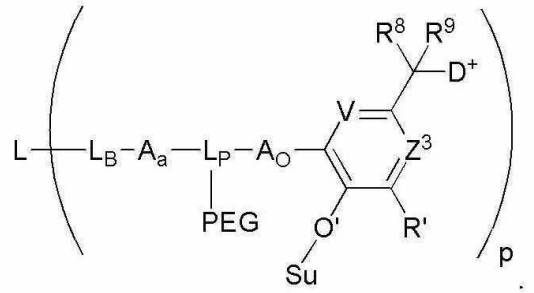
[0591]



(화학식 2D)



(화학식 2E)



(화학식 2F)

[0592]

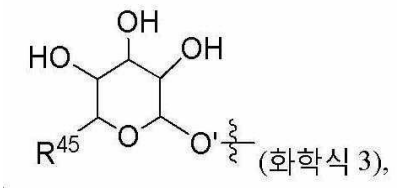
[0593] 로 나타내는 조성물.

[0594] 4. 구현예 3의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L은 항체 리간드 유닛이고 이로써 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 정의하고, 항체 리간드 유닛은 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있는 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 선택적으로 결합하거나 선호적으로 결합할 수 있고, 항원은 바람직하게 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 존재하는, 조성물.

[0595] 5. 구현예 3의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L은 접근가능한 세포-표면 수용체를 표적하는 해당 세포-표면 수용체의 동족 리간드이고, 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있는 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 선택적으로 결합하거나 선호적으로 결합할 수 있고, 항원은 바람직하게 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 존재하는, 조성물.

[0596] 6. 구현예 3의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L은 항체 리간드 유닛이고 이로써 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 정의하고, 항체 리간드 유닛은 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들의 인접부에서 혈관 상피 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 선택적으로 결합하거나 선호적으로 결합할 수 있고, 상기 항원은 바람직하게 말초의 상피 세포들과 비교하여 상기 세포들 상에 더욱 풍부하고, 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있는, 조성물.

[0597] 7. 구현예들 1 내지 6 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조:



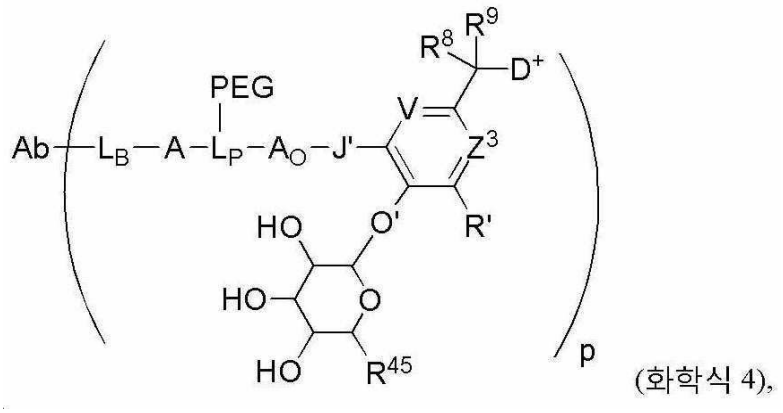
(화학식 3),

[0598]

[0599] 를 가지는, 조성물:

[0600] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[0601] 8. 구현예 7의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 4의 구조



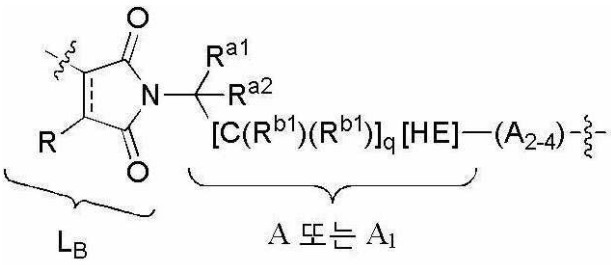
(화학식 4),

[0602]

[0603] 로 나타내는, 조성물:

[0604] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; J'는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[0605] 9. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, a는 1이고, 화학식 1의 L_B-A-는 구조



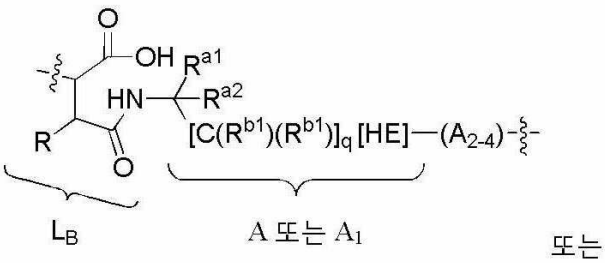
[0606]

[0607] 를 가지는, 조성물:

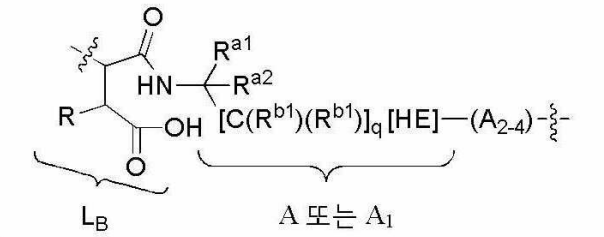
[0608] 여기에서 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$ 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 치환되거나 미치환된

C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 치환되거나 미치환된 고리알킬 또는 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 $-[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]_r-N(R^{22})(R^{23})$ 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 저급 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 그들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이고; 점선은 조건부 이중 결합이고, L_B의 숙시니미드 (이중 결합 부재) 또는 말레이미드 고리 (이중 결합 존재)로의 물결선은 표적화 분체의 설프하이드릴기로부터 유래한 황의 공유 결합을 표시하고, 나머지 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 공유 부착을 표시한다.

[0609] 10. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 아래 첨자 a는 1이고, 화학식 1의 L_B-A- 또는 그의 화합물은 구조



또는



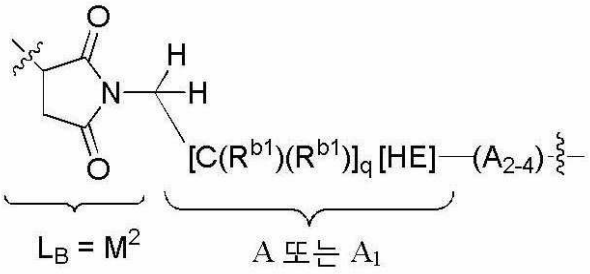
[0610]

[0611] 를 가지는, 조성물:

[0612] 여기에서 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$ 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 치

환되거나 미치환된 고리알킬 또는 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 $-[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]_r-N(R^{22})(R^{23})$ 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 저급 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 그들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이고; 점선은 조건부 이중 결합이고, L_B의 숙시니미드 (이중 결합 부재) 또는 말레이미드 고리 (이중 결합 존재)로의 물결선은 표적화 분체의 설프하이드릴기로부터 유래한 황의 공유 결합을 표시하고, 나머지 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트의 잔여부와 공유 부착의 부위를 표시한다.

[0613] 11. 구현예 9의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 $-L_B-A-$의 구조

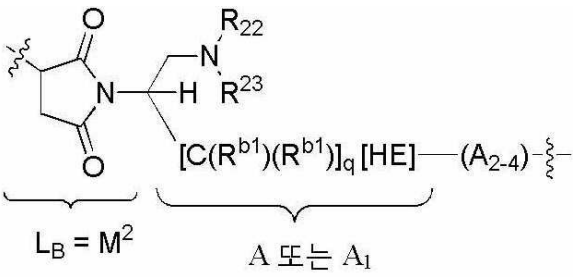


[0614]

[0615] 를 가지는, 조성물:

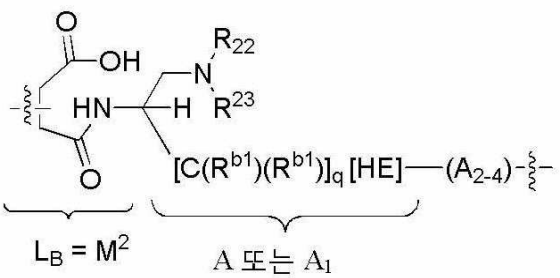
[0616] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

[0617] 12. 구현예 10의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 $-L_B-A-$ 또는 그의 화합물은 구조



[0618]

또는

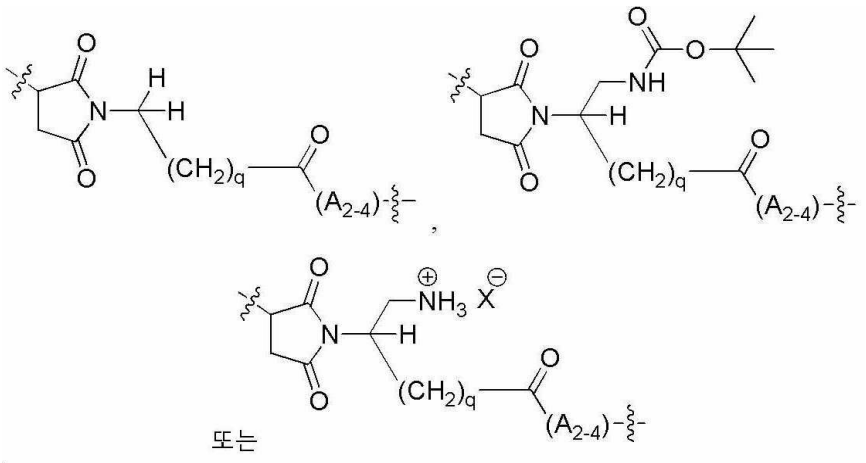


[0619]

[0620] 를 가지는, 조성물 또는 그의 산 부가 염:

[0621] 여기에서 R^{22} 및 R^{23}는 각각 수소이거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지는 산-불안정한 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

[0622] 13. 구현예 12의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 $-L_B-A-$의 구조



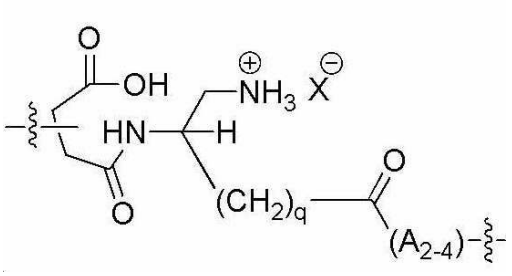
또는

[0623]

[0624] 를 가지는, 조성물:

[0625] 여기에서 X^-는 염소, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 디하이드로겐 포스페이트이다.

[0626] 14. 구현예 12의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 $-L_B-A-$ 또는 그의 화합물은 구조

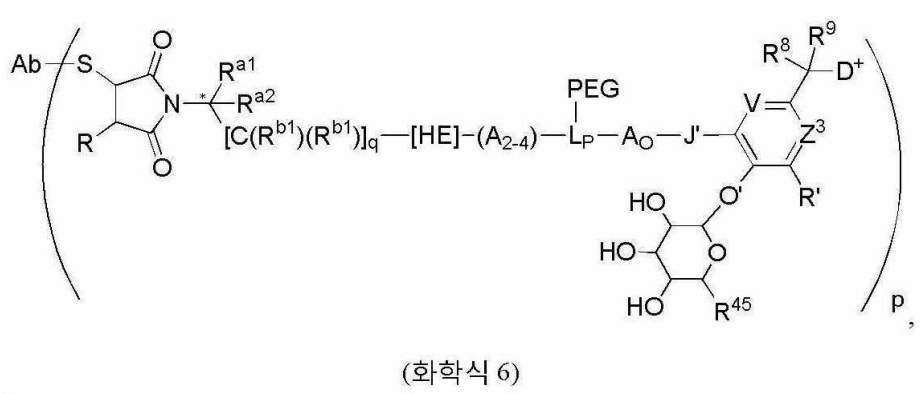


[0627]

[0628] 를 가지는, 조성물:

[0629] 여기에서 X^-는 산 부가 염의 짝 음이온이다.

[0630] 15. 구현예 9의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 6의 구조



(화학식 6)

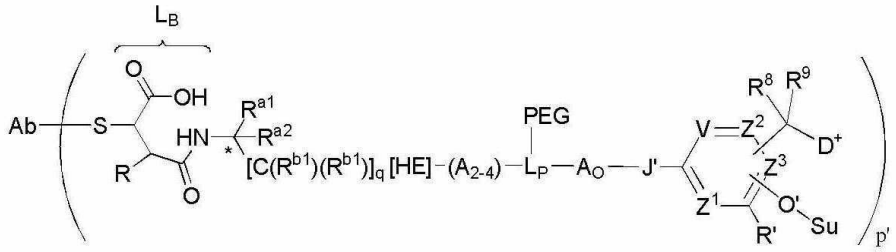
[0631]

[0632] 로 나타낸, 조성물:

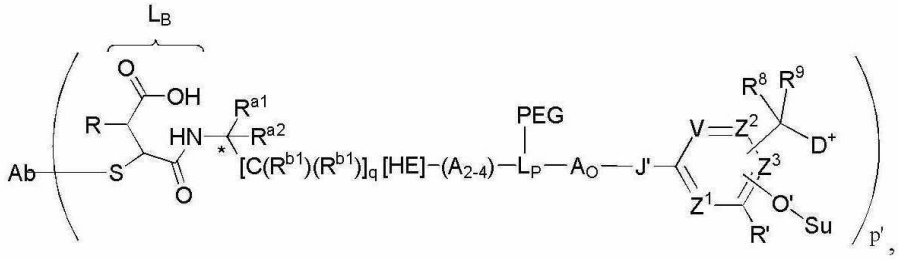
[0633] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄

성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 -CO_2H이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3는 =CH_2-이고; R^8는 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p는 1부터 16까지 범위를 가지는 수이다.

[0634] 16. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 화학식 9A 또는 화학식 9B의 구조들



(화학식 9A)



(화학식 9B)

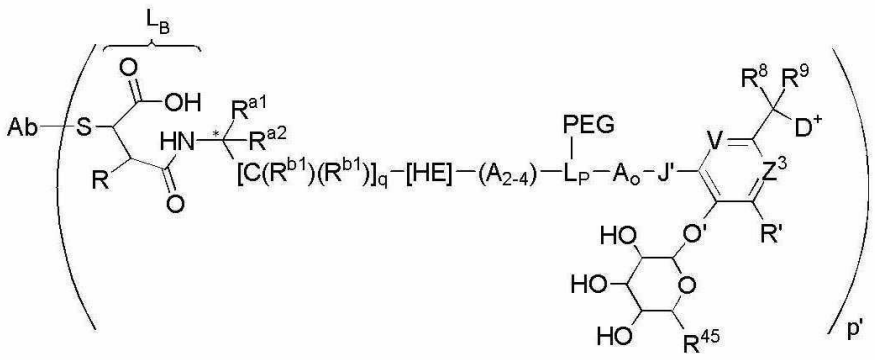
[0635]

[0636] 로 나타내는, 조성물:

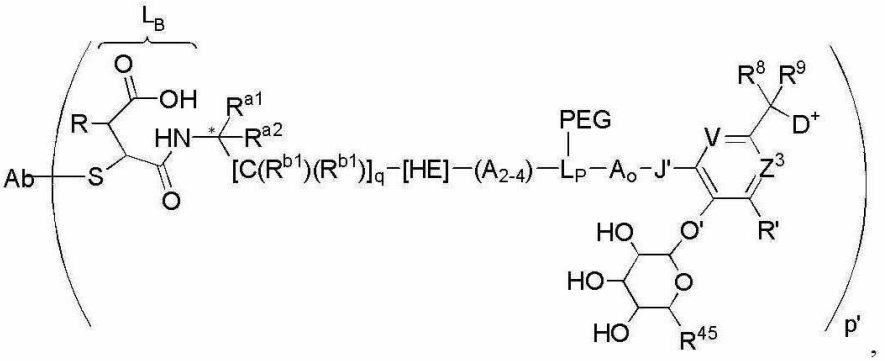
[0637] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 다른 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -O- 또는 -NH-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알

킬이거나, 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 고리알킬을 정의하고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[0638] 17. 구현예 16의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 화학식 10A 또는 화학식 10B의 구조들



(화학식 10A)



(화학식 10B)

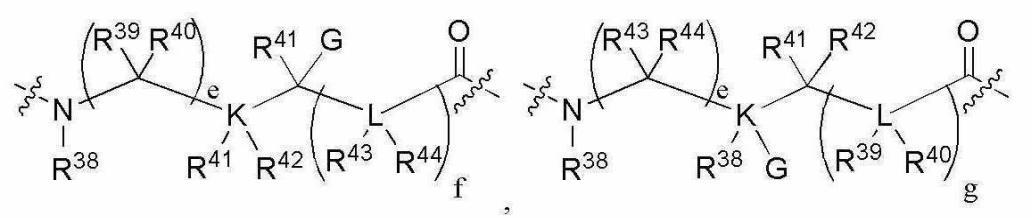
[0639]

[0640] 로 나타내는, 조성물:

[0641] 여기에서 R은 수소이고; R'은 수소 또는 $-NO_2$이고; HE는 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 각각 $=CH_2$-이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

[0642] 18. 구현예들 15, 16 또는 17의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 조성물.

[0643] 19. 구현예들 1 내지 8 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 9 내지 18 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 조성물:



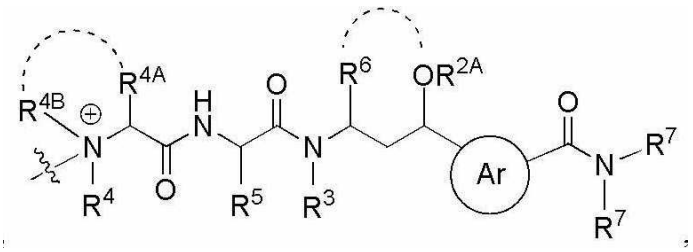
(화학식 7) (화학식 8)

[0644]

[0645] 여기에서 물결선들은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L

이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{PR})(R^{PR})$이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 치환되거나 미치환된 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산 잔기이다.

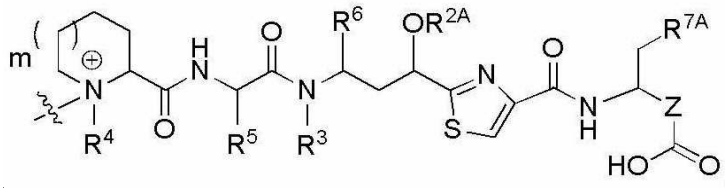
[0646] 20. 구현예 1 내지 19 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 바람직하게 구조

[0647] 

[0648] 를 가지는 튜불리신 화합물인, 조성물:

[0649] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 질소 사차화 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[0650] 21. 구현예 20의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D$^+$)은 구조

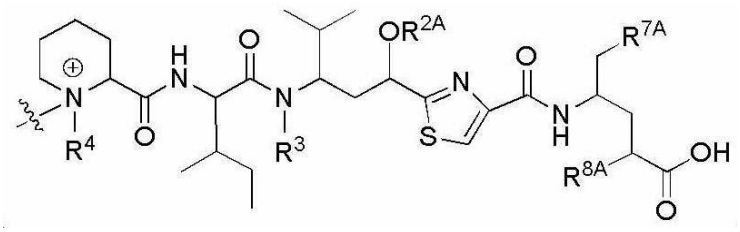


[0651]

[0652] 를 가지는, 조성물:

[0653] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0654] 22. 구현예 21의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D$^+$)은 구조

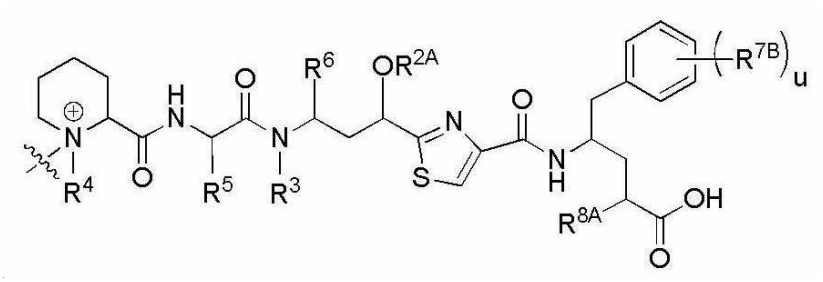


[0655]

[0656] 를 가지는, 조성물:

[0657] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[0658] 23. 구현예 21의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D$^+$)은 구조

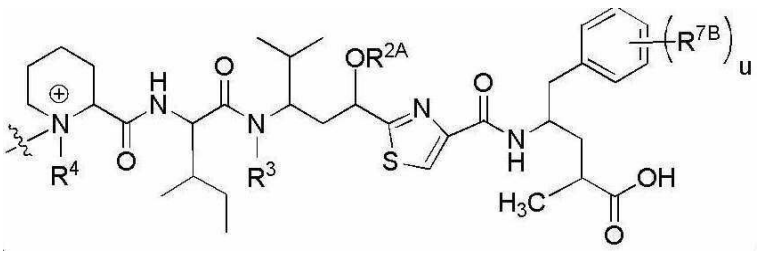


[0659]

[0660] 를 가지는, 조성물:

[0661] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 소수성 천연 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0662] 24. 구현예 22의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D$^+$)은 구조

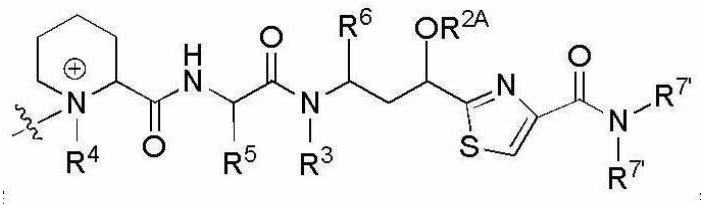


[0663]

[0664] 를 가지는, 조성물:

[0665] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0666] 25. 구현예 20의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0667] 

[0668] 를 가지는, 조성물:

[0669] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[0670] 26. 구현예 25의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

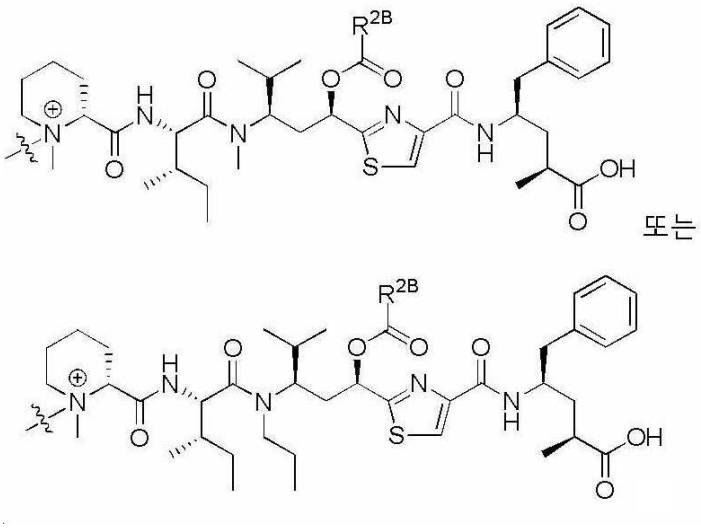
[0671] 27. 구현예들 21 내지 26 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[0672] 28. 구현예들 21 내지 26 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 조성물.

[0673] 29. 구현예 24의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0인, 조성물.

[0674] 30. 구현예 24의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 조성물.

[0675] 31. 구현예 24의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

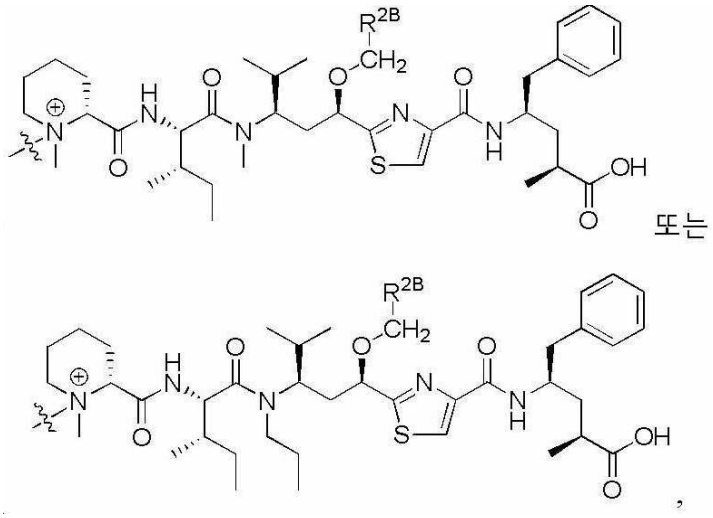


[0676]

[0677] 를 가지는, 조성물:

[0678] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[0679] 32. 구현예 24의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

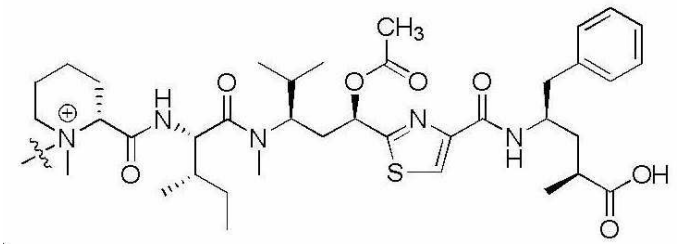


[0680] ,

[0681] 를 가지는, 조성물:

[0682] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2$이거나, R^{2B}가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[0683] 33. 구현예 24의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 D^+가 구조



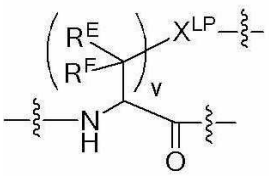
[0684]

[0685] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 조성물.

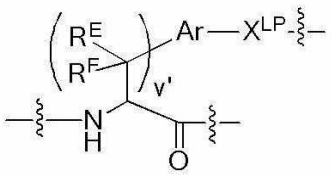
[0686] 34. 구현예들 1 내지 33 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시-치환된 알칸디오산, 하이드록시-치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태인, 조성물.

[0687] 35. 구현예들 1 내지 33 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 조성물.

[0688] 36. 구현예 34의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시-치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)



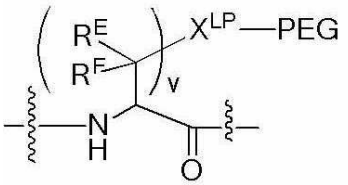
(화학식 B)

[0689]

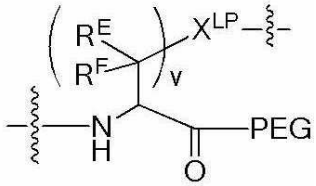
[0690] 를 가지는, 조성물:

[0691] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}$-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})$-, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$- 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 치환되거나 미치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[0692] 37. 구현예들 1 내지 16 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, $-L_P(PEG)$-은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



(화학식 A1)



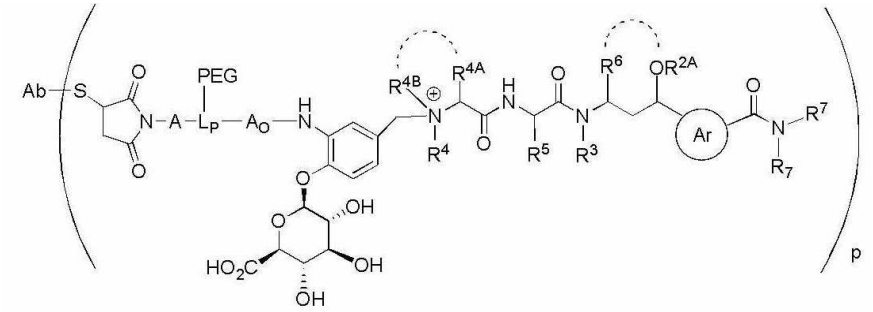
(화학식 A2)

[0693]

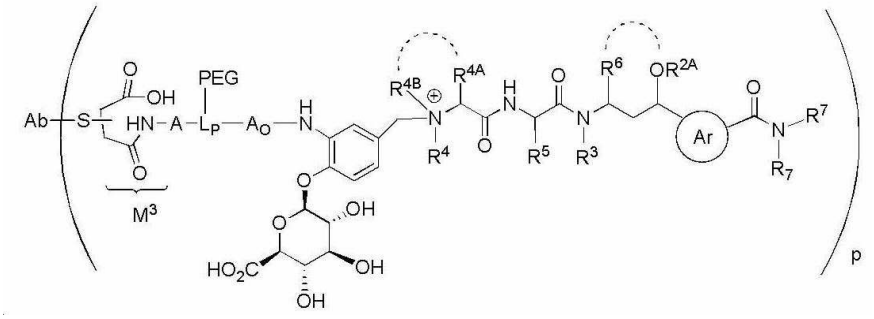
[0694] 를 가지는, 조성물:

[0695] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1$-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[0696] 38. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



및/또는

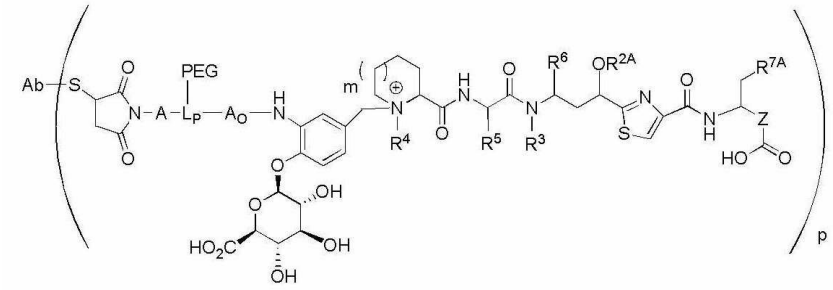


[0697]

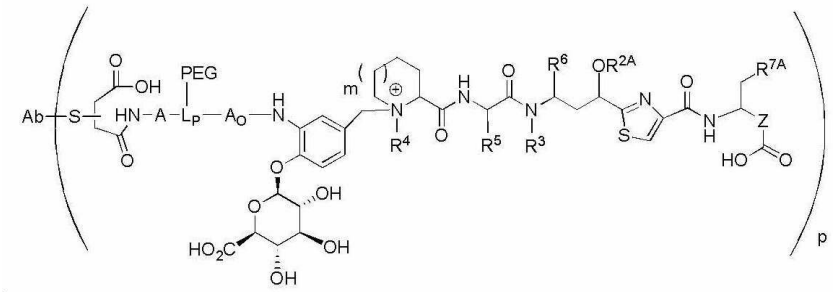
[0698] 로 나타내는, 조성물:

[0699] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S- 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 아래 첨자 p는 1부터 6까지 범위를 가지는 수이다.

[0700] 39. 구현예 38의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



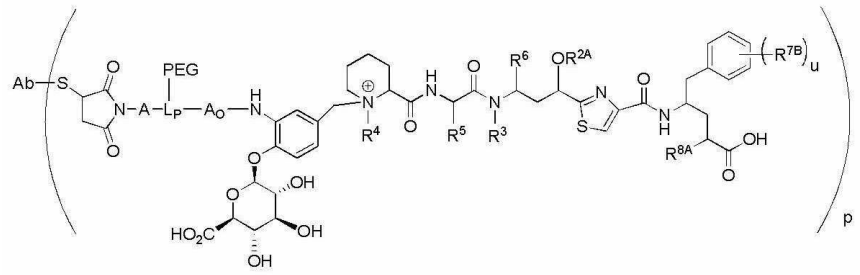
[0701] 및/또는



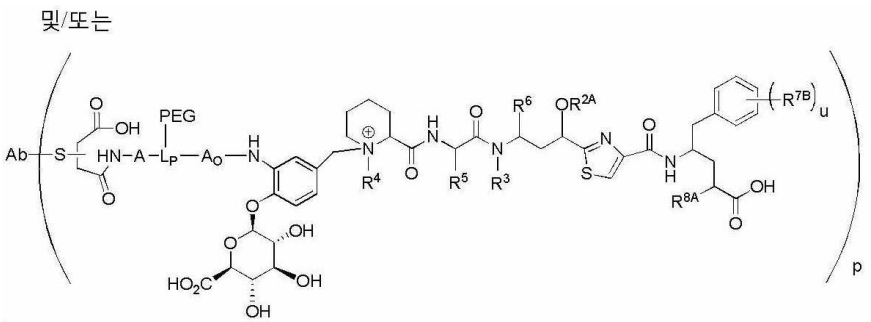
[0702] 로 나타내는, 조성물:

[0703] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0704] 40. 구현예 39의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



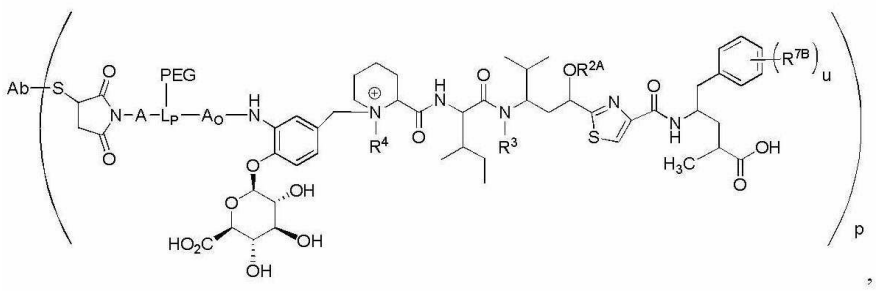
[0705] 및/또는



[0706] 로 나타내는, 조성물:

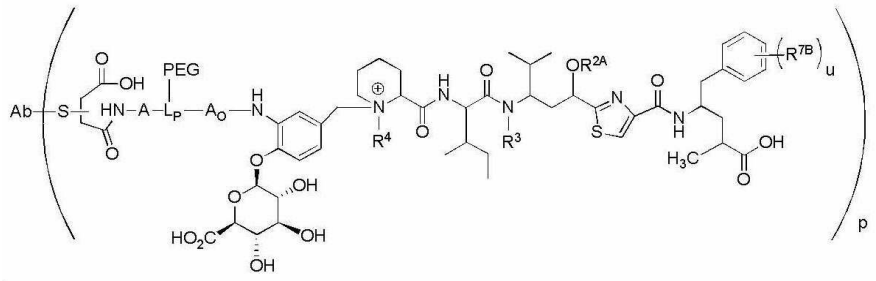
[0707] 여기에서 R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 소수성 천연 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0709] 41. 구현예 40의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



,

및/또는

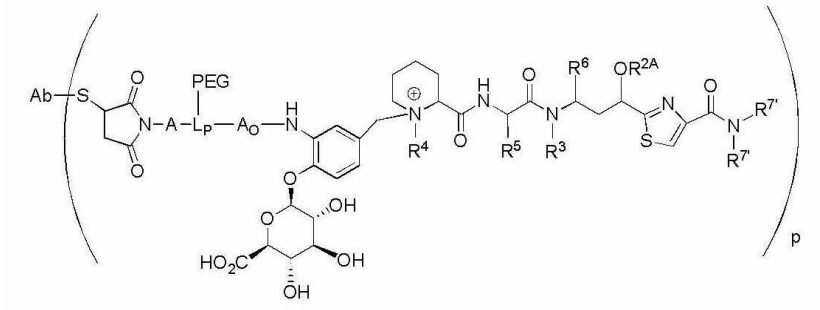


[0710]

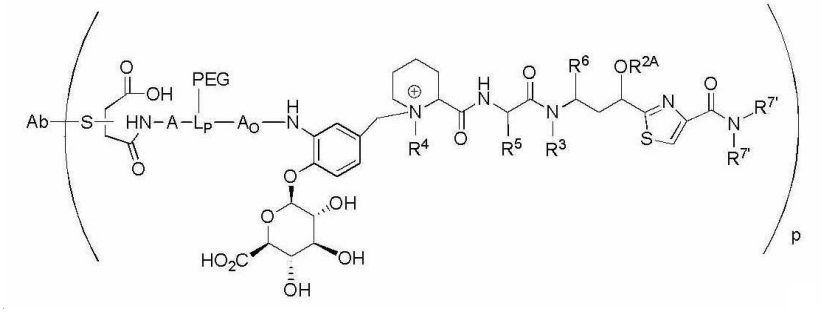
[0711] 로 나타내는, 조성물:

[0712] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0713] 42. 구현예 38의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



및/또는



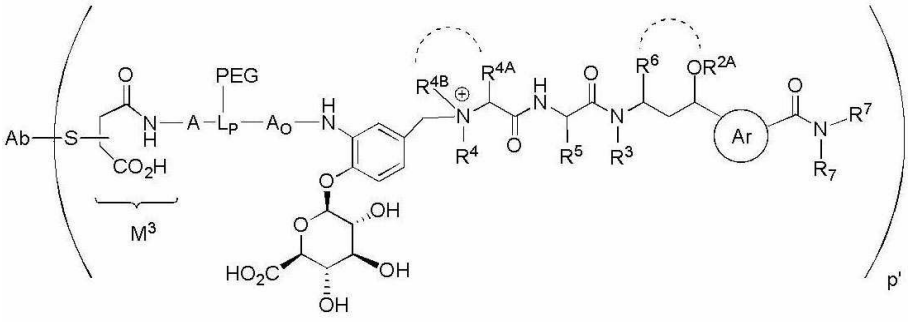
[0714]

[0715] 로 나타내는, 조성물:

[0716] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^{2}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^{3}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{4}는 메틸이고; R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[0717] 43. 구현예 42의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

[0718] 44. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조

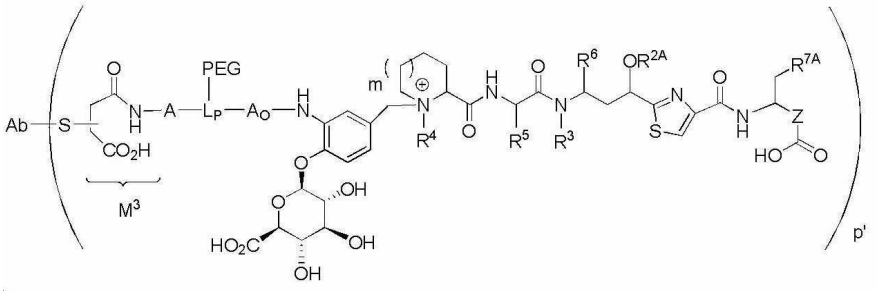


[0719]

[0720] 로 나타내는, 조성물:

[0721] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S- 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^{6} 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^{6}가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{6}는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^{4} 및 R^{5}는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 질소 사차화 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^{7}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^{7}은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 아래 첨자 p'은 1부터 24까지, 바람직하게 1부터 20까지 또는 더욱 바람직하게 1부터 16까지 범위를 가지는 수이다.

[0722] 45. 구현예 44의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조

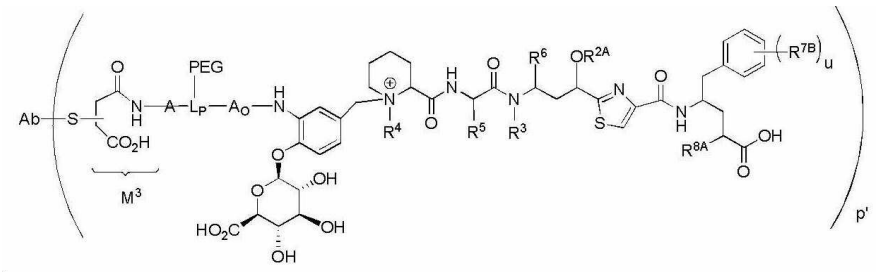


[0723]

[0724] 로 나타내는, 조성물:

[0725] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0726] 46. 구현예 45의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조

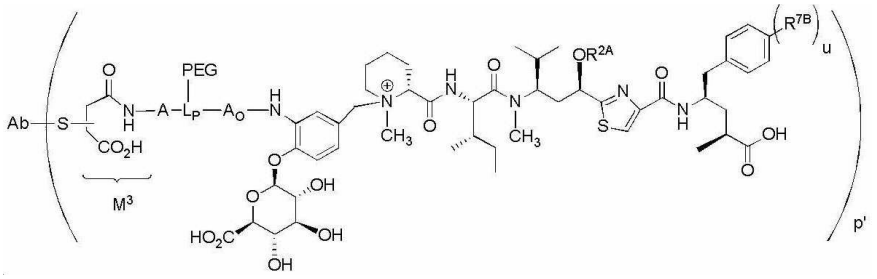


[0727]

[0728] 로 나타내는, 조성물:

[0729] 여기에서 R^{3}는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}는 메틸이고; R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 소수성 천연 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0730] 47. 구현예 46의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조

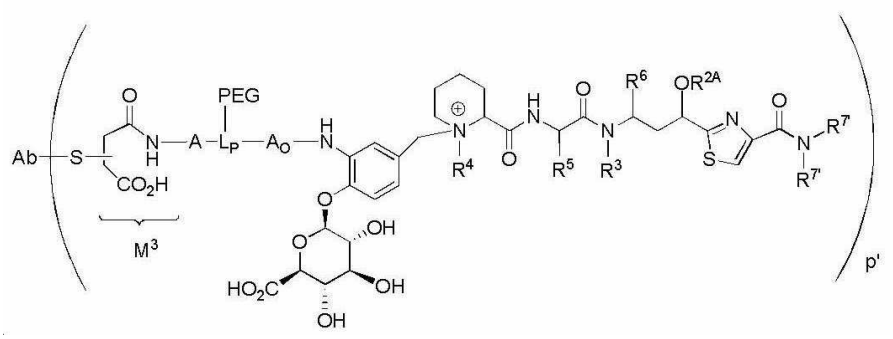


[0731]

[0732] 로 나타내는, 조성물:

[0733] 여기에서 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이고; R^{2A}는 C_1-C_6 알킬, $-CH_2OR^{2B}$, $-CH_2R^{2B}$, $-C(=O)R^{2B}$, $-CH_2C(=O)R^{2B}$, $-C(=O)NHR^{2B}$ 또는 $-CH_2C(=O)NHR^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이다.

[0734] 48. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 구조



[0735]

[0736] 로 나타내는, 조성물:

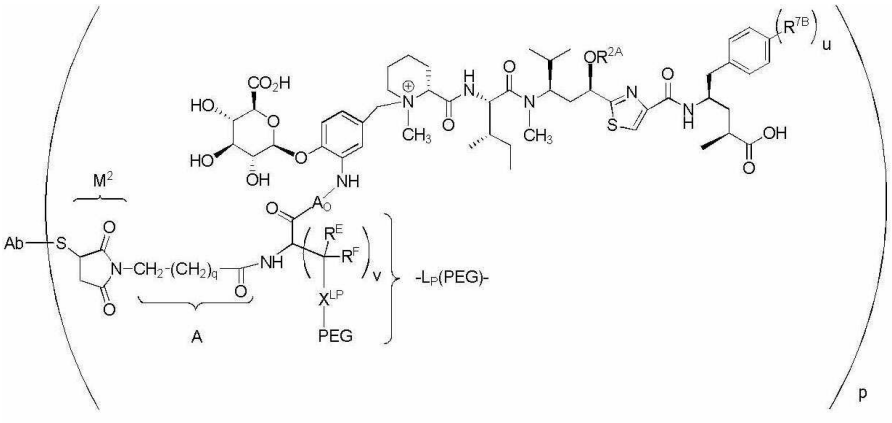
[0737] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S- 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 측쇄 잔기들이고; -N($R^{7'}$)($R^{7'}$) 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 -NH(C_1-C_6 알킬)이거나, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 -NH-N(C_1-C_6 알킬)$_2$이고; 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이다.

[0738] 49. 구현예들 38 내지 48 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이거나 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 수인, 조성물.

[0739] 50. 구현예 49의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 조성물.

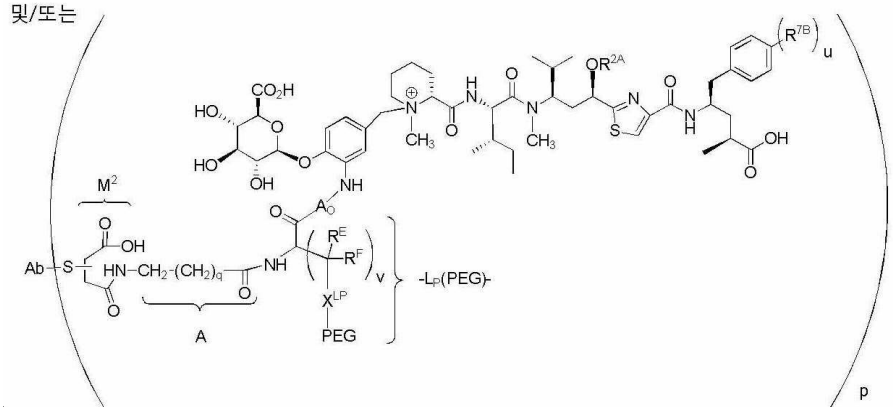
[0740] 51. 구현예들 38 내지 50 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 조성물.

[0741] 52. 구현예 38의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물은 구조(들)



[0742]

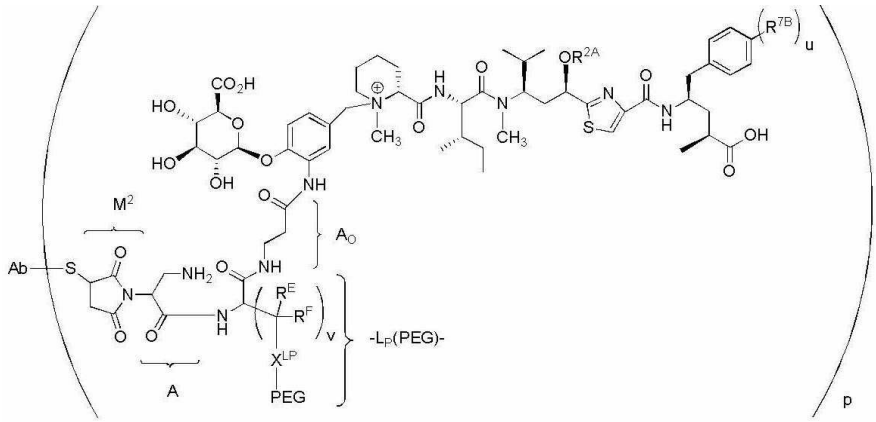
[0743] 및/또는



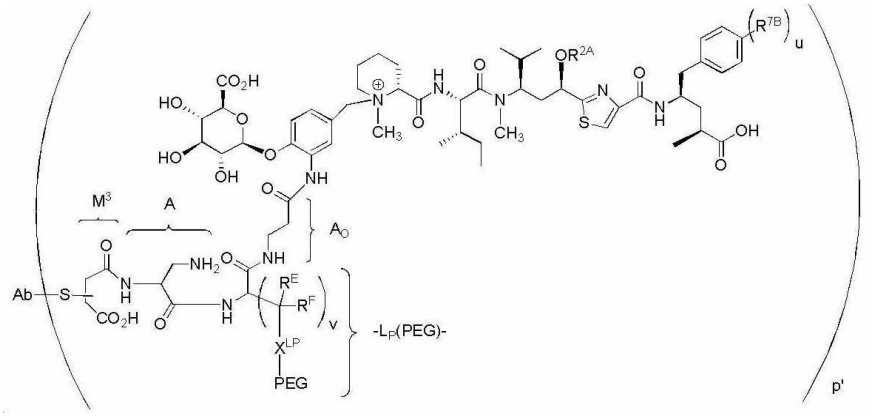
[0744] 로 나타내는, 조성물:

[0745] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0746] 53. 구현예들 42 내지 44 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 구조(들)



[0747] 및/또는



[0748]

[0749] 로 나타내는, 조성물:

[0750] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p'는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위

를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0751] 54. 구현예들 38 내지 48 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, A는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)-$ 또는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)NHCH_2CH_2(C=O)-$인, 조성물.

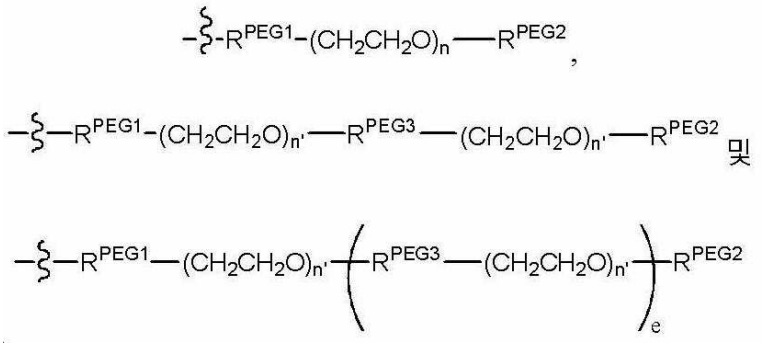
[0752] 55. 구현예들 38 내지 49 및 52 내지 54 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 조성물.

[0753] 56. 구현예들 38 내지 54 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 에틸인, 조성물.

[0754] 57. 구현예들 38 내지 54 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 조성물.

[0755] 58. 구현예들 38 내지 57 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, A_0는 β-아미노산 잔기인, 조성물.

[0756] 59. 구현예들 1 내지 58 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, PEG는

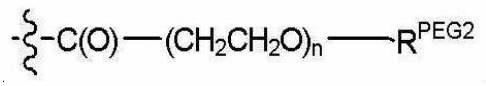
[0757] 

[0758] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 조성물:

[0759] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[0760] 60. 구현예 52 또는 53의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서,

[0761] $-X^{LP}$-PEG는 구조

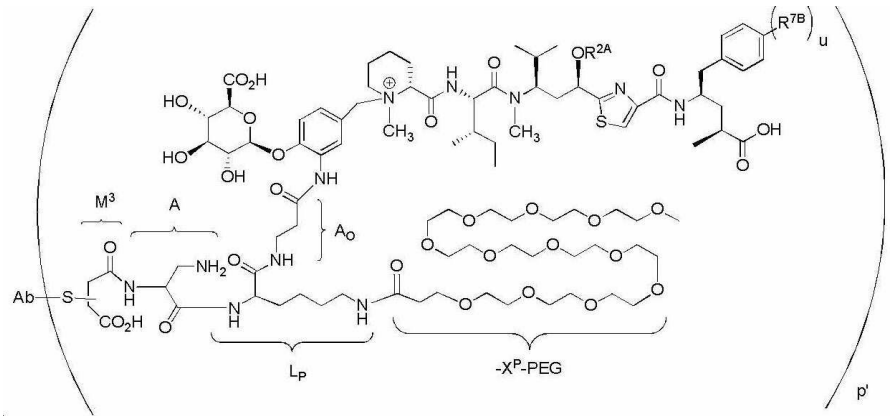
[0762] 

[0763] 를 가지는, 조성물.

[0764] 61. 구현예 60의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서,

[0765] 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 조성물.

[0766] 62. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조

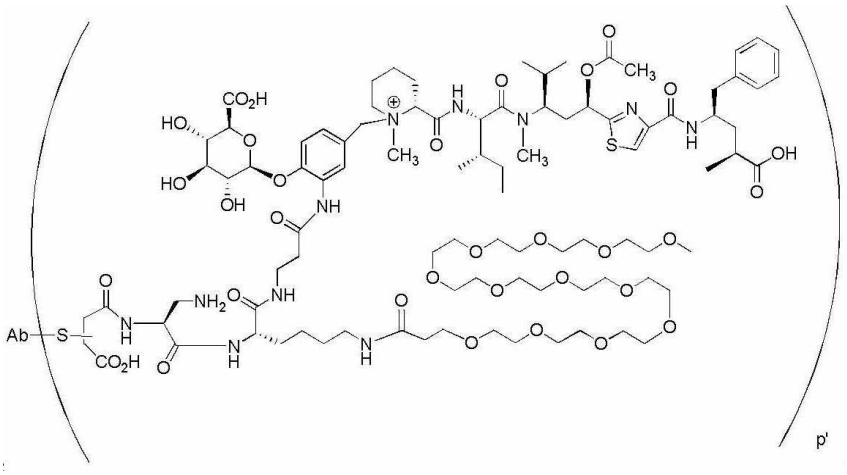


[0767]

[0768] 로 나타내는, 조성물:

[0769] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합되고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

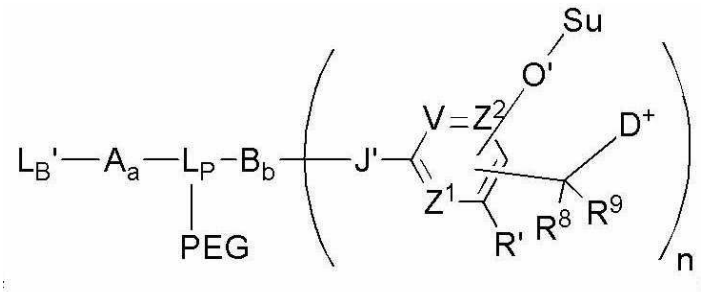
[0770] 63. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물들은 독립적으로 구조



[0771]

[0772] 로 나타내는, 조성물.

[0773] 64. 약물 링커 화합물로서, 화학식 I의 구조



(화학식 I)

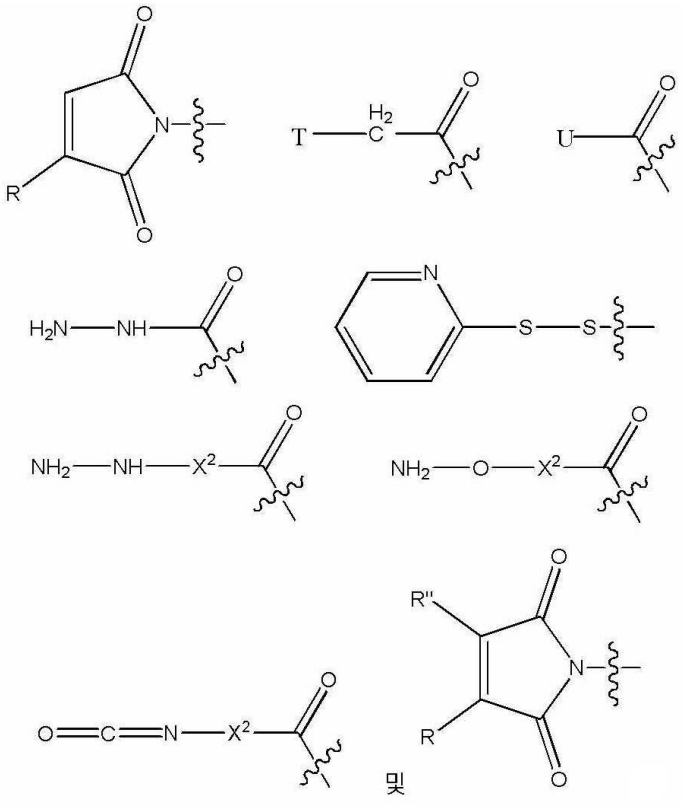
[0774]

[0775] 를 가지는, 화합물:

[0776] 여기에서 L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자들 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부

스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 다른 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 선택적으로 질소, 바람직하게 -NH- 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 (헤테로아릴)아릴알킬로 치환된 질소 원자로 치환된, B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 L_p로부터 나온 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 단 나머지 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고; 상기 글리코시다제 절단은 링커 약물 화합물로부터 제조된 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도한다.

[0777] 65. 구현예 65의 약물 링커 화합물로서, L_B'-은



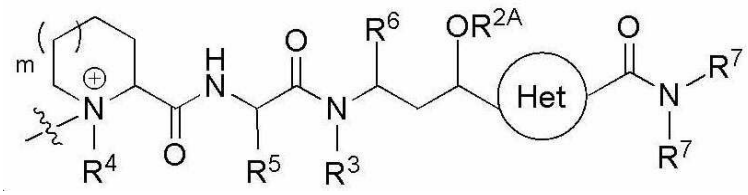
[0778] 및

[0779] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 화합물:

[0780] 여기에서 R은 수소 또는 C_1-C_6 선택적으로 치환된 알킬이고; R"은 수소 또는 할로겐이거나 R 및 R'은 독립적으로 선택된 할로겐이고; T는 -Cl, -Br, -I, -O-메실 또는 -O-토실 또는 다른 설포네이트 이탈기이고; U는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-N-숙시니미드, -O-(4-니트로페닐), -O-펜타플루오로페닐, -O-테트라플루오로페닐 또는 -O-C(=O)-

OR^{57}이고; X^2는 C_1-$_{10}$ 알킬렌, C_3-C_8-탄화고리, -O-(C_1-C_6 알킬), -아릴렌-, C_1-C_{10} 알킬렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_6-탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, C_3-C_8-헤테로고리, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -C_3-C_8-헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌, -$(CH_2CH_2O)_u$ 또는 -$CH_2CH_2O)_u$-CH_2-이고, 아래 첨자 u는 1부터 10까지 범위를 가지는 정수이고, R^{57}은 C_1-C_6 알킬 또는 아릴이다.

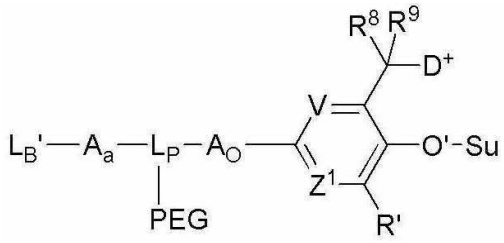
[0781] 66. 구현예 65 또는 66의 약물 링커 화합물로서, -D^+는 바람직하게 구조

[0782] 

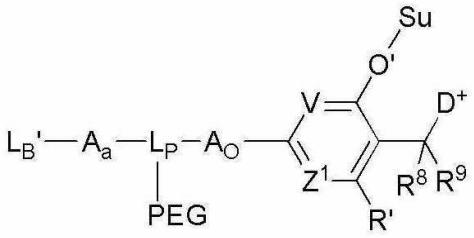
[0783] 를 가지는 사차화 튜불리신 화합물인, 화합물:

[0784] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택된다.

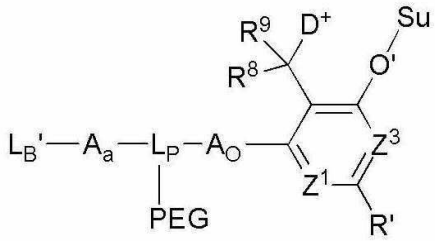
[0785] 67. 구현예 66의 약물 링커 화합물로서, 화학식 IIA 내지 IIF 중 하나의 구조



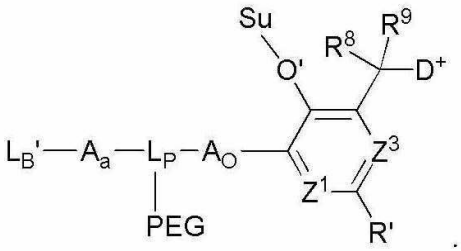
(화학식 IIA)



(화학식 IIB)

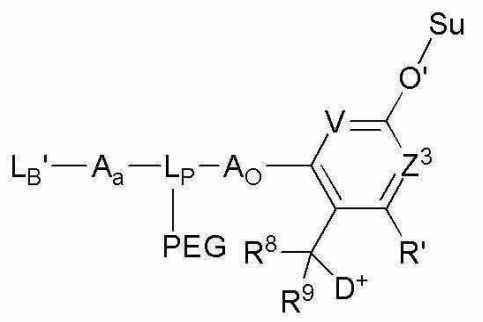


(화학식 IIC)

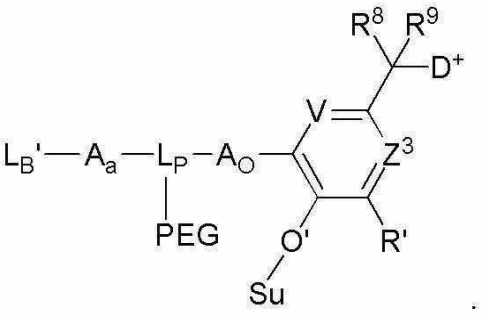


(화학식 IID)

[0786]



(화학식 IIE)

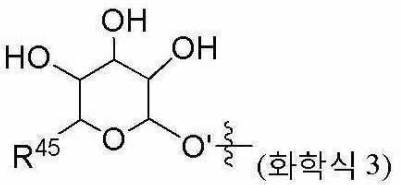


(화학식 IIF)

[0787]

[0788] 를 가지는, 화합물.

[0789] 68. 구현예들 64 내지 67 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, -O'-Su는 화학식 III의 구조



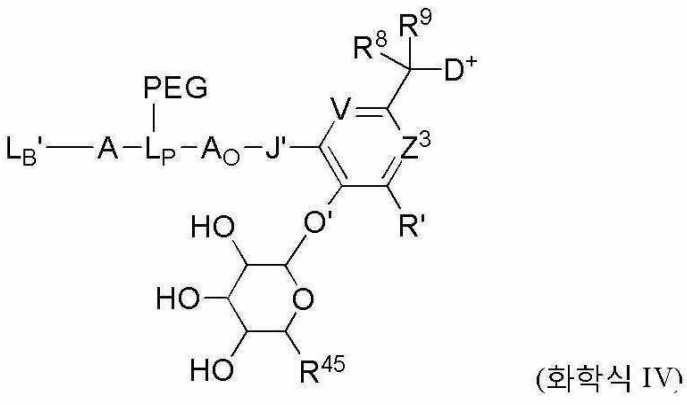
(화학식 3)

[0790]

[0791] 를 가지는, 화합물:

[0792] 여기에서 물결선은 약물 링커 화합물의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[0793] 69. 구현예 68의 약물 링커 화합물로서, 화학식 IV의 구조



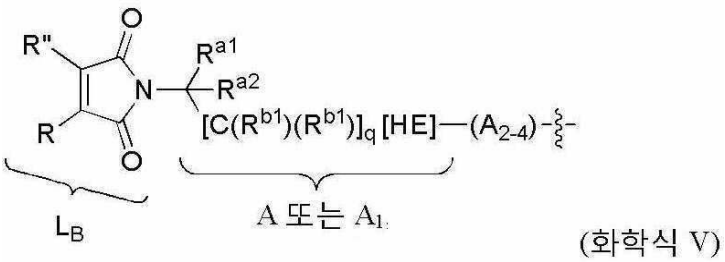
(화학식 IV)

[0794]

[0795] 를 가지는, 화합물:

[0796] 여기에서 J'는 -N(R^{33})-이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 -CO_2H이다.

[0797] 70. 구현예 64의 약물 링커 화합물로서, a는 1이고, 화학식 I의 L_B'-A-는 화학식 V의 구조



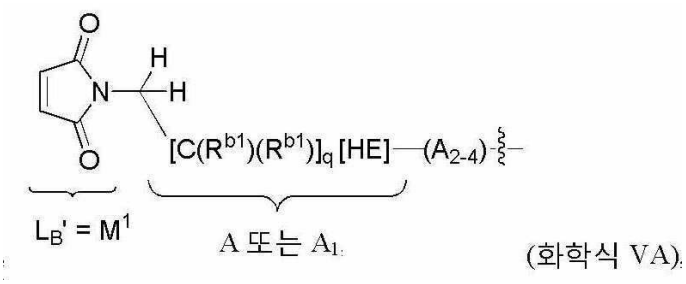
(화학식 V)

[0798]

[0799] 를 가지는, 화합물:

[0800] 여기에서 -[$C(R^{b1})(R^{b1})]_q$-[HE]- 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 치환되거나 미치환된 고리알킬 또는 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 -[$C(R^1)(R^1)$]-[$C(R^2)(R^2)]_r$-N(R^{22})(R^{23}) 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 저급 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 산-불안정 보호기이거나 그들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이다.

[0801] 71. 구현예 70의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VA의 구조



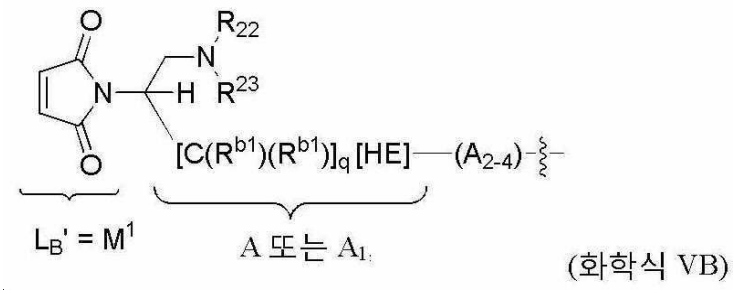
(화학식 VA)

[0802]

[0803] 를 가지는, 화합물:

[0804] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[0805] 72. 구현예 70의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VB의 구조



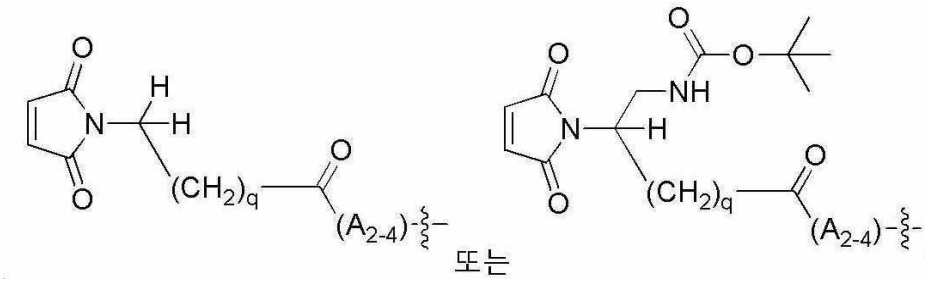
(화학식 VB)

[0806]

[0807] 를 가지는, 화합물:

[0808] 여기에서 R^{22} 및 R^{23} 중 하나는 수소이거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지는 산-불안정한 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

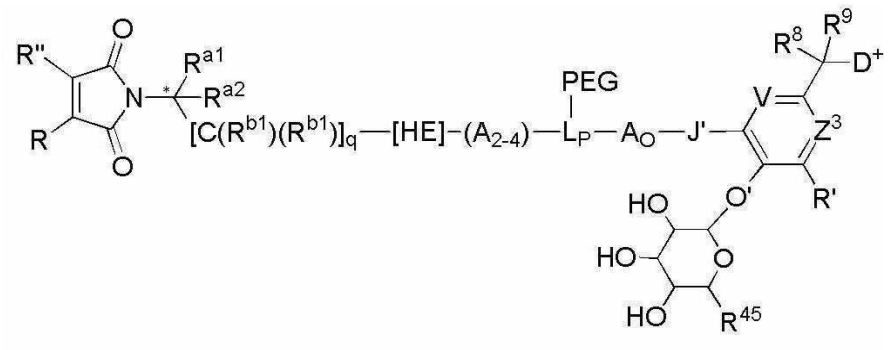
[0809] 73. 구현예 71 또는 72의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VA 또는 화학식 VB는 각각 구조



[0810]

[0811] 를 가지는, 화합물.

[0812] 74. 구현예 70의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VI의 구조



(화학식 VI)

[0813]

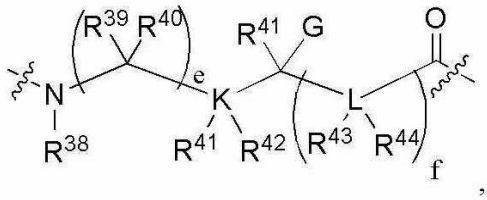
[0814] 를 가지는, 화합물:

[0815] 여기에서 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$는 A_1이고; R 및 R" 중 하나는 수소이고 나머지는 수소 또는 클로로이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 선택적으로 보호된 염기성 유닛 (BU) 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 $=CH_2-$이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

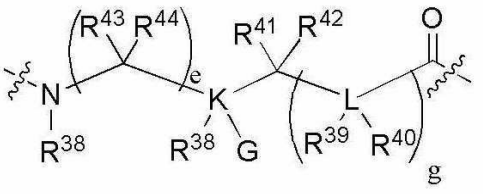
[0816] 75. 구현예 74의 약물 링커 화합물로서,

[0817] 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태로 존재하는, 화합물.

[0818] 76. 구현예들 67 내지 69 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 68 내지 173 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 화합물:



(화학식 7)



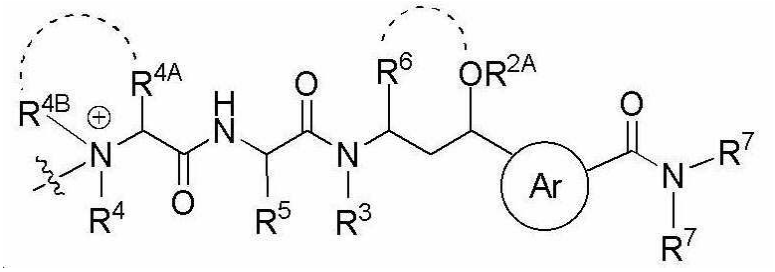
(화학식 8)

[0819]

[0820] 여기에서 물결선들은 약물 링커 구조 내의 화학식 7 또는 화학식 8의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자 s는 0부터 12까지 범위를 가지는 정수들이고, 아래 첨자 t는 1부터 12까지 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, $-OR^G$, $-CO_2H$, CO_2R^G이고, R^G는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴 또는 R^{PR}이고, R^{PR}는 적합한 보호기, $-NH_2$ 또는 $-N(R^G)(R^{PG})$이고, R^G는 이전에 정의된 바와 같이 독립적으로 선택되거나 R^G는 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 미치환된 5개 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, R^G는 둘 다가 적합한 보호기를 형성하고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 치환되거나 미치환된 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및

R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들과 함께 치환되거나 미치환된 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하고, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산 잔기에 해당한다.

[0821] 77. 구현예들 64 내지 76 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, $-D^+$가 바람직하게 구조

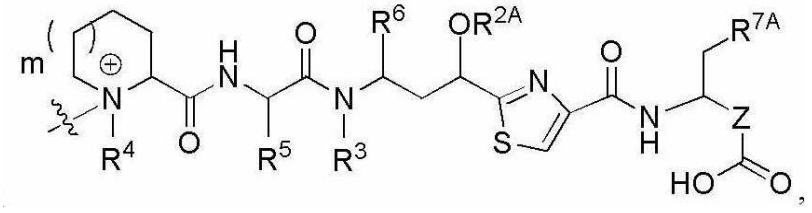


[0822]

[0823] 를 가지는 사차화 튜불리신 화합물인, 화합물:

[0824] 여기에서 점선의 곡선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴을 나타내고, 해당 헤테로아릴에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 D^+ 구조의 약물 링커 구조의 잔여부와 공유 결합을 표시한다.

[0825] 78. 구현예 77의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 화합물 ($-D^+$)는 구조

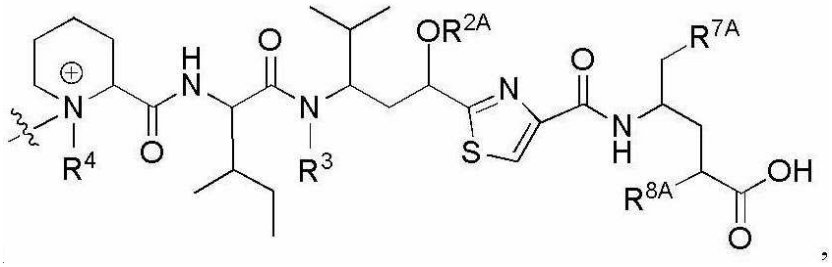


[0826]

[0827] 를 가지는, 화합물:

[0828] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[0829] 79. 구현예 78의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 화합물 (-D^+)는 구조

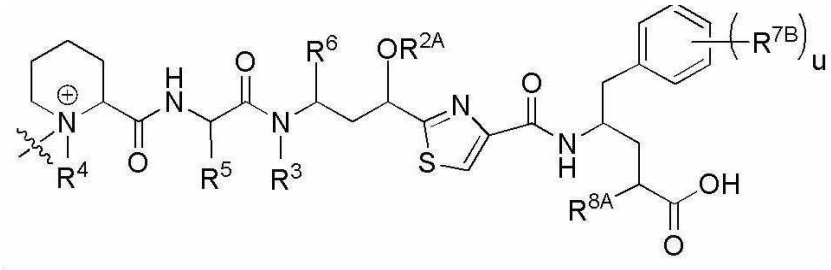


[0830] ,

[0831] 를 가지는, 화합물:

[0832] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[0833] 80. 구현예 78의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 화합물 (-D^+)는 구조

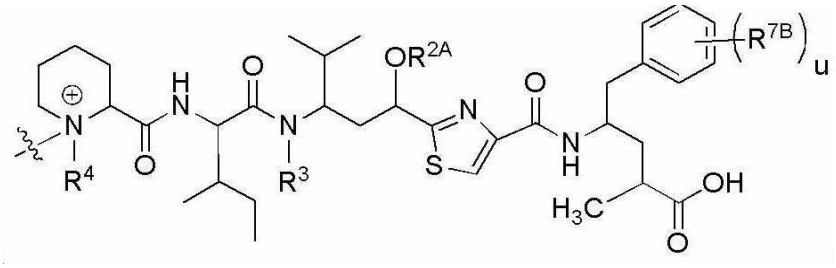


[0834]

[0835] 를 가지는, 화합물:

[0836] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0837] 81. 구현예 79의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

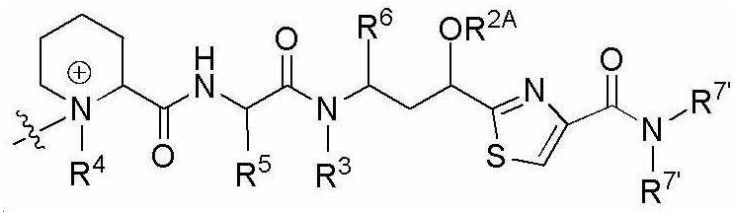


[0838]

[0839] 를 가지는, 화합물:

[0840] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0841] 82. 구현예 77의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



[0842]

[0843] 를 가지는, 화합물:

[0844] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[0845] 83. 구현예 82의 약물 링커 화합물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

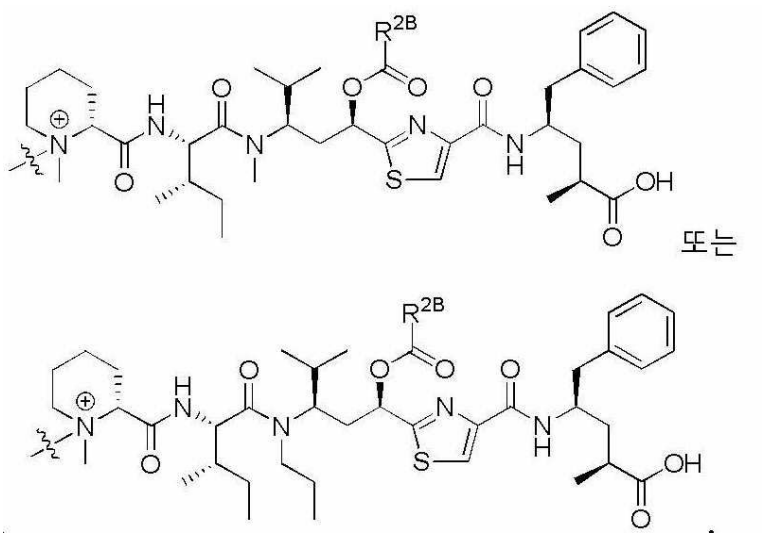
[0846] 84. 구현예들 78 내지 83 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 화합물.

[0847] 85. 구현예들 78 내지 83 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 화합물.

[0848] 86. 구현예 81의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0인, 화합물.

[0849] 87. 구현예 81의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH.인, 화합물.

[0850] 88. 구현예 81의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

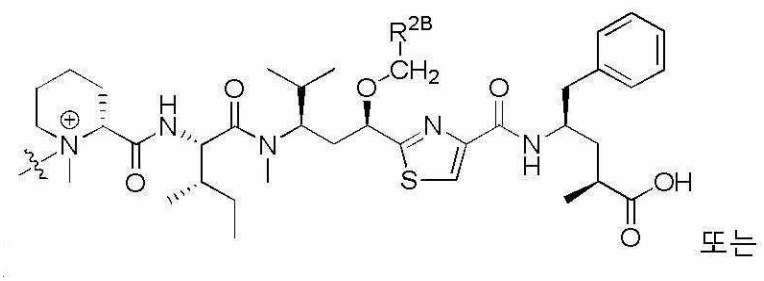


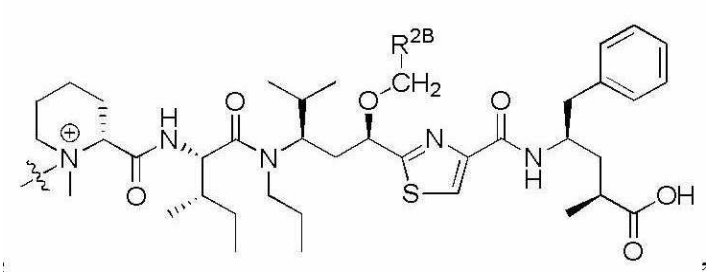
[0851]

[0852] 를 가지는, 화합물:

[0853] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[0854] 89. 구현예 81의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

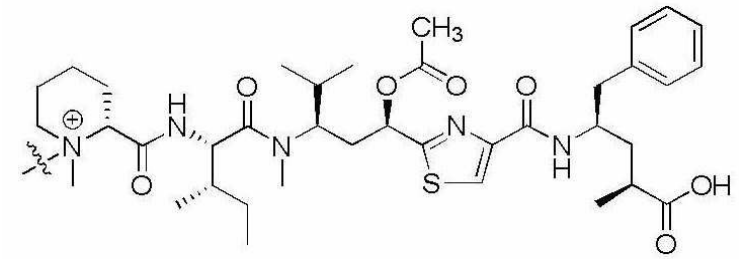
[0855]  또는

[0856]  ,

[0857] 를 가지는, 조성물:

[0858] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이 또는 $-OCH_2$이거나, R^{2B}가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[0859] 90. 구현예 81의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

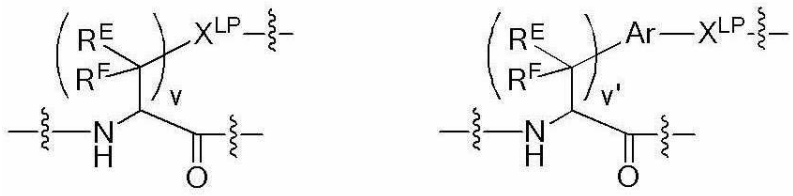
[0860] 

[0861] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 화합물.

[0862] 91. 구현예들 70 내지 90 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시-치환된 알칸디오산, 하이드록시-치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태인, 화합물.

[0863] 92. 구현예들 70 내지 90 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 화합물.

[0864] 93. 구현예 91의 약물 링커 화합물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시-치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



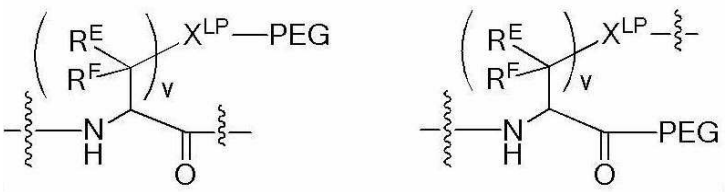
(화학식 A) (화학식 B)

[0865]

[0866] 를 가지는, 화합물:

[0867] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^{E} 및 R^{F} 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^{E} 및 R^{F}는 치환되거나 미치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{E} 및 R^{F} 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[0868] 94. 구현예 93의 약물 링커 화합물로서, $-L_P(PEG)-$은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



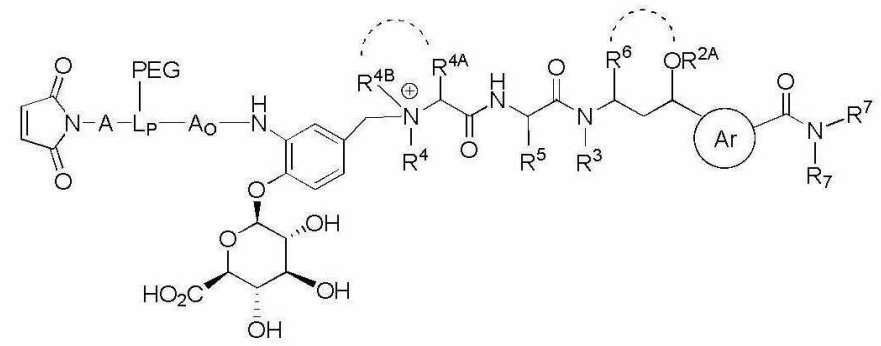
(화학식 A1) (화학식 A2)

[0869]

[0870] 를 가지는, 화합물:

[0871] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[0872] 95. 구현예 70의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조

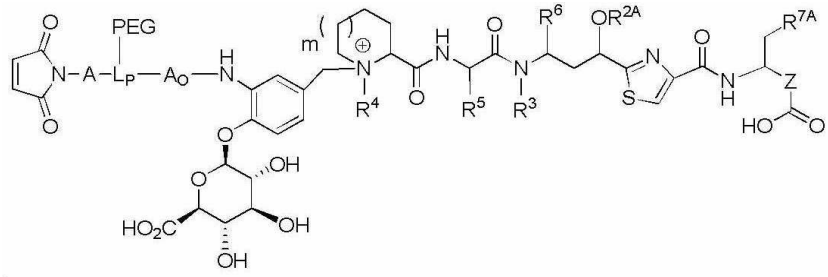


[0873]

[0874] 를 가지는, 화합물:

[0875] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다.

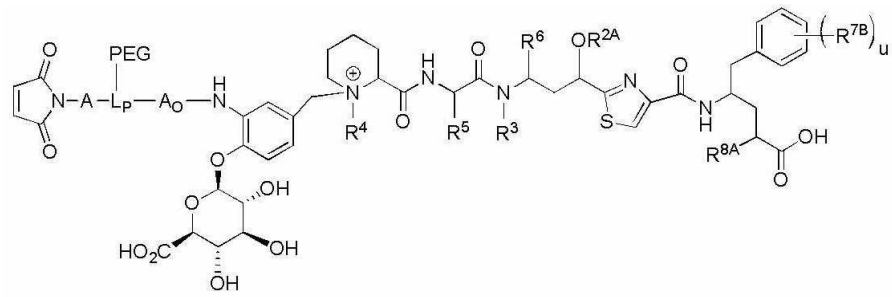
[0876] 96. 구현예 95의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조

[0877] 

[0878] 를 가지는, 화합물:

[0879] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

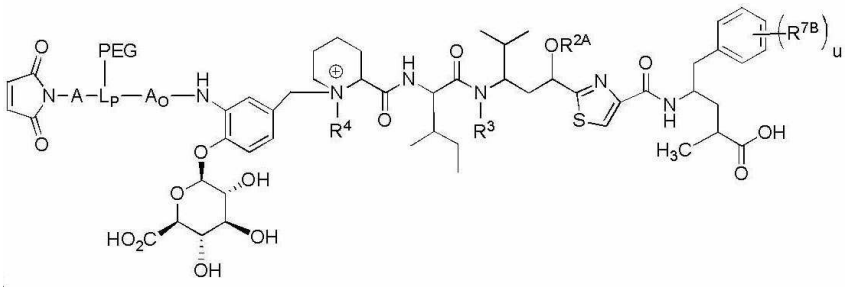
[0880] 97. 구현예 96의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조

[0881] 

[0882] 를 가지는, 화합물:

[0883] 여기에서 R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[0884] 98. 구현예 97의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조

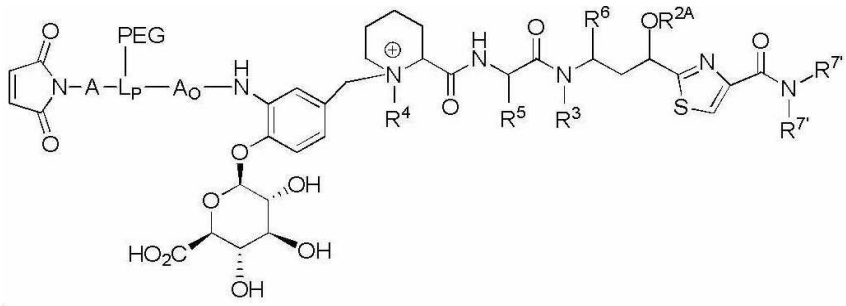


[0885]

[0886] 를 가지는, 화합물:

[0887] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0888] 99. 구현예 70의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조



[0889]

[0890] 를 가지는, 화합물:

[0891] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1$-C_6 알킬)이거나, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1$-C_6 알킬$)_2$이다.

[0892] 100. 구현예 99의 약물 링커 화합물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

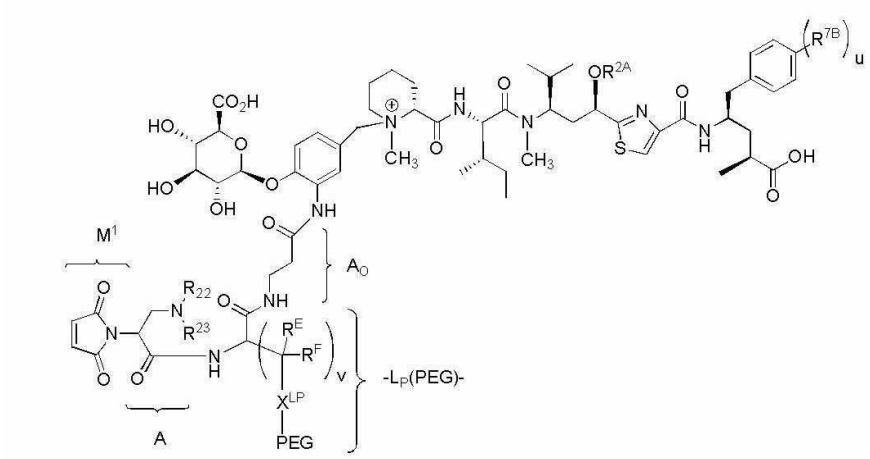
[0893] 101. 구현예들 98 내지 101 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

[0894] 102. 구현예 100의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은

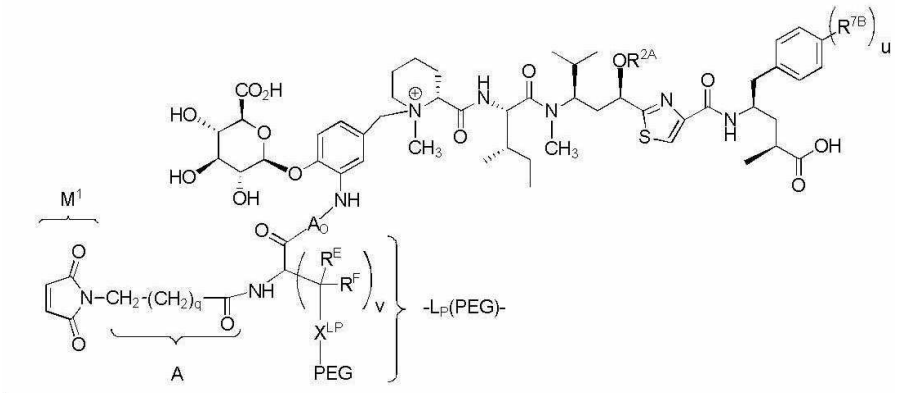
$-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 화합물.

[0895] 103. 구현예들 95 내지 102 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 화합물.

[0896] 104. 구현예 64의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조



또는



[0897]

[0898] 를 가지는, 화합물:

[0899] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22}, R^{23}는 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

[0900] 105. 구현예들 70 내지 103 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)-$ 또는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)NHCH_2CH_2(C=O)-$인, 화합물.

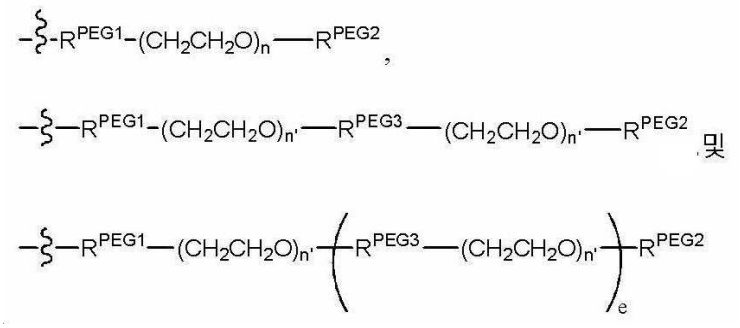
[0901] 106. 구현예들 95 내지 104 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-C(=O)CH_3$인, 화합물.

[0902] 107. 구현예들 95 내지 104 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 에틸인, 화합물.

[0903] 108. 구현예들 95 내지 104 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 화합물.

[0904] 109. 구현예들 95 내지 104 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A_O는 β-아미노산 잔기인, 화합물.

[0905] 110. 구현예들 96 내지 109 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, PEG는



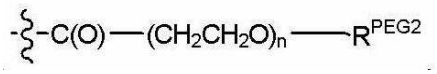
[0906]

[0907] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 화합물:

[0908] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[0909] 111. 구현예 104의 약물 링커 화합물로서,

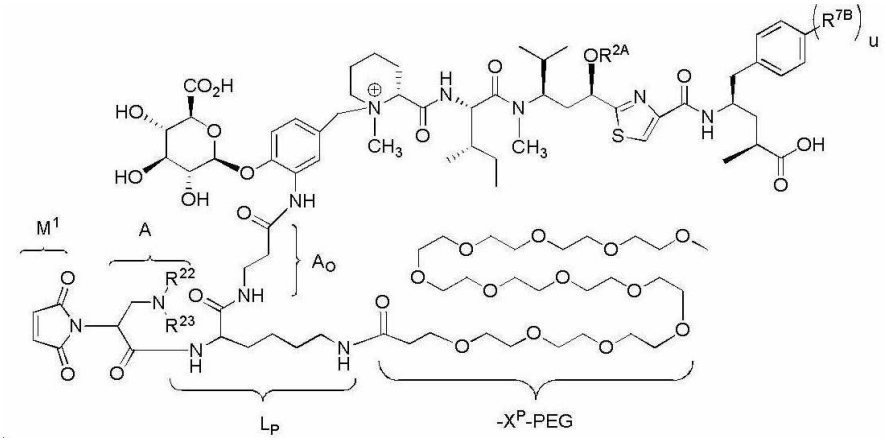
[0910] $-X^{LP}-$PEG는 구조

[0911] 

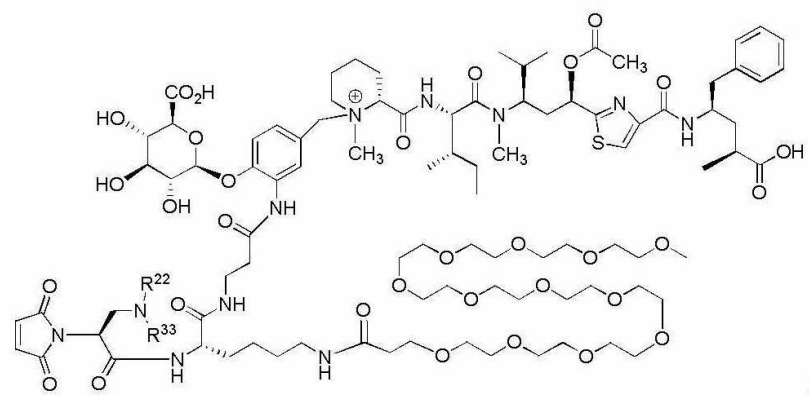
[0912] 를 가지는, 화합물.

[0913] 112. 구현예 111의 약물 링커 화합물로서, 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 화합물.

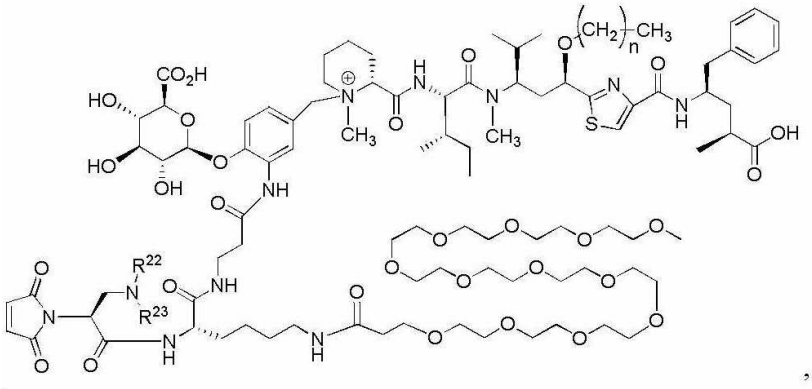
[0914] 113. 구현예 104의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조

[0915] 
CO2H
HO
HO
OH
O
NH
CH3
N
H
O
N
CH3
OR2A
N
S
O
NH
OH
O
(R7B)u
M1
A
Ao
R22
R23
N
O
NH
N
H
N
H
O
O
O

[0918] 114. 구현예 113의 약물 링커 화합물로서, 화합물은 구조



또는

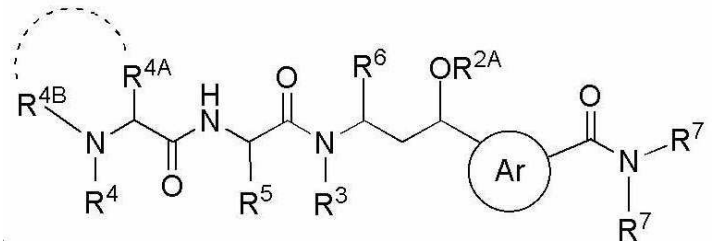


,

[0919]

[0920] 를 가지고, 아래 첨자 n은 0, 1 또는 2인, 화합물.

[0921] 115. 튜불리신 화합물로서, 구조

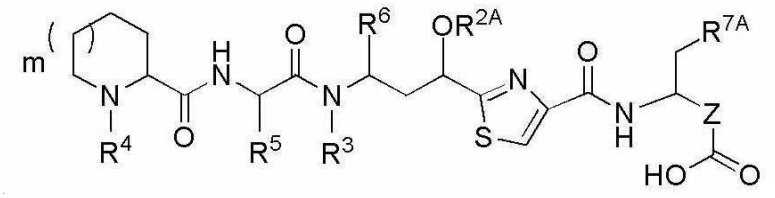


[0922]

[0923] 를 가지는, 화합물:

[0924] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 선택적으로 치환된 불포화 알킬이고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다.

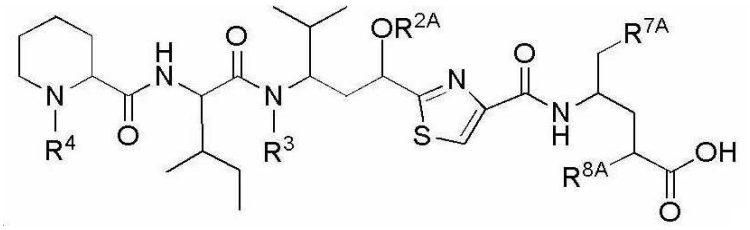
[0925] 116. 구현예 115의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0926] 

[0927] 를 가지는, 화합물:

[0928] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 불포화 C_3-C_6 알킬이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

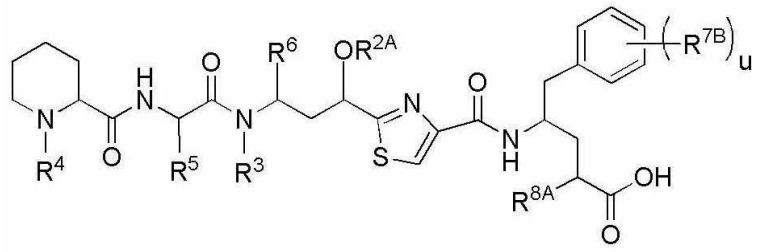
[0929] 117. 구현예 116의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0930] 

[0931] 를 가지는, 화합물:

[0932] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^{8}은 수소 또는 메틸이다.

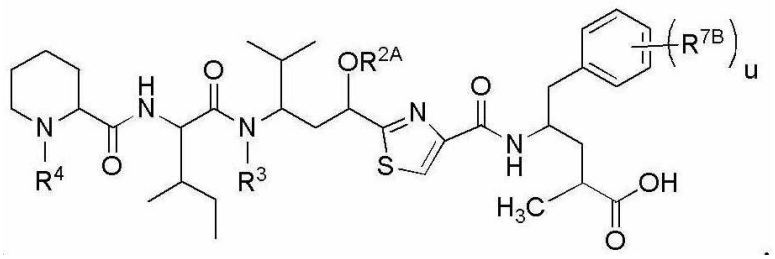
[0933] 118. 구현예 116의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0934] 

[0935] 를 가지는, 화합물:

[0936] 여기에서 R^{2A}는 불포화 C_3-C_6 알킬이고; R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

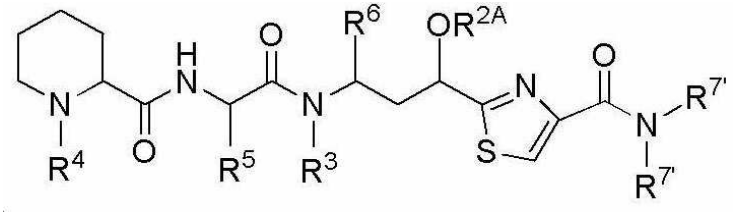
[0937] 119. 구현예 117의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0938] 

[0939] 를 가지는, 화합물:

[0940] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[0941] 120. 구현예 115의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0942] 

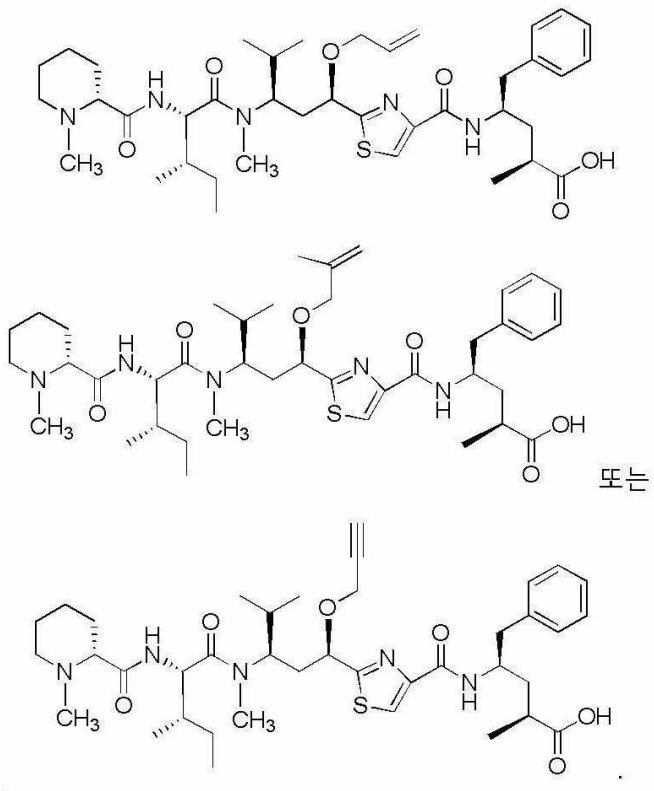
[0943] 를 가지는, 화합물:

[0944] 여기에서 R^{2A}는 선택적으로 치환된 불포화 C_3-C_6 알킬이고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분쳬는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[0945] 121. 구현예 119의 튜불리신 화합물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분쳬는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

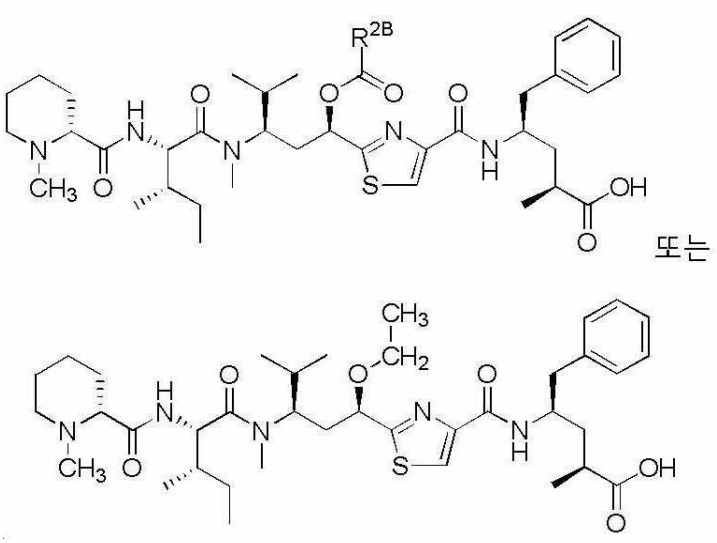
[0946] 122. 구현예 115 내지 121 중 어느 하나의 튜불리신 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 화합물.

[0947] 123. 구현예 115의 튜불리신 화합물로서, 구조

[0948] 

[0949] 를 가지는, 화합물.

[0950] 124. 튜불리신 화합물로서, 구조



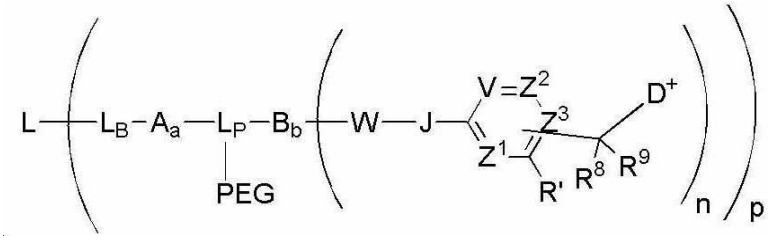
[0951]

[0952] 를 가지는, 화합물:

[0953] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[0954] 125. 약물 링커 화합물을 제조하는 방법으로서, 구현예들 115 내지 124 중 임의의 하나의 튜불리신 화합물을 링커 유닛 전구체로 사차화하는 단계를 포함하는, 방법.

[0955] 126. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조



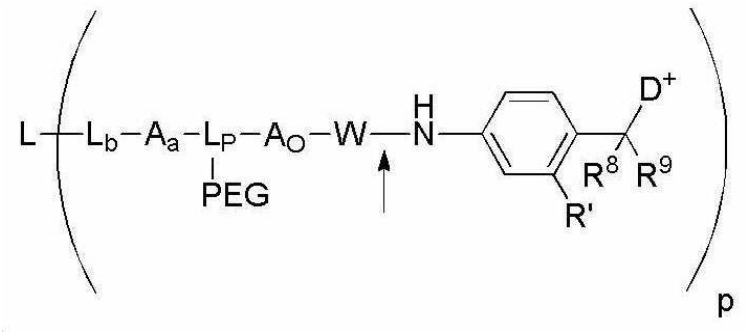
[0956]

[0957] 로 나타내는, 조성물:

[0958] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛이고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고, 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 $=C(R^{24})-$이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, $-C(R^8)(R^9)-D^+$는 해당 가변기가 $=C(R^{24})-$일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 $=C(R^{24})-$이고; R'은 수소 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기이고; D^+는 사차화 튜불리신 화합물이고; J는 선택적으로 질소, 바람직하게 -NH- 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 (헤테로아릴)아릴알킬로 치환된 질소 원자로 치환된 헤테로원자이고; W는 아미드 결합을 통

해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 상기 프로테아제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시하고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이다.

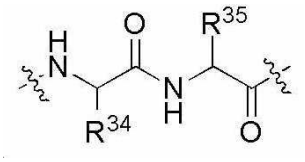
[0959] 127. 구현예 126의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조

[0960] 

[0961] 로 나타내는, 조성물:

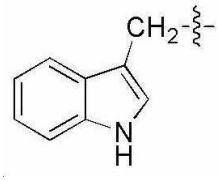
[0962] 여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 또는 선호적으로 절단가능한 아미드 결합이다.

[0963] 128. 구현예 127의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 디펩타이드는 구조

[0964] 

[0965] 를 가지는, 조성물:

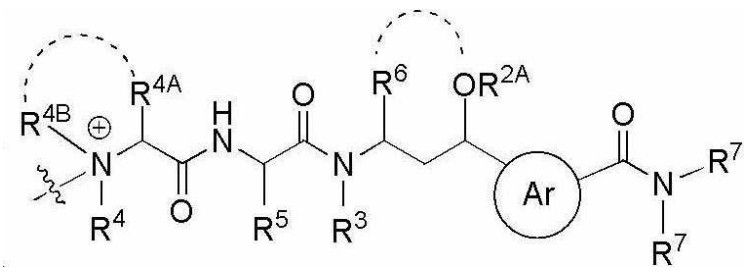
[0966] 여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조

[0967] 

[0968] 를 가지고, R^{35}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 A와 또는 L_B 또는 L_B'와 공유 결합을 표시하고, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 J와 공유 결합을 표시한다.

[0969] 129. 구현예 126, 127 또는 128의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서,

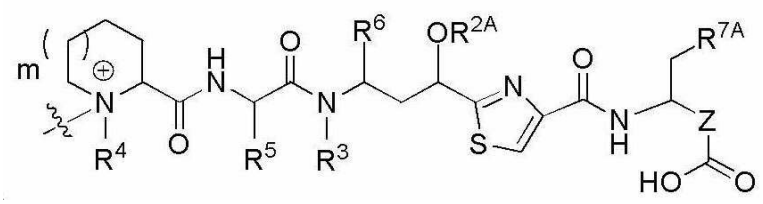
[0970] D^+는 바람직하게 구조

[0971] 

[0972] 를 가지는 튜불리신 화합물인, 조성물:

[0973] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

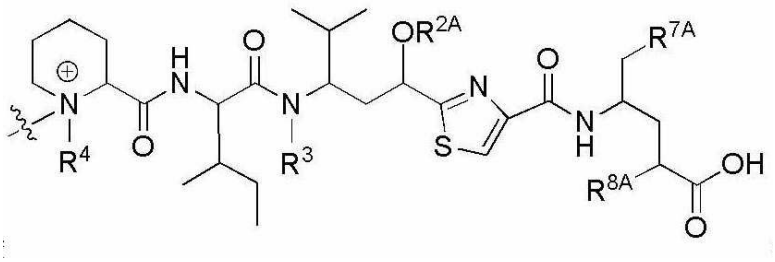
[0974] 130. 구현예 128의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0975] 

[0976] 를 가지는, 조성물:

[0977] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

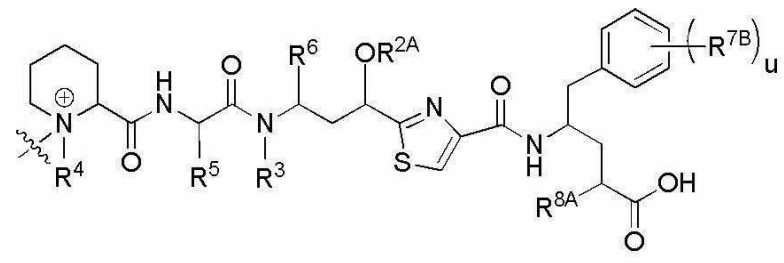
[0978] 131. 구현예 129의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0979] 

[0980] 를 가지는, 조성물:

[0981] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

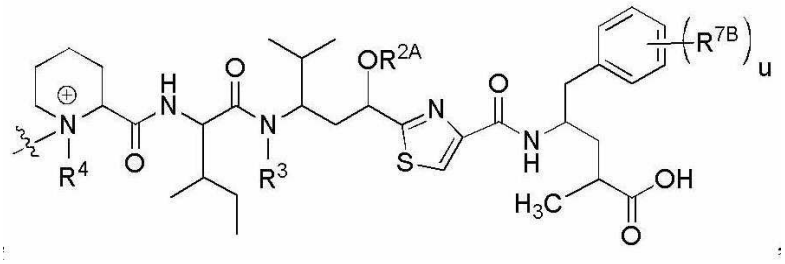
[0982] 132. 구현예 130의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0983] 

[0984] 를 가지는, 조성물:

[0985] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

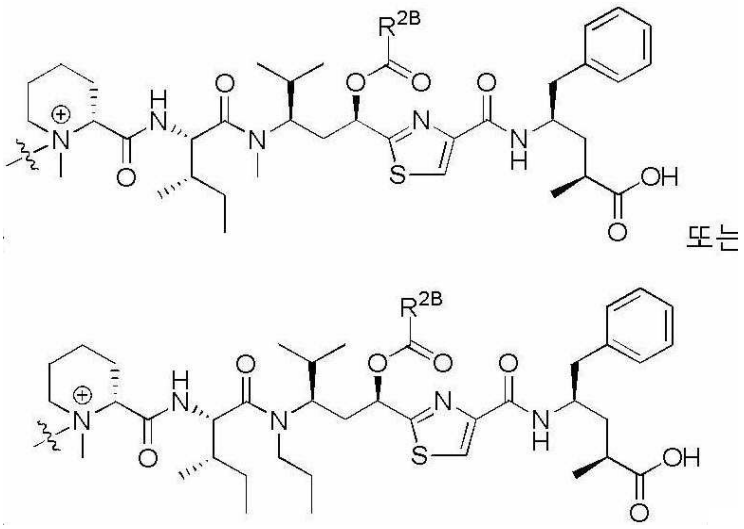
[0986] 133. 구현예 131의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0987] 

[0988] 를 가지는, 조성물:

[0989] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

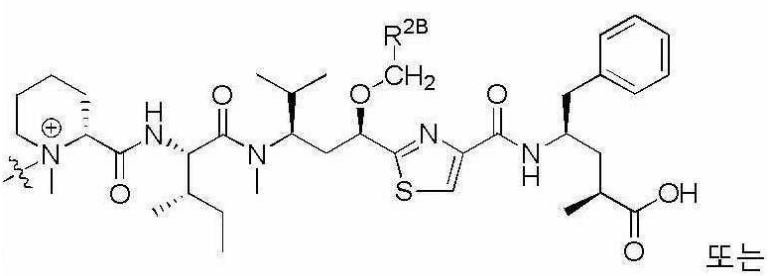
[0990] 134. 구현예 133의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[0991] 

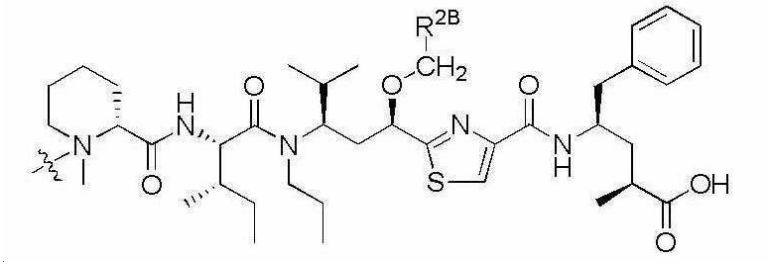
[0992] 를 가지는, 조성물:

[0993] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[0994] 135. 구현예 133의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조



또는

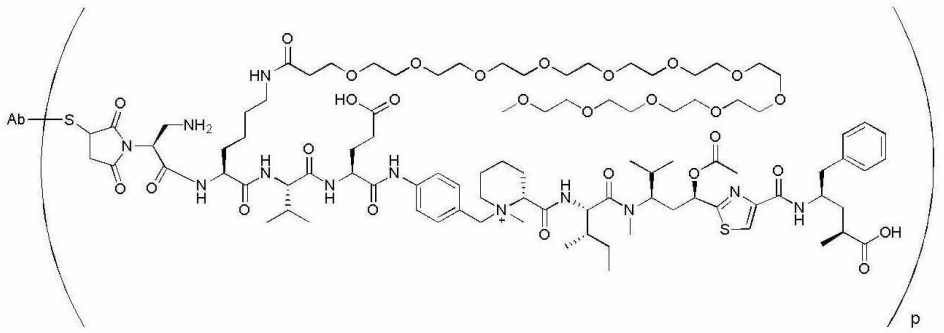


[0995]

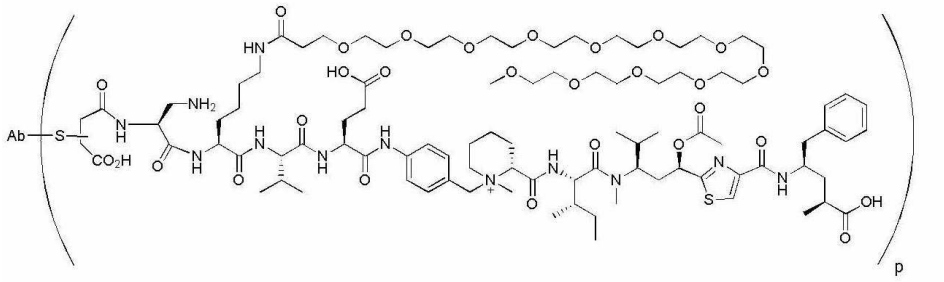
[0996] 를 가지는, 조성물:

[0997] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나 $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[0998] 136. 구현예 126의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조(들)



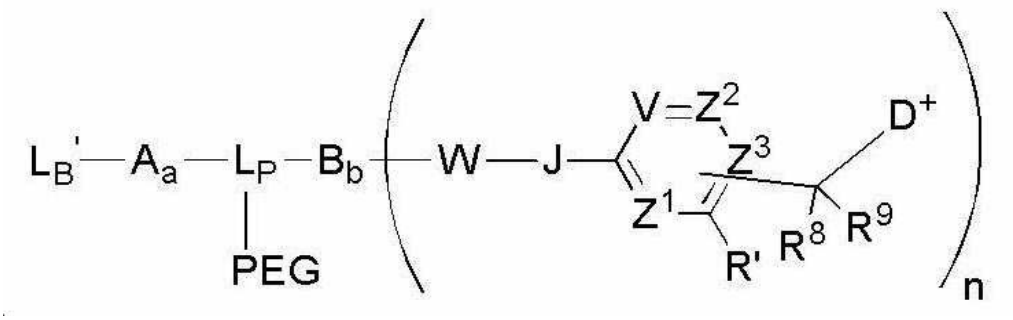
및/또는



[0999]

[1000] 로 나타내는, 조성물:

[1001] 137. 약물 링커 화합물로서, 구조

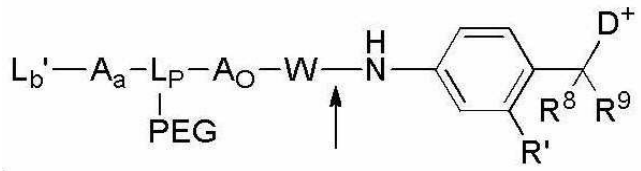


[1002]

[1003] 로 나타내는, 화합물:

[1004] 여기에서 L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자들 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 다른 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 =C(R^{24})-이고; R'은 수소, $-OH_3$ 또는 다른 전자 공여기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고; J는 선택적으로 질소, 바람직하게 -NH- 또는 선택적으로 치환된 알킬 또는 선택적으로 치환된 (헤테로아릴)아릴알킬로 치환된 질소 원자로 치환된 헤테로원자이고; W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 상기 프로테아제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시한다.

[1005] 138. 구현예 137의 약물 링커 화합물로서, 구조

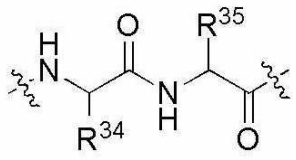


[1006]

[1007] 로 나타내고, 화합물:

[1008] 여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 탄소는 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 또는 선호적으로 절단가능한 아미드 결합이다.

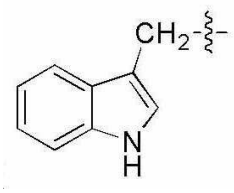
[1009] 139. 구현예 138의 약물 링커 화합물로서, 디펩타이드는 구조



[1010]

[1011] 를 가지는, 화합물:

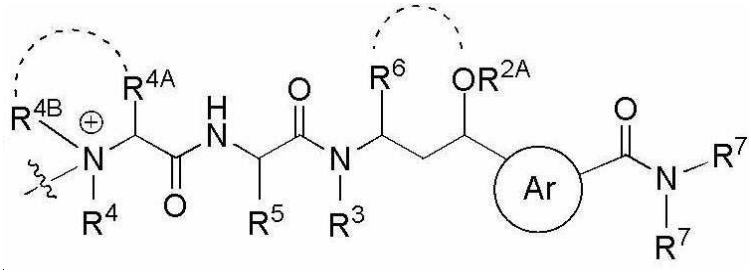
[1012] 여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조

[1013] 

[1014] 를 가지고, R^{35}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 A_0 또는 L_p와 공유 결합을 표시하고, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 J와 공유 결합을 표시한다.

[1015] 140. 구현예 137, 138 또는 139의 약물 링커 화합물로서,

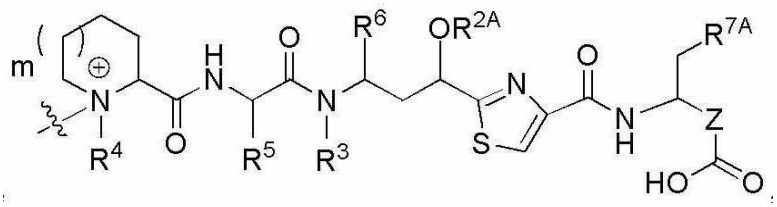
[1016] D^+는 바람직하게 구조

[1017] 

[1018] 를 가지는 튜불리신 화합물인, 화합물:

[1019] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 치환되거나 미치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[1020] 141. 구현예 140의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

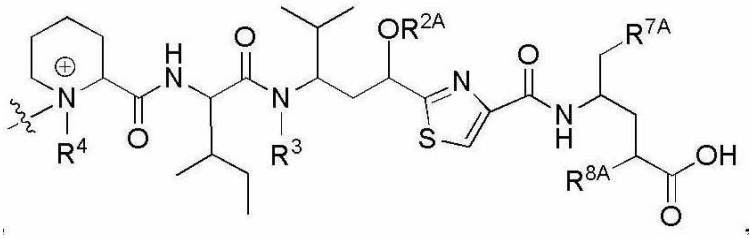
[1021] 

[1022] 를 가지는, 화합물:

[1023] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고;

R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1024] 142. 구현예 141의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

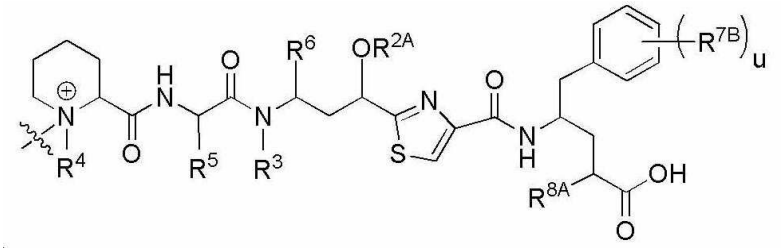


[1025]

[1026] 를 가지는, 화합물:

[1027] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1028] 143. 구현예 141의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

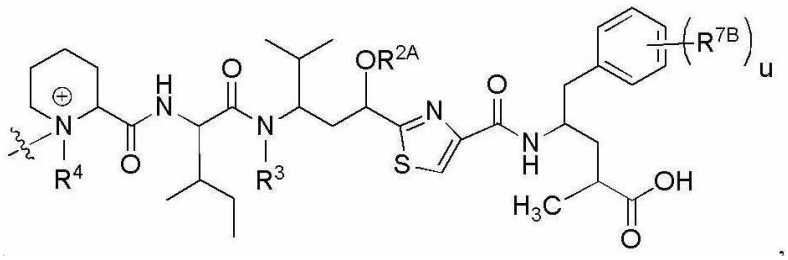


[1029]

[1030] 를 가지는, 화합물:

[1031] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1032] 144. 구현예 142의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

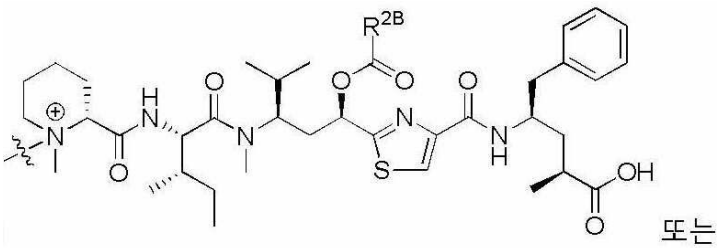


[1033]

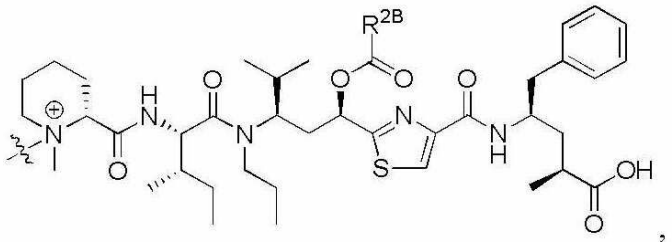
[1034] 를 가지는, 화합물:

[1035] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 $-OH$ 또는 $-OCH_3$이다.

[1036] 145. 구현예 144의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



또는

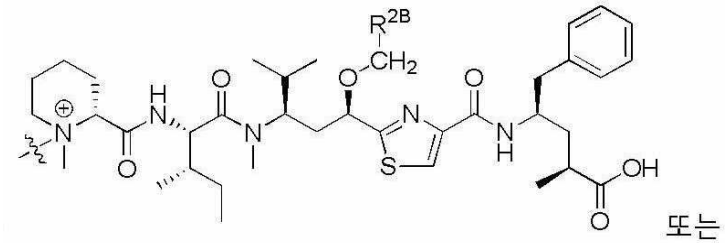


[1037] ,

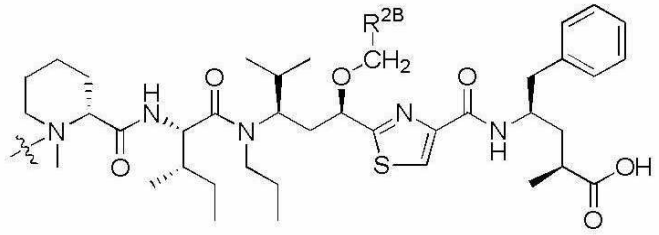
[1038] 를 가지는, 화합물:

[1039] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1040] 146. 구현예 144의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



또는

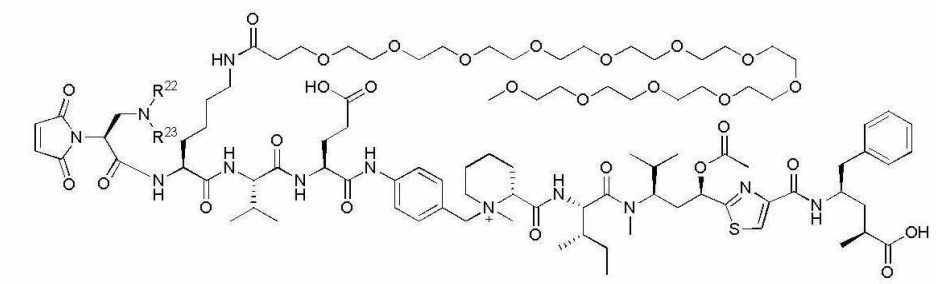


[1041]

[1042] 를 가지는, 화합물:

[1043] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나 $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[1044] 147. 구현예 137의 약물 링커 화합물로서, 구조



[1045]

[1046] 를 가지는, 화합물:

[1047] 여기에서 R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22} 및 R^{23}은 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

[1048] 148. 구현예들 1 내지 63 및 126 내지 136 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 및 하나 이상의 부형제들을 포함하는 제형물.

[1049] 149. 구현예 148의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체인, 제형물.

[1050] 150. 구현예 149의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물 전구체는 개체에게 정맥내 주사용 용액으로서 재구성에 적합한 고체인, 제형물.

[1051] 151. 구현예 149의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물은 개체에게 정맥내 주사에 적합한 액체인, 제형물.

[1052] 152. 구현예들 149, 150 또는 151의 제형물로서, 리간드 약물 컨쥬게이트는 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체에 과다증식성 병태의 치료를 위한 유효량으로 존재하는, 제형물.

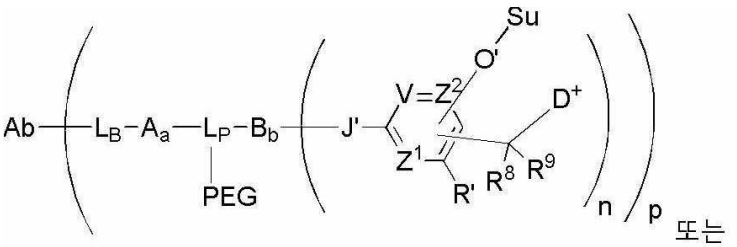
[1053] 153. 과다증식성 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 구현예들 1 내지 63 및 126 내지 136 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트의 유효량을 상기 질환 또는 병태를 가지는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1054] 154. 구현예 153의 방법으로서, 과다증식성 질환 또는 병태는 암인, 방법.

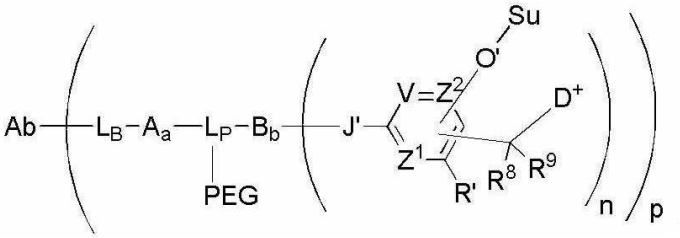
[1055] 155. 구현예 154의 방법으로서, 과다증식성 질환 또는 병태는 백혈병 또는 림프종인, 방법.

[1056] 156. 종양 세포 또는 암 세포의 증식을 억제하거나, 종양 또는 암 세포에서 세포사멸을 유발하는 방법으로서, 구현예들 1 내지 63 및 126 내지 136 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 구현예들 115 내지 124 중 임의의 하나의 튜불리신 화합물의 유효량을 세포에 노출하는, 방법.

[1057] 1A. 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

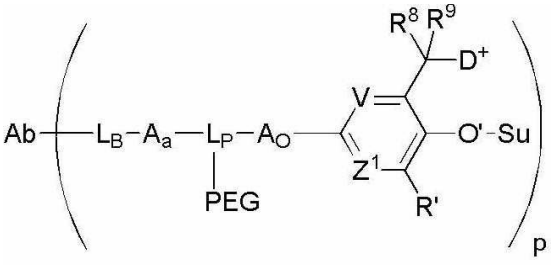


또는



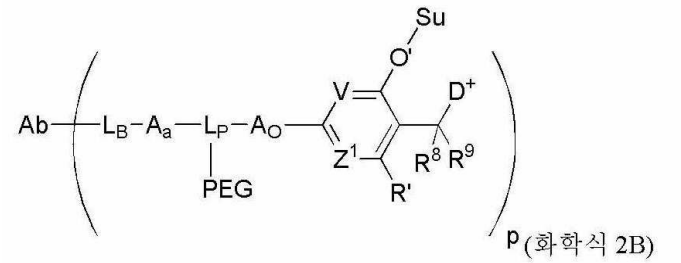
[1058]

[1059] 또는 화학식 2A 내지 2F 중 임의의 하나의 구조

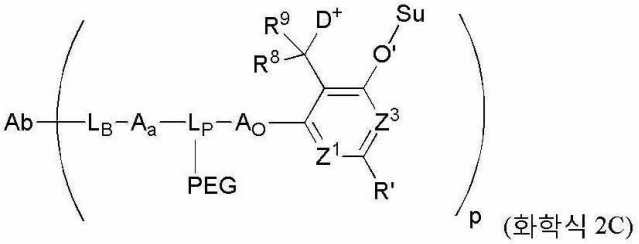


(화학식 2A)

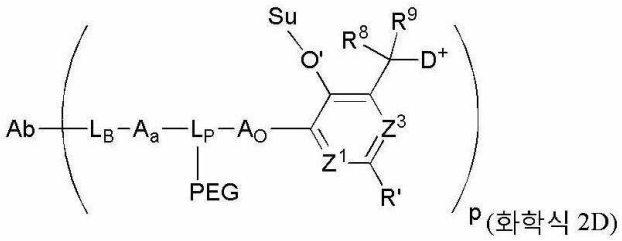
[1060]



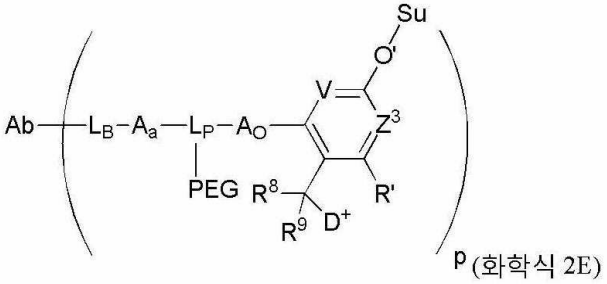
(화학식 2B)



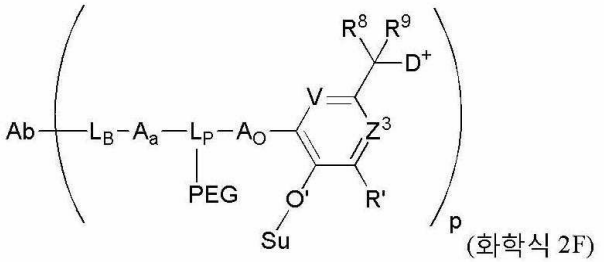
(화학식 2C)



(화학식 2D)



(화학식 2E)



(화학식 2F)

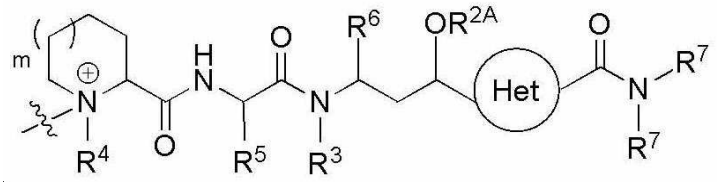
[1061]

[1062] 를 가지는, 바람직하게 약제학적으로 허용가능한 염 형태인, 컨쥬게이트:

[1063] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고, 항체 리간드 유닛의 표적화 분체는 표적된 비정상 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원이고, 해당 항원은 바람직하게 정상 세포들과 비교하여 표적된 비정상 세포들 상에 존재하거나, 항체 리간드 유닛의 표적화 분체는 비정상 세포들의 인접부에서 혈관 상피 세포의 접근가능한 세포-표면 항원이고, 해당 항원은 바람직하게 말초의 상기 세포들과 비교하여 상피 세포들 상에 더욱 풍부하고, 세포-표면 항원은 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고, 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이

고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 B 또는 A_0가 존재할 때 B 또는 A_0의 기능기로부터 또는 부재할 때 L_p로부터 나온 질소로 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고;

[1064] D^+는 바람직하게 구조

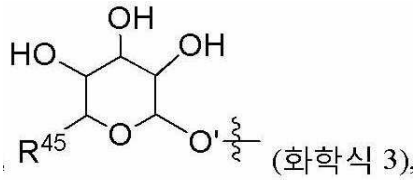


[1065]

[1066] 를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고:

[1067] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 화학식 2A 내지 2F 구조들의 잔여부와 사차화 튜불리신 약물 유닛의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지 범위를 가지는 수를 가진 평균 약물 로딩이다.

[1068] 2A. 구현예 1A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조



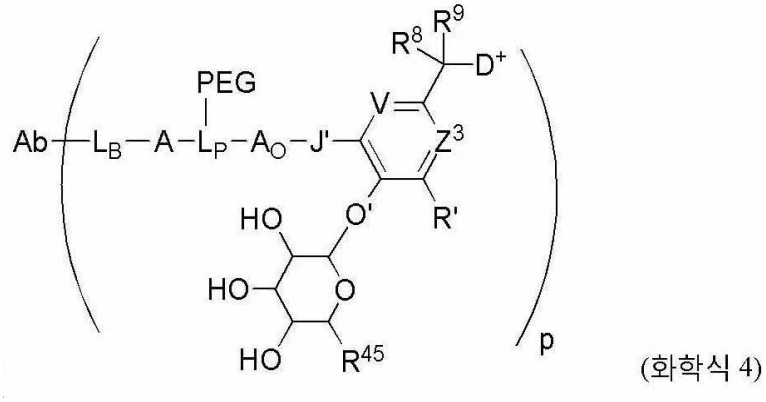
(화학식 3),

[1069]

[1070] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1071] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[1072] 3A. 구현예 2A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 4의 구조



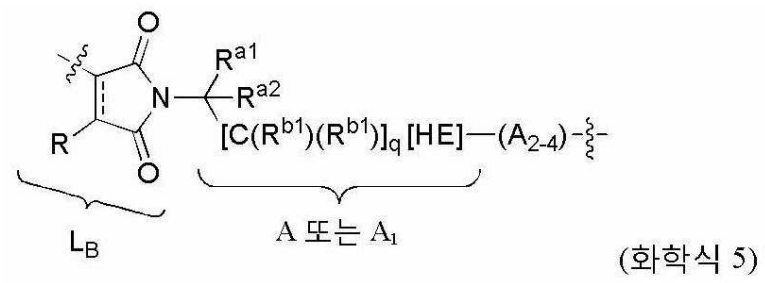
(화학식 4)

[1073]

[1074] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1075] 여기에서 J'는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 $-CO_2H$이다.

[1076] 4A. 구현예 1A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, a는 1이고, L_B-A-는 화학식 5의 구조



(화학식 5)

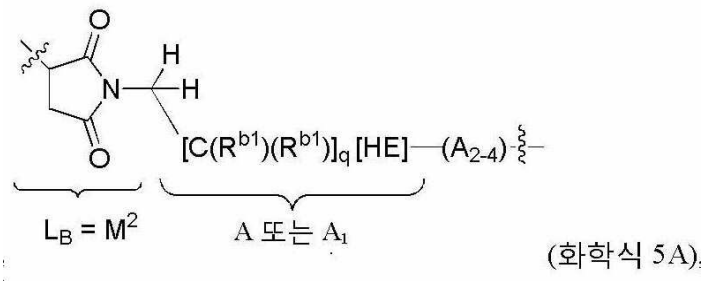
[1077]

[1078] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1079] 여기에서 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$ 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 $-[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]_r-N(R^{22})(R^{23})$ 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나

의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리 알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나, 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정 보호기이고; 점선은 조건부 이중 결합이고, L_B의 숙시니미드 (이중 결합 부재) 또는 말레이미드 고리 (이중 결합 존재)로의 물결선은 항체의 설프하이드릴기로부터 유래한 황의 공유 결합을 표시하고, 나머지 물결선은 항체 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 공유 부착의 부위를 표시한다.

[1080] 5A. 구현예 4A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 5는 화학식 5A의 구조



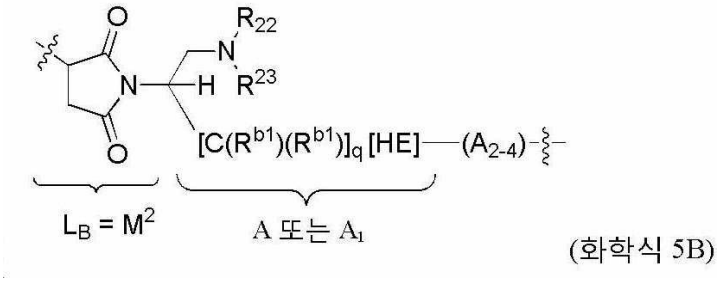
(화학식 5A),

[1081]

[1082] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1083] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[1084] 6A. 구현예 4A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 5는 화학식 5B의 구조



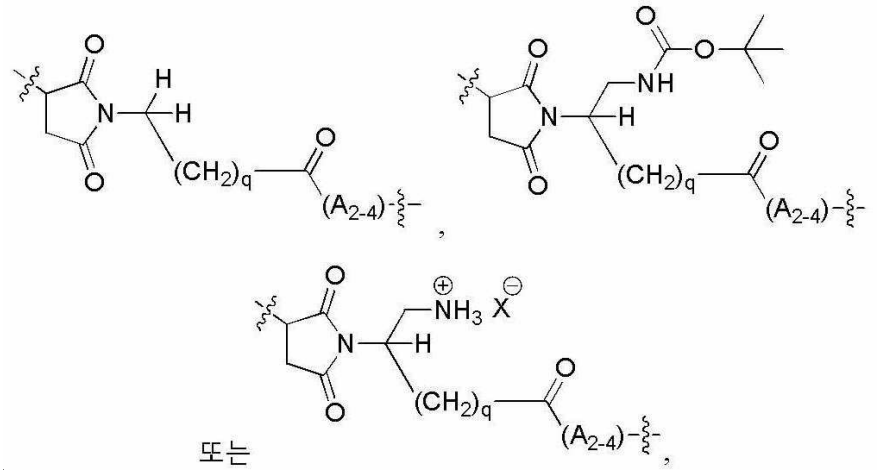
(화학식 5B)

[1085]

[1086] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1087] 여기에서 R^{22} 및 R^{23}는 각각 수소이거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지는 산-불안정한 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[1088] 7A. 구현예 5A 또는 6A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 5A 또는 화학식 5B는 구조



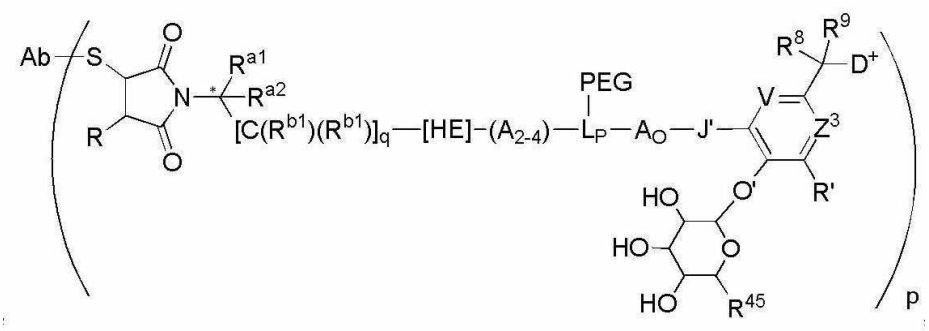
또는

[1089]

[1090] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1091] 여기에서 X^-는 염소, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 디하이드로겐 포스페이트이다.

[1092] 8A. 구현예 4A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 6의 구조



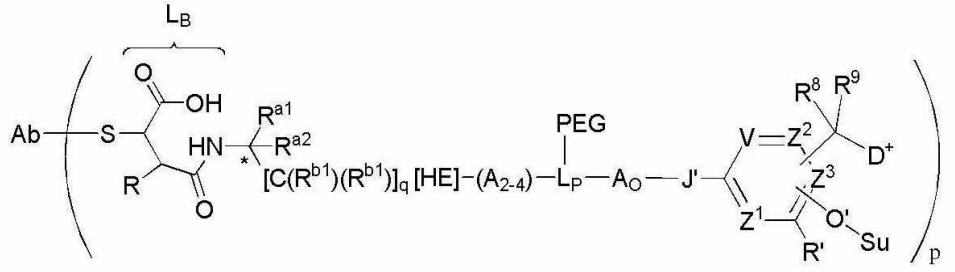
(화학식 6)

[1093]

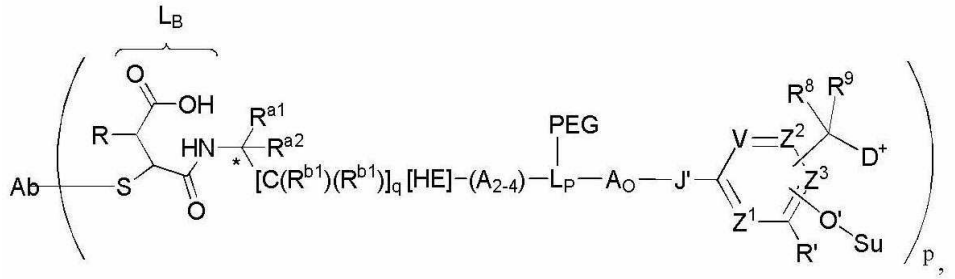
[1094] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1095] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 염기성 유닛(BU)이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3는 $=CH_2$-이고; R^8는 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p는 1부터 16까지 범위를 가지는 수이다.

[1096] 9A. 구현예 1의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 9A 및/또는 화학식 9B의 구조(들)



(화학식 9A)



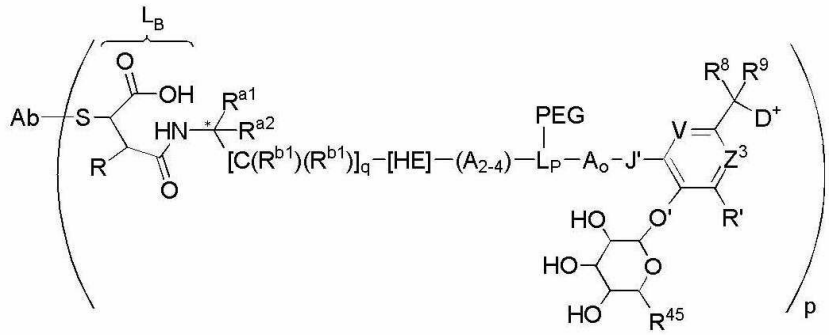
(화학식 9B)

[1097]

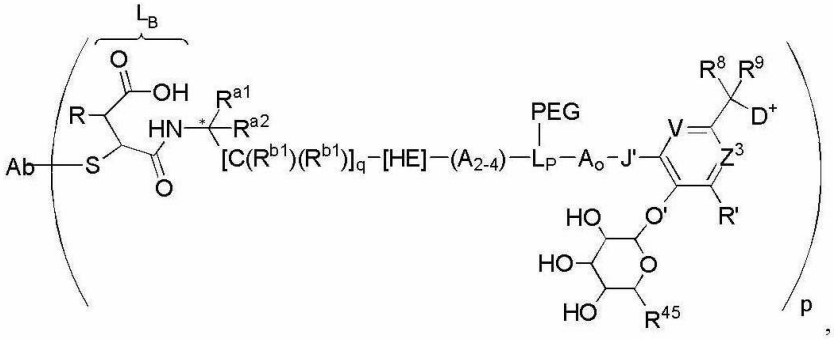
[1098] 로 나타내는, 컨쥬게이트:

[1099] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -O- 또는 -NH-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 치환되거나 미치환된 고리알킬을 정의한다.

[1100] 10A. 구현예 9A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 화학식 10A 및/또는 화학식 10B의 구조(들)



(화학식 10A)



(화학식 10B)

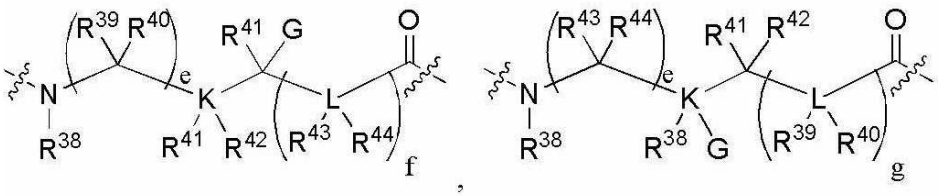
[1101]

[1102] 로 나타내는, 컨쥬게이트:

[1103] 여기에서 R은 수소이고; R'은 수소, $-NO_2$, -Cl 또는 -F이고; HE는 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 각각 $=CH_2-$이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

[1104] 11A. 구현예 8A, 9A 또는 10A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 컨쥬게이트.

[1105] 12A. 구현예들 1A 내지 10A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, A, A_0 및 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조



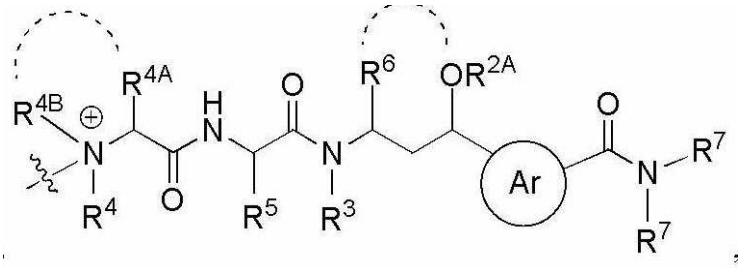
(화학식 7) (화학식 8)

[1106]

[1107] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1108] 여기에서 물결선들은 L_0의 잔여부 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{PR})(R^{PR})$이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나 바람직하게 정의하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산 잔기이다.

[1109] 13A. 구현예들 1A 내지 12A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



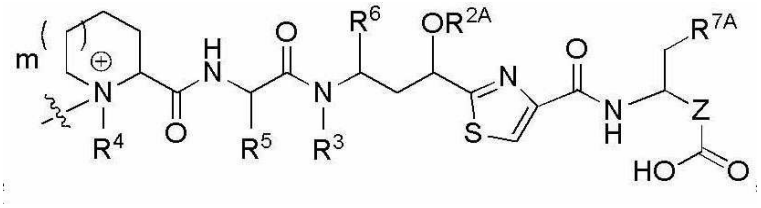
[1110]

[1111] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1112] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택

된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 질소 사차화 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 항체 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 공유 결합을 표시한다.

[1113] 14A. 구현예 13A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

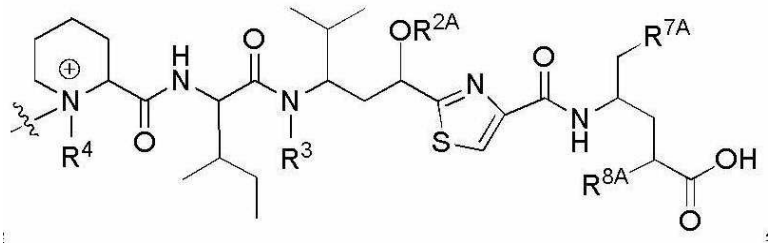


[1114]

[1115] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1116] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1117] 15A. 구현예 14A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

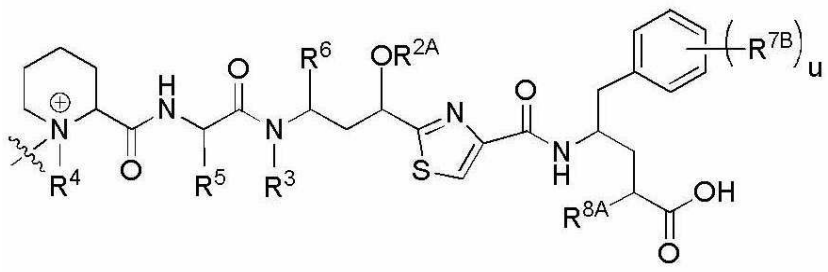


[1118]

[1119] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1120] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1121] 16A. 구현예 14A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

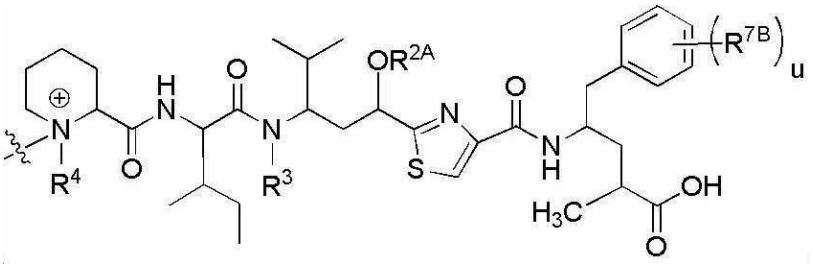


[1122]

[1123] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1124] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1125] 17A. 구현예 15A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

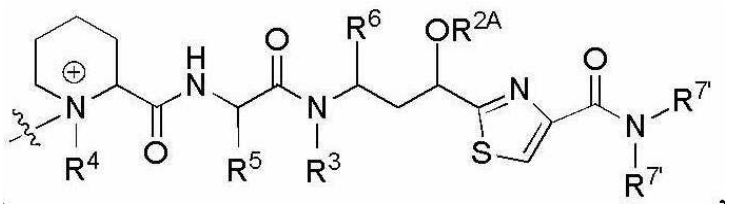


[1126]

[1127] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1128] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1129] 18A. 구현예 13A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



[1130]

[1131] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1132] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1$-C_6 알킬)이거나 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1$-C_6 알킬$)_2$이다.

[1133] 19A. 구현예 18A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 컨쥬게이트.

[1134] 20A. 구현예들 11A 내지 18A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 컨쥬게이트.

[1135] 21A. 구현예들 11A 내지 18A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 컨쥬게이트.

[1136] 22A. 구현예들 17A 또는 18A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0인, 컨쥬게이트.

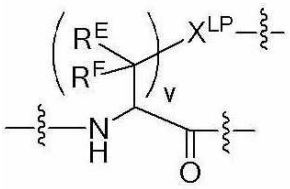
[1137] 23A. 구현예들 17A 또는 18A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고,

R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 컨쥬게이트.

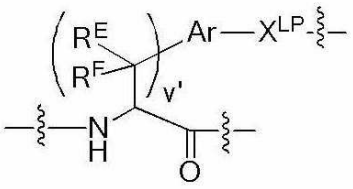
[1138] 24A. 구현예들 1A 내지 23A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시-치환된 알칸디오산, 하이드록시-치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태인, 컨쥬게이트.

[1139] 25A. 구현예들 1A 내지 23A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 컨쥬게이트.

[1140] 26A. 구현예 24A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시-치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)



(화학식 B)

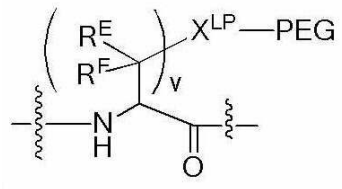
[1141]

[1142] 를 가지는, 컨쥬게이트:

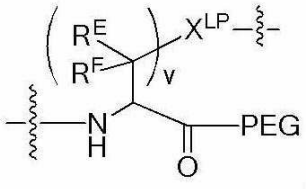
[1143] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}$-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})$-, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$- 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 치환되거나 미치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 항체 약물 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[1144] 27A. 구현예들 1A 내지 10A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서,

[1145] $-L_P(PEG)$-은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



(화학식 A1)



(화학식 A2)

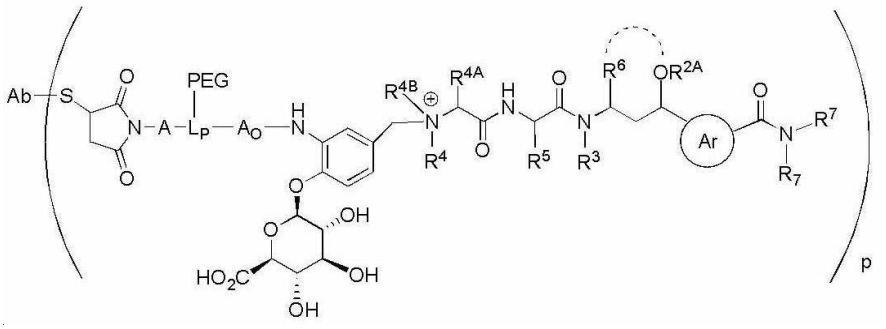
[1146]

[1147] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1148] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1$-C_4

알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 항체 약물 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[1149] 28A. 구현예 1A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조(들)

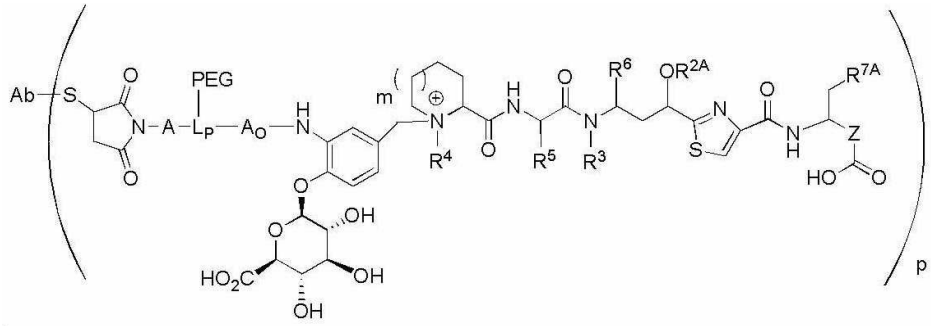


[1150]

[1151] 로 나타내는, 컨쥬게이트:

[1152] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 아래 첨자 p는 1부터 6까지 범위를 가지는 수이다.

[1153] 29A. 구현예 28A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

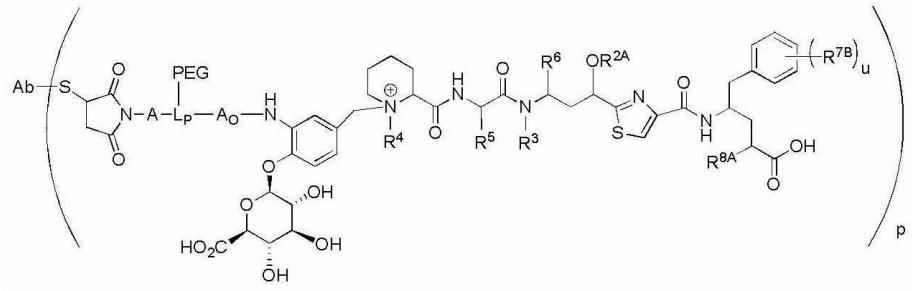


[1154]

[1155] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1156] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1157] 30A. 구현예 29A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

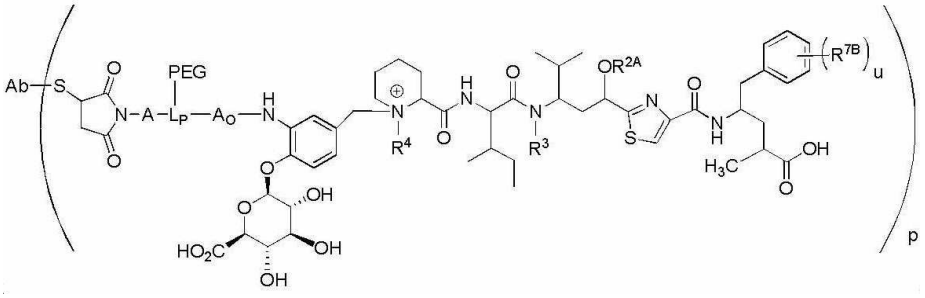


[1158]

[1159] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1160] 여기에서 R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1161] 31A. 구현예 30A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

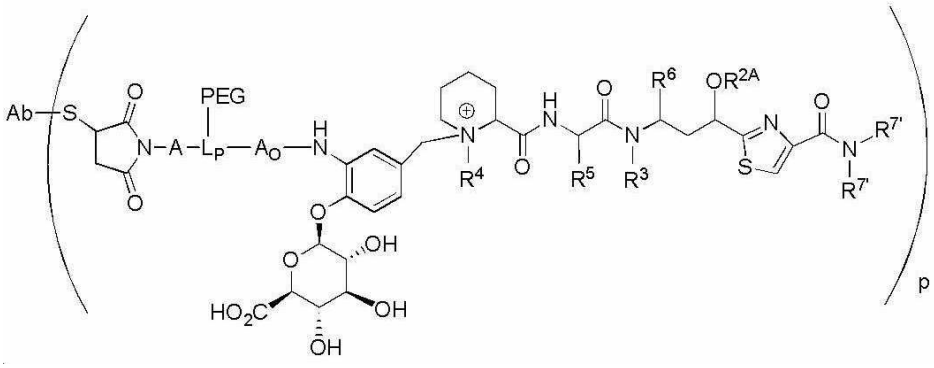


[1162]

[1163] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1164] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1165] 32A. 구현예 28A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조



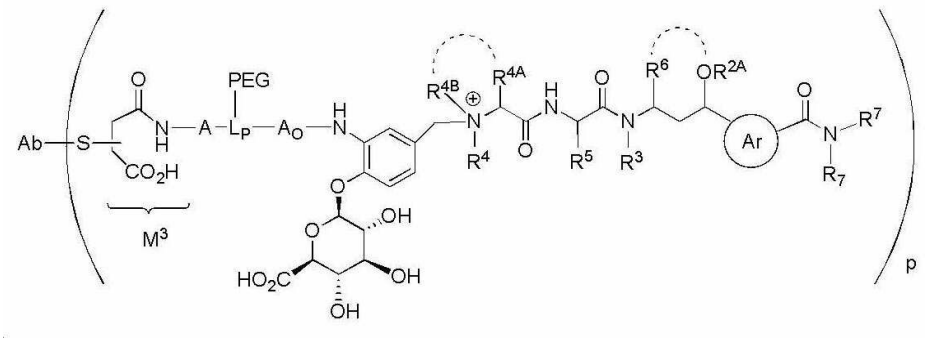
[1166]

[1167] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1168] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^{2}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^{3}는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{4}는 메틸이고; R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이고, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된다.

[1169] 33A. 구현예 32A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 컨쥬게이트.

[1170] 34A. 구현예 1A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

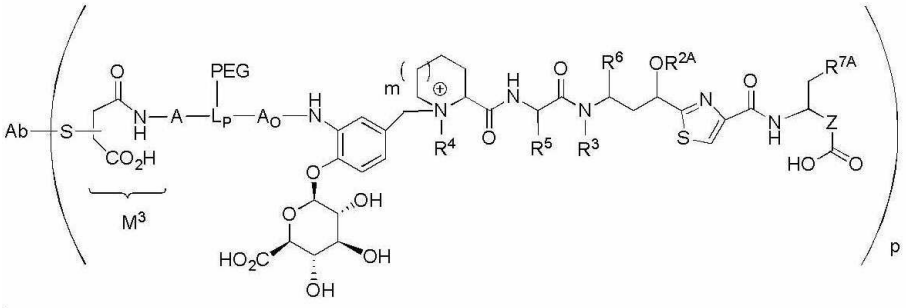


[1171]

[1172] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1173] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S- 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 치환되거나 미치환된 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, 선택적으로 치환된 질소 사차화 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 아래 첨자 p은 1부터 16까지 범위를 가지는 수이다.

[1174] 35A. 구현예 31A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

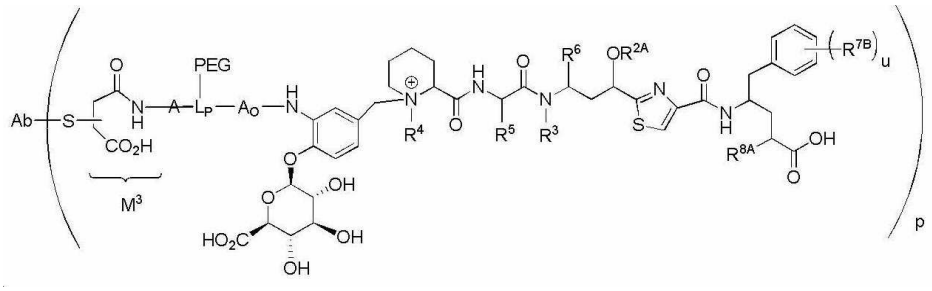


[1175]

[1176] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1177] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1178] 36A. 구현예 35A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

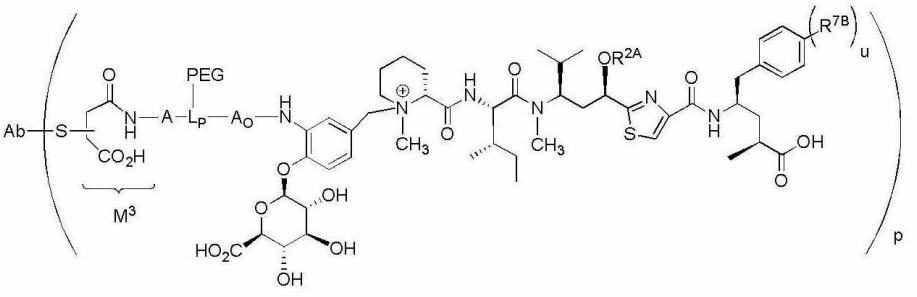


[1179]

[1180] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1181] 여기에서 R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1182] 37A. 구현예 36A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

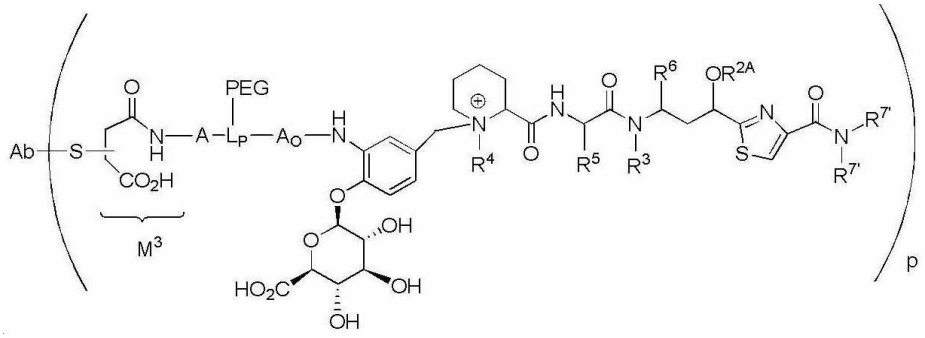


[1183]

[1184] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1185] 여기에서 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이고; R^{2A}는 C_1-C_6 알킬, $-CH_2OR^{2B}$, $-CH_2R^{2B}$, $-C(=O)R^{2B}$, $-CH_2C(=O)R^{2B}$, $-C(=O)NHR^{2B}$ 또는 $-CH_2C(=O)NHR^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_6 알킬 또는 C_2-C_6 알케닐이다.

[1186] 38A. 구현예 34A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조



[1187]

[1188] 를 가지는, 컨쥬게이트:

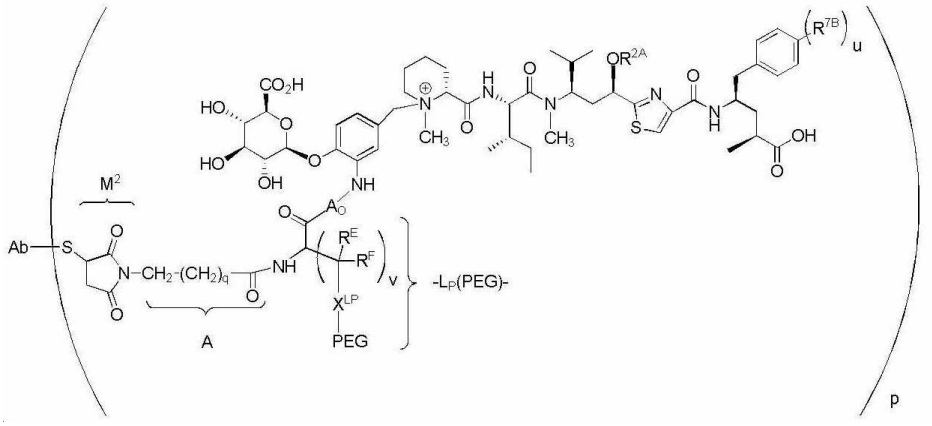
[1189] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 또는 비천연 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(C_1-C_6$ 알킬) 또는 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이고, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환되고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이다.

[1190] 39A. 구현예들 33A 내지 38A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수인, 컨쥬게이트.

[1191] 40A. 구현예 39A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 컨쥬게이트.

[1192] 41A. 구현예들 1A 내지 40A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 컨쥬게이트.

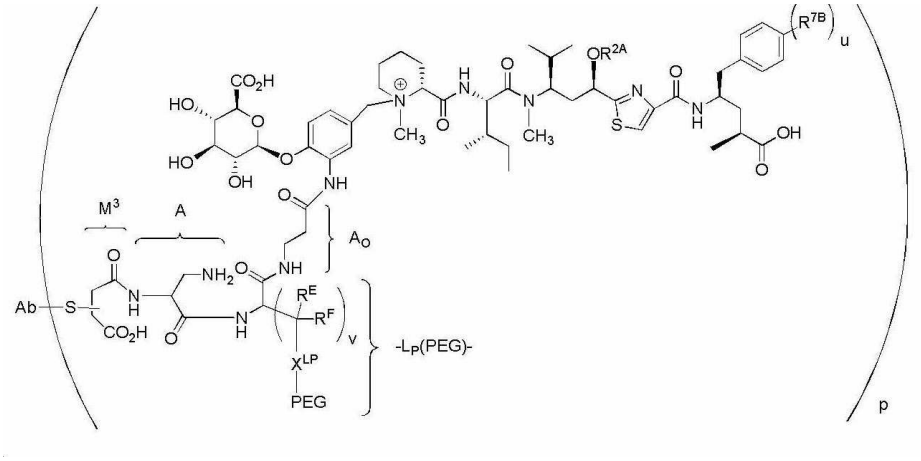
[1193] 42A. 구현예 31A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

[1194] 

[1195] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1196] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이다.

[1197] 43A. 구현예 34A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조



[1198]

[1199] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1200] 여기에서 A_0는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{E} 및 R^{F}는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1201] 44A. 구현예들 34A 내지 41A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, A는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)-$ 또는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)NHCH_2CH_2(C=O)-$인, 컨쥬게이트.

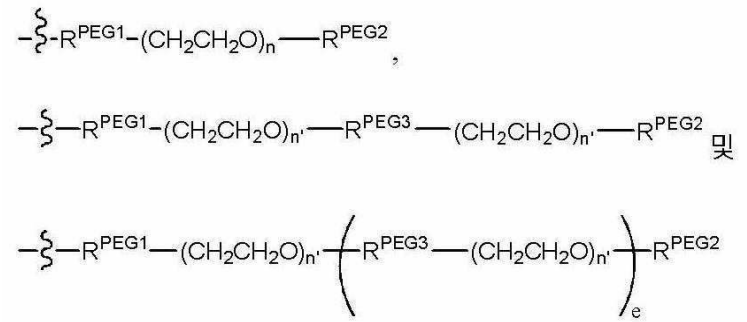
[1202] 45A. 구현예들 34A 내지 39A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 컨쥬게이트.

[1203] 46A. 구현예들 34A 내지 43A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 에틸인, 컨쥬게이트.

[1204] 47A. 구현예들 34A 내지 43A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 컨쥬게이트.

[1205] 48A. 구현예들 34A 내지 43A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, A_0는 β-아미노산 잔기인, 컨쥬게이트.

[1206] 49A. 구현예들 1A 내지 48A 중 임의의 하나의 항체 약물 컨쥬게이트로서, PEG는



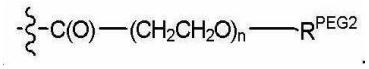
[1207]

[1208] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 컨쥬게이트:

[1209] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[1210] 50A. 구현예 42A 또는 43A의 항체 약물 컨쥬게이트로서,

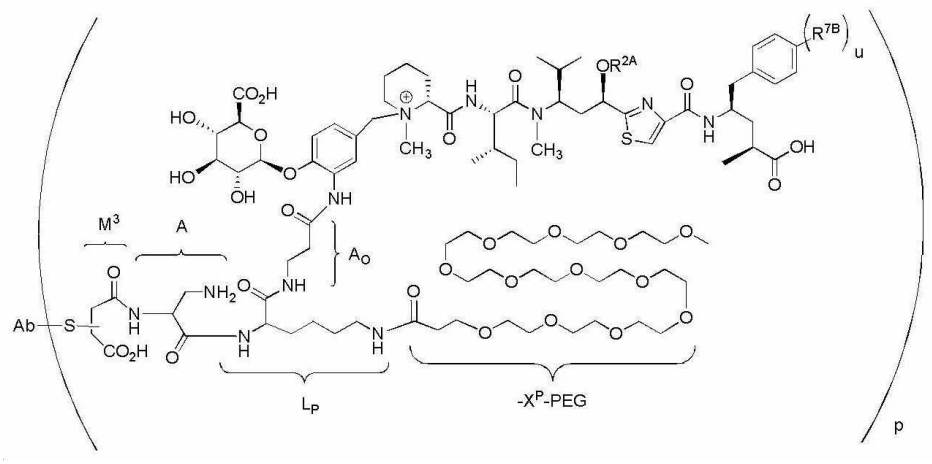
[1211] $-X^{LP}-PEG$는 구조

[1212] 

[1213] 를 가지는, 컨쥬게이트.

[1214] 51A. 구현예 50A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 컨쥬게이트.

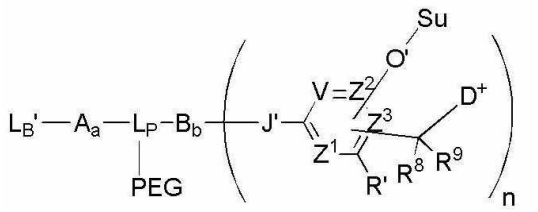
[1215] 52A. 구현예 1A의 항체 약물 컨쥬게이트로서, 구조

[1216] 

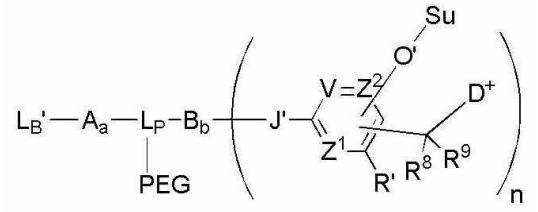
[1217] 를 가지는, 컨쥬게이트:

[1218] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 및 β와 결합되고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이다.

[1219] 53A. 약물 링커 화합물로서, 화학식 IA 또는 화학식 IC의 구조

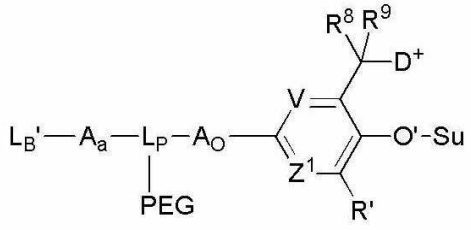


(화학식 IA)

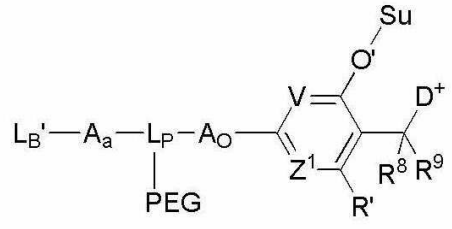
[1220] 

(화학식 IC)

[1221] 또는 화학식 IIA 내지 화학식 IIF 중 하나의 구조

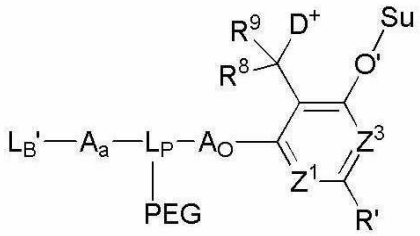


(화학식 IIA)

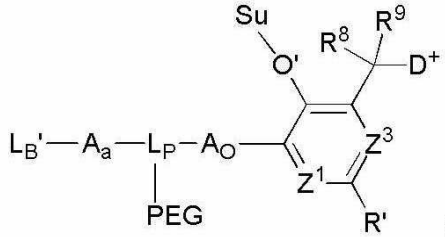


(화학식 IIB)

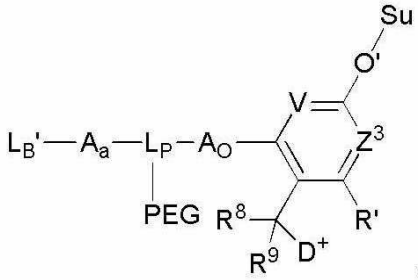
[1222]



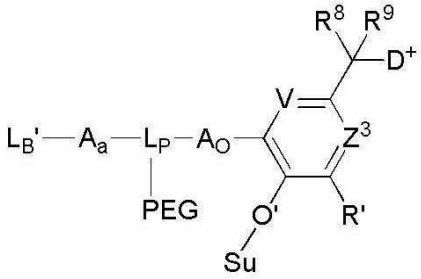
(화학식 IIC)



(화학식 IID)



(화학식 IIE)



(화학식 IIF)

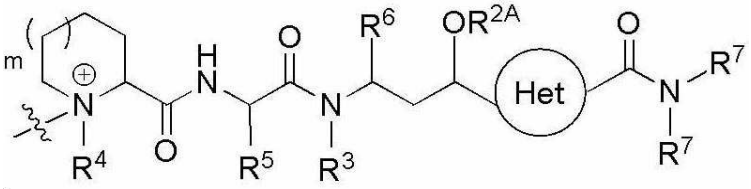
[1223]

[1224] 를 가지는, 화합물:

[1225] 여기에서 L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛

이고; 아래 첨자들 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 다른 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 질소로 치환된, B 또는 A_0가 존재할 때 B의 기능기 또는 B 또는 A_0가 부재할 때 L_p로부터 나온 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 단 나머지 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, $-Q^2$ 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고;

[1226] D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛로서 바람직하게 구조

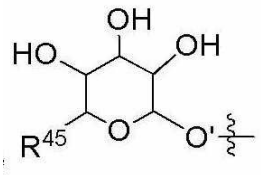


[1227]

[1228] 를 가지고;

[1229] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부와 사차화 튜불리신 약물 유닛의 공유 결합을 표시하고, 선택적으로 각각의 치환된 알킬은 독립적으로 선택된다.

[1230] 54A. 구현예 53A의 항체 링커 화합물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조



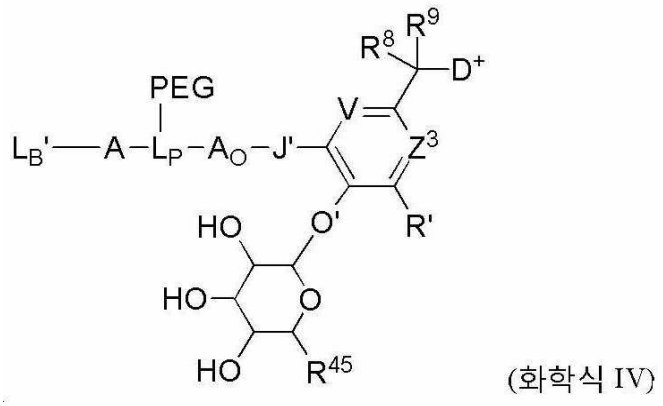
(화학식 3),

[1231]

[1232] 를 가지는, 화합물:

[1233] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[1234] 55A. 구현예 54A의 항체 링커 화합물로서, 화학식 IV의 구조



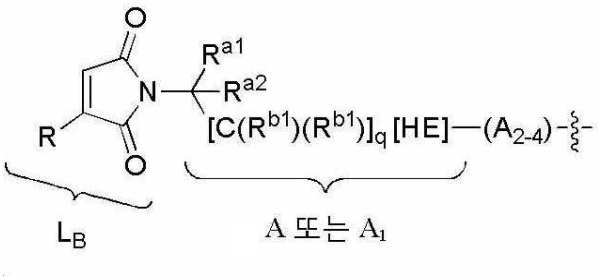
(화학식 IV)

[1235]

[1236] 를 가지는, 화합물:

[1237] 여기에서 J'는 -N(R^{33})-이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 $-CO_2H$이다.

[1238] 56A. 구현예 53A의 항체 링커 화합물로서, a는 1이고, L_B-A-는 화학식 V의 구조



(화학식 V)

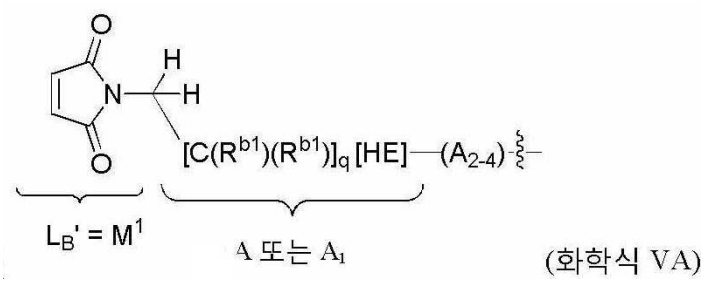
[1239]

[1240] 를 가지는, 화합물:

[1241] 여기에서 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]- 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 -[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]$_r$-N(R^{22})(R^{23}) 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가

그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정 보호기이다.

[1242] 57A. 구현예 56A의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VA의 구조

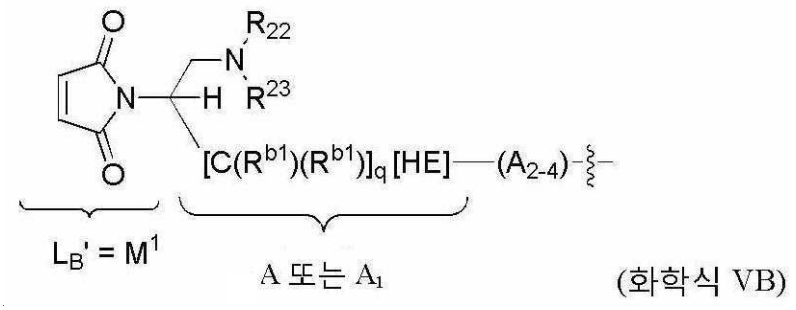


[1243] (화학식 VA)

[1244] 를 가지는, 화합물:

[1245] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[1246] 58A. 구현예 56A의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VB의 구조

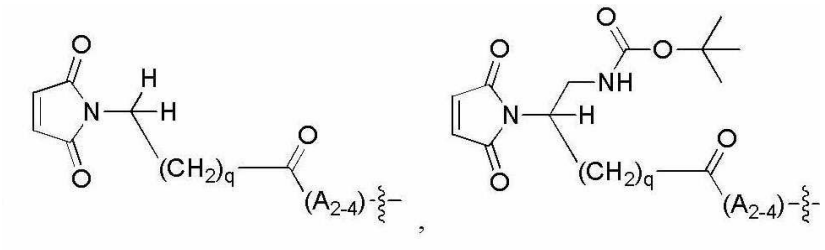


[1247] (화학식 VB)

[1248] 를 가지는, 화합물:

[1249] 여기에서 R^{22} 및 R^{23}는 각각 수소이거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지는 산-불안정 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[1250] 59A. 구현예 57A 또는 58A의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VA 또는 화학식 VB는 구조

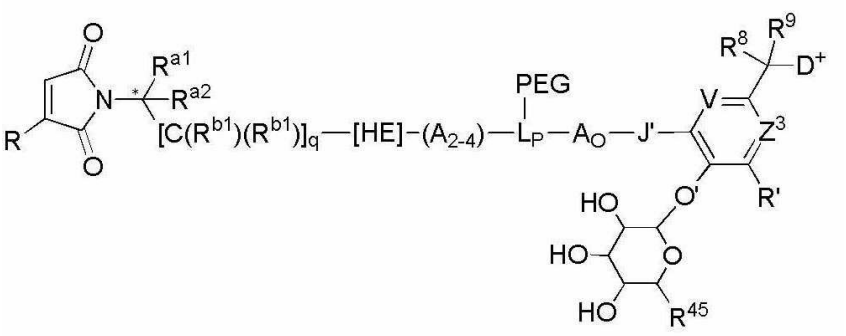


[1251] 또는 ,

[1252] 를 가지는, 화합물:

[1253] 여기에서 X^-는 염소, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 디하이드로겐 포스페이트이다.

[1254] 60A. 구현예 56A의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VI의 구조



(화학식 VI)

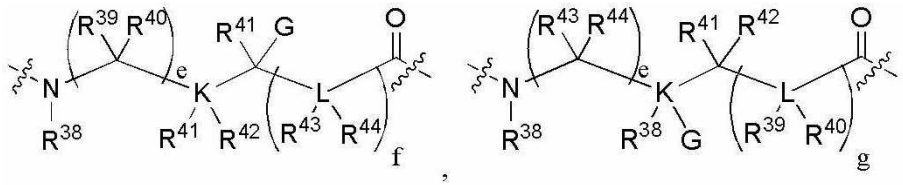
[1255]

[1256] 를 가지는, 화합물:

[1257] 여기에서 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q-[HE]-$가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 염기성 유닛 (BU)이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3는 $=CH_2$-이고; R^8는 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

[1258] 61A. 구현예 60A의 약물 링커 화합물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 화합물.

[1259] 62A. 구현예들 53A 내지 61A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A, A_0 및 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조



(화학식 7) (화학식 8)

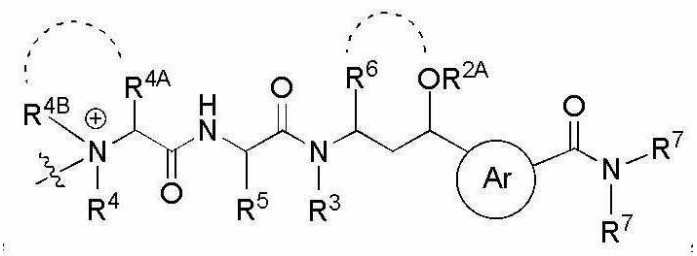
[1260]

[1261] 를 가지는, 화합물:

[1262] 여기에서 물결선들은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으

로 치환된 C_1-C_6 알킬인 -N(R^{PR})(R^{PR})이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소 원자일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산 잔기이다.

[1263] 63A. 구현예들 53A 내지 62A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, D^+는 바람직하게 구조

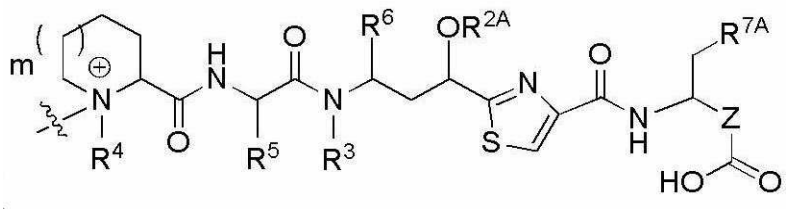


[1264]

[1265] 를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)인, 화합물:

[1266] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 -OR^{2A}의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부와 공유 결합을 표시한다.

[1267] 64A. 구현예 63A의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

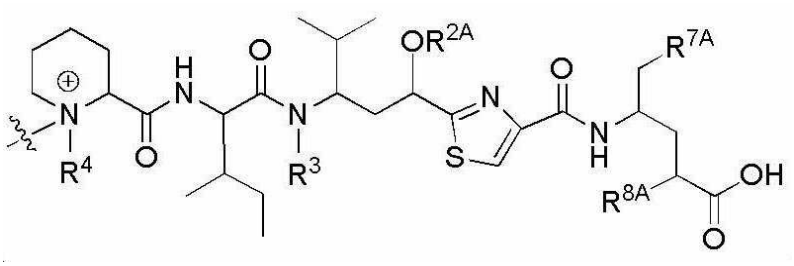


[1268]

[1269] 를 가지는, 화합물:

[1270] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1271] 65A. 구현예 64A의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

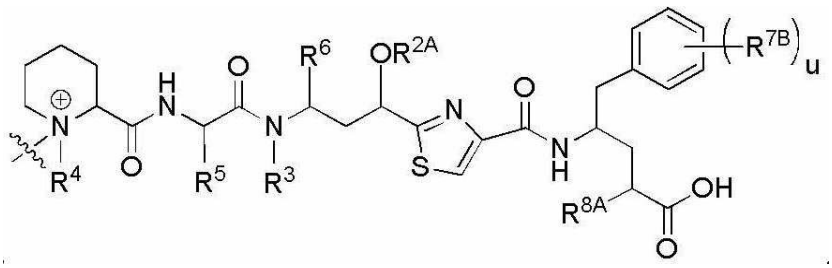


[1272]

[1273] 를 가지는, 화합물:

[1274] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1275] 66A. 구현예 64A의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

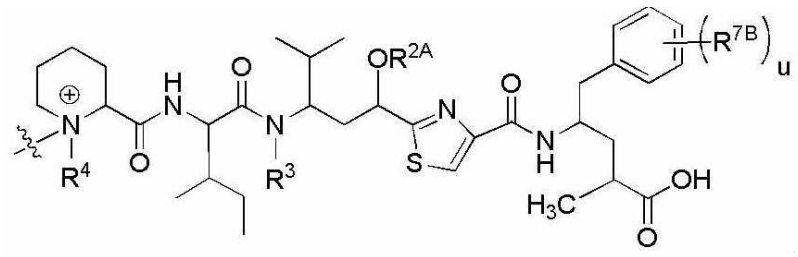


[1276]

[1277] 를 가지는, 화합물:

[1278] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1279] 67A. 구현예 65A의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

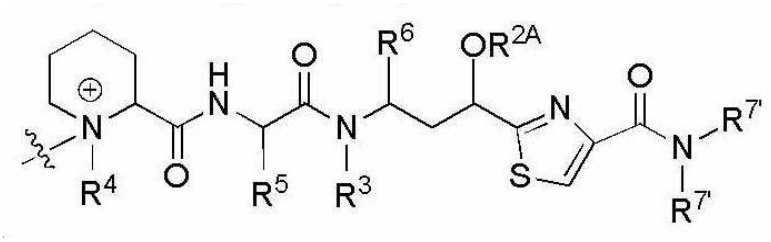


[1280]

[1281] 를 가지는, 화합물:

[1282] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 H 또는 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 $-OH$ 또는 $-OCH_3$이다.

[1283] 68A. 구현예 13A의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



[1284]

[1285] 를 가지는, 화합물:

[1286] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[1287] 69A. 구현예 68A의 약물 링커 화합물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

[1288] 70A. 구현예들 61A 내지 68A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 화합물.

[1289] 71A. 구현예들 61A 내지 68A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 화합물.

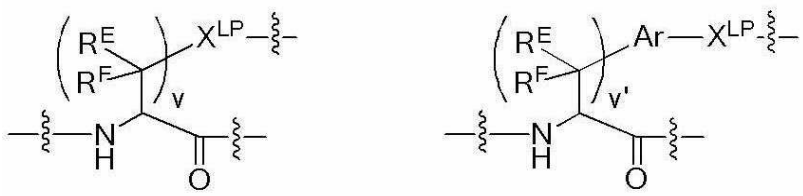
[1290] 72A. 구현예들 67A 또는 68A의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0인, 화합물.

[1291] 73A. 구현예들 67A 또는 68A의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 화합물.

[1292] 74A. 구현예들 53A 내지 73A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시-치환된 알칸디오산, 하이드록시-치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태인, 화합물.

[1293] 75A. 구현예들 53A 내지 73A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 화합물.

[1294] 76A. 구현예 74A의 약물 링커 화합물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시-치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A) (화학식 B)

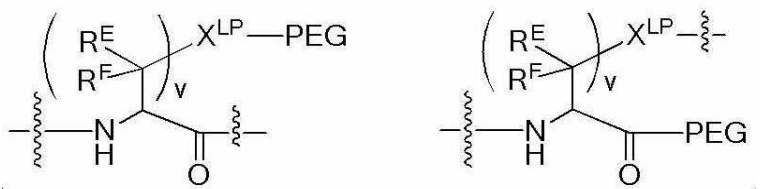
[1295]

[1296] 를 가지는, 화합물:

[1297] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 선택적으로 치환된 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[1298] 77A. 구현예들 53A 내지 60A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서,

[1299] $-L_P(PEG)-$은 화학식 A1 또는 화학식 A2의 구조



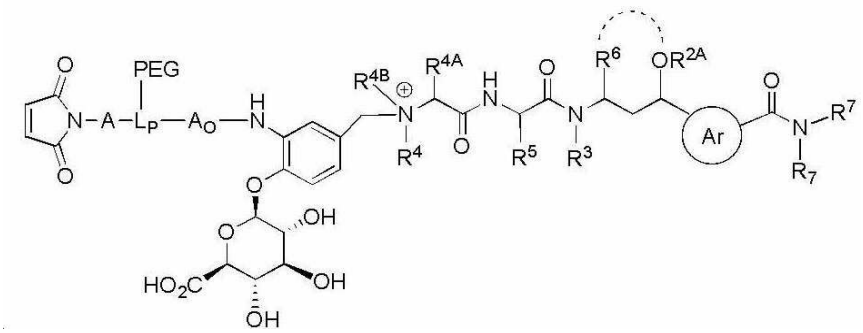
(화학식 A1) (화학식 A2)

[1300]

[1301] 를 가지는, 화합물:

[1302] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[1303] 78A. 구현예 1A의 약물 링커 화합물로서, 구조

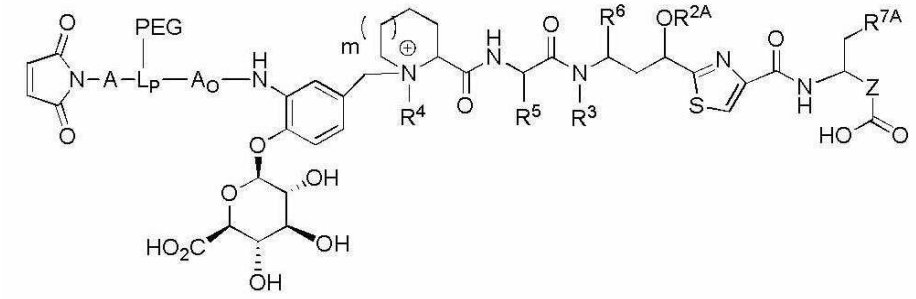


[1304]

[1305] 를 가지는, 화합물:

[1306] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^{6} 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^{6}가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-포함 헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{6}는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^{4} 및 R^{5}는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, 선택적으로 치환된 질소 사차화 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^{7}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^{7}은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다.

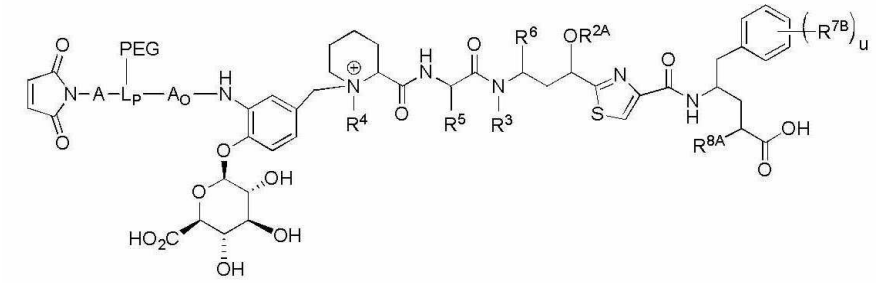
[1307] 79A. 구현예 78A의 약물 링커 화합물로서, 구조

[1308] 

[1309] 를 가지는, 화합물:

[1310] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; Z는 선택적으로 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

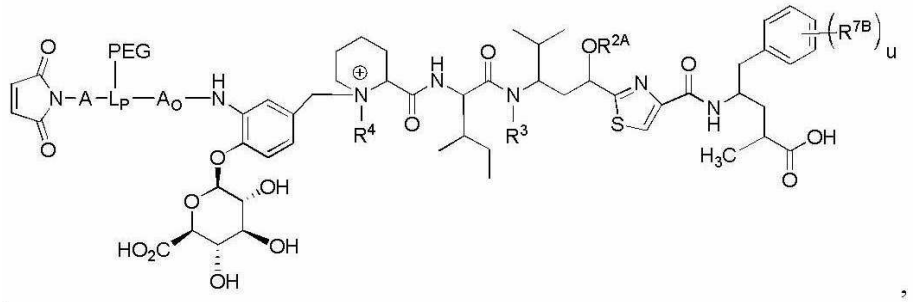
[1311] 80A. 구현예 79A의 약물 링커 화합물로서, 구조

[1312] 

[1313] 를 가지는, 화합물:

[1314] 여기에서 R^{3}는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}는 메틸이고; R^{5} 및 R^{6}은 독립적으로 선택된 소수성 아미노산들, 바람직하게는 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1315] 81A. 구현예 80A의 약물 링커 화합물로서, 구조

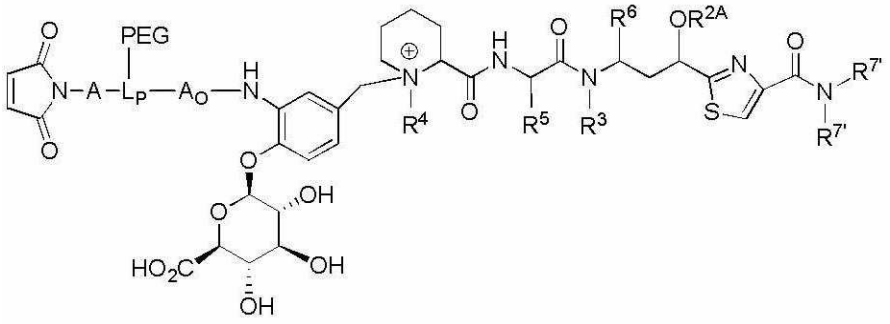


[1316] ,

[1317] 를 가지는, 화합물:

[1318] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합된 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1319] 82A. 구현예 78A의 약물 링커 화합물로서, 구조



[1320]

[1321] 를 가지는, 화합물:

[1322] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 소수성 아미노산들, 바람직하게 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH(C_1-C_6$ 알킬)이거나 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬이 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된 $-NH-N(C_1-C_6$ 알킬$)_2$이다.

[1323] 83A. 구현예 82A의 약물 링커 화합물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2-CO_2H$, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

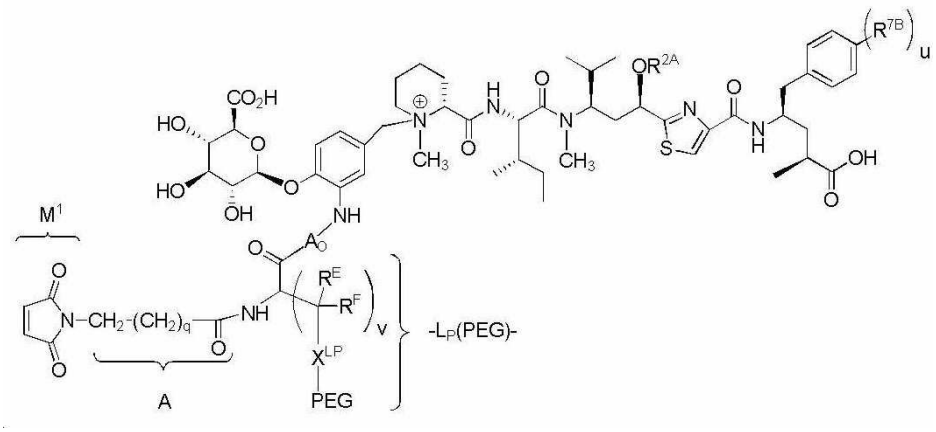
[1324] 84A. 구현예들 72A 내지 83A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서,

[1325] R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬인, 화합물.

[1326] 85A. 구현예 84A의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 화합물.

[1327] 86A. 구현예들 53A 내지 85A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 조성물.

[1328] 87A. 구현예 81A의 약물 링커 화합물로서, 구조

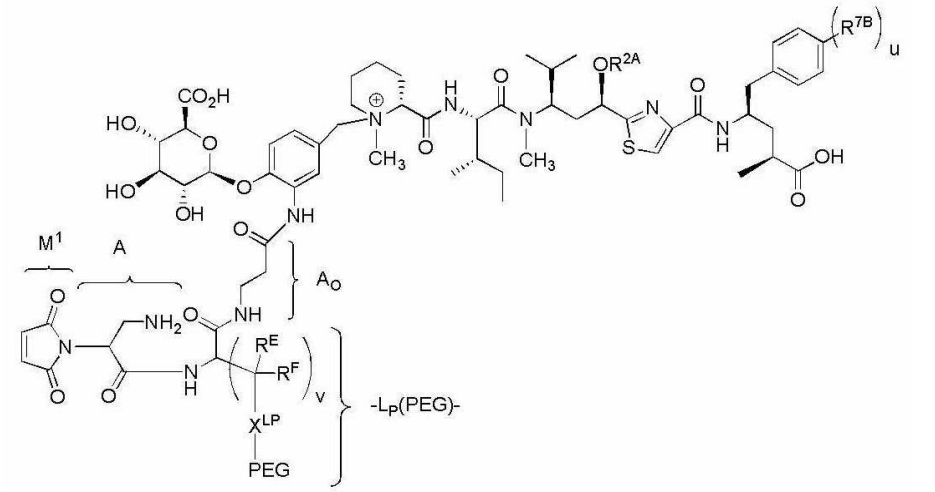


[1329]

[1330] 를 가지는, 화합물:

[1331] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1332] 88A. 구현예 81A의 약물 링커 화합물로서, 구조



[1333]

[1334] 를 가지는, 화합물:

[1335] 여기에서 A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1336] 89A. 구현예들 73A 내지 86A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A는 $-CH_2(CH_2)_4(C=O)-$ 또는

$-CH_2(CH_2)_4(C=O)NHCH_2CH_2(C=O)-$인, 화합물.

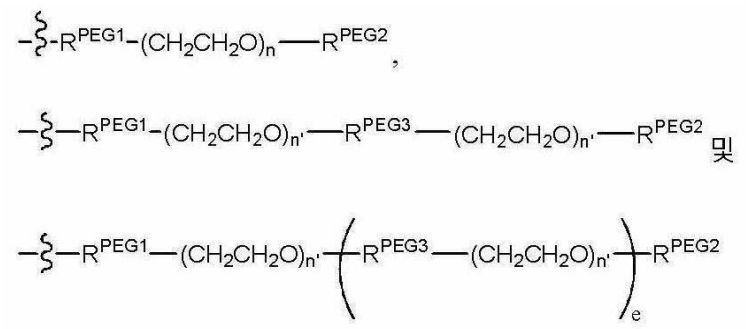
[1337] 89A. 구현예들 78A 내지 84A, 87A 및 88A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 화합물.

[1338] 90A. 구현예들 78A 내지 88A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 에틸인, 화합물.

[1339] 91A. 구현예들 78A 내지 88A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 화합물.

[1340] 92A. 구현예들 78A 내지 87A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A_O는 β-아미노산 잔기인, 화합물.

[1341] 93A. 구현예들 53A 내지 92A 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, PEG는

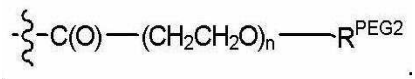


[1342]

[1343] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 화합물:

[1344] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[1345] 94A. 구현예 87A 또는 88A의 약물 링커 화합물로서, $-X^{LP}$-PEG는 구조

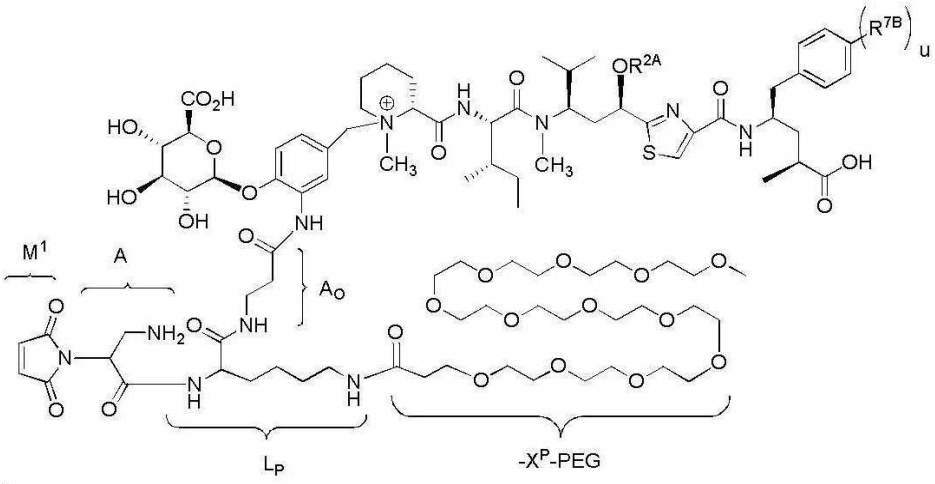


[1346] .

[1347] 를 가지는, 화합물.

[1348] 95A. 구현예 94A의 약물 링커 화합물로서, 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 화합물.

[1349] 96A. 구현예 53의 약물 링커 화합물로서, 구조

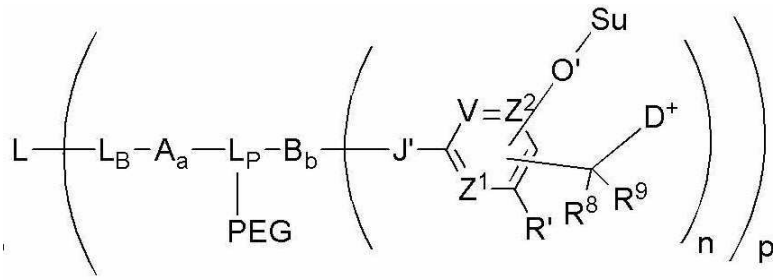


[1350]

[1351] 를 가지는, 화합물:

[1352] 여기에서 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[1353] 1B. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1의 구조



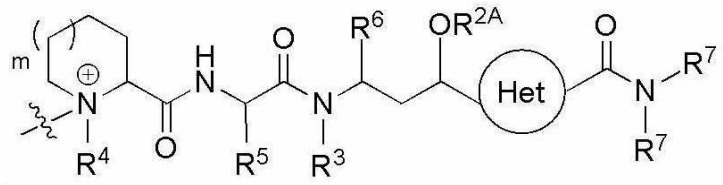
(화학식 1)

[1354]

[1355] 로 나타내는, 조성물:

[1356] 여기에서 L은 표적화 제제로부터 나온 리간드 유닛이고, L는 표적화 분체와 선택적으로 결합하고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고, 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 B가 존재할 때 B의 기능기로부터 또는 B가 부재할 때 L_p로부터 나온 질소로 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1 및 Z^2은 =N- 또는 $=C(R^{24})$-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 $-C(R^8)(R^9)-D^+$이고, $-C(R^8)(R^9)-D^+$는 해당 가변기가 $=C(R^{24})$-일 때 V, Z^1, Z^2 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 $=C(R^{24})$-일 때 V, Z^1, Z^2 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 $-C(R^8)(R^9)-D^+$ 치환기들이 서로에게 오소 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^2 중 적어도 둘은 $=C(R^{24})$-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지 범위의 수를 가지는 평균 약물 로딩이고; 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도한다.

[1357] 2B. 구현예 1B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)는 구조



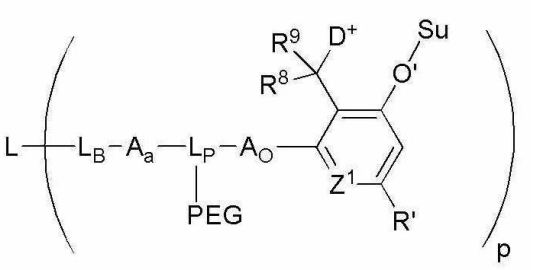
[1358]

[1359] 를 가지는, 조성물:

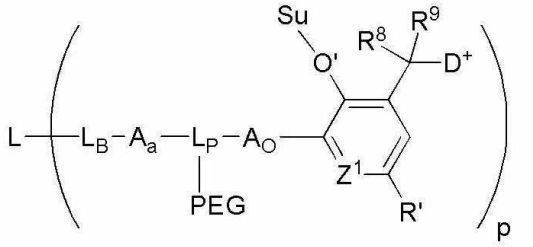
[1360] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들

은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^{7}은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^{7}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^{+}의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택된다.

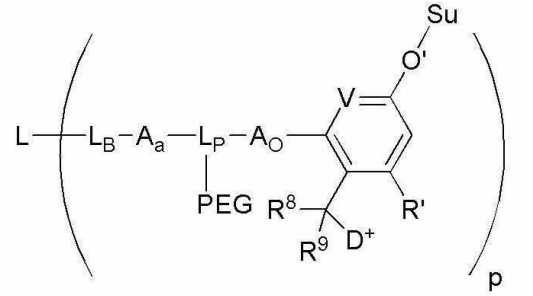
[1361] 3B. 구현예 2B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 2C, 2D, 2E 및 2F 중 하나의 구조



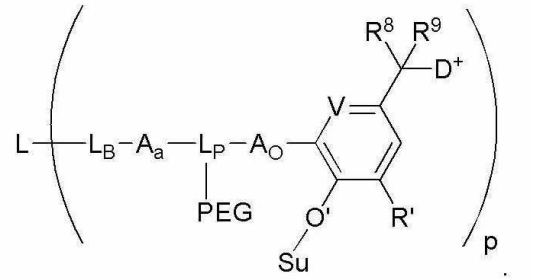
(화학식 2C)



(화학식 2D)



(화학식 2E)



(화학식 2F)

[1362]

[1363] 로 나타내는, 조성물:

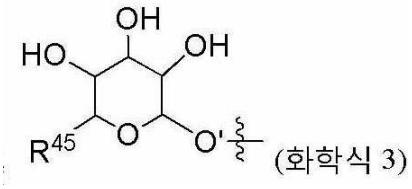
[1364] 4B. 구현예 3B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 표적화 제제는 항체이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 정의하여 L은 항체 리간드 유닛이고, 항체 리간드 유닛의 표적화 분체는 결합된 ADC의 세포성 내재화를

할 수 있는 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원이고, 항원은 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 선호적으로 존재하는, 조성물.

[1365] 5B. 구현예 3B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 표적화 제제는 접근가능한 세포-표면 수용체의 동족 리간드이고, 표적화 분체는 해당 세포-표면 수용체이고, 표적된 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상의 표적된 수용체는 결합된 LDC의 세포성 내재화를 할 수 있고, 수용체는 바람직하게 정상 세포들과 비교하여 비정상 세포들 상에 존재하는, 조성물.

[1366] 6B. 구현예 3B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 표적화 제제는 항체이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트(ADC)를 정의하고, 항체 리간드 유닛의 표적화 분체는 비정상 세포들 또는 다른 원치않는 세포들의 인접부에서 혈관 상피 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원이고, 상기 항원은 말초의 상피 세포들과 비교하여 상기 세포들 상에 더욱 풍부하고, 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있는, 조성물.

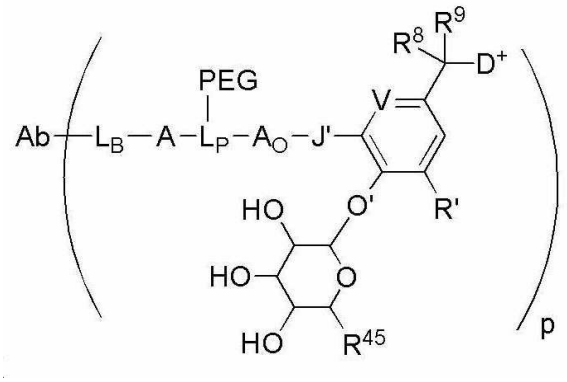
[1367] 7B. 구현예들 1B 내지 6B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조:

[1368] 
(화학식 3)

[1369] 를 가지는, 조성물:

[1370] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

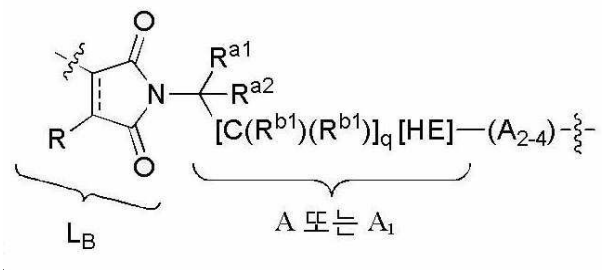
[1371] 8B. 구현예 7B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 4의 구조

[1372] 
(화학식 4),

[1373] 로 나타내는, 조성물:

[1374] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; J'는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V는 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[1375] 9B. 구현예 1B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 아래 첨자 a는 1이고, 화학식 1의 L_B-A-는 화학식 5의 구조

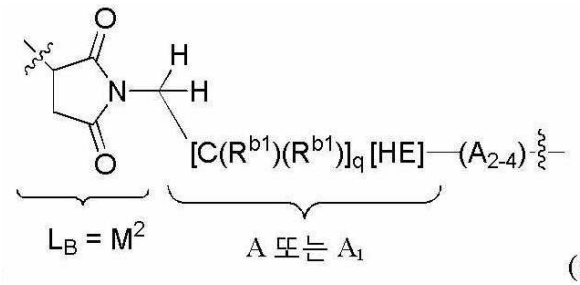
[1376] 

(화학식 5)

[1377] 를 가지는, 조성물:

[1378] 여기에서 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]- 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 -[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]$_r$-N(R^{22})(R^{23}) 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소, 저급 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 그들이 부착된 질소와 함께 치환되거나 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정한 보호기이고; 점선은 조건부 이중 결합이고, L_B의 숙시니미드 (이중 결합 부재) 또는 말레이미드 고리 (이중 결합 존재)로의 물결선은 표적화 분체의 설프하이드릴기로부터 유래한 황의 공유 결합을 표시하고, 나머지 물결선은 LDC 구조의 잔여부와 화학식 4 구조의 공유 부착을 표시한다.

[1379] 10B. 구현예 9B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 5는 화학식 5A의 구조

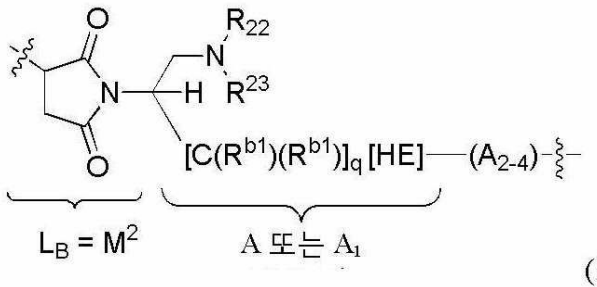
[1380] 

(화학식 5A)

[1381] 를 가지는, 조성물:

[1382] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

[1383] 11B. 구현예 9B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 4는 화학식 5B의 구조



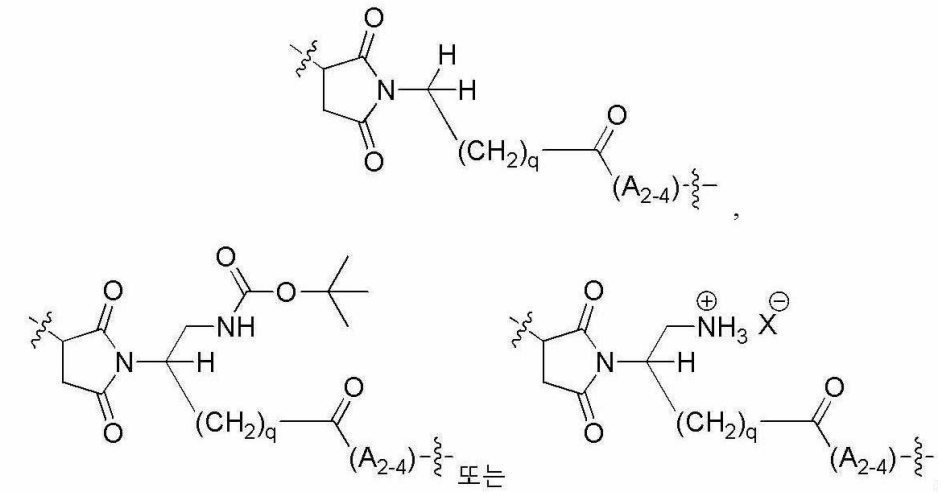
(화학식 5B)

[1384]

[1385] 를 가지는, 조성물 또는 그의 산 부가 염:

[1386] 여기에서 R^{22} 및 R^{23}는 각각 수소이거나, R^{22}, R^{23} 중 하나가 수소이고 나머지는 산-불안정 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이다.

[1387] 12B. 구현예 10B 또는 11B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 5A 또는 화학식 5B는 구조

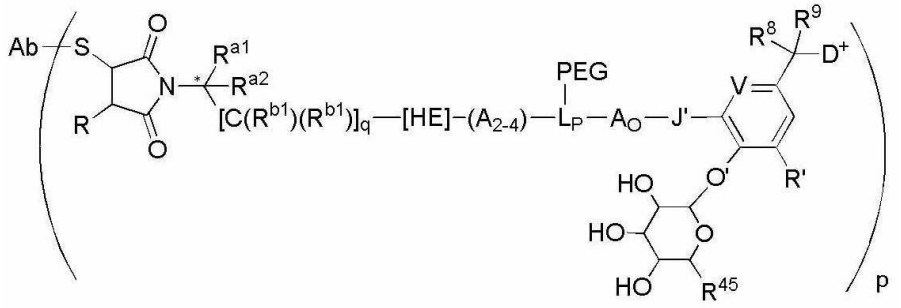


[1388]

[1389] 를 가지는, 조성물:

[1390] 여기에서 X^-는 염소, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 디하이드로겐 포스페이트이다.

[1391] 13B. 구현예 9B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 6의 구조



(화학식 6)

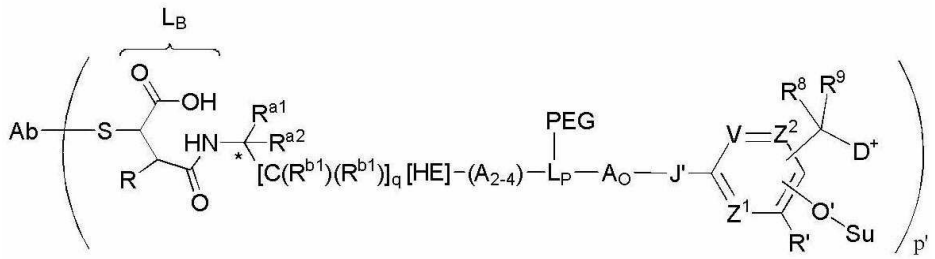
[1392]

[1393] 로 나타내는, 조성물:

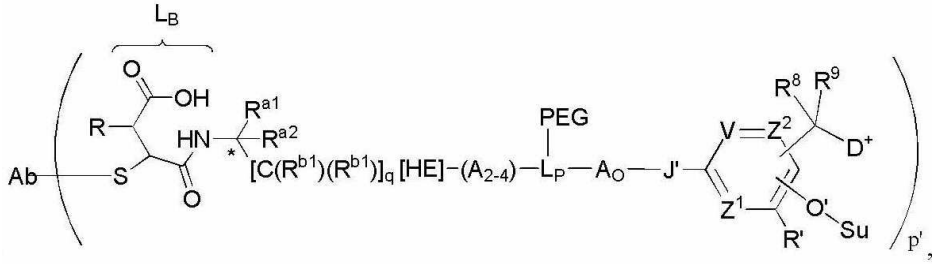
[1394] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고, S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-가 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소

또는 염기성 유닛 (BU)이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3는 $=CH_2$-이고; R^8는 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p'은 1부터 24까지 범위를 가지는 수이다.

[1395] 14B. 구현예 1B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 화합물들은 독립적으로 화학식 9A 또는 화학식 9B의 구조



(화학식 9A)



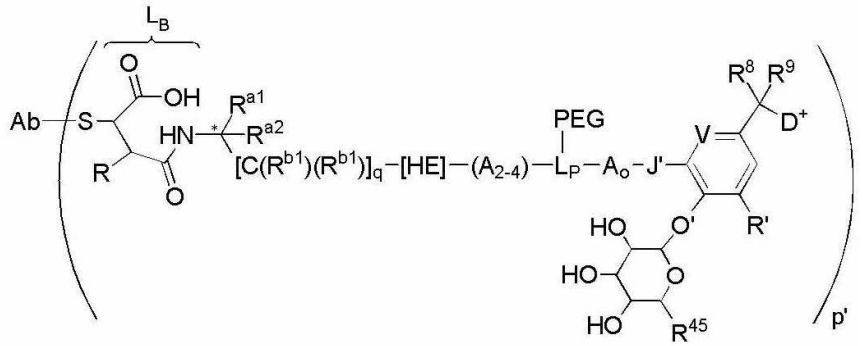
(화학식 9B)

[1396]

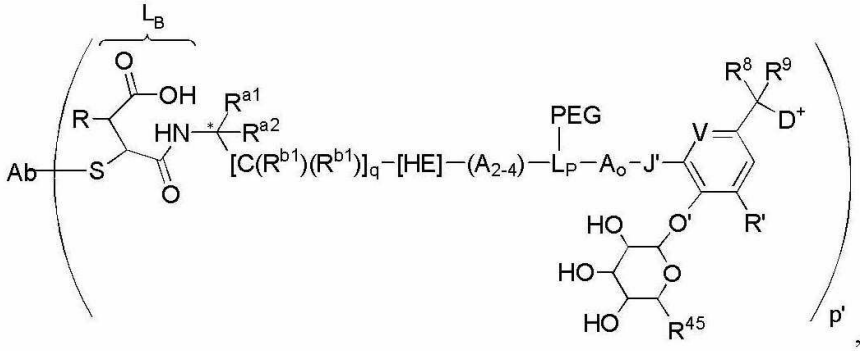
[1397] 로 나타내는, 조성물:

[1398] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q$-[HE]-는 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -O- 또는 -NH-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리알킬을 정의하고; 아래 첨자 p'은 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[1399] 15B. 구현예 14B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 조성물의 화합물들은 독립적으로 화학식 10A 또는 화학식 10B의 구조



(화학식 10A)



(화학식 10B)

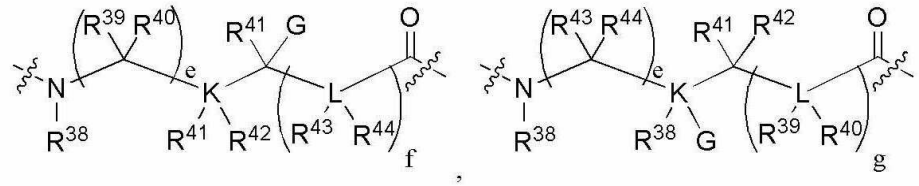
[1400]

[1401] 로 나타내는, 조성물:

[1402] 여기에서 R은 수소이고; R'은 수소, $-NO_2$, -Cl 또는 -F이고; HE는 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V는 $=CH_2$-이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

[1403] 16B. 구현예 13B, 14B 또는 15B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 조성물.

[1404] 17B. 구현예들 1B 내지 8B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 9B 내지 16B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 조성물:



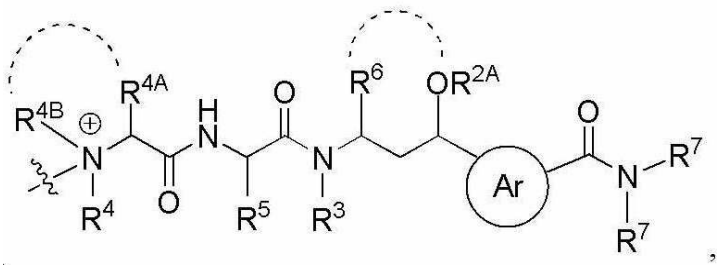
(화학식 7) (화학식 8)

[1405]

[1406] 여기에서 물결선들은 L_0의 잔여부 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또

는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 -N(R^{PR})(R^{PR})이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산 잔기이다.

[1407] 18B. 구현예 1B 내지 17B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

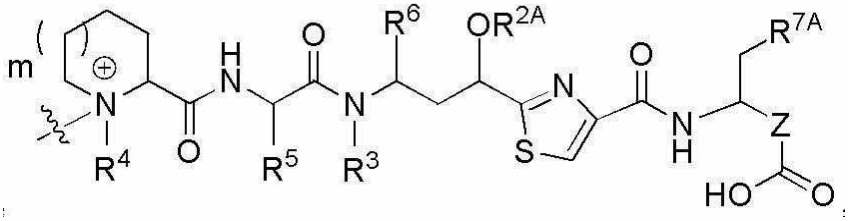


[1408] ,

[1409] 를 가지는, 조성물:

[1410] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 -OR^{2A} 분체의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다는 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 LDC 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[1411] 19B. 구현예 18B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

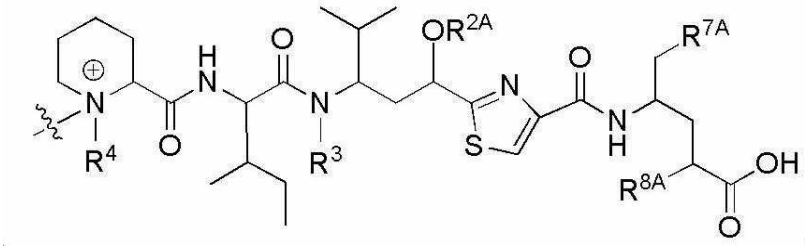


[1412] .

[1413] 를 가지는, 조성물:

[1414] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1415] 20B. 구현예 19B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

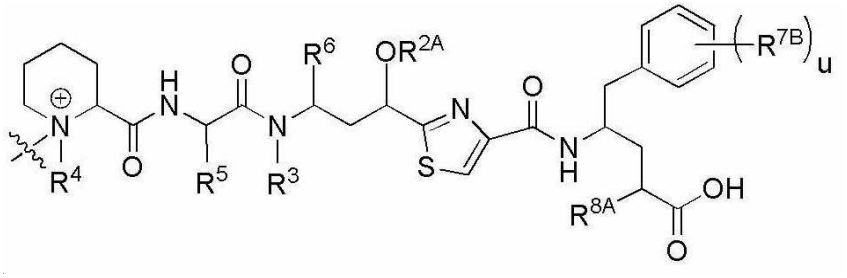


[1416]

[1417] 를 가지는, 조성물:

[1418] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1419] 21B. 구현예 19B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

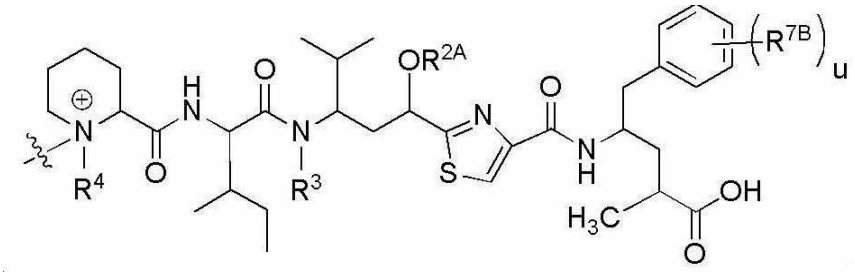


[1420]

[1421] 를 가지는, 조성물:

[1422] 여기에서 R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; 아래 첨자 u는 0, 1, 2 또는 3이고, R^{7B} 치환기들의 수를 표시하고; 각각의 R^{7A}는 존재할 때, 독립적으로 선택된 O-결합된 치환기이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이다.

[1423] 22B. 구현예 21B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



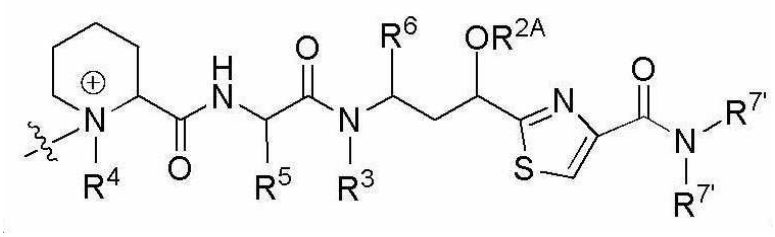
[1424]

[1425] 를 가지는, 조성물:

[1426] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로

-OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1427] 23B. 구현예 18B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



[1428]

[1429] 를 가지는, 조성물:

[1430] 여기에서 R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 알킬이거나, R^2는 이와 부착된 산소 원자와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^4는 메틸이고; R^5 및 R^6은 천연 소수성 아미노산들의 알킬 측쇄 잔기들이고; $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(C_1$-C_6 알킬) 또는 $-NH-N(C_1$-C_6 알킬)$_2$이고, 하나 및 단 하나의 C_1-C_6 알킬은 $-CO_2H$ 또는 그의 에스테르에 의해 또는 선택적으로 치환된 페닐에 의해 선택적으로 치환된다.

[1431] 24B. 구현예 23B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, $-N(R^{7'})(R^{7'})$ 분체는 $-NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2Ph$, $-NHCH_2$-CO_2H, $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 및 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

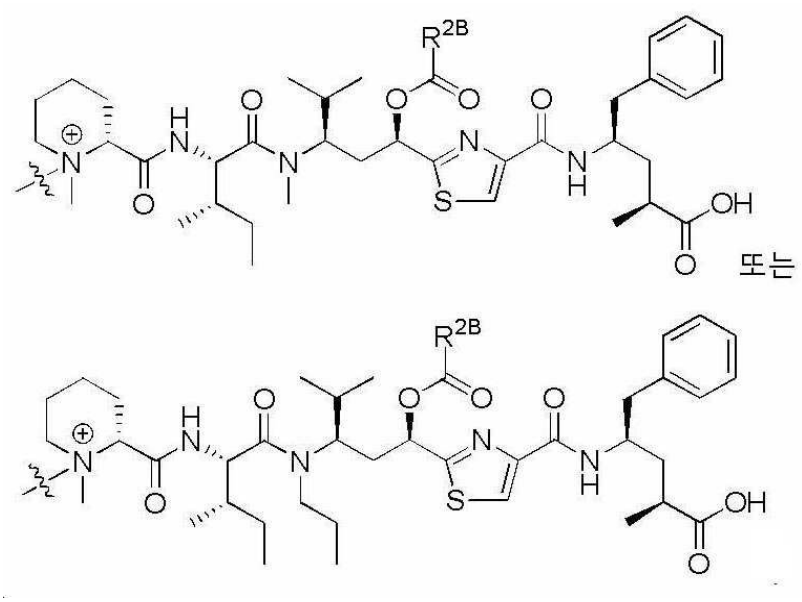
[1432] 25B. 구현예들 18B 내지 24B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[1433] 26B. 구현예들 18B 내지 24B 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2$-$CH=CH_2$인, 조성물.

[1434] 27B. 구현예 21B 또는 22B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2$-$CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0인, 조성물.

[1435] 28B. 구현예 21B 또는 22B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2$-$CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 조성물.

[1436] 29B. 구현예 18B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

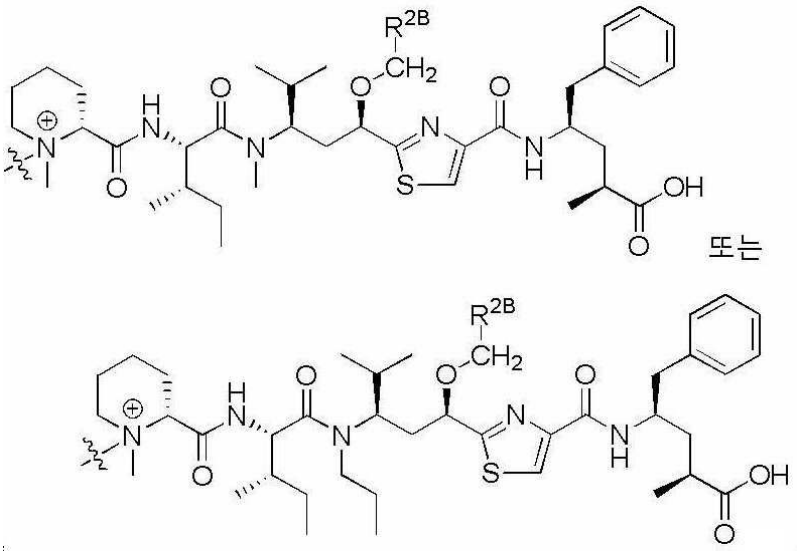


[1437]

[1438] 를 가지는, 조성물:

[1439] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1440] 30B. 구현예 18B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

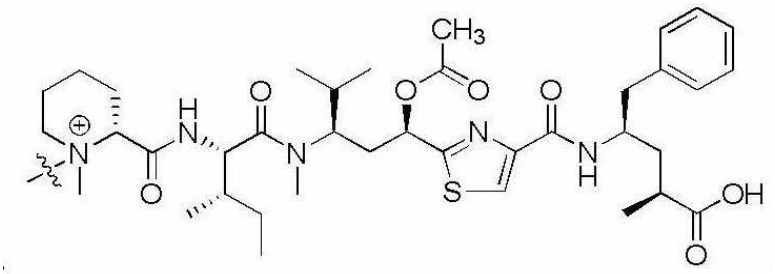


[1441]

[1442] 를 가지는, 조성물:

[1443] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸, $-OCH_3$ 또는 $-OCH_2$이고, R^{2B}는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

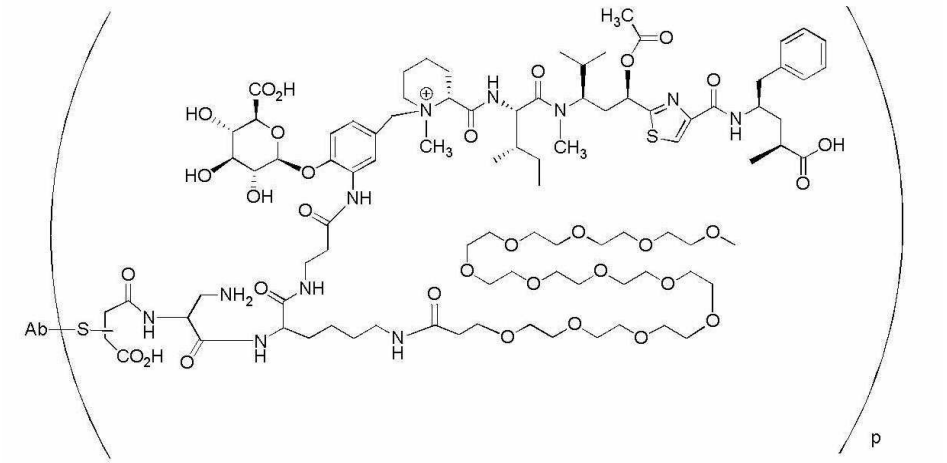
[1444] 31B. 구현예 18B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 D^+가 구조



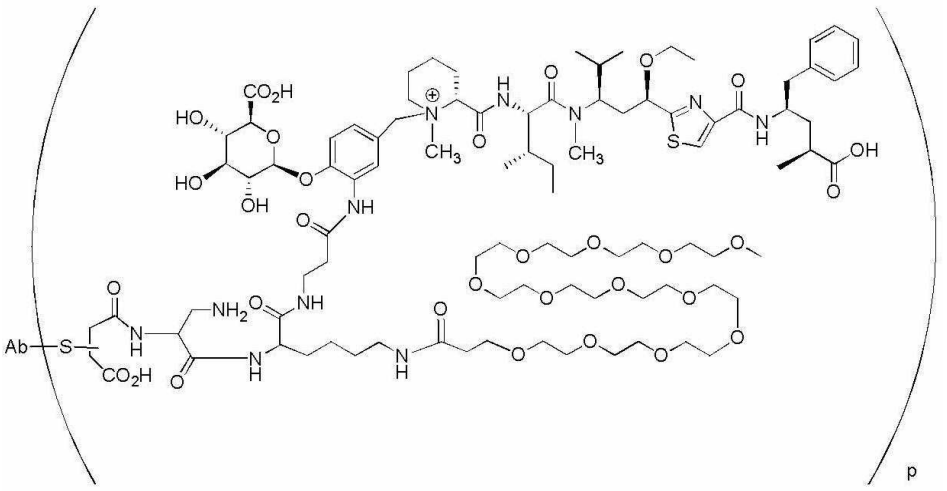
[1445]

[1446] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 조성물.

[1447] 32B. 구현예 1B의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조



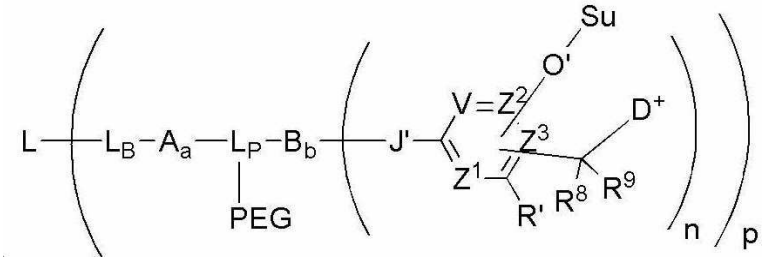
또는



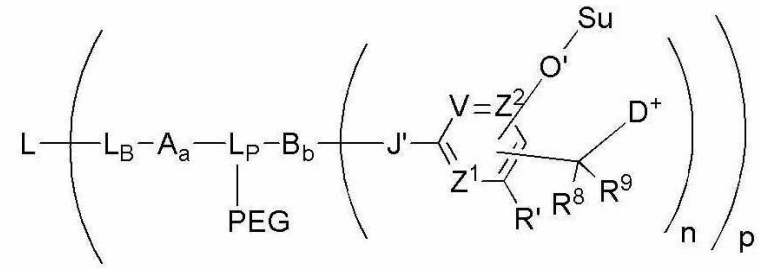
[1448]

[1449] 로 나타내는, 조성물.

[1450] 1C. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1A 또는 화학식 1C의 구조

[1451] 

(화학식 1A)

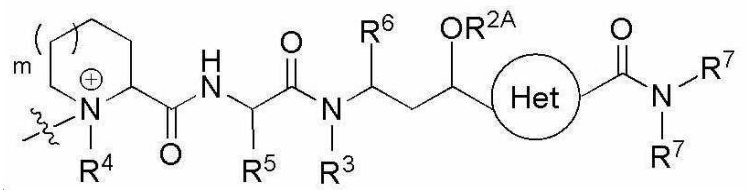


(화학식 1C)

[1452]

[1453] 로 나타내는, 조성물:

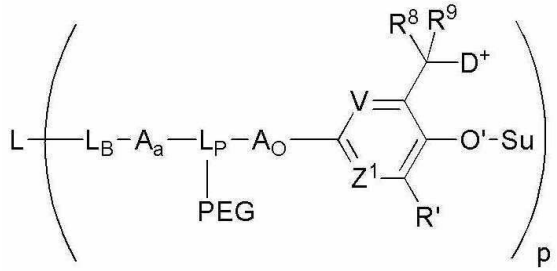
[1454] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)를 정의하고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a 및 b는 독립적으로 0 또는 1이고; 아래 첨자 n은 1, 2, 3 또는 4이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지 범위를 가지는 수이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고, 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 B가 존재할 때 B의 기능기로부터 또는 B가 부재할 때 L_p로부터 나온 질소로 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, 또는 $-OH^3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 오소 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 구조

[1455] 

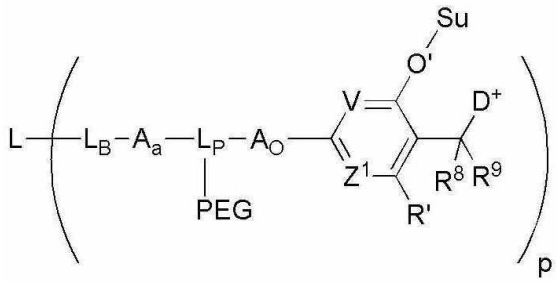
[1456] 를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고;

[1457] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^{3}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4}, R^{5} 및 R^{6}은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^{7}은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^{7}은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 LDC 구조의 잔여부와 D^{+}의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고, 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도한다.

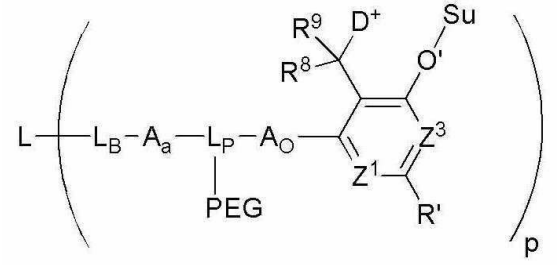
[1458] 2C. 구현예 1C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 2A 내지 2F 중 하나의 구조



(화학식 2A)

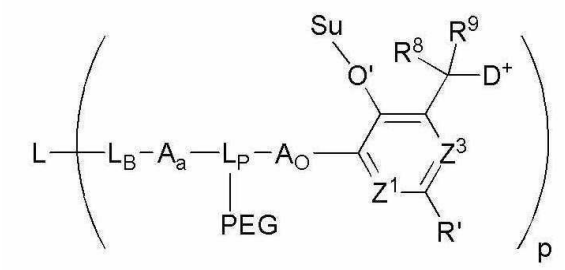


(화학식 2B)

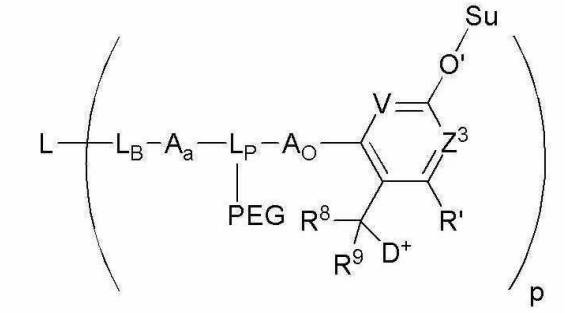


(화학식 2C)

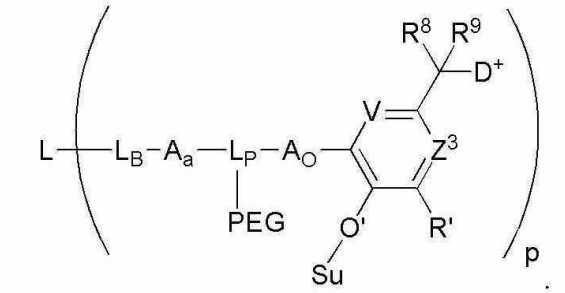
[1459]



(화학식 2D)



(화학식 2E)



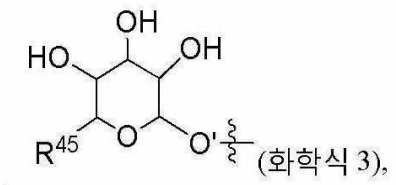
(화학식 2F)

[1460]

[1461] 로 나타내는, 조성물.

[1462] 3C. 구현예 1C 또는 2C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 항체 리간드 유닛은 비정상 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 선택적으로 결합할 수 있고, 항원은 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있고, 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 선호적으로 존재하는, 조성물.

[1463] 4C. 구현예 1C 또는 2C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조:

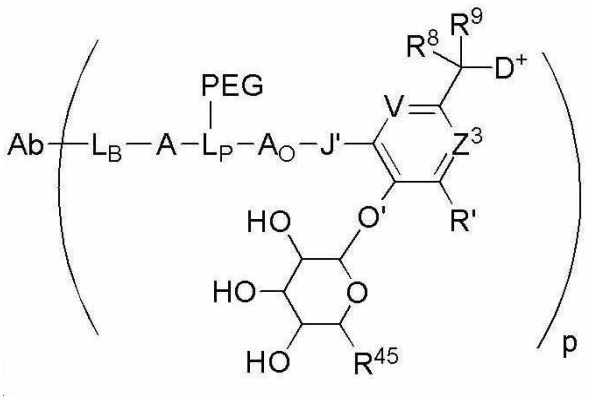


[1464] (화학식 3),

[1465] 를 가지는, 조성물:

[1466] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[1467] 5C. 구현예 2C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 4의 구조



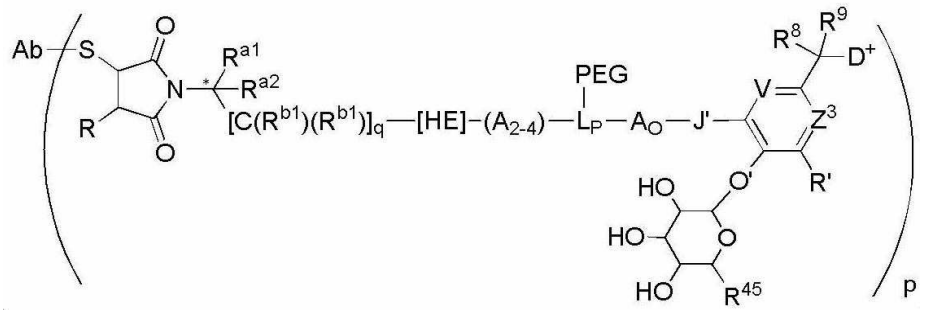
(화학식 4)

[1468]

[1469] 로 나타내는, 조성물:

[1470] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; J'는 $-N(R^{33})-$이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[1471] 6C. 구현예 5C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 6의 구조

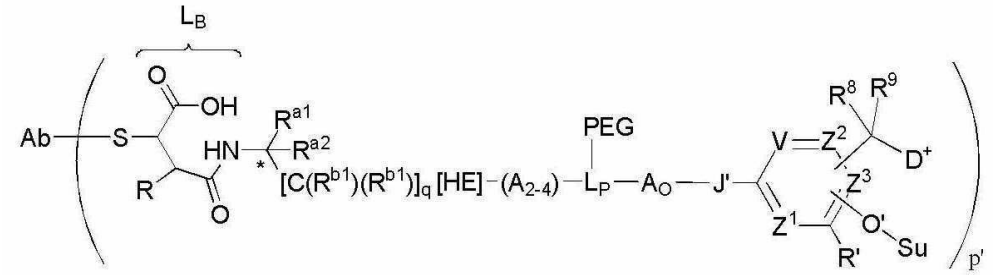


[1472]

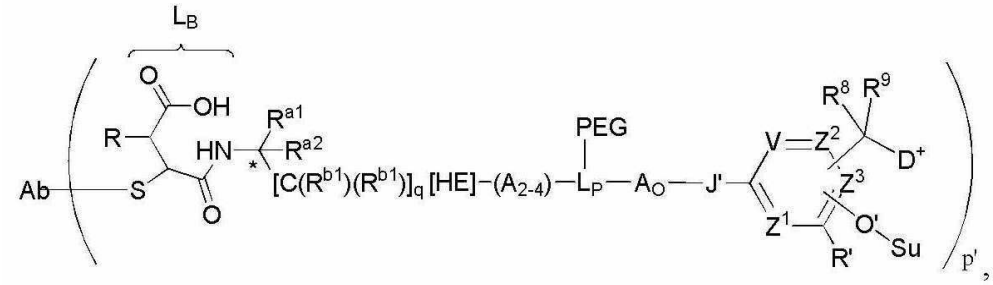
[1473] 로 나타내는, 조성물:

[1474] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, $-[C(R^{b1})(R^{b1})]_q$-[HE]-는 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 $-CH_2-N(R^{22})(R^{23})$의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 $=CH_3$이고; R^8은 수소이고; R^9은 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p는 1부터 16까지의 범위를 가지는 수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A 또는 화학식 1B를 위해 정의된 바와 같다.

[1475] 7C. 구현예 1C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 화학식 9A 또는 화학식 9B의 구조



(화학식 9A)



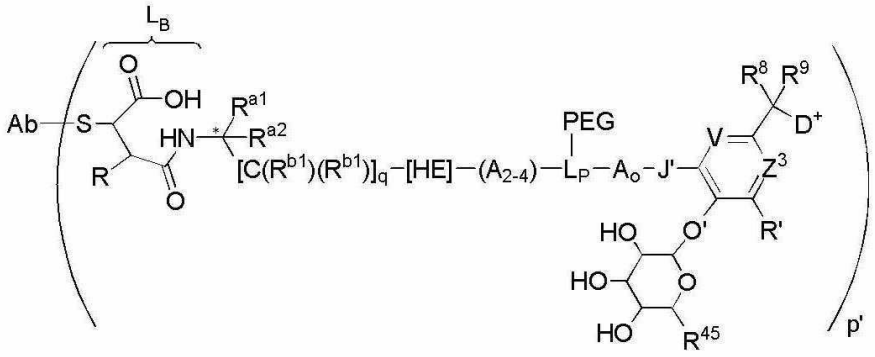
(화학식 9B)

[1476]

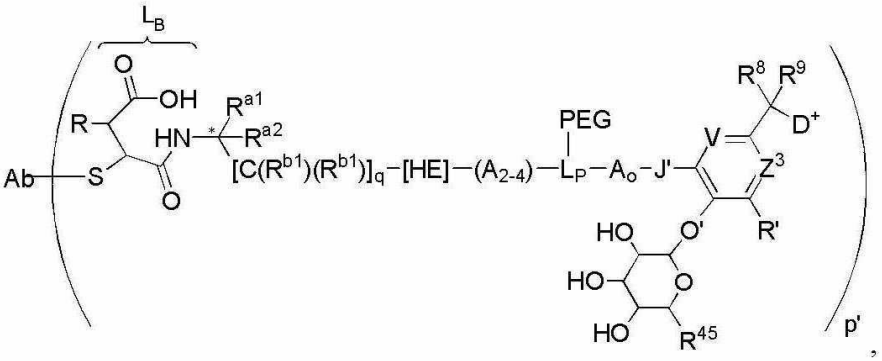
[1477] 를 가지는, 조성물:

[1478] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-는 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -O- 또는 -NH-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리알킬을 정의하고; 아래 첨자 p'는 1부터 24까지 범위를 가지는 정수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A 또는 화학식 1B를 위해 정의된 바와 같다.

[1479] 8C. 구현예 7C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 화학식 10A 또는 화학식 10B의 구조



(화학식 10A)



(화학식 10B)

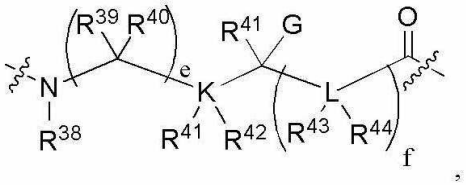
[1480]

[1481] 를 가지는, 조성물:

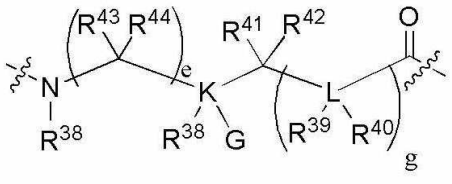
[1482] 여기에서 R은 수소이고; R'은 수소, $-NO_2$, -Cl 또는 -F이고; HE는 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 각각 $=CH_2$-이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p'는 1부터 12까지 범위를 가지는 정수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A 또는 화학식 1B를 위해 정의된 바와 같다.

[1483] 9C. 구현예 6C, 7C 또는 8C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 조성물.

[1484] 10C. 구현예들 1C 내지 5C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 6C 내지 9C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 조성물:



(화학식 7)



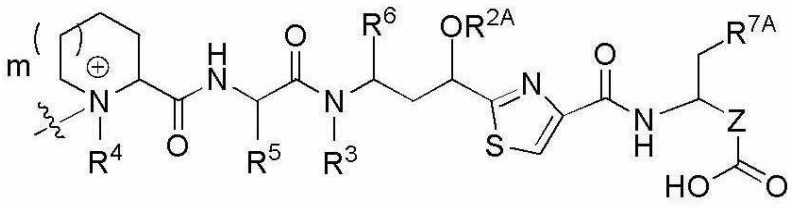
(화학식 8)

[1485]

[1486] 여기에서 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N,

O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 $-OR^{PR}$, $-CO_2H$, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 $-N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 $-N(R^{PR})(R^{PR})$이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소 원자일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산에 해당하는 구조를 가진다.

[1487] 11C. 구현예들 1C 내지 10C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

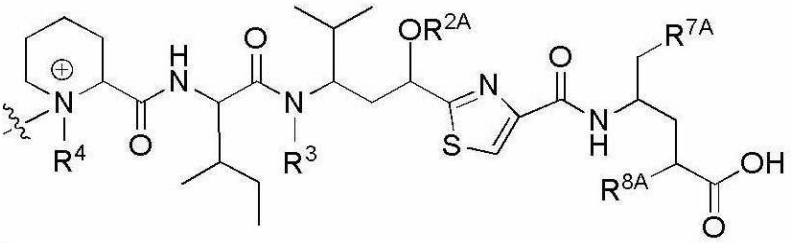


[1488]

[1489] 를 가지는, 조성물:

[1490] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1491] 12C. 구현예 11C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

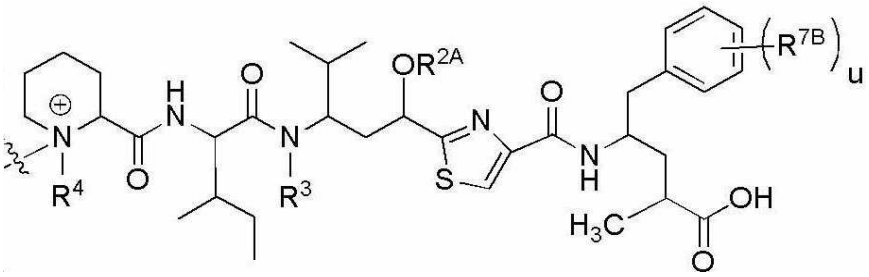


[1492]

[1493] 를 가지는, 조성물:

[1494] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

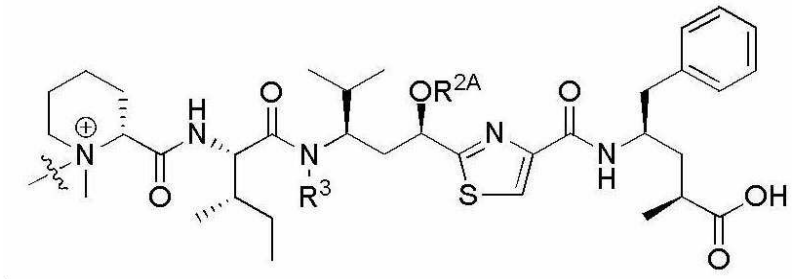
[1495] 13C. 구현예 12C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1496] 

[1497] 를 가지는, 조성물:

[1498] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1499] 14C. 구현예 13C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1500] 

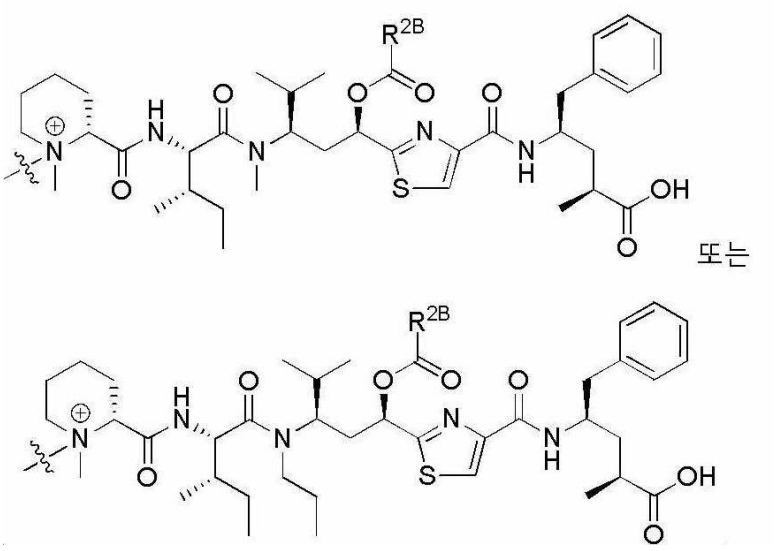
[1501] 를 가지는, 조성물.

[1502] 15C. 구현예들 11C 내지 14C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[1503] 16C. 구현예들 11C 내지 14C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 조성물.

[1504] 17C. 구현예 13C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0이거나, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 조성물.

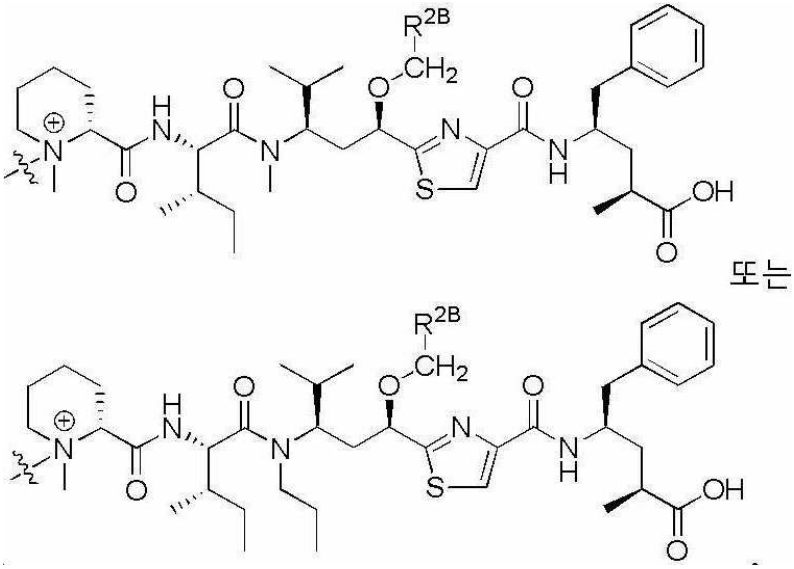
[1505] 18C. 구현예 13C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1506] 

[1507] 를 가지는, 조성물:

[1508] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

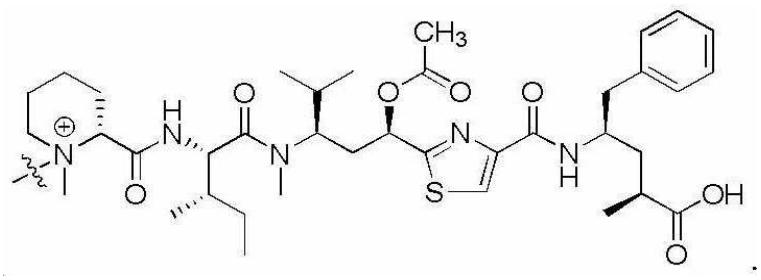
[1509] 19C. 구현예 13C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1510] 

[1511] 를 가지는, 조성물:

[1512] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이거나, $-OCH_2R^{2B}$가 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

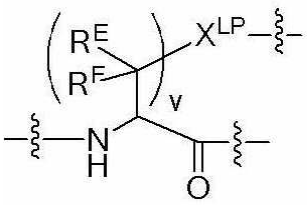
[1513] 20C. 구현예 13C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1514] 

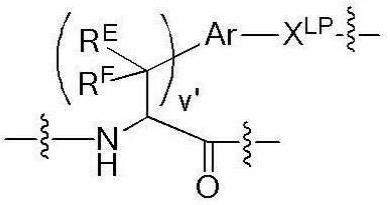
[1515] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 조성물.

[1516] 21C. 구현예 1C 내지 20C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시 치환된 알칸디오산, 하이드록시 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태이거나, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 조성물.

[1517] 22C. 구현예 21C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시 치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)



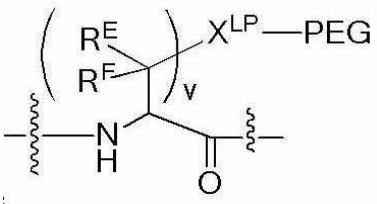
(화학식 B)

[1518]

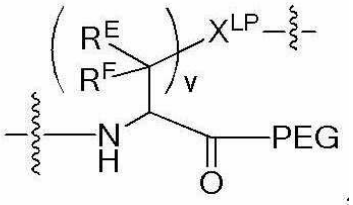
[1519] 를 가지는, 조성물:

[1520] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}$-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})$-, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$- 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[1521] 23C. 구현예들 1C 내지 20C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, $-L_P(PEG)$-은 화학식 A1 또는 A2의 구조



(화학식 A1)



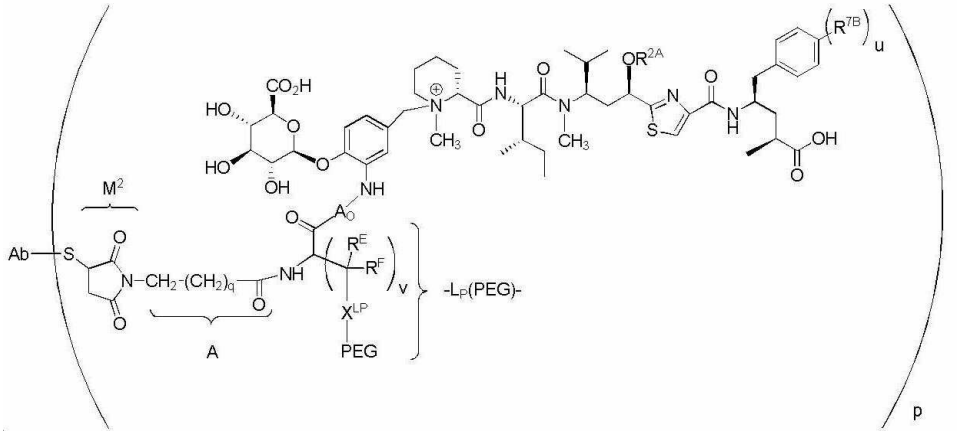
(화학식 A2)

[1522]

[1523] 를 가지는, 조성물:

[1524] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1$-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[1525] 24C. 구현예 1C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조

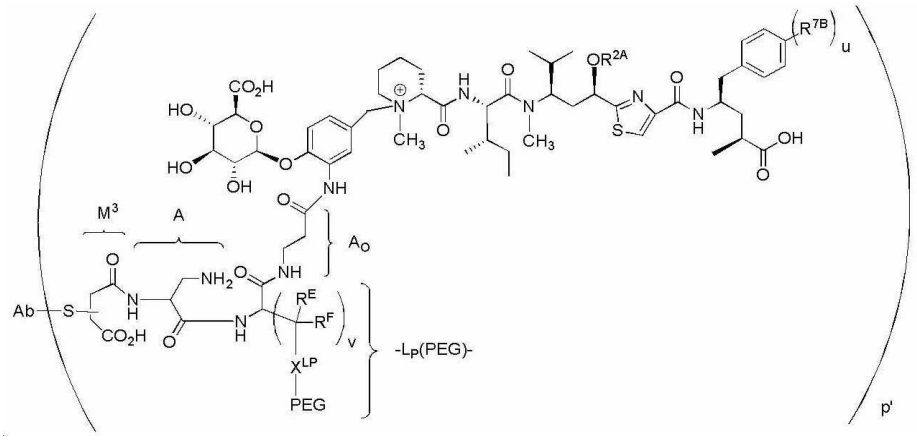


[1526]

[1527] 로 나타내는, 조성물:

[1528] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, -C(=O)R^{2B}이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때 -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F은 독립적으로 -H, 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1529] 25C. 구현예 1C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 구조



[1530]

[1531] 로 나타내는, 조성물:

[1532] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 및 β와 결합되고; R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, -C(=O)R^{2B}이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; 아래 첨자 p'는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때 -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F은 독립적으로 -H, 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

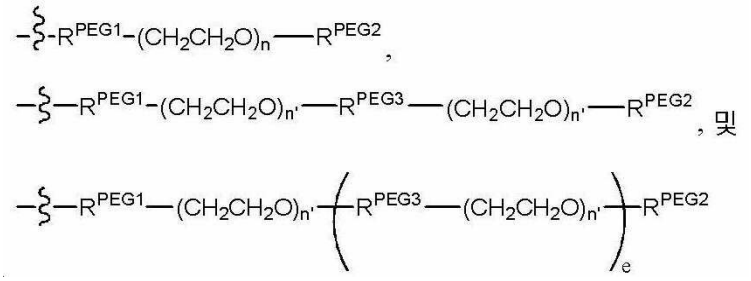
[1533] 26C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 조성물.

[1534] 27C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 조성물.

[1535] 28C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[1536] 29C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 조성물.

[1537] 30C. 구현예들 1C 내지 29C 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, PEG는

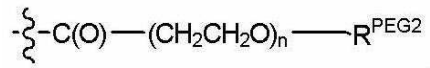


[1538]

[1539] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 조성물:

[1540] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[1541] 31C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, $-X^{LP}$-PEG는 구조



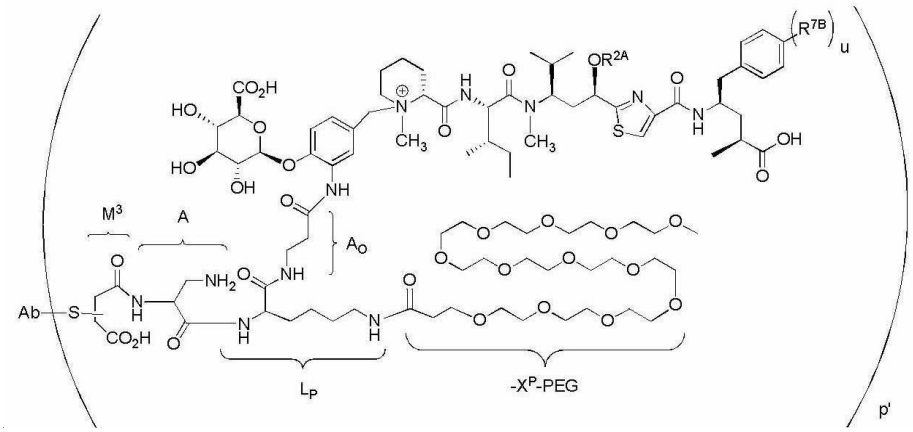
[1542] .

[1543] 를 가지는, 조성물.

[1544] 32C. 구현예 31C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서,

[1545] 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 조성물.

[1546] 33C. 구현예 1의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조



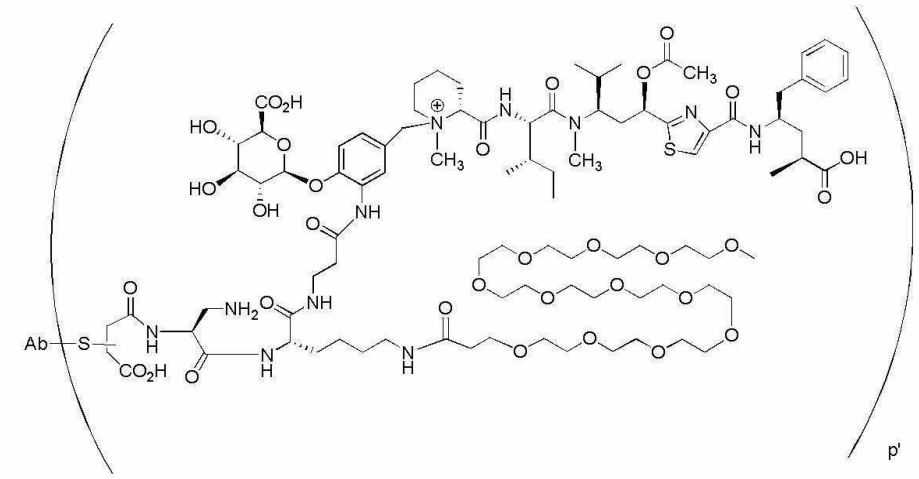
[1547]

[1548] 로 나타내는, 조성물:

[1549] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합되고; 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이

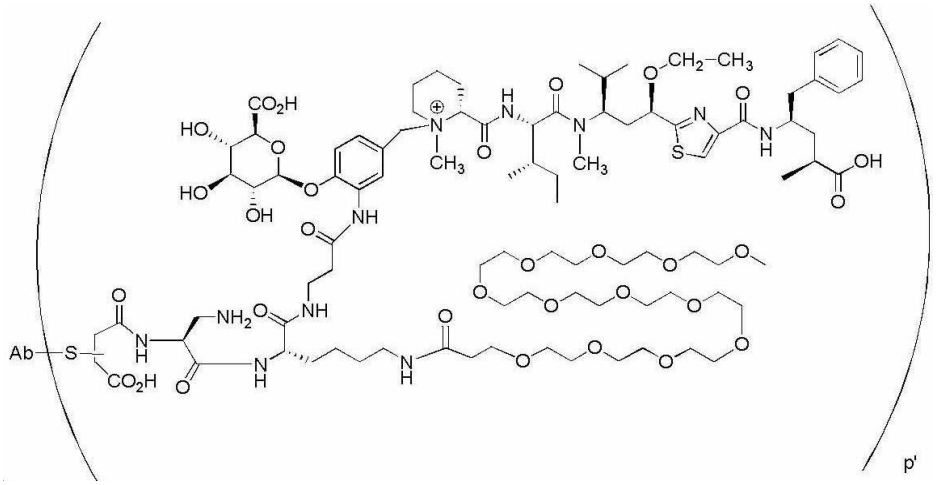
고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[1550] 34C. 구현예 33C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 구조



[1551]

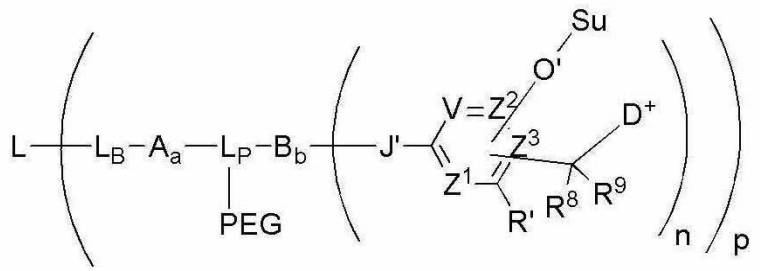
[1552] 또는



[1553]

[1554] 로 나타내는, 조성물.

[1555] 1D. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1A의 구조



(화학식 1A)

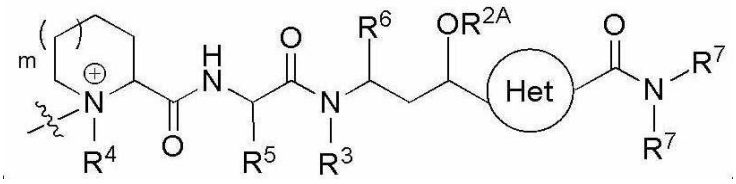
[1556]

[1557] 로 나타내는, 조성물:

[1558] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트 (ADC)를 정의하고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a는 0 또는 q이고; 아래 첨자 b는 독립적으로 0 또는 1이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2,

A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 B가 존재할 때 B의 기능기로부터 또는 부재할 때 L_p로부터 나온 질소로 선택적으로 치환된 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OH_3$ 또는 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 *오소* 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 바람직하게 구조

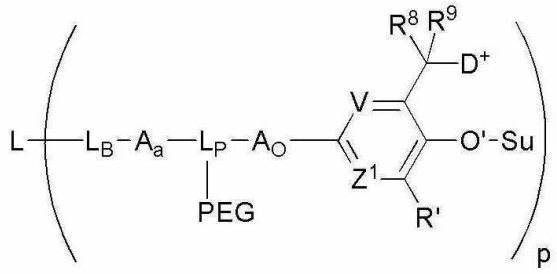
[1559]



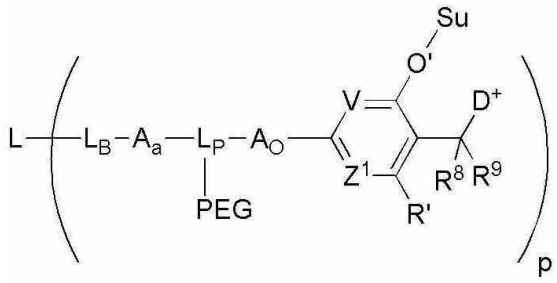
[1560] 를 가지는 사차화 튜불리신 약물 유닛이고:

[1561] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 아래 첨자 p는 1부터 24가지 범위를 가지는 수이고; 물결선은 리간드 약물 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 각각의 선택적으로 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고, 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고, 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고, 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 화학식 IA의 구조를 가지고, 아래 첨자 p는 아래 첨자 p'으로 대체되고, 아래 첨자 p'은 1부터 24까지 범위를 가지는 수를 가지는 정수이다.

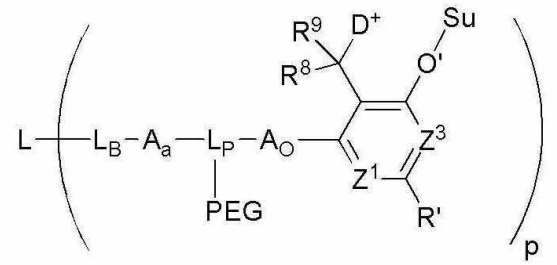
[1562] 2D. 구현예 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 1A의 조성물은 화학식 2A 내지 2F 중 하나의 구조



(화학식 2A)

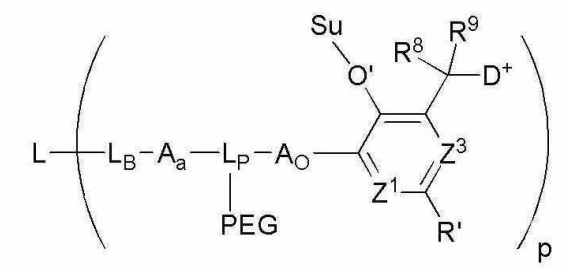


(화학식 2B)

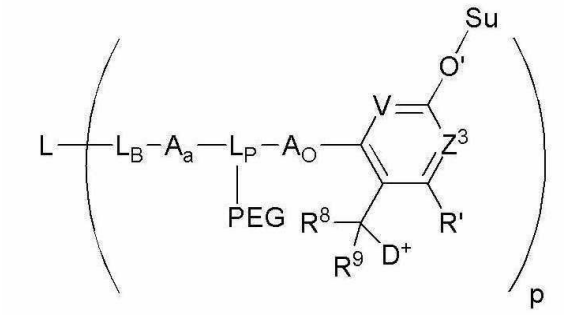


(화학식 2C)

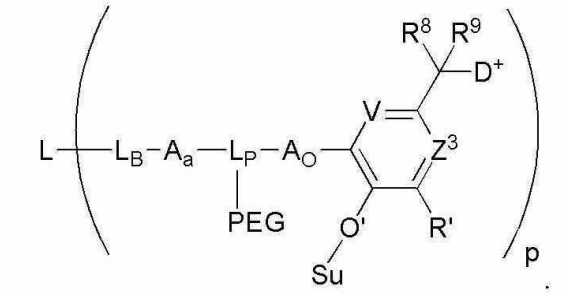
[1563]



(화학식 2D)



(화학식 2E)



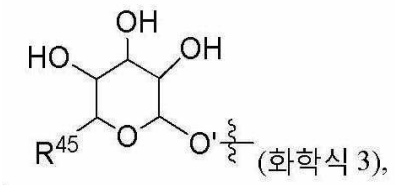
(화학식 2F)

[1564]

[1565] 로 나타내는, 조성물:

[1566] 3D. 구현예 1D 또는 2D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 항체 리간드 유닛은 비정상 세포들의 접근가능한 세포-표면 항원과 선택적으로 결합할 수 있고, 항원은 결합된 ADC의 세포성 내재화를 할 수 있고, 정상 세포들과 비교하여 비정상 또는 다른 원치않는 세포들 상에 선호적으로 존재하는, 조성물.

[1567] 4D. 구현예 1D 또는 2D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조



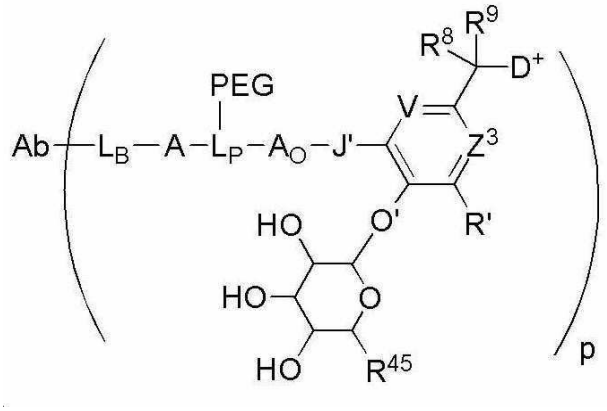
(화학식 3),

[1568]

[1569] 를 가지는, 조성물:

[1570] 여기에서 물결선은 LDC 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[1571] 5D. 구현예 2D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 4의 구조



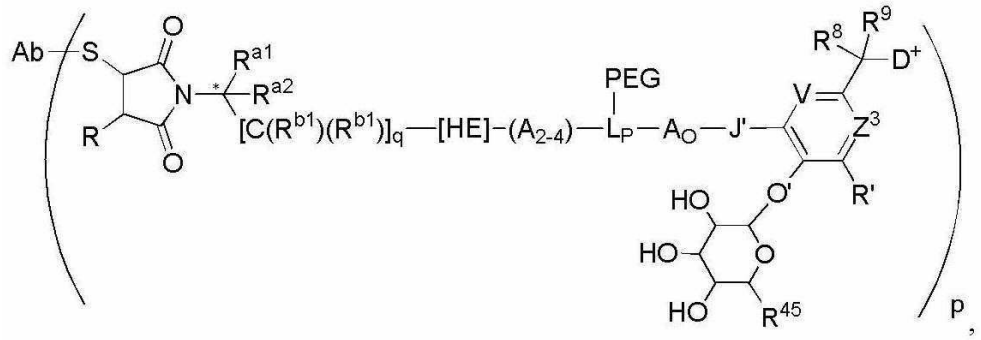
(화학식 4),

[1572]

[1573] 로 나타내는, 조성물:

[1574] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; J'는 -N(R^{33})-이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 -CO_2H이고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 수이다.

[1575] 6D. 구현예 5D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 6의 구조



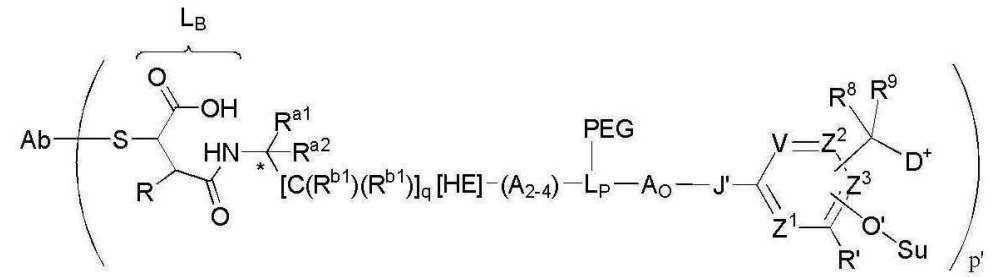
(화학식 6)

[1576]

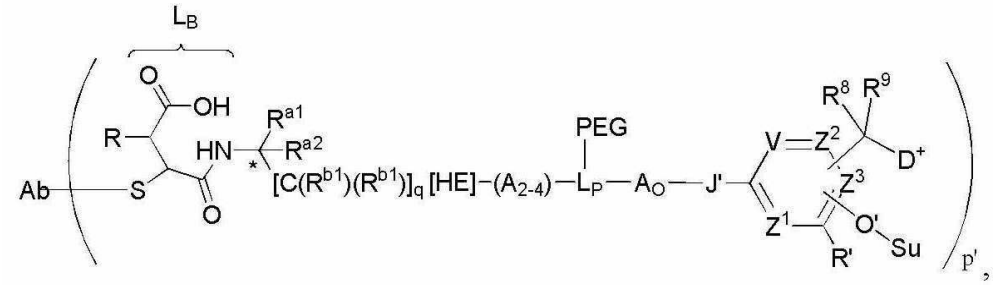
[1577] 로 나타내는, 조성물:

[1578] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-는 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 -CO_2H이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 =CH_3이고; R^8은 수소이고; R^9은 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p는 1부터 16까지의 범위를 가지는 수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A를 위해 정의된 바와 같다.

[1579] 7D. 구현예 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 9A 또는 화학식 9B의 구조



(화학식 9A)



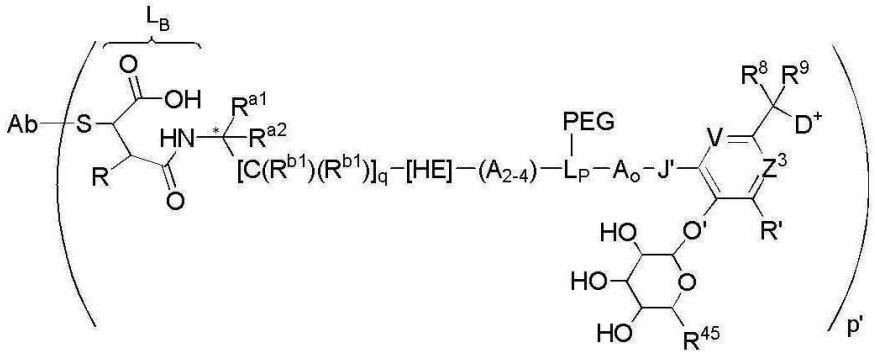
(화학식 9B)

[1580]

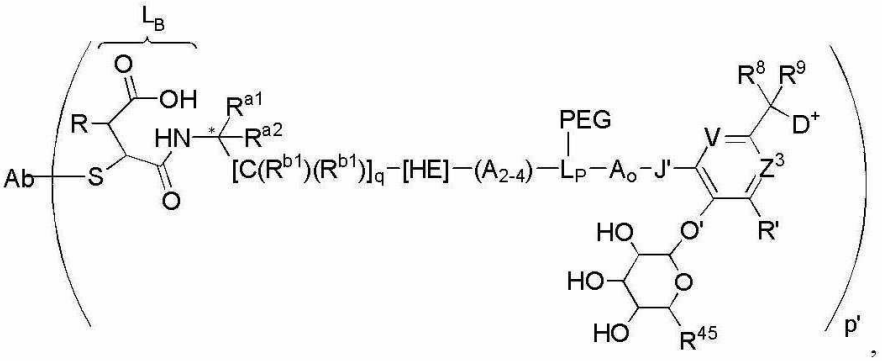
[1581] 를 가지는, 조성물:

[1582] 여기에서 S는 항체 리간드 유닛 (Ab)의 황 원자이고; 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-는 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 A_1이고; R은 수소이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 BU이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 염기성 질소-포함 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 나머지 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; J'는 -O- 또는 -NH-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 -H 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 고리알킬을 정의하고; 아래 첨자 p'는 1부터 24까지 범위를 가지는 정수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A를 위해 정의된 바와 같다.

[1583] 8D. 구현예 7D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 화학식 10A 또는 화학식 10B의 구조



(화학식 10A)



(화학식 10B)

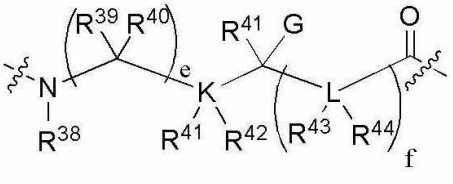
[1584]

[1585] 를 가지는, 조성물:

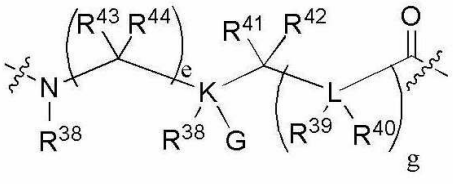
[1586] 여기에서 R은 수소이고; R'은 수소, $-NO_2$, -Cl 또는 -F이고; HE는 -C(=O)-이고; R^{45}는 $-CO_2H$이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3은 각각 $=CH_2$-이고; R^8은 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이고; 아래 첨자 p'는 1부터 12까지 범위를 가지는 정수이고; 잔여 가변기들은 화학식 1A를 위해 정의된 바와 같다.

[1587] 9D. 구현예 6D, 7D 또는 8D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 조성물.

[1588] 10D. 구현예들 1D 내지 5D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 6D 내지 9D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물또는 그의 화합물로서, 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 조성물:



(화학식 7)



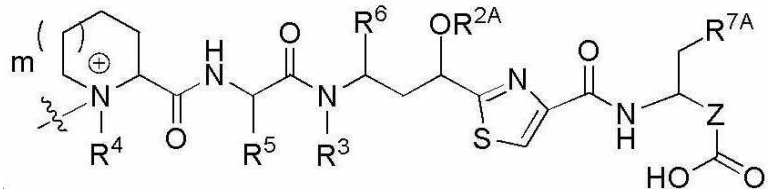
(화학식 8)

[1589]

[1590] 여기에서 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N,

O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 -OR^{PR}, -CO_2H, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 -$N(R^{PR})(R^{PR})$ 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 -$N(R^{PR})(R^{PR})$이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소 원자일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다른 아민-포함 산에 해당하는 구조를 가진다.

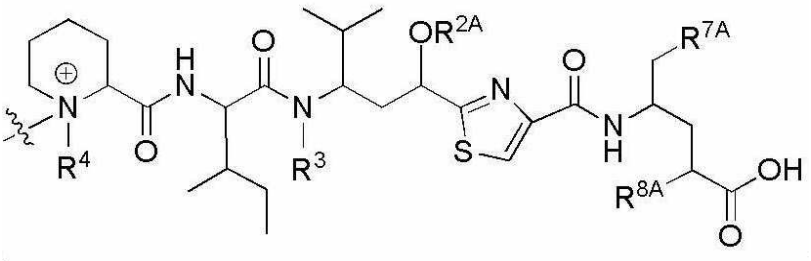
[1591] 11D. 구현예들 1D 내지 10D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

[1592] 

[1593] 를 가지는, 조성물:

[1594] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

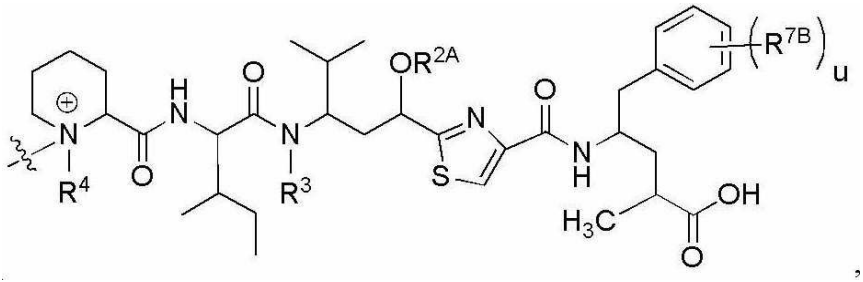
[1595] 12D. 구현예 11D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

[1596] 

[1597] 를 가지는, 조성물:

[1598] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1599] 13D. 구현예 12D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

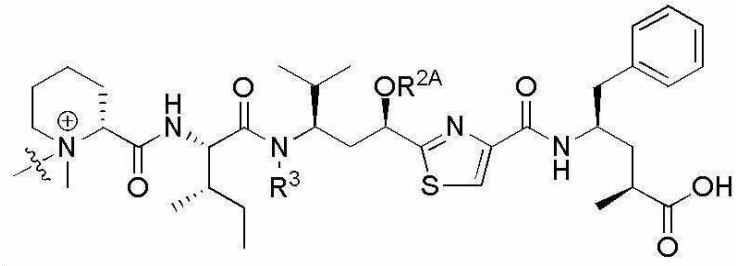
[1600] 

,

[1601] 를 가지는, 조성물:

[1602] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1603] 14D. 구현예 13D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1604] 

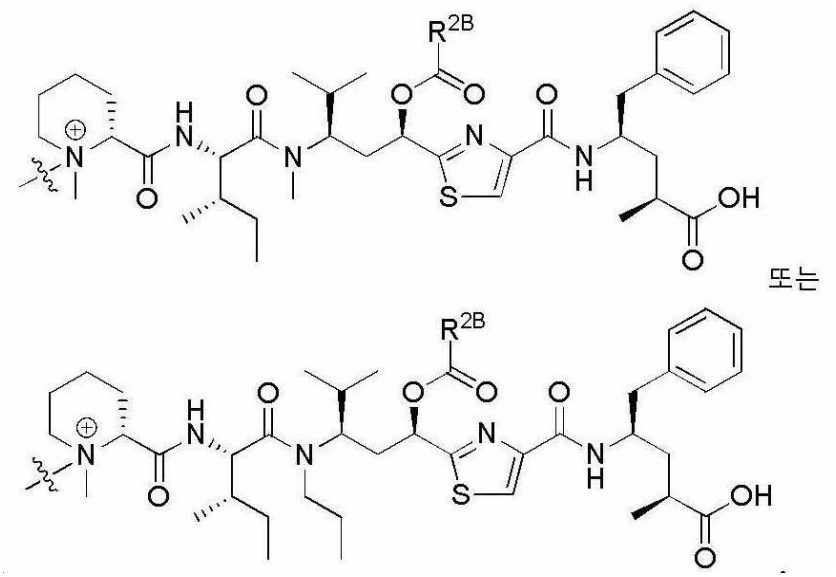
[1605] 를 가지는, 조성물.

[1606] 15D. 구현예들 11D 내지 14D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[1607] 16D. 구현예들 11D 내지 14D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 조성물.

[1608] 17D. 구현예 13D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0이거나, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 조성물.

[1609] 18D. 구현예 13D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

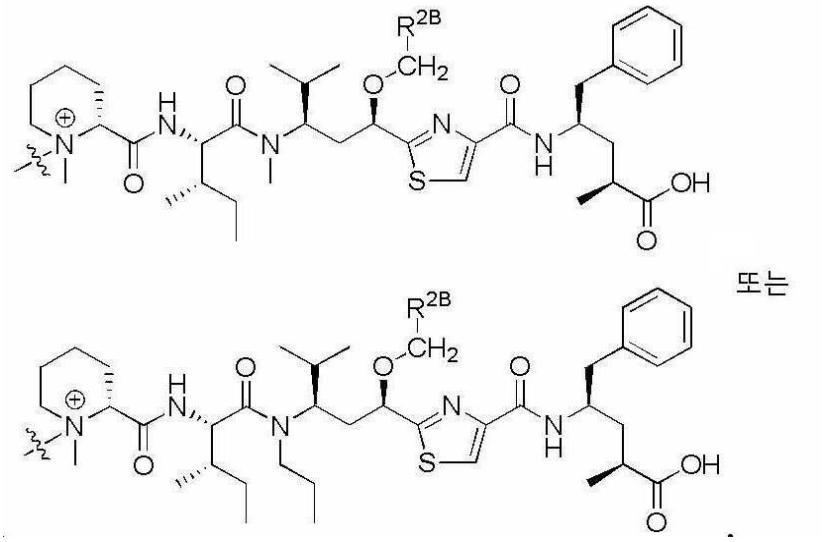


[1610]

[1611] 를 가지는, 조성물:

[1612] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1613] 19D. 구현예 13D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

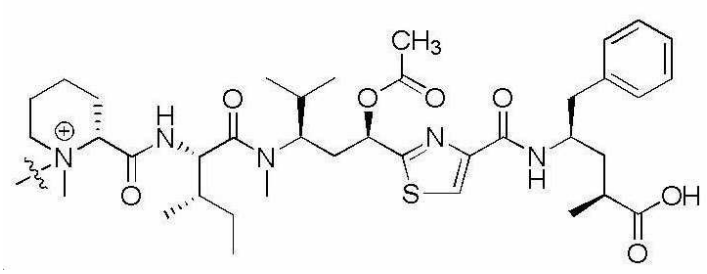


[1614]

[1615] 를 가지는, 조성물:

[1616] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이고, R^{2B}는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

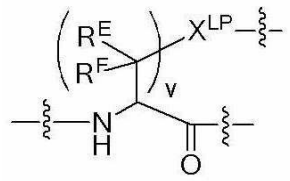
[1617] 20D. 구현예 13D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

[1618] 

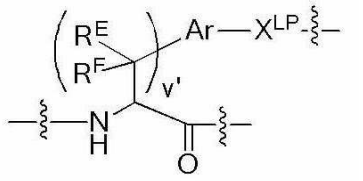
[1619] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 조성물.

[1620] 21D. 구현예 1D 내지 20D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시 치환된 알칸디오산, 하이드록시 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태이거나, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 조성물.

[1621] 22D. 구현예 21D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시 치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조



(화학식 A)



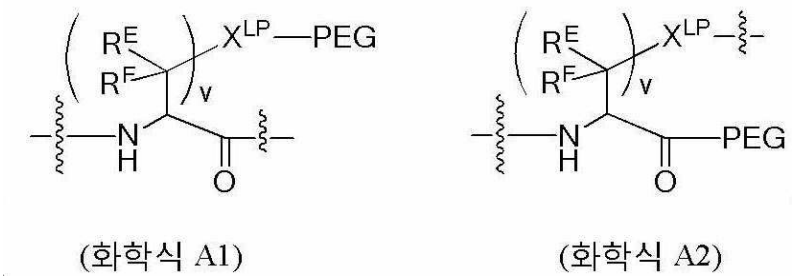
(화학식 B)

[1622]

[1623] 를 가지는, 조성물:

[1624] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}$-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})$-, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})$- 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})$-로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[1625] 23D. 구현예들 1D 내지 20D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, $-L_P(PEG)$-은 화학식 A1 또는 A2의 구조



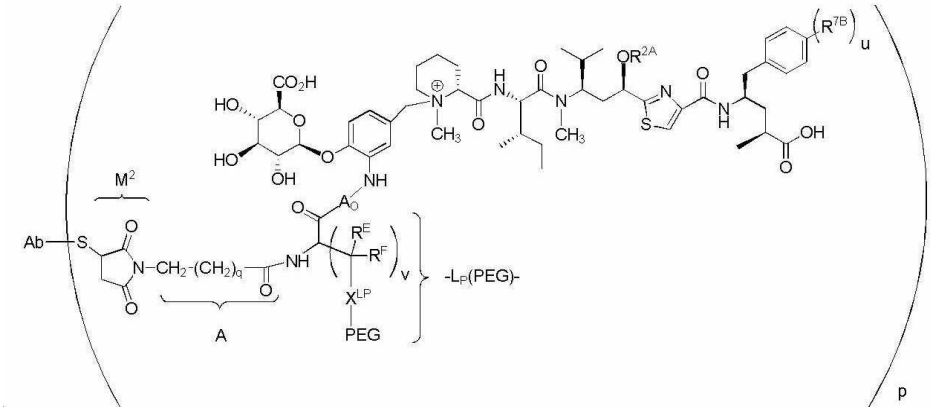
(화학식 A1) (화학식 A2)

[1626]

[1627] 를 가지는, 조성물:

[1628] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[1629] 24D. 구현예 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조

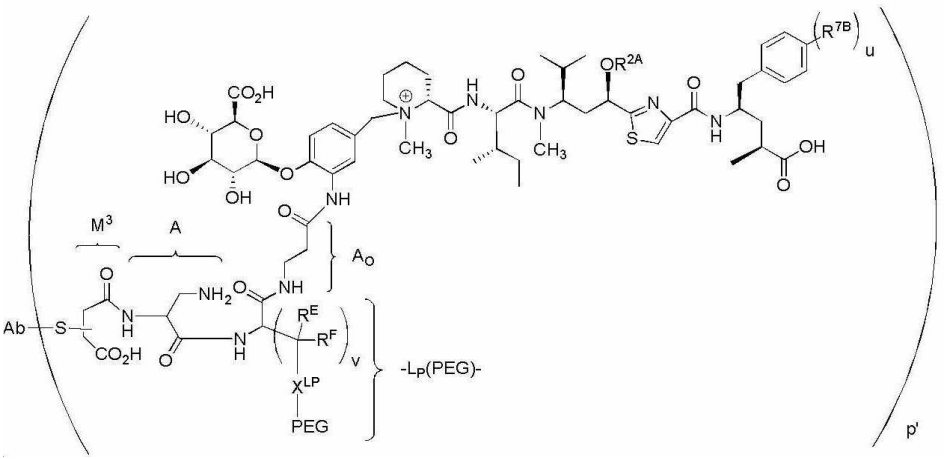


[1630]

[1631] 로 나타내는, 조성물:

[1632] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; A_0는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때 -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F은 독립적으로 -H, 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[1633] 25D. 구현예 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 구조



[1634]

[1635] 로 나타내는, 조성물:

[1636] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 또는 β와 결합되고; R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, $-C(=O)R^{2B}$이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; 아래 첨자 p'는 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때 -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F은 독립적으로 -H, 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

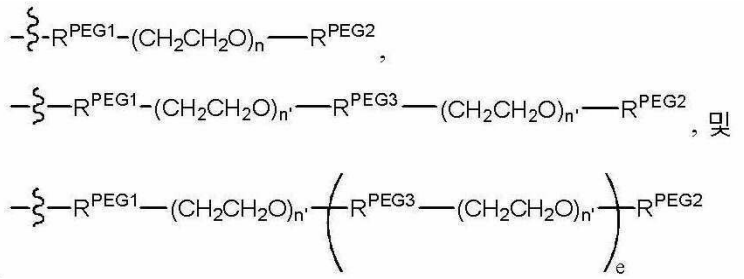
[1637] 26D. 구현예 24D 또는 25D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 조성물.

[1638] 27D. 구현예 24D 또는 25D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 조성물.

[1639] 28D. 구현예 24D 또는 25D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 조성물.

[1640] 29C. 구현예 24C 또는 25C의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 조성물.

[1641] 30D. 구현예들 1D 내지 29D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, PEG는

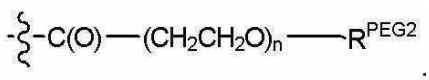


[1642]

[1643] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 조성물:

[1644] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[1645] 31D. 구현예 24D 또는 25D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서, $-X^{LP}$-PEG는 구조



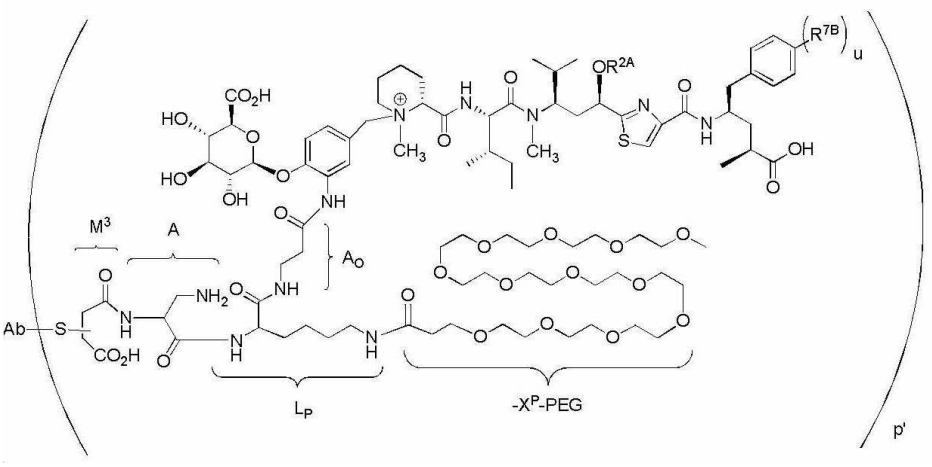
[1646]

[1647] 를 가지는, 조성물.

[1648] 32D. 구현예 31D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물 또는 그의 화합물로서,

[1649] 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 조성물.

[1650] 33D. 구현예 1D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조

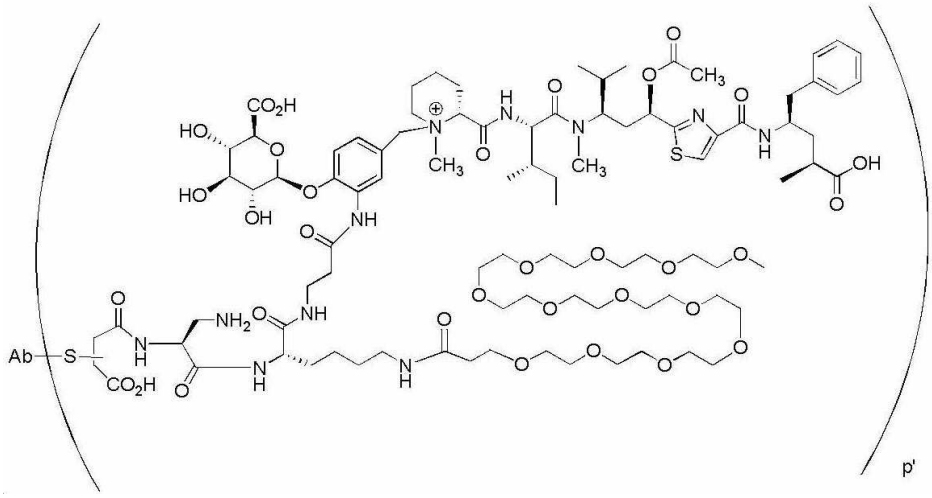


[1651]

[1652] 로 나타내는, 조성물:

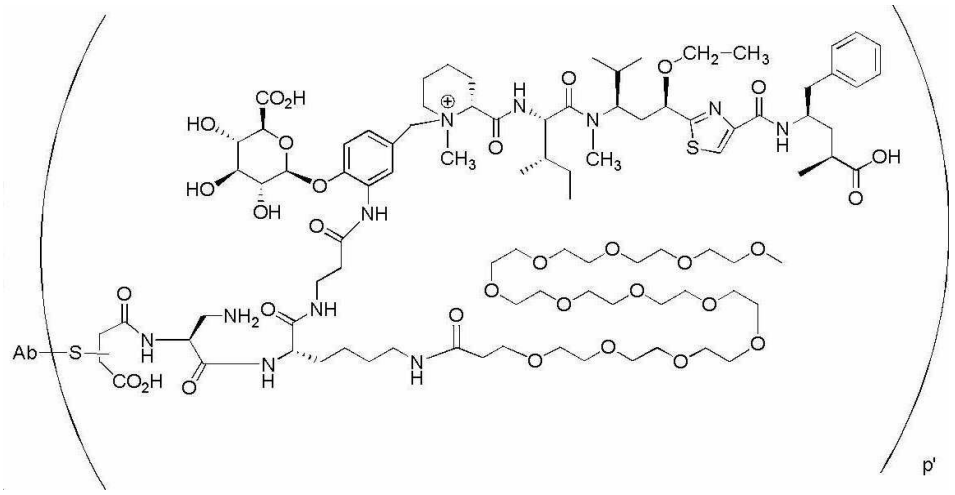
[1653] 여기에서 Ab는 항체 리간드 유닛이고; S는 항체 리간드 유닛의 황 원자이고; Ab-S 분체는 표시된 M^3 카복실산의 탄소 α 및 β와 결합되고; 아래 첨자 p'은 1부터 8까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[1654] 34D. 구현예 33D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 그의 화합물은 구조



[1655]

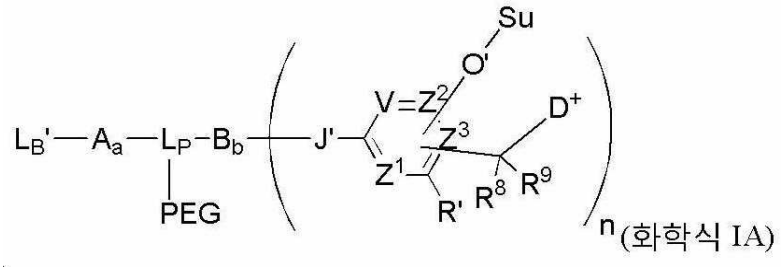
[1656] 또는



[1657]

[1658] 로 나타내는, 조성물.

[1659] 35D. 약물 링커 화합물로서, 화학식 IA의 구조

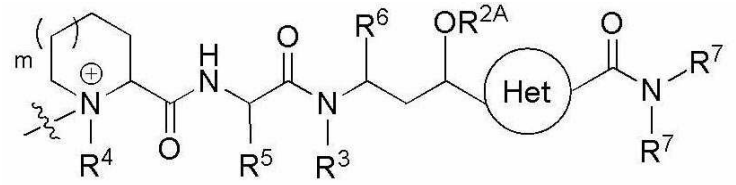


(화학식 IA)

[1660]

[1661] 를 가지는, 화합물:

[1662] 여기에서 L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a는 0 또는 1이고; 아래 첨자 b는 0 또는 1이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)을 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 다른 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; Su는 탄수화물 분체이고; -O'-는 글리코시다제에 의해 절단가능한 O-글리코시드 결합의 산소 원자를 나타내고; -J'-는 질소로 치환된, B가 존재할 때 B의 기능기 또는 B가 부재할 때 LDC의 잔여부의 L_B로부터 나온 헤테로원자를 나타내고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기, 다른 전자 공여기, -O'-Su 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 하나와 결합되고, 하나 및 나머지 단 하나의 R^{24}가 -O'-Su이고, -O'-Su는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1, Z^2, Z^3 중 또 다른 하나와 결합되고, -O'Su 및 -C(R^8)(R^9)-D^+ 치환기들이 서로에게 오소 또는 *파라*인 경우라면, 적어도 V, Z^1, Z^2 및 Z^3 중 적어도 둘은 =C(R^{24})-이고; R^8 및 R^9는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 또는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; R'은 수소이거나, 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기이고; D^+는 사차화 튜불리신 약물 유닛로서 바람직하게 구조



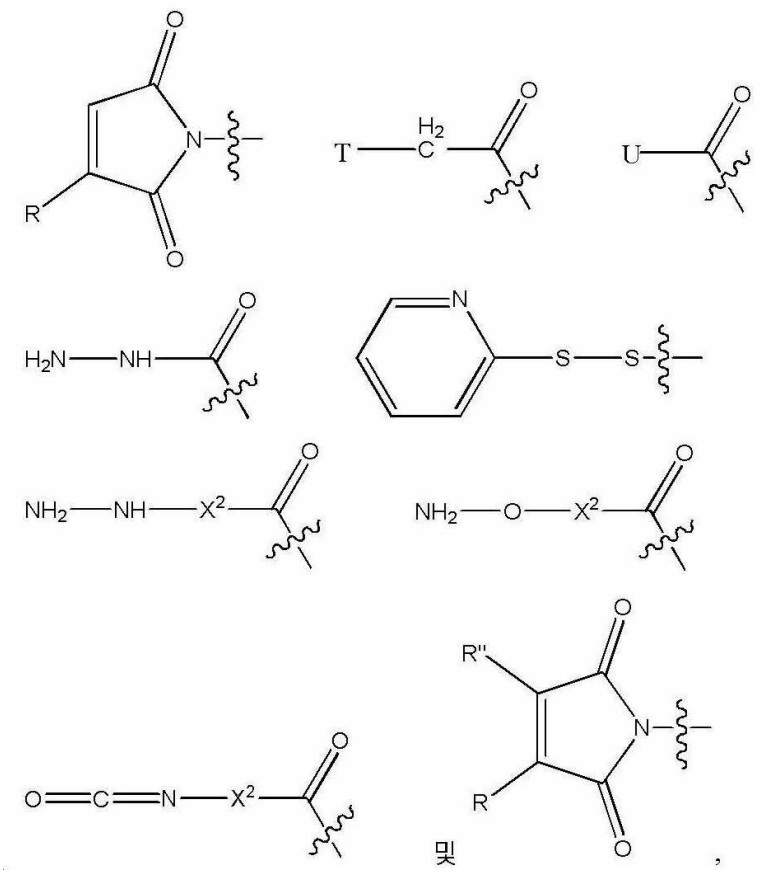
[1663]

[1664] 를 가지고;

[1665] 여기에서 고리는 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 O-결합된 치환기를 정의하고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 선택적으로 치환된 알킬이고; 하나의 R^7은 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴알킬, 선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬이고, 나머지 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{8A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 물결선은 약물 링커 구조의 잔여부와 D^+의 공유 결합을 표시하고, 선택적으로 각각의 치환된 알킬은 독립적으로 선택되고; 상기 글리코시다제 절단은 링커 약물 화합물로부터 제조된 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고, 상기 글리코시다제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 유도하고, 리간드 약

물 컨쥬게이트 화합물은 구현예 1D의 화학식 IA 구조를 가지고, 아래 첨자 p는 아래 첨자 p'으로 대체되고, 아래 첨자 p'은 1부터 24까지 범위를 가지는 수를 가지는 정수이다.

[1666] 36D. 구현예 35D의 약물 링커 화합물로서, L_B'-은

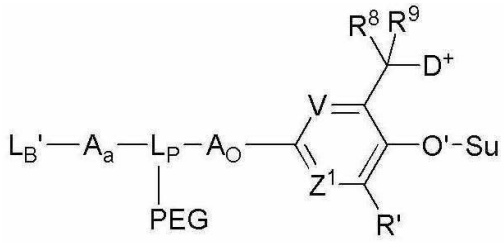


[1667] 및 ,

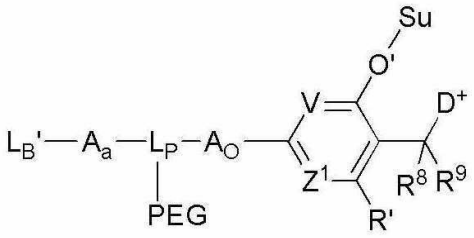
[1668] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 화합물:

[1669] 여기에서 R은 수소 또는 C_1-C_6 선택적으로 치환된 알킬이고; R"은 수소 또는 할로겐이거나 R 및 R'은 독립적으로 선택된 할로겐이고; T는 -Cl, -Br, -I, -O-메실 또는 -O-토실 또는 다른 설포네이트 이탈기이고; U는 -F, -Cl, -Br, -I, -O-N-숙시니미드, -O-(4-니트로페닐), -O-펜타플루오로페닐, -O-테트라플루오로페닐 또는 -O-C(=O)-OR^{57}이고; X^2는 C_1-$_{10}$ 알킬렌, C_3-C_8-탄화고리, -O-(C_1-C_6 알킬), -아릴렌-, C_1-C_{10} 알킬렌-아릴렌, -아릴렌-C_1-C_{10} 알킬렌, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_6-탄화고리)-, -(C_3-C_8 탄화고리)-C_1-C_{10} 알킬렌-, C_3-C_8-헤테로고리, -C_1-C_{10} 알킬렌-(C_3-C_8 헤테로고리)-, -C_3-C_8-헤테로고리)-C_1-C_{10} 알킬렌, -$(CH_2CH_2O)_u$ 또는 -$CH_2CH_2O)_u$-CH_2-이고, 아래 첨자 u는 1부터 10까지 범위를 가지는 정수이고, R^{57}은 C_1-C_6 알킬 또는 아릴이다.

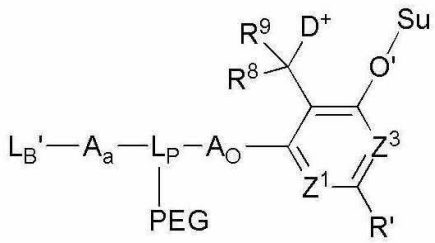
[1670] 37D. 구현예 35D의 약물 링커 화합물로서, 화학식 IIA 내지 IIB 중 하나의 구조



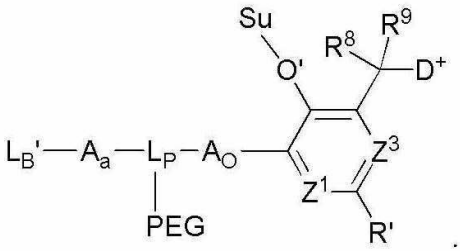
(화학식 IIA)



(화학식 IIB)

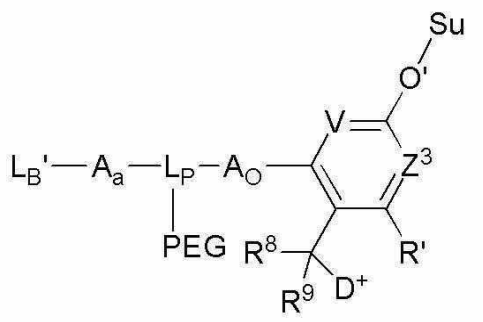


(화학식 IIC)

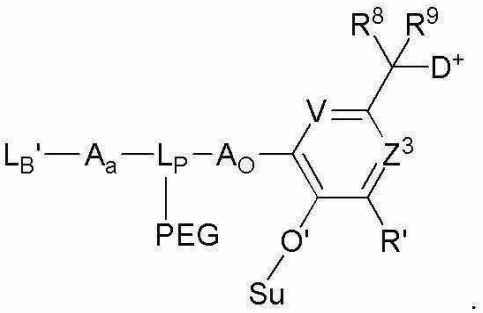


(화학식 IID)

[1671]



(화학식 IIE)

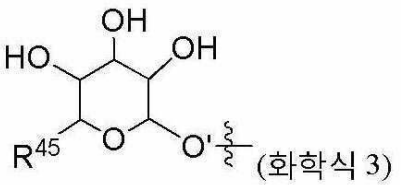


(화학식 IIF)

[1672]

[1673] 를 가지는, 화합물.

[1674] 38D. 구현예 35D 내지 37D 중 임의의 하나의 항체 링커 화합물로서, -O'-Su는 화학식 3의 구조



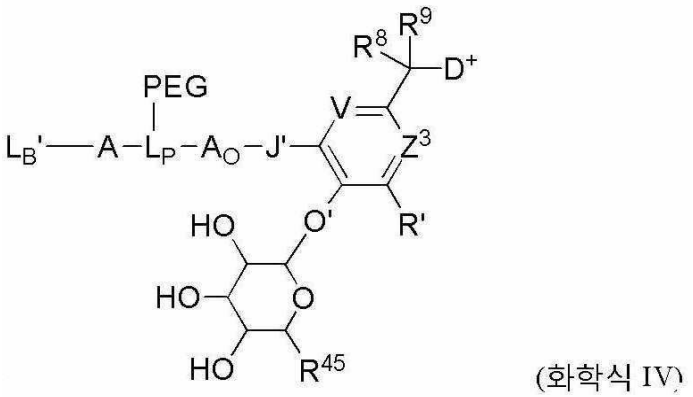
(화학식 3)

[1675]

[1676] 를 가지는, 화합물:

[1677] 여기에서 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부과 O'의 공유 결합을 나타내고, R^{45}는 $-CH_2OH$ 또는 $-CO_2H$이다.

[1678] 39D. 구현예 35D의 항체 링커 화합물로서, 화학식 IV의 구조



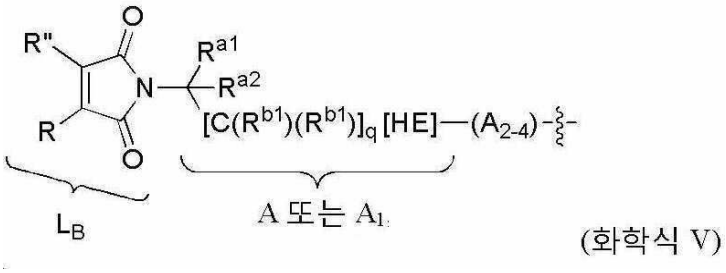
(화학식 IV)

[1679]

[1680] 를 가지는, 화합물:

[1681] 여기에서 J'는 -N(R^{33})-이고, R^{33}는 수소 또는 메틸이고; V 및 Z^3는 독립적으로 =CH- 또는 =N-이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^8는 수소이고; R^9은 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 선택적으로 치환된 페닐이고; R^{45}는 -CO_2H이다.

[1682] 40D. 구현예 35D의 항체 링커 화합물로서, 아래 첨자 a는 1이고, 화학식 IA의 L_B'-A-는 화학식 V의 구조



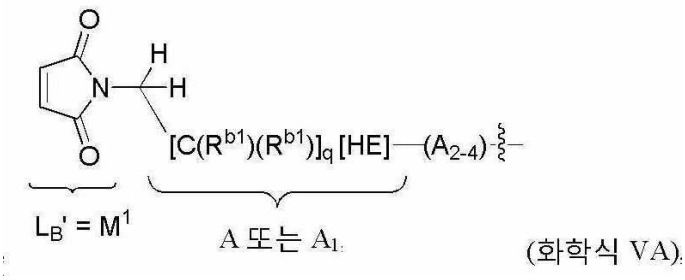
(화학식 V)

[1683]

[1684] 를 가지는, 화합물:

[1685] 여기에서 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]- 분체는 A 또는 A_1이고, A_1은 A의 서브유닛이고; A_{2-4}는 A의 조건부 서브유닛들이고; R은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R^{a1}는 수소, 선택적으로 치환된 알킬 또는 염기성 유닛 (BU)이고; R^{a2}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{a1} 및 R^{a2}가 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 질소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; HE는 조건부 가수분해 인핸서 (HE) 유닛이고; 아래 첨자 q는 0부터 6까지의 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^{b1}가 그들이 부착된 탄소(들)과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나 선호적으로 정의하거나, 하나의 R^{b1} 및 HE가 그들이 부착된 탄소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, 나머지 R^{b1}는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; BU는 -[C(R^1)(R^1)]-[C(R^2)(R^2)]$_r$-N(R^{22})(R^{23}) 또는 그의 산 부가 염의 구조를 가지고, 아래 첨자 r은 0, 1, 2 또는 3이고; 각각의 R^1은 독립적으로 수소 또는 C_1-C_4 알킬이거나, 두 개의 R^1이 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하고, 각각의 R^2는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, 두 개의 R^2가 그들이 부착된 탄소(들) 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 C_3-C_6 고리알킬을 정의하거나, 하나의 R^1 및 하나의 R^2가 그들이 부착된 탄소들 및 임의의 진입한 탄소들과 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬을 정의하고, 잔여 R^1 및 R^2은 정의된 바와 같으며; R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이거나 그들이 부착된 질소와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 정의하고, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산-불안정 보호기이고; 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부와 공유 결합의 부위를 표시한다.

[1686] 41D. 구현예 40D의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VA의 구조



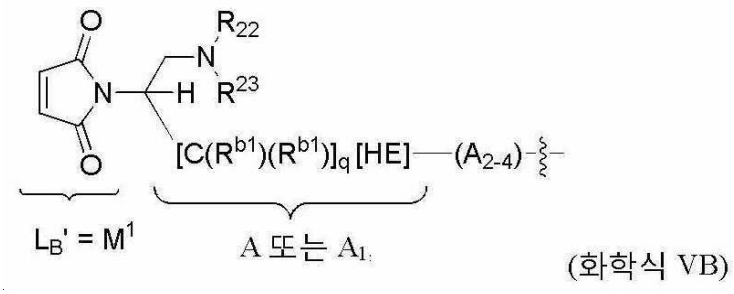
(화학식 VA)

[1687]

[1688] 를 가지는, 화합물:

[1689] 여기에서 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

[1690] 42D. 구현예 40D의 약물 링커 화합물로서, 화학식 V는 화학식 VB의 구조



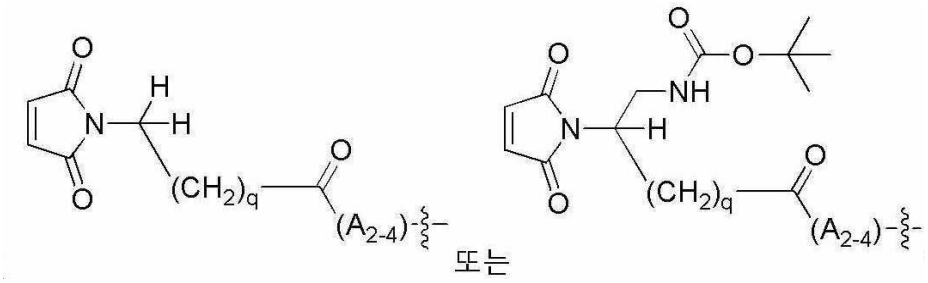
(화학식 VB)

[1691]

[1692] 를 가지는, 화합물:

[1693] 여기에서 R^{22} 또는 R^{23}는 수소이고, 나머지는 산-불안정 카바메이트 보호기이고; 아래 첨자 q는 0부터 4까지 범위를 가지는 정수이다.

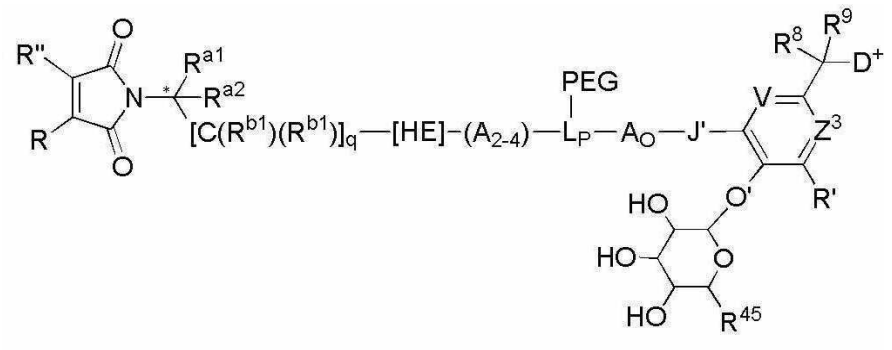
[1694] 43D. 구현예 41D 또는 42D의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VA 또는 화학식 VB는 각각 구조



[1695]

[1696] 를 가지는, 화합물.

[1697] 44D. 구현예 40D의 약물 링커 화합물로서, 화학식 VI의 구조



(화학식 VI)

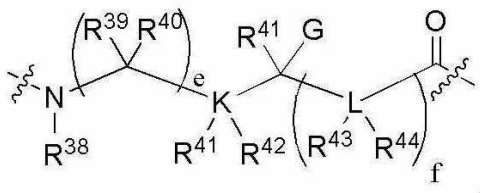
[1698]

[1699] 를 가지는, 화합물:

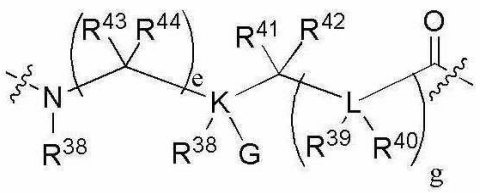
[1700] 여기에서 별표 (*)는 표시된 탄소에서 키랄성 또는 그의 부재를 지정하고; A_{2-4}는 A의 독립적으로 선택된 조건부 서브유닛들이고, 하나 이상의 이러한 서브유닛들이 존재할 때 -[C(R^{b1})(R^{b1})]$_q$-[HE]-가 A_1이고; R 및 R"은 수소이고 나머지는 수소 또는 클로로이고; R'은 수소 또는 전자 수용기이고; R^{a1}는 수소 또는 염기성 유닛 (BU)이고, BU는 -CH_2-N(R^{22})(R^{23})의 구조를 가지는 염기성 유닛 또는 그의 산 부가 염이고, R^{22} 및 R^{23}은 독립적으로 수소, 메틸 또는 에틸이거나, 둘 다가 그들이 부착하는 질소 원자와 함께 5개- 또는 6개-구성원으로 된 헤테로고리알킬을 포함하거나, R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고 다른 하나는 산 불안정 카바메이트 보호기이고; R^{a2}는 수소이고; 아래 첨자 q는 HE가 존재할 때 0부터 5까지 범위 또는 HE가 부재할 때 1부터 5까지 범위를 가지는 정수이고; 각각의 R^{b1}는 독립적으로 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; HE는 부재하거나 -C(=O)-이고; R^{45}는 -CO_2H이고; J'는 -NH-이고; V 및 Z^3는 =CH_2-이고; R^8는 수소이고; R^9는 수소 또는 메틸이다.

[1701] 45D. 구현예 44D의 약물 링커 화합물로서, 표시된 별표 (*) 탄소는 우세하게 해당 표시된 탄소가 키랄성을 가질 때 L-아미노산의 알파 탄소와 동일한 절대 입체 형태인, 화합물.

[1702] 46D. 구현예들 35D 내지 39D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, A 및 A_0는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지거나, 구현예들 6C 내지 9C 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, 각각의 A_{2-4}는 존재할 때 독립적으로 화학식 7 또는 화학식 8의 구조를 가지는, 화합물:



(화학식 7)



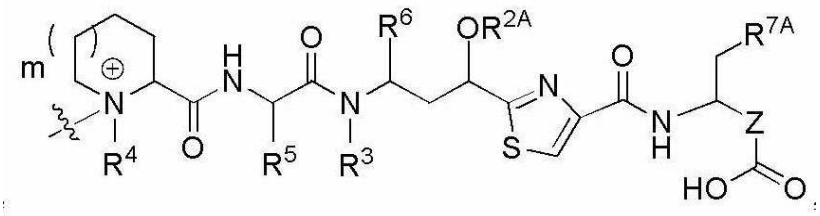
(화학식 8)

[1703]

[1704] 여기에서 물결선들은 컨쥬게이트 구조 내의 공유 부착을 표시하고, K 및 L은 독립적으로, K 또는 L이 O 또는 S일 때, K와의 R^{41} 및 R^{42} 또는 L과의 R^{43} 및 R^{44}이 부재하고, K 또는 L이 N일 때, K와의 하나의 R^{41}, R^{42} 또는 L과의 하나의 R^{42}, R^{43}이 부재하며, 두 개의 인접한 L이 독립적으로 N, O 또는 S로서 선택되지 않는 경우라면 C, N, O 또는 S이고; 아래 첨자들 e 및 f은 0부터 12까지의 범위를 가지는 독립적으로 선택된 정수들이고, 아래 첨자 g는 1부터 12까지의 범위를 가지는 정수이고; G는 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, -OH, R^{PR}가 적합한 보호기인 -OR^{PR}, -CO_2H, CO_2R^{PR}, R^{PR}가 독립적으로 보호기이거나 R^{PR}가 함께 적합한 보호기를 형성하는 -N(R^{PR})(R^{PR}) 또는 R^{45}, R^{46} 중 하나가 수소 또는 R^{PR}가 적합한 보호기인 R^{PR}이고, 나머지는 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬인 -N(R^{PR})(R^{PR})이고; R^{38}은 수소 또는 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬이고; R^{39} 내지 R^{44}는 독립적으로 수소, 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이거나, R^{39}, R^{40} 둘 다가 그들이 부착된 탄소와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{41}, R^{42}는 K가 C일 때 그들이 부착된 K와 함께 또는 R^{43}, R^{44}는 L이 탄소 원자일 때 그들이 부착된 L와 함께 C_3-C_6 고리알킬을 포함하거나, R^{40} 및 R^{41}, 또는 R^{40} 및 R^{43}, 또는 R^{41} 및 R^{43}은 그들이 부착된 탄소 원자 또는 헤테로원자 및 이들 탄소 원자들 사이에 진입한 원자들 및/또는 헤테로원자들와 함께 K가 O 또는 S일 때, R^{41} 및 R^{42}가 부재하고, K가 N일 때, R^{41}, R^{42} 중 하나가 부재하고, L이 O 또는 S일 때, R^{43} 및 R^{44}가 부재하고, L이 N일 때 R^{43}, R^{44} 중 하나가 부재한 경우라면, 5개- 또는 6개-구성원으로 된 고리알킬 또는 헤테로고리알킬을 포함하거나, A_0는 알파-아미노, 베타-아미노 또는 또 다

른 아민-포함 산에 해당하는 구조를 가진다.

[1705] 47D. 구현예들 35D 내지 46D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

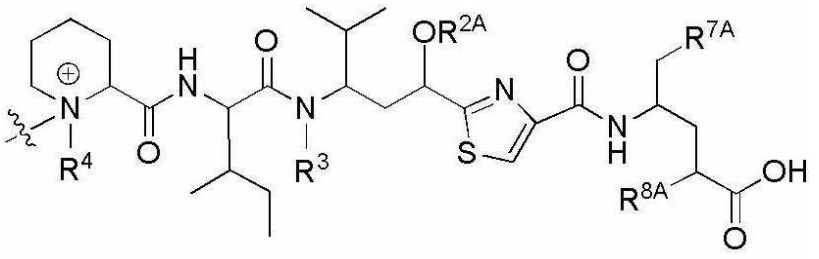


[1706]

[1707] 를 가지는, 화합물:

[1708] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1709] 48D. 구현예 47D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

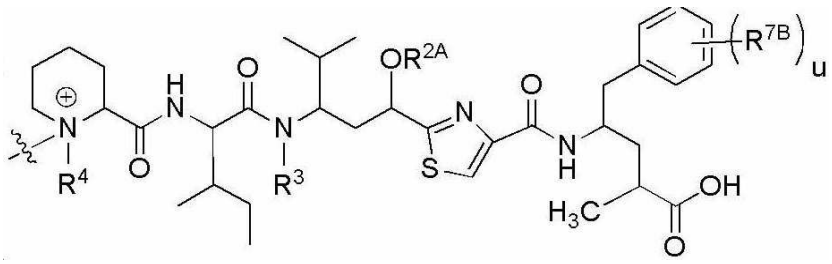


[1710]

[1711] 를 가지는, 화합물:

[1712] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1713] 49D. 구현예 50D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

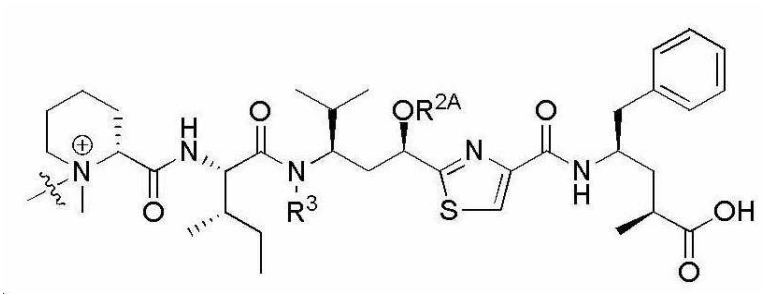


[1714]

[1715] 를 가지는, 화합물:

[1716] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1717] 50D. 구현예 49D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조



[1718]

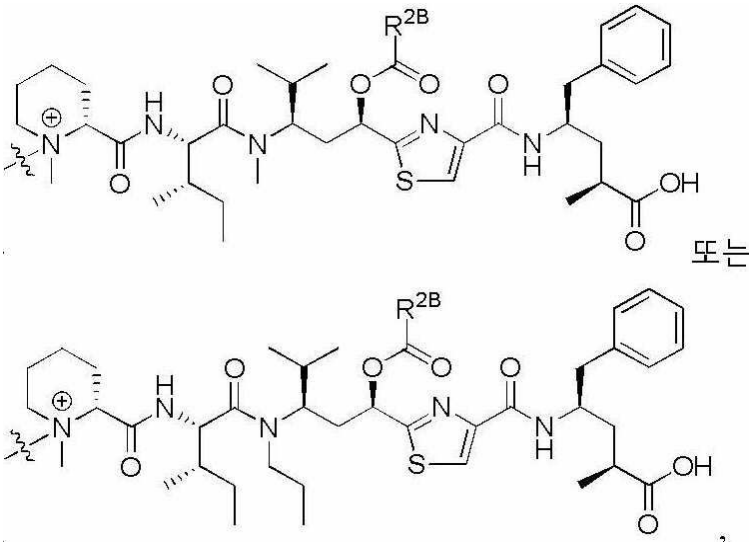
[1719] 를 가지는, 화합물.

[1720] 51D. 구현예들 47D 내지 50D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 화합물.

[1721] 52D. 구현예들 47D 내지 50D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2-CH=CH_2$인, 화합물.

[1722] 53D. 구현예 49D의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 0이거나, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2-CH=CH_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$이고, R^{2B}는 $-CH_3$이고, R^3는 $-CH_3$이고, 아래 첨자 u는 1이고, R^{7A}는 -OH인, 화합물.

[1723] 54D. 구현예 49D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

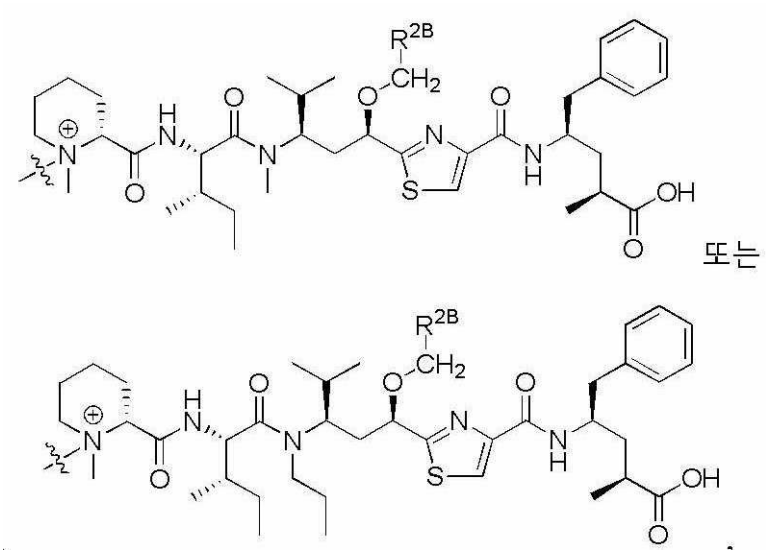


[1724]

[1725] 를 가지는, 화합물:

[1726] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1727] 55D. 구현예 49D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

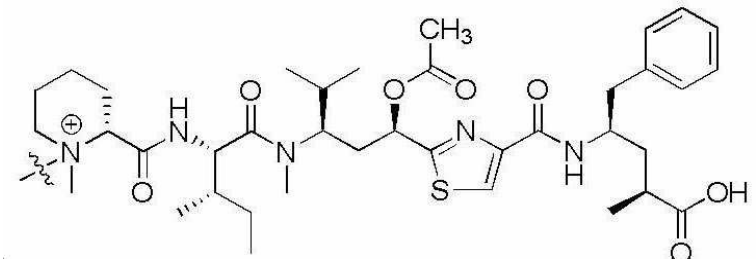


[1728]

[1729] 를 가지는, 화합물:

[1730] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이고, R^{2B}는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[1731] 56D. 구현예 49D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

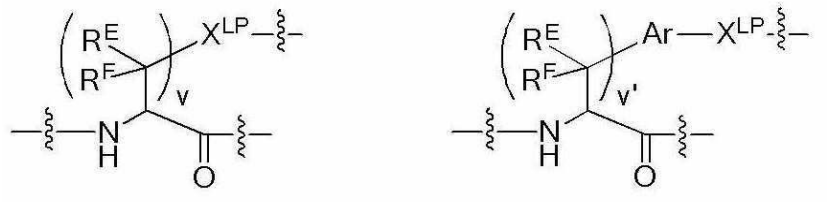


[1732]

[1733] 를 가지는 튜불리신 M의 약물 유닛인, 화합물.

[1734] 57D. 구현예 35D 내지 56D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, L^P는 선택적으로 치환된, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 알칸디오산, 황-치환된 아미노알칸산, 디아미노알칸올, 아미노알칸디올, 하이드록시 치환된 알칸디오산, 하이드록시 치환된 아미노알칸산 또는 황-치환된 아미노알칸올 잔기이고, 황 치환기는 환원되거나 산화된 형태이거나, L_P는 리신, 아르기닌, 아스파라진, 글루타민, 오르니틴, 시트룰린, 시스테인, 호모시스테인, 페니실라민, 트레오닌, 세린, 글루탐산, 아스파트산, 타이로신, 히스티딘 또는 트립토판의 아미노산 잔기이고, 아미노산은 D- 또는 L-입체 형태인, 화합물.

[1735] 58D. 구현예 57D의 약물 링커 화합물로서, 아미노알칸디오산, 디아미노알칸산, 황-치환된 아미노알칸산 또는 하이드록시 치환된 아미노알칸산 잔기는 화학식 A 또는 화학식 B의 구조

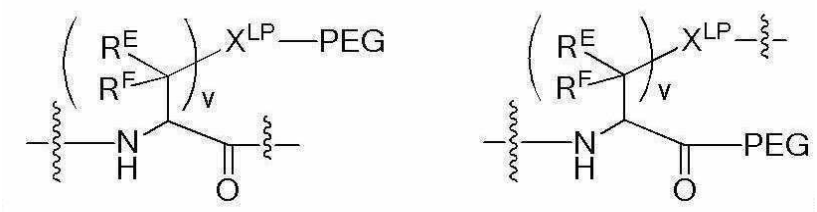


[1736]

[1737] 를 가지는, 화합물:

[1738] 여기에서 아래 첨자 v는 1부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 v'는 0부터 4까지의 범위를 가지는 정수이고; X^{LP}는 -O-, $-NR^{LP}-$, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2-$, -C(=O)-, $-C(=O)N(R^{LP})-$, $-N(R^{LP})C(=O)N(R^{LP})-$ 및 $-N(R^{LP})C(=NR^{LP})N(R^{LP})-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{LP}는 독립적으로 수소 및 선택적으로 치환된 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R^{LP} 중 두 개는 그들이 진입한 원자들와 함께 헤테로고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^{LP}은 이전에 정의된 바와 같고; Ar은 선택적으로 치환된 아릴렌 또는 헤테로아릴렌이고; 각각의 R^E 및 R^F는 독립적으로 -H, 선택적으로 치환된 알킬, 선택적으로 치환된 아릴 및 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 그들이 부착된 동일한 탄소와 함께 R^E 및 R^F 또는 이들 탄소들과 함께 인접한 탄소들로부터 나온 R^E 및 R^F는 선택적으로 치환된 고리알킬을 정의하고, 임의의 잔여 R^E 및 R^F 치환기들은 이전에 정의된 바와 같고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A 또는 화학식 B의 공유 부착을 표시한다.

[1739] 59D. 구현예들 35D 내지 56D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, $-L_P(PEG)-$은 화학식 A1 또는 A2의 구조



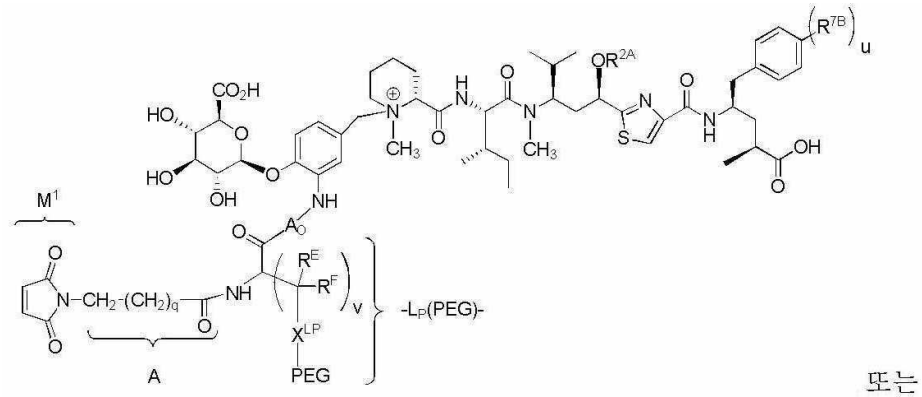
(화학식 A1) (화학식 A2)

[1740]

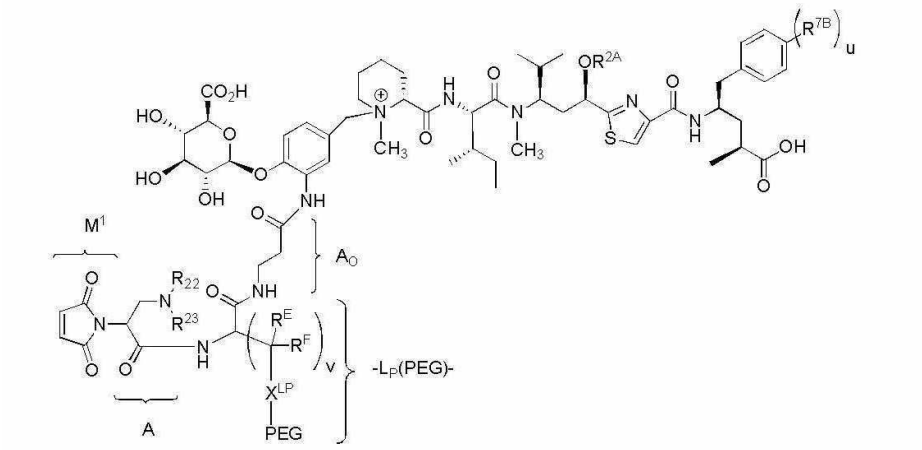
[1741] 를 가지는, 화합물:

[1742] 여기에서 X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F는 독립적으로 -H 및 $-C_1-C_4$ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 물결선들은 약물 링커 화합물 구조 내의 화학식 A1 또는 화학식 A2의 공유 부착을 표시한다.

[1743] 60D. 구현예 35D의 약물 링커 화합물로서, 구조



또는



[1744]

[1745] 로 나타내는, 화합물:

[1746] 여기에서 R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬, 불포화 C_2-C_4 알킬, -C(=O)R^{2B}이고, R^{2B}는 C_1-C_4 알킬이고; A_O는 부재하거나 아민-포함 산 잔기이고; 아래 첨자 p는 1부터 8까지 범위를 가지는 수이고; 아래 첨자 q는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; 아래 첨자 v는 1부터 4까지 범위를 가지는 정수이고; R^{7B}는 존재할 때 -OH이고; X^{LP}는 -O-, -NH, -S- 및 -C(=O)-로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^E 및 R^F은 독립적으로 -H, 및 C_1-C_4 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22} 및 R^{23}은 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

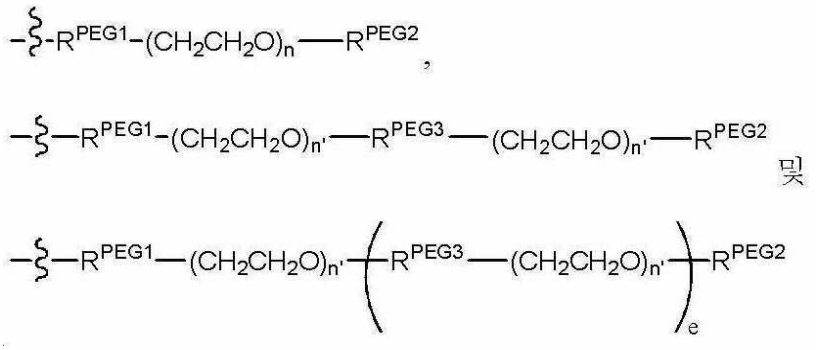
[1747] 61D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 포화 C_1-C_4 알킬 또는 불포화 C_3-C_4 알킬이고, 포화 C_1-C_4 알킬은 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH_2CH_3$이고, 불포화 C_3-C_4 알킬은 $-CH_2CH=CH_2$ 또는 $-CH(CH_3)CH=CH_2$인, 화합물.

[1748] 62D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-C(O)CH_3$인, 화합물.

[1749] 63D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH_3$인, 화합물.

[1750] 64D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, R^{2A}는 $-CH_2CH=CH_2$인, 화합물.

[1751] 65D. 구현예들 35D 내지 64D 중 임의의 하나의 약물 링커 화합물로서, PEG는

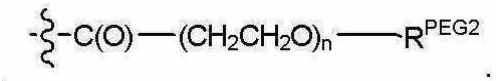


[1752]

[1753] 로 이루어진 군으로부터 선택된 구조를 가지는, 화합물:

[1754] 여기에서 물결선은 병렬 연결기 유닛 (L_p)의 X^{LP}와 부착 부위를 표시하고; R^{PEG1}는 조건부 PEG 부착 유닛이고; R^{PEG2}는 PEG 캡핑 유닛이고; R^{PEG3}는 PEG 결합 유닛이고; 아래 첨자 n은 2부터 72까지의 범위를 가지고; 각각의 아래 첨자 n'은 독립적으로 1부터 72까지 범위로부터 선택되고; 아래 첨자 e는 2부터 5까지의 범위를 가진다.

[1755] 66D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, $-X^{LP}$-PEG는 구조

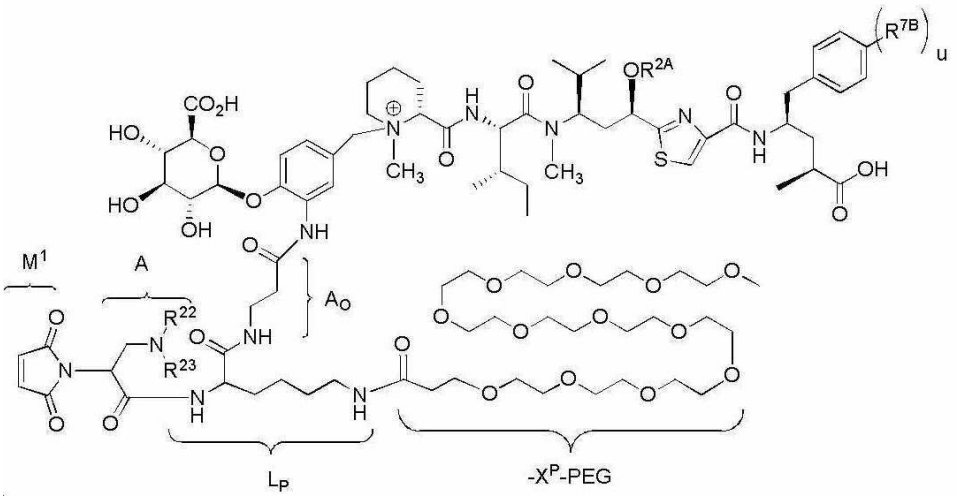


[1756]

[1757] 를 가지는, 화합물.

[1758] 67D. 구현예 66D의 약물 링커 화합물로서, 아래 첨자 n은 12이고, R^{PEG2}는 수소 또는 $-CH_3$인, 화합물.

[1759] 68D. 구현예 60D의 약물 링커 화합물로서, 구조

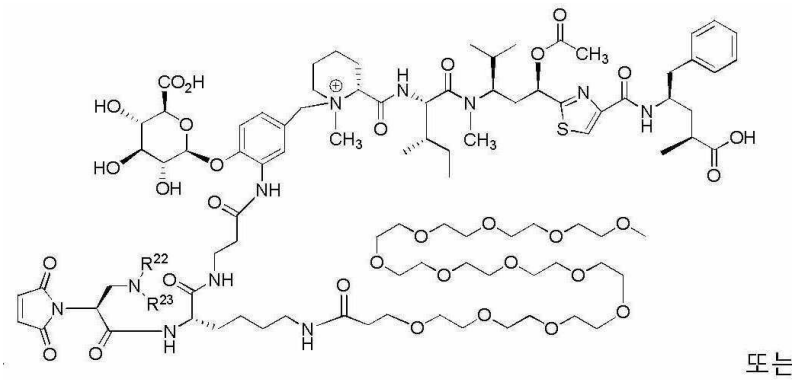


[1760]

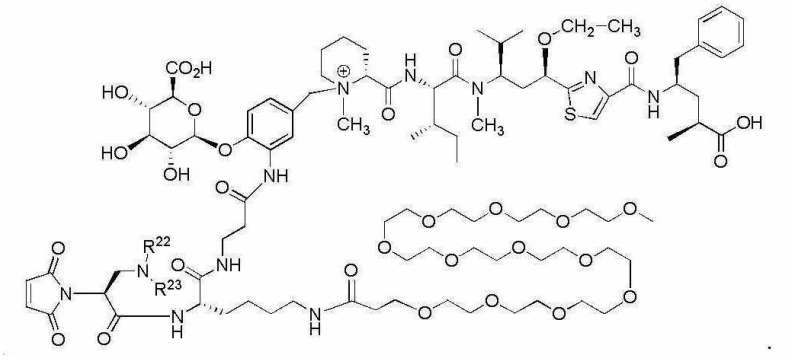
[1761] 를 가지는, 화합물:

[1762] 여기에서 아래 첨자 u는 0 또는 1이고; R^{7B}는 존재할 때, -OH이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OC(O)CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2CH=CH_2$이다.

[1763] 69D. 구현예 68D의 약물 링커 화합물로서, 구조



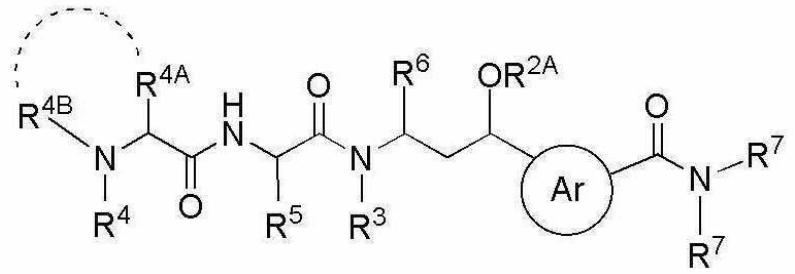
또는



[1764]

[1765] 를 가지는, 화합물:

[1766] 70D. 튜불리신 화합물로서, 구조

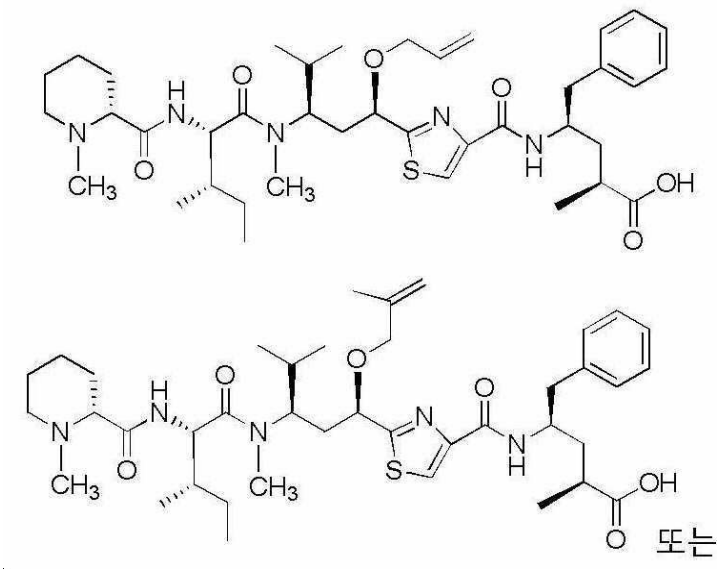


[1767]

[1768] 를 가지는, 화합물:

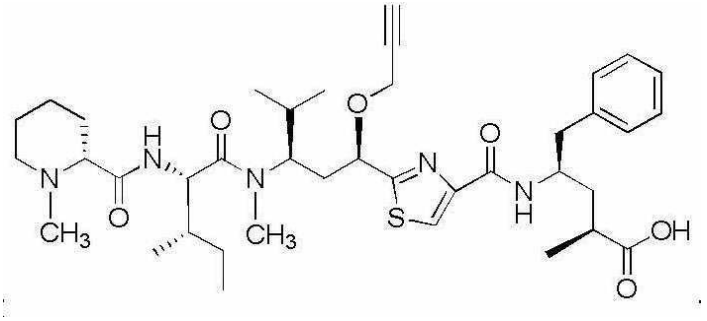
[1769] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 선택적으로 치환된 불포화 알킬이고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이다.

[1770] 71D. 구현예 70D의 튜불리신 화합물로서, 구조



또는

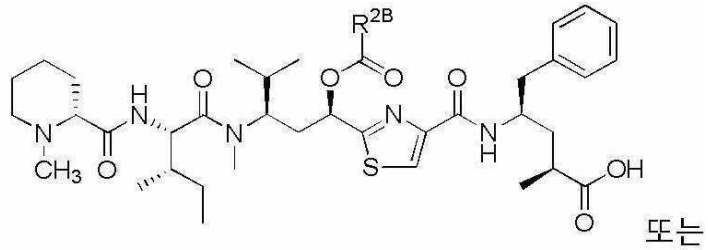
[1771]



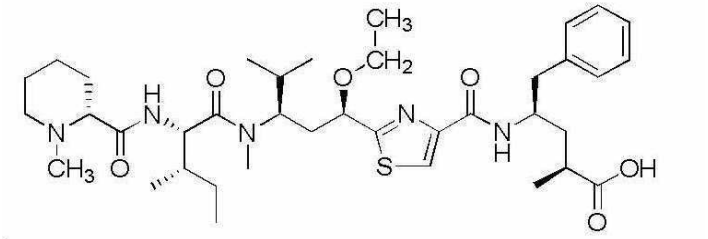
[1772]

[1773] 를 가지는, 화합물:

[1774] 72D. 튜불리신 화합물로서, 구조



또는



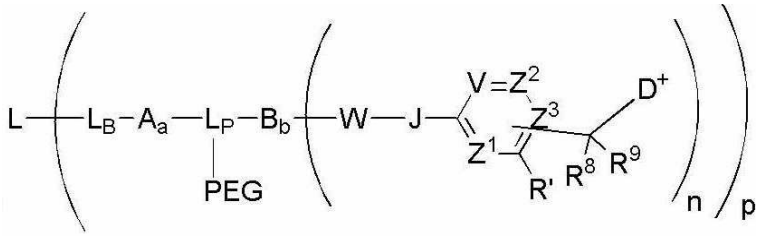
[1775]

[1776] 를 가지는, 화합물:

[1777] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1778] 73D. 약물 링커 화합물을 제조하는 방법으로서, 구현예 70D, 71D 또는 72D의 튜불리신 화합물을 링커 유닛 전구체로 사차화하는 단계를 포함하는, 방법.

[1779] 74D. 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화학식 D의 구조



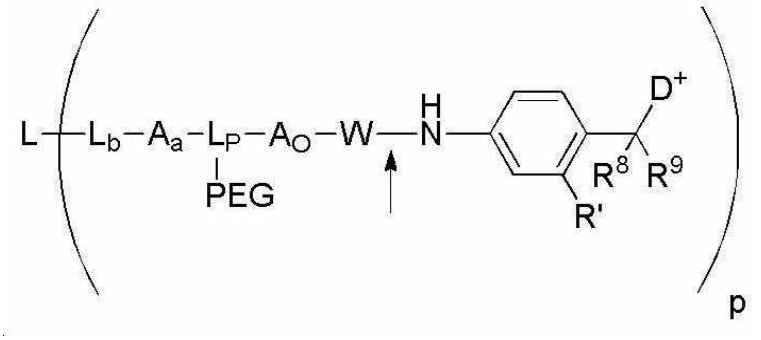
(화학식 D)

[1780]

[1781] 로 나타내는, 조성물:

[1782] 여기에서 L은 항체 리간드 유닛이고, 이로써 항체 약물 컨쥬게이트를 정의하고; L_B는 리간드 공유 결합 유닛이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a는 0 또는 1이고; 아래 첨자 b는 0 또는 1이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 =C(R^{24})-이고; R'은 수소, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기이고; J는 선택적으로 질소로 치환된 헤테로원자이고, 바람직하게 J는 -N(R^{33})-이고; W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 상기 프로테아제 절단은 조성물의 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시하고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이다.

[1783] 75D. 구현예 74D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 구조

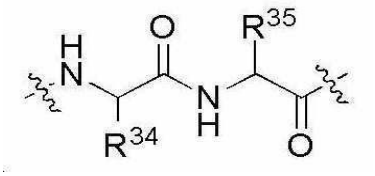


[1784]

[1785] 로 나타내는, 조성물:

[1786] 여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 또는 선호적으로 절단가능한 아미드 결합이다.

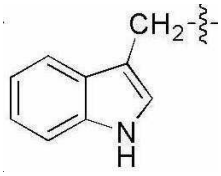
[1787] 76D. 구현예 74D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 디펩타이드는 구조



[1788]

[1789] 를 가지는, 조성물:

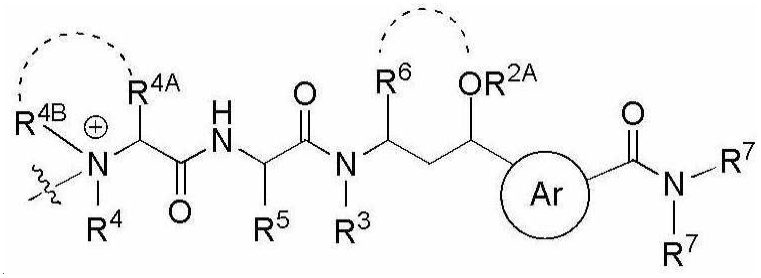
[1790] 여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조



[1791]

[1792] 를 가지고, R^{35}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 A와 또는 L_B 또는 L_B'와 공유 결합을 표시하고, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 J와 공유 결합을 표시한다.

[1793] 77D. 구현예 74D, 75D 또는 76D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)은 바람직하게 구조

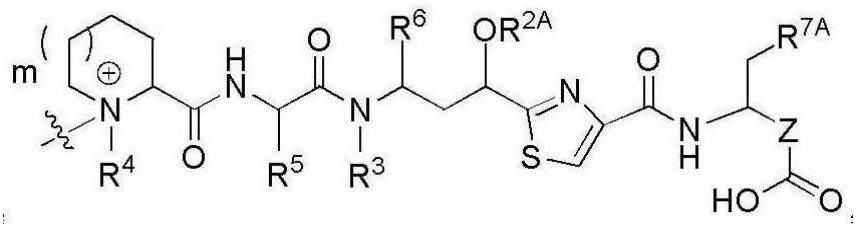


[1794]

[1795] 를 가지는, 조성물:

[1796] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 컨쥬게이트 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[1797] 78D. 구현예 77D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

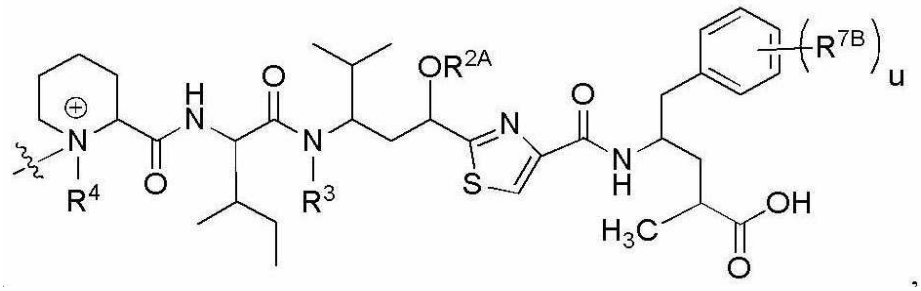


[1798]

[1799] 를 가지는, 조성물:

[1800] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1801] 79D. 구현예 78D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (-D^+)은 구조

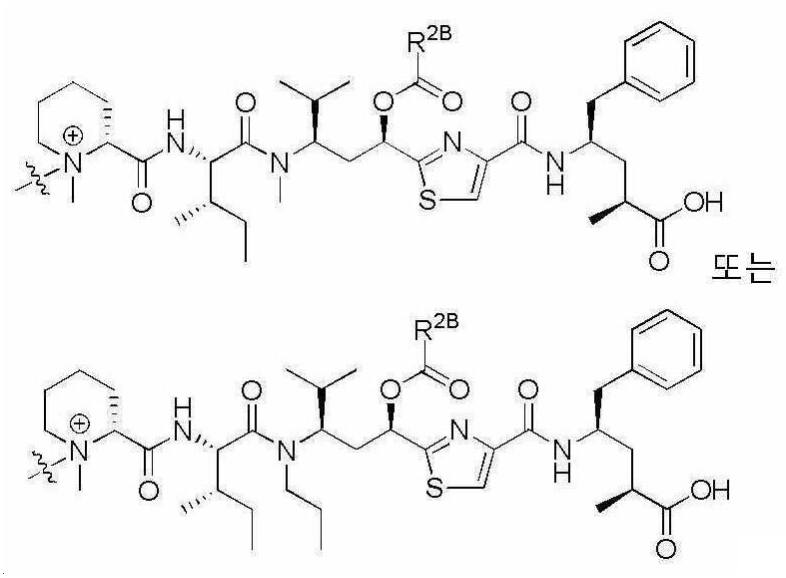


[1802]

[1803] 를 가지는, 조성물:

[1804] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1805] 80D. 구현예 79D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

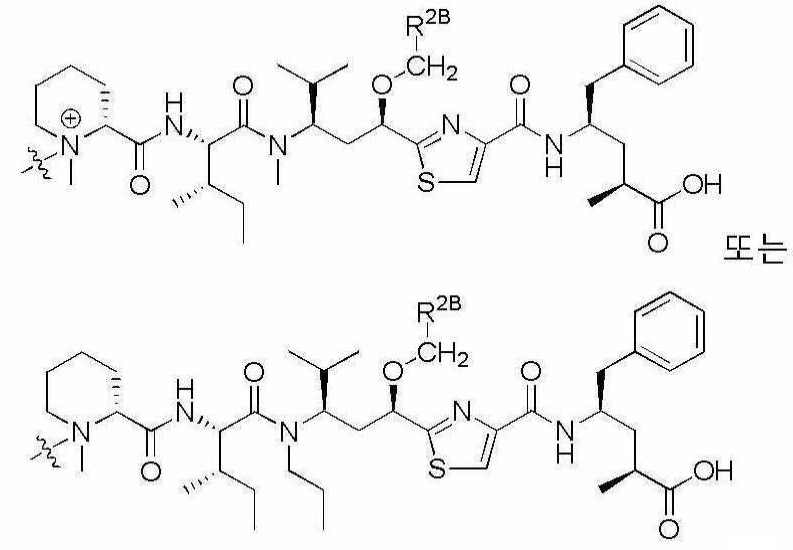


[1806]

[1807] 를 가지는, 조성물.

[1808] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1809] 81D. 구현예 80D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛은 구조

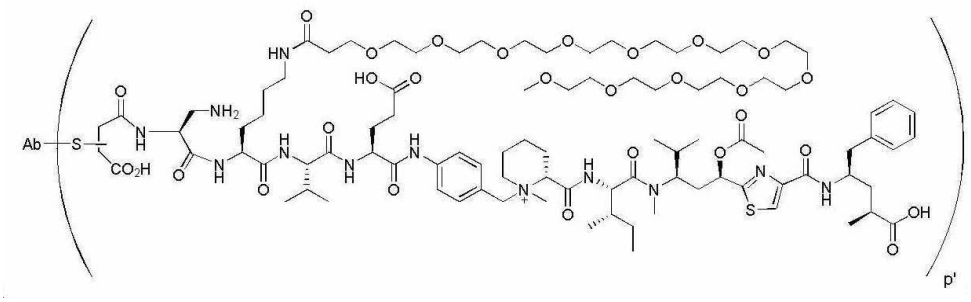


[1810]

[1811] 를 가지는, 조성물:

[1812] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이고, R^{2B}는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

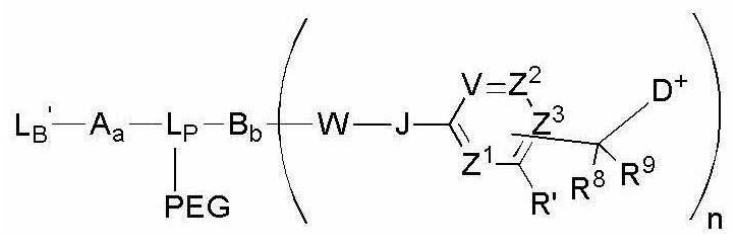
[1813] 82D. 구현예 74D의 리간드 약물 컨쥬게이트 조성물로서, 화합물은 구조



[1814]

[1815] 로 나타내는, 조성물.

[1816] 83D. 약물 링커 화합물로서, 구조

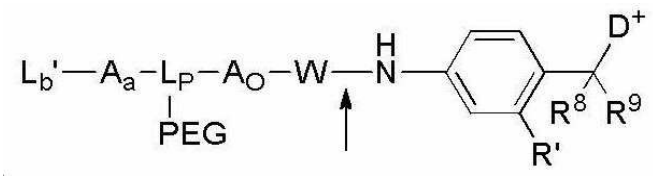


[1817]

[1818] 로 나타내는, 화합물:

[1819] 여기에서 L_B'은 리간드 공유 결합 유닛 전구체이고; L_P는 병렬 연결기 유닛이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 유닛이고; 아래 첨자 a는 0 또는 1이고; 아래 첨자 b는 0 또는 1이고; A는 첫 번째 조건부 스트레처 유닛이고, A가 부재할 때 아래 첨자 a가 0이 되거나 A가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 독립적으로 선택된 서브유닛들 (A_1, A_2, A_3, A_4)를 포함하고; B는 분지 유닛 또는 두 번째 조건부 스트레처 유닛 (A_0)이고, B가 부재할 때 아래 첨자 b가 0이 되거나 B가 존재할 때 1이 되고, 선택적으로 A와 독립적으로 두 개, 세 개 또는 네 개의 서브유닛들을 포함하고; 아래 첨자 n이 2, 3 또는 4일 때 아래 첨자 b은 1이고 B는 분지이거나, 아래 첨자 n이 1일 때 아래 첨자 b는 0 또는 1이고 B는 A_0이고; V, Z^1, Z^2 및 Z^3은 =N- 또는 =C(R^{24})-이고, R^{24}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는 할로겐, $-NO_2$, -CN 또는 다른 전자 수용기 또는 $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기 또는 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, 하나 및 단 하나의 R^{24}가 -C(R^8)(R^9)-D^+이고, -C(R^8)(R^9)-D^+는 해당 가변기가 =C(R^{24})-일 때 V, Z^1 및 Z^3 중 하나와 결합되는 경우라면, 적어도 V, Z^1 및 Z^3 중 적어도 하나는 =C(R^{24})-이고; R'은 수소, $-OCH_3$ 또는 다른 전자 공여기이고; J는 선택적으로 질소로 치환된 헤테로원자이고, 바람직하게 J는 -N(R^{33})-이고, R^{33}은 수소 또는 메틸이고; W는 아미드 결합을 통해 J와 공유 부착된 아미노산 서열을 포함하는 펩타이드이고, 해당 아미드 결합은 프로테아제에 의해 절단가능하고, 상기 프로테아제 절단은 약물 링커 화합물로부터 또는 약물 링커 화합물로부터 제조된 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물로부터 튜불리신 화합물 (D)의 방출을 개시하고, 리간드 약물 컨쥬게이트 화합물은 아래 첨자 p가 아래 첨자 p'으로 대체된 구현예 74D의 화학식 1D 구조를 가지고; 아래 첨자 p는 1부터 24까지의 범위를 가지는 정수이다.

[1820] 84D. 구현예 83D의 약물 링커 화합물로서, 구조

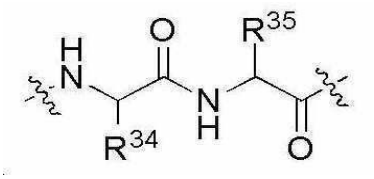


[1821]

[1822] 로 나타내는, 화합물:

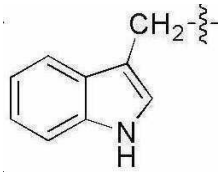
[1823] 여기에서 W는 디펩타이드로 구성되거나 이를 포함하고, 디펩타이드는 W의 말단부에 존재하고, 표시된 결합은 자유 순환하는 혈청 프로테아제들과 비교하여 세포내 프로테아제에 의해 특이적으로 또는 선호적으로 절단가능한 아미드 결합이다.

[1824] 85D. 구현예 84D의 약물 링커 화합물로서, 디펩타이드는 구조

[1825] 

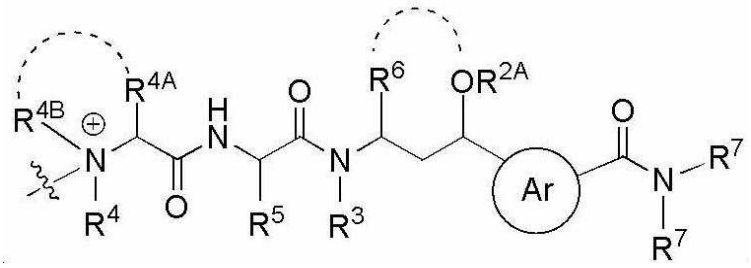
[1826] 를 가지는, 화합물:

[1827] 여기에서 R^{34}는 벤질, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, 세크-부틸, $-CH(OH)CH_3$ 또는 구조

[1828] 

[1829] 를 가지고, R^{35}은 메틸, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=O)NH_2$, $-(CH_2)_3NH(C=NH)NH_2$ 또는 $-(CH_2)_2CO_2H$이고, 디펩타이드 N-말단에서 물결선은 A_0의 존재 또는 부재에 의존하여 A_0 또는 L_p와 공유 결합을 표시하고, 디펩타이드 C-말단에서 물결선은 상기 아미드 결합의 질소와 공유 결합을 표시한다.

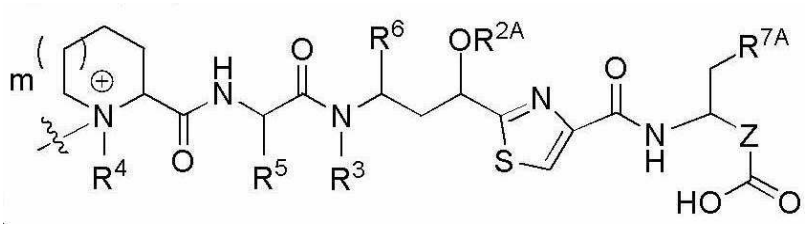
[1830] 86D. 구현예 83D, 84D 또는 85D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 (D^+)은 바람직하게 구조

[1831] 

[1832] 를 가지는, 화합물:

[1833] 여기에서 곡선의 점선들은 조건부 고리화들을 표시하고; R^{2A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^{2A}는 이와 부착된 산소와 함께 -OH가 아닌 O-결합된 치환기를 정의하거나, R^{2A}는 R^6 및 산소 원자 사이에 곡선의 점선에 의해 표시된 바와 같이 R^6가 해당 산소 원자와 결합될 때 부재하여 산소-포함 헤테로고리알킬을 정의하고; 고리화 Ar은 5개-구성원으로 된 질소-헤테로아릴렌을 나타내고, 해당 헤테로아릴렌에 표시된 필수 치환기들은 잔여 위치들에서 조건부 치환과 서로 1,3-연관성을 가지고; R^3는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고; R^4, R^5 및 R^6은 독립적으로 선택된, 선택적으로 치환된 알킬이거나, R^6는 R^{2A}가 부재하는 $-OR^{2A}$ 분체의 산소 원자와 결합되고, R^4 및 R^5는 이전에 정의된 바와 같고; R^{4A}는 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, R^{4B}는 선택적으로 치환된 알킬이거나 둘 다가 그들이 부착된 질소와 함께, R^{4A} 및 R^{4B} 사이에 곡선의 점선으로 표시된 바와 같이 선택적으로 치환된 사차화 질소 헤테로고리알킬을 정의하고; 하나의 R^7은 수소 또는 선택적으로 치환된 알킬이고, 나머지 R^7은 선택적으로 치환된 아르알킬 또는 헤테로아르알킬이고; 물결선은 약물 링커 화합물 구조의 잔여부와 D^+ 구조의 공유 결합을 표시한다.

[1834] 87D. 구현예 86D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

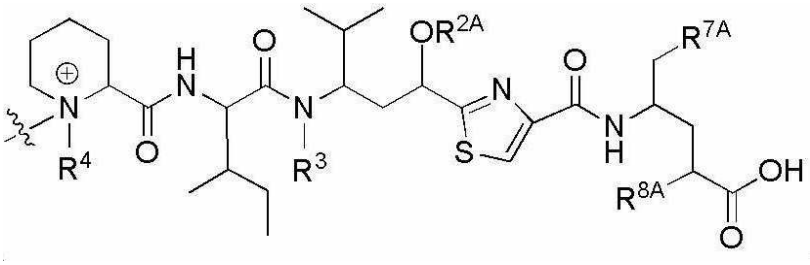


[1835]

[1836] 를 가지는, 화합물:

[1837] 여기에서 아래 첨자 m은 0 또는 1이고; Z는 선택적으로 치환된 알킬렌 또는 선택적으로 치환된 알케닐렌이고; R^{7A}는 선택적으로 치환된 아릴 또는 선택적으로 치환된 헤테로아릴이다.

[1838] 88D. 구현예 87D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

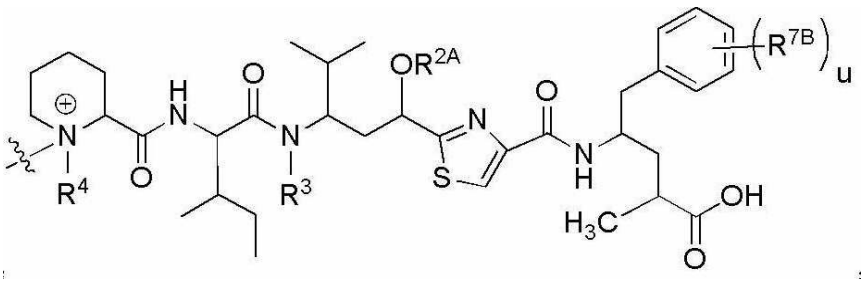


[1839]

[1840] 를 가지는, 화합물:

[1841] 여기에서 R^{7A}는 선택적으로 치환된 페닐이고, R^8은 수소 또는 메틸이다.

[1842] 89D. 구현예 88D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

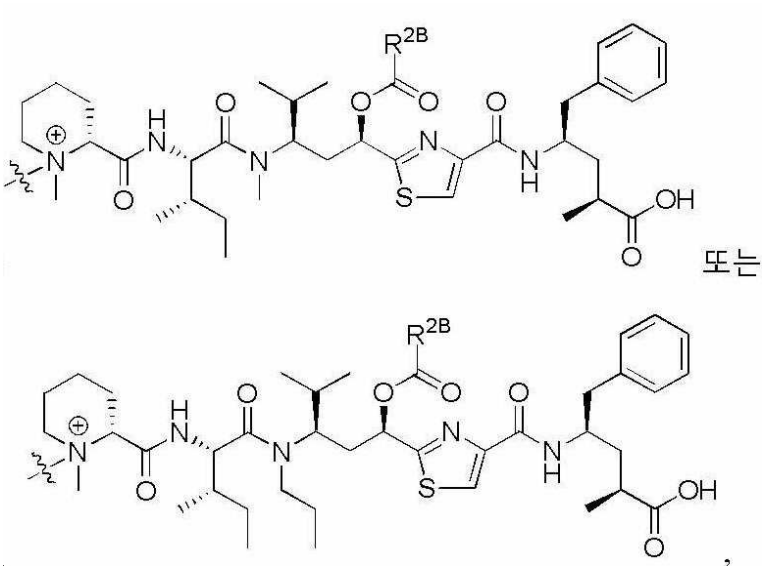


[1843]

[1844] 를 가지는, 화합물:

[1845] 여기에서 R^4는 메틸이고; 아래 첨자 u는 0, 1 또는 2이고; R^3는 H, 메틸, 에틸, 프로필, $-CH_2-OC(O)R^{3A}$, $-CH_2CH(R^{3B})C(O)R^{3A}$ 또는 $-CH(R^{3B})C(O)NHR^{3A}$이고, R^{3A}는 C_1-C_6 알킬이고, R^{3B}는 H 또는 R^{3A}로부터 독립적으로 선택된 C_1-C_6 알킬이고; R^{2A}는 이와 부착된 산소 원자와 함께 $-OCH_2OCH_2R^{2B}$, $-OCH_2R^{2B}$, $-OC(O)R^{2B}$, $-CH_2OC(O)R^{2B}$, $-OC(O)N(R^{2B})(R^{2C})$ 및 $-OCH_2C(O)N(R^{2B})(R^{2C})$로 이루어진 군으로부터 선택된 O-결합 치환기이고, R^{2B} 및 R^{2C}는 H, C_1-C_6 알킬 및 C_2-C_6 알케닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고; 각각의 R^{7B}는 존재할 때, 독립적으로 -OH 또는 $-OCH_3$이다.

[1846] 90D. 구현예 89D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

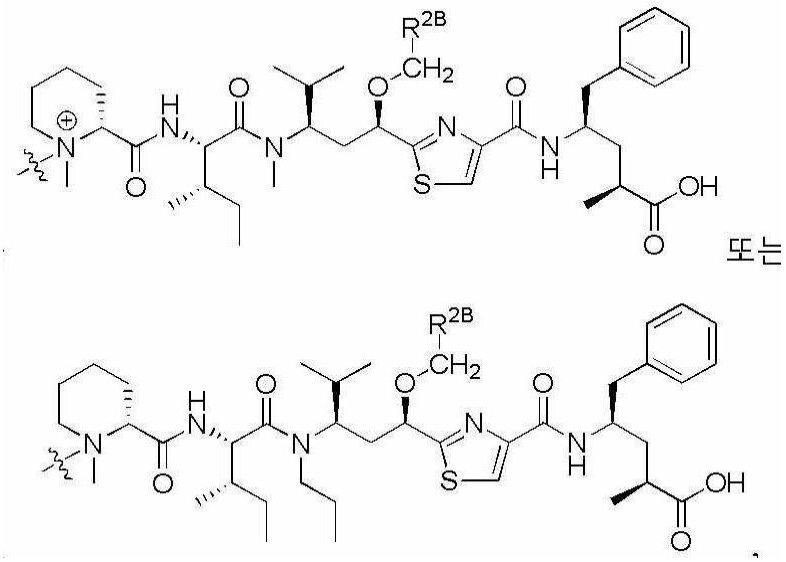


[1847]

[1848] 를 가지는, 화합물:

[1849] 여기에서 R^{2B}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$ 또는 $-CH_2C(CH_3)_3$이다.

[1850] 91D. 구현예 89D의 약물 링커 화합물로서, 사차화 튜불리신 약물 유닛 ($-D^+$)은 구조

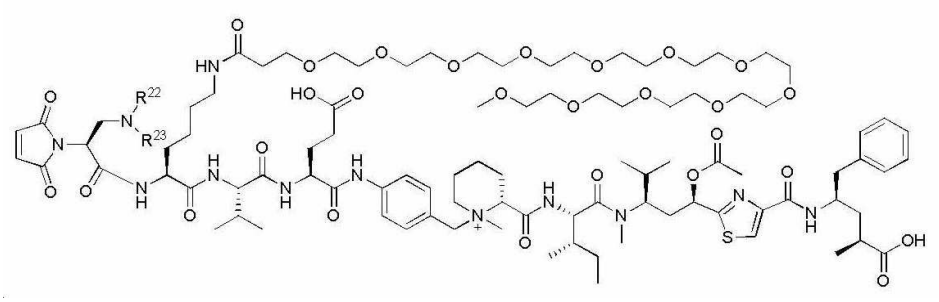


[1851]

[1852] 를 가지는, 화합물:

[1853] 여기에서 R^{2B}는 수소, 메틸 또는 $-OCH_3$이고, R^{2B}는 $-OCH_2CH=CH_2$ 또는 $-OCH_2C(CH_3)=CH_2$이다.

[1854] 92D. 구현예 83D의 약물 링커 화합물로서, 구조



[1855]

[1856] 를 가지는, 화합물:

[1857] 여기에서 R^{22}, R^{23} 중 하나는 수소이고, 나머지는 산 불안정 보호기이거나, R^{22} 및 R^{23}은 그들이 부착된 질소와 함께 산 부가 염으로서 선택적으로 양성자 부가된 각각 수소이다.

[1858] 93D. 구현예들 1D 내지 34D 및 78D 내지 86D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 및 하나 이상의 부형제들을 포함하는 제형물.

[1859] 94D. 구현예 93D의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체인, 제형물.

[1860] 95D. 구현예 94D의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물 전구체는 개체에게 정맥내 주사용 용액으로서 재구성에 적합한 고체인, 제형물.

[1861] 96D. 구현예 94D의 제형물로서, 약제학적으로 허용가능한 제형물은 개체에게 정맥내 주사에 적합한 액체인, 제형물.

[1862] 97D. 구현예들 94D, 95D 또는 96D의 제형물로서, 리간드 약물 컨쥬게이트는 약제학적으로 허용가능한 제형물 또는 그의 전구체에 과다증식성 병태의 치료를 위한 유효량으로 존재하는, 제형물.

[1863] 98D. 과다증식성 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 구현예들 1D 내지 35D 및 74D 내지 82D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트의 유효량을 상기 질환 또는 병태를 가지는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

[1864] 99D. 구현예 98D의 방법으로서, 과다증식성 질환 또는 병태는 암인, 방법.

[1865] 100D. 구현예 98D의 방법으로서, 과다증식성 질환 또는 병태는 백혈병 또는 림프종인, 방법.

[1866] 101D. 종양 세포 또는 암 세포의 증식을 억제하거나, 종양 또는 암 세포에서 세포사멸을 유발하는 방법으로서, 구현예들 1D 내지 634D 및 74D 내지 82D 중 임의의 하나의 리간드 약물 컨쥬게이트 또는 구현예들 70D 내지 72D 중 임의의 하나의 튜불리신 화합물의 유효량을 세포에 노출하는, 방법.

도면의 간단한 설명

[1867] 도 1은 프로테아제-절단가능 유닛 val-ala 디펩타이드 (cAC10-15)에 의해 연결된 사차화 튜불리신 M 약물을 가지는 DAR 4 사차 아민-결합된 튜불리신 항체-약물 컨쥬게이트로 $CD30^{+}$ L540cy 호지킨 림프종 이종이식편의 처리 이후에, 모두 비-PEG화된 링커 유닛들을 가진, β-글루쿠로니다제-절단가능 글루쿠로니드 유닛 (cAC10-82)에 의한 결합과 비교하여, 또한 둘 다 β-글루쿠로니다제-절단가능 글루쿠로니드 링커들을 통해 연결된 사차 튜불리신 M (cAC10-82) 및 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-57) 약물 유닛들을 가지는 항체-약물 컨쥬게이트들과 비교하여 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

도 2는 사차화 튜불리신 에틸 에테르 약물 유닛들을 그들의 링커 유닛들의 (cAC10-66) PEG화 존재 또는 (cAC10-57) 부재 시 및 사차화 튜불리신 프로필 에테르 약물 유닛들을 그들의 링커 유닛들의 (cAC10-67) PEG화 존재 또는 (cAC10-58) 부재 시 포함하는 DAR 8 글루쿠로니드 사차 아민-결합된 튜불리신 항체-약물 컨쥬게이트로 처리 이후에, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식후 시간 (일)를 나타낸 것이다.

도 3은 링커 유닛의 PEG화를 가진 DAR 8 글루쿠로니드 사차 아민-결합된 튜불리신 M 항체-약물 컨쥬게이트

(cAC10-99)로 CD30$^+$ L540cy 호지킨 림프종 이종이식편의 처리 이후에, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

도 4는 객관적 활성을 평가하도록, 이종이식편 종양이 되는 마우스가 사차화 약물 유닛이 튜불리신 M (cAC10-99), 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66) 또는 튜불리신 메틸-(프로펜-2-일) 에테르 (cAC10-185)의 유닛인, 글루쿠로니드 사차 아민-결합된 튜불리신 항체-약물 컨쥬게이트들의 0.5 mg/kg 단일 용량으로 처리되었던, CD30$^+$ Karpas 및 CD30-음성 Karpas BVR 종양 세포들의 혼합 집단을 포함하는 이종이식편의 처리 이후에, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

도 5는 래트들에서 (hIgG-95) 링커 유닛 PEG화 부재 또는 존재 시 프로테아제-절단가능 val-ala (hIgG-15) 또는 val-glu (hIgG-91) 디펩타이드 사차 아민 링커를 통해 인간화 IgG와 결합된 사차화 튜불리신 M의 DAR 4 또는 8을 가진 1 mg/kg으로 정맥내 투여된 항체-약물 컨쥬게이트들의 전체 항체 (ug/mL) 대비 시간 (일)의 양으로, 링커 유닛 PEG화 부재 시 DAR 4를 가진 사차화 튜불리신 M (cIgG-82)의 β-글루쿠로니다제-절단가능 글루쿠로니드 항체-약물 컨쥬게이트와 비교하여 나타낸 약물동력학 프로파일들을 나타낸 것이다.

도 6은 래트들에서 (hIgG-67) 존재 및 (hIgG-58) 링커 유닛 PEG화 부재 시 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 프로필 에테르를 가진 인간화 IgG 항체 상에 DAR 8의 로딩을 가진 1 mg/kg으로 정맥내 투여된 항체-약물 컨쥬게이트들의 전체 항체 (ug/mL) 대비 시간 (일)의 양으로 나타낸 약물동력학 프로파일들을 나타낸 것이다.

도 7은 래트들에서 둘 다 링커 유닛 PEG화 존재 시 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 M (hIgG-99) 및 튜불리신 에틸 에테르 (hIgG-66)를 가진 인간화 IgG 항체 상에 DAR 8 대체를 가진 1 mg/kg으로 정맥내 투여된 항체-약물 컨쥬게이트들의 전체 항체 (ug/mL) 대비 시간 (일)의 양으로 나타낸 약물동력학 프로파일들을 나타낸 것이다.

도 8은 각각 DAR 8 및 4를 가진 링커의 (cAC10-99) 존재 또는 (cAC10-82) PEG화 부재 시 0.15 mg/kg 또는 0.3 mg/kg의 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 M 항체-약물 컨쥬게이트로 또는 각각 DAR 8 및 4를 가진 (cAC10-66) 존재 또는 (cAC10-99) 링커 유닛 PEG화 부재 시 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 에틸 에테르 항체 약물 컨쥬게이트로 처리로, 복강내 투여된 CD30$^+$ L540cy 호지킨 림프종 이종이식편의 처리 이후에, 링커 유닛 PEG화 부재 시 프로테아제-절단가능 val-ala 디펩타이드 (cAC10-15)에 의해 연결된 DAR 4 사차화 아민-결합 튜불리신 M 항체-약물 컨쥬게이트로 0.3 mg/kg의 복강내 투여에 의한 처리와 비교하여, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식-후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

도 9는 둘 다 DAR 8을 가진 0.5 mg/kg 또는 1.5 mg/kg의 PEG화 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 에틸 에테르 항체 약물 컨쥬게이트 (h1F10-66) 또는 PEG화 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 메틸-(프로펜-2-일) 에테르 항체 약물 컨쥬게이트 (hF16-185)로 복강내 투여된 약물 저항성 CD70$^+$ 786-O 신장 세포 암종 이종이식편 (MDR+)의 처리 이후에, DAR 8을 가진 PEG화 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 M 항체-약물 컨쥬게이트 (h1F6-99)로 처리와 비교하여, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식-후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

도 10은 DAR 4 비-PEG화 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 에틸 에테르 항체 약물 컨쥬게이트 (cAC10-57) 또는 비-PEG화 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 M으로 CD30$^+$ cAC10-mc-val-cit-MMAE 약물-저항성 퇴행성 대세포 림프종 이종이식편 (DELBVR ALCL)의 처리 이후에, 0.3 mg/kg 또는 1 mg/kg으로 복강내 투여된 그들의 해당하는 DAR 8 PEG화 컨쥬게이트들 (cAC10-66 및 cAC10-99) 및 1 mg/kg으로 복강내 투여된 링커 유닛 PEG화 부재 시 프로테아제-절단가능 Val-Ala 디펩타이드에 의해 연결된 DAR 4 사차 아민-결합 튜불리신 M 항체-약물 컨쥬게이트 (cAC10-15)와 비교하여, 평균 종양 부피 (mm^3) 대비 이식-후 시간 (일)을 나타낸 것이다.

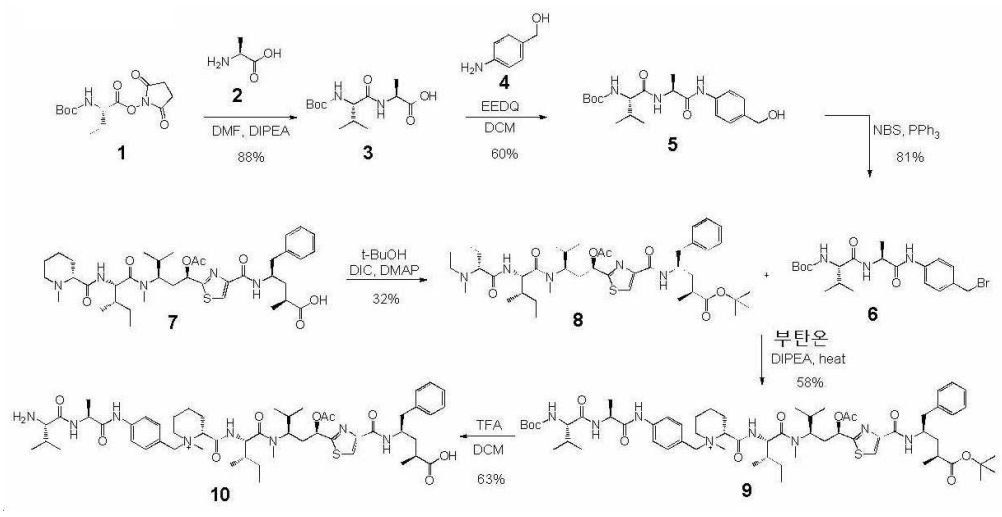
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[1868] **실시예들**

[1869] **일반 정보.** 모든 시판되는 무수화 용매들이 추가 정제 없이 사용되었다. 분석용 박층 크로마토그래피는 실리카겔 60 F254 알루미늄 시트들 (EMD Chemicals, Gibbstown, NJ) 상에서 수행되었다. 방사 크로마토그래피는 크로마토크론 장치 (Harris Research, Palo Alto, CA) 상에서 수행되었다. 컬럼 크로마토그래피는 바이오타지 이소렐라 원 프래쉬 정제 시스템 (Charlotte, NC) 상에서 수행되었다. 분석용 HPLC는 바리언 프로스타 330 PDA

검출기로 형성된 바리언 프로스타 210 용매 전달 시스템 상에서 수행되었다. 시료들은 C12 페노메넥스 시너지 2.0 × 150 mm, 4 μm, 80 Å 역상 컬럼을 거쳐서 용출되었다. 산성 유동상은 0.05% 트리플루오로아세트산 또는 0.1% 포름산 둘 중 하나를 포함하는 (각각의 화합물은 표시됨) 아세토니트릴 및 물 둘 다로 구성되었다. 화합물들은 산성 아세토니트릴의 선형 구배로 주사후 1분에 5%부터, 11분에 95%까지 용출되었고, 15분까지 동용매의 95% 아세토니트릴이 이어졌다 (유동 속도 = 1.0 mL/분). LC-MS은 두 가지의 다른 시스템들 상에서 수행되었다. LC-MS 시스템 1은 C12 페노메넥스 시너지 2.0 × 150 mm, 4 ㎛, 80 Å 역상 컬럼이 장착된 HP 애질런트 1100 HPLC 기기로 삽입된 ZMD 마이크로매스 질량 분광측정기로 구성되었다. 산성의 용출물은 0.1% 수용성 포름산에서 10분 동안 5%부터 95%까지 범위의 산성 아세토니트릴의 선형 구배로 구성되었고, 15분까지 동용매의 95% 아세토니트릴이 이어졌다 (유동 속도 = 0.4 mL/분). LS-MS 시스템 2는 워터스 2996 포토다이오드 어레이 검출기를 가진 웨터스 2695 분리 모듈에 삽입된 워터스 Xevo G2 ToF 질량 분광측정기로 구성되었다: 컬럼, 유동상들, 구배 및 유동 속도는 LS-MS 시스템 1과 동일하였다. UPLC-MS 시스템 1은 액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 um 역상 컬럼이 장착된 액퀴티 울트라 퍼포먼스 LC에 삽입된 워터스 SQ 질량 검출기로 구성되었다. 산성 유동상 (0.1% 포름산)은 3% 아세토니트릴/97% 물 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 구성되었다 (유동 속도 = 0.5 mL/분). UPLC-MS 시스템 2는 액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 × 50 mm, 1.7 um 역상 컬럼이 장착된 워터스 액퀴티 H-클래스 울트라 퍼포먼스 LC에 삽입된 워터스 Xevo G2 ToF 질량 검출기로 구성되었다. 산성 유동상 (0.1% 포름산)은 3% 아세토니트릴/97% 물 내지 100% 아세토니트릴의 구배로 구성되었다 (유동 속도 = 0.7 mL/분). 제조용 HPLC는 바리언 프로스타 330 PDA 검출기로 형성된 바리언 프로스타 210 용매 전달 시스템 상에서 수행되었다. 산물들은 물에서 0.1% 트리플루오로아세트산 (용매 A) 및 아세토니트릴에서 0.1% 트리플루오로아세트산 (용매 B)로 용출하는 2 페노메넥스 시너지 2.0 × 150 mm, 4 um, 80 Å 역상 컬럼을 거쳐서 정제되었다. 정제 방법들은 일반적으로 90% 수용성 용매 A로부터 10% 용매 A까지 진행하는, 용매 A 내지 용매 B의 선형 구배로 구성되었다. 유동 속도는 254 nm에서 모니터링하면서 4.6 mL/분이었다. NMR 분광분석 데이타는 바리언 머큐리 400 MHz 분광분석기 상에서 수집되었다. 결합 상수들 (*J*)는 헤르츠로 보고된다.

[1870] 반응식 1



[1871]

[1872] (S)-2-((S)-2-((터르-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-프로파노산 (3):

[1873] 플라스크는 무수 디메틸포름아미드 (10.6 mL)에서 Boc-Val-OSu (1, 1.0 g, 3.18 mmol) 및 H-Ala-OH (2, 312 mg, 3.5 mmol)로 충전되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.1 mL, 6.4 mmol)이 첨가되었고, 용액은 N_2 하에 50 ℃로 12시간 동안 교반되었다. 반응은 DMSO에 넣어 가져왔고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며 3을 수득하였다 (808 mg, 88%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.38분, *m/z* (ES+)은 289.60을 관찰하였다.

[1874] 터르-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(하이드록시메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트 (5):

[1875] 불-건조된 플라스크가 무수 디클로로메탄 (14 mL)에서 디펩타이드 3 (808 mg, 2.8 mmol) 및 4-아미노벤조 알코올 4 (345 mg, 2.8 mmol)로 충전되었다. EEDQ (762 mg, 3.1 mmol)가 고체로서 첨가되었고, 상온에서 질소 하에 12시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응이 농축되었고, 바이오타지 컬럼 (CH_2Cl_2/MeOH, 0% 내지 10%)을 통해

실리카를 거쳐 정제되었고, 5를 제공하였다 (660 mg, 60%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.09분, *m/z* (ES+)은 456.10을 관찰하였다.

[1876] 터르-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((4-(브로모메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트 (6):

[1877] Boc-Val-Ala-PABA-OH (5, 100 mg, 254 μmol), N-브로모숙시니미드 (68 mg, 381 umol) 및 트리페닐포스핀 (100 mg, 381 μmol)을 포함하는 플라스크가 질소로 세척되었다. 반응은 THF (4 mL)에서 가져왔고 12시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고 바이오타지 컬럼 (헥산/EtOAc, 10% 내지 100%)을 통해 실리카를 거쳐서 정제되었으며, 6을 제공하였다 (94 mg, 81%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.09분, *m/z* (ES+)은 456.10을 관찰하였다.

[1878] (2S,4R)-터르-부틸 4-(2-((1R,3R)-1-아세톡시-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (8):

[1879] 불 건조된 A 플라스크가 무수 DCM (0.7 mL) 및 t-부탄올 (0.7 mL)에서 튜불리신 유사체 (7, 10 mg, 14 μmol)로 충전되었다. 디이소프로필카보디이미드 (3.2 μL, 21 μmol) 및 DMAP (0.08 mg, 0.7 μmol)가 첨가되었고, 반응은 상온에서 48시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고, DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 8을 수득하였다 (3.5 mg, 32%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.35분, *m/z* (ES+)은 784.56을 관찰하였다.

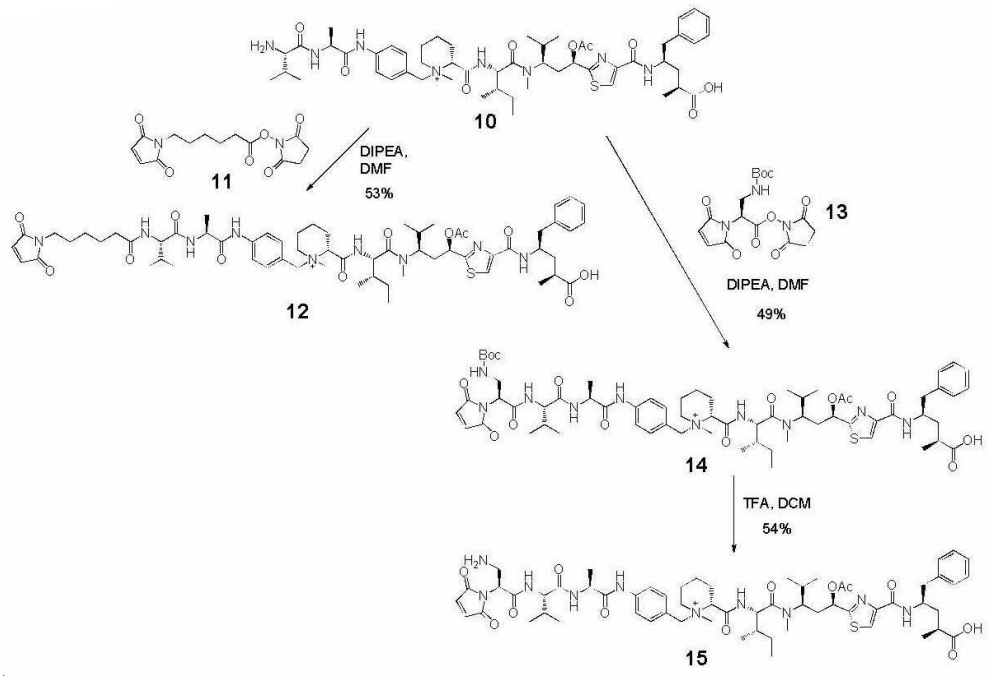
[1880] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-5-(터르-부톡시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-((터르-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (9):

[1881] 압력 용기가 무수 부탄온 (0.765 mL)에서 Boc-Val-Ala-PAB-Br (6, 3.5 mg, 7.7 μmol) 및 보호된 튜불리신 8 (4.0 mg, 5.1 μmol)으로 충전되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.8 μL, 10 μmol)이 첨가되었고, 반응이 질소로 세척되었다. 용기는 밀봉되었고, 80℃에서 12시간 동안 교반이 허용되었다. 반응은 농축되었고, DMSO에 가졌왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 9를 수득하였다 (3.5 mg, 58%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.51분, *m/z* (ES+)은 1159.58을 관찰하였다.

[1882] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (10):

[1883] Boc-Val-Ala-PAB-TubM-OtBu (9, 3.5 mg, 3 μmol)를 포함하는 플라스크가 질소 하에서 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.3 mL)에서 10% TFA의 용액이 한방울씩 첨가되었고, 4시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고, DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 10을 수득하였다 (1.9 mg, 63%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.05분, *m/z* (ES+)은 1003.60을 관찰하였다.

[1884] 반응식 2



[1885]

[1886] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (12):

[1887] MC-OSu (11, 0.6 mg, 2 μmol)은 무수 디메틸포름아마이드 (0.2 mL)에서 가져왔고, Val-Ala-PAB-Tub (10, 1.9 mg, 2 μmol)를 포함하는 플라스크에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.0 mg, 8 μmol)이 첨가되었고, 반응은 질소 하에서 3시간 동안 교반되었다. 반응은 DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 사차 아민 튜물리신 링커 12를 수득하였다 (1.2 mg, 53%). 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.25분, *m/z* (ES+)은 1196.45를 관찰하였다.

[1888]

[1889] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((7S,10S,13S)-7-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-10-이소프로필-2,2,13-트리메틸-4,8,11-트리옥소-3-옥사-5,9,12-트리아자테트라데칸아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (14):

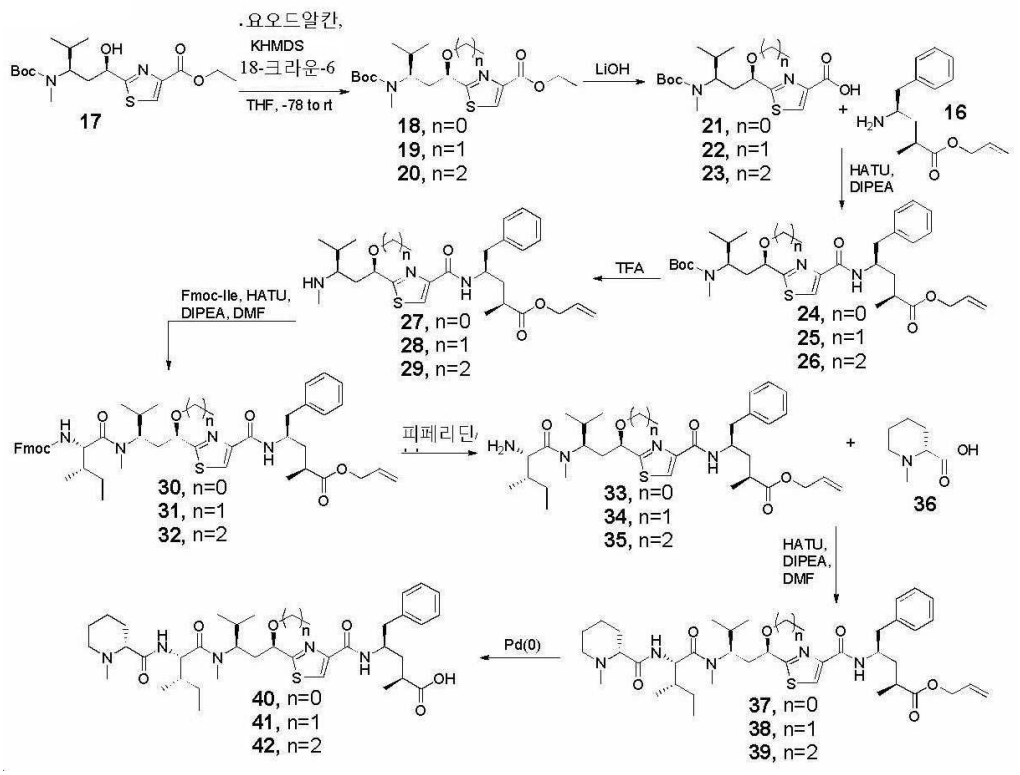
[1890] MDPR(Boc)-OSu (13, 1.3 mg, 3.5 μmol)은 무수 w무수 디메틸포름아마이드 (0.3 mL)에서 가져왔고, Val-Ala-PAB-TubM (10, 3.2 mg, 3.2 μmol)를 포함하는 플라스크에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.6 mg, 13 μmol)이 첨가되었고, 반응은 질소 하에서 3시간 동안 교반되었다. 반응은 DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 14를 수득하였다 (2.0 mg, 49%). 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.35분, *m/z* (ES+)은 1269.76을 관찰하였다.

[1891] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (15):

[1892] MDPR(Boc)-Val-Ala-PAB-TubM (14, 2 mg, 1.6 μmol)를 포함하는 플라스크가 질소 하에서 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (1.6 mL)에서 10% TFA가 한방울씩 첨가되었고, 4시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고, DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 15를 수득하였다 (1.0 mg, 54%). 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.02분, *m/z* (ES+)은 1169.72를 관찰하였다.

[1893] 튜부발린 아세테이트가 알킬 에테르로 치환되었던 튜불리신 유사체가 반응식 3에 나타난 바와 같이 제조되었다.

[1894] 반응식 3



[1895]

[1896] 튜부발린의 에테르화를 위한 일반 공정:

[1897] 불-건조된 플라스크가 무수 테트라하이드로퓨란 (50 mM)에서 Boc-보호된 기지의 튜부발린 (*J. Org. Chem.*, 2008, *73*, 4362-4369) 중간체 17로 충전되었고, 여기에 18-크라운-6 (2.0 당량)이 첨가되었으며, -78℃로 냉각되었다. 포타슘 헥사메틸디실라자이드 (1.5 당량)은 테트라하이드로퓨란에서 1 M 용액으로서 한 방울씩 첨가되었고, 다음으로 반응은 질소 하에 -78℃로 1시간 동안 교반되었다. 요오드알칸 (2 내지 5 당량)이 다음으로 첨가되었고, 반응은 천천히 실온으로 가온되었고, 이후 UPLC/MS가 진행되었다. 일단 시작 물질이 소모되었으면, 반응은 얼음으로 냉각되었고, 포화 염화암모늄으로 정지시켰으며, 디클로로메탄 (10 부피)에 희석되었다. 유기층은 0.1 M HCl로 세척되었고, 결과로 얻은 상은 두 번 디클로로메탄으로 추출되었으며, 건조 시까지 농축되었다. 미가공 O-알킬화된 산물들의 정제는 실리카겔 또는 제조용 HPLC를 통한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 달성되었다.

[1898] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (18):

[1899] 튜부발린 중간체 17 (170 mg, 440 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 요오드메탄 (89 μL, 880 μmol)으로 O-메틸화되었고, 메탄올 및 디클로로메탄 혼합물들로 용출하는 실리카겔 정제 이후에 170 mg (97%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.62분, *m/z* (ES+)은 401.21을 계산하였고, 401.28을 관찰하였다.

[1900] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (19):

[1901] 튜부발린 중간체 17 (392 mg, 1.01 mmol)는 상기에 기술된 바와 같이 요오드에탄 (791 mg, 5.05 mmol)으로 O-메틸화되었고, 메탄올 및 디클로로메탄 혼합물들로 용출하는 실리카겔 정제 이후에 407 mg (97%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.66분, *m/z* (ES+)은 415.23 $(M+H)^+$을 계산하였고, 415.29을 관찰하였다.

[1902] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-propoxy펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (20):

[1903] 튜부발린 중간체 17 (22 mg, 57 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 1-요오드프로판 (28 μl, 285 μmol)으로 O-메틸화되었고, 제조용 HPLC에 의한 정제 이후에 9 mg (37%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2):

t_r = 1.77분, *m/z* (ES+)은 428.23 $(M+H)^+$을 계산하였고, 451.30 $(M+Na)^+$을 관찰하였다.

[1904] ^1H NMR (1:1 회전 이성질체들의 믹스, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.91 (m, 9H), 1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.47 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 9H), 1.64 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 2.74 (m, 3H), 3.42 (m, 2H),4.10 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.50 (m, 1H), 8.14 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 1H).

[1905] O-알킬화된 튜부발린 에스테르들의 비누화를 위한 일반 공정:

[1906] 비누화 반응들은 20 mM 반응 농도에서 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 용매 혼합물의 1 : 1 : 1 혼합물을 사용하여 수행되었다. O-알킬화된 튜부발린 중간체 18 내지 20은 각각 테트라하이드로퓨란 및 메탄올 1 부피에 용해되었다. 다음으로 혼합물은 얼음 수조에 0℃에서 냉각되었다. 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (2 내지 3 당량)가 1 부피의 증류수에 용해되었고, 반응 플라스크에 한 방울씩 첨가되었으며, 0℃에서 교반되었다. 다음으로 반응은 실온으로 가온하도록 허용되었고, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 일단 시작 물질이 자유산으로 전환되었으면, 반응은 빙초산 (2 내지 3 당량)으로 정지되었고, 회전 증발에 의해 농축되었다. 다음으로 미가공 카복실산들은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1907] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (21):

[1908] 튜부발린 메틸 에테르 중간체 18 (170 mg, 425 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (19 mg, 1.28 mmol)로 비누화되었고, 140 mg (89%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.47분, *m/z* (ES+)은 373.18을 계산하였고, 373.41을 관찰하였다.

[1909] ^1H NMR (1:1 회전 이성질체들 믹스, $CDCl_3$) δ (ppm) 0.87 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 3H), 0.96 (dd, *J* = 6.7, 1.2 Hz, 3H), 1.49 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 9H), 1.67 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.70 (m, 3H), 3.41 (s, 3H),4.12 (m, 1H), 4.36 (첫 번째 회전 이성질체, dd,*J* = 10.5, 2.3 Hz, 0.5H), 4.48 (두 번째 회전 이성질체, d, *J* = 8.6 Hz, 0.5H), 8.28 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 1H).

[1910] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (22):

[1911] 튜부발린 메틸 에테르 중간체 19 (170 mg, 425 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (19 mg, 1.28 mmol)로 비누화되었고, 140 mg (89%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.48분, *m/z* (ES+)은 387.20 $(M+H)^+$을 계산하였고, 387.26을 관찰하였다.

[1912] ^1H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 0.88 (dd, *J* = 6.7, 2.0 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.49 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 2.69 (m, 3H), 3.53 (m, 2H),4.09 (m, 1H), 4.43 (첫 번째 회전 이성질체, dd, *J* = 10.2, 2.7 Hz, 0.5H), 4.54 (두 번째 회전 이성질체, d, *J* = 7.0 Hz, 0.5H), 8.24 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 1H).

[1913] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-프로폭시펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (23):

[1914] 튜부발린 메틸 에테르 중간체 20 (9 mg, 20 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (1.7 mg, 40 μmol)로 비누화되었고, 7.6 mg (95%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.58분, *m/z* (ES+)은 401.21 $(M+H)^+$을 계산하였고, 3401.28 $(M+Na)^+$을 관찰하였다.

[1915] O-알킬화된 튜부발린 자유산들 및 튜부페닐알라닌 알릴 에스테르의 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[1916] O-알킬화된 튜부발린 자유산들 21 내지 23은 무수 디메틸포름아미드 (25 내지 50 mM)에서 용해 및 HATU (2.4 당량) 및 DIPEA (5 당량)의 첨가에 의해 미리 활성화되었고, 다음으로 혼합물이 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 다음으로 활성화된 산은 기지의 (*Org. Lett.*, 2007, *9*, 1605-1607) 튜부페닐알라닌 알릴 에스테르 16에 첨가되었고, 반응은 다음으로 질소 하에 상온에서 교반되었으며, 진행은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1917] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (24):

[1918] 튜부발린 메틸 에테르 (TuvOMe) 중간체 21 (140 mg, 380 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (188 mg, 760 μmol)와 결합되었고 164 mg (72%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.96 분, *m/z* (ES+)은 602.33 $(M+H)^+$을 계산하였고, 602.26을 관찰하였다.

[1919] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (25):

[1920] 튜부발린 에틸 에테르 (TuvOEt) 중간체 21 (140 mg, 380 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (188 mg, 760 μmol)와 결합되었고, 164 mg (72%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.84분, *m/z* (ES+)은 616.34 $(M+H)^+$을 계산하였고, 616.43을 관찰하였다.

[1921] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-프로폭시펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (26):

[1922] 튜부발린 프로필 에테르 (TuvOPr) 중간체 23 (7.6 mg, 19 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (9.4 mg, 38 μmol)과 결합되었고, 8 mg (67%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 2.00분, *m/z* (ES+)은 630.36 $(M+H)^+$을 계산하였고, 630.45을 관찰하였다.

[1923] ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ (ppm) 0.94 (m, 9H), 1.19 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.64 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.73 (m, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 5.25 (m, 2H), 5.88 (m, 1H), 7.24 (m, 5H), 8.05 (회전 이성질체들로부터 두 개 s, 1H).

[1924] Tuv(O-Alk)-Tup 중간체들의 Boc 탈보호를 위한 일반 공정:

[1925] O-알킬화된 튜부발린-튜부페닐알라닌 중간체 24 내지 26는 디클로로메탄 (25 mM)에서 10% TFA로 탈보호되었고, 산성 조건들 하에서 이차 아민 기능기를 드러냈다. 상세하게, 시작 물질은 무수 디클로로메탄 (9 부피)에 용해되었고, 질소 하에 0℃에서 교반되었다. 다음으로 트리플루오로아세트산이 교반된 용액에 한 방울씩 첨가되었다. 반응은 상온으로 천천히 가온되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 완결 시, 반응은 회전 증발에 의해 농축되었고, 진공선 상에서 밤샘 동안 펌프되었다. 자유 아민들 27 내지 29는 추가 정제 없이 진행되었다.

[1926] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-메톡시-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (27):

[1927] Boc-보호된 TuvOMe-Tup 중간체 24 (160 mg, 267 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 133 mg (99%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.17분, *m/z* (ES+)은 524.26 $(M+Na)^+$을 계산하였고, 524.27을 관찰하였다.

[1928] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)-티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (28):

[1929] Boc-보호된 TuvOEt-Tup중간체 25 (160 mg, 267 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 133 mg (99%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.11분, *m/z* (ES+)은 516.29 $(M+H)^+$을 계산하였고, 516.37을 관찰하였다.

[1930] (2S,4R)-알릴 2-메틸-4-(2-((1R,3R)-4-메틸-3-(메틸아미노)-1-프로폭시펜틸)티아졸-4-카복사미도)-5-페닐펜타노에이트 (29):

[1931] Boc-보호된 TuvOEt-Tup 중간체 26 (8 mg, 13 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 7 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.16분, *m/z* (ES+)은 530.31 $(M+H)^+$을 계산하였고, 530.40을 관찰하였다.

[1932] O-알킬화된 튜부발린-튜부페닐알라닌 디펩타이드들의 Fmoc-보호된 L-이소루이신과 아미드 커플링을 위한 일반

공정:

[1933] 시판되는 Fmoc-L-이소루이신 (1.3 내지 2 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (50 내지 200 mM)에서 용해되었고, HATU (1.5 내지 2 당량) 및 DIPEA (2 당량)으로 미리 활성화되었으며, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Tuv(O-에테르)-Tup 디펩타이드들 27 내지 29에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 일단 반응이 진행 정지되었거나 완결에 도달하였으면, 빙초산 (13 당량)이 첨가되었고, 반응이 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1934] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자도데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (30):

[1935] TuvOMe-Tup 중간체 27 (160 mg, 265 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 67 mg (30%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.07분, *m/z* (ES+)은 837.43 $(M+H)^+$을 계산하였고, 837.20을 관찰하였다.

[1936] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자트리데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (31):

[1937] TuvOEt-Tup 중간체 28 (160 mg, 265 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 133 mg (99%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.95분, *m/z* (ES+)은 851.44 $(M+H)^+$을 계산하였고, 851.54을 관찰하였다.

[1938] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (32):

[1939] TuvOPr-Tup 중간체 29 (7 mg, 13 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 9 mg (82%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 2.25분, *m/z* (ES+)은 865.46 $(M+H)^+$을 계산하였고, 865.65를 관찰하였다.

[1940] 이소루이신 O-알킬화된 튜부발린-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 Fmoc-탈보호를 위한 일반 공정:

[1941] Fmoc-Ile-Tuv(O-에테르)-Tup 알릴 에스테르 (30 내지 32)는 디메틸포름아미드 (20 mM)에서 20% 피페리딘으로 처리되었고, 질소 하에 실온에서 교반되었다. 일단 완전한 탈보호가 달성되었으면, HPLC/MS로 모니터링하면서 반응 혼합물은 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 산물은 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 자유 아민 트리펩타이드들 33 내지 35를 제공하였다.

[1942] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸-펜탄아미도)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (33):

[1943] Fmoc-Ile-TuvOMe-Tup 중간체 30 (67 mg, 80 μmol)가 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 30 mg (61%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.30분, *m/z* (ES+)은 637.34 $(M+Na)^+$를 계산하였고, 637.57를 관찰하였다.

[1944] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸-펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (34):

[1945] Fmoc-Ile-TuvOEt-Tup 중간체 31 (67 mg, 80 μmol)가 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 30 mg (61%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.18분, *m/z* (ES+)은 629.38 $(M+H)^+$를 계산하였고, 629.45를 관찰하였다.

[1946] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸-펜탄아미도)-4-메틸-1-프로폭시펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (35):

[1947] Fmoc-Ile-TuvOPr-Tup 중간체 32 (9 mg, 10 μmol)가 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 7 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.29분, *m/z* (ES+)은 643.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 643.55

를 관찰하였다.

[1948] 이소루이신-튜부발린 (에테르)-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 (R)-*N*-메틸-피페콜산과 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[1949] 시판되는 (R)-*N*-메틸-피페콜산 (D-Mep) 36 (1.5 내지 2 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (25 내지 50 mM)에서 용해되었고, HATU (2 당량) 및 DIPEA (4 당량)로 미리 활성화되었으며, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Ile-Tuv(O-에테르)-Tup 트리펩타이드들 33 내지 35에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물이 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1950] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (37):

[1951] Ile-TuvOMe-Tup 중간체 33 (20 mg, 33 μmol)는 D-Mep 36와 상기에 기술된 바와 같이 결합되었고, 17 mg (71%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.29분, *m/z* (ES+)은 762.42 $(M+Na)^+$을 계산하였고, 762.32을 관찰하였다.

[1952] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (38):

[1953] Ile-TuvOEt-Tup 중간체 34 (20 mg, 33 μmol)는 D-Mep 36와 상기에 기술된 바와 같이 결합되었고, 17 mg (71%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.25분, *m/z* (ES+)은 754.46 $(M+H)^+$을 계산하였고, 754.55을 관찰하였다.

[1954] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-프로폭시펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (39):

[1955] Ile-TuvOPr-Tup 중간체 35 (7 mg, 11 μmol)는 D-Mep 36와 상기에 기술된 바와 같이 결합되었고, 4.5 mg (53%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.36분, *m/z* (ES+)은 768.48 $(M+H)^+$을 계산하였고, 768.55을 관찰하였다.

[1956] D-메틸피페콜산-이소루이신-튜부발린(ether)-튜부페닐알라닌 튜불리신 중간체들로부터 알릴 에스테르 제거를 위한 일반 공정:

[1957] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 에테르 중간체 (37 내지 39)는 무수 디클로로메탄 (20 mM)에 용해되었고, 팔라듐 테트라키스 (트리페닐포스핀) (0.1 당량), 트리페닐포스핀 (0.2 당량), 및 무수 피롤리딘 (8 당량)으로 처리되었으며, 반응은 질소 하에 상온에서 교반되었다. 일단 UPLC/MS이 산물 자유산으로 전환을 보여주었으면, 반응은 빙초산 (22 당량)으로 정지되었고, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드로 희석되었으며, 다음으로 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 튜불리신 에테르는 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1958] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-메톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (40):

[1959] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 메틸 에테르 (TubOMe) 중간체 37 (2.9 mg, 4 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 2.5 mg (93%)의 튜불리신 메틸 에테르 40 (TubOMe)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.05분, *m/z* (ES+)은 700.41 $(M+H)^+$을 계산하였고, 700.50을 관찰하였다.

[1960] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (41):

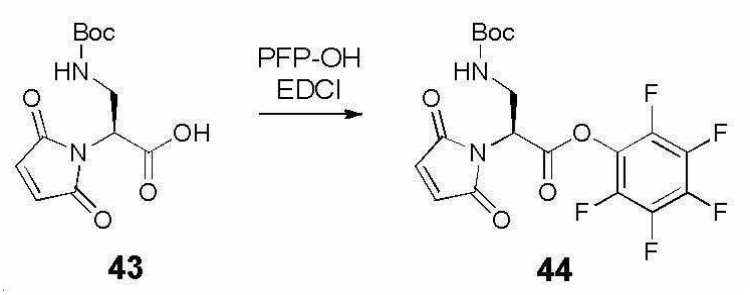
[1961] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 에틸 에테르 (TubOEt) 중간체 38 (2.9 mg, 4 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 2.5 mg (93%)의 튜불리신 메틸 에테르 41 (TubOEt)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.09분, *m/z* (ES+)은 714.43 $(M+H)^+$을 계산하였고, 714.51을 관찰하였다.

[1962] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-프

로폭시펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (42):

[1963] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 프로필 에테르 (TubOPr) 중간체 39 (6 mg, 8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 6 mg (quant.)의 튜불리신 프로필 에테르 42 (TubOPr)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.19분, *m/z* (ES+)은 728.44 $(M+H)^+$을 계산하였고, 728.54을 관찰하였다.

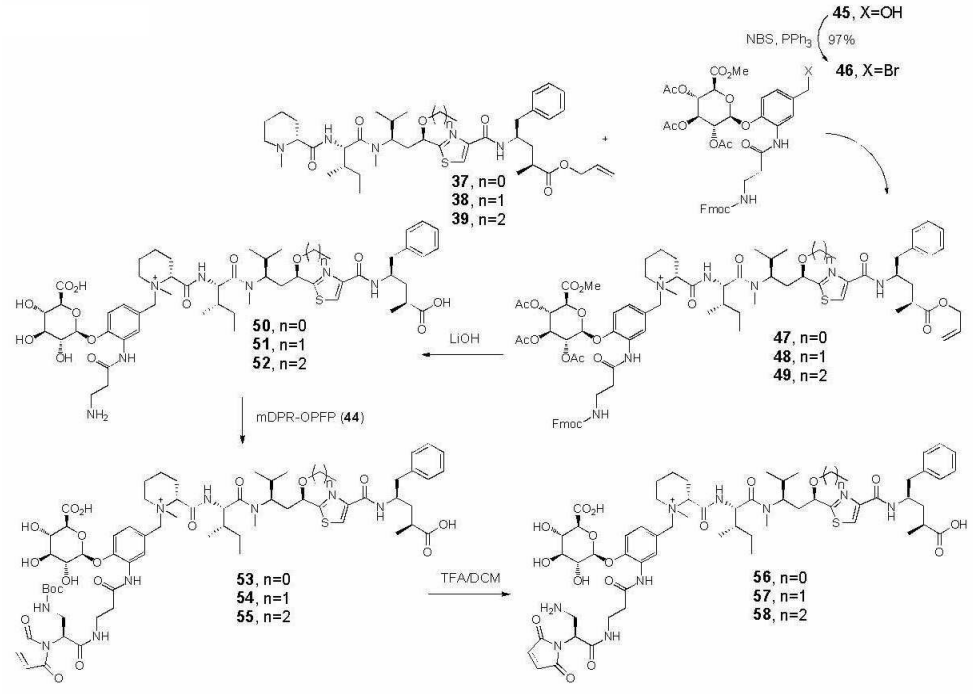
[1964] 반응식 4

[1965] 

[1966] (S)-퍼플루오로페닐 3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로파노에이트 (44).

[1967] 플라스크는 mDPR(Boc)-OH (*Nature Biotech*, 2014, *32*, 1059-1062) 43 (500 mg, 1.76 mmol)로 충전되었고, 여기에 PFP-OH (324 mg, 1.76 mmol)가 DMF (8.8 mL)에서 용액으로 첨가되었고, 이후 고체로서 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (371 mg, 1.93 mmol)가 첨가되었다. 반응은 실온에서 1시간 동안 교반되었고, 다음으로 H_2O에서 50 mL 포화 NH_4Cl 및 50 mL H_2O로 정지되었다. 수용성 층은 DCM로 두 번 추출되었고, 다음으로 유기물들은 염수로 세척되었으며, $NaSO_4$ 위에서 건조되었고, 감압 하에서 응축되었으며, 44 (589 mg, 74%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.51분, *m/z* (ES+)은 473.07 $(M+Na)^+$을 계산하였고, 473.14을 관찰하였다.

[1968] 반응식 5

[1969] 

[1970] (2S,3R,4S,5S,6S)-2-(2-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(브로모메틸)펜옥시)-6-(메톡시카보닐)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (46):

[1971] 불 건조된 플라스크가 4.5 mL 무수 THF에서 기지의 (*Bioconjugate Chem.* 2006, *17*, 831-840) 글루쿠로니드 링

커 단편 (45, 210 mg, 281 μmol)으로 충전되었다. 용액은 N_2 하에 실온에서 교반되었다. 트리페닐포스핀 (111 mg, 421.5 μmol) 및 N-브로모숙시니미드 (75 mg, 421.5 μmol)이 연속적으로 첨가되었고, 용액은 2시간 동안 교반되었다. 반응은 감압 하에 응축되었고, 바이오타지 컬럼 (헥산/EtOAc, 30%-50%-70%)을 통해 실리카겔을 거쳐서 정제되었으며, 46 (222 mg, 97%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.36분, *m/z* (ES+)은 811.34을 관찰하였다.

[1972] Tub(OR)-O 알릴의 Fmoc-Gluc-Br으로 사차화를 위한 공정:

[1973] 압력 용기가 무수 2-부탄온 (50 mM)에서 Tub(OR)-O알릴 (37 내지 39, 1 당량) 및 브롬화 글루쿠로니드 링커 단편 (46, 1.5 당량)으로 충전되었다. 반응 용기는 N_2 하에서 세척되었고, 밀봉되었다. 다음으로 반응은 교반되었으며, 60℃에서 18시간 동안 가열되었다. 결과로 얻은 혼합물은 냉각되었고, 감압 하에서 잔여물로 농축되었으며, 다음으로 미가공으로 진행되거나 최소의 DMSO에서 가져왔고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1974] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-메톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (47).

[1975] Tub(OMe)-O 알릴 37 (13 mg, 18 μmol)은 상기와 같이 Gluc-Br 46 (17 mg, 28 μmol)로 사차화되었고, 추가 정제 없이 진행되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.61분, *m/z* (ES+)은 1470.68 $(M)^+$을 계산하였고, 1471.68을 관찰하였다.

[1976] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (48).

[1977] Tub(OEt)-O 알릴 38 (148 mg, 196 μmol)은 상기와 같이 Gluc-Br 46 (175 mg, 216 μmol)로 사차화되었고, 추가 정제 없이 진행되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.49분, *m/z* (ES+)은 1484.69 $(M)^+$을 계산하였고, 484.84을 관찰하였다.

[1978] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (49).

[1979] Tub(OPr)-O알릴 39 (43 mg, 56 μmol)은 상기와 같이 Gluc-Br 46 (50 mg, 62 μmol)로 사차화되었고, 제조용 LC 이후에 49 (68%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.47분, *m/z* (ES+)은 1498.71 $(M)^+$을 계산하였고, 1498.85을 관찰하였다.

[1980] Fmoc-GlucQ-Tub(OR)-O알릴의 전반적인 탈보호를 위한 일반 공정:

[1981] 플라스크는 THF 및 MeOH에서 Fmoc-GlucQ-Tub(OR)-O 알릴 (47 내지 49)로 충전되었고, 0℃로 냉각되었다. H_2O에서 $LiOH \cdot H_2O$ (6.0 당량)가 한 방울씩 첨가되었고 (1 : 1 : 1 THF : MeOH : H_2O, 50 mM 최종 농도), 반응은 실온으로 가온되도록 허용되었으며, 밤샘 동안 교반되었다. THF 및 MeOH는 감압 하에 제거되었고, 결과로 얻은 침전물은 최소의 DMSO를 사용하여 재용해되었으며, 혼합물은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1982] (2R)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-메톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (50).

[1983] Fmoc-GlucQ-Tub(OMe)-O 알릴 47 (17 mg, 12 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 50 (4.3 mg, 34%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.08분, *m/z* (ES+)은 1068.53 $(M)^+$을 계산하였고, 1068.66을

관찰하였다.

[1984] (2R)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움(51).

[1985] Fmoc-GlucQ-Tub(OEt)-O 알릴 48 (292 mg, 197 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 51 (116 mg, 54%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.95분, *m/z* (ES+)은 1082.55 $(M)^+$을 계산하였고, 1082.68을 관찰하였다.

[1986] (2R)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움(52).

[1987] Fmoc-GlucQ-Tub(OPr)-O 알릴 49 (57 mg, 38 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 52 (34 mg, 41%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.98분, *m/z* (ES+)은 1096.56 $(M)^+$을 계산하였고, 1096.67을 관찰하였다.

[1988] H-GlucQ-Tub(OR)의 mDPR-OPFP과 결합을 위한 일반 공정:

[1989] 플라스크가 H-Gluc-Tub(OR) (50 내지 52)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OPFP (44, 1.2 당량)이 DMF (10 mM)에서 용액으로서 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 당량)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 반응은 AcOH (4.0 당량)으로 정지되었고, 다음으로 DMSO (1 부피)에 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1990] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-메톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (53).

[1991] H-GlucQ-Tub(OMe) 50 (4.3 mg, 4 μmol)은 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (2.2 mg, 4.8 μmol)와 결합되었고, 53 (4 mg, 75%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.22분, *m/z* (ES+)은 1334.62 $(M)^+$를 계산하였고, 1334.68를 관찰하였다.

[1992] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (54).

[1993] H-GlucQ-Tub(OEt) 51 (29 mg, 27 μmol)은 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (14 mg, 32 μmol)와 결합되었고, 54 (26 mg, 72%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.19분, *m/z* (ES+은 1348.64 $(M)^+$를 계산하였고, 1348.79를 관찰하였다.

[1994] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (55).

[1995] H-GlucQ-Tub(OPr) 52 (6 mg, 5 μmol)은 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (3 mg, 6 μmol)와 결합되었고,55 (6 mg, 84%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.24분, *m/z* (ES+)은 1362.65 $(M)^+$를 계산하였고, 1362.78를 관찰하였다.

[1996] mDPR(Boc)-GlucQ-Tub(OR)의 탈보호를 위한 일반 공정:

[1997] 플라스크가 mDPR(Boc)-GlucQ-Tub(OR) (53 내지 55)로 충전되었고, 0℃로 냉각되었다. DCM (50 mM)에서 TFA의

10% 용액이 첨가되었고, 반응은 1시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 허용되었다. 다음으로 반응은 DMSO (1 부피)로 희석되었고, DCM이 감압 하에 제거되었으며, 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[1998] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-메톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (56).

[1999] mDPR(Boc)-GlucQ-Tub(OMe) 53 (4 mg, 3 μmol)는 상기와 같이 탈보호되었고, 56 (2 mg, 54%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.09분, *m/z* (ES+)은 1234.57 $(M)^+$를 계산하였고, 1234.65를 관찰하였다.

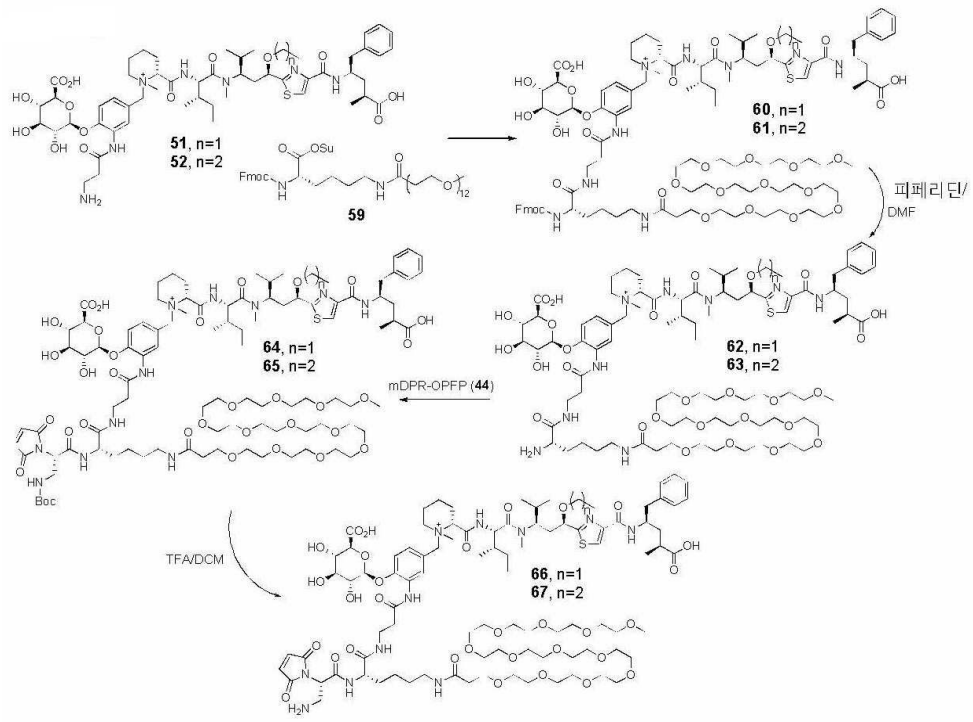
[2000] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움(57).

[2001] mDPR(Boc)-GlucQ-Tub(OEt) 54 (26 mg, 19 μmol)는 상기와 같이 탈보호되었고, 57 (24 mg, 99%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.95분, *m/z* (ES+)은 1248.59 $(M)^+$를 계산하였고, 1248.72를 관찰하였다.

[2002] (2R)-1-(3-(3-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (58).

[2003] mDPR(Boc)-GlucQ-Tub(OPr) 55 (6 mg, 4 μmol)는 상기와 같이 탈보호되었고, 58 (4 mg, 75%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.03분, *m/z* (ES+)은 1262.60 $(M)^+$를 계산하였고, 1262.73를 관찰하였다.

[2004] 반응식 6



[2005]

[2006] H-GlucQ-Tub(OR)의 Fmoc-Lys(PEG12)-OSu와 결합을 위한 일반 공정:

[2007] 플라스크가 H-GlucQ-Tub(OR) (51 또는 52)로 충전되었고, 여기에 Fmoc-Lys(PEG12)-OSu (국제특허출원 제 WO 2015057699호) (1.2 당량)이 DMF (20 mM)에서 용액으로 첨가되었으며, 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 당량)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 4시간 동안 교반되었고, 다음으로 AcOH (4.0 당량)으로 정지되었으며,

DMSO (1 부피)에서 희석되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2008] (2R)-1-(3-((S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (60).

[2009] H-GlucQ-Tub(OEt) 51 (87 mg, 80 μmol)는 상기와 같이 Fmoc-Lys(PEG12)-OSu 59 (100 mg, 96 μmol)와 결합되었고, 60 (108 mg, 67%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.29분, *m/z* (ES+)은 2003.04 $(M)^+$를 계산하였고, 2003.24를 관찰하였다.

[2010] (2R)-1-(3-((S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (61).

[2011] H-GlucQ-Tub(OPr) 52 (20 mg, 18 μmol)는 상기와 같이 moc-Lys(PEG12)-OSu 59 (23 mg, 22 μmol)와 결합되었고, 61 (27 mg, 73%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.31분, *m/z* (ES+)은 2017.05 $(M)^+$를 계산하였고, 2017.22를 관찰하였다.

[2012] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR)의 탈보호를 위한 일반 공정:

[2013] 플라스크가 Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR) (60 또는 61)로 충전되었고, 여기에 DMF (20 mM)에서 피페리딘의 20% 용액이 첨가되었다. 반응은 30분 동안 교반되었고, 다음으로 DMSO (1 부피)에서 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2014] (2R)-1-(3-((S)-44-아미노-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움(62).

[2015] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OEt) 60 (108 mg, 54 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 62 (83 mg, 86%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.99분, *m/z* (ES+)은 1780.97 $(M)^+$을 계산하였고, 1781.14를 관찰하였다.

[2016] (2R)-1-(3-((S)-44-아미노-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (63).

[2017] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OPr) 61 (27 mg, 13 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 63 (17 mg, 71%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.03분, *m/z* (ES+)은 1794.98 $(M)^+$를 계산하였고, 1795.14를 관찰하였다.

[2018] H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR)의 mDPR-OPFP와 결합을 위한 일반 공정:

[2019] 플라스크가 H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR) (62 또는 63)로 충전되었고, 여기에 mDPR-OPFP (44, 1.2 당량)이 DMF (10 mM)에서 용액으로서 첨가되었으며, 이후 N,N-디이소프로필에틸아민 (4.0 당량)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 4시간 동안 교반되었고, 다음으로 AcOH (4.0 당량)로 정지되었으며, DMSO (1 부피)에 희석되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2020] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-

(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (64).

[2021] H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OEt) (83 mg, 46 μmol)는 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (25 mg, 56 μmol)와 결합되었고, 64 (43 mg, 45%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.22분, *m/z* (ES+)은 2047.06 $(M)^+$를 계산하였고, 2047.25를 관찰하였다.

[2022] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (65).

[2023] H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OPr) (17 mg, 9 μmol)는 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (5 mg, 11 μmol)와 결합되었고, 65 (14 mg, 74%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.22분, *m/z* (ES+)은 2061.07 $(M)^+$를 계산하였고, 2061.26를 관찰하였다.

[2024] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR)의 탈보호를 위한 일반 공정:

[2025] 플라스크가 mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR) (64 또는 65)로 충전되었고, 0℃로 냉각되었다. DCM (50 mM)에서 TFA의 10% 용액이 첨가되었고, 반응은 1시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 허용되었다. 다음으로 반응은 DMSO (1 부피)로 희석되었고, DCM이 감압을 통해 제거되었으며, 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

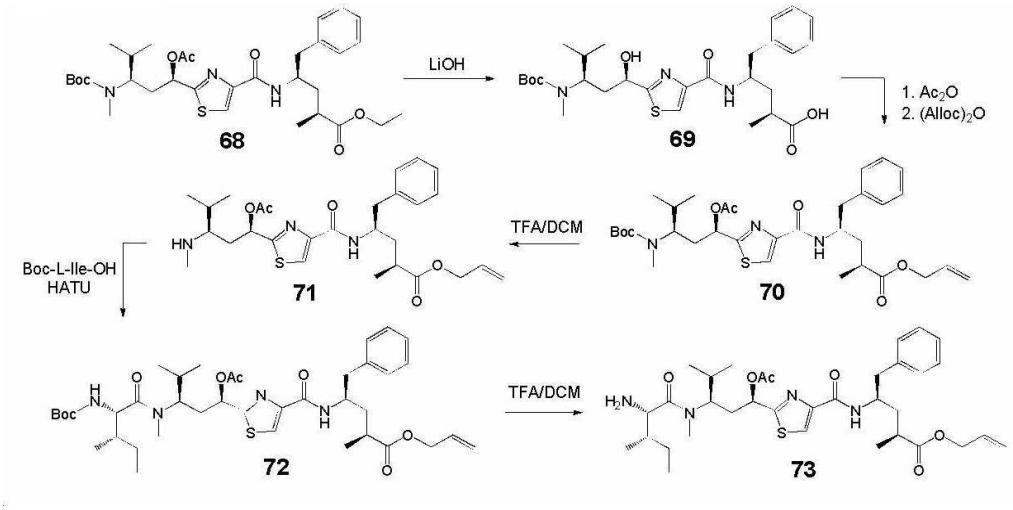
[2026] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-에톡시-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (66).

[2027] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OEt) 64 (43 mg, 21 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 66 (34 mg, 83%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.96분, *m/z* (ES+)은 1947.01 $(M)^+$를 계산하였고, 1947.22를 관찰하였다.

[2028] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-프로폭시펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (67).

[2029] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OPr) 65 (14 mg, 7 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고, 67 (12 mg, 92%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.05분, *m/z* (ES+)은 1961.02 $(M)^+$를 계산하였고, 1961.20를 관찰하였다.

[2030] 반응식 7



[2031]

[2032] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-하이드록시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (69).

[2033] 플라스크가 THF (1.35 mL) 및 MeOH (1.35 mL)에서 시판되는 Boc-Tuv(OAc)-Tup-OEt (68, 50 mg, 81 μmol)로 충전되었고, 0℃로 냉각되었다. LiOH · H_2O (27 mg, 647 μmol)은 H_2O (1.35 mL)에 용해되었고, 다음으로 한 방울씩 첨가되었다. 반응은 3시간 동안 교반하면서 실온으로 가온되도록 허용되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (37 μL, 647 μmol)으로 정지되었고, 감압 하에 응축되었다. 잔여물은 최소의 DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 69 (44 mg, 정량)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.53분, *m/z* (ES+)은 548.28 $(M+H)^+$를 계산하였고, 548.24를 관찰하였다.

[2034] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-아세톡시-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (70).

[2035] Boc-Tuv(OH)-Tup-OH (69, 44 mg, 81 μmol)은 무수 피리딘 (1.6 mL)에서 용해되었고, N_2 하에 실온에서 교반되었다. 아세트산 무수물 (15.4 μL, 162 μmol)이 한 방울씩 첨가되었다. 아세트산 무수물의 1.0 추가 당량이 1시간 교반 이후에 첨가되었고, 반응은 LCMS에 의해 2시간 이후에 완결되었다. 반응은 감압 하에 농축되어 건조되었으며, 다음으로 무수 알릴 알코올 (1.6 mL)에서 재용해되었다. 디알릴 피로카보네이트 (54 μL, 325 μmol)가 첨가되었고, 이후에 고체 DMAP (3.0 mg, 24 μmol)가 첨가되었다. 반응은 실온에서 교반되도록 허용되었고, LCMS에 의해 모니터링되었으며, 필요한 경우 추가적인 알릴 피로포스페이트가 첨가되어 반응이 완결되도록 하였다 (4.0 추가 당량). 반응은 DMSO에서 가져왔고, 감압 하에 응축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 70 (33 mg, 65%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.75분, *m/z* (ES+)은 630.32 $(M+H)^+$를 계산하였고, 630.42를 관찰하였다.

[2036] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-아세톡시-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (71).

[2037] 플라스크가 Boc-Tuv(OAc)-Tup-OEt (70, 33 mg, 21 μmol)로 충전되었고, N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.52 mL)에서 10% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 4시간 동안 교반되었다. 반응은 감압 하에 응축되었고, DCM에서 재용해되었으며, 3번 농축되어 TFA를 제거하였고, 다음으로 추가 정제 없이 진행되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.03분, *m/z* (ES+)분 530.27 $(M+H)^+$를 계산하였고, 530.36을 관찰하였다.

[2038] (2S,4R)-알릴 4-(2-((6S,9R,11R)-6-((S)-세크-부틸)-9-이소프로필-2,2,8-트리메틸-4,7,13-트리옥소-3,12-디옥사-5,8-디아자테트라데칸-11-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (72).

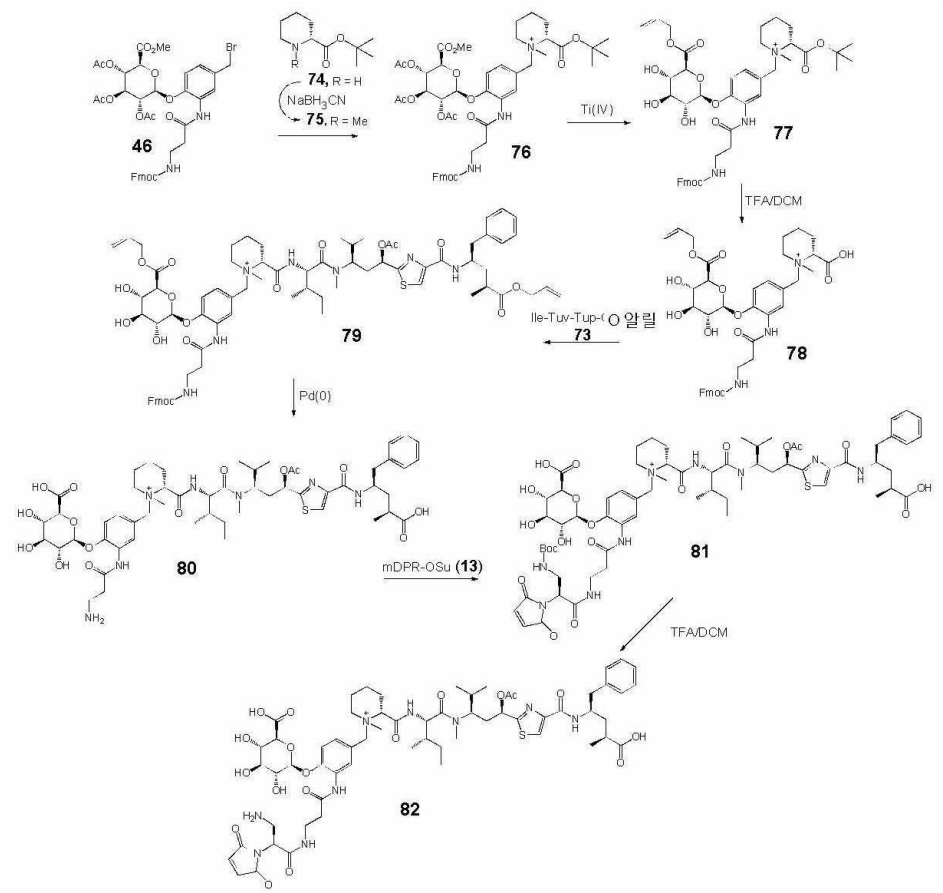
[2039] H-Tuv(OAc)-Tup-O알릴 (71, 28 mg, 53 μmol)로 충전된 플라스크에 고체들로서 Boc-L-Ile-OH (15 mg, 63 μm

ol) 및 HATU (40 mg, 106 μmol)가 첨가되었고, 이후 DMF (1.0 mL)가 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (37 μL, 211 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 48시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에서 가져왔으며, 감압 하에 응축되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 72 (19 mg, 49%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.72분, *m/z* (ES+)은 743.41 $(M+H)^+$를 계산하였고, 743.51을 관찰하였다.

[2040] [(2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-아세톡시-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (73).

[2041] Boc-Ile-Tuv(OAc)-Tup-OEt (72, 19 mg, 26 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.52 mL)에서 10% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 4시간 동안 교반되었다. 반응은 감압 하에 응축되었고, DCM에서 재용해되었으며, 3번 응축되어 TFA를 제거하였고, 다음으로 추가 정제 없이 진행되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.18분, *m/z* (ES+)은 643.36 $(M+H)^+$를 계산하였고, 643.42을 관찰하였다.

[2042] 반응식 8



[2043]

[2044] (R)-터르-부틸 1-메틸피페리딘-2-카복실레이트 (75).

[2045] 시판되는 H-Pip-OtBu (74, 500 mg, 2.70 mmol)은 MeOH (4.50 mL), AcOH (4.50 mL) 및 H_2O에서 37% CH_2O (4.50 mL)에서 가져왔고, 20분 동안 교반되었다. $NaBH_3CN$ (509 mg, 8.10 mmol)은 고체로서 천천히 첨가되어 격렬한 거품들이 되었고, 30분 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 200 mL 포화 $NaHCO_3$ 용액에 추가되었고, 200 mL DCM에서 3번 추출되었다. 유기층들은 염수로 세척되었고, $NaSO_4$ 위에서 건조되었으며, 감압하에 응축되었고, 75 (516 mg, 96%)를 제공하였고, 추가 정제 없이 진행되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.53분, *m/z* (ES+)은 200.17 $(M+H)^+$를 계산하였고, 200.21를 관찰하였다.

[2046] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카보닐)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(터르-부톡시카보닐)-1-메틸피페리딘-1-이

움 (76).

[2047] 압력 용기는 무수 2-부탄온 (1.71 mL)에서 브롬화 글루쿠로니드 링커 단편 (46, 104 mg, 128 μmol) 및 Mep-OtBu (75, 34 mg, 171 μmol)로 충전되었다. 반응 용기는 N_2로 세척되었고, 밀봉되었다. 다음으로 반응은 교반되었고, 60℃에서 12시간 동안 가열되었다. 결과로 얻은 혼합물은 냉각되었고, 감압 하에 응축되었으며, 최소의 DMSO에서 가져왔고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 76 (97 mg, 82%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.32분, *m/z* (ES+)은 930.40 $(M)^+$를 계산하였고, 930.49를 관찰하였다.

[2048] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-((알릴옥시)카보닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(터르-부톡시카보닐)-1-메틸피페리딘-1-이움 (77).

[2049] 불 건조된 플라스크가 N_2 하에 무수 알릴 알코올 (2.09 mL)에서 Fmoc-GlucQ-Mep-OtBu (76, 97 mg, 104 μmol)로 충전되었다. $Ti(OC_2H_5)_4$ (87 μL, 417 μmol)가 첨가되었고, 반응은 2시간 동안 교반하면서 80℃로 가열되었다. 다음으로 반응은 실온으로 냉각되었고, 50 mL 1 M HCl에 첨가되었다. 45분 동안 방치한 이후, HCl는 50 mL DCM로 3번 추출되었다. 결과로 얻은 유기물들은 염수로 세척되었으며, $NaSO_4$ 위에서 건조되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 77 (42 mg, 48%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.18분, *m/z* (ES+)은 830.39 $(M)^+$를 계산하였고, 830.49를 관찰하였다.

[2050] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-((알릴옥시)카보닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-카복시-1-메틸피페리딘-1-이움 (78).

[2051] Fmoc-Gluc(알릴)Q-Mep-OtBu (77, 42 mg, 50 μmol)를 포함하는 플라스크는 N_2하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (2.5 mL)에서 30% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 18시간 동안 교반되었다. 반응은 감압 하에 응축되었고, 최소의 DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 78 (25 mg, 64%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.05분, *m/z* (ES+)은 774.32 $(M)^+$를 계산하였고, 774.42를 관찰하였다.

[2052] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-((알릴옥시)카보닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (79).

[2053] H-Ile-Tuv(OAc)-Tup-O 알릴 (73, 23 mg, 36 μmol)이 충전된 플라스크에 Fmoc-Gluc(알릴)Q-Mep-OH (78, 28 mg, 36 μmol) 및 HATU (27 mg, 72 μmol)가 고체들로서 첨가되었고, 이후에 DMF (0.714 mL)가 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (25 μL, 143 μmol)이 첨가되었고, 반응이 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에서 가져왔으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 79 (23 mg, 46%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.39분, *m/z* (ES+)은 1398.66 $(M)^+$를 계산하였고, 1398.81를 관찰하였다.

[2054] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (80).

[2055] Fmoc-Gluc(알릴)Q-TubM-O 알릴 (79, 21 mg, 15 μmol)는 N_2 하에서 교반하면서 DCM (1.5 mL)에서 가져왔다. $Pd(PPh_3)_4$ (3.5 mg, 3.1 μmol) 및 PPh_3 (1.6 mg, 6.1 μmol)는 고체들로서 첨가되었고, 이후에 피롤리딘 (20.1 μL, 245 μmol)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 다음으로 1 mL DMSO에서 가져왔으며, 감압 하에서 응축되었고, 제조용 LC에 의해 정제되었으며, 80 (13 mg, 79%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.94분, *m/z* (ES+)은 1096.53 $(M)^+$를 계산하였고, 1096.65를 관찰하였다.

[2056] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-(3-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미

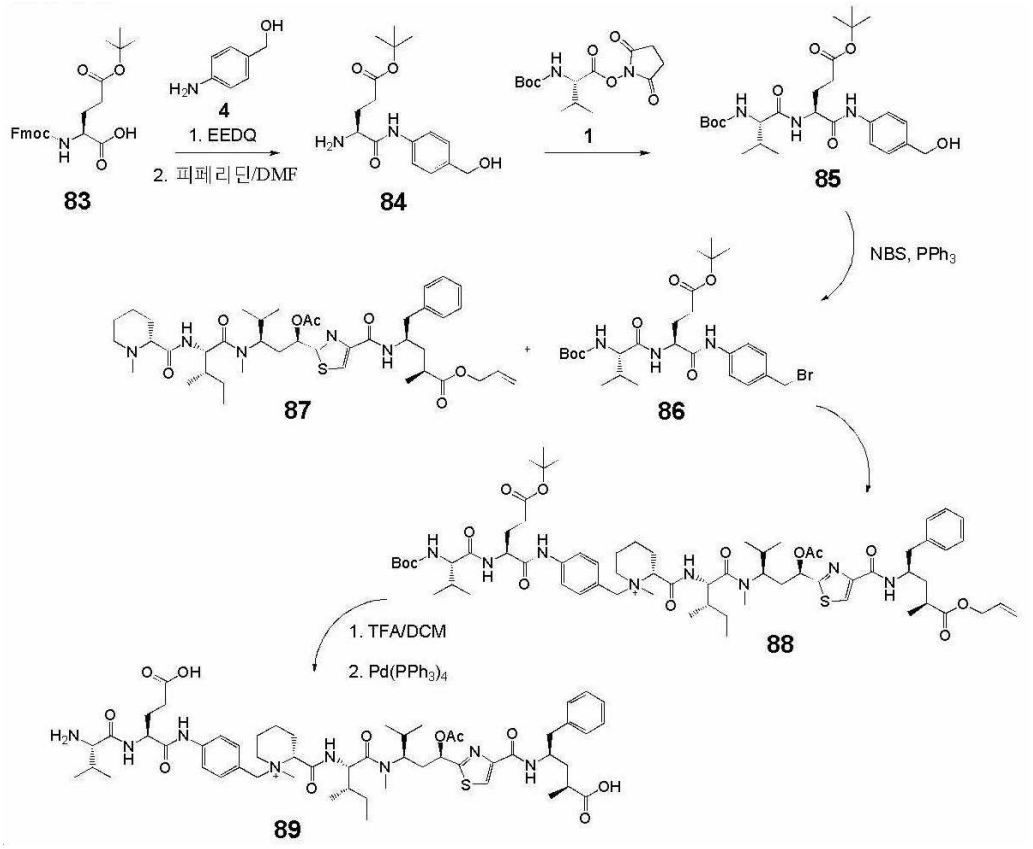
노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (81).

[2057] 플라스크가 무수 DMF (0.595 mL)에서 H-GlucQ-TubM (80, 13.1 mg, 11.9 μmol)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OSu (13, 4.6 mg, 11.9 μmol)가 N_2 하에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (8.3 μL, 47.8 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (8.3 μL)으로 정지되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 81 (5.2 mg, 33%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 1362.62 $(M)^+$를 계산하였고, 1362.75를 관찰하였다.

[2058] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-(3-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (82).

[2059] mDPR(Boc)- GlucQ-TubM (81, 5.2 mg, 3.8 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.84 mL)에서 10% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 4시간 동안 교반되었다. 반응은 다음으로 DMSO에서 가져왔으며, 감압 하에 응축되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 82 (4.8 mg, 81%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.95분, *m/z* (ES+)은 1262.56 $(M)^+$를 계산하였고, 1262.68를 관찰하였다.

[2060] 반응식 9



[2061]

[2062] (S)-터르-부틸 4-아미노-5-((4-(하이드록시메틸)페닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트 (84).

[2063] Fmoc-Glu(OtBu)-OH (83, 2.0 g, 4.7 mmol), H-PABA (4, 579 mg, 4.7 mmol), 및 Cl_2CH_2 (25 mL)로 충전된 플라스크는 실온에서 교반되었다. EEDQ (1.40 g, 5.6 mmol)가 고체로서 첨가되었고, 혼합물은 밤샘 동안 교반되었다. 산물은 4 mm 크로마토트론 플레이트로부터 EtOAc로 용출되었다. 산물을 포함하는 분획들은 농축되었다. 결과로 얻은 잔여물은 DCM에 넣은 20% 피페리딘에서 가져왔고, 15분 동안 교반하였으며, 다음으로 오일로 농축되었다. 오일은 DCM에서 용해되었고, 2 mm 크로마토트론 플레이트로부터 DCM 구배에서 10% 내지 20% MeOH을 사용하여 용출되었고, 84 (860 mg, 60%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.65분, *m/z* (ES+)은

309.18 $(M+H)^+$를 계산하였고, 309.24를 관찰하였다.

[2064] (S)-터르-부틸 4-((S)-2-((터르-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-((4-(하이드록시메틸)페닐)아미노)-5-옥소펜타노에이트 (85).

[2065] DMF (10 mL)에서 H-Glu(OtBu)-PABA (84, 860 mg, 2.78 mmol)로 충전된 플라스크에 Boc-Val-OSu 1 (1.13 g, 3.60 mmol) 및 DIPEA (0.75 mL)가 첨가되었다. 30분 이후에, 반응 혼합물이 100 mL EtOAc 내에 첨가되었고, H_2O로 3번, 염수로 1번 세척되었으며, $NaSO_4$ 위에서 건조되었다. 용액은 감압 하에 건조되었고, 50 mL EtOAc에서 용해되었으며, 헥산 (50 mL)에서 10% EtOAc에 의해 침전되었다. 고체들의 수집되었고, 건조되었으며, 흰색 고체로서 85 (0.97 g, 70%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.37분, *m/z* (ES+)은 508.30 $(M+H)^+$를 계산하였고, 508.38를 관찰하였다.

[2066] (S)-터르-부틸 5-((4-(브로모메틸)페닐)아미노)-4-((S)-2-((터르-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜타노에이트 (86).

[2067] Boc-Val-Glu(OtBu)-PABA-OH (85, 200 mg, 394 μmol), N-브로모숙시니미드 (105 mg, 591 μmol) 및 트리페닐포스핀 (155 mg, 591 μmol)으로 충전된 플라스크는 N_2로 세척되었다. 반응은 THF (4 mL)에서 가져왔고, 12시간 동안 교반되었다. 반응은 농축되었고, 바이오타지 컬럼 (헥산/EtOAc, 10% 내지 100%)을 통해 실리카를 거쳐서 정제되었으며, 86 (210 mg, 93%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.56분, *m/z* (ES+)은 570.22 (M+H)를 계산하였고, 570.30를 관찰하였다.

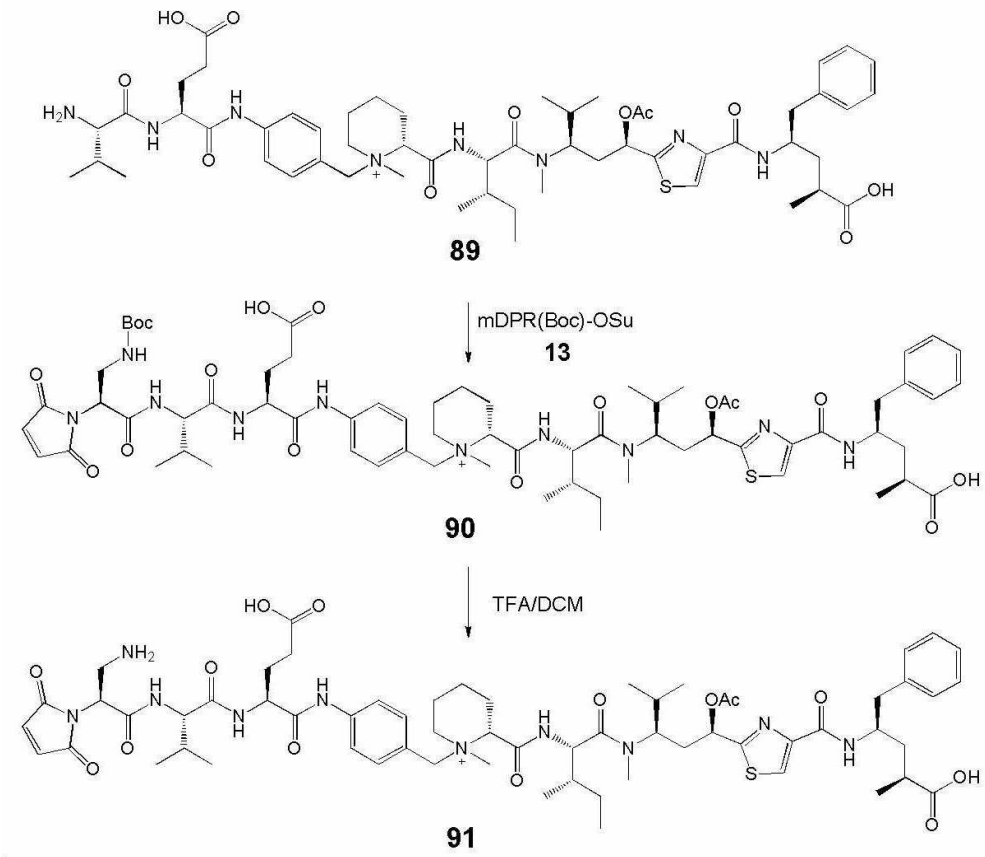
[2068] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-5-(터르-부톡시)-2-((S)-2-((터르-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-옥소펜탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (88).

[2069] Boc-Val-Glu(OtBu)-PABA-Br (86, 40 mg, 70 μmol) 및 Tub-O알릴 (*Org. Lett.*, 2007, *9*, 1605-1607) (87, 45 mg, 59 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2로 세척되었다. 부탄온 (1.17 mL)이 첨가되었고, 반응은 교반하면서 60℃로 가열되었다. 18시간 이후에, 반응은 농축되어 건조되었고, 최소의 DCM에서 가져왔으며, 바이오타지 (0-20% DCM/MeOH)를 통해 정제되었고, 88 (62 mg, 85%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.47분, *m/z* (ES+)은 1257.72 $(M)^+$를 계산하였고, 1257.85를 관찰하였다.

[2070] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-4-카복시부탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (89).

[2071] Boc-Val-Glu(OtBu)-PABQ-Tub-O 알릴 (88, 42 mg, 50 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.99 mL)에서 30% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 18시간 동안 교반되었다. 반응은 감압 하에 응축되었고, DCM에서 가져왔으며, 3번 재농축되었다. 잔여물은 다음으로 DCM (0.98 mL)에서 가져왔으며, 여기에 $Pd(PPh_3)_4$ (5.7 mg, 4.9 μmol) 및 PPh_3 (2.6 mg, 9.8 μmol)가 고체들로서 첨가되었고, 이후에 피롤리딘 (32 μL, 392 μmol)이 첨가되었다. 1시간 이후에, 반응은 최소의 DMSO에 가져왔고, 농축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 89 (47 mg, 90%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.95분, *m/z* (ES+)은 1061.57 $(M)^+$를 계산하였고, 1061.69를 관찰하였다.

[2072] 반응식 10



[2073]

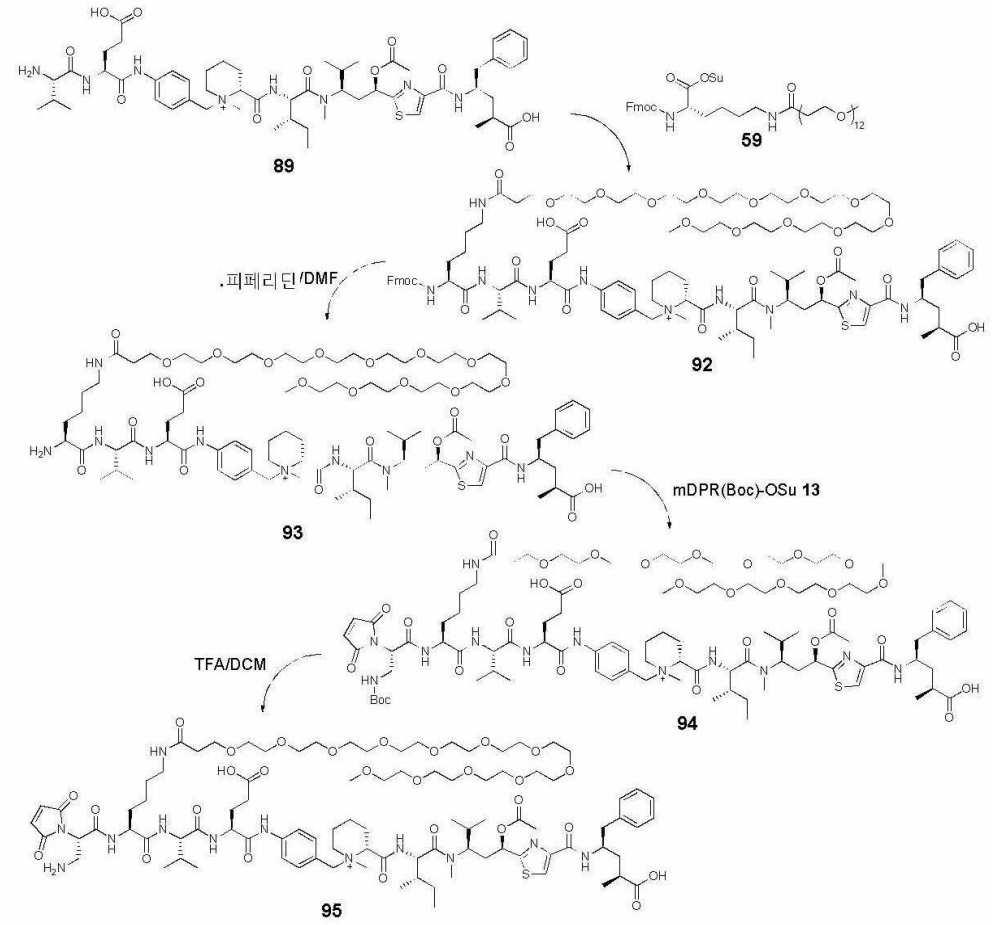
[2074] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((7S,10S,13S)-13-(2-카복시에틸)-7-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-10-이소프로필-2,2-디메틸-4,8,11-트리옥소-3-옥사-5,9,12-트리아자테트라데칸아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (90).

[2075] 플라스크가 무수 DMF (0.420 mL)에서 H-ValGluPABQ-Tub (89, 22.5 mg, 21.2 μmol)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OSu (13, 8.9 mg, 23.3 μmol)가 N_2 하에 고체로서 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (14.8 μL, 84.7 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (14.8 μL)으로 정지되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 90 (11.5 mg, 40%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.31분, *m/z* (ES+)은 1327.66 $(M)^+$를 계산하였고, 1327.94를 관찰하였다.

[2076] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((S)-2-((S)-2-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)-4-카복시부탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (91).

[2077] mDPR(Boc)-ValGluPABQ-Tub (90, 11.5 mg, 8.6 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (0.86 mL)에서 10% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 2시간 동안 교반되었다. 반응은 다음으로 DMSO에 가져왔고, 감압 하에 응축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 91 (9.9 mg, 93%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.99분, *m/z* (ES+)은 1227.61 $(M)^+$를 계산하였고, 1227.83를 관찰하였다.

[2078] 반응식 11



[2079]

[2080] (2R)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-50-(2-카복시에틸)-47-이소프로필-38,45,48-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46,49-트리아자헨펜타콘탄아미도)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (92).

[2081] Fmoc-Lys(PEG12)-OSu (59, 26 mg, 25 μmol)는 H-ValGluPABQ-Tub (89, 24 mg, 23 μmol)로 충전된 플라스크에 무수 DMF (0.457 mL)에서 용액으로서 N_2 하에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (16 μL, 91 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (16 μL)으로 정지되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 92 (34 mg, 75%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.35분, *m/z* (ES+)은 1982.06 $(M)^+$를 계산하였고, 1982.37를 관찰하였다.

[2082] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-아미노-50-(2-카복시에틸)-47-이소프로필-38,45,48-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46,49-트리아자헨펜타콘탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (93).

[2083] Fmoc-Lys(PEG12)-ValGluPABQ-Tub (92, 34 mg, 17 μmol)으로 충전된 플라스크에 DMF (1.7 mL)에서 20% 피페리딘이 첨가되었다. 반응은 N_2 하에 실온에서 30분 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO/H_2O로 희석되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 93 (26 mg, 86%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.01분, *m/z* (ES+)은 1759.99 $(M)^+$를 계산하였고, 1760.26를 관찰하였다.

[2084] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-50-(2-카복시에틸)-47-이소프

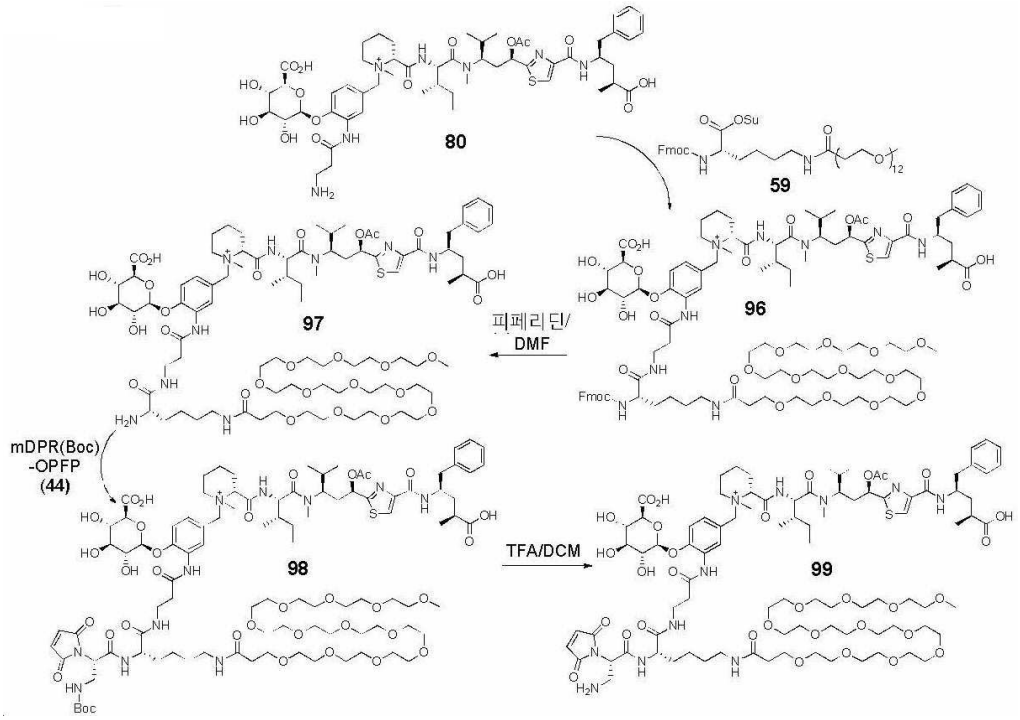
로필-38,45,48-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46,49-트리아자헨펜타콘탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (94).

[2085] 플라스크가 무수 DMF (0.735 mL)에서 H-Lys(PEG12)-ValGluPABQ-Tub (93, 26 mg, 15 μmol)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OSu (13, 6 mg, 16 μmol)가 N_2 하에 고체로서 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (10 μL, 59 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (10 μL)으로 정제되었고, DMSO로 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 94 (16 mg, 46%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.26분, *m/z* (ES+)은 2026.08 $(M)^+$를 계산하였고, 2026.38를 관찰하였다.

[2086] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(4-((44S,47S,50S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-50-(2-카복시에틸)-47-이소프로필-38,45,48-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46,49-트리아자헨펜타콘탄아미도)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (95).

[2087] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-ValGluPABQ-Tub (94, 14 mg, 7 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2 (1.03 mL)에서 10% TFA 용액이 한 방울씩 첨가되었고, 2시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에 가져왔고, 감압 하에 응축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 95 (9 mg, 70%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.03분, *m/z* (ES+)은 1926.03 $(M)^+$를 계산하였고, 1926.32를 관찰하였다.

[2088] 반응식 12



[2089]

[2090] (2R)-1-(3-((S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (96).

[2091] Fmoc-Lys(PEG12)-OSu (59, 4.4 mg, 4.3 μmol)는 무수 DMF (0.355 mL)에서 고체로서 N_2 하에 H-GlucQ-Tub (80, 3.9 mg, 3.6 μmol)로 충전된 플라스크에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (1.9 μL, 10.7 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (1.9 μL)으로 정지되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 96 (5.0 mg, 70%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.29분, *m/z*

(ES+)은 2017.02 (M)를 계산하였고, 2017.21를 관찰하였다.

[2092] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-((S)-44-아미노-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (97).

[2093] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub (96, 5.0 mg, 2.5 μmol)로 충전된 플라스크에 DMF에서 20% 피페리딘 (0.248 mL)이 첨가되었다. 반응은 N_2 하에 실온에서 30분 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO/H_2O로 희석되었고,제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 97 (3.6 mg, 82%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 0.99분, *m/z* (ES+)은 1794.95 $(M)^+$를 계산하였고, 1795.12를 관찰하였다.

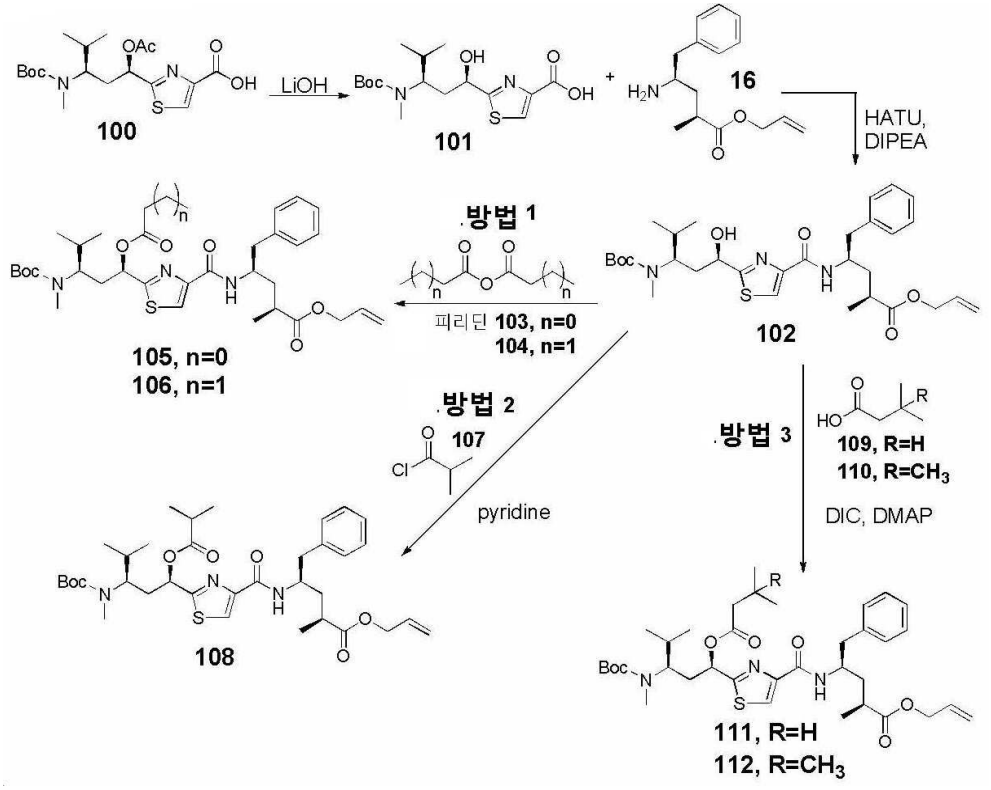
[2094] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-((S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (98).

[2095] 플라스크가 무수 DMF (0.212 mL)에서 H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub (97, 3.8 mg, 2.14 μmol)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OPFP (44, 1.4 mg, 3.2 μmol)가 N_2 하에 고체로서 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.74 μL, 4.2 μmol)이 첨가되었고, 반응이 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산 (0.74 μL)으로 정지되었고, DMSO로 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 98 (2.7 mg, 61%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 2061.04 $(M)^+$를 계산하였고, 2061.20를 관찰하였다.

[2096] (2R)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-아세톡시-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-(3-((S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-1-메틸피페리딘-1-이움 (99).

[2097] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub (98, 2.7 mg, 1.3 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2에서 10% TFA 용액 (0.26 mL)이 한 방울씩 첨가되었고, 2시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에 가져왔고, 감압 하에 응축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 99 (2.5 mg, 97%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.00분, *m/z* (ES+)은 1960.99 $(M)^+$를 계산하였고, 1961.17를 관찰하였다.

[2098] 반응식 13



[2099]

[2100] 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-하이드록시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실산 (101).

[2101] 플라스크가 메탄올 (5 ml) 및 테트라하이드로퓨란 (5 ml)에 용해된 튜부발린아세테이트 (*Org. Lett.*, 2007, *9*, 1605-1607) 100 (225 mg, 560 ㎛ol)로 충전되었고, 다음으로 질소 하에 얼음 수조에서 0℃로 냉각되었다. 리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트 (71 mg, 1680 ㎛ol)가 물 (5 mL)에 용해되었고, 용액이 반응 플라스크에 한 방울씩 첨가되었다. 다음으로 반응은 UPLC/MS가 산물로의 완벽한 전환을 보여줄 때까지 실온에서 교반되었다. 물질은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되었으며, 자유산 101 (200 mg, 정량)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.33분, *m/z* (ES+)은 359.17 (M+H)를 계산하였고, 359.14를 관찰하였다.

[2102] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-하이드록시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (102).

[2103] 튜부발린 자유산 101 (200 mg, 560 ㎛ol)은 무수 디메틸포름아미드 (5.4 ml, 100 mM)에서 용해 그리고 HATU (250 mg, 670 ㎛ol) 및 DIPEA (0.59 ml, 3.36 mmol)의 첨가에 의해 미리 활성화되었다. 다음으로 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 다음으로 활성화된 산은 기지의 (*Org. Lett.*, 2007, *9*, 1605-1607) 튜부페닐알라닌 알릴 에스테르 16에 첨가되었고, 반응은 다음으로 질소 하에 상온에서 교반되었으며, 진행은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물은 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (272 mg, 83%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.84분, *m/z* (ES+)은 588.31 $(M+H)^+$를 계산하였고, 588.29를 관찰하였다.

[2104] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-(프로피오닐옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (105).

[2105] Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (26 mg, 44 ㎛ol)는 무수 피리딘 (1.8 ml, 25 mM)에 용해되었고, 질소 대기 하에 실온에서 교반되었다. 프로피온 무수물 103 (113 ㎕, 20 당량)이 한 방울씩 첨가되었고, 다음으로 반응은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 추가적인 프로피온 무수물 (20 당량)이 첨가되었고, 산물로의 전환을 달성하였다. 물질은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되어 미가공 산

물을 제공하였으며, 이는 후속하여 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 에스테르화 산물 105 (17 mg, 61%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.99분, *m/z* (ES+)은 644.34 $(M+H)^+$를 계산하였고, 644.26를 관찰하였다.

[2106] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-(부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (106).

[2107] Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (27 mg, 46 μmol)은 무수 피리딘 (0.9 ml, 50 mM)에 용해되었고, 질소 대기 하에 실온에서 교반되었다. 부틸 무수물 104 (225 μℓ, 30 당량)이 한 방울씩 첨가되었고, 다음으로 반응은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 추가적인 부틸 무수물 (40 당량)이 세 번 분량들로 첨가되어 산물로 전환을 달성하였다. 물질은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되어 미가공 산물을 제공하였으며, 이는 후속하여 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 에스테르화 산물 106 (24 mg, 80%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.13분, *m/z* (ES+)은 658.35 $(M+H)^+$를 계산하였고, 658.23를 관찰하였다.

[2108] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (108).

[2109] Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (26 mg, 44 μmol)은 무수 피리딘 (1.8 ml, 25 mM)에 용해되었고, 질소 대기 하에 실온에서 교반되었다. 이소부티릴 염화물 107 (93 μℓ, 20 당량)이 한 방울씩 첨가되었고, 다음으로 반응은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 산물로의 전환 시, 물질은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되어 미가공 산물을 제공하였으며, 이는 후속하여 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 에스테르화 산물 108 (29 mg, 정량)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.13분, *m/z* (ES+)은 658.35 $(M+H)^+$를 계산하였고, 658.33를 관찰하였다.

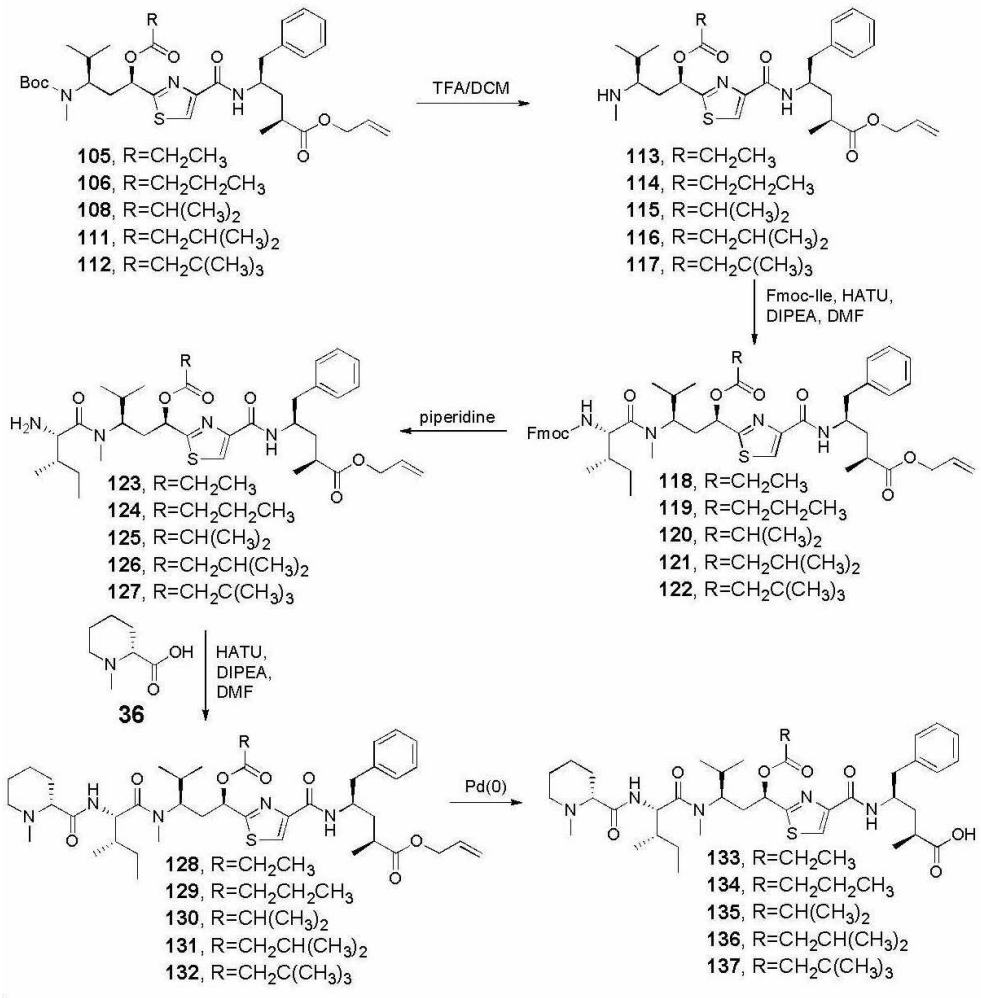
[2110] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-((3-메틸부타노일)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (111).

[2111] 플라스크가 무수 디클로로메탄 (5.6 ml, 15 mM)에 용해된 이소발레르산 109 (94 μl, 851 μmol)로 충전되었고, 용액은 질소 대기 하에 0℃로 냉각되었다. DMAP (10 mg, 85 μmol)가 다음으로 첨가되었고, 이후에 DCC (88 mg, 425 μmol)가 첨가되었으며, 반응은 2시간 동안 실온으로 가온되도록 허용되었다. 결과로 얻은 활성화된 산은 다음으로 Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (50 mg, 85 μmol)에 첨가되었고, 반응은 밤샘 동안 교반되었고, 이 때 UPLC/MS는 산물로의 전환을 보여주었다. 다음으로 반응은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되어 미가공 산물을 제공하였으며, 이는 후속하여 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 에스테르화 산물 111 (52 mg, 91%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.91분, *m/z* (ES+)은 672.37 $(M+H)^+$를 계산하였고, 672.46를 관찰하였다.

[2112] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-1-((3,3-디메틸부타노일)옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (112).

[2113] 플라스크가 무수 디클로로메탄 (5.1 ml, 15 mM)에 용해된 젬-디메틸부티르산 110 (98 μl, 766 μmol)로 충전되었고, 용액은 질소 대기 하에 0℃로 냉각되었다. DMAP (9 mg, 77 μmol)가 다음으로 첨가되었고, 이후에 DCC (79 mg, 383 μmol)가 첨가되었으며, 반응은 2시간 동안 실온으로 가온되도록 허용되었다. 결과로 얻은 활성화된 산은 다음으로 Tuv(OH)-Tup-O-알릴 디펩타이드 102 (45 mg, 77 μmol)에 첨가되었고, 반응은 밤샘 동안 교반되었고, 이 때 UPLC/MS는 산물로의 전환을 보여주었다. 다음으로 반응은 디클로로메탄으로 희석되었고, 0.1 M HCl로 세척되었다. 수용성 층은 디클로로메탄으로 2번 추출되었고, 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었으며, 여과되었고, 농축되어 미가공 산물을 제공하였으며, 이는 후속하여 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 에스테르화 산물 112 (49 mg, 93%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.88분, *m/z* (ES+)은 686.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 686.47를 관찰하였다.

[2114] 반응식 14



[2115]

[2116] Tuv(O-에스테르)-Tup 중간체들의 Boc 탈보호를 위한 일반 공정

[2117] 에스테르화 튜부발린-튜부페닐알라닌 중간체들 105, 106, 108, 111 또는 112은 산성 조건들 하에 디클로로메탄 (25 mM)에서 10% TFA로 탈보호되었고 이차 아민 기능기를 보여주었다. 상세하게, 시작 물질은 무수 디클로로메탄 (9 부피)에 용해되었고, 질소 하에 0℃에서 교반되었다. 다음으로 트리플루오로아세트산 (1 부피)가 한 방울씩 교반된 용액에 첨가되었다. 반응은 천천히 실온으로 가온되었고, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 완결 시, 반응은 회전 증발에 의해 농축되었고, 진공선 위에 밤샘 동안 펌프되었다. 자유 아민들 135 내지 139는 추가 정제 없이 진행되었다.

[2118] (2S,4R)-알릴 2-메틸-4-(2-((1R,3R)-4-메틸-3-(메틸아미노)-1-(프로피오닐옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-5-페닐펜타노에이트 (113):

[2119] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 105 (17 mg, 26 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 14 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.24분, *m/z* (ES+)은 544.29 $(M+H)^+$를 계산하였고, 544.25를 관찰하였다.

[2120] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(butyryl옥시)-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (114):

[2121] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 106 (24 mg, 37 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 21 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 558.30 $(M+H)^+$를 계산하였고, 558.38를 관찰하였다.

[2122] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-

5-페닐펜타노에이트 (115):

[2123] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 108 (29 mg, 44 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 25 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.30분, *m/z* (ES+)은 558.30 $(M+H)^+$를 계산하였고, 557.93를 관찰하였다.

[2124] (2S,4R)-알릴 2-메틸-4-(2-((1R,3R)-4-메틸-3-(메틸아미노)-1-((3-메틸부타노일)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-5-페닐펜타노에이트 (116):

[2125] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 111 (52 mg, 78 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 45 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.23분, *m/z* (ES+)은 572.32 $(M+H)^+$를 계산하였고, 572.40를 관찰하였다.

[2126] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-((3,3-디메틸부타노일)옥시)-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (117):

[2127] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 112 (49 mg, 71 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 46 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.27분, *m/z* (ES+)은 586.33 $(M+H)^+$를 계산하였고, 586.42를 관찰하였다.

[2128] O-에스테르화 튜부발린-튜부페닐알라닌 디펩타이드의 Fmoc-보호된 L-이소루이신과 아미드 커플린을 위한 일반 공정

[2129] 시판되는 Fmoc-L-이소루이신 (4 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (50 mM)에 용해되었고, HATU (4 당량) 및 DIPEA (8 당량)으로 미리 활성화되었고, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Tuv(O-에스테르)-Tup디펩타이드들 113 내지 117에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응이 진행 정지되었거나 완결에 도달하였으면, 빙초산 (13 당량)이 첨가되었고, 반응은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2130] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6,12-트리옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (118):

[2131] Tuv-Tup 중간체 113 (14 mg, 25 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 17 mg (77%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.11분, *m/z* (ES+)은 879.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 879.60를 관찰하였다.

[2132] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6,12-트리옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자펜타데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (119):

[2133] Tuv-Tup 중간체 114 (21 mg, 37 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 24 mg (73%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.94분, *m/z* (ES+)은 893.45 $(M+H)^+$를 계산하였고, 893.56를 관찰하였다.

[2134] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7,13-디메틸-3,6,12-트리옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (120):

[2135] Tuv-Tup 중간체 115 (25 mg, 44 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 26 mg (67%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.85분, *m/z* (ES+)은 893.45 $(M+H)^+$를 계산하였고, 893.56를 관찰하였다.

[2136] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7,14-디메틸-3,6,12-트리옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자펜타데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (121):

[2137] Tuv-Tup 중간체 116 (45 mg, 79 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 54 mg (75%)의 제

목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 2.06분, m/z (ES+)은 907.47 $(M+H)^+$를 계산하였고, 907.58를 관찰하였다.

[2138] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7,14,14-트리메틸-3,6,12-트리옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자펜타데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (122):

[2139] Tuv-Tup 중간체 117 (46 mg, 79 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 55 mg (75%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 2.50분, m/z (ES+)은 921.49 $(M+H)^+$를 계산하였고, 921.59를 관찰하였다.

[2140] 이소루이신-O-에스테르화 튜부발린-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 Fmoc-탈보호를 위한 일반 공정

[2141] Fmoc-Ile-Tuv(O-에스테르)-Tup 알릴 에스테르 (118 내지 122)는 디메틸포름아미드 (20 mM)에서 20% 피페리딘으로 처리되었고, 질소 하에 실온에서 교반되었다. 일단 완전한 탈보호가 달성되었으면, HPLC/MS로 모니터링하면서 반응 혼합물은 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 산물은 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 자유 아민 트리펩타이드들 145 내지 149를 제공하였다.

[2142] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸-1-(프로피오닐옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (123):

[2143] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 118 (17 mg, 19 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 15 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.29분, m/z (ES+)은 657.37 $(M+H)^+$를 계산하였고, 658.04를 관찰하였다.

[2144] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-(부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (124):

[2145] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 119 (23 mg, 26 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 15 mg (86%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.24분, m/z (ES+)은 671.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 671.48를 관찰하였다.

[2146] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (125):

[2147] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 120 (26 mg, 29 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 20 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.33분, m/z (ES+)은 671.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 671.33를 관찰하였다.

[2148] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸-1-((3-메틸부타노일)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (126):

[2149] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 121 (54 mg, 60 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 41 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.31분, m/z (ES+)은 685.40 $(M+H)^+$를 계산하였고, 685.49를 관찰하였다.

[2150] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-((3,3-디메틸부타노일)옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (127):

[2151] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 122 (55 mg, 60 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 36 mg (86%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.30분, m/z (ES+)은 699.42 $(M+H)^+$를 계산하였고, 699.51를 관찰하였다.

[2152] 이소루이신-튜부발린 (O-에스테르)-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 (R)-*N*-메틸-피페콜산과 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[2153] 시판되는 (R)-*N*-메틸-피페콜산 (D-Mep) 36 (1.5 내지 2 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (20 내지 25 mM)에 용해되었고, HATU (2 당량) 및 DIPEA (4 당량)로 미리 활성화되었으며, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Ile-Tuv(O-에스테르)-Tup 트리펩타이드들 123 내지 127에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물이 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2154] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-(프로피오닐옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (128):

[2155] Ile-Tuv-Tup 중간체 123 (5 mg, 8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 6 mg (97%)의 제목 화합물이 제공되었다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.33분, *m/z* (ES+)은 782.45 $(M+H)^+$를 계산하였고, 781.82를 관찰하였다.

[2156] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(부티릴옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (129):

[2157] Ile-Tuv-Tup 중간체 124 (6 mg, 9 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 7 mg (98%)의 제목 화합물이 제공되었다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.31분, *m/z* (ES+)은 796.47 $(M+H)^+$를 계산하였고, 796.57를 관찰하였다.

[2158] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (130):

[2159] Ile-Tuv-Tup 중간체 125 (5 mg, 8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 6 mg (94%)의 제목 화합물이 제공되었다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.37분, *m/z* (ES+)은 796.47 $(M+H)^+$를 계산하였고, 795.78를 관찰하였다.

[2160] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-((3-메틸부타노일)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (131):

[2161] Ile-Tuv-Tup 중간체 126 (7 mg, 10 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 6 mg (94%)의 제목 화합물이 제공되었다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.35분, *m/z* (ES+)은 810.49 $(M+H)^+$를 계산하였고, 810.59를 관찰하였다.

[2162] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-((3,3-디메틸부타노일)옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (132):

[2163] Ile-Tuv-Tup 중간체 127 (7 mg, 10 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 6 mg (94%)의 제목 화합물이 제공되었다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.38분, *m/z* (ES+)은 824.50 $(M+H)^+$를 계산하였고, 824.60를 관찰하였다.

[2164] D-메틸피페콜산-이소루이신-튜부발린(O-에스테르)-튜부페닐알라닌 튜불리신 중간체들로부터 알릴 에스테르 제거를 위한 일반 공정:

[2165] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 (128 내지 132)는 무수 디클로로메탄 (20 mM)에 용해되었고, 팔라듐 테트라키스 (트리페닐포스핀) (0.1 당량), 트리페닐포스핀 (0.2 당량) 및 무수 피롤리딘 (8 당량)으로 처리되었으며, 반응은 질소 하에 상온에서 교반되었다. 일단 UPLC/MS이 산물 자유산으로 전환을 보여주었으면, 반응은 빙초산 (22 당량)으로 정지되었고, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드로 희석되었으며, 다음으로 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 튜불리신 에테르는 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2166] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-(propionyl옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (133):

[2167] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 128 (6 mg, 8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 3.8 mg (67%)의 튜불리신 133 (Tub 프로피오네이트)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.11분, *m/z* (ES+)은

742.42 $(M+H)^+$를 계산하였고, 742.51를 관찰하였다.

[2168] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-(butyryl옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (134):

[2169] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 129 (7 mg, 9 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 6 mg (88%)의 튜불리신 134 (Tub 부티레이트)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.16분, *m/z* (ES+)은 756.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 756.54를 관찰하였다.

[2170] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (135):

[2171] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 130 (6 mg, 8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 3 mg (50%)의 튜불리신 135 (Tub 이소부티레이트)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.23분, *m/z* (ES+)은 756.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 756.82를 관찰하였다.

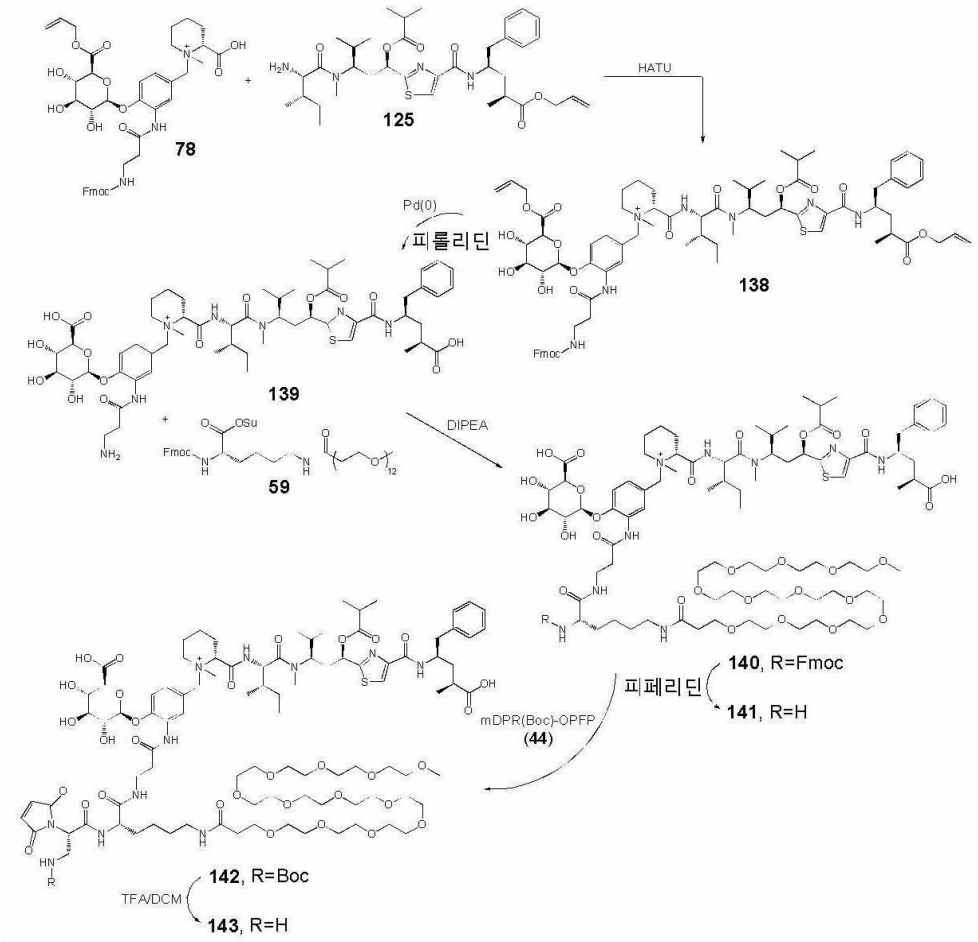
[2172] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-((3-메틸부타노일)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜티노산 (136):

[2173] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 131 (7 mg, 9 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 7 mg (정량)의 튜불리신 136 (Tub 이소발레레이트)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.22분, *m/z* (ES+)은 770.45 $(M+H)^+$를 계산하였고, 770.55를 관찰하였다.

[2174] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-((3,3-디메틸부타노일)옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (137):

[2175] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 132 (7 mg, 8.5 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 8 mg (정량)의 튜불리신 137 (Tub 젬-디메틸부티레이트)를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.23분, *m/z* (ES+)은 784.47 $(M+H)^+$를 계산하였고, 784.57를 관찰하였다.

[2176] 반응식 15



[2177]

[2178] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-((알릴옥시)카보닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (138).

[2179] H-Ile-Tuv(O-이소부티레이트)-Tup-O 알릴 (125, 15 mg, 22 μmol)으로 충전된 플라스크에 Fmoc-Gluc(알릴)Q-Mep-OH (78, 17 mg, 22 μmol) 및 HATU (9 mg, 22 μmol)가 고체들로서 첨가되었고, 이후에 DMF (0.9 ml)가 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μl, 88 μmol)이 첨가되었고, 반응이 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 다음으로 반응은 DMSO에 가져왔고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 138 (4 mg, 13%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.53분, *m/z* (ES+)은 1426.69 $(M)^+$를 계산하였고, 1426.17를 관찰하였다.

[2180] (2R)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (139).

[2181] Fmoc-Gluc(알릴)Q-Tub(이소-O-알릴) (138, 4 mg, 3 μmol)은 DCM (0.3 ml)에서 가져왔고, N_2 하에 교반되었다. $Pd(PPh_3)_4$ (0.4 mg, 0.3 μmol) 및 PPh_3 (0.2 mg, 0.6 μmol)가 고체들로서 첨가되었고, 이후에 피롤리딘 (2 μℓ, 24 μmol)이 첨가되었다. 반응은 실온에서 2시간 동안 교반되었고, 다음으로 DMSO에서 가져왔으며, 감압 하에 응축되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 139 (3 mg, 88%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.04분, *m/z* (ES+)은 1124.56 $(M)^+$를 계산하였고, 1124.69를 관찰하였다.

[2182] (2R)-1-(3-((S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-38,45-디옥소-

2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (140).

[2183] Fmoc-Lys(PEG12)-OSu (59, 10 mg, 9 μmol)은 H-GlucQ-Tub(iso-O-알릴) (139, 3 mg, 3 μmol)로 충전된 플라스크에 무수 DMF (0.3 mL)의 용액으로서 N_2 하에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (2 μl, 9 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산으로 정지되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 140 (0.8 mg, 13%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.35분, *m/z* (ES+)은 1023.03 $(M+H)^{2+}$를 계산하였고, 1023.15를 관찰하였다.

[2184] (2R)-1-(3-((S)-44-아미노-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (141).

[2185] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub-(O-이소-알릴) (140, 0.8 mg, 0.4 μmol)로 충전된 플라스크에 DMF에서 20% 피페리딘 (0.2 mL)이 첨가되었다. 반응은 N_2 하에 실온에서 2시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO/H_2O로 희석되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 141 (3.6 mg, 82%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.07분, *m/z* (ES+)은 1822.98 $(M)^+$를 계산하였고, 1823.15를 관찰하였다.

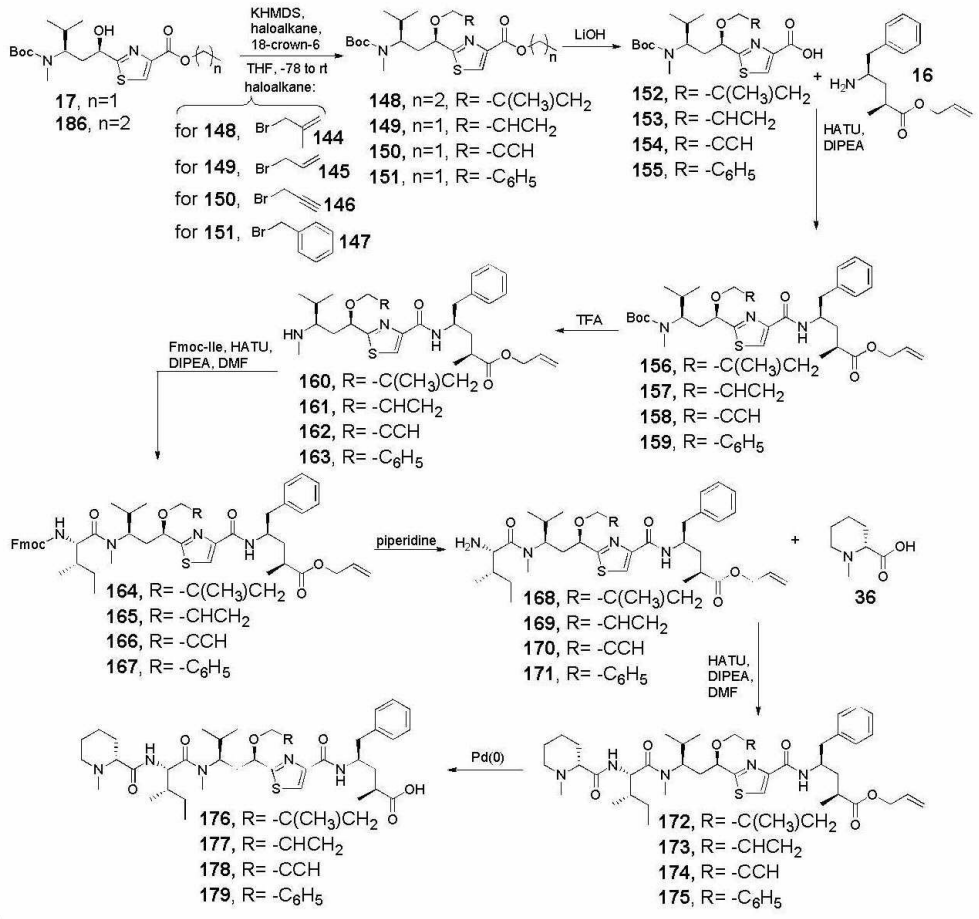
[2186] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (142).

[2187] 플라스크가 무수 DMF (0.212 mL)에서 H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub-(O-이소-알릴) (141, 0.5 mg, 0.4 μmol)로 충전되었고, 여기에 mDPR(Boc)-OPFP (44, 1.4 mg, 3.2 μmol)가 고체로서 N_2 하에 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (0.74 μl, 4.2 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 3시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 아세트산으로 정지되었고, DMSO로 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 142 (0.5 mg, 61%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.25 min, *m/z* (ES+) calculated 1045.04 $(M+H)^{2+}$를 계산하였고, 1045.16를 관찰하였다.

[2188] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-1-(이소부티릴옥시)-4-메틸펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (143).

[2189] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(O-이소-알릴) (142, 0.5 mg, 0.24 μmol)로 충전된 플라스크는 N_2 하에서 0℃로 냉각되었다. CH_2Cl_2에서 10% TFA 용액 (0.26 mL)이 한 방울씩 첨가되었고, 2시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에서 가져왔고, 감압 하에 응축되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, 143 (0.7 mg, 정량)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.06분, *m/z* (ES+)은 1989.02 $(M)^+$를 계산하였고, 1989.20를 관찰하였다.

[2190] 반응식 16



[2191]

[2192] 튜부발린의 에테르화를 위한 일반 공정

[2193] 불 건조된 플라스크가 무수 테트라하이드로퓨란 (50 mM)에서 Boc-보호된 기지의 튜부발린 (*J. Org. Chem.*, 2008, *73*, 4362-4369) 중간체 17 (또는 186)로 충전되었고, 여기에 18-크라운-6 (2.0 당량)이 첨가되었고, -79 ℃로 냉각되었다. 포타슘 헥사메틸디실라자이드 (1.5 당량)이 테트라하이드로퓨란에서 1 M 용액으로서 한 방울씩 첨가되었고, 반응은 천천히 실온으로 가온되었으며, 이후에 UPLC/MS가 진행되었다. 일단 시작 물질이 소모되었으면, 반응은 얼음으로 냉각되었고, 포화 염화암모늄으로 정지시켰으며, 디클로로메탄 (10 부피)에 희석되었다. 유기층은 0.1 M HCl로 세척되었고, 결과로 얻은 상은 두 번 디클로로메탄으로 추출되었다. 다음으로 조합된 유기물들은 소듐 설페이트 위에서 건조되었고, 여과되었으며, 농축되어 건조되었다. 미가공 O-알킬화된 산물들의 정제는 실리카겔 또는 제조용 HPLC를 통한 플래쉬 크로마토그래피에 의해 달성되었다.

[2194] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (148):

[2195] 프로필 에스테르 보호된 튜부발린 중간체 186 (299 mg, 750 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 3-브로모-2-메틸프로프-1-엔 (151 μl, 1.5 mmol)으로 O-알킬화되었고, 메탄올 및 디클로로메탄 혼합물들로 용출하는 실리카겔 정제 이후에 243 mg (71%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.77분, *m/z* (ES+)은 455.26 $(M+H)^+$를 계산하였고, 455.32를 관찰하였다.

[2196] 에틸 2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (149):

[2197] 튜부발린 중간체 17 (84 mg, 218 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 알릴 브롬화물 (40 μl, 436 μmol)로 O-알릴화되었고, 메탄올 및 디클로로메탄 혼합물들로 용출하는 실리카겔 정제 이후에 77 mg (83%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.69분, *m/z* (ES+)은 427.23 $(M+H)^+$를 계산하였고, 427.30를 관찰하였다.

[2198] 에틸 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복실

레이트 (150):

[2199] 튜부발린 중간체 17 (101 mg, 262 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 프로파질 브롬화물 (56 μl, 524 μmol)로 O-프로파질화되었고, 정제 이후에 76 mg (68%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.63분, *m/z* (ES+)은 425.21 $(M+H)^+$를 계산하였고, 425.28를 관찰하였다.

[2200] 에틸 2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실레이트 (151):

[2201] 튜부발린 중간체 17 (90 mg, 230 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 벤질 브롬화물 (55 μl, 460 μmol)로 O-벤질화되었고, 정제 이후에 21 mg (19%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.95분, *m/z* (ES+)은 477.24 $(M+H)^+$를 계산하였고, 477.22를 관찰하였다.

[2202] O-알킬화된 튜부발린 에스테르들의 비누화를 위한 일반 공정

[2203] 비누화 반응들은 20 mM 반응 농도에서 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 물 용매 혼합물의 1 : 1 : 1 혼합물을 사용하여 수행되었다. O-알킬화된 튜부발린 중간체 148 내지 151은 각각 테트라하이드로퓨란 및 메탄올 1 부피에 용해되었다. 다음으로 혼합물은 얼음 수조에 0℃에서 냉각되었다. 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (2 내지 3 당량)가 1 부피의 증류수에 용해되었고, 반응 플라스크에 한 방울씩 첨가되었으며, 0℃에서 교반되었다. 다음으로 반응은 실온으로 가온하도록 허용되었고, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 일단 시작 물질이 자유산으로 전환되었으면, 반응은 빙초산 (2-3 당량)으로 정지되었고, 회전 증발에 의해 응축되었다. 다음으로 미가공 카복실산들은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2204] 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-4-카복실산 (152):

[2205] 튜부발린 에테르 중간체 148 (143 mg, 315 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (27 mg, 630 μmol)로 비누화되었고, 114 mg (88%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.57분, *m/z* (ES+)은 413.21를 계산하였고, 413.28를 관찰하였다.

[2206] 2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실산 (153):

[2207] 튜부발린 알릴 에테르 중간체 149 (77 mg, 181 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (15 mg, 360 μmol)로 비누화되었고, 51 mg (71%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.51분, *m/z* (ES+)은 399.20 $(M+H)^+$를 계산하였고, 399.26를 관찰하였다.

[2208] [9] 2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복실산 (154):

[2209] 튜부발린 프로파질 에테르 중간체 150 (76 mg, 180 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (15 mg, 360 μmol)로 비누화되었고, 50 mg (69%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.47분, *m/z* (ES+)은 397.18 $(M+H)^+$를 계산하였고, 397.25를 관찰하였다.

[2210] 2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실산 (155):

[2211] 튜부발린 벤질 에테르 중간체 151 (21 mg, 44 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 리튬 하이드로옥사이드 모노하이드레이트 (5.5 mg, 132 μmol)로 비누화되었고, 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.72분, *m/z* (ES+)은 449.21 $(M+H)^+$를 계산하였고, 449.18를 관찰하였다.

[2212] O-알킬화된 튜부발린 자유산들 및 튜부페닐알라닌 알릴 에스테르의 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[2213] O-알킬화된 튜부발린 자유산들 152 내지 155는 무수 디메틸포름아미드 (25 내지 50 mM)에서 용해 및 HATU (2.4 당량) 및 DIPEA (5 당량)의 첨가에 의해 미리 활성화되었고, 다음으로 혼합물이 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 다음으로 활성화된 산은 기지의 (*Org. Lett.*, 2007, *9*, 1605-1607) 튜부페닐알라닌 알릴 에스테르 16에 첨가되었고, 반응은 다음으로 질소 하에 상온에서 교반되었으며, 진행은 UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물은 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2214] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-

4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (156):

[2215] 튜부발린 에테르 중간체 152 (114 mg, 277 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (137 mg, 554 μmol)과 결합되었고, 159 mg (90%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.97분, *m/z* (ES+)은 642.36 $(M+H)^+$를 계산하였고, 642.44를 관찰하였다.

[2216] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (157):

[2217] 튜부발린 알릴 에테르 중간체 153 (44 mg, 100 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (37 mg, 150 μmol)과 결합되었고, 60 mg (95%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.06분, *m/z* (ES+)은 628.34 $(M+H)^+$를 계산하였고, 628.26를 관찰하였다.

[2218] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (158): 튜부발린 프로파질 에테르 중간체 154 (42 mg, 106 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (52 mg, 212 μmol)과 결합되었고, 48 mg (73%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.73분, *m/z* (ES+)은 626.33 $(M+H)^+$를 계산하였고, 626.41를 관찰하였다.

[2219] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-3-((터르-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (159):

[2220] 튜부발린 벤질 에테르 중간체 155 (50 mg, 110 μmol)는 튜부페닐알라닌 (Tup) 알릴 에스테르 16 (60 mg, 165 μmol)과 결합되었고, 43 mg (58%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.93분, *m/z* (ES+)은 678.36 $(M+H)^+$를 계산하였고, 678.45를 관찰하였다.

[2221] Tuv(O-알크)-Tup 중간체들의 Boc 탈보호를 위한 일반 공정

[2222] O-알킬화된 튜부발린-튜부페닐알라닌 중간체들 156 내지 159는 산성 조건들 하에 디클로로메탄 (25 mM)에서 10% TFA로 탈보호되었고, 이차 아민 기능기를 보여주었다. 상세하게, 시작 물질은 무수 디클로로메탄 (9 부피)에 용해되었고, 질소 하에 0℃에서 교반되었다. 트리플루오로아세트산 (1 부피)가 다음으로 한 방울씩 교반된 용액에 첨가되었다. 반응은 실온으로 천천히 가온되었고, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 완결 시, 반응은 회전 증발에 의해 농축되었고, 진공선 위에 밤샘 동안 펌프되었다. 자유 아민들 160 내지 163은 추가 정제 없이 진행되었다.

[2223] (2S,4R)-알릴 2-메틸-4-(2-((1R,3R)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-5-페닐펜타노에이트 (160):

[2224] Boc-보호된 Tuv-Tup 중간체 156 (159 mg, 248 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 127 mg (95%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.18분, *m/z* (ES+)은 542.31 $(M+H)^+$를 계산하였고, 542.38를 관찰하였다.

[2225] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (161):

[2226] Boc-보호된 Tuv(O-알릴)-Tup 중간체 157 (60 mg, 96 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 52 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.16분, *m/z* (ES+)은 528.29 $(M+H)^+$를 계산하였고, 528.05를 관찰하였다.

[2227] (2S,4R)-알릴 2-메틸-4-(2-((1R,3R)-4-메틸-3-(메틸아미노)-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-5-페닐펜타노에이트 (162):

[2228] Boc-보호된 Tuv(O-프로파질)-Tup 중간체 158 (39 mg, 62 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 45 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.08분, *m/z* (ES+)은 526.28 $(M+H)^+$를 계산

하였고, 526.35를 관찰하였다.

[2229] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-4-메틸-3-(메틸아미노)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (163):

[2230] Boc-보호된 Tuv(O-벤질)-Tup 중간체 159 (38 mg, 56 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 제목 화합물을 정량적 수율로 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 578.31 $(M+H)^+$를 계산하였고, 578.38를 관찰하였다.

[2231] O-알킬화된 튜부발린-튜부페닐알라닌 디펩타이드들의 Fmoc-보호된 L-이소루이신과 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[2232] 시판되는 Fmoc-L-이소루이신 (1.3 내지 2 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (50 내지 200 mM)에서 용해되었고, HATU (1.5 내지 2 당량) 및 DIPEA (2 당량)으로 미리 활성화되었으며, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Tuv(O-에테르)-Tup 디펩타이드들 160 내지 163에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 일단 반응이 진행 정지되었거나 완결에 도달하였으면, 빙초산 (13 당량)이 첨가되었고, 반응이 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2233] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7,13-디메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라덱-13-엔-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (164):

[2234] Tuv-Tup 중간체 160 (127 mg, 235 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 90 mg (44%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.14분, *m/z* (ES+)은 877.46 $(M+H)^+$를 계산하였고, 877.56를 관찰하였다.

[2235] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라덱-13-엔-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (165):

[2236] Tuv(O-알릴)-Tup 중간체 161 (52 mg, 100 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 38 mg (44%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.94분, *m/z* (ES+)은 863.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 863.54를 관찰하였다.

[2237] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-2,11-디옥사-4,7-디아자테트라덱-13-인-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (166):

[2238] Tuv(O-프로파질)-Tup 중간체 162 (62 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 33 mg (62 %)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.83분, *m/z* (ES+)은 861.43 $(M+H)^+$를 계산하였고, 861.53를 관찰하였다.

[2239] [25] (2S,4R)-알릴 4-(2-((5S,8R,10R)-5-((S)-세크-부틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-8-이소프로필-7-메틸-3,6-디옥소-12-페닐-2,11-디옥사-4,7-디아자도데칸-10-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (167):

[2240] Tuv(O-벤질)-Tup 중간체 163 (56 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 Fmoc-L-Ile와 결합되었고, 23 mg (45%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 2.04분, *m/z* (ES+)은 913.46 $(M+H)^+$를 계산하였고, 913.56를 관찰하였다.

[2241] 이소루이신-O-알킬화 튜부발린-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 Fmoc-탈보호를 위한 일반 공정

[2242] Fmoc-Ile-Tuv(O-에테르)-Tup 알릴 에스테르 (164 내지 167)는 디메틸포름아미드 (20 mM)에서 20% 피페리딘으로 처리되었고, 질소 하에 실온에서 교반되었다. 일단 완전한 탈보호가 달성되었으면, HPLC/MS로 모니터링하면서 반응 혼합물은 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 산물은 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, 자유 아민 트리펩타이드들 168 내지 171을 제공하였다.

[2243] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (168):

[2244] Fmoc-Ile-Tuv-Tup 중간체 164 (90 mg, 103 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 29 mg (43%)의 제

목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.29분, *m/z* (ES+)은 655.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 655.48를 관찰하였다.

[2245] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (169):

[2246] Fmoc-Ile-Tuv(O-알릴)-Tup 중간체 165 (38 mg, 44 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 25 mg (89%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 641.38 $(M+H)^+$를 계산하였고, 641.46를 관찰하였다.

[2247] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (170):

[2248] Fmoc-Ile-Tuv(O-프로파질)-Tup 중간체 166 (33 mg, 38 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 25 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.15분, *m/z* (ES+)은 639.36 $(M+H)^+$를 계산하였고, 639.44를 관찰하였다.

[2249] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-아미노-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-(벤질옥시)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (171):

[2250] Fmoc-Ile-Tuv(O-벤질)-Tup 중간체 167 (23 mg, 25 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 제목 화합물을 정량적 수율로 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.30분, *m/z* (ES+)은 691.39 $(M+H)^+$를 계산하였고, 691.48를 관찰하였다.

[2251] 이소루이신-튜부발린 (에테르)-튜부페닐알라닌 트리펩타이드들의 (R)-*N*-메틸-피페콜산과 아미드 커플링을 위한 일반 공정:

[2252] 시판되는 (R)-*N*-메틸-피페콜산 (D-Mep) 36 (1.5 내지 2 당량)은 무수 디메틸포름아미드 (20 내지 25 mM)에 용해되었고, HATU (2 당량) 및 DIPEA (4 당량)로 미리 활성화되었으며, 혼합물은 질소 하에 실온에서 10분 동안 교반되었다. 활성화된 산은 다음으로 Ile-Tuv(O-에테르)-Tup 트리펩타이드들 168 내지 171에 첨가되었고, 반응은 질소 하에 실온에서 교반되었으며, UPLC/MS에 의해 모니터링되었다. 반응 완결 시, 빙초산 (14 당량)이 다음으로 첨가되었고, 산물이 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2253] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (172):

[2254] Ile-Tuv-Tup 중간체 168 (55 mg, 84 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 40 mg (62%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.27분, *m/z* (ES+)은 780.48 $(M+H)^+$를 계산하였고, 780.58를 관찰하였다.

[2255] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (173):

[2256] Ile-Tuv(O-알릴)-Tup 중간체 169 (5 mg, 7.8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 6 mg (정량)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.28분, *m/z* (ES+)은 766.46 $(M+H)^+$를 계산하였고, 766.54를 관찰하였다.

[2257] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (174):

[2258] Ile-Tuv(O-프로파질)-Tup 중간체 170 (18 mg, 28 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 20 mg (93%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.23분, *m/z* (ES+)은 764.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 764.53를 관찰하였다.

[2259] (2S,4R)-알릴 4-(2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아

미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노에이트 (175):

[2260] Ile-Tuv(O-벤질)-Tup 중간체 171 (5 mg, 7 μmol)은 상기에 기술된 바와 같이 D-Mep 36와 결합되었고, 4.4 mg (75%)의 제목 화합물을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.42분, *m/z* (ES+)은 816.48 $(M+H)^+$를 계산하였고, 816.64를 관찰하였다.

[2261] D-메틸피페콜산-이소루이신-튜부발린(에테르)-튜부페닐알라닌 튜불리신 중간체들로부터 알릴 에스테르 제거를 위한 일반 공정:

[2262] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 중간체 (172 내지 175)는 무수 디클로로메탄 (20 mM)에 용해되었고, 팔라듐 테트라키스 (트리페닐포스핀) (0.1 당량), 트리페닐포스핀 (0.2 당량) 및 무수 피롤리딘 (8 당량)으로 처리되었으며, 반응은 질소 하에 상온에서 교반되었다. 일단 UPLC/MS이 산물 자유산으로 전환을 보여주었으면, 반응은 빙초산 (22 당량)으로 정지되었고, 아세토니트릴 및 디메틸포름아미드로 희석되었으며, 다음으로 회전 증발에 의해 농축되었다. 미가공 튜불리신 에테르는 다음으로 제조용 HPLC에 의해 정제되었다.

[2263] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (176):

[2264] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 메틸알릴 에테르 중간체 172 (19 mg, 24 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 14 mg (93%)의 튜불리신 에테르 176를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.16분, *m/z* (ES+)은 740.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 740.54를 관찰하였다.

[2265] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-(알릴옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (177):

[2266] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 알릴 에테르 중간체 173 (7 mg, 9 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 6 mg (92%)의 튜불리신 알릴 에테르 177을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 726.43 $(M+H)^+$를 계산하였고, 726.33를 관찰하였다.

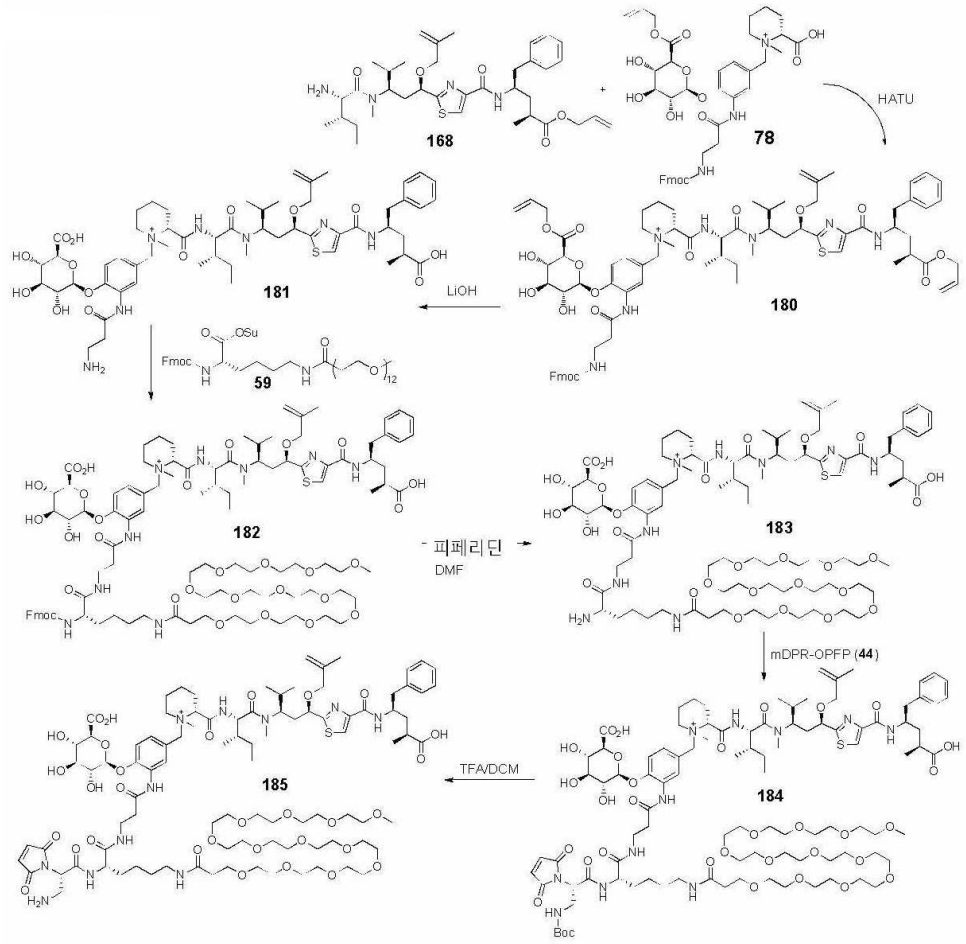
[2267] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸-1-(프로프-2-인-1-일옥시)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (178):

[2268] 알릴 에스테르-보호된 튜불리신 프로파질 에테르 중간체 174 (5.2 mg, 6.8 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 2.7 mg (55%)의 튜불리신 프로파질 에테르 178을 제공하였다. UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.09분, *m/z* (ES+)은 724.41 $(M+H)^+$를 계산하였고, 724.50를 관찰하였다.

[2269] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-(벤질옥시)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (179):

[2270] 알릴 에스테르-보호된 벤질 프로파질 에테르 중간체 175 (5 mg, 6 μmol)는 상기에 기술된 바와 같이 탈보호되었고, 4.5 mg (96%)의 튜불리신 벤질 에테르 179를 제공하였다. UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.26분, *m/z* (ES+)은 776.44 $(M+H)^+$를 계산하였고, 776.58을 관찰하였다.

[2271] 반응식 17



[2272]

[2273] (2R)-1-(3-(3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-((알릴옥시)카보닐)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-5-(알릴옥시)-4-메틸-5-옥소-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (180).

[2274] H-Ile-Tuv(O-메틸프로펜)-Tup-O 알릴 (168, 24 mg, 31 μmol)로 충전된 플라스크에 Fmoc-Gluc(알릴)Q-Mep-OH (78, 28 mg, 31 μmol) 및 HATU (18 mg, 45 μmol)이 고체들로서 첨가되었고, 이후에 THF (1.2 mL)가 첨가되었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (19 μL, 109 μmol)이 첨가되었고, 반응은 실온에서 1시간 동안 교반되었다. 다음으로 반응은 DMSO에 가져왔고, 제조용 LC에 의해 정제되었으며, 180 (21 mg, 49%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.46분, *m/z* (ES+)은 1410.69 $(M)^+$를 계산하였고, 1410.84를 관찰하였다.

[2275] (2R)-1-(3-(3-아미노프로판아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (181).

[2276] Fmoc-GlucQ-Tub(O-메틸프로펜)-O 알릴 180 (12 mg, 8 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고 (Fmoc-GlucQ-Tub(OR)-O 알릴의 전반적인 탈보호를 위한 일반 공정 참조), 181 (8.6 mg, 97%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.02분, *m/z* (ES+)은 1108.56 $(M)^+$를 계산하였고, 1108.69를 관찰하였다.

[2277] (2R)-1-(3-((S)-44-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아

미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (182).

[2278] H-GlucQ-Tub(O-메틸프로펜) 181 (12.5 mg, 11 μmol)은 상기와 같이 Fmoc-Lys(PEG12)-OSu 59 (14 mg, 13.5 μmol)과 결합되었고 (H-GlucQ-Tub(OR)의 Fmoc-Lys(PEG12)-OSu와 결합을 위한 일반 공정 참조), 182 (13mg, 56%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.32분, *m/z* (ES+)은 2029.05 $(M)^+$를 계산하였고, 2029.24를 관찰하였다.

[2279] (2R)-1-(3-((S)-44-아미노-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (183).

[2280] Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(O-메틸프로펜) 182 (13 mg, 6 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고 (Fmoc-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR))의 탈보호를 위한 일반 공정 참조), 183 (11 mg, 정량)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.04분, *m/z* (ES+)은 1806.98 (M)를 계산하였고, 1807.16를 관찰하였다.

[2281] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-((터르-부톡시카보닐)아미노)-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (184).

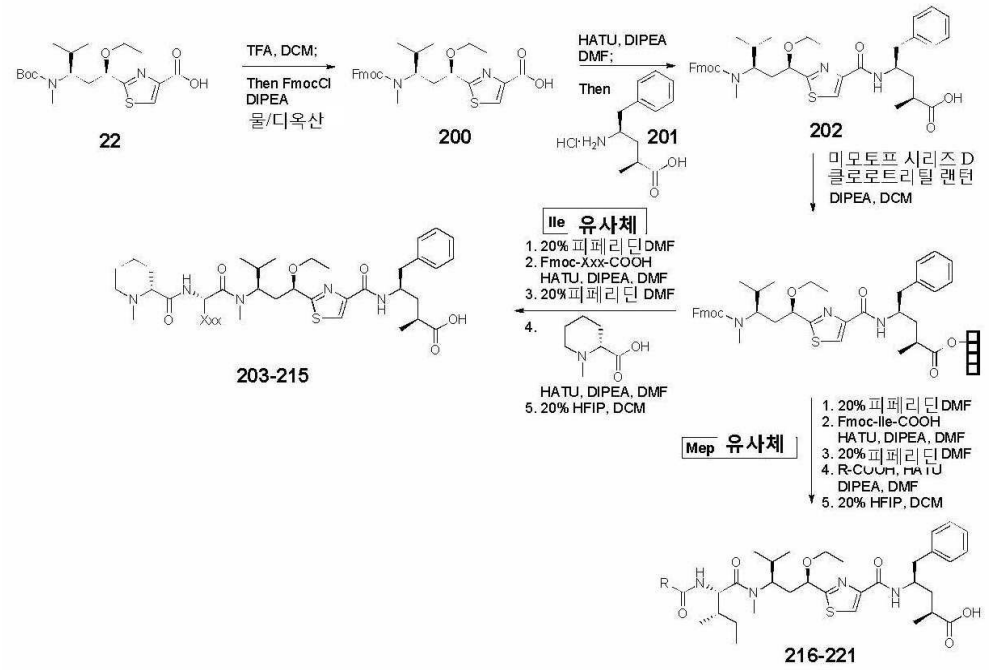
[2282] H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(O-메틸프로펜) 183 (11.5 mg, 6.4 μmol)은 상기와 같이 mDPR-OPFP 44 (4.3 mg, 9.5 μmol)와 결합되었고 (H-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR)의 mDPR-OPFP와 결합을 위한 일반 공정 참조), 184 (8.3 mg, 63%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.24분, *m/z* (ES+)은 2073.07 $(M)^+$를 계산하였고, 2073.25를 관찰하였다.

[2283] (2R)-1-(3-((S)-44-((S)-3-아미노-2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)프로판아미도)-38,45-디옥소-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-도데카옥사-39,46-디아자노나테트라콘탄아미도)-4-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질)-2-(((2S,3S)-1-(((1R,3R)-1-(4-(((2R,4S)-4-카복시-1-페닐펜탄-2-일)카바모일)티아졸-2-일)-4-메틸-1-((2-메틸알릴)옥시)펜탄-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)카바모일)-1-메틸피페리딘-1-이움 (185).

[2284] mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(O-메틸프로펜) 184 (8.3 mg, 4 μmol)은 상기와 같이 탈보호되었고 (mDPR(Boc)-Lys(PEG12)-GlucQ-Tub(OR)의 탈보호를 위한 일반 공정 참조), 185 (7.4 mg, 94%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 2): t_r = 1.05분, *m/z* (ES+)은 1973.02 $(M)^+$를 계산하였고, 1973.21를 관찰하였다.

[2285] 튜불리신 Ile 또는 D-Mep 잔기들을 대체하는 TubOEt 유사체들의 고체상 합성

[2286] 반응식 18



[2287]

[2288] 2-((1R,3R)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)(메틸)아미노)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복실산 (200):

[2289] 바이알이 Boc-MeN-TuvOEt-COOH (22, 153 mg, 0.40 mmol)로 충전되었고, 무수DCM (4 mL)에 용해되었다. 용액은 0℃로 냉각되었고, 다음으로 TFA (0.40 mL, 5.22 mmol)가 한 방울씩 첨가되었다. TFA 첨가 이후에, 반응은 천천히 실온으로 가온되도록 허용되었다. 4시간 이후에, Boc 보호기의 완벽한 제거가 관찰되었다. 반응은 5 mL의 톨루엔으로 희석되었고, 농축되어 건조되었다. 중간체 아민은 추가 정제 없이 사용되었다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.86분, *m/z* (ES+)은 287.1 $(M+H)^+$를 계산하였고, 287.2를 관찰하였다. 중간체 아민-트리플루오로아세트산은 1,4-디옥산 (2.0 mL)에 용해되었고, 다음으로 물 (2.0 mL) 및 DIPEA (0.41 mL, 2.4 mmol)이 첨가되었다. 다음으로 1,4-디옥산에서 FmocCl (122 mg, 0.47 mmol)이 한 방울씩 첨가되었다. 8시간 이후에, 반응은 MeCN에서 10% DMSO로 희석되었고, 제조용 HPLC에 의해 정제되었으며, FmocMeN-TuvOEt-COOH (200,88 mg, 44%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.35분, *m/z* (ES+)은 509.2 $(M+H)^+$를 계산하였고, 509.2를 관찰하였으며; 531.2 $(M+Na)^+$를 계산하였고, 531.1를 관찰하였다.

[2290] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)(메틸)-아미노)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐-펜타노산 (202):

[2291] FmocMeN-TuvOEt-COOH (200, 80 mg, 0.16 mmol)는 무수 DMF (0.8 mL)에 용해되었고, 다음으로 무수 DMF (0.8 mL)에서 HATU (60 mg, 0.16 mmol) 용액이 첨가되었으며, 이후에 DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol)가 첨가되었다. 5분 이후에, (2S,4R)-4-아미노-2-메틸-5-페닐펜타노산의 염산 염 (201,HCl˙Tup-COOH,96 mg, 0.39 mmol)이 일정량으로 첨가되었다. 반응은 실온에서 5시간 동안 교반되었고, 다음으로 MeCN에서 10% DMSO로 희석되었으며, 제조용 HPLC에 의해 정제되었고, FmocMeN-TuvOEt-Tup-COOH (202, 95 mg, 87%)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 2.40분, *m/z* (ES+)은 698.3$(M+H)^+$를 계산하였고, 698.3를 관찰하였다.

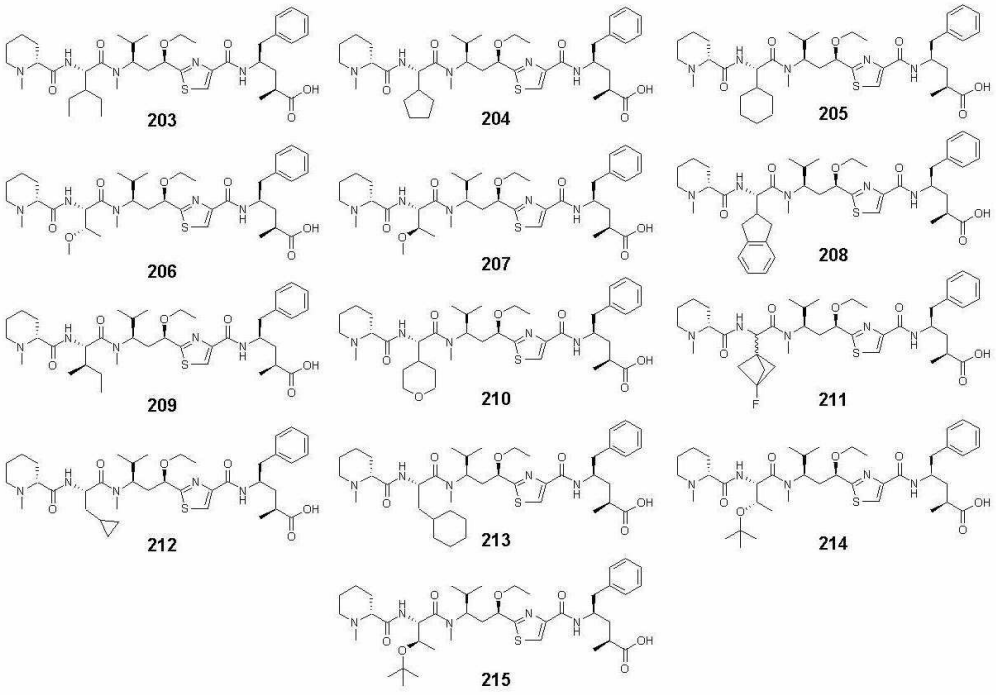
[2292] 클로로트리틸 랜턴 로딩을 위한 일반 공정: 식스 신파제 (Six SynPhase™)

[2293] 트리틸 알코올 링커로 기능화된 폴리아크릴아미드 계열-D 랜턴들 및 8 umol의 명목상 로딩 (Mimotopes, Victoria, Australia)이 건조 바이알에 배치되었고, 무수 DCM 용액에서 10% AcCl로의 처리에 의해 트리틸 염소 링커로 전환되었다. 실온에서 가만히 3시간 회전 이후에, 용액이 제거되었고, 랜턴들은 5 mL의 무수 DCM로 3번 세척되었다. 다음으로, 3 mL의 무수 DCM에서 202 (57 mg, 81.7 μmol) 및 DIPEA (57 μL, 327 μmol) 용액이 랜

턴들에 첨가되었다. 실온에서 5시간 가만히 회전한 이후에, 용액이 랜턴들로부터 제거되었고, 랜턴들은 5 mL의 무수 DCM로 3번 세척되었고, 다음으로 아르곤 증기 하에 밤샘 동안 건조되었으며, FmocMeN-TuvOEt-Tup로 로딩된 랜턴들이 획득되었다.

[2294] TubOEt (203 내지 215)의 Ile 대체 유사체들의 제조를 위한 일반 공정:

[2295] *단계 1: Fmoc 제거.* 상기에서 제조된 바와 같이 FmocMeN-TuvOEt-Tup로 로딩된 랜턴은 DMF에서 1 mL의 20% 피페리딘으로 30분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 다음으로 랜턴은 1.5 mL의 DMF로 3번 세척되었다. *단계 2: 아미노산 커플링.* 별도의 바이알에서 DMF에서 0.5 mL의 적당한 Fmoc-보호된 아미노산 (FmocHN-Xxx-COOH)의 240 mM 용액 및 DMF에서 0.5 mL의 200 mM HATU 용액이 조합되었고, DIPEA (45 μL, 0.24 mmol)가 첨가되었다. 2분 이후에, 활성화된 아미노산 용액이 랜턴에 첨가되었고, 가만히 2시간 동안 교반되었다. 이차적으로 랜턴은 활성화된 Fmoc 아미노산 용액으로 2시간 동안 처리되었다. 다음으로 용액은 제거되었고, 랜턴은 1.5 mL DMF로 3번 세척되었다. *단계 3: Fmoc 제거.* FmocHNXxx-TuvOEt-Tup로 로딩된 랜턴들은 DMF에서 1 mL의 20% 피페리딘으로 30분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 다음으로 랜턴은 1.5 mL의 DMF로 3번 세척되었다. *단계 4: Mep 커플링.* 별도의 바이알에 DMF에서 0.5 mL의 240 mM (R)-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (Mep) 용액 및 DMF에서 0.5 mL의 200 mM HATU 용액이 조합되었고, DIPEA (45 μL, 0.24 mmol)가 첨가되었다. 2분 이후에, 활성화된 Mep 용액이 랜턴에 첨가되었고, 가만히 1.5시간 동안 교반되었다. 용액은 제거되었고, 다음으로 랜턴은 1.5 mL DMF로 3번 및 1.5 mL DCM으로 3번 세척되었다. *단계 5: 랜턴으로부터 절단.* 각각의 랜턴은 DCM에서 20% HFIP 용액으로 90분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 랜턴은 DCM에서 0.5 mL의 20% HFIP로 추가로 더 세척되었다. 조합된 용액은 45 마이크론 주사기 필터를 통해 여과되었고, 농축되어 건조되었으며, 유사체 203 내지 215를 제공하였다 (하기에 바로 나타냄). 유사체들은 UPLC-MS 분석법 및 다이오드 어레이 크로마토그램을 기초로 하여 > 85% 순도로 획득되었다.



[2296]

[2297] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-3-((S)-3-에틸-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (203):

[2298] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-3-에틸펜타노산을 채용하여 제조되었고, 203 (1.17 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.77분, *m/z* (ES+)은 728.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 728.4를 관찰하였다.

[2299] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((S)-2-고리펜틸-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)아세트아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (204):

[2300] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-고리펜틸아세트산을 채용하여 제조되었고, 204 (1.71 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.72분, *m/z* (ES+)은 726.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 726.4를 관찰하였다.

[2301] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((S)-2-고리헥실-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)아세트아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (205):

[2302] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-고리헥실아세트산을 채용하여 제조되었고, 205 (1.59 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.77분, *m/z* (ES+)은 740.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 740.4를 관찰하였다.

[2303] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-3-((2S,3S)-3-메톡시-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)부탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (206):

[2304] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-O-메틸-L-알로트레오닌을 채용하여 제조되었고, 206 (1.50 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.58분, *m/z* (ES+)은 716.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 716.4를 관찰하였다.

[2305] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-3-((2S,3R)-3-메톡시-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)부탄아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (207):

[2306] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-O-메틸-L-트레오을 채용하여 제조되었고, 207 (1.44 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.59분, *m/z* (ES+)은 716.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 716.4를 관찰하였다.

[2307] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((S)-2-(2,3-디하이드로-1H-inden-2-일)-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)아세트아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (208):

[2308] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-(2,3-디하이드로-1H-인덴-2-일)아세트산을 채용하여 제조되었고, 208 (1.15 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.84분, *m/z* (ES+)은 774.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 774.4를 관찰하였다.

[2309] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3R)-N,3-디메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (209):

[2310] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-L-알로이소루이신을 채용하여 제조되었고, 209 (1.33 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.78분, *m/z* (ES+)은 714.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 714.4를 관찰하였다.

[2311] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-4-메틸-3-((S)-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트아미도)펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (210):

[2312] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)아세트산을 채용하여 제조되었고, 210 (1.07 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.20분, *m/z* (ES+)은 742.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 742.4를 관찰하였다.

[2313] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-1-에톡시-3-(2-(3-플루오로bi고리[1.1.1]펜탄-1-일)-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)아세트아미도)-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (211):

[2314] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 라세미체 2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-2-(3-플루오로비고리[1.1.1]펜탄-1-일)아세트산을 채용하여 제조되었고, 입체 이성질체들의 혼합물로서 211 (2.69 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): 입체 이성질체 1: t_r = 1.67분,

m/z (ES+)은 742.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 742.3를 관찰하였고; 입체 이성질체 2: t_r = 1.83분, *m/z* (ES+)은 742.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 742.3를 관찰하였다.

[2315] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((S)-3-고리프로필-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)프로판아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (212):

[2316] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-3-고리프로필프로파노산을 채용하여 제조되었고, 212 (3.21 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.66분, *m/z* (ES+)은 712.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 712.3를 관찰하였다.

[2317] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((S)-3-고리hexyl-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)프로판아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (213):

[2318] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-3-고리헥실프로파노산을 채용하여 제조되었고, 213 (1.72 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.87분, *m/z* (ES+)은 754.5 $(M+H)^+$를 계산하였고, 754.4를 관찰하였다.

[2319] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-3-(터르-부톡시)-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)부탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (214):

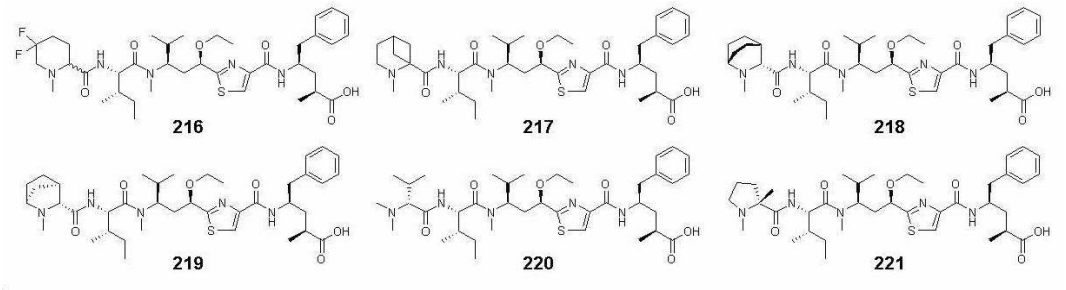
[2320] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-O-(터르-부틸)-L-알로트레오닌을 채용하여 제조되었고, 214 (2.31 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.77분, *m/z* (ES+)은 758.5 $(M+H)^+$를 계산하였고, 758.4를 관찰하였다.

[2321] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3R)-3-(터르-부톡시)-N-메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)부탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (215):

[2322] Ile 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 방법에 따라 단계 2에서 N-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)-O-(터르-부틸)-L-트레오닌을 채용하여 제조되었고, 215 (2.35 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.76분, *m/z* (ES+)은 758.5 $(M+H)^+$를 계산하였고, 758.4를 관찰하였다.

[2323] TubOEt의 D-Mep 대체 유사체들의 제조를 위한 일반 공정:

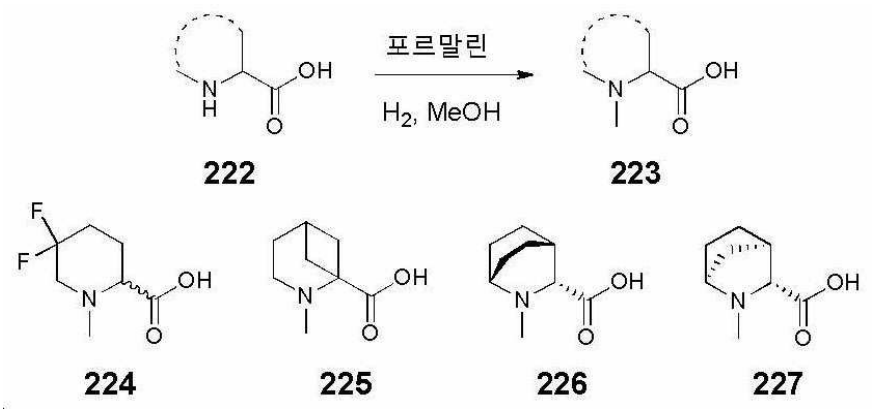
[2324] *단계 1: Fmoc 제거.* 상기에서 기술된 바와 같이 Fmoc-MeN-TuvOEt-Tup로 로딩된 랜턴은 DMF에서 1 mL의 20% 피페리딘으로 30분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 다음으로 랜턴은 1.5 mL의 DMF로 3번 세척되었다. *단계 2: 아미노산 커플링.* 별도의 바이알에서 DMF에서 0.5 mL의 적당한 Fmoc-보호된 아미노산 (FmocHN-Xxx-COOH)의 240 mM 용액 및 DMF에서 0.5 mL의 200 mM HATU 용액이 조합되었고, DIPEA (45 μL, 0.24 mmol)가 첨가되었다. 2분 이후에, 활성화된 Fmoc-Ile 용액이 랜턴에 첨가되었고, 가만히 2시간 동안 교반되었다. 이차적으로 랜턴은 활성화된 Fmoc-Ile 아미노산 용액으로 2시간 동안 처리되었다. 다음으로 용액은 제거되었고, 랜턴은 1.5 mL DMF로 3번 세척되었다. *단계 3: Fmoc 제거.* FmocHN-Ile-TuvOEt-Tup로 로딩된 랜턴들은 DMF에서 1 mL의 20% 피페리딘으로 30분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 다음으로 랜턴은 1.5 mL의 DMF로 3번 세척되었다. *단계 4: Mep 유사체 커플링.* 별도의 바이알에 DMF에서 0.5 mL의 적당한 Mep 유사체의 240 mM 용액 및 DMF에서 0.5 mL의 HATU의 200 mM 용액이 조합되었고, DIPEA (45 μL, 0.24 mmol)가 첨가되었다. 2분 이후에, 활성화된 Mep 유사체 용액이 랜턴에 첨가되었고, 가만히 2시간 동안 교반되었다. 랜턴은 이차적으로 활성화된 Mep 용액으로 2시간 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 랜턴은 1.5 mL DMF로 3번 세척되었고, 다음으로 1.5 mL의 DCM으로 3번 세척되었다. *단계 5: 랜턴으로부터 절단.* 각각의 랜턴은 DCM에서 20% HFIP 용액으로 90분 동안 처리되었다. 용액은 제거되었고, 랜턴은 DCM에서 0.5 mL의 20% HFIP로 추가로 더 세척되었다. 조합된 용액은 45 마이크론 주사기 필터를 통해 여과되었고, 농축되어 건조되었으며, 유사체 216 내지 221을 제공하였다 (하기에 바로 나타냄). 유사체들은 UPLC-MS 분석법 및 다이오드 어레이 크로마토그램을 기초로 하여 > 85% 순도로 획득되었다.



[2325]

[2326] D-Mep 유사체들 (224 내지 227)의 N-메틸화를 위한 일반 공정

[2327] 시판되는 피페콜산 유사체들 (222 참조, 0.30 mmol)이 0.4 mL의 메탄올 및 물에서 37% 포름알데하이드 용액 (0.23 mL, 3.0 mmol)의 혼합물에 용해되었다. Pd/C (10 wt%, 10 mg)이 첨가되었고, 플라스크는 수소-충전 벌룬이 장착되었으며, 반응은 밤샘 동안 교반되었다. Pd는 셀라이트의 플러그를 통한 여과에 의해 제거되었고, 회전 증발에 의해 농축되었다. 획득된 잔여물은 2 mL의 메탄올로부터 5배 더 농축되었고, 원하는 *N*-메틸화된 피페콜산 유사체들 224 내지 227를 획득하였다.



[2328]

[2329] 5,5-디플루오로-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (224):

[2330] 5,5-디플루오로피페리딘-2-카복실산 (50 mg, 0.30 mmol)은 상기에 기술된 공정을 사용하여 메틸화되었고, 5,5-디플루오로-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (224, 47 mg, 87%)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.32분, *m/z* (ES+)은 180.1 $(M+H)^+$를 계산하였고, 180.0를 관찰하였다.

[2331] 2-메틸-2-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-1-카복실산 (225):

[2332] 2-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-1-카복실산 염산 (53 mg, 0.30 mmol)은 상기에 기술된 공정을 사용하여 메틸화되었고, 2-메틸-2-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-1-카복실산 (225, 60 mg, 정량적 수율)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.39분, *m/z* (ES+)은 156.1 $(M+H)^+$를 계산하였고, 156.1를 관찰하였다.

[2333] (1S,3R,4S)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산 (226):

[2334] (1S,3R,4S)-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산 (47 mg, 0.30 mmol) w은 상기에 기술된 공정을 사용하여 메틸화되었고, (1S,3R,4S)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산 (226, 53 mg, 정량적 수율)을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.40분, *m/z* (ES+)은 170.1 $(M+H)^+$를 계산하였고, 170.0를 관찰하였다.

[2335] (1S,3R,4R)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산 (227):

[2336] (1S,3R,4R)-2-(터르-부톡시카보닐)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산 (73 mg, 0.30 mmol)은 1.0 mL의 DCM에 용해되었고, 다음으로 0.30 mL의 TFA이 첨가되었으며, 반응은 1.5시간 동안 교반되어 Boc 보호기를 제거하였다. 반응은 3 mL의 톨루엔으로 희석되었고, 농축되어 건조되었으며, (1S,3R,4R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.85분, *m/z* (ES+)은 142.1 $(M+H)^+$를 계산하

였고, 142.1를 관찰하였다. 중간체 (1S,3R,4R)-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산은 다음으로 상기에 기술된 공정을 사용하여 메틸화되었고, (1S,3R,4R)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산 (227, 66 mg, 83%)의 트리플루로로아세트산 염을 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 0.89분, *m/z* (ES+)은 156.1 $(M+H)^+$를 계산하였고, 156.1를 관찰하였다.

[2337] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-(5,5-디플루오로-1-메틸피페리딘-2-카복사미도)-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (216):

[2338] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 라세미체 5,5-디플루오로-1-메틸피페리딘-2-카복실산 (224, 상기에서 제조됨)을 채용하여 제조되었고, 입체 이성질체들의 혼합물로서 216 (3.05 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): 입체 이성질체 1: t_r = 2.06분, *m/z* (ES+)은 750.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 750.3를 관찰하였고; 입체 이성질체 2: t_r = 2.10분, *m/z* (ES+)은 750.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 750.4를 관찰하였다.

[2339] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-(2-메틸-2-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-1-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (217):

[2340] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 2-메틸-2-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-1-카복실산 (225, 상기에서 제조됨)을 채용하여 제조되었고, 217 (4.44 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.69분, *m/z* (ES+)은 726.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 726.3를 관찰하였다.

[2341] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((1S,3R,4S)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸-펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (218):

[2342] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 (1S,3R,4S)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-3-카복실산 (226, 상기에서 제조됨)을 채용하여 제조되었고, 218 (3.35 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.74분, *m/z* (ES+)은 740.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 740.6을 관찰하였다.

[2343] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-N,3-디메틸-2-((1S,3R,4R)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복사미도)펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)-티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (219):

[2344] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 (1S,3R,4R)-2-메틸-2-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-3-카복실산 (227, 상기에서 제조됨)을 채용하여 제조되었고, 219 (2.82 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.70분, *m/z* (ES+)은 726.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 726.4를 관찰하였다.

[2345] (2S,4R)-4-(2-((3R,6S,9R,11R)-6-((S)-세크-부틸)-3,9-디이소프로필-2,8-디메틸-4,7-디옥소-12-oxa-2,5,8-트리아자테트라데칸-11-일)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (220):

[2346] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 *N,N*-디메틸-D-발린을 채용하여 제조되었고, 220 (3.51 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.72분, *m/z* (ES+)은 716.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 716.3를 관찰하였다.

[2347] (2S,4R)-4-(2-((1R,3R)-3-((2S,3S)-2-((R)-1,2-디메틸피롤idine-2-카복사미도)-N,3-디메틸펜탄아미도)-1-에톡시-4-메틸펜틸)티아졸-4-카복사미도)-2-메틸-5-페닐펜타노산 (221):

[2348] Mep 위치에서 TubOEt 유사체는 상기에 기술된 일반 공정에 따라 단계 4에서 (R)-1,2-디메틸피롤리딘-2-카복실산을 채용하여 제조되었고, 221 (2.90 mg)를 제공하였다. 분석용 UPLC-MS (시스템 1): t_r = 1.67분, *m/z* (ES+)은 714.4 $(M+H)^+$를 계산하였고, 714.4를 관찰하였다.

[2349] *시험관내* 검정법들.

[2350] 성장 로그-기로 배양된 세포들이 20% FBS가 보충된 150 μL의 RPMI 1640를 포함하는 96-웰 플레이트에서 24시간 동안 접종되었다. 세포 배양 배지에서 항체-약물 컨쥬게이트들의 일련 희석들이 4× 작동 농도들로 제조되었고, 50 uL의 각각 희석이 96-웰 플레이트에 첨가되었다. ADC의 첨가에 이어서, 세포들은 테스트 항목

들로 4일 동안 37℃에서 배양되었다. 96시간 이후에, 성장 억제가 셀타이터-Glo® (CellTiter-Glo®; Promega, Madison, WI)에 의해 평가되었고, 발광은 플레이트 리더 상에서 측정되었다. IC_{50} 수치는 ㅅ세 번로 결정되었고, 본 명세서에서 미처리된 대조군들과 비교하여 세포 성장에서 50% 감소를 유도하는 농도로서 정의된다.

[2351] *생체내* 이종이식 모델들

[2352] 모든 실험들은 동물 관리 및 사용 위원회 규정에 따라 연구실 동물 관리의 평가 및 승인 협회에 의해 전적으로 공인된 시설에서 시행되었다. 효능 실험들은 L540cy 호지킨 림프종, Karpas : Karpas BVR 퇴행성 대세포 림프종, MDR+ DELBVR 퇴행성 대세포 림프종 및 MDR+ 786-O 신장세포 암종 이종이식 모델들에서 시행되었다. 종양 세포들은 면역 억제된 SCID 마우스에서 피하로 이식되었다. 세포 현탁액으로서 종양 세포들은 면역 억제된 SCID 마우스에서 피하로 이식되었다. 종양 주입 시, 마우스는 평균 종양 부피가 약 100 mm^3에 도달할 때, 무작위로 연구 군들에 배치되었다. ADC 또는 대조군들은 복강내 주사를 통해 한 번 투여되었다. 시간의 함수로서 종양 부피는 공식 $(L \times W^2)/2$을 사용하여 결정되었다. 동물들은 종양 부피들이 1,000 mm^3에 도달할 때 안락사되었다. 지속가능한 퇴행들을 보여주는 마우스들은 이식 후 대략 100일째 종결되었다.

[2353] ADC 약물동력학 (PK) 실험들.

[2354] 약물동력학 (PK) 실험들은 방사선 표지된 항체 또는 ADC를 사용하여 수행되었다. PK 테스트 항목들은 다음의 공정을 사용하여 방사선 표지되었다. 50 mM 포타슘 포스페이트 (pH 8.0) 및 50 mM 염화나트륨이 보충된 PBS에서 항체 또는 ADC 용액에 항체 또는 ADC의 mg 당 55 uCi N10 숙시니미딜 프로피오네이트 [프로피오네이트-2,3-3H]- (Moravek Biochemicals, 카탈로그 번호 MT 919, 80 Ci/mmol, 1 mCi/mL, 9 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트 용액)가 첨가되었다. 결과로 얻은 혼합물은 볼텍싱되엇고, 실온에서 2시간 동안 방치되었다. 혼합물은 4,000 × g에서 5분 동안 원심분리되었고, 더 낮은 수용성 층은 제거되었으며, 아미콘 울트라-15 원심부리 필터 유닛들 (Millipore, 카탈로그 번호 UFC903024, 30 kDa MWCO) 내에 분리되었다. 미결합된 방사능은 4회의 희석및 4,000 × g에서 원심분리에 의해 제거되었다. 결과로 얻은 산물들은 무균의 0.22 ㎛ 울트라프리-MC 원심분리 필터 유닛들 (Millipore, 카탈로그 번호 UFC30GV0S)을 통해 여과되었고, 최종 항체 또는 ADC 농도는 분광분석으로 측정되엇다. 각각의 산물의 특이적 활성 (μCi/mg)은 액체 섬광 계수법에 의해 결정되었다.

[2355] 미결합된 항체 또는 ADC의 약물동력학 성질들은 여러 설치류 모델들에서 조사되었다. 각각의 실험에서, 동물 체중 kg 당 1 내지 3 mg의 방사선 표지된 항체 또는 ADC가 꼬리 정맥을 통해 주사되었다. 각각의 테스트 항목들은 두 벌의 동물들에서 한 번 투여되었다. 혈액은 다양한 시간대들에서 종말 출혈들을 위해 두렁 정맥을 통해 또는 심장 천자에 의해 K2EDTA 튜브들 내로 모아졌다. 혈장은 10,000 × g에서 10분 동안 원심분리에 의해 분리되었다. 각각의 시간대로부터 얻은 10 내지 20 uL의 혈장 시료는 4 mL Ecoscint-A 액체 섬광 칵테일 (National Diagnostics)에 첨가되었고, 전체 방사능이 액체 섬광 계수법에 의해 측정되었다. 결과로 얻은 분당 방출 수치들은 μCi로 전환되었고, 방사선 표지된 테스트 항목들의 특이적 활성은 각각의 시간대에 혈장에 잔류하는 항체 또는 ADC의 농도를 계산하는 데 사용되었다.

[2356] *시험관내* 검정법들 - 튜불리신 없는 약물들.

[2357] 세포들은 튜불리신 에테르 유사체들 (40 내지 42) 또는 튜불리신 M (7)으로 96시간 동안 처리되었고, 다음으로 방법들에서 기술된 바와 같이 생존도가 평가되었다.

표 1

[2358]

화합물	약물	Karpas299, ALCL	L540cy, HL	L428, MDR+ HL	HL60, AML	HL60/RV, MDR+ AML
7	TubM	0.17	0.14	0.11	0.3	2.2
40	TubOMe	0.19	0.12	0.5	0.13	29
41	TubOEt	0.05	0.05	0.14	0.05	5
42	TubOPr	0.15	0.13	0.4	0.17	14

[2359] 표 1의 IC_{50} 수치들 (nM)은 모두 네 가지 테스트 항목들이 각각의 세포주들 상에서 높은 효능을 가진 점을 보여준다. 튜불리신 에틸 에테르 (41)는 메틸 (40) 및 프로필 (42) 유사체들보다 더욱 효능을 가졌다. 에틸 에테르 및 튜불리신 M은 MDR+ L428 및 HL60/RV 세포주들 맥락에서 가장 높은 수준의 효능을 유지하였다.

표 2

[2360]

화합물	약물	Karpas299, ALCL	L540cy, HL	L428, MDR+ HL	HL60, AML	HL60/RV, MDR+ AML
7	TubM	0.04	0.08	0.04	0.15	1
133	Tub-프로피오네이트	0.02	0.06	0.04	0.1	1
135	Tub-이소부티레이트	0.02	0.1	0.12	0.1	6
134	Tub-부티레이트	0.011	0.04	0.05	0.08	3
136	Tub-이소발레레이트	0.02	0.06	0.11	0.04	6
137	Tub-3,3-디-메틸부티레이트	0.18	0.7	0.93	0.7	47
176	Tub-메틸-(프로펜-2-일)	0.12	0.06	0.12	0.07	6
177	Tub 알릴 에테르	0.02	0.12	0.15	0.1	9
178	Tub 프로파질 에테르	0.05	0.17	0.41	0.2	27
179	Tub 벤질 에테르	0.08	0.4	0.57	0.4	24

[2361] 튜불리신 에스테르 유사체들 (133 내지 137) 및 불포화 에테르 유사체들 (176 내지 179)는 튜불리신 M (7)과 비교하여 96시간 노출 이후에 효능이 *시험관내*에서 테스트되었다. 표 2의 IC50 수치들 (nM)에 의해 나타낸 바와 같이, 튜불리신 에스테르들 133 내지 136은 세포주들이 튜불리신 M과 비슷하게 수행하였고, 세포주들 전체를 통하여 유사한 효능들을 가진다. 가장 방해받는 (hindered) 대형 튜불리신 유사체 (137)는 튜불리신 M과 비교하여 감소된 효능을 보여주었고, 효능 손실들은 튜불리신 M과 비교하여 5배부터 47배까지 범위를 가진다.

[2362] 튜불리신 불포화 에테르 176 및 177은 모 튜불리신 7과 비교하여 비스한 효능을 보여주었다. 대조적으로, 튜불리신 프로파질 (178) 및 벤질 (179) 에테르들은 튜불리신7과 비교하여 효능이 약화되었다.

[2363] 에틸 에테르 튜불리신 화합물 TubOEt (41)의 일련 유사체들은 에틸 에테르 치환을 유지하는 고체 상 랜턴들 상에서 Ile 위치 (203 내지 215) 또는 Mep 위치 (216 내지 221) 둘 중 하나에서 잔기를 변화시키면서 합성되었다. 고체상으로부터 절단에 이어서, 유사체들은 > 85% 순도로 획득되었고, 추가 정제 없이 테스트되었다. 화합물들은 96시간 노출에 이어서 랜턴 (41-랜턴) 상에 병렬로 합성된 TubOEt의 시료와 대비한 효능에 대해 *시험관내*에서 테스트되었고, IC_{50} 수치들은 nM로 표현된다 (표 3). 많은 경우들에서 활성에서 약화가 41-랜턴과 비교하여 관찰되었고, 일정 큰 내성을 가진 치환들이 확인되었다. Ile 위치에서 고리 R^5 치환기들 고리펜틸 (204) 및 고리헥실 (205)은 강력한 화합물들을 주었지만, 테트라하이드로피라닐 유사체 (210)는 테스트된 세포주들에 대해 불활성이었다. 또한, Ile가 알로-Ile (209)로 대체되었을 때, 효능에서 25내 내지 40배의 손실이 관찰된다. 이러한 입체화학적 선호도는 Ile가 O-메틸 트레오닌 (207) 또는 O-메틸 알로트레오닌 (206)으로 대체될 때 관찰되지 않고, 더 큰 대형 치환기들은 더 큰 차이를 유발하였다. 상세하게, O-t-부틸 트레오닌 (215)로 대체는 해당하는 O-t-부틸 알로트레오닌 화합물 (215)보다 유의하게 더 큰 효능을 가진 유사체를 제공한다. Mep 잔기의 대체는 일반적으로 더 적은 내성을 가졌다. 이러한 일련들 (217 내지 221)에서 획득된 가장 효능이 큰 화합물들은 각각 피페리딘 또는 피롤리딘-2-카복실산 코아의 4- 및 2- 위치에서 치환을 소유한다. 5-위치 (216) 또는

6-위치 (218 및 219)에서 치환은 상세하게 HL60/RV 세포주에서 관찰된 세포 독성에서 감소를 유도하였다.

표 3

화합물	교체 잔기	HepG2, HCC	L540cy, HL	Ramos, NHL	U266 MM	HL60, AML	HL60/RV, MDR+ AML
41-랜턴	NA	2	0.3	0.3	0.3	4	94
203	Ile	8	1	0.4	0.5	8	604
204	Ile	2	0.4	0.2	0.1	1	40
205	Ile	7	1	0.5	0.5	2	177
206	Ile	41	6	2	3	16	>1000
207	Ile	46	6	2	2	9	>1000
208	Ile	250	58	44	40	221	>1000
209	Ile	50	12	7	8	15	>1000
210	Ile	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000	>1000
211	Ile	14	2	1	2	5	224
212	Ile	19	2	1	1	8	810
213	Ile	70	20	10	9	42	>1000
214	Ile	91	30	20	22	190	>1000
215	Ile	1	0.2	0.2	0.1	1	33
216	Mep	58	12	10	9	61	>1000
217	Mep	2	1	0.4	0.4	4	244
218	Mep	9	5	6	7	24	>1000
219	Mep	19	6	8	8	25	>1000
220	Mep	41	13	10	10	299	>1000
221	Mep	4	1	1	2	12	522

[2364]

[2365] *시험관내* 검정법들 - 튜불리신 ADC들.

[2366] ADC들은 사슬간 디설파이드의 전적인 환원에 의해 제조되었고, 말레이미드-포함 약물 링커 화합물들과 마이클 첨가를 통해 알킬화된 8개-결합가능 시스테인들/항체를 드러냈다. PEG12 측쇄의 존재 또는 부재 시 사차화 튜불리신 에테르들을 보유하는 항-CD30 컨쥬게이트들은 그들의 튜불리신 M 유사체들과 비슷하였다. 세포들은 8개 약물/Ab로 로딩된 cAC10 (항-CD30) 컨쥬게이트들로 96시간 동안 처리되었다. IC_{50} 수치들 (mg/mL)은 표 4에 나타나 있다.

표 4

cAC10 ADCs DAR 8 **약물-링커**	상세	Karpas299, ALCL	L540cy, HL	L428, MDR+ HL	DEL, ALCL	DEL/BVR, MDR+ ALCL
82	glucQ-TubM	0.6	4	0.5	2	3
56	glucQ-TubOMe	3	10	>1000	2	20
57	glucQ-TubOEt	1	5	4	2	5
58	glucQ-TubOPr	2	6	117	2	10
99	PEG12-glucQ-TubM	0.3	2	0.5	1	2
66	PEG12-glucQ-TubOEt	1	5	6	2	6
67	PEG12-glucQ-TubOPr	4	10	>1000	2	12

[2367]

[2368] 튜불리신 에틸 에테르 링커 (57)은 메틸 (56) 또는 프로필 (58) 유사체들보다 일관되게 더 효능이 높았다.

L428을 제외하고, 튜불리신 에틸 에테르 링커 (57)은 튜불리신 M 유사체 (82)와 유사하게 수행하였다. 링커에서 PEG12 측쇄의 존재는 컨쥬게이트 효능에 미치는 최소의 효과를 가졌다. 모든 ADC들은 CD30-음성 Ramos NHL 세포주 상에서 불활성이었고 (1000 ng/mL에서 효과 전혀 없음), 높은 정도의 면역학적 특이성을 지시한다.

표 5

[2369]

cAC10 ADCs 8 개 약물/mAb **약물-링커**	MDPR-**링커**-TubM	**L540cy**, HL	**L428** MDR + HL	**DEL**, ALCL	**DEL/BVR**, MDR+ ALCL	**Hep3B** CD30-HCC
15	ValAlaPABQ	2	1	0.3	4	>1000
82	glucQ	1	0.4	0.3	4	>1000
91	ValGluPABQ	1	0.3	0.1	2	>1000
95	PEG12-ValGluPABQ	0.8	0.2	0.1	2	>1000

[2370] 사차화 튜불리신 M을 도입한 여러 친수성 링커 제작물들이 제조되었고, *시험관내*에서 평가되었으며, 결과들은 표 5에 나타나 있다. 데이타 (ng/mL으로 IC_{50} 수치들)는 PEG12 측쇄의 존재 (95) 또는 부재 (91)시 친수성 ValGlu 디펩타이드에 의해 결합된 또는 친수성 글루쿠로니드 (82)에 의해 결합된 사차화 튜불리신 M을 가지는 약물 링커 화합물들로부터 제조된 컨쥬게이트들은 ValAla 비교군 (15)과 동등한 효능을 가진 ADC들을 제공한다. 모든 컨쥬게이트들은 항원-음성 Hep3B 간세포 암종 세포들 상에서 IC_{50}s > 1000 ng/mL를 가지고 높은 정도의 면역학적 특이성을 보여주었다.

[2371] *생체내* 이종이식 모델들 - 디펩타이드 및 글루쿠로니드 결합된 튜불리신의 비교

[2372] ValAla 디펩타이드 링커 (15) 및 글루쿠로니드 (82)와 결합된 사차화 아민-결합된 튜불리신 M은 CD30+ L540cy 호지킨 림프종 이종이식 모델에서 글루쿠로니드-결합된 튜불리신 에틸 에테르 (57)와 함께 비교되었다. 글루쿠로니드 약물-링커는 ADC 페이로딩을 위한 디펩타이드 링커와 비교하여 개선된 물리화학적 및 약물동력학적 컨쥬게이트 성질들을 제공하는 것으로 확인되었다 (*Bioconjugate Chem.*, 2006, *17*, 831-840; *Nature Biotech*, 2014, *32*, 1059-1062). 컨쥬게이트들은 ADC PK의 효과들을 ㅊ초최쵯최소화하도록 4개-약물/mAb로 로딩되었다. 결과들은 도 1에 나타나 있다. 종양-보유 마우스들은 일단 평균 종양 부피가 100 mm^3에 도달하면 7일째 테스트 항목의 복강내 단일 용량을 투여하였다. 유의하게 더 큰 컨쥬게이트 활성이 튜불리신 M (7)이 사차화 형태로 cAC10-82에서 글루쿠로니드와 같이 결합될 때 관찰되었다. 0.6 mg/Kg 단일 용량의 cAC10-82로 처리된 마우스들은 5/5 지속가능한 완전한 퇴행들을 달성하였다. 대조적으로, ValAla 디펩타이드 컨쥬게이트 cAC10-15의 0.6 mg/Kg 용량 한 번으로 처리된 집단은 한 번의 치유를 가졌고, 잔여 마우스들은 일시적 종양 성장 지연을 겪었다. 더 높은 용량의 2 mg/Kg 디펩타이드 컨쥬게이트도 역시 글루쿠로니드보다 부족하여 78일때 2/5 마우스만이 치유되었다. 따라서, 튜불리신 7을 보유하는 글루쿠로니드 기초 컨쥬게이트는 해당하는 val-ala 디펩타이드 대조군보다 3배 더 큰 효능을 가졌다. 마찬가지로, 컨쥬게이트 cAC10-57의 형태로 글루쿠로니드-결합된 튜불리신 에틸 에테르 (41)도 역시 높은 활성을 가졌다. 0.6 mg/Kg의 cAC10-57 단일 용량은 5/5 지속가능한 완전한 퇴행들을 유도하였다.

[2373] *생체내* 이종이식 모델들 - DAR 8 컨쥬게이트들로 PEG화의 효과

[2374] 최근에, 우리는 글루쿠로니드-모노메틸아우리스타틴 E 약물-링커에 PEG 측쇄의 첨가가 8개 약물/mAb에서 로딩된 ADC들과 함께 개선된 ADC 약물학적 성질들을 제공하였던 점을 보고하였다 (*Nature Biotech*, 2014, *32*, 1059-1062). PEG12 측쇄는 사차 아민-결합된 튜불리신 에틸 에테르 및 프로필 에테르 약물 링커 분체들 내로 도입되었고, 각각 컨쥬게이트들 cAC10-66 및 c-AC10-67를 제공하였다. 8개 약물/mAb에서 로딩된 항-CD30 cAC10 컨쥬게이트들이 제조되었고, L540cy 이종이식 모델에서 비-PEG화 에틸 (cAC10-57) 및 프로필 (cAC10-58) 에테르 유사체들과 비교하여 평가되었다. 결과들은 도 2에 나타나 있다. 에틸 및 프로필 에테르 제작물들의 경우, PEG12의 포함은 증진된 항종양 활성을 유도하였다. 에틸 에테르의 경우에, 비-PEG화 컨쥬게이트, cAC10-57는

단일 용량의 0.5 mg/kg로 처리된 마우스에서 종양 성장 지연을 유도하였던 반면, PEG화 변형체 cAC10-66는 동일한 항체 용량에서 5/5 마우스에서 치유를 제공하였다. 프로필 에테르의 경우, 비-PEG화 컨쥬게이트, cAC10-58은 단일 용량의 0.5 mg/kg로 처리된 마우스에서 대략 40일째 증식으로 종양 성장 지연을 유도하였던 반면, PEG화 변형체 cAC10-67는 대략 60일째까지 더 지연된 증식을 유도하였다.

[2375] 링커 99로서 표시된 글루쿠로니드-튜불리신 M의 PEG화 버전이 CD30+ L540cy 이종이식에서 DAR 8 cAC10 컨쥬게이트로서 역시 테스트되었다. 상기와 같이, 종양-보유 마우스는 일단 평균 종양 부피가 100 mm^3에 도달하면 8일째 테스트 항목의 복강내 단일 0.5 mg/kg 용량이 투여되었다. 마찬가지로 PEG화 에틸 에테르 제작물 (cAC10-66) 및 PEG화 튜불리신 M 컨쥬게이트 cAC10-99는 0.5 mg/kg로 처리된 5/5 마우스에서 치유들을 제공하였다.

[2376] 항체-약물 컨쥬게이트들의 소집합이 L540cy 이종이식 모델에서 더 낮은 용량들로 평가되었다. 사차화 튜불리신 M (cAC10-99) 및 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66)를 포함하는 PEG화 약물 링커 분체들을 보유하는 항-CD30 컨쥬게이트들은 8개-약물/mAb로 결합되었다. 유사하게, 사차화 튜불리신 M (cAC10-82) 또는 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-57)를 포함하는 비-PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들또는 사차화 튜불리신 M (cAC10-15)을 포함하는 val-val 디펩타이드 버전은 4개-약물/mAb로 제조되었다. 종양들을 보유하는 마우스는 일단 종양이 100 mm^3에 도달하면 0.15 또는 0.3 mg/kg에서 단일 용량의 각각의 컨쥬게이트가 투여되었다. 결과들은 도 8에 나타나 있다. 낮은 용량의 0.15 mg/kg에서, 모든 컨쥬게이트들은 사차화 튜불리신 에틸 에테르 사차화 약물 유닛들을 가지는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들을 보유하는 컨쥬게이트 (cAC10-66)로 처리된 마우스의 경우에 관찰된 가장 긴 지연으로 종양 성장 지연을 보여주었다. 0.3 mg/kg 용량에서, 지속가능한 완전한 퇴행들이 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-57) 약물 유닛들을 가지는 비-PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들을 보유하는 ADC로 처리된 2/6 마우스들에서 그리고 사차화 튜불리신 M (cAC10-99) 또는 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66)를 가지는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들 둘 다를 가지는 컨쥬게이트들로 처리된 3/6 마우스들에서 관찰되었다

[2377] *생체내* 이종이식 모델들 - 객관적 효과들의 확인

[2378] PEG화 제작물들은 객관적 활성의 Karpas : KarpasBVR 이종이식 모델에서 테스트되었다. 동등한 수의 $CD30^+$ Karpas 299 및 $CD30^-$ Karpas BVR 세포들이 피하로 주사되었고, 항원 양성 및 음성 세포들의 불균질한 집단을 가지는 종양 덩어리를 확립하였다. 혈장 막들을 통과하여 자유 확산할 수 없는 탄두들을 보유하는 컨쥬게이트들은 최소의 활성을 보여준다. 사차화 튜불리신 M (cAC10-99), 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66) 및 사차화 튜불리신 메틸-(프로펜-2-일) 에테르 (cAC10-185)를 보유하는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들로 8개-약물/mAb에서 로딩된 항-CD30 cAC10 컨쥬게이트들이 평가되었다. 종양-보유 마우스는 일단 평균 종양 부피가 100 mm^3에 도달하면 6일째 테스트 항목의 복강내 단일 0.5 mg/kg 용량이 투여되었다. 결과들은 도 4에 나타나 있다. 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66 및 cAC10-185) 약물 유닛들을 포함하는 컨쥬게이트들로 처리된 모든 마우스들은 연구 41일을 거쳐서 완변한 종양 퇴행들을 달성하였다. 사차화 튜불리신 M 컨쥬게이트들 (cAC10-99)은 더욱 다양한 활성을 보여주었고, 2/5 마우스들이 41일째 완전한 퇴행을 달성하였고, 잔여 3/5 마우스들은 일시적 종양 퇴행을 겪었다.

[2379]

[2380] *생체내* 이종이식 모델들 - MDR+ 모델들에서 활성의 확인

[2381] PEG화 제작물들을 보유하는 컨쥬게이트들은 MDR+ 786-O 신장세포 암종 및 DELBVR 퇴행성 대세포 림프종 이종이식 모델들에서 테스트되었다. 항-CD70 컨쥬게이트들 (mAb = h1F6)은 사차화 튜불리신 M (cAC10-99), 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66) 및 사차화 튜불리신 메틸프로펜 에테르 (cAC10-185)를 포함하는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들로 8개-약물/mAB에서 로딩되었다. $CD70^+$ 786-O 신장세포 암종 종양들을 보유하는 마우스는 종양이 대략 100 mm^3에 도달하면 테스트 항목의 단일 0.5 또는 1 mg/kg 용량이 투여되었다. 결과들은 도 9에 나타나 있다. 종양 성장 지연은 0.5 mg/kg에서 사차화 튜불리신 M (cAC10-99)과 결합된 ADC 또는 1.5 mg/kg에서 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66)과 결합된 ADC로 처리된 마우스들에서 관찰되었다. 더 높은 용량의 1.5 mg/kg에서 사차화 튜불리신 M (cAC10-99)은 5/5 지속가능한 완전한 퇴행들을 유도하였다.

[2382] 링커들의 소집합을 가지는 ADC들도 역시 MDR+, CD30-발현 DELBVR 퇴행성 대세포 림프종 이종이식 모델에서 테스트되었다. 사차화 튜불리신 M (cAC10-99) 및 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66)를 포함하는 PEG화 약물

링커 분체들을 보유하는 항-CD30 컨쥬게이트들 (mAb = cAC10)은 8개-약물/mAb로 결합되었다. 유사하게, 사차화 튜불리신 M (cAC10-82) 또는 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-57)를 포함하는 비-PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들 및 사차화 튜불리신 M (cAC10-15)의 val-val 디펩타이드 버전은 4개-약물/mAb로 제조되었다. 종양들을 보유하는 마우스는 일단 종양이 100 mm^3에 도달하면 0.3 또는 1 mg/kg에서 단일 용량의 테스트 항목들이 투여되었다. 결과들은 도 10에 나타나 있다. 0.3 mg/kg 용량에서, 사차화 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66)를 포함하는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들을 가지는 컨쥬게이트들은 2/5 지속가능한 완전한 퇴행들을 제공하였고, 사차화 튜불리신 M (cAC10-99)를 포함하는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커 분체들을 가지는 컨쥬게이트들은 5/5 지속가능한 완전한 퇴행들을 제공하였다. 더 높은 용량의 1 mg/kg에서, 지속가능한 완전한 퇴행들이 비-PEG화 글루쿠로니드 튜불리신 에틸 에테르 (1/5, cAC10-57) 및 튜불리신 M (5/5 마우스 치유됨, cAC10-82) 컨쥬게이트들로 관찰되었다. PEG화 계열들에서 1 mg/kg의 용량은 글루쿠로니드 튜불리신 에틸 에테르 (cAC10-66) 및 튜불리신 M (cAC10-82) 컨쥬게이트들의 경우 각각 4/5 및 5/5 지속가능한 완전한 퇴행을 제공하였다.

[2383] 래트 약물동력학 평가.

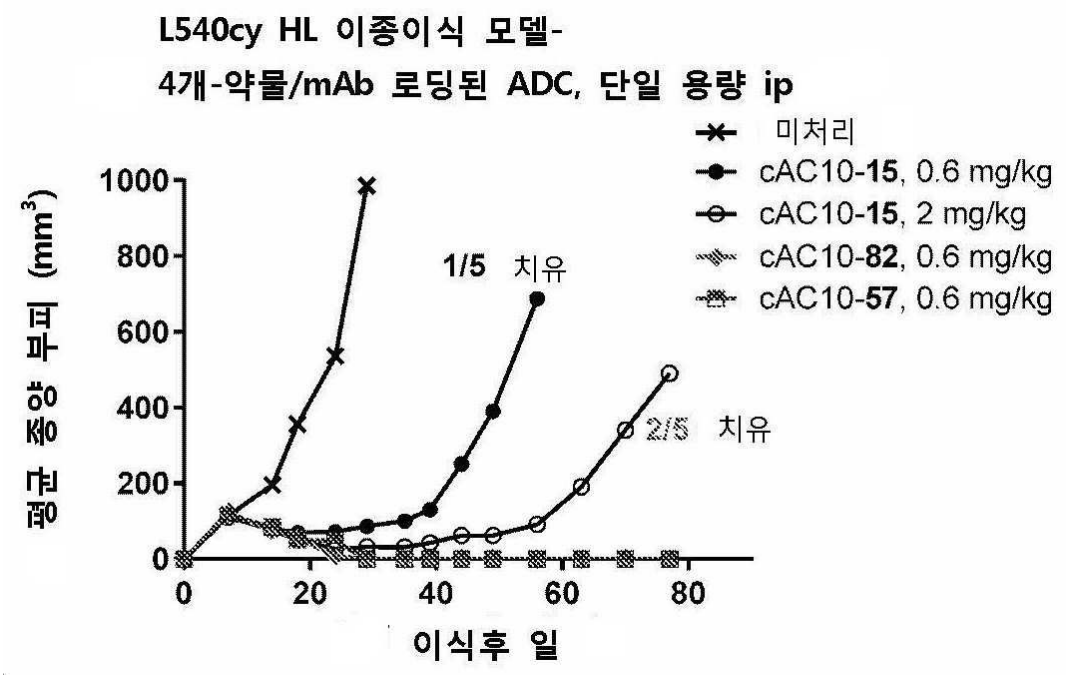
[2384] 도 5 내지 7은 다양한 튜불리신 사차 아민 링커 제작물들을 위한 청소 프로파일들을 포함한다. 모든 실험들에서, 래트들은 제로 시간대에 1 mg/kg에서 단일 정맥내 용량이 방사선 표지된 ADC들로 투여되었다. 혈장 시료들은 다양한 시간대들에서 수집되었고, 기술된 바와 같이 분석하여 시간의 함수로 전체 항체를 정량하였다. 도 5는 약물 링커 화합물 MDPR-val-ala-PABQ-TubM (15) 및 친수성 약물 링커 화합물들 MDPR-GlucQ-TubM (82), MDPR-val-glu-TubM (91), 및 MDPR-val-glu(PEG12)-TubM (9)로부터 제조된 인간화 IgG 컨쥬게이트들을 위한 노출 프로파일을 포함한다. val-Ala 디펩타이드-결합된 사차화 TubM의 4개 사본들을 보유하는 인간화 IgG (hIgG15)는 미변형된 항체와 동일한 청소 프로파일을 가졌지만, DAR 8에서 ADC는 순환으로부터 훨씬 더 신속하게 청소되었다. IgG-91을 제공하는 hIgG-15의 알라닌 잔기의 글루타메이트 잔기로 치환은 노출에서 상당한 증가를 유도하지 못하였다. hIgG-91의 Val-glu 잔기에 PEG12 측쇄의 첨가는 hIgG-95를 유도하고, ADC 노출에서 증가를 제공하였다. 마찬가지로, IgG-15의 val-ala 디펩타이드의 글루쿠로니드 유닛으로 대체는 hIgG-82를 제공하고 DAR 8 컨쥬게이트들로 컨쥬게이트 노출에서 증가를 유도하였다.

[2385] 도 6은 PEG12 측쇄의 부재 (hIgG-58) 및 존재 (hIgG-67) 시 글루쿠로니드 사차 아민-결합 튜불리신 프로필 에테르 약물 링커를 보유하는 인간화 IgG 컨쥬게이트들을 위한 PK 노출들을 포함한다. 약물 링커 화합물 MDPR-glucQ-TubOPr (58)로부터 얻은 8개 사본들의 사차화 약물 링커 분체들을 보유하는 컨쥬게이트들은 미변형된 항체보다 훨씬 더 신속하게 순환으로부터 청소되었다. hIgG-67를 제공하는 PEG12 측쇄의 첨가는 유의하게 노출을 개선하였고, 미가공 항체 PK 성질들을 매우 더 근접하였다.

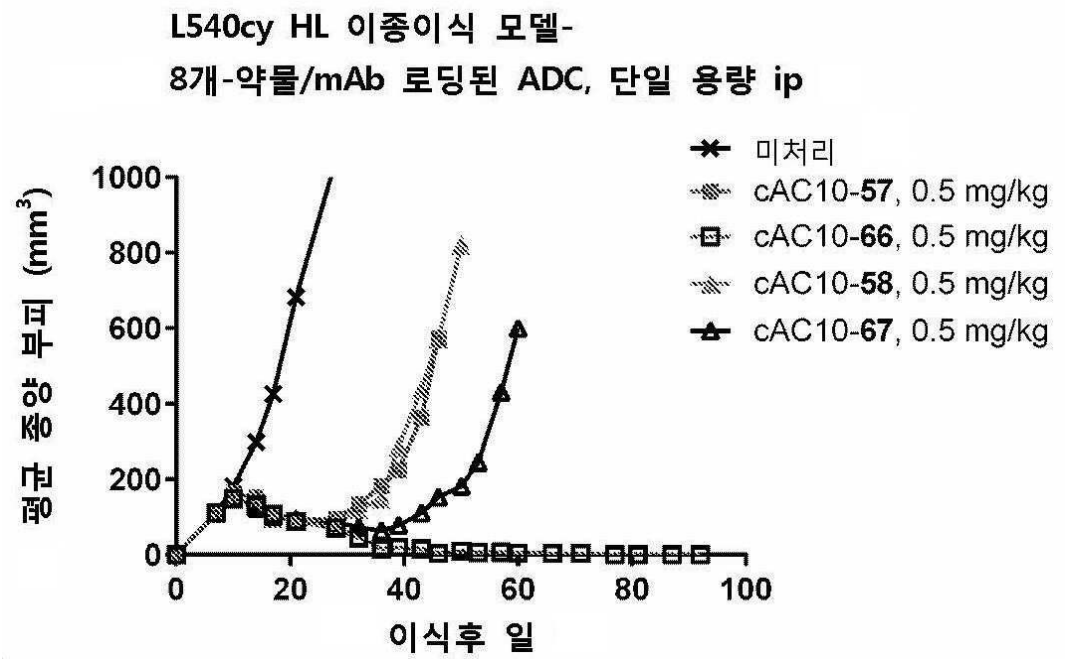
[2386] 사차화 튜불리신 M (hIgG-99) 및 사차화 튜불리신 에틸 에테르(hIgG-66) 약물 유닛들을 포함하는 PEG화 글루쿠로니드 약물 링커들 분체들을 포함하는 DAR 8 인간화 IgG 컨쥬게이트들의 PK 노출은 도 7에 나타나 있다. 컨쥬게이트들 둘 다는 모 항체의 과거 평균 노출을 나타내는 선에 매우 근접하는 연장된 노출들을 보여주었다.

도면

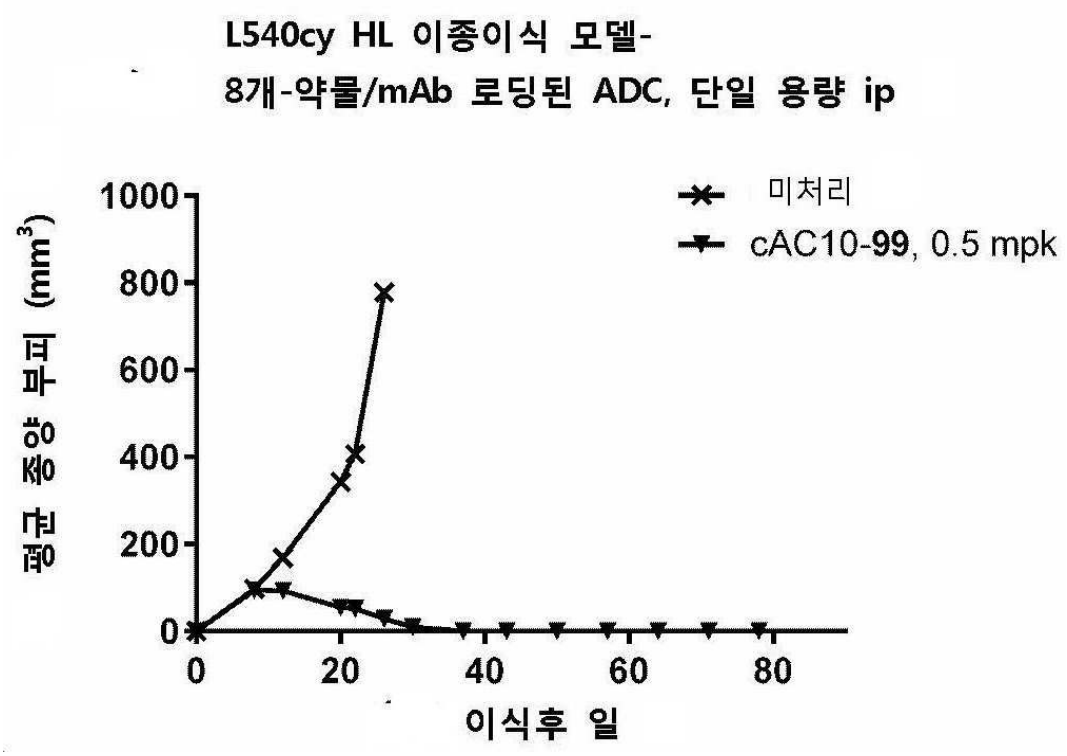
도면1


L540cy HL 이종이식 모델-
4개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
미처리
cAC10-15, 0.6 mg/kg
cAC10-15, 2 mg/kg
cAC10-82, 0.6 mg/kg
cAC10-57, 0.6 mg/kg
1/5 치유
2/5 치유
종양 부피 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
이식후 일

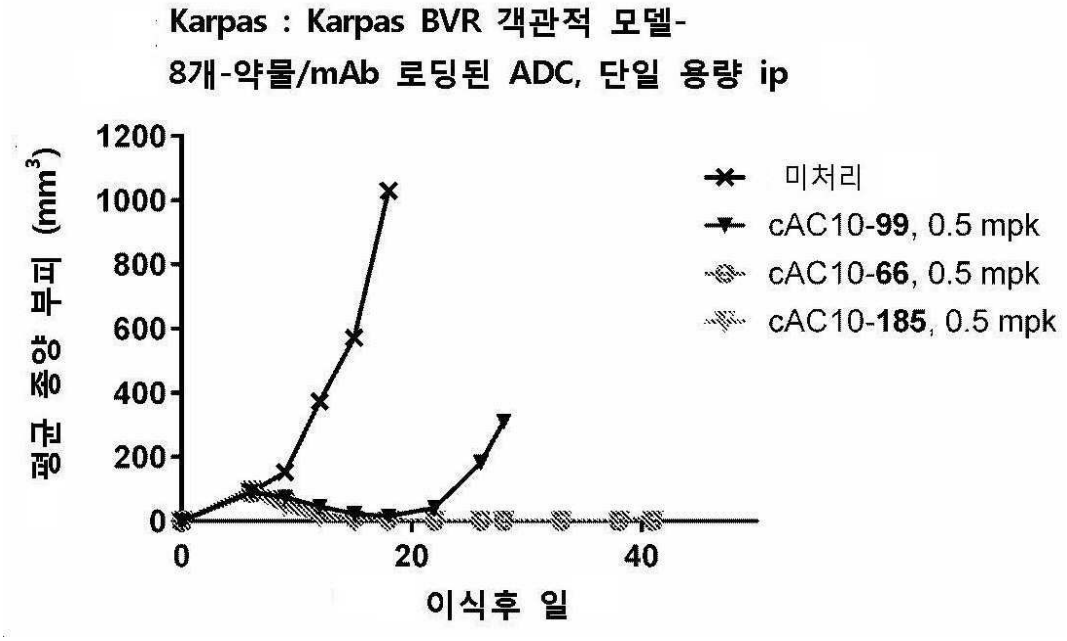
도면2


L540cy HL 이종이식 모델-
8개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
미처리
cAC10-57, 0.5 mg/kg
cAC10-66, 0.5 mg/kg
cAC10-58, 0.5 mg/kg
cAC10-67, 0.5 mg/kg
종양 부피 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
100
이식후 일

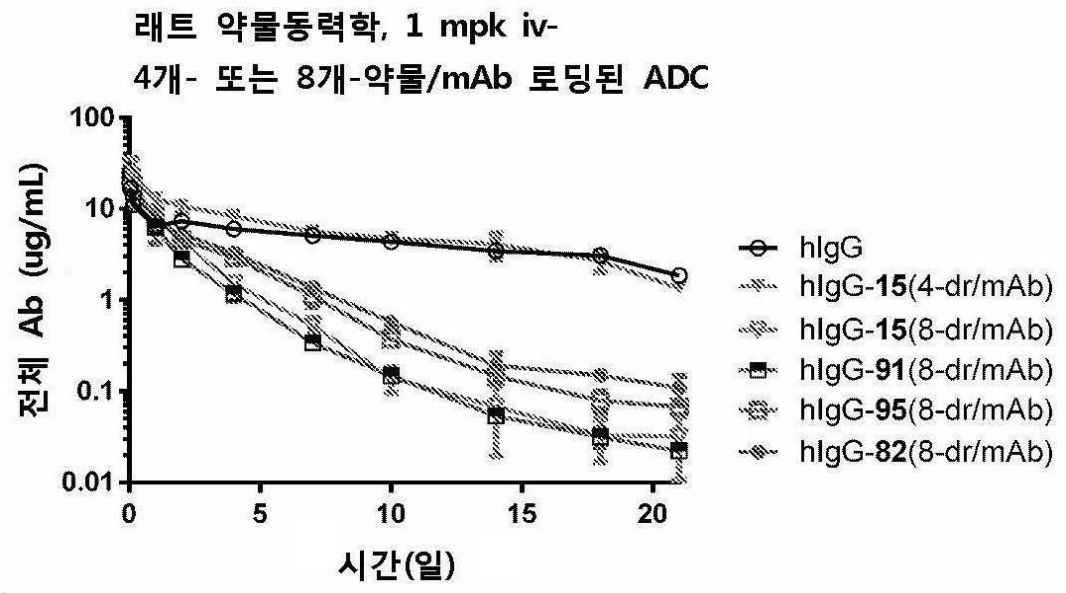
도면3


L540cy HL 이종이식 모델-
8개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
미처리
cAC10-99, 0.5 mpk
평균 종양 부피 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
이식후 일

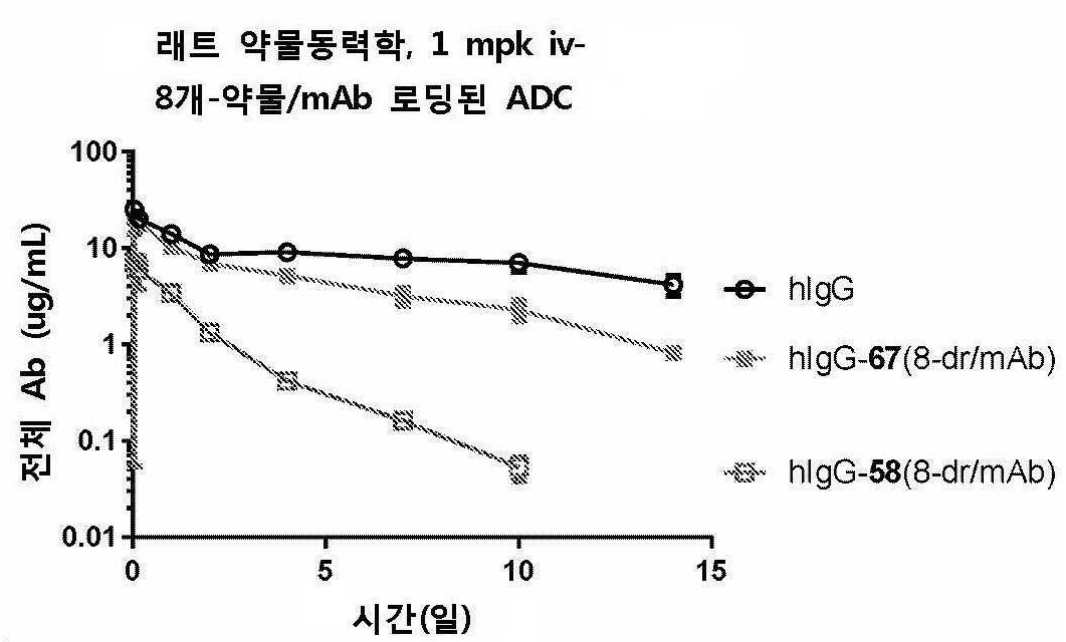
도면4


Karpas : Karpas BVR 객관적 모델-
8개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
미처리
cAC10-99, 0.5 mpk
cAC10-66, 0.5 mpk
cAC10-185, 0.5 mpk
평균 종양 부피 (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
이식후 일

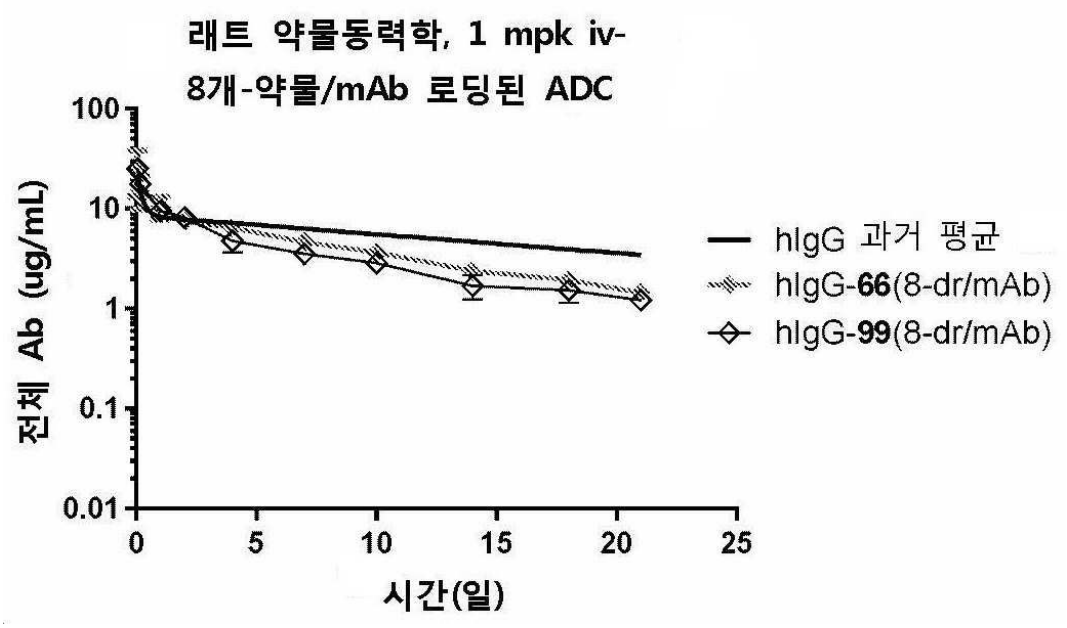
도면5


래트 약물동력학, 1 mpk iv-
4개- 또는 8개-약물/mAb 로딩된 ADC
전체 Ab (ug/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
20
시간(일)
hIgG
hIgG-15(4-dr/mAb)
hIgG-15(8-dr/mAb)
hIgG-91(8-dr/mAb)
hIgG-95(8-dr/mAb)
hIgG-82(8-dr/mAb)

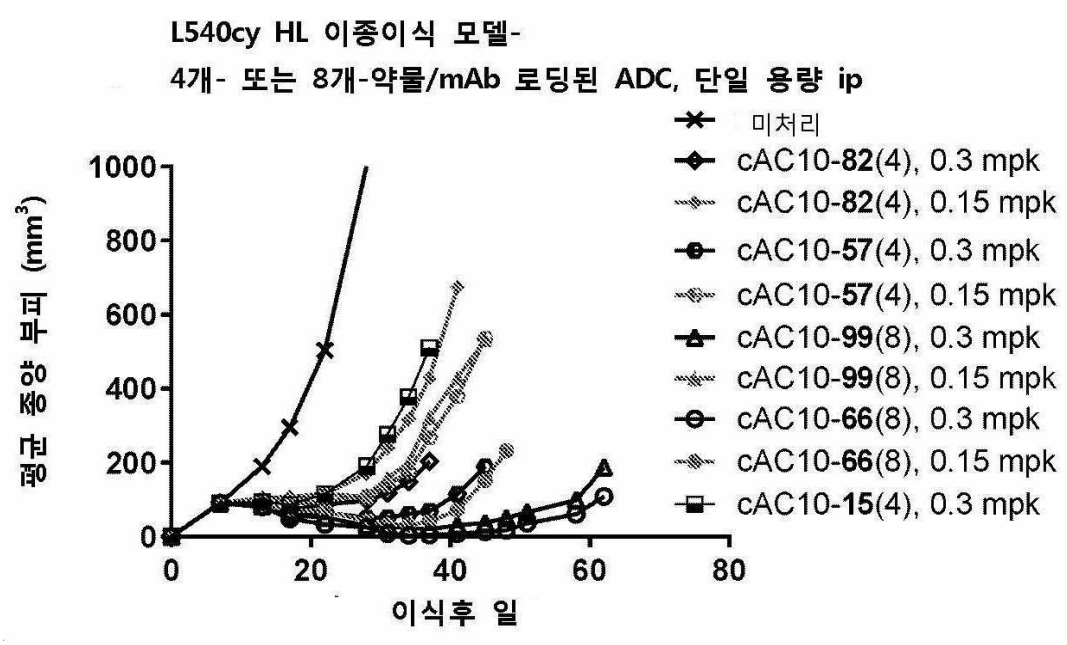
도면6


래트 약물동력학, 1 mpk iv-
8개-약물/mAb 로딩된 ADC
전체 Ab (ug/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
시간(일)
hIgG
hIgG-67(8-dr/mAb)
hIgG-58(8-dr/mAb)

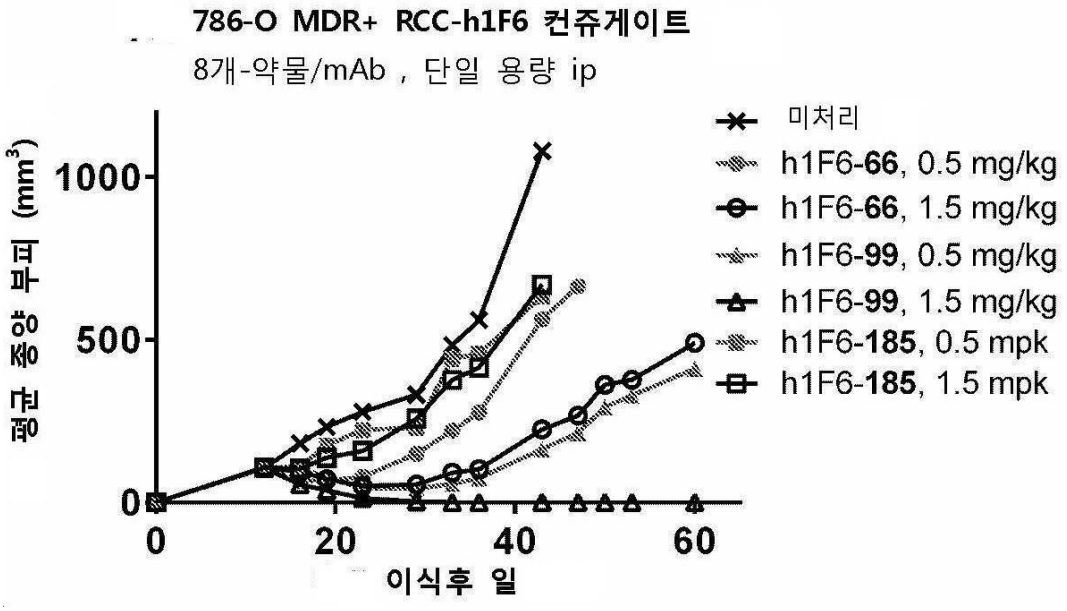
도면7


래트 약물동력학, 1 mpk iv-
8개-약물/mAb 로딩된 ADC
전체 Ab (ug/mL)
100
10
1
0.1
0.01
0
5
10
15
20
25
시간(일)
hIgG 과거 평균
hIgG-66(8-dr/mAb)
hIgG-99(8-dr/mAb)

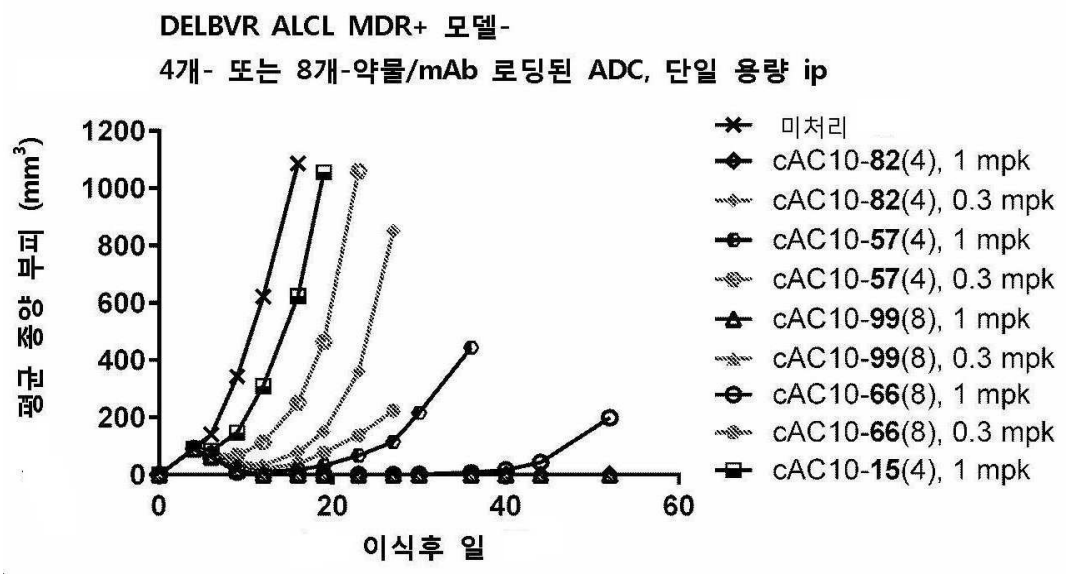
도면8


L540cy HL 이종이식 모델-
4개- 또는 8개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
평균 종양 부피 (mm3)
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
80
이식후 일
미처리
cAC10-82(4), 0.3 mpk
cAC10-82(4), 0.15 mpk
cAC10-57(4), 0.3 mpk
cAC10-57(4), 0.15 mpk
cAC10-99(8), 0.3 mpk
cAC10-99(8), 0.15 mpk
cAC10-66(8), 0.3 mpk
cAC10-66(8), 0.15 mpk
cAC10-15(4), 0.3 mpk

도면9


786-O MDR+ RCC-h1F6 컨쥬게이트
8개-약물/mAb , 단일 용량 ip
평균 종양 부피 (mm3)
1000
500
0
0
20
40
60
이식후 일
미처리
h1F6-66, 0.5 mg/kg
h1F6-66, 1.5 mg/kg
h1F6-99, 0.5 mg/kg
h1F6-99, 1.5 mg/kg
h1F6-185, 0.5 mpk
h1F6-185, 1.5 mpk

도면10


DELBVR ALCL MDR+ 모델-
4개- 또는 8개-약물/mAb 로딩된 ADC, 단일 용량 ip
평균 종양 부피 (mm3)
1200
1000
800
600
400
200
0
0
20
40
60
이식후 일
미처리
cAC10-82(4), 1 mpk
cAC10-82(4), 0.3 mpk
cAC10-57(4), 1 mpk
cAC10-57(4), 0.3 mpk
cAC10-99(8), 1 mpk
cAC10-99(8), 0.3 mpk
cAC10-66(8), 1 mpk
cAC10-66(8), 0.3 mpk
cAC10-15(4), 1 mpk