



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월02일

(11) 등록번호 10-2494557

(24) 등록일자 2023년01월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07K 5/02 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/50 (2017.01) C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/30 (2006.01) C07K 16/32 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07K 5/0205 (2013.01)

A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7010278

(22) 출원일자(국제) 2015년09월17일

심사청구일자 2020년09월16일

(85) 번역문제출일자 2017년04월14일

(65) 공개번호 10-2017-0069227

(43) 공개일자 2017년06월20일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2015/050910

(87) 국제공개번호 WO 2016/041082

국제공개일자 2016년03월24일

(30) 우선권주장

62/051,883 2014년09월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02015095952 A1

(뒷면에 계속)

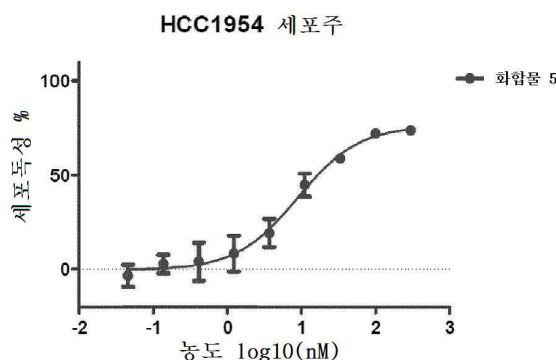
전체 청구항 수 : 총 35 항

심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 세포독성 및 항유사분열성 화합물, 그리고 이를 이용하는 방법

(57) 요약

세포독성 및/또는 항유사분열성 활성을 가진 화합물이 개시된다. 이러한 화합물의 제조와 관련된 방법 및 이러한 화합물의 용도뿐만 아니라, 이러한 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 개시된다. 또한 구조: (T)-(L)-(D)를 가진 조성물이 개시되며, 구조 중, (T)는 표적화 모이어티이고, (L)은 선택적 링커이며, 그리고 (D)는 세포독성 및/또는 항유사분열성 활성을 가진 화합물이다.

대표도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 47/6855 (2017.08)
A61K 47/6867 (2017.08)
C07K 16/2878 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)
C07K 2317/24 (2013.01)
C07K 2317/73 (2013.01)

(72) 발명자

가넷 그레이엄 앨버트 에드윈

캐나다 브이7브이 2비9 브리티시 컬럼비아 웨스트
 밴쿠버 킹스 애비뉴 2195

맨델 알렉산더 로렌스

캐나다 브이6엠 4씨2 브리티시 컬럼비아 밴쿠버 발
 삼 스트리트 307-6055

시에 톰 한 샤오

캐나다 브이6에이치 4제이5 브리티시 컬럼비아 밴
 쿠버 웨스트 브로드웨이 1005-1030

부르끄 엘리스 마리 조제

캐나다 지4티 3지6 퀘벡 슈맹 부파르 162 레땅-뒤
 -노르

반서 스튜어트 다니엘

캐나다 브이6제트 2티9 브리티시 컬럼비아 밴쿠버
 드레이크 스트리트 3이-199

(56) 선행기술조사문헌

W02015095953 A1*
 W02012135440 A1
 W02007008603 A1
 W02011154359 A1
 W02013173393 A1*
 W02013173392 A1

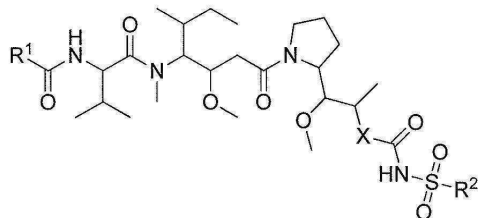
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



I

식 중,

R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)-$ 이고;

R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2-$ 이고; 그리고

R^d 는 H, 아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되고, 이들 각각은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

X 는 존재하지 않고,

R^2 는 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고,

여기서, 아릴은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는, C_6-C_{12} 단환식 또는 이환식 고리계이고;

헤테로아릴은 적어도 하나의 헤테로원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 고리계이고;

헤테로사이클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 비방향족 고리계임.

청구항 2

제 1 항에 있어서, R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알킬 및 할로로부

터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서, R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)-$ 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제 1 항에 있어서, R^2 는 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서, R^2 는 아릴 및 아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 각각은 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬 및 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 그리고

R^2 는 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는,

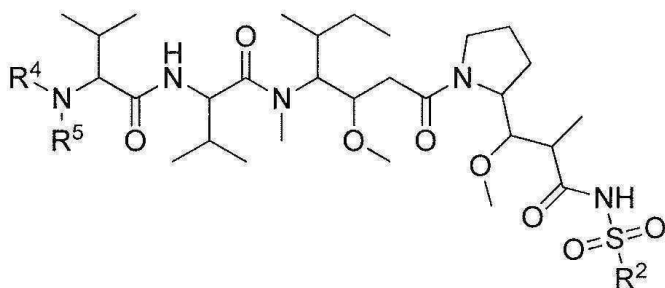
화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐 및 벤질로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 Ia 를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



Ia

식 중,

R^2 는 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

R^4 및 R^5 는 각각 C_1-C_6 알킬인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

R^4 는 H 이고, R^5 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제 8 항에 있어서,

R^4 및 R^5 는 각각 메틸인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

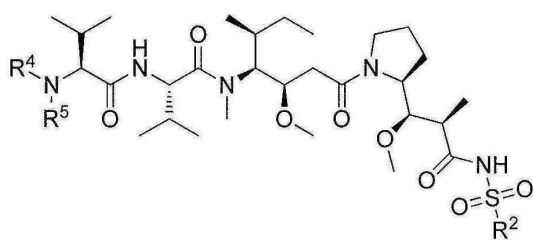
청구항 12

제 8 항에 있어서,

R^4 는 H 이고, R^5 는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 하기 화학식 Id 를 갖는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



Id

식 중,

R^2 는 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

R^4 및 R^5 는 각각 C_1-C_6 알킬인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제 13 항에 있어서,

R^4 는 H 이고, R^5 는 C_1-C_6 알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제 13 항에 있어서,

R^4 및 R^5 는 각각 메틸인,

화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 17

제 13 항에 있어서,

R^4 는 H 이고, R^5 는 메틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 18

제 8 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

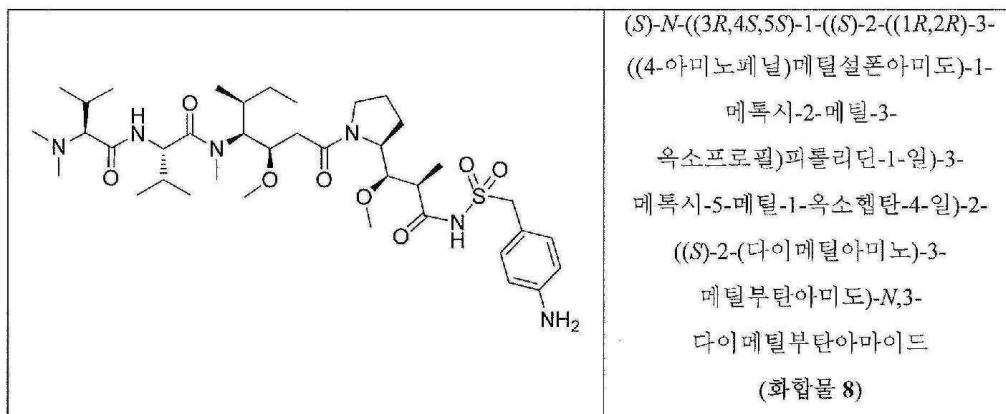
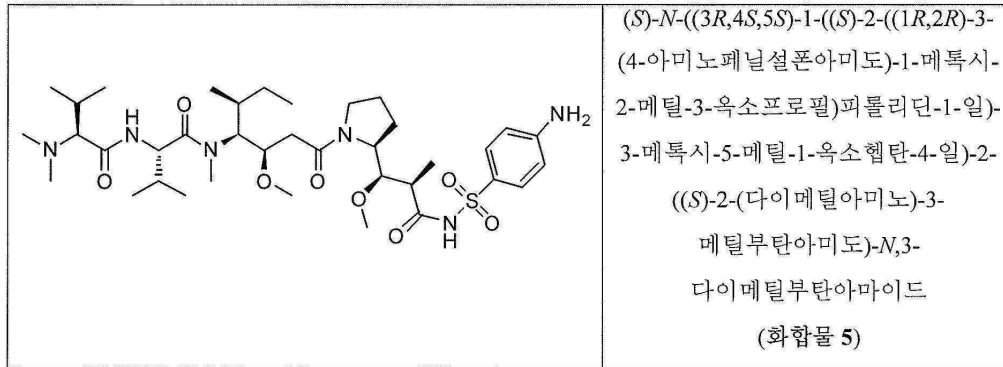
제 8 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 아릴 및 아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되되, 각각은 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬 및 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

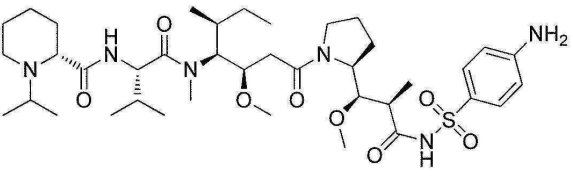
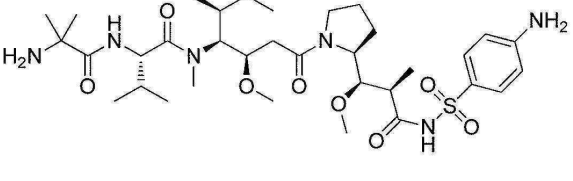
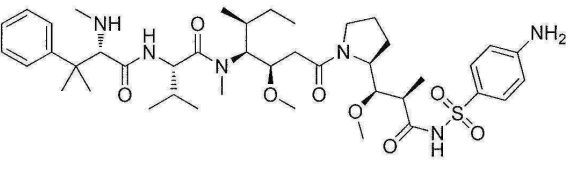
청구항 20

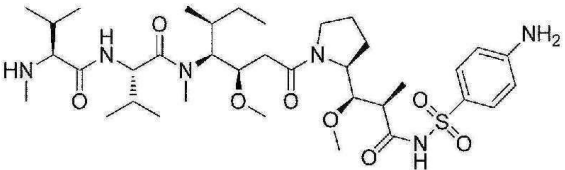
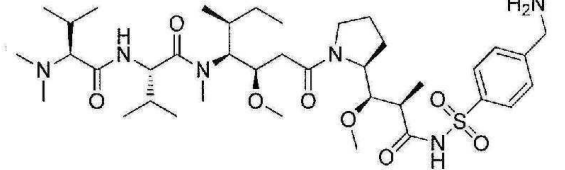
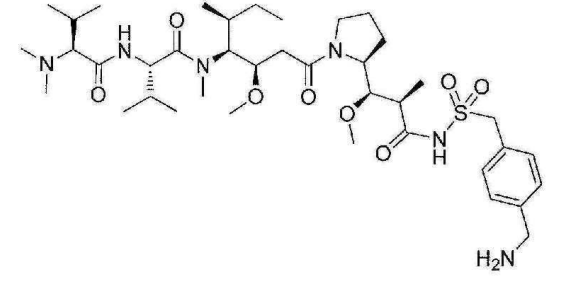
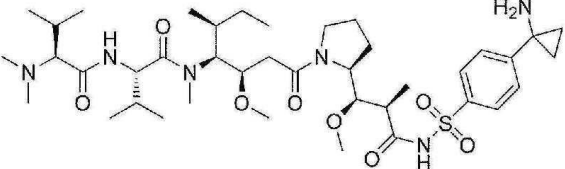
제 8 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐 및 벤질로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

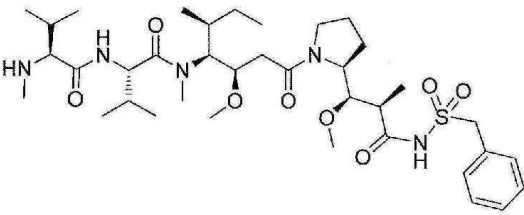
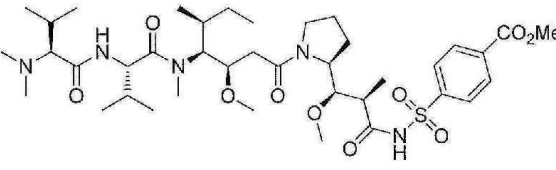
청구항 21

제 1 항에 있어서, 하기로부터 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



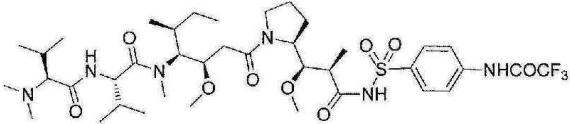
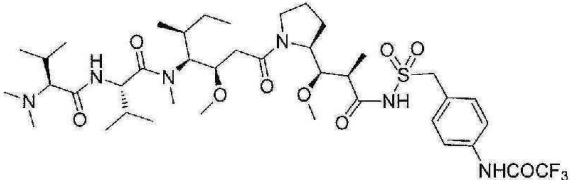
	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-이소프로필피페리딘-2-카복사아마이드 (화합물 16)
	(<i>S</i>)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-<i>N</i>,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 17)
	(<i>S</i>)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-<i>N</i>,3-다이메틸-2-((<i>S</i>)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아마이드 (화합물 19)

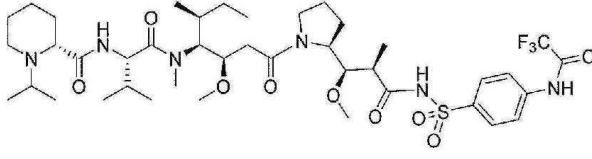
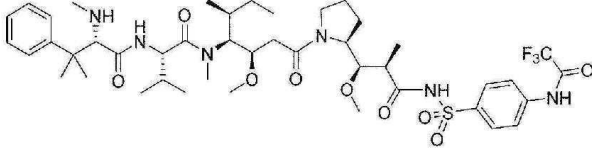
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드 (화합물 20)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-(아미노메틸)페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 22)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((4-(아미노메틸)페닐)메틸)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 26)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 30)

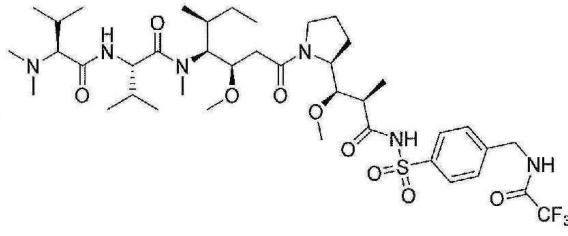
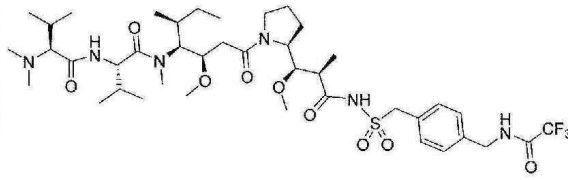
	(S)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드 (화합물 33), 및
	메틸 4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설패모일)벤조에이트 (화합물 34).

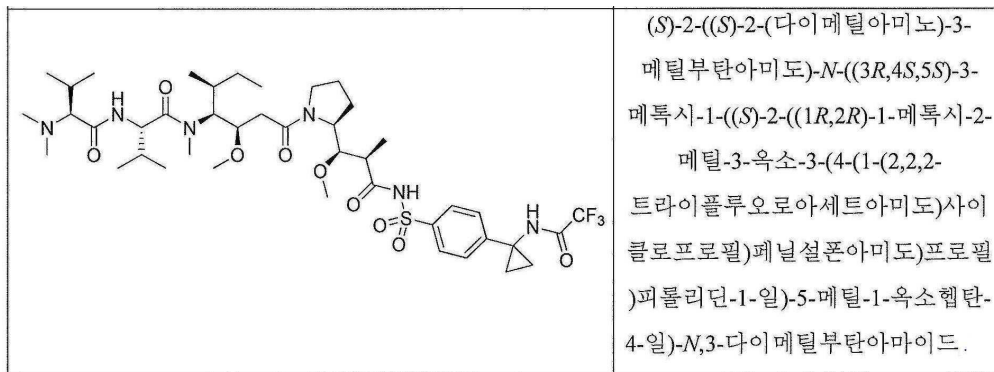
청구항 22

하기로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

	(S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드
	(S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐메틸설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드

	(<i>R</i>)-1-이소프로필-<i>N</i>-((<i>S</i>)-1-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-2-카복사마이드
	tert-부틸 (1-(((<i>S</i>)-1-(((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트

	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)-<i>N</i>,3-다이메틸부탄아마이드
	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)-<i>N</i>,3-다이메틸부탄아마이드, 및



청구항 23

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한, 제 1 항 내지 제 17 항, 제 21 항 및 제 22 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 24

하기 화학식 II 의 접합체:

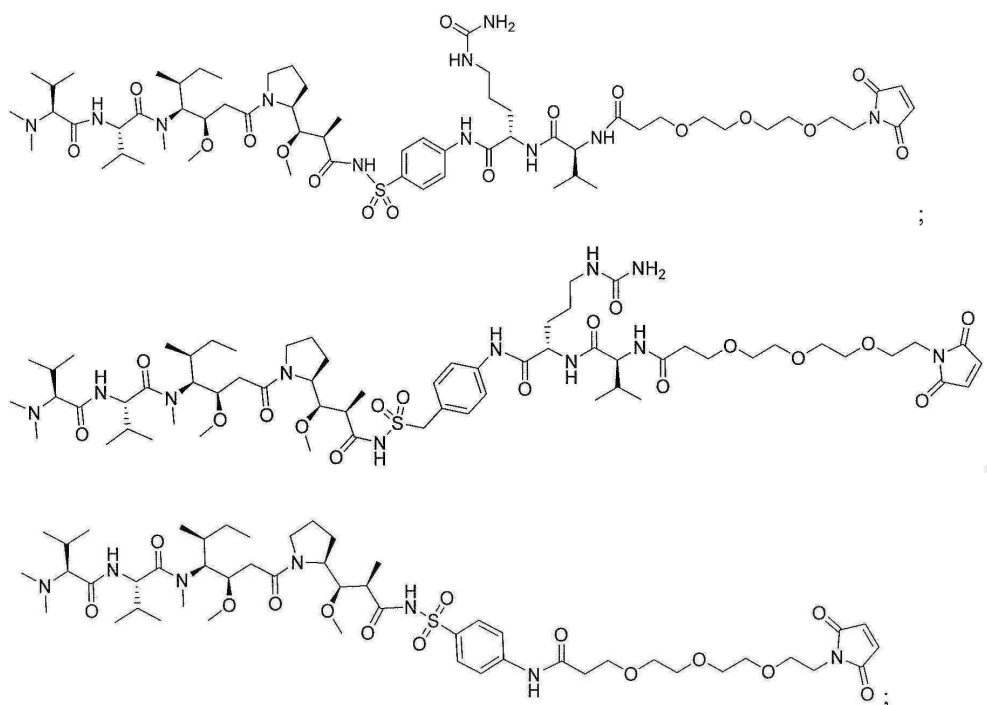
(T)-(L)-(D)

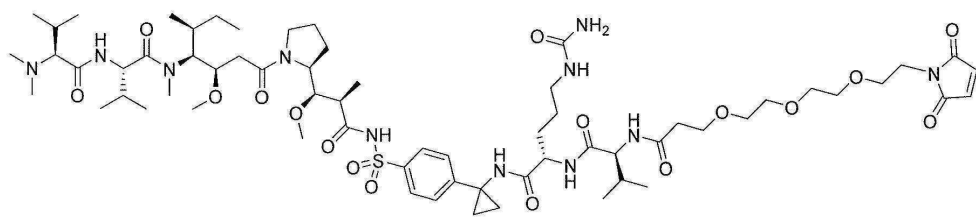
II

식 중, (T) 는 표적화 모이어티이고, (L) 은 링커이고, 그리고 (D) 는 제 1 항 내지 제 17 항 및 제 21 항 중 어느 한 항에 따른 화합물이다.

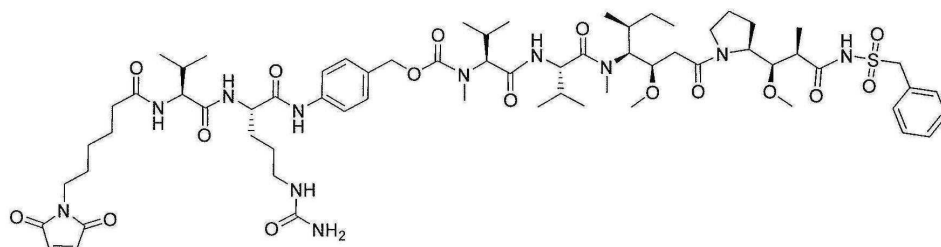
청구항 25

제 24 항에 있어서, (L)-(D) 는 하기 구조 중 하나를 갖는, 접합체:





또는



청구항 26

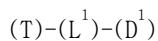
제 24 항에 있어서, (T) 는 단클론성 항체 또는 항체 단편인, 접합체.

청구항 27

제 25 항에 있어서, (T) 는 단클론성 항체 또는 항체 단편인, 접합체.

청구항 28

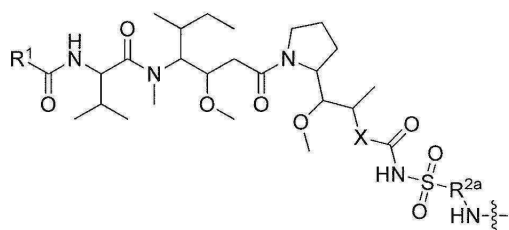
하기 화학식 III 의 접합체:



III

식 중:

(D¹) 은 하기 구조 (IV) 를 갖고:



IV

식 중:

R¹ 은 아미노-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 할로, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R¹ 은 R^aR^bNCH(R^c)- 이고;

R^a 는 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되고;

R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2-$ 이고; 그리고

R^d 는 H, 아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되되, 이들 각각은 C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로 및 C_1-C_4 할로알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R^b 및 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

X 는 존재하지 않고;

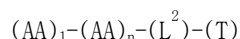
R^{2a} 는 C_2-C_6 알킬다이일, 아릴다이일, C_4-C_7 사이클로알킬다이일, 헤테로아릴다이일 및 헤테로사이클릴다이일로 부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, C_1-C_6 할로알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

여기서, 아릴은 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는, C_6-C_{12} 단환식 또는 이환식 고리계이고;

헤테로아릴은 적어도 하나의 헤테로원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 고리계이고;

헤테로사이클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 3- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 비방향족 고리계이고; 그리고

$(L^1)-(T)$ 는 하기 구조 (V) 를 갖는다:



V

식 중:

구조 IV 에서 R^{2a} 에 결합된 $-NH-$ 기는 구조 V 에서의 $(AA)_1$ 과 효소에 의해 절단 가능한 펩타이드 결합 (JPB) 을 형성하고;

각각의 AA 는 독립적으로 아미노산이고;

n 은 0 내지 25 의 정수이고, 그리고

(L^2) 는 임의로 링커 (L^1) 의 나머지 부분이고,

(T)는 표적화 모이어티이고,

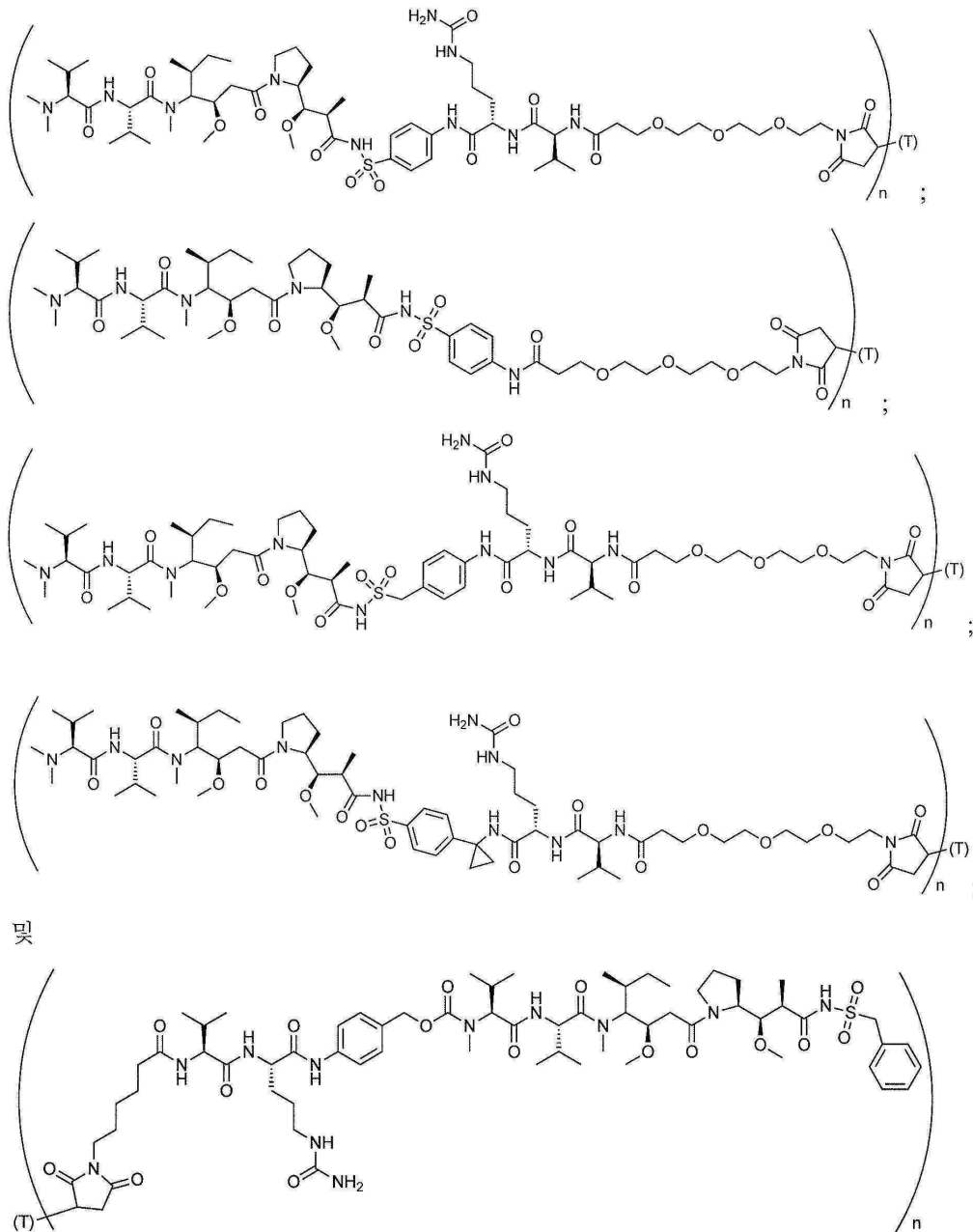
그리고 함께 취한 $(AA)_1-(AA)_n$ 은 JPB 의 효소 절단을 용이하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

청구항 29

제 28 항에 있어서, (T) 는 단클론성 항체 또는 항체 단편인, 집합체.

청구항 30

제 28 항에 있어서, 접합체는 하기로부터 선택되는, 접합체:



식 중:

n 은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 이고, 그리고

(T) 는 단클론성 항체 또는 항체 단편이다.

청구항 31

제 28 항 또는 제 30 항에 있어서, (T) 는 이중 특이적 항체 또는 항체 단편인, 접합체.

청구항 32

제 28 항 또는 제 30 항에 있어서, (T) 는 암 세포 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 항체 단편인,

접합체.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 암 세포 항원은 HER2 인, 접합체.

청구항 34

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한, 제 24 항에 따른 접합체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 35

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 암을 치료하기 위한, 제 28 항 또는 제 30 항에 따른 접합체, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 생물학적 활성 화합물, 이를 포함하는 조성물, 그리고 암 및 기타 질환의 치료를 위하여 이러한 생물학적 활성 화합물 및 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

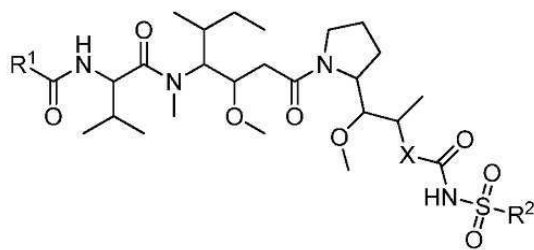
[0002] 유망한 새로운 암 치료제는 돌라스타틴 및 합성 돌라스타틴, 예컨대, 오리스타틴을 포함한다(미국 특허 제 5,635,483호, 제5,780,588호, 제6,323,315호 및 제6,884,869호; Shnyder *et al.* (2007) *Int. J. Oncol.* 31:353-360; Otani, M. *et al.* *Jpn. J. Cancer Res.* 2000, 91, 837-844; PCT 국제 공개 번호 WO 01/18032 A3, WO 2005/039492, WO2006/132670, 및 WO 2009/095447; Fennell, B. J. *et al.* *J. Antimicrob. Chemther.* 2003, 51, 833-841). 돌라스타틴 및 오리스타틴은 미세소관 동력학을 간섭하므로 세포 분할을 방해하고(Woyke *et al.* (2001) *Antimicrob. Agents Chemother.* 45(12):3580-3584), 그리고 항암(미국 특허 제5,663,149) 및 항진균 활성(Pettit *et al.* (1998) *Antimicrob. Agents Chemother.* 42:2961-2965)을 갖는 것으로 제시되었다. 불행하게도, 초기의 열정에도 불구하고, 돌라스타틴 10은 제II상 임상 시험에서 단일 제제로서 불량한 결과를 나타내었다(Shnyder (2007), 상기 참조). 오리스타틴 계열 내 소정의 화합물은 돌라스타틴에 비해서 개선된 효능 및 약리학적 특성을 가진 임상 후보로서 보다 큰 가능성을 보였다(Pettit *et al.* (1995) *Anti-Cancer Drug Des.* 10:529-544; Pettit *et al.* (1998) *Anti-Cancer Drug Des.* 13:243-277; Shnyder (2007), 상기 참조). 이 구조 유형의 각종 합성 유사체는 기재되어 있었다(미국 특허 제6,569,834호; 미국 특허 제6,124,431호; 및 Pettit *et al.* (2011) *J. Nat. Prod.* 74:962-968).

[0003] 오리스타틴류는 이들을 약제학적 개발을 위하여 매력적이 되게 하는 수가지 특성을 갖는다. 첫 번째로, 이들 화합물은 극히 강력하다. 두 번째로, 이들의 제조는 이들의 제조는 펩타이드 골격 때문에 간단하다. 세 번째로, 이들은 일반적으로 펩타이드에, 또는 특히 기타 암 약물 부류에 비해서 양호한 약동학적 그리고 대사적 프로파일을 갖는다. 마지막으로, 오리스타틴의 펩타이드 구조는 항체의 것과 유사하므로, 이들 화합물이 항체-약물 접합체(항체-약물 접합체: ADC)의 일부로서 사용될 경우, 이들은 고분자량 응집체의 석출 또는 형성을 일으킬 가능성이 더 적다(Doronina *et al.* (2003) *Nat. Biotechnology* 21(7):778-784).

[0004] 강력한 세포독성 및 항유사분열성 조성물은 암을 포함하는 많은 매우 파괴적인 장애의 치료를 위하여 고도로 바람직하다. 광범위한 오리스타틴 유사체가 생성되었지만, 다수는 의학적 치료 방법에서 유용성을 제한하는 저감된 효력을 나타낸다. 상기 이유에 대해서, 이 분야에서 진전이 이루어져 왔지만, 암을 비롯한 각종 장애의 치료에 이들을 적합하게 하는 바람직한 특징을 가진 추가의 강력한 항유사분열성 및 세포독성 화합물에 대한 요구가 있다. 본 개시내용은 이들 요구를 충족시키고 더욱 관련된 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0005] 요약하면, 본 개시내용은 생물학적 활성 화합물, 이를 포함하는 조성물, 그리고 이러한 화합물 및 조성물을 이용하는 방법에 관한 것이다. 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



I

[0006]

[0007]

식 중,

[0008]

R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복사아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0009]

R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)-$ 이고;

[0010]

R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0011]

R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0012]

R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2-$ 이며; 그리고

[0013]

R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 임의로 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0014]

R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0015]

R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0016]

X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0017]

R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0018]

일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0019]

다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0020]

다른 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 요법에서 이용

하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시내용은, 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0021] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 중앙 성장의 저해를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 중앙 성장을 저해하는 방법을 제공한다.

[0022] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용해서 시험관내에서 암세포를 사멸시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 체내에서 암세포를 사멸시키는 방법을 제공한다.

[0023] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 암을 지닌 포유동물의 생존 시간을 증가시키는 방법을 제공하되, 해당 방법은 이러한 포유동물에게 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 명세서에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0024] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0025] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물의 중앙 성장을 저해시키기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0026] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 암을 지닌 포유동물의 생존율을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0027] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 인간 또는 동물 신체의 요법에 의한 치료 방법에서 사용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 제공한다.

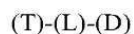
[0028] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 포유동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0029] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 포유동물에서 중앙 성장의 저해에 이용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0030] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 암을 지닌 포유동물의 생존율을 증가시키는데 이용하기 위한, 본 명세서에 기재된 화합물 또는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0031] 일 실시형태에 있어서, 표적화 모이어티에 직접 또는 간접적으로 연결된 본 명세서에 기재된 바와 같은 생물학적 활성 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물이 제공된다.

[0032] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 화학식 II의 조성물을 제공한다:



II

[0033]

[0034] 식 중, (T)는 표적화 모이어티이고, (L)은 선택적 링커이며, 그리고 (D)는 화학식 I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij 또는 Ik의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. (D)는, (L)이 존재하면 (L)에, 또는 (L)이 존재하지 않으면 (T)에 공유 부착된다.

[0035] 일 실시형태에 있어서, 표적화 모이어티는 항체이다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 전구약물을 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)가 제공된다.

[0036] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

- [0037] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 II의 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0038] 다른 실시형태에 있어서, 화학식 II의 조성물을 요법에서 이용하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시내용은 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0039] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 종양 성장의 저해를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 방법을 제공한다.
- [0040] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 화학식 II의 조성물을 이용해서 시험관내에서 암 세포를 사멸시키는 방법을 제공한다. 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 암세포의 사멸을 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물에서 체내에서 암세포를 사멸시키는 방법을 제공한다.
- [0041] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은 생존 시간의 증가를 필요로 하는 포유동물에게 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 암을 지닌 포유동물의 생존 시간을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0042] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0043] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물의 종양 성장을 저해시키기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0044] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 암을 지닌 포유동물의 생존율을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물의 용도를 제공한다.
- [0045] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 인간 또는 동물 신체의 요법에 의한 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0046] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물에서 암의 치료에 이용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0047] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 포유동물에서 종양 성장의 저해에 이용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0048] 다른 실시형태에 있어서, 본 개시내용은, 암을 지닌 포유동물의 생존의 증가에 이용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0049] 본 개시내용의 이들 및 기타 양상들은 이하의 상세한 설명을 참조하면 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0050] 도 1은 Her2-양성 HCC1954 세포주에 대한 화합물 5의 세포독성을 나타낸 도면.
- 도 2는 Her2-음성 주르카트(Jurkat) 세포주에 대한 화합물 5의 세포독성을 나타낸 도면.
- 도 3은 Her2-양성 NCI-N87 세포주에 대한 화합물 5의 트라스투주맙 ADC의 세포독성을 나타낸 도면.
- 도 4는 Her2-양성 HCC1954 세포주에 대한 화합물 5의 트라스투주맙 ADC의 세포독성을 나타낸 도면.
- 도 5는 Her2-음성 주르카트 세포주에 대한 화합물 5의 트라스투주맙 ADC의 세포독성을 나타낸 도면.
- 도 6은 소정 ADC의 MDA-MB-231 세포주에의 결합을 비교하기 위하여 이용된 평형화 천연 결합(평형 천연 결합) 검정의 결과를 나타낸 도면.
- 도 7은 NOD SCID 감마 마우스를 이용한 NCI-N87 종양 모델에서의 소정의 ADC의 효능을 나타낸 도면.

도 8은 C.B-17/IcrHsd-Prkdc^{scid} 마우스를 이용한 카르파스(Karpas)299 종양 모델에서의 소정의 ADC의 효능을 나타낸 도면.

도 9는 암컷 스프라그 다우리 래트(Sprague Dawley rat)에서 화합물 14의 트라스투주맙 ADC의 내약성 연구의 결과를 나타낸 도면.

도 10은 암컷 스프라그 다우리 래트에서 화합물 5의 트라스투주맙 ADC의 내약성 연구의 결과를 나타낸 도면.

도 11은 화합물 5로 처리된 주르카트 세포에서의 세포 주기 정지 검정을 도시한 도면.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 이하의 설명에 있어서, 소정의 구체적인 상세가 본 개시내용의 각종 실시형태의 철저한 이해를 제공하기 위하여 기술된다. 그러나, 당업자라면 본 개시내용은 이들 상세 없이도 실시될 수 있음을 이해할 것이다.

[0052] 정의

[0053] 달리 기술되지 않는 한, 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 이하의 용어 및 어구는 이하의 의미를 갖는 것으로 의도된다. 상표명이 본 명세서에 이용될 경우, 출원인은 상품명 제품 제형, 일반적 약물 및 상품명 제품의 활성 약제 성분(들)을 독립적으로 포함하도록 의도한다.

[0054] 맥락이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위를 통해서, 단어 "포함하다"(comprise) 및 그의 변형어, 예컨대, "포함하다"(comprises) 및 "포함하는"(comprising)은 "포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님"과 같이 개방적 포괄적 의미로 해석되어야 한다.

[0055] 본 명세서를 통해서 "일 실시형태" 또는 "하나의 실시형태"라는 언급은 실시형태와 관련하여 특정 특성, 구조 또는 특징이 본 개시내용의 적어도 하나의 실시형태에 포함되는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서를 통해서 각종 개소에서 "일 실시형태에 있어서" 또는 "하나의 실시형태에 있어서"란 어구의 출현은 반드시 모두 동일한 실시형태를 지칭하는 것은 아니다. 명확을 기하기 위하여, 별개의 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 소정의 특성은 또한 단일 실시형태에서 함께 제공될 수도 있는 것으로 이해된다. 역으로, 간략화를 기하기 위하여, 단일 실시형태의 맥락에서 기재된 본 발명의 각종 특성은 또한 임의의 적절한 하위조합으로 또는 개별적으로 제공될 수도 있다.

[0056] 화학 기

[0057] 본 명세서에 기재된 일반적 화학식(예컨대, I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ii, Ij, Ik, Im, In, II, III, IV, V, VI, VII 및 VIII) 내에 포함된 변수(예컨대, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, X, Y, 및 Z)로 표시된 화학 기에 존재하는 실시형태들의 모든 조합은, 각각 모든 조합이 마치 이러한 조합이 안정적인 화합물(즉, 단리되어 특정 규명되고 그리고 생물학적 활성에 대해 시험될 수 있는 화합물)이 얻어지는 화합물을 포함하는 정도로 개별적으로 명백하게 나열된 것처럼 본 발명에 의해 구체적으로 포괄된다. 또한, 이러한 변수를 기술하는 실시형태에 열거된 화학 기의 모든 하위조합뿐만 아니라 본 명세서에 기재된 용도 및 의학적 적응증의 모든 하위조합은 또한 마치 화학기의 각각 모든 하위조합 및 용도 및 의학적 적응증의 하위조합이 본 명세서에 개별적으로 명백하게 나열된 것처럼 본 발명에 의해 구체적으로 포괄된다. 또한, 치환체의 리스트가 특정 실시형태 및/또는 청구범위 내의 임의의 특정 R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, Rⁱ, R^j, R^k, R^m, R¹, R², R^{2a}, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R⁴, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, X, Y, 또는 Z에 대해서 열거된 사건에서, 각각 개별적인 치환체는 특정 실시형태 및/또는 청구범위로부터 삭제될 수 있고 그리고 치환체의 나머지 리스트가 본 개시내용의 범위 내인 것으로 고려될 것으로 이해된다.

[0058] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아실옥시"는 -OC(O)-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 아실옥시의 예는 폼일옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시, 아이소부틸옥시, 피발로일옥시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0059] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아실티오"는, -SC(O)-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 아실티오의 예는 폼일티오, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 아이소부틸티오, 피발로일티오 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0060] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알콕시"는 -O-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 아이소프로폭시, n-뷰톡시, sec-뷰톡시, 아이소뷰톡시, t-뷰톡시, 펜틸옥시, 아이소펜틸옥시, t-펜틸옥시, 네오-펜틸옥시, 1-메틸뷰톡시, 2-메틸뷰톡시, n-헥실옥시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0061] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알콕시카보닐"은 -C(O)O-알킬을 지칭한다. 알콕시카보닐의 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, n-프로폭시카보닐, 아이소프로폭시카보닐, n-뷰톡시카보닐, sec-뷰톡시카보닐, 아이소뷰톡시카보닐, t-뷰톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐, 아이소펜틸옥시카보닐, t-펜틸옥시카보닐, 네오-펜틸옥시카보닐, 1-메틸뷰톡시카보닐, 2-메틸뷰톡시카보닐, n-헥실옥시카보닐 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0062] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알켄일다이일"은, 특정 개수의 탄소 원자와 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 불포화 탄화수소 2가 라디칼을 지칭하며, 예컨대, C₂-C₆ 알켄일다이일, C₂-C₄ 알켄일다이일, 또는 C₂ 알켄일다이일이다. 알켄일다이일의 예는 에텐일다이일, n-프로펜일다이일, 아이소프로펜일다이일, n-뷰텐일다이일, sec-뷰텐일다이일, 아이소뷰텐일다이일, t-뷰텐일다이일, 펜텐일다이일, 아이소펜텐일다이일, t-펜텐일다이일, 네오-펜텐일다이일, 1-메틸뷰텐일다이일, 2-메틸뷰텐일다이일, n-헥센일다이일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬"은, 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 예컨대, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₄ 알킬, 또는 C₂ 알킬이다. 알킬의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, sec-뷰틸, 아이소뷰틸, t-뷰틸, 펜틸, 아이소펜틸, t-펜틸, 네오-펜틸, 1-메틸뷰틸, 2-메틸뷰틸, n-헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0064] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬다이일"은, 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소 2가 라디칼을 지칭하며, 예컨대, C₁-C₆ 알킬다이일, C₁-C₄ 알킬다이일, 또는 C₂ 알킬다이일이다. 알킬다이일의 예는 메틸다이일, 에틸다이일, n-프로필다이일, 아이소프로필다이일, n-뷰틸다이일, sec-뷰틸다이일, 아이소뷰틸다이일, t-뷰틸다이일, 펜틸다이일, 아이소펜틸다이일, t-펜틸다이일, 네오-펜틸다이일, 1-메틸뷰틸다이일, 2-메틸뷰틸다이일, n-헥실다이일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0065] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬아미노"는 -NH-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 알킬아미노의 예는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 아이소프로필아미노, n-뷰틸아미노, sec-뷰틸아미노, 아이소뷰틸아미노, t-뷰틸아미노, 펜틸아미노, 아이소펜틸아미노, t-펜틸아미노, 네오-펜틸아미노, 1-메틸뷰틸아미노, 2-메틸뷰틸아미노, n-헥실아미노 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "알킬티오"는 -S-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 알킬티오의 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 아이소프로필티오, n-뷰틸티오, sec-뷰틸티오, 아이소뷰틸티오, t-뷰틸티오, 펜틸티오, 아이소펜틸티오, t-펜틸티오, 네오-펜틸티오, 1-메틸뷰틸티오, 2-메틸뷰틸티오, n-헥실티오 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0067] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다.
- [0068] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노-사이클로알킬"은 하나의 아미노 치환체로 치환된 사이클로알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아미노-사이클로알킬의 예는 아미노사이클로프로필, 아미노사이클로뷰틸, 아미노사이클로펜틸, 아미노사이클로헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0069] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노-알킬"은 하나의 아미노 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아미노-알킬의 예는 아미노메틸, 아미노에틸, 아미노-n-프로필, 아미노-아이소프로필, 아미노-n-뷰틸, 아미노-sec-뷰틸, 아미노-아이소뷰틸, 아미노-t-뷰틸, 아미노-펜틸, 아미노-아이소펜틸, 아미노-t-펜틸, 아미노-네오-펜틸, 아미노-1-메틸뷰틸, 아미노-2-메틸뷰틸, 아미노-n-헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노-아릴"은 하나의 아미노 치환체로 치환된 아릴기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아미노-아릴의 예는 아미노-페닐, 아미노-나프탈렌일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

- [0071] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아미노-헤테로사이클릴"은, 하나의 아미노 치환체로 치환된 헤테로사이클릴기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아미노-헤테로사이클릴의 예는 아미노-피롤리딘일, 아미노-피페리딘일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴"은, 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리계(여기서 적어도 하나의 고리는 방향족임)으로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 아릴의 예는 페닐, 나프탈렌일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌일, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌일, 인단일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0073] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴-알킬"은 하나의 아릴 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 아릴-알킬의 예는 벤질, 페네틸, 페닐프로필, 나프탈렌일메틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "아릴다이일"은, 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 탄화수소 고리계(여기서 적어도 하나의 고리는 방향족임)으로부터 유래된 2가의 라디칼을 지칭한다. 아릴다이일의 예는, 페닐다이일, 나프탈렌일다이일, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌일다이일, 5,6,7,8-테트라하이드로-나프탈렌일다이일, 인단일다이일 등을 포함한다.
- [0075] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카복시아마이드"는 $-C(O)NH_2$ 를 지칭한다.
- [0076] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "카복실"은 $-C(O)OH$ 를 지칭한다.
- [0077] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0078] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬"은, 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 환식 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 예컨대, C_3-C_7 알킬, 또는 C_4-C_7 알킬다이일이다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0079] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "사이클로알킬-알킬"은 하나의 사이클로알킬 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 사이클로알킬-알킬의 예는 사이클로프로필메틸, 사이클로뷰틸메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로프로필에틸, 사이클로뷰틸에틸, 사이클로펜틸에틸, 사이클로헥실에틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0080] 용어 "사이클로알킬다이일"은 특정 개수의 탄소 원자를 함유하는 2가의 환식 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 예컨대, C_3-C_7 사이클로알킬다이일 또는 C_4-C_7 알킬다이일이다. 사이클로알킬다이일의 예는 사이클로프로필다이일, 사이클로뷰틸다이일, 사이클로펜틸다이일, 사이클로헥실다이일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "구아니디노"는, $-NH-C(=NH)-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0082] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로"는, $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$ 를 지칭한다.
- [0083] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로아실"은 $-C(O)-$ 할로알킬을 지칭하며, 여기서 할로알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 할로아실의 예는 다이플루오로아세틸, 트라이플루오로아세틸, 3,3,3-트라이플루오로프로판노일, 펜타플루오로프로판노일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0084] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로알콕시"는, $-O-$ 할로알킬을 지칭하며, 여기서 할로알킬은 본 명세서에 정의된 바와 같다. 할로알콕시의 예는 다이플루오로메톡시, 트라이플루오로메톡시, 2,2,2-트라이플루오로에톡시, 펜타플루오로에톡시 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0085] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "할로알킬"은 하나보다 많은 할로젠으로 치환된 본 명세서에 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다. 완전 치환된 할로알킬은 화학식 C_nL_{2n+1} 로 표시될 수 있고, 식 중, L은 할로젠이다. 하나보다 많은 할로젠이 존재할 경우, 이들은 동일 또는 상이할 수 있고 F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이플루오로메틸, 클로로다이플루오로메틸, 2,2,2-트라이플루오로에틸, 펜타플루오로에틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0086] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴"은, 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자이고 적어도 하나의 고리가 방향족인 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자

의 예는 O, S, N 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴의 예는 피리딜, 벤조퓨란일, 피라진일, 피리다진일, 피리미딘일, 트리아진일, 퀴놀린일, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 아이소퀴놀린일, 키나졸린일, 퀴녹살린일, 피롤릴, 인돌릴, 1H-벤조이미다졸-2-일, 벤조[1,3]다이옥솔-5-일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일, 2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일, 2,3-다이하이드로-인돌-1-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0087] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴-알킬"은 하나의 헤테로아릴 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 헤테로아릴-알킬의 예는 피리딜메틸, 벤조퓨란일메틸, 피라진일 메틸, 피리다진일메틸, 피리미딘일메틸, 트리아진일메틸, 퀴놀린일메틸, 벤즈옥사졸릴메틸, 벤조티아졸릴메틸, 1H-벤즈이미다졸릴메틸, 아이소퀴놀린일메틸, 키나졸린일메틸, 퀴녹살린일메틸, 피롤릴메틸, 인돌릴메틸, 1H-벤조이미다졸-2-일메틸, 벤조[1,3]다이옥솔-5-일메틸, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일메틸, 2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일메틸, 2,3-다이하이드로-인돌-1-일메틸 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0088] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로아릴다이일"은, 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자이고 적어도 하나의 고리가 방향족인 6- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 고리계로부터 유래된 2가 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자의 예는 O, S, N 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로아릴다이일의 예는 티아졸릴다이일, 2,4-티아졸릴다이일, 트리아아졸릴다이일, 1,2,3-트리아아졸릴-1,4-다이일, 피리딜다이일, 벤조퓨란일다이일, 피라진일다이일, 피리다진일다이일, 피리미딘일다이일, 트리아아진일다이일, 퀴놀린일다이일, 벤즈옥사졸릴다이일, 벤조티아졸릴다이일, 1H-벤즈이미다졸릴다이일, 아이소퀴놀린일다이일, 키나졸린일다이일, 퀴녹살린일다이일, 피롤일다이일, 인돌일다이일, 1H-벤조이미다졸-2-일다이일, 벤조[1,3]다이옥솔-5-일다이일, 3,4-다이하이드로-2H-벤조[1,4]옥사진-7-일다이일, 2,3-다이하이드로-벤조퓨란-7-일다이일, 2,3-다이하이드로-인돌-1-일다이일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 그 예는 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0089] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴"은, 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자인 3- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 비방향족 고리계로부터 유래된 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자의 예는 O, S, N 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클릴 치환체는 그의 이용 가능한 고리 원자, 예를 들어, 고리 탄소 또는 고리 질소 중 임의의 것을 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴기는 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 함유 고리이다. 헤테로사이클릴기의 예는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-2-일, 피페리딘-3-일, 피페리딘-4-일, 몰폴린-2-일, 몰폴린-3-일, 몰폴린-4-일, 피페라진-1-일, 피페라진-2-일, 피페라진-3-일, 피페라진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-2-일, 피롤리딘-3-일, [1,3]-다이옥솔란-2-일, 티오몰폴린-4-일, [1,4]옥사제판-4-일, 1,1-다이옥소-1λ⁶-티오몰폴린-4-일, 아제판-1-일, 아제판-2-일, 아제판-3-일, 아제판-4-일, 옥타하이드로-퀴놀린-1-일, 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0090] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴-알킬"은, 하나의 헤테로사이클릴 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 헤테로사이클릴-알킬의 예는 아제티딘-3-일메틸, 피페리딘-1-일메틸, 피페리딘-2-일메틸, 피페리딘-3-일메틸, 피페리딘-4-일메틸, 몰폴린-2-일메틸, 몰폴린-3-일메틸, 몰폴린-4-일메틸, 피페라진-1-일메틸, 피페라진-2-일메틸, 피페라진-3-일메틸, 피페라진-4-일메틸, 피롤리딘-1-일메틸, 피롤리딘-2-일메틸, 피롤리딘-3-일메틸, [1,3]-다이옥솔란-2-일메틸, 티오몰폴린-4-일메틸, [1,4]옥사제판-4-일메틸, 1,1-다이옥소-1λ⁶-티오몰폴린-4-일메틸, 아제판-1-일메틸, 아제판-2-일메틸, 아제판-3-일메틸, 아제판-4-일메틸, 옥타하이드로-퀴놀린-1-일메틸, 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0091] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "헤테로사이클릴다이일"은, 적어도 하나의 고리 원자가 헤테로원자인 3- 내지 12-원 단환식 또는 이환식 비방향족 고리계로부터 유래된 2가의 라디칼을 지칭한다. 헤테로원자의 예는 O, S, N 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 헤테로사이클릴다이일 치환체는 그의 이용 가능한 고리 원자, 예를 들어, 고리 탄소 또는 고리 질소 중 임의의 2개를 통해서 부착될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 헤테로사이클릴다이일은 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-원 함유 고리이다. 헤테로사이클릴다이일기의 예는 아지리딘-1-일다이일, 아지리딘-2-일다이일, 아제티딘-1-일다이일, 아제티딘-2-일다이일, 아제티딘-3-일다이일, 피페리딘-1-일다이일, 피페리딘-2-일다이일, 피페리딘-3-일다이일, 피페리딘-4-일다이일, 몰폴린-2-일다이일, 몰폴린-3-일다이일, 몰폴린-4-일다이일, 피페라진-1-일다이일, 피페라진-2-일다이일, 피페라진-3-일다이일, 피페라진-4-일다이일, 피페라진-3-일다이일, 피페라

진-4-일다이일, 피롤리딘-1-일다이일, 피롤리딘-2-일다이일, 피롤리딘-3-일다이일, [1,3]-다이옥솔란-2-일다이일, 티오폴리온-4-일다이일, [1,4]옥사제판-4-일다이일, 1,1-다이옥소-1λ6-티오폴리온-4-일다이일, 아제판-1-일다이일, 아제판-2-일다이일, 아제판-3-일다이일, 아제판-4-일다이일, 옥타하이드로-퀴놀린-1-일다이일, 옥타하이드로-아이소퀴놀린-2-일다이일 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0092] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록실"은 -OH를 지칭한다.

[0093] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "하이드록시-알킬"은, 하나의 하이드록시 치환체로 치환된 알킬기를 지칭하며, 이들 용어는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 하이드록시-알킬의 예는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시-n-프로필, 하이드록시-아이소프로필, 하이드록시-n-뷰틸, 하이드록시-sec-뷰틸, 하이드록시-아이소뷰틸, 하이드록시-t-뷰틸, 하이드록시-펜틸, 하이드록시-아이소펜틸, 하이드록시-t-펜틸, 하이드록시-네오-펜틸, 하이드록시-1-메틸뷰틸, 하이드록시-2-메틸뷰틸, 하이드록시-n-헥실 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0094] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "나이트로"는 -NO₂를 지칭한다.

[0095] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "옥소"는 =O를 지칭한다.

[0096] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오"는 -SH를 지칭한다.

[0097] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "티오-알킬"은 -S-알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 본 명세서에서 정의된 바와 같다. 그 예는 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오, 아이소프로필티오, n-뷰틸티오, sec-뷰틸티오, 아이소뷰틸티오, t-뷰틸티오, 펜틸티오, 아이소펜틸티오, t-펜틸티오, 네오-펜틸티오, 1-메틸뷰틸티오, 2-메틸뷰틸티오, n-헥실티오 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0098] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, "치환된"은 화학 기의 적어도 하나의 수소 원자가 비-수소 치환체 또는 기로 대체된 것을 의미하며, 상기 비-수소 치환체 또는 기는 1가 또는 2가일 수 있다. 치환체 또는 기가 2가인 경우, 이 기는 다른 치환체 또는 기로 더 치환된다. 본 명세서에서 화학 기가 "치환된" 경우, 이것은 치환의 완전한 가전자까지를 가질 수 있으며; 예를 들어, 메틸기는 1, 2 또는 3개의 치환체로 치환될 수 있고, 메틸렌(메틸다이일)은 1 또는 2개의 치환체로 치환될 수 있으며, 페닐기는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환체로 치환될 수 있고, 나프틸기는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7개의 치환체로 치환될 수 있는 등이다. 마찬가지로, "하나 이상의 치환체로 치환된"은 하나의 치환체로 당해 기에 의해 물리적으로 허용되는 총 수의 치환체까지의 치환을 지칭한다. 또한, 하나의 기는 동일할 수 있거나 상이할 수 있는 하나 초과 기로 치환된다.

[0099] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 케토-엔올 호변이성질체 등과 같은 호변이성질체 형태를 포함할 수 있다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 잠금될 수 있거나 평형을 이룰 수 있다. 각종 호변이성질체 형태가 본 발명의 화합물의 범위 내인 것으로 이해된다.

[0100] 화학식 I의 화합물 및 이와 관련된 화학식은 하나 이상의 카이럴 중심을 가질 수 있고, 따라서 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있는 것으로 이해된다. 본 발명은, 라세미체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌, 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물까지 확장되고 이들을 포괄하는 것으로 이해된다. 본 개시내용 전체를 통해서 이용되는 화학식 I의 화합물 및 화학식은, 달리 기술되거나 표시되지 않는 한, 모든 개별적인 거울상이성질체 및 이들의 혼합물을 나타내도록 의도되는 것으로 이해된다.

[0101] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "보호기"는, 합성 절차 동안 목적으로 하는 반응에 대해서, 제한 없이, 하이드록실기 및 아미노기를 포함하는 반응성 기를 보호하도록 당업계에서 공지된 불안정한 화학적 모이어티를 지칭한다. 보호기로 보호된 하이드록실기 및 아미노기는 본 명세서에서 각각 "보호된 하이드록실기" 및 "보호된 아미노기"로서 지칭된다. 보호기는 전형적으로 다른 반응 부위에서의 반응 동안 부위들을 보호하도록 선택적으로 그리고/또는 직교하여 이용되고, 그리고 이어서 탈보호된 기를 그대로 남겨두도록 제거될 수 있거나 추가의 반응을 위하여 이용 가능하다. 당업계에서 공지된 바와 같은 보호기는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 일반적으로 기재되어 있다. 기는 전구체로서 본 개시내용의 화합물 내로 선택적으로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 아미노기는 합성에서 목적으로 하는 지점에서 아미노기로 화학적으로 전환될 수 있는 아지도기로서 본 명세서에 기재된 화합물 내에 놓여질 수 있다. 일반적으로, 기들은 적절한 시간에 그들의 최종 기로 전환되기 위하여 모 분자의 다른 영역을 변형시키는 반응에 대해서 불활성일 것인 전구체로서 존재하거나 보호된다. 추가의 대표적인 보호기 또는 전구체기는 문헌[Agrawal, *et al.*, Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol.

26 pp. 1 72]에 논의되어 있다. "하이드록실 보호기"의 예는, *t*-부틸, *t*-부톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라하이드로피란일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-트라이메틸실릴에틸, *p*-클로로페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 벤질, 2,6-다이클로로벤질, 다이페닐메틸, *p*-나이트로벤질, 트라이페닐메틸, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, *t*-부틸다이메틸실릴, *t*-부틸다이페닐실릴(TBDPS), 트라이페닐실릴, 벤조일폼에이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 피발로에이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 9-플루오렌일메틸 카보네이트, 메실레이트 및 토실레이트를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. "아미노 보호기"의 예는, 카바메이트-보호기, 예컨대, 2-트라이메틸실릴에톡시카보닐(Teoc), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)에톡시카보닐(Bpoc), *t*-부톡시카보닐(BOC), 알릴옥시카보닐(Alloc), 9-플루오렌일메틸옥시카보닐(Fmoc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz); 아마이드 보호기, 예컨대, 폼일, 아세틸, 트라이할로아세틸, 벤조일 및 나이트로페닐아세틸; 설폰아마이드-보호기, 예컨대, 2-나이트로벤젠설포닐; 및 이민 및 환식 이미드 보호기, 예컨대, 프탈로이미드 및 다이티아숙시노일을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0102] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "전구약물"은, 생리적 조건 하에서 또는 가용매분해에 의해 본 명세서에 기재된 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 지칭한다. 따라서, 용어 "전구약물"은 약체학적으로 허용가능한 본 명세서에 기재된 화합물의 대사 전구체를 지칭한다. 전구약물은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 경우 비활성일 수 있지만, 본 명세서에 기재된 활성 화합물로 생체내에서 전환된다. 일 실시형태에 있어서, 전구약물은, 예를 들어, 혈중에서 가수분해에 의해 본 명세서에 기재된 모 화합물을 수득하기 위하여 체내에서 신속하게 변형된다. 일 실시형태에 있어서, 전구약물은 혈장 또는 혈 중에서 안정적일 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 전구약물은 본 명세서에 기재된 화합물의 표적화된 형태일 수 있다. 전구약물 화합물은 종종 포유류 유기체에서 가용성, 조직 적합성 또는 자연 방출이라고 하는 이점을 제공한다(문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7 9, 21 24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 전구약물의 논의는 문헌[Higuchi, T., *et al.*, A.C.S. Symposium 시리즈, Vol. 14]에서 그리고 문헌[Bioreversible 담체s in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 제공된다.

[0103] 용어 "전구약물"은, 이러한 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 경우 본 명세서에 기재된 활성 화합물을 생체내에 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함한다. 본 명세서에서 개시된 바와 같이, ADC를 포함하는 접합체는 본 명세서에 기재된 화합물의 이러한 전구약물이다. 본 명세서에 기재된 화합물의 전구약물은 본 명세서에 기재된 모 화합물에 통상적인 조작으로 또는 생체내에서 변형이 절단되도록 하는 방식으로 본 명세서에 기재된 화합물에 존재하는 작용기를 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 전구약물은, 본 명세서에 기재된 화합물의 전구약물이 포유동물 대상체에게 투여될 경우, 유리 하이드록시기, 유리 아미노기 또는 유리 머캡토기를 각각 형성하도록 절단되는 임의의 기에 하이드록시기, 아미노기 또는 머캡토기가 결합된 본 명세서에 기재된 화합물을 포함한다. 전구약물의 예는, 본 명세서에 기재된 화합물 내의 알코올 작용기의 아세테이트, 폼에이트 및 벤조에이트 유도체, 그리고 아민 작용기의 아마이드 유도체 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0104] 본 개시내용은 또한 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가진 원자에 의해 대체된 하나 이상의 원자를 가짐으로써 동위원소-표지되는 본 명세서에 기재된 모든 화합물을 포괄한다. 개시된 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 플루오린, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대, ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I 등을 포함한다. 이들 방사성표지된 화합물은, 예를 들어, 작용 부위 또는 모드, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 특징으로 함으로써, 화합물의 효과를 결정하거나 측정하는 것을 돕는데 유용하다. 본 명세서에 기재된 소정의 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 혼입하고 있는 것들은, 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉, ³H, 및 탄소-14, 즉, ¹⁴C는 혼입의 용이성 및 검출 준비 수단의 관점에서 이 목적을 위하여 특히 유용하다.

[0105] 중수소, 즉, ²H 등과 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 저감된 용량 요건으로 인한 소정의 치료적 이점을 제공할 수 있고, 따라서 몇몇 환경에서 바람직할 수 있다.

[0106] 양전자 방출 동위원소, 예컨대, ¹¹C, ¹⁸F, ¹⁵O 및 ¹³N 등으로의 치환은 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography: PET) 연구에 유용할 수 있다. 본 명세서에 기재된 동위원소-표지된 화합물은, 당업자에게 공지된 통상의 수법에 의해 또는 이전에 이용되던 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 이용해서 이하에 기술된 제조 및 실시예에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해서 일반적으로

제조될 수 있다.

[0107] 본 개시내용은 또한 개시된 화합물의 생체내 대사 산물을 포괄하는 것을 의미한다. 이러한 산물은 예를 들어, 주로 효소적 과정으로 인해 투여된 화합물의 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스터화 등으로부터 기인될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 그의 대사산물을 수득하는데 충분한 시간 동안 포유동물에게 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함하는 방법에 의해 생성된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 전형적으로 동물, 예컨대, 래트, 마우스, 기니픽, 원숭이 또는 인간에게 검출 가능한 용량으로 본 명세서에 기재된 방식성표지된 화합물을 투여하고, 충분한 시간 동안 대사를 일으키고, 그리고 소변, 혈액 또는 기타 생물학적 샘플로부터 그의 전환 산물을 단리시킴으로써 전형적으로 동정된다.

[0108] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "안정적인 화합물" 및 "안정적인 구조"는, 반응 화합물로부터의 유용한 순도의 정도로 단리를 유지하도록 충분히 강고한 화합물 및 효능있는 치료제로의 제형을 지칭한다.

[0109] 기타 정의

[0110] 본 명세서에서의 용어 "항체"는, 최광의의 의미로 사용되고, 그리고 무손상 단클론성 항체, 다클론성 항체, 적어도 2개의 무손상 항체로부터 형성된 다중특이적 항체(예컨대, 이중 특이적 항체) 및 항체 단편을, 이들이 목적으로 하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 구체적으로 포함한다. 용어 "항체"는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 기능적으로 활성인 부분, 즉, 관심 대상 표적 항원 또는 기의 일부를 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는 분자를 지칭한다. 본 명세서에서 개시된 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예컨대, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 부류(예컨대, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류일 수 있다. 면역글로불린은 임의의 종으로부터 유래될 수 있다. 일 양상에 있어서, 면역글로불린은 인간, 쥐, 또는 토끼 기원의 것이다. 다른 양상에 있어서, 항체는 다클론성, 단클론성, 다중 특이적(예컨대, 이중 특이적), 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 선형 항체, 단쇄 항체, 다이아바디, 맥시바디, 미니바디, Fv, Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab')₂ 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 항유전자형(anti-idiotypic: 항-Id) 항체, CDR 및 표적 항원에 면역특이적으로 결합하는 전술한 것들 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편이다.

[0111] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 상동성인 항체의 모집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하며, 즉, 상기 모집단을 포함하는 개별적인 항체는 미량으로 존재할 수 있는 가능한 천연-유래 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단클론성 항체는 중쇄 및/또는 경쇄가 특정 종으로부터 유래되거나 또는 특정 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내 대응하는 서열과 동일하거나 상동성이지만, 사슬(S)의 나머지가 다른 종으로부터 유래되거나 또는 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 항체 내의 대응하는 항체와 동일하거나 상동성일 뿐만 아니라 이러한 항체의 단편인 "키메라" 항체를 포함한다(예컨대, 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌[Morrison *et al.*, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855] 참조). 단클론성 항체는 또한 비인간 공급원으로부터의 완전 인간 불변 영역 및 CDR을 함유할 수 있는 인간화 항체를 포함한다.

[0112] "무손상" 항체는 항원-결합 가변 영역뿐만 아니라 경쇄 불변 영역(CL) 및 중쇄 불변 영역, C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함하는 것이다. 불변 영역은 천연 서열 불변 영역(예컨대, 인간 천연 서열 불변 영역) 또는 이의 아미노산 서열 변이일 수 있다.

[0113] 무손상 항체는 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인할 수 있는 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "효과기 기능"을 가질 수 있다. 항체 효과기 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존적 세포독성(CDC); Fc 수용체 결합; 항체-의존적 세포-매개된 세포독성(ADCC); 식균작용; 세포 표면 수용체(예컨대, B 세포 수용체; BCR)의 하향 조절 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 효과기 기능을 결여한다.

[0114] "항체 단편"은, 바람직하게는 항원-결합 또는 이의 가변 영역을 포함하는 무손상 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 다이아바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자; 맥시바디; 미니바디; 및 항체 단편(S)으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0115] "단리된" 항체는 그의 자연 환경의 성분으로부터 동정되고 단리되고/되거나 회수된 것이다. 그의 자연 환경의 오염 성분은 항체에 대한 진단적 또는 치료적 사용을 간섭하지 않는 물질이며, 그리고 효소, 호르몬, 및 기타 단백질성 또는 비단백질성 용질을 포함할 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 (1) 라우리 방법(Lowry method)에 의해 결정된 바 항체의 95중량% 초과, 바람직하게는, 99중량% 초과로, (2) 스피닝 컵 서열분석장치의

사용에 의한 내부 아미노산 서열 또는 N -말단의 적어도 15개의 잔기를 얻는데 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마씨 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 이용하는 환원 또는 비환원 조건 하에서 SDS-PAGE에 의한 동질성으로 정제될 것이다. 단리된 항체는 항체의 자연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 것이므로 재조합 세포 내에서 동소에 항체를 포함한다. 그러나 통상적으로 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 준비될 것이다.

- [0116] 관심 대상 항원과 "결합하는" 항체는, 항체가 항원을 발현하는 세포를 표적화하는데 유용하도록 충분한 친화도로 그 항원과 결합할 수 있는 것이다.
- [0117] "천연 서열" 폴리펩타이드는 자연으로부터 유래된 폴리펩타이드와 동일한 아미노산 서열을 가진 것이다. 이러한 천연 서열 폴리펩타이드는 자연으로부터 단리될 수 있거나, 또는 재조합 또는 합성 수단에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 천연 서열 폴리펩타이드는 천연-유래 인간 폴리펩타이드, 젓과 폴리펩타이드, 또는 임의의 다른 포유동물 종으로부터의 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0118] 용어 "세포내 대사산물"이란 본 명세서에 기재된 조성물에 대해서 세포 내부에서 대사 과정 또는 반응으로부터 얻어지는 화합물(예컨대, 항체 약물 접합체(ADC))을 지칭한다. 이 대사 과정 또는 반응은 본 대상 조성물 내의 하이드라존, 에스터 또는 아마이드 등과 같은 작용기의 가수분해 또는 본 대상 조성물의 펩타이드 링커의 단백질 분해 절단 등과 같은 효소 과정일 수 있다. ADC를 포함하는 접합체의 맥락에서, 세포내 대사산물은 (예컨대, 세포내 효소에 의해 ADC의 효소적 분해에 의해) 즉 세포내로 진입, 확산, 흡입 또는 수송 후 세포내에서 분리된 항체 및 유리 약물을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0119] ADC를 포함하는 접합체의 맥락에서, 용어 "세포내 절단된" 및 "세포내 절단"이란 본 명세서에 기재된 조성물에 대한 세포 내에서의 대사 과정 또는 반응을 지칭하며, 이에 따라서, 약물 모이어티(D)와 표적화 모이어티(T)(예컨대, 항체)간의 공유 부착, 예컨대, 링커(L)가 파괴되어, 세포 내부에서 (T)로부터 해리된 유리 약물로 된다. 일 실시형태에 있어서, 본 대상 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 세포내 대사산물(예컨대, T, T-L 단편, D-L 단편, 및 D)이다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 조성물의 절단 생성물인 조성물을 제공하며, 여기서 절단 생성물은 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 포함한다.
- [0120] 용어 "세포의 절단"은 본 명세서에 기재된 조성물에 대한 세포 외부에서의 대사 과정 또는 반응을 지칭하며, 이에 따라서, 약물 모이어티(D)와 표적화 모이어티(T)(예컨대, 항체) 간의 공유 부착, 예컨대, 링커(L)가 파괴되어, 세포 외부에서 (T)로부터 해리된 유리 약물로 된다. 일 실시형태에 있어서, 본 대상 조성물의 절단된 모이어티는 따라서 세포내 대사산물(예컨대, T, T-L 단편, D-L 단편 및 D)이며, 이것은 확산 및 세포 투과 또는 수송에 의해 세포내로 이동할 수 있다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 화학식 II의 조성물의 절단 생성물의 조성물을 제공하며, 이 절단 생성물은 화학식 I의 화합물의 조성물을 포함한다.
- [0121] "포유동물"은 인간 및 실험실 동물 및 애완 동물(예컨대, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼) 등과 같은 가축과 야생 동물 등과 같은 비가축 동물 둘 다를 포함한다.
- [0122] "임의적"(혹은 선택적) 또는 "임의로"란, 추후 기술되는 상황이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있고, 그리고 상기 기재는 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 발생하지 않은 경우를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 치환체가 치환될 수도 있고 치환되지 않을 수도 있음을 의미하며, 이 기재는 치환된 아릴 치환체 및 치환되지 않은 아릴 치환체 둘 다를 포함한다.
- [0123] "약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제"는, 제한 없이, 미국 식품의약관리국(FDA)(또는 다른 관할 구역의 다른 유사한 규제 기관)이 인간 또는 가축에 사용할 수 있다고 승인한, 임의의 보조제, 담체, 부형제, 활택제, 감미제, 희석제, 방부제, 염료/착색제, 향미 증강제, 계면 활성제, 습윤제, 분산제, 현탁화제, 안정제, 등장제, 용매 또는 유화제를 포함한다.
- [0124] "약제학적으로 허용가능한 염"은 산 부가염 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다.
- [0125] "약제학적으로 허용가능한 산 부가염"은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 염기의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 예컨대, 염산, 하이드로브로민산, 황산, 질산, 인산 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 무기 산, 및 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캠퍼산, 캠퍼-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 탄산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 폼산, 푸마르산, 갈락타르산, 젠티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루루론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글리세로인산, 글리콜산, 히프루산, 아이소부티르산, 락트산, 락토바이온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프

토산, 니코틴산, 올레산, 오르토산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 파이로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세바스산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오사이안산, p-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 운데실렌산 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아닌 유기산으로 형성되는 염들을 지칭한다.

[0126] "약제학적으로 허용가능한 염기 부가염"은, 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하는 것으로부터 제조된다. 무기 염기로부터 유래된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 무기 염은 암모늄, 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 유기 염기로부터 유래된 염은 1차, 2차 및 3차 아민의 염, 천연형의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환식 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대, 암모니아, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 다이에탄올아민, 에탄올아민, 데안올, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라바민, 콜린, 베타인, 베네타민, 벤자틴, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브로민, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 푸린, 피페라진, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 특히 바람직한 유기 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트라이메틸아민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

[0127] 종종 결정화는 본 명세서에 기재된 화합물의 용매화물을 생성한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은, 용어 "용매화물"은 본 명세서에 기재된 1개 이상의 화합물 분자를 1개 이상의 용매 분자와 함께 포함하는 응집체를 지칭한다. 용매는 물 일 수 있고, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은, 1수화물, 2수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 3수화물, 4수화물 등뿐만 아니라, 대응하는 용매화된 형태로서 존재할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물은 진정한 용매화물일 수 있는 한편, 다른 경우에, 본 명세서에 기재된 화합물은 단순히 외래성 물을 보유할 수 있거나, 또는 물 + 다른 외래성 용매의 혼합물일 수 있다.

[0128] "약제학적 조성물"은 포유동물, 예컨대, 인간에게 생물학적 활성 화합물의 전달을 위하여 당업계에서 일반적으로 허용되는 매질 및 본 명세서에 기재된 화합물의 제형을 지칭한다. 이러한 매질은 그에 대한 모든 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.

[0129] 본 명세서에서 치료될 장애의 비제한적인 예는, 양성 및 악성 종양; 백혈병 및 림프성 악성 종양, 특히 유방암, 난소암, 위암, 자궁내막암, 침샘암, 폐암, 신장암, 결장장, 갑상선암, 췌장암, 전립선암 또는 방광암; 신경원, 아교세포, 성상세포, 시상하부 및 기타 선계, 대식세포, 상피 세포, 간질 및 배반포 장애, 자가 면역 질환, 염증성 질환, 섬유증 및 감염성 질환을 포함한다. 본 조성물의 특징 및 특히 효력을 감안할 때, 본 명세서에 기재된 화합물이 표적 세포에 대한 세포 독성 또는 세포 독성 효과의 발휘가 요망되는 임의의 질환을 치료하는데 사용하기 위하여 지시될 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0130] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 조성물은 자가면역 질환을 치료하는데 사용된다. 자가면역 항체의 생산을 담당하는 세포의 항원에 대해 면역 특이적인 항체는 임의의 조직(예를 들어, 대학 과학자 또는 제넨테크사(Genentech)와 같은 회사)으로부터 획득될 수 있거나 당업계의 숙련자에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어, 화학적 합성 또는 재조합 발현 수법에 의해 생산될 수 있다. 다른 실시형태에 있어서, 자가면역 질환의 치료에 대해 면역특이적인 유용한 리간드 항체는 항-핵 항체; 항 ds DNA; 항 ss DNA, 항 카디오리핀 항체 IgM, IgG; 항 인지질 항체 IgM, IgG; 항체 SM 항체; 항 미토콘드리아 항체; 갑상선 항체; 마이크로솜 항체; 티로글로불린 항체; 항 SCL-70; 항-Jo; 항-U1RNP; 항-La/SSB; 항 SSA; 항 SSB; 항 페리탈(Perital) 세포 항체; 항 히스톤; 항 RNP; C-ANCA; P-ANCA; 항 동원체(Anti centromere); 항-피브릴라린, 및 항 GBM 항체를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 소정의 바람직한 실시형태에 있어서, 본 방법에 유용한 항체는, 활성화된 림프구 상에 발현되는 수용체 또는 수용체 복합체 둘 다에 결합할 수 있다.

[0131] 수용체 또는 수용체 복합체는 면역글로불린 유전자 슈퍼패밀리 구성원, TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원, 인터그린, 사이토카인 수용체, 케모카인 수용체, 구조적합성 단백질, 렉틴, 또는 보체 조절 단백질을 포함할 수 있다. 적절한 면역글로불린 슈퍼패밀리 구성원의 비제한적 예는 CD2, CD3, CD4, CD8, CD19, CD22, CD28, CD79, CD90, CD152/CTLA-4, PD-1 및 ICOS이다.

[0132] 적절한 TNF 수용체 슈퍼패밀리 구성원의 비제한적 예는 CD27, CD40, CD95/Fas, CD134/OX40, CD137/4-1BB, TNF-R1, TNFR-2, RANK, TACI, BCMA, 오스테오프로테게린 Apo2/TRAIL-R1, TRAIL-R2, TRAIL-R3, TRAIL-R4 및 APO-3이다. 적절한 인터그린의 비제한적 예는 CD11a, CD11b, CD11c, CD18, CD29, CD41, CD49a, CD49b, CD49c, CD49d,

CD49e, CD49f, CD103 및 CD104이다. 적절한 력틴의 비제한적 예는 C-형, S-형 및 I-형 력틴이다.

[0133] 일 실시형태에 있어서, 리간드는 자기면역 질환과 연관된 활성화 림프구에 결합하는 항체이다.

[0134] 면역 세포의 부적절한 활성을 특징으로 하고 본 명세서에 기재된 방법에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 면역 질환은, 예를 들어, 장애의 기초가 되는 과민 반응(들)의 유형(들)에 의해 분류될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 아나필락시스 반응, 세포독성(세포용해) 반응, 면역 복합 반응 또는 세포 매개 면역(cell-mediated immunity: CMI) 반응(지연형 과민증(delayed-type hypersensitivity: DTH) 반응이라고도 함)의 4가지 유형으로 분류된다(예컨대, 문헌[Fundamental Immunology (William E. Paul ed., Raven Press, N.Y., 3rd ed. 1993)] 참조).

[0135] 이러한 면역 질환의 구체적인 예는 하기를 포함한다: 류마티스성 관절염, 자가면역 탈수초성 질환(예컨대, 다발성 경화증, 알레르기성 뇌척수염), 내분비 안구병증, 포도막염, 전신성 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 그레이브 병, 사구체신염, 자가 면역성 간 장애, 염증성 장 질환(예컨대, 크론병), 아나필락시스, 알레르기 반응, 쇼그렌 증후군, 제1형 진성 당뇨병, 원발성 담즙성 경화증, 베게너 육아종증, 섬유근육통, 다발성 근염, 피부근염, 다발성 내분비 장애, 슈미트 증후군, 자가 면역 포도막염, 애디슨 병, 부신염, 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 자가면역 갑상선 질환, 악성 빈혈, 위선위축, 만성 간염, 루포이드 간염, 죽상 경화증, 아급성 피부 홍반성 루푸스, 부갑상선 기능 항진증, 드레슬러 증후군, 자가면역 저혈소판증, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 용혈성 빈혈, 천포창 천포증, 포진형 피부염, 원형 탈모증, 천포창, 경화증, 진행성 전신 경화증, CREST 증후군(석회증, 레이노 현상, 식도 운동 장애, 수지경화증 및 모세혈관확장증), 수컷 및 암컷 자가면역 불임증, 강직성 척추염, 궤양성 대장염, 혼합 결합 조직 질환, 결절성 다발 동맥염, 전신 괴사성 혈관염, 아토피성 피부염, 아토피성 비염, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 샤가스병, 유육종증, 류마티스 열, 천식, 재발성 유산, 항인지질 증후군, 농부폐, 다형 홍반, 심장절개후 증후군, 쿠싱 증후군, 자가 면역성 만성 활동성 간염, 조류 사육가 폐(bird-fancier's lung), 독성 표피 괴사, 알포트 증후군, 폐포염, 알리지성 폐포염, 섬유성 폐포염, 간질성 폐 질환, 결절성 홍반, 괴저성 농피증, 수혈 반응, 타카야스 동맥염, 류마티스성 다발근육통, 측두 동맥염, 주혈 흡충증, 거대세포 동맥염, 회충증, 아스페르길루스증, 샘터 증후군, 습진, 림프종 육아종증, 베체트 병, 캐플란 증후군, 카와사키 병, 탕기열, 뇌척수염, 심내막염, 심내막심근 섬유증, 안구내염, 장기 용기성 홍반(erythema elevatum et diutinum), 건선, 태아적아구증, 호산성 근막염, 술만 증후군(Shulman's syndrome), 펠티 증후군(Felty's syndrome), 필라리아증, 모양체염, 만성 모양체염, 홍채이색섬모체염, 푸시 모양체염(Fuch's cyclitis), IgA 신병증, 헤르노-셴라인 자반증(henoch-schonlein purpura), 이식편 대 숙주 질환, 이식 거부, 심근증, 이튼-램버트 증후군(Eaton-Lambert syndrome), 재발성 다발성 연골염, 저온 글로블린 혈증, 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 에반 증후군(Evan's syndrome) 및 자가면역성 생식선 부전. 따라서, 본 명세서에 기재된 방법은 B 림프구 장애(예컨대, 전신성 홍반성 루푸스, 굿파스처 증후군, 류마티스 관절염 및 제1형 당뇨병), Th1-림프구 장애(예컨대, 류마티스성 관절염, 다발성 경화증, 건선, 쇼그렌 증후군, 하시모토 갑상선염, 그레이브병, 원발성 담즙성 간경변증, 베게너 육아종증, 결핵 또는 급성 이식편 대 숙주 질환), 또는 Th2-림프구성 질환(예컨대, 아토피성 피부염, 전신성 홍반성 루푸스, 아토피성 천식, 비결막염, 알리지성 비염, 옴스 증후군(Omenn's syndrome), 전신성 경화증, 또는 만성 이식편 대 숙주 질환)의 치료를 포함한다. 일반적으로 수지상 세포와 연루되는 장애는 Th1-림프구의 장애 또는 Th2-림프구의 장애를 포함한다.

[0136] 소정의 실시형태에 있어서, 면역 장애는 활성화 T 세포를 포함할 수 있는 T 세포-매개성이다. ADC 또는 ADC 유도체는 이러한 활성화 T 세포를 결여하도록 치료될 수 있다.

[0137] 일 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 조성물은 섬유증을 치료하는데 이용될 수 있다. 섬유증은 전형적으로 염증 또는 손상의 결과로서 신체 내 많은 조직에서 발생할 수 있으며, 그 예는 하기를 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다: 폐, 폐 섬유증, 특발성 폐 섬유증, 낭포성 섬유증; 간, 간경변증; 심장, 심내막심근 섬유증, 진구성 심근경색증, 심방 섬유증; 기타, 종격 섬유증(종격의 연조직), 골수섬유증(골수), 후복막 섬유증(후복막의 연조직), 진행성 거대 섬유증(폐); 석탄 노동자의 진폐증의 합병증, 신원발성 전신 섬유증(피부), 크론병(장), 켈로이드(피부), 경피증/전신 경화증(피부, 폐), 관절 섬유증(무릎 관절, 어깨 관절, 기타 관절), 페이로니병(음경), 듀프이트렌구축(Dupuytren's contracture)(손, 손가락) 및 몇가지 형태의 오십견(어깨).

[0138] 감염성 질환에 관하여, 본 명세서에 기재된 조성물은 특정 감염성 제제 또는 병원체에 직접 사용될 수 있거나 또는 감염성 제제 또는 병원균을 내포하거나 달리 제공하는 숙주 세포에 세포증식억제성 또는 세포독성 효과를 발휘하는데 사용될 수 있다.

- [0139] "유효량" 또는 "치료적 유효량"은 포유동물, 바람직하게는, 인간에게 투여될 경우에, 하기에 정의된 바와 같이 특정 적응증(예를 들어, 포유동물, 바람직하게는 인간의 암 또는 종양 세포)을 치료하기에 충분한 본 명세서에 기재된 화합물의 양을 지칭한다. "치료적 유효량"을 구성하는 본 명세서에 기재된 화합물의 양은, 화합물, 병태 및 그의 중증도, 투여 방식 및 치료될 포유동물의 연령에 따라서 달라질 것이지만, 당업자의 지식 및 본 개시내용과 관련하여 당업자에 의해 통상적으로 결정될 수 있다.
- [0140] 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 "치료하는" 또는 "치료"는 관심 대상 질환 또는 병태를 가진 포유동물, 바람직하게는, 인간에서 관심 대상 질환 또는 병태의 치료를 포함하며, 이는 하기를 포함한다:
- [0141] (i) 특히 포유동물이 병태에 걸리기 쉽지만 아직 그러한 병태를 가진 것으로 진단받은 적이 없는 경우, 포유동물에서 질환 또는 병태가 발생하는 것을 예방하는 것;
- [0142] (ii) 질환 또는 병태를 저해하는 것, 즉, 그의 발달을 저지하는 것;
- [0143] (iii) 질환 또는 병태를 완화시키는 것, 즉, 질환 또는 병태의 퇴행을 일으키는 것; 또는
- [0144] (iv) 질환 또는 병태에 기인하는 증상을 완화시키는 것, 즉, 기저 질환 또는 병태를 해소하는 일 없이 통증을 완화시키는 것.
- [0145] 암 치료에 관하여 치료적 유효량의 화합물은 암 세포의 수를 감소시킬 수 있고/있거나; 종양 크기를 줄일 수 있고/있거나; 말초 기관으로의 암세포 침윤을 저해(즉, 어느 정도 느리게 하고 바람직하게는 중지)시킬 수 있고/있거나; 종양 전이를 저해(즉, 어느 정도 느리게 하고 바람직하게는 중지)시키고/시키거나; 종양 성장을 어느 정도 저해하고/하거나; 생존 시간을 증가시킬 수 있고/있거나; 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도 완화시킬 수 있다. 약물이 기존의 암세포를 성장 및/또는 사멸시키는 것을 예방할 수 있는 정도로, 이것은 세포증식 억제성 및/또는 세포 독성일 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 세포독성이다. 암 요법의 경우, 효능은, 예를 들어, 질환 진행까지의 시간(time to disease progression: TTP)을 평가하고/하거나 응답률(response rate: RR)을 결정함으로써 측정될 수 있다.
- [0146] 달성하고자 하는 특정 결과에 관하여 "유효량"은 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 예를 들어, 암 세포의 사멸과 관련하여 언급될 경우 약물의 "유효량"은 사멸 효과를 발생시키기에 충분한 약물의 양을 지칭한다.
- [0147] 현재 개시된 화합물을 이용해서 치료하기 위하여 상정되는 고형 종양은, 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관 내피 육종, 활막종, 중피종, 유잉 종양(Ewing's tumor), 윤활종, 중피종, 유잉 종양, 평활근 육종, 횡문근 육종, 결장암, 결장 직장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암(예컨대, 위장암), 구강암, 비강암, 인후암, (예컨대, 폐의) 편평세포 암종, 기저세포 암종, (예컨대, 폐의) 선암종, 한선암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암종, 남성 선암종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간암 담관 암종, 융모 암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름 종양(Wilms' tumor), 자궁 경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐암, 방광암, 폐암, 비소세포 폐암, 상피 암종, 신경교종, 교모세포종, 다형성 성상세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체부종양, 혈관모세포종, 청신경종, 췌지교종, 뇌수막종, 피부암, 흑색종, 신경모세포종 및 망막모세포종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 현재 개시된 화합물을 이용해서 치료하기 위하여 상정되는 혈액-매개 암은 급성 림프구성 백혈병 "ALL", 급성 림프구성 B-세포 백혈병, 급성 림프구성 T-세포 백혈병, 급성 골수성 백혈병 "AML", 급성 전골수구성 백혈병 "APL", 급성 단핵구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거대핵 모세포성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수구성 백혈병 "CML", 만성 림프구성 백혈병 "CLL", 모발 세포 백혈병, 및 다발성 골수종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 현재 개시된 화합물을 이용해서 치료하기 위하여 상정되는 급성 및 만성 백혈병은 림프구성, 골수성, 림프구성 및 골수구성 백혈병을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 현재 개시된 화합물을 이용해서 치료하기 위하여 상정되는 림프종은 호지킨병, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄 질환 및 림프관성 증가증을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 현재 개시된 화합물을 이용해서 치료하기 위하여 상정되는 기타 암은 복막암, 간세포암, 간암, 타액암, 외음부암, 갑상선암, 음경암, 항문암, 두경부암, 신장 세포 암종, 급성 역형성 대세포 암종 및 피부 역형성 대세포 암종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0148] 종양, 전이 또는 미조절 또는 원치 않는 세포 성장을 특징으로 하는 기타 질환 또는 장애를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 암은 현재 개시된 화합물의 투여에 의해 치료되거나 예방될 수 있다.
- [0149] 다른 실시형태에 있어서, 추가의 치료방법과 병용하여 본 명세서에 개시된 유효량의 화합물을 이를 필요로 하는

환자에게 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에 있어서, 추가의 치료 방법은, 화학요법제에 의한 치료를 포함한다. 일 실시형태에 있어서, 화학요법제는 불응성(refractory)인 것으로 확인되지 않은 암의 치료에 이용된다. 다른 실시형태에 있어서, 화학요법제는 불응성인 것으로 확인된 암의 치료에 이용된다. 본 명세서에 기재된 화합물은 화학요법제 전에, 후에 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0150] 일 실시형태에 있어서, 추가의 치료 방법은 방사선 요법이다. 본 명세서에 기재된 화합물은 방사선 전에, 후에 또는 동시에 투여될 수 있다.

[0151] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 암에 대해서 수술을 받았거나 받을 것인 환자에게 투여될 수 있다.

[0152] 특정 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물은 화학요법제와 또는 방사선 요법과 동시에 투여된다. 다른 특정 실시형태에 있어서, 화학요법제 또는 방사선 요법은, 일 양상에 있어서, 본 명세서에 기재된 화합물의 투여 적어도 1시간, 5시간, 12시간, 1일, 1주, 1개월 전에 혹은 후에, 추가의 양상에 있어서 본 명세서에 기재된 화합물의 투여 전 또는 후 수개월(예컨대, 3개월까지)에 투여된다.

[0153] 화학요법제는 일련의 기간에 걸쳐서 투여될 수 있다. 본 명세서에서 열거된 또는 다르게는 당업계에 공지된 화학요법제의 임의의 하나 또는 조합이 투여될 수 있다. 방사선에 관하여, 임의의 방사선 요법 프로토콜은 치료 중인 암의 종류에 따라서 사용될 수 있다. 예를 들어, 제한되지 않지만, x-선 방사선이 투여될 수 있고; 특히, 고-에너지 메가볼트(1 MeV 에너지보다 큰 방사선)가 깊은 종양에 대해서 이용될 수 있고, 전자빔이나 오쏘볼트 x-선 방사선은 피부암에 대해서 이용될 수 있다. 감마선 방출 방사선동위원소, 예컨대, 라듐, 코발트 및 기타 원소의 방사성 동위원소가 또한 투여될 수 있다.

[0154] 또한, 본 명세서에 기재된 화합물에 의한 암의 치료 방법은 화학요법 또는 방사선 요법이 강한 독성이 입증되었거나 입증할 수 있는 화학 요법 또는 방사선 요법의 대안으로서 제공되며, 예컨대, 치료 중인 대상에 대해서 용인될 수 없거나 견딜 수 없는 부작용을 초래한다. 또한, 본 명세서에 기재된 화합물에 의한 암의 치료 방법은 수술이 치료 중인 대상에 대해서 입증되었거나 입증할 수 있는 수술의 대안으로서 제공된다.

[0155] 본 명세서에 기재된 화합물은 또한 예컨대, 백혈병 및 림프종을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 특정 암의 치료, 예컨대, 자가 줄기 세포 이식과 연루된 치료에 대해서, 시험관내 또는 생체의 방식으로 사용될 수 있다. 이것은 동물의자가 조혈모세포가 수확되고 모든 암세포가 제거되는 다단계 과정을 포함할 수 있으며, 동물의 잔존 골수 세포 집단은 이어서 고선량 방사선 치료를 수반하거나 수반하는 일 없이 본 명세서에 기재된 화합물의 고용량 투여를 통해 박멸되고, 그 줄기 세포 이식편은 다시 동물에게 주입된다. 지지 요법은 골수 기능이 회복되어 동물이 회복되는 동안 제공된다.

[0156] 암을 치료하기 위한 방법은 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물 및 항암제인 다른 치료제를 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 더 포함한다. 적절한 항암제는, 메토크세이트, 탁솔, L-아스파라기나제, 머캅토프린, 티오구아닌, 하이드록시유레아, 시타라빈, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 나이트로소유레아, 시스플라틴, 카보플라틴, 미토마이신, 다카바진, 프로카비진, 토포테칸, 질소 머스타드, 사이톡산, 에토포사이드, 5-플루오로우라실, BCNU, 이리노테칸, 캄프토테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 악티노마이신 D, 닥티노마이신, 폴리카마이신, 미톡산트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0157] 화학요법제의 다른 예는 알킬화제, 예컨대, 티오테파 및 사이톡산(CYTOXAN)(등록상표) 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대, 부셀판, 트레셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대, 벤조도파, 카보쿠온(carboquone), 메투레도파 및 유레도파; 에틸렌이민 및 메틸라멜라민, 예컨대, 알드레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포라마이드, 트라이에틸렌티오포스포라마이드 및 트라이메틸올멜라민; TLK 286(텔시타(TELCYTA)(상표명); 아세토제닌(특히 불라타신 및 불라타시논); 델타-9-테트라하이드로칸나비놀(드로나비놀, 마리놀(MARINOL)(등록상표); 베타-라파론; 라파콜; 콜히친; 베툴린산; 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸(히캄틴(HYCAMTIN)(등록상표), CPT-11(이리노테칸, 캄토사르(CAMPTOSAR)(등록상표), 아세틸캄프토테신, 스코폴렉틴 및 9-아미노캄프토테신을 포함함); 브로스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(그의 아돌젤레신, 카젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 포도필로톡신; 포도필린산; 테니포사이드; 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 둘라스타틴; 두오카마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘뤼테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕타인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대, 클로람부실, 클로르나파진, 콜로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드, 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비신, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드, 및 유라실 머스타드; 트리아아진, 예컨대,

데카바진; 나이트로소유레아, 예컨대, 카무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라니무스틴; 에피도포스틴, 예컨대, 에토포사이드, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토테신 오르크리스나톨(camptothecin orcrisnatol); 비스포스포네이트, 예컨대, 클로드로네이트; 항생제, 예컨대, 에네딘 항생제(예컨대, 칼리키아미신, 특히 칼리키아미신 감마1I 및 칼리키아미신 오메가1(예컨대, 문헌[Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조) 및 안트라사이클린, 예컨대, 안나마이신, AD 32, 알카루비신, 다우노루비신, 텍스라족산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, KRN5500, 메노가릴, 다인미신, 예컨대, 다인미신 A, 에스퍼라미신, 네오카지노스타틴 발색단 관련된 색소단백질 엔다인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신(예컨대, A2 및 B2), 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)(등록상표) 독소루비신(몰폴리노-독소루비신, 사이아노몰폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 리포숨 독소루비신, 및 데옥시독소루비신을 포함함), 예소루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대, 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포토피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니맥스, 지노스타틴, 및 조루비신; 광역동 치료, 예컨대, 베르토포르핀(BPD-MA), 프탈로사이아닌, 광증감제 Pc4, 및 데메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA); 엽산 유사체, 예컨대, 데노프테린, 프테롭테린, 및 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대, 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대, 안시타빈, 아자티시딘, 6-아자우리딘, 카모퍼(carmofur), 시타라빈, 사이토신 아라비노사이드, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈 및 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대, 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄 및 테스톨락톤; 항아드레날, 예컨대, 아미노글루테티미드, 미톡산 및 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대, 폴린산(류코보린); 아세글라톤; 항엽산 항신생물제, 예컨대, 알림타(ALIMTA)(등록상표) LY231514 페메트렉세드, 다이하이드로폴레이트 환원효소 저해제, 예컨대, 메토티렉세이트 및 트라이메트렉세이트; 항대사산물, 예컨대, 5-플루오로유라실(5-FU) 및 이의 전구약물, 예컨대, UFT, S-1 및 카페시타빈, 플록수리딘, 독시플루리딘 및 라티트렉세드; 및 티미딜레이트 합성효소 저해제 및 글리신아마이드 리보뉴클레오타이드 폼일 전이효소 저해제, 예컨대, 라티트렉세드(토무덱스(TOMUDEX)(등록상표) TDX); 다이하이드로피리미딘 탈수소효소의 저해제, 예컨대, 에닐유라실; 알도포스파마이드 글리코사이드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라뷰실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 다이아지쿠온(diaziquone); 엘포르미틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 나이트레이트; 하이드록시유레아; 렌티난; 로니다인; 마이탄시노이드, 예컨대, 마이탄신 미 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸하이드라자이드; 프로카바진; PSK(등록상표) 다당류 복합체(JHS 내추럴 프로덕츠사(JHS Natural Products), 오레곤주의 유진시에 소재); 라족산; 리족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트라이아지쿠온; 2,2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(특히 T-2 독신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(엘디신(ELDISINE)(등록상표), 필데신(FILDESIN)(등록상표)); 다카바진; 마노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 톡소이드 및 탁산, 예컨대, 탁솔(등록상표) 파클리탁셀(브리스톨-메이어스 스킵 온콜로지사(Bristol-Myers Squibb Oncology), 뉴저지주의 프린스턴시에 소재), 아브락산(ABRAXANE)(상표명) 크레모퍼-무함유, 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(아메리칸 파마슈티컬 파트너즈(American Pharmaceutical Partners), 일리노이주의 샴버그에 소재), 및 탁소테레(TAXOTERE)(등록상표) 도세탁셀(론-파울렌 로레아(Rhone-Poulenc Rorer), 프랑스 앙포니에 소재); 클로람부실; 겐시타빈(겐자르(GEMZAR)(등록상표)); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 백금; 백금 유사체 또는 백금계 유사체, 예컨대, 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴(벨반(VELBAN)(등록상표)); 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴(온코빈(ONCOVIN)(등록상표)); 빈카알칼로이드; 빈노렐빈(나벨빈(NAVELBINE)(등록상표)); 벨케이드; 레블리미드; 탈리도마이드; IMiD3; 로바스타틴; 베라파밀; 탐사가르긴; 1-메틸-4-페닐피리디늄; 세포 주기 저해제, 예컨대, 스타우로스포린; 노바트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 미톡산트론; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 토포아이스머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 비타민 D3 유사체, 예컨대, EB 1089, CB 1093 및 KH 1060; 레티노이드, 예컨대, 레티노산; 전술한 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용가능한 염, 산 또는 유도체뿐만 아니라; 사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 병용 요법의 약칭인 CHOP, 및 5-FU 및 류코보린과 병용하여 옥살리플라틴(엘록산틴(ELOXATIN)(상표명))에 의한 치료 요법에 대한 약칭인 FOLFOX 등과 같은 전술한 것들의 2종 이상의 조합을 포함한다.

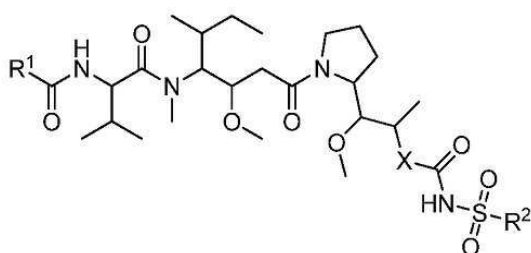
[0158]

종양에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 저해하도록 작용하는 항호르몬제는, 예컨대, 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM), 예를 들어, 타목시펜(놀바덱스(NOLVADEX)(등록상표) 타목시펜을 포함함), 랄록

시펜, 메가스트롤, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트라이옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)(등록상표) 토레미펜; 부신에서 에스트로겐 생산을 조절하는, 효소 아로마타제를 저해하는 아로마타제 저해제, 예를 들어, 4(5)-이미다졸s, 아미노글루테티미드, 메가제(MEGASE)(등록상표) 메게스트롤 아세테이트, 아로마신(AROMASIN)(등록상표) 엑세메스탄, 포르메스타니(formestane), 파드로졸 리비소르(RIVISOR)(등록상표) 보로졸, 페마라(FEMARA)(등록상표) 레트로졸 및 아리미덱스(ARIMIDEX)(등록상표) 아나스트로졸; 및 항안드로겐, 예컨대, 플루타마이드, 바이칼루타마이드, 닐루타마이드, 바이칼루타마이드, 류프플라이드 및 고세렐린; 뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 이상 세포 증식과 연루된 신호전달 경로에서의 유전자의 발현을 저해하는 것들, 예를 들어, PKC-알파, Raf, H-Ras, 및 표피 성장인자 수용체(EGF-R); 백신, 예컨대, 유전자 치료 백신, 예를 들어, 알로벡틴(ALLOVECTIN)(등록상표) 백신, 류벡틴(LEUVECTIN)(등록상표) 백신, 및 박시드(VAXID)(등록상표) 백신; 프롤루킨(PROLEUKIN)(등록상표) rIL-2; 루르토테칸(LURTOTECAN)(등록상표) 토포아이소머라제 1 저해제; 아바렐릭스(ABARELIX)(등록상표) rmRH; 및 전술한 것들 중 임의의 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 또는 유도체.

[0159] 신규한 화합물

[0160] 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



I

[0161]

[0162] 식 중,

[0163] R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복사아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0164] R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)$ -이고;

[0165] R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0166] R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0167] R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0168] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0169] R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0170] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬,

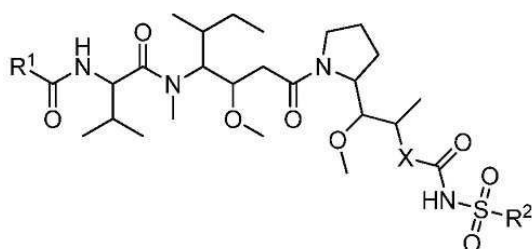
C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0171] X는 -C(O)NHCH(CH₂R³)-이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0172] R³은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0173] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, X가 -C(O)NHCH(CH₂Ph)-인 경우, R²는 에틸, 아이소프로필, n-부틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0174] 또한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



I

[0175]

[0176] 식 중,

[0177] R¹은 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 구아니디노, 할로, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0178] R¹은 R^aR^bNCH(R^c)-이고;

[0179] R^a는 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며;

[0180] R^b는 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고

[0181] R^c는 R^d-C(CH₃)₂-이며; 그리고

[0182] R^d는 H, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C₁-C₄ 아실티오, C₂-C₄ 알켄일, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 알킬옥시, 아미노, 아미노-C₁-C₄ 알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시-C₁-C₄ 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C₂-C₄ 알켄일, C₁-C₄ 알킬아미노 및 C₁-C₄ 알킬옥시는 C₁-C₄ 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0183] R^b와 R^c는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0184] R²는 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드,

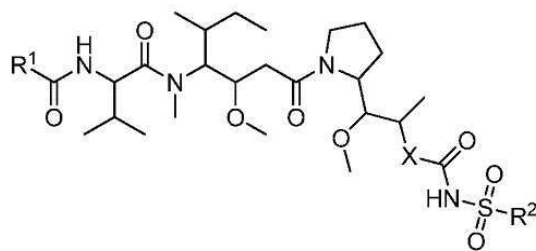
카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0185] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0186] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0187] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, X가 $-C(O)NHCH(CH_2Ph)-$ 인 경우, R^2 는 메틸, 에틸, 아이소프로필, n-부틸, 사이클로프로필 및 페닐 이외의 것이다.

[0188] 또한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



I

[0189]

[0190] 식 중,

[0191] R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0192] R^1 은 $R^aR^bNCH(R^c)-$ 이고;

[0193] R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0194] R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0195] R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2-$ 이며; 그리고

[0196] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 더 임의로 치환되거나; 또는

[0197] R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0198] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티

오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0199] X는 존재하지 않는다.

[0200] 가변적인 R¹

[0201] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 카복실, 카복스아마이드, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 구아니디노, 할로, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0202] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C₁-C₆ 알킬 및 할로로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0203] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로펜틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 및 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일로부터 선택된다.

[0204] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로펜틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택된다.

[0205] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필이다.

[0206] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이다.

[0207] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-아미노사이클로펜틸이다.

[0208] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-아미노사이클로프로필이다.

[0209] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 4-아미노페닐이다.

[0210] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 2-아미노프로판-2-일이다.

[0211] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-아미노사이클로헥실이다.

[0212] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 3-아미노옥세탄-3-일이다.

[0213] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 2-(메틸아미노)프로판-2-일이다.

[0214] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 1-아미노-2-메틸프로판-2-일이다.

[0215] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 2-메틸피롤리딘-2-일이다.

[0216] 몇몇 실시형태에 있어서, R¹은 2-아미노-3-메틸부탄-2-일이다.

- [0217] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-아미노부탄-2-일이다.
- [0218] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일이다.
- [0219] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 1-메틸피페리딘-2-일이다.
- [0220] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 3-플루오로피롤리딘-3-일이다.
- [0221] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이다.
- [0222] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 (*R*)-1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필이다.
- [0223] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 (*R*)-2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이다.
- [0224] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)$ -이다.
- [0225] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필이다.
- [0226] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 1-아이소프로필피페리딘-2-일이다.
- [0227] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일이다.
- [0228] 몇몇 실시형태에 있어서, R^1 은 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일이다.
- [0229] **가변적인 R^a**
- [0230] 몇몇 실시형태에 있어서, R^a 는 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택되며;
- [0231] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 는 H, 메틸 및 아이소프로필로부터 선택된다.
- [0232] 몇몇 실시형태에 있어서, R^c 는 H이다.
- [0233] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 메틸이다.
- [0234] 몇몇 실시형태에 있어서, R^e 는 아이소프로필이다.
- [0235] **가변적인 R^b**
- [0236] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 는 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0237] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 는 메틸이다.
- [0238] **가변적인 R^c**
- [0239] 몇몇 실시형태에 있어서, R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2$ -이다.
- [0240] **가변적인 R^d**
- [0241] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 아릴, C_3 - C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1 - C_4 아실티오, C_2 - C_4 알켄일, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1 - C_4 알킬, 할로, C_1 - C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1 - C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되되, C_2 - C_4 알켄일, C_1 - C_4 알킬아미노 및 C_1 - C_4 알킬옥시는 C_1 - C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 더 치환된다.

- [0242] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 아릴, C_3 - C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1 - C_4 아실티오, C_2 - C_4 알켄일, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_4 알킬아미노, C_1 - C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1 - C_4 알킬, 할로, C_1 - C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1 - C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2 - C_4 알켄일, C_1 - C_4 알킬아미노 및 C_1 - C_4 알킬옥시는 *p*-톨릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 더 치환된다.
- [0243] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 아릴, C_3 - C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 (2-하이드록시에틸)아미노, (2-머캅토에틸)아미노, 2-(아세틸티오)에톡시, 2-아미노에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-머캅토에톡시, 3-메톡시, 4-메틸스타이릴, 아미노, 아미노메틸, 클로로, 플루오로, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메틸, 티오, 트라이플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0244] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 사이클로헥실, 1*H*-인돌-3-일, 페닐 및 티엔-2-일로부터 선택되고, 이들의 각각은 (2-하이드록시에틸)아미노, (2-머캅토에틸)아미노, 2-(아세틸티오)에톡시, 2-아미노에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-머캅토에톡시, 3-메톡시, 4-메틸스타이릴, 아미노, 아미노메틸, 클로로, 플루오로, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메틸, 티오 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0245] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 1*H*-인돌-3-일, 1-메틸-1*H*-인돌-3-일, 2-메톡시페닐, 3-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 3-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 3-(2-(아세틸티오)에톡시)페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 3-(2-머캅토에톡시)페닐, 3-(4-메틸스타이릴)페닐, 3-(아미노메틸)페닐, 3-(하이드록시메틸)페닐, 3-하이드록시페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이메틸페닐, 3-아미노페닐, 3-클로로페닐, 3-머캅토페닐, 3-메톡시페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 4-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 4-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 4-(2-(아세틸티오)에톡시)페닐, 4-(2-아미노에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-머캅토에톡시)페닐, 4-(아미노메틸)페닐, 4-(하이드록시메틸)페닐, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 4-머캅토페닐, 4-메톡시페닐, 사이클로헥실, 티엔-2-일, *m*-톨릴 및 페닐로부터 선택된다.
- [0246] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 H, 1*H*-인돌-3-일, 1-메틸-1*H*-인돌-3-일, 2-메톡시페닐, 3-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 3-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 3-(2-머캅토에톡시)페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이메틸페닐, 3-클로로페닐, 3-머캅토페닐, 3-메톡시페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 4-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 4-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 4-4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-머캅토에톡시)페닐, 4-머캅토페닐, 4-메톡시페닐, 사이클로헥실, 티엔-2-일, *m*-톨릴 및 페닐로부터 선택된다.
- [0247] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 페닐이다.
- [0248] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 1*H*-인돌-3-일이다.
- [0249] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 1-메틸-1*H*-인돌-3-일이다.
- [0250] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 2-메톡시페닐이다.
- [0251] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐이다.
- [0252] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-((2-머캅토에틸)아미노)페닐이다.
- [0253] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-(2-하이드록시에톡시)페닐이다.
- [0254] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-(2-머캅토에톡시)페닐이다.
- [0255] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3,5-다이플루오로페닐이다.
- [0256] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3,5-다이메틸페닐이다.
- [0257] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-클로로페닐이다.

- [0258] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-머캅토펜일이다.
- [0259] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-메톡시페닐이다.
- [0260] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 3-트라이플루오로메틸페닐이다.
- [0261] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐이다.
- [0262] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4-((2-머캅토펜일)아미노)페닐이다.
- [0263] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4- 4-(2-하이드록시에톡시)페닐이다.
- [0264] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4-(2-머캅토펜일)페닐이다.
- [0265] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4-머캅토펜일이다.
- [0266] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 4-메톡시페닐이다.
- [0267] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 사이클로헥실이다.
- [0268] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 티엔-2-일이다.
- [0269] 몇몇 실시형태에 있어서, R^d 는 *m*-톨릴이다.
- [0270] **가변적인 R^2**
- [0271] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0272] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 아미노, 아미노메틸, 브로모, *tert*-뷰틸, 카복스아마이드, 카복실, 클로로, 사이아노, 에틸, 플루오로, 하이드록시, 아이소프로필, 메톡시, 메틸, 나이트로, 페닐, 티오, 티오메틸, 트라이플루오로메톡시, 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0273] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 벤질, 사이클로헥실, 에틸, 헥산-2-일, 메틸, 나프탈렌-2-일, 피페리딘-1-일, 페닐, 프로필, 피리딘-3-일 및 티엔-2-일로부터 선택되며, 각각은 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 아미노, 아미노메틸, 브로모, *tert*-뷰틸, 카복스아마이드, 카복실, 클로로, 사이아노, 에틸, 플루오로, 하이드록시, 아이소프로필, 메톡시, 메틸, 나이트로, 페닐, 티오, 티오메틸, 트라이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0274] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 벤질, 사이클로헥실, 에틸, 헥산-2-일, 나프탈렌-2-일, 피페리딘-1-일, 페닐, 프로필, 피리딘-3-일 및 티엔-2-일로부터 선택되며, 각각은 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 아미노, 아미노메틸, 브로모, *tert*-뷰틸, 카복스아마이드, 카복실, 클로로, 사이아노, 에틸, 플루오로, 하이드록시, 아이소프로필, 메톡시, 메틸, 나이트로, 페닐, 티오, 티오메틸, 트라이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0275] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토펜일, 2-머캅토펜일, 4-(머캅토펜일)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡

시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.

[0276] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택된다.

[0277] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 아릴 및 아릴-C₁-C₆ 알킬로부터 선택되되, 각각은 아미노 및 아미노-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0278] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐 및 벤질로부터 선택된다.

[0279] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질이다.

[0280] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(아미노메틸)벤질이다.

[0281] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(아미노메틸)페닐이다.

[0282] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노페닐이다.

[0283] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 벤질이다.

[0284] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-머캅토프로필이다.

[0285] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-머캅토에틸이다.

[0286] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(머캅토메틸)페닐이다.

[0287] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 *p*-톨릴이다.

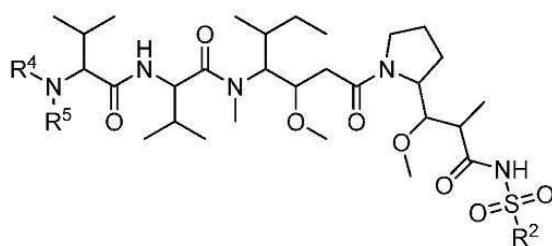
[0288] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2,4,6-트라이메틸페닐이다.

- [0289] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(트라이플루오로메톡시)페닐이다.
- [0290] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2,4,6-트라이아이소프로필페닐이다.
- [0291] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-*tert*-부틸페닐이다.
- [0292] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-클로로페닐이다.
- [0293] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-사이아노페닐이다.
- [0294] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-나이트로페닐이다.
- [0295] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-메톡시-2-나이트로페닐이다.
- [0296] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐이다.
- [0297] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-메톡시페닐이다.
- [0298] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 페닐이다.
- [0299] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-플루오로벤질이다.
- [0300] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 피페리딘-1-일이다.
- [0301] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 σ -톨릴이다.
- [0302] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-브로모페닐이다.
- [0303] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 나프탈렌-2-일이다.
- [0304] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-메톡시카보닐페닐이다.
- [0305] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 -(트라이플루오로메틸)벤질이다.
- [0306] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 헥산-2-일이다.
- [0307] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-메톡시에틸이다.
- [0308] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 사이클로펜틸메틸이다.
- [0309] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 사이클로헥실이다.
- [0310] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 피리딘-3-일메틸이다.
- [0311] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-카복시페닐이다.
- [0312] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-아미노페닐이다.
- [0313] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 피리딘-3-일이다.
- [0314] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 티엔-2-일이다.
- [0315] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-하이드록시페닐이다.
- [0316] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질이다.

- [0317] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐이다.
- [0318] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-메틸벤질이다.
- [0319] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-나이트로벤질이다.
- [0320] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-클로로벤질이다.
- [0321] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 페네틸이다.
- [0322] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-브로모벤질이다.
- [0323] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-사이아노벤질이다.
- [0324] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-나이트로벤질이다.
- [0325] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-*tert*-뷰틸벤질이다.
- [0326] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-나이트로벤질이다.
- [0327] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 -나이트로페네틸이다.
- [0328] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐이다.
- [0329] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-아미노페닐이다.
- [0330] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 [1,1'-바이페닐]-4-일이다.
- [0331] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일이다.
- [0332] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-플루오로벤질이다.
- [0333] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-(트라이플루오로메틸)벤질이다.
- [0334] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-(트라이플루오로메톡시)벤질이다.
- [0335] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3,4-다이클로로벤질이다.
- [0336] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 2-사이아노벤질이다.
- [0337] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 3-클로로벤질이다.
- [0338] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-2-에틸페닐이다.
- [0339] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐이다.
- [0340] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-2,3-다이메틸페닐이다.
- [0341] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일이다.
- [0342] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-3-메틸페닐이다.
- [0343] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-3-플루오로페닐이다.
- [0344] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-3-에틸페닐이다.

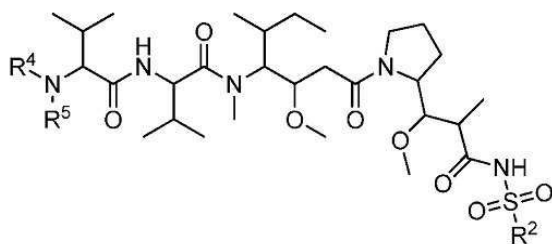
- [0345] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐이다.
- [0346] 몇몇 실시형태에 있어서, R^2 는 4-(메톡시카보닐)페닐이다.
- [0347] **가변적인 R^3**
- [0348] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3 - C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.
- [0349] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.
- [0350] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 1*H*-인돌-3-일이다.
- [0351] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-아미노페닐이다.
- [0352] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 4-하이드록시페닐이다.
- [0353] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 5-하이드록시피리딘-2-일이다.
- [0354] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 사이클로헥실이다.
- [0355] 몇몇 실시형태에 있어서, R^3 은 페닐이다.
- [0356] **가변적인 R^4**
- [0357] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다.
- [0358] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H이다.
- [0359] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0360] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 메틸이다.
- [0361] **가변적인 R^5**
- [0362] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다.
- [0363] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 H이다.
- [0364] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 C_1 - C_6 알킬이다.
- [0365] 몇몇 실시형태에 있어서, R^5 는 메틸이다.
- [0366] **가변적인 X**
- [0367] 몇몇 실시형태에 있어서, X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않는다.
- [0368] 몇몇 실시형태에 있어서, X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이다.
- [0369] 몇몇 실시형태에 있어서, X는 존재하지 않는다.
- [0370] **특정 조합**

- [0371] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고 R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2$ -이다.
- [0372] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성한다.
- [0373] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 피롤리딘다이일, 피페리딘다이일, 및 아제판일다이일로부터 선택된 헤테로사이클릴다이일을 형성한다.
- [0374] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 피롤리딘다이일을 형성한다.
- [0375] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 피페리딘다이일을 형성한다.
- [0376] 몇몇 실시형태에 있어서, R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 아제판일다이일을 형성한다.
- [0377] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.
- [0378] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0379] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 및 R^5 는 각각 메틸이다.
- [0380] 몇몇 실시형태에 있어서, R^4 는 H이고 그리고 R^5 는 메틸이다.
- [0381] 하기 화학식 Ia의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 또한 제공된다:



Ia

- [0382]
- [0383] 식 중,
- [0384] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고
- [0385] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.
- [0386] 또한 화학식 Ia의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ia

[0387]

[0388]

식 중,

[0389]

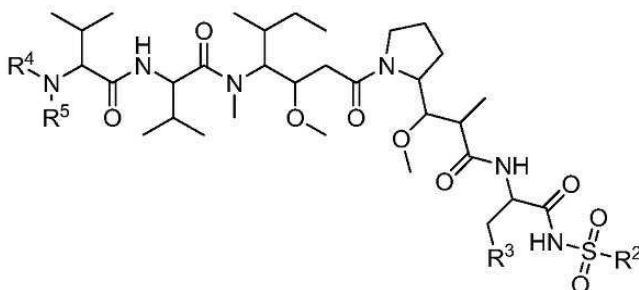
R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고; 그리고

[0390]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0391]

또한 하기 화학식 Ib의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ib

[0392]

[0393]

식 중,

[0394]

R^2 는 C_2 - C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시카보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1 - C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

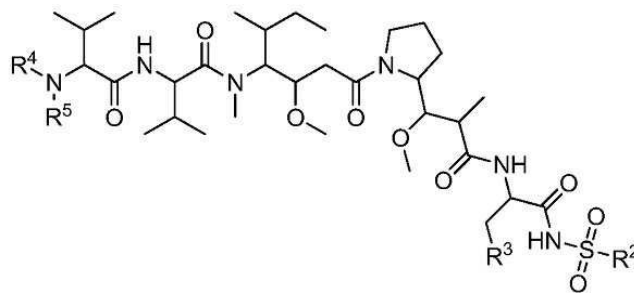
[0395]

R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3 - C_7 사이클로알킬로부터 선택되되, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0396]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1 - C_6 알킬로부터 선택된다.

[0397] 또한 하기 화학식 Ib의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ib

[0398]

[0399] 식 중,

[0400]

R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프로필, 4-(머캅토프로필)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0401]

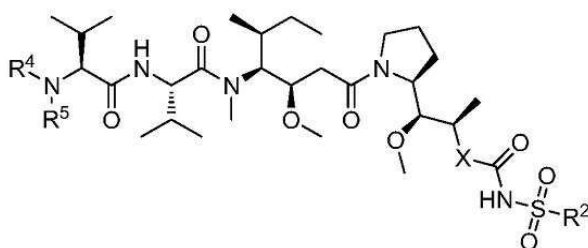
R³은: 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되며; 그리고

[0402]

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0403]

또한 하기 화학식 Ic의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ic

[0404]

[0405] 식 중,

[0406]

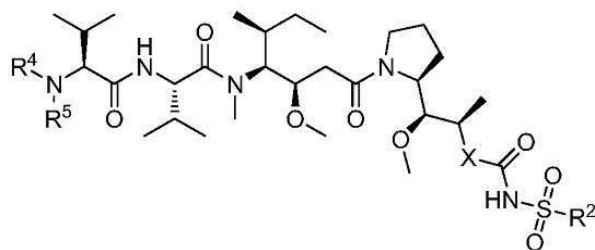
R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0407] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0408] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되되, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0409] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0410] 또한 하기 화학식 Ic의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ic

[0411]

[0412] 식 중,

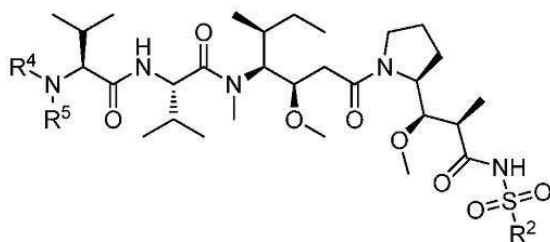
[0413] R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프로필, 4-(머캅토프로필)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고; 그리고

[0414] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않으며; 그리고

[0415] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되고; 그리고

[0416] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0417] 또한 하기 화학식 Id의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Id

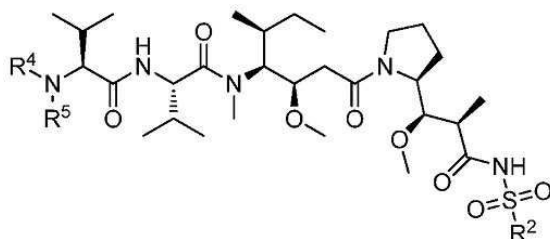
[0418]

[0419] 식 중,

[0420] R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0421] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

[0422] 또한 하기 화학식 Id의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Id

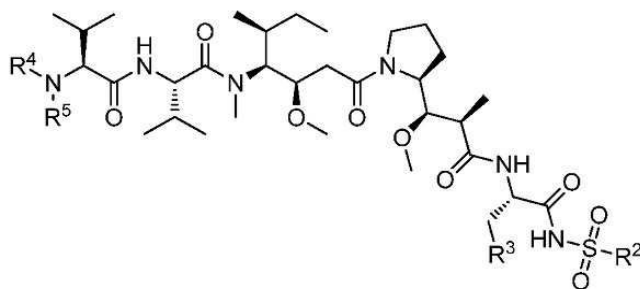
[0423]

[0424] 식 중,

[0425] R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티오펜-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고; 그리고

[0426] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0427] 또한 하기 화학식 Ie의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ie

[0428]

[0429] 식 중,

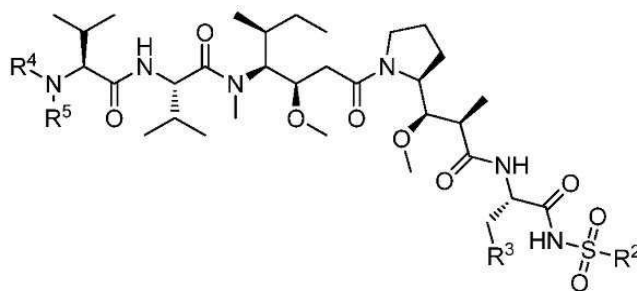
[0430] R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테

로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0431] R³은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0432] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

[0433] 또한 하기 화학식 Ie의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ie

[0434]

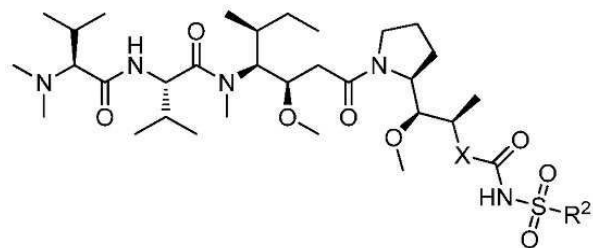
[0435] 식 중,

[0436] R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고; 그리고

[0437] R³은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되며; 그리고

[0438] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0439] 또한 하기 화학식 If의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



If

[0440]

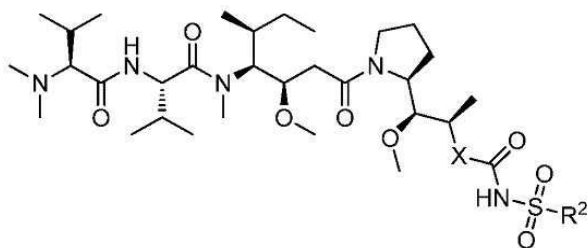
[0441] 식 중,

[0442] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0443] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0444] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0445] 또한 하기 화학식 If의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



If

[0446]

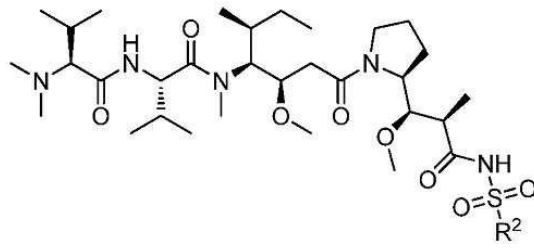
[0447] 식 중,

[0448] R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택되고; 그리고

[0449] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않으며; 그리고

[0450] R^3 은 1H-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0451] 또한 하기 화학식 Ig의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ig

[0452]

[0453]

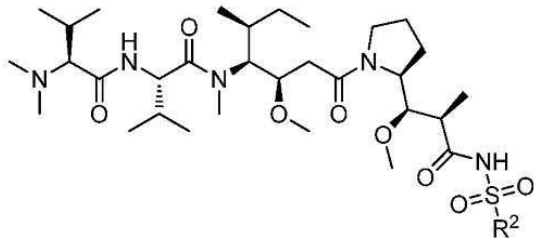
식 중,

[0454]

R^2 는 C_2 - C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시카보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1 - C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0455]

또한 하기 화학식 Ig의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ig

[0456]

[0457]

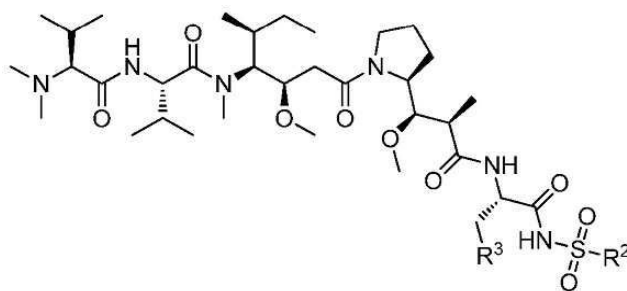
식 중,

[0458]

R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택된다.

[0459]

또한 하기 화학식 Ih의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ih

[0460]

[0461]

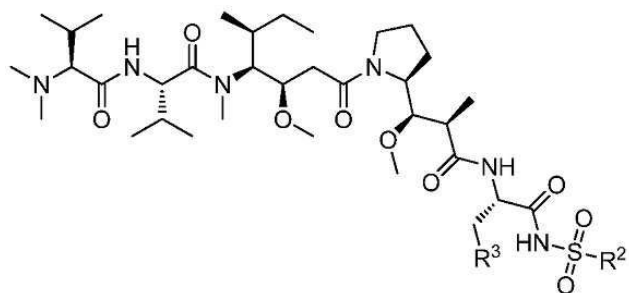
식 중,

[0462]

R^2 는 C_2 - C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클릴, 각각은 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시카보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1 - C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0463] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3 - C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0464] 또한 하기 화학식 Ih의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ih

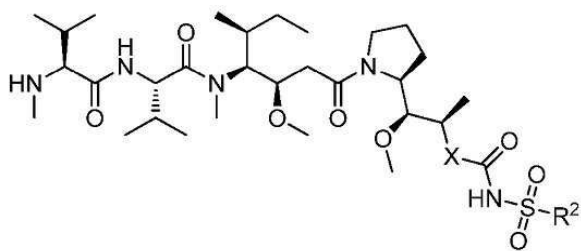
[0465]

[0466] 식 중,

[0467] R^2 은 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택되고; 그리고

[0468] R^3 은 1H-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0469] 또한 하기 화학식 Ii의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ii

[0470]

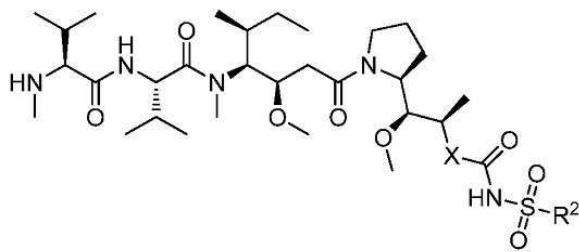
[0471] 식 중,

[0472] R^2 은 C_2 - C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시카보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1 - C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0473] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않고; 그리고

[0474] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3 - C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0475] 또한 하기 화학식 Ii의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



II

[0476]

[0477]

식 중,

[0478]

R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0479]

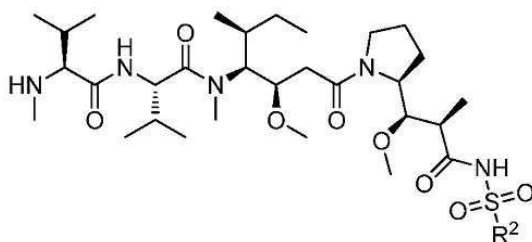
X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, 또는 X는 존재하지 않으며; 그리고

[0480]

R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0481]

또한 하기 화학식 Ij의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ij

[0482]

[0483]

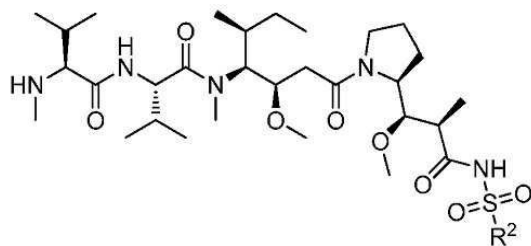
식 중,

[0484]

R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0485]

또한 하기 화학식 Ij의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ij

[0486]

[0487]

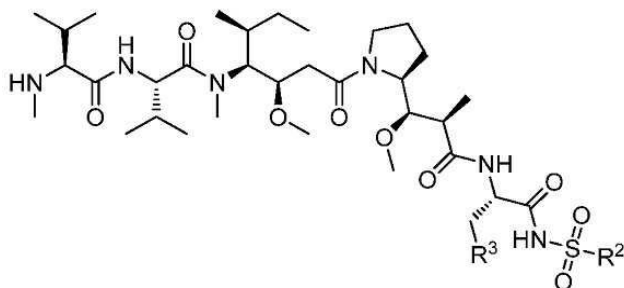
식 중,

[0488]

R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.

[0489]

또한 하기 화학식 Ik의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Ik

[0490]

[0491]

식 중,

[0492]

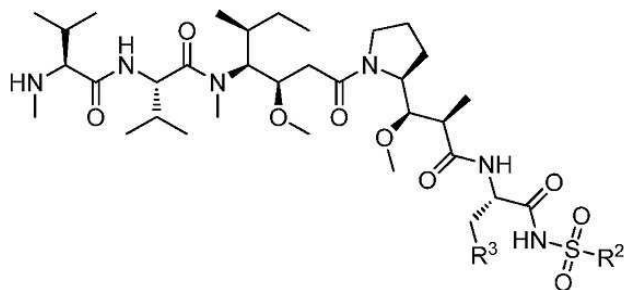
R^2 는 C_2 - C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1 - C_6 알킬, C_4 - C_7 사이클로알킬, C_3 - C_7 사이클로알킬- C_1 - C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1 - C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1 - C_6 알콕시, C_1 - C_6 알콕시카보닐, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1 - C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3 - C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사마이드, 카복실, 사이아노, C_1 - C_6 할로알킬, C_1 - C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1 - C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 그리고

[0493]

R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3 - C_7 사이클로알킬, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0494]

또한 하기 화학식 Ik의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



IIk

[0495]

[0496]

식 중,

[0497]

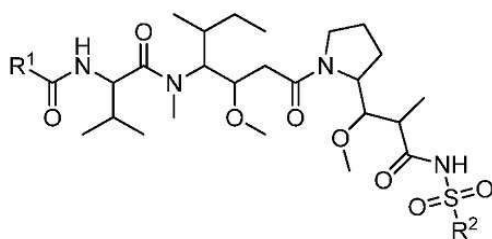
R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고; 그리고

[0498]

R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0499]

또한 하기 화학식 Im의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Im

[0500]

[0501]

식 중,

[0502]

R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0503]

R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)-$ 이고;

[0504]

R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0505] R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

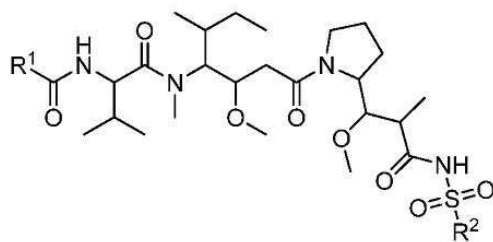
[0506] R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2-$ 이며; 그리고

[0507] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0508] R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0509] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0510] 또한 하기 화학식 Im의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Im

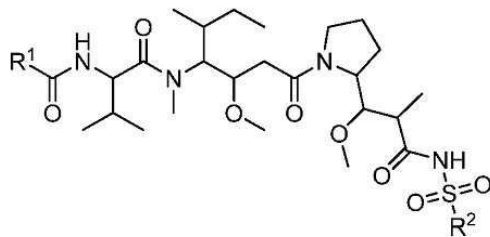
[0511]

[0512] 식 중,

[0513] R^1 은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로펜틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 및 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일로부터 선택되고; 그리고

[0514] R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트리아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.

[0515] 또한 하기 화학식 Im의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Im

[0516]

[0517] 식 중,

[0518] R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0519] R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)$ -이고;

[0520] R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0521] R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

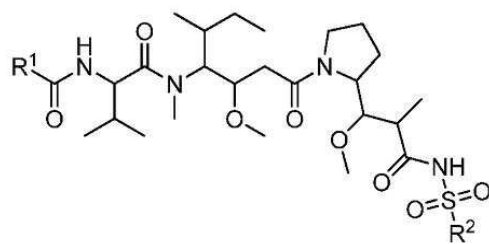
[0522] R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0523] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나의 치환체로 더 임의로 치환되거나; 또는

[0524] R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0525] R^2 는 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0526] 또한 하기 화학식 Im의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



Im

[0527]

[0528]

식 중,

[0529]

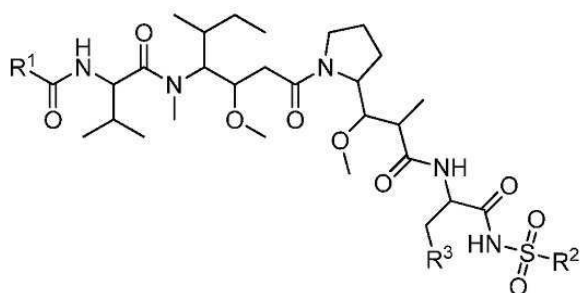
R¹은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고; 그리고

[0530]

R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토프메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택된다.

[0531]

또한 하기 화학식 In의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



In

[0532]

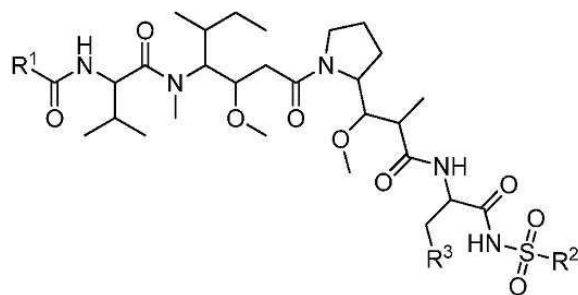
[0533]

식 중,

[0534]

R¹은 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C₃-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 구아니디노, 할로, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

- [0535] R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)$ -이고;
- [0536] R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;
- [0537] R^b 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고
- [0538] R^c 는 $R^d-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고
- [0539] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는
- [0540] R^b 와 R^c 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;
- [0541] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 그리고
- [0542] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되고;
- [0543] 단, R^1 이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, 그리고 R^3 이 페닐인 경우, R^2 는 에틸, 아이소프로필, n-뷰틸 및 페닐 이외의 것이다.
- [0544] 또한 하기 화학식 In의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



In

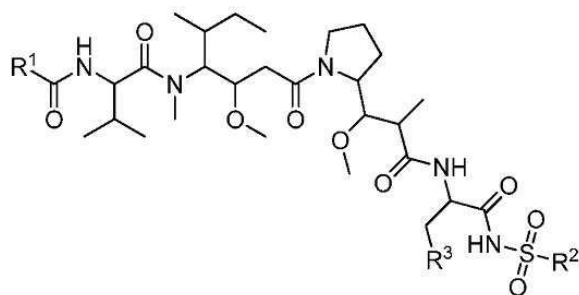
- [0545] 식 중,
- [0546] R^1 은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥실, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 및 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일로부터 선택되고; 그리고
- [0548] R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프로필, 4-(머캅토프로필)페닐, p-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트리아이소

프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 핵산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되며; 그리고

[0549] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되며,

[0550] 단, R^1 이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고 그리고 R^3 이 페닐인 경우, R^2 는 에틸, 아이소프로필, *n*-부틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0551] 또한 하기 화학식 In의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



In

[0552]

[0553] 식 중,

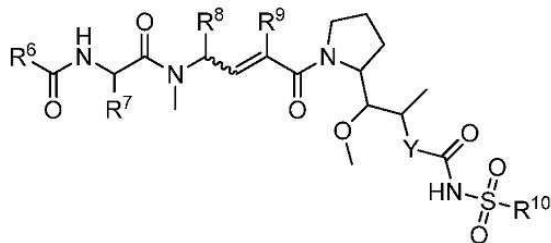
[0554] R^1 은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로펜틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고; 그리고

[0555] R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트리아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 핵산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택되며; 그리고

[0556] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되되,

[0557] R^1 이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, 그리고 R^3 이 페닐인 경우, R^2 는 에틸, 아이소프로필, n-뷰틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0558] 또한 하기 화학식 VI의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VI

[0559]

[0560] 식 중,

[0561] R^6 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0562] R^6 은 $R^e R^f NCH(R^g)$ -이고;

[0563] R^e 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0564] R^f 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0565] R^g 는 $R^h-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0566] R^h 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0567] R^e 와 R^f 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0568] R^7 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이며;

[0569] R^8 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이고;

[0570] R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되며;

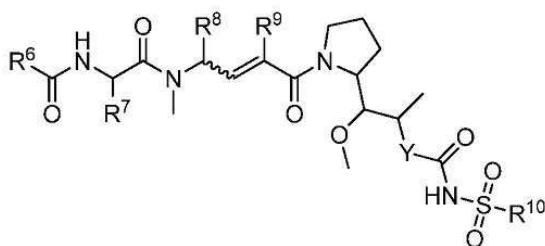
[0571] R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드,

카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0572] Y는 -C(O)NHCH(CH₂R¹¹)-이거나, 또는 Y는 존재하지 않으며; 그리고

[0573] R¹¹은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0574] 또한 하기 화학식 VI의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VI

[0575]

[0576] 식 중,

[0577] R⁶은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로펜틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고;

[0578] R⁷은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되며;

[0579] R⁸은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되고;

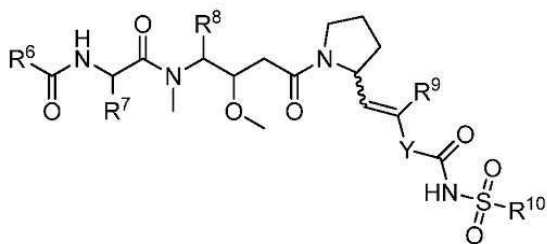
[0580] R⁹는 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택되며;

[0581] R¹⁰은 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토폰에틸, 4-(머캅토폰에틸)페닐, p-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-tert-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, o-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-tert-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택되고;

[0582] Y는 -C(O)NHCH(CH₂R¹¹)-이거나, 또는 Y는 존재하지 않으며; 그리고

[0583] R¹¹은 1H-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0584] 또한 하기 화학식 VII의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VII

[0585]

[0586] 식 중,

[0587] R^6 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0588] R^6 은 $R^e R^f NCH(R^g)$ -이고;

[0589] R^e 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0590] R^f 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0591] R^g 는 $R^h-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0592] R^h 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0593] R^e 와 R^f 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하며;

[0594] R^7 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이고;

[0595] R^8 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이며;

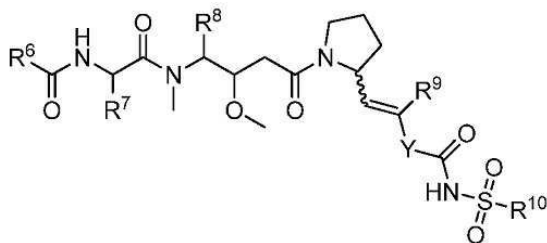
[0596] R^9 는 H 및 C_1-C_3 알킬로부터 선택되고;

[0597] R^{10} 은 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0598] Y는 $-C(O)NHCH(CH_2R^{11})-$ 이거나, 또는 Y는 존재하지 않고; 그리고

[0599] R^{11} 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되고, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환된다.

[0600] 또한 하기 화학식 VII의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VII

[0601]

[0602] 식 중,

[0603] R^6 은 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥실, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피롤리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피롤리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고;

[0604] R^7 은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되며;

[0605] R^8 은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되고;

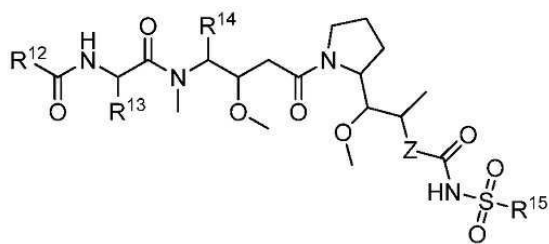
[0606] R^9 는 메틸, 에틸 및 n-프로필로부터 선택되며;

[0607] R^{10} 은 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, p-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-tert-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피롤리딘-1-일, o-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-tert-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택되고;

[0608] Y는 $-C(O)NHCH(CH_2R^{11})-$ 이거나, 또는 Y는 존재하지 않으며; 그리고

[0609] R^{11} 은 1H-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0610] 또한 하기 화학식 VIII의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIII

[0611]

식 중,

[0612]

[0613]

R^{12} 는 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0614]

R^{12} 는 $R^i R^j NCH(R^k)$ -이고;

[0615]

R^i 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0616]

R^j 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0617]

R^k 는 $R^m-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0618]

R^m 은 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0619]

R^i 와 R^j 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0620]

R^{13} 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이며;

[0621]

R^{14} 는 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이고;

[0622]

R^{15} 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

[0623]

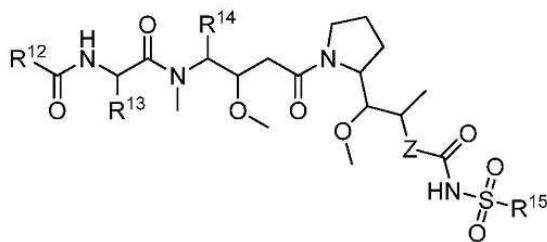
Z는 $-C(O)NHCH(CH_2R^{16})$ -이거나, 또는 Z는 존재하지 않고; 그리고

[0624]

R^{16} 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되며;

[0625] 단, R^{12} 이 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, R^{13} 이 아이소프로필이며, R^{14} 가 sec-부틸이고, 그리고 Z가 -C(O)NHCH(CH₂Ph)-인 경우, R^{15} 는 에틸, 아이소프로필, n-부틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0626] 또한 하기 화학식 VIII의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIII

[0627]

[0628] 식 중,

[0629] R^{12} 는 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고;

[0630] R^{13} 은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되며;

[0631] R^{14} 는 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되고;

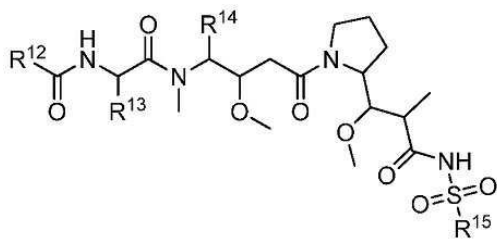
[0632] R^{15} 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토프에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-tert-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-시아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-시아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-tert-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-시아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택되며;

[0633] Z는 -C(O)NHCH(CH₂R¹⁶)-이거나, 또는 Z는 존재하지 않고; 그리고

[0634] R^{16} 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되되;

[0635] 단, R^{12} 가 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, R^{13} 이 아이소프로필이며, R^{14} 가 sec-부틸이고, 그리고 Z가 -C(O)NHCH(CH₂Ph)-인 경우, R^{15} 는 에틸, 아이소프로필, n-부틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0636] 또한 하기 화학식 VIIIA의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIIIa

[0637]

식 중,

[0638]

[0639] R^{12} 는 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복스아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0640]

R^{12} 는 $R^i R^j NCH(R^k)$ -이고;

[0641]

R^i 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되며;

[0642]

R^j 는 C_1-C_6 알킬이고; 그리고

[0643]

R^k 는 $R^m-C(CH_3)_2$ -이며; 그리고

[0644]

R^m 은 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C_2-C_4 알켄일, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 더 치환되거나; 또는

[0645]

R^i 와 R^j 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0646]

R^{13} 은 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이며;

[0647]

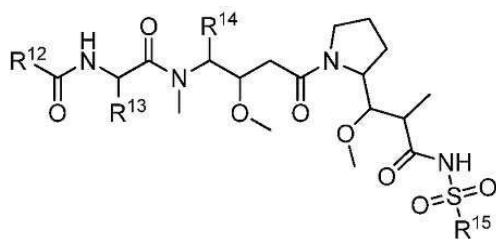
R^{14} 는 C_1-C_6 알킬티오로 임의로 치환된 C_2-C_4 알킬이고; 그리고

[0648]

R^{15} 는 C_1-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

[0649]

또한 하기 화학식 VIIIa의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIIIa

[0650]

식 중,

[0651]

[0652]

R¹²는 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥틸, 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고;

[0653]

R¹³은 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되며;

[0654]

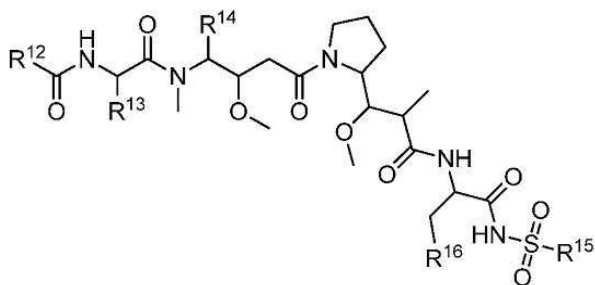
R¹⁴는 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되고; 그리고

[0655]

R¹⁵는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토폰에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택된다.

[0656]

또한 하기 화학식 VIIIb의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIIIb

[0657]

식 중,

[0658]

[0659]

R¹²는 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되되, 각각은 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C₃-C₇ 사이

클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 구아니디노, 할로, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴-C₁-C₆ 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0660] $R^{12} \triangleq R^i R^j NCH(R^k) - \phi$ 고;

[0661] Rⁱ는 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며;

[0662] R^j는 C₁-C₆ 알킬이고; 그리고

[0663] $R^k \text{는 } R^m - C(CH_3)_2 - O$ 이며; 그리고

[0664] R^m은 H, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들의 각각은 C₁-C₄ 아실티오, C₂-C₄ 알켄일, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 알킬옥시, 아미노, 아미노-C₁-C₄ 알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시-C₁-C₄ 알킬 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고, 여기서 C₂-C₄ 알켄일, C₁-C₄ 알킬아미노 및 C₁-C₄ 알킬옥시는 C₁-C₄ 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

[0665] R^i 와 R^j 는 이들이 각각 결합되는 원자들과 함께 취해져서 헤테로사이클릴다이일을 형성하고;

[0666] R¹³은 C₁-C₆ 알킬티오로 임의로 치환된 C₂-C₄ 알킬이며;

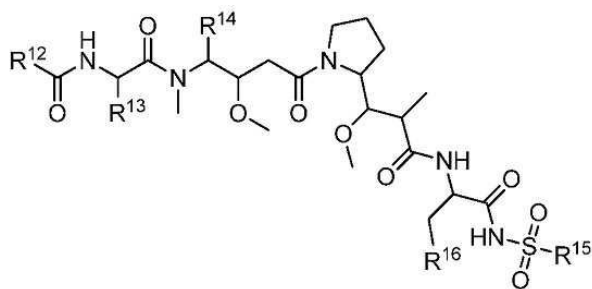
[0667] R¹⁴는 C₁-C₆ 알킬티오로 임의로 치환된 C₂-C₄ 알킬이고;

[0668] R¹⁵는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되, 각각은 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로아실, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 그리고

[0669] R¹⁶은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각은 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 하나의 치환체로 임의로 치환되며;

[0670] 단, R¹²가 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, R¹³이 아이소프로필이며, R¹⁴가 sec-부틸이고, 그리고 R¹⁶이 페닐인 경우, R¹⁵는 에틸, 아이소프로필, n-부틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0671] 또한 하기 화학식 VIIIb의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다:



VIIIb

[0672]

[0673] 식 중,

[0674] R¹²는 1-(다이메틸아미노)-2-메틸프로필, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필, 1-아미노사이클로헥틸, 1-아미노사이클

로프로필, 4-아미노페닐, 2-아미노프로판-2-일, 1-아미노사이클로헥실, 3-아미노옥세탄-3-일, 2-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-아미노-2-메틸프로판-2-일, 2-메틸피롤리딘-2-일, 2-아미노-3-메틸부탄-2-일, 2-아미노부탄-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)프로판-2-일, 1-메틸피페리딘-2-일, 3-플루오로피롤리딘-3-일, 1,2-다이메틸피롤리딘-2-일, 2-(다이메틸아미노)프로판-2-일, 2-메틸-1-(메틸아미노)-2-페닐프로필, 1-아이소프로필피페리딘-2-일, 2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일, 및 2-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-일로부터 선택되고;

[0675] R^{13} 은 아이소프로필, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, tert-뷰틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되며;

[0676] R^{14} 는 아이소프로필, 아이소뷰틸, sec-뷰틸, 및 2-(메틸티오)에틸로부터 선택되고;

[0677] R^{15} 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토폰에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트리아이소프로필페닐, 4-*tert*-뷰틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페네틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-뷰틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페네틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐 및 4-(메톡시카보닐)페닐로부터 선택되며; 그리고

[0678] R^{16} 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되되;

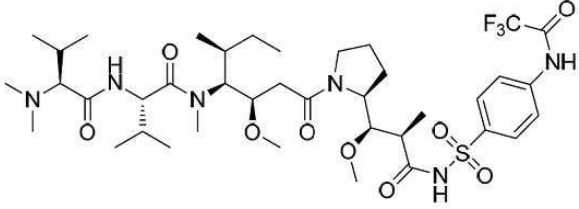
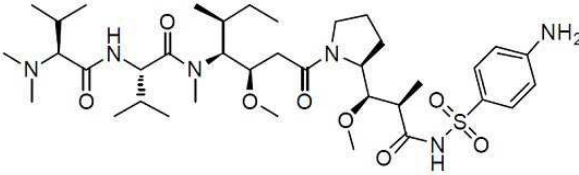
[0679] 단, R^{12} 가 2-메틸-1-(메틸아미노)프로필이고, R^{13} 이 아이소프로필이며, R^{14} 가 sec-뷰틸이고, 그리고 R^{16} 이 페닐인 경우, R^{15} 는 에틸, 아이소프로필, n-뷰틸 및 페닐 이외의 것이다.

[0680] 본 발명의 몇몇 실시형태는 표 A에 나타난 이하의 기로부터 선택된 1종 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

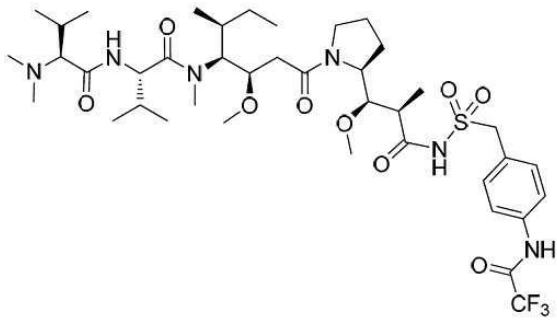
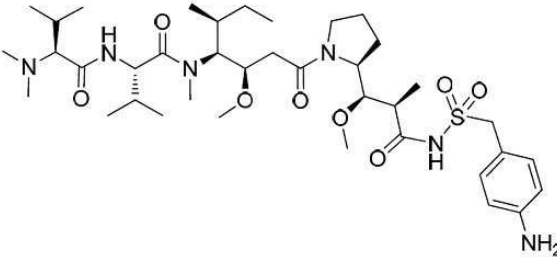
[0681] 본 발명의 몇몇 실시형태는 표 B에 나타난 이하의 기로부터 선택된 1종 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

[0682] 본 발명의 몇몇 실시형태는 표 C에 나타난 이하의 기로부터 선택된 1종 이상의 화합물의 모든 조합을 포함한다.

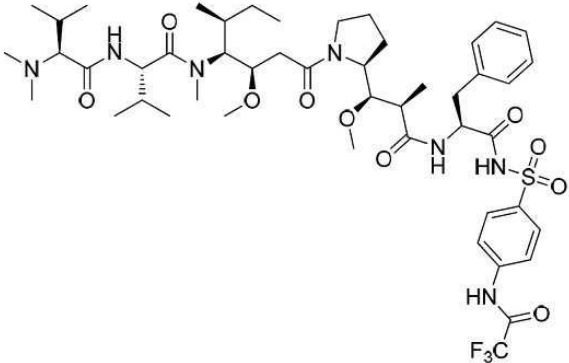
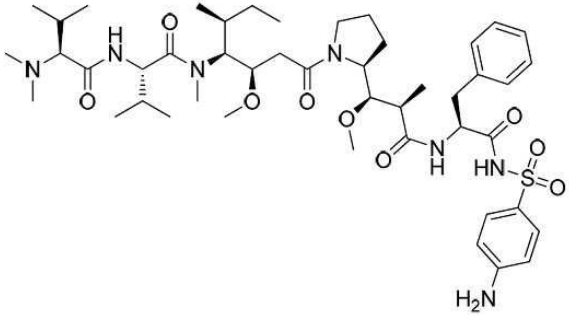
[0683] 표 A

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-(4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)페 닐설폰아미도)프로필)피롤리딘- 1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-N,3- 다이메틸부탄아마이드(화합물 4)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-(4- 아미노페닐설폰아미도)-1- 메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 5)

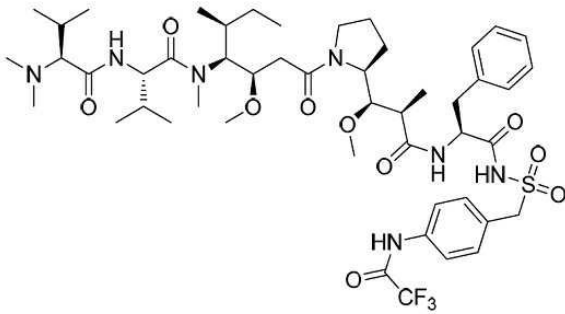
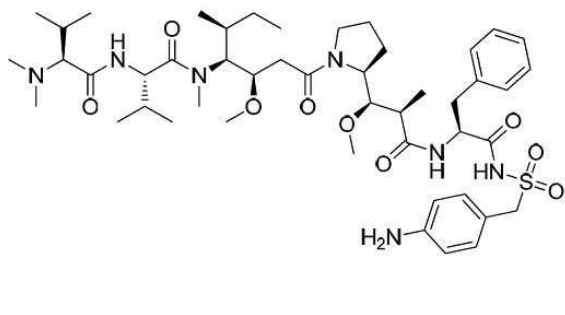
[0684]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- (3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)페 닐)메틸설포아미도)프로필)피롤 리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄- 4-일)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 7)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- (1R,2R)-3-((4- 아미노페닐)메틸설포아미도)-1- 메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 8)

[0685]

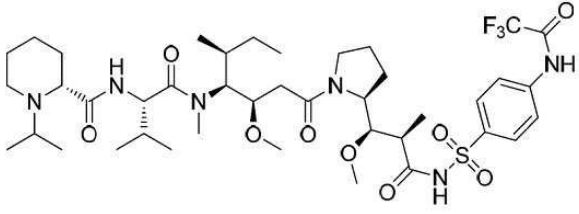
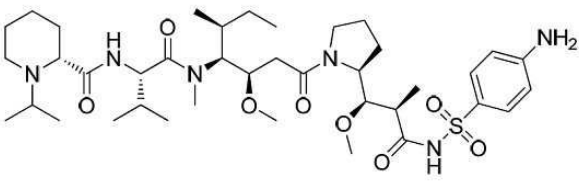
화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- (3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1- (4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)페 닐설폰아미도)프로판-2- 일아미노)프로필)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)- N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 10)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- (1R,2R)-3-((S)-1-(4- 아미노페닐설폰아미도)-1-옥소- 3-페닐프로판-2-일아미노)-1- 메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 11)

[0686]

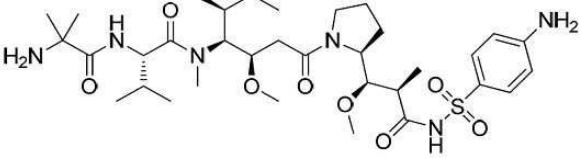
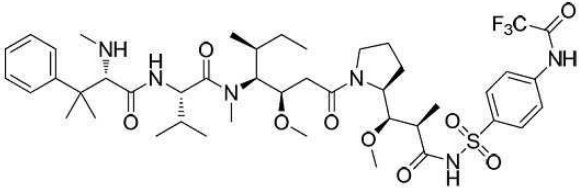
화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1- (4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도) 페닐메틸설포아미도)프로판-2- 일아미노)프로필)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)- N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 13)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-((S)-1-(4- 아미노페닐메틸설포아미도)-1- 옥소-3-페닐프로판-2- 일아미노)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 14)

[0687]

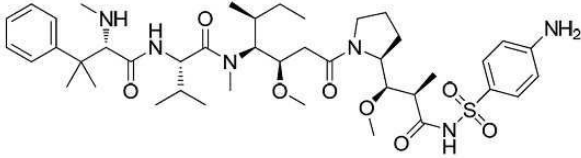
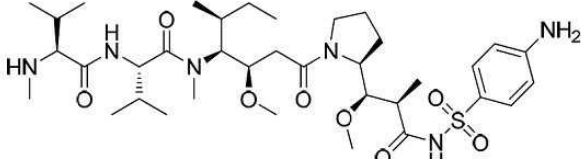
[0688] 표 B

화학 구조	화학명
	(R)-1-아이소프로필-N-((S)-1-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-2-카복사마이드 (화합물 15)
	(R)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드 (화합물 16)

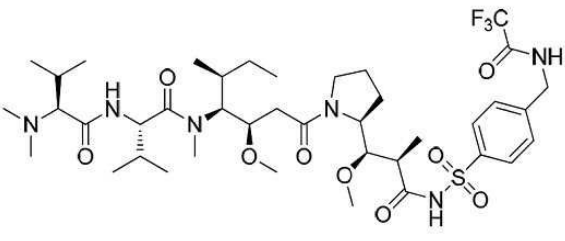
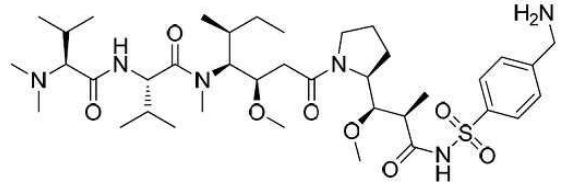
[0689]

화학 구조	화학명
	(S)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(4-아미노페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 17)
	tert-부틸 1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트 (화합물 18)

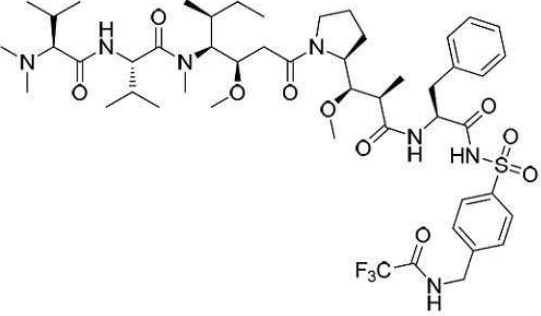
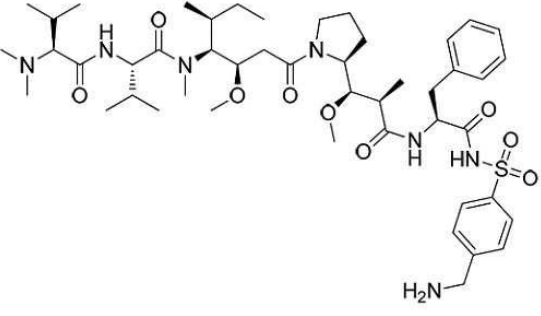
[0690]

화학 구조	화학명
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아마이드 (화합물 19)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드 (화합물 20)

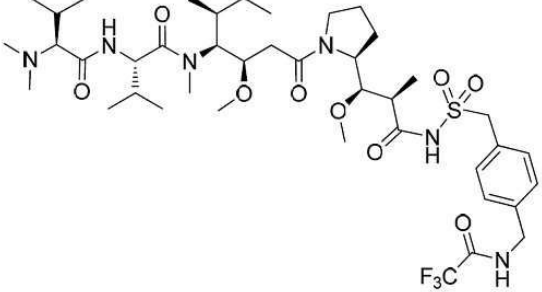
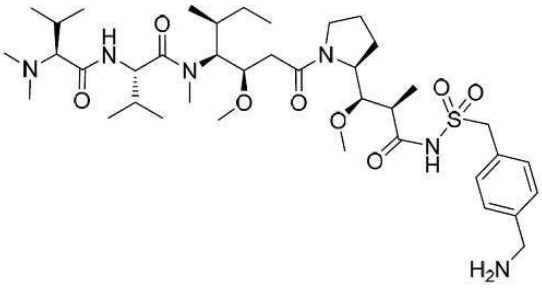
[0691]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((4-((2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)메 틸)페닐) 설폰아미도)프로필)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)- N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 21)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-((4- (아미노메틸)페닐)설폰아미도)- 1-메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헥탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 22)

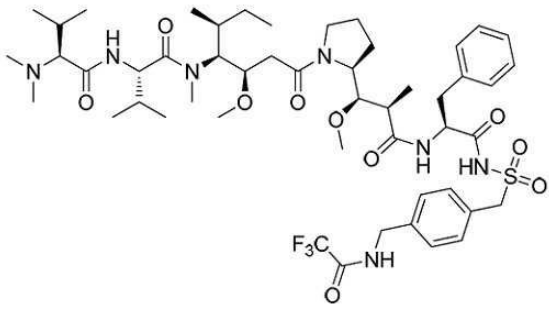
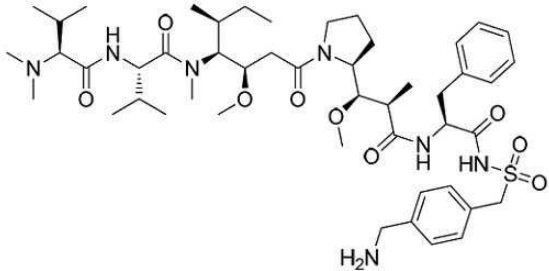
[0692]

화학 구조	화학명
	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>- ((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)- 2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((<i>S</i>)-1-옥소-3-페닐-1- ((4-((2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)메 틸)페닐) 설푼아미도)프로판-2- 일)아미노)프로필)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)- <i>N</i>,3- 다이메틸부탄아마이드(화합물 23)
	(<i>S</i>)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2- ((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-1-((4- (아미노메틸)페닐)설푼아미도)- 1-옥소-3-페닐프로판-2- 일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((<i>S</i>)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 24)

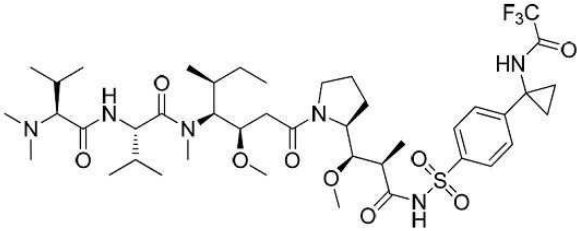
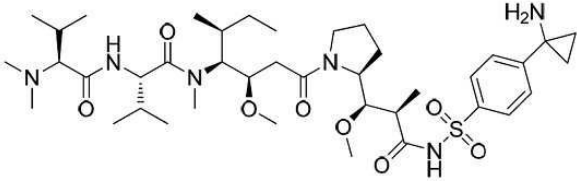
[0693]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-(((4-((2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)메 틸)페닐) 메틸)설폰아미도)프로필)피롤리 딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 25)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-(((4- (아미노메틸)페닐)메틸) 설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸- 3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)- 3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 26)

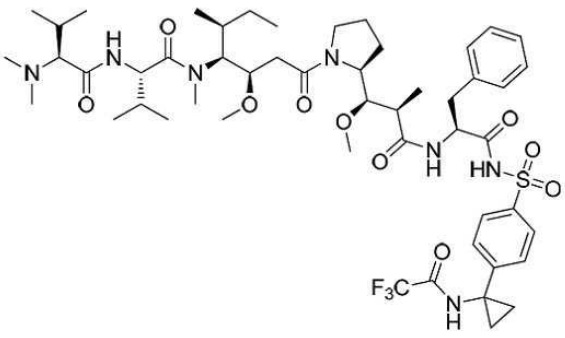
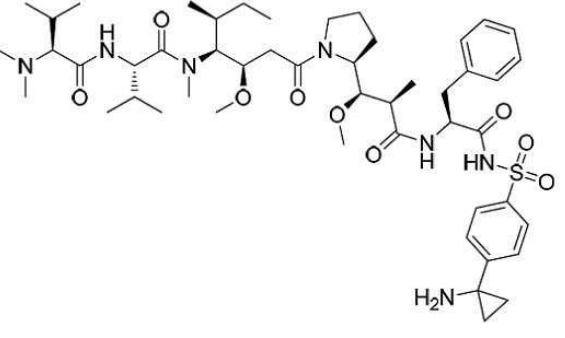
[0694]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-(((S)-1-옥소-3-페닐-1- (((4-((2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)메 틸)페닐) 메틸)설폰아미도)프로판-2- 일)아미노)프로필)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)- N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 27)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-(((S)-1-(((4- (아미노메틸)페닐)메틸) 설폰아미도)-1-옥소-3- 페닐프로판-2-일)아미노)-1- 메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 28)

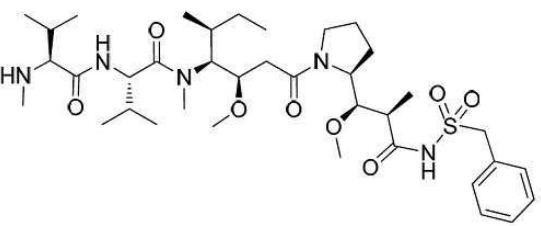
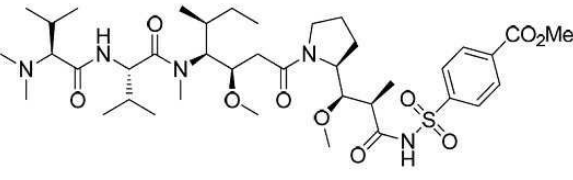
[0695]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)- 2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-(4-(1-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)사 이클로프로필) 페닐설폰아미도)프로필)피롤리 딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 29)
	(S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2- ((1R,2R)-3-(4-(1- 아미노사이클로프로필)페닐설폰 아미도)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3- 메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4- 일)-2-((S)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 30)

[0696]

화학 구조	화학명
	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>- ((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-3-메톡시-1-((<i>S</i>)- 2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2-메틸-3- 옥소-3-((<i>S</i>)-1-옥소-3-페닐-1- (4-(1-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)사 이클로프로필) 페닐설폰아미도)프로판-2- 일아미노)피롤리딘-1- 일)-5-메틸-1-옥소헥탄-4-일)- <i>N</i>,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 31)
	(<i>S</i>)-<i>N</i>-((3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-2- ((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((<i>S</i>)-1-(4-(1- 아미노사이클로프로필)페닐설폰 아미도)-1-옥소-3-페닐프로판- 2-일아미노)-1-메톡시-2-메틸- 3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)- 3-메톡시-5-메틸-1-옥소헥탄-4- 일)-2-((<i>S</i>)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 32)

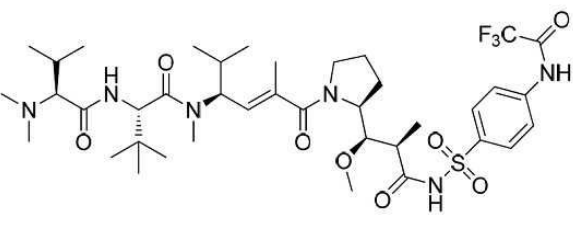
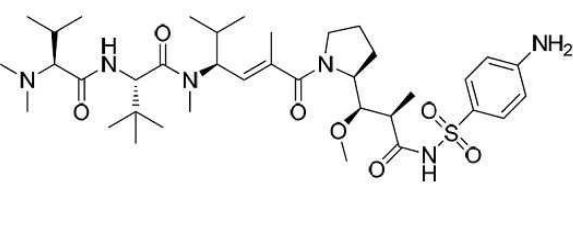
[0697]

화학 구조	화학명
	(S)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드(화합물 33)
	메틸 4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설퍼모일)벤조에이트(화합물 34).

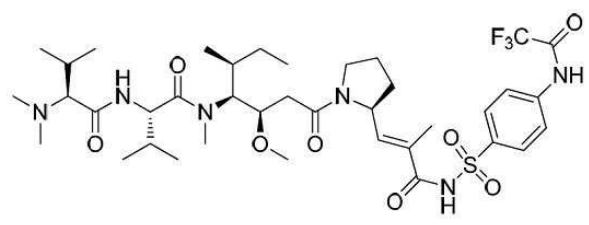
[0698]

[0699]

표 C

화학 구조	화학명
	(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>((<i>S</i>,<i>E</i>)-6- ((<i>S</i>)-2-((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-1-메톡시-2- 메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)페 닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘 -1-일)-2,5-다이메틸-6- 옥소헥스-4-엔-3-일)-<i>N</i>,3,3- 트라이메틸부탄아마이드 (화합물 35)
	(<i>S</i>)-<i>N</i>((<i>S</i>,<i>E</i>)-6-((<i>S</i>)-2- ((1<i>R</i>,2<i>R</i>)-3-((4- 아미노페닐)설폰아미도)-1- 메톡시-2-메틸-3- 옥소프로필)피롤리딘-1-일)- 2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔- 3-일)-2-((<i>S</i>)-2- (다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-<i>N</i>,3,3- 트라이메틸부탄아마이드 (화합물 36)

[0700]

화학 구조	화학명
	(S)-2-((S)-2-((다이메틸아미노)-3- 메틸부탄아미도)-N- ((3R,4S,5S)-3-메톡시-5-메틸- 1-((S)-2-((E)-2-메틸-3-옥소- 3-((4-(2,2,2- 트라이플루오로아세트아미도)페 닐)설포아미도)프로프-1-엔-1- 일)피롤리딘-1-일)-1-옥소헵탄- 4-일)-N,3- 다이메틸부탄아마이드 (화합물 39)

[0702]

[0703]

또한, 본 발명의 개별적인 화합물 및 화학적 속(genus), 예를 들어, 이들의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 비롯하여 표 A, 표 B 및 표 C에서 발견되는 화합물들은, 모두 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 화학식 I의 화합물은 당업자에 의해 이용되는 관련된 간행된 문헌 절차에 따라서 제조될 수 있다. 예시적인 시약 및 이들 반응을 위한 절차는 이하에서 작업 실시예에서 나타난다. 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에 기재된 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0704]

신규한 화합물을 포함하는 접합체

[0705]

본 명세서에 기재된 화합물은, 접합체, 예를 들어 항체-약물 접합체(ADC)를 형성하는데 이용될 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 일 실시형태에 있어서, 하기 화학식 II의 접합체조성물이 제공된다:

(T)-(L)-(D)

II

[0706]

[0707]

식 중, (T)는 표적화 모이어티이고, (L)은 선택적 링커이며, 그리고 (D)는 화학식 I의 화합물이다. 일 실시형태에 있어서, (T)는 항체이다. 따라서, 일 실시형태에 있어서, 항체-약물 접합체(ADC)는 화학식 I의 화합물(D)을 포함한다.

[0708]

합당한 기술의 당업자가 이해하게 될 것인 바와 같이, (T)-(L)-(D)를 공유 연결시키기 위하여 광범위한 수단이 이용 가능하다. 임의의 공지된 방법이 접합체 성분을 연결하는데 이용될 수 있다. 임의의 공지된 링커 수법은 (T)를 (D)에 연결하는데 이용될 수 있다. 나아가, (T), (L) 및 (D)는, 접합체 형성을 용이하게 하기 위하여, 합당한 기술의 당업자에 의해서 인지되는 바와 같이, 임의의 적절한 방식으로 변형될 수 있다.

[0709]

표적화 모이어티(T)

[0710]

본 대상 조성물의 표적화 모이어티(T)는 수용체, 항원 또는 주어진 표적-세포 모집단과 연관된 기타 각각의 모이어티와 결합하거나 각각 회합되거나 또는 복합체화되는 (T)의 임의의 단위를 그의 범위 내에 포함한다. (T)는 표적화하고자 추구하는 세포 집단의 모이어티와 결합하거나 복합체화되거나 또는 반응하는 분자이다. 일 양상에 있어서, (T)는 (T)가 반응하는 특정 표적 세포 집단에 약물(D)을 전달하는 작용을 한다. 이러한 (T)는 대분자량 단백질, 예컨대, 전장 항체, 항체 단편, 소분자량 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드류, 렉틴, 당단백질, 비-펩타이드, 비타민, 영양소-수송 분자(예컨대, 트랜스페린을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아님), 또는 임의의 기타 세포 결합 분자 또는 물질을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0711]

(T)는 링커 단위(L) 또는 약물(D)에 대한 결합을 형성할 수 있다. (T)는 (T)의 헤테로원자를 통해서 (L) 단위에 결합을 형성할 수 있다. (T) 상에 존재할 수 있는 헤테로원자는 황(일 실시형태에 있어서, (T)의 설피드릴기로

부터), 산소(일 실시형태에 있어서, (T)의 카보닐, 카복실 또는 하이드록실기) 및 질소(일 실시형태에 있어서, (T)의 1차 또는 2차 아미노기로부터)를 포함한다. 이들 헤테로원자는 (T)의 자연 상태, 예를 들어, 천연-유래 항체에서 (T) 상에 존재할 수 있거나, 또는 화학적 변형을 통해서 (T) 내로 도입될 수 있다.

[0712] 일 실시형태에 있어서, (T)는 설피드릴기를 갖고, (T)는 설피드릴기의 황 원자를 통해서 (L)에 결합한다. 다른 실시형태에 있어서, (T)는 1개 이상의 설피드릴기를 도입하도록 화학적으로 변형될 수 있는 1개 이상의 라이신 잔기를 갖는다. (T)는 설피드릴기를 통해서 (L) 단위에 결합한다. 라이신을 변형시키는데 이용될 수 있는 시약은 *N*-숙신이미딜 *S*-아세틸티오아세테이트(SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(트라우트의 시약 (Traut's Reagent))를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0713] 다른 실시형태에 있어서, (L)은 1개 이상의 설피드릴기를 갖도록 화학적으로 변형될 수 있는 1개 이상의 탄수화물기를 가질 수 있다. (T)는 설피드릴기의 황 원자를 통해서 (L)에 결합된다. 또 다른 실시형태에 있어서, (T)는 알데하이드(-CHO)기를 제공하기 위하여 산화될 수 있는 하나 이상의 탄수화물기를 지닐 수 있다(예컨대, 문헌[Laguzza *et al.*, 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55] 참조). 대응하는 알데하이드는 (L)의 부분 상에서 반응 부위와의 결합을 형성할 수 있다. (T) 상의 카보닐기와 반응할 수 있는 반응 부위는, 하이드라진 및 하이드록실아민을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. (D)의 부착 또는 회합에 대한 단백질의 변형에 대한 기타 프로토콜은 참고로 본 명세서에 편입된 문헌[Coligan *et al.*, Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons (2002)]에 기재되어 있다.

[0714] (T)는, 예를 들어, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드를 포함할 수 있고, 이는 트랜스페린, 상피세포 성장 인자("EGF"), 봄베신, 가스트린, 가스트린-방출 펩타이드, 혈소판-유래 성장인자, IL-2, IL-6, 전환 성장 인자("TGF"), 예컨대, TGF- α 또는 TGF- β , 벡시니아 성장인자("VGF"), 인슐린 및 인슐린-유사 성장인자 I 및 II, 렉틴 및 저밀도 지질단백질로부터의 아포단백질을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0715] (T)는 또한 다클론성 항체 또는 단클론성 항체 등과 같은 항체를 포함할 수 있다. 항체는, 예를 들어, 암세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 펩타이드, 탄수화물, 화학물질, 핵산 또는 이의 단편을 포함하는 특정 항원 결정인자에 관한 것일 수 있다. 다클론성 항체를 생산하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 관심대상 항원에 대한 단클론성 항체(mAb)는 당업계에 공지된 임의의 수법을 이용해서 제조될 수 있다. 이들은 켈러(Kohler) 및 밀스타인(Milstein)에 의해 원래 기재된 하이브리도마 수법(1975, Nature 256, 495-497), 인간 B 세포 하이브리도마 수법(Kozbor *et al.*, 1983, Immunology Today 4:72), 및 EBV-하이브리도마 수법(Cole *et al.*, 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 선택된 림프구 항체 방법(Selected Lymphocyte Antibody Method: SLAM)(Babcock, J.S., *et al.*, novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93 (15): p. 7843-8.) 및 (McLean GR, Olsen OA, Watt IN, Rathanaswami P, Leslie KB, Babcock JS, Schrader JW). 인간 일차 면역글로불린에 의한 인간 거대세포바이러스의 인지는 적응 면역 반응에 대한 선천적인 토대를 식별한다(J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78). 이러한 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 임의의 면역글로불린 부류 및 이들의 임의의 하위부류일 수 있다. 본 발명에서 사용하는 mAb를 생산하는 하이브리도마는 시험관내 또는 생체내에서 배양될 수 있다.

[0716] 단클론성 항체는, 예를 들어, 인간 단클론성 항체, 인간화 단클론성 항체, 항체 단편, 또는 키메라 항체(예컨대, 인간-마우스 항체)일 수 있다. 인간 단클론성 항체는 당업계에 공지된 수많은 수법 중 하나에 의해 제작될 수 있다(예컨대, 문헌[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] 참조). 또한 문헌[Huse *et al.*, 1989, Science 246:1275-1281 및 McLean *et al.* J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78] 참조.

[0717] 항체는 또한 이중 특이적 항체일 수 있다. 이중 특이적 항체를 제작하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 전장 이중 특이적 항체의 전통적인 생산은 두 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 공발현에 기초하고 있으며, 여기서 두 사슬은 상이한 특이성을 지닌다(예컨대, 문헌[Milstein *et al.*, 1983, Nature 305:537-539]; 국제 특허 공개 제 WO 93/08829호, 문헌[Trautner *et al.*, 1991, EMBO J. 10:3655-3659] 참조).

[0718] 상이한 접근법에 따르면, 목적으로 하는 결합 특이성(항체-항원 조합 부위)을 가진 항체 가변 영역은 면역글로불린 불변 영역 서열에 융합된다. 이 융합은 바람직하게는 힌지 C_{H2} 및 C_{H3} 영역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 영역과 함께 이루어진다. 적어도 하나의 융합부에 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함

유하는 제1 중쇄 불변 영역(CH1)을 갖는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합부, 그리고 필요에 따라서 면역글로불린 경쇄를 암호화하는 서열을 가진 핵산은 별도의 발현 벡터 내로 삽입되고, 적절한 숙주 유기체 내로 공통-감염된다. 이것은 구성에 이용되는 3개의 폴리펩타이드 사슬의 불공평한 비가 최적 수율을 제공할 경우 실시형태들에 있어서 3개의 폴리펩타이드 단편의 상호 비율을 조정함에 있어서 유연성을 제공한다. 그러나, 동일한 비의 적어도 2개의 폴리펩타이드 사슬의 발현이 높은 수율로 될 경우 또는 그 비가 특정 유의성을 지니지 않을 경우 하나의 발현 벡터 내의 2개 또는 모두 3개의 폴리펩타이드 사슬에 대한 암호화 서열을 삽입하는 것이 가능하다.

[0719] 예를 들어, 이중 특이적 항체는 하나의 암(arm)에서 제1 결합 특이성을 갖는 하이브리드 면역글로불린 중쇄, 그리고 다른 암에서 하이브리드 면역글로불린 중쇄-경쇄쌍(제2 결합 특이성을 제공함)을 가질 수 있다. 이 비대칭 구조는, 이중 특이적 분자의 단지 하나의 절반부 내의 면역글로불린의 존재가 손쉬운 분리 방법을 제공하므로, 원치 않는 면역글로불린 사슬 조합으로부터 목적으로 하는 이중 특이적 화합물의 분리를 용이하게 한다(전문이 참고로 본 명세서에 편입되는 국제 공개 번호 WO 94/04690 참조).

[0720] 이중 특이적 항체를 생성하기 위한 추가의 상세에 대해서, 예를 들어, 문헌[Suresh *et al.*, 1986, Methods in Enzymology 121:210; Rodrigues *et al.*, 1993, J. Immunology 151:6954-6961; Carter *et al.*, 1992, Bio/Technology 10:163-167; Carter *et al.*, 1995, J. Hematotherapy 4:463-470; Merchant *et al.*, 1998, Nature Biotechnology 16:677-681.] 참조. 이러한 수법을 이용해서, 이중 특이적 항체가 본 명세서에 정의된 바와 같은 질환의 치료 또는 예방에 이용하기 위하여 제작될 수 있다.

[0721] 2작용성 항체는 또한 유럽 특허 공개 번호 EPA 0 105 360에 기재되어 있다. 이 문헌에 개시된 바와 같이, 하이브리드 또는 2작용성 항체는 생물학적으로, 즉, 세포 융합 수법에 의해, 또는 화학적으로, 특히 가교결합제 또는 이황화물-가교 형성 시약으로 유도될 수 있고, 전체 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 이러한 하이브리드 항체를 얻는 방법은 WO 83/03679, 및 유럽 특허 공개 번호 EPA 0 217 577(둘 다 참고로 본 명세서에 편입됨)에 기재되어 있다.

[0722] 항체는 또한 표적 항원(예컨대, 암 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 또는 세포 또는 기질에 결합된 기타 항체)에 면역특이적으로 결합하는 항체의 기능적으로 활성인 단편, 유도체 또는 유사체일 수 있다. 이에 관하여, "기능적으로 활성인"은 단편, 유도체 또는 유사체가 단편, 유도체 또는 유사체가 유도되는 항체가 인지되는 동일 항원을 인지할 수 있는 것을 의미한다. 구체적으로, 예시적인 실시형태에 있어서, 면역글로불린 분자의 유전자형의 항원성은 항원을 특이적으로 인지하는 CDR 서열에 대한 C-말단인 CDR 서열 및 골격의 결실에 의해 개선될 수 있다. 어느 CDR 서열이 항원에 결합하는지를 결정하기 위하여, CDR 서열을 함유하는 합성 펩타이드는 당업계에 공지된 임의의 결합 검정 방법에 의해 항원과의 결합 검정(예컨대, BIA 코어 검정)에서 이용될 수 있다(예컨대, 문헌[Kabat *et al.*, 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat *et al.*, 1980, J. Immunology 125(3):961-969] 참조).

[0723] 기타 유용한 항체는, 제한 없이, 항체의 F(ab')₂ 단편, Fab 단편, Fab', Fv 단편 및 중쇄 및 경쇄 이량체, 또는 Fvs 또는 단쇄 항체(single chain antibody: SCA)와 같은 이의 임의의 최소 단편 등과 같은 항체의 단편을 포함한다(예컨대, 미국 특허 제4,946,778호; 문헌[Bird, 1988, Science 242:423-42; Huston *et al.*, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; 및 Ward *et al.*, 1989, Nature 334:544-54]에 기재됨).

[0724] 표준 재조합 DNA 수법을 이용해서 제작될 수 있는 인간 부분 및 비인간 부분을 둘 다 포함하는 키메라 및 인간화 단클론성 항체 등과 같은 재조합 항체가 또한 이용될 수 있다(예컨대, 미국 특허 제4,816,567호; 및 미국 특허 제4,816,397호 참조). 인간화 항체는 인간 면역글로불린 분자로부터의 골격 영역 및 비인간 종으로부터의 하나 이상의 상보성 결정 영역(CDR)을 가진 비인간 종으로부터의 항체 분자이다(예컨대, 미국 특허 제5,585,089호 참조). 키메라 및 단클론성 항체는, 예를 들어, 국제 공개 번호 WO 87/02671; 유럽 특허 공개 번호 0 184 187; 유럽 특허 공개 번호 0 171 496; 유럽 특허 공개 번호 0 173 494; 국제 공개 번호 WO 86/01533; 미국 특허 제4,816,567호; 유럽 특허 공개 번호 012 023; Berter *et al.*, 1988, Science 240:1041 내지 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 제5,225,539호; 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 기재된 방법을 이용해서 당업계에 공지된 재조합 DNA 수법에 의해 제작될

수 있다.

- [0725] 완전 인간 항체가 사용될 수 있다. 인간 항체는, 예를 들어, 내인성 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 없지만 인간 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 있는 형질전환 마우스를 이용해서 제작될 수 있다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예컨대, 폴리펩타이드의 전부 또는 일부로 통상의 방식으로 면역화된다. 항원에 대해서 지향된 단클론성 항체는 통상의 하이브리도마 수법을 이용해서 얻어질 수 있다. 형질전환 마우스가 보유하는 인간 면역글로불린 이식유전자(transgene)는 B 세포 분화 동안 재배열되고, 이어서 부류 전환 및 체세포 돌연변이를 겪는다. 따라서, 이러한 수법을 이용해서, 치료적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 생산하는 것이 가능하다. 인간 항체를 제작하는 이 수법의 개략에 대해서는, 문헌[Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93)] 참조. 인간 항체 및 인간 단클론성 항체를 제작하기 위한 이 수법 및 이러한 항체를 제작하기 위한 프로토콜의 상세한 논의에 대해서, 예컨대, 미국 특허 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 및 제5,545,806호를 참고하면 된다.
- [0726] 선택된 에피토프를 인지하는 인간 항체는 또한 "유도 선택"(guided selection)으로서 지칭되는 수법을 이용해서 생성될 수 있다. 이 접근법에서, 선택된 비-인간 단클론성 항체, 예컨대, 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인지하는 완전 인간 항체의 선택을 유도하는데 이용된다(예컨대, 문헌[Jespers *et al.*, 1994, Biotechnology 12:899-903] 참조). 인간 항체는 또한 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하는 당업계에서 공지된 각종 수법을 이용해서 제작될 수 있다(예컨대, 문헌[Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks *et al.*, 1991, J. Mol. Biol. 222:581; Quan and Carter, 2002, "The rise of monoclonal antibodies as therapeutics," in Anti-IgE and Allergic Disease, Jardieu, P. M. and Fick Jr., R. B, eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427-469] 참조).
- [0727] 다른 실시형태에 있어서, 항체는 항체의 융합 단백질, 또는 이의 기능적으로 활성인 단편이다. 예를 들어, 항체는 N-말단 또는 C-말단에서 공유 결합(예컨대, 펩타이드 결합)을 통해서 항체가 아닌 다른 단백질(또는 이의 일부, 예컨대, 단백질의 적어도 10, 20 또는 50개 아미노산 등)의 아미노산 서열에 융합될 수 있다.
- [0728] 항체는 또한, 즉, 공유 부착이 항체가 그의 항원 결합 면역 특이성을 보유할 수 있게 하는 한 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해서 변형되는 유사체 및 유도체를 포함한다. 예를 들어, 제한 없이, 항체의 유도체 및 유사체는, 예컨대, 글리코실화, 아세틸화, 폐길화, 인산화, 아마이드화, 공지된 보호/탈보호기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 항체 단위 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해서 더욱 변형된 것들을 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변형은, 특정 화학적 절단, 아세틸화, 폼일화, 투니카마이신의 존재 중에서의 대사 합성 등을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아닌 공지된 수법에 의해서 수행될 수 있다. 또한 유사체 또는 유도체는 하나 이상의 비천원 아미노산을 함유할 수 있다.
- [0729] 항체는 Fc 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기 내에 변형(예컨대, 치환, 결실 또는 부가)을 가질 수 있다. 특히, 항체는 항-Fc 영역과 FcRn 수용체 간의 상호작용에 연루되는 바와 같이 식별되는 아미노산 잔기에 변형을 가진 항체를 포함한다(예컨대, 국제 공개 번호 WO 97/34631 참조, 그의 전문이 참고로 본 명세서에 포함됨). 표적 항원에 대해서 면역특이적인 항체는 상업적으로 또는 다른 공급원에 의해 획득될 수 있거나 또는 예컨대 화학적 합성 또는 재조합 발현 수법 등과 같이 당업자에게 공지된 임의의 방법에 의해 제작될 수 있다. 암세포 항원에 대해서 면역특이적인 항체를 암호화하는 뉴클레오타이드 서열은, 예컨대, 젠뱅크(GenBank) 데이터베이스 또는 그와 유사한 데이터베이스, 문헌 공보에 의해 또는 일상적인 클로닝 및 서열분석에 의해 획득될 수 있다.
- [0730] 암의 치료에 이용 가능한 항체의 예는, 인간화된 항 HER2 단클론성 항체, 허셉틴(HERCEPTIN)(등록상표)(트라스 투주맵; 제넨테크사); 비호지킨 림프종을 지닌 환자의 치료를 위한 키메라 항 CD20 단클론성 항체인 리툽산(RITUXA)(등록상표)(리툽시맵; 제넨테크사); 난소암의 치료를 위한 췌과 항체인 오바렉스(OvaRex)(알타렉스사(AltaRex Corporation), 매사추세츠주에 소재); 결장직장암의 치료를 위한 췌과 항체 IgG2a 항체인 파노렉스(Panorex)(글락소 웰컴사(Glaxo Wellcome), 노스캐롤라이나주에 소재); 두경부암 등과 같은 상피세포 성장 인자의 치료를 위한 항-EGFR IgG 키메라 항체인 세투시맵 엘비투스(Cetuximab Erbitux)(임클론 시스템즈사(Imclone Systemss Inc.), 뉴욕주에 소재); 육종의 치료를 위한 인간화된 항체인 비탁신(Vitaxin)(메드임문사(MedImmune, Inc.), 매릴랜드주에 소재); 만성 림프구성 백혈병(CLL)의 치료를 위한 인간화된 IgG1 항체인 캠페쓰(Campath) I/H(류코사이트사(Leukosite), 매사추세츠주에 소재); 급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위한 인간화된 항-CD33 IgG 항체인 스마트(Smart) MI95(프로테인 디자인 랩스사(Protein Design Labs, Inc.), 캘리포니아주에 소재); 비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화된 항-CD22 IgG 항체인 림포사이드(LymphoCide)(임뮤노 메딕스사(Immunomedics, Inc.), 뉴저지주에 소재); 비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화된 항-HLA-DR 항체인

스마트(Smart) ID10(프로테인 디자인 랩스사, 캘리포니아주에 소재); 비호지킨 림프종의 치료를 위한 방사성 표지된 췌장 항-HLA-Dr10 항체인 온콜림(Oncolym)(테크니클론사(Techniclone, Inc.), 캘리포니아주에 소재); 호지킨병 또는 비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화된 항-CD2 mAb인 알로뮴(Allomune)(바이오횼트랜스플랜트사(BioTransplant), 캘리포니아주에 소재); 폐암 및 결장직장암의 치료를 위한 항-VEGF 인간화된 항체인 아바스틴(Avastin)(제넨테크사(Genentech, Inc.), 캘리포니아주에 소재); 비호지킨 림프종의 치료용의 항-CD22 항체인 에프라투주맵(Epratuzamab)(임뮤노메딕스사(Immunomedics, Inc.), 뉴저지주에 소재 및 암젠사(Amgen), 캘리포니아주에 소재); 및 결장직장암의 치료용의 인간화된 항-CEA 항체인 CEAcide(임뮤노메딕스사, 뉴저지주에 소재)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0731] 암의 치료에 유용한 기타 항체는, 이하의 항원에 대한 항체(예시적인 암은 괄호 안에 나타냄)를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다: CA125(난소), CA15-3(암종), CA19-9 (암종), L6 (암종), 루이스(Lewis) Y(암종), 루이스 X(암종), 알파 페토단백질(암종), CA 242(결장직장), 태반의 알칼리성 포스포타제(암종), 전립선 특이적 막 항원(전립선), 산성 인산화효소(prostatic acid phosphatase)(전립선), 상피세포 성장인자(암종), MAGE-1(암종), MAGE-2(암종), MAGE-3(암종), MAGE-4(암종), 항 트랜스페린 수용체(암종), p97(흑색종), MUC1-KLH(유방암), CEA(결장직장), gp100(흑색종), MART1(흑색종), 전립선 특이적 항원(PSA)(전립선), IL-2 수용체(T-세포 백혈병 및 림프종), CD20(비호지킨 림프종), CD52(백혈병), CD33(백혈병), CD22(림프종), 인간 만성 성선자극호르몬(암종), CD38(다발성 골수종), CD40(림프종), 뮤신(암종), P21(암종), MPG(흑색종), 및 뉴 종양형성 산물(Neu oncogene product)(암종). 몇몇 특이적인 유용한 항체는, BR96 mAb(Trail *et al.*, 1993, Science 261:212-215), BR64(Trail *et al.*, 1997, Cancer Research 57:100-105), CD40 항원에 대한 mAb, 예컨대, S2C6 mAb(Francisco *et al.*, 2000, Cancer Res. 60:3225-3231) 및 이의 키메라 및 인간화된 변이체, cD33 항원에 대한 mAb; EphA2 항원에 대한 mAb; CD70 항원에 대한 mAb, 예컨대, 1F6 mAb 및 2F2 mAb 및 이들의 키메라 및 인간화된 변이체, 및 CD30 항원에 대한 mAb, 예컨대, AC10(Bowen *et al.*, 1993, J. Immunol. 151:5896-5906; Wahl *et al.*, 2002, Cancer Res. 62(13):3736-42) 및 이의 키메라 및 인간화된 변이체를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. 종양 연관 항원에 결합되는 많은 다른 내재화 항체가 사용될 수 있고 검토된 바 있다(예컨대, 문헌[Franke *et al.*, 2000, Cancer Biother. Radiopharm. 15:459 76; Murray, 2000, Semin. Oncol. 27:64 70; Breitling *et al.*, Recombinant Antibodies, John Wiley, and Sons, New York, 1998] 참조).

[0732] 항체는 또한 표적 세포 또는 표적 세포 집단에 존재하는 항원에 결합하는 항체일 수 있다. 예를 들어, 막관통 폴리펩타이드 및 기타 마커는 하나 이상의 정상(예컨대 비암성 세포(S))에 비해서 하나 이상의 특정 유형(들)의 표적 세포(예컨대, 암 세포)의 표면 상에 특이적으로 발현될 수 있다. 종종 이러한 마커는 통상의 세포의 표면 상의 것에 비해서 표적 세포의 표면 상에 더욱 풍부하게 발현되거나 또는 보다 큰 면역원성을 나타낸다. 이러한 세포 표면 항원 폴리펩타이드의 동정은 항체-기반 요법을 통한 파괴를 통해서 세포를 특이적으로 표적화하는 능력을 불러일으킨다. 이와 같이 해서, 몇몇 실시형태에 있어서, 항체는 종양-연관 항원(TAA)에 대한 항체를 포함하지만, 이것으로 제한되는 것은 아니다. 이러한 종양-연관 항원은 당업계에서 공지되어 있고, 당업계에 충분히 공지된 방법 및 정보를 이용해서 항체를 생성하는데 이용하기 위하여 제조될 수 있다.

[0733] 또한 EP2552957, WO/2012/116453, WO/2012/032080 참조. 또한 지바디(Zybody)(상표명) <http://www.zyngenia.com/science-technology/technology-approach.asp> 참조. 또한 인가 중쇄-단독 항체 수법, <http://www.crescendobiologics.com/> 참조. 또한 WO2010001251, 효소 기반 인간 항체 효소 기반 플랫폼 <http://www.adimab.com/platform-overview>, mAbLogix(상표명) 플랫폼 <http://www.dna.com/OurApproach/ComplementaryTechnologies/AntibodyDiscovery>, 단클론성 발견 플랫폼 <http://www.igenica.com/science.php>, WO2009/157771, EP2560993, WO2013004842, WO2012166560 참조.

[0734] 항체 이외에, 본 대상 조성물의 표적화 모이어티(T)는 수용체, 항원 또는 주어진 표적-세포 집단과 연관된 기타 수용성 모이어티와 복합체화되거나 각각 회합되거나 또는 결합되는 (T)의 임의의 단위를 그의 범위 내에 포함한다. (T)는 표적화하고자 추구하는 세포 집단의 대부분과 결합하거나 복합체화되거나 또는 반응하는 분자이다. 예를 들어, (T) 내에 포함되는 것은, 인간 세포로부터 유래된 것들, 박테리아로부터 유래된 리간드 및 병원체 유래 리간드를 포함하는 각종 공급원으로부터 유래된 세포 표면 수용체용의 리간드이다. 광범위한 적절한 표적화 모이어티는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, WO2013117705 참조.

[0735] 링커 모이어티(L)

[0736] 본 대상 조성물은 임의로 더욱 링커 모이어티(L)를 포함한다. (L)은 (D) 및 (T)를 연결하여 접합체조성물 T-L-D를 형성하는데 이용될 수 있는 이작용성 화합물이다. 이러한 접합체는 표적 세포(예컨대, 종양 세포)로의 약물

의 선택적 전달을 허용한다. (L)은 2가의 치환체, 예컨대, 알킬다이일, 아릴다이일, 헤테로아릴다이일, 알킬옥시(예컨대, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노(예컨대, 폴리에틸렌아미노, 제파민(Jeffamine)(상표명))의 반복 단위 $-(CR_2)_nO(CR_2)_n-$ 등과 같은 모이어티; 및 숙시네이트, 숙신이미드, 다이글리콜레이트, 말로네이트 및 카프로아마이드를 포함하는 이산 에스터 및 아마이드를 포함한다.

[0737] 본 대상 조성물은 (D) 및 (T)에 결합하기 위한 반응 부위를 갖는 (L) 단위를 이용해서 제조될 수 있다. 몇몇 실시형태에 있어서, (L)은 (T) 상에 존재하는 친핵성기에 대해서 반응성인 친전자성 기를 가진 반응 부위를 갖는다. (T) 상의 유용한 친핵성 기는 설피드릴, 하이드록실 및 아미노기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. (T)의 친핵성 기의 헤테로원자는 (L) 상의 친전자성 기와 반응성이고 (L)에 대해서 공유 결합을 형성한다. 유용한 친전자성 기는 말레이미드기 및 할로아세트아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. (T) 상의 친핵성 기는 (L)에 대한 부착을 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0738] 다른 실시형태에 있어서, (L)은 (T) 상에 존재하는 친전자성 기와 반응성인 친핵성 기를 가진 반응 부위를 갖는다. (T) 상의 유용한 친전자성 기는 알데하이드기 및 케톤 카보닐기를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. (L)의 친핵성 기의 헤테로원자는 (T) 상의 친전자성 기와 반응하여 (T)에 대한 공유 결합을 형성할 수 있다. (L) 상의 유용한 친핵성 기는 하이드라자이드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트, 및 아릴하이드라자이드를 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다. (T) 상의 친전자성 기는 (L)에 대한 부착을 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0739] 카복실산 작용기 및 클로로폼에이트 작용기는 또한 (L)에 대한 유용한 반응 부위인데 그 이유는 이들이 (D)의 아미노기와 반응하여 아마이드 연결부를 형성할 수 있기 때문이다. 또한 p-나이트로페닐 카보네이트로 제한되지 않는 것과 같은, (L) 상의 카보네이트 작용기가 또한 반응 부위로서 유용하며, 이는 (D)의 아미노기와 반응하여 카바메이트 연결부를 형성할 수 있기 때문이다.

[0740] 종래 기술에 교시된 임의의 링커 모이어티 및 특히 약물 전달의 맥락에서 이용하기 위하여 교시된 것들은 본 발명에서 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 선행하는 기술의 범위를 제한하는 일 없이, 일 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2012/113847에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 8,288,352호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,028,697호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,006,652호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,094,849호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,053,394호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,122,368호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,387,578호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,547,667호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,622,929호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 5,708,146호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 6,468,522호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 6,103,236호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 6,638,509호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 6,214,345호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제 6,759,509호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2007/103288에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2008/083312에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2003/068144에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2004/016801에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2009/134976에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2009/134952에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2009/134977에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2002/08180에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2004/043493에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2007/018431에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2003/026577에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2005/077090에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2005/082023에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2007/011968에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2007/038658에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2007/059404에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2006/110476에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서,

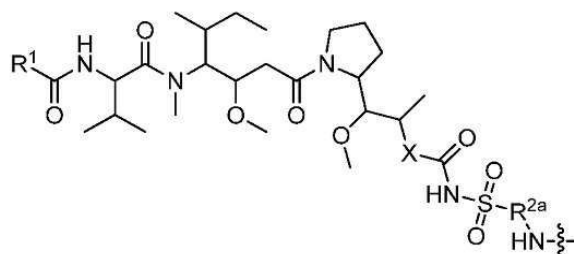
(L)은 WO 2005/112919에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 WO 2008/103693에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제6,756,037호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제7,087,229호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제7,122,189호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제7,332,164호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제5,556,623호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제5,643,573호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 다른 실시형태에 있어서, (L)은 미국 특허 제5,665,358호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다.

[0741] 바람직한 실시형태에 있어서, (L)은 미국 가출원 제61/921,242호(출원일: 2013년 12월 27일)에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 따라서, 하기 화학식 III의 접합체 조성물이 제공된다:

[0742] $(T)-(L^1)-(D^1)$

[0743] III

[0744] 식 중 (T)는 표적화 모이어티이고, (D^1) 는 하기 구조 (IV)를 갖는다:



[0745] IV

[0746] 식 중 R^1 및 X는 상기에서 그리고 하기에서 본 명세서에 기재된 바와 같으며;

[0747] R^{2a} 는 C_2-C_6 알킬다이일, 아릴다이일, C_4-C_7 사이클로알킬다이일, 헤테로아릴다이일 및 헤테로사이클릴다이일로부 터 선택되되, 각각은 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알 킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복사아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

[0748] $(L^1)-(T)$ 는 하기 구조 (V)를 갖는다:



[0749] V

[0750] 여기서 화학식 IV에서 R^{2a} 에 결합된 -NH-기는 화학식 V에서의 $(AA)_1$ 과 펩타이드 결합(JPB)을 형성하고, 여기서 JPB는 효소에 의해 절단 가능하며, 이때 각각의 AA는 독립적으로 아미노산이고, n은 0 내지 25의 정수이고, (L^2) 는 임의로 링커 (L^1) 의 나머지 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이며, 함께 취한 $(AA)_1-(AA)_n$ 은 JPB의 효소 절단을 용이하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0751] 자기-희생 성분을 포함하는 링커(L)가 또한 이용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,214,345호 참조. 자기-희생 성분의 일례는 p-아미노벤질카바모일(PABC)이다.

[0752] 상업적으로 입수 가능한 링커는 본 발명에서 이용될 수 있다. 예를 들어, 상업적으로 입수 가능한 절단 가능한 링커 설포숙신이미딜 6-[3'(2-피리딜다이트오)-프로피온아미도] 헥사노에이트(설포-LC-SPDP: 씨모 피어스사 (Thermo Pierce) 카탈로그 번호 21650) 및 비절단 가능한 링커 숙신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC: 씨모 피어스사 카탈로그 번호 22360)가 본 명세서에서 입증된 바와 같이 이용될 수 있다.

[0753] 또한 웹사이트[Concortis <http://www.concortis.com/home>]로부터, 예를 들어, 상업적으로 입수 가능한 링커의 범위는 WO2012171020, WO2010138719 참조. 또한, 문헌[Kim *et al.*, Bioconjugate Chemistry, 21 (8): 1513-1519 AUG 2010] 참조. 또한 EP2326349 참조. 또한 구리 무함유 클릭 화학 링커는 문헌[Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, p. 9422-9425, ChemBioChem, 2011, 12, p. 1309-1312], 웹사이트 [<http://www.synaffix.com/technology/>] 참조 참조.

[0754] 약물 모이어티(D)

[0755] (D)는 본 명세서에 기재된 바와 같은 화학식 I의 화합물이다. 당업자라면 본 명세서에 기재된 화합물은 (L)과의, 또는 (L)이 존재하지 않을 경우, (T)와의 접합 반응(conjugation 반응), 및 접합체(T)-(L)-(D) 또는 (T)-(D)의 형성을 용이하게 하도록 적절하게 변형될 수 있음을 인지할 것이다. (D) 상의 임의의 부착점이 이용될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, (D)의 C-말단은 (T)-(L)-(D) 접합체 내에 부착점을 형성한다. 다른 실시형태에 있어서, (D)의 N-말단은 (T)-(L)-(D) 접합체 내에 부착점을 형성한다. 다른 실시형태에 있어서, (D)의 결사슬은 (T)-(L)-(D) 접합체에서 부착점을 형성한다.

[0756] 투여

[0757] 투여의 목적을 위하여, 본 개시내용의 화합물은 원료로서 투여될 수 있거나, 또는 약제학적 조성물로서 제형화될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물은, 관심 대상 특정 질환 또는 병태를 치료하는데 유효한 양으로, 예컨대, 암 또는 종양 세포 성장을 치료하는데 적합한 양으로, 바람직하게는 환자에 대해서 허용 가능한 독성으로 조성물 중에 존재한다. 본 명세서에 기재된 화합물의 활성은 당업자에 의해, 예를 들어, 이하의 실시형태에 기재된 바와 같이 결정될 수 있다. 적절한 농도 및 용량은 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0758] 본 명세서에 기재된 화합물 또는 그들의 약제학적으로 허용 가능한 염의 순수한 형태로 또는 적절한 약제학적 조성물로의 투여는, 유사한 유용성을 제공하기 위한 제제의 허용된 투여 모드들 중 임의의 것을 통해서 수행될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 화합물을 적절한 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제 또는 부형제와 배합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 기체 형태, 예컨대, 정제, 캡슐, 분말, 과립, 연고, 용액, 좌제, 주사, 흡입기, 젤, 미소구체 및 에어로졸 내 제제 내로 제형화될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물을 투여하는 전형적인 경로는, 제한 없이, 경구, 국소, 경피, 흡인, 비경구, 설하, 협측, 직장, 질 및 비강내를 포함한다. 본 명세서에서 이용되는 바와 같은 용어 비경구는 피하주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 주입 수법을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 환자에게 조성물의 투여 시 그 안에 함유된 활성 성분이 생체 이용 가능할 수 있도록 제형화된다. 대상체 또는 환자에게 투여되는 조성물은 하나 이상의 투약량 단위의 형태를 취하며, 여기서 예를 들어, 정제는 단일의 투약량 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 명세서에 기재된 화합물의 용기는 복수의 투약량 단위를 보유할 수 있다. 이러한 투약량 형태를 제조하는 실제 방법은 당업자에게 공지되었거나 또는 명백할 것이다; 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (22nd ed.) eds. Loyd V. Allen, Jr., *et al.*, Pharmaceutical Press, 2012] 참조. 투여될 조성물은, 임의의 사례에서, 본 개시내용의 교시에 따라서 관심 대상 질환 또는 병태의 치료를 위하여, 치료적 유효량의 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유할 것이다.

[0759] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 고체 또는 액체의 형태일 수 있다. 일 양상에 있어서, 담체(들)는 입상체이며, 따라서 조성물은, 예를 들어, 정제 또는 분말 형태이다. 담체(들)는 액체이며, 조성물은, 예를 들어, 흡입 투여에 유용한, 예를 들어, 경구 시럽, 주사액 또는 에어로졸이다.

[0760] 경구 투여가 의도되는 경우, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 전형적으로 고체 또는 액체 형태이며, 이때 반고체, 반액체, 현탁액 및 젤 형태는 고체 또는 액체로서 본 명세서에서 고려되는 형태 내에 포함된다.

[0761] 경구 투여용의 고체 조성물로서, 약제학적 조성물은 분말, 과립, 압착 정제, 환제, 캡슐, 츠잉검, 웨이퍼 등의 형태로 제형화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 전형적으로 1종 이상의 불활성 희석제 또는 식용 담체를 함유할 수 있다. 또한 하기 1종 이상이 제공될 수 있다: 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미정질 셀룰로스, 트래거캔트검 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 전분, 락토스 또는 텍스트린과 같은 부형제, 알긴산, 알긴산 나트륨, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘 또는 스테레오텍스(Sterotex) 등과 같은 윤활제; 콜로이드성 이산화규소 등과 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린 등과 같은 감미제; 박하,

메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료와 같은 향미제; 및 착색제를 포함한다.

- [0762] 약제학적 조성물이 캡슐의 형태, 예를 들어, 젤라틴 캡슐인 경우, 당해 조성물은, 상기 유형의 물질 이외에, 폴리에틸렌 글리콜 또는 오일 등과 같은 액체 담체를 함유할 수 있다.
- [0763] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 액체, 예를 들어, 엘릭시르, 시럽, 용액, 에멀전 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 액체는 두 가지 예로서 경구 투여용 또는 주사 투여용일 수 있다. 경구 투여용으로 의도되는 경우, 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 전형적으로, 본 화합물 이외에, 감미제, 방부제, 염료/착색제 및 향미 증강제 중 1종 이상을 함유한다. 주사에 의해 투여되도록 의도된 조성물에서, 계면활성제, 방부제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정화제 및 등장화제 중 1종 이상이 포함될 수 있다.
- [0764] 본 명세서에 기재된 액체 약제학적 조성물은, 용액이든, 현탁액이든 또는 기타 형태이든지에 관계 없이, 이하의 보조제 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예컨대, 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리적 식염수, 링거 용액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로서 작용할 수 있는 합성 모노 또는 다이글리세라이드와 같은 고정유, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 향균제, 예컨대, 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대, 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트제, 예컨대, 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대, 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염, 및 긴장성 조정제, 예컨대, 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 일회용 주사기 또는 다회용량 바이알에 동봉될 수 있습니다. 생리적 식염수가 바람직한 보조제이다. 주사 가능한 약제학적 조성물은 바람직하게는 멸균성이다.
- [0765] 비경구 또는 경구 투여를 위하여 의도된 본 명세서에 기재된 액체 약제학적 조성물은 적절한 투약량이 얻어지도록 본 명세서에 기재된 화합물의 양을 함유해야 한다.
- [0766] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 국소 투여를 위하여 의도될 수 있으며, 이 경우에, 담체는 적절하게는 용액, 에멀전, 연고 또는 겔 기제를 포함할 수 있다. 기제는, 예를 들어, 하기 중 1종 이상을 포함할 수 있다: 석유, 라놀린, 폴리에틸렌 글리콜, 밀랍, 광유, 희석제, 예컨대, 물 및 알코올, 그리고 유화제 및 안정제. 증점제는 국소 투여용의 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여가 의도되는 경우, 조성물은 경피 패취 또는 이온영동 기구를 포함할 수 있다.
- [0767] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은, 예를 들어, 직장에 용해되어 약물을 방출하는 좌제의 형태로 직장 투여를 위하여 의도될 수 있다. 직장 투여용의 조성물은 적절한 무자극 부형제로서 유지성 기제를 함유할 수 있다. 이러한 기제는, 제한 없이, 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0768] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 투약량 단위의 물리적 형태를 변경하는 각종 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 조성물은 활성 성분 둘레에 코팅 셸(coating shell)을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 셸을 형성하는 물질은 전형적으로 불활성이고, 예를 들어, 당(sugar), 셀락 및 기타 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 매립될 수 있다.
- [0769] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투약량 단위로 제조될 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드 속성의 것들로부터 가압된 패키지로 이루어진 시스템까지의 범위의 각종 시스템을 지칭하는데 이용된다. 전달은 활성 성분을 분배하는 적절한 펌프 시스템에 의할 수 있거나 또는 액화 또는 압착 기체에 의할 수 있다. 본 명세서에 기재된 화합물의 에어로졸은 활성 성분(S)을 전달하기 위하여 단일 상, 2상 또는 3상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은, 함께 키트를 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성제, 밸브, 하위 용기 등을 포함한다. 당업자라면, 과도한 실험 없이도 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.
- [0770] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 약제학 분야에서 잘 알려진 방법에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도된 약제학적 조성물은 용액을 형성하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물을 멸균, 증류수와 배합함으로써 제조될 수 있다. 계면활성제는 균질 용액 또는 현탁액의 형성을 용이하게 하기 위하여 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에 화합물의 용해 또는 균질 현탁을 용이하게 하기 위하여 본 명세서에 기재된 화합물과 비공유적으로 상호작용하는 화합물이다.
- [0771] 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은, 이용되는 특정 화합물의 활성, 대사 안정성 및 화합물의 작용 길이; 환자의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 모드 및 시간; 배출물; 약물 병용; 특정 장애 또는 병태의 중증도; 및 대상체가 받고 있는 요법을 포함하는 각종 인자에 따라서 달라질 치료적 유효량으로 투여된다.

[0772] 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 유도체는, 또한 1종 이상의 다른 치료제의 투여와 동시에, 전에 또는 후에 투여될 수 있다. 이러한 병용 투여는 본 명세서에 기재된 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성제를 함유하는 단일의 약제학적 투약 제형의 투여뿐만 아니라, 그 자체의 개별의 약제학적 투약 제형 내에 각각의 활성제와 본 명세서에 기재된 화합물의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 화합물 및 기타 활성제는 정제 또는 캡슐 등과 같은 단일의 경구 투약 조성물로 환자에게 함께 투여될 수 있거나 또는 각 제제는 개별의 경구 투약 제형으로 투여된다. 기별의 투약 제형이 사용되는 경우, 본 명세서에 기재된 화합물 및 1종 이상의 추가의 활성제는 본질적으로 동시에, 즉 함께 또는 개별적으로 시차를 둔 시각에, 즉, 순차로 투여될 수 있고; 병용 요법은 이들 모든 요법을 포함하는 것으로 이해된다.

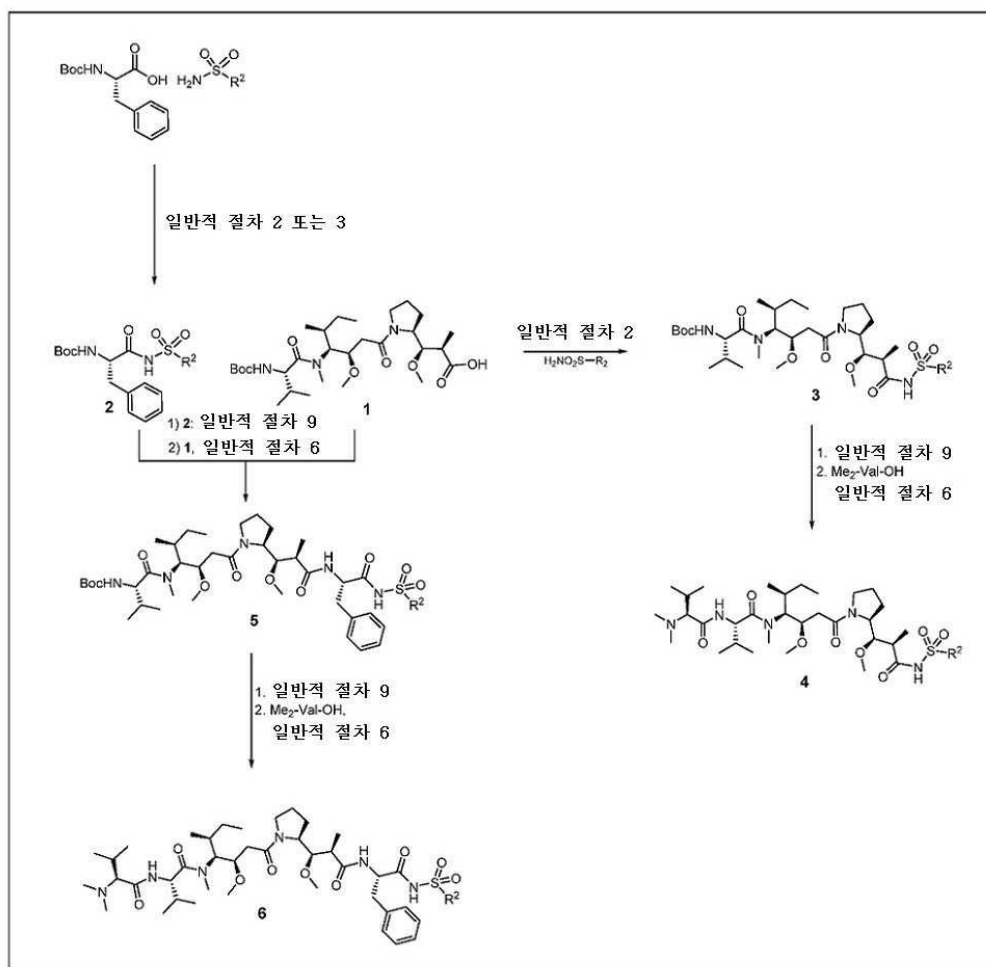
[0773] 이하의 실시예는 본 명세서에 기재된 화합물, 즉, 화학식 I의 화합물 및 관련된 화학식을 제조하는 다양한 방법을 예시한다. 당업자라면, 유사한 방법에 의해 또는 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이들 화합물을 제조할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 또한, 당업자라면, 후술하는 바와 유사한 방식으로, 적절한 출발 성분을 사용하고 필요에 따라 합성 파라미터를 변경함으로써 하기에 구체적으로 예시되지 않은 화학식 I의 다른 화합물을 제조할 수 있음을 또한 이해할 것이다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치사(Sigma Aldrich), 랑카스터 신세스사(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브리지사(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽사(Matrix Scientific), TCI, 및 플루오로켄 유에스에이사(Fluorochem USA) 등과 같은 공급사로부터 얻을 수 있거나, 또는 당업자에게 공지된 소스(예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000))] 참조)에 따라서 합성되거나 또는 본 명세서에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0774] 이하의 실시예는 제한이 아니라 예시의 목적을 제공한다.

[0775] 실시예

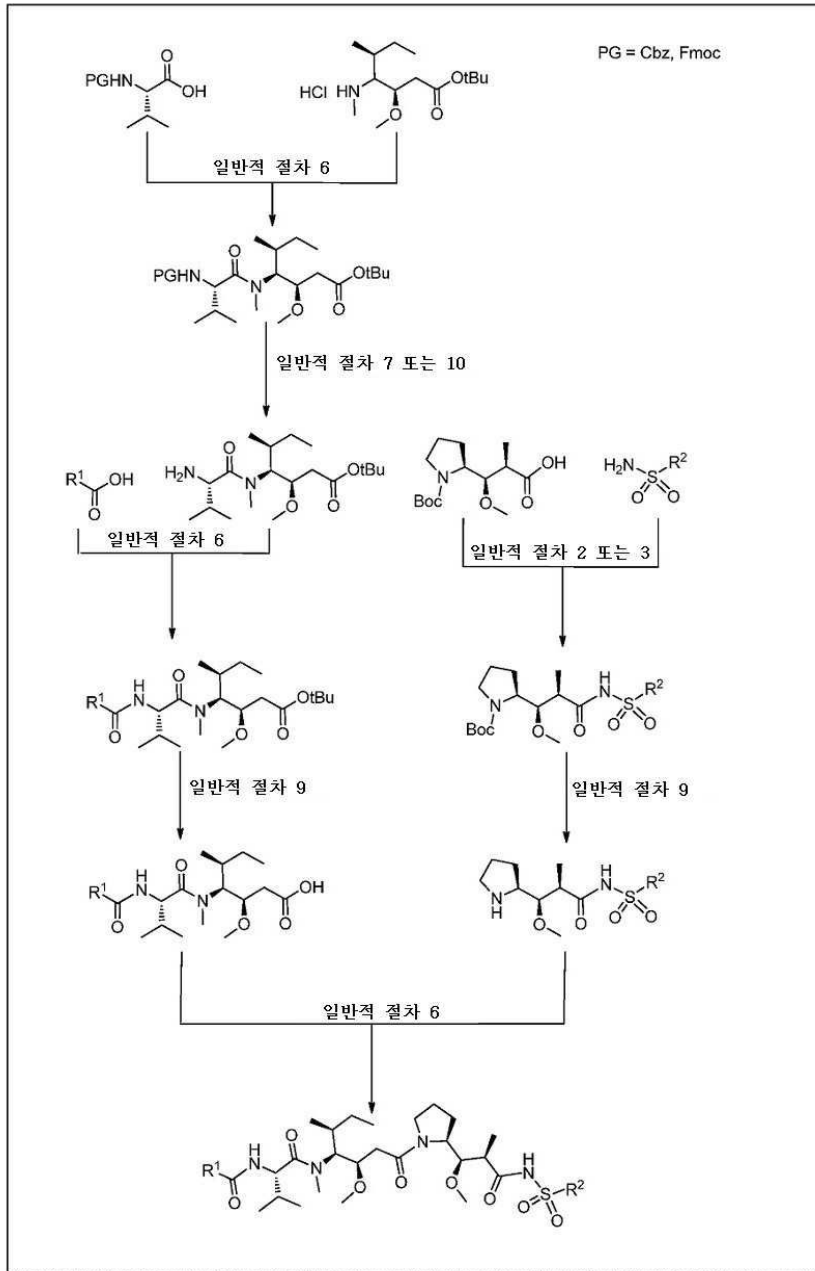
[0776] 실시예 1: 일반적 합성 절차.

[0777] 합성 반응식 A



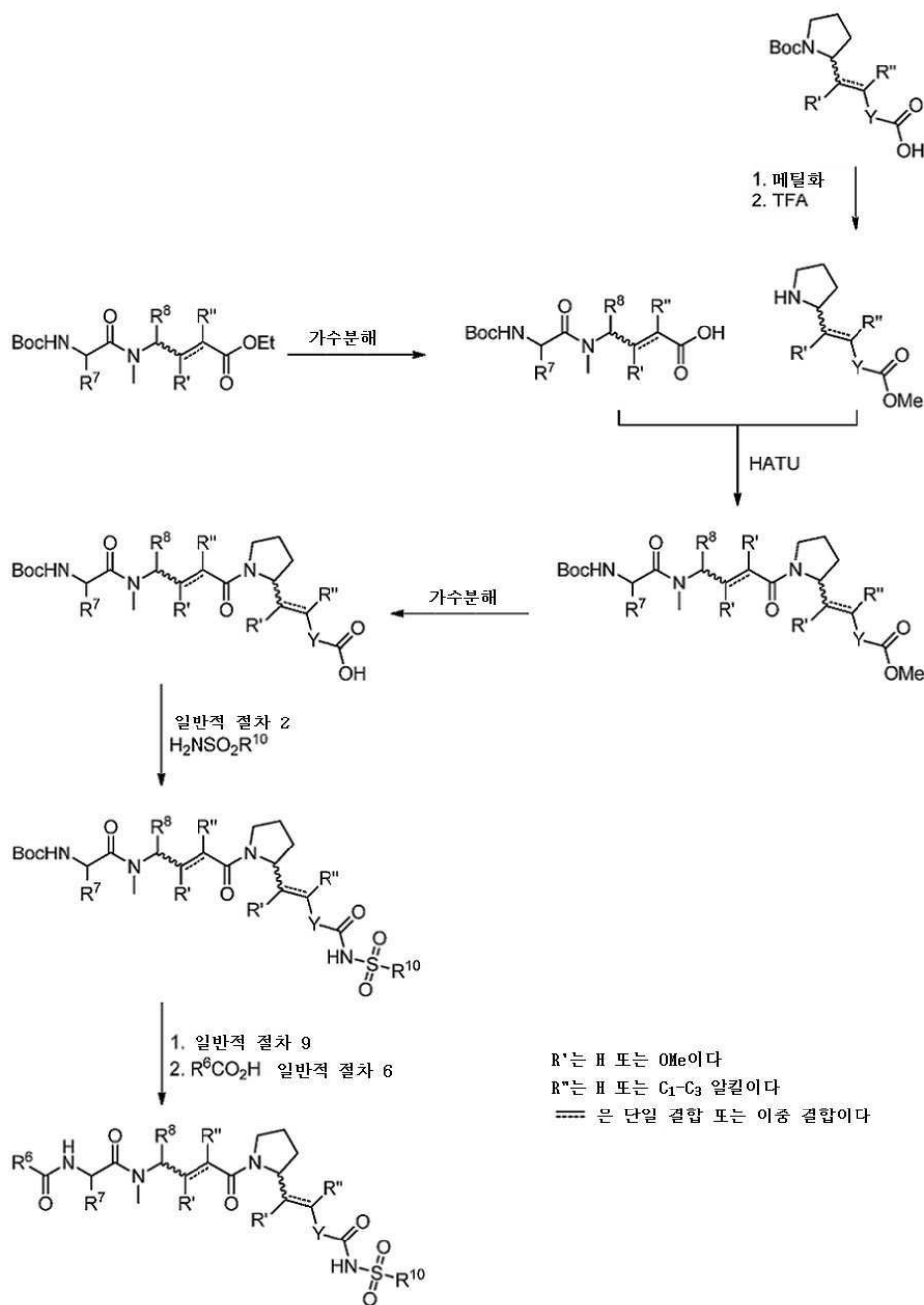
[0778]

[0779] 합성 반응식 B



[0780]

[0781] 반응식 C



[0782]

[0783] 실시예 1.1: 일반적 절차 1 - 트라이플루오로아세트아마이드 설치.

[0784] 1,4-다이옥산 중 아민의 교반된 현탁액에 트라이플루오로아세트산 무수물(1.1 당량)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 현탁액으로부터 용액으로 이행시키고 도로 현탁액으로 재차 이행시켰다. 반응의 진행은 완료에 대해서 TLC 및/또는 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 일단 출발 물질이 완전히 소비되면, 반응물을 헥산 또는 다이에틸 에터로 희석시키고, 부호너 깔때기 상에서 여과시키고, 얻어진 고체를 감압 하에 건조시켜 순수한 트라이플루오로아세트아마이드를 제공하였다.

[0785] 실시예 1.2: 일반적 절차 2

[0786] 방법 A: DCC/DMAP 매개된 *N*-아실 설포아마이드 형성.

[0787] 다이클로로메탄 중 산의 교반된 용액에 설포아마이드(1.3당량, 다이클로로메탄, *N,N*-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물 중, 필요에 따라)의 용액을 첨가하였다. 다이사이클로헥실카보다이이미드(1.2 당량)를 첨가하고 이어서 *N,N*-다이메틸아미노피리딘(1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 과정은 HPLC-MS(전형적으로 16시간)에 의해 모니터링하고 과잉의 부산물은 다이에틸 에터의 첨가에 의해 석출시킬 수 있다. 고체를 여과에 의해 제거하고 1:1

다이에틸 에터/다이클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔사를 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피 또는 선택적으로 분취용-HPLC에 의해 정제시켜 목적으로 하는 *N*-아실 설펜아마이드를 제공하였다.

[0788] **방법 B: DCC 또는 EDCI/DMAP 매개된 *N*-아실 설펜아마이드 형성.**

[0789] 다이클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 이들의 혼합물 중 산의 교반된 용액에 설펜아마이드(1.3당량, 다이클로로메탄, 에틸 아세테이트 또는 *N,N*-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물 중, 필요에 따라)의 용액을 첨가하였다. 다이사이클로헥실카보다이이미드 또는 EDCI(1.2 당량)를 첨가하고 이어서 *N,N*-다이메틸아미노피리딘(1.2 당량)을 첨가하였다. 반응 과정은 HPLC-MS(전형적으로 16시간)에 의해 모니터링하고 과잉의 부산물은 다이에틸 에터의 첨가에 의해 석출시킬 수 있다. 고체를 여과에 의해 제거하고 1:1 다이에틸 에터/다이클로로메탄으로 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔사를 농축시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 또는 선택적으로 분취용-HPLC에 의해 정제시켜 목적으로 하는 *N*-아실 설펜아마이드를 제공하였다.

[0790] **실시예 1.3: 일반적 절차 3 대안적 - AcBt 매개된 *N*-아실 설펜아마이드 형성**

[0791] 이 절차는 ARKIVOC 2004 (xii), 14-22에 기재된 것으로부터 조정되었다.

[0792] **실시예 1.4: 일반적 절차 4 - 트라이플루오로아세트아마이드 비누화.**

[0793] 1,4-다이옥산 또는 메탄올 중 트라이플루오로아세트아마이드 함유 작제물의 용액에 수산화리튬(10 당량) 및 물(10% v/v)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 교반하거나 임의로 50℃에서 가열하였다. 반응 과정은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 수성 층은 필요한 경우 pH 조정하였으며, 이어서 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 상을 모아서, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 이 반응 생성물은 그대로 사용하거나 또는 필요에 따라 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

[0794] **실시예 1.4.1: 일반적 절차 4.1 - 아마이드/에스터 비누화.**

[0795] 1,4-다이옥산 또는 메탄올 중 아마이드/에스터 함유 작제물의 용액에 수산화리튬(10 당량) 및 물(10% v/v)을 첨가하였다. 이 반응물을 실온에서 교반하거나 또는 임의로 50℃로 가열하였다. 반응 과정은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 수성 층을 필요한 경우 pH 조정하고, 이어서 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 상을 모아서 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과 후 농축시켰다. 이 반응 생성물은 그대로 사용하거나 또는 필요에 따라 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시켰다.

[0796] **실시예 1.5: 일반적 절차 5 - DIC/Cu(II) 매개된 펩타이드 결합 형성**

[0797] 다이클로로메탄 중 최소량의 30% *N,N*-다이메틸폼아마이드 중의 카복실산의 교반된 용액에 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(0.95 당량), 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(1.0 당량), 아민(0.33 당량) 및 무수 염화구리(II)(1.0 당량)를 각 부가적인 시약 사이에 잠깐의 휴지하고 순차로 첨가하였다. 교반을 실온에서 계속하고 반응의 진행은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물은 감압 하에 제거하고 잔류 물질을 실리카겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제시켜 목적으로 하는 아마이드로 적절한 순도로 제공하였다.

[0798] **실시예 1.6: 일반적 절차 6 - HATU 매개된 펩타이드 결합 형성.**

[0799] 0℃에서 최소량의 다이클로로메탄 또는 *N,N*-다이메틸폼아마이드 또는 이들의 혼합물 중 카복실산의 교반된 용액에, HATU(1.05-1.2 당량) 및 *N,N*-다이아이소프로필아민(2 내지 4 당량) 또는 2,4,6-콜리딘(2 내지 4 당량)을 첨가하였다. 교반을 짧은 유도 기간(5 내지 20분) 동안 계속하였으며, 이때 반응물에 다이클로로메탄 중 아민의 용액을 주입하였다. 이 반응물을 실온까지 가온시키고 HPLC-MS에 의해 진행을 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 was purified by 실리카겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제시켜 아마이드를 적절한 순도로 제공하였다.

[0800] **실시예 1.7: 일반적 절차 7 - Fmoc기 제거.**

[0801] Fmoc-보호된 펩타이드 작제물을 *N,N*-다이메틸폼아마이드 중 20% 피페리딘에 용해시켰다. 반응 과정은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 모든 휘발물을 가압 하에 제거하여 잔사를 수득하였으며, 이것을 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제시키거나 또는 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0802] 실시예 1.8: 일반적 절차 8 - NHS-활성화 에스터를 이용한 아민의 *N*-아실화.

[0803] 최소량의 *N,N*-다이메틸폼아마이드 중의 아민의 용액에 대응하는 *N*-하이드록시숙신이미드 함유 에스터(1.5 당량) 및 임의로 다이-아이소프로필아민(2 내지 4 당량)을 첨가하였다. 반응의 진행은 HPLC-MS(전형적으로 대략 16시간)에 의해 모니터링하였으며, 이 시점에서 모든 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 이어서 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제시켜 목적으로 하는 아마이드 생성물을 제공하였다.

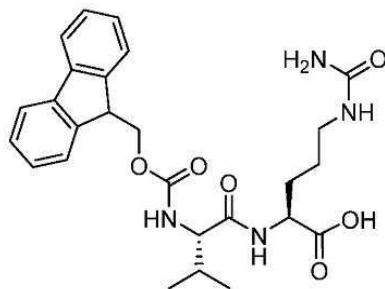
[0804] 실시예 1.9: 일반적 절차 9 - Boc기 제거.

[0805] 다이클로로메탄 중 Boc-보호된 작제물의 용액에 10% v/v 트라이플루오로아세트산. 반응 과정은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 모든 휘발물은 감압 하에 제거하였다. 잔류 물질을 역상 HPLC, 실리카겔 크로마토그래피 또는 냉 메탄올/다이클로로메탄/다이에틸 에터의 혼합물로부터의 석출에 의해 정제시켰다.

[0806] 실시예 1.9.1: 일반적 절차 9.1 - Boc기 및 *t*-Bu 에스터 제거.

[0807] 다이클로로메탄 중 Boc-보호된 아민 또는 *t*-Bu 에스터의 용액에 10 내지 20% v/v 트라이플루오로아세트산을 첨가하였다. 반응 과정은 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 모든 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류 물질을 역상 HPLC, 실리카겔 크로마토그래피 또는 냉 메탄올/다이클로로메탄/다이에틸 에터의 혼합물로부터의 석출에 의해 정제시켰다.

[0808] 실시예 1.10: Fmoc-Val-Cit-OH: (*S*)-2-((*S*)-2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-유레이도펜탄산, Fmoc-발린-시트룰린-OH, Fmoc-VC-OH.

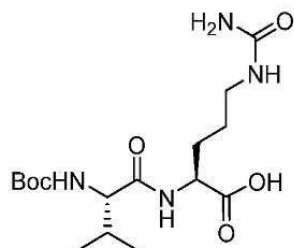


[0809]

[0810] 표제의 화합물은 문헌[Dubowchik et al., Bioconjugate Chem., 2002, 13, 855-869]에 따라서 제조하였다.

[0811] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 5.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 - 4.09 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (dtd, J = 13.9, 9.0, 5.4 Hz, 1H), 1.41 (dhept, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 6H).). C₂₆H₃₂N₄O₆ 계산치. [M+H]⁺ 497.23. 확인치 [M+H]⁺ 497.19.

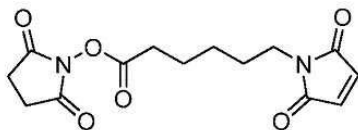
[0812] 실시예 1.11: (*S*)-2-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-유레이도펜탄산, Boc-발린-시트룰린-OH, Boc-VC-OH.



[0813]

[0814] 표제의 화합물은 US2010/0233190 A1에 따라 합성하였고 분광 데이터와 일치하였다.

[0815] 실시예 1.12: MC-NHS: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥사노에이트.



[0816]

[0817]

아세트산(75ml) 중 6-아미노카프로산(10.0g, 76.2 mmol, 1.0 eq)의 교반된 용액에, 무수 말레인산(7.85g, 80.0 mmol, 1.05 eq)을 첨가하였다. 고체를 수분에 걸쳐서 용해시키고 나서, 대략 5분 후에 백색 고체가 탈락되기 시작하였다. 1시간 후에, 현탁액이 백색 케이크로 농후해졌다. 이 물질을 프리트 깔때기에 넣고 톨루엔으로 세척하고 진공 중 가열하면서 건조시켜 아세트산의 모든 흔적량을 제거하였다.

[0818]

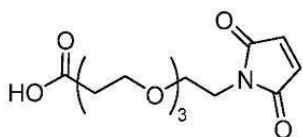
중간체 분말을 톨루엔(250ml) 중에 넣고, 트라이에틸아민(21.3ml, 152 mmol, 2.0 eq)을 첨가하고, 이 혼합물을 딘-스타크 트랩에서 가열 환류시켰다. 5시간 환류 후, 이 혼합물을 냉각시키고, 맑은 톨루엔 층을 플라스크 내의 점착성의 잔사의 나머지에서부터 따라내었다. 톨루엔을 진공 중 제거하여 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트의 트라이에틸아민염을 수득하였다. 이 염을 톨루엔 중에 재용해시키고, 소량의 아세트산을 첨가하고 나서 농축시켰다. 다음에, 이 혼합물을 50% 포화 중탄산나트륨 중에 혼입시키고, 1M HCl을 첨가하여 pH를 3으로 조정하여, 우윳빛 석출물을 형성하였다. 이것을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 중 농축시켜 순수한 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트(3.08g, 19%)를 수득하였다.

[0819]

0°C에서 EtOAc(30ml) 중 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트(3.08g, 14.6 mmol, 1.0 eq) 및 *N*-하이드록시숙신이미드(1.76g, 15.3 mmol, 1.05 eq)의 교반된 용액에, 다이사이클로헥실카보다이이미드(3.16g, 15.3 mmol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 이 반응물을 이어서 실온까지 가온시켰다. 20시간 후에, 이 반응물을 여과시키고 EtOAc로 희석시키고 여과액을 농축시켰다. 잔사를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물(2.16g, 48%)을 맑은 오일로서 수득하였으며, 이것은 서서히 왁스질 백색 고체로서 고형화되었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 6.71 (s, 2H), 3.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.63 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H). *m/z* $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 계산치 = 308.10. 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.13$. $R_f = 0.28$ (50% EtOAc/Hex).

[0820]

실시예 1.13: MT-OH: 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산.



[0821]

[0822]

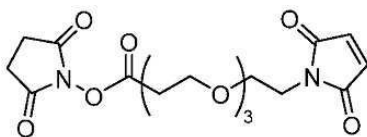
표제의 화합물은 문헌[Warnecke, A., Kratz, F. Bioconjugate Chemistry 2003, 14, 377-387]에 따라서 제조하였다.

[0823]

^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 6.74 (s, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 10H), 2.73 - 2.64 (m, 2H). *m/z* $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ 에 대한 계산치 = 301.12. 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.14$.

[0824]

실시예 1.14: MT-NHS: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로판노에이트.



[0825]

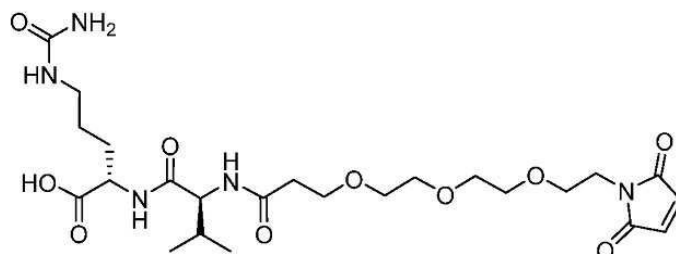
[0826]

MT-OH(2.6g, 8.6 mmol, 1.0 eq)를 실온에서 30ml의 5:1 EtOAc/다이옥산 중 다이사이클로헥실카보다이이미드(1.87g, 9.06 mmol, 1.05 eq), 및 *N*-하이드록시숙신이미드(1.04g, 6.06 mmol, 1.05 eq)로 처리하였다. 36시간 후, 이 혼합물을 여과시키고, EtOAc로 세척하고, 잔사를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제의 화합물

(309mg, 9.0%)을 맑은 오일로서 출발 물질(1.31g, 50% 회수됨)과 함께 수득하였다.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 6.72 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 10H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 2H). m/z $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ 에 대한 계산치 = 398.13. 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.15$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 421.14$. $R_f = 0.59$ (10% (5% AcOH/MeOH)/10% Hex/ CH_2Cl_2).

[0828] 실시예 1.15: MT-VC-OH: (14*R*,17*R*)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-유레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아조옥타데칸-18-오익산.



[0829]

[0830] 방법 A

[0831] 다이클로로메탄(2.5ml) 중 (*R*)-2-((*R*)-2-(*tert*-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-유레이도펜탄산(Boc-VC-OH, 0.600g, 1.602 mmol)의 용액에 트라이플루오로아세트산(2.5ml)을 첨가하였다. 이 반응 과정은 출발 물질의 소비를 위하여 HPLC에 의해 모니터링하고 이어서 감압 하에 농축시키고, 톨루엔 중에 재현탁시키고, 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 4시간 동안 유지시켰다. 생성물의 일부(H-VC-OH, TFA, 0.5g, 1.287 mmol)를 1,4-다이옥산(0.5ml) 중에 현탁시키고, MT-NHS(0.512g, 1.287 mmol)를 단일 부분으로 첨가하고 나서, 다이-아이소프로필에틸아민(0.90ml, 4 당량)을 첨가하고, 이 반응물을 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 건조 상태로 농축시키고, 얻어진 오일을 메탄올에 용해시키고 나서 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. 목적으로 하는 분획의 동결 건조에 의해 표제의 화합물을 백색 분말(0.351g)로서 제공하였다.

[0832] 방법 B

[0833] 표제의 화합물은 WO 2015095953 A1에 기재된 절차에 따라서 제조하였다.

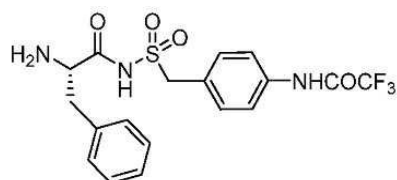
[0834] 실시예 1.16: (*S*)-2-아미노-3-페닐-*N*-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설포닐)프로판아마이드(화합물 1).



[0835]

[0836] 일반적 절차 2 및 9에 따라서 Boc-페닐알라닌 및 2,2,2-트라이플루오로-*N*-(4-설포모일페닐)아세트아마이드로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 계산치. m/z = 415.08 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.5$.

[0837] 실시예 1.17: (*S*)-2-아미노-3-페닐-*N*-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)벤질)설포닐)프로판아마이드(화합물 2).

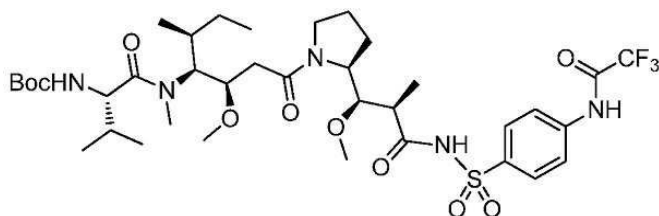


[0838]

[0839] 일반적 절차 3 및 9에 따라서 Boc-페닐알라닌 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜아미노페닐)아세트아마이드(실시예 1.39)로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 8H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 계산치. m/z = 429.10 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.7$.

[0840]

실시예 1.18: *tert*-부틸 (S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(화합물 3).

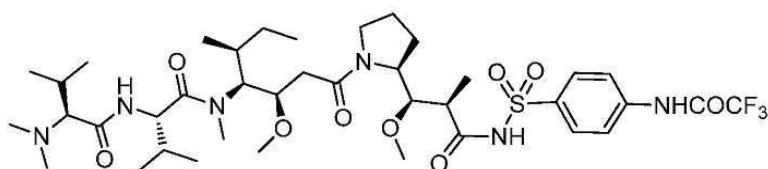


[0841]

[0842] 표제의 화합물은 일반적 절차 2를 이용해서 상업적으로 입수 가능한 Boc-Val-Dip-Dap-OH(0.08g) 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜아미노페닐)아세트아마이드로부터 합성하였다. $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{10}\text{S}$ 계산치. m/z = 821.39 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 823.04$.

[0843]

실시예 1.19: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 4).

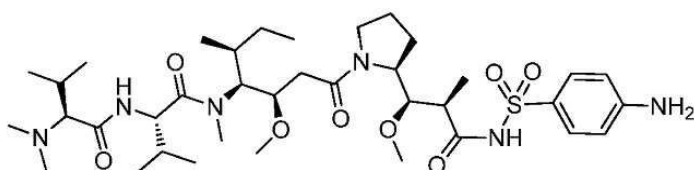


[0844]

[0845] 표제의 화합물은 일반적 절차 9 및 6을 이용해서 화합물 3 및 N,N-다이메틸 발린으로부터 제조하였다. $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$ 계산치 m/z = 848.43 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 850.11$.

[0846]

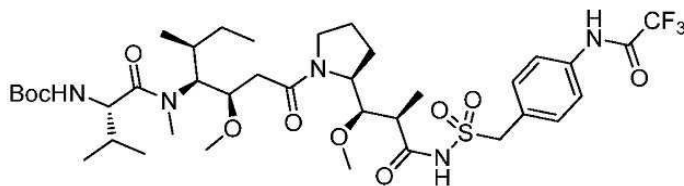
실시예 1.20: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(4-아미노페닐설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 5).



[0847]

[0848] 표제의 화합물은 일반적 절차 4를 이용해서 화합물 4로부터 제조하였다. $\text{C}_{37}\text{H}_{64}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$ 계산치 m/z = 752.45 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 754.16$.

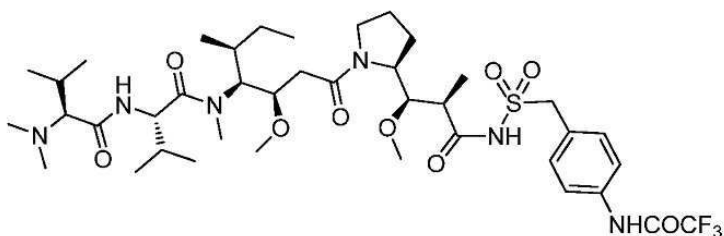
- [0849] 실시예 1.21: *tert*-부틸 (S)-1-(((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((S)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)메틸설포나미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(화합물 6).



[0850]

- [0851] 표제의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 Boc-Val-Dil-Dap-OH로부터 일반적 절차 2를 통해서 제조되었다. $C_{38}H_{60}F_3N_5O_{10}S$ 계산치 $m/z = 835.40$ 확인치 $[M+H]^+ = 836.7$.

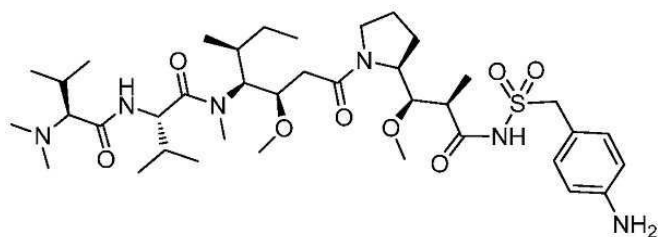
- [0852] 실시예 1.22: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((S)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)메틸설포나미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 7).



[0853]

- [0854] 표제의 화합물은 화합물 6으로부터 일반적 절차 6을 수행함으로써 제조하였다. $C_{40}H_{65}F_3N_6O_9S$ 계산치 $m/z = 862.45$ 확인치 $[M+H]^+ = 863.2$.

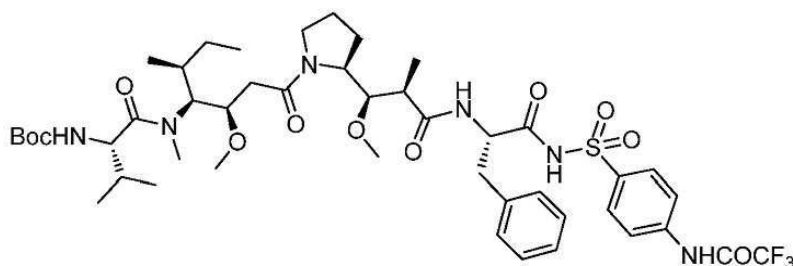
- [0855] 실시예 1.23: (S)-N-((3*R*,4*S*,5*S*)-1-((S)-2-((1*R*,2*R*)-3-((4-아미노페닐)메틸설포나미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 8).



[0856]

- [0857] 표제의 화합물은 화합물 7로부터 일반적 절차 4를 수행함으로써 제조하였다. $C_{38}H_{66}N_6O_8S$ 계산치 $m/z = 766.47$ 확인치 $[M-C_7H_8O_2S+H]^+ = 599.0$ (퀴논 메타이드 분절화 및 4-아미노벤질설포네이트의 손실).

- [0858] 실시예 1.24: *tert*-부틸 (S)-1-(((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((S)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설포나미도)프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(화합물 9).



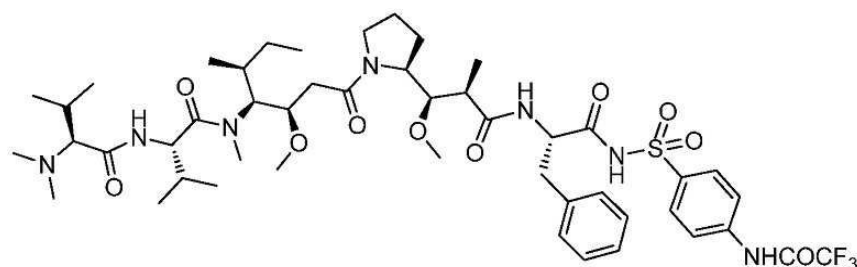
[0859]

[0860]

표제의 화합물은 일반적 절차 6을 이용해서 상업적으로 입수 가능한 Boc-Val-Dip-Dap-OH(0.07g) 및 화합물 1로부터 합성하였다. $C_{46}H_{67}F_3N_6O_{11}S$ 계산치. $m/z = 968.45$ 확인치 $[M+Na]^+ = 992.1$.

[0861]

실시예 1.25: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 10).



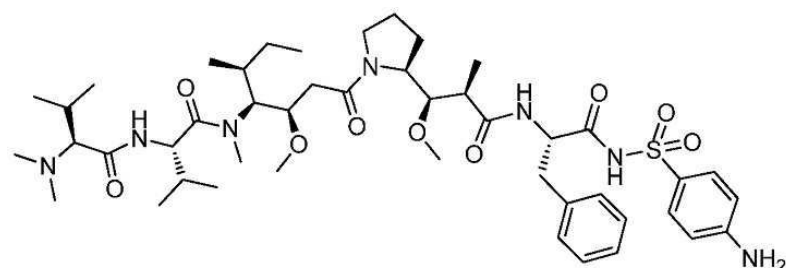
[0862]

[0863]

표제의 화합물은 화합물 9(110mg) 및 N,N-다이메틸 발린으로부터 일반적 절차 9 및 6을 이용해서 제조하였다. $C_{48}H_{72}F_3N_7O_{10}S$ 계산치 $m/z = 995.50$ 확인치 $[M+H]^+ 997.3$.

[0864]

실시예 1.26: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-아미노페닐설폰아미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 11).



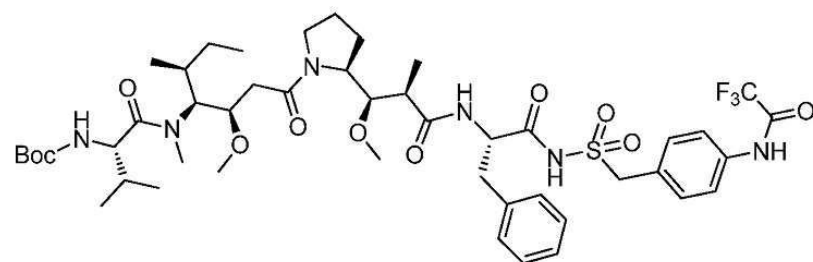
[0865]

[0866]

표제의 화합물은 화합물 10(100mg)으로부터 일반적 절차 4를 이용해서 제조하였다. $C_{46}H_{73}N_7O_9S$ 계산치 $m/z = 899.52$ 확인치 $[M+H]^+ 901.3$.

[0867]

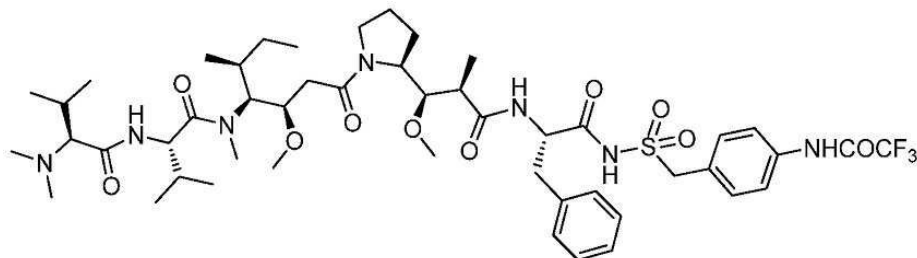
실시예 1.27: tert-부틸 (S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트(화합물 12).



[0868]

[0869] 표제의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 Boc-Val-Dil-Dap-OH 및 화합물 2로부터 일반적 절차 6을 수행함으로써 제조하였다. $C_{47}H_{69}F_3N_6O_{11}S$ 계산치 $m/z = 982.47$ 확인치 $[M+Na]^+ = 1006.2$.

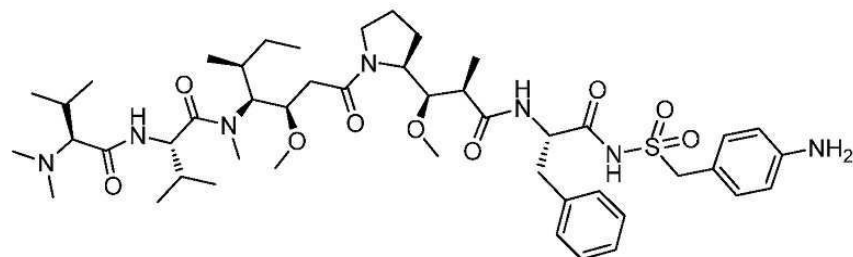
[0870] 실시예 1.28: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도) 페닐메틸설포나미도) 프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 13).



[0871]

[0872] 표제의 화합물은 화합물 12 및 다이메틸발린으로부터 일반적 절차 6을 수행함으로써 제조하였다. $C_{49}H_{74}F_3N_7O_{10}S$ 계산치 $m/z = 1009.52$ 확인치 $[M+H]^+ = 1011.0$.

[0873] 실시예 1.29: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-아미노페닐메틸설포나미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-(S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 14).



[0874]

[0875] 이 화합물은 화합물 13으로부터 일반적 절차 4를 수행함으로써 제조하였다. $C_{47}H_{75}N_7O_9S$ 계산치 $m/z = 913.53$ 확인치 $[M-C_7H_8O_2S+Na]^+ = 768.1$ (퀴논 메타이드 분절화 및 4-아미노벤질설포네이트의 손실).

[0876] 실시예 1.30: 일반적 절차 10-수소화.

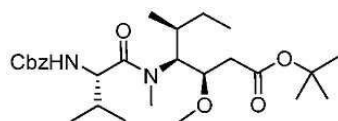
[0877] 메탄올, 에탄올, 아세트산, 에틸 아세테이트, 이들의 혼합물 또는 기타 적절한 기타 용매 중에서 환원될 샘플의 용액에, 자석 교반기를 첨가하였다. 교반된 용액을 수용하는 플라스크에 2방향 가스 라인 어댑터를 장착하고 감압 하에 배기시키고 질소를 주입하였다. 이 공정을 3회 반복하였다. 10% Pd/C를 전형적으로 반응물에 대해서 10 mol% 팔라듐에서 고체 또는 슬러리로서 첨가하였다. 이 용기를 재차 감압 하에 배기시키고, 수소 함유 밸브를 주입하였다. 반응은 HPLC-MS에 의해 완결에 대해서 모니터링하고, 완결 시, 셀라이트의 패드를 통해서 여과 깔때기 상에서 여과시켰다. 여과액을 감압 하에 농축시키고, 그대로 사용하거나 실리카겔 또는 분취용 HPLC 크로마토그래피를 통해서 정제시켰다.

[0878] 실시예 1.31: 퍼플루오로페닐 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트.

[0879] 다이클로로메탄(100ml) 중 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산, (실시예 1.13)(2.28g, 7.57 mmol)의 교반된 용액에 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드하이드로클로라이드(1.59g, 1.1 당량) 및 펜타플루오로페놀(1.53g, 1.1 당량)을 첨가하였다. 이 반응물을 하룻밤 교반하였으며, 이때 HPLC-MS는 출발 물질이 남아 있지 않은 것을 나타내었다($R_t = 5.30$ 분, $490.4 m/z$, 전체 구배). 조질의 반응 생성물을 포화 중탄산나트륨(대략 20ml)으로 희석시키고, 이 혼합물을 분액 깔때기로 옮겼다. 유기 상을 염수(대략 50ml)로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 세척하고, 여과 후, 농축시켜 약간 황색 오일을 얻었다. 이 오일을 최소량의 다이클로로메탄에 용해시키고, 정제를 위하여 100g 실리카겔 칼럼(이소레라(Isolera), 12칼

럼 용적에 대해서 헥산 중 10 내지 100% EtOAc) 상에 장입하였다. 목적으로 하는 물질을 함유하는 분획을 수집하고 감압 하에 농축시켜 무색 오일을 제공하였다(3.32g, 94%).

[0880] 실시예 1.32: (3*R*,4*S*,5*S*)-tert-부틸 4-((*S*)-2-(벤질옥시카보닐아미노)-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트, Cbz-Val-Dil-OtBu.

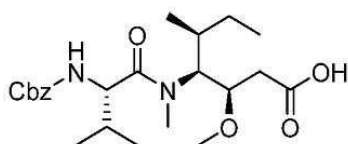


[0881]

[0882] 표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Cbz-Val-OH 및 H-Dil-OtBu · HCl로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다.

[0883] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.40 - 7.30 (m, 5H), 5.54 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 4.54 (dd, *J* = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.47 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 15.6, 9.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45 - 1.32 (m, 2H), 1.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$ 계산치. m/z = 492.32 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515.8$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$. R_f = 0.78 (50% EtOAc/Hex).

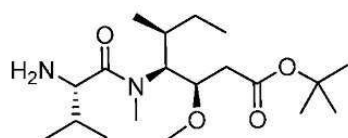
[0884] 실시예 1.33: (3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-(((벤질옥시)카보닐)아미노)-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵탄산, Cbz-Val-Dil-OH.



[0885]

[0886] 표제의 화합물은 Cbz-Val-Dil-OtBu(실시예 1.32)로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 계산치 m/z = 436.26 확인치 $[\text{M}+\text{Na}]^+ 459.81$. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.47 - 7.22 (m, 5H), 5.21 - 4.99 (m, 2H), 4.83 - 4.54 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.43 - 3.33 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.63 (dd, *J* = 15.9, 2.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, *J* = 15.8, 9.3 Hz, 1H), 2.15 - 1.95 (m, 1H), 1.83 (s, 1H), 1.52 - 1.30 (m, 1H), 1.07 - 0.91 (m, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

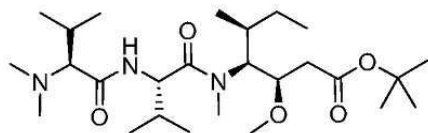
[0887] 실시예 1.34: (3*R*,4*S*,5*S*)-tert-부틸 4-((*S*)-2-아미노-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트, H-Val-Dil-OtBu.



[0888]

[0889] 표제의 화합물은 Cbz-Val-Dil-OtBu(438mg, 0.889 mmol)로부터 일반적 절차 10에 따라서 생성하여 목적으로 하는 생성물(288mg, 90%)을 투명한 필름으로서 얻었다. ^1H NMR(400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 4.76 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.50 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.48 (dd, *J* = 15.7, 3.1 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 15.6, 8.8 Hz, 1H), 1.93 (dq, *J* = 10.9, 6.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.60 (m, 1H), 1.51 - 1.46 (m, 11H), 1.05 - 0.85 (m, 12H). $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$ 계산치. m/z = 358.28 확인치 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 381.8$.

[0890] 실시예 1.35: (3*R*,4*S*,5*S*)-tert-부틸 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트, Dov-Val-Dil-OtBu.

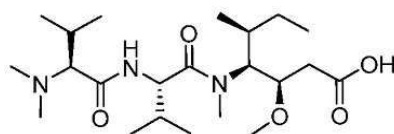


[0891]

[0892] 표제의 화합물은 H-Val-Dil-OtBu 및 *N,N*-다이메틸발린으로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다.

[0893] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.49 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 2.38 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 10H), 1.33 (s, 1H), 1.18 - 0.89 (m, 15H), 0.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H). $\text{C}_{26}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_5$ 계산치. m/z = 485.38 확인치 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 508.9$. R_f = 0.36 (5% MeOH/ CH_2Cl_2).

[0894] 실시예 1.36: (3*R*,4*S*,5*S*)-*tert*-부틸 4-((*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵탄산, Dov-Val-Dil-OH.

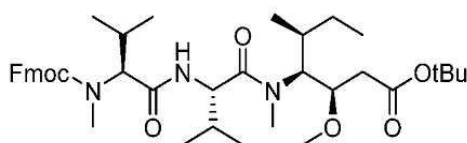


[0895]

[0896] 표제의 화합물은 Dov-Val-Dil-OtBu로부터 일반적 절차 9에 따라서 제조하였다.

[0897] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 4.98 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 9.3, 3.1 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.77 (dd, J = 17.0, 9.8 Hz, 1H), 2.66 (dd, J = 17.3, 1.9 Hz, 1H), 2.31 - 2.26 (m, 1H), 2.07 (dt, J = 10.8, 5.5 Hz, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H), 1.29 - 1.24 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 6H), 1.01 - 0.95 (m, 6H), 0.90 - 0.81 (m, 1H), 0.77 (t, J = 6.9 Hz, 3H) $\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$ 계산치. m/z = 429.32. 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.8$.

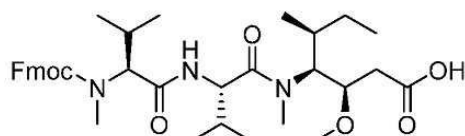
[0898] 실시예 1.37: *tert*-부틸 (5*S*,8*S*,11*S*,12*R*)-11-((*S*)-*sec*-부틸)-1-(9*H*-플루오렌-9-일)-5,8-다이아이소프로필-12-메톡시-4,10-다이메틸-3,6,9-트라이옥소-2-옥사-4,7,10-트라이아자테트라데칸-14-오에이트, Fmoc-(Me)Val-Val-Dil-OtBu.



[0899]

[0900] 표제의 화합물은 Fmoc-(Me)-(L)-발린-OH 및 H-Val-Dil-OtBu로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{40}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7$ 계산치 m/z = 693.44 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 694.98$.

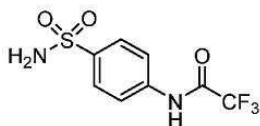
[0901] 실시예 1.38: (5*S*,8*S*,11*S*,12*R*)-11-((*S*)-*sec*-부틸)-1-(9*H*-플루오렌-9-일)-5,8-다이아이소프로필-12-메톡시-4,10-다이메틸-3,6,9-트라이옥소-2-옥사-4,7,10-트라이아자테트라데칸-14-오익산, Fmoc-(Me)Val-Val-Dil-OH.



[0902]

[0903] 표제의 화합물은 Fmoc-(Me)Val-Val-Dil-OtBu로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_7$ 계산치 m/z = 637.37 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 638.91$.

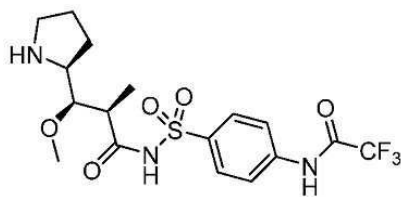
[0904] 실시예 1.39: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜아미도)아세트아마이드.



[0905]

[0906] 다이옥산(20ml) 중 설펜아미드(1.72g, 10 mmol)의 교반된 현탁액에 트라이플루오로아세트산 무수물(1.69ml, 1.2 당량)을 첨가하였다. 고체를 서서히 용해시켜 균일한 용액을 작성하고, 짧은 시간 후에, 새로운 세트의 고체가 형성되었다. 이 반응물을 다이에틸 에터(100ml)로 희석시키고, 얻어진 현탁액을 부호너 깔때기 상에서 여과시켰다. 고체를 수집하고 감압 하에 건조시켜 표제의 화합물을 추가의 사용을 위하여 적절한 순도로 제공하였다(2.60g, 97%).

[0907] 실시예 1.40: (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-3-((S)-피롤리딘-2-일)-N-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로판아마이드.

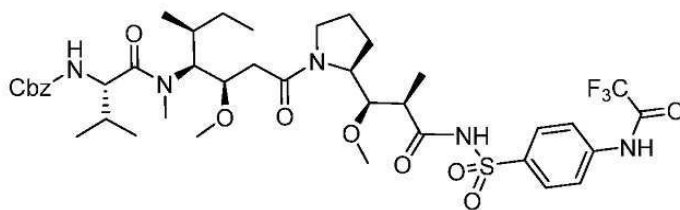


[0908]

[0909] 표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-Dap-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜아미도)아세트아마이드로부터 일반적 절차 2 및 9에 따라서 제조하였다.

[0910] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.51 - 3.39 (m, 1H), 3.33 - 3.14 (m, 2H), 2.64 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 2.06 - 1.68 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ 계산치. m/z = 437.12 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 438.6$.

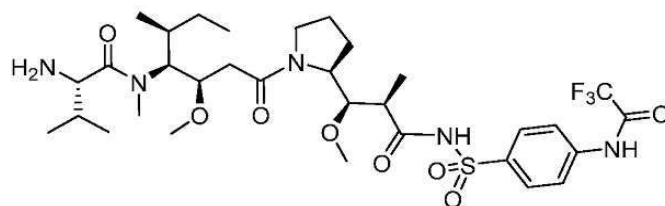
[0911] 실시예 1.41: 벤질 ((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트.



[0912]

[0913] 표제의 화합물은 Cbz-Val-Dil-OH 및 실시예 1.40의 생성물로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_{10}$ 계산치 m/z = 855.37 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 857.07$.

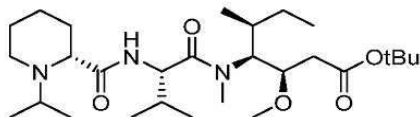
[0914] 실시예 1.42: (S)-2-아미노-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)N,3-다이메틸부탄아마이드.



[0915]

[0916] 표제의 화합물은 실시예 1.41의 생성물로부터 일반적 절차 10에 따라서 제조하였다. $C_{32}H_{50}F_3N_5O_8S$ 계산치 $m/z = 721.33$ 확인치 $[M+H]^+$ 722.70.

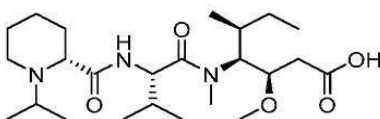
[0917] 실시예 1.43: tert-부틸 (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노에이트.



[0918]

[0919] 표제의 화합물은 (R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복실산 및 H-Val-Dil-OtBu로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{28}H_{53}N_3O_5$ 계산치 $m/z = 511.40$ 확인치 $[M+H]^+$ 512.77.

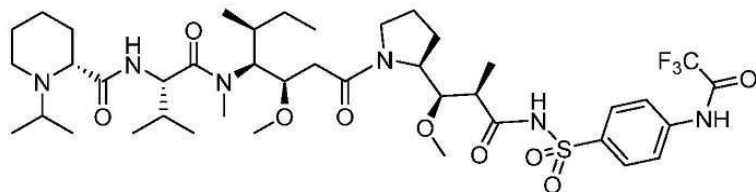
[0920] 실시예 1.44: (3R,4S,5S)-4-((S)-2-((R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵탄산.



[0921]

[0922] 표제의 화합물은 tert-부틸 실시예 1.43의 생성물로부터 일반적 절차 9에 따라서 제조하였다. $C_{24}H_{45}N_3O_5$ 계산치 $m/z = 455.34$ 확인치 $[M+H]^+$ 456.70.

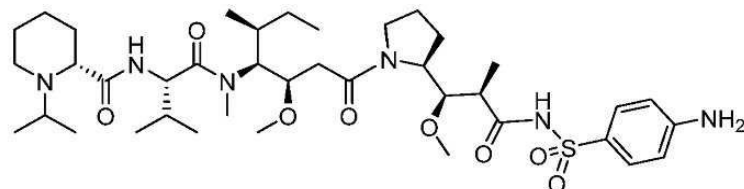
[0923] 실시예 1.45: (R)-1-아이소프로필-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-2-카복사아마이드(화합물 15).



[0924]

[0925] 표제의 화합물은 실시예 1.40의 생성물 및 실시예 1.44의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{41}H_{65}F_3N_6O_9S$ 계산치 $m/z = 874.45$ 확인치 $[M+H]^+$ 876.0.

[0926] 실시예 1.46: (R)-N-((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사아마이드(화합물 16).

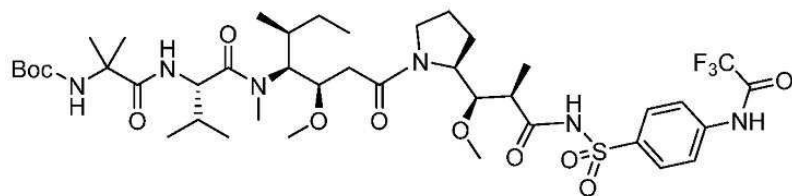


[0927]

[0928] 표제의 화합물은 화합물 15로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{39}H_{66}N_6O_8S$ 계산치 $m/z = 778.47$ 확인치 $[M+H]^+$ 780.06.

[0929] 실시예 1.47: tert-부틸 (1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아

미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트.



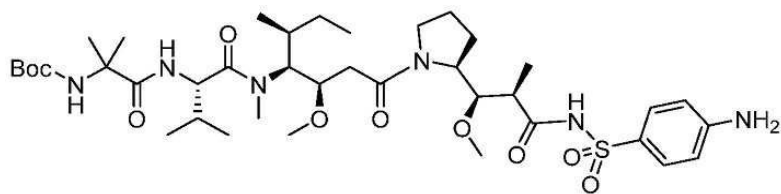
[0930]

[0931]

표제의 화합물은 실시예 1.42의 생성물 및 상업적으로 입수된 α-(Boc-아미노)아이소뷰티르산으로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{41}H_{65}F_3N_6O_{11}S$ 계산치 $m/z = 906.44$ 확인치 $[M+H]^+ 907.80$.

[0932]

실시예 1.48: tert-부틸 (1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트.



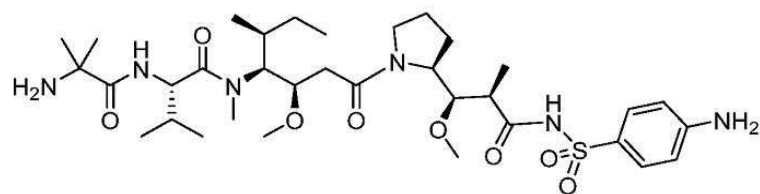
[0933]

[0934]

표제의 화합물은 실시예 1.47의 생성물로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{39}H_{66}N_6O_{10}S$ 계산치 $m/z = 810.46$ 확인치 $[M+H]^+ 811.84$.

[0935]

실시예 1.49: (S)-2-(2-아미노-2-메틸프로판아미도)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 17).



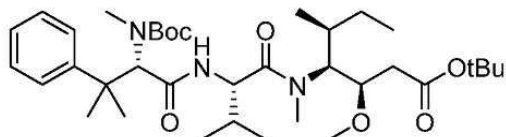
[0936]

[0937]

표제의 화합물은 실시예 1.48의 생성물로부터 일반적 절차 9에 따라서 제조하였다. $C_{34}H_{58}N_6O_8S$ 계산치 $m/z = 710.40$ 확인치 $[M+H]^+ 711.77$.

[0938]

실시예 1.50 tert-부틸 (6S,9S,12S,13R)-12-((S)-sec-부틸)-9-아이소프로필-13-메톡시-2,2,5,11-테트라메틸-4,7,10-트라이옥소-6-(2-페닐프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트리아자펜타데칸-15-오에이트.



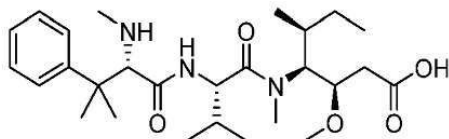
[0939]

[0940]

표제의 화합물은 (S)-2-((tert-부톡시카보닐)(메틸)아미노)-3-메틸-3-페닐뷰탄산(WO 2015095953 A1에 따라 제조됨) 및 H-Val-Di1-OtBu로부터 일반적 절차 6을 이용해서 제조한다. $C_{36}H_{61}N_3O_7$ 계산치 $m/z = 647.45$ 확인치 $[M+H]^+ 649.12$.

[0941]

실시예 1.51: (3R,4S,5S)-4-((S)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵탄산.



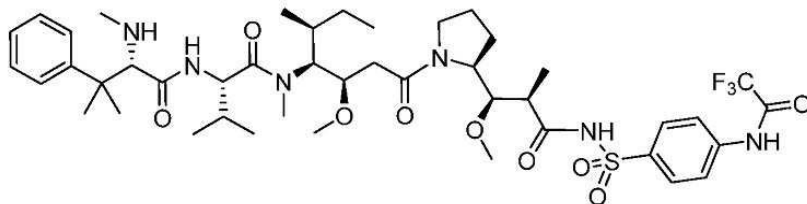
[0942]

[0943]

표제의 화합물은 실시예 1.50의 생성물로부터 일반적 절차 9에 따라서 제조하였다. $C_{27}H_{45}N_3O_5$ 계산치 m/z = 491.34 확인치 $[M+H]^+$ 492.73.

[0944]

실시예 1.52: tert-부틸 (1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)카바메이트(화합물 18).



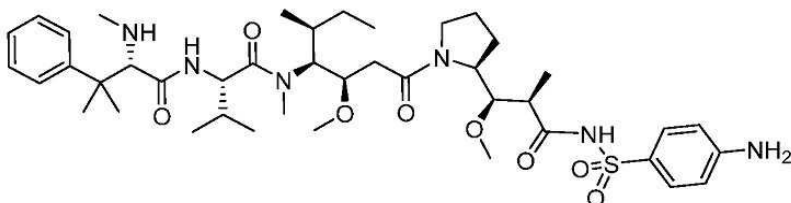
[0945]

[0946]

표제의 화합물은 실시예 1.51의 생성물 및 실시예 1.42의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{44}H_{65}F_3N_6O_9S$ 계산치 m/z = 910.45 확인치 $[M+H]^+$ 911.91.

[0947]

실시예 1.53 (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아마이드(화합물 19).



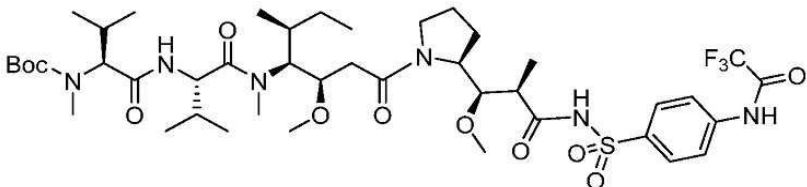
[0948]

[0949]

표제의 화합물은 실시예 1.52의 생성물로부터 일반적 절차 4를 이용해서 제조하였다. $C_{42}H_{66}N_6O_8S$ 계산치 m/z = 814.47 확인치 $[M+H]^+$ 816.08.

[0950]

실시예 1.54: tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트.



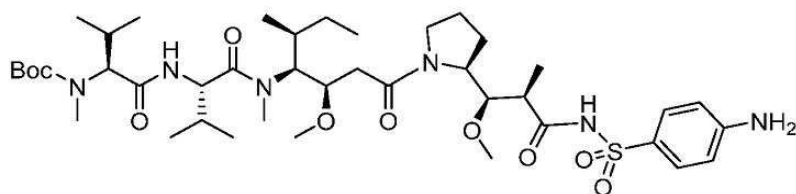
[0951]

[0952]

표제의 화합물은 실시예 1.42의 생성물 및 상업적으로 입수된 Boc-(Me)-(L)-발린-OH로부터 일반적 절차 6을 이용해서 제조하였다. $C_{43}H_{69}F_3N_6O_{11}S$ 계산치 m/z = 934.47 확인치 $[M+H]^+$ 935.87.

[0953]

실시예 1.55: tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트.



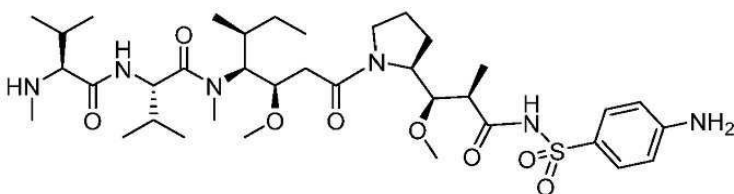
[0954]

[0955]

표제의 화합물은 실시예 1.54의 생성물로부터 일반적 절차 4를 이용해서 제조하였다. $C_{41}H_{70}N_6O_{10}S$ 계산치 m/z = 838.49 확인치 $[M+H]^+$ 839.85.

[0956]

실시예 1.56: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드(화합물 20).



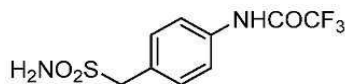
[0957]

[0958]

표제의 화합물은 실시예 1.54의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{36}H_{62}N_6O_8S$ 계산치 m/z = 738.43 확인치 $[M+H]^+$ 739.84.

[0959]

실시예 1.57: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)페닐)아세트아마이드.



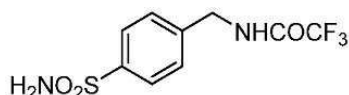
[0960]

[0961]

표제의 화합물은 WO 2015095953 A1에 따라 제조하였다.

[0962]

실시예 1.58: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일벤질)아세트아마이드.



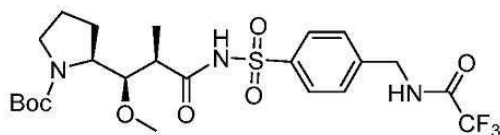
[0963]

[0964]

표제의 화합물은 WO 2015095953 A1에 따라 제조하였다.

[0965]

실시예 1.59: tert-부틸 (S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



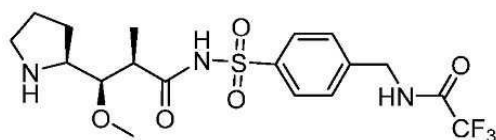
[0966]

[0967]

표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-돌라프롤린-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일벤질)아세트아마이드로부터 일반적 절차 2를 이용해서 제조하였다. $C_{23}H_{32}F_3N_3O_7S$ 계산치 m/z = 551.19 확인치 $[M+Na]^+$ 574.92.

[0968]

실시예 1.60: (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-3-((S)-피롤리딘-2-일)-N-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설폰닐)프로판아마이드.



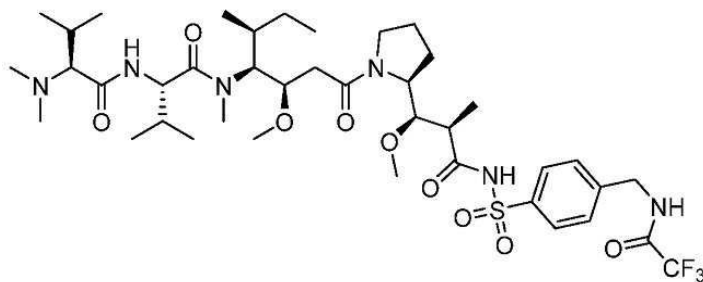
[0969]

[0970]

표제의 화합물은 실시예 1.59의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{18}H_{24}F_3N_3O_5S$ 계산치 $m/z = 451.14$ 확인치 $[M+H]^+$ 452.71.

[0971]

실시예 1.61: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설포아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 21).



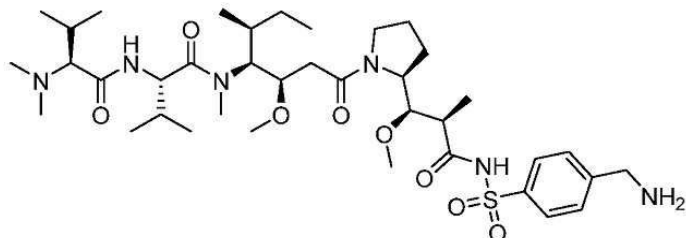
[0972]

[0973]

표제의 화합물은 Dov-Val-Dil-OH(실시예 1.36) 및 실시예 1.60의 생성물로부터 일반적 절차 6을 이용해서 제조하였다. $C_{40}H_{65}F_3N_6O_9S$ 계산치 $m/z = 862.45$ 확인치 $[M+H]^+$ 863.80.

[0974]

실시예 1.62: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-(아미노메틸)페닐)설포아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 22).



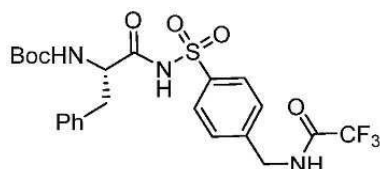
[0975]

[0976]

표제의 화합물은 화합물 51로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{38}H_{66}N_6O_8S$ 계산치 $m/z = 766.47$ 확인치 $[M+H]^+$ 767.85.

[0977]

실시예 1.63: tert-부틸 (S)-(1-옥소-3-페닐-1-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설포아미도)프로판-2-일)카바메이트(화합물 63)



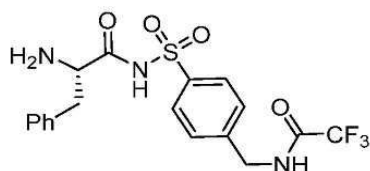
[0978]

[0979]

표제의 화합물은 Boc-(L)-Phe-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일벤질)아세트아마이드(실시예 1.58)로부터 일반적 절차 2를 이용해서 제조하였다. $C_{23}H_{26}F_3N_3O_6S$ 계산치 $m/z = 529.15$ 확인치 $[M+Na]^+$ 552.52.

[0980]

실시예 1.64: (S)-2-아미노-3-페닐-N-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설포닐)프로판아마이드.



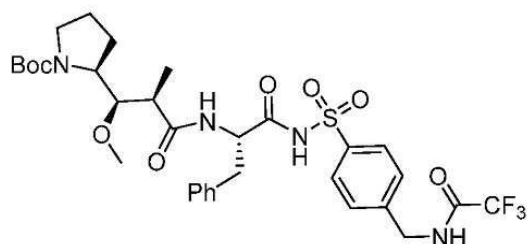
[0981]

[0982]

표제의 화합물은 실시예 1.63의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{18}H_{18}F_3N_3O_4S$ 계산치 $m/z = 429.10$ 확인치 $[M+H]^+ 430.51$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.05 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 4.59 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 4.06 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $J = 14.1, 6.3$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $J = 14.2, 7.4$ Hz, 1H).

[0983]

실시예 1.65: tert-부틸 (S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설폰아미도)프로판-2-일)아미노)프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



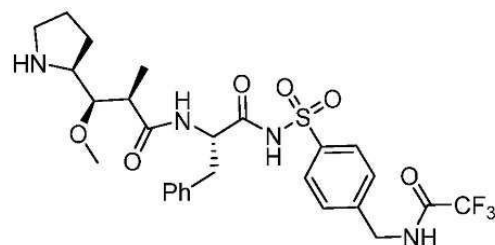
[0984]

[0985]

표제의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 Boc-돌라프롤린-OH 및 실시예 1.64의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{32}H_{41}F_3N_4O_8S$ 계산치 $m/z = 698.26$ 확인치 $[M+Na]^+ 721.62$.

[0986]

실시예 1.66: (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-N-((S)-1-옥소-3-페닐-1-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설폰아미도)프로판-2-일)-3-((S)-피롤리딘-2-일)프로판아마이드.



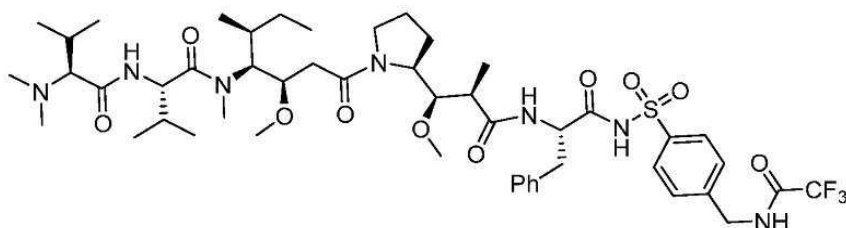
[0987]

[0988]

표제의 화합은 실시예 1.65의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{27}H_{33}F_3N_4O_6S$ 계산치 $m/z = 598.21$ 확인치 $[M+H]^+ 599.62$.

[0989]

실시예 1.67: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)설폰아미도)프로판-2-일)아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 23).



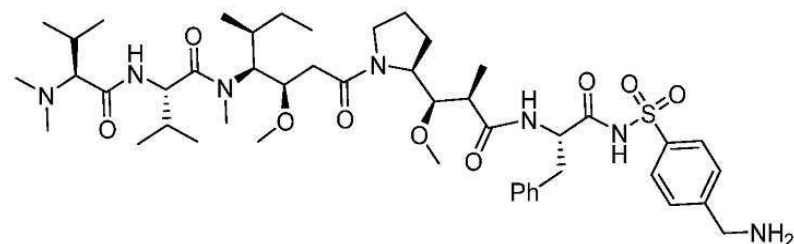
[0990]

[0991]

표제의 화합물은 Dov-Val-Dil-OH(실시예 1.36) 및 실시예 1.66의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하

었다. $C_{49}H_{74}F_3N_7O_{10}S$ 계산치 $m/z = 1009.52$ 확인치 $[M+H]^+ 1011.04$.

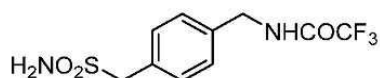
[0992] 실시예 1.68: (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-3-(((*S*)-1-((4-(아미노메틸)페닐)설폰아미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 24).



[0993]

[0994] 표제의 화합물은 실시예 1.67의 생성물로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{47}H_{75}N_7O_9S$ 계산치 $m/z = 913.53$ 확인치 $[M+H]^+ 915.09$.

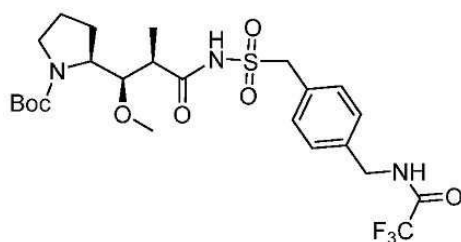
[0995] 실시예 1.69: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아마이드.



[0996]

[0997] 표제의 화합물은 WO 2015095953 A1에 따라 제조하였다.

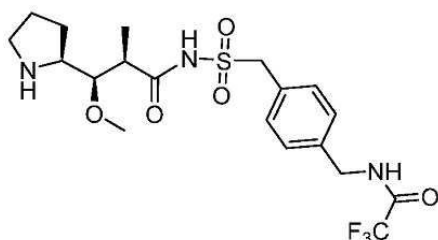
[0998] 실시예 1.70: tert-부틸 (*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



[0999]

[1000] 표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-돌라프롤린-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아마이드(실시예 1.69)로부터 일반적 절차 2를 이용해서 제조하였다. $C_{24}H_{34}F_3N_3O_7S$ 계산치 $m/z = 565.21$ 확인치 $[M+Na]^+ 588.75$.

[1001] 실시예 1.71: (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-((*S*)-피롤리딘-2-일)-*N*-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)벤질)설폰닐)프로판아마이드.

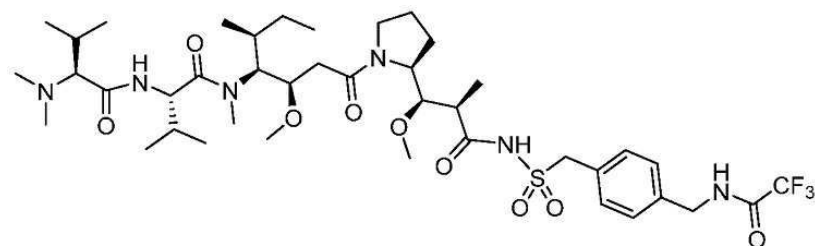


[1002]

[1003] 표제의 화합물은 실시예 1.69의 생성물로부터 일반적 절차 9에 따라서 제조하였다. $C_{19}H_{26}F_3N_3O_5S$ 계산치 $m/z = 465.15$ 확인치 $[M+H]^+ 466.77$.

[1004] 실시예 1.72: (*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*-((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로필)피롤

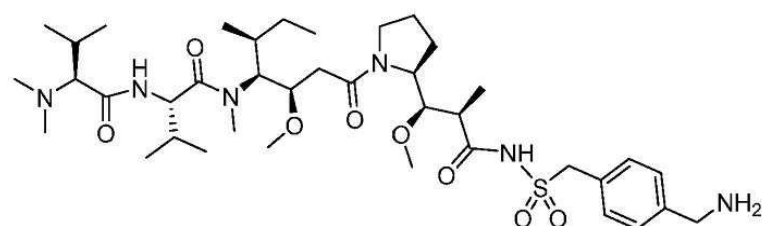
리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 25).



[1005]

[1006] 표제의 화합물은 실시예 1.36의 생성물 및 실시예 1.71의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다.
 $C_{41}H_{67}F_3N_6O_9S$ 계산치 m/z = 876.46 확인치 $[M+H]^+$ 878.22.

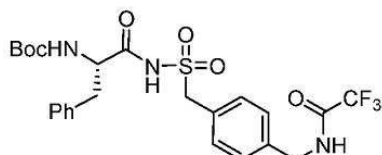
[1007] 실시예 1.73: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((4-(아미노메틸)페닐)메틸)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥스포프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 26).



[1008]

[1009] 표제의 화합물은 실시예 1.72의 생성물로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{39}H_{68}N_6O_8S$ 계산치 m/z = 780.48 확인치 $[M+H]^+$ 782.20.

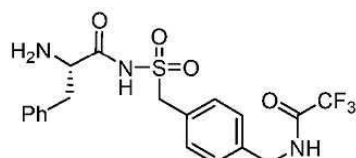
[1010] 실시예 1.74: tert-부틸 (S)-(1-옥소-3-페닐-1-(((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로판-2-일)카바메이트.



[1011]

[1012] 표제의 화합물은 Boc-(L)-Phe-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아마이드(실시예 1.69)로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $C_{24}H_{29}F_3N_3O_6S$ 계산치 $m/z = 543.17$ 확인치 $[M+Na]^+ 566.78$.

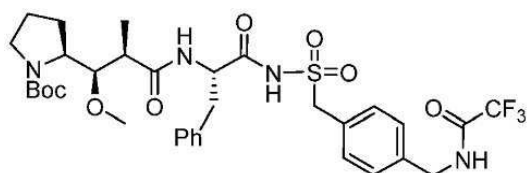
[1013] 실시예 1.75: (S)-2-아미노-3-페닐-N-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)벤질)설폰닐)프로판아마이드.



[1014]

[1015] 표제의 화합물은 실시예 1.74의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{19}H_{20}F_3N_3O_4S$ 계산치 m/z = 443.11 확인치 $[M+H]^+$ 444.55. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.46 – 7.27 (m, 9H), 4.51 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.84 (dd, J = 9.3, 4.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, 1H), 2.95 (dd, J = 14.5, 9.4 Hz, 1H).

[1016] 실시예 1.76: (S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로판-2-일)아미노)프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



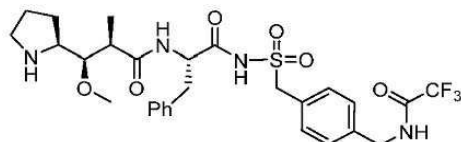
[1017]

[1018]

표제의 화합물은 상업적으로 입수 가능한 Boc-돌라프롤린-OH 및 실시예 1.75의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{33}H_{43}F_3N_4O_8S$ 계산치 $m/z = 712.28$ 확인치 $[M+Na]^+$ 735.65.

[1019]

실시예 1.77: (2R,3R)-3-메톡시-2-메틸-N-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로판-2-일)-3-((S)-피롤리딘-2-일)프로판아마이드.



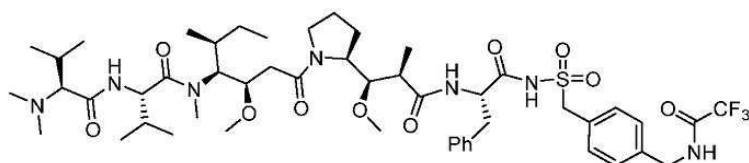
[1020]

[1021]

표제의 화합물은 실시예 1.76의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{28}H_{35}F_3N_4O_6S$ 계산치 $m/z = 612.22$ 확인치 $[M+H]^+$ 613.58.

[1022]

실시예 1.78: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(((4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐)메틸)설폰아미도)프로판-2-일)아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 27).



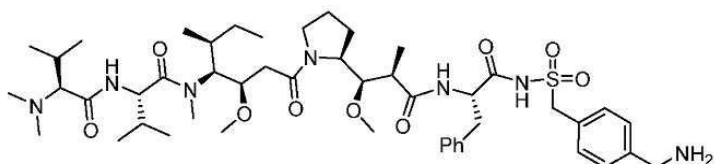
[1023]

[1024]

표제의 화합물은 Dov-Val-Dil-OH(실시예 1.36) 및 실시예 1.77의 생성물로부터 일반적 절차 9 및 6을 이용해서 제조하였다. $C_{50}H_{76}F_3N_7O_{10}S$ 계산치 $m/z = 1023.53$ 확인치 $[M+H]^+$ 1024.94.

[1025]

실시예 1.79: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(((4-(아미노메틸)페닐)메틸)설폰아미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 28)



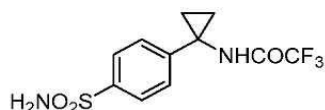
[1026]

[1027]

표제의 화합물은 실시예 1.78의 생성물로부터 일반적 절차 4를 이용해서 제조하였다. $C_{48}H_{77}N_7O_9S$ 계산치 $m/z = 927.55$ 확인치 $[M+H]^+$ 928.92.

[1028]

실시예 1.80: 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-설파모일페닐)사이클로프로필)아세트아마이드.

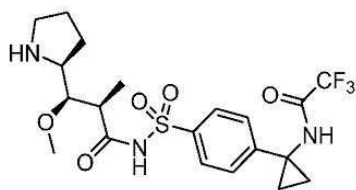


[1029]

[1030]

표제의 화합물은 WO 2015095953 A1에 따라서 제조하였다.

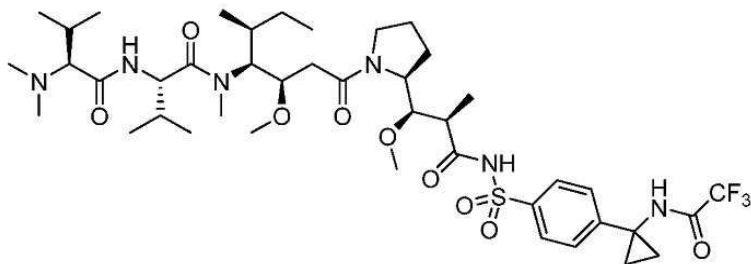
[1031] 실시예 1.81: (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-((*S*)-피롤리딘-2-일)-*N*-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)프로판아마이드.



[1032]

[1033] 표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-Dap-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-*N*-(1-(4-설파모일페닐)사이클로프로필)아세트아마이드(실시예 1.80)로부터 일반적 절차 2 및 9에 따라서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 3.58 (dd, J = 5.7, 3.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.11 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.59 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.63 - 1.56 (m, 1H), 1.44 - 1.35 (m, 4H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H). $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ 계산치. m/z = 477.15 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478.6$.

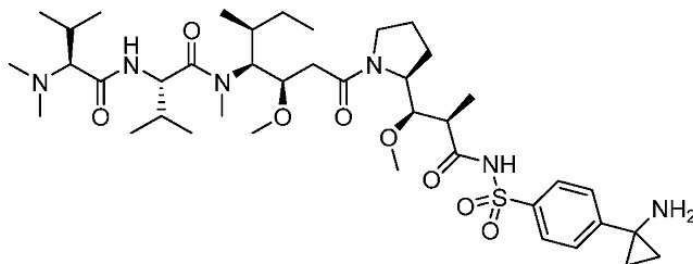
[1034] 실시예 1.82: (*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*-((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-*N*,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 29).



[1035]

[1036] 표제의 화합물은 Dov-Val-Dil-OH(실시예 1.36) 및 실시예 1.81의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{42}\text{H}_{67}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_9\text{S}$ 계산치. m/z = 888.46 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 889.3$.

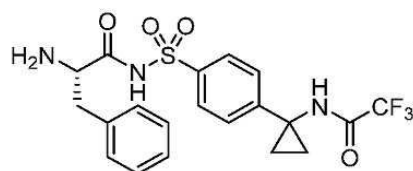
[1037] 실시예 1.83: (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*,5*S*)-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-3-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 30).



[1038]

[1039] 표제의 화합물은 실시예 1.82의 생성물로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$ 계산치. m/z = 792.48 확인치 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 815.9$.

[1040] 실시예 1.84: (*S*)-2-아미노-3-페닐-*N*-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)프로판아마이드.



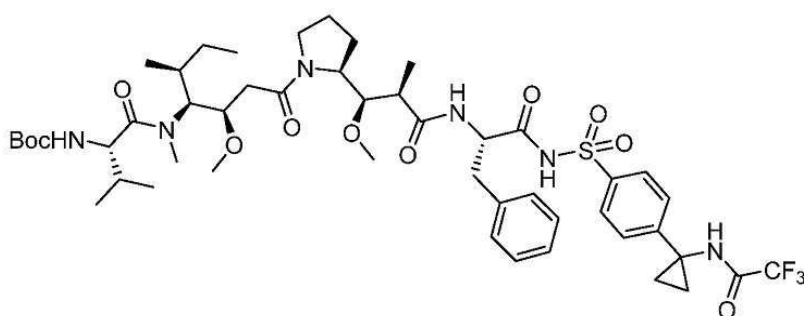
[1041]

[1042]

표제의 화합물은 Boc-Phe-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-설포모일페닐)사이클로프로필)아세트아마이드(실시예 1.80)로부터 일반적 절차 2 및 9에 따라서 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 7.87 (b, 3H), 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 6.6, 2.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.06 (dd, J = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.36 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 4H). $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 계산치. m/z = 455.11 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.6$.

[1043]

실시예 1.85: tert-부틸 (S)-1-(((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설포아미도)프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트.



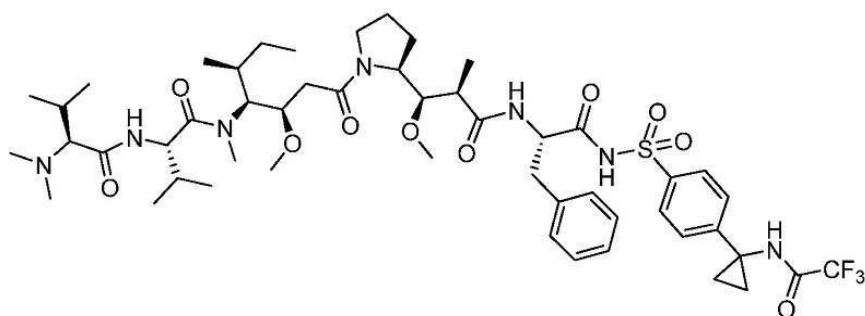
[1044]

[1045]

표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-Val-Dil-Dap-OH 및 실시예 1.84의 생성물로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{49}\text{H}_{71}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$ 계산치. m/z = 1008.49 확인치 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1031.9$.

[1046]

실시예 1.86: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((S)-1-옥소-3-페닐-1-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설포아미도)프로판-2-일아미노)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 31).



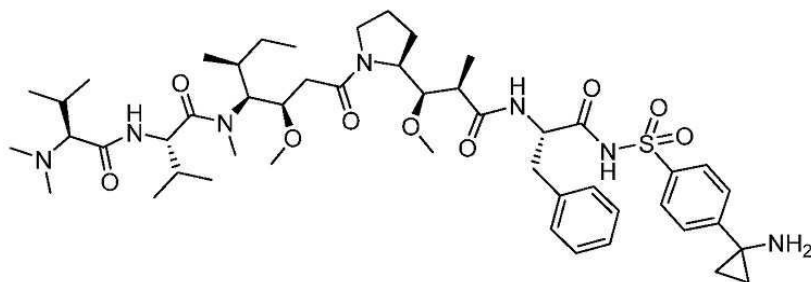
[1047]

[1048]

표제의 화합물은 실시예 1.85의 생성물 및 N,N-다이메틸발린으로부터 일반적 절차 9 및 6에 따라서 제조하였다. $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}$ 계산치. m/z = 1035.53 확인치 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1036.5$.

[1049]

실시예 1.87: (S)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐설포아미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드 (화합물 32).



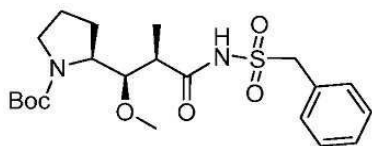
[1050]

[1051]

표제의 화합물은 실시예 1.86의 생성물로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{49}H_{77}N_7O_9S$ 계산치 m/z = 939.55 확인치 $[M+H]^+ = 940.5$.

[1052]

실시예 1.88: *tert*-부틸 (*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



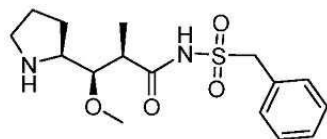
[1053]

[1054]

표제의 화합물은 상업적으로 입수된 Boc-돌라프롤린-OH 및 벤질설폰아마이드로부터 일반적 절차 2를 이용해서 제조하였다. $C_{21}H_{32}N_2O_6S$ 계산치 $m/z = 440.20$ 확인치 $[M+H]^+ 463.71$.

[1055]

실시예 1.89: (2*R*,3*R*)-*N*-(벤질설포닐)-3-메톡시-2-메틸-3-((*S*)-피롤리딘-2-일)프로판아마이드.



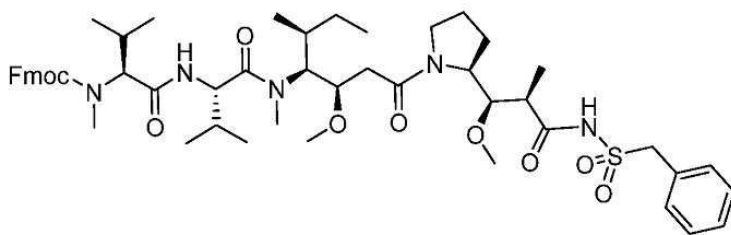
[1056]

[1057]

표제의 화합물은 실시예 1.88의 생성물로부터 일반적 절차 9를 이용해서 제조하였다. $C_{16}H_{24}N_2O_4S$ 계산치 $m/z = 340.15$ 확인치 $[M+H]^+ 341.75$.

[1058]

실시예 1.90: (9*H*-플루오렌-9-일)메틸 ((*S*)-1-(((*S*)-1-(((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트.



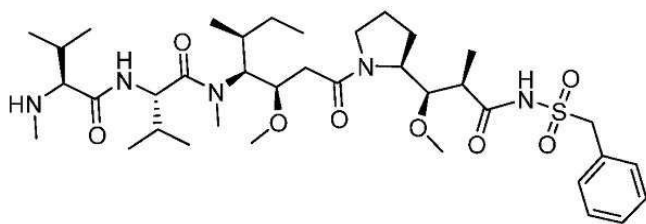
[1059]

[1060]

표제의 화합물은 실시예 1.89의 생성물 및 실시예 1.38의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{52}H_{73}N_5O_{10}S$ 계산치 $m/z = 959.51$ 확인치 $[M+H]^+ 961.15$.

[1061]

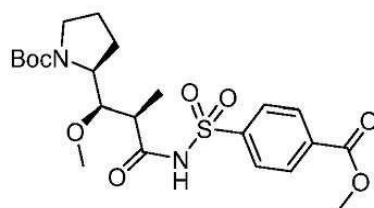
실시예 1.91: (*S*)-*N*-((3*R*,4*S*,5*S*)-3-메톡시-1-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-*N*,3-다이메틸-2-((*S*)-3-메틸-2-(메틸아미노)부탄아미도)부탄아마이드(화합물 33).



[1062]

[1063] 표제의 화합물은 실시예 1.90의 생성물로부터 일반적 절차 7에 따라서 제조하였다. $C_{37}H_{63}N_5O_8S$ 계산치 $m/z = 737.44$ 확인치 $[M+H]^+ 739.07$.

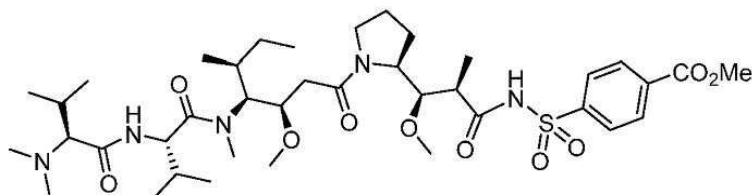
[1064] 실시예 1.92: *tert*-부틸 (*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-3-((4-(메톡시카보닐)페닐)설포아미도)-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-카복실레이트.



[1065]

[1066] 표제의 화합물은 메틸 4-설파모일벤조에이트 및 Boc-Dap-OH로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $C_{22}H_{32}N_2O_8S$ 계산치. $m/z = 484.19$. 확인치 $[M+Na]^+ = 507.6$.

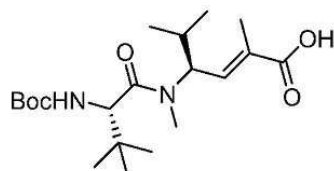
[1067] 실시예 1.93: 메틸 4-(*N*((2*R*,3*R*)-3-((*S*)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설파모일)벤조에이트(화합물 34).



[1068]

[1069] 표제의 화합물은 실시예 1.92의 생성물 및 Dov-Val-Dil-OH(실시예 1.36)로부터 일반적 절차 9 및 6에 따라서 제조하였다. $C_{22}H_{32}N_2O_8S$ 계산치. $m/z = 795.45$. 확인치 $[M+Na]^+ = 818.8$.

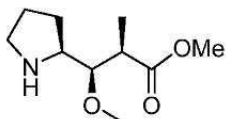
[1070] 실시예 1.94: (*S*,*E*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔 산(화합물 83)



[1071]

[1072] 표제의 화합물은 에틸 (*S*,*E*)-4-((*S*)-2-((*tert*-부톡시카보닐)아미노)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-에노에이트로부터 일반적 절차 4에 따라서 제조하였다. $C_{20}H_{36}N_2O_5$ 계산치. $m/z = 384.26$ 확인치 $[M+H]^+ = 407.71$. 1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 6.80 (dd, $J = 9.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.03 (s, 3H), 1.95 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.92 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

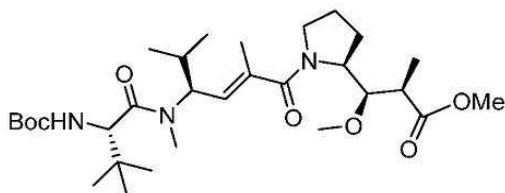
[1073] 실시예 1.95: 메틸 (2*R*,3*R*)-3-메톡시-2-메틸-3-((*S*)-피롤리딘-2-일)프로판노에이트.



[1074]

[1075] 다이클로로메탄/메탄올(95:5, v/v, 10ml) 중 Boc-Dap-OH(0.635g, 2.21 mmol)의 교반된 용액에 TMS-다이아조메탄 (헥산 중 2M, 1.35ml, 1.2 당량)을 첨가하였다. 반응을 모니터링하였으며, 발포가 정지된 때에, HPLC-MS 분석은 에스터로의 완전한 전환을 나타내었다. 나머지 TMS-다이아조메탄은 아세트산의 첨가에 의해 반응 중지시키고, 모든 황색의 소멸 시에, 이 반응물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄에 용해시키고, Boc-보호기를 일반적 절차 9.1에 따라서 제거하였다. 얻어진 물질은 추가의 정제 없이 "그대로" 사용되었다. $C_{10}H_{19}NO_3$ 계산치. $m/z = 201.14$ 확인치 $[M+H]^+ = 202.56$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 3.88 (dd, $J = 6.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.88 - 2.74 (m, 1H), 2.15 - 1.87 (m, 4H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

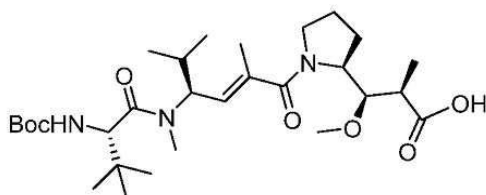
[1076] 실시예 1.96: 메틸 (2*R*,3*R*)-3-((*S*)-1-((*S*,*E*)-4-((*S*)-2-((*tert*-뷰톡시카보닐)아미노)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔오일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판노에이트.



[1077]

[1078] 표제의 화합물은 실시예 1.94의 생성물 및 실시예 1.95의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{30}H_{53}N_3O_7$ 계산치. $m/z = 567.39$ 확인치 $[M+Na]^+ = 590.85$. 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 5.53 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.02 (dd, $J = 10.6, 8.8$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 8.2, 2.8$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.95 - 1.77 (m, 3H), 1.70 - 1.52 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.88 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.78 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

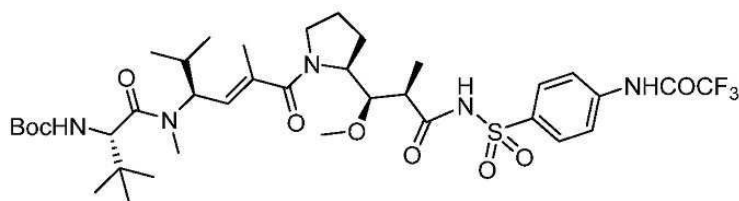
[1079] 실시예 1.97: (2*R*,3*R*)-3-((*S*)-1-((*S*,*E*)-4-((*S*)-2-((*tert*-뷰톡시카보닐)아미노)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔오일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판산.



[1080]

[1081] 표제의 화합물은 실시예 1.96의 생성물로부터 일반적 절차 4.1에 따라서 제조하였다. $C_{29}H_{51}N_3O_7$ 계산치. $m/z = 553.37$ 확인치 $[M+Na]^+ = 576.81$. 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 5.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.37 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.42 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.23 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.39 - 3.27 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.51 - 2.36 (m, 1H), 2.08 - 1.77 (m, 4H), 1.90 (s, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[1082] 실시예 1.98: *tert*-뷰틸 ((*S*)-1-(((*S*,*E*)-6-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트.



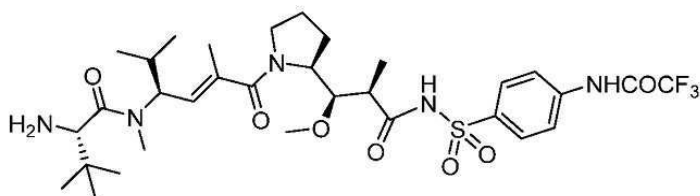
[1083]

[1084]

표제의 화합물은 실시예 1.97의 생성물 및 실시예 1.39의 생성물로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $C_{37}H_{56}F_3N_5O_9S$ 계산치. $m/z = 803.38$ 확인치 $[M+Na]^+ = 826.69$. 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 9.66 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.10 - 4.98 (m, 1H), 4.45 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.35 - 3.22 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.66 - 2.55 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.89 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[1085]

실시예 1.99: (*S*)-2-아미노-*N*-((*S,E*)-6-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아마이드.



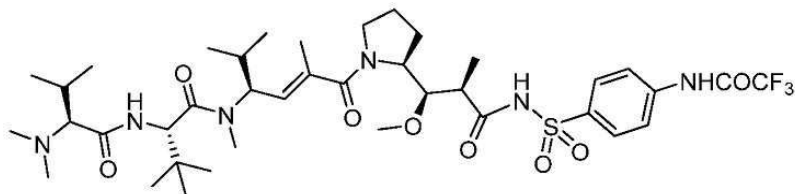
[1086]

[1087]

표제의 화합물은 실시예 1.98의 생성물로부터 일반적 절차 9.1에 따라서 제조하였다. $C_{32}H_{48}F_3N_5O_7S$ 계산치. $m/z = 703.32$ 확인치 $[M+H]^+ = 704.68$. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.06 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.71 (dd, $J = 9.5, 1.9$ Hz, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.40 - 3.28 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.52 - 2.39 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.51 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.97 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

[1088]

실시예 1.100: (*S*)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*-((*S,E*)-6-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아마이드(화합물 35).



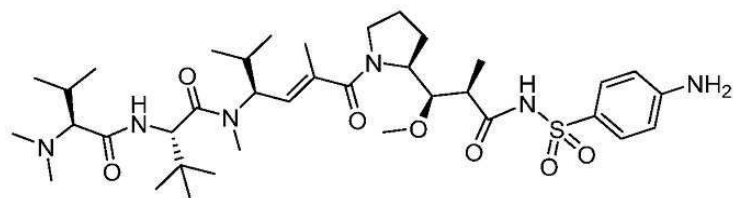
[1089]

[1090]

표제의 화합물은 실시예 1.99의 생성물 및 *N,N*-다이메틸발린으로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{39}H_{61}F_3N_6O_8S$ 계산치. $m/z = 830.42$ 확인치 $[M+H]^+ = 831.75$.

[1091]

실시예 1.101: (*S*)-*N*-((*S,E*)-6-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)-2-((*S*)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-*N*,3,3-트라이메틸부탄아마이드(화합물 36).



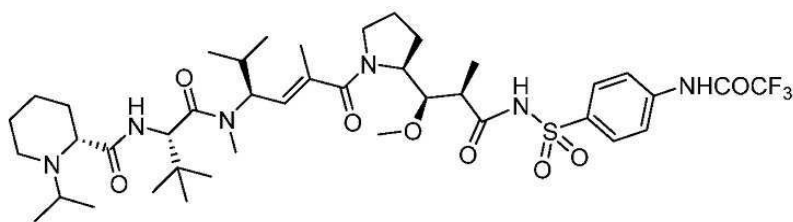
[1092]

[1093]

표제의 화합물은 실시예 1.100의 생성물로부터 일반적 절차 4.1에 따라서 제조하였다. $C_{37}H_{62}N_6O_7S$ 계산치. $m/z = 734.44$ 확인치 $[M+H]^+ = 735.72$.

[1094]

실시예 1.102: (S)-1-아이소프로필-N-((S)-1-(((S,E)-6-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)피페리딘-2-카복스아마이드(화합물 37).



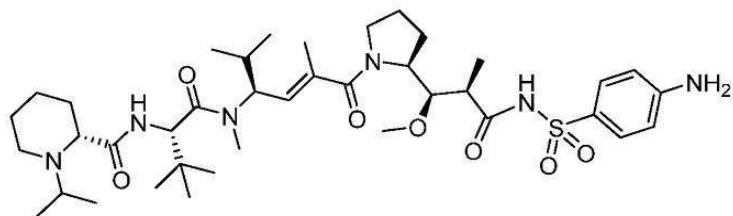
[1095]

[1096]

표제의 화합물은 실시예 1.99의 생성물 및 (R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복실산으로부터의 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{41}H_{63}F_3N_6O_8S$ 계산치. $m/z = 856.44$ 확인치 $[M+H]^+ = 857.80$.

[1097]

실시예 1.103 (S)-N-((S)-1-(((S,E)-6-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복스아마이드(화합물 38).



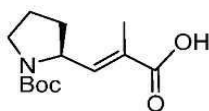
[1098]

[1099]

표제의 화합물은 실시예 1.102의 생성물로부터 일반적 절차 4.1에 따라서 제조하였다. $C_{39}H_{64}N_6O_7S$ 계산치. $m/z = 760.46$ 확인치 $[M+H]^+ = 761.77$.

[1100]

실시예 1.104: (S,E)-3-(1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-2-일)-2-메틸아크릴산.



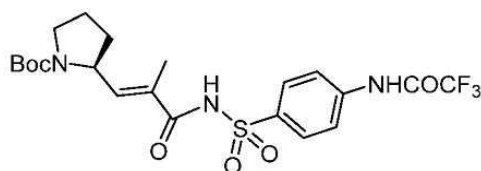
[1101]

[1102]

표제의 화합물은 tert-부틸 (S,E)-2-(3-에톡시-2-메틸-3-옥소프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트(문헌 [J. Org. Chem., 2003, 68 (16), pp 6459-6462]에 따라 제조됨)로부터 일반적 절차 4.1에 따라서 합성하였다. $C_{13}H_{21}NO_4$ 계산치. $m/z = 255.15$ 확인치 $[M-Boc+H]^+ = 156.5$, $[M-Boc+MeCN]^+ = 197.5$.

[1103]

실시예 1.105: tert-부틸 (S,E)-2-(2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설폰아미도)프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-카복실레이트.



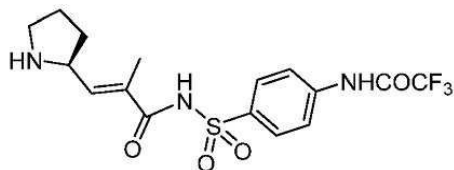
[1104]

[1105]

표제의 화합물은 실시예 1.104의 생성물 및 실시예 1.39의 생성물로부터 일반적 절차 2에 따라서 제조하였다. $C_{21}H_{26}F_3N_3O_6S$ 계산치. $m/z = 505.15$ 확인치 $[M-Boc+H]^+ = 406.5$, $[M+Na]^+ = 528.5$.

[1106]

실시예 1.106: (S,E)-2-메틸-3-(피롤리딘-2-일)-N-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설포닐)아크릴아마이드.



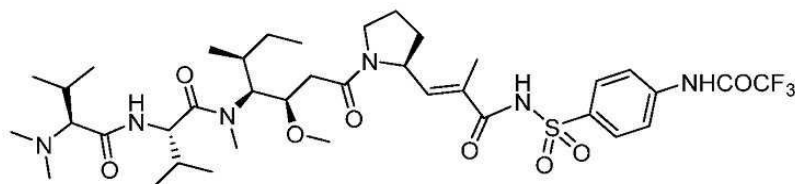
[1107]

[1108]

표제의 화합물은 실시예 1.105의 생성물로부터 일반적 절차 9.1에 따라서 제조하였다. $C_{16}H_{18}F_3N_3O_4S$ 계산치. $m/z = 405.10$, 확인치 $[M+H]^+ = 406.5$.

[1109]

실시예 1.107: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-3-메톡시-5-메틸-1-((S)-2-((E)-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)설포나미도)프로프-1-엔-1-일)피롤리딘-1-일)-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드(화합물 39).



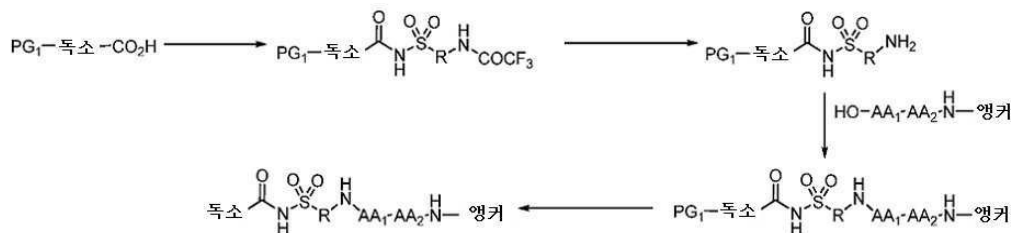
[1110]

[1111]

표제의 화합물은 실시예 1.106의 생성물 및 실시예 1.36의 생성물로부터 일반적 절차 6에 따라서 제조하였다. $C_{38}H_{59}F_3N_6O_8S$ 계산치. $m/z = 816.41$, 확인치 $[M+H]^+ = 817.7$.

[1112]

실시예 2: 본 발명의 약물-링커 접합체의 합성.



[1113]

[1114]

반응식 1

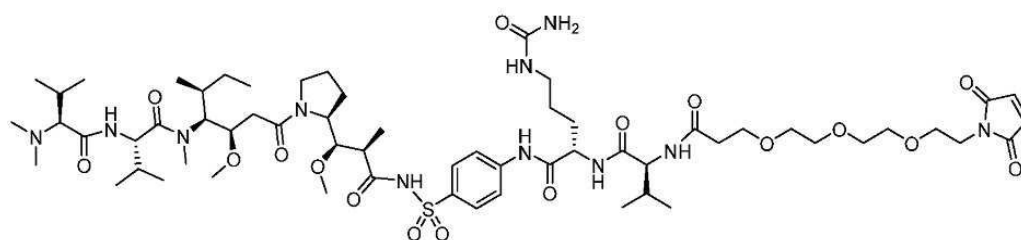
[1115]

반응식 1은 D-L 복합체의 합성을 위한 일반적 반응식의 특정 실시형태를 예시한다. 본 발명의 추가의 실시형태에 있어서, 보호기(PG₁)를 아미노산(예컨대, AA₁-AA₂) 부가 전에 독소(또는 약물)로부터 제거한다. 본 발명의 특정 실시형태에 있어서, 앵커(Anchor)는 표적과의 공유 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에 있어서, 앵커는 스트레처(Stretcher)를 포함한다.

[1116]

실시예 2.1:
(S)-N-((4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판노일)설포모일)페닐)-2-((S)-

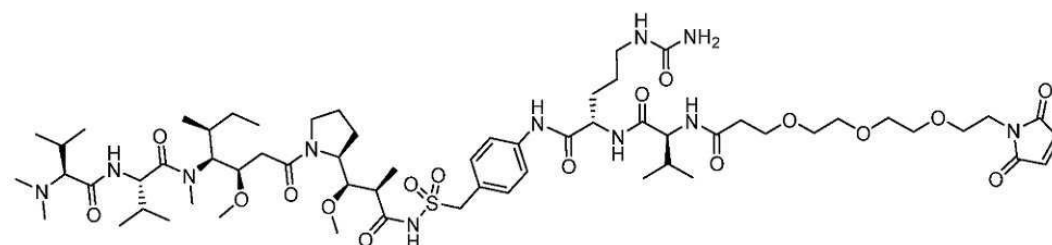
1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



[1117]

[1118] 표제의 화합물은 MT-VC-OH 및 화합물 5로부터 일반적 절차 5를 이용해서 합성하고, 분취용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. $C_{61}H_{101}N_{11}O_{17}S$ 계산치 $m/z = 1291.71$ 확인치 $[M+H]^+ 1292.89$.

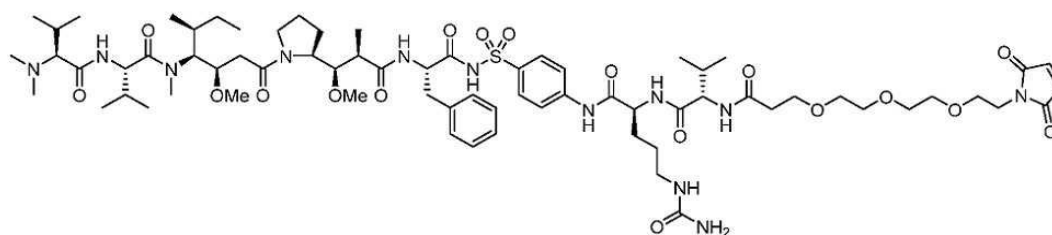
[1119] 실시예 2.2: (S)-N-(4-((N-(((2*R*,3*R*)-3-((S)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설파모일)메틸)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



[1120]

[1121] 표제의 화합물은 MT-VC-OH 및 화합물 8로부터 일반적 절차 5를 이용해서 합성하고 분취용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. $C_{61}H_{101}N_{11}O_{17}S$ 계산치 $m/z = 1305.73$ 확인치 $[M+H]^+ = 1306.9$.

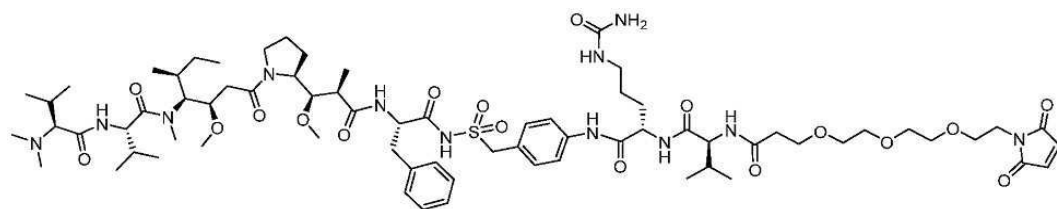
[1122] 실시예 2.3: (S)-N-(4-((N-(((2*R*,3*R*)-3-((S)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)-L-페닐알라닐)설파모일)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



[1123]

[1124] 표제의 화합물은 MT-VC-OH 및 화합물 11로부터 일반적 절차 5에 따라서 제조하였다. $C_{70}H_{110}N_{12}O_{18}S$ 계산치 $m/z = 1438.8$ amu; 확인치 $[M+H]^+ = 1440.2$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 720.5$.

[1125] 실시예 2.4: (S)-N-(4-((N-(((2*R*,3*R*)-3-((S)-1-((3*R*,4*S*,5*S*)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)-L-페닐알라닐)설파모일)메틸)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



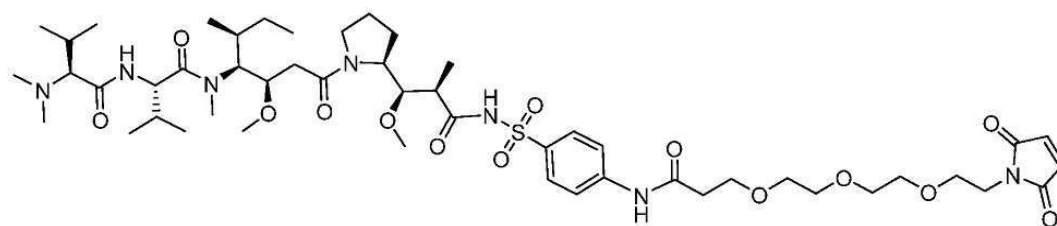
[1126]

[1127]

화합물 14 및 MT-VC-OH로부터 일반적 절차 5에 따라서 제조하고 분취용 HPLC에 의해 정제시켰다. $C_{71}H_{112}N_{12}O_{18}S$ 계산치 $m/z = 1452.80$ amu; 확인치 $[M+H]^+ = 1453.7$.

[1128]

실시예 2.5: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-(3-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로판아미도)페닐)설폰아미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드.



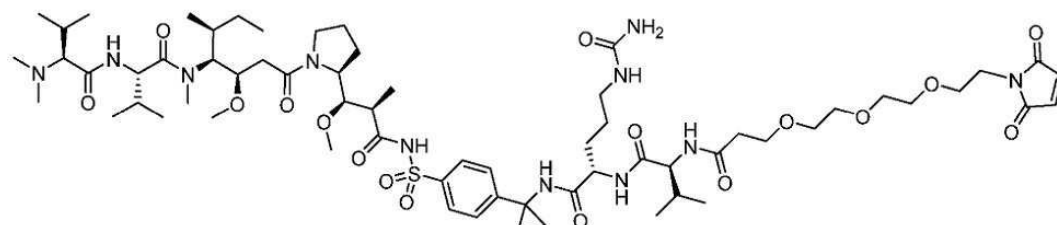
[1129]

[1130]

표제의 화합물은 화합물 5 및 MT-OH로부터 일반적 절차 6을 이용해서 제조하였다. $C_{50}H_{81}N_7O_{14}S$ 계산치 m/z 1035.56 = 확인치 $[M+H]^+ = 1037.97$.

[1131]

실시예 2.6: (S)-N-(1-(4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설파모일)페닐)사이클로프로필)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



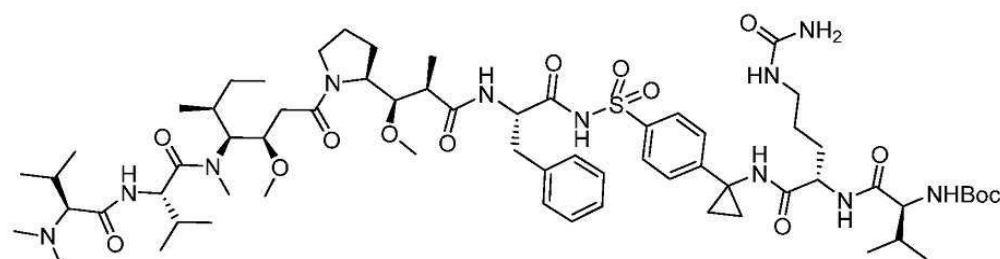
[1132]

[1133]

표제의 화합물은 화합물 30, Boc-VC-OH 및 MT-NHS로부터 일반적 절차 8에 따라서 제조하였다. $C_{64}H_{105}N_{11}O_{17}S$ 계산치. $m/z = 1331.74$ 확인치 $[M+H]^+ = 1332.8$.

[1134]

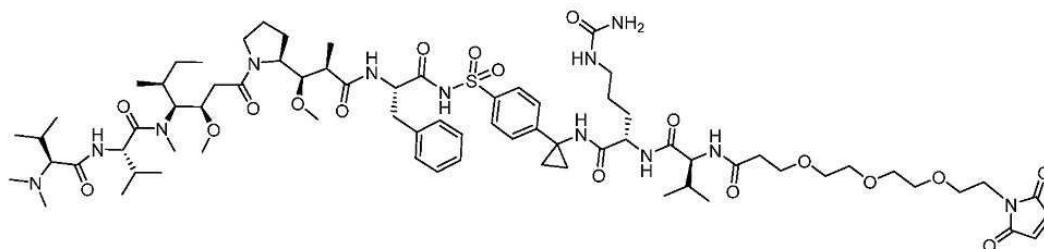
실시예 2.7: tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-((1-(4-(N-(((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)-L-페닐알라닐)설파모일)페닐)사이클로프로필)아미노)-1-옥소-5-유레이도펜탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)카바메이트.



[1135]

[1136] 표제의 화합물은 화합물 32 및 Boc-VC-OH로부터 일반적 절차 5에 따라서 제조하였다. $C_{65}H_{105}N_{11}O_{14}S$ 계산치. m/z = 1295.76 확인치 $[M+H]^+ = 1297.2$.

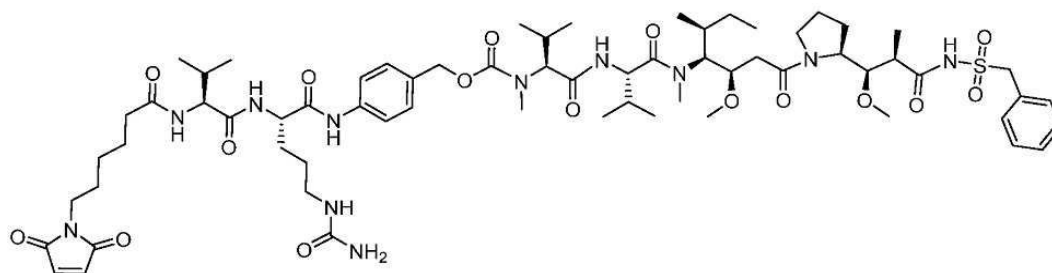
[1137] 실시예 2.8: (S)-N-(1-(4-(N(((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)-L-페닐알라닐)설��파모일)페닐)사이클로프로필)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸-15-아미도)-5-유레이도펜탄아마이드.



[1138]

[1139] 표제의 화합물은 실시예 2.7의 생성물 및 MT-NHS로부터 일반적 절차 9 및 8에 따라서 제조하였다. $C_{73}H_{114}N_{12}O_{18}S$ 계산치. $m/z = 1478.81$ 확인치 $[M+H]^+ = 1479.7$.

[1140] 실시예 2.9: 4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-유레이도펜탄아미도)벤질 ((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5R)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((페닐메틸)설��파모일)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카바메이트.



[1141]

[1142] 표제의 화합물은 화합물 33 및 상업적으로 입수된 MC-VC-PABC-OPnp로부터 제조하였다. $C_{66}H_{101}N_{11}O_{16}S$ 계산치 m/z = 1335.71 확인치 $[M+H]^+ = 1337.28$.

[1143] 당업자라면 하나 이상의 파라미터의 변형으로 상기 반응식에 표시된 화학적 전환을 수행하는 것이 가능할 수 있음을 이해할 것이다. 예로서, 대안적인 비친핵성 용매, 예컨대, THF, DMF, 톨루엔 등이 이 화학에 적합할 수 있다. 반응 온도는 변할 수 있다. 대안적인 시약, 예를 들어, 펜타플루오로페닐 에스터, NHS 에스터s, EDAC, HBTU, HOBT 등이 아마이드 형성 반응에 통상 이용되는 탈수화제 또는 산-활성화제로서 작용하는데 적합할 수 있다.

[1144] 실시예 3: 주르카트 및 HCC1954 세포주에서의 화학식 I의 화합물의 세포독성.

[1145] 화합물들은 그들의 세포독성을 평가하기 위하여 주르카트 및 HCC1954 세포주에 대해서 시험되었다. 화합물들은 각종 농도(30nM 내지 1000nM)에서 시작하여 1:3으로 적정되었다. 대조군 세포독소 HTI-286(예컨대, 미국 특허 제7,579,323호 참조)은 또한 30nM 농도로 시작하여 1:3으로 적정되었다. 플레이트는 3일 동안 인큐베이션하였다. 세포 생존능은 30 μ l/웰의 1×셀타이터-글로(CellTiter-Glo) 시약을 이용해서 정량되었다. 대조군 세포독소는 예상 농도에서 성공적으로 주르카트를 사멸시켰다.

[1146] 각각의 세포주는 과종일까지 각각의 성장 배지에서 성장시켰다. 세포들을 그들의 배양 용기로부터 제거하고 얻어진 세포 현탁액은 비셀(Vicell)을 이용해서 계수하였다. 세포들을 이어서 그들의 성장 배지에서 100 μ l/웰 = 2500 세포/웰이 되도록 25000/ml까지 희석시켰다. 각각의 세포주를 외벽이 물로 채워진 96-웰 흑색 벽 TC 플레

이트의 내부 60개 웰에 파종하였다. HCC1954는 검정 셋업 전날에 파종하였다. 세포독소를 이하에 기재된 바와 같이 희석시키고, 각 화합물의 5×용량-반응물을 깊은-웰 96-웰 플레이트에 RPMI + 10% FBS를 이용해서 제조하였다. 이 "마스터"(master) 희석 플레이트는 각각의 세포주에 대해서 사용하였다. 25 μ l의 5×용량 반응물을 세 벌로 각각의 세포주에 스파이킹하였다. 플레이트는 인큐베이터로 되돌리고 3일밤 동안 인큐베이팅하였다. 3일 밤 후에, 세포 생존능은 30 μ l/웰의 1×셀타이터-글로 시약을 이용해서 정량하였다. 적어도 10분의 인큐베이션 후에, 발광은 스펙트라맥스(SpectraMax)(500ms 적분)를 이용해서 측정하였다. 그 결과는 표 2와 도 1 및 도 2에 표시되어 있다.

표 2

세포주	화합물	EC ₅₀ (nM)
주르카트	4	18.1
	5	16.8
	7	29.9
	10	45.3
	11	52
	13	20.9
HCC1954	5	8.9

실시예 3.1: 주르카트, HCC1954, NCI-N87, BxPC-3, SK-OV-3, 및 JIMT-1 세포주에서의 화학식 I의 화합물의 세포의 세포독성의 평가.

화합물은, 그들의 세포 독성을 평가하기 위하여, 1종 이상의 인간 T-세포 백혈병 세포주 주르카트(ATCC: TIB-152); 인간 유방암 세포주 HCC1954(ATCC: CRL-2338) 및 JIMT-1(DSMZ: ACC 589); 인간 췌장 세포주 BxPC-3(ATCC: CRL.1687), 인간 난소 선암종 세포주 SK-OV-3(ATCC: HTB-77) 및 인간 위암종 세포주 NCI-N87(ATCC: CRL. 5822)에 대해서 시험되었다.

요약하면, 세포들은 상업적 공급원으로부터 얻고, 제공된 생물물 시트에 기재된 바와 같이 배양하였다. 세포들을 그들의 배양 용기로부터 제거하고, 얻어진 세포 현탁액은 비셀(ViCell)(베크만 콜터사(Beckman Coulter))을 이용해서 계수하고, 이어서 코스타(Costar) 3904 흑색 벽을 갖춘 평탄한 바닥의 96-웰 플레이트(세포는 96-웰 TC 플레이트 중 내부의 60개의 웰에 파종하고, 외부 가장자리 벽은 물로 채움)에서 25,000 세포/ml(2,500 세포/웰)로 파종하였다. 유착 세포주는 37°C/5% CO₂ 분위기에서 1일밤 동안 인큐베이팅하여 세포가 마이크로타이터 플레이트 표면에 부착되게 하는 한편, 현탁액(주르카트) 세포는 사용 전에 직접 플레이팅하였다. 세포독소는 다이메틸 설펡사이드 중에 용해시키고 연속 희석시키고 나서 이 용액을 목적으로 하는 최소 최종 농도의 5배에서 완전 성장 배지에 첨가하였다. 이어서 세포독소를 성장 배지에서 적정하였으며, 8단계에 걸쳐서 통상 1:3이었다. 시제품이 존재하지 않는(성장 배지 단독) 대조군은 여섯 벌로 각 마이크로타이터 플레이트 상에 포함시켰다. 제조된 독소 적정액을 검정된 각각의 세포주에 세 벌로 첨가하였다(25 μ l/웰). 세포 및 적정액을 3일 밤(주르카트) 그리고 5일밤(모든 다른 세포주) 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이팅하였다. 인큐베이션 후에, 세포 생존능은 30 μ l의 준비된 셀타이터-글로(등록상표) 시약을 각각의 검정 웰에 첨가함으로써 셀타이터-글로(등록상표)를 이용해서 측정하였다. 이 혼합물은 마이크로플레이트 루미노미터를 이용해서 방출된 발광을 측정하기 전에(500ms 적분 시간) 암흑 상태에서 적어도 20분 동안 인큐베이팅하였다. 수집된 상대 발광 단위(relative luminescence unit: RLU)는 위에서 언급된 성장 배지 단독의 대조군을 이용해서 세포독성 %로 전환되었다(세포 독성 % = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]×100%). 데이터(세포독성 % 대 ADC의 농도(log₁₀(nM)))를 플롯하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어 v. 5.02를 이용한 비선형 회귀 방법(4 파라미터-가변 기울기)을 이용해서 곡선에 적합화시켜 EC₅₀ 추정치를 얻었다. 대조군 세포독소, 통상 HTI-286(예컨대, 미국 특허 제7,579,323호 참조)은 예상 농도에서 모든 세포주를 성공적으로 사멸시켰다.

그 결과는 표 2.1에 표시되어 있다.

[1152] 표 2.1

화합물	EC ₅₀ (nM)					
	NCI-N87	주르카트	BxPC-3	HCC-1954	SKOV-3	JIMT-1
4		18.1				
5	12.0	13.6	18.2	8.9	23.7	9.3
10		45.3				
11		52				
15	11.7	10.1	14.5			
16	14.4	11.5	17.0			
17	>100	30.5	>100			
18	0.9	1.5	2.3			
19	12.8	2.2	10.2			
20	*	>100	*			
7		29.9				
13		20.9				
21	*	~100	>100			
23	11.3	11.8	17.2			
24	>100	~100	>100			
25	>100	34.3	>100			
27	17.4	24.2	19.0			
28	>100	~100	>100			
29		22.1				
30		>100				
31		31.1				
32		>100				
34	*	>100	*			

[1153] *300 nM에서 독성이 아님

[1154] 실시예 4: 생물학적 검정.

[1155] 세포주: 인간 T-세포 백혈병 세포주 주르카트(ATCC: TIB-152); HCC1954(ATCC: CRL. 2338); 인간 췌장 세포주: AsPC-1(ATCC: CRL-1682), BxPC-3(ATCC: CRL.1687), HPAF-II(ATCC: CRL.1997), MiaPaCa2(ATCC: CRL.1420), PANC-1(ATCC: CRL.1469), 카판-1(Capan-1)(ATCC: HTB-79), 카판-2(ATCC: HTB-80) 및 인간 위암종 세포주 NCI-N87(ATCC: CRL. 5822); AML-193(ATCC: CRL.9589), CCRF-CEM(ATCC: CCL-119), DU145(ATCC: HTB-81), PC-3(ATCC: CRL.1435), A-431(ATCC: CRL.1555), HT-29(ATCC: HTB-38), A-172(ATCC: CRL.1620), NCI-H358(ATCC: CRL.5807), A549(ATCC: CCL-185), Colo-205(ATCC: CCL-222), MDA-MB-231(ATCC: HTB-26), OVCAR-3(ATCC: HTB-161), OV-90(ATCC: CRL.11732), OE19(시그마사: 96071721), RT112/84(시그마사: 85061106).

[1156] 화합물을 첨가하기 전날에, HCC1954 AsPC-1, BxPC-3, HPAF-II, MiaPaCa2, PANC-1, 카판-1, 카판-2 및 NCI-N87 세포를 2500 세포/100 마이크로리터(μ l)의 배지의 밀도에서 완전 성장 배지를 이용하여 불투명 벽 96-웰 조직 배양-처리된 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. 이들 유착 세포주 세포를 37°C/5% CO₂에서 1일밤 인큐베이팅

하여 세포를 마이크로타이터 플레이트 표면에 유착시킨다. 화합물이 첨가된 그 날에, 주르카트 세포를 첨가하여 HCC1954와 동일한 성장 배지를 이용해서 2500 세포/100 μ l에서 96-웰 마이크로타이터 플레이트를 분리시킨다. 화합물은 먼저 다이메틸 설펝사이드를 이용해서 연속 희석시키고, 이어서 제조된 희석액을 최종 농도의 5배에서 완전 성장 배지에 첨가한다. 화합물은 이어서 1:3, 8 단계에 걸쳐서 1:3으로 적정된다. 화합물이 없는 대조군(성장 배지 단독)은 각 마이크로타이터 플레이트 상에 여섯 벌로 포함된다. 제조된 화합물 적정액을 세 벌로 첨가하였다(25 μ l/웰). 세포 및 화합물 적정액은 3일 밤 동안 37°C/5% CO₂에서 인큐베이팅된다. 인큐베이션 후에, 세포 생존능은 각각의 검정 웰에 30 μ l의 준비된 셀타이터-글로(등록상표)를 첨가함으로써 셀타이터-글로(등록상표) 시약을 이용해서 측정한다. 이 검정은 마이크로플레이트 루미노미터를 이용해서 방출된 발광을 측정하기 전에(500ms 적분 시간) 암흑 상태에서 적어도 20분 동안 인큐베이팅된다. 수집된 상대 발광 단위(RLU)는 위에서 언급된 성장 배지 단독의 대조군을 이용해서 세포독성 %로 전환된다(세포독성 % = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]).

[1157] 그래프패드 프리즘(등록상표)은 3 파라미터 비선형 회귀 곡선 적합화를 이용해서 EC₅₀의 생성을 위하여 이용된다.

[1158] 실시예 5: 예시적인 항체-약물 접합체.

[1159] 1. 예시적인 링커

[1160] 당업자가 인지하고 있는 바와 같이, 접합체 형성에 이용되는 특정 링커는 결합 형성에 이용되고 있는 반응물 화합물의 반응기에 따라 좌우될 것이다. 일례로서, 그리고 본 발명의 범위 내에서, 티올 모이어터를 가진 화합물이 접합체 형성을 위하여 이용될 수 있다. 본 실시예의 몇몇에 있어서, 상업적으로 입수 가능한 절단 가능한 링커 설폰숙신이미딜 6-[3'(2-피리딜다이티오)-프로피온아미도] 헥사노에이트(설폰-LC-SPDP: 씨모 피어스사 카탈로그 번호 21650) 및 비-절단성(non-cleavable) 링커 숙신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC: 씨모 피어스사 카탈로그 번호 22360)는 항체-약물 접합 반응에 이용된다. 커플링 절차는 2개의 주된 단계에서 수행된다: 1) 링커의 N-하이드록시숙신이미드(NHS) 에스터 모이어터 및 항체 1차 아민기(라이신 잔기)와의 반응을 통해서 항체에 링커의 혼입; 및 2) 혼입된 말레이미드기(SMCC) 또는 2-피리딜다이티오기(LC-SPDP)의 티올-함유 화합물과의 반응.

[1161] 2. 절단 가능한(LC-SPDP) 또는 비-절단성(SMCC) 링커에 의한 항체의 활성화

[1162] 항체(허셉틴(등록상표))를 인산칼륨 pH 8(설폰-LC-SPDP) 또는 D-PBS(인비트로젠사(Invitrogen)) pH 7.4(SMCC)에 5 mg/ml로 희석시킨다. 이 희석된 항체에, 새롭게 용해된 링커를, SMCC에 대해서 무수 N,N-다이메틸아세트아마이드(DMA) 또는 설폰-LC-SPDP에 대해서 초순수를 이용해서 첨가한다. 10 내지 14배 물 과잉의 SMCC:항체 또는 설폰-LC-SPDP:항체가 5 내지 7개 링커/항체의 혼입을 초래한다. 링커-항체 "활성화" 반응은 28°C에서 2시간 동안 인큐베이팅된다. 인큐베이션 후에, 미반응 링커를 각 항체 샘플로부터 40 kDa 제바(Zeba)(상표명) 크기-배제 크로마토그래피/탈염 칼럼(규모에 따라서 씨모 피어스사 카탈로그 번호 87771, 또는 87772)을 이용해서 제거한다. 동일한 크로마토그래피 단계 동안, 완충액을 다음 반응을 위한 준비로 교환한다: 인산염 완충액/EDTA pH 6.5(LC-SPDP), 또는 시트르산염 완충액/EDTA pH 5(SMCC). 정제된 제제를 이어서 마이크로플레이트 적용된 BCA 검정(씨모 피어스사 카탈로그 번호 23225)을 이용해서 총 단백질 함량 대항체 표준 곡선에 대해서 검정한다. 링커 혼입 정도를 추정하기 위하여, (단백질 농도에 비해서 대략 10배) 과잉의 시스테인을 가진 소규모 반응을 수행한다. 10분 인큐베이션 후에, 미반응 시스테인을, 5,5-다이티오-비스-(2-나이트로벤조산)(엘만(Elman) 시약, 씨모 피어스사 카탈로그 번호 22582)를 이용해서 검출한다. 시스테인 표준 곡선으로부터 농도를 보간함으로써, 이용된 시스템의 기지의 농도로부터 결정된 값을 감산함으로써 링커 농도를 결정한다.

[1163] 3. 링커-활성화 항체에 대한 티올-함유 화합물의 반응

[1164] 커플링 반응의 제2 단계에서, 인산염 완충액/EDTA pH 6.5(LC-SPDP), 또는 시트르산염 완충액/EDTA pH 5(SMCC)를 이용해서 먼저 제제를 2 mg/ml로 희석시켜 활성화-항체를 이용한다. 사용 전에, 티올 함유 N-아실 설폰아마이드 화합물은 TCEP-아가로스 비즈를 이용해서 환원시켜 티올기가 혼입된 링커에 대해서 반응시키기 위하여 이용 가능한 것을 확보한다. 요약하면, 화합물을 인산염 완충액/EDTA pH 6.5를 이용해서 5mM로 희석시킨다. 수성 용해도가 생점인 경우에, 적은 용적의 37% HCl(1:300)을 첨가하고, 이것은 화합물을 5mM에서 가용화시키기에 충분하다. TCEP-아가로스 비즈(씨모 피어스사 카탈로그 번호 77712)는 사용 전에 인산염 완충액/EDTA/10% DMA로 평형화시킨다. 화합물 희석액을 적어도 0.5시간 동안 또는 3시간까지 TCEP-아가로스 비즈와 함께 회전시킨다. 환원된 화합물은 TCEP-아가로스를 배제하는 필터 상에서 원심분리에 의해 수집한다. 환원 정도 및 티올 농도는

(시스테인 표준 곡선과 비교해서) 엘만 시약을 이용해서 측정한다. 환원된 티올-함유 화합물을 이어서 활성화된 항체 샘플에 앞서 결정된 링커 농도에 비해서 대략 2배 물 과잉에서 첨가한다. 커플링 반응 유효성을 모니터링 하기 위하여, 인산염 완충액/EDTA pH 6.5 또는 시트르산염 완충액/EDTA pH 5로 접합 반응에서 사용된 동일한 희석물에서 희석시켜, "하룻밤" 접합 대조군을 각 화합물을 준비한다. 나머지 화합물 스톱은 -80℃에서 동결시킨다. 이 반응을 및 하룻밤 대조군을 주위 온도에서 하룻밤 인큐베이팅시킨다. 다음날 아침에 동결된 화합물 스톱을 해동시키고 "하룻밤" 대조군(- 이것은 "신선한" 대조군임)과 정확히 유사하게 각 화합물에 대해서 다른 대조군을 준비한다. 적은 용적의 각 접합 반응물을 엘만 시약을 이용해서 하룻밤 신선한 화합물 대조군과 비교한다. 반응되지 않은 화합물을 40 kDa 제마(상표명) 크기-배제/탈염 칼럼을 이용해서 ADC로부터 멀리 정제시키고; 동일 단계 동안, 완충제를 D-PBS pH 7.4(인비트로젠사)로 교환한다. 정제된 ADC를 이어서 총 단백질 함량(BCA 검정, 피어스 마이크로BCA(Pierce microBCA) 프로토콜), 항원 결합(평형 친연 결합)에 대한 상대 친화도 및 HER2-양성 세포(HCC1954)의 선택적 세포독성 사멸에 대해서 HER2-음성 세포(주르카트)와 비교해서 분석한다.

[1165] 4. 세포독성 검정

[1166] 시제품을 첨가하기 전에, HCC1954 세포를 2,500 세포/100 μ l의 배지의 밀도에서 완전 성장 배지를 이용해서 불투명-벽 96-웰 조직 배양-처리된 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. HCC1954 세포를 37℃/5% CO₂에서 1일밤 동안 인큐베이팅하여 세포를 마이크로타이터 플레이트 표면에 부착시킨다. 시제품이 첨가된 날에, 주르카트 세포를 HCC1954와 동일한 성장 배지를 이용해서 2,500 세포/100 μ l에서 개별의 96-웰 마이크로타이터 플레이트에 첨가한다. ADC 사멸을 유리 화합물로부터 얻어진 것과 비교하기 위하여, N-아실 설포아마이드 화합물을 먼저 다이메틸 설폭사이드 또는 DMA를 이용해서 연속 희석시키고, 이어서 제조된 희석액을 최종 농도의 5배에서 완전 성장 배지에 첨가한다. 화합물을 이어서 1:3으로 8 단계로 적정한다. ADC를 시험하기 위하여, 이들을 최종 농도의 5배에서 성장 배지에 직접 희석시킨다. 이어서 ADC를 1:3으로 8 단계로 적정한다. 시제품이 존재하지 않는 대조군(성장 배지 단독)은 각 마이크로타이터 플레이트 상에 여섯 별로 포함된다. 제조된 화합물/ADC 적정물을 HCC1954 세포 및 주르카트 세포 둘 다에 세 별로 첨가한다(25 μ l/웰). 세포 및 적정물을 37℃/5% CO₂에서 3일 밤 동안 인큐베이팅시킨다. 인큐베이션 후에, 각각의 검정 웰에 30 μ l의 준비된 셀타이터-글로(등록상표)를 첨가함으로써 셀타이터-글로(등록상표) 시약을 이용해서 세포 생존능을 측정한다. 이 검정은 마이크로플레이트 루미노미터를 이용해서 방출된 발광을 측정하기 전에(500ms 적분 시간) 암흑 상태에서 적어도 20분 동안 인큐베이팅된다. 수집된 상대 발광 단위(RLU)는 위에서 언급된 성장 배지 단독의 대조군을 이용해서 세포독성 %로 전환된다(세포독성 % = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]).

[1167] 5. Esi-ToF 질량 분광법에 의한 항체-약물 접합체(ADC)의 분석.

[1168] 전자분무 이온화 비행시간(EsiToF) 질량 분광계(MS) 기기(QStar XL 혼성 사중극-TOF LC/MSMS; AB Sciex)를 이용해서 ADC의 분자량을 결정하고 약물-대-항체비(DAR)를 평가한다. Esi-ToF MS 기기에 전자분무 이온화 터보 분무 공급원을 장착한다. 데이터 획득을 양성 이온 모드에서 수행하고, 샘플의 총 이온 전류를 애널리스트(Analyst) QS 1.1 소프트웨어를 이용해서 2,000 m/z 내지 4,000 m/z 의 질량 범위에 걸쳐서 획득한다. 이온 공급원을 5.2 KV의 이온 분무 니들 전압, at 25(임의 단위)에서의 분무화(기체 1), 30(임의 단위)의 커튼 기체, 150V의 탈클러스터링 전위 및 150℃의 온도에서 작동시킨다. ADC 시험 샘플 용액을 시린지 및 시린지 펌프의 도움으로 용융 실리카 모세관을 통한 직접 주입에 의해서 이온 공급원에 5 μ l/분에서 도입한다. 전형적으로 DAR는 0 내지 4의 범위이다.

[1169] 6. ESI-ToF MS 분석을 위한 ADC 샘플의 제조

[1170] 모든 ADC 샘플을 EndoS(IgGZERO)(상표명) 엔도글리코시다제를 이용해서 탈글리코실화시키고 ESI-TOF-MS 분석 전에 물로 완충액 교환하였다. 요약하면, 오리지날 ADC 샘플을 인산나트륨 완충액 중 완충액 교환을 위하여 100 K MWCO 아미콘(Amicon) 농축기에 통과시킨다. 이어서 완충액 교환된 샘플을, 150mM NaCl을 함유하는 인산나트륨 절단 완충액 중에서 IgGZERO(상표명)(1 단위/1 μ g의 항체)로 처리하고, 37℃에서 30분 동안 인큐베이팅시킨다. 얻어진 탈글리코실화된 ADC를 제차 100 K MWCO 아미콘 농축기를 이용해서 물로 완충액 교환하고, 분석 전에 아세트나이트릴/물(50/50 v/v%) 중 0.1% 폼산으로 3.0 μ g/ μ l의 농도로 희석시킨다.

[1171] 실시예 6: 예시적인 항체-약물 접합체

[1172] 1. MCvcPABC-독소로부터의 항체-약물 접합체의 제조, 일반적 방법

[1173] 25mM 붕산나트륨, 25mM 염화나트륨, 1mM DTPA(pH 8.0) 중 항체(1 내지 10 mg/ml)의 용액에 동일한 완충액(2.0

내지 3.0 몰당량) 중에서 새롭게 제조된 스톱(1 내지 10mM)으로부터 TCEP를 첨가한다. 이 용액을 철저히 혼합하고 2시간 동안 37℃에서 인큐베이팅하고 얼음 상에서 냉각시킨다. 몇몇 경우에 환원된 항체 용액을 1mM DTPA (최종 단백질 농도 2.0 mg/ml) 또는 빙랭 25mM 붕산나트륨, 25mM 염화나트륨, 1mM DTPA(pH 8.0)를 함유하는 빙랭 인산염 완충 식염수로 더욱 희석시켜 1 내지 4 mg/ml의 최종 단백질 농도로 용액을 얻는다. 얼음 상에서 보관된 환원된 단백질 용액에 10mM DMSO 스톱 용액으로부터 말레이미드 작용화된 독소(10 내지 12 몰당량)를 첨가한다. 접합 반응을 도치에 의해 철저히 즉시 혼합하고 대략 1시간의 기간 동안 얼음 상에서 접합을 진행시키고 나서 인산염 완충 식염수 또는 10mM 시트르산 나트륨, 150mM 염화나트륨, pH 5.5로 사전 평형화시킨 제바(상표명) 스핀 탈염 칼럼(40 KDa MWCO; 피어스사) 위에 통과시켜 정제시킨다. 용리액을 합쳐서 필터 멸균화시키고 (스테리플립(Steriflip)(등록상표), 밀리포어사(Millipore)), 4℃에서 보관한다. 정제된 ADC를 총 단백질 함량 (바이신론산 검정, 피어스(Pierce) 마이크로BCA 프로토콜, 카탈로그 #23225)에 대해서 분석한다. ADC 제품은 PAGE, HPLC-HIC, SEC, 및 RP-UPLC-MS를 환원 및 비환원시키는 것을 특징으로 한다. 평균 DAR 및 약물 분포는 비환원 PAGE를 기준으로 하여 HIC 및 LC-MS 데이터의 보간으로부터 유도된다. 평균 DAR 추정치는 통상 3.5 내지 4.5의 범위이다. 항원 결합(평형 친연 결합)에 대한 ADC의 상대 친화도는 (위에서/아래에서) 기재된 바와 같이 수행한다. 항체 약물 접합체의 선택적 세포독성은, 항원 양성과 항원 음성 세포주 둘 다의 사멸에 대해 시험함으로써 평가한다.

[1174] 2. 항체 약물 접합체에 의한 항원-양성 세포의 선택적 시험관내 세포독성의 검정

[1175] 항원-음성 주르카트 세포에 대한 항원 양성 세포주(HCC1954, NCI-N87, HPAF-II 및 BxPC-3 세포주를 포함함)의 선택적 사멸은 준비된 각 접합체에 대해서 입증된다. 요약하면, 세포를 ATCC로부터 획득하고, 제공된 제품 시트에 기재된 바와 같이 배양한다. 세포를 코스타 3904 흑색 벽의 평탄한 바닥 96-웰 플레이트에 25,000 세포/ml (2,500 세포/웰)에서 파종한다 유착 세포주 세포를 37℃/5% CO₂ 분위기에서 1일 밤 동안 인큐베이팅하여 세포를 마이크로타이터 플레이트 표면에 부착시키는 한편, 현탁액(주르카트) 세포를 사용 직전에 플레이트한다. ADC를 목적으로 하는 최종 농도의 5배에서 적절한 세포 성장 배지에서 직접 희석시킨다. 이들 ADC를 이어서 8단계에 걸쳐서 통상 1:3으로 적정한다. 시제품이 존재하지 않는(성장 배지 단독) 대조군은 각 마이크로타이터 플레이트 상에 여섯 벌로 포함된다. 준비된 ADC 적정물을 검정된 각각의 세포주에 세 벌로 첨가한다(25 μ l/웰). 세포 및 적정물을 3일 밤(주르카트) 및 5일 밤(모든 다른 세포주) 동안 37℃/5% CO₂에서 인큐베이팅시킨다. 인큐베이션 후에, 세포 생존능은 각각의 검정 웰에 30 μ l의 준비된 셀타이터-글로(등록상표)를 첨가함으로써 셀타이터-글로(등록상표) 시약을 이용해서 측정한다. 이 혼합물은 마이크로플레이트 루미노미터를 이용해서 방출된 발광을 측정하기 전에(500ms 적분 시간) 암흑 상태에서 적어도 20분 동안 인큐베이팅된다. 수집된 상대 발광 단위(RLU)는 위에서 언급된 성장 배지 단독의 대조군을 이용해서 세포독성 %로 전환된다(세포독성 % = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]). 데이터(세포독성 % 대 ADC의 농도(log₁₀(nM)))를 플롯하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어 v. 5.02를 이용한 비선형 회귀 방법에 의해 분석하여 EC₅₀ 추정치를 얻는다.

[1176] 3. 약물 대 항체 비(DAR)의 추정

[1177] 항체에 대한 독소-링커의 평균 접합 정도는 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광법에 의해 평가한다. 이들 수법은 문헌[Antibody Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology vol. 1045, 2013. pp 275-284. L. Ducry, Ed., 및 Asish B. Chakraborty, Scott J. Berger and John C. Gebler, Characterization of an IgG1 Monoclonal Antibody and related Sub-structures by LC/ESI-TOF/MS: Application note, Waters Corporation, March 2007. 720002107EN]에 기재되어 있다. 전형적으로, DAR는 0 내지 4의 범위이다.

[1178] 방법 1. 소수성 상호작용 크로마토그래피

[1179] 항체 약물 접합체에 애질런트(Agilent) 1100 시리즈 HPLC에 접속된 TSKgel(등록상표)뷰틸-NPR 칼럼(토소 바이오사이언스사(Tosoh Bioscience); 4.6mm×35mm 내경; 2.5 μ m 입자 크기) 상의 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)를 실시하였다. 샘플을 4 mg/ml에서 또는 그 이상에서 주입한다(5 μ l). 필요한 경우, ADC를 팔 나노셉 오메가(PALL Nanosep Omega) 원심분리 농도 장치(파트 번호 OD010C34)를 이용해서 주사 전에 농축시킨다. 95% 이동상 A/5% 이동상 B에서 시작하여 12분의 기간에 걸쳐서 5% 이동상 A/95% 이동상 B으로 이행하는 선형 구배 용리를 이용한다(이동상 A: 1.5M 황산암모늄 + 25mM 인산나트륨, pH 6.95에서 그리고 이동상 B: 25% 아이소프로판올, 75% 25mM 인산나트륨, pH 6.95에서). 미변형 항체의 주사는 DAR = 0을 가진 피크를 확인하는 수단을 제공하였다. 항체는 280nm에서의 흡광도를 기준으로 검출된다.

[1180] 방법 2. DAR 추정에 대한 초고 성능 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[1181] 다이티오프레이톨로의 환원 후에 약물 접합의 정도에 대해서 항체-약물 접합체를 특성규명하기 위하여 역상 초고 성능 액체-크로마토그래피 탠덤 ESI-QToF-질량 분광법(UPLC-ESI-QToF-MS)을 이용한다. 이 특성 규명은 전자분무 이온 공급원(워터스사(WATERS Corporation))을 구비한 쿼트로-프리미어(Quattro-Premier)(상표명) QToF 질량 분광기에 연결된 액퀴티(Acquity)-UPLC(등록상표)(H-부류) 바이오(Bio)를 이용해서 수행한다. 환원된 ADC 샘플의 UPLC 분석은 폴리머엑스(PolymerX)(상표명) 5u PR-1 100A, 50×2.0mm 칼럼(페노메넥스사(Phenomenex, Inc.)) 및 용매 A: 아세트나이트릴/물/트라이플루오로아세트산/폼산(10/90/0.1/0.1, v/v%), 및 용매 B: 아세트나이트릴/폼산(100/0.1, v/v)으로 구성된 이동상에서 70℃에서 수행한다. 환원된 ADC 샘플의 성분은 용매 A/용매 B(80/20 v/v)에서 시작해서 용매 A/용매 B(40/60, v/v)로 25분에 걸쳐서 0.3 ml/분의 유량으로, 이어서 2분에 걸쳐서 용매 A/용매 B(10/90, v/v)로 선형 구배로 용리시키고 나서 평형화시켜 초기 조건으로 되돌린다. 총 가동 시간은 30분이다. ESI-ToF MS 총 이온 전류(TIC) 데이터는 매스링스(MassLynx)(상표명) 데이터 획득 소프트웨어(워터스사)를 이용해서 500 내지 4,500 m/z 범위에 걸쳐서 획득한다. 샘플 성분 질량 데이터는 양성 이온 V-모드에서 획득하고, ESI 공급원은 공급원 온도: 150℃, 탈용매화 온도: 350℃, 탈용매화 기체: 800 l/시간, 샘플 콘 전압: 60 V, 모세관 전압: 3.0 kV, 탈용매화 기체: 질소, 및 충돌 기체: 아르곤에서 작동시킨다. 각 피크에 대해서 합산된 TIC 질량 스펙트럼은 맥시멈 엔트로피(Maximum Entropy)(상표명) 1(Max-Ent1) 알고리즘에 의해서 디콘볼루션되어 피크 성분의 중성 질량 데이터를 생성한다.

[1182] 4. UPLC/ESI-ToF MS 분석에 대한 환원된 ADC 샘플의 제조

[1183] 경쇄 및 중쇄를 생성하기 위한 ADC(대략 1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 용액)의 항체 중 다이설파이드 결합의 환원은 20mM DTT를 이용해서 60℃에서 20분 동안 수행한다. 5 내지 10 μl 의 주사 용적의 환원된 ADC 샘플을 UPLC/ESI-ToF-MS 분석에 이용한다.

[1184] 실시예 6.1 예시적인 항체-약물 접합체

[1185] 1. 말레이미드 작용화된 약물-링커로부터의 항체-약물 접합체의 제조, 일반적 방법

[1186] 인산염 완충 식염수(pH 7.4) 중 항체(1 내지 10 mg/ml)의 용액에 동일한 완충액(2.0 내지 3.0 몰당량) 중에서 새롭게 제조된 스톡(1 내지 10mM)으로부터 TCEP를 첨가하였다. 이 용액을 철저하게 혼합하고 2시간 동안 37℃에서 인큐베이팅하고 얼음 상에서 냉각시켰다. 몇몇 경우에 환원된 항체 용액을 1mM DTPA를 함유하는 빙랭 인산염 완충 식염수로 더욱 희석시켜 1 내지 5 mg/ml의 최종 단백질 농도로 용액을 얻었다. 얼음 상에서 보관된 환원된 단백질 용액에 10 내지 20mM DMSO 스톡 용액으로부터 말레이미드 작용화된 약물-링커(8 내지 10 몰당량)를 첨가하였다. 접합 반응을 도지에 의해 철저하게 즉시 혼합하고 대략 1시간의 기간 동안 얼음 상에서 접합을 진행시키고 나서 인산염 완충 식염수로 사전 평형화시킨 제바(상표명) 스핀 탈염 칼럼(40 KDa MWCO; 피어스사) 위에 통과시켜 정제시킨다. 용리액을 합쳐서 필터 멸균화시키고(스테리플립(등록상표), 밀리포어사), 4℃에서 보관하였다. 정제된 ADC를 총 단백질 함량 (바이신콘산 검정, 피어스 마이크로BCA 프로토콜, 카탈로그 #23225)에 대해서 분석하였다. ADC 제품은 PAGE, HPLC-HIC, SEC, 및 RP-UPLC-MS를 환원 및 비환원시키는 것을 특징으로 하였다. 평균 DAR 및 약물 분포는 비환원 PAGE를 기준으로 하여 HIC 및 LC-MS 데이터의 보간으로부터 유도되었다. 평균 DAR 추정치는 통상 3.5 내지 4.2의 범위였다. 항원 결합(평형 천연 결합)에 대한 ADC의 상대 친화도는 (위에서/아래에서) 기재된 바와 같이 수행하였다. 항체-약물 접합체의 선택적 세포독성은, 항원 양성 및 음성 세포주 둘 다의 사멸에 대해 시험함으로써 평가하였다.

[1187] 2. 항원-양성 세포에 대한 항체-약물 접합체의 선택적 시험관내 세포독성의 검정

[1188] 항체-약물 접합체는 인간 T-세포 백혈병 세포주 주르카트(ATCC: TIB-152); 인간 유방암 세포주 HCC1954(ATCC: CRL-2338) 및 JIMT-1(DSMZ: ACC 589), 인간 난소 선암종 세포주 SK-OV-3(ATCC: HTB-77); 인간 위암종 세포주 NCI-N87(ATCC: CRL-5822); 인간 비호지킨 림프종 세포주 카르파스 299(건강보호국 미생물 자원센터(Health Protection Agency Culture Collections): 06072604); 및 인간 버킷 림프종 세포주 라모스(Ramos)(ATCC: CRL-1596)를 포함하는 배양 세포주에 대한 세포 독성에 대해서 시험되었다. 1가지 이상의 항원-음성 세포주(트라스투주맷계 접합체에 대해서 주르카트, 카르파스 299 및 라모스; 브렌톡시맷(cAC-10) 및 리톡시맷계 접합체에 대해서 NCI-N87)에 대한 항원 양성 세포주(트라스투주맷계 접합체에 대해서 HCC1954, NCI-N87, SK-OV-3, 및 JIMT-1 세포주; 리톡시맷계 접합체에 대해서 라모스 세포주; 브렌톡시맷(cAC-10)계 접합체에 대해서 카르파스 299)의 선택적 사멸은 각각 제조된 접합체에 대해서 입증되었다. 요약하면, 세포는 상업적 공급원으로부터 획득하고 제공된 제품 시트에 기재된 바와 같이 배양하였다. 세포를 코스타 3904 흑색 벽의 평탄한 바닥 96-웰 플레

이트에 25,000 세포/ml (2,500 세포/웰)에서 파종하였다. 유착 세포주를 37℃/5% CO₂ 분위기에서 1일 밤 동안 인큐베이션하여 세포를 마이크로타이터 플레이트 표면에 부착시키는 한편, 현탁액(주르카트) 세포를 사용 직전에 플레이트하였다. ADC를 목적으로 하는 최종 최대 농도의 5배에서 적절한 세포 성장 배지에서 직접 희석시켰다. 이들 ADC를 이어서 8단계에 걸쳐서 통상 1:3으로 적정하였다. 시제품이 존재하지 않는(성장 배지 단독) 대조군은 각 마이크로타이터 플레이트 상에 여섯 별로 포함되었다. 준비된 ADC 적정물을 검정된 각각의 세포주에 세 별로 첨가하였다(25 µl/웰). 세포 및 적정물을 3일 밤(주르카트) 및 5일 밤(모든 다른 세포주) 동안 37℃/5% CO₂에서 인큐베이션시킨다. 인큐베이션 후에, 세포 생존능은 30µl의 준비된 셀타이터-글로(등록상표)를 시약 각각의 검정 웰에 첨가함으로써 셀타이터-글로(등록상표)를 이용해서 측정하였다. 이 혼합물은 마이크로플레이트 루미노미터를 이용해서 방출된 발광을 측정하기 전에(500ms 적분 시간) 암흑 상태에서 적어도 20분 동안 인큐베이션된다. 수집된 상대 발광 단위(RLU)는 위에서 언급된 성장 배지 단독의 대조군을 이용해서 세포독성 %로 전환되었다(세포독성 % = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]). 데이터(세포독성 % 대 ADC의 농도 (log₁₀(nM)))를 플롯하고, 그래프패드 프리즘 소프트웨어 v. 5.02를 이용한 비선형 회귀 방법(4 파라미터-가변 기울기)을 이용해서 곡선에 적합화시켜 EC₅₀ 추정치를 얻었다.

[1189] 3. 약물 대 항체 비(DAR)의 추정

[1190] 항체에 대한 독소-링커의 평균 접합 정도는 소수성 상호작용 크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피-질량 분광법에 의해 평가하였다. 이들 방법은 문헌[Antibody Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology vol. 1045, 2013. pp 275-284. L. Ducry, Ed., 및 Asish B. Chakraborty, Scott J. Berger and John C. Gebler, Characterization of an IgG1 Monoclonal Antibody and related Sub-structures by LC/ESI-TOF/MS: Application note, Waters Corporation. March 2007. 720002107EN]에 기재되어 있다.

[1191] 방법 1. 소수성 상호작용 크로마토그래피

[1192] 항체 약물 접합체는 애질런트 1100 시리즈 HPLC에 접속된 TSKgel(등록상표)뷰틸-NPR 칼럼(토소 바이오사이언스사; 4.6mm×35mm 내경; 2.5µm 입자 크기) 상의 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)를 실시하였다. 샘플을 4 mg/ml에서 또는 그 이상에서 주입하였다(5µl). 95% 이동상 A/5% 이동상 B에서 시작하여, 12분의 기간에 걸쳐서 5% 이동상 A/95% 이동상 B로 이행하는 선형 구배 용리를 이용하였다(이동상 A: 1.5M 황산암모늄 + 25mM 인산나트륨, pH 6.95 및 이동상 B: 25% 아이소프로판올, 75% 25mM 인산나트륨, pH 6.95). 제공된 동일한 이동상 성분을 이용하는 대안적인 구배는 몇몇 접합체의 분해를 개선시켰다. 미변형 항체의 주사는 DAR = 0을 가진 피크를 확인하는 수단을 제공하였다. 항체는 280nm에서의 흡광도를 기준으로 검출되었다.

[1193] 방법 2. DAR 추정에 대한 초고 성능 액체 크로마토그래피-질량 분광법

[1194] 다이티오프레이토로의 환원 후에 약물 접합의 정도에 대해서 항체 약물 접합체를 특성규명하기 위하여 역상 초고 성능 액체-크로마토그래피 탠덤 ESI-QToF-질량 분광법(UPLC-ESI-QToF-MS)을 이용하였다. 이 특성 규명은 전자분무 이온 공급원(워터스사)을 구비한 쿼트로-프리미어(상표명) QToF 질량 분광기에 연결된 액티비-UPLC(등록상표)(H-부류) 바이오를 이용해서 수행하였다. 환원된 ADC 샘플의 UPLC 분석은 폴리머엑스(상표명) 5u PR-1 100A, 50×2.0mm 칼럼(페노메넥스사) 및 용매 A: 아세트나이트릴/물/트라이플루오로아세트산/폼산(10/90/0.1/0.1, v/v%), 및 용매 B: 아세트나이트릴/폼산(100/0.1, v/v)으로 구성된 이동상에서 70℃에서 수행하였다. 환원된 ADC 샘플의 성분은 용매 A/용매 B(80/20 v/v)에서 시작해서 용매 A/용매 B(40/60, v/v)로 25분에 걸쳐서 0.3 ml/분의 유량으로, 이어서 2분에 걸쳐서 용매 A/용매 B(10/90, v/v)로 선형 구배로 용리시키고 나서 평형화시켜 초기 조건으로 되돌렸다. 총 가동 시간은 30분이었다. ESI-ToF MS 총 이온 전류(TIC) 데이터는 매스링스(상표명) 데이터 획득 소프트웨어(워터스사)를 이용해서 500 내지 4,500 m/z 범위에 걸쳐서 획득한다. 샘플 성분 질량 데이터는 양성 이온 V-모드에서 획득하였고, ESI 공급원은 공급원 온도: 150℃, 탈용매화 온도: 350℃, 탈용매화 기체: 800 l /시간, 샘플 콘 전압: 60 V, 모세관 전압: 3.0 kV, 탈용매화 기체: 질소, 및 충돌 기체: 아르곤에서 작동시켰다. 각 피크에 대해서 합산된 TIC 질량 스펙트럼은 맥시멈 엔트로피(상표명) 1(Max-Ent1) 알고리즘에 의해서 디콘볼루션되어 피크 성분의 중성 질량 데이터를 생성하였다.

[1195] 4. UPLC/ESI-ToF MS 분석에 대한 환원된 ADC 샘플의 제조

[1196] 경쇄 및 중쇄를 생성하기 위한 ADC(대략 1 µg/µl 용액)의 항체 중 다이설파이드 결합의 환원은 20mM DTT를 이용해서 60℃에서 20분 동안 수행하였다. 5 내지 10µl의 주사 용적의 환원된 ADC 샘플을 UPLC/ESI-ToF-MS 분석에 이용하였다.

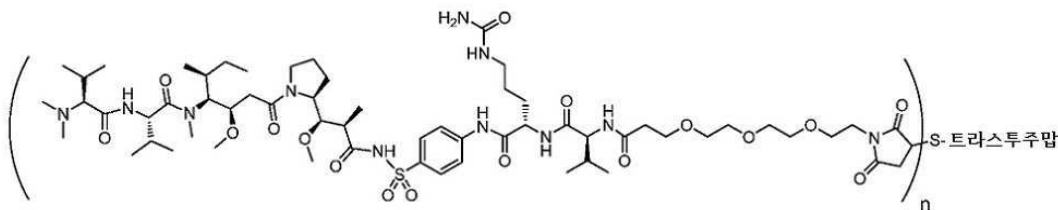
[1197] 5. 평형 천연 결합 검정을 이용하는 항원에 대한 ADC의 상대 친화도의 결정

[1198] 항체 및 그의 접합체의 결합은 평형 천연 결합 검정을 이용해서 등급매겼다. 실험은 MDA-MB-231 세포주(ATCC: HTB-26)에 대한 트라스투주맙 및 트라스투주맙-기반 항체 약물 접합체의 결합을 비교하기 위하여 수행되었다. MDA-MB-231 세포를 공급사에 의해 제공된 제품 시트 상에 기재된 바와 같이 배양하였다. 세포(대략 60% 컨플루언트(confluent))를 PBS로 한번 세척하고, 세포 분리 완충액(시그마(Sigma) 5914)을 이용해서 배양 플라스크로부터 제거하고, 이어서 세포 배양 배지에 재현탁시키고 96-웰 V자형 바닥 플레이트(사르트슈테트(Sartstedt) 82.1583.001; 50000개 세포/웰)로 옮기고 나서, 세포(400×g, 3분)를 펠릿화하고 상청액을 따라버렸다. 항체 및 항체 약물 접합체를 병행 세포 배양 배지에서 60 µg/ml 출발 농도에서부터 1:3으로 적정하였다. 이들 적정물(20 µl)을 이용해서 세포 펠릿을 재현탁시키고, 이어서 세포로 하룻밤 인큐베이팅시켜 평형에 도달하게 하였다. 세포를 펠릿화하고 FACS 완충액(200µl; PBS pH 7.4, 1% FBS 함유) 중에서 재현탁시키는 것을 2회 행하여 미결합 항체를 씻어내고, 이어서 펠릿화하고 2 µg/ml Gt 항-인간 IgG-Fc-Alexa647(잭슨 이뮤노(Jackson Immuno) 카탈로그 번호 109-605-098) 및 2.5 µg/ml 7-악티노마이신 D(시그마 카탈로그 번호 A9400)를 함유하는 동일한 완충액(200µl) 중에 재현탁시키고, 30분 동안 얼음 상에서 인큐베이팅하였다. 세포를 위에서와 같이 세척하고 50µl FACS 완충액 중에 재현탁시키고, 유세포분석기(BD 어큐리(BD Accuri))에 의해서 분석하고 7-AAD 양성 이벤트를 배제하였다. 그래프패드 프리즘을 이용해서 4 파라미터 및 가변 기울기를 이용하는 비선형 회귀 분석을 이용해서 데이터에 곡선을 적합화시켰다. 대표적인 상대 친화도 등급화 실험으로부터의 데이터는 도 6에 나타내고 있다.

[1199] 실시예 7: 화학식 I의 화합물의 항체 약물 접합체.

[1200] 실시예 5 및 6에 기재된 것과 유사한 방법을 이용해서, 이하의 트라스투주맙 ADC를 제조하였으며, 여기서 n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8이다. 평균 n은 대략 4였다.

[1201] T-MTvc-화합물 5



[1202]

[1203] Her2-양성 NCI-N87 및 HCC1954 세포주에 대한 그리고 Her2-음성 주르카트 세포주에 대한 T-MTvc-화합물 5의 세포독성은 표 3 및 도 3 내지 도 5에 표시되어 있다.

표 3

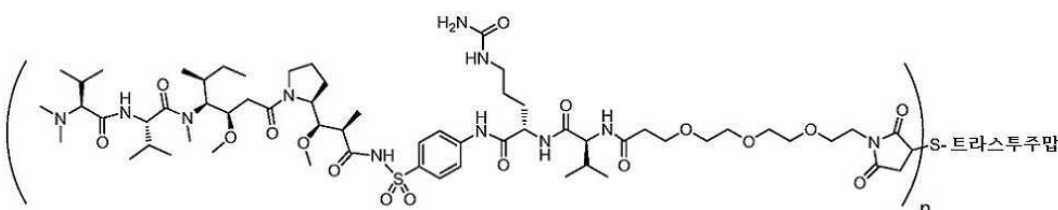
[1204]

세포주	화합물	EC ₅₀ (nM)
NCI-N87	T-MTvc-화합물 5	0.17
HCC1954	T-MTvc-화합물 5	0.09

[1205] 실시예 7.1: 화학식 I의 화합물의 항체 약물 접합체.

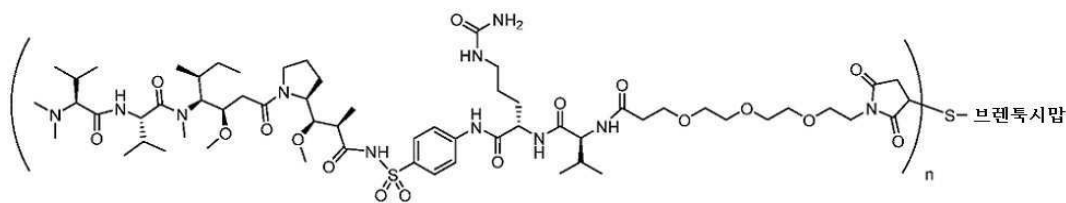
[1206] 실시예 6.1에 기재된 것과 마찬가지로 방법을 이용해서, 이하의 항체 약물 접합체를 평균 n이 대략 4가 되도록 트라스투주맙(허셉틴, 로슈사(Roche)), 리툭시맙(리툭산(Rituxan), 로슈사) 및 브렌톡시맙(cAC-10)으로부터 제조하였다.

[1207] T-MTvc-화합물 5



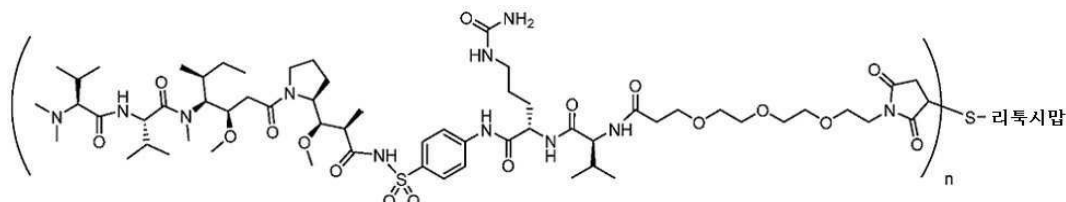
[1208]

[1209] B-MTvc-화합물 5



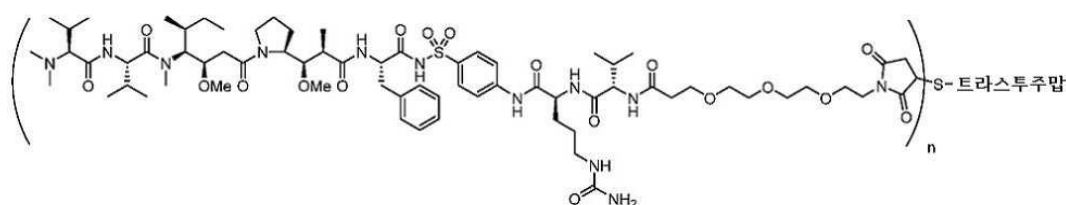
[1210]

[1211] R-MTvc-화합물 5



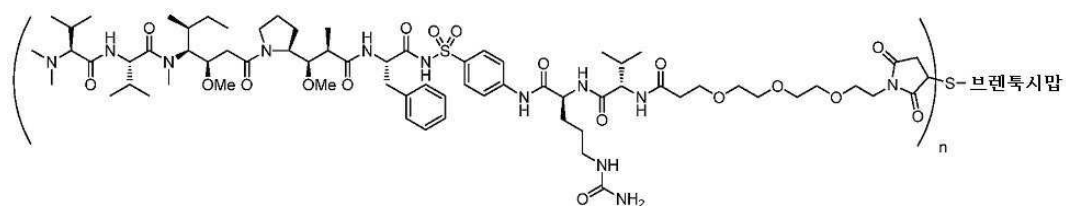
[1212]

[1213] T-MTvc-화합물 11



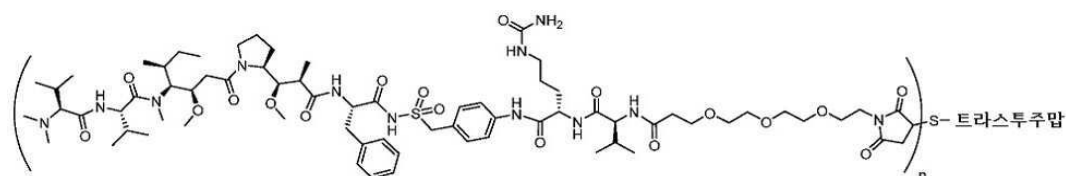
[1214]

[1215] B-MTvc-화합물 11



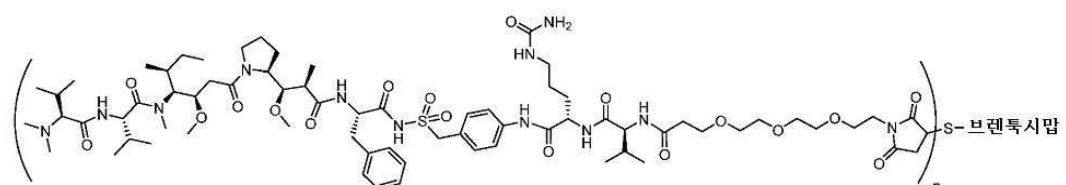
[1216]

[1217] T-MTvc-화합물 14



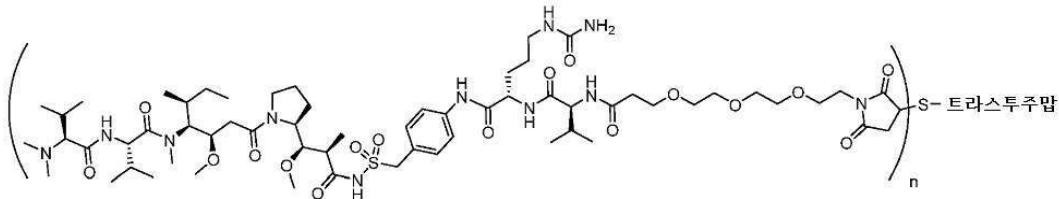
[1218]

[1219] B-MTvc-화합물 14



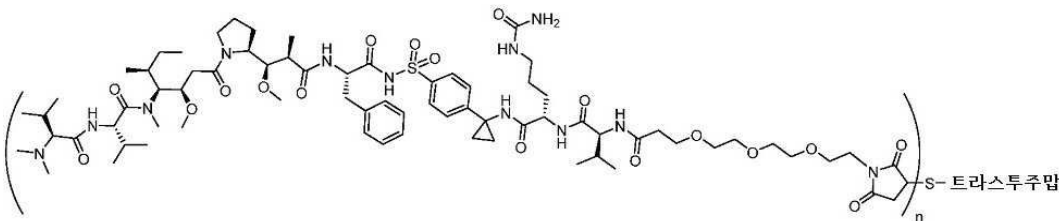
[1220]

[1221] T-MTvc-화합물 8



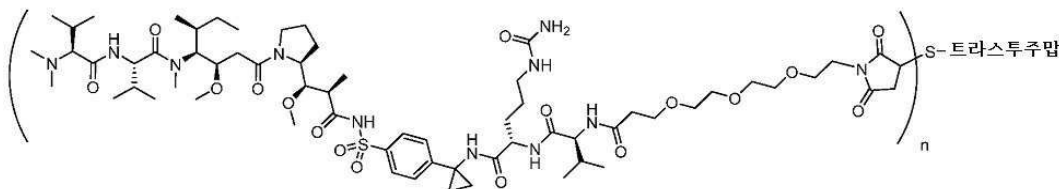
[1222]

[1223] T-MTvc-화합물 32



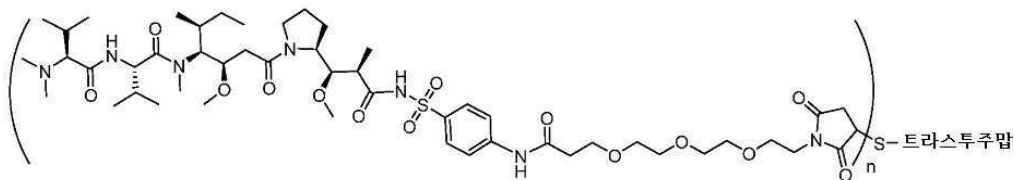
[1224]

[1225] T-MTvc-화합물 30



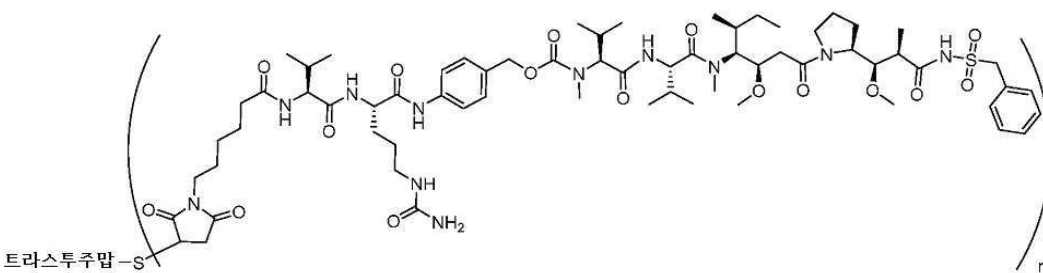
[1226]

[1227] T-MT-화합물 5



[1228]

[1229] T-MCvcPABC-화합물 80



[1230]

[1231] 실시예 7로부터의 항체 약물 접합체의 세포독성을 항원 양성 세포주 및 항원 음성 세포주 둘 다에 대해서 시험하였다. 그 결과는 표 3.1에 표시되어 있다.

[1232] 표 3.1

화합물	EC ₅₀ (nM)						
	NCI-N87	HCC-1954	SKOV-3	카르파스 299	라모스	주르카트	JIMT-1
T-MTvc-화합물 5	0.016	0.093	0.012	NC	NC	NC	~0.01
T-MTvc-화합물 11	0.008					NC	
T-MTvc-화합물 32	0.011					NC	
T-MTvc-화합물 14	0.011		0.004			NC	~0.01
T-MTvc-화합물 8	0.090					NC	
T-MTvc-화합물 30	0.270					NC	
T-MT-화합물 5	0.111					NC	
T-MCvcPABC-화합물 33	0.157					NC	
B-MTvc-화합물 5	NC			0.001			
B-MTvc-화합물 11				0.004			
B-MTvc-화합물 14				0.001			
R-MTvc-화합물 5	NC				0.688		

NC = 세포독성 없음.

[1233]

[1234]

실시예 8: PC-3 종양-보유 마우스에서의 독소의 효능 연구

[1235]

시제품을 IV 투여한다. 투약량은 최대 내약성 투약량 부근이다. 시제품의 1회 주사는 4회 반복/주사에 대해서 매 7일마다 전달되고, 1회 주사는 3회 반복/주사에 대해서 매 7일마다 전달된다. 비히클: 6.3% 트레할로스, 0.05% 트윈(Tween)(등록상표) 20, 20mM 시트르산염 완충액, pH 5.0, 4℃.

[1236]

1. 절차 개요

[1237]

7 내지 8주령의 할란 라보라토리즈사(Harlan Laboratories)로부터의 암컷 무흉선 누드 마우스에 실험 제0일에 5×10^6 PC-3 종양 세포로 등에 피하 접종한다. 종양은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 측정한다. 일단 종양이 150 내지 200mm³ 크기에 도달하면, 동물들을 군에 대해서 평균 종양 크기를 상계시킴으로써 4개의 치료군 중 하나에 배정한다. 동물들은 그들의 각각의 화합물로 처리하고 종양 측정은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 계속한다.

- [1238] 2. PC-3 세포: 세포 준비 - 조직 배양
- [1239] PC-3 인간 전립선 선암종 세포주는 ATCC(카탈로그 번호 CRL-1435)로부터 획득한다. 세포는 오리지널 ATCC 바이알로부터 동결된 랩 스톱의 동결 바이알로부터 시작하고, 마이코플라즈마 음성에 대해서 시험하고, 랩 액체 질소 탱크에 유지한다. 계대 #3 내지 #10 및 컨플루언스 80 내지 90%의 세포 배양액을 생체내 연구를 위하여 수확한다. 세포는 2mM L-글루타민 및 10% FBS로 보충된 햄의 F12 배지(Ham's F12 medium)에서 37°C/5% CO₂ 환경에서 성장시킨다. 세포는 1:3 내지 1:6의 분할비로 주 1회 더욱 배양하고 확장시킨다. 배지는 주 1회 갱신시킨다.
- [1240] 3. 세포 준비 - 이식을 위한 수확
- [1241] 세포를 2mL의 신선한 트립신/EDTA 용액(EDTA 4Na를 지닌 0.25% 트립신)으로 짧게 1회 행구고 나서, 여분의 트립신/EDTA를 흡인해낸다. 다음에 1.5mL의 트립신/EDTA를 첨가하고, 이 플라스크를 수평으로 놓고 세포가 트립신/EDTA로 덮인 것을 확보한다. 세포를 이어서 37°C에서 수분 동안 인큐베이팅한다. 세포를 도립 현미경 하에 관찰하여 세포층이 분산된 것을 확인하고, 이어서 신선한 배지를 첨가하고, 50μL의 세포 현탁액을 샘플링하고, 트리판 블루(1:1)와 혼합하고, 세포를 계수하고, 셀로미터(Cellometer)(등록상표) 오토(Auto) T4를 이용해서 세포 생존능을 평가한다. 세포를 1,000 rpm에서 7분 동안 원심분리하고, 상청액을 흡인해낸다. 세포를 이어서 집종을 위한 적절한 농도로 성장 배지에 재현탁시킨다. 주사 용적은 100μL/동물이다.
- [1242] 4. 종양 세포 이식 - SC 등
- [1243] 제0일에, 5.0×10^6 종양 세포를 아이소플루란 마취 하에 27/28-게이지 니들을 이용해서 100μL의 용적으로 마우스의 등에 피하 이식한다.
- [1244] 5. 동물 수용
- [1245] 동물을 케이지 당 2 내지 5마리의 동물로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용한다. 동물에게는 멸균된 사료와 물을 제한 없이 공급하고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행한다. 동물은 무균적으로 취급하고, 매 10 내지 14일에 한번씩 케이지를 바꾸었다.
- [1246] 6. 데이터 수집(종양 크기)
- [1247] 마우스를 종양 발달에 대해서 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 모니터링한다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정한다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하고, 여기서 길이(L)는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 잰다. 종양은 최대 800 mm³까지 성장되도록 허용된다.
- [1248] 7. 분석 방법: 종양 용적 X 실험일 성장 곡선
- [1249] 치료일에 대해서 각 군의 종양 용적을 플롯한다. 성장 곡선은 첫번째 동물이 종양-크기 실험 종말점(800 mm³)에 도달한 경우의 시점에서, 또는 연구의 마지막 날에 각 군에 대해서 컷오프한다. 군 성장 곡선 컷오프 전에 연구로부터 취소된 동물은 모두 그 연구로부터 전체적으로 제거된다.
- [1250] 8. 동물 배제
- [1251] 종양 용적이 700mm³ 이하이고 동물의 안락사를 필요로 하는, 궤양성 종양을 가진 동물은 어느 것이든 연구로부터 배제되었고, 데이터 분석에 기여하지 않는다(최종 종양 용적이 치료 일보다 2.0배 초과인 경우 재발까지의 일수 제외).
- [1252] 실시예 9: NOD SCID 감마 마우스를 이용한 NCI-N87 종양 모델에서의 항체 약물 접합체의 효능 용량 범위 발견
- [1253] 시제품을 하나의 치료 단독으로 IV 투여한다. 시험된 투약량은 3, 7, 및 12 mg/kg이다. 비히클: 20mM 시트르산 나트륨, 6.3% 트레할로스, 0.02% 트윈(등록상표) 20, pH 5, 4°C.
- [1254] 1. 절차 개요
- [1255] 7 내지 8주령의 잭슨 래보라토리즈(JAX(등록상표) 마우스)로부터 구입한 칠십육(76)마리의 암컷 NOD/SCID 감마 마우스(NSG)에게는 실험 제0일에 매트릭셀 중 5×10^6 NCI-N87 종양 세포로 등 아래에 피하 접종한다. 종양은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 측정한다. 일단 종양이 150 내지 200mm³ 크기에 도달하면, 동물들을 군에 대해서 평균 종양 크기를 상계시킴으로써 10개의 치료군 중 하나에 배정한다. 동물들은 그들의 각각의 화합물로 처리하고 종양 측정은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 계속한다.

- [1256] **2. 세포 준비 - 조직 배양: NCI-N87 세포**
- [1257] NCI-N87 인간 위암종 세포는 세포독성 요법 전에 취한 위의 잘 분화된 암종의 간 전이로부터 유래된다. 종양은 세포주가 확립되기 전에 3 계대에 대해서 무흉선 마우스에서 이종이식으로서 계대접종된다. NCI-N87 세포는 ATCC(카탈로그 번호 CRL-5822)로부터 획득하고, 마이코플라스마 및 마우스 병원균에 대해서 RADIL에서 음성 시험된다.
- [1258] 세포는 오리지날 ATCC 바이알로부터 동결된 랩 스톡의 동결 바이알로부터 시작하고, 마이코플라스마 음성에 대해서 시험하고, 랩 액체 질소 탱크에 유지한다. 계대 #3 내지 #10 및 컨플루언스 80 내지 90%의 세포 배양액을 생체내 연구를 위하여 수확한다. NCI-N87 세포는 1.0mM L-글루타민 및 10% FBS를 가진 RPMI 1640 배지에서 37 °C/5% CO₂ 환경에서 성장시킨다. 세포는 1:3 또는 1:4의 분할비로 주 1회 또는 2회 더욱 배양하고 확장시킨다. 배지는 주 1회 갱신시킨다. 세포는 5% DMSO로 동결시킨다.
- [1259] **3. 세포 준비 - 이식을 위한 수확**
- [1260] 세포를 Ca, Mg 없는 헹크스 밸런스 염 용액으로 짧게 1회 헹군다. 신선한 트립신/EDTA(EDTA 4Na를 지닌 0.25% 트립신)를 첨가하고, 이 플라스크를 수평으로 놓고 세포가 트립신/EDTA로 덮인 것을 확보하고, 이어서 여분의 트립신/EDTA를 흡인해낸다. 세포를 37°C에서 수분 동안 인큐베이팅한다. 세포층이 분산될 때까지 세포를 도립 현미경 하에 관찰하고, 이어서 신선한 배지를 첨가한다. 이어서, 50 μ l의 세포 현탁액을 샘플링하고, 트리판 블루(1:1)와 혼합하고, 세포를 계수하고, 해모세포측정기 상에서 세포 생존능을 평가한다. 생존능은 90% 초과이어야 한다. 세포를 7분 동안 125 RCF(1,000 rpm)에서 원심분리하고 상청액을 흡인해낸다. 세포를 목적으로 하는 최종 농도(100 $\times 10^6$ /ml)의 2배로 냉 성장 배지에 재현탁시킨다. 현탁액을 매트릭셀(1:1)과 (얼음 상에서) 혼합한다. 얻어진 세포 현탁액(50 $\times 10^6$ 세포/ml)은 동물 당 100 μ l의 주사 용적으로 5 $\times 10^6$ 세포를 전달하는데 이용된다. 매트릭셀과 접촉하는 모든 장비(니들, 시린지, 피펫 선단)은 주사 전에 냉각시킨다.
- [1261] **4. 종양 세포 이식이식 - SC(NCI-N87)**
- [1262] 접종 전에, 각 마우스의 등 아래(lower back) 영역에서 대략 2 $\times$ 2cm 면적을 면도하고 알코올로 닦는다. 제0일에, 5.0 $\times 10^6$ 종양 세포를 아이소플루란 마취 하에 27/28-게이지 니들을 이용해서 100 μ l의 용적으로 마우스의 등에 피하 이식한다.
- [1263] **5. 동물 수용**
- [1264] 동물을 케이지 당 2 내지 5마리의 동물로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용한다. 동물에게는 멸균된 사료와 물을 제한 없이 공급하고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행한다. 동물은 무균적으로 취급하고, 매 10 내지 14일에 한번씩 케이지를 바꾸었다.
- [1265] **6. 데이터 수집(종양 크기)**
- [1266] 마우스를 종양 발달에 대해서 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 모니터링한다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정한다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하고, 여기서 길이(L)는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 잰다. 종양은 최대 800 mm³까지 성장되도록 허용된다.
- [1267] **7. 분석 방법: 종양 용적 X 실험일 성장 곡선**
- [1268] 치료일에 대해서 각 군의 종양 용적을 플롯한다. 성장 곡선은 첫번째 동물이 종양-크기 실험 종말점(800 mm³)에 도달한 경우의 시점에서, 또는 연구의 마지막 날에 각 군에 대해서 컷오프한다. 군 성장 곡선 컷오프 전에 연구로부터 취소된 동물은 모두 그 연구로부터 전체적으로 제거된다.
- [1269] **8. 동물 배제**
- [1270] 종양 용적이 700mm³ 이하이고 동물의 안락사를 필요로 하는, 폐양성 종양을 가진 동물은 어느 것이든 연구로부터 배제되었고, 데이터 분석에 기여하지 않는다(최종 종양 용적이 치료 일보다 2.0배 초과인 경우 재발까지의 일수 제외).
- [1271] **실시예 10: NOD SCID 감마 마우스를 이용한 NCI-N87 종양 모델에서의 항체 약물 접합체의 효능 비교.**
- [1272] 시제품을 IV 투여하고, 1회 투여는 3 mg/kg이다. 비히클: 20mM 시트르산 나트륨, 6.3% 트레할로스, 0.02% 트윈

(등록상표) 20, pH 5.

1. 절차 개요

7 내지 8주령의 짝순 래보라토리즈(JAX(등록상표) 마우스)로부터 구입한 이십사(24)마리의 암컷 NOD/SCID 감마 마우스(NSG)에게는 실험 제0일에 매트릭셀 중 5×10^6 NCI-N87 종양 세포로 등 아래에 피하 접종한다. 종양은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 측정한다. 일단 종양이 150 내지 200mm³ 크기에 도달하면, 동물들을 군에 대해서 평균 종양 크기를 상계시킴으로써 3개의 치료군 중 하나에 배정한다. 동물들은 그들의 각각의 화합물로 처리하고 종양 측정은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 계속한다.

2. 세포 준비 - 조직 배양: NCI-N87 세포

NCI-N87 인간 위암종 세포는 세포독성 요법 전에 취한 위의 잘 분화된 암종의 간 전이로부터 유래된다. 종양은 세포주가 확립되기 전에 3 계대에 대해서 무흉선 마우스에서 이종이식으로서 계대접종된다. NCI-N87 세포는 ATCC(카탈로그 번호 CRL-5822)로부터 획득하고, 마이코플라스마 및 마우스 병원균에 대해서 RADIL에서 음성 시험된다.

세포는 오리지날 ATCC 바이알로부터 동결된 랩 스톡의 동결 바이알로부터 시작하고, 랩 액체 질소 탱크에 유지한다. 계대 #3 내지 #10 및 컨플루언스 80 내지 90%의 세포 배양액을 생체내 연구를 위하여 수확한다. NCI-N87 세포는 1.0mM L-글루타민 및 10% FBS를 가진 RPMI 1640 배지에서 37°C/5% CO₂ 환경에서 성장시킨다. 세포는 1:3 또는 1:4의 분할비로 주 1회 또는 2회 더욱 배양하고 확장시킨다. 배지는 주 1회 갱신시킨다. 세포는 5% DMSO로 동결시킨다.

3. 세포 준비 - 이식을 위한 수확

세포를 Ca, Mg 없는 헵크스 밸런스 염 용액으로 짧게 1회 헵군다. 신선한 트립신/EDTA(EDTA 4Na를 지닌 0.25% 트립신)를 첨가하고, 이 플라스크를 수평으로 놓고 세포가 트립신/EDTA로 덮인 것을 확보하고, 이어서 여분의 트립신/EDTA를 흡인해낸다. 세포를 37°C에서 수분 동안 인큐베이팅한다. 세포를 도립 현미경 하에 관찰하여 세포층이 분산된 것을 확인하고, 이어서 신선한 배지를 첨가한다. 이어서, 50μl의 세포 현탁액을 샘플링하고, 트리판 블루(1:1)와 혼합하고, 세포를 계수하고, 헤모세프터측정기 상에서 세포 생존능을 평가한다. 생존능은 90% 초과이어야 한다. 세포를 7분 동안 125 RCF(1,000 rpm)에서 원심분리하고 상청액을 흡인해낸다. 세포를 목적으로 하는 최종 농도(100×10^6 /ml)의 2배로 냉 성장 배지에 재현탁시킨다. 현탁액을 매트릭셀(1:1)과 (얼음 상에서) 혼합한다. 얻어진 세포 현탁액(50×10^6 세포/ml)은 동물 당 100μl의 주사 용적으로 5×10^6 세포를 전달하는데 이용된다. 매트릭셀과 접촉하는 모든 장비(니들, 시린지, 피펫 선단)은 주사 전에 냉각시킨다.

4. 종양 세포 이식 - 피하(NCI-N87)

접종 전에, 각 마우스의 등 아래 영역에서 대략 2×2cm 면적을 면도하고 알코올로 닦는다. 제0일에, 5.0×10^6 종양 세포를 아이소플루란 마취 하에 27/28-게이지 니들을 이용해서 100μl의 용적으로 마우스의 등에 피하 이식한다.

5. 동물 수용

동물을 케이지 당 2 내지 5마리의 동물로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용한다. 동물에게는 멸균된 사료와 물을 제한 없이 공급하고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행한다. 동물은 무균적으로 취급하고, 매 10 내지 14일에 한번씩 케이지를 바꾸었다.

6. 데이터 수집(종양 크기)

마우스를 종양 발달에 대해서 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 모니터링한다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정한다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하고, 여기서 길이(L)는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 잰다. 종양은 최대 800 mm³까지 성장되도록 허용된다.

7. 분석 방법: 종양 용적 X 실험일 성장 곡선

치료일에 대해서 각 군의 종양 용적을 플롯한다. 성장 곡선은 첫번째 동물이 종양-크기 실험 종말점(800 mm³)에 도달한 경우의 시점에서, 또는 연구의 마지막 날에 각 군에 대해서 컷오프한다. 군 성장 곡선 컷오프 전에 연구

로부터 취소된 동물은 모두 그 연구로부터 전체적으로 제거된다.

8. 동물 배제

종양 용적이 700mm³ 이하이고 동물의 안락사를 필요로 하는, 폐양성 종양을 가진 동물은 어느 것이든 연구로부터 배제되었고, 데이터 분석에 기여하지 않는다(최종 종양 용적이 치료 일보다 2.0배 초과인 경우 재발까지의 일수 제외).

실시예 10.1: NOD SCID 감마 마우스를 이용하는 NCI-N87 종양 모델에서 항체 약물 접합체의 효능 비교.

시제품을 하나의 치료 단독으로 5 mg/kg IV 투여한다. 비히클: 칼슘 또는 마그네슘 없는 인산염 완충 식염수, pH 7.4.

1. 절차 개요

7 내지 8주령의 잭슨 래보라토리즈(JAX(등록상표) 마우스)로부터 구입한 암컷 NOD/SCID 감마 마우스(NSG)에게는 실험 제0일에 매트릭셀 중 5×10^6 NCI-N87 종양 세포로 등 아래에 피하 접종하였다. 종양은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 측정하였다. 일단 종양이 150 내지 200mm³ 크기에 도달하면, 동물들을 군에 대해서 평균 종양 크기를 상계시킴으로써 10개의 치료군 중 하나에 배정하였다. 동물들은 그들의 각각의 화합물로 처리하고 종양 측정은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 계속하였다.

2. 세포 준비 - 조직 배양: NCI-N87 세포

NCI-N87 인간 위암종 세포는 세포독성 요법 전에 취한 위의 잘 분화된 암종의 간 전이로부터 유래되었다. 종양은 세포주가 확립되기 전에 3 계대에 대해서 무흉선 마우스에서 이종이식으로서 계대접종하였다. NCI-N87 세포는 ATCC(카탈로그 번호 CRL-5822)로부터 획득하고, 마이코플라스마 및 마우스 병원균에 대해서 RADIL에서 음성 시험되었다.

세포는 오리지날 ATCC 바이알로부터 동결된 랩 스톱의 동결 바이알로부터 시작하였고, 랩 액체 질소 탱크에 유지하였다. 계대 #3 내지 #10 및 컨플루언스 80 내지 90%의 세포 배양액을 생체내 연구를 위하여 수확하였다. NCI-N87 세포는 1.0mM L-글루타민 및 10% FBS를 가진 RPMI 1640 배지에서 37°C/5% CO₂ 환경에서 성장시켰다. 세포는 1:3 또는 1:4의 분할비로 주 1회 또는 2회 더욱 배양하고 확장시켰다. 배지는 주 1회 갱신시켰다. 세포는 5% DMSO로 동결시켰다.

3. 세포 준비 - 이식을 위한 수확

세포를 Ca, Mg 없는 헵크스 밸런스 염 용액으로 짧게 1회 행구었다. 신선한 트립신/EDTA(EDTA 4Na를 지닌 0.25% 트립신)를 첨가하고, 이 플라스크를 수평으로 놓고 세포가 트립신/EDTA로 덮인 것을 확보하였고, 이어서 여분의 트립신/EDTA를 흡인해내었다. 세포를 37°C에서 수분 동안 인큐베이팅하였다. 세포층이 분산될 때까지 세포를 도립 현미경 하에 관찰하고, 이어서 신선한 배지를 첨가하였다. 그 후, 50μl의 세포 현탁액을 수집하고, 트리판 블루(1:1)와 혼합하고, 세포를 계수하고, 헤모세포측정기 상에서 세포 생존능을 평가하였다. 생존능은 90% 초과였다. 세포를 7분 동안 125 RCF(1,000 rpm)에서 원심분리하고 상청액을 흡인해내었다. 세포를 목적으로 하는 최종 농도(100×10^6 /ml)의 2배로 냉 성장 배지에 재현탁시켰다. 현탁액을 매트릭셀(1:1)과 (얼음 상에서) 혼합하였다. 얻어진 세포 현탁액(50×10^6 세포/ml)은 동물 당 100μl의 주사 용적으로 5×10^6 세포를 전달하는데 이용된다. 매트릭셀과 접촉하는 모든 장비(니들, 시린지, 피펫 선단)은 주사 전에 냉각시켰다.

4. 종양 세포 이식 - SC(NCI-N87)

접종 전에, 각 마우스의 등 아래 영역에서 대략 2×2cm 면적을 면도하고 알코올로 닦았다. 제0일에, 5.0×10^6 종양 세포를 아이소플루란 마취 하에 27/28-게이지 니들을 이용해서 100μl의 용적으로 마우스의 등에 피하 이식하였다.

5. 동물 수용

동물을 케이지 당 2 내지 5마리의 동물로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용하였다. 동물에게는 멸균된 사료와 물을 제한 없이 공급하고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행하였다. 동물은 무균적으로 취급하고, 매 10 내지 14일에 한번씩 케이지를 바꾸었다.

- [1303] **6. 데이터 수집(종양 크기)**
- [1304] 마우스는 종양 발달에 대해서 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 모니터링하였다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정하였다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하였고, 여기서 길이(L)는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 잴다. 종양은 최대 800 mm³까지 성장되도록 허용되었다.
- [1305] **7. 분석 방법: 종양 용적 X 실험일 성장 곡선**
- [1306] 치료일에 대해서 소정의 치료 군의 종양 용적을 도 7에 플롯한다. 성장 곡선은 첫번째 동물이 종양-크기 실험 종말점(800 mm³)에 도달한 경우의 시점에서, 또는 연구의 마지막 날에 각 군에 대해서 컷오프한다. 군 성장 곡선 컷오프 전에 연구로부터 취소된 동물은 모두 그 연구로부터 전체적으로 제거되었다.
- [1307] **8. 동물 배제**
- [1308] 종양 용적이 700mm³ 이하이고 동물의 안락사를 필요로 하는, 궤양성 종양을 가진 동물은 어느 것이든 연구로부터 배제되었고, 데이터 분석에 기여하지 않는다(최종 종양 용적이 치료 일보다 2.0배 초과인 경우 재발까지의 일수 제외).
- [1309] **실시예 11: C.B-17/IcrHsd-Prkdc^{scid} 마우스를 이용한 카르파스 299 종양 모델에서의 항체 약물 접합체의 효능 비교.**
- [1310] 시제품을, 제21일, 제25일, 제29일 및 제33일에 1 mg/kg의 4회 투여로 IV 투여하였다. 비히클: 칼슘 또는 마그네슘 없는 인산염 완충 식염수, pH 7.4.
- [1311] **1. 절차 개요**
- [1312] 할렌으로부터 구입한 암컷 C.B-17/IcrHsd-Prkdcscid(CB.17-SCID) 마우스에게 등 아래 부분에서 1백만개의 카르파스 299 CD30-발현 종양 세포주를 피하 접종하였다. 마우스는 종양 발달에 대해서 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 모니터링되었다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정하였다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하였고, 여기서 길이는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 재었다. 평균 종양 용적이 141.32 mm³인 경우 종양 용적에 기초하여 제21일째에 마우스를 무작위 추출하였다. 군당 마우스는 무작위 추출 시에 6으로 저장되었다. 마우스는 그들의 각각의 화합물의 제21일, 제25일, 제29일 및 제33일째에 4회 개별적으로 정맥내 볼루스 투여받도록 스케줄링되었고, 종양은 매 월요일, 수요일 및 금요일마다 측정되었다.
- [1313] **1. 세포 준비 - 조직 배양: 카르파스 299**
- [1314] 1986년에 T 세포 비호지킨 림프종을 가진 25세 남성의 말초 혈액으로부터 확립된 카르파스 299 인간 T 세포 림프종 세포주; 지금은 CD30+ 역형성 대 세포 림프종(ALCL)으로서 분류되며; 세포는 NPM-ALK 융합 유전자를 보유한다. 카르파스 299 세포는 건강보호국 미생물 자원센터(Health Protection Agency Culture Collections)로부터 획득되었다(카탈로그 번호 06072604이고, 그리고 마이코플라스마에 대해서 음성 시험되었다).
- [1315] 세포는 랩 스톱의 동결 바이알로부터 시작되었다. 계대 #3 내지 #10 및 5×10^5 내지 2×10^6 세포s/ml로 유지된 밀도를 지닌 세포 배양액을 생체내 연구를 위하여 수확하였다. 세포를 RPMI 1640 + 2mM 글루타민 + 20% 태아소혈청 중 현탁액으로서 37℃에서 5% CO₂ 환경 중에서 성장시켰다. 세포를 1:3의 분할비로 주 2회 더욱 배양하고 확장시켰다.
- [1316] **2. 세포 준비 - 이식을 위한 수확**
- [1317] 세포를 Ca, Mg 없는 행크스 밸런스 염 용액으로 짧게 1회 행구었다. 이어서, 50μl의 세포 현탁액을 수집하고, 트리판 블루(1:1)와 혼합하고, 세포를 계수하고, 셀로미터 오토4 상에서 세포 생존능을 평가하였다. 생존능은 90% 초과였다. 세포를 7분 동안 200 g에서 원심분리하고 상청액을 흡인해내었다. 세포를 sc 접종을 위하여 성장 배지에 재현탁시켰다. 얻어진 세포 현탁액은 50μl 용적에서 1×10^6 개 세포로 피하 전달하는데 이용되었다.
- [1318] **3. 종양 세포 이식 - 피하(카르파스 299)**
- [1319] 접종 전에, 각 마우스의 등 아래 영역에서 대략 2×2cm 면적을 면도하고 알코올로 닦는다. 제0일에, 1×10^6 종

양 세포를 아이소플루란 마취 하에 27/28-게이지 니들을 이용해서 $50\mu\text{l}$ 의 용적으로 마우스의 등에 피하 이식한다.

[1320] 4. 동물 수용

[1321] 동물을 케이지 당 3 내지 4마리의 동물로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용하였다. 동물에게는 멸균된 사료와 물을 제한 없이 공급하였고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행하였다. 동물은 무균적으로 취급하였고, 매 10 내지 14일에 한번씩 케이지를 바꾸었다.

[1322] 5. 데이터 수집(종양 크기)

[1323] 마우스를 접종 후 11일째에 시작하여 매 평일에 종양 발달에 대해서 모니터링하였다. 확립된 종양의 치수는 캘리퍼스로 측정하였다. 종양 용적은 방정식 $[L \times W^2] \div 2$ 에 따라서 산출하였고, 여기서 길이(mm)는 종양의 장축이다. 동물에 대해서 또한 종양 측정 시에 체중을 잰다(월요일, 수요일 및 금요일에만). 일단 치료제가 투여되면, 종양은 월요일, 수요일 및 금요일에 주 3회 측정하였다. 종양은 최대 800 mm³까지 성장되도록 허용되었다.

[1324] 6. 분석 방법: 종양 용적 X 실험일 성장 곡선

[1325] 치료일에 대해서 각 군의 종양 용적을 도 8에 플롯한다. 성장 곡선은 첫번째 동물이 종양-크기 실험 종말점(800 mm³)에 도달한 경우의 시점에서, 또는 연구의 마지막 날에 각 군에 대해서 컷오프한다. 군 성장 곡선 컷오프 전에 연구로부터 취소된 동물은 모두 그 연구로부터 전체적으로 제거된다.

[1326] 7. 동물 배제

[1327] 종양 용적이 700mm³ 이하이고 동물의 안락사를 필요로 하는, 폐양성 종양을 가진 동물은 어느 것이든 연구로부터 배제되었고, 데이터 분석에 기여하지 않는다(최종 종양 용적이 치료 일보다 2.0배 초과인 경우 재발까지의 일수 제외).

[1328] 실시예 12: 암컷 스프라그 다우리 래트에서의 항체 약물 접합체의 내약성

[1329] 시제품은 제0일에 단일 투여로 IV 투여하였다. 시제품 조성: 갈슘 또는 마그네슘이 없는 인산염 완충 식염수, pH 7.4.

[1330] 1. 절차 개요

[1331] 43마리의 암컷 스프라그 다우리(변종 001) 래트는 찰스 리버 랩스(Charles River Labs)로부터 구입하였고, 연구 개시 전에 5일의 순응 기간을 허용하였다. 시제품을 제0일째에 IV에 투여하였다. 동물 체중 및 임상적 관찰은, 주사일에 예비주사하고, 투여 후에 적어도 3일 동안 매일, 그 후 연구 종말점까지 주 3회(바람직하게는 매 월요일, 수요일 및 금요일마다), 그리고 안락사 직전에 주사하였다. 제22일째에, 동물을 CO₂로 안락사시키고, 부검을 수행하였다. 임의의 통상적 관찰은 촬영하였다.

[1332] 2. 동물 수용

[1333] 동물을 케이지 당 2 내지 3마리로 12-시간 명/암 주기에서 환기되는 케이지에 수용하였다. 동물에게는 사료와 물을 제한 없이 공급하였고, 동물의 수용 및 사용은 캐나다 협회회의 동물 보호 지침서에 따라서 수행하였다. 케이지는 주 1회 바꾸었다. 치료의 개시 전에 적어도 5일의 순응 기간을 의무적으로 행하였다. 상세한 신체 검사와 체중 결정은 순응 기간 동안 행하였다. 단지 건강한 동물만이 연구에 사용되었다. 모든 동물은 꼬리 상의 문신으로 식별되었다. 케이지에는 프로토콜 번호, 룸 번호, 연구 지도자, 연구 지도자의 전화번호, 종 및 변종, 성, 체중, 수용일자 및 공급사에 대한 정보와 함께 개별적인 카드로 표시하였다.

[1334] 3. 시제품 투여

[1335] 동물은 개별적으로 체중을 재고, 처방된 용량을 투여하기 위하여 요구되는 용적의 시제품을 투여하였다.

[1336] 4. 정맥내 투여

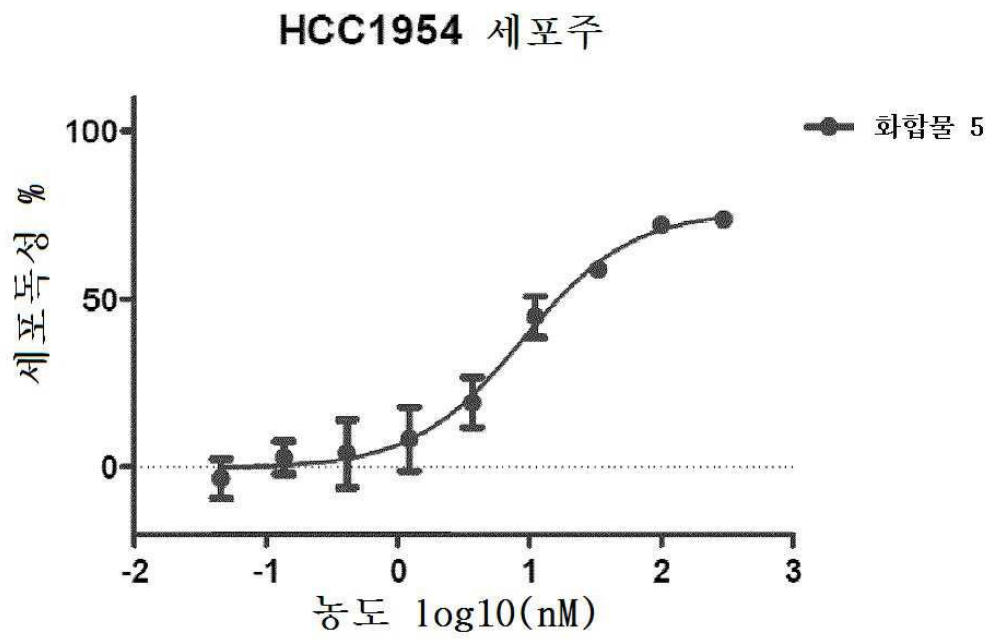
[1337] 래트에게는 볼루스 정맥내(IV) 주사에 의해 용액을 투여하였다. 투약 용액을 측면 꼬리정맥을 통해서 23G 미만의 니들을 이용해서 정맥내 볼루스로 투여하였다. 7 ml/kg의 투약 용적은 주사일 전날에 취한 개별적인 체중에 대해 조절하였다. 처치된 래트는 그들의 홈 케이지로 돌려보내고 혈류 정지가 관찰될 때까지 관찰하였다.

[1338] 5. 동물의 관찰 및 데이터 수집

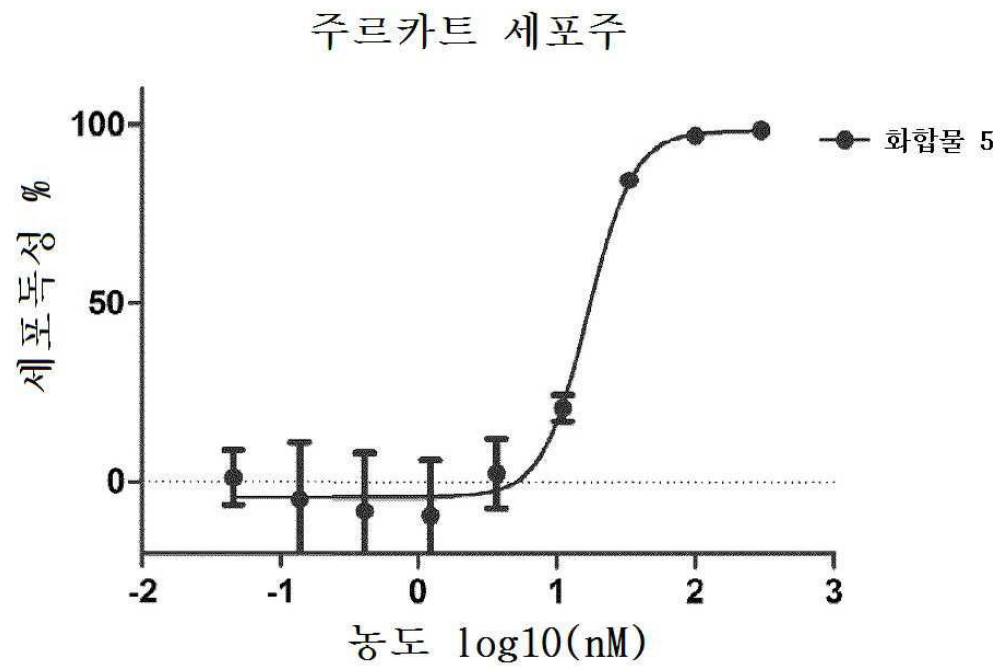
- [1339] 급성 독성 효과의 모니터링은, 투여후 24시간까지 이환율을 평가하고 인간 종말점을 결정하는 것을 돕기 위하여 "주사후 임상 관찰 기록"을 이용해서 용이하게 행하였다. 투여일에 대한 작업일의 종료 시(대략 투약 후 6시간), 동물들이 그들이 관찰 없이도 하룻밤 유지될 수 없는 수준에서 임상정 증상을 보였다면, 이들은 안락사시키거나 독성 종말점에 도달한 것으로 간주되거나, 또는 이들이 하룻밤 유지되기에 안전한 것으로 간주될 때까지 규칙적으로 모니터링이되었다.
- [1340] 투여후 24시간 경과 후, 동물들은 "내약성 모니터링 임상 관찰 기록"을 이용해서 만성 독성에 대해서 모니터링되었다. 동물들은 이하의 빈도/스케줄로 모니터링되었다: 주사일에 예비 주사, 투여후 적어도 3일 동안 매일, 그 후 연구 종말점까지 주당 3회(바람직하게는 매 월요일, 수요일 및 금요일마다), 그리고 안락사 직전. 동물들은 이들이 유의한 이환율의 증상을 나타내었다면 더 빈번하게 모니터링하였다. 인간 종말점에 도달한 임의의 동물은 안락사시키고, 간, 비장, 신장, 폐, 심장, 위장관 및 방광에서의 어떠한 전체적인 비정상 소견이라도 확인하기 위하여 부검을 수행하였다.
- [1341] 내약성 연구로부터의 결과는 도 9 및 도 10에 나타낸다.
- [1342] 이들 데이터는 화학식 I의 화합물을 절단하는 것을 입증하며, 여기서 X는 존재하지 않고, X가 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 인 그들의 전장 상대방보다 더 양호한 내약성이다.
- [1343] **실시예 13. 세포 주기 정지 검정**
- [1344] 10% FBS로 보충된 RPMI-1640 배지에서 배양된 주르카트 세포(ATCC)를 대수 성장으로 획득하였다. 1백만개 세포/ml를 950 μ l 용적으로 12-웰 조직-배양액 처리 플레이트에 파종하였다. 세포를 화합물 5의 최종 농도가 50nM가 되도록 50 μ l의 성장 배지 중 화합물 5로 처리하였다, 대조군 세포는 50 μ l의 성장 배지 단독으로 부여하였다. 세포를 가습 인큐베이터 속에서 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이팅한다. 인큐베이션 후에, 세포를 철저하게 혼합하고 5ml의 FACS 관으로 옮기고 얇은 위에서 보관하였다. 두 세척액에 대해서 스윙-버킷 원심분리기(swinging-bucket centrifuge)에서 450 $\times$ g에서 4분 동안 세포를 다운 스피닝하고 1ml 빙랭 PBS 중에 재현탁시킴으로써 두 세척을 수행하였다. 세포는 와류 하에 적가 방식으로 3ml 빙랭 100% 에탄올의 첨가를 통해서 고정시키고, 4 $^{\circ}$ C에서 1시간 동안 즉시 보존하였다. 1시간 인큐베이션 동안, 이하의 염색 용액을 빙랭 PBS 중에 제조하였다: 10 μ g/ml 요오드화프로피듐, 10 U/ml RNase 1f, 및 0.05% 트리톤(Triton) X-100. 1시간 고정화 인큐베이션 후에, 위에서 기재된 바와 같이 세포를 스피닝하여 에탄올을 제거하고, 1ml 빙랭 PBS로 2회 세척하였다. 세포를 500 μ l의 위에서 언급된 염색 용액에 재현탁시키고, 실온에서 1시간 동안 인큐베이팅하였다. BD C6 HTFC 세포측정기 상에서 이벤트를 획득하였고, 통문(gating)에 의해 지스러기 및 쌍을 이루는 것들을 제거하였다. 히스토그램은 FCS 발현을 이용해서, FL-3 중 형광에 대해서 이벤트 번호를 플롯팅하여 생성하였다.
- [1345] 이 검정으로부터의 대표적인 데이터는 도 11에 도시되어 있다. DNA 함량 히스토그램은 화합물 5에 의한 처리 후 세포 주기의 G2/M 상을 향하여 현저한 이동을 갖는 G0/G1 상 내 미처리 세포의 대다수를 나타낸다.
- [1346] 본 명세서에서 인용된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 간행물은 본 발명의 설명과 상충되지 않을 정도로 그들의 전문이 본 명세서에 참고도 편입된다. 이상의 설명으로부터, 본 명세서에 기재된 구체적인 실시형태는 예시의 목적으로 본 명세서에 기재되었지만, 각종 변형이 본 명세서에 기재된 정신과 범위로부터 벗어나는 일 없이 이루어질 수 있다는 것이 이해될 것이다. 따라서, 본 개시내용은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고 제한되지 않는다.

도면

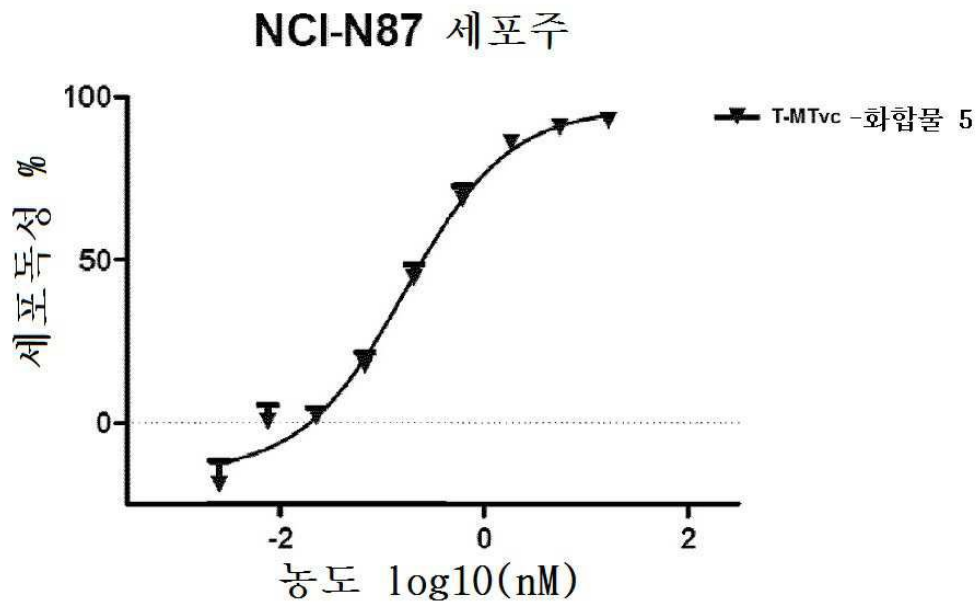
도면1



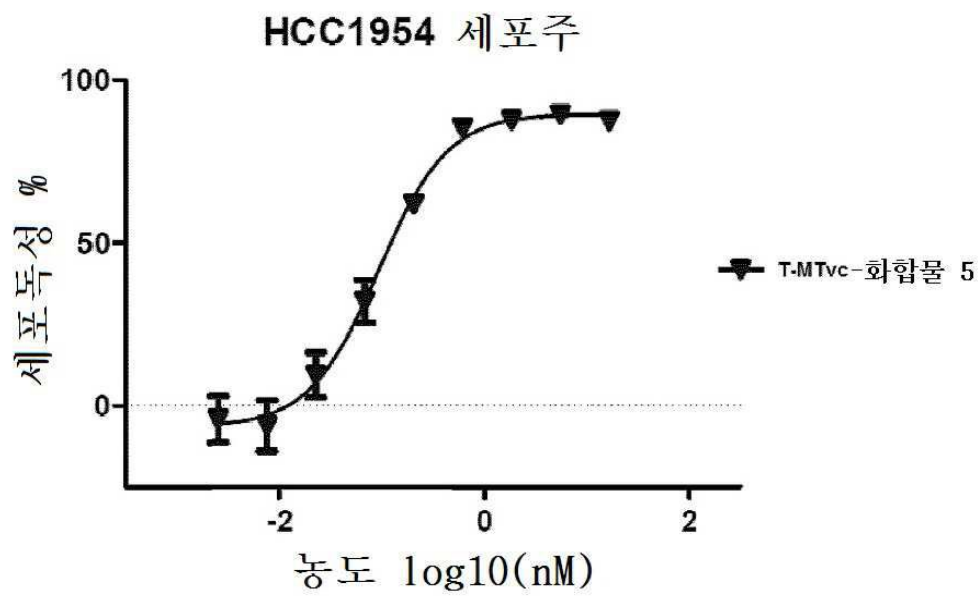
도면2



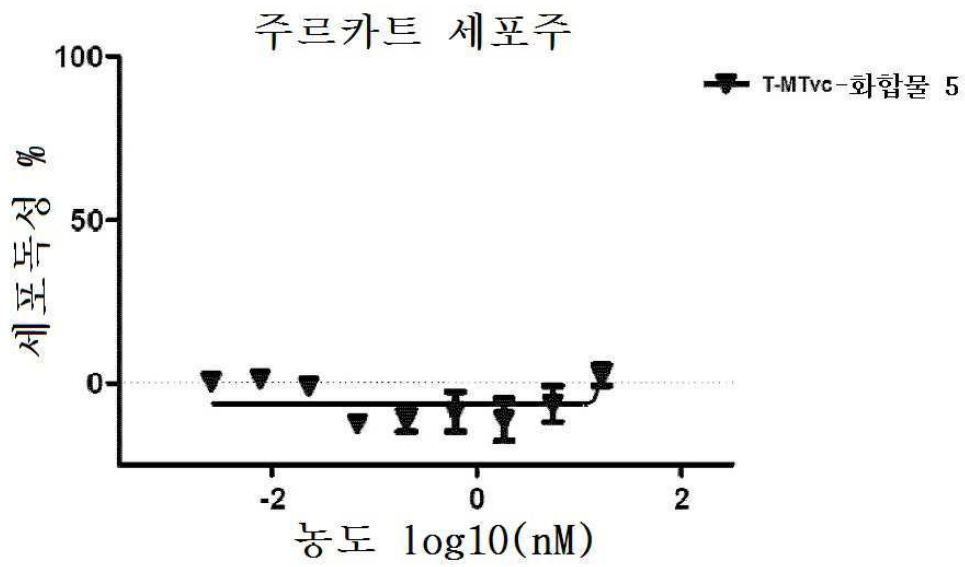
도면3



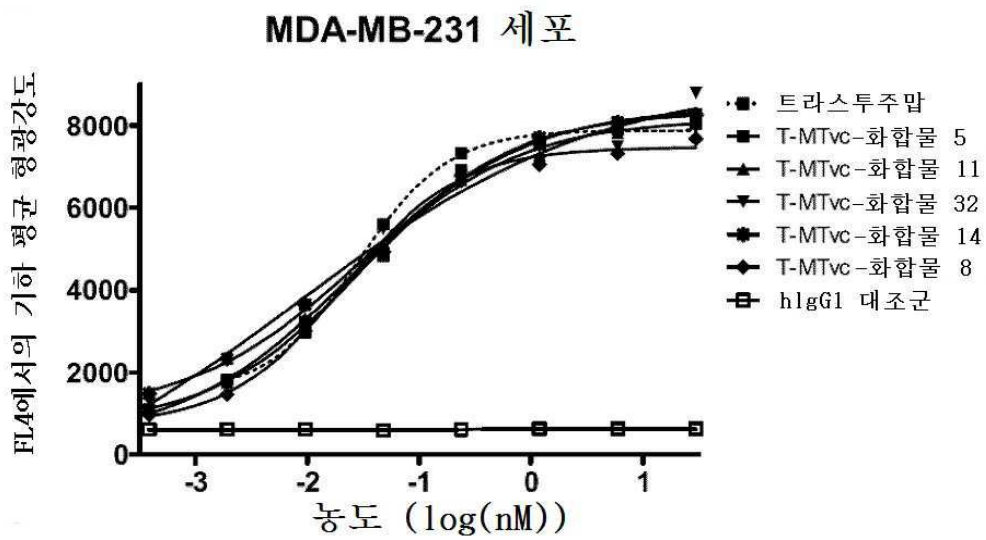
도면4



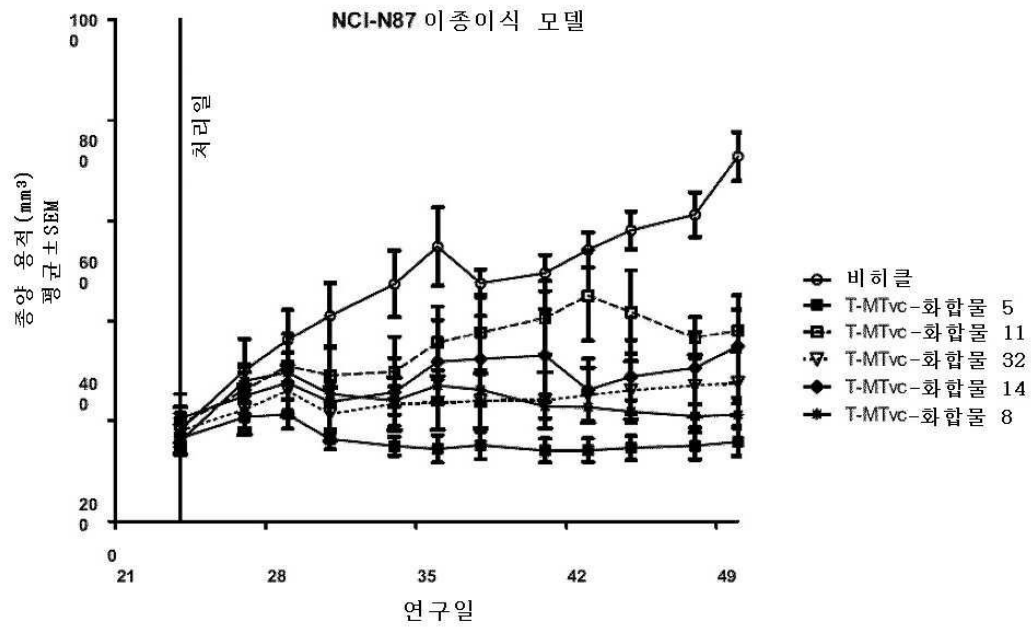
도면5



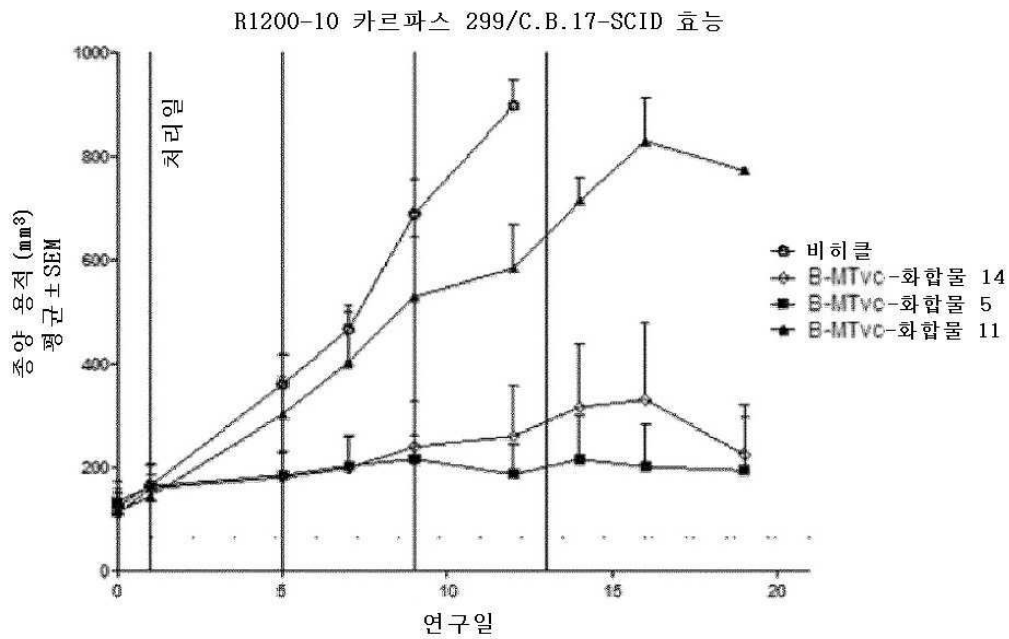
도면6



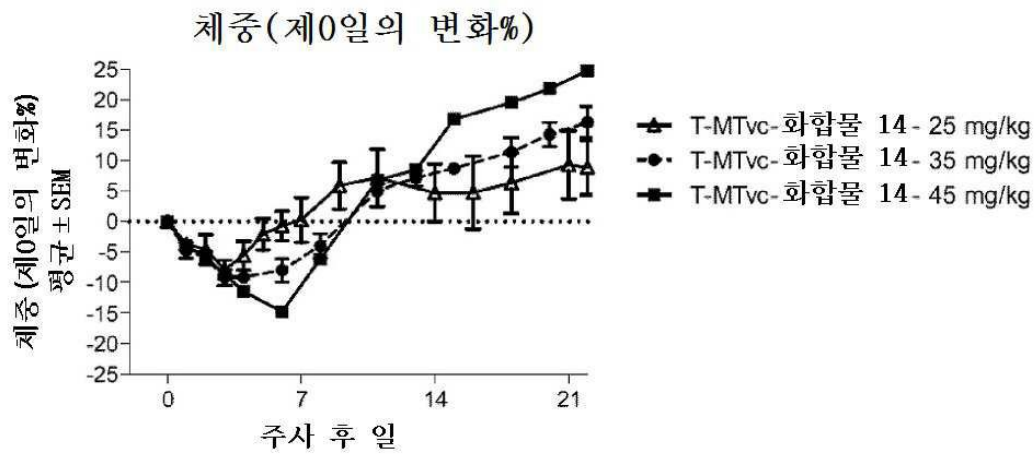
도면7



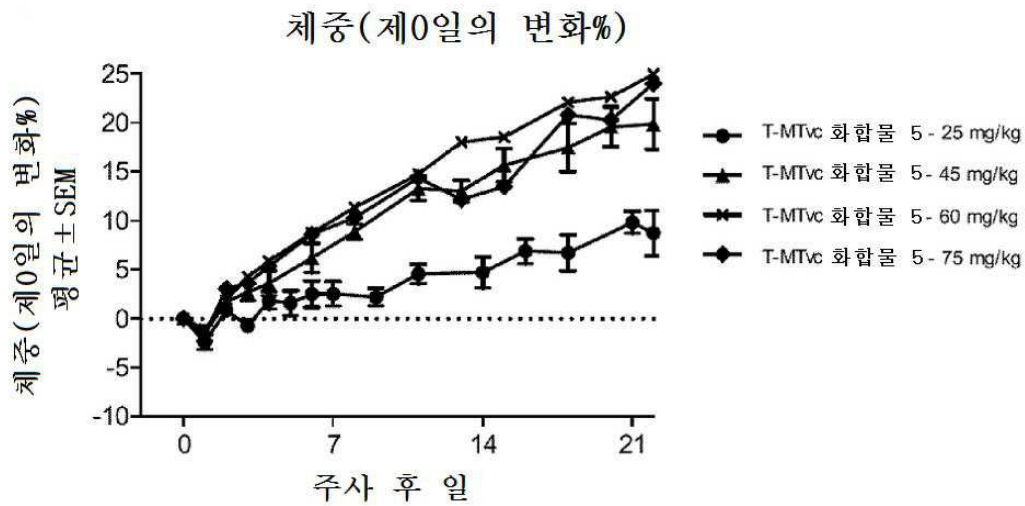
도면8



도면9



도면10



도면11

