(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월05일
(11) 등록번호 10-2762352
(24) 등록일자 2025년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 1/10 (2006.01) *A61K 47/65* (2017.01)
A61K 47/68 (2017.01) *C07K 5/02* (2006.01)
C07K 5/062 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 1/10 (2013.01)
A61K 47/65 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2020-7018586
(22) 출원일자(국제) 2018년11월29일
심사청구일자 2021년11월26일
(85) 번역문제출일자 2020년06월26일
(65) 공개번호 10-2020-0094185
(43) 공개일자 2020년08월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/063070
(87) 국제공개번호 WO 2019/108797
국제공개일자 2019년06월06일
(30) 우선권주장
62/593,104 2017년11월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020130119004 A*
US08129505 B
US20150105539 A1
WO2016046574 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
씨젠 인크.
미국 98021 워싱턴주 보델 30번 드라이브 에스.이. 21823
(72) 발명자
블랑샤르, 소피
미국, 98155 워싱턴, 레이크 포레스트 파크, 북동 플레이스 44번 19630
코츠, 제임스
미국, 98020 워싱턴, 에드먼즈, 아파트 27, 에스., 5번가 1041
(74) 대리인
김영철, 김 순 영

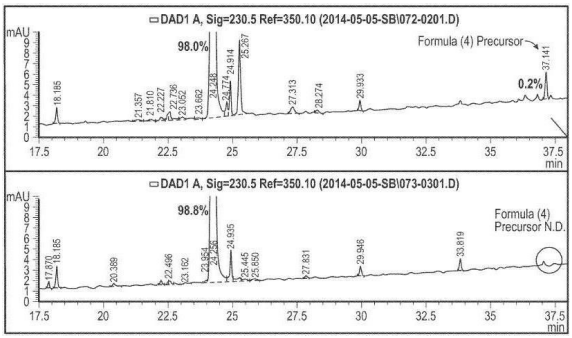
전체 청구항 수 : 총 13 항 심사관 : 윤미란

(54) 발명의 명칭 **약물 링커 화합물의 제조방법**

(57) 요 약

이 개시물은 일반적으로 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 신규한 방법과, 그 약물 링커 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다. Fmoc-Val-Cit-PABOH 및 관련 화합물을 합성하기 위한 본 개시 방법은 또한 부분입체 이성질체 불순물 형성을 최소화하는 것으로 밝혀졌다.

대 표 도



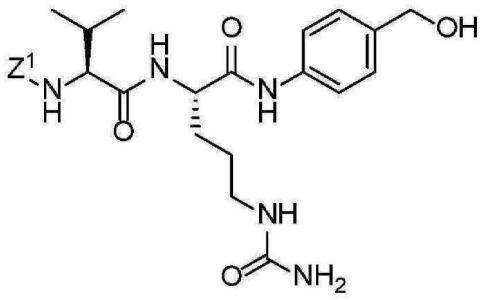
(52) CPC특허분류
A61K 47/6889 (2017.08)
C07K 5/02 (2013.01)
C07K 5/06052 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (1A)의 화합물:

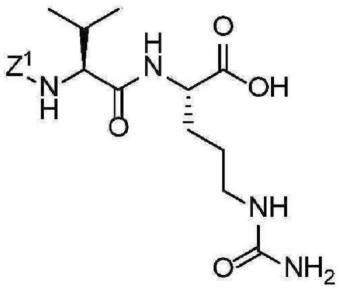


(1A),

또는 그의 염의 제조 방법이며,

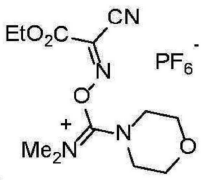
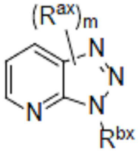
위 식에서 Z^1은 보호기이고;

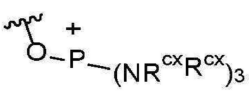
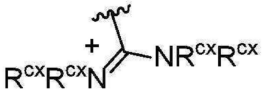
상기 방법은 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염을:



(1B)

펩티드 커플링 시약 존재 하에 *p*-아미노벤질 알코올(PABOH)과 반응시키는 단계를 포함하고,

상기 펩티드 커플링 시약은  (HOAt),  (COMU) 또는 다음의 구조를 가지는 HOAt 유도체를 포함하고:  ;

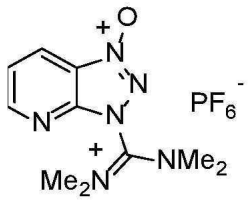
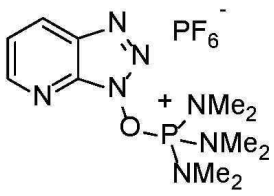
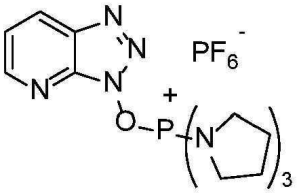
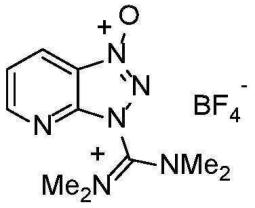
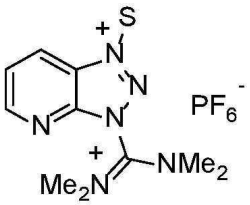
여기서 R^{ax}는 $-S^-$ 및 $-O^-$로 구성되는 군으로부터 선택되고; R^{bx}는  및  으로 구성되는 군으로부터 선택되며; R^{cx}는 각각 독립적으로 알킬이거나 제미날 R^{cx} 및

그에 연결된 질소와 함께 헤테로사이클릴기를 형성하고; m은 0 또는 1이며, 여기에서 m이 1일 때, R^{ax}가 연결된 질소는 양전하를 띠는, 제조 방법.

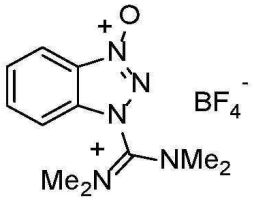
청구항 2

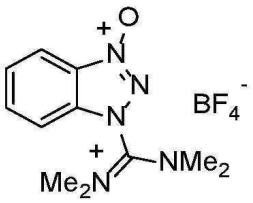
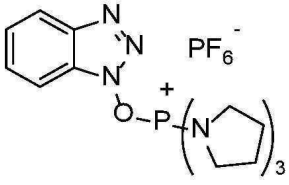
제 1 항에 있어서, Z^1은 C_1-C_6 알콕시-카보닐기, C_6-C_{10} 아릴옥시-카보닐기 또는 플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc)인, 제조 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약이 HOAt,  (HATU),  (AOP),  (PyAOP),  (TATU), COMU 및  (HATTU)로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물을 포함하는, 제조 방법.

청구항 4



제 3 항에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약이 HOAt를 포함하고, 추가적으로 (TBTU)를  더 포함하거나 추가적으로  (TBTU) 및 (PyBOP)를 더 포함하는, 제조 방법.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응은 염기 또는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA) 존재 하에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응은 유기 용매, N,N-디메틸포름아미드(DMF) 용매 또는 N,N-디메틸포름아미드(DMF)과 에틸 아세테이트의 혼합 용매 내에서 수행되거나,

상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응은 N,N-디메틸포름아미드(DMF)과 에틸 아세테이트이 1:1의 부피비로 혼합된 용매 내에서 수행되는, 제조 방법.

청구항 7

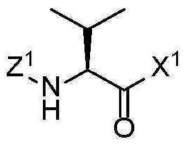
제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응이 5 ℃ 이하의 온도에서 수행되거나,

상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응이 5 ℃ 이하의 온도에서 DIPEA의 존재 하에서 수행되거나, 또는

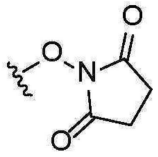
상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 상기 PABOH의 반응이 5 ℃ 이하의 온도에서 DIPEA의 존재 하에서 수행되며, 상기 DIPEA를 가하기 전에 상기 PABOH가 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 혼합되거나 상기 PABOH가 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염과 혼합된 후 5 분 이내에 상기 DIPEA가 가해지는, 제조 방법.

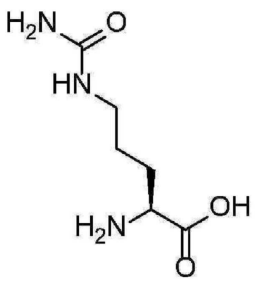
청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 상기 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염이 식 (1C)의 화합물 또는 그의 염을



(1C),

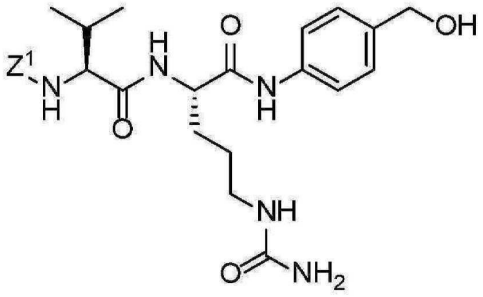
위 식에서 X^1은  이다,



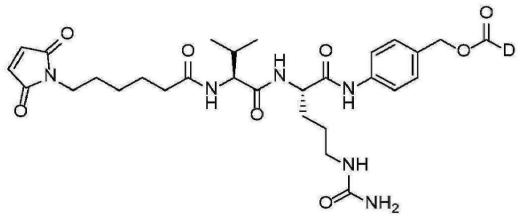
또는 그의 염과 반응시켜 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염을 형성하여 얻어지는, 제조 방법.

청구항 9

식 (1D)의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법이며,



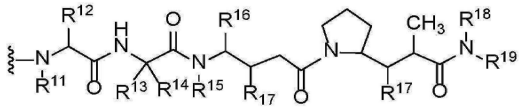
식 (1A)의 화합물 (1A), 또는 그의 염을 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 제조 방법:



(1D),

상기 Z^1은 보호기이며,

위 식에서 D는 식 (D)의 모이어티이다:



(D),

위 식에서 물결선은 상기 화합물의 나머지 부분에 대한 D의 공유결합을 나타내고;

R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{13}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{14}은 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

R^{13}과 R^{14}은 함께 카르보사이클릭 고리(carbocyclic ring)를 형성하고 $-(CR^aR^b)_n-$의 식을 가지며, 여기에서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카르보사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{15}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{16}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{17}은 각각 독립적으로 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{18}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{19}은 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 헤테로사이클릴), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 카르보사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

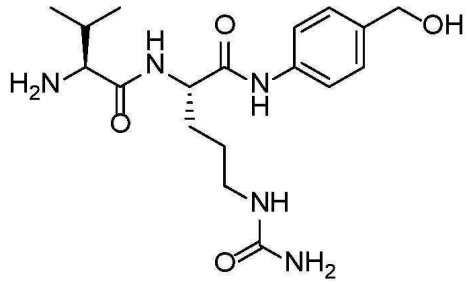
Z는 -O- 또는 -NH-이거나,

Z는 -O-이고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이거나, Z는 -NH-이고 R^{20}는 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴;이고

여기서, 작용기가 “선택적으로 치환된” 경우, 상기 작용기는 비치환되거나 C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 하이드록실, C_1-C_{20} 알콕시, C_6-C_{24} 아릴옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, C_1-C_{20} 플루오로알콕시 및 아미노로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있거나, -X, -OR', -SR', $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, $=NR'$, $-CX_3$, -CN, $-NO_2$, -NR'C(=O)H, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, -C(=O)R', $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, -C(=O)R', $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')N(R')R^{op}$, 및 이들의 염으로 구성되는 군으로부터 선택되며, 여기에서 X는 각각 독립적으로 -F, -Cl, -Br 및 -I로 구성되는 군으로부터 선택되는 할로겐이고; R^{op}는 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로사이클릴, 및 C_5-C_{24} 헤테로아릴로 구성되는 군으로부터 선택되거나 두 개의 R^{op}가 그에 연결된 헤테로원자와 함께 C_3-C_{24} 헤테로사이클릴을 형성하며; R'은 수소 또는 R^{op}이고, 이 때 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로사이클릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계:

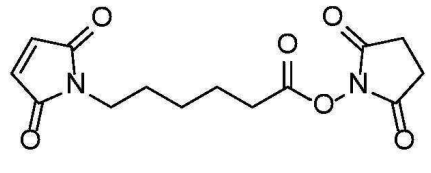


(1E),

및 상기 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

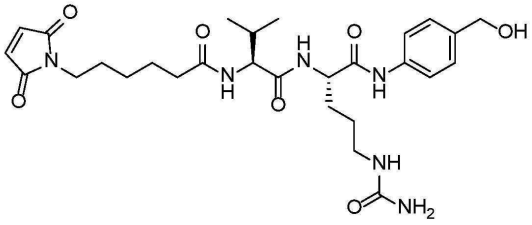
청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1F)의 화합물과 반응시켜:



(1F),

식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:

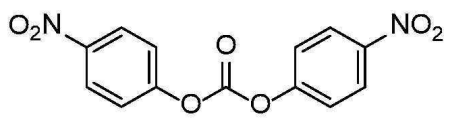


(1G),

및 상기 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

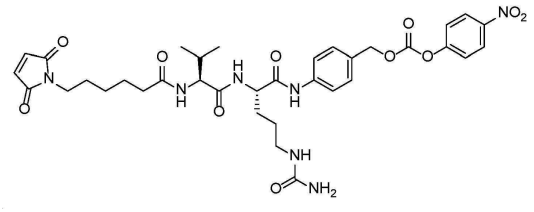
청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1H)의 화합물과 반응시켜:



(1H),

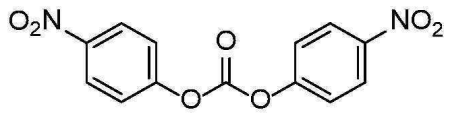
식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:



(1I),

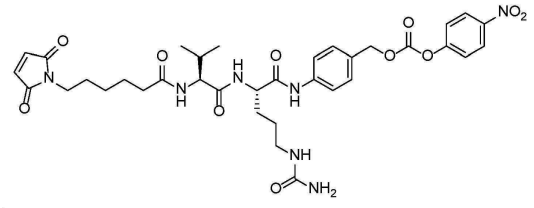
및 상기 식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함하거나, 또는

상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1H)의 화합물과 반응시켜:



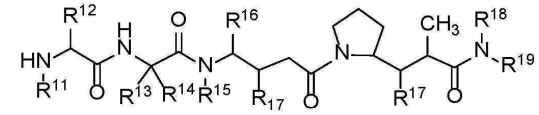
(1H),

식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:



(1I),

및 상기 식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1J)의 화합물 또는 그의 염과 반응시켜:

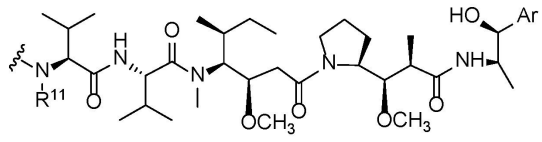


(1J)

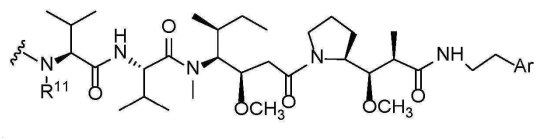
상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

청구항 13

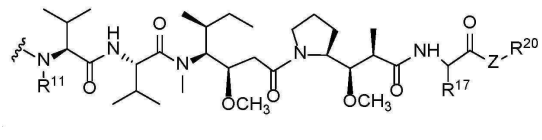
제 9 항에 있어서, D는 식들 D_{E-1}, D_{E-2}, D_{F-1} 및 $D_{F/E-3}$ 중 어느 하나의 모이어티이거나:



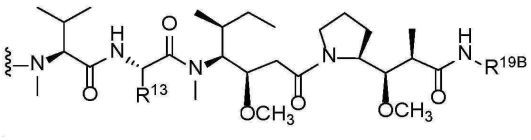
(D_{E-1}),



(D_{E-2}),



(D_{F-1}), 및



($D_{F/E-3}$),

위 식에서 물결선은 상기 화합물의 나머지 부분에 대한 D의 공유결합을 나타내고;

R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{13}은 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$이고;

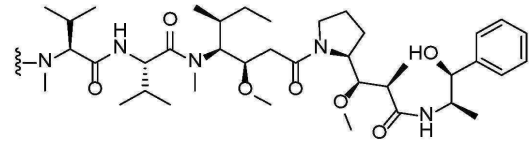
R^{17}은 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이고;

R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

Ar은 C_6-C_{10} 아릴 또는 C_3-C_8 헤테로사이클릴이다,

또는 상기 D는 식 (D1)의 모이어티인:



(D1),

위 식에서 물결선은 상기 화합물의 나머지 부분에 대한 D의 공유결합을 나타낸다, 제조 방법.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2017년 11월 30일에 출원된 미국 예비출원 제 62/593,104 호의 우선권을 주장하며, 상기 출원의 전체 내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0003] 본 발명은 약물 링커 화합물을 제조하기 위한 신규한 방법과, 그 약물 링커 화합물을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

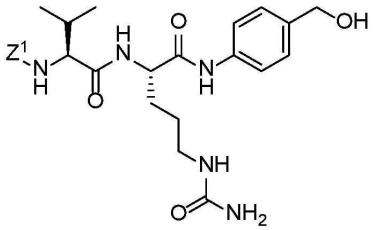
[0004] 세포독성제를 암세포로 표적 전달하기 위한 용도로서 단일클론 항체(mAb)의 이용은 상당히 많은 관심을 모으고 있다. 항체-약물 접합체의 설계는 일반적으로 링커를 이용하여 세포독성제를 항체에 부착하는 과정을 포함한다.

[0005] 다수의 다양한 링커 화합물들이 제조되었으나, 상업적으로 제조된 링커 화합물들은 흔히 제거하기 어려운 다양한 불순물을 포함하고 있다.

[0006] 그러므로, 불순물의 양이 감소된 링커 화합물을 제조하기 위한 개선된 방법이 요구된다.

발명의 내용

[0007] 일 태양에 있어서, 본 발명은 식 (1A)의 화합물:

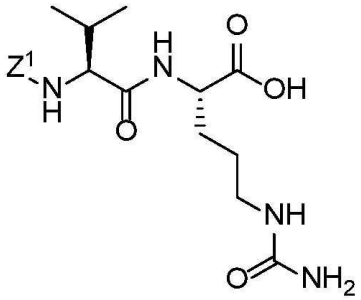


[0008] (1A),

[0009] 또는 그의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0010] 위 식에서, Z^1은 보호기이고;

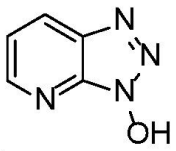
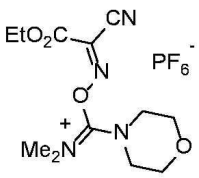
[0011] 상기 방법은 식 (1B)의 화합물:



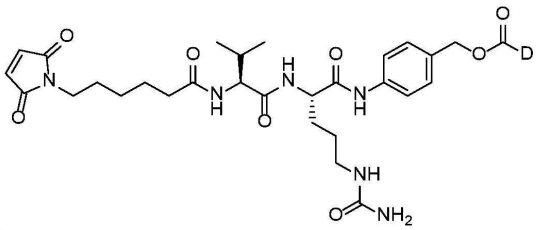
[0012] (1B)

[0013] 또는 그의 염을

[0014] 펩티드 커플링 시약 존재 하에 *p*-아미노벤질 알코올(PABOH)과 반응시키는 단계를 포함하며;

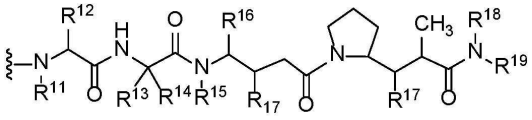
[0015] 상기 펩티드 커플링 시약은  (HOAt),  (COMU) 또는 HOAt 유도체를 포함한다.

[0016] 일부 태양에 있어서, 상기 방법은 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함한다:



[0017] (1D)

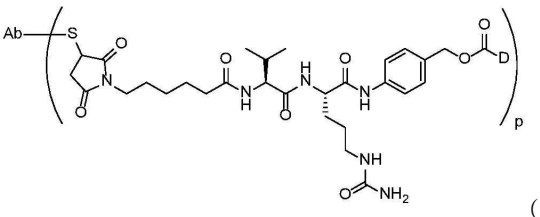
[0018] 위 식에서, D는 식 (D)의 모이어티이고:



[0019] (D),

[0020] R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} 및 R^{19}는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

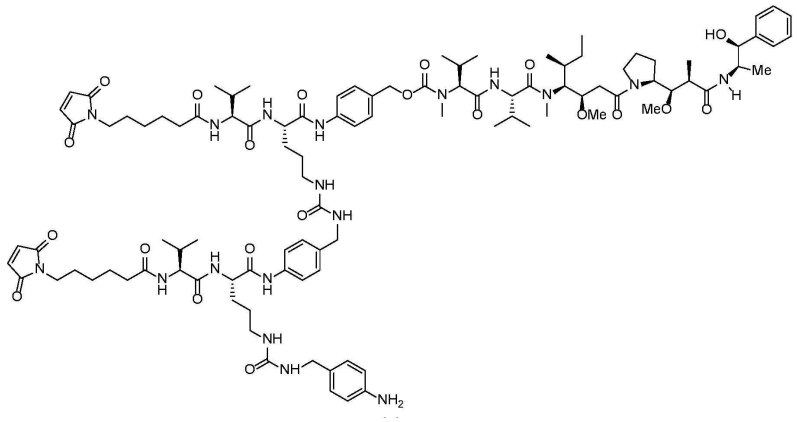
[0021] 일부 태양에 있어서, 상기 방법은 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염을 식 (5)의 화합물:



[0022] (5),

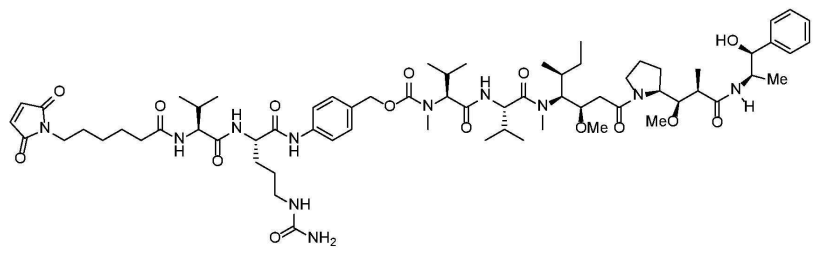
[0023] 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함하며, 위 식에서 Ab 및 p는 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0024] 다른 태양에 있어서,본 발명은 식 (4)의 화합물을 제공한다:



[0025] (4).

[0026] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (3)의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며:



[0027] (3),

[0028] 상기 조성물은 실질적으로 상기 식 (4)의 화합물을 포함하지 않는다.

[0029] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (5)의 화합물을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 실질적으로 상

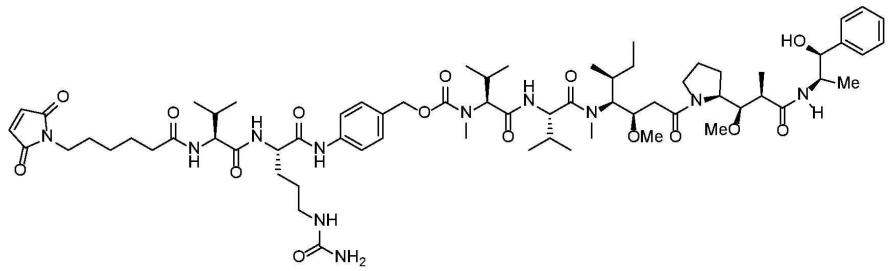
기 식 (4)의 화합물 및 항체와 상기 식 (4)의 화합물의 임의의 부가물을 포함하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0030] 도 1은 Dubowchik 등(*Bioconjugate Chem.* 2002, 13, 855-869)의 방법과 유사한 방법(위) 및 본 명세서의 실시예 3의 방법(아래)을 이용하여 합성된 Fmoc-Val-Cit-PABOH의 HPLC 분석 결과를 보여준다.

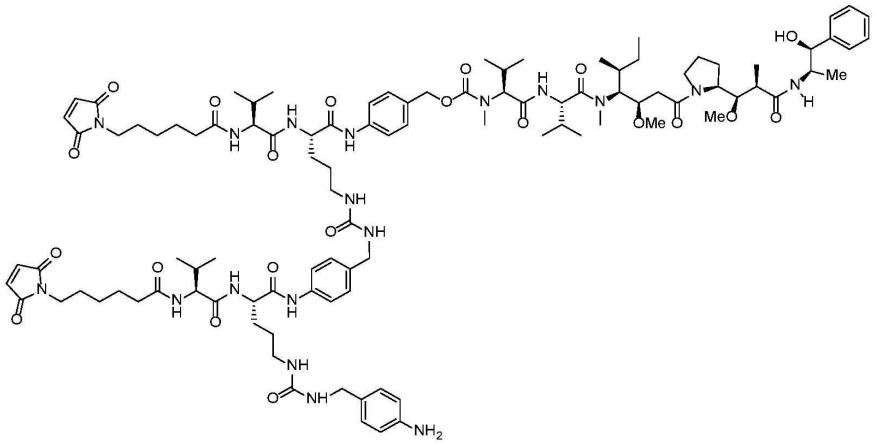
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 식 (3)의 화합물:



[0032] (3)

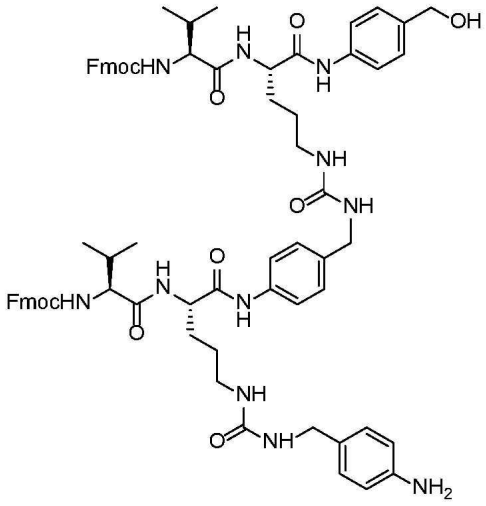
[0033] 은 일부 항체-약물 접합체의 제조에 있어 중요한 출발물질이다. 그러나, 식 (3)의 화합물의 합성을 위한 공지된 방법들에서는 제거하기 어려운 불순물이 형성된다는 것이 확인되었다. 식 (3)의 화합물의 합성 과정에서 발견된 그러한 불순물의 한 예가 식 (4)의 화합물이다:



[0034] (4).

[0035] 식 (4)의 화합물과 같은 불순물들은 식 (3)으로부터 제조된 항체-약물 접합체의 벌크 약물 내에 고분자량의 불순물들이 형성되도록 한다.

[0036] 식 (4)의 화합물은 Fmoc-Val-Cit-PABOH의 합성 과정에서 형성되는 전구체 화합물로부터 비롯될 수 있으며, 이 화합물은 식 (3)의 합성 과정에서 생기는 생성물이다.



[0037] 식 (4)의 전구체

[0038] 본 발명자들은 식 (4)의 전구체의 형성을 최소화 또는 배제할 수 있으며, 따라서 식 (3)의 생성물 내에서 식 (4)의 존재를 최소화 또는 배제할 수 있는, 개선된 Fmoc-Val-Cit-PABOH 및 관련 화합물들의 합성방법을 개발하였다. 또한, 상기 개선된 방법은 식 (3)으로부터 제조된 항체-약물 접합체 내에서 식 (4) 및 예컨대 식 (4)와 항체의 부가 화합물과 같은 고분자량 불순물들을 최소화 또는 배제한다. 또한, 본 명세서에 개시된 Fmoc-Val-Cit-PABOH 및 관련 화합물의 합성방법은 부분입체 이성질체 불순물의 형성을 최소화하는 것으로 확인되었다.

[0039] 정의

[0040] 본 명세서에서 다르게 언급하거나 문맥상 다른 의미로 함의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 용어들은 이하에서 정의된 의미를 가진진다. 예컨대 상호 배타적인 요소 또는 선택사항을 포함하는 등 다르게 명시하거나 함의되지 않는 한, 하기의 정의 및 본 명세서 전반에 걸쳐서 단수로 지칭된 용어는 하나 이상을 의미하고, 용어 "또는"은 문맥상 허용되는 경우 및/또는을 의미한다. 따라서, 본 명세서 및 첨부된 청구항들에서, 단수 표현은 문맥상 명백히 반하지 않는 한 복수 표현을 포함한다.

[0041] 본 명세서의 여러 곳에서, 예컨대 제시된 구현예들 또는 청구항들에 있어서, 하나 이상의 명시된 성분, 요소 또는 단계를 "포함"하는 화합물, 조성물 또는 방법은, 상기 명시된 성분, 요소 또는 단계로 구성되거나, 본질적으로 구성되는 화합물, 조성물 또는 방법을 포함하는 구현예들을 포함한다. 용어 "이루어지는"은 용어 "포함하는"과 교환 가능하게 사용되며 동등한 용어로서 언급된다. 예를 들어, 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법이 어떤 성분 또는 단계를 "포함하는" 경우, 이들 조성물 또는 방법은 추가적인 성분(들) 또는 단계(들)를 포함할 수 있다. 그러나, 이들 용어는 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법의 의도된 목적에 따른 기능을 손상시킬 수 있는, 언급되지 않은 요소는 포함하지 않는다. 한편, 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법이 어떤 성분 또는 단계로 "구성되는" 경우, 이들 조성물 또는 방법은 상당한 양의 추가적인 성분(들) 또는 추가적인 단계(들)를 갖지 않는다. 나아가, 용어 "본질적으로 구성되는"은 본 명세서에 정의된 바와 같이 개시된 조성물, 장치, 제조 물품 또는 방법의 의도된 목적에 따른 기능에 실질적인 영향을 미치지 않는, 언급되지 않은 요소의 포함을 허락한다. 본 명세서에 기재된 단락의 표제들은 단지 조직화를 위한 목적으로 사용되며 본 명세서에 기재된 내용을 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.

[0042] 본 명세서에서 화합물 또는 조성물의 특정 성질을 설명하기 위하여 사용된 수치 또는 수치 범위와 관련하여 사용된 "약"은 해당 값 또는 수치 범위가 상기 특정 성질을 기술하면서도 당해 기술분야에서 통상의 기술을 가지는 자에게 합당하게 생각되는 정도로 벗어날 수 있음을 의미한다. 이러한 벗어남의 합당한 정도는 상기 특정 성질을 측정, 결정 또는 유도하는 데 사용되는 기구의 정확도 또는 정밀도 이내에서의 편차를 포함한다. 구체적으로, 이러한 맥락에서 용어 "약"은 해당 수치 또는 수치 범위가 상기 특정 성질을 기술하면서도 언급된 수치 또는 수치 범위의 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1% 또는 0.01%만큼, 예컨대 10% 내지 0.5% 또는 5% 내지 1%만큼 달라질 수 있음을 의미한다.

[0043] 본 명세서에서 사용된 용어 "실질적으로"는 완전히 또는 거의 완전히를 의미한다. 예컨대, 어떤 성분이 "실질적으로 없는" 조성물은 상기 성분을 전혀 갖지 않거나, 해당 화합물을 약 1 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.5 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.1 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.05 중량% 이하로, 해당 화합물을

약 0.01 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.005 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.001 중량% 이하로, 해당 화합물을 약 0.0005 중량% 이하로, 또는 해당 화합물을 약 0.0001 중량% 이하로 포함한다.

[0044] 본 명세서에서 "모이어티"는 어떤 분자 또는 화합물의 특정한 세그먼트, 단편 또는 작용기를 의미한다. 화학적 모이어티는 때로 어떤 분자, 화합물 또는 [화학식] 내에 포함되거나 부속된(즉, 치환기 또는 가변기) 화학적 실체를 나타낸다.

[0045] 달리 명시되지 않는 경우, 본 명세서에서 주어진 범위의 탄소 수로 기술되는 임의의 치환기 또는 모이어티에서, 지정된 범위는 해당 탄소 수들 중 어느 하나가 언급됨을 의미한다. 따라서, 예컨대 "선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬" 또는 "선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐"은 구체적으로 각각 1, 2, 3 또는 4 개의 탄소를 갖는, 본 명세서에서 정의된 선택적으로 치환된 알킬 모이어티가 존재하거나, 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소를 갖는, 본 명세서에서 정의된 선택적으로 치환된 알케닐 모이어티가 존재한다는 것을 의미한다. 수치와 관련된 이러한 표현은 모두 명시적으로 모든 개별 탄소 원자군들을 개시하기 위한 것이며, 따라서 "선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬"은 치환되거나 치환되지 않은 메틸, 에틸, 3-탄소 알킬 및 4-탄소 알킬 및 이들의 모든 위치 이성질체들을 포함한다. 따라서, 치환된 알킬 모이어티의 경우, 상기의 수치적 표현은 치환되지 않은 염기 모이어티를 지칭하며 상기 염기 모이어티의 치환기에 있을 수 있는 탄소 원자는 포함하지 않는 것으로 이해해야 한다.

[0046] 본 명세서에서 유기 치환기, 모이어티 및 작용기 및 기타 다른 모이어티는, 본 명세서에 기재된 하나 이상의 용도를 위하여 충분한 화학적 안정성을 갖는 화합물을 제조하는 데 사용되는 임시적 화학종인 경우를 제외하고, 일반적으로는 불안정한 모이어티는 배제한다. 본 명세서에서, 5가의 탄소를 갖는 치환기, 모이어티 또는 작용기를 초래하는 치환기, 모이어티 또는 작용기는 특히 배제된다.

[0047] 본 명세서에서, "알킬"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 다르게 언급되거나 문맥상 다르게 함의되지 않는 경우, 포화된, 선형 또는 분지형의 비환형 탄화수소 라디칼을 의미하며, 상기 탄화수소 라디칼은 메틸이거나 지시된 수의 공유결합된 포화 탄소 원자를 가진다. 예를 들어, "C_1-C_6 알킬" 또는 "C1-C6 알킬"은 1 개의 포화된 탄소 원자(즉, 메틸) 또는 2, 3, 4, 5 또는 6 개의 인접하는 비환형 포화 탄소 원자들을 포함하는 포화된 알킬 모이어티 또는 작용기를 의미하고, "C_1-C_8 알킬"은 1 개의 포화 탄소 원자 또는 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 인접하는 포화된 비환형 탄소 원자들을 갖는 포화된 알킬 모이어티 또는 작용기를 의미한다. 알킬 모이어티 또는 작용기 내의 포화 탄소 원자의 수는 다양할 수 있으며, 1 내지 50 개, 1 내지 30 개, 1 내지 20 개 또는 1 내지 12 개(예컨대, 1 내지 8 개, 1 내지 6 개 또는 1 내지 4 개)일 수 있다. 일부 태양에 있어서, 알킬은 포화된 C_1-C_{12} 또는 C_1-C_8 알킬 모이어티, 예컨대 포화된 C_1-C_6 또는 C_1-C_4 알킬 모이어티를 의미하며, 때로는 후자를 저급 알킬이라 칭한다. 탄소 원자의 수가 지칭되지 않은 경우, 알킬 모이어티, 작용기 또는 치환기는 1 내지 8 개의 포화된 탄소 원자를 갖는다. 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 알킬 모이어티, 작용기 또는 치환기는 선택적으로 치환된다. 알킬 치환기가 불포화된 경우, 이러한 모이어티는 불포화된 C_3-C_{12} 알킬 또는 C_3-C_8 모이어티, 예컨대 불포화된 C_1-C_6 알킬 모이어티일 수 있다.

[0048] 알킬기의 예로는 메틸, 에틸, 1-프로필(*n*-프로필), 2-프로필(*iso*-프로필, $-CH(CH_3)_2$), 1-부틸(*n*-부틸), 2-메틸-1-프로필(*iso*-부틸, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-부틸(*sec*-부틸, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-메틸-2-프로필(*t*-부틸, $-C(CH_3)_3$), 아밀, 이소아밀, *sec*-아밀이 포함되나, 이에 제한되지 않으며, 다른 태양에 있어서 알킬 치환기, 모이어티 또는 작용기의 추가적인 예에는 기타 선형 또는 분지형의 알킬 모이어티가 포함된다.

[0049] 본 명세서에서 "카르보사이클릴"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 단일고리, 이중고리 또는 삼중고리 시스템의 라디칼로서, 고리 시스템을 형성하는 각 원자들(즉, 골격 원자들)이 탄소 원자이고 고리 시스템의 각 고리의 이들 탄소 원자 중 하나 이상이 포화된(즉, 하나 이상의 sp^3 탄소를 포함하는) 것을 의미한다. 따라서, 카르보사이클릴은 포화된 탄소들이 고리 형태로 배열된 것이지만 불포화된 탄소 원자(들) 역시 포함할 수 있으며, 따라서 카르보사이클릴의 카르보사이클릭 고리는 포화되거나 부분적으로 불포화되거나 방향족 고리 시스템과 융합될 수 있으며, 이 때 카르보사이클릭 고리 시스템과 방향족 고리 시스템의 융합 지점은 이들 각 고리 시스템의 인접 탄소들이다.

[0050] 카르보사이클릴이 치환기로 사용되는 경우, 상기 카르보사이클릴은 상기 카르보사이클릴 모이어티의 카르보사이클릭 고리 시스템에 참여하는, 방향족이 아닌 탄소 원자를 통해 연결된 다른 유기 모이어티에 연결된다. 카르보사이클릴 모이어티 또는 치환기 내의 탄소 원자의 수는 카르보사이클릭 고리 시스템의 골격 원자들의 총 수로

정의된다. 이 수는 다양할 수 있으며, 일부 태양에 있어서 이러한 골격 탄소 원자의 수는 달리 명시하지 않는 한 3 내지 50, 3 내지 30, 3 내지 20 또는 3 내지 12, 예컨대 3 내지 8 또는 3 내지 6 개일 수 있다. 예를 들면, C_3-C_8 카르보사이클릴은 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 탄소 고리 탄소 원자를 포함하는 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 작용기를 의미하고, C_3-C_6 카르보사이클릴은 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 고리 탄소 원자를 포함하는 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 작용기를 의미한다. C_3-C_8 카르보사이클릴의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 1,3-사이클로헥사디에닐, 1,4-사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 1,3-사이클로헵타디에닐, 1,3,5-사이클로헵타트리에닐, 사이클로옥틸 및 사이클로옥타디에닐을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0051] 그러므로, 일부 태양에 있어서 카르보사이클릴 치환기, 모이어티 또는 작용기는 카르보사이클릭 고리 시스템 내에 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 개의 탄소 원자를 가지고, *exo* 또는 *endo*-고리 이중결합 또는 *endo*-고리 삼중결합 또는 이들의 조합을 포함할 수 있으며, 여기에서 상기 *endo*-고리 이중 또는 삼중결합 또는 이들의 조합은 4n + 2 개의 전자를 갖는 고리 컨주게이션 시스템을 형성하지 않는다. 이중환 고리 시스템은 하나(스피로 고리 시스템) 또는 두 개의 탄소 원자를 공유할 수 있고, 삼중환 고리 시스템은 총 2, 3 또는 4 개, 예컨대 2 또는 3 개의 의 탄소 원자를 공유할 수 있다. 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 카르보사이클릴은 선택적으로 치환된다. 다른 태양에 있어서, C_3-C_8 사이클로알킬 모이어티, 작용기 또는 치환기는 사이클로프로필, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실로 구성되는 군으로부터 선택되거나, 둘러싸이거나, 고리 시스템 내에 8 개 이하의 탄소 원자를 갖는 다른 고리형 모이어티에 의해 더 둘러싸일 수 있다. 탄소 원자의 수가 표시되지 않은 경우, 카르보사이클릴 모이어티, 작용기 또는 치환기는 카르보사이클릭 고리 시스템 내에 3 내지 8 개의 탄소 원자를 갖는다.

[0052] 본 명세서에서, "알케닐"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 하나 이상의 이중결합 작용기(예컨대 -CH=CH- 모이어티) 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개 또는 그 이상, 예컨대 1, 2 또는 3 개, 일부 태양에 있어서 하나의 그러한 작용기를 포함하는 유기 모이어티, 치환기 또는 작용기를 의미한다. 일부 태양에 있어서, 알케닐은 알케닐 치환기, 모이어티 또는 작용기가 비닐 모이어티(-CH=CH_2 모이어티)가 아닌 경우, 아릴 모이어티 또는 연결된 직쇄상, 2차, 3차 또는 고리형 탄소 원자들, 즉 선형 또는 분지형의 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다(즉, 선택적 치환). 다수의 이중결합을 갖는 알케닐 모이어티, 작용기 또는 치환기의 경우, 상기 이중결합들은 고리 형태로 배열된 인접하는 이중결합들이 4n + 2 개의 전자로 구성되는 고리 컨주게이션 시스템(즉, 방향족 모이어티)을 형성하지 않는 한, 서로 인접하게(예컨대, 1,3-부타디에닐 모이어티) 배열되거나, 하나 이상의 포화된 탄소 원자를 사이에 두고 인접하지 않게 배열되거나 또는 이들의 조합으로 배열될 수 있다.

[0053] 본 명세서에서, "알키닐"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 하나 이상의 삼중결합 작용기(예컨대, -C≡C 모이어티) 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6 개 또는 그 이상, 예컨대 1, 2 또는 3 개, 일부 태양에 있어서 하나의 그러한 작용기를 포함하는 유기 모이어티, 치환기 또는 작용기를 의미한다. 일부 태양에 있어서, 알키닐은 페닐과 같은 아릴 모이어티 또는 연결된 직쇄상, 2차, 3차 또는 고리형 탄소 원자들, 즉 선형, 분지형, 고리형 또는 이들의 조합에 의해 치환될 수 있다(즉, 선택적 치환). 다수의 삼중결합을 갖는 알키닐 모이어티, 작용기 또는 치환기의 경우, 상기 삼중결합들은 고리 형태로 배열된 인접하는 삼중결합들이 4n + 2 개의 전자로 구성되는 고리 컨주게이션 시스템(즉, 방향족 모이어티)을 형성하지 않는 한, 서로 인접하게 배열되거나, 하나 이상의 포화 또는 불포화된 탄소 원자를 사이에 두고 인접하지 않게 배열되거나 또는 이들의 조합으로 배열될 수 있다.

[0054] 본 명세서에서, "아릴"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 1, 2, 3 또는 4 내지 6 개의 방향족 고리, 예컨대 1 내지 3 개의 방향족 고리 또는 1 또는 2 개의 방향족 고리를 포함하는, 고리 헤테로원자를 갖지 않는 방향족 또는 융합된 방향족 고리 시스템을 갖는 유기 모이어티, 치환기 또는 작용기를 의미하며, 여기에서 상기 고리는 4n + 2 개의 전자(Huecke1 규칙), 예컨대 6, 10 또는 14 개의 전자로 구성되는 고리 컨주게이션 시스템에 참여하는 탄소 원자들로만 구성되고, 이 탄소 원자들 중 일부는 나아가 헤테로원자와의 고리 외 컨주게이션(교차 컨주게이션, 예컨대 퀴논)에 참여할 수도 있다. 아릴 치환기, 모이어티 또는 작용기는 6, 8, 10 개 또는 그 이상, 최대 24 개의 방향족 탄소 원자들에 의해 형성될 수 있으며 C_6-C_{24} 아릴을 포함한다. 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 아릴 치환기, 모이어티 또는 작용기는 선택적으로 치환될 수 있다. 아릴의 예로는 페닐, 나프탈레닐 및 페난트릴과 같은 C_6-C_{10} 아릴

이 있다. 중성 아릴 모이어티가 방향족성을 가지려면 짝수의 전자가 필요하므로, 주어진 모이어티의 범위 내에서 방향족 탄소의 수가 홀수인 것은 포함되지 않는 것으로 이해해야 할 것이다. 아릴이 마쿠쉬기(즉 치환기)로 사용되는 경우, 상기 아릴은 마쿠쉬식 또는 상기 아릴기의 방향족 탄소를 통해 연결된 다른 유기 모이어티에 연결된다.

[0055] 본 명세서에서, 용어 "아릴알킬" 또는 "헤테로아릴알킬"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 알킬 모이어티에 결합된 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티, 즉 (아릴)-알킬-을 의미하며, 이 때 알킬 및 아릴기는 앞서 언급한 바와 같다. 일부 태양에 있어서 아릴알킬은 (C_6-C_{24} 아릴)-C_1-C_{12} 알킬 모이어티, 작용기 또는 치환기이고, 헤테로아릴알킬은 (C_5-C_{24} 헤테로아릴)-C_1-C_{12} 알킬 모이어티, 작용기 또는 치환기이다. (헤테로)아릴알킬이 치환기로 사용되는 경우, 상기 (헤테로)아릴알킬의 알킬 모이어티는 그 알킬 모이어티의 sp^3 탄소를 통해 연결되는 다른 유기 모이어티에 연결된다. 일부 태양에 있어서, 아릴알킬은 (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_6 알킬과 같은 (C_6-C_{10} 아릴)-C_1-C_{12} 알킬, 예를 들면 C_6H_5-CH_2-, C_6H_5-$CH(CH_3)CH_2$- 및 C_6H_5-CH_2-$CH(CH_2CH_2CH_3)$-일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 본 명세서에서, "알킬아릴" 또는 "알킬헤테로아릴"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티에 결합된 알킬 모이어티, 즉 -(헤테로)아릴-알킬을 의미하며, 여기에서 (헤테로)아릴 및 알킬기는 위에서 설명한 바와 같다. 일부 태양에 있어서, 알킬아릴은 (C_1-C_{12} 알킬)-C_6-C_{24} 아릴- 모이어티, 작용기 또는 치환기이고, 알킬헤테로아릴은 (C_1-C_{12} 알킬)-C_5-C_{24} 헤테로아릴- 모이어티, 작용기 또는 치환기이다. 알킬(헤테로)아릴이 치환기로 사용되는 경우, 상기 알킬(헤테로)아릴의 (헤테로)아릴 모이어티는 그 아릴 또는 헤테로아릴 모이어티의 방향족 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결되는 다른 유기 모이어티에 연결된다. 일부 태양에 있어서, 알킬아릴은 예컨대 -C_6H_4-CH_3 또는 -C_6H_4-$CH_2CH(CH_3)_2$와 같은 (C_1-C_{12} 알킬)-C_6-C_{10} 아릴- 또는 (C_1-C_6 알킬)-C_6-C_{10} 아릴-일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0057] 본 명세서에서, 용어 "헤테로사이클릴"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 카르보사이클릭 고리 시스템 내에 결합된 수소 원자를 갖는 하나 이상의, 그러나 전부는 아닌 골격 탄소 원자가 N/NH, O, S, Se, B, Si 및 P로부터 선택되는, 그러나 이에 제한되지 않는, 가능하면 선택적으로 치환된 헤테로원자에 의해 독립적으로 치환된 카르보사이클릴을 의미하며, 둘 이상의 헤테로원자는 서로 인접하거나 동일한 고리 시스템 내의 하나 이상의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 3 개의 원자에 의해 분리될 수 있다. 일부 태양에 있어서, 상기 헤테로원자는 N/NH, O 또는 S이다. 일부 태양에 있어서, 헤테로사이클릴은 헤테로고리 시스템 내의 임의의 하나의 고리의 골격 원자들이 모두 헤테로원자가 아닌 한, 상기 헤테로고리 시스템 내에 총 1 내지 10 개의 헤테로원자를 포함하며, 이 때 상기 고리(들) 내의 각 헤테로원자는 가능하다면 독립적으로 N/NH, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되고, 단 임의의 하나의 고리는 인접하는 두 개의 O 또는 S 원자를 포함하지 않는다. 헤테로사이클릴과 헤테로아릴을 통칭하여 헤테로고리라 하며, 그 예는 문헌 (Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), 특히 제 1, 3, 4, 6, 7 및 9 장; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950년~현재), 특히 제 13, 14, 16, 19 및 28 권; 및 *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82: 5545-5473, 특히 5566-5573)에 기재되어 있다.

[0058] 헤테로사이클릴이 치환기로 사용되는 경우, 상기 헤테로사이클릴의 포화된 또는 부분적으로 불포화된 헤테로고리가 상기 헤테로고리의 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해 연결된 다른 유기 모이어티에 연결되며, 이 때 이러한 연결에 의해 상기 탄소 또는 헤테로원자는 불안정하거나 금지된 산화 상태를 갖지 않는다. 이러한 맥락에서, 헤테로사이클릴은 상기 헤테로고리 시스템을 헤테로사이클릴로 규정하는 헤테로고리가 비방향족이지만 카르보사이클릭, 아릴 또는 헤테로아릴 고리와 융합될 수 있는 1가의 모이어티이며, 페닐-융합된(즉, 벤조) 헤테로고리 모이어티를 포함한다.

[0059] 일부 태양에 있어서, 헤테로사이클릴은 그 사이클로알킬 고리 시스템의 1, 2 또는 3 개의 탄소가 그에 연결된 수소와 함께 선택적으로 치환된 N/NH, O 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자에 의해 치환된 C_3-C_{20} 카르보사이클릴이고, 따라서 C_3-C_{20} 헤테로사이클릴, 예컨대 C_3-C_{12} 헤테로사이클릴, 또는 C_5-C_{12}, C_3-C_6 또는 C_5-C_6 헤테로사이클릴이며, 여기에서 아래첨자는 상기 헤테로사이클릴의 헤테로고리 시스템의 골격 원자들(탄소 원

자 및 헤테로원자를 포함하는)의 총 수를 나타낸다. 일부 태양에 있어서, 헤테로사이클릴은 0 내지 2 개의 N 원자, 0 내지 2 개의 O 원자, 또는 0 내지 1 개의 S 원자 또는 이들의 조합을 포함한다. 단, 상기 헤테로원자들 중 적어도 하나는 상기 고리 시스템 내에 존재하고, 탄소 원자에서 피롤리딘-2-온과 같이 옥소(=O) 모이어티로 치환되거나, 헤테로원자에서 하나 또는 두 개의 옥소 모이어티로 치환되어 예컨대 -N(=O), -S(=O)- 또는 $-S(=O)_2-$와 같은, 그러나 그에 제한되지 않는 산화된 헤테로원자를 포함할 수 있다. 일부 태양에 있어서, 헤테로사이클릴은 피롤리디닐, 피페리디닐, 모폴리닐 및 피페라지닐로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0060] 본 명세서에서 용어 "헤테로아릴"은 단독으로 또는 다른 용어의 일부로 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 본 명세서에서 정의한 아릴 모이어티, 작용기 또는 치환기로서, 상기 아릴의 방향족 고리 시스템의 하나 이상의, 그러나 전부는 아닌 방향족 탄소가 헤테로원자로 치환된 것을 의미한다. 일부 태양에 있어서, 헤테로아릴은 헤테로아릴 고리 시스템의 고리(들) 내에 총 1 내지 4 개의 헤테로원자를 포함하며, 이 때 상기 헤테로아릴의 임의의 하나의 고리 시스템의 골격 원자가 모두 헤테로원자는 아니며, 선택적으로 치환될 수 있고, 적어도 하나의 헤테로원자가 존재한다는 전제 하에 0 내지 3 개의 N 원자, 1 내지 3 개의 N 원자 또는 0 내지 3 개의 N 원자, 예컨대 0 내지 1 개의 O 원자 및/또는 0 내지 1 개의 S 원자를 가진다. 헤테로아릴은 단일고리, 이중고리 또는 다중고리일 수 있다. 일부 태양에 있어서, 단일고리 헤테로아릴은 C_5-C_{24} 헤테로아릴, 예컨대 C_5-C_{12} 또는 C_5-C_6 헤테로아릴이며, 여기에서 아래첨자는 상기 헤테로아릴의 방향족 고리 시스템(들)의 골격 원자들(탄소 원자 및 헤테로원자를 포함) 총 수를 나타낸다. 일부 태양에 있어서, 헤테로아릴은 방향족 고리(들)의 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자 및 그에 연결된 수소 원자가, N/NH, O 및 S를 포함하는, 선택적으로 치환된 헤테로원자에 의해 치환된 아릴 모이어티로서, 상기 아릴 모이어티의 임의의 한 방향족 고리 시스템의 모든 골격 원자가 헤테로원자로 치환되지는 않으며 일부 태양에 있어서 산소(-O-), 황(-S-), 질소(=N-) 또는 -NR-에 의해 치환되어 상기 헤테로원자가 선택적으로 치환되며, 여기에서 R은 -H, 질소 보호기, 선택적으로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이거나, 선택적으로 치환된 C_6-C_{24} 아릴 또는 C_5-C_{24} 헤테로아릴로서 바이아릴을 형성한다. 다른 태양에 있어서, 아릴 모이어티의 방향족 고리(들)의 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자 및 그에 연결된 수소 원자는 고리 컨주게이션 시스템이 유지되도록, 다른 유기 모이어티로 치환된 질소에 의해 치환된다. 일부 태양에 있어서, 상기 질소, 황 또는 산소 헤테로원자는 고리 시스템 내의 인접 원자와의 pi-결합을 통해 또는 상기 헤테로원자의 고립 전자쌍을 통해 컨주게이션 시스템에 참여한다. 또 다른 태양에 있어서, 헤테로아릴은 본 명세서에서 정의된 헤테로사이클릴의 구조를 가지며, 이 때 해당 고리 시스템은 방향족이다.

[0061] 일부 태양에 있어서, 헤테로아릴은 단일고리이며, 일부 태양에 있어서 5-원 또는 6-원의 헤테로방향족 고리 시스템을 갖는다. 5-원 헤테로아릴은 1 내지 4 개의 방향족 탄소 원자와, 그 헤테로방향족 고리 시스템에 필요한 수의 방향족 헤테로원자를 포함하는 단일고리 C_5-헤테로아릴이다. 6-원 헤테로아릴은 1 내지 5 개의 방향족 탄소 원자와, 그 헤테로방향족 고리 시스템에 필요한 수의 방향족 헤테로원자를 포함하는 단일고리 C_6 헤테로아릴이다. 5-원 헤테로아릴은 4, 3, 2 또는 1 개의 방향족 헤테로원자(들)를 가지고, 6-원 헤테로아릴은 5, 4, 3, 2 또는 1 개의 방향족 헤테로원자(들)를 갖는 헤테로아릴을 포함한다. C_5-헤테로아릴의 예로는 피롤릴, 퓨라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴 및 테트라졸릴이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. C_6 헤테로아릴의 예로는 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐 및 트리아지닐이 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0062] 본 명세서에서, "헤테로알킬"은 단독으로 또는 다른 용어와 함께 사용될 때, 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 완전히 포화되거나 1 내지 3의 불포화도를 포함하며, 1 내지 12 개의 탄소 원자 및 1 내지 6 개, 예컨대 1 내지 5 개 또는 1 또는 2 개의, O, N, Si 및 S로 구성되는 군으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는, 선택적으로 치환된 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하며, 이 때 각각의 질소 및 황 원자는 독립적으로, 그리고 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, 설폭사이드 또는 설폰을 형성하거나, 질소 원자들 중 하나는 선택적으로 사량화된다. 상기 헤테로원자(들) O, N, S 및/또는 Si는 상기 헤테로알킬기의 임의의 내부 위치 또는 상기 헤테로알킬의 선택적으로 치환된 알킬기의 말단 위치에 위치할 수 있다. 일부 태양에 있어서, 상기 헤테로알킬은 완전히 포화되거나 1의 불포화도를 포함하고, 1 내지 6 개의 탄소 원자와 1 내지 2 개의 헤테로원자로 구성된다. 다른 태양에 있어서, 상기 헤테로알킬은 치환되지 않는다. 비제한적인 예로서 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-NH-CH_2-CH_2-NH-C(O)-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, -CH=CH-O-CH$_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$ 및 -CH=CH-N(CH$_3$)-CH$_3$이 있다. 예컨대 $-CH_2-NH-OCH_3$

및 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$와 같이 최대 2 개의 헤테로원자가 연속적으로 위치할 수 있다. 헤테로알킬은 달리 명시거나 문맥상 함의되지 않는 경우 일반적으로 알킬 모이어티의 인접하는 헤테로원자(들)과 비방향족 탄소 원자의 수로 표시한다. 따라서, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$와 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$는 모두 C_4-헤테로알킬이고, $-CH_2-CH=N-O-CH_3$와 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$는 모두 C_5 헤테로알킬이다.

[0063] "선택적으로 치환된 알킬", "선택적으로 치환된 알케닐", "선택적으로 치환된 알키닐", "선택적으로 치환된 알킬아릴", "선택적으로 치환된 아릴알킬", "선택적으로 치환된 헤테로고리", "선택적으로 치환된 아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴", "선택적으로 치환된 알킬헤테로아릴", "선택적으로 치환된 헤테로아릴알킬" 등의 용어는 본 명세서에서 정의되거나 개시된 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬아릴, 아릴알킬 헤테로고리, 아릴, 헤테로아릴, 알킬헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 또는 다른 치환기, 모이어티 또는 작용기로서, 상기 치환기, 모이어티 또는 작용기의 수소 원자(들)가 선택적으로 다른 모이어티(들) 또는 작용기(들)로 치환되거나, 상기 치환기, 모이어티 또는 작용기 중 하나를 구성하는 지환족 탄소 사슬이 다른 모이어티(들) 또는 작용기(들)의 탄소 원자(들)에 의해 치환된 것을 의미한다. 일부 태양에 있어서, 알켄 작용기는 알킬 치환기의 인접하는 두 sp^3 탄소 원자들을 치환하되, 상기 알킬 모이어티의 라디칼 탄소는 치환되지 않으며, 이로 인해 선택적으로 치환된 알킬은 불포화된 알킬 치환기가 된다. 본 명세서에서 사용된 용어 "선택적으로 치환된"과 관련하여, 본 발명은 상기 치환기, 모이어티 또는 작용기가 치환된 구현예들과, 상기 치환기, 모이어티 또는 작용기가 치환되지 않은 구현예들을 포함하는 것으로 이해된다.

[0064] 상기 치환기, 모이어티 또는 작용기들 중 어느 하나의 수소(들)에 대한 선택적 치환은 독립적으로 C_6-C_{24} 아릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 하이드록실, C_1-C_{20} 알콕시, C_6-C_{24} 아릴옥시, 시아노, 할로겐, 니트로, C_1-C_{20} 플루오로알콕시 및 아미노로 구성되는 군으로부터 선택되며, $-NH_2$ 및 단일, 이중 및 삼중 치환된 아미노기, 및 이들의 보호된 유도체를 포함하거나, $-X$, $-OR'$, $-SR'$, $-NH_2$, $-N(R')(R^{op})$, $-N(R^{op})_3$, $=NR'$, $-CX_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-NR'C(=O)R^{op}$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-OP(=O)(OR')(OR^{op})$, $-OP(OH)_3$, $-P(=O)(OR')(OR^{op})$, $-PO_3H_2$, $-C(=O)R'$, $-C(=S)R^{op}$, $-CO_2R'$, $-C(=S)OR^{op}$, $-C(=O)SR'$, $-C(=S)SR'$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')(R^{op})_2$, $-C(=NR')NH_2$, $-C(=NR')N(R')R^{op}$ 및 이들의 염으로 구성되는 군으로부터 선택되며, 여기에서 X는 각각 독립적으로 $-F$, $-Cl$, $-Br$ 및 $-I$로 구성되는 군으로부터 선택되는 할로겐이고; R^{op}는 각각 독립적으로 C_1-C_{20} 알킬, C_2-C_{20} 알케닐, C_2-C_{20} 알키닐, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로사이클릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴, 보호기 및 전구약물 모이어티로 구성되는 군으로부터 선택되거나 두 개의 R^{op}가 그에 연결된 헤테로원자와 함께 C_3-C_{24} 헤테로사이클릴을 형성하며; R'은 수소 또는 R^{op}이고, 이 때 R^{op}는 C_1-C_{20} 알킬, C_6-C_{24} 아릴, C_3-C_{24} 헤테로사이클릴, C_5-C_{24} 헤테로아릴 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0065] 일부 태양에 있어서, 선택적 치환기는 $-X$, $-OH$, $-OR^{op}$, $-SH$, $-SR^{op}$, $-NH_2$, $-NH(R^{op})$, $-NR'(R^{op})_2$, $-N(R^{op})_3$, $=NH$, $=NR^{op}$, $-CX_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-NR'C(=O)H$, $NR'C(=O)R^{op}$, $-CO_2H$, $-C(=O)H$, $-C(=O)R^{op}$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NR'R^{op}$, $-S(=O)_2R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')R^{op}$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$, $-S(=O)_2OR'$, $-S(=O)R^{op}$, $-C(=S)R^{op}$, $-C(=S)NH_2$, $-C(=S)N(R')R^{op}$, $-C(=NR')N(R^{op})_2$ 및 그들의 염으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 X는 각각 독립적으로 $-F$ 및 $-Cl$로 구성되는 군으로부터 선택되며, R^{op}는 일부 태양에 있어서 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_{10} 헤테로사이클릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택되고; R'은 독립적으로 수소, C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_3-C_{10} 헤테로사이클릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택되고, 독립적으로 R^{op}로부터 선택된다.

[0066] 일부 태양에 있어서, 선택적 치환기는 -X, -R^{op}, -OH, -OR^{op}, -NH_2, -$NH(R^{op})$, -$N(R^{op})_2$, -$N(R^{op})_3$, -CX_3, -NO_2, -NHC(=O)H, -$NHC(=O)R^{op}$, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NHR^{op}$, -$C(=O)N(R^{op})_2$, -CO_2H, -CO_2R^{op}, -C(=O)H, -$C(=O)R^{op}$, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NH(R^{op})$, -$C(=O)N(R^{op})_2$, -$C(=NR')NH_2$, -$C(=NR')NH(R^{op})$, -$C(=NR')N(R^{op})_2$, 보호기 및 그들의 염으로 구성되는 군으로부터 선택되고, 이 때 X는 각각 -F이고; R^{op}는 독립적으로 C_1-C_6 알킬, C_6-C_{10} 아릴, C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택되며; R'은 수소, C_1-C_6 알킬 및 보호기로 구성되는 군으로부터 선택되고, 독립적으로 R^{op}로부터 선택된다.

[0067] 본 명세서에서, "할로겐"은 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 플루오르, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미하고, 일부 태양에 있어서 할로겐은 -F 또는 -Cl이다.

[0068] 본 명세서에서, "알콕시"는 -O-알킬기를 의미하고, 이 때 O는 분자의 나머지 부분이 연결되는 지점이며, 알킬은 위에서 정의한 바와 같다.

[0069] 본 명세서에서, "아릴옥시"는 -O-아릴기를 의미하고, 이 때 O는 분자의 나머지 부분이 연결되는 지점이며, 아릴은 위에서 정의한 바와 같다

[0070] 본 명세서에서, "보호기"는 달리 언급하거나 문맥상 달리 함의되지 않는 경우, 그것이 연결된 원자 또는 작용기가 원하지 않는 반응에 참여하는 것을 방지하거나 실질적으로 감소시키는 모이어티를 의미한다. 원자들 및 작용기들에 대한 대표적인 보호기는 문헌(Greene (2014), "Protective groups in organic synthesis, 5th ed.", Wiley Interscience)에 기재되어 있다. 산소, 황 및 질소와 같은 헤테로원자들에 대한 보호기는 때때로 친전자성 화합물과의 원하지 않는 반응을 최소화하거나 피하기 위해 사용된다. 다른 경우, 상기 보호기는 보호되지 않은 헤테로원자의 친핵성 및/또는 염기성을 감소시키거나 제거하기 위해 사용된다. 보호된 산소의 비제한적인 예로서 -OR^{PR}가 있으며, 여기에서 R^{PR}는 하이드록실에 대한 보호기이다. 일부 태양에 있어서, 하이드록실은 에스테르(예컨대, 아세테이트, 프로피오네이트 또는 벤조에이트)의 형태로 보호된다. 일부 태양에 있어서, 하이드록실에 대한 다른 보호기는 유기금속 시약 또는 다른 고염기성 시약의 친핵성의 방해를 회피하여 하이드록실을 에테르의 형태로 보호한다. 상기 에테르는 알킬 또는 헤테로사이클릴 에테르(예컨대, 메틸 또는 테트라하이드로피라닐 에테르), 알콕시메틸 에테르(예컨대, 메톡시메틸 또는 에톡시메틸 에테르), 선택적으로 치환된 아릴 에테르 및 실릴 에테르(예컨대, 트리메틸실릴(TMS), 트리에틸실릴(TES), tert-부틸디페닐실릴(TBDPS), tert-부틸디메틸실릴(TBS/TBDMS), 트리이소프로필실릴(TIPS) 및 [2-(트리메틸실릴)에톡시]-메틸실릴(SEM))를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 질소 보호기는 -NHR^{PR} 또는 -$N(R^{PR})_2$의 경우와 같은 1차 또는 2차 아민을 포함하며, 여기에서 R^{PR} 중 적어도 하나는 질소 원자 보호기이거나 두 개의 R^{PR}가 함께 질소 원자 보호기를 형성한다.

[0071] 보호기는 필요한 경우 새로 형성되는 분자의 정제 과정에서 상기 분자의 다른 곳에서 원하는 화학적 변환(들)이 나타나도록 하기 위해 필요한 반응 조건 하에서 원하지 않는 부반응 및/또는 보호기의 조기 탈락을 방지하거나 실질적으로 회피할 수 있을 때 보호에 적절하며, 상기 새로 형성된 분자의 구조 또는 입체화학적 무결성에 부정적인 영향을 주지 않는 조건 하에서 제거될 수 있다. 일부 태양에 있어서, 적절한 보호기는 작용기의 보호용으로 종래에 기술된 것들이다. 다른 태양에 있어서, 적절한 보호기는 펩티드 커플링 반응에 사용되는 보호기이다. 예를 들어, 아크릴릭 또는 사이클릭 염기성 기의 염기성 질소 원자에 대한 적절한 보호기는 t-부틸옥시카보닐(BOC)과 같은 산-분해성 카바메이트 보호기이다.

[0072] 본 명세서에서 용어 "카르복실 활성화"기는 카르복실의 하이드록실기를 대체하여 알코올 및 아민과 같은 친핵성 시약과 보다 용이하게 반응하는 화학종을 형성하는 작용기를 의미한다. 예를 들면, 에스테르 및 아미드의 형성을 유도하는 반응을 활성화하는, 애시드 클로라이드와 같은 아실 할라이드가 있다. 또 다른 예는 카르복실산의 N-하이드록시 에스테르, 예컨대 N-하이드록시숙신이미드 에스테르 또는 N-하이드록시벤조트리아졸 에스테르이다. 또 다른 예는 카르복실기의 하이드록실기와 반응하여 O-아실이소유레아를 형성하며, 따라서 친핵체와의 후속 반응을 위해 활성화되는 카보이미드이다.

[0073] 본 명세서에서 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 어떤 화합물의 약학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기염을 의미한다. 상기 화합물은 적어도 하나의 아미노기를 포함할 수 있으며, 따라서 상기 아미노기와의 산 부가염이 형성될 수 있다. 이러한 염의 예로는 황산염, 시트르산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화염, 브롬화염, 요

오드화염, 질산염, 황산수소염, 인산염, 산인산염, 이소니코틴산염, 젖산염, 살리실산염, 산시스트르산염, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 중타르타르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티신산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탄산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤젠술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 파모산염(1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트))이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0074] 약학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트 이온, 숙시네이트 이온 또는 다른 반대이온과 같은 다른 분자를 포함할 수 잇다. 상기 반대이온은 모화합물의 변화를 안정화하는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 또한, 약학적으로 허용 가능한 염은 구조 내에 둘 이상의 전하를 띤 원자를 가질 수 있다. 다수의 전하를 띤 원자가 약학적으로 허용 가능한 염의 일부일 경우, 상기 염은 다수의 반대이온을 가질 수 있다. 따라서, 약학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 전하를 띤 원자 및/또는 하나 이상의 반대이온을 가질 수 있다.

[0075] 일부 태양에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 염은 문헌(P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zuerich:Wiley-VCH/VHCA, 2002)에 기재된 염들로부터 선택될 수 있다. 염의 선택은 약물이 보여야 하는 성질들, 예컨대 의도된 투여 경로(들)에 따른 다양한 pH 값에서의 적절한 수용성, 또는 취급의 적절성과 가속 조건(예컨대, 40 ℃ 및 상대습도 75%에서 보관 시 분해 또는 고체 상태의 변화를 측정하기 위한) 하에서의 화학적 안정성 및 고체 상태 안정성에 의해 저장 수명을 결정하기에 적합한 결정성, 유동 특성 및 흡습성(즉, 상대습도 대비 물 흡수성)과 무관하다.

[0076] 본 명세서에서, "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며 구체적으로 온전한 단일클론 항체, 다중클론 항체, 단일특이성 항체, 다중 특이성 항체(예컨대, 이중 특이성 항체) 및 약물-링커에 대하여 필요한 수의 부착 자리를 갖는, 원하는 생물학적 활성을 보이는 항체 단편을 포함한다. 항체의 본래 형태는 사량체로서 두 개의 동일한 면역글로불린 사슬 쌍으로 구성되고, 각 쌍은 하나의 경쇄와 하나의 중쇄를 가진다. 각 쌍에서, 상기 경쇄와 중쇄의 가변 부위(VL 및 VH)는 함께 항원에 대한 결합을 주로 담당한다. 상기 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인은 골격 부위와, "상보성 결정 부위" 또는 "CDR"이라고도 하는 3 개의 과가변 부위로 이루어진다. 불변 부위는 면역계에 의해 인식될 수 있으며 그와 상호작용할 수 있다(예컨대 Janeway *et al.*, 2001, *Immunol. Biology, 5th Ed.*, Garland Publishing, New York을 참조). 항체는 임의의 유형(예컨대 IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA) 또는 아형(예컨대 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2)일 수 있다. 상기 항체는 임의의 적절한 종으로부터 유래할 수 있다. 일부 태양에 있어서, 상기 항체는 인간 또는 쥐로부터 유래한다.

[0077] 일부 태양에 있어서, 항체는 과도하게 증식하는 세포 또는 과자극된 포유동물 세포(즉, 비정상적인 세포) 상의 에피토프에 선택적 및 특이적으로 결합하며, 이 때 상기 에피토프는 정상 세포에 비해 비정상적인 세포에 의해 우선적으로 제시되거나 비정상적인 세포의 특징을 더 나타내거나, 비정상적인 세포와 인접하지 않은 정상 세포에 비해 비정상적인 세포에 인접한 정상 세포에 의해 우선적으로 제시되거나 그 세포의 특징을 더 나타낸다. 그러한 태양에 있어서, 상기 포유동물 세포는 인간 세포일 수 있다.

[0078] 본 명세서에서, "단일클론 항체"는 실질적으로 동질적인 항체들의 집단, 즉 자연적으로 발생할 수 있는 소량의 돌연변이를 제외하면 동일한 개별 항체들의 집단으로부터 얻어지는 항체를 의미한다. 단일클론 항체는 특이성이 높고 단일 항원 부위에 작용한다. 수식어 "단일클론"은 실질적으로 동질적인 항체들의 집단으로부터 얻어지는 항체의 특징을 나타내며, 상기 항체를 특정한 방법에 의해 생산하야 함을 의미하는 것으로 이해되지 않아야 한다.

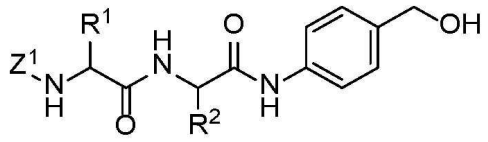
[0079] "항원"은 컨주게이션되지 않은 항체 또는 그의 단편, 또는 상기 항체 또는 그 단편에 대응하거나 그것을 포함하는 항체 리간드 단위를 포함하는 항체-약물 접합체에 선택적으로 결합할 수 있는 물질이다. 일부 태양에 있어서, 상기 항원은 정상 세포에 비해 비정상적이거나 다른 원하지 않는 세포들에 의해 우선적으로 제시되는, 세포 외에서 접근 가능한 세포 표면 단백질, 당단백질 또는 탄수화물이다. 경우에 따라서, 상기 항원을 갖는 원하지 않는 세포는 포유동물 내에서 과도하게 증식하는 세포이다. 다른 경우에 있어서, 상기 항원을 갖는 원하지 않는 세포는 포유동물 내에서 과활성화된 면역 세포이다. 다른 태양에 있어서, 상기 특이적으로 결합된 항원은 과도하게 증식하는 세포 또는 과활성화된 면역 세포가 존재하지 않을 때 정상 세포가 일반적으로 경험하는 환경에 비해, 포유동물 내에서 그러한 비정상적인 세포가 존재하는 특정 환경 내에서 존재한다. 또 다른 태양에 있어서, 상기 세포 표면 항원은 항체-약물 접합체 화합물과 선택적으로 결합하여 내재화될 수 있으며, 과도하게 증식하는 또는 과자극된 면역 세포의 부존재 하에 그러한 비정상적인 세포가 발견되는 환경에 특유한 세포와 관련된다. 항원은 항체-약물 접합체의 표적화된 모이어티이고, 항원의 항체 리간드 단위는 표적화된 항원에 대한 항체에 대응하거나 그와 결합하며 선택적인 결합을 통해 상기 항원을 우선적으로 인식할 수 있다.

[0080] 항체-약물 접합체에 세포 표면으로 접근 가능한, 암세포와 관련된 항원의 예로는 CD19, CD70, CD30, CD33, CD48, NTB-A, αvβ6 및 CD123이 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[0081] 용어 "치료적으로 유효한 양"은 포유동물의 질환 또는 장애를 치료하는 약물 또는 상기 약물의 항체 컨주게이트의 유효한 양을 의미한다. 암의 경우, 약물의 치료적으로 유효한 양은 암세포의 수를 줄이거나; 종양 크기를 줄이거나; 암세포의 말초 기관 내로의 침투를 억제하거나(즉, 어느 정도 늦추거나 바람직하게는 중단시키거나); 종양의 전이를 억제하거나(즉, 어느 정도 늦추거나 바람직하게는 중단시키거나); 종양의 성장을 어느 정도 억제하거나; 및/또는 암과 관련된 증상들 중 하나 이상을 어느 정도 완화할 수 있다. 약물이 존재하는 암세포의 성장을 억제하고/거나 사멸시키는 한, 상기 약물은 세포활동 억제성 및/또는 세포독성을 가진다고 할 수 있다. 예를 들면, 암 치료와 관련하여, 유효성은 예를 들어 질환 진행 시간(TTP)의 평가 및/또는 반응속도(RR)의 결정을 통해 측정할 수 있다.

[0082] 방법

[0083] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 식 (1A')의 화합물:



[0084] (1A'),

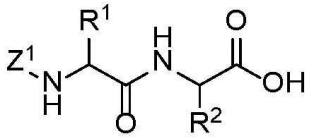
[0085] 또는 그의 염을 제조하는 방법을 제공한다.

[0086] 위 식에서,

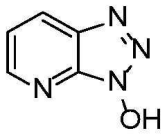
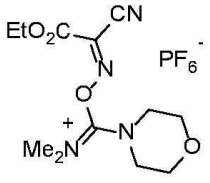
[0087] Z^1은 보호기이고;

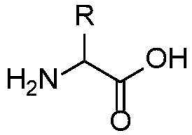
[0088] R^1 및 R^2는 각각 독립적으로 α-아미노산의 곁사슬이며,

[0089] 상기 방법은 식 (1B')의 화합물 또는 그의 염을:



[0090] (1B')

[0091] 펩티드 커플링 시약의 존재 하에 *p*-아미노벤질 알코올(PABOH)과 반응시키는 단계를 포함하고, 상기 펩티드 커플링 시약은  (HOAt),  (COMU) 또는 HOAt 유도체를 포함한다.



[0092] 본 명세서에서, "α-아미노산"은 의 식을 갖는 화합물이다. α-아미노산은 자연적으로 존재하거나 자연적으로 존재하지 않는다. 또한, α-아미노산은 L 또는 D 형태의 입체화학 특성을 가질 수 있다. 일부 태양에 있어서, 상기 α-아미노산은 L 형태의 입체화학 특성을 가진다. 일부 태양에 있어서, 상기 α-아미노산은 D 형태의 입체화학 특성을 가진다. α-아미노산의 예로는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 트립토판, 페닐알라닌, 메티오닌, 시스테인, 타이로신, 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 셀레노시스테인, 하이드록시프롤린 및 시트룰린이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 명세서에서, "α-아미노산의 곁사슬"은 α-아미노산의 α-탄소에 위치하는 치환기 R

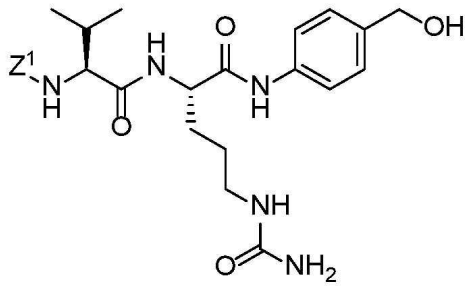
이다.

[0093] 일부 태양에 있어서, R^1은 소수성 곁사슬이다. 소수성 곁사슬의 예로는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 트립토판, 페닐알라닌, 메티오닌, 시스테인 및 타이로신의 곁사슬이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, R^1은 친수성 곁사슬이다. 친수성 곁사슬의 예로는 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 셀레노시스테인, 하이드록시프롤린 및 시트룰린의 곁사슬이 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, R^1은 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 트립토판, 페닐알라닌, 메티오닌, 시스테인 및 타이로신으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^1은 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 셀레노시스테인, 하이드록시프롤린 및 시트룰린으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이다.

[0094] 일부 태양에 있어서, R^2는 소수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^2는 친수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^2는 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 트립토판, 페닐알라닌, 메티오닌, 시스테인 및 타이로신으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^2는 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 셀레노시스테인, 하이드록시프롤린 및 시트룰린으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이다.

[0095] 일부 태양에 있어서, R^1과 R^2는 둘 다 소수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^1은 친수성 곁사슬이고 R^2는 소수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^1은 소수성 곁사슬이고 R^2는 친수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^1과 R^2는 둘 다 친수성 곁사슬이다. 일부 태양에 있어서, R^1은 글리신, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 트립토판, 페닐알라닌, 메티오닌, 시스테인 및 타이로신으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이고; R^2는 세린, 트레오닌, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 리신, 아르기닌, 히스티딘, 셀레노시스테인, 하이드록시프롤린 및 시트룰린으로 구성되는 군으로부터 선택되는 α-아미노산의 곁사슬이다.

[0096] 일부 태양에 있어서, 본 발명은 식 (1A)의 화합물:

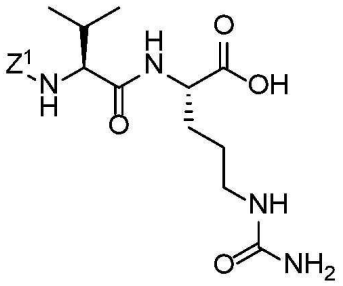


[0097] (1A),

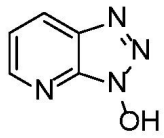
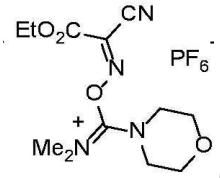
[0098] 또는 그의 염의 제조방법을 제공한다.

[0099] 위 식에서 Z^1은 보호기이고;

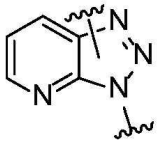
[0100] 상기 방법은 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염을:



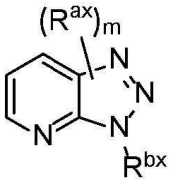
[0101] (1B)

[0102] 펩티드 커플링 시약의 존재 하에 *p*-아미노벤질 알코올(PABOH)과 반응시키는 단계를 포함하며, 상기 펩티드 커플링 시약은  (HOAt),  (COMU) 또는 HOAt 유도체를 포함한다.

[0103] 식 (1A) 또는 (1A')의 화합물의 임의의 변형 형태에 대한 일부 태양에 있어서, Z^1은 보호기이다. 보호기의 예로는 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일 등과 같은 아실기; 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등과 같은 술포닐기; 벤질옥시카보닐(Cbz), p-클로로벤질옥시카보닐, p-메톡시벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐, 2-니트로벤질옥시카보닐, p-브로모벤질옥시카보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카보닐, 4-메톡시벤질옥시카보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, t-부틸옥시카보닐(Boc), 디이소프로필메톡시카보닐, 이소프로필옥시카보닐, 에톡시카보닐, 메톡시카보닐, 알릴옥시카보닐(Alloc), 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐, 2-트리메틸실릴에틸옥시카보닐(Teoc), 페녹시카보닐, 4-니트로페녹시카보닐, 플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc), 사이클로펜틸옥시카보닐, 아다만틸옥시카보닐, 사이클로헥실옥시카보닐, 페닐티오카보닐 등과 같은 알콕시- 또는 아릴옥시-카보닐기(보호된 아민과 함께 우레탄을 형성하는); 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등과 같은 아르알킬기; 및 트리메틸실릴과 같은 실릴기가 포함되나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, Z^1은 an 알콕시-카보닐 or 아릴옥시-카보닐기이다. 일부 태양에 있어서, Z^1은 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 페닐술포닐, Alloc, Teoc, 벤질, Fmoc, Boc 및 Cbz로 구성되는 군으로부터 선택된다. 일부 태양에 있어서, Z^1은 Fmoc이다.



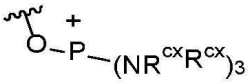
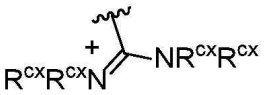
[0104] 본 명세서에서 "HOAt 유도체"는 모이어티 또는 그의 염을 갖는 화합물이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOAt 유도체는 다음의 구조를 가지는 화합물:



[0105]

[0106] 또는 그의 염이며, 상기 식에서

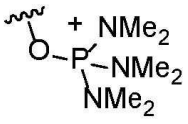
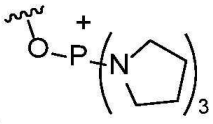
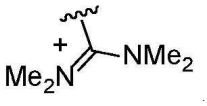
[0107] R^{ax}는 $-S^-$ 및 $-O^-$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

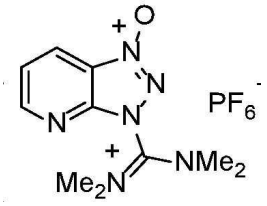
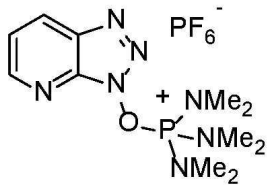
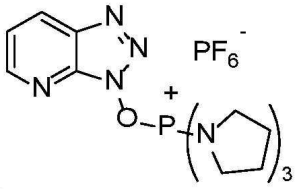
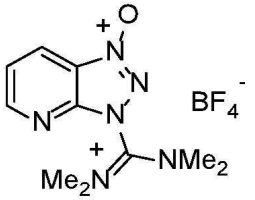
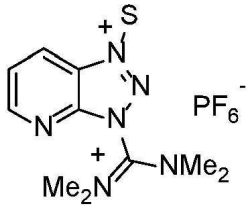
[0108] R^{bx}는  및  으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

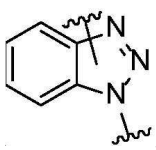
[0109] R^{cx}는 각각 독립적으로 알킬이거나 제미날 R^{cx} 및 그에 연결된 질소와 함께 헤테로사이클릴기를 형성하고;

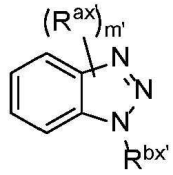
[0110] m은 0 또는 1이며;

[0111] 여기에서 m이 1일 때, R^{ax}가 연결된 질소는 양전하를 띤다.

[0112] 일부 태양에 있어서, R^{cx}는 각각 알킬이다. 일부 태양에 있어서, R^{cx}는 각각 메틸이다. 일부 태양에 있어서, 적어도 한 쌍의 제미날 R^{cx} 기는 그에 연결된 질소와 함께 피롤리딘 고리를 형성한다. 일부 태양에 있어서, 각 쌍의 제미날 R^{cx} 기는 그에 연결된 질소와 함께 피롤리디닐 고리를 형성한다. 일부 태양에 있어서, R^{bx}는  이다. 일부 태양에 있어서, R^{bx}는  이다. 일부 태양에 있어서, R^{bx}는  이다.

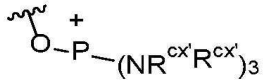
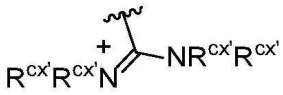
[0113] 일부 태양에 있어서, 상기 HOAt 유도체는 헥사플루오로포스페이트 염 또는 테트라플루오로보레이트 염이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOAt 유도체는 헥사플루오로포스페이트 염이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOAt 유도체는 테트라플루오로보레이트 염이다. HOAt 유도체의 예는  (HATU),  (AOP),  (PyAOP),  (TATU) 및  (HATTU)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0114] HOBt는  의 식을 갖는다. 본 명세서에서, "HOBt 유도체"는  모이어티 또는 그의 염을 갖는 화합물이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOBt 유도체는 다음의 구조를 갖는 화합물:

[0115] 

[0116] 또는 그의 염이며, 여기에서

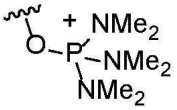
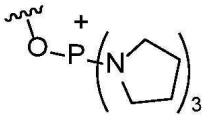
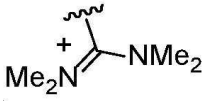
[0117] $R^{ax'}$은 $-S^-$ 및 $-O^-$로 구성되는 군으로부터 선택되고;

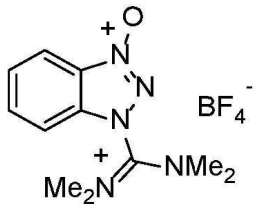
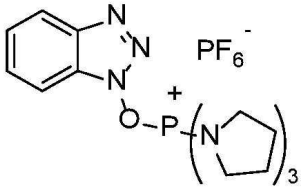
[0118] $R^{bx'}$은  및  로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0119] $R^{cx'}$은 각각 독립적으로 알킬이거나 제미날 $R^{cx'}$ 및 그에 연결된 질소와 함께 헤테로사이클릴기를 형성하고;

[0120] m'은 0 또는 1이며;

[0121] 여기에서 m이 1일 때, $R^{ax'}$이 연결된 질소는 양전하를 띤다.

[0122] 일부 태양에 있어서, $R^{cx'}$은 각각 알킬이다. 일부 태양에 있어서, $R^{cx'}$은 각각 메틸이다. 일부 태양에 있어서, 적어도 한 쌍의 제미날 $R^{cx'}$기는 그에 연결된 질소와 함께 피롤리디닐 고리를 형성한다. 일부 태양에 있어서, 각 쌍의 제미날 $R^{cx'}$ 기는 그에 연결된 질소와 함께 피롤리디닐 고리를 형성한다. 일부 태양에 있어서, $R^{bx'}$은  이다. 일부 태양에 있어서, $R^{bx'}$은  이다. 일부 태양에 있어서, $R^{bx'}$은  이다.

[0123] 일부 태양에 있어서, 상기 HOBt 유도체는 헥사플루오로포스페이트 염 또는 테트라플루오로보레이트 염이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOBt 유도체는 헥사플루오로포스페이트 염이다. 일부 태양에 있어서, 상기 HOBt 유도체는 테트라플루오로보레이트 염이다. HOBt 유도체의 예는  (TBTU) 및  (PyBOP)을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0124] 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt, HATU, AOP, PyAOP, TATU, COMU 및 HATTU로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물을 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 유도체를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HATU를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 COMU를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 AOP를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 PyAOP를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 TATU를 포함한다. 일부 태양에 있어서,

상기 펩티드 커플링 시약은 HATTU를 포함한다.

[0125] 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 및 HOBt를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 및 HOBt 유도체를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 및 TBTU를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 및 PyBOP를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 유도체 및 HOBt를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 펩티드 커플링 시약은 HOAt 유도체 및 HOBt 유도체를 포함한다.

[0126] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 염기 존재 하에 수행된다. 일부 태양에 있어서, 상기 염기는 무기 염기이다. 무기 염기의 예는 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 중탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘 및 수산화리튬을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, 상기 염기는 유기 염기이다. 유기 염기의 예는 N,N-디이소프로필에틸아민(DIPEA), 메틸아민, 프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, N,N-디메틸에탄올아민, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 에탄올아민, 피리딘, 피콜린, 디사이클로헥실아민, 모폴린, 벤질아민, 프로카인, 리신, 아르기닌, 히스티딘 및 N-메틸글루카민을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, 상기 염기는 본 명세서에서 예시한 염기들의 임의의 혼용 가능한 혼합물이다. 일부 태양에 있어서, 상기 염기는 DIPEA이다. DIPEA를 사용하면 부분입체 이성질체 및 불순물의 형성이 감소할 수 있다.

[0127] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 유기 용매 내에서 수행된다. 유기 용매의 예는 헥산, 펜탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 1,4-디옥산, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 테트라하이드로퓨란(THF), 디클로로메탄, 아세톤, 아세토니트릴(MeCN), 디메틸포름아미드(DMF), 디메틸 설폭사이드(DMSO), 1,3-디메틸-2-이미다졸리디논(DMI), 아세트산, n-부탄올, 이소프로판올, n-프로판올, 에탄올 및 메탄올을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 일부 태양에 있어서, 상기 유기 용매는 본 명세서에서 예시한 유기 용매들의 임의의 혼용 가능한 혼합물이다. 일부 태양에 있어서, 상기 유기 용매는 물을 포함하지 않는다. 일부 태양에 있어서, 상기 유기 용매는 물을 포함한다.

[0128] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 유기 용매 내에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 상기 유기 용매는 DMF를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 유기 용매는 DMF 및 에틸 아세테이트를 포함한다. 일부 태양에 있어서, 상기 DMF와 상기 에틸 아세테이트의 부피비는 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1, 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90 또는 약 1:100이다. 일부 태양에 있어서, 상기 DMF와 상기 에틸 아세테이트의 부피비는 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1, 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90, 또는 약 1:100 이하이다. 일부 태양에 있어서, 상기 DMF와 상기 에틸 아세테이트의 부피비는 적어도 약 100:1, 약 90:1, 약 80:1, 약 70:1, 약 60:1, 약 50:1, 약 40:1, 약 30:1, 약 20:1, 약 10:1, 약 9:1, 약 8:1, 약 7:1, 약 6:1, 약 5:1, 약 4.5:1, 약 4:1, 약 3.5:1, 약 3:1, 약 2.5:1, 약 2:1, 약 1.5:1, 약 1:1, 약 1:1.5, 약 1:2, 약 1:2.5, 약 1:3, 약 1:3.5, 약 1:4, 약 1:4.5, 약 1:5, 약 1:6, 약 1:7, 약 1:8, 약 1:9, 약 1:10, 약 1:20, 약 1:30, 약 1:40, 약 1:50, 약 1:60, 약 1:70, 약 1:80, 약 1:90 또는 약 1:100이다. 일부 태양에 있어서, 상기 DMF와 상기 에틸 아세테이트의 부피비는 약 5:1 내지 약 1:5, 약 4:1 내지 약 1:4, 약 3:1 내지 약 1:3, 약 2:1 내지 약 1:2,또는 약 1.5:1 내지 약 1:1.5이다. 일부 태양에 있어서, 상기 DMF와 상기 에틸 아세테이트의 부피비는 약 1:1이다.

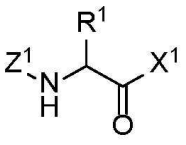
[0129] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 약 50 ℃, 약 45 ℃, 약 40 ℃, 약 35 ℃, 약 30 ℃, 약 25 ℃, 약 20 ℃, 약 15 ℃, 약 10 ℃, 약 5 ℃, 약 0 ℃, 약 -10 ℃, 약 -15 ℃, 약 -20 ℃, 약 -25 ℃ 또는 약 -30 ℃ 이하의 온도에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 적어도 약 50 ℃, 약 45 ℃, 약 40 ℃, 약 35 ℃, 약 30 ℃, 약 25 ℃, 약 20 ℃, 약 15 ℃, 약 10 ℃, 약 5 ℃, 약 0 ℃, 약 -10 ℃, 약 -15 ℃, 약 -20 ℃, 약 -25 ℃ 또는 약 -30 ℃의 온도에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 약 50 ℃, 약 45 ℃, 약 40 ℃, 약 35 ℃, 약 30 ℃, 약 25 ℃, 약 20 ℃, 약 15 ℃, 약 10 ℃, 약 5 ℃, 약 0 ℃, 약 -10 ℃, 약 -15 ℃, 약 -20 ℃, 약 -25 ℃, or 약 -30 ℃의 온

도에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 약 20 ℃ 내지 약 -20 ℃, 약 15 ℃ 내지 약 -20 ℃, 약 10 ℃ 내지 약 -20 ℃, 약 5 ℃ 내지 약 -20 ℃, 약 20 ℃ 내지 약 -10 ℃, 약 15 ℃ 내지 약 -10 ℃, 약 10 ℃ 내지 약 -10 ℃, 약 5 ℃ 내지 약 -10 ℃, 약 20 ℃ 내지 약 -5 ℃, 약 15 ℃ 내지 약 -5 ℃, 약 10 ℃ 내지 약 -5 ℃, 또는 약 5 ℃ 내지 약 -5 ℃의 온도에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 약 0 ℃의 온도에서 수행된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응은 약 5 ℃ 이하의 온도에서 수행된다.

[0130] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 DIPEA를 가하기 전에 식 (1B) 또는 식 (1B')의 화합물과 혼합된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물을 가하기 전에 DIPEA와 혼합된다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물을 가하기 전에 DIPEA와 혼합된다.

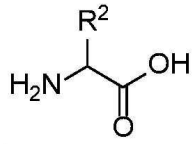
[0131] 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 염기(예컨대 DIPEA)를 가하기 전에 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되며, 상기 염기(예컨대 DIPEA)는 상기 PABOH가 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되고 나서 약 0.1 분, 약 0.5 분, 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 4 분, 약 5 분, 약 6 분, 약 7 분, 약 8 분, 약 9 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분 또는 약 60 분 후에 가해진다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 상기 염기(예컨대 DIPEA)를 가하기 전에 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되며, 상기 염기(예컨대 DIPEA)는 상기 PABOH가 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되고 나서 약 0.1 분, 약 0.5 분, 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 4 분, 약 5 분, 약 6 분, 약 7 분, 약 8 분, 약 9 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 40 분, 약 50 분 또는 약 60 분 이내에 가해진다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 상기 염기(예컨대 DIPEA)를 가하기 전에 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되며, 상기 염기(예컨대 DIPEA)는 상기 PABOH가 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되고 나서 약 0.1 분 내지 약 60 분, 약 0.1 분 내지 약 50 분, 약 0.1 분 내지 약 40 분, 약 0.1 분 내지 약 30 분, 약 0.1 분 내지 약 20 분, 약 0.1 분 내지 약 10 분, 약 0.1 분 내지 약 5 분, 약 0.1 분 내지 약 1 분, 약 0.5 분 내지 약 60 분, 약 0.5 분 내지 약 50 분, 약 0.5 분 내지 약 40 분, 약 0.5 분 내지 약 30 분, 약 0.5 분 내지 약 20 분, 약 0.5 분 내지 약 10 분, 약 0.5 분 내지 약 5 분, 약 0.5 분 내지 약 1 분, 약 1 분 내지 약 60 분, 약 1 분 내지 약 50 분, 약 1 분 내지 약 40 분, 약 1 분 내지 약 30 분, 약 1 분 내지 약 20 분, 약 1 분 내지 약 10 분, 약 1 분 내지 약 5 분, 약 5 분 내지 약 60 분, 약 5 분 내지 약 50 분, 약 5 분 내지 약 40 분, 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 20 분, 또는 약 5 분 내지 약 10 분 후에 가해진다. 일부 태양에 있어서, 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 PABOH의 반응을 위해, 상기 PABOH는 상기 염기(예컨대 DIPEA)가 가해지기 전에 상기 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되며, 상기 염기(예컨대 DIPEA)는 상기 PABOH가 식 (1B) 또는 (1B')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물과 혼합되고 나서 약 5 분 이내에 가해진다.

[0132] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1B')의 화합물은 식 (1C')의 화합물 또는 그의 염을:

[0133]  (1C'),

[0134] (위 식에서 X^1은 a 카르복실 활성화기이고;

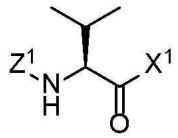
[0135] Z^1 및 R^1은 본 명세서에서 정의된 바와 같다)



[0136] 또는 그의 염(R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같다)과 반응시켜

[0137] 식 (1B')의 화합물 또는 그의 염을 형성함으로써 얻어진다.

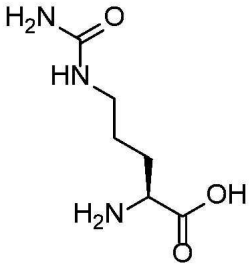
[0138] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1B)의 화합물은 식 (1C)의 화합물 또는 그의 염을:



[0139] (1C),

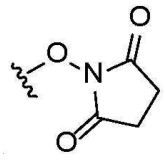
[0140] (위 식에서 Z^1은 본 명세서에서 정의된 바와 같고;

[0141] X^1은 a 카르복실 활성화기이다)

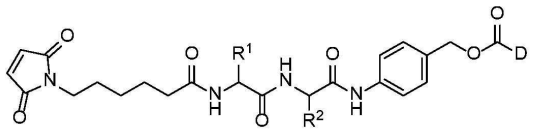


[0142] 또는 그의 염과 반응시켜

[0143] 식 (1B)의 화합물 또는 그의 염을 형성함으로써 얻어진다.

[0144] 일부 태양에 있어서, X^1은  이다.

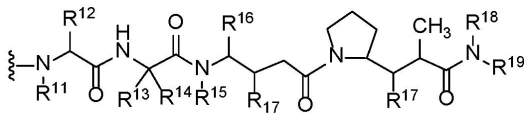
[0145] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A')의 화합물 또는 그의 염은 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로 더 전환된다:



[0146] (1D'),

[0147] 위 식에서 R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같고;

[0148] D는 식 (D)의 모이어티이다:



[0149] (D),

[0150] 위 식에서 물결선은 D와 상기 화합물의 나머지 부분 사이의 공유결합을 나타내고;

[0151] R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0152] R^{12}는 H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 카보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0153] R^{13}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0154] R^{14}은 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0155] R^{13}과 R^{14}은 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고 $-(CR^aR^b)_n-$의 식을 가지며, 여기에서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카르보사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0156] R^{15}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0157] R^{16}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0158] R^{17}은 각각 독립적으로 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)구성되는 군으로부터 선택되고;

[0159] R^{18}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

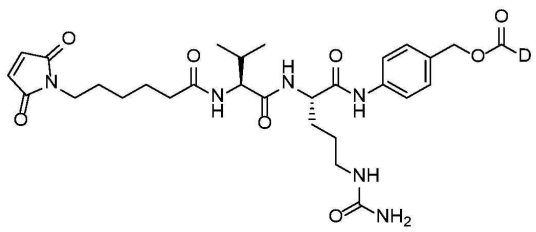
[0160] R^{19}은 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 헤테로사이클릴), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 카르보사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0161] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

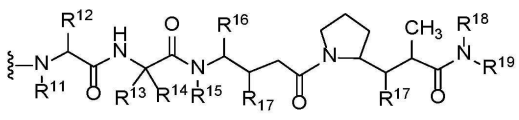
[0162] Z는 -O- 또는 -NH-이거나,

[0163] Z는 -O-이고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이거나, Z는 -NH-이고 R^{20}는 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

[0164] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염은 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 더 전환된다:

[0165] 
(1D),

[0166] 위 식에서, D는 식 (D)의 모이어티이다:

[0167] 
(D),

[0168] 위 식에서 물결선은 D와 상기 화합물의 나머지 부분 사이의 공유결합을 나타내고;

[0169] R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0170] R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0171] R^{13}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0172] R^{14}은 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0173] R^{13}과 R^{14}은 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고 $-(CR^aR^b)_n-$의 식을 가지며, 여기에서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카르보사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0174] R^{15}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0175] R^{16}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0176] R^{17}은 각각 독립적으로 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)구성되는 군으로부터 선택되고;

[0177] R^{18}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

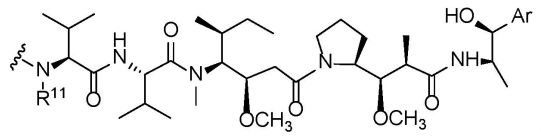
[0178] R^{19}은 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 헤테로사이클릴), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 카르보사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

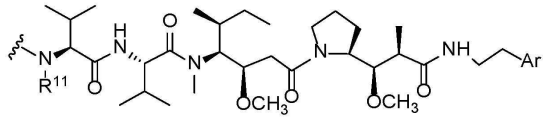
[0179] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

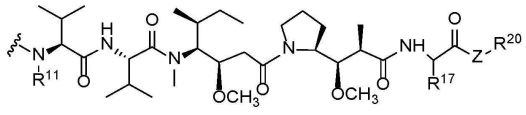
[0180] Z는 -O- 또는 -NH-이거나,

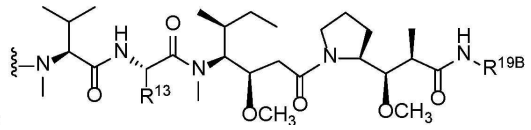
[0181] Z는 -O-이고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이거나, Z는 -NH-이고 R^{20}는 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다.

[0182] 상기 식 (1D) 또는 (1D')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물의 일부 태양에 있어서, D는 식들 D_{E-1}, D_{E-2}, D_{F-1} 및 $D_{F/E-3}$ 중 어느 하나의 모이어티이다

[0183] 
(D_{E-1}),

[0184] 
(D_{E-2}),

[0185] 
(D_{F-1}) 및

[0186]  ($D_{F/E-3}$),

[0187] 위 식에서 물결선은 D와 상기 화합물의 나머지 부분 사이의 공유결합을 나타내고;

[0188] R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0189] R^{13}은 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$이고;

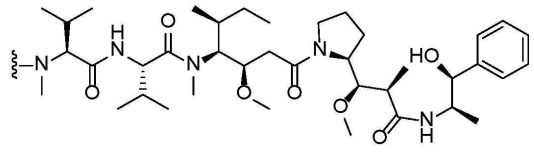
[0190] R^{17}은 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0191] R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, -CH(CH_2Ph)-2-티아졸, -CH(CH_2Ph)-2-피리딜, -CH(CH_2-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이고;

[0192] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

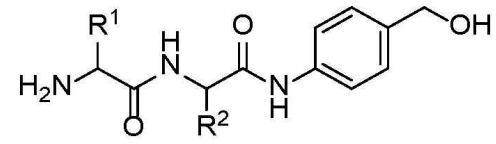
[0193] Ar은 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클릴이다.

[0194] 상기 식 (1D) 또는 (1D')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물의 일부 태양에 있어서, D는 식 (D1)의 모이어티이다:

[0195]  (D1)

[0196] 위 식에서 물결선은 D와 상기 화합물의 나머지 부분 사이의 공유결합을 나타낸다.

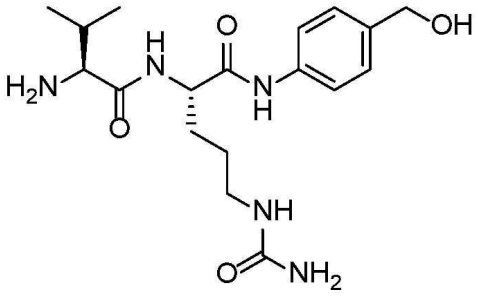
[0197] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A')의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1A')의 화합물 또는 그의 염을 식 (1E')의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계:

[0198]  (1E'),

[0199] 위 식에서 R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같다,

[0200] 및 상기 식 (1E')의 화합물 또는 그의 염을 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 포함한다.

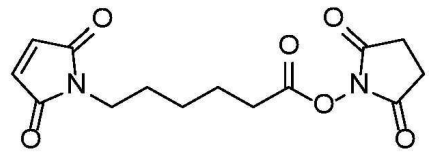
[0201] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계:



[0202] (1E),

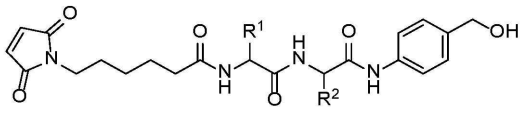
[0203] 및 상기 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 포함한다.

[0204] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A')의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 식 (1E')의 화합물 또는 그의 염을 (1F)의 화합물과 반응시켜:



[0205] (1F),

[0206] 식 (1G')의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:

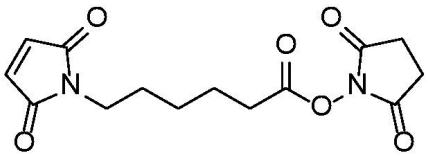


[0207] (1G'),

[0208] 위 식에서 R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같다,

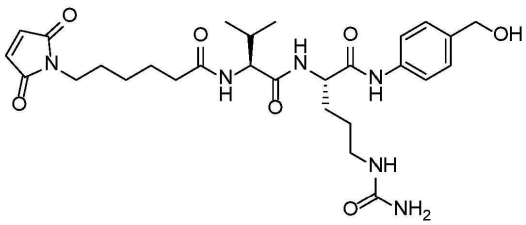
[0209] 및 상기 식 (1G')의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 포함한다.

[0210] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 식 (1E)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1F)의 화합물과 반응시켜:



[0211] (1F),

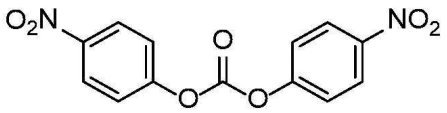
[0212] 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:



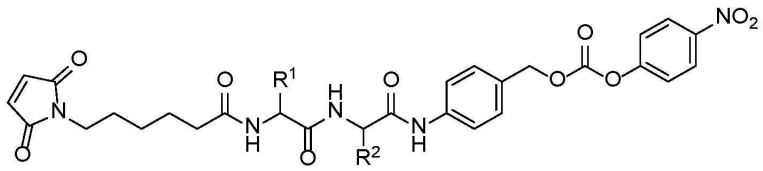
[0213] (1G),

[0214] 및 상기 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 포함한다.

[0215] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A')의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은, 상기 식 (1G')의 화합물 또는 그의 염을 식 (1H)의 화합물과 반응시켜:

[0216]  (1H),

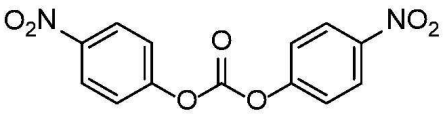
[0217] 식 (1I')의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:

[0218]  (1I'),

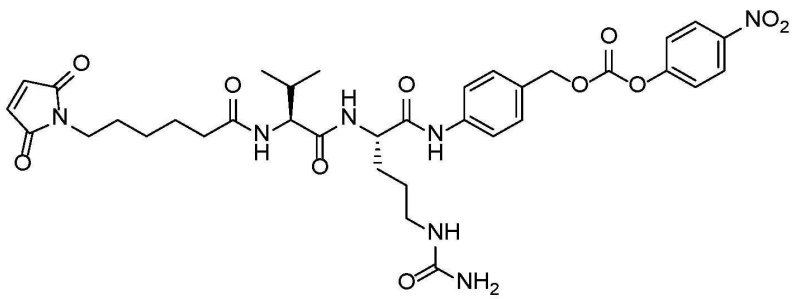
[0219] 위 식에서 R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같다,

[0220] 및 상기 식 (1I')의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D')의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함한다.

[0221] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1G)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1H)의 화합물과 반응시켜:

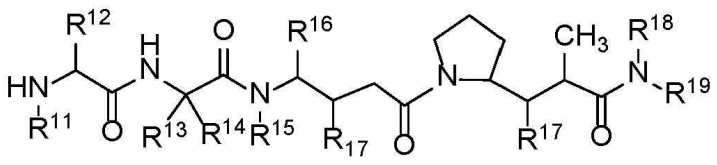
[0222]  (1H),

[0223] 식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계:

[0224]  (1I),

[0225] 및 상기 식 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 상기 식 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로 전환하는 단계를 더 포함한다.

[0226] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1A') 또는 (1A)의 화합물 또는 그의 염의 상기 식 (1D') 또는 (1D)의 화합물 또는 그의 염으로의 전환은 상기 식 (1I') 또는 (1I)의 화합물 또는 그의 염을 식 (1J)의 화합물과 반응시켜:

[0227]  (1J),

[0228] 위 식에서

[0229] R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0230] R^{12}는 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0231] R^{13}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0232] R^{14}은 H 및 메틸로 구성되는 군으로부터 선택되거나;

[0233] R^{13}과 R^{14}은 함께 카르보사이클릭 고리를 형성하고 $-(CR^aR^b)_n-$의 식을 가지며, 여기에서 R^a 및 R^b는 독립적으로 H, C_1-C_8 알킬 및 C_3-C_8 카르보사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되고, n은 2, 3, 4, 5 및 6으로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0234] R^{15}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되고;

[0235] R^{16}은 H, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴, 아릴, C_1-C_8 알킬-아릴, C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 카르보사이클릴), C_3-C_8 헤테로사이클릴 및 C_1-C_8 알킬-(C_3-C_8 헤테로사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0236] R^{17}은 각각 독립적으로 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)구성되는 군으로부터 선택되고;

[0237] R^{18}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0238] R^{19}은 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$아릴, $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 헤테로사이클릴), $-C(R^{17})_2-C(O)-ZR^{20}$ 및 $-C(R^{17})_2-C(R^{17})_2-$($C_3$-$C_8$ 카르보사이클릴)로 구성되는 군으로부터 선택되고;

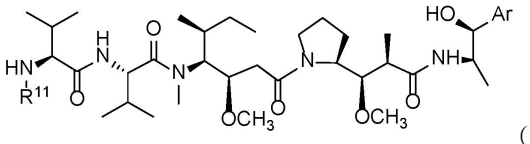
[0239] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

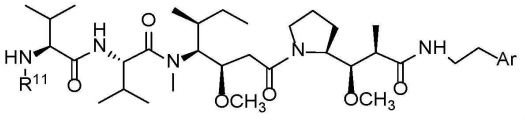
[0240] Z는 -O- 또는 -NH-이거나,

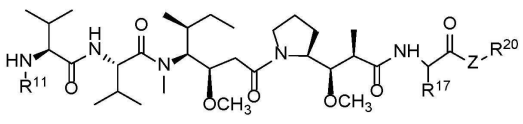
[0241] Z는 -O-이고 R^{20}는 C_1-C_4 알킬이거나, Z는 -NH-이고 R^{20}는 선택적으로 치환된 페닐 또는 선택적으로 치환된 C_5-C_6 헤테로아릴이다,

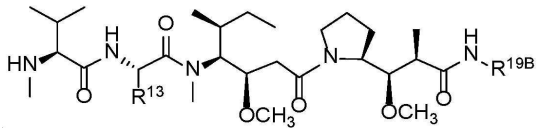
[0242] 식 (1D') 또는 (1D)의 화합물 또는 그의 염을 형성하는 단계를 더 포함한다.

[0243] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1J)의 화합물은 식들 $1J_{E-1}$, $1J_{E-2}$, $1J_{F-1}$ 및 $1J_{F/E-3}$ 중 어느 하나의 화합물이다:

[0244]  ($1J_{E-1}$),

[0245]  ($1J_{E-2}$),

[0246]  ($1J_{F-1}$) 및

[0247]  (1$J_{F/E-3}$).

[0248] 위 식에서,

[0249] R^{11}은 H 및 C_1-C_8 알킬로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0250] R^{13}은 이소프로필 또는 $-CH_2-CH(CH_3)_2$이고;

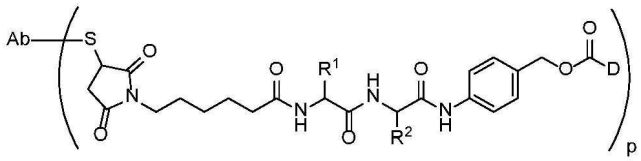
[0251] R^{17}은 H, OH, C_1-C_8 알킬, C_3-C_8 카르보사이클릴 및 -O-(C_1-C_8 알킬)로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0252] R^{19B}는 $-CH(CH_3)-CH(OH)Ph$, $-CH(CO_2H)CH_2Ph$, $-CH(CH_2Ph)$-2-티아졸, $-CH(CH_2Ph)$-2-피리딜, $-CH(CH_2$-p-Cl-Ph), $-CH(CO_2Me)-CH_2Ph$, $-CH(CO_2Me)-CH_2CH_2SCH_3$, $CH(CH_2CH_2SCH_3)C(=O)NH$-3-퀴놀릴 또는 $-CH(CH_2Ph)C(=O)NH$-p-Cl-Ph이고;

[0253] R^{20}는 H, C_1-C_8 알킬, 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴, 선택적으로 치환된 C_5-C_{10} 헤테로아릴 및 C_3-C_8 헤테로사이클릴로 구성되는 군으로부터 선택되며;

[0254] Ar은 선택적으로 치환된 C_6-C_{10} 아릴 또는 선택적으로 치환된 C_3-C_8 헤테로사이클릴이다.

[0255] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1D')의 화합물은 항체와 더 반응하여 식 (5')의 화합물:

[0256]  (5'),

[0257] 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 형성한다.

[0258] 위 식에서,

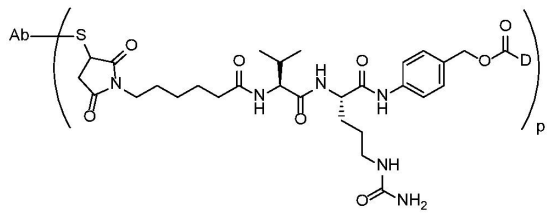
[0259] R^1 및 R^2는 본 명세서에서 정의된 바와 같고;

[0260] Ab는 항체이며;

[0261] S는 상기 항체의 황 원자이고;

[0262] p는 1 내지 16의 정수이다.

[0263] 일부 태양에 있어서, 상기 식 (1D)의 화합물은 항체와 더 반응하여 식 (5)의 화합물:

[0264]  (5).

[0265] 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 형성하며, 여기에서

[0266] Ab는 항체이고;

[0267] S는 상기 항체의 황 원자이며;

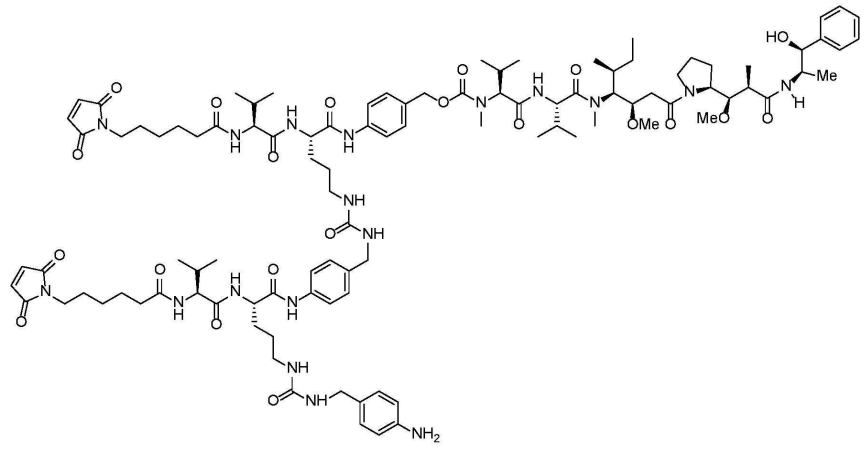
[0268] p는 1 내지 16의 정수이다.

[0269] 상기 식 (5) 또는 (5')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물의 일부 태양에 있어서, Ab는 항-CD19 항체, 항-CD70 항체, 항-CD30 항체, 항-CD33 항체, 항-CD48 항체, 항-NTB-A 항체, 항-αvβ6 항체, 항-Nectin-4 항체, 항-SLITRK6 항체, 항-LIV1 항체 또는 항-CD123 항체이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-CD30 항체이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD19 항체 BU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-CD19 항체 hBU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-Nectin-4 항체 AGS-22C3이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-SLITRK6 항체 AGS15C이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-LIV1 항체 LIV22이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-LIV1 항체 hLIV22이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD19 항체 BU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-CD19 항체 hBU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD30 항체 AC10이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 키메릭 단일클론 항-CD30 항체 cAC10이다.

[0270] 상기 식 (5) 또는 (5')의 화합물 또는 그의 임의의 변형물의 일부 태양에 있어서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16이다. 일부 태양에 있어서, p는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15이다. 일부 태양에 있어서, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16 이하이다. 일부 태양에 있어서, p는 1 내지 16, 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 16, 5 내지 10, 또는 10 내지 16이다. p는 샘플 조성물 내에서 다양할 수 있다.

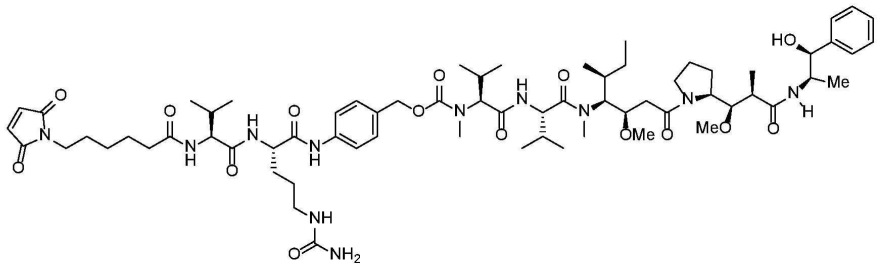
[0271] 조성물

[0272] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (4)의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



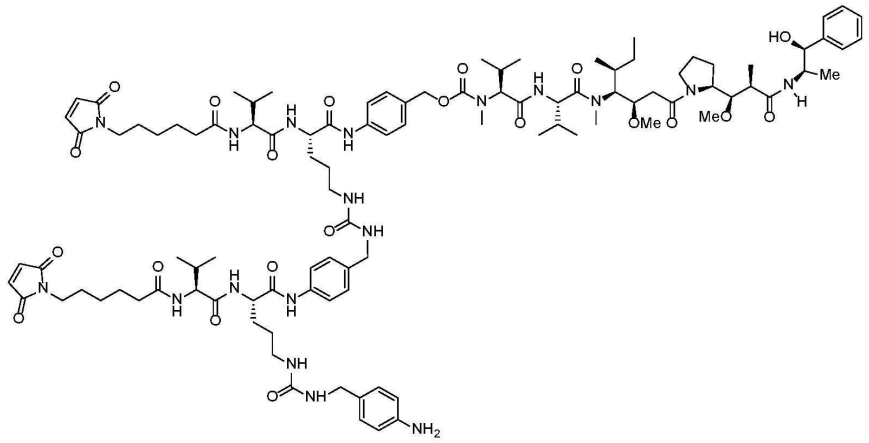
[0273] (4).

[0274] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (3)의 화합물 또는 그의 염:



[0275] (3),

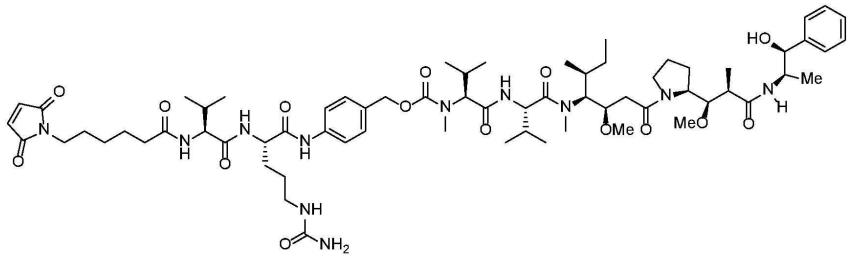
[0276] 및 식 (4)의 화합물 또는 그의 염:



[0277] (4),

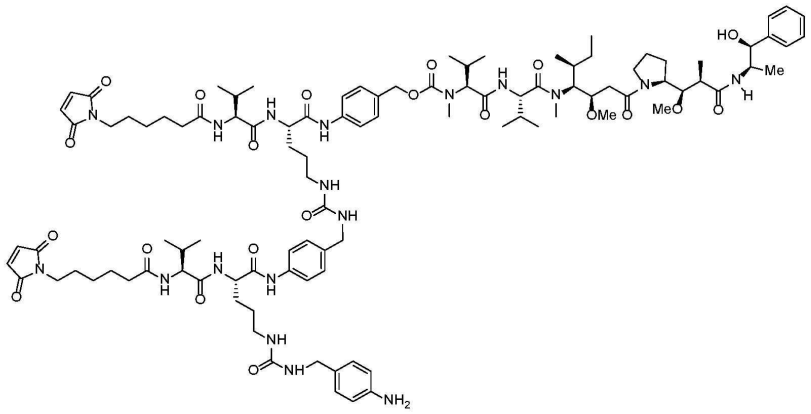
[0278] 을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 식 (3)의 화합물에 대한 상기 식 (4)의 화합물의 몰비는 약 10%, 약 9%, 약 8%, 약 7%, 약 7%, 약 6%, 약 5%, 약 4%, 약 3%, 약 2%, 약 1%, 약 0.5%, 약 0.1%, 약 0.05%, 약 0.01%, 약 0.005%, 약 0.001%, 약 0.0005% 또는 약 0.0001% 이하이다. 일부 태양에 있어서, 상기 식 (3)의 화합물에 대한 상기 식 (4)의 화합물의 몰비는 약 0.1% 이하이다.

[0279] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (3)의 화합물 또는 그의 염:



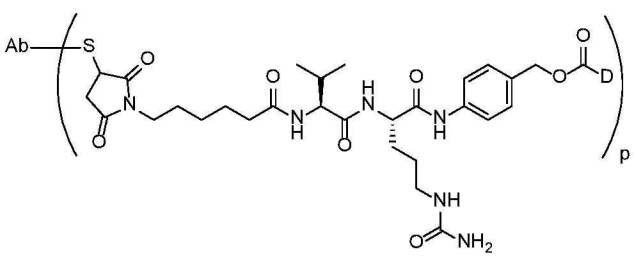
[0280] (3),

[0281] 을 포함하는 조성물을 제공하며, 상기 조성물은 식 (4)의 화합물을 실질적으로 포함하지 않는다:



[0282] (4).

[0283] 다른 태양에 있어서, 본 발명은 식 (5)의 화합물:



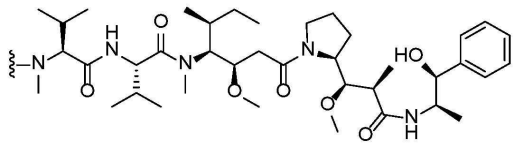
[0284] (5),

[0285] 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 조성물을 제공하며, 위 식에서

[0286] Ab는 항체이고;

[0287] S는 상기 항체의 황 원자이며;

[0288] D는 다음 식의 모이어티이고:

[0289] ;

[0290] p는 1 내지 16의 정수이며,

[0291] 상기 조성물은 상기 식 (4)의 화합물 또는 상기 식 (4)의 화합물과 상기 항체의 부가 화합물을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0292] 일부 태양에 있어서, Ab는 항-CD19 항체, 항-CD70 항체, 항-CD30 항체, 항-CD33 항체, 항-CD48 항체, 항-NTB-A 항체, 항-αvβ6 항체, 항-Nectin-4 항체, 항-SLITRK6 항체, 항-LIV1 항체 또는 항-CD123 항체이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD19 항체 BU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-CD19 항체 hBU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-Nectin-4 항체 AGS-22C3이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-SLITRK6 항체 AGS15C이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-LIV1 항체 LIV22이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-LIV1 항체 hLIV22이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD19 항체 BU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 인간화된 단일클론 항-CD19 항체 hBU12이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 항-CD30 항체이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 단일클론 항-CD30 항체 AC10이다. 일부 태양에 있어서, Ab는 키메릭 단일클론 항-CD30 항체 cAC10이다.

[0293] 일부 태양에 있어서, p는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16이다. 일부 태양에 있어서, p는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 또는 15이다. 일부 태양에 있어서, p는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 또는 16 이하이다. 일부 태양에 있어서, p는 1 내지 16, 1 내지 10, 1 내지 5, 5 내지 16, 5 내지 10, 또는 10 내지 16이다. 샘플 조성물 내에서 p는 식 (5)의 화합물들에 따라 다양할 수 있다.

[0294] 일부 태양에 있어서, 상기 조성물은 상기 식 (4)의 화합물을 실질적으로 포함하지 않는다. 일부 태양에 있어서, 상기 조성물은 상기 식 (4)의 화합물과 항체의 임의의 부가 화합물을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0295] 본 발명에서 제공하는 임의의 조성물의 일부 태양에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 더 포함한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 본 명세서에서 개시된 화합물을 위한 비히클 또는 매개체로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 예는 물, 염 용액, 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시에톡실화 피마자유, 낙화생유, 올리브유, 젤라틴, 락토오스, 백토, 수크로오스, 덱스트린, 탄산마그네슘, 설탕, 사이클로덱스트린, 아밀로오스, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 한천, 펙틴, 아카시아, 스테아르산, 셀룰로오스의 저급 알킬 에테르, 규산, 지방산, 지방산 아민, 지방산 모노글리세라이드 및 디글리세라이드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 마찬가지로, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체는 당해 기술분야에 공지된 임의의 서방성 물질, 예컨대 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트 단독 또는 왁스와의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제는 본 발명에서 제공하는 화합물 또는 조성물을 유효성분으로 포함하는, 예컨대 정제와 같은 약물 또는 약제의 생산에 이용할 수 있는 비활성 또는 불활성 물질을 포함할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제의 예는 결합제, 붕해제, 코팅제, 압착/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 츄잉정용 물질, 감미제 또는 향미제, 현탁제/겔화제 또는 습윤 과립화제로 사용될 수 있는 임의의 물질을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 결합제는 카보머, 포비돈, 잔탄 검 등을 포함하나 이에 제한되지 않고; 코팅제는 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 젤란 검, 말토덱스트린, 장용제 등을 포함하며; 압착/캡슐화 보조제는 예컨대 탄산칼슘, 덱스트로오스, 과당 dc(dc = "직접 가압형"), 허니 dc, 락토오스(무수물 또는 1수화물; 선택적으로 아스파탐, 셀룰로오스 또는 미정질 셀룰로오스와 함께), 전분 dc, 수크로오스 등을 포함하고; 붕해제는 예컨대 크로스카멜로오스 나트륨, 젤란 검, 전분글리콜산나트륨 등을 포함하며; 크림 또는 로션은 예컨대 말토덱스트린,

카라기난 등을 포함하고; 윤활제는 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 스테아릴푸마르산나트륨 등을 포함하며; 츄잉정용 물질은 예컨대 덱스트로오스, 과당 dc, 락토오스(1수화물, 선택적으로 아스파탐 또는 셀룰로오스와 함께) 등을 포함하고; 현탁제/겔화제는 예컨대 카라기난, 전분글리콜산나트륨, 잔탄 검 등을 포함하며; 감미제는 예컨대 아스파탐, 덱스트로오스, 과당 dc, 소르비톨, 수크로오스 dc 등을 포함하고; 습윤 과립화제는 예컨대 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미정질 셀룰로오스 등을 포함한다.

[0296] 합성 방법

[0297] 이하에서, 식 (3)의 화합물의 합성 방법을 설명하고 구체적인 예를 들도록 하겠다. 본 명세서에서 설명된 일부 반응 및 전환은 당해 기술분야에 공지된 방법을 이용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 문헌(Han et al.(*Tetrahedron* 2004, 60, 2447-2467)과 Dubowchik et al.(*Bioconjugate Chem.* 2002, 13, 855-869))에는 본 명세서에서 개시된 일부 화합물의 합성에 사용될 수 있는 방법들과 시약들이 기재되어 있다. 숙련된 당업자는 본 명세서에 기재된 다양한 화합물들을 얻기 위하여, 원하는 생성물을 얻기에 적절한 형태로 보호하거나 보호하지 않은 상태로 반응을 통해 최종적으로 원하는 치환기들이 전달되도록 출발물질을 적절하게 선택할 수 있다. 또한, 최종적으로 원하는 치환기 대신 적절한 작용기가 반응을 통해 전달된 후 적절한 방법으로 원하는 치환기에 의해 대체되도록 하는 것이 필요하거나 바람직할 수도 있다. 또한, 당해 기술분야의 지식을 가지는 자는 일부 작용기들(아미노기, 카르복시 또는 곁사슬기)을 반응 조건으로부터 보호하기 위하여 보호기를 사용할 수 있으며, 이러한 보호기는 적절한 때에 표준 조건 하에서 제거된다는 것을 이해할 것이다.

[0298] 어떤 화합물의 특정한 거울상 이성질체를 얻는 것이 필요한 경우, 거울상 이성질체를 분리하기에 적절한 임의의 종래의 방법을 이용하여 해당 거울상 이성질체들의 혼합물로부터 얻을 수 있다. 따라서, 예컨대, 거울상 이성질체들의 혼합물, 예를 들면 라세미 혼합물을 적절한 키랄 화합물과 반응시켜 부분입체 이성질 유도체를 생성할 수 있다. 이어, 상기 부분입체 이성질체를 임의의 편리한 방법, 예컨대 결정화에 의해 분리한 후 원하는 거울상 이성질체를 회수한다. 다른 분리 과정으로서, 라세미 혼합물을 키랄 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 분리할 수 있다. 또한, 필요한 경우, 적절한 키랄 중간체를 사용하여 상기한 방법들 중 하나를 통해 특정 거울상 이성질체를 얻을 수 있다.

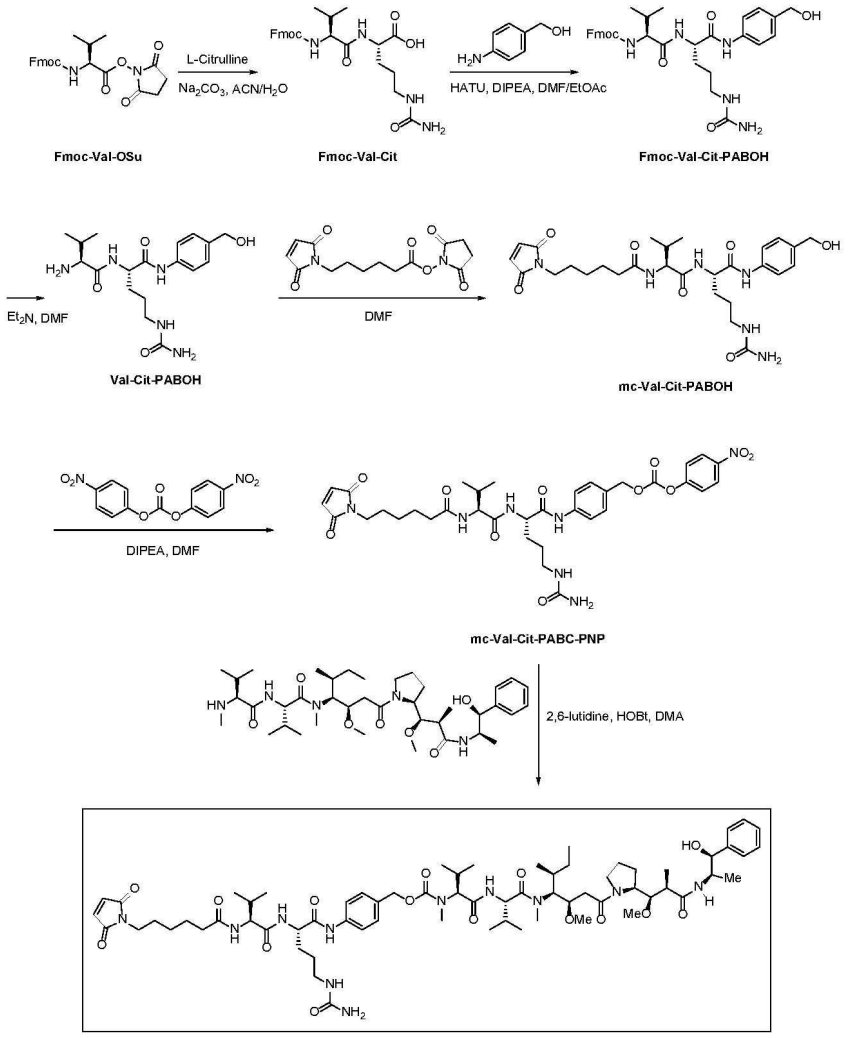
[0299] 또한, 어떤 화합물의 특정 이성질체를 얻거나 반응 생성물을 정제하는 것이 필요한 경우, 중간체 또는 최종 생성물에 크로마토그래피, 재결정화 및 다른 종래의 분리 방법을 적용할 수도 있다.

[0300] 본 명세서에 사용된 약어들을 아래의 표에 정리하였다.

[0301] **약어**

약어	의미
DIPEA	*N*,*N*-디이소프로필-*N*-에틸아민
DMF	*N*,*N*-디메틸포름아미드
Fmoc	플루오레닐메틸옥시카보닐
Val	발린
HOSu	*N*-하이드록시숙신이미드
Cit	시트룰린
ACN	아세토니트릴
EtOAc	에틸 아세테이트
PABOH	*p*-아미노벤질 알코올
PNP	*p*-니트로페닐
DMA	디메틸아세트아미드
THF	테트라하이드로퓨란
EDC	1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보이미드
NHS	*N*-하이드록시숙신이미드
MS	질량 분석
mc	말레이미도카프로일
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
EEDQ	2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린
MeOH	메탄올
T3P	프로필포스포닐 언하이드라이드
CDI	1,1'-카보닐디이미다졸
LCMS	액체 크로마토그래피 질량 분석

[0302]



[0303]

[0304] **실시예**

[0305] *실시예 1. Fmoc-Val-OSu의 합성*

[0306] Fmoc-Val-OSu는 상업적으로 입수 가능하거나 다음의 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0307] Fmoc-Val-OH(1.0 eq.) 및 N-하이드록시숙신이미드(1.3 eq.)를 DCM(6 vol.)과 THF(2 vol.)의 혼합액에 용해하였다. 이와 별도로, EDC.HCl(1.2 eq.)을 DCM(10 vol.)에 가용화한 후 그 용액을 0~5℃로 냉각하였다. 이어, Fmoc-Val-OSu/NHS 용액을 EDC 용액에 가하고 반응 혼합액을 20~25℃로 가온하였다. 상기 반응 혼합액을 반응이 완료될 때까지 20~25℃에서 교반하였다. 이어, 반응 혼합액을 40~60℃에서 감압 하에 농축하고 THF로 2 회 공비 증류하였다. 농축된 잔류물을 THF로 용해시키고 여과하여 EDU를 제거하였다. 여과액을 40~60℃에서 감압 하에 농축하고 5~10℃에서 12 시간 동안 n-헵탄으로 재슬러리화하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 세척한 후 진공 하에 건조하엿다(96% 수율). MS: *m/e* 437 $(MH)^+$, 459 $(M+Na)^+$.

[0308] *실시예 2. Fmoc-Val-Cit의 합성*

[0309] Fmoc-Val-OSu(1 eq.)를 20℃에서 아세토니트릴(5 vol.)에 용해하였다. 이와 별도로, 탄산나트륨(1.1 eq.)을 20℃에서 물(5 vol.) 내에서 가용화한 후 L-시트룰린(1.1 eq.)을 가하여 균질한 맑은 용액을 얻었다. Fmoc-Val-OSu 용액에 물(0.5 vol.)을 가한 후 반응 혼합액을 35℃로 가열하고 제조된 시트룰린 용액을 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합액을 반응이 완료될 때까지 35℃에서 3~4 시간 동안 교반한 후 20℃로 냉각하였다. 이어, 아세토니트릴(20 vol.)을 20℃에서 2~3 시간에 걸쳐 가하였다. 얻어진 현탁액을 1~3 시간 동안 교반한 후 1~4 시간에 걸쳐 0~5℃로 냉각하고 해당 온도에서 2~3 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과, 세척 및 진공 하에 건조한 후 20℃에서 에틸 아세테이트(19.5 vol.) 내의 N,N-디메틸포름아미드(3.9 vol.), 35.9 g/L NaCl 수용액(3.9 vol.) 및 10% 이소프로판올의 혼합액 내에서 재용해하였다. 이어, 빙초산(1.3 vol.)을 가하고, 농축된 염산(0.78 vol.)을 가하여 용액의 pH를 2 미만으로 조정하였다. 20℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 상분리를 시키고 나서 물층을 에틸 아세테이트(6.5 vol.)로 재추출하였다. 유기층을 모은 다음 179.5 g/L NaCl 수용액(6.5 vol.) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드(0.72 vol.)의 혼합액으로 3 회 세척하였다. 얻어진 유기 혼합액을 농축하여 흰색 페이스트를 얻은 후 메탄올(19.5 vol.)로 희석하였다. 얻어진 현탁액을 20℃에서 10~14 시간 동안 교반한 다음 다시 농축하여 흰색 페이스트를 얻었다. 이어, 메틸 tert-부틸 에테르(19.5 vol.)를 가하고 얻어진 현탁액을 40℃에서 1~2 시간 동안 교반하였다. 20℃로 냉각하고 교반한 다음, 0~5℃로 냉각하고 교반하였다. 얻어진 고체를 여과, 세척 및 진공 하에 건조하였다. 고체를 메탄올(1.3 vol.)과 메틸 tert-부틸 에테르(19.5 vol.)의 혼합액 내에서 2 회 재슬러리화하고 진공 하에 건조하였다(74% 수율). MS: *m/e* 497 $(MH)^+$, 519 $(M+Na)^+$.

[0310] *실시예 3. Fmoc-Val-Cit-PABOH의 합성*

[0311] Fmoc-Val-Cit(1 eq.)와 HATU(1.4 eq.)를 20℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드(9.5 vol.)와 에틸 아세테이트(5 vol.)의 혼합액 내에서 가용화하였다. 이어, 반응 혼합액을 0~5℃로 냉각하였다. 이와 별도로, 에틸 아세테이트(2 vol.) 및 무수 N,N-디메틸포름아미드(0.5 vol.) 내 4-아미노벤질 알코올(1.5 eq.)의 용액을 제조하였다. 또한, 에틸 아세테이트(2 vol.) 내 N,N-디이소프로필에틸아민(1.4 eq.)의 용액을 제조하였다. 냉각된 Fmoc-Val-Cit/HATU 용액에 물(1 vol.)을 가한 후 4-아미노벤질 알코올 용액을 빠르게 가하였다. 이어 곧바로 DIPEA 용액을 25~35 분에 걸쳐 가하였다. 반응 혼합액을 반응이 완료될 때까지 0~5℃에서 1~2 시간 동안 교반하였다. 이어, 미리 냉각한 메틸 tert-부틸 에테르(20 vol.)를 10 분에 걸쳐 가하고 얻어진 혼합액을 1~3 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과, 세척 및 진공 하에 건조하였다. 고체를 아세토니트릴(20 vol.) 내에서 재슬러리화하고 여과, 세척 및 진공 하에 건조하였다(80% 수율). MS: *m/e* 602 $(MH)^+$, 624 $(M+Na)^+$.

[0312] *실시예 4. Val-Cit-PABOH의 합성*

[0313] Fmoc-Val-Cit-PABOH(1 eq.)를 무수 N,N-디메틸포름아미드(5 vol.)에 현탁한 후 균질한 현탁액이 형성될 때까지 20℃에서 교반하였다. 이어, 디에틸아민(2 eq.)을 20℃에서 가하고 반응이 완료될 때까지 반응 혼합액을 20℃에서 2~3 시간 동안 교반하였다. 이어, 아세토니트릴(2 vol.)을 가하고 3 회 증류하여 염기를 제거하였다. 반응 혼합액을 35℃로 가열하고 35℃에서 60 분에 걸쳐 에틸 아세테이트(5 vol.)를 가하였다. 이어, 35℃에서 60 분에 걸쳐 메틸 tert-부틸 에테르(10 vol.)를 가하였다. 얻어진 혼합액을 균질한 현탁액이 얻어질 때까지 40℃에서 2~4 시간 동안 교반한 후 20℃에서 90 분 동안 냉각하였다. 이어, 현탁액을 20℃에서 1 시간 동안 교반한 후 0~5℃에서 90 분 동안 냉각하였다. 얻어진 현탁액을 0~5℃에서 2~3 시간 동안 교반한 후, 여과, 세척 및 진

공 하에 건조하였다. 얻어진 고체를 메틸 tert-부틸 에테르(15 vol.)에 재현탁하고, 얻어진 혼합액을 40℃로 가열하고 균질한 현탁액이 얻어질 때까지 해당 온도에서 1~2 시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합액을 20℃로 냉각하고 해당 온도에서 2~4 시간 동안 교반한 다음, 여과, 세척 및 진공 하에 건조하였다(90% 수율). MS: *m/e* 380 $(MH)^+$, 402 $(M+Na)^+$.

[0314] *실시예 5. mc-Val-Cit-PABOH의 합성*

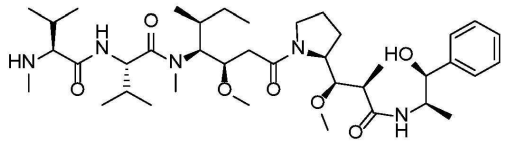
[0315] 무수 N,N-디메틸포름아미드(3 vol.)를 mc-OSu(1.7 eq.)에 가하고 맑은 무색 용액이 얻어질 때까지 혼합액을 20℃에서 교반하였다. 이어, 온도를 30℃ 미만으로 유지하면서 무수 N,N-디메틸포름아미드(7 vol.) 내의 Val-Cit-PABOH(1 eq.)의 용액을 30 분에 걸쳐 가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합액을 30℃에서 5~6 시간 동안 교반하였다. 이어, 30℃에서 30 분에 걸쳐 에틸 아세테이트(30 vol.)를 가하였다. 얻어진 현탁액을 같은 온도에서 10~20 분 동안 교반한 다음 20℃로 냉각하고 20℃에서 2~4 시간 동안 교반하였다. 여과된 고체를 N.N-디메틸포름아미드(10 vol.) 내에서 가용화한 후 얻어진 혼합액을 30℃에서 30~60 분 동안 교반하였다. 30℃에서 30 분에 걸쳐 에틸 아세테이트(30 vol.)를 가하였다. 얻어진 현탁액을 같은 온도에서 10~20 분 동안 교반한 다음 20℃로 냉각하고 20℃에서 2~4 시간 동안 교반하였다. 얻어진 고체를 여과를 통해 모으고, 세척 및 진공 하에 건조하였다(97% 수율). MS: *m/e* 573 $(MH)^+$, 595 $(M+Na)^+$.

[0316] *실시예 6. mc-Val-Cit-PABC-PNP의 합성*

[0317] mc-Val-Cit-PABOH(1 eq.)를 20℃에서 N,N-디메틸포름아미드(8 vol.) 내에 비스(4-니트로페닐) 카보네이트(1.87 eq.)와 혼합하였다. N,N-디이소프로필에틸아민(1.75 eq.)를 25℃에서 가하였다. 반응이 완료될 때까지 반응 혼합액을 25℃에서 2~6 시간 동안 교반하였다. 25℃에서 무수 에틸 아세테이트(12.5 vol.)와 tert-부틸 메틸 에테르(12.5 vol.)를 가하여 반응 혼합액으로부터 생성물을 침전시켰다. 얻어진 슬러리를 교반한 후, 0℃로 냉각하고 10~30 분 동안 교반하였다. 얻어진 슬러리를 여과를 통해 분리하고 세척 및 진공 하에 건조한 다음, 20℃에서 에틸 아세테이트(12.5 vol.) 내에 재슬러리화하고 여과한 후 한 번 더 건조하였다(95% 수율). MS: *m/e* 738 $(MH)^+$, 760 $(M+Na)^+$.

[0318] *실시예 7. 식 (3)의 화합물의 합성*

[0319] 다음 식의 화합물(1 eq.):

[0320] 

[0321] 과 mc-Val-Cit-PABC-PNP(1.18 eq.)를 N,N-디메틸아세트아미드(7.87 vol.)에 녹였다. 이어, 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt) 하이드레이트(8.95 wt%)와 2,6-루티딘(2.315 vol.)을 가하고 반응이 완료될 때까지 반응 혼합액을 40℃에서 12~16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합액을 20℃로 냉각하고 tert-부틸 메틸 에테르(168 vol.)에 가하였다. 얻어진 슬러리를 3~5 시간 동안 교반하고 여과, 세척 및 진공 하에 건조하였다. 얻어진 조생성물 컬럼 정제를 통해 정제하고 생성물을 포함하는 분획을 농축하여 건조한 다음 에틸 아세테이트(20 vol.) 내에서 슬러리화하였다. 이어, 생성물을 여과를 통해 분리하고 세척 및 건조하였다(65% 수율). MS: *m/e* 1317 $(MH)^+$, 1339 $(M+Na)^+$.

[0322] *실시예 9. 다양한 반응 조건 하에서 합성된 mc-Val-Cit-PABOH 내 불순물 함량*

[0323] 표 1에 기재된 다양한 반응 조건 하에서 Fmoc-Val-Cit-PABOH를 제조하여 mc-Val-Cit-PABOH를 합성하였다. HPLC 분석을 통해 식 (4) 전구체 화합물의 양을 결정하였다. 각 반응 조건에 대한 mc-Val-Cit-PABOH 대비 식 (4) 전구체 화합물의 면적 백분율을 표 1에 기재하였다. 표 1과 도면에서 보듯이, 실시예 3에 기재된 방법에 따라 합성된 mc-Val-Cit-PABOH는 검출 가능한 양의 식 (4) 전구체 화합물을 포함하지 않았다.

표 1

[0324]

Fmoc-Val-Cit-PABOH 제조 반응 조건	mc-Val-Cit-PABOH 내 불순물의 면적 %
EEDQ (2 eq), PABOH (2 eq) DCM/MeOH (2:1)	N.T.
EEDQ (2 eq), PABOH (2 eq) DCM/MeOH (2:1)	0.34%
EEDQ (2 eq), PABOH (2 eq) THF/MeOH (7:4)	0.47% 0.14% 0.28%
EEDQ (2 eq), PABOH (2 eq) THF/MeOH (2:1)	0.15% 0.17%
EEDQ (1.5 eq), PABOH (1.5 eq) THF/MeOH (2:1)	0.18% 0.23% 0.25%
HATU (1.4 eq), PABOH (1.5 eq) DIPEA (1.4 eq) DMF/EtOAc (1:1)	N.D.

[0325] N.T. = 측정하지 않음

[0326] N.D. = 검출되지 않음

[0327] *실시예 10. Fmoc-Val-Cit-PABOH 형성을 위한 반응 조건의 최적화*

[0328] 다양한 펩티드 커플링 시약을 사용하여 부분입체 이성질체의 형성 및 Fmoc-Val-Cit-PABOH의 형성률을 평가하였다. 그 결과를 표 2에 요약하였다.

표 2

[0329]

펩티드 커플링 시약	Fmoc-Val-Cit의 면적 %	Fmoc-Val-Cit-PABOH의 면적 %	부분입체 이성질체의 면적 %
EEDQ(기준)	2.88	58.6	6.91
T3P	64.3	29.2	6.4
CDI	24.38	N.D.	N.D.
TBTU/HOAt	1.9	73.7	4.5
PyBOP/HOAt	5.2	54.2	3.9
HATU	0.15	77.9	1.4
PyAOP	7.9	69.7	11.4
COMU	3.4	75.6	3.0
TBTU	3.8	36.0	33.2
PyBOP	3.5	38.2	42.0
HBTU	7.7	26.9	28.6

[0330] N.D. = 검출되지 않음

[0331] Fmoc-Val-Cit의 탈양성자화를 위한 다양한 염기를 사용하여, HATU를 이용한 반응의 조건을 더 최적화하였다. 2,6-루티딘(짝산의 pKa = 6.6)과 같은 약염기를 사용한 경우 반응 속도가 느려지고 불순물의 양이 증가한 반면, 강한 휘니그 염기인 DIPEA(짝산의 pKa = 11.0)를 사용한 경우 식 (4)의 화합물에 대한 부분입체 이성질체 및 전구체의 형성이 제한되는 최선의 결과가 얻어졌다.

[0332] N,N-디메틸포름아미드(DMF)와 다른 유기 용매들과의 다양한 혼합액을 반응 용매로서 시험해 보았다. DMF를 사용한 경우 출발물질의 용해도가 우수하여 반응이 순조롭게 진행되었다. 에틸 아세테이트를 공용매로서 DMF와 혼합하여(1:1) 사용한 경우 반응 속도가 빠르고 에피머화가 제한되며, 생성물인 Fmoc-Val-Cit-PABOH가 용액으로부터 초기에 빠르게 침전되어 분리되는 등 최선의 결과가 얻어졌다.

[0333] 여러 반응 온도를 시험해 보았다. 반응 온도가 0 ℃일 때, 반응 속도가 느려지지 않으면서 불순물 형성이 감소하였다.

[0334] 시약의 첨가 순서 및 시점도 시험하였다. 구체적으로, *p*-아미노벤질 알코올을 Fmoc-Val-Cit와 HATU의 용액에 가하자 Fmoc-Val-Cit-PABOH의 형성이 개시되는 것이 관찰되었다. 이것은 *p*-아미노벤질 알코올이 Fmoc-Val-Cit의 탈양성자화 과정에서 약염기(짝산의 pKa = 4.6~5.1로 추정됨)로도 작용할 수 있기 때문이다. *p*-아미노벤질 알코올을 가한 직후에 강염기인 DIPEA를 가하면, 약염기 존재 하에 형성되었던 식 (4)의 화합물의 전구체의 형성이 방지되는 것으로 확인되었다.

[0335] 최초에 분리된 생성물을 아세토니트릴 내에 재슬러리화하여 반응 과정에서 형성된 부산물 및 잉여 시약을 제거함으로써 Fmoc-Val-Cit-PABOH를 더 정제하였다.

[0336] HATU를 커플링 시약으로 사용하여 다양한 염기를 시험하였으며 그 결과를 아래 표 3에 제시하였다.

표 3

[0337]

염기	전환율	Fmoc-Val-Cit-PABOH/부분입체 이성질체 비
DIPEA	100%	13:1
피리딘	93%	49:1
2,6-루티딘	93%	65:1

[0338] HATU를 커플링 시약으로 사용하여 다양한 용매를 시험하였으며 그 결과를 아래 표 4에 제시하였다.

표 4

[0339]

용매	Fmoc-Val-Cit-PABOH의 면적 %	부분입체 이성질체의 면적 %	Fmoc-Val-Cit의 면적 %
DMF:THF (1:1)	75.8	1.7	1.1
DMF:EtOAc (1:1)	77.9	1.7	1.3
DMF	79.5	3.8	1.3

[0340] 실시예 *11. 식 (4)의 화합물의 분리 및 특성 분석*

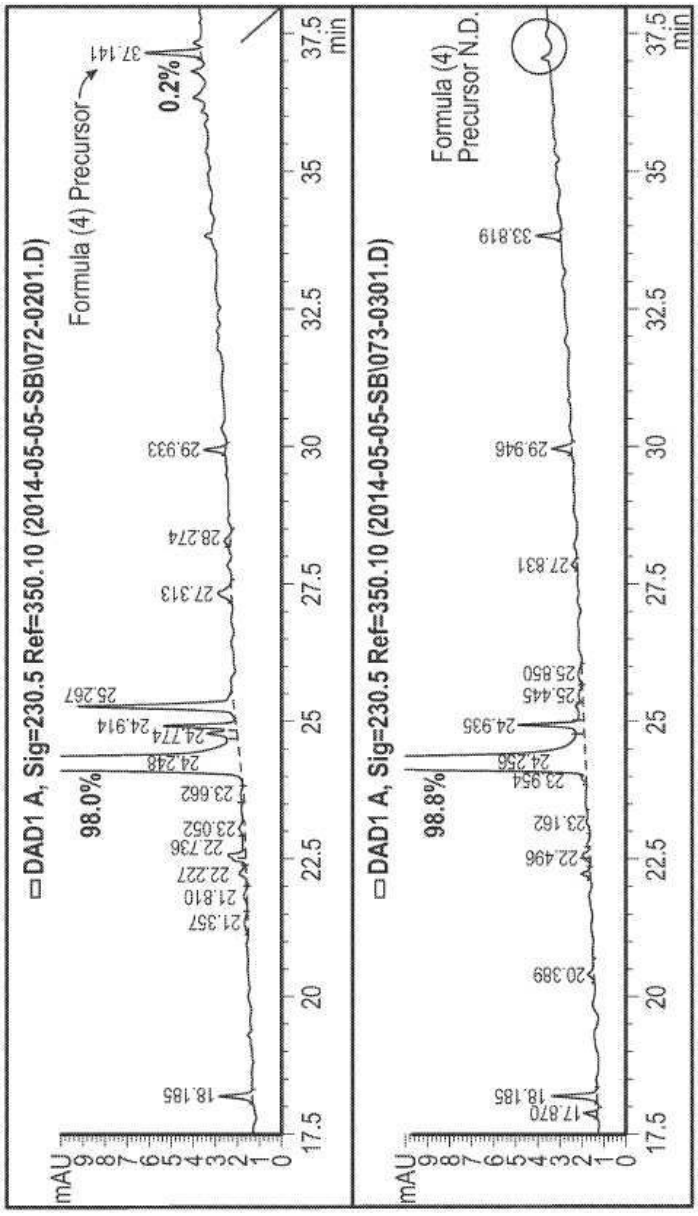
[0341] 낮은 함량의 화합물 (4)를 포함하는 순수하지 않은 화합물 (5)로부터, 0.05% 아세트산 수용액과 0.05% 아세트산 아세토니트릴/메탄올(65:35) 용액의 구배를 이용하여 제조용 역상 크로마토그래피에 의해 화합물 (4)를 분리하였다. LCMS 분석을 통해 적절한 분획을 모았다. 약 400 mg의 순수하지 않은 화합물 (5)를 4 회 정제하여 15 mg의 화합물 (4)를 얻었다. MS: *m/e* 1976 $(MH)^+$.

[0342] 통상적인 기술을 가지는 자는 본 명세서에 기재된 상기 방법, 화합물 및 조성물에 대한 설명을 통해 본 명세서에 기재된 방법, 화합물 및 조성물을 제조하거나 실시할 수 있으며, 통상적인 기술을 가지는 자는 본 명세서에 기재된 구체적인 구현예, 방법 및 실시예들에 대한 변형, 조합 및 등가물이 존재함을 이해하고 인정할 것이다. 따라서, 본 명세서에 기재된 방법, 화합물 및 조성물은 위에 기재된 구현예, 방법 또는 실시예에 제한되지 않고 본 명세서에 기재된 방법, 화합물 및 조성물의 범위 및 취지 내에 있는 모든 구현예 및 방법을 포함하는 것이다.

[0343] 본 명세서에 개시된 모든 인용문헌은 그 전체가 참조로서 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1


DAD1 A, Sig=230.5 Ref=350.10 (2014-05-05-SB\072-0201.D)
Formula (4) Precursor
98.0%
0.2%
37.141
29.933
28.274
27.313
25.267
24.914
24.774
24.248
23.662
23.052
22.736
22.227
21.810
21.357
18.185
mAU
min
DAD1 A, Sig=230.5 Ref=350.10 (2014-05-05-SB\073-0301.D)
Formula (4)
Precursor N.D.
98.8%
33.819
29.946
27.831
25.850
25.445
24.935
24.256
23.954
23.162
22.496
20.389
18.185
17.870
mAU
min