(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년03월26일
(11) 등록번호 10-2786381
(24) 등록일자 2025년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07J 71/00 (2006.01) *A61K 31/58* (2021.01)
A61K 31/685 (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)
(52) CPC특허분류
C07J 71/0031 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7022224
(22) 출원일자(국제) 2019년01월08일
심사청구일자 2022년01월07일
(85) 번역문제출일자 2020년07월30일
(65) 공개번호 10-2020-0108002
(43) 공개일자 2020년09월16일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/012786
(87) 국제공개번호 WO 2019/136487
국제공개일자 2019년07월11일
(30) 우선권주장
62/614,905 2018년01월08일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2013074988 A1
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 103 항

(73) 특허권자
리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드
미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리버 로드 777
(72) 발명자
한 에이미
미국, 뉴욕 10591-6707, 태리타운, 777 올드 소우 밀 리버 로드, 씨/오 리제너론 파마슈티칼스, 인코포레이티드
(74) 대리인
특허법인한얼

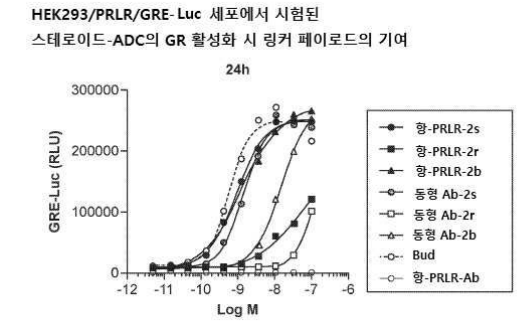
심사관 : 류동언

(54) 발명의 명칭 **스테로이드 및 이의 항체-접합체**

(57) 요 약

예를 들면, 세포로의 글루코코르티코이드(GC)의 표적-특이적인 전달에 유용한 단백질 스테로이드 접합체가 본원에 개시되어 있다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류
A61K 31/685 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
A61K 47/6855 (2017.08)
A61K 47/6889 (2017.08)

(56) 선행기술조사문헌
WO1994015947 A1
WO2017132103 A2
WO2017210471 A1
KR1020190074310 A

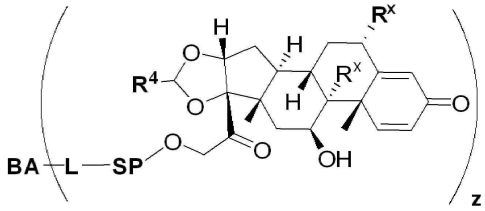
명 세 서

청구범위

청구항 1

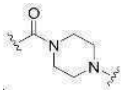
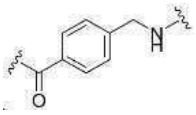
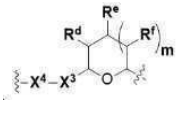
화학식 (III)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:

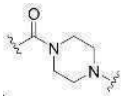
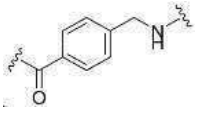
[화학식 III]

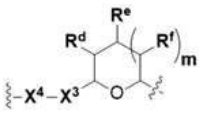


상기 화학식 (III)에서,

R^4는 C_{1-6}-알킬이며; 하기 (a) 또는 (b)이고:

(a) R^x는 둘 다 수소이며; SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착된다), -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-; -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 L에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 L에 부착된다); -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 L에 부착된다);  (여기서 피페라진 질소에서의 부착점은 L에 부착된다); -CH_2-NH-(여기서 질소는 L에 부착된다);  (여기서 질소는 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 L에 부착된다); 또는  (여기서 X^4는 L에 부착된다)이거나;

(b) R^x는 둘 다 플루오로이며; SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착된다); -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-; -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 L에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 L에 부착된다);  (여기서 피페라진 질소에서의 부착점은 L에 부착된다); -CH_2-NH-(여기서 질소는 L에 부착된다);  (여기서 질소는 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 L에

부착된다); 또는  (여기서 X^4는 L에 부착된다)이며;

X^1은 -N(C_{1-6}-알킬)-이고;

X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 -N(C_{1-6}-알킬)-이며;

X^2는 -NH-이고;

X^3은 -CH_2-, -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나, 또는 -C(O)-이고;

X^4는 -O-이며;

R^5는 수소, -OH, -OCH_3, 또는 C_{1-6}-알킬이고;

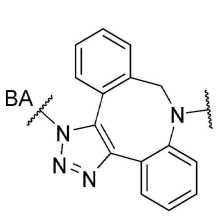
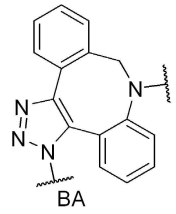
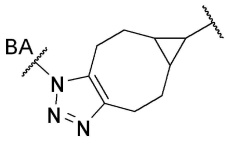
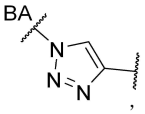
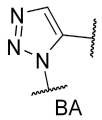
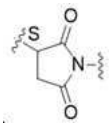
R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 수소, -OH, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 -$CH_2O$$R^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -CH_2C(O)OH 또는 -CH_2C(O)O(C_{1-6}-알킬)이다)이고;

m은 0 또는 1이고;

z는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고;

L은 식 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$의 링커(linker)이고, 여기서 L^1은 BA에 부착되고;

L^1은 반응성 그룹 잔기로서 , , , , 및  (여기서  는 결합제로의 결합이다);  (여기서 S는 그를 통하여 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착되는 시스테인 잔기 상의 황 원자를 가리킨다); 및  (여기서 N은 그를 통하여 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착되는 라이신 잔기 상의 질소 원자를 가리킨다)로부터 선택되고;

L^2는 연결 링커이고;

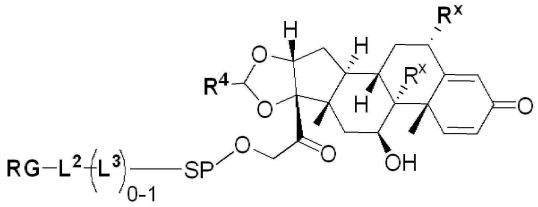
L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커(self-immolative linker)이며;

BA는 결합제이다.

청구항 2

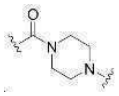
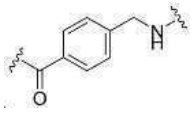
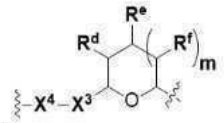
화학식 (II)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:

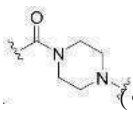
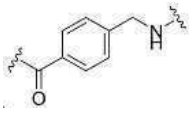
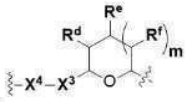
[화학식 II]



상기 화학식 (II)에서:

R^4는 C_{1-6}-알킬이며; 하기 (a) 또는 (b)이고:

(a) R^x는 둘 다 수소이고; SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-; -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); (여기서 피페라진 질소에서의 부착점은 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -CH_2-NH-(여기서 질소는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); (여기서 질소는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이거나;

(b) R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-; -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); (여기서 피페라진 질소에서의 부착점은 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -CH_2-NH-(여기서 질소는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); (여기서 질소는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이고;

X^1은 -N(C_{1-6}-알킬)-이고;

X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 -N(C_{1-6}-알킬)-이며;

X^2는 -NH-이고;

X^3은 -CH_2-, -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나, 또는 -C(O)-이고;

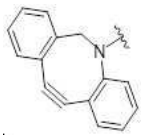
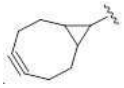
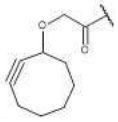
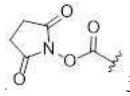
X^4는 -O-이며;

R^5는 수소, -OH, -OCH_3, 또는 C_{1-6}-알킬이고;

R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 수소, -OH, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, C_{1-6}-알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 -$CH_2O$$R^g$이고, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -CH_2C(O)OH 또는 -CH_2C(O)O(C_{1-6}-알킬)이고;

m은 0 또는 1이고;

RG는 , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되는 반응성 그룹이고;

L^2는 연결 링커이고;

L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커이다.

청구항 3

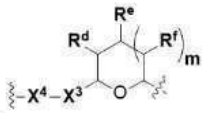
제1항에 있어서, R^4가 직쇄 또는 측쇄 C_{1-6}-알킬인 화합물.

청구항 4

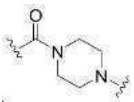
제1항에 있어서, R^4가 (*R*)-구성인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 (a) 또는 (b)인 화합물:

(a) R^x가 둘 다 수소이고; SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-; -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 L에 부착된다); -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 황은 L에 부착된다); -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다); -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 L에 부착된다); 또는 

(여기서 X^4는 L에 부착된다)이거나;

(b) R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 L에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 L에 부착된다);  (여기서 피페라진 질소에서의 부착점은 L에 부착된다); -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 말단 NR^{50a}는 L에 부착되고, 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다); 또는 -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X_2-(여기서 X_2는 L에 부착된다)이다.

청구항 6

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-인 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-C_2-C_5-알킬렌-C(O)-인 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-CH_2CH_2-C(O)-인 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_5-알킬렌-C(O)NH-NH-인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-인 화합물.

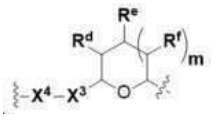
청구항 12

제1항에 있어서, R^5가 수소 또는 C_{1-6}-알킬인 화합물.

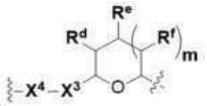
청구항 13

제1항에 있어서, R^5가 수소 또는 $-CH_3$인 화합물.

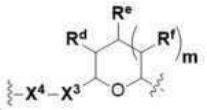
청구항 14

제1항에 있어서, SP가  인 화합물.

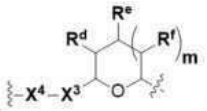
청구항 15

제1항에 있어서, SP가  이고 m이 1인 화합물.

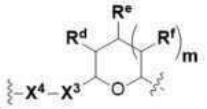
청구항 16

제1항에 있어서, SP가  이고 m이 1이며 R^f가 수소 또는 -OH인 화합물.

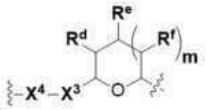
청구항 17

제1항에 있어서, SP가  이고 m이 1이며 R^f가 수소인 화합물.

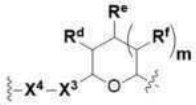
청구항 18

제1항에 있어서, SP가  이고, m이 1이고, R^f가 -OH인 화합물.

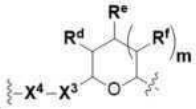
청구항 19

제1항에 있어서, SP가  이고, m이 0인 화합물.

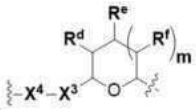
청구항 20

제1항에 있어서, SP가  이고 X^3이 $-CH_2-$인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, SP가  이고 X^3이 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}\text{-알킬렌})-C(O)-$인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, SP가  이고 X^3이 $-C(O)-$인 화합물.

청구항 23

제1항에 있어서, R^d 및 R^e가 독립적으로 수소 또는 -OH인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R^d 및 R^e가 수소인 화합물.

청구항 25

제1항에 있어서, R^d 및 R^e가 -OH인 화합물.

청구항 26

제1항에 있어서, SP가 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-인 화합물.

청구항 27

제1항에 있어서, SP가 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-인 화합물.

청구항 28

제1항에 있어서, SP가 -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-이고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌이 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환되는 화합물.

청구항 29

제1항에 있어서, SP가 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-NR^{50a}인 화합물.

청구항 30

제1항에 있어서, R^{50} 및 R^{50a}가 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, R^{50} 및 R^{50a}가 각각 수소인 화합물.

청구항 32

제1항에 있어서, R^{50} 및 R^{50a}가 각각 메틸인 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소인 화합물.

청구항 34

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S- 또는 -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-인 화합물.

청구항 35

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(C_{1-3}-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-인 화합물.

청구항 36

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(C_{1-3}-알킬)-C_2-C_5-알킬렌-X^1-인 화합물.

청구항 37

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(C_{1-3}-알킬)-CH_2CH_2-X^1-인 화합물.

청구항 38

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-인 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고 SP가 -C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-인 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 플루오로인 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 플루오로이고 SP가 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}- 또는 -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-인 화합물.

청구항 42

제41항에 있어서, SP가 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-X^{1b}- 또는 -C(O)-N(C_{1-6}-알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-X^{1b}-인 화합물.

청구항 43

제41항에 있어서, X^{1b}가 황인 화합물.

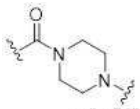
청구항 44

제41항에 있어서, X^{1b}가 -NH- 또는 N(C_{1-6}-알킬)인 화합물.

청구항 45

제41항에 있어서, X^{1b}가 -NH- 또는 -N(CH_3)-인 화합물.

청구항 46

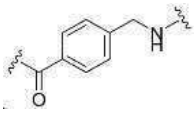
제1항에 있어서, R^x가 둘 다 플루오로이고 SP가 

L에 대해 (여기서 피페라진 질소는 L에 부착된다)인 화합물.

청구항 47

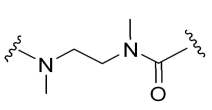
제1항에 있어서, SP가 -CH_2-NH-인 화합물.

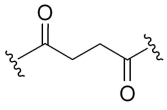
청구항 48

제1항에 있어서, SP가 

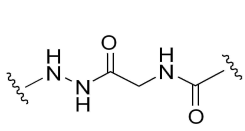
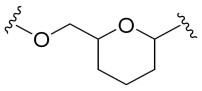
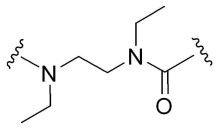
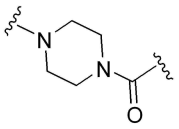
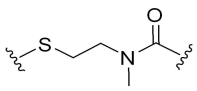
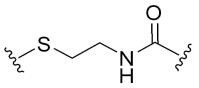
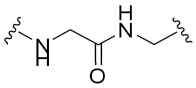
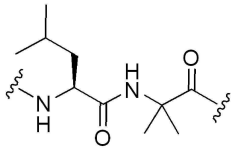
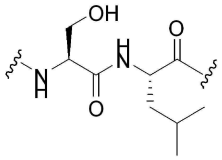
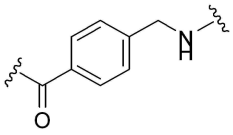
인 화합물.

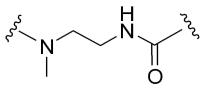
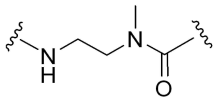
청구항 49

제1항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이거나 R^x가 둘 다 플루오로이며 SP가 

, 

,

, , , , , , , , , -CH_2-NH-, 또는 이거나;

R^x가 둘 다 플루오로이고 SP가  또는 이며; 여기서 상기 SP 구조내 좌측 부착점이 L에 부착된 화합물.

청구항 50

제1항에 있어서, z가 1 내지 10(경계 값 포함)으로부터 선택된, 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, z가 2 내지 4(경계 값 포함)로부터 선택된, 화합물.

청구항 52

제1항에 있어서, z가 4인, 화합물.

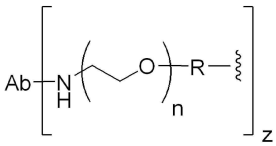
청구항 53

제1항에 있어서, z가 2인, 화합물.

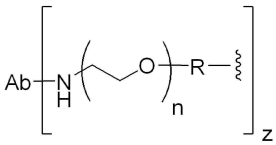
청구항 54

제1항에 있어서, BA가 항체, 항체 단편, 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 화합물.

청구항 55

제1항에 있어서, BA가 다음의 구조식 를 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하고 여기서 Ab가 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적(bispecific) 항체이고; R이 C_{2-4}-알킬렌이며, n이 1 내지 10(경계 값 포함)으로부터 선택된 정수이고, z가 1 내지 10(경계 값 포함)으로부터 선택된 정수인, 화합물.

청구항 56

제1항에 있어서, BA가 다음의 구조식 를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하고 여기서 Ab가 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적 항체이고; R이 C_{2-4}-알킬렌이며; n이 2

내지 4(경계 값 포함)로부터 선택된 정수인, 화합물.

청구항 57

제1항에 있어서, BA가 대식세포 스캐빈저 수용체 1(MSR1)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는, 화합물.

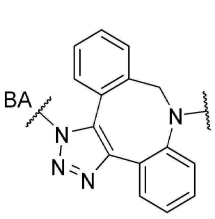
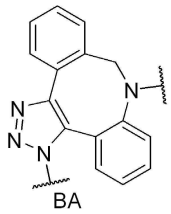
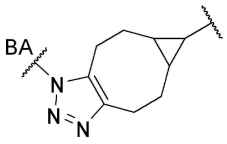
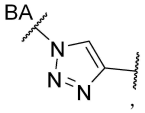
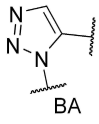
청구항 58

제1항에 있어서, L이 $-L^1-L^2-$인, 화합물.

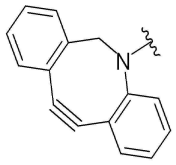
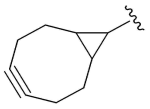
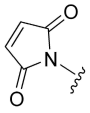
청구항 59

제1항에 있어서, L이 $-L^1-L^2-L^3-$인, 화합물.

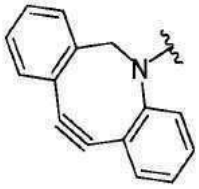
청구항 60

제58항에 있어서, L^1이 , , , , 및  (여기서 는 결합제로의 결합이다)로부터 선택되는, 화합물.

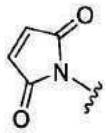
청구항 61

제2항에 있어서, RG가 , , 및 로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 화합물.

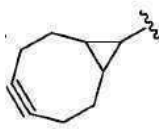
청구항 62

제2항에 있어서, RG가 인, 화합물.

청구항 63

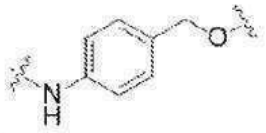
제2항에 있어서, RG가 인, 화합물.

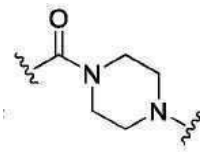
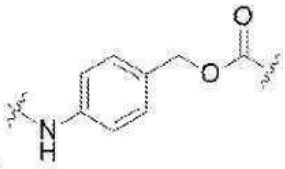
청구항 64

제2항에 있어서, RG가  인, 화합물.

청구항 65

제1항에 있어서, 하기 (a), (b), 또는 (c)인 화합물:

(a) SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-인 경우, L^3이  (여기서 -NH- 그룹은 L^2에 부착된다)이거나;

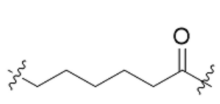
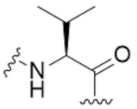
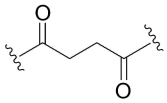
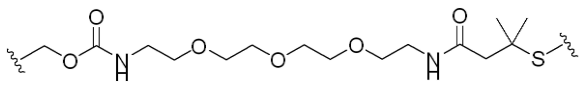
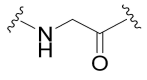
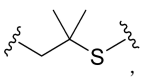
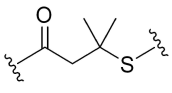
(b) SP가 -C(O)-N(C_1-$_3$-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-; -C(O)-N(C_1-$_3$-알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 -NH- 또는 -N(C_{1-6}-알킬)-이다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 -NH- 또는 -N(C_{1-6}-알킬)-이다); ; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-; -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다); 또는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-인 경우, L^3이  (여기서 -NH- 그룹은 L^2에 부착된다)이거나;

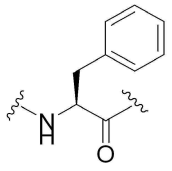
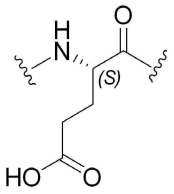
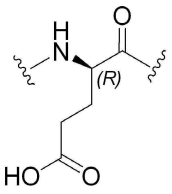
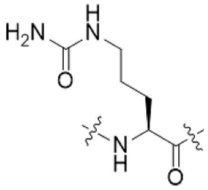
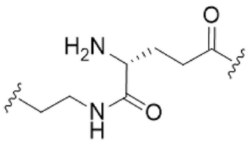
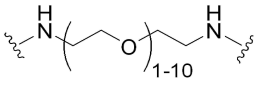
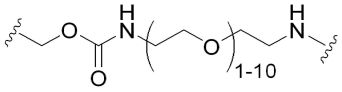
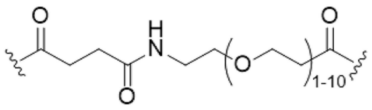
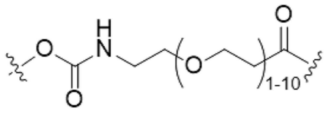
(c) L^3이 존재하지 않는다.

청구항 66

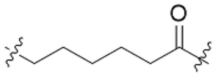
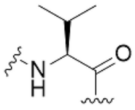
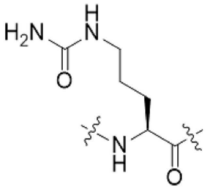
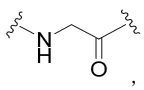
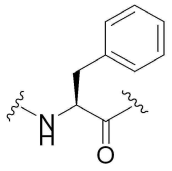
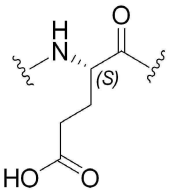
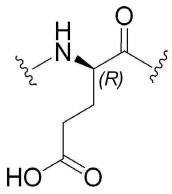
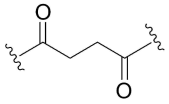
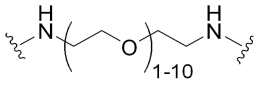
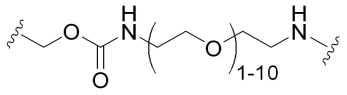
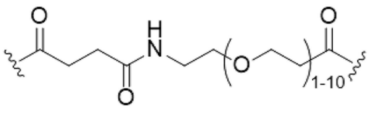
제1항에 있어서, L^2가 PEG, 디-펩타이드 잔기, 트리펩타이드 잔기, 테트라펩타이드 잔기, 펜타펩타이드 잔기, -C(O)CH_2CH_2C(O)-, 사이클로덱스트린(CD) 잔기, 또는 -$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$C(O)-, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 화합물.

청구항 67

제1항에 있어서, L^2가 , , , , , , ,

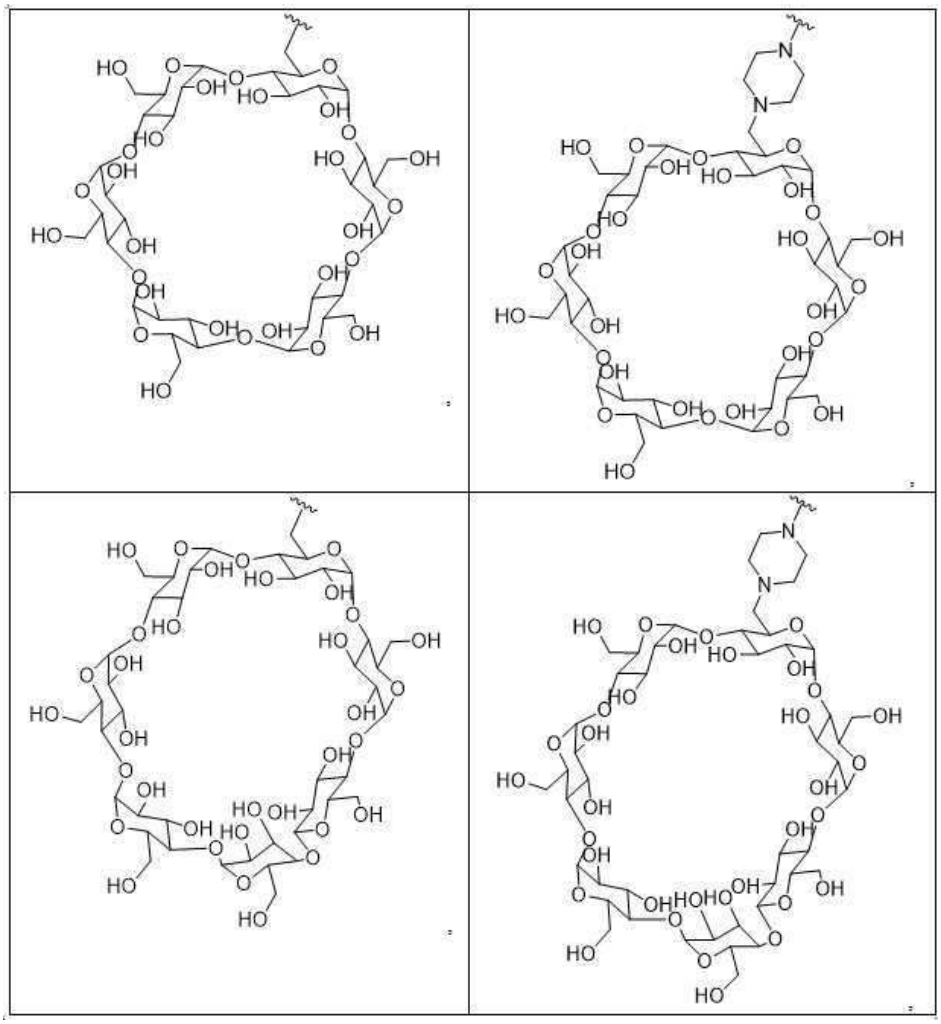

,

,

,

,

,
-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-,

,

,

,

, 또는 사이클로덱스트린 잔기(CD); 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 화합물.

청구항 68

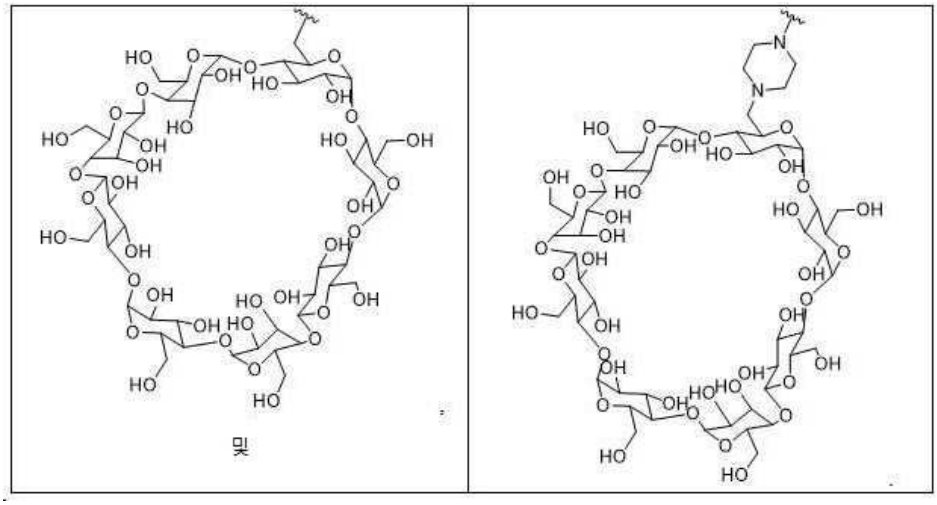
제1항에 있어서, L^2가

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 또는 CD 잔기, 또는 이의 임의의 조합을 포함하는 화합물.

청구항 69

제66항에 있어서, CD가 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물:

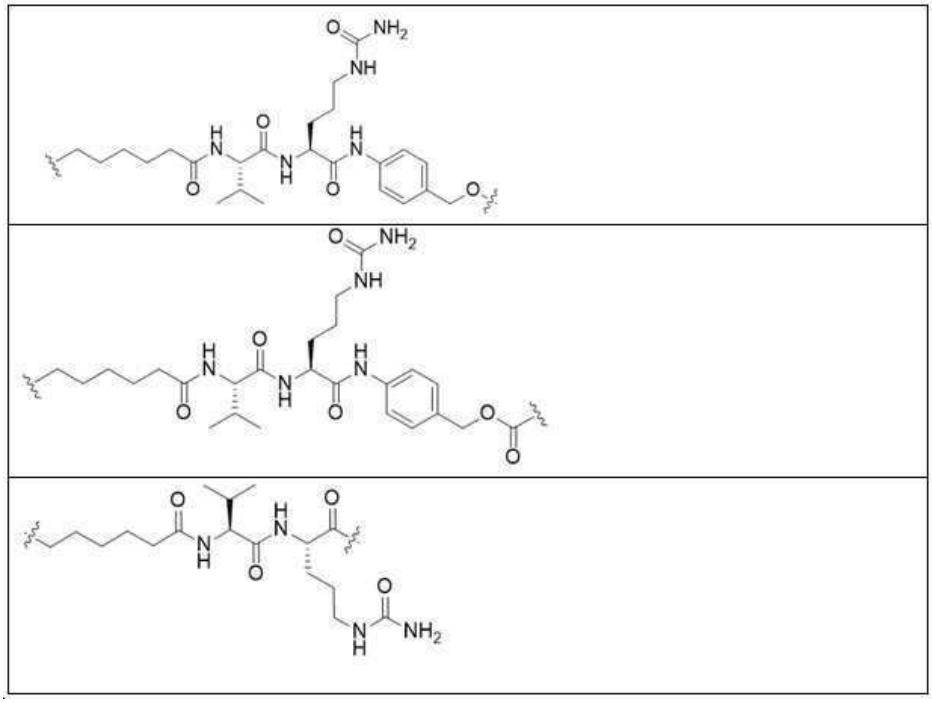


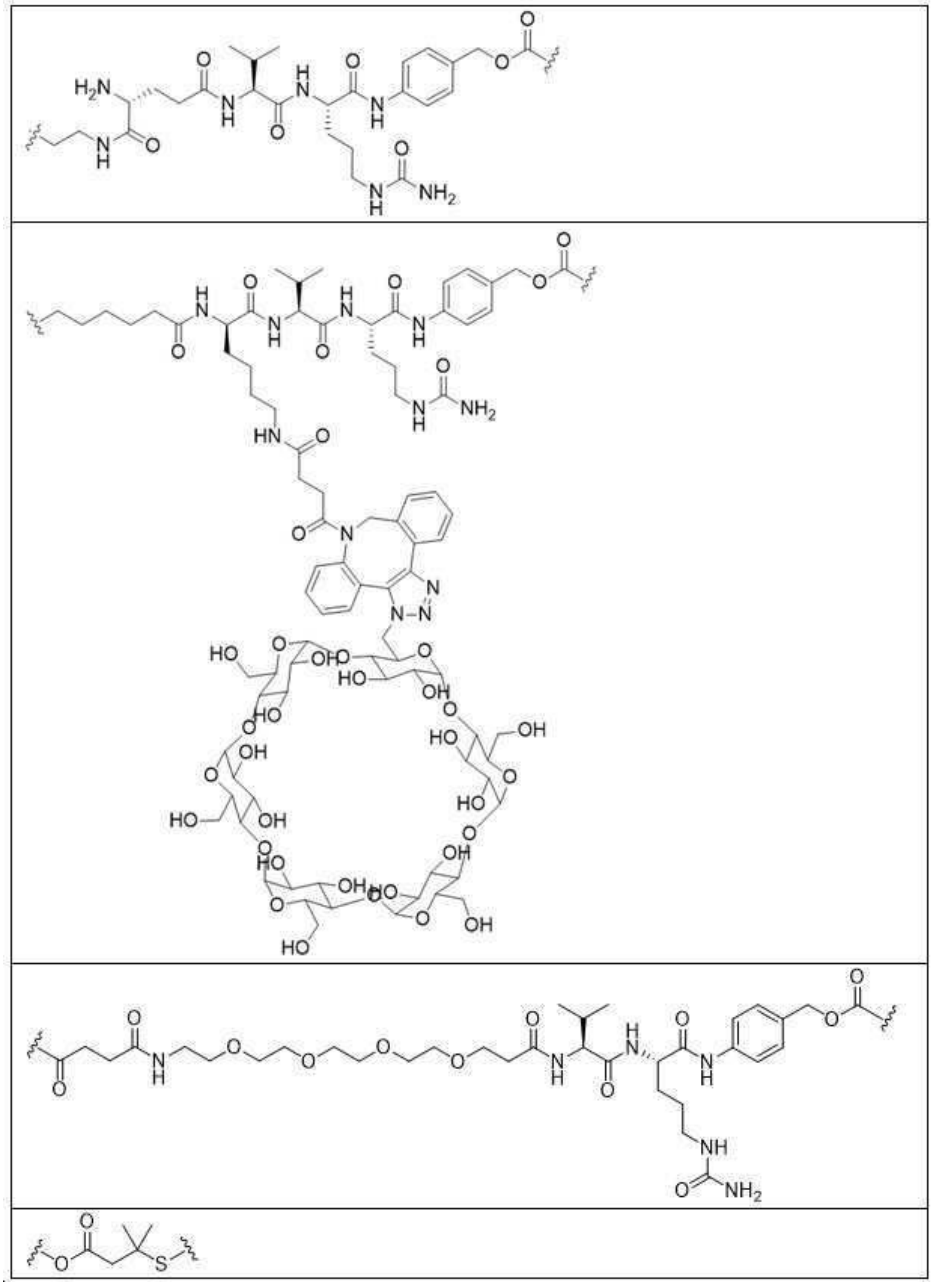
및

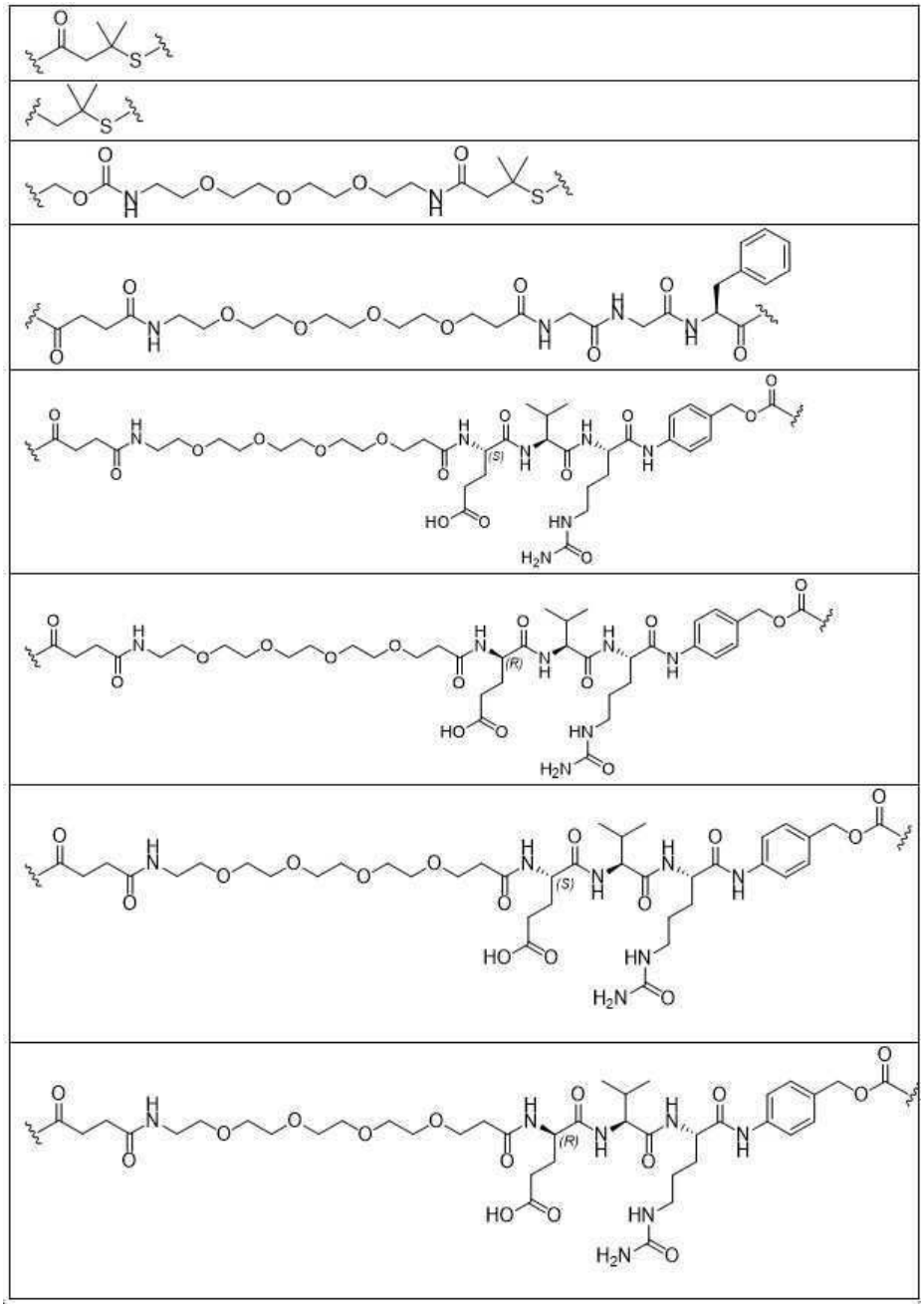


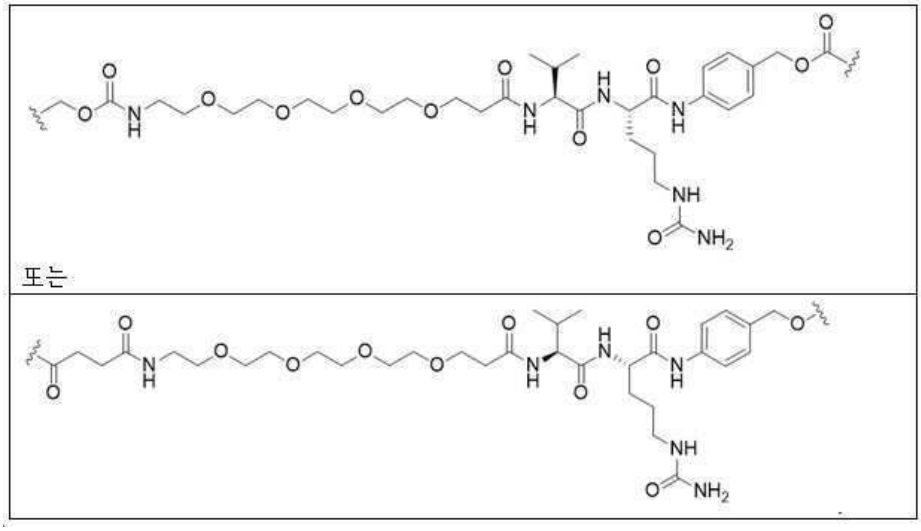
청구항 70

제1항에 있어서, L이 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고; 여기서 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$가 다음을 포함하는 화합물:





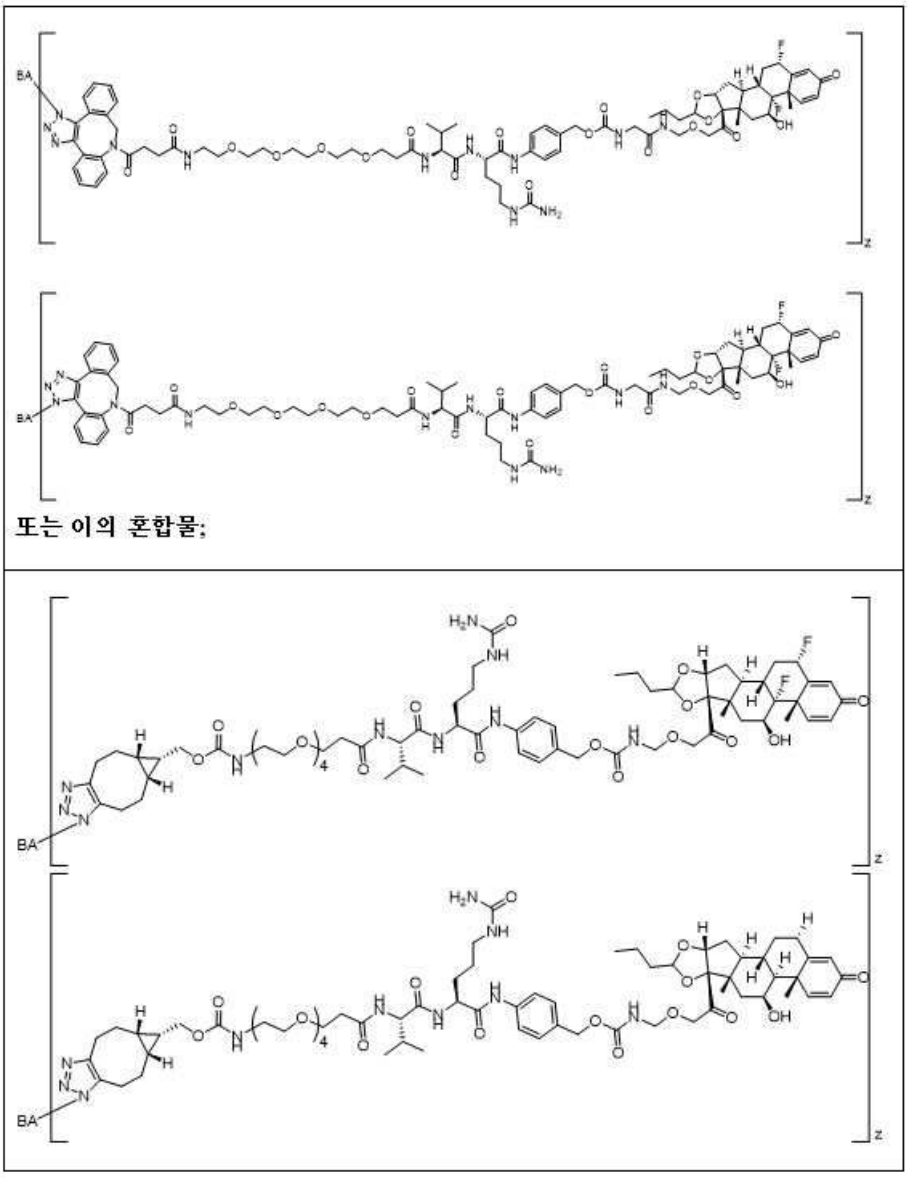


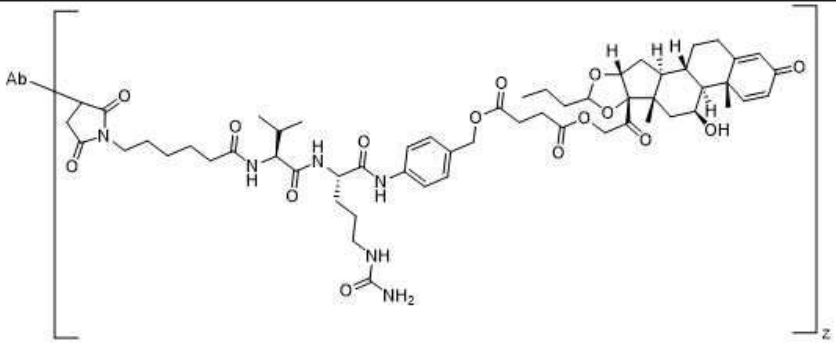


또는

청구항 71

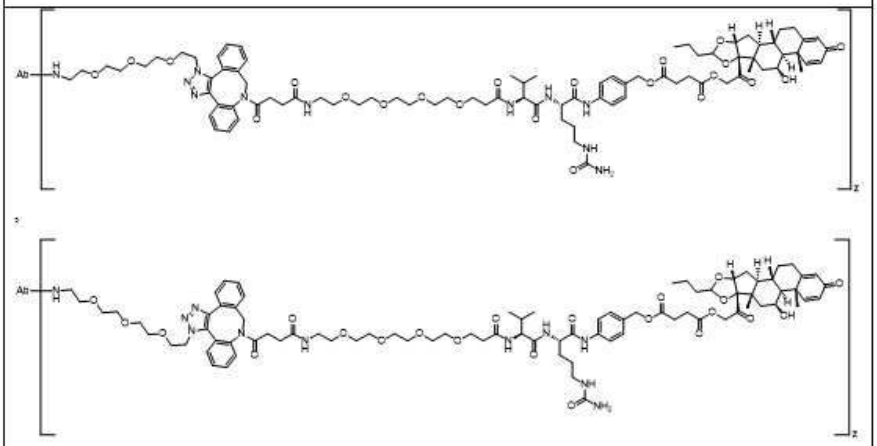
제1항에 있어서, 화합물이



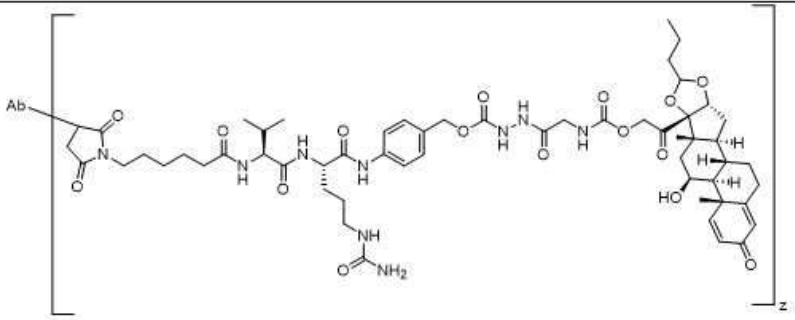


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;

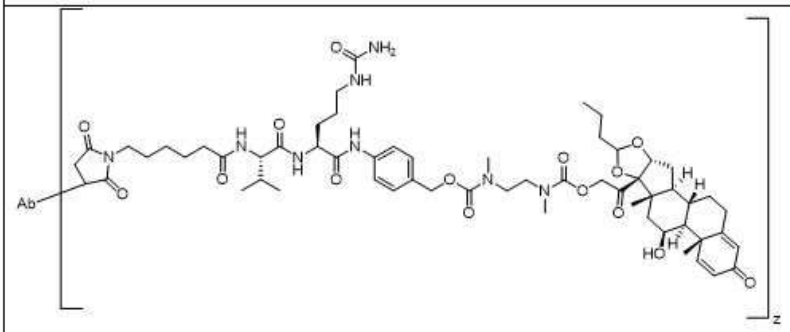


또는 이의 혼합물;



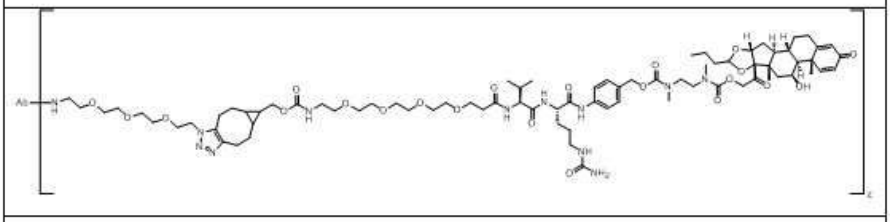
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

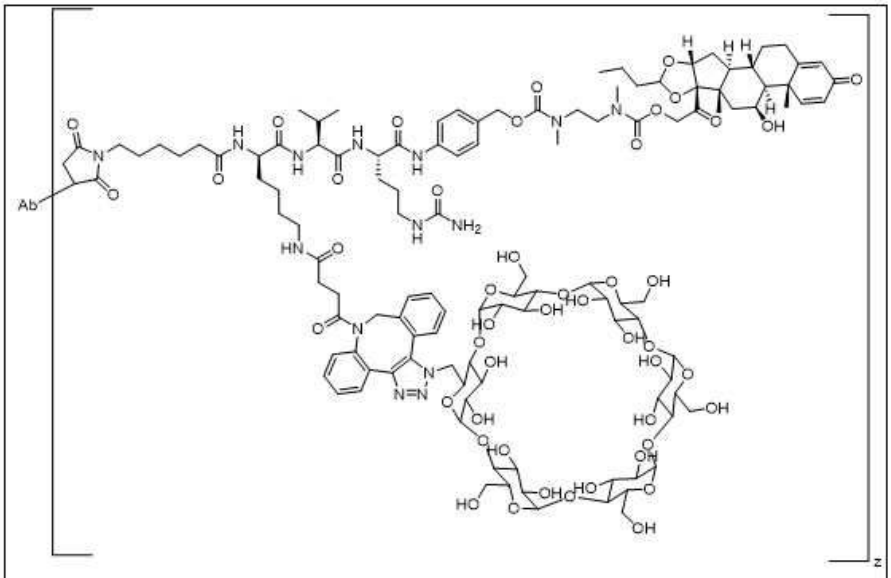
또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;



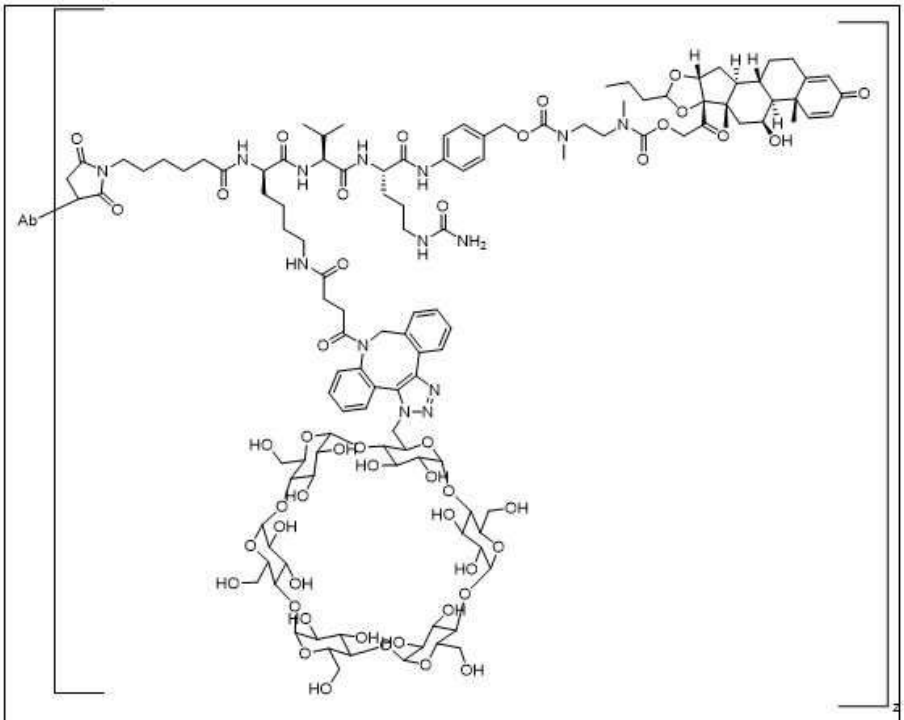
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;



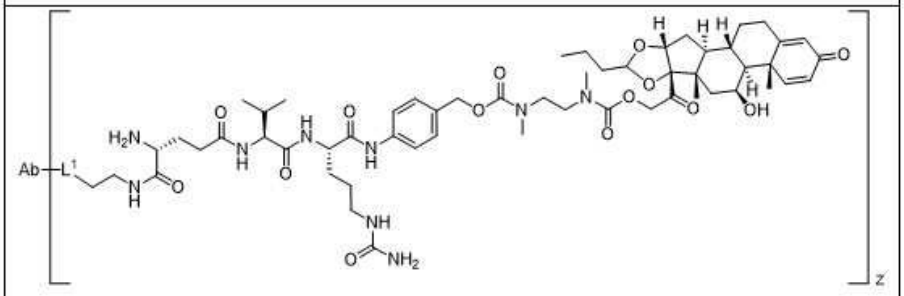


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

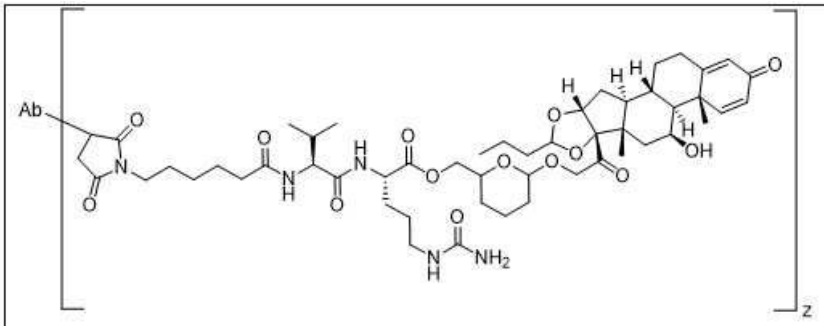


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

또는 이의 혼합물;

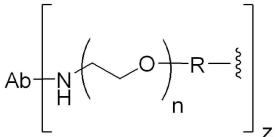


여기서 $\mathbf{L^1}$ 은 트리아졸 모이어티를 포함하는 반응성 그룹 잔기이다;



여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;



이고, 여기서 BA가 다음 구조식 를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편을 포함하며 여기서 Ab는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적 항체이고; R은 C_{2-4}-알킬렌이며; n은 2 내지

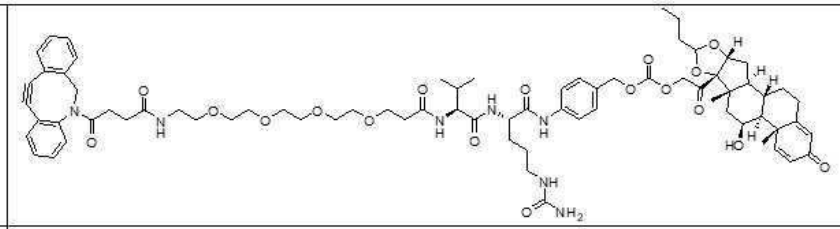
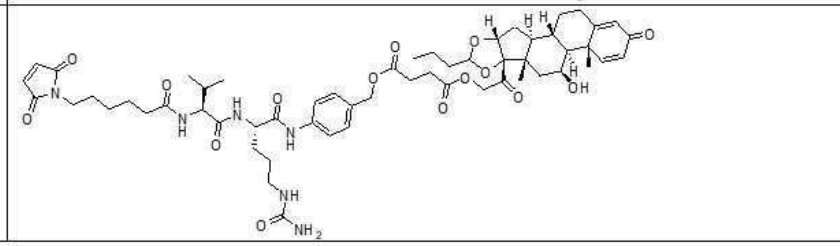
4(경계값 포함)로부터 선택된 정수인 화합물.

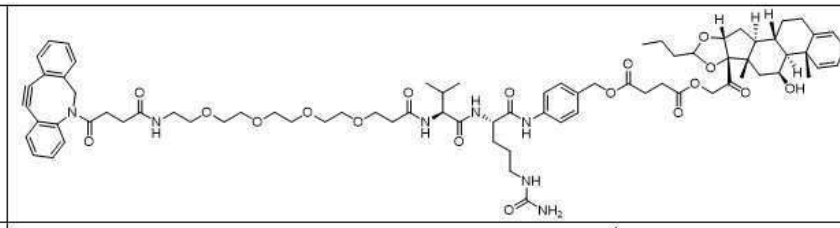
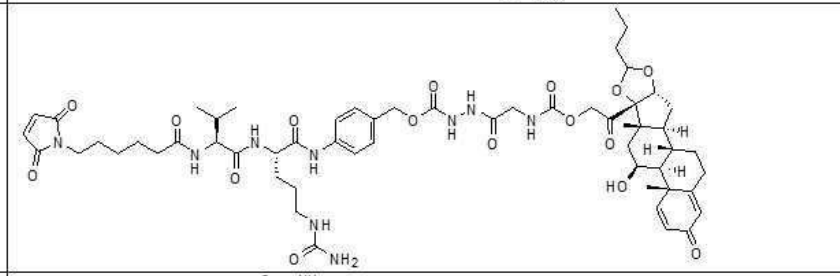
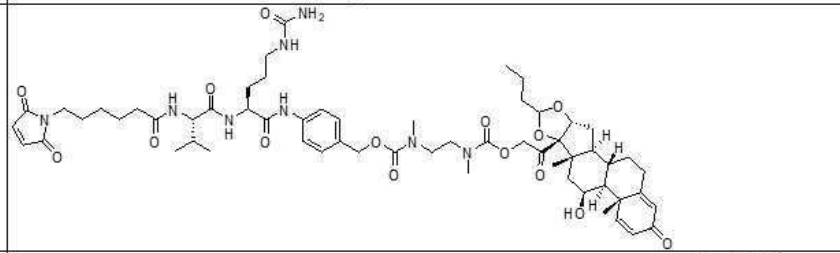
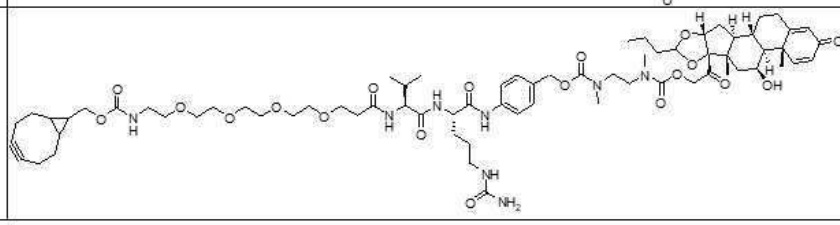
청구항 72

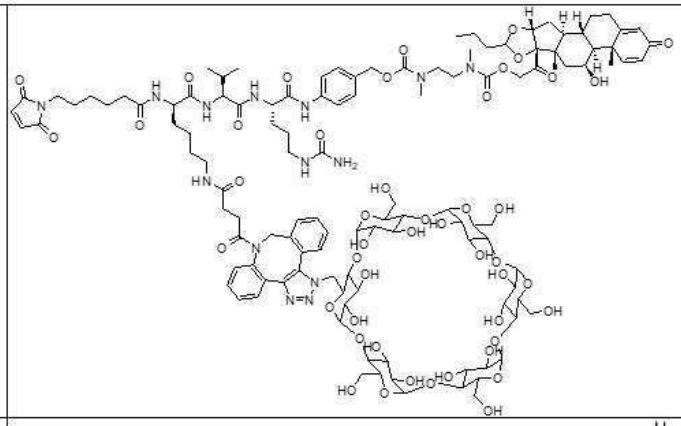
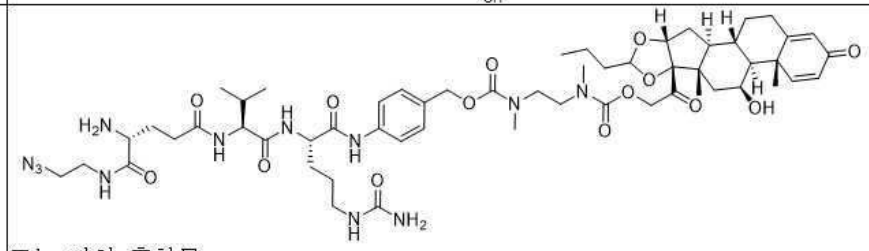
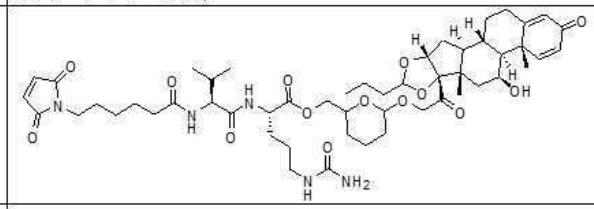
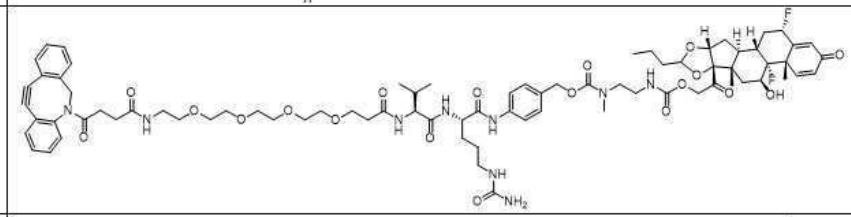
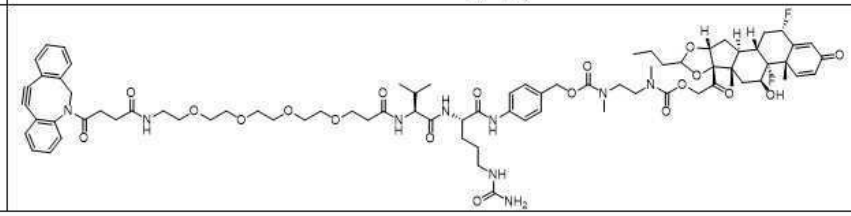
제71항에 있어서, Ab가 대식세포 스캐빈저 수용체 1(MSR1)에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

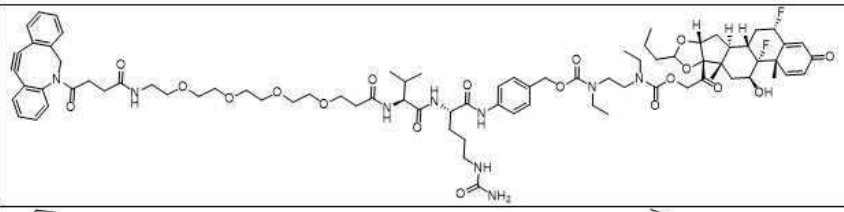
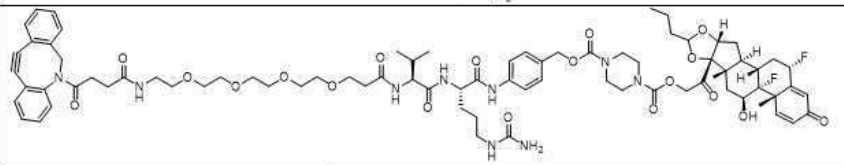
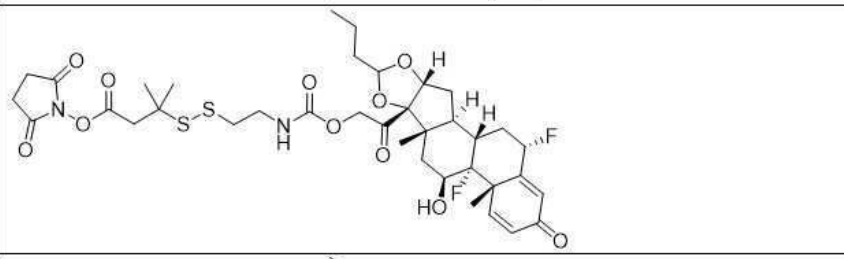
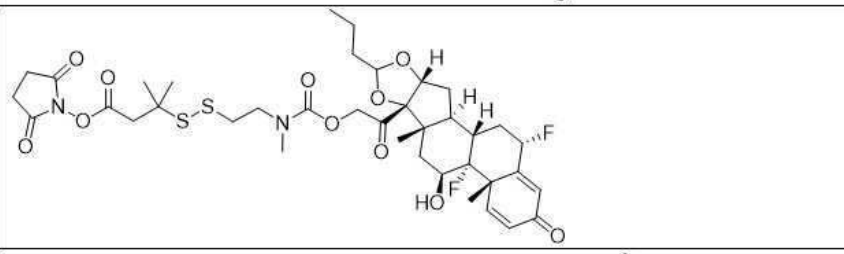
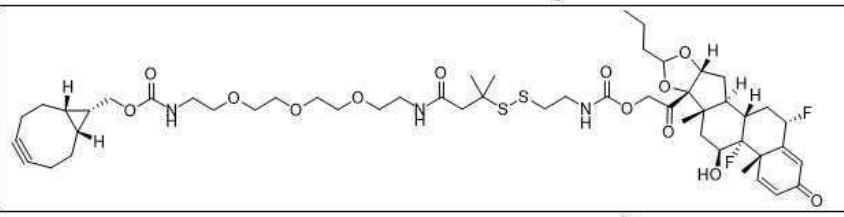
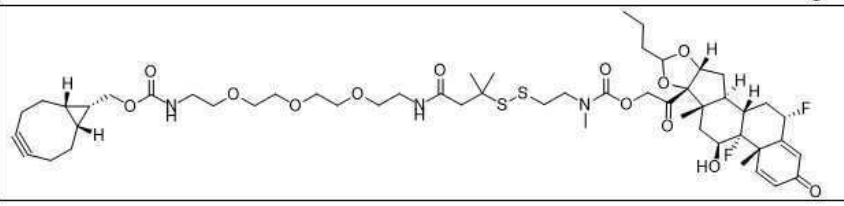
청구항 73

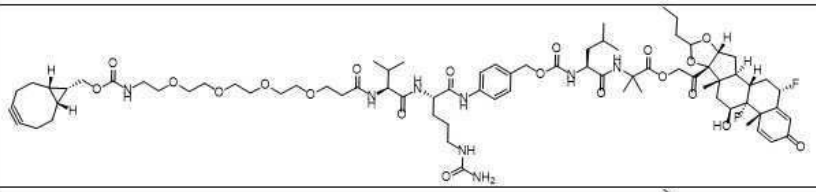
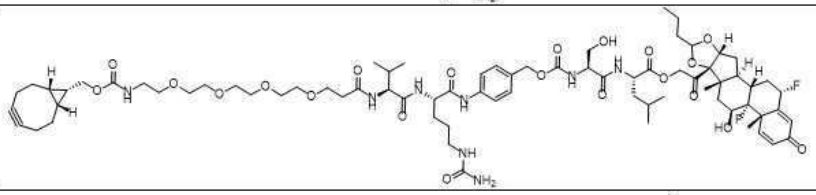
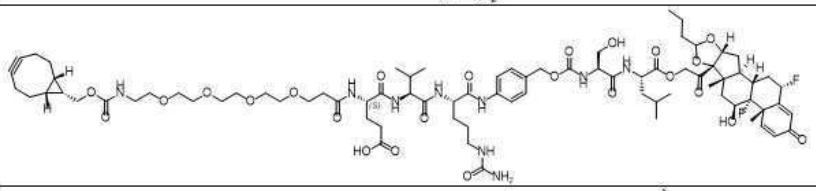
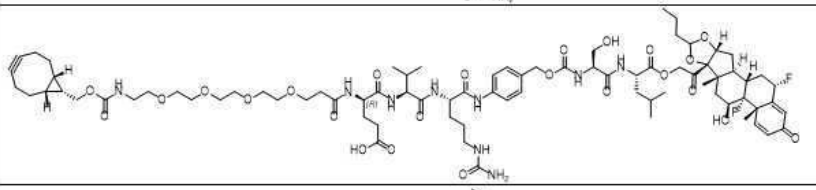
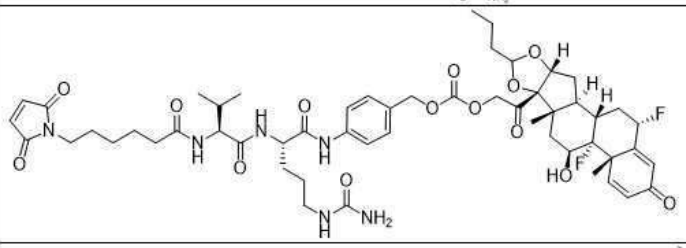
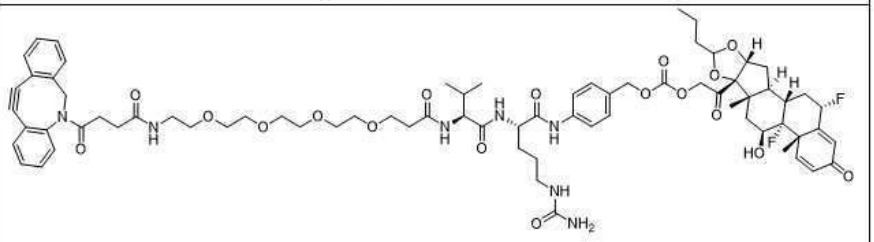
다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물:

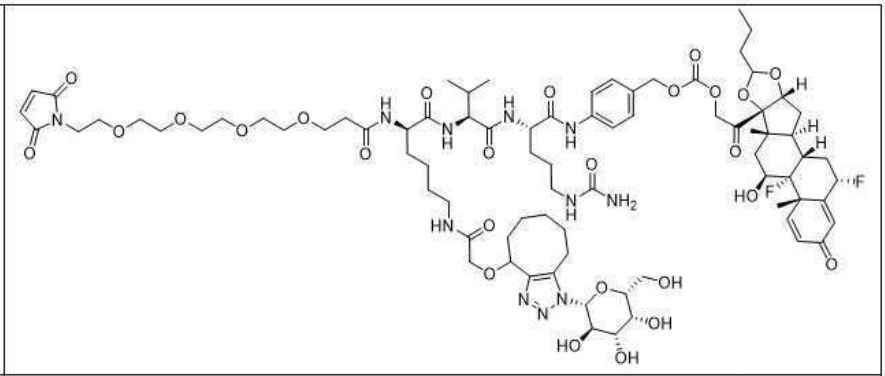
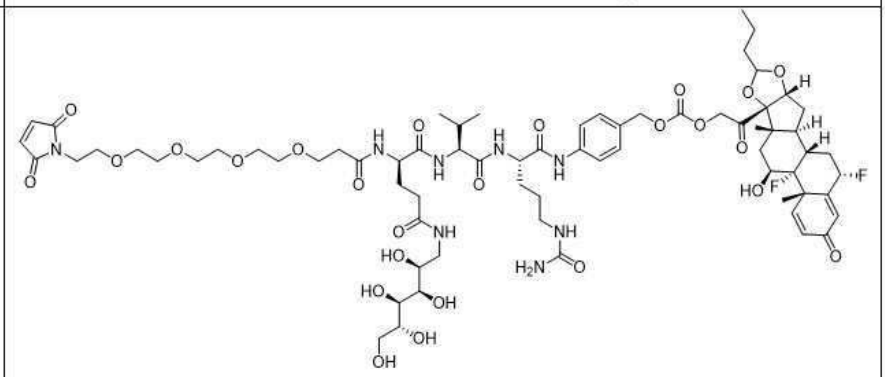
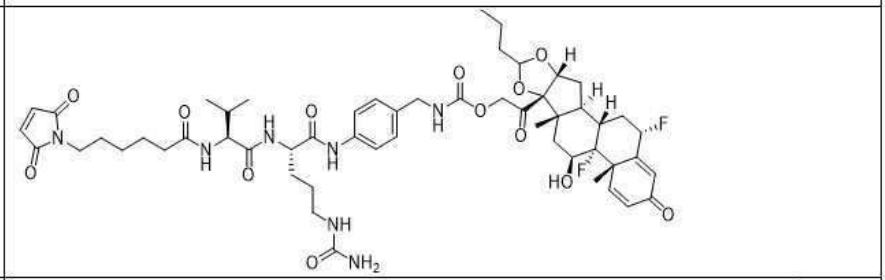
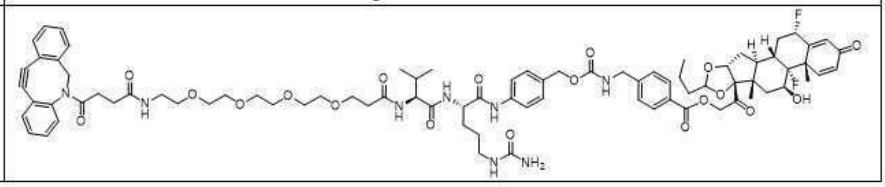
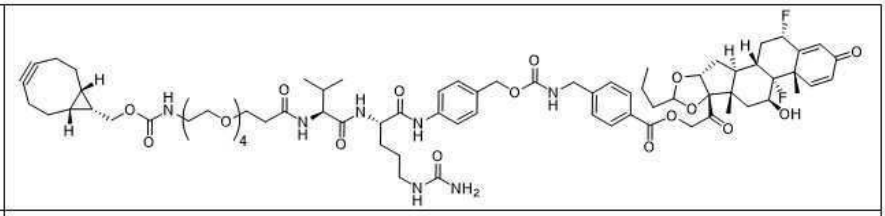
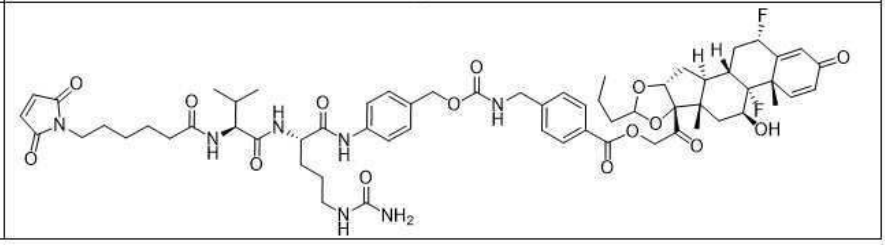
2b	
2f	

2g	
2j	
2k	
2l	

2m	
2n	 또는 이의 혼합물;
2q	
LP1	
LP2	

LP3	
LP4	
LP5	
LP6	
LP7	
LP8	

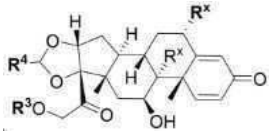
LP12	
LP13	
LP20	
LP21	
LP24	
LP25	

LP26	
LP27	
LP28	
LP29	
LP30	
LP31	

청구항 74

화학식 (I)의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:

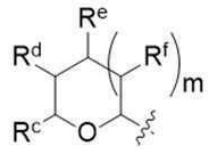
[화학식 I]

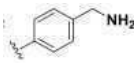


상기 화학식 (I)에서:

R^4는 C_{1-6}-알킬이며; 하기 a) 또는 b)이고:

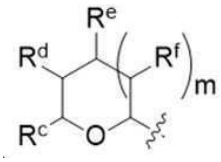
a) R^x는 둘 다 수소이고;

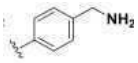
R^3은 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; -C(O)R^Z; -CH_2NH_2; 또는  이고;

R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다);  ; 또는 N$R^{15}R^{15a}$이며;

R^{15}는 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이거나;

b) R^x는 둘 다 플루오로이고;

R^3은 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; -C(O)R^Z; -CH_2NH_2; 또는  이며;

R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다);  ; 또는 N$R^{16}R^{16a}$이고;

R^{16}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고 R^{16a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH_2, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH(C_{1-6}-알킬),  , 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이며;

각각의 R^{50}, R^{50a}, 및 R^{50b}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 -CH_2OR^g이고 다른 것들은 독립적으로 수소, -OH, 하이드록시-C_{1-6}-알킬, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^g(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(C_{1-6}-알킬)이다)이거나; R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시-C_{1-6}-알킬이고 다른 것들은 수소이며;

m은 0 또는 1이다.

청구항 75

제74항에 있어서, R^4가 C_{1-6}-알킬인 화합물.

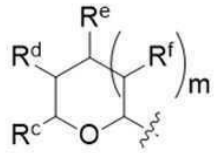
청구항 76

제74항에 있어서, R^4가 (*R*)-구성인 화합물.

청구항 77

제74항에 있어서,

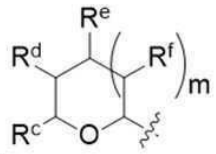
a) R^x는 둘 다 수소이고;

R^3은 -C(O)R^Z; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; 또는  이고;

R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); 또는 N$R^{15}R^{15a}$이며;

R^{15}는 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)NHNH_2이거나;

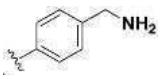
b) R^x는 둘 다 플루오로이고;

R^3은 -C(O)R^Z; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; 또는  이며;

R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); 또는 N$R^{16}R^{16a}$이고;

R^{16}은 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고 R^{16a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH_2, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH(C_{1-6}-알킬), , 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)NHNH_2인 화합물.

청구항 78

제74항에 있어서, R^3이 -C(O)R^Z이고 R^Z가  또는 -CH_2NH_2인 화합물.

청구항 79

제74항에 있어서, R^3이 -C(O)R^Z인 화합물.

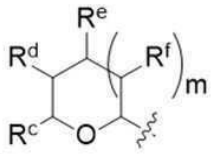
청구항 80

제79항에 있어서, R^Z가 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH인 화합물.

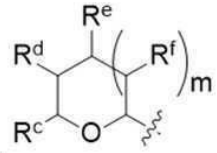
청구항 81

제79항에 있어서, R^Z가 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌이 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환되는 화합물.

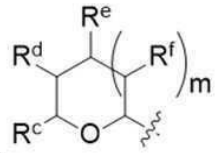
청구항 82

제74항에 있어서, R^3이  이고 여기서 m이 1인 화합물.

청구항 83

제74항에 있어서, R^3이  이고, m이 1이고, R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나가 $-CH_2OR^g$이며 다른 것들이 독립적으로 수소, -OH, 또는 하이드록시-C_{1-6}-알킬인 화합물.

청구항 84

제74항에 있어서, R^3이  이고, m이 1이고, R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나가 하이드록시-C_{1-6}-알킬이고 다른 것들이 수소인 화합물.

청구항 85

제74항에 있어서, R^3이 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$인 화합물.

청구항 86

제74항에 있어서, R^x가 둘 다 수소인 화합물.

청구항 87

제74항에 있어서, R^x가 둘 다 플루오로인 화합물.

청구항 88

제74항에 있어서, R^x가 둘 다 수소이고, R^3이 $-C(O)R^Z$이며 R^Z가 $NR^{15}R^{15a}$인 화합물.

청구항 89

제88항에 있어서, R^{15}가 수소인 화합물.

청구항 90

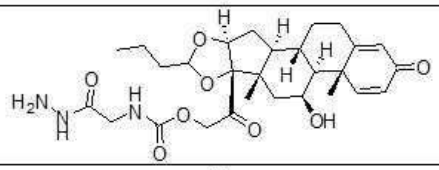
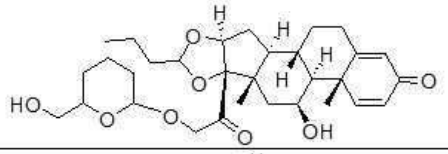
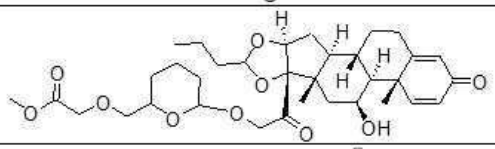
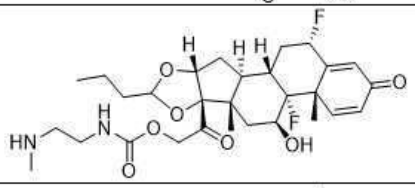
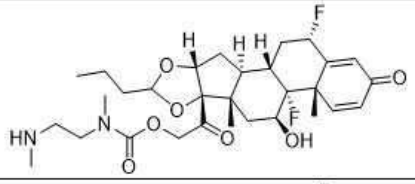
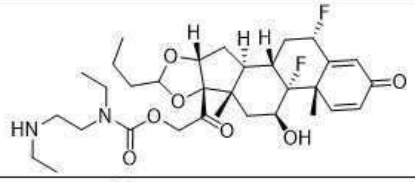
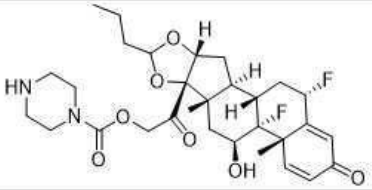
제74항에 있어서, R^x가 둘 다 플루오로이고, R^3이 $-C(O)R^Z$이며, R^Z가 $NR^{16}R^{16a}$인 화합물.

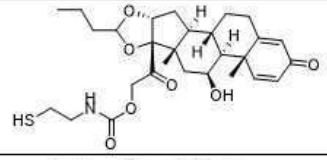
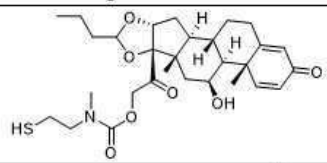
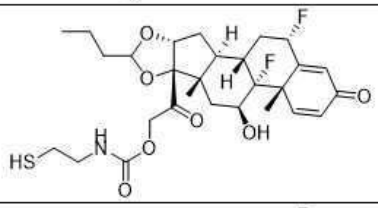
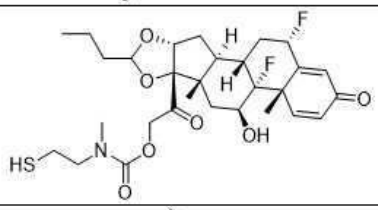
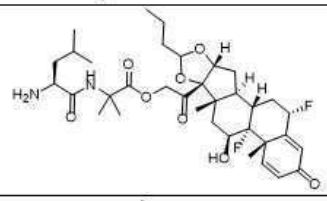
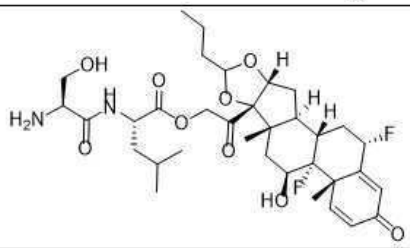
청구항 91

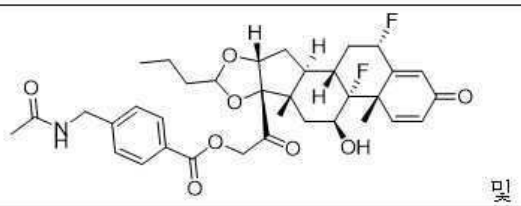
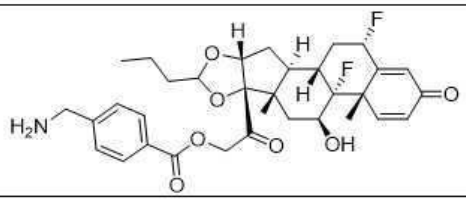
제90항에 있어서, R^{16}이 수소인 화합물.

청구항 92

다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:

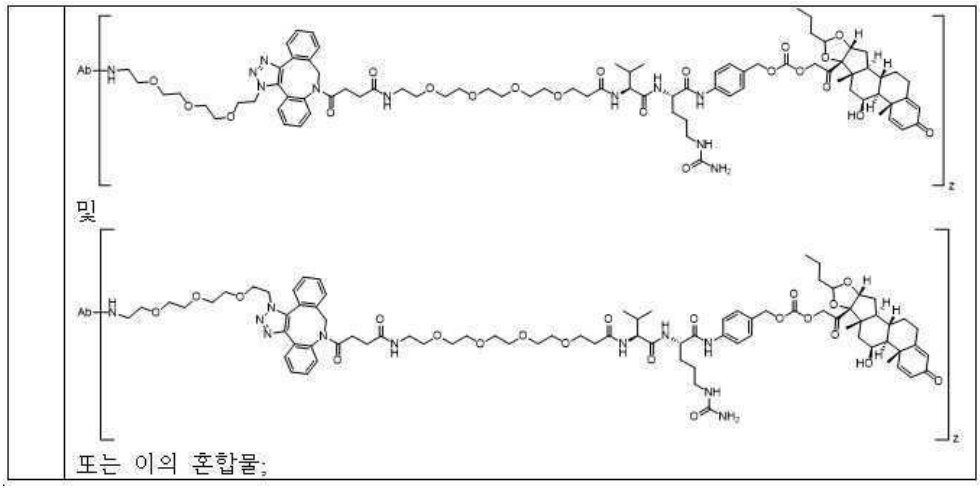
1e	
1g	
1h	
101a	
101b	
101c	
101d	

102c	
102d	
102e	
102f	
104a	
104b	

105a	 및
105b	

청구항 93

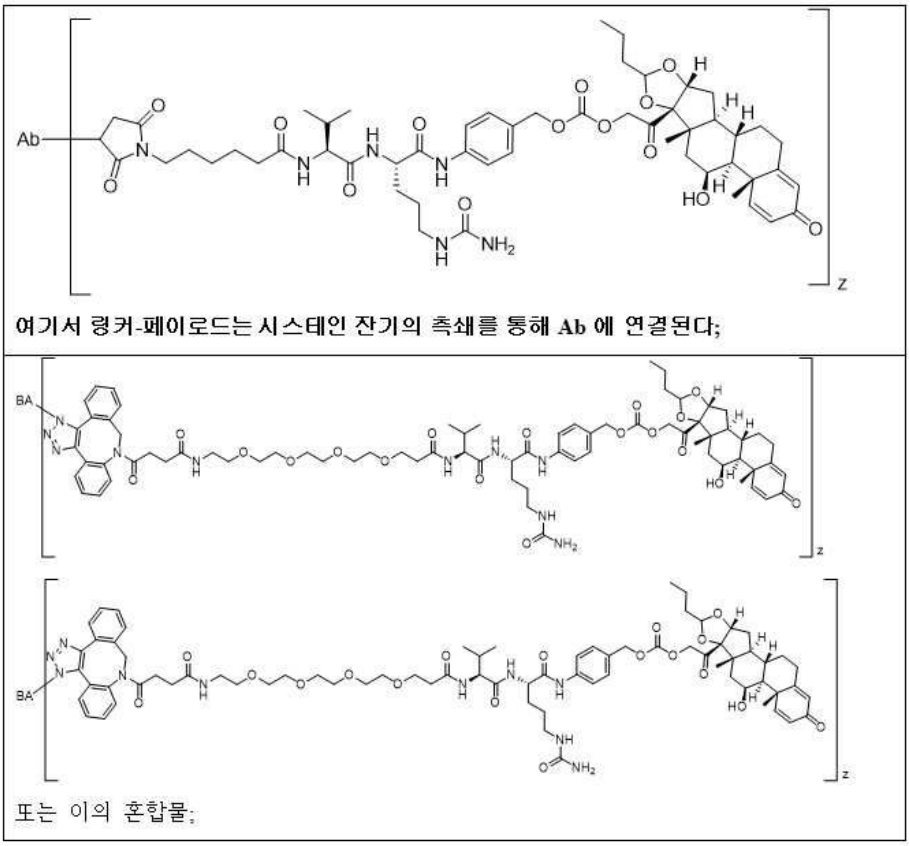
다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:

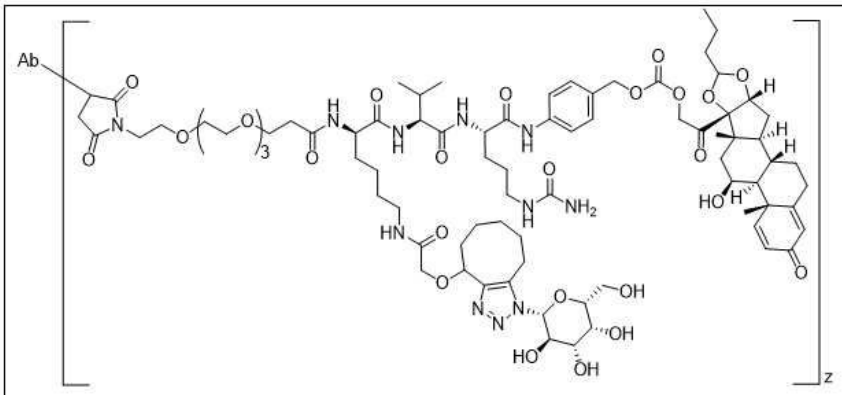


여기서 Ab는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적 항체이다.

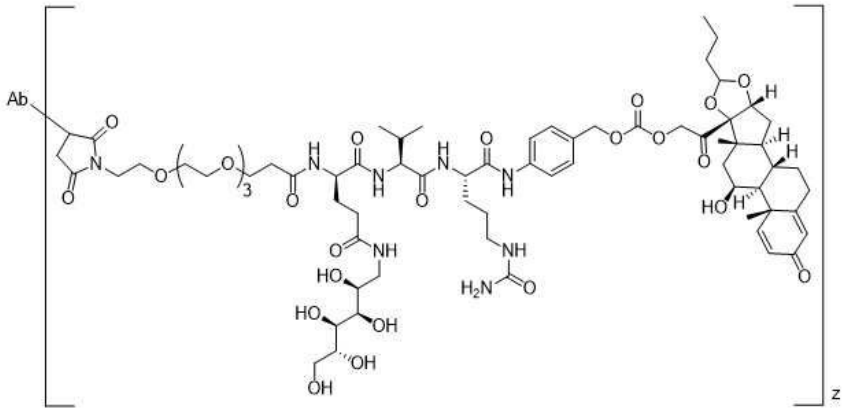
청구항 94

다음 화학식 중 하나에 따른 화합물:

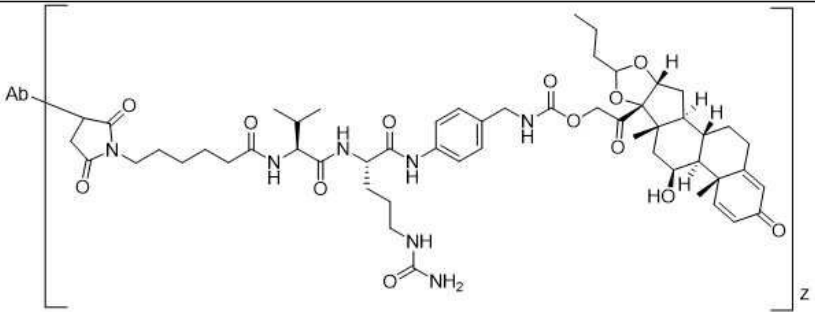




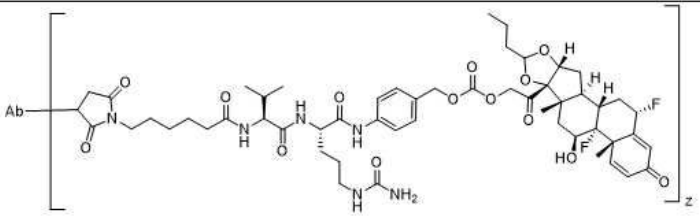
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



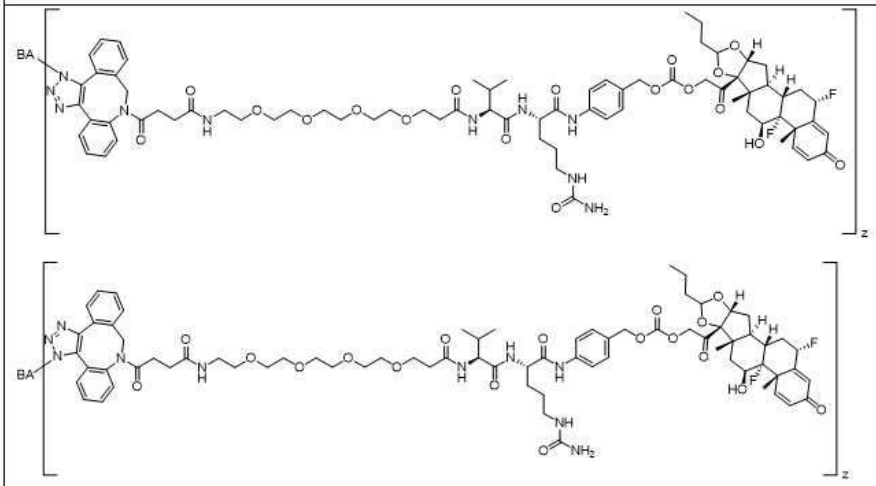
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



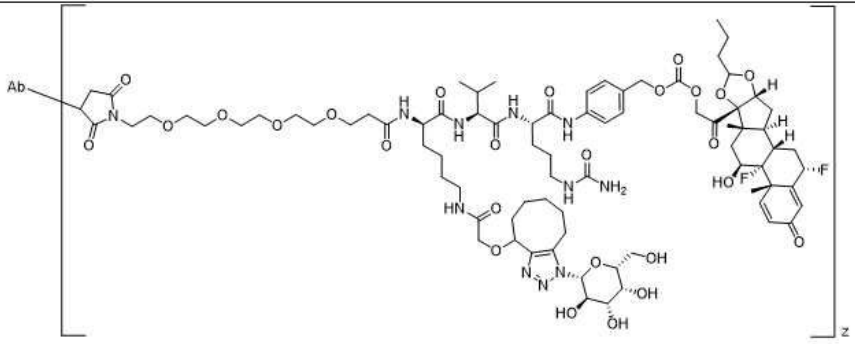
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



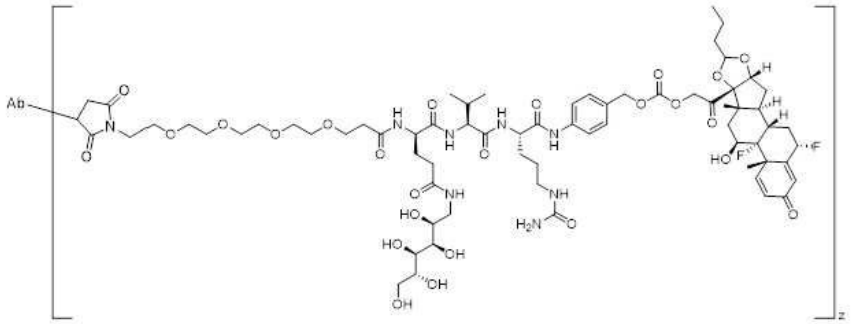
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



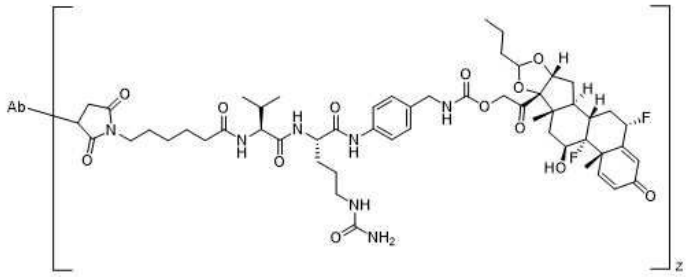
또는 이의 혼합물;



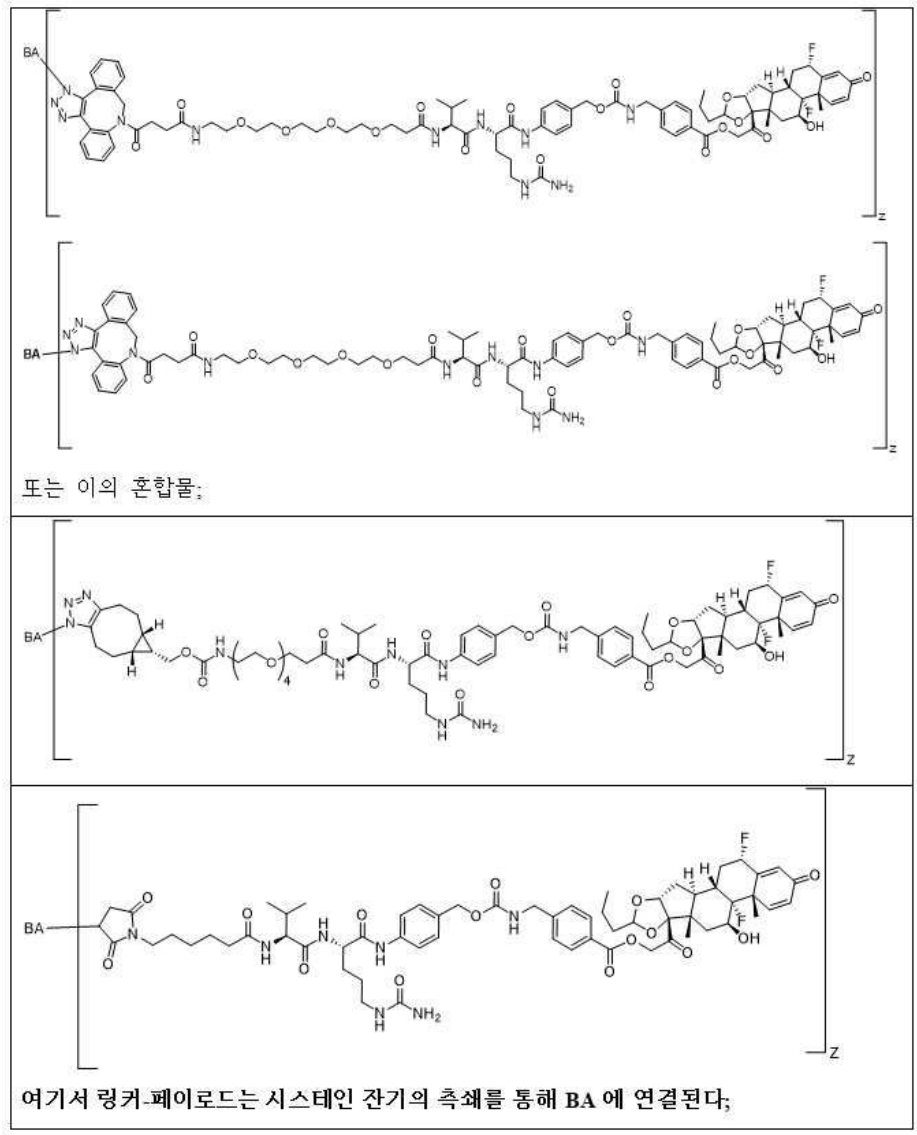
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

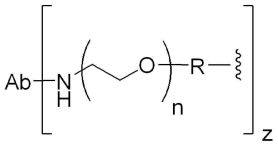


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;



또는 이의 혼합물;

여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 BA 에 연결된다;



여기서 **BA**는 다음 구조식 를 갖는 항체 또는 항원 결합 단편이고, 여기서 **Ab**는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적 항체이고; **R**은 C_{2-4}-알킬렌이며; **n**은 2 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다.

청구항 95

제93항에 있어서, **Ab** 또는 **BA**가 대식세포 스캐빈저 수용체 1(MSR1)에 결합하는 항체 또는 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 96

제1항의 화합물을 포함하는, 글루코코르티코이드 수용체 신호전달과 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

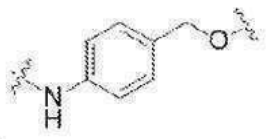
청구항 97

제96항에 있어서, 상기 질환, 장애, 또는 상태가 염증 질환, 장애, 또는 상태인 약제학적 조성물.

청구항 98

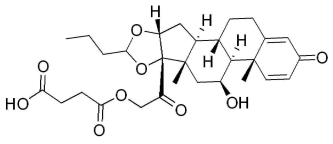
제96항에 있어서, 상기 화합물의 접합되지 않은 스테로이드 페이로드(payload)의 투여와 관련된 부작용이 감소되는 약제학적 조성물.

청구항 99

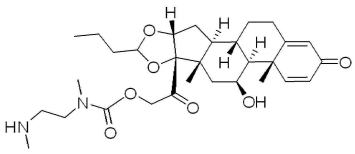
제1항에 있어서, SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-이며; L^3이  (여기서 -NH- 그룹은 L^2에 부착된다)인 화합물.

청구항 100

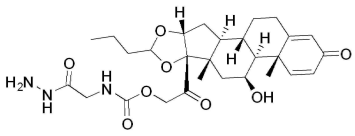
다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:



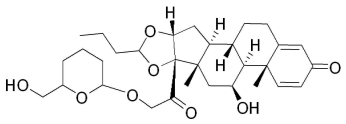
1c



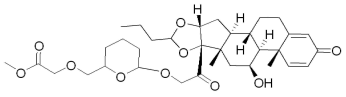
1d



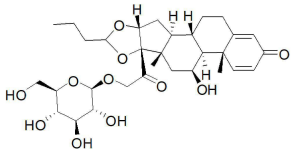
1e



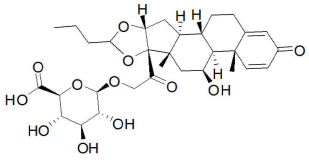
1g



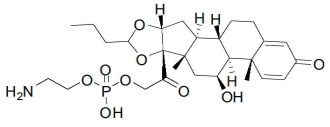
1h



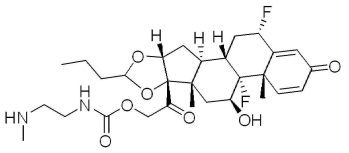
1i



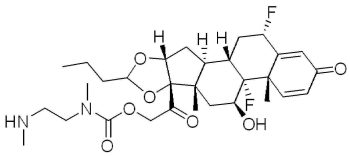
1j



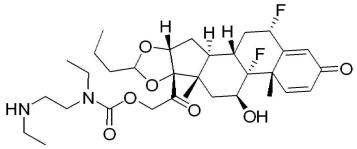
1k



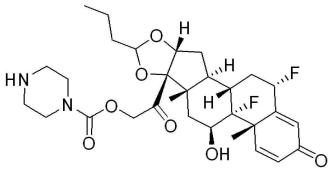
101a



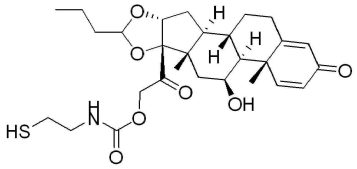
101b



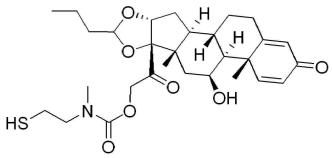
101c



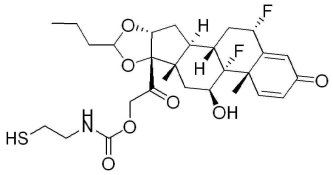
101d



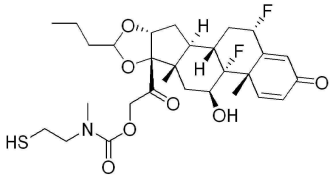
102c



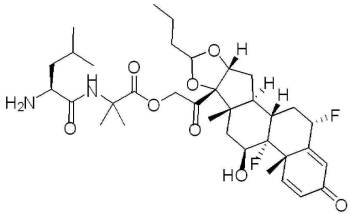
102d



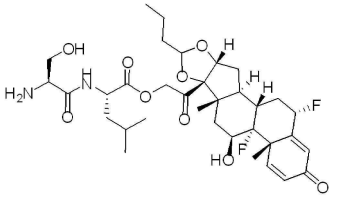
102e



102f



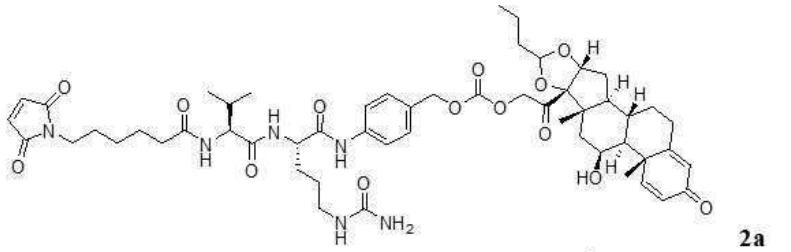
104a 및



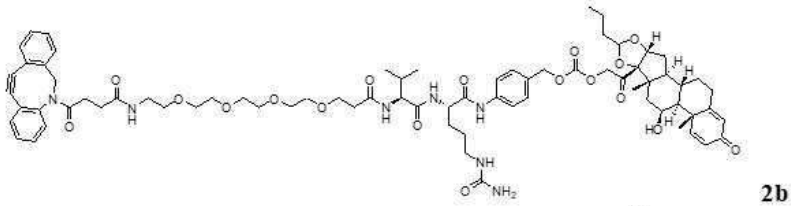
104b.

청구항 101

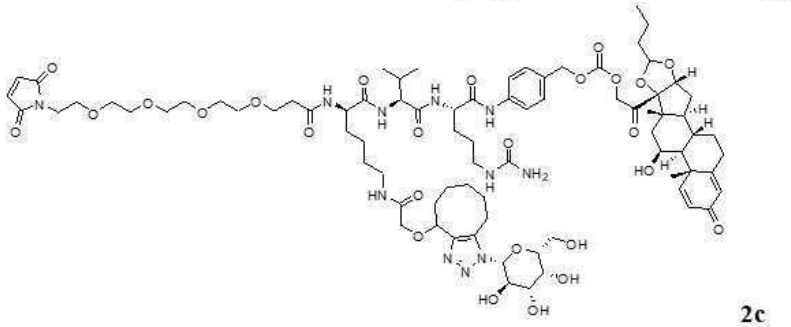
다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체:



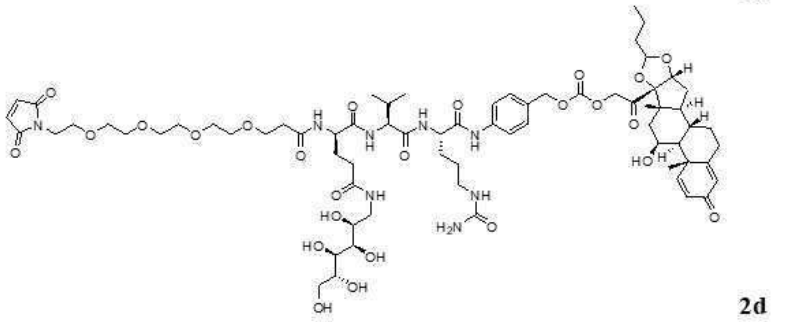
2a



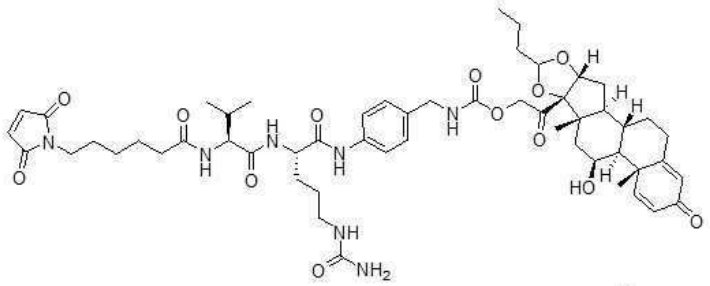
2b



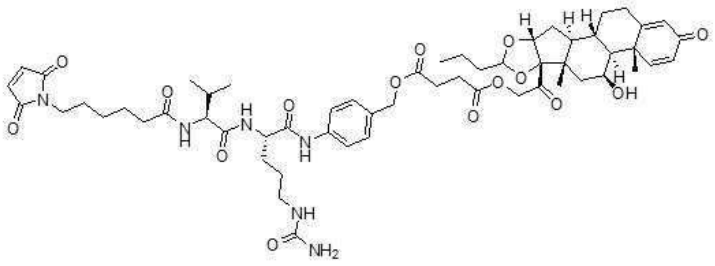
2c



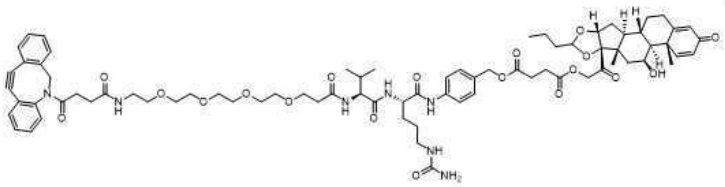
2d



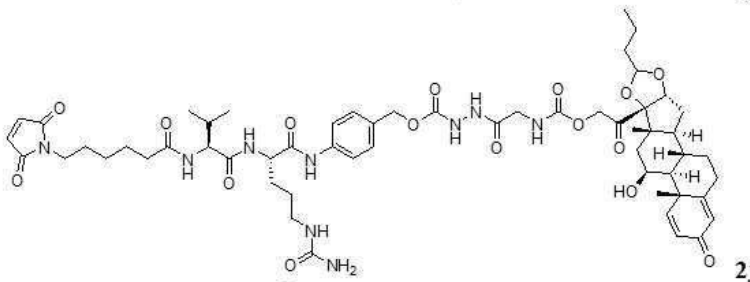
2e



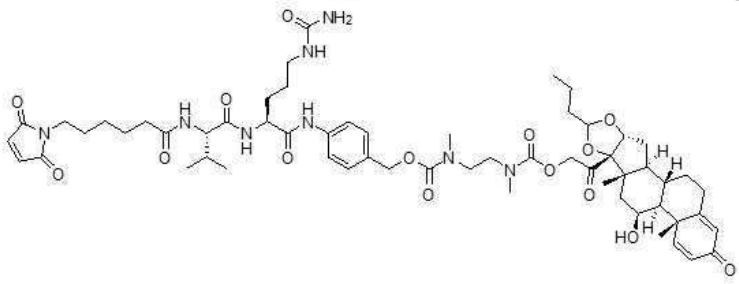
2f



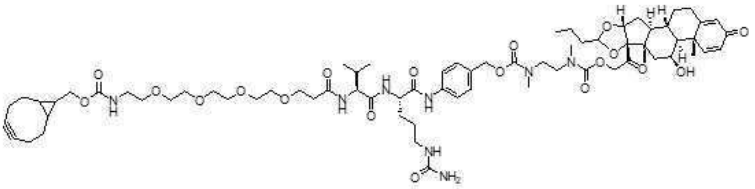
2g



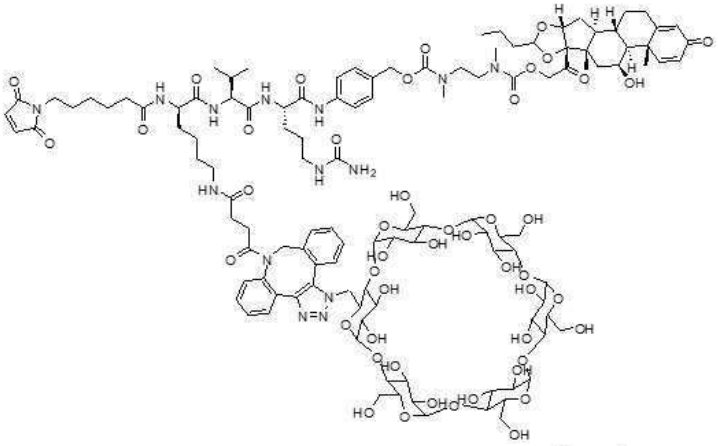
2j



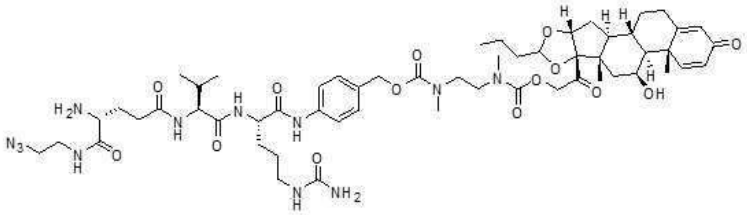
2k



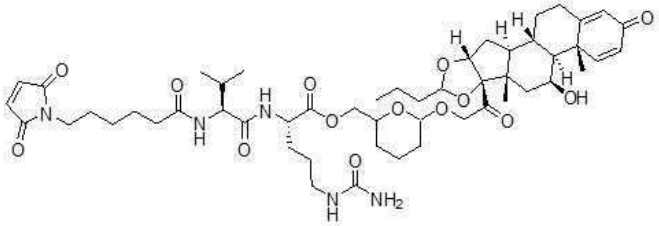
2l



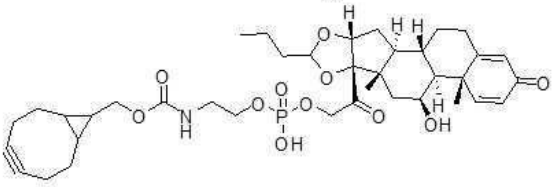
2m



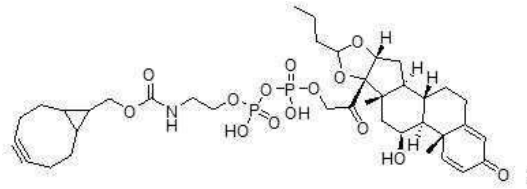
2n



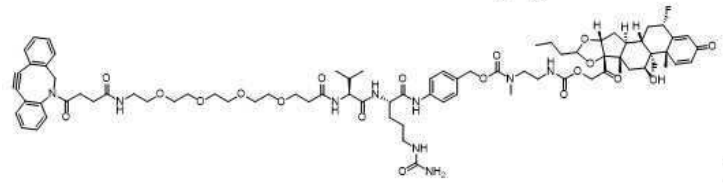
2q



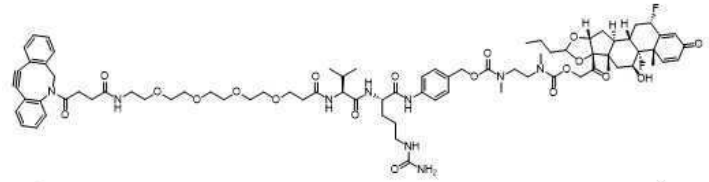
2r



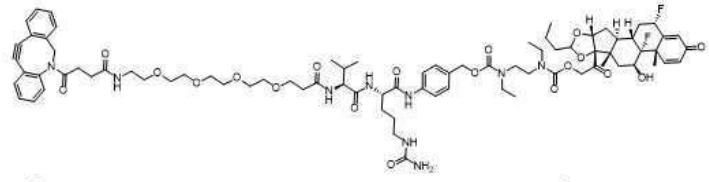
2s



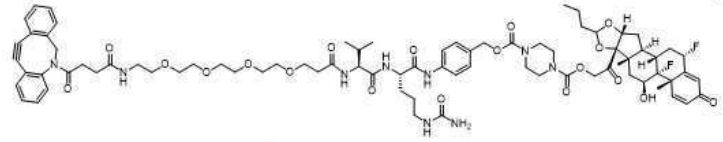
LP1



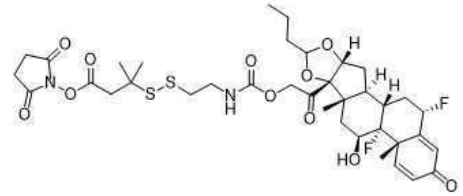
LP2



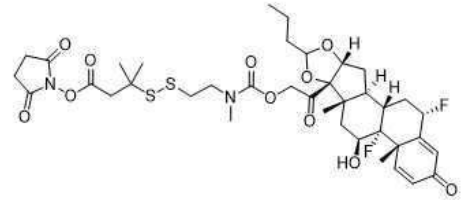
LP3



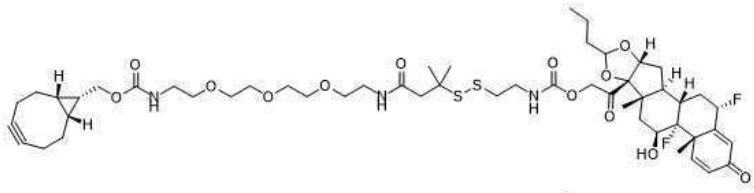
LP4



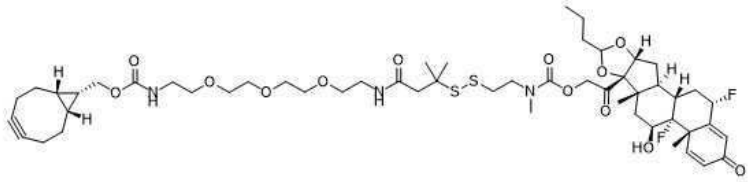
LP5



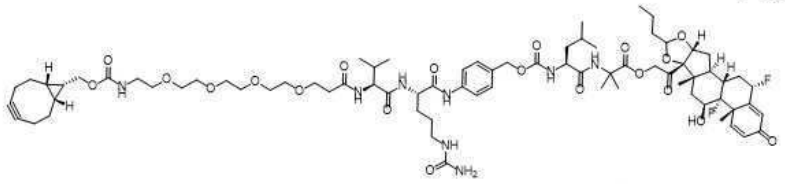
LP6



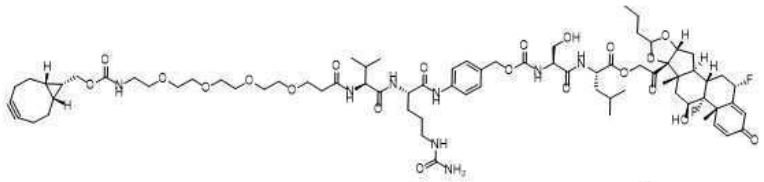
LP7



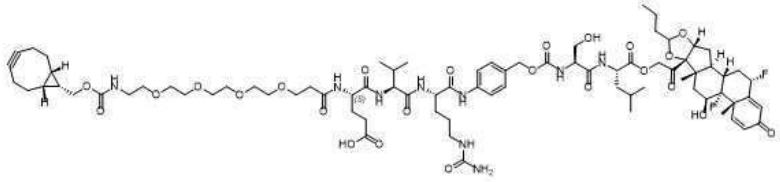
LP8



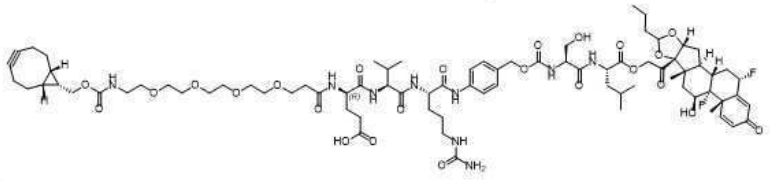
LP12



LP13



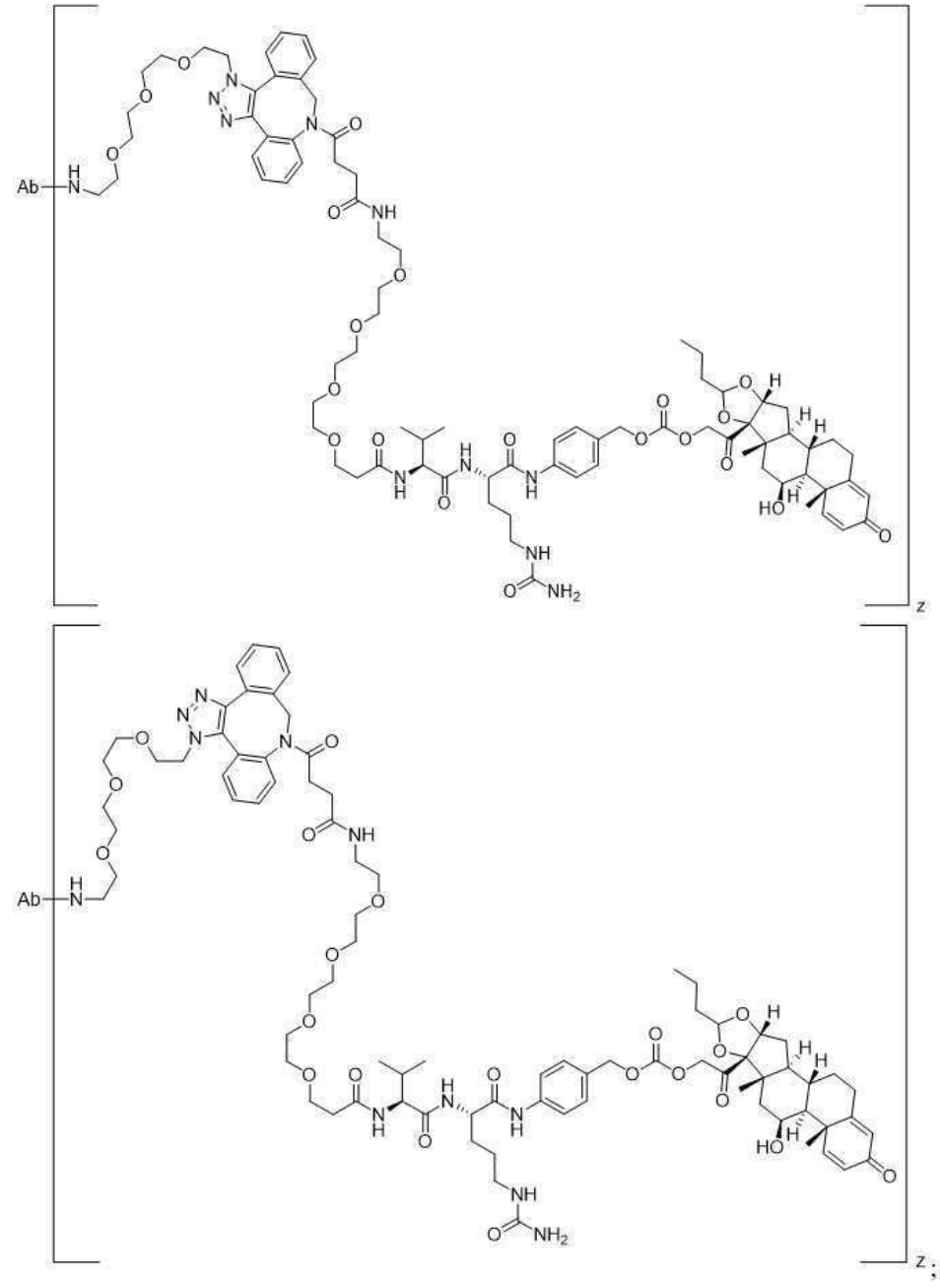
LP20 및

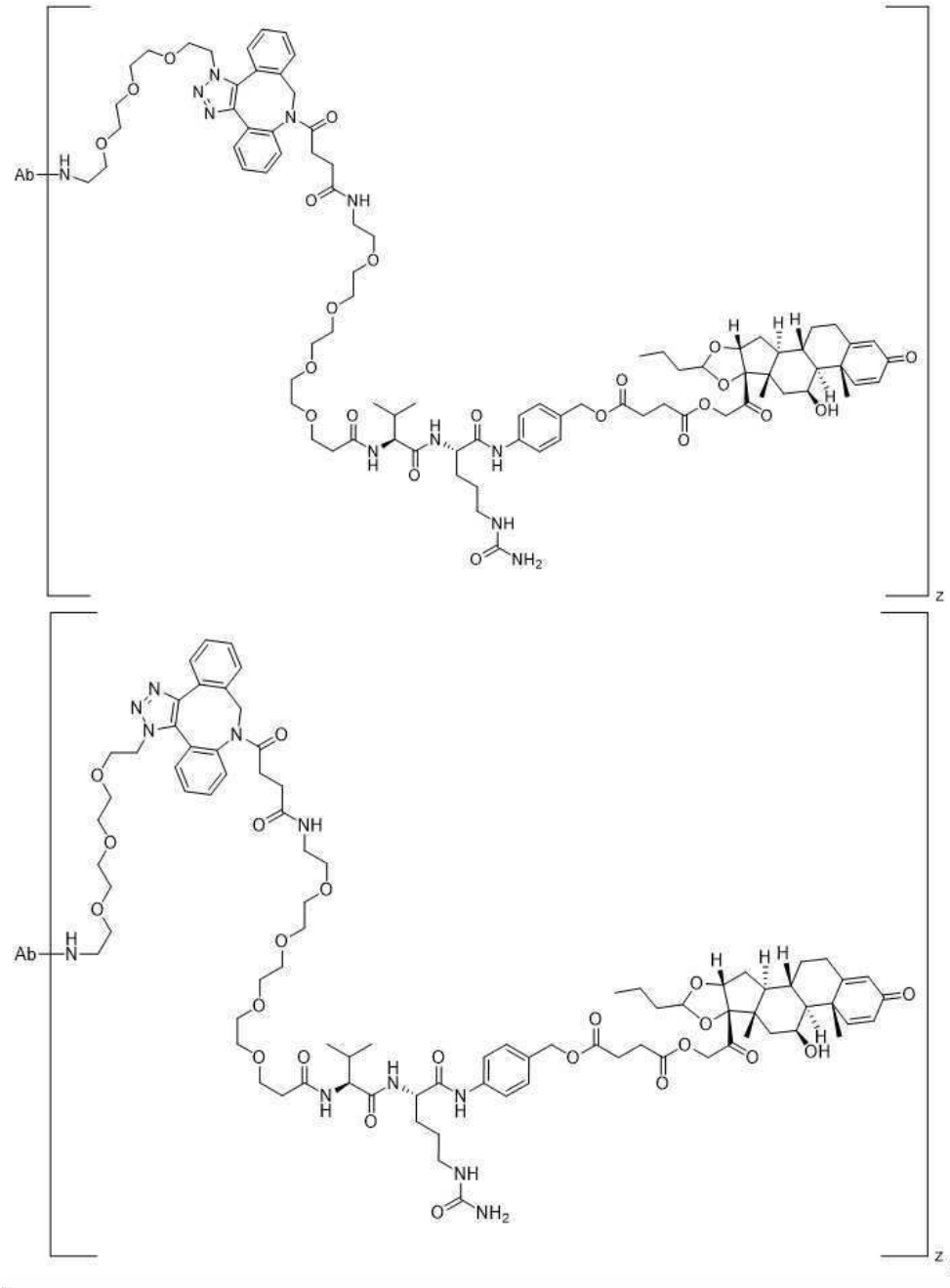


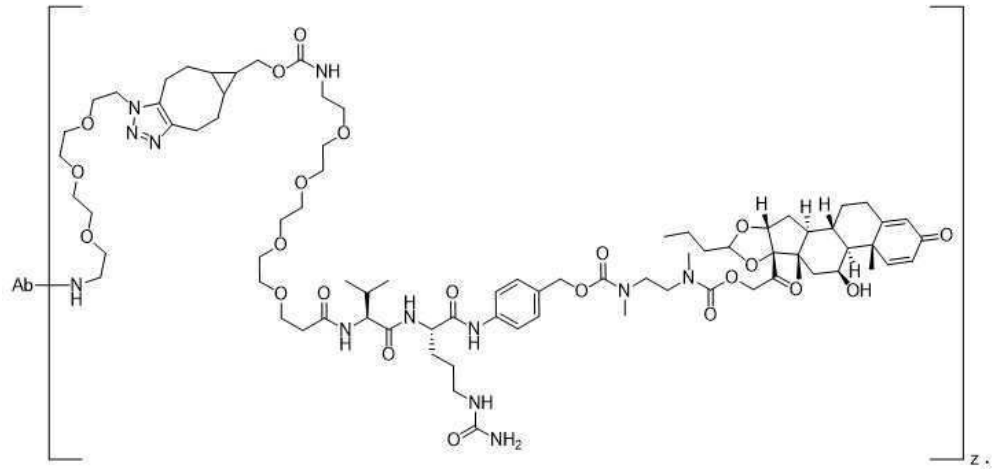
LP21

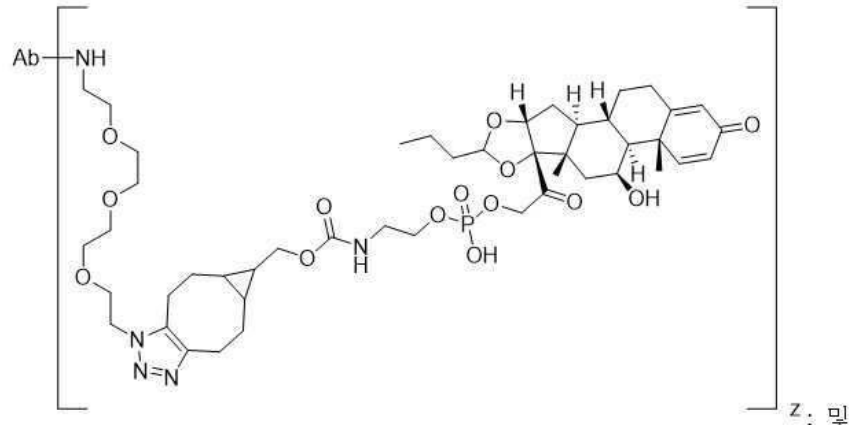
청구항 102

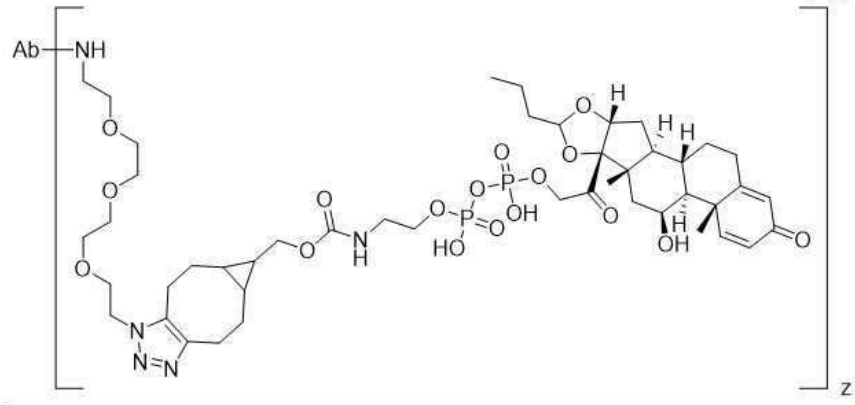
다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물:









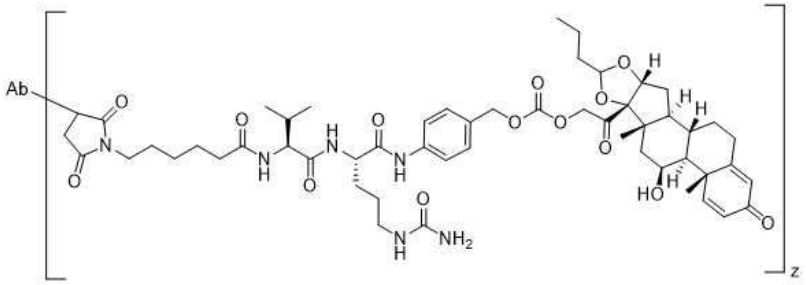


여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이며;

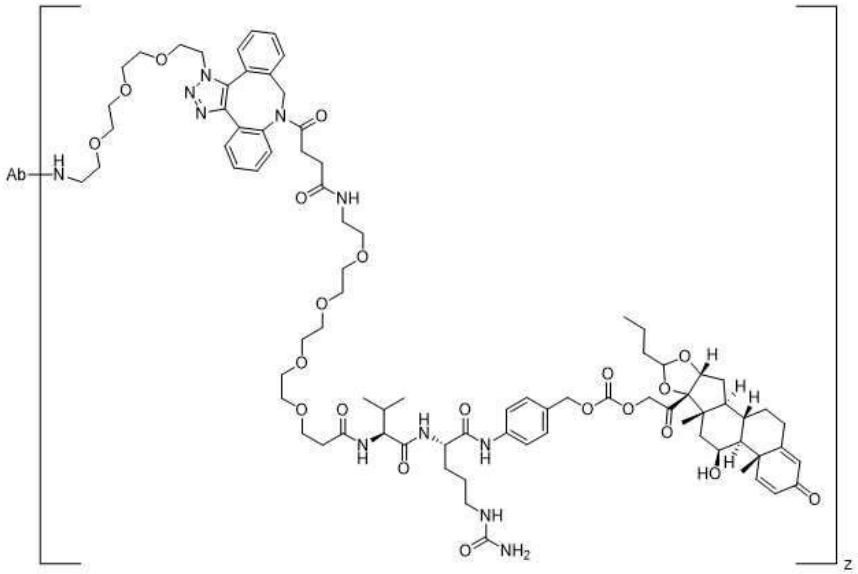
z는 1 내지 4의 정수이다.

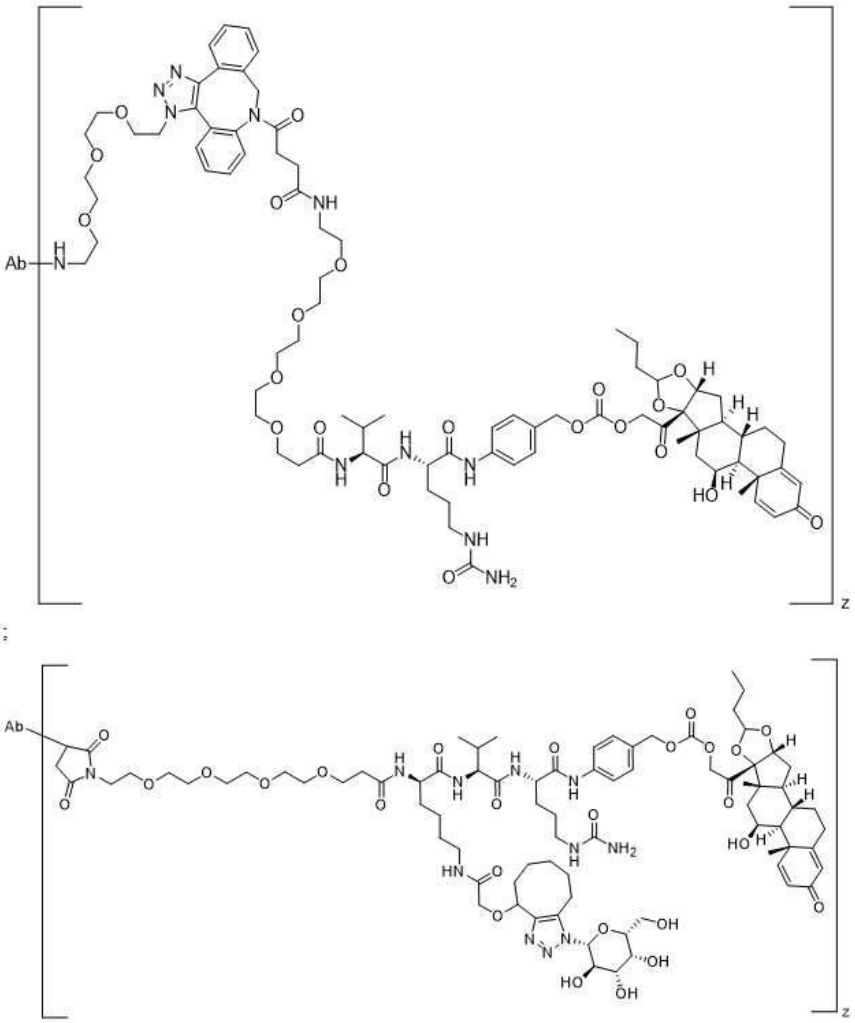
청구항 103

다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물:

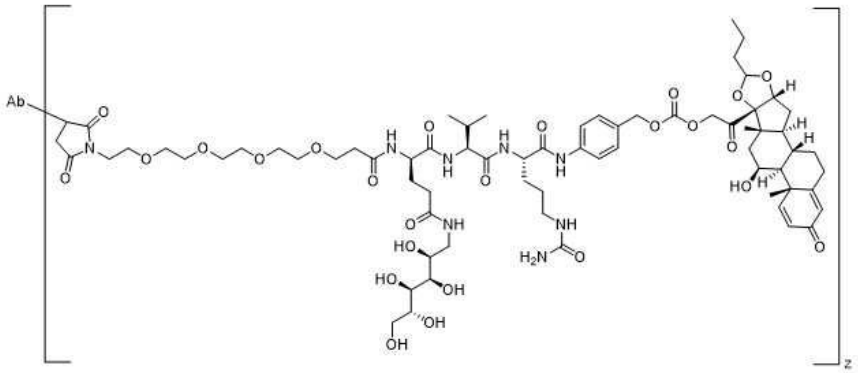


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다.

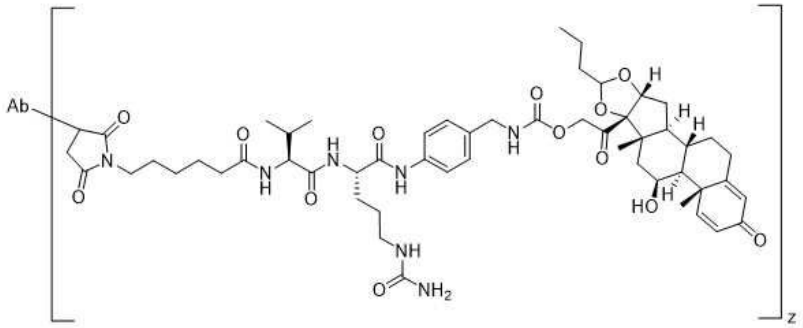




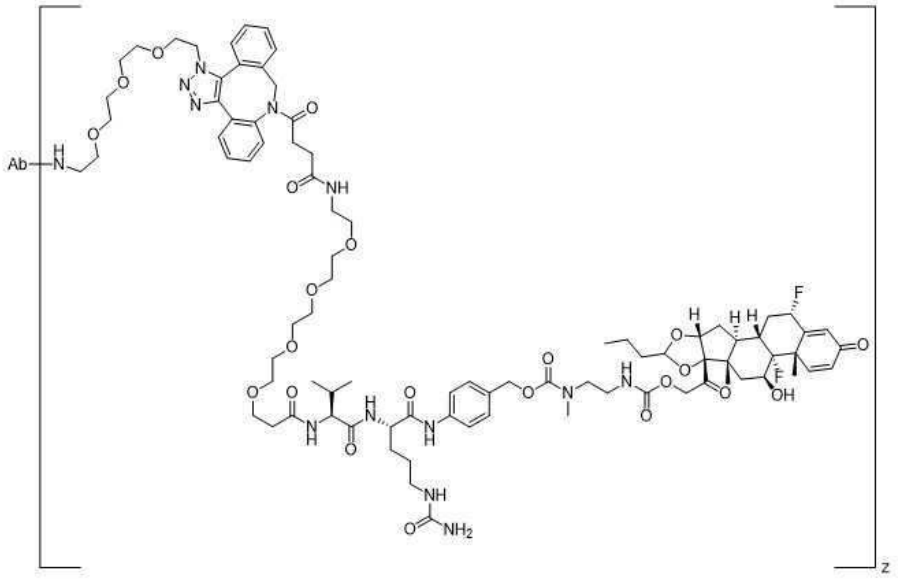
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다;

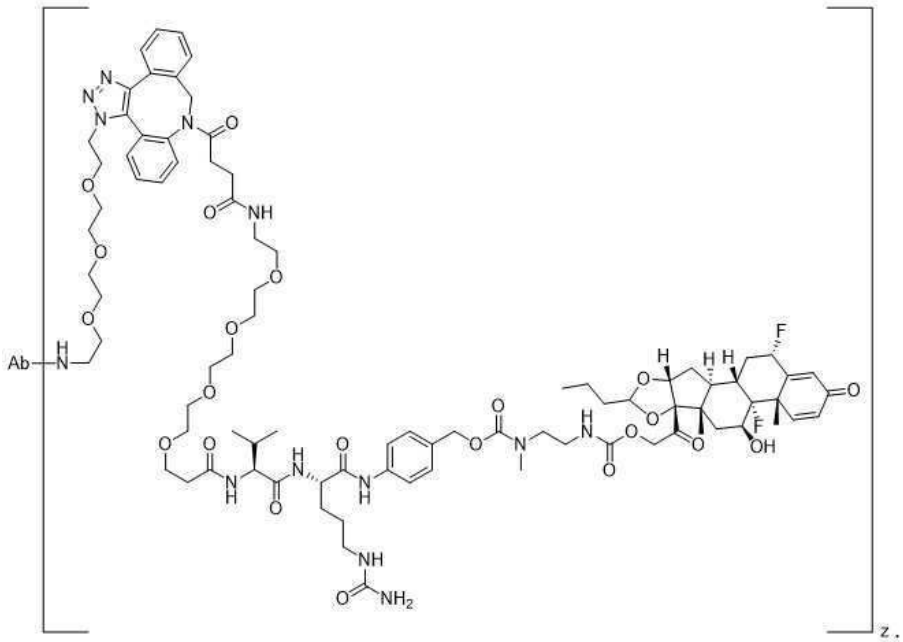


여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다.

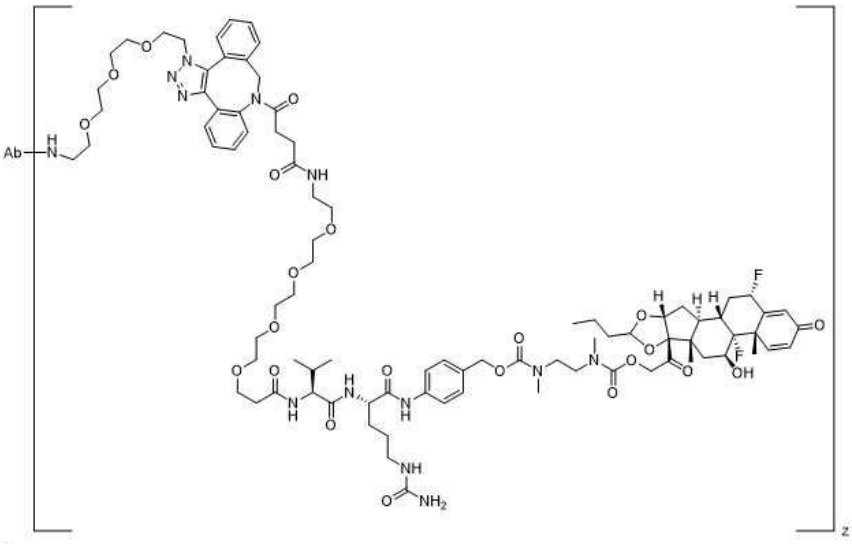


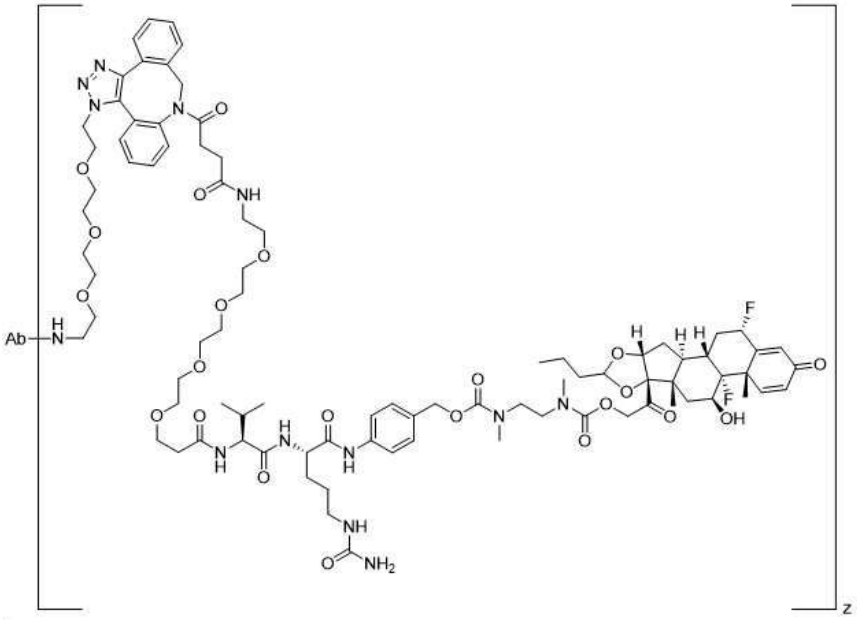
여기서 링커-페이로드는 시스테인 잔기의 측쇄를 통해 Ab 에 연결된다.

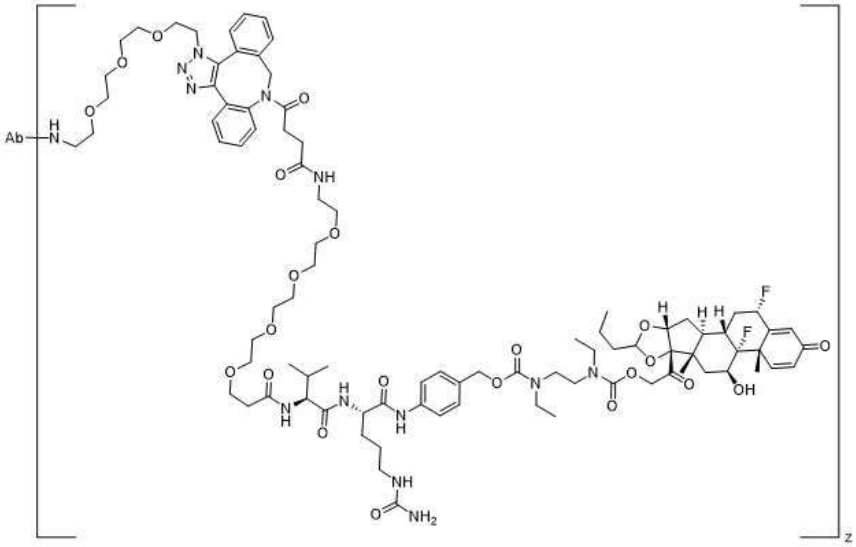


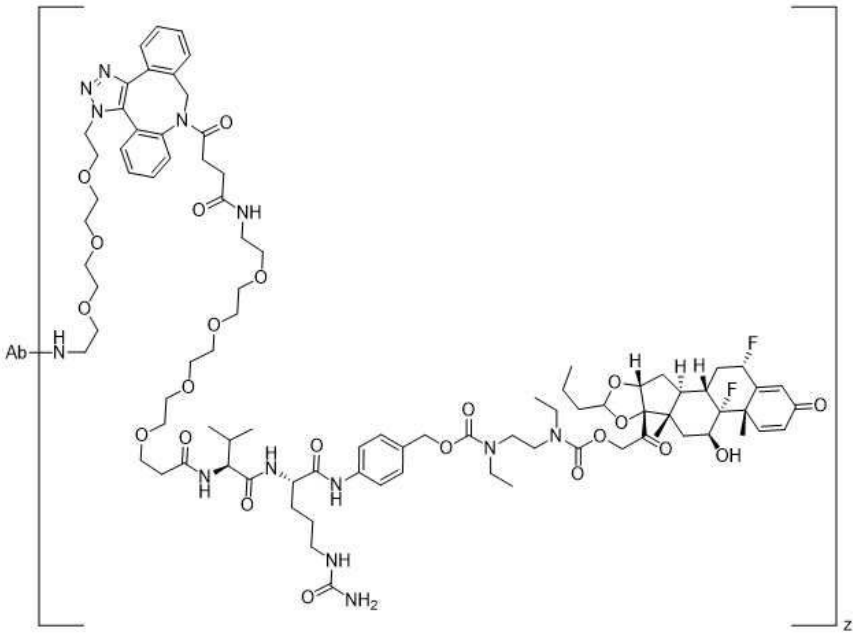


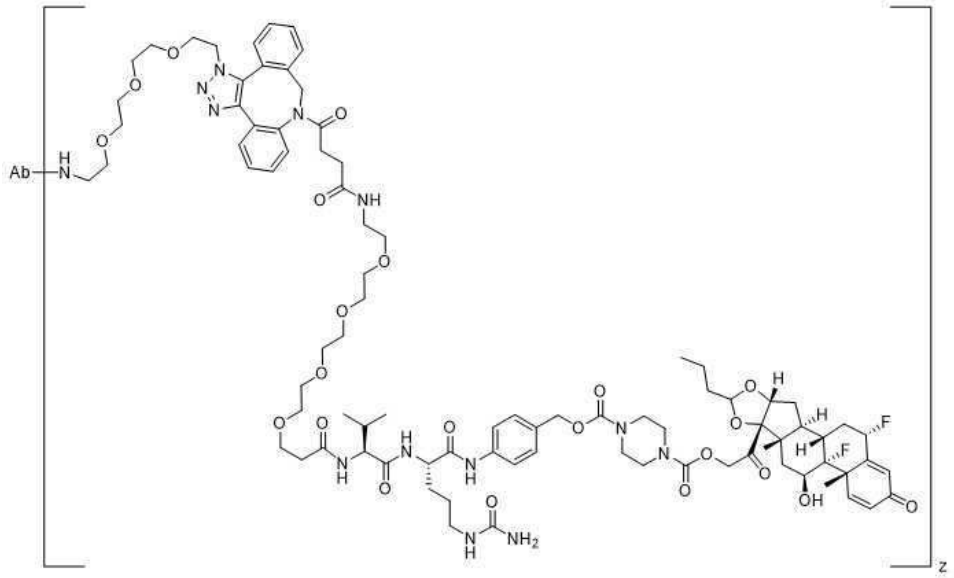
;

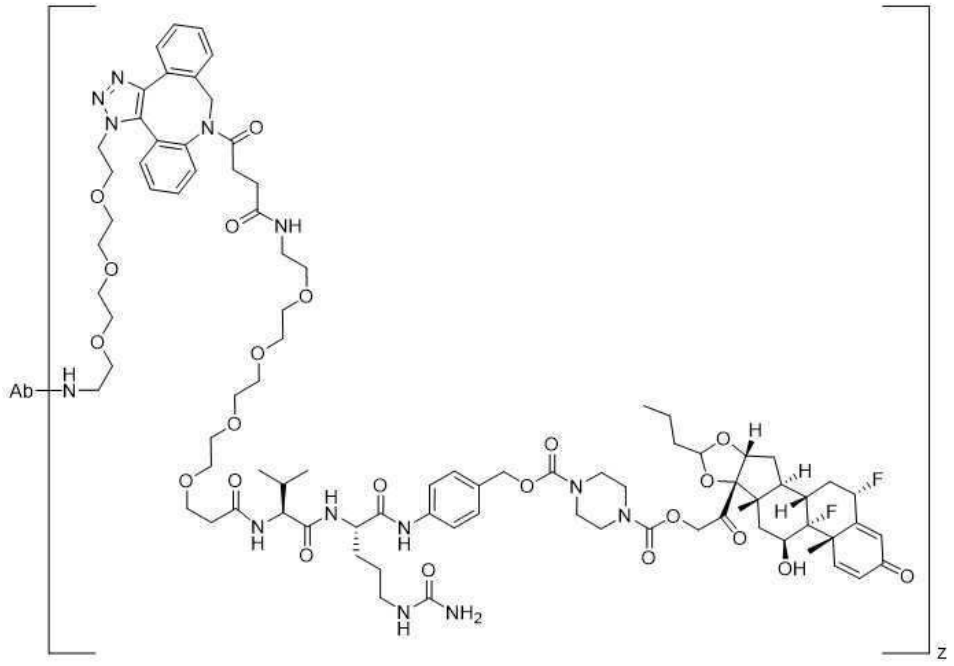


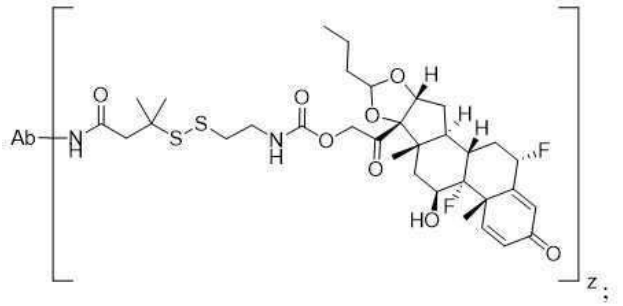


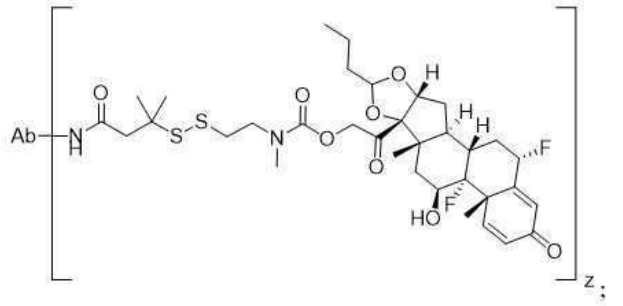


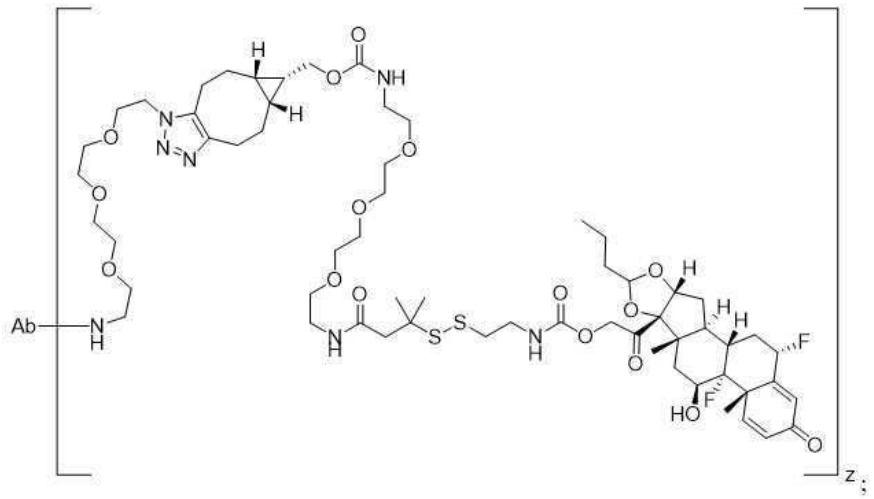


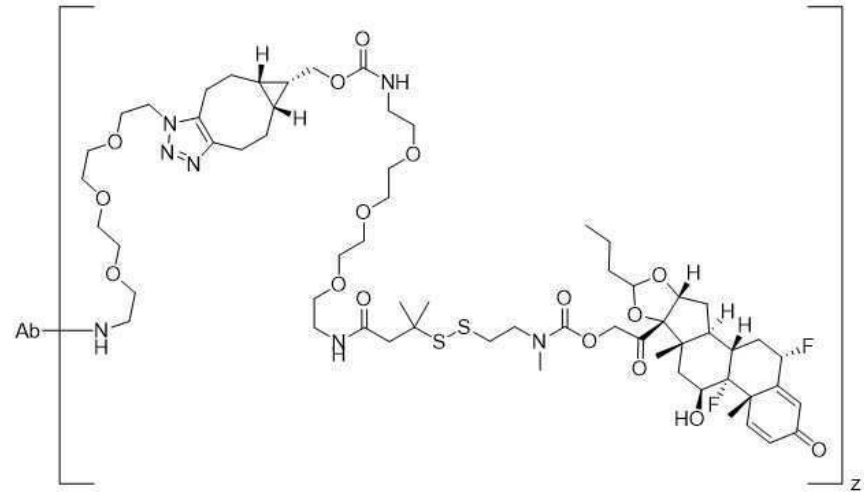




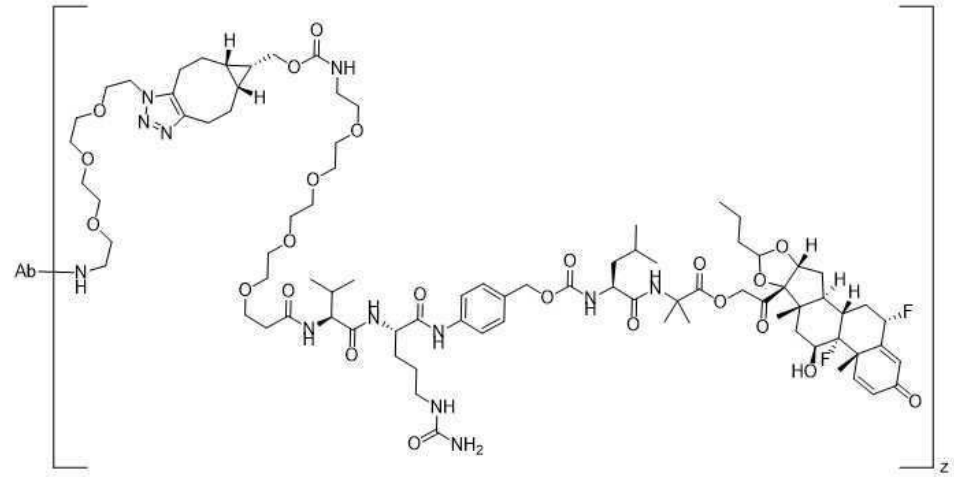




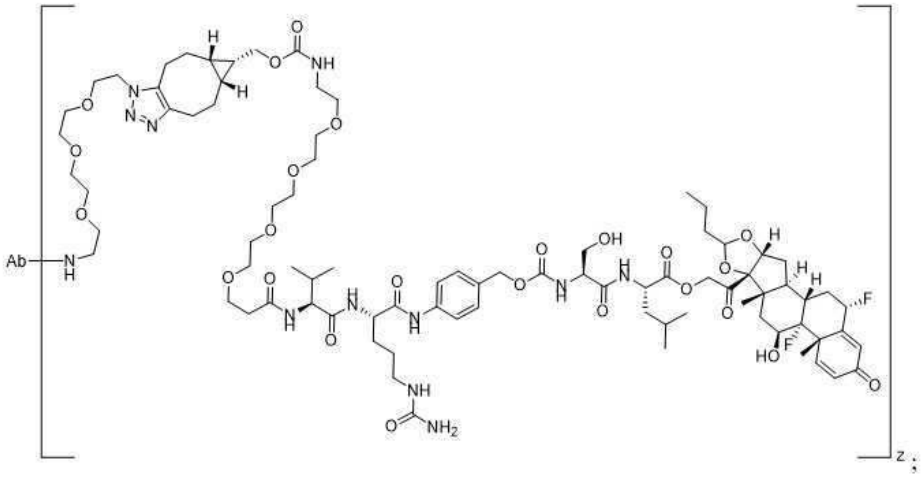


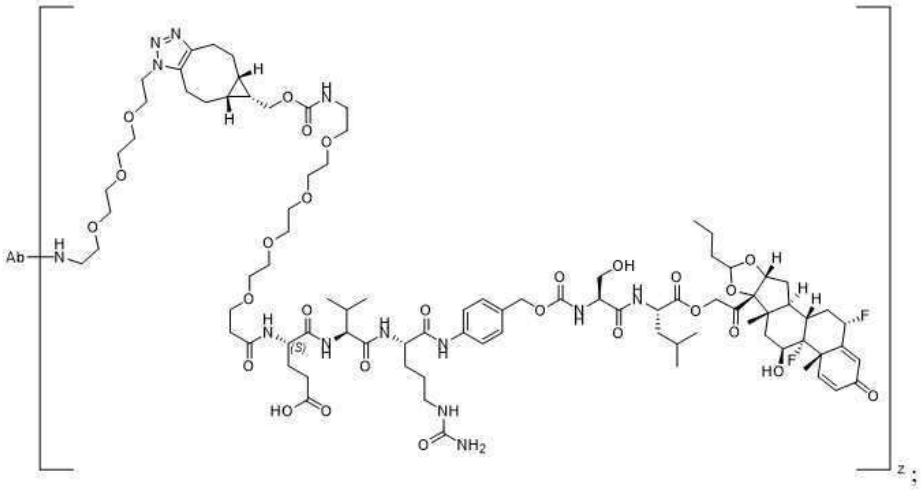


;

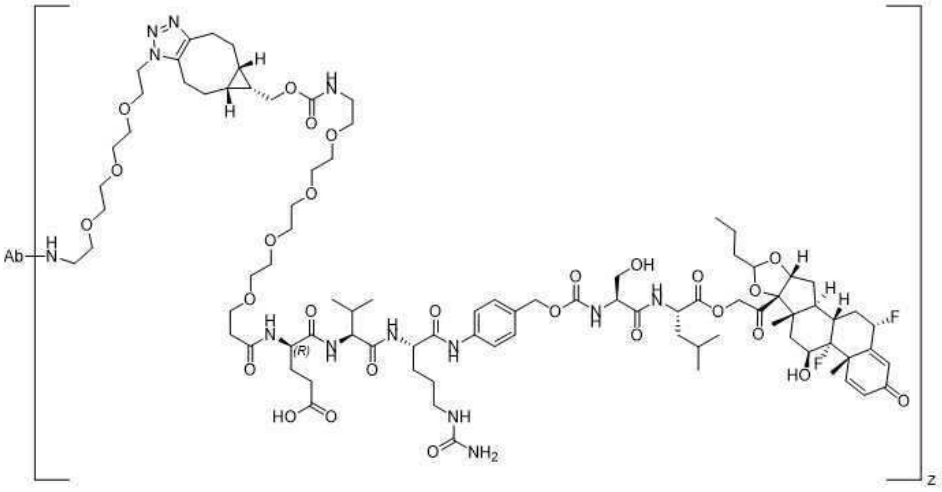


;





및



여기서 **Ab**는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이며;

z는 1 내지 4의 정수이다.

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 교차-참조**

[0002] 본 출원은 2018년 1월 8일자로 출원된, 스테로이드 및 이의 항체 접합체라는 명칭의 미국 가특허원 제 62/614,905호에 대한 우선권 및 이의 이익을 청구한다. 당해 가특허원의 내용은 모든 목적을 위해 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 EFS-Web을 통해 ASCII 포맷으로 제출된 서열 목록을 포함하며 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다. 2019년 1월 3일자로 생성된, 상기 ASCII 카피본은 114581_00228_ST25.txt로 명명되어 있으며 크기는 11,186 바이트이다.

[0005] **분야**

[0006] 신규한 스테로이드, 이의 단백질(예컨대, 항체) 접합체(conjugate), 및 스테로이드 및 접합체를 투여함을 포함하여, 질환, 장애, 및 상태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

배 경 기 술

[0007] **배경**

[0008] 항체-약물 접합체(ADC)는 생물학적으로 활성인 소 분자 약물에 공유결합으로 연결시킴으로써 항체의 표적화 특이성과 소 분자 약물의 작용 방식 및 효능을 조합시킨 항체이다. ADC(들)의 치료학적 유용성이 암 치료시 승인되어 왔으며 연구의 주요한 진행중인 초점이다. ADCETRIS®(벤트룩시맙 베도틴) 및 KADCYLA®(아도-트라스투주맙 엠탄신)은 특정의 암 유형의 치료를 위해 승인된 ADC이며, 수개의 기타 ADC가 현재 임상 개발 중에 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 글루코코르티코이드(GC)는 글루코코르티코이드 수용체(GR)에 결합하는 소 분자 스테로이드이며 소염 및 면역억제 치료요법에서 활용되고 있다. 그러나, 많은 세포 유형에서 글루코코르티코이드 수용체의 편재된 발현으로 인하여, 글루코코르티코이드 치료는 대부분의 기관계에 대한 독성에 의해 절충된다. 따라서, 신규한 글루코코르티코이드 뿐만 아니라, 글루코코르티코이드 투여로부터 발생하는 부작용, 특히 비-표적 세포(non-target cell)내의 활성화되는 글루코코르티코이드 수용체로부터 발생하는 부작용을 최소화하는 신규 치료요법 둘 다에 대한 필요성이 존재한다. 본 개시내용은 본 개시내용이 속한 분야에서 전술한 필요성 뿐만 아니라 다른 충족되지 않은 필요성에 대한 해결책을 제공한다. 본 개시내용에는 글루코코르티코이드 페이로드(payload)를 포함하는 항체-약물 접합체가 포함된다.

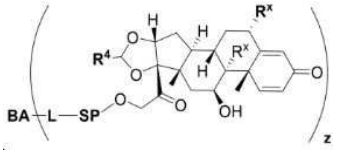
과제의 해결 수단

[0010] **요약**

[0011] 다양한 질환, 장애, 또는 상태(condition)의 치료에 유용한 화합물 및 방법이 본원에 제공된다.

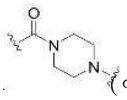
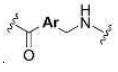
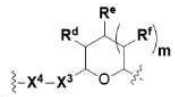
[0012] 제1 양태는 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체에 관한 것이다:

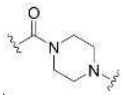
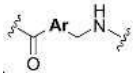
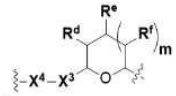
[0013] [화학식 III]

[0014] 

[0015] 상기 화학식 (III)에서,

[0016] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0017] R^x는 둘 다 수소이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), (여기서 우측 면 상의 부착 점(즉, N에서)은 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (III)에서 L에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이거나;

[0018] R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), (여기서 우측 면에서 부착점(즉, N에서)은 화학식 (III)에서 L에 대한 것이다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (III)에서 L에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이며;

[0019] X^1은 -N(C_{1-6}알킬)-이고;

[0020] X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-이며;

[0021] X^{2}는 -NH-이고;

[0022] X^{3}은 -CH_2-이며, X^{3}은 -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)은 X^{4}에 부착된다)이거나, X^{3}은 -C(O)-이고;

[0023] X^{4}는 -O-이며;

[0024] R^{5}는 H, -OH, -OCH_3, 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0025] R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0026] R^{d}, R^{e}, 및 R^{f}는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^{g}(여기서 각각의 R^{g}는 독립적으로 -CH_2C(O)OH 또는 -CH_2C(O)O(알킬)이다)이며;

[0027] m은 0 또는 1이고;

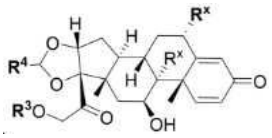
[0028] z는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고;

[0029] L은 링커(linker)이고;

[0030] BA는 결합제이다.

[0031] 제2 양태는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체에 관한 것이다:

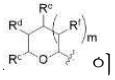
[0032] [화학식 I]

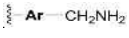
[0033] 

[0034] 상기 화학식 (I)에서:

[0035] R^{4}는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

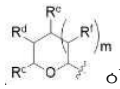
[0036] a) R^{x}는 둘 다 수소이고;

[0037] R^{3}은 -C(O)R^{Z}; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; -CH_2NH_2; 또는  이고;

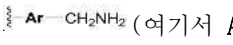
[0038] R^{Z}는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다);  (여기서 Ar은 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다); 또는 N$R^{15}R^{15a}$이며;

[0039] R^{15}는 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)NHNH_2이며;

[0040] b) R^{x}는 둘 다 플루오로이고;

[0041] R^{3}은 -C(O)R^{Z}; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; -CH_2NH_2; 또는  이며;

[0042] R^{Z}는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하

나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다);  (여기서 Ar은 임의 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다); 또는 $NR^{16}R^{16a}$이고;

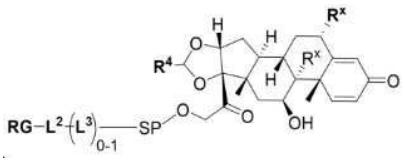
[0043] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{16a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH_2, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH(C_{1-6}알킬), , 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이며; 각각의 R^{50}, R^{50a}, 및 R^{50b}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0044] R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 $-CH_2OR^g$이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이다)이거나; R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이며;

[0045] m은 0 또는 1이다.

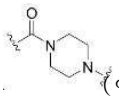
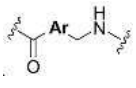
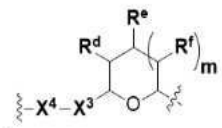
[0046] 제3 양태는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체에 관한 것이다:

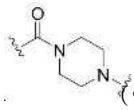
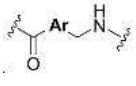
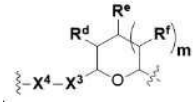
[0047] [화학식 II]

[0048] 

[0049] 상기 화학식 (II)에서:

[0050] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0051] R^x는 둘 다 수소이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), (여기서 우측 면에서(즉, N에서) 부착 점은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 대한 것이다), $-CH_2$-NH-(여기서 N은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이거나; R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된

다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 대한 것이다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (II)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이고;

[0052] X^1은 -N(C_{1-6}알킬)-이고;

[0053] X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-이며;

[0054] X^2는 -NH-이고;

[0055] X^3은 -CH_2-이고, X^3은 -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나 X^3는 -C(O)-이고;

[0056] X^4는 -O-이며;

[0057] R^5는 H, -OH, -OCH_3, 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0058] R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0059] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 -$CH_2O$$R^g$이고, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -CH_2C(O)OH 또는 -CH_2C(O)O(알킬)이며;

[0060] m은 0 또는 1이고;

[0061] RG는 반응성 그룹이고;

[0062] L^2는 연결 링커이고;

[0063] L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커(self-immolative linker)이다.

[0064] 다른 양태는 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 (I-P-1), 화학식 (III-P), 화학식 (III-P-1), 화학식 (3000), 또는 화학식 (III) 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0065] 다른 양태는 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 (I-P-1), 화학식 (III-P), 화학식 (III-P-1), 화학식 (3000), 또는 화학식 (III)을 투여하거나 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 (I-P-1), 화학식 (III-P), 화학식 (III-P-1), 화학식 (3000), 또는 화학식 (III) 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는 다양한 질환, 장애, 또는 상태의 치료에 유용한 방법에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1a, 1b, 및 1c, 및 2는 실시예 7에서 시험한 바와 같은 스테로이드-ADC의 GR 활성화를 나타낸다.

도 3은 반응식 1 스페이서-부데소니드(Spacer-Budesonide) 1c-1e, 1g-1i, 및 1j-1l의 합성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0067] **상세한 설명**

[0068] **A. 정의**

[0069] **본원에 사용된 바와 같은, "알킬"은 1가 및 포화된 탄화수소 라디칼** 모이어티를 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 알킬은 치환되지 않고 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알킬일 수 있다. 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-20} 알킬; 1 내지 12개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-12} 알킬; 1 내지 8개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-8} 알킬; 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-6} 알킬; 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-3} 알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬의 서브세트(subset)인 사이클로알킬은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-20} 알킬; 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-12} 알킬; 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-10} 알킬; 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-8} 알킬; 및 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-6} 알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *i*-부틸, 펜틸 모이어티, 헥실 모이어티, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0070] **"알킬렌"은** 본원에 정의된 바와 같은, **2가 알킬이다.**

[0071] **본원에 사용된 바와 같은, "아미노알킬"은** 1개 또는 2개의 $-NH_2$ 그룹으로 치환된 **알킬 그룹을 의미한다.**

[0072] **본원에 사용된 바와 같은, "알케닐"은** 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 **1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다.** 알케닐은 달리 명시되지 않는 한, 비치환되고, 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알케닐은 2 내지 20개의 탄소 원자를 함유하는 것들, 즉, C_{2-20} 알케닐; 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 것들, 즉, C_{2-12} 알케닐; 2 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 것들, 즉, C_{2-8} 알케닐; 2 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 것들, 즉, C_{2-6} 알케닐; 및 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 것들, 즉, C_{2-4} 알케닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐의 서브세트인 사이클로알케닐은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-20} 알케닐; 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-12} 알케닐; 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-10} 알케닐; 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-8} 알케닐; 및 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-6} 알케닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐 모이어티의 예는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 및 사이클로헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

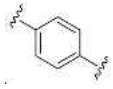
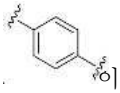
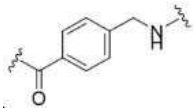
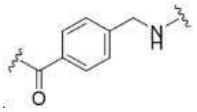
[0073] **"알케닐렌"은 본원에 정의된 바와 같은, 2가 알케닐이다.**

[0074] **본원에 사용된 바와 같은, "알키닐"은** 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 **1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다.** 알키닐은 달리 명시하지 않는 한, 비치환되고 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알키닐은 2 내지 20개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{2-20} 알키닐; 2 내지 12개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{2-12} 알키닐; 2 내지 8개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{2-8} 알키닐; 2 내지 6개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{2-6} 알키닐; 및 2 내지 4개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{2-4} 알키닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알키닐의 서브세트인 사이클로알키닐은 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-20} 알키닐; 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-12} 알키닐; 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-10} 알키닐; 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-8} 알키닐; 및 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-6} 알키닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알키닐 모이어티의 예는 에티닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0075] **"알키닐렌"은 본원에 정의된 바와 같은, 2가 알키닐이다.**

[0076] **본원에 사용된 바와 같은, "알콕시"는 1가 및 포화된 탄화수소** 라디칼 모이어티를 지칭하며 여기서 탄화수소는 산소 원자에 대한 단일 결합을 포함하며 여기서 라디칼은 산소 원자 상에 위치하는데, 예컨대, 에톡시의 경우 CH_3CH_2-O이다. 알콕시 치환체는 이들이 알콕시 치환체의 이러한 산소 원자를 통해 치환하는 화합물에 결합한다. 알콕시는 달리 명시하지 않는 한, 비치환되며 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알콕시일 수 있다. 알콕시는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-20} 알콕시; 1 내지 12개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-12} 알콕시; 1 내지 8개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-8} 알콕시; 1 내지 6개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-6} 알콕시; 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 가진 것들, 즉, C_{1-3} 알콕시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시의 서브세트인, 사이클로알콕시는 3 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-20} 알콕시; 3 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-12} 알콕시; 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-10} 알콕시; 3 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-8} 알콕시; 및 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 그룹, 즉, C_{3-6} 알콕시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *s*-부톡시, *t*-부톡시, *i*-부톡시, 펜틸옥시 모이어티, 헥실옥시 모이어티, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 및 사이클로헥실옥시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0077] **본원에 사용된 바와 같은, "아릴"은** 적어도 하나의 방향족 환을 포함하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 환 시스템의 라디칼인 **1가 모이어티를 지칭하며** 여기서 환 원자는 탄소 원자이다. 아릴은 임의 치환된다. 아릴이 모노사이클릭인 경우, 아릴은 페닐이다. 아릴이 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사치클릭인 경우, 환 중 적어도 하나는 방향족이고 다른 환은 방향족이거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 아릴 모이어티의 예는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것들, 즉, C_{6-20} 아릴; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것들, 즉, C_{6-15} 아릴, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자를 갖는 것들, 즉, C_{6-10} 아릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴 모이어티의 예는 페닐, 나프틸, 테트라하이드로나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 및 피레닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0078] **본원에 사용된 바와 같은, "아릴렌"은** 본원에 정의된 바와 같은 2가 아릴 그룹을 **지칭한다.** 일부 구현예에서, 아릴렌은 분자의 나머지에 대한 부착점을 제공하지 않는 탄소들 중 하나에서 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 아릴렌은 임의 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 아릴렌은 페닐렌이다. 일부 구현예에서, 아릴렌은 임의 치환된  이다. 일부 구현예에서, 아릴렌은 임의 치환되지 않은  이다. 일부 구현예에서,  내 페닐렌은 임의 치환된다. 일부 구현예에서,  내 페닐렌은 임의 치환되지 않는다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은, **"아릴알킬"은** 알킬 화합물**의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며**, 여기서 알킬 화합물은 아릴 치환체로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 알킬 그룹에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 알킬 그룹 상에 국재화된다. 아릴알킬 그룹은 알킬 그룹을 통해 나타낸 화학 구조에 결합한다. 일부 구현예에서, 아릴알킬은 벤질, 페닐에쓰-1-일, 및 페닐에쓰-2-일 등을 포함한다. 달리 언급되지 않는 한, 아릴알킬은 비치환된다. 그러나, 치환되는 경우, 아릴알킬, 즉, 아릴 그룹 및/또는 알킬 그룹은 본원에 개시된 바와 같이 치환된다. 아릴알킬의 예는 벤질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0080] **본원에 사용된 바와 같은, "할로알킬"은 상기 정의한 바와 같은 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은** 할로겐, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 할로 원자로 치환된다.

[0081] **본원에 사용된 바와 같은, "할로알콕시"는 상기 정의한 바와 같은 알콕시를 지칭하며**, 여기서 알콕시는 할로겐, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다.

[0082] **본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알킬"은 알킬을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체된다. 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알케닐"은 알케닐을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 헤테로**

원자로 대체된다. 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알키닐"는 알키닐을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체된다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 이는 독립적으로 선택된다. 헤테로알킬은 달리 명시되지 않는 한, 비치환된다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 아미노알킬, 설포닐알킬, 설피닐알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 또한 메틸아미노, 메틸설포닐, 및 메틸설피닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0083] **본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴"은 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며** 여기서 환 원자는 탄소 원자 및 적어도 하나의 산소, 황, 질소, 또는 인 원자를 함유한다. 헤테로아릴은 모노사이클릭, 융합된 비사이클릭, 또는 융합된 트리사이클릭 라디칼을 포함하며, 여기서 모노사이클릭 라디칼을 포함하는 환은 방향족이고 여기서 비사이클릭 또는 트리사이클릭 라디칼을 포함하는 융합된 환 중 적어도 하나는 방향족이다. 융합된 비사이클릭 라디칼은 브릿지된 환 시스템(bridged ring system)을 포함한다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 5 내지 20개의 환 원자; 5 내지 15개의 환 원자; 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴은 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴 환은 1, 2, 3, 또는 4개(일부 구현예에서, 1, 2, 또는 3개; 일부 구현예에서 1 또는 2개; 일부 구현예에서 1개)의 산소, 황, 질소, 및/또는 인 원자를 포함하며, 이는 독립적으로 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,5-트리아졸릴, 프탈이미딜, 피리디닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 티에닐, 푸라닐, 인돌릴, 2,3-디하이드로-1H-인돌릴(예를 들면, 2,3-디하이드로-1H-인돌-2-일 또는 2,3-디하이드로-1H-인돌-5-일 등을 포함), 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조디옥솔-4-일, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인돌리지닐, 나프타리딘-3-일, 프탈라진-3-일, 프탈라진-4-일, 프테리디닐, 푸리닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 테트라조일, 피라졸릴, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐(예를 들면, 테트라하이드로이소퀴놀린-4-일 또는 테트라하이드로이소퀴놀린-6-일 등을 포함), 피롤로[3,2-c]피리디닐(예를 들면, 피롤로[3,2-c]피리딘-2-일 또는 피롤로[3,2-c]피리딘-7-일 등을 포함), 벤조피라닐, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티에닐이다.

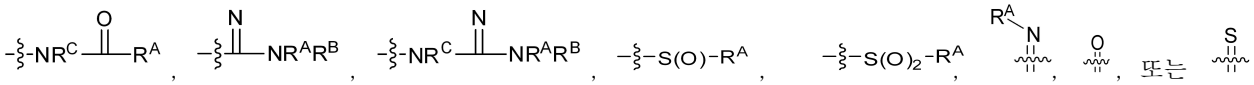
[0084] **본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴렌"은** 본원에 정의된 바와 같은 2가 헤테로아릴을 지칭한다. 일부 구현예에서 헤테로아릴렌은 분자의 나머지에 대해 부착점을 제공하지 않는 탄소 또는 치환가능한 질소 중 하나에서 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴렌은 임의 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴렌은 피리딘-디일이다.

[0085] **본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알킬"은 "알킬"에서 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체되고, 이는** 독립적으로 선택된다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 달리 명시하지 않는 한, 헤테로사이클로알킬은 비치환된다. 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 옥사닐, 또는 티아닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0086] **본원에 사용된 바와 같은, "하이드록시알킬렌"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌을 지칭하며**, 여기서 알킬렌은 적어도 하나의 하이드록시를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 1, 2, 3, 또는 4개의 하이드록시 원자로 치환된다.

[0087] **본원에 사용된 바와 같은, "N-함유 헤테로사이클로알킬"은 "알킬"에서 상기 정의된 바와 같은, 사이클로알킬을 지칭하며 여기서 하나 이상의 탄소 원자는 헤테로원자로 대체되며** 여기서 적어도 하나는 질소 원자이다. 질소외에, 독립적으로 선택되는, 적합한 헤테로원자는 산소 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. N-함유 헤테로사이클로알킬은 임의 치환된다. N-함유 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 또는 티아졸리디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0088] **본원에 사용된 바와 같은, 라디칼 모이어티를 기술하는데 사용되는 경우, "임의 치환된"**(예컨대, 임의 치환된 아릴렌, 임의 치환된 헤테로아릴렌, 임의 치환된 아릴, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 알킬, 및 임의 치환된 아릴알킬)은, 이러한 모이어티가 모이어티내 임의의 치환가능한 원자 상에서 하나 이상의 치환체에 임의 결합됨을 의미한다. 이러한 치환체의 예는 할로, 시아노, 니트로, 할로알킬, 아지도, 에폭시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로사이클로알킬, , , , , , ,



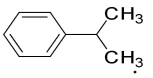
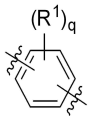
을 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 R^A, R^B, 및 R^C는, 각각 존재시 독립적으로, 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, R^A 및 R^B는 이들이 결합된 원자와 함께 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 환(즉, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴)을 형성하며, 여기서 환은 임의 치환되고 여기서, 질소 환 원자 외에, 하나 이상의 환 원자는 임의로 질소, 산소, 황, 및 인으로부터 독립적으로 선택된 헤테로원자이다. 특정의 구현예에서, 라디칼 모이어티가 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의 치환된 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 환(즉, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴)로 임의 치환된 경우, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의 치환된 포화되거나 불포화된 헤테로사이클릭 환(즉, 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴) 상의 치환체는, 이들이 치환된 경우, 추가의 치환체로 추가로 임의 치환된 치환체로 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 그룹이 임의 치환된 경우, 이러한 그룹에 결합된 치환체는 달리 정의하지 않는 한 치환되지 않는데, 즉, 치환체로서 임의 치환된 아릴렌은 치환된 아릴렌으로 추가로 치환되지 않는다.

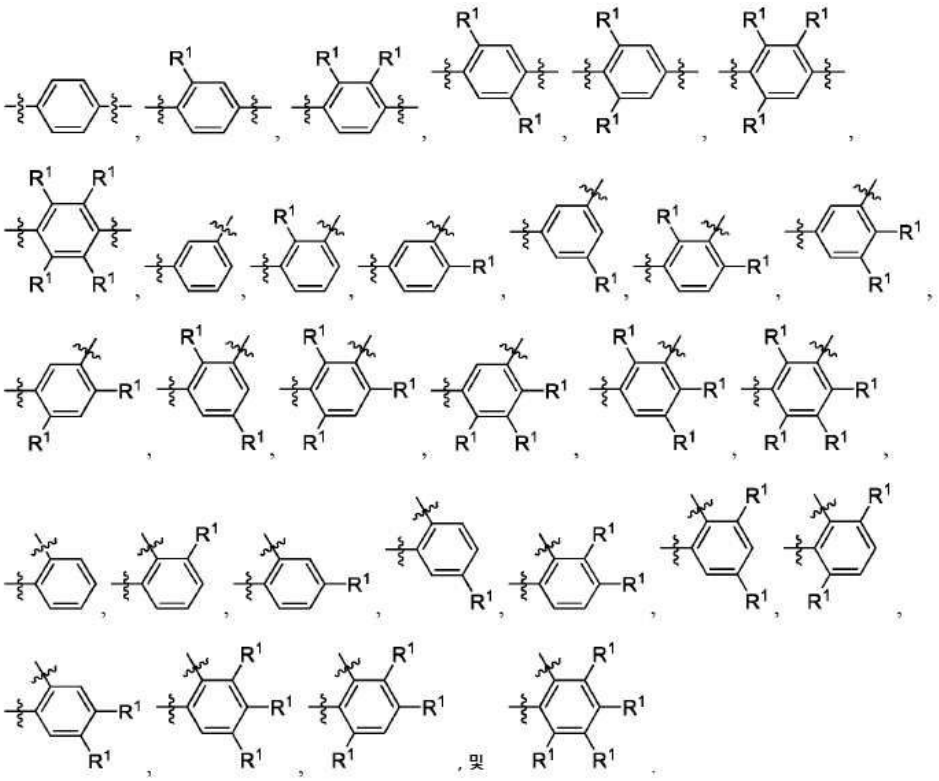
[0089] **본원에 사용된 바와 같은, "결합제"는** 주어진 결합 파트너에 대해 특이성으로 결합할 수 있는 임의의 단백질-기반 또는 펩타이드-기반 분자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 결합제는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일부 구현예에서, 결합제는 알부민이 아니다.

[0090] **본원에 사용된 바와 같은, "아미드 합성 조건"은** 예컨대, 카복실산, 활성화된 **카복실산, 또는 아실 할라이드와 아민의 반응에 의해, 아미드의 형성을 촉진시키기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 일부 구현예에서, "아미드 합성 조건"은** 카복실산과 아민 사이의 아미드 결합의 형성을 촉진시키기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 이러한 구현예 중 일부에서, 카복실산은 활성화된 카복실산이 아민과 반응하여 아미드를 형성하기 전에 활성화된 카복실산으로 우선 전환된다. 아미드의 형성을 실행하기에 적합한 조건은, 카복실산과 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), O-(벤조트리아졸-1-일)-**N,N,N',N'**-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-**N,N,N',N'**-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU), 2-에톡시-1-에톡시카보닐-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (EDC), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트(CIP), 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT), 및 카보닐디이미다졸(CDI)을 포함하나, 이에 한정되지 않는, 아민과 카복실산 사이의 반응을 실행하기 위한 시약을 활용하는 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 카복실산은 아민과 반응하여 아미드 결합을 형성하기 전에 활성화된 카복실릭 에스테르로 먼저 전환된다. 특정의 구현예에서, 카복실산은 시약과 반응한다. 시약은 카복실산을 탈양자화(deprotonating)시킨 후 양자화된 시약 상으로의 탈양자화된 카복실산에 의한 친핵성 공격의 결과로서 탈양자화된 카복실산과의 생성물 복합체를 형성함으로써 카복실산을 활성화시킨다. 특정의 카복실산의 경우, 이러한 활성화된 에스테르는 전환되기 전의 카복실산 보다 아민에 의한 친핵성 공격 후 보다 더 민감성이 된다. 이는 아미드 결합 형성을 야기한다. 따라서, 카복실산은 활성화된 것으로 기술된다. 예시적인 시약은 DCC 및 DIC를 포함한다.

[0091] **본원에 사용된 바와 같은, "치료학적 유효량"은** 질환 또는 장애의 치료 또는 관리에서 환자에게 치료학적 이점을 제공하거나, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기 위한 치료학적 이점을 제공하기에 충분한 (화합물의) 양을 지칭한다.

[0092] **본원에 사용된 바와 같은, "약제학적으로 허용되는 염"은** 환자에게 투여하기에 적합한 임의의 염을 지칭한다. 적합한 염은 본원에 참고로 포함된, 문헌:Berge *et al*., "Pharmaceutical 염s", *J. Pharm. Sci*., 1977, 66:1에 개시된 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 염의 예는 칼슘 염, 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 및 살리실산의 염등을 포함하나, 이에 한정되지 않는 산-유도된, 염기-유도된, 유기, 무기, 아민, 및 알칼리 또는 알칼리성 토금속 염을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

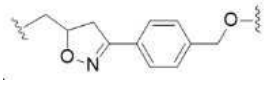
[0093] 특정의 그룹, 모이어티, 치환체, 및 원자는 이를 통해 그룹, 모이어티, 치환체, 원자가 결합되는 원자를 나타내기 위해 결합 또는 결합들을 교차하거나 캡(cap)시킨 파형 선(wavy line)으로 나타낸다. 예를 들면,  또는  로서 묘사된 프로필 그룹으로 치환된 페닐 그룹은 다음의 구조를 갖는다:  . 본원에 사용된 바와 같은, 환 원자 사이의 결합을 통해 사이클릭 그룹(예컨대, 방향족, 헤테로방향족, 융합된 환, 및 포화되거나 불포화된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬)에 결합된 치환체를 나타내는 표시는 달리 명시하지 않는 한, 사이클릭 그룹이 본원에 설정되거나 본 개시내용이 속한 분야에서 공지된 기술에 따라, 사이클릭 그룹 내 임의의 환 위치에서 또는 융합된 환 그룹내 임의의 환 상에서 이러한 치환체로 치환될 수 있음을 나타냄을 의미한다. 예를 들면, 그룹,  (여기서 아래 첨자 q는 0 내지 4(경계값 포함)의 정수이고 여기서 치환체 R^1의 위치는 일반적으로 기술되는데, 즉, 결합선 구조의 임의의 정점, 즉, 특정의 환 탄소 원자에 직접 부착되지 않는다)은 그룹(여기서 R^1은 특정의 환 탄소 원자에 결합된다)의 다음의, 비-제한적인 예를 포함한다:

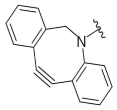
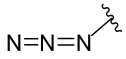
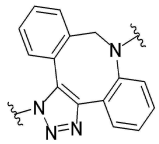
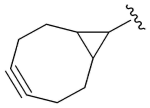
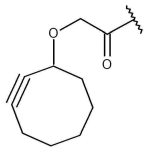
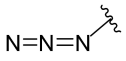
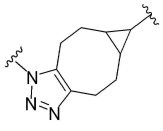
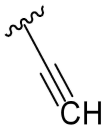
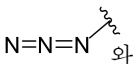
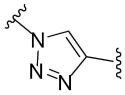
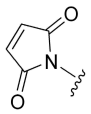
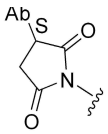


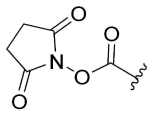
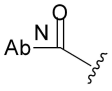
[0094]

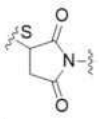
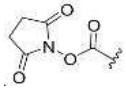
[0095] 화합물 명칭 및 구조가 모순되거나 불일치하는 경우, 예컨대, NMR 특성화 데이타로 제공된 바와 같이, 문맥이 달리 기술할 수 있는 경우를 제외하고는, 구조가 제어한다.

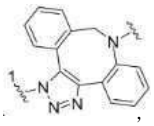
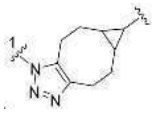
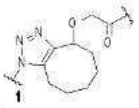
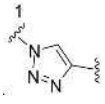
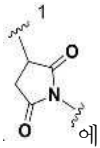
[0096] 본원에 사용된 바와 같은, **어구 "반응성 그룹"("RG")은** 항체, 변형된 항체, 또는 **이의 항원 결합 단편**의 반응성 부위와 반응하는 **작용 그룹** 또는 모이어티를 **지칭한다. 특정의 구현예에서, "반응성 그룹"은** 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스테인 또는 라이신 잔기와 반응하는 **작용 그룹** 또는 모이어티(예컨대, 말레이미드 또는 NHS 에스테르)**이다. 특정 구현예에서, "반응성 그룹"은** 클릭 화학 반응을 겪을 수 있는 작용 그룹 또는 모이어티이다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 아지드와 1,3 사이클로부가 반응(cycloaddition)을 겪을 수 있는 알킨을 포함한다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 변형된 알킨(strained 알킨), 예컨대, 변형-촉진된 알킨-아지드 사이클로부가 반응(SPAAC)에 적합한 것들, 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 벤자늘화된(benzannulated) 알킨, 및 구리 촉매의 부재하에서 아지드와 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포

함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 알킨은 또한, DIBAC(여기서 DIBAC 모이어티의 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ 부위는 L^2에 의해 포함된다), DIBO(여기서 DIBO의 -O- 부위는 L^2에 의해 포함된다), BARAC(여기서, BARAC 모이어티의  부위는 L^2에 의해 포함된다), DIFO(여기서 -O- 부위는 L^2에 의해 포함된다), 치환된 알킨, 예컨대, 불소화된 알킨, 아자-사이클로알킨, BCN, 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 반응성 그룹을 포함하는 링커-페이로드는 아지도 그룹으로 작용화된 항체를 접합(conjugating)시키는데 유용하다. 이러한 작용화된 항체는 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 항체, 예컨대, 중쇄 Q295(EU 번호매김)를 화학식 $H_2N-LL-N_3$(여기서 LL은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이다)에 따른 화합물과 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 반응시킴으로써 유도된다.

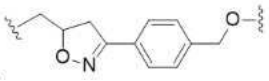
[0097] 일부 예에서, 반응성 그룹(RG)은 알킨, 예컨대,  이며, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,  와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대,  , 이의 레지오이성체(regioisomer), 또는 이의 혼합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,  또는  (여기서, L^2는 $-OCH_2C(O)-$를 포함한다)이고, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,  와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대,  를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,  이며, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,  와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대,  , 이의 레지오이성체, 또는 이의 혼합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대,  이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 시스테인 잔기와 반응하여, 이에 대한 결합, 예컨대,  (여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고 S는 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합된 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭한다)을 형성한다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 작용

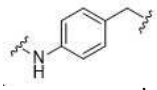
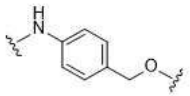
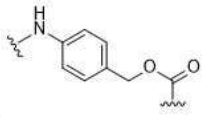
그룹, 예컨대,  이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 라이신 잔기와 반응하여, 이에 대한 결합, 예컨대,  (여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 N은 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합하는 라이신 잔기 상의 N 원자를 지칭한다)를 형성한다.

[0098] **본원에 사용된 바와 같은, 어구 "반응성 그룹 잔기"(-L^1-)**는 클릭 화학의 생성물을 포함하는, 결합제(BA)의 반응성 부위와 링커 모이어티내 작용 그룹의 반응 생성물을 지칭한다. 반응성 그룹 잔기는 결합제의 아미노산 상의 반응성 그룹의 반응에 의해 형성되며, 결합제(예컨대, 항체) 및 연결 링커에 부착된다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹 잔기는 1,2,3-테트라졸을 포함하는 그룹인데, 즉, 알킨과 아지드의 반응에 의해 형성된다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹 잔기는  (a)이고 여기서 S는 이를 통해 (a)가 Ab에 결합하는 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭하고, 이는  와 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 시스테인 잔기의 반응에 의해 형성된다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹 잔기는  이고 여기서 N은 라이신 잔기 상의 N 원자를 지칭하고, 이는 작용 그룹, 예컨대,  과 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 라이신 잔기의 반응에 의해 형성된다.

[0099] 일부 구현예에서, 링커 -L-을 포함하며 L^{1}은 다음의 모이어티: , 이의 레지오이성체(regioisomer), 또는 이의 혼합물에 따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서 는 결합제에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, 링커 -L-을 포함하며 L^{1}은 다음의 모이어티: , 이의 레지오이성체, 또는 이의 혼합물에 따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서 는 결합제에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, 링커 -L-을 포함하고 L^{1}은 다음의 모이어티: , 이의 레지오이성체, 또는 이의 혼합물에 따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서 -OCH$_2$C(O)-는 L^{2}에 의해 포함되고, 여기서  는 결합제에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, 링커 -L-이 포함되며, L^{1}은 다음의 모이어티: , 이의 레지오이성체, 또는 이의 혼합물에 따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서  는 결합제에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, 링커 -L-이 포함되고 L^{1}은 다음의 모이어티:  에

따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서  는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 시스테인에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, 링커 **-L-**이 포함되고 L^1은 다음의 모이어티:  에 따른 반응성 그룹 잔기이고, 여기서  는 항체 또는 이의 항원 결합 단편의 라이신에 대한 결합이다. 이러한 예에서, 결합제에 대한 결합은 직접적이거나 링커를 통한다. 특수한 구현예에서, 결합제는 아지드로 개질됨으로써 링커 **-L-** 또는 L^1에 대한 연결을 촉진시켜 반응성 그룹 잔기를 형성한다.

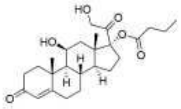
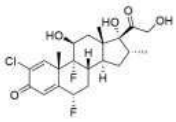
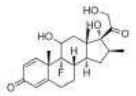
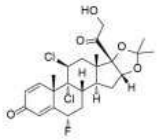
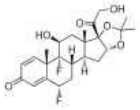
[0100] **본원에 사용된 바와 같은 "연결 링커"(L^2)는** 절단가능하거나 절단가능하지 않은 2가 그룹을 지칭한다. 절단가능한 링커는 내재화(internalization) 후 세포내 물질대사에 의해 절단된, 예컨대, 가수분해, 환원, 또는 효소적 반응을 통한 절단에 의한 링커이다. 절단가능하지 않은 링커는 내재화 후 항체의 라이소좀 분해를 통해 부착된 페이로드를 방출하는 링커이다. 적합한 연결 링커는 산-불안정한 링커, 가수분해-불안정한 링커, 효소적으로 절단가능한 링커, 환원 불안정한 링커, 및 비-절단가능한 링커를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 링커는 또한 이에 한정되지는 않지만, 글루쿠로니드, 석신이미드-티오에테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위, 하이드라존, 말-카프로일 단위(mal-caproyl unit), 이황화물 단위(예컨대, -S-S-, -S-C($R^{1b}R^{2b}$)-(여기서 R^{1b} 및 R^{2b} 는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌이다)), 카바메이트 단위, 파라-아미노-벤질 단위(PAB), 포스페이트 단위, 예컨대, 모노-, 비스-, 또는 트리스-포스페이트 단위, 및 펩타이드 단위, 예컨대, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 이상의 아미노산 잔기를 함유하는 펩타이드 단위, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 발린-시트룰린 잔기 단위거나 이를 포함하는 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은, "카프로일"은 $-(CH_2)_5-C(O)-$ 그룹을 의미한다. 일부 구현예에서, L^2는 사이클로덱스트린(**CD**)이다. 일부 구현예에서, L^2는 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2C(O)-$, $-OCH_2C(O)-$, -O-, 또는  를 포함한다.

[0101] **본원에 사용된 바와 같은, (L^3)내 "자가-희생 링커"는** 당해 분야의 기술자에게 공지된 임의의 이러한 그룹을 지칭한다. 특수한 구현예에서, 자가-희생 그룹은 *p*-아미노벤질(PAB), 즉,  , 또는 이의 유도체이다. 유용한 유도체는 *p*-아미노벤질옥시, 즉,  , 및 *p*-아미노벤질옥시카보닐(PABC), 즉,  를 포함한다. 기술자는 자가-희생 그룹은 페이로드로부터 링커의 남아있는 원자를 방출하는 화학 반응을 수행할 수 있음을 인지할 것이다.

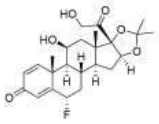
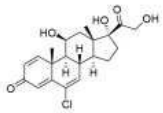
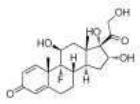
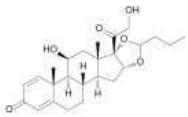
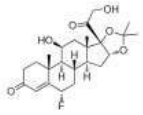
[0102] **B. 스테로이드 페이로드**

[0103] 본원에 기술된 접합체에 적합한 스테로이드는 부데소니드 및 이의 전구약물, 부데소니드 유사체 또는 유도체(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체) 및 이의 전구약물, 및 표 A에 나타낸 스테로이드 및 이의 전구약물을 포함한다. 일부 구현예에서, 항체-약물 접합체는 **항체의 표적 항원에 결합한 후**, 부데소니드, 부데소니드의 전구약물, 부데소니드 유사체 또는 유도체(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체), 부데소니드 유사체 또는 유도체의 전구약물(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체), **표 A**의 스테로이드, **표 A의 스테로이드의 전구약물**을 방출한다. 표 A에서, 다음의 화합물은 $-C(O)CH_2OH$ 그룹의 하이드록시를 통해, 즉, $-C(O)CH_2-O-$**SP-L-**에 의해, 또는 마프라코라트(Mapracorat)의 하이드록시를 통해, 즉, -O-**SP-L-**에 의해 화학식 (**III**), 화학식 (**III**-P), 화학식 III-P-1, 또는 (**3000**)의 화합물의 BA에 연결되거나; $-C(O)CH_2OH$ 그룹의 하이드록시를 통해, 즉, $-C(O)CH_2-O-$**SP-**$(L_3)_{0-1}$**-**L^2**-**에 의해, 또는 마프라코라트의 하이드록시를 통해, 즉, -O-**SP-**$(L^3)_{0-1}$**-**L^2**-**에 의해 화학식 (**II**), 화학식 (**II**-P), 화학식 II-P-1, 또는 (**2000**)의 화합물의 **RG**에 연결된다.

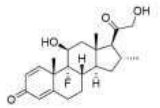
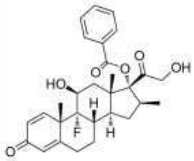
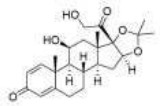
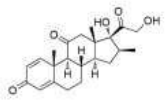
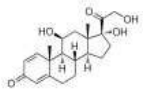
[0104] [표 A]

상표명	구조
하이드로코르티손 부티레이트 Locoid®	
할로메타손 Sicorten®/ (C-48401-Ba)	
베타메타손 Celestone®/Rinderon®/Diprosone® (NSC-39470; Sch-4831)	
플루클로롤론 아세토니드 Cutanit®/Topicon® (RS-2252)	
플루오시놀론 아세토니드 Flucort®/Fluonid®/Iluvien®/Retisert®/Synalar®/Synalar-HP®/Synemol® (NSC-92339; DF-277)	

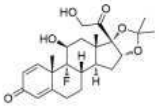
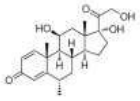
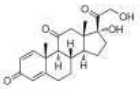
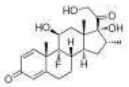
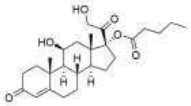
[0105]

플루니솔리드 (RS-3999; RS-1320)	
클로프레드놀 (RS-4691)	
트리암시놀론 Aristocort®/Kenacort®	
부데소니드	
플루란드레놀리드 Cordran®	

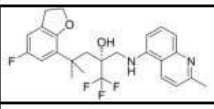
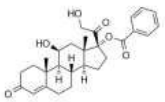
[0106]

데속시메타손 Topicort® (DSXS)	
베타메타손 벤조에이트 Uticort® (W-5975)	
데소니드 Desonate® (D-2083)	
메프레드니손 (NSC-527579; Sch-4358)	
프레드니솔론 Delta-Cortef® (NCS-9120)	

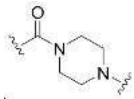
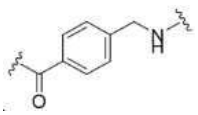
[0107]

트리암시놀론 아세토니드	
메틸프레드니솔론 Depo-Medrol; Medrol; Urbason® (NSC-19987)	
프레드니손 Decortin®/Deltasone®/Lodotra®/Meticorten®/Rayos® (NSC-10023)	
덱사메타손 Decadron® (FT-4145; ENV-1105; IBI-10090; ISV-305; OTO-104)	
하이드로코르티손 발러레이트 Westcort®	

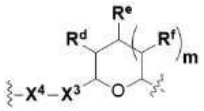
[0108]

마프라코라트 (BOL-242X; BOL-303242-X; ZK-245186; BAY-865319; BOL-303242-X)	
벤조드로코르티손	

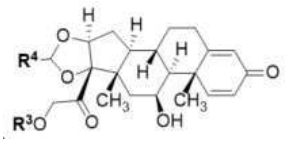
[0109]

[0110] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (3000) 또는 화학식 (2000)의 화합물은 표 A의 스테로이드의 전구약물을 포함하고, 여기서 SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (3000)에서 L 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다),  (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다),  (여기서 N은 화학식 (3000)에서

L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-

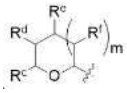
(여기서 X^2는 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는  (여기서 X^4는 화학식 (3000)에서 L에 또는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이다.

[0111] 일부 구현예에서, 화학식 (I-P)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0112]  (I-P)

[0113] 여기서:

[0114] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0115] R^3은 -C(O)R^Z 또는  이며;

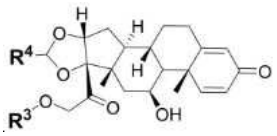
[0116] R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH 또는 $NR^{15}R^{15a}$이고;

[0117] R^{15}는 H 또는 알킬이고 R^{15a}는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이며;

[0118] R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 -CH_2OR^g이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^g이며, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이거나; R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이며;

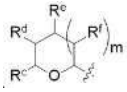
[0119] m은 0 또는 1이다.

[0120] 일부 구현예에서, 화학식 (I-P-1)에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0121]  (I-P-1)

[0122] 상기식에서:

[0123] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0124] R^3은 -C(O)R^Z 또는  이며;

[0125] R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH 또는 NR^5R^{5a}이고;

[0126] R^{15}는 H 또는 알킬이고 R^{15a}는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이며;

[0127] R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 -CH_2OR^g이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^g이며, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이거나; 또는 R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이며;

[0128] m은 0 또는 1이다.

[0129] 일부 구현예에서, 화학식 (I), 화학식 (I-P), 또는 화학식 (I-P-1)의 화합물이 본원에 나타나 있으며, 여기서 R^4는 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 사이클로알킬이 아니다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^4는 직쇄 또는 측쇄 알킬이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^4는 아릴이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^4는 아릴알킬이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 2급-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^4는 헵틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 페닐, 페놀, 또는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 페닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헤테로아릴-, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 티에닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴알킬-, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 벤질이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 피페리디닐이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이다. 화학식 (I)의 일부 구현예 중 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이다.

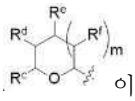
[0130] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 나타나 있으며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 R^3은 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$ 또는 -C(O)R^Z이고 R^Z는 $NR^{16}R^{16a}$ 또는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이고, 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다.

[0131] 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이고 R^3은 -C(O)R^Z이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -C_{4-6}-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -C_4-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -C_5-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -C_6-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $NR^{15}R^{15a}$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H 또는 C_{1-3}-알킬이고 R^{15a}는 -(C_{1-3}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H

또는 메틸이고 R^{15a}는 -(C_{1-3}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H이고 R^{15a}는 -(C_{1-3}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 메틸이고 R^{15a}는 -(C_{1-3}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H이고 R^{15a}는 -(C_1-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 메틸이고 R^{15a}는 -(C_1-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H 또는 C_1-C_3알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{15}는 H 또는 CH_3이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$이고, 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -(측쇄된 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 -(측쇄된 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$이다.

[0132] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물이 제공되며, 여기서

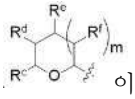
[0133] a) R^x는 둘 다 수소이고;

[0134] R^3은 -C(O)R^Z; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; 또는  이고;

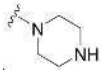
[0135] R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 하나 이상의 하이드록시로 독립적으로 임의 치환된다); 또는 N$R^{15}R^{15a}$이고;

[0136] R^{15}는 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{15a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이거나;

[0137] b) R^x는 둘 다 플루오로이고;

[0138] R^3은 -C(O)R^Z; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$; 또는  이고;

[0139] R^Z는 -C_{4-10}-알킬렌-C(O)OH; -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-N$R^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다); 또는 N$R^{16}R^{16a}$이고;

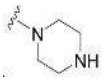
[0140] R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{16a}는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-SH, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH_2, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NH(C_{1-6}알킬), , 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)$NHNH_2$이고;

[0141] 각각의 R^{50}, R^{50a}, 및 R^{50b}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이며;

[0142] R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 -CH_2OR^g이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^g(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이거나; R^c, R^d,

R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이며;

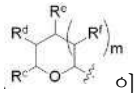
[0143] m은 0 또는 1이다.

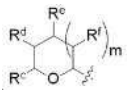
[0144] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이고 R^3은 $-C(O)R^Z$이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^z는  이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $-C_{4-10}$-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $-C_{4-6}$-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $-C_4$-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $-C_5$-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $-C_6$-알킬렌-C(O)OH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^Z는 $NR^{16}R^{16a}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_{1-3}-알킬이고 R^{16a}는 $-(C_{1-3}$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 메틸이고 R^{16a}는 $-(C_{1-3}$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H이고 R^{16a}는 $-(C_{1-3}$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 메틸이고 R^{16a}는 $-(C_{1-3}$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H이고 R^{16a}는 $-(C_1$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 메틸이고 R^{16a}는 $-(C_1$-알킬렌$)-C(O)NHNH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)$-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_3알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)$-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 CH_3이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)$-SH이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_6알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_3알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 CH_3이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH_2$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_6 알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH(C_{1-6}$알킬)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 C_1-C_3알킬이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH(C_{1-6}$알킬)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^{16}은 H 또는 CH_3이고 R^{16a}는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NH(C_{1-6}$알킬)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^z는 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$(여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^z는 -(측쇄된 C_1-C_6-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_6-하이드록시-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^z는 -(측쇄된 C_1-C_6-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_6-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$이다.

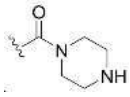
[0145] 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이고 R^3은 $-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_{10}-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, R^3은 $-(C_1$-C_6-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_6-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^3은 $-(C_1$-C_3-알킬렌$)-NR^{50}C(O)-(C_1$-C_3-알킬렌$)-NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 또는 임의의 구현예

에서, R^3은 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이다.

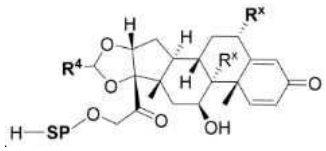
[0146] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이고 R^3은 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(C_1-C_{10}-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^3은 -(C_1-C_6-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(C_1-C_6-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^3은 -(C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, R^3은 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50}C(O)$-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-$NR^{50a}R^{50b}$이다.

[0147] 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이고 R^3은  이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^f는 -H 또는 -OH이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 $-CH_2OR^g$이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 -CH2OR^g(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이다)이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c는 $-CH_2OR^g$이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 또는 하이드록시알킬이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이다. 화학식 (I), (I-P), 또는 (I-P-1)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c는 하이드록시알킬이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다.

[0148] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이고 R^3은  이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 0이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^f는 -H 또는 -OH이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 $-CH_2OR^g$이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$이고, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)OH 또는 -(C_{1-6}-알킬렌)-C(O)O(알킬)이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c는 $-CH_{20}R^g$이고 다른 것은 독립적으로 -H, -OH, 또는 하이드록시알킬이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c, R^d, R^e, 및 R^f 중 하나는 하이드록시알킬이고 다른 것은 -H이다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, m은 1이고 R^c는 하이드록시알킬이며, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다.

[0149] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이고 R^3은  이다.

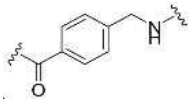
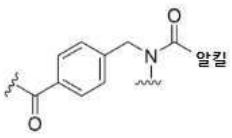
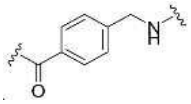
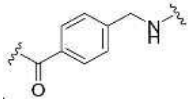
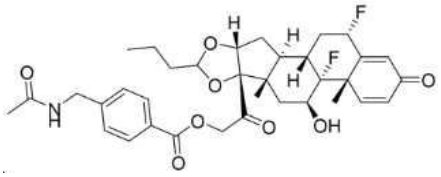
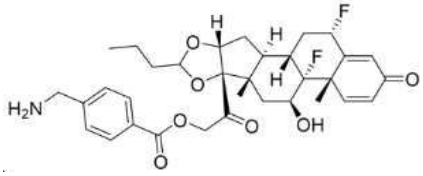
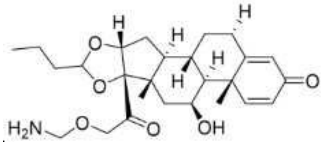
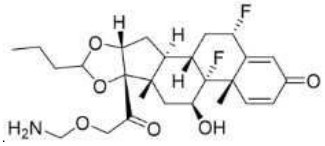
[0150] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (Z)에 따른 화합물이 제공된다:

[0151]  (Z)

[0152] 상기식에서,

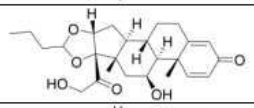
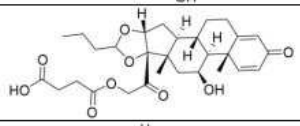
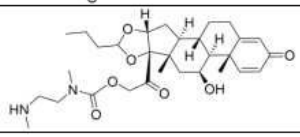
[0153] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0154] R^x는 둘 다 수소이거나 R^x는 둘 다 플루오로이고;

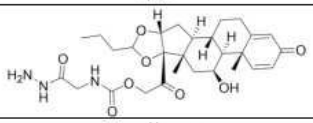
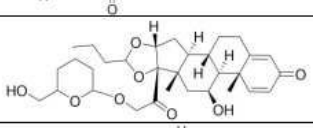
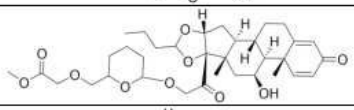
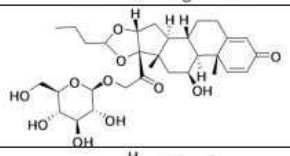
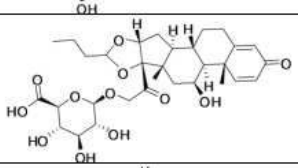
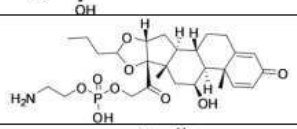
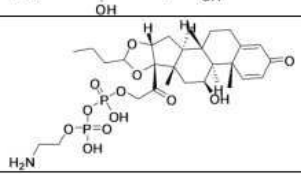
[0155] SP는 $-CH_2NH-$(여기서 NH는 H에 연결되거나, SP는  이고 여기서 SP의 NH는 화학식 (Z)에서 H에 연결되거나, SP는  이고 여기서 SP의 N은 화학식 (Z)에서 H에 연결된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^4는 알킬이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 직쇄 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 2급-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^4는 헵틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 $-CH_2NH-$이고 여기서 NH는 H에 연결된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는  이고, 여기서 NH는 화학식 (Z)에서 H에 연결된다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^4는 알킬이고, R^x는 둘 다 플루오로이고, SP는  이며, 여기서 NH는 화학식 (Z)에서 H에 연결된다. 일부 구현예에서, 화학식 (Z)의 화합물은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (Z)의 화합물은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (Z)의 화합물은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (Z)의 화합물  이다.

[0156] 본원에 기술된 접합체에 적합한 스테로이드는 다음 표의 것들 또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물; 및 임의로 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체를 포함한다.

[0157] [표 1]

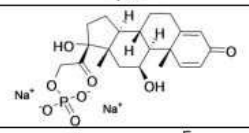
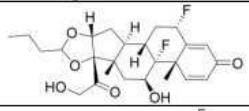
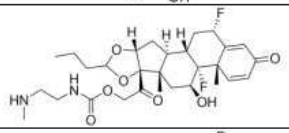
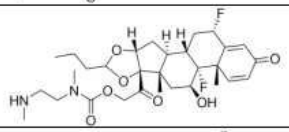
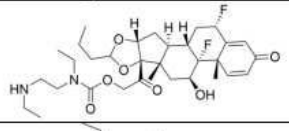
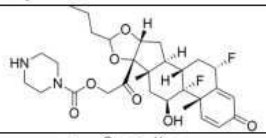
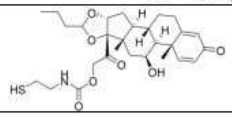
화합물 번호	구조
1a (부데소니드)	
1c	
1d	

[0158]

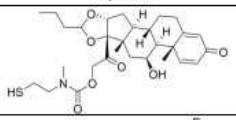
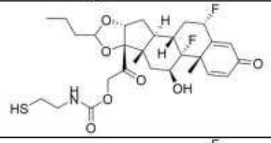
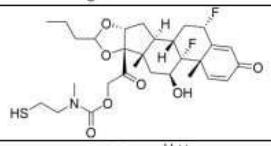
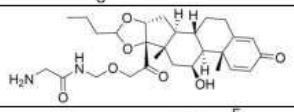
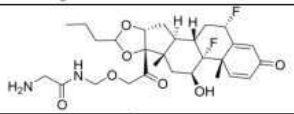
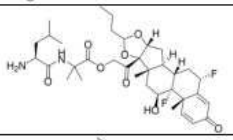
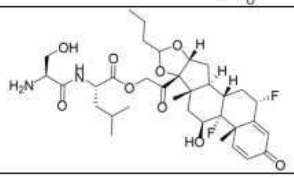
화합물 번호	구조
1e	
1g	
1h	
1i	
1j	
1k	
1l	

[0159]

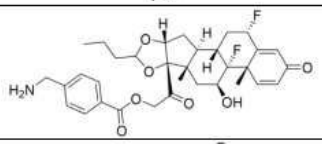
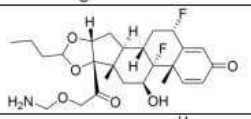
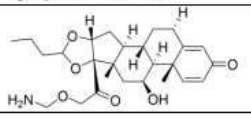
[0160]

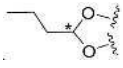
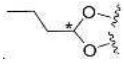
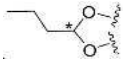
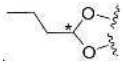
화합물 번호	구조
1m	
100	
101a	
101b	
101c	
101d	
102c	

[0161]

화합물 번호	구조
102d	
102e	
102f	
103a	
103b	
104a	
104b	

[0162]

화합물 번호	구조
105a	
106a	
107a	

[0163] 일부 예에서, 상기 구조 각각에서 의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 R-구조이다. 일부 예에서, 상기 구조 각각에서 의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 S-구조이다. 일부 예에서, 상기 구조 각각에서 의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 예에서, 상기 구조 각각에서 의 n-프로필은, 즉 별표로 나타낸 탄소에서 R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

[0164] 화학식 (I)의 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a,** 또는 **104b**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체가 제공된다. 화학식 (I)의 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 또는 1h**의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체가 제공된다. 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a**, 및 **104b**의 화합물의 n-프로필은 R-구조이다. 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a**, 및 **104b**의 화합물의 n-프로필은 S-구조이다. 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a,** 및 **104b**의 화합물의 n-프로필은 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 화학식 **1d, 1e, 1g, 1h, 101a, 101b, 101c, 101d, 102c, 102d, 102e, 102f, 103a, 103b, 104a**, 및 **104b**의 화합물의 n-프로필은 R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

[0165] 본원에 기술된 스테로이드 페이로드의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 결정성 형태, 무정형 형태, 다형체 형태, 레지오이성체, 입체이성체, 대사산물, 및 생리학적 부가물이 본 개시내용의 영역에 포함된다.

[0166] **C. 단백질 스테로이드 접합체**

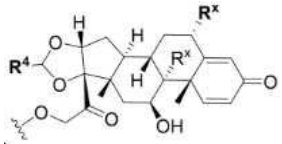
[0167] 본원에 기술된 스테로이드의 단백질 접합체가 본원에 제공된다. 이러한 접합체는 단백질, 예컨대, 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 이는 예컨대, 본원에 기술된 **-L-** 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$을 통해 상기 단락 B에 기술된 화합물에 공유결합으로 연결된다.

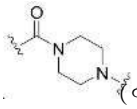
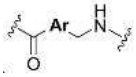
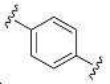
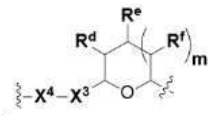
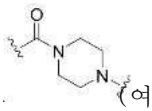
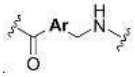
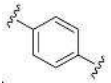
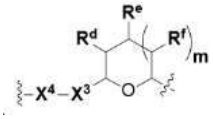
[0168] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (3000)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0169] **BA-(L-SP-D)z**

[0170] 상기식에서,

[0171] **D**는 다음 (a); 및 (b)로부터 선택되고:

[0172] (a)  화학식(a)

[0173] [여기서 화학식 (a)에서 R^x는 둘 다 수소이고; R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (3000)에서 L에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌(일부 구현예에서 ) 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (3000)에서 L에 부착되고, 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다)이거나; 화학식 (a)에서 R^x는 둘 다 플루오로이고; R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (3000)에서 L에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌(일부 구현예에서 ) 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (3000)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다), 또는 (여기서 X^4는 화학식 (3000)에서 L에 부착된다)이다]; 및

[0174] b) 상기 표 A의 화합물(여기서 표 A의 화합물은 $-C(O)CH_2OH$ 그룹의 하이드록시를 통해, 즉, $-C(O)CH_2-O-$**SP-L**-에 의해, 또는 마프라코라트(Mapracorat)의 하이드록시를 통해, 즉, -O-**SP-L**-에 의해 화학식 (**3000**)의 화합물의 **BA**에 연결된다):

[0175] X^1은 $-N(C_{1-6}$알킬)-이고;

[0176] X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 $-N(C_{1-6}$알킬)-이며;

[0177] X^2는 -NH-이고;

[0178] X^3은 $-CH_2-$이고, X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌)-C(O)-이며, 여기서 C(O)는 X^4에 부착되거나 X^3은 -C(O)-이고;

[0179] X^4는 -O-이며;

[0180] R^5는 H, -OH, $-OCH_3$, 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0181] R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0182] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이고;

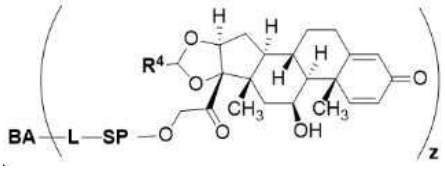
[0183] **m**은 0 또는 1이고;

[0184] **z**는 포함되는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고,

[0185] **L**은 링커이고;

[0186] **BA**는 결합제이다.

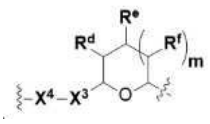
[0187] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (**III-P**)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0188]  (III-P)

[0189] 상기식에서:

[0190] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0191] **SP**는 $-C(O)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)-, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (**III**)에서 **L**에 부착된다), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (**III**)에서 **L**에 부착된다), 또는

 (여기서 X^4는 화학식 (**III**)에서 **L**에 부착된다)이고;

[0192] X^1은 $-N(C_{1-3}$알킬$)-$이고;

[0193] X^2는 -NH-이고;

[0194] X^3은 $-CH_2-$이고, X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나 X^3은 -C(O)-이고;

[0195] X^4는 -O-이고;

[0196] R^5는 H, -OH, $-OCH_3$, 또는 알킬이고;

[0197] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이고;

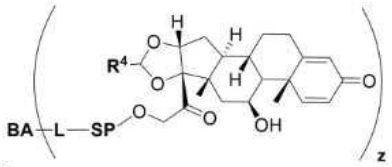
[0198] m은 0 또는 1이고;

[0199] z는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고,

[0200] L은 링커이고;

[0201] BA는 결합제이다.

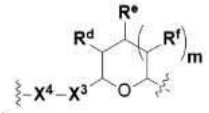
[0202] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (III-P-1)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0203]  (III-P-1)

[0204] 상기식에서:

[0205] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0206] SP는 $-C(O)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)-, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (III)에서 L에 부착된다), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는

 (여기서 X^4는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이고;

[0207] X^1는 $-N(C_{1-3}$알킬$)-$이고;

[0208] X^2는 -NH-이고;

[0209] X^3은 $-CH_2-$이고, X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나, X^3은 -C(O)-이고;

[0210] X^4는 -O-이고;

[0211] R^5는 H, -OH, $-OCH_3$, 또는 알킬이고;

[0212] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$이고, 여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이고;

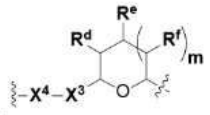
[0213] m은 0 또는 1이고;

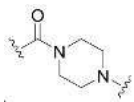
[0214] z는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고;

[0215] L은 링커이고;

[0216] BA는 결합제이다.

[0217] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^4는 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 사이클로알킬이 아니다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 직쇄 또는 측쇄 알킬이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 아릴이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 아릴알킬이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 2급-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^4는 헵틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 페닐, 페놀, 또는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 페닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헤테로아릴 - 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 티에닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴알킬 - 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 벤질이다. 일부 구현예에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 피페리디닐이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^4는 R-구조이다. 일부 구현예에서, R^4는 S-구조이다. 일부 구현예에서, R^4는 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 구현예에서, R^4는 R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

[0218] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착되고, 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다); -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); 또는  (여기서 X^4는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다)이거나;

[0219] R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다);  (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (III)에서 L에 부착된다); -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다); -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III),

(III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), 또는 -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L에 부착된다)이다.

[0220] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-C_2-C_5-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-CH_2CH_2-C(O)-이다.

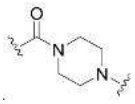
[0221] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-C_2-C_5-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-CH_2CH_2-C(O)-이다.

[0222] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L^3에 부착된다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 X^1은 -N(C_{1-3}알킬)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_2-C_5-알킬렌-X^1-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-CH_2CH_2-X^1-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0223] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L^3에 부착된다) 또는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_6-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_3-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-CH_2CH_2-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_2CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0224] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의

화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_6-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다). 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_3-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 X^{1b}는 -N(C_{1-3}알킬)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_2-C_5-알킬렌-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-CH_2CH_2-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_2CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_2CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0225] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는  (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다.

[0226] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다.

[0227] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다, 또는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다.

[0228] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의

일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

[0229] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착된다)이다. 화학식 (I)일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

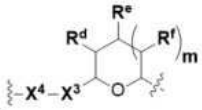
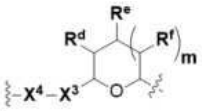
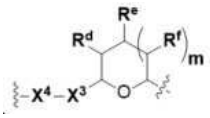
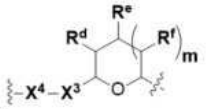
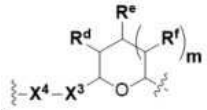
[0230] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}-는 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다)이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

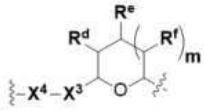
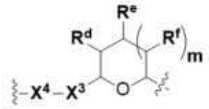
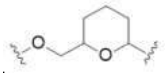
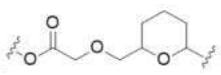
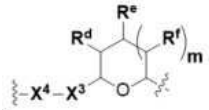
[0231] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}-는 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다)이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (III)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

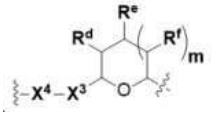
[0232] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_5-알킬렌-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 CH_3이다.

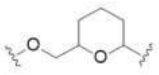
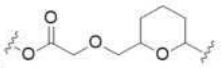
[0233] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (III)에서 L3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_5-알킬렌-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 CH_3이다.

[0234] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수

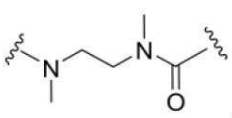
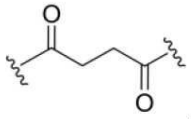
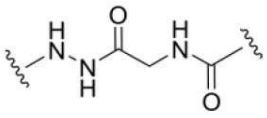
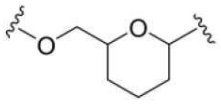
소이고 SP는  (여기서 X^4는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 Rx는 둘 다 플루오로이고 SP는  (여기서 X^4는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-CH_2-$이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-C(O)-$이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^d 및 R^e는 독립적으로 -H 또는 -OH이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 0이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 1이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 1이고 R^f는 -H 또는 -OH이다.

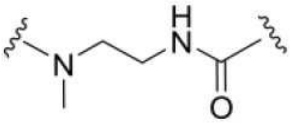
[0235] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌$-X^1-$(여기서 X^1는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L^3에 부착된다)이고; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-$이고, m은 1이고, 및 R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이거나; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$(여기서 C(O)는 X^4에 부착되고, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 SP는 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌$-X^1-$(여기서 X^1는 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 L^3에 부착된다)이고; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-$이다)이고, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이거나; SP는

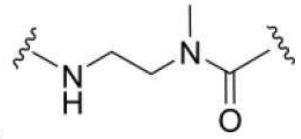


(여기서 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}-$알킬렌$)-C(O)-$이고 여기서 C(O)는 X^4에 부착되며, m은 1이고, 및 R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 SP는 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$, , 또는 이다.

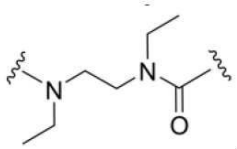
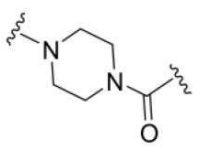
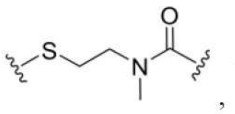
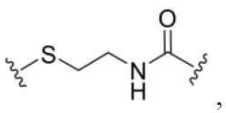
[0236] 일부 구현예에서, 화학식 (III)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이거나 R^x는 둘 다 수소이거나, R^x는 당해 절에서 정의된 바와 같고; SP는

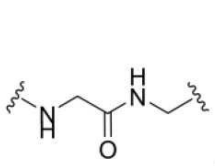
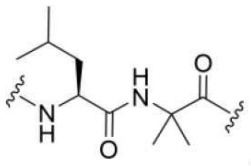
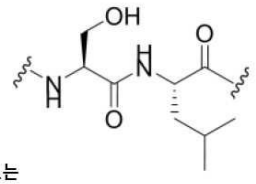
, , , ,



(여기서 R^x는 둘 다 플루오로이다), 

(여기서 R^x는 둘 다 플루오로이다),

, , , ,

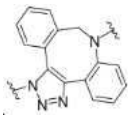
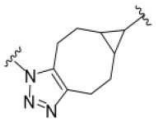
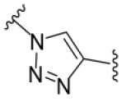
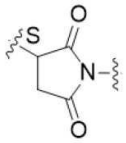
, , 또는 

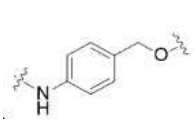
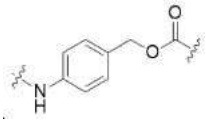
이다.

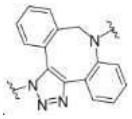
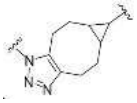
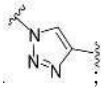
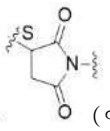
[0237] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 z는 1이다. 특정의 구현예에서, z는 2이다. 일부 다른 구현예에서, z는 3이다. 특정의 구현예에서, z는 4이다. 일부 구현예에서, z는 5이다. 일부 다른 구현예에서, z는 6이다. 특정의 구현예에서, z는 7이다. 일부 다른 구현예에서, z는 8이다. 특정의 구현예에서, z는 9이다. 일부 구현예에서, z는 10이다. 일부 다른 구현예에서, z는 11이다. 일부 다른 구현예에서, z는 12이다. 일부 다른 구현예에서, z는 13이다. 일부 다른 구현예에서, z는 14이다. 일부 다른 구현예에서, z는 15이다. 일부 다른 구현예에서, z는 15이다. 일부 다른 구현예에서, z는 16이다. 일부 다른 구현예에서, z는 17이다. 일부 다른 구현예에서, z는 18이다. 특정의 구현예에서, z는 19이다. 일부 다른 구현예에서, z는 20이다. 일부 다른 구현예에서, z는 21이다. 일부 다른 구현예에서, z는 22이다. 일부 다른 구현예에서, z는 23이다. 일부 다른 구현예에서, z는 24이다. 일부 다른 구현예에서, z는 25이다. 일부 다른 구현예에서, z는 26이다. 일부 다른 구현예에서, z는 27이다. 일부 다른 구현예에서, z는 28이다. 일부 다른 구현예에서, z는 29이다. 일부 다른 구현예에서, z는 30이다. 일부 구현예에서, z는 1 내지 15(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 특정의 구현예에서, z는 1 내지 10으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, z는 1 내지 5로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, z는 2 내지 5로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, z는 2 내지 4로부터 선택된다.

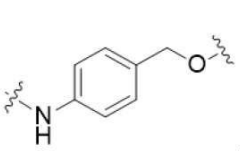
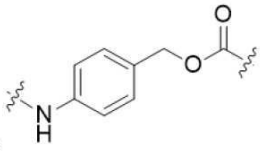
[0238] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)에서 -L- 또는 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 결합제(예컨대, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 본원에 나타낸 페이로드 화합물(예컨대, 스테로이드)와 연결시키거나, 접속시키거나 결합시키는 임의의 2가 그룹 또는 모이어티(moiety)를 지칭한다. 일반적으로, 본원에 기술된 항체 접합체에 대한 적합한 -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 항체의 순환하는 반감기를 이용하기에 충분히 안정하고, 동시에, 접합체의

항원-매개된 내재화 후 이의 페이로드를 방출할 수 있는 것들이다. 링커는 절단가능하거나 절단가능하지 않을 수 있다. 절단가능한 링커는 내재화, 예컨대, 가수분해, 환원, 또는 효소적 반응을 통한 절단 후 세포내 물질대사에 의해 절단되는 링커이다. 절단가능하지 않은 링커는 내재화 후 항체의 라이소좀 분해를 통해 부착된 페이로드를 방출하는 링커이다. 적합한 링커는 산에 불안정한 링커, 가수분해에 불안정한 링커, 효소적으로 절단가능한 링커, 환원에 불안정한 링커, 자가-희생 링커, 및 절단할 수 없는 링커를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 링커는 또한 글루쿠로니드, 석신이미드-티오에테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위, 카바메이트, 하이드라존, 말-카프로일 단위, 이황화물 단위(예컨대, -S-S-, -S-S-C(R^{1b})(R^{2b})-(여기서 R^{1b} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌이다), 파라-아미노-벤질(PAB) 단위, 포스페이트 단위, 예컨대, 모노-, 비스-, 및 트리스-포스페이트 단위, 펩타이드, 예컨대, 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 아미노산 단위를 함유하는 펩타이드 단위, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 발린-시트룰린 단위, 발린-알라닌 단위, 발린-아르기닌 단위, 발린-라이신 단위, -라이신-발린-시트룰린 단위, 및 -라이신-발린-알라닌 단위이거나 이를 포함하는 것들을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, -L- 및 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는 화학식 (II)의 "반응성 그룹"(RG) (및 이의 구현예)와 항체의 반응성 부위의 반응으로부터 유도된다. 연결 그룹(linking group)는 BA를 페이로드에 브릿지시키는 임의의 2가 모이어티이다. 연결 그룹은 또한 BA, 페이로드, 및 사이클로덱스트린 모이어티를 브릿지하는 임의의 3가 모이어티일 수 있다. 일부 구현예에서, -L- 및 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는 3가이고 연결 그룹 내에서 3가 그룹(예컨대, 라이신 잔기)에 결합된 사이클로덱스트린 모이어티를 포함한다. -L- 및 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는 반응성 그룹 잔기를 함유하고, 이는 항체, 개질된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 그룹과 반응하는 작용 그룹 또는 모이어티이다.

[0239] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L 및 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는  또는 이의 레지오이성체 또는 이성체의 혼합물;  ;  ;  , 또는 이의 레지오이성체 또는 레지오이성체의 혼합물을 포함하며, 여기서 S는 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착되는 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭하거나;  (여기서 N은 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착된 라이신 잔기 상의 N 원자를 지칭한다)이다.

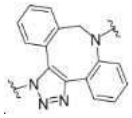
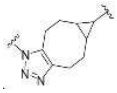
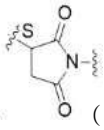
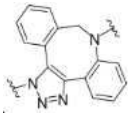
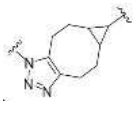
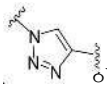
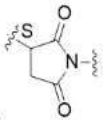
[0240] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L 및 -L^1-L^2-L^3-은  또는  를 포함한다.

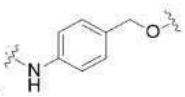
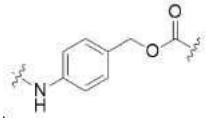
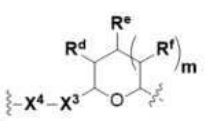
[0241] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L 및 -L^1-L^2-(L^3)$_{0-1}$-은  또는 이의 레지오이성체 또는 이성체의 혼합물;  ;  ;  (여기서 S는 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착된 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭한다), 또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물; 또는  (여기서 N은 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착된 라이신 잔기 상의

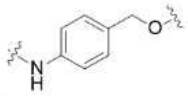
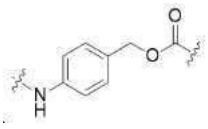
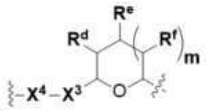



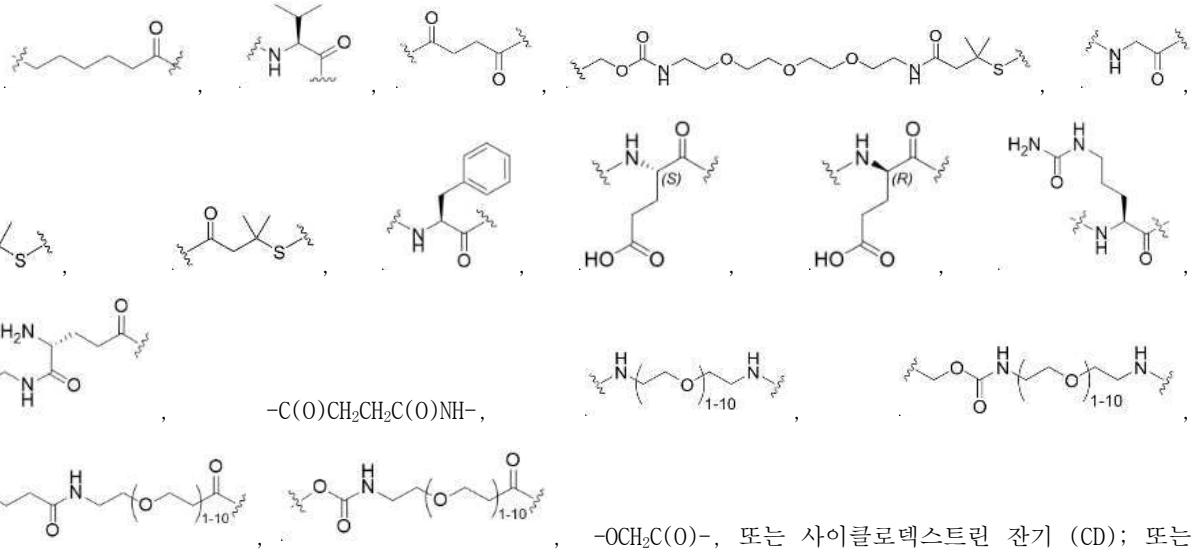
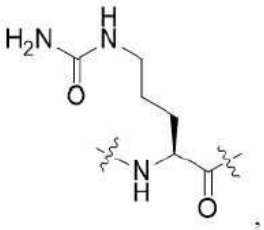
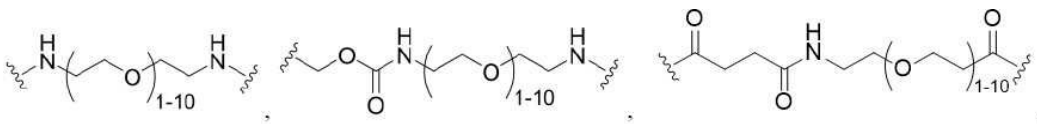
N 원자를 지칭한다)을 포함하고; L 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 또는 를 포함한다.

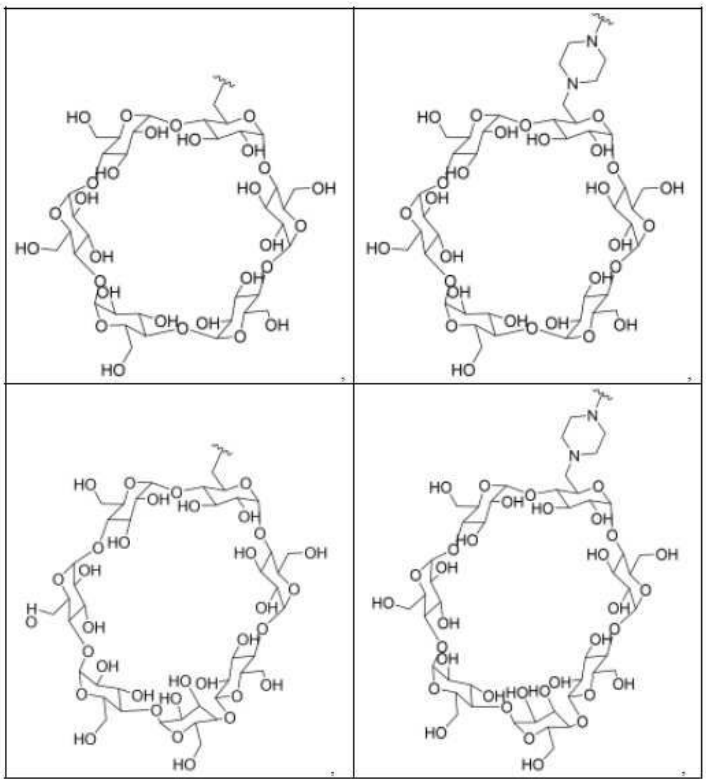
[0242] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L_3)_{0-1}-$이다. 일부 구현예에서, L^3은 존재한다. 일부 구현예에서, L^3은 존재하지 않는다.

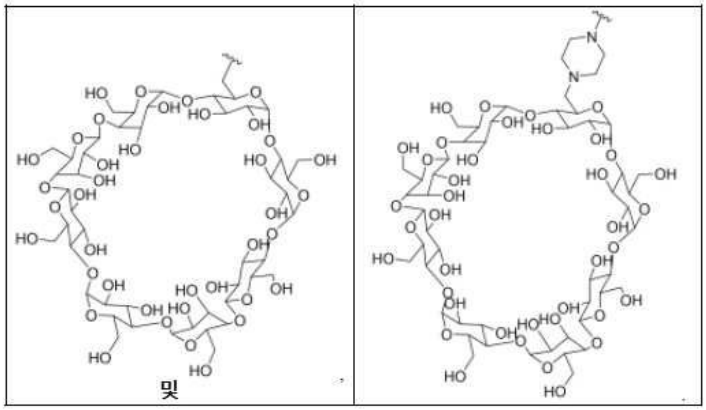
[0243] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  또는 이의 레지오이성체 또는 이성체의 혼합물;  ;  ;  (여기서 S는 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착된 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭한다), 또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물; 및  (여기서 N은 이를 통해 반응성 그룹 잔기가 BA에 부착된 라이신 잔기 상의 N 원자를 지칭한다)로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^1은  이다.

[0244] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^3은 SP가 $-C(O)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-C(O)-$인 경우  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이거나; L^3은 SP가 $-C(O)-N(C_1-_3$알킬$)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-X^1-$ 또는 $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-C(O)NH-X_2-$인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이거나; 또는 L^3은 SP가  인 경우 존재하

지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^3은 SP가 $-C(O)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-C(O)-$인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^3은 SP가 $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-X^1-$ 또는 $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-$알킬렌$-C(O)NH-X^2-$인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^3은 SP가  인 경우 존재하지 않는다.

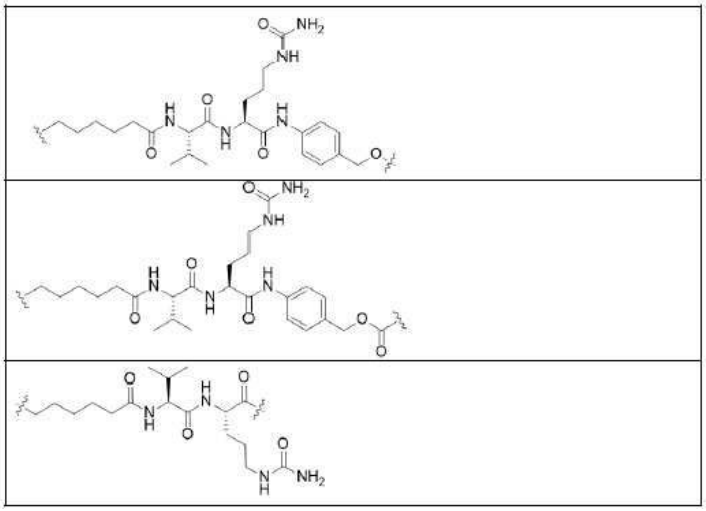
[0245] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^2는  $-C(O)CH_2CH_2C(O)NH-$,    $-OCH_2C(O)-$, 또는 사이클로덱스트린 잔기 (CD); 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^2는  또는 CD, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 L^2는 CD를 포함하며 여기서 CD는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[0246] 

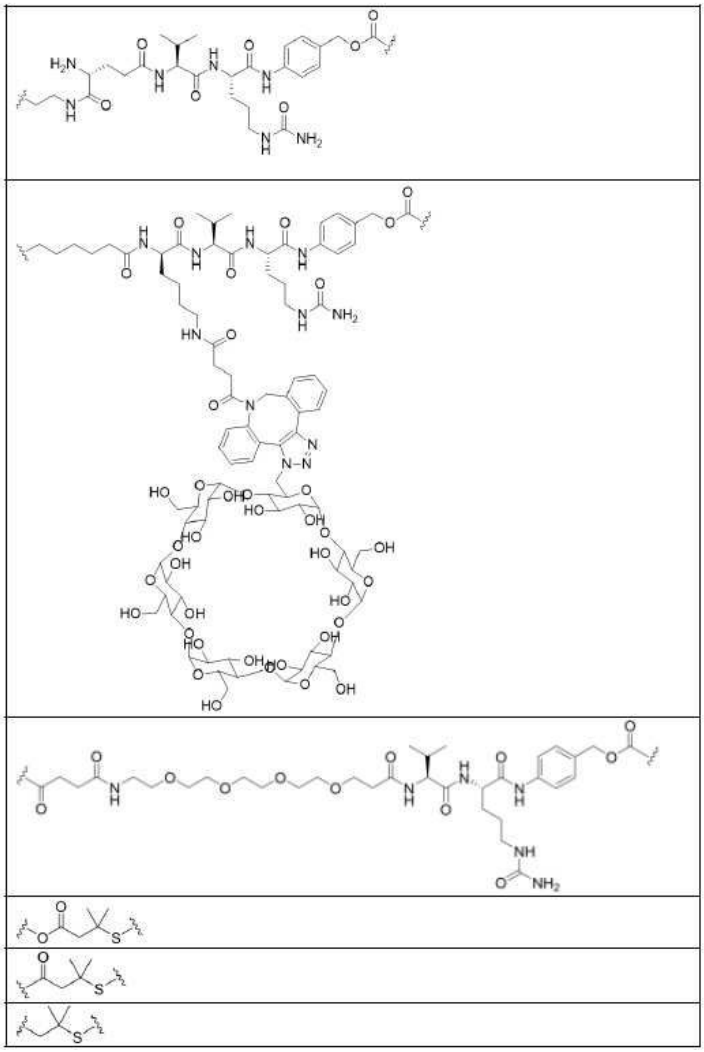
[0247] 

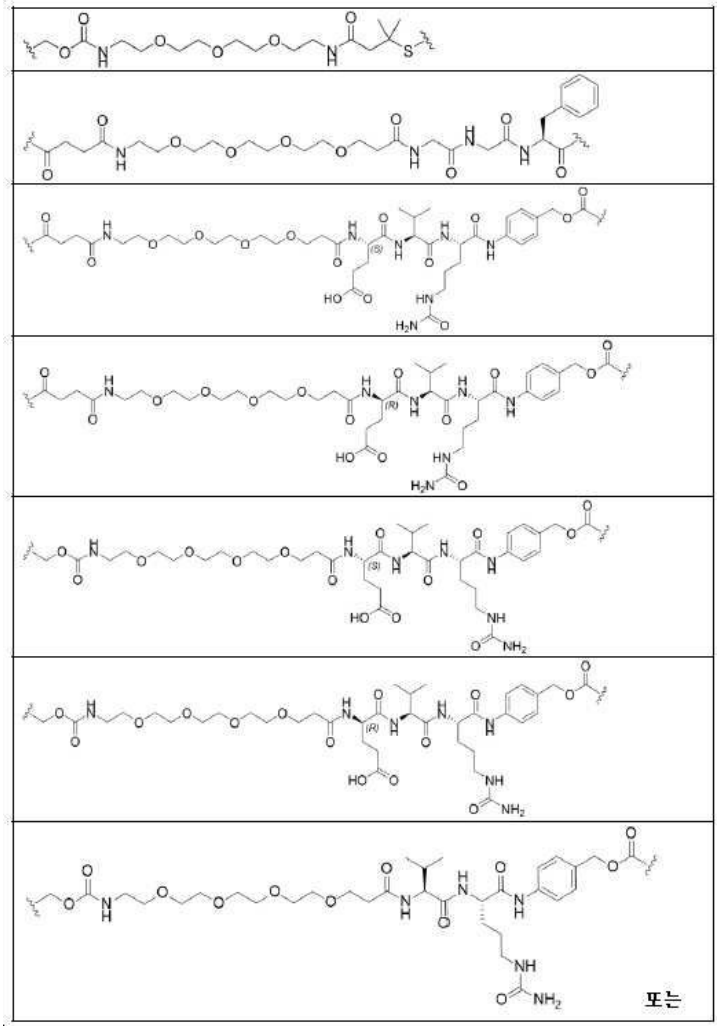
[0248] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L은 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$이고 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 다음을 포함한다:

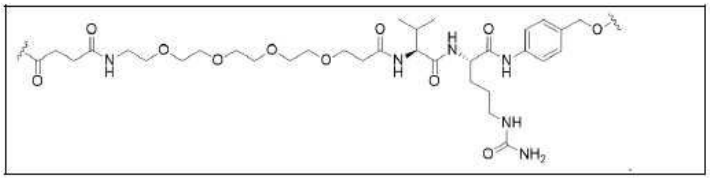
[0249]



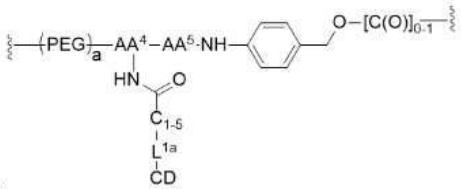
[0250]



[0251] 

[0252] 

[0253] 일부 구현예에서, 화학식 (III), (III-P), 또는 (III-P-1)의 화합물이 제공되고, 여기서 L^2는



를 포함하고,

[0254] L^{1a}는 반응성 그룹 잔기이고;

[0255] CD는 사이클로덱스트린이며;

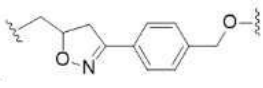
[0256] AA^4는 3가 링커이고;

[0257] AA^5는 펩타이드 잔기이고;

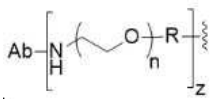
[0258] PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고;

[0259] a는 0 내지 5(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다.

[0260] 일부 구현예에서, AA^4는 아미노산 잔기이고; AA^5는 디-펩타이드 잔기, 트리-펩타이드 잔기, 테트라-펩타이드 잔기, 또는 펜타-펩타이드 잔기이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 잔기이고; 여기서 는 이를 통해 나타낸 화학 그룹이 화학식 내 인접합 그룹에 결합된 원자를 나타내고, CD는, 독립적으로 각각의 예에서, 부재하거나 사이클로덱스트린 잔기이며, 여기서 적어도 하나의 CD는 존재하고, 아래첨자 a는 0 내지 5(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고; 이러한 예에서, 아래첨자 a는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 0. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 1이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 2이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 3이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 4이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 a는 5이다. 일부 구현예에서, AA^4 또는 AA^5 중 어느 하나는, 독립적으로 각각의 예에서, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, AA^4는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린으로부터 선택된 아미노산, 이의 유도체, 또는 이의 조합이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 라이신 또는 라이신의 유도체이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 D-라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 L-라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^5는 디-펩타이드 잔기이다. 특정의 구현예에서, AA^5는 발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 시트룰린-발린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^5는 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글리신-발린이다. 특정의 구현예에서, AA^5는 트리-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^5는 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 테트라-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신이다. 일부 구현예에서, AA^5는 테트라-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글리신-글리신-글리신-글리신-글리신이다.

[0261] 특정의 구현예에서, 반응성 그룹 잔기는 RG와 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스테인 또는 라이신 잔기의 반응으로부터 유도된다. 특정의 구현예에서, 반응성 그룹 잔기는 클릭 화학 반응으로부터 유도된다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, L^1은 알킨과 아지드의 1,3 사이클로부가 반응으로부터 유도된다. 이러한 반응성 그룹 잔기의 비-제한적 예는 구속된 알킨(strained alkyne)으로부터 유도된 것들, 예컨대, 구속-촉진된 알킨-아지드 사이클로부가 반응(SPAAC)에 적합한 것들, 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 벤자눌레이트된(benzannulated) 알킨, 및 구리 촉매의 부재하에서 아지드와 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함한다. 적합한 L^1은 또한 DIBAC로부터 유도된 모이어티(여기서 DIBAC 모이어티의 $-C(O)CH_2CH_2C(O)-$ 부위는 L^2에 의해 포함된다), DIBO(여기서 DIBO 모이어티의 -O- 부위는 L^2에 의해 포함된다), BARAC(여기서 BARAC 모이어티의  부위는 L^2에 의해 포함된다), 치환된 알킨, 예컨대, 불소화된 알킨, 아자-사이클로알킨, BCN, 및 이의 유도체를 포함한다. 이러한 반응성 그룹 잔기를 함유하는 접합체는 아지도 그룹으로 작용화된 항체로부터 유도될 수 있다. 이러한 작용화된 항체는 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 항체를 화학식 H_2N-LL-N_3(여기서 LL은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이다)에 따른 화합물과 효소 트랜스글루타미나제, 예컨대, 미생물 트랜스글루타미나제의 존재하에서 반응시킴으로써 유도된다. 항체의 적합한 글루타민 잔기는 Q295, 또는 삽입 또는 돌연변이, 예컨대, N297Q 돌연변이에 의해 유도된 것을 포함한다.

[0262] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 접합체의 BA는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 접합체는 아지도-작용화된 항체로부터 유도된다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 접합체의 BA는:



이고, 여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, n은 1 내지 10(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고, z는 링커 페이로드 모이어티의 수이며, 는 L, 또는 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$에 대한 결합, 예컨대, 알킨과 아지드 사이의 1,3-사이클로부가 반응에 의해 유도된 모이어티에 대한 결합이다. 특정의 구현예에서, z는 3이다. 특정의 구현예에서, z는 2 또는 4인데, 즉, 접합체는 2 또는 4개의 링커 페이로드 모이어티를 포함한다.

[0263] 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-L^3-$는 화학식 (L^A)의 2가 모이어티이다;

[0264] $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-(NR^a)_s-(B)_t-(CH_2)_u-(O)_v-(SP^2)_w-$ (L^A);

[0265] 여기서 L^1은 본원에 정의된 바와 같고;

[0266] A는 아미노산 또는 펩타이드이고;

[0267] R^a는 H 또는 알킬이고;

[0268] B는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬은 알킬, -OH, 또는 $-NR^aR^b$로 임의 치환되고;

[0269] SP^1 및 SP^2는, 독립적으로, 스페이서 그룹이고; 및 q, z, s, t, u, v, 및 w는 각각의 예에서 독립적으로 0 또는 1이다.

[0270] 일부 다른 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 화학식 (L^B)의 3가 모이어티이다;

[0271] $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-(NR^a)_s-(B)_t-(CH_2)_u-(O)_v-(SP^2)_w-$ (L^B);

[0272] 여기서, L^1은 본원에 정의된 바와 같고;

[0273] A는 트리펩타이드 또는 테트라펩타이드이며, 여기서 트리펩타이드 또는 테트라펩타이드 내 적어도 하나의 아미노산은 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합되고;

[0274] R^a는 H 또는 알킬이고;

[0275] B는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬은 알킬, -OH, 또는 $-NR^aR^b$로 임의 치환되고;

[0276] SP^1 및 SP^2는, 독립적으로, 스페이서 그룹이고;

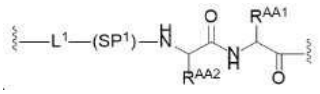
[0277] q, z, s, t, u, v, 및 w는 각각의 예에서 독립적으로, 0 또는 1이다.

[0278] 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린(CD)은 아미노산 잔기, 예를 들면, 라이신 아미노산 잔기에 직접 결합된다. 이는 CD가 라이신 아미노산 공유결합 링커로부터 떨어진 하나의 결합 위치임을 의미한다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 페이로드 모이어티에 직접 결합된다. 이는 공유결합 링커가 페이로드 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 본원에 나타낸 스테로이드 페이로드로부터 떨어진 하나의 결합 위치임을 의미한다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 또한 CD 모이어티에 직접 결합된다. 이는 공유결합 링커가 CD, 예를 들면, 본원에 나타낸 CD(들)로부터 떨어진 하나의 위치임을 의미한다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 라이신 아미노산 또는 이의 유도체이다.

[0279] 일부 구현예에서, CD는 연결 그룹(예컨대, L, $-L^2-(L^3)_{0-1}-$, 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$)내 공유결합 링커에 간접적으로 결합된다. 이는 CD가 공유결합 링커로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치임을 의미한다. 이는 또한 CD가 다른 모이어티를 통해 공유결합 링커에 결합함을 의미한다. 예를 들면, CD는 공유결합 링커에 결합된 폴리에틸렌 글리콜에 결합된 말레이미드 그룹에 결합될 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 페이로드 모이어티

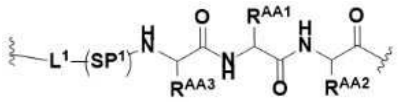
에 간접적으로 결합된다. 이는 공유결합 링커가 페이로드 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 본원에 나타낸 스테로이드 페이로드로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치임을 의미한다. 이는 또한 공유결합 링커가 다른 모이어티를 통해 페이로드에 결합함을 의미한다. 예를 들면, 공유결합 링커는 디펩타이드, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 Val-Ala 또는 Val-Cit에 결합될 수 있으며, 이는 페이로드에 결합될 수 있는 파라-아미노 벤조일에 결합될 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 또한 사이클로덱스트린 모이어티에 간접적으로 결합된다. 이는 공유결합 링커가 사이클로덱스트린, 예를 들면, 본원에 나타낸 사이클로덱스트린으로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치에 있음을 의미한다. 이는 또한 공유결합 링커가 모이어티를 통해 사이클로덱스트린에 결합됨을 의미한다. 예를 들면, 공유결합 링커는 사이클로덱스트린에 결합될 수 있는 반응성 그룹에 결합될 수 있는 폴리에틸렌 글리콜 그룹에 결합될 수 있다. 일부 이러한 구현예에서, 공유결합 링커는 라이신 아미노산 또는 이의 유도체이다.

[0280] 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-$이다. 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_2-$이다. 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 화학식 (L^{A1})의 모이어티이다:

[0281]  (L^{A1})

[0282] 상기식에서, R^{AA1} 및 R^{AA2}는 각각, 독립적으로, 아미노산 측쇄이다. 화학식 L^{A1}의 일부 구현예에서, SP^1은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이고 L^1은 1,3-알킨과 아지드 사이의 반응의 사이클로부가 반응 생성물이다.

[0283] 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-$이다. 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_2-$이다. 일부 구현예에서, -L- 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$는 화학식 (L^{B1})의 모이어티이다:

[0284]  (L^{B1})

[0285] 상기식에서, R^{AA1} 및 R^{AA2}는 각각, 독립적으로, 아미노산 측쇄이다. R^{AA3}은 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합된 아미노산 측쇄이다. 화학식 L^{B1}의 일부 구현예에서, SP^1은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이고 L^1은 알킨과 아지드 사이의 반응의 1,3-사이클로부가 반응 생성물이다.

[0286] 일부 구현예에서, -L- 또는 $-L^1-L^2-L^3-$은 다음 구조를 갖는다:

[0287] $-L^1-(SP^1)_q-Z^1-Z^2-Z^3{}_{0-1}-$

[0288] 여기서:

[0289] L^1, SP^1은 본원에 정의된 바와 같고;

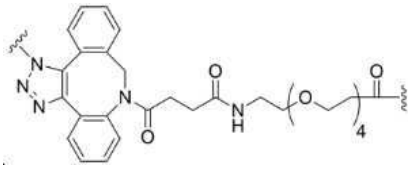
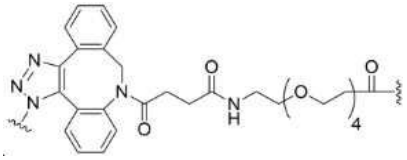
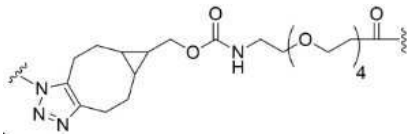
[0290] q는 0 또는 1이고;

[0291] Z^1은 폴리에틸렌 글리콜 또는 카프로일 그룹이고;

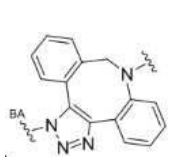
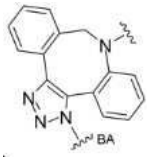
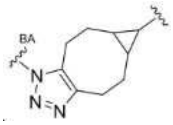
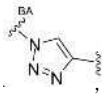
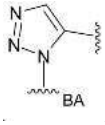
[0292] Z^2는 디펩타이드, 트리펩타이드, 또는 테트라펩타이드이고;

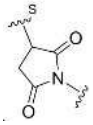
[0293] Z^3은 PAB 그룹이다.

[0294] 특정의 구현예에서, L^1은 클릭-화학 반응성 그룹으로부터 유도되고 Z^1은 폴리에틸렌 글리콜 그룹이다. 특정의 구현예에서, $L^1-(SP^1)_q-Z^1-$은:

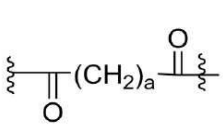
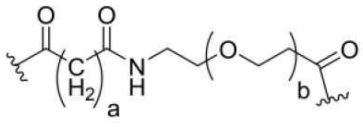
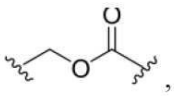
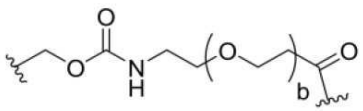
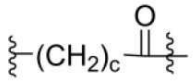
[0295] , , 또는 이의 혼합물; 또는 이다. 일부 구현예에서, 디펩타이드는 발린-시트룰린 또는 발린 알라닌이다. 일부 구현예에서, 트리펩타이드는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, 테트라펩타이드는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신이다.

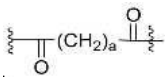
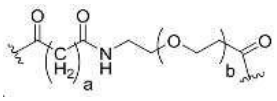
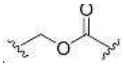
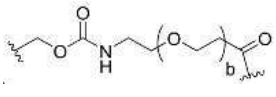
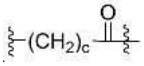
[0296] 일부 구현예에서, 본원에서 L^1은 클릭-화학 반응성 그룹으로부터 유도된다. 일부 구현예에서, L^1은:

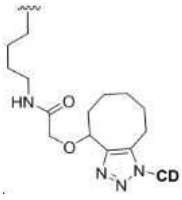
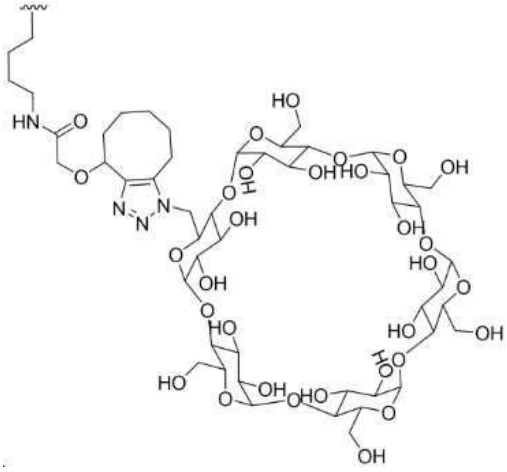
[0297] ,  또는 이의 혼합물;  또는 ,  또는 이의 혼합물이고; 여기서  는 결합제에 대한 결합이다.

[0298] 일부 다른 예에서, 본원에서 L^1은 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상에서 시스테인 또는 라이신 잔기와 반응하는 그룹으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, L^1은 이고; 여기서  는 결합제, 예컨대, 항체의 시스테인에 대한 결합이다. 일부 구현예에서, L^1은 이다.

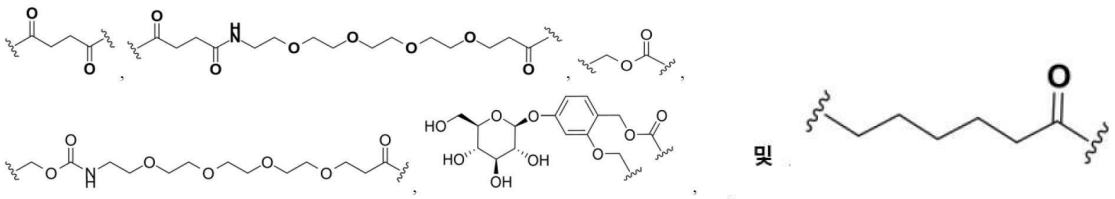
[0299] 일부 구현예에서, SP^1은:

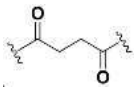
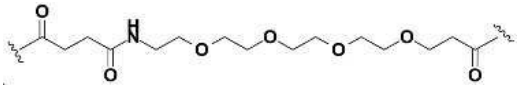
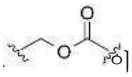
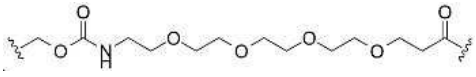
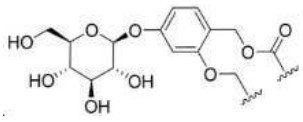
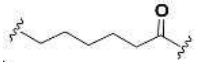
[0300] , , ,  및  로부터 선택된다.

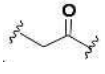
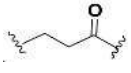
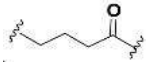
[0301] 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 다른 예에서, SP^1은 이다. 다른 예에서, SP^1은 이다. 여전히 다른 예에서, SP^1은 이다. 일부 다른 예에서, SP^1은 이다. 임의의 상기 예에서, 아래첨자 a, b, 및 c는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 20(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다.

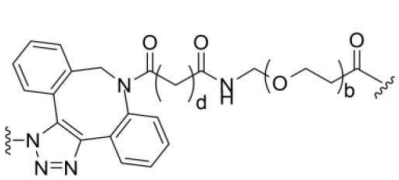
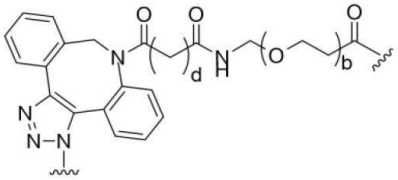
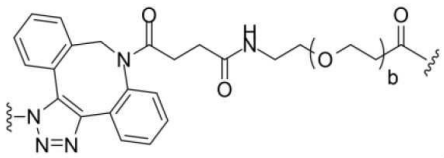
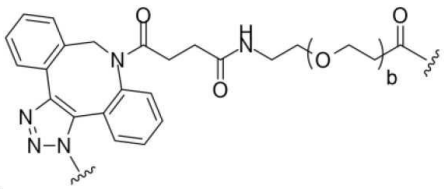
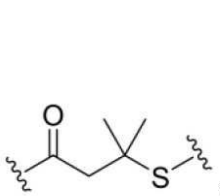
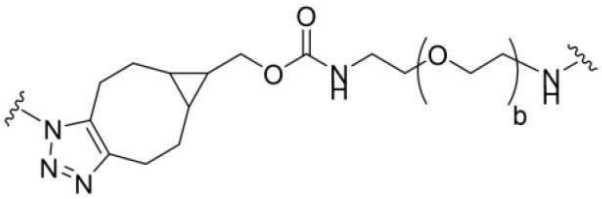
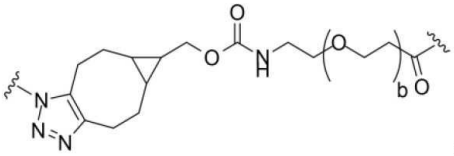
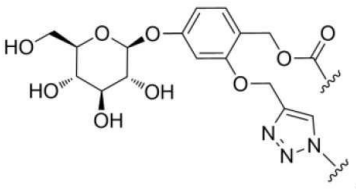
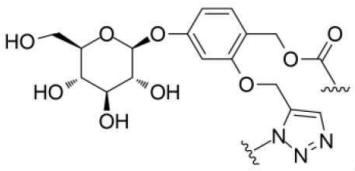
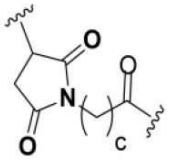
[0302] 일부 구현예에서, R^{AA3}은  로부터 선택되고, 여기서 CD는 사이클로덱스트린 모이어티이다. 일부 구현예에서, R^{AA3}은  로부터 선택된다.

[0303] 일부 구현예에서, SP^1은:

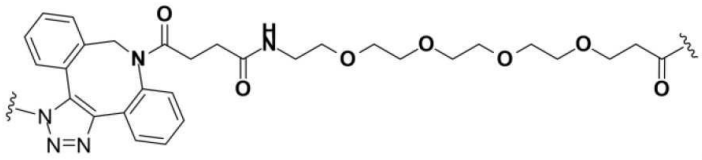
[0304]  이다.

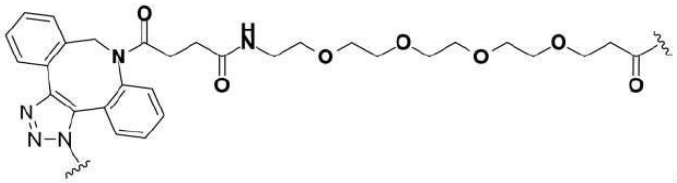
[0305] 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다.

[0306] 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다. 일부 구현예에서, SP^1은  이다.

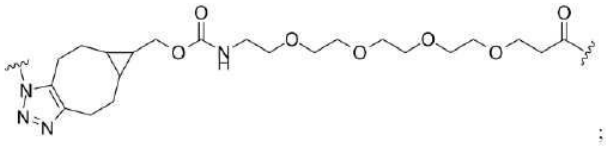
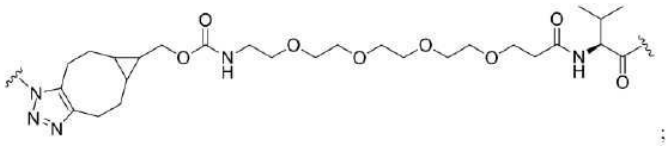
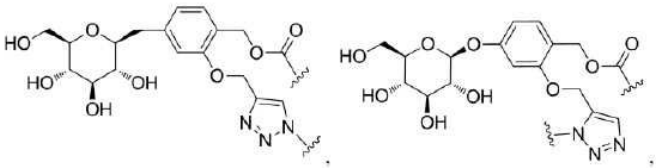
[0307] 일부 구현예에서, -L^1-L^2-는 , , 또는 , , 또는 이의 혼합물, ; ; 합물, ; , , 또는 이의 혼합물, 또는 을 포함하고, 여기서, b, c, 및 d는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 20(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다. 일부 이러한 구현예에서, 아래첨자 b, c, 및 d는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 6(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다.

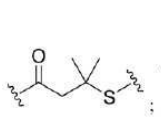
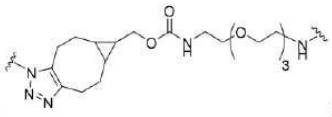
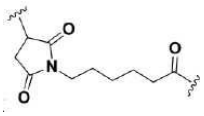
[0308] 일부 구현예에서, -SP^1은:

[0309] ,



[0310] 또는 이의 혼합물;

[0311] 
;

;


또는 이의 혼합물;

;

;

로부터 선택된다.

[0312] 일부 구현예에서, A는 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 라이신-페닐알라닌, 페닐알라닌-라이신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 루이신-아스파라긴, 아스파라긴-루이신, 이소루이신-아스파라긴, 아스파라긴-이소루이신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌으로부터 선택된 펩타이드이다.

[0313] 일부 구현예에서, A는 발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린이다.

[0314] 일부 구현예에서, A는 발린-알라닌 또는 알라닌-발린이다.

[0315] 일부 구현예에서, A는 라이신-발린-알라닌 또는 알라닌-발린-라이신이다.

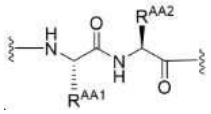
[0316] 일부 구현예에서, A는 라이신-발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린-라이신이다.

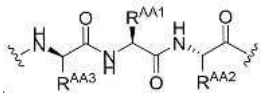
[0317] 일부 구현예에서, A는 글루타메이트-발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린- 글루타메이트이다.

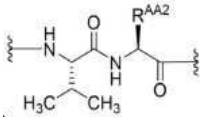
[0318] 일부 구현예에서, A는 발린이다.

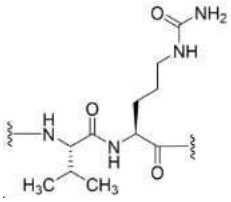
[0319] 일부 구현예에서, A는 알라닌이다.

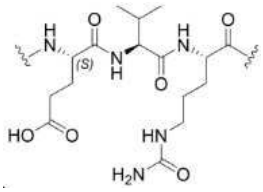
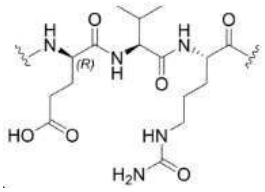
[0320] 일부 구현예에서, A는 시트룰린이다.

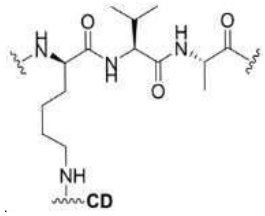
[0321] 일부 구현예에서, A는  이다. 일부 이러한 구현예에서, R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고, 여기서 R^{AA2}는 아미노산 측쇄이다.

[0322] 일부 구현예에서, A는  이다. 일부 이러한 구현예에서, R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고, R^{AA2}는 아미노산 측쇄이며, R^{AA3}은 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합된 아미노산 측쇄이다.

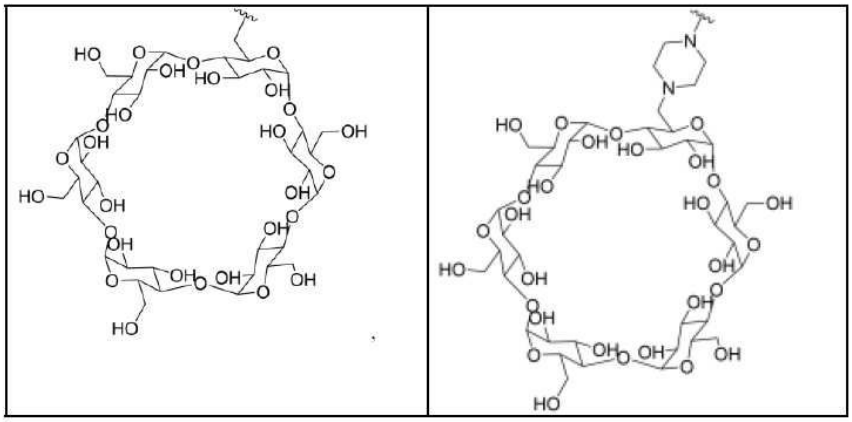
[0323] 일부 구현예에서, A는  이다.

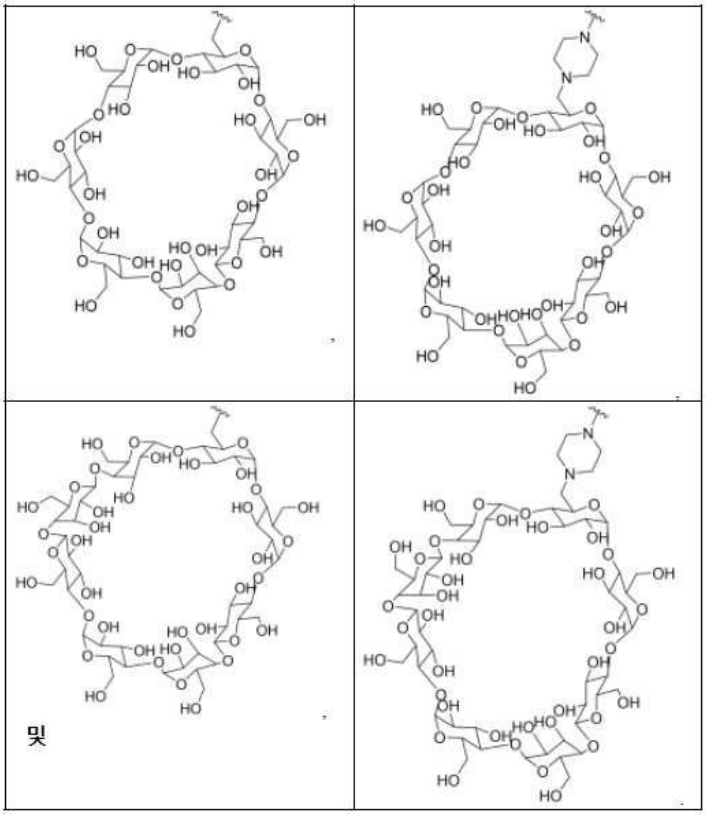
[0324] 일부 구현예에서, A는  이다.

[0325] 일부 구현예에서, A는  또는  이다.

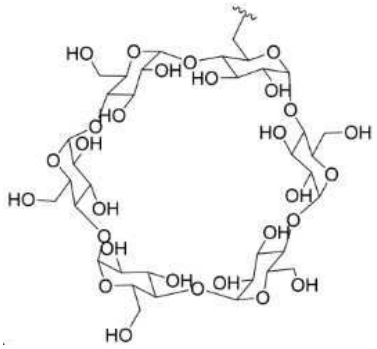
[0326] 일부 구현예에서, A는  이고, 여기서 는 사이클로덱스트린 모이어티에 대한 직접 또는 간접적인 결합을 나타낸다.

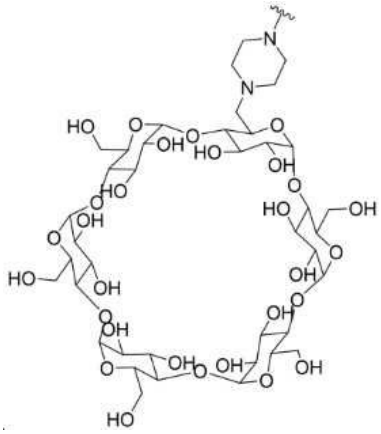
[0327] 임의의 선행 내용을 포함하는 일부 구현예에서, CD는, 독립적으로 각각의 예에서, 다음으로부터 선택된다:

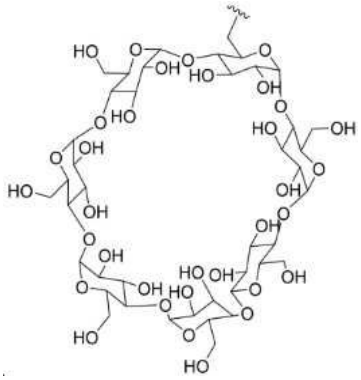
[0328] 

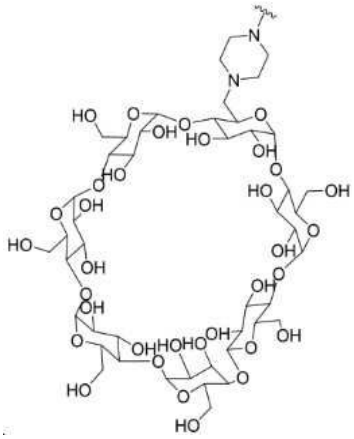


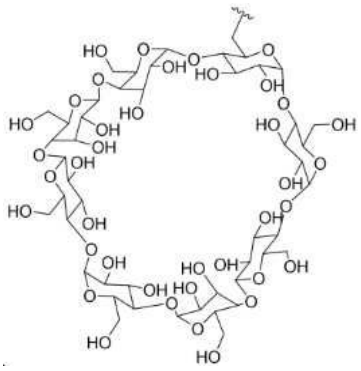
[0329]

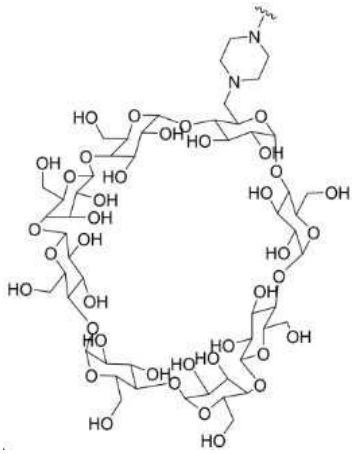
[0330] 일부 구현예에서, CD는  이다.

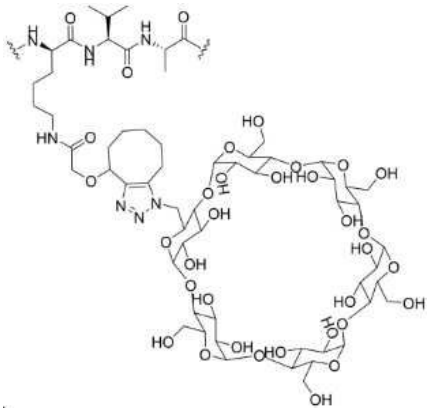
[0331] 일부 구현예에서, CD는  이다.

[0332] 일부 구현예에서, CD는  이다.

[0333] 일부 구현예에서, CD는  이다.

[0334] 일부 구현예에서, CD는  이다.

[0335] 일부 구현예에서, CD는  이다.



[0336] 일부 구현예에서, A는 또는 이의 이성체이다.

[0337] 일부 구현예에서, R^a는 H이다.

[0338] 일부 구현예에서, R^a는 알킬이다.

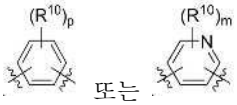
[0339] 일부 구현예에서, R^a는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, 또는 펜틸이다.

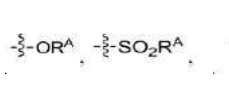
[0340] 일부 구현예에서, B는 아릴이다.

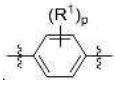
[0341] 일부 구현예에서, B는 페닐이다.

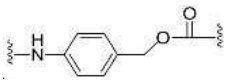
[0342] 일부 구현예에서, B는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0343] 본원의 일부 구현예에서, B는:

[0344]  또는 이다.

[0345] 이러한 예에서, R^{10}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로,  또는 아지도이다. 이러한 예에서, 아래첨자 p 및 m은 독립적으로, 각각의 예에서, 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수로부터 선택된다.

[0346] 일부 구현예에서, B는:  이다. 이러한 예에서, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 일부 이러한 구현예에서, R^1은, 독립적으로 각각의 출현시, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 구현예에서, R^1은 알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 알콕시이다. 일부 구현예에서, R^1은 할로알킬이다. 일부 구현예에서, R^1은 할로이다.

[0347] 화학식 (L^A)의 일부 구현예에서, $-(NR^a)_s-(B)_t-(CH_2)_u-(O)_v-(SP^2)_w$는:  이다.

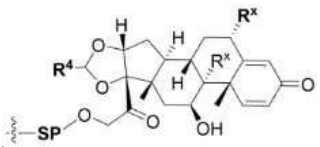
[0348] 본원에 기술된 L 또는 $L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$의 구현예 중 어느 하나에서, 하나 이상의 향상 그룹은 L 또는 $L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$ 내 임의의 아미노산의 측쇄에 연결될 수 있다. 향상 그룹을 연결시키기 위한 유용한 아미노산은 라이신, 아스파라긴, 아스파르테이트, 글루타민, 글루타메이트, 및 시트룰린을 포함한다. 향상 그룹에 대한 연결은 아미노산 측쇄에 대한 직접 결합일 수 있거나, 연결은 스페이서 및/또는 반응성 그룹을 통한 간접적일 수 있다. 유용한 스페이서 및 반응성 그룹은 본원에 기술된 임의의 것을 포함한다. 향상 그룹은 당해 분야의 기술자에게 유용한 것으로 간주된 임의의 그룹일 수 있다. 예를 들면, 향상 그룹은 화합물, 페이로드, 링커 페이로드, 또는 항체 접합체에 유리한 효과, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 생물학적, 생화학적, 합성, 가용화, 영상화, 검출, 및 반응성 효과 등을 부여하는 임의의 그룹일 수 있다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 소수성 그룹이다.

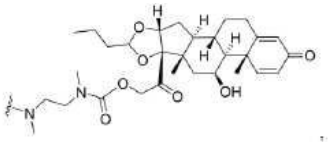
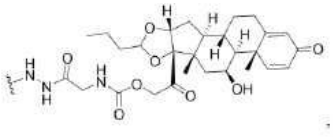
특정의 구현예에서, 향상 그룹은 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 설폰산, 헤테로알킬레닐 타우린, 헤테로알킬레닐 인산 또는 포스페이트, 헤테로알킬레닐 아민(예컨대, 4급 아민), 또는 헤테로알킬레닐 당이다. 특정의 구현예에서, 당은 단당류, 이당류, 및 다당류를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 단당류는 글루코즈, 리보즈, 데옥시리보즈, 크실로즈, 아라비노즈, 만노즈, 갈락토즈, 프럭토즈 등을 포함한다. 특정의 구현예에서, 당은 당산(sugar acid), 예를 들면, 글루쿠론산, 추가로 예를 들면, 접합된 형태, 예를 들면, 글루쿠로니드(즉, 글루쿠로니드화를 통한)을 포함한다. 예시적인 이당류는 말토즈, 슈크로즈, 락토즈, 락툴로즈, 트레할로즈 등을 포함한다. 예시적인 다당류는 아밀로즈, 아밀로펙틴, 글리코겐, 이눌린, 셀룰로즈 등을 포함한다. 사이클로덱스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로덱스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 알파 사이클로덱스트린, 베타 사이클로덱스트린, 또는 감마 사이클로덱스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 알파 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 베타 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 감마 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 접합체의 나머지의 용해도를 증진시킬 수 있다.

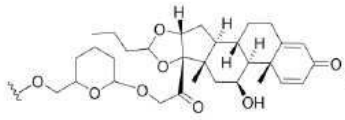
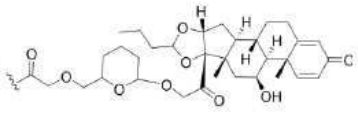
[0349] 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 헤테로알킬레닐 설폰산, 헤테로알킬레닐 타우린, 헤테로알킬레닐 인산 또는 인산염, 헤테로알킬레닐 아민(예컨대, 4급 아민), 또는 헤테로알킬레닐 당이다. 특정의 구현예에서, 당은 단당류, 이당류, 및 다당류를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 단당류는 글루코즈, 리보즈, 데옥시리보즈, 크실로즈, 아라비노즈, 만노즈, 갈락토즈, 프럭토즈 등을 포함한다. 특정의 구현예에서, 당은 당산, 예를 들면, 글루쿠론산, 추가로 예를 들면, 접합된 형태, 예를 들면, 글루쿠로니드(즉, 글루쿠로니드화를 통한)를 포함한다. 예시적인 이당류는 말토즈, 슈크로즈, 락토즈, 락툴로즈, 트레할로즈 등을 포함한다. 예시적인 다당류는 아밀로즈, 아밀로펙틴, 글리코겐, 이눌린, 셀룰로즈 등을 포함한다. 사이클로덱스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로덱스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 알파 사이클로덱스트린, 베타 사이클로덱스트린, 또는 감마 사이클로덱스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 알파 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 베타 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로덱스트린은 감마 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 접합체의 나머지의 용해도를 증진시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 치환되거나 비-치환된다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$이고, 여기서 **n**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, **m**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬 또는 알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$이다. 다른 구현예에서, 헤테로알킬 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$이고, 여기서 **n**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$이고, 여기서 **n**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2CH_2O)m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$이고, 여기서 **m**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$이고, 여기서 **n**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$이고, 여기서 **n**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$이고, 여기서 **m**은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

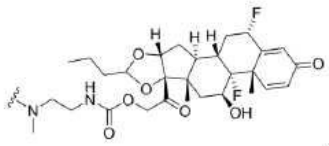
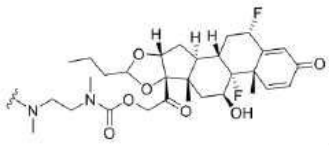
[0350] 표 1로부터 선택된 화합물에 접합된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 1d, 1e, 1g, 또는 1h에 따른다.

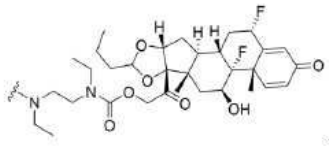
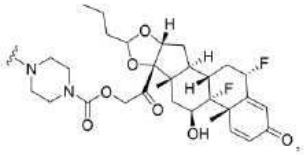
[0351] 또한 화학식 **Ab-L-SP-D** 또는 **BA-L-SP-D**의 항체-약물 접합체가 본원에 제공되며, 여기서 **D**는 부데소니드 전구약물 또는 부데소니드 유사체 또는 유도체(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체)의 전구약물이고, 여기서 **Ab**, **BA**, **L**, 및 **SP**는 본원에 기술된 임의의 구현예에서 정의된 바와 같다. 일부 구현예에서, **Ab-L-SP-D** 및 **BA-L-SP-D**

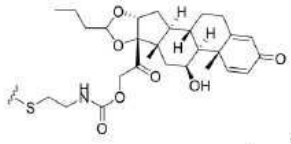
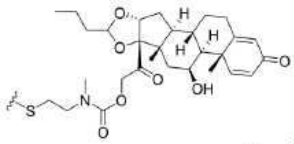
의 D 및 화학식 (II) 및 (III)의  는 다음으로부터 선택된다:

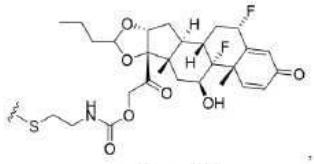
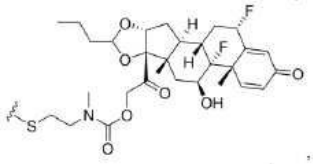
[0352]  

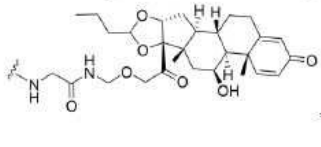
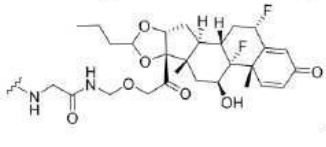
 

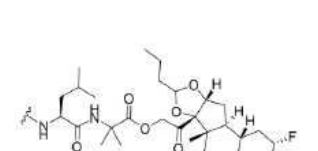
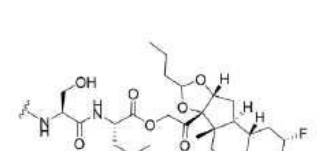
 

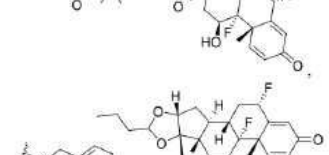
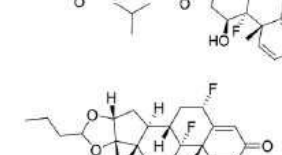
 

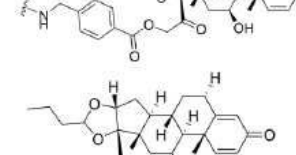
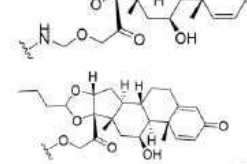
 

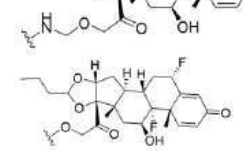
 

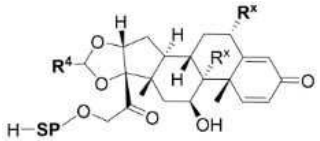
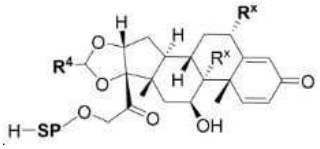
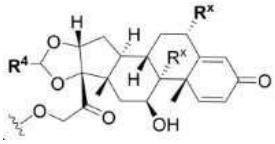
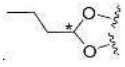
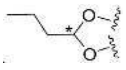
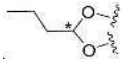
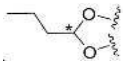
[0353]  

 , 및



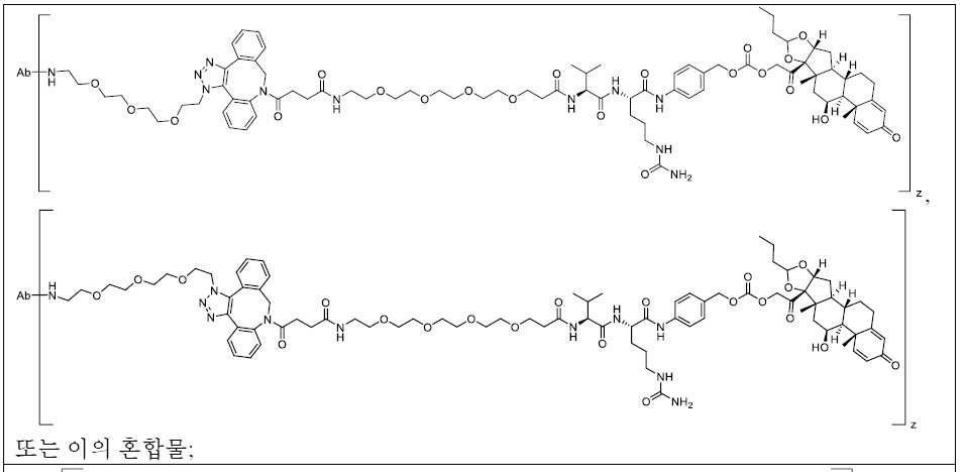
[0354]

[0355] Ab-L-SP-D, BA-L-SP-D, 및 화학식 (III)의 일부 구현예에서, SP는 D 또는  를 방출할 수 있는 모이어티이다. 일부 구현예에서, 생리학적 조건 하에서, 절단되어 스테로이드 전구약물을 방출하는 L과 SP 사이의 결합, 즉, H-SP-D 또는  , 및 SP와 D 사이 또는 SP와  사이의 결합은 후속적으로 절단되어 생리학적으로 활성인 스테로이드를 방출한다. 일부 구현예에서, 상기 구조 각각에서  의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 R-구조이다. 일부 구현예에서, 상기 구조 각각에서  의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 S-구조이다. 일부 구현예에서, 상기 구조의 각각에서  의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 상기 구조 각각에서  의 n-프로필은 즉, 별표로 나타낸 탄소에서, R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

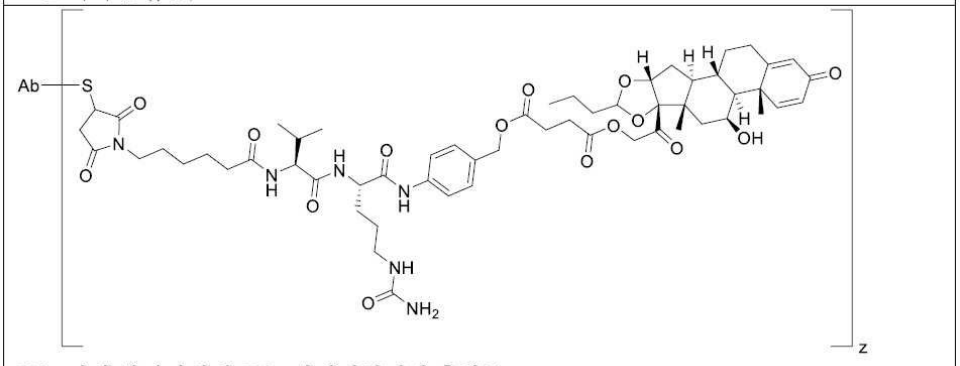
[0356] [표 3]

[0357] ***항체-약물 접합체***

[0358] 다음의 화학식을 갖는 항체-스테로이드 접합체가 또한 본원에 제공된다.

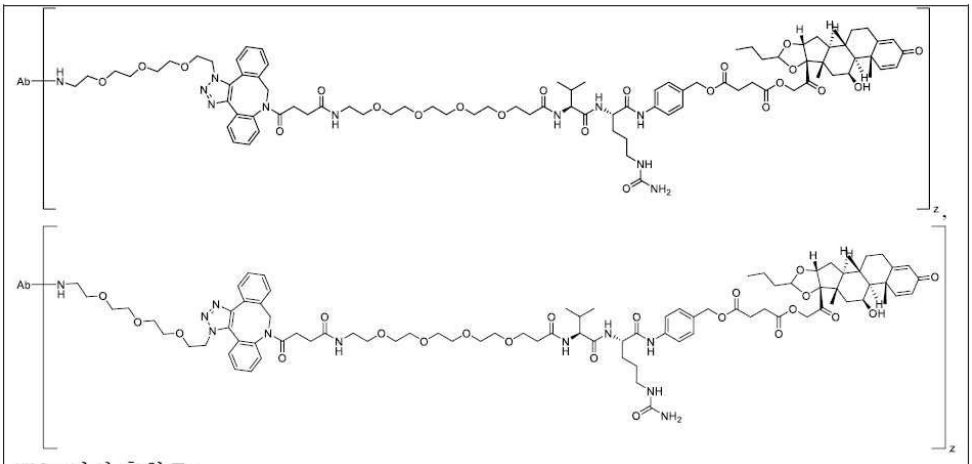


또는 이의 혼합물;

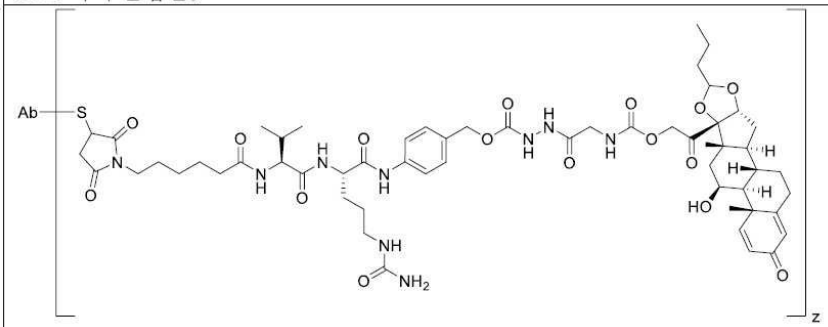


또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;

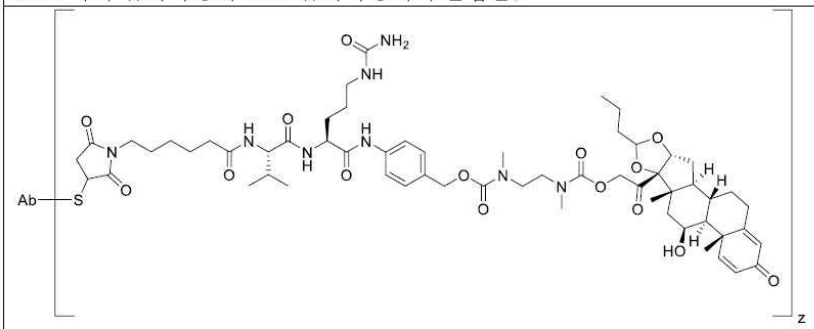
[0359]



또는 이의 혼합물;



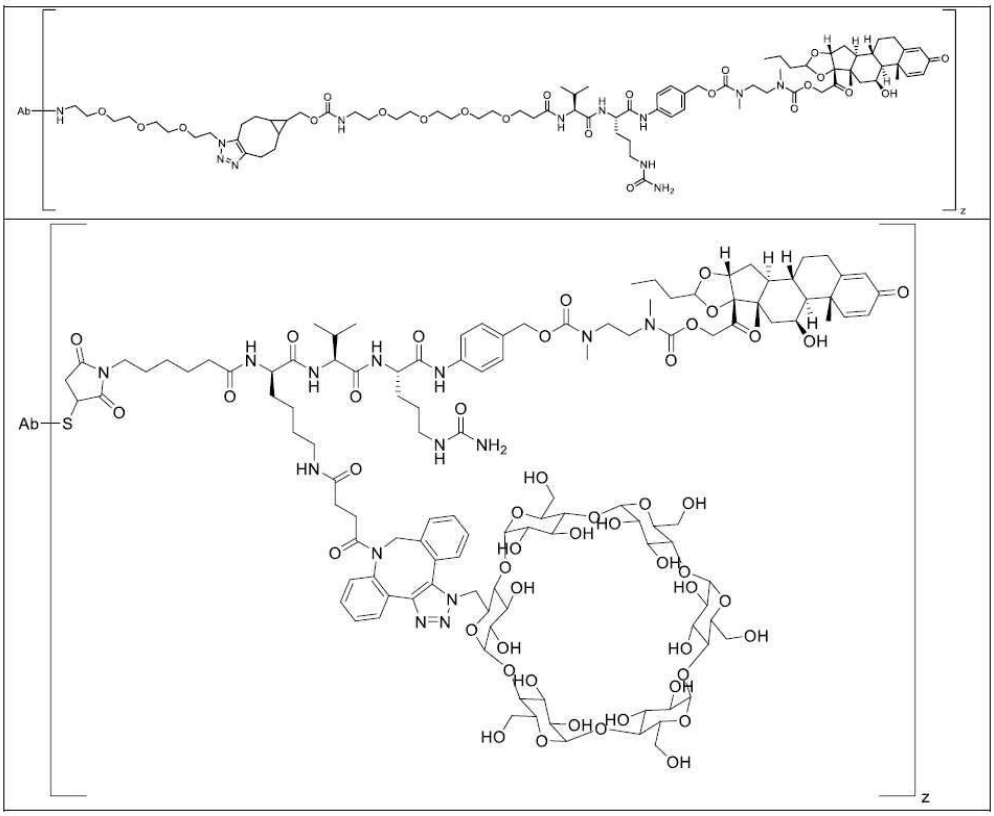
또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;



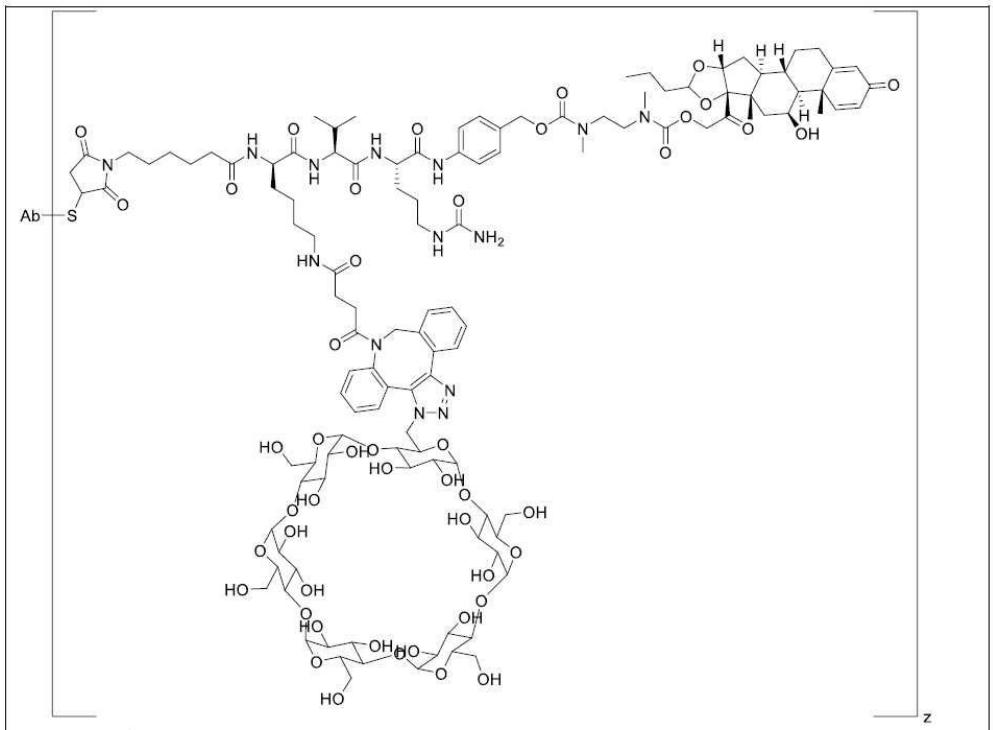
또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물;

[0360]

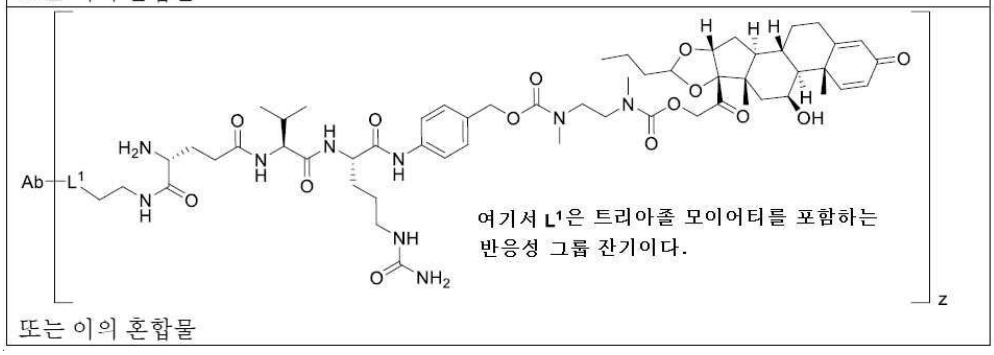
[0361]



[0362]

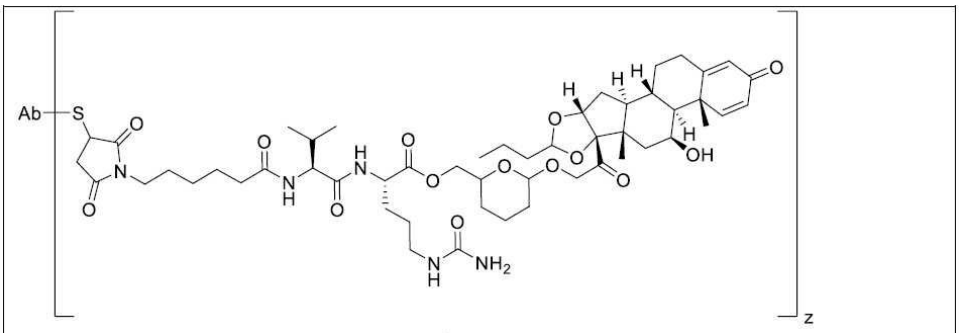


또는 이의 혼합물

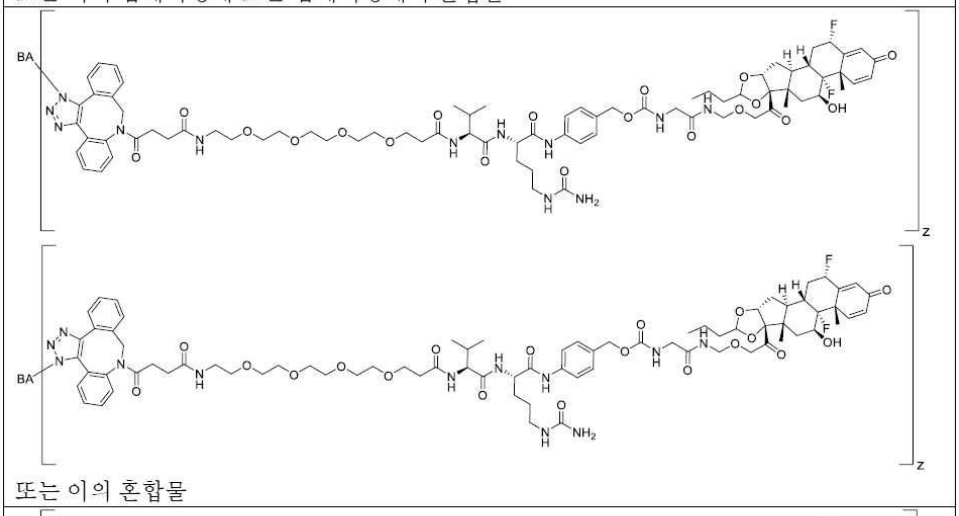


여기서 L^1은 트리아졸 모이어티를 포함하는 반응성 그룹 잔기이다.

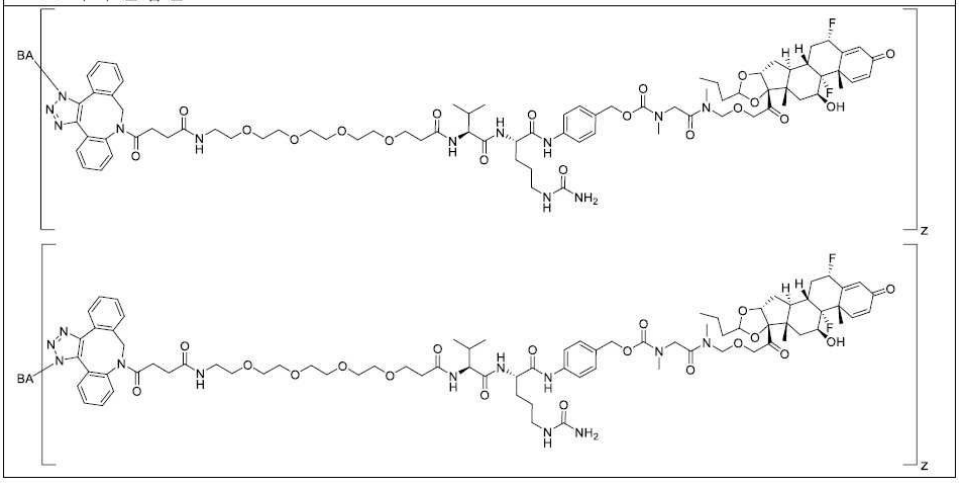
또는 이의 혼합물



또는 이의 입체이성체 또는 입체이성체의 혼합물

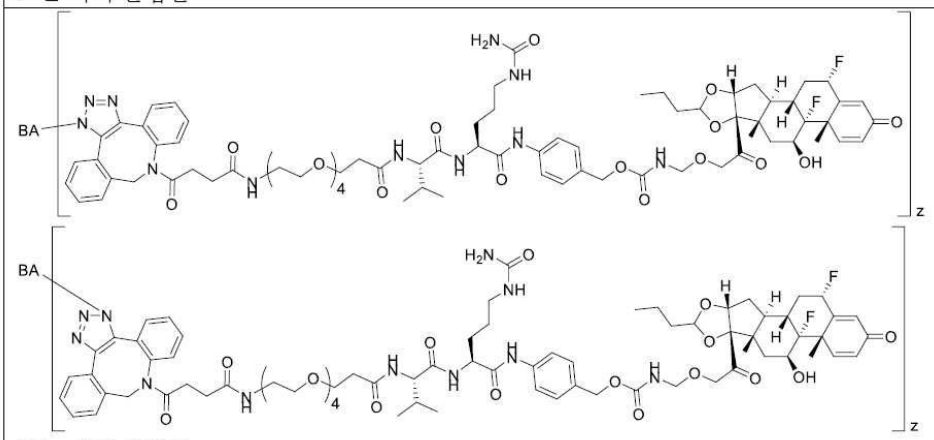


또는 이의 혼합물

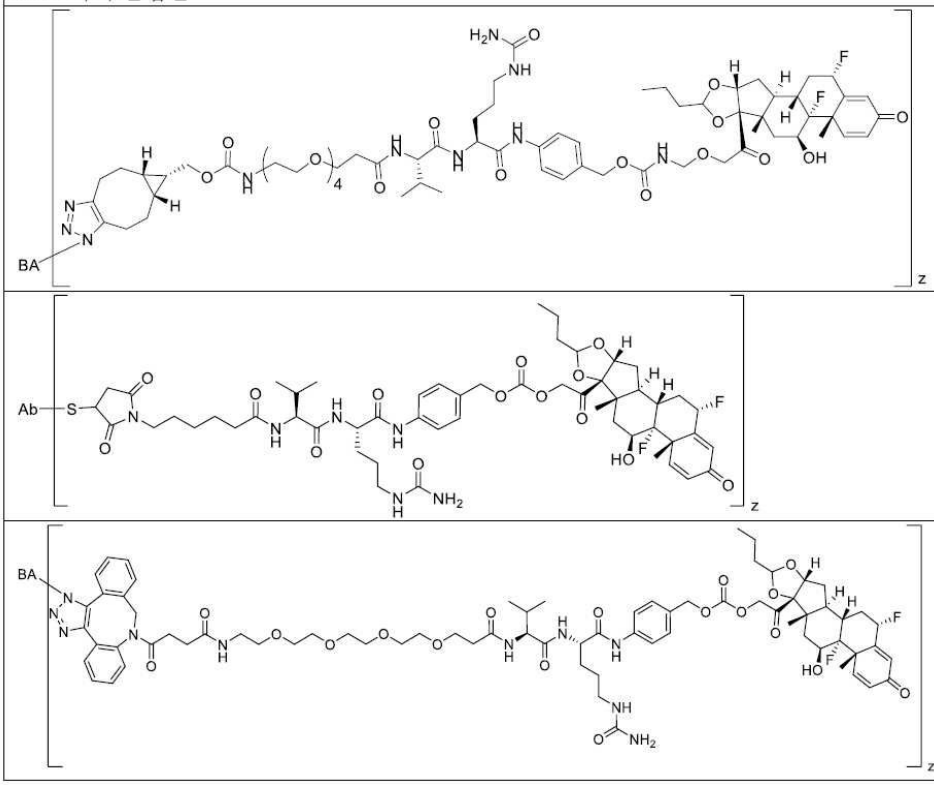


[0363]

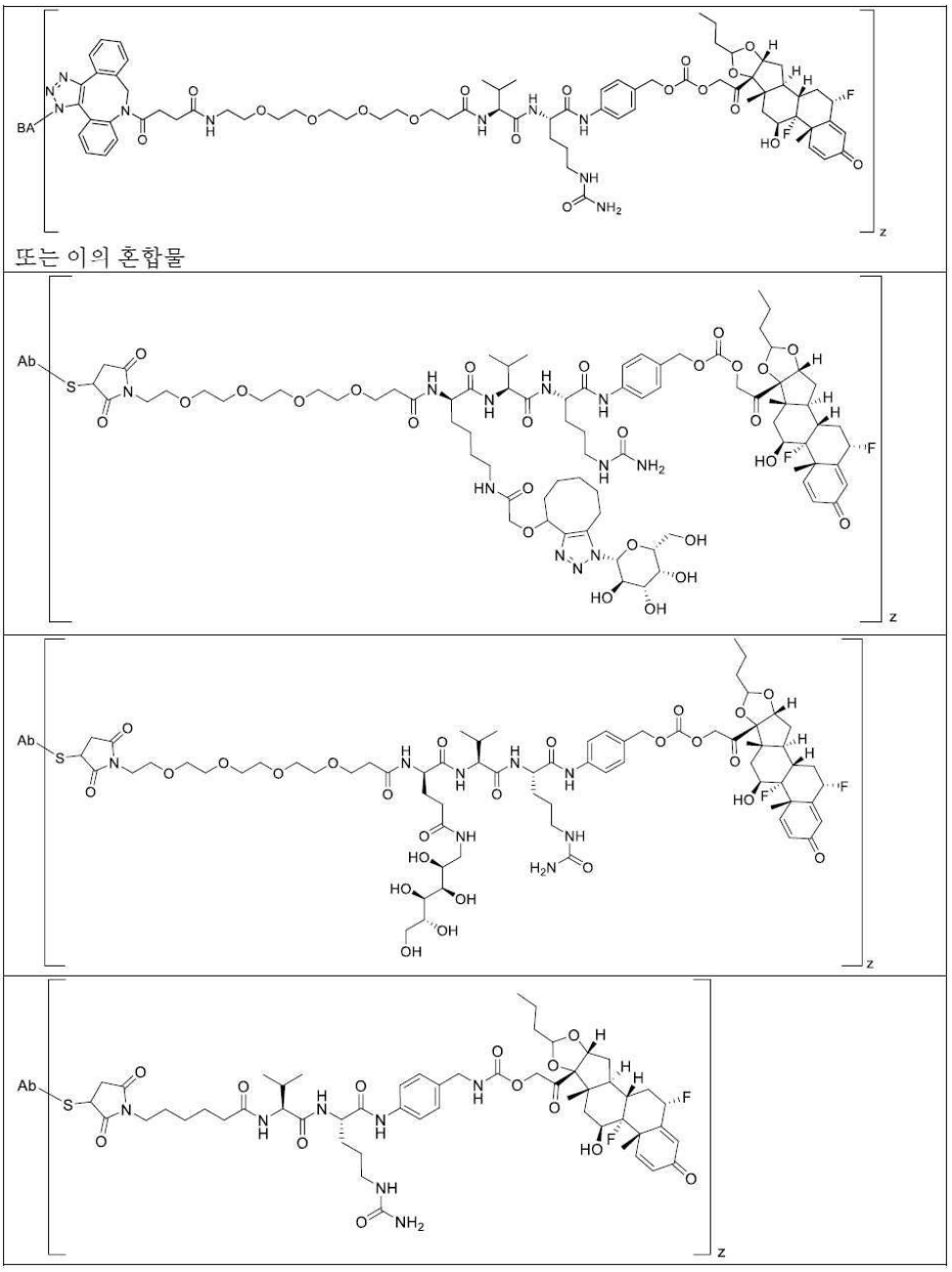
또는 이의 혼합물



또는 이의 혼합물

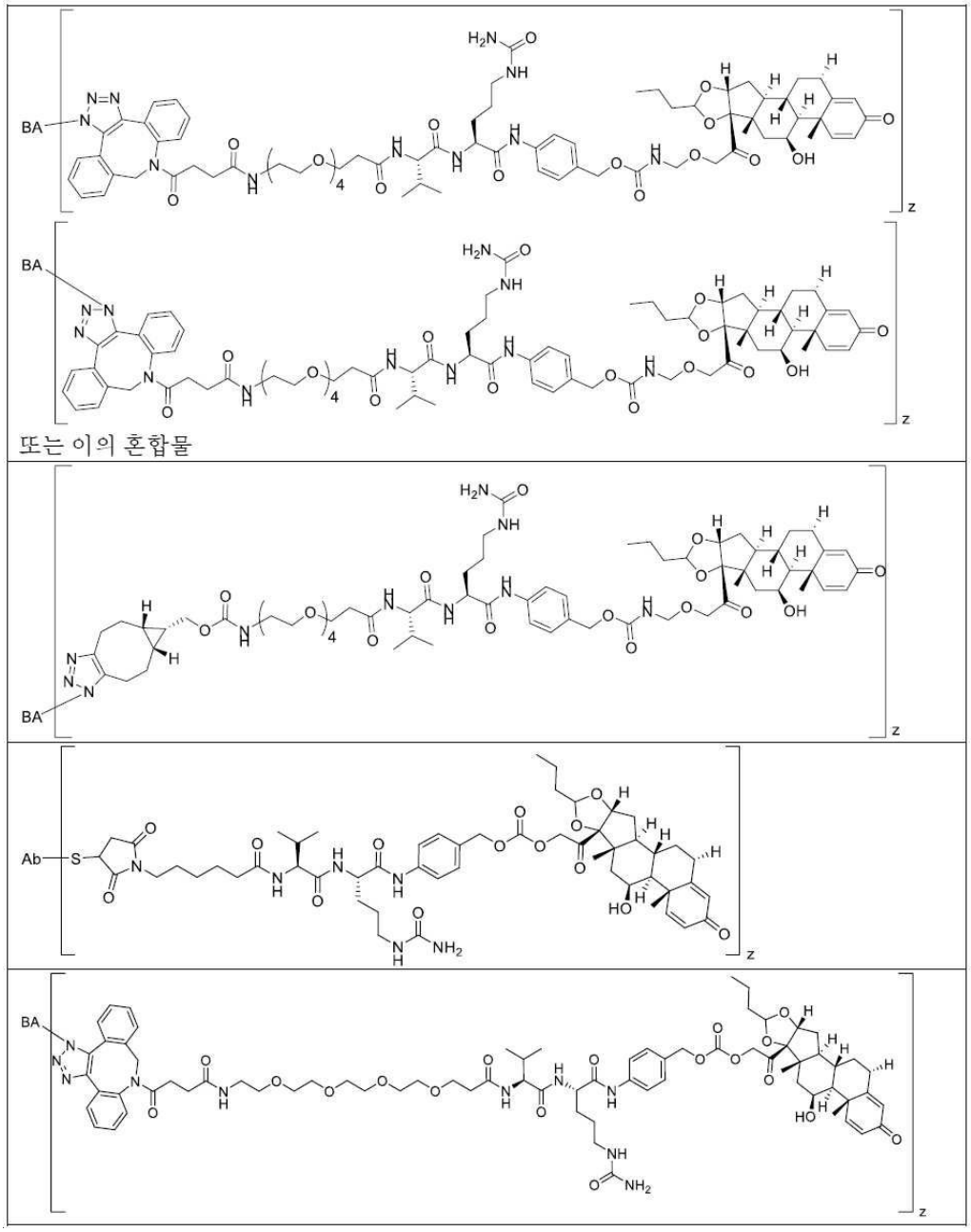


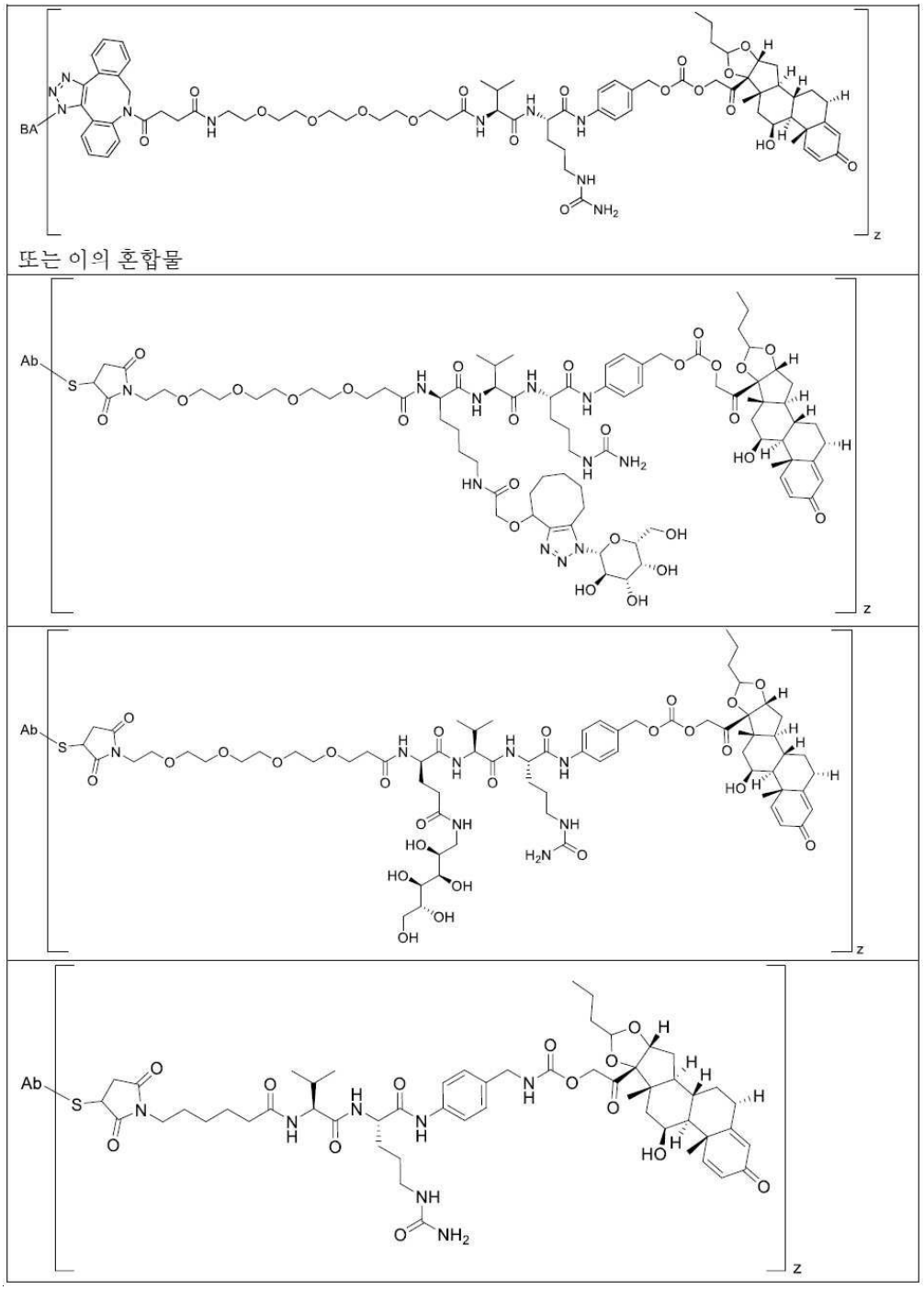
[0364]



[0365]

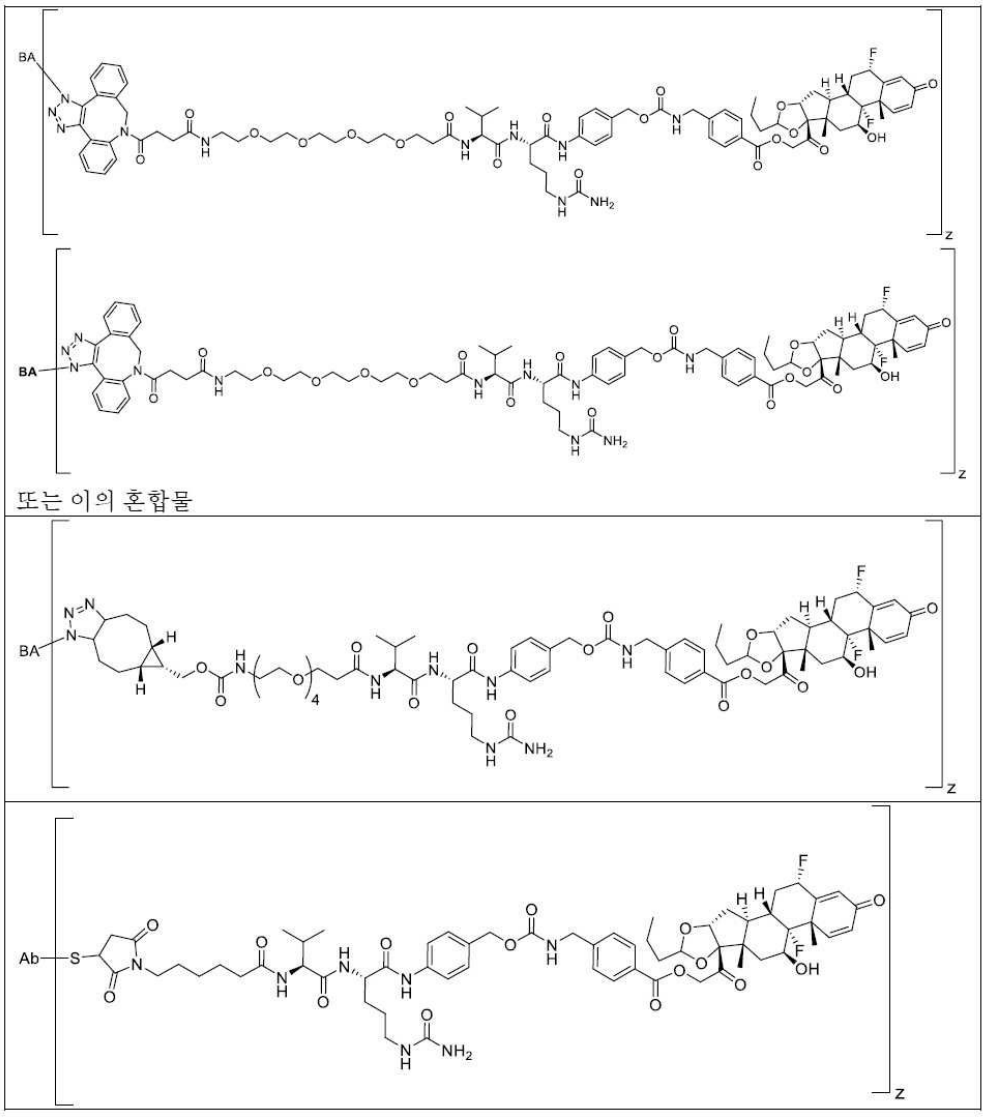
[0366]



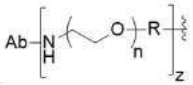
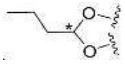
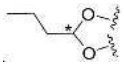
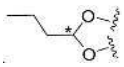
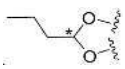


또는 이의 혼합물

[0367]



[0368]

[0369] 여기서 **BA**는 다음의 구조  를 갖는 항체를 포함하며, 여기서 AB는 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 항체 단편, 또는 이특이적 항체이고; R은 C_{2-4}-알킬렌이며; n은 2 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, 각각의 상기 구조에서  의 n-프로필은 즉, 별로 나타낸 탄소에서 R-구조이다. 일부 구현예에서, 각각의 상기 구조에서  의 n-프로필은 즉, 별로 나타낸 탄소에서 S-구조이다. 일부 구현예에서, 각각의 상기 구조에서  의 n-프로필은 즉, 별로 나타낸 탄소에서 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 구현예에서, 각각의 상기 구조에서  의 n-프로필은 즉, 별로 나타낸 탄소에서 R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

[0370] 특수한 구현예에서, **BA**는 항체이고 z는 1 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, z는 1 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, z는 4이다. 일부 구현예에서, z는 2이다.

[0371] 부데소니드, 부데소니드의 전구약물, 부데소니드 유사체 또는 유도체(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체), 또는 부데소니드 유사체 또는 유도체(예를 들면, 불소화된 유사체 및 유도체)의 전구약물의 결합제 접합체가 본

원에 제공된다.

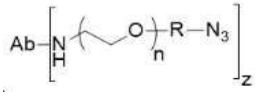
[0372] 본 개시내용에 제공된 임의의 접합체에 대한 적합한 결합제는 항체, 림포킨, 호르몬, 성장 인자, 바이러스 수용체, 인터루킨, 또는 임의의 다른 세포 결합 또는 펩타이드 결합 분자 또는 물질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0373] **일부 구현예에서, 결합제는 항체이다.** 본원에 사용된 바와 같은, **용어 "항체"는 특수한 항원에** 특이적으로 결합하거나 이와 상호작용하는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하는 임의의 항원-결합 분자 또는 분자 복합체를 의미한다. **용어 "항체"는** 이황화물 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄의, **4개의 폴리펩타이드 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자** 뿐만 아니라, 이의 다량체(예컨대, IgM)도 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V_H로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1, C_H2 및 C_H3를 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V_L로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 골격 영역(FR)으로 명명된, 보다 보존적인 영역으로 산재된(interspersed), 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된, 고가변성의 영역으로 추가로 세분(subdividing)될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L은 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 다음의 순서로 정렬된 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 일부 구현예에서, 항체의 FR(또는 이의 항원-결합 부위)는 사람 배선 서열과 동일하거나, 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센수스 서열(consensus sequence)은 2개 이상의 CDR의 나란한 분석(side-by-side analysis)을 기반으로 정의될 수 있다.

[0374] **본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 또한 완전한 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 단편" 등은** 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하거나, 효소적으로 수득가능하거나, 합성되거나, 유전적으로 가공된(engineered) 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은 예컨대, 단백질분해성 분해 또는 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 재조합 유전 가공 기술과 같은 임의의 적합한 표준 기술을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유도시킬 수 있다. 이러한 DNA는 알려져 있고/있거나 예컨대, 상업적 공급원, DNA 라이브러리(예컨대, 파아지-항체 라이브러리를 포함함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 서열분석하고 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용하여 조작함으로써, 예를 들면 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구조로 정렬하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산 등을 변형, 첨가 또는 결실시킬 수 있다.

[0375] 항체의 아미노산 서열은 임의의 공지된 번호매김 체계, 예를 들면, 카밧(Kabat) 등에 의해 기술된 것("카밧" 번호매김 체계); Al-Lazikani et al., 1997, J.-Mol. Biol., 273:927-948("초티아(Chothia" 번호매김 체계); MacCallum et al., 1996, J. Mol. Biol. 262:732-745("컨택트(Contact) 번호매김 체계); Lefranc et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27:55-77("IMGT" 번호매김 체계); 및 Honegge 및 Pluckthun, J. Mol. Biol., 2001, 309:657-70("AHo" 번호매김 체계)을 사용하여 번호매김할 수 있다. 달리 규정하지 않는 한, 본원에 사용된 번호매김 체계는 카밧 번호매김 체계이다. 항체 중쇄 불변 영역내 잔기를 지칭하는 경우 "EU 번호매김 체계"가 일반적으로 사용된다(예컨대, 카밧 등에 기록된 바와 같음, 상기 참고). 그러나, 번호매김 체계의 선택은 존재하지 않는 서열의 차이를 내포하는 것으로 의도되지 않으며, 당해 분야의 기술자는 하나 이상의 항체의 아미노산 서열을 시험함으로써 서열 위치를 용이하게 확인할 수 있다.

[0376] 일부 구현예에서, **BA** 항체는 다음 구조식을 갖는 작용화된 항체이다:

[0377] 

[0378] 일부 구현예에서, R은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌이다. 일부 구현예에서, R은 알킬렌이다. 일부 구현예에서, R은 C_{2-4}-알킬렌이다. 특정의 구현예에서, R은 에틸렌이다. 특정의 구현예에서, n은 3이다. 특정의 구현예에서, z는 2 또는 4이다.

[0379] 일부 구현예에서, **BA** 항체는 항-PSMA 항체 또는 항-CD70 항체가 아니다.

[0380] **BA** 항원-결합 단편의 비-제한적 예는 (i) Fab 단편; (ii) F(ab')2 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일-쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역(예컨대, CDR3 펩타이드와 같은 단리된

상보성 결정 영역(CDR))을 모사(mimic)하는 아미노산 잔기, 또는 제한된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드로 이루어진 최소의 인식 단위를 포함한다. 도메인-특이적인 항체, 단일 도메인 항체, 카멜리드 항체(V_HH 단편), 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-그래프팅된 항체, 디아보디(diabody), 트리아보디(triabody), 테트라보디(tetrabody), 미니보디(minibody), 나노보디(nanobody)(예컨대, 1가 나노보디,, 2가 나노보디 등), 작은 모듈러식(small modular) 면역약제(SMIP), 및 상어(shark) 가변성 IgNAR 도메인과 같은 다른 가공된 분자가 또한 **본원에 사용된 바와 같은, 표현 "항원-결합 단편"내에 포함된다.**

[0381] 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성물일 수 있고 하나 이상의 골격 서열에 인접하거나 이와 프레임내에(in frame) 존재하는 적어도 하나의 CDR을 일반적으로 포함할 것이다. V_L 도메인과 관련된 V_H 도메인을 가진 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 정렬로 서로에 대해 위치할 수 있다. 예를 들면, 가변 영역은 이량체일 수 있고 V_H-V_H, V_H-V_L 또는 V_L-V_L 이량체를 함유할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다.

[0382] 특정의 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유결합으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적이고, 예시적인 구조는: (i) V_H-C_H1; (ii) V_H-C_H2; (iii) V_H-C_H3; (iv) V_H-C_H1-C_H2; (v) V_H-C_H1-C_H2-C_H3; (vi) V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; 및 (xiv) V_L-C_L을 포함한다. 임의의 상기 나열된 예시적인 구조를 포함하는, 가변 및 불변 도메인의 임의의 구조내에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결될 수 있거나 완전하거나 부분적인 힌지(hinge) 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자내에 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 굴곡성 또는 반-굴곡성 연결을 생성하는 적어도 2개(예컨대, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 더욱이, 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편은 하나의 다른 및/또는 하나 이상의 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인과 비-공유결합성 회합(예컨대, 이황화물 결합(들)에 의한)시, 상기 나열된 임의의 가변 및 불변 도메인 구조의 단독-이량체 또는 헤테로-이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다.

[0383] 완전한 항체 분자를 사용하므로, 항원-결합 단편은 일특이적이거나 다특이적(예컨대, 이특이적)일 수 있다. 항체의 다중특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 각각의 가변 도메인은 별도의 항원에 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이특이적 항체 양식을 포함하는, 임의의 다특이적인 항체 양식은 당해 분야에서 이용가능한 통상의 기술을 사용하여 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 채택될 수 있다.

[0384] 본 개시내용의 항체는 상보체-의존적인 세포독성(CDC) 또는 항체-의존적인 세포-매개된 세포독성(ADCC)을 통해 작용할 수 있다. "상보체-의존적 세포독성"(CDC)은 상보체의 존재하에서 **본 개시내용의 항체에 의한 항원-발현 세포의 분해를 지칭한다.** "항체-의존적인 세포-**매개된 세포독성"(ADCC)은** Fc 수용체(FcR)를 발현하는 비특이적인 세포독성 세포(예컨대, 천연 킬러(NK) 세포, 호중구, 및 대식구)가 표적 세포 상에서 결합된 항체를 인식함으로써 표적 세포의 분해를 초래하는 세포-매개된 반응을 지칭한다. CDC 및 ADCC는 당해 분야에서 잘 공지되고 이용가능한 검정을 사용하여 측정할 수 있다(참고: 예컨대, 미국 특허 제5,500,362호 및 제5,821,337호, 및 Clynes *et al.* (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) *95*:652-656). 항체의 불변 영역은 상보체를 고정시키고 세포-의존성 세포독성을 매개하는 항체의 능력에 있어 중요하다. 따라서, 항체의 동형은 이것이 항체가 세포독성을 매개하는데 바람직한지를 기반으로 선택될 수 있다.

[0385] 본원의 화합물에 유용한 항체는 사람 항체를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, **용어 "사람 항체"는** 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유도된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 사람 항체는 예를 들면, CDR 및 특히 CDR3내에서 사람 배선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기(예컨대, 시험관내(*in vitro*)에서 무작위 또는 부위-특이적인 돌연변이유발 또는 생체내(*in vivo*)에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함한 수 있다. 그러나, **본원에 사용된 바와 같은, 용어 "사람 항체"는** 마우스와 같은, 다른 포유동물 종의 배선으로부터 유도된 **CDR** 서열이 사람 골격 서열 상에 그래프트된 **항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.** 용어 "사람 항체"는 천연적으로 발생하는, 변형되지 않은 살아있는 유기체내에서 변형 또는 사람 개입(intervention)/조작없이 일반적으로 존재하는 천연적으로 발생하는 분자를 포함하지 않는다.

[0386] 항체는, 일부 구현예에서, 재조합 사람 항체일 수 있다. **본원에 사용된 바와 같은, 용어 "재조합 사람 항체"는** 숙주 세포내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기에 추가로 기술됨), 재조합, 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기에 추가로 기술됨), 사람 면역글로불린 유전자에 대해 이식유전자성인 동물(예컨대, 마우스)로부터 단리된 항체(참고: 예컨대, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 사람 면역글로불린 유전자 사열을 다른 DNA 서열로 스플라이싱(splicing)함을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체와 같은, 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 **모든 사람 항체를 포함하는 것으로 의도된다.** 이러한 재조합 사람 항체는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유도된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 특정의 구현예에서, 그러나, 이러한 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이유발(또는, 사람 Ig 서열에 대해 전이유전자성인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발)에 적용됨으로써, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 사람 배선 V_H 및 V_L 서열로부터 유도되고 이와 관련되지만, 생체내에서 사람 항체 배선 레퍼토리내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있다.

[0387] 사람 항체는 힌지 이종성(heterogeneity)과 관련된 2개의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 형태에서, 면역글로불린 분자는 대략 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의 쇄 작제물(chain construct)을 포함하며, 여기서 이량체는 쇄간 중쇄 이황화물 결합에 의해 함께 유지된다. 제2 형태에서, 이량체는 쇄간 이황화물 결합을 통해 연결되지 않으며 공유결합으로 커플링된 경쇄 및 중쇄(항체의 1/2)로 구성된 약 75 내지 80 kDA의 분자가 형성된다. 이러한 형태는 심지어 친화성 정제 후에도 분리하기가 극도로 어려웠다.

[0388] 다양한 완전한 IgG 동형에서 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 동형과 관련된 구조적 차이에 기인하지만, 이에 한정되지 않는다. 사람 IgG4 힌지의 힌지 영역내 단일 아미노산 치환은 제2 형태의 출현(Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105)을 전형적으로 사람 IgG1 힌지를 사용하여 관찰된 수준으로 유의적으로 감소시킬 수 있다. 본 개시내용은 예를 들면, 생산시, 목적한 항체 형태의 수율을 증진시키기 위해 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역내 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0389] 본원의 화합물에 유용한 항체는 단리된 항체일 수 있다. **본원에 사용된 바와 같은, "단리된 항체"는** 이의 천연 환경의 적어도 하나의 성분으로부터 확인되고 분리되고/되거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들면, 유기체의 적어도 하나의 성분으로부터, 또는 항체가 천연적으로 존재하거나 천연적으로 생산되는 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체는 **본 개시내용의 목적을 위한 "단리된 항체"**이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포내에서 반응계내(*in situ*) 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리 단계에 적용된 항체이다. 특정의 구현예에 따라서, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질을 실질적으로 포함하지 않을 수 있다.

[0390] 본원에 개시된 화합물에 유용한 항체는 이로부터 항체가 유도된 상응하는 배선 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 골격 및/또는 CDR 영역내에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들면, 공공의 항체 서열 데이타베이스로부터 이용가능한 배선 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래된, 항체, 및 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 여기서 하나 이상의 골격 및/또는 CDR 영역내 하나 이상의 아미노산은 이로부터 항체가 유래된 배선 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 다른 사람 배선 서열의 상응하는 잔기(들), 또는 **상응하는 배선 잔기(들)**의 보존된 아미노산 치환으로 돌연변이된다**(이러한 서열 변화는 본원에서 총칭하여 "배선 돌연변이"로 지칭된다)**. 당해 분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 출발하여, 하나 이상의 개개 배선 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 다수의 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다. 특정의 구현예에서, V_H 및/또는 V_L 도메인내 골격 및/또는 CDR 잔기 모두는 이로부터 항체가 유래된 원래의 배선 서열내에서 발견된 잔기로 역 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 특정의 잔기만이 원래의 배선 서열, 예컨대, FR1의 처음 8개 아미노산내 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견된 돌연변이된 잔기만으로 역 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 골격 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 배선 서열(즉, 이로부터 항체가 원래 유래된 배선 서열과는 상이한 배선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 본 개시내용의 항체는 골격 및/또는 CDR 영역내에 2개 이상의 배선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있는데, 예컨대, 여기서 특정의 개개 잔기는 특수한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되지만 원래의 배선 서열과는 상이한 특정의 다른 잔기는 유지되거나 상이한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 일단 수득되면, 하나 이상의 배선 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 증진된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 증진되거나 향상된 길항적 또는 효능적 생물학적 특성(경우에 따라), 감소된 면역원성 등과 같은 하나 이상의 목적한 특성에 대해 용이하게 시험될 수 있다.

[0391] 일부 구현예에서, 항체는 모노클로날 항체, 폴리클로날 **항체, 항체 단편(Fab, Fab', 및 F(ab)2, 미니보디, 디아보디, 트리아보디 등)**, 또는 이특이적 항체이다. 본원의 항체는 미국 특허 제6,596,541호 및 미국 특허 공보 제2012/0096572호에 기술된 방법을 사용하여 사람화할 수 있으며, 이들 각각은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0392] 결합제가 항체인 경우, 이는 폴리펩타이드이고 글리코실화되거나 포스포릴화될 수 있는 막횡단(transmembrane) 분자(예컨대, 수용체) 또는 성장 인자일 수 있는 항원 결합 파트너에 결합한다.

[0393] 결합제가 결합하는 적합한 표적은 이에 대해 스테로이드 전달이 바람직한 임의의 표적/항원을 포함한다. 일부 구현예에서, 결합제는 항체, 변형된 항체, 또는 다음으로부터 선택된 표적에 결합하는 이의 항원 결합 단편이다: AXL, BAFFR, BCMA, BCR-목록 구성성분, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2 BTNL3, BTNL8, BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD46, CD47, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HER2, HHLA2, HLA 제II 부류, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 인테그린, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PRLR, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-목록 구성성분/회합물(assoc), PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TNF-**α, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4,** 및 VTCN1. 일부 구현예에서 결합제는 아달리무맙 또는 인플릭시맙이다. 일부 구현예에서, 결합제는 알렘투주맙, 무로모납, 리툭시맙, 토시투주맙, 또는 효능제 항체(여기서 면역자극은 의도된 작용 메카니즘의 일부일 수 있다)이다.

[0394] 본원에 사용된 바와 같은 발현 프롤락틴 수용체, "PRLR" 등은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된, WO2015026907호의 서열 번호: 404에 나타낸 바와 같은 아미노산 서열을 포함하는 사람 프롤락틴 수용체를 지칭한다. 표현 "PRLR"은 단량체성 및 다량체성 PRLR 분자 둘 다를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "단량체성 사람 PRLR"은 임의의 다량체화 도메인을 함유하거나 보유하지 않고 다른 PRLR 분자에 대한 직접적인 물리적 연결없이 단일의 PRLR 분자로서 정상 조건 하에 존재하는 PRLR 단백질 또는 이의 부위를 의미한다. 예시적인 단량체성 PRLR 분자는 제WO2015026907호(참고: 예컨대, 제WO2015026907호의 실시예 3)의 서열 번호: 401의 아미노산 서열을 포함하는 본원에서 "hPRLR.mmh"로서 지칭된 분자이다. 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "이량체성 사람 PRLR"은 링커, 공유 결합, 비-공유 결합을 통해, 또는 다량체화 도메인, 예를 들면, 항체 Fc 도메인을 통해 서로 연결된 2개의 PRLR 분자를 포함하는 작제물을 의미한다. 예시적인 이량체성 PRLR 분자는 제WO2015026907호(참고: 예컨대, 제WO2015026907호의 실시예 3)의 서열 번호:402의 아미노산 서열을 포함하는 본원에서 "hPRLR.mFc"로서 지칭된 분자이다.

[0395] 예시적인 항-PRLR 항체는 예시적인 항-PRLR 항체의 중쇄 가변 영역(HDVR), 경쇄 가변 영역(LCVR), 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR1, HCDR2 및 HCDR3), 및 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR1, LCDR2 및 LCDR3)의 아미노산 서열 확인인자 - 또는 이에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 이의 실질적으로 유사한 서열을 나타낸 제WO2015026907호의 표 1에 나타낸다. 제WO2015026907호의 표 2는 예시적인 항-PRLR 항체의 HCVR, LCVR, HCDR1, HCDR2 HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3의 핵산 서열 확인인자 - 또는 이에 대해 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 적어도 99% 서열 동일성을 갖는 실질적으로 유사한 서열을 나타낸다.

[0396] 일부 구현예에서, 링커-페이로드 또는 페이로드에 접합된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 사람 프롤락틴 수용체(PRLR)를 표적화하는 항체일 수 있다. 예시적인 항-PRLR 항체는 예를 들면, 제WO-2015/026907호에서 찾을 수 있다. 일부 구현예에서, 항-PRLR 항체는 서열 번호: 17을 포함하는 중쇄 상보성 결정영역(HCDR)-1; 서열 번호: 19를 포함하는 HCDR2; 서열 번호: 20을 포함하는 HCDR3; 서열 번호: 22를 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)-1; 서열 번호: 23을 포함하는 LCDR2; 및 서열 번호: 24를 포함하는 LCDR3를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PRLR 항체는 서열 번호: 17을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열 번호: 21을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 임의의 선행 구현예에서, 항-PRLR 항체는 장애가 있는 항체 작용 또는 결합을 생성하지 않고 부위에서 글루타민 잔기를 삽입하기 위한 부위-지시된 돌연변이유발에 의해 제조할 수 있다. 예를 들면, 임의의 선행 구현예에서, 항-PRLR 항체는 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이를 포함할 수 있다. N297Q 돌연변이를 가진 이러한 항체는 또한 이들의 가변 영역에 하나 이상의 추가의 천연적으로 존재하는 글루타민 잔기를 함유할 수

있으며, 이는 트랜스글루타미나제에 접근될 수 있으므로 페이로드 또는 링커-페이로드에 접합될 수 있다(표 B).

[0397] [표 B]

예시적인 항체 H1H6958N 의 서열(항-PRLR)

서열 번호:	분자 항체	영역	서열
17	H1H6958N	HCVR	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCGASGFTFRNYGMQWVRQGP GKGLEWVTLISFDGNDKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLFLQM NSLRTEDTAVYYCARGGDFDYWGQGTLVTVSS
18	H1H6958N	HCDR1	GFTFRNYG
19	H1H6958N	HCDR2	ISFDGNDK
20	H1H6958N	HCDR3	ARGGDFDY
21	H1H6958N	LCVR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIRKDLGWYQQKPGK APKRLIYAASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYY CLQHNSYPMYTFGQGTKLEIK
22	H1H6958N	LCDR1	QDIRKD
23	H1H6958N	LCDR2	AAS
24	H1H6958N	LCDR3	LQHNSYPMYT
25	hPRLR 외부(ecto)-MMH		MHRPRRRGTRPPPLALLAALLLAARGADAQLPPGKPEIFKCR SPNKETFTCWWRPGTDGGLPTNYSLTYHREGETLMHECPDYI TGGPNSCHFGKQYTSMWRTYIMMVNATNQMGSSFSDELYVD VTYIVQPDPPLELAVEVKQPEDRKPYLWIKWSPPTLIDLKTGW FTLLYEIRLKPEKAAEWEIHFAGQQTEFKILSLHPGQKYLVQV RCKPDHGYWSAWSPATFIQIPSDFTMNDEQKLISEEDLGGEQK LISEEDLHHHHHH

[0398]

[0399] 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 PRLR에 결합하는 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이다. 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합은 적어도 하나의 Q295 잔기를 통한다. 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합은 2개의 Q295 잔기를 통한다. 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합은 적어도 하나의 Q295 및 적어도 하나의 Q297 잔기를 통한다. 제공된 임의의 화합물 또는 접합체 구현예에서, BA는 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합은 2개의 Q295 잔기 및 2개의 Q297 잔기를 통한다. 특수한 구현예에서, 번호매김은 EU 번호매김 시스템에 따른다.

[0400] 상기 임의의 구현예에서, BA는 항-MSR1 항체이다. 특정의 구현예에서, BA는 항-MSR1 항체 H1H21234N이다. 특정의 구현예에서, BA는 항-MSR1 항체 H1H21234N N297Q이다. 특정의 구현예에서, BA는 서열 번호: 2에 따른 HCVR 및 서열 번호: 10에 따른 LCVR을 포함하는 항-MSR1 항체이다. 특정의 구현예에서, BA는 각각 서열 번호: 4, 6, 8, 12, 14, 및 16에 따른 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3을 포함하는 항-MSR1 항체이다. 특정의 구현예에서, HCVR은 서열 번호: 1에 의해 암호화된다. 특정의 구현예에서, LCVR은 서열 번호: 9에 의해 암호화된다. 특정의 구현예에서, HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개는 서열 번호: 3, 5, 7, 11, 13, 및 15 각각의 폴리뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된다. N297Q는 하나 이상의 잔기 297이 아스파라긴(N)으로부터 글루타민(Q)으로 돌연변이됨을 나타낸다. 바람직하게는 각각의 잔기 297은 Q로 돌연변이된다. 바람직한 구현예에서, 번호매김은 EU 번호매김 시스템에 따른다. 이러한 절의 특정의 구현예에서, z는 1 내지 4이다. 특정의 구현예에서, z는 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정의 구현예에서, z는 2이다. 특정의 구현예에서, z는 4이다.

서열 번호:	분자 / 항체	영역	서열
1			caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc acctgcactg tcactggtgg ctccatcagt aggaactact ggagttggat ccggcagccc ccagggaagg gactggaatg gattggatat atctattaca gtgggagtat cgactacaat ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg aagctgagtt ctatgaccgc tgcggacacg gccgtatact actgtgcgag agatcggtgg aactggaaat acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcatcgt ctcgtca
2			Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu Lys Leu Ser Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Ile Val Ser Ser
3			ggtggctcca tcagtaggaa ctac
4			Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr
5			atctattaca gtgggagtat c
6			Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile
7			gcgagagatc ggtggaactg gaaatacggt atggacgtc
8			Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val
9			gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc ctctcctgca gggccagtca gactgttaga aacaactact tagcctggta ccaccagaaa cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag cctgaagatt ttacagtgta ttactgtcac cagtatggta actcaccttg gacgttcggc caagggacca aaatggaaat caaacga
10			Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Thr Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
11			cagactgtta gaaacaacta c
12			Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr
13			ggtgcatcc
14			Gly Ala Ser
15			caccagtatg gtaactcacc ttggacg
16			His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr

[0401]

[0402] 결합제, 예컨대, 항체 또는 항원-결합 분자는 항체 또는 항원-결합 분자 내에 특수한 아미노산에서 부착을 통해 결합제에 결합된 링커를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 아미노산 부착은, 예컨대, 라이신(참고: 예컨대, US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander et al., Bioconjugate Chem., 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; 및 US 2012/0585592), 시스테인(참고: 예컨대, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO 2011/130598; US 2013/0101546; 및 US 7,750,116), 셀레노시스테인(참고: 예컨대, WO 2008/122039; 및 Hofer et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2008, 105:12451-12456), 포르밀 글리신(참고: 예컨대, Carrico et al., Nat. Chem. Biol., 2007, 3:321-322; Agarwal et al., Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2013, 110:46-51, 및 Rabuka et al., Nat. Protocols, 2012, 10:1052-1067), 비-천연 아미노산(참고: 예컨대, WO 2013/068874, 및 WO 2012/166559), 및 산성 아미노산(참고: 예컨대, WO 2012/05982)을 포함한다. 링커는 글루타민을 통해 트랜스글루타미나제-기반 화학-효소적 접합을 통해 접합시킬 수 있다(참고: 예컨대, Dennler et al., Bioconjugate Chem. 2014, 25, 569-578). 링커는 또한 항원-결합 단백질에 탄수화물(참고: 예컨대, US 2008/0305497, WO 2014/065661, 및 Ryan et al., Food & Agriculture Immunol., 2001, 13:127-130) 및 이황화물 링커(참고: 예컨대, WO 2013/085925, WO 2010/010324, WO 2011/018611, WO 2014/197854, 및 Shaunak et al., Nat. Chem. Biol., 2006, 2:312-313)에 대한 부착을 통해 접합될 수 있다. 일부 구현예에서, 결합제는 항체이고, 항체는 라이신 잔기를 통한 링커에 결합된다. 일부 구현예에서, 항체는 시스테인 잔기를 통해 링커에 결합된다.

[0403] 상기 임의의 구현예에서, BA는 항-PRLR 항체이다. 특정의 구현예에서, BA는 항-PRLR 항체 H1H6958N이다. 특정의 구현예에서, BA는 항-PRLR 항체 H1H6958N N297Q이다. 특정의 구현예에서, BA는 서열 번호: 17에 따른 HCVR 및 서열 번호: 21에 따른 LCVR을 포함하는 항-PRLR 항체이다. 특정의 구현예에서, BA는 서열 번호: 18, 19, 20, 22, 23, 및 24 각각에 따른 HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, 및 LCDR3 중 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개를 포함하는 항-PRLR 항체이다. N297Q는 하나 이상의 잔기 297이 아스파라긴(N)으로부터 글루타민(Q)으로 돌연변이됨을 나타낸다. 바람직하게는, 각각의 잔기 297은 Q로 돌연변이된다. 바람직한 구현예에서, 번호매김은 EU 번호매김

시스템에 따른다. 이러한 절의 특정의 구현예에서, k는 1 내지 4이다. 특정의 구현예에서, k는 1, 2, 3, 또는 4이다. 특정의 구현예에서, k는 4이다.

[0404] **D. 화합물의 제조 방법**

[0405] 본원에 기술된 접합체는 본원에 기술된 링커-페이로드를 결합제, 예컨대, 항체와 표준 접합 조건 하에서 커플링시킴으로써 합성할 수 있다(참고: 예컨대, Drug *Deliv*. 2016 Jun;23(5):1662-6; *AAPS Journal*, Vol. 17, No. 2, March 2015; 및 *Int. J. Mol. Sci*. 2016, 17, 561, 이의 전문은 본원에 참고로 포함된다). 링커-페이로드는 목적한 페이로드 및, 결합제를 페이로드와 연결시키는 모이어티(또는 이의 부분)로서 궁극적으로 제공되는 연결 모이어티를 포함하는 합성 중간체이다. 링커-페이로드는 결합제와 반응하여 본원에 기술된 접합체를 형성하는 반응성 그룹을 포함한다. 결합제가 항체인 경우, 항체는 하나 이상의 시스테인, 라이신, 또는 항체의 다른 잔기를 통해 링커-페이로드에 커플링될 수 있다. 링커 페이로드는 예를 들면, 항체를 환원제, 예컨대, 디티오트레이톨에 적용시켜 항체의 이황화물 결합을 절단하고, 임의로, 환원된 항체를 예컨대, 겔 여과에 의해 정제하고, 후속적으로 항체를 반응성 모이어티, 예컨대, 말레이미도 그룹을 함유하는 링커-페이로드와 반응시킴으로써, 시스테인 잔기에 커플링시킬 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 반응성 그룹, 예컨대, 활성화된 에스테르 또는 산 할라이드 그룹을 함유하는 링커-페이로드는 라이신 잔기에 커플링될 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 접합체는 예를 들면, 크기 배제 크로마토그래피, 투석, 및 한외여과/디아필트레이션(diafiltration)을 포함하는, 공지된 단백질 기술을 사용하여 정제할 수 있다.

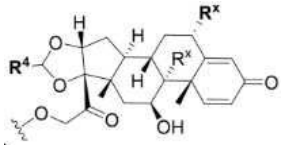
[0406] **링커-스테로이드 중간체**

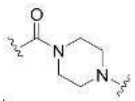
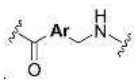
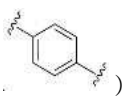
[0407] 항체-약물 접합체의 제조에 유용한, 화학식 (2000)에 따른 링커-스테로이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 본원에 제공된다:

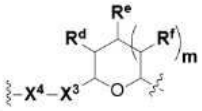
[0408] $RG\text{-}L^2\text{-}(L^3)_{0\text{-}1}\text{-}SP\text{-}D$

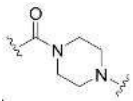
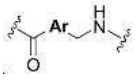
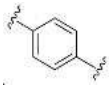
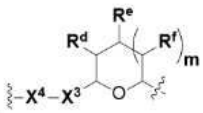
[0409] 여기서,

[0410] D는

[0411] a)  화학식 (a)

[0412] [여기서 화학식 (a)에서 R^x는 둘 다 수소이고; R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N($C_{1\text{-}6}$알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착된다), -C(O)-N($C_{1\text{-}6}$알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착된다), (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 대한 것이다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착된다), (여기서 N은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌(일부 구현예에서, ) 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌, -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0\text{-}1}$에 부착되고 여기서 각

각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는  (여기서 X^4는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이거나;

[0413] 여기서 화학식 (a)내 R^x는 둘 다 플루오로이고; R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이며; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다),  (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -CH_2-NH-(여기서 N은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다),  (여기서 N은 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 Ar은 임의 치환된 아릴렌(일부 구현예에서, ) 또는 임의 치환된 헤테로아릴렌이다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다), 또는  (여기서 X^4는 화학식 (2000)에서 $(L^3)_{0-1}$에 부착된다)이다]; 및

[0414] b) 상기 표 A에서의 화합물(여기서 표 A에서의 화합물은 -C(O)CH_2OH 그룹의 하이드록시를 통해, 즉, -C(O)CH_2-O-SP-$(L^3)_{0-1}$-에 의해, 또는 마프라코라트(Mapracorat)의 하이드록시를 통해, 즉, -O-SP-$(L^3)_{0-1}$-에 의해 화학식 (2000)의 화합물의 RG에 연결된다)로부터 선택되고:

[0415] X^1은 -N(C_{1-6}알킬)-이고;

[0416] X^{1b}는 -S-, -NH-, 또는 -N(C_{1-6}알킬)-이며;

[0417] X^2는 -NH-이고;

[0418] X^3은 -CH_2-이고, X^3은 -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나 X^3은 -C(O)-이고;

[0419] X^4는 -O-이고;

[0420] R^5는 H, -OH, -OCH_3, 또는 C_{1-6}알킬이고;

[0421] R^{50} 및 R^{50a}는 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6-알킬이고;

[0422] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이고;

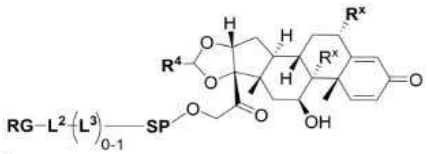
[0423] m은 0 또는 1이고;

[0424] RG는 반응성 그룹이고;

[0425] L^2는 연결 링커이고;

[0426] L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커이다.

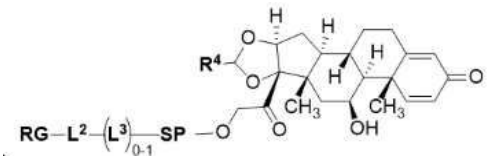
[0427] 항체-약물 접합체의 제조에 유용한 화학식 (II)에 따른 링커-스테로이드가 본원에 제공된다:

[0428]  (II);

[0429] 여기서,

[0430] RG, L^2, L^3, SP, R^4, 및 R^x는 본원에 정의된 바와 같다.

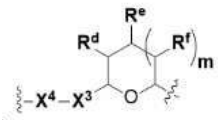
[0431] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (II-P)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0432]  (II-P)

[0433] 여기서:

[0434] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0435] SP는 $-C(O)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)-, $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), $-C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}$-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는

 (여기서 X^4는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이고;

[0436] X^1은 $-N(C_{1-3}$알킬$)-$이고;

[0437] X^2는 -NH-이고;

[0438] X^3은 $-CH_2-$이고, X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나 X^3은 -C(O)-이고;

[0439] X^4는 -O-이고;

[0440] R^5는 H, -OH, $-OCH_3$, 또는 알킬이고;

[0441] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이고;

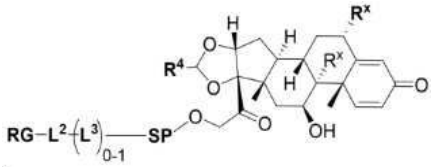
[0442] m은 0 또는 1이고;

[0443] RG는 반응성 그룹이고;

[0444] L^2는 연결 링커이고;

[0445] L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커이다.

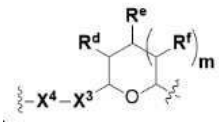
[0446] 일부 또는 임의의 구현예에서, 화학식 (II-P-1)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 입체이성체, 또는 유도체가 제공된다:

[0447]  (II-P-1);

[0448] 여기서:

[0449] R^4는 알킬, 아릴, 아릴알킬, 또는 N-함유 헤테로사이클로알킬이고;

[0450] SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는

 (여기서 X^4는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이고;

[0451] X^1은 -N(C_{1-3}알킬)-이고;

[0452] X^2는 -NH-이고;

[0453] X^3은 -CH_2-이거나, X^3은 -CH_2-O-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)-(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이거나 X^3은 -C(O)-이고;

[0454] X^4는 -O-이고;

[0455] R^5는 H, -OH, -OCH_3, 또는 알킬이고;

[0456] R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 -CH_2OR^g(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 -CH_2C(O)OH 또는 -CH_2C(O)O(알킬)이다)이고;

[0457] m은 0 또는 1이고;

[0458] RG는 반응성 그룹이고;

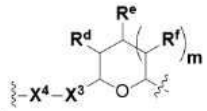
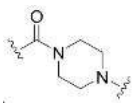
[0459] L^2는 연결 링커이고;

[0460] L^3은, 존재하는 경우, 자가-희생 링커이다.

[0461] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되고, 여기서 R^x는 둘 다 수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이다.

[0462] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 및 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^4는 알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 사이클로알킬이 아니다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 직쇄 또는 측쇄 알킬이다. 일부 이러한

구현예에서, R^4는 아릴이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 아릴알킬이다. 일부 이러한 구현예에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬이다. 일부 구현예에서, R^4는 알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 메틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 에틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-프로필이다. 일부 구현예에서, R^4는 n-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 i-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 t-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 2급-부틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 펜틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헥실이다. 일부 구현예에서, R^4는 헵틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 옥틸, 또는 노닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 페닐, 페놀, 또는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 페닐이다. 일부 구현예에서, R^4는 나프틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 헤테로아릴 - 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 티에틸이다. 일부 구현예에서, R^4는 아릴알킬 - 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 벤질이다. 일부 구현예에서, R^4는 N-함유 헤테로사이클로알킬, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 피페리디닐이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이다. 일부 또는 임의의 구현예에서, R^x는 둘 다 플루오로이다. 일부 구현예에서, R^4는 R-구조이다. 일부 구현예에서, R^4는 S-구조이다. 일부 구현예에서, R^4는 R- 및 S-구조의 혼합물이다. 일부 구현예에서, R^4는 R- 및 S-구조의 혼합물이고, 여기서 R:S 혼합물은 약 1:1, 약 2:1, 약 3:1, 약 4:1, 약 5:1, 약 6;1, 약 7:1, 약 8:1, 약 9:1, 또는 약 10:1이다.

[0463] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고; SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-, -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), 또는  (여기서 X^4는 화학식 (II)에서 L에 부착된다)이거나; R^x는 둘 다 플루오로이고; SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L에 부착된다),  (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 L에 부착된다), -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C^{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (III)에서 L에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다), 또는 -C(O)-N(R^5)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 L에 부착된다)이다.

[0464] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-C_2-C_5-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의

화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-CH_2CH_2-C(O)-이다.

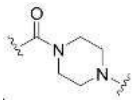
[0465] 일부 구현예에서, (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-C_2-C_5-알킬렌-C(O)-이다. 일부 구현예에서, (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-CH_2CH_2-C(O)-이다.

[0466] 일부 구현예에서, (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1-(여기서 X^1은 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 X^1은 -N(C_{1-3}알킬)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_2-C_5-알킬렌-X^1-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-CH_2CH_2-X^1-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0467] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다) 또는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_6-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_1-C_3-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-CH_2CH_2-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_2CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0468] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_6-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_3-알킬렌-X^{1b}-(여기서 X^{1b}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 X^{1b}는 -N(C_{1-3}알킬)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_2-C_5-알킬렌-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에

제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-CH_2CH_2-X^{1b}-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_2CH_3)-C_2-C_5-알킬렌-N(CH_2CH_3)-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-이다.

[0469] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 (여기서 우측 면(즉, N에서)의 부착점은 화학식 (II)에서 L에 대한 것이다)이다.

[0470] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다.

[0471] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다), 또는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(H)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-6}알킬)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-(C_1-C_6-알킬렌)-S-(여기서 S는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다.

[0472] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현

예에서, SP는 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

[0473] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 화학식 (I)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(C_1-C_3-알킬렌)-NR_{50}C(O)-(C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(직쇄 C_1-C_3-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

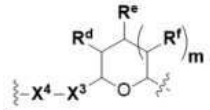
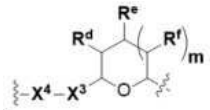
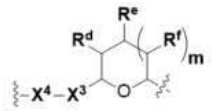
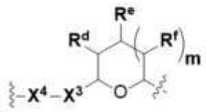
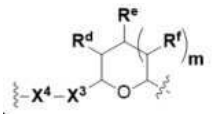
[0474] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}-는 화학식 (II)에서 L^3에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다)이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

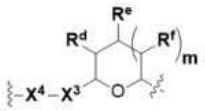
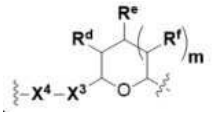
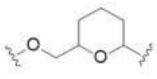
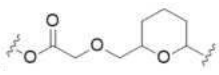
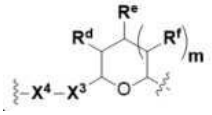
[0475] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_{10}-알킬렌)-NR^{50a}-(여기서 NR^{50a}-는 화학식 (II)에서 L^3에 부착되고 여기서 각각의 C_1-C_{10}-알킬렌은 독립적으로 하나 이상의 하이드록시로 임의 치환된다)이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-하이드록시-알킬렌)-NR^{50a}-이다. 화학식 (II)의 일부 또는 임의의 구현예에서, SP는 -(측쇄 C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50}C(O)-(C_1-C_6-알킬렌)-NR^{50a}-이다.

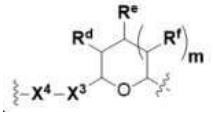
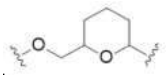
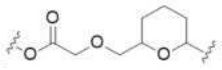
[0476] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_5-알킬렌-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5 는 H 또는 CH_3이다.

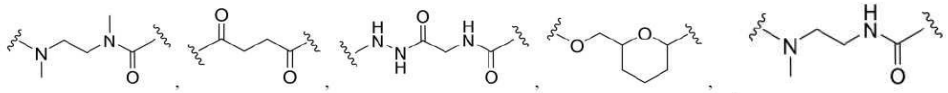
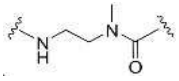
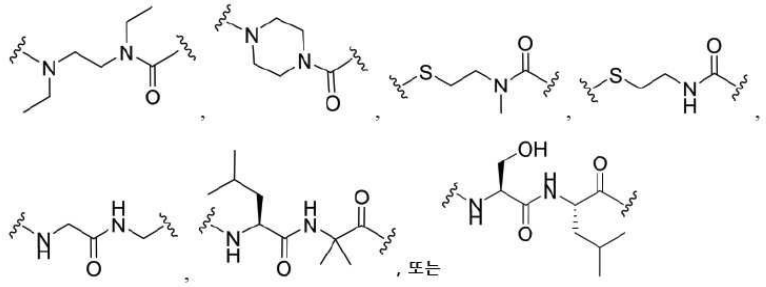
[0477] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-(여기서 X^2는 화학식 (II)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_5-알킬렌-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 -C(O)-N(R^5)-CH_2-C(O)NH-NH-이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5는 H 또는 알킬이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^5 는 H 또는 CH_3이다.

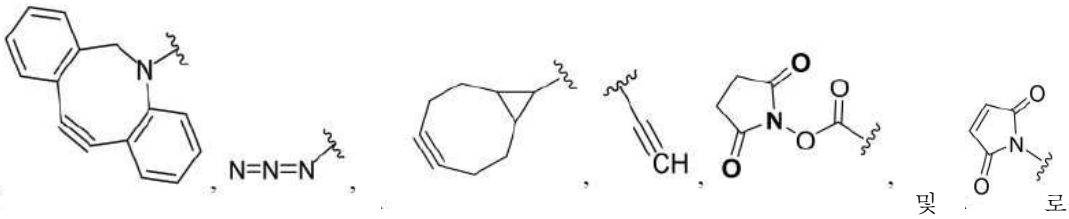
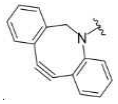
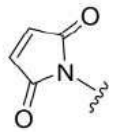
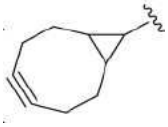
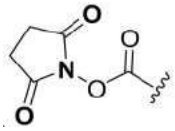
[0478] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이

고 SP는  (여기서 X^4는 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는  (여기서 X^4는 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-CH_2-$이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$(여기서 C(O)는 X^4에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는  이고 X^3은 $-C(O)-$이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^d, R^e, 및 R^f는 독립적으로 -H, -OH, 하이드록시알킬, 알콕시카보닐, -C(O)OH, 또는 $-CH_2OR^g$(여기서 각각의 R^g는 독립적으로 $-CH_2C(O)OH$ 또는 $-CH_2C(O)O$(알킬)이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^d 및 R^e는 독립적으로 -H 또는 -OH이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 0이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 1이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 m은 1이고 R^f는 -H 또는 -OH이다.

[0479] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 수소이고 SP는 $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌$-X^1-$(여기서 X^1은 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이거나; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-$이고, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이거나; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}$-알킬렌$)-C(O)-$이고, 여기서 C(O)는 X^4에 부착되고, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 SP는 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$,  , 또는  이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이고 SP는 $-C(O)-N(C_{1-3}$알킬$)-C_1-C_{10}$-알킬렌$-X^1-$(여기서 X^1은 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 L^3에 부착된다)이거나; SP는  (여기서 X^3은 $-CH_2-$이고, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이거나; SP는

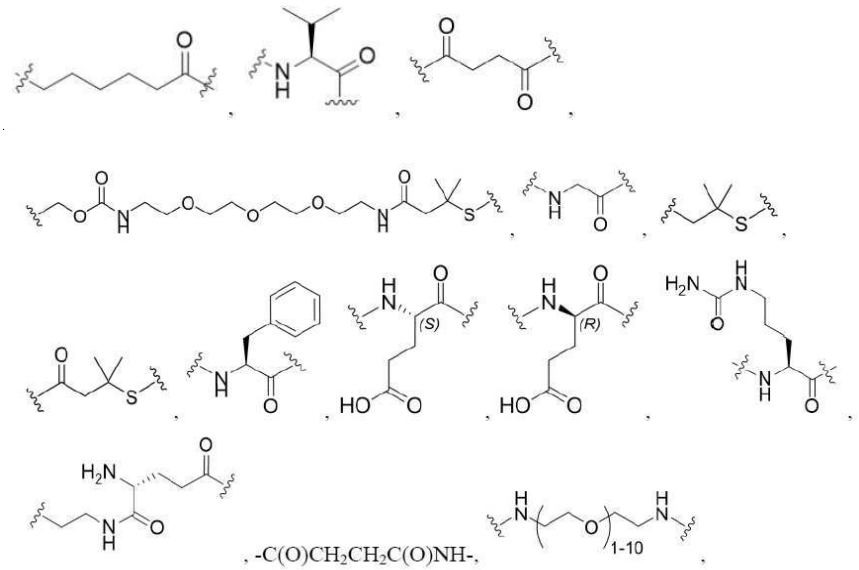

(여기서 X^3은 $-CH_2-O-(C_1-C_{10}-$알킬렌$)-C(O)-$이고, 여기서 C(O)는 X^4에 부착되며, m은 1이고, R^d, R^e, 및 R^f는 -H이다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 SP는 $-C(O)-N(CH_3)-CH_2CH_2-N(CH_3)-$, , 또는 이다.

[0480] 일부 구현예에서, 화학식 (II)의 화합물이 제공되며, 여기서 R^x는 둘 다 플루오로이거나 R^x는 둘 다 수소이거나, R^x는 당해 절에서 정의된 바와 같고; SP는 (여기서 R^x는 둘 다 플루오로이다), (여기서 R^x는 둘 다 플루오로이다), 이다.

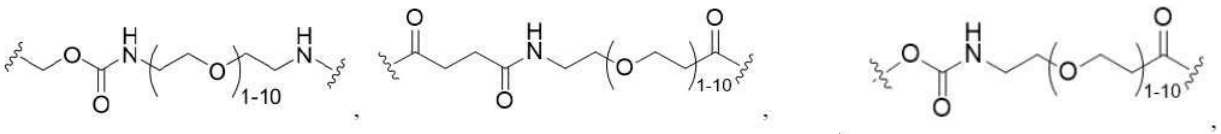
[0481] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 RG는 로부터 선택된 반응성 그룹이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 RG는 이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 RG는 이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 RG는 이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 본원에 제공되며, 여기서 RG는 이다.

[0482] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 반응성 그룹(화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)에서 RG)을 본원에 나타낸 페이로드 화합물(예컨대, 스테로이드)과 연결시키거나, 접속시키거나 결합시키는 임의의 2가 그룹 또는 모이어티를 지칭한다. 일반적으로, 적합한 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 항체의 순환 반감기를 이용하기에 충분히 안정하고, 동시에 접합체의 항원-매개된 내재화 후 이의 페이로드를 방출시킬 수 있는 것들이다. $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 절단가능하거나 절단가능하지 않은 링커일 수 있다. 절단가능한 링커는 내재화 후 세포내 물질대사에 의해 절단될 수 있는, 예컨대, 가수분해, 환원, 또는 효소적 반응에 의해 절단될 수 있는 링커이다. 절단가능하지 않은 링커는 내재화 후 항체의 라이조좀 분해를 통해 부착된 페이로드를 방출하는 링커이다. 적합한 링커는 산-불안정한 링커, 가수분해-불안정한 링커, 효소적으로 절단가능한 링커, 환원 불안정한 링커, 자가-희생 링커, 및 비-절단가능한 링커를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 링커는 또한 글루쿠로니드, 석신이미드-티오에테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위, 카바메이트, 하이드라존, 말(mal)-카프로일 단위, 이황화물 단위(예컨대, -S-S-, $-S-C(R^{1b}R^{2b})-$이거나 이를 포함하고, 여기서 R^{1b} 및 R^{2b}는 독립적으로 수소 또는 하이드로카빌이다), 파라-아미노-벤질 단위(PAB), 포스페이트 단위, 예컨대, 모노-, 비스-, 또는 트리스-포스페이트 단위, 펩타이드, 예컨대, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 이상의 아미노산 단위를 함유하는 펩타이드 단위, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는, 발린-시트룰린 단위, 발린-알라닌 단위, 발린-아르기닌 단위, 발린-라이신 단위, -라이신-발린-시트룰린 단위, 및 -라이신-발린-알라닌 단위이다. 일부 구현예에서, $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 3가이고 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$내의 3가 그룹(예컨대, 라이신 잔기)에 결합된 사이클로덱스트린 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, L^3은 존재한다. 일부 구현예에서, L^3은 존재하지 않는다.

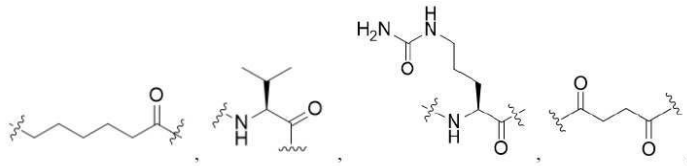
[0483] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^2는

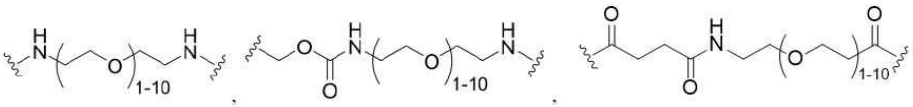


[0484]

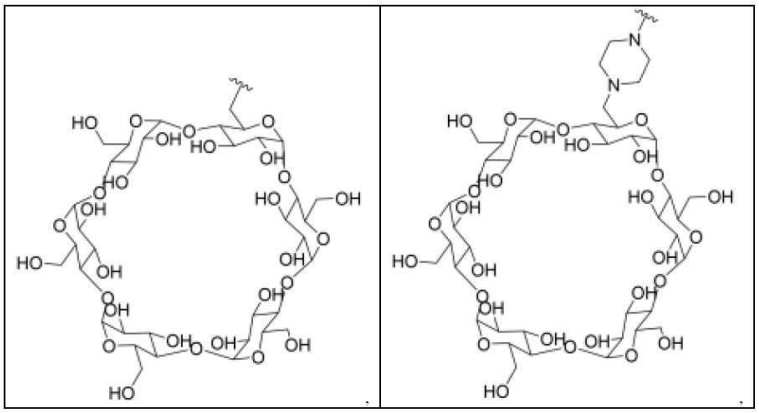


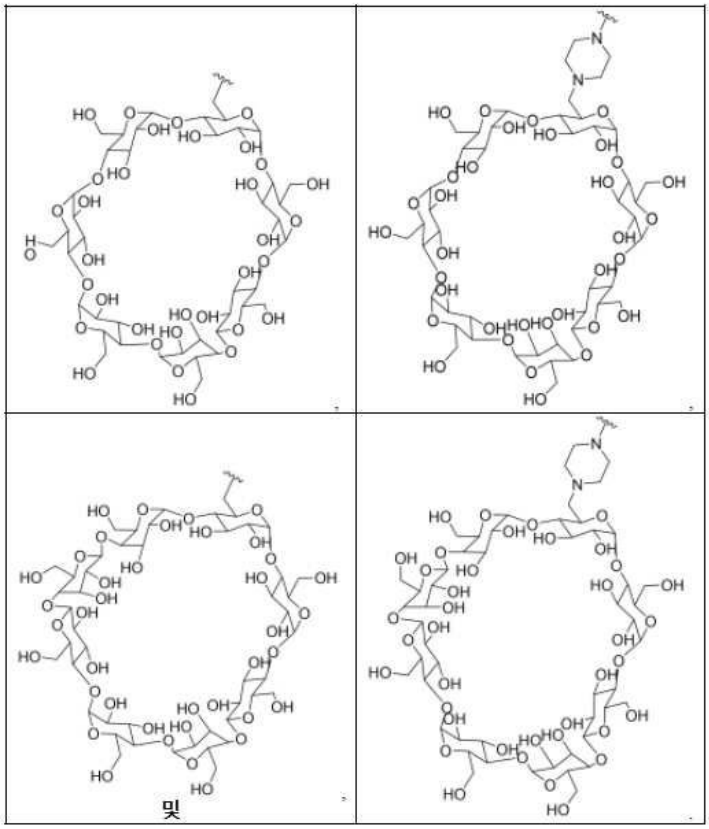
또는 사이클로덱스트린 잔기(CD); 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^2는





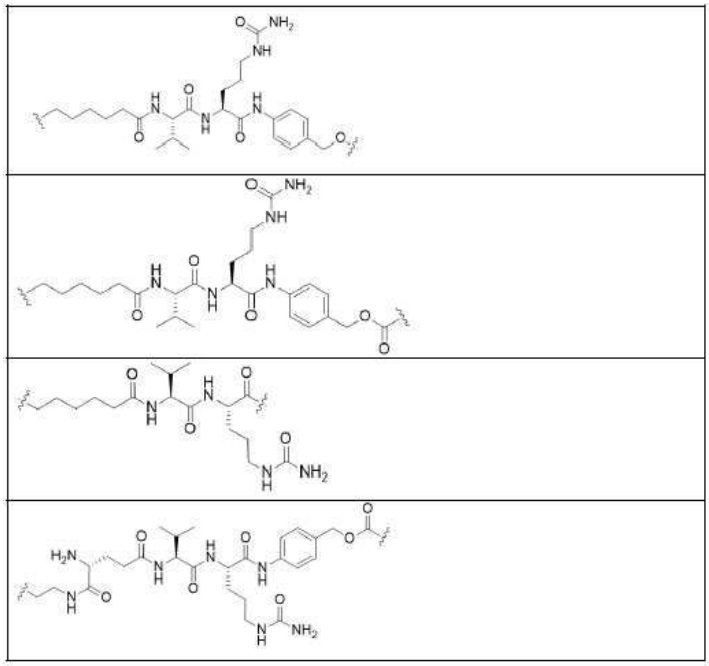
또는 CD, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^2는 CD를 포함하고 여기서 CD는 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:

[0485] 

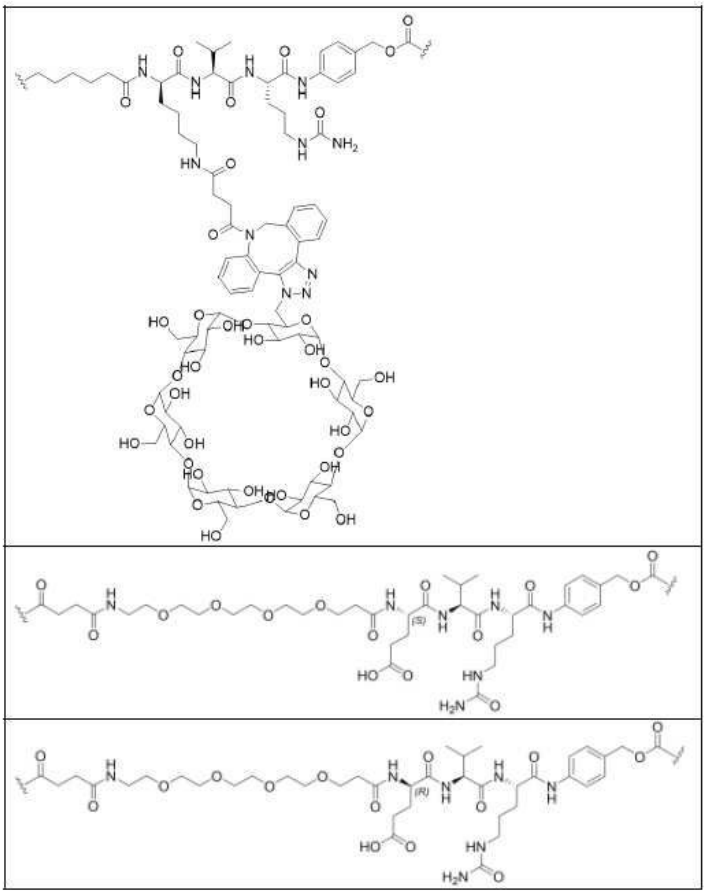


[0486] 및 .

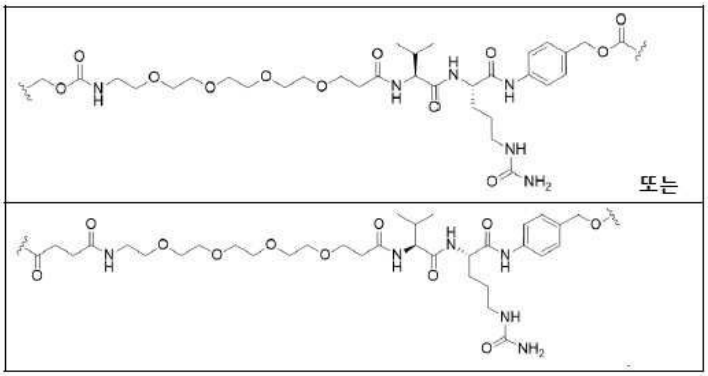
[0487] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 $-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 다음을 포함한다:



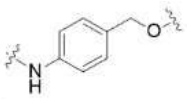
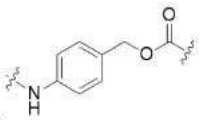
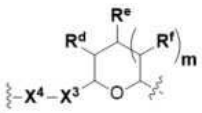
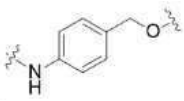
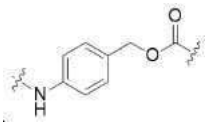
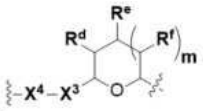
[0488]



[0489]



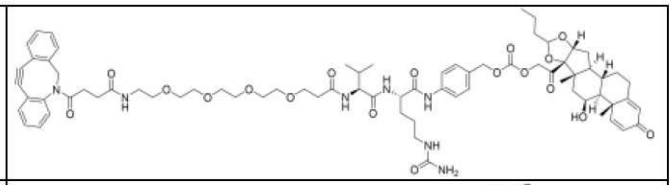
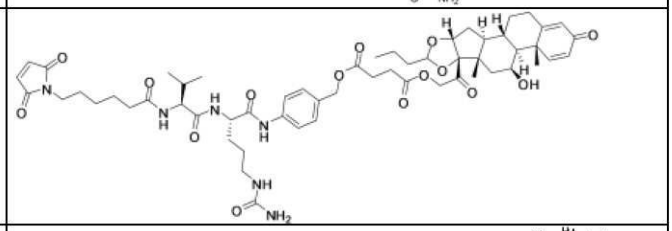
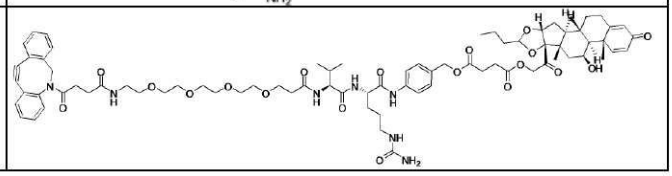
[0490] .

[0491] 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^3은, SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이거나; L^3은  (여기서 NH 그룹은, SP가 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1- 또는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-인 경우, L^2에 부착되거나; L^3은, SP가  인 경우, 존재하지 않는다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^3은, SP가 -C(O)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)-인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^3은, SP가 -C(O)-N(C_{1-3}알킬)-C_1-C_{10}-알킬렌-X^1- 또는 -C(O)-N(R^5)-C_1-C_{10}-알킬렌-C(O)NH-X^2-인 경우,  (여기서 NH 그룹은 L^2에 부착된다)이다. 일부 구현예에서, 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물이 제공되며, 여기서 L^3은 SP가  인 경우 존재하지 않는다.

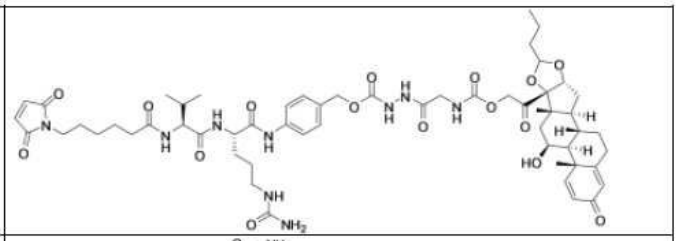
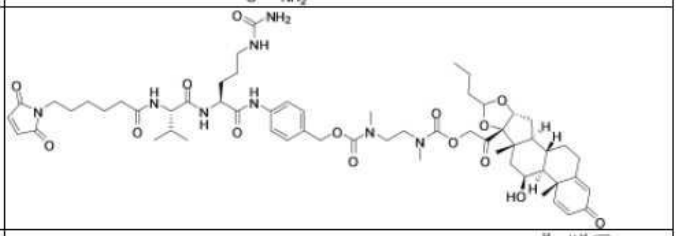
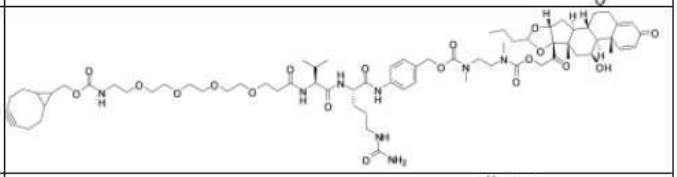
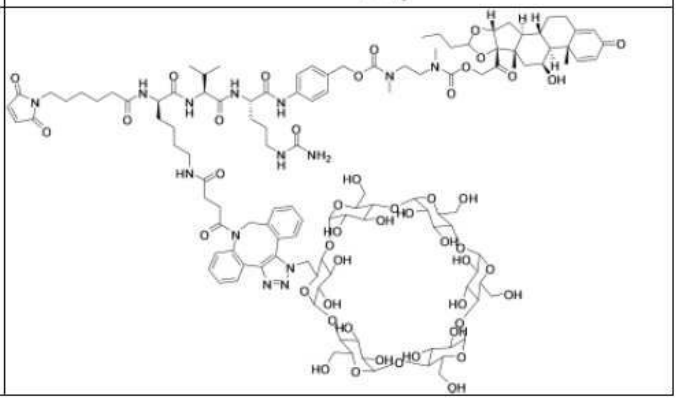
[0492] 다음의 구조를 갖는 화합물이 본원에 제공된다.

[0493] [표 2]

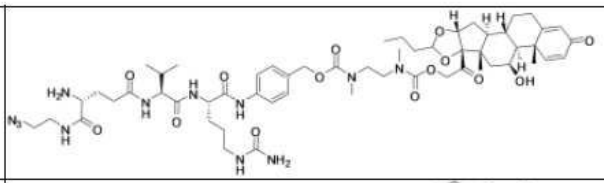
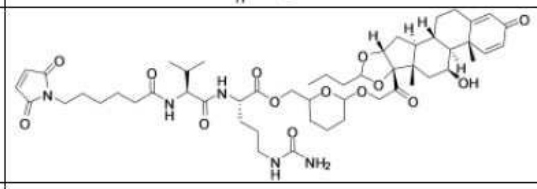
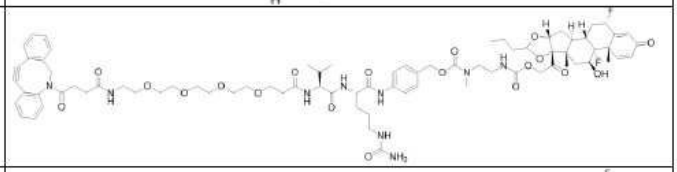
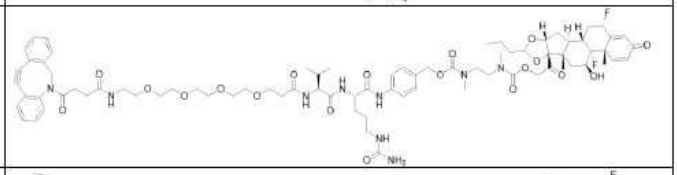
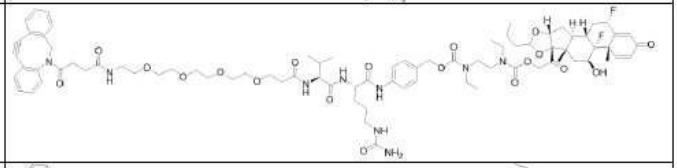
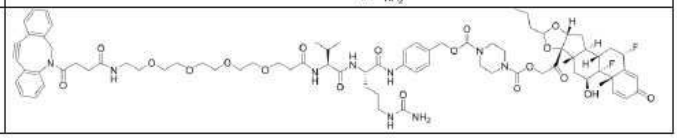
부데소니드-스페이서-링커-반응성 그룹

2b	
2f	
2g	

[0494]

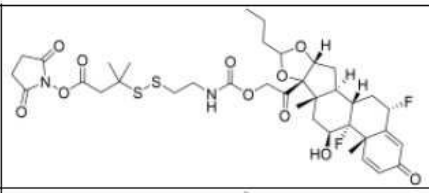
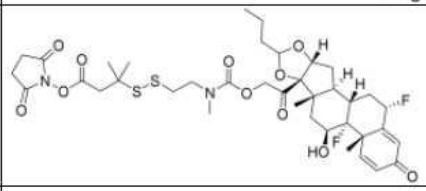
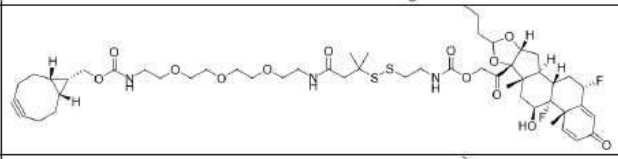
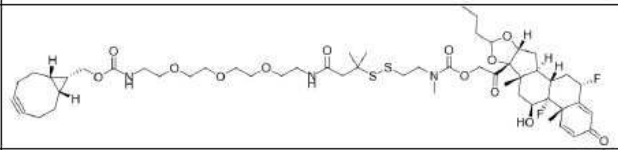
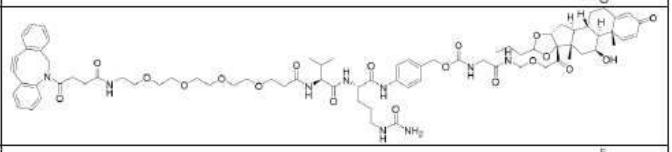
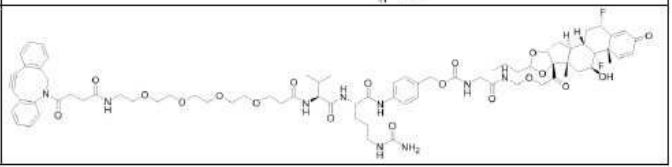
2j	
2k	
2l	
2m	

[0495]

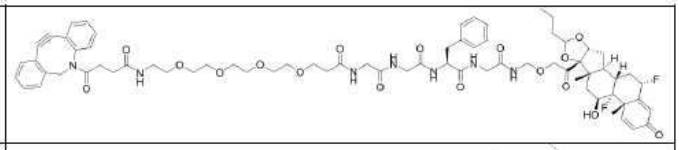
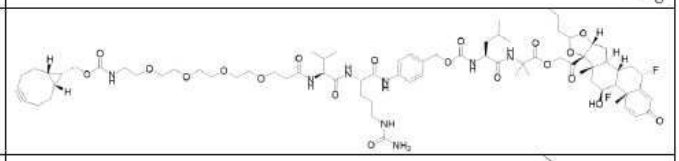
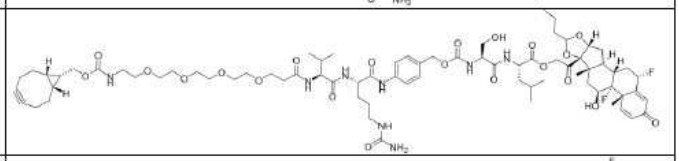
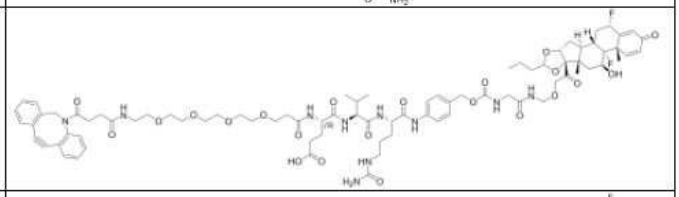
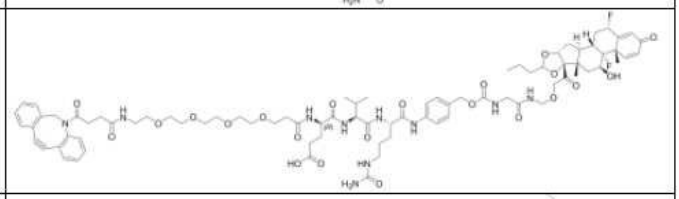
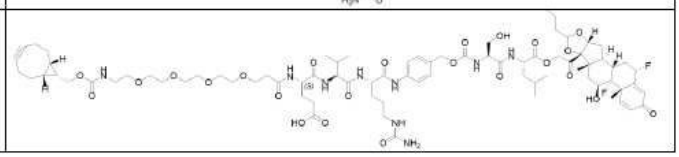
2n	
2q	
LP1	
LP2	
LP3	
LP4	

[0496]

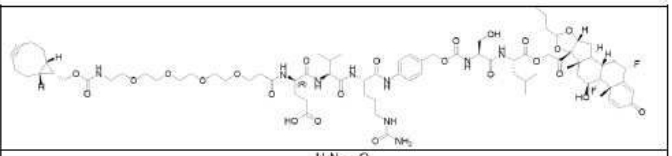
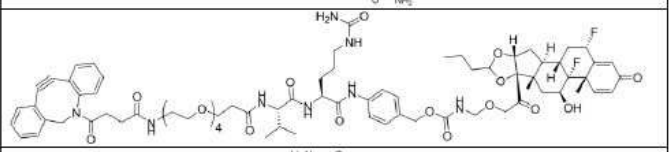
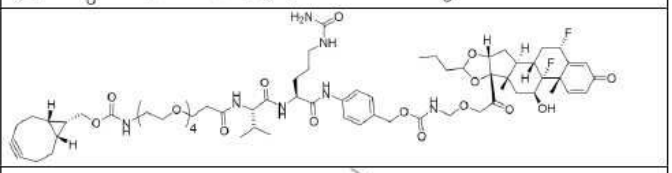
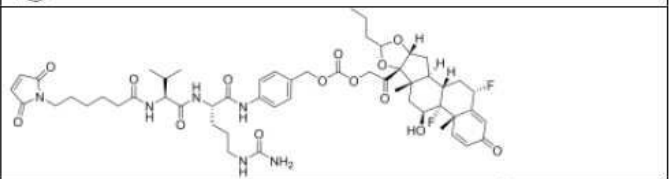
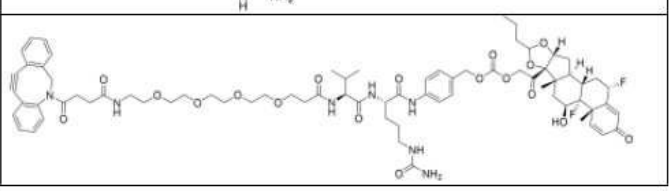
[0497]

LP5	
LP6	
LP7	
LP8	
LP9	
LP10	

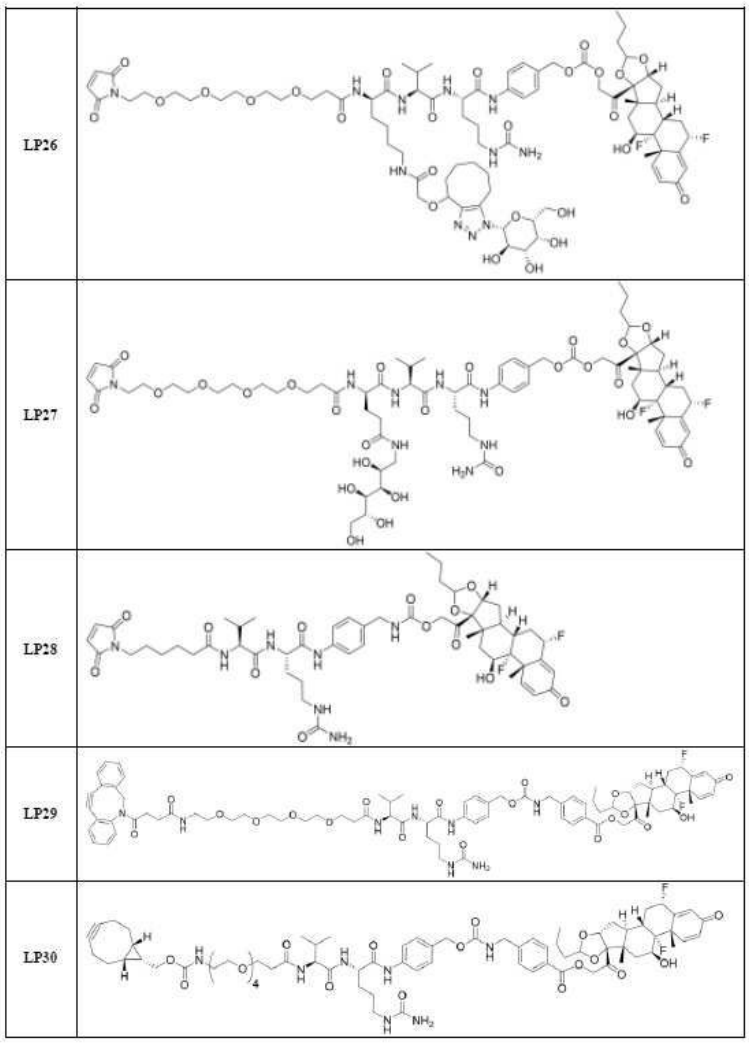
[0498]

LP11	
LP12	
LP13	
LP18	
LP19	
LP20	

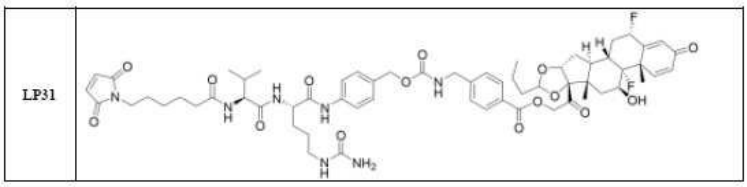
[0499]

LP21	
LP22	
LP23	
LP24	
LP25	

[0500]



[0501]



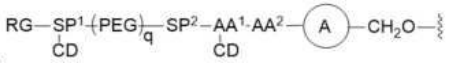
[0502] 결합제, 예컨대, 항체는 또한 클릭 화학 반응을 통해 접합시킬 수 있다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 링커-페이로드는 반응성 그룹, 예컨대, 아지드와 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함한다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 변형된 알킨, 예컨대, 변형-촉진된 알킨-아지드 사이클로부가(SPAAC)에 적합한 것들, 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 벤자늘화된 알킨, 및 구리 촉매의 존재하에서 아지드와 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 알킨은 또한, DIBAC, DIBO, BARAC, DIFO, 치환된 알킨, 예컨대, 불소화된 알킨, 아자-사이클로알킨, BCN, 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 반응성 그룹을 포함하는 링커-페이로드는 아지도 그룹으로 작용화된 항체를 접합시키는데 유용하다. 이러한 작용화된 항체는 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 항체, 예컨대, 중쇄 Q295를 화학식 H_2N-LL-N_3(여기서 LL은 2가 폴리에틸렌 그룹이다)에 따른 화합물과 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 반응시킴으로써 유도된다. 편의상, 본원의 특정의 화학식에서, 항체 Ab는 하나 이상의 공유결합으로 연결된 -LL-N_3 그룹을 지닌 변형된 항체, 또는 이의 잔기이다. 바람직하게는, 각각의 -LL-N_3는 항체의 글루타민 잔기의 아미노산 측쇄에 공유결합으로 결합된다. 또한, 바람직하게는, -LL-N_3은 반응성 그룹 RG이거나 이와 반응하여 링커-페이로드에 대한 공유결합을 형성할 수 있다. 다시 편의상, 본원의 특정의 화학식에서, -LL-N_3 그룹은 명확하게 도

시된다.

[0503] 결합제, 예컨대, 항체를 본원에 기술된 링커-페이로드와 접촉시킴을 포함하는, 본원에 기술된 접합체의 합성 방법이 본원에 제시되어 있다. 특정의 구현예에서, 링커-페이로드는 사이클로덱스트린 모이어티를 포함한다.

[0504] 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 화합물은 본원에 기술된 접합체의 합성시 합성 중간체로서 유용한 링커-페이로드이다. 이러한 링커-페이로드는 항체와 반응하여 본원에 기술된 접합체를 형성할 수 있는 반응성 그룹을 포함한다.

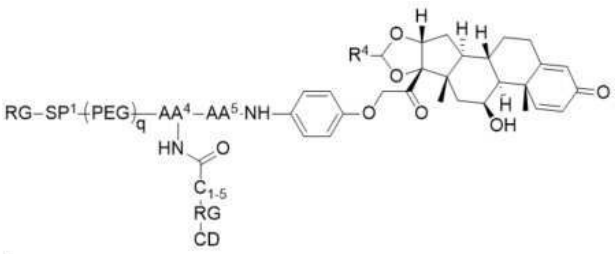
[0505] 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 일부 구현예에서, R^4는 알킬이다. 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 일부 구현예에서, R^4는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, i-부틸, 펜틸 모이어티, 헥실 모이어티, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이다. 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 일부 구현예에서, R^4는 알킬이다. 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 일부 구현예에서, R^4는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, i-부틸, 펜틸 모이어티, 또는 헥실 모이어티이다. 화학식 (II), (II-P), 또는 (II-P-1)의 일부 구현예에서, R^4는 n-프로필이다.

[0506] 특정의 구현예에서, RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는 

이고; 는 아릴 또는 헤테로아릴이고; RG는 하기 정의된 반응성 그룹이고; SP^1 및 SP^2는 각각, 독립적으로 각각의 예에서, 부재하거나 스페이서 그룹 잔기이고, 여기서 SP^1은 3가 링커를 포함하고; AA^1은 아미노산 잔기를 포함하는 3가 링커이며; AA^2는 펩타이드 잔기이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 잔기이며; 여기서 는 이를 통해 나타낸 화학 그룹이 화학식에서 인접한 그룹에 결합된 원자를 나타내고, CD는, 독립적으로 각각의 예에서, 부재하거나 사이클로덱스트린 잔기이고, 여기서 적어도 하나의 CD는 존재하고, 아래첨자 q는 0 내지 5(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 이러한 예에서, 아래첨자 q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 0이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 1이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 2이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 3이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 4이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 5이다. 일부 구현예에서, AA^1 또는 AA^2 중 임의의 하나는, 독립적으로 각각의 예에서, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 특정의 구현예에서, AA^1은 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 특정의 구현예에서, AA^1은 라이신 또는 라이신의 유도체이다. 특정의 구현예에서, AA^1은 라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^1은 D-라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^1은 L-라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^2는 디-펩타이드 잔기, 트리-펩타이드 잔기, 테트라-펩타이드 잔기, 또는 펜타-펩타이드 잔기이다. 특정의 구현예에서, AA^2는 디-펩타이드 잔기이다. 특정의 구현예에서, AA^2는 발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 시트룰린-발린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^2는 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글리신-발린이다. 특정의 구현예에서, AA^2는 트리-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^2는 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^2는 테트라-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신이다. 일부 구현예에서, AA^2는 펜타-펩타이드 잔기이다. 일부 구현예에서, AA^2는 글리신-글리신-글리신-글리신-글리신이다. 일부 구현예에서, SP^1은 독립적으로 각각의 예에서, C_{1-6}

알킬렌, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 아래첨자 e는 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 u는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이며, 아래첨자 v는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, SP^2는 독립적으로 각각의 예에서, C_{1-6} 알킬렌, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 아래첨자 e는 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 u는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이며, 및 아래첨자 v는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다.

[0507] 특정의 구현예에서, 화학식 (IIIc-R)의 구조를 갖는 화합물이 본원에 제공된다:



[0508] 화학식 (IIIc-R);

[0509] 여기서,

[0510] RG는 반응성 그룹이고;

[0511] CD는 사이클로덱스트린이고;

[0512] SP^1은 스페이서 그룹이고;

[0513] AA^4는 아미노산 잔기이고;

[0514] AA^5는 디펩타이드 잔기이고;

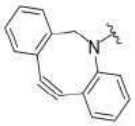
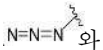
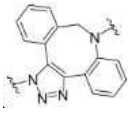
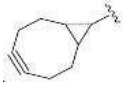
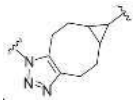
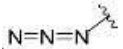
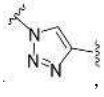
[0515] PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고;

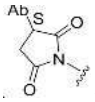
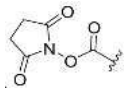
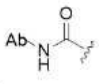
[0516] q는 0 내지 5(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고;

[0517] x는 0 내지 30(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이고;

[0518] R^4는 본원에 정의된 바와 같고;

[0519] SP^1 및 SP^2는 각각, 독립적으로 각각의 예에서, 부재하거나 스페이서 그룹 잔기이고, 여기서 SP^1은 3가 링커를 포함하고; AA^4는 아미노산 잔기를 포함하는 3가 링커이고; AA^5는 디-펩타이드 잔기이고; PEG는 폴리에틸렌 글리콜 잔기이고; 여기서 는 이를 통해 나타낸 화학 그룹이 화학식내 인접한 그룹에 결합된 원자를 나타내고, CD는, 독립적으로 각각의 예에서, 부재하거나 사이클로덱스트린 잔기이고, 여기서 적어도 하나의 CD는 존재하고, 아래첨자 q는 0 내지 5(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고; 이러한 예에서, 아래첨자 q는 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 0이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 1이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 2이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 3이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 4이다. 일부 구현예에서, 아래첨자 q는 5이다. 일부 구현예에서, AA^4 또는 AA^5 중 임의의 하나는, 독립적으로 각각의 예에서, 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합으로부터 선택된 아미노산을 포함한다. 특정의 구현예에서, AA^4는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합으로부터 선택된 아미노산이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 라이신이다. 특정의 구현예에서, AA^4는 라이신 또

는 라이신의 유도체이다. 특정의 구현예에서, AA^5는 발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 시트룰린-발린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^5는 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글리신-발린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, AA^5는 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, AA^5는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, SP^1은 독립적으로 각각의 예에서, C_{1-6} 알킬렌, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 아래첨자 e는 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 u는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 v는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 일부 구현예에서, SP^2는 독립적으로 각각의 예에서, C_{1-6} 알킬렌, -NH-, -C(O)-, $(-CH_2-CH_2-O)_e$, $-NH-CH_2-CH_2-(-O-CH_2-CH_2)_e-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_u-C(O)-$, $-C(O)-NH-(CH_2)_v-$, 및 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서 아래첨자 e는 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 u는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이고, 아래첨자 v는 1 내지 8(경계값 포함)로부터 선택된 정수이다. 반응성 그룹(RG)은 항체, 개질된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 부위와 반응하는 작용 그룹 또는 모이어티이다. 특정의 구현예에서, "반응성 그룹"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스테인 또는 라이신 잔기와 반응하는 작용 그룹 또는 모이어티(예컨대, 말레이미드 또는 NHS 에스테르)이다. 특정의 구현예에서, "반응성 그룹"은 클릭 화학 반응을 겪을 수 있는 작용 그룹 또는 모이어티이다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 아지드와 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨이다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 구속된 알킨, 예컨대, 구속된 알킨으로부터 유도된 것들, 예컨대, 구속-촉진된 알킨-아지드 사이클로부가 반응(SPAAC)에 적합한 것들, 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 벤자눌레이트된(benzannulated) 알킨, 및 구리 촉매의 부재하에서 알킨과 1,3 사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함한다. 적합한 알킨은 또한 DIBAC, DIBO, BARAC, 치환된 알킨, 예컨대, 불소화된 알킨, 아자-사이클로알킨, BCN, 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 반응성 그룹을 포함하는 링커-페이로드는 아지도 그룹으로 작용화된 항체를 접합시키는데 유용하다. 이러한 작용화된 항체는 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 항체, 예컨대, 중쇄 Q295를 화학식 $H_2N-LL-N_3$(여기서 LL은, 예를 들면, 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이거나, 여기서 LL은 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서, 폴리에틸렌 글리콜 및 사이클로덱스트린 모이어티를 포함하는 3가 그룹이다)에 따른 화합물과 반응시킴으로써 유도된다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,  이고, 이는 아지드, 예컨대,  와 클릭 화학을 통해 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대, , 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 혼합물을 형성시킨다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,  이고, 이는 클릭 화학을 통해 아지드와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대,  를 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대, 이며, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,  와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대, , 이의 레지오이성체(regioisomer), 또는 이의 혼합물을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 작용 그

룹, 예컨대, 이며, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상에서 시스테인 잔기와 반응하여, 이에 대해 결합, 예컨대, 을 형성하며, 여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 S는 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합하는 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭한다. 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대, 이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상에서 라이신 잔기와 반응하여, 이에 대한 결합, 예컨대, 를 형성하고, 여기서 Ab는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 -NH-는 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합하는 라이신 잔기의 말단을 지칭한다. 일부 구현예에서, 이를 통해 작용 그룹이 결합하는 라이신 잔기 상의 이러한 N 원자는 본원에서 결합 위의 문자 N, 예컨대, 로 나타낸다.

[0520] 일부 구현예에서, RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-는 화학식 (L^A)의 1가 모이어티이다;

[0521] RG-(SP^1)$_q$-(A)$_z$-(NR^a)$_s$-(B)$_t$-(CH_2)$_u$-(O)$_v$-(SP_2)$_w$- (L^A)

[0522] 여기서,

[0523] RG는 반응성 그룹이고;

[0524] A는 아미노산 또는 펩타이드이고;

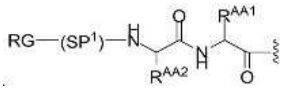
[0525] R^a는 H 또는 알킬이고;

[0526] B는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬은 알킬, -OH, 또는 -N-R^aR^b로 임의 치환되고;

[0527] SP^1 및 SP^2는, 독립적으로, 스페이서 그룹이고;

[0528] q, z, s, t, u, v, 및 w는 독립적으로 각각의 예에서, 0 또는 1이다.

[0529] 일부 구현예에서, **RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-**은 RG-(SP^1)$_q$-(A)$_z$-이다. 일부 구현예에서, **RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-**은 RG-(SP^1)$_q$-(A)$_2$-이다. 일부 구현예에서, **RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-**은 화학식 (L^{A1})의 모이어티이다:

[0530]  (L^{A1})

[0531] 여기서,

[0532] R^{AA1} 및 R^{AA2}는 각각, 독립적으로, 아미노산 측쇄이다. 화학식 L^{A1}의 일부 구현예에서, SP^1은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이고 RG는 아지드와 1,3-사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함하는 그룹이다.

[0533] 일부 구현예에서, RG-L^2-(L^3)$_{0-1}$-은 다음의 구조를 갖는다:

[0534] RG-(SP^1)$_q$-Z^1-Z^2-$Z^3$$_{0-1}$-

[0535] 여기서:

[0536] RG, SP^1, 및 q는 본원에 정의된 바와 같고;

[0537] Z^1은 폴리에틸렌 글리콜 또는 카프로일 그룹이고;

[0538] Z^2는 디펩타이드이고;

[0539] Z^3은 PAB 그룹이다.

[0540] 일부 다른 구현예에서, $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 화학식 (LB)의 3가 모이어티이다;

[0541] $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-(NR^a)_s-(B)_t-(CH_2)_u-(O)_v-(SP^2)_w-(L^B)$;

[0542] 여기서, L^1은 본원에 정의된 바와 같고;

[0543] A는 트리펩타이드 또는 테트라펩타이드이고, 여기서 트리펩타이드 또는 테트라펩타이드 내 적어도 하나의 아미노산은 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합되며;

[0544] R^a는 H 또는 알킬이고;

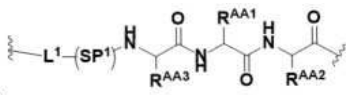
[0545] B는 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬은 알킬, -OH, 또는 $-NR^aR^b$로 임의 치환되고;

[0546] SP^1 및 SP^2는, 독립적으로, 스페이서 그룹이고; 화학식 L^B에서, q, z, s, t, u, v, 및 w는, 독립적으로 각각의 예에서, 0 또는 1이다.

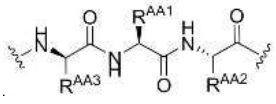
[0547] 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린(CD)은 라이신 아미노산 잔기와 같은 아미노산 잔기에 직접 결합된다. 이는 CD가 라이신 아미노산 공유결합 링커로부터 떨어진 하나의 결합 위치임을 의미한다. 이러한 구현예 중 일부에서, 공유결합 링커는 또한 페이로드 모이어티에 직접 결합된다. 이는 공유결합 링커가 본원에 제시된 스테로이드 페이로드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 페이로드로부터 떨어진 하나의 결합 위치임을 의미한다. 이러한 구현예 중 일부에서, 공유결합 링커는 또한 CD 모이어티에 직접 결합된다. 이는 공유결합 링커가 본원에 제시된 CD(들)와 같이, CD로부터 떨어진 하나의 결합 위치임을 의미한다. 이러한 예 중 일부에서, 공유결합 링커는 라이신 아미노산 또는 이의 유도체이다.

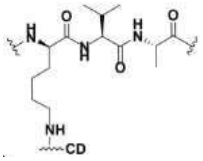
[0548] 일부 예에서, CD는 연결 그룹(예를 들면, L, $-L^2-(L^3)_{0-1}-$, 및 $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}$)내 공유결합 링커에 간접적으로 결합된다. 이는 CD가 공유결합 링커로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치임을 의미한다. 이는 또한 CD가 다른 모이어티를 통해 공유결합 링커에 결합함을 의미한다. 예를 들면, CD는 공유결합 링커에 결합된 폴리에틸렌 글리콜 그룹에 결합된 말레이미드 그룹에 결합될 수 있다. 이러한 예 중 일부에서, 공유결합 링커는 또한 페이로드 모이어티에 간접적으로 결합된다. 이는 공유결합 링커는 본원에 제시된 스테로이드 페이로드와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 페이로드로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치임을 의미한다. 이는 또한 공유결합 링커가 다른 모이어티를 통해 페이로드에 결합됨을 의미한다. 예를 들면, 공유결합 링커는 페이로드에 결합될 수 있는 파라-아미노 벤조일에 결합될 수 있는, Val-Ala 또는 Val-Cit와 같은, 그러나 이에 한정되지 않는 디펩타이드에 결합할 수 있다. 이러한 예 중 일부에서, 공유결합 링커는 또한 사이클로덱스트린 모이어티에 간접적으로 결합된다. 이는 공유결합 링커가 본원에 제시된 사이클로덱스트린과 같은, 사이클로덱스트린으로부터 떨어진 하나 이상의 결합 위치임을 의미한다. 이는 또한 공유결합 링커가 다른 모이어티를 통해 사이클로덱스트린에 결합함을 의미한다. 예를 들면, 공유결합 링커는 사이클로덱스트린에 결합할 수 있는 반응성 그룹에 결합할 수 있는 폴리에틸렌 글리콜 그룹에 결합할 수 있다. 이러한 예 중 일부에서, 공유결합 링커는 라이신 아미노산 또는 이의 유도체이다.

[0549] 일부 구현예에서, $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-$이다. 일부 구현예에서, $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 $-L^1-(SP^1)_q-(A)_z-$이다. 일부 구현예에서, $-L^1-L^2-(L^3)_{0-1}-$은 화학식 (L^{B1})의 모이어티이다:

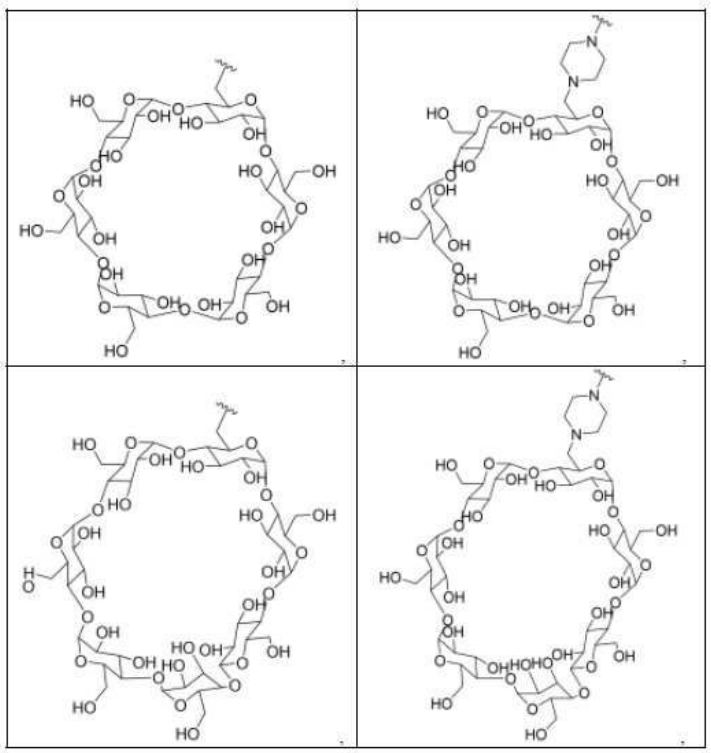
[0550]  (L^{B1})

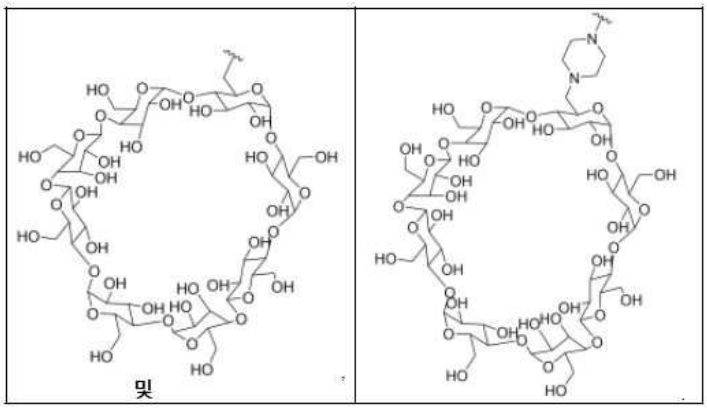
[0551] 여기서 R^{AA1} 및 R^{AA2}는 각각, 독립적으로, 아미노 산 측쇄이다. R^{AA3}는 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합된 아미노산 측쇄이다. 화학식 L^{B1}의 일부 구현예에서, SP^1은 2가 폴리에틸렌 글리콜 그룹이고 L^1은 알킨과 아지드 사이의 반응의 1,3-사이클로부가 반응 생성물이다.

[0552] 일부 구현예에서, A는  이다. 일부 이러한 구현예에서, R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고, R^{AA2}는 아미노산 측쇄이고, R^{AA3}은 사이클로덱스트린 모이어티에 직접 또는 간접적으로 결합된 아미노산 측쇄이다.

[0553] 일부 구현예에서, A는  이고, 여기서 CD 는 사이클로덱스트린 모이어티에 대한 직접 또는 간접 결합을 나타낸다.

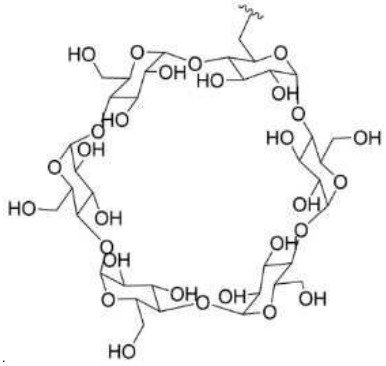
[0554] 임의의 앞서 내용을 포함하는 일부 구현예에서, CD는, 독립적으로 각각의 예에서, 다음으로부터 선택된다:

[0555] 

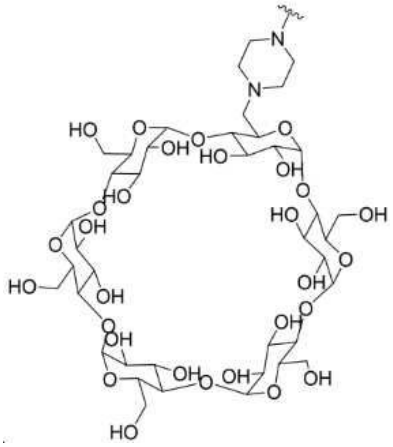


및

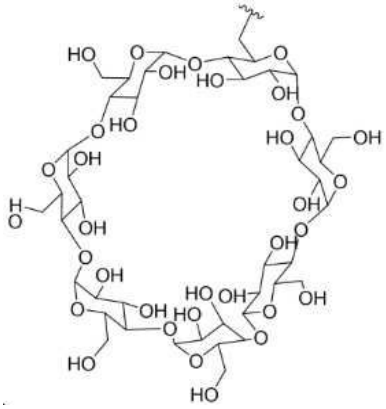
[0556] .



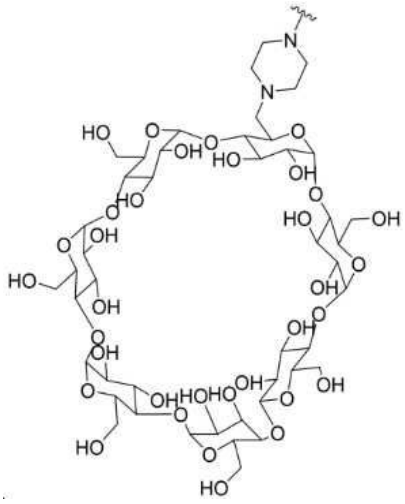
[0557] 일부 구현예에서, CD는 . 이다.

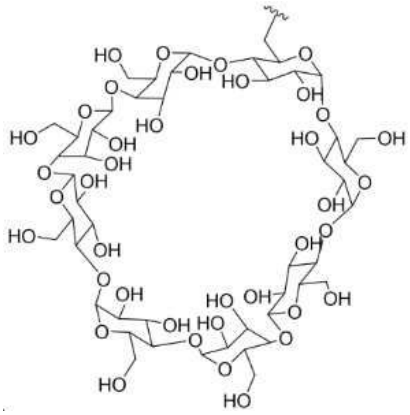


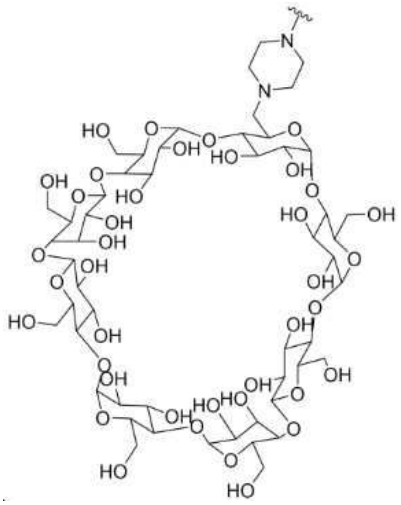
[0558] 일부 구현예에서, CD는 . 이다.

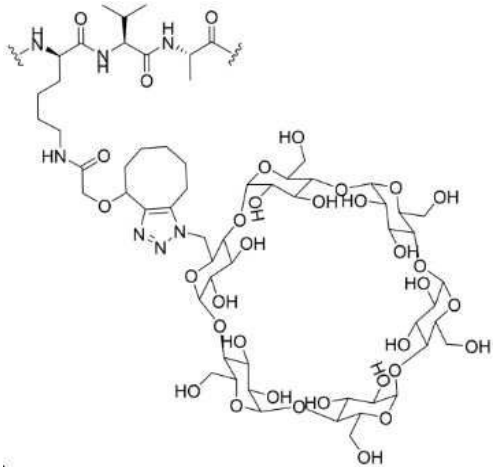


[0559] 일부 구현예에서, CD는 . 이다.

[0560] 일부 구현예에서, CD는  이다.

[0561] 일부 구현예에서, CD는  이다.

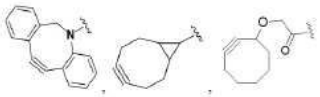
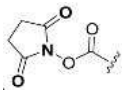
[0562] 일부 구현예에서, CD는  이다.

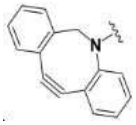
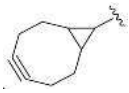
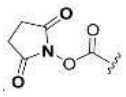
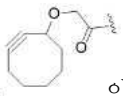


[0563] 일부 구현예에서, A는 이다.

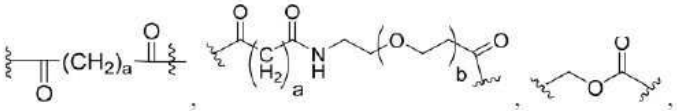
[0564] 일부 구현예에서, 본원에서 RG는 클릭-화학 반응성 그룹으로부터 선택된다.

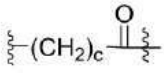
[0565] 일부 다른 예에서, 본원에서 RG는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상에서 시스테인 또는 라이신 잔기과 반응하는 그룹으로부터 선택된다.

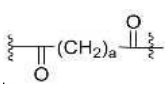
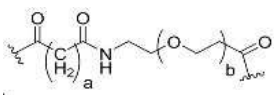
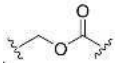
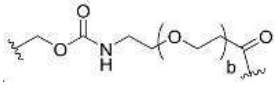
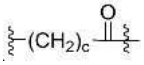
[0566] 일부 구현예에서, RG는  (여기서 $-OCH_2C(O)-$는 $-L^2-$에 의해 포함된다), -, , 또는 이다.

[0567] 일부 구현예에서, RG는 이다. 다른 예에서, RG는 이다. 일부 다른 예에서, RG는 이다. 일부 다른 예에서, RG는 이다. 다른 예에서, RG는 이다. 다른 예에서, RG는 이고, 여기서 $-OCH_2C(O)-$는 $-L^2-$에 의해 포함된다.

[0568] 일부 구현예에서, SP^1은 $-L^2-$에 의해 포함된다. 일부 구현예에서, SP^1은 다음으로부터 선택될 수 있다:

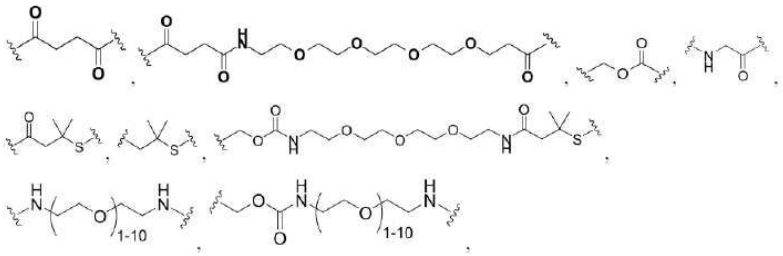


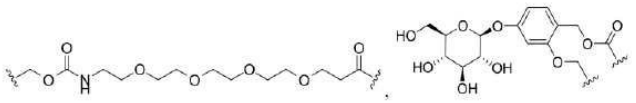
[0569] 또는 .

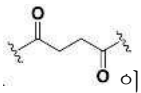
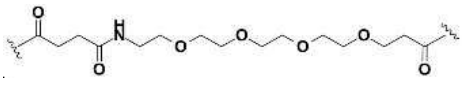
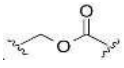
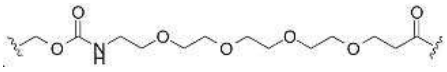
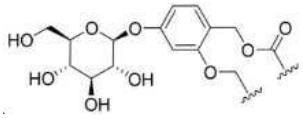
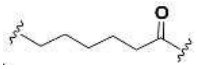
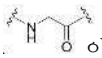
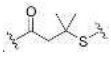
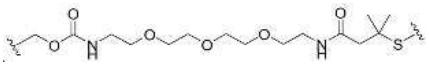
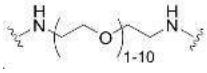
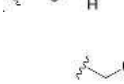
[0570] 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 다른 예에서, SP^1은 이다. 다른 예에서, SP^1은 이다. 여전히 다른 예에서, SP^1은 이다. 일부 다른 예에서, SP^1은 이다.

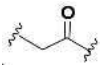
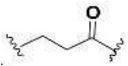
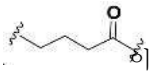
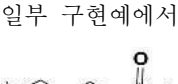
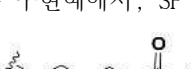
[0571] 임의의 상기 예에서, 아래첨자 a, b, 및 c는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 20(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다.

[0572] 일부 구현예에서, SP^1은 $-L^2-$에 의해 포함된다. 임의의 화합물에서, SP^1은:

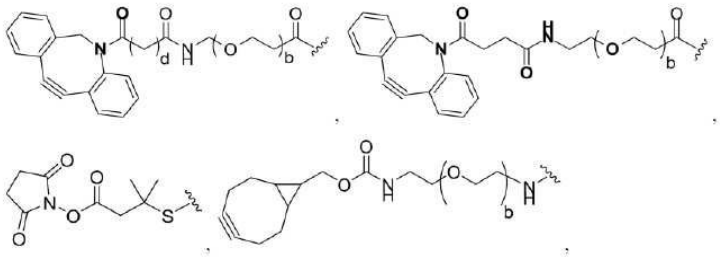


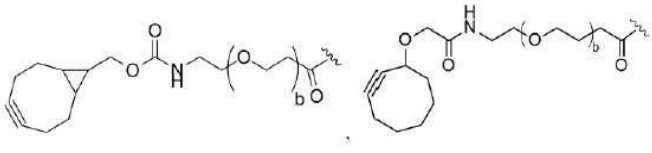
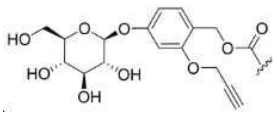
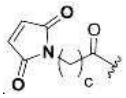
[0573] , 또는 이다.

[0574] 일부 구현예에서, SP^1은 $-L^2-$에 의해 포함된다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 , 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다.

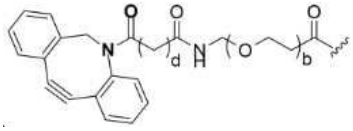
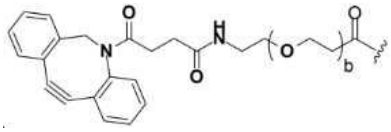
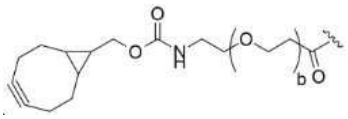
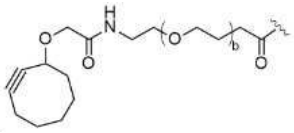
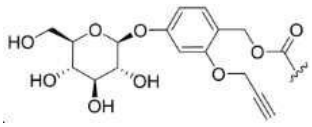
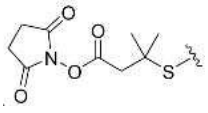
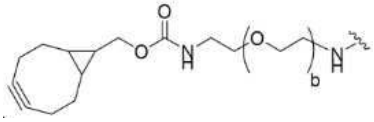
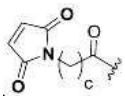
[0575] 일부 구현예에서, SP^1은 $-L^2-$에 의해 포함된다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다. 일부 구현예에서, SP^1은 이다.

[0576] 일부 구현예에서, RG-SP^1(여기서 SP^1은 $-L^2-$에 의해 포함된다)은 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다:

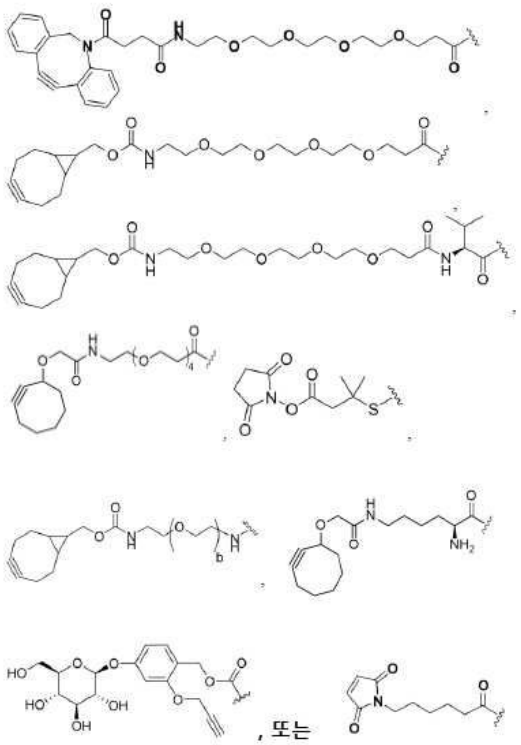
[0577] 

[0578]   또는 

(여기서 b, c, 및 d는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 20(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다. 일부 이러한 구현예에서, 아래첨자 b, c, 및 d는 독립적으로, 각각의 예에서, 1 내지 6(경계값 포함)으로부터 선택된 정수이다.

[0579] 일부 구현예에서 RG-SP^1-은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다. 일부 구현예에서 RG-SP^1은  이다.

[0580] 임의의 화합물에서, RG-SP^1은:



[0581] 이다.

[0582] 일부 구현예에서, A는 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 라이신-페닐알라닌, 페닐알라닌-라이신, 발린-아스파라긴, 아스파라긴-발린, 트레오닌-아스파라긴, 아스파라긴-트레오닌, 세린-아스파라긴, 아스파라긴-세린, 페닐알라닌-아스파라긴, 아스파라긴-페닐알라닌, 루이신-아스파라긴, 아스파라긴-루이신, 이소루이신-아스파라긴, 아스파라긴-이소루이신, 글리신-아스파라긴, 아스파라긴-글리신, 글루탐산-아스파라긴, 아스파라긴-글루탐산, 시트룰린-아스파라긴, 아스파라긴-시트룰린, 알라닌-아스파라긴, 또는 아스파라긴-알라닌으로부터 선택된 펩타이드이다.

[0583] 일부 예에서, A는 발린-시트룰린 또는 시트룰린-발린이다.

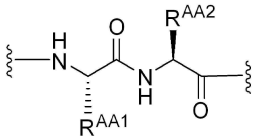
[0584] 일부 예에서, A는 발린-알라닌 또는 알라닌-발린이다.

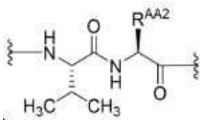
[0585] 일부 예에서, A는 글루타메이트-발린-시트룰린 또는 시트룰린-발란-글루타메이트이다.

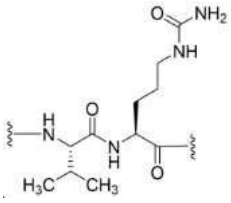
[0586] 일부 예에서, A는 발린이다.

[0587] 일부 예에서, A는 알라닌이다.

[0588] 일부 구현예에서, A는 시트룰린이다.

[0589] 일부 구현예에서, A는  이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^{AA1}은 아미노산 측쇄이고, 여기서 R^{AA2}는 아미노산 측쇄이다.

[0590] 일부 구현예에서, A는  이다.

[0591] 일부 구현예에서, A는  이다.

[0592] 일부 예에서, R^a는 H이다.

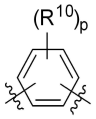
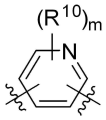
[0593] 일부 구현예에서, R^a는 알킬이다.

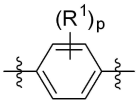
[0594] 일부 예에서, R^a는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, 또는 펜틸이다.

[0595] 일부 구현예에서, B는 아릴이다.

[0596] 일부 구현예에서, B는 페닐이다.

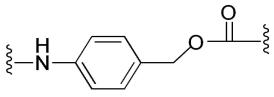
[0597] 일부 구현예에서, B는 페닐 또는 피리디닐이다.

[0598] 본원의 일부 구현예에서, B는  또는  이다.

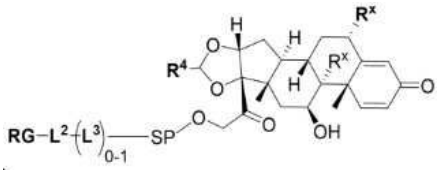
[0599] 이러한 예에서, R^{10}은 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 하이드록실, 시아노, 니트로, , , , NR^aR^b, 또는 아지도이다. 이러한 예에서, 아래 첨자 p 및 m은 각각의 예에서 독립적으로 0 내지 4(경계값 포함)로부터 선택된 정수로부터 선택된다. 본원의 일부 구현예에서, B는  이다.

[0600] 이러한 예에서, p는 0, 1, 2, 3 또는 4이다. 이러한 구현예 중 일부에서, R^1은, 각각의 발생시 독립적으로, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 또는 할로이다. 일부 예에서, R^1은 알킬이다. 일부 예에서, R^1은 알콕시이다. 일부 예에서, R^1은 할로알킬이다. 일부 예에서, R^1은 할로이다.

[0601] 화학식 (L^A)의 일부 구현예에서, $-(NR^a)_s-(B)_t-(CH_2)_u-(O)_v-(SP^2)_w$는:

[0602]  이다.

[0603] 또한 부데소니드의 링커-페이로드, 부데소니드의 전구약물, 부데소니드 유사체 또는 유도체(불소화된 유사체 및 유도체 포함), 또는 부데소니드 유사체의 전구약물(불소화된 유사체 및 유도체 포함)이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 다음 구조식을 갖는 링커-페이로드가 본원에 제공된다:

[0604] 

[0605] 여기서 RG, R^4, L^2, L^3, 및 SP는 본원에 정의된 바와 같다.

[0606] **E. 약제학적 조성물 및 치료 방법**

[0607] 본 개시내용은 치료학적 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물을 투여함을 포함하여, 질환, 상태, 또는 장애, 예컨대, 염증성 질환 및 자가면역 장애를 치료하거나, 이의 증상을 관리하는 방법을 포함한다. 글루코코르티코이드 수용체, 글루코코르티코이드 결합, 및/또는 글루코코르티코이드 수용체 신호전달과 관련된 임의의 질환, 장애, 또는 상태가 포함된다. 이러한 방법은 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 또는 이의 단백질 접합체를 환자에게 투여함을 포함한다. 따라서, 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 I-P-1, 화학식 (III-P), 화학식 III-P-1, 화학식 (3000), 또는 화학식 (III)의 화합물을 상기 질환, 장애 또는 상태를 가진 환자에게 투여함을 포함하여, 글루코코르티코이드 수용체와 관련된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법이 본 개시내용에 포함된다.

[0608] 본 개시내용은 치료학적 유효량의 하나 이상의 본원에 개시된 화합물(즉, 예방학적 용도)를 투여함을 포함하여, 특정 장애 또는 상태를 예방하는 방법을 포함한다. 예는 CD3 이특이적인 것에 대한 사이토킨 방출 증후군, 및 입양면역 세포 치료요법(adoptive cellular therapy), 예를 들면, CAR T 세포, 전신 IL-2 투여, 이식체-대-숙주 질환, 및 수술 후 오심 및 구토를 예방하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예는 또한 치료학적 항체, 예를 들면, 알렘투주맙, 무로모납, 리툭시맙, 토시투주맙, 및 면역 자극이 의도된 작용 메카니즘의 일부일 수 있는 효능제 Ab를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0609] 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 상태는 천식, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염, 알레르기성 피부염, 약물 과민증 반응, 과민성 비염, 통년성(perennial) 또는 계절성 알레르기 비염, 및 혈청병(serum sickness); 피부 가려움, 지루성 피부염, 신경 피부염, 습진, 수포성 포진 피부염(bullous dermatitis herpetiformis), 박탈 홍색피부붕(exfoliaive erythroderma), 균상식육증, 천포창, 및 중증 다형 홍반(스티븐스-존슨 증후군(Stevens-Johnson syndrome))을 포함하나 이에 한정되지 않는 피부과 질환 및 상태; 1차 또는 2차 부신피질 부전, 선천성 부신과형성, 암과 관련된 고칼슘혈증, 및 비억제성 갑상선염(nonsuppurative thyroiditis)을 포함하나 이에 한정되지 않는 내분비 장애; 위장 질환; 후천성(자가면역) 용혈성 빈혈, 선천성(적혈구) 재생불량성 빈혈(다이아몬드-블랙팬 빈혈: Diamond-Blackfan anemia), 성인에서 특발성 혈소판감소자색반, 순수 적혈구계 무형성증(pure red cell aplasia), 및 2차 혈소판 감소증을 포함하나, 이에 한정되지 않는 혈액 장애; 선모충병; 거미막밑 차단 또는 임페딩 블록(impending block)을 지닌 결핵성 수막염; 백혈병 및 림프종을 포함하나, 이에 한정되지 않는 신생물 질환; 다발경화증의 급성 병력, 원발성 또는 전이성 뇌 종양, 개두술, 또는 뇌 손상과 관련된 뇌 부종을 포함하나, 이에 한정되지 않는 신경계 장애; 교감성 안염, 측두 동맥염, 포도막염, 및 국소 코르티코스테로이드에 대해 반응하지 않는 눈 염증 상태를 포함하나, 이에 한정되지 않은 안과 질환; 특발성 신증후군에서 이뇨 또는 단백뇨의 차도를 유도하기 위한 또는 홍반성 낭창에 기인함을 포함하나, 이에 한정되지 않는 신장 질환; 베릴륨증(berylliosis), 적절한 항결핵성 화학치료요법과 동시 사용하는 경우 전격성(fulminating) 또는 파종성(disseminated) 폐 결핵, 특발성 호산구성 폐렴, 증상성 유육종증(symptomatic sarcoidosis)을 포함하나, 이에 한정되지 않는 호흡성 질환; 및 급성 통풍 관절염, 급성 류마티스 심장염, 강직성 척추염, 건선 관절염, 청소년 류마티스 관절염을 포함하는 류마티스 관절염에서 단기간 투여(환자가 급성 에피소드(acute episode) 또는 악화를 극복하기 위한)를 위한, 및 피부근염, 다발근육염, 및 전신 홍반 루푸스에서 사용하기 위한 보조 치료요법으로서 사용함을 포함하나, 이에 한정되지 않는 류마티스 장애이다.

[0610] 일부 구현예예서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 또는 이의 접합체를 투여함을 포함하여, 자가면역 질환, 알레르기, 관절염, 천식, 호흡 장애, 혈액 장애, 암, 콜라겐 질환, 연결 조직 장애, 피부 질환, 눈 질환, 내분비 문제(endocrine problem), 면역학적 질환, 염증 질환, 장 장애, 위장 질환, 신경학적 장애, 기관 이식 상태, 류마티스 장애, 피부 장애, 팽윤 상태, 상처 치유 상태, 및 이의 조합으로부터 선택된 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 제시되어 있다.

[0611] 일부 구현예에서, 자가면역 장애는 다발경화증, 자가면역 간염, 대상포진, 전신 홍반 루푸스(즉, 루푸스), 중증 근무력증, 듀켄씨근이영양증, 및 유육종증으로부터 선택된다. 일부 예에서, 호흡 장애는 천식, 만성 호흡 장애, 만성 폐쇄성 폐 질환, 기관지 염증, 및 급성 기관지염으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 암은 백혈병, 림프모구 백혈병, 급성 림프모구 백혈병, **만성 림프모구 백혈병, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma), 비-호지킨 림프종(Non-Hodgkin's lymphoma: NHL)**, 및 다발 골수종으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 콜라겐 질환은 전신 홍반 루푸스이다. 일부 예에서, 눈 질환은 각막염이다. 일부 구현예에서, 내분비 문제는 애디슨 질환(Addison's Disease), 부신 기능부전증, 부신피질 기능부전증, 부신피질, 및 선천성 부신과다형성으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 염증 질환은 백내장 수술 후 염증, 관절 염증, 면역 염증, 건(tendon) 염증, 활액낭염, 상과염, 크론병(Crohn's disease), 염증성 창자병, 지질성 폐렴 갑상선염(lipid pneumonitis thyroiditis), 심마진(두드러기(hives)), 심낭염, 네프로시스 증후군(nephrotic syndrome), 및 포도막염으로부터 선택된다. 일부 구현예에

서, 장 장애는 **콜라겐성 결장염, 궤양성 결장염, 크론병(Crohn's disease), 및 염증성 창자병으로부터 선택된다**. 일부 구현예에서, 류마티스 장애는 류마티스 관절염, 류마티스성 다발근육통증, 건선 관절염, 강직성 척추염, 및 전신 홍반 루푸스로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 피부 장애는 건선, 습진, 및 옻 중독(poison ivy)으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 신경학적 장애는 만성 염증성 탈수 초성 다발성 신경증이다.

[0612] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 쇼크, 뇌 부종, 및 이식체-대-숙주 질환을 포함하나, 이에 한정되지 않는 급성 염증 사건을 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물은 혈액학적 악성종양, 예컨대, 백혈병, 림프종, 및 골수종과 관련된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는 림프용해성 효과를 치료하기 위해 투여된다.

[0613] 일부 구현예에서, 치료학적 유효량의 본원에 기술된 스테로이드 또는 이의 접합체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 염증을 감소시키는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 스테로이드 또는 이의 접합체를 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 면역계를 조절하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 스테로이드 또는 이의 접합체를 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 코르티솔 수준을 조절하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 스테로이드 또는 이의 접합체를 투여함을 포함하여, 이를 필요로 하는 대상체에서 림프구 이동을 감소시키는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 또는 이의 접합체를 투여함을 포함하여, 암으로 인한 고칼슘혈증, 메니에르 증후군(Meniere's disease), 편두통, 군발성 두통, 중증 아프타 궤양(severe aphtohous ulcer), 후두염, 중증 결핵, 매독에 대한 헤르크스하이머 반응(Herxheimer reaction), 비대상성 심장 마비, 알레르기성 비염 또는 비 용종(nasal polyp)을 치료하는 방법이 본원에 제시되어 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 화합물은 염증성 창자병, 크론병, 또는 궤양성 결장염을 치료하는데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 질환, 장애, 또는 상태는 천식, 피부 감염, 및 눈 감염을 포함하나 이에 한정되지 않는 만성 염증 상태이다. 일부 예에서, 본원에 개시된 화합물은 기관 이식을 수행하는 환자에서 면역억제를 위해 사용된다.

[0614] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 조현병, 약물 탐닉, 외상후 스트레스 장애(PTSD), 및 감정 장애(mood disorder), 물질 남용, 스트레스, 및 불안증과 같은 정신의학 장애를 포함하나, 이에 한정되지 않는, GR 신호전달과 관련된 신경 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다.

[0615] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 눈 염증(예컨대, 결막염, 각막염, 포도막염), 황반 부종, 및 황반 변성을 포함하나, 이에 한정되지 않는 시각계 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 심혈관 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 글루코즈 및/또는 간 대사 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 근골격계 장애를 치료하기 위해 환자에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 스테로이드 페이로드 및 이의 접합체는 부종 및 건선과 같은 피하 염증 상태를 치료하기 위해 환자에게 투여된다.

[0616] 본원에 기술된 단백질 접합체는 이의 특수한 세포 또는 기관계에 대한 이의 스테로이드 페이로드의 표적화된 전달에 의해, 유리된 접합되지 않은 스테로이드 페이로드의 투여로부터 생성되는 부작용을 감소시키거나 방지하기 위한 수단을 제공한다. 감소시키거나 예방할 이러한 잠재적인 부작용의 예는 Decadron®(덱사메타손)에 대한 승인된 약물 표지에 나타낸 것을 포함하며, 이는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 감소시키거나 예방할 부작용은 혈압의 상승; 나트륨 보유; 물/유액 보유(부종, 혈관부종, 폐 부종); 칼륨의 증가된 배출; 가역성 시상하부-뇌하수체 부신(hypothalamic-pituitary adrenal: HPA) 축 억제; 치료 중지 후 잠재적인 코르티코스테로이드 기능부전; 감염에 대한 민감성; 전신계 진균 감염의 악화; 소아 및 성인 환자에서 수두의 증증성의 악화; 소아 및 성인 환자에서 홍역의 중증도의 악화; 후두하 백내장(posterior subcapsular cataracts); 시신경에 대한 가능한 손상을 지닌 녹내장; 세균, 진균, 또는 바이러스로 인한 제2 눈 감염의 확립의 향상; 시신경염의 새로운 에피소드(episode)의 증가; 카포시 육종(Kaposi's sarcoma); 약물-유도된 제2 부신피질 기능부전; 활성 또는 잠재성 위궤양, 게실염(diverticulitis), 새로운 장 문합(fresh intestinal anastomoses), 및 비특이적인 궤양성 대장염이 존재하는 경우, 증가된 천공 위험성; 위장 천공 후 복막 자극; 감소된 골 형성; 증가된 골 재흡수; 골아세포 기능의 억제; 소아 환자에서 골 성장의 억제; 임의의 연령에서 골다공증의 발달; 급성 근질환(가능하게는 눈 및 호흡 근육을 포함하고, 잠재적으로 불완전마비(quadriparesis) 생성); 크레아틴 키나제의 상승; 행복감(euphoria), 불면증, 무드 스윙(mood swing), 인격 변화(personality

change), 및 중증 우울증으로부터 정신병 징후 범위의 정신 혼란(psychic derangement); 기존의 정서 불안정 또는 정신병 경향의 악화; 상승된 안내압(elevated intraocular pressure); 서맥(bradycardia); 심장 마비; 심장 부정맥; 심장 확대; 순환 붕괴; 울혈성 심부전; 지방 색전증; 고혈압; 미숙아에서 비대심장 근육병증(hypertrophic cardiomyopathy in premature infants); 최근의 심근 경색 후 심근 파열; 실신; 심박 급속증(tachycardia); 혈정색전증; 혈전성 정맥염(thrombophlebitis); 맥관염; 여드름; 알레르기성 피부염; 건성 피늘모양 피부(dry scaly skin); 반상출혈(ecchymoses) 및 정상출혈(petechiae); 홍반; 손상된 상처 치유; 상승된 발한; 발진; 선조(striae); 피부 시험에 대한 반응의 억제; 얇은 취약한 피부(thin fragile skin); 얇은 두발(thinning scalp hair); 두드러기; 감소된 탄수화물 및 글루코즈 내성; 쿠싱고이드 상태의 발달(development of cushingoid state); 고혈당증; 당뇨(glycosuria); 다모증(hirsutism); 털과다증(hypertrichosis); 당뇨병에서 인슐린 또는 경구 혈당강하제에 대한 증가된 요건(인슐린 내성); 잠재성 진성 당뇨병의 징후; 생리불순; 제2의 부신피질 및 뇌하수체 무반응성(특히 스트레스 시기에; 외상; 수술; 또는 질병에서와 같은); 소아 환자에서 성장의 억제; 민감한 환자에서 울혈성 심부전; 유체 잔류(fluid retention); 저칼륨혈증성 알칼리증(hypokalemic alkalosis); 칼륨 손실; 나트륨 보유(sodium retention); 복부 팽만(abdominal distention); 혈청 간 효소 수준에서의 증가(일반적으로 중단시 가역성); 간비대(hepatomegaly); 증가된 식욕; 오심; 췌장염; 가능한 천공 및 출혈을 지닌 위궤양; 소장 및 대장(특히 염증성 창자병을 지닌 환자에서)의 천공; 궤양성 식도염; 단백질 이화작용으로 인한 음성 질소 균형(negative nitrogen balance due to protein catabolism); 대퇴부 및 상완골두의 무균성 괴사증(aseptic necrosis of femoral and humeral heads); 근육량의 손실; 근육 약화; 골다공증; 장골의 병적 골절(pathologic fracture of long bones); 스테로이드 근질환; 건 파열(tendon rupture); 척추 압박 골절; 발작; 우울증; 정서 불안증(emotional instability); 행복감; 두통; 치료의 중지 후 일반적으로 유두부종을 지닌 증가된 두개내 압력(가뇌 종양(pseudotumor cerebri)); 불면증; 무드 스윙; 신경염; 신경장애; 지각이상증(paresthesia); 인격 변화(personally change); 정신 장애; 현기증; 안구돌출증; 녹내장; 증가된 안내압; 후엽 낭밑 백내장(posterior subcapsular cataracts); 비정상적인 지방 축적(abnormal fat deposits); 감염에 대한 감소된 내성; 딸꾹질(hiccups); 정자의 증가되거나 감소된 운동성 및 수; 불안증(malaise); 만월안(moon face); 및 체중 증가; 및 약물-약물 상호작용과 관련된 부작용으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 감소되거나 예방된 부작용은 약물-약물 상호작용과 관련된 것들이다. 일부 구현예에서, 감소되거나 예방된 부작용은 코르티코스테로이드; 칼륨감소혈증, 심장 비대, 및 울혈성 심 부전을 포함하는, 암포테리신 B 주사 및 칼륨-고갈제; 코르티코스테로이드 청소시 유의적인 감소를 포함하는 항생제; 중증근무력증을 지닌 환자에서 심각한 약화를 생산하는 것을 포함하는 항콜린에스테라제; 와파린에 대한 반응의 억제를 포함하는 경구 항응고제; 증가된 혈당 농도를 포함하는 항당뇨병제; 이소니아지드의 감소된 혈청 농도를 포함하는 항결핵 약물; 코르티코스테로이드의 증가된 청소를 포함하는 콜레스티르아민; 사이클로스포린 및 코르티코스테로이드 둘 다의 증가된 활성, 및 경련의 발생을 포함하는 사이클로스포린; 인도메타신으로 치료되는 환자에서 거짓-음성 결과(false-negative result)를 포함하는 덱사메타손 억제 시험(DST) 방해; 저칼륨혈증으로 인한 부정맥의 증가된 위험을 포함하는 디기탈리스 글리코시드(digitalis glycoside); 코르티코스테로이드의 대사적 청소를 향상시켜, 증가된 혈액 수준 및 감소된 생리학적 활성을 생성하는 에페드린; 경구 피임약을 포함하고, 특정 코르티코스테로이드의 감소된 간 대사 및 이의 효과에 있어서 관련된 증가를 포함하는 에스트로겐; 간 효소 유도인자, 코르티코스테로이드의 대사의 향상을 포함하는, 억제제 및 기질(사이토크롬 P450 3A4(CYP 3A4) 효소 활성을 유도하는 약물, 예컨대, 바르비투레이트, 페니토인, 카르바마제핀, 리팜핀); 코르티코스테로이드의 증가된 혈장 농도에 대한 잠재능을 포함하는, CYP 3A4(예컨대, 케토코나졸, 마크롤리드 항생제, 예를 들면, 에리트로마이신)를 억제하는 약물; 이들의 청소에 있어서의 증가로, 감소된 혈장 농도를 생성하는, CYP 3A4에 의해 대사되는 약물(예컨대, 인디나비르, 에리쓰로마이신); 특정 코르티코스테로이드의 대사를 60%까지 감소시켜 코르티코스테로이드 부작용의 증가된 위험을 초래하는 케토코나졸, 및 코르티코스테로이드 회수 동안 부신 기능부전증을 잠재적으로 유발하는 부신 코르티코스테로이드 합성의 억제; 위장 부작용의 증가된 위험성 및 살리사이클레이트의 증가된 청소를 포함하는, 비스테로이드성 소염제(NSAIDS); 페니토인 수준의 증가 또는 감소를 포함하는 페니토인, 변경된 발작 조절; 피부 시험에 대한 반응의 억제를 포함하는 피부 시험; 독성 상피 괴사성용해를 포함하는 탈리도미드; 및 항체 반응 또는 살아있는 약독화된 백신에 함유된 일부 유기체의 복제 가능성의 억제로 인한 독소 및 생 백신 또는 불활성화된 백신에 대한 감소된 반응을 포함하는 백신)의 사용으로부터의 약물-약물 상호작용과 관련된다.

[0617] 따라서, 화학식 (III)의 접합체를 상기 질환, 장애, 또는 상태를 가진 환자에게 투여함을 포함하여, 글루코코르티코이드 수용체와 관련된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 상기 접합체의 유리 스테로이드 페이로드의 투여와 관련된 부작용이 감소된다. 또한, 상기 세포를 화학식 (III-P), 화학식

(III)-P-1, 화학식 (3000), 또는 화학식 (III)의 화합물의 단백질 접합체와 접촉시킴을 포함하는 화학식 (III-P), 화학식 (III)-P-1, 화학식 (3000), 또는 화학식 (III)의 화합물을 세포에 전달하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 단백질 접합체는 상기 세포의 표면 항원과 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다.

[0618] 본원에 기술된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가의 치료제는 본원에 기술된 화합물의 투여 직전, 이와 동시에, 또는 직후에 투여될 수 있다. 본 개시내용은 또한 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 본원에 기술된 임의의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0619] 적합한 추가의 치료제는 제2의 글루코코르티코이드, 자가면역 치료제, 호르몬, 생물학적, 또는 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 치료제는 또한 본원에 기재된 화합물의 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0620] 본원에 기술된 화합물은 또한 항바이러스제, 항생제, 진통제, 코르티코스테로이드, 스테로이드, 산소, 항산화제, COX 억제제, 심장보호제, 금속 킬레이터(metal chelator), IFN-감마 및/또는 NSAID와 함께 투여되고/되거나 동시-제형화될 수 있다.

[0621] 본원에 기술된 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물(또는 본원에 기술된 화합물 및 본원에 언급된 추가의 치료제 중 임의의 것의 조합을 포함하는 약제학적 조성물)의 다중 용량을 정의된 시간 과정에 걸쳐 대상체에게 투여할 수 있다. 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 대상체에게 본원에 기술된 화합물의 다중 용량을 순차적으로 투여함을 포함한다. **본원에 사용된 바와 같은, "순차적으로 투여하는"은** 각각의 용량의 화합물을 대상체에게 상이한 시점, 예컨대, 예정된 간격(예컨대, 시간, 일, 주 또는 개월)으로 나누어진 상이한 날짜에 투여함을 의미한다. 본 개시내용은 환자에게 단일의 초기 용량의 본원에 기술된 화합물에 이어서, 하나 이상의 제2의 용량의 화합물, 및 임의로 이어서 하나 이상의 제3의 용량의 화합물을 순차적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함한다.

[0622] **용어 "초기 용량", "제2 용량", 및 "제3 용량"은 본원에 기술된 화합물의 일시적인 투여 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법(또한 "기본선 용량"으로서 지칭됨)의 시작시 투여되는 용량이고; "제2 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이며; "제3 용량"**은 제2 용량 후 투여되는 용량이다. 초기, 제2, 및 제3 용량은 모두 동일한 양의 본원에 기술된 화합물을 함유할 수 있지만, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 특정의 구현예에서, 초기, 제2 및/또는 제3의 용량 속에 함유된 화합물의 양은 치료 과정 동안 서로 변한다(예컨대, 적절하게는 상향 또는 하향으로 조정된다). 특정의 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 또는 5회)의 용량은 치료 요법의 개시시 "로딩 용량(loading dose)" 이후에, 거의 흔하지 않은 기본(예컨대, **"유지 용량"**)으로 투여되는 후속적인 용량으로서 투여된다.

[0623] 본 개시내용의 특정의 예시적인 구현예에서, 각각의 제2 및/또는 제3의 용량은 **바로 앞서의 용량 후** 1 내지 26(예컨대, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ 이상) **주에 투여된다. 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "바로 앞서의 용량"은** 다수 투여의 순서에 있어서, 개입된 용량없이 순서내에서 바로 다음 용량의 투여 전 환자에게 투여되는 화합물의 용량을 의미한다.

[0624] 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 환자에게 임의의 수의 제2 및/또는 제3의 용량의 화합물을 투여함을 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정의 구현예에서, 단일의 제2 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 유사하게, 특정의 구현예에서, 단일의 제3의 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다. 투여 요법은 특수한 대상체의 일생에 걸쳐 무기한으로, 또는 이러한 치료가 더 이상 치료학적으로 필요하거나 유리하지 않을 때까지 수행될 수 있다.

[0625] 다수의 제2 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제2 용량은 다른 제2의 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 제2의 용량은 환자에게 바로 앞서의 용량 후 1 내지 2주 또는 1 내지 2개월째에 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 제3 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 제3의 용량은 환자에게 바로 앞서의 용량후 2 내지 12주째에 투여될 수 있다. 개시내용의 특정의 구현예에서, 제2 및/또는 제3의 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에

걸쳐 변할 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 시험 후 개개 환자의 필요성에 따라 주치의가 치료 과정 동안 조정할 수 있다.

[0626] 본 개시내용은 2 내지 6회의 로딩 용량(loading dose)이 제1 빈도(예컨대, 주당 1회, 2주마다 1회, 3주마다 1회, 1개월에 1회, 2개월마다 1회 등)에서 환자에게 투여된 후 2회 이상의 유지 용량이 환자에게 드믄 빈도 기준으로 투여되는 투여 요법을 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용의 양태에 따라서, 로딩 용량이 1개월당 1회의 빈도로 투여되는 경우, 유지 용량이 6주마다 1회, 2개월마다 1회, 3개월마다 1회 등으로 투여될 수 있다.

[0627] 본 개시내용은 본원에 기술된 화합물 및/또는 접합체, 예컨대, 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 I-P-1, 화학식 (III-P), 화학식 III-P-1, 화학식 (3000), 및 화학식 (III)의 화합물의 약제학적 조성물, 예컨대, 본원에 기술된 화합물, 이의 염, 입체이성체, 다형체, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제를 포함하는 조성물을 포함한다. 적합한 담체, 희석제 및 부형제의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다: 적절한 조성물 pH의 유지를 위한 완충제(예컨대, 시트레이트 완충액, 석시네이트 완충액, 아세테이트 완충액, 포스페이트 완충액, 락테이트 완충액, 옥살레이트 완충액 등), 담체 단백질(예컨대, 사람 혈청 알부민), 나노입자, 염수, 폴리올(예컨대, 트레할로즈, 슈크로즈, 크실리톨, 소르비톨 등), 계면활성제(예컨대, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리옥살레이트 등), 항미생물제, 및 항산화제.

[0628] 일부 구현예에서, 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 (I), 화학식 (I-P), 화학식 I-P-1, 화학식 (III-P), 화학식 III-P-1, 화학식 (3000), 또는 화학식 (III)의 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0629] 일부 구현예에서, 상기 질환을 가진 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 제시된 화합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0630] 일부 예에서, 면역학적 질환, 자가면역 질환, 염증, 천식, 또는 염증성 창자병, 크론병, 궤양성 결장염으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환, 장애 또는 상태의 치료 방법이 본원에 기재되어 있다.

[0631] 일부 예에서, 본원에 기술된 접합체를 투여함을 포함하여, 이에 대해 스테로이드 전달이 달성될 수 있는, 항원, 예컨대, 세포-표면 발현 항원을 표적화함으로써 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 기재되어 있다. 일부 구현예에서, 항원은 AXL, BAFFR, BCMA, BCR-목록 성분, BDCA2, BDCA4, BTLA, BTNL2 BTNL3, BTNL8,BTNL9, C10orf54, CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR9, CCR10, CD11c, CD137, CD138, CD14, CD168, CD177, CD19, CD20, CD209, CD209L, CD22, CD226, CD248, CD25, CD27, CD274, CD276, CD28, CD30, CD300A, CD33, CD37, CD38, CD4, CD40, CD44, CD45, CD47, CD46, CD48, CD5, CD52, CD55, CD56, CD59, CD62E, CD68, CD69, CD70, CD74, CD79a, CD79b, CD8, CD80, CD86, CD90.2, CD96, CLEC12A, CLEC12B, CLEC7A, CLEC9A, CR1, CR3, CRTAM, CSF1R, CTLA4, CXCR1/2, CXCR4, CXCR5, DDR1, DDR2, DEC-205, DLL4, DR6, FAP, FCamR, FCMR, FcR's, Fire, GITR, HHLA2, HLA 부류 II, HVEM, ICOSLG, IFNLR1, IL10R1, IL10R2, IL12R, IL13RA1, IL13RA2, IL15R, IL17RA, IL17RB, IL17RC, IL17RE, IL20R1, IL20R2, IL21R, IL22R1, IL22RA, IL23R, IL27R, IL29R, IL2Rg, IL31R, IL36R, IL3RA, IL4R, IL6R, IL5R, IL7R, IL9R, 인테그린, LAG3, LIFR, MAG/Siglec-4, MMR, MSR1, NCR3LG1, NKG2D, NKp30, NKp46, PDCD1, PROKR1, PVR, PVRIG, PVRL2, PVRL3, RELT, SIGIRR, Siglec-1, Siglec-10, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, SIRPA, SLAMF7, TACI, TCR-목록 성분/회합물(assoc), PTCRA, TCRb, CD3z, CD3, TEK, TGFBR1, TGFBR2, TGFBR3, TIGIT, TLR2, TLR4, TROY, TSLPR, TYRO, VLDLR, VSIG4, 또는 VTCN1이다. 일부 구현예에서, 항원은 IL2R-γ이다.

[0632] 일부 구현예에서, 면역학적 질환, 자가면역 질환, 염증 질환, 피부 질환, 또는 위장 질환으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 제시되어 있다.

[0633] **일부 구현예에서, 질환은 크론병, 궤양성 결장염,** 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome), 부신피질 기능저하증, 또는 선천성 부신과형성이다.

[0634] 일부 구현예에서, 질환은 염증, 천식, 또는 염증성 창자병이다.

[0635] 일부 구현예에서, 질환은 다발경화증, 류마티스 관절염, 염증성 창자병, 궤양성 결장염, 건선, 또는 습진으로부터 선택된 자가면역 질환이다.

[0636] 일부 구현예에서, 화학치료요법의 부작용을 감소시키거나 완화시키는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 여기서 이러한 방법은 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함한다.

[0637] 일부 구현예에서, 면역억제 치료요법의 부작용을 감소시키거나 완화시키는 방법이 본원에 기재되어 있으며, 여기서 이러한 방법은 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함한다.

[0638] 일부 예에서, 암을 치료하는 방법이 본원에 제시되어 있으며, 여기서 이러한 방법은 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 본원에 기술된 화합물 또는 조성물을 투여함을 포함한다. 일부 구현예에서, 암은 **급성 림프모구성 백혈병, 만성 림프모구성 백혈병, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종(NHL), 또는 다발 골수종, 및 기타로부터 선택된다.**

[0639] **F. 실시예**

[0640] 특정의 구현예는 다음의 비-제한적인 실시예로 나타낸다.

[0641] 시약 및 용매는 달리 명확하게 기술하지 않는 한, Sinopharm Chemical Reagent Co.(SCRC), Sigma-Aldrich, Alfa, 또는 다른 판매회사와 같은 상업적인 공급원으로부터 수득하였다.

[0642] ^{1}H NMR 및 다른 NMR 스펙트럼을 Bruker AVIII 400 또는 Bruker AVIII 500에 기록하였다. 데이타는 내부 표준 테트라메틸 실란으로부터 다운필드(downfield)로 백만부(parts per million: ppm) 단위의 양성자 이동(proton shift)을 측정하는 Nuts 소프트웨어 또는 MestReNova 소프트웨어를 사용하여 진행하였다.

[0643] HPLC-MS 측정은 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ 시스템 상에서 다음 조건을 사용하여 수행하였다:

[0644] HPLC-MS 측정을 위한 방법 A는 이동 상으로서: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산 TFA) 및 B: 아세토니트릴(0.01% TFA)을 포함하였다. 구배 상은 15분(min)의 기간에 걸쳐 및 1.0 mL/min의 유동 속도에서 95%의 B까지 증가한 5%의 B이었다. 사용된 컬럼은 SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm이었다. 컬럼 온도는 50℃이었다. 검출기는 아날로그의 디지탈 변환기(Analog to Digital Converter) ELSD(증발 광-산란 검출기(Evaporative Light-scattering Detector), **이후 "ADC ELSD"), DAD(다이오드 배열** 검출기(Diode array detector), 214 nm 및 254 nm), 및 전기분무 이온화(Electrospray Ionization)-대기압 이온화(Atmospheric Pressure Ionization: ES-API)를 포함하였다.

[0645] HPLC-MS 측정을 위한 방법 B는 이동상으로서: A: 물(10mM NH_4HCO_3) 및 B: 아세토니트릴을 포함하였다. 구배 상은 15분의 기간에 걸쳐 및 1.0 mL/min의 유동 속도에서 95%의 B로 증가한 5%의 B이었다. 사용된 컬럼은 XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm이었다. 컬럼 온도는 50℃이었다. 검출기는 ADC ELSD, DAD(214 nm 및 254 nm), 및 질량-선택적 검출기(MSD ES-API)를 포함하였다.

[0646] LC-MS 측정은 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ System 상에서 다음 조건을 사용하여 수행하였다:

[0647] LC-MS 측정을 위한 방법 A는 WATERS 2767 장치에서 수행하였다. 컬럼은 2개가 나란히 연결된 Shimadzu Shim-Pack, PRC-ODS, 20x250mm, 15μm이었다. 이동상은 다음과 같았다: A: 물(0.01% TFA) 및 B: 아세토니트릴(0.01% TFA). 구배 상은 3분의 기간에 걸쳐서 및 1.8 내지 2.3 mL/min의 유동 속도에서 95%의 B로 증가한 5%의 B이었다. 사용된 컬럼은 SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm이었다. 컬럼 온도는 50℃이었다. 검출기는 아날로그 내지 디지탈 변환기 ELSD(증발-광 산란 검출기), DAD(다이오드 배열 검출기)(214 nm 및 254 nm), 및 ES-API를 포함하였다.

[0648] LC-MS 측정을 위한 방법 B는 Gilson GX-281 장치에서 수행하였다. 컬럼은 Xbridge Prep C18 10 um OBD, 19x250 mm이었다. 이동 상은 다음과 같았다: A: 물(10mM NH_4HCO_3) 및 B: 아세토니트릴. 구배 상은 3분의 기간에 걸쳐서 및 1.8 내지 2.3 mL/min의 유동 속도에서 95%의 B로 증가한 5%의 B이었다. 사용된 컬럼은 XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm이었다. 컬럼 온도는 50℃이었다. 검출기는 ADC ELSD, DAD(214 nm 및 254 nm), 및 질량 선택적 검출기(MSD)(ES-API)를 포함하였다.

[0649] 제조 고압 액체 크로마토그래피(제조-HPLC)를 Gilson GX-281 장치에서 수행하였다. 2개의 용매 시스템을 사용하였으며, 하나는 산성이었고 다른 것은 염기성이었다. 산성 용매 시스템은 Waters SunFire 10 μm C18 컬럼(100 Å, 250 x 19 mm)을 포함하였다. 제조-HPLC에 대한 용매 A는 수중 0.05% TFA이었고 용매 B는 아세토니트릴이었다. 용출 조건은 20분의 기간에 걸쳐 및 30 mL/min의 유동 속도에서 용매 B가 5%에서 100%로 증가한 선형 구배이었다. 기본 용매 시스템은 **Waters Xbridge 10 μm C18 컬럼(100 Å, 250 x 19 mm)**을 포함하였다. **제조-HPLC**에 대한 용매 A는 수중 10 mM 중탄산암모늄(NH_4HCO_3)이었고 용매 B는 아세토니트릴이었다. 용출 조건은 20분

의 기간에 걸쳐 및 30 mL/min의 유동 속도에서 용매 B가 5%에서 100%로 용매 B가 증가한 선형 구배이었다.

[0650] 섬광 크로마토그래피를 Biotage 장치에서, Agela 섬광 컬럼 실리카-CS를 사용하여 수행하였다. 역상 섬광 크로마토그래피는 달리 명확하게 나타내지 않는 한, Biotage 장치에서, Boston ODS 또는 Agela C18을 사용하여 수행하였다.

[0651] 다음의 약어는 실시예 및 명세서 전체에 걸쳐 사용된다:

약어	용어
ADC	항체-약물 접합체
아글리코실화된 항체	항체는 어떠한 글리칸도 가지지 않는다
aq	수성
BARAC	비아릴아자사이클로옥티논
BCN	(1*R*,8*S*,9*s*)-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일
Boc	N-3 급-부톡시카보닐
BupH™	100 mM 인산나트륨 및 150 mM 염화나트륨을 함유하고, 칼륨이 없는 Thermo Scientific Prod# 28372,, pH 는 달리 나타내지 않는 한, 7.2 내지 7.6-7.8 MQ 로 조절되었다.
CD	사이클로덱스트린
COT	사이클로옥티놀
Da	달톤
DAR	약물 대 항체 비.
DCM	디클로로메탄
DIBAC	디벤즈[*b*,*f*]아조신, 11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-; 디베노조사이클로옥틴; 또는 디벤즈[b,f]아조신-5(6H)-부탄산, 11,12-디데하이드로
DIBAC-Suc	디벤즈[b,f]아조신-5(6H)-부탄산, 11,12-디데하이드로
DIBACT	3*H*-벤조[*c*]-1,2,3-트리아졸로[4,5-*e*][1]벤즈아조신, 8,9-디하이드로-
DIBO	디벤조사이클로옥틴
DIFO	이불소화된 사이클로옥틴
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMA	N,N-디메틸아세트아미드
DMAP	4-디-메틸아미노피리딘
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
ESI	전기분무 이온화
g	그램
HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HC	면역글로불린의 중쇄
HEK	사람 배아 신장(세포)
HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
hr or hrs	시간
LC	면역글로불린의 경쇄
LC	액체 크로마토그래피

[0652]

약어	용어
MC	말레이미도카프로일
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
mM	밀리몰
MMAE	모노메틸 아우리스타틴 E
MS	질량 분광법
MsCl	메탄설포닐 클로라이드
MSD	질량-선택적인 검출기
MTG	미생물 트랜스글루타미나제
MW	분자량
ncADC	비-세포독성 항체 약물 접합체
NHS	N-하이드록시 석신이미드
nM	나노몰
NMR	핵 자기 공명
NOESY	핵 오버하우저 효과 분광법(Nuclear Overhauser effect spectroscopy)
PAB	파라-아미노벤질옥시(카보닐)
PBS	10 mM 인산나트륨 완충액 및 150 mM 염화나트륨
PBSg	10 mM 인산염, 150 mM 염화나트륨, 5% 글리세롤
PEG	폴리에틸렌글리콜
PNP	p-니트로페놀
ppm	백만분률(화학적 이동)
RP	역상
RT	실온
SDS-PAGE	나트륨 도데실설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동
SEC	크기 배제 크로마토그래피
Suc	석신산
TCEP	트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
TG	트랜스글루타미나제
THF	테트라하이드로푸란
TOF	전파 시간(Time-of-flight)
UPLC	초 성능 액체 크로마토그래피(Ultra Performance Liquid Chromatography)
UV	자외선
VA	발린-아닐린
VC	발린-시트룰린
μL	마이크로리터
μM	마이크로몰

[0653]

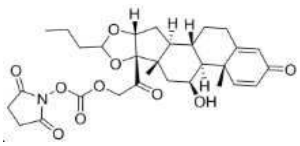
[0654] **제조 방법**

[0655] **실시예 1**

[0656] 도 3의 반응식 1은 반응성 그룹, suc-산(화합물 **1c**), 카바메이트 유사체(**1d**, **1e**), THP-유사체(**1g** 및 **1h**), 글루코즈 유사체(**1i** 및 **1j**), 포스페이트 유사체(**1k** 및 **1l**), 및 시판 포스페이트 유사체(**1m**)를 함유하는 부데소니드-스페이서의 합성을 나타낸다.

[0657] **중간체 3a**

[0658] **1-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]피롤리딘-2,5-디온(3a)**

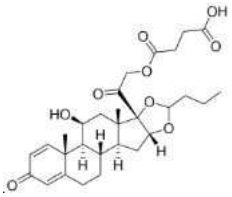
[0659] 

[0660] DCM(1 mL) 중 부데소니드 **1a**(0.10 g, 0.26 mmol)의 용액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일)카보네이트(71 mg, 0.30 mmol), 트리에틸아민(47 mg, 0.52 mmol) 및 DMAP(3.0 mg, cat.)를 가하였다. 반응 혼합물을 15 내지 25℃에서 12 시간 동안 부데소니드가 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합

물을 DCM으로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고 잔사(조(crude) 3a)를 다음 단계를 위해 정제없이 직접 사용하였다. (93 mg, 수율 71%). ESI m/z: 572.2 $(M + H)^+$.

[0661] **실시예 1c,**

[0662] **4-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}-4-옥소부탄산 (1c)**

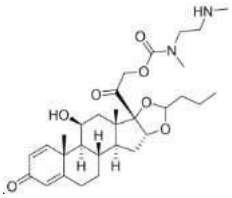
[0663] 

[0664] 참고: WO2015005459; WO2013074988; *Research in Pharmaceutical Science*, **2011**, 6(2), 107-116; 및 *International Journal of Pharmaceutics*, **2009**, 365(1-2), 69-76.

[0665] DCM(1 mL) 중 부데소니드(1a, 0.10 g, 0.26 mmol)의 용액에 석신산 무수물(30 mg, 0.30 mmol), 트리에틸아민(47 mg, 0.52 mmol) 및 DMAP(3 mg, 촉매, 0.02 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 부데소니드가 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC로 정제하여 표제 화합물 1c(22 mg, 수율 18%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 531.3 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.28-6.26 (m, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 5.23-5.11 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.83-4.68 (m, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 5H), 2.41-2.39 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 2H), 1.99-1.66 (m, 6H), 1.57-1.38 (m, 6H), 1.32 (s, 1H), 1.16-0.94 (m, 8H) ppm.

[0666] **실시예 1d**

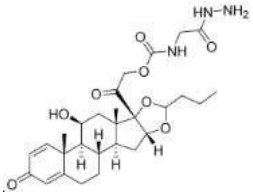
[0667] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트(1d)

[0668] 

[0669] DCM(5 mL) 중 조 중간체 3a(63 mg, 0.11 mmol)의 용액에 N,N'-디메틸에탄-1,2-디아민(28 mg, 0.32 mmol) 및 트리에틸아민(38 mg, 0.38 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 3a의 대부분이 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 1d(4 mg, 수율 4.5%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 545.3 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32-7.30 (m, 1H), 6.28-6.25 (m,1H), 6.02-6.01 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 3.50-3.23 (m, 3H), 3.10-3.02 (m, 3H), 2.82-2.71 (m, 3H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.35-2.33 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 12H), 1.60-1.56 (m, 3H), 1.46 (m, 3H), 1.37-1.33 (m, 2H), 1.23-1.04 (m, 4H), 0.92-0.86 (m, 3H) ppm.

[0670] **실시예 1e**

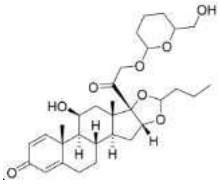
[0671] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타 사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-[(하이드라진카보닐)메틸]카바메이트 (1e)**

[0672] 

[0673] DMF(3 mL) 중 조 3a(0.16 g, 0.28 mmol)의 혼합물에 Boc-2-(2-아미노아세틸)하이드라진(80 mg, 0.42 mmol) 및 트리에틸아민(85 mg, 0.84 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고 중간체 3a를 소비하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 혼합물을 물로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 무수 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과한 후, 용액을 진공 하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 30 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 Boc-1e(70 mg)를 백색 고체로서 수득하고(ESI m/z: 646 $(M + H)^+$), 이를 DCM(2 mL) 속에 용해하였다. 당해 용액에 TFA(1 mL)를 0℃에서 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 **Boc-1e**가 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC로 정제하여 표제 화합물 **1e**(7 mg, 수율 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 546 $(M + H)^+$.

[0674] **실시예 1g**

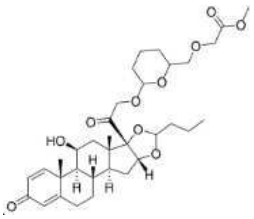
[0675] **(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-8-(2-{[6-(하이드록시메틸)옥산-2-일]옥시}아세틸)-9,13-디메틸-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-16-온(1g)**

[0676] 

[0677] 무수 DCM(4 mL) 중 부데소니드(1a, 50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 (3,4-디하이드로-2H-피란-2-일)메탄올 (0.11 g, 0.93 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 (31 mg, 0.18 mmol)을 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하였으며, LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 DMF에 용해시키고 제조-HPLC(방법 B)로 분리하여 표제 화합물 1g(13 mg, 수율 20%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 545 $(M + H)^+$.

[0678] **실시예 1h**

[0679] **메틸 2-[(6-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}옥산-2-일)메톡시]아세테이트 (1h)**

[0680] 

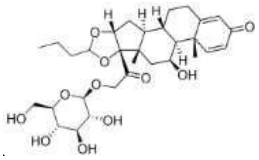
[0681] THF(30 mL) 중 (3,4-디하이드로-2H-피란-2-일)메탄올(2.0 g, 18 mmol)의 용액에 수소화나트륨(광 오일 중 60%, 0.88 g, 22 mmol)을 0℃에서 질소 보호하에 부분 방식으로 가하였다. 현탁액을 0℃에서 수소 방출의 종료시까지 교반하였다. 이후에, 수득되는 혼합물에 THF(18 mL) 중 에틸 2-브로모아세테이트(4.0 g, 26 mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 출발 물질이 LCMS에 따라 거의 소비될 때까지 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 질소 보호하에 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0 내지 8% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-((3,4-디하이드로-2H-피란-2-일)메톡시)아세테이트(0.70 g, 21% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. (^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 6.36 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.57 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.50-1.99 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 1H),

1.80 (m, 1H), 1.60 (m, 1H) ppm.)

[0682] 무수 DCM(8 mL) 중 부데소니드(1a, 0.11 g, 0.25 mmol)의 용액에 상기 수득된 에틸 2-((3,4-디하이드로-2H-피란-2-일)메톡시)아세테이트(0.35 g, 1.9 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(66 mg, 0.35 mmol)을 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이를 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 DMF 속에 용해하고 제조-HPLC로 분리(방법 A)하여 표제 화합물 1h(46 mg, 수율 29%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 617 $(M + H)^+$.

[0683] **실시예 1i**

[0684] **(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-6-프로필-8-(2-{[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)옥산-2-일]옥시}아세틸)-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-16-온(1i, 에피머와 함께)**

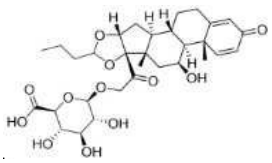
[0685] 

[0686] DCM(15 mL) 중 부데소니드(1a, 0.22 g, 0.50 mmol) 및 아세토브로모-α-D-글루코즈(0.33 g, 0.80 mmol)의 혼합물에 4 Å 분자체(molecular sieve)(1.0 g)를 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 은 트리플루오로메탄설포네이트(0.19 g, 0.75 mmol)를 0℃에서 가하였다. 현탁액을 암실에서 실온에서 주말(72 시간)에 걸쳐서 질소 보호하에 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-HPLC로 정제(방법 B)하여 **Ac-1i**(25 mg, 수율 9.2%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 761 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR ($DMSO_{d6}$, 400 MHz)(에피머와 함께) δ 7.34-7.30 (m, 1H), 6.19-6.14 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 5.17-5.15 (m, 0.5H), 5.03-5.01 (m, 0.5H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.85-4.74 (m, 3H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.64-4.63 (m, 0.5H), 4.59-4.56 (m, 0.5H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.05-3.99 (m, 2H), 2.56-2.40 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 1H), 2.13-1.89 (m, 14H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 3H), 1.44-1.21 (m, 6H), 1.15-0.91 (m, 2H), 0.86-0.81 (m, 6H) ppm.

[0687] 물(1 mL) 및 메탄올(3 mL) 중 상기 수득된 화합물 Ac-1i(30 mg, 39 μmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물(17 mg, 0.40 mmol)을 0℃에서 가하였다. 0℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 1i(24 mg, 98% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 593 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR ($MeOD_{d4}$, 400 MHz)(에피머와 함께) δ 7.46 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 6.26 (dt, J = 10.0 및 2.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.21 및 4.64 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 7.2 Hz, 0.5H), 4.94-4.80 (m, 2.5H), 4.57-4.47 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.90-3.87 (m, 1H), 3.70-3.64 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 1H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.74-1.32 (m, 9H), 1.22-0.90 (m, 8H) ppm.

[0688] **실시예 1j**

[0689] **(2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}옥산-2-카복실산(1j, 에피머와 함께)**

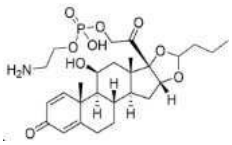
[0690] 

[0691] 아세토브로모-α-D-글루쿠론산 메틸 에스테르를 아세토브로모-α-D-글루코즈 대신에 치환시키는 것을 제외하고는, 1i와 유사한 과정에 따라, 화합물 **1j**(24 mg, 2 단계로 9.2% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 607 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR ($MeOD_{d4}$, 400 MHz) δ 7.48 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 6.02 (s, 1H),

5.22-5.15 (m, 1H), 4.98-4.81 (m, 2.5H), 4.65-4.56 (m, 1.5H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 1H), 3.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H), 2.27-2.10 (m, 2H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.75-1.54 (m, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.51-1.32 (m, 3H), 1.12-0.90 (m, 8H) ppm.

[0692] **실시예 1k**

[0693] **(2, 2113에톡시)({2 1H)S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)13옥시)({2 1H), 3.30-3.28 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1H)^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사)({2 1H), 3.30-3.28 옥소에톡시})포스핀산 (1k)**

[0694] 

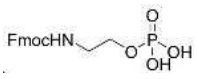
[0695] 클로로포름(4 mL) 중 트리에틸아민(0.67 g, 6.6 mmol)의 용액에 인 옥시클로라이드(0.51 mg, 3.3 mmol)를 0℃에서 가한 후, 클로로포름(4 mL) 중 부데소니드(1a, 1.3 g, 3.0 mmol)의 용액을 가하였다. 20℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0℃로 냉각시키고 클로로포름(4 mL) 및 피리딘(3 mL) 중 Boc-에탄올아민(0.41 mg, 2.6 mmol)의 용액을 가하였다. 20℃에서 1시간 동안 반응이 LCMS에 따라 완료될 때까지 교반한 후, 반응 혼합물을 물(2 mL)을 0℃에서 첨가하여 퀀칭시켰다. 혼합물을 20℃에서 밤새 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 조 **Boc-1k**(330 mg, 17%)를 황색 필름으로서 수득하였다. ESI m/z: 676 $(M + Na)^+$.

[0696] DCM(5 mL) 중 **Boc-1k**(0.18 g, 0.28 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 0℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 23℃에서 2시간 동안 Boc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하였다. 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **1k**를 백색 고체로서 수득하였다(90 mg, 59% 수율). ESI m/z: 554 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.24-5.15 (m, 1H), 4.87-4.62 (m, 3H), 4.45 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.18-4.15 (m, 2H), 3.22-3.20 (m, 2H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.40 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.29-1.71 (m, 6H), 1.65-1.32 (m, 9H), 1.22-0.91 (m, 7H) ppm. 분석 HPLC: > 99.9%, 체류 시간: 3.90분 (방법 B).

[0697] **실시예 1l**

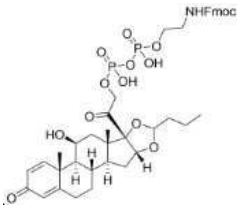
[0698] **(2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}에톡시)포스폰산**

[0699] See J. Am. Chem. Soc., **2016**, 138(4), 1430-1445; WO2015153401; 및 Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements, **2000**, 165, 83-90.

[0700] 

[0701] THF(16 mL) 중 Fmoc-에탄올아민(1.1 g, 3.9 mmol)의 혼합물에 디포스포릴 클로라이드(2.2 g, 8.8 mmol)를 주사기로 -40℃에서 가하였다. -40℃에서 1시간 동안, LCMS로 모니터링되는, 출발 물질이 완전히 소비될 때까지 교반한 후, 반응 혼합물을 물(1 mL)로 -40℃에서 퀀칭시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액(200 mL)으로 처리하고 10 내지 20℃에서 밤새 유지시킨다. 수득되는 혼합물을 농(conc.) HCl을 사용하여 pH 2로 산성화시킨 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 농축시켜 조 표제 화합물(1.6 g, 조 물질)을 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ESI m/z: 364 $(M + H)^+$.

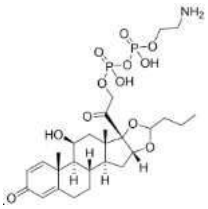
[0702] **(2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}에톡시)({[하이드록시({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시})포스포릴]옥시})포스핀산(Fmoc-1l)**

[0703] 

[0704] Fmoc-에탄올아민을 부데소니드(1a, 0.86 g, 20 mmol)로 치환하는 것을 제외하고는 상기 과정에 따라서, 포스포닉 부데소니드 중간체 **1a-PO$_3$H$_2$**(1.1 g, 조 물질)를 백색 고체(ESI m/z: 551 $(M + H)^+$)로서 수득하였다.

[0705] DMF(5 mL) 중 조 (2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}에톡시)포스폰산(0.29 g, 0.80 mmol)의 용액에 트리에틸아민(81 mg, 0.80 mmol) 및 1,1'-카보닐디이미다졸(CDI, 0.32 g, 2.0 mmol)을 10℃에서 가하였다. 혼합물을 10 내지 20℃에서 30분 동안 교반한 후 상기 수득된 포스포닉 부데소니드 중간체 **1a-PO$_3$H$_2$**(0.41 g, 0.80 mmol) 및 염화아연(0.87 g, 6.4 mmol)을 반응 혼합물 내로 가하였다. 수득되는 혼합물을 10 내지 20℃에서 밤새 교반하고 출발 물질을 LCMS에 따라 완전히 소비시켰다. 이후에, 반응물을 희석된 수성 HCl(1 N, 50 mL)로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **Fmoc-11**(0.32 g, 수율 47%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 856 $(M + H)^+$.

[0706] **(2-아미노에톡시)({[하이드록시({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시})포스포릴]옥시})포스핀산 (11)**

[0707] 

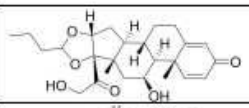
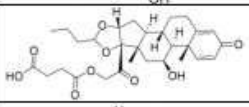
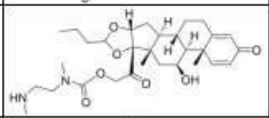
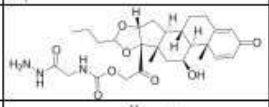
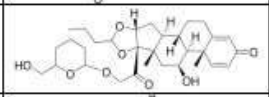
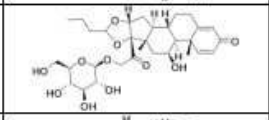
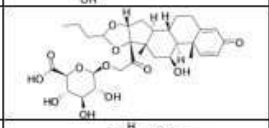
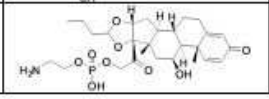
[0708] 참고: WO2015153401.

[0709] DCM(2 mL) 중 **Fmoc-11**(0.10 g, 0.12 mmol)의 용액에 피페리딘(67 mg, 0.79 mmol)을 10℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 10 내지 20℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 화합물 **Fmoc-11**을 LCMS에 따라 완전히 소비시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **11**(50 mg, 수율 68%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 634 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.88-4.67 (m, 1H), 4.45 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.67 (dd, J = 13.5, 8.3 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.28-1.32 (m, 15H), 1.23-0.92 (m, 8H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, 체류 시간: 2.74 min (방법 B).

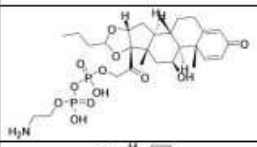
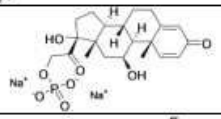
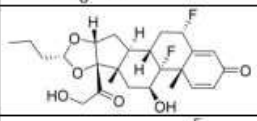
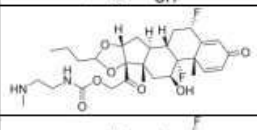
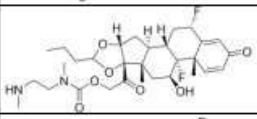
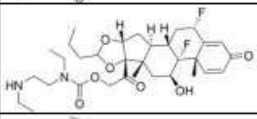
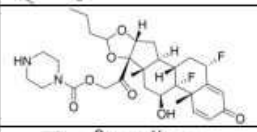
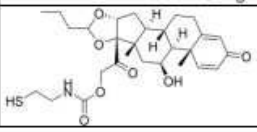
[0710] 하기 표 1a는 본원에 기술된 방법을 사용하여 제조된 스테로이드를 나타낸다.

[0711] [표 1a]

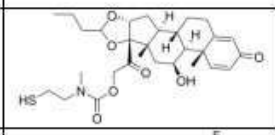
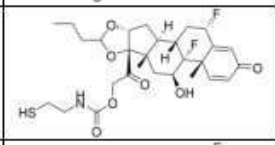
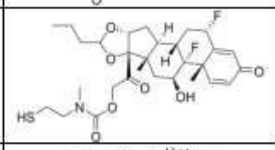
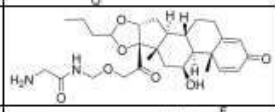
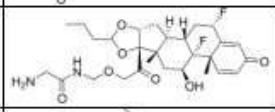
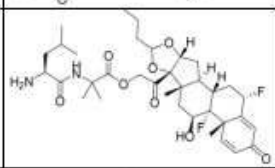
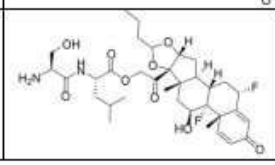
화합물의 구조 및 화학적-물리적 특성

#	구조	HPLC 순도	cLogP	MF	MW (계산치)	MS (M+H)
1a		95	2.73	$C_{25}H_{34}O_6$	430.55	431.3
1c		98	3.00	$C_{29}H_{38}O_9$	530.25	531.2
1d		93	2.92	$C_{30}H_{44}N_2O_7$	544.69	545.3
1e		100	1.44	$C_{28}H_{39}N_3O_8$	545.62	546.2
1g		92	3.65	$C_{31}H_{44}O_8$	544.68	545.3
1h		98	3.19	$C_{34}H_{48}O_{10}$	616.32	616.32
1i		100	0.96	$C_{31}H_{44}O_{11}$	592.67	593.4
1j		98	1.28	$C_{31}H_{42}O_{12}$	606.66	607.3
1k		100	1.18	$C_{27}H_{40}NO_9P$	553.58	554.1

[0712]

#	구조	HPLC 순도	cLogP	MF	MW (계산치)	MS (M+H)
11		100	0.55	$C_{27}H_{41}NO_{12}P_2$	633.56	634.0
1m		100	1.15	$C_{21}H_{27}Na_2O_8P$	484.39	590.3
100		100	2.44	$C_{25}H_{32}F_2O_6$	466.51	467
101a		>95	2.40	$C_{29}H_{40}F_2N_2O_7.C_2HF_3O_2$	663.66	567
101b		>95	2.63	$C_{30}H_{42}F_2N_2O_7.C_2HF_3O_2$	678.69	581
101c		100	3.34	$C_{32}H_{46}F_2N_2O_7.C_2HF_3O_2$	722.74	609
101d		100	2.46	$C_{30}H_{40}F_2N_2O_7$	578.64	579
102c		>95	3.47	$C_{28}H_{39}NO_7S$	533.68	531

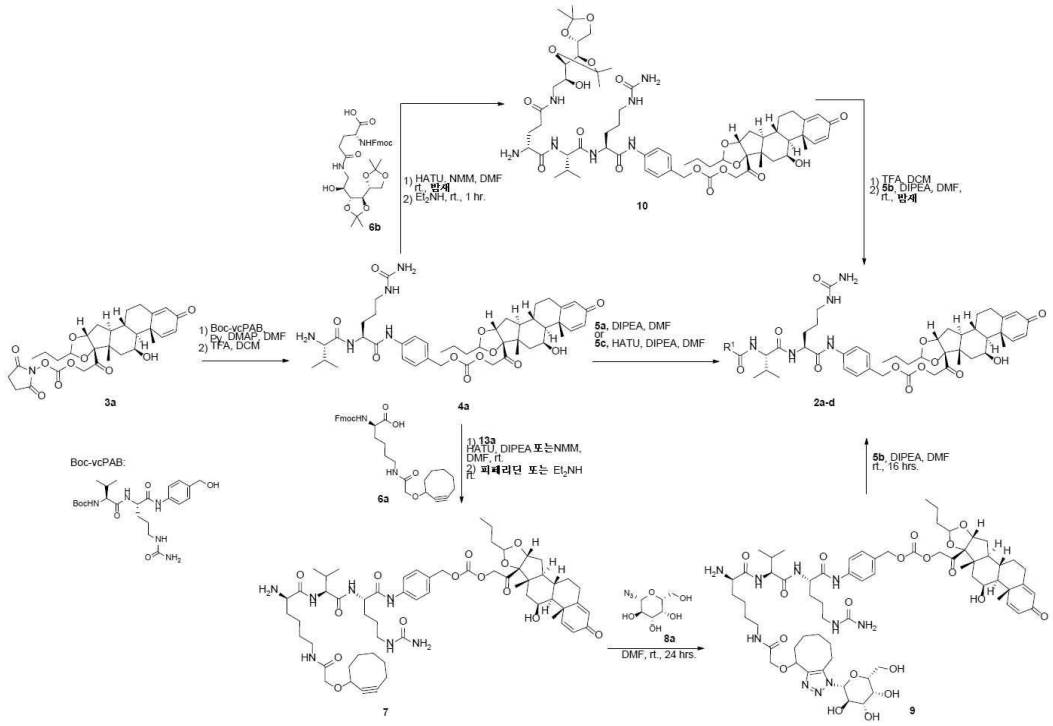
[0713]

#	구조	HPLC 순도	cLogP	MF	MW (계산치)	MS (M+H)
102d		>95	3.69	$C_{29}H_{41}NO_7S$	547.71	548
102e		>95	3.17	$C_{28}H_{37}F_2NO_7S$	569.66	570
102f		>95	3.40	$C_{29}H_{39}F_2NO_7S$	583.69	584
103a		98	1.58	$C_{28}H_{40}N_2O_7$	516.64	517
103b		98	1.29	$C_{28}H_{38}F_2N_2O_7$	552.62	553
104a		>90	3.67	$C_{35}H_{50}F_2N_2O_8$	664.79	665
104b		>95	2.19	$C_{34}H_{48}F_2N_2O_9$	666.76	667

[0714]

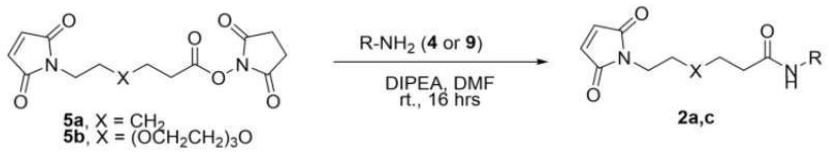
[0715] [반응식 2]

[0716] *VC-PAB 스페이서-부테소니드의 합성*



[0717]

[0718] **MC-스페이서-부데소니드(2a & 2c)의 합성을 위한 일반적인 과정 A**



[0719]

[0720] DMF(10 mg의 아민 당 약 1 mL) 중 반응식 2의

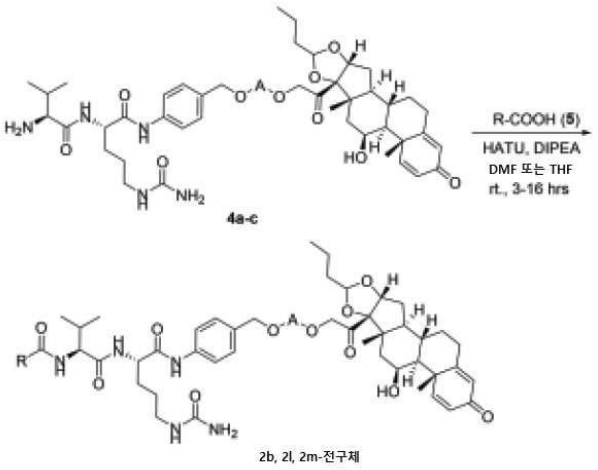
[0721] vcPAB-부데소니드(**4a** A = CO, 1.0 당량) 또는 아민 9(1.0 당량)의 용액에 하기 표에서 활성화된 NHS 에스테르 5(1.5-3.0 equiv.) 및 DIPEA(2.0 equiv.)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 NHS 에스테르 및 대부분의 아민이 LCMS 스펙트럼에 따라 소비될 때까지 교반하였다. 여과 후, 반응 용액을 제조-HPLC 또는 역상 섬광 크로마토그래피로 직접 정제하여 목적한 아미드 2(약 17% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

아민		활성화된 에스테르 5		염기/시약	용매	시간(hr)	정제	생성물 2
4a[c]	50 mg, 56 μmol	**5a**	28 mg, 91 μmol	DIPEA (23 mg, 0.18 mmol)	DMF (3 mL)	16	Prep-HPLC (method A)	**2a** (10 mg, 17%)
9 의 반응 용액		**5b**	8.8 mg, 20 μmol	DIPEA (4.0 mg, 31 μmol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (방법 A)	**2c** (3.5 mg, 4%)

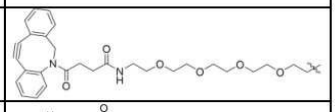
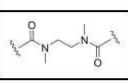
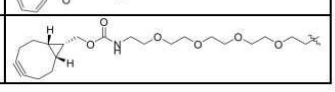
[0722]

[0723] c. TFA 염

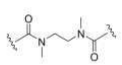
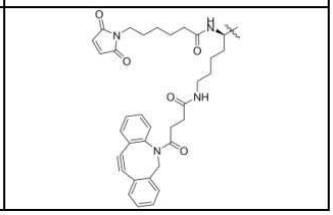
[0724] **산으로부터 아미드 2b, 2l, 2m-전구체의 합성을 위한 일반적인 과정 B**



[0725]

생성물	아민	산	A	R
2b	**4a**	**5c**		
2l	**4c**	**5d**		

[0726]

생성물	아민	산	A	R
2m - 전구체	**4c**	**5e**		

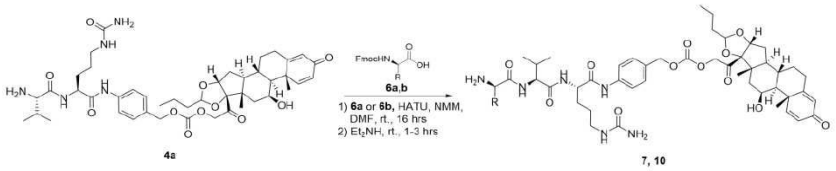
[0727]

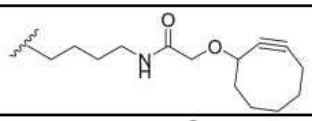
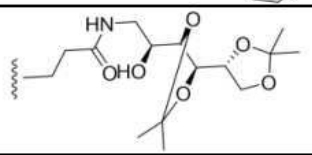
[0728] DMF 또는 DCM 또는 THF(5 mg의 5 당 1 mL) 중 산 **5**(1.0-1.5 equiv.)의 용액에 DIPEA(2.0-5.0 equiv.) 및 HATU(1.4-2.2 equiv.)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 0.5 내지 1 시간 동안 교반한 후 vcPAB-부데소니드(4, 1.0 equiv.)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 내지 16시간 동안 아민이 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS으로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 막을 통해 여과한 다음 여액을 제조-HPLC 또는 역상 섬광 크로마토그래피로 정제하여 아미드 **2**(21 내지 54% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. 하기 표는 추가의 세부사항이다.

아민		산		염기/시약	용매	시간 (hr)	정제	생성물 2
4b	10 mg, 11 μmol	**5c**	10 mg, 18 μmol	DIPEA (6.2 mg, 48 μmol) HATU (9.0 mg, 24 μmol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (method B)	**2b** (3.0 mg, 21%)
4c	58 mg, 61 μmol	**5c**	37 mg, 67 μmol	DIPEA (15 mg, 0.12 mmol) HATU (34 mg, 89 μmol)	DMF (5 mL)	3	Prep-HPLC (method B)	**2i** (21 mg, 24%)
4c	8.9 mg, 9.4 μmol	**5d**	6.3 mg, 14 μmol	DIPEA (3.6 mg, 27 μmol) HATU (8.0 mg, 20 μmol)	DMF (1 mL)	16	Prep-HPLC (method B)	**2l** (7 mg, 54%)
4c	20 mg, 21 μmol	**5e**	13 mg, 21 μmol	DIPEA (8.0 mg, 62 μmol) HATU (12 mg, 31 μmol)	THF (5 mL)	16	Prep-HPLC (method A)	**2m - precursor** (5 mg)

[0729]

[0730] **중간체 7 및 10의 합성을 위한 일반적인 과정 C.**

[0731] 

Fmoc-아미노산 **6**	생성물	R
6a	**7**	
6b	**10**	

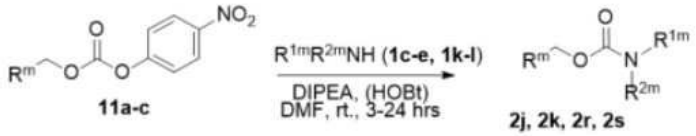
[0732]

[0733] DMF 중 중간체 6(1.2-1.4 equiv.)의 용액에 HATU(1.5 내지 1.7 equiv.)를 실온에서 가하였다. 수득된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 당해 현탁액에 DMF(mg의 4a당 0.10 mL) 중 vcPAB-부데소니드(4a, 1.0 equiv.)의 용액에 이어서 NMM(2.3 내지 3.0 equiv.)를 가하였다. 반응 혼합물 실온에서 16시간 동안 교반하면 선명하게 되었다. 반응물을 LCMS로 화합물 4a가 완전히 소비될 때까지 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물에 디에틸아민(과량)을 가한 다음, 수득되는 혼합물을 실온에서 1 내지 3시간 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 제거될 때까지 교반하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 7(화합물 **4a**로부터 18% 수율)을 수득하거나 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 10(5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. 하기 표에 추가의 세부사항이 존재한다.

아민		중간체 6		염기/시약	용매	시간	정제	생성물
4a	60 mg, 64 μmol	**6a**	46 mg, 86 μmol	NMM (15 mg, 0.15 mmol) HATU (41 mg, 0.11 mmol) 이후에 Et_2NH (0.5 mL)	DMF (3 mL)	16 hrs 이후에 3 hrs	제조-HPLC (방법 A)	**7** (13 mg, 18%)
4a	0.19 g, 0.20 mmol	**6b**	0.15 g, 0.24 mmol	NMM (61 mg, 0.60 mmol) HATU (0.11 g, 0.29 mmol) 이후에 Et_2NH (1 mL)	DMF (5 mL)	16 hrs 이후에 1 hr	제조-HPLC (방법 B)	**10** (13 mg, 5%)

[0734]

[0735] **카바메이트 2j, 2k, 2r, 및 2s의 합성을 위한 일반적인 과정 D**

[0736] 

[0737] 혼합물을 실온에서 3 내지 24시간 동안 **PNP 활성화된 에스테르**가 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 막을 통해 여과하고 여액을 제조-HPLC로 직접 분리하여 화합물 **2**(부분입체이성체의 존재 또는 부재, 11 내지 63% 수율)를 백색 고체(들)로서 수득하였다. 하기 표는 추가의 세부사항이다.

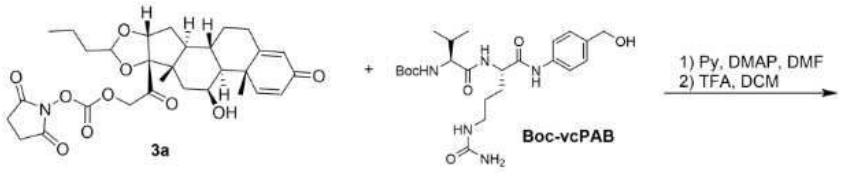
스페이서-부데소니드 21		활성화된 에스테르 23		염기/시약	용매	시간 (hr)	정제	생성물 2
1e	15 mg, 28 μmol	**11a**	15 mg, 20 μmol	DIPEA (12 mg, 93 μmol) HOBt (4.0 mg, 30 μmol)	DMF (1 mL)	12	제조-HPLC (방법 A)	**2j** (3.0 mg, 13%)
1d	20 mg, 37 μmol	**11a**	22 mg, 30 μmol	DIPEA (12 mg, 93 μmol) HOBt (6.0 mg, 44 μmol)	DMF (1 mL)	12	제조-HPLC (방법 A)	**2k-A** (3.3 mg, 10%) **2k-B** (4.1 mg, 12%)
1k	50 mg, 90 μmol	**11c**	30 mg, 95 μmol	DIPEA (50 mg, 0.39 mmol)	DMF (1 mL)	3	제조-HPLC (방법 B)	**2r** (40 mg, 수율 61%)

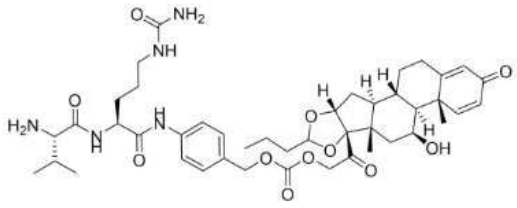
[0738]

[0739] **2a-d의 합성**

[0740] 부데소니드-링커 **2a-d**를 반응식 2에 따라 3개의 접근법으로부터 제조하였다. 제1 접근법은 vcPAB-부데소니드(**4a**)로부터의 직접적인 아미드 커플링 반응이었으며, 이는 부데소니드 **3a**의 활성화된 에스테르와 링커 **5**로부터 수득하였다. 제2의 접근법은 vcPAB-부데소니드(**4a**)와 중간체 **6a**로부터의 초기 아미드 커플링 반응을 통해 부데소니드-링커 **7**을 수득한 후, 갈락토시드-아지드(8a)와 3+2 폐환시켜 중간체 **9**를 수득하고, 최종적으로 **5**와 제2의 아미드 커플링에 의하였다. 제3의 접근법은 **4**와 중간체 **6b**의 제1의 아미드 커플링 반응 후 **5b**를 사용하여 아미드 형성 후 아세톤의 탈보호로 **2d**를 수득하였다.

[0741] 중간체 4a





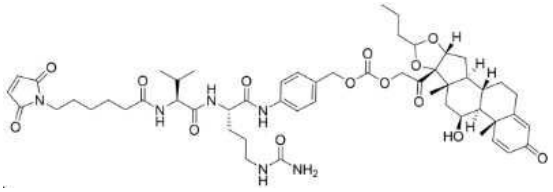
4a

[0742]

[0743] 무수 DMF(10 mL) 중 1.4 mmol)에 Boc-vc-PAB(**12a**)[WO2008/34124 A2](0.59 g, 1.2 mmol), DMAP(0.30 g, 2.4 mmol) 및 피리딘(0.29 g, 3.7 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 **3a**가 LCMS에 따라 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수중 50 내지 80% 아세토니트릴)로 직접 정제하여 중간체 **Boc-4a**(0.74 g, 수율 38%, ESI m/z: 936 $(M + H)^+$)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 DCM(40 mL) 속에 용해하였다. 5 mL의 DCM 용액(94 mg의 Boc-4a 함유)에 TFA(0.5 mL)를 0℃에서 적가하였다. 실온에서 1.5시간 동안 Boc-4a가 소비될 때까지 교반한 후에, 이는 LCMS로 모니터링하고, 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시켜 조 표제 생성물 **4a**(83 mg, 부데소니드로부터)를 이의 TFA 염으로서 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 다음 단계 합성을 위해 정제없이 사용할 수 있다. 20 mg의 조 **4a**를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 순수한 **4a**(8 mg)를 혈장 안정성 시험을 위해 유리 염기(free base)로서 수득하였다. ESI m/z: 836 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.17 (s, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 6.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.22-5.01 (m, 4H), 4.89-4.62 (m, 3H), 4.53-4.40 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.14-1.87 (m, 4H), 1.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.62-1.52 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.40-1.19 (m, 8H), 1.18-0.92 (m, 2H), 0.92-0.82 (m, 9H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[0744] 실시예 2a

[0745] **N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미드(2a)**

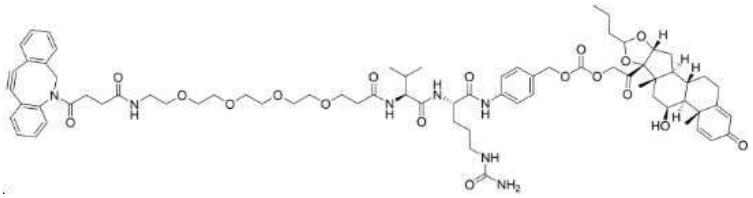


[0746]

[0747] 일반적인 과정 A에 따라서, 표제 화합물 **2a**(10 mg, 17% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1029 (M + H)+. 분석 HPLC: 92.5%, 체류 시간: 7.66 min (방법 A).

[0748] 실시예 2b

[0749] **1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부타남-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-이도)-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(2b)**

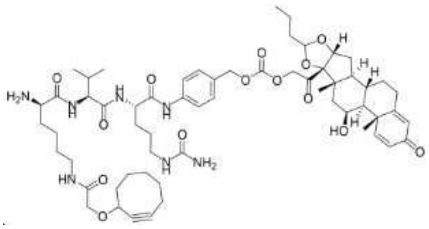


[0750]

[0751] 일반적인 과정 B에 따라서, 표제 화합물 **2b**(3.0 mg, 21% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 686 $(M/2 + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.05 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 3H), 7.52-7.27 (m, 9H), 6.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.03-5.95 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.79-5.74 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.22-4.99 (m, 6H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.84-4.60 (m, 2H), 4.42-4.34 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 3H), 3.48-3.44 (m, 12H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.12-2.91 (m, 4H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.41-2.19 (m, 3H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.63-1.22 (m, 14H), 1.03-0.82 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: 96.9%, 체류 시간: 8.10 min (방법 B).

[0752] **실시예 2c**

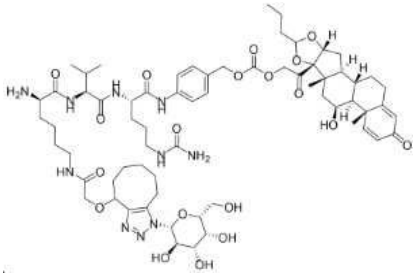
[0753] **(2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-6-[2-(사이클로옥트-2-인-1-일옥시)아세트아미도]헥산아미드 (7)**



[0754]

[0755] ESI m/z: 565 $(M/2 + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.17-10.00 (m, 1H), 8.47-7.73 (m, 2H), 7.69-7.57 (m, 3H), 7.38-7.26 (m, 3H), 6.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.23-5.01 (m, 4H), 4.88-4.61 (m, 3.4H), 4.43-4.16 (m, 4.6H), 3.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.73 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.23-3.18 (m, 1H), 3.09-2.90 (m, 4H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.18-2.04 (m, 3H), 2.03-1.66 (m, 10H), 1.64-1.50 (m, 7H), 1.49-1.22 (m, 13H), 1.17-0.90 (m, 4H), 0.90-0.79 (m, 12H) ppm.

[0756] **(2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-6-[2-({1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)옥산-2-일]-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일}옥시)아세트아미도]헥산아미드 (9)**

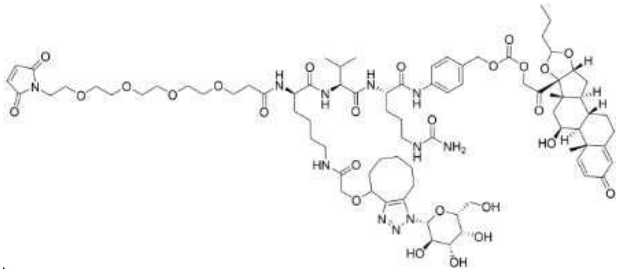


[0757]

[0758] 여과한 후, **9**의 수득되는 용액을 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. ESI m/z: 667 $(M/2 + H)^+$

[0759] **N-[(1R)-1-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-**

9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-5-[2-({1-[(2R,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)옥산-2-일]-4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일}옥시)아세트아미도]펜틸]-1-(2,5-디옥소피롤-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드 (Mc-PEG4-N(당-COT)Lys-vc-PAB-부데소니드) (2c)

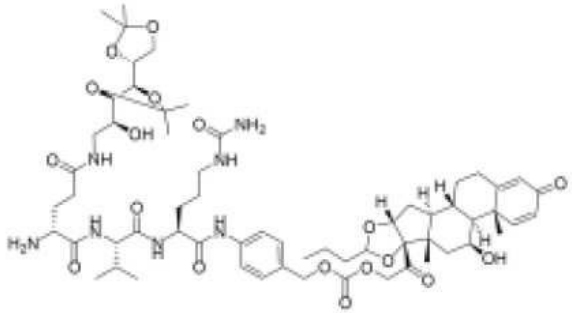


[0760]

[0761] ESI m/z: 831 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9.73 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 3H), 7.94-7.82 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 3H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.09-5.98 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.56-5.28 (m, 4H), 5.25-5.01 (m, 4H),4.90-4.62 (m, 5H), 4.39-4.13 (m, 5H), 3.84-3.69 (m, 4H), 3.59-3.40 (m, 16H), 3.17-2.79 (m, 9H), 2.43-1.71 (m, 13H), 1.71-1.42 (m, 15H), 1.40-1.19 (m, 11H), 1.04-0.77 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: 97.6%, 체류 시간: 7.63 min (방법 A).

[0762] 실시예 2d

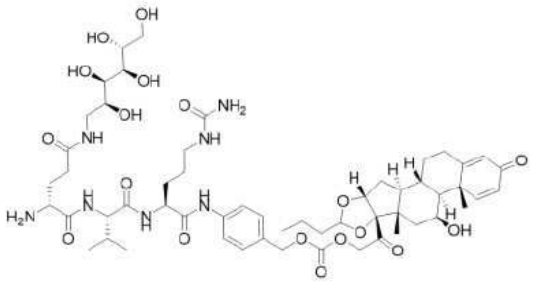
[0763] (2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-N'-[(2S)-2-[(4R,5R)-5-[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]-2-하이드록시에틸]펜탄디아미드(10)



[0764]

[0765] 일반적인 과정 C에 따라서, 화합물 10(13 mg, 5% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 605 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 10.08 (s, 1H), 8.34-8.17 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.23-5.01 (m, 4H), 4.91-4.61 (m, 4H), 4.43-4.20 (m, 3H), 4.10-3.72 (m, 6H), 3.60-3.54 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.22-2.10 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.88-1.67 (m, 5H), 1.64-1.22 (m, 27H), 1.17-0.93 (m, 3H), 0.91-0.81 (m, 12H) ppm.

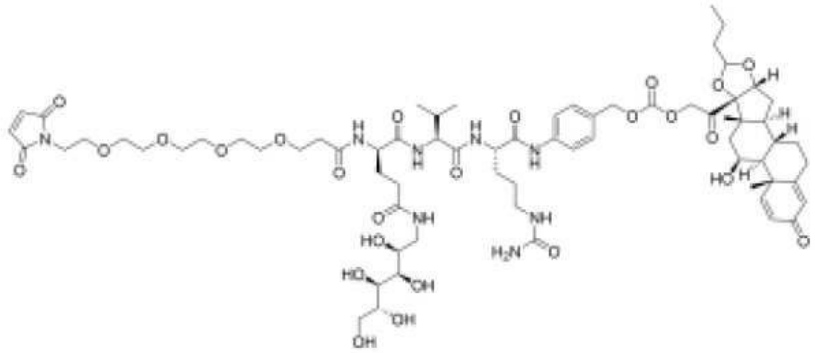
[0766] (2R)-2-아미노-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]펜탄디아미드(10A)



[0767]

[0768] DCM(1 mL) 중 화합물 **10**(13 mg, 11 μmol)의 혼합물에 TFA(1 mL)를 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 이를 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 조 탈-보호 생성물 10A(13 mg)을 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ESI m/z: 565 $(M/2 + H)^+$.

[0769] **(2R)-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-2-[1-(2,5-디옥소피롤-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-N'-[(2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]펜탄디아미드 (2d)**

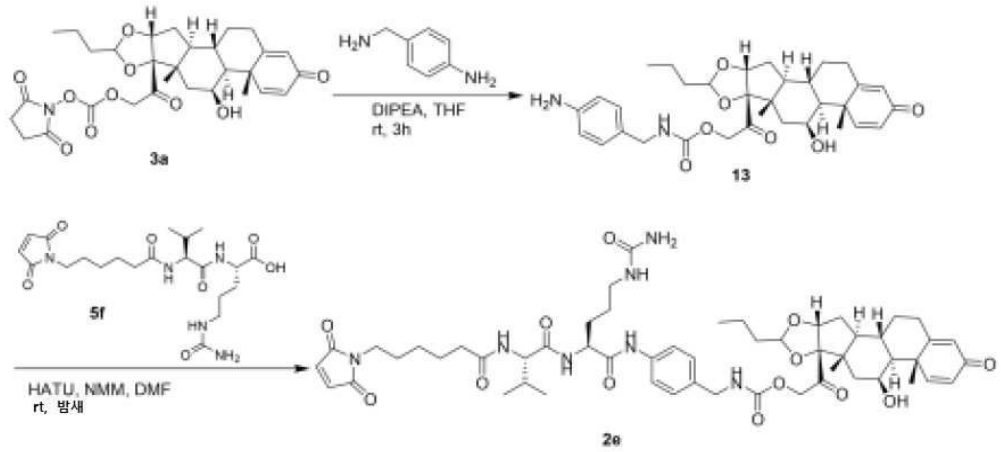


[0770]

[0771] 일반적인 과정 A에 따라서, 표제 화합물 **2d**(3.5 mg, 4a로부터 1%의 총 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 829.7 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.10 (s, 0.25H), 9.79 (s, 0.75H), 8.22 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H),7.79-7.71 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 4H), 7.02 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 6.17 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.03-5.97 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.46-5.40 (m, 2H), 5.35-5.02 (m, 4H), 4.89-4.61 (m, 4H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.40-4.16 (m, 7H), 3.65-3.37 (m, 21H), 3.07-2.90 (m, 3H), 2.44-2.23 (m, 4H), 2.17-1.93 (m, 6H), 1.90-1.71 (m, 4H), 1.62-1.20 (m, 15H), 1.06-0.76 (m, 15H) ppm. 분석 HPLC: >99%, 체류 시간: 6.40 min (방법 A).

[0772] [반응식 3]

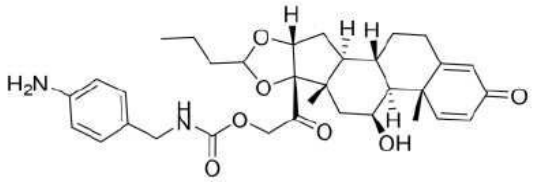
2e의 합성



[0773]

[0774] **실시예 2e**

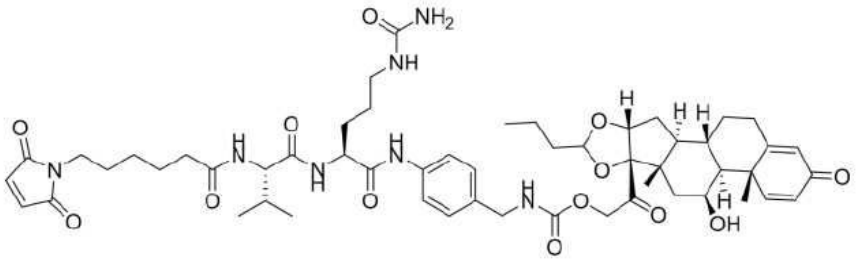
[0775] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-[(4-아미노페닐)메틸]카바메이트 (13)**



[0776]

[0777] THF(10 mL) 중 4-아미노벤질아민(9.7 mg, 79 μmol) 및 DIPEA(12 mg, 93 μmol)의 용액에 THF(5.0 mL) 중 **3a**(24 mg, 44 μmol)의 용액을 실온에서 적가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 **3a**가 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)으로 정제하여 화합물 **13**(5.6 mg, 수율 22%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 579.2 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.48-7.45 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.27-6.24 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.12-5.11 (m, 1 H), 4.96 (m, 1 H), 4.86-4.81 (m, 2 H), 4.66 (m, 1 H), 4.44-4.35 (m, 3 H), 2.66-2.65 (m, 1H), 2.40-2.36 (m, 1 H), 2.15-2.10 (m, 2 H), 1.97-1.60 (m, 6H), 1.53-1.36 (m, 6H), 1.09-0.92 (m, 7H) ppm.

[0778] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸)카바메이트(2e)**



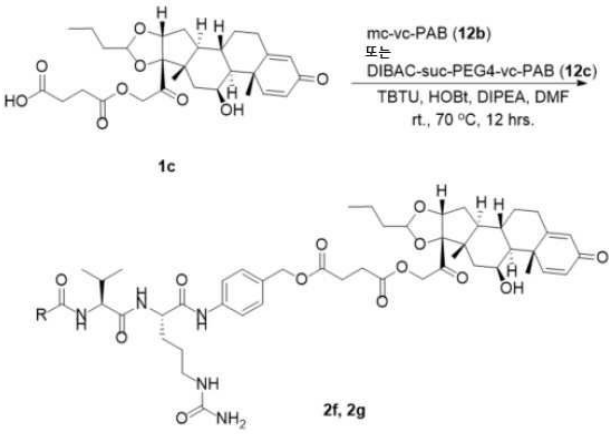
[0779]

[0780] 무수 DMF(1.5 mL) 중 MC-VC-OH 5f(WO2014/191578 A1)(5.7 mg, 12 μmol)의 혼합물에 HATU(4.6 mg, 12 μmol) 및 NMM(4.0 mg, 40 μmol)을 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후 화합물 13(4.7 mg, 8.1 μmol)을 반응 혼합물내로 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 화합물 13을 완전히 소

비시키고 목적한 생성물을 LCMS에 따라 주요 생성물로서 검출하였다. 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제하여 표제 화합물 2e(2.9 mg, 수율 35%)를 백색 고체로서 수득하였다. ES m/z: 1029.1 $(M + H)^+$, 514.7 $(M/2 + H)^+$. 분석 HPLC: >99%, 체류 시간: 7.54 min (방법 A).

[0781] **[반응식 4]**

링커-스페이서-부데소니드(에스테르를 경유한) 2f 및 2g의 합성



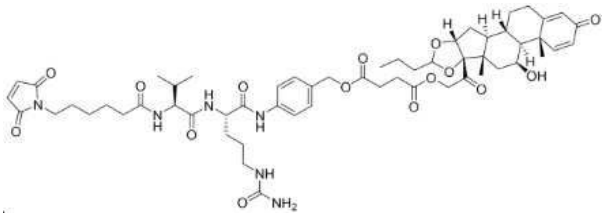
[0782]

화합물 번호	R
2f	MC
2g	DIBAC-suc-PEG4

[0783]

[0784] **실시예 2f**

[0785] **1-{4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 4-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸}부탄디오에이트(2f)**



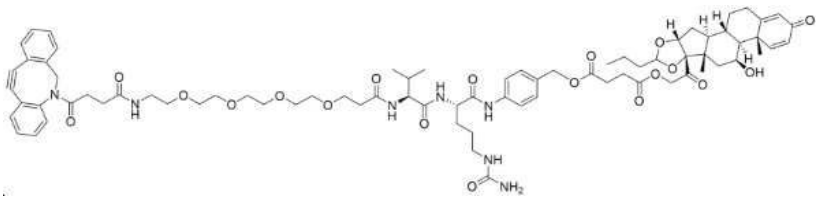
[0786]

[0787] DMF(2 mL) 중 **1c**(20 mg, 38 μmol)의 용액에 MC-VCPAB(12b, 0.11 g, 0.19 mmol), TBTU(63 mg, 0.19 mmol), HOBt(26 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA(41 mg, 0.19 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 70℃에서 12시간 동안 교반하였다. 더 이상의 생성물 2f는 형성되지 않았으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 A)로 직접 정제하여 표제 화합물 **2f**(2.6 mg, 수율 6%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1085.3 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.34-7.30 (m,1H), 6.67 (br s, 1H), 6.30-6.27 (m, 1H), 6.03 (br s, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 5.09-4.87 (m, 2H), 4.80-4.61 (m, 1H), 4.60-4.30 (m, 2H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.79-2.55 (m, 4H), 2.35-1.73 (m, 28H), 1.71-1.32 (m, 15H), 1.29-1.07 (m, 4H), 0.99-0.85 (m, 9H) ppm.

[0788] **실시예 2g**

[0789] **1-{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.$0^{4,9}$]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 4-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥**

사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸}부탄디오에이트(2g)

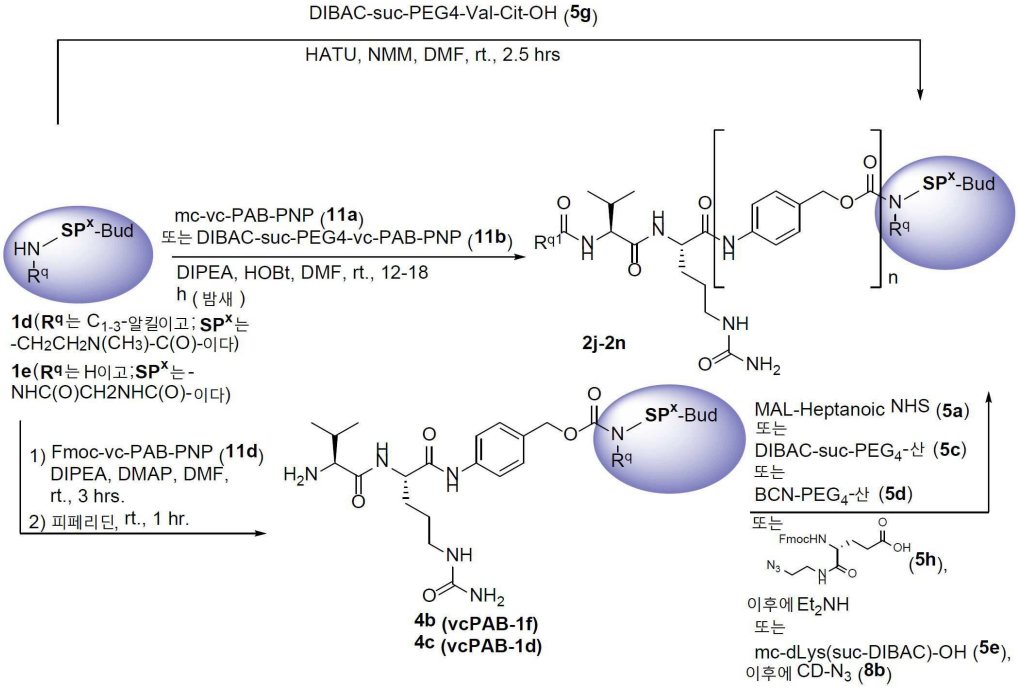


[0790]

[0791] DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB(12c)를 12b 대신 치환하는 것을 제외하고는 **실시예 2f**의 과정에 따라, 표제 화합물 **2g**(15 mg, 수율 19%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 714 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD$_{d4}$) δ 7.67-7.60 (m, 4H), 7.48-7.46 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.24-5.10 (m, 4H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.85-4.66 (m, 2H), 4.61 (s, 1H), 4.53 (dd, J = 9.1, 4.9 Hz, 1H), 4.45-4.43 (m, 1H), 4.22 (dd, J = 6.7, 4.7 Hz, 1H), 3.78-3.69 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 11H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 4H), 2.78-2.54 (m, 8H), 2.41-2.35 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 4H), 2.02-1.31 (m, 17H), 1.21-0.92 (m, 14H) ppm. Anal. HPLC: 99.5%, 체류 시간: 7.86 min (방법 B).

[0792] **[반응식 5]**

[0793] ***링커-스페이서-부데소니드 2j-2n의 합성(아미드 EH는 카바메이트를 경유함)***

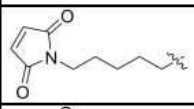
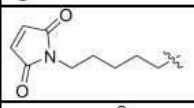
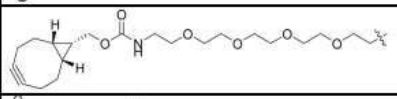
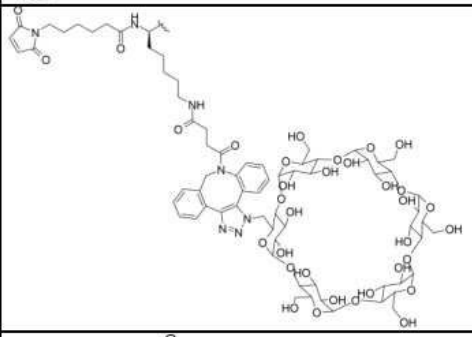
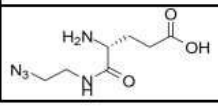


[0794]

[0795] **반응식 5에서, Bud는 부데소니드를 지칭한다.**

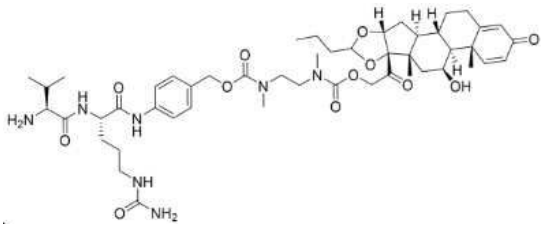
[0796] VC-PAB 모이어티를 갖는 대부분의 부데소니드-링커(2)를 3개의 접근법으로부터 아미드 또는 카바메이트를 경유하여 합성하였다(반응식 5). 화합물 **1d, 1e**를 링커와 함께 아미드 커플링에 의해 별도로 접합시켜 아미드 또는 카바메이트를 수득하였다(반응식 5). 하기 표는 추가의 세부사항이다.

[0797]

화합물 번호	2j, 2k, 2l, 2m, 2n 에서 R^{q1}	2j-n 에서 n	R^{q}-NH-스페이서-부데소니드
2j		1	1e
2k		1	1d
2l		1	1d
2m		1	1d
2n		1	1d

[0798] 중간체 4c

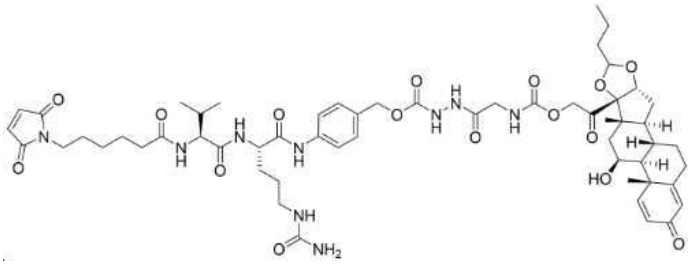
[0799] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (4c)

[0800] 

[0801] DMF(3 mL) 중 화합물 1d(40 mg, 73 μmol)의 용액에 Fmoc-vcPAB-PNP(11d, 60 mg, 78 μmol), DMAP(9.0 mg, 74 μmol) 및 DIPEA(20 mg, 0.16 mmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 대부분의 출발 물질이 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물에 피페리딘(1 mL)을 가하였다. 실온에서 1시간 동안 LCMS로 모니터링하는 탈-Fmoc 반응이 완료될 때까지 교반한 후, 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 4c(9.0 mg, 수율 13%, LC에서 제2 피크)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 951 $(M + H)^+$, 973 $(M + Na)^+$.

[0802] 실시예 2j

[0803] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-({N'-[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]하이드라진카보닐}메틸)카바메이트 (2j)

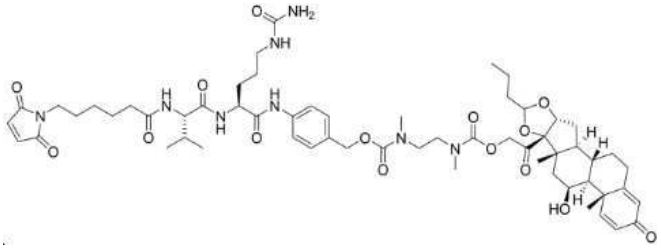


[0804]

[0805] ESI m/z: 1144.3 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.01 (s, 2H), 6.19-6.16 (m, 1H), 6.00-5.92 (m, 2H), 5.05-5.00 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.40-4.17 (m, 3H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.06-2.89 (m, 3H), 2.33-2.28 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 3H), 2.02-1.91 (m, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.60-1.44 (m, 11H), 1.42-1.20 (m, 6H), 1.19-1.12 (m, 4H), 1.00-0.92 (m, 2H), 0.88-0.81 (m, 10H) ppm.

[0806] **실시예 2k**

[0807] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (2k-A 및 2k-B)**

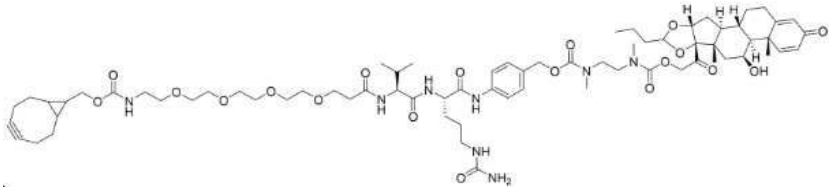


[0808]

[0809] 일반적인 과정 D에 따라서, 부분입체이성체로서 표제 화합물 **2k-A**(3.3 mg, 수율 10%, LC에서 제2의 피크) 및 **2k-B**(4.1 mg, 수율 12%, LC에서 제1의 피크)를 백색 고체로서 수득하였다. **2k-A**: ESI m/z: 1143.4 $(M + H)^+$, 체류 시간: 1.70 min (방법 A). **2k-B**: ESI m/z: 1143.4 $(M + H)^+$, 체류 시간: 1.65 min (방법 A).

[0810] **실시예 21**

[0811] **비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메틸 N-(14-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)(메틸)아미노]에틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-일)카바메이트 (21)**



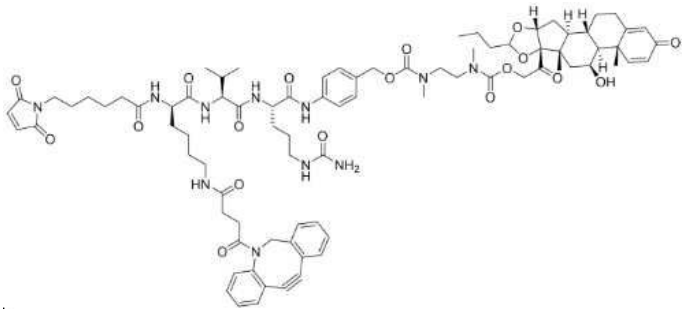
[0812]

[0813] ESI m/z: 687.5 $(M/2 + H)^+$, 1396.8 $(M + Na)^+$ (50%), ^1H NMR (500 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.66 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.87-4.62 (m, 4H), 4.53(s, 1H), 4.46(s, 1H), 4.21 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83-3.72 (m, 2H), 3.66-3.60 (m, 12H), 3.56-3.52 (m, 3H), 3.49-3.42 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.25-3.09 (m, 3H), 3.02-2.96 (m, 4H), 2.87 (dd, J = 16.6, 4.8 Hz, 2H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.31-2.10 (m, 9H), 2.01-1.91 (m, 3H), 1.81-1.70 (m, 2H), 1.63

(s, 7H), 1.51 (s, 3H), 1.48-1.30 (m, 4H), 1.11 (s, 1H), 1.02-0.91 (m, 15H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, 체류 시간: 9.40 min (방법 A).

[0814] **실시예 2m**

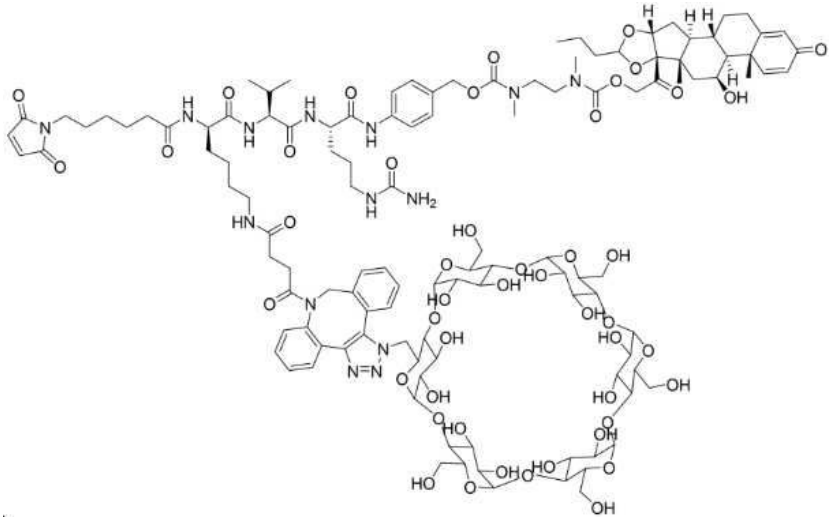
[0815] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-6-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸) 아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (2m-전구체)**



[0816]

[0817] 일반적인 과정 B에 따라서, 조 화합물 **2m-전구체(2m**의 전구체)(5 mg)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. ESI m/z: 780 (M/2 + H)$^+$

[0818] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-6-[4-(3-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-도데카하이드록시-10,15,20,25,30-펜타키스(하이드록시메틸)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-도데카옥사헵타사이클로[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]도테트라콘탄-5-일]메틸}-3,4,5,13-테트라아자테트라사이클로[13.4.0.02,6.07,12]노나데카-1(15),2(6),4,7(12),8,10,16,18-옥타엔-13-일)-4-옥소부탄아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시) 카보닐](메틸)아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (2m)**

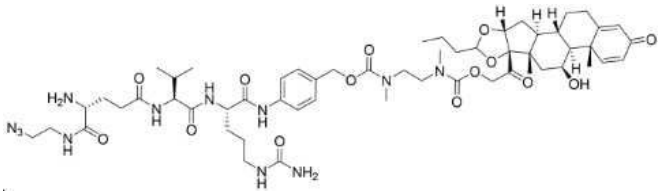


[0819]

[0820] DMF(1 mL) 중 조 **2m**(5 mg)의 용액에 CD-N_3(8b, 63 mg, 63 μmol)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제하여(방법 A) 화합물 **2m**(2 mg, **4c**로부터 4% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1278.8 (M/2 + H)$^+$. 분석 HPLC: 97.9%, 체류 시간: 6.49 min (방법 A).

[0821] **실시예 2n**

[0822] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(4R)-4-아미노-4-[(2-아지도에틸)카바모일]부탄아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (2n)**

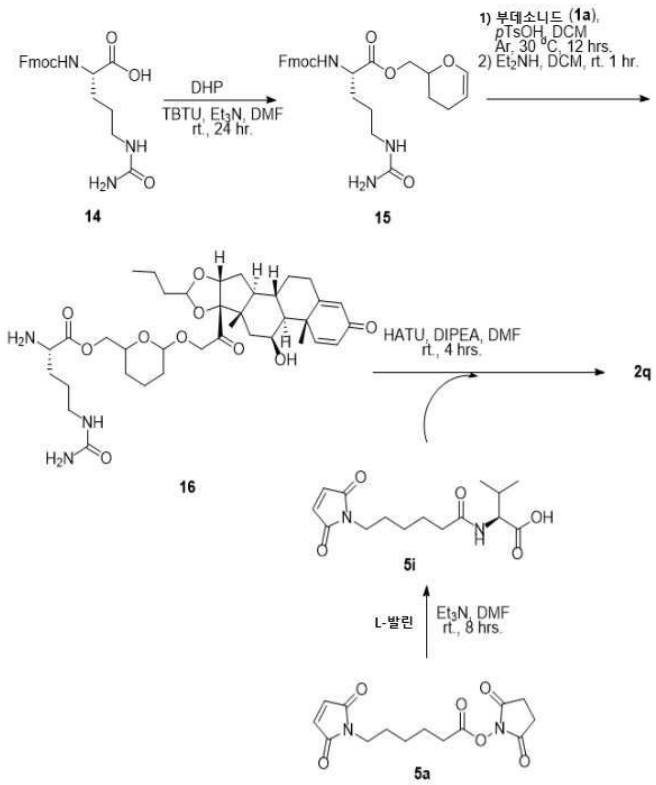


[0823]

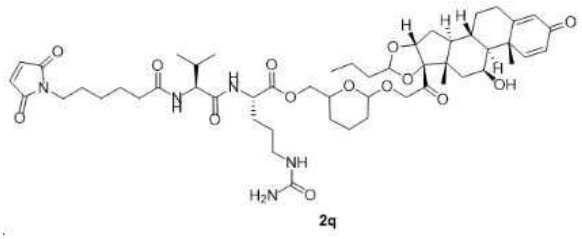
[0824] 반응 혼합물을 이후에 실온에서 밤새 교반하였다. 화합물 **4c**를 LCMS에 따라 완전히 소비시켰다. 혼합물을 제조-HPLC(방법 A)로 분리하고 동결건조 후, **Fmoc-2n**을 수득하였으며(20 mg), 이를 DMF(2 mL) 속에 용해하였다. DMF 용액에 디에틸아민(4 방울, 약 0.08 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 탈-Fmoc 반응이 완료될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 여과기 막을 통해 여과하고 용액을 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 표제 화합물 **2n**(10 mg, 수율 8.4%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1147 $(M + H)^+$. Anal. HPLC: 99.6%, 체류 시간: 5.67 min (방법 A); 7.72 min (방법 B).

[0825] **[반응식 6]**

링커-부데소니드 2q(THP 유사체)의 합성



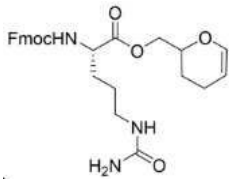
[0826]



[0827]

[0828] **실시예 2q**

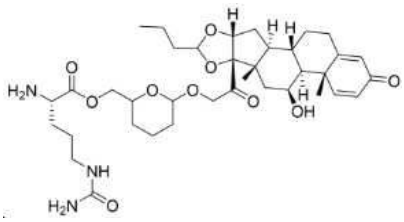
[0829] **(2S)-(3,4-디하이드로-2H-피란-2-일)메틸 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-5-우레이도펜타노에이트(15)**



[0830]

[0831] DMF(5 mL) 중 Fmoc-Cit-OH(14, 0.29 g, 0.73 mmol)의 혼합물에 DHP(0.10 mg, 0.88 mmol), TBTU(0.70 g, 2.2 mmol) 및 트리에틸아민(0.37 g, 3.7 mmol)을 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 목적한 질량의 15%가 LCMS에 의해 검출되었다. 반응물을 물(30 mL)로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(10 mL x 3). 합한 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 역상 섬광 크로마토그래피(수 중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물 **15**(110 mg, 수율 30%)을 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 494 $(M + H)^+$.

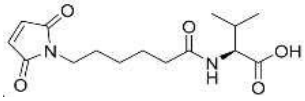
[0832] **(6-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}옥산-2-일)메틸 (2S)-2-아미노-5-(카바모일아미노)펜타노에이트(16)**



[0833]

[0834] 무수 DCM(3 mL) 중 화합물 **15**(80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 무수 DCM(2 mL) 중 부데소니드(**1a**, 70 mg, 0.16 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(42 mg, 0.24 mmol)의 용액을 주사기로 아르곤 벌룬(balloon)의 보호하에서 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 아르곤 벌룬 하에 12시간 동안 교반하였다. 대부분의 화합물 **15**가 LCMS에 따라 소비되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 당해 반응 혼합물에 디에틸아민(1 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 탈-Fmoc 반응이 완료될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하고 및 잔사를 제조-HPLC로 정제(방법 B)하여 표제 화합물 16(17 mg, 수율 31%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 702 $(M + H)^+$.

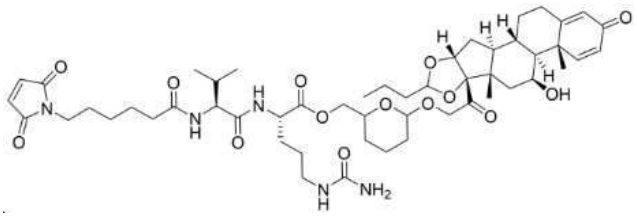
[0835] **(S)-2-(6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄산(5i)**



[0836]

[0837] 무수 DMF(2 mL) 중 L-발린(0.12 g, 1.0 mmol)의 용액에 화합물 **5a**(0.31 g, 1.0 mmol) 및 트리에틸아민(0.51 g, 5.0 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 화합물 **5a**가 완전히 소비될 때까지 교반하며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 A)하여 표제 화합물 **5i**(0.14 g, 수율 46%)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 311 $(M + H)^+$.

[0838] **6-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}옥산-2-일)메틸 (2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜타노에이트(2q)**

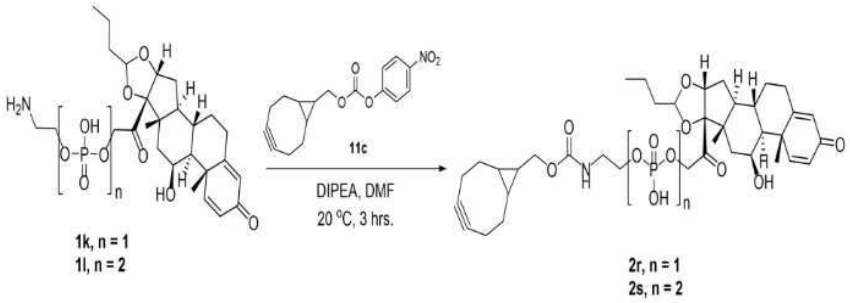


[0839]

[0840] DMF(1 mL) 중 화합물 **5i**(5.8 mg, 19 μmol)의 용액에 HATU(10 mg, 26 μmol) 및 DIPEA(6.6 mg, 51 μmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이후에, 당해 용액에 화합물 **16**(12 mg, 17 μmol)을 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 4시간 동안 화합물 **5i**가 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 제조-HPLC로 2회 직접 정제(방법 A)하여 표제 화합물 **2q**(2 mg, 수율 12%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 995.3 $(M + H)^+$. 분석 HPLC: 83.5%, 체류 시간: 10.36 min(방법 B).

[0841] **[반응식 7]**

링커-포스페이트-부데소니드 2r 및 2s의 합성

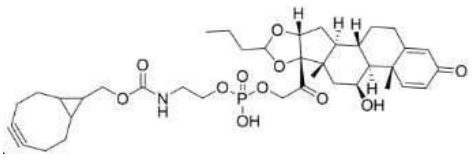


[0842]

[0843] 포스페이트-부데소니드를 BCN-PNP(11c)와 커플링시켜 BCN-포스페이트-부데소니드(화합물 **2r** 및 **2s**)를 수득하였다(반응식 7).

[0844] **실시예 2r**

[0845] **{2-[({비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시}카보닐)아미노]에톡시}({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시})포스핀산 (2r)**



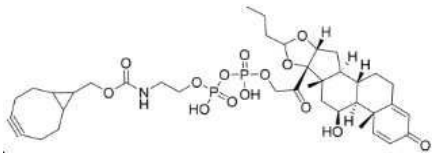
[0846]

[0847] 일반적인 과정 D에 따라서, 화합물 **2r**(40 mg, 61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 730 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.49 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.29-6.26 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.88-4.64 (m, 3H), 4.45 (dd, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 11.9, 5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 2.67 (td, J = 13.4, 5.3 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.30-1.34 (m, 23H), 1.21-0.92 (m, 10H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, 체류 시간: 5.26 min (방법 B).

[0848] **실시예 2s**

[0849] **{2-[({비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시}카보닐)아미노]에톡시}({[하이드록시({2-**

[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시})포스포릴]옥시})포스핀산 (2s)

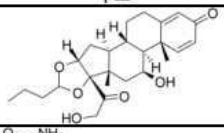
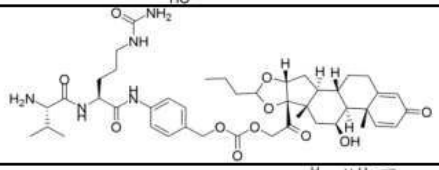
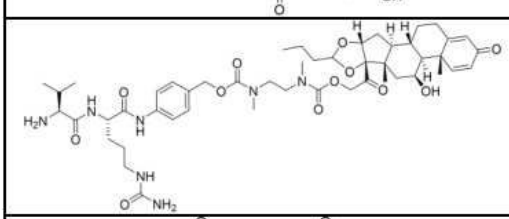
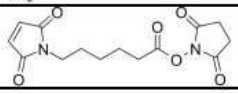
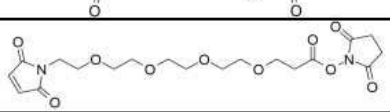
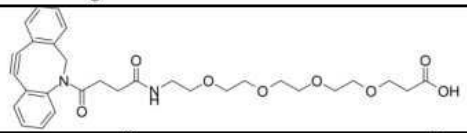
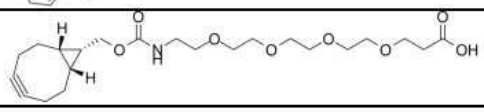
[0850] 

[0851] ESI m/z: 810 $(M + H)^+$. ^1H NMR (500 MHz, $MeOD_{d4}$) δ 7.51 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.22-5.16 (m, 1H), 4.98-4.66 (m, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.12 (dt, J = 45.0, 13.0 Hz, 4H), 3.39 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.67 (dd, J = 13.3, 8.0 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.30-1.32 (m, 23H), 1.22-0.92 (m, 10H) ppm. Anal. HPLC: > 99.9%, 체류 시간: 4.03 min (방법 B).

[0852] **중간체에 대한 실험 과정**

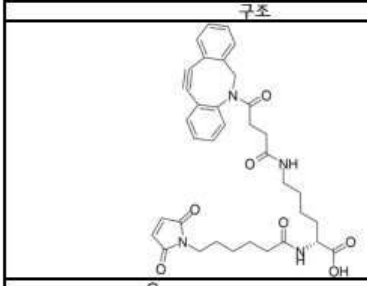
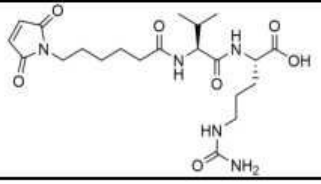
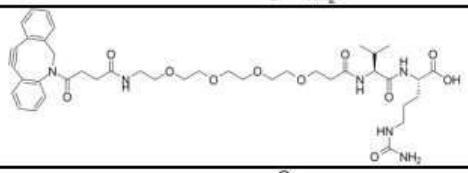
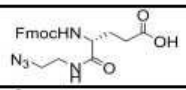
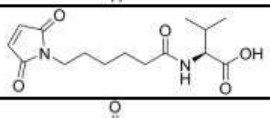
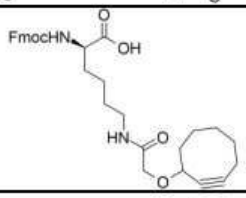
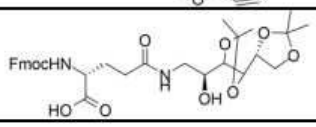
[0853] **[표 4]**

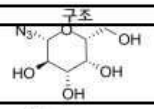
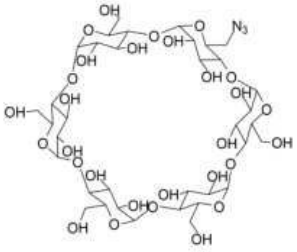
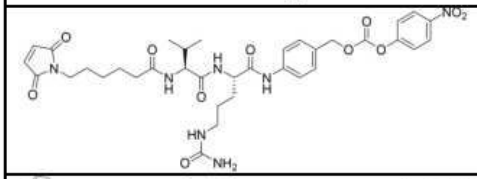
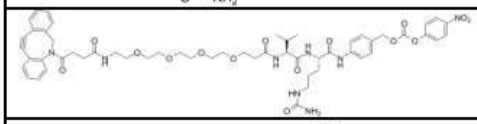
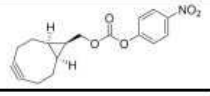
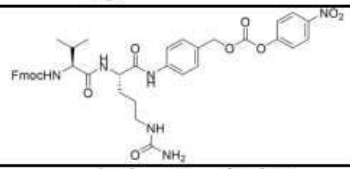
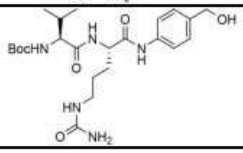
주요 중간체 및 출발 물질

구조	중간체 번호	참고 또는 합성
	**1a** (부데소니드)	상업적으로 이용가능 (51333-22-3)
	**4a** (vcPAB-부데소니드)	반응식 2 참고
	**4c** (vcPAB-**1d**)	반응식 5 참고
	**5a** (mc-NHS)	상업적으로 이용가능 (55750-63-5)
	**5b** (MAL-PEG4-NHS)	상업적으로 이용가능 (1325208-25-0)
	**5c** (DIBAC-suc-PEG4-산)	상업적으로 이용가능 (1537170-85-6)
	**5d** (BCN-PEG4-산)	상업적으로 이용가능 (1421932-54-8)

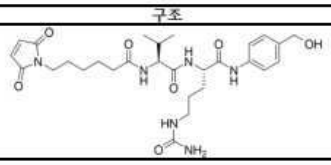
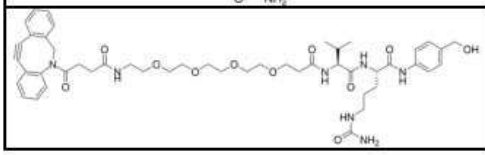
[0854]

[0855]

구조	중간체 번호	참고 또는 합성
	**5e**	반응식 8
	**5f** (mc-Val-Cit-OH)	WO2014/191578 A1
	**5g** (DIBAC-suc-PEG4-Val-Cit-OH)	반응식 9
	**5h**	반응식 10
	**5i**	반응식 6 참고
	**6a**	반응식 11
	**6b**	*J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3685-3691

구조	중간체 번호	참고 또는 합성
	**8a**	상업적으로 이용가능 (35899-89-9)
	**8b**	*Synth. Commun.*, **2002**, 32(21), 3367-3372 *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134(46), 19108-19117 *J. Med. Chem.*, **1997**, 40(17), 2755-2761 *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115(12), 5035-5040
	**11a** (MC-VC-PAB-PNP)	상업적으로 이용가능 (159857-81-5) WO2014/191578 A1
	**11b** (DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB-PNP)	반응식 12
	**11c** (BCN-PNP)	WO2013/181697 A1 *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49 (49), 9422-9425
	**11d** (Fmoc-vc-PAB-PNP)	상업적으로 이용가능 863971-53-3
	**12a** (Boc-vc-PAB)	상업적으로 이용가능 (870487-09-5) WO2008/34124 A2

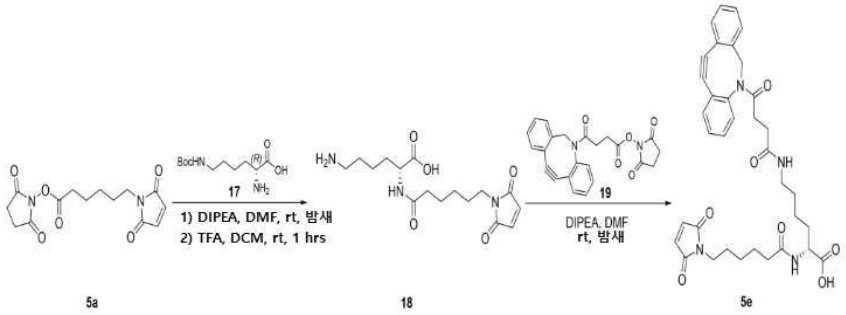
[0856]

구조	중간체 번호	참고 또는 합성
	**12b** (MC-VC-PAB)	상업적으로 이용가능 159857-80-4
	**12c** (DIBAC-suc-PEG4-vc-PAB)	반응식 12

[0857]

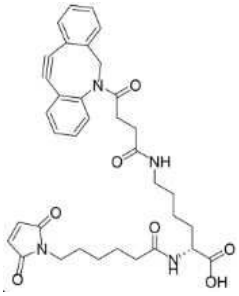
[0858] [반응식 8]

5e의 합성



[0859]

[0860] (2R)-6-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4,6,8,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]헥산산(5e)



[0861]

[0862] DMF(10 mL) 중 H-D-Lys(Boc)-OH(17, 0.25 g, 1.0 mmol)의 혼합물에 6-말레이미도카프로산-NHS(5a, 0.31 g, 1.0 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(DIPEA, 0.26 g, 2.0 mmol)을 실온에서 가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반한 후, 화합물 5a를 완전히 소비시켰다. 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수 중 0 내지 100% 아세토니트릴(0.05% TFA))로 직접 분리하여 중간체 **Boc-18**(ESI m/z: 440 $(M + H)^+$)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 DCM(5 mL) 속에 용해하였다. 용액에 TFA(0.5 mL)를 0℃에서 적가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 LCMS로 모니터링하고 중간체 **Boc-18**을 완전히 소비시켰다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 조 18(ESI m/z: 340 $(M/2 + H)^+$)을 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. DMF(5 mL) 중 조 화합물 **18**(0.21 g, 0.62 mmol)의 혼합물에 활성화된 에스테르 19(0.20 g, 0.50 mmol) 및 DIPEA(50 mg, 0.39 mmol)를 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 화합물 19를 완전히 소비시켰으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수중 0 내지 100% 아세토니트릴)로 정제하여 표제 화합물 **5e**(0.10 g, 5a로부터 3개 단계로 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 627 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR ($DMSO_{d6}$, 400 MHz): δ 7.89 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 3H), 7.48-7.47 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 3H), 6.99 (s, 2H), 5.03 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.09-4.04 (m, 1H), 3.60 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.08-1.51 (m, 5H), 1.46-1.15 (m, 12H) ppm.

[0863] [반응식 9]

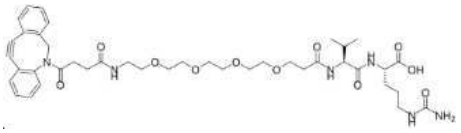
5g의 합성



[0864]

[0865] (2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-

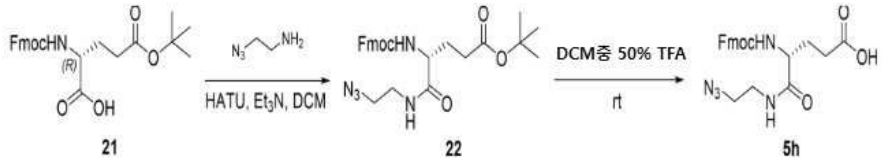
4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄산 (5g)

[0866] 

[0867] DMF(10 mL) 중 화합물 **5c**(0.30 g, 0.54 mmol)의 용액에 HATU(0.31 g, 0.81 mmol) 및 DIPEA(0.14 g, 1.1 mmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 Val-Cit-OH(20 (CAS# 159858-33-0), 0.21 g, 0.76 mmol)를 실온에서 가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 대부분의 물질이 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 역섬광 크로마토그래피(수중 0 내지 100% 아세토니트릴(10 mmol/L의 중탄산암모늄 포함))로 직접 정제하여 표제 중간체 5g(0.25 g, 수율 57%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 809.5 $(M + H)^+$.

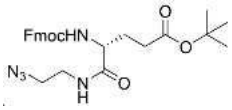
[0868] **[반응식 10]**

중간체 5h의 합성



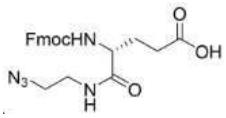
[0869]

[0870] **3급-부틸 (4R)-4-[(2-아지도에틸)카바모일]-4-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}부타노에이트 (22)**

[0871] 

[0872] DCM(50 mL) 중 Fmoc-D-Glu(OTBU)-OH (21, (104091-08-9), 0.30 g, 0.71 mmol) 및 2-아지도에탄아민(87156-40-9, 73 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 HATU(0.41 g, 1.1 mmol) 및 트리에틸아민(0.3 mL)을 실온에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이후에, 대부분의 화합물 **21**을 TLC 및 LCMS에 따라 소비시켰다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 실온에서 퀀칭시킨 후, 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-TLC(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트(v/v = 1)로 용출시킴)로 정제하여 표제 화합물 22(0.30 g, 수율 76%)을 황색 점성 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 494 $(M + H)^+$. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$): δ 8.09 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 4H), 7.33-7.44 (m, 4H), 6.28 (s, 2H), 3.35 (m, 6H), 3.26 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H) ppm.

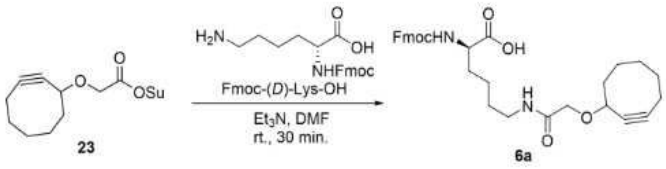
[0873] **(4R)-4-[(2-아지도에틸)카바모일]-4-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}부탄산 (5h)**

[0874] 

[0875] 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 화합물 **22**가 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이를 TLC 및 LCMS로 모니터링하였다. 휘발물을 진공 하에 제거하여 조 화합물 5h(17 mg, 수율 96%)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제없이 사용하였다. ESI m/z: 438 $(M + H)^+$.

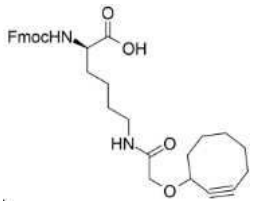
[0876] [반응식 11]

중간체 6a의 합성



[0877]

[0878] (2R)-6-[2-(사이클로옥트-2-인-1-일옥시)아세트아미도]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}헥산산(6a)

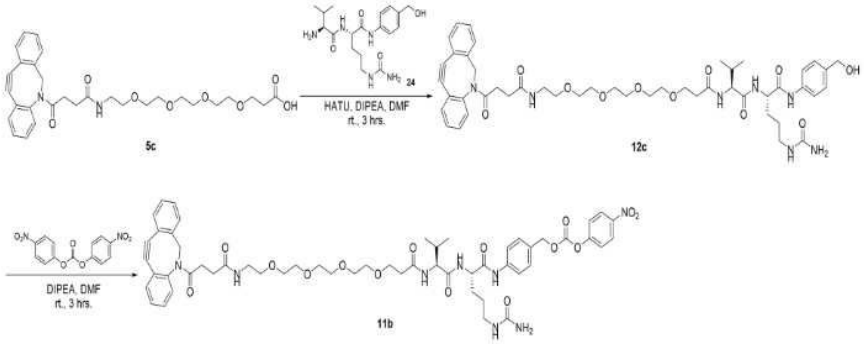


[0879]

[0880] DMF(2 mL) 중 시판 화합물 **23**(65 mg, 0.23 mmol, CAS: 1425803-45-7)의 혼합물에 Fmoc-D-Lys-OH(85 mg, 0.23 mmol) 및 트리에틸아민(52 mg, 0.51 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수 중 0 내지 100% 아세토니트릴(0.05% TFA))로 정제하여 중간체 **6a**(85 mg, 수율 70%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 533 $(M + H)^+$. ^1H NMR ($MeOD_{d4}$, 500 MHz): δ 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H), 4.09-3.99 (m, 1H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.79-3.67 (m, 1H), 3.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.66-1.41 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 3H) ppm.

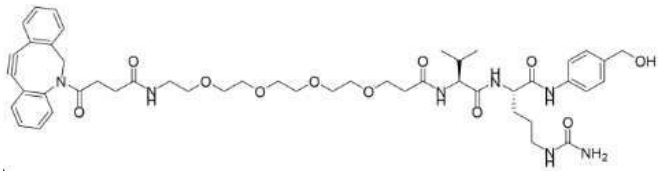
[0881] [반응식 12]

중간체 11b 및 12c의 합성



[0882]

[0883] **1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-{[4-(하이드록시메틸)페닐]카바모일}부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(12c)**

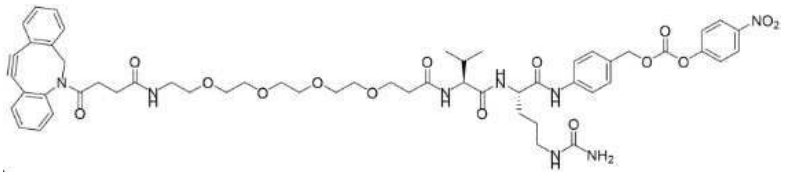


[0884]

[0885] 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 용액에 vc-PAB(**24** (159857-79-1), 0.21 g, 0.54 mmol)를 실온에서 가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 대부분의 물질이 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 역 섬광 크로마토그래피(수중 0 내지 100% 아세토니트릴(10 mmol/L의 중탄산암모늄))으로 정제하여 표제 중간체 **12c**(0.30 g, 수율 60%)를 백색 고체로서 수

득하였다. ESI m/z: 617 $(M + H)^+$.

[0886] **{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 4-니트로페닐 카보네이트 (11b)**



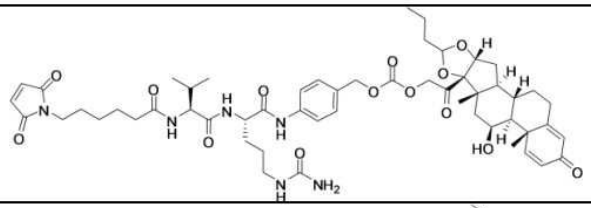
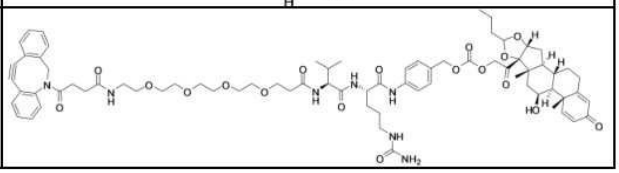
[0887]

[0888] DMF(10 mL) 중 화합물 **12c**(0.15 g, 0.16 mmol)의 용액에 비스(4-니트로페닐) 카보네이트(0.15 g, 0.49 mmol) 및 DIPEA(63 mg, 0.49 mmol)를 0℃에서 가하였다. 이후에, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 12c가 대부분 소비될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 역 섬광 크로마토그래피(수 중 0 내지 100% 아세토니트릴(10 mmol/L 중탄산암모늄 포함))로 정제하여 표제 중간체 11b(50 mg, 수율 28%)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1079 $(M + H)^+$.

[0889] 하기 표 5는 본원에 기술된 방법을 사용하여 제조된 링커 페이로드를 나타낸다.

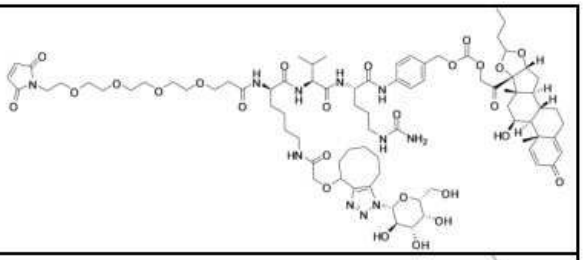
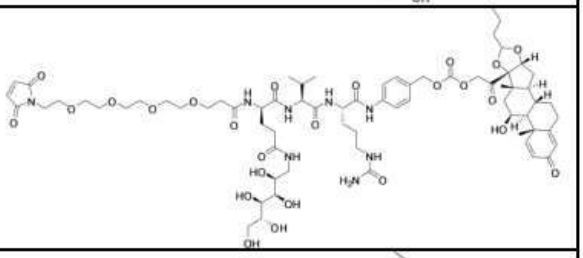
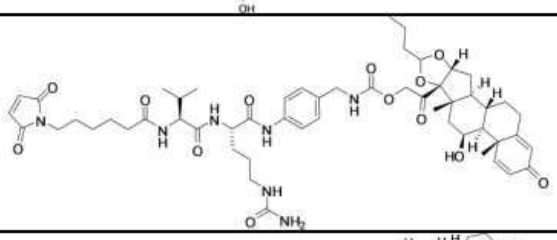
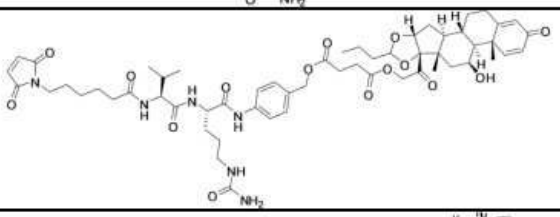
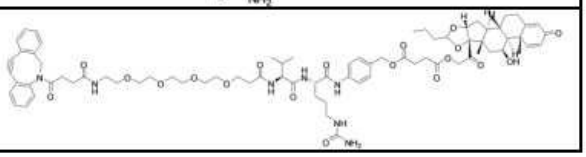
[0890] **[표 5]**

링커-페이로드의 예

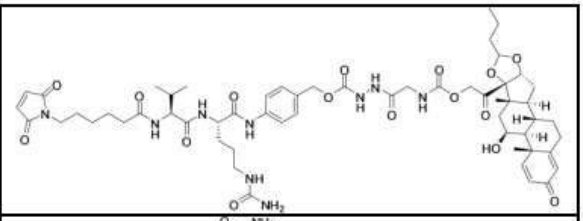
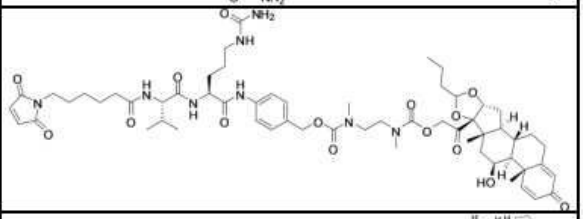
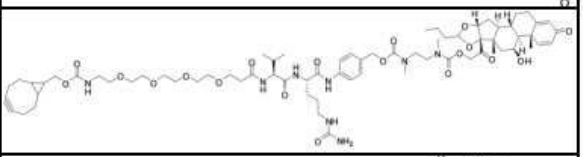
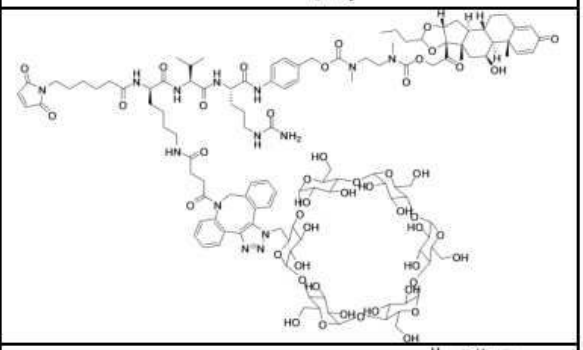
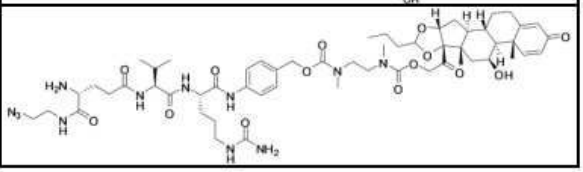
LP	페이로드	링커 명칭	구조
2a	1a	MC-VC-PAB	
2b	1a	DIBAC-suc-vc-PAB	

[0891]

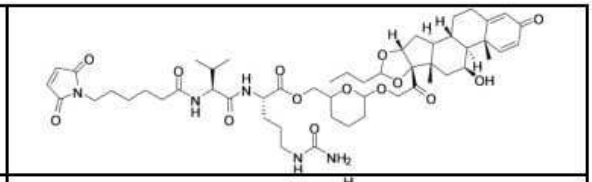
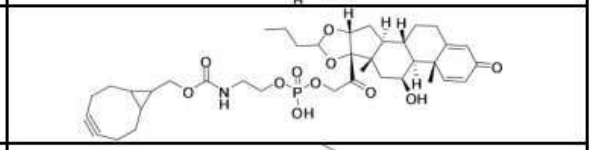
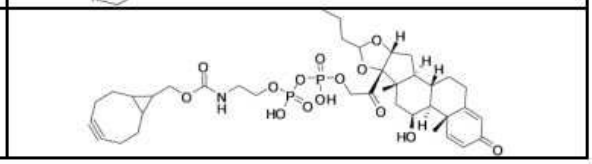
[0892]

2c	1a	mc-PEG4-(당-COT)dLys-vc-PAB	
2d	1a	mc-PEG4-(당 2)dGlu-vc-PAB	
2e	1a	MC-VC-PABA	
2f	1c	MC-VC-PAB	
2g	1c	DIBAC-suc-vc-PAB	

[0893]

2j	1e	MC-VC-PAB	
2k	1d	MC-VC-PAB	
2l	1d	BCN-PEG4-vc-PAB	
2m	1d	mc-N5(CD-DIBAC-suc)Lys-vc-PAB	
2n	1d	아지도에틸-GLu-vc-PAB	

[0894]

2q	1g	MC-VC	
2r	1k	BCN	
2s	1l	BCN	

[0895] [표 6]

링커-페이로드에 대한 특성화 데이타

LP	cLogP	MF	MW	HPLC purity (%)	HPLC RT (min)	MS (m/z) 100%	최고 m/z 피크
2a	4.18	$C_{54}H_{72}N_6O_{14}$	1029.2	92	7.6 (A)	1029 (M+H)	1029 (M+H)
2b	5.42	$C_{74}H_{95}N_7O_{18}$	1370.6	97	8.1 (B)	685.8 (M/2+H)	685.8 (M/2+H)
2c	1.03	$C_{81}H_{117}N_{11}O_{26}$	1660.9	97	7.0 (A)	830.8 (M/2+H)	830.8 (M/2+H)
2d	-1.87	$C_{70}H_{102}N_8O_{25}$	1455.6	100	6.48 (A)	728 (M/2+H)	1456 (M+H) (10%)
2e	3.45	$C_{54}H_{73}N_7O_{13}$	1028.2	100	7.54 (A)	1028.3 (M+H)	1028.3 (M+H)
2f	3.54	$C_{57}H_{76}N_6O_{15}$	1085.2	98	1.71 (LCMS)	1085.3 (M+H)	1085.3 (M+H)

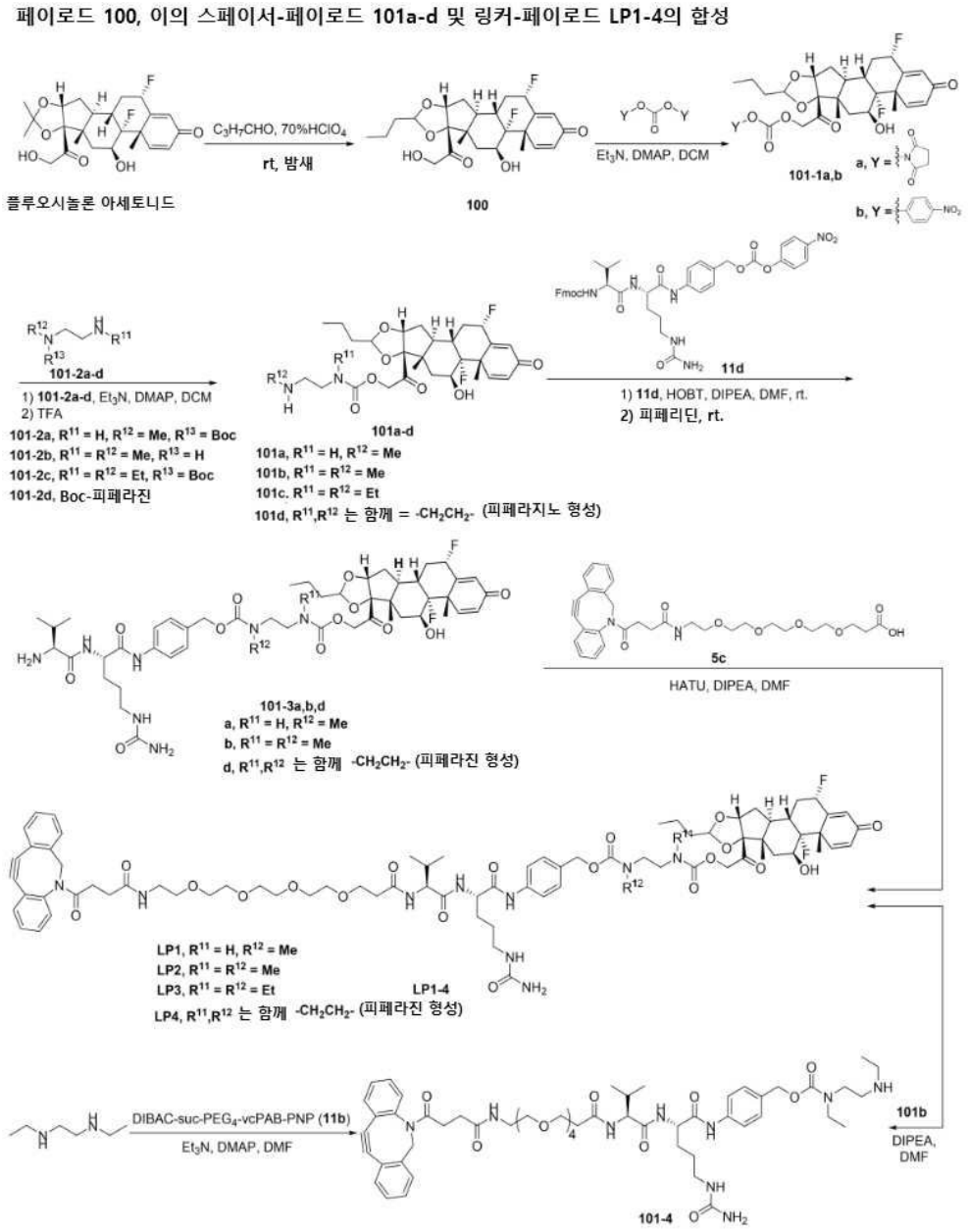
[0896]

LP	cLogP	MF	MW	HPLC purity (%)	HPLC RT (min)	MS (m/z) 100%	최고 m/z 피크
2g	4.77	$C_{77}H_{99}N_7O_{19}$	1426.7	> 99	7.86 (B)	714.0 (M/2+H)	1427 (M+H) (15%)
2j	2.16	$C_{57}H_{77}N_9O_{16}$	1144.3	98	1.57 (LCMS)	1144.3 (M+H)	1144.3 (M+H)
2k	3.54	$C_{59}H_{82}N_8O_{15}$	1143.3	98	1.70 (LCMS)	1143.4 (M+H)	1143.4 (M+H)
2l	4.66	$C_{71}H_{104}N_8O_{19}$	1373.6	100	9.40 (A)	687.5 (M/2+H)	1396.8 (M+Na) (50%)
2m	-4.89	$C_{120}H_{166}N_{14}O_{47}$	2556.7	100	6.49 (A)	1278.8 (M/2+H)	1278.8 (M/2+H)
2n	1.68	$C_{56}H_{82}N_{12}O_{14}$	1147.3	100	7.72 (B)	1147.5 (M+H)	1147.5 (M+H)
2q	3.52	$C_{52}H_{75}N_5O_{14}$	994.2	79	10.36 (B)	995.3 (M+H)	995.3 (M+H)
2r	4.88	$C_{38}H_{52}NO_{11}P$	729.8	100	5.26 (B)	686.2 (weak mass)	1459.1 (2M+H)
2s	0.55	$C_{38}H_{53}NO_{14}P_2$	809.8	100	4.03 (B)	766.1 (M-44)	810.1 (M+H) (70%)

[0897]

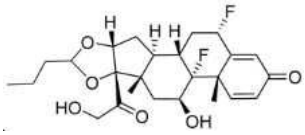
[0898] *링커-페이로드 LP1-4의 합성*

[0899] [반응식 101]



[0900]

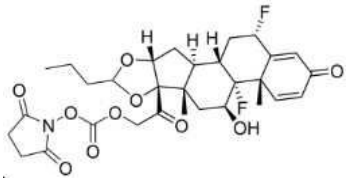
[0901] (1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-8-(2-하이드록시아세틸)-9,13-디메틸-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.02,9.04,8.013,18]이코사-14,17-디엔-16-온(100)



[0902]

[0903] 헵탄(900 mL) 중 플루오시놀론 아세토니드(10 g, 22 mmol) 및 실리카 겔(100 g)의 혼합물에 부티르알데하이드(3.0 mL, 33 mmol)를 10℃ 이하에서 가하고 현탁액을 10 내지 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 당해 혼합물에 과염소산(70%, 7.6 mL, 91 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 대부분의 플루오시놀론 아세토니드를 TLC 및 LCMS에 따라 소비시켰다. 반응 혼합물을 석유 에테르로 희석시키고 포화된 수성 탄산나트륨으로 퀀칭시켰다. 현탁액을 여과하고 고체를 DCM/메탄올(v/v = 1:1)로 세척하였다. 합한 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 1.5% 메탄올)로 정제하여 화합물 100(8.0 g, 수율: 78%)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 467.1 $(M + H)^+$.

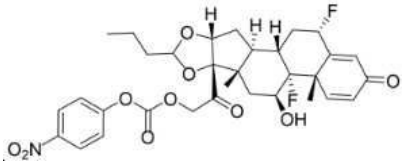
[0904] **1-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)옥시]피롤리딘-2,5-디온 (101-1a)**



[0905]

[0906] DCM(20 mL) 중 화합물 **100**(0.47 g, 1.0 mmol)의 용액에 비스(2,5-디옥소피롤리딘-1-일) 카보네이트(0.28 g, 1.1 mmol), 트리에틸아민(0.40 g, 4.0 mmol) 및 DMAP(3.0 mg, cat.)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 화합물 **100**이 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고 물로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시켰다. 여과한 후, 용액을 진공 하에 농축시키고 잔사(조 101-1a)를 다음 단계를 위해 정제없이 직접 사용하였다. ESI m/z: 608.2 $(M + H)^+$.

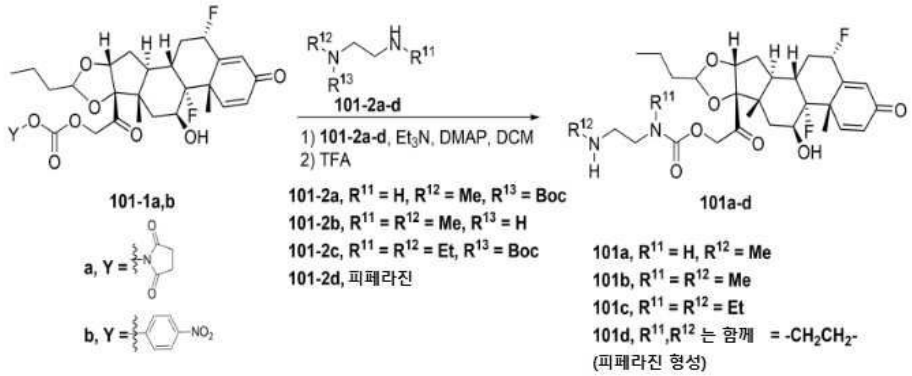
[0907] **(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-8-{2-[(4-니트로페녹시카보닐)옥시]아세틸}-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.02,9.04,8.013,18]이코사-14,17-디엔-16-온(101-1b)**



[0908]

[0909] THF(20 mL) 중 화합물 **100**(0.80 g, 1.7 mmol), 비스(4-니트로페닐) 카보네이트(1.6 g, 5.2 mmol) 및 DIPEA(1.1 g, 8.6 mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **101-1b**(0.75 g, 69 % 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 632 $(M + H)^+$.

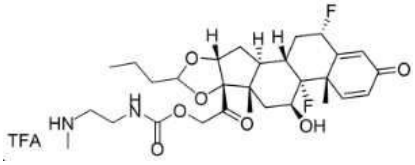
[0910] 화합물 101에 대한 일반적인 과정



[0911]

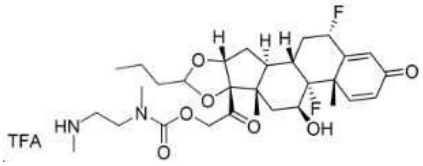
[0912] DCM(20 mL) 중 화합물 101-1a 또는 101-1b(조, 1.0 mmol로서 계산됨)의 용액에 디아민 **101-2(a, b, c, 또는 d)**(1.1 mmol) 및 DMAP(0.1 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 후 여기에 TFA(1 mL)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다(R^{13} = Boc인 경우, 반응물을 Boc가 완전히 제거될 때까지 교반하였으며, 이는 LCMS로 모니터링하였다). 수득되는 혼합물 진공하에 농축시키고 잔사를 역상 섬광 크로마토그래피(수성 TFA(0.5%) 중 50 내지 80% 아세토니트릴)로 정제하여 **화합물 101(a, b, c, 또는 d)**을 무색 오일로서 수득하였다.

[0913] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트 (101a)**

[0914] 

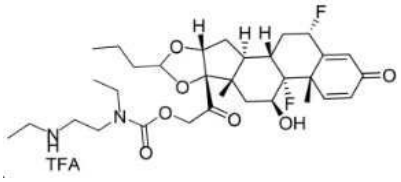
[0915] 일반적인 과정에 따라서 및 **화합물 101-1a**와 Boc-디아민 **101-2a**를 사용하여, 화합물 **101a**(0.38 g, 2개 단계로 57%, TFA 염)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 567 $(M + H)^+$.

[0916] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트(101b)**

[0917] 

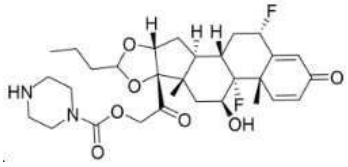
[0918] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 **101-1a**와 디아민 **101-2b**를 사용하여, 화합물 **101b**(0.45 g, 2개의 단계로 266% 수율, TFA 염)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 581 $(M + H)^+$.

[0919] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-에틸-N-[2-(에틸아미노)에틸]카바메이트(101c)**

[0920] 

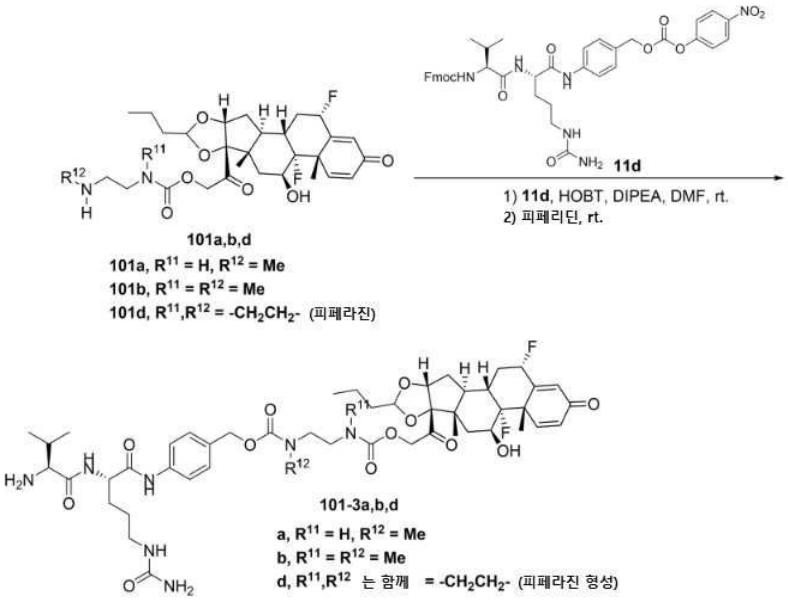
[0921] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 **101-1b**와 디아민 **101-2c**를 사용하여, 화합물 **101c**(24 mg, 2개의 단계로 18% 수율, TFA 염)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 609 (M + H)+. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.38 (s, 2H), 7.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 10.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.70-5.54 (m, 2H), 5.10-4.91 (m, 1H), 4.85-4.65 (m, 3H), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 2H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.20-2.90 (m, 4H), 2.67-2.53 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 4H), 1.49 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 6H) ppm.

[0922] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 피페라진-1-카복실레이트 (101d)**

[0923] 

[0924] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 **101-1b**와 피페라진(**101-2d**)을 TFA를 사용한 처리 없이 사용하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0 내지 10% 메탄올)하여, 화합물 **101d**(0.21 g, 2개의 단계로 49% 수율, 유리 염기)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 579 $(M + H)^+$.

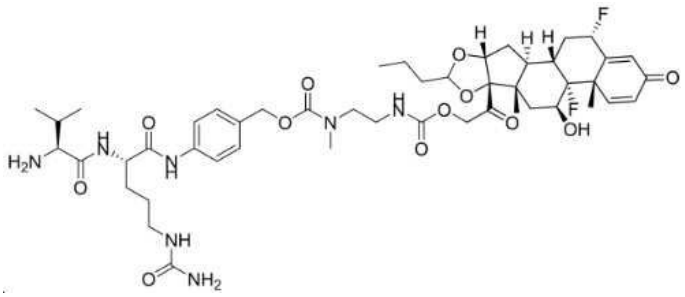
[0925] 화합물 101-3에 대한 일반적인 과정



[0926]

[0927] DMF(3 mL) 중 화합물 **101a, b 또는 d**(0.20 mmol)의 용액에 Fmoc-VC-PAB-PNP 11d(0.17 g, 0.22 mmol), HOBT(41 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA(77 mg, 0.60 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이어서, 당해 혼합물에 피페리딘(0.3 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 수득되는 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수성 NH_4HCO_3 중 50 내지 80% 아세토니트릴(10 mM))로 정제하여 화합물 **101-3a, b 또는 d**를 백색 고체로서 수득하였다.

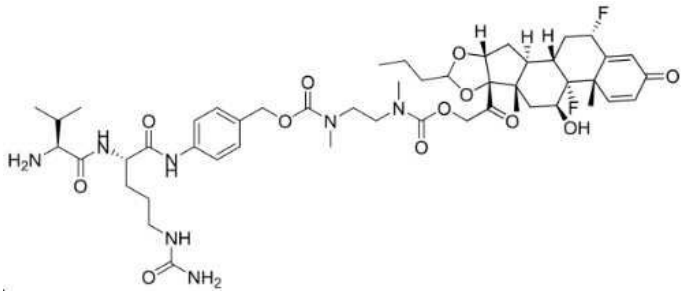
[0928] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)카바메이트 (101-3a)**



[0929]

[0930] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 **101a**를 사용하여, 화합물 **101-3a**(0.11 g, 57% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 972 $(M + H)^+$.

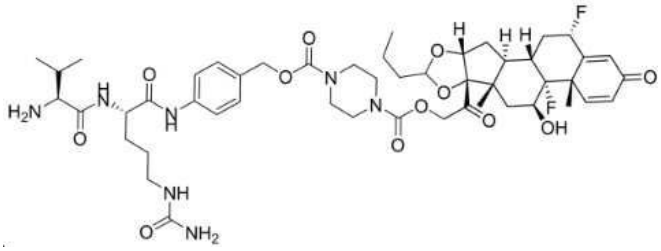
[0931] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-메틸-N-[2-(메틸아미노)에틸]카바메이트(101-3b)**



[0932]

[0933] 일반적인 과정에 따라서 화합물 **101b**를 사용하여, 화합물 **101-3b**(0.13 g, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 986 $(M + H)^+$.

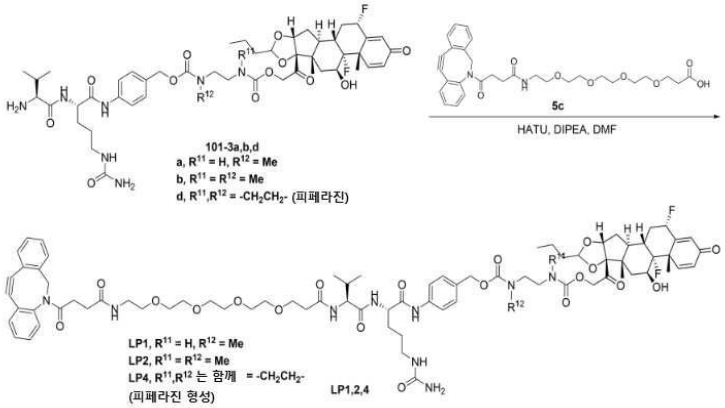
[0934] **1-{4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 4-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸} 피페라진-1,4-디카복실레이트 (101-3d)**



[0935]

[0936] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 **101d**(58 mg, 0.10 mmol)를 사용하여, 화합물 **101-3d**(52 mg, 53% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 984 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H),7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 1.5 Hz, 10.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20-4.92 (m, 3H), 4.80-4.62 (m, 3H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 8H), 3.05-2.90 (m, 3H), 2.70-2.54 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 5H), 0.95 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 0.90-0.80 (m, 9H), 0.77 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm.

[0937] 화합물 LP1, LP2 및 LP4에 대한 일반적인 공정

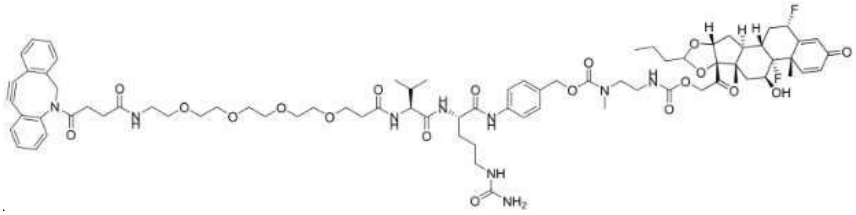


[0938]

[0939] DMF(1 mL) 중 화합물 **5c**(34 mg, 60 μmol)의 용액에 HATU 27 mg, 71 μmol) 및 DIPEA(20 mg, 0.15 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후 화합물 **101-3a, b**, 또는 **d**(50 μmol)를 혼합물에 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP1, 2** 또는 **4**를 백색 고체로서 수득하였다.

[0940] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디**

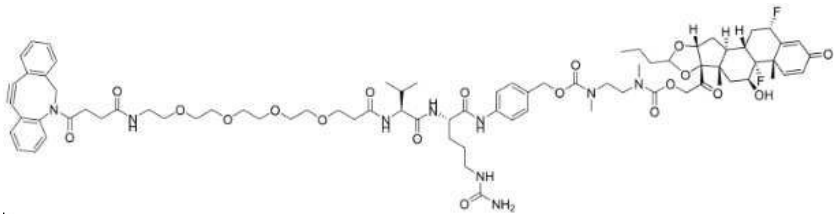
옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)카바메이트 (LP1)



[0941]

[0942] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 101-3a를 사용하여, 링커-페이로드 LP1(20 mg, 26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 754 (M/2 + H)$^+$.

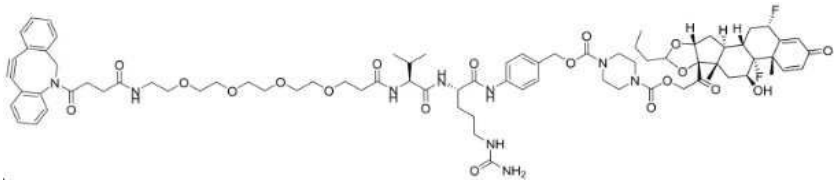
[0943] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](메틸)아미노}에틸)-N-메틸카바메이트 (LP2)



[0944]

[0945] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 101-3b를 사용하여, 링커-페이로드 LP2(20 mg, 26% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 761 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 9.98 (s, 1H), 8.12 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.25 (m, 4H), 6.33-6.27 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.98 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 5.70-5.55 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.08-4.91 (m, 4H), 4.79-4.66 (m, 2H), 4.41-4.35 m, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.64-3.56 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 15H), 3.30-3.27 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 8H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.07-1.94 (m, 4H), 1.81-1.67 (m, 3H), 1.63-1.53 (m, 5H), 1.48 (s, 3H), 1.45-1.31 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 13H) ppm.

[0946] 1-{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 4-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸} 피페라진-1,4-디카복실레이트 (LP4)

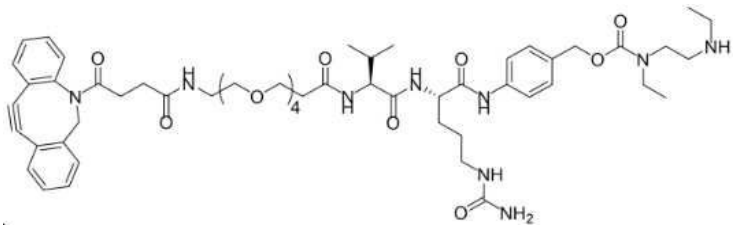


[0947]

[0948] 일반적인 과정에 따라서 및 화합물 101-3d를 사용하여, 링커-페이로드 LP4(35 mg, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 760 (M/2 + H)$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO$_{d6}$) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

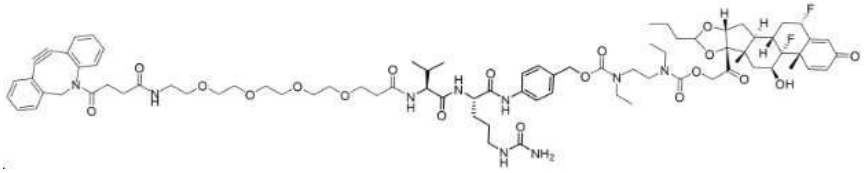
7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 6H), 6.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20-4.92 (m, 4H), 4.80-4.62 (m, 3H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 3H), 3.50-3.35 (m, 17H), 3.30-3.25 (m, 3H), 3.15-2.90 (m, 4H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.41-2.34 (m,1H), 2.32-2.20 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.80-1.68 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 5H), 1.46 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.22-1.20 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 13H) ppm.

[0949] **{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-에틸-N-[2-(에틸아미노)에틸]카바메이트 (101-4)**

[0950] 

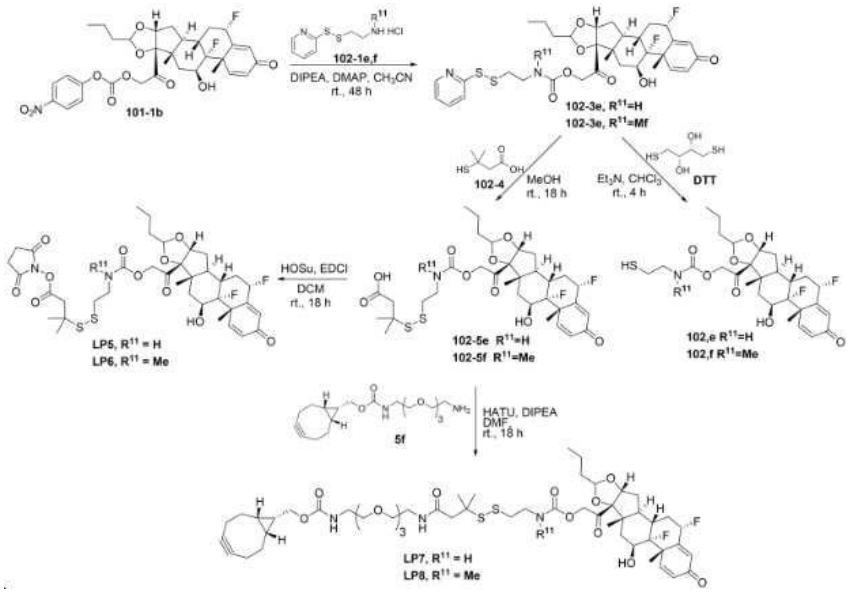
[0951] DMF(5 mL) 중 DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-PNP 11b(0.11 g, 0.10 mmol)의 용액에 N,N'-디에틸에틸렌디아민(58 mg, 0.50 mmol) 및 DMAP(1 mg, 0.01 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 101-4를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 1056.6 $(M + H)^+$, 529 $(M/2 + H)^+$.

[0952] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐](에틸)아미노}에틸)-N-에틸카바메이트 (LP3)**

[0953] 

[0954] DMF(5 mL) 중 화합물 **101-4**(16 mg, 15 μmol), **101-1b**(11 mg, 17 μmol) 및 **DIPEA**(4.0 mg, 31 μmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 링커-페이로드 **LP3**(3 mg, 13% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 775 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.0 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.40-7.27 (m, 7H), 6.30 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.02-5.88 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.20-4.92 (m, 4H), 4.80-4.62 (m, 3H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.26-4.20 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 4H), 3.50-3.35 (m, 18H), 3.12-2.90 (m, 7H), 2.64-2.54 (m, 3H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 3H), 2.10-1.92 (m, 5H), 1.88-1.68 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 6H), 1.50-1.40 (m, 6H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.02-0.90 (m, 4H), 0.90-0.78 (m, 6H) ppm.

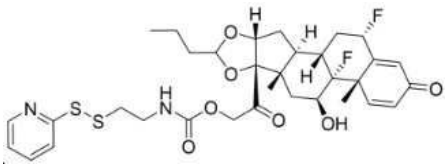
[0955] ***시스테아민 전구약물의 합성: 링커-페이로드 LP5, 6, 7 및 LP8***

[0956] 

[0957] **2-(피리딘-2-일디설파닐)에탄아민 하이드로클로라이드(102-1e)**는 CAS 83578-21-6로 상업적으로 이용가능하였다. **3급-부틸(2-머캅토에틸)(메틸)카바메이트 (102-1f)**를 Eur. J. Med. Chem., **2015**, 95, 483-491에 따라 합성하였다.

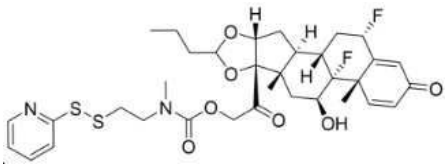
[0958] **엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메틸 N-(2-{2-[2-(2-아미노에톡시)에톡시]에톡시}에틸)카바메이트(5f)**를 WO2016168769에 따라 합성하였다.

[0959] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-[2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸]카바메이트 (102-3e)**

[0960] 

[0961] 아세토니트릴(10 mL) 중 화합물 **101-1b**(0.54 g, 0.86 mmol)의 용액에 DIPEA(0.22 g, 1.7 mmol), **102-1e**(0.19 g, 0.86 mmol) 및 DMAP(10 mg, 86 μmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 **101-1b**가 LCMS에 따라 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 이후에, 혼합물을 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔류 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 20 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 102-3e(0.47 g, 80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 679.2 $(M + H)^+$.

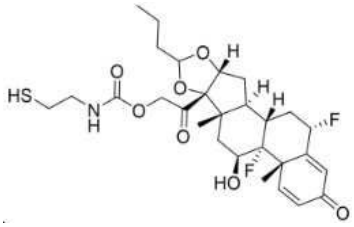
[0962] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-메틸-N-[2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸]카바메이트 (102-3f)**

[0963] 

[0964] 102-1f를 102-1e 대신 치환하는 것을 제외하고는 102-3e와 유사한 과정에 따라, 화합물 102-3f(0.45 g, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 693.2 $(M + H)^+$.

[0965] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디**

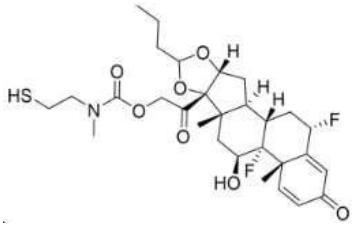
옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-(2-설파닐에틸)카바메이트 (102e)



[0966]

[0967] 클로로포름(30 mL) 중 화합물 **102-3e**(1.4 g, 2.1 mmol)의 용액에 트리에틸아민(0.82 mL, 5.9 mmol) 및 **1,4-디티오트레이톨(클레랜드 시약(Cleland's reagent), DTT)**(1.2 g, 7.8 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 50 내지 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **102e**(0.95 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 570.2 $(M + H)^+$.

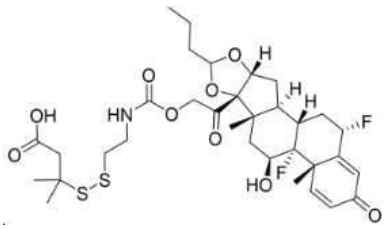
[0968] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 N-메틸-N-(2-설파닐에틸)카바메이트 (102f)**



[0969]

[0970] 102-3f를 102-3e 대신 치환하는 것을 제외하고는 102e와 유사한 과정에 따라, 화합물 102f(0.97 g, 83% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 584.3 $(M + H)^+$.

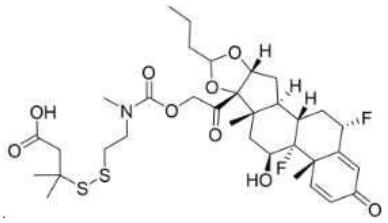
[0971] **3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부탄산 (102-5e)**



[0972]

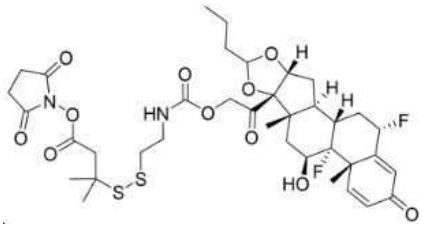
[0973] 메탄올(5 mL) 중 화합물 **102-3e**(0.68 g, 1.0 mmol)의 용액에 화합물 **102-4**(0.13 g, 1.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 화합물 **102-5e**(0.39 g, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 702.2 $(M + H)^+$.

[0974] **3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)(메틸)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부탄산(102-5f)**

[0975] 

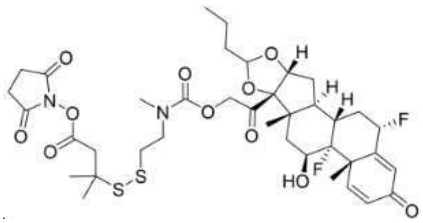
[0976] **102-3f**를 **102-3e** 대신에 치환하는 것을 제외하고는, **102-5e**와 유사한 과정에 따라서, 화합물 **102-5f**(0.29 g, 40% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 716.3 $(M + H)^+$.

[0977] **2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부타노에이트(LP5)**

[0978] 

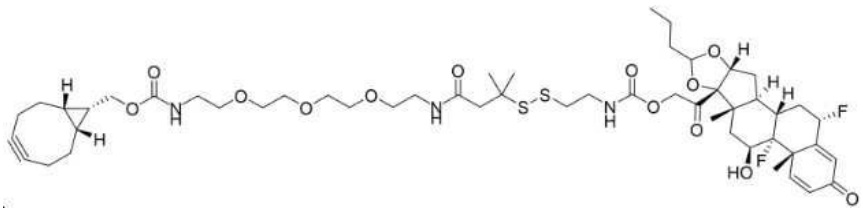
[0979] DCM(10 mL) 중 화합물 **102-5e**(0.20 g, 0.29 mmol)의 용액에 HOSu(73 mg, 0.64 mmol) 및 EDCI(0.12 g, 0.64 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고 유기 용액을 물 및 염수로 세척하며, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 **LP5**(85 mg, 37% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 799.3 $(M + H)^+$.

[0980] **2,5-디옥소피롤리딘-1-일 3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)(메틸)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부타노에이트 (LP6)**

[0981] 

[0982] **102-5f**를 **102-5e** 대신에 치환하는 것을 제외하고는, **LP5**와 유사한 공정에 따라서, 화합물 **LP6**(86 mg, 36% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 813.3 $(M + H)^+$.

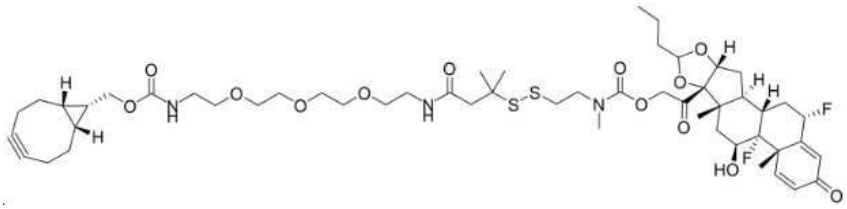
[0983] **엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메틸 N-{2-[2-(2-{2-[3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부탄아미도]에톡시}에톡시)에톡시]에틸}카바메이트 (LP7)**

[0984] 

[0985] DMF(10 mL) 중 화합물 **102-5e**(0.20 g, 0.29 mmol)의 용액에 HATU(0.11 g, 0.29 mmol) 및 DIPEA(75 mg, 0.58

mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후 화합물 **5f**(0.11 g, 0.29 mmol)를 여기에 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP7**(0.16 g, 55% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 526.7 $(M/2 + H)^+$.

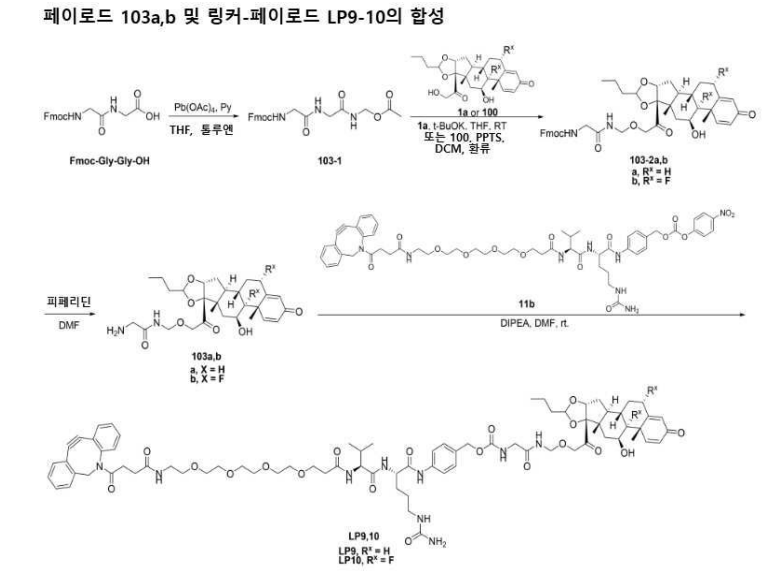
[0986] **엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메틸 N-{2-[2-(2-{2-[3-({2-[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}카보닐)(메틸)아미노]에틸}디설파닐)-3-메틸부탄아미도]에톡시}에톡시)에톡시]에틸}카바메이트 (LP8)**

[0987] 

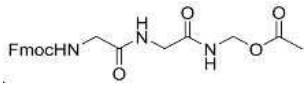
[0988] **102-5f**를 **102-5e** 대신에 치환하는 것을 제외하고는, **LP7**과 유사한 과정에 따라서, 화합물 **LP8**(0.13 g, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 533.8 $(M/2 + H)^+$.

[0989] **AMO 링커-페이로드 LP9-11의 합성**

[0990] **[반응식 103A]**

[0991] 

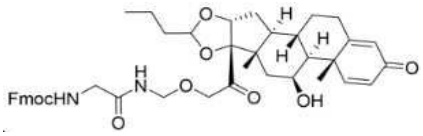
[0992] **(2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)아세트아미도)메틸 아세테이트 (103-1)**

[0993] 

[0994] THF(0.12 L) 및 톨루엔(40 mL) 중 Fmoc-Gly-Gly-OH(4.3 g, 12 mmol)의 혼합물에 피리딘(1.2 mL, 15 mmol) 및 납 테트라아세테이트(6.8 g, 15 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 5시간 동안 환류시키고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 불용성 물질을 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 에틸 아세테이트 속에 용해하고, 용액을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **103-1**(3.0 g, 67% 수율)을 무색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 391 $(M + Na)^+$.

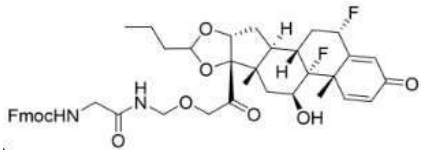
[0995] **9H-플루오렌-9-일메틸 N-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-**

5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바메이트 (103-2a)

[0996] 

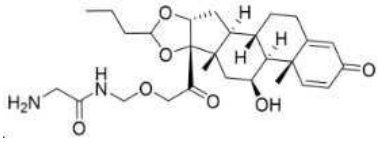
[0997] THF(4 mL) 중 화합물 **103-1**(0.37 g, 1.0 mmol) 및 부데소니드 **1a**(1.3 g, 3.0 mmol)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(0.22 g, 2.0 mmol)를 0℃에서 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하고, 이는 TLC로 모니터링하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 및 물로 0℃에서 충전시키고, 에틸 아세테이트 및 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 30 내지 35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **103-2a**(0.19 g, 40% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 739 $(M + H)^+$.

[0998] **9H-플루오렌-9-일메틸 N-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바메이트 (103-2b)**

[0999] 

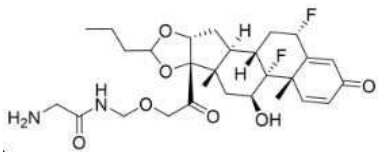
[1000] 밀봉된 튜브에 DCM(4 mL) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트(21 mg, 81 μmol) 중 화합물 **103-1**(0.30 g, 0.81 mmol) 및 **화합물 100**(0.38 g, 0.81 mmol)의 용액을 실온에서 가하였다. 반응 튜브를 밀봉하고 50℃에서 24시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 103-2b(0.23 g, 37% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 775 $(M + H)^+$.

[1001] **2-아미노-N-({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)아세트아미드 (103a)**

[1002] 

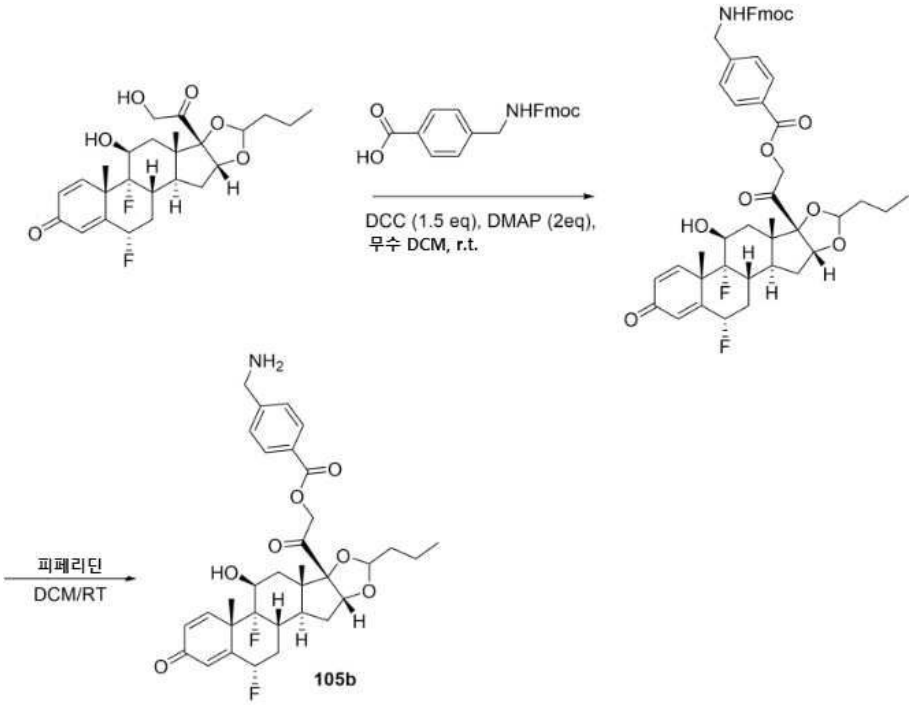
[1003] DMF(2 mL) 중 화합물 **103-2a**(0.10 g, 0.14 mmol)의 용액에 피페리딘(35 mg, 0.41 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 Fmoc가 완전히 제거될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수성 TFA(0.05%) 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 **103a**(50 mg, 70% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 517.6 $(M + H)^+$.

[1004] **2-아미노-N-({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)아세트아미드 (103b)**

[1005] 

[1006] **103-2b**를 **103-2a** 대신에 치환하는 것을 제외하고는 **103a**와 동일한 과정에 따라, 화합물 **103b**(0.26 g, 65%

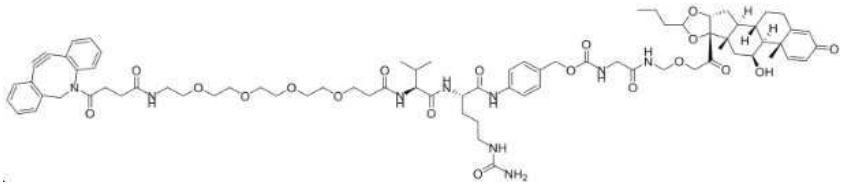
수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 553.2 $(M/2 + H)^+$.



[1007]

[1008] 화합물 105(b)는 상기 과정에 따라 제조하였다.

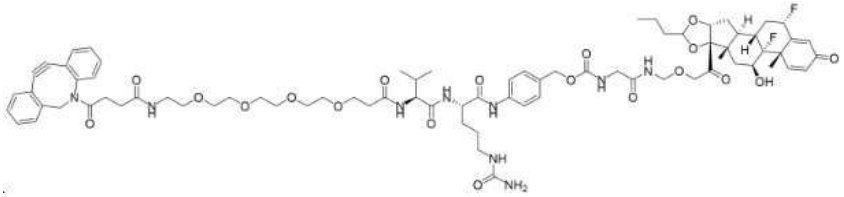
[1009] **{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12S,13R)-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바메이트 (LP9)**



[1010]

[1011] DMF(1.0 mL) 중 화합물 **103a**(15 mg, 29 μmol)의 용액에 화합물 **11b**(30 mg, 28 μmol), HOBT(2.0 mg, 15 μmol) 및 DIPEA(7.7 mg, 60 μmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 링커-페이로드 **LP9**(5.0 mg, 11% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 729 $(M/2 + H)^+$.

[1012] **{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바메이트 (LP10)**

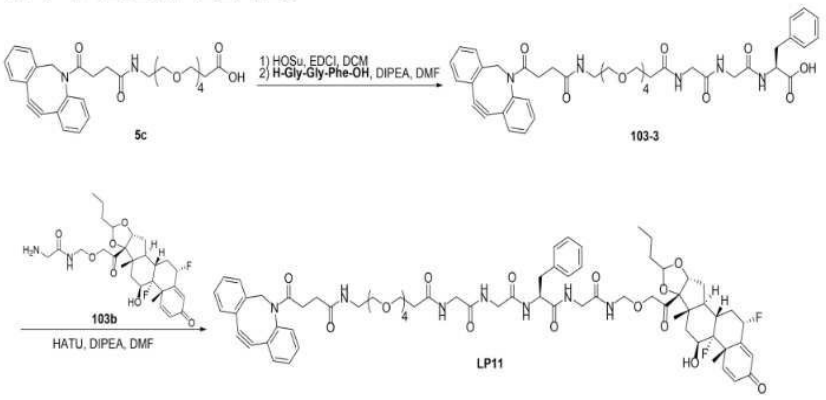


[1013]

[1014] **103b**를 **103a** 대신에 치환하는 것을 제외하고는 **LP9**와 유사한 과정에 따라, 링커-페이로드 **LP10**(23 mg, 58% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 747.0 $(M/2 + H)^+$; 513.8(LCMS에 의해 절단된 단편, $NHCH_2$-O에서 절단된 조각) ^1H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 10.02 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.15 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 3H), 7.54-7.22 (m, 9H), 6.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.04-5.96 (m, 1H), 5.78-4.10 (m, 15H), 3.66-3.54 (m, 5H), 3.54-3.42 (m, 13H), 3.32-3.26 (m, 2H), 3.20-2.50 (m, 7H), 2.42-2.20 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.85-1.25 (m, 15H), 0.90-0.80 (m, 13H) ppm.

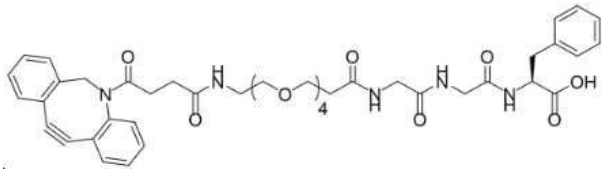
[1015] **[반응식 103B]**

링커-페이로드 LP-11의 합성



[1016]

[1017] **(2S)-2-(2-{2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]아세트아미도}아세트아미도)-3-페닐프로판산(103-3)**

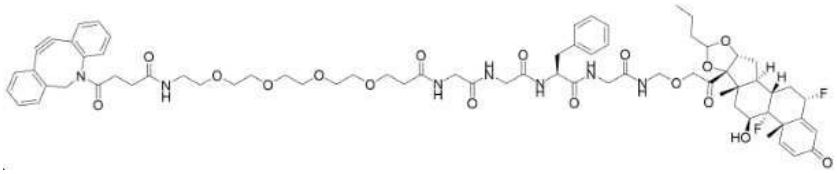


[1018]

[1019] DCM(20 mL) 중 화합물 **5c**(0.16 g, 0.29 mmol)의 용액에 HOSu(73 mg, 0.64 mmol) 및 EDCI(0.12 g, 0.64 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 화합물 **5c**가 LCMS에 따라 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 수득되는 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고 유기 용액을 물(50 mL) 및 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 진공하에 농축시켜 OSu 활성 에스테르(0.16 g, 84% 수율)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1020] DMF(0.5 mL) 중 **H-Gly-Gly-Phe-OH**(10 mg, 36 μmol)의 용액에 상기 수득된 OSu 활성 에스테르(23 mg, 36 μmol) 및 DIPEA(9.0 mg, 72 μmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 화합물 103-3(15 mg, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 408.2 $(M/2 + H)^+$.

[1021] **1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-N-{[({[(1S)-1-({[({2-[(19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바모일)-2-페닐에틸]카바모일}메틸)카바모일]메틸}-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드 (LP11)**



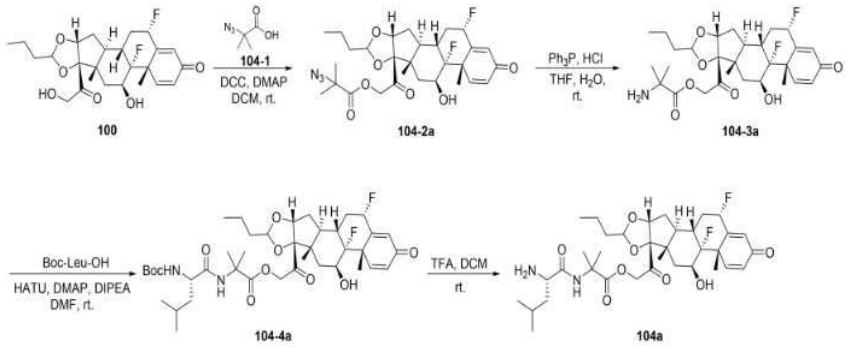
[1022]

[1023] DMF(0.5 mL) 중 화합물 **103-3**(15 mg, 18 μmol)의 용액에 HATU(14 mg, 36 μmol) 및 DIPEA(9.3 mg, 72 μmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후 화합물 **103b**(10 mg, 18 μmol)를 혼합물에 가하였다. 이후에, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 링커-페이로드 **LP11**(5.0 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 420.2 $(M/3 + H)^+$.

[1024] *디펩타이드 전구약물의 합성: 링커-페이로드 LP12*

[1025] **[반응식 104A]**

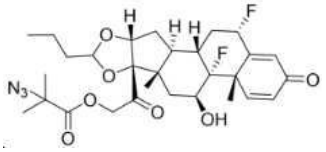
페이로드 104a의 합성



[1026]

[1027] **알파-아지도이소부티르산 104-1**을 Org. Lett., **2001**, 3(5), 781-783에 따라 합성하였다.

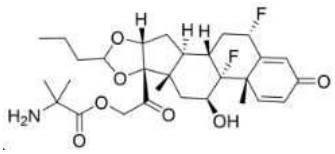
[1028] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-아지도-2-메틸프로파노에이트 (104-2a)**



[1029]

[1030] DCM(30 mL) 중 화합물 100(0.10 g, 0.21 mmol)의 용액에 화합물 **104-1**(52 mg, 0.40 mmol), DCC(90 mg, 0.44 mmol) 및 DMAP(10 mg)를 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 104-2a(80 mg, 70% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 578.3 $(M + H)^+$.

[1031] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-아미노-2-메틸프로파노에이트 (104-3a)**

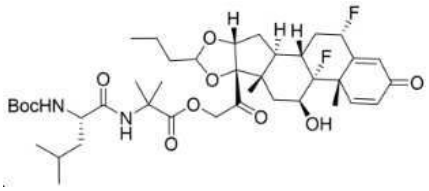


[1032]

[1033] THF(5 mL) 중 화합물 **104-2a**(75 mg, 0.15 mmol)의 용액에 PPh_3(0.15 g, 0.57 mmol), 물(5 mL) 및 농 HCl(1 방울)을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 DMF로 희석시켰다. 침

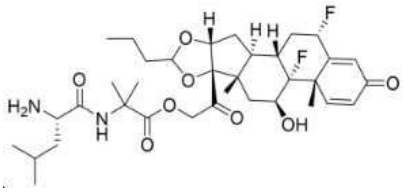
전물을 여과로 제거하였다. 여액을 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **104-3a**(45 mg, 54% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 552.3 $(M + H)^+$.

[1034] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-[(2S)-2-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄아미도]-2-메틸프로파노에이트 (104-4a)**

[1035] 

[1036] DMF(3 mL) 중 Boc-Leu-OH(20 mg, 87 μmol) 및 HATU(50 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 DIPEA(30 mg, 0.23 mmol), DMAP(2 mg) 및 화합물 104-3a(30 mg, 54 μmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 A)하여 화합물 104-4a(25 mg, 55% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 787.4 $(M + Na)^+$.

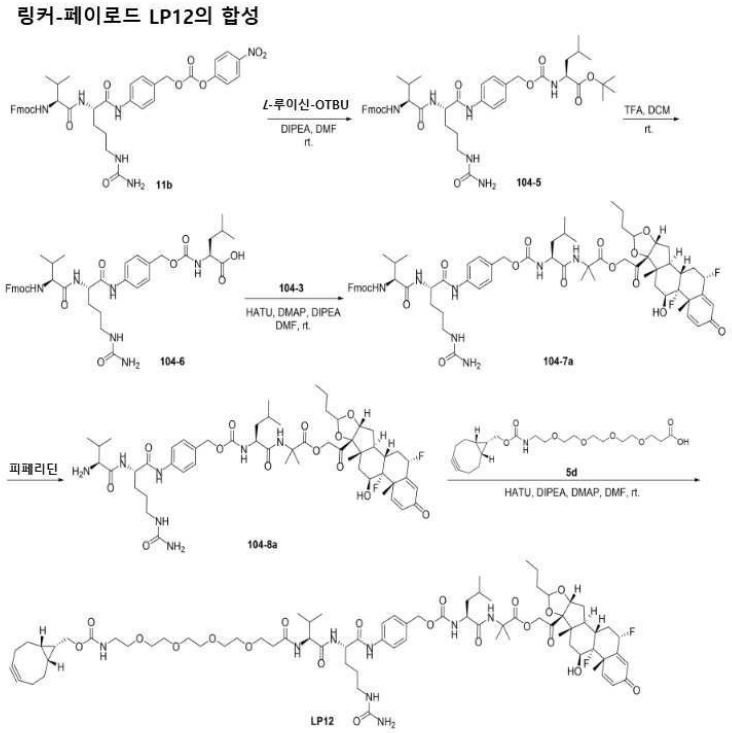
[1037] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-[(2S)-2-아미노-4-메틸펜탄아미도]-2-메틸프로파노에이트 (104a)**

[1038] 

[1039] DCM(1.5 mL) 중 화합물 **104-4a**(25 mg, 33 μmol)의 혼합물에 TFA(0.15 mL)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 Boc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **104a**(13 mg, 61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 665.4 $(M + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 8.39 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.27 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.63 (t, J = 24.2 Hz, 2H), 5.30-5.05 (m, 1H), 4.96 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.81-4.65 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.36-2.15 (m, 1H), 2.12-1.94 (m, 2H), 1.85-1.63 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 3H), 1.52-1.41 (m, 11H), 1.41-1.10 (m, 6H), 0.97-0.76 (m, 12H) ppm.

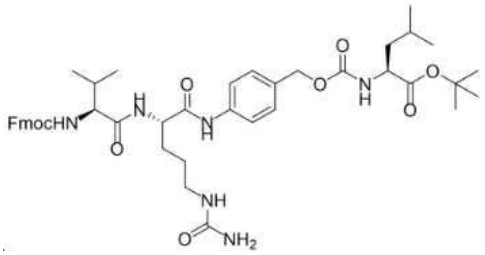
[1040] [반응식 104B]

링커-페이로드 LP12의 합성



[1041]

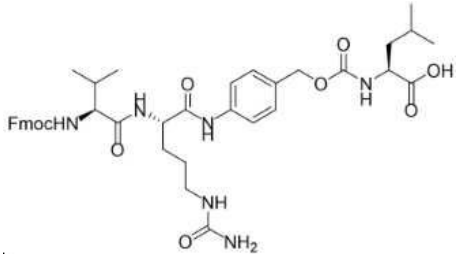
[1042] 3급-부틸 (2S)-2-{[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜타노에이트 (104-5)



[1043]

[1044] DMF(3 mL) 중 화합물 11b(0.30 g, 0.39 mmol) 및 H-Leu-OTBU-OH(0.14 g, 0.63 mmol)의 용액에 DIPEA(0.26 g, 2.0 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 A)하여 화합물 104-5(0.11 g, 35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 815.4 $(M + H)^+$.

[1045] (2S)-2-{[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄산(104-6)

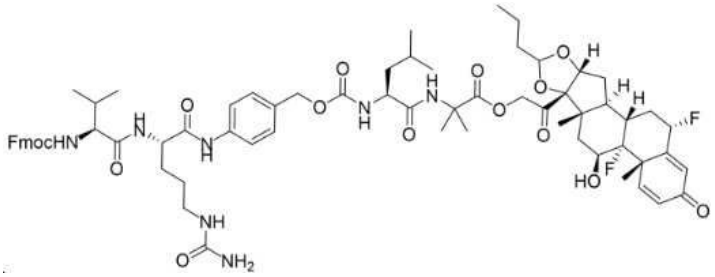


[1046]

[1047] DCM(4 mL) 중 화합물 104-5(25 mg, 31 μmol)의 용액에 TFA(0.8 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 104-6(15 mg, 67% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 759.3 $(M + H)^+$.

[1048] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디

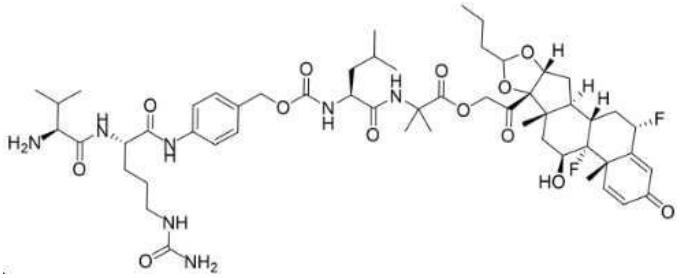
옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-[(2S)-2-{[({4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄아미도]-2-메틸프로파노에이트 (104-7a)



[1049]

[1050] DMF(2 mL) 중 화합물 **104-5**(20 mg, 26 μmol) 및 화합물 **104-3**(17 mg, 32 μmol)의 용액에 HATU(20 mg, 52 μmol), DIPEA(13 mg, 0.10 mmol) 및 DMAP(1 mg)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 A)하여 화합물 **104-7a**(30 mg, 89% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1293 $(M + H)^+$.

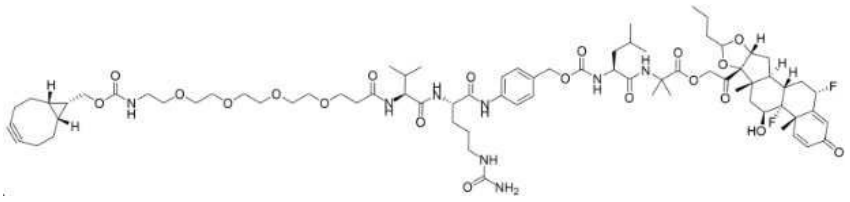
[1051] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-[(2S)-2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄아미도]-2-메틸프로파노에이트 (104-8a)**



[1052]

[1053] DMF(2 mL) 중 화합물 **104-7a**(25 mg, 19 μmol)의 용액에 피페리딘(0.2 mL)을 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수성 TFA(0.03%) 중 0 내지 50% 아세토니트릴)로 즉시 정제하여 화합물 104-8a(20 mg, 95% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1070.5 $(M + H)^+$.

[1054] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 2-[(2S)-2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-({[엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시]카보닐}아미노)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜탄아미도]-2-메틸프로파노에이트 (LP12)**

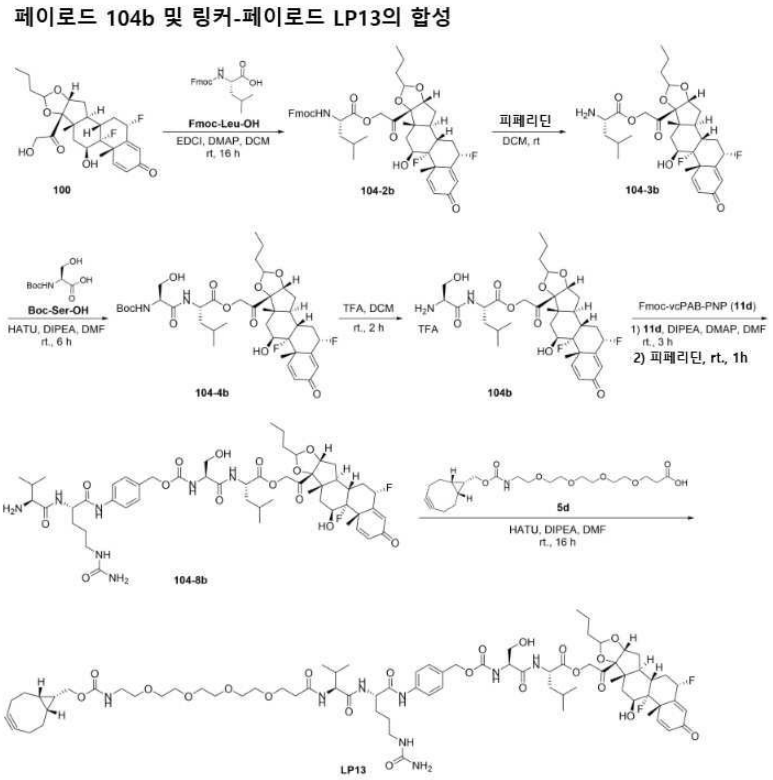


[1055]

[1056] DMF(2 mL) 중 화합물 **104-8a**(20 mg, 26 μmol) 및 화합물 **5d**(14 mg, 32 μmol)의 용액에 HATU(22 mg, 58 μmol), DIPEA(15 mg, 0.12 mmol) 및 DMAP(1 mg)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 A)하여 링커-페이로드 **LP12**(10 mg, 21% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 747.6 $(M/2 + H)^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.97 (s, 1H),

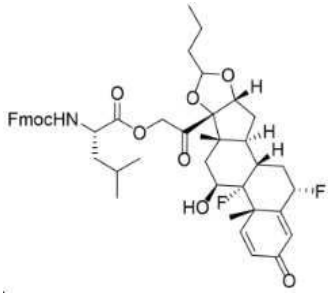
8.35-8.25 (m, 1H), 8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34-7.18 (m, 4H), 7.17-7.04 (m, 1H), 6.30 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 6.03-5.90 (s, 1H), 5.72-5.50 (m, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.34-3.91 (m, 12H), 3.66-3.38 (m, 15H), 3.15-2.88 (m, 4H), 2.73-2.53 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.30-1.90 (m, 9H), 1.83-1.62 (m, 2H), 1.63-1.17 (m, 27H), 0.92-0.77 (m, 20H) ppm.

[1057] [반응식 104C]



[1058]

[1059] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}-4-메틸펜타노에이트 (104-2b)

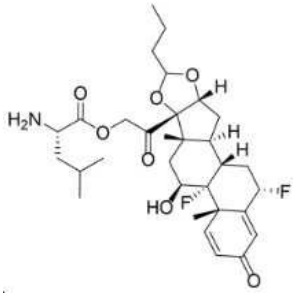


[1060]

[1061] DCM(10 mL) 중 화합물 100(0.47 g, 1.0 mmol) 및 Fmoc-Leu-OH(0.39 g, 1.1 mmol)의 용액에 EDCI(0.23 g, 1.2 mmol) 및 DMAP(12 mg, 0.10 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 물(50 mL)로 희석시키고 DCM(50 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **104-2b**(0.52 g, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 802.4 $(M + H)^+$.

[1062] 2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-아미노-4-메틸펜타노에이트

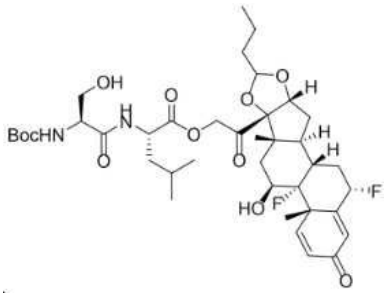
(104-3b)



[1063]

[1064] DCM(9 mL) 중 화합물 **104-2b**(0.50 g, 0.62 mmol)의 용액에 피페리딘(1 mL)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 수득되는 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 5 내지 10% 메탄올)로 정제하여 화합물 104-3b(0.32 g, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 580.3 $(M + H)^+$.

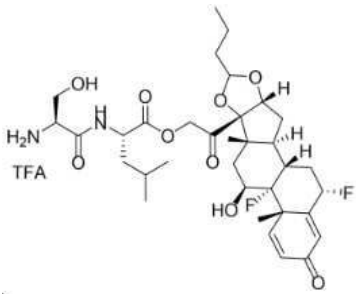
[1065] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-[(2S)-2-{[(tert-부톡시)카보닐]아미노}-3-하이드록시프로판아미도]-4-메틸펜타노에이트 (104-4b)**



[1066]

[1067] DMF(3 mL) 중 화합물 **104-3b**(0.32 g, 0.55 mmol) 및 **Boc-Ser-OH**(0.14 g, 0.66 mmol)의 혼합물에 HATU(0.25 g, 0.66 mmol) 및 DIPEA(0.21 g, 1.6 mmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 수득되는 혼합물 진공하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 10 내지 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **104-4b**(0.34 mg, 80% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 767.4 $(M + H)^+$.

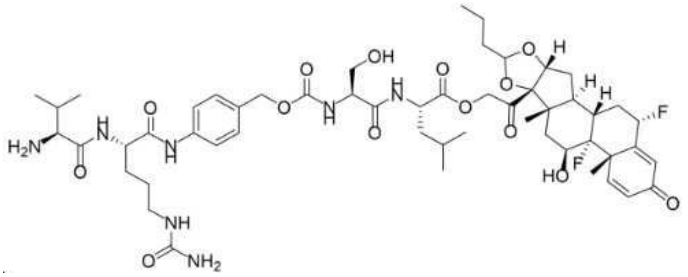
[1068] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0$_{2,9}$.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-하이드록시프로판아미도]-4-메틸펜타노에이트 트리플루오로아세트산 염 (104b)**



[1069]

[1070] DCM(5 mL) 중 화합물 **104-4b**(0.34 g, 0.44 mmol)의 용액에 TFA(1 mL)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 Boc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 수득되는 혼합물을 농축시키며 잔사(0.33 g, 95% 수율)는 다음 단계를 위해 충분히 순수하였다. 100 mg의 조 생성물을 제조-HPLC(방법 A)로 추가로 정제하여 화합물 **104b**(80 mg, 80% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 667.3 $(M + H)^+$.

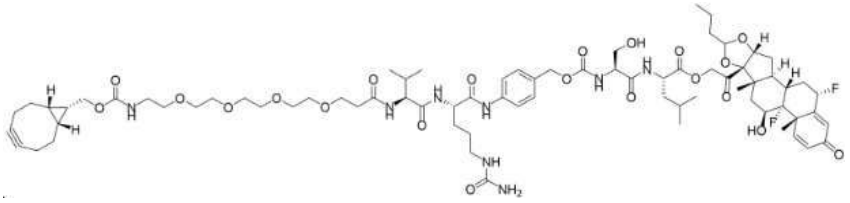
[1071] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-[(2S)-2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-3-하이드록시프로판아미도]-4-메틸펜타노에이트 (104-8b)**



[1072]

[1073] DMF(3 mL) 중 상기 새로이 수득된 조 화합물 **104b**(0.10 g, 0.13 mmol)의 용액에 Fmoc-vcPAB-PNP(11d)(0.12 g, 0.16 mmol), DMAP(16 mg, 0.13 mmol) 및 DIPEA(50 mg, 0.39 mmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 대부분의 출발 물질이 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물에 피페리딘(1 mL)을 가하였다. 실온에서 1시간 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 가하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 화합물 104-8b(28 mg, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

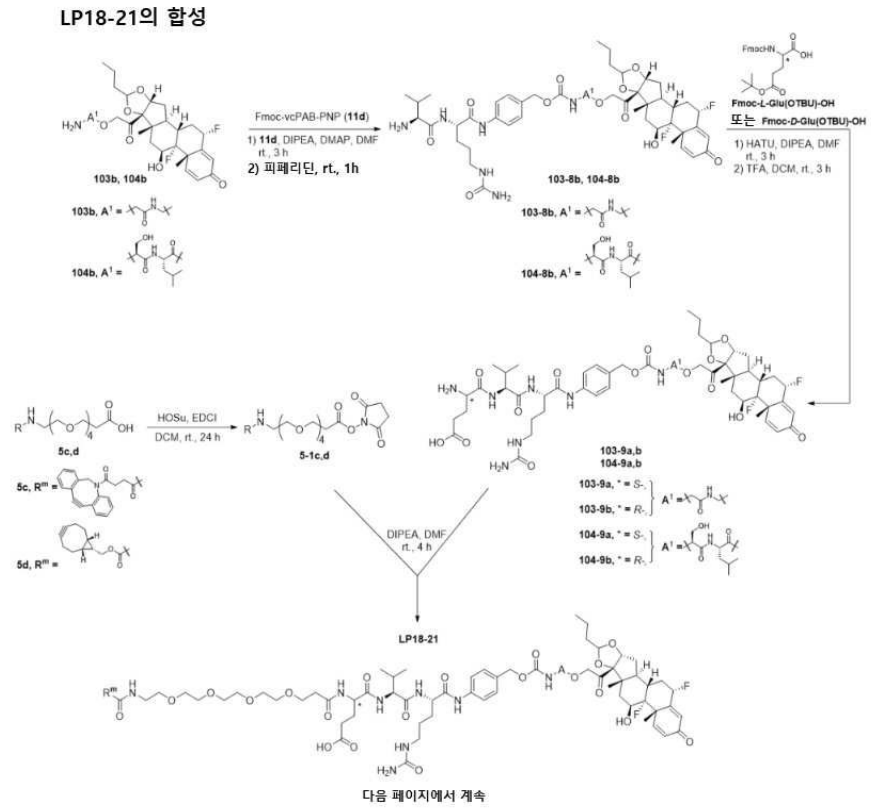
[1074] **2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에틸 (2S)-2-[(2S)-2-{[({4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-({[엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시]카보닐}아미노)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메톡시)카보닐]아미노}-3-하이드록시프로판아미도]-4-메틸펜타노에이트 (LP13)**



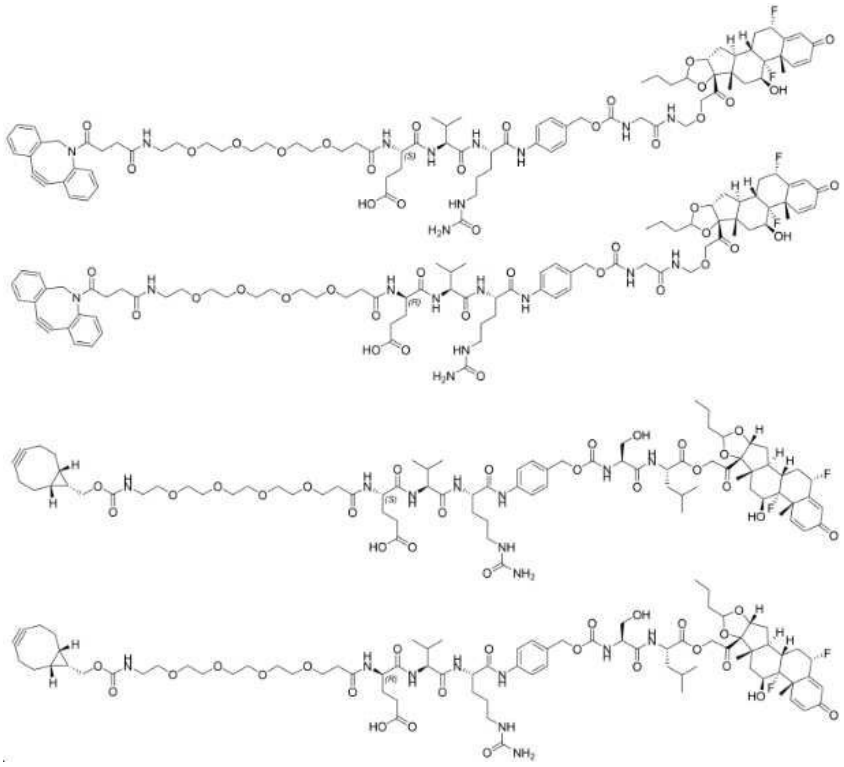
[1075]

[1076] DMF(1 mL) 중 화합물 **5d**(10 mg, 22 μmol)의 용액에 HATU(9 mg, 22 μmol) 및 DIPEA(8.0 mg, 62 μmol)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 DMF(1 mL) 중 화합물 **104-8b**(20 mg, 19 μmol)의 용액을 첨가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 화합물 **104-8b**가 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 막을 통해 여과한 후, 여액을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 링커-페이로드 LP13(10 mg, 35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 748.4 $(M/2 + H)^+$.

[1077] [반응식 105]



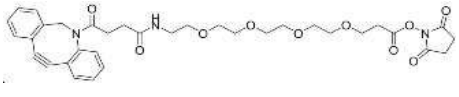
[1078]



[1079]

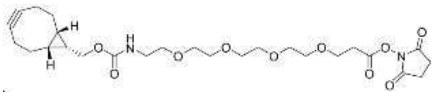
[1080] 2,5-디옥소피롤리딘-1-일 1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(5-1c)

[1081]



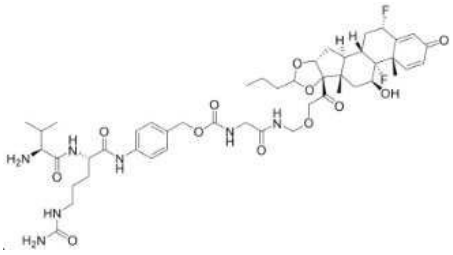
[1082] DCM(20 mL) 중 화합물 **5c**(160 mg, 0.290 mmol)의 용액에 HOSu(73.3 mg, 0.637 mmol) 및 EDCI(122 mg, 0.637 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석시키고 유기 층을 물(50mL) 및 염수로 세척하고, 무수 Na_0SO_4 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 화합물 5-1c(159 mg, 84% 수율)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. ESI m/z: 650 $(M + H)^+$.

[1083] **2,5-디옥소피롤리딘-1-일 1-[({엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시}카보닐)아미노]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-오에이트(5-1d)**

[1084] 

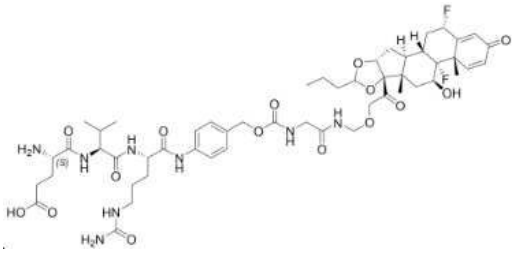
[1085] **5d**를 **5c** 대신에 치환하는 것을 제외하고는 **5-1c**와 유사한 과정에 따라서, 화합물 5-1d(150 mg, 54% 수율)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 추가의 정제없이 다음 단계를 위해 직접 사용하였다. ESI m/z: 539 $(M + H)^+$.

[1086] **{4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바메이트 (103-8b)**

[1087] 

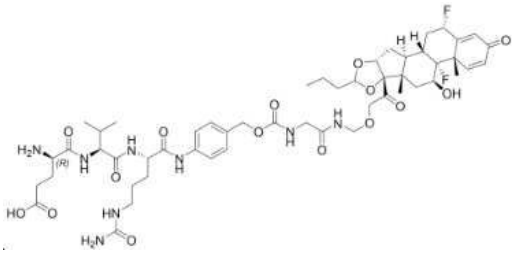
[1088] **103b**를 **104b**에 대해 치환하는 것을 제외하고는 **104-8b**와 유사한 과정에 따라(참고: 반응식 104C), 화합물 **103-8b**(28 mg, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 480 $(M/2 + H)^+$.

[1089] **(4S)-4-아미노-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.$0^{2,9}$.$0^{4,8}$.$0^{13,18}$]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바모일)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (103-9a)**

[1090] 

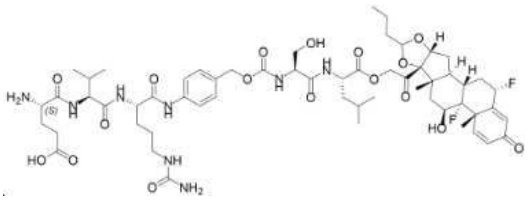
[1091] DMF(5 mL) 중 화합물 **Boc-L-Glu(OTBU)-OH**(0.15 g, 0.50 mmol)의 용액에 HATU(0.19 g, 0.50 mmol) 및 DIPEA(0.13 g, 1.0 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 화합물 **103-8b**(0.48 g, 0.50 mmol)를 반응 혼합물내로 가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 103-8b가 LCMS에 따라 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 용액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(10 mL) 내로 용해하였다. 용액에 TFA(2 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 화합물 103-9a(0.41 g, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 536.8 $(M/2 + H)^+$.

[1092] (4R)-4-아미노-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바모일)옥시]메틸}페닐) 카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (103-9b)

[1093] 

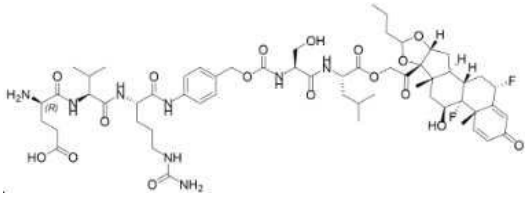
[1094] Boc-D-Glu(OTBU)-OH를 Boc-L-Glu(OTBU)-OH에 대해 치환하는 것을 제외하고는 103-9a와 유사한 과정에 따라, 화합물 103-9b(0.40 g, 74% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 536.8 (M/2 + H)$^+$.

[1095] (4S)-4-아미노-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-({4-[({[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (104-9a)

[1096] 

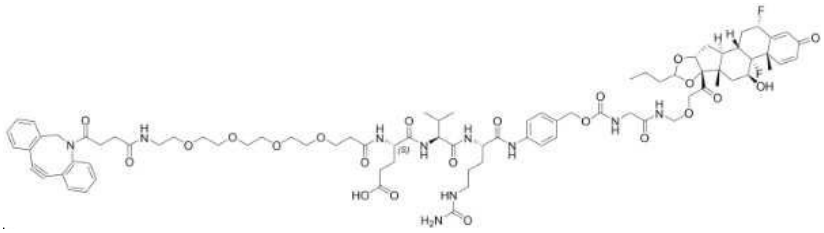
[1097] 104-8b를 103-8b 대신에 치환하는 것을 제외하고는 103-9a와 유사한 공정을 사용하여, 화합물 104-9a(0.39 g, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 601.3 (M/2 + H)$^+$.

[1098] (4R)-4-아미노-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-({4-[({[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (104-9b)

[1099] 

[1100] 104-8b를 103-8b에 대해 치환하고 Boc-D-Glu(OTBU)-OH를 Boc-L-Glu(OTBU)-OH대신에 치환하는 것을 제외하고는 103-9a와 유사한 과정에 따라서, 화합물 104-9b(0.39 g, 65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 601.3 (M/2 + H)$^+$.

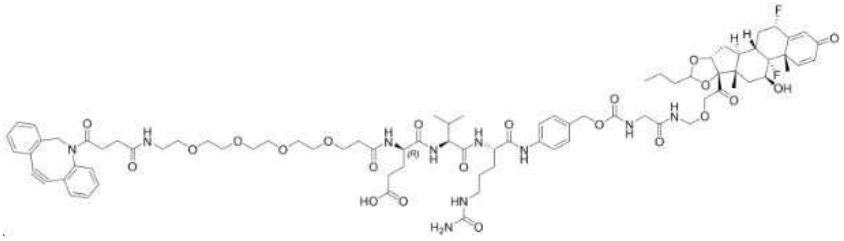
[1101] (4S)-4-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바모일)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (LP18)



[1102]

[1103] DMF(1 mL) 중 화합물 **103-9a**(57 mg, 53 μmol)의 용액에 화합물 **5-1c**(36 mg, 56 μmol) 및 DIPEA(27 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 **LP18**(12 mg, 15% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 811.4 $(M/2 + H)^+$.

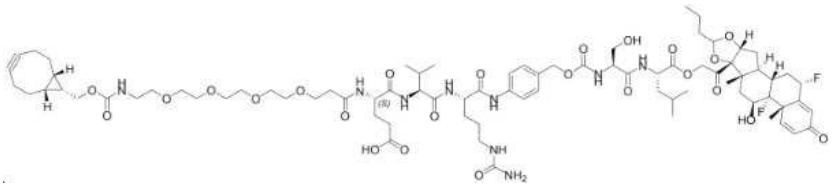
[1104] **(4R)-4-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.04,9]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-[(4-{[({[({2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}메틸)카바모일]메틸}카바모일)옥시]메틸}페닐)카바모일]부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (LP19)**



[1105]

[1106] **103-9b**를 **103-9a**에 대신에 치환하는 것을 제외하고는 **LP18**과 유사한 과정에 따라서, 화합물 **LP19**(14 mg, 17% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 811.4 $(M/2 + H)^+$.

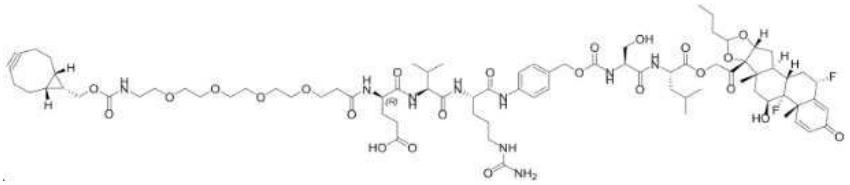
[1107] **(4S)-4-{1-[({엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시}카보닐)아미노]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도}-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-({4-[({[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (LP20)**



[1108]

[1109] DMF(1 mL) 중 화합물 **104-9a**(64 mg, 53 μmol)의 용액에 화합물 **5-1d**(30 mg, 56 μmol) 및 DIPEA(27 mg, 0.21 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 수득되는 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제(방법 B)하여 화합물 **LP20**(17 mg, 20% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 813.0 $(M/2 + H)^+$.

[1110] **(4R)-4-{1-[({엔도-비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일메톡시}카보닐)아미노]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도}-4-{[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-({4-[({[(1S)-1-{[(2S)-1-{2-[(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-디플루오로-11-하이드록시-9,13-디메틸-16-옥소-6-프로필-5,7-디옥사펜타사이클로[10.8.0.0^{2,9}.0^{4,8}.0^{13,18}]이코사-14,17-디엔-8-일]-2-옥소에톡시}-4-메틸-1-옥소펜탄-2-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}부탄산 (LP21)**



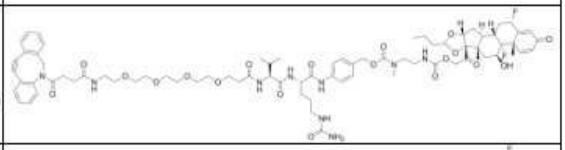
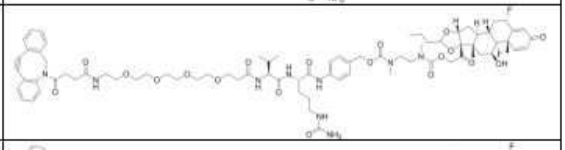
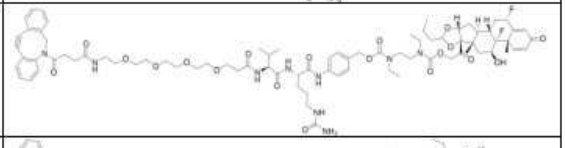
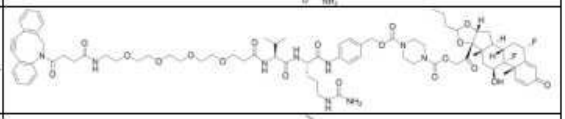
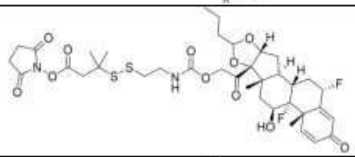
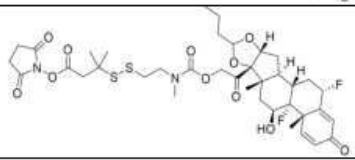
[1111]

[1112] **104-9b**를 **104-9a** 대신에 치환하는 것을 제외하고는, **LP20**과 유사한 과정에 따라서, 화합물 **LP21**(14 mg, 17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 813.0 $(M/2 + H)^+$.

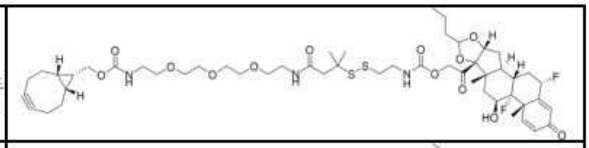
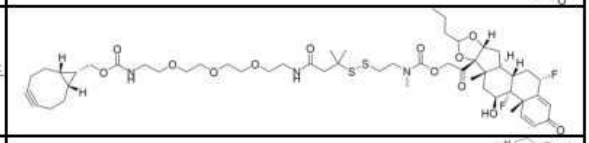
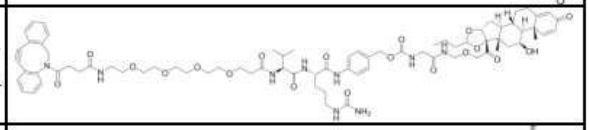
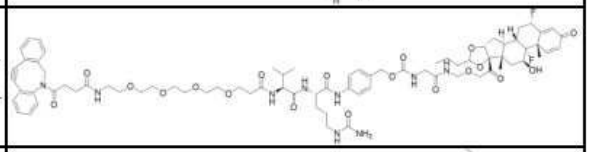
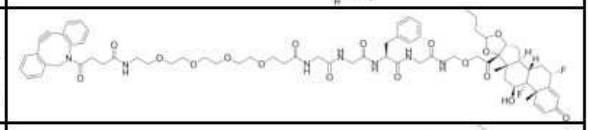
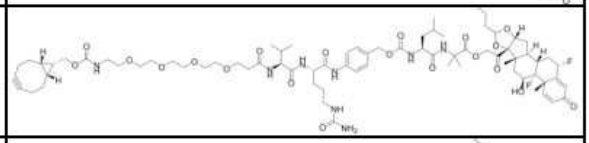
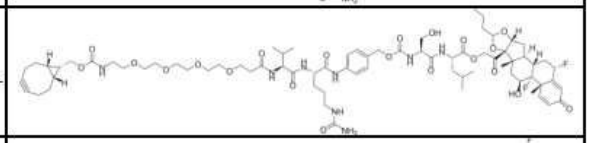
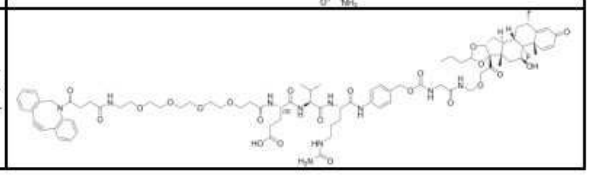
[1113] 하기 표 5a는 본원에 기술된 방법을 사용하여 제조된 링커 페이로드를 나타낸다.

[1114] **[표 5a]**

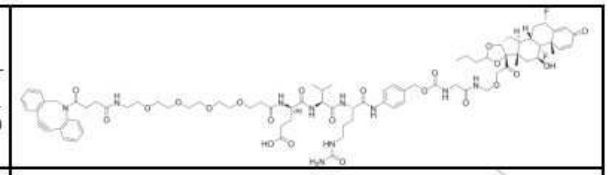
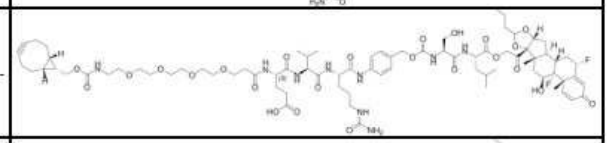
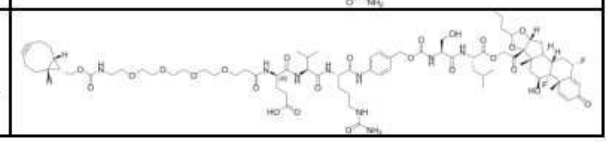
링커-페이로드의 예

LP	페이로드	링커 명칭	구조
LP1	101a	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-MEDA-100	
LP2	101b	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-DMEDA-100	
LP3	101c	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-DEEDA-100	
LP4	101d	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Pip-100	
LP5	102e	NHS-디설파이드-SEA-100	
LP6	102f	NHS-디설파이드-SEMA-100	

[1115]

LP7	**102e**	BCN-PEG3-디설파이드-SEA-**100**	
LP8	**102f**	BCN-PEG3-디설파이드-SEMA-**100**	
LP9	**103a**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Gly-AMO-**Bud**	
LP10	**103b**	DIBAC-suc-PEG4-vcPAB-Gly-AMO-**100**	
LP11	**103b**	DIBAC-suc-PEG4-GGFG-AMO-**100**	
LP12	**104a**	BCN-PEG4-vcPAB-Leu-Aib-**100**	
LP13	**104b**	BCN-PEG4-vcPAB-Ser-Leu-100	
LP18	**103b**	DIBAC-suc-PEG4-EVC-PAB-Gly-AMO-**100**	

[1116]

LP19	**103b**	DIBAC-suc-PEG4-dEVC-PAB-Gly-AMO-**100**	
LP20	**104b**	BCN-PEG4-EVC-PAB-Ser-Leu-**100**	
LP21	**104b**	BCN-PEG4-dEVC-PAB-Ser-Leu-**100**	

[1117]

[1118] [표 6a]

링커-페이로드에 대한 특성화 데이타

LP	cLogP	MF	MW	HPLC 순도 (%)	MS (m/z) 100%	최고 m/z 피크
LP1	4.26	$C_{78}H_{101}F_2N_9O_{19}$	1506.71	95	753.9 (m/2+H)	753.9 (m/2+H)
LP2	4.48	$C_{79}H_{103}F_2N_9O_{19}$	1520.71	97	761.0 (m/2+H)	761.0 (m/2+H)
LP3	5.20	$C_{81}H_{107}F_2N_9O_{19}$	1548.76	95	775.0 (m/2+H)	775.0 (m/2+H)
LP4	4.31	$C_{79}H_{101}F_2N_9O_{19}$	1518.69	99	760.0 (m/2+H)	760.0 (m/2+H)
LP5	3.40	$C_{37}H_{46}F_2N_2O_{11}S_2$	798.91	99	799.3 (m+H)	799.3 (m+H)
LP6	3.62	$C_{38}H_{50}F_2N_2O_{11}S_2$	812.94	97	813.3 (m+H)	813.3 (m+H)
LP7	5.20	$C_{52}H_{75}F_2N_3O_{13}S_2$	1052.29	97	526.7 (m/2+H)	526.7 (m/2+H)
LP8	5.42	$C_{53}H_{77}F_2N_3O_{13}S_2$	1066.32	98	533.8 (m/2+H)	533.8 (m/2+H)

[1119]

LP	cLogP	MF	MW	HPLC 순도 (%)	MS (m/z) 100%	최고 m/z 피크
LP9	3.65	$C_{77}H_{101}N_9O_{19}$	1456.70	96	729.0 (m/2+H)	729.0 (m/2+H)
LP10	3.35	$C_{77}H_{99}F_2N_9O_{19}$	1492.68	95	513.8 (fragment)	747.0 (m/2+H)
LP11	1.96	$C_{71}H_{87}F_2N_7O_{17}$	1348.51	95	450.2 (m/3+H)	675.2 (m/2+H)
LP12	5.61	$C_{76}H_{110}F_2N_8O_{20}$	1493.75	90	747.6 (m/2+H)	747.6 (m/2+H)
LP13	4.13	$C_{75}H_{108}F_2N_8O_{21}$	1495.70	95	748.4 (m/2+H)	748.4 (m/2+H)
LP18	2.46	$C_{82}H_{106}F_2N_{10}O_{22}$	1621.77	95	811 (m/2+H)	811 (m/2+H)
LP19	2.46	$C_{82}H_{106}F_2N_{10}O_{22}$	1621.77	95	811 (m/2+H)	811 (m/2+H)
LP20	3.25	$C_{80}H_{115}F_2N_9O_{24}$	1624.81	95	813 (m/2+H)	813 (m/2+H)
LP21	3.25	$C_{80}H_{115}F_2N_9O_{24}$	1624.81	95	813 (m/2+H)	813 (m/2+H)

[1120]

[1121] **실시예 2**

[1122] 본 실시예는 항체에 대한 알킨-링커-페이로드의 부위-특이적인 접합체를 위한 특이적인 과정을 입증한다.

[1123] 본 실시예에서, 부위-특이적인 접합체를 2개 단계로 생산한다. 제1 단계는 소 분자, 예를 들면, 아지드-PEG_3-아민(상기 참고)의 Q-태그를 가진 항체에 대한 MTG-기반 효소적 부착(예를 들면, WO2017/147542)(이후 "MTG-기반" 접합)이다. N297Q 돌연변이 또는 N297D 돌연변이를 가진 항체는 효소 기반 부위-특이적인 접합을 위해 MTG에 부착되도록 노출된 Q295/Q297 또는 Q295를 가지며, 여기서 Q295 및/또는 Q297은 Q태그(Qtag)로서 정의된다. 제2 단계는 [2+3] 사이클로부가 반응, 예를 들면, 아지드와 사이클로옥틴 사이의 1,3-이극성 사이클로부가 반응을 통한 아지도-작용화된 항체에 대한 링커-페이로드의 부착을 사용한다(구리-유리된 클릭 화학으로도 알려짐). 참고: Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. PNAS 2007, 104 (43), 16793-7; 이의 전체 내용은 모든 목적을 위해 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다. 반응성 그룹(RG)은 DIBAC 모이어티인 경우, 접합은 [2+3] 사이클로부가 반응을 통하여 아지도-작용화된 항체를 사용하여 수행된다. 이러한 공정은 부위-특이적 및 화학량론적 접합체를 제공한다.

[1124] [2+3] 클릭 반응을 통한 ADC 접합.

[1125] 단계 1: 아지도-작용화된 항체의 제조.

[1126] PBS(pH 6.5-8.0) 중 아글리코실화된 사람 항체 IgG(IgG1, IgG4 등) 또는 N297Q 돌연변이(EU 번호매김))를 지닌 사람 IgG1 동형을 ≥200 몰 당량의 아지도-dPEG$_3$-아민(MW= 218.26 g/mol)과 혼합한다. 수득되는 용액을 MTG(독일 다름슈타트 소재의 Zedira로부터의 EC 2.3.2.13, 또는 Modernist Pantry [L# 210115A] - ACTIVA TI는 일본 Ajinomoto로부터의 말토덱스트린을 함유한다)(25 U/mL; mg의 항체당 5U MTG)와 혼합하여 0.5 내지 5 mg/mL에서 항체의 최종 농도를 수득한 다음, 용액을 온화하게 진탕시키면서 37℃에서 4 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 반응물을 ESI-MS로 모니터링한다. 반응 완료시, 과량의 아민 및 MTG를 SEC 또는 단백질 A 컬럼 크로마토그래피로 제거하여, 아지도-작용화된 항체를 생성하였다. 이러한 생성물은 SDS-PAGE 및 ESI-MS로 특성화한다. 아지도-dPEG3-아민을 항체의 2개 부위에 가하여 2DAR 항체-PEG$_3$-아지드 접합체에 대해 204 Da 증가를 수득하였다.

[1127] **단계 2**: 클릭 화학 반응을 사용하여 항체에 대한 약물의 부위-특이적인 접합체의 제조.

[1128] 표 7에서 사람 IgG(IgG1, IgG4 등)을 지닌 부위-특이적인 항체 약물 접합체를 아지도-작용화된 항체와 링커-페이로드를 함유하는 알킨 사이에 [2+3] 클릭 반응으로 제조한다. 상세한 접합 과정은 다음과 같다. 링커-페이로드(**LP**)를 지닌 부위-특이적인 항체 접합체는 **mAb-PEG3-N$_3$**(1-3 mg/mL)를 적합한 유기 용매, 예를 들면, DMSO, DMF 또는 DMA 속에 용해된 ≥ 6 몰 당량의 LP를 지닌 수성 매질(예컨대, PBS, 5% 글리세롤을 함유하는 PBS, HBS)(즉, 반응 혼합물은 5 내지 20%의 유기 용매를 함유한다, v/v) 속에서 24℃ 내지 37℃에서 6시간에 걸쳐 항온처리함으로써 제조한다. 반응의 진행은 ESI-MS로 모니터링하며 **mAb-PEG3-N$_3$**의 부재는 접합의 완료를 나타내었다. 과량의 **LP** 및 유기 용매를 PBS를 사용한 용출을 통한 SEC에 의해, 또는 산성 완충액을 사용한 용출을 통한 단백질 A 컬럼 크로마토그래피를 통해 제거한 다음 트리스(Tris)(pH 8.0)로 중화시켰다.

[1129] 최종 생성물을 초 원심분리로 농축시키고 UV, SEC, SDS-PAGE 및 ESI-MS로 특성화한다.

[1130] **실시예 3**

[1131] 본 실시예는 티올-말레이미드 반응을 사용하여 항체에 대한 약물의 비-부위-특이적인 접합을 제조하기 위한 방법을 입증한다.

[1132] 항체 시스테인을 통한 접합을 Mol Pharm. 2015 Jun 1;12(6):1863-71에 기술된 것과 유사하게 기술된 방법을 사용하여 2개 단계로 수행한다.

[1133] pH 7.5에서 모노클로날 항체(mAb, 50 mM HEPES 중 10 mg/ml, 150 mM NaCl)를 1 mM 디티오트레이톨(mg의 항체당 0.006 mg) 또는 TCEP(항체에 대해 2.5 몰 당량)로 37℃에서 30분 동안 환원시킨다. 항체의 농도는 Nanodrop(ThermoFisher Scientific) 상에서 280 nm에서 흡광도 및 항체의 흡광 계수(extinction coefficient)를 기반으로 계산하였다. 겔 여과(G-25, pH 4.5 아세트산나트륨) 후, DMSO(10 mg/mL) 중 LP 화합물을 환원된 항체에 가하고, 혼합물을 1 M HEPES(pH 7.4)를 사용하여 pH 7.0으로 조절하였다. 반응물을 3 내지 14시간 동안 반응하도록 한다. 수득되는 접합체를 SEC로 정제하였다. DAR(UV) 값은 ncADC의 측정된 흡광도 및 항체 및 **LP** 화합물의 흡광 계수를 사용하여 측정한다.

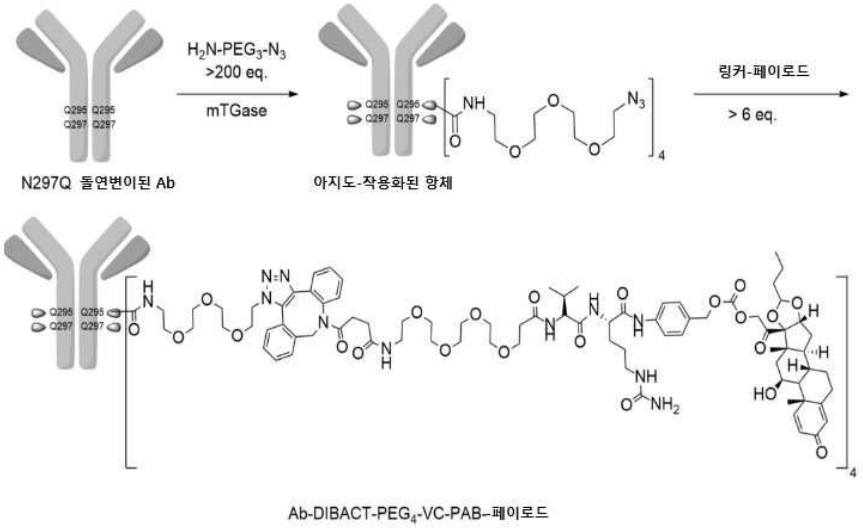
[1134] **실시예 4**

[1135] *ADC 접합*

[1136] 하나의 실시예에서, 부위-특이적인 접합체를 N297Q 또는 N297D 돌연변이된 항체의 미생물 트랜스글루타미나제(MTG EC 2.3.2.13, Zedira, 독일 다름슈타트 소재)(본원에서 "MTG-기반된") 2-단계 접합을 통해 생산한다. 제1 단계에서, N297Q-돌연변이된 항체를 MTG 기반 효소 반응을 통해 아지도-PEG3-아민으로 작용화한다. 참고: 예컨대, 이의 전문이 모든 목적을 위해 참고로 본원에 포함된, 2017년 2월 24일자로 출원된, 국제 PCT 특허원 제 PCT/US17/19537호. 제2 단계에서, 알킨-작용화된 링커-페이로드를 아지도-작용화된 항체에 [2+3] 폐환을 통해 유래된 아지도-작용화된 항체와 접합된 [2+3] 1,3-이극성 사이클로부가 반응을 통해 부착한다. 이러한 공정은 부위-특이적이고 화학량론적 접합체를 제공한다.

[1137] **실시예 5**

[1138] 다음의 실시예는 표 7에 나타낸 아지도-작용화된 항체 약물 접합체를 제조하는 방법을 입증한다.



[1139]

[1140] BupH™(pH 7.6 내지 7.8) 중 사람 IgG1 동형을 지닌 아글리코실화된 항체를 ≥200 몰 당량의 아지도-dPEG$_3$-아민(MW. 218.26 g/mol)과 혼합하였다. 수득되는 용액을 트랜스글루타미나제(25 U/mL; mg의 항체당 5U MTG)와 혼합하여 0.5 내지 3 mg/mL에서 최종 농도의 항체를 생성한 다음, 용액을 37℃에서 온화하게 진탕시키면서 4 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 반응을 SDS-PAGE 또는 ESI-MS로 모니터링하였다. 완료 후, 과량의 아민 및 MTG를 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 제거하여 아지도-작용화된 항체를 생성하였다. 이러한 생성물을 SDS-PAGE 및 ESI-MS로 분석하였다. 아지도-dPEG$_3$-아민을 2개 부위 - 항체의 Q295 및 Q297-에 가하여 4DAR 아글리코실화된 항체-PEG$_3$-아지드 접합을 위한 804 Da 증가를 생성하였다.

[1141] 다음의 실시예는 클릭 화학 반응을 사용한 항체에 대한 약물의 부위-특이적인 접합을 제조하기 위한 방법을 입증한다.

[1142] N297Q 돌연변이를 함유하는 사람 IgG1을 지닌 부위-특이적인 아글리코실화된 항체 약물 접합체는 알킨 함유 링커-페이로드를 갖는 아지도-작용화된 항체 사이의 [2+3] 클릭 반응에 의해 제조하였다. 구체적으로, 항 PRLR Ab-PEG$_3$-N$_3$를 **2b, 2g, 21, 2r, 또는 2s**에 접합하고; 항 HER$_2$ Ab-PEG3-N$_3$를 **2b, 2g, 21, 2r, 또는 2s**에 접합하였다.이러한 항-HER2 항체 접합체를 합성하여 본원에 기술된 검정에서 동형 대조군으로서 제공하였다. 이후에, 편의를 위해, **항-HER2 항체는 "동형" 항체로 지칭된다.**

[1143] 상세한 접합 과정은 다음과 같다. 링커-페이로드(**LP** 또는 **2**)와의 부위-특이적인 항체 접합체는 **mAb-PEG3-N$_3$**(1-3 mg/mL)를 수성 매질(예컨대, **PBS, 5% 글리세롤을 함유하는 PBS, HBS**) 속에서 적합한 유기 용매, 예를 들면, DMSO, DMF 또는 DMA(즉, 반응 혼합물을 5 내지 20% 유기 용매를 함유한다, v/v) 속에 용해된 **≥6 몰 당량의 LP와 함께** 24℃ 내지 37℃에서 6시간에 걸쳐 항온처리함으로써 제조하였다. 반응의 진행을 ESI-MS로 모니터링하였으며, **mAb-PEG3-N$_3$**의 부재는 접합의 완료를 나타내었다. 과량의 **LP** 및 유기 용매를 PBS를 사용한 용출을 통한 SEC에 의해, 또는 산성 완충액을 사용한 용출을 통한 단백질 A 컬럼 크로마토그래피를 통해 제거한 다음 트리스(pH 8.0)로 중화시켰다. 정제된 접합체는 SEC, SDS-PAGE, 및 ESI-MS로 분석하였다. 표 7에 상응하는 LP로부터의 스테로이드 항체 접합체, 이들의 분자량 및 ESI-DAR 값의 목록을 나타낸다.

[1144] 구체적인 실시예에서, 0.800 mL의 PBSg(PBS, 5% 글리세롤, pH 7.4) 중 아지도-작용화된 항체(1 mg)를 6몰 당량의 **2b**(DMSO 중 농도 10 mg/mL)를 6 내지 12 시간 동안 실온에서 처리하고 과량의 링커 페이로드(LP)를 크기 배제 크로마토그래피(SEC, Superdex 200 HR, GE Healthcare)로 제거하였다. 최종 생성물을 초-원심분리로 농축시키고 UV, SEC, SDS-PAGE 및 ESI-MS로 특성화하였다.

[1145] **실시예 6**

[1146] *ADC의 특성화*

[1147] SDS-PAGE를 사용하여 ADC의 통합성 및 순도를 분석한다.

[1148] 하나의 방법에서, SDS-PAGE 작동 조건은 환원되지 않은 및 환원된 샘플(2 내지 4 μg)과 함께 BenchMark 예비-염색된 단백질 래더(Pre-Stained Protein Ladder)(Invitrogen, 제품 번호: 10748-010; L# 1671922.)를 레인당 (1.0 mm x 10 well) Novex 4 내지 20% 트리스-글리신 겔로 로딩하고 180 V, 300 mA에서 80분 동안 작동시킨다. 환원되지 않은 샘플을 Novex 트리스-글리신 SDS 완충액(2X)(Invitrogen, 제품 번호 LC2676)를 사용하여 제조하고 환원된 샘플은 10% 2-머캅토에탄올을 함유하는 SDS 샘플 완충액(2X)을 사용하여 제조한다.

[1149] SDS-PAGE에서 항체 및 ncADC의 분자량을 비-환원 및 환원 조건 하에서 측정한다. 질량 이동은 비교적 작은 퍼센트의 질량 변화로 인하여 비-환원 조건 하에서 명백하지 않을 수 있다. 그러나, 중쇄의 질량은 네이키드 항체(naked antibody)로부터 아지도-작용화된 항체, 및 추가로 ncADC 접합체까지 증가한다. 가교-결합된 물질은 검출될 수 있거나 검출되지 않을 수 있다.

[1150] ADC를 순도에 대해 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 분석한다.

[1151] 항체 약물 접합체의 순도를 측정하기 위하여, 크기 배제 크로마토그래피를 수행한다. 분석적 SEC 실험을 Waters 600 장치를 사용하여, Superdex 200(1.0 x30cm) HR 컬럼 상에서, 0.80 mL/min의 유동 속도에서 PBS pH 7.4를 사용하여 작동시키고 λ280 nm에서 Waters 2998 PDA를 사용하여 모니터링하였다. 분석 샘플은 30 내지 100 μL의 시험 샘플을 지닌 200 μL의 PBS(pH 7.4)로 구성된다. 제조 SEC 정제를 GE Healthcare로부터 AKTA 장치를 사용하여, Superdex 200 PG(2.6x60 cm) 컬럼 상에서, pH 7.4에서 PBSg로 용출시키는 2 mL/min의 유동 속도에서 수행하고, λ280nm에서 모니터링하였다.

[1152] 항체 및 ADC를 하기 추가로 기술된 바와 같이, LC-ESI-MS에 의한 완벽한 질량 분석으로 분석한다.

[1153] LC-ESI-MS에 의한 ADC 샘플에 대한 완벽한 질량의 측정을 수행하여 약물-페이로드 분포 프로파일을 측정하고 평균 DAR을 계산하였다. 각각의 시험 샘플(20-50 ng, 5uL)을 Acquity UPLC 단백질 BEH C4 컬럼(10K psi, 300 A, 1.7 μm, 75μm × 100 mm; 제품 번호 186003810) 상에 로딩하였다. 3분 탈염(desalting) 후, 단백질을 용출시키고 질량 스펙트럼을 Waters Synapt G2-Si 질량 분광광도계로 획득하였다.

[1154] 표 7에 요약된 것은 상응하는 **LP(2b, 2g, 2l, 2r, 및 2s)**로부터 부데소니드-스페이서-링커 항체 접합체, 네이키드 항체의 이들의 분자량, 아지도-작용화된 항체, LP, 및 스테로이드 ADC 뿐만 아니라, ESI-DAR 값의 목록이다. 표에서, **Ab는 항체를 지칭하고, Ab-N_3는 아지도-작용화된 항체를 지칭하며**, Ab-스테로이드 접합체는 상응하는 LP를 지닌 비-세포독성 스테로이드 항체 접합체를 지칭한다. 표 7에 요약한 바와 같이, 대부분의 부위-특이적인 ADC는 ~ 4DAR을 갖는다.

[1155] **[표 7]**

LP		Ab, Ab–N3, 또는 Ab-스테로이드 접합체		
EX	**MS m/z**	**명칭**	**MW (Da)**	**DAR**
		항-PRLR Ab	144602	-
PEG_3-N_3	218.3	항-PRLR Ab -N_3	145385	4
2b	1369.7	항- PRLR Ab–**2b**	150894	4
2g	1426.7	항- PRLR Ab–**2g**	151097	4
2l	1373.7	항- PRLR Ab–**2l**	150884	4
2r	729.8	항- PRLR Ab–**2r**	148330	4
2s	809.8	항- PRLR Ab–**2s**	148623	4
		항-HER2 (동형) Ab	145126	-
PEG_3-N_3	218.3	**동형** Ab -N_3	145930	4
2b	1369.7	동형 Ab–**2b**	151439	3.8
2g	1426.7	동형 Ab–**2g**	151652	4
2l	1373.7	동형 Ab–**2l**	151445	3.9
2r	729.8	동형 Ab –**2r**	148876	4
2s	809.8	동형 Ab–**2s**	149169	4

[1156]

[1157] **실시예 7**

[1158] 글루코코르티코이드 수용체(GR) 공-활성인자 루시퍼라제 리포터 세포계 검정을 사용하여 본원에 기술된 부데소니드 및 스테로이드에 의한 GR 활성화를 시간의 함수로서 분석하였다.

[1159] 검정 세포주를 생성하기 위하여, HEK293 세포주를 가공(engineering)하여 사람 완전한 길이의 PRLR을 발현시켰다. 이후에, 이러한 안정한 세포주를 추가로 pBIND-GR 벡터(제품 번호 E1581, Promega) 및 pGL4.35[Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro] 벡터(제품 번호 E1370, Promega)로 형질감염시킴으로써 GR에 대한 스테로이드 결합시 루시퍼라제 유전자를 전사시킨다. 수득되는 안정한 세포주는 본원에서 HEK293/PRLR/GRE-Luc로 지칭한다.

[1160] HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포에서 스테로이드의 활성을 시험 시약의 첨가 후 24, 48, 및 72 시간의 항온처리시 연구하였다. 이러한 검정을 위해, 20,000개의 세포를 96-웰 플레이트 속(96-well plate)에서 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 DMEM을 함유하는 배지(완전 배지) 속에 씨딩(seeding)하고 37℃에서 5% CO_2 속에서 밤새 성장시켰다. 유리 스테로이드 및/또는 이의 ncADC의 용량 반응 곡선을 생성시키기 위하여, 100 nM 내지 5.1 pM 범위의 일련 희석된 시약을 세포에 가하고 24, 48, 및 72 시간 동안 37℃에서 항온처리하였다. 루시퍼라제 활성을 100 uL의 One-Glo™-시약(Promega, Cat#E6130)을 가하고, 실온에서 5분 동안 항온처리함으로써 측정하고 상대적인 광 단위(relative light unit; RLU)를 Victor 광도계(luminometer)(Perkin Elmer)로 측정하였다.

[1161] 제1 검정 실행에서, 항-PRLR Ab ncADC(항-PRLR Ab-2r, 항-PRLR Ab-2s, 및 항-PRLR Ab-2b), 동형 Ab ncADC(동형 Ab-2r, 동형 Ab-2s, 및 동형 Ab-2b) 및 부데소니드 유리된 페이로드를 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포 기반 검정에서 상기 기술된 프로토콜을 사용하여 24, 48 또는 72시간 항온처리로 1회 검정 작동으로 시험하였다. 제2 검정 실행에서, 항-PRLR Ab ncADC(항-PRLR Ab-2b, 항-PRLR Ab-21, 및 항-PRLR Ab-2g), 동형 Ab ncADC(동형 Ab-2b, 동형 Ab-21, 및 동형 Ab-2g), 항체 단독(항-PRLR Ab 및 동형 Ab), 및 부데소니드 유리된 페이로드를 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포 기반 검정에서 상기 기술된 프로토콜을 사용하여 72 시간-항온처리로 시험하였다. EC_{50} 값을 GraphPad Prism을 사용하여 10-점 반응 곡선에 걸쳐 4개의 매개변수 로지스틱 방정식(logistic equation)으로부터 측정하였다. 스테로이드의 전달은 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 Luc 리포터의 활성화를 야기할 것이다.

[1162] 도 1a 내지 1c 및 **표 8**은 제1 검정 실행으로부터의 결과를 나타낸다. 도 1a 내지 1c에 나타낸 바와 같이, **항-PRLR Ab-2b** 접합체는 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 24, 48, 및 72 시간째에 활성화를 유도하였고, 모든 3개의 시점에서 EC_{50} 값은 ≤ 10 이하였고 대조군 동형-Ab-2b보다 약 >15 배의 선택성을 나타내었다. 항-PRLR Ab-2s 접합체는 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 24, 48, 및 72 시간 째에 활성화를 유도하였으나, 이는 대조군 동형-2s 이상의 선택성을 입증하지 않았다. 항-PRLR Ab-2r 접합체는 293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 24 및 48시간째에 <5 배의 선택성으로 활성화를 유도하였지만, 72 시간째에서만 13.4 nM의 EC_{50}으로 증가된 활성화를 가졌다.

[1163] 도 2 및 표 9에 나타낸 바와 같은 제2 검정 실행에서, **항-PRLR Ab-2b** 접합체는 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 활성화를 유도하였으며, 0.48 nM의 EC_{50}을 가졌고 대조군 동형-Ab-2b보다 약 14배 선택성을 나타내었다. 항-PRLR Ab-2g 접합체는 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 1.9 nM의 EC_{50}을 갖는 활성화를 유도하였고 대조군 동형-Ab-2g보다 약 3.7 배 선택성을 나타내었다. 항-PRLR Ab-21 접합체는 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포내에서 8.98 nM의 EC_{50}으로 활성화를 유도하였으나, 동형-Ab-21은 이러한 검정에서 활성화를 입증하지 않았다.

[1164] [표 8]

분자	HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포		
	EC_{50} (24 hr)	EC_{50} (48 hr)	EC_{50} (72 hr)
항-PRLR Ab-**2s**	0.9078	0.4239	0.4823
항-PRLR Ab-**2r**	34.98	18.33	13.35
항-PRLR Ab-**2b**	1.225	0.4674	0.4291
동형 Ab-**2s**	1.461	0.6594	0.4904
동형 Ab-**2r**	109.2	64.01	310.9
동형 Ab-**2b**	15.04	8.201	5.243
1a	0.5732	0.5679	1.043

[1165]

[1166] [표 9]

스테로이드 ADC	72시간에서 HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포 EC_{50} (nM)
항-PRLR Ab–**2b**	0.29
항-PRLR Ab–**2l**	8.98
항-PRLR Ab–**2i**	>90.9
항-PRLR Ab–**2g**	1.90
동형 Ab-**2b**	4.16
동형 Ab-**2l**	NA
동형 Ab-**2i**	NA
동형 Ab-**2g**	7.11
부데소니드(**1a**)	5.42
항-PRLR Ab	NA
동형 Ab	NA

여기서 NA 는 활성이 아님을 의미한다.

[1167]

[1168] **실시예 8**

[1169] 본 실시예는 LPS 유도된 사이토킨 방출의 마우스 모델을 기술한다.

[1170] 본 연구의 목적은 마우스에서 LPS-유도된 사이토킨 방출의 억제에 있어서 시험 화합물을 평가하기 위한 것이다. 시험 화합물을 LPS 챌린지(challenge) 48시간, 24시간 및 2시간 전에 투여하고, **TNF-α 및 IL6**을 함유하는 혈액 샘플 속의 사이토킨 수준을 LPS 챌린지 2시간 및 4시간 후에 측정하였다.

[1171] 물질 및 시약

[1172] 이. 콜라이(E. coli) K12로부터 유래된 지질다당류(LPS)는 Invivogen(미국 캘리포니아주 샌 디에고 소재, 제품 번호 Tlrl-eklps)로부터 구입할 수 있고, 덱사메타손은 ADAMAS(미국 캘리포니아주 에머리빌 소재, 제품 번호 50-02-2)로부터 구입할 수 있다. 마우스 TNF-α ELISA 키트(kit)는 ebioscience(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 88-7324)로부터 구입할 수 있다. 마우스 IL6 ELISA 키트는 ebioscience(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 88-7064)로부터 구입할 수 있다.

[1173] 실험 방법

[1174] 동물 보호:

[1175] 총 18마리의 나이브(naive) C57BL/6j 마우스를 본 연구에서 사용한다. 동물은 연구 개시시에 체중이 18 내지 20g인, 수컷이다. 동물은 Shanghai Laboratory Animal Center, CAS (SLAC)에서 구입하여, 챔파트너 동물 사육장(ChemPartner's animal vivarium)에 SPF 환경하에 가두었다. 도착 후, 동물을 외피(coat), 사지, 구멍(orifice) 및 자세 또는 운동에 있어서 비정상적인 신호를 포함하는 건강 상태에 대해 점검하고, 7일 이상 동안 환경에 적응시킨다.

[1176] 동물을 케이지당 3마리 마우스로 IVC 폴리카보네이트 슈박스 케이지(shoebox cage)에 SPF 환경하에 가두고; 동물 실내를 위한 환경 조절을 20 내지 26℃의 온도, 40 내지 70%의 습도, 및 12-시간의 광/12-시간의 암 주기를 유지하도록 설정한다.

[1177] 표준 사료(standard chow)(SLAC-M01, Shanghai Laboratories Animal Center로부터 구입) 및 정제수(여과됨, 수돗물 품질)를 연구 기간 전체에서 자유로이 제공한다.

[1178] 실험 과정

[1179] 그룹화: 동물을 연구 개시 전에 6개의 그룹(A-F)으로 무작위로 할당하였다. 각각의 그룹은 3마리의 마우스를 포함하였다. 그룹 A에는 나이브 대조군으로서 공급하였고; 그룹 B에는 덱사메타손을 제공하고 양성 대조군으로서 공급하였으며; 그룹 C는 시험 화합물로 처리하고 그룹 D 내지 F는 시험 화합물로 처리한다.

[1180] 실험 과정

[1181] 모든 마우스에게 PBS에 용해된 LPS를 0.5mpk의 투여량으로 복강내 주사로 제공한다. 그룹 A내 마우스에게는 PBS를 제공하였고, 그룹 B내 마우스에게는 Dex (5mpk)를 제공하였으며 그룹 C내 마우스에게는 4b(5mpk)를 복강내 주사로, LPS 챌린지 2시간 전에 제공하였고; 그룹 D, E 및 F의 마우스에게는 5mpk의 용량으로 복강내 주사에 의해 LPS 챌린지 2시간, 24시간, 및 48시간 전에 각각 제공하였다.

[1182] 혈액 샘플을 LPS 챌린지 후 2시간 및 4시간째에 헤파린 함유 튜브 내로 수집하였다. 혈액 샘플을 원심분리하고, 혈장 샘플을 수집하여 분석 전에 -80℃에서 저장하였다.

[1183] 혈장 속의 TNFα의 수준을 제조업자가 추천한 표준 과정에 따라 ELISA 키트(kit)로 측정한다. 다양한 PK 매개변수를 측정한다(예컨대, T_{max}, C_{max}, 말단 $t_{1/2}$, $AUC_{최종}$, 및 AUC_{INF}).

[1184] 혈액 샘플을 2시간 및 LPS 챌린지 후 aa에서 수집하였다; 혈장 속의 TNF-α 수준을 측정한다. 데이타는 일원(Oneway) ANOVA 분석으로 평균 ± SEM, $^{*}p<0.05$, $^{**}p<0.01$ 대 그룹 A로 나타낸다.

[1185] **실시예 9**

[1186] *마우스 수지 세포*

[1187] 생체외(*ex-vivo*) LPS-유도된 염증 면역 반응에 대한 시험 화합물의 효과를 측정하기 위하여, $CD11c^{+}$ 수지 세포(DC)를 야생형 C57Bl/6 마우스의 비장으로부터 단리하였다(Jackon Labs, 프로토콜 #426.0). 비장 DC를 콜라게나제 D 분해(400U/mL 콜라게나제 D(Roche 제품 번호 11088858001), 20μg/mL DNase I(Roche 제품 번호 10104159001), HEPES-완충된 RPMI-1640 중 2% FCS)를 사용하여 단리하고 37℃에서 25분 동안 항온처리하였다. 항온처리 후, 비장 조직을 RPMI-1640으로 세척하고 70μm 필터를 통해 여과한 후, 적혈구 분해를 ACK 분해 완충액(Gibco 제품 번호 A1049201)을 사용하여 1분 동안 수행하였다. 세포 현탁액을 후속적으로 RPMI-1640을 사용하여 2회 세척하였다. 전통적인 DC를 CD11c 자기 마이크로비드(MicroBeads)(Milteny Biotec 제품 번호 130108338)를 사용하여 단핵 세포 현탁액으로부터 단리한다. 요약하면, 세포 현탁액을 autoMACS 작동 완충액(running buffer)(Milteny Biotec 제품 번호 130091221)으로 4℃에서 항온처리하기 30분 전에 $CD11c^{+}$ MicroBeads를 사용하여, Milteny Biotec가 확립한 프로토콜에 따라 2회 세척한다. $CD11c^{+}$ 세포를 양성 선택에 의해 단리하고, 세척하고 10%의 FBS(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 10082147) 및 1%의 페니실린-스트렙토마이신(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 11875093)]을 함유하는 완전-RPMI[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 15140122) 속에 현탁시키고, 배양하기 전에 웰당 $2x10^{5}$개의 세포로 계수하였다. 대조군 완전-RPMI, 화학식 (III)의 화합물을 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서)으로 처리하거나 덱사메타손(Sigma, 제품 번호 D4902-25MG) 처리된 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서)를 96웰-배양 디쉬(dish)내 세포에 가한다. 시험 화합물 또는 덱사메타손 처리된 세포를 10ng/mL의 LPS로 24시간 동안 자극시키기 전에 37℃에서 24시간 동안 항온처리하였다.

[1188] *사람 수지 세포:*

[1189] 사람의 고유 면역 세포내에서 생체외 LPS-유도된 염증 면역 반응에서 시험 화합물의 효과를 측정하기 위하여, $CD14^{+}$ 단핵세포(Lonza 제품 번호 2W-400C)를 단리하고 사람 IL4(50ng/mL)(Milteny Biotec, 제품 번호 130-093-922) 및 사람 GM-CSF(100ng/mL)(Milteny Biotec, 제품 번호 130093866)이 보충된 10%의 FBS(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 10082147) 및 1%의 페니실린-스트렙토마이신(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 11875093)]을 함유하는 완전-RPMI[RPMI-1640(ThermoFisher Scientific, 제품 번호 15140122)의 존재 하에서 7일 동안 배양하였다. IL4 및 GM-CSF가 들어있는 완전-RPMI를 3일마다 교환하였다. 2개의 특수한 배양 조건을 개발한다: 조건 1: 대조군 완전-RPMI, 시험 화합물 처리된 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서) 또는 덱사메타손(Sigma) 처리된 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서)를 사용하여 총 7일 배양 동안 $CD14^{+}$ 단핵세포의 항온처리 또는 조건 2: 대조군 완전-RMPI를 사용한 항온처리 전 5일 동안 대조군 완전-RPMI, 시험 화합물 처리된 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서) 또는 덱사메타손(Sigma, 제품 번호 D4902-25MG) 처리된 완전-RMPI(10nM 및 100nM에서)를 사용하여 7일까지 $CD14^{+}$ 단핵세포의 항온처리. 7일째에 다양한 실험 그룹을 10ng/mL의 LPS로 24일 동안 자극시킨다.

[1190] *LPS 생체외 챌린지 후 24시간째에 상층액 속의 사이토킨의 측정:*

[1191] 상층액을 96-웰 환저 조직 배양 플레이트 내로 LPS 챌린지 후 24시간째에 수집하고 -20℃에서 추가로 분석할 때까지 저장하였다. 상층액 속의 사이토킨 농도를 전-염증성 패널 1(마우스) 멀티플렉스 면역검정 키트(MesoScale Discovery, 제품 번호 K15048D)을 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 또는 전염증성 패널 1(사람) 멀티플렉스 면역검정 키트(MesoScale Discovery, 제품 번호 K15049D)를 사용하여 측정한다. 요약하면, 50μL/웰의 캘리브레이터(calibrator) 및 샘플(희석액 속에 1:2로 희석됨)을 포획 항체로 예비-코팅된(pre-coated) 플레이트에 가하고 실온에서 700 rpm에서 2시간 동안 진탕시키면서 항온처리한다. 이후에, 플레이트를 0.05%(w/v) 트윈-20을 함

유하는 1xPBS로 3회 세척한 후, 희석제 45 속에 희석된 25μL의 검출 항체 용액을 첨가하였다. 진탕하면서 실온에서 2시간 항온처리한 후, 플레이트를 3회 세척하고, 150μL의 2x 판독 완충제를 각각의 웰에 가하였다. 전기화학발광성을 MSD Spector® 장치에서 즉시 판독한다. 데이타 분석을 GraphPad Prism™ 소프트웨어를 사용하여 수행한다. 그룹내 통계적 유의성을 터키의 다중 비교 사후 시험(Turkey's multiple comparison post-test)을 사용하여 일원 분산분석(one-way Anova)으로 측정하고 평균의 표준 오차(SEM±)를 계산한다. 비장 $CD11c^+$ DC에 의한 IL12p70, IL1β, IL6, KC-GRO 및 TNF-α의 생산을 측정한다. 사람 단핵구-유래된 DC에 의한 IL12p70, IL1β, IL6, 및 TNF-α의 발현을 측정한다.

[1192] **실시예 10**

[1193] ***103a의 혈장 안전성***

[1194] 혈장 안전성은 다음의 프로토콜에 따라 측정할 수 있다.

[1195] 예비가열된 0.05 M 인산나트륨 및 0.07 M NaCl 완충액, pH 7.4: 14.505 g/L Na_2HPO_4_$12H_2O$, 1.483 g/L NaH_2PO_4 _ $2H_2O$ 및 4.095 g/L NaCl을 탈이온수에 용해하였다. 이후에, 염기성 용액을 인산으로 pH 7.40으로 적정하고 7일까지 냉장 보관하였다. pH를 실험일에 점검하고 7.4+/-0.1의 외부 사양(outside specification)을 조절하였다.

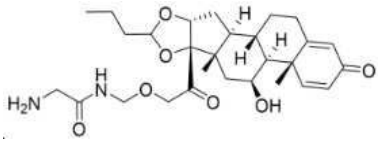
[1196] **혈장 제조: 동결된 혈장을 37℃에 두어 해동시켰다.** 혈장을 3,000 rpm에서 8분 동안 원심분리하여 응괴를 제거하고, 피펫팅(pipetting)하고 상층액을 실험에 사용될 혈장으로서 풀링(pooling)시켰다. 혈장의 pH를 점검하고 기록하며 pH 7.4 내지 pH 8의 범위내에서만 사용하였다. pH 8보다 높은 경우, 혈장을 폐기하였다. 혈장의 초기 pH를 산을 사용하거나 CO_2로 버블링함으로써 pH 7.4로 조절하지 않았다. 5% CO_2 항온처리기 및 PBS 완충액을 사용함으로써, 7.4의 pH가 4시간의 평형 투석 시간 후 도달하였다. 혈장을 사용할 때까지 빙상에 두었다.

[1197] 시험 화합물 및 참고 화합물 스파이킹(spiking) 용액. 0.5 mM 시험 화합물 스파이킹 용액 A: 10 μL의 10 mM 시험 화합물 스톡 용액(stock solution)을 190 μL의 DMSO에 가하였다. 0.02 mM 스파이킹 용액(spiking solution) B: 40 μL의 스파이킹 용액 A를 0.5% BSA가 들어있는 960 μL의 0.05 mM 인산나트륨 완충액에 가하였다.

[1198] 혈장 및 스파이킹 용액 B를 37℃에서 5분 동안 예비-가온시켰다. 10 μL의 예비-가온된 스파이킹 용액 B를 모든 시점(0, 0.25, 1, 8, 24 h)을 위해 설계된 웰 내로 가하였다. 0-min의 경우, IS를 함유하는 ACN 400 μL를 0-min 플레이트의 웰에 가한 후 90 μL의 혈장을 가하였다. 90 μL의 예비-가온된 혈장을 시점(0.25, 1, 8, 24 h), 및 출발 시간을 위해 설계된 웰 내로 가하였다. 0.25, 1, 8, 24 h에서, IS를 함유하는 ACN 400 μL를 상응하는 플레이트의 웰에 각각 가함으로써 반응을 정지시켰다. 퀀칭(quenching) 후, 플레이트를 바이브레이터(vibrator)(IKA, MTS 2/4)에서 10분 동안(600 rpm/min) 진탕시킨 다음 5594 g에서 15분 동안 원심분리하였다(Thermo Multifuge × 3R). 각각의 웰로부터의 50 μL의 상층액을 50 μL의 초 순수한 물(Millipore, ZMQS50F01)을 함유하는 96-웰 샘플 플레이트 내로 LC/MS 분석을 위해 이동시켰다.

[1199] 화합물 **103a**에 대한 사람 혈장 안전성 데이타를 하기 표에 나타낸다.

[1200]



시험 물품	잔여 퍼센트(%)					$T_{1/2}$ (h)
	0h	0.25h	1h	8h	24h	
프로카인	100.00	BQL	BQL	BQL	BQL	<0.25
103a	100.00	107.04	96.48	78.87	38.03	**16.79**
	면적 비					
103a 로부터 방출된 부데소니드	0.054	0.052	0.042	0.047	0.049	

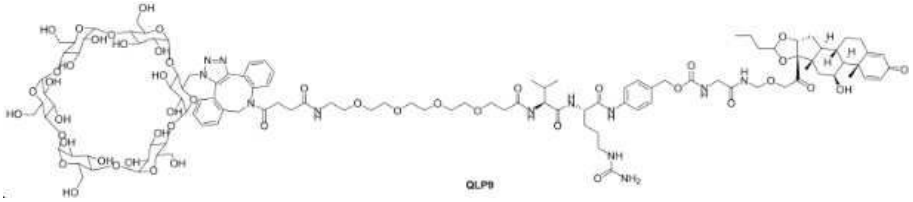
BQL: 정량화 한계 이하

[1201]

[1202] **실시예 11**

[1203] *링커-페이로드의 pH 안전성*

[1204] 페이로드 **103a, b** 및 이들의 링커-페이로드 **LP9,10**의 용해도는 불량하므로(< 0.02 mg/mL aq. DMSO (20%)), 이러한 화합물의 pH 안전성을 시험하지 않았다. LP9를 CD-N_3로 퀀칭시켜 다음의 화합물 **QLP9**를 수득하였으며, 이는 수용성이었고 pH 안전성 시험을 위해 사용하였다.

[1205] 

[1206] **화합물 QLP9의 합성**: DMF(1.0 mL) 중 **LP9**의 용액(5 mg, 3.4 μmol)에 화합물 CD-N_3(7.0 mg, 6.8 μmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제하여 화합물 QLP9(5 mg, 60% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 819.0 $(M/3 + H)^+$.

[1207] **완충액 중 pH 안전성:** DMSO, pH 5.0, 7.4 및 8.5 PBS 완충액(20% DMSO 함유) 중 **QLP9**의 안전성을 시험하였으며, 화합물은 7일 후 이러한 용액에서 안정하였다.

[1208] **실시예 12**

[1209] *세포계 글루코코르티코이드 수용체(GR) 루시퍼라제 리포터 검정*

[1210] 세포-계 GR 반응성 루시퍼라제 리포터 검정을 사용하여 본원에 기술된 화합물의 GR 효능제 활성을 시험하였다. 이러한 검정에서, 다음의 물질을 사용하였다.

[1211]

	판매업자 정보(적용가능한 경우)
HEK293 세포	ATCC, 제품 번호 CRL-1573
HEK293/UAS-Luc/pBIND GR	
성장 배지: DME 고 글루코즈, 10% FBS, 100 단위/mL 페니실린, 100 μg/mL, 스트렙토마이신, 53 μg/mL 글루타민, 100 μg/mL 하이그로마이신 , 500 μg/mL G418	
DME 고 글루코즈, 500 mL	Irvine Scientific #9033
태아 소 태아 혈청	Saradigm # 1500-500
페니실린-스트렙토마이신 L-글루타민 용액 100X	Gibco # 10378-016
pGL4.35[luc2p/9XGAL 4UAS/Hygro]벡터	Promega, cat# E137A
pBIND-GR 벡터, 선택 마커는 네오마이신이다	Promega, cat# E158A
하이그로마이신-B 100 mg/mL	InvivoGen # ant-hg-5
G418 100 mg/mL	GIBCO #11811-098
눈클론 델타(Nunclon delta) 96 웰 미세웰 플레이트, 멸균, 백색, 평편 바닥	Thermo Scientific # 13610
검정 배지: 성장 배지와 동일	
DMSO 디메틸 설폭시드, 시험한 세포 배양물	ATCC. #4-x.
ONE Glo	Promega, Cat# E6130
장치	Envision 플레이트 판독기, Perkin Elmer
희석 플레이트	Axygen Scientific, Cat# P-DW-11-C-S
트립신-EDTA	Millipore Cat# SM-2004-C
칼슘 및 마그네슘 염이 들어있지 않은 PBS 1X	Irvine Scientific # 9240
시험 화합물 **1a**	Sigma/1278201 /RO36WO
시험 화합물 **100**	
시험 화합물 **105a**	
시험 화합물 **103a**	
시험 화합물 **103b**	
시험 화합물 덱사메타손	Sigma/D1756-25MG/BCBV3214

[1212] 검정 세포주를 생성하기 위하여, HEK293 세포를 pBind-GR(Promega, 제품 번호 E158A) 및 pGL4.35[Luc2P/9xGAL4UAS/Hygro](Promega, 제품 번호 E137A) 벡터로 동시-형질감염시켰다. pBind-GR 벡터는 효모 Gal4DNA-결합 도메인 및 GR 리간드 결합 도메인으로 이루어진 융합 단백질을 발현하며, 이는 루시퍼라제 발현 벡터내 Gal4 상부 활성화 서열(UAS)에 결합할 수 있고 GR 효능제 결합 후 루시퍼라제 발현을 유도할 수 있다. 세포를 적어도 2주 동안 G418 + 하이그로마이신 속에서 선택하였다. 수득되는 세포주는 HEK293/UASLuc/pBIND-GR로 지칭한다.

[1213] 세포를 96 웰 플레이트에 20,000개의 세포/웰에서 검정 배지(10% FBS, 100 단위/mL의 페니실린, 100 μg/mL의 스트렙토마이신, 53 μg/mL의 글루타민, 500 μg/mL의 G418, 및 100 μg/mL의 하이그로마이신이 보충된 DME 고 글루코즈) 속에서 검정 1일 전에 씨딩하였다. 시험 화합물의 3배 희석물을 100% DMSO 속에서 제조하고, 신선한 검정 배지로 이동시키고, 세포에 가하였다. 최종 DMSO 농도를 0.2%에서 일정하게 유지시켰으며, 시험 화합물 최

종 농도는 100 nM 내지 0.015 nM의 범위이었다. 플레이트내 마지막 웰은 검정 배지 및 0.2% DMSO 만을 함유하는 블랭크 대조군(비처리 웰)으로서 제공하였고 3배 일련 희석의 연속으로서 플롯팅하였다.

[1214] 48시간 후, 루시퍼라제 활성을 One-Glo™ 시약(Promega, 제품 번호 E6130)의 첨가 후 측정하였다. 상대적인 광 단위(RLU)를 Envision 발광기(PerkinElmer) 상에서 측정하고 EC_{50} 값을 4-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 10-점 용량 반응 곡선(GraphPad Prism)에 걸쳐 측정하였다. 신호 대 노이즈(signal to noise)(S/N)를 비처리 웰에서 RLU에 대해 용량 반응 곡선에서 최대 RLU의 비를 취함으로써 측정하였다.

[1215] 하기 표에 나타낸 바와 같이, EC_{50} 값은 51.8 pM 내지 3.24 nM의 범위이고 S/N 값은 12.4 내지 17.3의 범위이었다. 시험 화합물 100은 1a M130(부데소니드)보다 5.6-배 더 강력하고 덱사메타손보다 5.9-배 더 강력하였다. **1a**에 스페이서 부착으로 **103a**을 생성하는 것은 **1a**와 비교가능한 EC_{50} 값을 생성하였다. 유사하게, 100에 대한 스페이서 부착으로 103b를 생성하는 것은 100에 비교가능한 EC_{50} 값을 생성하였다. 100에 대한 스페이서 부착으로 105a를 생성하는 것은 100보다 2.7-배 덜 강력한 EC_{50} 값을 생성하였다. S/N 값은 모든 시험 화합물에 걸쳐 비교가능하였다.

GR 효능제에 의한 GR-리포터 활성

시험 화합물	EC_{50} (M)	S/N
덱사메타손	3.24E-09	17.3
1a	3.06E-10	15.3
103a	4.84E-10	14.6
100	5.47E-11	14.5
103b	5.18E-11	16.6
105b	1.49E-10	12.4

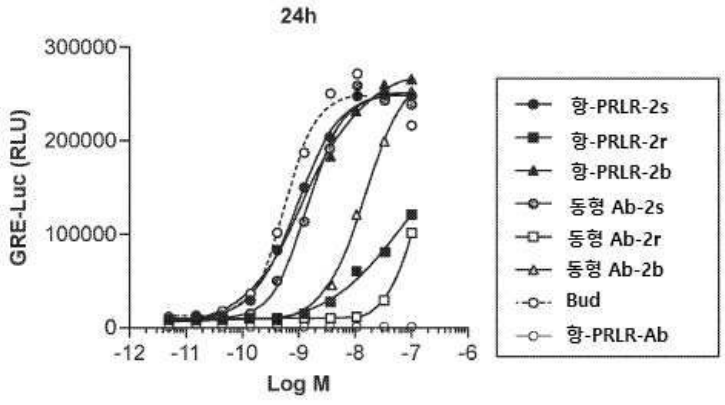
[1216]

[1217] 상기 기술된 구현예 및 실시예는 단지 설명하기 위한 것이며 비-제한적인 것으로 의도된다. 당해 분야의 숙련가는 단지 통상의 실험, 특정 화합물의 다수의 등가물, 물질 및 과정을 사용하여 확인할 수 있을 것임을 인지할 것이다. 모든 이러한 등가물은 본 발명의 영역내에 있는 것으로 고려되며 첨부된 청구범위에 포함된다.

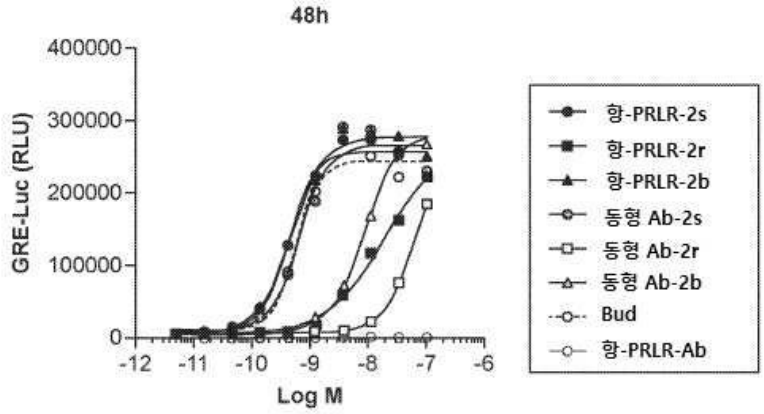
도면

도면1a

HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포에서 시험된
스테로이드-ADC의 GR 활성화 시 링커 페이로드의 기여



도면1b



도면1c

HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포에서 시험된
스테로이드-ADC의 GR 활성화 시 링커 페이로드의 기여

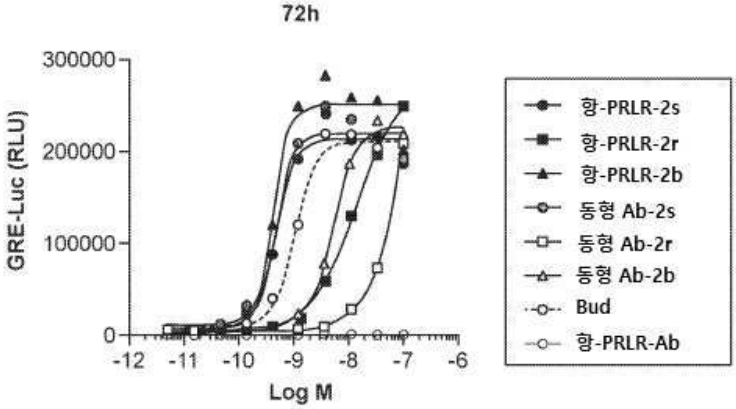


표 8

분자	HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포		
	EC_{50} (24 hr)	EC_{50} (48 hr)	EC_{50} (72 hr)
항-PRLR Ab-**2s**	0.9078	0.4239	0.4823
항-PRLR Ab-**2r**	34.98	18.33	13.35
항-PRLR Ab-**2b**	1.225	0.4674	0.4291
동형 Ab-**2s**	1.461	0.6594	0.4904
동형 Ab-**2r**	109.2	64.01	310.9
동형 Ab-**2b**	15.04	8.201	5.243
1a	0.5732	0.5679	1.043

도면2

HEK293/PRLR/GRE-Luc 세포에서 시험된
스테로이드-ADC의 GR 활성화 시 링커 페이로드의 기여

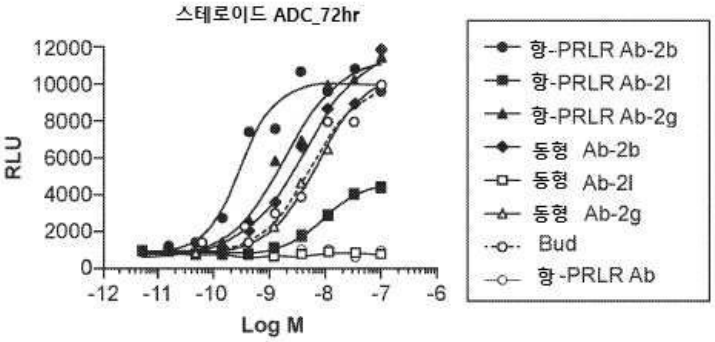
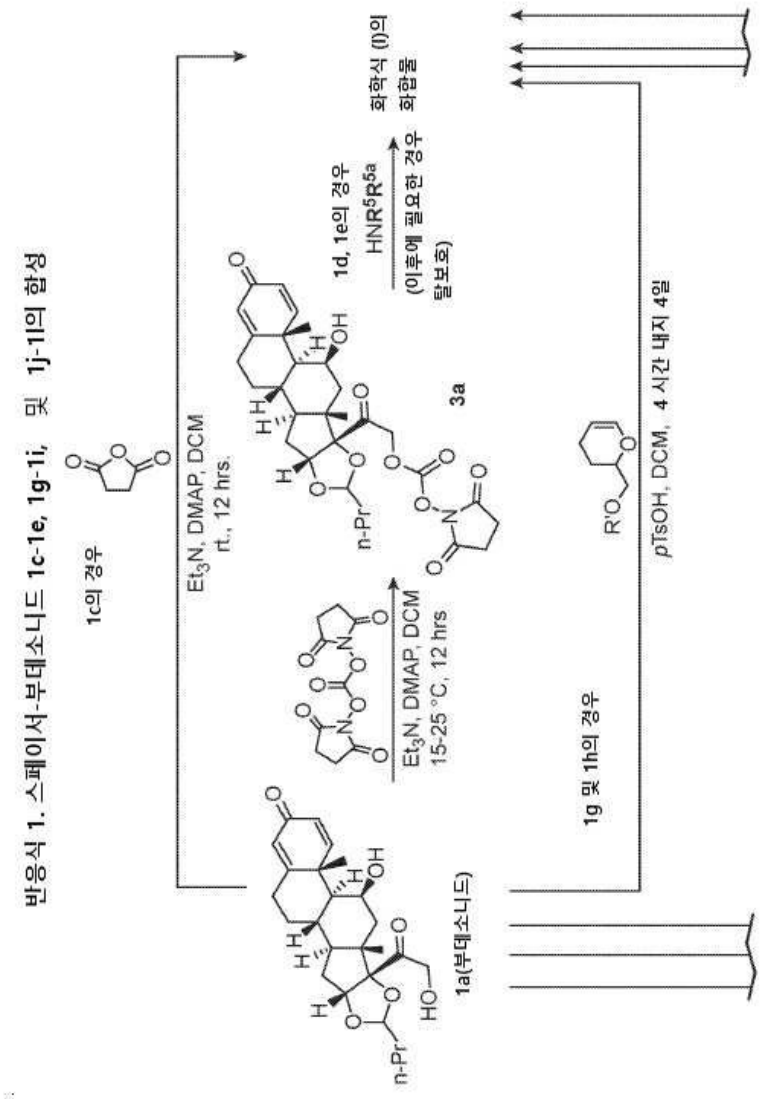


표 9

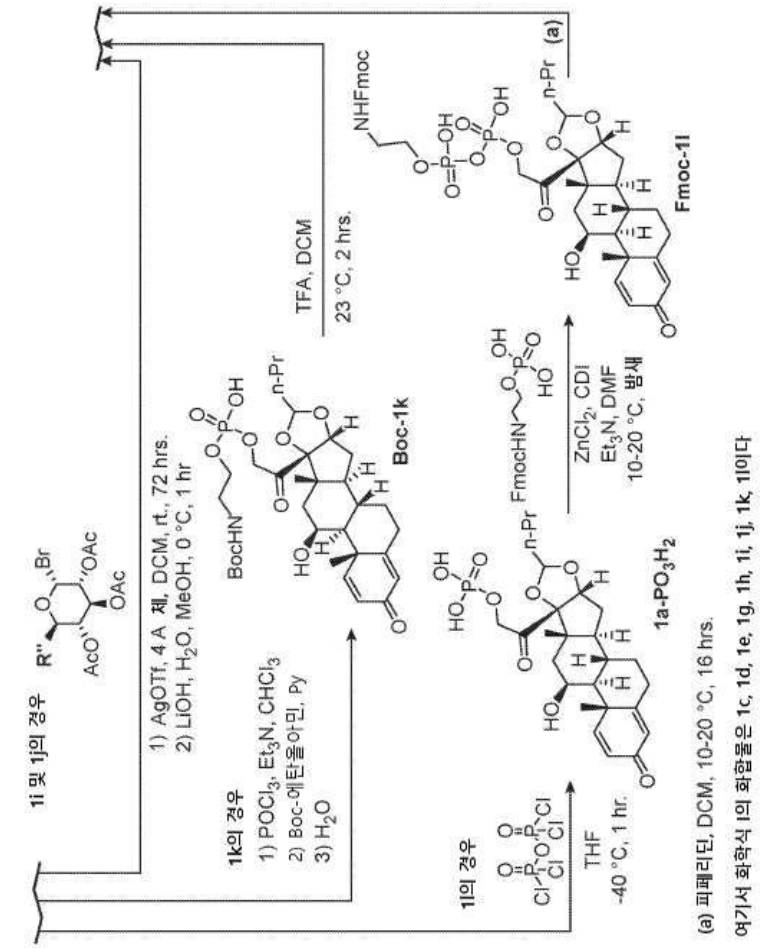
스테로이드 ADC	72시간에서 HEK293/PRLR/GRE-Lec 세포 EC_{50} (nM)
항-PRLR Ab-2b	0.29
항-PRLR Ab-2l	8.98
항-PRLR Ab-2g	1.90
동형 Ab-2b	4.16
동형 Ab-2l	NA
동형 Ab-2g	7.11
부데소니드 (1a)	5.42
항-PRLR Ab	NA
동형 Ab	NA

여기서 NA는 활성이 아님을 의미한다

도면3a


반응식 1. 스페이서-부데소니드 1c-1e, 1g-1i, 및 1j-1l의 합성
1c의 경우
Et3N, DMAP, DCM
rt., 12 hrs.
1d, 1e의 경우
HNR5R5a
화학식 (I)의 화합물
(이후에 필요한 경우 탈보호)
3a
Et3N, DMAP, DCM
15-25 °C, 12 hrs
1a(부데소니드)
1g 및 1h의 경우
pTsOH, DCM, 4 시간 내지 4일

도면3b



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> REGENERON PHARMACEUTICAL, INC.

HAN, Amy

<120> STEROIDS AND ANTIBODY CONJUGATES THEREOF

<130> IPA200818-US

<150> US 62/614,905

<151> 2018-01-08

<160> 25

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 357

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 1

caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60

acctgcactg tcactggtgg ctccatcagt aggaactact ggagttggat ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggaatg gattggatat atctattaca gtgggagtat cgactacaat 180

ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240

aagctgagtt ctatgaccgc tgcggacacg gccgtatact actgtgcgag agatcggtgg 300

aactggaaat acggtatgga cgtctggggc caagggacca cggtcatcgt ctcgtca 357

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 2

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Thr Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Met Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Ile Val Ser Ser

115

<210> 3

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 3

ggtggctcca tcagtaggaa ctac 24

<210> 4

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 4

Gly Gly Ser Ile Ser Arg Asn Tyr

1 5

<210> 5

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 5

atctattaca gtgggagtat c 21

<210> 6

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 6

Ile Tyr Tyr Ser Gly Ser Ile

1 5

<210> 7

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 7

gcgagagatc ggtggaactg gaaatacggt atggacgtc 39

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

Ala Arg Asp Arg Trp Asn Trp Lys Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10

<210> 9

<211> 327

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 9

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60

ctctcctgca gggccagtca gactgttaga aacaactact tagcctggta ccaccagaaa 120

cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180

gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240

cctgaagatt ttacagtgta ttactgtcac cagtatggta actcaccttg gacgttcggc 300

caagggacca aaatggaaat caaacga 327

<210> 10

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 10

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Thr Val Arg Asn Asn

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Thr Val Tyr Tyr Cys His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro
85 90 95
Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Met Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 11
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 11
cagactgtta gaaacaacta c 21
<210> 12
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400
> 12
Gln Thr Val Arg Asn Asn Tyr
1 5
<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic
<400> 13
ggtgcatcc 9
<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 14

Gly Ala Ser

1

<210> 15

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 15

caccagtatg gtaactcacc ttggacg 27

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 16

His Gln Tyr Gly Asn Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 17

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 17

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Gly Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Gly Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Thr Leu Ile Ser Phe Asp Gly Asn Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 18

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 18

Gly Phe Thr Phe Arg Asn Tyr Gly

1 5

<210> 19

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 19

Ile Ser Phe Asp Gly Asn Asp Lys

1 5

<210> 20

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 20

Ala Arg Gly Gly Asp Phe Asp Tyr

1 5

<210> 21

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Lys Asp

20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile

35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 22

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 22

Gln Asp Ile Arg Lys Asp

1 5

<210> 23

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 23

Ala Ala Ser

1

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 24

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 25

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 25

Met His Arg Pro Arg Arg Arg Gly Thr Arg Pro Pro Pro Leu Ala Leu

1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Arg Gly Ala Asp Ala Gln Leu Pro

20 25 30

Pro Gly Lys Pro Glu Ile Phe Lys Cys Arg Ser Pro Asn Lys Glu Thr

35 40 45

Phe Thr Cys Trp Trp Arg Pro Gly Thr Asp Gly Gly Leu Pro Thr Asn

50 55 60

Tyr Ser Leu Thr Tyr His Arg Glu Gly Glu Thr Leu Met His Glu Cys

65 70 75 80

Pro Asp Tyr Ile Thr Gly Gly Pro Asn Ser Cys His Phe Gly Lys Gln

85 90 95

Tyr Thr Ser Met Trp Arg Thr Tyr Ile Met Met Val Asn Ala Thr Asn

100 105 110

Gln Met Gly Ser Ser Phe Ser Asp Glu Leu Tyr Val Asp Val Thr Tyr
115 120 125
Ile Val Gln Pro Asp Pro Pro Leu Glu Leu Ala Val Glu Val Lys Gln
130 135 140
Pro Glu Asp Arg Lys Pro Tyr Leu Trp Ile Lys Trp Ser Pro Pro Thr
145 150 155 160
Leu Ile Asp Leu Lys Thr Gly Trp Phe Thr Leu Leu Tyr Glu Ile Arg
165 170 175

Leu Lys Pro Glu Lys Ala Ala Glu Trp Glu Ile His Phe Ala Gly Gln
180 185 190
Gln Thr Glu Phe Lys Ile Leu Ser Leu His Pro Gly Gln Lys Tyr Leu
195 200 205
Val Gln Val Arg Cys Lys Pro Asp His Gly Tyr Trp Ser Ala Trp Ser
210 215 220
Pro Ala Thr Phe Ile Gln Ile Pro Ser Asp Phe Thr Met Asn Asp Glu
225 230 235 240

Gln Lys Leu Ile Ser Glu Glu Asp Leu Gly Gly Glu Gln Lys Leu Ile
245 250 255
Ser Glu Glu Asp Leu His His His His His His
260 265