



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월07일

(11) 등록번호 10-2713173

(24) 등록일자 2024년09월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 233/90 (2006.01) **A61K 31/16** (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01) **A61K 47/68** (2017.01)
A61P 25/28 (2006.01) **A61P 29/00** (2023.01)
A61P 3/06 (2006.01) **C07C 237/52** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07C 233/90 (2013.01)
A61K 31/16 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7036866
- (22) 출원일자(국제) 2018년05월09일
 심사청구일자 2021년05월10일
- (85) 번역문제출일자 2019년12월12일
- (65) 공개번호 10-2020-0008579
- (43) 공개일자 2020년01월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2018/031910
- (87) 국제공개번호 WO 2018/213082
 국제공개일자 2018년11월22일
- (30) 우선권주장
 62/508,327 2017년05월18일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US06908934 B2*
 JP2008503547 A
 US20030125357 A1
 US20160324981 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리
 버 로드 777
- (72) 발명자
한 에이미
 미합중국, 뉴욕주 10591-6707, 타리타운, 올드 소
 우 밀 리버 로드 777, 리제너론 파마슈티칼스 인
 코포레이티드 내
- 머피 앤드류 제이.**
 미합중국, 뉴욕주 10591-6707, 타리타운, 올드 소
 우 밀 리버 로드 777, 리제너론 파마슈티칼스 인
 코포레이티드 내
- 올슨 윌리엄**
 미합중국, 뉴욕주 10591-6707, 타리타운, 올드 소
 우 밀 리버 로드 777, 리제너론 파마슈티칼스 인
 코포레이티드 내
- (74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 72 항

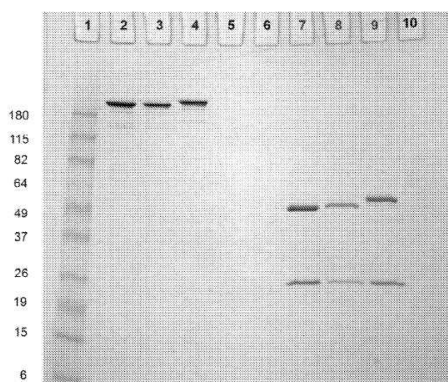
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 비스-옥타하이드로페난트렌 카복스아미드 및 이의 단백질 접합체

(57) 요약

비스-옥타하이드로페난트렌 카복스아미드 및 이의 단백질(예컨대, 항체) 약물 접합체를 포함하는, 간 X 수용체와 연관된 질환 및 장애를 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 본원에 제공된다.

대표도 - 도11



(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)

A61K 47/65 (2017.08)

A61K 47/6803 (2023.08)

A61P 25/28 (2018.01)

A61P 29/00 (2023.02)

A61P 3/06 (2018.01)

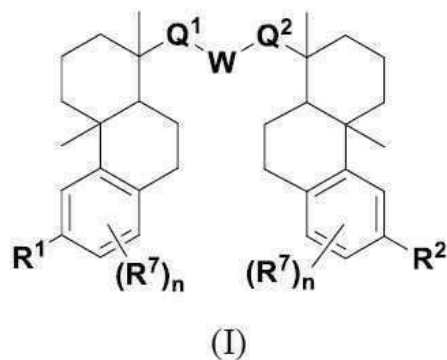
C07C 237/52 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



여기서,

각각의 Q^1 및 Q^2 는 $-C(O)-$ 이고;

W 는 $-N(H)-$ 이고;

R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)_2$ 이고;

R^2 는 수소, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이고;

R^3 은 $-N(R^6)_2$ 이고;

R^4 는 $-X-Y-Z$ 이고;

X 는 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Y 는 알킬렌이고;

Z 는 $-OH$ 및 $-NH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^5 는 알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 적어도 하나의 $-OH$ 및 $-CH_2OH$, 또는 적어도 하나의 1차 또는 2차 질소를 포함하고;

각각의 R^6 은, 각각의 경우에 독립적으로, 수소이거나,

히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 또는 타이로신을 포함하는 아미노산 잔기이거나,

N -알킬 아미노산 잔기이거나,

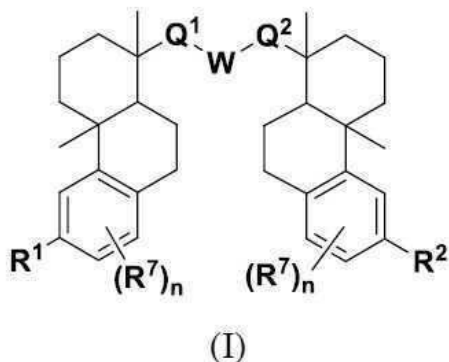
히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 및 타이로신에서 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩타이드이거나,

또는 알킬이고;

각각의 R^7 은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-CN$, O -글루코즈, O -아미노산 잔기, 또는 $O-PEG_n$ 이며, 여기서 각각의 n 은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



여기서,

각각의 Q^1 및 Q^2 는 $-C(O)-$ 이고;

W 는 $-N(H)-$ 이고;

R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)_2$ 이고;

R^2 는 독립적으로 수소, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이고;

R^3 은 $-N(R^6)_2$ 이고;

R^4 는 $-X-Y-Z$ 이고;

X 는 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Y 는 알킬렌이고;

Z 는 $-OH$ 및 $-NH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^5 는 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 $-OH$ 및 $-CH_2OH$, 또는 적어도 하나의 1차 또는 2차 질소를 포함하며;

각각의 R^6 은, 각각의 경우에 독립적으로, 수소이거나,

히스티딘, 알라닌, 이소류이신, 아르기닌, 류이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 또는 타이로신을 포함하는 아미노산 잔기이거나,

N -알킬 아미노산 잔기이거나,

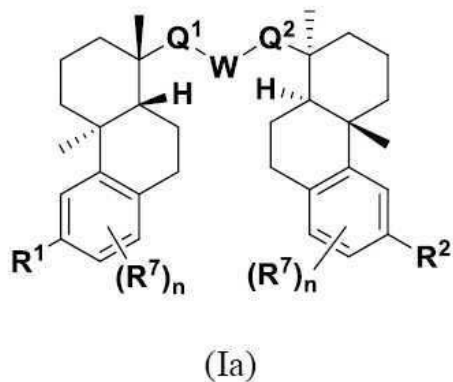
히스티딘, 알라닌, 이소류이신, 아르기닌, 류이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 및 타이로신으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩타이드이거나,

또는 알킬이고;

각각의 R^7 은 0-글리코실이며, 여기서 각각의 n 은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 있어서, R^2 가 R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, R^1 이 $-OH$ 이고 R^2 가 R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, R^1 이 -OH 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 가 수소인 화합물.

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, R^1 이 -OH인 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서, R^2 가 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며, n 이 1 내지 4의 정수인 화합물.

청구항 18

제1항에 있어서, R^2 가 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이고 n 이 1 내지 4의 정수인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, R^2 가 $-N(H)C(O)-(CRR)_n-NH_2$ 이고 여기서 각각의 R 이 수소, -OH, 또는 $-CH_2OH$ 이며; n 이 0 내지 4의 정수인 화합물.

청구항 20

제1항에 있어서, R^2 가 *N*-피페라지닐인 화합물.

청구항 21

제1항에 있어서, R^2 가 $-N(R^6)_2$ 인 화합물.

청구항 22

제1항에 있어서, R^2 가 *N*-세리닐인 화합물.

청구항 23

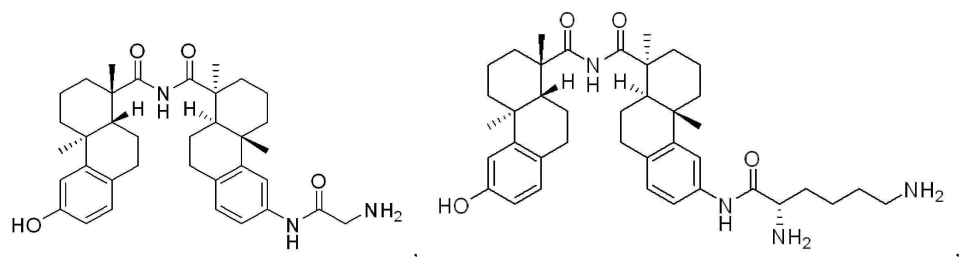
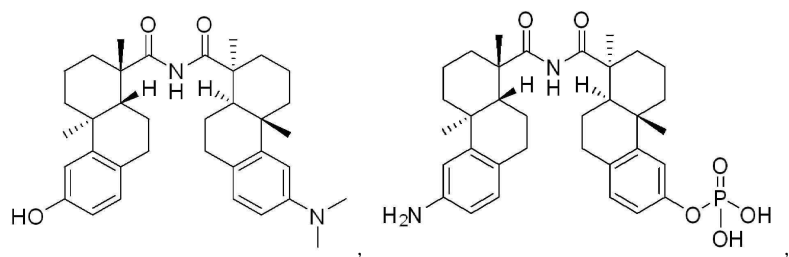
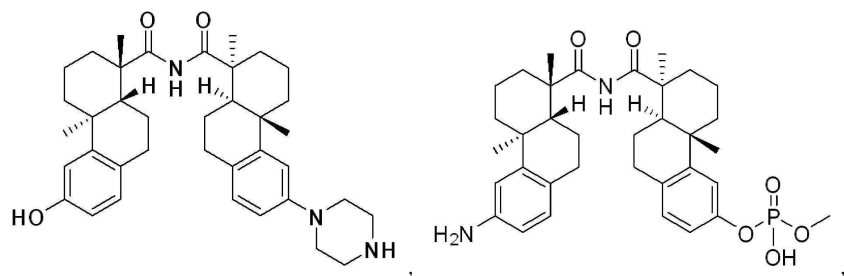
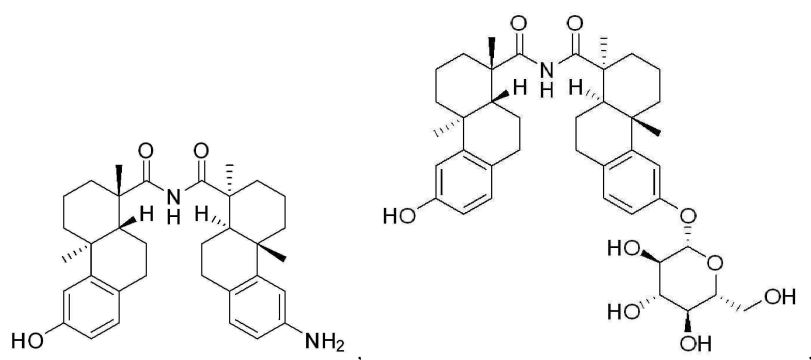
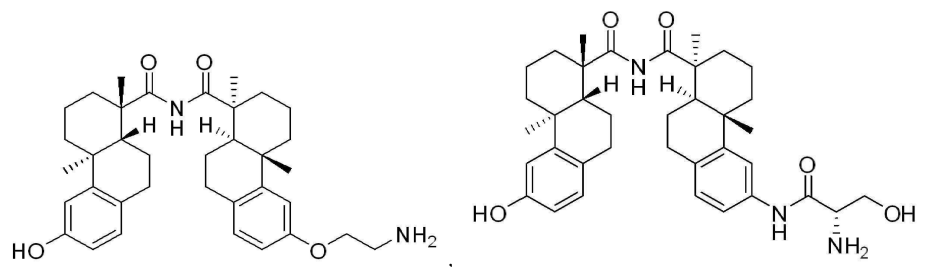
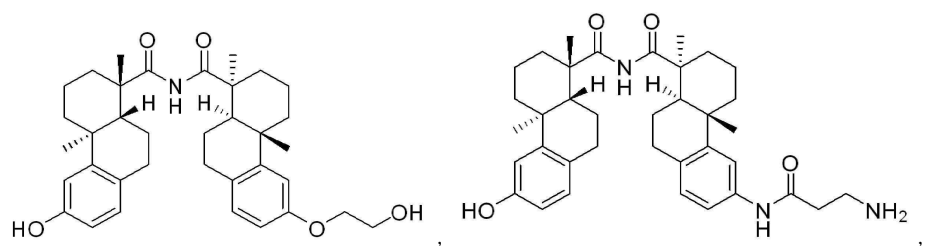
제1항에 있어서, R^2 가 *O*-글리코실인 화합물.

청구항 24

제1항에 있어서, R^1 이 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 가 $-NH_2$ 인 화합물.

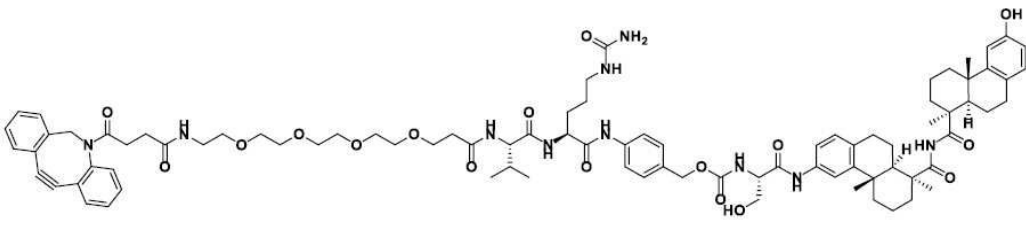
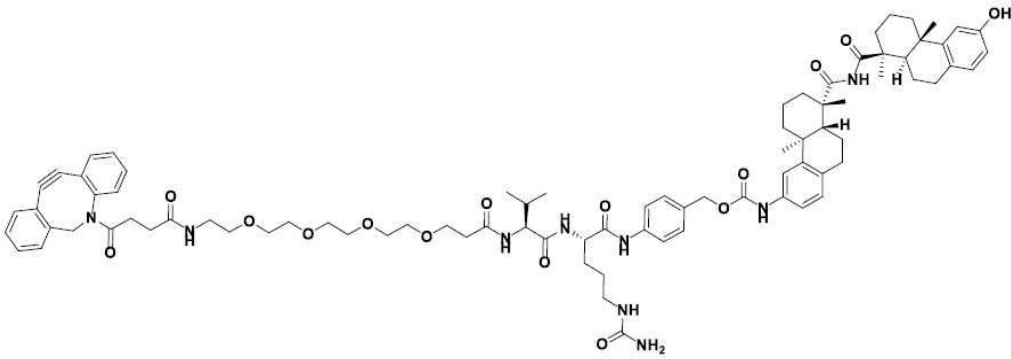
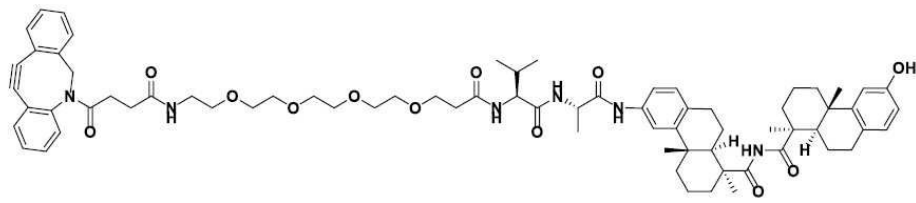
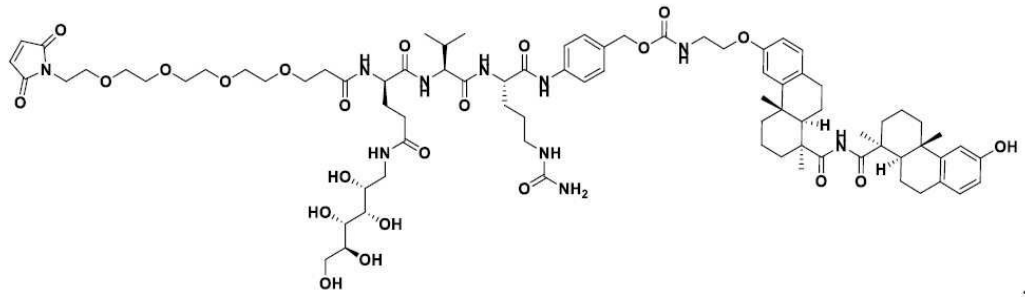
청구항 25

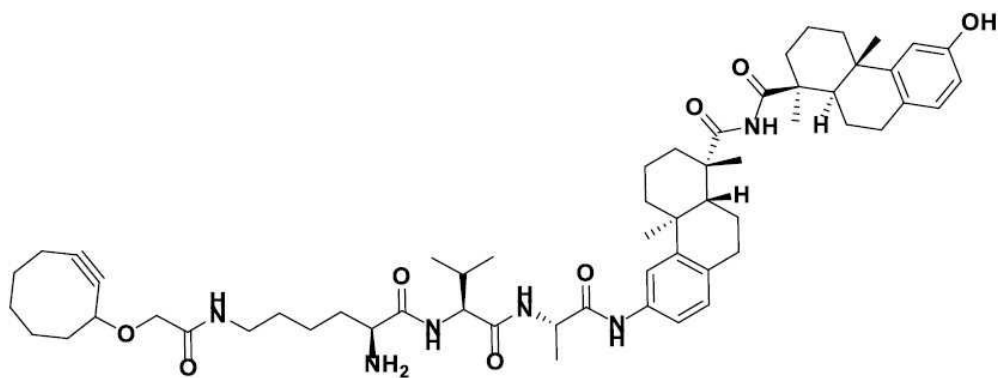
제1항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



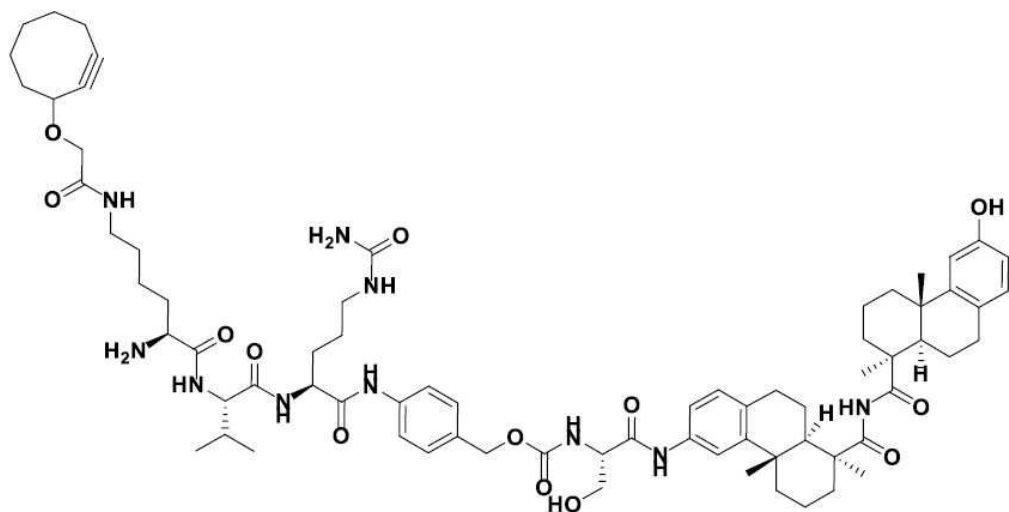
청구항 28

제26항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 링커-페이로드:

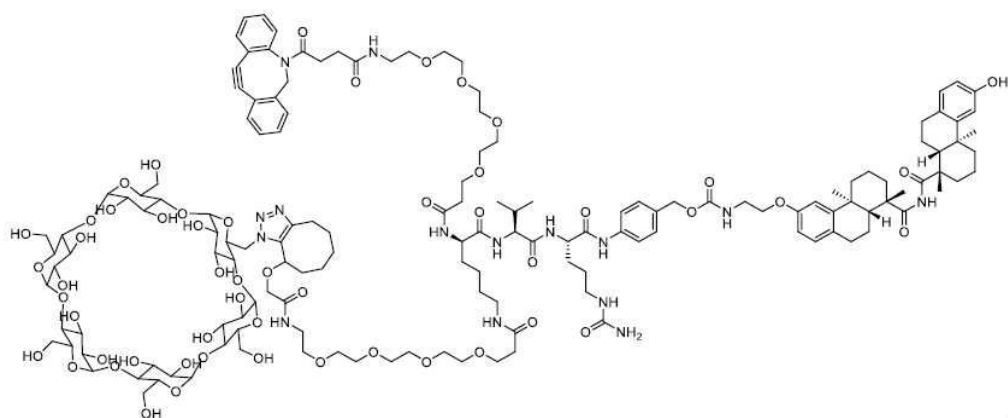




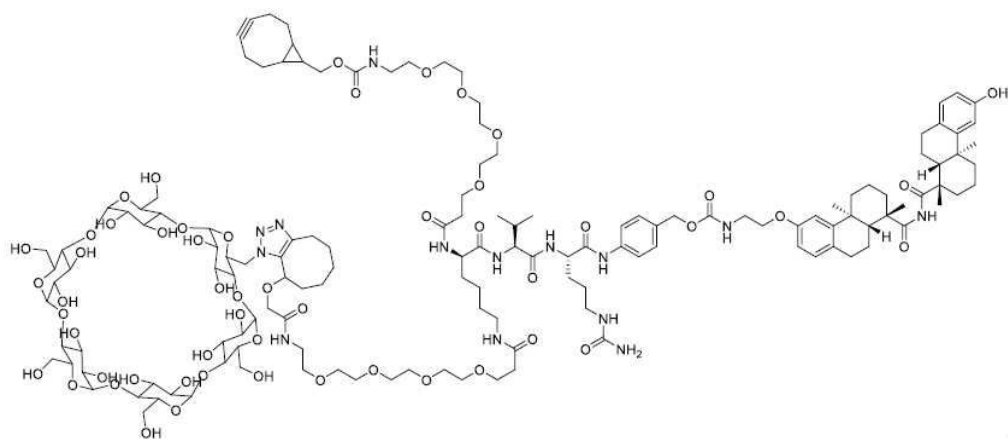
2



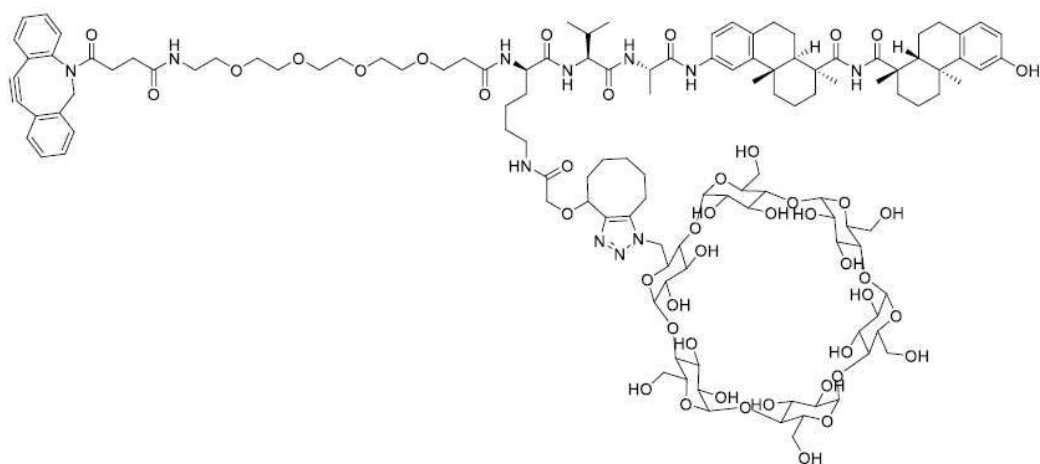
3



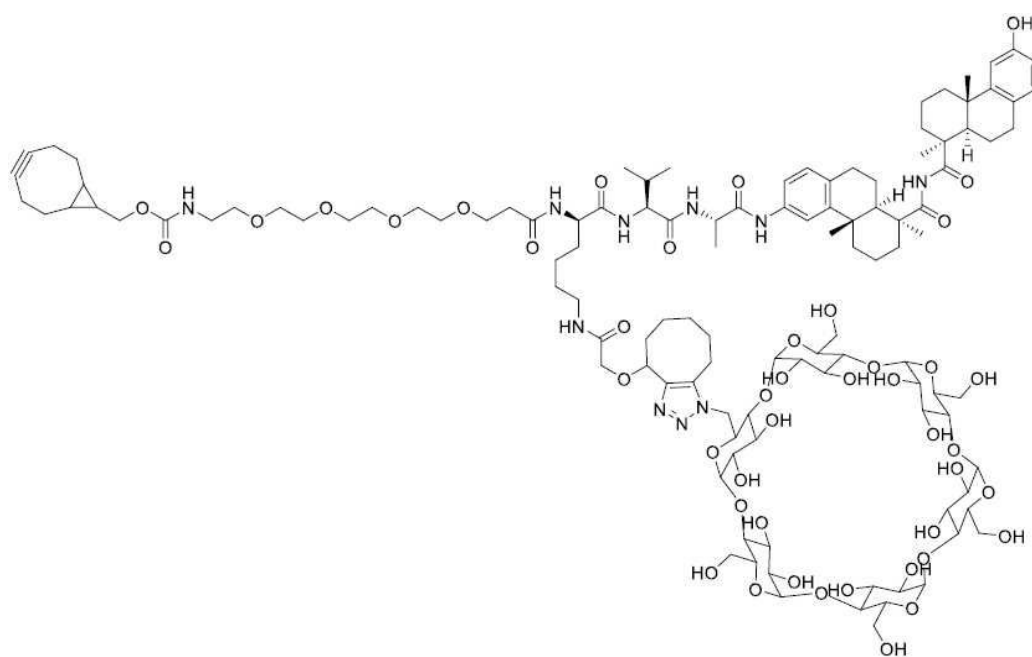
4



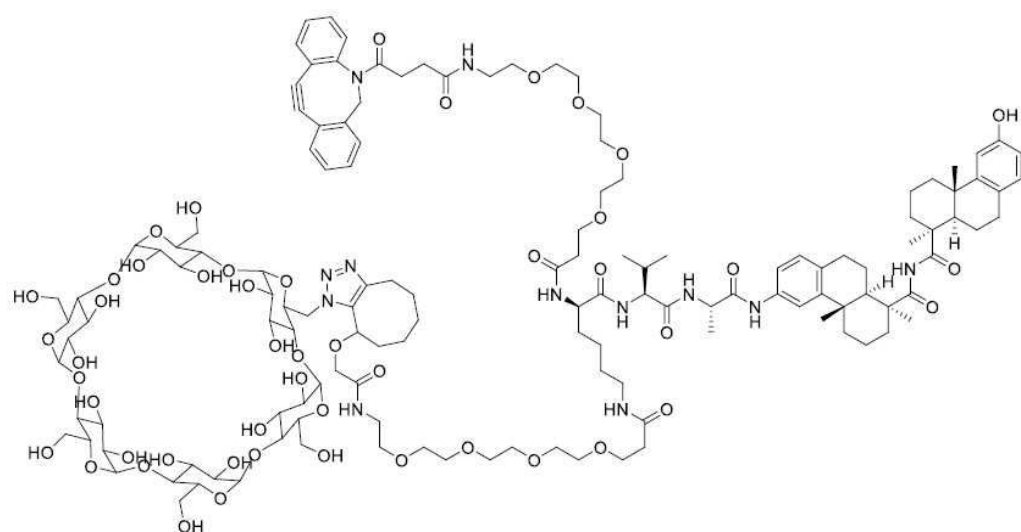
5



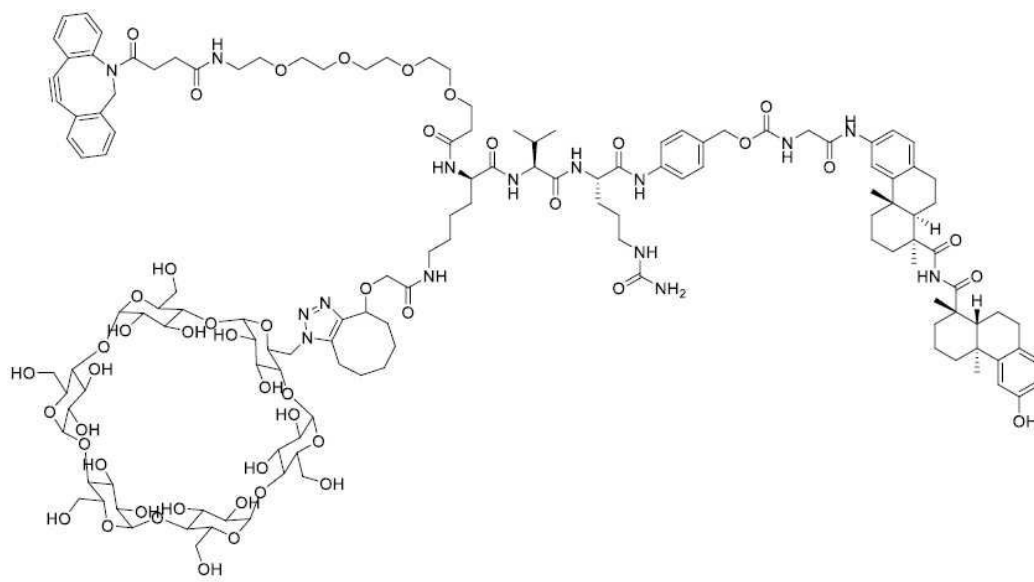
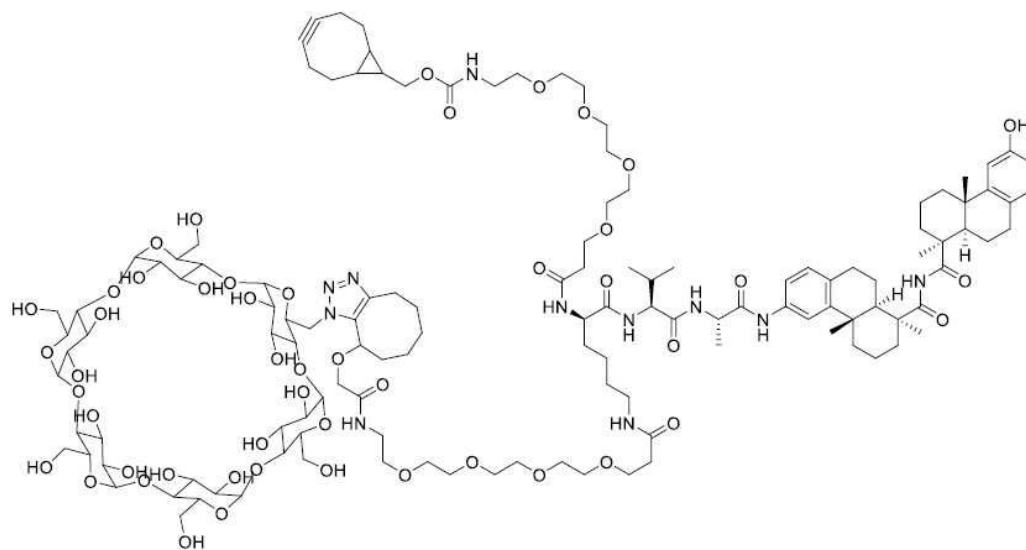
,

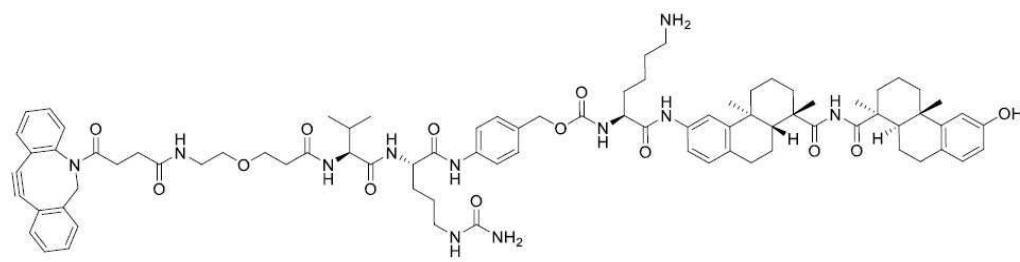
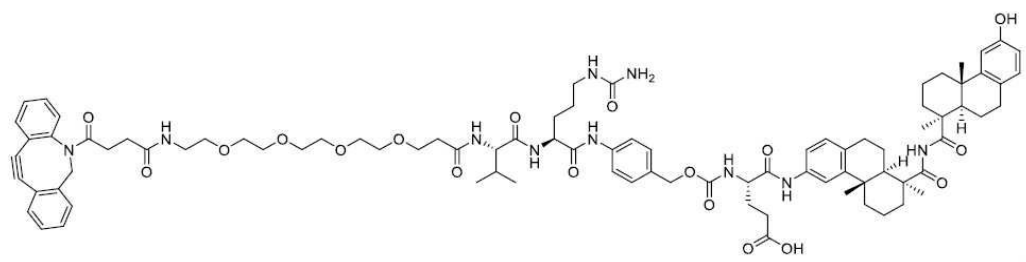
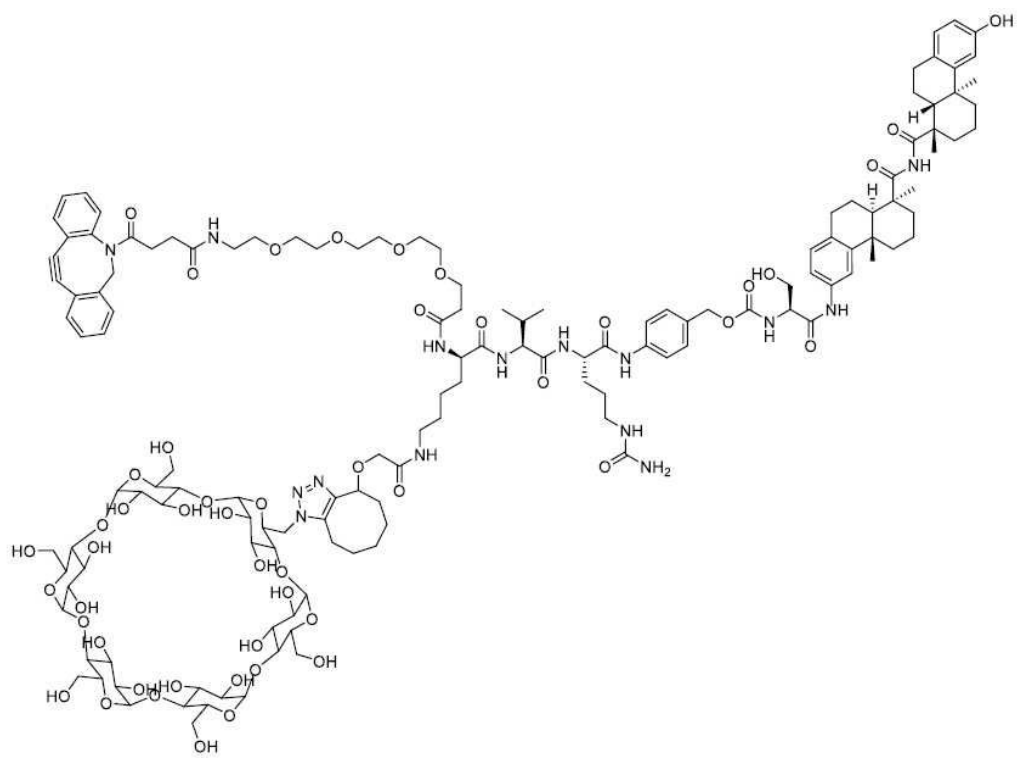


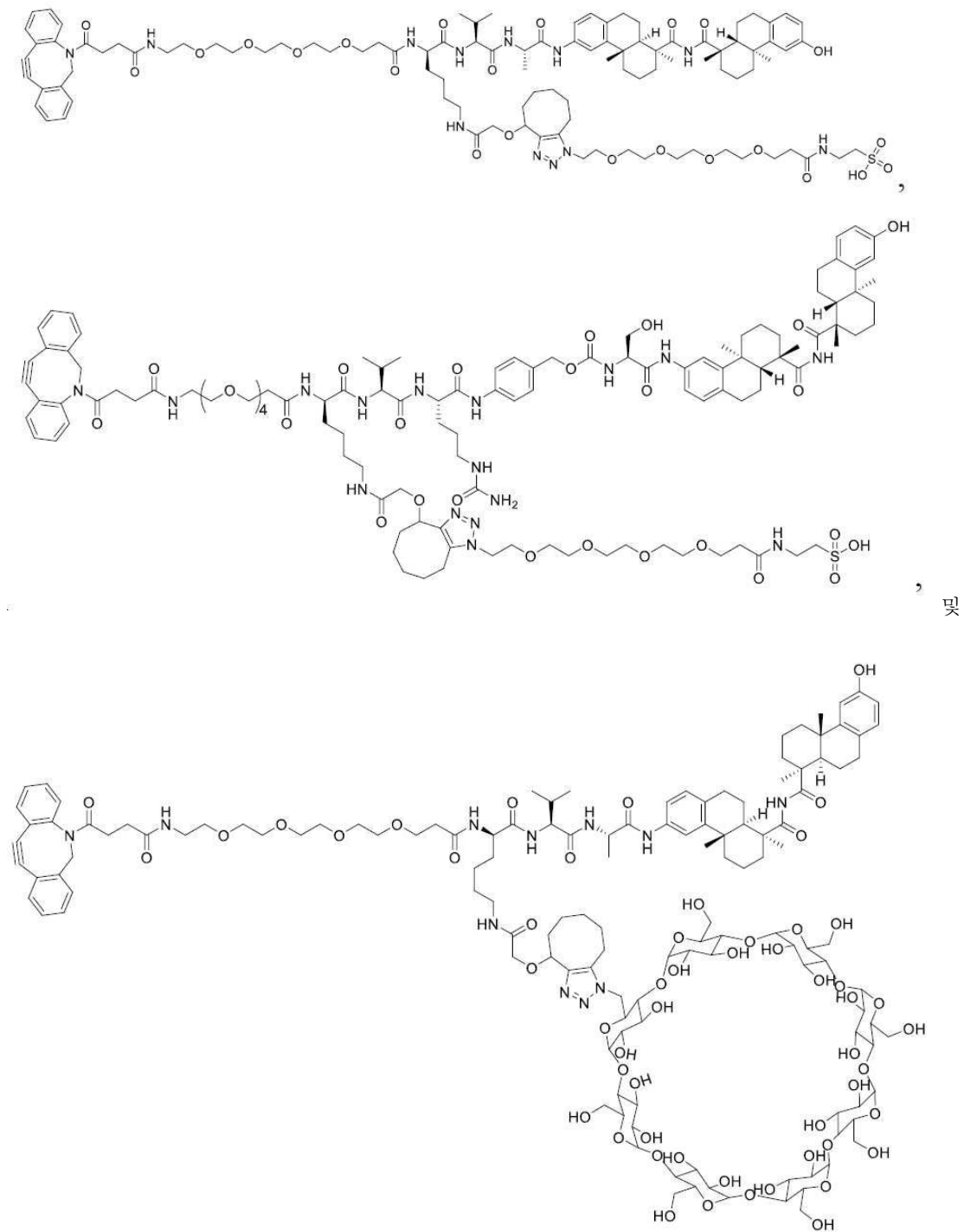
,



,





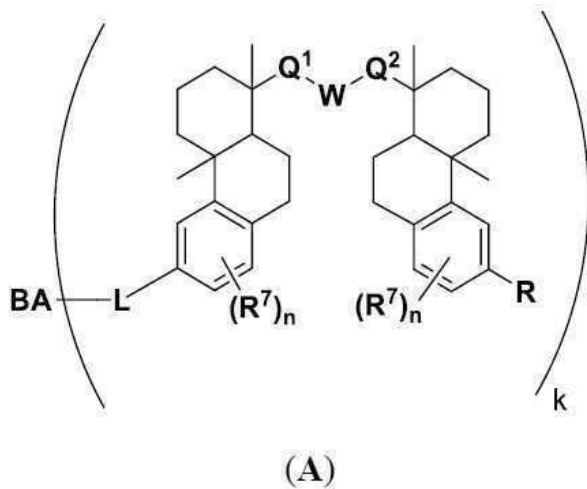


청구항 29

항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합된, 제1항에 따른 화합물 또는 제26항에 따른 링커-페이로드를 포함하는 항체-약물 접합체.

청구항 30

화학식 A의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



여기서,

L은 히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 및 타이로신으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩타이드 단위,

글루쿠로니드 단위,

석신이미드-티오에테르 단위,

폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위,

하이드라존 단위,

말(mal)-카프로일 단위,

히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 및 타이로신으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 디펩타이드 단위,

발린-시트룰린 단위, 또는

파라-아미노벤질(PAB) 단위 또는 파라-아미노벤질옥시카보닐(PABC) 단위

를 포함하는 링커이거나

또는 X-Y-Z이고,

여기서 X는 -NH- 또는 -O-이며;

Y는 에스테르 연결 단위, 하이드라존 단위, 이황화물 연결 단위,

히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β -호모글리신, 및 타이로신으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 디- 또는 트리-펩타이드 단위를 포함하는 효소적으로 절단가능한 모이어티,

파라-아미노벤질(PAB) 또는 파라-아미노벤질옥시카보닐(PABC)를 포함하는 자가-희생 그룹(self-immolative group),

PEG_n, 또는

사이클로헥스트린 또는 설폰산을 포함하는 향상 그룹(enhancement group)이고;

Z는 결합제 링커(BL)이며 여기서 Z는 BA에 공유결합적으로 결합되고;

BA는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고;

k는 1 내지 30의 정수이고;

각각의 Q¹ 및 Q²는 -C(O)-이고;

W는 -N(H)-이고;

R은 독립적으로 수소, -OH, 또는 -OP(O)(OR⁶)(OH)이고;

각각의 R⁶은, 각각의 경우에 독립적으로, 수소이거나,

히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β-호모글리신, 또는 타이로신을 포함하는 아미노산 잔기이거나,

히스티딘, 알라닌, 이소루이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 프롤린, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신 또는 β-호모글리신, 및 타이로신으로부터 선택되는 하나 이상의 아미노산을 포함하는 펩타이드이거나,

또는 알킬이고;

각각의 R⁷은 O-글리코실이고,

각각의 n은 0 내지 3의 정수이다.

청구항 31

제1항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 대사 질환, 염증, 또는 신경변성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

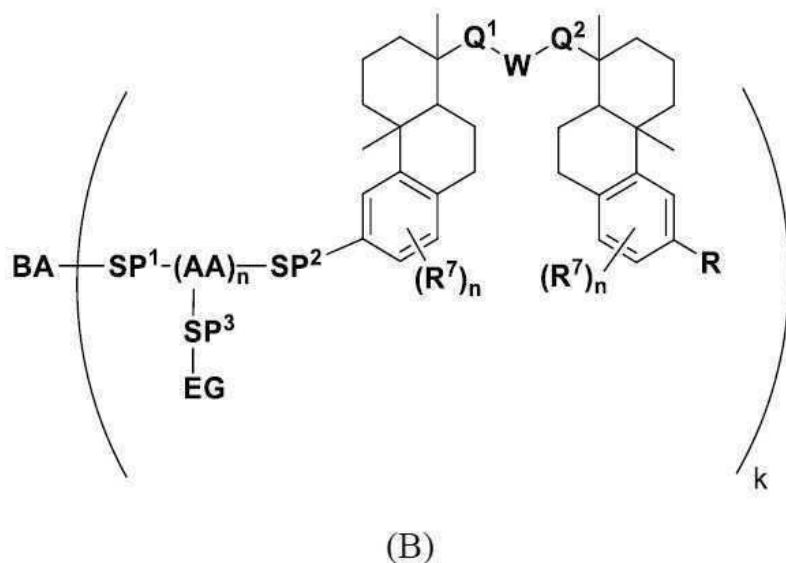
삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

제30항에 있어서, 화학식 (B)를 갖는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 입체이성체 형태:



여기서,

각각의 SP^1 , SP^2 , 및 SP^3 는 하나 이상의 알킬렌 및/또는 폴리에테르를 포함하는 스페이서 그룹(spacer group)이며, 여기서 SP^3 는 $(AA)_n$ 의 하나의 AA 에 연결되고;

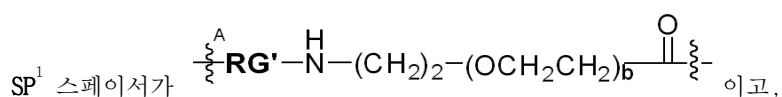
각각의 AA 는 아미노산이고;

n 은 1 내지 10의 정수이고;

EG 는 상기 향상 그룹(enhancement group)이다.

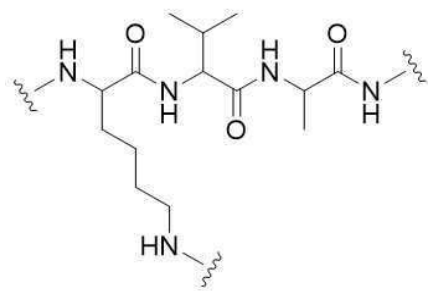
청구항 38

제37항에 있어서,



여기서 RG' 가 반응성 그룹 RG 와 결합체의 반응 후의 반응성 그룹 잔기이며, $\text{---}^A\text{---}$ 가 결합체에 대한 직접 또는 간접적인 결합이고;

b 는 1 내지 4의 정수이고;



$(AA)_n$ 는 이고;

SP^2 는 결합 또는 p -아미노벤질옥시카보닐 잔기(PABC)이고;

SP³ 스페이서는 $\begin{array}{c} \text{E} \\ | \\ \text{---} \text{RG}' \text{---} \end{array}$ 이고;

여기서, RG'는 반응성 그룹 RG와 향상 그룹 EG의 반응 후의 반응성 그룹 잔기이고;

$\begin{array}{c} \text{E} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 는 향상 그룹에 대한 결합이고;

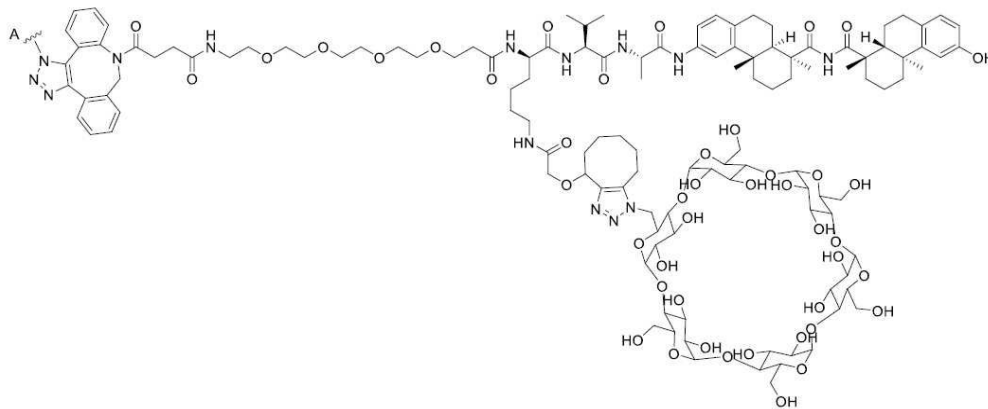
$\begin{array}{c} \text{---} \\ | \end{array}$ 는 (AA)_n에 대한 결합인, 화합물.

청구항 39

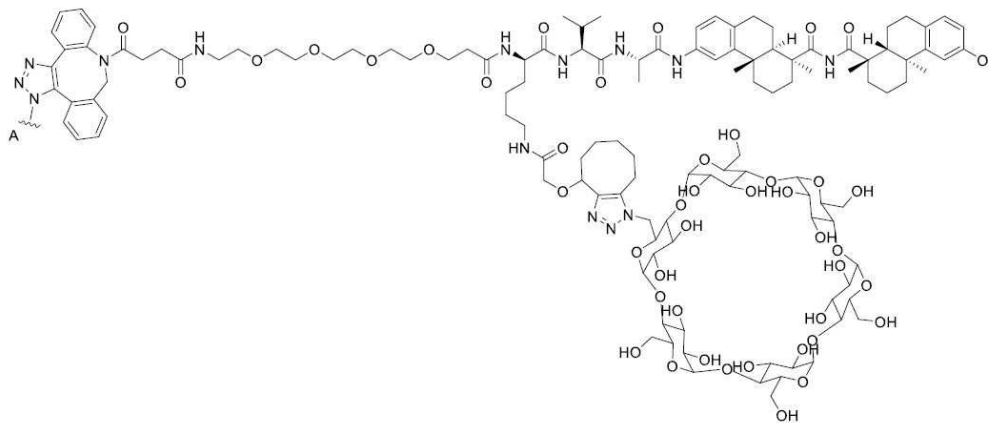
제30항에

있어서,

화합물이



및



로 이루어진 그룹으

로부터 선택되고;

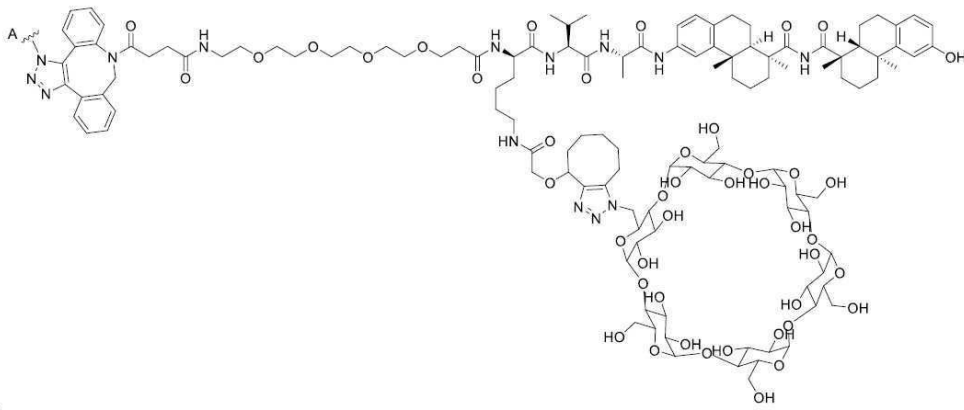
여기서 각각의 $\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 가 결합제에 대한 직접 또는 간접적인 결합인 화합물.

청구항 40

제39항에

있어서,

화합물이



합제에 대한 직접 또는 간접적인 결합인 화합물.

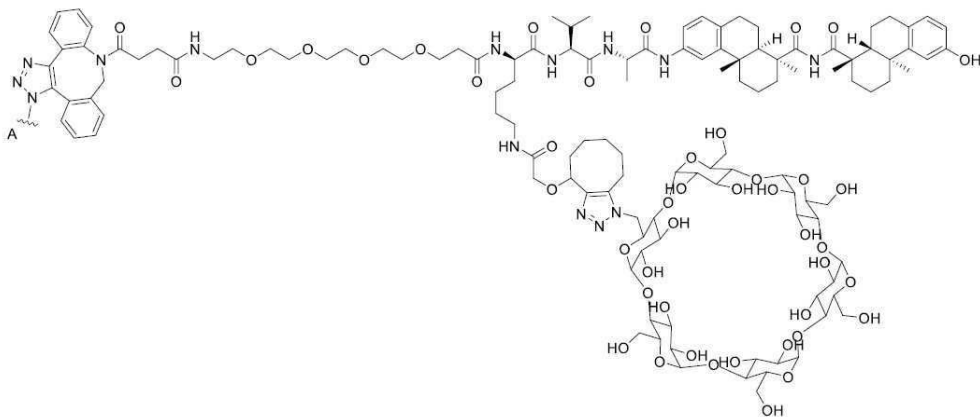
이고, 여기서 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 가 결

청구항 41

제39항에

있어서,

화합물이



결합제에 대한 직접 또는 간접적인 결합인 화합물.

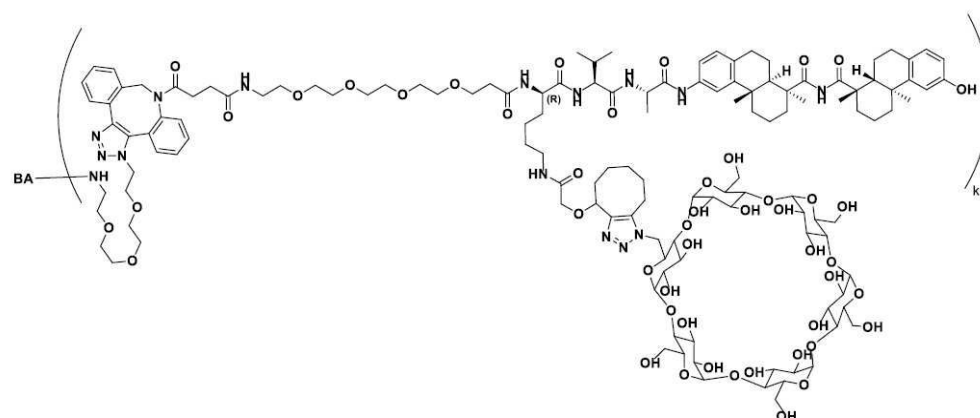
이고, 여기서, $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 가

청구항 42

제37항에

있어서,

화합물이



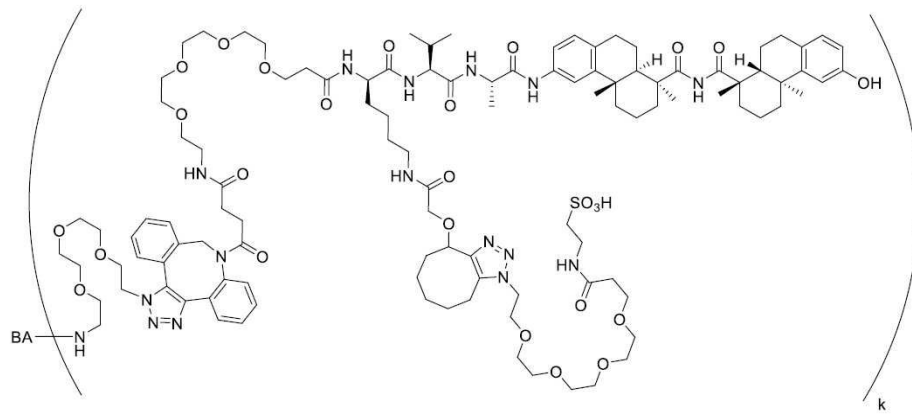
인 화합물.

청구항 43

제37항에

있어서,

화합물이



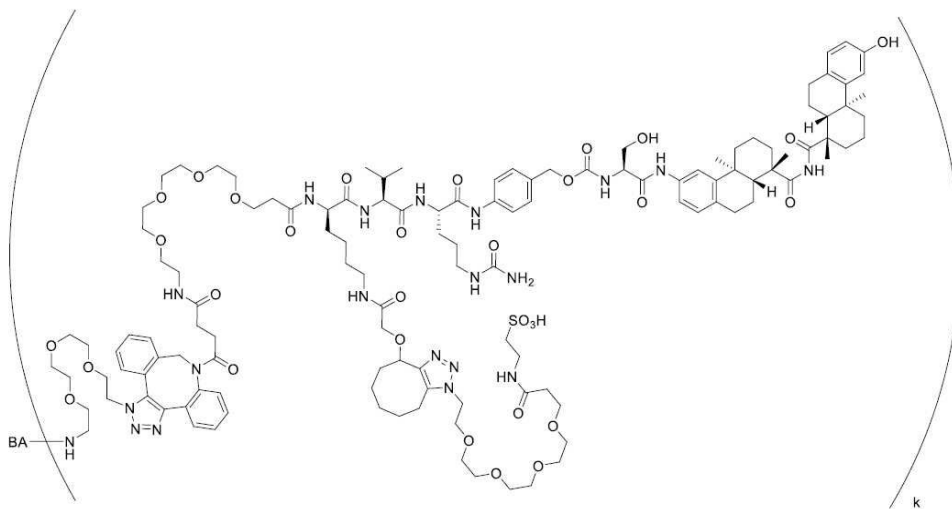
인 화합물.

청구항 44

제37항에

있어서,

화합물이



인 화합물.

청구항 45

삭제

청구항 46

제42항에 있어서, k 가 1 내지 4의 정수인 화합물.

청구항 47

제42항에 있어서, BA가 HER2에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편인 화합물.

청구항 48

제42항에 있어서, BA가 PRLR에 결합하는 항체, 또는 이의 항원-결합 단편인 화합물.

청구항 49

제42항에 있어서, BA가 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합이 적어도 하나의 Q295 잔기를 통하는 화합물.

청구항 50

제42항에 있어서, BA가 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합이 2개의 Q295 잔기를 통하는 화합물.

청구항 51

제42항에 있어서, BA가 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 화합물.

청구항 52

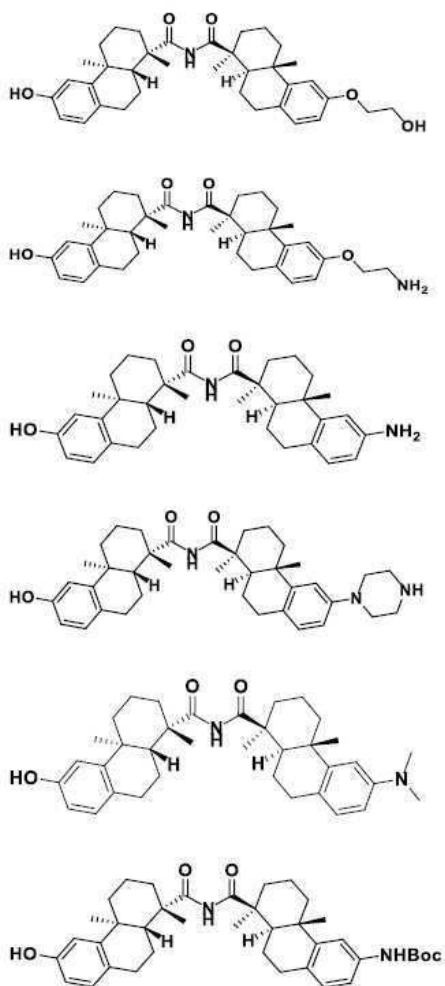
제42항에 있어서, BA가 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합이 적어도 하나의 Q295 및 적어도 하나의 Q297 잔기를 통하는 화합물.

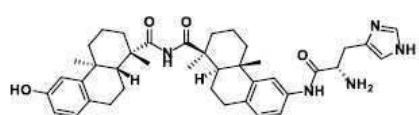
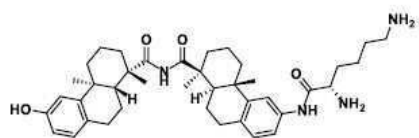
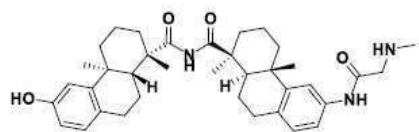
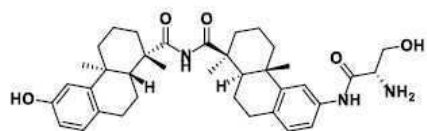
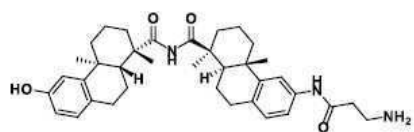
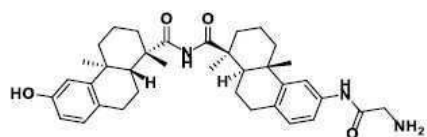
청구항 53

제42항에 있어서, BA가 N297Q 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 접합이 2개의 Q295 잔기 및 2개의 Q297 잔기를 통하는 화합물.

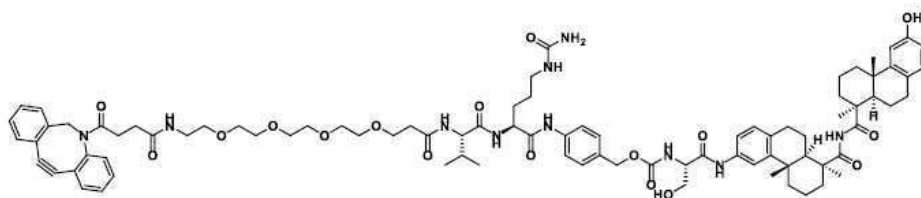
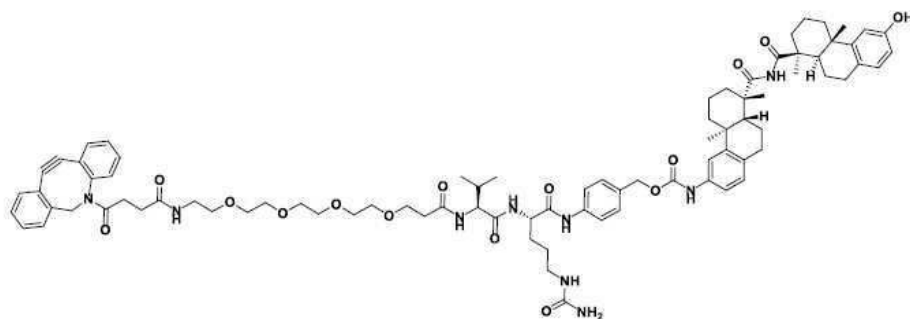
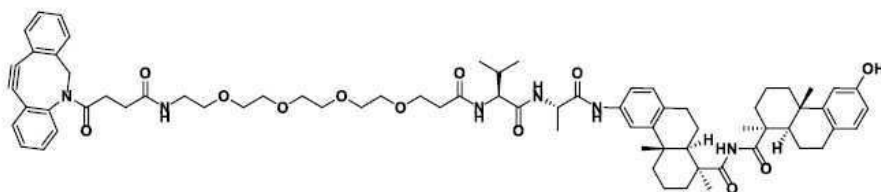
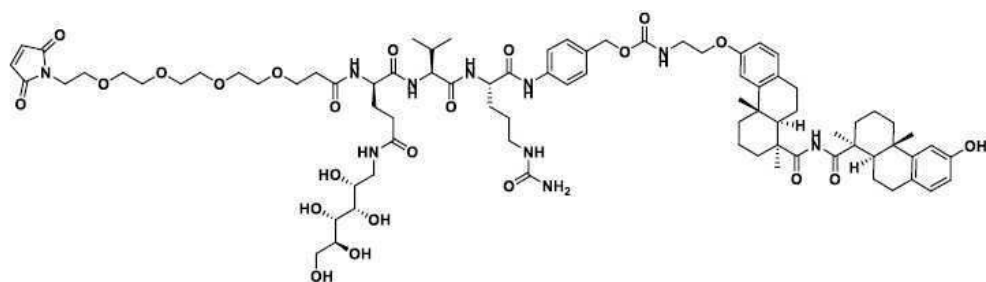
청구항 54

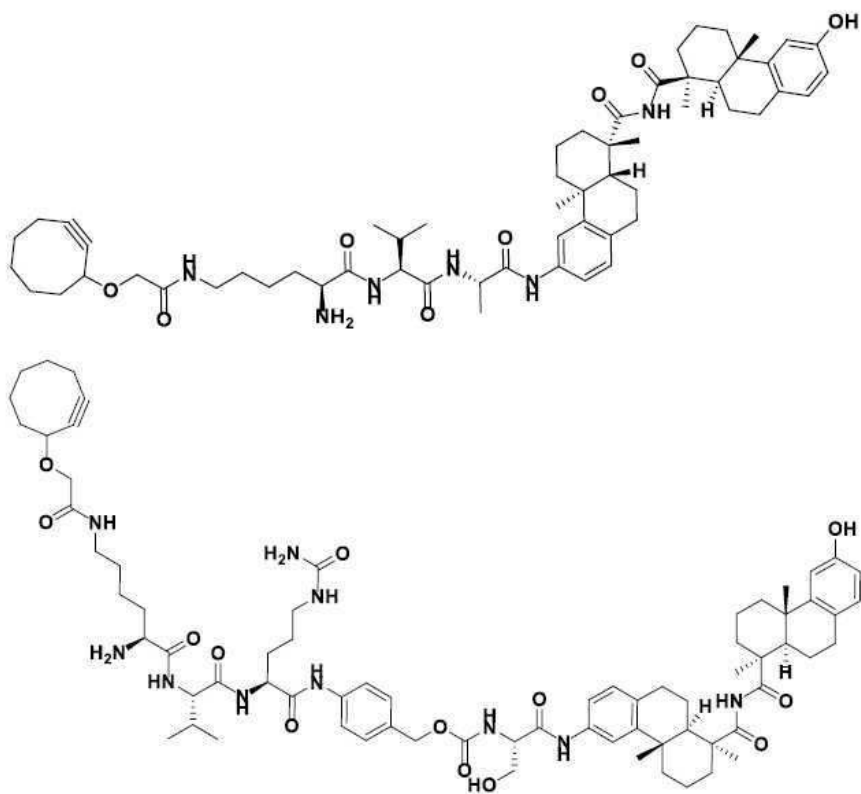
제30항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물에 링커 L 또는 -X-Y-Z-를 통해 연결된 BA를 포함하며; k가 1 내지 4의 정수인 화합물, 또는 이의 입체이성체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염:

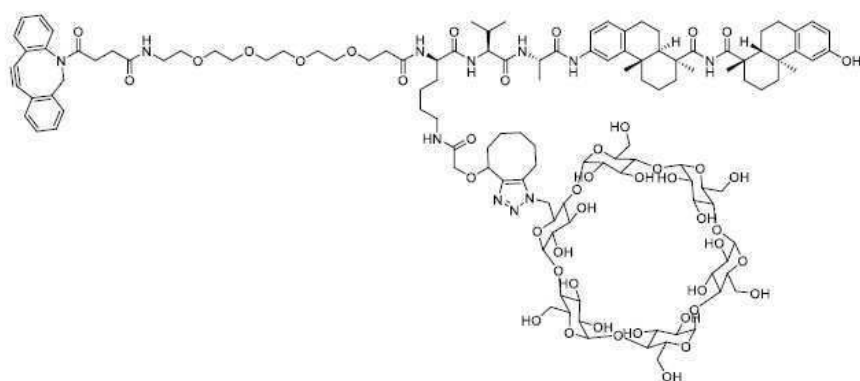
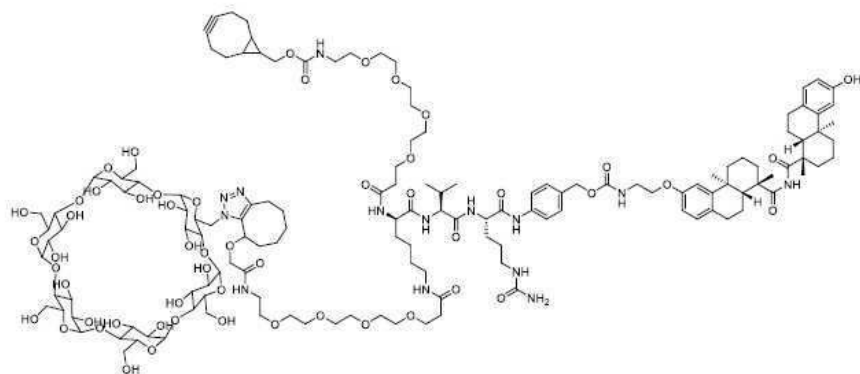
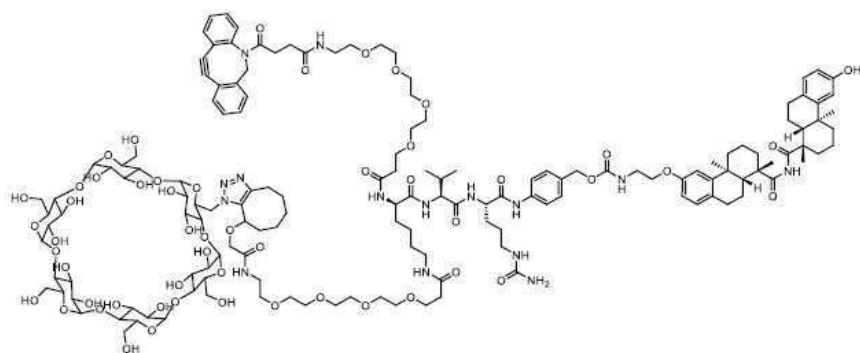




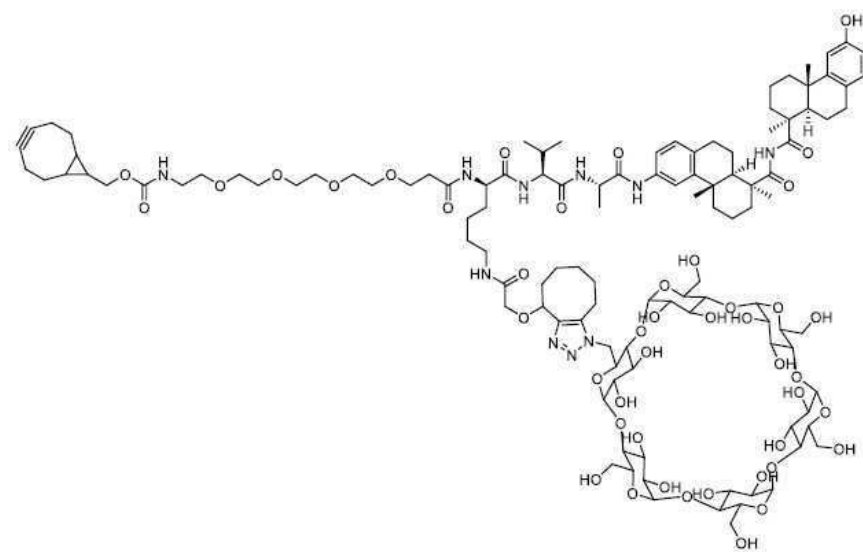
제30항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물에 연결된 BA를 포함하며; k가 1 내지 4의 정수인 화합물, 또는 이의 입체이성체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염:



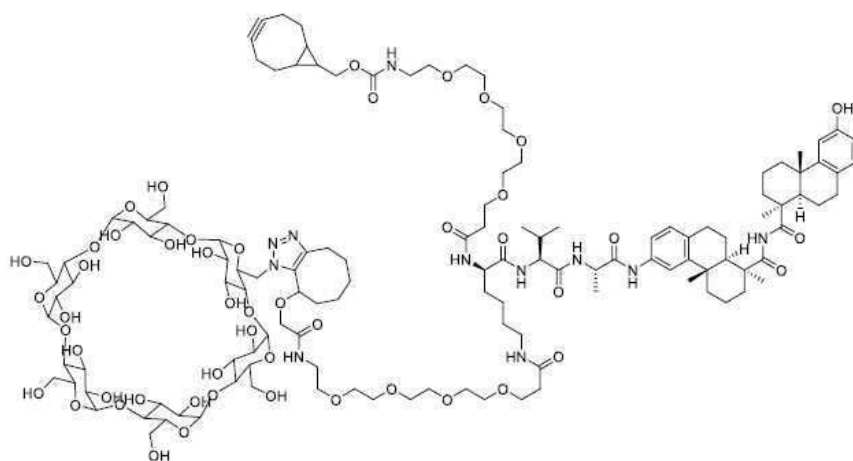
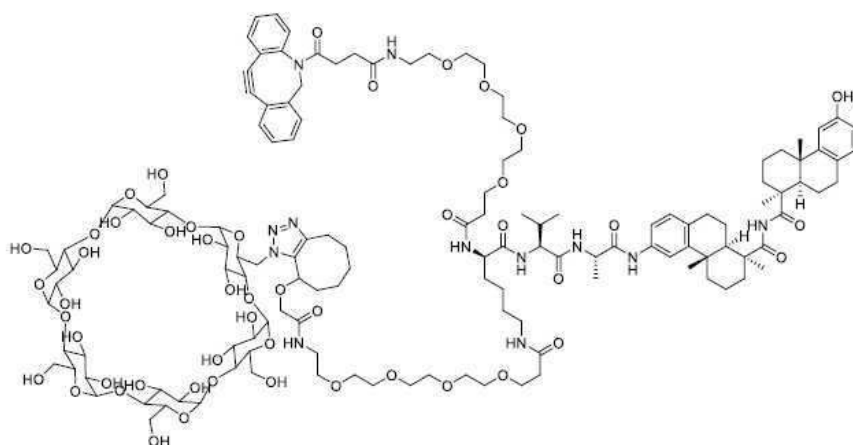


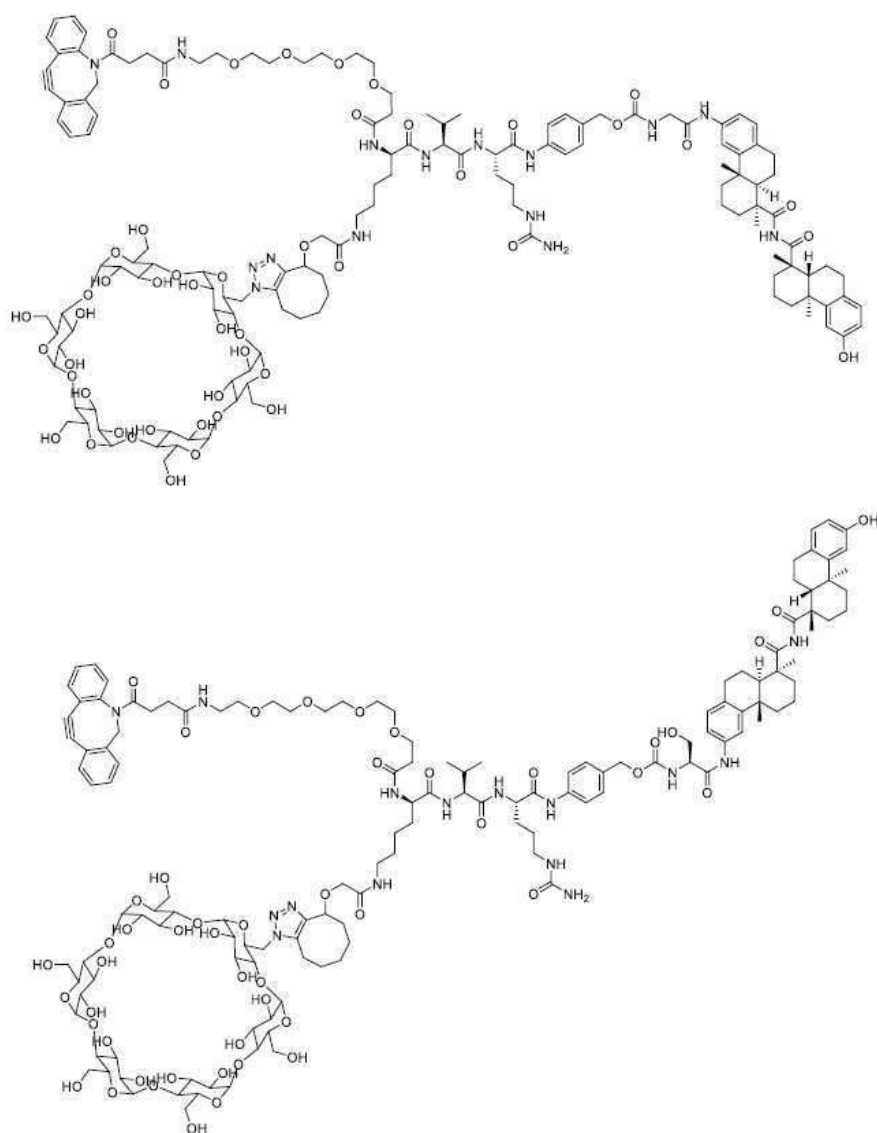


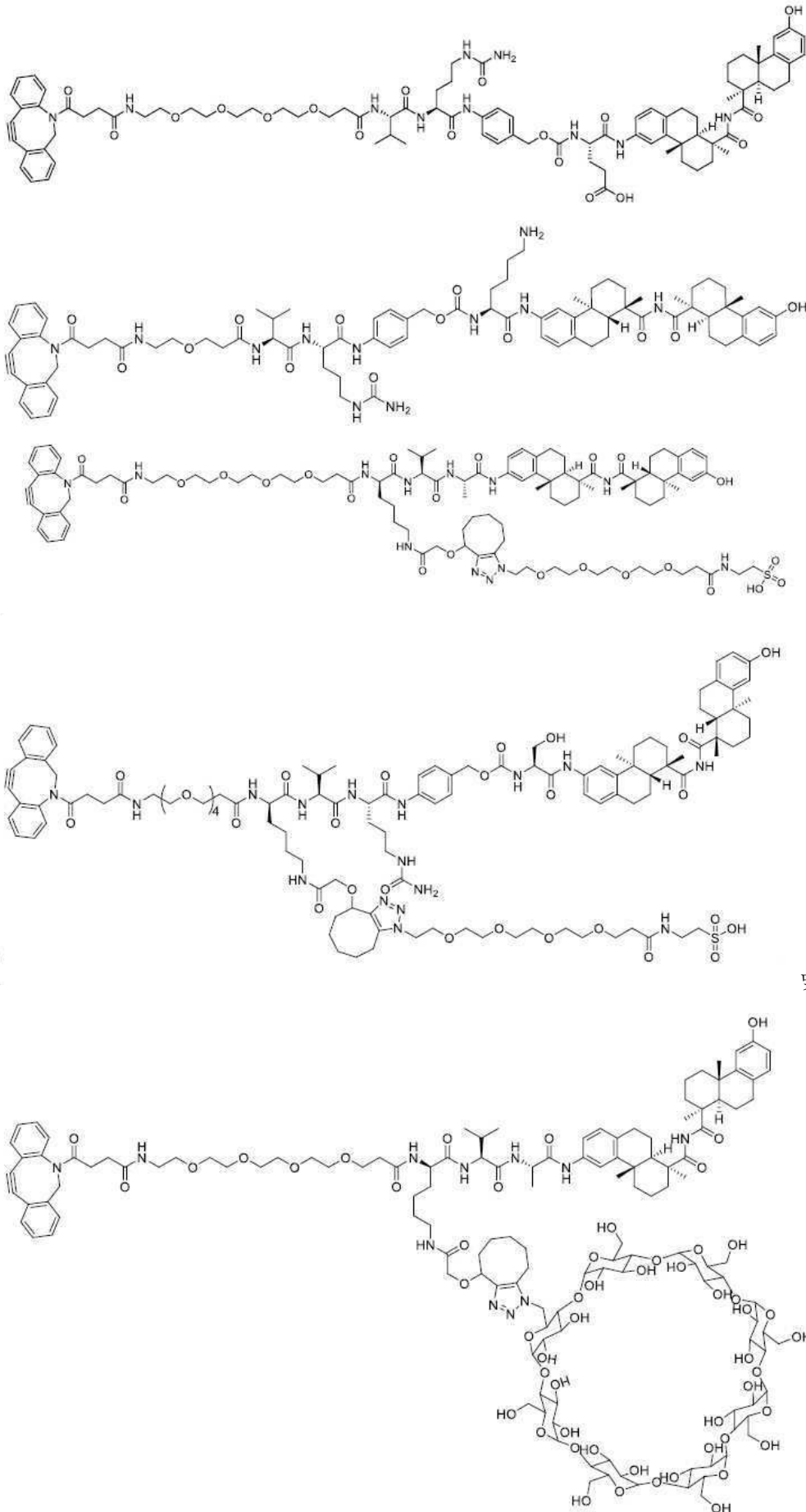
20



21



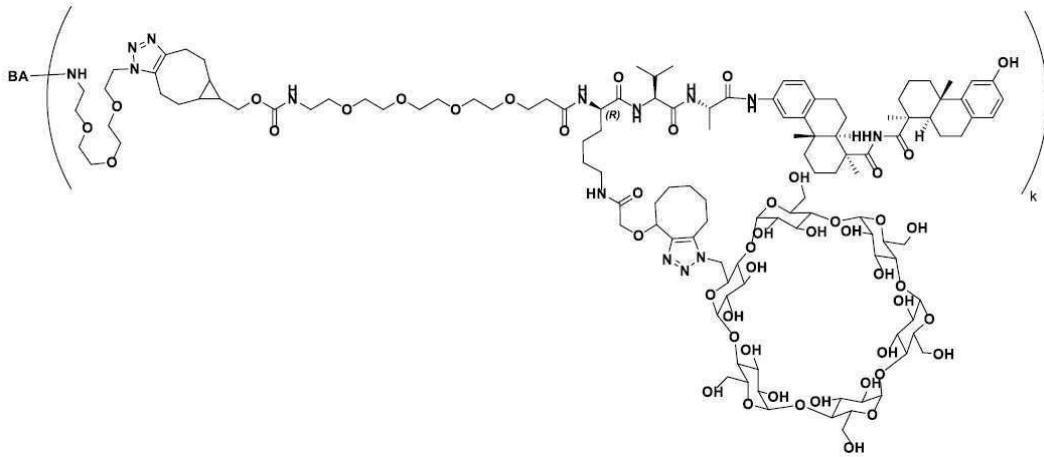
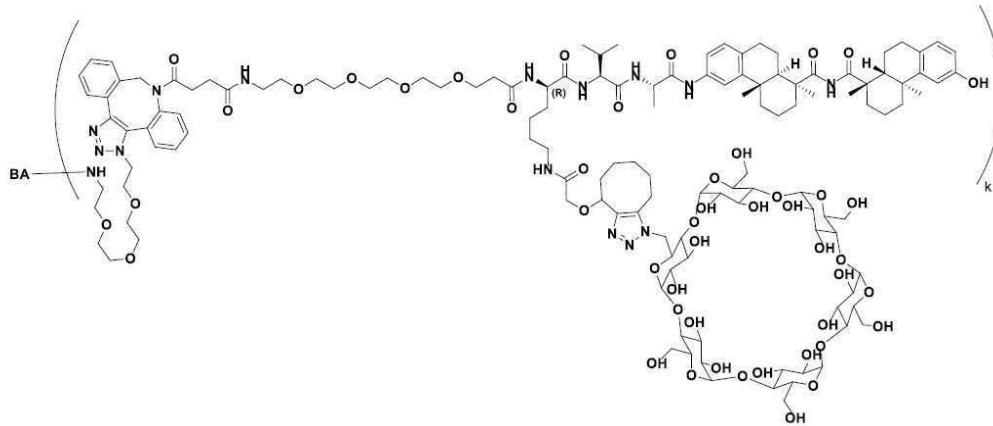
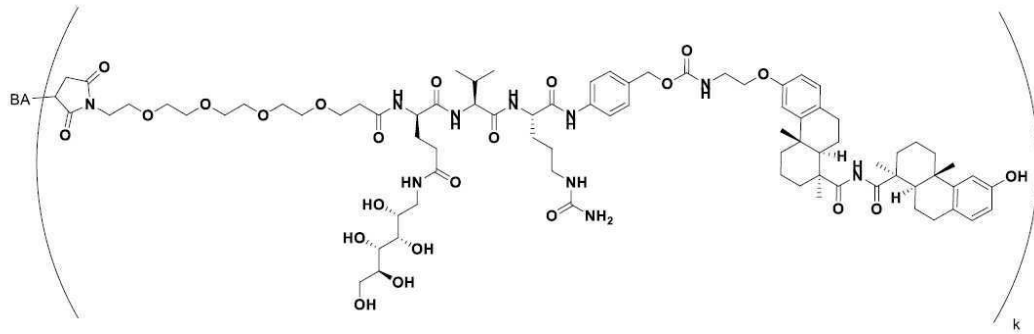


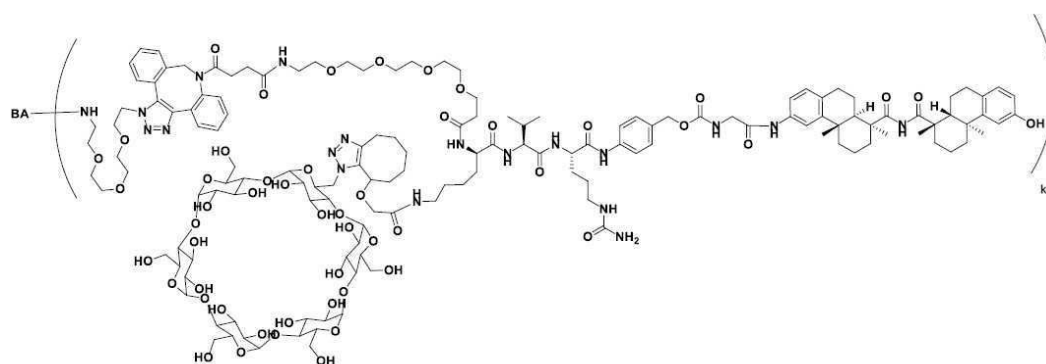
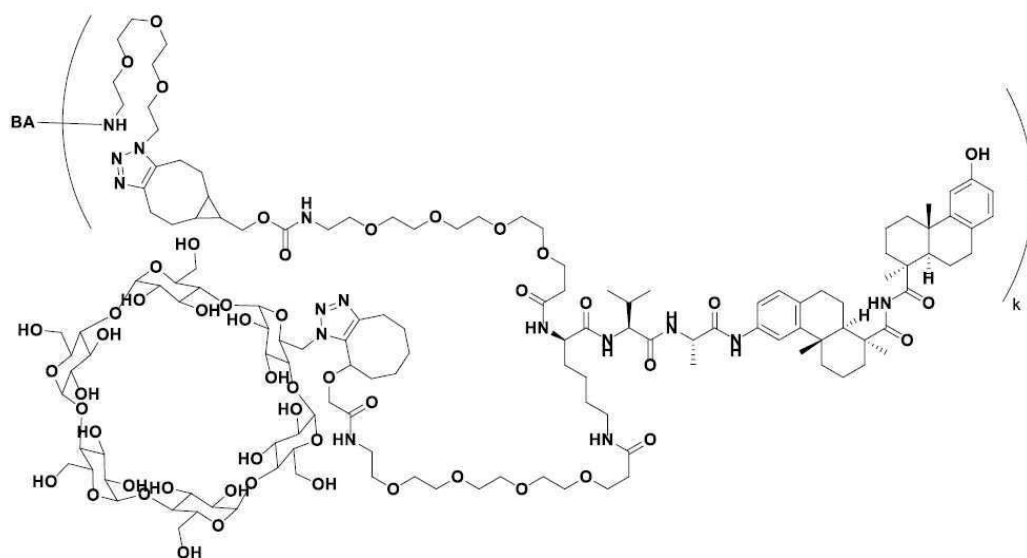
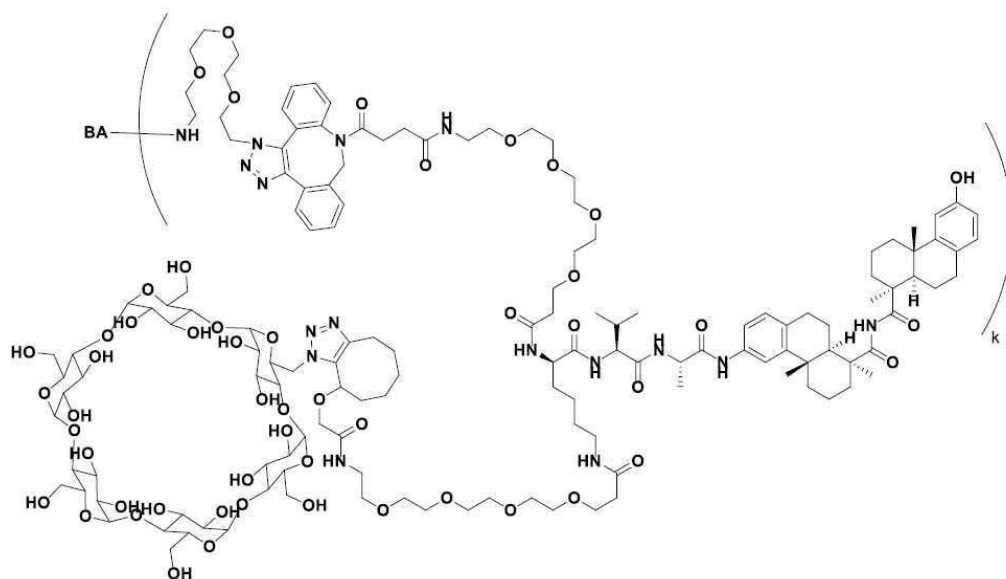


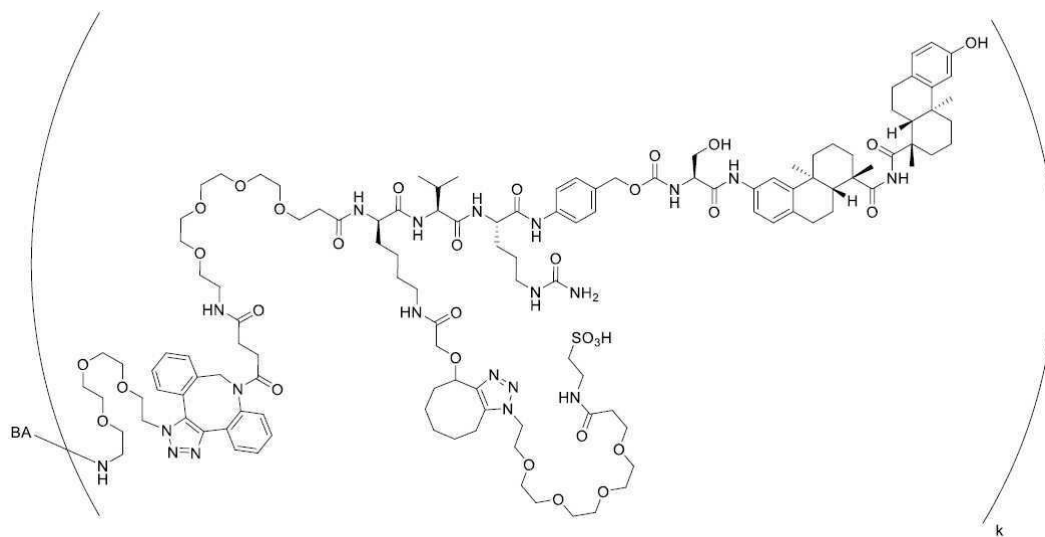
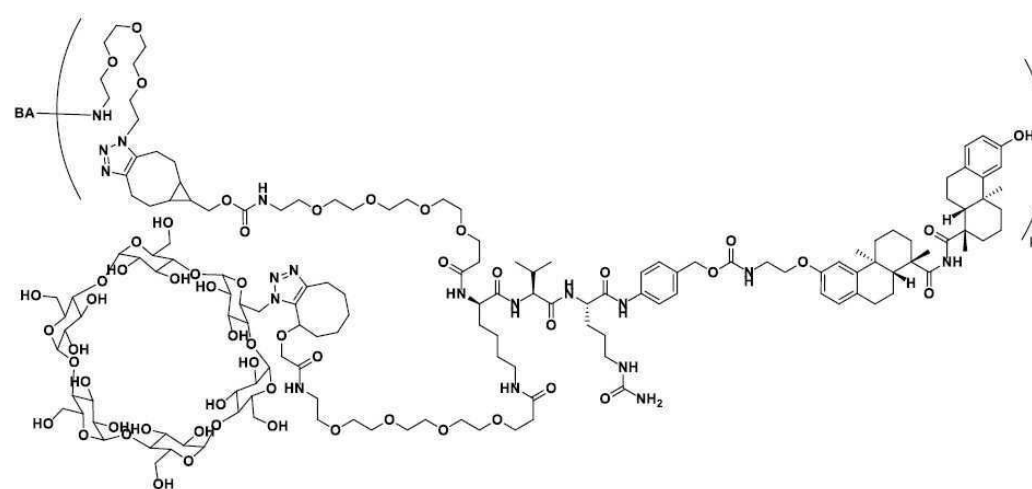
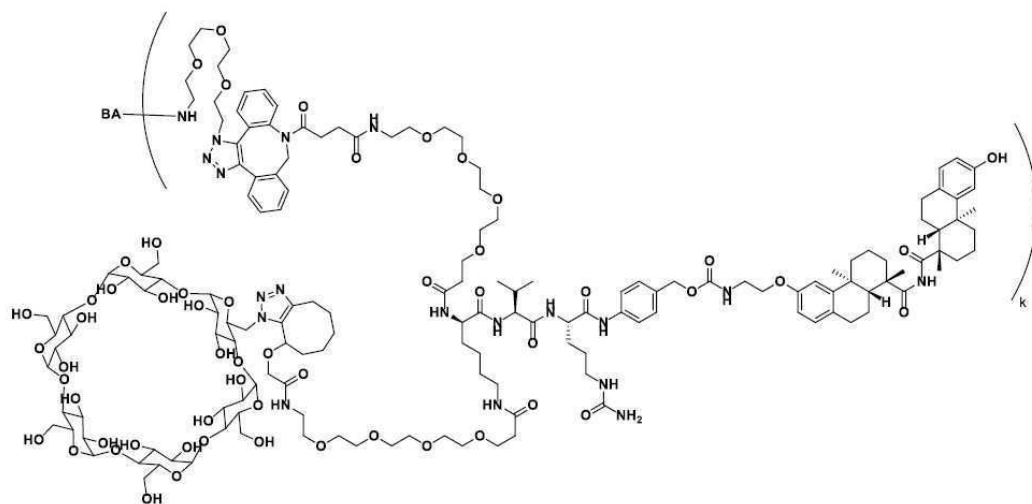
및

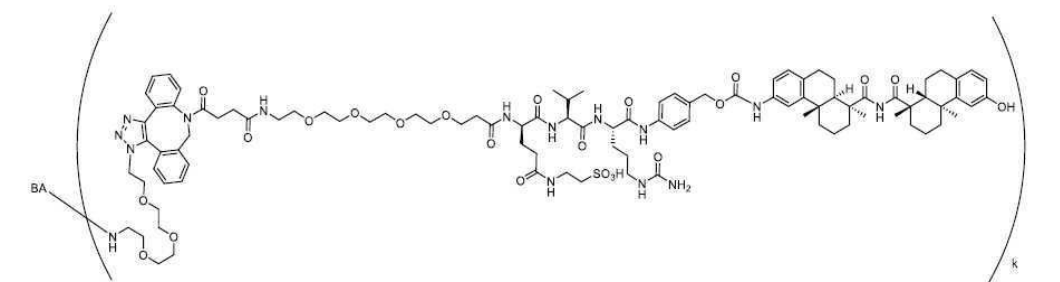
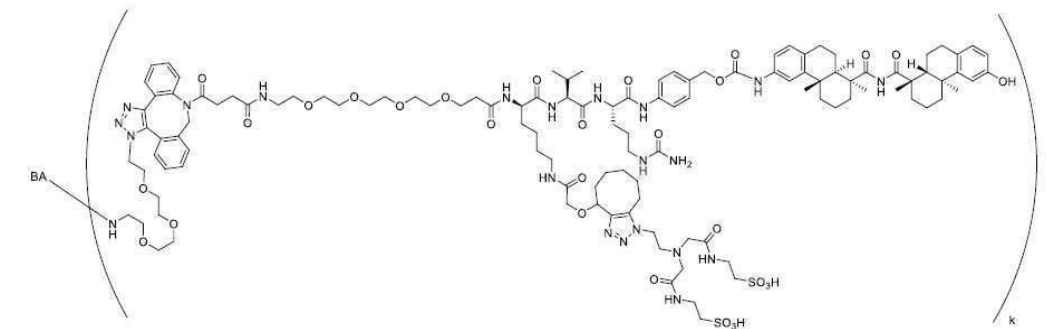
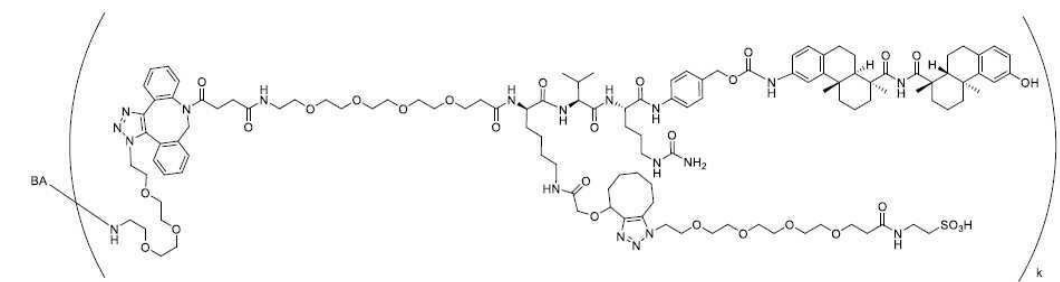
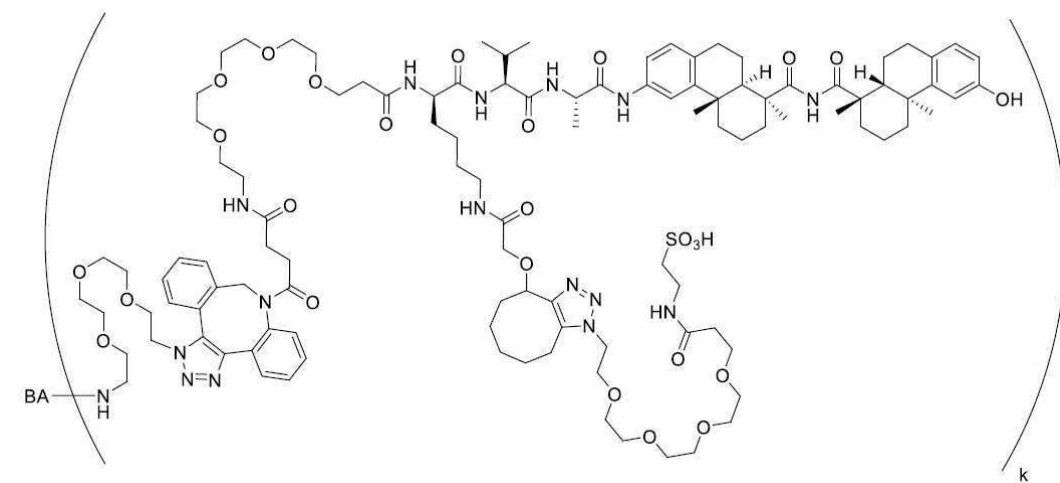
청구항 56

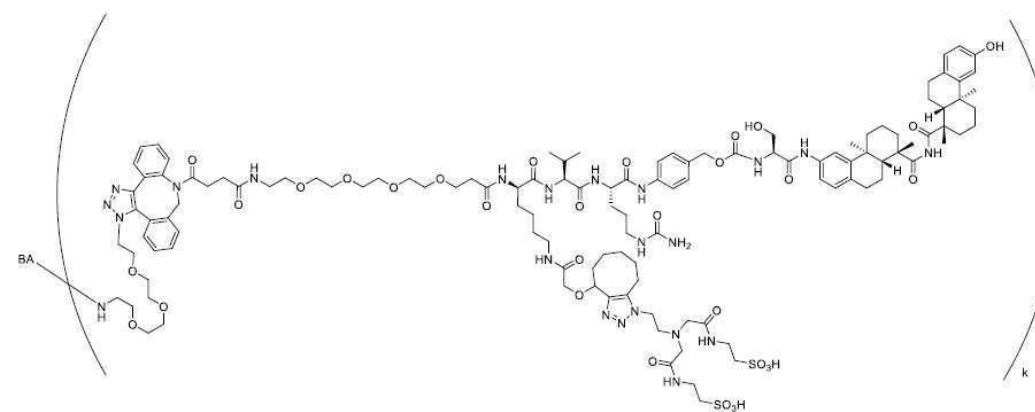
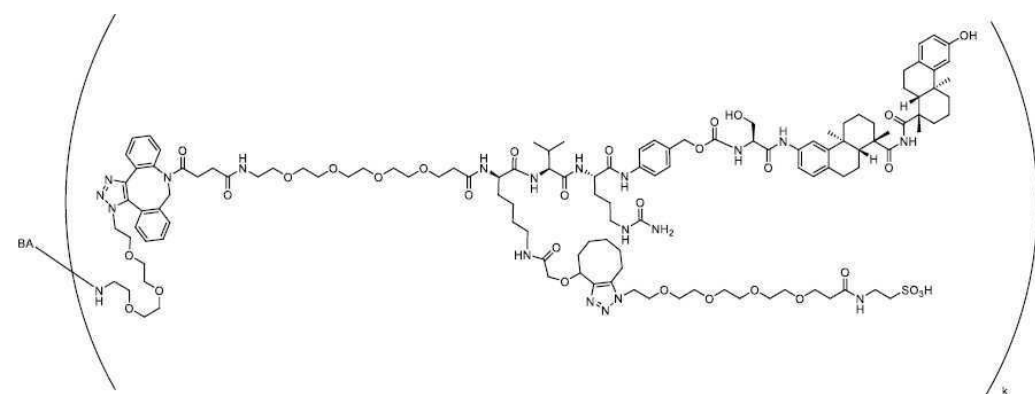
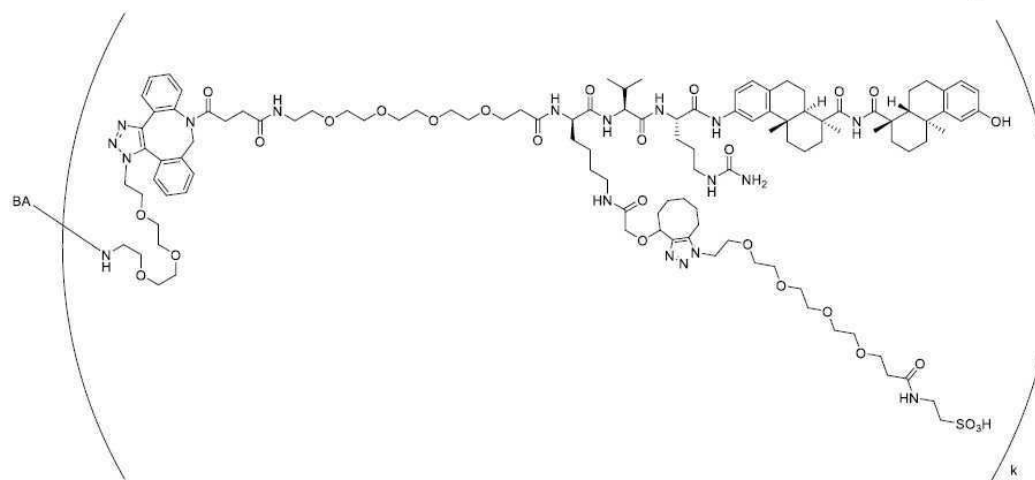
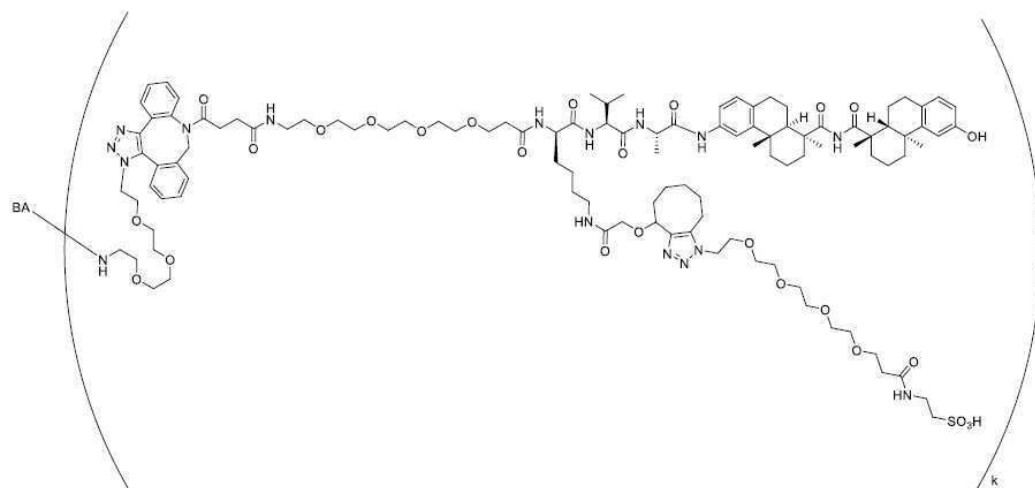
제30항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; k 가 1 내지 4의 정수인 화합물, 또는 이의 입체이성체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염:

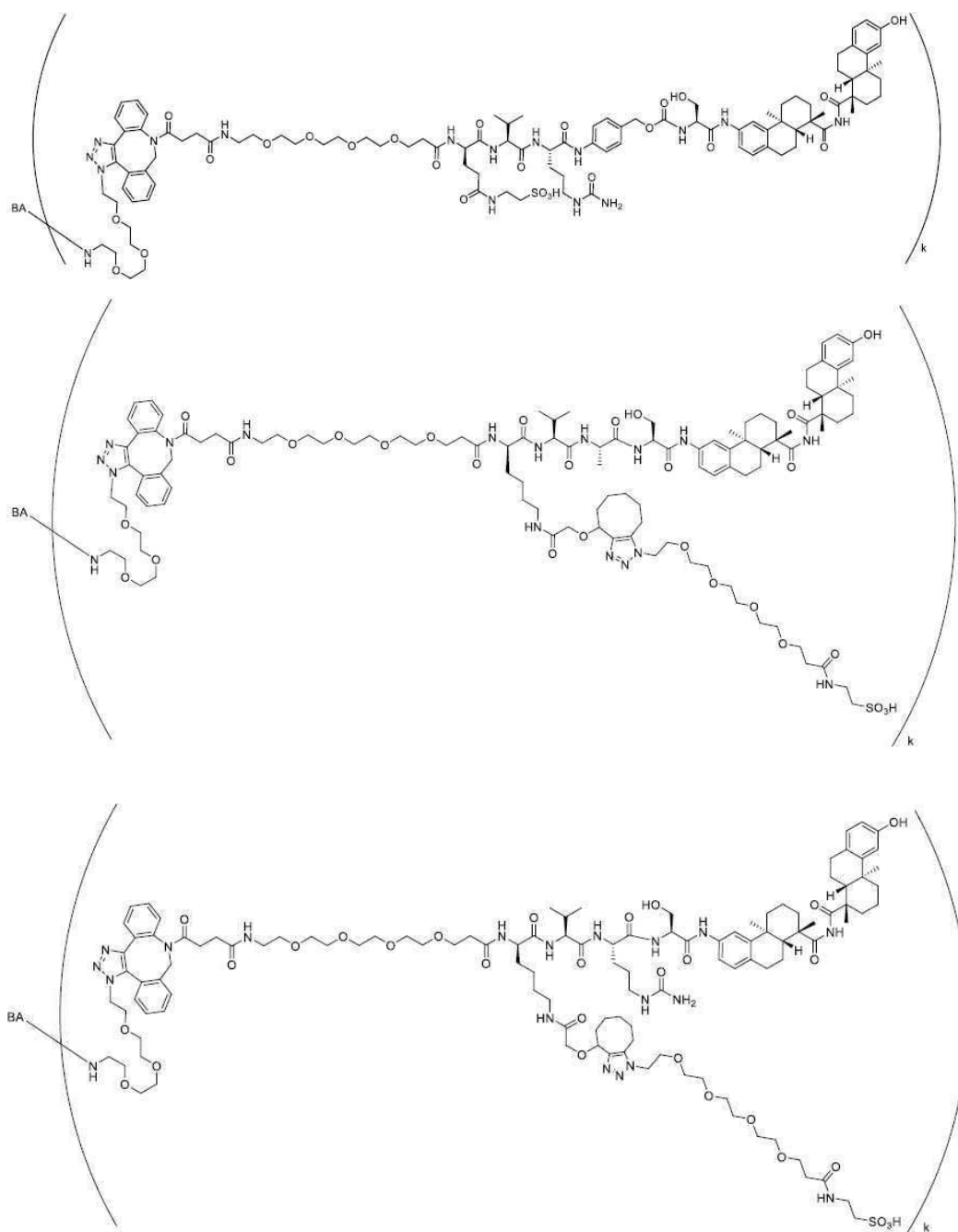












청구항 57

제56항에 있어서, **k**가 2인 화합물.

청구항 58

제56항에 있어서, **k**가 4인 화합물.

청구항 59

제56항에 있어서, **BA**가 부류 A 내지 부류 J 스캐빈저 수용체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 60

제56항에 있어서, **BA**가 대식구 스캐빈저 수용체 1(MSR1), 콜라겐성 구조를 지닌 대식구 수용체(MARCO), C-형 렉틴을 지닌 스캐빈저 수용체(SRCL), 스캐빈저 수용체 A-5(SCARA5), COLEC12, CD36, LIMP11, SRBI, SRBII, CD68,

라이소좀 막 당단백질(LAMP), 렉틴-유사 산화된 저 밀도 지단백질 수용체 1(LOX-1), Dectin-1, 내피 세포-I에 의해 발현된 스캐빈저 수용체(SREC-I), 내피 세포-II에 의해 발현된 스캐빈저 수용체(SREC-II), 다중 내피 성장 인자-유사 도메인(MEGF), CXC 케모킨 리간드 16(CXCL16), 파스클린, EGF-유사, 라민형 EGF-유사 및 링크 도메인-함유 스캐빈저 수용체-1(FEEL-1) 및 -2(FEEL-2), CD163, 진전된 당화 말단 생성물(RAGE), C-형 렉틴 상과 구성원, DEC205, CD206, Dectin-2, Mincle, DC-SIGN, DNGR-1, V-세트 및 Ig 도메인-함유 4(VSIG4), 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R), 아시알로당단백질 수용체(ASGPR), 및 아밀로이드 베타 전구체-유사 단백질 2(APLP-2)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 항원에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 61

제56항에 있어서, BA가 Her2 또는 PRLR에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 62

제56항에 있어서, BA가 MSR1에 대한 결합 특이성을 갖는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

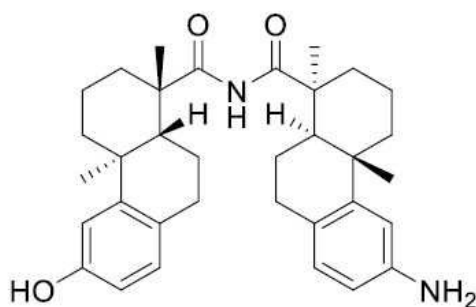
청구항 63

제56항에 있어서, BA가 하나 이상의 N295 잔기를 통해 연결된 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 64

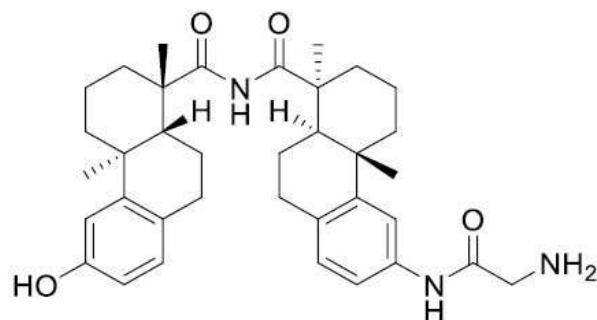
제56항에 있어서, BA가 하나 이상의 N295 및 N297Q 잔기를 통해 연결된 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 화합물.

청구항 65



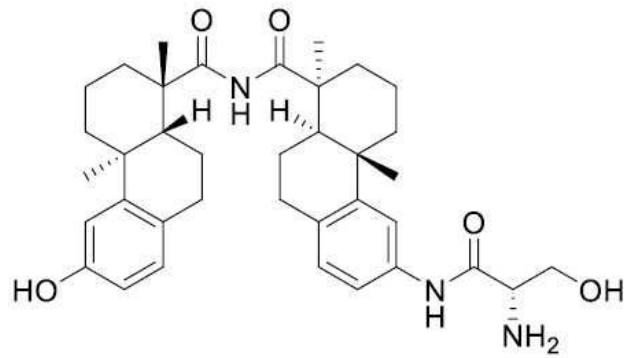
제1항에 있어서, 구조 . 를 갖는 화합물.

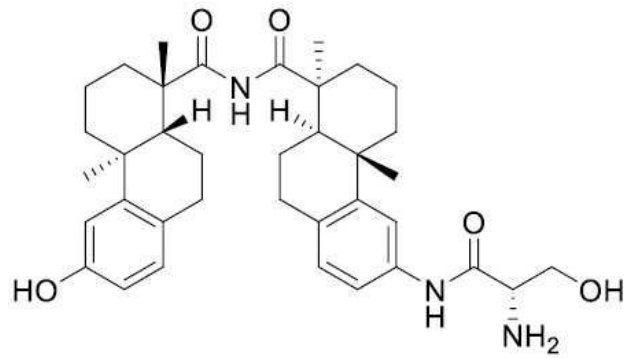
청구항 66



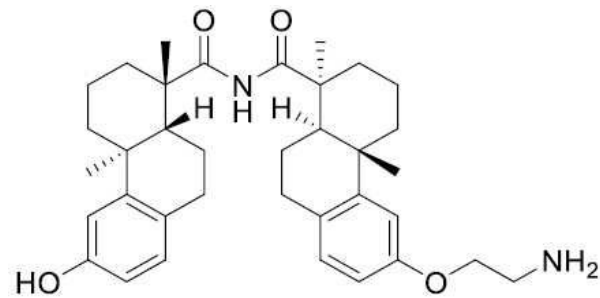
제1항에 있어서, 구조 . 를 갖는 화합물.

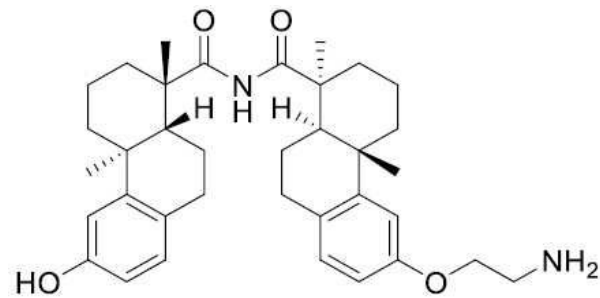
청구항 67



제1항에 있어서, 구조  를 갖는 화합물.

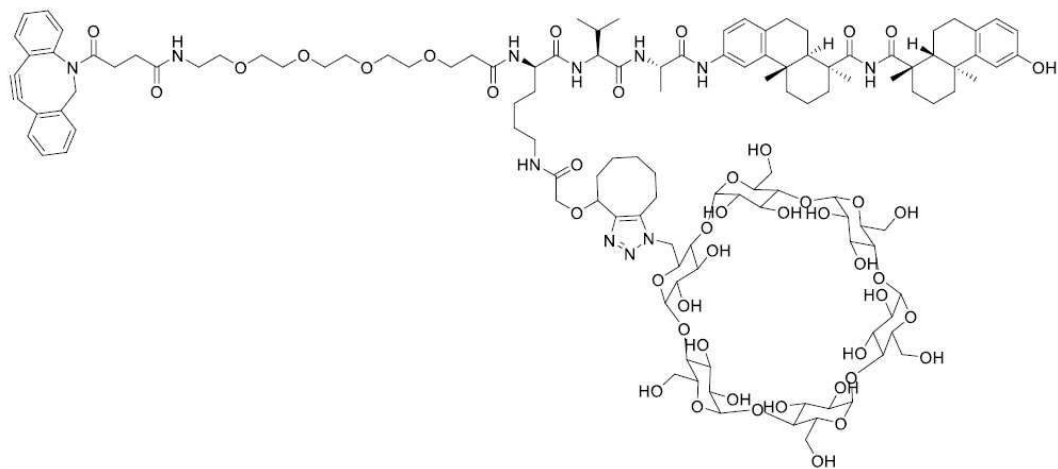
청구항 68



제1항에 있어서, 구조  를 갖는 화합물.

청구항 69

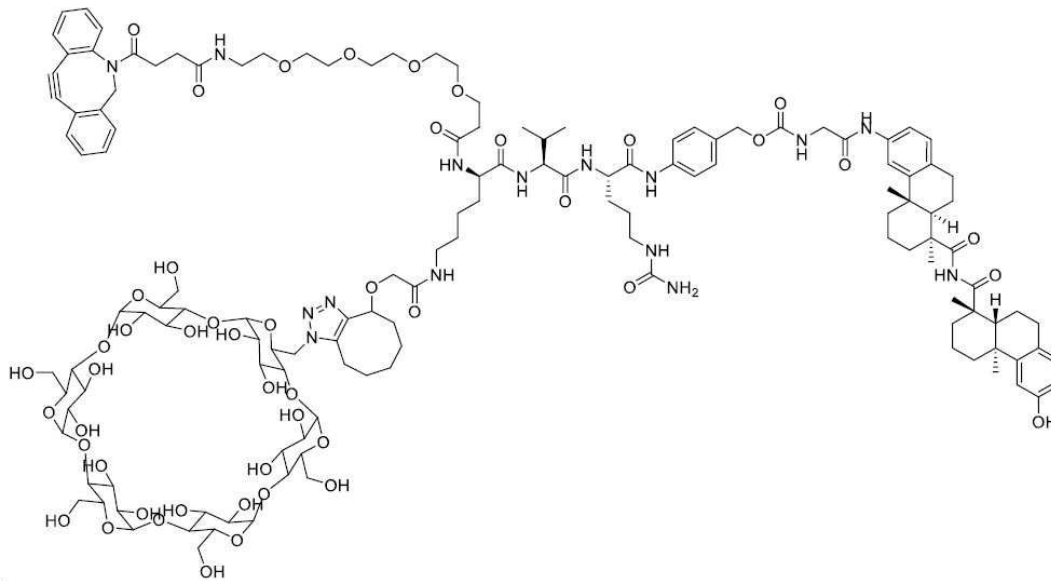
제26항에 있어서, 구조



를 갖는 링커-폴리머.

청구항 70

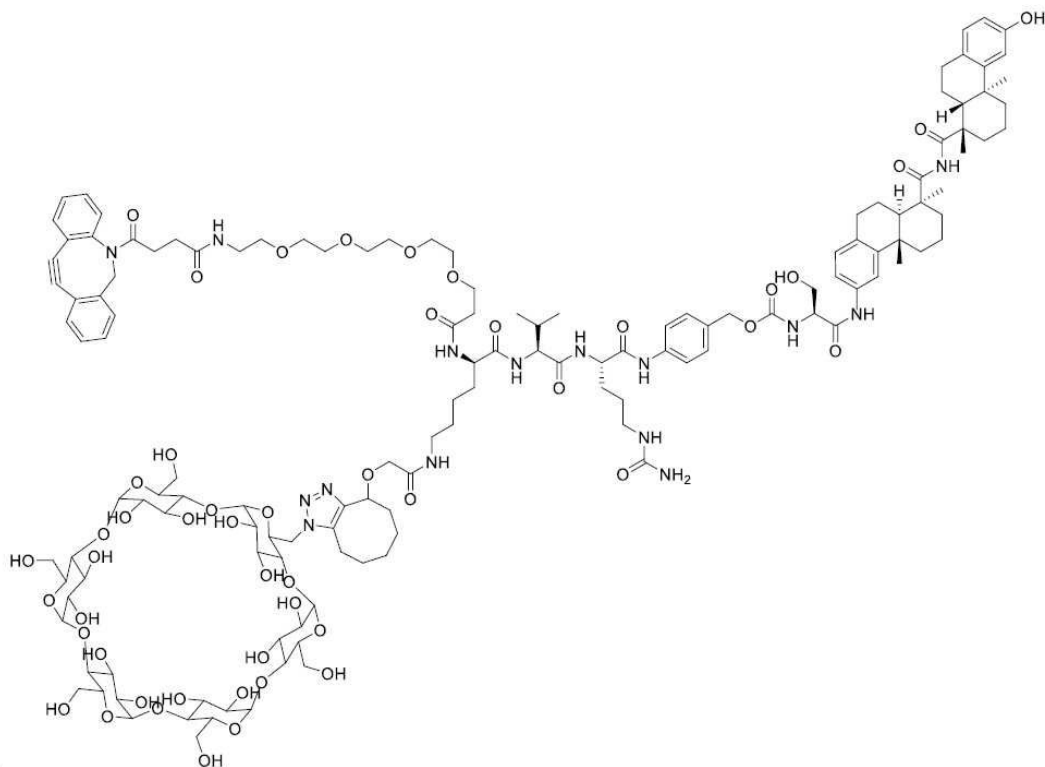
제26항에 있어서, 구조



를 갖는 링커-페이로드.

청구항 71

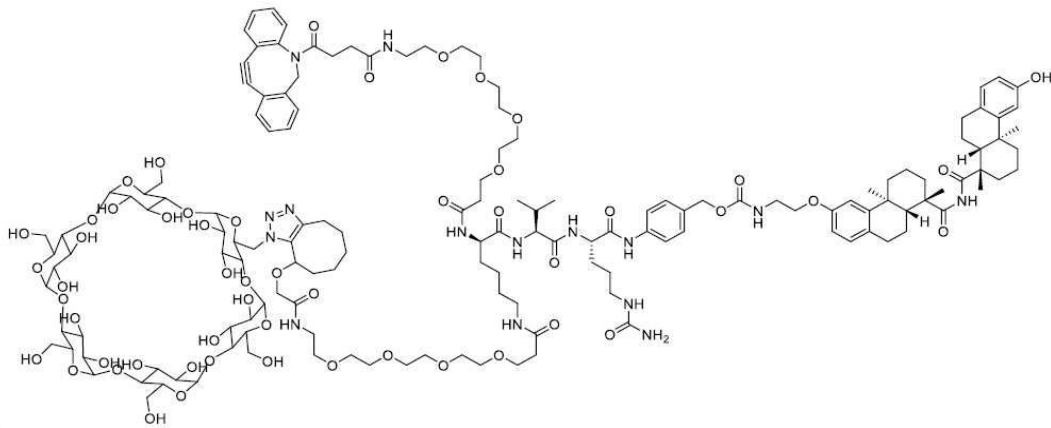
제26항에 있어서, 구조



를 갖는 링커-페이로드.

청구항 72

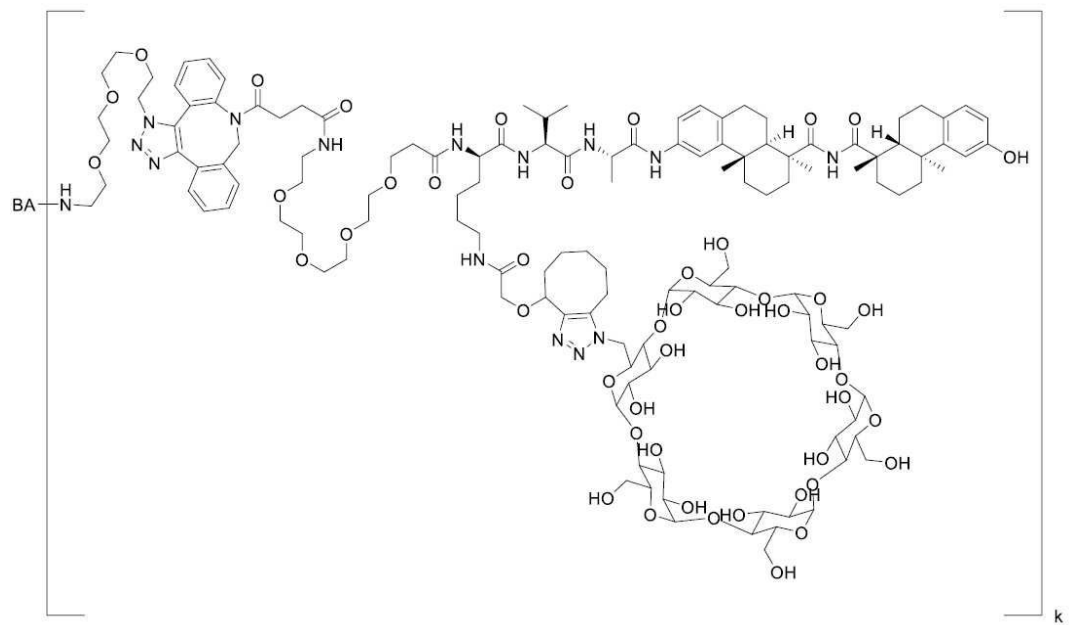
제26항에 있어서, 구조



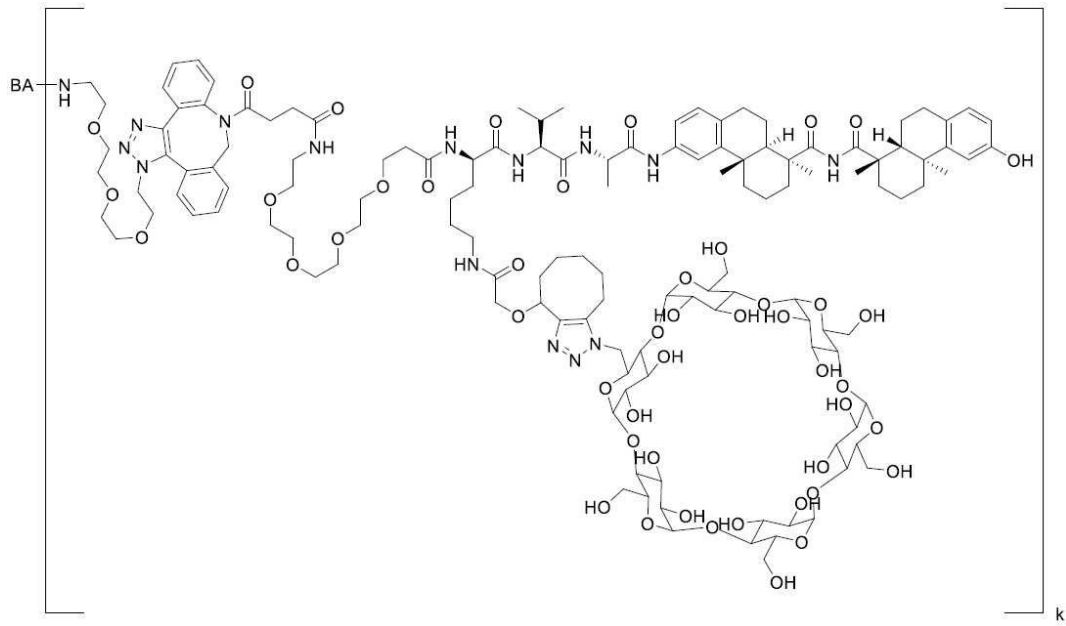
를 갖는 링커-페이로드.

청구항 73

제30항에 있어서, 구조



또는

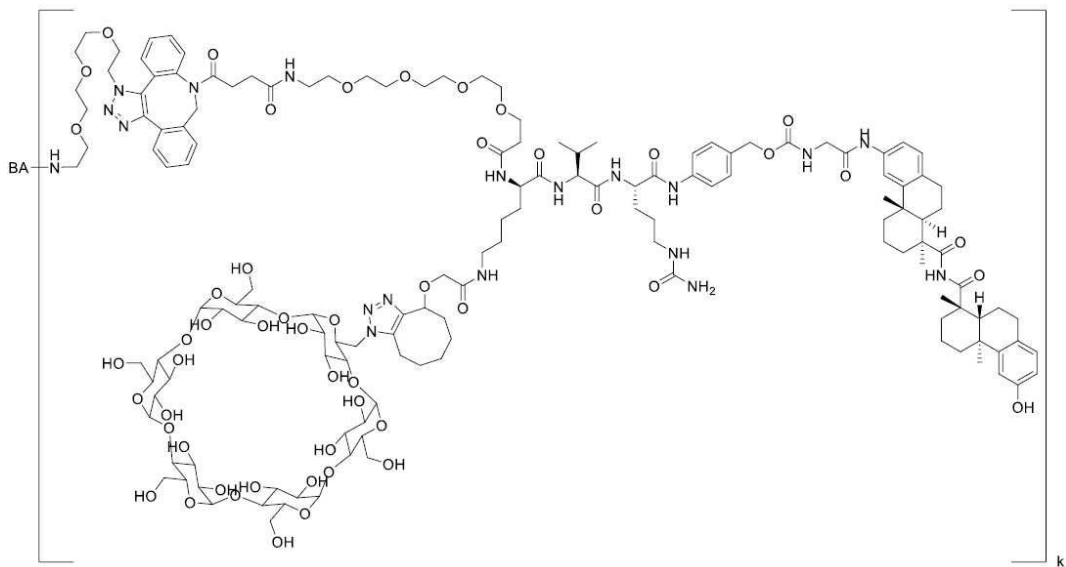


를 가지며,

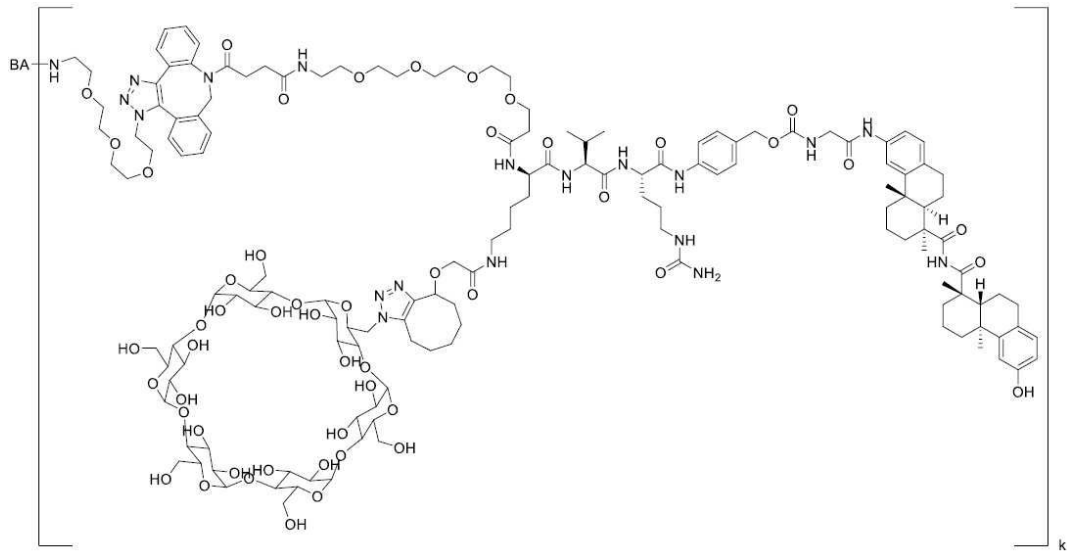
여기서 **BA**는 결합제이며; **k**는 1 내지 30의 정수인 화합물.

청구항 74

제30항에 있어서, 구조



또는

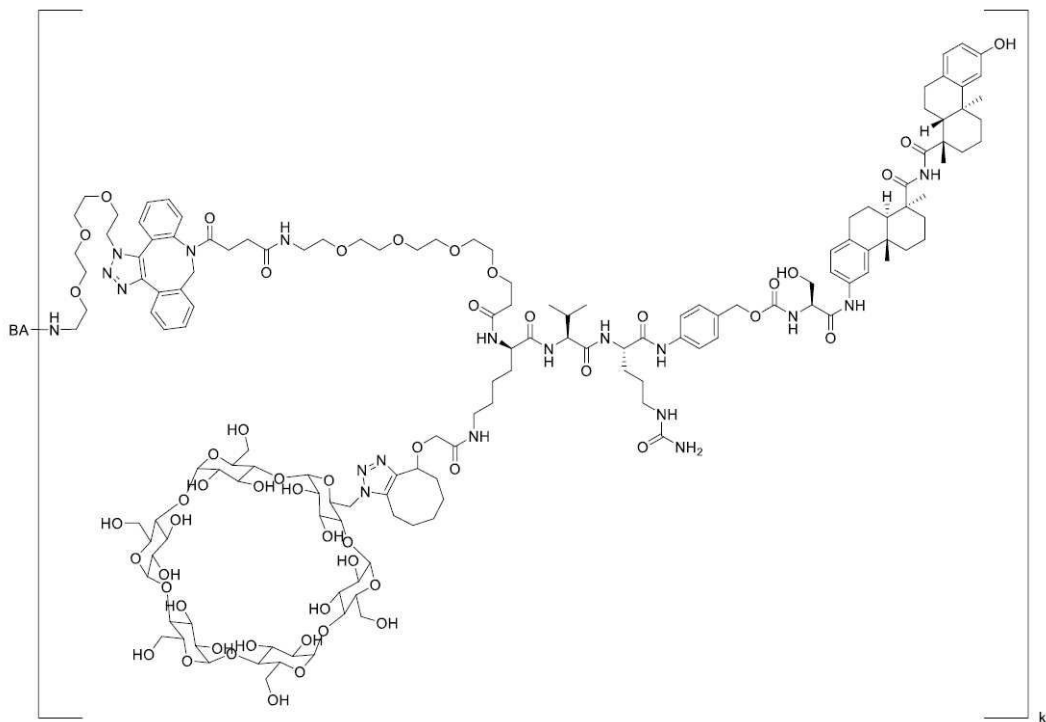


를 가지며,

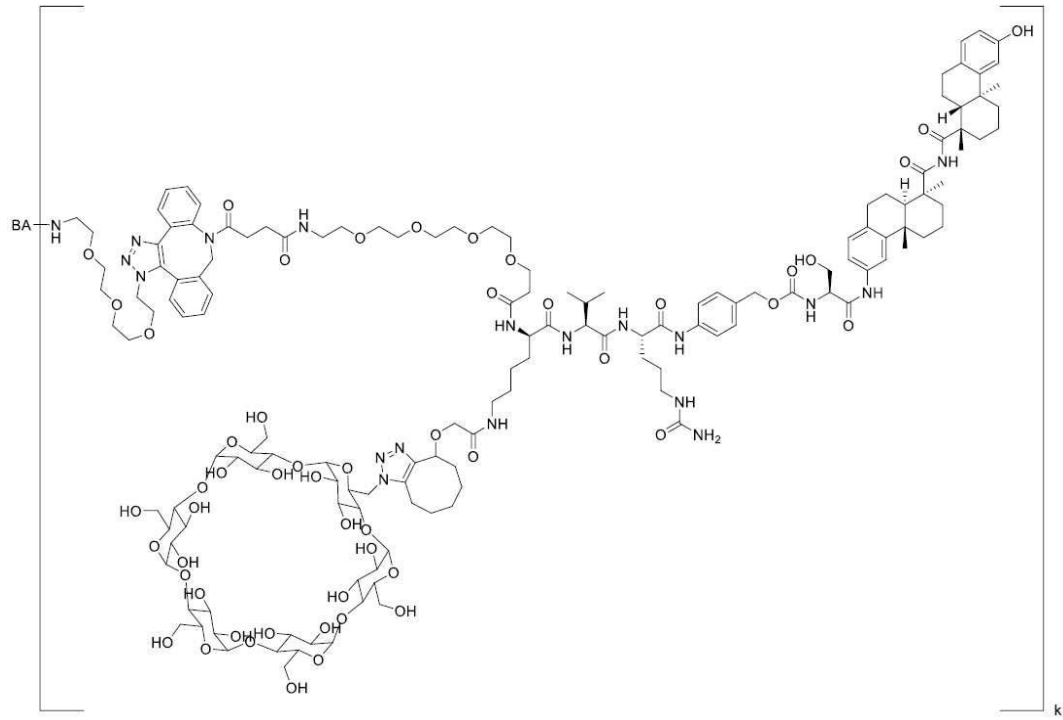
여기서 **BA**는 결합제이며; **k**는 1 내지 30의 정수인 화합물.

청구항 75

제30항에 있어서, 구조



또는

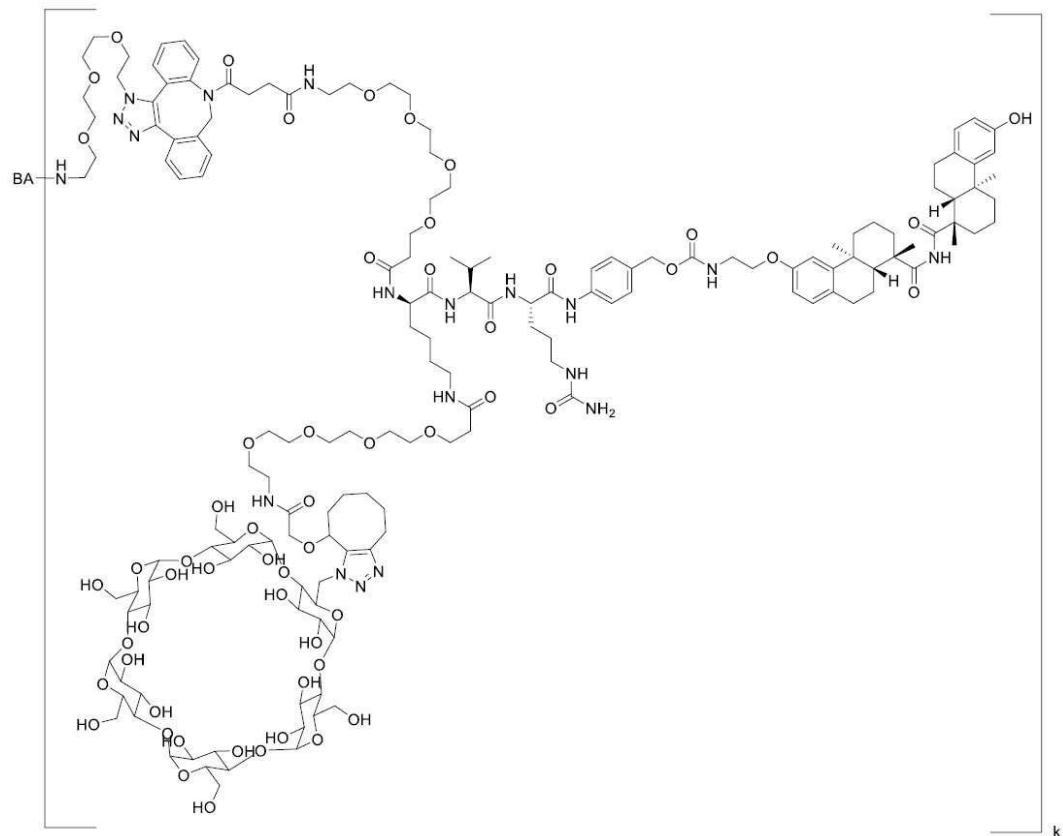


를 가지며,

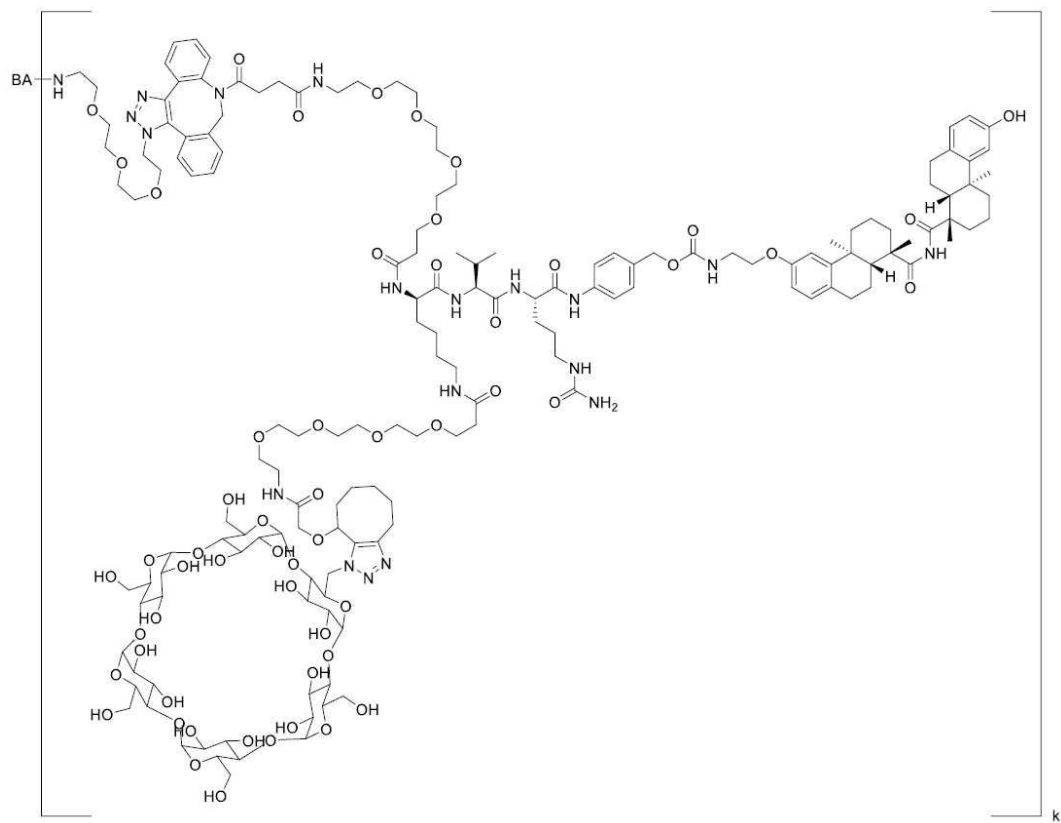
여기서 BA는 결합제이며; k는 1 내지 30의 정수인 화합물.

청구항 76

제30항에 있어서, 구조



또는

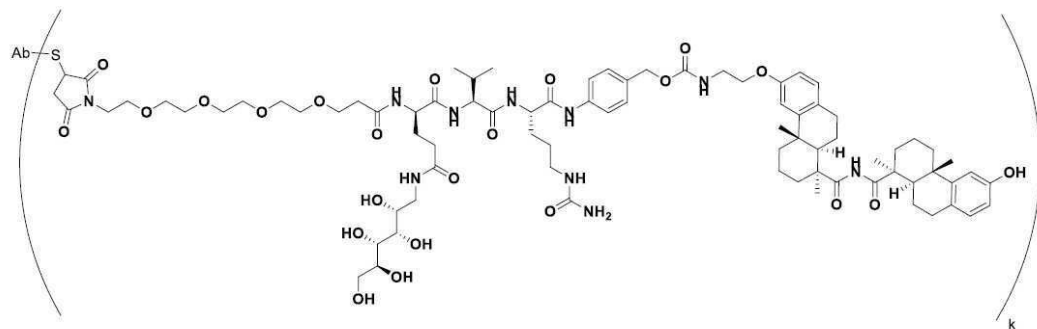


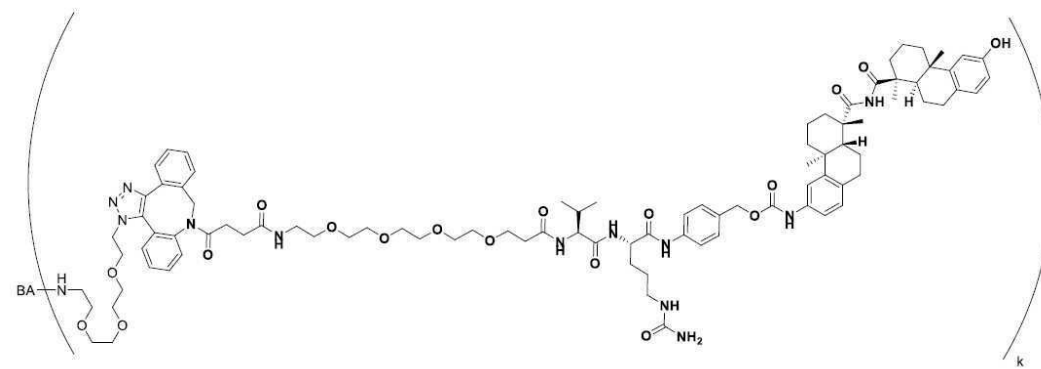
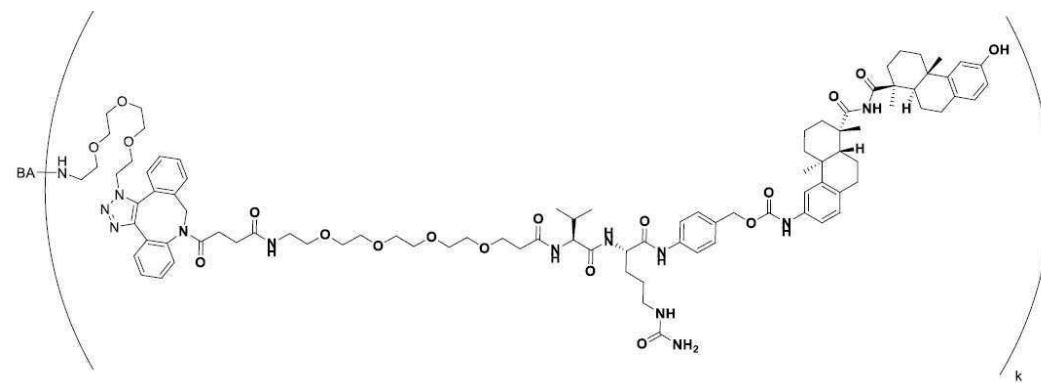
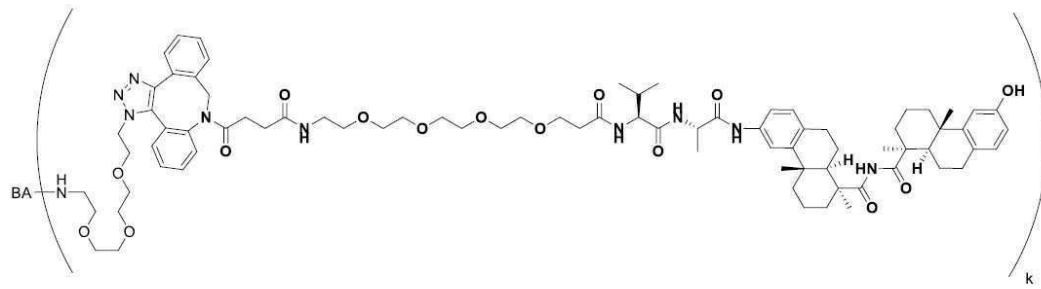
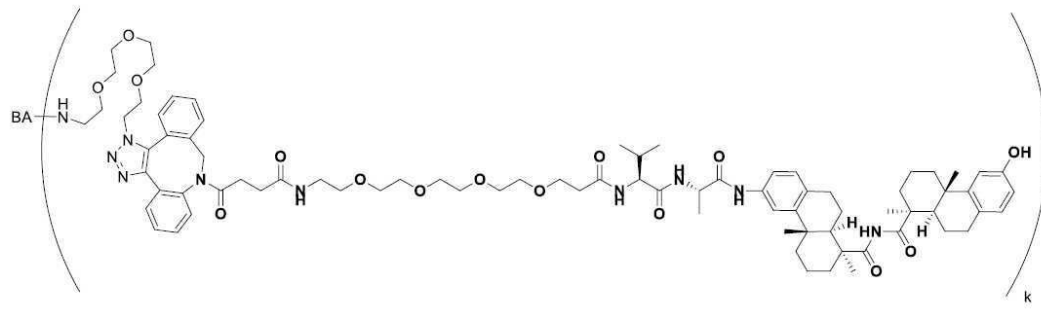
를 가지며,

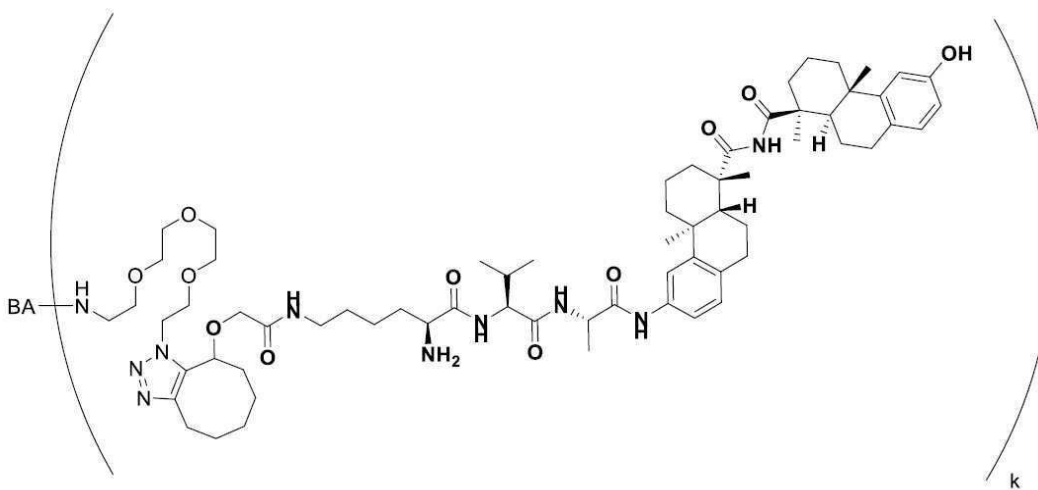
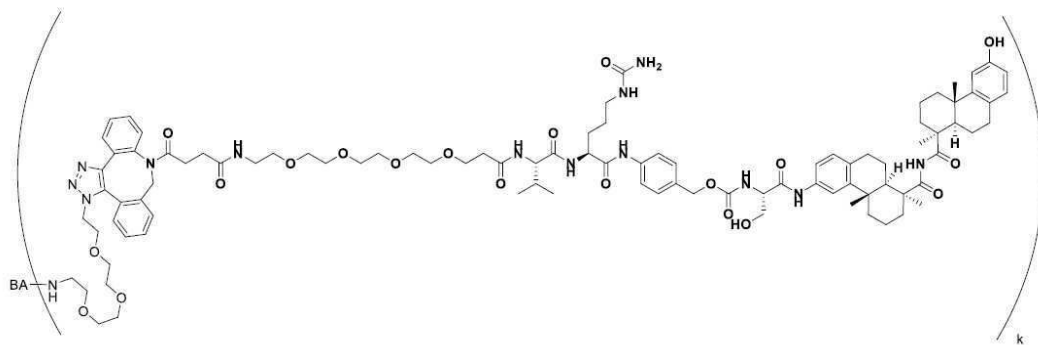
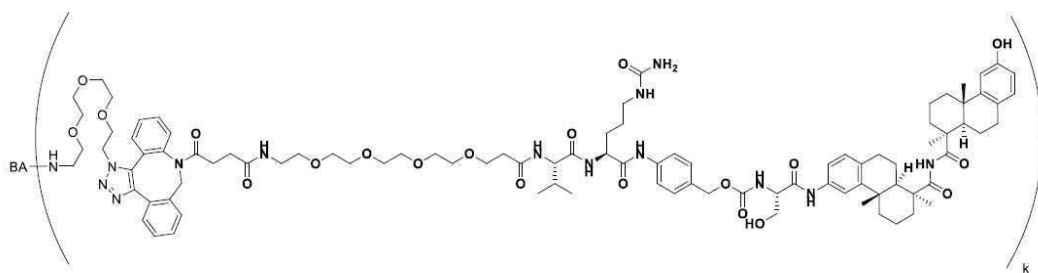
여기서 **BA**는 결합제이며; **k**는 1 내지 30의 정수인 화합물.

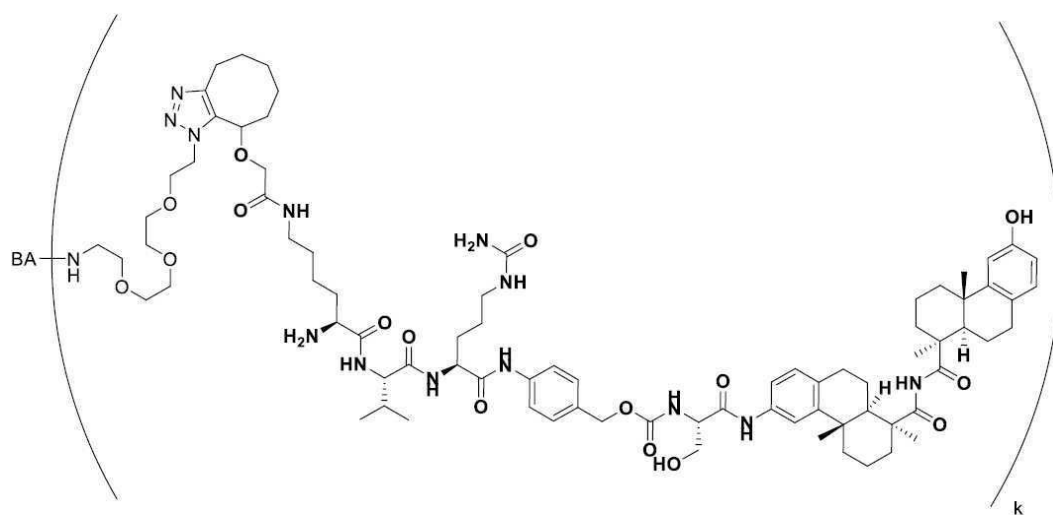
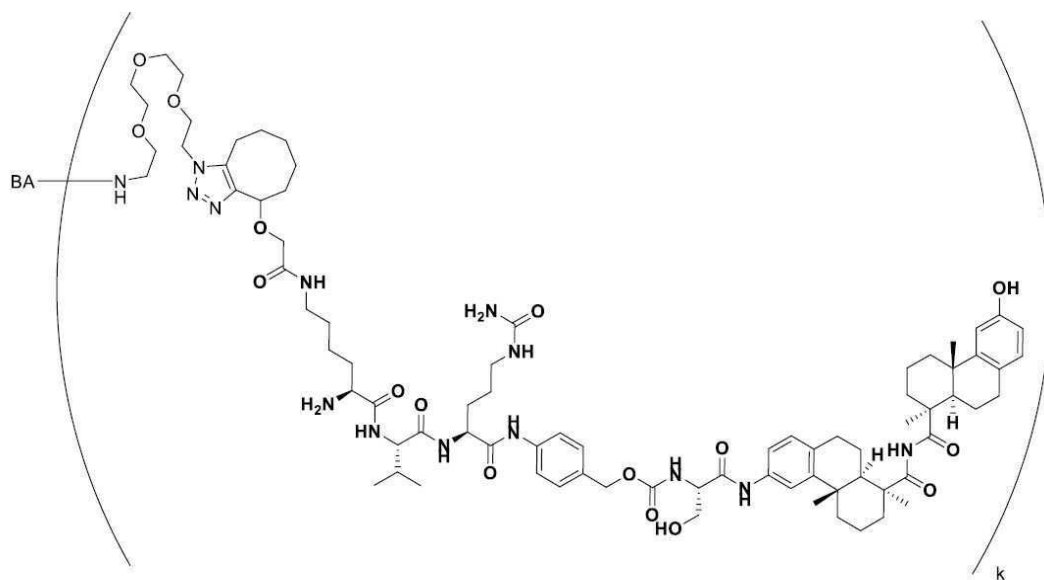
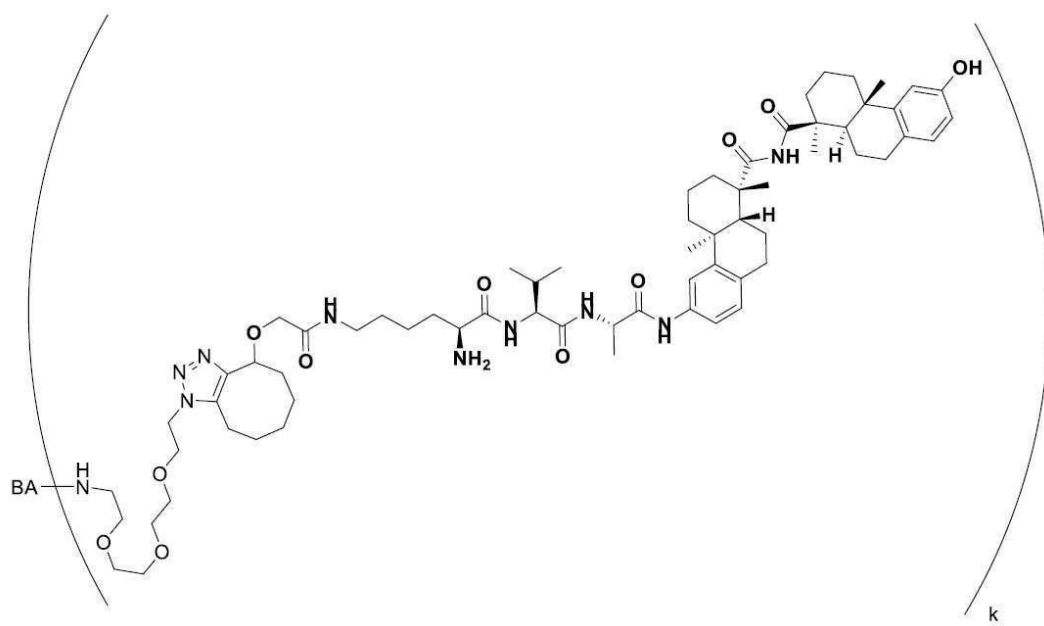
청구항 77

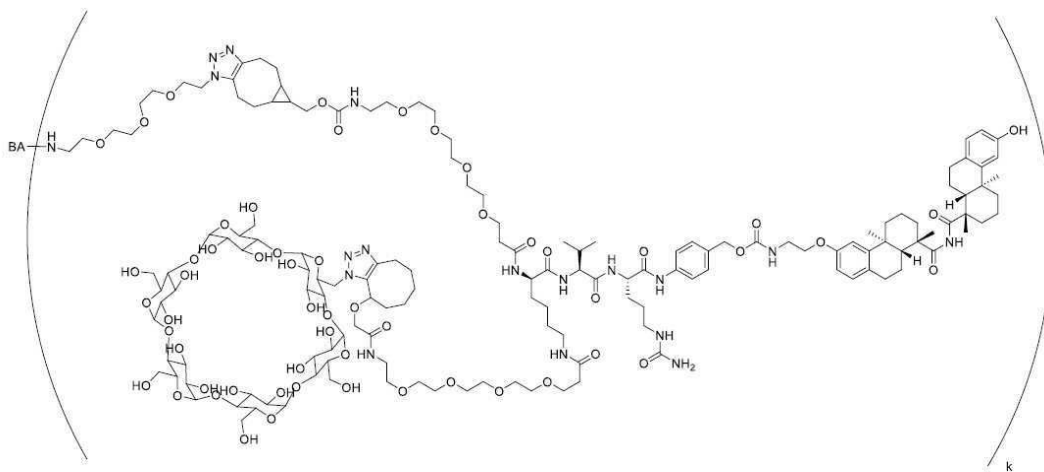
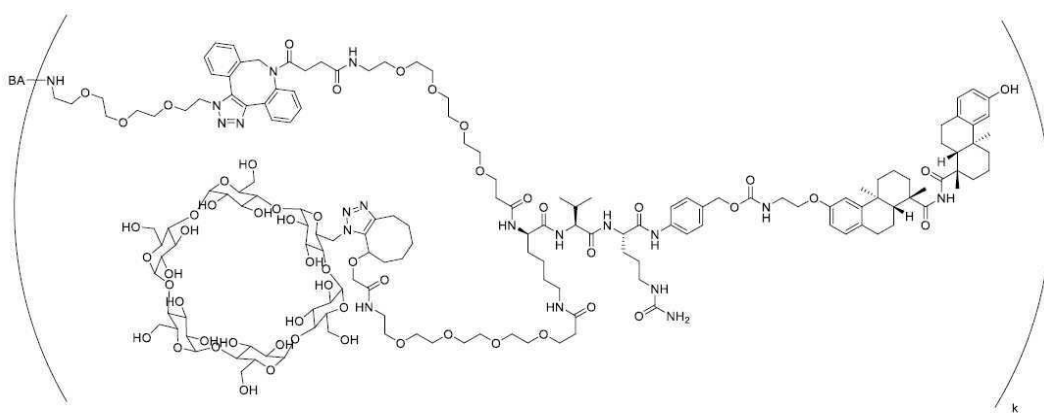
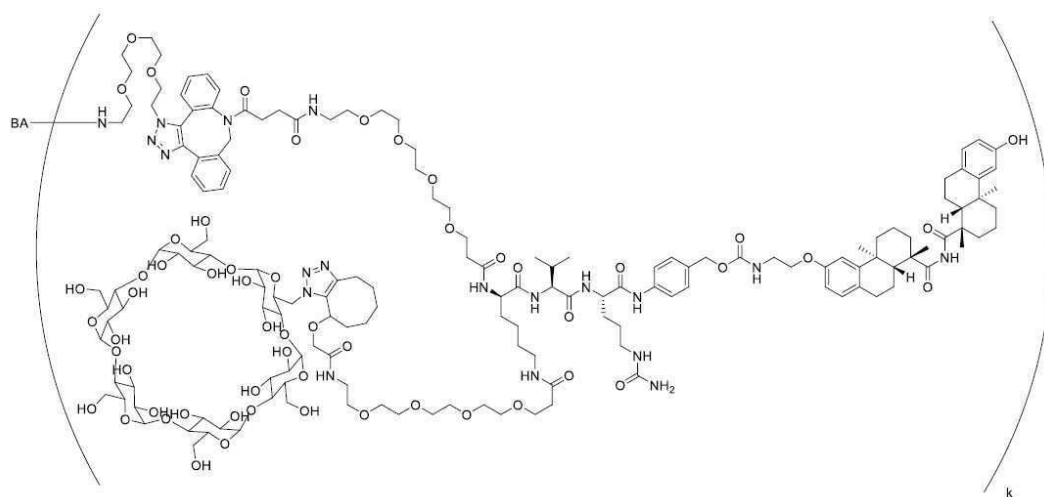
제30항에 있어서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며; **k**가 1 내지 4의 정수인 화합물, 또는 이의 입체이성체 형태 또는 약제학적으로 허용되는 염:

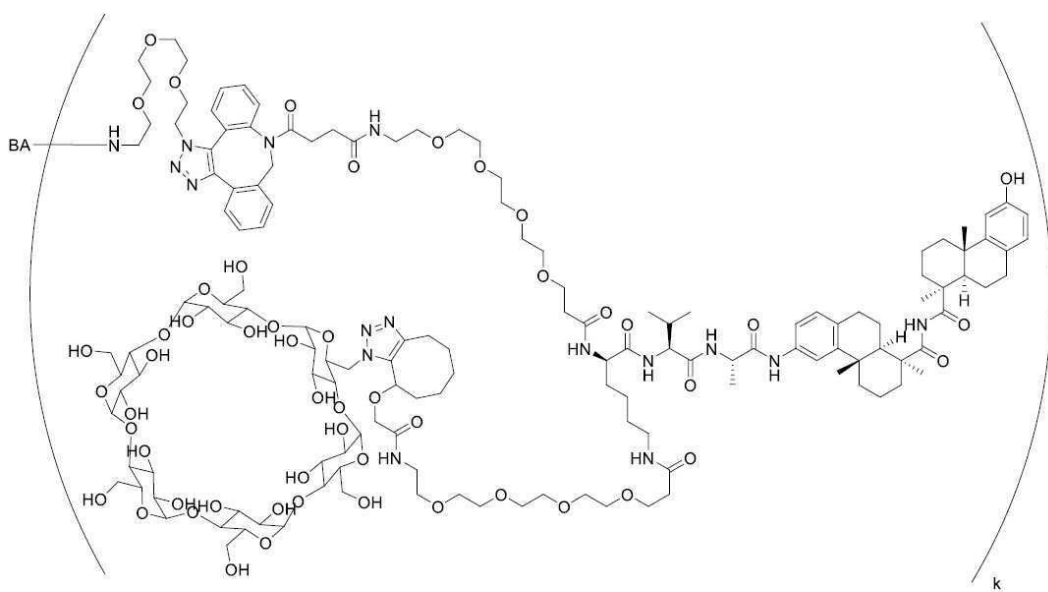
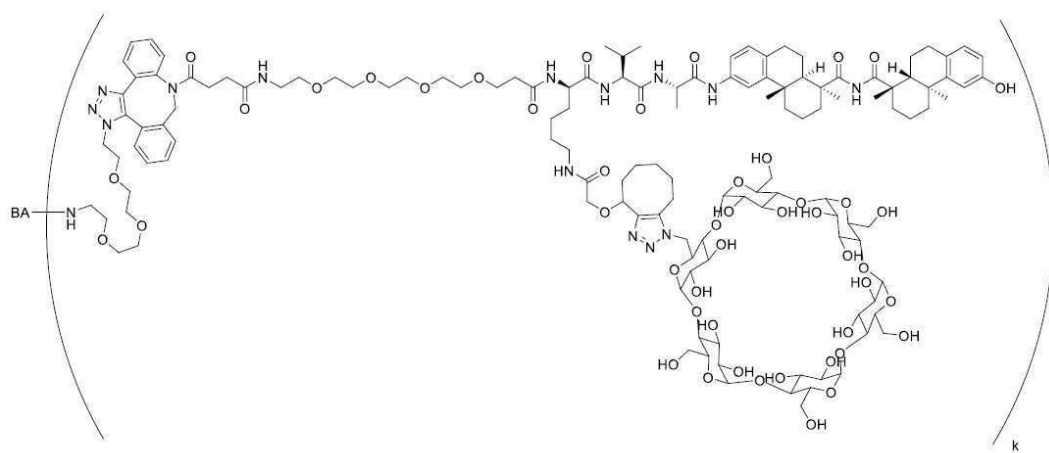
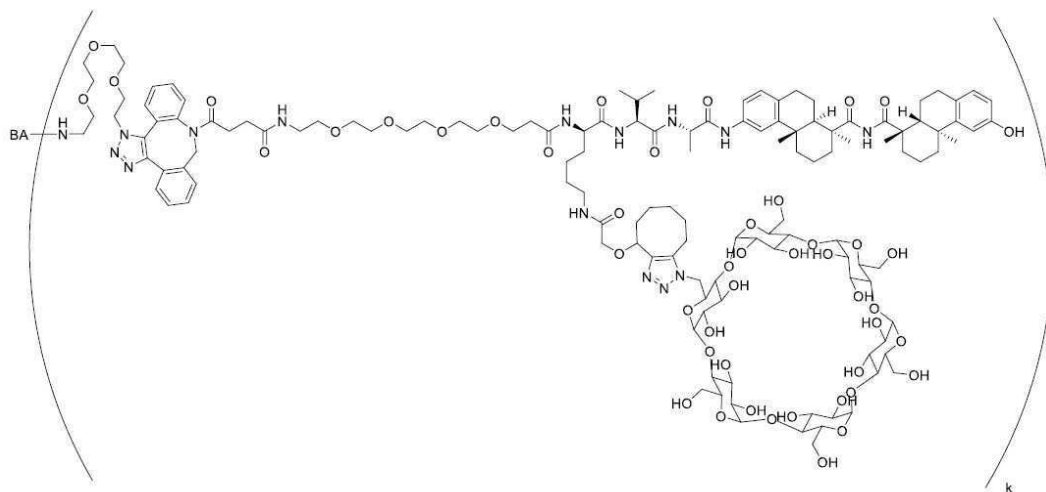


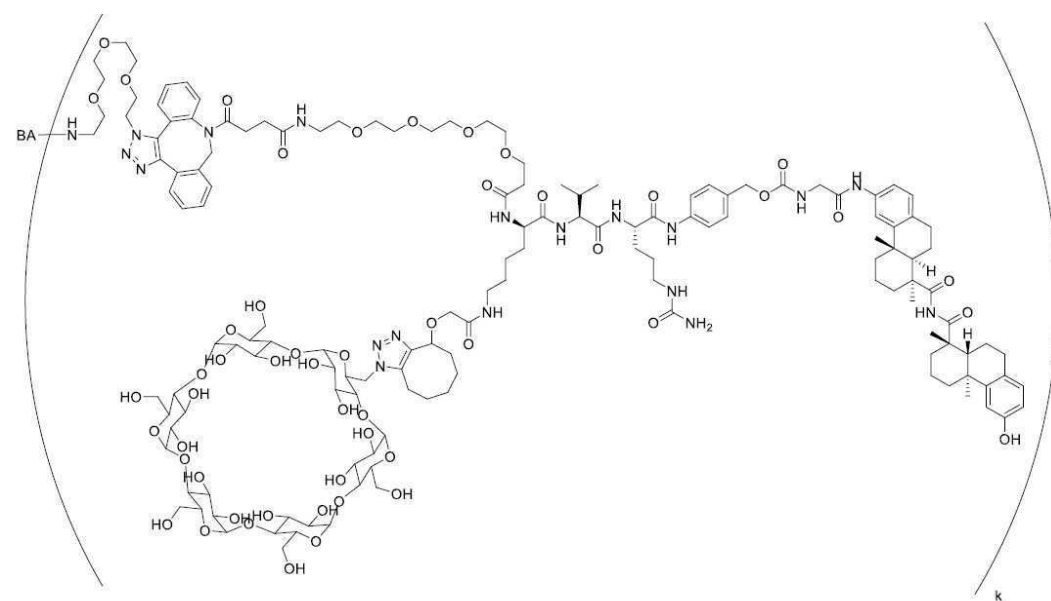
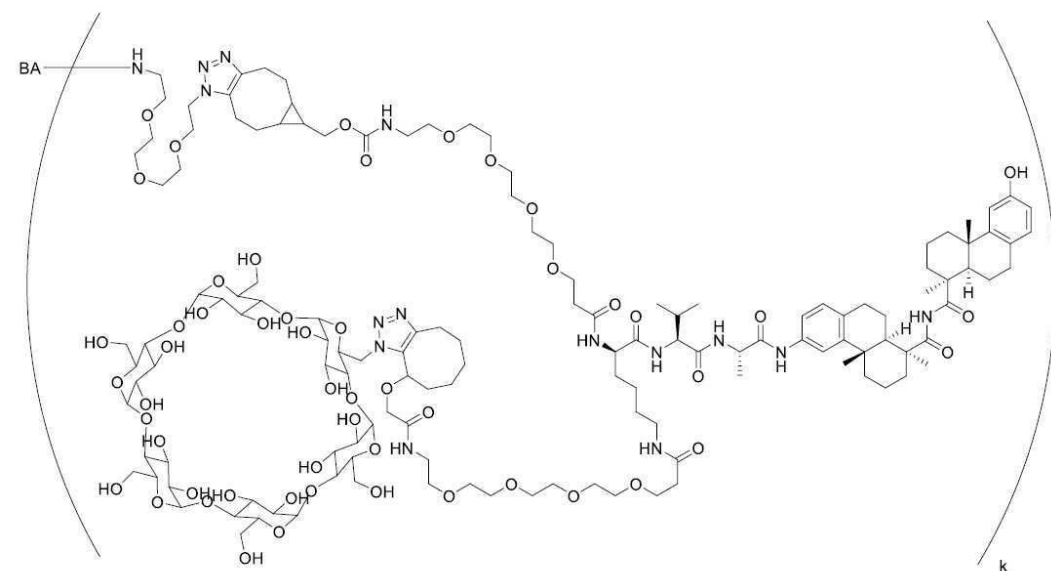
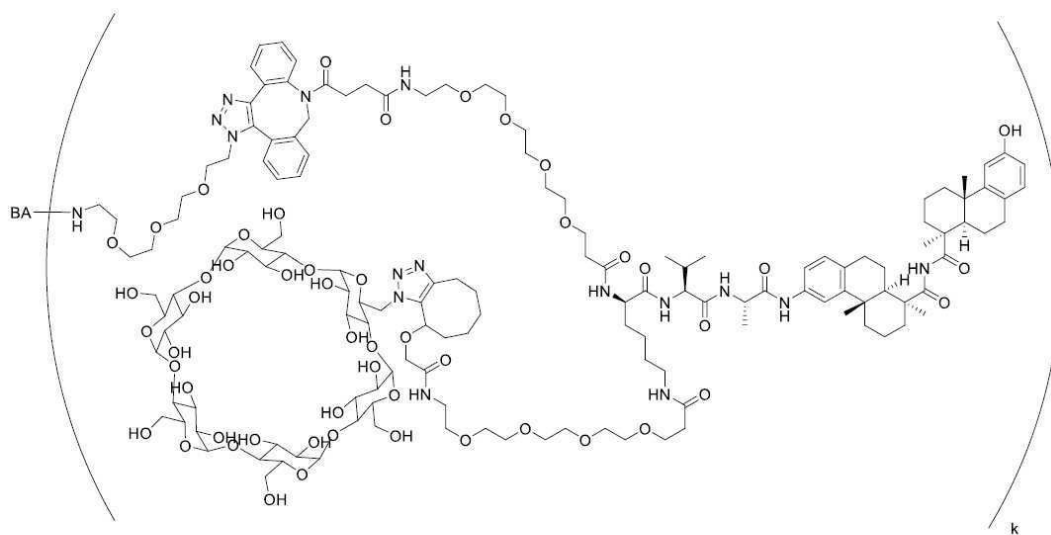


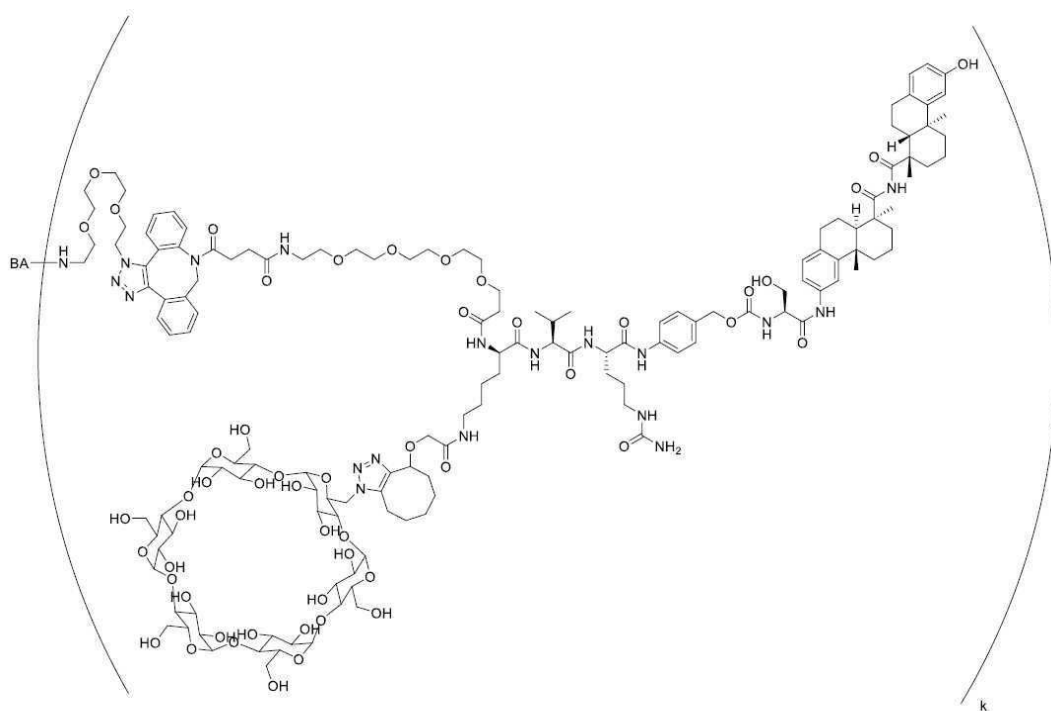
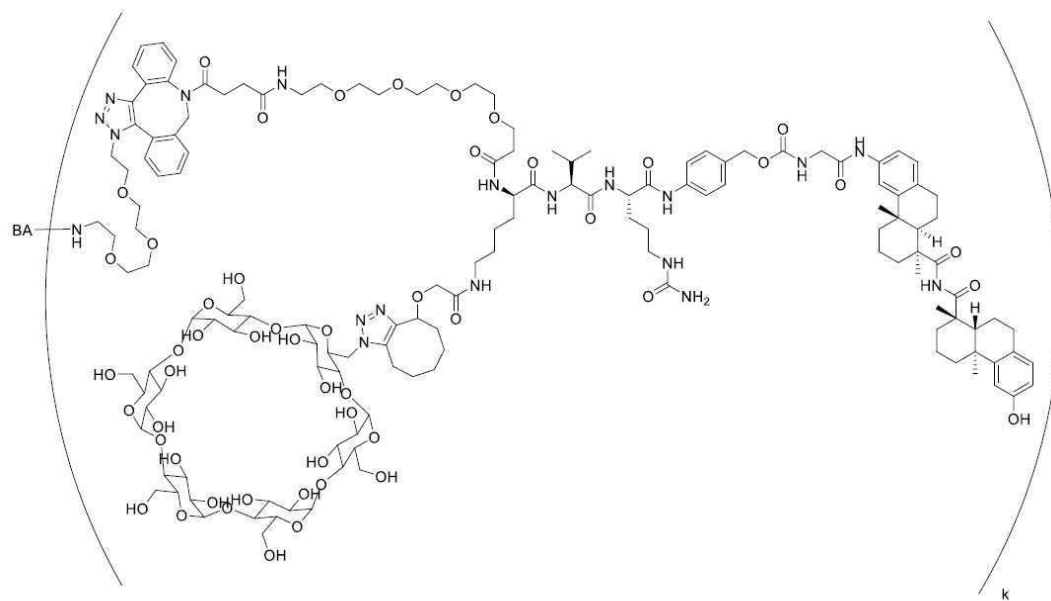


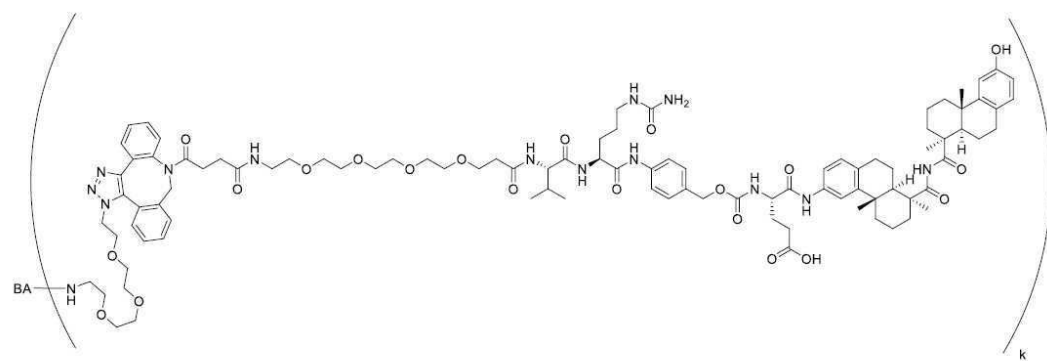
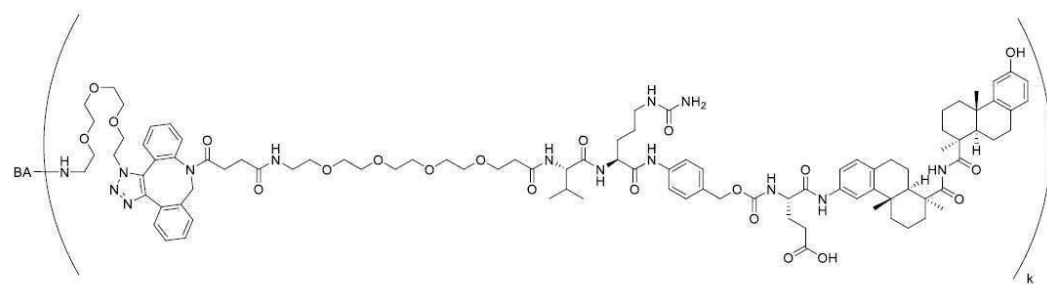
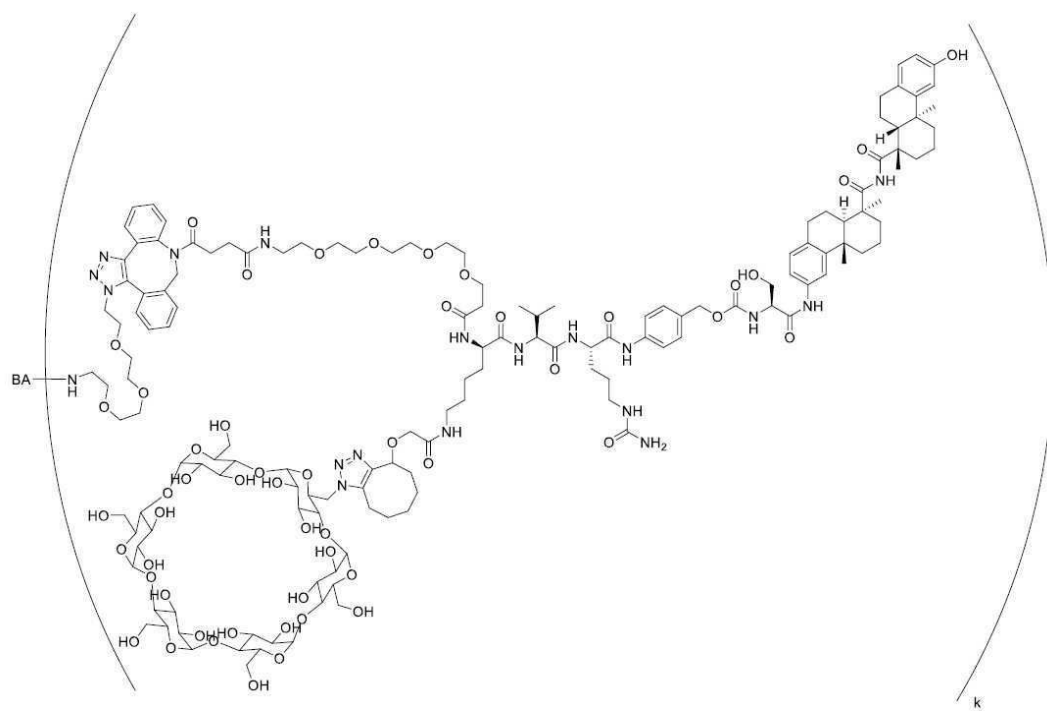


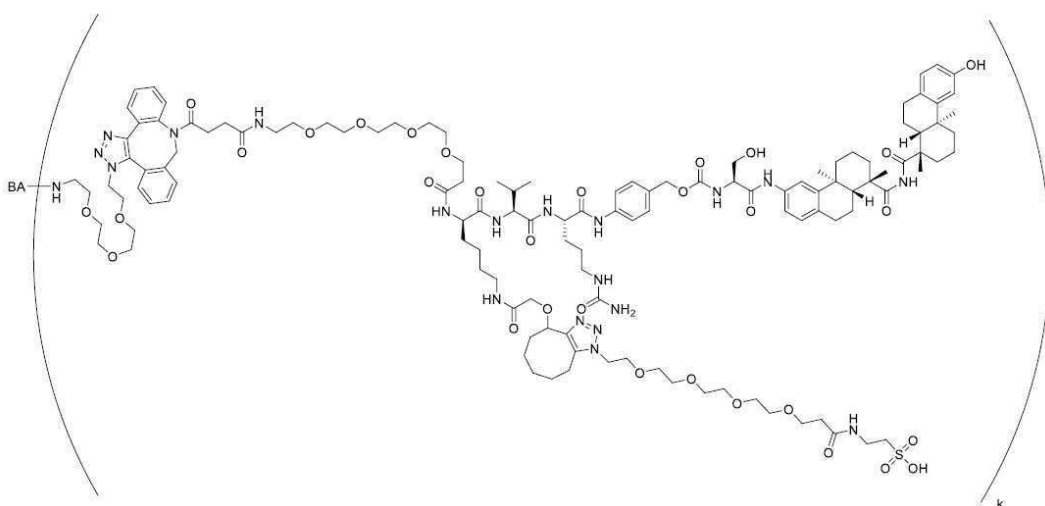
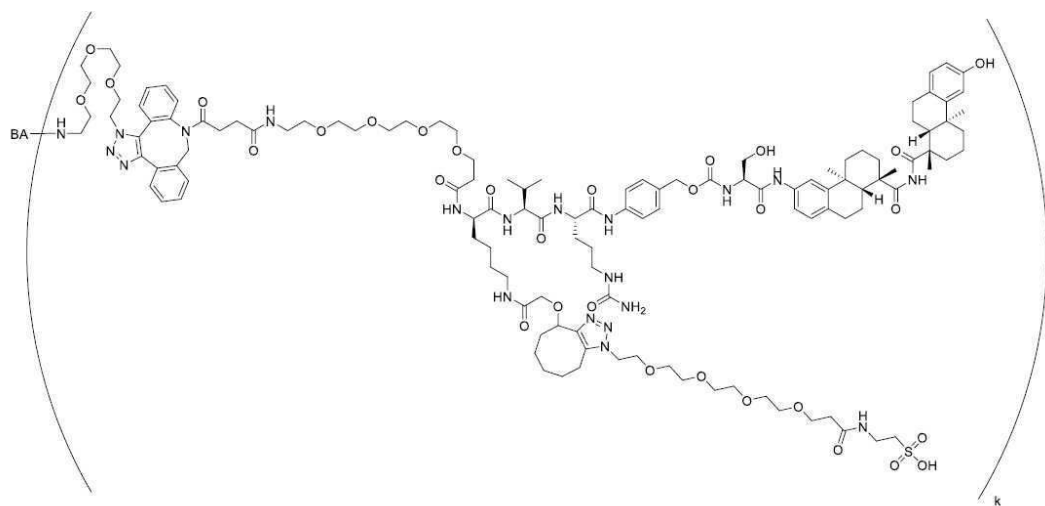
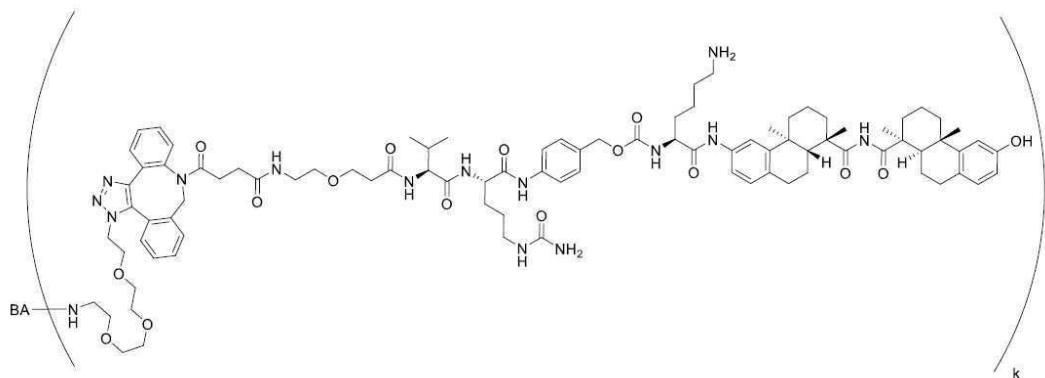
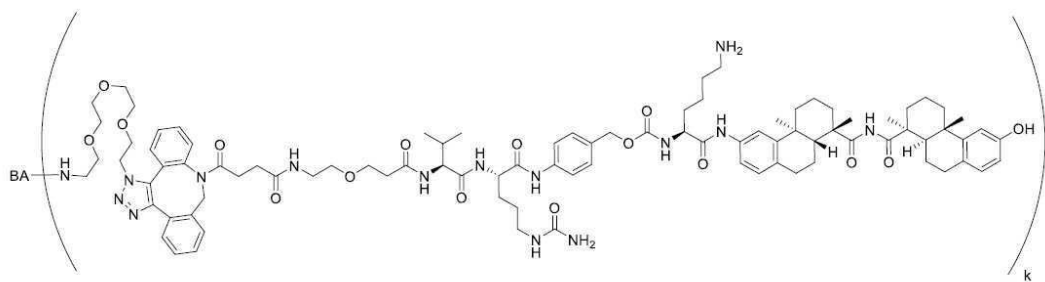


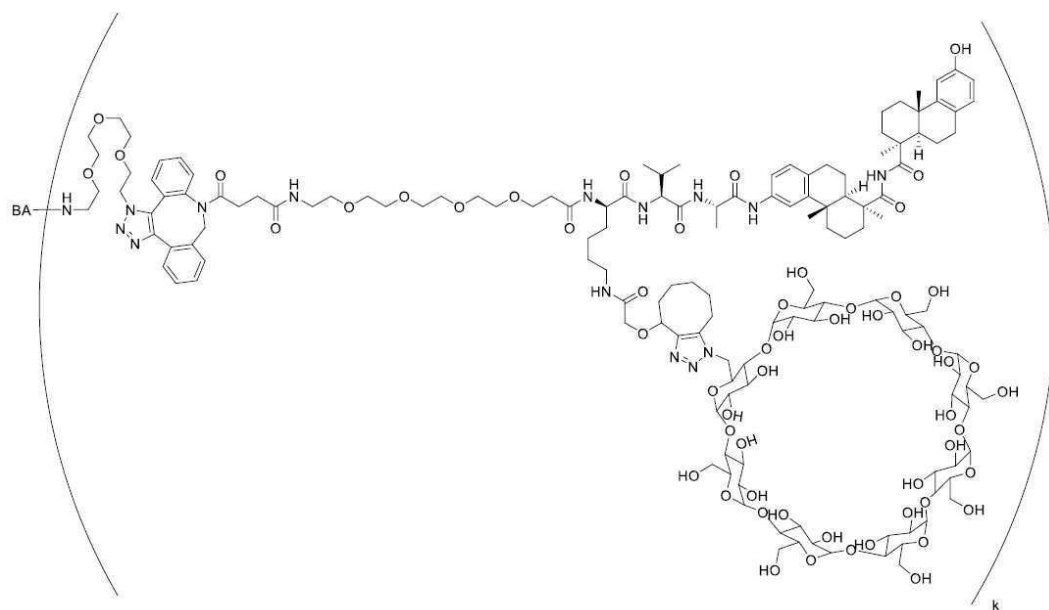




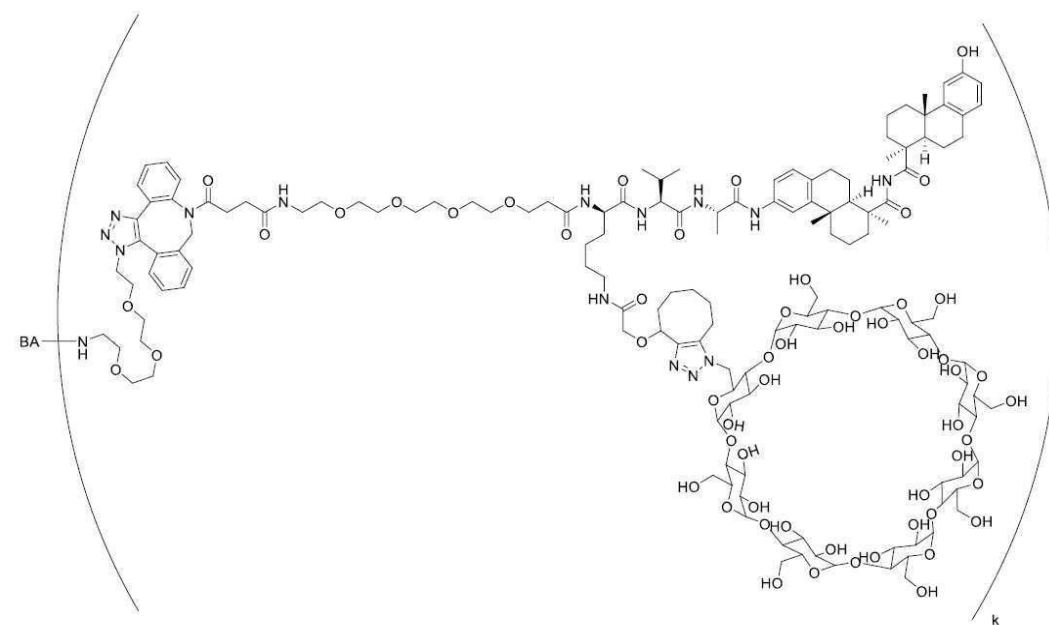








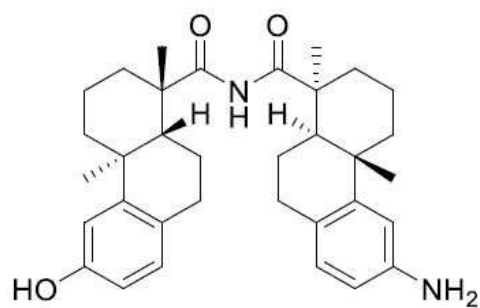
3



4

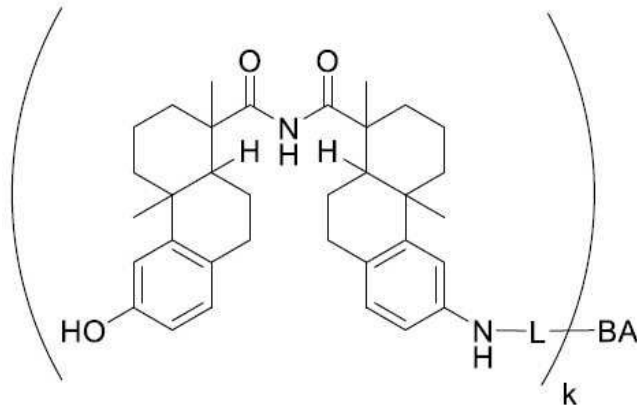
청구항 78

제30항에 있어서, 하기 화학식의 화합물에 링커 L을 통해 연결된 BA를 포함하는 화합물:



청구항 79

제30항에 있어서, 하기 화학식을 갖는 화합물:



청구항 80

제30항에 따른 화합물을 포함하는, 대상체에서의 대사 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 81

제30항에 따른 화합물을 포함하는, 대상체에서의 염증의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 82

제30항에 따른 화합물을 포함하는, 대상체에서의 신경변성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 83

제29항에 따른 항체-약물 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 대사 질환, 염증, 또는 신경변성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 84

제77항에 따른 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제를 포함하는, 대사 질환, 염증, 또는 신경변성 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 85

제30항에 있어서, BA가 글루타민 잔기에서 1차 아민 화합물에 접합된 항체 또는 이의 항원 결합 단편이며, L이 1차 아민 화합물을 통해 BA에 결합된 화합물.

청구항 86

제85항에 있어서, 1차 아민 화합물이 2가 PEG 기를 포함하는 화합물.

청구항 87

제86항에 있어서, 1차 아민 화합물이 $H_2N-(CH_2CH_2O)_3-(CH_2)_2-N_3$ 인 화합물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원의 교차-참조

[0002] 본 출원은 2017년 5월 18일자로 출원된, 미국 가특허원 제62/508,327호의 35 U.S.C. § 119 하의 이익을 청구하며, 이의 내용은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0003] 분야

[0004] 신규한, 비스-옥타하이드로페난트렌 카복사아미드 및 이의 단백질 접합체(protein conjugate), 및 비스-옥타하이드로페난트렌 카복사아미드, 및 이의 단백질 접합체를 투여함을 포함하는 다양한 질환, 장애, 및 상태의 치료 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

[0005] 배경

[0006] 항체-약물 접합체(ADC)는 생물학적으로 활성인 소 분자 약물(small molecule drug)에 부착됨으로써 소 분자 약물의 작용 방식 및 효능을 지닌 항체의 표적화 특이성과 조합된 항체이다. ADC의 치료학적 유용성은 암 치료에서 입증되었으며 연구의 주요 진행중인 쟁점이다. ADCETRIS®(벤트룩시맙 베도틴) 및 KADCYLA®(아도-트라스투주맙 엠탄신)은 특정 암 유형의 치료를 위해 승인된 2개의 ADC이며, 적어도 40개의 ADC가 현재 임상 개발 중에 있다.

[0007] 간 X 수용체(LXR)는 콜레스테롤, 지질 및 글루코즈 항상성, 염증, 및 선천성 면역성에 포함된 유전자의 발현을 제어하는 리간드-의존성 전사 인자인 LXR α 및 LXR β 를 포함한다. LXR α 는 간, 장, 지방 조직, 및 분화된 대식구내에서 고도로 발현되며; LXR β 는 편재하여 발현된다. LXR은 (i) 콜레스테롤 수송인자, 예를 들면, 둘 다 세포 콜레스테롤 유출을 매개하는, ABCA1 및 ABCG1를 자극하고; (ii) NF- κ B 활성화의 억제제를 통해 대식구 염증 유전자 발현을 부정적으로 조절함을 포함하는 다양한 생물학적 기능을 갖는다. LXR은 또한 죽상경화증, 증식성 장애, 신경변성 장애, 및 염증과 연루되어 왔다. 증식성 질환은 흑색종, 폐암, 경구 편평세포 암종, 및 전립선암을 포함한다(Pencheva *et al.* 2004; Wu *et al.* 2015; Kaneko *et al.* 2015; Chuu *et al.* 2006) 신경변성 장애는 알츠하이머병(Alzheimer's disease) 및 미엘린(myelin) 유전자 발현을 포함한다. (Terwel *et al.* 2011; Sandoval-Hernandez *et al.* 2016; Meffre *et al.* 2014) 염증은 염증성 창자병, 궤양성 결장염, 크론병(Crohn's disease), 및 관절염을 포함한다. (Anderson *et al.* 2011; Huang *et al.* 2015; Cui *et al.* 2012). 대식구 LXR은 항-죽상경화성 활성을 포함하는 것으로 알려져 있다. LXR 효능제는 (i) 죽상경화증의 개시를 억제하고 이의 진행을 지연시키며; (ii) 죽상경화증을 완화시키고 확립된 죽상경화성 병변을 안정화시키며; (iii) 세포자멸사(apoptosis)에 의해 병변 대식구 함량을 감소시킬 수 있는 것으로 여겨진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

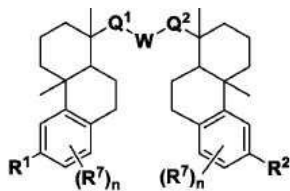
[0008] 소 분자 LXR 조절인자의 치료학적 효능은 예를 들면, 비-표적 세포(non-target cell)에서 LXR의 목적하지 않은 조절 및/또는 낮은 생체이용률(bioavailability)에 의해 제한된다. 비-표적 세포에서 LXR의 조절은 바람직하지 않은 부작용을 초래할 수 있으며, 낮은 생체이용률은 치료를 위한 불량한 치료학적 윈도우(therapeutic window)를 추가로 악화시키는 낮은 용해도를 포함하나, 이에 한정되지 않는 무수한 이유로 나타날 수 있다. LXR 조절인자를 포함하는 ADC의 개발은 LXR의 표적-특이적인 조절을 허용함으로써, LXR의 오프-표적(off-target) 조절에 의해 유발된 부작용을 피할 수 있다. 또한, 이러한 ADC는 생물학적 표적의 증진된 조절, 증진된 생체이용률, 및 증진된 치료학적 윈도우를 제공할 수 있다. 따라서, LXR 조절인자의 소 분자 ADC를 사용하여 예를 들면, 대사 질환의 효과적인 치료에 대한 지속적인 요구가 존재한다.

과제의 해결 수단

[0009] 요약

[0010] 예를 들면, 이상지질혈증을 포함하나, 이에 제한되지 않는 대사 질환의 치료에 유용한 화합물이 본원에 제공된다. 또한 예를 들면, 염증 또는 신경변성 질환의 치료에 유용한 화합물이 본원에 제공된다. 본원에 제공된 화합물은 화학식 I에 따른 화합물이다.

[0011] 한 가지 구현예에서, 하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체 이성체 형태가 본원에 제공된다:



(I)

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

여기서,

각각의 Q¹ 및 Q²는 독립적으로 -CH₂-, -C(O)-, -C(H)(OH)-, -C(OH)₂-, -SO₂-, -SO-, -PO(OR¹¹)-, -PO(NR¹¹NR¹²)-, -NR¹¹-, 또는 -N=을 포함하고;

W는 -CH₂-, -N(H)-, 또는 -O-를 포함하며;

R¹은 -H, -OR⁶, -OH, -NH₂, 알킬, 또는 -OP(O)(OR⁶)₂를 포함하고;

R²는 -H, -OH, -OR¹¹, 할라이드, -SO₂NR¹¹R¹², -CONR¹¹R¹², -CH₂NH₂, R³, R⁴, R⁵, 또는 -O-R⁵를 포함하고,

여기서 R¹ 및 R²는 동시에 -H가 아니며;

R³은 -N(R⁶)₂를 포함하고;

R⁴는 -X-Y-Z를 포함하며;

X는 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 그룹을 포함하고;

Y는 알킬렌, 치환된 알킬렌(예를 들면, 옥소, 즉, =O), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌(예를 들면, 옥소, 즉, =O)으로 이루어진 그룹을 포함하며;

Z는 -OH 및 -NH₂로 이루어진 그룹을 포함하고;

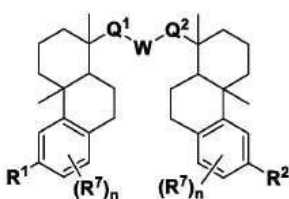
R⁵는 알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 포함하며, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고, 적어도 하나의 -OH 또는 -CH₂OH, 또는 적어도 하나의 제1 또는 제2 질소를 포함하고;

각각의 R⁶은, 각각의 예에서 독립적으로, -H, 아미노산 잔기, N-알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 생분해가능한 모이어티(moiety), 또는 알킬을 포함하며;

각각의 R⁷은 독립적으로 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, -CN, O-글루코즈, O-아미노산 잔기, 및 O-PEG_n을 포함하고, 여기서 각각의 n은 0 내지 3의 정수이며;

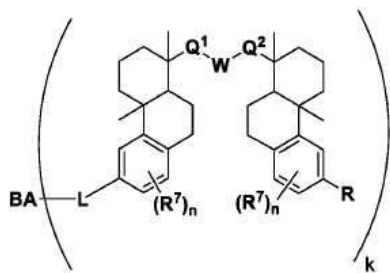
각각의 R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 -H, 알킬, 및 아릴로부터 선택된다.

일 구현예에서, 하기 화학식 I에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제공된다:



(I)

- [0030] 여기서,
- [0031] 각각의 Q1 및 Q2는 독립적으로 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, 또는 $-\text{C}(\text{OH})_2-$ 를 포함하고;
- [0032] W는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, 또는 $-\text{O}-$ 를 포함하며;
- [0033] R^1 은 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 알킬, 또는 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$ 를 포함하고;
- [0034] R^2 은 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-\text{O}-\text{R}^5$ 를 포함하며,
- [0035] 여기서 R^1 및 R^2 은 동시에 $-\text{H}$ 가 아니며;
- [0036] R^3 은 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 를 포함하고;
- [0037] R^4 은 $-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 를 포함하며;
- [0038] X는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{N}(\text{H})-$ 로 이루어진 그룹을 포함하고;
- [0039] Y는 알킬렌, 치환된 알킬렌(예를 들면, 제한없이, 옥소 치환(즉, $=\text{O}$)), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌(예를 들면, 제한없이, 옥소 치환(즉, $=\text{O}$))로 이루어진 그룹을 포함하며;
- [0040] Z는 $-\text{OH}$ 및 $-\text{NH}_2$ 로 이루어진 그룹을 포함하고;
- [0041] R^5 은 알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬을 포함하며, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 $-\text{OH}$ 또는 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 치환체, 또는 적어도 하나의 제1 또는 제2 질소, 예를 들면, O-글루코즈를 포함하며;
- [0042] 각각의 R^6 은, 각각의 예에서 독립적으로, $-\text{H}$, 아미노산 잔기,
- [0043] N-알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬을 포함하고;
- [0044] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-\text{CN}$, O-글루코즈, O-아미노산 잔기, 및 O-PEG_n을 포함하며, 여기서 각각의 n은 0 내지 3의 정수이다.
- [0045] 다른 구현예에서, 상기 화학식 I에 따른 화합물을 갖는 링커-페이로드(linker-payload)가 본원에 제시된다.
- [0046] 다른 구현예에서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 결합된, 상기한, 화학식 I의 화합물 또는 링커-페이로드를 갖는 항체-약물 접합체가 본원에 제시된다.
- [0047] 다른 구현예에서, 하기 화학식 A에 따른 화합물 또는, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제시된다:



(A)

- [0048]
- [0049] 여기서,
- [0050] L은 링커이고;

- [0051] BA는 결합제이며;
- [0052] k는 1 내지 30의 정수이고;
- [0053] 각각의 Q^1 및 Q^2 는 독립적으로 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(H)(OH)-$, 또는 $-C(OH)_2-$ 이며;
- [0054] W는 $-CH_2-$, $-N(H)-$, 또는 $-O-$ 이고;
- [0055] R은 독립적으로 $-H$, $-OH$, 또는 $-OP(O)(OR^6)_2$ 이며;
- [0056] 각각의 R^6 은, 각각의 예에서 독립적으로, $-H$, 아미노산 잔기, *N*-알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이고;
- [0057] 각각의 R^7 은 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-CN$, O -글루코즈, O -아미노산 잔기, 및 $O-PEG_n$ 이며, 각각의 n 은 0 내지 3의 정수이다.
- [0058] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 링커-페이로드, 또는 항체-약물 접합체 및 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 희석제가 본원에 제시된다.
- [0059] 다른 구현예에서, 대상체에게 유효 치료량의 본원에 기술된 화합물, 링커-페이로드, 또는 항체-약물 접합체, 또는 약제학적 조성물을 투여함을 포함하는, 대상체에서 이상지질혈증, 대사 질환, 염증, 또는 신경변성 질환의 치료 방법이 본원에 제시된다.
- [0060] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 화합물, 링커-페이로드, 또는 항체-약물 접합체, 및 조성물을 만드는 방법이 본원에 제시된다.

도면의 간단한 설명

- [0061] 도 1, 1a 내지 1i, 2, 3a 내지 3e, 및 4 내지 10은 비스-옥타하이드로페난트렌 카복사미드, 사이클로텍스트린 계 링커-페이로드, 및 이의 단백질 접합체에 대한 합성 화학 반응식을 나타낸다.
- 도 11은 항-Her2 항체, 항-Her2-PEG₃-N₃, 및 항-Her2-LP8의 꼬마지에-염색된(Coomassie-stained) SDS-PAGE 겔을 나타낸다.
- 도 12는 항-Her2 Ab, 항-Her2-PEG₃-N₃, 및 항-Her2-LP8의 SEC를 나타낸다.
- 도 13은 LXR 효능제에 의한 ABCA1 및 ABCG1 유전자의 활성화를 나타낸다.
- 도 14는 10-점 용량 반응 곡선에 걸친 4개-매개변수 로지스틱 방정식(four-parameter logistic equation)을 사용한 EC₅₀ 값을 나타낸다.
- 도 15는 예시적인 MSR1 항체-LXR 접합체, 이의 접합되지 않은 대응부, 동형 대조군-LXR 접합체, 및 상응하는 유리 페이로드에 대한 THP-1 대식구에서 용량-의존성 콜레스테롤 유출의 퍼센트를 나타내는 그래프이다.
- 도 16은 죽상경화증의 마우스 모델에서 혈청 지질 수준에 있어서 예시적인 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 및 이의 접합되지 않은 대응부의 효과를 나타내는 일련의 막대 그래프를 제공한다.
- 도 17은 죽상경화증의 마우스 모델에서 병변 지질 부위 및 대식구(CD68) 함량에 있어서 예시적인 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 및 이의 접합되지 않은 대응부의 효과를 나타내는 일련의 막대 그래프를 제공한다.
- 도 18은 죽상경화증의 마우스 모델에서 간 트리글리세라이드 및 콜레스테롤 수준에 있어서 예시적인 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 및 이의 접합되지 않은 대응부의 효과를 나타내는 일련의 막대 그래프를 제공한다.
- 도 19는 죽상경화증의 마우스 모델에서 신규한(*de novo*) 지질생성시 예시적인 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 및 이의 접합되지 않은 대응부의 효과를 나타내는 일련의 막대 그래프를 제공한다.

예시적인 구현예의 설명

예를 들면, 대상체에서 이상지질혈증, 대사 질환, 염증, 또는 신경변성 질환을 치료하는데 유용한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 제공된다.

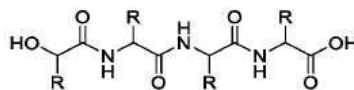
정의

본원에 제공된 화합물을 지칭하는 경우, 다음의 용어는 달리 나타내지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어 모두는 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 제공된 용어에 대해 다수의 정의가 존재하는 경우, 달리 기술하지 않는 한 이러한 정의가 우선한다.

본원에 사용된 바와 같이, "알킬"은 1가 및 포화된 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알킬은 임의 치환되며 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알킬일 수 있다. 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₁₋₂₀ 알킬; 1 내지 12개의 탄소 원자, 즉, C₁₋₁₂ 알킬; 1 내지 8개의 탄소 원자, 즉, C₁₋₈ 알킬; 1 내지 6개의 탄소 원자, 즉, C₁₋₆ 알킬; 및 1 내지 3개의 탄소 원자, 즉, C₁₋₃ 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. 펜틸 모이어티는 *n*-펜틸 및 *i*-펜틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헥실 모이어티는 *n*-헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "알킬렌"은 2가 알킬 그룹을 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 알킬렌은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬렌 그룹은 알킬에 대해 본원에 기술된 바와 같이 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 비치환된다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "O-아미노산" 또는 "HO-아미노산"은 아미노산 또는 아미노산 서열의 N-말단에서 천연 아미노그룹이 각각 산소 또는 하이드록실 그룹으로 대체된 아미노산을 나타낸다. 예를 들면, "O-AAAA" 또는 "HO-AAAA"는 아미노산 서열(AAAA)을 나타내기 위한 의도이며 여기서 N-말단에서 천연 아미노 그룹은 각각 산



소 또는 하이드록실 그룹으로 대체되었다(예컨대, $\text{HO-C(=O)-NH-R-C(=O)-NH-R-C(=O)-NH-R-C(=O)-OH}$), 여기서 각각의 R은 아미노산 측쇄이다). 유사하게 용어 "O-아미노산 잔기" 또는 "HO-아미노산 잔기"는 화학적 반응 후 남아있는 화합물내 화학적 모이어티를 지칭한다. 예를 들면, "O-아미노산 잔기" 또는 "HO-아미노산 잔기"는 적합한 커플링 파트너에 대한 O-아미노산 또는 HO-아미노산의 아마이드 커플링 또는 펩타이드 커플링의 생성물을 지칭하며; 여기서, 예를 들면, 물 분자는 O-아미노산 또는 HO-아미노산의 아마이드 또는 펩타이드 커플링 후 배출되어 여기에 포함된 O-아미노산 잔기 또는 HO-아미노산 잔기를 가진 생성물을 생성한다.

이의 입체화학을 명시하지 않고 아미노산 또는 아미노산 잔기의 정의는 아미노산의 L형, 아미노산의 D형, 또는 이의 라세믹 혼합물(racemic mixture)을 포함하는 것으로 의도된다.

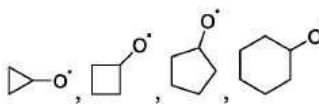
본원에 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 알킬을 지칭하며, 여기서 알킬은 할로겐, 예를 들면, 불소(F), 염소(Cl), 브롬(Br), 또는 요오드(I)로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다. 할로알킬의 예는 -CF₃, -CH₂CF₃, -CCl₂F, 및 -CCl₃를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알케닐은 임의 치환되며 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알케닐은 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₂₀ 알케닐; 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₁₂ 알케닐; 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₈ 알케닐; 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₆ 알케닐; 및 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₄ 알케닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐 모이어티의 예는 비닐, 프로페닐, 부테일, 및 사이클로헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "알키닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 1가 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알키닐은 임의 치환되며 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알키닐은 2 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₂₀ 알키닐; 2 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₁₂ 알키닐; 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₈ 알키닐; 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₆ 알키닐; 및 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C₂₋₄ 알키닐을 포함하나, 이에 한정되지

않는다. 알킬닐 모이어티의 예는 에틸닐, 프로피닐, 및 부티닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

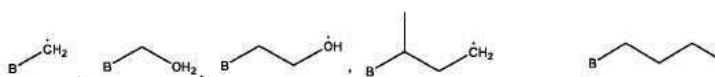
본원에 사용된 바와 같이, "알콕시"는 1가 및 포화된 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭하며 여기서 탄화수소는 산소 원자에 대한 단일 결합을 포함하며 여기서 라디칼은 산소 원자 상에 위치하며, 예컨대, 에톡시의 경우 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O}\cdot$ 이다. 알콕시 치환체는 이들이 알콕시 치환체의 이러한 산소 원자를 통해 치환하는 화합물에 결합한다. 알콕시는 임의로 치환되며 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알콕시일 수 있다. 알콕시는 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{1-20} 알콕시; 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{1-12} 알콕시; 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{1-8} 알콕시; 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{1-6} 알콕시; 및 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{1-3} 알콕시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *s*-부톡시, *t*-부톡시, *i*-부톡시, 펜톡시 모이어티, 헥소시 모이어티, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시, 및 사이클로헥소시(즉, 각

각 )를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

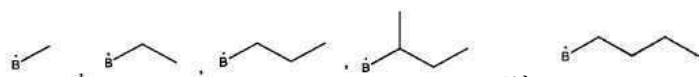
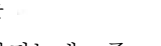
본원에 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 본원에 정의된 바와 같은 알콕시를 지칭하며, 여기서 알콕시는 할로겐, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "아릴"은 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며 여기서 환 원자는 탄소 원자이다. 아릴은 임의 치환되며 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴 모이어티의 예는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-20} 아릴; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-15} 아릴, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-10} 아릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴 모이어티의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 및 피레닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

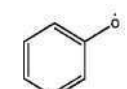
본원에 사용된 바와 같이, "아릴알킬"은 알킬 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며, 여기서 알킬 화합물은 방향족 치환체로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 알킬 그룹에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 알킬 그룹에 국재화된다. 아릴알킬 그룹은 알킬 그룹을 통해 나타낸 화학 구조식에 결합한다. 아릴알킬은 구조

식, 예컨대,  또는  로 나타낼 수 있으며, 여기서 B는 방향족 모이어티, 예컨대, 페닐이다. 아릴알킬은 임의로 치환되는데, 즉, 아릴 그룹 및/또는 알킬 그룹은 본원에 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 아릴알킬의 예는 벤질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "알킬아릴"은 아릴 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며, 여기서 아릴 화합물은 알킬 치환체로 치환되는데, 즉, 아릴 화합물은 알킬 그룹에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 아릴 그룹에 국재화된다. 알킬아릴 그룹은 아릴 그룹을 통해 나타낸 화학적 구조에 결합한다. 알킬아릴은 구조식,

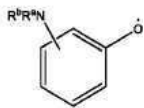
예컨대,  또는  로 나타낼 수 있으며, 여기서 B는 방향족 모이어티, 예컨대, 페닐이다. 알킬아릴은 임의로 치환되는데, 즉, 아릴 그룹 및/또는 알킬 그룹은 본원에 개시된 바와 같이 임의 치환될 수 있다. 알킬아릴의 예는 톨루일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "아릴옥시"는 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며 여기서 환 원자는 탄소 원자이고 여기서 환은 산소 라디칼로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 산소 원자에 대한 단일 결합을 포

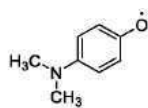
함하고 여기서 라디칼은 산소 원자 상에 국재화되는데, 예컨대, 페녹시의 경우,  이다. 아릴옥시 치환체는 이들이 이러한 산소 원자를 통해 치환하는 화합물에 결합한다. 아릴옥시는 임의로 치환된다. 아릴옥시는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 가진 라디칼, 즉, C_{6-20} 아릴옥시; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 지닌 라디칼, 즉, C_{6-15} 아릴옥시, 및 6 내지 10개의 환 탄소원자를 가진 라디칼, 즉, C_{6-10} 아릴옥시를 포함하나, 이에 한정되지 않

는다. 아릴옥시 모이어티의 예는 페녹시, 나프톡시, 및 안트톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, " R^aR^bN -아릴옥시"는 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며 여기서 환 원자는 탄소 원자이고 여기서 환은 적어도 하나의 R^aR^bN - 치환체 및 적어도 하나의 산소 라디칼로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 R^aR^bN - 치환체에 대한 단일 결합 및 산소 원자에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은



산소 원자 상에 국재화되며, 예컨대, R^aR^bN -아릴옥시 치환체는 이들이 이러한 산소 원자를 통해 치환하는 화합물에 결합한다. R^aR^bN -아릴옥시는 임의로 치환된다. R^aR^bN -아릴옥시는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들면, C_{6-20} (R^aR^bN)_n-아릴옥시, 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들면, C_{6-15} (R^aR^bN)_n-아릴옥시, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 예를 들면, C_{6-10} (R^aR^bN)_n-아릴옥시를 포함하나, 이에 한정되지 않으며, 여기서 n 은 R^aR^bN - 치환체의 수를 나타낸다. R^aR^bN -아릴옥시 모이어티의 예는 4-(디메틸



아미노)-페녹시, C_{6-10} (R^aR^bN)_n-아릴옥시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "아릴렌"은 방향족 화합물의 2가 모이어티를 지칭하며 여기서 환 원자는 탄소 원자만이다. 아릴렌은 임의로 치환되며 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴렌 모이어티의 예는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-20} 아릴렌; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-15} 아릴렌, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-10} 아릴렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알케닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알케닐을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, "헤테로알킬닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알킬닐을 지칭한다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬은 임의로 치환된다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 아미노알킬, 설폰알킬, 및 설피닐알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 메틸아미노, 메틸설폰, 및 메틸설피닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴"은 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하며 여기서 환 원자는 탄소 원자 및 적어도 하나의 산소, 황, 질소, 또는 인 원자를 함유한다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 5 내지 20개의 환 원자; 5 내지 15개의 환 원자; 및 5 내지 10개의 환 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴은 임의로 치환된다.

본원에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴렌"은 방향족 환의 하나 이상의 환 원자가 산소, 황, 질소, 또는 인 원자로 대체된 아릴렌을 지칭한다. 헤테로아릴렌은 임의로 치환된다.

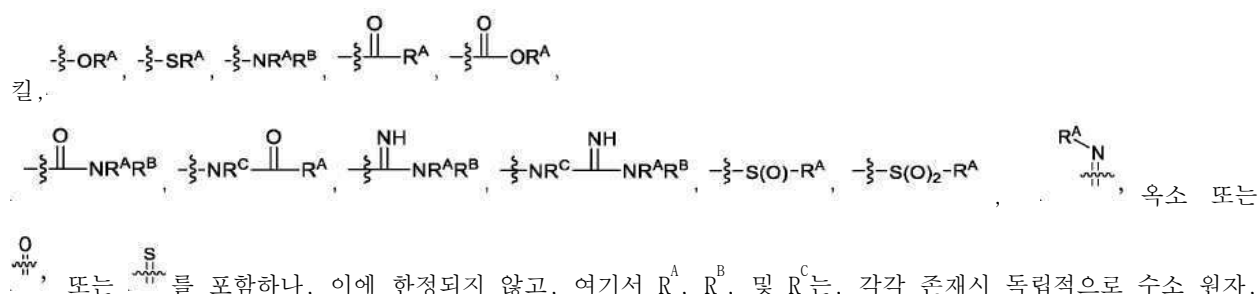
본원에 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클로알킬을 지칭한다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클로알킬은 임의로 치환된다. 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 옥사닐, 또는 티아닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "루이스산(Lewis acid)"은 고립 전자쌍(electron lone pair)을 수용하는 분자 또는 이온을 지칭한다. 본원에 기술된 방법에 사용된 루이스산은 양성자 이외의 것이다. 루이스산은 비-금속산, 금속산, 경질 루이스산, 및 연질 루이스산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 루이스산은 알루미늄, 붕소, 철, 주석, 티탄, 마그네슘, 구리, 안티몬, 인, 은, 이테르븀, 스칸듐, 니켈, 및 아연의 루이스산을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 루이스산은 $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3 , 보론 트리클로라이드 메틸 설파이트, BF_3 , 보론 트리플루오라이드 메틸 에테레이트, 보론 트리플루오라이드 메틸 설파이드, 보론 트리플루오라이드 테트라하이드로푸란, 디사이클로헥실보론 트리플루오로메탄설포네이트, 브롬화철(III), 염화철(III), 염화 주석(IV), 염화

티탄(IV), 티탄(IV) 이소프로폭사이드, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, CuCl_2 , CuBr_2 , 염화아연, 알킬암모늄 할라이드($\text{R}_n\text{AlX}_{3-n}$, 여기서 R은 하이드로카빌이다), $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, MgBr_2 , NiCl_2 , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$, 및 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ 를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "N-함유 헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체되고 적어도 하나의 헤테로원자가 질소 원자인 사이클로알킬을 지칭한다. 질소 이외의 적합한 헤테로원자는 산소 및 황 원자를 포함하나 이에 한정되지 않는다. N-함유 헤테로사이클로알킬은 임의로 치환된다. N-함유 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 또는 티아졸리디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같이, "임의 치환된"은, 라디칼 모이어티를 기술하는데 사용된 경우, 예를 들면, 임의 치환된 알킬은, 이러한 모이어티가 하나 이상의 치환체에 임의 결합됨을 의미한다. 이러한 치환체의 예는 할로, 시아노, 니트로, 임의 치환된 할로알킬, 아지도, 에폭시, 임의 치환된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로사이클로알



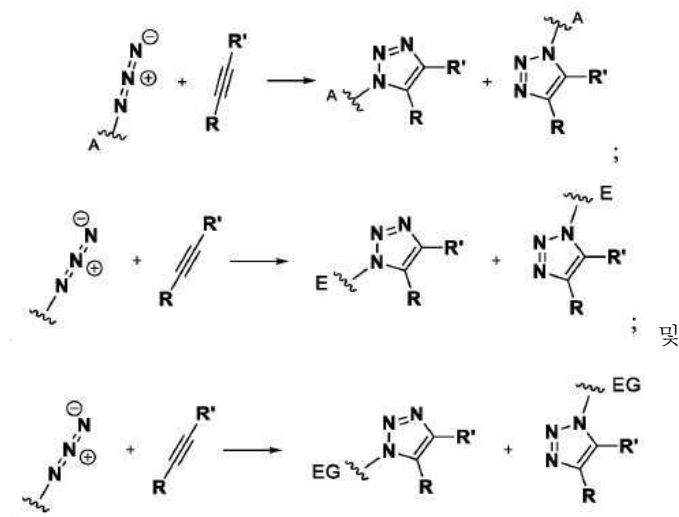
본원에 사용된 바와 같이, "결합제"는 임의의 분자, 예컨대, 제공된 결합 파트너, 예컨대, 항원에 대해 특이성을 가지고 결합할 수 있는 단백질을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, "링커"는 본원에 기술된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 페이로드 화합물 및 향상제 (enhancement agent)에 결합제를 공유결합으로 연결하는 2가, 3가, 또는 다가 모이어티를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같이, "아미드 합성 조건"은 예컨대, 카복실산, 활성화된 카복실산, 또는 아실 할라이드와 아민의 반응에 의해, 아미드의 형성에 영향을 미치기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 일부 예에서, 아미드 합성 조건은 카복실산과 아민 사이의 아미드 결합의 형성에 영향을 미치기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 일부 이러한 예에서, 카복실산은 활성화된 카복실산이 아민과 반응하여 아미드를 형성하기 전에 활성화된 카복실산으로 먼저 전환된다. 아미드의 형성에 영향을 미치기에 적합한 조건은 시약을 이용하여 카복실산과 아민 사이의 반응에 영향을 미치는 것, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카보디이미드(DIC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리딘포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리딘노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 브로모트리피롤리딘포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-트리메탈우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-트리메탈우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EDQ), N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트(CIP), 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT), 및 카보닐디이미다졸(CDI)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 예에서, 카복실산은 활성화된 카복실성 에스테르를 아민으로 처리하여 아미드 결합을 형성하기 전에 활성화된 카복실성 에스테르로 먼저 전환된다. 특정의 구현예에서, 카복실산은 시약으로 처리된다. 시약은 카복실산을

탈양성자화시킨 후 양성자화된 시약 상에 탈양성자화된 카복실산에 의한 친핵성 공격의 결과로서 탈양성자화된 카복실산을 지닌 생성물 복합체를 형성함으로써 카복실산을 활성화시킨다. 특정의 카복실산에 대한 활성화된 카복실산 에스테르는 후속적으로 카복실산이 활성화되기 전에 이보다 아민에 의한 친핵성 공격에 보다 민감하다. 이는 아마이드 결합 형성을 생성한다. 따라서, 카복실산은 활성화된 바와 같이 기술된다. 예시적인 시약은 DCC 및 DIC를 포함한다.

본원에 사용된 바와 같이, "레지오이성체(regioisomer)", "레지오이성체들", 또는 "레지오이성체들의 혼합물"은 적합한 알킨으로 처리된 적합한 아지드(예컨대, $-N_3$, 또는 PEG- N_3 유도체화된 항체)로부터 유래된 - 다르게는 클릭 반응(클릭 반응)으로 공지된 - 1,3-사이클로부가반응 또는 변형(strain)-축진된 알킨-아지드 사이클로부가반응(SPAAC)의 생성물(들)을 지칭한다. 특정의 구현예에서, 예를 들면, 레지오이성체 및 레지오이성체들의 혼합물은 하기 나타낸 클릭 반응 생성물에 의해 특징화된다:

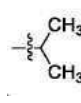


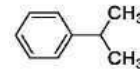
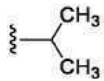
특정의 구현예에서, 하나 이상의 적합한 아지드 및 하나 이상의 적합한 알킨은 생성물로의 도중에 합성 반응식 내에서 이용될 수 있고, 여기서 아지드-알킨의 각각의 쌍은 하나 이상의 독립된 클릭 반응에 참여하여 레지오이성체 클릭 반응 생성물의 혼합물을 생성할 수 있다. 예를 들면, 기술자는 제1의 적합한 아지드가 독립적으로 제1의 적합한 알킨과 반응할 수 있고, 제2의 적합한 아지드가 생성물까지의 도중에, 제2의 적합한 알킨과 독립적으로 반응하여, 본원에 기술된 ADC의 샘플내에 4개의 가능한 클릭 반응 레지오이성체 또는 4개의 가능한 클릭 반응 레지오이성체의 혼합물의 생성을 야기함을 인식할 것이다. 추가의 예로서, 기술자는 제1의 적합한 아지드가 제1의 적합한 알킨과 독립적으로 반응할 수 있으며, 제2의 적합한 아지드가 생성물까지의 도중에, 제2의 적합한 알킨과 독립적으로 반응하여, 본원에 기술된 LP의 샘플내에 4개의 가능한 클릭 반응 레지오이성체 또는 4개의 가능한 클릭 반응 레지오이성체의 혼합물의 생성을 야기함을 인식할 것이다.

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "잔기"는 화학 반응 후 잔존하는 화합물내 화학적 모이어티를 지칭한다. 예를 들면, 용어 "아미노산 잔기" 또는 "N-알킬 아미노산 잔기"는 적합한 커플링 파트너에 대한 아미노산 또는 N-알킬 아미노산의 아마이드 커플링 또는 펩타이드 커플링의 생성물을 지칭하며; 여기서, 예를 들면, 물 분자는 아미노산 또는 N-알킬아미노산의 아마이드 또는 펩타이드 커플링 후 배출되어, 이에 포함된 아미노산 잔기 또는 N-알킬아미노산 잔기를 가진 생성물을 야기한다.

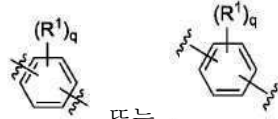
본원에 사용된 바와 같이, "치료학적 유효량"은 질환 또는 장애의 치료 또는 관리시 환자에게 치료학적 이점을 제공하거나, 질환 또는 장애와 관련된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화시키는데 충분한 양(예컨대, 화합물의 양)을 지칭한다.

특정의 그룹, 모이어티, 치환체, 및 원자는 이를 통해 그룹, 모이어티, 치환체, 원자가 결합되는 원자를 나타내

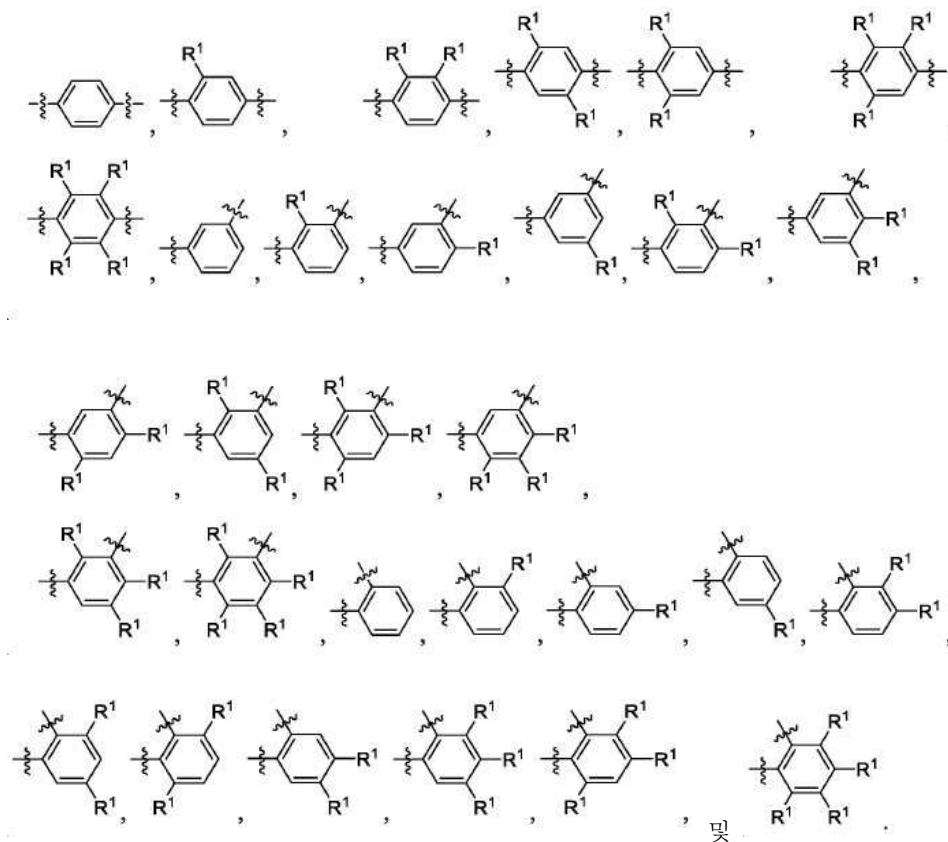
기 위해 결합 또는 결합들을 교차하는 물결 선(wiggly line)으로 나타낸다. 예를 들면,  또는



로서 나타낸 프로필 그룹으로 치환된 페닐 그룹은 다음 구조식을 갖는다: 본원에 사용된 바와 같이, 환 원자 사이의 결합을 통해 사이클릭 그룹(예컨대, 방향족, 헤테로방향족, 융합된 환, 및 포화되거나 불포화된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬)에 결합된 치환체를 나타내는 설명은, 달리 명시하지 않는 한, 본원에 제시되거나 본 개시내용이 속한 분야에 공지된 기술에 따라, 사이클릭 그룹이 사이클릭 그룹내 임의의 환 위치에서 또는 융합된 환 그룹내 임의의 환 상에서 이러한 치환체로 치환될 수 있음을 나타냄을 의미

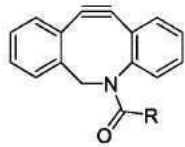


한다. 예를 들면, 그룹, 또는 (여기서, 첨자 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 치환체 R^1 의 위치는 일반적으로 기술되는데, 즉, 결합 라인 구조식의 정점, 즉, 특정 환 탄소 원자에 직접 부착되지 않는 다)는 치환체 R^1 이 특정 환 탄소 원자에 결합된 그룹의 다음의, 비-제한적 예를 포함한다:

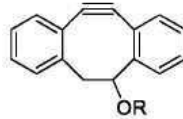


본원에 사용된 바와 같이, 어구 "반응성 링커", 또는 약어 "RL"은 예를 들면, $RG-SP$ (여기서 RG^1 는 반응성 그룹이고 SP는 스페이서 그룹이다)로서 나타낸, 반응성 그룹 및 스페이서 그룹을 포함하는 1가 그룹을 지칭한다. 본원에 기술된 바와 같이, 반응성 링커는 하나 이상의 반응성 그룹 및 하나 이상의 스페이서 그룹을 포함할 수 있다. 스페이서 그룹은 다른 그룹, 예를 들면, 페이로드에 반응성 그룹을 브릿지(bridge)하는 임의의 2가 모이어티이다. 반응성 링커(RL)는, 이들이 결합된 페이로드와 함께, 본원에 기술된 항체 접합체의 제조를 위한 합성 전구체로서 유용한 중간체("링커-페이로드")를 제공한다. 반응성 링커는 반응성 그룹("RG")을 함유하며, 이는 다른 그룹, 예를 들면 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 향상 그룹(enhancement group)의 반응성 부위와 반응할 수 있는 작용 그룹 또는 모이어티이다. 링커 그룹과 함께, 반응성 그룹과 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편과의 반응으로부터 생성된 모이어티는 본원에 기술된, 접합체의 "결합제 링커"("BL") 부위를 포함한다. 특정의 구현예에서, "반응성 그룹"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스템인 또는 라이신 잔기와 반응하는 작용 그룹 또는 모이어티(예컨대, 말레이미드 또는 N-하이드록시석신이미드(NHS) 에스테르)이다. 특정의 구현예에서, "반응성 그룹"은 클릭 화학 반응을 겪을 수 있는 작용 그룹 또는 모이어티

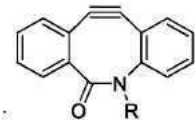
이다(참고: 예컨대, click chemistry, Huisgen *Proc. Chem. Soc.* **1961**, Wang *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 및 Agard *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**). 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 반응성 그룹은 아지드와 1,3-사이클로부가반응을 겪을 수 있는 알킨이다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 변형된 알킨(strained alkyne), 예컨대, 변형-축진된 알킬-아지드 사이클로부가반응(SPAAC)에 적합한 변형된 알킬, 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 벤자놀화된 알킨(benzanulated alkyne), 및 구리 촉매의 존재하에서 알킨과 1,3-사이클로부가반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 알킨은 또한 디벤조아자사이클로옥틴 또는



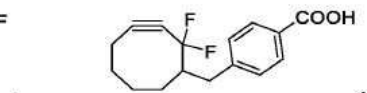
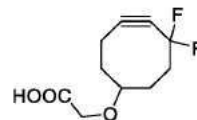
(DIBAC), 디벤조사이클로옥틴 또는



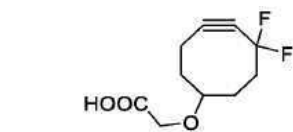
(DIBO), 비아릴아자사이클로옥티논 또는



(BARAC), 이불소화된 사이클로옥틴 또는



, 또는



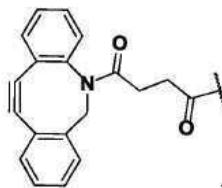
(DIFO),

또는 치환된, 예컨대, 불소화된 알킨, 아자-사이클로알킨, 비사이클[6.1.0]노닌

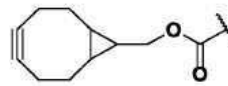


(BCN)

또는 (여기서, R은 알킬, 알콕시, 또는 아실이다), 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한



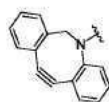
및



정되지 않는다. 특히 유용한 알킨은

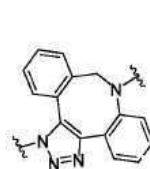
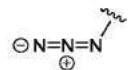
를 포함한다. 이러한 반응

성 그룹을 포함하는 링커-페이로드는 아지드로 작용화된 항체를 접합시키는데 유용하다. 이러한 작용화된 항체는 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특징의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기를 가진 항체, 예컨대, 중쇄 Gln295를 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서, 아미노 그룹 및 아지드 그룹을 지니는 화합물로 처리함으로써 유도된다.

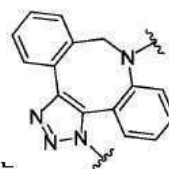


일부 예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,

이고, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,



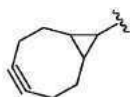
또는



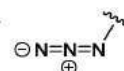
와 반응하여, 클릭 화학 생성물, 예컨대,

를 형성한다. 일부 예에서, 그룹은

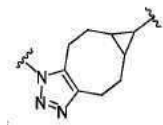
변형된 항체 또는 이의 항원 결합 단편에서 아지드와 반응한다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,



이며, 이는 클릭 화학을 통해 아지드, 예컨대,



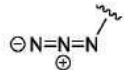
와 반응하여 클릭 화학 생성물, 예컨대,



를 형성할 수 있다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 알킨, 예컨대,

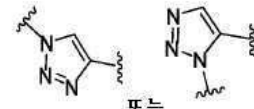


이며, 이는 클릭 화학을



통해 아지드, 예컨대,

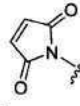
와 반응하여, 클릭 화학 생성물, 예컨대,



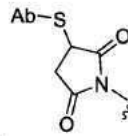
또는

를 형성한

다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대,



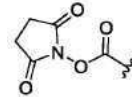
이며, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상에서



시스테인 잔기와 반응하여, 이에 대한 결합, 예컨대,

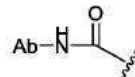
를 형성하며, 여기서 Ab는 항체 또는 이의 항

원-결합 단편을 지칭하고 S는 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합하는 시스테인 잔기 상에서의 S 원자를



지칭한다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대,

이며, 이는 항체 또는 이의 항원-결합



단편 상에서 라이신 잔기와 반응하여, 이에 대한 결합, 예컨대,

을 형성하고, 여기서 Ab는 항체 또

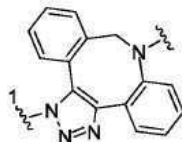
는 이의 항원-결합 단편을 지칭하며 NH는 이를 통해 작용 그룹이 Ab에 결합하는 라이신 측쇄 잔기 상의 NH 원자를 지칭한다.

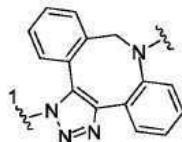
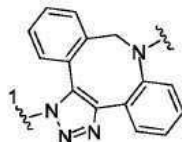
본원에 사용된 바와 같이, 어구 "생분해가능한 모이어티"는 통상의 생물학적 공정에 의해 신체로부터 청소될 수 있는 무-독성의, 생체적합성 성분으로 생체내(in vivo)에서 분해되는 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, 생분해가능한 모이어티는 생체내에서 약 90일 이하, 약 60일 이하, 또는 약 30일 이하의 과정에 걸쳐 완전히 또는 실질적으로 분해되며, 여기서 분해 정도는 생분해가능한 모이어티의 질량 손실 퍼센트를 기반으로 하며, 여기서 완전한 분해는 100% 질량 손실에 상응한다. 예시적인 생분해가능한 모이어티는 지방족 폴리에스테르, 예를 들면, 폴리(ϵ -카프롤락톤)(PCL), 폴리(3-하이드록시부티레이트)(PHB), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산)(PLA) 및, 글리콜산과의 이의 공중합체(즉, 폴리(D,L-락타이드-코글리콜라이드)(PLGA)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다(Vert M, Schwach G, Engel R and Coudane J (1998) J Control Release 53(1-3):85-92; Jain R A (2000) Biomaterials 21(23):2475-2490; Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S and Shakesheff K M (1999) Chemical Reviews 99(11):3181-3198; 및 Park T G (1995) Biomaterials 16(15):1123-1130, 이들 각 작은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다).

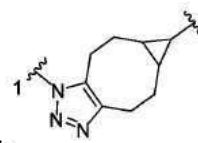
본원에 사용된 바와 같이, 어구 "유효량", "생리학적 유효량", 또는 "예방학적 유효량"은 이러한 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우, 치료하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 활성 물질의 "생리학적 유효량"은 환자에서 유의적인, 외부적으로 관찰가능한 효과를 갖기에 효과적인 활성 물질의 양을 나타낸다. 따라서, 생리학적 유효량은 효과를 측정하는 구체적인 장치를 필요로 하지 않으면서 환자에서 하나 이상의 특징(예컨대, 표현형)에 영향을 미친다. 예를 들면, 본원에 개시된 화합물의 생리학적 유효량은 치료될 상태의 하나 이상의 증상을 감소시킴으로써 환자의 거동에 있어서 유의적인, 외부적으로 관찰가능한 효과를 갖는다. 따라서, 환자를 관찰하고 변화가 활성 물질로 인하여 환자에서 발행하는지의 여부를 관찰함으로써 활성 물질의 유효량이 투여되었는지의 여부를 측정할 수 있다.

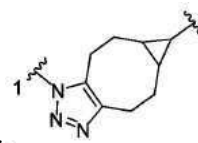
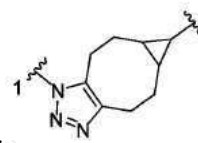
본원에 사용된 바와 같이, 어구 "결합제 링커" 또는 "BL"은 결합제(예컨대, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)를 본원에 제시된 페이로드 화합물(예컨대, 비스-옥타하이드로페난트렌 카복스아미드) 및, 임의로, 하나 이상의 측쇄 화합물과 연결시키거나, 접속시키거나 또는 결합시키는 임의의 2가, 3가, 또는 다가 그룹 또는 모이어티를 지칭한다. 일반적으로, 본원에 기술된 항체 접합체에 대해 적합한 결합제 링커는 항체의 순환하는 반감기를 이

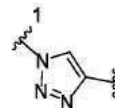
용하기에 충분히 적합하고, 동시에, 접합체의 항원-매개된 내재화 후 이의 페이로드를 방출할 수 있는 것이다. 링커는 절단가능하거나 절단불가능하다. 절단가능한 링커는 세포내 물질대사에 의한 내재화에 의해 절단되는, 예컨대, 가수분해, 환원, 또는 효소 반응을 통한 절단에 의한 링커이다. 절단불가능한 링커는 항체의 라이소좀 분해에 의한 내재화를 통한 부착된 페이로드를 방출하는 링커이다. 적합한 링커는 산-불안전성 링커, 가수분해-불안전성 링커, 효소적으로 절단가능한 링커, 환원 불안전성 링커, 자가-희생불가능한(self-immolative) 링커, 및 절단가능하지 않은 링커를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 링커는 또한 펩타이드, 글루쿠로니드, 석신이미드-티오에테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위, 하이드라존, 말(mal)-카프로일 단위, 디펩타이드 단위, 발린-시트룰린 단위, 및 파라-아미노벤질(PAB) 단위이거나 이를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 결합체 링커(BL)는 반응성 링커(RL)의 반응성 그룹(RG) 및 결합체, 예컨대, 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 부위의 반응으로 형성된 모이어티를 포함한다.

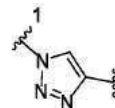


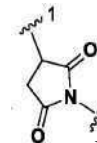
일부 예에서, BL은 다음의 모이어티: , 또는 트리아졸릴 레지오이성체를 포함하고, 여기서 는

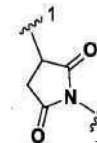
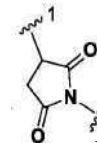


는 결합체에 대한 결합이다. 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티: 를 포함하고, 여기서 는



결합체에 대한 결합이다. 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티: , 또는 트리아졸릴 레지오이성체를 포



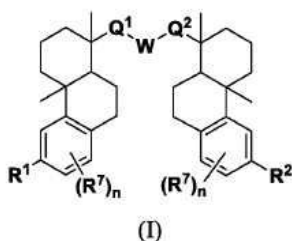
함하고, 여기서 는 결합체에 대한 결합이다. 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티: 를 포함하고, 여기

서 는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스테인에 대한 결합이다. 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티: 

를 포함하고, 여기서 는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 라이신에 대한 결합이다.

화합물 및 페이로드

화학식 I의 구조식을 갖는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제시된다:



여기서,

각각의 Q^1 및 Q^2 은, 독립적으로, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, 또는 $-\text{C}(\text{OH})_2-$ 이고;

W 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, 또는 $-\text{O}-$ 이며;

R^1 은 -H, -OH, -NH₂, 알킬, 또는 -OP(O)(OR⁶)₂이고;

R^2 은 -H, -OH, -CH₂NH₂, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 -O- R^5 이며, 여기서 R^1 및 R^2 는 동시에 -H가 아니고;

R^3 은 -N(R^6)₂이며;

R^4 는 -X-Y-Z이고;

X는 -O- 및 -N(H)-로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

Y는 알킬렌, 치환된 알킬렌(제한없이, 옥소 치환, 즉, =O를 포함함), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌(제한없이, 옥소 치환(즉, =O)을 포함함)로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Z는 -OH 및 -NH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^5 는 알킬, 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1개, 2개, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 -OH 및 -CH₂OH 치환체, 또는 적어도 하나의 제1 또는 제2 질소, 예를 들면, O-글루코스를 포함하고;

각각의 R^6 은 각각의 예에서, -H, 아미노산 잔기, *N*-알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이며;

각각의 R^7 은, 독립적으로, 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시, -CN, O-글루코즈, O-아미노산 잔기, 및 O-PEG_n이고, 여기서 각각의 *n*은 0 내지 3의 정수이다.

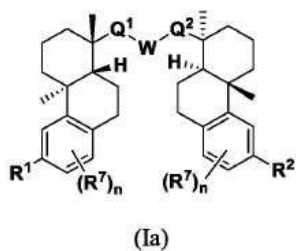
화학식 I에서, 특정의 구현예에서, R^5 는 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 유용한 헤테로사이클로알킬 그룹은 테트라하이드로피라닐, 글리코시딜, 및 피페라지닐을 포함한다. 이러한 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정의 구현예에서, 이들은 비치환된다. 특정의 구현예에서, 이들은 치환된다. 예시적인 치환체는 적어도 하나의 하이드록실, 적어도 하나의 제1 질소, 또는 적어도 하나의 제2 질소를 포함한다.

화학식 I의 특정의 구현예에서, R^6 은 각각의 예에서 독립적으로 아미노산 잔기, *N*-알킬 아미노산 잔기, 또는 펩타이드이다. 당해 분야의 기술자는 아미노산 잔기가 아키랄(achiral) 또는 키랄, 예를 들면, L-아미노산 또는 D-아미노산일 수 있음을 인식할 것이다. 아미노산은 일반적으로 아미노산 측쇄를 포함한다. 측쇄는 기술자에게 공지된 임의의 아미노산의 측쇄일 수 있다. 특정의 구현예에서, 측쇄는 히스티딘, 알라닌, 이소류이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신(예컨대, β-호모글리신), 또는 타이로신의 측쇄이다. 당해 분야의 기술자는 펩타이드가 아키랄 또는 키랄, 예를 들면, 라세미 DL-아미노산 또는 비-라세미 D- 또는 L-아미노산 및 이의 부분입체이성체 혼합물일 수 있음을 인식할 것이다. 펩타이드의 측쇄는 상기 아미노산의 맥락에서 기술된 바와 같다. 당해 분야의 기술자는 *N*-알킬 아미노산 잔기가 본원에 정의된 바와 같이, 아미노산 잔기의 말단 아미노 그룹 또는 펩타이드의 말단 아미노 그룹에서 알킬 치환체를 포함함을 인식할 것이다. 예는 *N*-메틸 아미노산 및 *N*-에틸 아미노산을 포함한다.

화학식 I에서, 특정의 구현예에서, 각각의 R^7 은 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시,

-CN, O-글루코즈, O-아미노산 잔기, 또는 O-PEG_n이고, 여기서 각각의 *n*은 0 내지 3의 정수이다. 특정의 구현예에서, O-아미노산 잔기는 상기 정의한 바와 같은 HO-아미노산 잔기를 포함한다. 일 구현예에서, O-PEG_n는 여기서 *n*이 0이다. 다른 구현예에서, O-PEG_n는 여기서 *n*이 1이다. 다른 구현예에서, O-PEG_n는 여기서 *n*이 2이다. 다른 구현예에서, O-PEG_n는 여기서 *n*이 3이다.

일부 구현예에서, 화학식 (Ia)의 구조식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제시되어 있다:



여기서,

각각의 Q1 및 Q2는 독립적으로 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, 또는 $-\text{C}(\text{OH})_2-$ 이고;

W는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{H})-$, 또는 $-\text{O}-$ 이며;

R^1 은 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, 알킬, 또는 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)(\text{OH})-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^6)_2$ 이고;

R^2 는 $-\text{H}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-\text{O}-\text{R}^5$ 이며, 여기서 R^1 및 R^2 는 동시에 $-\text{H}$ 가 아니고;

R^3 은 $-\text{N}(\text{R}^6)_2$ 이며;

R^4 는 $-\text{X}-\text{Y}-\text{Z}$ 이고;

X는 $-\text{O}-$ 및 $-\text{N}(\text{H})-$ 로부터 선택되며;

Y는 알킬렌, 치환된 알킬렌(제한없이, 옥소 치환, 즉, $=\text{O}$ 를 포함함), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌(제한없이, 옥소 치환(즉, $=\text{O}$)을 포함함)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Z는 $-\text{OH}$ 및 $-\text{NH}_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R^5 는 알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하고 적어도 하나의 $-\text{OH}$ 및 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 치환체, 또는 적어도 하나의 제1 또는 제2 질소, 예를 들면, O-글루코즈를 포함하고;

각각의 R^6 은 각각의 예에서, $-\text{H}$, 아미노산 잔기, N-알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이며;

각각의 R^7 은, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-\text{CN}$, O-글루코즈, O-아미노산 잔기, 및 O- PEG_n 이고, 여기서 각각의 n은 0 내지 3의 정수이다.

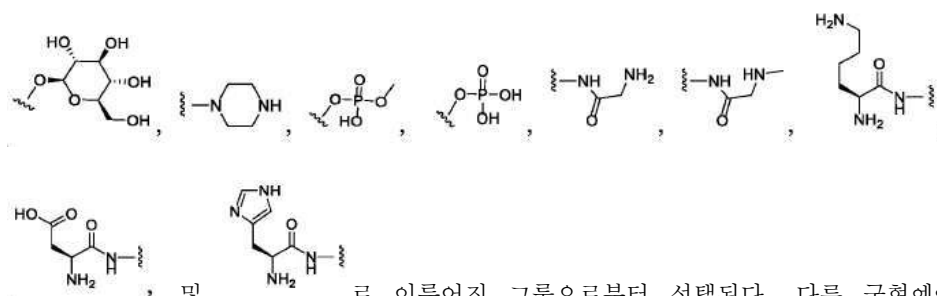
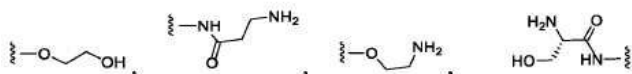
화학식 Ia에서, 특정의 구현예에서, R^5 는 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 유용한 헤테로사이클로알킬 그룹은 테트라하이드로피라닐, 글리시딜, 및 피페라지닐을 포함한다. 이러한 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정의 구현예에서, 이들은 비치환된다. 특정의 구현예에서, 이들은 치환된다. 예시적인 치환체는 적어도 하나의 하이드록실, 적어도 하나의 제1 질소, 또는 적어도 하나의 제2 질소를 포함한다.

화학식 Ia의 특정의 구현예에서, R^6 은 각각의 예에서 독립적으로 아미노산 잔기, N-알킬 아미노산 잔기, 또는 펩타이드이다. 당해 분야의 기술자는 아미노산 잔기가 아키랄 또는 키랄, 예를 들면, L-아미노산 또는 D-아미노산일 수 있음을 인식할 것이다. 아미노산은 일반적으로 아미노산 측쇄를 포함한다. 측쇄는 기술자에게 공지된 임의의 아미노산의 측쇄일 수 있다. 특정의 구현예에서, 측쇄는 히스티딘, 알라닌, 이소류신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신(예컨대, β -호모글리신)), 또는 타이로신의 측쇄이다. 당해 분야의 기술자는 펩타이드가 아키랄 또는 키랄, 예를 들면, 라세미 DL-아미노산 또는 비-라세미 D- 또는 L-아미노산 및 이의 부분입체이성체성 혼합물일 수 있음을 인식할 것이다. 펩타이드의 측쇄는 상기 아미노산의 맥락에서 기술된 바와 같다. 당해 분야의 기술자는 N-알킬 아미노산 잔기가 본원에 정의된 바와 같이, 아미노산의 말단 아미노 그룹 또는 펩타이드의 말단 아미노 그룹에서 알킬 치환체를 포함함을 인식할 것이다.

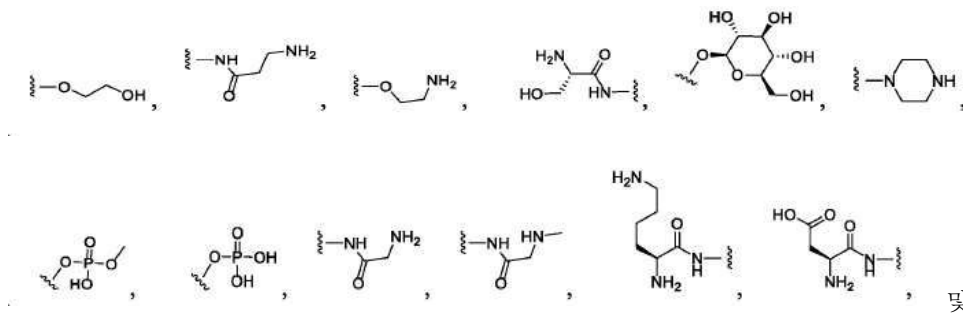
화합식 Ia에서, 특정의 구현예에서, R^7 은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, -CN, 0-글루코즈, 0-아미노산 잔기, 또는 0-PEG_n이고 여기서 각각의 n은 0 내지 3의 정수이다. 특정의 구현예에서, 0-아미노산 잔기는 상기 정의된 바와 같은 HO-아미노산 잔기를 포함한다. 일 구현예에서, 0-PEG_n은 여기서 n이 0이다. 다른 구현예에서, 0-PEG_n은 여기서 n이 1이다. 다른 구현예에서, 0-PEG_n은 여기서 n이 2이다. 여전히 다른 구현예에서, 0-PEG_n은 여기서 n이 3이다.

화합식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고 Q^2 는 -C(O)-이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고 Q^2 는 -C(O)-이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(O)-이고 Q^2 는 -C(O)-이다. 여전히 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(O)-이고 Q^2 는 -CH₂-이다. 아직 여전히 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(O)-이고 Q^2 는 -C(H)(OH)-이다.

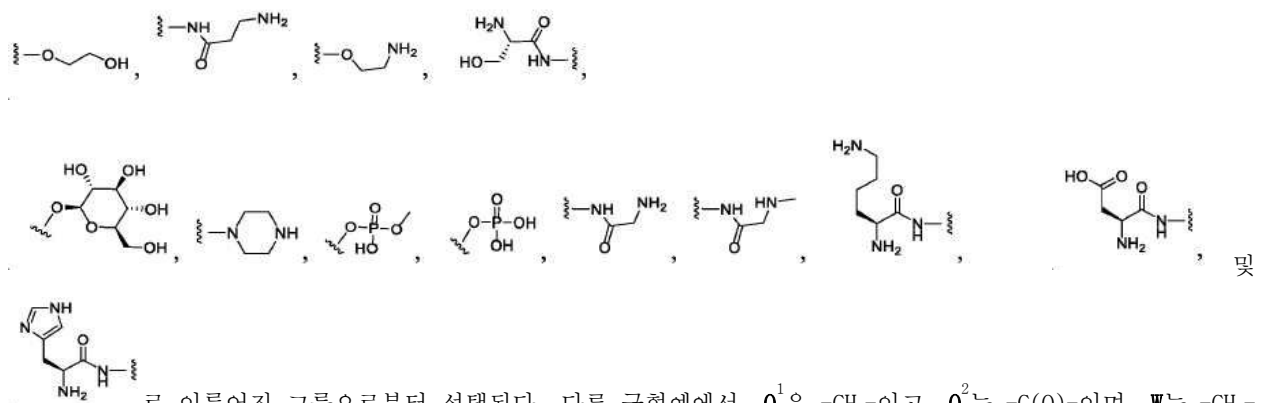
화합식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이고 R^2 는 -OH, -CH₂NH₂, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이며 R^2 는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이고 R^2 는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이며 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이고, W는 -CH₂-이며, R^1 은 -H이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이고, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이며 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이며 R^2 는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -CH₂-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -CH₂-이고, R^1 은 -H이고 R^2 는



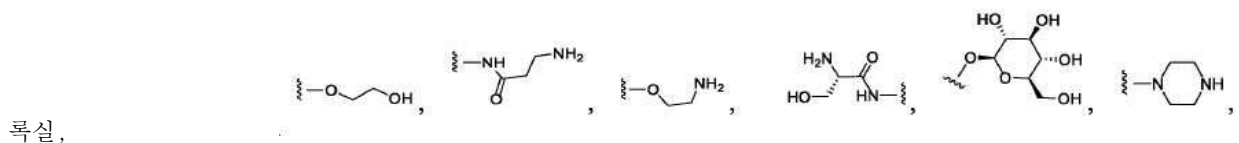
하이드록실,



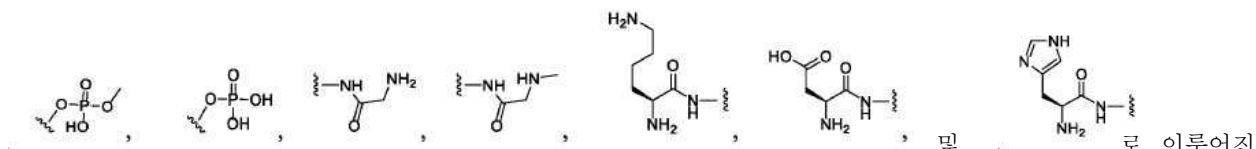
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이고, W 는 $-CH_2-$ 이며, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드



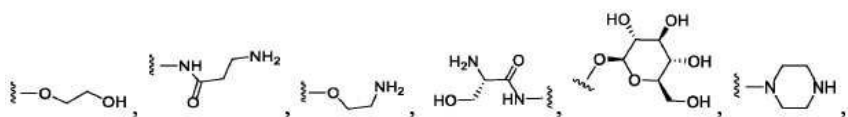
록실,

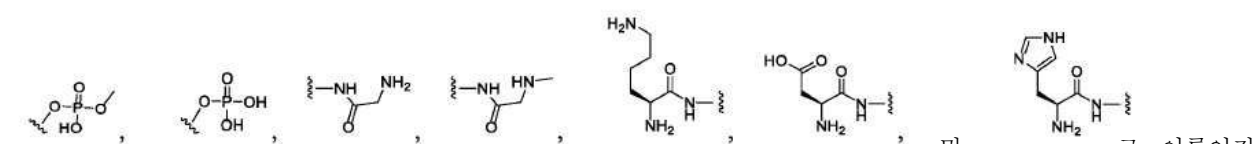
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는

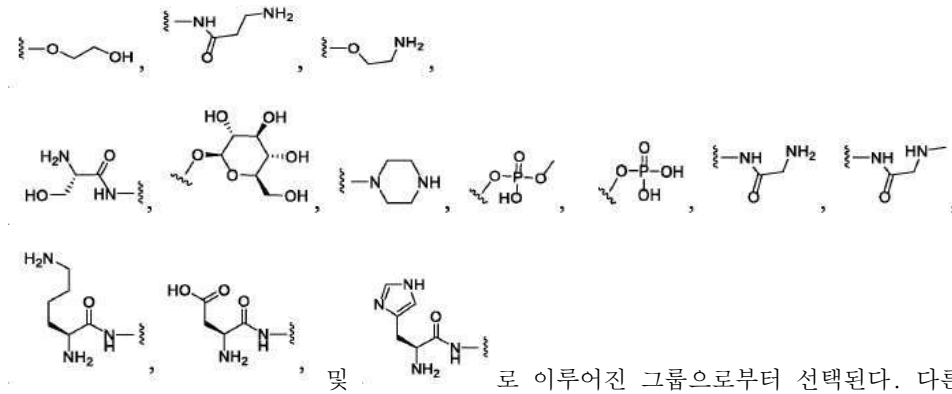
$-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락내 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이고 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하

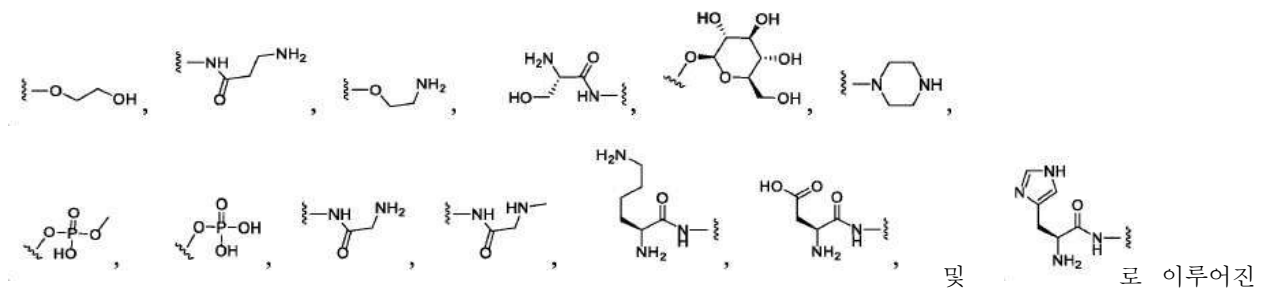
이드록실, 

로 이루어진

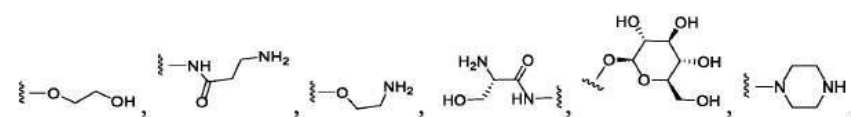
그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

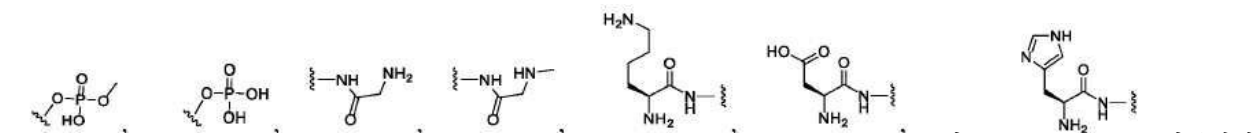


아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



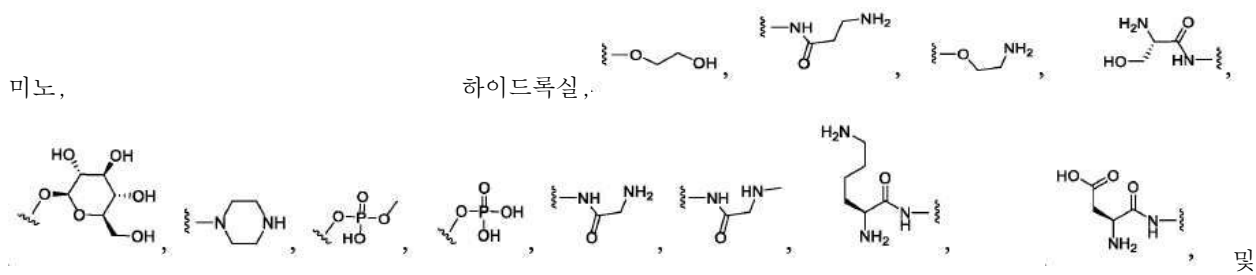
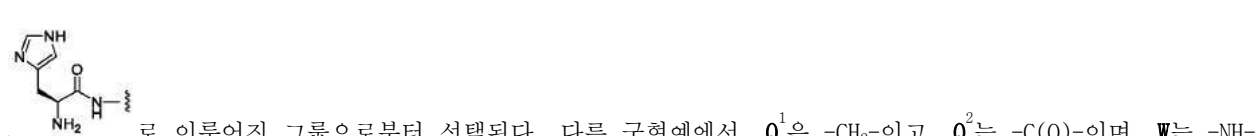
그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

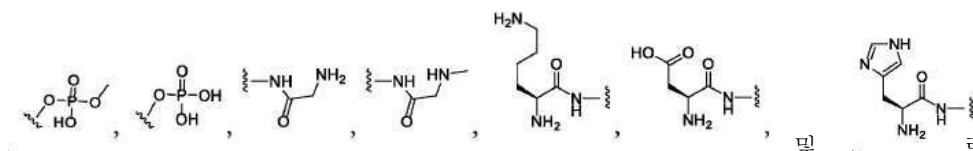



 그룹으로부터 선택된다.

화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

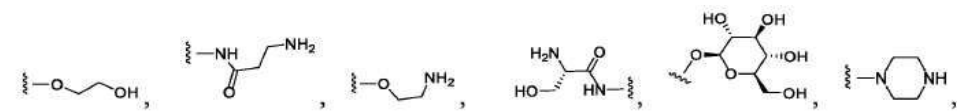
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이고 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 아미노, 디메틸아

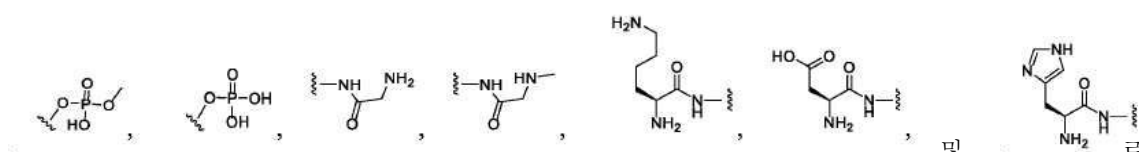
미노,
 
 하이드록실,
 
 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

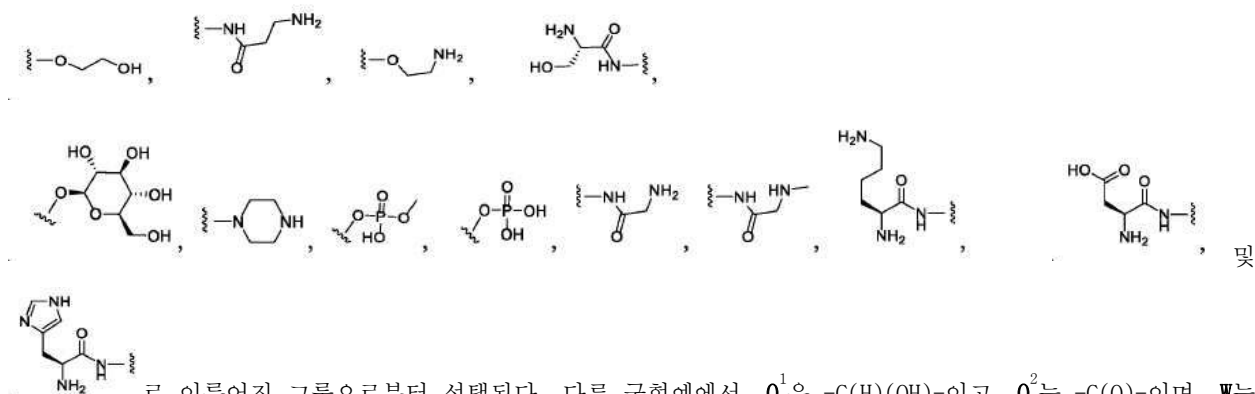
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이고 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드

록실, 

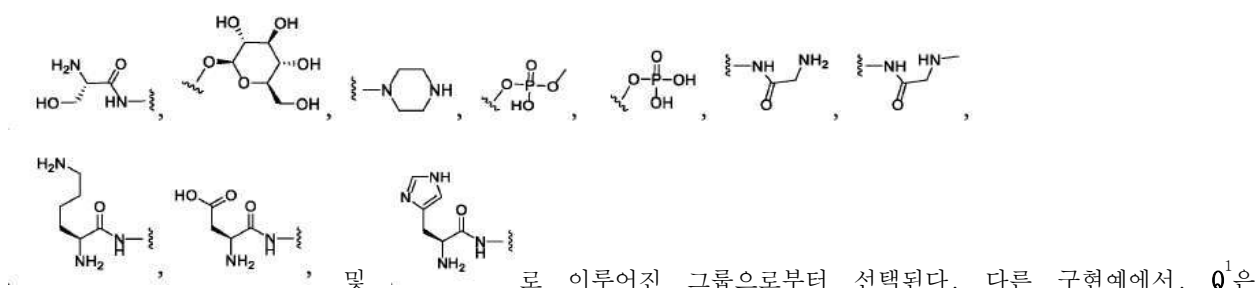
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$

이고, R^1 은 -OH이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

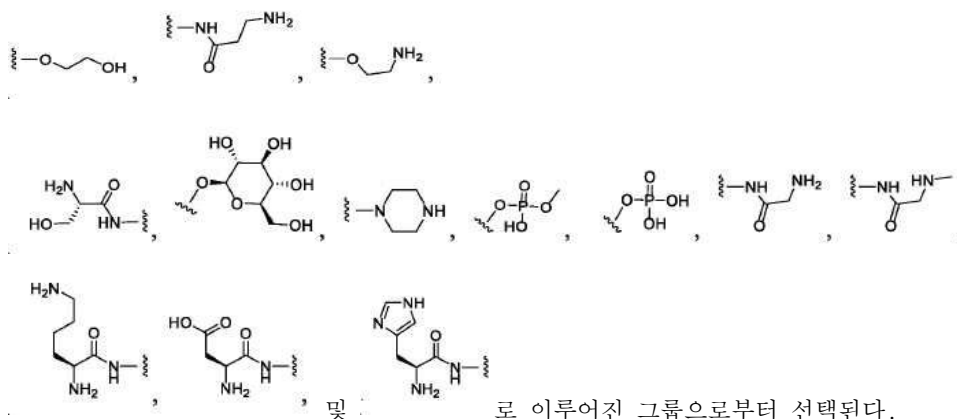


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고,

R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

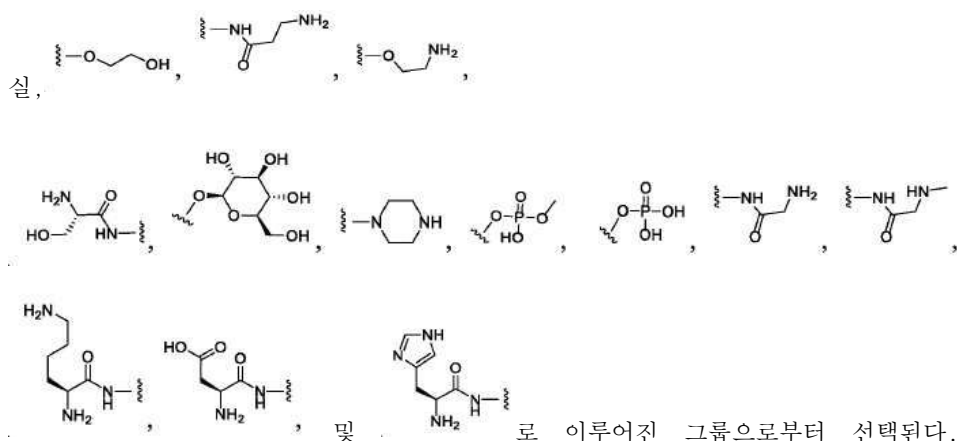


NH_2 , NH_2 , 및 NH_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-\text{O}-\text{R}^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{OH}$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며 R^2 는 $-\text{O}-\text{R}^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{CH}_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



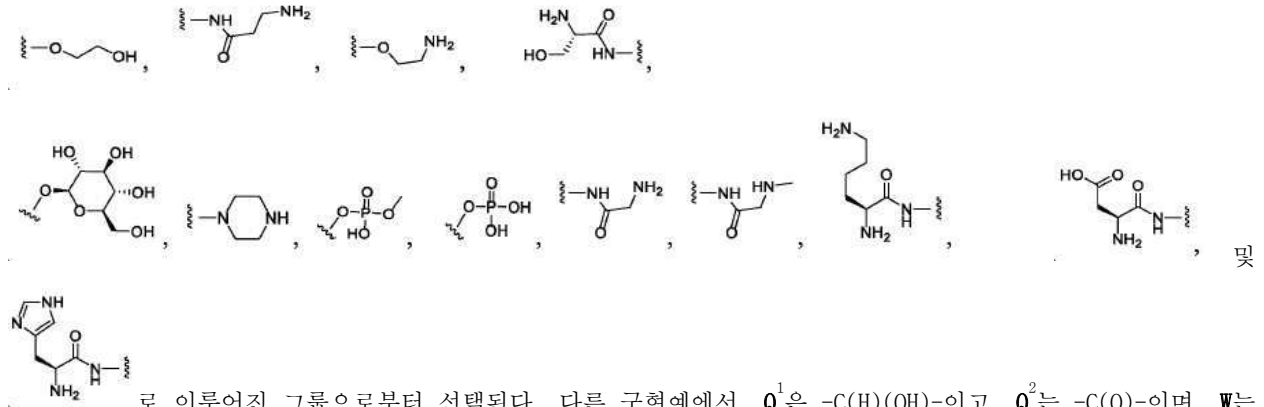
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 은 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 은 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H,OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-CH_2-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록

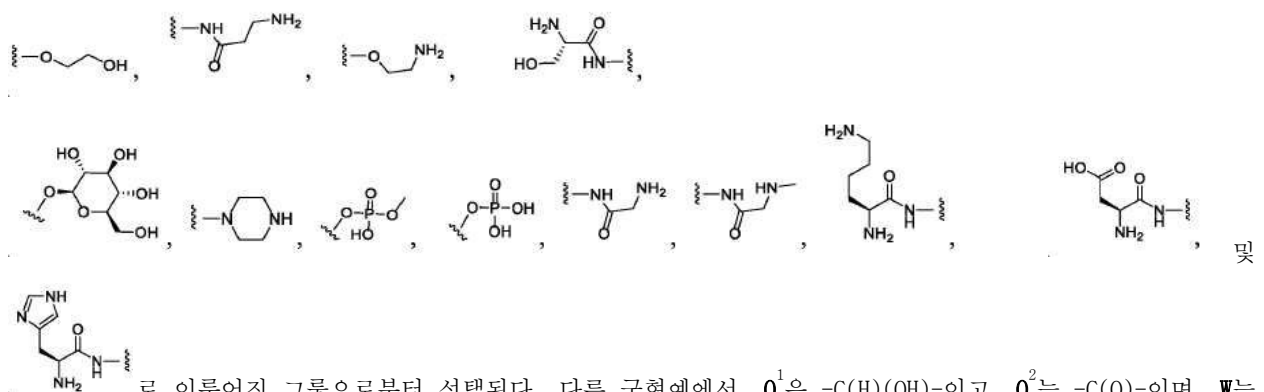


NH_2 , NH_2 , 및 NH_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{O}-$ 이며, R^1 은 $-\text{OH}$ 이고, R^2 는 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-\text{O}-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{O}-$ 이며, R^1 은 $-\text{OH}$ 이고, R^2 은 $-\text{OH}$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{O}-$ 이며, R^1 은 $-\text{OH}$ 이고, R^2 은 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{O}-$ 이며, R^1 은 $-\text{OH}$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은

-C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -OH이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -OH이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -OH이고 R^2 는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -OH이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

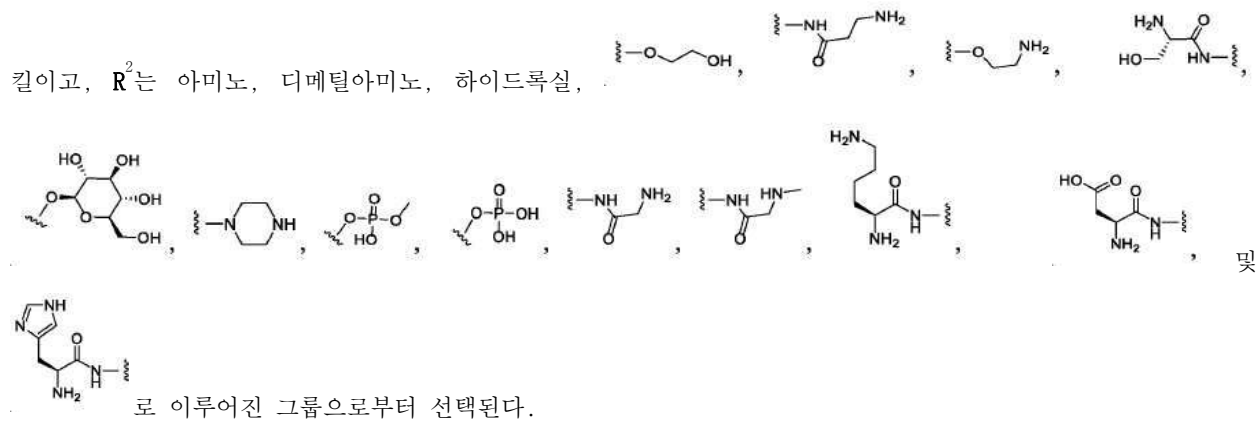


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이고, R^1 은 -NH₂이며, R^2 는 -OH, -CH₂NH₂, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고 R^2 는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고, R^2 는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이고, R^1 은 -NH₂이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고 R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고, R^2 는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 -NH₂이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



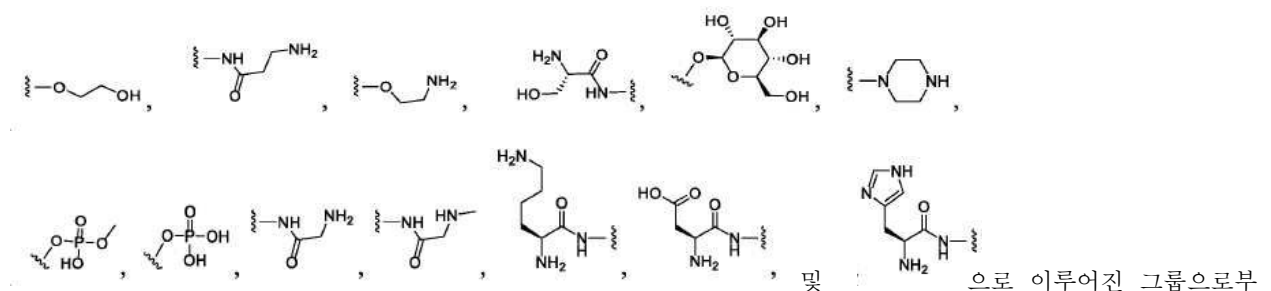
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 -OH, -CH₂NH₂, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 -O- R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 -C(H)(OH)-이고, Q^2 는 -C(O)-이며, W는 -O-이며,

R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알



화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

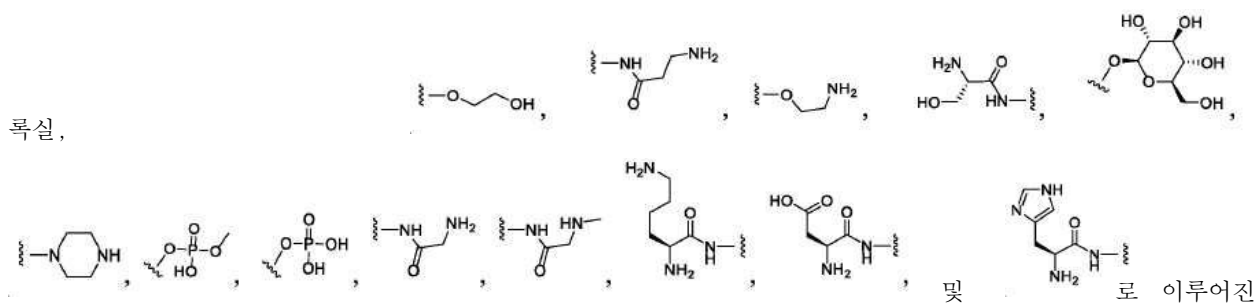
화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 R^5 이다. 다른

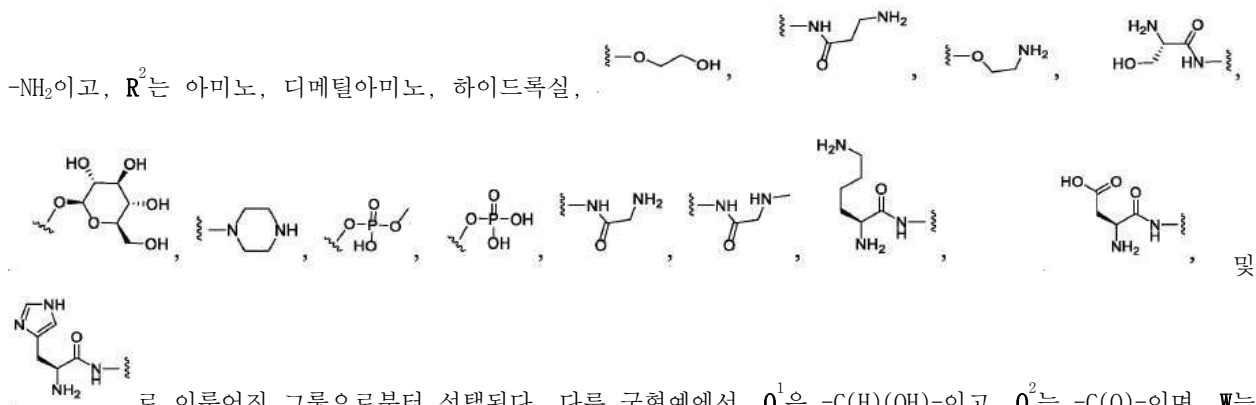
구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드

록실,

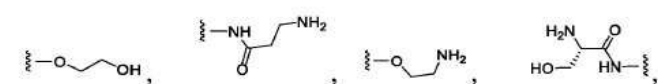


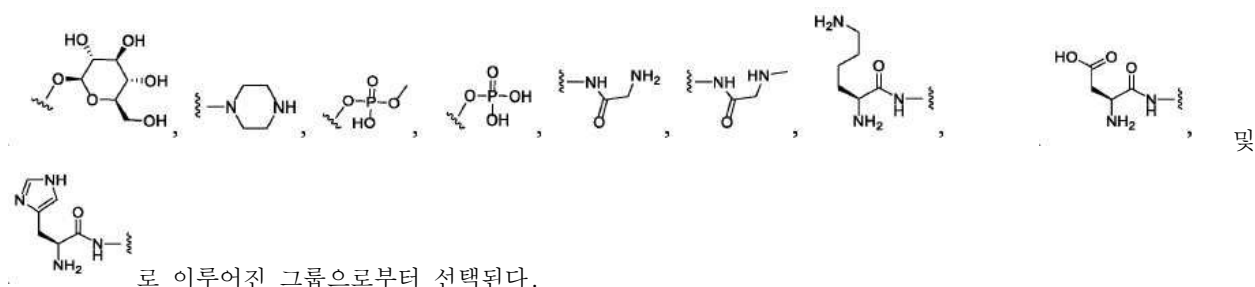
그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며 R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은

$-NH_2$ 이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



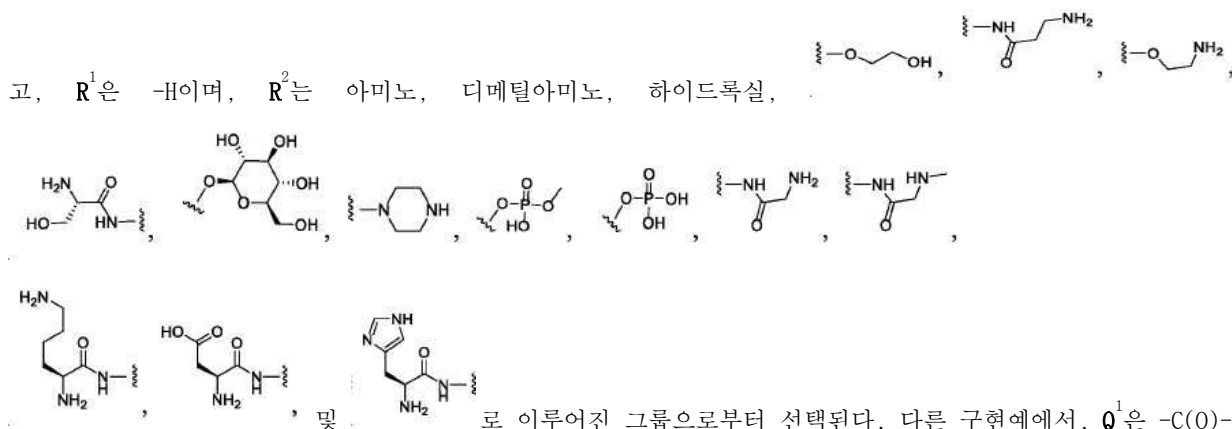
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

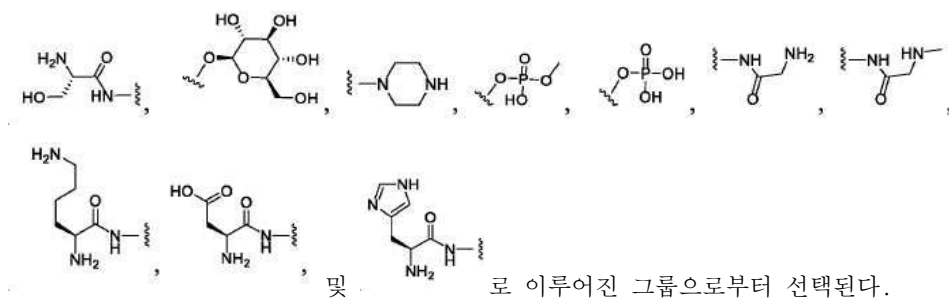




화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며 R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

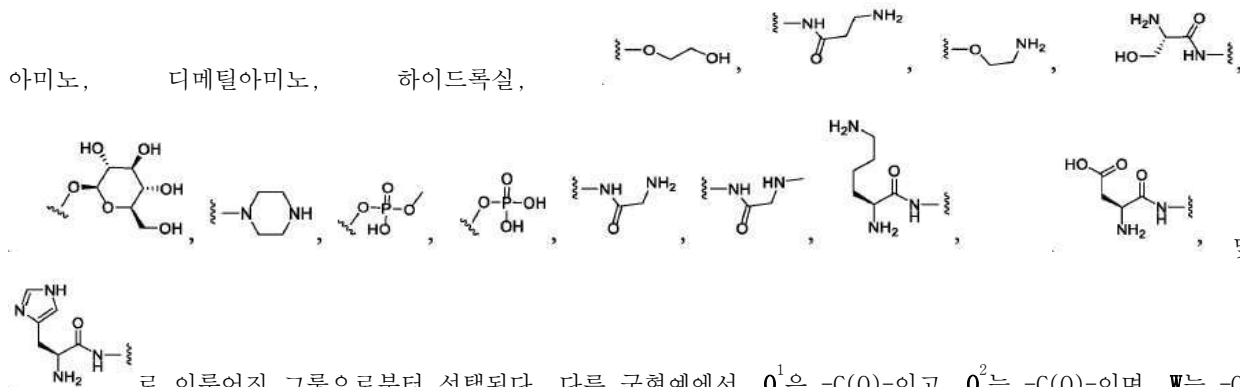
화학식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이





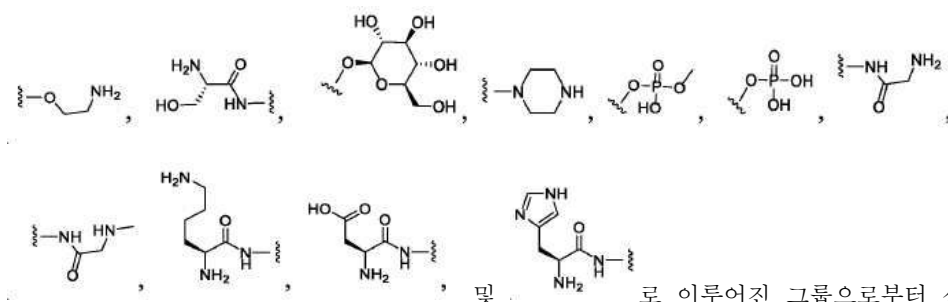
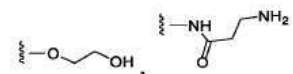
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는

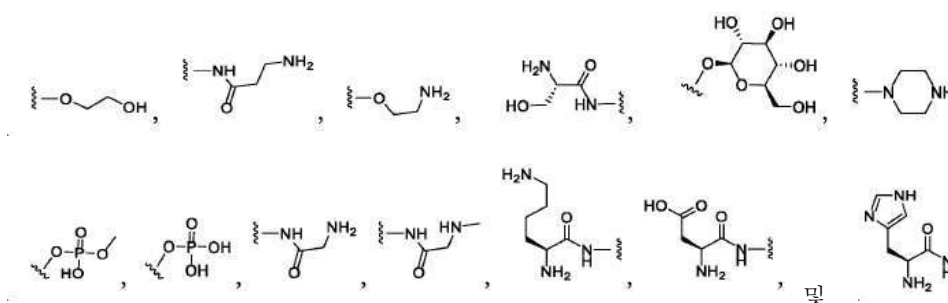


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드

드록실,

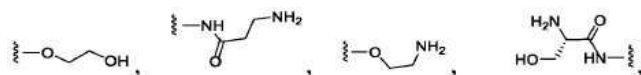


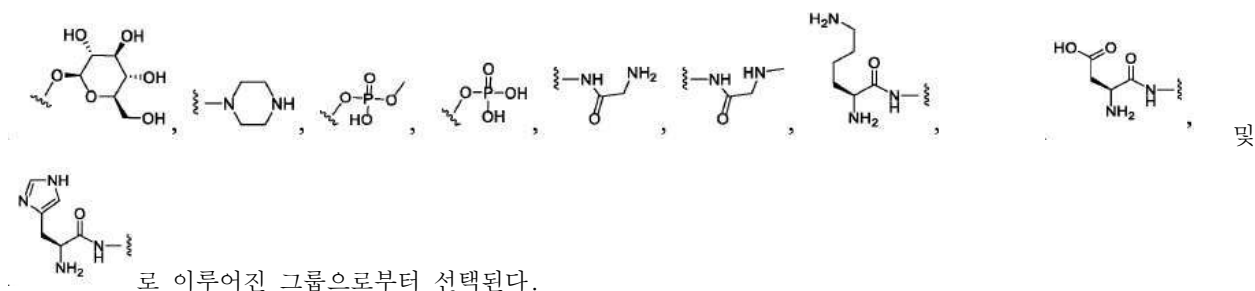
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



선택된다.

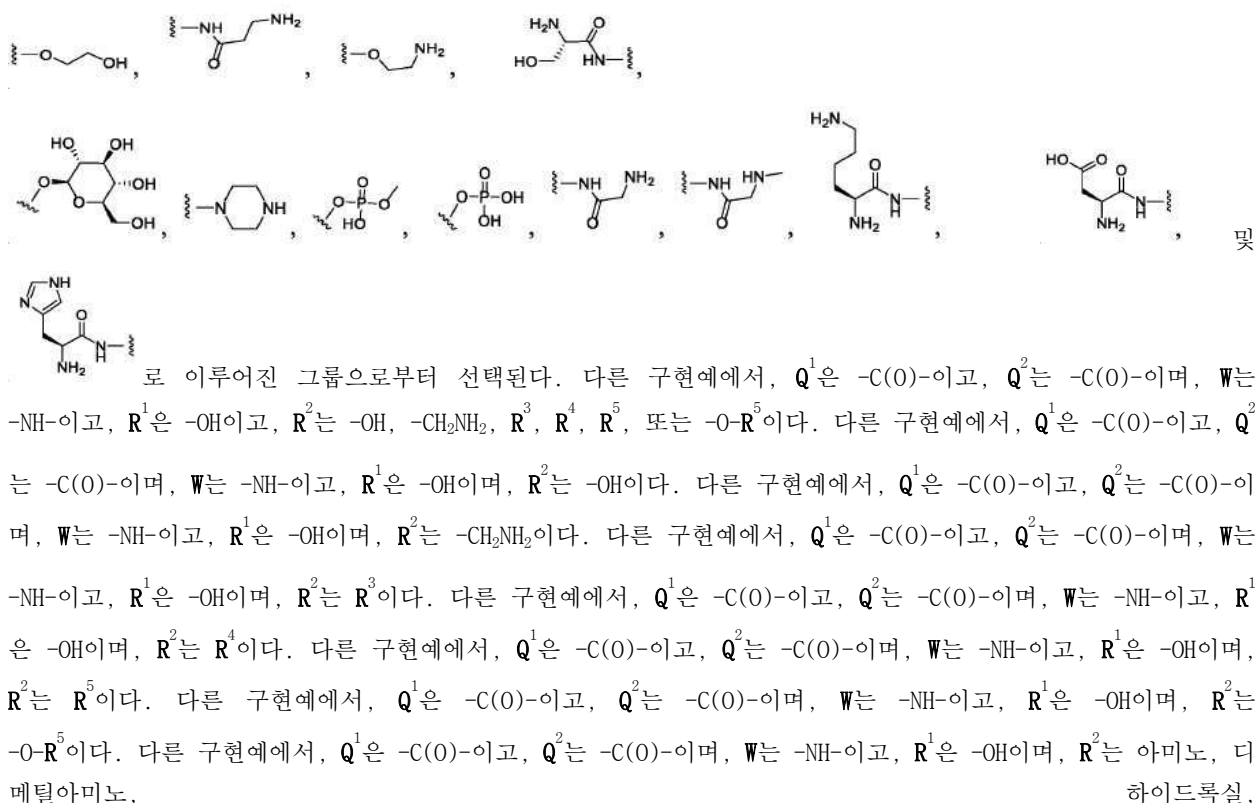
다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$, Q^2 는 $-C(O)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

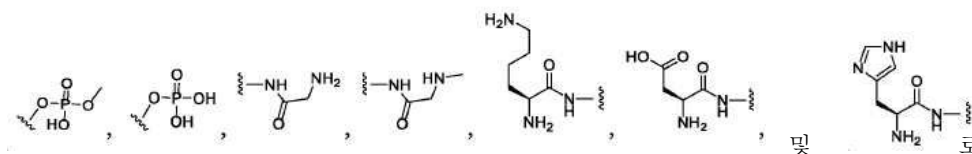
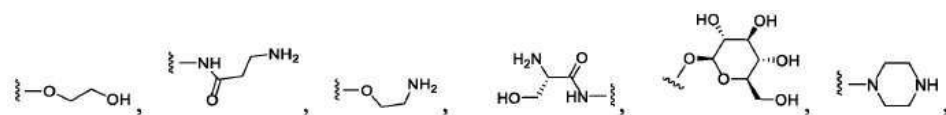




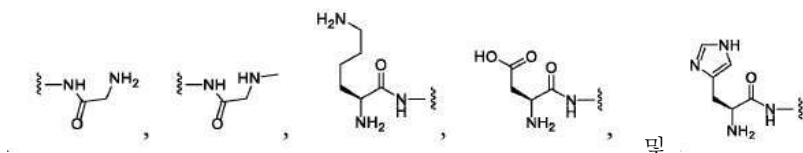
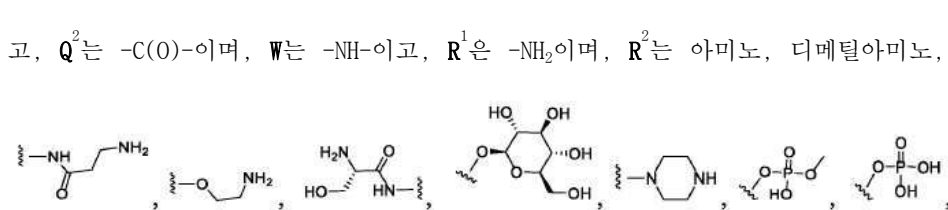
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

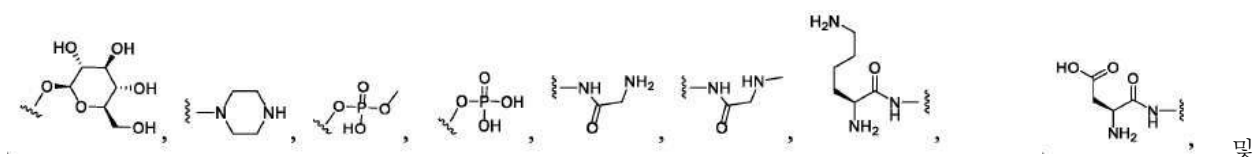
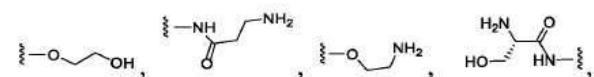


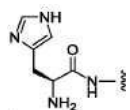


선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



및 NH_2 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-\text{O}-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{OH}$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-\text{O}-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-\text{C}(\text{O})-$ 이고, Q^2 는 $-\text{C}(\text{O})-$ 이며, W 는 $-\text{NH}-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실



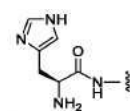
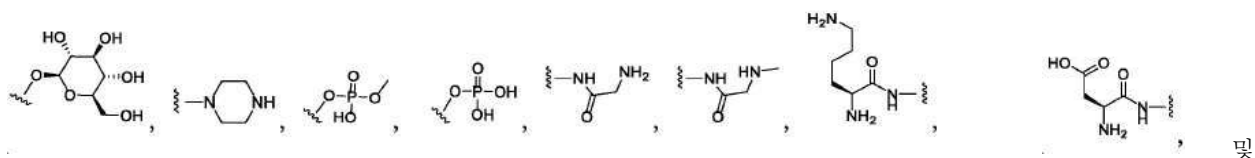
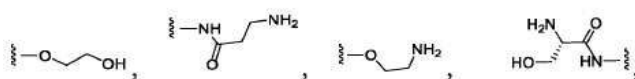


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(O)-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

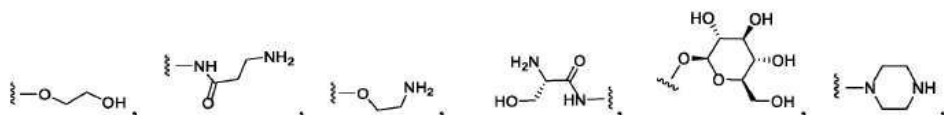
화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아

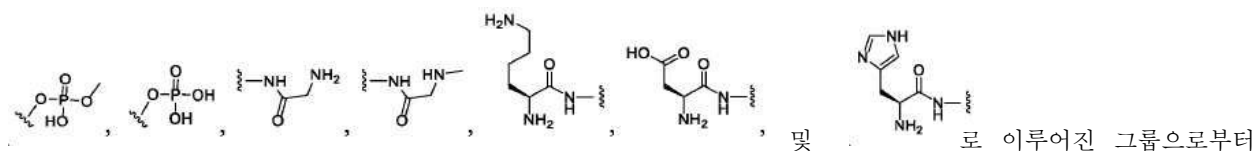
미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



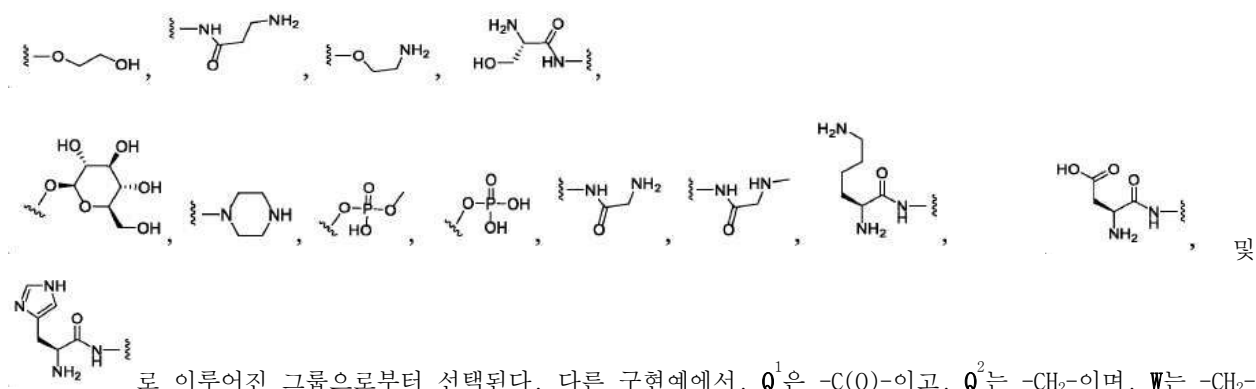
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이고, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하

이드록실,

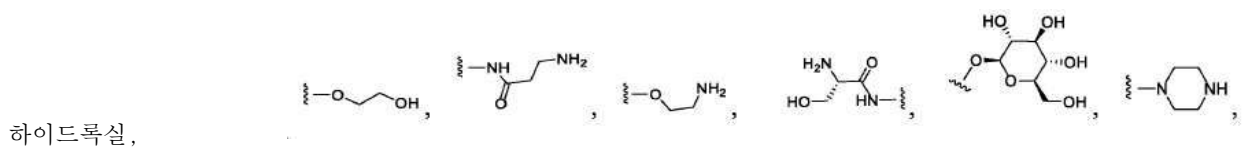




선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



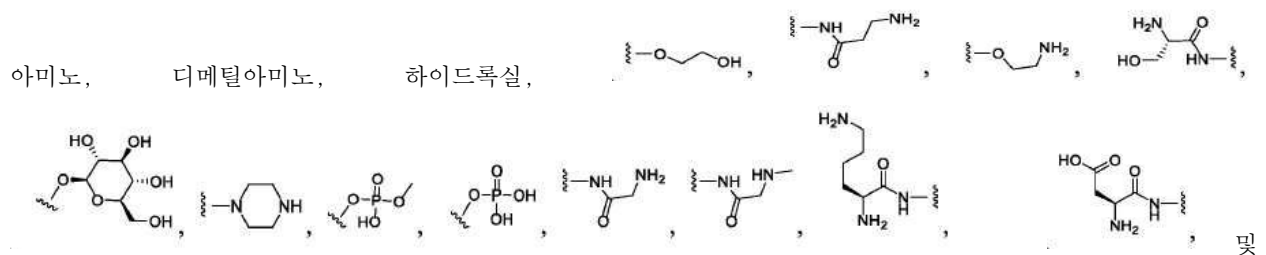
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노,



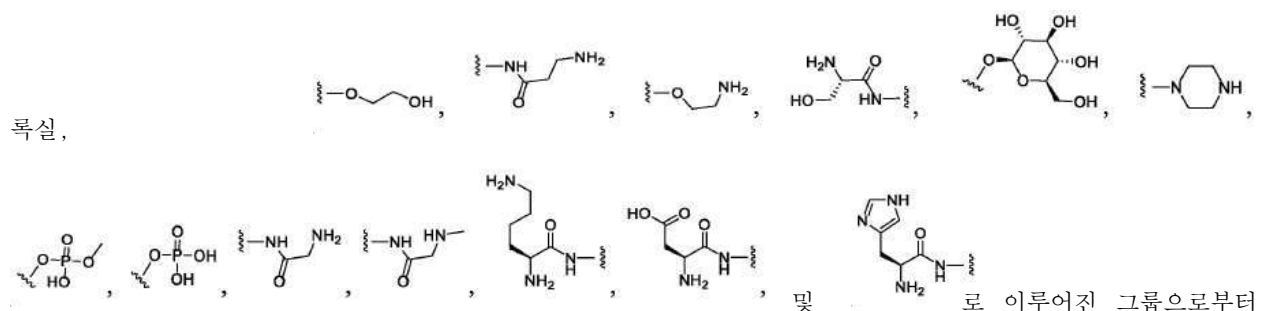
하이드록실, 로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

-OP(O)(OR⁶)(OH)이며, R²는 -H이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -O-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -H이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -O-이고, R¹은 -OP(O)(OR⁶)(OH)이며, R²는 -H이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R⁶은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

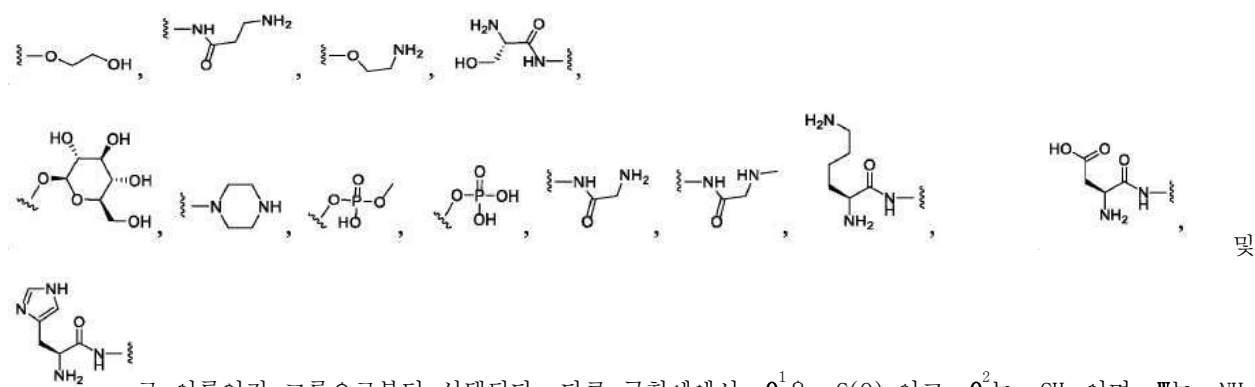
화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 -OH, -CH₂NH₂, R³, R⁴, R⁵, 또는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 R³이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 R⁴이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -H이며, R²는



로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -OH, -CH₂NH₂, R³, R⁴, R⁵, 또는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 R³이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 R⁴이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이고, R²는 R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -CH₂-이며, W는 -NH-이고, R¹은 -OH이며, R²는 아미노, 디메틸아미노, 하이드



선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



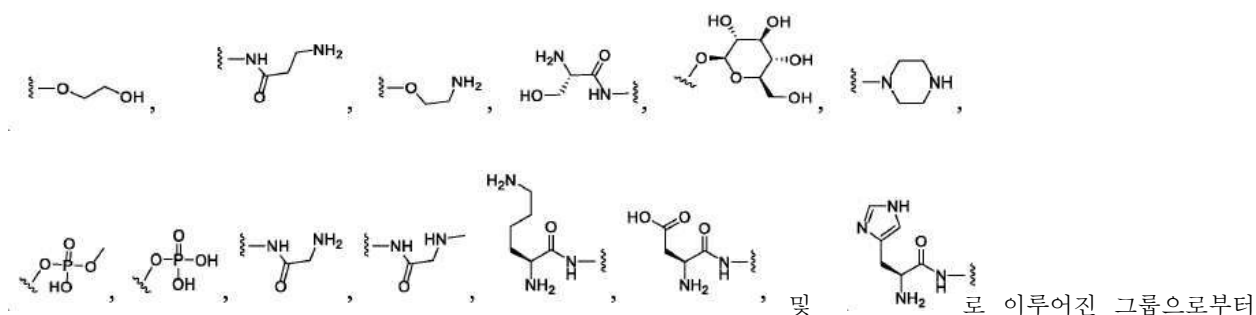
드록실,

로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

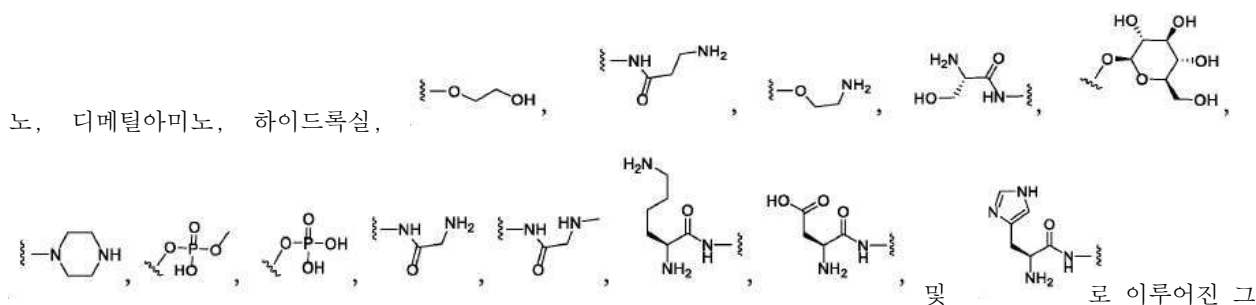
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-CH_2-$ 이며, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은

-OP(O)(OR⁶)(OH)이며, R²는 -H이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R⁶은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화합식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 -OH, -CH₂NH₂, R³, R⁴, R⁵, 또는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 R³이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 R⁴이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -H이며, R²는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



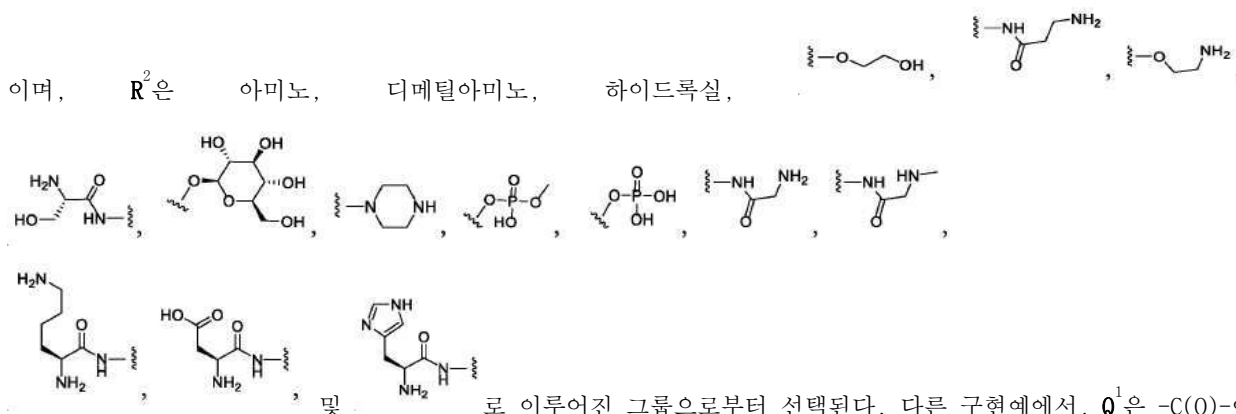
선택된다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²은 -C(H)(OH)-이고, W는 -CH₂-이며, R¹은 -OH이고, R²는 -OH, -CH₂NH₂, R³, R⁴, R⁵, 또는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이고, R²는 -OH이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이고, R²는 -CH₂NH₂이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이고, W는 -CH₂-이며, R¹은 -OH이고, R²는 R³이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이며, R²는 R⁴이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이고, R²는 R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이며, R²는 -O-R⁵이다. 다른 구현예에서, Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이며, W는 -CH₂-이고, R¹은 -OH이며, R²는 아미



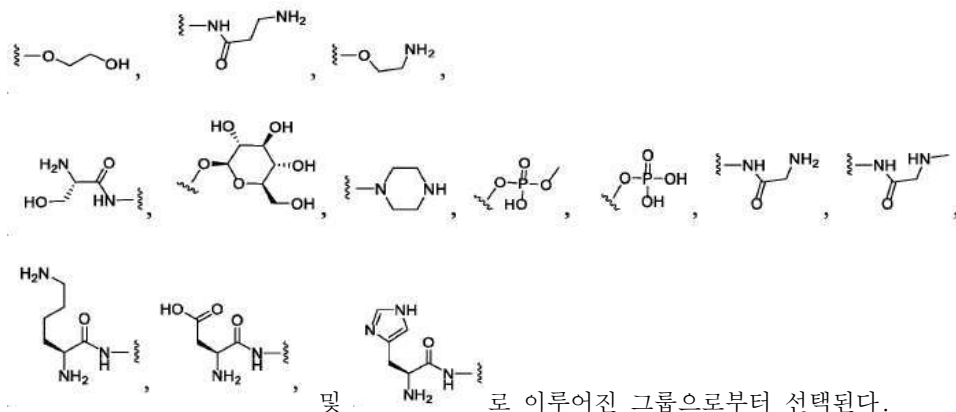
노, 디메틸아미노, 하이드록실, 이러한 구조들은 화학식 I 또는 Ia의 구현예에서 Q¹은 -C(O)-이고, Q²는 -C(H)(OH)-이고, W는 -CH₂-이며, R¹은 -NH₂이고,

R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이고 R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$

이며, R^2 은 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



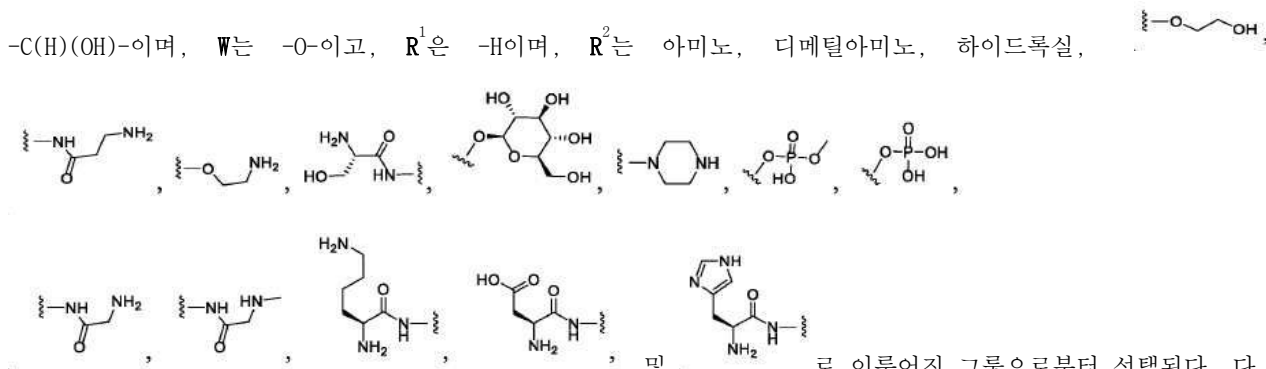
로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-CH_2-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실



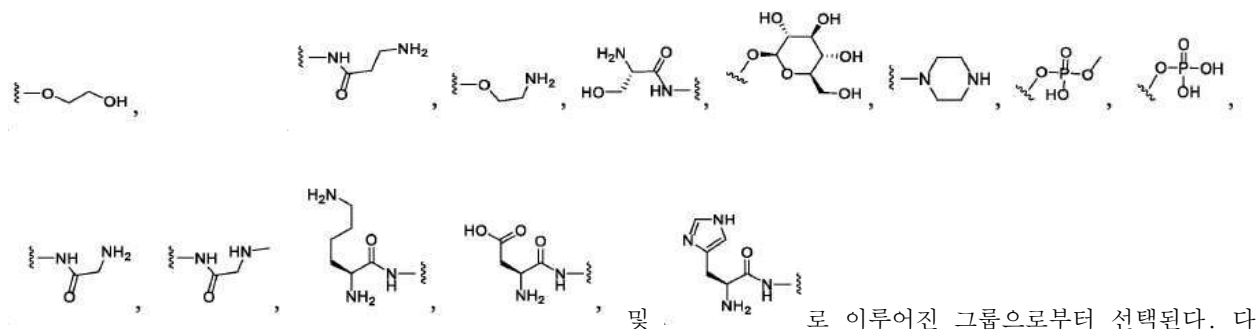
화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 또는

$-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-CH_2-$ 이고, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이며, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화합식 I 또는 Ia의 일 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

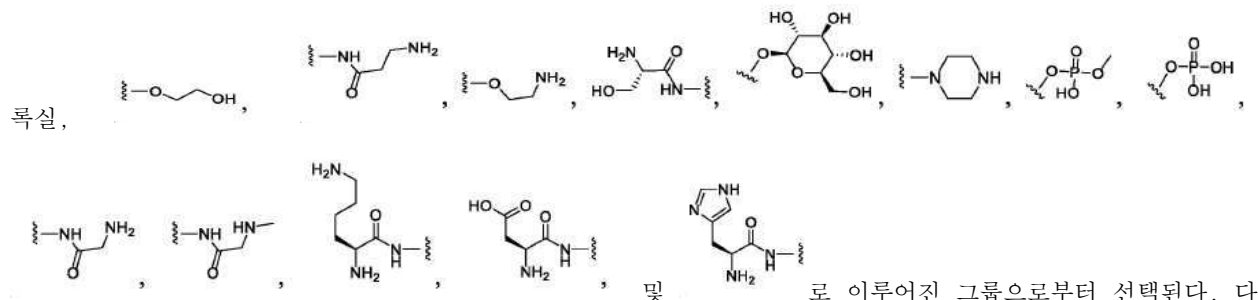


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 $-OR^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-OH$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,

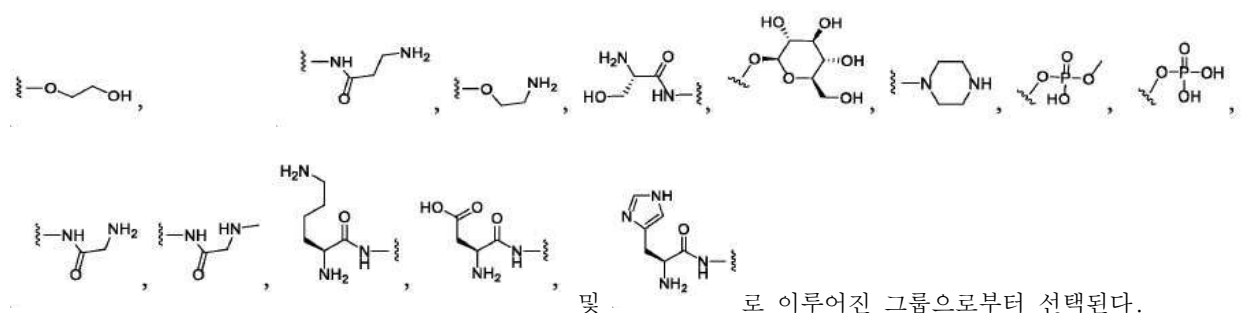


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 ,

R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 은 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 $-NH_2$ 이며, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 은 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-OH$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이고, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이며, W 는 $-O-$ 이고, R^1 은 알킬이며, R^2 는 $-CH_2NH_2$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 은 R^3 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^4 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 R^5 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 $-O-R^5$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 알킬이고, R^2 는 아미노, 디메틸아미노, 하이드록실,



화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 또는 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OH$ 이고 R^2 는 $-H$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-O-$ 이며, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고, R^2 는 $-H$ 이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서, R^6 은 하이드록실 및 메틸로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.

화학식 I 또는 Ia의 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-NH-$ 이다. 다른 구현예에서, Q^1 은 $-C(O)-$ 이며, Q^2 는 $-C(H)(OH)-$ 이고, W 는 $-NH-$ 이고, R^1 은 $-H$ 이며 R^2 는 $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-O-$

여기서

W 는 $-CH_2-$, $-N(H)-$, 또는 $-O-$ 이고;

R^1 은 $-H$, $-OH$, $-NH_2$, 알킬, 또는 $-OP(O)(OR^6)_2$ 이며;

R^2 는 $-H$, $-OH$, $-CH_2NH_2$, R^3 , R^4 , R^5 , 또는 $-OR^5$ 이고,

여기서 R^1 및 R^2 는 동시에 $-H$ 가 아니며;

R^3 은 $-N(R^6)_2$ 이고;

R^4 는 $-X-Y-Z$ 이며;

X 는 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

Y 는 알킬렌, 치환된 알킬렌(제한없이, 옥소 치환(즉, $=O$)을 포함), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌(제한없이, 옥소 치환(즉, $=O$)을 포함)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

Z 는 $-OH$ 및 $-NH_2$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R^5 는 알킬, 헤테로사이클로알킬, 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이며, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 포함하며, 적어도 하나의 $-OH$ 및 $-CH_2OH$ 치환체, 또는 적어도 하나의 제1 또는 제2 질소, 예를 들면, O -글루코즈를 포함하고;

각각의 R^6 은, 각각의 예에서, $-H$, 아미노산 잔기, N -알킬 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이며;

각각의 R^7 은, 독립적으로, 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-CN$, O -글루코즈, O -아미노산 잔기, 및 $O-PEG_n$ 이고, 여기서 각각의 n 은 0 내지 3의 정수이다.

화학식 Ib에서, 특정의 구현예에서, R^5 는 헤테로사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클로알킬이다. 유용한 헤테로사이클로알킬 그룹은 테트라하이드로피라닐, 글리코시딜, 및 피페라지닐을 포함한다. 이러한 그룹은 치환되거나 비치환될 수 있다. 특정의 구현예에서, 이들은 비치환된다. 특정의 구현예에서, 이들은 치환된다. 예시적인 치환체는 적어도 하나의 하이드록실, 적어도 하나의 제1 질소, 또는 적어도 하나의 제2 질소를 포함한다.

화학식 Ib의 특정의 구현예에서, R^6 은 각각의 예에서 독립적으로 아미노산 잔기, N -알킬 아미노산 잔기, 또는 펩타이드이다. 당해 분야의 기술자는 아미노산 잔기가 아키랄 또는 키랄, 예를 들면, L -아미노산 또는 D -아미노산일 수 있음을 인식할 것이다. 아미노산은 일반적으로 아미노산 측쇄를 포함한다. 측쇄는 기술자에게 공지된 임의의 아미노산의 측쇄일 수 있다. 특정의 구현예에서, 측쇄는 히스티딘, 알라닌, 이소류이신, 아르기닌, 루이신, 아스파라긴, 라이신, 아스파르트산, 메티오닌, 시스테인, 페닐알라닌, 글루탐산, 트레오닌, 글루타민, 트립토판, 발린, 오르니틴, 셀레노시스테인, 세린, 글리신, 호모글리신(예컨대, β -호모글리신), 또는 타이로신의 측쇄이다. 당해 분야의 기술자는 펩타이드가 아키랄 또는 키랄일 수 있고, 예를 들면, 라세미성 DL -아미노산 또는 비-라세미성 D - 또는 L -아미노산 및 이의 부분입체이성체 혼합물을 포함함을 인식할 것이다. 펩타이드의 측쇄는 상기 아미노산의 맥락에서 기술된 바와 같다. 당해 분야의 기술자는 N -알킬 아미노산 잔기가 본원에 기술된 바와 같이, 아미노산의 말단 아미노 그룹 또는 펩타이드의 말단 아미노 그룹에서 알킬 치환체를 포함함을 인식할 것이다.

화학식 Ib에서, 특정의 구현예에서, R^7 은 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-CN$, O -글루코즈, O -아미노산 잔기, 또는 $O-PEG_n$ 이고, 여기서 각각의 n 은 0 내지 3의 정수이다. 특정의 구현예에서, O -아미노산 잔기는 상기 정의한 바와 같은 HO -아미노산 잔기를 포함한다. 일 구현예에서, $O-PEG_n$ 은 여기서 n 이 0이다. 다른 구현예에서, $O-PEG_n$ 은 여기서 n 이 1이다. 다른 구현예에서, $O-PEG_n$ 은 여기서 n 이 2이다. 여전히 다른 구현예에서, $O-PEG_n$ 은 여기서 n 이 3이다.

화학식 Ib의 일 구현예에서, R^1 은 -OH이다. 다른 구현예에서, R^1 은 -OH이고 R^2 는 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며, 여기서 n은 0 내지 4의 정수이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며, n은 1이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며, n은 2이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며, n은 3이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-O-(CH_2)_n-Z$ 이며 n은 4이다.

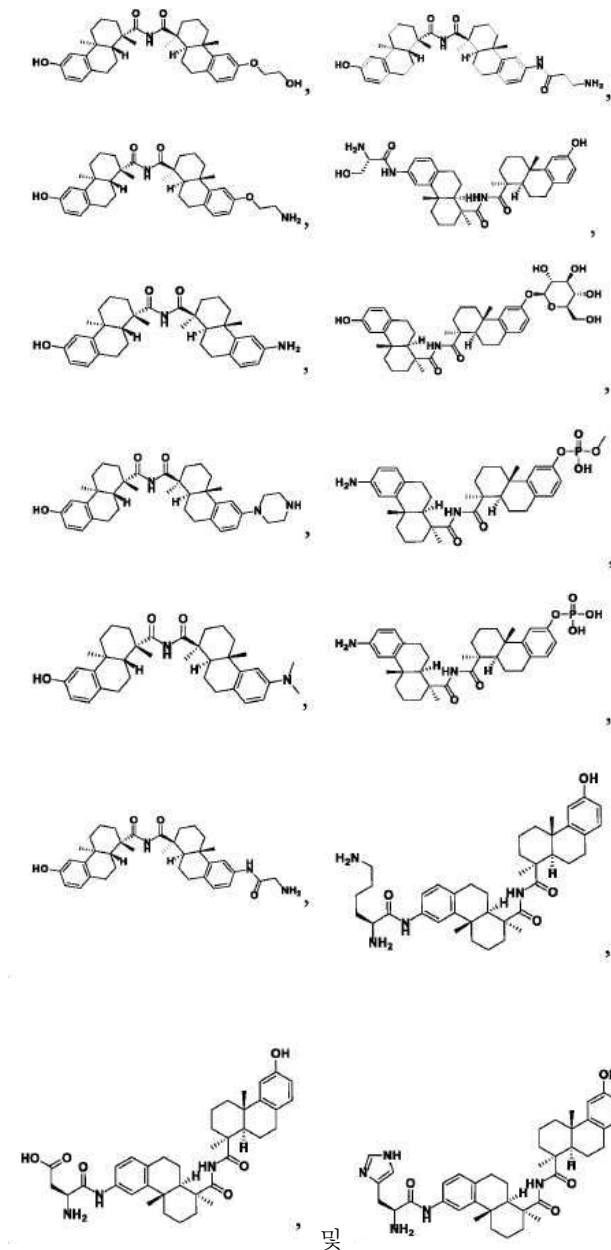
화학식 Ib의 일 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이며, 여기서 n은 1 내지 4의 정수이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이며, n은 1이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이며 n은 2이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이며, n은 3이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CH_2)_n-NH_2$ 이며, n은 4이다.

화학식 Ib의 일 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CRR)_n-NH_2$ 이며, 여기서 각각의 R은 -H, -OH, 또는 $-CH_2OH$ 이며 여기서 n은 1 내지 4이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CRR)_n-NH_2$ 이며, 각각의 R은 -H이고, n은 1 내지 4의 정수이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CRR)_n-NH_2$ 이며, 각각의 R은 -OH이고, n은 1 내지 4의 정수이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(H)C(O)-(CRR)_n-NH_2$ 이며, 각각의 R은 $-CH_2OH$ 이고, n은 1 내지 4의 정수이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 n은 1이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 n은 2이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 n은 3이다. 본 단락 내의 상기 구현예 중 임의의 하나에서 n은 4이다.

화학식 Ib의 일 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 *N*-피페라지닐이다. 다른 구현예에서, R^1 은 -OH이고, R^2 는 $-N(R^6)_2$ 이다. 다른 구현예에서, R^1 은 -OH이고 R^2 는 *N*-세리닐이다. 여전히 다른 구현예에서, R^1 은 -OH이고 R^2 는 *O*-글리코실이다.

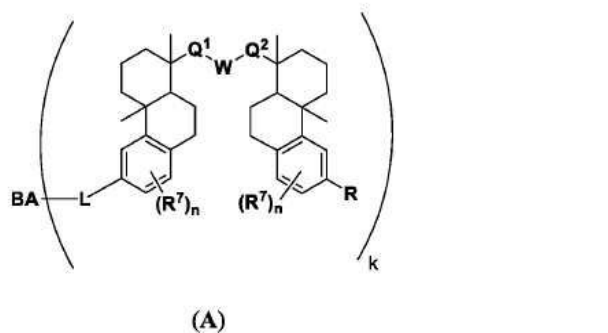
화학식 Ib의 일 구현예에서, R^1 은 $-OP(O)(OR^6)(OH)$ 이고 R^2 는 $-NH_2$ 이다.

특정의 구현예에서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있는, 임의의 화학식 I, Ia, 및 Ib에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제공된다:



접합체/항체 약물 접합체(ADC)

화학식 A의 접합체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제공된다:



여기서,

L은 링커 또는 X-Y-Z이고, 여기서 X는 -NH- 또는 -O-이며; Y는 효소적으로 절단가능한 모이어티, 자가-희생 그룹(self-immolative group), 산-분해가능한 모이어티, PEG_n, 당 모이어티, 또는 항상 그룹이고; Z는 결합제 링

커(BL)이며 여기서 Z는 BA에 공유결합적으로 결합되고;

BA는 결합제이며;

k는 1 내지 30의 정수이고;

각각의 Q^1 및 Q^2 는 독립적으로 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(H)(OH)-$, 또는 $-C(OH)_2-$ 이며;

W는 $-CH_2-$, $-N(H)-$, 또는 $-O-$ 이고;

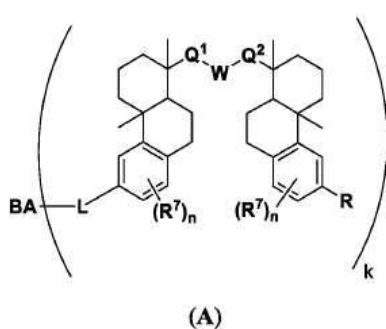
R은 $-H$, $-OR^6$, $-OH$, $-NH_2$, 알킬, 또는 $-OP(O)(OR^6)_2$ 이며;

각각의 R^6 은, 각각의 예에서 독립적으로, $-H$, 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이고;

여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , 및 R^5 는 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같다.

예시적인 효소적으로 절단가능한 모이어티는 임의의 디- 또는 트리-펩타이드(예컨대, 본원의 어딘가에 기술된 바와 같은, VC-PAB 및 VA)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 자가-희생 그룹은 본원의 어딘가에 기술되어 있다. 예시적인 산-분해가능한 모이어티는 알콕시아민, 케톡시아민, 카보네이트, 또는 포스포네이트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 향상 그룹은 본원의 어딘가에 기술되어 있다. 예시적인 반응성 모이어티는 본원의 어딘가에 기술되어 있다. 특정의 구현예에서, Y는 PEG_n을 포함하지 않는다. 특정의 구현예에서, 아미노산은 본원의 어딘가에 기술되어 명백한 바와 같이, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체(각각은 본원의 어딘가에 기술된 바와 같다)를 서로 연결시키는데 사용될 수 있다. 페이로드, 향상 그룹, 및 향체의 아미노산을 통한 연결은 당해 분야의 기술자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이 아미드 커플링 반응, 티오-미카엘 부가 반응(thio-Michael addition), 또는 페놀-O-알킬화에 의해 수행할 수 있다. 예를 들면, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 라이신이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 D-라이신이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 아스파르트산이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 글루탐산이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 세린이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 시스테인이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, 페이로드, 향상 그룹, 및 향체를 연결시키는 아미노산은 타이로신이다.

화학식 (A)의 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태가 본원에 제공된다:



여기서,

L은 링커이고;

BA는 결합제이며;

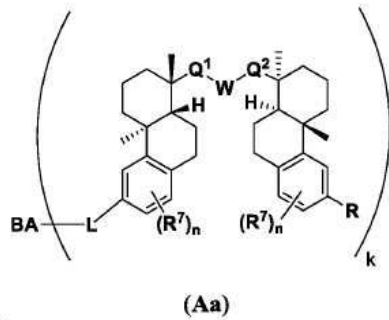
k는 1 내지 30의 정수이고;

R은 $-H$, R^1 또는 R^2 이며;

Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, 및 Z는 화학식 I의 맥락에서 제공된 바와 같다. 특정의

구현예에서, R은 R¹이다.

화학식 (Aa)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



여기서,

L은 링커이고;

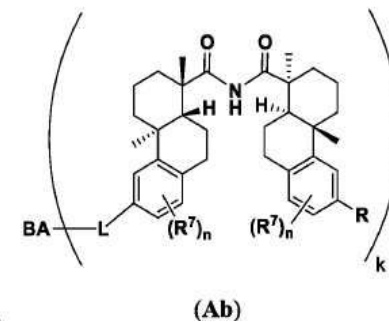
BA는 결합제이며;

k는 1 내지 30의 정수이고;

R은 -H, R¹ 또는 R²이며;

Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, 및 Z는 화학식 Ia의 내용에 기술된 바와 같다. 특정의 구현예에서, R은 R¹이다.

화학식 (Ab)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



여기서,

L은 링커이고;

BA는 결합제이며;

k는 1 내지 30의 정수이고;

R은 -H, R¹ 또는 R²이며;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, 및 Z는 화학식 Ib의 내용에 기술된 바와 같다. 특정의 구현예에서, R은 R¹이다.

결합제

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.

일부 구현예에서, 결합제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 항체는 당해 분야의 기술자에게 공지된 임의의

형태일 수 있다. 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 지칭한다. 용어 "항체"는 4개의 폴리펩타이드 쇄, 이황화물 결합에 의해 상호-연결된 2개의 중(H) 쇄 및 2개의 경(L) 쇄를 포함하는 면역글로불린 분자, 뿐만 아니라 이의 다량체(예컨대, IgM)를 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V_H 로 요약됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1 , C_H2 및 C_H3 를 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V_L 로 요약됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 보다 보존된, 골격 영역(FR)으로 명명된 영역으로 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된 초가변성의 영역으로 추가로 세분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성되며, 이는 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 다음의 순서로 정렬된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 발명의 상이한 구현예에서, 본원의 화합물에 적합한 항체(또는 이의 항원-결합 부위)의 FR은 사람 배선 서열에 대해 동일할 수 있거나 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열(consensus sequence)은 2개 이상의 CDR의 나란한 분석(side-by-side analysis)을 기반으로 정의될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는, 완전한 항체 분자의 항원-결합 단편을 또한 포함한다. 용어 항체의 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 단편" 등은, 본원에 사용된 바와 같이, 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 항체의 항원-결합 단편은, 예컨대, 완전한 항체 분자로부터 임의의 적합한 표준 기술(들), 예를 들면, 단백질분해적 소화 또는 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DNA의 조작 및 발현을 포함하는 재조합 유전 가공 기술(들)을 사용하여 완전한 항체 분자로부터 유래할 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나 예컨대, 상업적인 공급원, DNA 라이브러리(예컨대, 파아지-항체 라이브러리 포함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 합성될 수 있다. DNA는 서열분석되고 화학적으로 또는 분자 생물학 기술에 의해 조작되어, 예를 들면, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구조내로 정렬하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산 등을 변형시키거나, 가하거나 결실시킬 수 있다. 항원-결합 단편의 비-제한적 예는 다음을 포함한다: (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) 항체(예컨대, 단리된 CDR, 예를 들면, CDR3 펩타이드), 또는 변형된 FR3-CDR3-FR4 펩타이드의 초가변 영역을 모사(mimic)하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소의 인식 단위. 다른 가공된 분자, 예를 들면, 도메인-특이적인 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-이식된 항체, 디아보디(diabody), 트리야보디, 테트라보디, 미니보디(minibody), 나노보디(nanobody)(예컨대, 1가 나노보디, 2가 나노보디 등), 작은 모듈러 면역억제제(SMIP), 및 상어 가변 IgNAR 도메인이 또한 본원에 사용된 바와 같은 표현 "항원-결합 단편"내에 포함된다. 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함한다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있으며 일반적으로 하나 이상의 골격 서열에 인접하거나 이와 프레임내(in frame) 내에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 관련된 V_H 도메인을 가진 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 정렬로 서로에 대해 상대적으로 위치할 수 있다. 예를 들면, 가변 영역은 이량체일 수 있으며 V_H - V_H , V_H - V_L 또는 V_L - V_L 이량체를 포함할 수 있다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인을 포함할 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유결합으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 발명의 항체의 항원-결합 단편내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 비-제한적인, 예시적인 구조는 다음을 포함한다: (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_L . 상기 나타난 임의의 예시적인 구조식을 포함하는, 가변 및 불변 도메인의 임의의 구조에서, 가변 및 불변 도메인은 서로 직접 연결되거나 완전한 또는 부분적인 힌지(hinge) 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자내 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이의 가요성 또는 반-가요성 연결을 생성하는 적어도 2개(예컨대, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 이루어질 수 있다. 완전한 항체 분자를 사용함으로써, 항원-결합 단편은 일특이적이거나 다특이적(예컨대, 이특이적)일 수 있다. 항체의 다특이적 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을 포함할 것이며, 여기서 각각의 가변 도메인은 별개의 항원 또는 동일한 항원 상의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 본원에 개시된 예시적인 이특이적 항체 양식을 포함하는, 임의의 다특이적 항체 양식은 당해 분야에 이용가능한 통상의 기술을 사용하여 본 발명의 항체의 항원-결합 단편의 맥락에서 사용하기 위해 조정될 수 있다. 본 발명의 특정의 구현예에서, 본 발명의 항체는 사람 항체이다. 본원에 사

용된 바와 같이, 용어 "사람 항체"는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 발명의 사람 항체는 예를 들면, CDR내 및 특히 CDR3내에 사람 배선 면역글로불린 서열에 의해 암호화되지 않는 아미노산 잔기(예컨대, 시험관내(*in vitro*)에서 무작위 또는 부위-특이적인 돌연변이유발에 의해 또는 생체내(*in vivo*)에서 체세포 돌연변이에 의해 도입된 돌연변이)를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사람 항체"는 다른 포유동물 중, 예를 들면, 마우스의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 사람 골격 서열로 이식된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어 "사람 항체"는 천연적으로 존재하는, 변형되지 않은 살아있는 유기체내에서 변형 또는 사람 개입/조작없이 일반적으로 존재하는 천연적으로 발생하는 분자를 포함하지 않는다. 본 발명의 항체는, 일부 구현예에서, 재조합 사람 항체일 수 있다. 용어 "재조합 사람 항체"는, 본원에 사용된 바와 같이, 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 모든 사람 항체, 예를 들면, 숙주 세포내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체(하기 추가로 기술됨), 재조합, 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체(하기 추가로 기술됨), 사람 면역글로불린 유전자에 대해 이식유전자인 동물(예컨대, 마우스)로부터 단리된 항체(참고: 예컨대, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱(splicing)을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 사람 항체는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정의 구현예에서, 이러한 재조합 사람 항체는 시험관내 돌연변이유발에 적용되며(또는 사람 Ig 서열에 대해 이식유전자성인 동물이 사용되는 경우, 생체내 체세포 돌연변이유발), 따라서, 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 사람 배선 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체내에서 사람 항체 배선 레퍼토리내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다. 사람 항체는 힌지 이종성(hinge heterogeneity)과 관련된 2개의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 형태에서, 면역글로불린 분자는 대략 150 내지 160 kDa의 안정한 4개의쇄 작제물(construct)을 포함하며 여기서 이량체는쇄간 중쇄 이황화물 결합에 의해 함께 유지된다. 제2 형태에서, 이량체는쇄-간 이황화물 결합을 통해 연결되지 않으며, 공유결합으로 커플링된 중쇄 및 경쇄로 구성된 약 75-80 kDa의 분자가 형성된다(반-항체). 이러한 형태는 친화성 정제 후에도, 분리하기가 극도로 어려웠다. 다양한 완전한 IgG 동형의 제2 형태의 출현 빈도는 항체의 힌지 영역 동형과 관련된 구조에 기인하나, 이에 한정되지 않는다. 사람 IgG4 힌지의 힌지 영역내 단일 아미노산 치환은 제2 형태의 외형(Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105)을 사람 IgG1 힌지를 사용하여 전형적으로 관찰된 수준까지 전형적으로 감소시킬 수 있다. 본 개시내용은 예를 들면, 목적인 항체형의 수득을 증진시키기 위해 생산시 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 또는 C_H3 영역내 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다. 본 발명의 항체는 단리된 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "단리된 항체"는 이의 천연 환경의 적어도 하나의 성분으로부터 확인되고 분리되며/되거나 회수된 항체를 의미한다. 예를 들면, 유기체의 적어도 하나의 성분, 또는 항체가 천연적으로 존재하거나 천연적으로 생산된 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체는 본 발명의 목적을 위한 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합체 세포내에서 동일 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 함유하지 않을 수 있다. 본원에 사용된 항체는 이로부터 항체가 유래되는 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 데이터베이스로부터 이용가능한 배선 서열과 비교함으로써 용이하게 확인할 수 있다. 본 발명은 항체, 및 이의 항원-결합 단편을 포함하며, 이는 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래되고, 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 보존적 아미노산 치환에 대해 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 총괄적으로 "배선 돌연변이"로서 지칭된다). 당해 분야의 통상의 기술자는 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로 출발하여, 하나 이상의 개개 배선 돌연변이 또는 이의 조합물을 포함하는 다수의 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다. 특정의 구현예에서, V_H 및/또는 V_L 도메인내 모든 골격 및/또는 CDR 잔기는 이로부터 항체가 유래되는 원래의 배선 서열에서 발견된 잔기로 역으로 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 특정의 잔기 만이, 예컨대, FR1의 처음 8개 아미노산내 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견된 돌연변이된 잔기만이, 또는 CDR1, CDR2 또는 CDR3 내에서 발견된 돌연변이된 잔기만이 원래의 배선 서열로 역 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 골격 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상이 상이한 배선 서열(즉, 이로부터 항체가 원래 유래된 배선 서열과는 상이한 배선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 또한, 본 발명의 항체는 골격 및/또는 CDR 영역내에서 2개 이상의 배선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있는데, 예컨대, 여기서 특정의 개개 잔기는 특수한 배선 서열

의 상응하는 잔기로 돌연변이되지만 원래의 배선 서열과는 상이한 특성의 다른 잔기는 유지되거나 상이한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 일단 수득되면, 하나 이상의 배선 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편은 하나 이상의 목적한 특성, 예를 들면, 증진된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 증진되거나 향상된 길항 또는 효능적 생물학적 특성(존재하는 경우), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험될 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편은 본 발명내에 포함된다. 본원의 화합물에 유용한 항체는 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 임의의 것의 변이체를 포함하는 항체를 포함한다. 용어 "에피토프"는 파라토프(paratope)로 공지된 항체 분자의 가변 영역내 특이적인 항원-결합 부위와 상호작용하는 항원성 결정인자를 지칭한다. 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체가 항원상의 상이한 부위에 결합할 수 있으며 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 에피토프는 구조적이거나 선형일 수 있다. 구조적 에피토프는 선형 폴리펩타이드 쇠의 상이한 분절(segment)로부터 공간적으로 나란히놓인 아미노산에 의해 생산된다. 선형 에피토프는 폴리펩타이드 쇠내 인접한 아미노산 잔기에 의해 생산된 것이다. 특성의 상황에서, 에피토프는 항원 상의 당류(saccharides), 포스포릴 그룹, 또는 설포닐 그룹의 모이어티를 포함할 수 있다.

특정의 구현예에서, 항체는 경쇄를 포함한다. 특성의 구현예에서, 경쇄는 카파 경쇄이다. 특성의 구현예에서, 경쇄는 람다 경쇄이다. 특성의 구현예에서, 항체는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgA이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgD이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgE이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgG이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgM이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgG1이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgG2이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgG3이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgG4이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgA1이다. 일부 양태에서, 중쇄는 IgA2이다.

일부 구현예에서, 항체는 항체 단편이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 Fv 단편이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 Fab 단편이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 a F(ab')₂ 단편이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 Fab'이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 scFv (sFv) 단편이다. 일부 양태에서, 항체 단편은 scFv-Fc 단편이다.

일부 구현예에서, 항체는 모노클로날 항체(monoclonal antibody)이다. 일부 구현예에서, 항체는 폴리클로날 항체이다.

일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 사람화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 사람 항체이다.

항체는 당해 분야의 기술자에게 적합한 것으로 고려된 임의의 항원에 대한 결합 특이성을 가질 수 있다. 특성의 구현예에서, 항원은 막횡단 분자(transmembrane molecule)(예컨대, 수용체) 또는 성장 인자이다. 예시적인 항원은 분자, 예를 들면, 부류 A 스캐빈저 수용체(class A scavenger receptor), 예를 들면, 스캐빈저 수용체 A(SR-A, 또는 MSR1), 콜라겐성 구조식을 지닌 대식구 수용체(MARCO), C-형 렉틴을 지닌 스캐빈저 수용체(SRCL), 및 스캐빈저 수용체 A-5(SCARA5), COLEC12, 부류 B 대식구 스캐빈저 수용체, 예를 들면, CD36, LIMP2, SRBI, SRBII, 부류 D 스캐빈저 수용체 CD68, 및 라이소좀 막 당단백질(LAMP), 부류 E 스캐빈저 수용체, 예를 들면, 렉틴-유사 산화된 저 밀도 지단백질 수용체 1 LOX-1 및 Dectin-1, 부류 F 스캐빈저 수용체, 예를 들면, 내피 세포-1에 의해 발현된 스캐빈저 수용체(SREC-1) 및 AREC-II, 뿐만 아니라 다수의 내피 성장 인자(EGF)-유사 도메인(MEGF)10, 부류 G 스캐빈저 수용체 CXC 케모킨 리간드 16(CXCL16), 부류 H 스캐빈저 수용체, 예를 들면, 파시클린(Fasciclin), EGF-유사, 라민형 EGF-유사 및 링크 도메인-함유 스캐빈저 수용체-1(FEEL-1) 및 -2(FEEL-2), 부류 I 스캐빈저 수용체 CD163, 및 진전된 당화 말단 생성물(RAGE)에 대한 부류 J 스캐빈저 수용체, 다른 C-형 렉틴 상과 구성원(superfamily member), 예를 들면, DEC205, CD206, Dectin-2, Mincle, DC-SIGN, 및 DNGR-1, 및 다른 막 단백질, 예를 들면, B7 계열-관련 구성원, 예를 들면, V-세트 및 Ig 도메인-함유 4(VSIG4), 콜로니 자극 인자 1 수용체(CSF1R), 아시알로당단백질 수용체(ASGPR), 및 아밀로이드 베타 전구체-유사 단백질 2(APLP-2)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 항원은 PRLR 또는 HER2이다. 일부 구현예에서, 항체는 항-PRLR 또는 항 HER2 항체이다.

결합제 링커는 항체 또는 항원-결합 분자내 특수한 아미노산에서의 부착을 통해, 결합제, 예컨대, 항체 또는 항원-결합 분자에 결합될 수 있다. 본 개시내용의 이러한 양태의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 아미노산 부착은, 예컨대, 라이신(참고: 예컨대, 미국 제5,208,020호; 미국 제2010/0129314호; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; 제WO 2005/089808호; 미국 제5,714,586호; 미국 제2013/0101546호; 및 미국 제2012/0585592호), 시스테인(참고: 예컨대, 미국 제2007/0258987호; 제WO 2013/055993호; 제WO 2013/055990호; 제WO 2013/053873호; 제WO 2013/053872호; 제WO 2011/130598호; 미국 제2013/0101546호; 및 미국 제7,750,116호), 셀레노시스테인(참고: 예컨대, 제WO 2008/122039호; 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, 제WO 2013/068874호, 및 제WO 2012/166559호), 및 산성 아미노산(참고: 예컨대, 제WO 2012/05982호)을 포함한다. 링커는 또한 탄수화물에 대한 부착을 통해 항원-결합 단백질에 부착될 수 있다(참고: 예컨대, 미국 제2008/0305497호, 제WO 2014/065661호, 및 Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13:127-130).

일부 예에서, 결합체는 항체 또는 항원 결합 분자이고, 항체는 라이신 잔기를 통해 링커에 결합된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 시스테인 잔기를 통해 링커에 결합된다.

링커는 또한 트랜스글루타미나제-계 화학-효소적 접합을 통해 하나 이상의 글루타민 잔기에 접합될 수 있다(참고: 예컨대, Dennler *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2014, 25, 569-578 및 제WO 2017/147542호). 예를 들면, 트랜스글루타미나제의 존재하에서, 항체의 하나 이상의 글루타민 잔기는 1차 아민 화합물에 커플링될 수 있다. 요약하면, 일부 구현예에서, 글루타민 잔기(예컨대, Gln295 잔기)를 가진 항체는 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 하기에 보다 상세히 기술된 1차 아민 화합물로 처리된다. 1차 아민 화합물은 페이로드 또는 링커-페이로드를 포함하며, 이는 트랜스글루타미나제-매개된 커플링을 통해 항체 약물 접합체를 직접 제공한다. 1차 아민 화합물은 또한 항체 약물 접합체의 합성을 위해 추가의 화합물과 후속적으로 반응할 수 있는 반응성 그룹으로 작용화된 스페이서 및 링커를 포함한다. 글루타민 잔기를 포함하는 항체는 천연 공급원으로부터 단리될 수 있거나 하나 이상의 글루타민 잔기를 포함하도록 가공된다. 글루타민 잔기를 항체 폴리펩타이드 쇄(글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자)로 가공하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련가의 기술내에 있다. 특정의 구현예에서, 항체는 아글리코실화(aglycosylating)된다.

특정의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 적어도 하나의 폴리펩타이드 쇄 서열내에 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함한다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하며, 각각은 하나의 Gln295 잔기를 지닌다. 추가의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 중쇄 295 이외의 부위에서 하나 이상의 글루타민 잔기를 포함한다. 본원에 기술된 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이(들)을 지닌 본 단락의 항체가 본원에 포함된다. Gln55(Q55) 잔기를 지닌 본 단락의 항체가 본원에 포함된다.

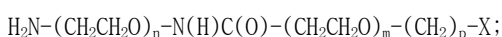
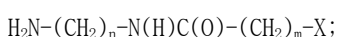
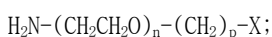
1차 아민 화합물

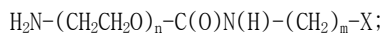
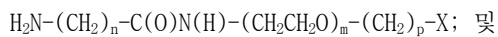
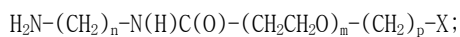
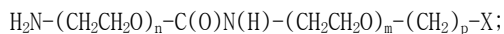
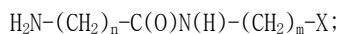
글루타민을 포함하는 항체(또는 항원 결합 화합물)의 트랜스글루타미나제 매개된 커플링에 유용한 1차 아민 화합물은 통상의 기술의 숙련자에 의해 유용한 것으로 고려된 임의의 1차 아민 화합물일 수 있다. 일반적으로, 1차 아민 화합물은 화학식 H_2N-R 를 가지며, 여기서 R은 항체 및 반응 조건과 양립될 수 있는 임의의 그룹일 수 있다. 특정의 구현예에서, R은 알킬, 치환된 알킬, 헤테로알킬, 또는 치환된 헤테로알킬이다.

일부 구현예에서, 1차 아민 화합물은 반응성 그룹 또는 보호된 반응성 그룹을 포함한다. 유용한 반응성 그룹은 아지드, 알킨, 사이클로알킨, 티올, 알코올, 케톤, 알데하이드, 산, 에스테르, 하이드라지드, 아닐린, 및 아민을 포함한다. 특정의 구현예에서, 반응성 그룹은 아지드, 알킨, 설프하이드릴, 사이클로알킨, 알데하이드, 및 카복실로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 화학식 $H_2N-LL-X$ 에 따르며, 여기서 LL은 2가 스페이서이고 X는 반응성 그룹 또는 보호된 반응성 그룹이다. 특수한 구현예에서, LL은 2가 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 그룹이다. 특정의 구현예에서, X는 $-SH$, $-N_3$, 알킨, 알데하이드, 및 테트라졸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특수한 구현예에서, X는 $-N_3$ 이다.

특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 다음의 화학식 중 하나에 따른다:

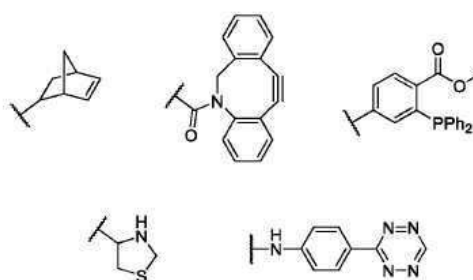




여기서, n은 1 내지 12로부터 선택된 정수이고;

m은 0 내지 12로부터 선택된 정수이며;

p는 0 내지 2로부터 선택된 정수이고;

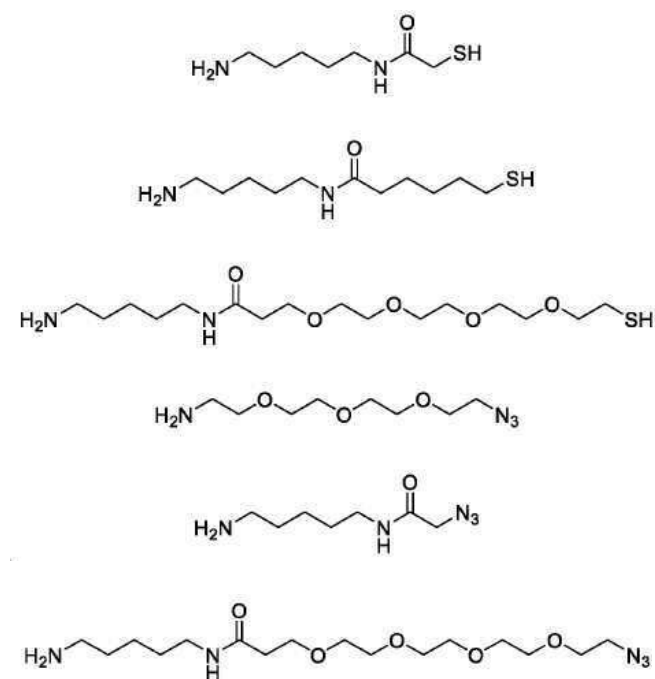


X는 -SH, -N₃, -C≡CH, -C(O)H, 테트라졸, 및 루어진 그룹으로부터 선택된다.

중 임의의 것으로 이

상기에서, 임의의 알킬(즉, -CH₂-) 그룹은 예를 들면 C₁₋₈알킬, 메틸포르밀, 또는 -SO₃H로 임의 치환될 수 있다. 특정의 구현예에서, 알킬 그룹은 비치환된다.

특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은:



및

로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

특수한 구현예에서, 1차 아민 화합물은 이다.

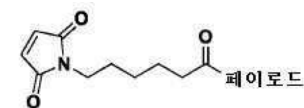
상기 반응을 위한 예시적인 상태는 하기 실시예에서 제공된다.

링커

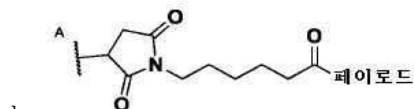
본원에 기술된 접합체의 링커 **L** 부위는 결합제를 본원에 기술된 페이로드 화합물에 공유결합으로 연결하는, 모이어티, 예를 들면 2가 모이어티이다. 다른 예에서, 링커 **L**은 결합제를 본원에 기술된 페이로드 화합물에 공유결합으로 연결하는 3가 또는 다가 모이어티이다. 적합한 링커는, 예를 들면, 문헌: *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: New York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., and Zaro, J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015에서 찾을 수 있으며, 이의 각각의 내용은 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된다. 페이로드 화합물은 상기 화학식 **I**, **Ia** 및 **Ib**의 화합물, 및 링커 **L**과의 결합 또는 혼입 후 이들의 잔기를 포함한다. 당해 분야의 기술자는 페이로드 모이어티의 특성의 작용 그룹이 링커 및/또는 결합체에 연결시키기에 편리함을 인식할 것이다. 이러한 그룹은 아민, 하이드록실, 포스페이트, 및 당(sugar)을 포함한다.

특정의 구현예에서, 링커는 생리학적 조건에서 안정하다. 특정의 구현예에서, 링커는, 예를 들면, 효소의 존재 하에서 또는 특수한 pH 범위 또는 값에서 적어도 페이로드 부위를 절단할 수 있는데, 예를 들면, 이를 방출시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 효소-절단가능한 모이어티를 포함한다. 예시적인 효소-절단가능한 모이어티는 펩타이드 결합, 에스테르 연결, 하이드라존, 및 이황화물 연결을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 링커는 카텝신-절단가능한 링커를 포함한다.

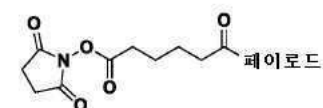
일부 구현예에서, 링커는 절단 불가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, 절단 불가능한 링커는



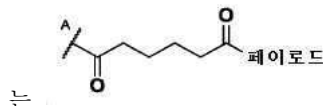
또는 이의 잔기로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 절단 불가능한 링커-페이로드



는 , 또는 이의 레지오이성체이다. 일부 구현예에서, 절단 불가능한 링커는



또는 이의 잔기로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 절단 불가능한 링커-페이로드



는 , 또는 이의 레지오이성체이다. 일 구현예에서, 링커는 말레이미드 사이클로헥산

카복실레이트 또는 4-(*N*-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산(MCC)이다. 구조식에서, 는 결합체에 대한 결

합을 나타낸다. 구조식에서, 일부 예에서, 는 예를 들면, 결합제 및 링커 페이로드의 반응으로부터 생성되는 클릭 화학 잔기를 나타낸다.

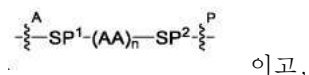
일부 구현예에서, 적합한 링커는 단일 결합제, 예컨대, 항체의 2개의 시스테인 잔기에 화학적으로 결합된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 링커는 접합 공정의 결과로서 파괴된 항체의 이황화물 결합을 모사하도록 제공될 수 있다.

일부 구현예에서, 링커는 하나 이상의 아미노산을 포함한다. 적합한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성, 비-단백질생성, 및 L-, 또는 D- α -아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌, 발린, 글리신, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 글리신, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합을 포함한다. 특정의 구현예에서, 아미노산의 하나 이상의 측쇄는 하기 기술된 측쇄 그룹에 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 발린 및 시트룰린을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 라이신, 발린, 및 시트룰린을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 라이신, 발린, 및 알라닌을 포함한다. 일부 구현예에서, 링

커는 발린 및 알라닌을 포함한다.

일부 구현예에서, 링커는 자가-희생(self-immolative) 그룹을 포함한다. 자가-희생 그룹은 기술자에게 공지된 임의의 이러한 그룹일 수 있다. 특수한 구현예에서, 자가-희생 그룹은 *p*-아미노벤질(PAB), 또는 이의 유도체이다. 유용한 유도체는 *p*-아미노벤질옥시카보닐(PABC)이다. 기술자는 자가-희생 그룹이 페이로드로부터 링커의 나머지 원자를 방출하는 화학 반응을 수행할 수 있음을 인식할 것이다.

일부 구현예에서, 링커는:



여기서:

SP^1 은 스페이서이고;

SP^2 는 스페이서이며;

$\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

$\begin{array}{c} \text{P} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이며;

각각의 AA는 아미노산이고;

n은 1 내지 10의 정수이다.

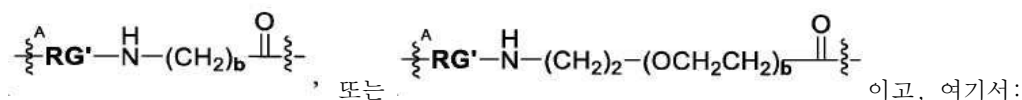
SP^1 스페이서는 결합제(BA) 또는 BA에 결합된 반응성 그룹 잔기에 $(\text{AA})_n$ 모이어티를 연결시키는 모이어티이다.

적합한 SP^1 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에테르, 또는 둘 다를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 스페이서의 말단, 예컨대, 결합제 또는 AA에 결합된 스페이서의 부위는 접합체의 화학적 합성 동안에 항체 또는 AA를 스페이서에 커플링시킬 목적으로 사용된 반응성 모이어티로부터 유래된 모이어티일 수 있다. 특정의 구현예에서, n은 1, 2, 3, 또는 4이다. 특수한 구현예에서, n은 2이다. 특수한 구현예에서, n은 3이다. 특수한 구현예에서 n은 4이다.

일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 알킬렌을 포함한다. 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 C₅₋₇ 알킬렌을 포함한다.

일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 폴리에테르를 포함한다. 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 폴리에틸렌 글리콜과 같은 에틸렌 옥사이드의 중합체를 포함한다.

일부 구현예에서, SP^1 스페이서는:



RG'는 반응성 그룹 RG와 결합제의 반응 후의 반응성 그룹 잔기이고;

$\begin{array}{c} \text{A} \\ | \\ \text{---} \end{array}$ 는 결합제에 대한 결합이며;

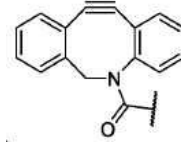
$\text{---} \text{C} \text{---}$ 는 $(\text{AA})_n$ 에 대한 결합이고;

b는 2 내지 8의 정수이다.

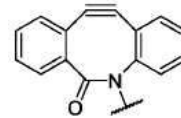
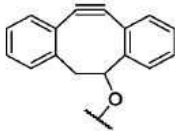
반응성 그룹 RG는 결합제에 대한 하나 이상의 결합을 형성시킬 당해 분야의 기술자에게 공지된 임의의 반응성 그룹일 수 있다. 반응성 그룹 RG는 결합제(예컨대, 이의 시스테인 또는 라이신 잔기에서, 또는 아지드 모이어티에서 항체, 예를 들면, 하나 이상의 글루타민 잔기에서 PEG-N₃ 작용화된 항체와 반응하는)와 반응하여 화학식 A, Aa, 또는 Ab의 화합물을 형성할 수 있는 이의 구조식내 부위를 포함하는 모이어티이다. 결합제에 대한 접합

후, 반응성 그룹은 반응성 그룹 잔기(RG')가 된다. 예시적인 반응성 그룹은 결합제와 반응할 수 있는 할로아세틸, 이소티오시아네이트, 석신이미드, N-하이드록시석신이미드, 또는 말레이미드 부위를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

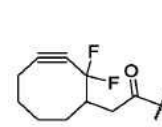
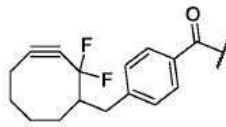
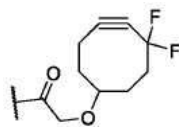
특정의 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정의 구현예에서, 알킨은 구리 촉매, 예를 들면, 변형된 알킨의 부재하에서 아지드와 1,3-사이클로부타 반응을 겪을 수 있는 알킨이다. 변형된 알킨은 변형-축진된 알킨-아지드 사이클로부가반응(SPAAC), 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 및 벤자놀화



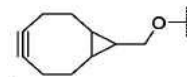
된 알킨에 적합하다. 적합한 알킨은 디벤조아자사이클로옥틴 또는 (DIBAC), 디벤조사이클로옥



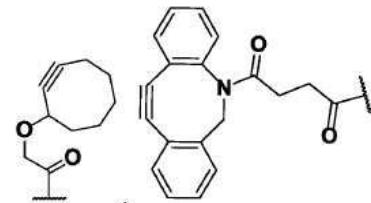
틴 또는 (DIBO), 비아릴아자사이클로옥티논 또는 (BARAC), 디플루오르화된 사



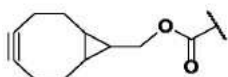
이클로옥틴 또는 또는 (DIFO), 치환된, 예컨



대, 플루오르화된 알킨, 아자-사이클로알킨, 비사이클[6.1.0]노닌 또는 (BCN), 및 이의 유도체

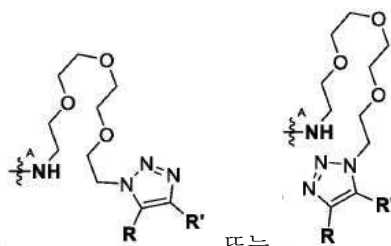


를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특히 유용한 알킨은 , 및



를 포함한다.

특정의 구현예에서, 결합제는 RG'에 직접 결합된다. 특정의 구현예에서, 결합제는 스페이서, 예를 들면, 하기 SP⁴를 통해 RG'에 결합된다. 특수한 구현예에서, 결합제는 PEG 스페이서를 통해 RG'에 결합된다. 하기에 상세화 논의된 바와 같이, 특정의 구현예에서, 결합제는 하나 이상의 아지도 그룹으로 작용화시킴으로써 제조된다. 각각의 아지도 그룹은 RG와 반응시켜 RG'를 형성할 수 있다. 특수한 구현예에서, 결합제는 글루타민 잔기에 연결된 -PEG-N₃로 유도체화된다. 예시적인 -N₃ 유도체화된 결합제, 이의 제조 방법, 및 RG와의 반응에 있어서 이들의 사용 방법이 본원에 제공되어 있다. 특정의 구현예에서, RG는 1,3-사이클로부가반응에 관여하기에 적합한 알킨이며, RG'는 RG와 아지도-작용화된 결합제의 반응으로부터 형성된 1,2,3-트리아졸릴 모이어티이다. 추가의 예로



서, 특정의 구현예에서, RG'는 또는 , 또는 각각의 레지오이성체의 혼합물에 나타낸 바와 같은 결합제에 연결된다. 각각의 R 및 R'는 본원에 기술된 바와 같다.

SP^2 스페이서는 페이로드에 $(AA)_n$ 모이어티를 연결시키는 모이어티이다. 적합한 스페이서는 SP^1 스페이서로서 상 기술된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가로 적합한 SP^2 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에테르, 또는 둘 다를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. SP^2 스페이서의 말단, 예컨대, 페이로드 또는 AA에 직접 결합된 스페이서의 부위는 페이로드 또는 AA를 접합체의 화학적 합성 동안 SP^2 스페이서에 커플링시킬 목적으로 사용된 반응성 모이어티로부터 유래된 모이어티일 수 있다. 일부 예에서, SP^2 스페이서의 말단, 예컨대, 페이로드 또는 AA에 직접 결합된 SP^2 스페이서의 부위는 페이로드 또는 AA를 접합체의 화학적 합성 동안 스페이서에 커플링시킬 목적을 위해 사용된 반응성 모이어티의 잔기일 수 있다.

일부 구현예에서, SP^2 스페이서는 $-O-$, $-N(R^6)-$, $-R^{4'}-$, $-R^{5'}-$, $-OR^{5'}-$, 및 $-OP(O)(OR^6)O-$ 으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 여기서:

$R^{4'}$ 는 $-Z'-Y-X-$ 이고;

X는 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

Y는 알킬렌, 치환된 알킬렌(제한없이, 옥소 치환, 즉, $=O$ 를 포함함), 헤테로알킬렌, 및 치환된 헤테로알킬렌으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

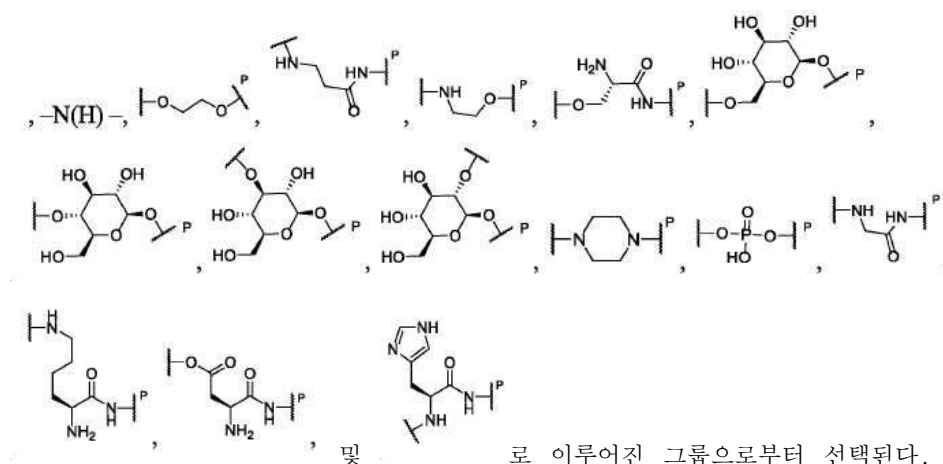
Z' 는 $-O-$ 및 $-N(H)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

$R^{5'}$ 는 헤테로사이클로알킬렌 또는 치환된 헤테로사이클로알킬렌이고, 여기서 각각의 헤테로사이클로알킬렌 또는 치환된 헤테로사이클로알킬렌은 질소 및 산소로부터 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자, 예를 들면, 분자의

나머지에 결합하기에 유용한 $-O-$, $-N(H)-$, 및  로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 2개의 모이어티를 포함하며;

각각의 R^6 은 $-H$, 아미노산 잔기, 펩타이드, 또는 알킬이다.

특정의 구현예에서, SP^2 스페이서는 $-O-$,

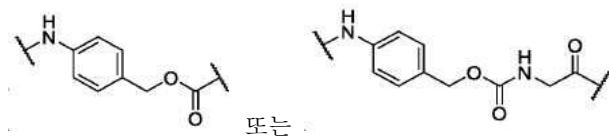


로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 각각의

 는 페이로드에 대한 결합이고, 각각의  는 $(AA)_n$ 에 대한 결합이다.

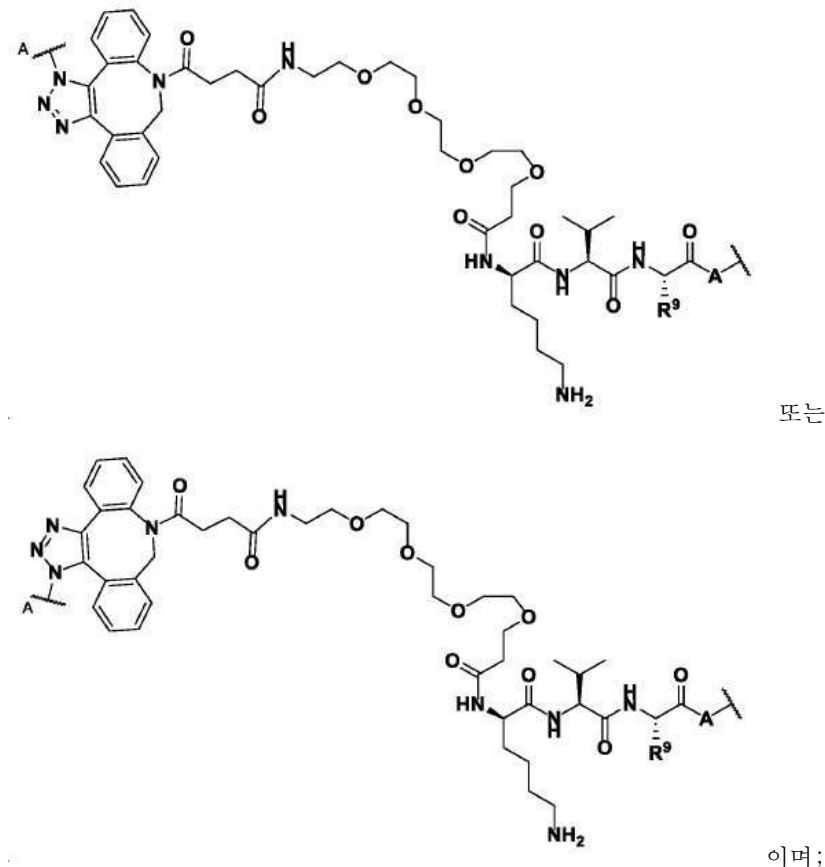
상기 화학식에서, 각각의 AA는 아미노산 또는, 임의로, *p*-아미노벤질옥시카보닐 잔기(PABC)이다. PABC가 존재하는 경우, 바람직하게는 하나의 PABC 만이 존재한다. 바람직하게는, PABC 잔기는, 존재하는 경우, 페이로드에 근접한, $(AA)_n$ 그룹내 말단 AA이다. 각각의 AA에 적합한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성, 비-단백질생성, 및 L-, 또는 D- α -아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴,

글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 조합을 포함한다. 특정의 구현예에서, 아미노산의 하나 이상의 측쇄는 하기 기술된, 측쇄 그룹에 연결된다. 일부 구현예에서, n 은 2이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 는 발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 시트룰린-발린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 는 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글리신-발린이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 발린-시트룰린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 시트룰린-발린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, n 은 4이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린-PAB이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린-PABC이다. 기술자는 PABC를 다음 구조식을 갖는 *p*-아미노벤질옥시 카보닐의 잔기로 인식할 것이다:



PABC 잔기는 시험관내(*in vitro*) 및 생체내(*in vivo*)에서 특정의 링커의 절단을 촉진하는 것으로 밝혀졌다.

일부 구현예에서, 링커는:

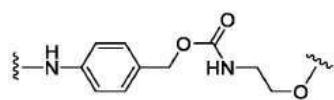
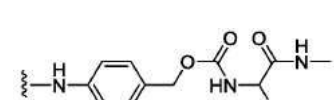


여기서:

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

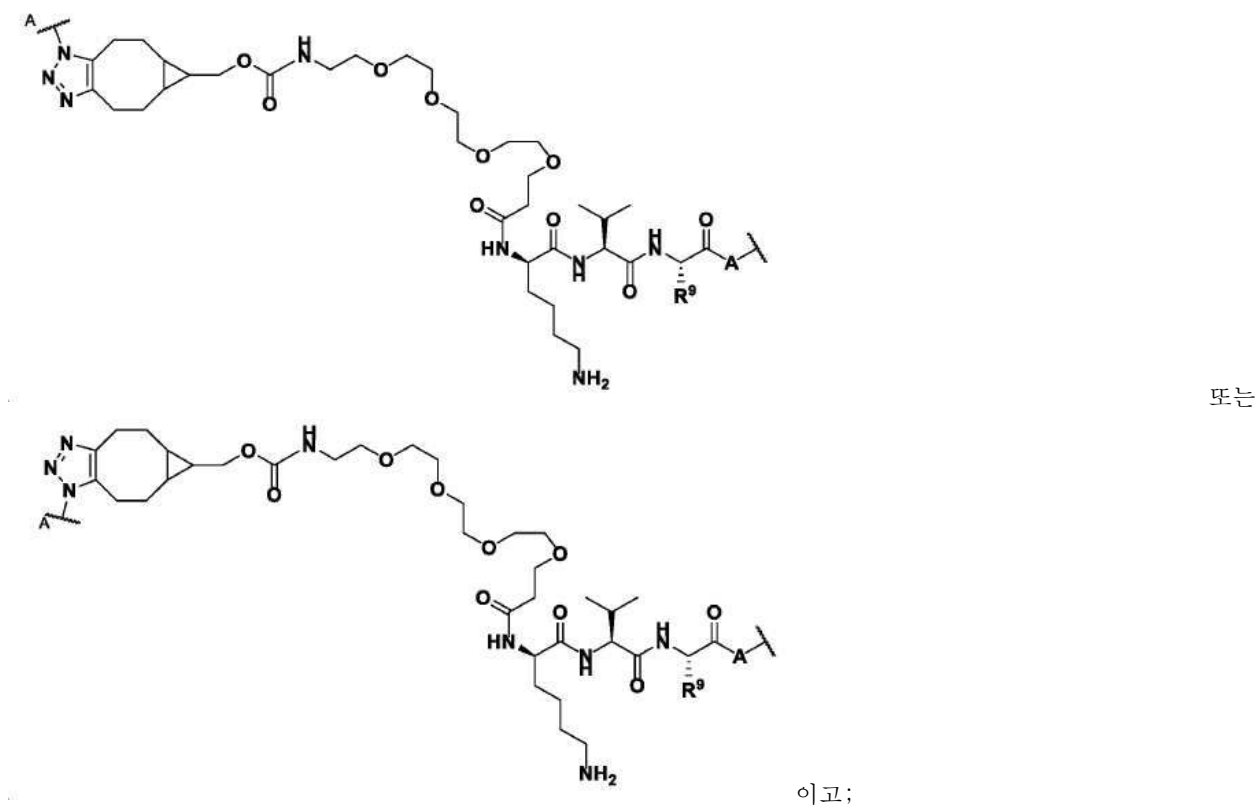
각각의 $\text{---}\overset{\text{B}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

각각의 A는 $-O-$, $-N(H)-$, , 또는 이며, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의한 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적이거나, 스페이서를 통한 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통해 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.

일부 구현예에서, 링커는:

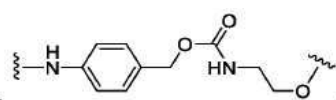
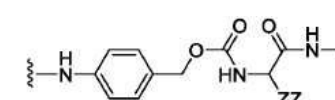


여기서:

각각의 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 는 페이로드에 대한 결합이며;

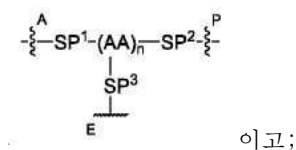
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

각각의 A는 $-O-$, $-N(H)-$, , 또는 이며, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적이거나, 스페이서를 통한 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.

임의의 상기 구현예에서, $(AA)_n$ 그룹은 하나 이상의 항상 그룹으로 변형시킬 수 있다. 유리하게는, 항상 그룹은 $(AA)_n$ 내에 임의의 아미노산의 측쇄에 연결될 수 있다. 항상 그룹을 연결시키는데 유용한 아미노산은 라이신, 아스파라긴, 아스파르테이트, 글루타민, 글루타메이트, 및 시트룰린을 포함한다. 항상 그룹에 대한 연결은 아미노산 측쇄에 대한 직접 결합일 수 있거나, 링크는 스페이서 및/또는 반응성 그룹을 통해 간접적일 수 있다. 유용한 스페이서 및 반응성 그룹은 상술한 임의의 것을 포함한다. 항상 그룹은 당해 분야의 기술자에게 유용한 것으로 고려된 임의의 그룹일 수 있다. 예를 들면, 항상 그룹은 화합물, 페이로드, 링커 페이로드, 또는 항체 접합체에 유리한 효과, 예를 들면, 제한 없이, 생물학적, 생화학적, 합성, 가용화, 영상화, 검출, 및 반응성 효과 등을 부여하는 임의의 그룹일 수 있다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 접합체의 나머지의 용해도를 증진시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 치환되거나 비-치환된다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 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 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일부 구현예에서, 링커는:



여기서:

SP^1 은 스페이서이며;

SP^2 는 스페이서이고;

SP^3 은 $(AA)_n$ 의 하나의 AA에 연결된, 스페이서이며;

A 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

P 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이며;

$\text{---}\overset{\text{E}}{\underset{\text{---}}{\text{Z}}}\text{---}$ 는 항상 그룹 EG에 대한 하나 이상의 결합이고;

각각의 AA는 아미노산이며;

n은 1 내지 10의 정수이다.

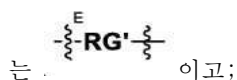
상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나, 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 결합제의 글루타민 잔기에 대한 PEG 스페이서를 통해 이루어진다.

SP¹ 스페이서 그룹은 상기 기술된 바와 같다. SP² 스페이서 그룹은 상기 기술된 바와 같다. 각각의 (AA)_n 그룹은 상기 기술된 바와 같다.

SP³ 스페이서는 (AA)_n 모이어티를 항상 그룹(EG)에 연결시키는 모이어티이다. 적합한 SP³ 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에테르, 또는 둘 다를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. SP³ 스페이서의 말단, 즉, 항상 그룹 또는 AA에 직접 결합된 SP³ 스페이서의 부위는 접합체의 화학적 합성 동안 항상 그룹 또는 AA를 SP³ 스페이서에 커플링시킬 목적으로 사용된 반응성 모이어티로부터 유래된 모이어티일 수 있다. 일부 예에서, SP³ 스페이서의 말단, 즉, 항상 그룹 또는 AA에 직접 결합된 스페이서의 부위는 접합체의 화학적 합성 동안 항상 그룹 또는 AA를 스페이서에 커플링시킬 목적으로 사용된 반응성 모이어티의 잔기일 수 있다. 특정의 구현예에서, SP³는 (AA)_n의 하나 및 단지 하나의 AA에 연결된 스페이서이다. 특정의 구현예에서, SP³ 스페이서는 (AA)_n의 라이신 잔기의 측쇄에 연결된다.



일부 구현예에서, SP³ 스페이서는:



여기서:

RG'는 반응성 그룹 RG와 향상제 EG의 반응 후의 반응성 그룹 잔기이고;

$\text{---}\overset{\text{E}}{\underset{\text{---}}{\text{Z}}}\text{---}$ 는 향상제에 대한 결합이며;

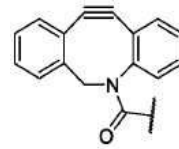
$\text{---}\overset{\text{E}}{\underset{\text{---}}{\text{Z}}}\text{---}$ 는 (AA)_n에 대한 결합이고;

a는 2 내지 8의 정수이다.

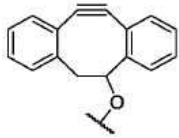
반응성 그룹 RG는 향상제에 대해 하나 이상의 결합을 형성시킬 당해 분야의 기술자에게 공지된 임의의 반응성 그룹일 수 있다. 반응성 그룹 RG는 결합제와 반응(예컨대, 이의 시스테인 또는 라이신, 또는 아지드 모이어티에서 항체와 반응하는)하여 화학식 A, Aa, 또는 Ab의 화합물을 형성할 수 있는 이의 구조내 부위를 포함하는 모이어티이다. 결합제에 대한 접합 후, 반응성 그룹은 반응성 그룹 잔기(RG')가 된다. 반응성 그룹 RG는 상기 기술된 임의의 반응성 그룹일 수 있다. 예시적인 반응성 그룹은 할로아세틸, 이소티오시아네이트, 석신이미드, N-하이드록시석신이미드, 또는 결합제와 반응할 수 있는 말레이미드 부위를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

특정의 구현예에서, 반응성 그룹은 알킨을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 특정의 구현예에서, 알킨은 변형된 알킨과 같은 구리 촉매의 부재하에서 아지드와 1,3-사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨이다. 변형된 알킨은 변형-촉진된 알킨-아지드 사이클로부가반응(SPAAC), 사이클로알킨, 예컨대, 사이클로옥틴, 및 벤자놀화된 알킨

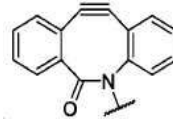
에 적합하다. 적합한 알킨은 디벤조아자사이클로옥틴 또는



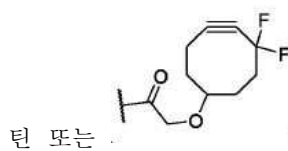
(DIBAC), 디벤조사이클로옥틴 또는



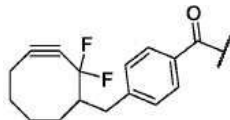
(DIBO), 비아릴아자사이클로옥틴 또는



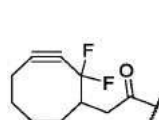
(BARAC), 디플루오르화된 사이클로옥



틴 또는

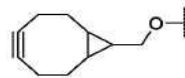


, 또는

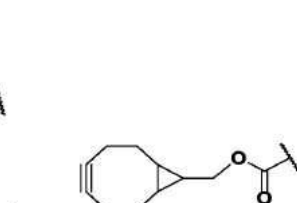
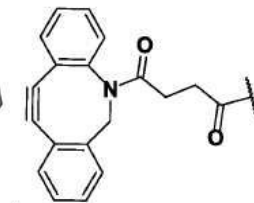
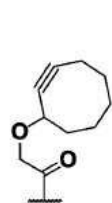


(DIFO), 치환된, 예컨대, 플루오르화된

알킨, 아자-사이클로알킨, 비사이클[6.1.0]노닌 또는

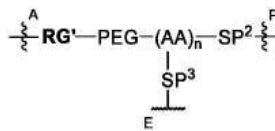


(BCN), 및 이의 유도체를 포함하나, 이에



한정되지 않는다. 특히 유용한 알킨은

일부 구현예에서, 링커는:



이고;

여기서:

RG'는 반응성 그룹 **RG**와 결합체의 반응 후의 반응성 그룹 잔기이며;

PEG는 PEG3이고;

SP²는 스페이서이며;

SP³는 **(AA)_n**의 하나의 **AA**에 연결된 스페이서이고;

$\begin{matrix} A \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$ 는 결합체에 대한 하나 이상의 결합이며;

$\begin{matrix} P \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$ 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

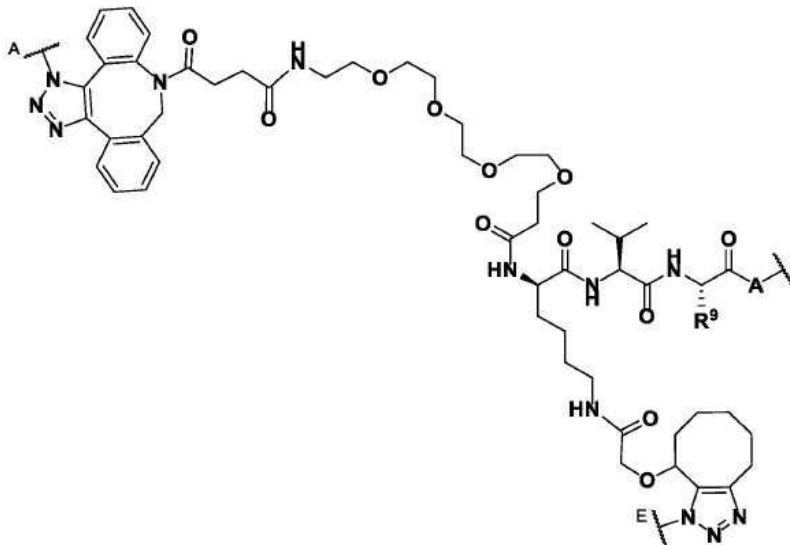
$\begin{matrix} E \\ | \\ \text{---} \end{matrix}$ 는 향상 그룹 **EG**에 대한 하나 이상의 결합이며;

각각의 **AA**는 아미노산이고;

n은 1 내지 10의 정수이다.

상기 논의한 바와 같이, 결합체에 대한 결합은 직접적일 수 있거나, 스페이서를 통한 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합체에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합체의 글루타민 잔기에 대한 것이다.

특정의 구현예에서, 링커는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

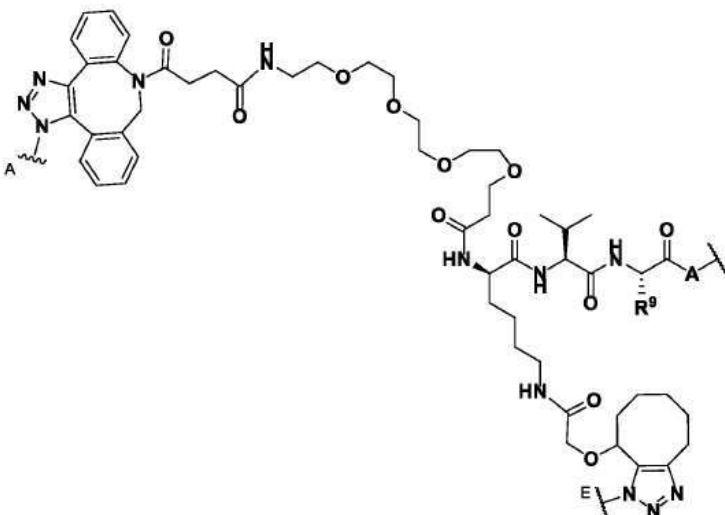
각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\text{---}}$ 는 항상제에 대한 결합이고;

각각의 R^9 는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며;

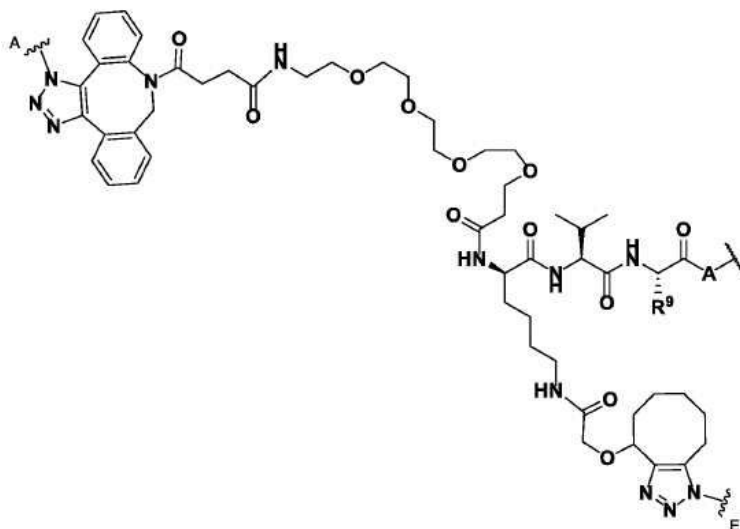


각각의 A 는 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, 또는 $-\text{NH}-$ 이고, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, 1,3-사이클로부가반응 또는 SPAAC 레지오이성체, 또는 레지오이성체의 혼합물은 적합한 알킨으로 처리된 PEG- N_3 유도체화된 항체로부터 유래된다. 예를 들면, 일 구현예에서, 링커는:

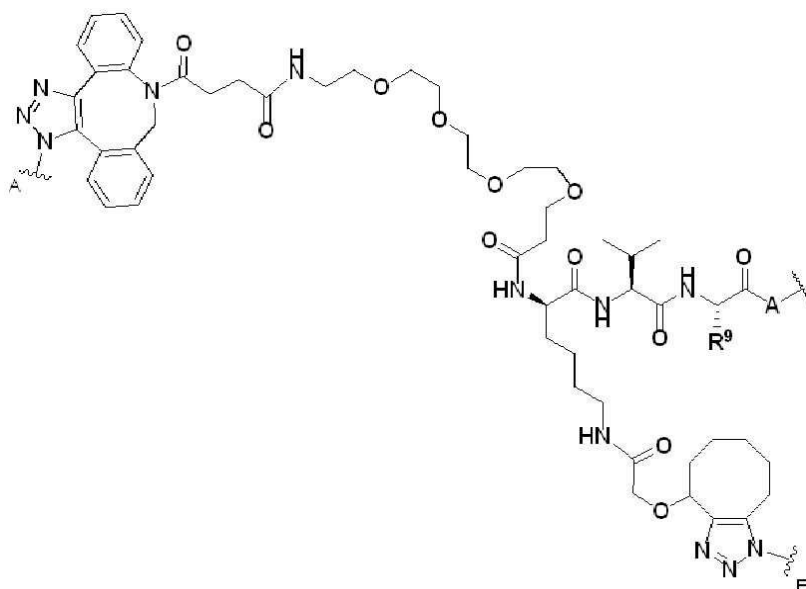


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매

화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이다. 추가의 예로서,



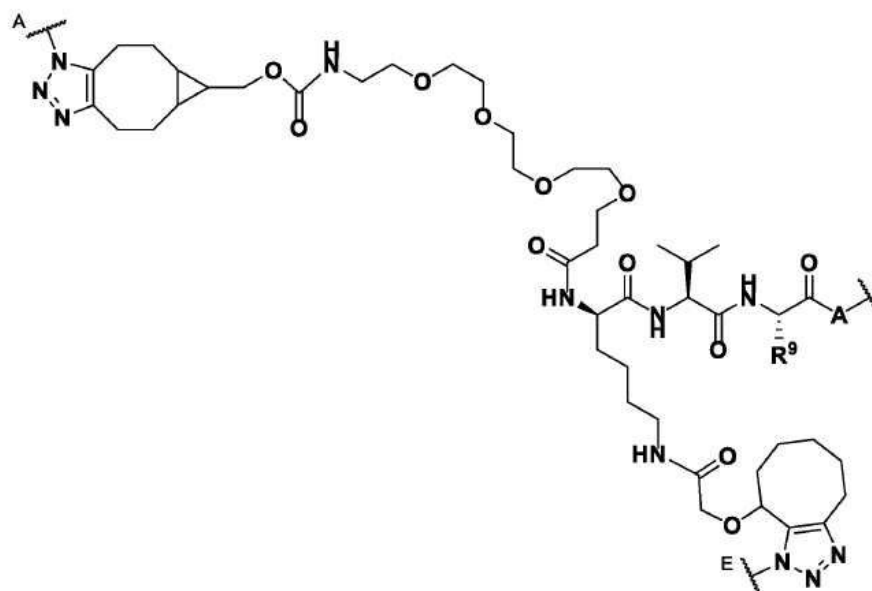
링커는: 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이다. 추가의



예로서, 일 구현예에서, 링커는: 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나, 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통해 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은

$-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.



일부 구현예에서, 링커는:

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\text{---}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\text{---}$ 는 향상제에 대한 결합이며;

각각의 $\text{---}\overset{\text{~}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\text{---}$ 는 페이로드에 대한 결합이고;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;



각각의 A 는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 $\text{---}\overset{\text{~}}{\underset{\text{~}}{\text{C}}}\text{---}$ 이고 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

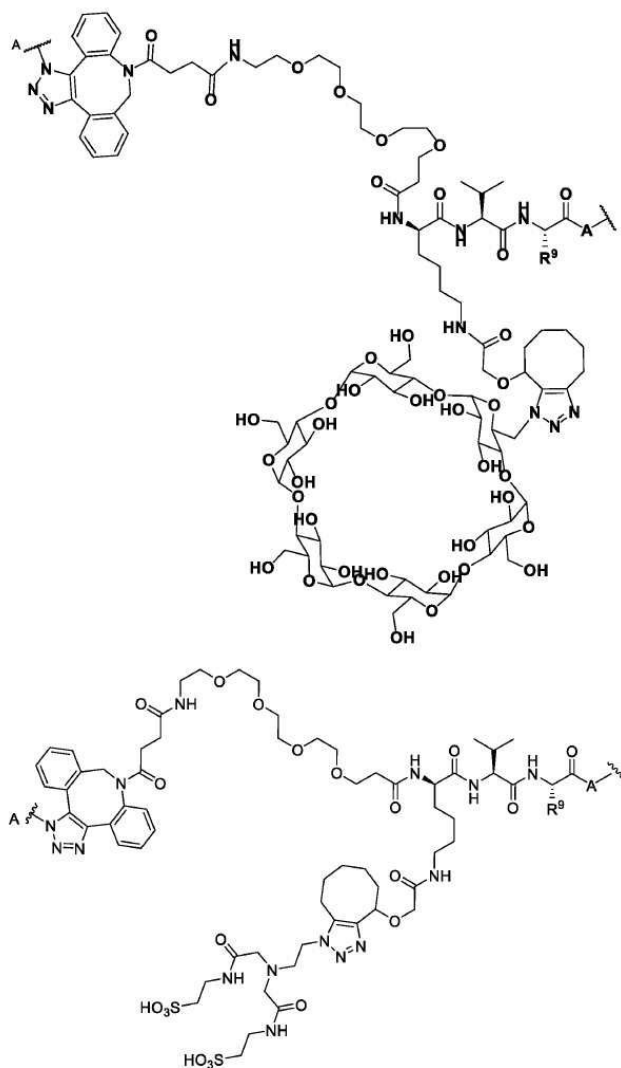
상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나, 스페이서를 통한 결합일 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사

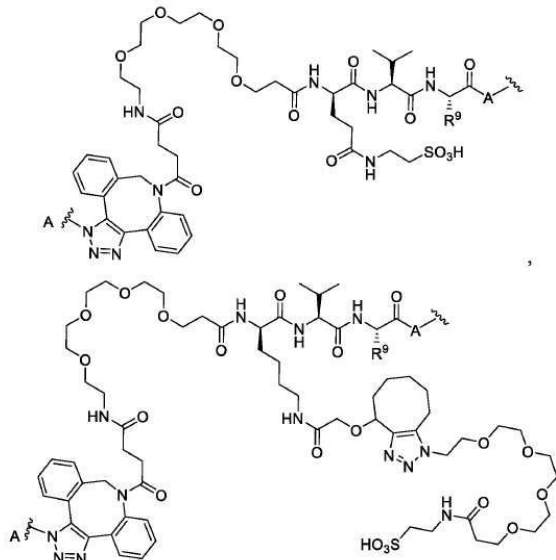
이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이고, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.

일부

구현예에서,

링커는:





또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

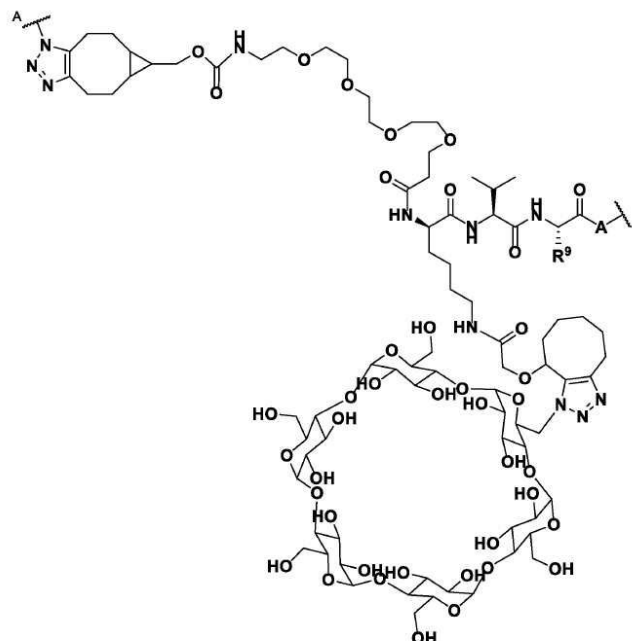
각각의 $\sim$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\sim$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

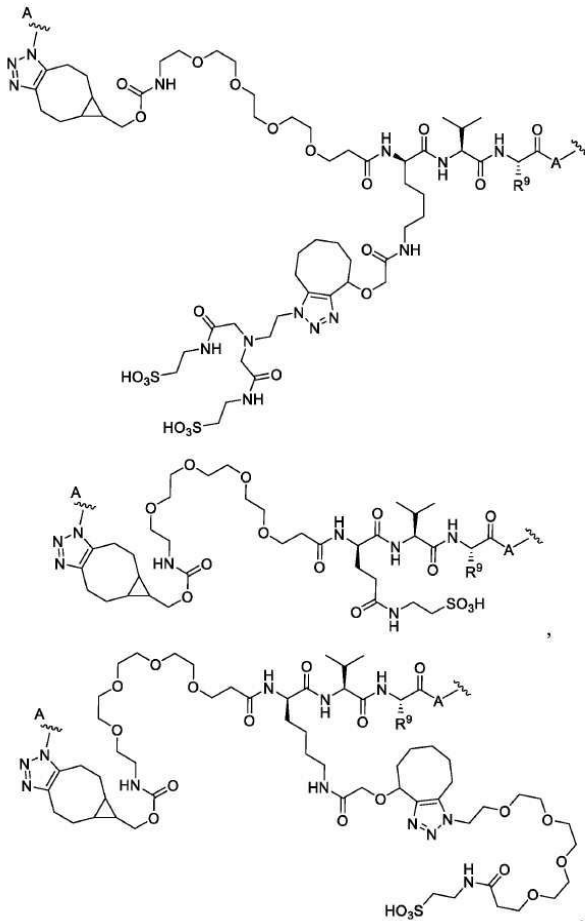
R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

A 는 $-O-$, $-N(H)-$, , 또는 이고, 여기서 ZZ는 수소이거나, 본원의 어딘가에 논의된 바와같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통한 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.



일부 구현예에서, 링커는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

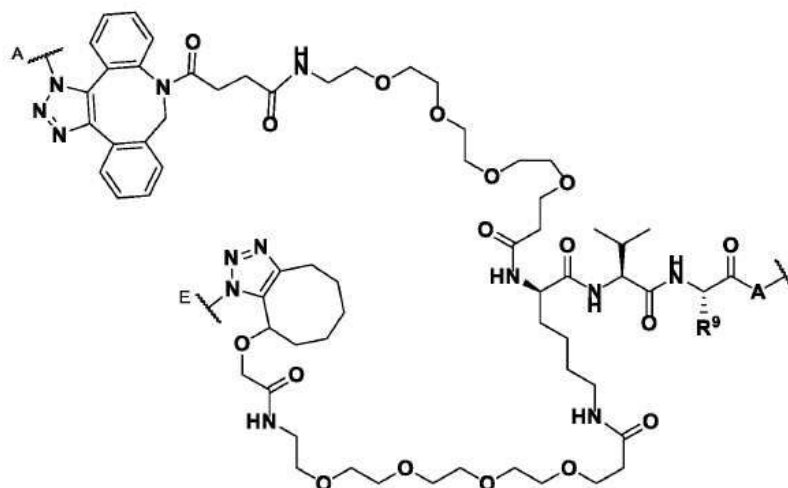
각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

R^9 는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이고;

A는 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $\text{---}\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{---}$, 또는 $\text{---}\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{ZZ})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{---}$ 이며, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.



일부 구현예에서, 링커는: 또는 이의
 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체
 의 혼합물이고, 여기서:

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\text{---}}$ 는 항상 그룹에 대한 결합이고;

각각의 R^9 는 $-\text{CH}_3$ 또는 $-(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 이며;

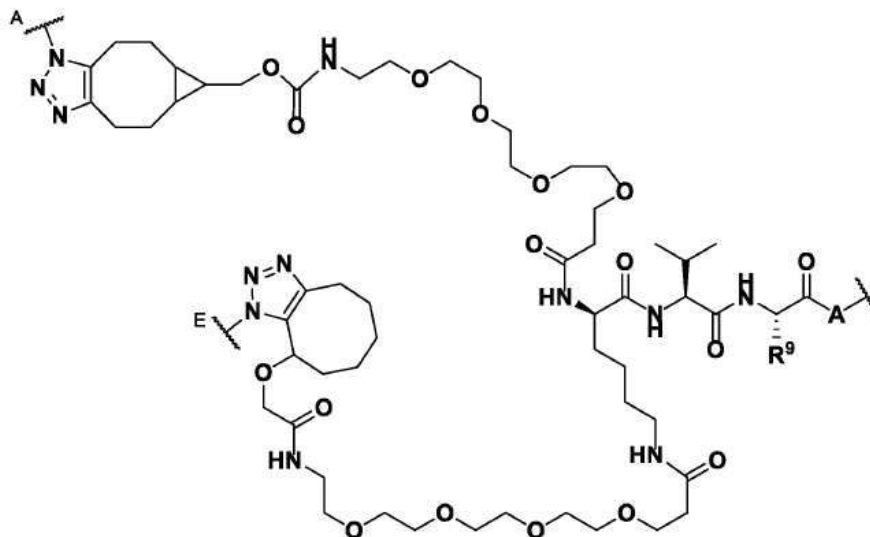


각각의 **A**는 $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, 또는 이며, 여기서 **ZZ**는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, **ZZ**는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$,

$-(\text{CH}_2)_n\text{---NH---}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---C}(\text{O})\text{NH---}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{---C}(\text{O})\text{NH---}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$, $-(\text{CH}_2)_n\text{---C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$, 또는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{---C}(\text{O})\text{N}((\text{CH}_2)_{1-5}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H})_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(\text{CH}_2)_n\text{---NH---}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(\text{CH}_2)_n\text{---C}(\text{O})\text{NH---}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SO}_3\text{H}$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은

$-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.



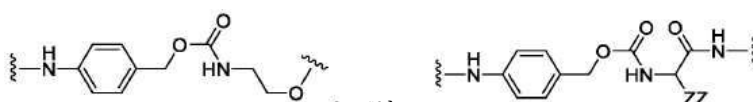
일부 구현예에서, 링커는:

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\overset{\text{E}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

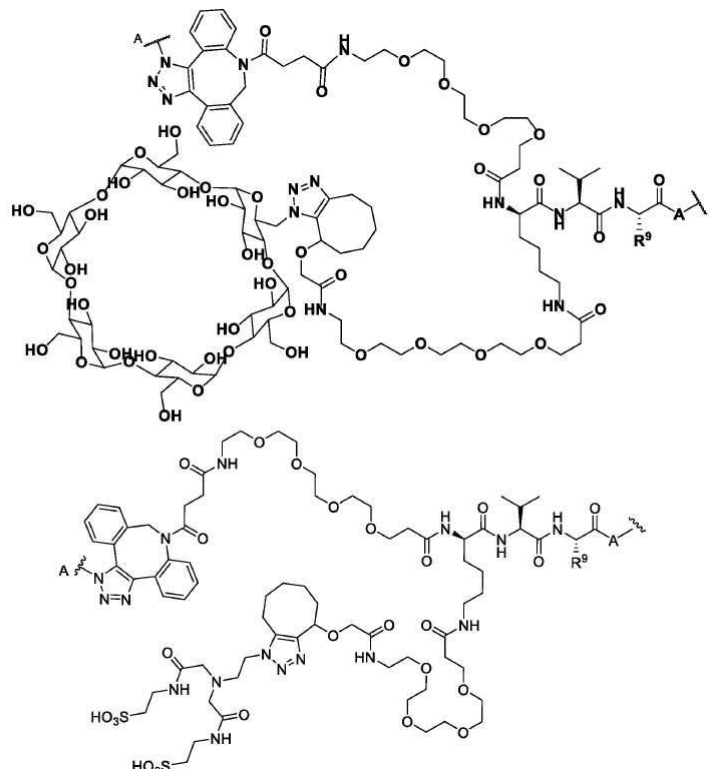


각각의 A 는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 이며, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

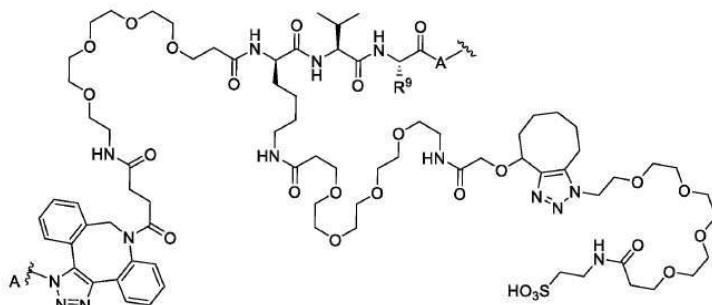
상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$,

$-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$

$SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다.



일부 구현예에서, 링커는:

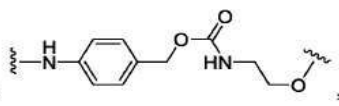
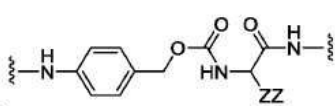


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

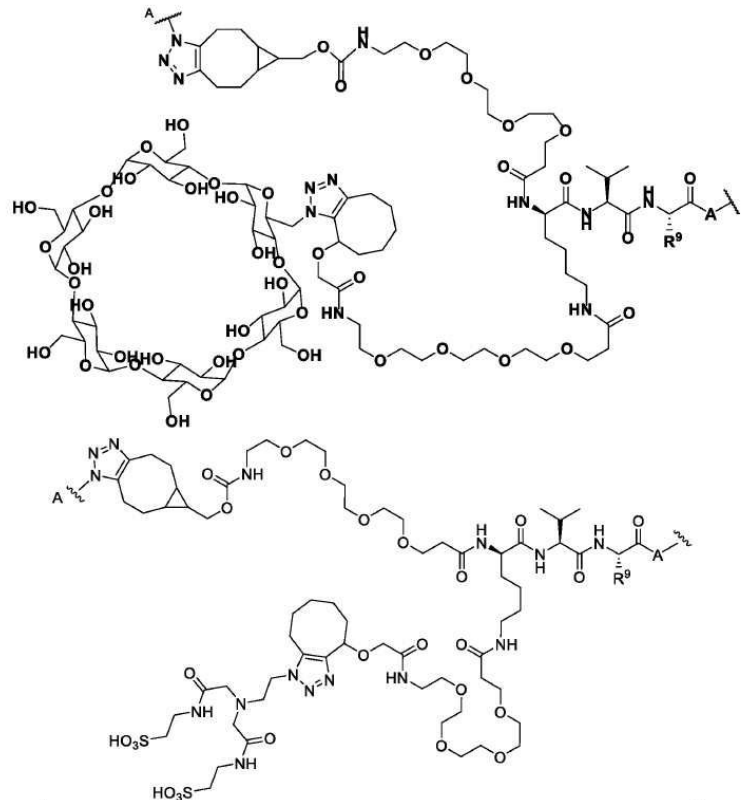
각각의 $\text{---}\overset{\text{A}}{\text{---}}$ 는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\overset{\text{S}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

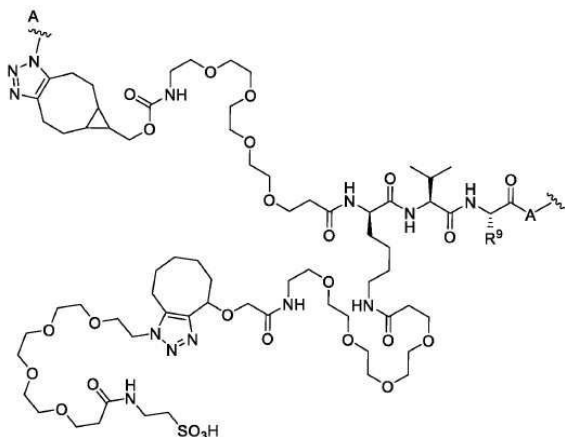
R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

A는 $-O-$, $-N(H)-$,  , 또는  이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 이딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합 직접적일 수 있거나 스페이서를 통한 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.



일부 구현예에서, 링커는:

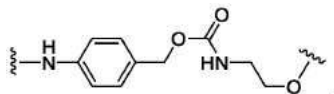
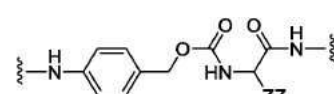


, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체, 또는 이의 레지오이성체의 혼합물이고, 여기서:

각각의  는 결합제에 대한 결합이고;

각각의 $\text{---}\frac{5}{\text{---}}$ 는 페이로드에 대한 결합이며;

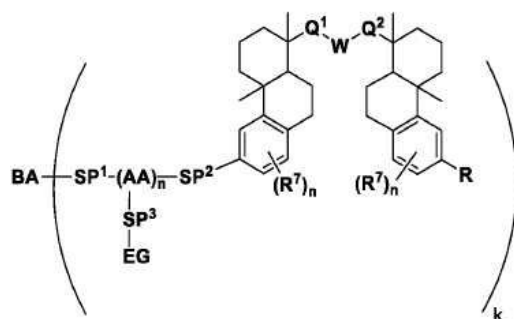
R^9 는 ---CH_3 또는 $\text{---(CH}_2)_3\text{N(H)C(O)NH}_2$ 이며;

A 는 ---O--- , ---N(H)--- , , 또는  이고, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다.

상기 링커는 다음의 접합체를 제공하기에 유용하다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA 는 결합제이며;

각각의 SP^1 , SP^2 , 및 SP^3 는 상기 기술한 바와 같은 스페이서 그룹이며, 여기서 SP^3 는 $(\text{AA})_n$ 의 하나의 AA 에 연결되고;

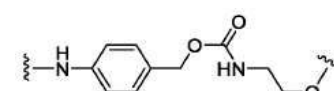
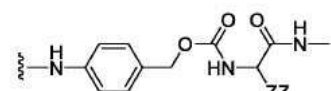
EG 는 향상제이고;

k 는 1 내지 30의 정수이며;

R 은 ---H , R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z , 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

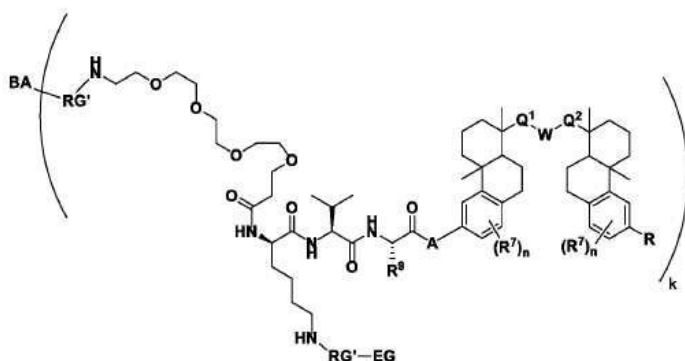
각각의 R^9 는 ---CH_3 또는 $\text{---(CH}_2)_3\text{N(H)C(O)NH}_2$ 이고;

각각의 A 는, 각각의 예에서 독립적으로, ---O--- , ---N(H)--- , , 또는  이며, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 향

상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 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 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이며, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA 는 결합제이며;

각각의 RG' 는 본원에 기술된 바와 같은, 반응성 그룹의 잔기이고;

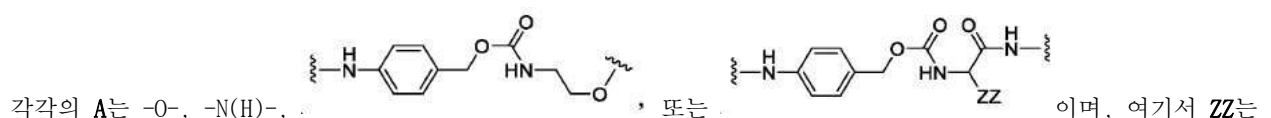
EG 는 향상제이고;

k 는 1 내지 30의 정수이며;

R 은 $-H$, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z , 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

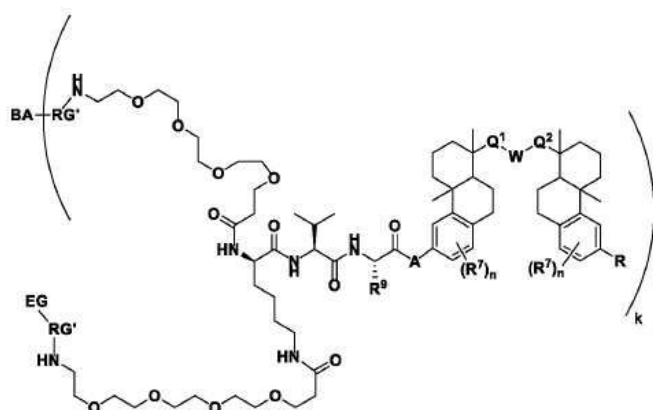
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 또는 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, **R**은 **R**¹이다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA는 결합제이고;

각각의 **RG'**는 본원에 기술된 바와 같은, 반응성 그룹의 잔기이며;

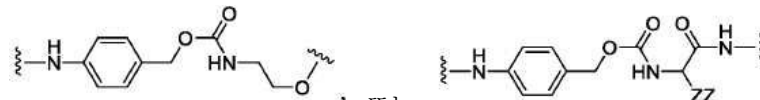
EG는 향상제이고;

k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, **R**¹, 또는 **R**²이고;

Q^1 , Q^2 , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z , 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

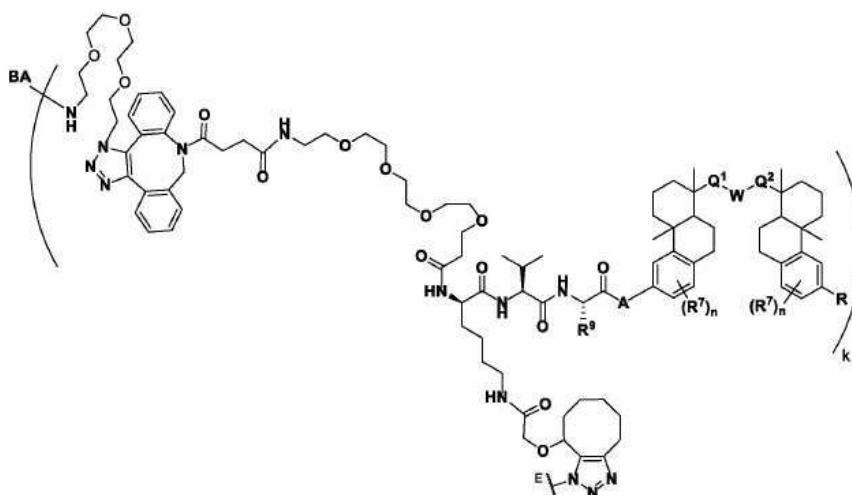
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



각각의 A 는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 $-C(=O)-$ 이고, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다.

상기 논의된 바와 같이, 결합제에 대한 결합은 직접적일 수 있거나 스페이서를 통할 수 있다. 특정의 구현예에서, 결합제에 대한 결합은 PEG 스페이서를 통한 결합제의 글루타민 잔기에 대한 것이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 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 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용

되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA는 결합제이고;

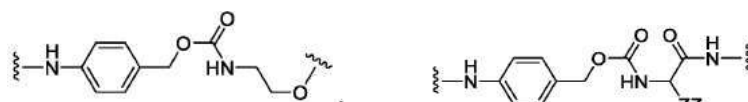
k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, R¹, 또는 R²이고;

Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 $\begin{smallmatrix} E \\ \vdots \\ \vdots \end{smallmatrix}$ 는 향상 그룹에 대한 결합이며;

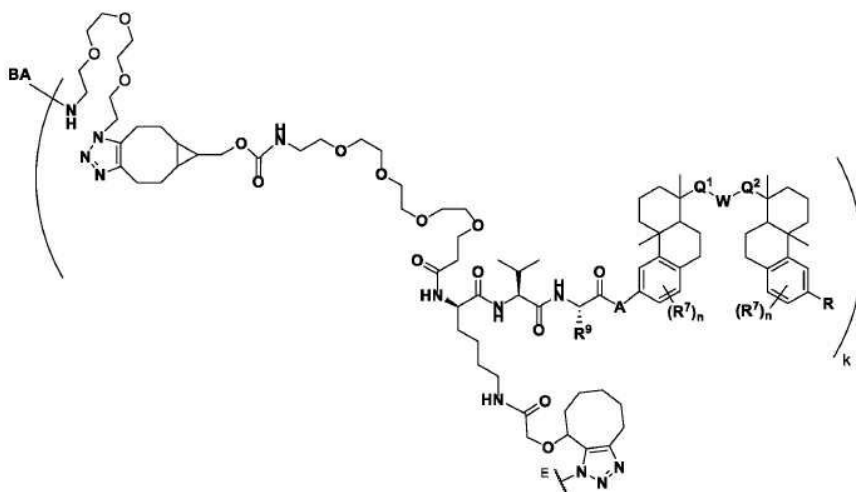
각각의 R⁹는 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이고;



각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다.

특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)₁₋₅SO₃H,

-(CH₂)_n-NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂)_n-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂CH₂O)_m-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂)_n-N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂, -(CH₂)_n-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂, 또는 -(CH₂CH₂O)_m-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)₁₋₅SO₃H이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂CH₂O)_m-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂CH₂O)_m-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, R은 R¹이다.



일부 구현예에서, 집합체는:

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA 는 결합제이고;

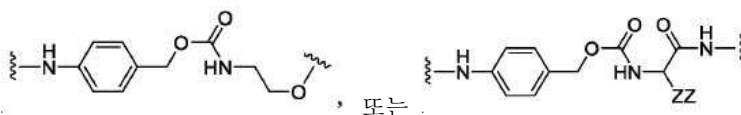
k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, R¹, 또는 R²이고;

Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 $\begin{smallmatrix} E \\ | \\ -\text{O}- \end{smallmatrix}$ 는 향상 그룹에 대한 결합이며;

각각의 R⁹는 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이고;

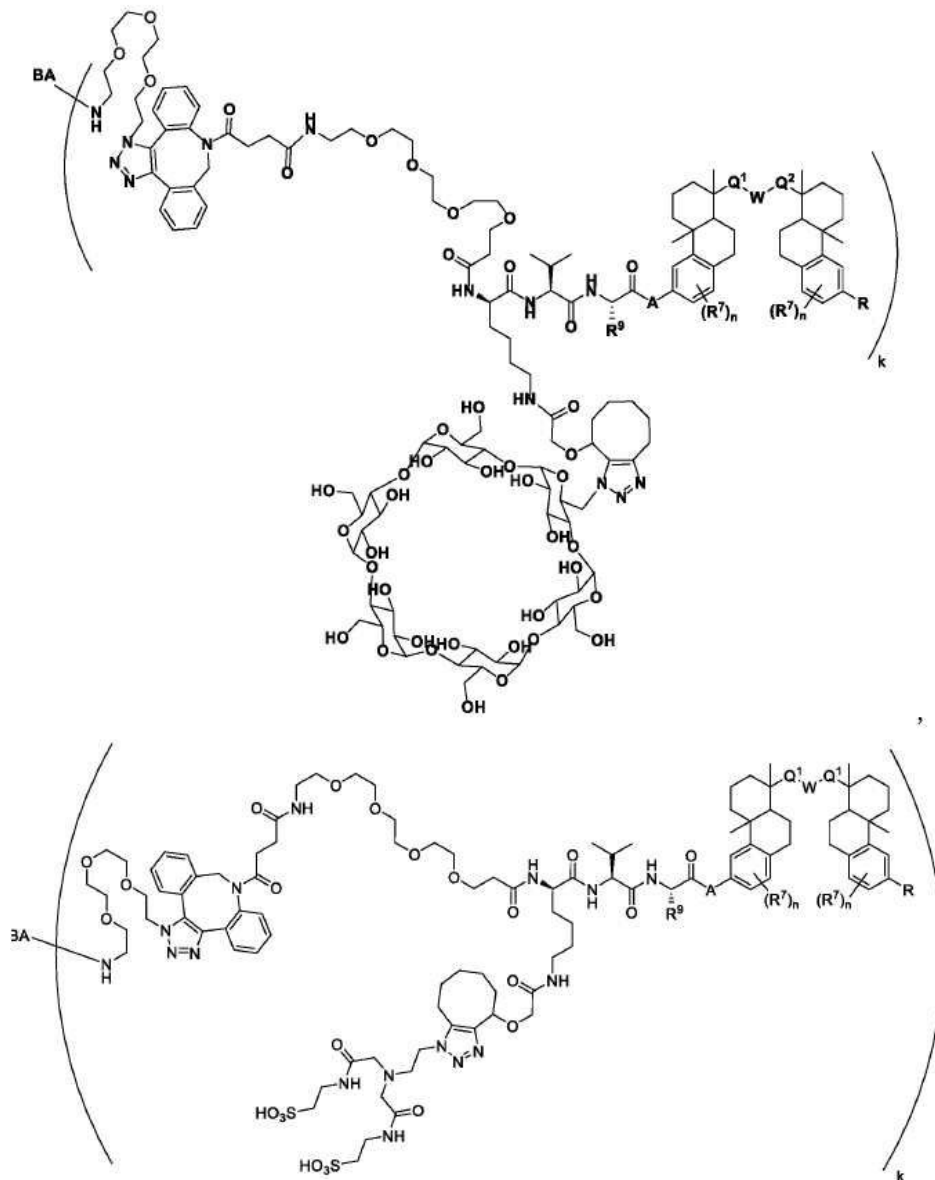


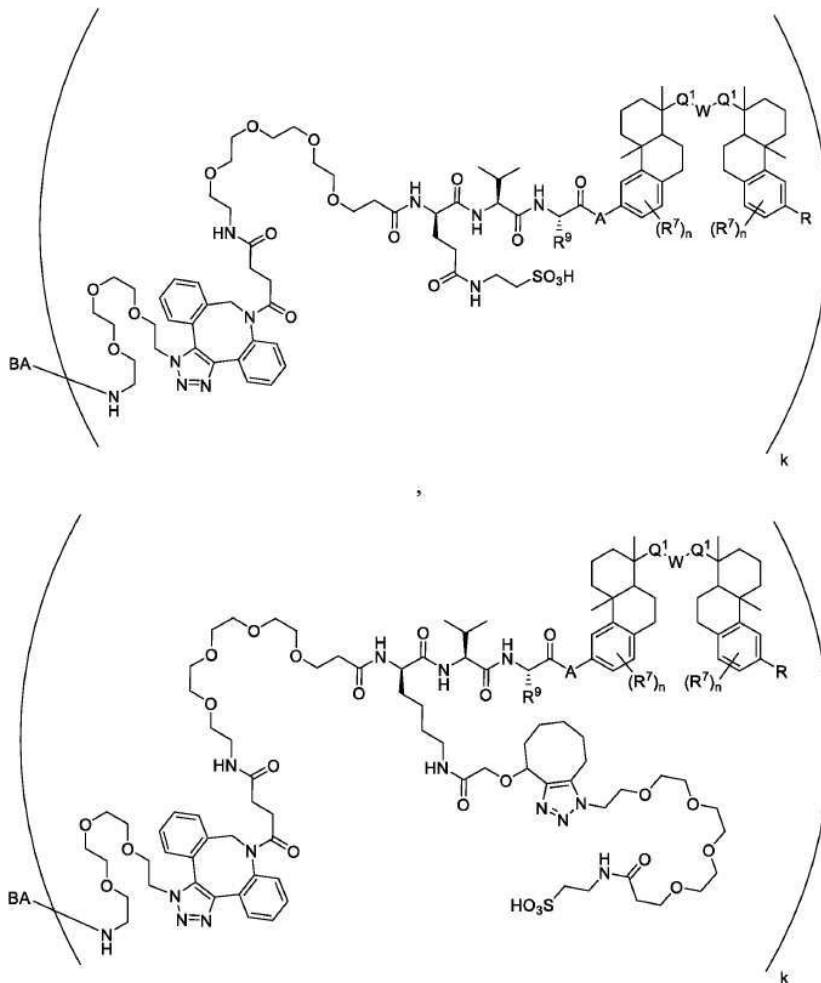
각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이고; 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다.

특정의 구현예에서, 향상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 향상제는 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 향상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산이다. 사이클로텍스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로텍스트린일 수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂)_n-NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂)_n-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂CH₂O)_m-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H, -(CH₂)_n-N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂, -(CH₂)_n-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂, 또는 -(CH₂CH₂O)_m-C(O)N((CH₂)₁₋₅C(O)NH(CH₂)₁₋₅SO₃H)₂이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이며, m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)₁₋₅SO₃H이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂)_n-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 -(CH₂CH₂O)_m-C(O)NH-(CH₂)₁₋₅SO₃H이고, 여기서 m은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은

$-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로 알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특징의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:





또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

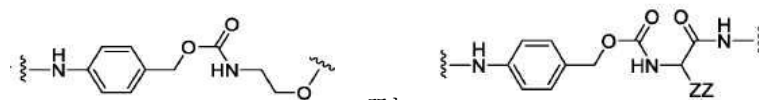
BA는 결합제이고;

k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

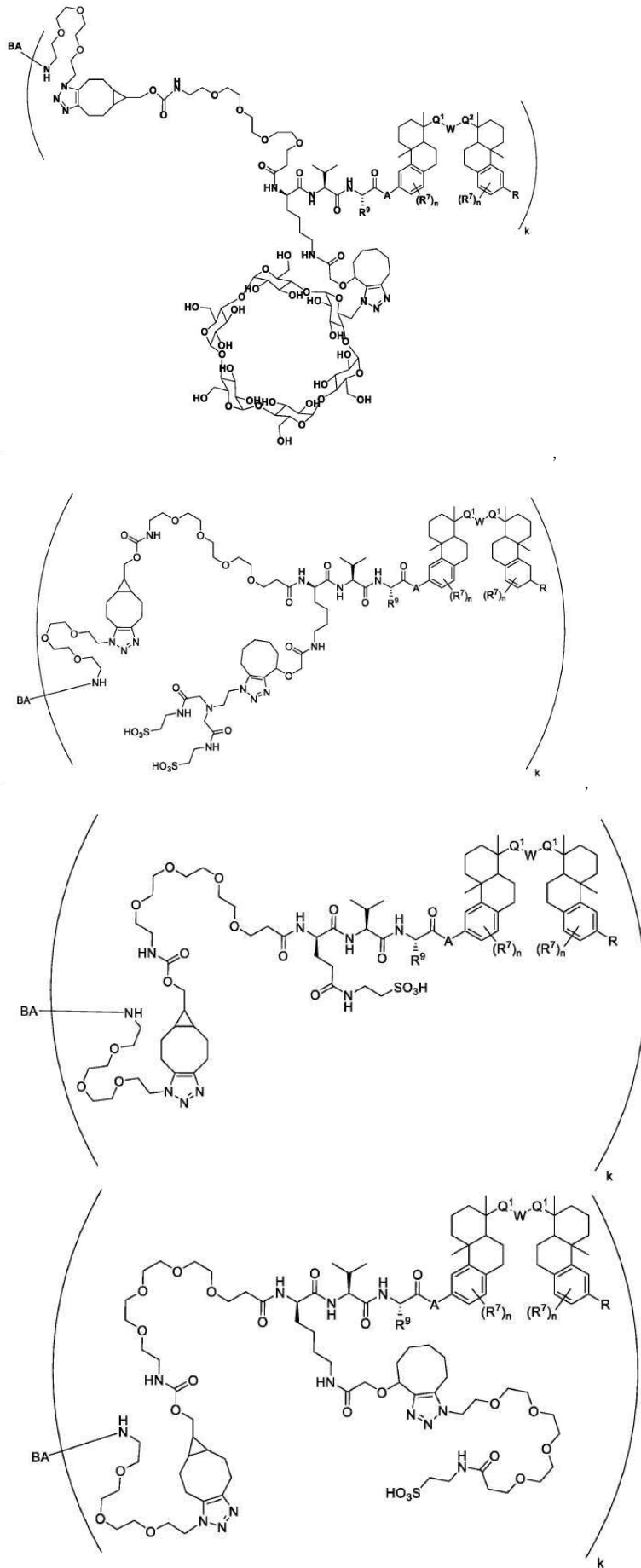
Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 R^9 은 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;



각각의 A는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 $-C(=O)-$ 이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헥테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

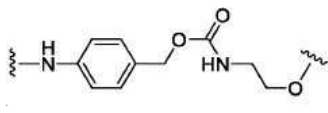
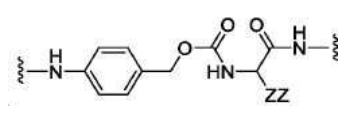
BA는 결합제이고;

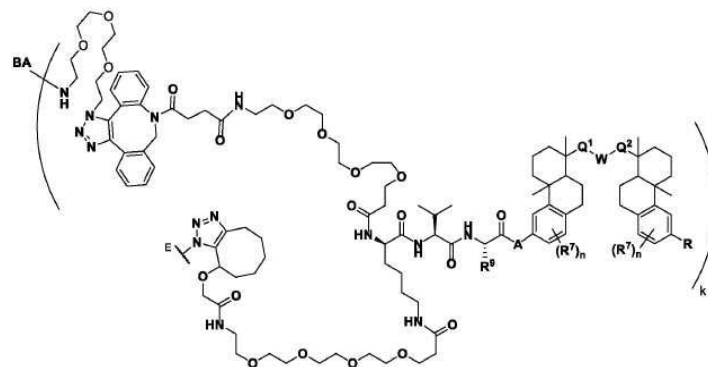
k는 1 내지 30의 정수이며;

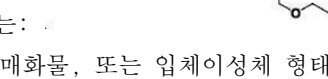
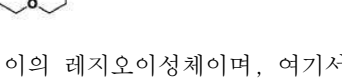
R은 -H, R¹, 또는 R²이고;

Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 R⁹은 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이며;

각각의 A는 -O-, -N(H)-, , 또는  이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R¹이다.



일부 구현예에서, 접합체는:  또는  이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이며, 여기서:

BA는 결합제이고;

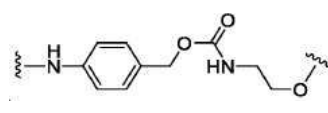
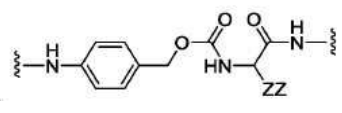
k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, R¹, 또는 R²이고;

Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

각각의 는 항상 그룹에 대한 결합이고;

각각의 R⁹은 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이며;

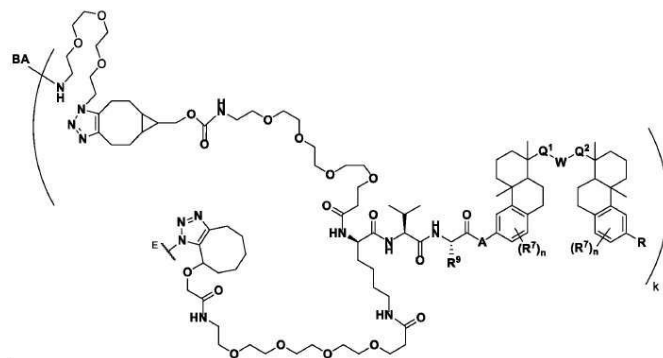
각각의 A는 -O-, -N(H)-, , 또는  이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다.

특정의 구현예에서, 항상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 사이클로덱스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설폰산이다. 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, 알킬,

헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$,

$-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 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 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

BA 는 결합체이고;

k 는 1 내지 30의 정수이며;

R 은 $-H$, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z , 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

각각의 $\begin{smallmatrix} E \\ | \\ -C- \\ | \\ E \end{smallmatrix}$ 는 항상 그룹에 대한 결합이고;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;

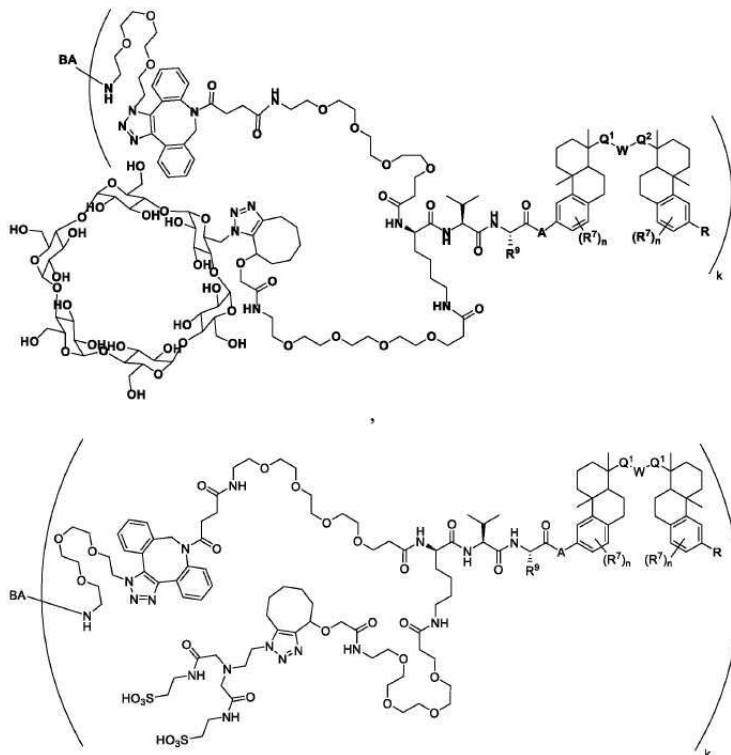


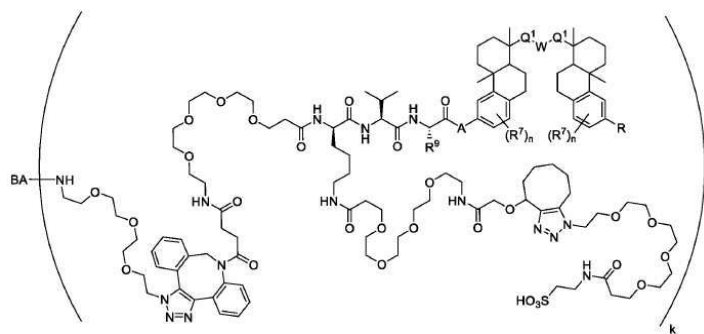
각각의 A 는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ || \\ -C- \\ | \\ \text{NH}- \end{smallmatrix}$ 이고, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 친수성 그룹이다. 특정의 구현예에서, 항상제는 사이클로헥스트린이다. 특정의 구현예에서, 항상 그룹은 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설펜산이다. 사이클로헥스트린은 기술자에게 공지된 임의의 사이클로헥스트린일

수 있다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린, 베타 사이클로텍스트린, 또는 감마 사이클로텍스트린, 또는 이의 혼합물이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 알파 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 베타 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 사이클로텍스트린은 감마 사이클로텍스트린이다. 특정의 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$,

$-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$, $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$, 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 5이며, m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 일 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)NH-(CH_2)_{1-5}SO_3H$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2)_n-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 다른 구현예에서, 알킬, 헤테로알킬, 알킬레닐, 또는 헤테로알킬레닐 설포산은 $-(CH_2CH_2O)_m-C(O)N((CH_2)_{1-5}C(O)NH(CH_2)_{1-5}SO_3H)_2$ 이고, 여기서 m 은 1, 2, 3, 4, 또는 5이다. 특정의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:





또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

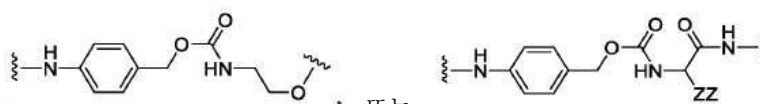
BA는 결합제이고;

k는 1 내지 30의 정수이며;

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

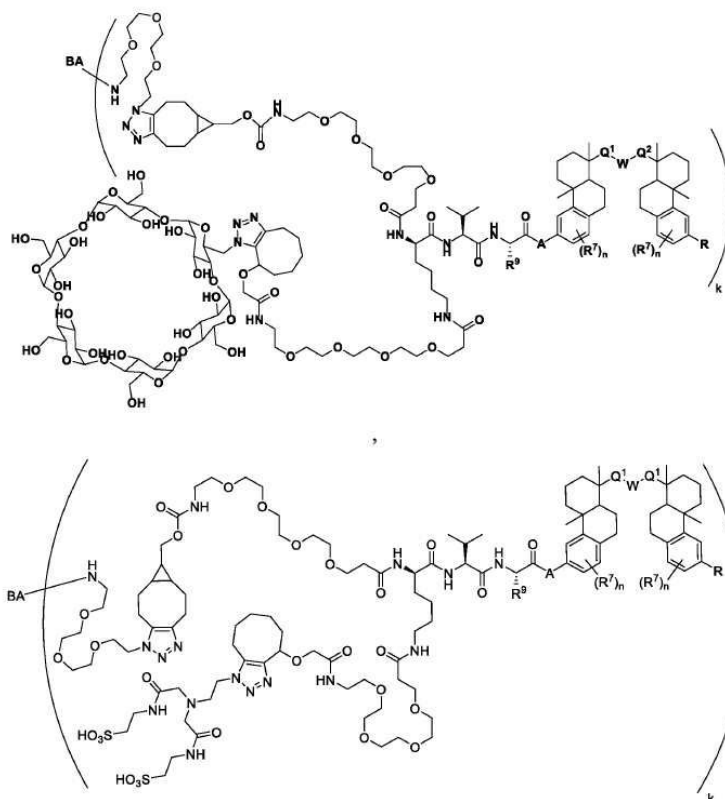
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;

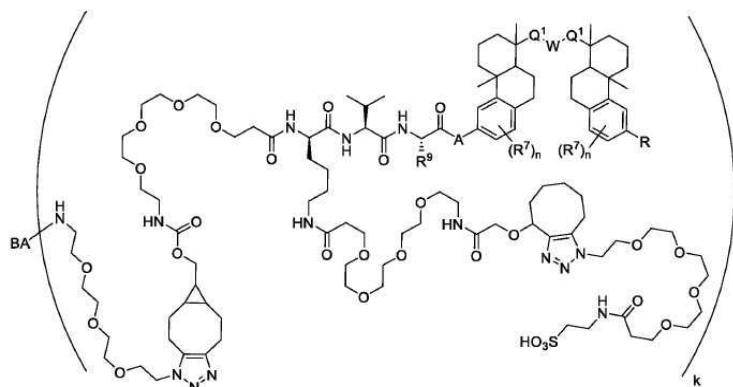


각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이고; 여기서 ZZ

는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 접합체는:





, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매 화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

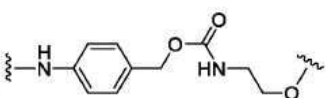
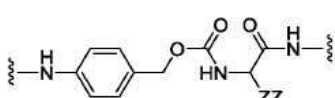
BA는 결합제이고;

k는 1 내지 30의 정수이며;

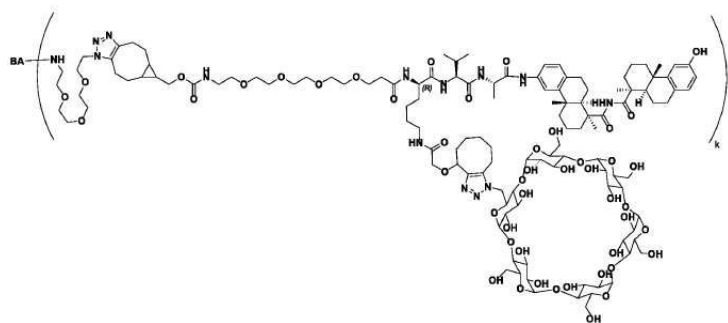
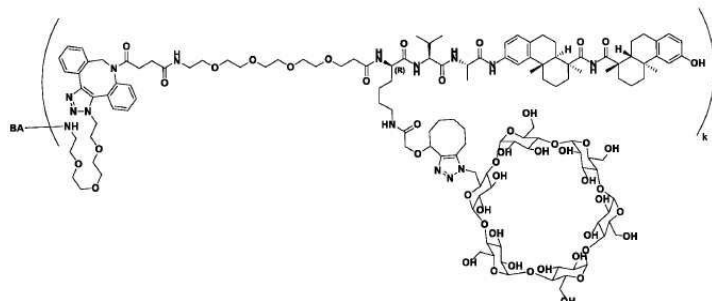
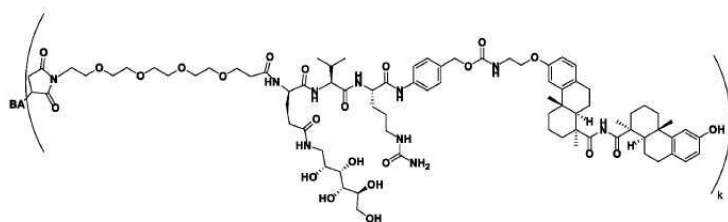
R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

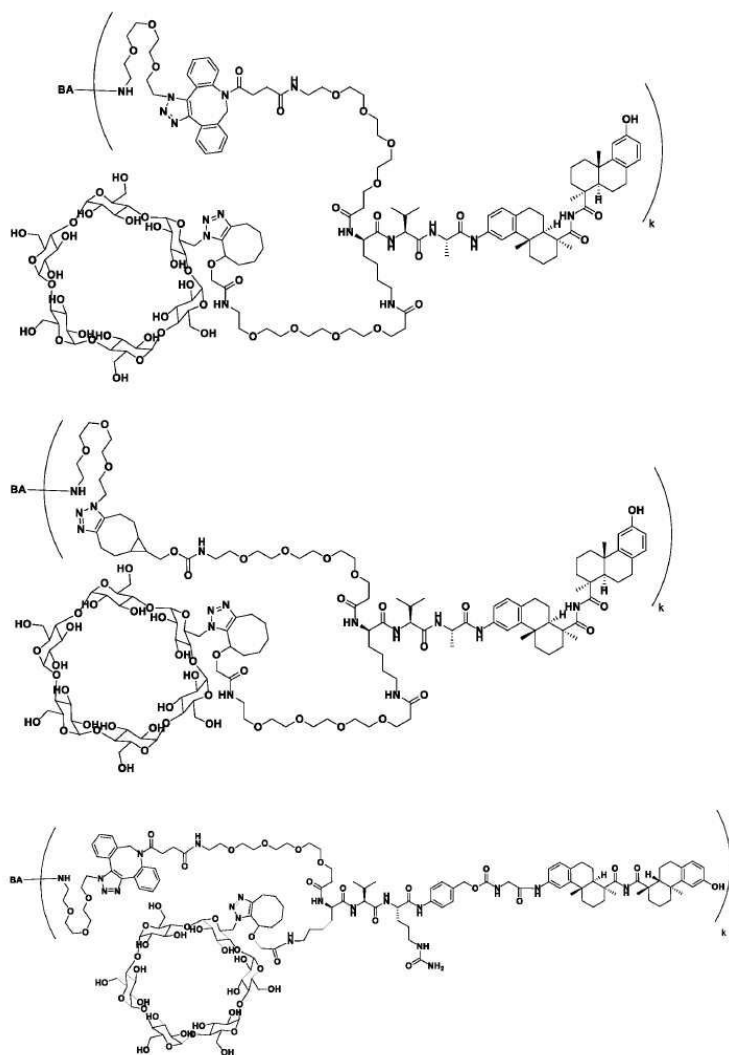
Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

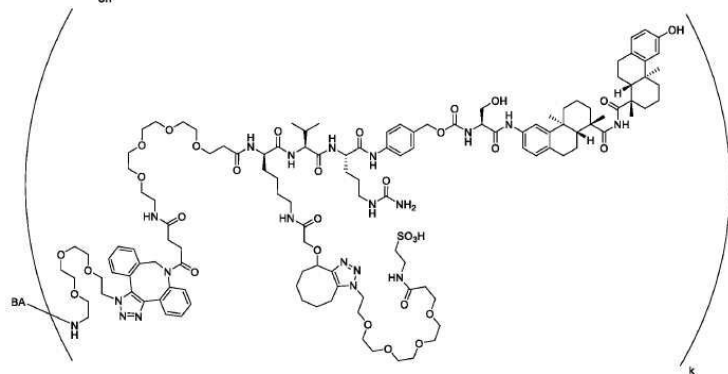
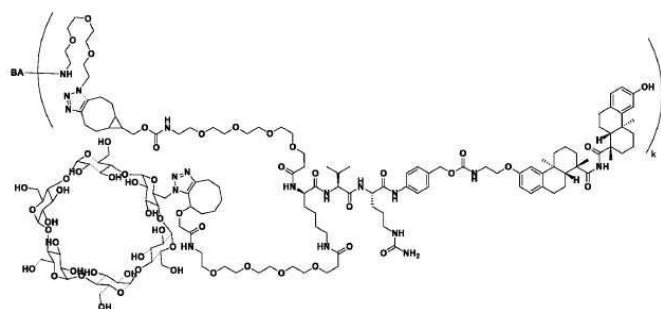
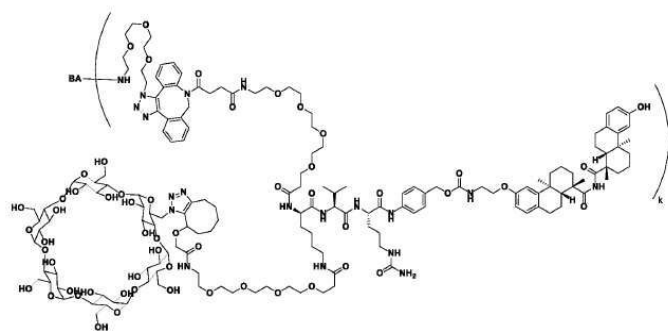
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;

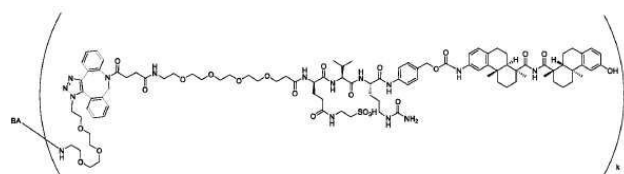
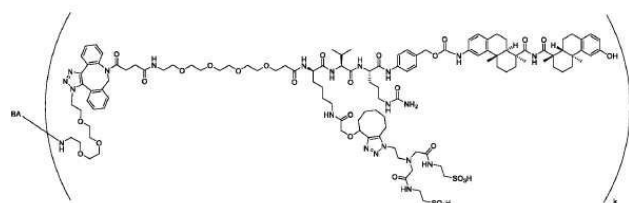
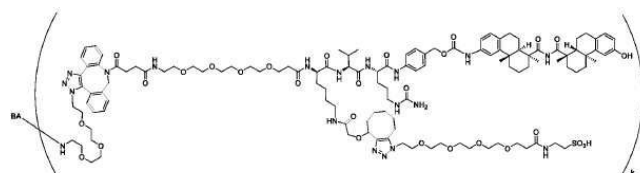
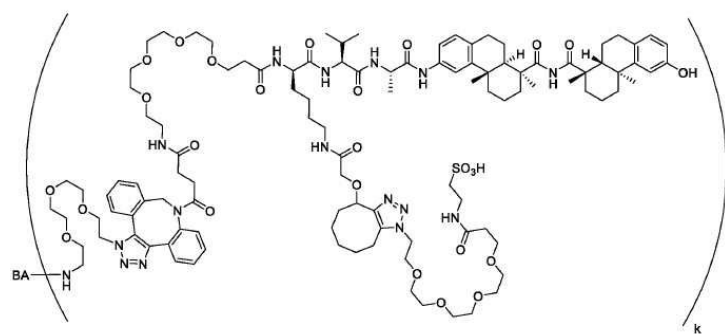
각각의 A는 $-O-$, $-N(H)-$, , 또는  이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R^1 이다.

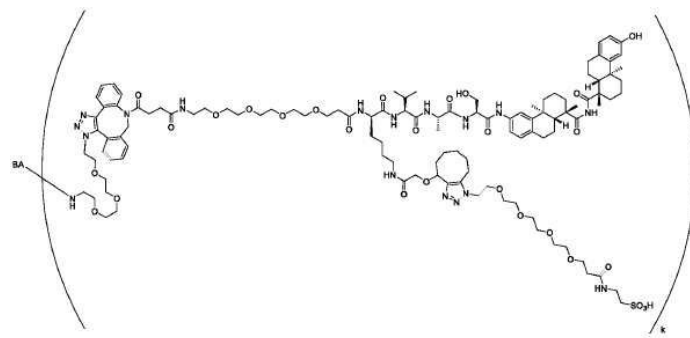
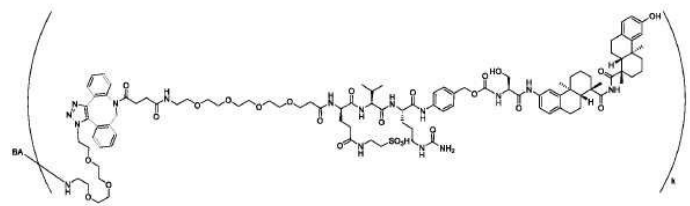
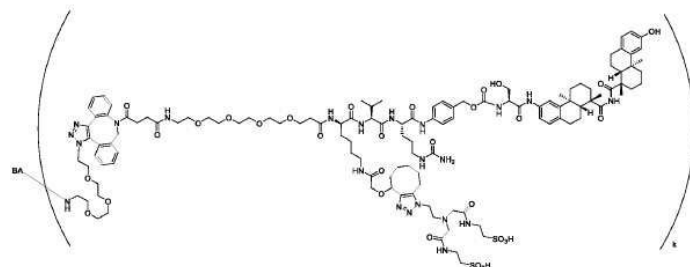
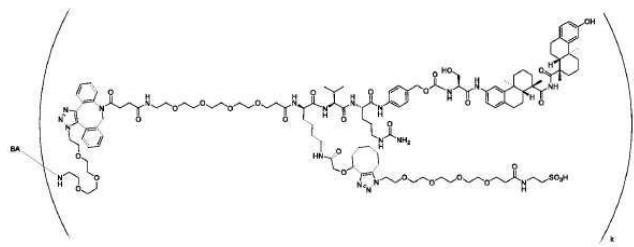
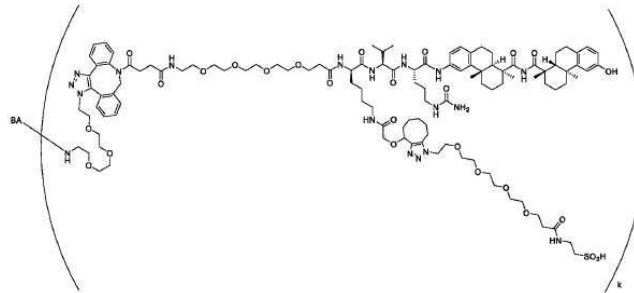
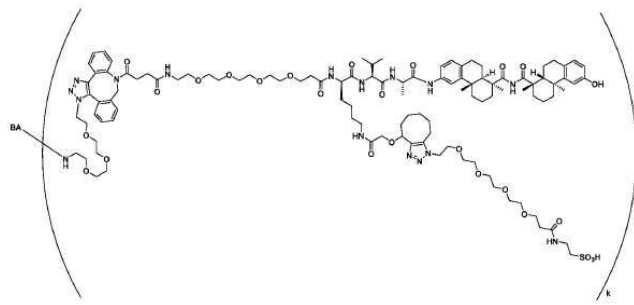
각각의 상기 구현예에서, 접합체는 아지드 그룹으로 작용화된 결합제, 및 하기 단락에 기술된 바와 같은, 이의 잔기로부터 제조될 수 있다. 편의를 위해, 상기 수개의 구조내 트리아졸 잔기는 괄호안에 묘사되어 있다. 기술자는 트라졸이 아지드-유도체화된 결합제의 아지드 그룹 및 링커 페이로드 L-P의 알킨으로부터 형성될 수 있음을 인식할 것이다. 일부 구현예에서, 접합체는 다음으로부터 선택된다:

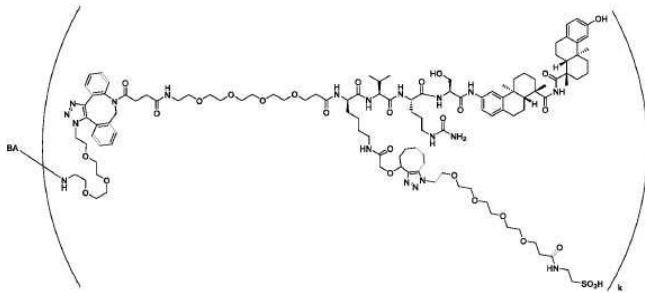












또는 이의 레지오이성체, 또는 입체이성체 형태,

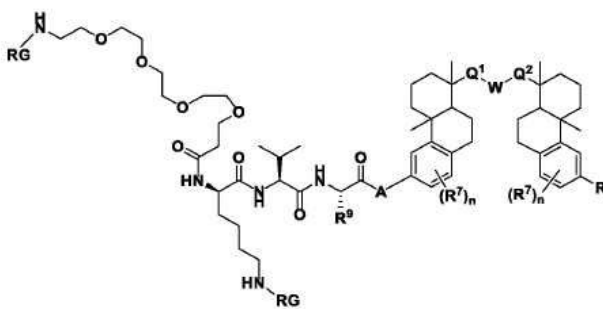
약제학적으로 허용되는 염, 용매화물.

상기 구현예에서, k 는 1 내지 30의 정수이다. 특정의 구현예에서, k 는 1 내지 8의 정수이다. 특정의 구현예에서, k 는 1 내지 4의 정수이다. 특정의 구현예에서, k 는 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1이다. 특정의 구현예에서, k 는 4이다. 특정의 구현예에서, k 는 3이다. 특정의 구현예에서, k 는 2이다. 특정의 구현예에서, k 는 1이다.

반응성 링커-페이로드

본원에 제공된 접합체는 위에 기술된 바와 같은 반응성 그룹 **RG**와의 반응성 링커-페이로드로부터 제조될 수 있다. 반응성 링커 페이로드는 하기 기술된 방법에 따라 향상 그룹 및/또는 결합체에 연결될 수 있다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또

는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

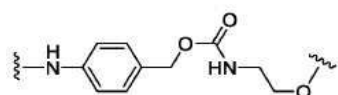
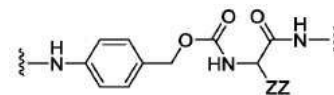
각각의 **RG**는 본원에 기술된 바와 같은, 반응성 그룹이고;

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이며;

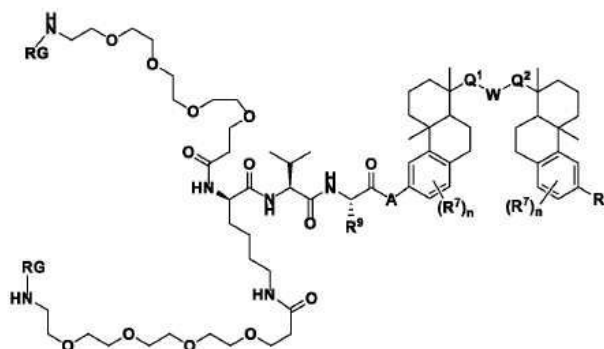
Q^1 , Q^2 , **W**, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , **X**, **Y**, **Z**, 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 R^9 은 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이며;



각각의 **A**는 -O-, -N(H)-, , 또는  이고, 여기서 **ZZ**는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, **R**은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:



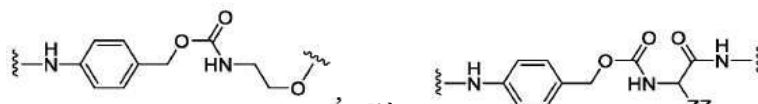
또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

각각의 RG은 본원에 기술된 바와 같은 반응성 그룹이고;

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이며;

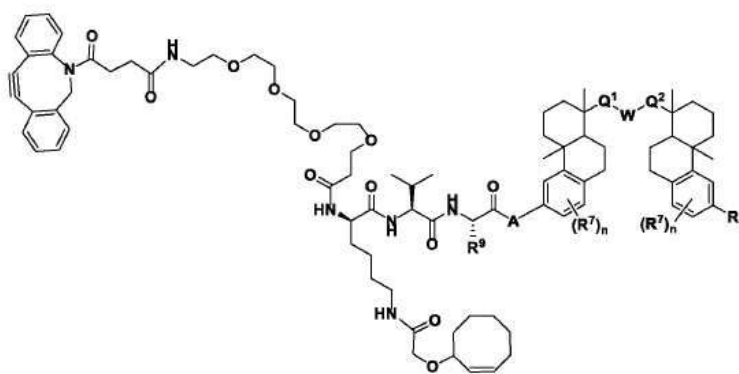
Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;



각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이고; 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:

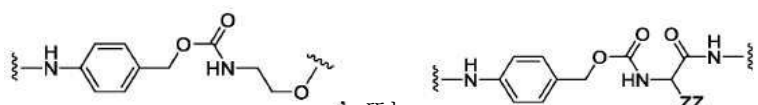


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

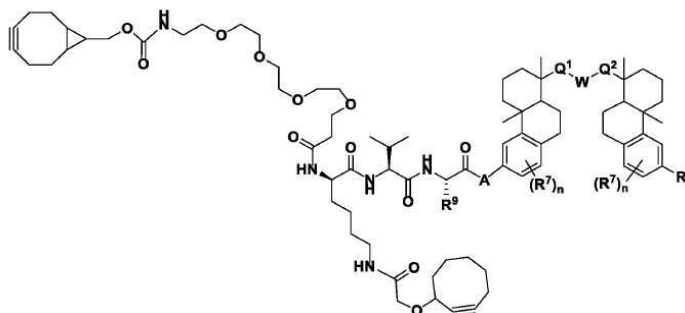
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;



각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이며, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6}

알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, **R**은 **R**¹이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드:

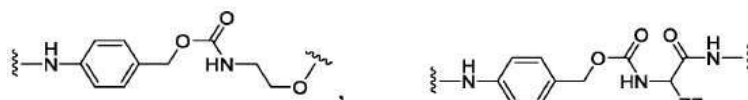


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R은 -H, **R**¹, 또는 **R**²이고;

Q¹, **Q**², **W**, **R**¹, **R**², **R**³, **R**⁴, **R**⁵, **R**⁶, **R**⁷, **X**, **Y**, **Z**, 및 **n**은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

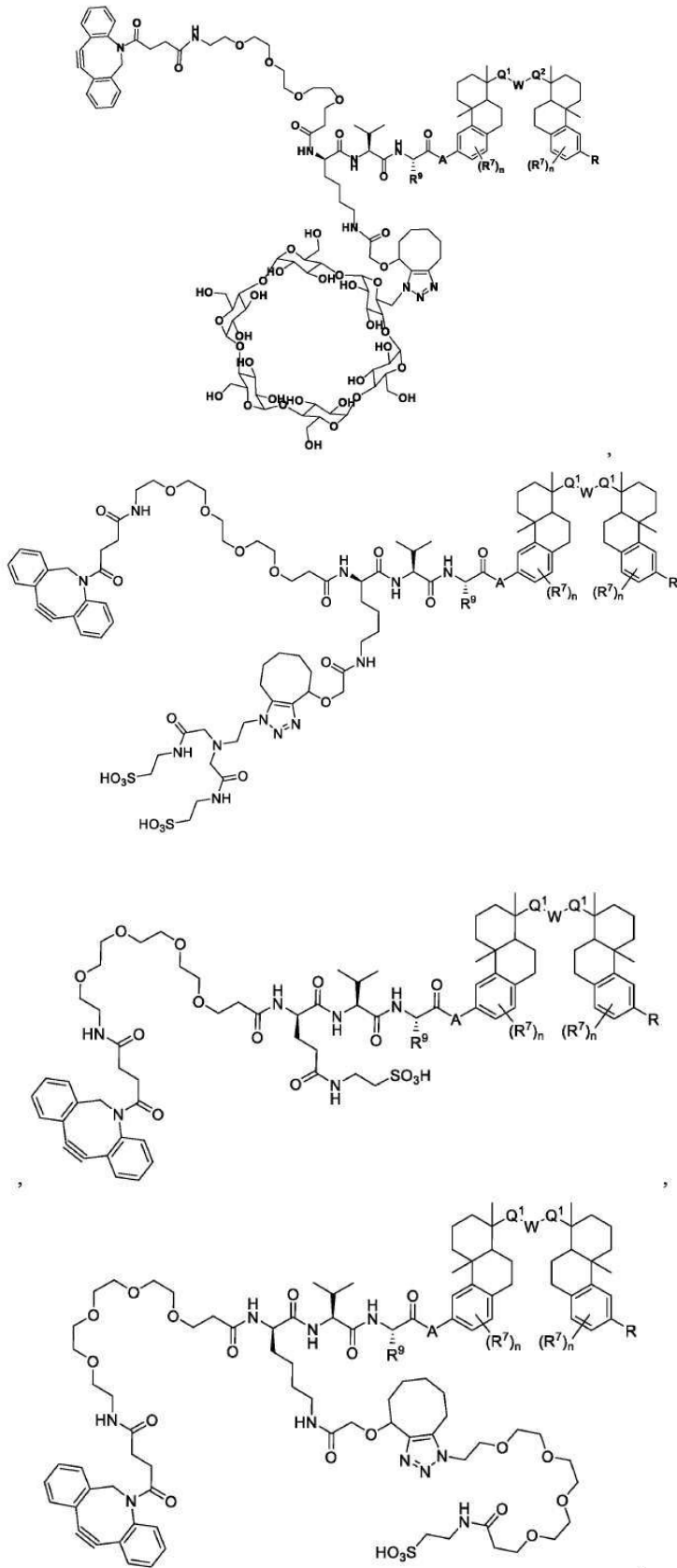
각각의 **R**⁹는 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이며;



각각의 **A**는 -O-, -N(H)-, 또는 이고, 여기서 **ZZ**는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆

알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, **R**은 **R**¹이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:

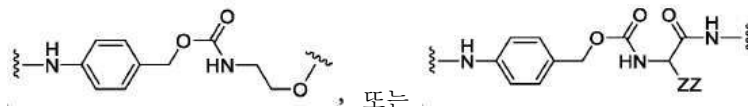


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R은 -H, R¹, 또는 R²이며;

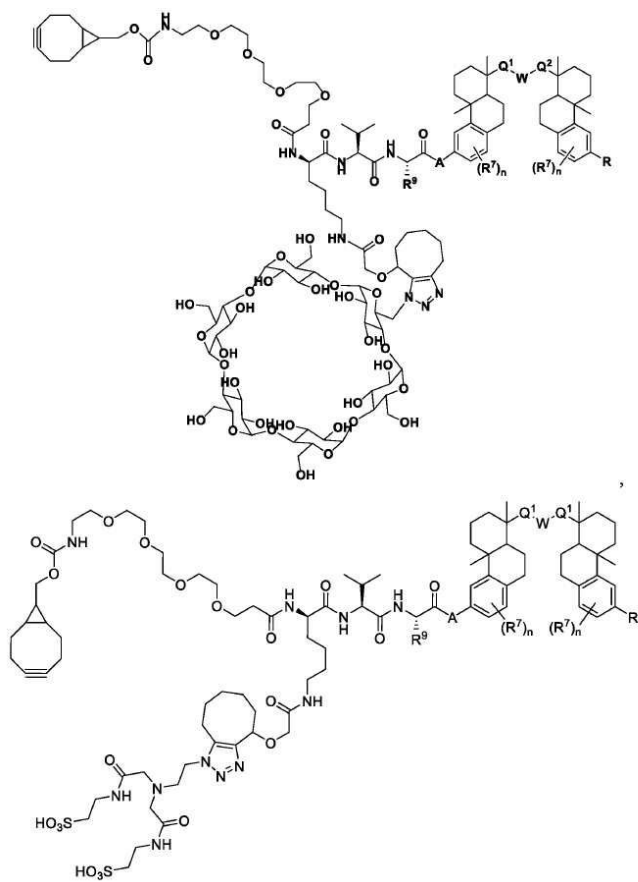
$Q^1, Q^2, W, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, X, Y, Z$, 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

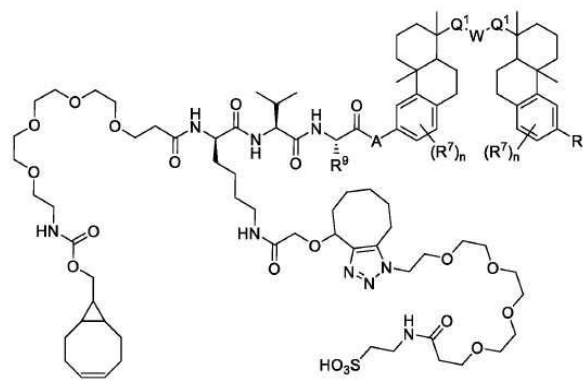
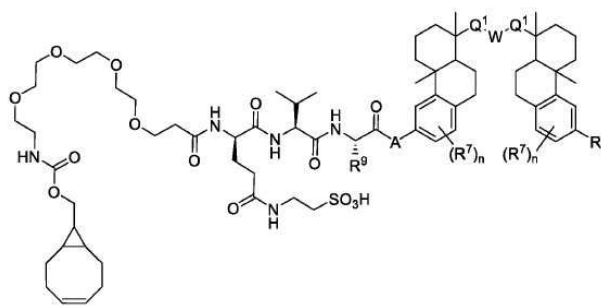
각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이며;



각각의 **A**는 -O-, -N(H)-, , , 또는 이며, 여기서 **ZZ**는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, **ZZ**는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, **R**은 **R**¹이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:



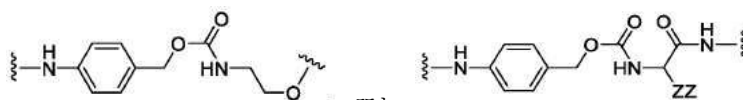


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

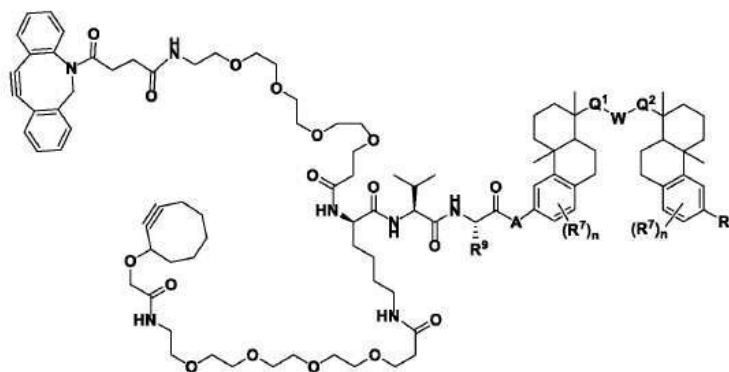
Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

각각의 R^9 은 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



각각의 A는 -O-, -N(H)-, 또는 이고, 여기서 ZZ는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드:

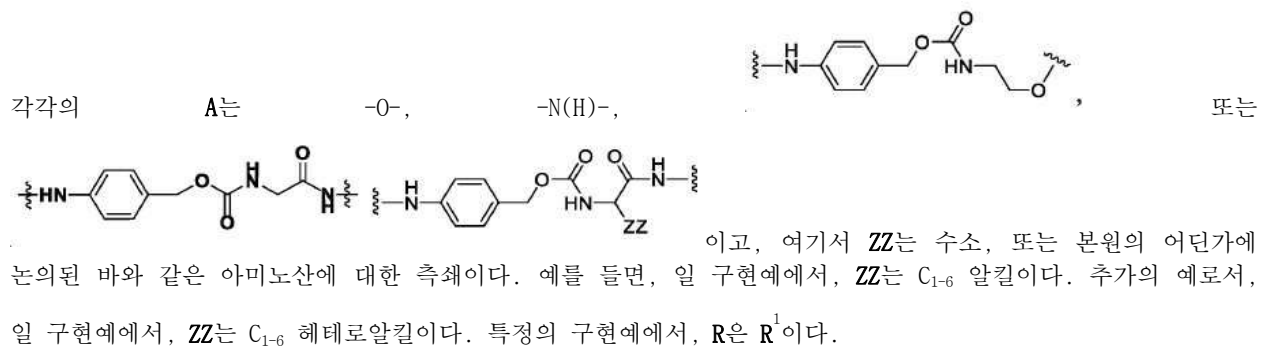


또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

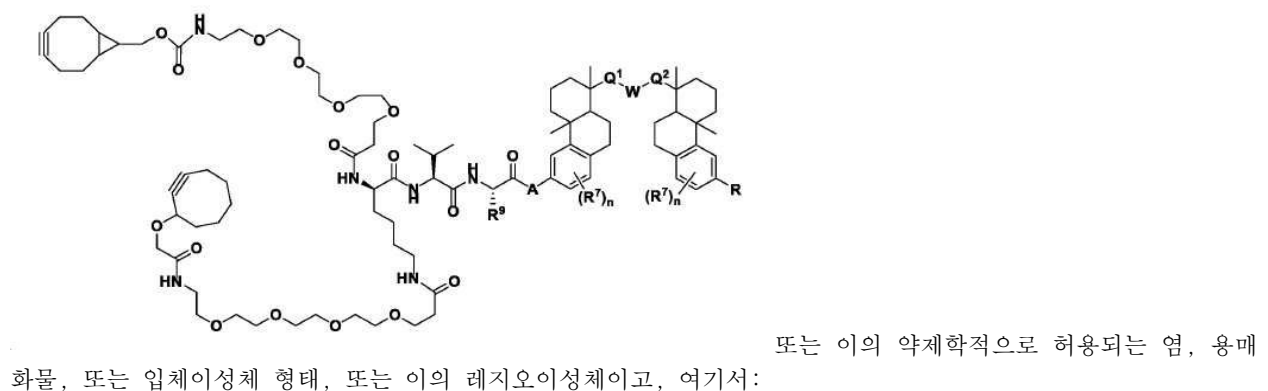
R은 -H, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



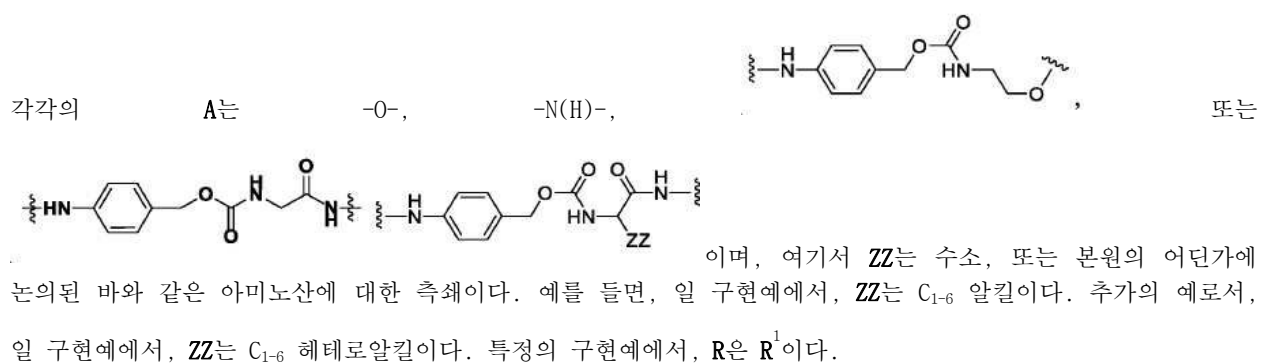
일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:



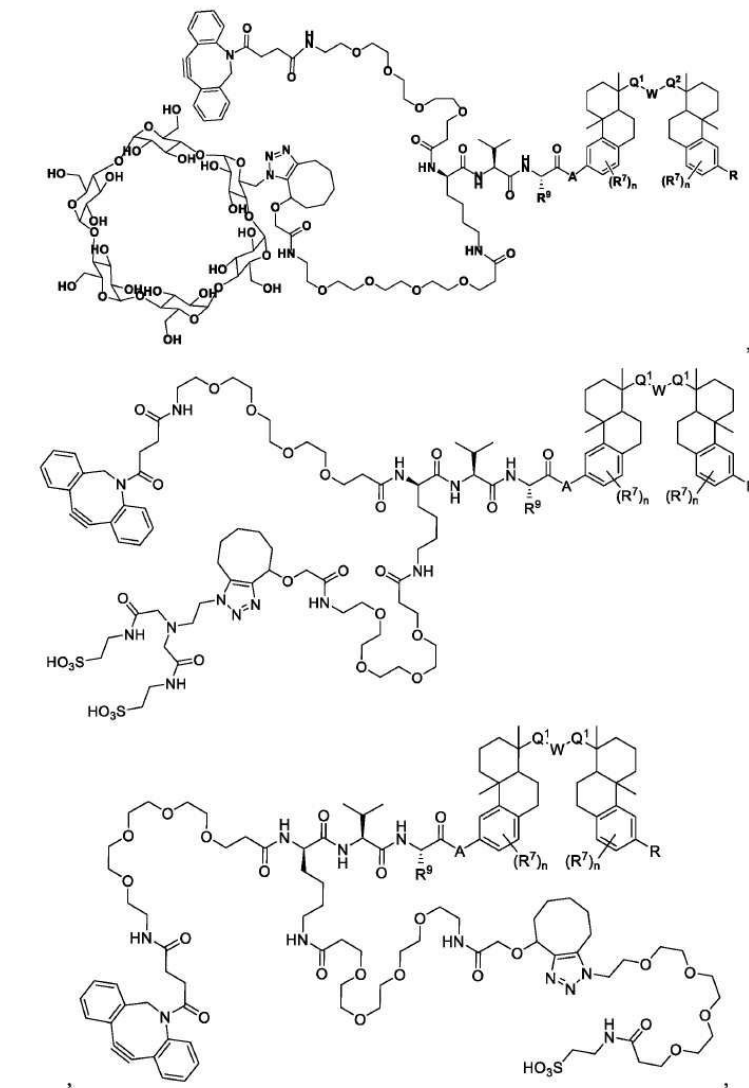
R은 $-H$, R^1 , 또는 R^2 이고;

Q^1 , Q^2 , W, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같으며;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R 은 $-H$, R^1 , 또는 R^2 이며;

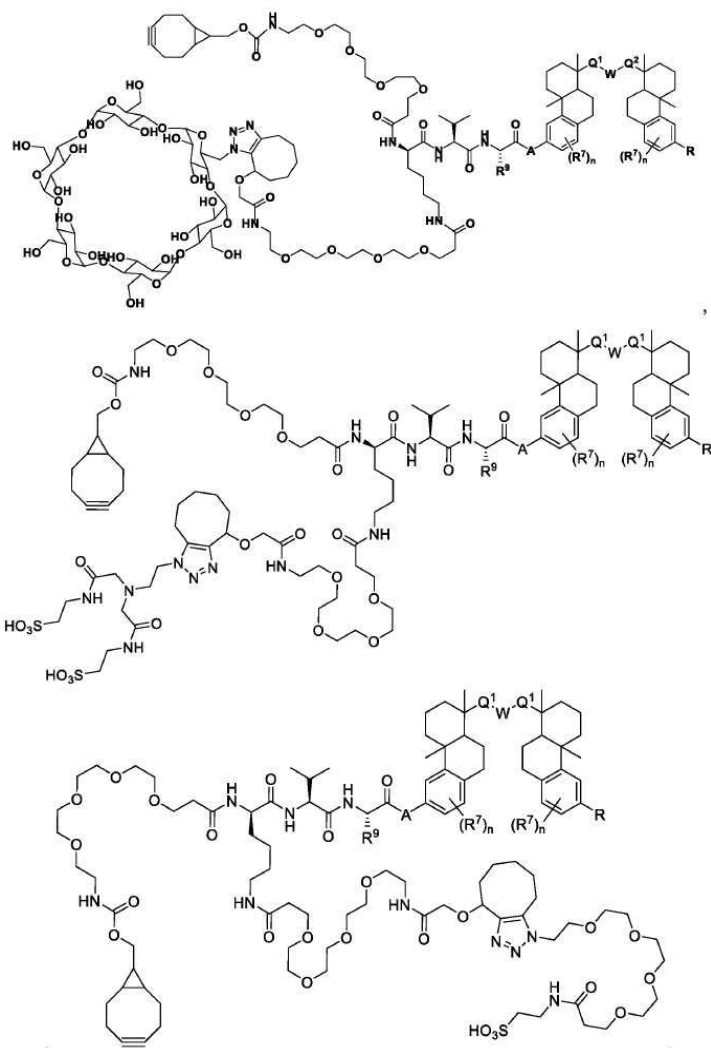
Q^1 , Q^2 , W , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , X , Y , Z , 및 n 은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

각각의 R^9 는 $-CH_3$ 또는 $-(CH_2)_3N(H)C(O)NH_2$ 이고;



각각의 A 는 $-O-$, $-N(H)-$, 또는 이고, 여기서 ZZ 는 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, ZZ 는 C_{1-6} 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R 은 R^1 이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드:



또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 입체이성체 형태, 또는 이의 레지오이성체이고, 여기서:

R은 -H, R¹, 또는 R²이며;

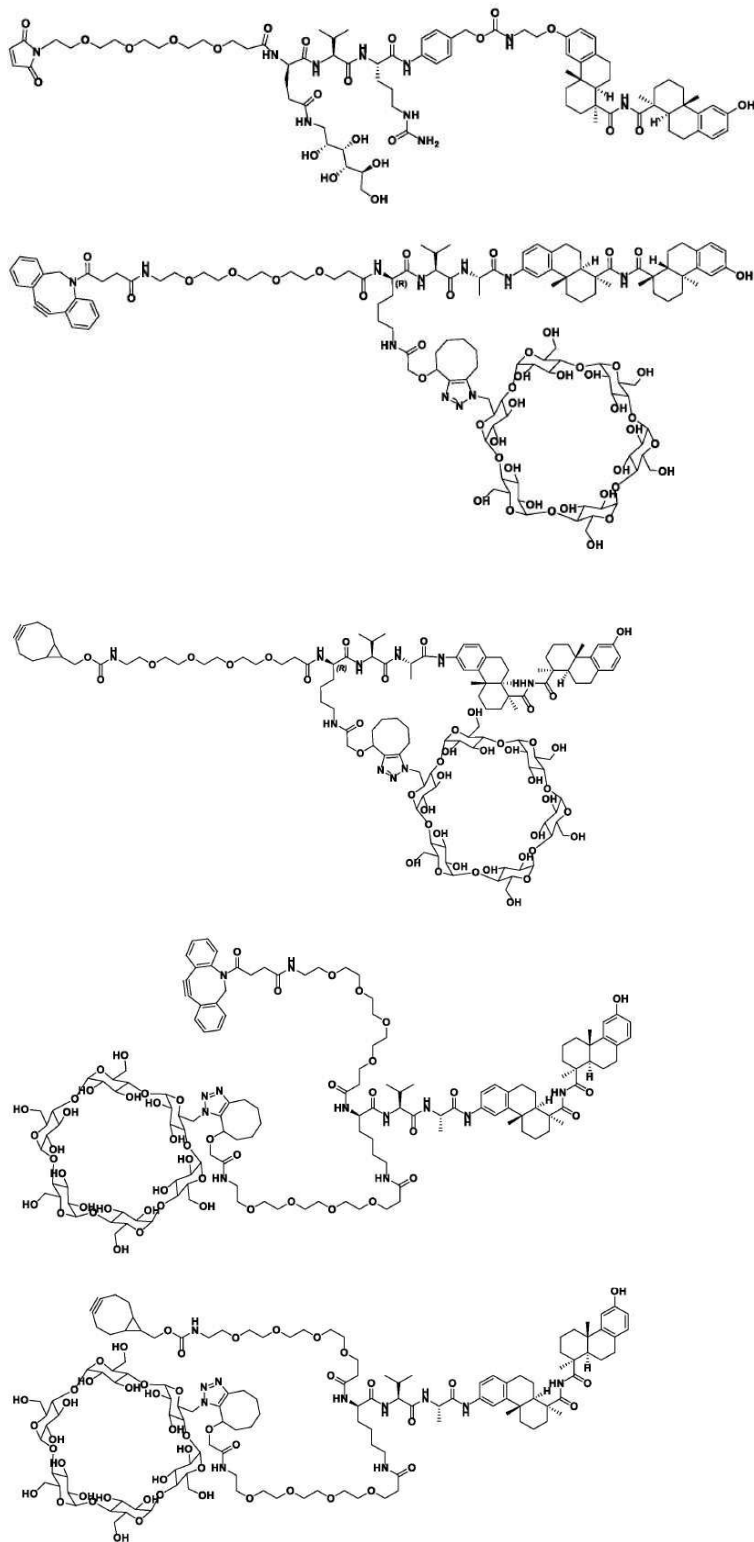
Q¹, Q², W, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, X, Y, Z, 및 n은 화학식 I의 맥락에서 기술된 바와 같고;

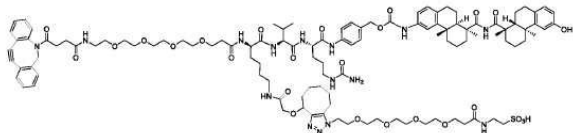
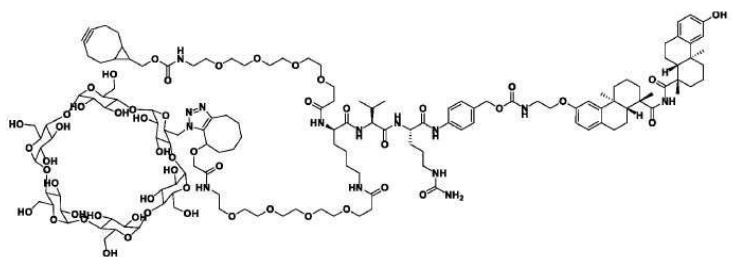
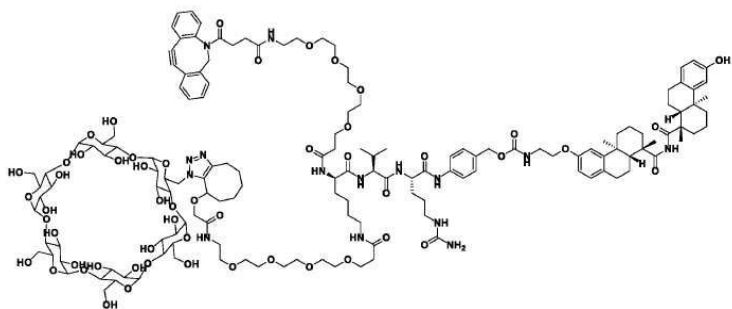
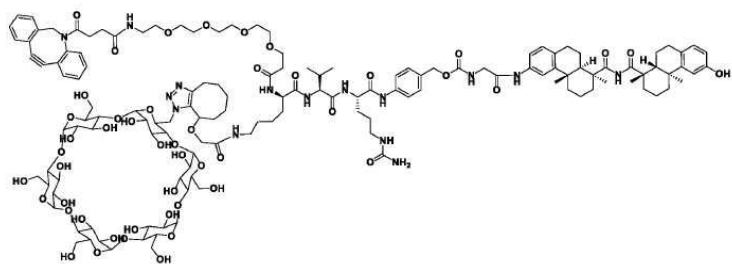
각각의 R⁹는 -CH₃ 또는 -(CH₂)₃N(H)C(O)NH₂이며;

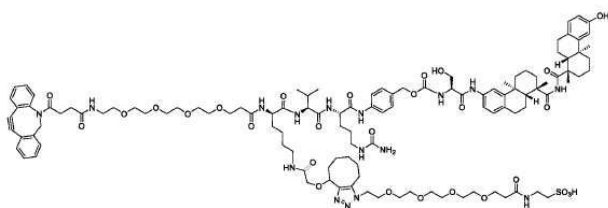
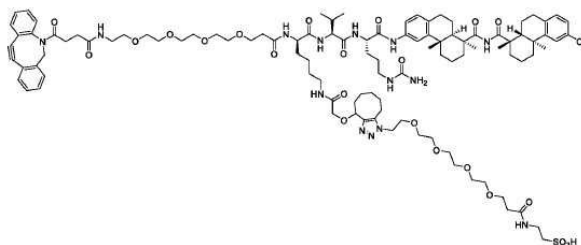
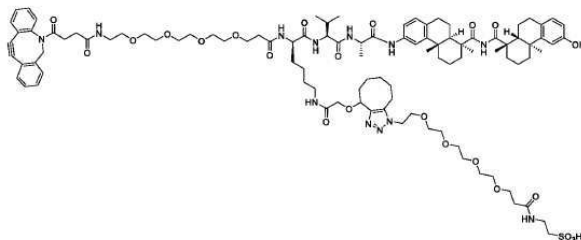
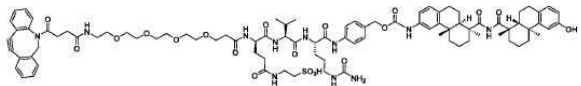
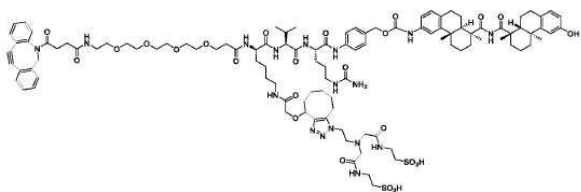


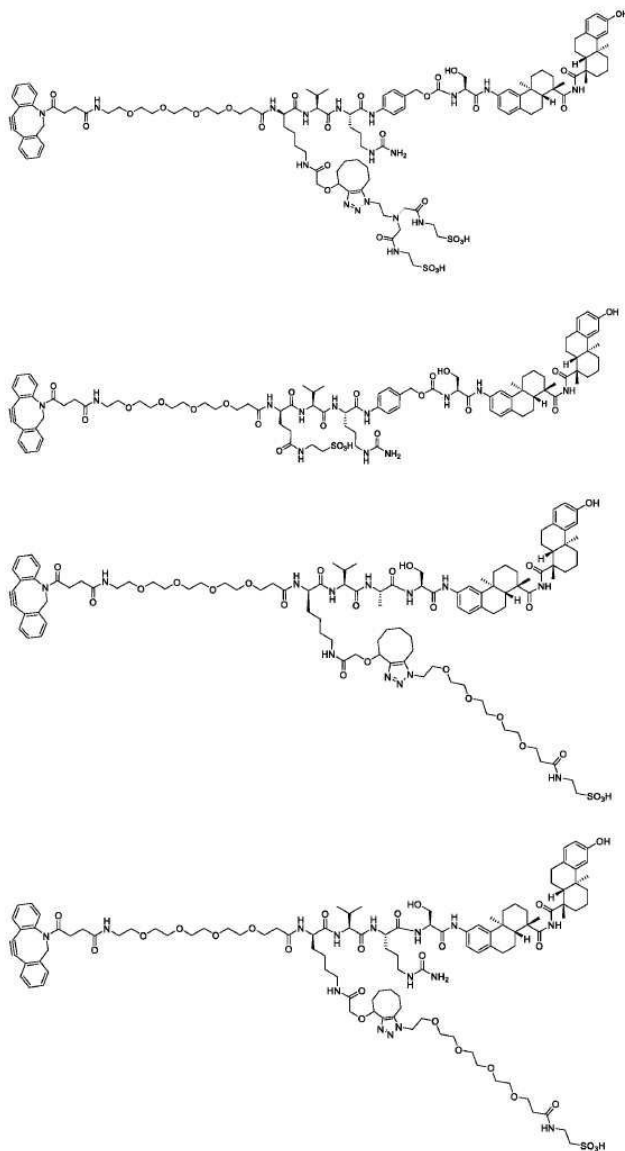
각각의 A는 -O-, -N(H)-, 수소, 또는 본원의 어딘가에 논의된 바와 같은 아미노산에 대한 측쇄이다. 예를 들면, 일 구현예에서, Z는 C₁₋₆ 알킬이다. 추가의 예로서, 일 구현예에서, Z는 C₁₋₆ 헤테로알킬이다. 특정의 구현예에서, R은 R¹이다.

일부 구현예에서, 반응성 링커-페이로드는:







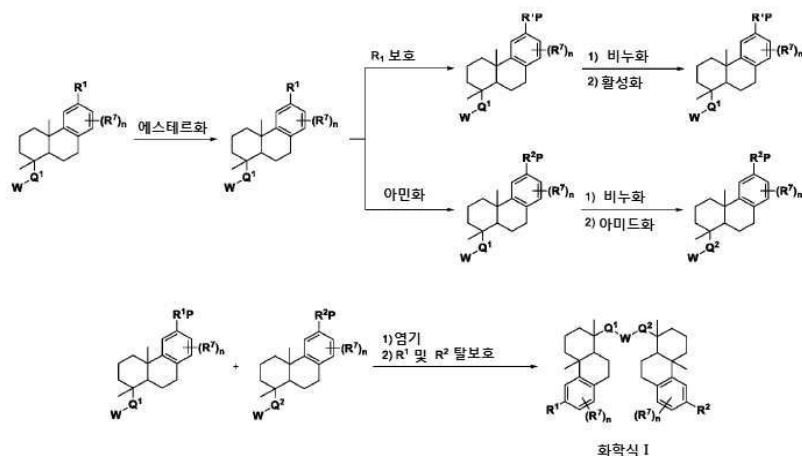


또는 이의 레지오이성체, 또는 입체이성체 형태, 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물로부터 선택된다.

화합물의 제조 방법

본원에 제공된 화합물은 당해 분야의 기술자에게 명백한 임의의 방법에 의해 제조되거나, 단리되거나, 수득될 수 있다. 예시적인 제조 방법은 하기 실시예에 상세히 기술되어 있다. 특정의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 반응식 A에 따라 제조될 수 있다.

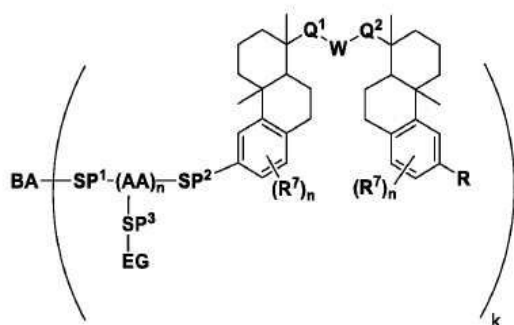
반응식 A. 예시적인 제조 반응식



예시적인 제조 반응식에서, Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , R^7 , W , 및 n 는 화학식 (I)의 맥락에서 기술된 바와 같이 정의된다. 초기 에스테르화는 R^1 의 보호 및/또는 R^1 의 아민화로 R^2P 를 야기한다. R^1 의 보호 이후에, 예를 들면, 카복실산 모이어티의 비누화 및 활성화는 Q^1 을 갖는 제1의 커플링 파트너를 제공한다. 예를 들면, 카복실산 모이어티의 아민화, 비누화, 및 아마이드화 이후, Q^2 를 갖는 제2의 커플링 파트너가 제공된다. Q^1 및 Q^2 를 각각 갖는 커플링 파트너의 통합에 이은, R^1 및 R^2 각각의 탈보호는 화학식 I의 화합물을 제공한다. 예시적인 제조 방법은 하기 실시예에 상세히 기술되어 있다.

특정의 구현예에서, 하나 이상의 보호 또는 탈보호 단계는 상기 반응식 A에 기술된 제조 방법에 포함될 수 있다.

본원에 기술된 링커-페이로드는 일련의 커플링 단계에 의해 합성될 수 있다.



예를 들면, 우측에서 페이로드는 하나 이상의 표준 커플링 반응을 통해 SP^2 에 연결될 수 있다. 유리한 구현예에서, 본원에 기술된 페이로드 화합물은 본원에 기술된, 아마이드 합성 조건에 의해 커플링에 유용한 유리 아미노 그룹을 포함한다. $(AA)_n$ 의 아미노산은 아마이드 합성 조건, 예를 들면, 펩타이드 합성 조건에 의해 첨가될 수 있다. 스페이서 SP^2 는 하나 이상의 표준 커플링 반응을 통해 $(AA)_n$ 에 연결될 수 있다. 유리한 구현예에서, 본원에 기술된 SP^2 및 $(AA)_n$ 그룹은 본원에 기술된 아마이드 합성 조건에 의한 커플링에 이용가능한 유리 아미노 또는 카복실 그룹을 포함한다. 존재하는 경우, 스페이서 SP^3 는 하나 이상의 표준 커플링 반응을 통해 $(AA)_n$ 에 연결될 수 있다. 유리한 구현예에서, 본원에 기술된 SP^3 및 $(AA)_n$ 그룹은 본원에 기술된 아마이드 합성 조건에 의한 커플링에 이용가능한 유리 아미노 또는 카복실 그룹을 포함한다.

스페이서 SP^3 는 존재하는 경우, 반응성 그룹 RG로 종결한다. 이러한 반응성 그룹은 당해 분야의 기술자에게 적합

한 것으로 고려된 커플링 조건을 통해 향상제 EG에 연결될 수 있다. 특징의 구현예에서, 스페이서 SP³는 아미드 합성 조건을 통해 향상제 EG에 연결된다. 특징의 구현예에서, 스페이서 SP³는 클릭 화학을 통해 향상제 EG에 연결된다. 이러한 구현예에서, 스페이서 SP³는 클릭 반응에 적합한 반응성 그룹, 예를 들면, 아지드 또는 알킨으로 종결하며, 향상제 EG는 클릭 반응에 적합한 상보성 반응성 그룹, 예를 들면, 알킨 또는 아지드를 포함한다. 바람직한 구현예에서, SP³는 변형된 알킨으로 종결하며 EG는 아지드를 포함하거나; SP³는 카복실산으로 종결되며 EG는 아민을 포함한다. EG가 사이클로텍스트린 모이어티인 경우, 사이클로텍스트린은 아지드를 포함할 수 있다. 아지도 사이클로텍스트린은 합성적으로 제조될 수 있거나 상업적인 공급원으로부터 입수될 수 있다. EG가 설폰산 모이어티인 경우, EG의 하나의 말단(들)은 설폰산 그룹(들)로 종결되며, 다른 말단은 1차 또는 2차 아민으로 종결된다.

본원에 기술된 접합체는 본원에 기술된 링커-페이로드를 결합체, 예를 들면 항체와 표준 접합 조건하에서 커플링시킴으로써 합성할 수 있다(참고: 예컨대, Doronina *et al.* *Nature Biotechnology* 2003, 21, 7, 778, 이는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다). 결합체가 항체인 경우, 항체는 항체의 하나 이상의 시스템인 또는 라이신 잔기를 통해 링커-페이로드에 커플링될 수 있다. 링커-페이로드는 예를 들면, 항체를 환원제, 예를 들면, 디티오프레이톨에 적용시켜, 항체의 이황화물 결합을 제거하고, 환원된 항체를 예를 들면, 겔 여과에 의해 정제하며, 후속적으로 항체를 적합한 반응성 모이어티, 예를 들면, 말레이미도 그룹을 함유하는 링커-페이로드로 처리함으로써 시스템 잔기에 커플링시킬 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 반응성 그룹, 예를 들면, 활성화된 에스테르 또는 산 할라이드 그룹을 함유하는 링커-페이로드는 항체의 라이신 잔기에 커플링시킬 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 접합체는 공지된 단백질 기술, 예를 들면, 크기 배제 크로마토그래피, 투석, 및 초미세여과(ultrafiltration)/한외여과(diafiltration)를 사용하여 정제할 수 있다.

결합체, 예를 들면 항체는, 또한 클릭 화학 반응을 통해 접합될 수 있다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 링커-페이로드는 반응성 그룹, 예를 들면, 알킨을 포함하며, 이는 아지드와 함께 1,3-사이클로부가 반응을 겪을 수 있다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 상기 기술되어 있다. 항체는 하나 이상의 아지드 그룹을 포함한다. 이러한 항체는 예를 들면, 아지도-폴리에틸렌 글리콜 그룹으로 작용화된 항체를 포함한다. 특징의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기, 예를 들면, 중쇄 Gln295 및/또는 Gln55를 가진 항체를 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 1차 아민 화합물로 처리함으로써 유래된다. 특징의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기, 예를 들면, 중쇄 Gln297을 가진 항체를 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 1차 아민 화합물로 처리함으로써 유래된다. 이러한 항체는 또한 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이체를 포함한다. 특징의 구현예에서, 이러한 작용화된 항체는 적어도 2개의 글루타민 잔기, 예를 들면, 중쇄 Gln295 및 중쇄 Gln297을 가진 항체를 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 1차 아민 화합물로 처리함으로써 유래된다. 이러한 항체는 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이체를 포함한다. 특징의 구현예에서, 항체는 총 2개 또는 총 4개의 글루타민 잔기에 대해 이러한 단락에 기술된 바와 같은 2개의 중쇄를 갖는다.

특정의 예에서, 항체는 EU 번호매김 시스템에서 295번의 하나 이상의 중쇄 위치에서 글루타민 잔기를 포함한다. 본 개시내용에서, 이러한 위치는 글루타민 295로서, 또는 Gln295로서, 또는 Q295로서 지칭된다. 기술자는 이것이 많은 항체의 야생형 서열내에 보존된 글루타민 잔기임을 인식할 것이다. 다른 유용한 구현예에서, 항체는 글루타민 잔기를 포함하도록 가공될 수 있다. 글루타민 잔기를 포함하도록 항체 서열을 변형시키기 위한 기술은 당해 분야의 기술내에 있다(참고: 예컨대, Ausubel *et al.* *Current Protoc. Mol. Biol.*).

특정의 구현예에서, 항체는 각각의 중쇄내 하나에, 2개의 글루타민 잔기를 포함한다. 특수한 구현예에서, 항체는 각각의 중쇄내 Q295 잔기를 포함한다. 추가의 구현예에서, 항체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 글루타민 잔기를 포함한다. 이러한 글루타민 잔기는 중쇄내, 경쇄내, 또는 중쇄내 및 경쇄내 둘 다에 존재할 수 있다. 예시적인 글루타민 잔기는 Q55를 포함한다. 이러한 글루타민 잔기는 야생형 잔기, 또는 가공된 잔기일 수 있다. 항체는 표준 기술에 따라 제조할 수 있다.

당해 분야의 숙련가는 항체가 중쇄 서열내 잔기 Q295 근처의 잔기 N297에서 흔히 글리코실화됨을 인식할 것이다. 잔기 N297에서의 글리코실화는 잔기 Q295에서 트랜스글루타미나제로 방해될 수 있다(Dennler *et al.*, 상기 참조). 따라서, 유리한 구현예에서, 항체는 글리코실화되지 않는다. 특징의 구현예에서, 항체는 탈글리코실화되거나 아글리코실화된다. 특수한 구현예에서, 항체 중쇄는 N297 돌연변이를 갖는다. 대안적으로 기술된, 항체는 297번 위치에서 아스파라긴 잔기를 더 이상 가지지 않도록 돌연변이된다. 특수한 구현예에서, 항체 중쇄

는 N297Q 돌연변이를 갖는다. 이러한 항체는 부위-지시된 돌연변이유발에 의해 글리코실화 서열을 제거하거나 불능시킴으로써 또는 부위-지시된 돌연변이 유발에 의해 불능화된 항체 기능 또는 결합을 생성하지 않으면서 부위에서 글루타민 잔기를 삽입시킴으로써 제조할 수 있다. 일부 구현예에서, Q295 잔기 및/또는 N297Q 돌연변이를 갖는 항체는 이들의 가변 영역내에서 하나 이상의 추가의 천연적으로 존재하는 글루타민 잔기를 함유하며, 이는 트랜스글루타미나제에 접근가능하므로 링커 또는 링커-페이로드에 접합할 수 있다. 예시적인 천연적으로 존재하는 글루타민 잔기는 예컨대, 경쇄의 Q55에서 찾을 수 있다. 이러한 예에서, 트랜스글루타미나제를 통해 접합된 항체는 예측된 DAR 값(예컨대, 4보다 높은 DAR)보다 더 높을 수 있다. 임의의 이러한 항체는 또한 천연 또는 인공 공급원으로부터 분리할 수 있다.

글리코실화를 방해하지 않는 항체는 이후에 1차 아민 화합물과 반응된다. 특정의 구현예에서, 아글리코실화된 항체는 1차 아민 화합물과 반응함으로써 글루타미닐-변형된 항체를 생산한다. 특정의 구현예에서, 데글리코실화된 항체는 1차 아민 화합물과 반응시켜 글루타미닐-변형된 항체를 생산한다.

1차 아민은 트랜스글루타미나제의 존재하에서 글루타민 잔기와 공유 결합을 형성할 수 있는 임의의 1차 아민일 수 있다. 유용한 1차 아민은 하기에 기술되어 있다. 트랜스글루타미나제는 당해 분야의 기술자에게 적합한 것으로 고려된 임의의 트랜스글루타미나제일 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 1차 아민 화합물 상의 유리 아민 그룹과 글루타민 잔기의 측쇄 상의 아실 그룹 사이의 이소펩타이드 결합의 형성을 촉매하는 효소이다. 트랜스글루타미나제는 또한 단백질-글루타민- γ -글루타미닐트랜스퍼라제로 공지되어 있다. 특수한 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 EC 2.3.2.13으로 분류된다. 트랜스글루타미나제는 적합한 것으로 고려된 임의의 공급원으로부터 유래될 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 미생물성이다. 유용한 트랜스글루타미나제는 스트렙토마이세스 모바라엔세(*Streptomyces mobaraense*), 스트렙토마이세스 신나모네움(*Streptomyces cinnamomeum*), 스트렙토마이세스 그리세오-카르네움(*Streptomyces griseo-carneum*), 스트렙토마이세스 라벤둘라에(*Streptomyces lavendulae*), 및 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)로부터 분리된다. 비-미생물 트랜스글루타미나제, 예를 들면, 포유동물 트랜스글루타미나제를 또한 사용할 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 기술의 숙련자에게 적합한 것으로 고려된 임의의 기술에 의해 생산될 수 있거나 임의의 공급원으로부터 취득될 수 있다. 특수한 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 상업적 공급원으로부터 취득된다.

특수한 구현예에서, 1차 아민 화합물은 트랜스글루타민화 후 추가로 반응할 수 있는 반응성 그룹을 포함한다. 이러한 구현예에서, 글루타미닐-변형된 항체는 반응성 페이로드 화합물 또는 반응성 링커-페이로드 화합물과 반응시키거나 이로 처리함으로써 항체-페이로드 접합체를 형성할 수 있다. 특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 아지드를 포함한다.

특정의 구현예에서, 글루타미닐-변형된 항체는 반응성 링커-페이로드와 반응시키거나 이로 처리함으로써 항체-페이로드 접합체를 형성한다. 반응은 당해 분야의 기술자에게 적합한 것으로 고려된 조건 하에서 진행시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 글루타미닐-변형된 항체는 반응성 링커-페이로드 화합물과 글루타미닐-변형된 항체와 링커-페이로드 화합물 사이에 결합을 형성하기에 적합한 조건 하에서 접촉시킨다. 적합한 반응 조건은 당해 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있다.

예시적인 반응은 하기 실시예에 제공된다.

약제학적 조성물 및 치료 방법

치료학적 또는 예방학적 유효량의 본원에 개시된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 하나 이상의 본원에 제공된 화학식들의 화합물들을 투여함을 포함하여, 질환, 상태, 또는 장애를 치료하고 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 질환, 장애, 및/또는 상태는 본원에 나열된 항원과 관련된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

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 이의 투여 직후에 투여될 수 있다. 본 개시내용은 또한 본원에 기술된 임의의 화합물을 하나 이상의 추가의 치료제와 함께 포함하는 약제학적 조성물, 및 이를 필요로 하는 대상체에게 이러한 조합물을 투여함을 포함하는 치료 방법을 포함한다.

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

본원에 기술된 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물(또는 본원에 기술된 화합물 및 본원에 언급된 임의의 추가의 치료제를 포함하는 약제학적 조성물)의 다중 용량을 정의된 기간에 걸쳐 대상체에게 투여할 수 있

다. 본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 대상체에게 본원에 기술된 화합물의 다수 용량을 연속적으로 투여함을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "연속적으로 투여하는"은 화합물의 각각의 용량이 상이한 시점, 예컨대, 예정된 간격으로 분리된 상이한 날(예컨대, 시간, 일, 주 또는 달)에 대상체에게 투여됨을 의미한다. 본 개시내용은 환자에게 본원에 기술된 화합물의 단일 초기 용량에 이어, 화합물의 하나 이상의 제2 용량, 및 임의로 이후 화합물의 하나 이상의 제3 용량을 연속적으로 투여함을 포함하는 방법을 포함한다.

용어 "초기 용량", "제2 용량", 및 "제3 용량"은 본원에 기술된 화합물의 투여의 일시적인 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 개시 시에 투여된 용량이며(또한 "기본선 용량"으로 지칭됨); "제2 용량"은 초기 용량 후 투여된 용량이고; "제3 용량"은 제2 용량 후 투여된 용량이다. 초기, 제2, 및 제3 용량은 모두 본원에 기술된 화합물의 동일한 양을 함유할 수 있으나, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다. 특정의 구현예에서, 초기, 제2 및/또는 제3 용량에 함유된 화합물의 양은 치료 과정 동안 서로 변환한다(예컨대, 적절하게 상향 또는 하향 조절된다). 특정의 구현예에서, 2개 이상(예컨대, 2, 3, 4, 또는 5)의 용량은 "로딩 용량(loading dose)"에 이어서 흔하지 않은 기준으로 투여된 후속적인 용량(예컨대, "유지 용량(maintenance dose)")으로서 치료요법의 개시 시에 투여된다.

본 개시내용의 특정의 예시적인 구현예에서, 각각의 제2 및/또는 제3 용량은 선행 용량 직후 1 내지 26주(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 주 이상) 투여된다. 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "선행 용량 직후"는 다수의 투여의 순서에서 개입되는 용량없이 순서에서 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여된 화합물의 용량을 의미한다.

본 개시내용의 이러한 양태에 따른 방법은 환자에게 임의의 수의 제2 및/또는 제3 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 제3 용량만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다. 투여 요법은 특정 대상체의 생애에 걸쳐, 또는 이러한 치료가 더 이상 치료학적으로 요구되지 않거나 유리하지 않을 때까지 무한으로 수행될 수 있다.

다수의 제2 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제2 용량은 다른 제2 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 제2 용량은 환자에게 선행 투여 직후 1 내지 2주 또는 1 내지 2개월 후 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 제3 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 제3 용량은 환자에게 선행의 투여 직후 2 내지 12주에 투여될 수 있다. 본 개시내용의 특정의 구현예에서, 제2 및/또는 제3 용량이 환자에게 투여된 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 변할 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 실험 후 개개 환자의 필요성에 따라 주치의에 의한 치료 과정 동안 조절될 수 있다.

본 개시내용은 2 내지 6회의 로딩 용량이 환자에게 제1 빈도(예컨대, 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 1개월당 1회, 2개월당 1회 등)에서 환자에게 투여하는 투여 섭생(regimen) 후, 2회 이상의 유지 용량을 환자에게 빈번하지 않은 기준으로 투여하는 투여를 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용의 이러한 양태에 따라서, 로딩 용량이 1개월당 1회의 빈도로 투여되는 경우, 유지 용량은 환자에게 6주당 1회, 2개월당 1회, 3개월당 1회 등으로 투여될 수 있다.

본 개시내용은 본원에 기술된 화합물 및/또는 접합체, 예컨대, 화학식 I, Ia, Ib, A, Aa, 또는 Ab의 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 적절한 조성물 pH를 유지하기 위한 완충제(예컨대, 시트레이트 완충제, 석시네이트 완충제, 아세테이트 완충제, 포스페이트 완충제, 락테이트 완충제, 옥살레이트 완충제 등), 담체 단백질(예컨대, 사람 혈청 알부민, 염수, 폴리올(예컨대, 트레할로즈, 슈크로즈, 크실리톨, 소르비톨 등), 계면활성제(예컨대, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리옥살레이트 등), 향미생물제, 및 향산화제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

일부 예에서, 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 (I), (Ia), (Ib), (A), (Aa), 또는 (Ab)의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법이 본원에 제시된다.

일부 예에서, 상기 장애를 가진 환자에게 치료학적 유효량의 화학식 (I), (Ia), (Ib), (A), (Aa), 또는 (Ab)의

화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 투여함을 포함하여, 질환, 장애 또는 상태를 예방하는 방법이 본원에 제시되어 있다.

일부 예에서, LXR 신호전달(signaling)의 조절에 대해 반응성인 임의의 질환, 장애, 또는 상태를 치료하거나 예방하기 위한 방법이 본원에 제시된다. 일부 예에서, 질환 또는 장애는 LXR 기능, LXR 다형성, LXR 효능제 활성, 또는 LXR 길항제 활성과 관련되어 있다. 일부 예에서, 증식성 장애, 신경변성 장애, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 염증 장애, 피부 질환, 대사 질환, 심혈관 질환, 및 위장 질환으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 질환, 장애, 또는 상태를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제시되어 있다.

증식성 장애는 기술자에게 공지된 임의의 증식성 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 증식성 장애는 제한없이, 종양학 장애를 포함하며, 여기서 종양학 장애는 기술자에게 공지된 임의의 암 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 흑색종을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 전이성 흑색종을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 폐암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, EGFR-타이로신 키나제 억제제 내성 폐암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 구강 암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 구강 편평세포 암종을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 전립선 암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 유방암을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

신경변성 장애는 기술자에게 공지된 임의의 신경변성 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 알츠하이머 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 파킨슨 질환(Parkinson's disease)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 헌팅톤 질환(Huntington's disease)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 근위축성 측색 경화증의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 수초(myelin) 유전자 발현을 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 수초화 및 재수초화(remyelination) 상태, 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

면역학적 장애는 기술자에게 공지된 임의의 면역학적 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 염증성 창자병을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 췌양성 결장염을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 크론병(Crohn's disease)을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

염증성 장애는 기술자에게 공지된 임의의 염증성 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 관절염의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 류마티스 관절염을 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공된다.

대사 질환은 기술자에게 공지된 임의의 대사 장애일 수 있다. 특정의 구현예에서, 대사 장애는 이상지질혈증이다. 이상지질혈증은 기술자에게 공지된 임의의 이상지질혈증일 수 있다. 특정의 구현예에서, 이상지질혈증은 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세라이드혈증, 고지단백질혈증, HDL 결핍증, ApoA-I 결핍증, 및 심혈관 질환, 예를 들면, 관상 동맥 질환(예를 들면, 협심증, 심근 경색 및 급성 심장사를 포함함); 죽상경화증(예를 들면, 죽상경화증의 치료 및 예방); 및 재협착증(예를 들면, 기구 혈관 형성술(balloon angioplasty)과 같은 의학 적 수술의 결과로서 발달되는 죽상경화성 플라크의 예방 또는 치료를 포함함)으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 당뇨병의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다.

심혈관 질환은 기술자에게 공지된 임의의 심혈관 질환일 수 있다. 특정의 구현예에서, 죽상경화증의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 비정상적인 대식세포 프로세싱으로부터 유래된 죽상경화증의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 산화된 저-밀도 지단백질(oxLDL)의 형성으로부터 유래된 죽상경화증의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공되며, 여기서 대식세포는 oxLDL을 프로세싱하지 못한다. 특정의 구현예에서, 허혈성 심장 질환의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 뇌졸중의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 고혈압성 심장 질환의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 대동맥류의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 심장내막염의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 말초 동맥 질환의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 이러한 단락에 제공된 임의의 질환의 조합의 치료 또는 예방 방법이 본원에 제공된다.

일부 예에서, 핵 수용체의 기능을 조절하는 방법이 본원에 제시된다. 비-제한적 예로서, 기능은 염증성 조절인

자(예컨대, 사이토킨, 케모킨)의 발현/분비, 콜레스테롤 조절, 콜레스테롤 흡수, 콜레스테롤 유출, 콜레스테롤 산화, 이주, 화학주성, 세포자멸사 및 괴사, 염증 활성화, 지질 조절, 세포자멸사, 이주, 화학주성, 유전자 전사, 및 단백질 발현으로부터 선택될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

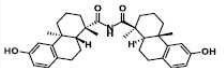
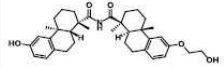
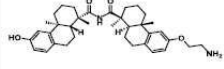
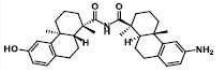
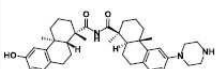
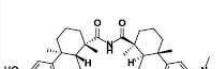
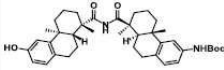
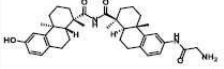
[0062] 실시예

[0063] 신규한 비스-옥타하이드로페난트렌 카복스아미드, 이의 단백질 접합체, 및 비스-옥타하이드로페난트렌 카복스아미드 및 접합체를 투여함을 포함하여, 질환, 장애, 및 상태를 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

[0064] 일부 예에서, 화학식 (I)의 화합물은 표 1에 확인된 화합물이다.

[0065] [표 1]

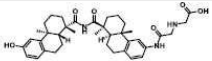
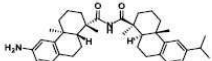
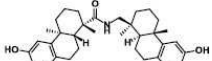
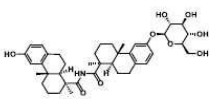
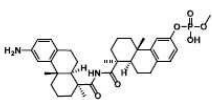
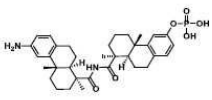
페이로드의 목록

화합물 번호	구조식	MF	MW
9a		C ₃₄ H ₄₃ NO ₄	529.71
9b		C ₃₆ H ₄₇ NO ₅	573.76
9c		C ₃₆ H ₄₈ N ₂ O ₄	695.85
9d		C ₃₄ H ₄₄ N ₂ O ₃	528.72
9e		C ₃₈ H ₅₁ N ₃ O ₃	694.85
9f		C ₃₆ H ₄₈ N ₂ O ₃	556.78
9g		C ₃₉ H ₅₂ N ₂ O ₅	628.85
9h		C ₃₆ H ₄₇ N ₃ O ₄	585.78

[0066]

화합물 번호	구조식	MF	MW
9i		C ₃₇ H ₄₉ N ₃ O ₄	599.80
9j		C ₃₇ H ₄₉ N ₃ O ₄	615.80
9k		C ₃₇ H ₄₉ N ₃ O ₄	599.37
9l		C ₄₀ H ₅₆ N ₄ O ₄	656.43
9m		C ₄₀ H ₅₁ N ₅ O ₄	665.39
9n		C ₃₈ H ₄₉ N ₃ O ₆	643.81
9o		C ₃₉ H ₅₁ N ₃ O ₆	657.38
9p		C ₃₅ H ₄₆ N ₂ O ₃	542.35
9q		C ₃₉ H ₅₀ N ₂ O ₆	642.82

[0067]

화합물 번호	구조식	MF	MW
9r		C ₃₈ H ₄₉ N ₃ O ₆	643.83
9t		C ₃₇ H ₅₀ N ₂ O ₂	554.81
9u		C ₃₄ H ₄₅ NO ₃	515.73
15b		C ₄₀ H ₅₃ NO ₉	691.85
17b		C ₃₄ H ₄₅ N ₂ O ₆ P	608.70
17c		C ₃₅ H ₄₇ N ₂ O ₆ P	622.73

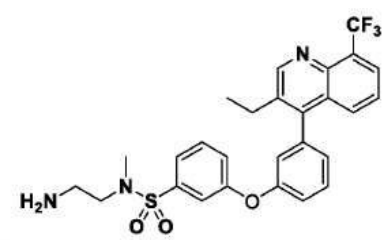
[0068]

[0069]

참고 :

[0070]

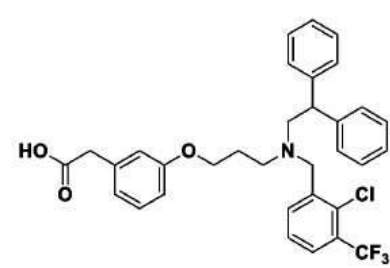
화합물 31의 구조식



[0071]

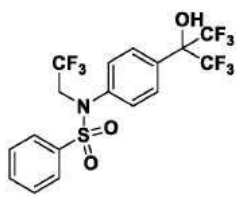
[0072]

GW3965의 구조식



[0073]

[0074] T0901317의 구조식



[0075]

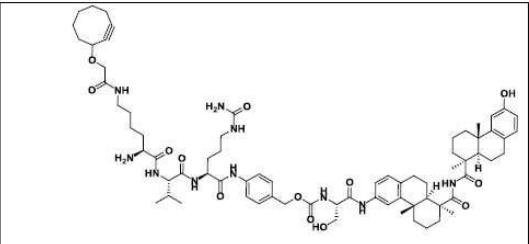
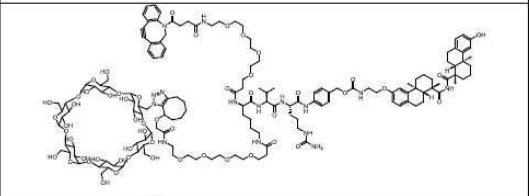
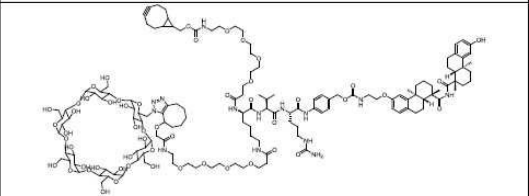
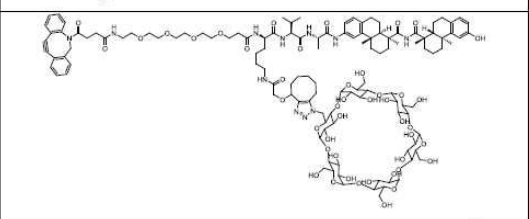
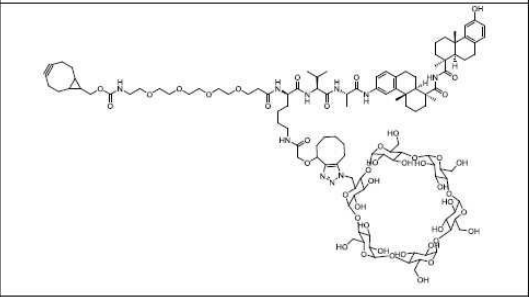
[0076] 본 개시내용의 링커-페이로드의 예는 하기 표 2에 기술된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0077] [표 2]

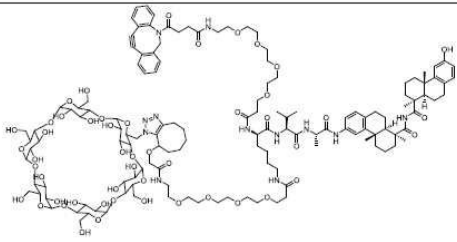
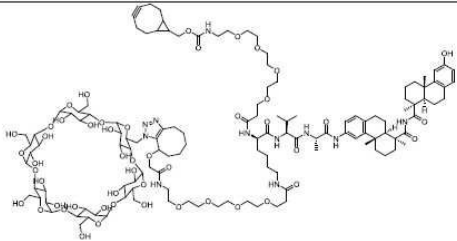
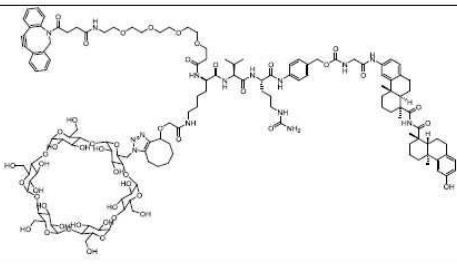
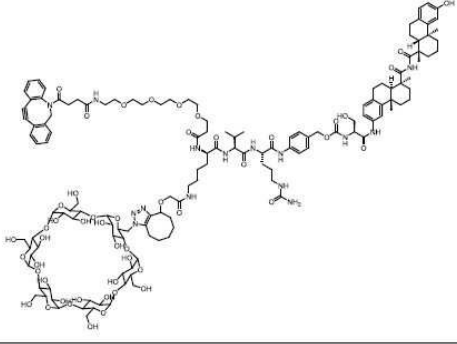
링커-페이로드의 목록

	화합물 번호	구조식
LP1	24c	
LP2	22d1	
LP3	22d2	
LP4	22j	
LP5	27d1	

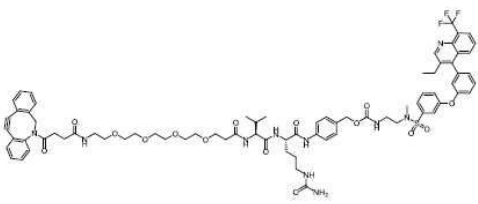
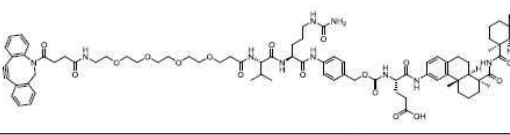
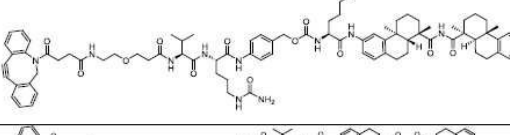
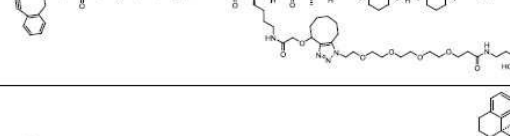
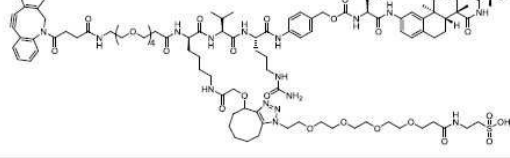
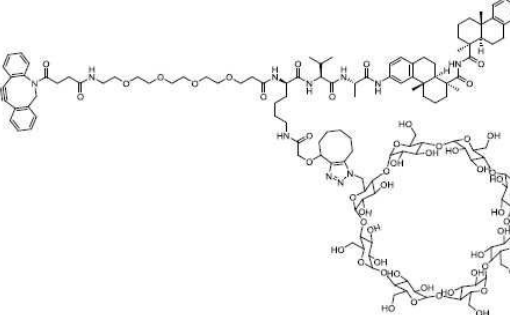
[0078]

LP15	27j	
LP6	29c1	
LP7	29c2	
LP8	29d1	
LP9	29d2	

[0079]

LP10	29d3	
LP11	29d4	
LP12	29h	
LP13	29j	

[0080]

LP14	33	
LP39	—	
LP311	—	
LP18	—	
LP36	—	
LP32	—	

[0081]

[0082] 본 발명의 특성의 구현에는 다음의 비-제한 실시예에 의해 나타낸다.

[0083] 시약 및 용매는 달리 표현하여 기술하지 않는 한, Sinopharm Chemical Reagent Co.(SCRC), Sigma-Aldrich, Alfa, 또는 다른 판매 회사로부터 구입하였다.

[0084] ¹H NMR 및 다른 NMR 스펙트럼은 Bruker AVIII 400 또는 Bruker AVIII 500에 기록되었다. 데이터는 내부 표준 테트라메틸실란(TMS)으로부터 다운필드로 백만당 부(ppm)로의 양성자 이동을 측정하는 Nuts 소프트웨어 또는 MestReNova 소프트웨어로 진행하였다.

[0085] HPLC-MS 측정은 다음의 조건을 사용하여 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ 시스템에서 작동시켰다.

[0086] HPLC-MS 측정을 위한 방법 A는 이동상으로서 다음을 포함하였다: A: 물(0.01% 트리플루오로아세트산(TFA)), B: 아세토니트릴(0.01% TFA); 구배상: 5%의 B는 15분(min) 내에 95%의 B로 증가시켰다; 유동 속도: 1.0 mL/min; 컬럼: SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도: 50°C. 검출기: 아날로그의 디지털 전환기(ADC) 증발 광산란 검출기(ELSD), 다이오드 배열 검출기(DAD)(214 nm 및 254 nm), 전자스프레이 이온화-대기 이온화(ESI-API).

[0087] HPLC-MS 측정을 위한 방법 B는 이동상으로서 다음을 포함한다: A: 물(10 mM NH₄HCO₃), B: 아세토니트릴; 구배상: 15분내에 5% 내지 95%의 B; 유동 속도: 1.0 mL/min; 컬럼: XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 μm; 컬럼 온도:

50℃. 검출기: ADC ELSD, DAD(214 nm 및 254 nm), 질량 선택적인 검출기(MSD)(ES-API).

[0088] LC-MS 측정은 다음의 조건을 사용하여 Agilent 1200 HPLC/6100 SQ 시스템에서 수행하였다:

[0089] LC-MS 측정을 위한 방법 A는 장치로서 다음을 포함하였다; WATERS 2767; 컬럼: Shimadzu Shim-Pack, PRC-ODS, 20x250mm, 15 μ m, 2개는 일련 연결됨; 이동상: A: 물(0.01% TFA), B: 아세트니트릴(0.01% TFA); 구배 상: 5%의 B는 3분내에 95%의 B로 증가하였다; 유동 속도: 1.8 내지 2.3 mL/min; 컬럼: SunFire C18, 4.6x50 mm, 3.5 μ m; 컬럼 온도: 50℃. 검출기: ADC ELSD, DAD(214 nm 및 254 nm), ES-API.

[0090] LC-MS 측정을 위한 방법 B는 장치로서 다음을 포함하였다: : Gilson GX-281; 컬럼: Xbridge Prep C18 10 μ m OBD, 19x250 mm; 이동상: A: 물(10 mM NH_4HCO_3), B: 아세트니트릴; 구배 상: 3분내에 5% 내지 95%의 B; 유동 속도: 1.8 - 2.3 mL/min; 컬럼: XBridge C18, 4.6x50 mm, 3.5 μ m; 컬럼 온도: 50℃. 검출기: ADC ELSD, DAD (214 nm 및 254 nm), MSD (ES-API).

[0091] 산성 또는 염기성 용매 시스템 중 제조 고-압 액체 크로마토그래피(제조-HPLC)를 Gilson GX-281 장치에서 이용하였다. 산성 용매는 Waters SunFire 10 μ m C18 컬럼(100Å, 250x19 mm)을 사용하였고, 제조-HPLC에 대한 용매 A는 물/0.05% TFA이고 용매 B는 아세트니트릴이었다. 용출 조건은 30 mL/min의 유동 속도에서 20분의 기간에 걸쳐 용매 B의 5%로부터 100%로의 선형 구배 증가이었다. 염기성 용매 시스템은 Waters Xbridge 10 μ m C18 컬럼(100 Å, 250x19 mm)을 포함하였고, 제조-HPLC에 사용된 용매 A는 물/10 mM 중탄산암모늄(NH_4HCO_3)이고 용매 B는 아세트니트릴이었다. 용출 조건은 30 mL/min의 유동 속도에서 20분의 기간에 걸쳐 용매 B의 5%로부터 100%로의 선형 구배 증가이었다.

[0092] 섬광 크로마토그래피를 Biotage 장치에서, Agela 섬광 컬럼 실리카-CS 카트릿지에서 수행하였다; 역상 섬광 크로마토그래피는 Biotage 장치에서, Boston ODS 또는 Agela C18 카트릿지를 사용하여 수행하였다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같이, 이러한 공정, 반응식, 및 실시예에 사용된 기호 및 관례는, 특수한 약어가 구체적으로 정의되어 있는지의 여부에 상관없이, 현대의 과학 문헌, 예를 들면, the Journal of the American Chemical Society 또는 the Journal of Biological Chemistry에 사용된 것과 일치한다. 구체적으로, 제한없이, 다음의 약어가 실시예 및 명세서 전체에서 사용될 수 있다:

약어	용어
ADC	항체-약물 접합체
아글리코실화된 항체	항체는 임의의 글리칸을 가지지 않는다
API	대기압 이온화
Aq	수성
Boc	N-3 급-부톡시카보닐
BupH TM	100 mM 인산나트륨 및 150 mM 염화나트륨을 함유하고 칼륨이 없는 Thermo Scientific 제품 번호 28372, Ph 는 달리 나타내지 않는 한 7.2 내지 7.6-7.8 MQ 로 조절한다.
CD	사이클로덱스트린
COT	사이클로옥티놀
Da	달톤
DAD	다이오드 배열 검출기
DAR	약물 대 항체 비
DCM	디클로로메탄
DIBAC	11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-디벤즈[b,f]아조신
DIBAC-Suc	11,12-디데하이드로-5,6-디하이드로-디벤즈[b,f]아조신 석시남산
DIBAC-Suc-PEG4-VC-pAB-PNP	{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-(2-아자트리사이클로

[0094]

약어	용어
	[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
DIBACT	3H-벤조[c]-1,2,3-트리아졸로[4,5-e][1]벤즈아조신, 8,9-디하이드로-
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설펡사이드
EC	효소 협회
ELSD	증발 광 산란 검출기
ESI	전자스프레이 이온화
Fmoc	N-(9-플루오레닐메틸옥시카보닐)
Fmoc-vcPAB-PNP	N-Fmoc-L-발린-L-시트룰린-p-아미노벤질 알코올 p-니트로페닐 카보네이트
g	그램
HATU	2-(7-아자-1H-벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HC	면역글로불린의 중쇄
HEK	사람 배아 신장(세포)

[0095]

약어	용어
HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
hr, h, 또는 hrs	시간
LC	면역글로불린의 경쇄
LCh	액체 크로마토그래피
MALDI	매트릭스-보조된 레이저 탈착/이온화
MC	말레이미도 카프로일
mg	밀리그램
min	분
mL	밀리리터
munh	<i>myc-myc</i> -헥사히스티딘 <i>tag</i>
μL	마이크로리터
mM	밀리몰
μM	마이크로몰
MMAE	모노메틸 아우리스타틴 E
MS	질량 분광법
MsCl	메탄설폰닐 클로라이드
MSD	질량-선택적인 검출기
MTG	미생물 트랜스글루타미나제(MTG EC 2.3.2.13, Zedira, 독일 다름슈타트 소재)
MW	분자량

[0096]

약어	용어
ncADC	비-세포독성 항체 약물 접합체
NHS	N-하이드록시 석신이미드
nM	나노몰
NMR	핵 자기 공명
NOESY	핵 오버하우저 효과 분광기(Nuclear Overhauser effect spectroscopy)
PAB	파라-아미노벤질옥시(카보닐)
PBS	10 mM 인산나트륨 완충액 및 150 mM 염화나트륨
PBSg	10 mM 포스페이트, 150 mM 염화나트륨, 5% 글리세롤
PEG	폴리에틸렌글리콜
PNP	p-니트로페닐
MC-VC-PAB-PNP	말레이미도 카프로일-L-발린-L-시트룰린-p-아미노벤질 알코올 p-니트로페닐 카보네이트
ppm	백만당 부(화학적 이동, δ)
RP	역상
rt or RT	실온
SDS-PAGE	나트륨 도데실설페이트 폴리아크릴아미드 겔 전기영동
SEC	크기 배제 크로마토그래피
Suc	석신산
TCEP	트리스(2-카복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드
TEA	트리에틸아민

[0097]

약어	용어
TMS	테트라메틸실란
TFA	트리플루오로아세트산
TG	트랜스글루타미나제
THF	테트라하이드로푸란
TOF	비행 시간(Time-of-flight)
UPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
UV	자외선
VA	발린-알라닌
VC	발린-시트룰린
VC-PAB	발린-시트룰린-파라-아미노벤질옥시(카보닐)

[0098]

[0099]

제조 방법

[0100] 실시예 1

[0101] 본 실시예는 상기 표 1에서 포도카르프 유도체, **9a** 내지 **9r**, **9t**, 및 **9u**의 일반적인 합성 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에서 **1** 내지 **9a-p**로 번호매겨진 화합물을 지칭한다.

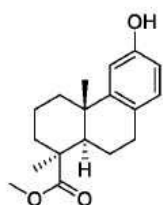
[0102] 도 1에서, 출발 물질 포도카르프산 **1**은 1873년 식물 수지(plant resin)에서 원래 발견되었으며, 후에 포도카르푸스(*Podocarpus*)의 수개의 종으로부터 보고되었다(참고: 예컨대, *J. Chem. Soc.* **1938**, 1006-1013). 포도카르프산 **1**으로부터 화합물 **4**의 합성은 이미 보고되었다(참고: 예컨대, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, **15**, 2824; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, **15**, 4574). 아실 클로라이드 **6a**는 화합물 **4**를 티오닐 클로라이드로 처리하여 제조하였고; 활성 에스테르 **6b**는 화합물 **4**를 화합물 **5**로 처리하여 제조하였다. 대칭 이미드 **8a**는 아미드 **7a**를 산 클로라이드 **6a** 또는 활성화된 에스테르 **6b**로 처리하여 합성하였고, 이후 수소화를 통해 탈-벤질화에 적용시켜 이미드 **9a**를 수득하였다. 유사하게, 비대칭 이미드 **8b-e** 및 **8g**는 아미드 **7b-g**와 활성화된 에스테르 **6b** 또는 산 클로라이드 **6a**와 커플링 반응으로 합성하였다. **6a**로부터 비대칭 이미드 **8b-e** 및 **8g**에 대한 수율은 대칭 이미드 **8a**에 대한 수율과 비교하여 더 낮았으나, 활성화된 에스테르 **6b**를 사용한 **8b-e** 및 **8g**에 대한 수율은 ~40%로부터 50 내지 85%로 증가하였다.

[0103] 이미드 **9a-e**는 각각 **8a**에서 상응하는 보호 그룹-Bn, **8b**에서 TBS, 또는 **8c**, **8d**, 및 **8e**에서 Boc의 탈-보호를 통해 **8a-e**로부터 수득하였다. *N,N*-디메틸화된 유사체 **9f**는 메탄올 속에서 **8d**를 수소화하여 벤질 그룹을 제거하면서 동시에 아닐린 질소를 *N,N*-디메틸화함으로써 수득하였고; *N*-Boc 유사체 **9g**는 화합물 **8d**의 탈-벤질화로부터 수득되었다. 화합물 **9h-o**는 HATU 및 DIPEA의 존재하에서 아미노-산 유도체를 사용한 화합물 **9d**의 아미드 커플링 반응에 이은, DCM 속에서 10 내지 25% TFA를 사용한 Boc 그룹의 탈-보호 또는 유기 용매 속에서 20% 피페리딘을 사용한 Fmoc 그룹의 탈-보호에 의해 수득되었다. 화합물 **9d**의 Fmoc-Gly-OH를 사용한 아미드 커플링 반응에 이은 Fmoc의 탈보호는 화합물 **9h**를 제공하였으며; Boc-베타-Ala-OH에 이은 Boc의 탈보호는 화합물 **9i**를 제공하였고; Boc-Ser-OH에 이은 Boc의 탈보호는 화합물 **9j**를 제공하였으며; Boc-Sar-OH에 이은 Boc의 탈보호는 화합물 **9k**를 제공하였고; Boc-Lys(Boc)-OH에 이은 Boc의 탈보호는 화합물 **9l**를 제공하였고; Boc-His-OH에 이은 Boc의 탈보호는 **9m**을 제공하였으며; Boc-Asp-OtBu에 이은 Boc 및 -OtBu의 탈보호는 화합물 **9n**을 하나의 포트(one pot)로 제공하였으며; Boc-Glu-OtBu에 이은 Boc 및 -OtBu의 탈보호는 화합물 **9o**를 하나의 포트에 각각 제공하였다. 화합물 **9p**는 LiHMDS의 존재하에서 화합물 **7g**와 **6b**의 아미드 커플링 반응으로부터 합성하여 화합물 **8g**를 수득한 후, 니트릴의 아민으로의 라니 니켈 촉매된 환원(Raney Nickel catalyzed reduction) 및 삼브롬화붕소(*BBr*)로 탈벤질화한다. 화합물 **9q**는 화합물 **9d**와 글루타르산 무수물의 아미드 커플링 반응으로부터 수득하였다. 화합물 **9r**은 화합물 **9d**와 Boc-이미노디아세트산의 아미드 커플링 반응에 이은 Boc 탈보호로부터 수득하였다. 화합물 **9t**는 화합물 **7d**와 데하이드로아비에트산의 활성화된 에스테르(Cas 번호 1740-19-8)의 아미드 커플링 반응에 이은 Boc 탈보호로부터 수득하였다.

[0104] 실시예 1a

[0105] 페이로드 **9d**의 합성(도 1a)

[0106] 메틸 (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**P1-2**)



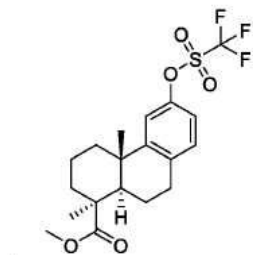
[0107]

[0108] 메탄올(200 mL) 및 톨루엔(600 mL) 중 포도카르프산(**P1-1**, 90 g, 0.33 mol)의 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄(핵산중 2*M*, 200 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이후에, 포도카르프산은 LCMS에 따라 완전히 소비되었다. 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 석유 에테르(2 L)로 연마(tritulating)시켜 화합물 **P1-2**(91 g, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI *m/z*: 289 (*M* + *H*)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.27

(t, $J = 13.5$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (td, $J = 13.5$, 4.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H) ppm.

[0109]

메틸(1S,4aS,10aR)-1,4a-디메틸-6-(트리플루오로메탄설폰닐옥시)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**P1-3**)



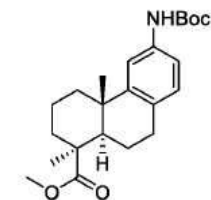
[0110]

[0111]

메틸렌 클로라이드(200 mL) 중 화합물 **P1-2**(10 g, 35 mmol)의 용액에 질소 대기하에 피리딘(3.3 g, 42 mmol) 및 DMAP(0.84 g, 6.9 mmol)를 가하였다. 혼합물을 -78°C 로 냉각시키고 트리플릭 무수물(triflic anhydride)(12 g, 42 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 25°C 로 가온시키고 25°C 에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(500 mL)으로 희석시키고, 물(100 mL), 수성 하이드로클로라이드(1N, 150 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 조 화합물 **P1-3**(14 g, 97% 조 수율)을 점성 오일로서 수득하였으며, 이는 다음 단계에 충분히 순수하였다. 조 화합물 **P1-3**을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 순수한 생성물을 점성 오일로서 수득하였다. ESI m/z : 421.2 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H), 3.67 (s, $J = 3.4$ Hz, 3H), 2.93 (dd, $J = 17.2$, 4.4 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40 (td, $J = 13.4$, 4.2 Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.09 (td, $J = 13.6$, 4.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H) ppm.

[0112]

메틸(1S,4aS,10aR)-6-((3급-부톡시카보닐)아미노)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**P1-4**)



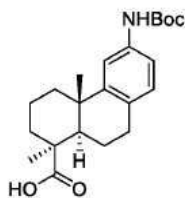
[0113]

[0114]

3급-부탄올(100 mL) 중 화합물 **P1-3**(14 g, 34 mmol) 및 3급-부틸 카바메이트(BocNH_2 , 7.9 g, 68 mmol)의 용액에 탄산세슘(22 g, 68 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)($\text{Pd}(\text{dba})_3$, 1.8 g, 2.0 mmol) 및 X-포스(Phos)(1.8 g, 4.0 mmol)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 탈기시키고 아르곤으로 3회 퍼징(purging)한 후 80°C 에서 아르곤(별론) 하에 밤새 화합물 **P1-3**가 TLC에 의해 모니터링된 바와 같이, 전체적으로 소비될 때까지 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 셀라이트(Celite)를 통해 여과하였다. 고체를 에틸 아세테이트로 3회 세척하였다. 합해진 여액을 진공하에 농축시키고 잔t사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-6.25% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **P1-4**(11 g, 82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 410 ($M + 23$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.07 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.76 (dd, $J = 16.4$, 4.5 Hz, 1H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 3H), 2.00-1.75 (m, 2H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.31-1.25 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (td, $J = 13.5$, 4.1 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H) ppm.

[0115]

(1S,4aS,10aR)-6-{[(3급-부톡시)카보닐]아미노}-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**P1-5**)



[0116]

[0117]

DMSO 중 화합물 **P1-4**(4.9 g, 13 mmol)의 용액에 칼륨 3급-부톡사이드(15 g, 0.13 mol)를 실온에서 한번에 가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 3시간 동안 아르곤 하에 반응이 LCMS에 따라 완료될 때까지 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 빙상에 붓고 수성 하이드로클라이드(0.5 M)를 사용하여 pH 5로 산성화시키고, 이 동안 온도는 25℃를 초과시키지 않았다. 침전물을 여과로 수집하고 물로 수회 세척하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 추가로 정제하여 화합물 **P1-5**(4.5 g, 93% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 318 ($M - 55$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 9H), 1.29-1.14 (m, 5H), 1.04 (s, 3H) ppm.

[0118]

3급-부틸 *N*-[(4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바메이트 (**P1-6**)



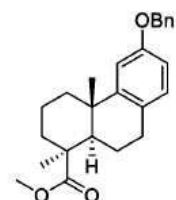
[0119]

[0120]

DMF(50 mL) 중 **P1-5**(4.5 g, 12 mmol) 및 HATU(4.9 g, 13 mmol)의 용액에 디이소프로필에틸아민(20 mL, 0.12 mol)을 가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 염화암모늄(16 g, 0.30 mol)을 가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **P1-6**(4.2 g, 94% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 373.3 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.13 (dd, $J = 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.08 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 26.7$ Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14-1.03 (m, 4H) ppm.

[0121]

메틸 (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**P1-8**)



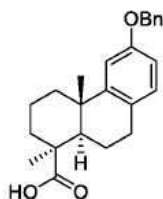
[0122]

[0123]

DMF(100 mL) 중 화합물 **P1-2**(12 g, 40 mmol) 및 탄산세슘(14 g, 44 mmol)의 용액의 혼합물을 20 내지 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 벤질 브로마이드(7.1 mL, 60 mmol)를 실온에서 가하였다. 실온에서 4시간 동안 교반한 후, 수득되는 혼합물을 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 **P1-8**(13 g, 89% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI

m/z : 379 ($M + H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.60-7.20 (m, 5H), 7.00-6.82 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95-2.58 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 4H), 1.15 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H) ppm.

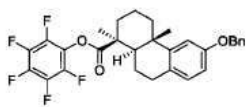
[0124] 1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산 (**P1-9**)



[0125]

[0126] DMSO(0.19 L) 중 화합물 **P1-8**(11 g, 29 mmol) 및 칼륨 3급-부톡사이드(33 g, 0.29 mol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링된 바와 같이, 메틸 그룹이 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 수성 하이드로클로라이드(1N)로 퀀칭(quenching)시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-24% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **P1-9**(7.5 g, 71% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 365 ($M + H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.82 (dd, J = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.24 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.19 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.35 (td, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm.

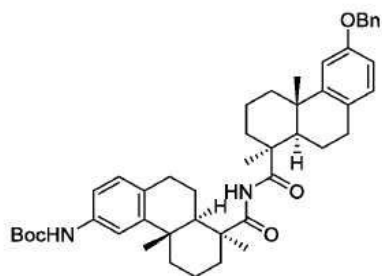
[0127] 펜타플루오로페닐 (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**P1-10**)



[0128]

[0129] DMF(100 mL) 중 화합물 **P1-9**(9.6 g, 26 mmol)의 용액에 DIPEA(14 mL, 79 mmol), 및 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트(15 g, 53 mmol)를 가하였다. 당해 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, LCMS로 모니터링하였다. 이후에, 반응 혼합물을 에테르(200 mL)로 희석시키고 물(300 mL) 및 염수(200 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **P1-10** (12 g, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 531 ($M + H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 10.2, 5.5 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.81 (dd, J = 16.3, 4.5 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.18 (dd, J = 13.4, 5.6 Hz, 1H), 2.00-1.83 (m, 2H), 1.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.08 (s, 3H) ppm.

[0130] 3급-부틸 N-[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바메이트(**P1-11**)



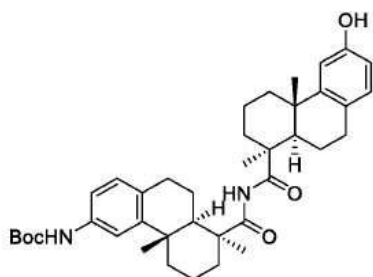
[0131]

[0132]

THF(20 mL) 중 화합물 **P1-6**(2.3 g, 6.2 mmol)의 용액에 *n*-BuLi(헥산 중 2.5 M, 5.5 mL, 14 mmol)를 -78°C 에서 가하였다. 반응물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 THF(20 mL) 중 화합물 **P1-10**(3.0 g, 5.6 mmol)의 용액을 가한 다음, 수득되는 혼합물을 10 내지 20°C 에서 밤새 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이 화합물 **P1-10**이 소비될 때까지 교반하였다. 반응물을 포화된 수성 염화암모늄으로 퀀칭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 용액을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **P1-11**(1.59 g, 51% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 719 ($M + 1$)⁺.

[0133]

3급-부틸 *N*-[(4b*S*, 8*S*, 8a*R*)-8-({[(1*S*, 4a*S*, 10a*R*)-6-하이드록시-1, 4a-디메틸-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도)카보닐]-4b, 8-디메틸-4b, 5, 6, 7, 8, 8a, 9, 10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바메이트(**P1-12**)



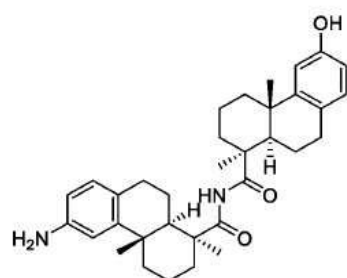
[0134]

[0135]

에틸 아세테이트(40 mL) 중 화합물 **P1-11**(2.0 g, 2.78 mmol)의 용액에 습윤된 탄소상 팔라듐(10% Pd, 0.9 g)을 질소 보호하에 가하였다. 혼합물을 탈기(degassing)시키고 수소로 피징하고 실온에서 수소 별론 하에 밤새 **P1-11**이 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-55% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **P1-12**(1.06 g, 61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 629 ($M + H$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 2.84 (td, $J = 16.3, 3.8$ Hz, 2H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 2.14 (t, $J = 10.9$ Hz, 4H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.34-1.28 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 6H), 1.15-1.08 (m, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm.

[0136]

(1*S*, 4a*S*, 10a*R*)-*N*-[(1*S*, 4a*S*, 10a*R*)-6-아미노-1, 4a-디메틸-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]-6-하이드록시-1, 4a-디메틸-1, 2, 3, 4, 4a, 9, 10, 10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9d**)



[0137]

[0138] DCM(10 mL) 중 화합물 **P1-12**(0.17 g, 0.27 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 Boc가 LCMS에 따라 제거될 때까지 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하였고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9d**(0.10 g, 70% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0139] ESI m/z: 529.3 (M + 1)⁺.

[0140] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.79 (tt, J = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 2.34-2.14 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.21-1.06 (m, 8H) ppm.

[0141] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.86-2.60 (m, 4H), 2.28-2.10 (m, 6H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 8H), 1.20-1.06 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm.

[0142] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 174.03, 173.92, 155.34, 148.39, 147.63, 146.43, 129.56, 129.09, 124.60, 121.65, 113.23, 112.58, 111.81, 110.77, 52.32, 52.09, 45.56, 45.52, 39.20, 39.36, 38.23, 38.17, 37.18, 37.12, 31.08, 31.00, 27.65, 27.64, 23.08, 23.03, 21.43, 21.27, 19.64, 19.61 ppm.

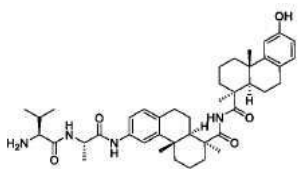
[0143] HPLC(방법 B): 체류 시간: 8.92 min, 순도: 99.4%. 키랄(chiral) HPLC: >99.9% (컬럼 AD, AS, OD, 및 OJ내).

[0144] 광학 회전(α): +2.53° (1.7 g/100 mL THF, 25°C).

[0145] **실시예 1b**

[0146] **LP8**의 합성(도 1b)

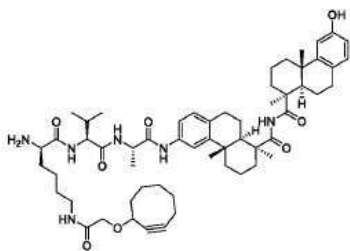
[0147] (1S,4aS,10aR)-6-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-N-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**LP1-2**)



[0148]

[0149] DMF(1 mL) 중 **9d**(53 mg, 0.10 mmol)의 용액에 Fmoc-Val-Ala-OH(41 mg, 0.10 mmol), HATU(38 mg, 0.1 mmol) 및 디이소프로필에틸아민(26 mg, 0.20 mmol)을 연속적으로 가하였다. 25°C에서 24시간 동안 **9d**가 LCMS에 따라 소비될 때까지 교반한 후, 혼합물에 피페리딘(0.1 mL)을 가하고 수득되는 용액을 25°C에서 다른 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP1-2** (45 mg, 64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 699 (M + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.28 (d, J = 14.1 Hz, 3H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.38 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.09 (d, J = 18.6 Hz, 6H) ppm.

[0150] (1S,4aS,10aR)-6-((2S)-2-((2S)-2-((2R)-2-아미노-6-(2-(사이클로옥트-2-인일옥시)아세트아미도)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-N-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**LP1-4**)



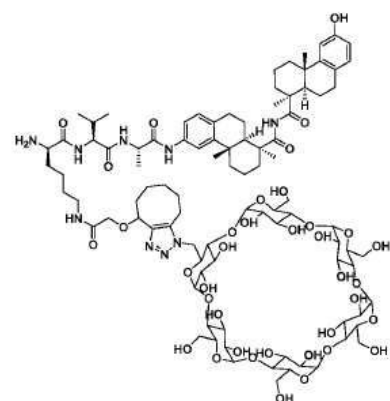
[0151]

[0152]

DMF(1 mL) 중 화합물 **LP1-3**(35 mg, 0.064 mmol)의 용액에 HATU(24 mg, 0.064 mmol) 및 화합물 **LP1-2**(45 mg, 0.064 mmol)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 수분 동안 실온에서 혼합물이 균질해질 때까지 교반하였다. 당해 혼합물에 디이소프로필에틸아민(41 mg, 0.32 mmol)을 실온에서 주사기로 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새(16시간) **LP1-2**가 LCMS에 따라 거의 소비될 때까지 가하였다. 이어서 이러한 반응 혼합물에 피페리딘(0.1 mL, 과량)을 실온에서 적가하고 혼합물을 다른 3시간 동안 Fmoc가 LCMS에 의해 모니터링되는 바와 같이, 제거될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피 또는 제조-HPLC(방법 B, 염기성 용액)로 직접 정제하여 화합물 **LP1-4**(30 mg, 47% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 991 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.45 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.38 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 1.34-1.22 (m, 4H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06-0.98 (m, 6H) ppm.

[0153]

(1S,4aS,10aR)-*N*-{[(1S,4aS,10aR)-6-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-{2-[(1-{[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}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]프로판아미도]-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]카보닐}-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드(**LP1-5**)



[0154]

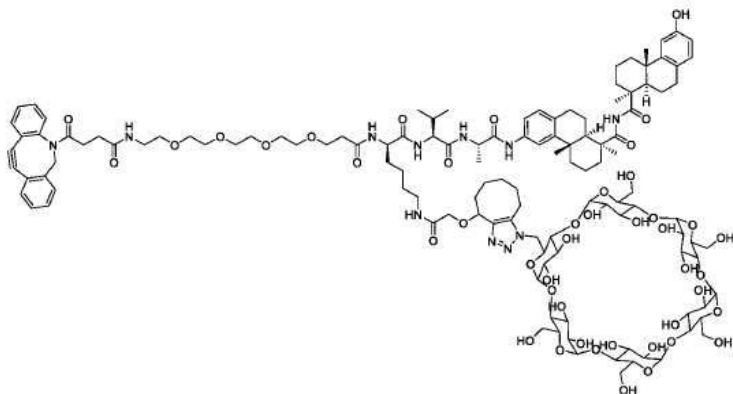
[0155]

DMF(0.5 mL) 중 화합물 **LP1-4**(30 mg, 30 μ mol)의 용액에 DMF(0.5 mL) 중 CD-N₃(60 mg, 60 μ mol)의 용액을 실온에서 주사기로 가하였다. 혼합물을 20 내지 25℃에서 3일 동안 교반하였다. 화합물 **LP1-4**를 LCMS에 따라 거의 소비하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP1-5**(14 mg, 23% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 995 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 6H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.13-3.73 (m, 22H), 3.63-3.43 (m, 14H), 3.14-2.72 (m, 7H), 2.45-2.32 (m, 3H), 2.28 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 2.22-1.85 (m, 11H), 1.82-1.59 (m, 9H), 1.55-1.41 (m, 8H), 1.38 (d,

$J = 5.3$ Hz, 6H), 1.31-1.26 (m, 3H), 1.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.06-0.93 (m, 6H) ppm.

[0156]

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*-[(1*R*)-1-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-5-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-도데카하이드록시-10,15,20,25,30-헵타키스(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}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}펜틸]-3,6,9,12-테트라옥사헵타데칸-15-아미드(LP8)



[0157]

[0158]

DMF(1 mL) 중 화합물 LP1-5(14 mg, 7.4 μ mol) 및 DIBAC-Suc-PEG₄-OSu(6.5 mg, 10 μ mol)의 용액에 트리에틸아민(2.0 mg, 20 μ mol)을 가하고 혼합물을 20 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 LP8(5.0 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1261 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.69-7.44 (m, 6H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 5.17-5.08 (m, 1H), 5.01-4.94 (m, 4H), 4.61 (s, 16H), 4.53-4.13 (m, 5H), 4.03-3.80 (m, 18H), 3.74-3.64 (m, 3H), 3.63-3.41 (m, 23H), 3.28-2.76 (m, 12H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 4H), 2.18-1.92 (m, 9H), 1.79-1.55 (m, 9H), 1.49-1.34 (m, 9H), 1.33-1.22 (m, 3H), 1.18-1.10 (m, 6H), 1.06-0.94 (m, 6H) ppm.

[0159]

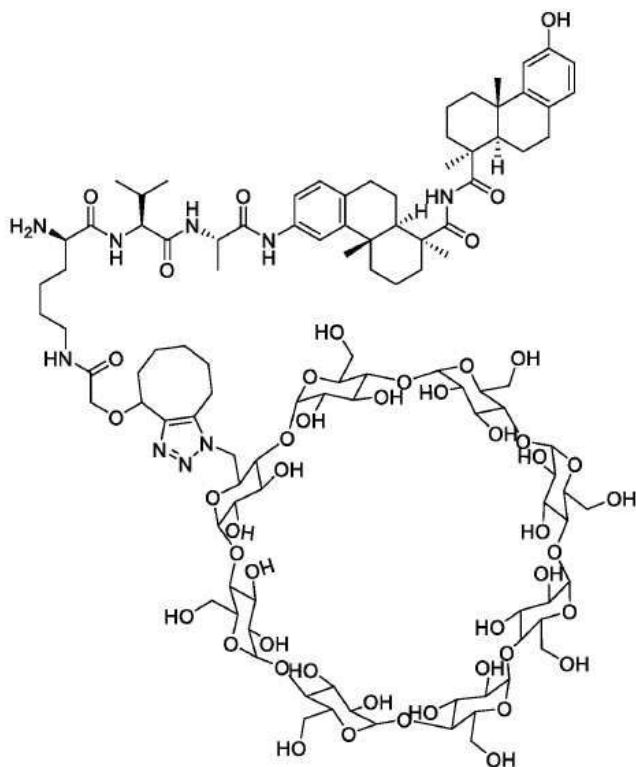
실시예 1c

[0160]

LP32의 합성(도 1c)

[0161]

(1*S*,4*aS*,10*aR*)-*N*-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-아미노-6-{2-[(1-{[41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56-헥사데카하이드록시-10,15,20,25,30,35,40-헵타키스(하이드록시메틸)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34,37,39-헥사데카옥사노나사이클로[36.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}.2^{33,36}]헥사헵타콘탄-5-일]메틸}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]프로판아미도]-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]카보닐}-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드 (LP2-5)



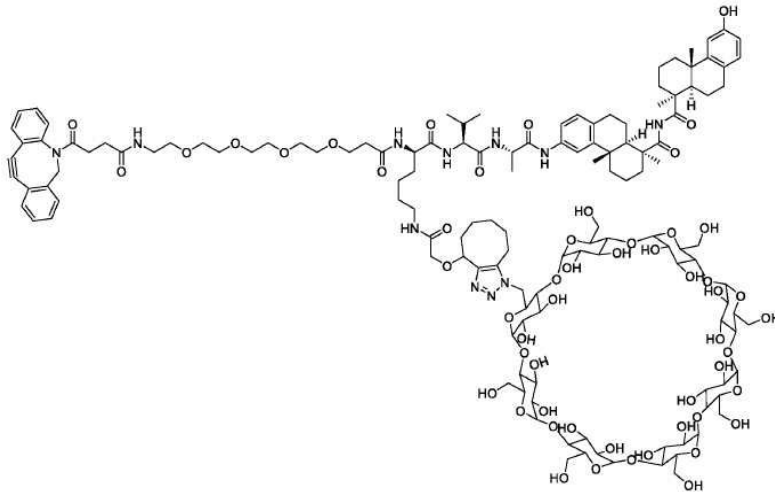
[0162]

[0163]

DMF(2 mL) 중 화합물 **LP1-4**(30 mg, 0.030 mmol)의 용액에 γ CD- N_3 (0.12 mg, 0.091 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 막을 통해 여과한 후 여액을 이후에 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **LP2-5**(40 mg, 57% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1157.6 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.11-8.04 (m, 4H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.89-5.68 (m, 16H), 5.16-4.32 (m, 19H), 3.94-3.80 (m, 4H), 3.69-3.51 (m, 50H), 3.18-2.64 (m, 8H), 2.33-1.85 (m, 12H), 1.65-1.11 (m, 25H), 0.99 (d, J = 9.5 Hz, 6H), 0.89-0.83 (m, 6H) ppm.

[0164]

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*-[(1*R*)-1-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-5-{2-[(1-{[41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56-헥사데카하이드록시-10,15,20,25,30,35,40-헵타키스(하이드록시메틸)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29,32,34,37,39-헥사데카옥사노나사이클로[36.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}.2^{28,31}.2^{33,36}]헥사펜타콘탄-5-일]메틸}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일]옥시]아세트아미도}펜틸]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드 (**LP32**)



[0165]

[0166]

무수 DMF(1 mL) 중 화합물 **LP2-6**(4.3 mg, 7.8 μ mol)의 용액에 HATU(3.0 mg, 7.8 μ mol)를 가하였다. 혼합물을 10℃에서 10분 동안 교반한 후 화합물 **LP2-5**(15 mg, 6.5 μ mol) 및 DIPEA(1.7 mg, 13 μ mol)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 **LP2-5**가 LCMS로 모니터링한 바와 같이, 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 혼합물을 막을 통해 여과하고 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 **LP32**(6.0 mg, 32% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1424.2 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.24-7.98 (m, 4H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53-7.25 (m, 7H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 5.94-5.58 (m, 15H), 5.39-4.43 (m, 17H), 4.37-4.24 (m, 3H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.98-3.33 (m, 52H), 3.26-2.52 (m, 18H), 2.40-1.18 (m, 48H), 1.18-0.63 (m, 19H) ppm. 용해도: 0.075 mg/mL H₂O.

[0167]

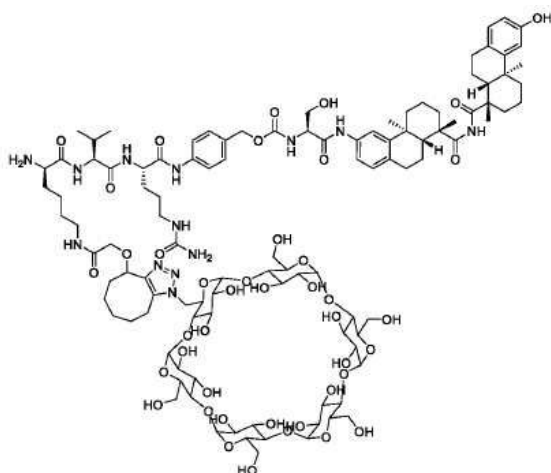
실시예 1d

[0168]

LP13의 합성(도 1d)

[0169]

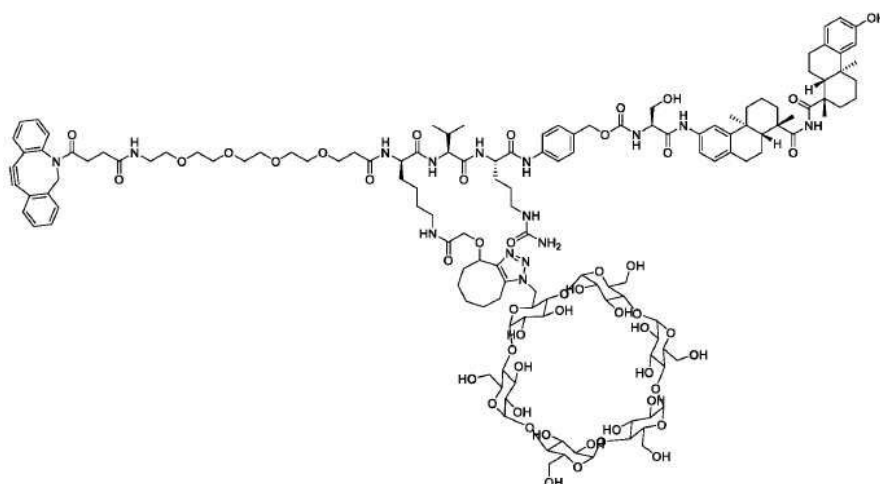
{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42-도데카하이드록시-10,15,20,25,30-펜타키스(하이드록시메틸)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-도데카옥사헵타사이클로[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]도테트라콘탄-5-일}메틸}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1S)-1-{[(4bS,8S,8aR)-8-([(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(**LP5-1**)



[0170]

[0171] DMF(1 mL) 중 화합물 **LP15**(20 mg, 15 μ mol)의 용액에 아세트니트릴(2 mL) 및 물(2 mL) 중 CD-N₃(46 mg, 45 μ mol)의 용액을 실온에서 가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 화합물 **LP15**은 LCMS에 따라 거의 소비되었다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP5-1**(20 mg, 57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1156.0 (M/2 + 1)⁺.

[0172] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^u]}헥사테카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일)-4-옥소부탄아미도]-3,6,9,12-테트라옥사헵타데칸-15-아미도]-6-{2-[(1-{[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}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐]메틸 N-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-([(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일]-2-하이드록시에틸]카바메이트(**LP13**)



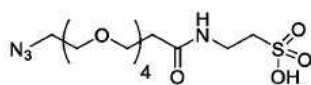
[0173]

[0174] DMF(1 mL) 중 DIBAC-PEG₄-산 **LP5-2**(4.3 mg, 7.8 μ mol)의 용액에 HATU(3.0 mg, 3.6 μ mol) 및 DIPEA(1.7 mg, 13 μ mol)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이후에 혼합물에 **LP5-1**(15 mg, 6.5 μ mol)을 가하였다. 반응이 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이, 완료될 때까지 반응 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **LP13**(10 mg, 42% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1424.3 (M/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.81-9.67 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.20-8.06 (m, 5H), 7.85-7.22 (m, 18H), 6.97-6.49 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.65-5.33 (m, 15H), 5.14-4.92 (m, 5H), 4.82-4.72 (m, 6H), 4.60-4.54 (m, 4H), 4.36-4.28 (m, 3H), 4.18-3.96 (m, 3H), 3.85-3.55 (m, 27H), 3.49-3.39 (m, 23H), 3.28-3.08 (m, 8H), 2.94-2.57 (m, 4H), 2.42-2.07 (m, 8H), 1.99-1.45 (m, 22H), 1.28-1.11 (m, 23H), 1.05-0.95 (m, 6H), 0.89-0.79 (m, 7H) ppm.

[0175] 실시예 1e

[0176] **LP36**의 합성(도 1e)

[0177] 1-아지도-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16-아자옥타데칸-18-설포산(**L6-2**)



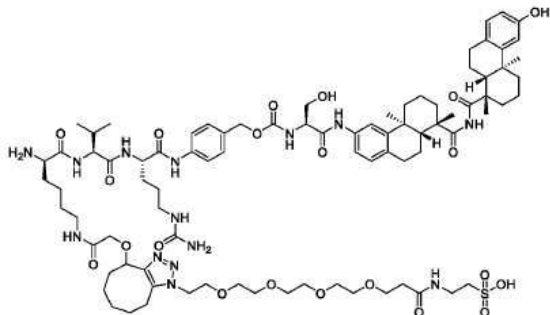
[0178]

[0179] 무수 DMF(4 mL) 중 아지도-PEG₄-NHS(**L6-1**, 0.10 g, 0.26 mmol)의 용액에 타우린(39 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA(15 mg, 0.52 mmol)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **LP6-2**(80 mg, 78% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 399.1 (M +

H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 14H), 3.49 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm.

[0180]

2-{1-[4-({[(5*R*)-5-아미노-5-{{[(1*S*)-1-{{[(1*S*)-1-({4-{{[(1*S*)-1-{{(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)-4-(카바모일아미노)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}펜틸]카바모일}메톡시)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-1-일]-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-15-아미도}에탄-1-설포산(**LP6-3**)



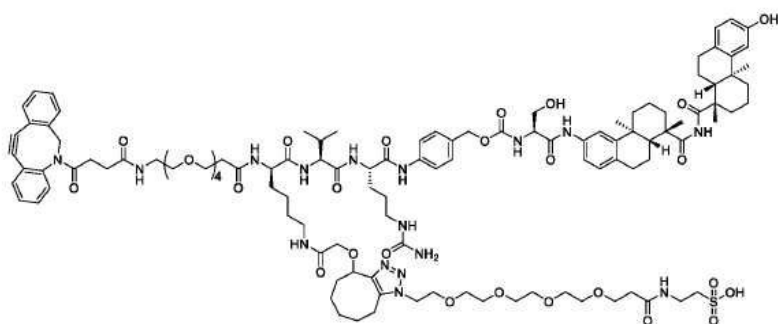
[0181]

[0182]

물(1 mL) 중 화합물 **LP6-2**(20 mg, 50 μmol)의 용액에 포화된 수성 중탄산나트륨 용액을 0℃에서 pH ~7까지 적가하였다. 이후에 교반 용액에 아세트니트릴(1 mL) 중 화합물 **LP15**(28 mg, 21 μmol)의 용액을 주사기로 가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 화합물 **LP15**이 완전히 소비될 때까지 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 **LP6-3**(15 mg, 41% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI *m/z*: 856.5 (*M*/2 + 1)⁺.

[0183]

2-{1-[4-({[(5*R*)-5-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사테카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일]-4-옥소부탄아미도)-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-15-아미도]-5-{{[(1*S*)-1-{{[(1*S*)-1-({4-{{[(1*S*)-1-{{(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바모일}옥시)메틸]페닐}카바모일)-4-(카바모일아미노)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}펜틸]카바모일}메톡시)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-1-일]-3,6,9,12-테트라옥사헥사데칸-15-아미도}에탄-1-설포산(**LP36**)



[0184]

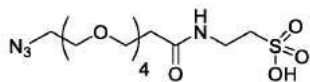
[0185]

DMF(1 mL) 중 화합물 **LP6-3**(15 mg, 8.8 μmol) 및 시판되는 DIBAC-Suc-PEG₄-OSu **LP6-4** (5.7 mg, 8.8 μmol, CAS 1427004-19-0)의 용액에 DIPEA(2.3 mg, 18 μmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 대부분의 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 제거하여 **LP36**(6.0 mg, 30% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI *m/z*: 1123.8 (*M*/2 + H)⁺, 749.5 (*M*/3 + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.76-7.16 (m, 14H), 7.06-7.00 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.56-6.55 (m, 1H), 5.39-5.33 (m, 1H), 5.14-5.09 (m, 5H), 4.61 (s, 18H), 4.50-4.43 (m, 2H), 4.33-4.30 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.89-3.85 (m, 3H), 3.73-3.42 (m, 28H), 3.25-2.72 (m, 8H), 2.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.36-1.96 (m, 18H), 1.81-1.51 (m, 12H), 1.45-1.32 (m, 15H), 1.12-0.89 (m, 12H) ppm.

[0186] 실시예 1f

[0187] LP18의 합성(도 1f)

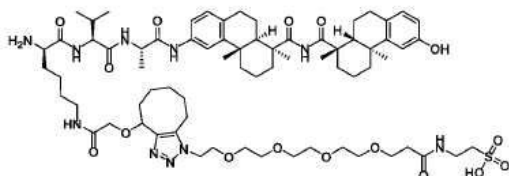
[0188] 1-아지도-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16-아자옥타데칸-18-설포산(L18-2)



[0189]

[0190] 무수 DMF(4 mL) 중 아지도-PEG₄-NHS (L18-1, 0.10 g, 0.26 mmol)의 용액에 타우린(39 mg, 0.31 mmol) 및 DIPEA(15 mg, 0.52 mmol)를 가하였다. 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 화합물 LP18-2(80 mg, 78% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 399.1 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 3.69 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64-3.59 (m, 14H), 3.49 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 4.5 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.

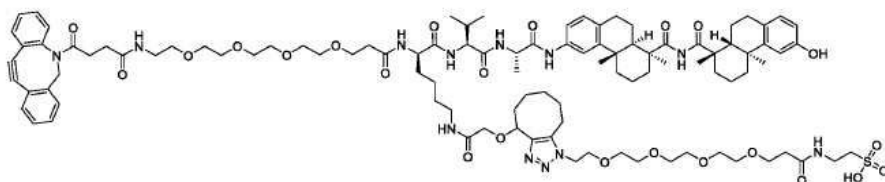
[0191] 1-(4-(2-((R)-5-아미노-6-((S)-1-((S)-1-((4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일아미노)-1-옥소프로판-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-6-옥소헥실아미노)-2-옥소에톡시)-4,5,6,7,8,9-헥사하이드로-1H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-1-일)-15-옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16-아자옥타데칸-18-설포산(LP18-3)



[0192]

[0193] DMF(1 mL) 중 화합물 LP1-4(40 mg, 40 μmol)의 용액에 아지드 LP18-2(40 mg, 0.10 mmol)를 실온에서 가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 LCMS가 완전한 반응을 나타낼 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제하여 화합물 LP18-3(43 mg, 77% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 695.4 (M/2 + H)⁺.

[0194] 2-{1-[4-({[(5R)-5-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{4,9}]헥사테카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일)-4-옥소부탄아미도]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-5-{{[(1S)-1-{{[(1S)-1-{{[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}펜틸]카바모일}메톡시)-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-1-일]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도}에탄-1-설포산(LP18)



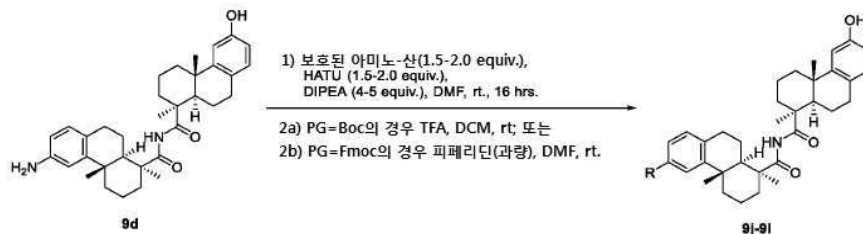
[0195]

[0196] DMF(1 mL) 중 화합물 LP18-3(30 mg, 22 μmol)의 용액에 DMF(1 mL) 및 DIPEA(4 mg, 32 μmol) 중 DIBAC-suc-PEG₄-OSu(LP18-4, 14 mg, 22 μmol)의 용액을 실온에서 연속적으로 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 LP18(15 mg, 37% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 642 (M/3 + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68-9.27 (m, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.23-7.85 (m, 4H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.76-7.42 (m, 6H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4 Hz, 2.4

Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.93-4.72 (m, 1H), 4.53-4.09 (m, 5H), 3.82-3.75 (m, 4H), 3.62-3.53 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 23H), 3.30-3.27 (m, 6H), 3.12-2.67 (m, 10H), 2.61-2.54 (m, 4H), 2.39-1.52 (m, 31H), 1.45-1.08 (m, 18H), 1.01-0.98 (m, 6H), 0.90-0.82 (m, 6H) ppm.

실시예 1g

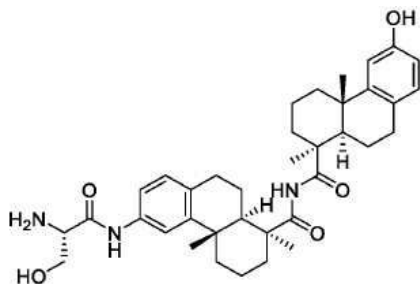
페이로드 9j, 페이로드 9o, 및 페이로드 9l의 합성



화합물	R	PG	수율
9j	NHC(O)(S)-CH(CH ₂ OH)NH ₂ (Ser)	Fmoc	51%
9o	NHC(O)(S)-CH(CH ₂ CH ₂ COOH)NH ₂ (Glu)	tBu, Boc	46%
9l	NHC(O)(S)-CH((CH ₂) ₄ NH ₂)NH ₂ (Lys)	Boc, Boc	49%

페이로드 9j

(1S,4aS,10aR)-6-((S)-2-아미노-3-하이드록시프로판아미도)-N-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(9j)

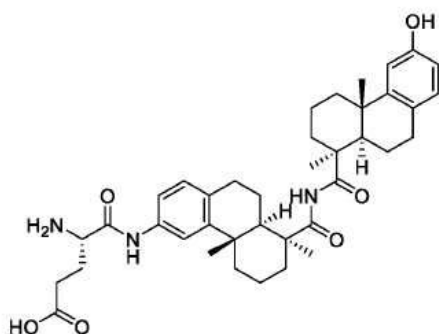


DMF(1 mL) 중 Fmoc-Ser-OH(33 mg, 0.1 mmol)의 용액에 HATU(38 mg, 0.1 mmol), 및 DIPEA(39 mg, 0.3 mmol)를 25℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물에 9d(30 mg, 0.06 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하고 9d가 완전히 소비된 후(LCMS로 모니터링), 피페리딘(0.2 mL)을 혼합물에 가하고, 이를 다른 30분 동안 실온에서 교반하였다. 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 9j(18 mg, 51% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 616 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 9.74 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2$, 2.0 Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2$, 2.4 Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.62-3.45 (m, 2H), 2.97-2.67 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 4H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 8H), 1.23-1.06 (m, 2H), 1.06-0.93 (m, 6H) ppm.

페이로드 9o

(4S)-4-아미노-4-{[(4bS,8S,8aR)-8-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}부탄

산; 트리플루오로아세트산 염(**9o**)



[0207]

[0208]

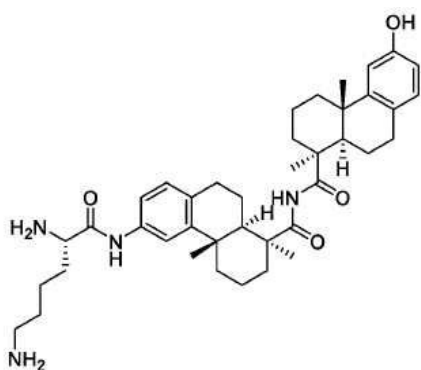
DMF(1 mL) 중 OtBu-*N*-Boc-Glu-OH(15 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HATU(19 mg, 0.05 mmol), 및 DIPEA(13 mg, 0.1 mmol)를 25℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물에 **9d**(14 mg, 0.026 mmol)를 가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반하고 **9d**가 완전히 소비된 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물 및 염수로 세척시켰다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(1 mL) 속에 용해하고 이 용액에 TFA(0.1 mL)를 실온에서 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 **9o**(8 mg, 46% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 658.3 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 10.32 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 2.97-2.67 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 8H), 1.22-1.06 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO_{d6}) δ -73.50 ppm.

[0209]

페이로드 **9l**

[0210]

(1*S*,4*aS*,10*aR*)-*N*-[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]-6-[(2*S*)-2,6-디아미노헥산아미도]-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드; 트리플루오로아세트산 염(**9l**)



[0211]

[0212]

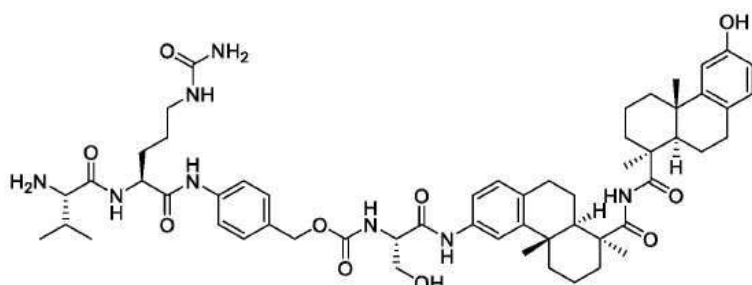
DMF(1 mL) 중 Boc-Lys-OH(15 mg, 0.05 mmol)의 용액에 HATU(19 mg, 0.05 mmol), 및 DIPEA(13 mg, 0.1 mmol)를 25℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 당해 혼합물에 **9d**(15 mg, 0.028 mmol)를 가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반하고 **9d**가 완전히 소비된 후(LCMS로 모니터링함), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사(**Boc-9l**)를 DCM(1 mL) 속에 용해시키고 당해 용액에 TFA(0.1 mL)를 실온에서 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 **9l**(9 mg, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 657.5 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO_{d6}) δ 10.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (br s, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),

3.82 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.82-2.67 (m, 5H), 2.29 (s, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.85 (s, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 10H), 1.13 (s, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -73.53 ppm.

[0213] 실시예 1h

[0214] LP15의 합성(도 1g)

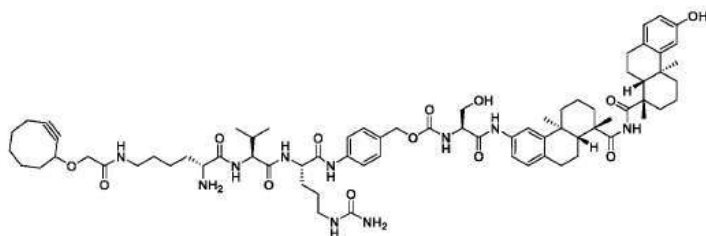
[0215] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(LP4-2)



[0216]

[0217] DMF(3 mL) 중 Fmoc-vc-PAB-PNP(LP4-1, 58 mg, 76 μmol) 및 9j(36 mg, 58 μmol)의 용액에 HOBT(7.9 mg, 58 μmol) 및 DIPEA(15 mg, 0.12 mmol)를 가하고, 혼합물을 30°C에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에 화합물 9j를 LCMS에 따라 완전히 소비시켰다. 수득되는 혼합물을 디에틸아민(0.1 mL)에 가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 Fmoc가 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이 제거될 때까지 교반하였다. 반응물을 여과한 후, 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 LP4-2(36 mg, 48% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1021 ($M + 1$) $^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 4H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.00-4.95 (m, 3H), 4.60-4.40 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.15-2.55 (m, 10H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.86-1.55 (m, 6H), 1.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 9H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 6H) ppm.

[0218] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-[2-(사이클로옥트-2-인-1-일옥시)아세트아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(LP15)



[0219]

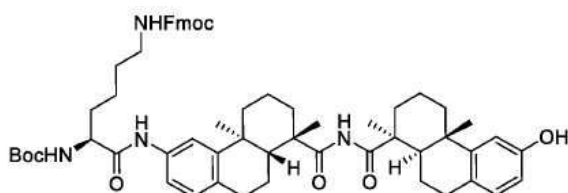
[0220] DMF(2 mL) 중 화합물 LP4-3(24 mg, 44 μmol)의 용액에 HATU(17 mg, 44 μmol) 및 화합물 LP4-2(35 mg, 34 μmol)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 수 분 동안 실온에서 혼합물이 균질해질 때까지 교반하였다. 당해 혼합물에 DIPEA(8.8 mg, 68 μmol)를 실온에서 주사기로 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 2시간 동안 LP4-2가 LCMS에 따라 거의 소비될 때까지 교반하였다. 이후에, 당해 반응 혼합물에 디에틸아민 또는 피페리딘(0.1 mL, 과량)을 실온에서 적가하고 혼합물을 1시간 동안 Fmoc 그룹이 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이, 제거될 때까지 교반하였다. (주목: 디에틸아민 및 피페리딘 둘 다는 효과적이었다). 반응 혼합물을 제조-

HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP15**(15 mg, 33% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1313.6 ($M + H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.59 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 4H), 3.00-2.76 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 7H), 2.19-2.02 (m, 9H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.74-1.54 (m, 12H), 1.45-1.26 (m, 14H), 1.13 (s, 6H), 1.00 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H) ppm.

[0221] 실시예 1i

[0222] **LP311**의 합성(도 1h)

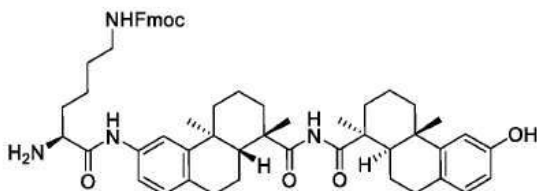
[0223] 3급-부틸 *N*-[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-5-{[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}펜틸]카바메이트(**LP11-1**)



[0224]

[0225] DMF(2 mL) 중 *N*-Boc-*N'*-Fmoc-*L*-라이신(0.21 g, 0.45 mmol)의 용액에 HATU(0.24 g, 0.64 mmol) 및 DIPEA(0.15 g, 1.1 mmol)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 3분 동안 교반하였다. 이후에 혼합물에 페이로드 **9d**(0.20 g, 0.38 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 **LP11-1**(0.10 g, 27% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 979 ($M + 1$)⁺.

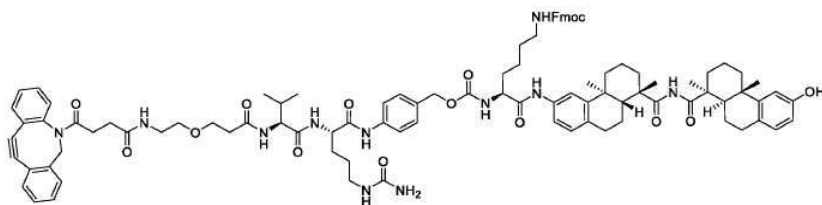
[0226] 9*H*-플루오렌-9-일메틸 *N*-[(5*S*)-5-아미노-5-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}펜틸]카바메이트(**LP11-2**)



[0227]

[0228] DCM 중 화합물 **LP11-1**(0.10 g, 0.10 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 실온에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 Boc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 가하였다. 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 역상 섬광 크로마토그래피(수성 중탄산암모늄(10 mM) 중 0-100% 아세토니트릴)로 정제하여 화합물 **LP11-2**(77 mg, 86% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 879 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87-9.52 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.71-7.48 (m, 3H), 7.44-7.22 (m, 6H), 7.00-6.90 (m, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.54-6.47 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.01-2.93 (m, 2H), 2.90-2.66 (m, 4H), 2.33-2.06 (m, 7H), 1.94-1.78 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 5H), 1.48-1.07 (m, 16H), 1.03-0.92 (m, 6H) ppm.

[0229] {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-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-테트라옥사헥사데칸-15-아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-5-{[(9*H*-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}펜틸]카바메이트(**LP11-3**)



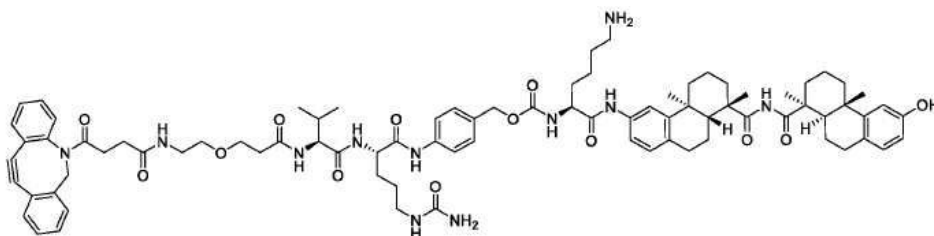
[0230]

[0231]

DMF(3 mL) 중 화합물 **LP11-2**(57 mg, 65 μ mol) 및 화합물 **LP9-5**(0.10 g, 96 μ mol)의 혼합물에 HOBt(30 mg, 0.22 mmol) 및 DIPEA(0.11 g, 0.81 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피(수성 중탄산암모늄 중 0-100% 아세토니트릴(10 mM))로 정제하여 화합물 **LP11-3**(97 mg, 81% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 909 ($M/2 + 1$)⁺.

[0232]

{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*-[(1S)-5-아미노-1-{[(4bS,8S,8aR)-8-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}펜틸]카바메이트(**LP311**)



[0233]

[0234]

DMF(3 mL) 중 화합물 **LP11-3**(97 mg, 53 μ mol)의 용액에 디에틸아민(45 mg, 0.62 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 Fmoc가 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **LP311**(40 mg, 47% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 798 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.82-7.59 (m, 6H), 7.55-7.43 (m, 5H), 7.41-7.29 (m, 5H), 6.98 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.50-5.38 (m, 2H), 5.09-4.92 (m, 3H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 4H), 3.52-3.45 (m, 13H), 3.14-2.69 (m, 9H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.50-2.44 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 1H), 2.33-2.13 (m, 7H), 2.06-1.85 (m, 6H), 1.82-1.56 (m, 9H), 1.51-1.23 (m, 17H), 1.21-1.13 (m, 2H), 1.10-0.80 (m, 12H) ppm.

[0235]

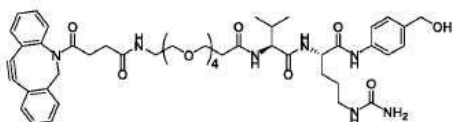
실시예 1j

[0236]

LP39의 합성(도 1i)

[0237]

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(**LP9-3**)



[0238]

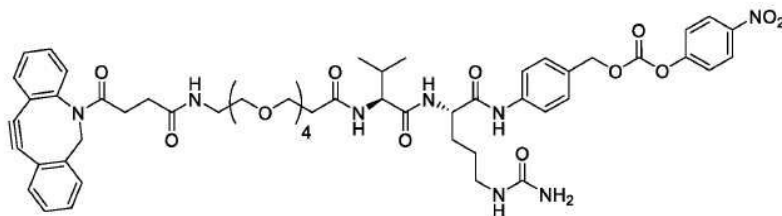
[0239]

DMF(10 mL) 중 화합물 **LP9-2**(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 연속적으로 가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 용액에 VC-PAB-OH(**LP9-1**, CAS: 159857-79-1, 0.21 g, 0.54 mmol)를 실온에서 가하고, 수득되는 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고; 반응 과정을 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 역 섬광 크로마토그래피(물중 0-100% 아세토니트릴(10 mmol/L 중탄산암모늄 포함))로 직접 정제하여 화합물 **LP9-2**(0.30 g, 60%

수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 617 ($M + H$)⁺.

[0240]

{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{1,2}]}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(LP9-5)



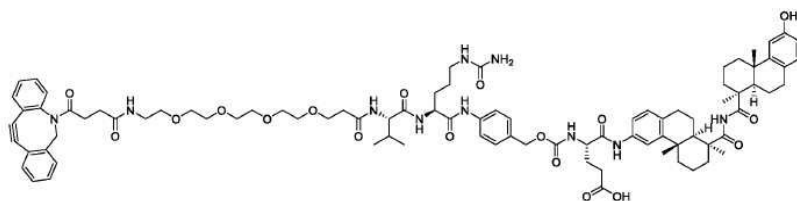
[0241]

[0242]

DMF(10 mL) 중 화합물 LP9-3(0.15 g, 0.16 mmol)의 용액에 비스(4-니트로페닐) 카보네이트(LP9-4, 0.15 g, 0.49 mmol) 및 DIPEA(63 mg, 0.49 mmol)를 0℃에서 연속적으로 가하였다. 이후에, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 LP9-3이 LCMS에 의해 모니터링되는 바와 같이, 거의 소비될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 여과 막을 통해 여과하고 여액을 역 삼광 크로마토그래피(물 중 0-100% 아세토니트릴(10 mmol/L 중탄산암모늄이 함유됨))로 직접 정제하여 화합물 LP9-5(50 mg, 28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1079 ($M + H$)⁺.

[0243]

(4S)-4-[(4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^{1,2}]}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]아미노]-4-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일]-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}부탄산(LP39)



[0244]

[0245]

DMF(1 mL) 중 화합물 9a(50 mg, 76 μ mol) 및 화합물 LP9-5(0.10 g, 96 μ mol)의 혼합물에 HOBt(16 mg, 0.12 mmol) 및 DIPEA(39 mg, 0.31 mmol)를 가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링 하였다. 반응 혼합물을 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 LP39(40 mg, 33% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 799 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.20-8.07 (m, 2H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 4H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.40-7.26 (m, 6H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.85-6.79 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.53-6.47 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.07-4.88 (m, 3H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 3H), 3.51-3.41 (m, 13H), 3.11-2.58 (m, 10H), 2.40-2.10 (m, 11H), 2.00-1.55 (m, 15H), 1.46-1.09 (m, 14H), 1.05-0.94 (m, 6H), 0.99-0.77 (m, 7H) ppm.

[0246]

실시예 2

[0247]

본 실시예는 주요 중간체, 7b-7f를 제조하는 일반적인 방법을 입증한다. 7b-7e를 제조하기 위한 화학적 합성은 도 2에 나타내었다.

[0248]

아미드 7f는 1을 HATU에 의해 촉매된 NH₄Cl과 아미드 커플링 반응으로부터 제조하였다. 중간체 7b 및 7c는 7f를 10b 및 10c 각각으로 페놀-O-알킬화시켜 제조하였다. 중간체 7d 및 7e를 페놀 2의 트리플레이트 11로의 전환에 이어, 부크발트 커플링(Buchwald coupling) 조건으로 12d 및 12e의 차폐된 아미노 기능성을 도입시킴으로써 합성한 다음; 12d 및 12e의 산성 탈-보호에 이은 염기성 가수분해에 의해 에스테르를 산 13d 및 13e로 각각 전환시키고; 최종적으로 13d 및 13e의 Boc-보호로 14d 및 14e를 각각 제공하며, 이는 또한 암모늄 염과의 아미드 커플링 반응을 수반하여 7d 및 7e를 각각 제공하였다. 중간체 7g는 1과 2,4-디메톡시벤질아민의 아미드 커플링반

응으로 **7g-1**를 형성시킨 후, 트리플레이트 유사체 **7g-2**를 트리플릭 무수물을 사용하여 전환시킴으로써 제조하였다. 시아노 유사체 **7g-3**은 시안화아연을 사용하여 제조하였고, 최종적인 탈보호는 TFA로 달성하여 2,4-디메톡시-벤질 모이어티를 획득하였다.

[0249] 대안적으로, **13d**는 포도카르프산 **1**의 Boc-탈보호로부터 출발하여 **E2**를 형성시킨 후, 트리플레이트 **E3**로 전환시킴으로써 제조하였다. 중간체 **E3**은 정상-상 컬럼 크로마토그래피를 통한 정제에 대해 안정하였으며, 디페닐메탄 이민으로 부크발트 조건 하에 추가로 처리함으로써 **E4-1**, **E4-2**, **E4-3**, 및 **13d**의 혼합물을 획득하고, 이를 THF 중 수성 HCl(v/v = 1:1) 속에서 1개 포트로 가수분해시켜 **13d**를 28% 총 수율로 제공하였다.

[0250] 실시예 3

[0251] 본 실시예는 중간체 **7a**를 제조하는 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매김된 화합물을 지칭한다.

[0252] **단계 1:** (1S,4aS,10aR)-메틸-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**2**)의 제조

[0253] 메탄올(1.4 mL) 및 톨루엔(5.2 mL) 중 포도카르프산(**1**, 0.20 g, 0.73 mmol)의 용액에 (트리메틸실릴)디아조메탄(핵산 중 2M, 0.45 mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 10 내지 25℃에서 밤새 교반하였다. 포도카르프산이 LC-MS를 기반으로 완전히 소비된 후, 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **2**(0.21 g, 98% 수율)를 백색 고체로서 획득하였다. ESI m/z: 289 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.80-2.55 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.96-1.71 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H), 1.27 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.09 (td, J = 13.5, 4.1 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H) ppm.

[0254] **단계 2:** (1S,4aS,10aR)-메틸 6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**3**)의 제조

[0255] DMF(1.2 mL) 중 화합물 **2**(0.10 g, 0.35 mmol)의 용액에 탄산세슘(0.12 g, 0.38 mmol)을 가하고 혼합물을 20 내지 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서 혼합물에 벤질 브로마이드(88 mg, 0.52 mmol)를 실온에서 교반하고, 수득되는 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반한 다음, 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합산 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 10-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **3**(0.13 g, 99% 수율)을 백색 고체로서 획득하였다. ESI m/z: 379 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.60-7.20 (m, 5H), 7.00-6.82 (m, 2H), 6.73 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.95-2.58 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 4H), 1.15 (t, J = 17.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H) ppm.

[0256] **단계 3:** (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**4**)의 제조

[0257] DMSO(1.7 mL) 중 화합물 **3**(0.10 g, 0.26 mmol)의 혼합물에 칼륨 3급-부톡사이드(0.30 g, 2.6 mmol)를 가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 LC-MS 및 TLC로 모니터링한 바와 같이, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응물을 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 수성 하이드로클라이드(1N)로 pH 2로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 20-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **4**(92 mg, 95% 수율)를 백색 고체로서 획득하였다. ESI m/z: 365 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.82 (dd, J = 16.3, 4.4 Hz, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.24 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.19 (dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 1H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 1H), 1.53 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.35 (td, J = 13.3, 3.7 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.11-1.05 (m, 1H) ppm.

[0258] **단계 4:** (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐 클로라이드(**6a**)의 제조

[0259] 1,2-디클로로에탄(DCE)(2 mL) 중 화합물 **4**(0.10 g, 0.27 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(0.20 mL)를 가한

다음, 반응물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 휘발물을 진공하에 제거하고 조 생성물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0260] 대안적인 **단계 4:** (1*S*,4*aS*,10*aR*)-퍼플루오로페닐-6-(벤질옥시)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**6b**)의 제조

[0261] DMF(5 mL) 중 **4**(0.50 g, 1.4 mmol)의 용액에 DIPEA(0.51 g, 4.1 mmol)를 가한 후, 퍼플루오로페닐 2,2,2-트리플루오로아세테이트 **5**(0.77 g, 2.7 mmol)를 가하였다. 당해 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한 다음, 에테르(80 mL)로 희석시켰다. 유기 혼합물을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-15% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에스테르 **6b**(0.46 g, 63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (500 MHz, 아세톤-_d6) δ 7.33 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.86-6.80 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.78-2.57 (m, 3H), 2.28-2.19 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 13.5, 5.9 Hz, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (td, *J* = 13.4, 3.8 Hz, 1H), 1.22 (td, *J* = 13.8, 4.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 3H) ppm.

[0262] **단계 5:** (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(벤질옥시)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**7a**)의 제조

[0263] DMF 중 화합물 **4**(50 mg, 0.14 mmol) 및 HATU(57 mg, 0.15 mmol)의 용액을 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 용액에 DIPEA(89 mg, 0.69 mmol) 및 염화암모늄(25 mg, 0.48 mmol)을 25℃에서 가한 다음, 수득되는 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **7a**(48 mg, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI *m/z*: 364 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_d4) δ 7.63-7.22 (m, 5H), 7.02-6.82 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.95-2.58 (m, 2H), 2.36-2.10 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.44-1.21 (m, 4H), 1.15 (t, *J* = 17.2 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H) ppm.

[0264] **실시예 4**

[0265] 본 실시예에는 중간체 **7b** 내지 **7g**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예에는 도 2에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0266] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**7f**)

[0267] DMF(4 mL) 중 포도카르프산 **1**(0.30 g, 1.1 mmol)의 용액에 HATU(0.46 g, 1.2 mmol), DIPEA(0.57 g, 4.4 mmol) 및 염화암모늄(0.23 g, 4.4 mmol)을 가하고, 용액을 10 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 목적한 화합물 (0.77 g, 100% 수율)을 오일로서 수득하였다. ESI *m/z*: 274.1 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_d4) δ 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.58-6.47 (m, 1H), 2.79 (dd, *J* = 16.1, 4.1 Hz, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 3H), 2.13-1.95 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.36 (td, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.19 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm.

[0268] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(2-(3-급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**7b**)

[0269] DMF(2.5 mL) 중 **7f**(0.33 g, 0.47 mmol)의 용액에 탄산세슘(0.60 g, 1.8 mmol) 및 (2-브로모에톡시)(3-급-부틸)디메틸실란(**10b**, 0.45 g, 2.1 mmol)을 가하였다. 반응물을 8시간 동안 질소 하에 교반한 후에, 혼합물을 물(30 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)에 부었다. 유기물을 분리하고 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **7b**(0.21 g, 87% 수율)를 수득하였다. ESI *m/z*: 432.2 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_d4) δ 6.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 14.3, 4.1 Hz, 4H), 2.71 (dd, *J* = 16.1, 4.6 Hz, 1H), 2.64-2.47 (m, 1H), 2.20-2.02 (m, 3H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.52 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.25 (td, *J* = 13.2, 3.3 Hz, 1H), 1.16

(s, 3H), 1.12-0.99 (m, 4H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H) ppm.

[0270] 3급-부틸 2-((4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일옥시)에틸카바메이트(**7c**)

[0271] **7b**를 제조하는 과정에 따라, **7c**(60 mg, 40% 수율)를 백색 고체로서 **10c**로 처리한 **7f**로부터 수득하였다. ESI m/z: 360.9 (M - 55)⁺, 438.9 (M + 23)⁺.

[0272] 3급-부틸-(4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일카바메이트(**7d**)

[0273] **단계 1:** (1S,4aS,10aR)-메틸-1,4a-디메틸-6-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**11**)

[0274] DCM(6 mL) 중 화합물 **2**(0.33 g, 1.1 mmol)의 용액에 2,6-루티딘(0.15 g, 1.4 mmol) 및 DMAP(28 mg, 0.23 mmol)를 가하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 트리플릭 무수물(0.39 g, 1.4 mmol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고 25℃에서 추가로 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 유기물을 물(6 mL), 수성 하이드로클로라이드(1 N, 10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **11**(0.43 g, 89% 수율)을 점성 오일로서 수득하였다. ESI m/z: 421.2 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.67 (s, J = 3.4 Hz, 3H), 2.93 (dd, J = 17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 2.29 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40 (td, J = 13.4, 4.2 Hz, 1H), 1.30-1.22 (m, 3H), 1.09 (td, J = 13.6, 4.2 Hz, 1H), 1.02 (s, 3H) ppm.

[0275] **단계 2:** (1S,4aS,10aR)-6-아미노-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**13d**)의 제조

[0276] 3급-부탄올(5 mL) 중 탄산세슘(0.62 g, 1.9 mmol), X-포스(50 mg, 0.11 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(50 mg, 55 μmol)의 혼합물에 아르곤의 대기하에서 3급-부탄올(5 mL) 중 화합물 **11**(0.40 g, 0.95 mmol)의 용액을 가한 다음, 디페닐메탄이민(0.26 g, 1.4 mmol)을 가하였다. 반응물을 100℃에서 30분 동안 아르곤 하에 교반시키고, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하여 불용성 잔사를 제거하였다. 여액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사(조 **12d**)에 메탄올 중 하이드로클로라이드(4N, 2 mL)를 가하고 수득되는 용액을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **12d'**-메틸 에스테르(0.28 g)를 백색 고체 아닐린-에스테르로서 수득하였다. ESI m/z: 288 (M + 1)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.72 (s, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.86 (dd, J = 17.0, 4.5 Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 3H), 1.97-1.76 (m, 2H), 1.55 (t, J = 13.7 Hz, 2H), 1.30 (td, J = 13.2, 3.7 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (td, J = 13.4, 4.0 Hz, 1H), 0.93 (s, 3H) ppm. DMF(3 mL) 중 **12d'**-메틸 에스테르(0.12 g, 0.42 mmol)의 혼합물에 나트륨 에탄디올레이트(0.37 g, 4.2 mmol)를 가하고, 수득되는 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 수득되는 혼합물을 물로 희석시키고 수성 하이드로클로라이드(1 N, 20 mL)로 산성화시켰다. 수성 용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기물을 분리하고 진공하에 농축시켜 조 **13d**(0.14 g)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다. ESI m/z: 274.2 (M+1)⁺.

[0277] **E2**, **E3**, 및 **E4**를 통한 **13d**를 제조하기 위한 대안적인 방법은 다음과 같이 기술된다:

[0278] **단계 1:** (3급-부틸 카보닉)(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산 무수물(**E2**)의 제조

[0279] t-BuOH(10 mL) 중 포도카르프산(**1**, 0.40 g, 1.5 mmol) 및 탄산나트륨(0.31 g, 2.9 mmol)의 혼합물에 디-3급-부틸 중탄산염(0.35 g, 1.6 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 10 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 TLC 및 LCMS로 포도카르프산이 소비될 때까지 모니터링하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)에 붓고 유기물을 물(20 mL x 2) 및 염수(50 mL)로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제

화합물 **E2**(0.41 g, 76% 수율)를 점성 오일로서 수득하였다. ESI m/z : 319.2 ($M - 55$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-_{d6}) δ 8.95 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H), 2.76-2.72 (m, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 3H), 1.85-1.78 (m, 2H), 1.60-1.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 4H), 1.21-1.15 (m, 1H), 1.04 (s, 3H) ppm.

[0280] 단계 2: (3급-부틸 카보닉)(1S,4aS,10aR)-1,4a-디메틸-6-(트리플루오로메틸설포닐옥시)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산 무수물(**E3**)의 제조

[0281] DCM(16 mL) 중 화합물 **E2**(0.30 g, 0.80 mmol)의 용액에 피리딘(95 mg, 1.2 mmol) 및 DMAP(10 mg, 0.080 mmol)를 질소 대기하에 가하였다. 혼합물을 -20℃로 냉각시키고 트리플릭 무수물(0.27 g, 0.96 mmol)을 주사기로 가하였다. 수득되는 혼합물을 25℃로 가온되도록 하고 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석시키고, 유기물을 물(6 mL), 수성 하이드로클로라이드(1 N, 10 mL), 및 염수(10 mL)로 세척한 다음, 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **E3**(0.27 g, 66% 수율)를 점성 오일로서 수득하였다. ESI m/z : 529.2 ($M + Na$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-_{d6}) δ 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.30-2.28 (m, 1H), 2.12-2.09 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 1H), 1.62-1.59 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.33-1.27 (m, 4H), 1.26-1.17 (m, 1H), 1.08 (s, 3H) ppm.

[0282] 단계 3: (1S,4aS,10aR)-6-아미노-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**13d**)의 제조

[0283] 3급-부탄올(10 mL) 중 화합물 **E3**(0.20 g, 0.40 mmol) 및 디페닐메탄이민(0.086 g, 0.48 mmol)의 교반 용액에 탄산세슘(0.33 g, 1.0 mmol), X-포스(X-phos)(38 mg, 80 μ mol) 및 Pd₂(dba)₃ (37 mg, 40 μ mol)를 아르곤의 대기하에 가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 90℃에서 3시간 동안 교반하고, LCMS로 모니터링하며, **E4-1**, **E4-2**, **E4-3**, 및 **13d**를 이 시점에서 LCMS 스펙트럼으로 검출하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, DCM(30 mL)으로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하여 무기물을 제거하였다. 여액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 THF(5 mL) 속에 용해하고 수성 HCl(2 N, 5 mL)로 산성화하였다. 이후에, 반응물을 25℃에서 건조시키고 LCMS로 모니터링하였다. 16시간 후, LCMS는 대부분의 **E4-1** 및 **E4-2**가 **13d**로 전환되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화된 수성 중탄산나트륨을 사용하여 pH 8로 중화시키고 에틸 아세테이트(20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 **13d**(30 mg, 2 단계에 대해 56% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 274.2 ($M + H$)⁺.

[0284] 단계 4: (1S,4aS,10aR)-6-(3급-부톡시카보닐아미노)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**14d**)의 제조

[0285] 3급-부탄올(5 mL) 중 **13d**(0.12 g)의 용액에 탄산나트륨(0.12 g, 1.1 mmol), 디-3급-부틸 중탄산염(0.48 g, 2.2 mmol), 및 DMAP(20 mg, 0.16 mmol)를 가한 다음, 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 DCM(20 mL)으로 희석시켰다. 유기물을 분리하고, 포화된 수성 시트르산으로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **14d**(0.11 g, **11**로부터 3개의 단계로 67% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 318.2 ($M-tBu+1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 12.08 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 1H), 2.65 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.17-2.03 (m, 4H), 1.94-1.76 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.46 (d, $J = 7.4$ Hz, 9H), 1.29-1.14 (m, 5H), 1.04 (s, 3H) ppm.

[0286] 단계 5: 3급-부틸-(4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일카바메이트(**7d**)의 제조

[0287] DMF(2.4 mL) 중 **14d**(0.11 g, 0.30 mmol)의 용액에 HATU(0.12 g, 0.32 mmol) 및 DIPEA(0.5 mL, 3.0 mmol)를 가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물에 염화암모늄(0.40 g, 7.5 mmol)을 가하고, 혼합물을 15 내지 25℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석시키고; 유기물을 포화시키고 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에

농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **7d**(84 mg, 75% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 373.3 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_d₄) δ 7.20 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.20 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.54 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (t, J = 26.7 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.14-1.03 (m, 4H) ppm.

[0288] 3급-부틸-4-((4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일)피페라진-1-카복실레이트(**7e**)의 제조

[0289] 단계 1: (1S,4aS,10aR)-1,4a-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실산(**14e**)의 제조

[0290] 3급-부탄올(5 mL) 중 화합물 **11**(0.40 g, 0.95 mmol) 및 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.29 g, 1.5 mmol)의 용액에 아르곤의 대기 하에서 탄산세슘(0.62 g, 1.9 mmol), X-포스(50 mg, 0.11 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(50 mg, 55 μ mol)를 가하였다. 반응물을 100℃에서 30분 동안 아르곤 하에 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, DCM으로 희석시키고 셀라이트를 통해 여과하여 무기물을 제거하였다. 여액을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 20-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **12e**(0.42 g)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 457.1 ($M + 1$)⁺. DMSO(5 mL) 중 **12e**(0.23 g, 0.5 mmol)의 용액을 칼륨 3급-부톡사이드(0.25 g, 2.2 mmol)로 100℃에서 1시간 동안 처리하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 조 **13e**의 혼합물에 디-3급 부틸 중탄산염(0.92 g, 4.3 mmol)을 20 내지 25℃에서 가하고, 수득되는 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이후에, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고, 유기물을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **14e**(0.15 g, **11**로부터 3개의 단계로 79% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 443 ($M + 1$)⁺.

[0291] 단계 2: 3급-부틸-4-((4bS,8S,8aR)-8-카바모일-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일)피페라진-1-카복실레이트(**7e**)의 제조

[0292] DMF(2.4 mL) 중 **14e**(0.10 g, 0.30 mmol) 및 HATU(0.12 g, 0.32 mmol)의 용액에 DIPEA(0.5 mL, 3.0 mmol)를 가하고, 수득되는 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물에 염화암모늄(0.40 g, 7.5 mmol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 15 내지 25℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석시키고, 유기물을 물(10 mL) 및 염수(10 mL)로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **7e**(96 mg, 87% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 442 ($M + 1$)⁺.

[0293] (1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**7g**)의 제조

[0294] 단계 1: (1S,4aS,10aR)-*N*-(2,4-디메톡시벤질)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**7g-1**)의 제조

[0295] **7f**의 제조 과정에 따라, 화합물 **1**과 2,4-디메톡시벤질아민의 커플링 반응으로 **7g-1**(0.57 g, 93% 수율)를 담황색 고체로서 제공하였다. ESI m/z : 424.1 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 8.90 (s, 1H), 7.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.48-6.42 (m, 2H), 4.28-4.02 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.56-1.45 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.87 (s, 3H) ppm.

[0296] 단계 2: (4bS,8S,8aR)-8-(2,4-디메톡시벤질카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일 트리플루오로메탄설포네이트(**7g-2**)의 제조

[0297] **11**의 제조 과정에 따라, **7g-2**(0.59 g, 96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 556.2 ($M + 1$)⁺. ¹H

NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 7.43 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22-7.11 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 2.03-1.86 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 5H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.91 (s, J = 5.9 Hz, 3H) ppm.

[0298] **단계 3:** (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-시아노-*N*-(2,4-디메톡시벤질)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**7g-3**)의 제조

[0299] DMF(3.6 mL) 중 화합물 **7g-2**(0.20 g, 0.36 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(42 mg, 36 μ mol) 및 시안화아연(84 mg, 0.72 mmol)을 질소 하에 가하였다. 혼합물을 질소 하에 110°C에서 4시간 동안 LCMS로 모니터링된, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시키고 유기물을 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 **7g-3**(0.13 g, 82% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 433.2 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 7.74 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.05-2.87 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 2H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.45-1.17 (m, 5H), 1.13-1.05 (m, 1H), 0.91 (s, 3H) ppm.

[0300] **단계 4:** (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-시아노-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**7g**)의 제조

[0301] DCM(3 mL) 중 화합물 **7g-3**(0.12 g, 0.28 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 0°C에서 적가하였다. 수득되는 혼합물을 가온되도록 한 다음 25°C에서 48시간 동안 교반하였다. 목적한 질량을 LCMS로 주요 피크(major peak)로서 검출하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 20-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물 **7g**(70 mg, 71% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 283.2 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 7.76 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.84-2.69 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.15-2.09 (m, 1H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40-1.20 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.11-1.00 (m, 4H) ppm.

[0302] **실시예 5**

[0303] 본 실시예는 중간체 **8a-e** 및 **8g**를 제조하기 위한 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에서 번호매김된 화합물을 지칭한다.

[0304] **화합물 8a-e 및 8g에 대한 일반적인 과정:** THF(0.5-2 mL) 중 중간체 **7a-g**(40-100 mg) 중 하나의 용액을 제조하여 0.06-0.28 M의 농도를 제조하였다. 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(LiHMDS)(헥산 중 1 M, 1.2 당량(equiv.))를 -78°C에서 적가하고, 수득되는 혼합물을 -78°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 THF(1 mL) 중 **6a**(0.9-2.2 당량) 또는 **6b**(1.2 당량)의 용액을 가하 다음, 수득되는 혼합물을 10 내지 20°C에서 밤새 교반하였다. **7a-g**가 LCMS에 의해 모니터링한 바와 같이 소비된 후, 반응물을 포화된 수성 염화암모늄으로 퀀칭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **8a-e** 및 **8g**를 백색 고체로서 수득하였다.

[0305] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(벤질옥시)-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(벤질옥시)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**8a**): **8a**의 합성 과정은문헌: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 2824-2828에 보고된 것과 유사하였지만, LiHMDS를 NaHMDS로 대체하였다. **8a**(60 mg, 31% 수율)는 **7a**(0.10 g, 0.28 mmol)를 **6a**(0.10 g, 0.26 mmol)로 처리함으로써 수득하였다. ESI m/z : 710 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 10H), 6.97 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 2H), 6.88 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H), 6.75 (dt, J = 8.4, 2.9 Hz, 2H), 5.02 (s, 4H), 2.98-2.89 (m, 1H), 2.89-2.71 (m, 3H), 2.33-2.14 (m, 6H), 2.12-1.93 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 4H),

1.45-1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.22-1.09 (m, 8H) ppm.

[0306] (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-N-((1S,4aS,10aR)-6-(2-(3급-부틸디메틸실릴옥시)에톡시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드 (**8b**): 화합물 **8b**(34 mg, 38% 수율)는 **7b**(50 mg, 0.12 mmol)를 **6a**(0.10 g, 0.26 mmol)로 처리하여 수득하였다. ESI m/z: 779 (M + 1)⁺.

[0307] 3급-부틸 2-((4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일옥시)에틸카바메이트(**8c**): 화합물 **8c**(0.11 g, 60% 수율)는 **7c**(0.10 g, 0.24 mmol)를 **6b**(0.15 g, 0.29 mmol)로 처리하여 수득하였다. ESI m/z: 763 (M + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.90 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.87 (dd, J = 16.2, 4.1 Hz, 2H), 2.80-2.67 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 6H), 2.06-1.89 (m, 4H), 1.67-1.54 (m, 4H), 1.45-1.29 (m, 11H), 1.24 (s, 6H), 1.14-1.03 (m, 8H) ppm.

[0308] 3급-부틸-4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일카바메이트(**8d**): 화합물 **8d**(37 mg, 46% 수율)는 **7d**(42 mg, 0.11 mmol)를 **6b**(72 mg, 0.14 mmol)로 처리하여 수득하였다. ESI m/z: 719 (M + 1)⁺.

[0309] 3급-부틸-4-((4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일)피페라진-1-카복실레이트 (**8e**): 화합물 **8e**(80 mg, 99% 수율)는 **7e**(45 mg, 0.10 mmol)를 **6b**(65 mg, 0.12 mmol)로 처리하여 수득하였다. ESI m/z: 788.4 (M + 1)⁺.

[0310] (1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-N-((1S,4aS,10aR)-6-시아노-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**8g**): 화합물 **8g**(83 mg, 67% 수율)는 **7g**(56 mg, 0.20 mmol)를 **6b**(0.16 g, 0.30 mmol)로 처리하여 수득하였다. ESI m/z: 629.2 (M + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.20-2.98 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.78-2.68 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 5H), 2.22-2.11 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.31-1.22 (m, 7H), 1.21-1.08 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm.

[0311] 실시예 6

[0312] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9a**를 제조하기 위한 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에서 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0313] (1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-N-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**9a**)는 문헌: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2824-2828에 보고되었고; 합성 과정은 보고된 바와 유사하였으며, 수소는 45 psi 대신 대기압 하에서 수행하였다. 에틸 아세테이트(2 mL)중 **8a**(50 mg, 70 μmol)의 용액에 흡윤된 Pd/C(10%, 20 mg)를 질소 하에 가하였다. 혼합물을 수소로 3회 퍼징시키고, 15 내지 25℃에서 수소의 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **9a**(10 mg, 27% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 530 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.64-6.59 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 2H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.34-2.16 (m, 6H), 2.15-1.96 (m, 4H), 1.49-1.35 (m, 4H), 1.31 (s, 6H), 1.30-1.08 (m, 4H), 1.08 (s, 6H) ppm.

[0314] 실시예 7

[0315] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9b**의 제조 과정을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지

칭한다.

- [0316] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(2-하이드록시에톡시)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드(**9b**)
- [0317] **단계 1:** THF(1.4 mL) 중 **8b**(37 mg, 44 μ mol)의 용액에 TBAF(THF중 1 M, 0.09 mL)를 가하고 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 진공하에 THF를 제거하여 조 하이드록실 중간체를 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제 없이 사용하였다. ESI m/z : 664 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 2.94 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 2.82 (dd, J = 18.2, 8.2 Hz, 2H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.77-1.62 (m, 3H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.48-1.32 (m, 8H), 1.25 (tt, J = 13.8, 3.8 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 13.3 Hz, 6H), 0.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H) ppm.
- [0318] **단계 2:** 에틸 아세테이트(2 mL) 중 조 하이드록실 중간체(20 mg, 30 μ mol)의 용액에 질소 하에 습윤된 Pd/C(10%, 20 mg)를 가하였다. 이 혼합물을 수소로 3회 퍼징시키고, 20 내지 25℃에서 수소의 대기하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하여 Pd/C를 제거하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-35% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **9b**(4 mg, 23% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 574.2 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (s, 1H), 7.02-6.87 (m, 2H), 6.85-6.72 (m, 2H), 6.72-6.57 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.87-2.68 (m, 2H), 2.33-2.15 (m, 6H), 2.14-1.97 (m, 4H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.36-1.25 (m, 7H), 1.22-1.07 (m, 8H) ppm.
- [0319] **실시예 8**
- [0320] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9c**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.
- [0321] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(2-아미노에톡시)-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드(**9c**)
- [0322] **방법 1:** 에틸 아세테이트(5 mL) 중 **8c**(0.11 g, 0.16 mmol)의 용액에 습윤 Pd/C(10%, 30 mg)를 질소하에 가하였다. 혼합물을 수소로 3회 퍼징시키고 15 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜 탈-벤질화된 중간체(94 mg)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 673 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.72-6.66 (m, 2H), 6.54 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.86-2.72 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 3H), 2.26 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 2.15-1.94 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.32 (m, 8H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.12 (d, J = 5.0 Hz, 6H) ppm. 메탄올(0.5 mL) 중 탈-벤질화된 중간체(90 mg)의 혼합물을 디옥산 중HCl(4 M, 0.5 mL)로 15 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9c**(40 mg, 52% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 573.3 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.41 (s, 1H, NH of imidine), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40-3.22 (m, 2H), 2.99-2.71 (m, 4H), 2.41-2.21 (m, 6H), 2.15-1.93 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 4H), 1.47-1.33 (m, 8H), 1.27-1.25 (m, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H) ppm.
- [0323] **방법 2:** 톨루엔(1 mL) 중 **9b**(25 mg, 44 μ mol)의 용액에 프탈이미드(10 mg, 65 μ mol), 트리페닐포스핀(23 mg, 88 μ mol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(DIAD, 18 mg, 88 μ mol)를 가하였다. 반응물을 20 내지 25℃에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(40 mL)로 희석시키고, 유기물을 물(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔사를 에탄올(5 mL) 속에 용해한 다음 에탄올성 용액을 하이드라진(0.3 mL)으로 처리하였다. 당해 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 당해 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시킨 후, 휘발물을 진공하에 제거하고, 잔사를 아세토니트릴(10 mL)로 연마시켰다. 혼합물을 25℃에서 10분 동안 교반하고 여과하였다. 고체를 아세토니트릴(10 mL)로 세척하고 합한 여

액을 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9c**(11 mg, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 573.4 ($M + 1$)⁺.

[0324] 실시예 9

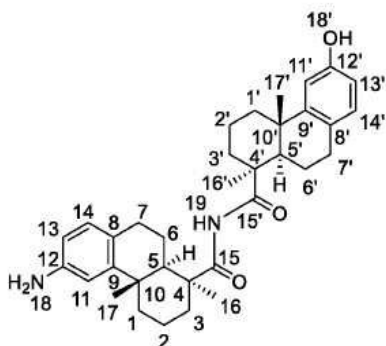
[0325] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9d**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0326] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-아미노-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9d**)

[0327] **단계 1:** 에틸 아세테이트(50 mL) 중 **8d**(0.84 g, 1.3 mmol)의 용액에 습윤된 Pd/C(10%, 0.15 g)를 질소 하에 가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징시키고 15 내지 25℃에서 수소 벌룬 하에 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **9g**(0.66 g, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 629 ($M + 1$)⁺.
¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 16.3, 3.8 Hz, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 8H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm.

[0328] **단계 2:** 메탄올(0.5 mL) 중 **9g**의 용액에 디옥산 중 HCl(4 M, 0.5 mL)을 0℃에서 가하고, 수득되는 용액을 15 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9d**(1.3 mg, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 529.3 ($M + 1$)⁺.

[0329] **9d**에 대한 DMSO-_d₆ (ppm)의 500 MHz NMR 데이터를 다음과 같이 표 3에 요약하였다.



[0330]

[0331] [표 3]

원자 번호	¹ H NMR	¹³ C NMR	원자 번호	¹ H NMR	¹³ C NMR
1	1.30 (Ha), 2.14 (He)	39.2	1'	1.30 (Ha), 2.14 (He)	39.36
2	1.54 (Ha), 1.84 (He)	19.61	2'	1.54 (Ha), 1.84 (He)	19.64
3	1.13 (Ha), 2.14 (He)	37.12	3'	1.13 (Ha), 2.14 (He)	37.18
4	-	45.52	4'	-	45.56
5	1.6	52.09	5'	1.6	52.32
6	1.84 (Ha), 2.23 (He)	21.27	6'	1.84 (Ha), 2.23 (He)	21.43
7	2.75	31	7'	2.75	31.08
8	-	121.65	8'	-	124.6
9	-	147.63	9'	-	148.39
10	-	38.17	10'	-	38.23
11	6.48	110.77	11'	6.63	111.81
12	-	146.43	12'	-	155.34
13	6.34	112.58	13'	6.5	113.23
14	6.68	129.09	14'	6.81	129.56
15	-	173.92	15'	-	174.03
16	1.26	27.65	16'	1.26	27.64
17	0.98	23.03	17'	0.98	23.08
18 (N)	4.69		18' (O)	8.99	
19 (N)	8.09				

[0332]

[0333] ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 6.50 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.79 (tt, *J* = 11.6, 5.8 Hz, 2H), 2.34-2.14 (m, 6H), 2.15-1.95 (m, 4H), 1.74-1.51 (m, 5H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.30 (s, 6H), 1.21-1.06 (m, 8H) ppm.

[0334] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.86-2.60 (m, 4H), 2.28-2.10 (m, 6H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.65-1.53 (m, 4H), 1.35-1.20 (m, 8H), 1.20-1.06 (m, 2H), 0.98 (s, 6H) ppm.

[0335] ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 174.03, 173.92, 155.34, 148.39, 147.63, 146.43, 129.56, 129.09, 124.60, 121.65, 113.23, 112.58, 111.81, 110.77, 52.32, 52.09, 45.56, 45.52, 39.20, 39.36, 38.23, 38.17, 37.18, 37.12, 31.08, 31.00, 27.65, 27.64, 23.08, 23.03, 21.43, 21.27, 19.64, 19.61 ppm.

[0336] HPLC(방법 B): 체류 시간 (R_t): 8.92 min, 순도: 99.4%. 키랄 HPLC: >99.9% (컬럼 AD, AS, OD 및 OJ내). 광학 회전 [*α*]_D²⁵: +2.53° (1.7 g/100 mL THF).

[0337] 실시예 10

[0338] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9e**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0339] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-1,4*a*-디메틸-6-(피페라진-1-일)-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9e**)

[0340] 에틸 아세테이트(1 mL) 중 **8e**(61 mg, 77 μmol)의 용액에 흡윤된 Pd/C (10%, 5 mg)를 질소하에 가하였다. 혼합물을 수소로 3회 퍼징하고 수소하에 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여

액을 진공하에 농축시켜 탈-벤질화된 중간체(54 mg, ESI m/z : 698 ($M + 1$)⁺)를 수득하고, 이를 메탄올(0.5 mL) 속에 용해하고 디옥산 중 HCl(4 M, 0.5 mL)로 15 내지 25℃에서 16시간 동안 처리하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9e**(10 mg, 22% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 598 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-_d₄) δ 8.40 (s, 1H, NH), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.36 (m, 8H), 3.02-2.71 (m, 4H), 2.42-2.20 (m, 6H), 2.15-1.92 (m, 4H), 1.79-1.59 (m, 4H), 1.52-1.18 (m, 10H), 1.12 (d, J = 9.1 Hz, 6H) ppm.

[0341] **실시예 11**

[0342] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9f**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0343] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(디메틸아미노)-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9f**)

[0344] 메탄올(0.5 mL) 중 화합물 **8d**(36 mg, 50 μ mol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4 N, 0.5 mL, 2 mmol)을 0℃에서 가하고, 수득되는 혼합물을 20 내지 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS에 의해 화합물 **8d**가 소비될 때까지 모니터링하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여 27 mg의 유리 아민 중간체를 수득하고, 이를 메탄올(2 mL) 속에 용해한 후, Pd/C(10%, 5 mg)를 질소 하에 가하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징하고 20 내지 25℃에서 수소 벌룬 하에 16시간 동안 교반하였다. *N*-메틸화는 산성 조건 하에서 메탄올로 발생시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9f**(10 mg, 36% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 557 ($M + H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 2H), 6.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.68-6.58 (m, 3H), 4.69 (s, 1H), 2.98-2-2.85 (m, 8H), 2.87-2.72 (m, 2H), 2.35-2.16 (m, 6H), 2.15-1.98 (m, 4H), 1.66 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 1.5-1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 3H), 1.31 (s, 3H) 1.19 (s, 3H), 1.17-1.08 (m, 5H) ppm.

[0345] **실시예 12**

[0346] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9g**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0347] 3급-부틸 (4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일카바메이트(**9g**)

[0348] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 **8d**(0.84 g, 1.3 mmol)의 용액에 습윤된 Pd/C(10%, 0.15 g)를 질소 하에 가하였다. 혼합물을 수소로 퍼징시키고 15 내지 25℃에서 수소 벌룬 하에 16시간 동안 **8d**가 완전히 소비될 때까지 교반하고, 이는 LCMS로 모니터링하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 **9g**(0.66 g, 90% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 629 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 9.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.39 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 2.85 (td, J = 16.3, 3.8 Hz, 2H), 2.79-2.64 (m, 2H), 2.33-2.22 (m, 2H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.34-1.24 (m, 8H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm.

[0349] **실시예 13**

[0350] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9h**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0351] (1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-(2-아미노아세트아미도)-*N*-((1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9h**)

[0352] DMF(1 mL) 중 Fmoc-Gly-OH(30 mg, 0.1 mmol)의 용액에 HATU(38 mg, 0.1 mmol), 및 DIPEA(39 mg, 0.3 mmol)를 25℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 혼합물에 **9d**(30 mg, 0.06

mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 **9d**가 완전히 소비될 때까지 교반하였다(LCMS로 모니터링한 바와 같이). 혼합물에 피페리딘(0.2 mL)을 가하고, 수득되는 혼합물을 추가로 30분 동안 실온에서 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 **9h**(17 mg, 51% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 586 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 9.70 (br s, 1H, CONH-Ph), 9.03 (s, 1H, OH), 8.12 (s, 1H, NH of imidine), 7.52 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.95-2.63 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.23-2.08 (m, 4H), 1.98-1.77 (m, 4H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.37-1.23 (m, 8H), 1.20-1.09 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

[0353] 실시예 14

[0354] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9i**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0355] (1S,4aS,10aR)-6-(3-아미노프로판아미도)-*N*-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**9i**)

[0356] DMF(1 mL) 중 Boc- β -Ala-OH(38 mg, 0.2 mmol)의 용액에 HATU(76 mg, 0.2 mmol), 및 DIPEA(52 mg, 0.4 mmol)를 25℃에서 가하였다. 수득되는 용액을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 이후에 용액에 **9d**(53 mg, 0.1 mmol)를 가하고, 수득되는 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 **9d**가 완전히 소비될 때까지(LCMS로 모니터링한 바와 같이) 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 DCM(2 mL) 속에 용해하고 용액에 TFA(0.2 mL)를 실온에서 서서히 가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **9i**(30mg, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 600 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_{d4}) δ 7.38 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.43 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.80-2.63 (m, 2H), 2.47 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.30-2.12 (m, 6H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.65-1.54 (m, 4H), 1.37-1.28 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.21-1.11 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H) ppm.

[0357] 실시예 15

[0358] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9j**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0359] [0021] (1S,4aS,10aR)-6-((S)-2-아미노-3-하이드록시프로판아미도)-*N*-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**9j**)

[0360] Fmoc-Gly-OH를 Fmoc-Ser-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9h**를 제조하는 동일한 과정을 사용하여, **9j**(18 mg, 51% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 616 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 9.74 (br s, 1H, CONH-Ph), 9.00 (s, 1H, OH), 8.11 (s, 1H, 이미딘의 NH), 7.58 (s, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.82 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H, OH on Ser), 3.62-3.45 (m, 3H), 2.97-2.61 (m, 4H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 4H), 1.96-1.77 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.36-1.20 (m, 8H), 1.23-1.06 (m, 2H), 1.06-0.93 (m, 6H) ppm.

[0361] 실시예 16

[0362] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9k**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0363] (1S,4aS,10aR)-*N*-((1S,4aS,10aR)-1,4a-디메틸-6-(2-(메틸아미노)아세트아미도)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드; 트리플루오로아세트산 염(**9k**)

[0364] Boc- β -Ala-OH를 *N*-Boc-Sar-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9i**를 제조하는 과정에 따라, **9k**(27 mg, 28% 수율,

TFA 염)를 제조-HPLC(방법 A)에 의한 정제 후 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 600.5 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-_d₆) δ 10.33 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.97-2.66 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 4H), 2.00-1.77 (m, 4H), 1.70-1.50 (m, 4H), 1.38-1.23 (m, 8H), 1.21-1.08 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-_d₆) δ -73.43 ppm.

[0365] 실시예 17

[0366] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9i**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0367] (1S,4aS,10aR)-*N*-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]-6-[(2S)-2,6-디아미노헥산아미도]-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드; 트리플루오로아세트산 염(**9i**)

[0368] Boc- β -Ala-OH를 Boc-Lys-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9i**의 제조 과정에 따라, 화합물 **9i**(9 mg, 49% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 657.5 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-_d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (br s, 6H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.82-2.67 (m, 5H), 2.29 (s, 2H), 2.15 (s, 4H), 1.85 (s, 6H), 1.64-1.51 (m, 6H), 1.28 (d, $J = 6.8$ Hz, 10H), 1.13 (s, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-_d₆) δ -73.53 ppm.

[0369] 실시예 18

[0370] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9m**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0371] (1S,4aS,10aR)-*N*-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]-6-[(2S)-2-아미노-3-(1*H*-imidazol-4-일)프로판아미도]-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드; 트리플루오로아세트산 염(**9m**)

[0372] Boc- β -Ala-OH를 Boc-His-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9i**의 제조 과정에 따라, **9m**(11 mg, 60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 666.3 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (br s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31-7.27 (dd, $J = 8.3$ Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.28-3.13 (m, 2H), 2.95-2.63 (m, 4H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 4H), 1.93-1.81 (m, 4H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.37-1.22 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-_d₆) δ -73.64 ppm.

[0373] 실시예 19

[0374] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9n**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0375] (3S)-3-아미노-3-{[(4bS,8S,8aR)-8-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}프로판산(**9n**)

[0376] Boc- β -Ala-OH를 OtBu-*N*-Boc-Asp-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9i**의 제조 과정에 따라, **9n**(11 mg, 62% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 644.3 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 10.34 (br s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H),

2.93-2.69 (m, 5H), 2.37-2.23 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 4H), 1.95-1.78 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 8H), 1.19-1.09 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm.

[0377] 실시예 20

[0378] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9o**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0379] (4S)-4-아미노-4-{[(4bS,8S,8aR)-8-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}부탄산; 트리플루오로아세트산 염(**9o**)

[0380] Boc-Ala-OH를 OtBu-N-Boc-Glu-OH로 대체하는 것을 제외하고는 **9i**를 제조하는 방법에 따라, **9o**(8 mg, 46% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 658.3 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 3.87 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.97-2.67 (m, 4H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.22-2.08 (m, 4H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 8H), 1.22-1.06 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.50 ppm.

[0381] 실시예 21

[0382] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9p**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭하며 합성은 도 3a에 나타낸다.

[0383] 단계 1: (1S,4aS,10aR)-6-(아미노메틸)-N-((1S,4aS,10aR)-6-(벤질옥시)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드; 트리플루오로아세트산 염(**9p'**)의 제조

[0384] 질소 하에 에탄올(15 mL) 중 **8g**(70 mg, 0.11 mmol)의 용액에 라니 Ni(0.10 g)을 0℃에서 가한 후, 진한 수성 암모니아 용액(1.5 mL)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 수소로 퍼징시키고 수소 대기 하에 벌룬을 통해 18시간 동안 교반하였다. 환원은 LCMS에 의해 완료된 것으로 고려하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켜 조 물질(67 mg, 95% 수율)을 백색 고체로서 수득하고, 이 중 7 mg을 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 **9p'**(4 mg, TFA 염)을 NMR 분석을 위해 제공하였다. ESI m/z: 633.4 (M + 1)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.21 (s, 2H), 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52-7.34 (m, 6H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 3H), 1.96-1.74 (m, 4H), 1.71-1.51 (m, 4H), 1.38-1.22 (m, 8H), 1.21-1.08 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.53 ppm.

[0385] 단계 2: (1S,4aS,10aR)-6-(아미노메틸)-N-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드; 트리플루오로아세트산 염(**9p**)의 제조

[0386] DCM(5 mL) 중 화합물 **9p'**(60 mg, 95 μmol)의 용액에 삼브롬화붕소(DCM 중 1 M, 1 mL)를 아르곤 대기하에 -78℃에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 벤질 그룹이 LCMS에 따라 완전히 제거될 때까지 교반하였다. 이후에 혼합물을 메탄올(5 mL)로 -78℃에서 적가하여 퀀칭시키고 반응물을 실온으로 가온되도록 하였다. 용액을 DCM(50 mL)으로 희석시키고 포화된 수성 중탄산나트륨(20 mL x 2)으로 세척하였다. 유기물을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 표제 화합물 **9p**(15 mg, 30% 수율, TFA 염)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 543.2 (M + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.09 (br s, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.75-2.66 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 3H), 2.22-2.10 (m,

3H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 8H), 1.16 (qd, $J = 14.0, 3.6$ Hz, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO_{d6}) δ -73.53 ppm.

[0387] 실시예 22

[0388] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9q**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0389] 4-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일]-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}부탄산(**9q**)

[0390] 4 mL의 스크류-캡핑된 바이알(screw-capped vial)에 화합물 **9d**(15 mg, 28 μmol) 및 글루타릭 무수물(5.0 mg, 43 μmol)을 가하였다. 혼합된 고체를 THF(0.2 mL) 속에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 LCMS에 의해 모니터링된 바와 같이, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 용액을 여과하고 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 **9q**(10 mg, 56% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 643.3 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, DMSO_{d6}) δ 9.73 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 2.94-2.60 (m, 4H), 2.33-2.07 (m, 10H), 1.96-1.51 (m, 10H), 1.37-1.21 (m, 8H), 1.14 (t, $J = 14.1$ Hz, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm.

[0391] 실시예 23

[0392] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9r**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭하고 합성은 도 3b에 나타낸다.

[0393] 2-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일]-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}메틸)아미노]아세트산; 트리플루오로아세트산 염(**9r**)

[0394] DMF(0.5 mL) 중 Boc-이미노디아세트산(30 mg, 0.13 mmol)의 용액에 HATU(60 mg, 0.16 mmol), 및 DIPEA(72 mg, 0.56 mmol)를 25°C에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 내지 15°C로 냉각시킨 다음, 혼합물을 **9d**(30 mg, 57 μmol)에 가하였다, 반응물을 10 내지 15°C에서 3시간 동안 교반한 후, **9d**를 완전히 소비하였다(LCMS로 모니터링한 바와 같이). 반응 혼합물에 수성 수산화리튬(1 M, 0.5 mL)을 가하였다. 이후에 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 주사기 여과기 막을 통해 여과한 후, 여액을 역상 섬광 크로마토그래피(수중 5-90% 아세토니트릴(0.1% TFA 포함)로 직접 분리하여 백색 고체를 수득하였다. 고체를 DCM(0.4 mL) 속에 용해하고 용액을 TFA(0.1 mL)에 실온에서 서서히 가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)을 정제하여 **9r**(10 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 644.4 ($M + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, DMSO_{d6}) δ 10.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67-6.60 (m, 1H), 6.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88-3.76 (m, 4H), 2.96-2.61 (m, 5H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.19-2.08 (m, 4H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.69-1.54 (m, 4H), 1.39-1.20 (m, 8H), 1.22-1.08 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.99 (s, 3H) ppm. ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO_{d6}) δ -73.44 ppm.

[0395] 실시예 24

[0396] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9t**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭하며, 합성은 도 3c에 나타낸다.

[0397] (1S,4aS,10aR)-6-아미노-*N*-((1R,4aS,10aR)-7-iso프로필-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**9t**)

[0398] 단계 1: (1R,4aS,10aR)-Perfluorophenyl 7-iso프로필-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복실레이트(**6d**)의 제조

[0399] 4를 **14f**(테하이드로아비에트산, CAS 번호 1740-19-8, 0.50 g, 1.7 mmol)로 대체하는 것을 제외하고는 **6b**를 제

조하기 위한 동일한 과정을 사용하여, 화합물 **6d**(0.30 g, 39% 수율)을 무색 오일로서 섬광 크로마토그래피(석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트) 후 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.2 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.00–6.99 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 2.94–2.78 (m, 3H), 2.38–2.36 (m, 1H), 2.25–2.23 (m, 1H), 2.02–1.73 (m, 5H), 1.46–1.40 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H) ppm.

[0400] **단계 2:** 3급-부틸 (4bS,8S,8aR)-8-((1R,4aS,10aR)-7-이소프로필-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일카바메이트(**8t**)의 제조

[0401] **8d**를 제조하기 위한 동일한 과정을 사용하여, **7d**(40 mg, 0.11 mmol)와 **6d**(60 mg, 0.13 mmol)의 아마이드 커플링 반응으로 순수한 **8t**(10 mg, 14% 수율)를 제공하였다. ESI m/z : 655 ($M + 1$)⁺.

[0402] **단계 3:** (1S,4aS,10aR)-6-아미노-*N*-((1R,4aS,10aR)-7-이소프로필-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**9t**)의 제조

[0403] DCM(2 mL) 중 화합물 **8t**(10 mg, 15 μmol)의 용액에 TFA(0.2 mL)를 0°C에서 적가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 Boc가 제거될 때까지 교반하고, 이를 LCMS로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 DCM(20 mL)으로 희석시키고 포화된 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켜 화합물 **9t**(5 mg, 59% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 555.2 ($M + 1$)⁺. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.55–6.53 (m, 1H), 2.88–2.74 (m, 5H), 2.43–2.40 (m, 1H), 2.31–2.28 (m, 3H), 2.11–1.99 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.81–1.67 (m, 4H), 1.52–1.46 (m, 2H), 1.42 (s, 4H), 1.35 (s, 3H), 1.32–1.30 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.13 (s, 3H) ppm.

[0404] **실시예 25**

[0405] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **9u**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭하며, 합성은 도 3d에 나타난다.

[0406] **단계 1:** (4bS,8S,8aR)-8-(아미노메틸)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-올(**7f'**)의 제조

[0407] THF(10 mL) 중 화합물 **7f**(0.10 g, 0.37 mmol)의 용액에 보란-메틸 셀파이드 복합체(THF 중 2 M, 1.9 mL, 3.7 mmol)를 주사기로 실온에서 가하였다. 이후에, 혼합물을 70°C에서 48시간 동안 LC-MS DP에 의해 모니터링된 바와 같이, 반응이 완료될 때까지 교반하였다. 이후에, 반응물을 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 냉 메탄올(50 mL)에 0 내지 5°C에서 부었다. 휘발물을 진공하에 제거하였다. 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 화합물 **7f'**(45 mg, 47% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 260.2 ($M + 1$)⁺.

[0408] **단계 2:** (1S,4aS,10aR)-*N*-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]메틸}-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복스아미드(**9u**)의 제조

[0409] DMF(0.5 mL) 중 포도카르프산 **1**(10 mg, 36 μmol)의 용액에 HATU(21 mg, 55 μmol) 및 DIPEA(14 mg, 0.11 mmol)를 25°C에서 가하였다. 수득되는 혼합물을 당해 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물에 화합물 **7f'**(10 mg, 39 μmol)를 가하였다. 반응물을 25°C에서 40시간 동안 교반한 후에, 이는 LCMS로 모니터링하였으며, 반응 혼합물은 제조-HPLC(방법 A)로 직접 정제하여 화합물 **9u**(9 mg, 48% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 516.3 ($M + 1$)⁺. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (br s, 2H), 6.77 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 6.47 (dt, J = 8.2, 2.1 Hz, 2H), 3.70–3.62 (m, 1H), 2.87–2.55 (m, 5H), 2.22–2.09 (m, 4H), 2.02–1.80 (m, 4H), 1.72–1.13 (m, 14H), 1.10–1.04 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.87–0.81 (m, 1H) ppm.

[0410] **실시예 26**

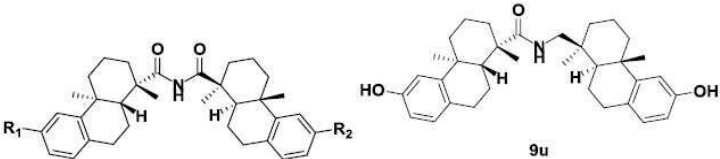
[0411] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **15b**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 1에 번호매긴 화합물을 지칭하며, 합성은 도 3e에 나타난다.

- [0412] 글루코즈-유사체 **15b**를 아세틸 에스테르 **15a**의 염기성 가수분해로부터 수득하였으며 여기서 **15a**는 비스-페놀 **9a**를 브로모-글루코즈 **16**으로 처리함으로써 형성시켰다.
- [0413] (1S,4aS,10aR)-*N*-((1S,4aS,10aR)-1,4a-디메틸-6-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-tri하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일옥시)-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**15b**)
- [0414] 아세트니트릴(0.2 mL) 중 **9a**(10 mg, 19 μ mol)의 용액에 [(2R,3R,4S,5R,6S)-3,4,5-트리스(아세틸옥시)-6-브로모옥산-2-일]메틸 아세테이트(**16**, 10 mg, 24 μ mol) 및 산화은(I)(15 mg, 64 μ mol)을 가하였다. 수득되는 혼합물을 10 내지 20℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 진공하에 농축시켰다. 잔기(조 **15a**)를 THF/물(*v/v* = 4, 1 mL) 속에 용해하고 당해 용액에 수산화리튬(0.50 mg, 0.021 mmol)을 가하였다. 반응물을 18℃에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 **15b**(2 mg, 15% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI *m/z*: 692 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.85-6.75 (m, 2H), 6.66-6.61 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 4H), 2.21-2.09 (m, 4H), 1.93-1.78 (m, 5H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.32-1.22 (m, 14H), 1.15 (s, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 6H) ppm.
- [0415] **실시예 27**
- [0416] 본 실시예는 상기 표 1에서 최종 화합물 **17b** 및 **17c**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 4에 번호매김된 화합물을 지칭한다.
- [0417] 인산-유사체 **17a**는 페놀 **9g**을 디포스포릴 클로라이드 **18**로 처리함으로써 수득하였다. 화합물 **17b** 및 **17c**는 **17a**를 TFA로 산성 탈보호시켜 수득하였다. 인산-유사체 **17c**는 염기성 및 중성 조건 하에서 물 속에 가용성으로 되었지만, pH 5에서 안정하지 않았으며, 메탄올의 존재하에서 메톡시 포스페이트 **17b**로 전환되었고; 후자는 pH 5-8에서 안정한 것으로 밝혀졌다.
- [0418] (4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-아미노-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일 메틸 수소 포스페이트(**17b**); (4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-아미노-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일디수소포스페이트(**17c**)
- [0419] -40℃에서 THF(0.1 mL) 중 **9g**(10 mg, 16 μ mol)의 교반 용액에 디포스포릴 클로라이드 **18**(10 mg, 40 μ mol) 및 TEA(16 mg, 0.16 mmol)를 가하였다. 반응물을 -40℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀀칭시키고 pH를 포화된 수성 중탄산나트륨 용액을 사용하여 pH 8로 조절하였다. 이후에, 용액을 수성 하이드로클로라이드 (1 N)를 사용하여 pH 2로 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 농축시켜 조 **17a**를 수득하였다. 메틸렌 클로라이드(1 mL) 중 약 1% 메탄올중 **17a** (11 mg)의 용액에 TFA(0.1 mL)를 가하고, 수득되는 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발물을 제거하고, 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **17b**(3 mg, 31% 수율)를 백색 고체로서 및 **17c**(2 mg, 20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0420] **17b의 경우**: ESI *m/z*: 623 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 6.89-6.84 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 3H), 2.89 (t, *J* = 17.0 Hz, 2H), 2.81-2.68 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.67-1.55 (m, 4H), 1.33-1.20 (m, 8H), 1.15 (t, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H) ppm.
- [0421] **17c의 경우**: ESI *m/z*: 609 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 2.80-2.57 (m, 5H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.19-2.07 (m, 4H), 1.95-1.73 (m, 4H), 1.69-1.48 (m, 4H), 1.27 (d, *J* = 5.9 Hz, 8H), 1.21-1.06 (m, 2H), 0.99 (s, 6H) ppm.
- [0422] **실시예 28**

[0423] 상기 화합물에 대한 구조식, 계산된 LogP 값, MS 및 HPLC 결과는 표 4에 요약하였다.

[0424] [표 4]

페이로드의 화학적-물리적 특성



	R1	R2	CLogP	MS M+H (100%)	HPLC	
					순도 (%)	R _t (min)
9a	OH	OH	+++	530.3	100	2.01
9b	OH	OCH ₂ CH ₂ OH	+++	574.2	100	2.00
9c	OH	OCH ₂ CH ₂ NH ₂	+++	572.4	100	8.72
9d	OH	NH ₂	+++	529.3	95	8.66
9e	OH	N-피페라진	+++	598.4	100	8.99
9f	OH	N(CH ₃) ₂	+++	557.4	95	10.07
9h	OH	NH-Gly	+++	586.2	100	7.51
9i	OH	NH-β-Ala	+++	600.3	97	8.43
9j	OH	NH-Ser	++	616.3	92	6.38
9k	OH	NH-Sar	+++	599.4	99	7.55
9l	OH	NH-Lys	+++	657.5	96	6.82
9m	OH	NH-His	+++	666.3	99	6.85
9n	OH	NH-Asp	++	644.3	99	6.69
9o	OH	NH-Glu	++	658.3	100	7.41
9p	OH	CH ₂ NH ₂	+++	526.2	99	7.48
9q	OH	NHCO(CH ₂) ₃ CO ₂ H	+++	643.3	100	9.35
9r	OH	NHCOCH ₂ NH ₂ CH ₂ CO ₂ H	+	644.4	100	7.7
9t	NH ₂	iPr	+++	555.2	98	11.4
9u	OH	OH	+++	516.3	100	10.6
15b	OH	글루코즈	++	692.2	90	7.24
17b	NH ₂	OPO ₃ HMe	+++	623.2	99	6.42
17c	NH ₂	OPO ₃ H ₂	+++	609.1	98	5.83

6<+++<9; 4<++<6; 2<+<4

[0425]

[0426] 실시예 29

[0427] 본 실시예는 화합물 21c, 21d, 21h, 및 21j로 나타낸, VA-페이로드, VC-페이로드, 및 VC-PAB-페이로드의 일반적인 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 5에 번호매김된 화합물을 지칭한다.

[0428] 화합물 21d는 9d와 Fmoc-VA-산(20)의 아마이드 커플링 반응에 이은 표준 Fmoc 탈보호 조건에 의해 수득하였다. 화합물 21c, 21d, 21h, 및 21j는 9c, 9d, 9h 또는 9j를 Fmoc-L-발린-L-시트룰린-p-아미노벤질 알코올 p-니트로페닐 카보네이트(Fmoc-VC-PAB-PNP, 19)로 처리한 후 표준 Fmoc 탈보호 조건 각각에 따라 수득하였다.

[0429] 4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질 2-((4bS,8S,8aR)-8-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐카바모일)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일옥시)에틸카바메이트(21c)

[0430] DMF 중 9c(18 mg, 31 μmol)의 용액에 Fmoc-VC-PAB-PNP 19(16 mg, 21 μmol) 및 DIPEA(20 mg, 0.16 mmol)를

가하고, 혼합물을 20 내지 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 수득되는 혼합물에 피페리딘(0.1 mL)을 가하고, 혼합물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 Fmoc가 LC-MS에 의해 모니터링된 바와 같이 중간체로부터 제거될 때까지 교반하였다. 혼합물을 막을 통해 여과하고, 여액을 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 **21c**(14 mg, 50% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 978 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 10.22 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84-6.76 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.51 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.32 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.13-2.93 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 18.0$ Hz, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22-2.03 (m, 4H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 3.3$ Hz, 8H), 1.19-1.08 (m, 4H), 1.03-0.89 (m, 12H) ppm.

[0431] (1S,4aS,10aR)-6-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-*N*-((1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사아미드(**21d**)

[0432] DMF(1 mL) 중 **9d**(53 mg, 0.10 mmol)의 용액에 Fmoc-Val-Ala-OH **20**(41 mg, 0.10 mmol), HATU(38 mg, 0.1 mmol), 및 DIPEA(26 mg, 0.20 mmol)를 가하였다. 반응물을 25℃에서 24시간 동안 교반한 후, **9d**를 LC-MS에 따라 소비시켰다. 이후 혼합물에 피페리딘(0.1 mL)을 가하고 수득되는 용액을 25℃에서 다른 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 직접 정제하여 화합물 **21d**(45 mg, 64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 699 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_{d4}) δ 8.40 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.28 (d, $J = 14.1$ Hz, 3H), 2.16-1.96 (m, 3H), 1.81 (s, 1H), 1.78-1.65 (m, 4H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 5.3$ Hz, 6H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H), 1.09 (d, $J = 18.6$ Hz, 6H) ppm.

[0433] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐} 메틸 *N*-{[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일]-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}메틸}카바메이트(**21h**)

[0434] **9h**를 **9c** 대신 사용하는 것을 제외하고는, **21c**의 제조를 위한 동일한 과정을 사용하여, **21h**(85 mg, 32% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 990 ($M+1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_{d4}) δ 8.40 (s, 1H, 이미딘의 NH), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.2, 2.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.66-4.52 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.75 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.26-3.03 (m, 3H), 3.02-2.75 (m, 4H), 2.42-2.22 (m, 7H), 2.14-1.98 (m, 5H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.85-1.59 (m, 6H), 1.40 (t, $J = 15.9$ Hz, 8H), 1.34-1.27 (m, 3H), 1.16-1.12 (m, 6H), 1.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm.

[0435] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도]카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸}카바메이트(**21j**)

[0436] **9j**를 **9c** 대신 사용하는 것을 제외하고는, **21c**를 제조하기 위한 동일한 과정을 사용하여, **21j**(22 mg, 40% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1021 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-_{d6}) δ 10.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 4H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.40-7.30 (m, 3H), 7.30-7.20 (m, 1H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.00-4.95 (m, 3H), 4.60-4.40 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.15-2.55 (m, 10H), 2.40-2.20 (m, 3H), 2.20-2.00 (m, 5H), 2.00-1.80 (m, 4H), 1.86-1.55 (m, 6H), 1.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 9H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.97-0.90 (m, 6H) ppm.

- [0437] **실시예 30**
- [0438] 본 실시예는 링커-페이로드 **22d1**, **22d2**, 및 **22j**를 제조하기 위한 일반적인 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 5에 번호매긴 화합물을 지칭한다.
- [0439] **링커-페이로드 22를 제조하기 위한 일반적인 과정**: DMF(0.5 mL) 중 화합물 **21**(5-30 mg, 1 당량)의 용액에 시판되는 THF(0.5 mL) 중 DIBAC-Suc-PEG₄-COOSu 또는 DIBAC-Suc-PEG₄-COOH, 또는 BCN-PEG₄-COOSu(1.2 당량)를 가한 다음 TEA(2 당량)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온으로 LC-MS에 의해 모니터링된 바와 같이, **21**이 소비될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 속에서 농축시키고 잔사를 제조-HPLC로 직접 정제하여 **22**를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0440] **실시예 31**
- [0441] 본 실시예는 링커-페이로드 **22d1**의 일반적인 제조 과정을 입증한다. 본 실시예는 도 5에 번호매김된 화합물을 지칭한다.
- [0442] 1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^ù]헥사데카-1(12),4(9),5,7,13,15-헥사엔-10-인-2-일}-4-옥소부탄아미도)-N-[(1S)-1-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(**22d1**)
- [0443] 링커-페이로드 **22**를 제조하기 위한 일반적인 과정을 사용하여, **22d1**(10 mg, 28% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 1234 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.65 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.62 (s, 6H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.22-4.02 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 3H), 3.60 -3.51 (m, 11H), 3.46-3.41 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.99-2.66 (m, 5H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.37-2.24 (m, 6H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 5H), 1.74-1.65 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 4H), 1.39-1.35 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 2H), 1.14-1.10 (m, 6H), 1.05-0.97 (m, 6H) ppm.
- [0444] **실시예 32**
- [0445] 본 실시예는 링커-페이로드 **22d2**의 일반적인 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 5에서 번호매긴 화합물을 지칭한다.
- [0446] {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-[(4bS,8S,8aR)-8-([(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바메이트(**22d2**)
- [0447] 링커-페이로드 **22**를 제조하기 위한 일반적인 과정을 사용하여, **22d2**(7 mg, 44% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 735.0 (M/2 + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.65-7.62 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 3H), 7.39-7.18 (m, 7H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.56-6.54 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 3H), 4.64 (s, 5H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 3H), 3.59-3.51 (m, 11H), 3.45-3.42 (m, 2H), 3.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 3H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40-2.33 (m, 3H), 2.28-1.91 (m, 11H), 1.75-1.58 (m, 5H), 1.36-1.22 (m, 11H), 1.12-1.11 (m, 5H), 1.01-0.98 (m, 6H) ppm.
- [0448] **실시예 33**
- [0449] 본 실시예는 링커-페이로드 **22j**를 제조하기 위한 일반적인 과정을 입증한다. 본 실시예는 도 5에 번호매긴 화합물을 지칭한다.
- [0450] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[1-(4-{2-아자트리사이클로[10.4.0.0^ù]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 $N-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-([[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일]-2-하이드록시에틸]카바메이트(22j)$

[0451] 링커-페이로드 **22**를 제조하기 위한 일반적인 과정을 사용하여, **22j**(8 mg, 26% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 778 ($M/2 + H$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 10.02 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.11 (m, 2H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 4H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.40-7.25 (m, 7H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.0$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.00-5.95 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.10-5.05 (m, 4H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 2H), 3.65-3.55 (m, 5H), 3.50-3.40 (m, 12H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.15-2.55 (m, 10H), 2.40-2.20 (m, 5H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86-1.70 (m, 5H), 1.64-1.54 (m, 6H), 1.50-1.25 (m, 9H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.00 (m, 6H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm.

[0452] 실시예 34

[0453] 본 실시예는 화합물 **24c**로 나타낸, 시스템인 접합을 통해 항체에 접합될 수 있는 링커-페이로드를 제조하기 위한 일반적인 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 6에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0454] **21c**와 치환된 Glu-산(**23c1**)의 아미드 커플링 반응으로 **23c**을 수득하였고, 이를 MC-PEG₄-CO₂Su 에스테르(**23c2**)로 처리하여 링커-페이로드 **24c**를 수득하였다.

[0455] {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-[1-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]-4-([[(2R,3S,4S,5S)-2,3,4,5,6-펜타하이드록시헥실]카바모일]부탄아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 $N-(2-([[(4bS,8S,8aR)-8-([[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]옥시}에틸]카바메이트(24c)$

[0456] 단계 1: DMF(1 mL) 중 **23c1**(15 mg, 25 μ mol)의 용액에 화합물 **21c**(14 mg, 14 μ mol), HATU(9.5 mg, 25 μ mol) 및 NMM(4.9 mg, 49 μ mol)을 가하였다. 반응물을 25°C에서 4시간 동안 교반한 후, **21c**를 LC-MS에 따라 소비시켰다. 수득되는 혼합물을 피페리딘(0.1 mL)으로 처리하고 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 제조-HPLC로 직접 정제하여 **23c**(8.0 mg, 45% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 675 ($M/2 + 1$)⁺.

[0457] 단계 2: DMF(1 mL) 중 **23c**(10 mg, 7.4 μ mol)의 용액에 **23c2**(7 mg, 22 μ mol) 및 *N*-메틸모르폴린(2.0 mg, 20 μ mol)을 가하고, 수득되는 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거한 후, 잔사를 DCM(1 mL) 속에 용해하고 용액에 TFA(0.1 mL)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반한 다음 진공하에 농축시키고, 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **24c**(4.0 mg, 30% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z : 1598 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_{d6}) δ 9.71 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.40 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (s, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz, 1H), 5.98 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.33 (s, 3H), 4.23-4.13 (m, 1H), 3.92 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 6H), 3.51-3.45 (m, 18H), 3.07-2.62 (m, 9H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.32-2.21 (m, 4H), 2.19-2.09 (m, 6H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.93-1.70 (m, 8H), 1.68-1.53 (m, 6H), 1.51-1.33 (m, 2H), 1.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 9H), 1.14 (t, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.00 (d, $J = 11.9$ Hz, 6H), 0.87 (dd, $J = 20.2, 6.8$ Hz, 6H) ppm.

[0458] 실시예 35

[0459] 본 실시예는 아지드와 알킨의 클릭 반응을 통해 항체에 접합될 수 있는 링커-페이로드를 제조하기 위한 일반적인 방법을 입증한다. 링커에 대한 중간체의 합성은 도 7에 나타내며, 링커-페이로드의 합성은 도 8에 나타낸다. 본 실시예는 도 7 및 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

- [0460] 도 7은 COT-(PEG₄)_n-(N²-Fmoc)dLys **26a** 및 **26b**의 합성을 나타낸다. N²-Fmoc-D-라이신 **25a**와 시판되는 에스테르 **25c**의 아미드 커플링 반응으로 **26a**를 제공하였다. N²-Fmoc-D-라이신 **25a**과 시판되는 에스테르 **25b1**의 아미드 커플링 반응에 이은 Boc 탈보호에 의해, **25b2**를 제공하고, **25b2**와 **25c**의 아미드 커플링 반응으로 **26b**를 제공하였다.
- [0461] 도 8은 링커-페이로드 **29**, 예를 들면 **29c1**, **29c2**, **29d1**, **29d2**, **29d3**, **29d4**, **29h**, 및 **29j**의 일반적인 합성을 나타낸다. 링커-페이로드 **29**의 합성은 **26a** 또는 **26b**와 독립적으로 **21c**, **21d**, **21h**, 및 **21j**의 아미드 커플링 반응에 이은, Fmoc 탈보호에 의해 **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, 및 **27j**를 독립적으로 제공하고, 이들 각각은 사이클로헥스틴-아지드와 2+3 폐환을 겪어 **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, 및 **28j**를 각각 제공하였다. 최종적으로, **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, 및 **28j**와 시판되는 DIBAC-Suc-PEG₄-NHS 에스테르 또는 BCN-카바메이트-PEG₄-산의 아미드 커플링 반응으로 **29c1**, **29c2**, **29d1**, **29d2**, **29d3**, **29d4**, **29h**, 및 **29j**를 각각 제공하였다.
- [0462] 실시예 36
- [0463] 본 실시예는 링커 **26a** 및 **26b**에 대한 중간체의 합성을 위한 일반적인 방법을 입증한다. 당해 실시예는 도 7에 번호매긴 화합물을 지칭한다.
- [0464] (2R)-6-[2-(사이클로oct-2-인-1-일옥시)아세트아미도]-2-{[(9H-플루오렌-9-일메톡시)카보닐]아미노}헥산산(**26a**)
- [0465] DMF(2 mL) 중 시판되는 **25c**(65 mg, 0.23 mmol) 및 Fmoc-D-Lys-OH(85 mg, 0.23 mmol)의 용액에 TEA(52 mg, 0.51 mmol)를 가한 다음, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 역상 섬광 크로마토그래피(물 중0-100% 아세토니트릴(0.05% TFA))로 직접 정제하여 **26a**(85 mg, 70% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 533 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄): 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.
- [0466] (24R)-24-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-1-(사이클로옥트-2-인일옥시)-2,18-디옥소-6,9,12,15-테트라옥사-3,19-디아자헵타코산-25-오산(**26b**)
- [0467] 단계 1: DMF(10 mL) 중 화합물 **25b1**(4.6 g, 10 mmol) 및 Fmoc-(D)Lys-OH(**25a**, 3.6 g, 10 mmol)의 혼합물에 트리에틸아민(2.0 g, 20 mmol)을 가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반한 다음 DCM(100 mL)으로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 **25b2'**를 무색 오일(5.5 g, 77% 수율)로서 수득하였다. ESI m/z: 716.2 (M + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.74-7.72 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 6.76-6.74 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 3H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.58 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48-3.47 (m, 12H), 3.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.07-2.97 (m, 3H), 2.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.23-1.15 (m, 6H) ppm.
- [0468] 단계 2: DCM(10 mL) 중 **25b2'**(0.60 g, 0.84 mmol)의 용액에 TFA(2.0 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 가온되도록 하고 25℃에서 밤새 화합물 **25b2'**가 TLC에 의해 완전히 소비될 때까지 교반하였다. 휘발물을 진공하에 제거하여 잔사를 수득하였다: ESI m/z: 616.3 (M + H)⁺.
- [0469] 단계 3: DMF(10 mL) 중 상기 잔사의 용액에 화합물 **25c**(0.27 g, 0.98 mmol)를 가하였다. 소량의 반응 혼합물을 습윤된 pH 종이로 시험하고 반응 혼합물의 pH를 TEA(약 1.0 mL)를 첨가하여 pH 7 내지 8로 조절하였다. 반응물을 25℃에서 교반하고, LCMS로 모니터링하고, 30분 동안 완료시켰다. 이후에, 반응 혼합물을 DCM(100 mL) 및 물(100 mL)로 희석시켰다. 수득되는 혼합물을 하이드로클로라이드(2 N)를 사용하여 pH 2로 산성화하였다. 유기물을 물(80 mL) 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드 중 0-5% 메탄올)로 정제하여 **26b**를 무색 오일(0.38 g, 49% 수율)로서 수득하였다. ESI m/z: 780.3 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 5.85

(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38-4.37 (m, 3H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.62-3.47 (m, 17 H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.46 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.27-2.01 (m, 3H), 1.91-1.72 (m, 5H), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.42-1.34 (m, 3H) ppm.

[0470] 실시예 37

[0471] 본 실시예는 링커-페이로드 **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, 및 **27j**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0472] **중간체 링커-페이로드 27을 제조하기 위한 일반적인 과정:** DMF(DMF mL당 30-50 mg의 **26a** 또는 **26b**) 중 화합물 **26a** 또는 **26b**(1 당량)의 용액에 HATU(1 당량) 및 - 독립적으로 - 화합물 **21c**, **21d**, **21h**, 또는 **21j**(1 당량)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 혼합물을 실온에서 혼합물이 균질해질 때까지 교반하였다. 당해 혼합물에 DIPEA(5 당량)를 실온에서 주사기를 통해 서서히 가하였다. 수득되는 혼합물을 실온에서 밤새(16 h), 독립적으로, **21c**, **21d**, **21h**, 또는 **21j**가 LC-MS에 따라 소비될 때까지 가하였다. 이후에, 반응 혼합물에 피페리딘(0.1 mL, 과량)을 실온에서 적가하고, 혼합물을 추가로 3시간 동안 Fmoc 그룹이 LC-MS에 의해 모니터링된 바와 같이 제거될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 섬광 크로마토그래피 또는 제조-HPLC(방법 B, 염기성 조건)로 직접 정제하여 - 독립적으로 - 화합물 **27c**, **27d1**, **27d2**, **27h**, 및 **27j**를 각각 백색 고체로서 수득하였다.

[0473] 실시예 38

[0474] 본 실시예는 링커-페이로드 **27c**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0475] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-{1-[2-(사이클로oct-2-인-1-일옥시)아세트아미도]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N -(2-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]옥시)에틸}카바메이트 (**27c**)

[0476] 백색 고체로서 화합물 **27c**(40 mg, 30% 수율)을 **21c**(85 mg, 87 μ mol)와 **26b**(68 mg, 87 μ mol)의 아마이드 커플링 후, **27**을 제조하기 위한 일반적인 공정에 따라 수득하였다. ESI m/z : 759 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-_d₆) δ 10.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.24-8.09 (m, 1H), 8.06-7.74 (m, 1H), 7.64-7.36 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.28-2.21 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.93 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.59 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.53-3.47 (m, 11H), 3.43 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.36 (s, 6H), 3.24 (dt, $J = 12.8, 6.1$ Hz, 3H), 3.10-2.91 (m, 4H), 2.85 (t, $J = 17.2$ Hz, 2H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.34-2.10 (m, 10H), 2.10-1.66 (m, 12H), 1.67-1.54 (m, 8H), 1.47-1.24 (m, 16H), 1.14 (t, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.01 (d, $J = 11.8$ Hz, 6H), 0.88(s, 3H) 0.84 (s, 3H) ppm.

[0477] 실시예 39

[0478] 본 실시예는 링커-페이로드 **27d1**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0479] (1S,4aS,10aR)-6-((2S)-2-((2S)-2-((2R)-2-아미노-6-(2-(사이클로oct-2-인일옥시)아세트아미도)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)- N -(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐)-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복시아미드(**27d1**)

[0480] 백색 고체로서 화합물 **27d**(30 mg, 47% 수율)을 **26a**(35 mg, 0.064 mmol)와 **21d1**(45 mg, 0.064 mmol)의 아마이드 커플링 반응에 이은, **27**을 제조하기 위한 일반적인 공정에 따라 수득하였다. ESI m/z : 991 ($M + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-_d₄) δ 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.48 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.20 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.43 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.02-2.93 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.22-2.12 (m, 3H), 2.12-2.00 (m, 5H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 6H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 2H), 1.45 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H), 1.34-1.22 (m, 4H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H), 1.06-0.98 (m, 6H) ppm.

[0481] 실시예 40

[0482] 본 실시예는 링커-페이로드 **27d2**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0483] *N*-[(5*R*)-5-아미노-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}펜틸]-1-[2-(사이클로oct-2-인-1-일옥시)아세트아미도]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(**27d2**)

[0484] 백색 고체로서 화합물 **27d2**(54 mg, 50% 수율)를 **21d**(60 mg, 0.086 mmol)와 **26b**의 아미드 커플링 반응으로부터 **27**을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI *m/z*: 620 (*M*/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.61-7.48 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.27 (dd, *J* = 21.9, 7.2 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J* = 15.1, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (dt, *J* = 22.5, 6.5 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 15.1, 3.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 8.6 Hz, 12H), 3.60-3.54 (m, 3H), 3.44 (dd, *J* = 11.7, 5.9 Hz, 2H), 3.23 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.46 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 3H), 2.26-2.22 (m, 5H), 2.21-1.79 (m, 12H), 1.77-1.65 (m, 6H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.47-1.43 (m, 5H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33-1.22 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.06-0.95 (m, 6H) ppm.

[0485] 실시예 41

[0486] 본 실시예는 링커-페이로드 **27h**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0487] {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-아미노-6-[2-(사이클로옥트-2-인-1-일옥시)아세트아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}메틸}카바메이트(**27h**)

[0488] 백색 고체로서 화합물 **27h**(65 mg, 62% 수율)는 **21h**(80 mg, 64 μmol)과 **26a** (53 mg, 97 μmol)의 아미드 커플링 반응에 이은, **27**을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI *m/z*: 1283 (*M* + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.53-7.33 (m, 3H), 7.28-7.14 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.41 (dd, *J* = 8.9, 5.0 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.92-3.72 (m, 4H), 3.31 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.16-3.05 (m, 3H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.90-2.62 (m, 4H), 2.27-2.09 (m, 7H), 2.09-1.87 (m, 7H), 1.86-1.68 (m, 4H), 1.66-1.40 (m, 12H), 1.36-1.22 (m, 10H), 1.20-1.09 (m, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H) ppm.

[0489] 실시예 42

[0490] 본 실시예는 링커-페이로드 **27j**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0491] {4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-아미노-6-[2-(사이클로옥트-2-인-1-일옥시)아세트아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(**27j**)

[0492] 화합물 **27j**(15 mg, 33% 수율)를 백색 고체로서, **27**을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI *m/z*: 1313.6 (*M* + H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 6.57-6.54 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.64-4.52 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 3H), 3.43 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.26-3.10 (m, 4H), 3.00-2.76 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 7H), 2.19-2.02 (m, 9H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.74-1.54 (m, 12H), 1.45-1.26 (m, 14H), 1.13 (s, 6H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H) ppm.

[0493] 실시예 43

[0494] 본 실시예는 링커-페이로드 **28c**, **28d1**, **28d2**, **28h**, 및 **28j**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0495] **중간체 링커-페이로드 28을 제조하기 위한 일반적인 과정:** DMF(0.5 mL) 중 화합물 **27**(30 mg, 1 당량)의 용액에 DMF(0.5 mL) 중 α-사이클로텍스트린 아지드(CD-N₃, ESI m/z: 1020 (M + Na)⁺, 2 당량; 참고 *Synthetic Communications*, **2002**, 32(21), 3367-3372.)의 용액을 실온에서 주사기를 통해 가하였다. 혼합물을 20 내지 25 °C에서 3일 동안 교반하였다. 화합물 **27**은 LC-MS 분석을 기반으로 하여 소비하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC(방법 B) 또는 역상 섬광 크로마토그래피(10% 중탄산암모늄을 지닌 물 중 0-100% 아세토니트릴)로 직접 정제하여 화합물 **28**을 백색 고체로서 수득하였다.

[0496] 실시예 44

[0497] 본 실시예는 링커-페이로드 **28c**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

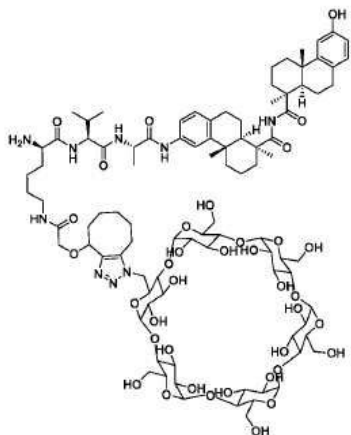
[0498] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-(1-{2-[(1-{[31,32,33,34,35,36,37,38, 39,40,41,42-도데카하이드록시-10,15,20,25,30-펜타키스(하이드록시메틸)-2,4,7,9,12,14,17,19,22,24,27,29-도데카옥사헵타사이클로[26.2.2.2^{3,6}.2^{8,11}.2^{13,16}.2^{18,21}.2^{23,26}]]도테트라콘탄-5-일]메틸}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일)옥시]아세트아미도}-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도]헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐]메틸 N-(2-{[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일)옥시}에틸]카바메이트(**28c**)

[0499] 백색 고체로서 화합물 **28c**(51 mg, 78% 수율)를 **27c**(40mg, 26 μmol)과 CD-N₃ (52 μmol)의 (2+3) 클릭 반응으로부터, **28**을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI m/z: 1258 (M/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 1H), 9.09-8.91 (m, 1H), 8.56 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.85-6.78 (m, 2H), 6.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.50 (br s, 15H), 5.15 (s, 1H), 4.96 (s, 3H), 4.85-4.78 (m, 12H), 4.70 (s, 3H), 4.56 (s, 3H), 4.39 (s, 5H), 3.89-3.75(m, 14H), 3.74-3.56 (m, 8H), 3.54-3.39 (m, 8H), 3.38-3.29 (m, 7H), 3.14 (s, 2H), 3.01 (d, J = 5.5 Hz, 5H), 2.86-2.8 (m, 2H), 2.74 (s, 4H), 2.32-2.23 (m, 5H), 2.16 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.93-1.86 (m, 5H), 1.77-1.54 (m, 10H), 1.46-1.42 (m, 6H), 1.30-1.27 (m 11H), 1.14 (s, 3H), 1.00 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 0.88(s, 3H) 0.84 (s, 3H) ppm.

[0500] 실시예 45

[0501] 본 실시예는 링커-페이로드 **28d1**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0502] (1S,4aS,10aR)-N-{[(1S,4aS,10aR)-6-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-{2-[(1-{[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}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]프로판아미도] -1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]카보닐}-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카복사미드(**28d1**)



[0503]

[0504]

백색 고체로서 화합물 **28d1**(14 mg, 23% 수율)을 **27d1**(30 mg, 30 μ mol)과 CD-N₃(60 μ mol)의 (2+3) 클릭 반응에 이은, **28**을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI m/z: 995 (M/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (s, 1H, imide-H), 7.56-7.52 (m, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 6H), 4.65-3.43 (m, 40H), 3.14-2.72 (m, 7H), 2.55-1.26 (m, 44H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.09-0.93 (m, 6H) ppm.

[0505]

실시예 46

[0506]

본 실시예는 링커-페이로드 **28d2**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0507]

N-[(5*R*)-5-아미노-5-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}펜틸]-1-{2-[(1-{[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}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일)옥시]아세트아미도}-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(**28d2**)

[0508]

백색 고체로서 화합물 **28d2**(30 mg, 72% 수율)를 **27d2**(23 mg, 19 μ mol)과 CD-N₃(38 μ mol)의 (2+3) 클릭 반응으로부터, **28**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI m/z: 1118 (M/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91-9.85 (m, 1H), 9.13-8.90 (m, 1H), 8.58 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 8.50-8.47 (m, 1H), 8.17-8.00 (m, 6H), 7.88-7.78 (m, 2H), 7.53-7.49 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.52-5.50 (m, 11H), 5.14 (s, 1H), 4.86-4.67 (m, 10H), 4.54 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 4.46-4.32 (m, 5H), 4.06-3.94 (m, 3H), 3.89-3.76 (m, 4H), 3.73-3.61 (m, 5H), 3.57 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H), 3.53-3.34 (m, 12H), 3.33-3.19 (m, 4H), 3.17-3.08 (m, 3H), 3.00 (dd, *J* = 12.6, 6.2 Hz, 3H), 2.91-2.68 (m, 8H), 2.31-2.22 (m, 5H), 2.18-2.07 (m, 6H), 1.93-1.78 (m, 6H), 1.74-1.35 (m, 15H), 1.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 17H), 1.19-1.06 (m, 5H), 1.01-0.94 (m, 9H), 0.89-0.79 (m, 6H) ppm.

[0509]

실시예 47

[0510]

본 실시예는 링커-페이로드 **28h**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0511]

{4-[(2*S*)-2-[(2*S*)-2-[(2*R*)-2-아미노-6-{2-[(1-{[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}-1*H*,2*H*,3*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 *N*-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-{[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-

1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}메틸)카바메이트(28h)

[0512] 백색 고체로서 화합물 28h(67 mg, 76% 수율)를 27h(60 mg, 47 μmol)과 CD-N_3 (94 μmol)의 (2+3) 클릭 반응으로부터, 28을 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI m/z: 1141 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.40 (s, 1H), 7.65-7.45 (m, 3H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 5.24-5.16 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.02-4.93 (m, 4H), 4.66-4.51 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 4.15-3.73 (m, 22H), 3.64-3.42 (m, 12H), 3.37 (s, 3H), 3.24-3.03 (m, 4H), 3.01-2.75 (m, 6H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.18-1.98 (m, 8H), 1.94-1.58 (m, 15H), 1.56-1.50 (m, 3H), 1.47-1.40 (m, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.16-1.10 (m, 6H), 1.09-0.93 (m, 7H) ppm.

[0513] 실시예 48

[0514] 본 실시예는 링커-페이로드 28j의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0515] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-2-아미노-6-{2-[(1-[(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}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}핵산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-[(1S)-1-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(28j)

[0516] 화합물 28j(20 mg, 57% 수율)을 백색 고체로서 27j와 CD-N_3 의 (2+3) 클릭 반응으로부터 28를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다. ESI m/z: 1156.0 ($M/2 + 1$)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.81-9.67 (m, 2H), 8.99 (s, 1H), 8.20-8.06 (m, 5H), 7.85-7.22 (m, 18H), 6.97-6.49 (m, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.65-5.33 (m, 15H), 5.14-4.92 (m, 5H), 4.82-4.72 (m, 6H), 4.60-4.54 (m, 4H), 4.36-4.28 (m, 3H), 4.18-3.96 (m, 3H), 3.85-3.55 (m, 27H), 3.49-3.39 (m, 23H), 3.28-3.08 (m, 8H), 2.94-2.57 (m, 4H), 2.42-2.07 (m, 8H), 1.99-1.45 (m, 22H), 1.28-1.11 (m, 23H), 1.05-0.95 (m, 6H), 0.89-0.79 (m, 7H) ppm.

[0517] 실시예 49

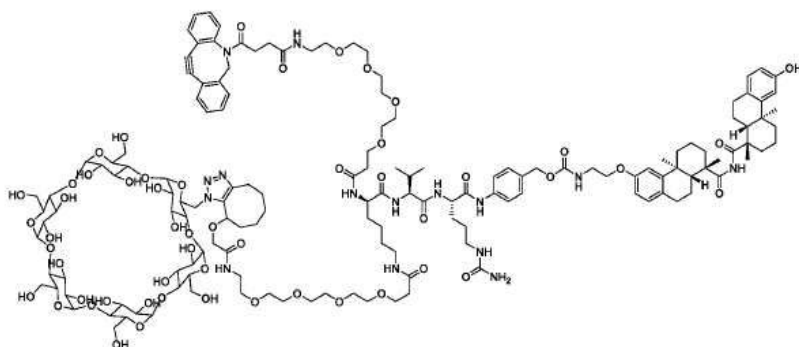
[0518] 본 실시예는 링커-페이로드 29c1, 29c2, 29d1, 29d2, 29d3, 29d4, 29h, 및 29j의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0519] 링커-페이로드 29를 제조하기 위한 일반적인 과정: DMF(0.5 mL) 중 화합물 28(5-30 mg, 1 당량)의 용액에 THF(0.5 mL) 중 시판되는 DIBAC-Suc-PEG₄-OSu 또는 BCN-PEG₄-NHS 에스테르(1.2 당량) 및 TEA(2 당량)의 용액을 실온에서 가하였다. 혼합물을 실온에서 LC-MS에 의해 모니터링된 바와 같이, 28이 소비될 때까지 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔사를 제조-HPLC로 정제하여 29를 백색 고체로서 수득하였다.

[0520] 실시예 50

[0521] 본 실시예는 링커-페이로드 29c1의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0522] {4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-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]-6-(1-{2-[(1-[(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]도테트라콘탄-5-일]메틸}-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일)옥시]아세트아미도]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도}핵산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸-N-(2-[(4bS,8S,8aR)-8-[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]옥시}에틸)카바메이트(29c1)



[0523]

[0524]

화합물 **29c1**(12 mg, 39% 수율)을 백색 고체로서 **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0525]

$C_{148}H_{213}N_{15}O_{53}$, 정확한 질량: 3048.4. ESI m/z : 1017 ($M/3 + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.68 (s, 1H), 8.21-8.04 (m, 3H), 7.88-7.74 (m, 2H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.52-7.21 (m, 8H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78-5.33 (m, 12H), 5.22-4.51 (m, 14H), 4.43-4.12 (m, 4H), 4.07-3.55 (m, 35H), 3.53-3.33 (m, 38H), 3.33-2.52 (m, 32H), 2.43-1.21 (m, 41H), 1.20-0.77 (m, 14H) ppm.

[0526]

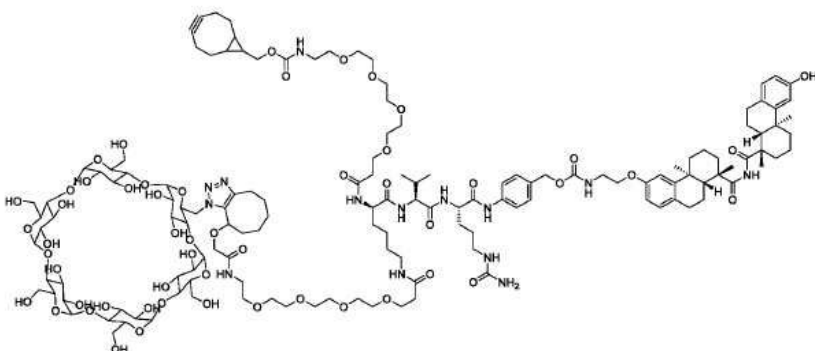
실시예 51

[0527]

본 실시예는 링커-페이로드 **29c2**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0528]

{비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일}메틸 *N*-(14-{[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{4-({[(2-[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]oxy}에틸]카바모일]옥시}메틸]페닐]카바모일}-4-(카바모일아미노)부틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-5-(1-{2-[(1-{[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}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일]옥시]아세트아미도}-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도)펜틸]카바모일}-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-일]카바메이트(**29c2**)



[0529]

[0530]

화합물 **29c2**(5 mg, 21% 수율)를 백색 고체로서 **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0531]

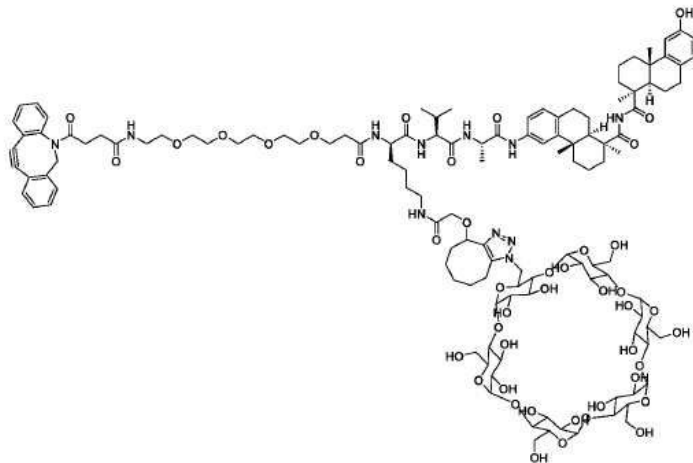
$C_{140}H_{212}N_{14}O_{53}$, 정확한 질량: 2937.4. ESI m/z : 1470 ($M/2 + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO_{d6}$) δ 9.68 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.21-8.03 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.50 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.64-5.37 (m, 12H), 5.14 (s, 1H), 5.00-4.50 (m, 13H), 4.38-4.29 (m, 3H), 4.20-4.13 (m, 1H), 4.09-3.97 (m, 10H), 3.95-3.89 (m, 2H), 3.86-3.54 (m, 23H), 3.52-3.33 (m, 28H), 3.16-2.61 (m, 17H), 2.45-1.20 (m, 66H), 1.18-0.80 (m, 21H) ppm.

[0532]

실시예 52

[0533] 본 실시예는 링커-페이로드 29d1의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0534] 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*-[(1*R*)-1-{[(1*S*)-1-{[(1*S*)-1-{[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-({[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일]-5-{2-[(1-{[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]-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헨틸]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드(29d1)



[0535]

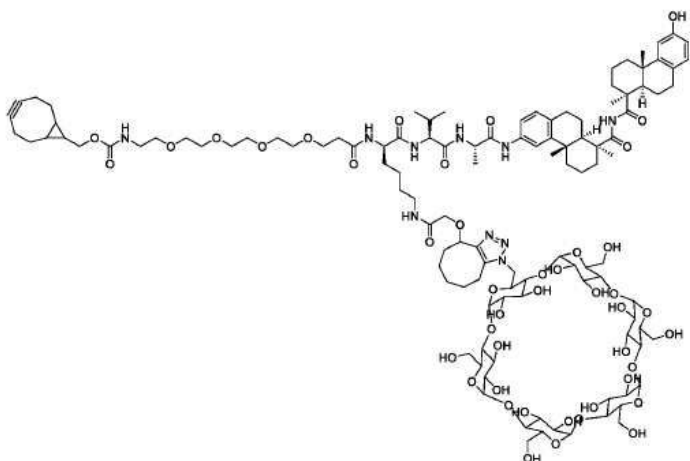
[0536] 화합물 **29d1**(5.0 mg, 27% 수율)을 백색 고체로서 **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0537] C₁₂₄H₁₇₅N₁₁O₄₄, 정확한 질량: 2522.2. ESI m/z: 1261 (M/2 + 1)⁺. ¹H NMR (500 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.69-7.44 (m, 6H), 7.41-7.30 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 5.25-4.94 (m, 6H), 4.75-4.55 (m, 16H), 4.53-3.41 (m, 49H), 3.33-1.20 (m, 53H), 1.18-1.10 (m, 6H), 1.06-0.94 (m, 6H) ppm.

[0538] 실시예 53

[0539] 본 실시예는 링커-페이로드 29d2의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0540] {비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일}메틸 N-(14-{[(1R)-1-{[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(4bS,8S,8aR)-8-{[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일}-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}에틸]카바모일}-2-메틸프로필]카바모일}-5-{2-[(1-{[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)-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}펜틸]카바모일}-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-일)카바메이트(29d2)



[0541]

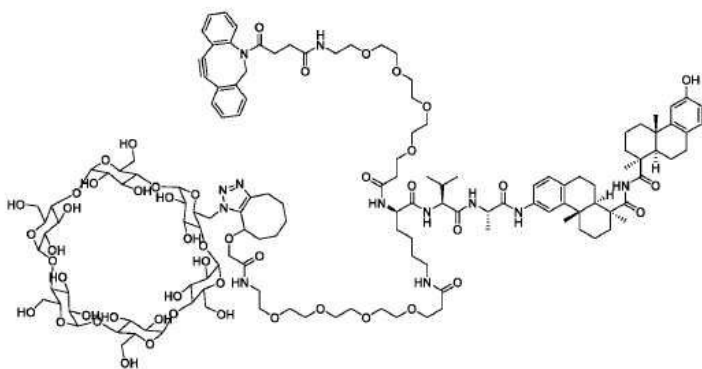
[0542] 화합물 **29d2**(16 mg, 43% 수율)를 백색 고체로서 **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0543] $C_{116}H_{174}N_{10}O_{44}$, 정확한 질량: 2411.2. ESI m/z : 1206 ($M/2 + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.62 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 5.21 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 4H), 4.65-3.43 (m, 57H), 3.31-2.74 (m, 11H), 2.55-1.22 (m, 55H), 1.16 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06-0.87 (m, 9H) ppm.

[0544] **실시예 54**

[0545] 본 실시예는 링커-페이로드 **29d3**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0546] 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*-[(1*R*)-1-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일]-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일]에틸]카바모일]-2-메틸프로필]카바모일]-5-(1-{2-[(1-[(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}-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일)옥시]아세트아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도)펜틸]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드 (**29d3**)



[0547]

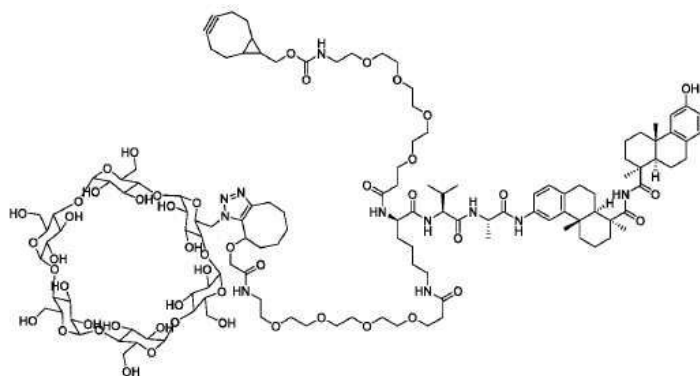
[0548] 화합물 **29d3**을 백색 고체로서(8 mg, 32% 수율) **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0549] $C_{135}H_{196}N_{12}O_{49}$, 정확한 질량: 2769.3. ESI m/z : 1385.9 ($M/2 + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.71-9.30 (br s, 0.6H), 9.01 (s, 1H), 8.29-7.99 (m, 4H), 7.89-7.76 (m, 3H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.58-7.27 (m, 7H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68-6.48 (m, 2H), 5.71-5.45 (m, 12H), 5.17-4.69 (m, 2H), 4.90-4.50 (m, 12H), 4.44-3.54 (m, 33H), 3.54-3.41 (m, 38H), 3.33-2.54 (m, 15H), 2.43-1.19 (m, 44H), 1.18-0.66 (m, 18H) ppm.

[0550] 실시예 55

[0551] 본 실시예는 링커-페이로드 **29d4**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0552] {비사이클로[6.1.0]논-4-인-9-일}메틸 *N*-(14-([[(1*R*)-1-([[(1*S*)-1-([[(1*S*)-1-([[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-([[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-카보닐]카바모일)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일)에틸]카바모일)-2-메틸프로필]카바모일)-5-(1-{2-([[(1-([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)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-9-일)옥시]아세트아미도)-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미도)펜틸]카바모일)-3,6,9,12-테트라옥사테트라데칸-1-일)카바메이트 (**29d4**)



[0553]

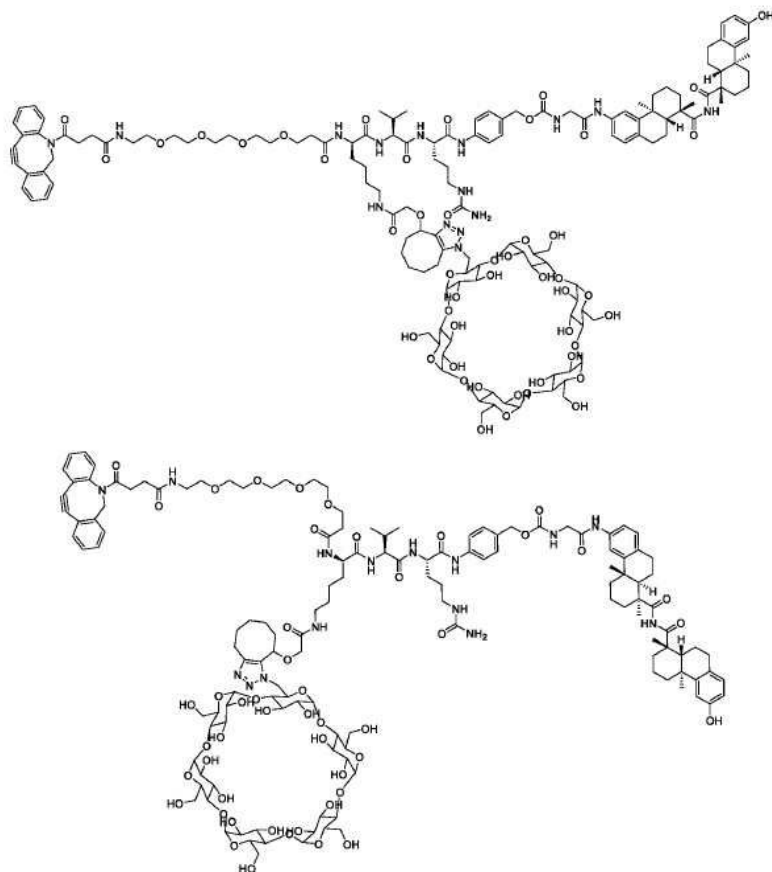
[0554] 화합물 **29d4**(2 mg, 14% 수율)를 백색 고체로서 **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0555] C₁₄₈H₂₁₃N₁₅O₅₃, 정확한 질량: 3048.4. ESI m/z: 1017 (M/3 + 1)⁺, ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.21-8.04 (m, 3H), 7.88-7.74 (m, 2H), 7.71-7.56 (m, 3H), 7.52-7.21 (m, 8H), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.84-6.77 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.78-5.33 (m, 12H), 5.22-4.51 (m, 14H), 4.43-4.12 (m, 4H), 4.07-3.55 (m, 35H), 3.53-3.33 (m, 38H), 3.33-2.52 (m, 32H), 2.43-1.21 (m, 41H), 1.20-0.77 (m, 14H) ppm.

[0556] 실시예 56

[0557] 본 실시예는 링커-페이로드 **29h**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0558] 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*-([[(1*R*)-1-([[(1*S*)-1-([[(1*S*)-1-([[(4*bS*,8*S*,8*aR*)-8-([[(1*S*,4*aS*,10*aR*)-6-하이드록시-1,4*a*-디메틸-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도)카보닐)-4*b*,8-디메틸-4*b*,5,6,7,8,8*a*,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일)에틸]카바모일)-2-메틸프로필]카바모일)-5-(2-([[(1-([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)-1*H*,4*H*,5*H*,6*H*,7*H*,8*H*,9*H*-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도)펜틸]-3,6,9,12-테트라옥사펜타데칸-15-아미드 (**29h**)



[0559]

[0560]

화합물 **29h**(28 mg, 35% 수율)를 백색 고체로서(트리아졸에서 레지오이성체의 혼합물) **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0561]

$C_{137}H_{191}N_{15}O_{48}$, 정확한 질량: 2814.3. ESI m/z : 1409 ($M/2 + 1$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.24-8.05 (m, 3H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.71-7.58 (m, 3H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.42-7.25 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57-6.45 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.69-5.31 (m, 12H), 5.17-4.49 (m, 14H), 4.39-3.95 (m, 5H), 3.90-3.51 (m, 25H), 3.50-3.33 (m, 32H), 3.33-2.53 (m, 21H), 2.44-1.20 (m, 41H), 1.21-0.77 (m, 16H) ppm.

[0562]

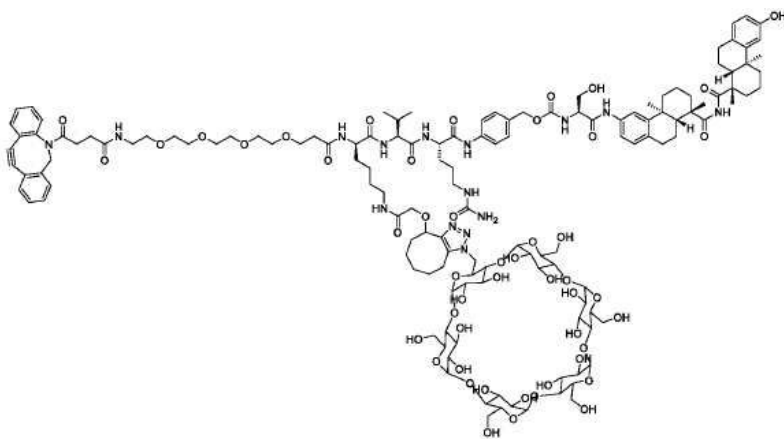
실시예 57

[0563]

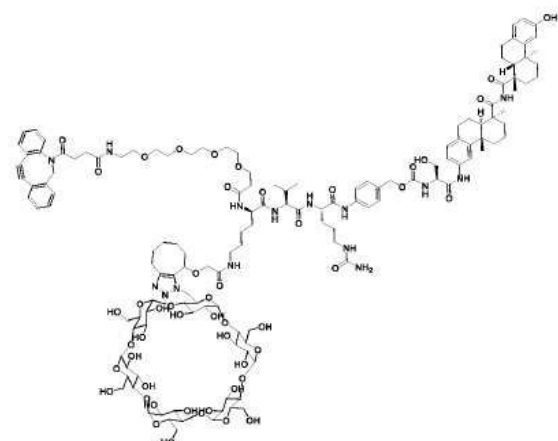
본 실시예는 링커-페이로드 **29j**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 8에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0564]

{4-[(2S)-2-[(2S)-2-[(2R)-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]-6-{2-[(1-{[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)-1H,4H,5H,6H,7H,8H,9H-사이클로옥타[d][1,2,3]트리아졸-4-일)옥시]아세트아미도}헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]-5-(카바모일아미노)펜탄아미도]페닐}메틸 N-[(1S)-1-{[(4bS,8S,8aR)-8-({[(1S,4aS,10aR)-6-하이드록시-1,4a-디메틸-1,2,3,4,4a,9,10,10a-옥타하이드로페난트렌-1-일]포름아미도}카보닐)-4b,8-디메틸-4b,5,6,7,8,8a,9,10-옥타하이드로페난트렌-3-일]카바모일}-2-하이드록시에틸]카바메이트(**29j**)



[0565]



[0566]

[0567] 화합물 **29j** (10 mg, 42% 수율)를 백색 고체로서(트리아졸에서 레지오이성체의 혼합물) **29**를 제조하기 위한 일반적인 과정에 따라 수득하였다.

[0568] $C_{138}H_{193}N_{15}O_{49}$, 정확한 질량: 2844.3. ESI m/z : 1424.3 ($M/2 + H$)⁺. ^1H NMR (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.81 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.28-8.04 (m, 3H), 7.91-7.73 (m, 2H), 7.73-7.16 (m, 12H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.73-6.59 (m, 1H), 6.59-6.44 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.71-5.27 (m, 12H), 5.23-4.48 (m, 14H), 4.43-3.93 (m, 5H), 4.09-3.50 (m, 24H), 3.51-3.33 (m, 31H), 3.33-2.53 (m, 17H), 2.42-1.08 (m, 51H), 1.06-0.67 (m, 14H) ppm.

[0569] **실시예 58**

[0570] 본 실시예는 링커-페이로드 **33**의 제조 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 9에 번호매긴 화합물을 지칭한다.

[0571] {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*-(2-[*N*-메틸(3-{3-[3-에틸-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일]페녹시}벤젠)설폰아미도]에틸}카바메이트(**33**)

[0572] *N*-(2-아미노에틸)-3-(3-(3-에틸-8-(트리플루오로메틸)퀴놀린-4-일)페녹시)-*N*-메틸벤젠설폰아미드(**31**)는 LXR α 에 대해 1.5 nM 및 LXR β 에 대해 12 nM의 결합 친화성을 갖는 강력한 LXR 효능제로서 보고되었다(참고, *Bioconjug Chem.* **2015** 26(11), 2216-22).

[0573] 2개의 아미드 커플링 반응을 통한 링커-페이로드 **33**의 합성은 도 9에 나타난다. **31**과 HOBT에 의해 촉매된 Fmoc-VC-PAB-PNP의 제1의 아미드 커플링 반응에 이은 염기성 조건 하에서 Fmoc 탈보호로 **32**를 형성시켰고, **32**와 시판되는 DIBAC-suc-PEG₄-산의 제2의 아미드 커플링 반응으로 **33**을 형성시켰다.

[0574] **단계 1:** DMF(5 mL) 중 **31**(0.14 g, 0.26 mmol)의 혼합물에 Fmoc-vc-PAB-PNP(0.26 g, 0.34 mmol), HOBT(46 mg, 0.34 mmol), 및 DIPEA(89 mg, 0.68 mmol)를 실온에서 연속적으로 가하였다. 반응물을 20 내지 25°C에서 24시간

동안 교반한 후, **31**은 LC-MS 분석에 따라 완전히 소비시켰다. 반응 혼합물에 Et₂NH(0.5 mL)를 가하고 수득되는 혼합물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 Fmoc 그룹이 이 시기에 완전히 제거되었음을 나타내었다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 A)로 정제하여 **32**(75 mg, 30% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 935 (M + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71-7.52 (m, 7H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.31-7.27 (m, 3H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.25-3.06 (m, 7H), 2.74 (s, 3H), 2.73-2.60 (m, 2H), 2.06-1.54 (m, 5H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[0575] **단계 2:** DMF(1 mL) 중 DIBAC-suc-PEG₄-산(8.0 mg, 14 μmol)의 용액에 HATU(8.0 mg, 20 μmol)를 실온에서 가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하고 혼합물에 **32**(13 mg, 14 μmol) 및 TEA(13 mg, 28 μmol)를 연속적으로 가하였다. 혼합물을 25℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응을 LC-MS로 **32**가 소비될 때까지 모니터링하였다. 휘발물을 진공하에 제거하고 잔사를 제조-HPLC(방법 B)로 정제하여 **33**(7.0 mg, 35% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ESI m/z: 735 (M/2 + H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.71-7.52 (m, 9H), 7.43-7.18 (m, 12H), 7.05 (s, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.77-3.65 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 12H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 3.14-3.03 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 6H), 2.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.20-1.86 (m, 5H), 1.79-1.51 (m, 3H), 1.17 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.97 (t, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.

[0576] **실시예 59**

[0577] 링커-페이로드 **22**, **24**, **27**, **29**, 및 **33**의 구조식을 표 2에 요약한다. 링커-페이로드에 대한 분자식, 분자량, 계산된 LogP 값, MS, 및 HPLC 결과를 표 5에 요약한다.

[0578] [표 5]

링커-페이로드의 화학적-물리적 특성

	화합물 번호	cLogP	MF	MW	MS m/z (100%)	HPLC R _t 방법 A 또는 B (min)	HPLC 순도 (%)
LP1	24c	+	C ₈₁ H ₁₁₆ N ₁₀ O ₂₃	1597.8	1598.7 [M+H]	6.70 (A) 7.72 (B)	100
LP2	22d1	+++	C ₇₂ H ₉₂ N ₆ O ₁₂	1233.53	617.3 [M/2+H]	9.21 (B)	100
LP3	22d2	++	C ₃₈ H ₅₁ N ₃ O ₃	597.39	598.4 [M+H]	8.99 (B)	100
LP4	22j	++	C ₈₆ H ₁₁₀ N ₁₀ O ₁₇	1555.8	778.4 [M/2+H]	7.21 (B)	96.6
LP5	27d1	++	C ₅₈ H ₈₂ N ₆ O ₈	990.62	991.3 [M+H]	6.5 (B)	100
LP6	29c1	+	C ₁₃₇ H ₁₉₁ N ₁₅ O ₄₈	2818.1	939.5 [M/3+H]	6.62 (B)	100
LP7	29c2	+	C ₁₄₈ H ₂₁₃ N ₁₅ O ₅₃	3050.3	1017.3 [M/3+H]	6.68 (B)	96
LP8	29d1	+	C ₁₂₄ H ₁₇₅ N ₁₁ O ₄₄	2523.8	841.8 [M/3+H]	6.19 (B)	98

[0579]

	화합물 번호	cLogP	MF	MW	MS m/z (100%)	HPLC R _t 방법 A 또는 B (min)	HPLC 순도 (%)
LP9	29d2	+	C ₁₁₆ H ₁₇₄ N ₁₀ O ₄₄	2412.7	1215.2 [(M+H ₂ O)/ 2+H]	6.37 (B)	100
LP10	29d3	+	C ₁₃₅ H ₁₉₆ N ₁₂ O ₄₉	2771.1	924.5 [M/3+H]	6.42 (B)	100
LP11	29d4	+	C ₁₂₇ H ₁₉₅ N ₁₁ O ₄₉	2660	837.2 [(M- BCN)/ 3+H]	6.33 (B)	100
LP12	29h	+	C ₁₃₇ H ₁₉₁ N ₁₅ O ₄₈	2818.1	939.5 [M/3+H]	6.62 (B)	100
LP13	29j	+	C ₁₃₈ H ₁₉₃ N ₁₅ O ₄₉	2846.08	1424.3 [M/2+H]	6.12 (B)	100
LP15	27j	++	C ₇₂ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₃	1313.62	657.5 [M/2+H] 1313.6 [M+H, 5%]	8.16 (B)	96
LP14	33	++	C ₇₆ H ₈₇ F ₃ N ₁₀ O ₁₅ S	1469.6	735.3 [M/2+H]	9.34 (B)	96

9 < +++ ; 7 < ++ < 9; -2 < + < 2

[0580]

- [0581] **실시예 60**
- [0582] 본 실시예는 티올-말레이미드 반응을 사용하여 항체에 대한 비-부위-특이적인 접합된 약물(들)을 제조하는 방법을 입증한다.
- [0583] 항체 시스템을 통한 접합은 Adcetris®-유사 ADC를 제조하는 것과 유사한 방법을 사용하여 2개 단계로 수행하였다(참고: *Mol. Pharm.* **2015**, 12(6), 1863-71).
- [0584] 모노클로날 항체(mAb)는 디티오프레이톨 또는 TCEP로 환원된다. 겔 여과 후, DMSO 용액 중 **24c**를 환원된 항체에 가하고, 혼합물을 적절한 pH로 조절한다. 반응물이 교반되도록 한다. 수득되는 접합체를 SEC로 정제한다. DAR(UV) 값은 ncADC의 측정된 흡광도 및 항체 및 **24c**의 흡광 계수를 사용하여 측정한다.
- [0585] **실시예 61**
- [0586] 본 실시예는 일반적으로 항체 또는 이의 항원-결합 단편에 대한 페이로드에 대한 부위-특이적인 접합 방법을 입증한다. 본 실시예는 도 10을 참고한다.
- [0587] 하나의 예에서, 부위-특이적인 접합체는 N297Q 항체의 미생물 트랜스글루타미나제(MTG EC 2.3.2.13, Zedira, 독일 다름슈타트 소재)(이후 "MTG-계") 2-단계 접합에 의해 생산하였다. 제1 단계는 돌연변이된 항체에 대한 소분자, 예를 들면, 아지드-PEG₃-아민의 MTG-계 효소적 부착이었다. 제2 단계는 [2+3] 사이클로부가반응, 예를 들면, 아지드와 사이클로옥틴(아카 구리-유리된 클릭 화학) 사이의 1,3-이극성 사이클로부가반응을 통해 아지도-작용화된 항체에 대한 링커-페이로드의 부착을 사용하였다. 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. [2+3] 사이클로부가반응을 통해 아지도-작용화된 항체와 접합된 DIBAC 모이어티를 갖는 링커-페이로드의 예가 도 10에 나타나 있다. 이러한 공정은 부위-특이적이고 화학량론적인 접합체를 약 50 내지 80%의 단리된 수율로 제공하였다.
- [0588] **실시예 62**
- [0589] 본 실시예는 아지도-작용화된 항체 약물 접합체의 제조 방법을 입증한다.
- [0590] BupHTM(pH 6.5-8.0) 중 아글리코실화된 사람 IgG(IgG1, IgG4, 등) 또는 사람 IgG1 동형을 ≥200 몰 당량의 아지도-dPEG₃-아민(MW= 218.26 g/mol)과 혼합하였다. 수득되는 용액을 트랜스글루타미나제(25 U/mL; 항체 mg당 5U MTG, 독일 다름슈타트 소재의 Zedira, 또는 일본 Ajinomoto로부터 구입)와 혼합하여 0.5-5 mg/mL의 항체의 최종 농도를 생성시키고 용액을 pH 6.5-8.0로 유지시킨 다음 37°C에서 온화하게 진탕시키면서 4 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 반응을 ESI-MS로 모니터링하였다. 반응 완료시, 과량의 아민 및 MTG를 SEC(참고: 도 12) 또는 산성 완충액으로 용출시키는 단백질 A 컬럼으로 제거한 다음 트리스 완충액(pH8)으로 중화시켜 아지도-작용화된 항체를 생성하였다. 이러한 생성물은 SDS-PAGE(참고: 도 11) 및 ESI-MS(참고: 도 13)로 분석하였다. 아지도-dPEG₃-아민을 항체의 2개 부위 - Q295 및 Q297-에 가하여 4DAR 아글리코실화된 항체-PEG₃-아지드 접합체에 대한 804 Da 증가를 생성하였다. 접합 부위를 확인하고 트립신 소화된 중쇄의 펩타이드 서열 맵핑(sequence mapping)을 통해 4DAR 아지도-작용화된 항체에 대해 EEQ^{링커}YQ^{링커}STYR에서 확인하였다.
- [0591] **실시예 63**
- [0592] 본 실시예는 클릭 화학 반응을 사용하여 항체에 대한 약물의 부위-특이적인 접합체를 제조하는 방법을 입증한다.
- [0593] 표 6에서 N297Q 돌연변이(EU 번호매김)를 함유하는 사람 IgG(IgG1, IgG4 등)를 지닌 부위-특이적인 아글리코실화된 항체 약물 접합체를 링커-페이로드를 함유하는 알킨을 지닌 아지도-작용화된 항체 사이의 [2+3] 클릭 반응으로 제조하였다. 표 6에 나타난 바와 같이, 항 Her2-PEG₃-N₃을 표 2에서 링커-페이로드(LP): **LP2, LP3, LP4, LP5, LP6, LP7, LP8, LP10, LP11, LP12, LP13, 및 LP14**에 접합시켰다. 표 6에 나타난 바와 같이, 항 PRLR-PEG₃-N₃을 표 2에서 LP: **LP5, LP6, LP7, LP8, LP10, LP11, LP12, LP13, 및 LP14**에 접합시켰다. 표 6에 나타난 바와 같이, 동형-대조군-PEG₃-N₃을 표 2에서 **LP2, LP3, LP4, LP5, LP6, LP7, LP8, LP10, LP11, LP12, LP13, 및 LP14**에 접합시켰다.
- [0594] 접합을 위해, 아지도-작용화된 아글리코실화된 사람 IgG1 항체(mAb-PEG₃-N₃) 및 링커-페이로드(LP) 접합체를 수

성 배지(예컨대, PBS, 5% 글리세롤을 함유하는 PBS, HBS) 중 mAb-PEG₃-N₃(1-3 mg/mL)와 적합한 유기 용매, 예를 들면, DMSO, DMF 또는 DMA(즉, 5 내지 20% 유기 용매를 함유하는 반응 혼합물, v/v) 속에 용해된 ≥ 6 몰 당량의 LP를 24℃에서 6시간에 걸쳐 항온처리함으로써 제조하였다. 반응의 과정을 ESI-MS로 모니터링하였으며 mAb-PEG₃-N₃의 부재는 접합의 완료를 나타내었다. 과량의 LP 및 유기 용매를 PBS를 사용한 용출을 통하거나 산성 완충액을 사용하여 용출시키는 단백질 A 컬럼을 통한 SEC에 이어서 트리스(pH 8)를 사용한 중화에 의해 제거하였다. 정제된 접합체는 SEC, SDS-PAGE, 및 ESI-MS로 분석하였다. 상응하는 LP, 이들의 분자량, 및 ESI-DAR 값으로부터의 비-세포독성 항체 접합체(ncADC)의 목록을 표 6에 나타낸다.

[0595]

네이키드 항체(naked antibody)(항-Her2 항체, 항-PRLR 항체, 및 동형 대조군 항체), 아지도-작용화된 항체(항-Her2 항체-PEG₃-N₃, 항-PRLR 항체-PEG₃-N₃, 및 동형 대조군 항체-PEG₃-N₃), 및 이들의 항체 약물 접합체가 표 6에 요약되어 있다. 표 6에서, Ab는 항체를 지칭하고, mAb는 모노클로날 항체를 지칭하며, Ab-N₃는 아지도-작용화된 항체를 지칭하고, Ab-PEG₃-N₃는 PEG₃ 스페이서를 지닌 아지도-작용화된 항체를 지칭하고, ncADC는 비-세포독성 항체 약물 접합체를 지칭한다. 편의상, 본원의 표 6 및 다른 표내에 항 Her2-LP(X) 및 항 PRLR-LP(X) 명명법 - 여기서 X는 특수한 링커-페이로드(예컨대, LP2 또는 LP10 등)은 본원에 기술된 바와 같이, PEG₃ 스페이서(예컨대, 항-Her2 항체-PEG₃-N₃ 또는 항-PRLR 항체-PEG₃-N₃로부터)의 존재를 포함한다.

[0596]

[표 6]

항체, 항체-PEG₃-N₃, 및 LXR 효능제-ncADC의 목록

Ab, Ab-N ₃ , 또는 ncADC	MS m/z (ncADC)	LP #	MW (LP)	DAR (ESI-MS)
항 Her2 mAb	145132			
항 Her2-PEG ₃ -N ₃	145930	NH ₂ -PEG ₃ -N ₃	218.26	4
항 Her2-LP2	150880	LP2	1232.7	3.8
항 Her2-LP3	151830	LP3	1467.8	3.9
항 Her2-LP4	152175	LP4	1554.8	3.8
항 Her2-LP5	149925	LP5	990.0	4
항 Her2-LP6	158153	LP6	3050.3	4
항 Her2-LP7	157715	LP7	2939.2	3.9
항 Her2-LP8	156047	LP8	2523.8	3.9
항 Her2-LP10	157040	LP10	2771.1	4
항 Her2-LP11	156602	LP11	2660.0	4
항 Her2-LP12	157212	LP12	2818.1	4
항 Her2-LP14	151827	LP14	1469.6	4
항 PRLR mAb	144579			
항 PRLR-PEG ₃ -N ₃	145373	NH ₂ -PEG ₃ -N ₃	218.26	4
항 PRLR-LP5	149368	LP5	990.0	4
항 PRLR-LP6	157589	LP6	3050.3	4
항 PRLR-LP7	157169	LP7	2939.2	3.9
항 PRLR-LP8	155484	LP8	2523.8	4

[0597]

Ab, Ab-N ₃ , 또는 ncADC	MS m/z (ncADC)	LP #	MW (LP)	DAR (ESI-MS)
항 PRLR-LP10	156474	LP10	2771.1	4
항 PRLR-LP11	156052	LP11	2660.0	4
항 PRLR-LP14	151283	LP14	1469.6	4
동형 대조군 mAb	145430			
동형 대조군-PEG ₃ -N ₃	146235	NH ₂ -PEG ₃ -N ₃	218.26	4
동형 대조군-LP2	151176	LP2	1232.7	4
동형 대조군-LP3	152120	LP3	1467.8	4
동형 대조군-LP4	152472	LP4	1554.8	4
동형 대조군-LP5	150218	LP5	990.0	4
동형 대조군-LP8	156355	LP8	2523.8	4
동형 대조군-LP10	157340	LP10	2771.1	4
동형 대조군-LP11	156893	LP11	2660.0	3.4
동형 대조군-LP12	157514	LP12	2818.1	3.9

[0598]

[0599]

실시예 64

[0600]

본 실시예는 항체 및 비-세포독성 항체 약물 접합체(ncADC)를 특성화하는 방법을 입증한다.

[0601]

항체 및 ncADC를 SDS-PAGE, SEC, 및 MS(ESI)로 특성화하였다. 이의 아지도-작용화된 항체(항-Her2-PEG₃-N₃)를 통해 항-Her2 항체로부터 생성된 표 6에서 항-Her2-LP8 접합체는 비-환원 및 환원 조건 하에서 수행된 SDS-PAGE(도 11), SEC(도 12), 및 ESI-MS(도 13)로 특성화하고, ncADC 형성의 완료를 입증하였다.

[0602]

SDS-PAGE를 사용하여 ADC의 통합성 및 순도를 분석하였다.

[0603]

하나의 방법에서, BenchMark 예비-염색된 단백질 래더(Pre-Stained Protein Ladder)(Invitrogen, 제품 번호 10748-010; L# 1671922.)와 함께 비-환원된 및 환원된 샘플(2-4 µg)을 포함한 SDS-PAGE 조건을 (1.0 mm x 10 개 웰) Novex 4-20% 트리스-글리신 겔 내에서 레인(lane) 당 로딩(loading)하고 180 V, 300 mA에서, 80분 동안 수행하였다. 분석 샘플을 Novex 트리스-글리신 SDS 완충액(2X)(Invitrogen, 제품 번호 LC2676)을 사용하여 제조하고 환원 샘플을 10% 2-머캅토에탄올을 함유하는 SDS 샘플 완충액(2X)으로 제조하였다.

[0604]

도 11에 비-환원 및 환원 조건하에서 수행된 SDS-PAGE에서 항체 및 ncADC의 분자량의 이동을 나타내는 대표적인 겔을 나타낸다. 중쇄의 질량은 네이키드 항체로부터 ncADC 접합체까지 증가하였다. 검출가능한 교차-연결된 물질은 존재하지 않았다.

[0605]

도 11에 나타낸 바와 같이, SDS-PAGE 레인은 표 7에서 다음의 레인 표지를 기반으로 다음의 종을 포함하였다.

[0606] [표 7]

레인	샘플
1	표준물 (Bench Mark 10 μ L)
2	항 Her2 mAb
3	항 Her2 mAb-NH-PEG ₃ -N ₃
4	항 Her2 mAb-LP8
7	항 Her2 mAb (환원됨)
8	항 Her2 mAb-NH-PEG ₃ -N ₃ (환원됨)
9	항 Her2 mAb-LP8 (환원됨)
~ 2 μ g 의 비-환원된/환원된 샘플/레인. Novex 4-20% 트리스-글리신 겔; 1.0 mm x 10 개의 웰; 180 V, 300 mA, 80 min. BenchMark 예비-염색된 단백질 래더(Ladder), Invitrogen, 제품 번호 10748-010; L# 1671922.	

[0607]

[0608] ADC를 순도에 대해 SEC로 분석하였다.

[0609] 항체 약물 접합체의 순도를 측정하기 위하여, SEC를 수행하였다. 분석적 SEC 실험을 Waters 600 장치를 사용하여, Superdex 200(1.0 x30cm) HR 컬럼 상에서, 0.80 mL/min의 유동 속도로 PBS pH 7.4를 사용하여 작동시키고 λ = 280 nm에서 Waters 2998 PDA를 사용하여 모니터링하였다. 분석 샘플은 30 내지 100 μ L의 시험 샘플이 들어 있는 200 μ L의 PBS(pH 7.4)로 구성되었다. 제조 SEC 정제는 AKTA 장치(GE Healthcare로부터)를 사용하여, Superdex 200 PG(2.6x60 cm) 컬럼 상에서, PBS pH 7.4로 용출시키는 유동 속도 2 mL/min에서 수행하고, λ = 280 nm에서 모니터링하였다. 도 12에서 SEC 결과는 단량체성 mAb 및 이의 접합체에 대한 대표적인 체류 시간을 나타내었으며 검출가능한 응집 또는 분해가 존재하지 않았다.

[0610] 항체 및 ADC는 LC-ESI-MS에 의한 완전한 질량 분석으로 분석하였다.

[0611] LC-ESI-MS에 의한 ncADC 샘플에 대한 완전한 질량의 측정을 수행하여 약물-페이로드 분포 프로파일을 측정하고 완전한 ADC 형태의 평균 DAR을 계산하였다. 각각의 시험 샘플(20-50 ng, 5 μ L)을 Acquity UPLC 단백질 BEH C4 컬럼(10K psi, 300 Å, 1.7 μ m, 75 μ m X 100 mm; 제품 번호 186003810) 상에 로딩하였다. 3분 탈염 후, 단백질을 용출시키고 질량 스펙트럼을 Waters Synapt G2-Si 질량 분광기로 획득하였다.

[0612] 탈권취된(deconvoluted) 질량 스펙트럼은 분자량이 145132 Da인 아글리코실화된 항-HER2 항체에 대한 뚜렷한 피크, 및 분자량이 145930Da인 이의 아지도 작용화된 항-PRLR 항체의 뚜렷한 피크를 나타내었으며, 이는 이의 아글리코실화된 모 항체(즉, 각각의 아글리코실화된 항체에 대한 4 아미노-PEG₃-아지드 접합에 상응)와 비교하여 798 Da 증가를 나타낸다. 또한, 항-HER2-LP8 접합체에 대한 뚜렷한 피크는 156047 Da의 분자량을 가졌으며, 이는 이의 아글리코실화된 모 항체(즉, 각각의 아글리코실화된 항체에 대한 4개의 LP8 접합에 상응)와 비교하여 10931 Da 증가를 나타낸다. 표 6에 요약한 바와 같이, 본 서류에서 가장 부위-특이적인 ADC는 4DAR을 r 갖는다.

[0613] 비-부위-특이적인 항체 약물 접합체의 경우, DAR 값은 ESI Q-TOF 질량 분석을 기반으로 측정하였다. ESI Q-TOF 질량 스펙트럼은 최대 엔트로피 알고리즘(MassLynx)을 사용하여 제로 전하 질량 스펙트럼으로 탈권취(deconvolution)되었다. 수득되는 질량 스펙트럼은 각각의 약물 접합된 항체의 분포를 입증하였다. 퍼센트 피크 면적(percentage peak area)은 특수한 약물-로딩된 항체 종의 상대적인 분포를 나타낸다. 평균 DAR은 퍼센트 피크 면적 정보 및 항체에 대한 약물 로드 수를 사용하여 계산하였다.

[0614] 비-부위 특이적인 항체 약물 접합체의 경우, DAR 값을 ESI Q-TOF 질량 분석을 기반으로 측정하였다. ESI Q-TOF 질량 스펙트럼은 최대 엔트로피 알고리즘(MassLynx)을 사용하여 제로 전하 질량 스펙트럼으로 탈권취시켰다. 수득되는 질량 스펙트럼은 각각의 약물 접합된 항체의 분포를 입증하였다. 퍼센트 피크 면적은 특수한 약물-로딩된 항체 종의 상대적인 분포를 나타낸다. 평균 DAR은 퍼센트 피크 부위 정보 및 항체에 대한 약물 로드 수를 사용하여 계산하였다.

[0615] 실시예 65

[0616] 본 실시예는 LanthaScreen TR-FRET GR 경쟁적 결합 검정을 위한 방법을 입증한다.

- [0617] LXR 알파 및 베타 수용체에 결합하는 신규한 LXR 효능제의 능력을 평가하기 위하여, 세포-유리된 결합 검정을 LanthaScreen TR-FRET LXR 알파 공활성인자 검정 키트(ThermoFisher, 제품 번호 PV4655) 및 LXR 베타 공활성인자 검정 키트(ThermoFisher, 제품 번호 PV4658)를 사용하여 수행하였다. 검정은 제조업자의 지시에 따라 수행하였다. 요약하면, LXR 효능제의 3-배 일련 희석물을 100% DMSO 속에서 100 μ M(최종의 100X)에서 출발하여 제조하였다. 일련의 희석물을 5mM DTT를 사용하여 핵 수용체 완충액 속에서 50-배로 추가로 희석시키고, 384-웰 검정 플레이트에 이동시켰다. 다음에, 플루오레세인-D22, LXR 알파 또는 베타 LBD-GST, 및 Tb 항-GST 항체를 384-웰 검정 플레이트에 연속적으로 가하였다. 이후에, 플레이트를 실온에서 2.5 시간 동안 광으로부터 보호시키면서 항온처리하였다. 플레이트를 Envision Multilabel 플레이트 판독기(PerkinElmer) 상에서 340 nm로 설정된 여기 및 520 nm 및 486 nm에서의 방출 여과기로 분석하였다. FRET 비는 520 nm/486 nm로서 계산하였다. IC₅₀ 값은 12-점 반응 곡선(GraphPad Prism)에 걸쳐 4개-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 측정하였다.
- [0618] 표 8에 나타난 바와 같이, 본 발명의 LXR 효능제는 LXR 검정에서 LXRa에 1 nM 이하 내지 100 nM 이상의 IC₅₀ 값으로 및 LXRb에 1 nM 이하 내지 100 nM 이상의 IC₅₀ 값으로 결합하였다. 참고 화합물은 LXR 검정에서 LXRa에 10 nM 이하의 IC₅₀으로 및 LXRb에 1 nM 내지 10 nM의 IC₅₀ 값으로 결합하였다. 이러한 검정 조건 하에서, 본원에 제공된 수개의 LXR 효능제는 참고 화합물보다 LXR에 대한 결합에 대해 유사하거나 더 우수한 IC₅₀을 나타내었다.
- [0619] 표 1에서 화합물의 세포 유리된 결합 및 세포계 작용 활성의 작용 활성을 표 8에 요약한다. 세포-계 검정(하기 실시예 68에 기술된 바와 같이)에서 배 활성(fold activity)은 유리 페이로드 **9d**의 최대 활성화를 기반으로 정의하였다. 유리 페이로드의 활성화의 75%를 입증한 화합물은 "완전히 활성화"로 명명된다. 유리 페이로드의 25% 최대 활성화 내지 75% 최대 활성화를 입증한 화합물은 "부분 활성화"로 명명된다. 유리 페이로드의 활성화의 25% 미만을 입증한 화합물은 "활성화 없음"으로 명명된다.

[0620] [표 8]

48 시간째에 세포 유리된 결합 및 세포계 기능적 활성화

화합물 번호	세포 유리된 결합		THP1/LXR-Luc 세포의 활성화	
	LXR α IC ₅₀	LXR β IC ₅₀	활성화의 배(Fold)	EC ₅₀ (nM)
9a	+++	+++	완전히 활성화	+++
9b	+++	+++	완전히 활성화	+++
9c	++	+++	완전히 활성화	++
9d	+++	+++	완전히 활성화	++++
9e	+++	+++	완전히 활성화	+++
9f	+++	+++	완전히 활성화	+++
9h	++++	++++	완전히 활성화	++++
9i	+++	+++	부분 활성화	++
9j	+++	+++	완전히 활성화	++++
9k	++	+++	완전히 활성화	+++
9l	++	++	완전히 활성화	+++
9m	++	+++	완전히 활성화	+++
9n	++	+++	완전히 활성화	++++
9o	++	+++	완전히 활성화	++++
9p	++	+++	완전히 활성화	+++
9q	+++	+++	완전히 활성화	++
9r	+++	+++	완전히 활성화	++
9t	+	+	부분 활성화	++
9u	++	++	부분 활성화	+++
17b	++	+++	완전히 활성화	++
17c	+	+++	완전히 활성화	++++
31	+++	+++	부분 활성화	++
GW3965	+++	+++	완전히 활성화	+
T0901317	++++	+++	완전히 활성화	++

IC₅₀: +++++: ≤ 1 nM; +++: ≤ 10 nM > 1 nM; ++: ≤ 100 nM > 10 nM; +: > 100 nM. NT: 시험하지 않음

EC₅₀: +++++: ≤ 1 nM; +++: ≤ 10 nM > 1 nM; ++: ≤ 100 nM > 10 nM; +: > 100 nM. NT: 시험하지 않음

[0621]

[0622] 실시예 66

[0623] ABCA1 및 ABCG1 유전자를 활성화시키기 위한 LXR 효능제의 능력을 측정하기 위하여, 분화된 대식구내 이러한 2개 유전자의 mRNA 수준을 측정하였다. 검정을 위해, THP-1 사람 세포주 세포를 48-웰 플레이트에 5% CO₂ 중 10% FBS(Gibco, 제품 번호 1043010), 10 µg/mL 페니실린-스트렙토마이신(Gibco, 제품 번호 15140122)을 함유하는 RPMI 1640 배지(Irvine Scientific, # 9160) 상에 500,000개의 세포/웰에서 37°C에서 씨딩(seeding)하였다. 세포를 100 nM 포르볼-12 미리스테이트 13-아세테이트(Sigma, # P8139)로 처리함으로써 대식구로 분화시켰으며, 상기 포르볼-12 미리스테이트 13-아세테이트는 상술한 배지에 72시간 동안 가하였다. 분화된 대식구를 LXR 효능제 화합물 및 참고 화합물 T0901317의 일련 희석물로 24시간 동안 5 x 10⁻⁷ M 내지 5 x 10⁻¹⁷ M의 농도 범위에서 처리하였다. 세포로부터의 배지를 통기시키고 0.75 mL의 TRIzol 시약(Invitrogen, 제품 번호 15596018)을 가하여 세포를 분해시켰다. 이후에, 클로로포름을 상 분리를 위해 사용하였다. 총 RNA를 함유하는, 수성 상을 MagMAXTM-96을 사용하여 미세배열 총 RNA 단리 키트(Ambion, 제품 번호 AM1830)를 사용하여 정제하고

SuperScript® VILO™ Master Mix(Invitrogen, 제품 번호 11755050)를 사용하여 제조업자의 설명서에 따라 cDNA로 역 전사시켰다. TaqMan®을 유전자 발현 마스터 믹스(Gene Expression Master Mix), ABI 7900HT 서열 검출 시스템(Applied Biosystems)을 사용하여 수행하고 프라이머 및 프로브(probe)를 하기 표 9에 나타내었다. GAPDH 유전자를 내부 대조군 유전자로서 사용하여 임의의 cDNA 도입 차이를 표준화하였다.

[표 9]

태크만(Taqman) 프로브 및 프라이머

유전자	프로브 서열	전방 프라이머	역 프라이머
ABCA1	CTGACCAATGTGAACAGCTCCAGC	ACATGCGACAGGAGGTGATG	ATGCCCCGAGA CAATACGA
ABCG1	AGATAATAACCTCACGGAAGCCCAGCG	GGACCTGCTGAATGGACATC	CCGAGGCAAG GAGGAGAA
GAPDH	TCAACAGCGACACCCACTCCTC	CCAGGTGGTCTCCTCTGACT	GCTTGACAAAG TGGTCGTGA

모든 화합물은 사람 THP1 대식구에서 LXR 내인성 효과기 표적 유전자 ABCA1 및 ABCG1의 도입을 입증하였다(도 14). 화합물 **9d** 및 **9h**는 서브-피코몰(sub-picomolar)인 ABCA1 유도 EC₅₀ 값, 및 서브-피코몰인 ABCG1 유도 EC₅₀ 값과 함께, 최대 효능을 나타내었다. 시험한 다른 화합물은 **9d** 및 **9h**와 비교하여 유사한 수준의 ABCA1 및 ABCG1 유전자 활성화를 나타내었지만, 이들은 나노-몰 EC₅₀ 값으로 활성화시켰다.

실시예 67

본 실시예는 LXR-효능제 및 이들의 항체 접합체의 평가를 위한 생물검정 세포주의 생성을 입증한다.

생물검정을 개발하여 효능제 또는 ncADC의 세포내로의 내재화 및 LXR, 핵 수용체에 대한 결합 후 LXR 효능제의 활성을 개뿔벌레 루시퍼라제 유전자를 함유하는 시판되는 LXR 수용체(LXR-Luc로 지칭함)를 사용하여 최소의 CMV 프로모터 및 LXR 전사 반응 요소의 탠덤(tandem) 반복체 하에서 평가하였다. 본 검정을 위해, 사람 단핵세포 백혈병 주(line)인 THP1 세포주를 가공하여 전체 길이의 사람 Her2(아미노산 M1을 수탁번호 NP_004439.2의 V1255를 통해 발현시킴)를 발현시켰다. 후속적인 안정한 세포주를 Cignal LXR Luc Reporter(Qiagen, 제품 번호 CLS-7041L)를 사용하여 추가로 형질도입시켰다. 수득되는 안정한 세포주를 본원에서 THP1/Her2/LXR-Luc로 지칭하였다. THP1/Her2/LXR-Luc 세포주에서의 Her2 세포 표면 발현을 FACS로 확인하였다(데이터는 나타내지 않음).

추가로, THP1 세포주를 Her2의 첨가없이 Cignal LXR Luc Reporter(Qiagen, 제품 번호 CLS-7041L)로 형질도입시켰다. 수득되는 안정한 세포주는 본원에서 THP1/LXR-Luc로 지칭된다. 후속적인 생물검정에서 사용된 항체 모두를 사용된 생물검정 세포주에서 페이로드를 내재화하여 방출하는 이들의 능력에 대해 평가하였다.

실시예 68

본 실시예는 LXR을 활성화시키는 본원에 제공된 LXR 효능제, 참고 화합물, 및 항-Her2 항체-LXR ncADC의 활성을 평가하였다. 샘플을 THP1/LXR-Luc/Her2 생물검정에서 시험하였다. 검정을 위해, THP1/LXR-Luc 세포 또는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포를 백색의 96 웰 플레이트 상에 30,000개 세포/웰에서 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI를 함유하는 배지(완전 배지) 속에 씨딩하였다. 후속적으로 항체 약물 접합체, 접합되지 않은 항체, 또는 유리 페이로드의 3-배 일련 희석물을 세포에 100 nM 내지 0.01 nM 범위의 최종 농도에서 가하였다. 48시간 또는 72 시간 항온처리 후, 루시퍼라제 활성은 One-Glo™ 시약(Promega, 제품 번호 E6130)을 세포의 각각의 웰에 첨가한 후 측정하였다. 상대적인 광 단위(RLU)를 Victor luminometer(PerkinElmer)에서 측정하고 EC₅₀ 값을 10-점 용량 반응 곡선(GraphPad Prism)(도 15)에 걸쳐 4개-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 측정하였다. 본 발명의 LXR 효능제 및 참고 화합물의 EC₅₀ 값을 표 3에 나타낸다. ncADC 및 동시에 시험한 LXR 효능제의 EC₅₀ 값을 표 10에 나타낸다. 배 활성화는 유리 페이로드 **9d**의 최대 활성화를 기반으로 계산한다. 유리 페이로드 **9d**의 75% 이상의 활성화를 입증한 시험한 분자는 "완전히 활성화"로 명명된다. 유리 페이로드 **9d**의 25% 최대 활성화 내지 75% 최대 활성화를 입증한 시험한 분자는 "부분 활성화"로 명명된다. 유리 페이로드 **9d**의 25% 미만의 활성화를 입증한 시험한 분자는 "활성화 없음"으로 명명된다.

표 10에 나타낸 바와 같이, 48 시간 시점에서, 유리 페이로드, **9d**는 1.6 nM의 EC₅₀ 값으로 THP1/LXR-Luc/Her2

세포의 완전한 활성화를 유도하였다. **9d**를 함유하는 링커 페이로드로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.51 nM 내지 0.83 nM(항-Her2-LP2, LP3, LP5, 및 LP8) 범위의 EC₅₀ 값으로 자극하였다. **9d**를 함유하는 링커 페이로드로 접합된 음성 동형 대조군 항체는 LP2를 사용한 대조군을 제외하고는, 유의적인 활성화를 입증하지 않았으며, 이는 시험한 최대 농도에서의 약간의 활성화를 입증하였다. 유리 페이로드, **9j**는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 완전한 활성화를 0.39 nM의 EC₅₀ 값으로 유도하였다. **9j**를 함유하는 링커 페이로드(항-Her2-LP4)로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.60 nM의 EC₅₀ 값으로 자극하였다. **9j**를 함유하는 링커 페이로드로 접합된 음성 동형 대조군 항체는 시험한 최대 농도에서 약간의 활성화를 입증하였다. 유리 페이로드, **9h**는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 완전한 활성화를 0.50 nM의 EC₅₀ 값으로 유도하였다. **9h**를 함유하는 링커 페이로드(항-Her2-LP12)로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.47 nM의 EC₅₀ 값으로 자극하였다. **9h**를 함유하는 링커 페이로드를 사용한 음성 동형 대조군 항체는 시험한 최대 농도에서 약간의 활성화를 입증하였다.

[0634]

도 10에 나타낸 바와 같이, 72-시간 시점에서, 유리 페이로드, **9d**는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 완전한 활성화를 2.8 nM의 EC₅₀ 값으로 유도하였다. **9d**를 함유하는 링커 페이로드로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.46 nM 내지 0.80 nM(항-Her2-LP2, LP3, LP5, 및 LP8) 범위의 EC₅₀ 값으로 자극시켰다. **9d**를 함유하는 링커 페이로드로 접합된 음성 동형 대조군 항체는 LP2를 사용한 대조군을 제외하고는, 유의적인 활성화를 입증하지 않았지만, 이는 시험한 최대 농도에서 약간의 활성화를 입증하였다. 유리 페이로드, **9j**는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 완전한 활성화를 0.47 pM의 EC₅₀ 값으로 유도하였다. **9j**를 함유하는 링커 페이로드(항-Her2-LP4)로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.55 pM의 EC₅₀ 값으로 자극하였다. **9j**를 함유하는 링커 페이로드로 접합된 음성 동형 대조군 항체는 시험한 최대 농도에서 약간의 활성화를 입증하였다. 유리 페이로드, **9h**는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 완전한 활성화를 0.65 nM의 EC₅₀ 값으로 유도하였다. **9h**를 함유하는 링커 페이로드(항-Her2-LP12)로 부위-특이적으로 접합된 항-Her2 항체는 THP1/LXR-Luc/Her2 세포의 활성화를 0.45 nM의 EC₅₀ 값으로 자극시켰다. **9h**를 함유하는 링커 페이로드로 접합된 음성 동형 대조군 항체는 시험한 최대 농도에서 약간의 활성화를 입증하였다.

[0635]

[표 10]

LXR 효능제 및 ncADC 에 의한 THP1/LXR-Luc/Her2 검정에서의 활성화

분자	48 시간		72 시간	
	활성화의 수준	EC ₅₀	활성화의 수준	EC ₅₀ (nM)
항 Her2-LP2	완전히 활성화	8.3E-10	완전히 활성화	8.0E-10
동형 대조군-LP2	부분 활성화	NA	부분 활성화	NA
항 Her2-LP3	완전히 활성화	5.1E-10	완전히 활성화	4.6E-10
동형 대조군-LP3	활성화 없음	NA	활성화 없음	NA
항 Her2-LP4	완전히 활성화	6.0E-10	완전히 활성화	5.5E-10
동형 대조군-LP4	부분 활성화	5.7E-08	부분 활성화	3.8E-08
항 Her2-LP5	완전히 활성화	5.5E-10	완전히 활성화	5.7E-10
동형 대조군-LP5	활성화 없음	NA	활성화 없음	NA
항 Her2-LP8	완전히 활성화	6.5E-10	완전히 활성화	7.0E-10
동형 대조군-LP8	활성화 없음	NA	활성화 없음	NA
항 Her2-LP12	완전히 활성화	4.7E-10	완전히 활성화	4.5E-10
동형 대조군-LP12	부분 활성화	NA	부분 활성화	NA
9d , LP2, 3, 5, & 8 의 페이로드	완전히 활성화	1.6E-09	완전히 활성화	2.8E-09
9h , LP12 의 페이로드	완전히 활성화	5.0E-10	완전히 활성화	6.5E-10
9j , LP4 의 페이로드	완전히 활성화	3.9E-10	완전히 활성화	4.7E-10
항 Her2 항체 단독	활성화 없음	NA	활성화 없음	NA

NA: 적용 불가능.

[0636]

실시예 69

[0637]

[0638] ADC 접합

[0639] 본 실시예는 일반적으로 항체, 또는 이의 항원 결합 단편에 대한 페이로드의 부위-특이적인 접합의 다른 방법을 입증한다.

[0640] 생성된 항-MSR1 항체를 돌연변이시켜(N297Q) 치료학적 페이로드와의 접합을 위한 트랜스글루타미나제 부위를 혼입시켰다. N297Q 돌연변이를 함유하는 부위-특이적인 아글리코실화된 항체를 아민-PEG₃-N₃와 접합시켜 항 MSR1 Ab-PEG₃-N₃을 함유하는, 아지도-작용화된 항체 접합체(mAb-N₃)를 생성시켰다.

[0641] 본 실시예는 접합체를 제조하는 방법을 입증한다. BupH™ (pH 7-8) 속에서 사람 IgG1 동형을 지닌 아글리코실화된 항체를 ≥ 200 몰 당량의 아지도-dPEG₃-아민(MW. 218.26 g/mol)과 혼합하였다. 수득되는 용액을 트랜스글루타미나제(25 U/mL; 항체 mg당 5U MTG)와 혼합하여 0.5 내지 10 mg/mL에서 항체의 최종 농도를 생성시키고, 이후에 용액을 37°C에서 온화하게 진탕시키면서 4 내지 24시간 동안 항온처리하였다. 반응을 SDS-PAGE 또는 ESI-MS로 모니터링하였다. 완료시, 과량의 아민 및 MTG를 크기 배제 크로마토그래피(SEC)로 제거하여 아지도-작용화된 항체(mAb-N₃)를 생성하였다. 이러한 생성물을 SDS-PAGE 및 ESI-MS에서 분석하였다. 아지도-dPEG₃-아민을 항체의 2 개 부위 - Q295 및 Q297에 가하여 4DAR 아글리코실화된 항체-PEG₃-아지도 접합체에 대해 804 Da 증가를 생성하였다. 접합 부위를 확인하고 트립신 소화된 중쇄의 펩타이드 서열 매핑을 통해 4DAR 아지도-작용화된 항체에 대한 EEQ^{링커} YQ^{링커} STYR에서 확인하였다.

[0642] N297Q 돌연변이를 함유하는 사람 IgG1 또는 IgG4를 지닌 부위-특이적인 아글리코실화된 항체 약물 접합체(ADC)를 알킨 함유 링커-페이로드 (LP)를 지닌 아지도-작용화된 항체(mAb-N₃) 사이의 [2+3] 클릭 반응으로 제조하였다.

[0643] 링커-페이로드(LP)를 지닌 부위-특이적인 항체 접합체는 mAb-PEG₃-N₃(1-12 mg/mL)를 적합한 유기 용매, 예를 들면, DMSO, DMF 또는 DMA(즉, 반응 혼합물은 5 내지 20%의 유기 용매를 함유한다, v/v) 속에 용해된 ≥ 6 몰 당량의 LP가 들어있는 수성 매질(예컨대, PBS, 5% 글리세롤을 함유하는 PBS, HBS) 속에서 24°C 내지 37°C에서 30분 내지 24시간 동안 항온처리함으로써 제조하였다. 반응의 진행은 ESI-MS로 모니터링하였으며 mAb-PEG₃-N₃의 부재는 접합의 완료를 나타내었다. 과량의 LP 및 유기 용매는 PBS를 사용한 용출을 통해, 또는 산성 완충액을 사용한 용출을 통한 단백질 A 컬럼 크로마토그래피를 통한 SEC에 이은 트리스(Tris)(pH 8.0)를 사용한 중화에 의해 제거하였다. 정제된 접합체를 SEC, SDS-PAGE, 및 ESI-MS로 분석하였다.

[0644] 구체적인 실시예에서, 0.800 mL PBSg(PBS, 5% 글리세롤, pH 7.4) 중 아지도-작용화된 항체(1 mg)를 6몰 당량의 DIBAC-PEG₄-d-Lys (COT- ∞ -CD)-VC-PABC-페이로드 (DMSO중 10 mg/mL의 농도)로 2시간 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.

[0645] 실시예 70**[0646] LC-ESI-MS에 의한 ADC의 특성화**

[0647] LC-ESI-MS에 의한 ADC 샘플에 대한 완전한 질량의 측정을 수행하여 약물-페이로드 분포 프로파일을 측정하고 평균 DAR을 계산하였다. 각각의 시험 샘플(20-50 ng, 5 μ L)을 Acquity UPLC 단백질 BEH C4 컬럼(10K psi, 300 Å, 1.7 μ m, 75 μ m X 100 mm; 제품 번호 186003810) 위로 로딩하였다. 3분 탈염(desalting)후, 단백질을 용출시키고 질량 스펙트럼을 Waters Synapt G2-Si 질량 분광기로 획득하였다. 표 12에 요약한 바와 같이, 대부분의 부위-특이적인 ADC는 부위 특이적인 접합체에 대해 3.9 내지 4 DAR을 갖는다.

[0648] [표 11]

링커-페이로드 특성

LP	cLogP	MF	MW	HPLC 순도 (%)	HPLC R _t (min)	MS (m/z) 100%	최대 m/z 피크
LP8	-0.38	C ₁₂₄ H ₁₇₅ N ₁₁ O ₄₄	2523.76	98	6.45, 6.55 (B)	841.8 [M/3+H]	1262.4 [M/2+H] (30%)
LP32	-3.92	C ₁₃₆ H ₁₉₅ N ₁₁ O ₅₄	2848.04	96	7.48 (B)	955.0 [(M+18)/3] 949.5 (M/3+H)	1424.2 (M/2+H) (30%)
LP15	7.53	C ₇₂ H ₁₀₀ N ₁₀ O ₁₃	1313.62	96	8.16 (B)	657.5 (M/2+H)	1313.6 (M+H) (5%)
LP13	-1.48	C ₁₃₈ H ₁₉₃ N ₁₅ O ₄₉	2846.08	100	6.11, 6.21 (B)	949.0 (M/3+H)	1423.3 (M/2+H) (5%)
LP36	6.59	C ₁₁₃ H ₁₆₀ N ₁₆ O ₂₈ S	2246.66	100	7.24 (B)	749.5 (M/3+H)	1123.8 (M/2+H) (5%)
LP39	8.70	C ₈₈ H ₁₁₂ N ₁₀ O ₁₈	1597.89	95	5.67 (B)	799.0 (M/2+H)	799.0 (M/2+H)
LP311	8.17	C ₈₉ H ₁₁₇ N ₁₁ O ₁₆	1596.95	95	8.51 (B)	798.5 (M/2+H)	798.5 (M/2+H)
LP18	6.49	C ₁₀₁ H ₁₄₂ N ₁₂ O ₂₃ S	1924.34	97	7.57 (B)	642.2 (M/3+H)	962.5 (M/2+H) (70%)

[0649]

[0650] [표 12]

ADC 특성

LP 번호	MW (LP)	Ab, Ab-N ₃ , 또는 ncADC	MS m/z (ncADC)	DAR (ESI-MS)
		H1H27729P		
		H1H27729P-N ₃	144166	4
8	2523.8	H1H27729P-LP8		
		H1H27731P	144620	4
		H1H27731P-N ₃		
8	2523.8	H1H27731P-LP8		
		H1H27732P	144176	5.7
		H1H27732P-N ₃		
8	2523.8	H1H27732P-LP8		
		H1H27734P	145110	4.4
		H1H27734P-N ₃		
8	2523.8	H1H27734P-LP8		
		H1H27736P	145940	4
		H1H27736P-N ₃		
8	2523.8	H1H27736P-LP8		
		H1H27739P	145251	4
		H1H27739P-N ₃		
8	2523.8	H1H27739P-LP8		
		H1H27747P	145214	5.3
		H1H27747P-N ₃		
8	2523.8	H1H27747P-LP8		
		H1H27749P	143441	4
		H1H27749P-N ₃		
8	2523.8	H1H27749P-LP8		
		H1H17751P	146092	3.8
		H1H17751P-N ₃		
8	2523.8	H1H17751P-LP8		

[0651] 

		H1H27754P	145477	4.2
		H1H27754P-N ₃		
8	2523.8	H1H27754P-LP8		
		H1H27756P	145503	
		H1H27756P-N ₃	146310	4
8	2523.8	H1H27756P-LP8	156424	4
		H1H17759P2	145126	
		H1H17759P2-N ₃	145930	4
8	2523.8	H1H17759P2-LP8	156046	4
		H1H17760P2	145611	
		H1H17760P2-N ₃	146431	4
8	2523.8	H1H17760P2-LP8	156533	4
		H1H17761P2	145508	
		H1H17761P2-N ₃	146717	6
8	2523.8	H1H17761P2-LP8	161884 159158	5.34
		H1H27762P2	144371	
		H1H27762P2-N ₃	145177	4
8	2523.8	H1H27762P2-LP8	155294	4
		H1H27766P2	146314	
		H1H27766P2-N ₃	147121	4
8	2523.8	H1H27766P2-LP8	157236	4
		H1H27771P2	145966	
		H1H27771P2-N ₃	146774	4
8	2523.8	H1H27771P2-LP8	156890	4
		H1H27773P2	145533	
		H1H27773P2-N ₃	146337	4
8	2523.8	H1H27773P2-LP8	156453	4
		H1H27778P2	145310	
		H1H27778P2-N ₃	146115	4
8	2523.8	H1H27778P2-LP8	156227	4
		H1H21231N		
		H1H21231N-N ₃	Lot2	2
8	2523.8	H1H21231N-LP8	Lot4	1.9

[0652]

		H1H21227N		
		H1H21227N-N ₃	Lot2	4
8	2523.8	H1H21227N-LP8	Lot3	3.7
		H1H21231N		
		H1H21231N-N ₃	Lot2	6
8	2523.8	H1H21231N-LP8	Lot3	5.9
		H1H21235N	145487	
		H1H21235N-N ₃	146288	4
8	2523.8	H1H21235N-LP8	156390	4.1
		H1H25700N	145484	
		H1H25700N-N ₃	146688	6
8	2523.8	H1H25700N-LP8	161873	6
		H1H25690N	145157	
		H1H25690N-N ₃	145969	4
8	2523.8	H1H25690N-LP8	156060	4.1
		H1H25695N	145736	
		H1H25695N-N ₃	146537	4
8	2523.8	H1H25695N-LP8	156637	3.9
		H1H25685N	145380	
		H1H25685N-N ₃	146582	6
8	2523.8	H1H25685N-LP8	161767	5.8
		H1H21228N	144830	
		H1H21228N-N ₃	145631	4
8	2523.8	H1H21228N-LP8	155732	4.2
		H1H21234N	145790	
		H1H21234N-N ₃	146583	4
8	2523.8	H1H21234N-LP8	156691	4
32	2848.1	H1H21234N-LP32	157983	3.9
15	1313.7	H1H21234N-LP15	151841	3.9
13	2846.2	H1H21234N-LP13	157963	3.9
36	2246.7	H1H21234N-LP36	155570	3.9
39	1597.9	H1H21234N-LP39	152975	3.9
311	1597.0	H1H21234N-LP311	152979	3.9

[0653]

Fel D1		동형 대조군-N297Q		
		동형 대조군-N297Q-N ₃	146251	4
8	2523.8	동형 대조군-N297Q-LP8	156352	3.9

[0654]

[0655]

실시예 71

[0656]

항-MSR1 항체-약물 접합체의 비아코어 표면 플라스몬 공명 유래된 결합 동력학(Biacore Surface Plasmon Resonance Derived Binding Kinetics)

[0657]

본원에 개시된 MSR1 항체를 다양한 간 X 수용체(LXR) 페이로드에 접합시켰다. 본 실시예는 사람 항-MSR1 항체-약물 접합체 및 이들의 상응하는 접합되지 않은 모 항체에 결합하는 사람 MSR1 시약에 대한 평형 해리 상수(K_D) 값을 실시간 표면 플라스몬 공명-기반한 Biacore T200 바이오센서를 사용하여 측정하였다.

[0658]

모든 결합 연구는 25℃에서 10 mM HEPES, 300 mM NaCl, 3 mM EDTA, 및 0.05% v/v 표면활성제 트윈-20, pH 7.4(HBS-ET) 작동 완충액 속에서 수행하였다. Biacore CM4 센서 칩 표면을 우선 염소 항-사람 Fcγ 특이적인 폴리클로날 항체(Jackson ImmunoResearch Laboratories, 제품 번호 BR-1008-39)와의 아민 커플링에 의해 유도체

화하여 항-MSR1 모노클로날 항체를 포획하였다. 결합 연구는 N-말단 노나히스티딘 tag(His9-hMSR1; R&D Systems, 제품 번호 2708-MS)로 발현된 사람 MSR1 세포외 도메인에서 수행하였다. 상이한 농도의 His9-hMSR1(100 nM 내지 3.7 nM 또는 30 nM 내지 3.33 nM; 3배 일련 희석)을 우선 HBS-ET 작동 완충액 속에서 제조하고 항-사람 Fcγ 포획된 항-MSR1 모노클로날 항체 표면에 걸쳐 3분 동안 50 μL/분의 유동 속도에서 주입하였지만, 모노클로날 항체 결합된 MSR1 시약의 해리는 약 8 내지 10분 동안 HBS-ET 작동 완충액 속에서 모니터링하였다.

[0659] 결합 속도(k_a) 및 해리 속도(k_d)는 스크루버(Scrubby) 2.0c 곡선-맞춤 소프트웨어(curve-fitting software)를 사용하는 질량 이송 제한으로 1:1 결합 모델에 대해 실시간 결합 센서그램(sensorgram)을 맞춰서 측정하였다. 결합 해리 평형 상수(K_D) 및 해리 반감기($t_{1/2}$)를 다음과 같은 역학 비율로부터 계산하였다:

$$K_D (M) = \frac{k_d}{k_a}, \text{ 및 } t_{1/2} (\text{min}) = \frac{\ln(2)}{60 \cdot k_d}$$

[0660]

[0661] 25°C에서 상이한 항-MSR1 항체-LXR ADC 및 이들의 접합되지 않은 모 항체에 결합하는 His9-hMSR1에 대한 결합 역학 매개변수를 표 13에 나타낸다. "LP1"은 링커-페이로드를 나타내며 이들에 대한 페이로드 구조식은 실시예 111a에 제공한다.

[0662] [표 13]

25 °C 에서 MSR1 항체-LXR ADC 및 상응하는 접합되지 않은 항체에 대한 His-hMSR1

결합의 결합 역학

포획된 항체	k_a ($M^{-1}s^{-1}$)	k_d (s^{-1})	K_D (Molar)	$t_{1/2}$ (min)
H1H27729P-N297Q	1.05E+05	9.06E-04	8.67E-09	12.8
H1H27729P-N297Q-LP8	5.47E+04	7.18E-04	1.31E-08	16.1
H1H27731P-N297Q	1.17E+05	1.00E-05	8.55E-11	1155.2
H1H27731P-N297Q-LP8	1.28E+05	1.00E-05*	7.80E-11	1155.2
H1H27732P-N297Q	2.20E+05	1.00E-05*	4.50E-11	1155.2
H1H27732P-N297Q-LP8	1.50E+05	1.00E-05*	6.60E-11	1155.2
H1H27734P-N297Q	7.72E+04	5.96E-04	7.72E-09	19.4
H1H27734P-N297Q-LP8	6.93E+04	4.49E-04	6.49E-09	25.7
H1H27736P-N297Q	1.14E+05	1.47E-04	1.29E-09	78.7
H1H27736P-N297Q-LP8	9.59E+04	1.21E-04	1.26E-09	95.5
H1H27739P-N297Q	1.19E+05	5.55E-04	4.68E-09	20.8
H1H27739P-N297Q-LP8	8.88E+04	7.22E-04	8.14E-09	16.0
H1H27747P-N297Q	1.17E+05	2.62E-04	2.24E-09	44.1
H1H27747P-N297Q-LP8	1.36E+05	2.03E-04	1.49E-09	56.9
H1H27749P-N297Q	1.43E+05	1.00E-05*	6.99E-11	1155.2
H1H27749P-N297Q-LP8	1.40E+05	1.00E-05*	7.16E-11	1155.2
H1H27751P-N297Q	2.10E+05	1.75E-04	8.33E-10	66.1
H1H27751P-N297Q-LP8	2.29E+05	1.52E-04	6.64E-10	76.1
H1H27754P-N297Q	2.00E+05	1.00E-05*	4.99E-11	1155.2
H1H27754P-N297Q-LP8	1.77E+05	1.00E-05*	5.64E-11	1155.2
H1H27756P-N297Q	7.21E+04	1.19E-04	1.65E-09	97.4
H1H27756P-N297Q-LP8	6.27E+04	1.10E-04	1.76E-09	104.7
H1H27759P-N297Q	1.03E+05	4.35E-04	4.23E-09	26.6
H1H27759P-N297Q-LP8	1.30E+05	5.95E-04	4.57E-09	19.4
H1H27760P-N297Q	2.31E+05	3.83E-04	1.66E-09	30.2
H1H27760P-N297Q-LP8	2.59E+05	4.34E-04	1.67E-09	26.6
H1H27761P-N297Q	5.95E+05	3.62E-04	6.09E-10	31.9
H1H27761P-N297Q-LP8	2.53E+05	5.11E-04	2.02E-09	22.6
H1H27762P-N297Q	4.05E+05	5.60E-04	1.38E-09	20.6
H1H27762P-N297Q-LP8	4.83E+05	6.23E-04	1.29E-09	18.5
H1H27766P-N297Q	1.72E+05	1.00E-05*	5.83E-11	1155.2
H1H27766P-N297Q-LP8	4.16E+05	2.70E-05	6.49E-11	427.4
H1H27771P-N297Q	3.83E+05	3.55E-04	9.26E-10	32.6
H1H27771P-N297Q-LP8	3.38E+05	4.42E-04	1.31E-09	26.1
H1H27773P-N297Q	5.49E+04	7.52E-04	1.37E-08	15.4

[0663]

H1H27773P-N297Q-LP8	2.72E+04	9.47E-04	3.48E-08	12.2
H1H27778P-N297Q	1.66E+05	2.71E-04	1.63E-09	42.6
H1H27778P-N297Q-LP8	2.85E+05	2.76E-04	9.70E-10	41.8
H1H21234N-N297Q	2.20E+05	1.00E-05*	4.54E-11	1155.2
H1H21234N-N297Q-LP8	4.90E+05	1.00E-05*	2.04E-11	1155.2
H1xH29273P2	8.20E+04	7.63E-03	9.30E-08	1.5
H1xH29282P2	8.28E+04	3.62E-03	4.37E-08	3.2
H1xH29283P2	1.39E+05	1.85E-03	1.34E-08	6.2

[0664]

[0665] *는 현재의 실험 조건 하에서 관찰된 His9-hMSR1의 해리가 관찰되지 않았고 k_d 값은 데이터를 맞추면서 1.00E-05에서 수동으로 고정시켰다.

[0666] §는 현재의 실험 조건 하에서 결합이 관찰되지 않았음을 나타낸다.

[0667] 25°C에서, 상이한 항-MSR1 항체-LXR 접합체는 표 13에 나타난 바와 같이, 9xHis-hMSR1에 0.6 pM 내지 34.8 nM 범위의 K_D 값으로 결합하였지만, 접합되지 않은 모 항체는 9xHis-hMSR1에 0.6 pM 내지 13.7 nM 이하의 범위의 K_D 값으로 결합하였다.

[0668] 실시예 72

[0669] 항-MSR1 항체-LXR 접합체는 LXR-루시퍼라제 리포터 생물검정에서 효능제 결합을 활성화시킨다.

[0670] 검정 세포주의 생성. 시험관내에서 항-MSR1 항체-LXR 접합체의 효능을 시험하기 위하여, 세포-기반한 LXR 반응성 루시퍼라제 리포터 검정을 개발하였다. 검정 세포주를 생성하기 위하여, LXR 조절된 루시퍼라제 리포터 유전자[Cignal Lenti LXR 리포터(luc) 키트(Qiagen, 제품 번호 CLS-001L)]를 THP1 세포내로 형질도입시키고, 세포를 푸로마이신 속에서 2주 동안 선택하였다. 렌티바이러스는 최소의 CMV 프로모터 및 LXR 전사 반응 요소의 탠덤 반복체의 제어하에서 개통벌레 루시퍼라제 유전자를 발현한다. 수득되는 세포주는 THP1/LXR-Luc 세포로 지칭된다.

[0671] 검정 프로토콜. THP1/LXR-Luc 세포를 96 웰 플레이트 상에 40,000개의 세포/웰에서 10% FBS 및 페니실린/스트렙토마이신이 보충된 RPMI를 함유하는 배지 속에 씨당한 후 200 nM 포르볼 미리스테이트 아세테이트(PMA)로 3일 동안 분화시켰다. 3일의 분화 기간 후, 새로운 배지 속의 항체 약물 접합체, 접합되지 않은 항체, 또는 유리 페이로드의 3배 일련 희석물을 세포에 100 nM 내지 0.01 nM의 범위의 최종 농도에서 가하였다. 배지 만을 블랭크 대조군(blank control)으로 제공하였다. 48시간 후, 루시퍼라제 활성은 One-Glo™ 시약(Promega, 제품 번호 E6130)을 각각의 웰에 가한 후 측정하였다. 상대적인 광 단위(RLU)를 Victor 발광기(luminometer)(PerkinElmer) 상에서 측정하고 EC₅₀ 값을 10-점 반응 곡선(GraphPad Prism)에 걸쳐 4개-매개변수 로지스틱 방정식을 사용하여 측정하였다. 시험한 각각의 시약의 EC₅₀ 값은 표 14에 나타낸다. 신호 대 노이즈(signal to noise)(S/N)는 각각의 접합되지 않은 항-MSR1 항체 또는 유리 페이로드에 대한 표준 8개의 RLU에 걸쳐 표준 1개의 RLU의 비를 계산함으로써 측정하였다. "LP#"는 링커-페이로드를 나타내며 이에 대해 상응하는 구조식은 본원의 어딘가에 제공되어 있으며, "P#"는 페이로드를 나타내고 이에 대해 상응하는 구조식은 본원의 어딘가에 제공된다.

[0672] [표 14]

항-MSR1 항체-LXR 접합체, 페이로드, 및 접합되지 않은 항체의 효능제 활성

시험한 분자	EC ₅₀ (M)	S/N
H1H21231N-N297Q-LP8	8.6E-10	14.5
H1H21227N-N297Q-LP8	8.9E-10	31.0
H1H21231N-N297Q-LP8	1.73E-09	38.6
H1H21234N-N297Q-LP8	3.65E-09	18.4
H1H21234N-N297Q-LP15	6.3E-10	9.0
H1H21234N-N297Q-LP13	9.8E-10	9.6
H1H21234N-N297Q-LP36	1.02E-09	9.2
H1H21234N-N297Q-LP39	1.12E-09	8.3
H1H21234N-N297Q-LP311	8.1E-10	10.0
H1H21234N-N297Q-LP32	8.7E-10	9.1
H1H27729N-N297Q-LP8	1.64E-09	14.5
H1H27731N-N297Q-LP8	1.46E-09	15.5
H1H27732N-N297Q-LP8	8.2E-10	19.1
H1H27734N-N297Q-LP8	5.19E-09	17.8
H1H27736N-N297Q-LP8	1.01E-09	16.4
H1H27739N-N297Q-LP8	1.60E-09	21.0
H1H27747N-N297Q-LP8	4.77E-09	20.6
H1H27749N-N297Q-LP8	1.46E-09	13.1
H1H27751N-N297Q-LP8	1.54E-09	17.9
H1H27754N-N297Q-LP8	1.30E-09	17.3
H1H27756N-N297Q-LP8	1.61E-09	18.6
H1H27759N-N297Q-LP8	5.94E-09	18.9
H1H27760N-N297Q-LP8	6.34E-09	21.5
H1H27761N-N297Q-LP8	5.72E-09	20.7
H1H27762N-N297Q-LP8	7.02E-09	16.4
H1H27766N-N297Q-LP8	1.277E-08	11.3
H1H27771N-N297Q-LP8	2.41E-09	17.3
H1H27773N-N297Q-LP8	>4.05E-08	12.9
H1H27778N-N297Q-LP8	1.51E-09	16.1
H1H21235N-N297Q-LP8	8.3E-10	8.2
H1H25700N-N297Q-LP8	1.13E-09	7.4
H1H25690N-N297Q-LP8	2.5E-10	8.0
H1H25695N-N297Q-LP8	1.87E-09	9.8
H1H25685N-N297Q-LP8	7.8E-10	8.3
동형 대조군-N297Q-LP8	>6.6E-08	2.7
H1H21234N-N297Q	활성화 없음	활성화 없음
9d	1.14E-09	15.9
9j	4.6E-10	5.7
9l	2.09E-09	8.9
9o	3.7E-10	8.3

[0673]

[0674]

표 14에 나타낸 바와 같이, 48-시간 시점에서, LP8로 접합된 모든 항-MSR1 항체는 THP1/Luc 세포를 0.2 nM 내지 140.5 nM 이상의 범위의 EC₅₀ 값과 7.4 내지 38.6 범위의 S/N으로 자극함을 입증하였다. 하나의 예시적인 항-MSR1 항체-LXR 접합체(H1H21234N-N297Q-LP8)는 THP1/Luc 세포를 3.7 nM의 EC₅₀ 값 및 18.4의 S/N으로 자극함을 입증하였다. 유리 페이로드, 9d는 THP1/Luc 세포를 15.9 nM의 평균 EC₅₀으로 자극함을 입증하였다. LP8로 접합된 동형 대조군 항체(동형 대조군-LP8)는 >66 nM의 평균 EC₅₀ 값 및 2.7의 S/N을 가졌다. 추가로, 시험한 추가의 LXR 효능제 링커-페이로드로 접합된 H1H21234N-N297Q(H1H21234N-N297Q-LP15, H1H21234N-N297Q-LP13, H1H21234N-N297Q-LP36, H1H21234N-N297Q-LP39, H1H21234N-N297Q-LP311, 및 H1H21234N-N297Q-LP32)는 THP1/Luc 세포를 0.63 nM 내지 73 nM 이상의 범위의 EC₅₀ 값 및 1.4 내지 10 범위의 S/N으로 자극함을 입증하였다. 시험한 추가의 LXR 효능제 페이로드(9j, 9l, 및 9o)는 THP1/Luc 세포를 0.37 nM 내지 2.09 nM의 범위의 EC₅₀ 값 및 5.7 내지 8.9 범위의 S/N으로 자극함을 입증하였다. 하나의 접합되지 않은 항-MSR1 항체(H1H21234N) 만이 THP/Luc 세포의 자극에 어떠한 영향도 미치지 않았다.

[0675] 실시예 73

[0676] 항-MSR1 항체-LXR 접합체는 THP-1 세포에서 콜레스테롤 유출을 활성화시킨다.

[0677] 사람 대식구 세포주(THP-1; ATCC 제품 번호 TIB-202)에서 콜레스테롤 유출을 활성화시키는 항-MSR1 항체-LXR 접합체의 능력을 형광성 콜레스테롤 유사체를 사용하여 평가하였다.

[0678] 요약하면, THP-1 세포를 96-웰 폴리-라이신 코팅된 플레이트(Corning, 제품 번호 354640) 상에 10% FBS(Gibco, 제품 번호 1043010), 10 μ g/mL 페니실린-스트렙토마이신(Gibco, 제품 번호 15140122)을 함유하는 RPMI 1640 배지(Irvine Scientific, 제품 번호 9160) 속에 100,000개의 세포/웰에서 씨딩하고 5% CO₂에서 37°C에서 항온처리하였다. 세포는 100 nM 포르볼-12 미리스테이트 13-아세테이트(Sigma, 제품 번호 P8139)를 배지에 가함으로써 대식구로 분화시키고 96시간 동안 추가의 항온처리에 적용시켰다. 이후에 분화된 대식구를 25 μ M BODIPY-콜레스테롤(Avanti Polar Lipids, 제품 번호 810255P), 0.2% 소 혈청 알부민(BSA; Sigma 제품 번호 A7211), 및 10 μ g/mL 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 페놀 레드 유리된 RPMI 1640 배지(Gibco, 제품 번호 32404-014) 속에서 24시간 동안 항온처리한 후, 0.2% BSA를 함유하는 페놀 레드 유리된 RPMI 1640 배지 속에서 유리 페이로드, 항-MSR1 항체-LXR 접합체(H1H21234N-N297Q-LP8), 동형 대조군-LXR 접합체(동형 대조군-N297Q-LP8), 및 접합되지 않은 항-MSR1 항체(H1H21234N)의 1×10^{-7} M 내지 5×10^{-14} M의 범위의 일련 희석물로 24시간 처리하였다. 세포를 페놀 레드 유리된 RPMI 1640 배지로 세척하고 페놀 레드 유리된 RPMI 1640 배지 중 100 μ L의, 50 μ g/mL 고 밀도 지단백질(Millipore 제품 번호 437641), 10 μ g/mL 지단백질 A1(Millipore, 제품 번호 ALP10)을 함유하는 수용체 배지와 함께 5시간 동안 항온처리한 후, 수용체 배지를 수집하고 세포를 100 μ L의 RIPA 완충액(Millipore, 제품 번호 20-188) 속에서 2시간 동안 실온에서 온화하게 교반하면서 분해하였다. 형광성을 이러한 분획 속에서 482 nm의 여기, 515 nm의 방출로 SpectraMax i3 플레이트 판독기(Molecular Devices) 속에서 측정하였다.

[0679] BODIPY-콜레스테롤 유출(efflux)의 퍼센트를 다음의 식을 사용하여 계산하였다: [(수용체 매질에서의 형광성 / (수용체 매질에서의 형광성 + 세포 분해물에서의 형광성)] x 100. 표 15는 시험한 제품에 대한 활성화된 콜레스테롤 유출을 제공하며, 도 15는 그래프 형태의 데이터를 나타낸다.

[0680] [표 15]

항체-LXR 접합체 및 비교인자에 의한 콜레스테롤 유출의 활성화

시험한 분자	콜레스테롤 유출 활성화 EC ₅₀ (M)	최대 유출 (%)
9d	1.5E-10	36.7
H1H21234N-N297Q-LP8	5.0E-11	36.7
동형 대조군-N297Q-LP8	> 6.4E-8	30.3
H1H21234N-N297Q	N/A	18.7

[0681]

[0682] 표 15에 나타난 바와 같이, 24 시간 후, H1H21234N-N297Q-LP8 접합체는 36.6%의 최대 유출 퍼센트 및 50 pM의 EC₅₀ 값으로 최대 양의 콜레스테롤 유출을 입증하였다. 유리 페이로드 9d는 36.6%의 최대 유출 퍼센트 및 150 nM의 EC₅₀ 값으로 제2의 최대 량의 콜레스테롤 유출을 입증하였다. 동형 대조군-N297Q-LP8 접합체는 30.3%의 최대 유출 퍼센트로 최소량의 콜레스테롤 유출을 입증하였다. 접합되지 않은 항체, H1H21234N-N297Q는 임의의 측정가능한 콜레스테롤 유출을 입증하지 않았다.

[0683] 실시예 74

[0684] 마우스 모델내 죽상경화증에 대한 항-MSR1 항체-LXR 접합체의 생체내 효과

[0685] 죽상경화증 발달에 대한 항-MSR1 항체-LXR 효능제 접합체, H1H21234N-N297Q-LP8의 효과를 마우스 MSR1 세포의 도메인(domain) 대신 사람 MSR1 세포의 도메인의 발현에 대해 동형접합성이고 apoE 유전자의 결실에 대해 동형접합성인 마우스(본원에서 *MsrI*^{hu/hu} *ApoE*^{-/-} 마우스로 지칭됨)에서 생체내 평가하였다.

[0686] *MsrI*^{hu/hu} *ApoE*^{-/-} 마우스를 4시간 절식 후 실험 시작 전에 6일 동안 예비 방혈시킨 다음 죽종형성성 웨스턴 식이(atherogenic western diet)(Research Diets, 제품 번호 106452)에 두었다. 마우스를 기본선 트리글리세라이드(TG) 및 저-밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C) 값을 기반으로 그룹(각각 n=7 내지 9마리)으로 분류하였다. MSR1

항체(H1H21234N-N297Q) 또는 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체(H1H21234N-N297Q-LP8)를 0일째에 출발하여 16주 동안 25 mg/kg의 용량(항체 농도를 기반으로 함)에서 매주 피하 주사로 투여하였다. 혈청을 4시간 절식 후 4, 8, 및 16주째에 수집하여 혈청 지질을 AdviaXPT 화학 시스템(Siemens)을 사용하여 평가하였다. 평균 혈청 지질 값을 각각의 시점에 대해 계산하였다. (평균 $\pm$ SEM)으로 나타낸 결과를 도 16에 나타낸다. 도 16은 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 H1H21234N-N297Q-LP8의 투여가 혈청 지질 수준에서 효과가 없었음을 나타낸다.

[0687] 마우스를 연구 말기에 항-MSR1 항체 또는 MSR1 항체-LXR 효능제 ncADC를 마지막 주사 후 6일째에 비절식 상태(nonfasted condition)에서 희생시키고, 이들의 심장 및 간을 수집하였다. 심장을 최적의 절단 온도 화합물(OCT) 속에 임베딩(imbedding)시키고, 심장내에서 출발하여 대동맥 궁(aortic arch)의 방향으로 작업하여, 대동맥의 축에 대해 수직으로 단면화하였다. 일단 대동맥 기부(aortic root)를 대동맥 판막 침판의 출현에 의해 확인되면, 일련의 횡단면(12 μ m의 두께)을 취하고 연속 슬라이드(VWR International, 제품 번호 16004-406) 위에 탑재하였다. 이러한 단면을 헤마톡실린 및 에오신 염료(H&E stain), 오일 레드 O 지질 염료(Oil Red O lipid stain), 및 팻트-항-CD68 항체(Abcam, 제품 번호 ab201844)로 염색하여 대식구를 분석을 위해 표지화하였다. Aperio AT2 슬라이드 스캐너(Leica Biosystems, 일리노이주 소재)를 사용하여 슬라이드를 스캐닝하고 영상을 생성시켰다. 각각의 마우스에 대해, 지질 부위를 HALO 소프트웨어(Indica Labs, 뉴 멕시코 소재)를 사용하여 오일 레드 O 염색을 기반으로 7개의 연속된 횡단면에서 측정하고, 후속적으로 마우스당 총 병변 지질 부위의 평균을 이러한 측정을 사용하여 계산하였다. 모든 측정은 처리 그룹에 대해 블라인드 처리된 분석가에 의해 수행되었다. (평균 $\pm$ SEM)으로 나타낸 결과를 도 17a에 나타낸다. 도 17a는 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 H1H21234N-N297Q-LP8의 투여가 죽상경화성 병변 부위내 감소를 야기하였음을 나타낸다.

[0688] 또한, H&E 염색된 슬라이드를 사용하여 내막(Intima)/배지 비를 계산하였으며, 이는 플라크 크기의 정상화된 값을 나타낸다. 동맥 매질 및 내강(lumen)의 내부 및 외부 탄성 라미나(lamina)를 H&E 염색된 단면을 사용하여 각각의 마우스에 대해 7개의 후속적인 횡단면에서 측정하고 평균 값을 마우스당 계산하였다. 내막/배지 비를 다음 방정식을 사용하여 계산하였다:

[0689]
$$\text{내막/배지 비} = (\text{내부 탄성 라미나 면적} - \text{내강 면적}) / (\text{외부 탄성 라미나 면적} - \text{내부 탄성 라미나 면적})$$

[0690] (평균 $\pm$ SEM)로 나타낸 결과는 도 17b에 나타낸다.

[0691] 단면내 대식구 함량을 팻트 항-CD68 항체로 염색한 슬라이드를 사용하여 측정하였다. 각각의 마우스에 대해, 대식구 양성 면적을 HALO 소프트웨어를 사용하여 적어도 5개의 후속적인 횡단면에서 측정하고, 마우스당 총 대식구 함량의 평균을 이러한 측정을 사용하여 계산하였다. (평균 $\pm$ SEM)으로 나타낸 결과를 도 17c에 나타낸다. 도 17c는 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 H1H21234N-N297Q-LP8의 투여가 대식구 함량에 있어서의 감소를 야기하였음을 나타낸다.

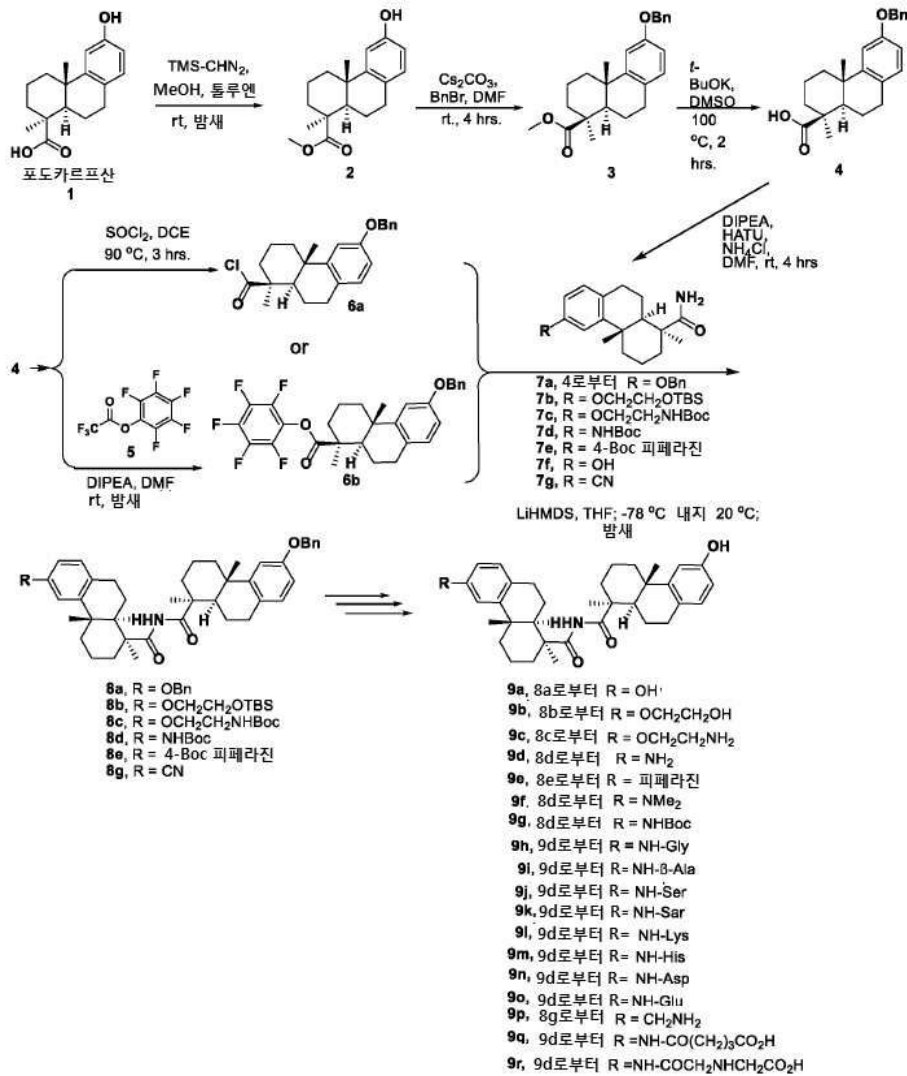
[0692] 희생시 수집한 간을 qRT-PCR 및 지질 추출에 사용하였다. 각각의 마우스로부터의 간의 1개 조각을 RNeasy(Invitrogen, 제품 번호 AM7023) 속에 RNA 추출을 위해 둔 다음 평가된 새로운(*de novo*) 지질생성에 대한 지질생성 유전자(*Srebf1*, *Acc*, *Fasn*)의 발현을 표준 방법을 사용하여 qRT-PCR로 평가하였다. (평균 $\pm$ SEM)으로 나타낸 결과를 도 18에 나타낸다. 도 18은 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 H1H21234N-N297Q-LP8의 투여가 간 트리글리세라이드 또는 콜레스테롤 수준에서 효과가 없음을 나타낸다.

[0693] 지질을 각각의 마우스로부터의 간의 제2 조각으로부터 폴크의 방법(Folch's method)으로 추출하고 카르의 방법(Carr's method)으로 가용화시켰다. TG, 총 및 유리 콜레스테롤의 수준을 검출용 효소 검정(Teco Diagnostics, 제품 번호 T532-480 (TG); Thermo Fisher Scientific, 제품 번호 TR13421(총 콜레스테롤); Waco Diagnostics, 제품 번호 993-02501(유리 콜레스테롤))을 사용하여 측정하고 습윤된 조직 중량에 대해 표준화하였다. (평균 $\pm$ SEM)로 나타낸 결과를 도 19에 나타낸다. 도 19는 MSR1 항체-LXR 효능제 접합체 H1H21234N-N297Q-LP8의 투여가 간의 새로운 지질생성에 있어서 효과가 없음을 나타낸다.

도면

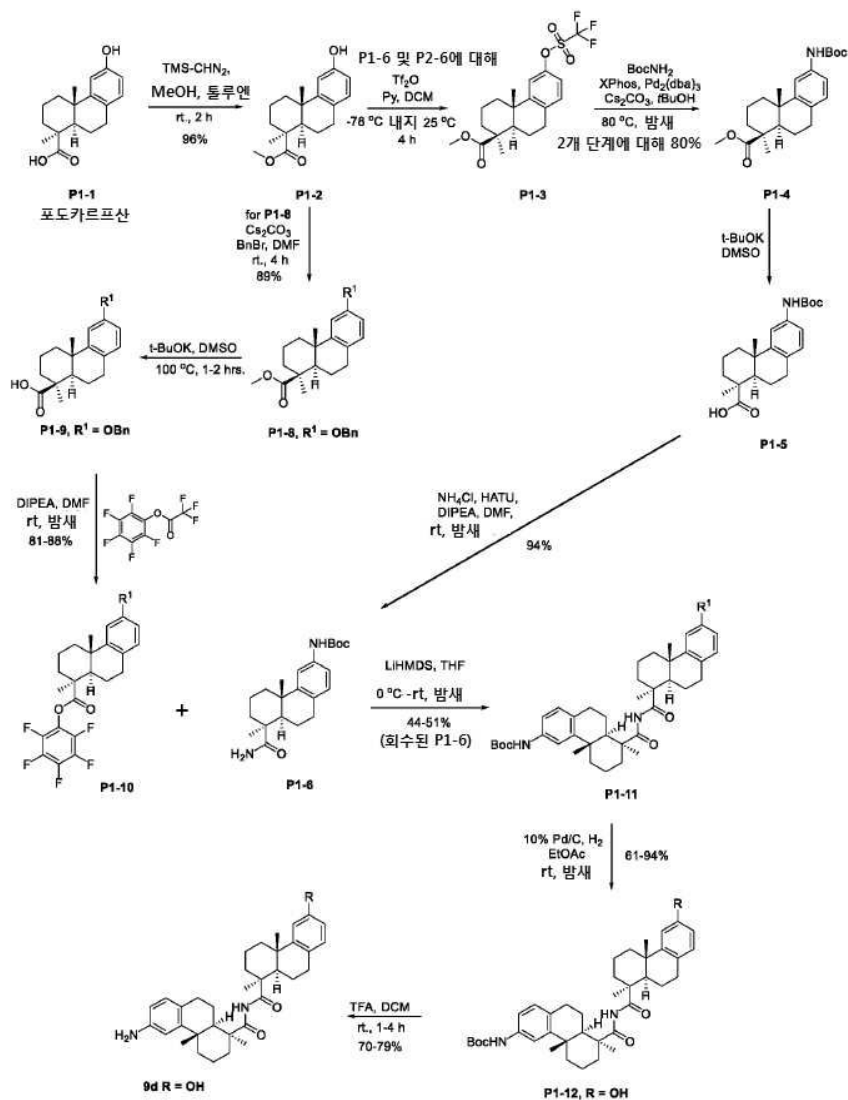
도면1

9a 내지 9p의 합성



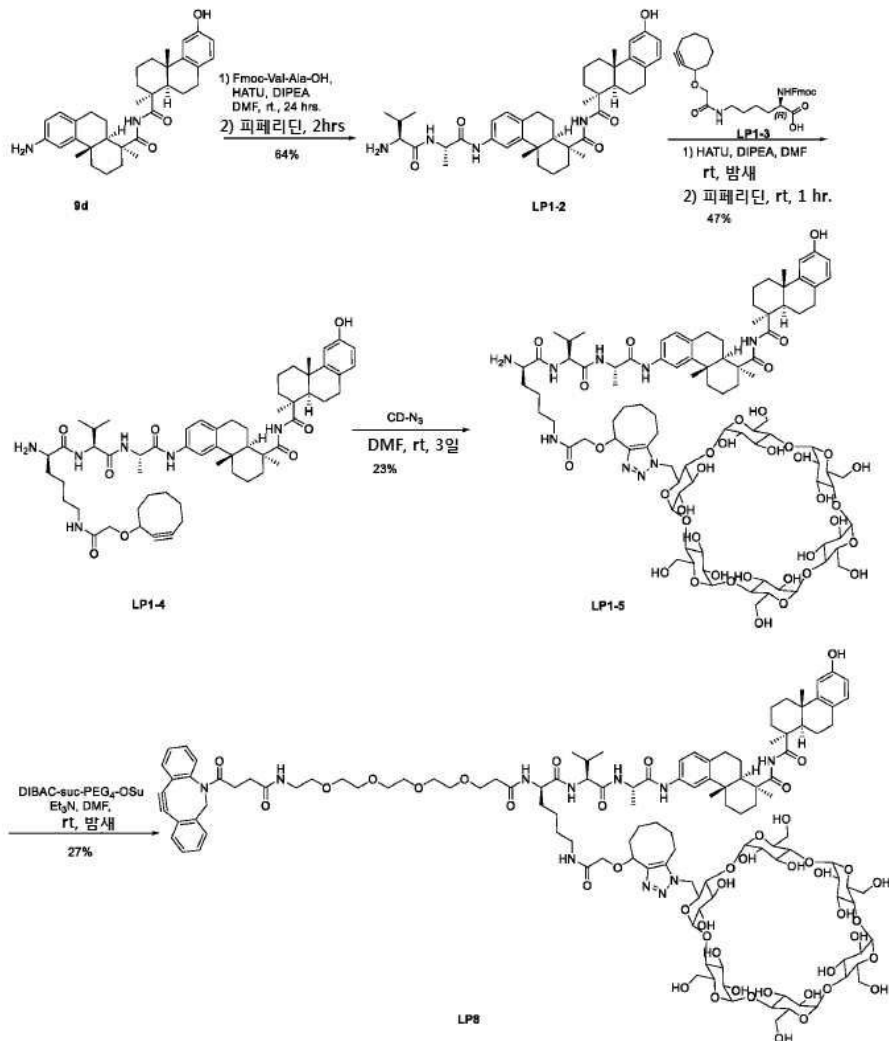
도면1a

9d 의 합성



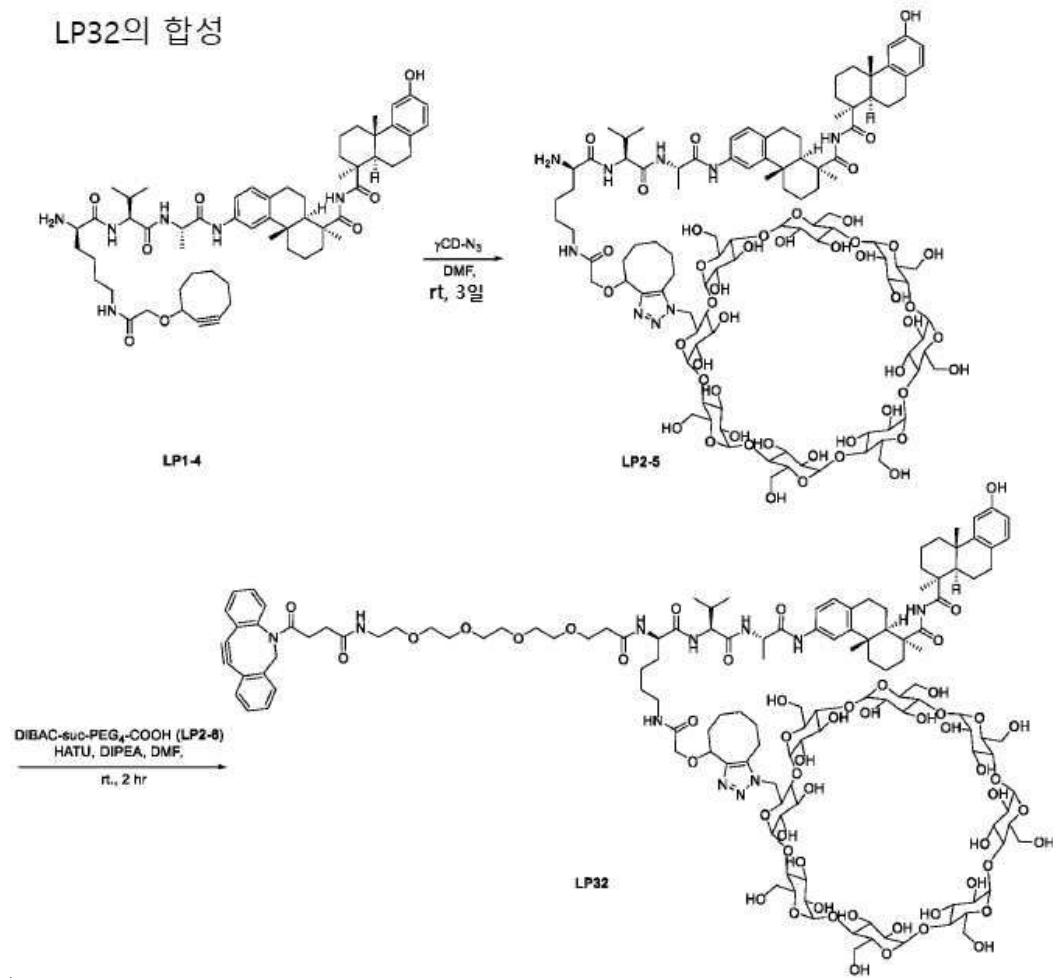
도면1b

LP8 의 합성



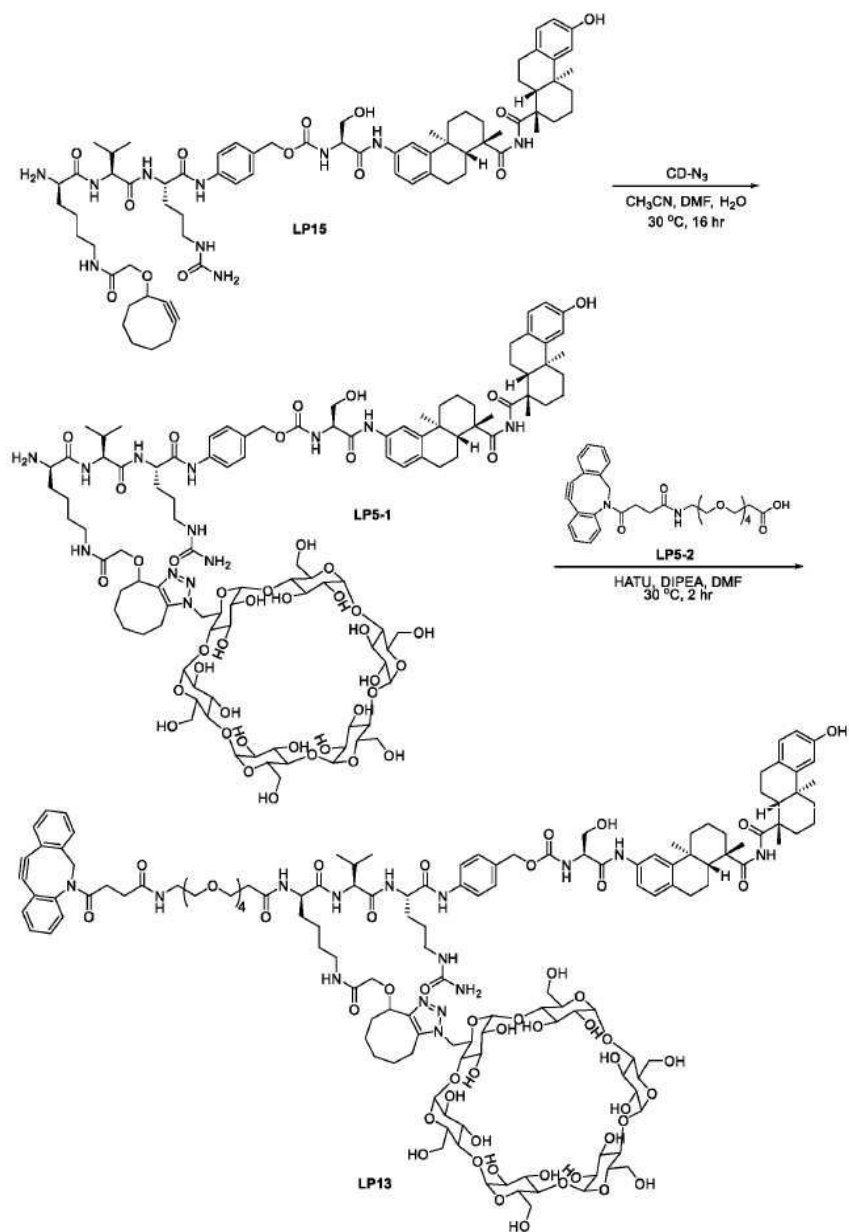
도면1c

LP32의 합성



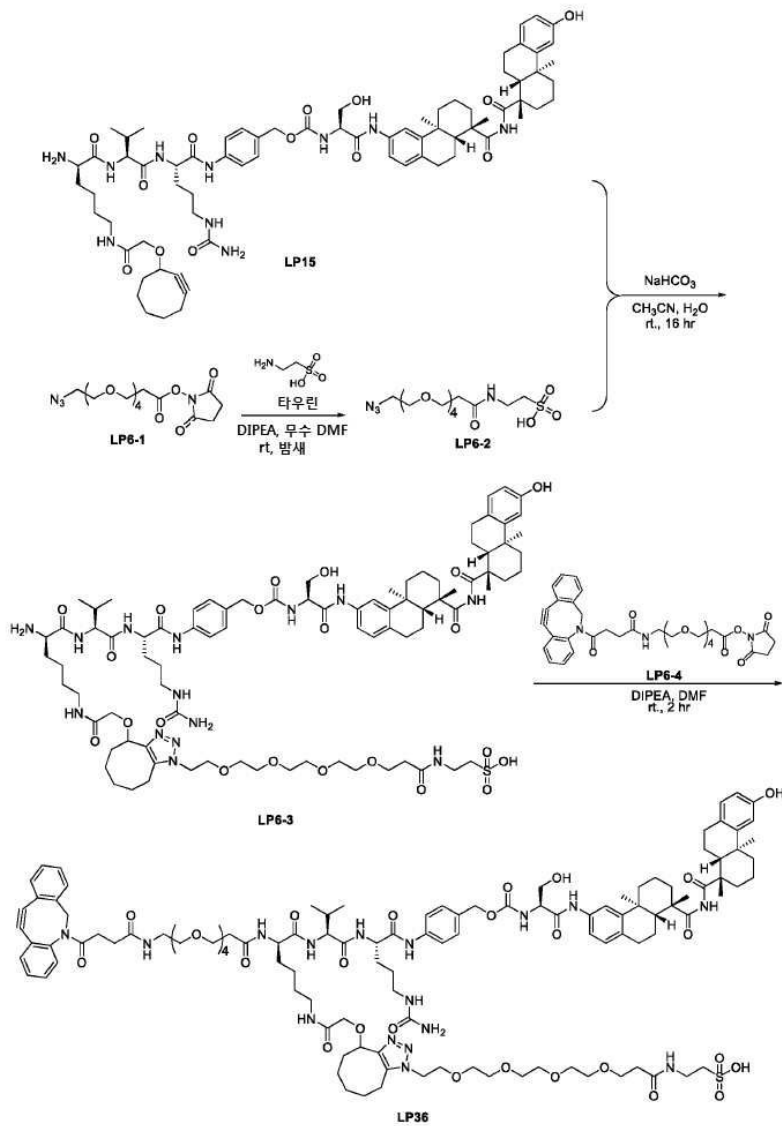
도면1d

LP13 의 합성



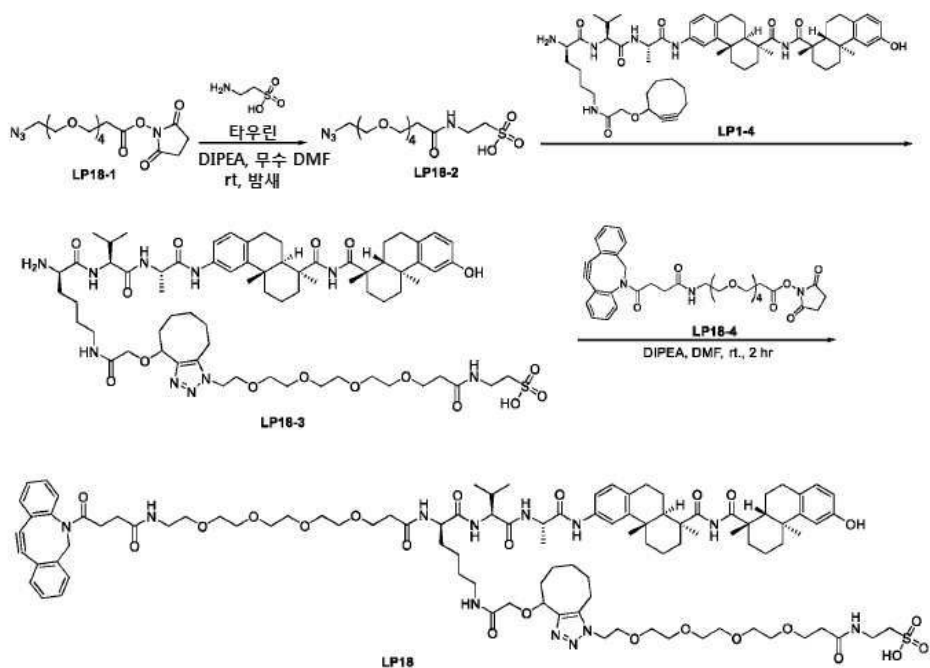
도면1e

LP36 의 합성



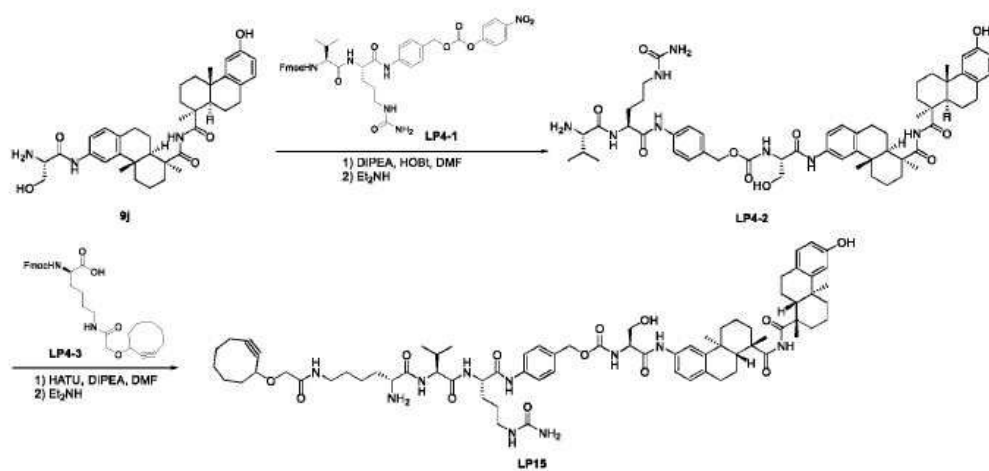
도면1f

LP18 의 합성



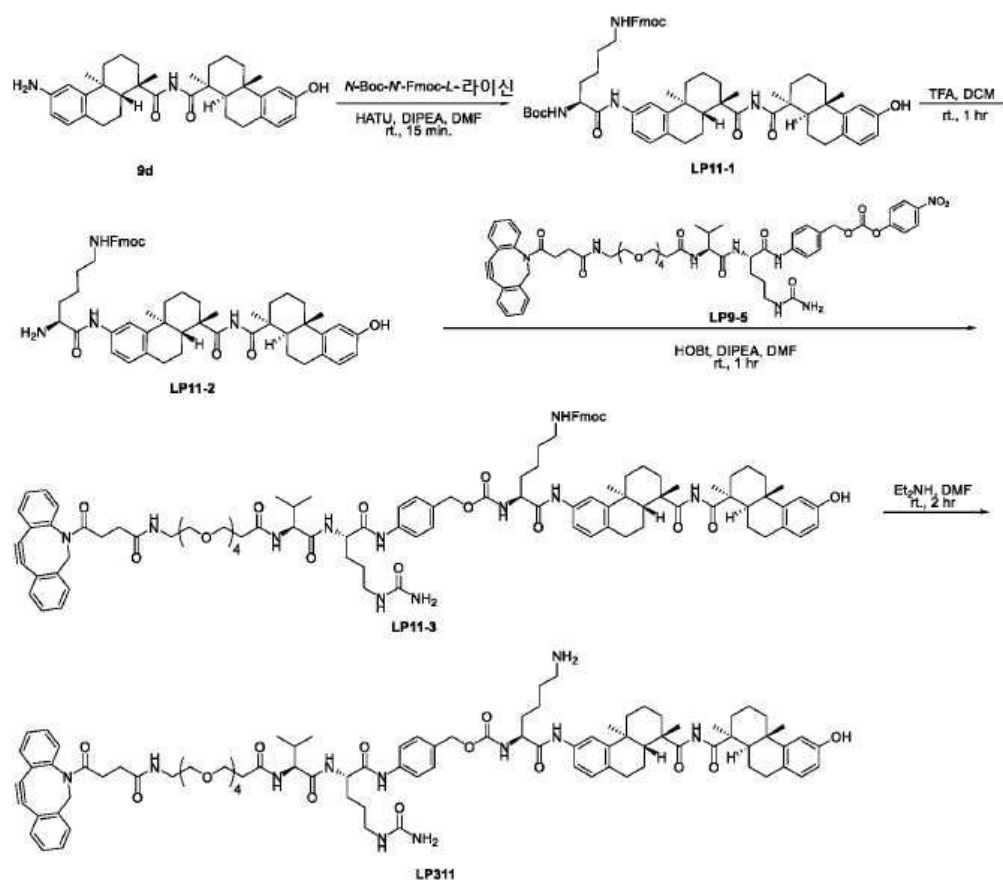
도면1g

LP15 의 합성



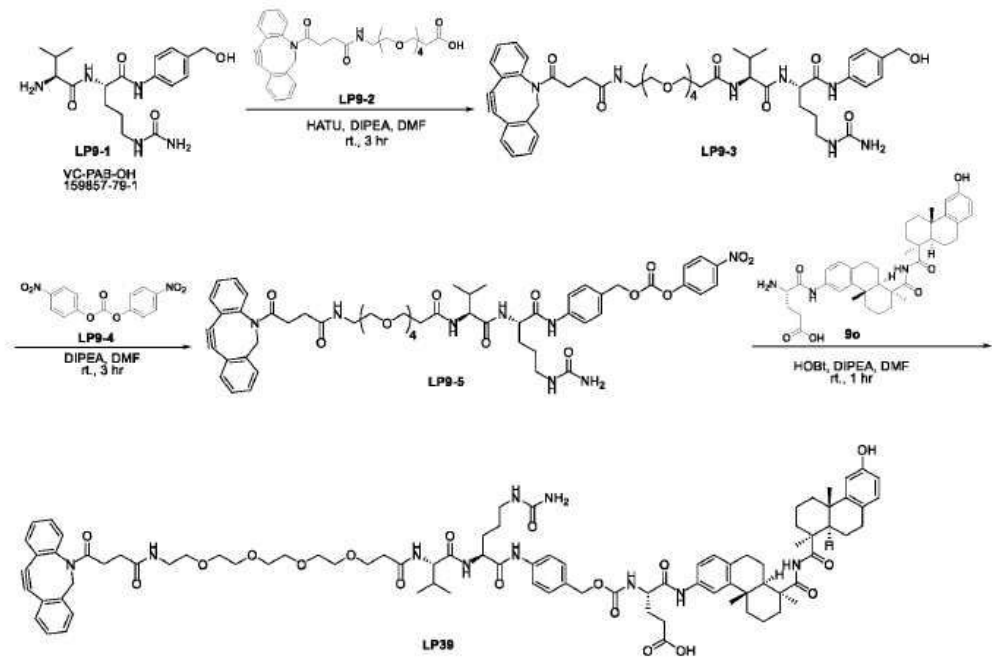
도면 1h

LP311의 합성

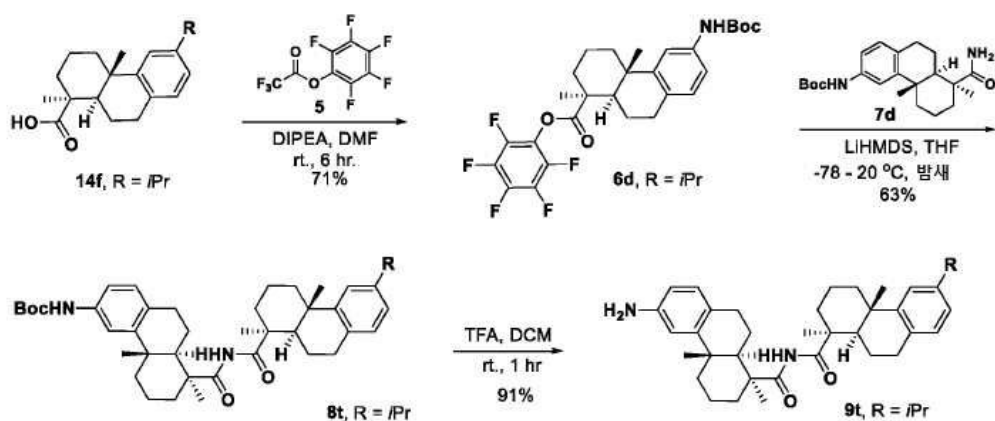


도면1i

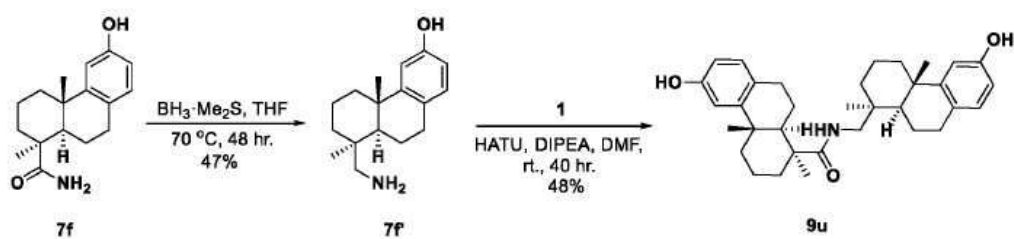
LP39 의 합성



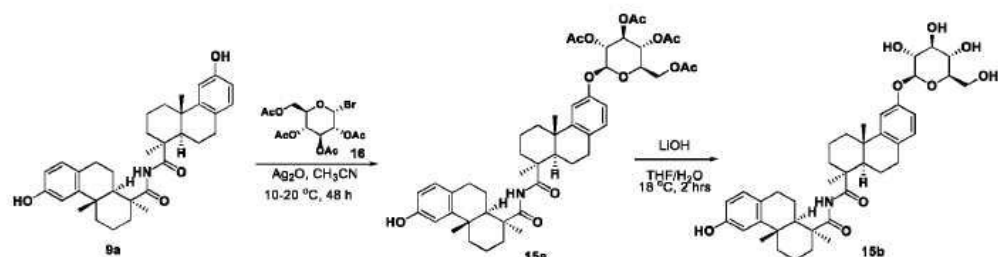
도면3c



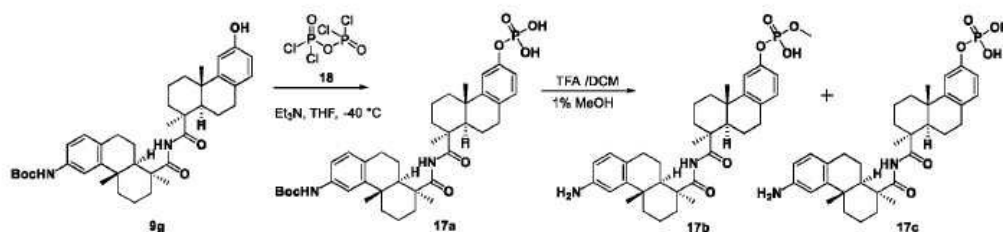
도면3d



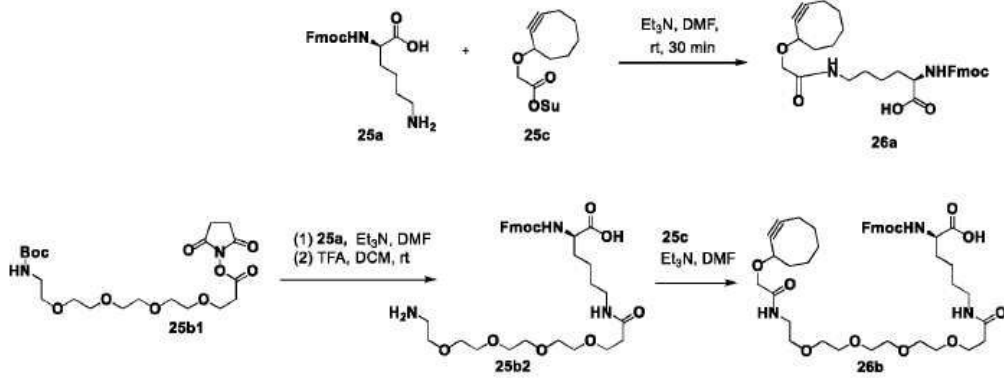
도면3e



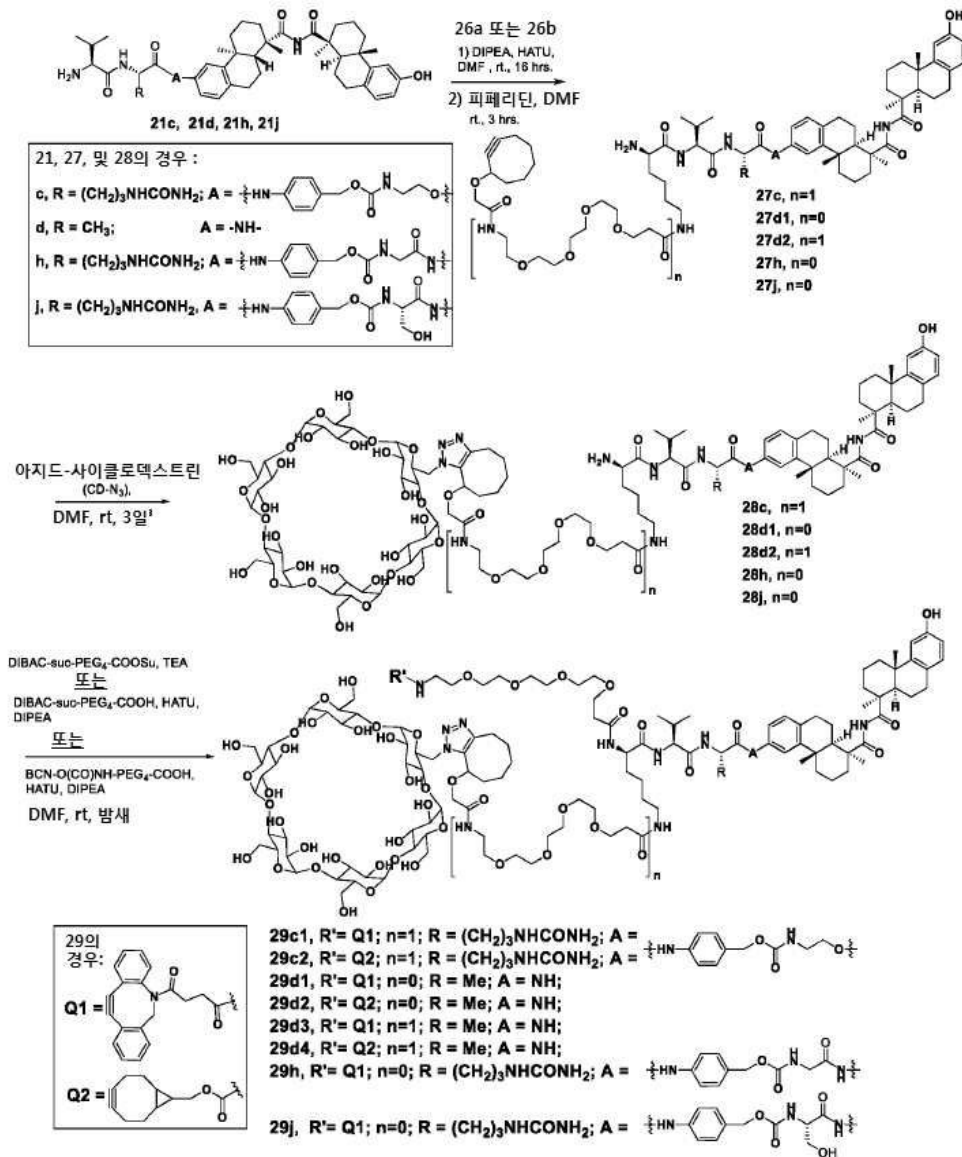
도면4



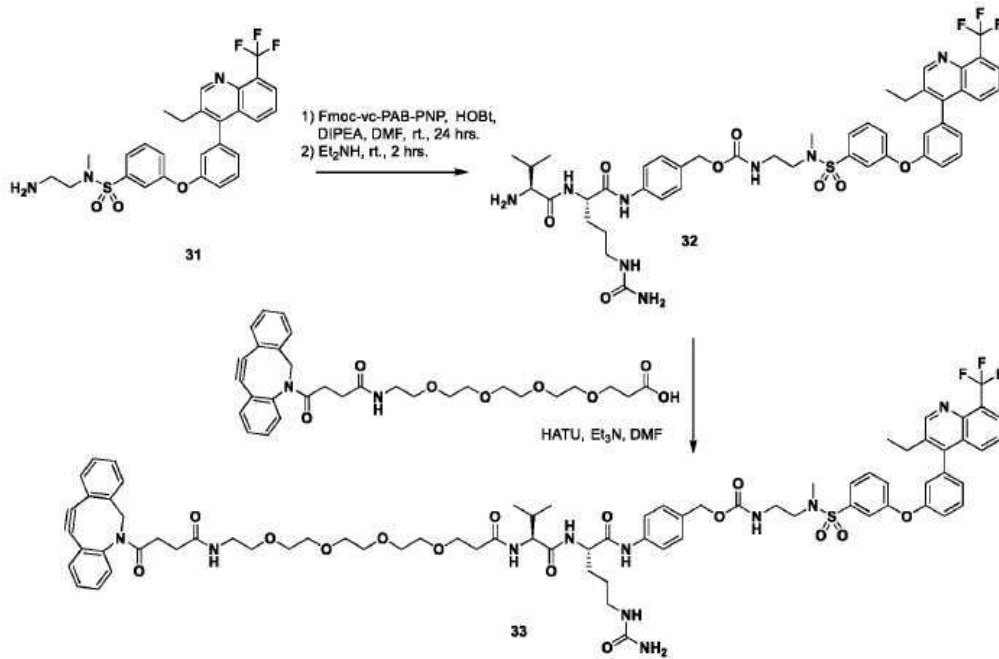
도면7



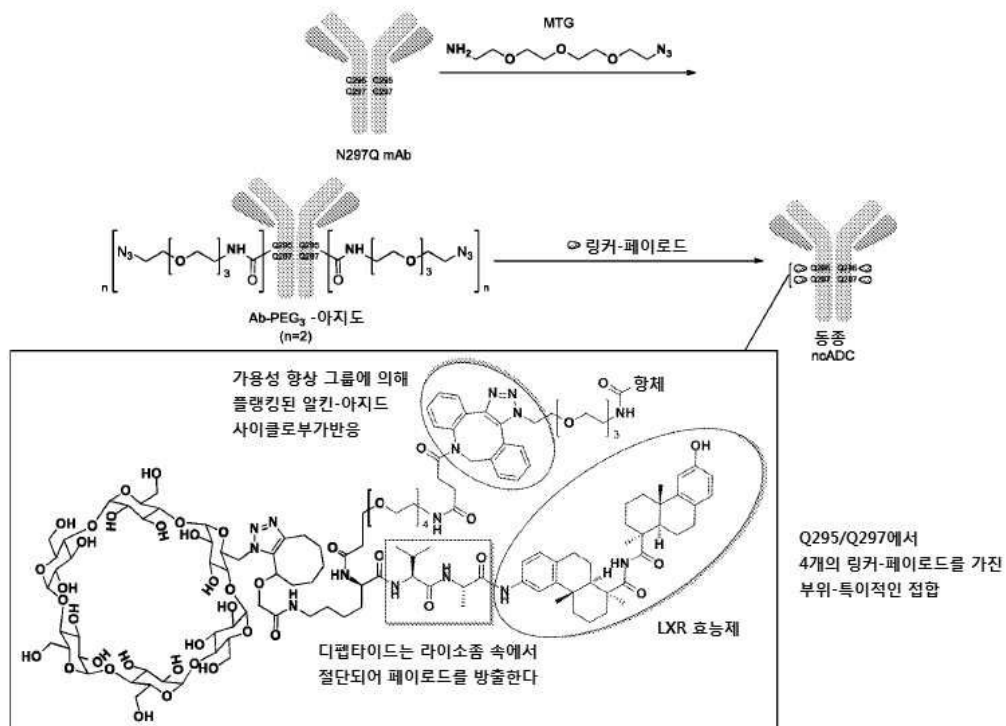
도면8



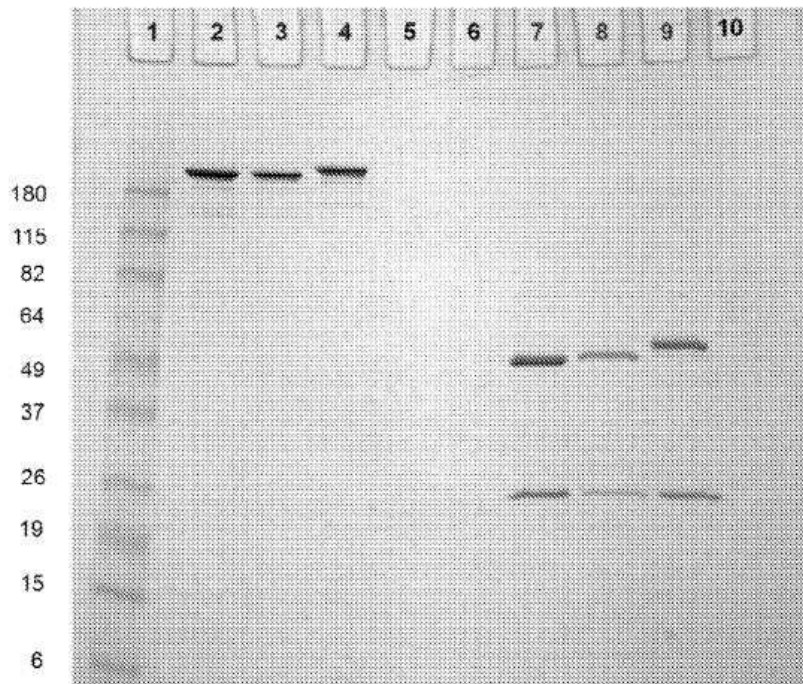
도면9



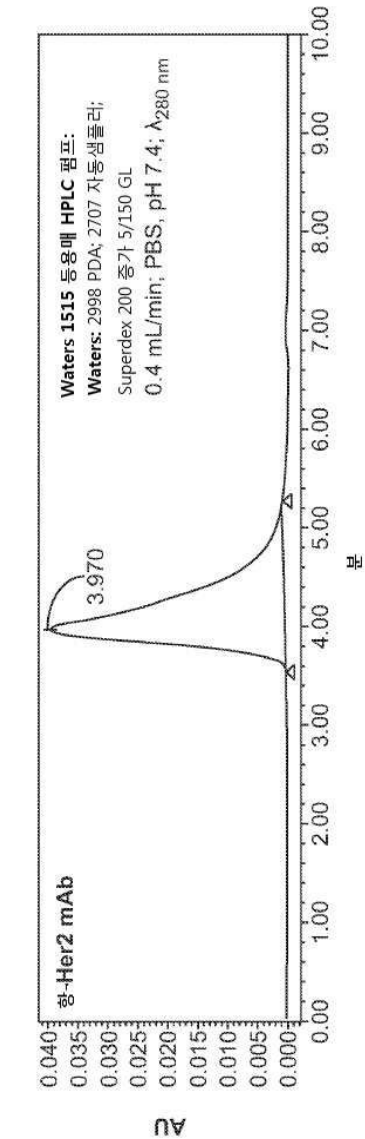
도면10



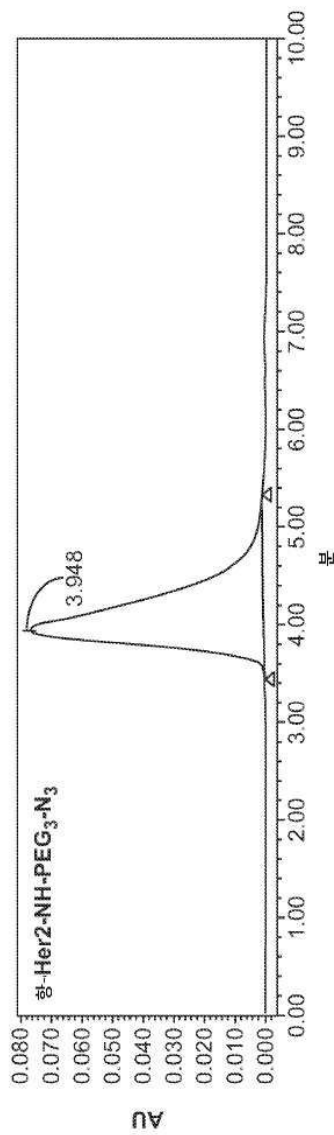
도면11



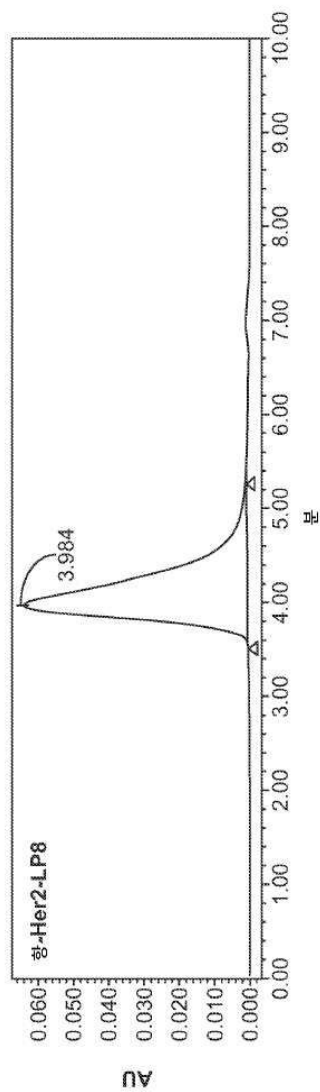
도면12a



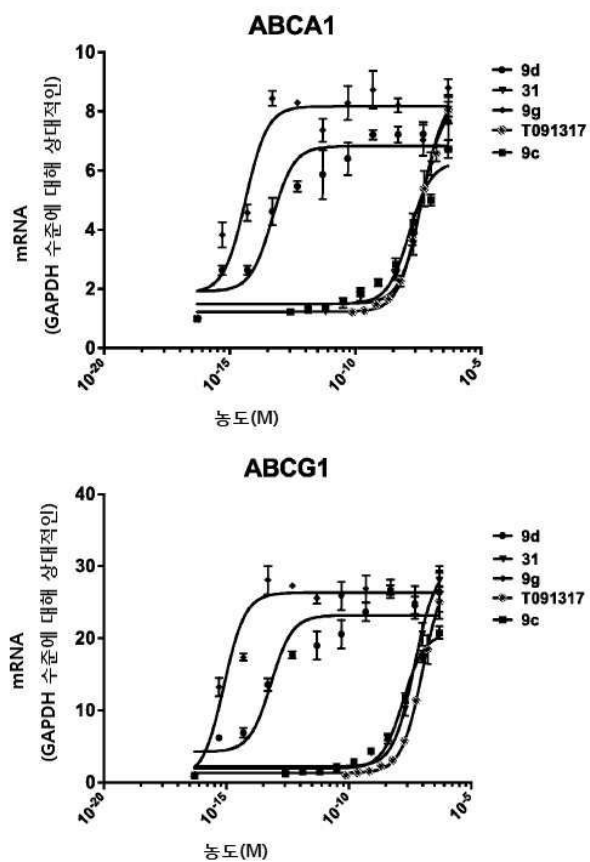
도면12b



도면12c

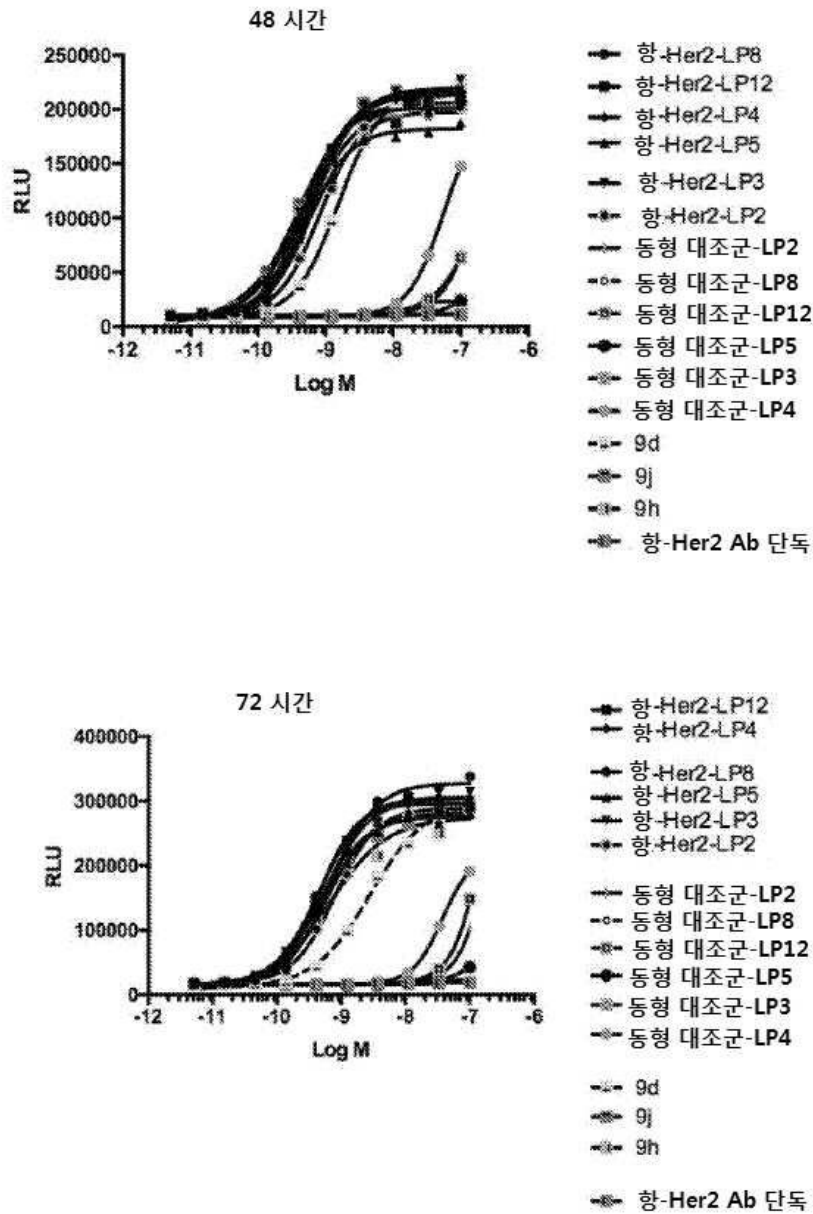


도면13

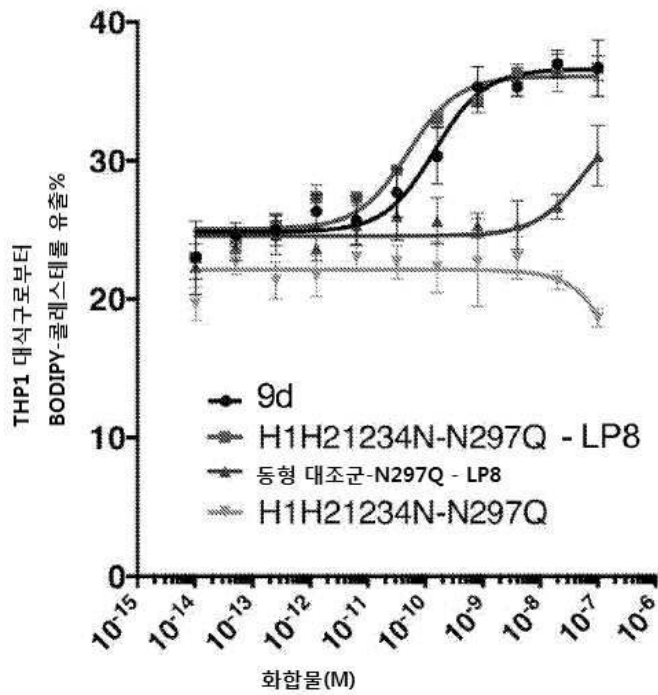


화합물	ABCA1 유도 EC ₅₀ (M)	ABCG1 유도 EC ₅₀ (M)
9d	4.9E-14	6.6E-14
9c	1.5E-08	1.5E-08
31	4.6E-08	4.8E-08
9h	4.3E-15	8.0E-16
T091317	3.8E-08	1.0E-07

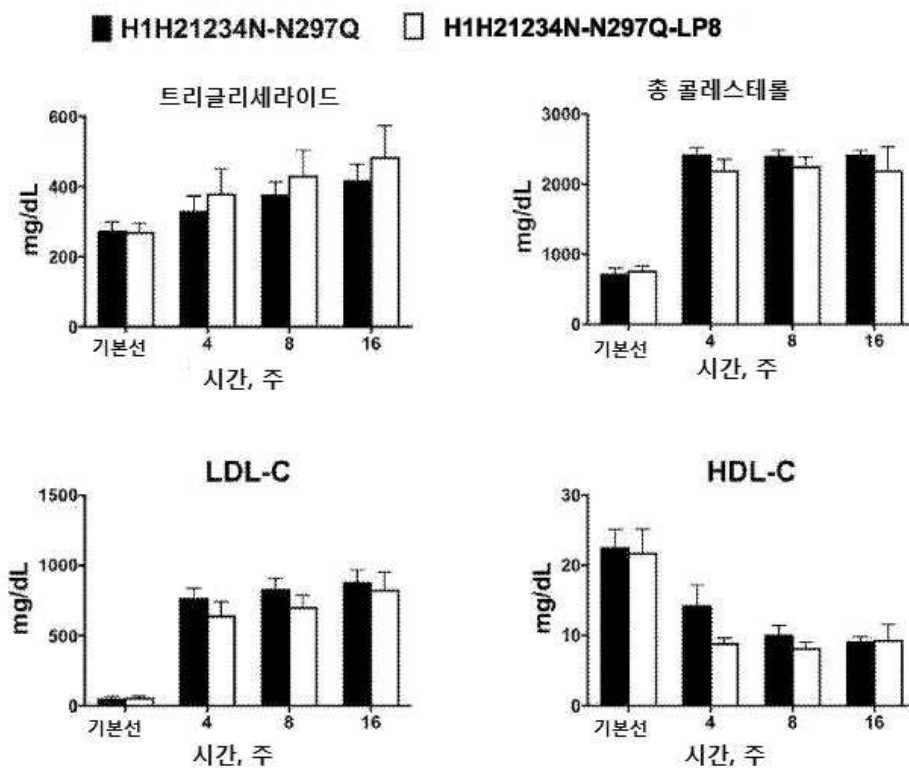
도면14



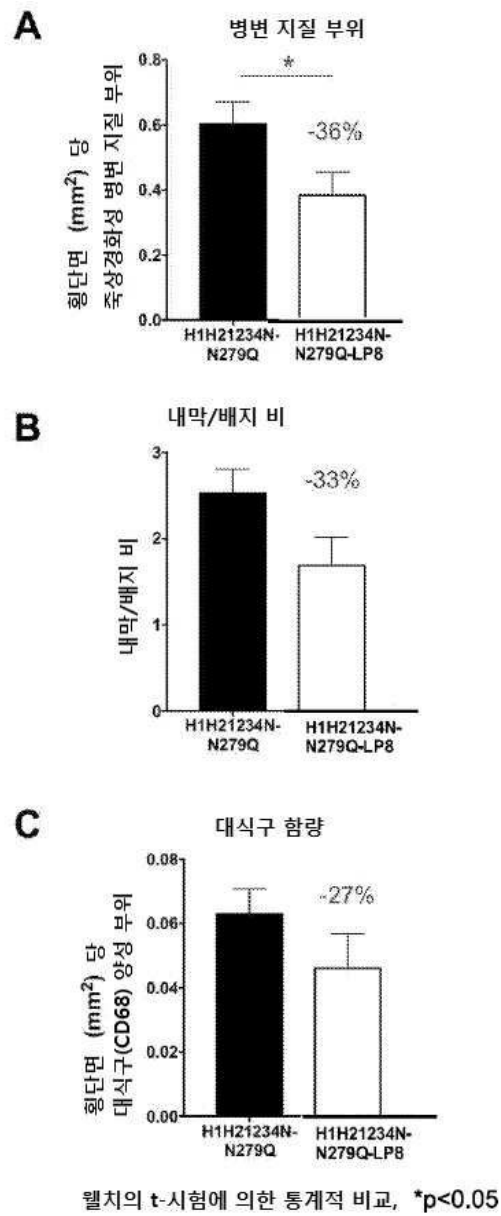
도면15



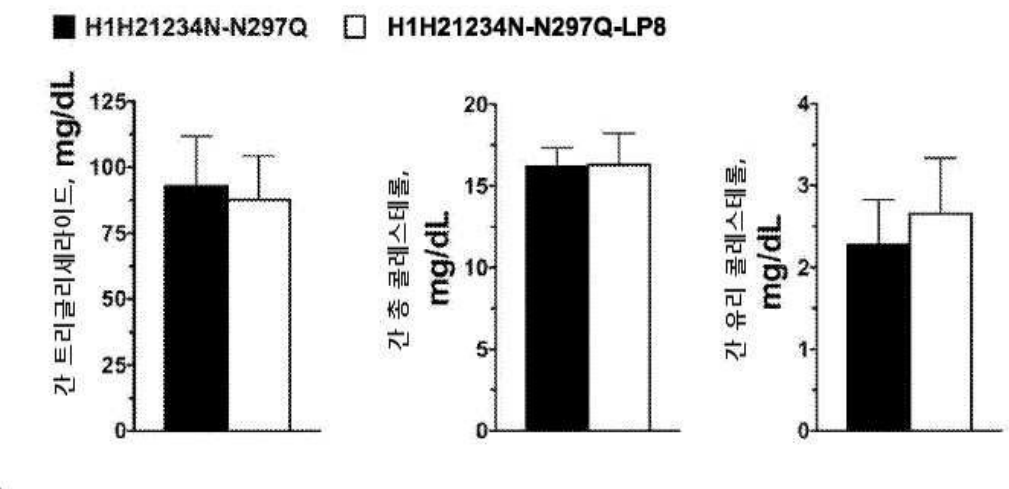
도면16



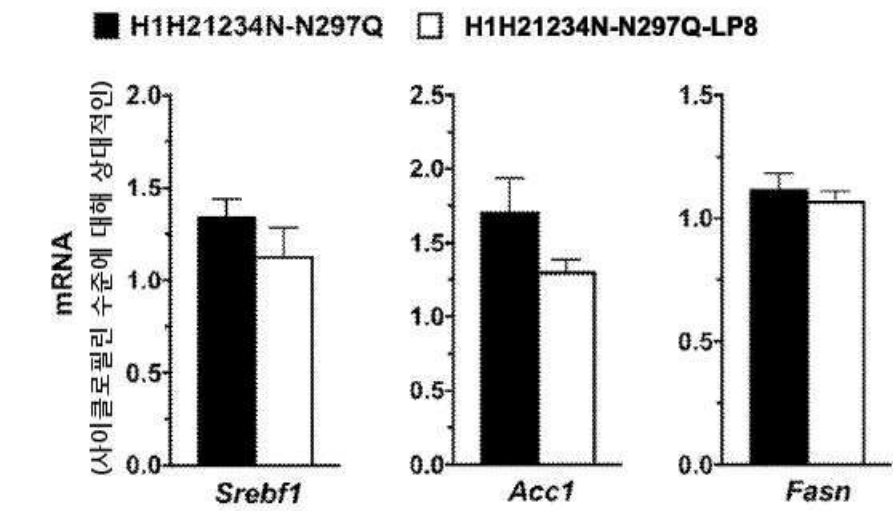
도면17



도면18



도면19



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
- <120> BIS-OCTAHYDROPHENANTHRENE CARBOXAMIDES AND PROTEIN CONJUGATES THEREOF
- <130> IPA191520-US
- <150> US 62/508,327
- <151> 2017-05-18
- <160> 13
- <170> PatentIn version 3.5
- <210> 1

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> misc_feature
 <223> Oxygen group replaces the nitrogen at the N-terminus
 <400> 1
 Ala Ala Ala Ala
 1
 <210> 2
 <211> 4
 <212> PRT

 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> misc_feature
 <223> Hydroxyl group replaces the nitrogen at the N-terminus
 <400> 2
 Ala Ala Ala Ala
 1
 <210> 3
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <400> 3
 Ala Ala Ala Ala
 1
 <210> 4
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic
 <220><221> misc_feature
 <222> (3)..(4)
 <223> Linker site

<220><221> misc_feature

<222

> (5)..(6)

<223> Linker site

<400> 4

Glu Glu Gln Tyr Gln Ser Thr Tyr Arg

1 5

<210> 5

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 5

ctgaccaatg tgaacagctc cagc 24

<210> 6

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 6

acatgcgaca ggaggtgatg 20

<210> 7

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 7

atgcccgag acaatacga 19

<210> 8

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic

<400> 8

agataataac ctcacggaag cccagcg	27
<210> 9	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 9	
ggacctgctg aatggacatc	20
<210> 10	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 10	
ccgaggcaag gaggagaa	18
<210> 11	
<211> 22	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 11	
tcaacagcga caccactcc tc	22
<210> 12	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic	
<400> 12	
ccaggtggtc tcctctgact	20
<210> 13	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic

<400> 13

gcttgacaaa gtggtcgttg a

21