

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2023-0165207
(43) 공개일자 2023년12월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/6889 (2017.08)
A61K 47/549 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2023-7030693
(22) 출원일자(국제) 2022년03월02일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년09월08일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/018534
(87) 국제공개번호 WO 2022/187370
국제공개일자 2022년09월09일
- (30) 우선권주장
63/156,156 2021년03월03일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (71) 출원인
알.피.쉐러 테크놀로지스 엘엘씨
미국 네바다 89703 카슨 시티 노스 커리 스트리트 112
- (72) 발명자
츄프라코프 스테판
미국 캘리포니아 94598 윌렛 크릭 마스터즈 코트 355 아파트먼트 1
오군코야 아요텔레 오.
미국 캘리포니아 94703 버클리 루즈벨트 애비뉴 2112 아파트먼트 에이
드레이크 페넬로페 엠.
미국 캘리포니아 94546 카스트로 밸리 스왈로우 코트 3663
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

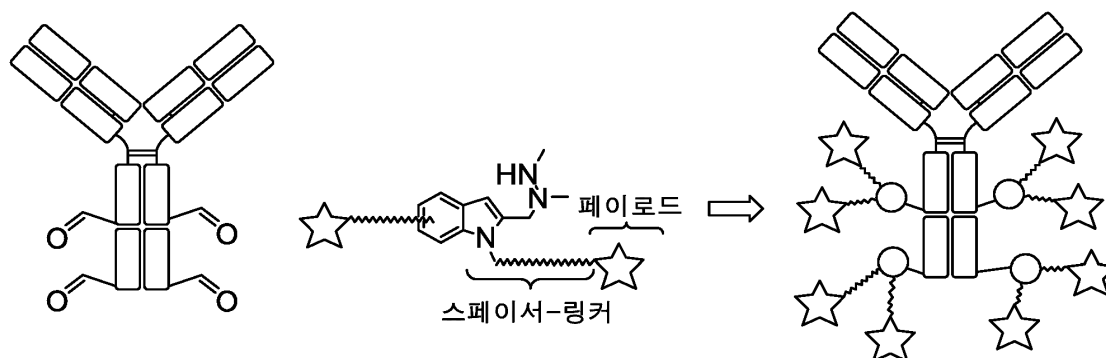
전체 청구항 수 : 총 37 항

(54) 발명의 명칭 항체-약물 접합체용 분지형 링커 및 이의 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 항체-약물 접합체 구조를 제공한다. 항체-약물 접합체 구조는 분지형 링커 당 2개 이상의 페이로드가 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 부착된 분지형 링커를 포함한다. 또한, 본 개시내용은 이러한 접합체의 생산을 위한 화합물 및 방법을 포괄한다. 또한, 본 개시내용은 접합체를 사용하는 방법을 포괄한다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/68037 (2023.08)

A61P 35/00 (2018.01)

(30) 우선권주장

63/186,581 2021년05월10일 미국(US)

63/214,540 2021년06월24일 미국(US)

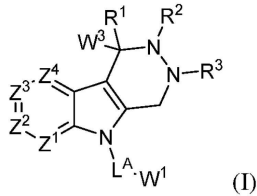
63/237,450 2021년08월26일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)의 접합체:



여기서,

Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이고;

R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

각각의 R^4 는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

L^A 는 제1 링커이고;

L^B 는 제2 링커이고;

W^1 은 제1 약물이고;

W^2 는 제2 약물이고;

W^3 은 폴리펩티드임.

청구항 2

제1항에 있어서, Z^1 은 CR^4 인, 접합체.

청구항 3

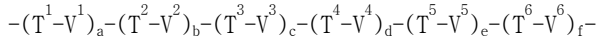
제1항에 있어서, Z^1 은 N인, 접합체.

청구항 4

제1항에 있어서, Z^3 은 $C-L^B-W^2$ 인, 집합체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L^A 는



를 포함하며, 여기서

a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;

V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q는 1 내지 6의 정수이고;

각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{15} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는, 집합체.

청구항 6

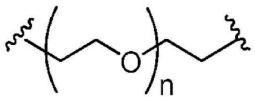
제5항에 있어서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;

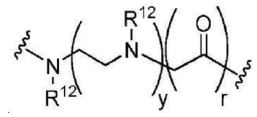
T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 하이드라진, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;

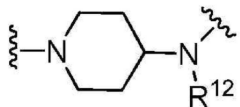
V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$, 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서,

$(\text{PEG})_n$ 은  이고, 여기서 n은 1 내지 30의 정수이고;

EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,

, 여기서 y는 1 내지 6의 정수이고, r은 0 또는 1이고;

4-아미노-피페리딘(4AP)은  이고;

각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R^{12} 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있는, 접합체.

청구항 7

제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 접합체.

청구항 8

제5항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 접합체.

청구항 9

제7항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택되는, 접합체.

청구항 10

제5항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 AA이고, V^2 는 부재하고;

T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

d, e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(\text{PEG})_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;

T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABA이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;

T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;

f는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;

T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;

T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -O-이고;

T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 -CO-이고;

T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;

T^6 은 PABC이고, V^6 은 부재하거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f 는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CONH-이고;

T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

T^2 는 AA이고, V^2 는 -NH-이고;

T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PAP이고, V^4 는 $-C(O)O-$ 이고;

e 및 f 는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f 는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

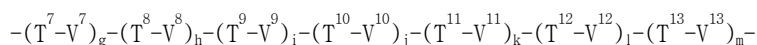
T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

d , e 및 f 는 각각 0인, 집합체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, L^B 는



을 포함하며, 여기서

g , h , i , j , k , l 및 m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질

(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n 은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x 는 1 내지 12의 정수이고;

V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q 는 1 내지 6의 정수이고;

각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{15} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는, 집합체.

청구항 12

제11항에 있어서, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 집합체.

청구항 13

제11항에 있어서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 집합체.

청구항 14

제12항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택되는, 집합체.

청구항 15

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;

T^9 은 AA이고, V^9 은 부재하고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

k , l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;

T^9 은 $(PEG)_n$ 이고, V^9 은 $-CO-$ 이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;

T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 -CO-이고;

T^{12} 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 4AP이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 4AP이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -O-이고;

T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;

T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 $-CONH-$ 이고;

T^{10} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CO-$ 이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;

T^9 는 AA이고, V^9 는 $-NH-$ 이고;

T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 $-CO-$ 이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;

T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;

T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

k , l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

T^{13} 은 PAB이고, V^{13} 은 부재하거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

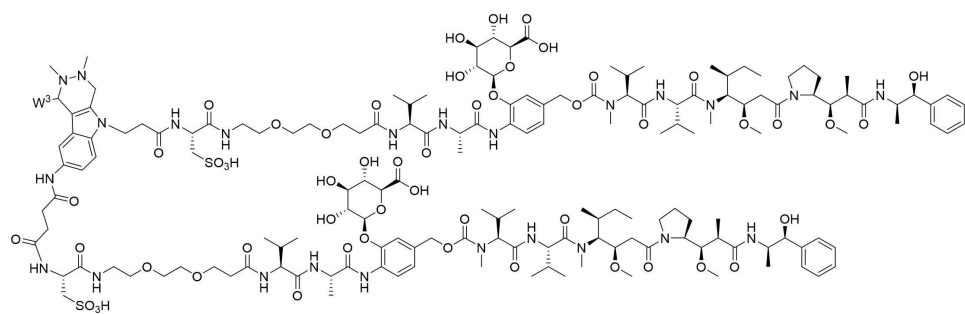
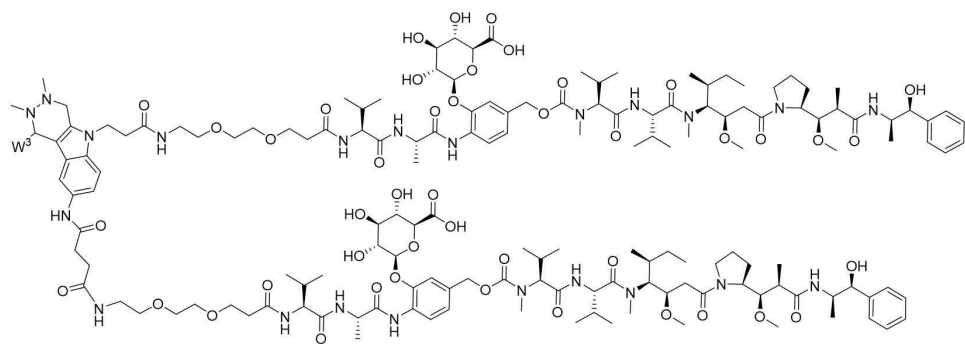
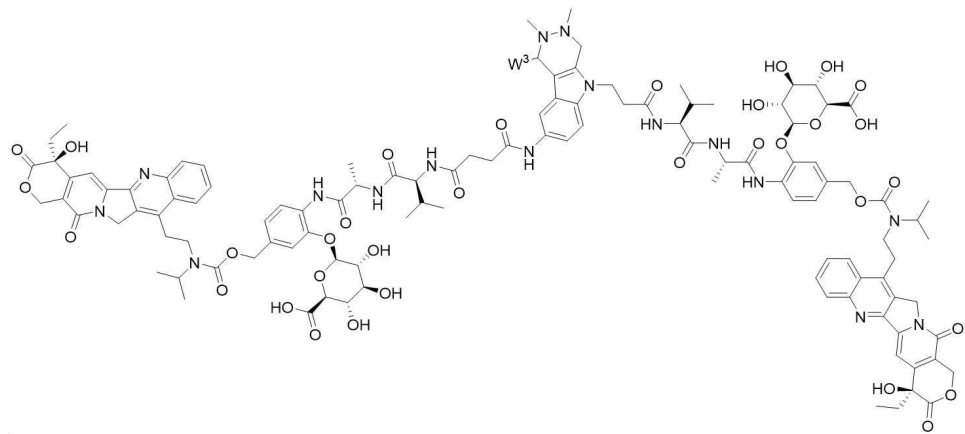
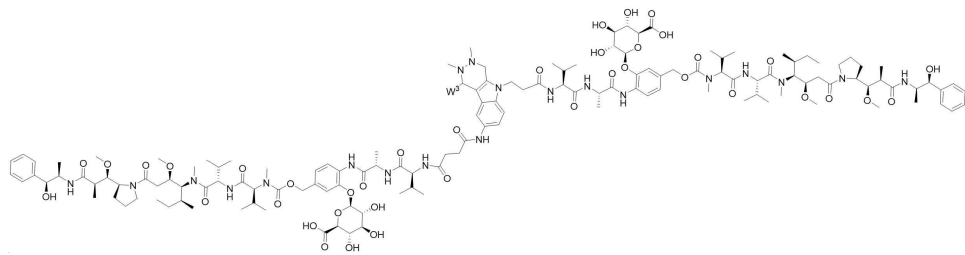
T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

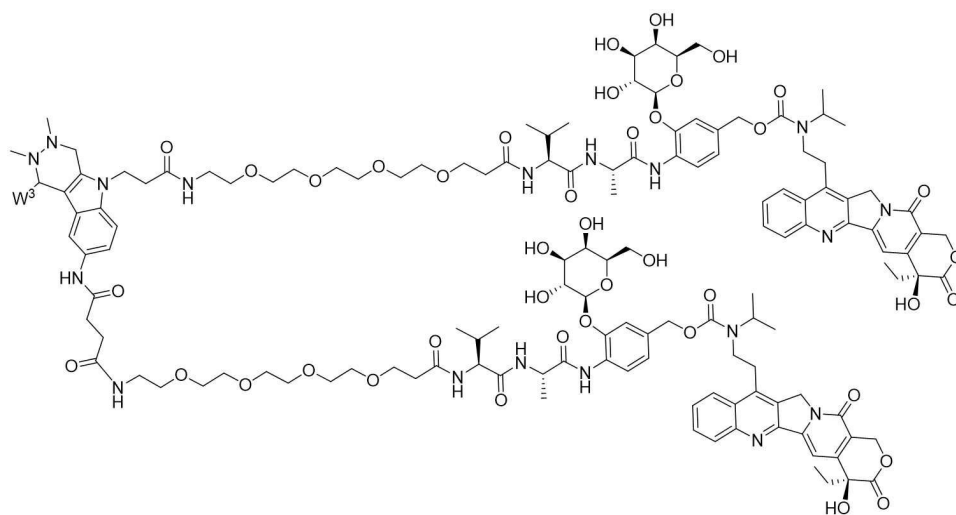
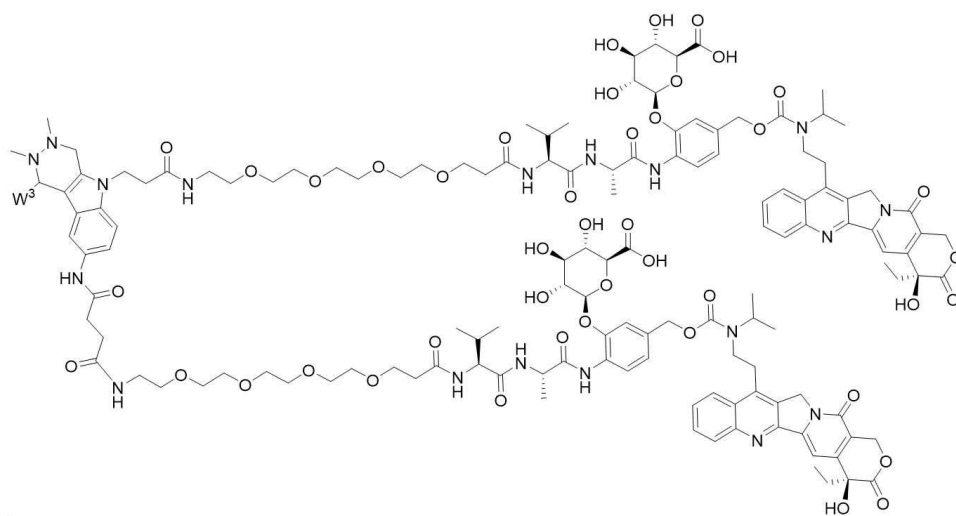
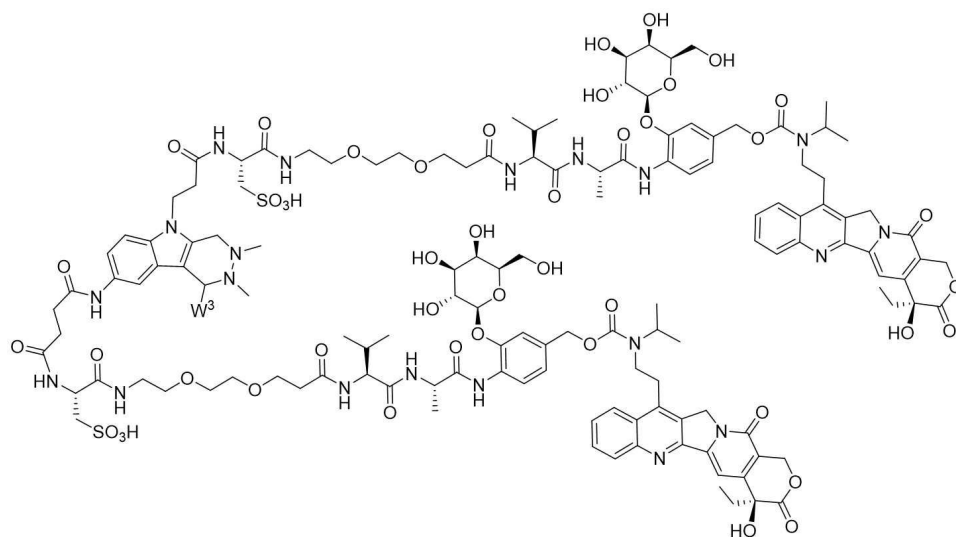
T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

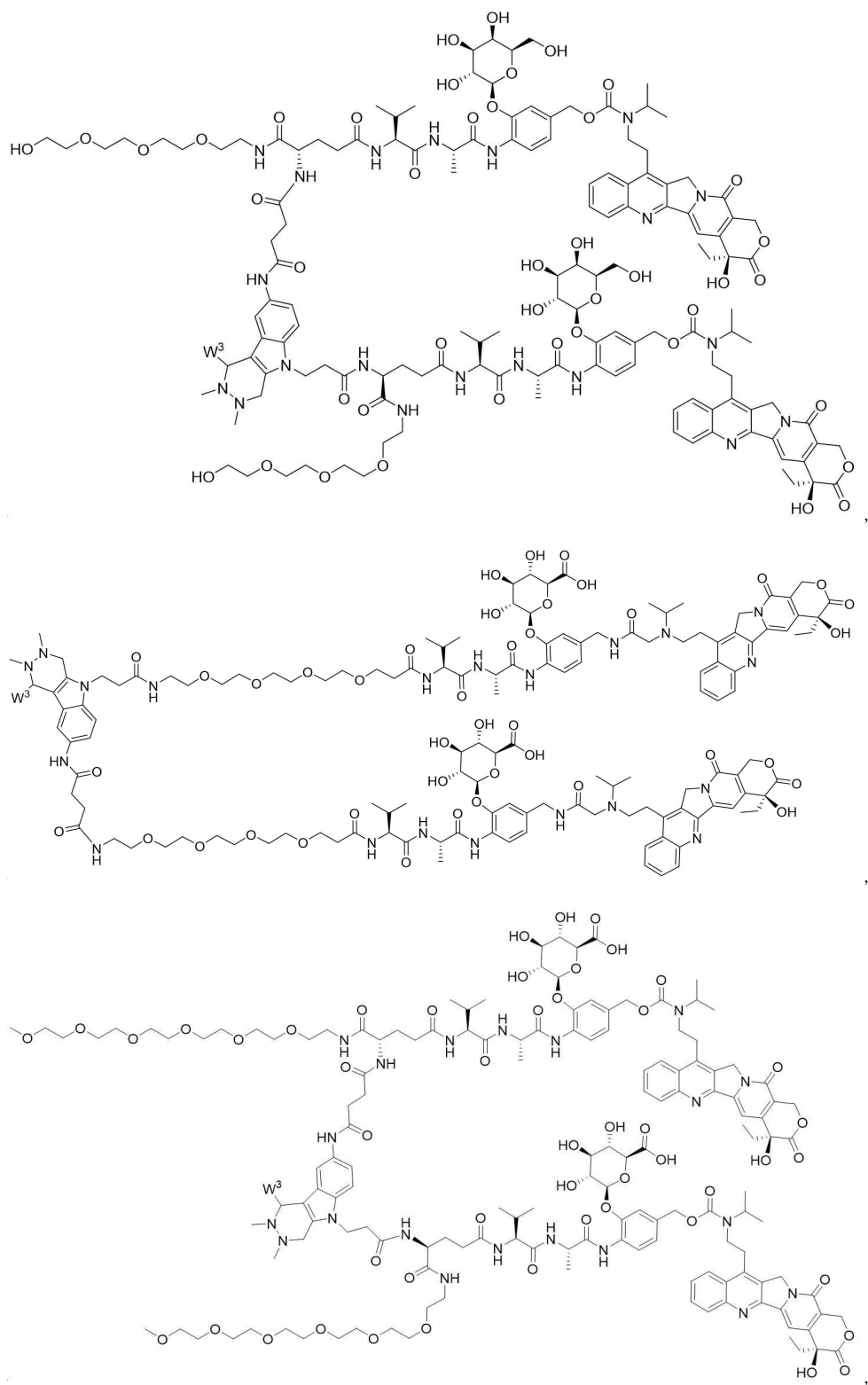
T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하는, 집합체.

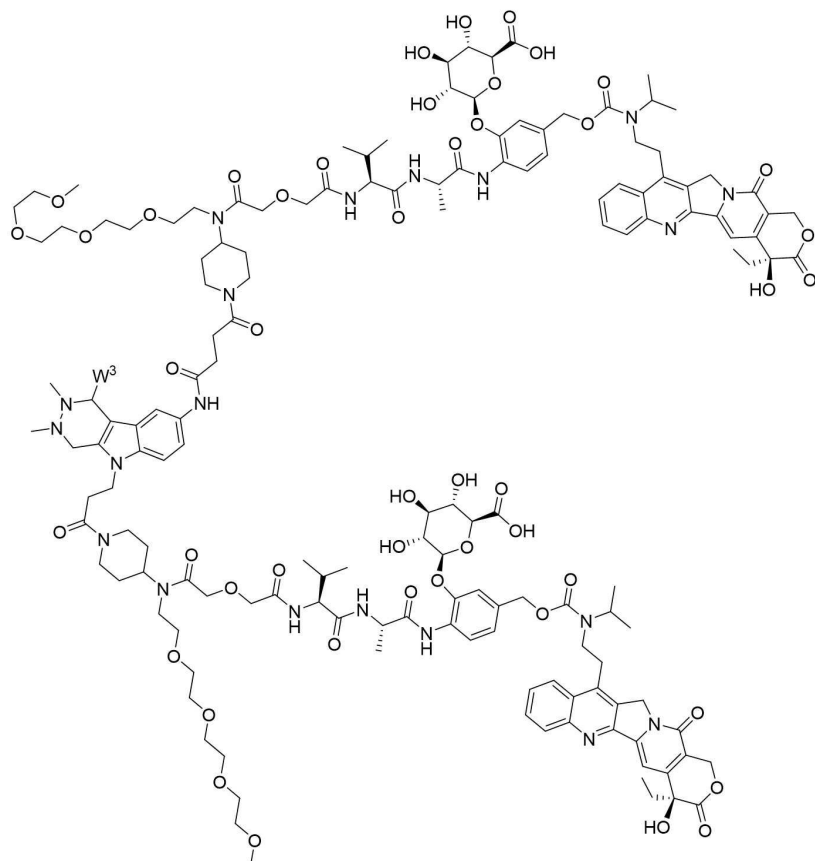
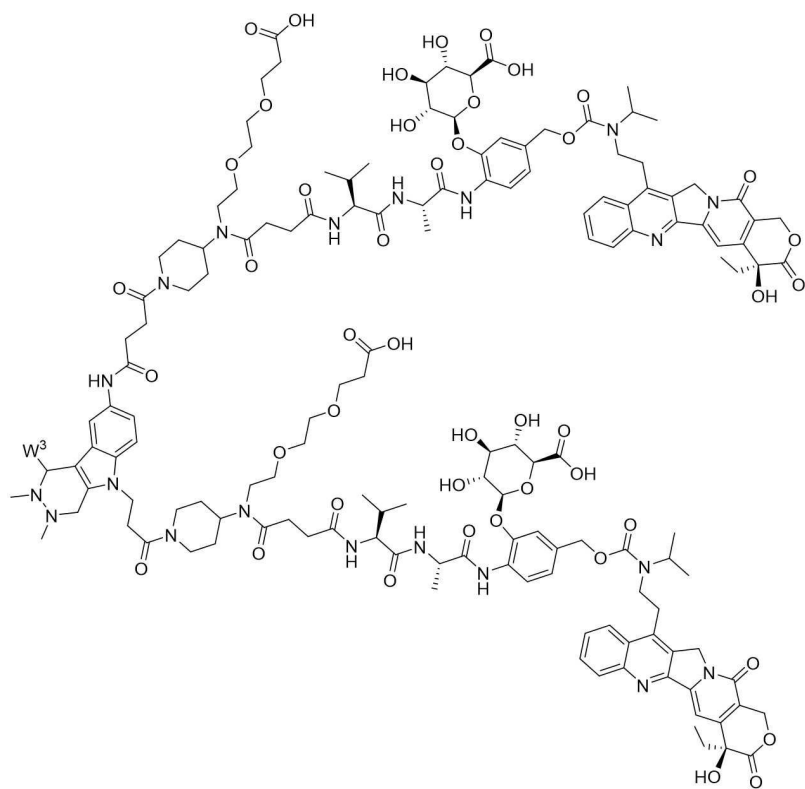
청구항 16

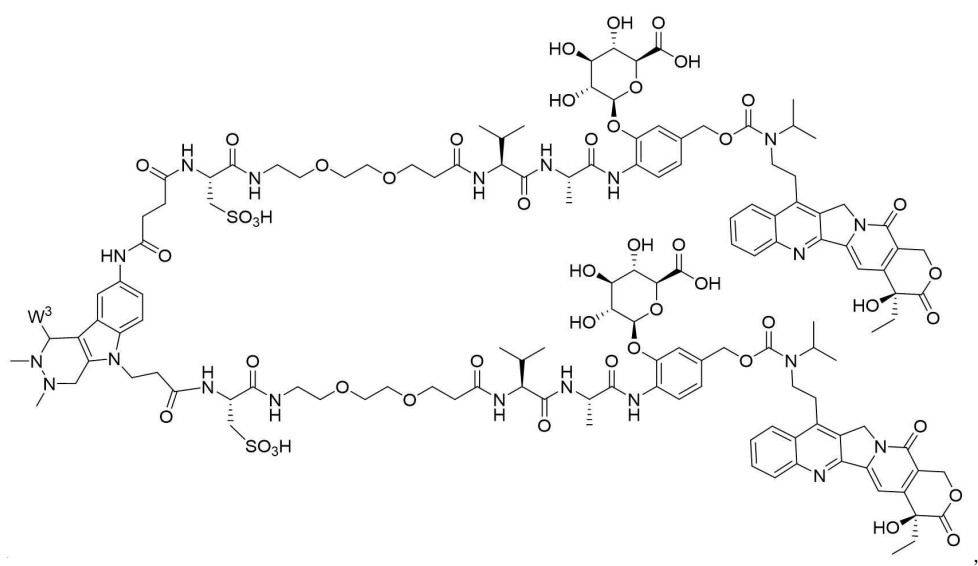
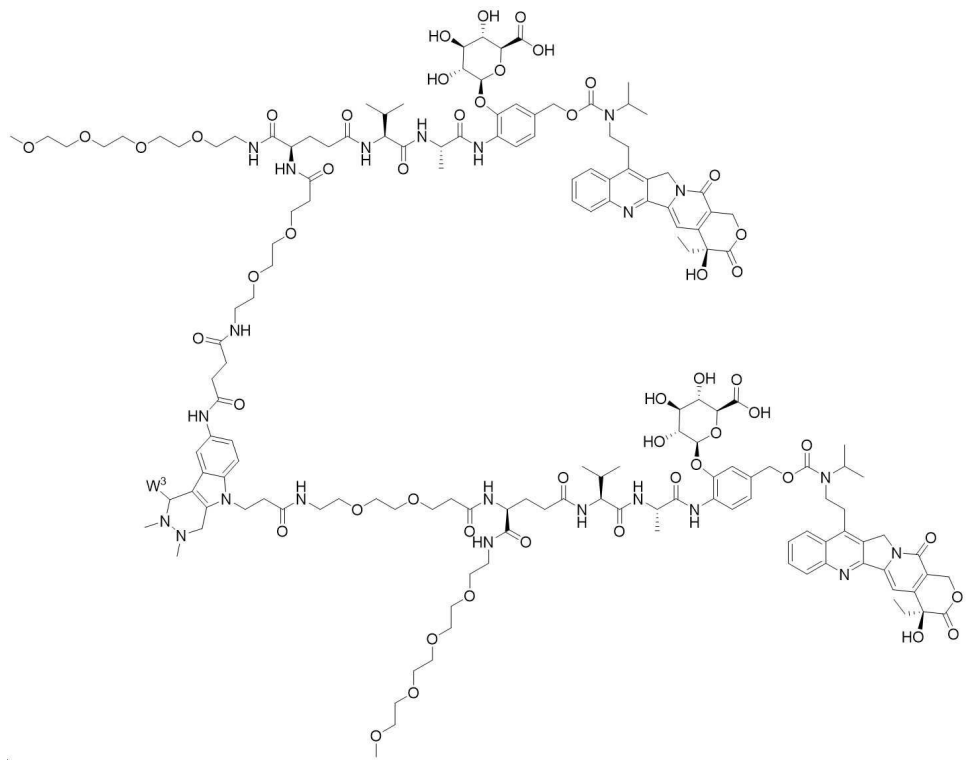
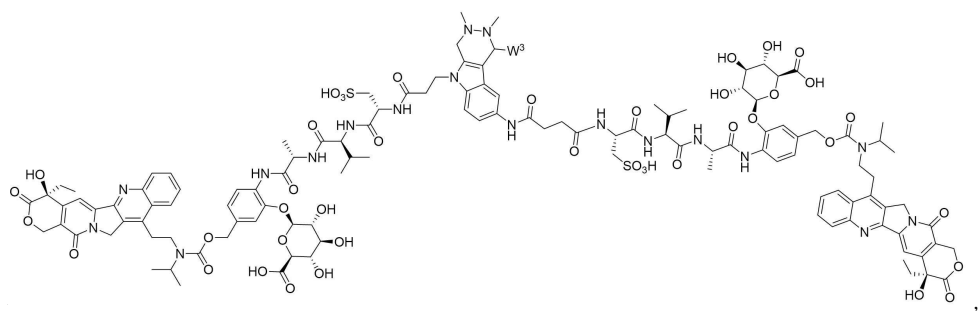
제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 접합체는 하기로부터 선택되는, 접합체:

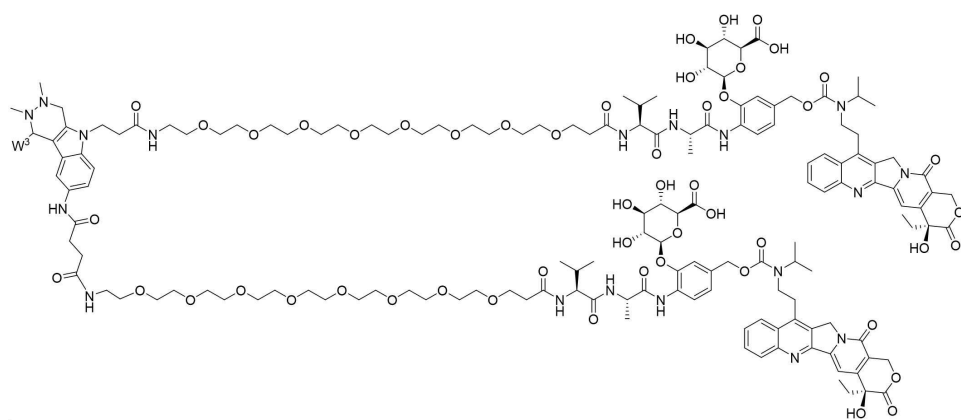
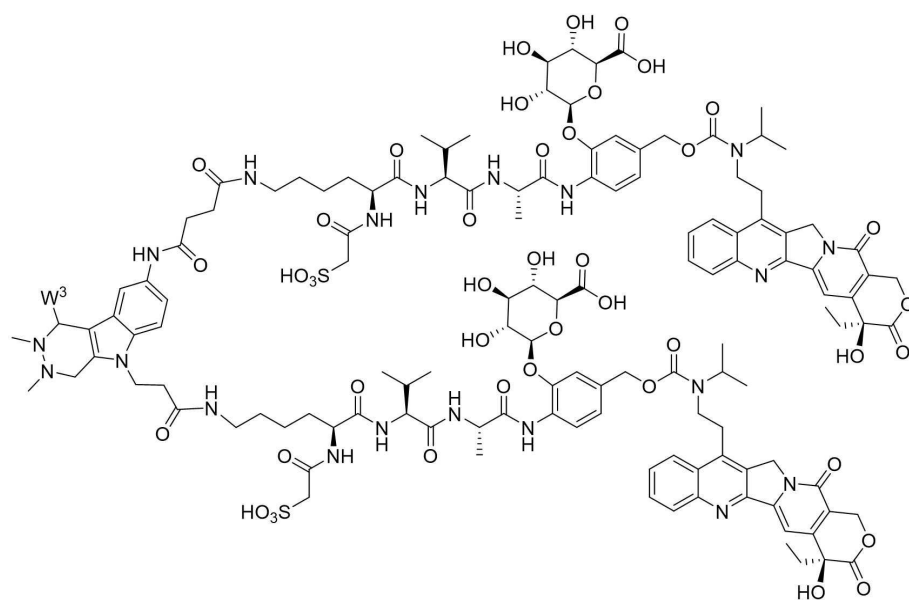
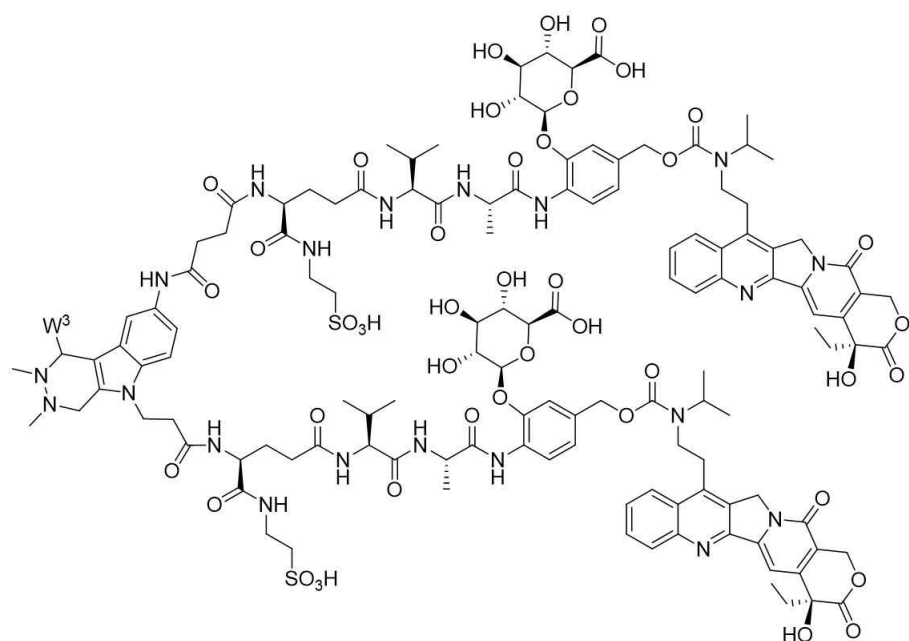


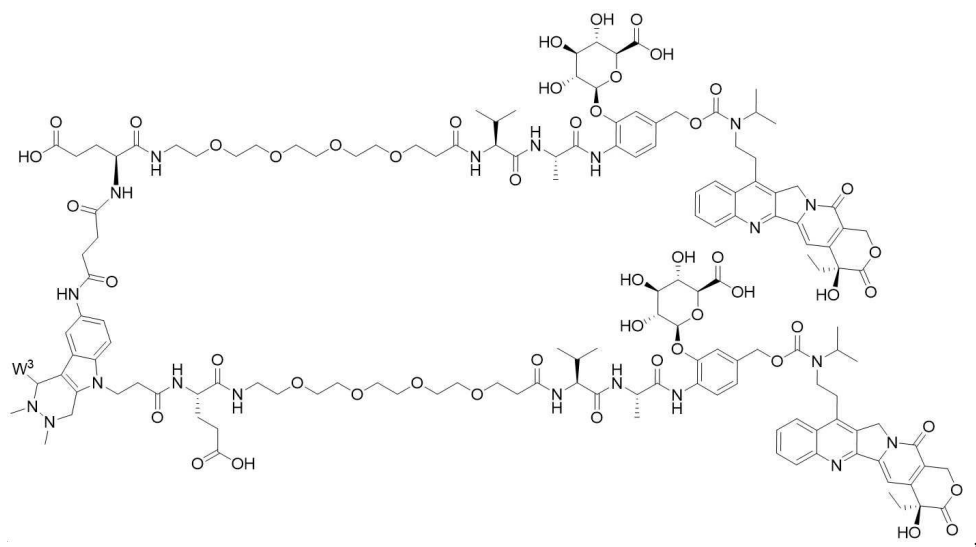
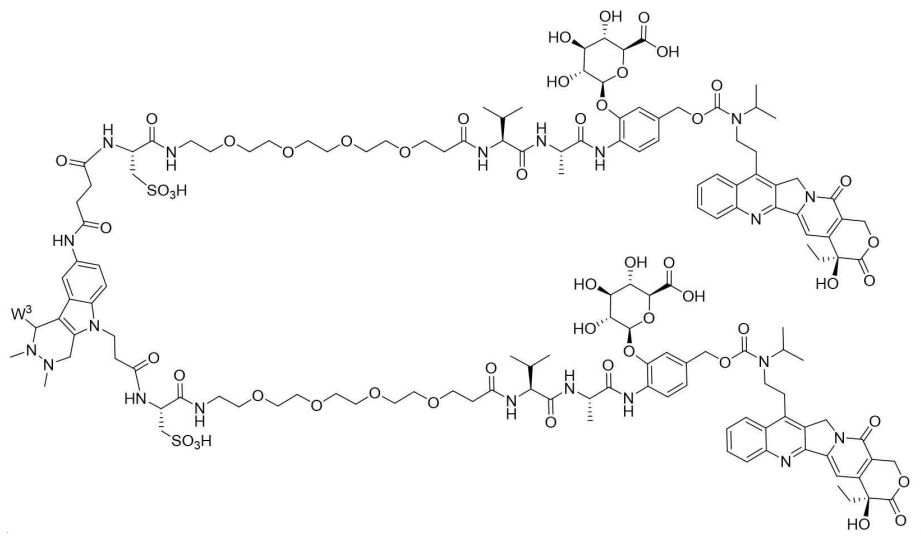
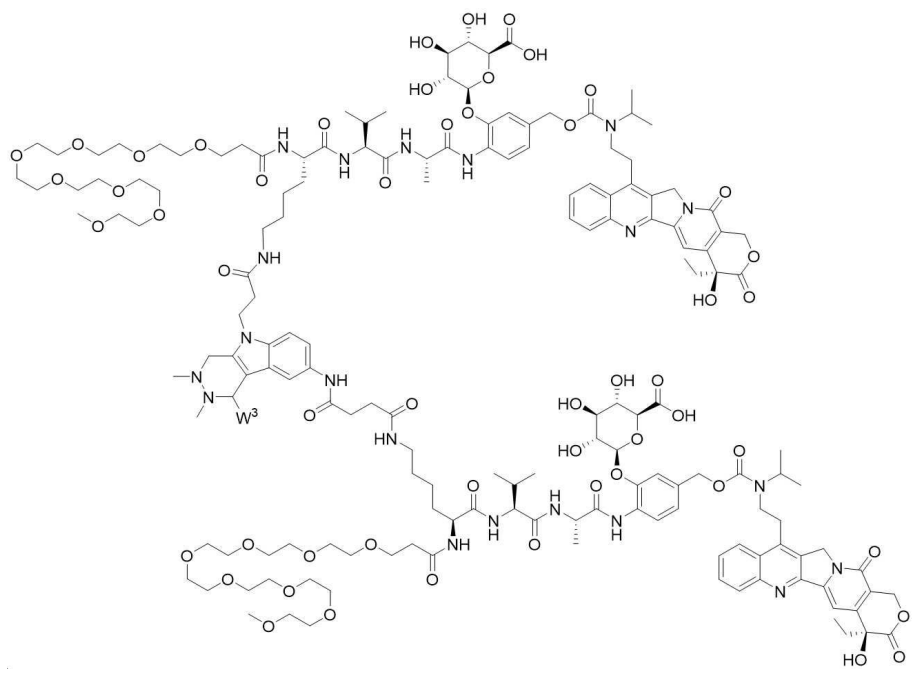


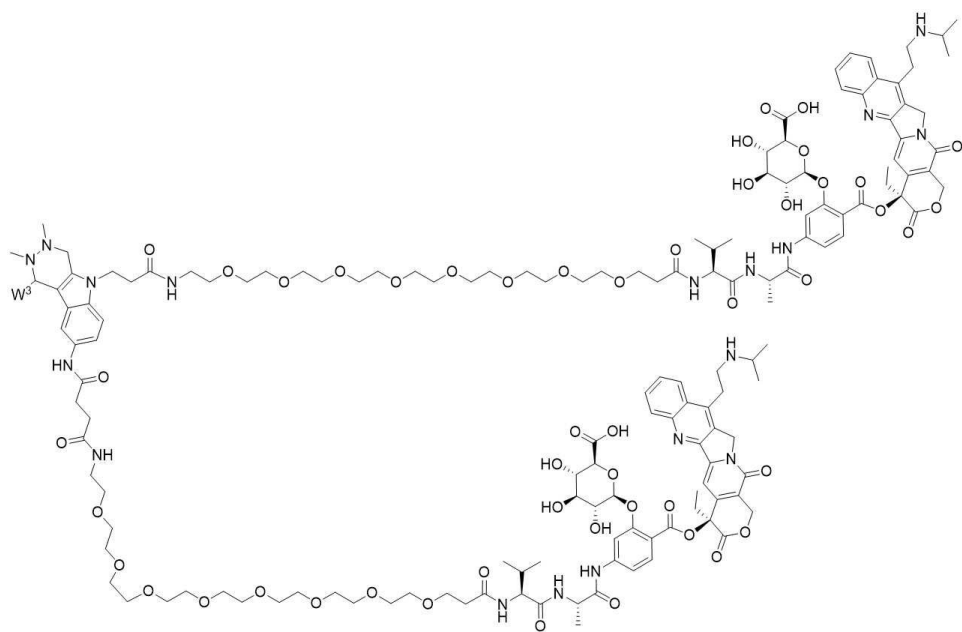
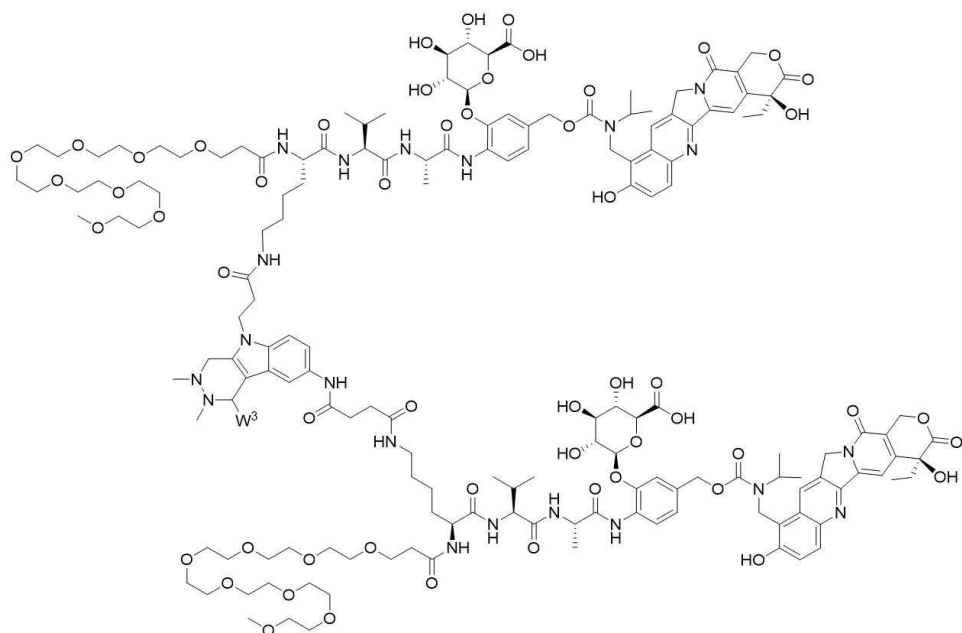
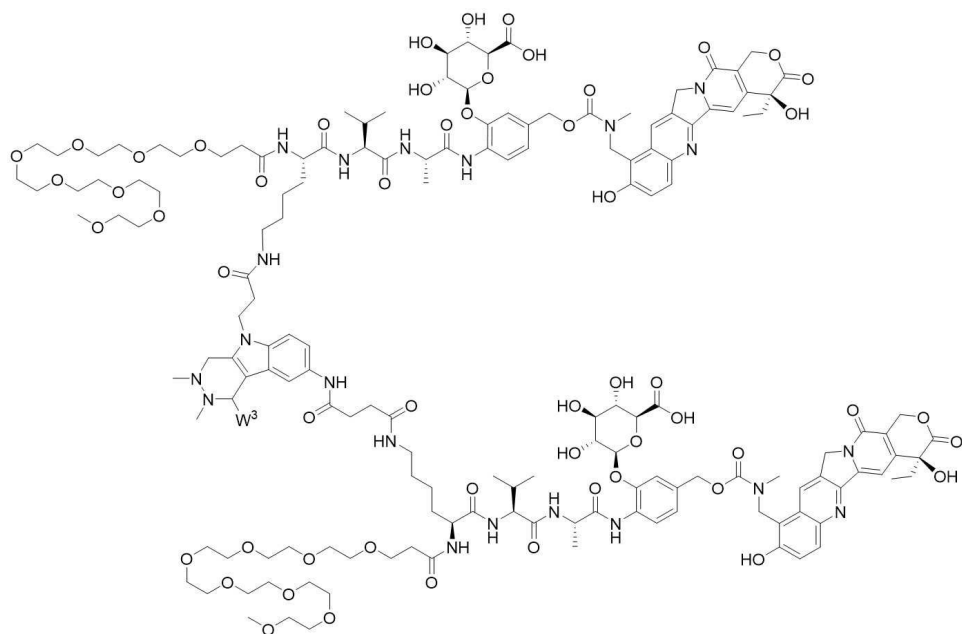


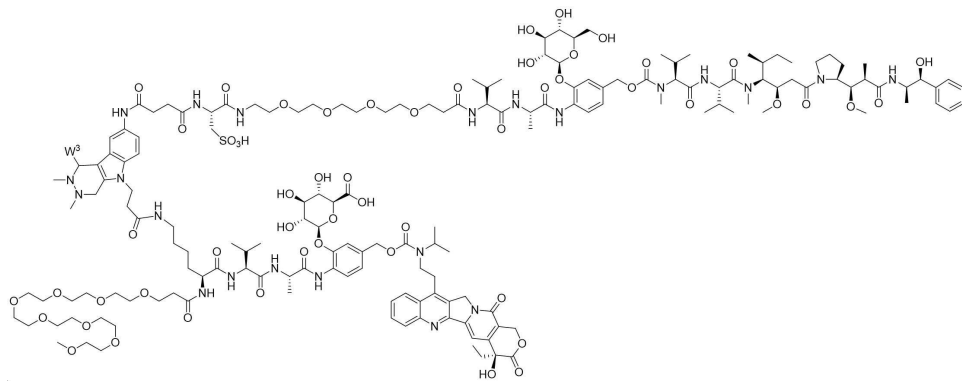
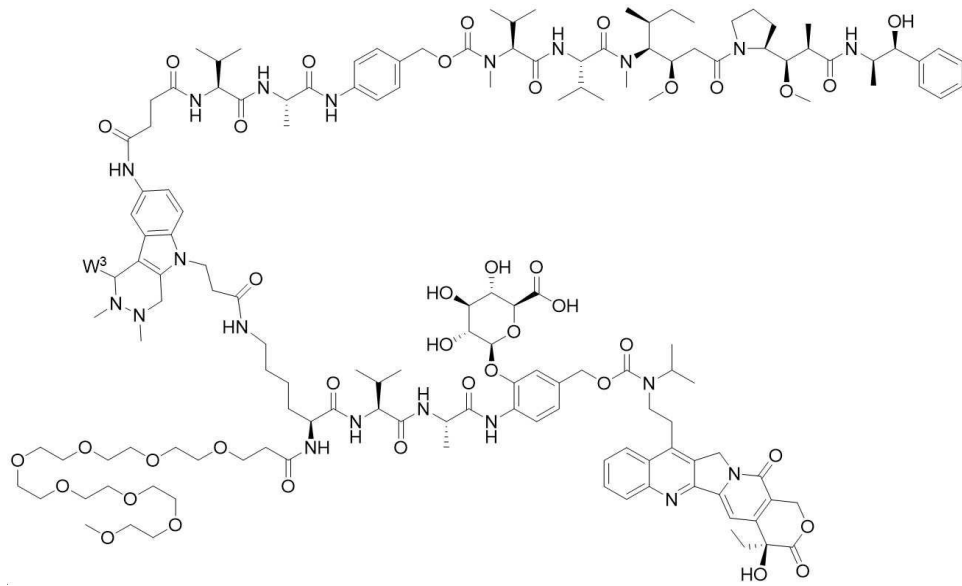




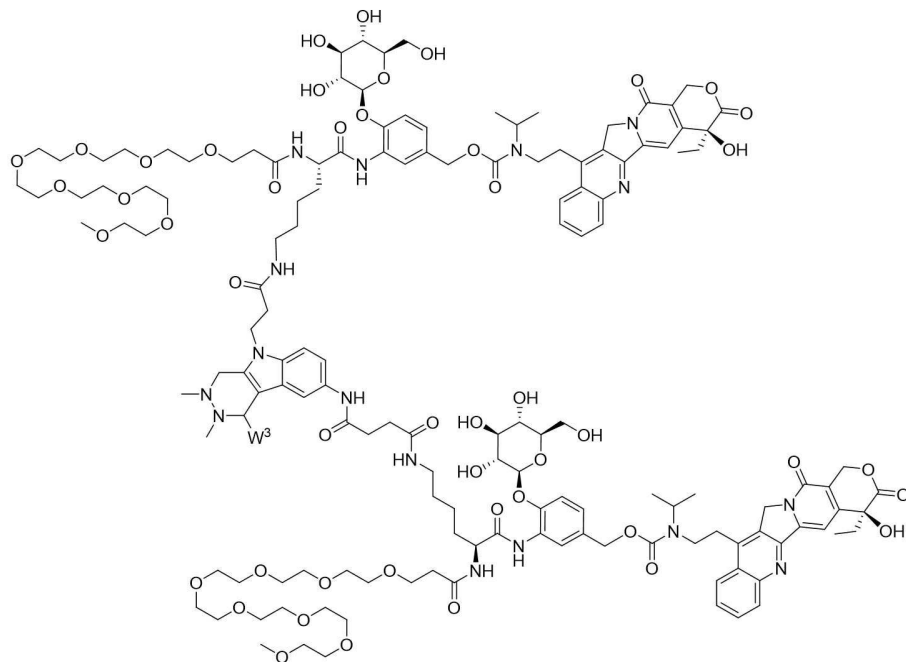






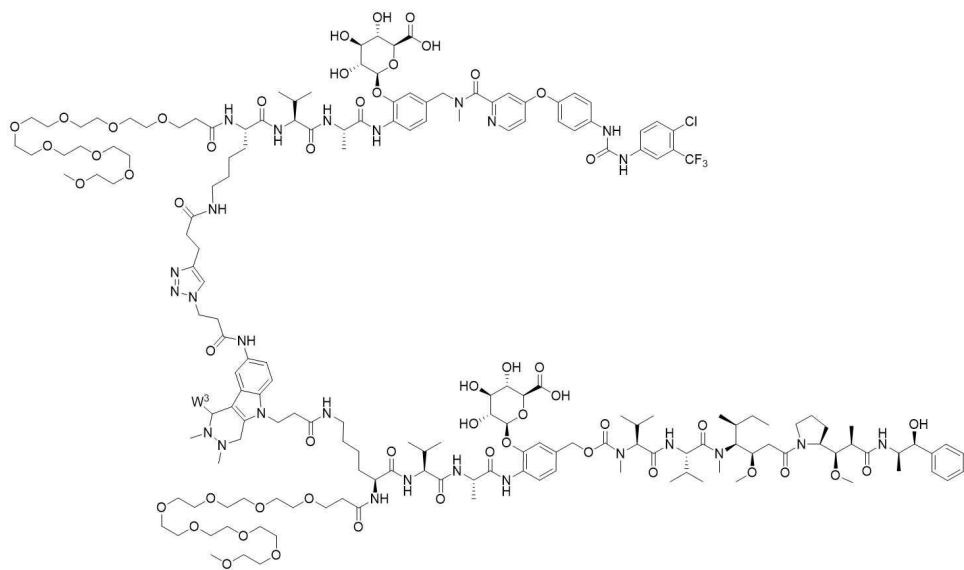
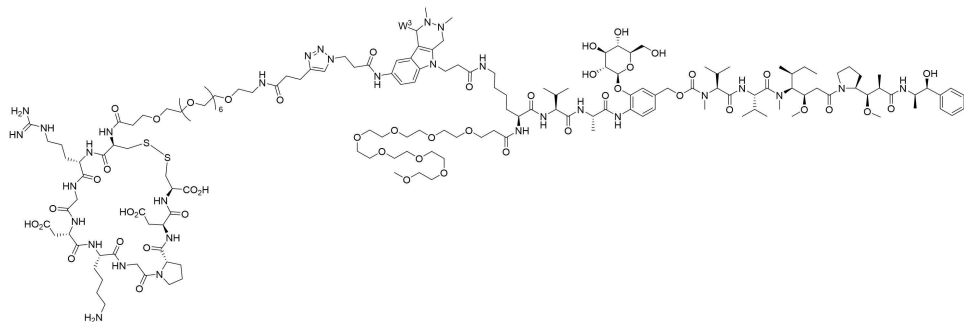
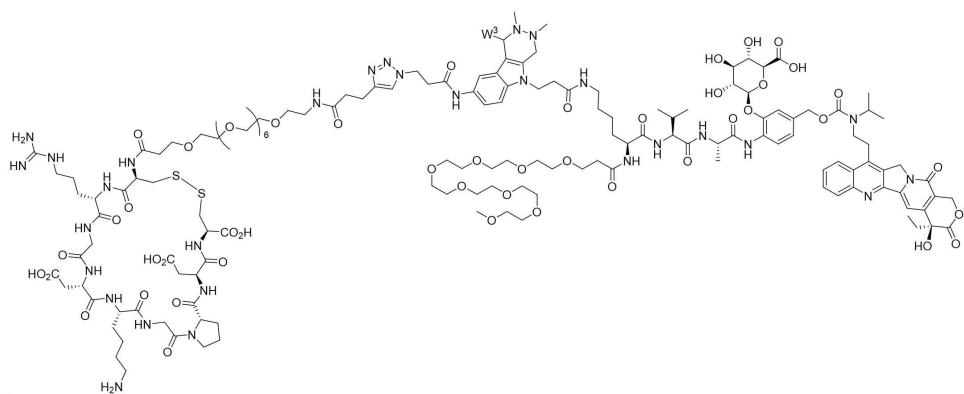


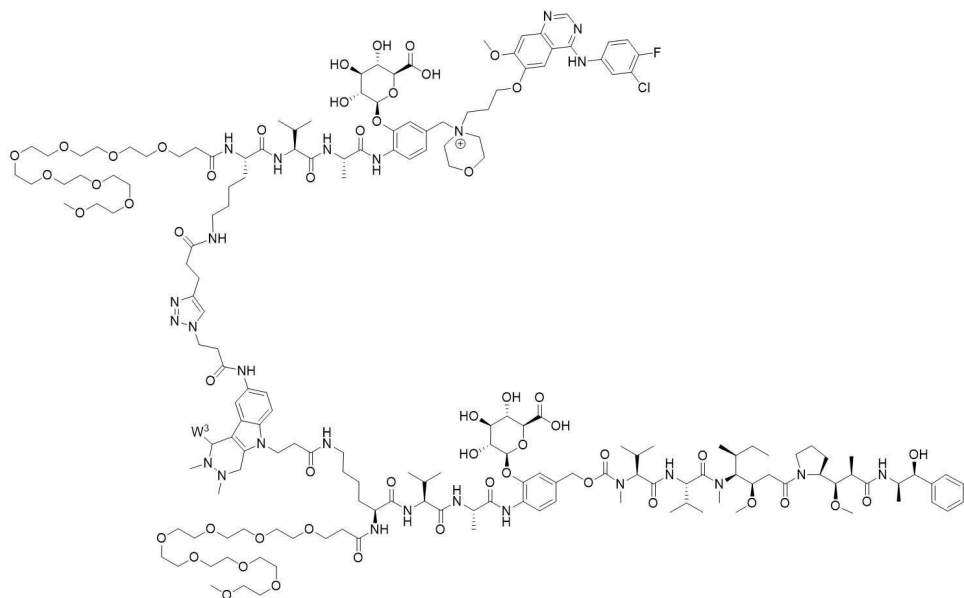
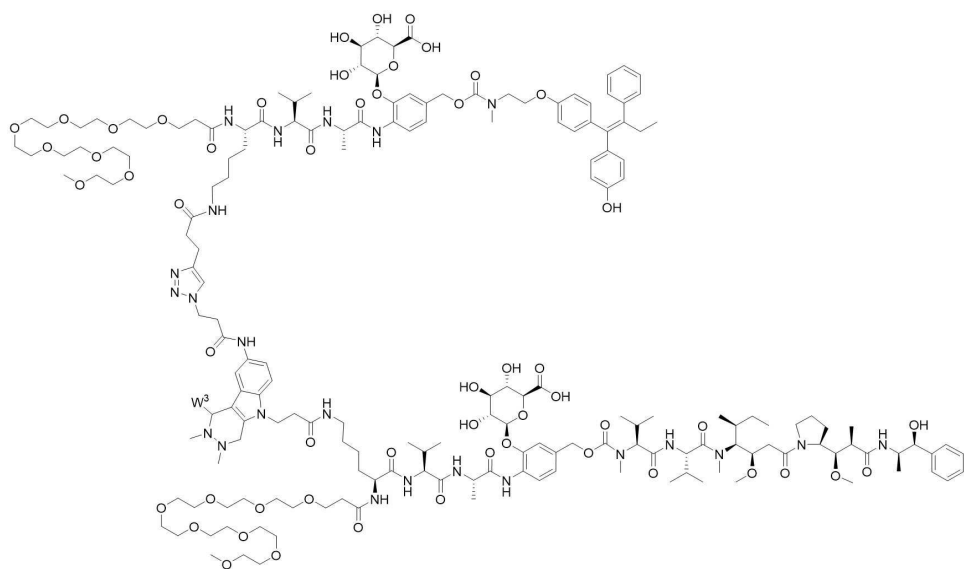
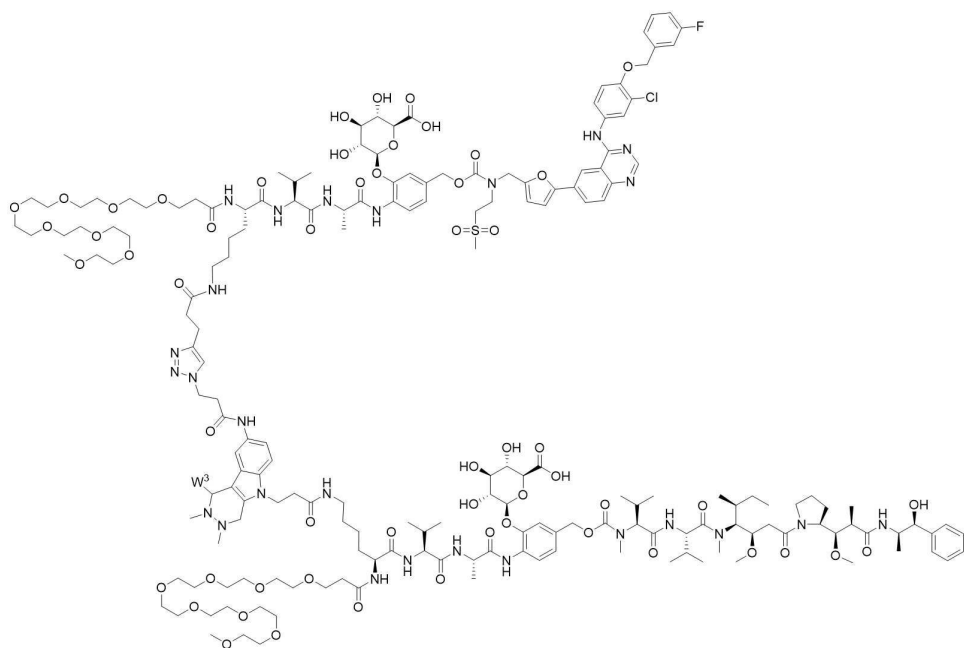
및

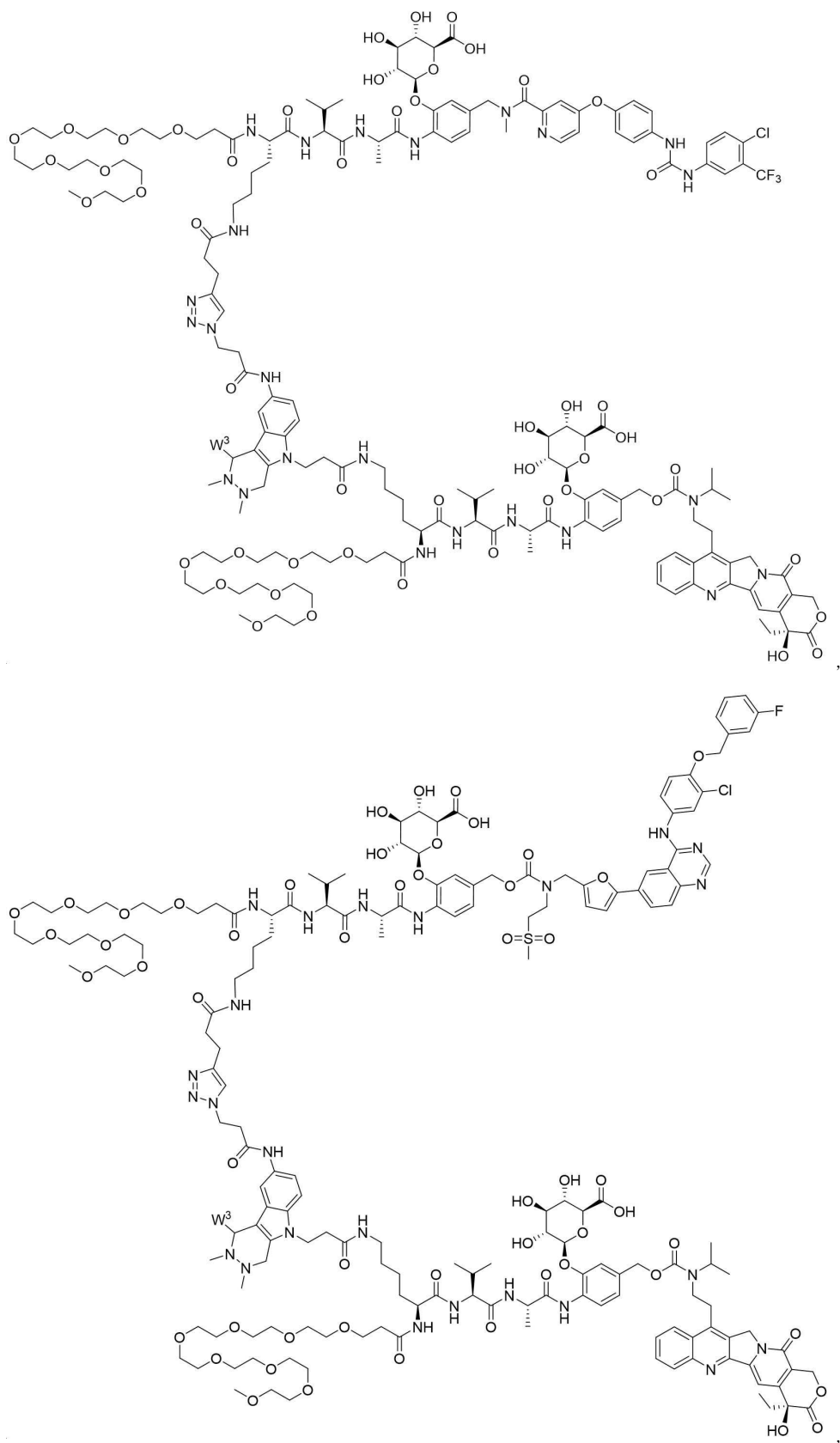


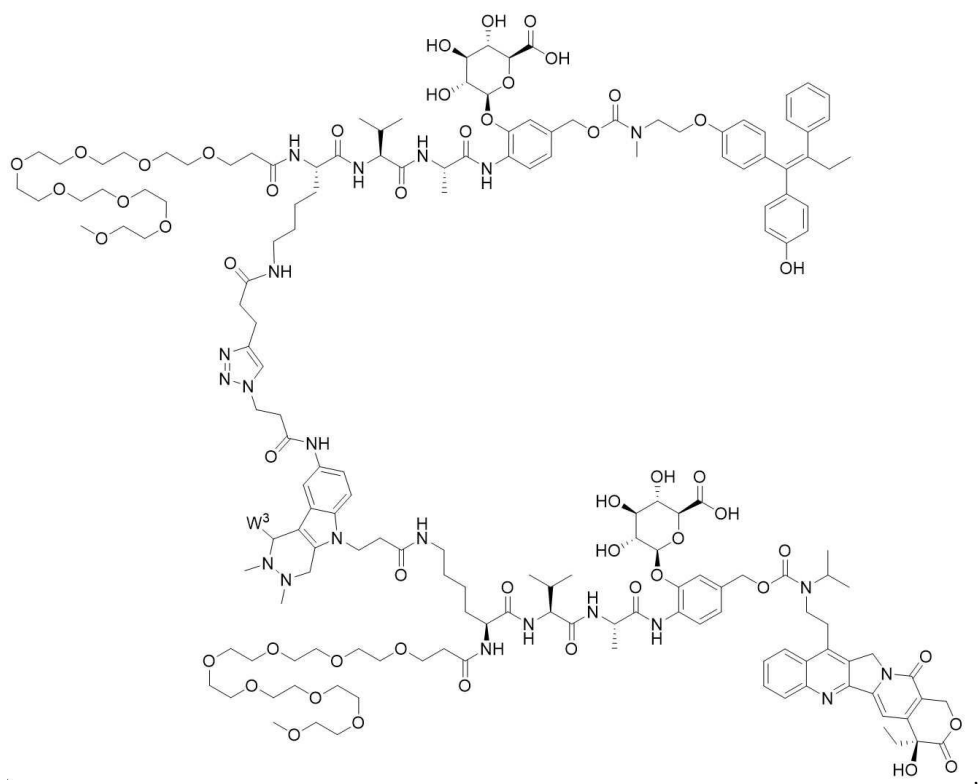
청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 접합체는 하기로부터 선택되는, 접합체:

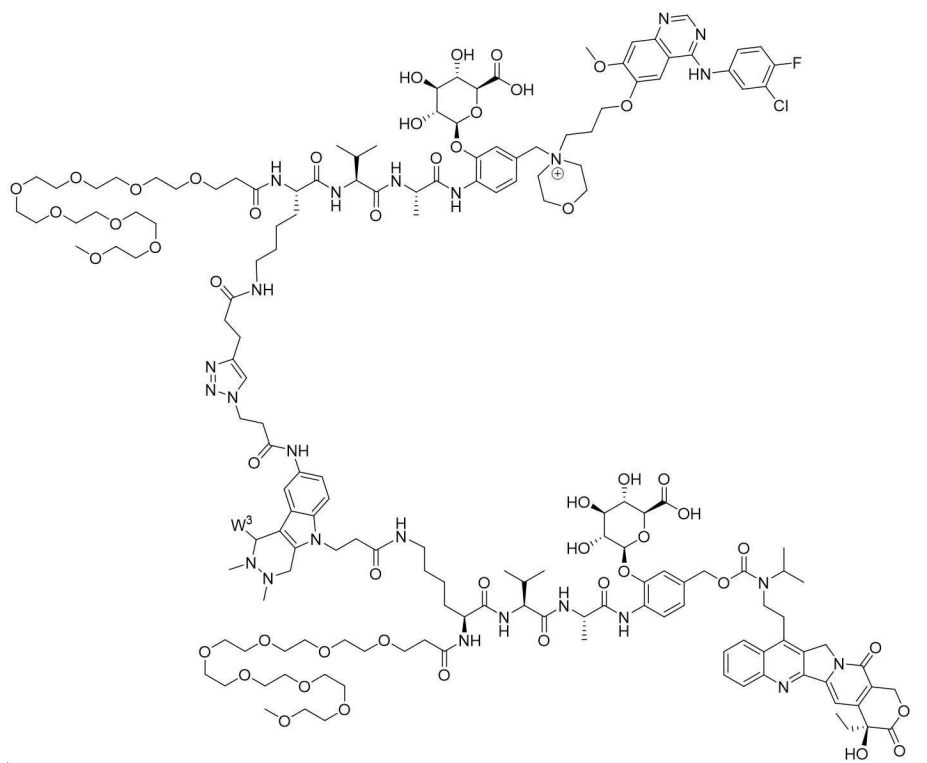






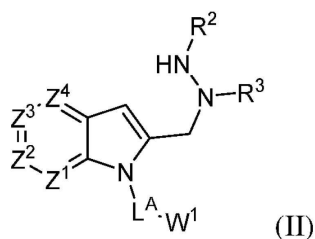


및



청구항 18

식 (II)의 화합물:



여기서,

Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이고;

R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

각각의 R^4 는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

L^A 는 제1 링커이고;

L^B 는 제2 링커이고;

W^1 은 제1 약물이고;

W^2 는 제2 약물임.

청구항 19

제18항에 있어서, Z^1 은 CR^4 인, 화합물.

청구항 20

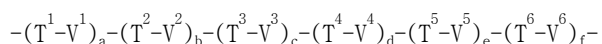
제18항에 있어서, Z^1 은 N인, 화합물.

청구항 21

제18항에 있어서, Z^3 은 $C-L^B-W^2$ 인, 화합물.

청구항 22

제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L^A 는



를 포함하며, 여기서

a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;

V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q는 1 내지 6의 정수이고;

각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 23

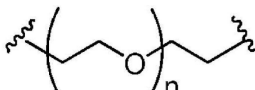
제22항에 있어서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;

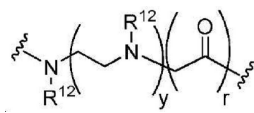
T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 하이드라진, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;

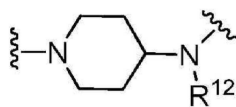
V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$, 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

여기서,

$(PEG)_n$ 은  이고, 여기서 n은 1 내지 30의 정수이고;

EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,

, 여기서 y는 1 내지 6의 정수이고, r은 0 또는 1이고;



4-아미노-피페리딘(4AP)은

각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R^{12} 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있는, 화합물.

청구항 24

제22항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 25

제22항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 26

제24항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택되는, 화합물.

청구항 27

제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 AA이고, V^2 는 부재하고;

T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

d, e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;

T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f 는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f 는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABA이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;

T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 4AP이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f 는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 4AP이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-O-$ 이고;

T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;

T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;

T^6 은 PABC이고, V^6 은 부재하거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CONH-$ 이고;

T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

T^2 는 AA이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;

T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;

T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

f는 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;

T^2 는 (PEG)_n이고, V^2 는 -CO-이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PAP이고, V^4 는 -C(O)O-이고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;

T^2 는 치환된 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^2 는 -CO-이고;

T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

e 및 f는 각각 0이거나;

여기서,

T^1 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;

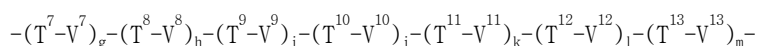
T^2 는 치환된 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^2 는 -CO-이고;

T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

d, e 및 f는 각각 0인, 화합물.

청구항 28

제18항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, L^B 는



을 포함하며, 여기서

g, h, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 공유 결합, (C₁-C₁₂)알킬, 치환된 (C₁-C₁₂)알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, (EDA)_w, (PEG)_n, (AA)_p, -(CR¹³OH)_x-, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;

V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, -CO-, -NR¹⁵-, -NR¹⁵(CH₂)_q-, -NR¹⁵(C₆H₄)-, -CONR¹⁵-, -NR¹⁵CO-, -C(O)O-, -OC(O)-, -O-, -S-, -S(O)-, -SO₂-, -SO₂NR¹⁵-, -NR¹⁵SO₂- 및 -P(O)OH-로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q는 1 내지 6의 정수이고;

각각의 R¹³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 29

제28항에 있어서, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 30

제28항에 있어서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 글리코시드로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 31

제29항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택되는, 화합물.

청구항 32

제28항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

k, l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;

T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m 은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 -CO-이고;

T^{12} 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{12} 는 부재하고;

m 은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 4AP이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 4AP이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -O-이고;

T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;

T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CONH-이고;

T^{10} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 AA이고, V^9 는 -NH-이고;

T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;

T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;

m은 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;

T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;

k, l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

l 및 m은 각각 0이거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

T^{13} 은 PAB이고, V^{13} 은 부재하거나;

여기서,

T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;

T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

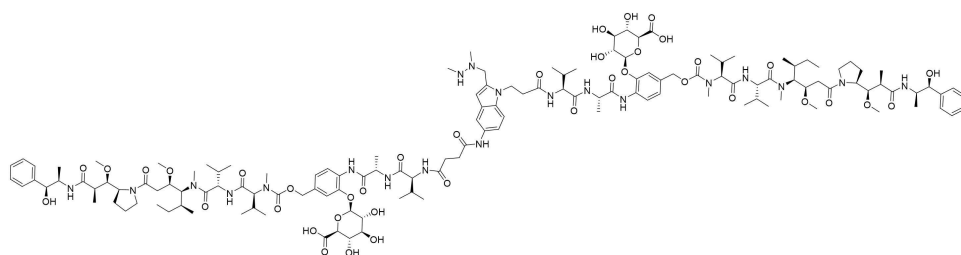
T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

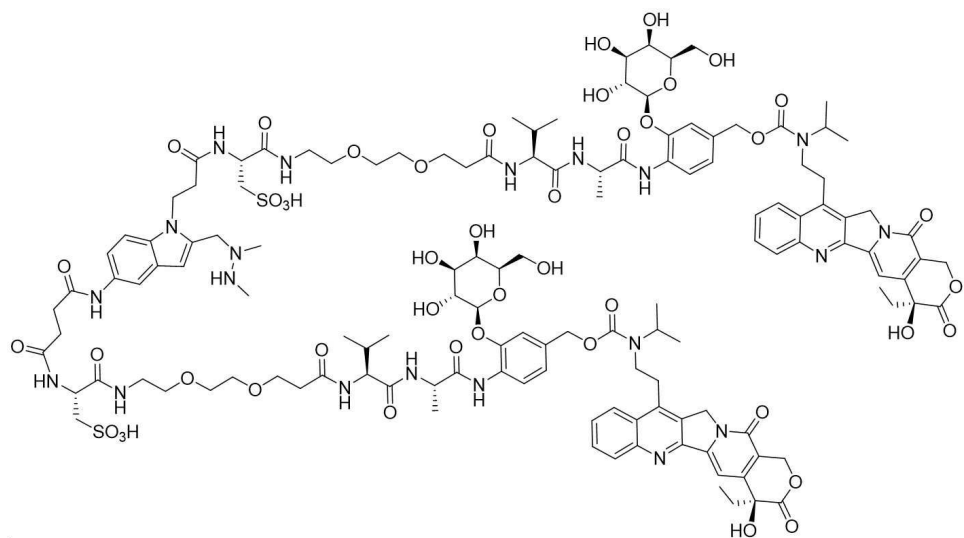
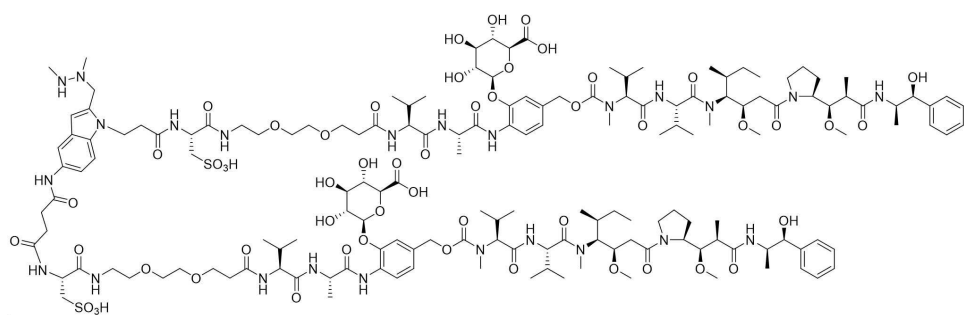
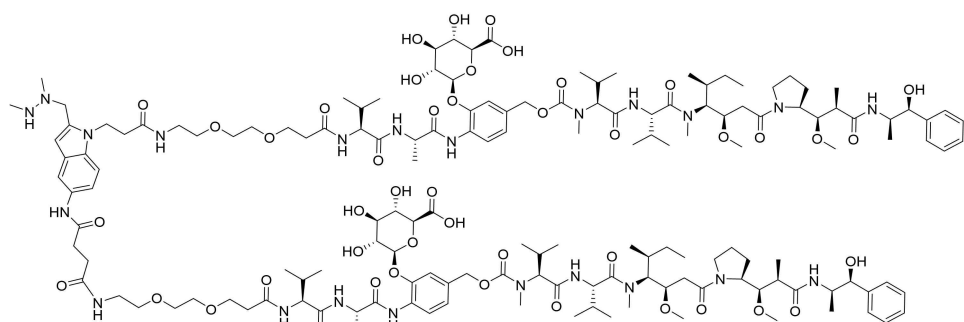
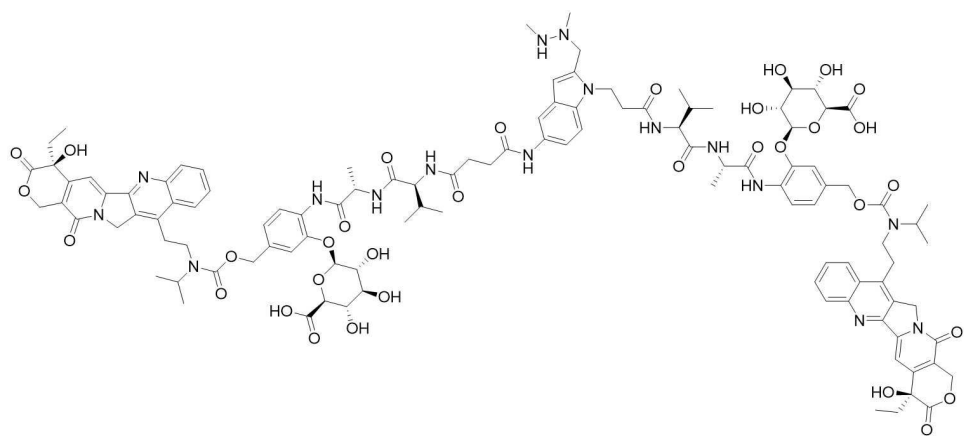
T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

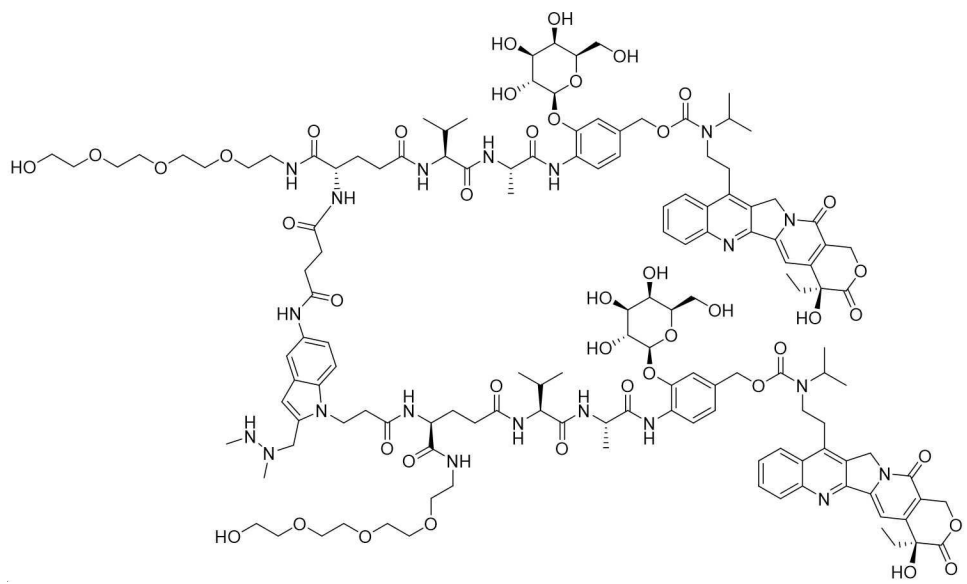
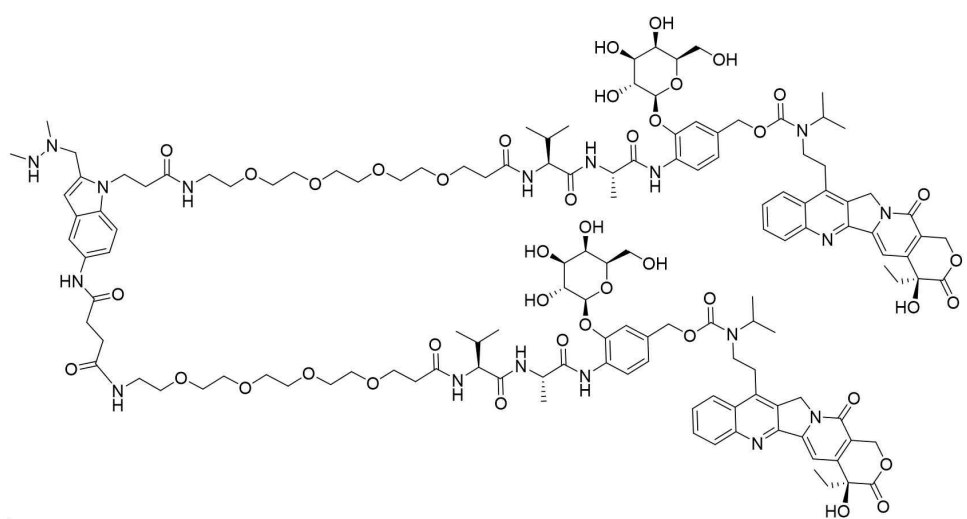
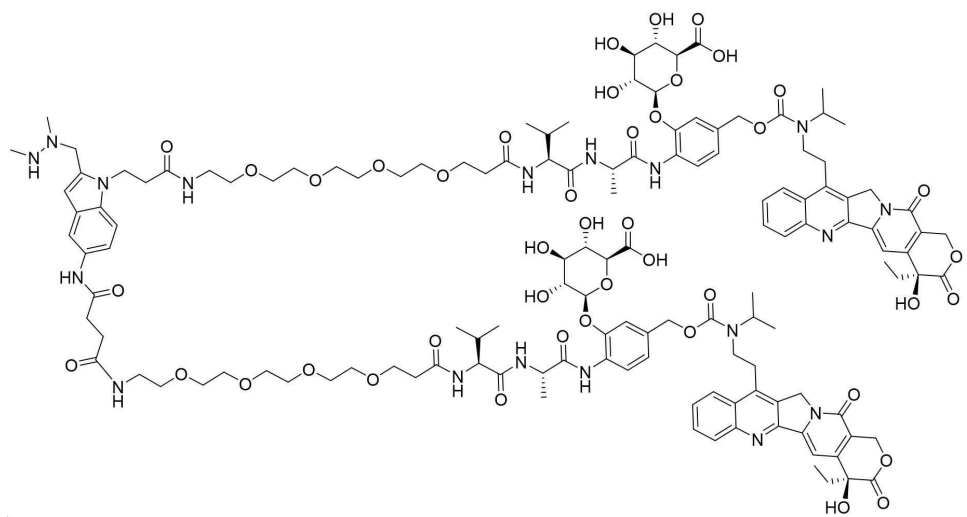
T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하는, 화합물.

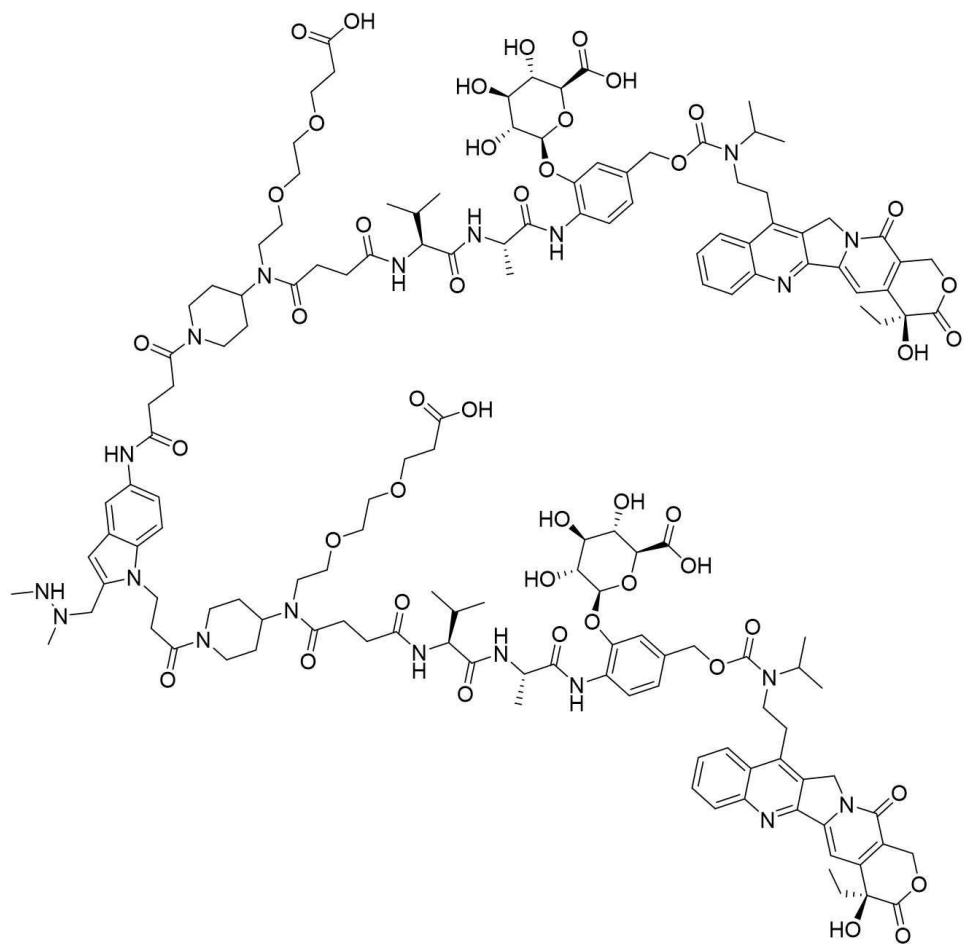
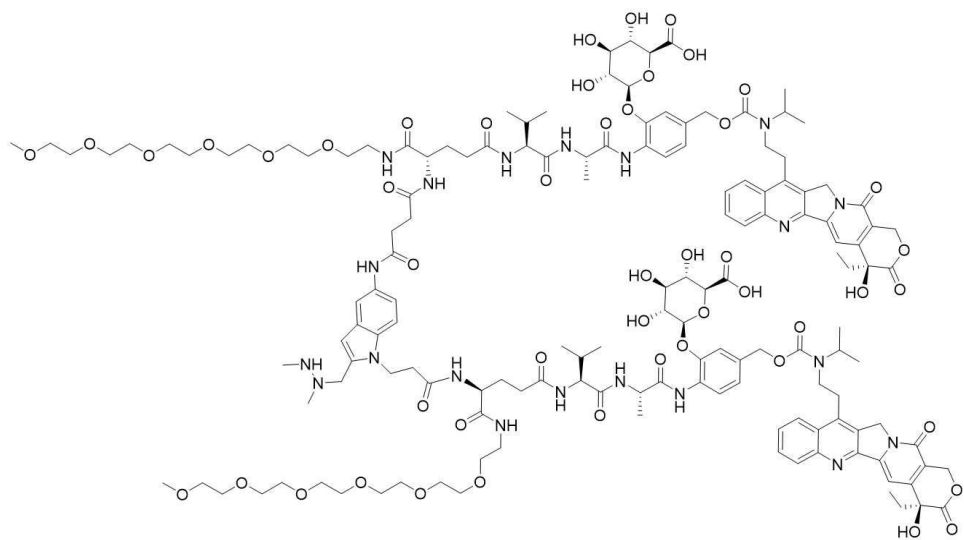
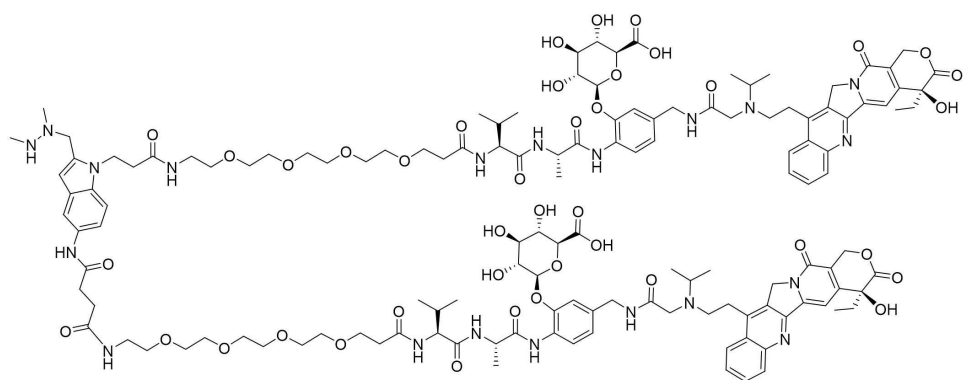
청구항 33

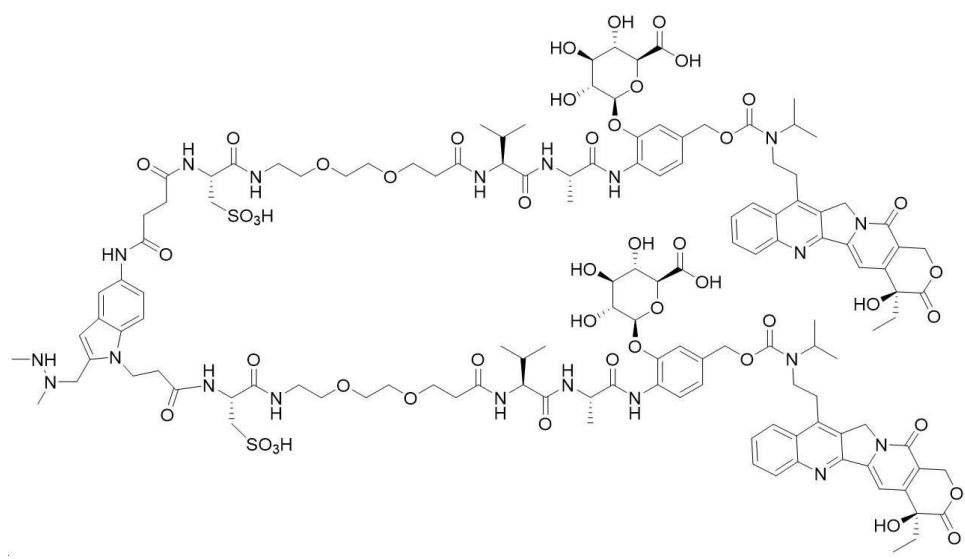
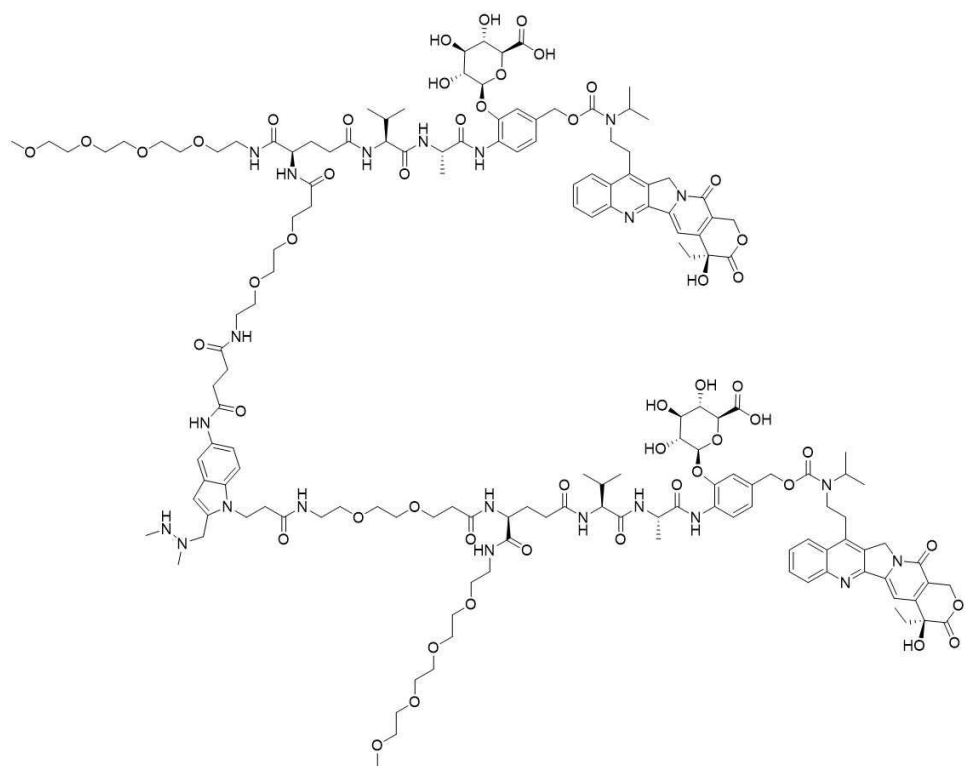
제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는, 화합물:

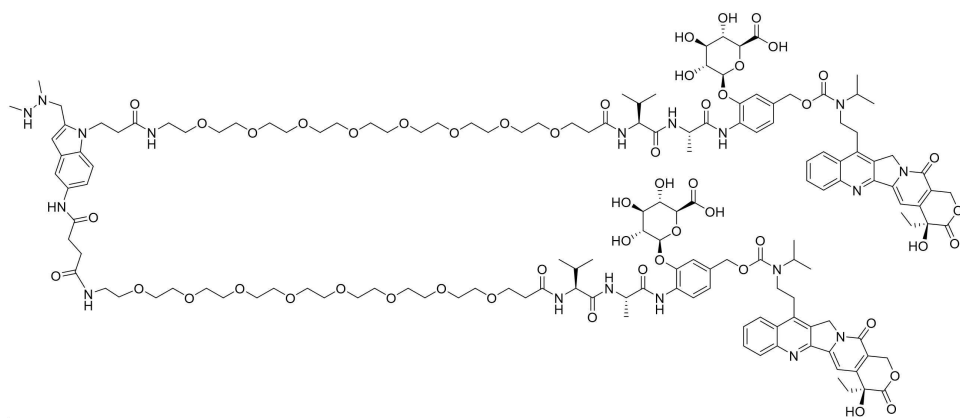
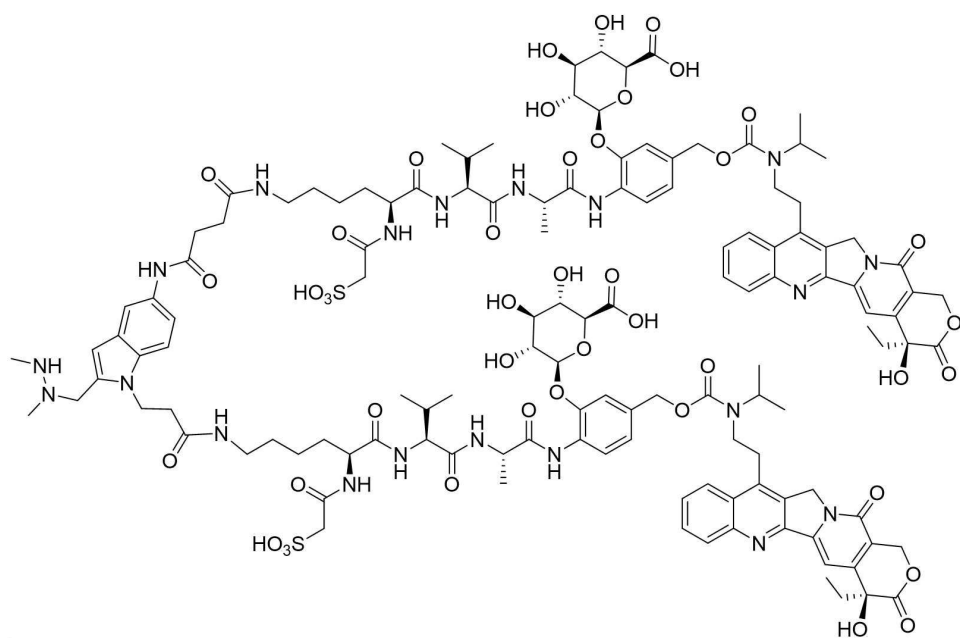
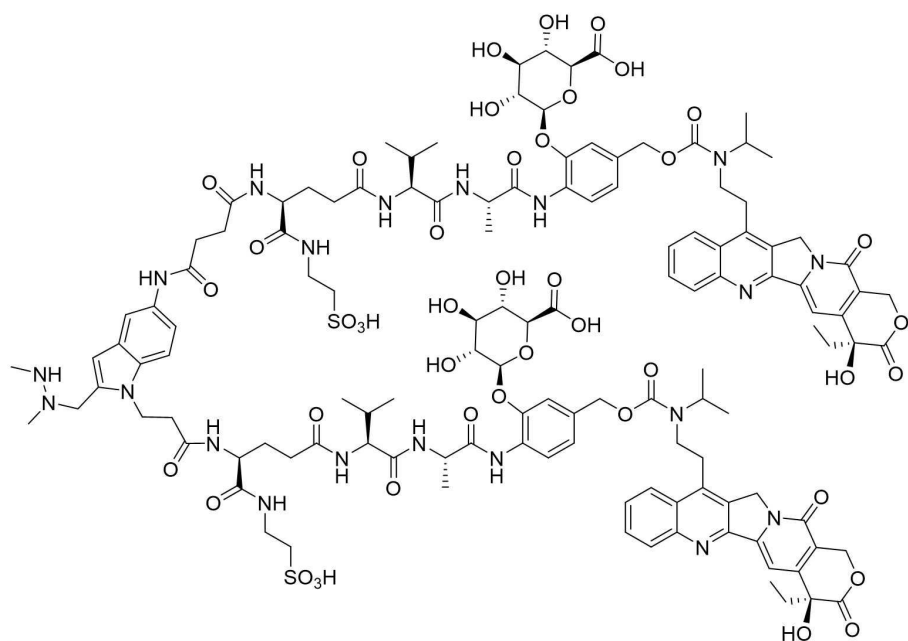


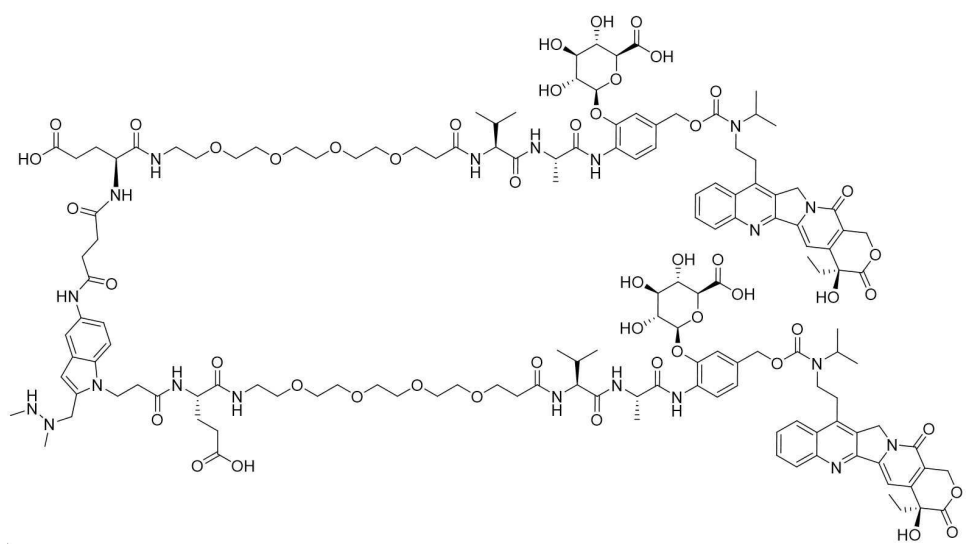
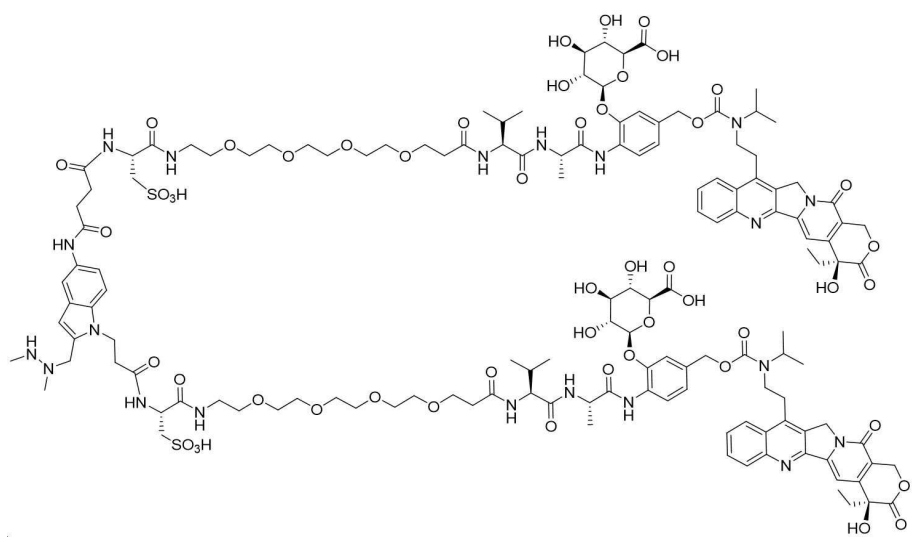
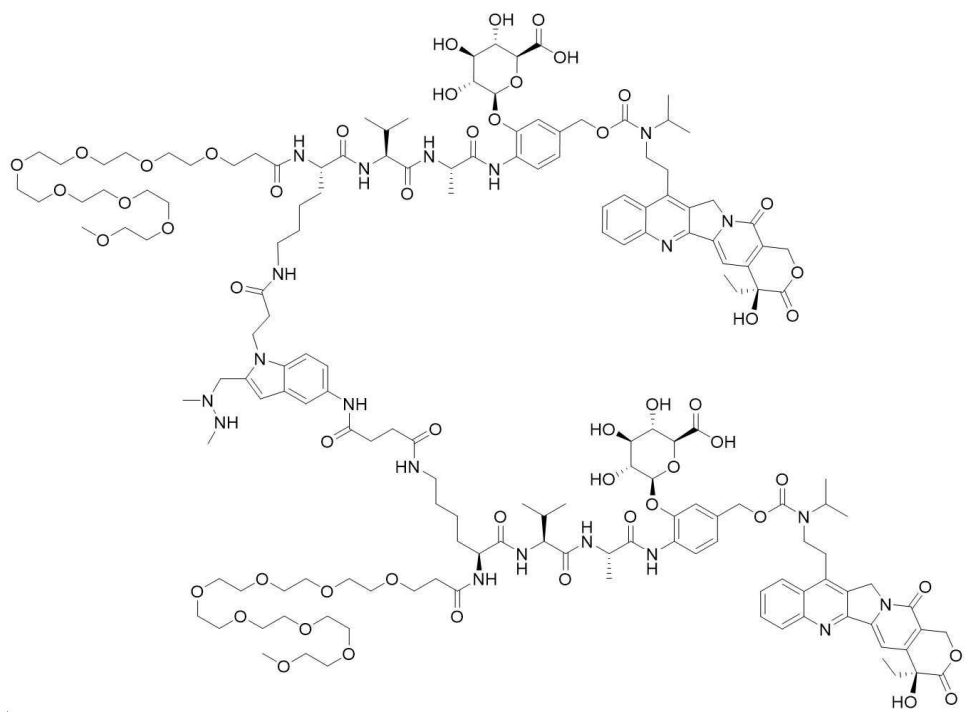


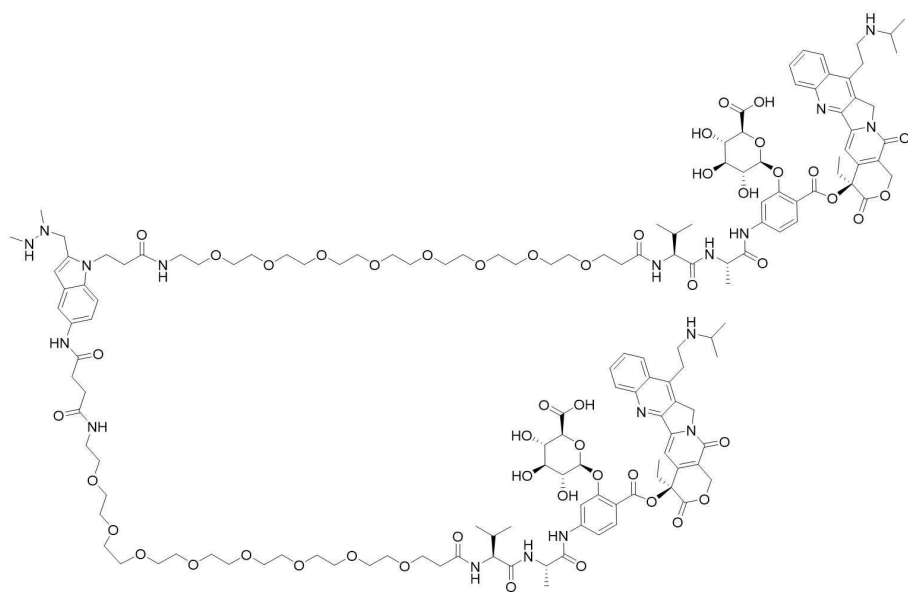
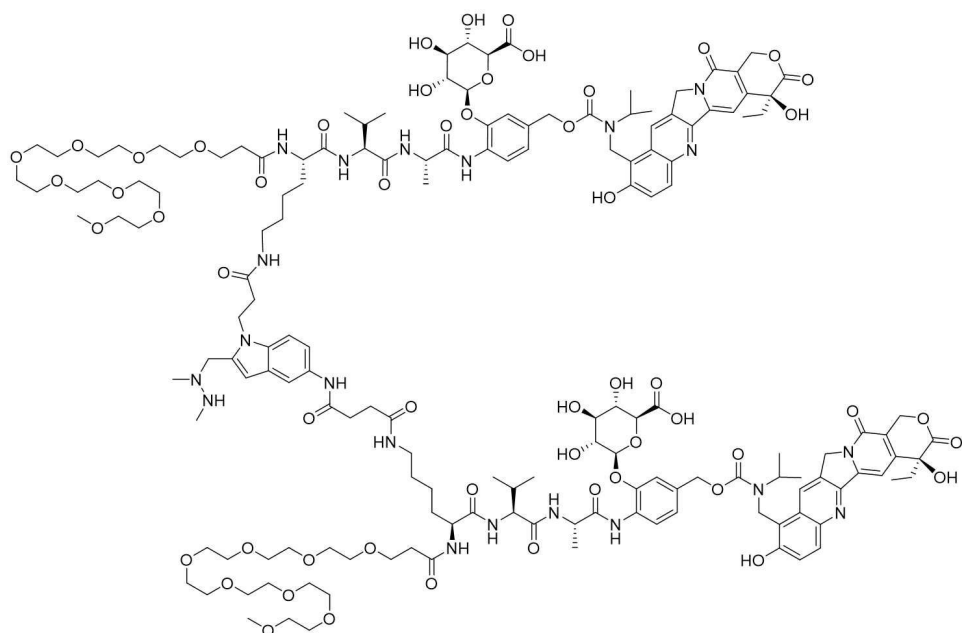
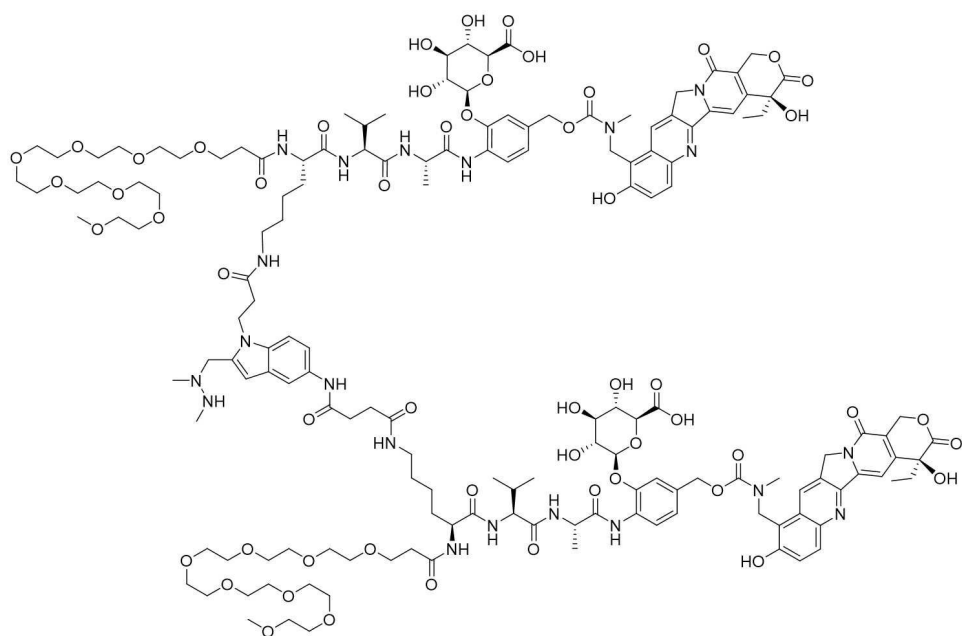


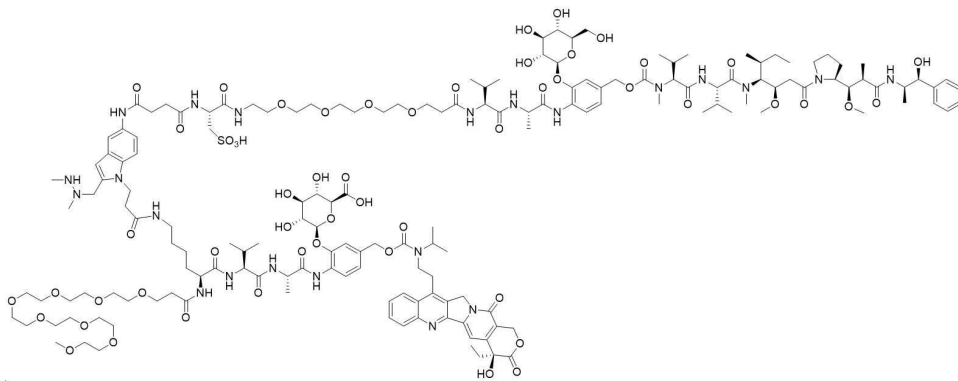
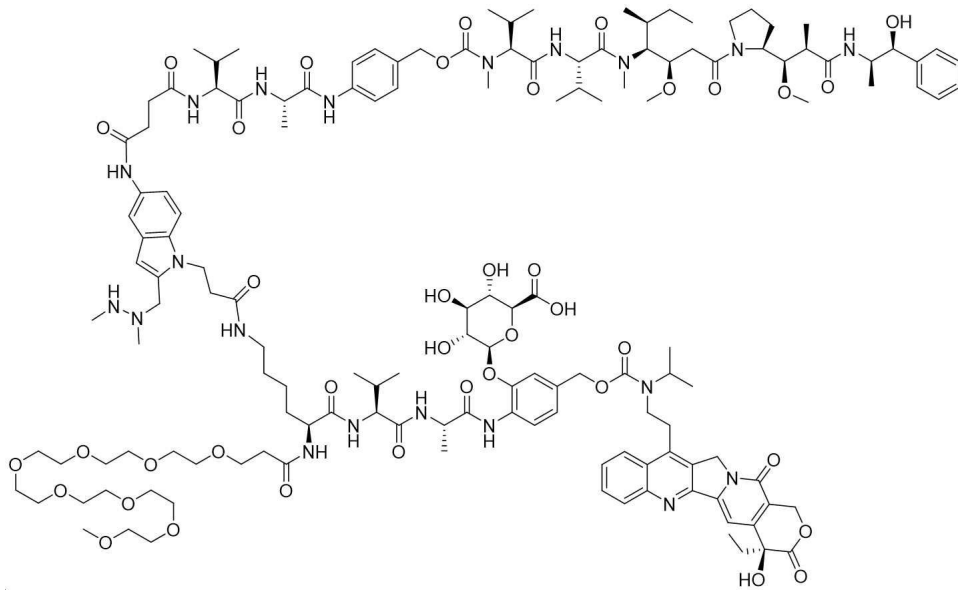




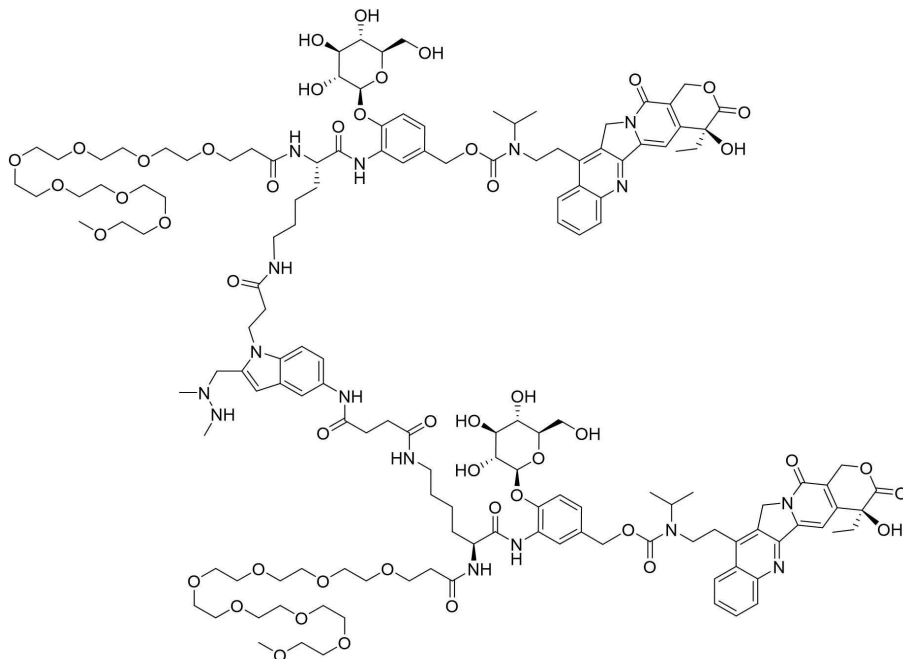






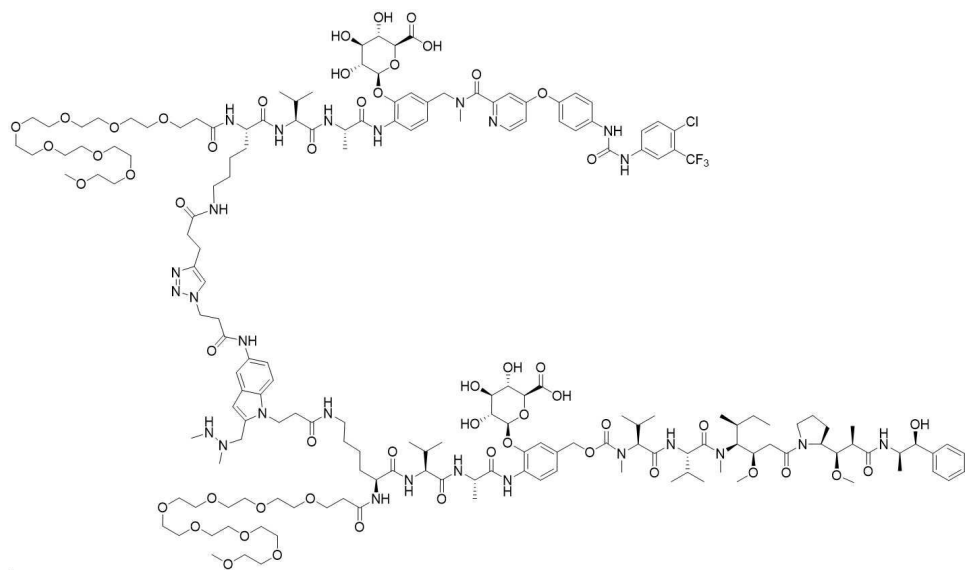
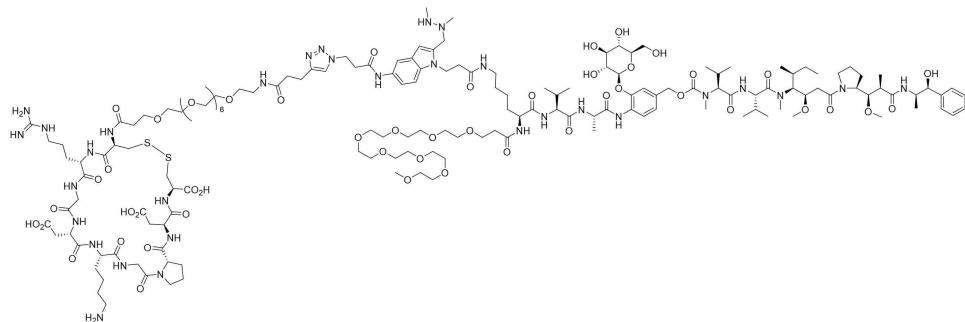
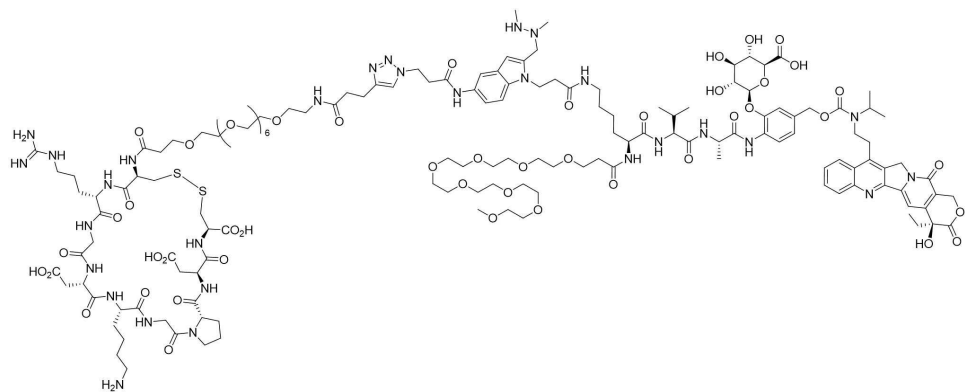


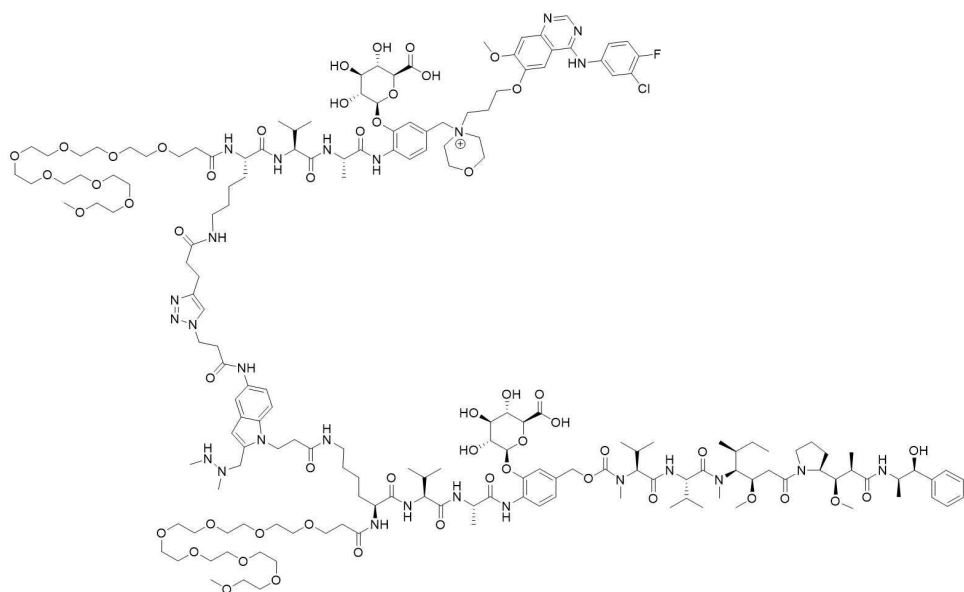
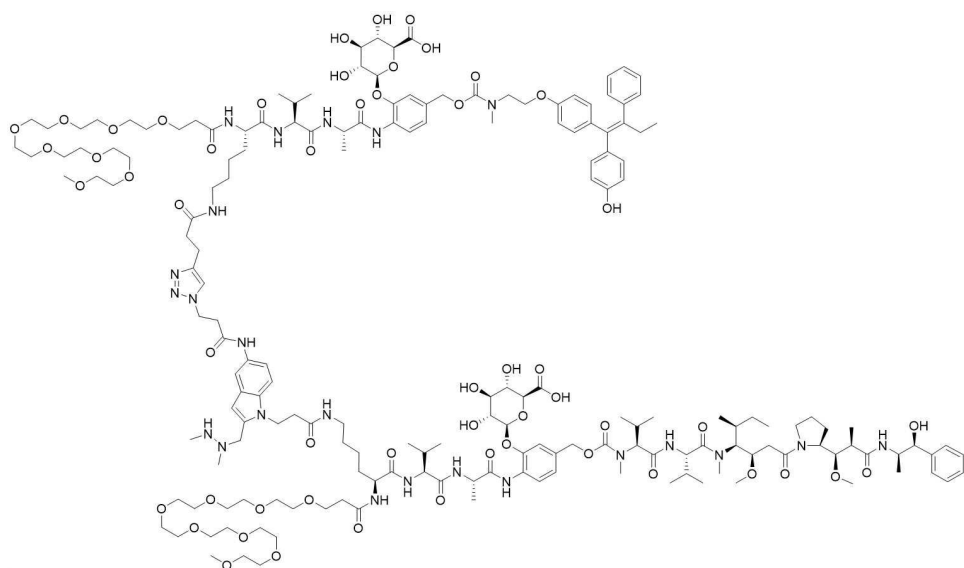
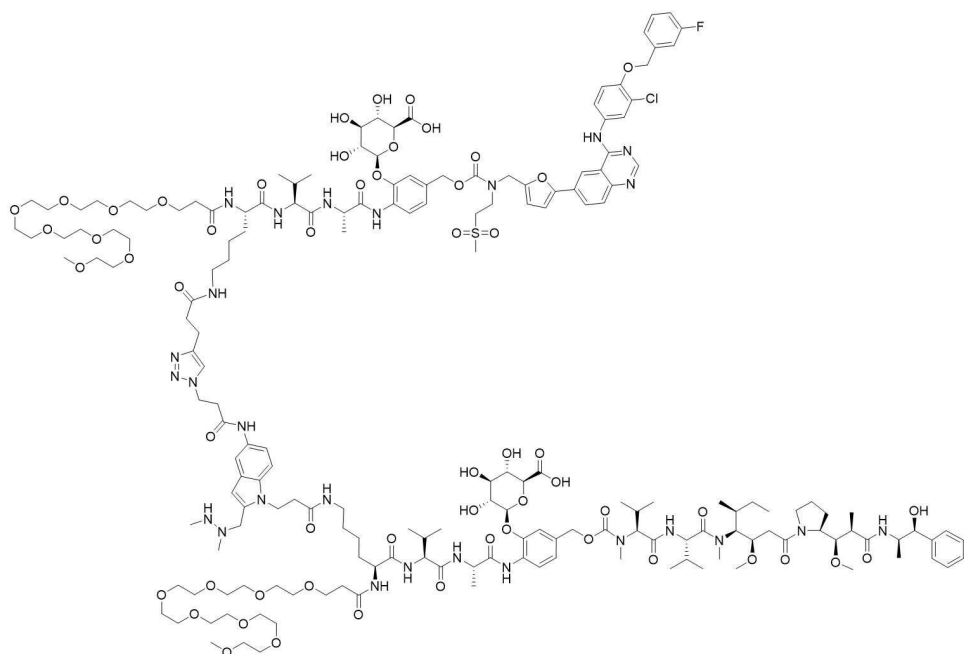
및

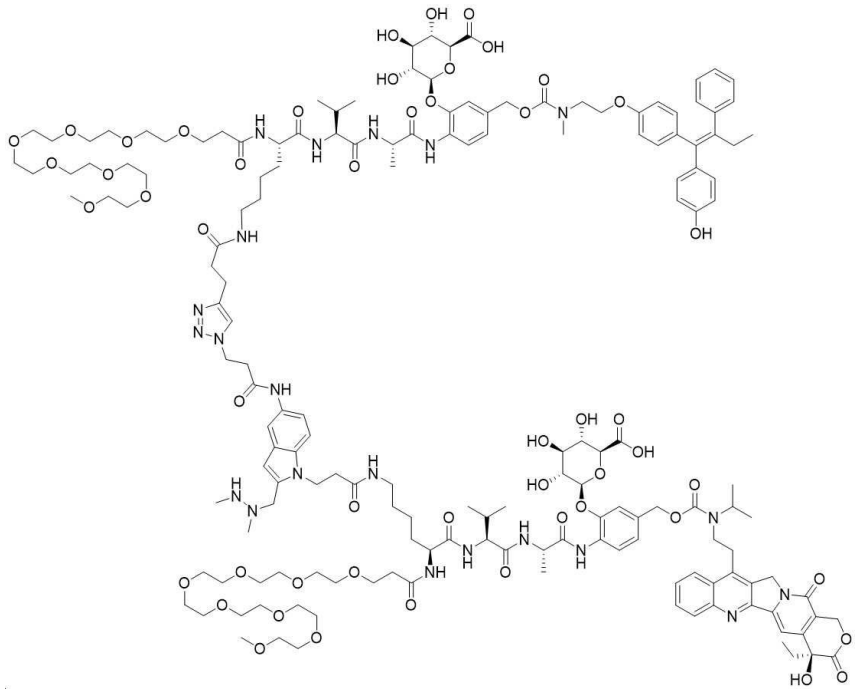


청구항 34

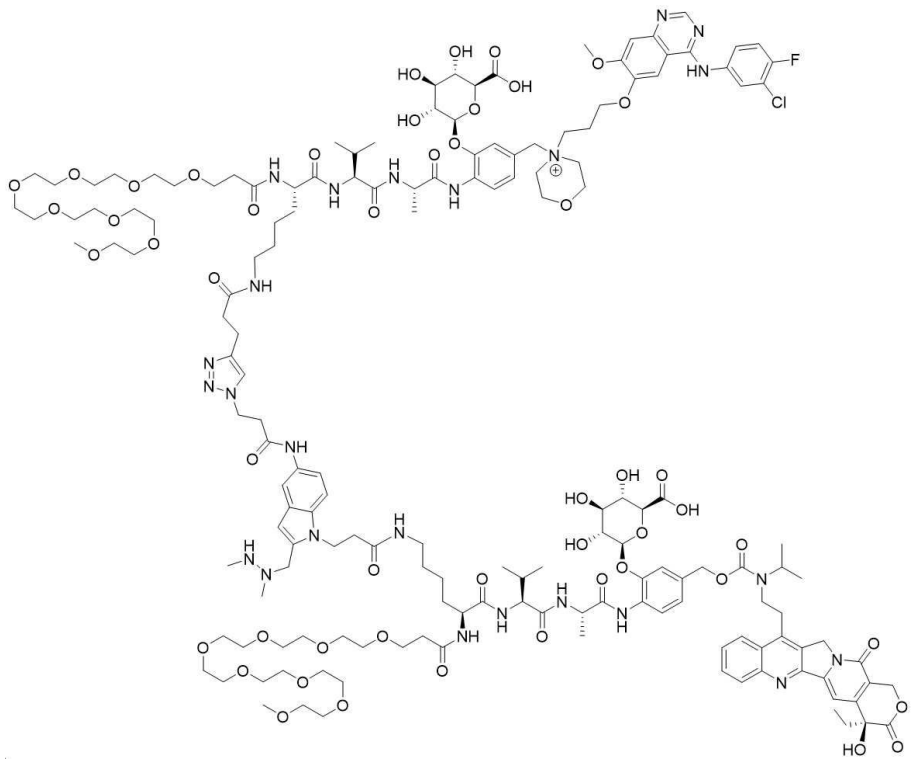
제18항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물은 하기로부터 선택되는, 화합물:







및



청구항 35

약제학적 조성물로서,

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 접합체; 및

약제학적으로 허용되는 부형제

를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 36

방법으로서,

유효량의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 37

암을 치료하는 방법으로서,

치료적 유효량의 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여하는 단계는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 8월 26일에 출원된 미국 출원 번호 63/237,450, 2021년 3월 3일에 출원된 미국 출원 번호 63/156,156, 2021년 5월 10일에 출원된 미국 출원 번호 63/186,581 및 2021년 6월 24일에 출원된 미국 출원 번호 63/214,540에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 도입

[0004] 항체-약물 접합체(ADC)는 지난 20년 동안 새로운 부류의 표적화-전달 요법으로 등장하였다. 전형적인 ADC는 이용가능한 생접합 방법을 사용하여 화학적 링커를 통해 고도로 강력한 약제학적 작용제(페이로드)에 부착된 항체-기반 표적화 요소를 포함한다. 부착된 페이로드에 대한 표적화 요소(예를 들어, 항체)의 몰비는 변할 수 있으며, 이는 약물-대-항체 비(DAR)로 지칭된다. 통상적으로 사용되는 생접합 방법은 단백질의 내인성 아미노산 잔기(즉, 라이신 및 시스테인)를 이용하거나, 또는 단백질 내로 의도적으로 도입된 생직교(bioorthogonal) 작용기의 선택적 결합에 의존한다. 후자의 접근법의 예로서, 하이드라지노-이소-픽텟-슈펜글러(Hydrazino-iso-Pictet-Spengler; HIPS) 접합 방법(도 1)은 다양한 수단을 통해(예를 들어, 포르밀 생성 효소(FGE)의 작용에 의해) 항체와 같은 단백질에 도입될 수 있는 알데하이드 작용기("알데하이드 태그")를 이용하여 접합 핸들 역할을 한다. 알데하이드 기는 HIPS 인돌(indole) 모이어티와 완전히 반응하여, 단일 화학적 단계에서 선택된 페이로드를 단백질에 영구적으로 부착시키는 안정한 탄소-탄소 결합을 형성한다.

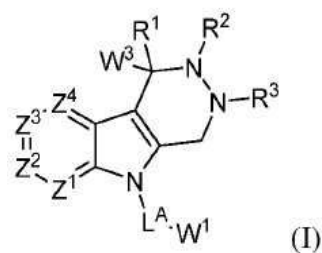
발명의 내용

[0005] 요약

[0006] 전통적으로, HIPS 접합 방법은 알데하이드 태그당 HIPS 모이어티당 하나의 페이로드를 운반하는 접합체를 생산하기 위해 사용되었으며, 이는 최대 4의 DAR 값을 갖는 항체 접합체를 생산한다. 본 개시내용은 하나의 HIPS 모이어티당 동일하거나 상이한 페이로드의 2개(또는 그 이상)의 분자를 운반하고 따라서 단일 접합 단계(도 2)에서 단백질 중 하나의 알데하이드 기당 2개(또는 그 이상)의 소분자 페이로드를 접합할 수 있는 분지형 HIPS 링커의 용도를 제공한다. 결과적으로, 이러한 분지형 링커의 사용은 제어된 페이로드 배치를 갖는 더 높은 DAR 부위-특이적 접합체(예를 들어, 최대 8개의 DAR)의 생성을 허용하며, 이는 치료적 ADC의 맥락에서 표적화된 조직에 전달되는 더 많은 양의 약제학적 작용제를 초래할 것이다.

[0007] 본 개시내용은 분지형 HIPS 링커를 포함하는 항체-약물 접합체(ADC) 구조를 제공한다. 본 개시내용은 또한 이러한 접합체의 생산을 위한 화합물 및 방법, 뿐만 아니라 접합체를 사용하는 방법을 포괄한다.

[0008] 본 개시내용의 양태는 하기 식 I의 접합체를 포함하며,



[0009]

[0010]

[001 1]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n 은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x 는 1 내지 12의 정수이고;

[0028] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q 는 1 내지 6의 정수이고;

[0029] 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0030] 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

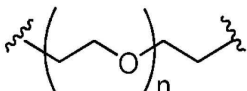
[0031] L^A 의 일부 실시양태에서

[0032] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;

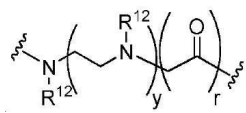
[0033] T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 하이드라진, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;

[0034] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$, 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

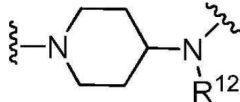
[0035] 여기서,

[0036] $(PEG)_n$ 은  이고, 여기서 n 은 1 내지 30의 정수이고;

[0037] EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,

[0038] 

[0039] 여기서 y 는 1 내지 6의 정수이고 r 은 0 또는 1이고;

[0040] 4-아미노-피페리딘(4AP)은  이고;

[0041] 각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선

택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R^{12} 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있다.

[0042] 일부 실시양태에서, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.

[0043] 일부 실시양태에서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택된다.

[0045] 일부 실시양태에서, L^A 는 링커이며, 여기서

[0046] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

[0047] T^2 는 AA이고, V^2 는 부재하고;

[0048] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

[0049] d, e 및 f는 각각 0이거나;

[0050] 여기서,

[0051] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;

[0052] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CO-이고;

[0053] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

[0054] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

[0055] e 및 f는 각각 0이거나;

[0056] 여기서,

[0057] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

[0058] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 -NH-이고;

[0059] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 -CO-이고;

[0060] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

[0061] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

[0062] f는 0이거나;

[0063] 여기서,

[0064] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;

[0065] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CO-이고;

[0066] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

[0067] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;

[0068] e 및 f는 각각 0이거나;

- [0069] 여기서,
- [0070] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0071] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0072] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0073] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0074] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0075] 여기서,
- [0076] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0077] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0078] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0079] T^4 는 PABA이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;
- [0080] T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;
- [0081] f는 0이거나;
- [0082] 여기서,
- [0083] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [0084] T^2 는 4AP이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0085] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [0086] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0087] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0088] f는 0이거나;
- [0089] 여기서,
- [0090] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [0091] T^2 는 4AP이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0092] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-O-$ 이고;
- [0093] T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;
- [0094] T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;
- [0095] T^6 은 PABC이고 V^6 은 부재하거나;
- [0096] 여기서,

- [0097] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [0098] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;
- [0099] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0100] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0101] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0102] 여기서,
- [0103] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0104] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CONH-$ 이고;
- [0105] T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [0106] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0107] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0108] f는 0이거나;
- [0109] 여기서,
- [0110] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [0111] T^2 는 AA이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;
- [0112] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [0113] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0114] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0115] f는 0이거나;
- [0116] 여기서,
- [0117] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0118] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0119] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0120] T^4 는 PAP이고, V^4 는 $-C(O)O-$ 이고;
- [0121] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0122] 여기서,
- [0123] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0124] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;

- [0125] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0126] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0127] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0128] 여기서,
- [0129] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0130] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0131] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;
- [0132] d, e 및 f는 각각 0이다.
- [0133] 일부 실시양태에서, L^B 는
- [0134] $-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$
- [0135] 을 포함하며, 여기서
- [0136] g, h, i, j, k, l 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0137] T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, (EDA)_w, (PEG)_n, (AA)_p, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;
- [0138] V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, 각각의 q는 1 내지 6의 정수이고;
- [0139] 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0140] 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0141] 일부 실시양태에서, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.
- [0142] 일부 실시양태에서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.
- [0143] 일부 실시양태에서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택된다.
- [0144] 일부 실시양태에서, L^B 는 링커이며, 여기서
- [0145] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

- [0146] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0147] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [0148] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0149] k, l 및 m은 각각 0이거나;
- [0150] 여기서,
- [0151] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0152] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0153] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0154] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0155] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0156] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0157] 여기서,
- [0158] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0159] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0160] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;
- [0161] T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0162] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0163] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0164] m은 0이거나;
- [0165] 여기서,
- [0166] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0167] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0168] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0169] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0170] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0171] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0172] 여기서,
- [0173] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0174] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;

- [0175] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0176] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0177] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0178] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0179] 여기서,
- [0180] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0181] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0182] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0183] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0184] T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [0185] T^{12} 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0186] m은 0이거나;
- [0187] 여기서,
- [0188] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0189] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0190] T^9 는 4AP이고 V^9 는 -CO-이고;
- [0191] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0192] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0193] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0194] m은 0이거나;
- [0195] 여기서,
- [0196] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0197] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0198] T^9 는 4AP이고 V^9 는 -CO-이고;
- [0199] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -O-이고;
- [0200] T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [0201] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0202] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하거나;

- [0203] 여기서,
- [0204] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0205] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0206] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;
- [0207] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0208] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0209] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0210] 여기서,
- [0211] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0212] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0213] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CONH-이고;
- [0214] T^{10} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0215] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0216] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0217] m은 0이거나;
- [0218] 여기서,
- [0219] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0220] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0221] T^9 는 AA이고, V^9 는 -NH-이고;
- [0222] T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0223] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0224] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0225] m은 0이거나;
- [0226] 여기서,
- [0227] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0228] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0229] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0230] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

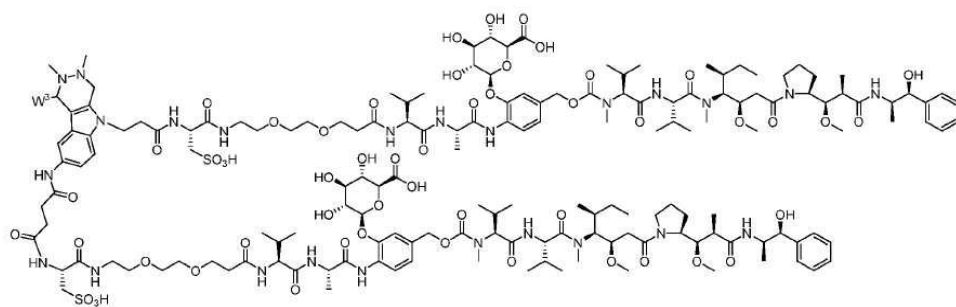
- [0231] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;
- [0232] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0233] 여기서,
- [0234] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0235] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;
- [0236] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [0237] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0238] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;
- [0239] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0240] 여기서,
- [0241] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0242] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;
- [0243] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [0244] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0245] k , l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0246] 여기서,
- [0247] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0248] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0249] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [0250] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [0251] T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [0252] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0253] 여기서,
- [0254] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0255] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0256] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [0257] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [0258] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

- [0259] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0260] T^{13} 은 PAB이고, V^{13} 은 부재하거나;
- [0261] 여기서,
- [0262] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0263] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0264] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [0265] T^{10} 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^{10} 은 -CONH-이고;
- [0266] T^{11} 은 치환된 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [0267] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0268] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하다.
- [0269] 일부 실시양태에서, 접합체는 하기로부터 선택된다:

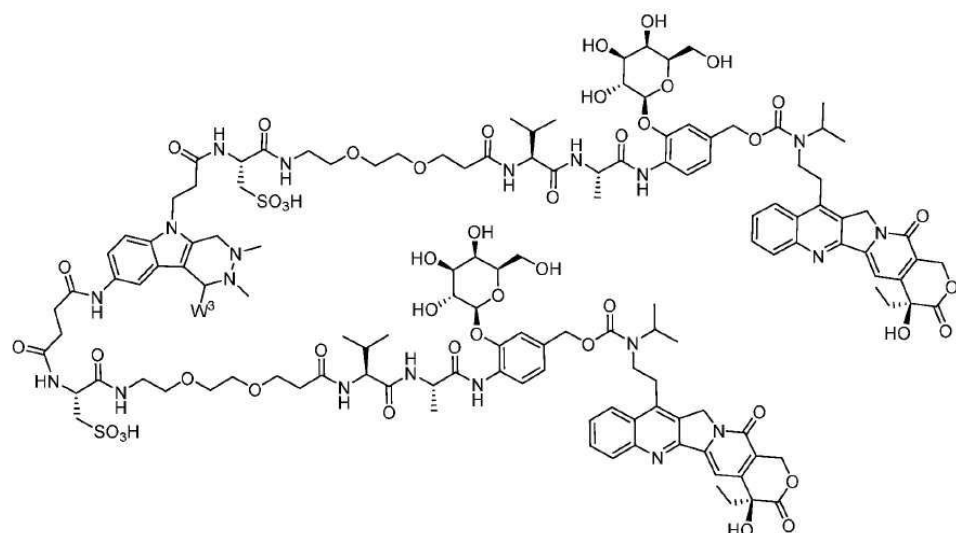
[0270] ,

[0271] ,

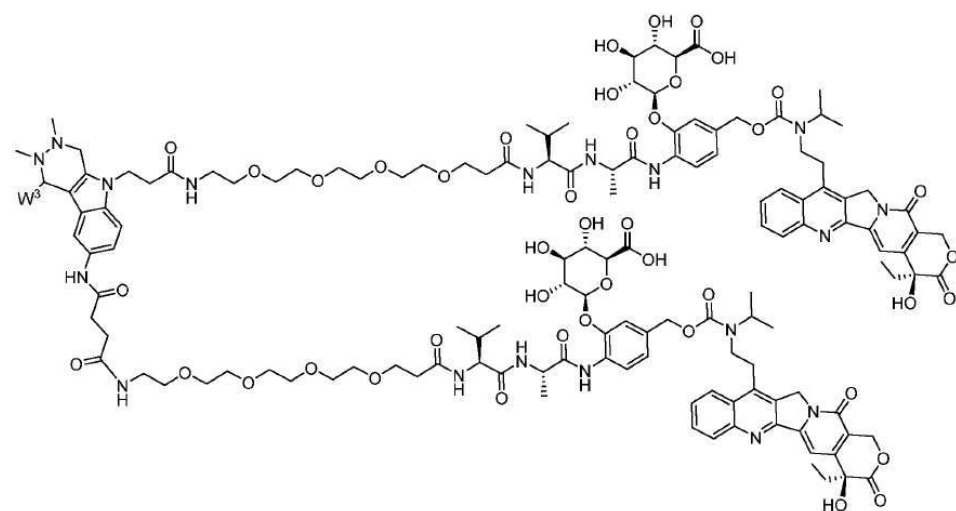
[0272] ,



[0273]



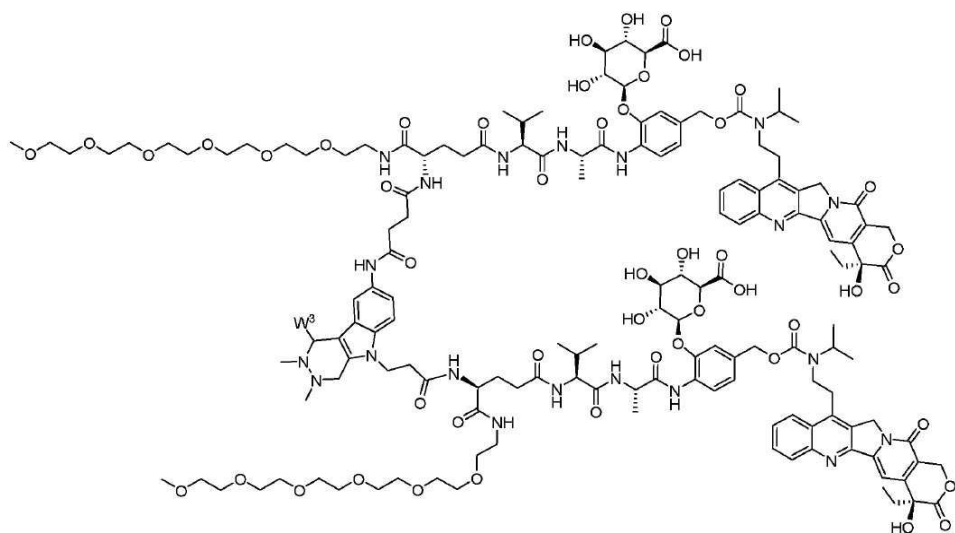
[0274]



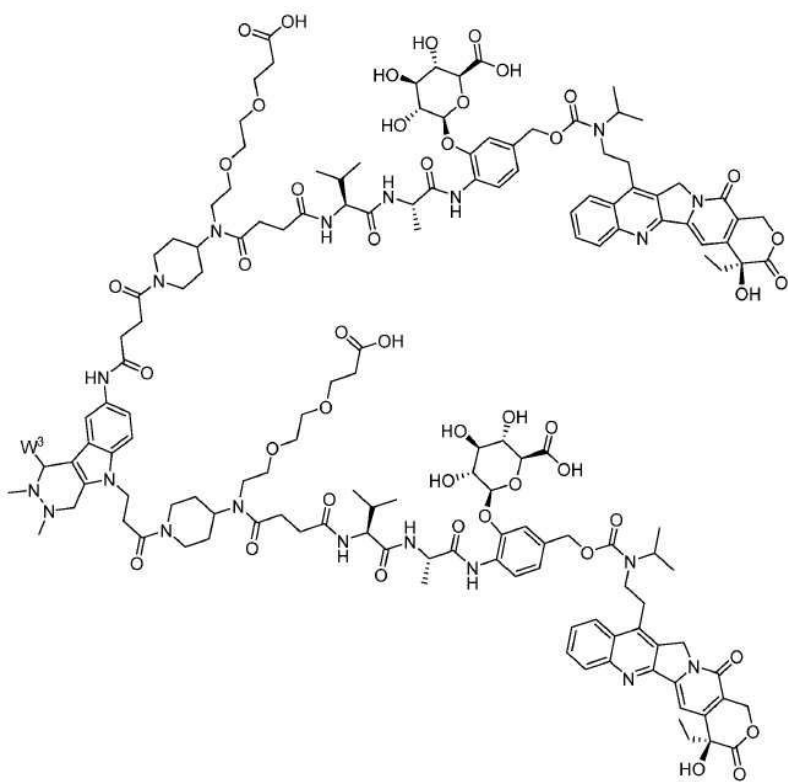
[0275]

[illegible]

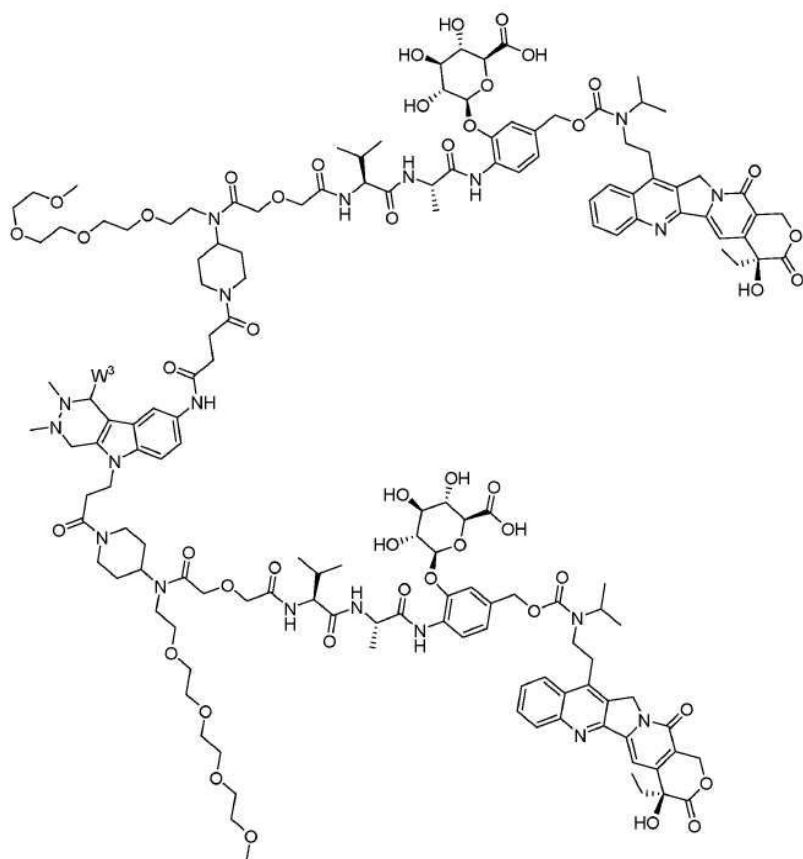
– 64 –



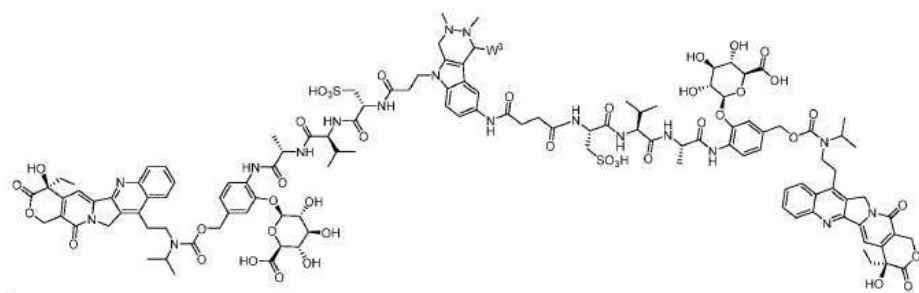
[0279]



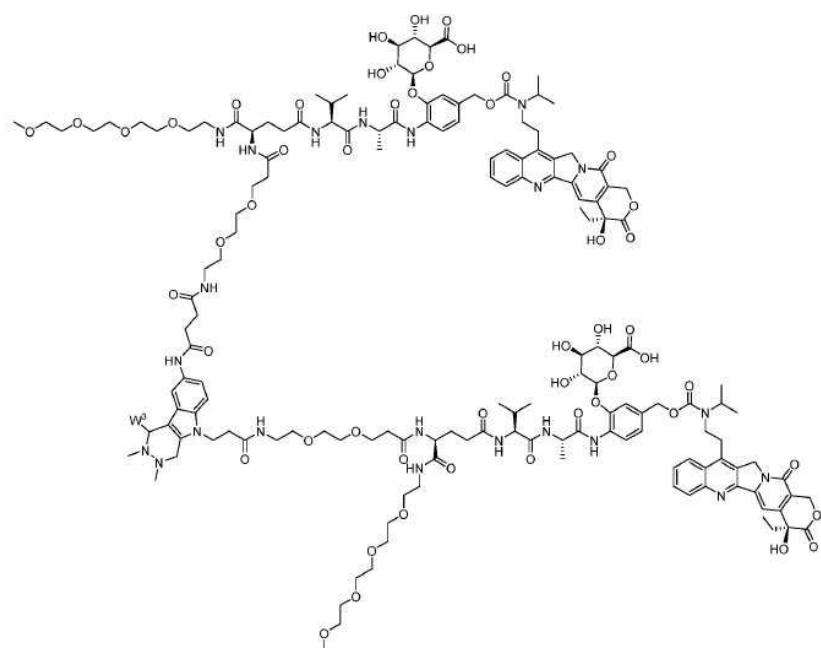
[0280]



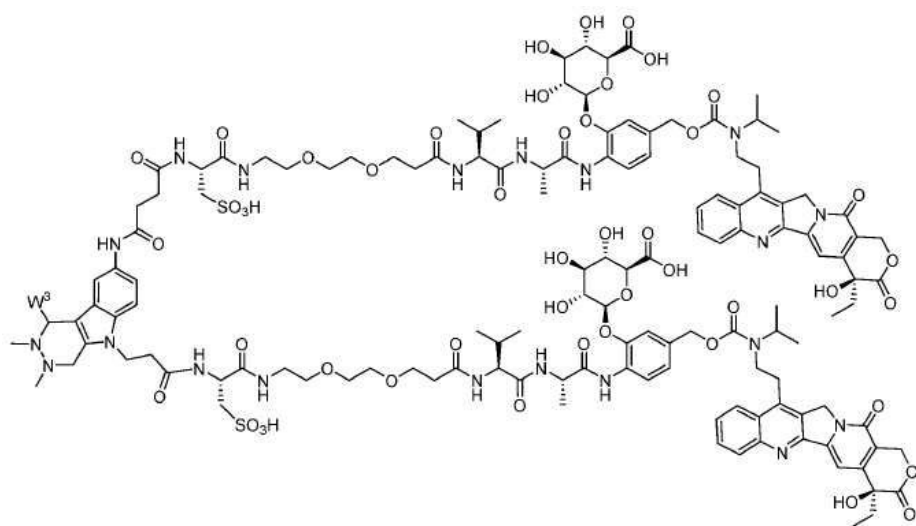
[0281]



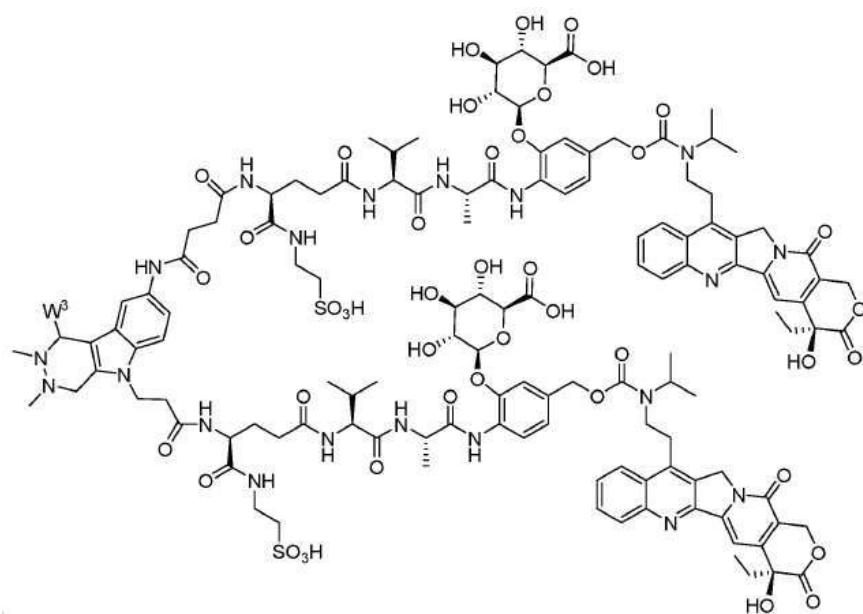
[0282]



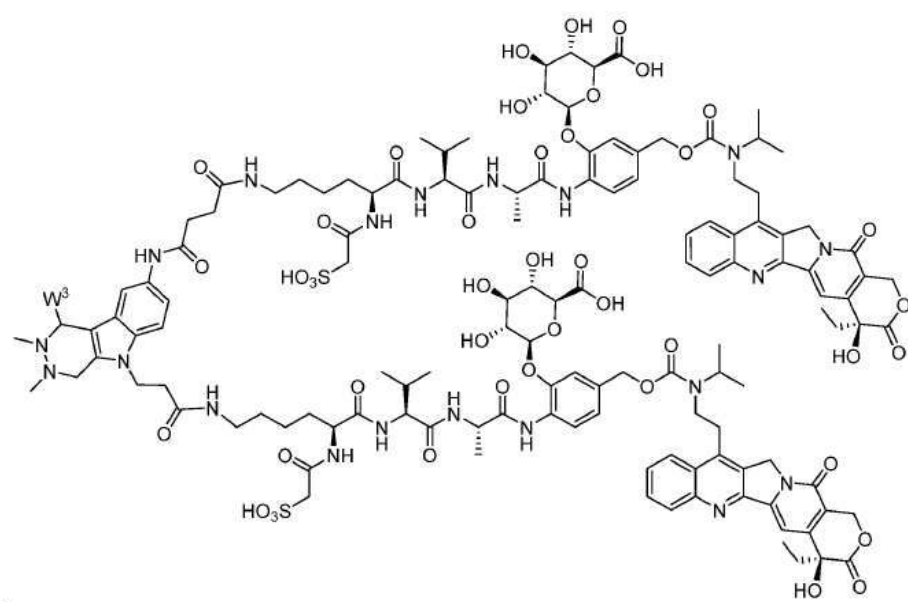
[0283]



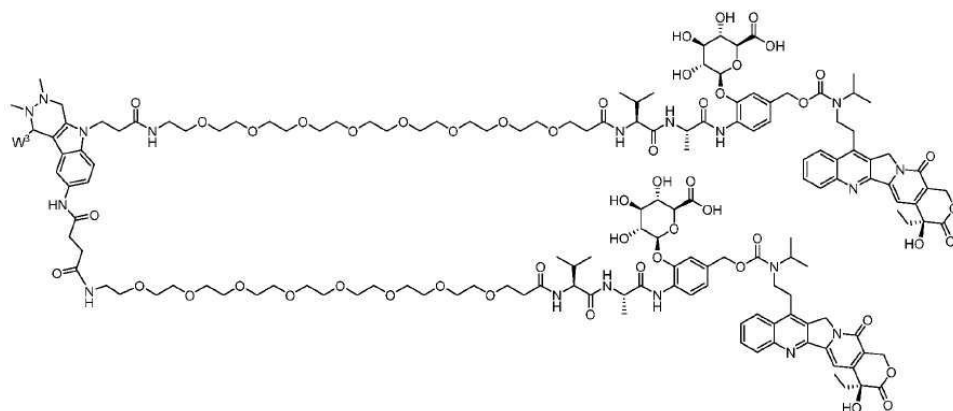
[0284]



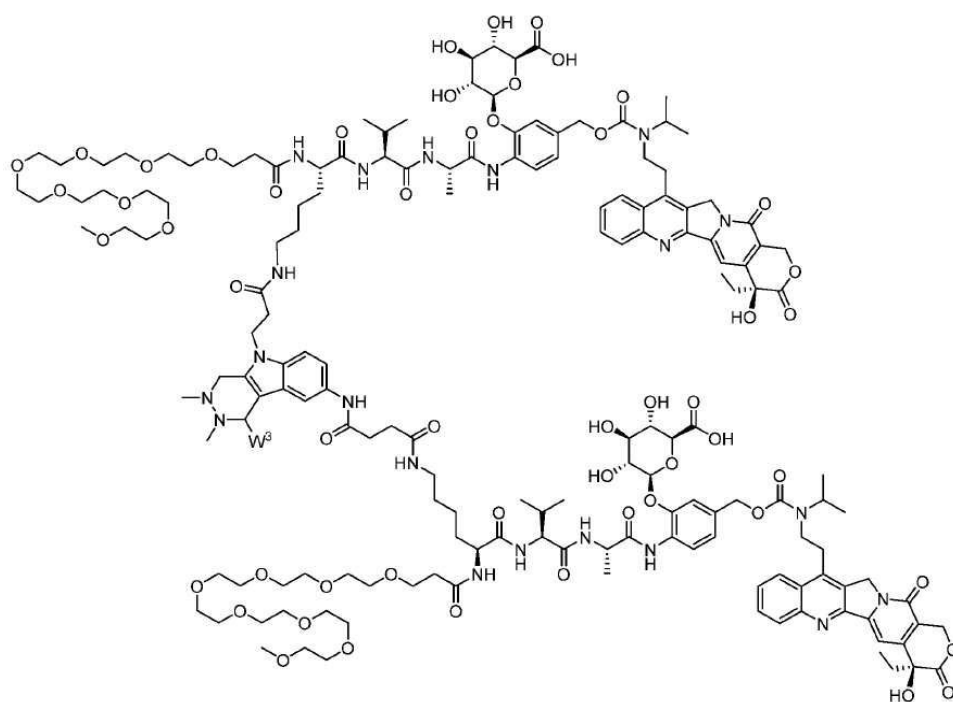
[0285]



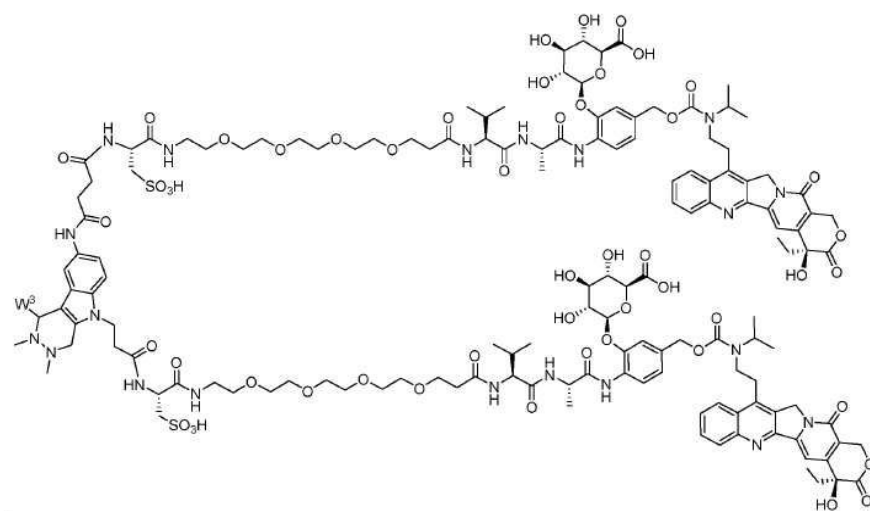
[0286]



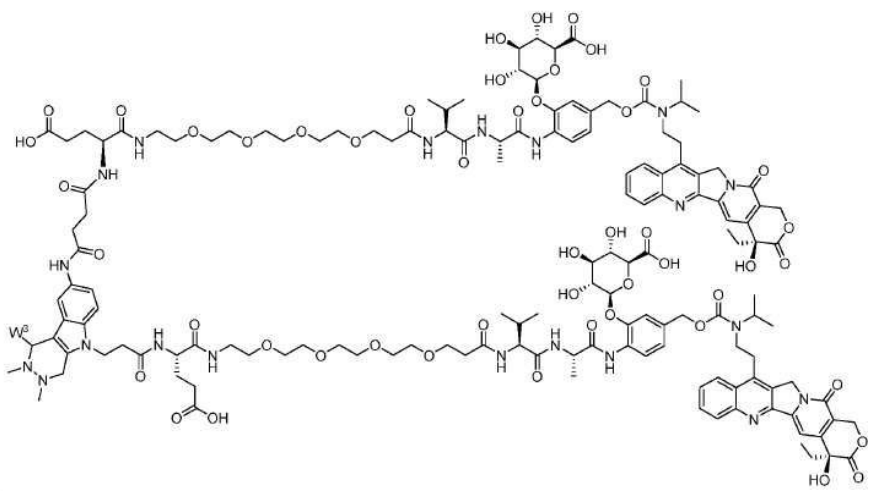
[0287]



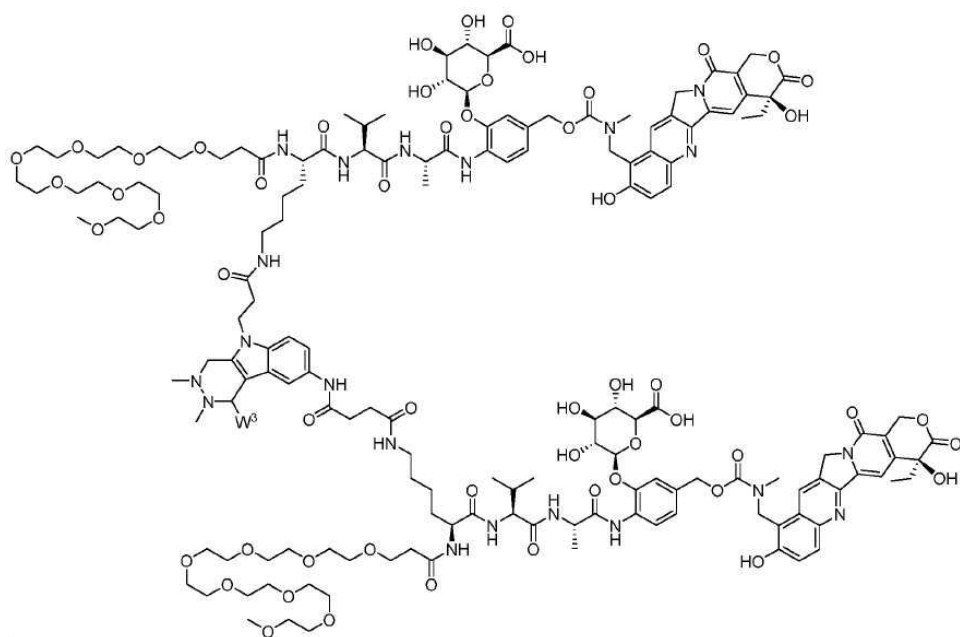
[0288]



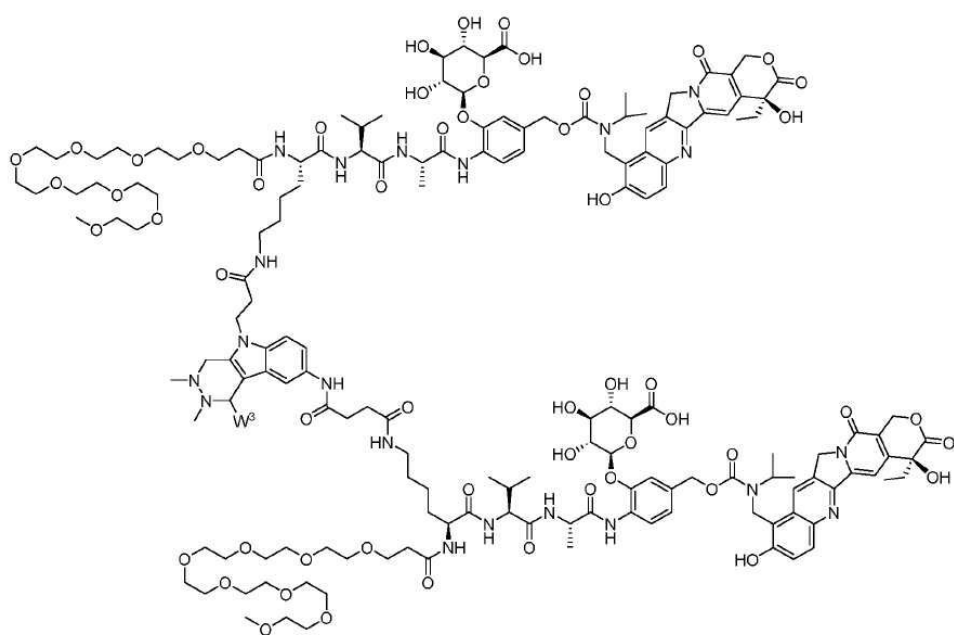
[0289]



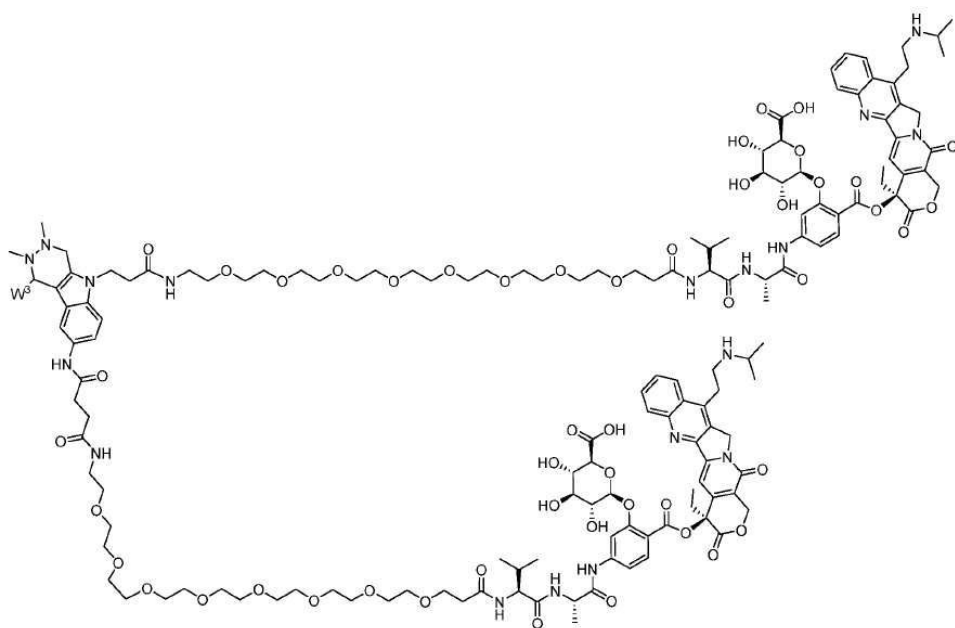
[0290]



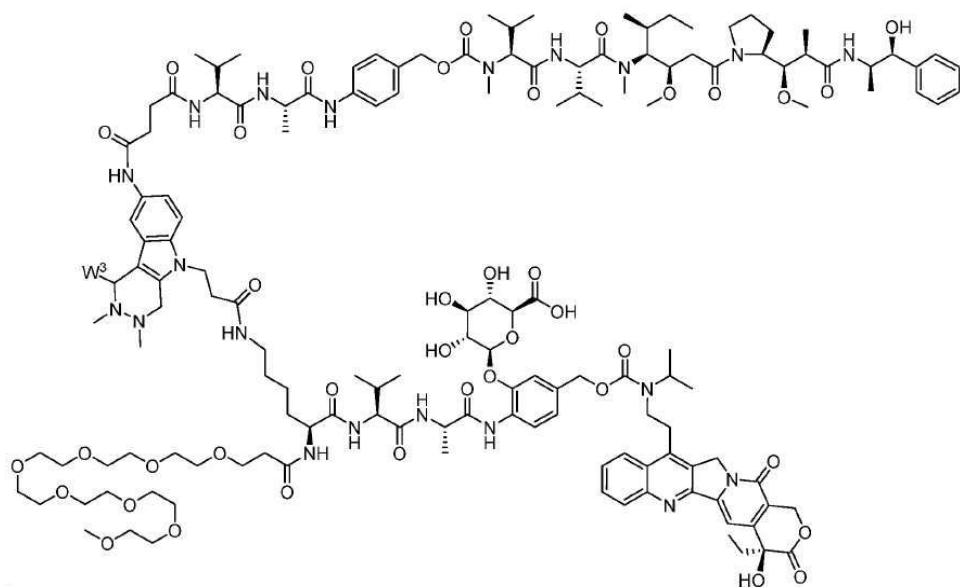
[0291]



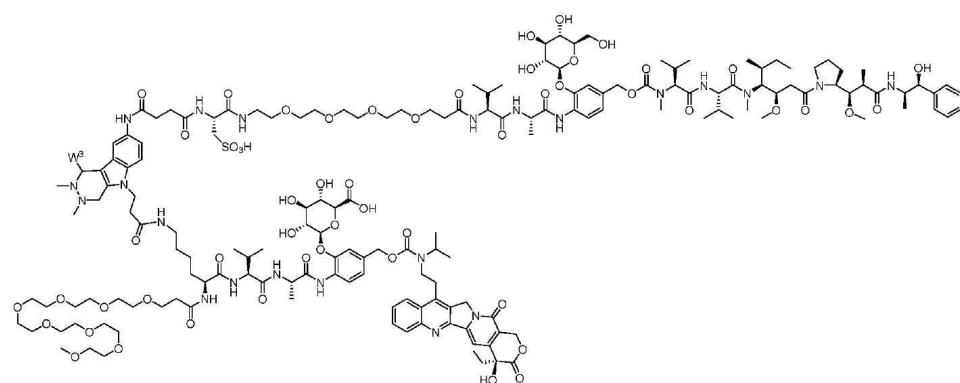
[0292]



[0293]



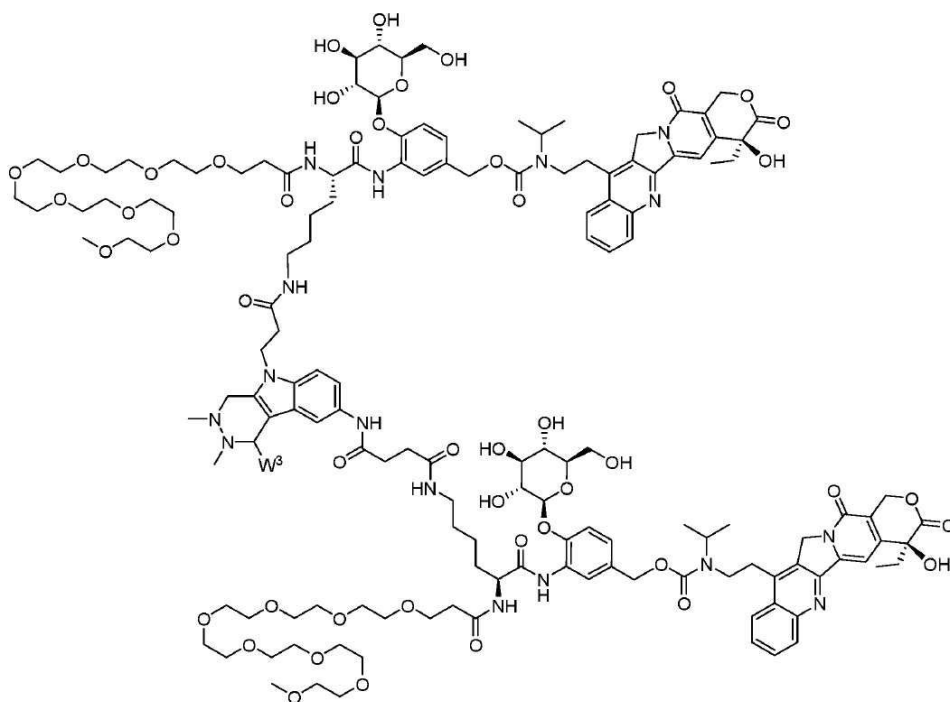
[0294]



[0295]

[0296]

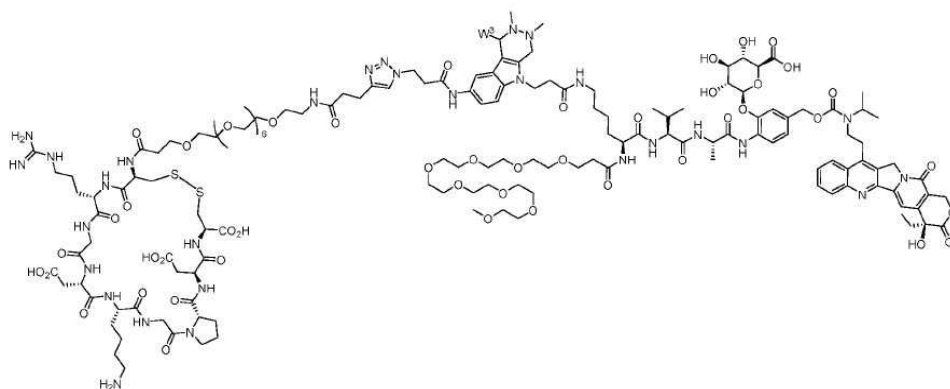
및



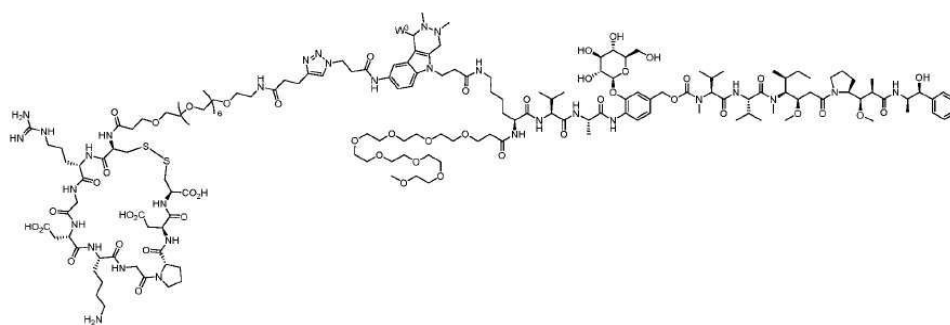
[0297]

[0298]

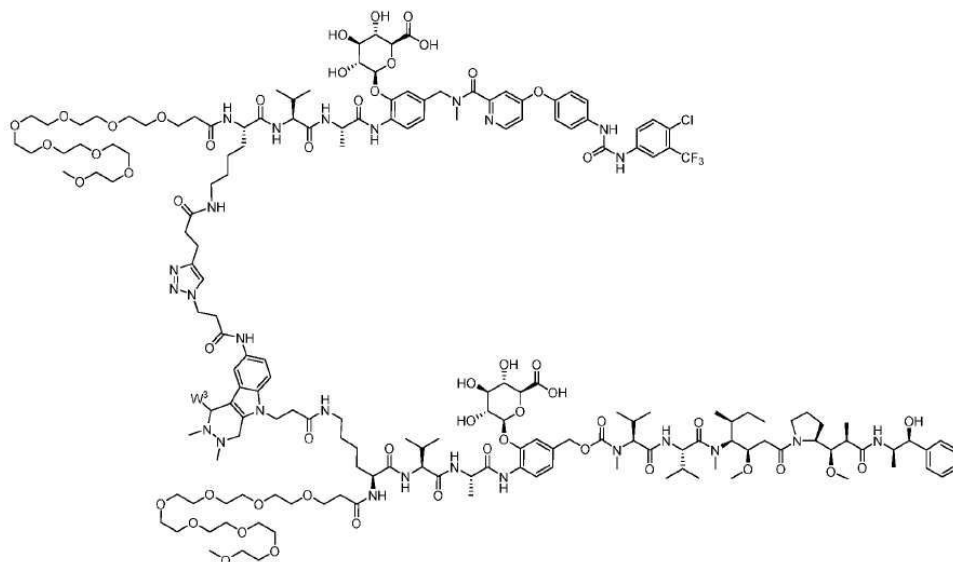
일부 실시양태에서, 접합체는 하기로부터 선택된다:



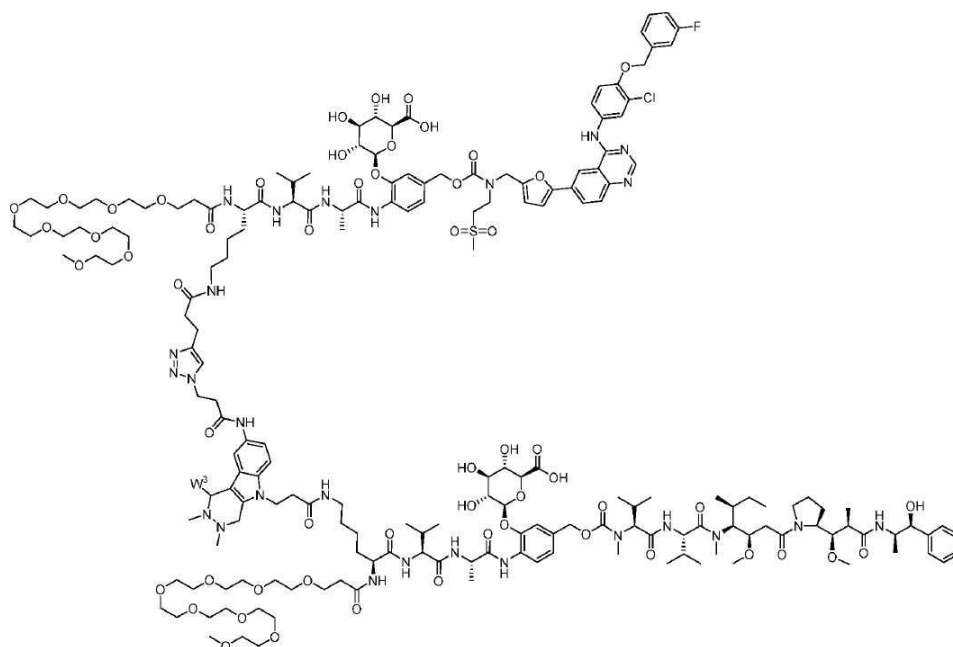
[0299]



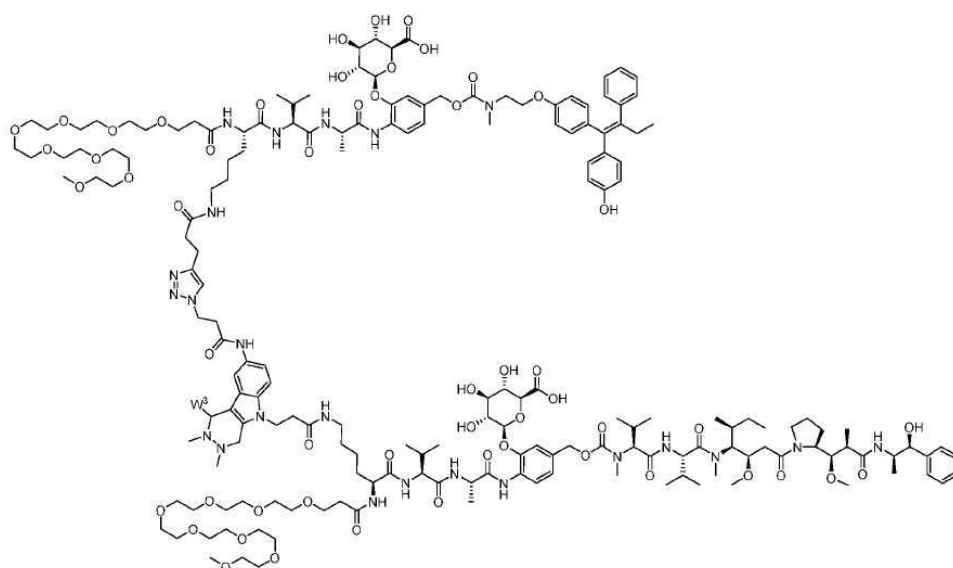
[0300]



[0301]



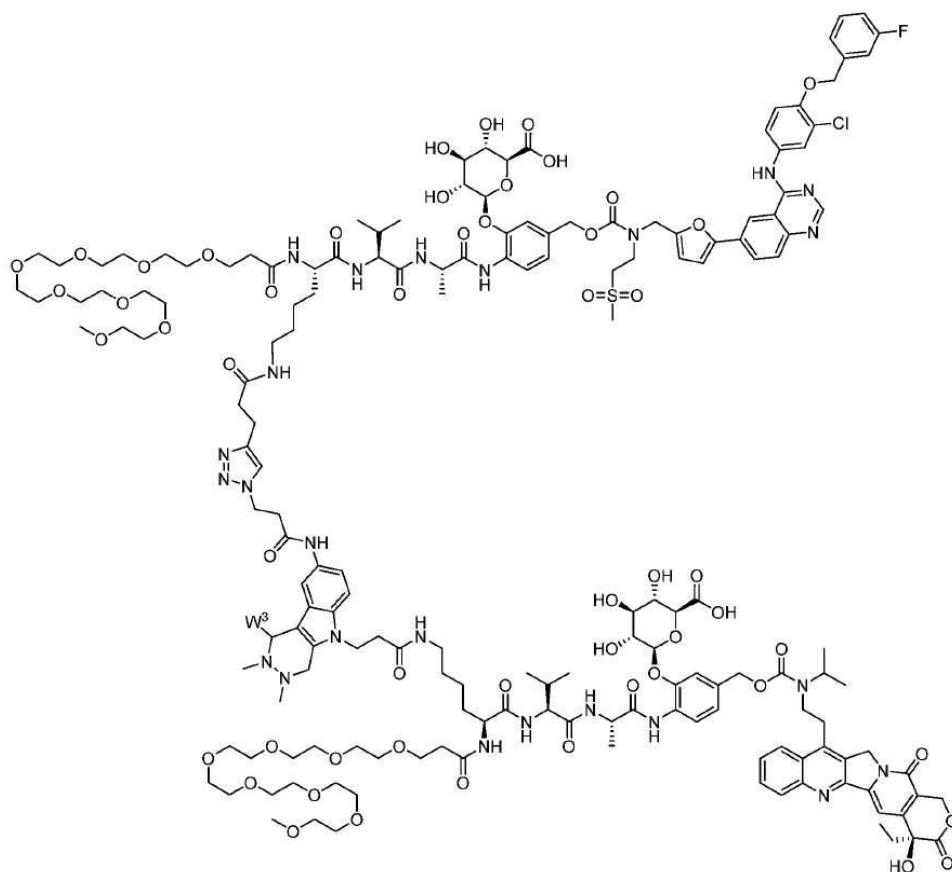
[0302]



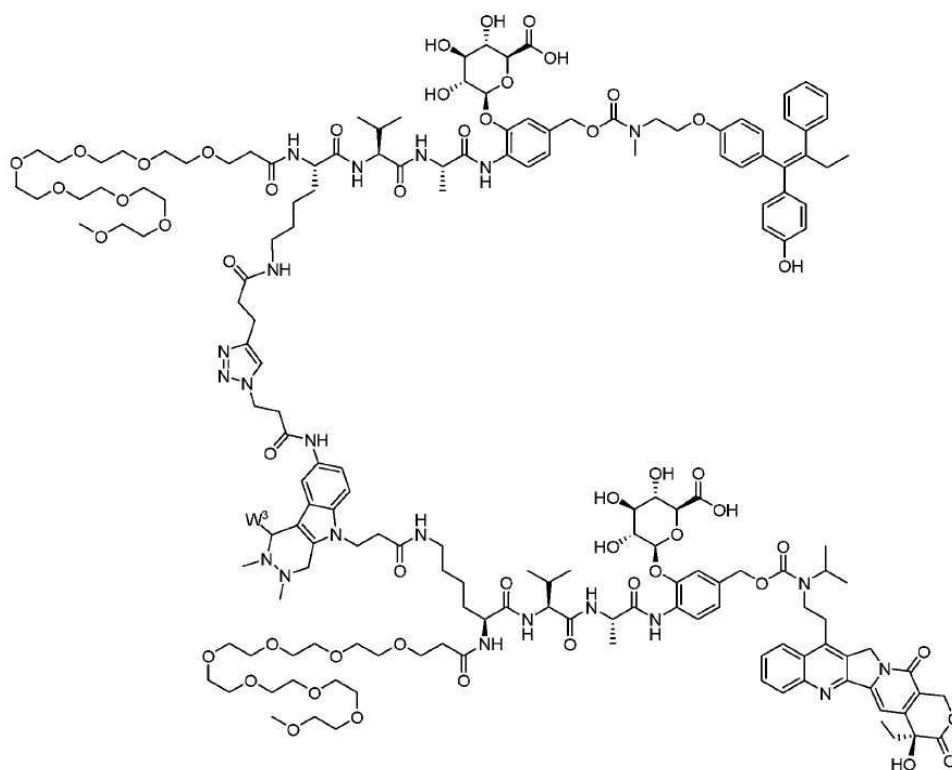
[0303]

[illegible]

- 73 -

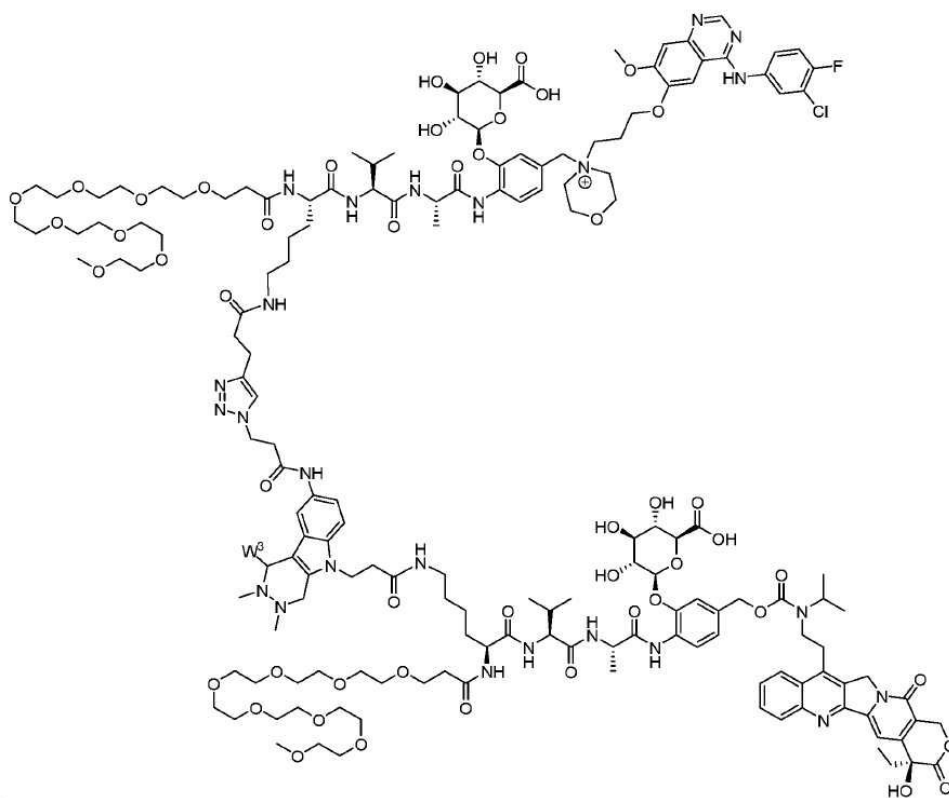


[0306]



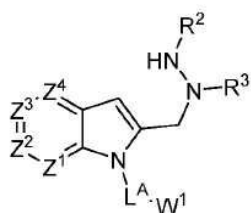
[0307]

[0308] 및



[0309]

[0310] 본 개시내용의 양태는 하기 식 (II)의 화합물을 포함하며,



[0311]

(II),

[0312]

여기서

[0313]

Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이고;

[0314]

R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0315]

각각의 R^4 는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0316]

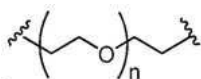
L^A 는 제1 링커이고;

[0317]

L^B 는 제2 링커이고;

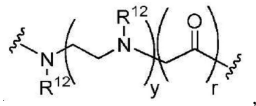
- [0318] W^1 은 제1 약물이고;
- [0319] W^2 는 제2 약물이다.
- [0320] 일부 실시양태에서, Z^1 은 CR^4 이다.
- [0321] 일부 실시양태에서, Z^1 은 N이다.
- [0322] 일부 실시양태에서, Z^3 은 $C-L^B-W^2$ 이다.
- [0323] 일부 실시양태에서, L^A 는
- [0324] $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$
- [0325] 를 포함하며, 여기서
- [0326] a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0327] T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;
- [0328] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 각각의 q는 1 내지 6의 정수이고;
- [0329] 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0330] 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0331] 일부 실시양태에서, L^A 는
- [0332] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;
- [0333] T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 하이드라진, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;
- [0334] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$, 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0335] 여기서,

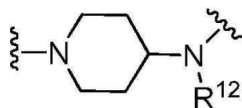


[0336] (PEG)_n은 이고, 여기서 n은 1 내지 30의 정수이고;

[0337] EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,



[0338] 여기서 y는 1 내지 6의 정수이고 r은 0 또는 1이고;



[0340] 4-아미노-피페리딘(4AP)은 이고;

[0341] 각각의 R¹²는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R¹² 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있다.

[0342] 일부 실시양태에서, T¹, T², T³, T⁴, T⁵ 및 T⁶은 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.

[0343] 일부 실시양태에서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 선택적으로 글리코시드로 치환된다.

[0344] 일부 실시양태에서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택된다.

[0345] 일부 실시양태에서, L^A는 링커이며, 여기서

[0346] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CO-이고;

[0347] T²는 AA이고, V²는 부재하고;

[0348] T³은 PABC이고, V³은 부재하고;

[0349] d, e 및 f는 각각 0이거나;

[0350] 여기서,

[0351] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CONH-이고;

[0352] T²는 (PEG)_n이고, V²는 -CO-이고;

[0353] T³은 AA이고, V³은 부재하고;

[0354] T⁴는 PABC이고, V⁴는 부재하고;

[0355] e 및 f는 각각 0이거나;

[0356] 여기서,

[0357] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CO-이고;

[0358] T²는 아미노산 유사체이고, V²는 -NH-이고;

- [0359] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [0360] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0361] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0362] f 는 0이거나;
- [0363] 여기서,
- [0364] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0365] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0366] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0367] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0368] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [0369] 여기서,
- [0370] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0371] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0372] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0373] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0374] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [0375] 여기서,
- [0376] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0377] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0378] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0379] T^4 는 PABA이고, V^4 는 $-CO-$ 이고;
- [0380] T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;
- [0381] f 는 0이거나;
- [0382] 여기서,
- [0383] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [0384] T^2 는 4AP이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0385] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [0386] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

- [0387] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0388] f 는 0이거나;
- [0389] 여기서,
- [0390] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0391] T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0392] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -O-이고;
- [0393] T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 -CO-이고;
- [0394] T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;
- [0395] T^6 은 PABC이고 V^6 은 부재하거나;
- [0396] 여기서,
- [0397] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0398] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;
- [0399] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0400] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0401] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [0402] 여기서,
- [0403] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0404] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CONH-이고;
- [0405] T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;
- [0406] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0407] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0408] f 는 0이거나;
- [0409] 여기서,
- [0410] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0411] T^2 는 AA이고, V^2 는 -NH-이고;
- [0412] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 -CO-이고;
- [0413] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0414] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;

- [0415] f는 0이거나;
- [0416] 여기서,
- [0417] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0418] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0419] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0420] T^4 는 PAP이고, V^4 는 $-C(O)O-$ 이고;
- [0421] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0422] 여기서,
- [0423] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0424] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0425] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0426] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0427] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0428] 여기서,
- [0429] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0430] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0431] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;
- [0432] d, e 및 f는 각각 0이다.
- [0433] 일부 실시양태에서, L^B 는
- [0434] $-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$ 을 포함하며,
- [0435] 여기서,
- [0436] g, h, i, j, k 및 l은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;
- [0437] $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 은 각각 공유 결합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 EDA는 에틸렌 디아민 모이어티이고, PEG는 폴리에틸렌 글리콜이고, AA는 아미노산 잔기 또는 아미노산 유사체이고, 여기서 각각의 w는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n은 1 내지 30의 정수이고, 각각의 p는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x는 1 내지 12의 정수이고;
- [0438] $V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로 이루어진 군으로부터 독립적

으로 선택되고, 여기서, 각각의 q 는 1 내지 6의 정수이고;

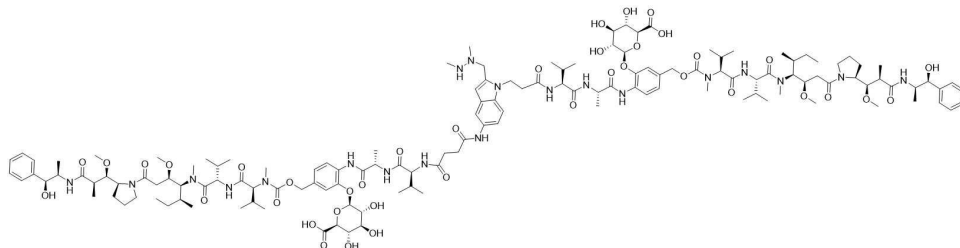
- [0439] 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;
- [0440] 각각의 R^{15} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.
- [0441] 일부 실시양태에서, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환된다.
- [0442] 일부 실시양태에서, MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP는 각각 글리코시드로 선택적으로 치환된다.
- [0443] 일부 실시양태에서, 글리코시드는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택된다.
- [0444] 일부 실시양태에서, L^B 는 링커이고, 여기서
- [0445] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0446] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0447] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [0448] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0449] k , l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0450] 여기서,
- [0451] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0452] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0453] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0454] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0455] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0456] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0457] 여기서,
- [0458] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0459] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0460] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;
- [0461] T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0462] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0463] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0464] m 은 0이거나;

- [0465] 여기서,
- [0466] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0467] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0468] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0469] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0470] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0471] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0472] 여기서,
- [0473] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0474] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0475] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0476] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0477] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0478] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0479] 여기서,
- [0480] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0481] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0482] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0483] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0484] T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [0485] T^{12} 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0486] m은 0이거나;
- [0487] 여기서,
- [0488] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0489] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0490] T^9 는 4AP이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0491] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0492] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;

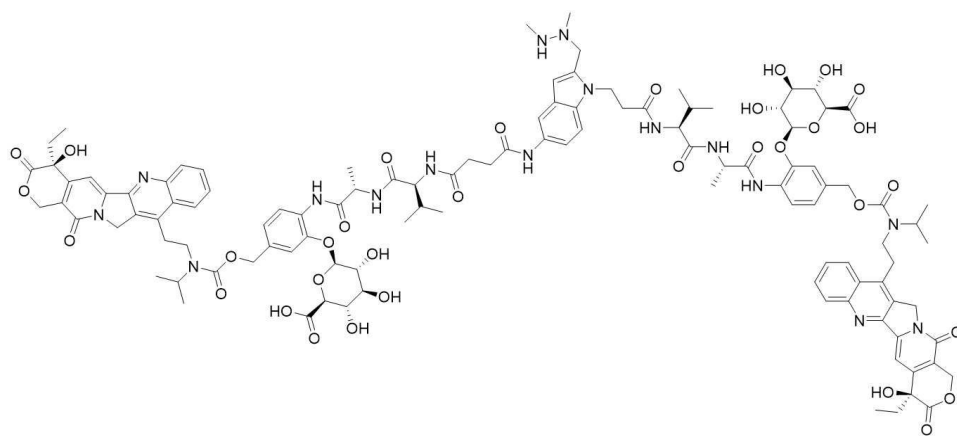
- [0493] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0494] m 은 0이거나;
- [0495] 여기서,
- [0496] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0497] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0498] T^9 는 4AP이고 V^9 는 -CO-이고;
- [0499] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -O-이고;
- [0500] T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [0501] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0502] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하거나;
- [0503] 여기서,
- [0504] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0505] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0506] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;
- [0507] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0508] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0509] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0510] 여기서,
- [0511] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0512] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0513] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CONH-이고;
- [0514] T^{10} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0515] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0516] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0517] m 은 0이거나;
- [0518] 여기서,
- [0519] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0520] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;

- [0521] T^9 는 AA이고, V^9 는 -NH-이고;
- [0522] T^{10} 은 (PEG)_n이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [0523] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [0524] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0525] m은 0이거나;
- [0526] 여기서,
- [0527] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0528] T^8 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0529] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0530] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0531] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;
- [0532] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0533] 여기서,
- [0534] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0535] T^8 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [0536] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [0537] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0538] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;
- [0539] l 및 m은 각각 0이거나;
- [0540] 여기서,
- [0541] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0542] T^8 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [0543] T^9 는 치환된 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^9 는 -CO-이고;
- [0544] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [0545] k, l 및 m은 각각 0이거나;
- [0546] 여기서,
- [0547] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [0548] T^8 은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0549] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

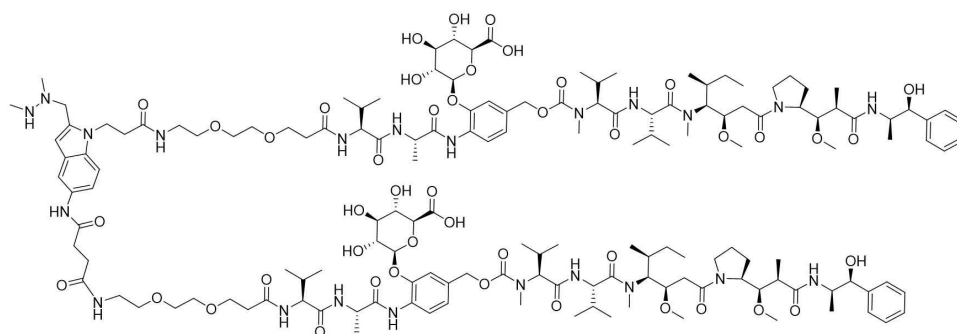
- [0550] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [0551] T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [0552] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [0553] 여기서,
- [0554] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0555] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0556] T^9 는 헤테로아릴이고 V^9 는 부재하고;
- [0557] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [0558] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [0559] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0560] T^{13} 은 PAB이고 V^{13} 은 부재하거나;
- [0561] 여기서,
- [0562] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [0563] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [0564] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [0565] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [0566] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [0567] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [0568] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재한다.
- [0569] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



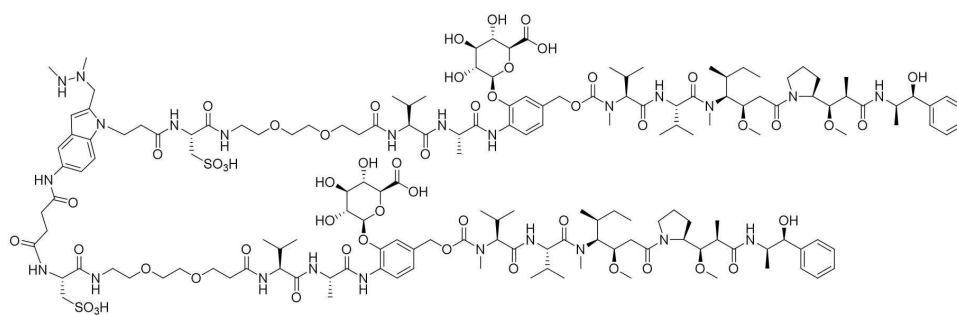
[0570]



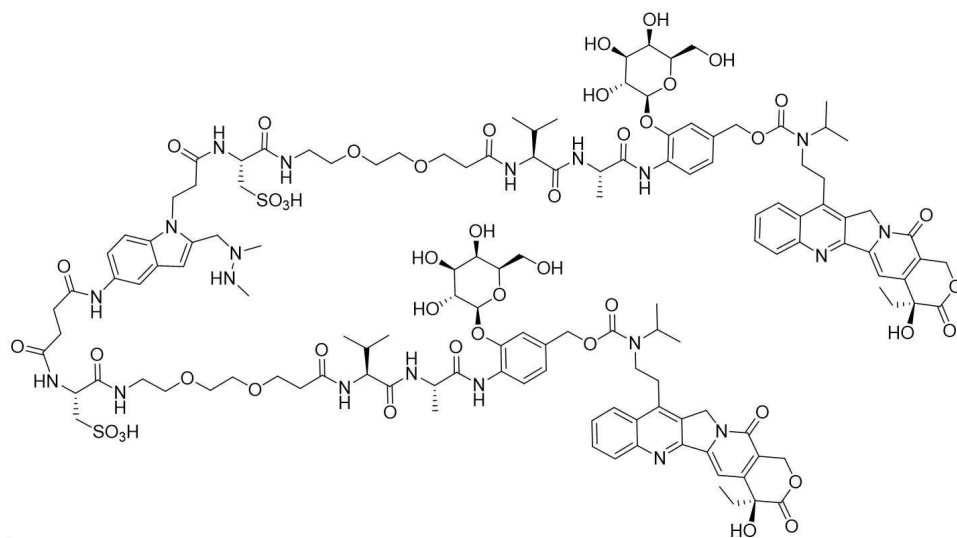
[0571]



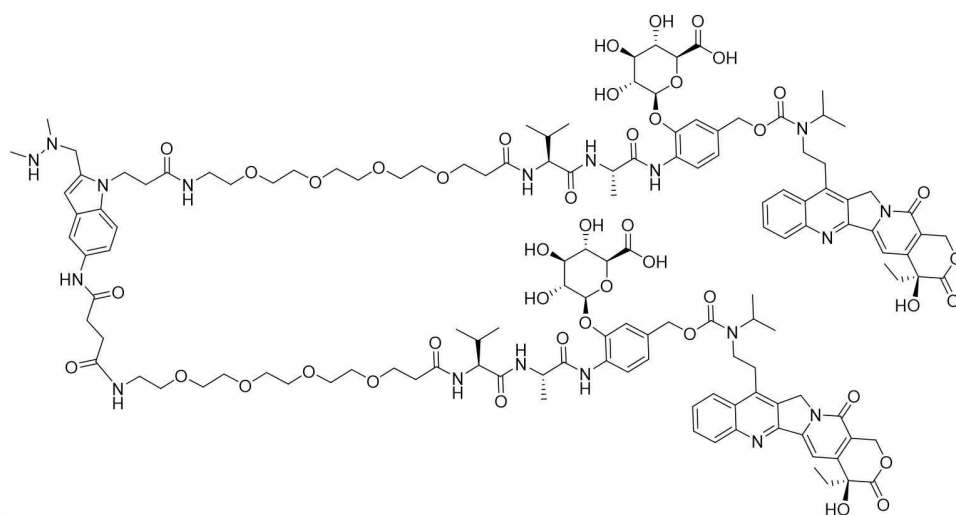
[0572]



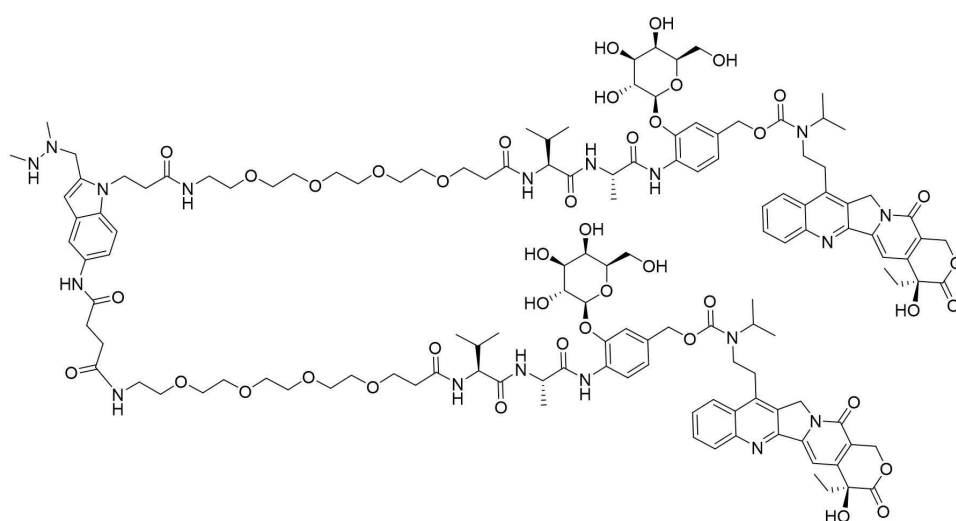
[0573]



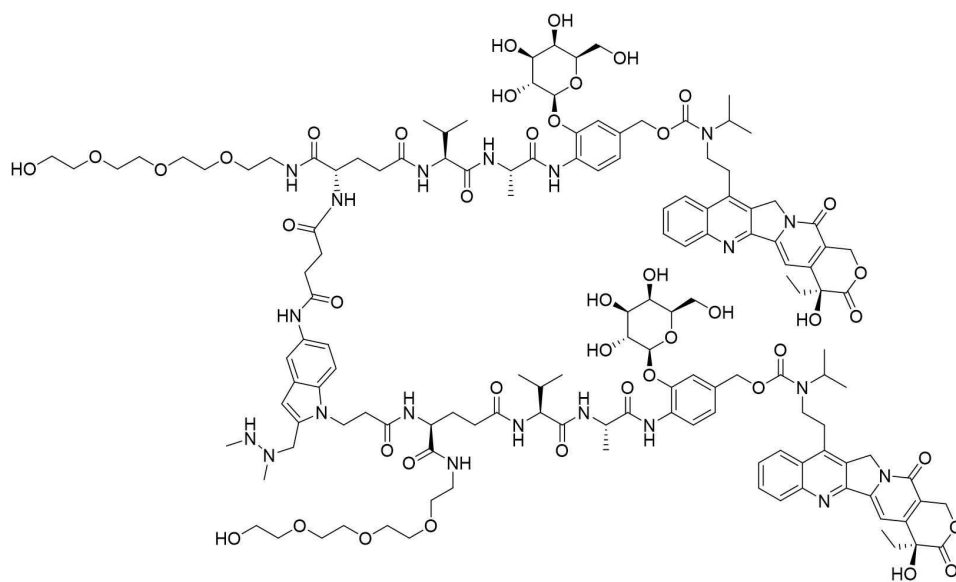
[0574]



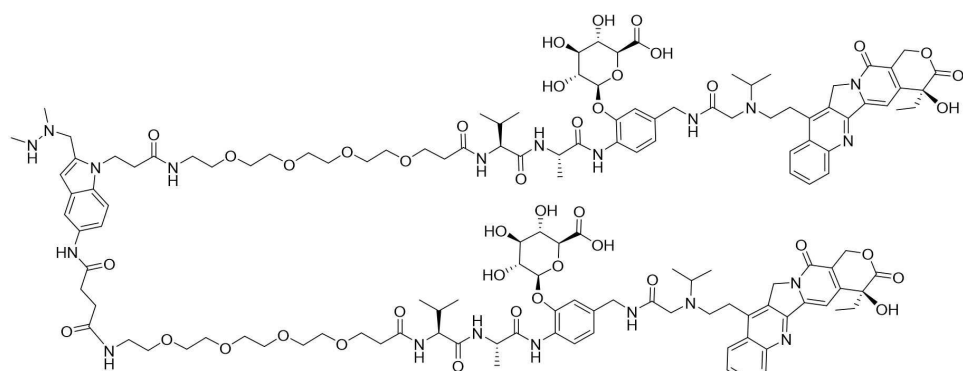
[0575]



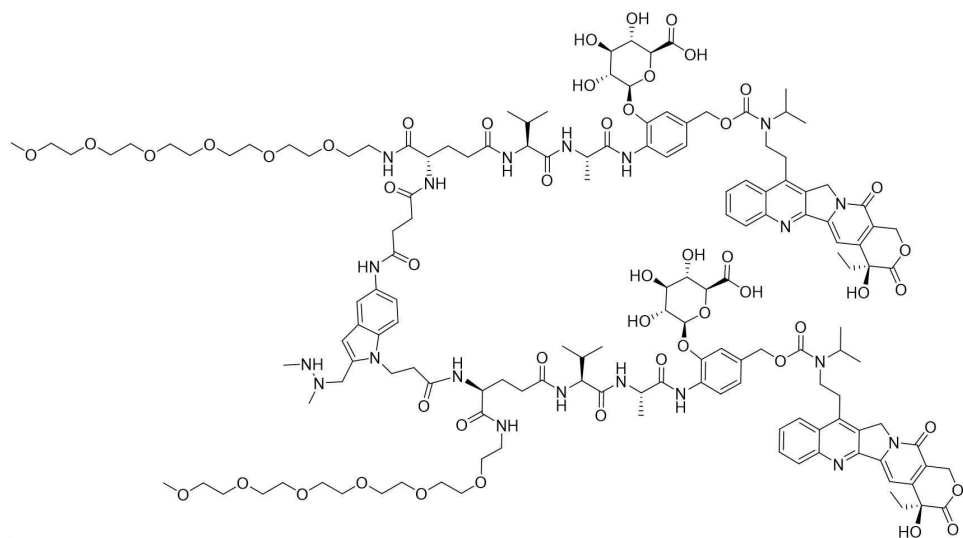
[0576]



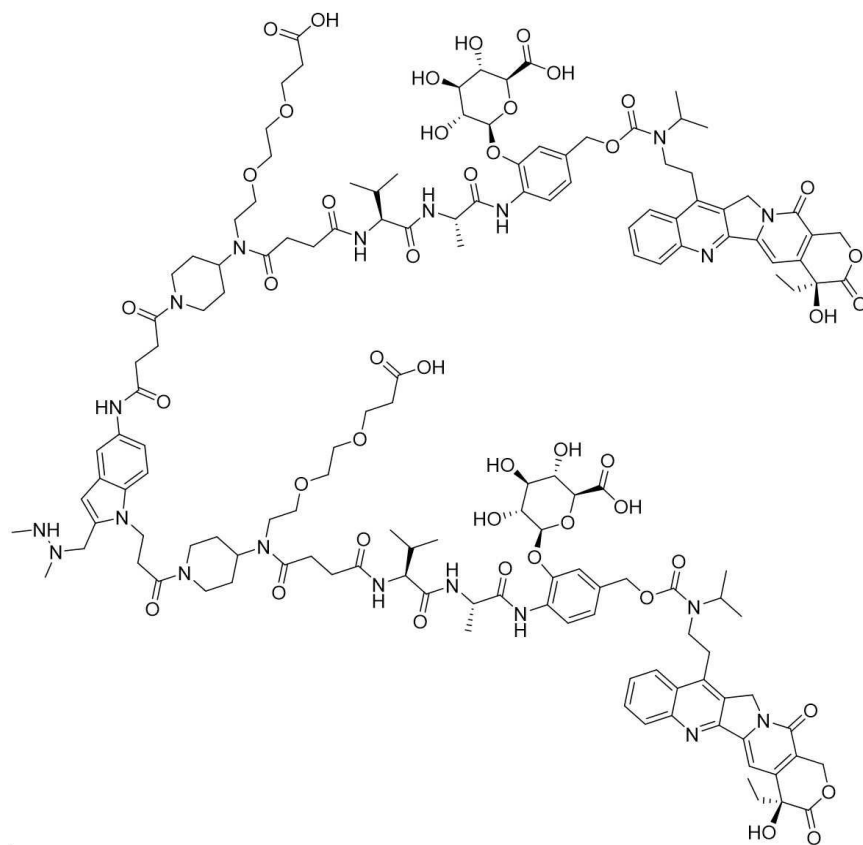
[0577]



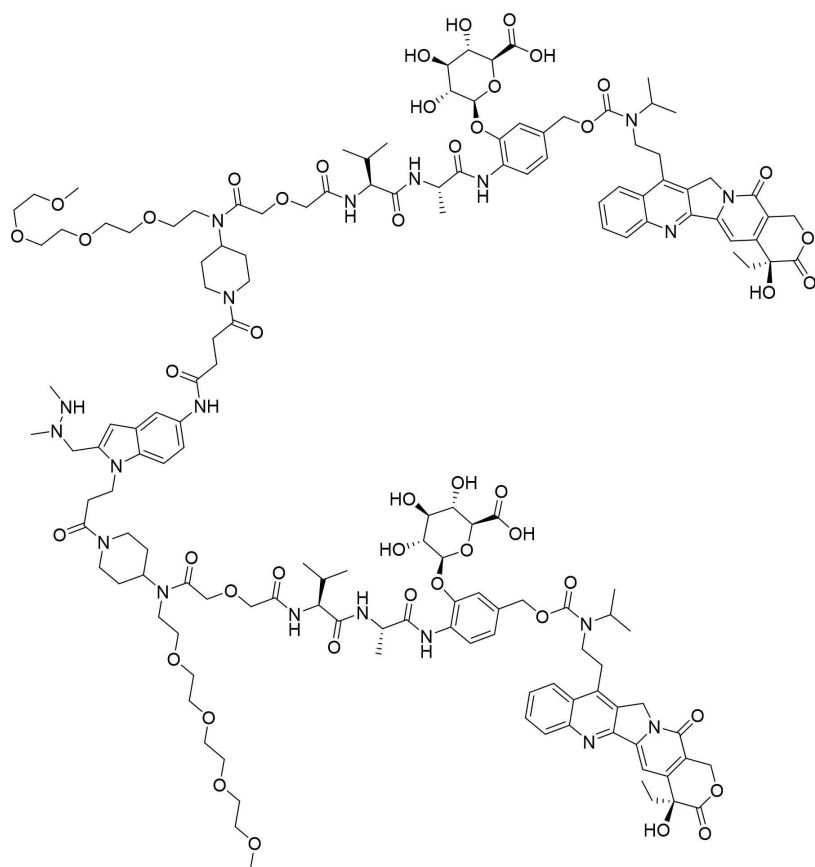
[0578]



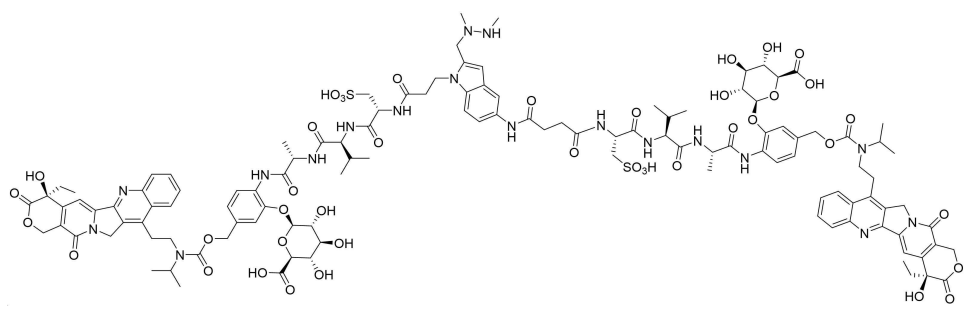
[0579]



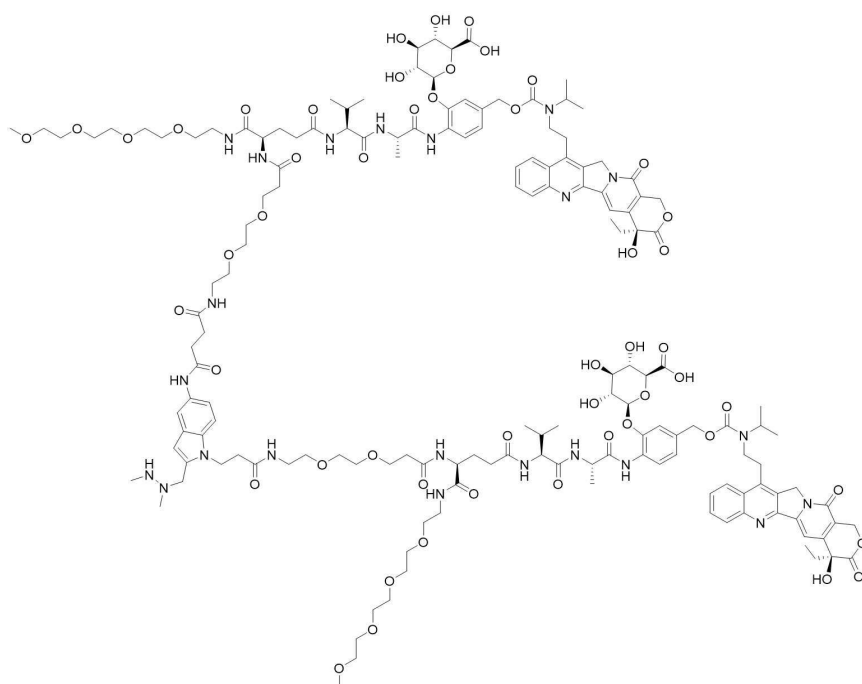
[0580]



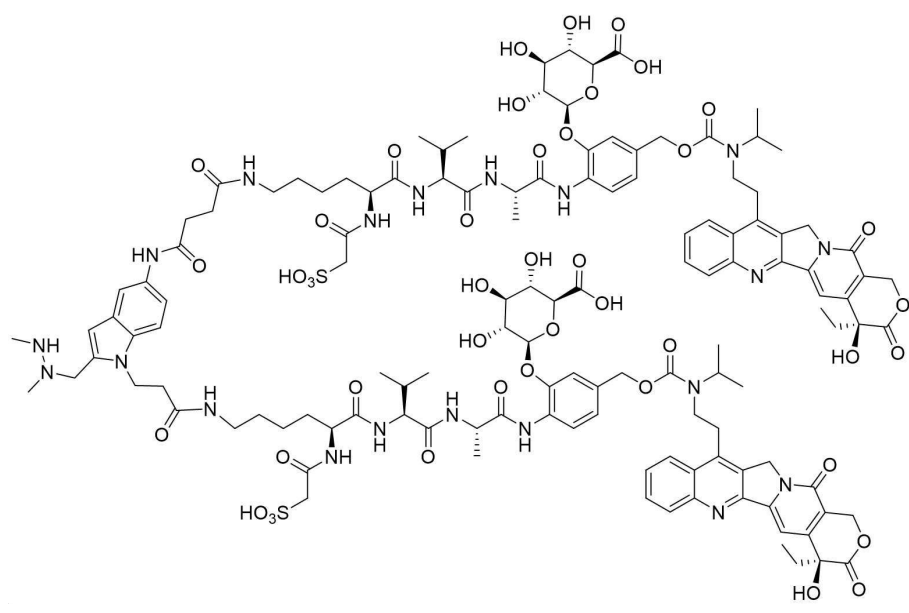
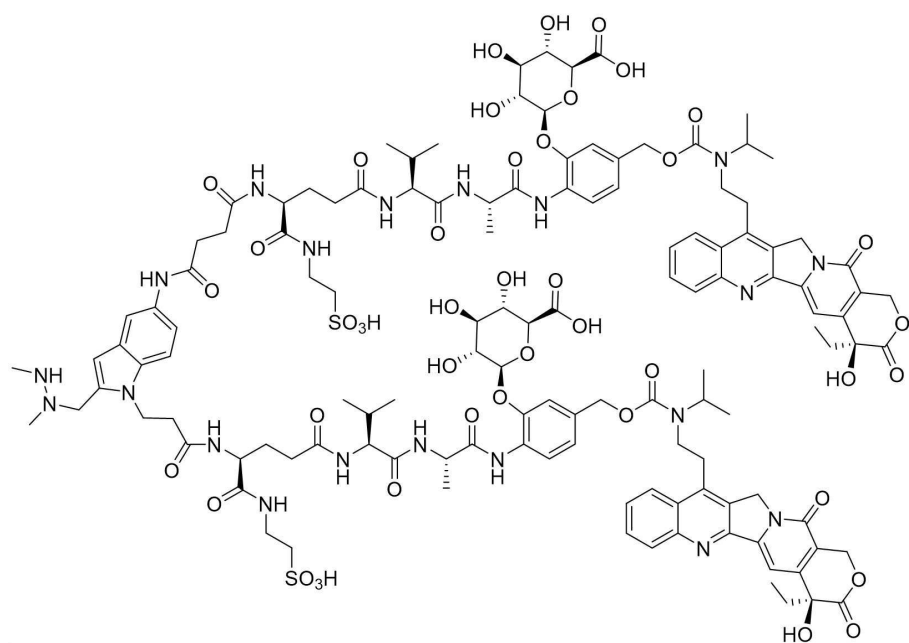
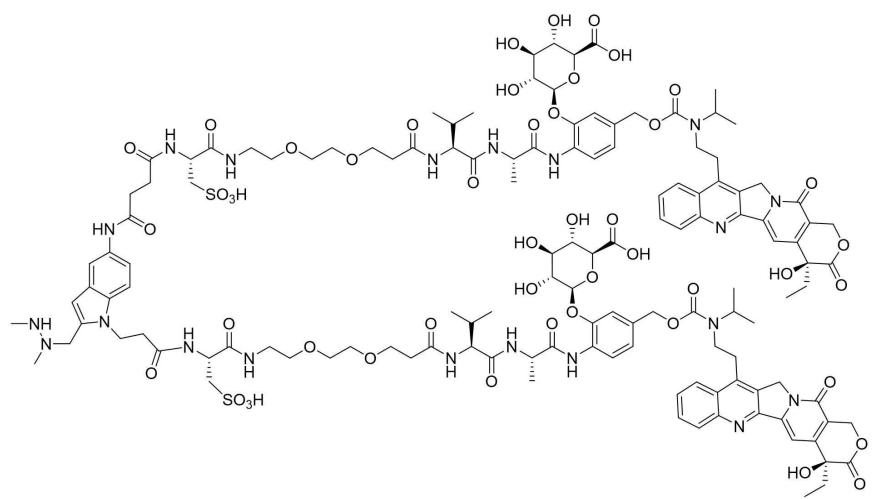
[0581]

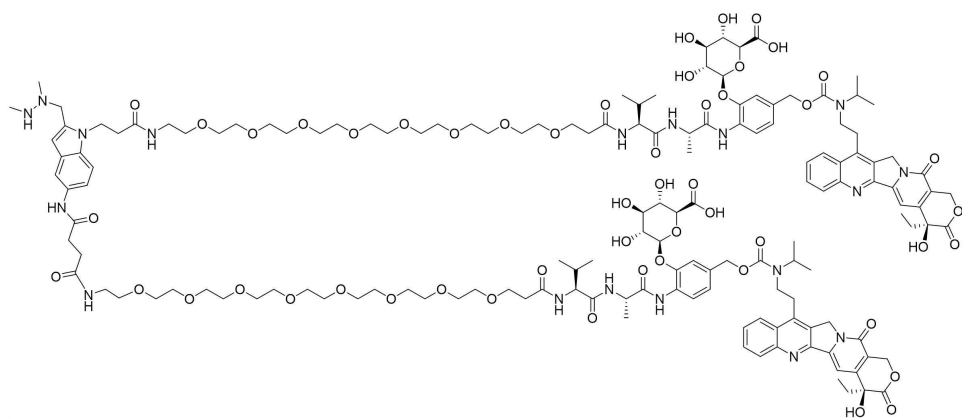


[0582]

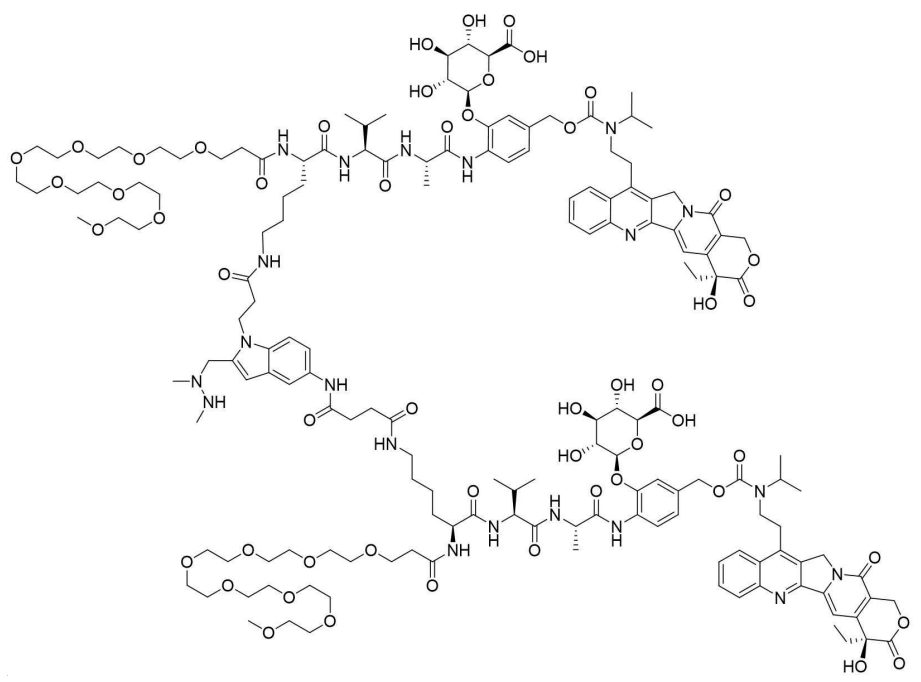


[0583]

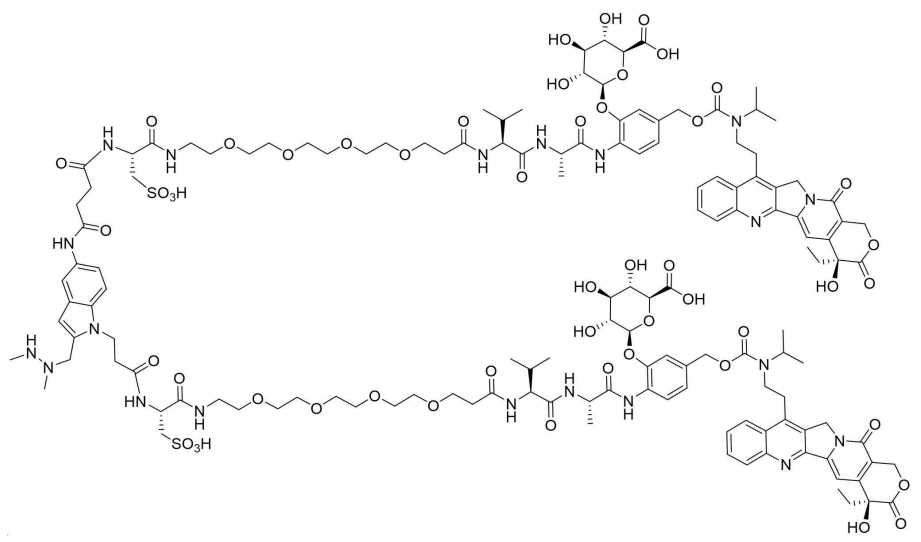




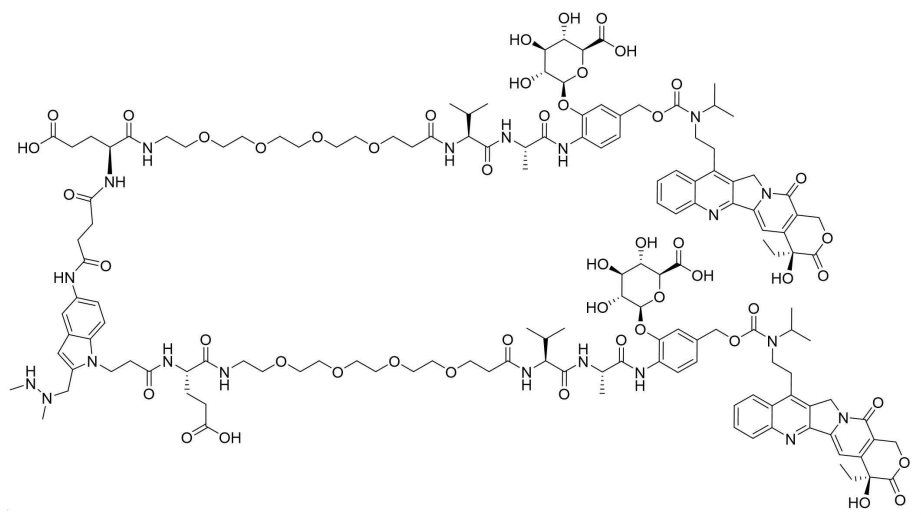
[0587]



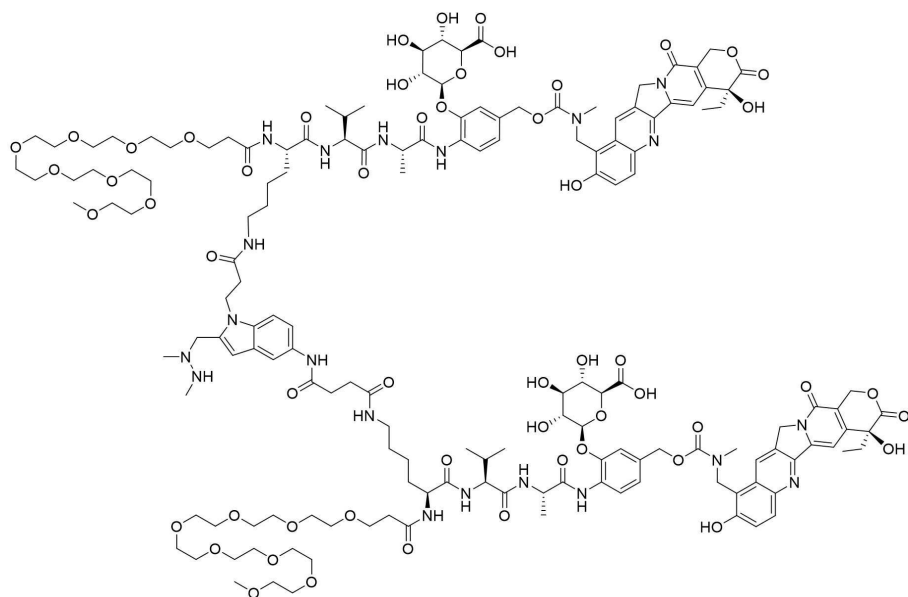
[0588]



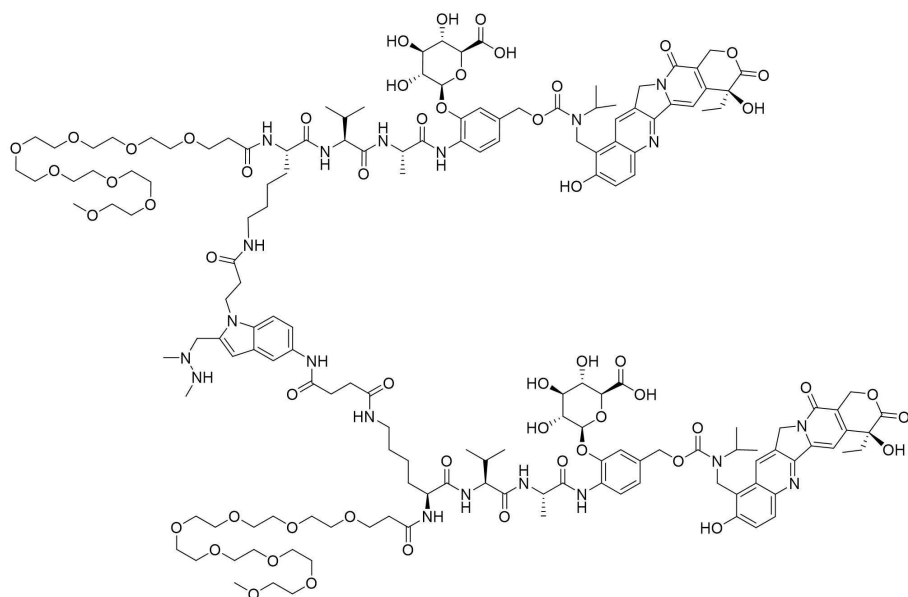
[0589]



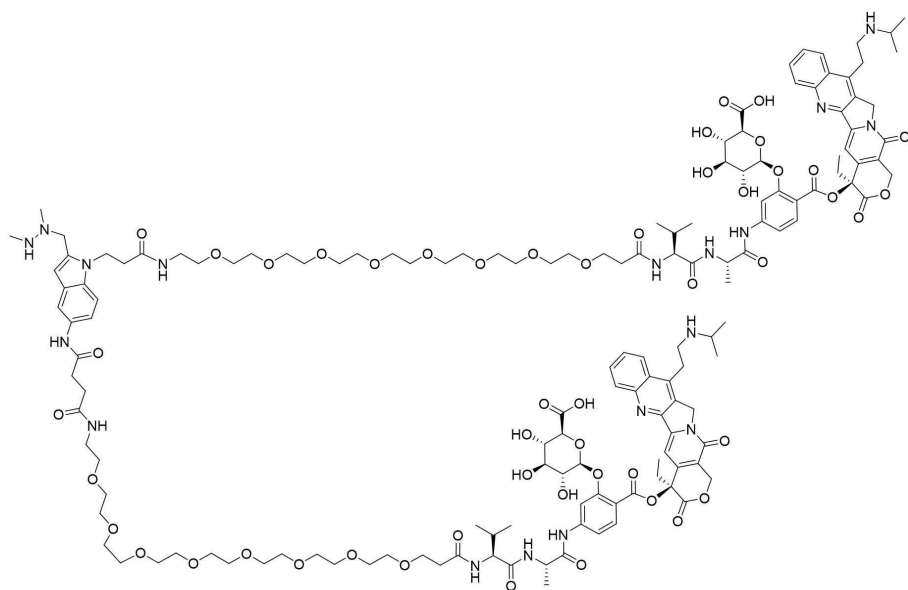
[0590]



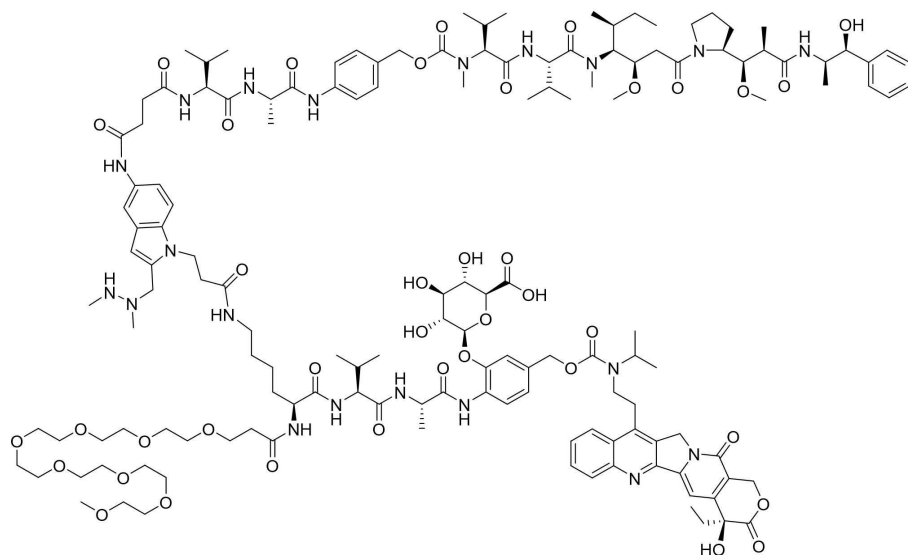
[0591]



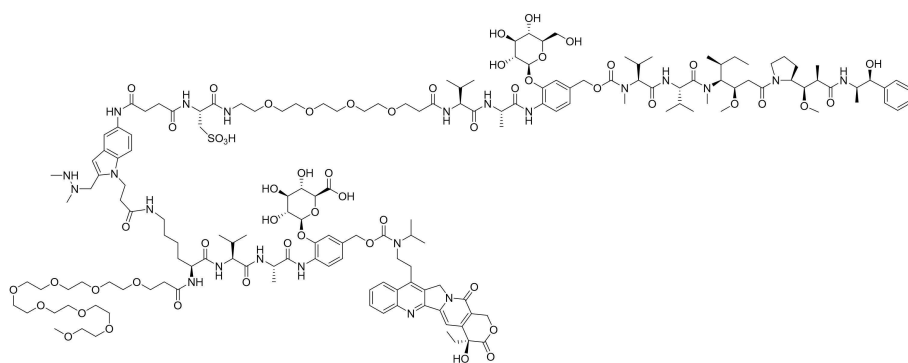
[0592]



[0593]



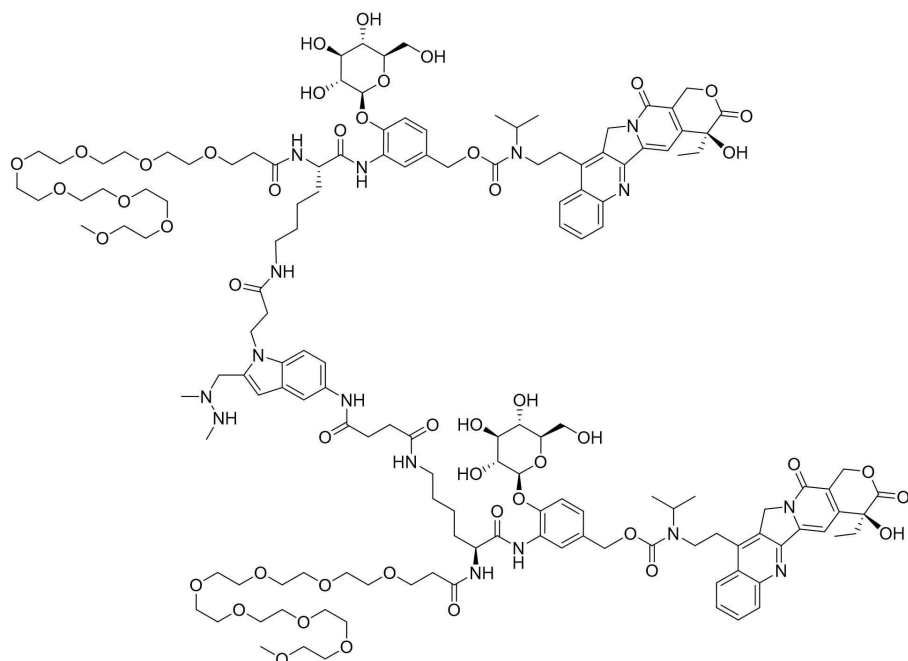
[0594]



[0595]

[0596]

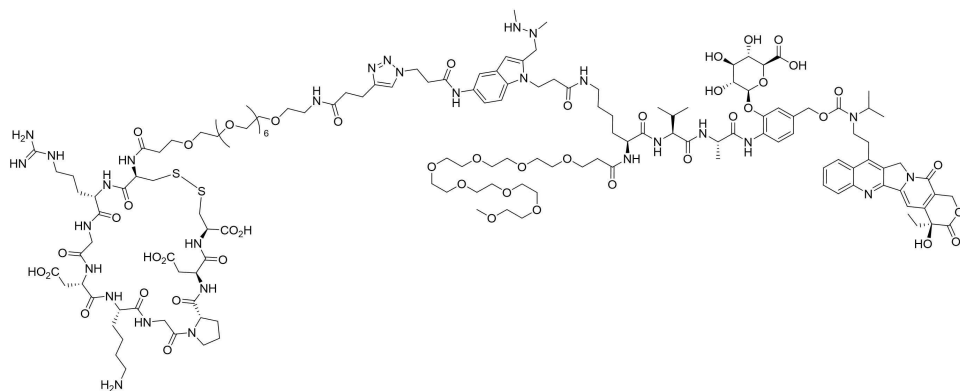
및



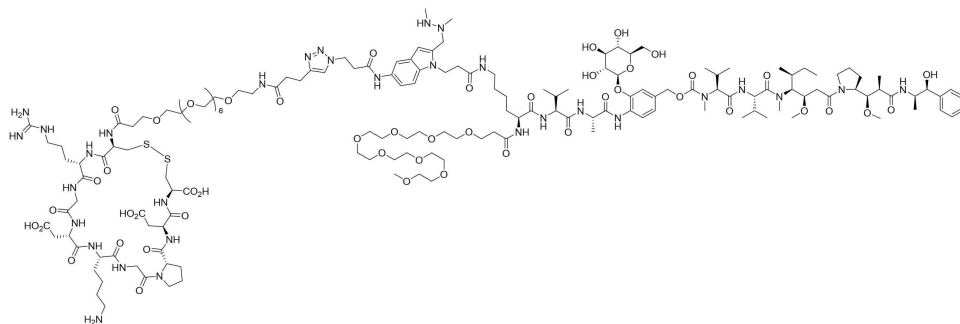
[0597]

[0598]

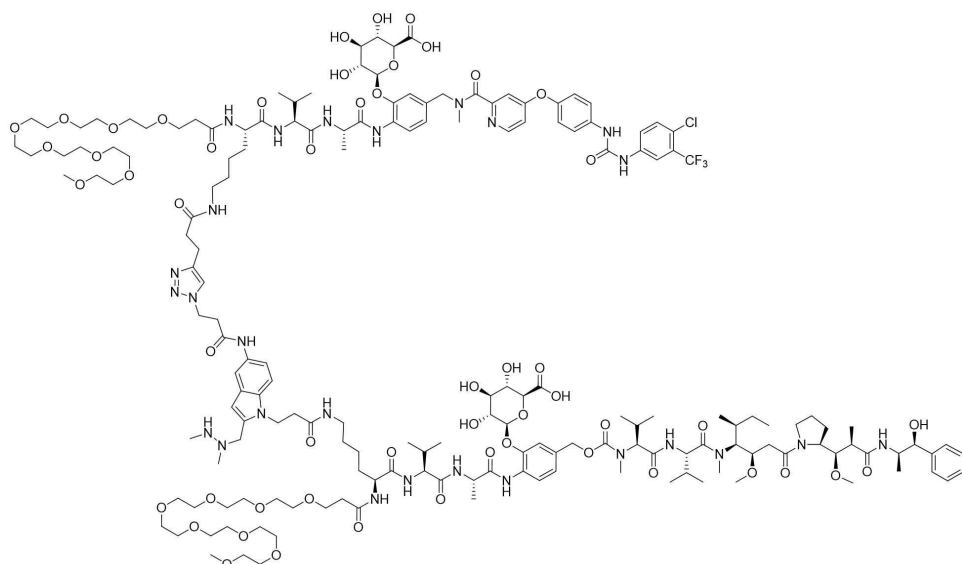
일부 실시양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:



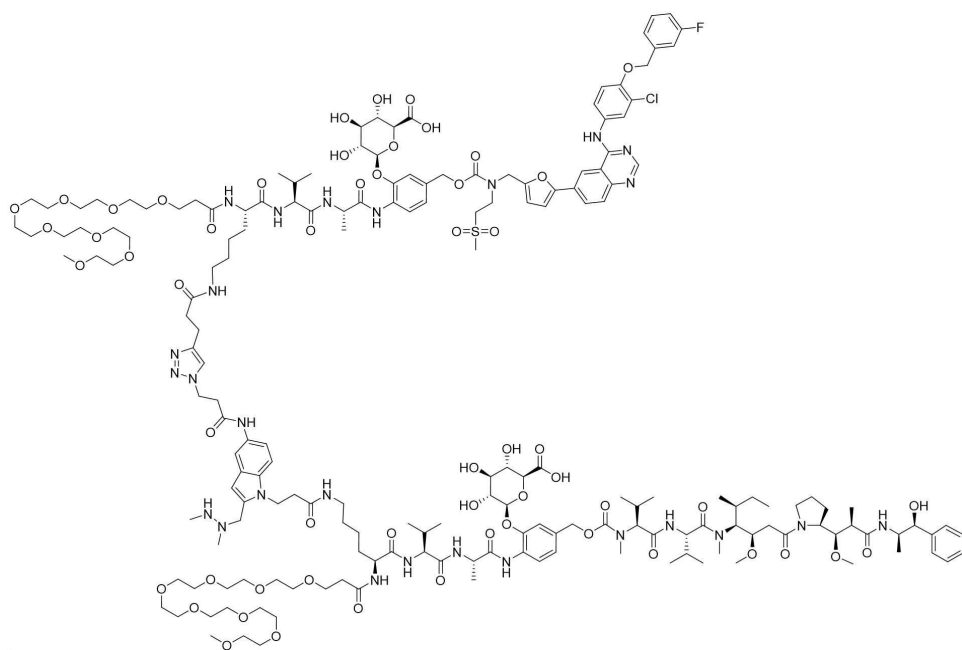
[0599]



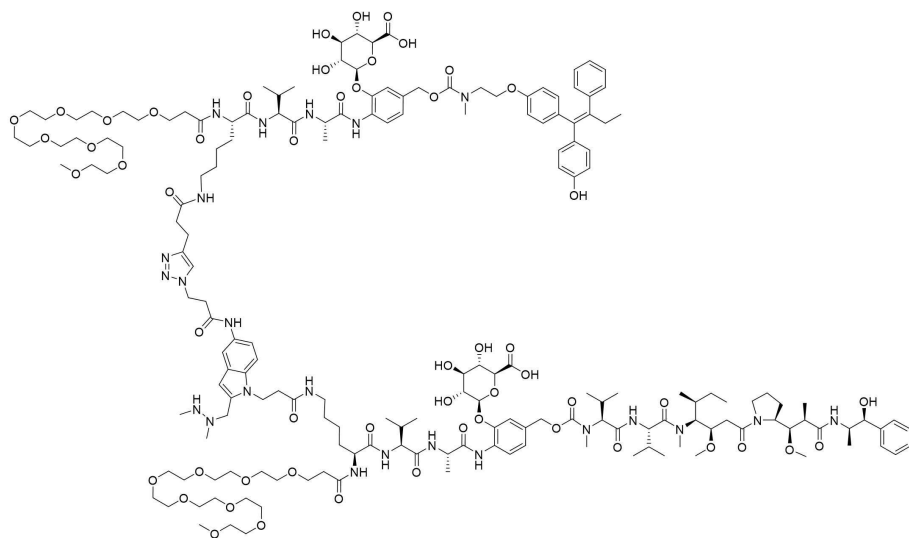
[0600]



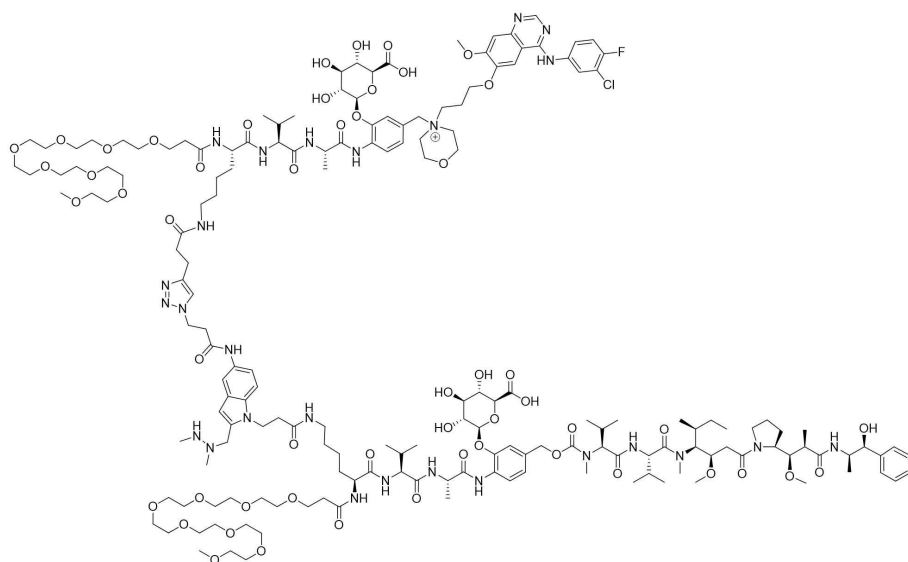
[0601]



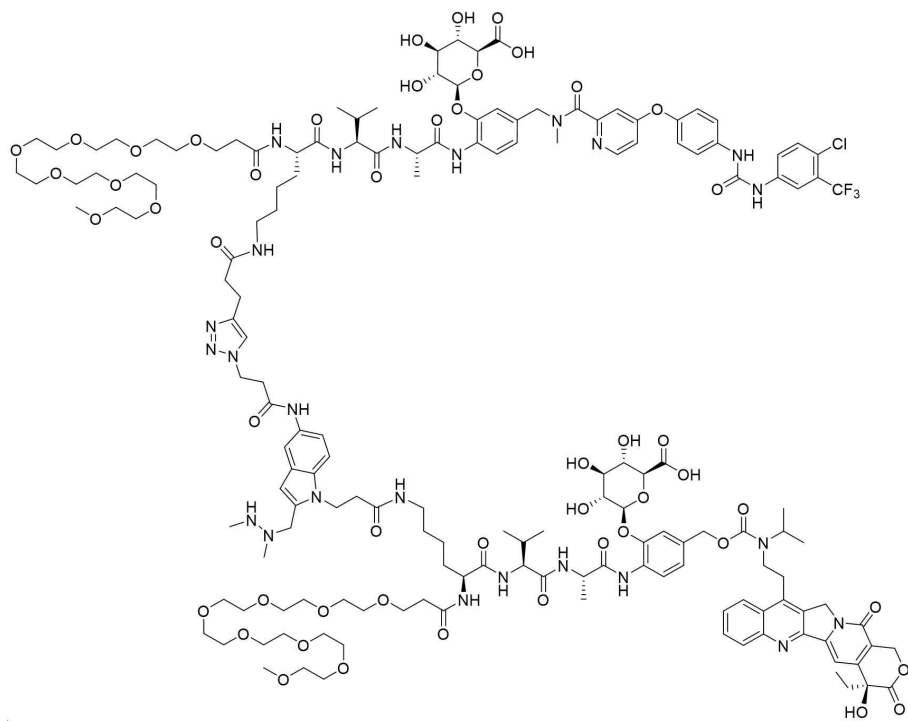
[0602]



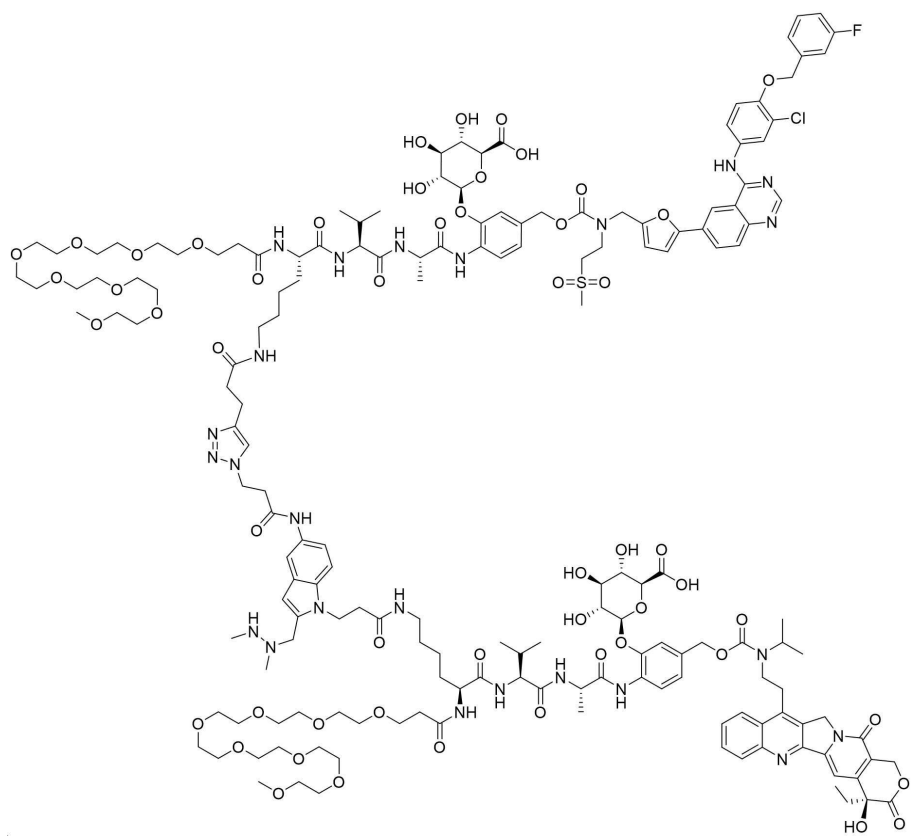
[0603]



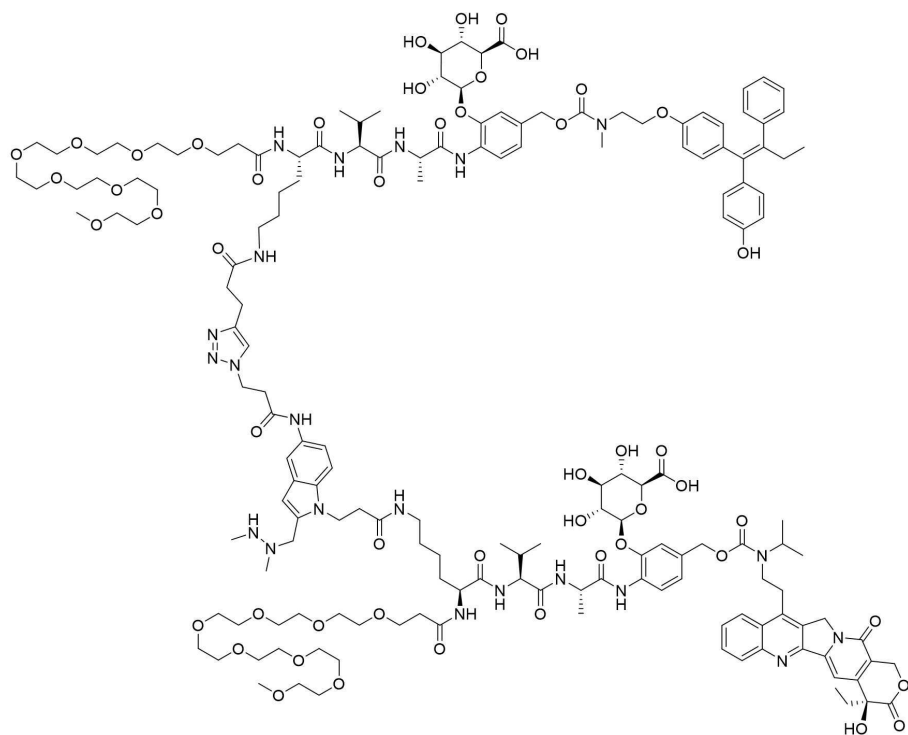
[0604]



[0605]



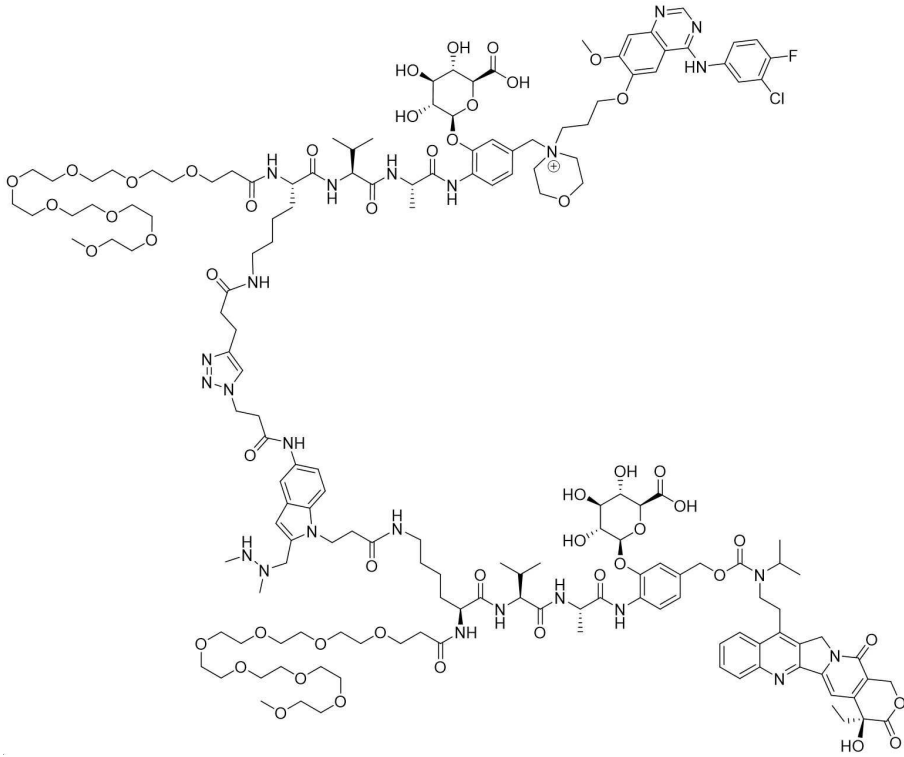
[0606]



[0607]

[0608]

및



[0609]

[0610]

본 개시내용의 양태는 본원에 기재된 바와 같은 접합체, 및 약제학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

[0611]

본 개시내용의 양태는 접합체를 대상체에게 투여하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같은 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0612]

본 개시내용의 양태는 암을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 접합체를 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여하는 단계는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적이다.

도면의 간단한 설명

[0613]

도 1은 ADC의 합성에 대한 HIPS 결찰의 개략도를 도시한다. 알데하이드 모이어티를 운반하는 항체는 하이드라지노-이소-픽텟-슈팽글러(HIPS) 링커 및 페이로드와 반응하여 안정한 아자카르볼린 연결을 갖는 부위-특이적으로 접합된 ADC를 생성한다.

도 2는 ADC의 합성에 대한 분지형 HIPS 결찰의 개략도를 도시한다. 본 개시내용의 실시양태에 따라, 4개의 알데하이드 모이어티를 운반하는 항체는 분지형 HIPS 링커와 반응하여 최대 8의 약물-대-항체(DAR) 값을 갖는 ADC를 생성한다.

도 3은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 소수성 상호작용 크로마토그래피(HIC)에 의해 결정된 바와 같은 작제물 15 CT-태그된 폴라투주맙 접합체가 3.57의 DAR을 산출하였음을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 4는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CT-태그된 폴라투주맙 접합체가 분석적 크기-배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 결정된 바와 같이 97.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 5는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 중합체성 역상(PLRP)에 의해 결정된 바와 같이 7.19의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-3/CT-태그된 폴라투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 6은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CH1-3/CT-태그된 폴라투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 7은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.06의 DAR을 산출한 작제물 15 LC-9/CT 이중-태그된 폴라투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 8은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 LC-9/CT 이중-태그된 폴라투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의

해 결정된 바와 같이 99.1% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 9는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.36의 DAR을 산출한 작제물 15 LC-9/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 10은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 LC-9/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 87.3% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 11은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.78의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-5/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 12는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CH1-5/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 13은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.86의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-6/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 14는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CH1-6/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 15는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.06의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-5/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 16은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CH1-5/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 92.8% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 17은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.14의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-6/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 18은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15 CH1-6/CH2-3 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 19는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 3.87의 DAR을 산출한 작제물 22 CH1-3/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 20은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 22 CH1-3/CT 이중-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 93.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 21은 본 개시내용의 실시양태에 따라, HIC에 의해 결정된 바와 같이 1.91의 DAR을 산출한 작제물 22 CT-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 22는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 22 CT-태그된 폴라투주맵 접합체가 95.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시하며, 이는 분석적 SEC에 의해 결정되었다.

도 23은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 4.66의 DAR을 산출한 작제물 25 CH1-3/CT-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 24는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 25 CH1-3/CT-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.9% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 25는 본 개시내용의 실시양태에 따라, HIC에 의해 결정된 바와 같이 2.27의 DAR을 산출한 작제물 25 CT-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 26은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 25 CT-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 27은 본 개시내용의 실시양태에 따라, HIC에 의해 결정된 바와 같이 3.58의 DAR을 산출한 작제물 18 CT-태그된 폴라투주맵 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 28은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 18 CT-태그된 폴라투주맵 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 29는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.0의 DAR을 산출한 작제물 15 CH1-

3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 30은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.1% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 31은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.07의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 다클리주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 32는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 다클리주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 33은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.86의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-GPC-3 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 34는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-GPC-3 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.2% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 35는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 4.60의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH2-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 36은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH2-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.7% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 37은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.07의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 알렘투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 38은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 알렘투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 39는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.24의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 다클리주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 40은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 다클리주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.9% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 41은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.97의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-CD70 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 42는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-CD70 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 43은 본 개시내용의 실시양태에 따라, HIC에 의해 결정된 바와 같이 7.56의 DAR을 산출한 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-넥틴-4 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 44는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **15** CH1-3/CT-태그된 항-넥틴-4 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 45는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.57의 DAR을 산출한 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 폴라투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 46은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 폴라투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.1% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 47은 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.1의 DAR을 산출한 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 항-넥틴-4 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 48은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 항-넥틴-4 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 49는 본 개시내용의 실시양태에 따라, PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.16의 DAR을 산출한 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 50은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 **18** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정

된 바와 같이 93.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 51은 NCI-N87 위암 세포에서의 유리 토포이소머라아제 억제제의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 52는 Sk-Br-3 유방암 세포에서의 유리 토포이소머라아제 억제제의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 53은 그란타(Granta) NHL 세포에서의 유리 토포이소머라아제 억제제의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 54는 MDA-MB-468 유방암 세포에서의 유리 토포이소머라아제 억제제의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 55는 MDA-PCa-2b 전립선암 세포에서의 유리 토포이소머라아제 억제제의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 56은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 32를 사용하여 제조된 TROP-2 표적화된 ADC의 MDA-MB-468 유방암 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 57은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 32를 사용하여 제조된 HER2 표적화된 ADC의 NCI-N87 위암 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 58은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 32를 사용하여 제조된 CD25 표적화된 ADC의 SU-DHL-1 ALCL 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 59는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 32를 사용하여 제조된 TROP-2 표적화된 ADC의 BxPC-3 췌장암 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 60은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 36을 사용하여 제조된 HER2 표적화된 ADC의 NCI-N87 위암 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 61은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 화합물 36을 사용하여 제조된 HER2 표적화된 ADC의 Sk-Br-3 유방암 세포에서의 시험관내 세포독성 검정의 그래프를 도시한다.

도 62는 약동학적(PK) 샘플 분석에 대한 총 항체 및 ADC 농도를 결정하는 데 사용된 ELISA 검정의 개략도를 도시한다.

도 63은 트라스투주맙 항체의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 64는 폴라투주맙 항체의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 65는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 프로테아제-절단가능한 링커를 갖는 통상적인 HER2 토포이소머라아제 억제제 접합된 ADC의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 66은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 32에 접합된 CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 67은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 36에 접합된 CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 68은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15에 접합된 CT-태그된 폴라투주맙의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 69는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15에 접합된 CH2-3-태그된 폴라투주맙의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 70은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 작제물 15에 접합된 CH1-2-태그된 폴라투주맙의 0.9 mg/kg 용량 후 농도($\mu\text{g/mL}$) 대 용량 후 일차의 그래프를 도시한다.

도 71은 평균 종양 부피(mm^3) 대 일차의 그래프를 도시하며, 이는 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 TROP-2 표적화된 ADC의 NCI-H292 이종이식편에 대한 생체내 효능을 나타낸다. $n = 8$ 마리의 마우스/그룹; 본 개

시내용의 실시양태에 따라, 투약은 화살표로 나타낸다.

도 72는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 대안적인 작용 메커니즘(MOA)을 갖는 MMAE 페이로드 및 제2 페이로드를 운반하는 이중-페이로드 작제물의 구조를 도시한다.

도 73은 본 개시내용의 실시양태에 따라, 벨로테칸 페이로드 및 대안적인 MOA를 갖는 제2 페이로드를 운반하는 이중-페이로드 작제물의 구조를 도시한다.

도 74는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 평균 종양 부피(mm^3) 대 일차의 그래프를 도시하며, 이는 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 TROP-2 표적화된 ADC의 NCI-H292 이종이식편에 대한 생체내 효능을 나타낸다. $n = 7$ 마리의 마우스/그룹. 단일 i.v. 용량이 0일차에 전달되었다.

도 75는 본 개시내용의 실시양태에 따라, 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 벡틴-4 표적화된 ADC의 NCI-H1781 이종이식편에 대한 생체내 효능의 그래프를 도시한다. $n = 5$ 마리의 마우스/그룹. 5 mg/kg 용량을 0 및 7일차에 i.v.로 전달하였다.

도 76은 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 유리 페이로드와 비교하여 (36) 또는 (175)를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 77은 본 개시내용의 실시양태에 따라, SK-BR-3 세포에 대한 유리 페이로드와 비교하여 (36) 또는 (175)를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 78은 본 개시내용의 실시양태에 따라, MDA-MB-468 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36) 또는 (80)을 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 79는 본 개시내용의 실시양태에 따라, BxPC-3 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36) 또는 (80)을 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 80은 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (16)과 비교하여 (99), (103), 또는 (110)을 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 81은 본 개시내용의 실시양태에 따라, SK-BR-3 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36), (86), 또는 (92)를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 82는 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36), (86), 또는 (92)를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 83은 본 개시내용의 실시양태에 따라, SK-BR-3 세포에 대한 (1) 또는 (2)와 비교하여 (65), 트로델비(Trodelvy), 또는 CL2A-SN38 이소형 대조군 접합체를 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 84는 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (2)와 비교하여 (65), 엔허투(Enhertu), 또는 MC-GGFG-Dxd 이소형 대조군 접합체를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 85는 본 개시내용의 실시양태에 따라, MDA-MB-468 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36) 또는 (113)을 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 86은 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36), (136), 또는 (142)를 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 87은 본 개시내용의 실시양태에 따라, MDA-MB-468 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36), (127), 또는 (131)을 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 88은 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (16)과 비교하여 (36), (127), 또는 (131)을 운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 89는 본 개시내용의 실시양태에 따라, NCI-N87 세포에 대한 (16)과 비교하여 (151), (147), 또는 (131)을 운반하는 TROP-2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 90은 본 개시내용의 실시양태에 따라, SK-BR-3 세포에 대한 (16)과 비교하여 (151), (147), 또는 (131)을

운반하는 HER2 표적화된 또는 이소형 대조군 ADC의 시험관내 효능의 그래프를 도시한다.

도 91은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.15의 DAR을 산출한 화합물 **127** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 92는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.80의 DAR을 산출한 화합물 **131** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 93은 화합물 **127** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 94.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 94는 화합물 **131** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 측정된 바와 같이 93.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 95는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.86의 DAR을 산출한 화합물 **80** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 96은 화합물 **80** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 97은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.19의 DAR을 산출한 화합물 **80** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 98은 화합물 **80** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.1% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 99는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.46의 DAR을 산출한 화합물 **86** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 100은 화합물 **86** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 101은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 1.58의 DAR을 산출한 화합물 **92** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 102는 화합물 **92** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.1% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 103은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 3.07의 DAR을 산출한 화합물 **99** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 104는 화합물 **99** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.9% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 105는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.56의 DAR을 산출한 화합물 **103** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 106은 화합물 **103** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.3% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 107은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.66의 DAR을 산출한 화합물 **110** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 108은 화합물 **110** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 109는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.41의 DAR을 산출한 화합물 **113** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 110은 화합물 **113** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 111은 PLRP로 결정된 바와 같이 5.56의 DAR을 산출한 화합물 **123** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내

는 그래프를 도시한다.

도 112는 화합물 **123** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 95.5% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 113은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.27의 DAR을 산출한 화합물 **123** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 114는 화합물 **123** CH1-3/CT-태그된 사시투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정되는 바와 같이 98.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 115는 PLRP로 결정된 바와 같이 5.67의 DAR을 산출한 화합물 **151** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 116은 화합물 **151** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.8% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 117은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.47의 DAR을 산출한 화합물 **147** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 118은 화합물 **147** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 119는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.41의 DAR을 산출한 화합물 **73** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 120은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 4.02의 DAR을 산출한 화합물 **67** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 121은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 7.26의 DAR을 산출한 화합물 **136** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 122는 화합물 **136** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 98.9% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 123은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.9의 DAR을 산출한 화합물 **142** CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 124는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 5.08의 DAR을 산출한 화합물 **175** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 125는 화합물 **175** CH1-3/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 93.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 126은 HIC에 의해 결정된 바와 같이 3.45의 DAR을 산출한 화합물 **181** CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 127은 화합물 **181** CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 128은 HIC에 의해 결정된 바와 같이 3.59의 DAR을 산출한 화합물 **181** CT-태그된 항-MUC1 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 129는 화합물 **181** CT-태그된 항-MUC1 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 130은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 2.13의 DAR을 산출한 화합물 **181** CH1/CT-태그된 항-MUC1 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 131은 화합물 **181** CH1/CT-태그된 항-MUC1 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.9% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 132는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 3.28의 DAR을 산출한 화합물 **181** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를

나타내는 그래프를 도시한다.

도 133은 화합물 **181** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 92.2% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 134는 HIC에 의해 결정된 바와 같이 3.04의 DAR을 산출한 화합물 **194** CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 135는 화합물 **194** CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.2% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 136은 HIC에 의해 결정된 바와 같이 3.01의 DAR을 산출한 화합물 **194** CT-태그된 항-MUC1 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 137은 화합물 **194** CT-태그된 항-MUC1 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 99.3% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 138은 PLRP에 의해 측정된 5.07의 DAR을 산출한 화합물 **194** CH1/CT-태그된 항-MUC1 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 139는 화합물 **194** CH1/CT-태그된 항-MUC1 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 97.0% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 140은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.77의 DAR을 산출한 화합물 **194** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 나타내는 그래프를 도시한다.

도 141은 화합물 **194** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.6% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 142는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.49의 DAR을 산출한 화합물 **200** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 143은 화합물 **200** CH1/CT-태그된 트라스투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 94.2% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 144는 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.19의 DAR을 산출한 화합물 **200** CH1/CT-태그된 사시투주맙 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 145는 화합물 **200** CH1/CT-태그된 사시투주맙 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 96.8% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

도 146은 PLRP에 의해 결정된 바와 같이 6.5의 DAR을 산출한 화합물 **200** CH1/CT-태그된 항-FITC 접합체를 나타내는 그래프를 도시한다.

도 147은 화합물 **200** CH1/CT-태그된 항-FITC 접합체가 분석적 SEC에 의해 결정된 바와 같이 94.4% 단량체성임을 나타내는 그래프를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

정의

다음의 용어는 달리 지시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 가진다. 임의의 정의되지 않은 용어는 당업계에서 인식되는 의미를 갖는다.

"알킬"은 1 내지 10개의 탄소 원자 및 예컨대 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개, 또는 1 내지 4개, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 일가 포화 지방족 하이드로카빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예로써, 선형 및 분지형 하이드로카빌 기, 예컨대, 메틸(CH₃-), 에틸(CH₃CH₂-), n-프로필(CH₃CH₂CH₂-), 이소프로필((CH₃)₂CH-), n-부틸(CH₃CH₂CH₂CH₂-), 이소부틸((CH₃)₂CHCH₂-), sec-부틸((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-부틸((CH₃)₃C-), n-펜틸(CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), 및 네오펜틸((CH₃)₃CCH₂-)을 포함한다.

용어 "치환된 알킬"은 알킬 사슬의 하나 이상의 탄소 원자(C₁ 탄소 원자는 제외됨)가 선택적으로 헤테로원자, 예

컨대, -O-, -N-, -S-, -S(O)_n- (여기서 n은 0 내지 2임), -NR- (여기서 R은 수소 또는 알킬임)로 대체되었고 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 -NR^aR^b로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체를 갖는, 본원에서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하며, 여기서 R' 및 R"은 동일하거나 상이할 수 있고, 이는 수소, 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 사이클로알케닐, 알킬닐, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭으로부터 선택된다.

- [0618] "알킬렌"은 직쇄 또는 분지형인 바람직하게는 1 내지 6개, 및 보다 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 이가의 지방족 하이드로카빌 기를 지칭하고, 이는 -O-, -NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰- 등으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 중단된다. 이 용어는, 예로서, 메틸렌(-CH₂-), 에틸렌(-CH₂CH₂-), n-프로필렌(-CH₂CH₂CH₂-), 이소-프로필렌(-CH₂CH(CH₃)-), (-C(CH₃)₂CH₂CH₂-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)-), (-C(CH₃)₂CH₂C(O)NH-), (-CH(CH₃)CH₂-) 등을 포함한다.
- [0619] "치환된 알킬렌"은 하기 "치환된"의 정의에서 탄소에 대해 기재된 바와 같은 치환체로 대체된 1 내지 3개의 수소를 갖는 알킬렌 기를 지칭한다.
- [0620] 용어 "알칸"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기 및 알킬렌 기를 지칭한다.
- [0621] 용어 "알킬아미노알킬", "알킬아미노알케닐" 및 "알킬아미노알킬닐"은 R'NHR"- 기를 지칭하며, 여기서 R'은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기이고 R"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌 또는 알킬닐렌 기이다.
- [0622] 용어 "알크아릴" 또는 "아르알킬"은 -알킬렌-아릴 및 -치환된 알킬렌-아릴 기를 지칭하며, 여기서 알킬렌, 치환된 알킬렌 및 아릴은 본원에 정의된다.
- [0623] "알콕시"는 -O-알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 알콕시는, 예로서, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시 등을 포함한다. 용어 "알콕시"는 또한 알케닐-O-, 사이클로알킬-O-, 사이클로알케닐-O-, 및 알킬닐-O- 기를 지칭하며, 여기서 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 및 알킬닐은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0624] 용어 "치환된 알콕시"는 치환된 알킬-O-, 치환된 알케닐-O-, 치환된 사이클로알킬-O-, 치환된 사이클로알케닐-O-, 및 치환된 알킬닐-O- 기를 지칭하며, 여기서 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐 및 치환된 알킬닐은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0625] 용어 "알콕시아미노"는 -NH-알콕시 기를 지칭하며, 여기서 알콕시는 본원에 정의된다.
- [0626] 용어 "할로알콕시"는 알킬-O- 기를 지칭하며, 여기서 알킬 기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로 기로 치환되고, 이는, 예로서, 트리플루오로메톡시 등과 같은 기를 포함한다.
- [0627] 용어 "할로알킬"은 상기 기재된 바와 같은 치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬 기 상의 하나 이상의 수소 원자는 할로 기로 치환된다. 이러한 기의 예는 제한 없이, 플루오로알킬 기, 예컨대 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로에틸 등을 포함한다.
- [0628] 용어 "알킬알콕시"는 -알킬렌-O-알킬, 알킬렌-O-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-O-알킬, 및 치환된 알킬렌-O-치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌 및 치환된 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0629] 용어 "알킬티오알콕시"는 -알킬렌-S-알킬, 알킬렌-S-치환된 알킬, 치환된 알킬렌-S-알킬 및 치환된 알킬렌-S-치환된 알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알킬렌 및 치환된 알킬렌은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0630] "알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖고, 적어도 하나 및 바람직하게는 1 내지 2개의 이중 결합 불포화 부위를 갖는 직쇄 또는 분지형 하이드로카르빌 기를 지칭한다. 이 용어는, 예로서, 바이-비닐, 알릴, 및 부트-3-엔-1-일을 포함한다. 이 용어 내에는 시스 및 트랜스 이성질체 또는 이들 이성질체의 혼합물이 포함된다.

- [0631] 용어 "치환된 알케닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 기를 지칭한다.
- [0632] "알킬닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자 및 바람직하게는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖고 적어도 하나 및 바람직하게는 1 내지 2개 부위의 삼중 결합 불포화를 갖는 직쇄 또는 분지형 일가 하이드로카빌 기를 지칭한다. 이러한 알킬닐 기의 예는 아세틸렌일(-C≡CH), 및 프로파길(-CH₂C≡CH)을 포함한다.
- [0633] 용어 "치환된 알킬닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, 및 -SO₂-헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 본원에 정의된 알킬닐 기를 지칭한다.
- [0634] "알킬닐옥시"는 -O-알킬닐 기를 지칭하며, 여기서 알킬닐은 본원에 정의된 바와 같다. 알킬닐옥시는, 예로서, 에틸일옥시, 프로필일옥시 등을 포함한다.
- [0635] "아실"은 H-C(O)-, 알킬-C(O)-, 치환된 알킬-C(O)-, 알케닐-C(O)-, 치환된 알케닐-C(O)-, 알킬닐-C(O)-, 치환된 알킬닐-C(O)-, 사이클로알킬-C(O)-, 치환된 사이클로알킬-C(O)-, 사이클로알케닐-C(O)-, 치환된 사이클로알케닐-C(O)-, 아릴-C(O)-, 치환된 아릴-C(O)-, 헤테로아릴-C(O)-, 치환된 헤테로아릴-C(O)-, 헤테로사이클릴-C(O)-, 및 치환된 헤테로사이클릴-C(O)- 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다. 예를 들어, 아실은 "아세틸" 기 CH₃C(O)-를 포함한다.
- [0636] "아실아미노"는 -NR²⁰C(O)알킬, -NR²⁰C(O)치환된 알킬, N R²⁰C(O)사이클로알킬, -NR²⁰C(O)치환된 사이클로알킬, -NR²⁰C(O)사이클로알케닐, -NR²⁰C(O)치환된 사이클로알케닐, -NR²⁰C(O)알케닐, -NR²⁰C(O)치환된 알케닐, -NR²⁰C(O)알킬닐, -NR²⁰C(O)치환된 알킬닐, -NR²⁰C(O)아릴, -NR²⁰C(O)치환된 아릴, -NR²⁰C(O)헤테로아릴, -NR²⁰C(O)치환된 헤테로아릴, -NR²⁰C(O)헤테로사이클릭, 및 -NR²⁰C(O)치환된 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 R²⁰은 수소 또는 알킬이고 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0637] "아미노카르보닐" 또는 용어 "아미노아실"은 -C(O)NR²¹R²² 기를 지칭하며, R²¹ 및 R²²는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R²¹ 및 R²²는 선택적으로 이들에 결합된 질소와 함께 연결되어 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0638] "아미노카르보닐아미노"는 -NR²¹C(O)NR²²R²³ 기를 지칭하며, 여기서 R²¹, R²², 및 R²³은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 또는 사이클로알킬로부터 선택되거나, 2개의 R 기는 연결되어 헤테로사이클릴 기를 형성한다.

- [0639] 용어 "알콕시카르보닐아미노"는 $-NRC(O)OR$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릴이고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0640] 용어 "아실옥시"는 알킬- $C(O)O-$, 치환된 알킬- $C(O)O-$, 사이클로알킬- $C(O)O-$, 치환된 사이클로알킬- $C(O)O-$, 아릴- $C(O)O-$, 헤테로아릴- $C(O)O-$, 및 헤테로사이클릴- $C(O)O-$ 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0641] "아미노술포닐"은 $-SO_2NR^{21}R^{22}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 선택적으로 이들에 결합된 질소와 함께 연결되어 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0642] "술포닐아미노"는 $-NR^{21}SO_2R^{22}$ 기를 지칭하며, 여기서 R^{21} 및 R^{22} 는 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭으로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{21} 및 R^{22} 는 이들에 결합된 원자와 함께 연결되어 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭 기를 형성하고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0643] "아릴" 또는 "Ar"은, 단일 고리(예컨대, 페닐 기에 존재함) 또는 축합 고리가 방향족일 수 있거나 아닐 수 있는 다중 축합 고리(이러한 방향족 고리 시스템의 예는 나프틸, 안트릴 및 인다닐을 포함함)를 갖는 고리 시스템을 갖되, 단 부착점이 방향족 고리의 원자를 통하는 것인 6 내지 18개의 탄소 원자의 일가 방향족 카르보사이클릭 기를 지칭한다. 이 용어는, 예로서, 페닐 및 나프틸을 포함한다. 아릴 치환체에 대한 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 이러한 아릴 기는 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알크아릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, $-SO-$ 알킬, $-SO-$ 치환된 알킬, $-SO-$ 아릴, $-SO-$ 헤테로아릴, $-SO_2-$ 알킬, $-SO_2-$ 치환된 알킬, $-SO_2-$ 아릴, $-SO_2-$ 헤테로아릴 및 트리할로메틸로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0644] "아릴옥시"는 $-O-$ 아릴 기를 지칭하며, 여기서 아릴은 본원에서 정의된 바와 같고, 예로서, 페녹시, 나프톡시 등을 포함하고, 또한 본원에서 정의된 바와 같이 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0645] "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.
- [0646] 용어 "치환된 아미노"는 $-NRR$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 단 적어도 하나의 R은 수소가 아니다.
- [0647] 용어 "아지도"는 $-N_3$ 기를 지칭한다.
- [0648] "카르복실", "카르복시" 또는 "카르복실레이트"는 $-CO_2H$ 또는 이의 염을 지칭한다.
- [0649] "카르복실 에스테르" 또는 "카르복시 에스테르" 또는 용어 "카르복시알킬" 또는 "카르복실알킬"은 $-C(O)O-$ 알킬, $-C(O)O-$ 치환된 알킬, $-C(O)O-$ 알케닐, $-C(O)O-$ 치환된 알케닐, $-C(O)O-$ 알키닐, $-C(O)O-$ 치환된 알키닐, $-C(O)O-$ 아

릴, -C(0)O-치환된 아릴, -C(0)O-사이클로알킬, -C(0)O-치환된 사이클로알킬, -C(0)O-사이클로알케닐, -C(0)O-치환된 사이클로알케닐, -C(0)O-헤테로아릴, -C(0)O-치환된 헤테로아릴, -C(0)O-헤테로사이클릭, 및 -C(0)O-치환된 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0650] "(카르복실 에스테르)옥시" 또는 "카보네이트"는 -O-C(0)O-알킬, -O-C(0)O-치환된 알킬, -O-C(0)O-알케닐, -O-C(0)O-치환된 알케닐, -O-C(0)O-알키닐, -O-C(0)O-치환된 알키닐, -O-C(0)O-아릴, -O-C(0)O-치환된 아릴, -O-C(0)O-사이클로알킬, -O-C(0)O-치환된 사이클로알킬, -O-C(0)O-사이클로알케닐, -O-C(0)O-치환된 사이클로알케닐, -O-C(0)O-헤테로아릴, -O-C(0)O-치환된 헤테로아릴, -O-C(0)O-헤테로사이클릭, 및 -O-C(0)O-치환된 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.

[0651] "시아노" 또는 "니트릴"은 -CN 기를 지칭한다.

[0652] "사이클로알킬"은 융합된, 가교된, 그리고 스피로 고리 시스템을 포함하는 단일 또는 다중 사이클릭 고리를 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 사이클릭 알킬 기를 지칭한다. 적합한 사이클로알킬 기의 예는, 예를 들어, 아다만틸, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸 등을 포함한다. 이러한 사이클로알킬 기는, 예로서, 단일 고리 구조, 예컨대 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로옥틸 등, 또는 다중 고리 구조, 예컨대 아다만타닐 등을 포함한다.

[0653] 용어 "치환된 사이클로알킬"은 알킬, 치환된 알킬, 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0654] "사이클로알케닐"은 단일 또는 다중 고리를 갖고 적어도 하나의 이중 결합, 및 바람직하게는 1 내지 2개의 이중 결합을 갖는 3 내지 10개의 탄소 원자의 비-방향족 사이클릭 알킬 기를 지칭한다.

[0655] 용어 "치환된 사이클로알케닐"은 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 케토, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체를 갖는 사이클로알케닐 기를 지칭한다.

[0656] "사이클로알키닐"은 단일 또는 다중 고리를 갖고 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는 5 내지 10개의 탄소 원자의 비-방향족 사이클로알킬 기를 지칭한다.

[0657] "사이클로알콕시"는 -O-사이클로알킬을 지칭한다.

[0658] "사이클로알케닐옥시"는 -O-사이클로알케닐을 지칭한다.

[0659] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 지칭한다.

[0660] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다.

[0661] "헤테로아릴"은, 1 내지 15개의 탄소 원자, 예컨대, 1 내지 10개의 탄소 원자와, 고리 내에 산소, 질소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 10개의 헤테로원자의 방향족 기를 지칭한다. 이러한 헤테로아릴 기는 단일 고리(예컨대, 피리딘일, 이미다졸일, 또는 푸릴) 또는 (예를 들어, 인돌리진일, 퀴놀린일, 벤조푸란, 벤즈이미다졸일 또는 벤조티에닐과 같은 기에서와 같이) 고리 시스템 내 다중 축합 고리를 가질 수 있으며, 여기서,

고리 시스템 내 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 원자가 요건을 충족시키기 위해, 이러한 헤테로아릴 고리 내 임의의 헤테로원자는 H 또는 치환체 기, 예컨대, 알킬 기 또는 본원에 기재된 바와 같은 다른 치환체에 결합될 수 있거나 또는 결합되지 않을 수 있다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기의 질소 및/또는 황 고리 원자(들)는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드(N→O), 술피닐, 또는 술포닐 모이어티를 제공한다. 이 용어는, 예로서, 피리딘, 피롤, 인돌, 티오펜, 및 푸라닐을 포함한다. 헤테로아릴 치환체에 대한 정의에 의해 달리 한정되지 않는 한, 이러한 헤테로아릴 기는 아실옥시, 하이드록시, 티올, 아실, 알킬, 알콕시, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 알킬, 치환된 알콕시, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐, 치환된 사이클로알킬, 치환된 사이클로알케닐, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아실아미노, 알크아릴, 아릴, 아릴옥시, 아지도, 카르복실, 카르복실알킬, 시아노, 할로젠, 니트로, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 아미노아실옥시, 옥시아실아미노, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴 및 -SO₂-헤테로아릴 및 트리할로메틸로부터 선택된 1 내지 5개의 치환체, 또는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0662] 용어 "헤테로아르알킬"은 -알킬렌-헤테로아릴 기를 지칭하며, 알킬렌 및 헤테로아릴은 본원에 정의되어 있다. 이 용어는, 예로서, 피리딜메틸, 피리딜에틸, 인돌메틸 등을 포함한다.

[0663] "헤테로아릴옥시"는 -O-헤테로아릴을 지칭한다.

[0664] "헤테로사이클", "헤테로사이클릭", "헤테로사이클로알킬," 및 "헤테로사이클릴"은 1 내지 10개의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 20개의 고리 원자를 갖는, 융합된, 가교된 및 스피로 고리 시스템을 포함하는, 단일 고리 또는 다중 축합 고리를 갖는 포화 또는 불포화 기를 지칭한다. 이들 고리 원자는 질소, 황, 또는 산소로부터 선택되며, 여기서, 융합된 고리 시스템에서, 고리 중 하나 이상은 사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있고, 단 부착점은 비-방향족 고리를 통한다. 특정 실시양태에서, 헤테로사이클릭 기의 질소 및/또는 황 원자(들)는 선택적으로 산화되어 N-옥사이드, -S(O)-, 또는 -SO₂- 모이어티를 제공한다. 원자가 요건을 충족시키기 위해, 이러한 헤테로사이클릭 고리 내의 임의의 헤테로원자는 하나 이상의 H 또는 하나 이상의 치환체 기(들), 예를 들어, 알킬 기 또는 본원에 기재된 바와 같은 다른 치환체에 결합될 수 있거나 결합되지 않을 수 있다.

[0665] 헤테로사이클 및 헤테로아릴의 예는, 아제티딘, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 이소인돌, 인돌, 디하이드로인돌, 인다졸, 푸린, 퀴놀리진, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프틸피리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카르바졸, 카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페난트롤린, 이소티아졸, 페나진, 이소옥사졸, 페녹사진, 페노티아진, 이미다졸리딘, 이미다졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌린, 프탈이미드, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오펜, 티아졸, 티아졸리딘, 티오펜, 벤조[b]티오펜, 모르폴리딘, 티오모르폴리딘(티아모르폴리닐로도 지칭됨), 1,1-디옥소티오모르폴리딘, 피페리딘, 피롤리딘, 테트라하이드로푸란, 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0666] 헤테로사이클릭 치환체에 대한 정의에 의해 달리 제한되지 않는 한, 이러한 헤테로사이클릭 기는 알콕시, 치환된 알콕시, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아실, 아실아미노, 아실옥시, 아미노, 치환된 아미노, 아미노아실, 아미노아실옥시, 옥시아미노아실, 아지도, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 옥소, 티오케토, 카르복실, 카르복실알킬, 티오아릴옥시, 티오헤테로아릴옥시, 티오헤테로사이클로옥시, 티올, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클로옥시, 하이드록시아미노, 알콕시아미노, 니트로, -SO-알킬, -SO-치환된 알킬, -SO-아릴, -SO-헤테로아릴, -SO₂-알킬, -SO₂-치환된 알킬, -SO₂-아릴, -SO₂-헤테로아릴, 및 융합된 헤테로사이클로부터 선택된 1 내지 5개, 또는 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0667] "헤테로사이클릴옥시"는 -O-헤테로사이클릴 기를 지칭한다.

[0668] 용어 "헤테로사이클릴티오"는 헤테로사이클릭-S-를 지칭한다.

[0669] 용어 "헤테로사이클렌"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로사이클로부터 형성된 디라디칼 기를 지칭한다.

[0670] 용어 "하이드록시아미노"는 -NHOH 기를 지칭한다.

[0671] "니트로"는 -NO₂ 기를 지칭한다.

[0672] "옥소"는 원자(=O)를 지칭한다.

- [0673] "술포닐"은 $-\text{SO}_2$ -알킬, $-\text{SO}_2$ -치환된 알킬, $-\text{SO}_2$ -알케닐, $-\text{SO}_2$ -치환된 알케닐, $-\text{SO}_2$ -사이클로알킬, $-\text{SO}_2$ -치환된 사이클로알킬, $-\text{SO}_2$ -사이클로알케닐, $-\text{SO}_2$ -치환된 사이클로알케닐, $-\text{SO}_2$ -아릴, $-\text{SO}_2$ -치환된 아릴, $-\text{SO}_2$ -헤테로아릴, $-\text{SO}_2$ -치환된 헤테로아릴, $-\text{SO}_2$ -헤테로사이클릭, 및 $-\text{SO}_2$ -치환된 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에서 정의된 바와 같다. 술포닐은 예로서, 메틸- SO_2 -, 페닐- SO_2 - 및 4-메틸페닐- SO_2 -를 포함한다.
- [0674] "술포닐옥시"는 $-\text{OSO}_2$ -알킬, $-\text{OSO}_2$ -치환된 알킬, $-\text{OSO}_2$ -알케닐, $-\text{OSO}_2$ -치환된 알케닐, $-\text{OSO}_2$ -사이클로알킬, $-\text{OSO}_2$ -치환된 사이클로알킬, $-\text{OSO}_2$ -사이클로알케닐, $-\text{OSO}_2$ -치환된 사이클로알케닐, $-\text{OSO}_2$ -아릴, $-\text{OSO}_2$ -치환된 아릴, $-\text{OSO}_2$ -헤테로아릴, $-\text{OSO}_2$ -치환된 헤테로아릴, $-\text{OSO}_2$ -헤테로사이클릭, 및 $-\text{OSO}_2$ -치환된 헤테로사이클릭 기를 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에서 정의된 바와 같다.
- [0675] "설페이트" 또는 "설페이트 에스테르"는 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -알킬, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 알킬, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -알케닐, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 알케닐, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -사이클로알킬, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 사이클로알킬, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -사이클로알케닐, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 사이클로알케닐, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -아릴, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 아릴, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -헤테로아릴, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 헤테로아릴, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -헤테로사이클릭, 및 $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{O}$ -치환된 헤테로사이클릭을 지칭하며, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 치환된 사이클로알케닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭, 및 치환된 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0676] 용어 "아미노카르보닐옥시"는 $-\text{OC}(\text{O})\text{NRR}$ 기를 지칭하며, 여기서 각각의 R은 독립적으로 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클릭이고, 여기서 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭은 본원에 정의된 바와 같다.
- [0677] "티올"은 $-\text{SH}$ 기를 지칭한다.
- [0678] "티오옥소" 또는 용어 "티오케토"는 원자($=\text{S}$)를 지칭한다.
- [0679] "알킬티오" 또는 용어 "티오알콕시"는 $-\text{S}$ -알킬 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에 정의된 바와 같다. 특정 실시양태에서, 황은 $-\text{S}(\text{O})$ -로 산화될 수 있다. 설펡시드는 하나 이상의 입체이성질체로서 존재할 수 있다.
- [0680] 용어 "치환된 티오알콕시"는 $-\text{S}$ -치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0681] 용어 "티오아릴옥시"는 아릴- S -기를 지칭하며, 여기서 아릴 기는 본원에 정의된 바와 같으며, 또한 본원에 정의된 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0682] 용어 "티오헤테로아릴옥시"는 헤테로아릴- S -기를 지칭하며, 여기서 헤테로아릴 기는 본원에 정의된 바와 같으며, 또한 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 아릴 기를 포함한다.
- [0683] 용어 "티오헤테로사이클로옥시"는 헤테로사이클릴- S -기를 지칭하며, 여기서 헤테로사이클릴 기는 또한 본원에 정의된 바와 같으며, 또한 본원에 정의된 바와 같은 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 기를 포함한다.
- [0684] 본원의 개시내용에 더하여, 용어 "치환된"은, 특정 기 또는 라디칼을 변형시키는 데 사용되는 경우, 또한 특정된 기 또는 라디칼의 하나 이상의 수소 원자가 각각 서로 독립적으로 하기에 정의된 바와 같은 동일하거나 상이한 치환체 기로 대체됨을 의미할 수 있다.
- [0685] 본원에서 개별적인 용어와 관련하여 개시된 기들 외에, 명시된 기 또는 라디칼에서의 포화된 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소를 치환하기 위한 치환체 기는 (단일 탄소 상의 임의의 두 수소는 $=\text{O}$, $=\text{NR}^{70}$, $=\text{N-OR}^{70}$, $=\text{N}_2$ 또는 $=\text{S}$ 로 대체될 수 있음), 달리 특정되지 않는 한, $-\text{R}^{60}$, 할로, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, 트리할로메틸, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{SO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{O}^-\text{M}^+$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}^-)_2(\text{M}^+)_2$,

$-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)O^{-}M^{+}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)O^{-}M^{+}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며, 여기서 R^{60} 은 선택적으로 치환된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 사이클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 각각의 R^{70} 은 독립적으로 수소 또는 R^{60} 이고, 각각의 R^{80} 은 독립적으로 R^{70} 이거나 또는 대안적으로, 2개의 $R^{80'}$ 은, 이들이 결합되는 질소 원자와 함께, O, N 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 동일한 또는 상이한 추가의 헤테로원자 중 1 내지 4개를 선택적으로 포함할 수 있는 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 이때 N은 -H 또는 C_1-C_3 알킬 치환을 가질 수 있고; 각각의 M^{+} 는 순(net) 단일 양전하를 갖는 카운터 이온이다. 각각의 M^{+} 는 독립적으로, 예를 들어, 알칼리 이온, 예컨대, K^{+} , Na^{+} , Li^{+} ; 암모늄 이온, 예컨대, $N(R^{60})_4^{+}$; 또는 알칼리토류 이온, 예컨대, Ca^{2+} , $[Mg^{2+}]_{0.5}$, 또는 $[Ba^{2+}]_{0.5}$ 이다("아래첨자 0.5는 이러한 이가 알칼리토류 이온에 대한 카운터 이온들 중 하나가 본 발명의 화합물의 이온화된 형태일 수 있고 다른 것은 클로라이드와 같은 전형적인 카운터 이온이거나, 또는 본원에 개시된 2개의 이온화된 화합물이 이러한 이가 알칼리토류 이온에 대한 카운터 이온으로서 작용할 수 있거나, 또는 본 발명의 이중으로 이온화된 화합물이 이러한 이가 알칼리토류 이온에 대한 카운터 이온으로서 작용할 수 있는 것을 의미한다). 특이적 예로서, $-NR^{80}R^{80}$ 은 $-NH_2$, $-NH$ -알킬, N -피롤리딘일, N -피페라진일, 4 N -메틸-피페라진-1-일 및 N -모르폴리닐을 포함하는 것을 의미한다.

[0686] 본원에서의 개시내용에 더하여, "치환된" 알켄, 알킨, 아릴 및 헤테로아릴 기 중 불포화 탄소 원자 상의 수소에 대한 치환체 기는, 달리 특정되지 않는 한, $-R^{60}$, 할로, $-O^{-}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{-}M^{+}$, $-NR^{80}R^{80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^{-}M^{+}$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^{-}M^{+}$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^{+})_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^{-}M^{+}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^{-}M^{+}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^{+} 는 앞서 정의되어 있고, 단 치환된 알켄 또는 알킨의 경우에, 치환체는 $O^{-}M^{+}$, OR^{70} , SR^{70} , 또는 $S^{-}M^{+}$ 가 아니다.

[0687] 본원에 개별 용어에 관련하여 개시된 기에 더하여, "치환된" 헤테로알킬 및 사이클로헤테로알킬 기 중의 질소 원자 상의 수소에 대한 치환체 기는, 달리 특정되지 않는 한, $-R^{60}$, $-O^{-}M^{+}$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^{-}M^{+}$, $-NR^{80}R^{80}$, 트리할로메틸, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^{-}M^{+}$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^{-}M^{+}$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^{-})_2(M^{+})_2$, $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 및 $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 이며, 여기서 R^{60} , R^{70} , R^{80} 및 M^{+} 는 앞서 정의된 바와 같다.

[0688] 본원의 개시내용에 더하여, 특정의 실시양태에서, 치환된 기는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환체, 1, 2, 또는 3개의 치환체, 1 또는 2개의 치환체, 또는 1개의 치환체를 갖는다.

[0689] 상기 정의된 모든 치환된 기에서, 그 자체에 대한 추가의 치환체를 갖는 치환체를 정의함으로써 이루어진 중합체(예를 들어, 치환된 아릴 기로 자체 치환되는 치환체로서 치환된 아릴 기를 갖는 치환된 아릴, 이는 추가로 치환된 아릴 기 등에 의해 치환됨)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 경우에, 이러한 치환의 최대 수는 3이다. 예를 들어, 본원에서 구체적으로 상정되는 치환된 아릴 기의 연속적인 치환은 치환된 아릴- (치환된 아릴)-치환된 아릴로 제한된다.

[0690] 달리 표시되지 않는 한, 본원에서 분명하게 정의되지 않는 치환체의 명명법은 작용기의 말단 부분의 명칭을 정

하고, 이어서 부착점을 향한 인접 작용기의 명칭을 정함으로써 이루어진다. 예를 들어, 치환체 "아릴알킬옥시카르보닐"은 (아릴)-(알킬)-O-C(O)- 기를 지칭한다.

[0691] 하나 이상의 치환체를 함유하는 본원에 개시된 기 중 어느 하나에 관하여, 물론, 이러한 기가 입체적으로 비현실적이고/이거나 합성에 의해 비-실현가능한 임의의 치환 또는 치환 패턴을 함유하지 않는 것이 이해된다. 또한, 대상 화합물은 이들 화합물의 치환으로부터 발생하는 모든 입체화학적 이성질체를 포함한다.

[0692] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 환자, 예컨대, 포유동물에게 투여하는 것이 허용되는 염(주어진 투약 레지멘(regime)에 대한 허용되는 포유류 안전성을 갖는 카운터 이온을 갖는 염)을 의미한다. 이러한 염은 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 염기로부터 그리고 약제학적으로 허용되는 무기 또는 유기 산으로부터 유래될 수 있다. "약제학적으로 허용되는 염"은, 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭하고, 이 염은 당업계에 잘 알려져 있는 다양한 유기 및 무기 카운터 이온으로부터 유래되고, 단지 예로써, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등을 포함하고; 분자가 염기성 작용기를 함유하는 경우, 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대, 염산염, 브로민화수소산염, 포르산염, 타르타르산염, 베실레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다.

[0693] 용어 "이의 염"은 산의 양성자가 양이온, 예컨대, 금속 양이온 또는 유기 양이온 등에 의해 대체될 때 형성된 화합물을 의미한다. 해당하는 경우, 염은 약제학적으로 허용되는 염이지만, 이것은 환자에게 투여하기 위해 의도되지 않은 중간체 화합물의 염에 대해서는 필요하지 않다. 예로서, 본 발명의 화합물의 염은 화합물이 무기 또는 유기 산에 의해 양자화되어 양이온을 형성하는 것들을 포함하고, 이때 무기 또는 유기산의 접합체 염기는 염의 음이온 성분이다.

[0694] "용매화물"은 용매 분자와 용질의 분자 또는 이온과의 조합에 의해 형성된 복합체를 지칭한다. 용매는 유기 화합물, 무기 화합물 또는 이들 둘 모두의 혼합물일 수 있다. 용매의 일부 예는, 메탄올, *N,N*-디메틸폼아미드, 테트라하이드로푸란, 디메틸설폭사이드 및 물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.

[0695] "입체이성질체" 및 "입체이성질체들"은 동일한 원자 연결성을 갖지만 공간에서 상이한 원자 배열을 갖는 화합물을 지칭한다. 입체이성질체는 시스-트랜스 이성질체, *E* 및 *Z* 이성질체, 거울상이성질체, 및 부분입체이성질체를 포함한다.

[0696] "호변이성질체"는 원자의 전자 결합에서만 그리고/또는 양자의 위치에서만 상이한 분자의 대체 형태, 예컨대 엔올-케토 및 이민-엔아민 호변이성질체, 또는 $-N=C(H)-NH-$ 고리 원자 배열을 함유하는 헤테로아릴 기, 예컨대, 피라졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 트리아졸, 및 테트라졸의 호변이성질체 형태를 지칭한다. 당업자는 다른 호변이성질체 고리 원자 배열이 가능한 것을 인지할 것이다.

[0697] 용어 "또는 이의 염 또는 용매화물 또는 입체이성질체"는 염, 용매화물 및 입체이성질체의 모든 순열, 예컨대, 대상 화합물의 입체이성질체의 약제학적으로 허용되는 염의 용매화물을 포함하는 것으로 의도되는 것이 이해될 것이다.

[0698] "약제학적 유효량" 및 "치료적 유효량"은 명시된 장애 또는 질환 또는 이의 하나 이상의 증상을 치료하고/하거나 질환 또는 장애의 발생을 예방하기에 충분한 화합물의 양을 지칭한다. 종양발생 증식성 장애(tumorigenic proliferative disorder)와 관련하여, 약제학적 또는 치료적 유효량은, 다른 것들 중에서도, 종양이 종양의 성장 속도를 위축 또는 감소를 유발하기에 충분한 양을 포함한다.

[0699] "환자"는 인간 및 비-인간 대상체, 특히 포유류 대상체를 지칭한다.

[0700] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하는 단계" 또는 "치료"는 환자, 예컨대, 포유동물(특히 인간)의 질환 또는 의학적 병태를 치료하는 단계 또는 치료를 의미하고, (a) 대상체의 질환 또는 의학적 병태가 발생하는 것을 예방하는 것, 예컨대, 예방적 치료; (b) 환자에서 질환 또는 의학적 병태를 개선하는 것, 예컨대, 질환 또는 의학적 병태의 제거 또는 퇴행 유발; (c) 환자의 질환 또는 의학적 병태를, 예를 들어, 질환 또는 의학적 병태의 둔화 또는 발달의 정지에 의해 억제하는 것; 또는 (d) 환자의 질환 또는 의학적 병태의 증상을 완화시키는 것을 포함한다.

[0701] 용어 "폴리펩티드", "펩티드," 및 "단백질"은 임의의 길이의 아미노산의 중합체 형태를 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 구체적으로 달리 표시되지 않는 한, "폴리펩티드", "펩티드," 및 "단백질"은 유전적으로 암호화된 그리고 암호화되지 않은 아미노산, 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된 또는 유도체화된 아미

노산, 및 변형된 펩티드 백본을 갖는 폴리펩티드를 포함할 수 있다. 이들 용어는, 이중성 아미노산 서열을 갖는 융합 단백질, 이중성 및 동중성 리더 서열을 갖는 융합체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 융합 단백질, 적어도 하나의 N-말단 메티오닌 잔기를 함유하는 단백질(예를 들어, 재조합 박테리아 숙주 세포에서 생산을 촉진하기 위한 것임); 면역학적으로 태그된 단백질 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 항체이다.

[0702] "천연 아미노산 서열" 또는 "모 아미노산 서열"은 적어도 하나의 변형된 아미노산 잔기를 포함하도록 변형되기 전의 폴리펩티드의 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본원에서 상호교환적으로 사용된다.

[0703] 용어 "아미노산 유사체", "비자연 아미노산" 등은 상호교환적으로 사용되고, 자연 발생 단백질에서 통상적으로 발견되는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, Ala 또는 A, Cys 또는 C, Asp 또는 D, Glu 또는 E, Phe 또는 F, Gly 또는 G, His 또는 H, Ile 또는 I, Lys 또는 K, Leu 또는 L, Met 또는 M, Asn 또는 N, Pro 또는 P, Gln 또는 Q, Arg 또는 R, Ser 또는 S, Thr 또는 T, Val 또는 V, Trp 또는 W, Tyr 또는 Y)에 대해 구조 및/또는 전체 형상이 유사한 아미노산-유사 화합물을 포함할 수 있다. 아미노산 유사체는 또한 변형된 측쇄 또는 백본을 갖는 자연 아미노산을 포함한다. 아미노산 유사체는 또한 자연 유래 D-형태뿐만 아니라, 아미노산 유사체들의 L-형태와 동일한 입체화학을 갖는 아미노산 유사체를 포함한다. 일부 경우에, 아미노산 유사체는 하나 이상의 자연 아미노산의 백본 구조 및/또는 측쇄 구조를 공유하며, 이때 차이(들)는 분자의 하나 이상의 변형된 기이다. 이러한 변형은, 관련된 원자(예컨대, S)에 대한 원자(예컨대, N)의 치환, 기(예컨대, 메틸, 또는 하이드록실 등) 또는 원자(예컨대 Cl 또는 Br 등)의 첨가, 기의 결실, 공유 결합의 치환(이중 결합에 대한 단일 결합 등), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 아미노산 유사체는 α-하이드록시산, 및 α-아미노산 등을 포함할 수 있다. 아미노산 유사체의 예는 설포알라닌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0704] 용어 "아미노산 측쇄" 또는 "아미노산의 측쇄" 등은, 자연 아미노산, 비자연 아미노산, 및 아미노산 유사체를 포함하여, 아미노산 잔기의 α-탄소에 부착된 치환체를 지칭하는 데 사용될 수 있다. 아미노산 측쇄는 또한 본원에 기재된 변형된 아미노산 및/또는 접합체의 맥락에서 기재된 바와 같은 아미노산 측쇄를 포함할 수 있다.

[0705] 용어 "탄수화물" 등은 단당류, 이당류, 올리고당류 및 다당류의 단량체 단위 및/또는 중합체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 용어 당은 보다 작은 탄수화물, 예컨대, 단당류, 이당류를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 용어 "탄수화물 유도체"는 관심 탄수화물의 하나 이상의 작용기가 치환(임의의 편리한 치환체에 의해 대체)되거나, 변형(임의의 편리한 화학을 사용하여 또 다른 기로 변환)되거나 또는 부재(예컨대 제거되거나 H에 의해 대체)하는 화합물을 포함한다. 다양한 탄수화물 및 탄수화물 유도체가 활용될 수 있고 대상 화합물 및 접합체에 사용하기 위해 적응될 수 있다.

[0706] 용어 "글리코시드" 또는 "글리코실"은 글리코시드 결합을 통해 모이어티에 결합된 당 분자 또는 기를 지칭한다. 예를 들어, 글리코시드가 결합된 모이어티는 본원에 기재된 바와 같이 절단가능한 링커일 수 있다. 글리코시드 결합은 O-글리코시드 결합(O-글리코시드), N-글리코시드 결합(글리코실아민), S-글리코시드 결합(티오글리코시드), 또는 C-글리코시드 결합(C-글리코시드 또는 C-글리코실)과 같은 다양한 유형의 결합을 통해 글리코시드를 다른 모이어티에 연결할 수 있다. 일부 경우에, 글리코시드는 화학적-매개 가수분해 또는 효소적-매개 가수분해와 같이 부착된 모이어티에서 절단될 수 있다.

[0707] 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며 모노클로날 항체(전장 모노클로날 항체 포함), 폴리클로날 항체, 및 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 인간화 항체, 단일-사슬 항체, 키메라 항체, 항체 단편(예를 들어, Fab 단편) 등을 포함한다. 항체는 표적 항원에 결합할 수 있다. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은, 항체의 하나 이상의 가변 영역에 의해 형성된 상보성 결정 영역(CDR)에 의해 인식되는, 에피토프로도 불리는, 하나 이상의 결합 부위를 가질 수 있다.

[0708] 용어 "자연 항체"는 항체의 중쇄 및 경쇄가 다중-세포 유기체의 면역 시스템에 의해 만들어지고 쌍을 이루는 항체를 지칭한다. 비장, 림프절, 골수 및 혈청이 자연 항체를 생산하는 조직의 예이다. 예를 들어, 항원으로 면역화된 제1 동물로부터 단리된 항체 생산 세포에 의해 생산된 항체는 자연 항체이다.

[0709] 용어 "인간화 항체" 또는 "인간화 면역글로불린"은 인간 항체로부터의 상응하게 위치된 아미노산으로 치환된(예를 들어 프레임워크 영역, 불변 영역 또는 CDR) 하나 이상의 아미노산을 함유하는 비-인간(예를 들어, 마우스 또는 토끼) 항체를 지칭한다. 일반적으로, 인간화 항체는, 동일한 항체의 비-인간화 버전에 비해서, 인간 숙주에서 감소된 면역 반응을 생산한다. 항체는, 예를 들어 CDR-그래프팅(EP 239,400; PCT 공개 WO 91/09967; 미국 특허 번호 5,225,539; 5,530,101; 및 5,585,089), 베니어링(veneering) 또는 재표면화(EP 592,106; EP

519,596; Padlan, Molecular Immunology 28(4/5):489-498 (1991); Studnicka 등, Protein Engineering 7(6):805-814 (1994); Roguska. 등, PNAS 91:969-973 (1994)), 및 체인 셔플링(chain shuffling)(미국 특허 번호 5,565,332)을 포함하는 당업계에 알려진 다양한 기술을 사용하여 인간화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 프레임워크 치환은 항원 결합에 중요한 프레임워크 잔기를 식별하기 위한 CDR과 프레임워크 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정 위치에서 특이한 프레임워크 잔기를 식별하기 위한 서열 비교에 의해 식별된다(예를 들어, 미국 특허 번호 5,585,089; Riechmann 등, Nature 332:323 (1988)을 참조한다). 본 발명에서 사용하기 위해 고려되는 항체를 인간화하기 위한 추가의 방법이 미국 특허 번호 5,750,078; 5,502,167; 5,705,154; 5,770,403; 5,698,417; 5,693,493; 5,558,864; 4,935,496; 및 4,816,567, 및 PCT 간행물 WO 98/45331 및 WO 98/45332에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 대상 토끼 항체는 US20040086979 및 US20050033031에 제시된 방법에 따라 인간화될 수 있다. 따라서, 상기 기재된 항체는 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 인간화될 수 있다.

[0710] 용어 "키메라 항체"는 경쇄 및 중쇄 유전자가 전형적으로 유전자 조작에 의해, 상이한 종에 속하는 항체 가변 및 불변 영역 유전자들로부터 작제된 항체를 지칭한다. 예를 들어, 마우스 모노클로날 항체로부터의 유전자의 가변 분절은 인간 불변 분절, 예컨대, 감마 1 및 감마 3에 연결될 수 있다. 치료적 키메라 항체의 예는 마우스 항체로부터의 가변 또는 항원-결합 도메인과 인간 항체로부터의 불변 또는 이펙터 도메인으로 구성된 하이브리드 단백질이지만, 다른 포유류 종으로부터의 도메인도 사용될 수 있다.

[0711] 번역글로불린 폴리펩티드 번역글로불린 경쇄 또는 중쇄 가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로도 불리는 3개의 초가변 영역이 사이에 끼어 있는 프레임워크 영역(FR)으로 구성된다. 프레임워크 영역 및 CDR의 정도는 정의되어 있다("Sequences of Proteins of Immunological Interest", E. Kabat 등, U.S. Department of Health and Human Services, 1991 참조). 구성 경쇄 및 중쇄의 조합된 프레임워크 영역인, 항체의 프레임워크 영역은 CDR의 위치를 정하고 정렬시키는 작용을 한다. CDR은 주로 항원의 에피토프에 대한 결합을 담당한다.

[0712] "모 Ig 폴리펩티드"는 본원에 기재된 바와 같은 알데하이드-태그된 불변 영역이 결합된 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드이다. 모 폴리펩티드는 천연 서열 불변 영역을 포함할 수 있거나, 기존의 아미노산 서열 변형(예컨대 첨가, 결실 및/또는 치환)을 갖는 불변 영역을 포함할 수 있다.

[0713] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "단리된"은 화합물이 자연 발생하는 것과는 상이한 환경에서 존재하는 관심 화합물을 기재하는 것을 의미한다. "단리된"은 실질적으로 관심 화합물에 대해 풍부해지고/지거나 관심 화합물이 부분적으로 또는 실질적으로 정제된 샘플 내에 있는 화합물을 포함하는 것을 의미한다.

[0714] 본원에서 사용되는 바와 같은, 용어 "실질적으로 정제된"은, 이의 자연 환경으로부터 제거되고 자연적으로 연관되는 다른 성분들이 적어도 60% 없는, 적어도 75% 없는, 적어도 80% 없는, 적어도 85% 없는, 적어도 90% 없는, 적어도 95% 없는, 적어도 98% 없는, 또는 98% 초과로 없는 화합물을 지칭한다.

[0715] 용어 "생리적 조건"은 생세포와 호환가능한 조건, 예를 들어 생세포와 호환가능한 온도, pH, 염도 등의 지배적으로 수성 조건을 포함하는 것을 의미한다.

[0716] "반응성 파트너"는 반응 생성물을 생산하기 위해 또 다른 반응성 파트너와 특이적으로 반응하는 분자 또는 분자 모이어티를 의미한다. 예시적인 반응성 파트너는 설파타아제 모티프의 시스테인 또는 세린 및 포르밀글리신 생성 효소(FGE)를 포함하며, 이는 반응하여 모티프에서 시스테인 또는 세린 대신 포르밀글리신(fGly)을 함유하는 전환된 알데하이드 태그의 반응 생성물을 형성한다. 다른 예시적인 반응성 파트너는 전환된 알데하이드 태그(예를 들어, 반응성 알데하이드 기)의 fGly 잔기의 알데하이드 및 "알데하이드-반응성 반응성 파트너"를 포함하며, 이는 반응하여 알데하이드-반응성 기 및 관심 모이어티를 포함하고, fGly 잔기를 통해 폴리펩티드에 접합된 관심 모이어티를 갖는 폴리펩티드의 반응 생성물을 형성한다.

[0717] "N-말단"은 유리 아민 기를 갖는 폴리펩티드의 말단 아미노산 잔기를 지칭하고, 비-N-말단 아미노산 잔기의 아민 기는 일반적으로 폴리펩티드의 공유 백본의 일부를 형성한다.

[0718] "C-말단"은 유리 카르복실 기를 갖는 폴리펩티드의 말단 아미노산 잔기를 지칭하고, 비-C-말단 아미노산 잔기의 카르복실 기는 일반적으로 폴리펩티드의 공유 백본의 일부를 형성한다.

[0719] 폴리펩티드 또는 폴리펩티드의 아미노산 서열과 관련하여 사용되는 바와 같은 "내부 부위"는 N-말단 또는 C-말단에 있지 않은 폴리펩티드의 영역을 의미한다.

[0720] 본 발명을 추가로 기재하기 전에, 본 발명은 기재된 특정 실시양태로 제한되지 않는 것이 인지되어야 하는데, 이들은 당연히 달라질 수 있기 때문이다. 또한 본 발명의 범주가 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때

문에, 본원에 사용된 용어가 특정 실시양태만을 기술할 목적이며 제한하려는 의도가 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0721] 값의 범위가 제공되는 경우, 문맥이 명백히 달리 지시하지 않는 한, 상기 범위의 상한과 하한 사이의, 하한의 단위의 1/10까지의 각각의 사이값, 및 상기 언급된 범위에서 임의의 기타 언급된 또는 개재값은 본 발명 내에 포괄되는 것으로 이해된다. 이들 더 작은 범위의 상한과 하한은 독립적으로 더 작은 범위 내에 포함될 수 있으며 또한 본 발명의 범위 내에 포괄되어, 언급된 범위에서 임의의 구체적으로 제외된 범위로 제한될 수 있다. 언급된 범위가 상기 한계 중 하나 또는 둘 모두를 포함하는 경우, 이들 포함된 한계 중 하나 또는 둘 모두를 제외한 범위가 또한 본 발명에 포함된다.

[0722] 명확성을 위해, 개별 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 특징의 특성은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있음이 인식된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특성은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다. 본 발명에 관한 실시양태의 모든 조합은 본 발명에 의해 구체적으로 포함되고, 이러한 조합은, 예를 들어, 안정적인 화합물(즉, 생물학적 활성을 위해 제조되고 분리되고 특징규명되고 테스트될 수 있는 화합물)인 화합물인 주제를 포함하는 정도로, 각각의 모든 조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 개시된 것처럼 본원에 개시되어 있다. 또한, 다양한 실시양태 및 이의 요소의 모든 하위-조합(예컨대, 이러한 변수를 기재하는 실시양태에 열거된 화학 기의 요소)은 또한 구체적으로 본 발명에 의해 포함되고 각각의 그리고 모든 이러한 하위-조합이 개별적으로 그리고 명시적으로 본원에 개시된 것처럼 본원에 개시되어 있다.

[0723] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 발명에 속하는 당업자에 의해 통상적으로 인지되는 것과 같은 의미를 가진다. 본원에 기재된 것과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 또한 본 발명의 실시 또는 테스트에서 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기재된다. 본원에서 언급된 모든 간행물은 그 간행물들이 인용되는 것과 관련된 방법 및/또는 물질을 개시하고 기재하기 위해 참조로 본원에 포함된다.

[0724] 본원에서 그리고 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a," "an," 및 "the"는 문맥이 달리 명확히 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함함을 주목해야 한다. 추가로, 청구범위는 임의의 선택적 요소를 배제하도록 초안을 작성할 수 있음을 주목한다. 이와 같이, 이러한 언급은 청구범위의 요소의 언급 또는 "부정적인" 제한의 사용과 관련하여 "단독으로," "유일한" 등으로서 이러한 배타적인 용어의 사용을 위한 선행 기초로서 역할하도록 의도된다.

[0725] 명확성을 위해, 개별 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 특정 특성은 또한 단일 실시양태에서 조합되어 제공될 수 있음이 인식된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 실시양태의 맥락에서 기재된 본 발명의 다양한 특성은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.

[0726] 본원에 논의된 간행물은, 본 출원의 출원일 전에 이들의 개시내용에 대해 오로지 제공된다. 본원에서의 어떠한 것도, 본 발명이 선행 발명으로 인해 이러한 간행물보다 선행하는 자격이 없음을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 추가로, 제공된 간행물의 일자는 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 간행 날짜와 다를 수 있다.

[0727] 상세한 설명

[0728] 본 개시내용은 분지형 HIPS 링커를 포함하는 항체-약물 접합체 구조를 제공한다. 본 개시내용은 또한 이러한 접합체의 생산을 위한 화합물 및 방법, 뿐만 아니라 이를 사용하는 방법을 포함한다.

[0729] 항체-약물 접합체

[0730] 본 개시내용은 접합체, 예를 들어, 항체-약물 접합체(ADC)를 제공한다. "접합체"는 2개 이상의 다른 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)에 공유적으로 부착된 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 의미한다. 예를 들어, 본 개시내용에 따른 항체-약물 접합체는 항체에 공유적으로 부착된 2개 이상의 약물 또는 활성제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, 항체) 및 2개 이상의 약물 또는 활성제는 하나 이상의 작용기 및 공유 결합을 통해 서로 결합된다. 예를 들어, 하나 이상의 작용기 및 공유 결합은 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 포함할 수 있다.

[0731] 특정 실시양태에서, 접합체는 폴리펩티드 접합체이며, 이는 2개 이상의 다른 모이어티에 접합된 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드에 접합된 2개 이상의 모이어티는 각각 독립적으로

약물, 활성제, 검출가능한 표지, 수용성 중합체, 또는 폴리펩티드를 막 또는 표면에 고정시키기 위한 모이어티와 같으나 이에 제한되지 않는 다양한 관심 모이어티 중 임의의 것일 수 있다. 특정 실시양태에서, 접합체는 약물 접합체이며, 여기서 폴리펩티드는 항체이고, 따라서 항체-약물 접합체(ADC)를 제공한다. 예를 들어, 접합체는 폴리펩티드가 2개 이상의 약물 또는 활성제에 접합되는 약물 접합체일 수 있다. 접합체에 다양한 종류의 약물 또는 활성제가 사용될 수 있으며, 이는 하기에 보다 상세하게 기재된다.

[0732] 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)는 폴리펩티드의 임의의 원하는 부위에서 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 접합될 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 예를 들어, 폴리펩티드의 C-말단의 부위 또는 그 근처의 부위, 폴리펩티드의 N-말단의 위치 또는 그 근처의 위치, 및 폴리펩티드의 C-말단과 N-말단 사이의 위치(예를 들어, 폴리펩티드의 내부 부위)와 같은 폴리펩티드 상의 2개 이상의 부위에 접합된 모이어티를 갖는 폴리펩티드를 제공한다. 상기 접합 부위의 조합이 또한 가능하다.

[0733] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 접합체는 아미노산 잔기의 α -탄소에서 폴리펩티드의 아미노산 잔기에 접합된 2개(또는 그 이상)의 약물 또는 활성제를 포함한다. 달리 말하면, 접합체는 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기의 측쇄가 변형되어 2개(또는 그 이상)의 약물 또는 활성제에 부착된(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 통해 2개의 약물 또는 활성제에 부착된) 폴리펩티드를 포함한다. 예를 들어, 접합체는 폴리펩티드 내의 아미노산 잔기의 α -탄소가 변형되어 2개의 약물 또는 활성제에 부착된(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 통해 2개의 약물 또는 활성제에 부착된) 폴리펩티드를 포함한다.

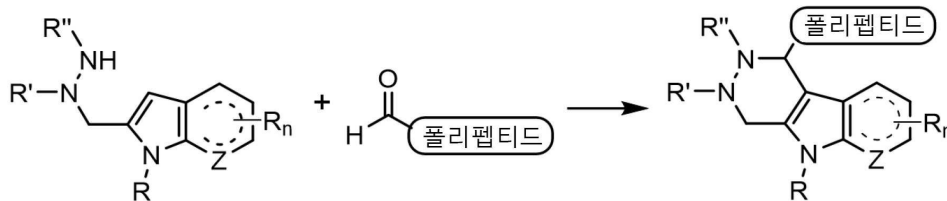
[0734] 본 개시내용의 실시양태는 폴리펩티드가 2개 이상의 모이어티, 예컨대 3개의 모이어티, 4개의 모이어티, 5개의 모이어티, 6개의 모이어티, 7개의 모이어티, 8개의 모이어티, 9개의 모이어티, 10개의 모이어티, 11개의 모이어티, 12개의 모이어티, 13개의 모이어티, 14개의 모이어티, 15개의 모이어티, 16개의 모이어티, 17개의 모이어티, 18개의 모이어티, 19개의 모이어티, 또는 20개 이상의 모이어티에 접합된 접합체를 포함한다. 모이어티는 폴리펩티드 내의 다중 부위에서 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2개의 모이어티는 폴리펩티드의 단일 아미노산 잔기에 접합될 수 있다. 예를 들어, 2개의 모이어티는 폴리펩티드의 동일한 아미노산 잔기에 접합될 수 있다. 다른 실시양태에서, 2개의 모이어티는 폴리펩티드의 제1 아미노산 잔기에 접합되고 2개의 다른 모이어티는 폴리펩티드의 제2 아미노산 잔기에 접합된다. 예를 들어, 폴리펩티드는 제1 아미노산 잔기의 제1 및 제2 모이어티에 접합되고 제2 아미노산 잔기의 제3 및 제4 모이어티 등에 접합될 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드 내의 2개 이상의 아미노산 잔기는 한 쌍의 모이어티(즉, 2개의 모이어티)에 각각 접합되며, 여기서 각각의 쌍의 모이어티는 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 통해 폴리펩티드에 접합된다. 일부 경우에, 폴리펩티드 내의 하나의 아미노산 잔기는 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 통해 한 쌍의 모이어티에 접합된다. 다른 예에서, 폴리펩티드 내의 2개 이상의 아미노산 잔기, 예컨대 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10개 이상의 아미노산 잔기는 각각 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커를 통해 한 쌍의 모이어티에 접합된다.

[0735] 관심 모이어티에 접합되는 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산 잔기는 자연 발생 아미노산, 비자연 아미노산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들어, 접합체는 폴리펩티드의 자연 발생 아미노산 잔기에 접합된 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)를 포함할 수 있다. 다른 예에서, 접합체는 폴리펩티드의 비자연 아미노산 잔기에 접합된 관심 모이어티를 포함할 수 있다. 관심 모이어티는 상기 기재된 바와 같이 단일 자연 또는 비자연 아미노산 잔기에서 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 폴리펩티드 내의 하나 이상의 자연 또는 비자연 아미노산 잔기는 본원에 기재된 바와 같은 관심 모이어티에 접합될 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드 내의 2개(또는 그 이상)의 아미노산 잔기(예를 들어, 자연 또는 비자연 아미노산 잔기)는 각각 분지형 링커를 통해 2개의 모이어티에 접합될 수 있어서, 폴리펩티드 내의 다중 부위가 관심 모이어티에 접합된다.

[0736] 본원에 기재된 바와 같이, 폴리펩티드는 2개 이상의 관심 모이어티에 접합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 관심 모이어티는 페이로드, 예를 들어, 화학물질(chemical entity), 예컨대 약물, 활성제, 또는 검출가능한 표지이다. 예를 들어, 약물(또는 활성제)이 폴리펩티드에 접합될 수 있거나, 또는 다른 실시양태에서, 검출가능한 표지가 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상이한 페이로드의 조합이 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본 개시내용의 실시양태는 폴리펩티드 및 2개 이상의 약물의 접합체; 폴리펩티드 및 2개 이상의 활성제의 접합체; 폴리펩티드 및 2개 이상의 검출가능한 표지; 및 이들의 조합을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0737] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드(예를 들어, 항체) 및 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)는 접합 모이어티를 통해 접합된다. 예를 들어, 폴리펩티드 및 관심 모이어티는 각각 접합 모이어티에 결합(예를 들어, 공유적으로 결합)될 수 있고, 따라서 접합 모이어티를 통해 폴리펩티드 및 관심 모이어티를 함께 간접적으로 결합할

수 있다. 일부 경우에, 접합 모이어티는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 화합물, 또는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 화합물의 유도체를 포함한다. 예를 들어, 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 관심 모이어티를 폴리펩티드와 커플링시키는 일반 반응식은 하기 일반 반응식에 나타나 있다. 본원에서, 하이드라지닐-인돌릴 및 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티는 또한 각각 하이드라지노-이소-픽텟-슈펩글러(HIPS) 접합 모이어티 및 아자-하이드라지노-이소-픽텟-슈펩글러(azaHIPS) 접합 모이어티로 지칭된다.



[0738]

[0739]

상기 반응식에서, 각각의 R은 독립적으로 폴리펩티드에 접합된(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 링커를 통해 폴리펩티드에 접합된) 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)를 포함하며, 여기서 n은 1 내지 4의 정수이다. 상기 반응식에 도시된 바와 같이, 접합 모이어티(예를 들어, 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티)는 2개 이상의 약물 또는 활성제인, R에 부착된다. 2-포르밀글리신 잔기(fGLy)를 포함하는 폴리펩티드를 접합 모이어티와 반응시켜 폴리펩티드 접합체를 생산하고, 따라서 접합 모이어티를 통해 2개 이상의 약물 또는 활성제를 폴리펩티드에 부착시킨다.

[0740]

본원에 기재된 바와 같이, 모이어티는 화합물질, 예컨대, 검출가능한 표지, 또는 약물 또는 활성제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 모이어티 중 임의의 것일 수 있다. R' 및 R''은 각각 독립적으로 임의의 원하는 치환체, 예컨대, 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬 아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰일, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴일 수 있지만 이에 제한되지 않는다. Z는 CR²¹, NR²², N, O 또는 S일 수 있으며, 여기서 R²¹ 및 R²²는 각각 독립적으로 상기 R' 및 R''에 대해 기재된 치환체 중 임의의 것으로부터 선택된다.

[0741]

본원에 기재된 접합체 및 화합물에 도시된 바와 같이 다른 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티 또한 가능하다. 예를 들어, 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티는 2개 이상의 링커에 부착(예를 들어, 공유적으로 부착)될 수 있다. 이와 같이, 본 개시내용의 실시양태는 각각 상응하는 링커를 통해 2개 이상의 약물 또는 활성제에 부착된 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 포함한다. 따라서, 본 개시내용의 접합체는 2개 이상의 링커를 포함할 수 있으며, 여기서 각각의 링커는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 상응하는 약물 또는 활성제를 부착시킨다. 따라서, 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티 및 2개 이상의 링커는 전체적으로 "분지형 링커"로 볼 수 있으며, 여기서 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티는 2개 이상의 "분지"에 부착되고, 여기서 각각의 분지는 약물 또는 활성제에 부착된 링커를 포함한다.

[0742]

동일하거나 상이한 페이로드의 조합이 분지형 링커를 통해 폴리펩티드에 접합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 분지형 링커에 부착된 2개의 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)는 동일한 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)이다. 예를 들어, 분지형 링커의 제1 분지는 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)에 부착될 수 있고, 분지형 링커의 제2 분지는 제1 분지와 동일한 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)에 부착될 수 있다.

[0743]

다른 실시양태에서, 분지형 링커에 부착된 2개의 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)는 상이한 페이로드(예를 들어, 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)이다. 예를 들어, 분지형 링커의 제1 분지는 제1 페이로드(예를 들어, 제1 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)에 부착될 수 있고, 분지형 링커의 제2 분지는 제1 분지에 부착된 제1 페이로드(예를 들어, 제1 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)와 상이한 제2 페이로드(예를 들어, 제2 약물, 활성제 또는 검출가능한 표지)에 부착될 수 있다.

[0744]

일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 상응

작용적 치료적 효과를 갖는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다. "상승작용적"에 의해, "상승작용(synergism)" 또는 "상승작용(synergy)"은 별도로 취한 약물 또는 활성제의 효과의 합보다 큰 치료적 효과를 의미한다. 예를 들어, 일부 경우에, 분지형 링커에 부착된 2개의 상이한 약물 또는 활성제의 사용은 페이로드 둘 모두가 작용하는 보다 낮은 치료적 유효 농도를 제공할 수 있고, 이에 의해 ADC의 전체 효능을 증가시킨다.

[0745] 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 약물 또는 활성제를 별도로 사용하는 것과 비교하여 향상된 치료적 이점을 제공하는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 약물 또는 활성제는 ADC의 약물 전달에 대한 증가된 효과를 제공할 수 있다(예를 들어, 일부 페이로드, 예컨대 iRGD 펩티드는 조직으로의 유출(extravasation)을 증가시키고 종양 침투를 증가시킬 수 있다).

[0746] 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 상이한 작용 메커니즘을 사용하는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 이는 다중 경로를 표적화함으로써 종양 약물 내성의 감소를 제공할 수 있다. 페이로드 조합의 예는 세포독성 약물, 면역 세포 집단을 활성화 또는 억제하기 위한 면역조절 분자, 사이토킨, 호르몬, 방사성동위원소로 로딩된 킬레이트화제 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[0747] 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 페이로드가 분지형 링커에 부착되는 경우, 페이로드는 약물 또는 활성제 및 검출가능한 표지의 조합으로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 제1 페이로드는 생체내에서 ADC의 위치를 검출하기 위해 영상화제 또는 트레이서(tracer)로서 사용되는 검출가능한 표지일 수 있는 반면, 제2 페이로드는 치료적 활성을 제공하는 약물 또는 활성제일 수 있다.

[0748] 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 약물 또는 활성제에 커플링시킬 수 있는 링커의 다양한 실시양태가 본원에 상세히 기재된다. 예를 들어, 일부 경우에, 링커는 절단가능한 링커, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 절단가능한 링커이다.

[0749] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 2개 이상의 관심 모이어티에 접합될 수 있으며, 여기서 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산은 관심 모이어티에 접합 전에 변형된다. 폴리펩티드의 하나 이상의 아미노산의 변형은 관심 모이어티로의 접합에 적합한 하나 이상의 반응성 기를 함유하는 폴리펩티드를 생산할 수 있다. 일부 경우에, 폴리펩티드는 관심 모이어티로의 접합에 적합한 하나 이상의 반응성 기를 제공하기 위해 하나 이상의 변형된 아미노산 잔기를 포함할 수 있다(예를 들어, 2개 이상의 모이어티가 접합 모이어티, 예컨대, 상기 기재된 바와 같은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착되는 경우). 예를 들어, 폴리펩티드의 아미노산은 반응성 알데하이드 기(예를 들어, 반응성 알데하이드)를 포함하도록 변형될 수 있다. 반응성 알데하이드는 "알데하이드 태그" 또는 "ald-태그"에 포함될 수 있으며, 이는 본원에서 사용된 바와 같이, 2-포르밀글리신 잔기(본원에서 "fGly"로 지칭됨)를 함유하기 위해 포르밀글리신 생성 효소(FGE)의 작용에 의해 전환된 설파타아제 모티프(예를 들어, L(C/S)TPSR)로부터 유래된 아미노산 서열을 지칭한다. FGE에 의해 생성된 fGly 잔기는 또한 "포르밀글리신"으로 지칭될 수 있다. 달리 말하면, 용어 "알데하이드 태그"는 본원에서 "전환된" 설파타아제 모티프(즉, 시스테인 또는 세린 잔기가 FGE의 작용에 의해 fGly로 전환된 설파타아제 모티프, 예를 들어, L(fGly)TPSR)를 포함하는 아미노산 서열을 지칭하기 위해 사용된다. 전환된 설파타아제 모티프는 "전환되지 않은" 설파타아제 모티프(즉, 시스테인 또는 세린 잔기가 FGE에 의해 fGly로 전환되지 않았지만 전환될 수 있는, 예를 들어 서열: L(C/S)TPSR을 갖는 전환되지 않은 설파타아제 모티프)를 포함하는 아미노산 서열로부터 생산될 수 있다. 설파타아제 모티프 상의 포르밀글리신 생성 효소(FGE)의 작용의 맥락에서 사용되는 "전환"은 설파타아제 모티프 내의 시스테인 또는 세린 잔기의 포르밀글리신(fGly) 잔기(예를 들어, Cys에서 fGly로, 또는 Ser에서 fGly로)로의 생화학적 변형을 지칭한다. 부위-특이적 단백질 변형에서의 알데하이드 태그 및 이의 용도의 추가적인 양태는 미국 특허 번호 7,985,783 및 미국 특허 번호 8,729,232에 기재되어 있으며, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

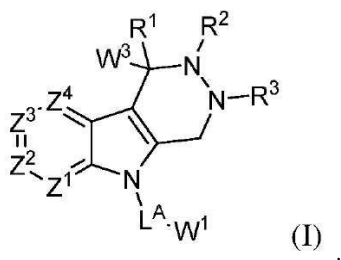
[0750] 일부 경우에, 접합체를 생산하기 위해, fGly 잔기를 함유하는 폴리펩티드는 fGly와 화합물(예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 함유하는 화합물)의 반응에 의해 관심 모이어티에 접합될 수 있다. 예를 들어, fGly-함유 폴리펩티드는 폴리펩티드에 대한 2개 이상의 약물의 접합을 제공하기에 적합한 조건 하에서 반응성 파트너와 접촉될 수 있다. 일부 경우에, 반응성 파트너는 상기 기재된 바와 같은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 2개 이상의 약물 또는 활성제가 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착될 수 있다. 일부 경우에, 약물 또는 활성제는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피

폴로-피리디닐 접합 모이어티에 부착되며, 예컨대 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐에 공유적으로 부착되고, 여기서 각각의 약물 또는 활성제는 상응하는 링커를 통해 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다.

[0751] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 접합체는 2개 이상의 관심 모이어티 (예를 들어, 약물 또는 활성제)에 부착된 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 포함한다. 접합체를 제조하기 위하여, 폴리펩티드의 아미노산 잔기를 변형시킨 후 상기 기재된 바와 같이 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된 2개 이상의 약물 또는 활성제에 커플링시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드의 아미노산 잔기(예를 들어, 항체)는 상기 기재된 바와 같이 fGly 잔기로 변형된 시스테인 또는 세린 잔기이다. 특정 실시양태에서, 변형된 아미노산 잔기(예를 들어, fGly 잔기)는 상기 기재된 바와 같은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 함유하는 2개 이상의 약물 또는 활성제에 접합되어 2개 이상의 약물 또는 활성제가 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 폴리펩티드에 접합되는 본 개시내용의 접합체를 제공한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 fGly'는 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)에 커플링된 폴리펩티드(예를 들어, 항체)의 아미노산 잔기를 지칭한다.

[0752] 특정 실시양태에서, 접합체는 본원에 기재된 바와 같은 분지형 링커에 부착된 적어도 하나의 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 포함하고, 이는 이어서 2개 이상의 약물 또는 활성제에 부착된다. 예를 들어, 접합체는 상기 기재된 바와 같은 관심 모이어티(예를 들어, 약물 또는 활성제)에 접합된 적어도 하나의 아미노산 잔기(fGly')를 갖는 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 포함할 수 있다.

[0753] 본 개시내용의 양태는 하기 식 (I)의 접합체를 포함하며,



[0754]

[0755] 여기서,

[0756] Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이고;

[0757] R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0758] R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[0759] 각각의 R^4 는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0760] L^A 는 제1 링커이고;

- [0761] L^B 는 제2 링커이고;
- [0762] W^1 은 제1 약물이고;
- [0763] W^2 는 제2 약물이고;
- [0764] W^3 은 폴리펩티드이다.
- [0765] 식 (I)의 접합체와 관련된 치환체는 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0766] 특정 실시양태에서, Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이다. 특정 실시양태에서, Z^1 은 CR^4 이다. 특정 실시양태에서, Z^1 은 N이다. 특정 실시양태에서, Z^1 은 $C-L^B-W^2$ 이다. 특정 실시양태에서, Z^2 는 CR^4 이다. 특정 실시양태에서, Z^2 는 N이다. 특정 실시양태에서, Z^2 는 $C-L^B-W^2$ 이다. 특정 실시양태에서, Z^3 은 CR^4 이다. 특정 실시양태에서, Z^3 은 N이다. 특정 실시양태에서, Z^3 은 $C-L^B-W^2$ 이다. 특정 실시양태에서, Z^4 는 CR^4 이다. 특정 실시양태에서, Z^4 는 N이다. 특정 실시양태에서, Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이다.
- [0767] 다양한 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 의 조합이 가능하다. 예를 들어, 일부 경우, Z^1 은 $C-L^B-W^2$ 이고, Z^2 는 CR^4 이고, Z^3 은 CR^4 이고, Z^4 는 CR^4 이다. 일부 경우에서, Z^1 은 CR^4 이고, Z^2 는 $C-L^B-W^2$ 이고, Z^3 은 CR^4 이고, Z^4 는 CR^4 이다. 일부 경우에서, Z^1 은 CR^4 이고, Z^2 는 CR^4 이고, Z^3 은 $C-L^B-W^2$ 이고, Z^4 는 CR^4 이다. 일부 경우에서, Z^1 은 CR^4 이고, Z^2 는 CR^4 이고, Z^3 은 CR^4 이고, Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이다.
- [0768] 특정 실시양태에서, R^1 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^1 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 알키닐 또는 치환된 알키닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는 C_{5-8} 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_5 헤테로아릴 또는 C_5 치환된 헤테로아릴, 또는 C_6 헤테로아릴 또는 C_6 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 치환된 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^1 은 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-8} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-6} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-6} 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C_{3-5} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-5} 치환된 헤테로사이클릴이다.
- [0769] 특정 실시양태에서, R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴

로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0770]

특정 실시양태에서, R^2 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^2 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 술폰이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는 C_{5-8} 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_5 헤테로아릴 또는 C_5 치환된 헤테로아릴, 또는 C_6 헤테로아릴 또는 C_6 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 치환된 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^2 는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-6} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-6} 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C_{3-5} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-5} 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0771]

특정 실시양태에서, R^3 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^3 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 메틸이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 술폰이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^3 은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는

C₅₋₈ 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C₅ 헤테로아릴 또는 C₅ 치환된 헤테로아릴, 또는 C₆ 헤테로아릴 또는 C₆ 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R³은 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C₃₋₈ 사이클로알킬 또는 C₃₋₈ 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 C₃₋₆ 치환된 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬 또는 C₃₋₅ 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R³은 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₈ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₈ 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₆ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₆ 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₅ 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0772] 특정 실시양태에서, R² 및 R³ 둘 모두는 메틸이다.

[0773] 특정 실시양태에서, R² 및 R³은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, R² 및 R³은 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, R² 및 R³은 사이클릭으로 연결되어 5-원 헤테로사이클릴을 형성한다. 특정 실시양태에서, R² 및 R³은 사이클릭으로 연결되어 6-원 헤테로사이클릴을 형성한다.

[0774] 특정 실시양태에서, 각각의 R⁴는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰일, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0775] 각각의 R⁴에 대한 다양한 가능성은 다음과 같이 더욱 상세하게 설명된다. 특정 실시양태에서, R⁴는 수소이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R⁴는 수소이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 할로젠, 예컨대 F, Cl, Br 또는 I이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 F이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 Cl이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 Br이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 I이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C₁₋₆ 알킬 또는 C₁₋₆ 치환된 알킬, 또는 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 치환된 알킬, 또는 C₁₋₃ 알킬 또는 C₁₋₃ 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 메틸이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 치환된 알케닐, 또는 C₂₋₄ 알케닐 또는 C₂₋₄ 치환된 알케닐, 또는 C₂₋₃ 알케닐 또는 C₂₋₃ 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 술폰일이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C₅₋₈ 아릴 또는 C₅₋₈ 치환된 아릴, 예컨대 C₅ 아릴 또는 C₅ 치환된 아릴, 또는 C₆ 아릴 또는 C₆ 치환된 아릴(예를 들어, 페닐 또는 치환된 페닐)이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C₅₋₈ 헤테로아릴 또는 C₅₋₈ 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C₅ 헤테로아릴 또는 C₅ 치환된 헤테로아릴, 또는 C₆ 헤테로아릴 또는 C₆ 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C₃₋₈ 사이클로알킬 또는 C₃₋₈ 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C₃₋₆ 사이클로알킬 또는 C₃₋₆ 치환된 사이클로알킬, 또는 C₃₋₅ 사이클로알킬 또는 C₃₋₅ 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R⁴는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₈ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₈ 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₆ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₆ 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₅ 치환된 헤테로사이클릴이다.

- [0776] 특정 실시양태에서, L^A 는 제1 링커이다. 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있는 링커의 예가 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0777] 특정 실시양태에서, L^B 는 제2 링커이다. 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있는 링커의 예가 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0778] 특정 실시양태에서, W^1 은 제1 약물(또는 제1 활성제)이다. 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있는 약물 및 활성제의 예가 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0779] 특정 실시양태에서, W^2 는 제2 약물(또는 제2 활성제)이다. 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있는 약물 및 활성제의 예가 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0780] 특정 실시양태에서, W^3 은 폴리펩티드(예를 들어, 항체)이다. 특정 실시양태에서, W^3 은 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 fGly' 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 본원에 기재된 바와 같은 fGly' 잔기를 통해 접합체의 나머지에 부착된다. 본 개시내용의 접합체에 사용될 수 있는 폴리펩티드 및 항체의 예가 하기에 보다 상세하게 기재된다.
- [0781] 특정 실시양태에서, 식 (I)의 접합체는 제1 링커, L^A 를 포함한다. 제1 링커, L^A 는 접합 모이어티를 통해 제1 관심 모이어티(예를 들어, 제1 약물 또는 활성제)를 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 결합시키는 데 활용될 수 있다. 제1 링커, L^A (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이) 접합 모이어티에 결합(예를 들어, 공유적으로 결합)될 수 있다. 예를 들어, 제1 링커, L^A 는 제1 약물에 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 부착할 수 있다. 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티는 제1 링커, L^A (및 따라서 제1 약물)를 폴리펩티드, 예컨대 항체에 접합하는 데 사용될 수 있다.
- [0782] 예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이, L^A 는 W^3 에 접합 모이어티를 통해 부착되어, W^3 은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 링커 L^A 에 간접적으로 결합된다. 상기 기재된 바와 같이, W^3 은 폴리펩티드(예를 들어, 항체)이고, 따라서 L^A 는 폴리펩티드(항체)에 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 결합되고, 예를 들어 링커 L^A 는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 폴리펩티드(항체)에 간접적으로 결합된다.
- [0783] 임의의 편리한 링커가 대상 접합체 및 화합물에서 제1 링커 L^A 에 활용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알킬닐, 치환된 알킬닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실 아미노, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알킬 또는 치환된 알킬 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알케닐 또는 치환된 알케닐 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알킬닐 또는 치환된 알킬닐 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알콕시 또는 치환된 알콕시 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 아미노 또는 치환된 아미노 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 카르복실 또는 카르복실 에스테르 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 아실 아미노 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 아릴 또는 치환된 아릴 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 헤테로사이클릴 기 또는 치환된 헤테로사이클릴 기를 포함할 수 있다.
- [0784] 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 는 중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 메톡시폴

리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 동중중합체, 폴리프로필렌 글리콜 동중중합체, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중합체(예를 들어, 동중중합체 및 공중합체가 치환되지 않거나 하나의 단부에서 알킬 기로 치환된 경우), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에틸 에테르, 폴리비닐피롤리돈, 이들의 조합 등을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 및 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬렌 글리콜이다. 특정의 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 하기에 보다 상세하게 기재된 접합체 및 화합물에 나타난 바와 같이 다른 링커 또한 가능하다.

[0785] 일부 실시양태에서, L^A 는 하기 식에 의해 기재된 제1 링커이며,

[0786] $-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$,

[0787] 여기서 L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 및 L^6 은 각각 독립적으로 링커 서브유닛이고, a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0788] 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 0 내지 6이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 0이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 1이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 2이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 3이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 4이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 5이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 6이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f는 각각 1이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d 및 e는 각각 1이고, f는 0이다. 특정 실시양태에서, a, b, c 및 d는 각각 1이고, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a, b 및 c는 각각 1이고, d, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a 및 b는 각각 1이고, c, d, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a는 1이고, b, c, d, e 및 f는 각각 0이다.

[0789] 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^1 은 (예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^2 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제 W^1 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^3 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제 W^1 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^4 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제 W^1 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^5 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제 W^1 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^6 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제 W^1 에 부착된다.

[0790] 임의의 편리한 링커 서브유닛이 제1 링커 L^A 에서 활용될 수 있다. 관심 링커 서브유닛은 중합체의 유닛, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 및 폴리알킬렌, 아미노산 잔기(들), 탄수화물-기반 중합체 또는 탄수화물 잔기 및 이의 유도체, 폴리뉴클레오타이드, 알킬 기, 아릴 기, 헥테로사이클릭 기, 이들의 조합, 및 이들의 치환된 버전을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 L^1 , L^2 , L^3 , L^4 , L^5 및 L^6 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기, 및 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 군을 포함한다.

[0791] 일부 실시양태에서, L^1 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^1 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0792] 일부 실시양태에서, L^2 (존재하는 경우)는 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 아미

노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^2 는 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0793] 일부 실시양태에서, L^3 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^3 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0794] 일부 실시양태에서, L^4 (존재하는 경우)는 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^4 는 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0795] 일부 실시양태에서, L^5 (존재하는 경우)는 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^5 는 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0796] 일부 실시양태에서, L^6 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^6 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0797] 일부 실시양태에서, L^A 는 $-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f$ -를 포함하는 제1 링커이며, 여기서

[0798] $-(L^1)_a-$ 는 $-(T^1-V^1)_a-$ 이고;

[0799] $-(L^2)_b-$ 는 $-(T^2-V^2)_b-$ 이고;

[0800] $-(L^3)_c-$ 는 $-(T^3-V^3)_c-$ 이고;

[0801] $-(L^4)_d-$ 는 $-(T^4-V^4)_d-$ 이고;

[0802] $-(L^5)_e-$ 는 $-(T^5-V^5)_e-$ 이고;

- [0803] $-(L^6)_f$ 는 $-(T^6-V^6)_f$ 이고,
- [0804] 여기서 T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은, 존재하는 경우, 테더(tether) 기이고;
- [0805] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 존재하는 경우, 공유 결합 또는 연결 작용기이고;
- [0806] a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0807] 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 0 내지 6이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 0이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 1이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 2이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 3이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 4이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 5이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f의 합은 6이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d, e 및 f는 각각 1이다. 특정 실시양태에서, a, b, c, d 및 e는 각각 1이고, f는 0이다. 특정 실시양태에서, a, b, c 및 d는 각각 1이고, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a, b 및 c는 각각 1이고, d, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a 및 b는 각각 1이고, c, d, e 및 f는 각각 0이다. 특정 실시양태에서, a는 1이고, b, c, d, e 및 f는 각각 0이다.
- [0808] 상기 기재된 바와 같이, 특정 실시양태에서, L^1 은 (예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^1 은 (예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다. 특정 실시양태에서, V^1 은 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^2 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^2 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^2 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^3 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^3 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^3 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^4 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^4 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^4 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^5 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^5 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^5 는, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^6 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^6 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^6 은, 존재하는 경우, 제1 약물 또는 활성제에 부착된다.
- [0809] 특정 실시양태에서, 식 (I)의 접합체는 제2 링커, L^B 를 포함한다. 제2 링커, L^B 는 접합 모이어티를 통해 관심 제2 모이어티(예를 들어, 제2 약물 또는 활성제)를 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 결합시키는 데 활용될 수 있다. 제2 링커, L^B 는(예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이) 접합 모이어티에 결합(예를 들어, 공유적으로 결합)될 수 있다. 예를 들어, 제2 링커, L^B 는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 제2 약물에 부착할 수 있다. 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티는 제2 링커, L^B , (및 따라서 제2 약물)를 폴리펩티드, 예컨대 항체에 접합하는 데 사용될 수 있다.
- [0810] 예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이, L^B 는 W^3 에 접합 모이어티를 통해 부착되고, 따라서 W^3 은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 제2 링커 L^B 에 간접적으로 결합된다. 상기 기재된 바와 같이, W^3 은 폴리펩티드(예컨대, 항체)이고, 따라서 L^B 는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 부분을 통해 폴리펩티드(항체)에 부착되고, 예를 들어, 링커 L^B 는 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 통해 폴리펩티드(항체)에 간접적으로 결합된다.
- [0811] 임의의 편리한 링커가 대상 접합체 및 화합물에서 제2 링커 L^B 에 활용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커

L^B 는 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실 아미노, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 군을 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 알킬 또는 치환된 알킬 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 알케닐 또는 치환된 알케닐 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 알키닐 또는 치환된 알키닐 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 알콕시 또는 치환된 알콕시 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 아미노 또는 치환된 아미노 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 카르복실 또는 카르복실 에스테르 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 아실 아미노 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 아릴 또는 치환된 아릴 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴 기를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬 기를 포함할 수 있다. 예를 들어, 제2 링커 L^B 는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴 기를 포함할 수 있다.

[0812] 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 는 중합체를 포함할 수 있다. 예를 들어, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜, 메톡시폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 동중중합체, 폴리프로필렌 글리콜 동중중합체, 에틸렌 글리콜과 프로필렌 글리콜의 공중중합체(예를 들어, 동중중합체 및 공중중합체가 치환되지 않거나 하나의 단부에서 알킬 기로 치환된 경우), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에틸 에테르, 폴리비닐피롤리돈, 이들의 조합 등을 포함하는 폴리알킬렌 글리콜 및 이들의 유도체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리알킬렌 글리콜이다. 특정 실시양태에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜이다. 하기에 보다 상세하게 기재된 접합체 및 화합물에 나타난 바와 같이 다른 링커 또한 가능하다.

[0813] 일부 실시양태에서, L^B 는 하기 식에 의해 기재된 제2 링커이며,

$$-(L^7)_g-(L^8)_h-(L^9)_i-(L^{10})_j-(L^{11})_k-(L^{12})_l-(L^{13})_m,$$

[0815] 여기서, L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , L^{12} 및 L^{13} 은 각각 독립적으로 링커 서브유닛이고, g, h, i, j, k, l 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0816] 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 0 내지 7이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 1이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 2이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 3이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 4이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 5이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 6이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m의 합은 7이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m은 각각 1이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k 및 l은 각각 1이고, m은 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j 및 k는 각각 1이고, l 및 m은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i 및 j는 각각 1이고, k, l 및 m은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, 및 i는 각각 1이고, j, k, l 및 m은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g 및 h는 각각 1이고, i, j, k, l 및 m은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g는 1이고, h, i, j, k, l 및 m은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m은 각각 0이다.

[0817] 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^7 은 (예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^8 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^9 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^{10} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^{11} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다. 특정 실시양태에서, 링커 서브유닛 L^{12} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다. 특정 실시양태

에서, 링커 서브유닛 L^{13} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제 W^2 에 부착된다.

[0818] 임의의 편리한 링커 서브유닛이 제2 링커 L^B 에서 활용될 수 있다. 관심 링커 서브유닛은 중합체의 유닛, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 및 폴리알크릴레이트, 아미노산 잔기(들), 탄수화물-기반 중합체 또는 탄수화물 잔기 및 이들의 유도체, 폴리뉴클레오타이드, 알킬 기, 아릴 기, 헤테로사이클릭 기, 이들의 조합, 및 이들의 치환된 버전을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 각각의 L^7 , L^8 , L^9 , L^{10} , L^{11} , L^{12} 및 L^{13} (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 및 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 군을 포함한다.

[0819] 일부 실시양태에서, L^7 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^7 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0820] 일부 실시양태에서, L^8 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^8 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0821] 일부 실시양태에서, L^9 (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^9 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0822] 일부 실시양태에서, L^{10} (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{10} 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

[0823] 일부 실시양태에서, L^{11} (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬 기, 치환된 알킬, 아릴 기, 치환된 아릴 기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 알킬 기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 아릴 기 또는 치환된 아릴 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{11} 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.

- [0824] 일부 실시양태에서, L^{12} (존재하는 경우)는 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬기, 치환된 알킬, 아릴기, 치환된 아릴기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 알킬기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 아릴기 또는 치환된 아릴기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{12} 는 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.
- [0825] 일부 실시양태에서, L^{13} (존재하는 경우)은 폴리에틸렌 글리콜, 변형된 폴리에틸렌 글리콜, 아미노산 잔기, 알킬기, 치환된 알킬, 아릴기, 치환된 아릴기 또는 디아민을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 변형된 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 알킬기 또는 치환된 알킬을 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 아릴기 또는 치환된 아릴기를 포함한다. 일부 실시양태에서, L^{13} 은 디아민(예를 들어, 알킬렌 디아민을 포함하는 연결기)을 포함한다.
- [0826] 일부 실시양태에서, L^B 는 $-(L^7)_g-(L^8)_h-(L^9)_i-(L^{10})_j-(L^{11})_k-(L^{12})_l-(L^{13})_m-$ 을 포함하는 제2 링커이며, 여기서
- [0827] $-(L^7)_g-$ 는 $-(T^7-V^7)_g-$ 이고;
- [0828] $-(L^8)_h-$ 는 $-(T^8-V^8)_h-$ 이고;
- [0829] $-(L^9)_i-$ 는 $-(T^9-V^9)_i-$ 이고;
- [0830] $-(L^{10})_j-$ 는 $-(T^{10}-V^{10})_j-$ 이고;
- [0831] $-(L^{11})_k-$ 는 $-(T^{11}-V^{11})_k-$ 이고;
- [0832] $-(L^{12})_l-$ 은 $-(T^{12}-V^{12})_l-$ 이고;
- [0833] $-(L^{13})_m-$ 은 $-(T^{13}-V^{13})_m-$ 이고,
- [0834] 여기서 $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 은, 존재하는 경우, 테더 기이고;
- [0835] $V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} (존재하는 경우)은 공유 결합 또는 연결 작용기이고;
- [0836] g, h, i, j, k, l 및 m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0837] 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 0 내지 7이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 1이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 2이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 3이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 4이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 5이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 6이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 의 합은 7이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 은 각각 1이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k 및 l 은 각각 1이고, m 은 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j 및 k 는 각각 1이고, l 및 m 은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i 및 j 는 각각 1이고, k, l 및 m 은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h , 및 i 는 각각 1이고, j, k, l 및 m 은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g 및 h 는 각각 1이고, i, j, k, l 및 m 은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g 는 1이고, h, i, j, k, l 및 m 은 각각 0이다. 특정 실시양태에서, g, h, i, j, k, l 및 m 은 각각 0이다.
- [0838] 상기 기재된 바와 같이, 특정 실시양태에서, L^7 은 (예를 들어, 상기 식 (I)에 나타난 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^7 은 (예

를 들어, 상기 식 (I)에 나타낸 바와 같이) 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이
어티에 부착된다. 특정 실시양태에서, V^7 은 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^8 은, 존재하
는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^8 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또
는 활성제에 부착되거나, V^8 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^9 는, 존
재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^9 는, 존재하는 경우, 제2 약
물 또는 활성제에 부착되거나, V^9 는, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태에서, L^{10}
은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^{10} 은, 존재하는 경우,
제2 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^{10} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정 실시양태
에서, L^{11} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^{11} 은, 존재하
는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^{11} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 특정
실시양태에서, L^{12} 는, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서, T^{12} 는,
존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^{12} 는, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다.
특정 실시양태에서, L^{13} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착된다. 이와 같이, 특정 실시양태에서,
 T^{13} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부착되거나, V^{13} 은, 존재하는 경우, 제2 약물 또는 활성제에 부
착된다.

[0839]

테더 기, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 에 관하여, 임의의 편리한 테더 기가 대상 링커
에 활용될 수 있다. 일부 실시양태에서, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 공유 결
합, (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치
환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-
피페리딘(4AP), 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시
(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아
미노-아미노-페닐(PAP), 파라-하이드록시-페닐(PHP), 아세탈 기, 하이드라진, 디설파이드, 및 에스테르로부터
독립적으로 선택된 하나 이상의 군을 포함하며, 여기서, 각각의 w 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 n 은 1 내지
30의 정수이고, 각각의 p 는 1 내지 20의 정수이고, 각각의 x 는 1 내지 12의 정수이다.

[0840]

특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및/또는 T^{13})는 $(C_1-$
 $C_{12})$ 알킬 또는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬을 포함한다. 특정 실시양태에서, (C_1-C_{12}) 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자, 예
컨대 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1 내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개
의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 알킬
기이다. 일부 경우에, (C_1-C_{12}) 알킬은 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_1-C_{12} 알킬, 또는 C_1-C_{10} 알킬, 또는 C_1-C_6
알킬, 또는 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 일부 경우에, (C_1-C_{12}) 알킬은 C_2 -알킬이다. 예를 들어, (C_1-C_{12}) 알킬은 알킬렌
또는 치환된 알킬렌, 예컨대 C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 C_1-C_{10} 알킬렌, 또는 C_1-C_6 알킬렌, 또는 C_1-C_3 알킬렌일 수
있다. 일부 경우에, (C_1-C_{12}) 알킬은 C_1 -알킬렌(예를 들어, CH_2)이다. 일부 경우에, (C_1-C_{12}) 알킬은 C_2 -알킬렌(예를
들어, CH_2CH_2)이다. 일부 예에서, (C_1-C_{12}) 알킬은 C_3 -알킬렌(예를 들어, $CH_2CH_2CH_2$)이다.

[0841]

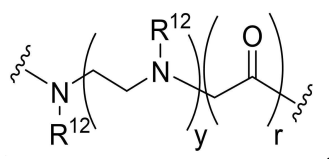
특정 실시양태에서, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 1 내지 12개의 탄소 원자, 예컨대 1 내지 10개의 탄소 원자, 또는 1
내지 8개의 탄소 원자, 또는 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소
원자, 또는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 또는 분지형 치환된 알킬 기이다. 일부 경우에서, 치환된
 (C_1-C_{12}) 알킬은 치환된 알킬, 예컨대 치환된 C_1-C_{12} 알킬, 또는 치환된 C_1-C_{10} 알킬, 또는 치환된 C_1-C_6 알킬, 또는
치환된 C_1-C_3 알킬일 수 있다. 일부 경우에, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 치환된 C_2 -알킬이다. 예를 들어, 치환된 $(C_1-$
 $C_{12})$ 알킬은 치환된 알킬렌, 예컨대 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌, 또는 치환된 C_1-C_{10} 알킬렌, 또는 치환된 C_1-C_6 알킬렌,
또는 치환된 C_1-C_3 알킬렌일 수 있다. 일부 경우에, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 치환된 C_1 -알킬렌(예를 들어, $-SO_3H$ 로

치환된 C_1 -알킬렌)이다. 일부 경우에, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 치환된 C_2 -알킬렌이다. 일부 경우에, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 치환된 C_3 -알킬렌이다. 예를 들어, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬은 본원에 기재된 바와 같은 $(PEG)_k$ 기(예를 들어, $-CONH(PEG)_k$, 예컨대 $-CONH(PEG)_3$ 또는 $-CONH(PEG)_5$; 또는 $-NHCO(PEG)_k$, 예컨대 $-NHCO(PEG)_7$)로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌(예를 들어, C_3 -알킬렌 또는 C_5 -알킬렌)을 포함할 수 있거나, $-CONHCH_2CH_2SO_3H$ 기로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌(예를 들어, C_3 -알킬렌)을 포함할 수 있거나, $-NHCOCH_2SO_3H$ 기로 치환된 C_1-C_{12} 알킬렌(예를 들어, C_5 -알킬렌)을 포함할 수 있다.

[0842] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 치환된 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 경우에, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 아릴 또는 치환된 아릴을 포함한다. 예를 들어, 아릴은 페닐일 수 있다. 일부 경우에, 치환된 아릴은 치환된 페닐이다. 치환된 페닐은 (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 일부 경우에, 치환된 아릴은 치환된 페닐이며, 여기서 치환체는 본원에 기재된 바와 같은 절단가능한 모이어티(예를 들어, 효소적으로 절단가능한 모이어티, 예컨대 글리코시드 또는 글리코시드 유도체)를 포함한다.

[0843] 일부 경우에, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 트리아졸릴(예를 들어, 1,2,3-트리아졸릴)을 포함한다. 일부 경우에, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬을 포함한다. 일부 경우에, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴을 포함한다. 일부 경우에, 치환된 헤테로아릴, 치환된 사이클로알킬 또는 치환된 헤테로사이클릴 상의 치환체는 본원에 기재된 바와 같은 절단가능한 모이어티(예를 들어, 효소적으로 절단가능한 모이어티, 예컨대 글리코시드 또는 글리코시드 유도체)를 포함한다.

[0844] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 에틸렌디아민(EDA) 모이어티, 예를 들어 테더 기를 함유하는 EDA를 포함한다. 특정 실시양태에서, $(EDA)_w$ 는 하나 이상의 EDA 모이어티를 포함하며, 예컨대 여기서 w 는 1 내지 50, 예컨대 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 12 또는 1 내지 6, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 정수이다). 연결된 에틸렌디아민(EDA) 모이어티는 임의의 편리한 치환체로, 예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 아실, 치환된 아실, 아릴 또는 치환된 아릴로 하나 이상의 편리한 위치에서 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, EDA 모이어티는 하기 구조에 의해 기재되며,

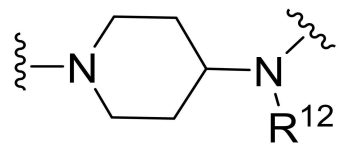


[0845]

[0846] 여기서, y 는 1 내지 6의 정수이거나, 0 또는 1이고, 각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, y 는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고 r 은 0이다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고 r 은 1이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, r 은 0이다. 특정 실시양태에서, y 는 2이고, r 은 1이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택된다. 특정 실시양태에서, EDA의 임의의 2개의 인접 R^{12} 기는, 예를 들어, 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있다. 특정 실시양태에서, y 는 1이고, 2개의 인접 R^{12} 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성하는 알킬 기이다. 특정 실시양태에

서, y는 1이고, 인접한 R^{12} 기는 수소, 알킬(예를 들어, 메틸) 및 치환된 알킬(예를 들어, 저급 알킬-OH, 예컨대 에틸-OH 또는 프로필-OH)로부터 선택된다.

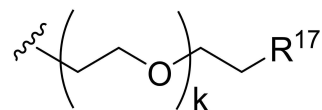
[0847] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 4-아미노-피페리딘(4AP) 모이어티(본원에서 피페리딘-4-아미노, P4A로도 지칭됨)를 포함한다. 4AP 모이어티는 임의의 편리한 치환체, 예를 들어 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아실, 치환된 아실, 아릴 또는 치환된 아릴로 하나 이상의 편리한 위치에서 선택적으로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 4AP 모이어티는 하기 구조에 의해 기재되며,



[0848]

[0849] 여기서 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 또는 변형된 폴리에틸렌 글리콜), 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{12} 는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티이다. 특정 실시양태에서, R^{12} 는 카르복시 변형된 폴리에틸렌 글리콜이다.

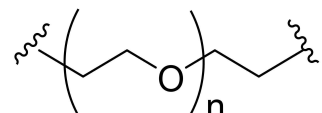
[0850] 특정 실시양태에서, R^{12} 는 하기 식으로 기재되는 폴리에틸렌 글리콜 모이어티 (PEG)_k를 포함하며, 이는 하기 구조로 표시될 수 있으며,



[0851]

[0852] 여기서 k는 1 내지 20, 예컨대, 1 내지 18, 또는 1 내지 16, 또는 1 내지 14, 또는 1 내지 12, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 8, 또는 1 내지 6, 또는 1 내지 4, 또는 1 또는 2, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20의 정수이다. 일부 경우에, k는 2이다. 특정 실시양태에서, R^{17} 은 OH, COOH, OR, 또는 COOR로부터 선택되며, 여기서 R은 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{17} 은 COOH이다. 특정 실시양태에서, R^{17} 은 OH이다. 특정 실시양태에서, R^{17} 은 OCH₃이다.

[0853] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 (PEG)_n을 포함하며, 여기서 (PEG)_n은 폴리에틸렌 글리콜 또는 변형된 폴리에틸렌 글리콜 연결 유닛이다. 특정 실시양태에서, (PEG)_n은 하기 구조에 의해 기재되며,



[0854]

[0855] 여기서 n은 1 내지 50, 예컨대 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 12 또는 1 내지 6, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20의 정수이다. 일부 경우에, n은 2이다. 일부 경우에, n은 3이다. 일부 경우에, n은 6이다. 일부 경우에, n은 12이다.

[0856] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13})는 (AA)_p를

포함하며, 여기서 AA는 아미노산 잔기이다. 임의의 편리한 아미노산이 활용될 수 있다. 관심 아미노산은 L- 및 D-아미노산, 자연 발생 아미노산, 예컨대 20개의 1차 알파-아미노산 및 베타-알라닌 중 임의의 것, 비-자연 발생 아미노산(예를 들어, 아미노산 유사체), 예컨대 비-자연 발생 알파-아미노산 또는 비-자연 발생 베타-아미노산 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, p는 1 내지 50, 예컨대 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 12 또는 1 내지 6, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 또는 20의 정수이다. 특정 실시양태에서, p는 1이다. 특정 실시양태에서, p는 2이다.

[0857]

특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및/또는 T^{13})는 아미노산 유사체를 포함한다. 아미노산 유사체는 자연 발생 단백질에서 통상적으로 발견되는 하나 이상의 아미노산(예를 들어, Ala 또는 A, Cys 또는 C, Asp 또는 D, Glu 또는 E, Phe 또는 F, Gly 또는 G, His 또는 H, Ile 또는 I, Lys 또는 K, Leu 또는 L, Met 또는 M, Asn 또는 N, Pro 또는 P, Gln 또는 Q, Arg 또는 R, Ser 또는 S, Thr 또는 T, Val 또는 V, Trp 또는 W, Tyr 또는 Y)과 구조 및/또는 전체 형태가 유사한 화합물을 포함한다. 아미노산 유사체는 또한 변형된 측쇄 또는 백본을 갖는 자연 아미노산을 포함한다. 아미노산 유사체는 또한 자연 발생 D-형태에서와 동일한 입체화학을 갖는 아미노산 유사체, 뿐만 아니라 아미노산 유사체의 L-형태를 포함한다. 일부 경우에, 아미노산 유사체는 하나 이상의 자연 아미노산의 백본 구조 및/또는 측쇄 구조를 공유하며, 차이(들)은 분자 내의 하나 이상의 변형된 기이다. 이러한 변형은 관련 원자(예컨대, S)에 대한 원자(예컨대, N)의 치환, 기(예컨대, 메틸, 또는 하이드록실 등) 또는 원자(예컨대, Cl 또는 Br 등)의 첨가, 기의 결실, 공유 결합의 치환(이중 결합을 위한 단일 결합 등), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 아미노산 유사체는 α -하이드록시 산, 및 α -아미노산 등을 포함할 수 있다. 아미노산 유사체의 예는 설포알라닌 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0858]

특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및/또는 T^{13})는 식 $-(CR^{13}OH)_x-$ 에 의해 기재된 모이어티를 포함하며, 여기서 x는 0이거나, x는 1 내지 50, 예컨대 1 내지 40, 1 내지 30, 1 내지 20, 1 내지 12 또는 1 내지 6, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12의 정수이다. 특정 실시양태에서, x는 1이다. 특정 실시양태에서, x는 2이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰일, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 술폰일이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는 C_{5-8} 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_5 헤테로아릴 또는 C_5 치환된 헤테로아릴, 또는 C_6 헤테로아릴 또는 C_6 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 치환된 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{13} 은 헤테로사이클릴

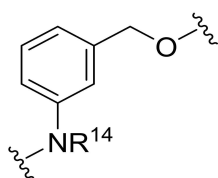
또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₈ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₈ 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C₃₋₆ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₆ 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C₃₋₅ 헤테로사이클릴 또는 C₃₋₅ 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0859] 특정 실시양태에서, R¹³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 선택된다. 이들 실시양태에서, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴은 R¹³에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0860] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹² 및/또는 T¹³)는 아세탈 기, 디설파이드, 하이드라진, 또는 에스테르를 포함한다. 일부 실시양태에서, 테더 기는 아세탈 기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 테더 기는 하이드라진을 포함한다. 일부 실시양태에서, 테더 기는 디설파이드를 포함한다. 일부 실시양태에서, 테더 기는 에스테르를 포함한다.

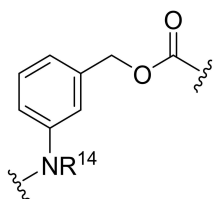
[0861] 특정 실시양태에서, 테더 기(예를 들어, T¹, T², T³, T⁴, T⁵, T⁶, T⁷, T⁸, T⁹, T¹⁰, T¹¹, T¹² 및/또는 T¹³)는 메타-아미노-벤질옥시(MABO), 메타-아미노-벤질옥시카르보닐(MABC), 파라-아미노-벤질옥시(PABO), 파라-아미노-벤질옥시카르보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB), 파라-아미노-벤질아미노(PABA), 파라-아미노-페닐(PAP), 또는 파라-하이드록시-페닐(PHP)을 포함한다.

[0862] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 MABO 기를 포함한다:



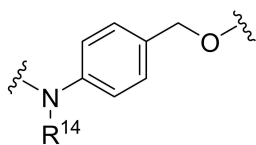
[0863]

[0864] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 MABC 기를 포함한다:



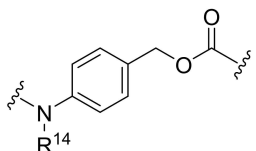
[0865]

[0866] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 PABO 기를 포함한다:



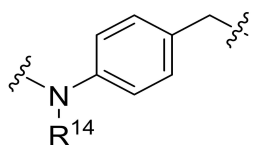
[0867]

[0868] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 PABC 기를 포함한다:



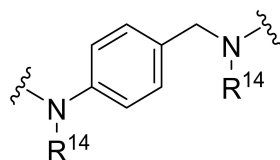
[0869]

[0870] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 PAB 기를 포함한다:

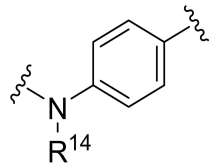


[0871]

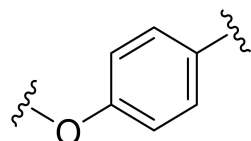
[0872] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 PABA 기를 포함한다:



[0874] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재되는 PAP 기를 포함한다:



[0876] 일부 실시양태에서, 테더 기는 다음 구조에 의해 기재된 PHP 기를 포함한다:



[0878] 특정 실시양태에서, 각각의 R^{14} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술폰일, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0879] 특정 실시양태에서, R^{14} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{14} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 술폰일이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는 C_{5-8} 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_5 헤테로아릴 또는 C_5 치환된 헤테로아릴, 또는 C_6 헤테로아릴 또는 C_6 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 치환된 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{14} 는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-8} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-6} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-6} 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C_{3-5} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-5} 치환된 헤테로사이클릴이다.

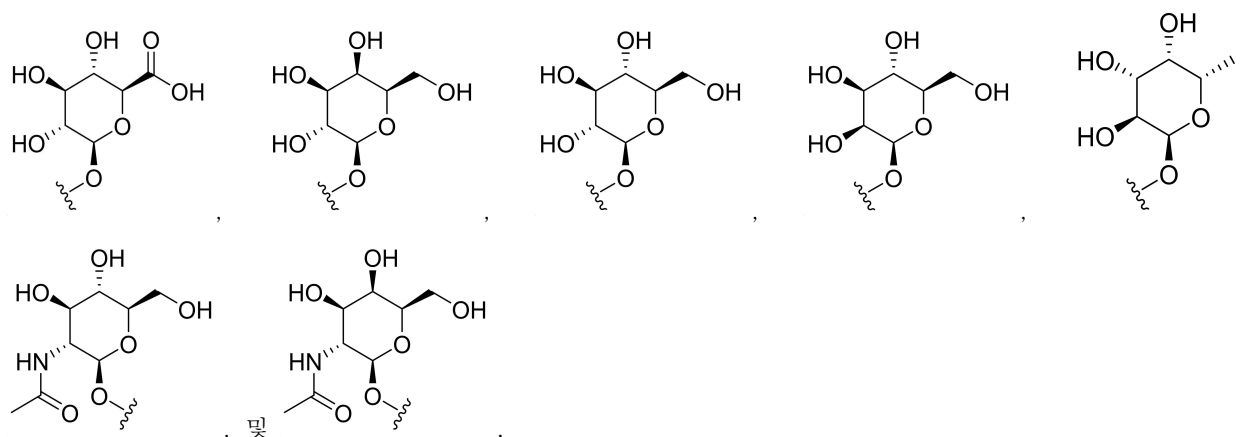
[0880] 상기 나타난 MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP 테더 구조의 일부 실시양태에서, 페닐 고리는 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된

알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 기로 치환될 수 있다.

[0881] 특정 실시양태에서, 테더 기 $T^1, T^2, T^3, T^4, T^5, T^6, T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및/또는 T^{13} 중 하나 이상은 각각 글리코시드 또는 글리코시드 유도체로 선택적으로 치환된다. 예를 들어, 일부 경우에, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 및 T^6 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환된다. 일부 경우에, $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 은 각각 글리코시드로 선택적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc 및 O-GalNAc로부터 선택된다.

[0882] 특정 실시양태에서, 상기 나타낸 MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP 테더 구조는 글리코시드 및 글리코시드 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기에 나타낸 MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP 테더 구조의 일부 실시양태에서, 페닐 고리는 글리코시드 및 글리코시드 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 기로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc 및 O-GalNAc로부터 선택된다.

[0883] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 다음 구조로부터 선택될 수 있다:



[0885] 연결 작용기, $V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} 에 관하여, 임의의 편리한 연결 작용기가 대상 링커에서 활용될 수 있다. 관심 연결 작용기는 아미노, 카르보닐, 아미도, 옥시카르보닐, 카르복시, 술포닐, 설폭시드, 술포닐아미노, 아미노술포닐, 티오, 옥시, 포스포, 포스포라미데이트, 티오포스포라미데이트 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, $V^1, V^2, V^3, V^4, V^5, V^6, V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 q는 1 내지 6의 정수이다. 특정 실시양태에서, q는 1 내지 6의 정수이다(예를 들어, 1, 5, 2, 3, 4, 또는 6). 특정 실시양태에서, q는 1이다. 특정 실시양태에서, q는 2이다. 특정 실시양태에서, q는 3이다. 특정 실시양태에서, q는 4이다. 특정 실시양태에서, q는 5이다. 특정 실시양태에서, q는 6이다.

[0886] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0887] 특정 실시양태에서, R^{15} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, 각각의 R^{15} 는 수소이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알킬 또는 치환된 알킬, 예컨대 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 치환된 알킬, 또는 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 치환된 알킬, 또는 C_{1-3} 알

킬 또는 C_{1-3} 치환된 알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알케닐 또는 치환된 알케닐, 예컨대 C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-4} 알케닐 또는 C_{2-4} 치환된 알케닐, 또는 C_{2-3} 알케닐 또는 C_{2-3} 치환된 알케닐이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알키닐 또는 치환된 알키닐이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알콕시 또는 치환된 알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 아미노 또는 치환된 아미노이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 카르복실 또는 카르복실 에스테르이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 아실 또는 아실옥시이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 아실 아미노 또는 아미노 아실이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 알킬아미드 또는 치환된 알킬아미드이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 술폰닐이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 티오알콕시 또는 치환된 티오알콕시이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 아릴 또는 치환된 아릴, 예컨대 C_{5-8} 아릴 또는 C_{5-8} 치환된 아릴, 예컨대 C_5 아릴 또는 C_5 치환된 아릴, 또는 C_6 아릴 또는 C_6 치환된 아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_{5-8} 헤테로아릴 또는 C_{5-8} 치환된 헤테로아릴, 예컨대 C_5 헤테로아릴 또는 C_5 치환된 헤테로아릴, 또는 C_6 헤테로아릴 또는 C_6 치환된 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 사이클로알킬 또는 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-8} 사이클로알킬 또는 C_{3-8} 치환된 사이클로알킬, 예컨대 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{3-6} 치환된 사이클로알킬, 또는 C_{3-5} 사이클로알킬 또는 C_{3-5} 치환된 사이클로알킬이다. 특정 실시양태에서, R^{15} 는 헤테로사이클릴 또는 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-8} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-8} 치환된 헤테로사이클릴, 예컨대 C_{3-6} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-6} 치환된 헤테로사이클릴, 또는 C_{3-5} 헤테로사이클릴 또는 C_{3-5} 치환된 헤테로사이클릴이다.

[0888] 특정 실시양태에서, 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다. 이들 실시양태에서, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴은 R^{15} 에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[0889] 상기 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, L^A 는 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f$ -를 포함하는 제1 링커이며, 여기서 a, b, c, d, e 및 f는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

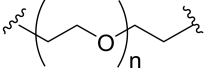
[0890] 일부 실시양태에서, 제1 링커 L^A 에서

[0891] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;

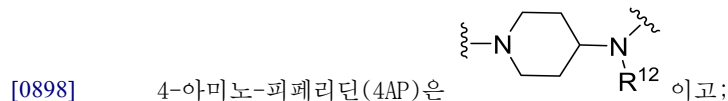
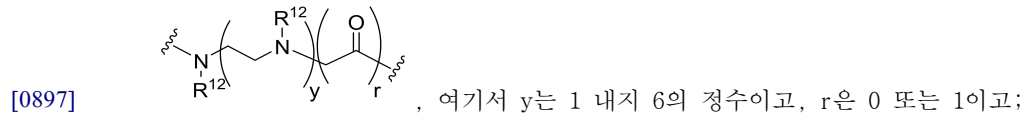
[0892] T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 은 각각 (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 디설파이드, 하이드라진 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;

[0893] V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, q는 1 내지 6의 정수이고;

[0894] 여기서,

[0895] $(PEG)_n$ 은  이고, 여기서 n은 1 내지 30의 정수이고;

[0896] EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,



[0899] AA는 아미노산 잔기이고, 여기서 p는 1 내지 20의 정수이고;

[0900] 각각의 R¹²는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R¹² 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있고;

[0901] 각각의 R¹³은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0902] 각각의 R¹⁵는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[0903] 특정 실시양태에서, T¹, T², T³, T⁴, T⁵ 및 T⁶ 및 V¹, V², V³, V⁴, V⁵ 및 V⁶은 다음으로부터 선택된다:

[0904] 여기서,

[0905] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CO-이고;

[0906] T²는 AA이고, V²는 부재하고;

[0907] T³은 PABC이고, V³은 부재하고;

[0908] d, e 및 f는 각각 0이거나;

[0909] 여기서,

[0910] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CONH-이고;

[0911] T²는 (PEG)_n이고, V²는 -CO-이고;

[0912] T³은 AA이고, V³은 부재하고;

[0913] T⁴는 PABC이고, V⁴는 부재하고;

[0914] e 및 f는 각각 0이거나;

[0915] 여기서,

[0916] T¹은 (C₁-C₁₂)알킬이고, V¹은 -CO-이고;

[0917] T²는 아미노산 유사체이고, V²는 -NH-이고;

[0918] T³은 (PEG)_n이고, V³은 -CO-이고;

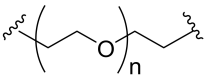
[0919] T⁴는 AA이고, V⁴는 부재하고;

[0920] T⁵는 PABC이고, V⁵는 부재하고;

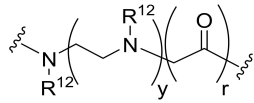
- [0921] f는 0이거나;
- [0922] 여기서,
- [0923] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0924] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0925] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0926] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0927] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0928] 여기서,
- [0929] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0930] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0931] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0932] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0933] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0934] 여기서,
- [0935] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0936] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0937] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0938] T^4 는 PABA이고, V^4 는 -CO-이고;
- [0939] T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;
- [0940] f는 0이거나;
- [0941] 여기서,
- [0942] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0943] T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0944] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;
- [0945] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0946] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0947] f는 0이거나;
- [0948] 여기서,
- [0949] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;

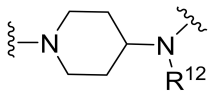
- [0950] T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;
- [0951] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -O-이고;
- [0952] T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 -CO-이고;
- [0953] T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;
- [0954] T^6 은 PABC이고, V^6 은 부재하거나;
- [0955] 여기서,
- [0956] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0957] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;
- [0958] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0959] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0960] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0961] 여기서,
- [0962] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0963] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CONH-이고;
- [0964] T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;
- [0965] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0966] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0967] f는 0이거나;
- [0968] 여기서,
- [0969] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [0970] T^2 는 AA이고, V^2 는 -NH-이고;
- [0971] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 -CO-이고;
- [0972] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [0973] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [0974] f는 0이거나;
- [0975] 여기서,
- [0976] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [0977] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CO-이고;

- [0978] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0979] T^4 는 PAP이고, V^4 는 $-C(O)O-$ 이고;
- [0980] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0981] 여기서,
- [0982] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0983] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0984] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [0985] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [0986] e 및 f는 각각 0이거나;
- [0987] 여기서,
- [0988] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [0989] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [0990] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;
- [0991] d, e 및 f는 각각 0임.
- [0992] 특정 실시양태에서, 제1 링커 L^A 에 대한 상기 링커 구조의 좌측은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착되고, 제1 링커 L^A 에 대한 상기 링커 구조의 우측은 제1 약물 또는 활성제에 부착된다.
- [0993] 상기 기재된 바와 같이, 일부 실시양태에서, L^B 는 $-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$ 을 포함하는 제2 링커이며, 여기서 g, h, i, j, k, l 및 m은 각각 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0994] 일부 실시양태에서, 제2 링커 L^B 에서
- [0995] T^7 은 (C_1-C_{12}) 알킬 및 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬로부터 선택되고;
- [0996] T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 은 각각 (C_1-C_{12}) 알킬, 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴, $(EDA)_w$, $(PEG)_n$, $(AA)_p$, $-(CR^{13}OH)_x-$, 4-아미노-피페리딘(4AP), MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP, PHP, 아세탈 기, 디설파이드, 하이드라진, 및 에스테르로부터 독립적으로 선택되고;
- [0997] V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 각각 공유 결합, $-CO-$, $-NR^{15}-$, $-NR^{15}(CH_2)_q-$, $-NR^{15}(C_6H_4)-$, $-CONR^{15}-$, $-NR^{15}CO-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-SO_2-$, $-SO_2NR^{15}-$, $-NR^{15}SO_2-$ 및 $-P(O)OH-$ 로부터 독립적으로 선택되며, 여기서, q는 1 내지 6의 정수이고;
- [0998] 여기서,

[0999] $(\text{PEG})_n$ 은  이고, 여기서 n은 1 내지 30의 정수이고;

[1000] EDA는 다음 구조를 갖는 에틸렌 디아민 모이어티이고,

[1001] , 여기서 y는 1 내지 6의 정수이고, r은 0 또는 1이고;

[1002] 4-아미노-피페리딘(4AP)은  이고;

[1003] AA는 아미노산 잔기이고, 여기서 p는 1 내지 20의 정수이고;

[1004] 각각의 R^{12} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 폴리에틸렌 글리콜 모이어티, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 2개의 인접 R^{12} 기는 사이클릭으로 연결되어 피페라지닐 고리를 형성할 수 있고;

[1005] 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[1006] 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다.

[1007] 임의의 편리한 테더 기가 $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 에 활용될 수 있다. 예를 들어, T^1, T^2, T^3, T^4, T^5 및 T^6 에 관련하여 상기 기재된 테더 기 중 임의의 것이 테더 기 $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 에 사용될 수 있다.

[1008] 임의의 편리한 연결 작용기가 $V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} 에 활용될 수 있다. 예를 들어, V^1, V^2, V^3, V^4, V^5 및 V^6 과 관련하여 상기 기재된 연결 작용기 중 임의의 것이 연결 작용기 $V^7, V^8, V^9, V^{10}, V^{11}, V^{12}$ 및 V^{13} 에 사용될 수 있다.

[1009] 특정 실시양태에서, 각각의 R^{13} 은 수소, 알킬, 치환된 알킬, 아릴 및 치환된 아릴로부터 독립적으로 선택된다. 이들 실시양태에서, 알킬, 치환된 알킬, 아릴, 및 치환된 아릴은 R^{13} 에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[1010] 특정 실시양태에서, 각각의 R^{15} 는 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택된다. 이들 실시양태에서, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴은 R^{15} 에 대해 상기 기재된 바와 같다. 이들 실시양태에서, 다양한 가능한 치환체는 R^{15} 에 대해 상기 기재된 바와 같다.

[1011] 제2 링커 L^B 의 특정 실시양태에서, 테더 기 $T^7, T^8, T^9, T^{10}, T^{11}, T^{12}$ 및 T^{13} 중 하나 이상은 각각 글리코시드 또는 글리코시드 유도체로 선택적으로 치환된다. 특정 실시양태에서, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc 및 O-GalNAc로부터 선택된다.

[1012] 제2 링커 L^B 의 특정 실시양태에서, 상기 나타낸 MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP 테더 구조는 글리코시드 및 글리코시드 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 상기 나타낸 MABO, MABC, PABO, PABC, PAB, PABA, PAP 및 PHP 테더 구조의 일부 실시양태에서, 페닐 고리는 글리코시드 및 글리코시드 유도체로부터 선택된 하나 이상의 추가적인 기로 치환될 수 있다. 특정 실시양태에서, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc 및 O-

GalNAc로부터 선택된다.

- [1013] 특정 실시양태에서, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 및 V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 다음으로부터 선택된다:
- [1014] 여기서,
- [1015] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1016] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1017] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [1018] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1019] k, l 및 m은 각각 0이거나;
- [1020] 여기서,
- [1021] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1022] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1023] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1024] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1025] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1026] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1027] 여기서,
- [1028] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1029] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1030] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;
- [1031] T^{10} 은 (PEG)_n이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1032] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1033] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1034] m은 0이거나;
- [1035] 여기서,
- [1036] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1037] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1038] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1039] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;

- [1040] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1041] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [1042] 여기서,
- [1043] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1044] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1045] T^9 는 치환된 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1046] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1047] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1048] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [1049] 여기서,
- [1050] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1051] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1052] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1053] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1054] T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [1055] T^{12} 는 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1056] m 은 0이거나;
- [1057] 여기서,
- [1058] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1059] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1060] T^9 는 4AP이고 V^9 는 -CO-이고;
- [1061] T^{10} 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1062] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1063] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1064] m 은 0이거나;
- [1065] 여기서,
- [1066] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1067] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1068] T^9 는 4AP이고 V^9 는 -CO-이고;

- [1069] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -O-이고;
- [1070] T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [1071] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1072] T^{13} 은 PABC이고 V^{13} 은 부재하거나;
- [1073] 여기서,
- [1074] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1075] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1076] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;
- [1077] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1078] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1079] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1080] 여기서,
- [1081] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1082] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1083] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CONH-이고;
- [1084] T^{10} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1085] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1086] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1087] m은 0이거나;
- [1088] 여기서,
- [1089] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1090] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1091] T^9 는 AA이고, V^9 는 -NH-이고;
- [1092] T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1093] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1094] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1095] m은 0이거나;
- [1096] 여기서,

- [1097] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1098] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1099] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1100] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1101] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;
- [1102] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1103] 여기서,
- [1104] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1105] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1106] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [1107] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1108] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 -C(O)O-이고;
- [1109] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1110] 여기서,
- [1111] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1112] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1113] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1114] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1115] k, l 및 m은 각각 0이거나;
- [1116] 여기서,
- [1117] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1118] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [1119] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [1120] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 -CONH-이고;
- [1121] T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 -CO-이고;
- [1122] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1123] 여기서,
- [1124] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

- [1125] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [1126] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [1127] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [1128] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [1129] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1130] T^{13} 은 PAB이고, V^{13} 은 부재하거나;
- [1131] 여기서,
- [1132] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1133] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [1134] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [1135] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [1136] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [1137] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1138] T^{13} 은 PABC이고 V^{13} 은 부재함.
- [1139] 특정 실시양태에서, 제2 링커 L^B 에 대한 상기 링커 구조의 좌측은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착되고, 제2 링커 L^B 에 대한 상기 링커 구조의 우측은 제2 약물 또는 활성제에 부착된다.
- [1140] 특정 실시양태에서, 접합체는 항체 및 약물이 상기 기재된 바와 같은 링커에 의해 함께 연결되는 항체-약물 접합체다. 일부 경우에, 링커 m (예를 들어, L^A 및/또는 L^B)은 절단가능한 링커이다. 절단가능한 링커는 하나 이상의 절단가능한 모이어티를 포함하는 링커이며, 여기서 절단가능한 모이어티는 특정 조건 하에서 해리되어, 절단가능한 링커를 2개 이상의 분리가능한 부분으로 분리할 수 있는 하나 이상의 결합을 포함한다. 예를 들어, 절단가능한 모이어티는 하나 이상의 공유 결합을 포함할 수 있으며, 이는 특정 조건 하에서 절단가능한 링커를 2개 이상의 부분으로 분리하기 위해 해리 또는 절단(break)될 수 있다. 이와 같이, 항체-약물 접합체에 포함되는 링커는 절단가능한 링커일 수 있어서, 적절한 조건 하에서, 절단가능한 링커는 절단되어 약물에 대한 원하는 표적 작용 부위에서 항체로부터 약물을 분리하거나 방출한다.
- [1141] 일부 경우에, 절단가능한 링커는 2개의 절단가능한 모이어티, 예컨대 제1 절단가능한 모이어티 및 제2 절단가능한 모이어티를 포함한다. 절단가능한 모이어티는 약물에 대한 원하는 표적 작용 부위에서 항체로부터 약물을 분리 또는 방출하기 위해 양쪽 절단가능한 모이어티의 절단이 필요하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 절단가능한 링커의 절단은 초기에 2개의 절단가능한 모이어티 중 하나를 절단하고, 이어서 2개의 절단가능한 모이어티 중 다른 하나를 절단함으로써 달성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 절단가능한 링커는 제1 절단가능한 모이어티 및 제2 절단가능한 모이어티의 절단을 방해(hinder)하는 제2 절단가능한 모이어티를 포함한다. "절단을 방해하는"은 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재가 제1 절단가능한 모이어티의 절단 가능성을 감소시키거나 실질적으로 억제하여, 절단가능한 링커의 양을 실질적으로 감소시키거나 절단을 예방한다는 것을 의미한다. 예를 들어, 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재는 제1 절단가능한 모이어티의 절단을 방해할 수 있다. 제2 절단가능 모이어티의 존재에 의한 제1 절단가능 모이어티의 절단의 방해는, 결과적으로, 그 양을 실질적으로 감소시키거나 항체로부터 약물의 방출을 예방한다. 예를 들어, 항체로부터 약물의 조기 방출은 항체-약물 접

합체가 약물에 대한 원하는 작용 표적 부위에 또는 그 부근에 있을 때까지 실질적으로 감소되거나 예방될 수 있다.

[1142] 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티가 제1 절단가능한 모이어티의 절단을 방해하기 때문에, 절단가능한 링커의 절단은 초기에 제2 절단가능한 모이어티를 절단하고 이어서 제1 절단가능한 모이어티를 절단함으로써 달성될 수 있다. 제2 절단가능한 모이어티의 절단은 제1 절단가능한 모이어티의 절단 상의 장애를 감소시키거나 제거할 수 있고, 따라서, 제1 절단가능한 모이어티가 절단될 수 있게 한다. 제1 절단가능한 부분의 절단은 절단가능한 링커가 상기 기재된 바와 같이 2개 이상의 부분으로 해리 또는 분리되어 항체-약물 접합체로부터 약물을 방출하게 할 수 있다. 일부 경우에, 제1 절단가능한 모이어티의 절단은 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재 하에 실질적으로 발생하지 않는다. 실질적으로, 이는 약 10% 이하의 제1 절단가능한 모이어티의 절단이 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재 하에서 발생함을 의미하며, 예컨대, 약 9% 이하, 또는 약 8% 이하, 또는 약 7% 이하, 또는 약 6% 이하, 또는 약 5% 이하, 또는 약 4% 이하, 또는 약 3% 이하, 또는 약 2% 이하, 또는 약 1% 이하, 또는 약 0.5% 이하, 또는 약 0.1% 이하의 제1 절단가능한 모이어티의 절단이 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재 하에서 발생한다.

[1143] 달리 말하면, 제2 절단가능한 모이어티는 제1 절단가능한 모이어티를 절단으로부터 보호할 수 있다. 예를 들어, 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재는 제1 절단가능한 모이어티를 절단으로부터 보호할 수 있고, 따라서 항체-약물 접합체가 약물에 대한 원하는 작용 표적 부위에 또는 그 부근에 있을 때까지 항체로부터 약물의 조기 방출을 실질적으로 감소시키거나 예방할 수 있다. 이와 같이, 제2 절단가능한 모이어티의 절단은 제1 절단가능한 모이어티를 노출시키고(예를 들어, 제1 절단가능한 모이어티를 탈보호함), 따라서 제1 절단가능한 모이어티가 절단되게 하고, 이는 절단가능한 링커의 절단을 초래하고, 이는 결국 상기 기재된 바와 같이 약물에 대한 원하는 작용 표적 부위에서 항체로부터 약물을 분리하거나 방출한다. 특정 예에서, 제2 절단가능한 모이어티의 절단은 제1 절단가능한 모이어티를 후속 절단에 노출시키지만, 제2 절단가능한 모이어티의 절단은 그 자체로 절단가능한 링커의 절단을 초래하지 않는다(즉, 제1 절단가능한 모이어티의 절단은 절단가능한 링커를 절단하기 위해 여전히 필요하다).

[1144] 절단가능한 링커에 포함된 절단가능한 모이어티는 각각 효소적으로 절단가능한 모이어티일 수 있다. 예를 들어, 제1 절단가능한 모이어티는 제1 효소적으로 절단가능한 모이어티일 수 있고, 제2 절단가능한 모이어티는 제2 효소적으로 절단가능한 모이어티일 수 있다. 효소적으로 절단가능한 모이어티는 효소의 효소적 작용을 통해 상기 기재된 바와 같이 2개 이상의 부분으로 분리될 수 있는 절단가능한 모이어티이다. 효소적으로 절단가능한 모이어티는 에스테르, 펩티드, 글리코시드 등과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 효소의 효소적 작용을 통해 절단될 수 있는 임의의 절단가능한 모이어티일 수 있다. 일부 경우에, 효소적으로 절단가능한 모이어티를 절단하는 효소는 항체-약물 접합체로부터 방출될 약물의 원하는 표적 작용 부위와 같은 원하는 표적 작용 부위에 존재한다. 일부 경우에, 효소적으로 절단가능한 모이어티를 절단하는 효소는 전혈, 혈장 또는 혈청과 같은 다른 영역에서 유의한 양으로 존재하지 않는다. 이와 같이, 효소적으로 절단가능한 모이어티의 절단은 실질적인 절단이 원하는 작용 부위에서 발생하는 반면, 절단은 다른 영역에서 또는 항체-약물 접합체가 원하는 작용 부위에 도달하기 전에 유의하게 발생하지 않도록 제어될 수 있다.

[1145] 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 항체-약물 접합체는 암의 치료, 예컨대 암 세포가 존재하는 원하는 작용 부위로 암 치료적 약물을 전달하는 데 사용될 수 있다. 일부 경우에, 에스테르 결합을 절단하는 에스테라아제 또는 글리코시드 결합을 절단하는 글리코시다아제와 같은 효소는 암 세포에서 과발현되는 암에 대한 바이오마커일 수 있다. 암에서 특정 효소의 과발현 및 이에 따른 국소화는 원하는 작용 부위(즉, 암(및 과발현된 효소)의 부위)에서 약물을 특이적으로 방출하기 위해 본 개시내용의 항체-약물 접합체의 절단가능한 링커에 포함된 효소적으로 절단가능한 모이어티의 맥락에서 사용될 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 효소적으로 절단가능한 모이어티는 암 세포에서 과발현되는 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 모이어티(예를 들어, 에스테르 또는 글리코시드)이다. 예를 들어, 효소는 에스테라아제일 수 있다. 이와 같이, 일부 경우에, 효소적으로 절단가능한 모이어티는 에스테라아제 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 모이어티(예를 들어, 에스테르)이다. 일부 경우에, 효소는 글리코시다아제일 수 있다. 이와 같이, 일부 경우에, 효소적으로 절단가능한 모이어티는 글리코시다아제 효소에 의해 절단될 수 있는 절단가능한 모이어티(예를 들어, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체)이다.

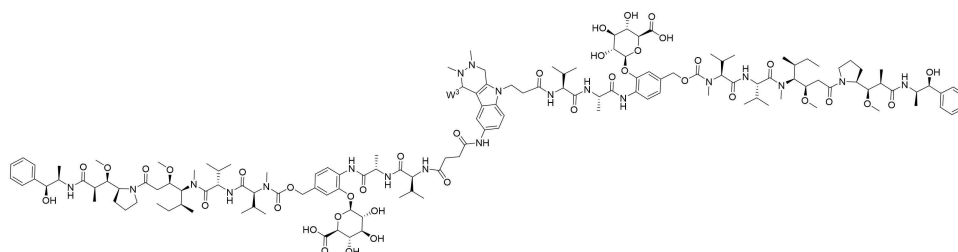
[1146] 특정 실시양태에서, 효소적으로 절단가능한 모이어티는 에스테르 결합이다. 예를 들어, 상기 기재된 제1 절단가능한 모이어티(즉, 제2 절단가능한 모이어티에 의한 조기 절단으로부터 보호된 절단가능한 모이어티)는 에스테르를 포함할 수 있다. 절단되지 않은 제2 절단가능한 모이어티의 존재는 에스테라아제 효소에 의한 절단으로부터

터 제1 절단가능한 모이어티(에스테르)를 보호할 수 있고, 따라서 항체-약물 접합체가 약물에 대한 원하는 작용 표적 부위에 또는 그 부근에 있을 때까지 항체로부터 약물의 조기 방출을 실질적으로 감소시키거나 예방할 수 있다. 일부 경우에, 제1 절단가능한 모이어티에 인접한 링커의 하나의 부분은 치환체에 연결되거나 이를 포함하며, 여기서 치환체는 제2 절단가능한 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 포함한다.

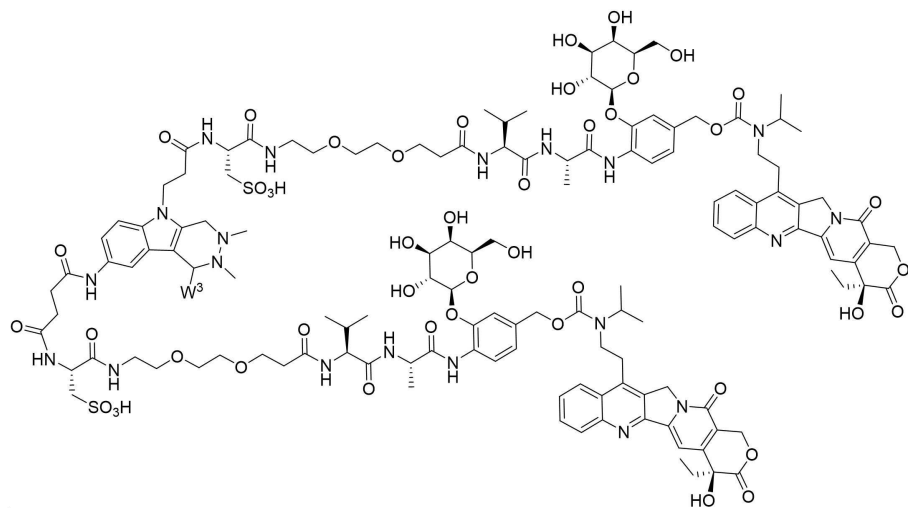
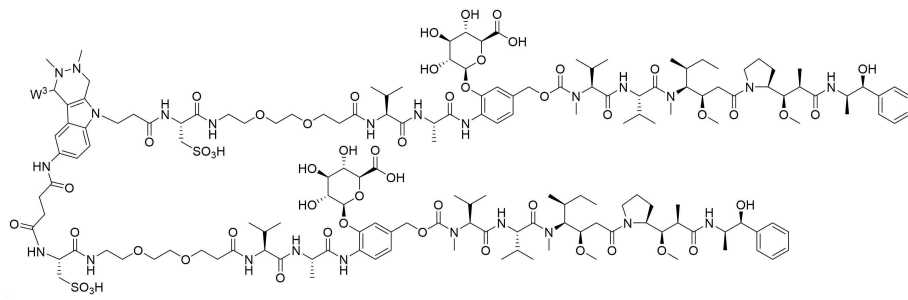
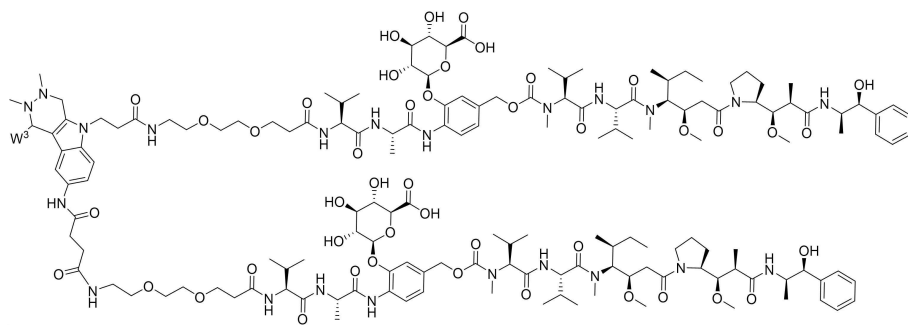
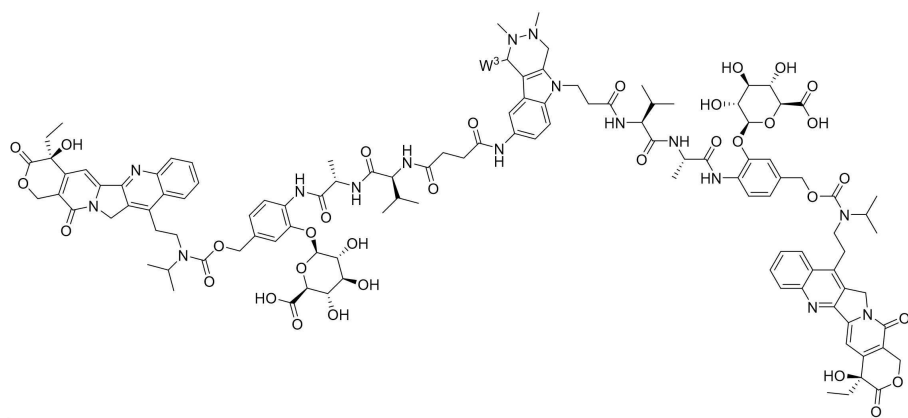
[1147] 일부 실시양태에서, 효소적으로 절단가능한 모이어티는 글리코시드(또는 글리오실) 또는 글리코시드 유도체와 같은 당 모이어티이다. 일부 경우에, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 포함하지 않는 절단가능한 링커와 비교하여 절단가능한 링커의 친수성의 증가를 촉진할 수 있다. 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 절단가능한 링커에 사용하기에 적합하고 효소의 효소적 작용을 통해 절단될 수 있는 임의의 글리코시드 또는 글리코시드 유도체일 수 있다. 예를 들어, 제2 절단가능한 모이어티(즉, 제1 절단가능한 모이어티를 조기 절단으로부터 보호하는 절단가능한 모이어티)는 글리코시드 또는 글리코시드 유도체일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 제1 절단가능한 모이어티는 에스테르를 포함하고, 제2 절단가능한 모이어티는 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 포함한다. 특정 실시양태에서, 제2 절단가능한 모이어티는 글루쿠로니드, 갈락토시드, 글루코시드, 만노시드, 푸코시드, O-GlcNAc, 및 O-GalNAc로부터 선택된 글리코시드 또는 글리코시드 유도체이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 글루쿠로니드이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 갈락토시드이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 글루코시드이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 만노시드이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 푸코시드이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 O-GlcNAc이다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티는 O-GalNAc이다.

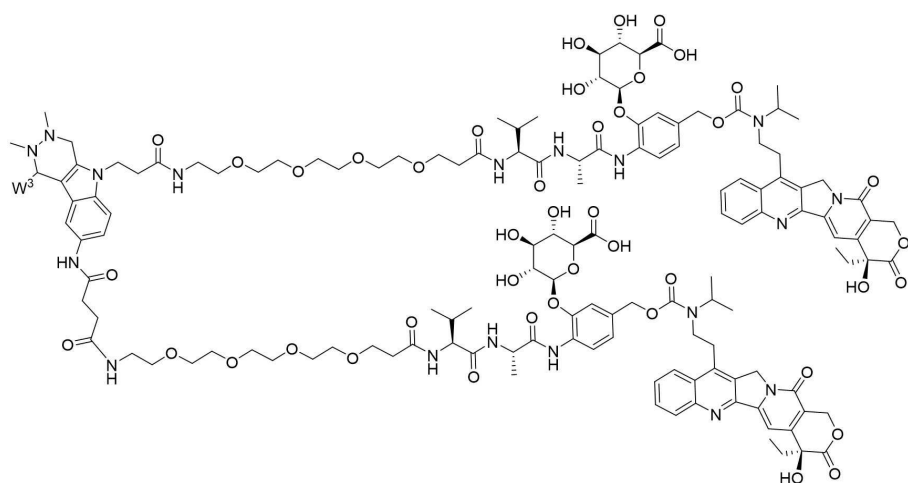
[1148] 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 글리코시드 결합을 통해 절단가능한 링커에 부착(공유적으로 결합)될 수 있다. 글리코시드 결합은 다양한 유형의 결합, 예컨대 비제한적으로 O-글리코시드 결합(O-글리코시드), N-글리코시드 결합(글리코실아민), S-글리코시드 결합(티오글리코시드), 또는 C-글리코시드 결합(C-글리코시드 또는 C-글리코실)을 통해 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 절단가능한 링커에 연결시킬 수 있다. 일부 경우에, 글리코시드 결합은 O-글리코시드 결합(O-글리코시드)이다. 일부 경우에, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 효소에 의해(예를 들어, 글리코시드 결합의 효소-매개 가수분해를 통해) 부착된 절단가능한 링커로부터 절단될 수 있다. 글리코시드 또는 글리코시드 유도체는 절단가능한 링커에 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 부착하는 글리코시드 결합의 절단(가수분해)을 수행할 수 있는 임의의 편리한 효소에 의해 절단가능한 링커로부터 제거 또는 절단될 수 있다. 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 절단가능한 링커에 부착시키는 글리코시드 결합의 절단(가수분해)을 매개하기 위해 사용될 수 있는 효소의 예는 글리코시다아제, 예컨대 글루쿠로니다아제, 갈락토시다아제, 글루코시다아제, 만노시다아제, 푸코시다아제 등이다. 다른 적합한 효소가 또한 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 절단가능한 링커에 부착시키는 글리코시드 결합의 절단(가수분해)을 매개하기 위해 사용될 수 있다. 일부 경우에, 글리코시드 또는 글리코시드 유도체를 절단가능한 링커에 부착시키는 글리코시드 결합의 절단(가수분해)을 매개하기 위해 사용되는 효소는 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위에서 또는 그 근처에서 발견된다. 예를 들어, 효소는 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위 또는 그 근처의 세포에서 발견되는 리소좀 효소, 예컨대 리소좀 글리코시다아제일 수 있다. 일부 경우에, 효소는 제1 절단가능한 모이어티의 절단을 매개하는 효소가 발견되는 표적 부위 또는 그 근처에서 발견되는 효소이다.

[1149] 본 개시내용에 따른 접합체의 예는 다음 구조를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:

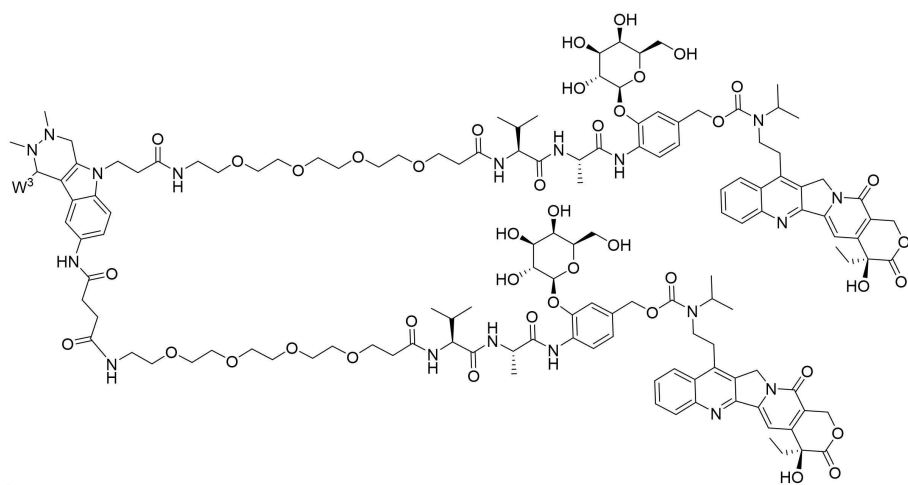


[1150]

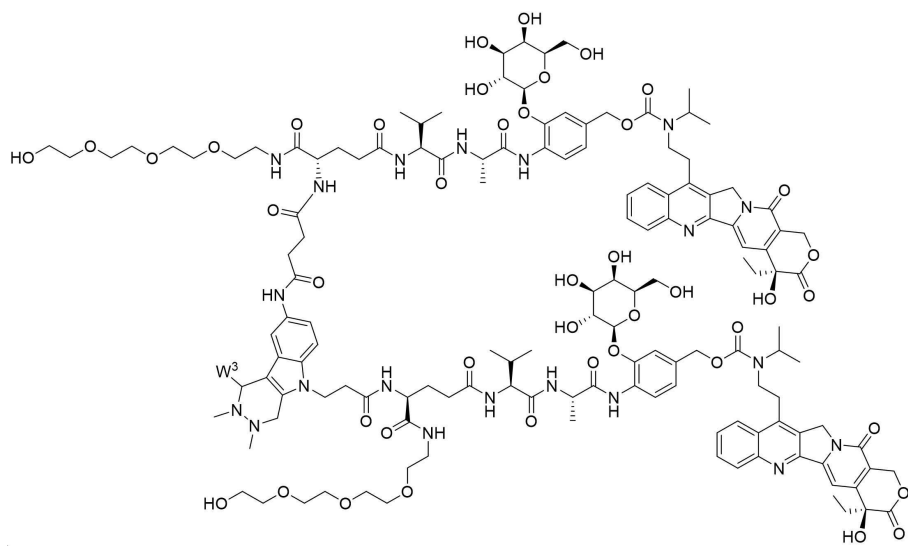




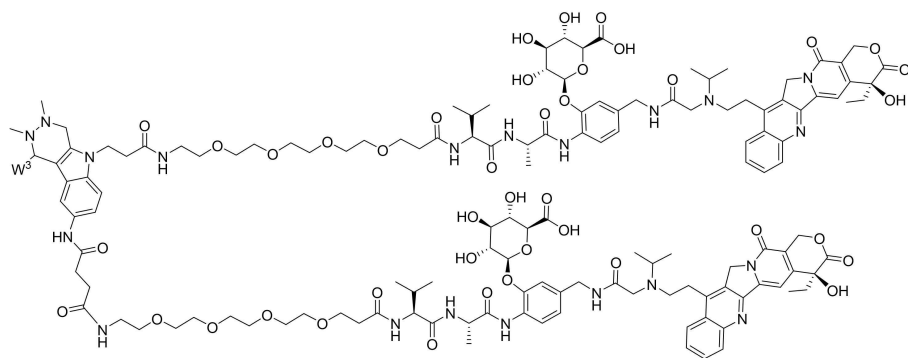
[1155]



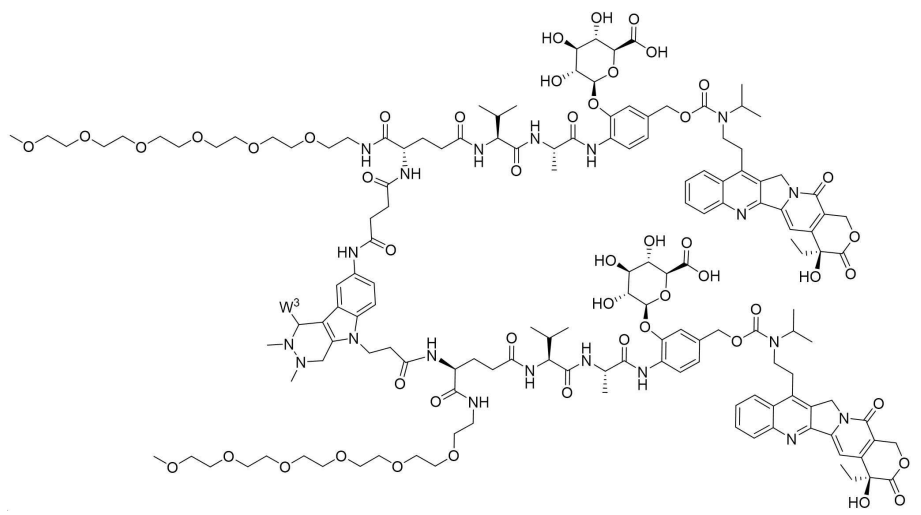
[1156]



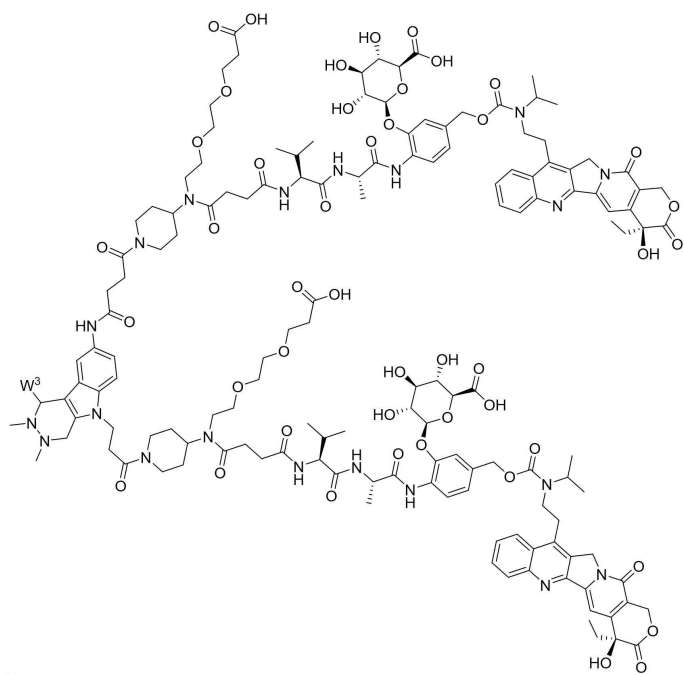
[1157]



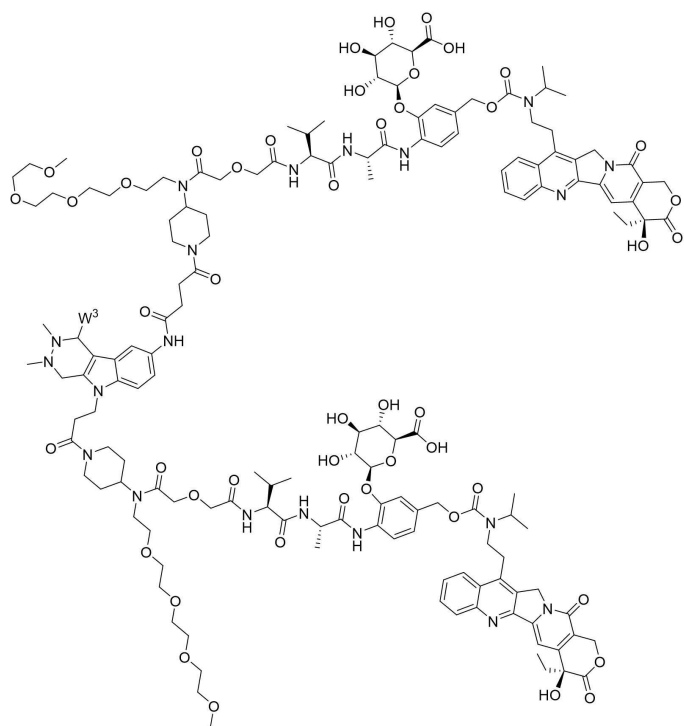
[1158]



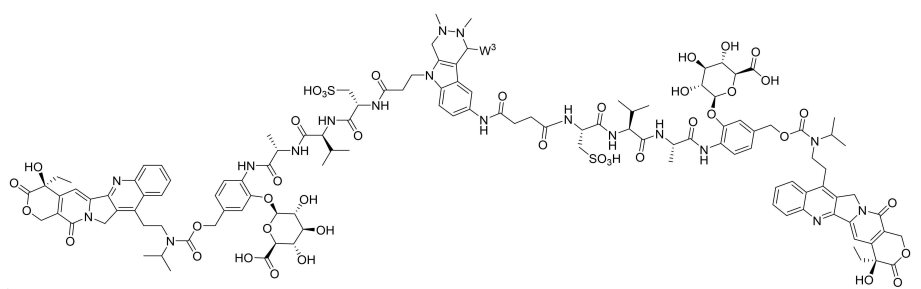
[1159]



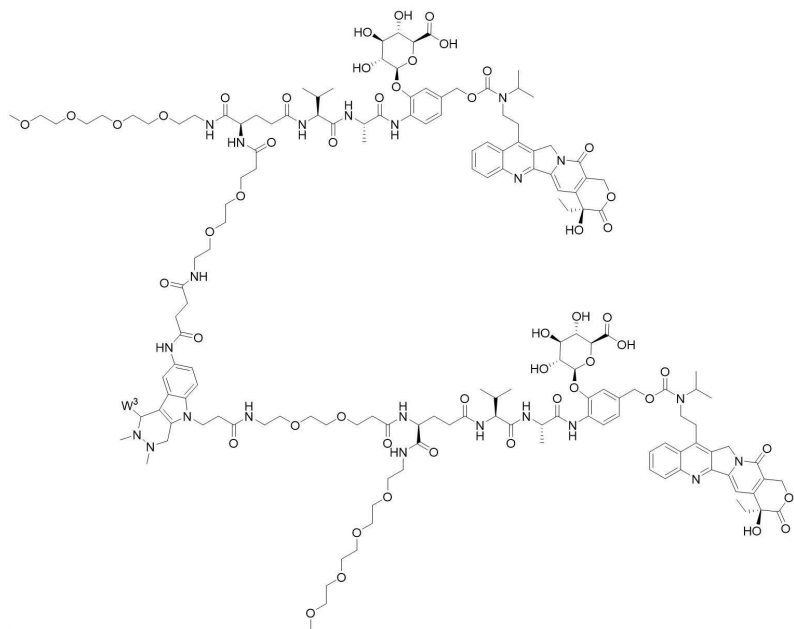
[1160]



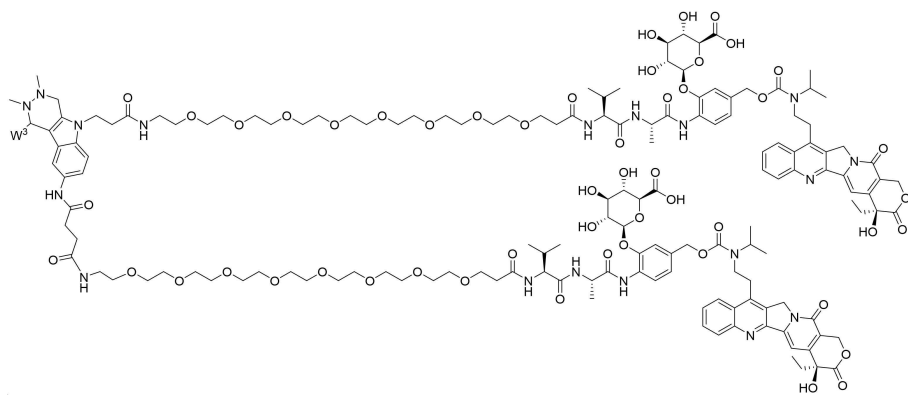
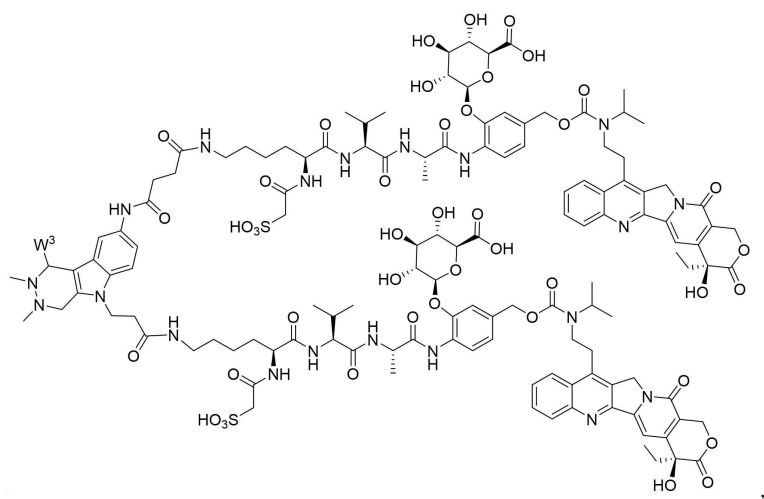
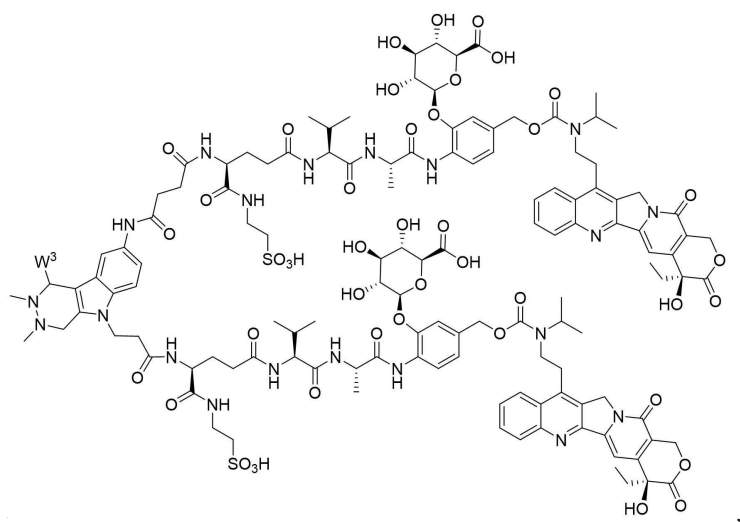
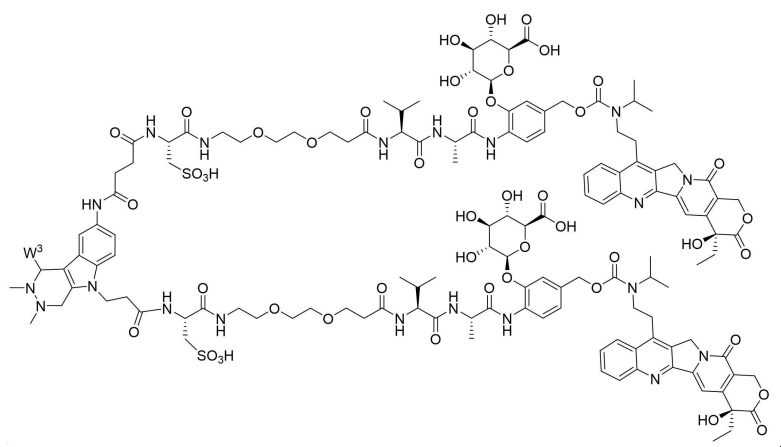
[1161]

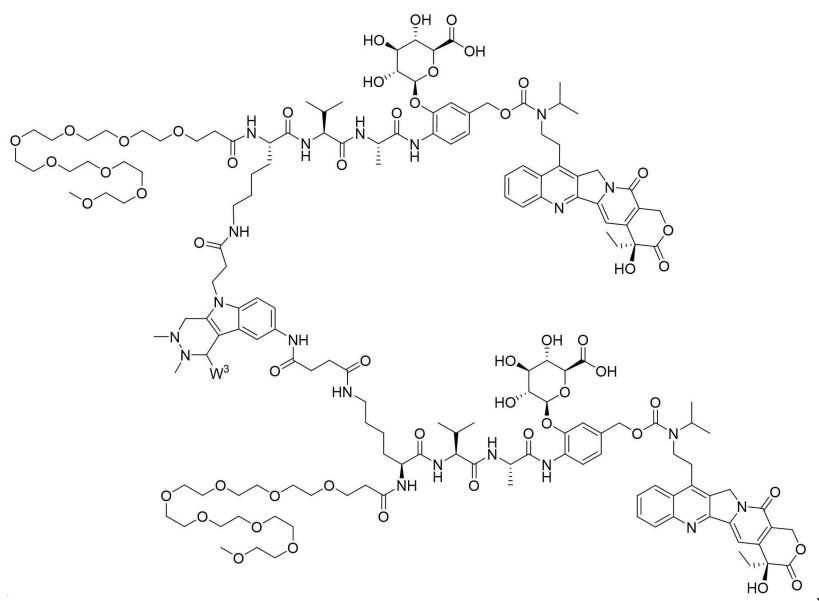


[1162]

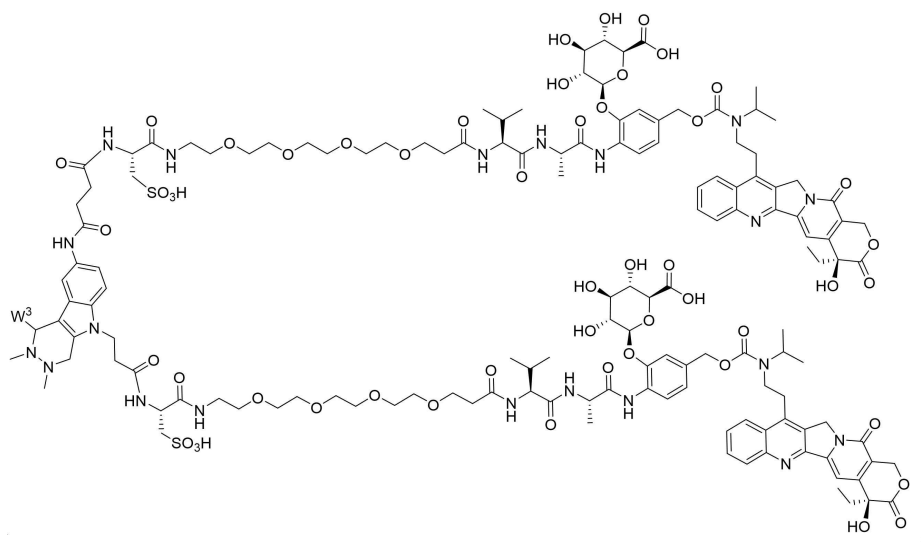


[1163]

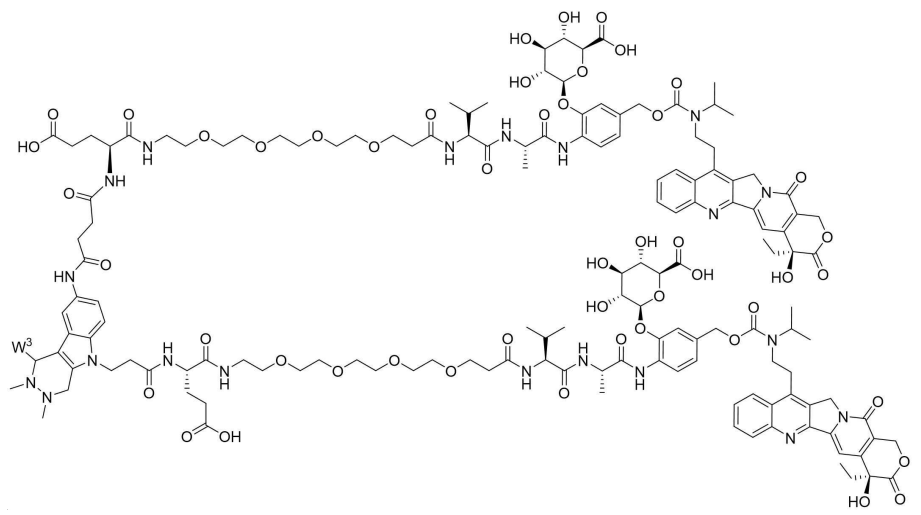




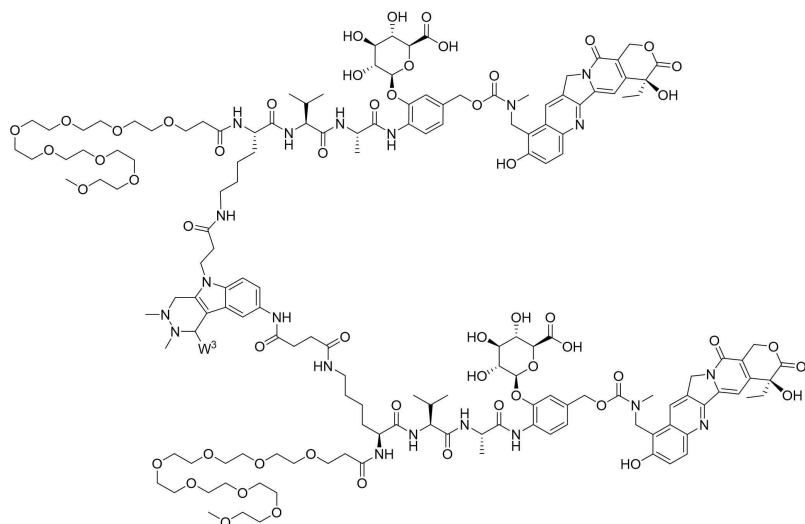
[1168]



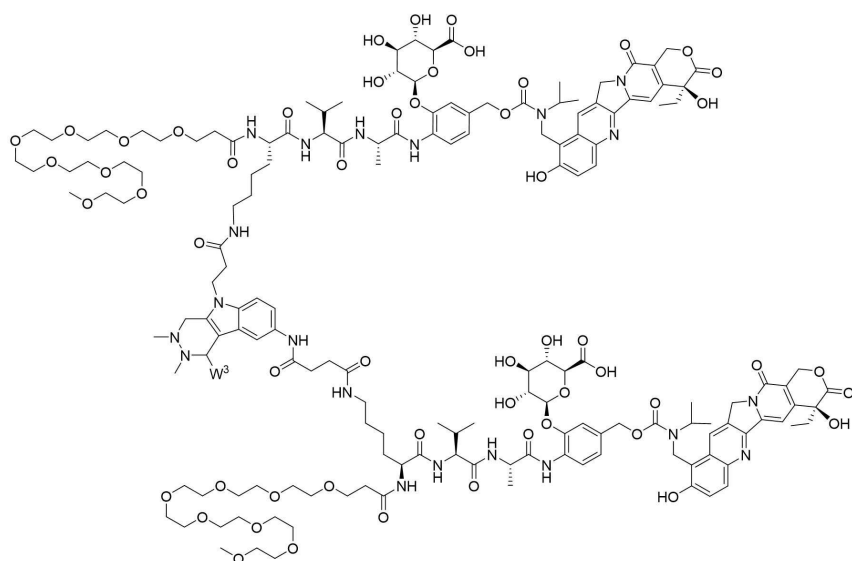
[1169]



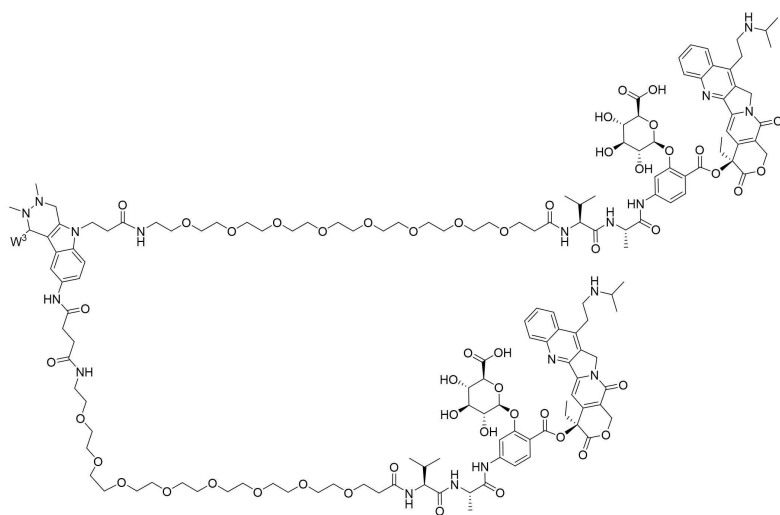
[1170]



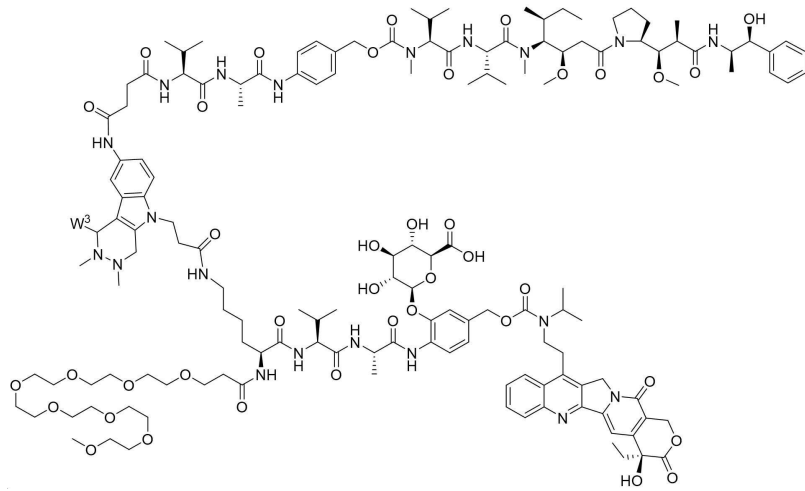
[1171]



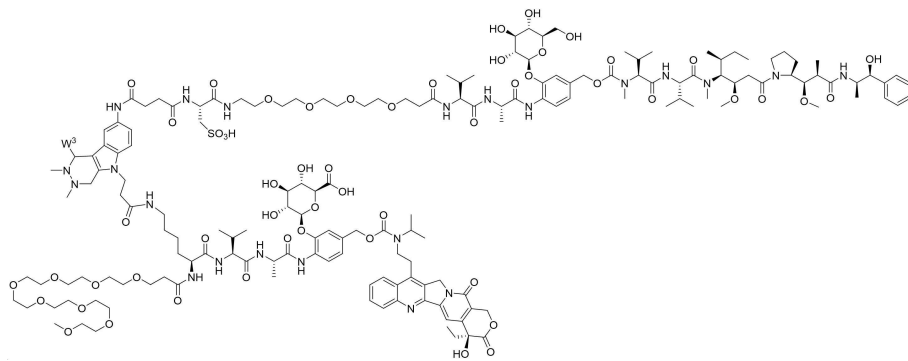
[1172]



[1173]

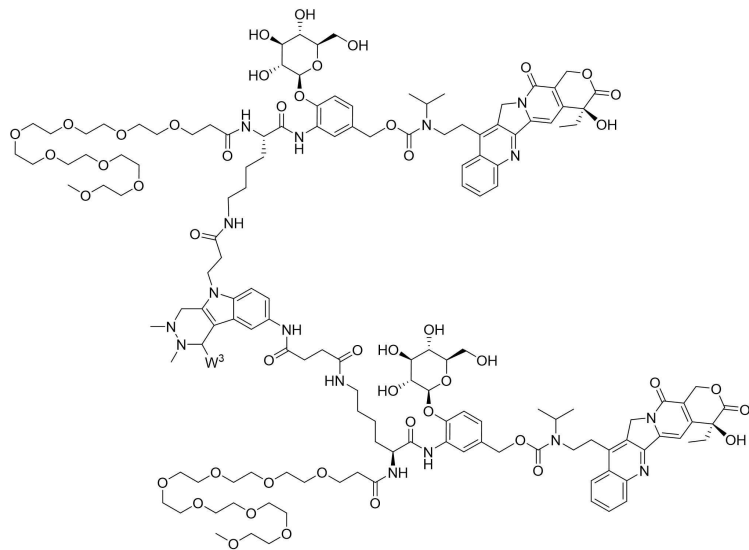


[1174] ,



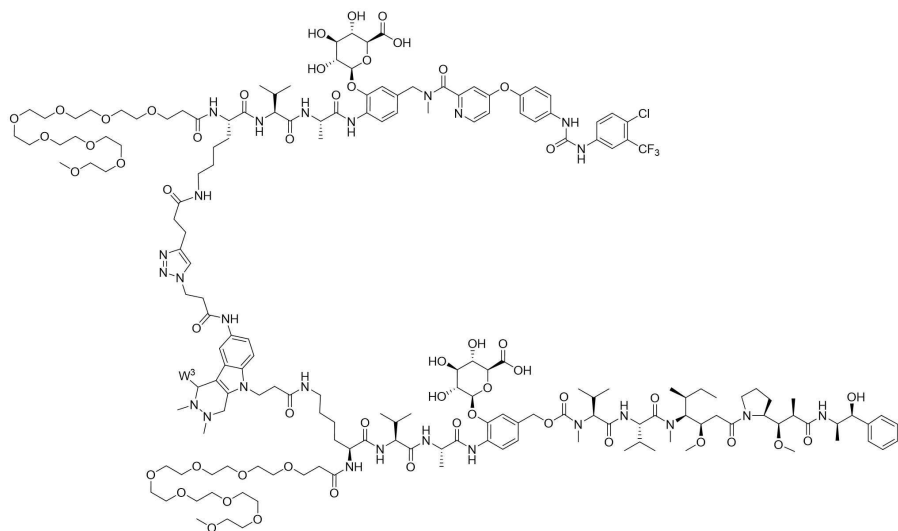
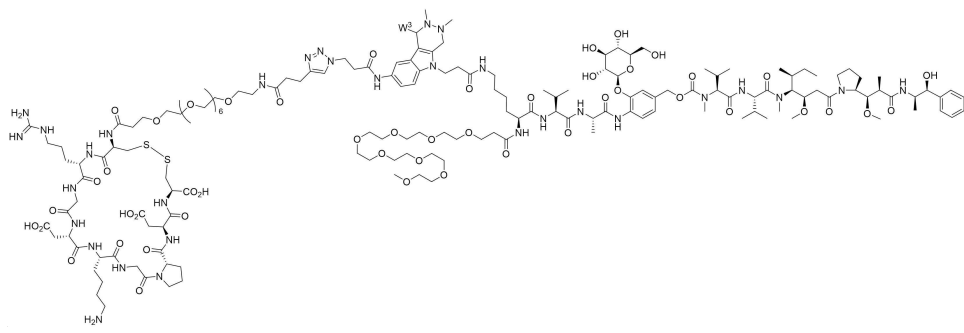
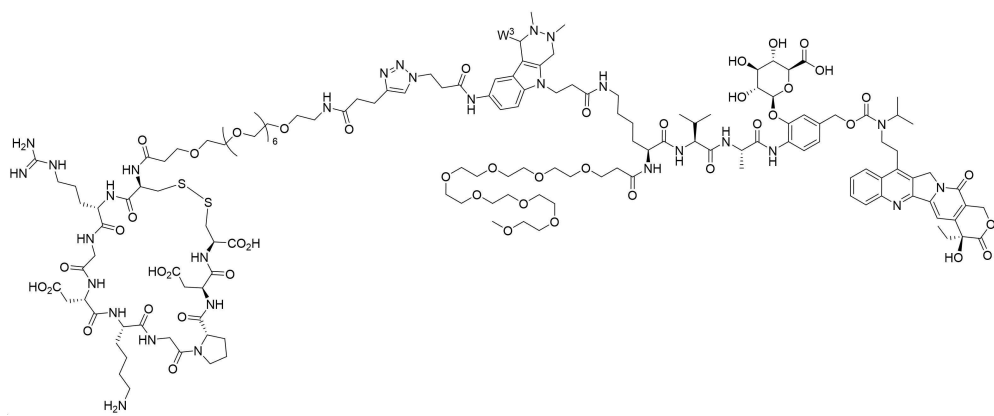
[1175] ,

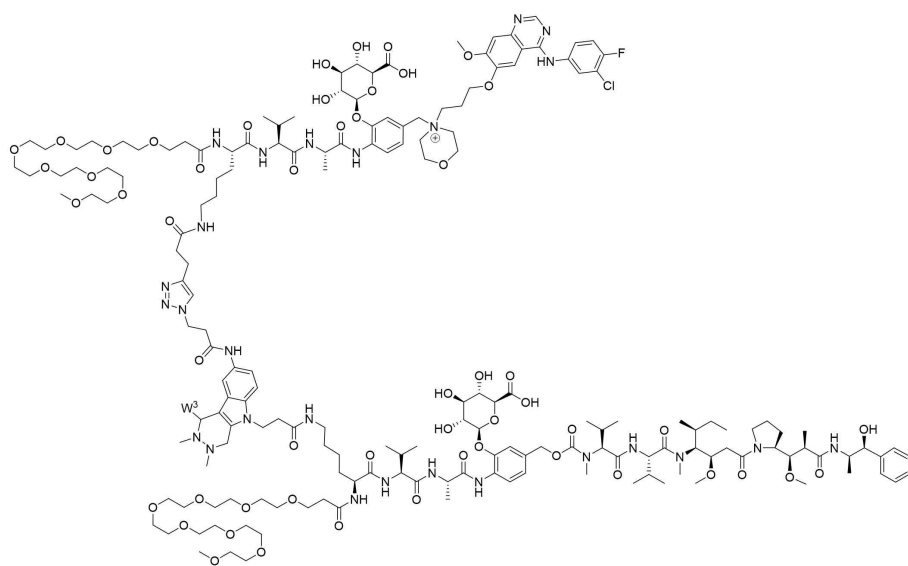
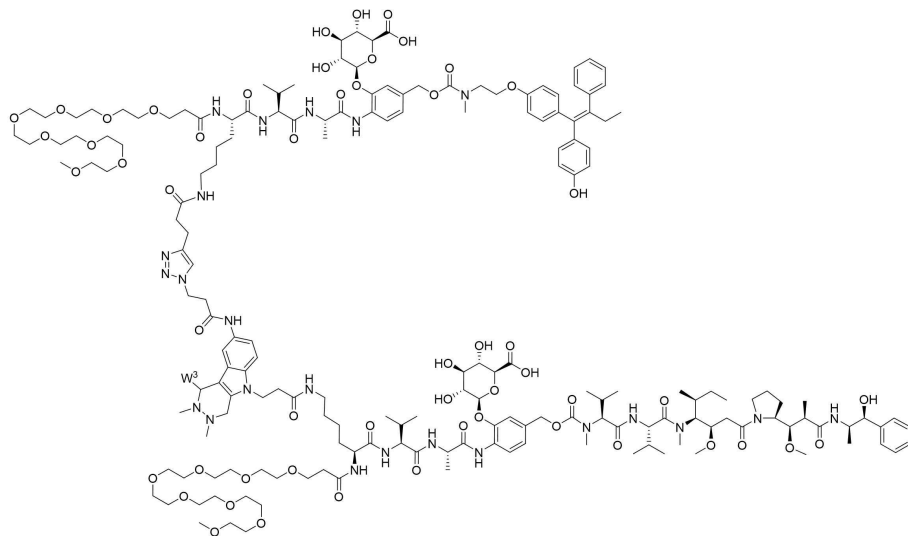
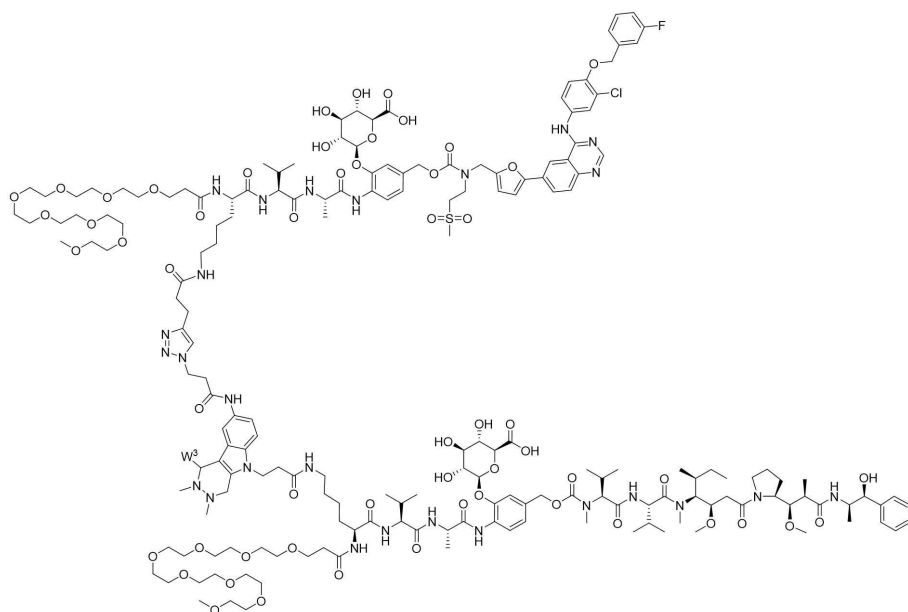
[1176] 및

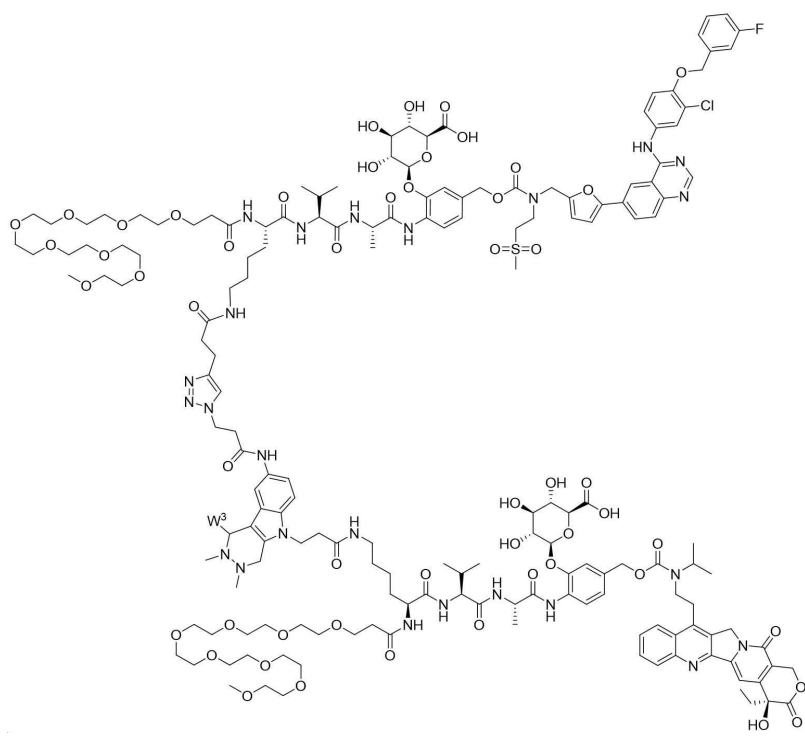
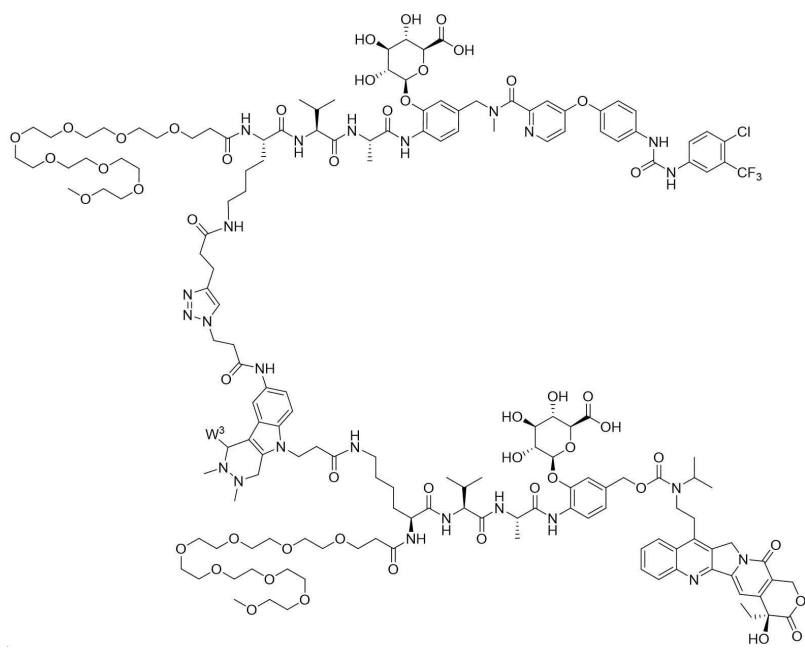


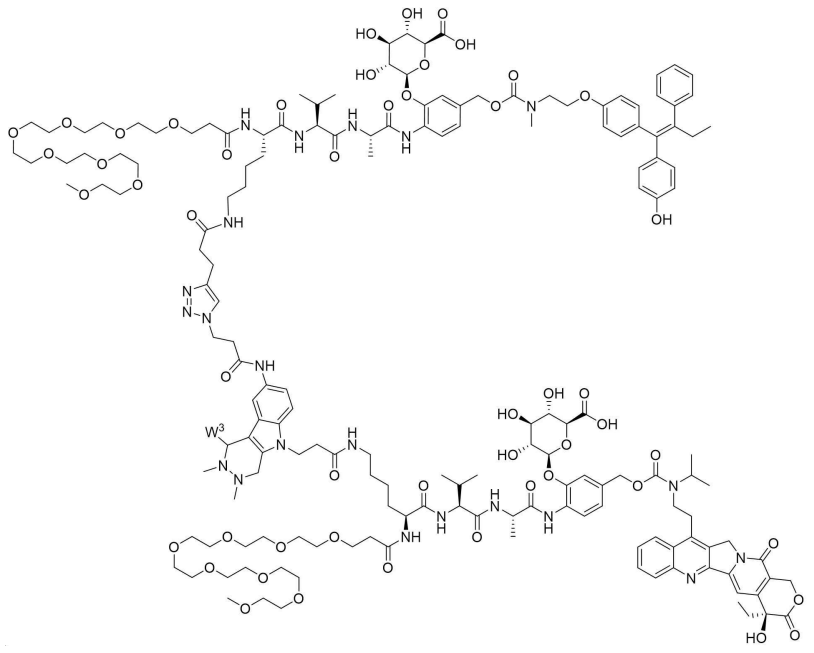
[1177] .

[1178] 본 개시내용에 따른 접합체의 예는 다음 구조를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:





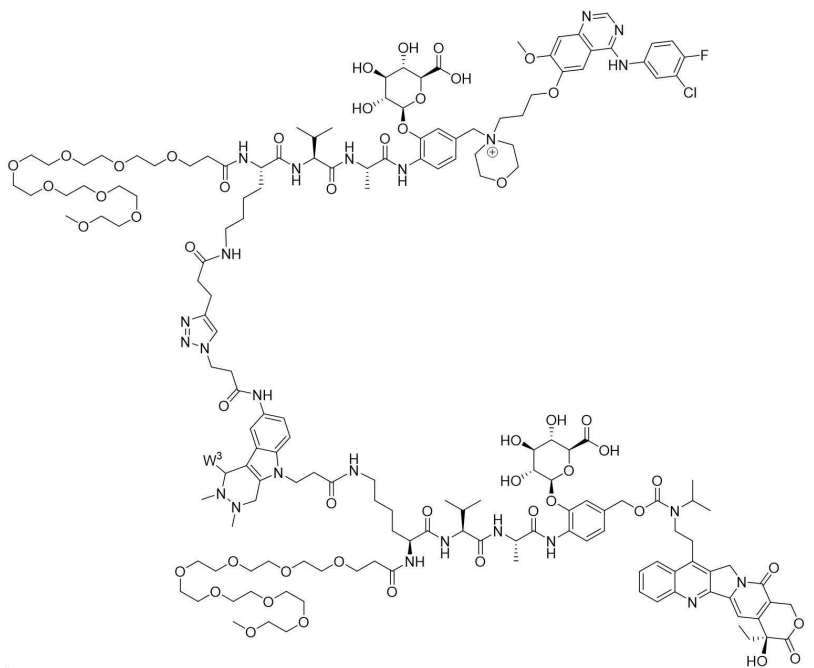




[1187]

[1188]

및



[1189]

[1190]

상기 구조에 제시된 화학물질, 링커 및 접합 모이어티 중 임의의 것이 대상 화합물 및 접합체에서 사용하기 위해 적용될 수 있다.

[1191]

하이드라지닐-인돌릴 및 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 화합물 및 접합체 생산 방법에 관한 추가 개시내용은 미국 특허 번호 9,310,374 및 미국 특허 번호 9,493,413에서 발견되고, 이들 각각의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

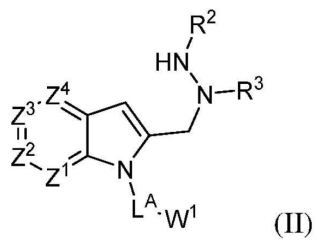
[1192]

접합체를 생산하는 데 유용한 화합물

[1193]

본 개시내용은 본원에 기재된 접합체를 생산하는 데 유용한 화합물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 화합물은 2 개 이상의 약물 또는 활성제에 부착될 수 있고, 또한 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 대한 약물 또는 활성제의 접합에 유용한 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 화합물 내의 접합 모이어티는 폴리펩티드(예를 들어, 항체)와 접합되어, 약물 또는 활성제와 폴리펩티드(항체)를 간접적으로 결합시킬 수 있다.

[1194] 특정 실시양태에서, 화합물은 하기 식(II)의 화합물이며,



[1195] ,

[1196] 여기서,

[1197] Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 각각 CR^4 , N 및 $C-L^B-W^2$ 로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 적어도 하나의 Z^1 , Z^2 , Z^3 및 Z^4 는 $C-L^B-W^2$ 이고;

[1198] R^2 및 R^3 은 각각 수소, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되거나, R^2 및 R^3 은 선택적으로 사이클릭으로 연결되어 5 또는 6-원 헤테로사이클릴을 형성하고;

[1199] 각각의 R^4 는 수소, 할로젠, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 알콕시, 치환된 알콕시, 아미노, 치환된 아미노, 카르복실, 카르복실 에스테르, 아실, 아실옥시, 아실 아미노, 아미노 아실, 알킬아미드, 치환된 알킬아미드, 술포닐, 티오알콕시, 치환된 티오알콕시, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 및 치환된 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고;

[1200] L^A 는 제1 링커이고;

[1201] L^B 는 제2 링커이고;

[1202] W^1 은 제1 약물이고;

[1203] W^2 는 제2 약물이다.

[1204] 식 (II)의 화합물에 관련하여, 치환체 Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^2 , R^3 , R^4 , L^A , L^B , W^1 , 및 W^2 는 식 (I)의 접합체와 관련하여 상기 기재된 바와 같다. 유사하게, 식 (II)의 제1 링커 L^A 및 제2 링커 L^B 에 관련하여, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 , T^6 , V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 , 및 T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} , T^{13} , V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 치환체는 식 (I)의 접합체와 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[1205] 예를 들어, 일부 경우에, T^1 , T^2 , T^3 , T^4 , T^5 및 T^6 및 V^1 , V^2 , V^3 , V^4 , V^5 및 V^6 은 다음으로부터 선택된다:

[1206] 여기서,

[1207] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;

[1208] T^2 는 AA이고, V^2 는 부재하고;

[1209] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;

[1210] d, e 및 f는 각각 0이거나;

[1211] 여기서,

- [1212] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1213] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1214] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1215] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [1216] e 및 f는 각각 0이거나;
- [1217] 여기서,
- [1218] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [1219] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;
- [1220] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [1221] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [1222] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [1223] f는 0이거나;
- [1224] 여기서,
- [1225] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1226] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1227] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1228] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [1229] e 및 f는 각각 0이거나;
- [1230] 여기서,
- [1231] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1232] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1233] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1234] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [1235] e 및 f는 각각 0이거나;
- [1236] 여기서,
- [1237] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1238] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1239] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;

- [1240] T^4 는 PABA이고, V^4 는 -CO-이고;
- [1241] T^5 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^5 는 부재하고;
- [1242] f 는 0이거나;
- [1243] 여기서,
- [1244] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [1245] T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;
- [1246] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;
- [1247] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [1248] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [1249] f 는 0이거나;
- [1250] 여기서,
- [1251] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [1252] T^2 는 4AP이고, V^2 는 -CO-이고;
- [1253] T^3 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -O-이고;
- [1254] T^4 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^4 는 -CO-이고;
- [1255] T^5 는 AA이고, V^5 는 부재하고;
- [1256] T^6 은 PABC이고 V^6 은 부재하거나;
- [1257] 여기서,
- [1258] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CO-이고;
- [1259] T^2 는 아미노산 유사체이고, V^2 는 부재하고;
- [1260] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1261] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [1262] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [1263] 여기서,
- [1264] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 -CONH-이고;
- [1265] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 -CONH-이고;
- [1266] T^3 은 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^3 은 -CO-이고;
- [1267] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;

- [1268] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [1269] f 는 0이거나; 또는
- [1270] 여기서,
- [1271] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CO-$ 이고;
- [1272] T^2 는 AA이고, V^2 는 $-NH-$ 이고;
- [1273] T^3 은 $(PEG)_n$ 이고, V^3 은 $-CO-$ 이고;
- [1274] T^4 는 AA이고, V^4 는 부재하고;
- [1275] T^5 는 PABC이고, V^5 는 부재하고;
- [1276] f 는 0이거나;
- [1277] 여기서,
- [1278] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1279] T^2 는 $(PEG)_n$ 이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1280] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1281] T^4 는 PAP이고, V^4 는 $-C(O)O-$ 이고;
- [1282] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [1283] 여기서,
- [1284] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1285] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1286] T^3 은 AA이고, V^3 은 부재하고;
- [1287] T^4 는 PABC이고, V^4 는 부재하고;
- [1288] e 및 f 는 각각 0이거나;
- [1289] 여기서,
- [1290] T^1 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^1 은 $-CONH-$ 이고;
- [1291] T^2 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^2 는 $-CO-$ 이고;
- [1292] T^3 은 PABC이고, V^3 은 부재하고;
- [1293] d , e 및 f 는 각각 0임.
- [1294] 예를 들어, 일부 경우에, T^7 , T^8 , T^9 , T^{10} , T^{11} , T^{12} 및 T^{13} 및 V^7 , V^8 , V^9 , V^{10} , V^{11} , V^{12} 및 V^{13} 은 다음으로부터 선택된다:
- [1295] 여기서,

- [1296] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1297] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1298] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [1299] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1300] k , l 및 m 은 각각 0이거나;
- [1301] 여기서,
- [1302] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1303] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1304] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1305] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1306] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1307] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [1308] 여기서,
- [1309] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1310] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1311] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 -NH-이고;
- [1312] T^{10} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1313] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1314] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1315] m 은 0이거나;
- [1316] 여기서,
- [1317] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1318] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1319] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 -CO-이고;
- [1320] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1321] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1322] l 및 m 은 각각 0이거나;
- [1323] 여기서,
- [1324] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;

- [1325] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;
- [1326] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [1327] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1328] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1329] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1330] 여기서,
- [1331] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1332] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;
- [1333] T^9 는 $(PEG)_n$ 이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [1334] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1335] T^{11} 은 PABA이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [1336] T^{12} 는 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1337] m은 0이거나;
- [1338] 여기서,
- [1339] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1340] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;
- [1341] T^9 는 4AP이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [1342] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CO-$ 이고;
- [1343] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1344] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1345] m은 0이거나;
- [1346] 여기서,
- [1347] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1348] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;
- [1349] T^9 는 4AP이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [1350] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-O-$ 이고;
- [1351] T^{11} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [1352] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

- [1353] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재하거나;
- [1354] 여기서,
- [1355] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1356] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1357] T^9 는 아미노산 유사체이고, V^9 는 부재하고;
- [1358] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1359] T^{11} 은 PABC이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1360] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1361] 여기서,
- [1362] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1363] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1364] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CONH-이고;
- [1365] T^{10} 은 치환된 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1366] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1367] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1368] m은 0이거나;
- [1369] 여기서,
- [1370] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1371] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CO-이고;
- [1372] T^9 는 AA이고, V^9 는 -NH-이고;
- [1373] T^{10} 은 (PEG)_n이고, V^{10} 은 -CO-이고;
- [1374] T^{11} 은 AA이고, V^{11} 은 부재하고;
- [1375] T^{12} 는 PABC이고, V^{12} 는 부재하고;
- [1376] m은 0이거나;
- [1377] 여기서,
- [1378] T^7 은 부재하고, V^7 은 -NHCO-이고;
- [1379] T^8 은 (C_1 - C_{12})알킬이고, V^8 은 -CONH-이고;
- [1380] T^9 는 (PEG)_n이고, V^9 는 -CO-이고;

- [1381] T^{10} 은 AA이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1382] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;
- [1383] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1384] 여기서,
- [1385] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1386] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CO-$ 이고;
- [1387] T^9 는 AA이고, V^9 는 부재하고;
- [1388] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1389] T^{11} 은 PAP이고, V^{11} 은 $-C(O)O-$ 이고;
- [1390] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1391] 여기서,
- [1392] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1393] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 $-CONH-$ 이고;
- [1394] T^9 는 치환된 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^9 는 $-CO-$ 이고;
- [1395] T^{10} 은 PABC이고, V^{10} 은 부재하고;
- [1396] k, l 및 m은 각각 0이거나;
- [1397] 여기서,
- [1398] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1399] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [1400] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [1401] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;
- [1402] T^{11} 은 $(PEG)_n$ 이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;
- [1403] l 및 m은 각각 0이거나;
- [1404] 여기서,
- [1405] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;
- [1406] T^8 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^8 은 부재하고;
- [1407] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;
- [1408] T^{10} 은 (C_1-C_{12}) 알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

[1409] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12})알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

[1410] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

[1411] T^{13} 은 PAB이고, V^{13} 은 부재하거나;

[1412] 여기서,

[1413] T^7 은 부재하고, V^7 은 $-NHCO-$ 이고;

[1414] T^8 은 (C_1-C_{12})알킬이고, V^8 은 부재하고;

[1415] T^9 는 헤테로아릴이고, V^9 는 부재하고;

[1416] T^{10} 은 (C_1-C_{12})알킬이고, V^{10} 은 $-CONH-$ 이고;

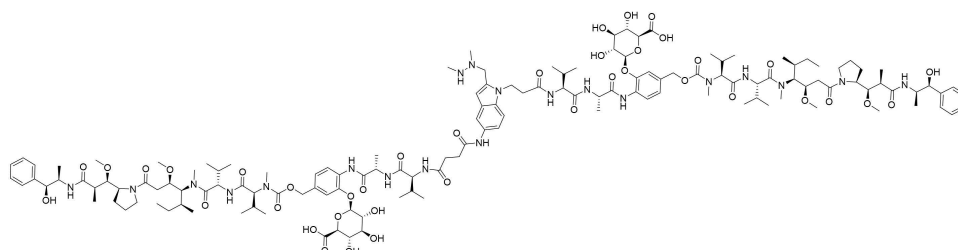
[1417] T^{11} 은 치환된 (C_1-C_{12})알킬이고, V^{11} 은 $-CO-$ 이고;

[1418] T^{12} 는 AA이고, V^{12} 는 부재하고;

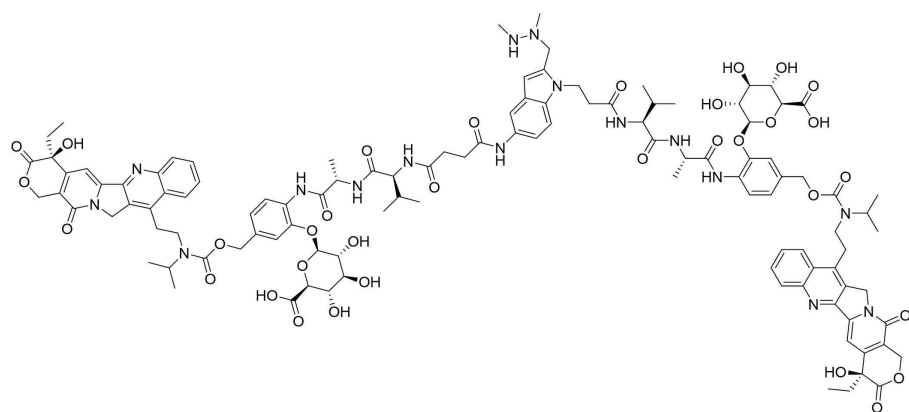
[1419] T^{13} 은 PABC이고, V^{13} 은 부재함.

[1420] 식 (II)의 화합물은 본원에 기재된 접합 반응에서 사용될 수 있으며, 여기서 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티에 부착된 2개 이상의 약물 또는 활성제는 폴리펩티드(예를 들어, 항체)에 접합되어 항체-약물 접합체를 형성한다.

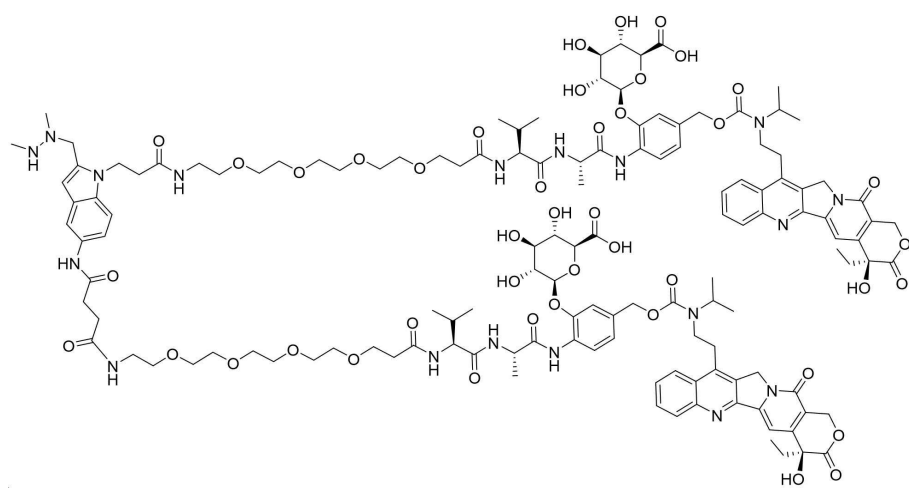
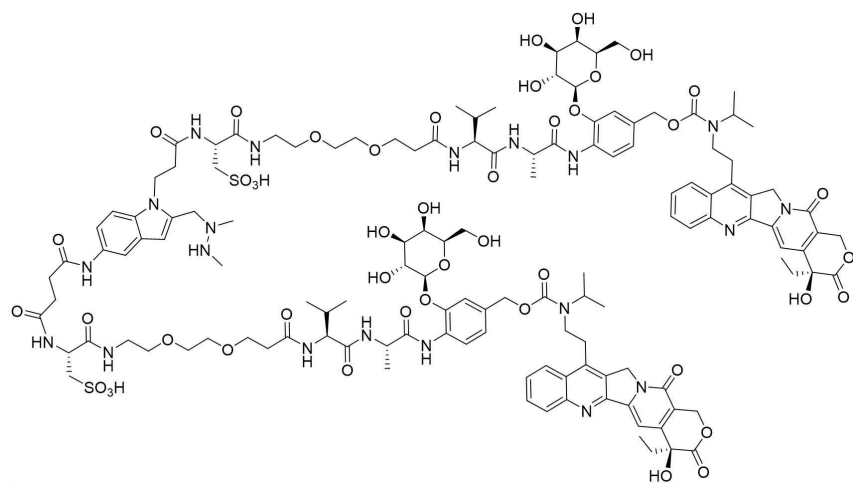
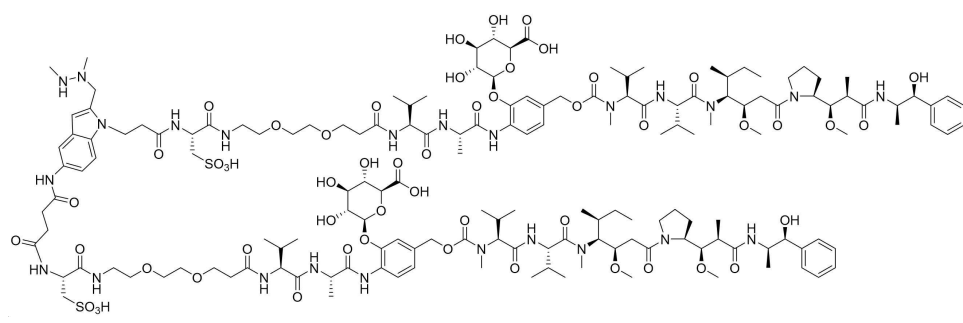
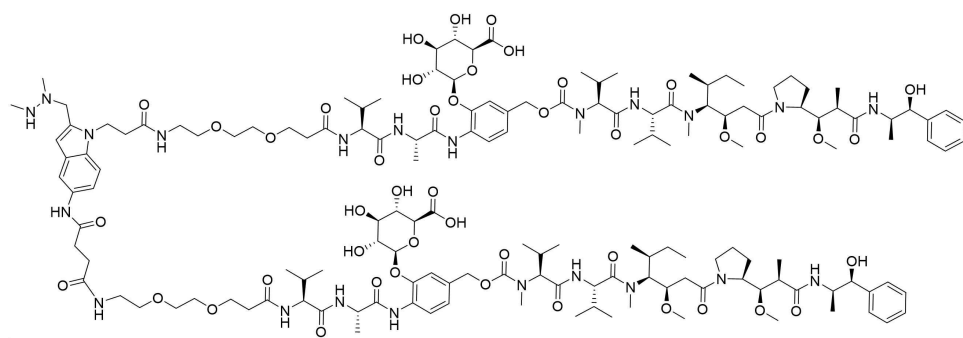
[1421] 본 개시내용에 따른 화합물의 예는 다음 구조를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:

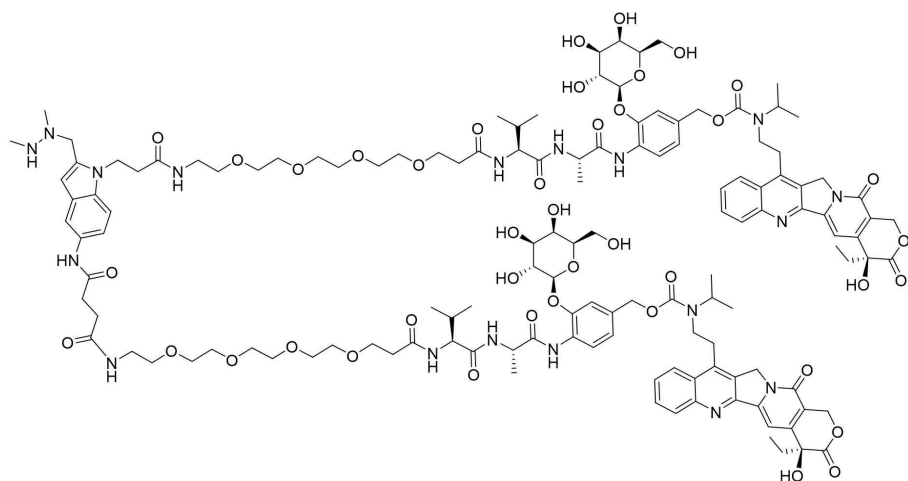


[1422]

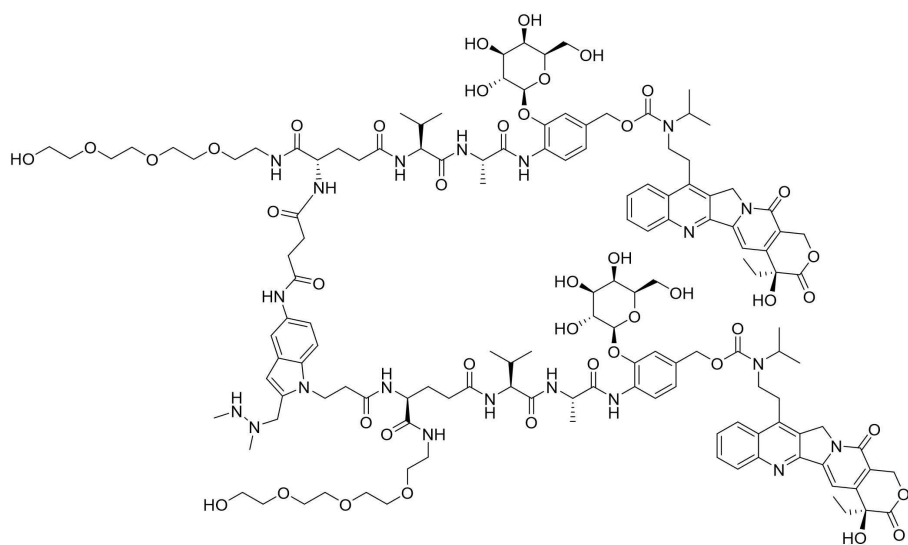


[1423]

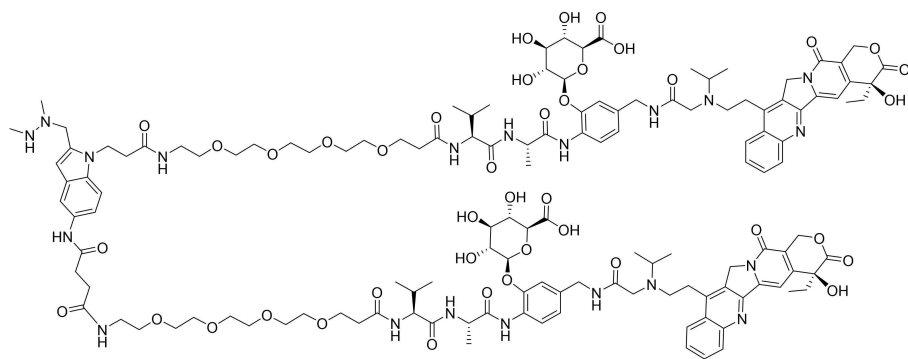




[1428]

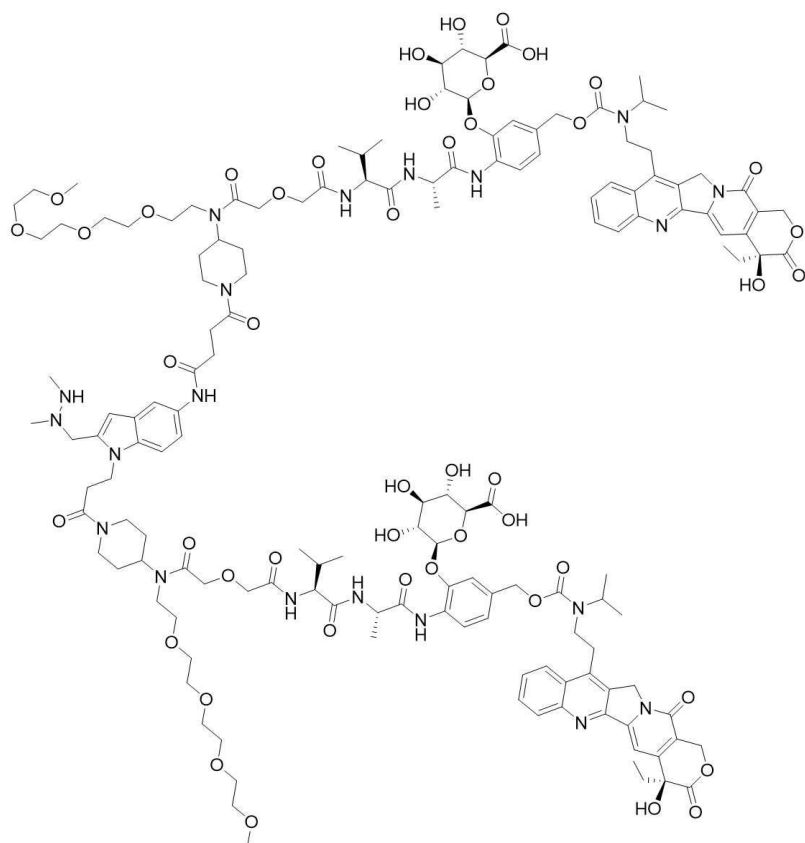


[1429]

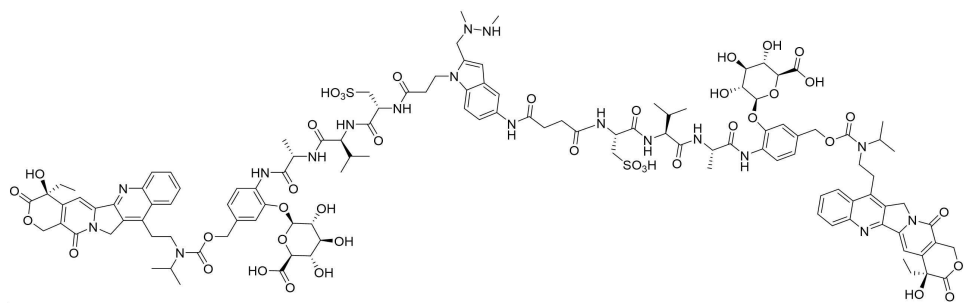


[1430]

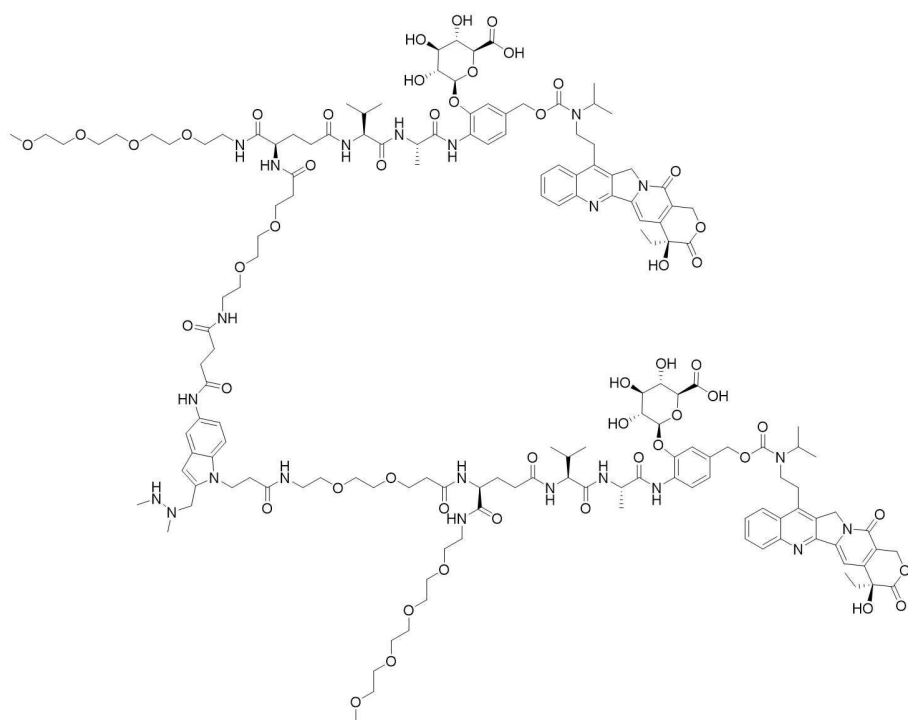
[1432]



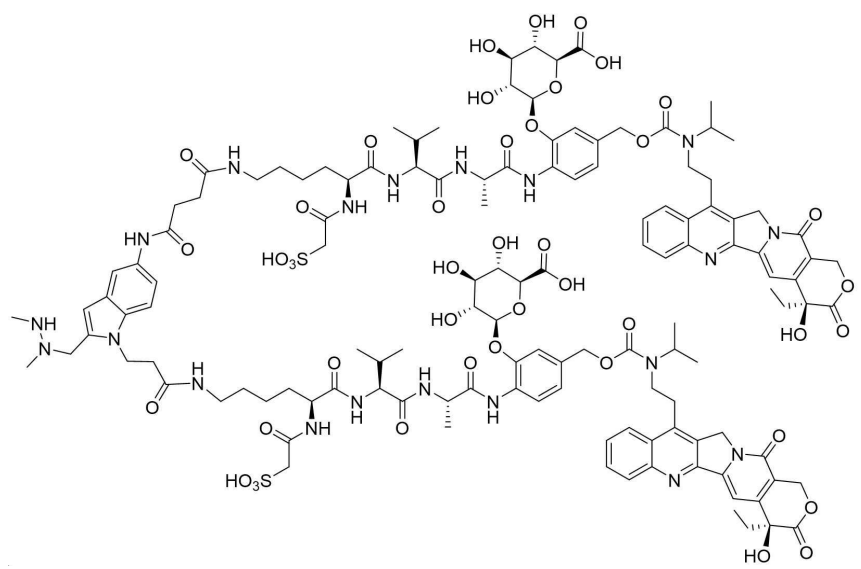
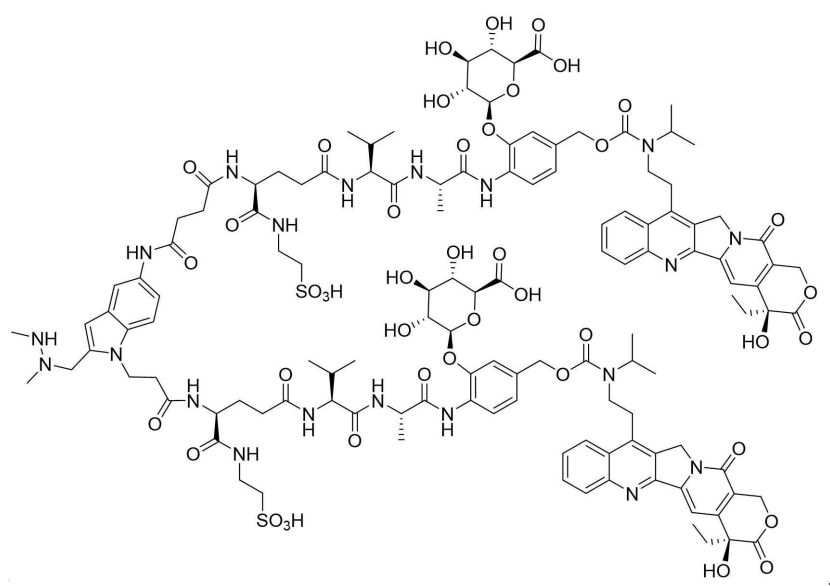
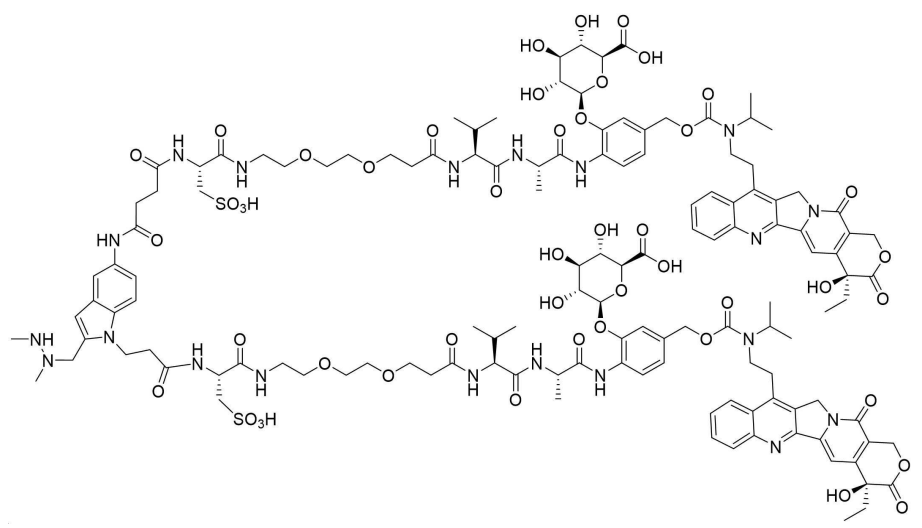
[1433]

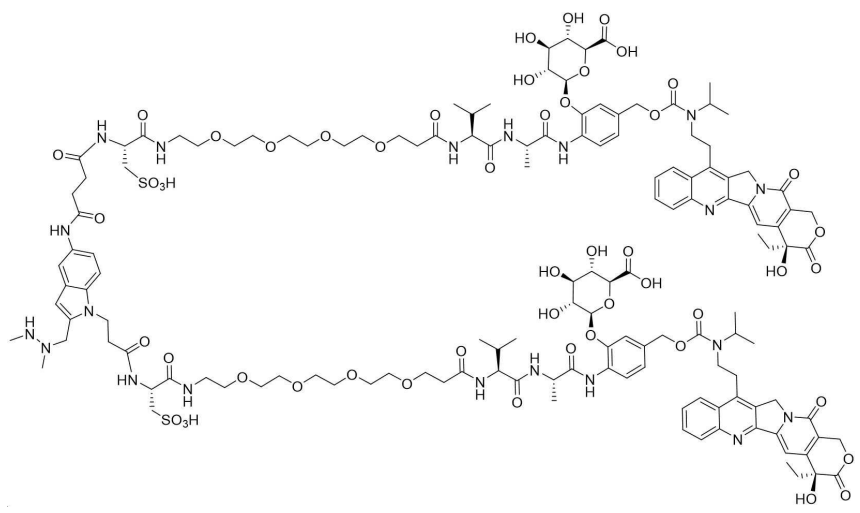
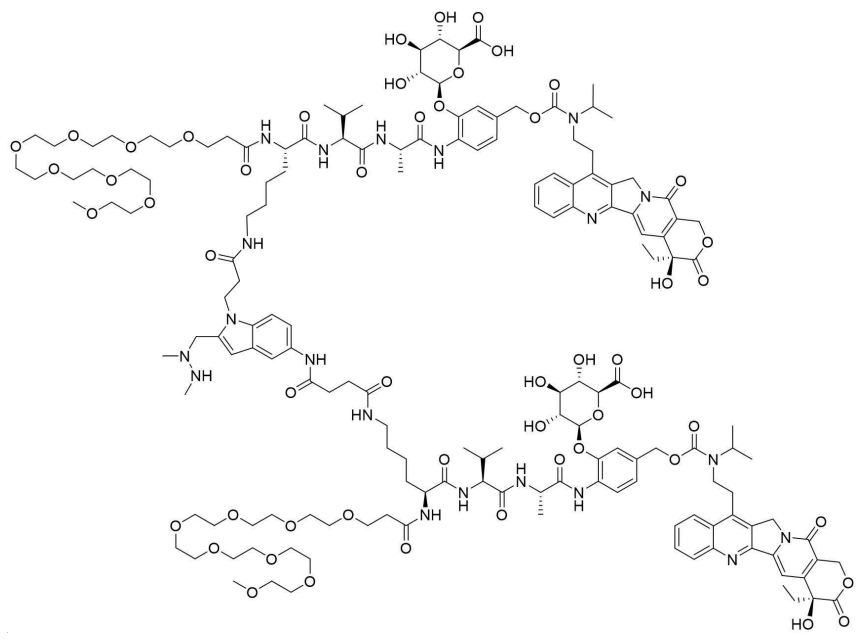
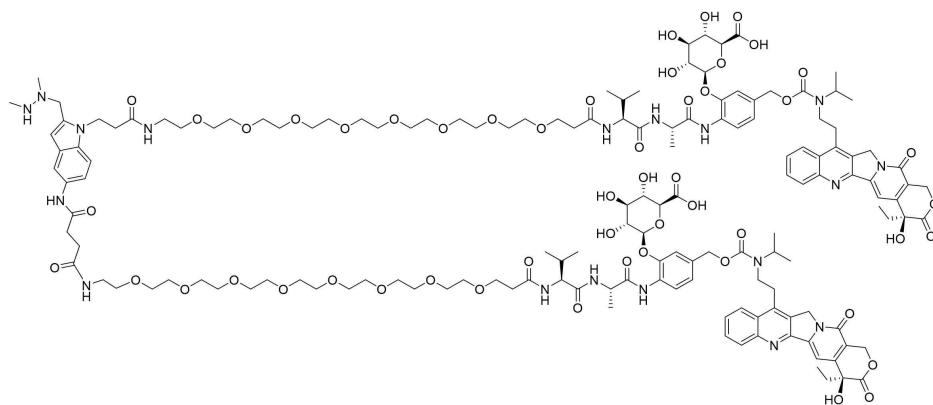


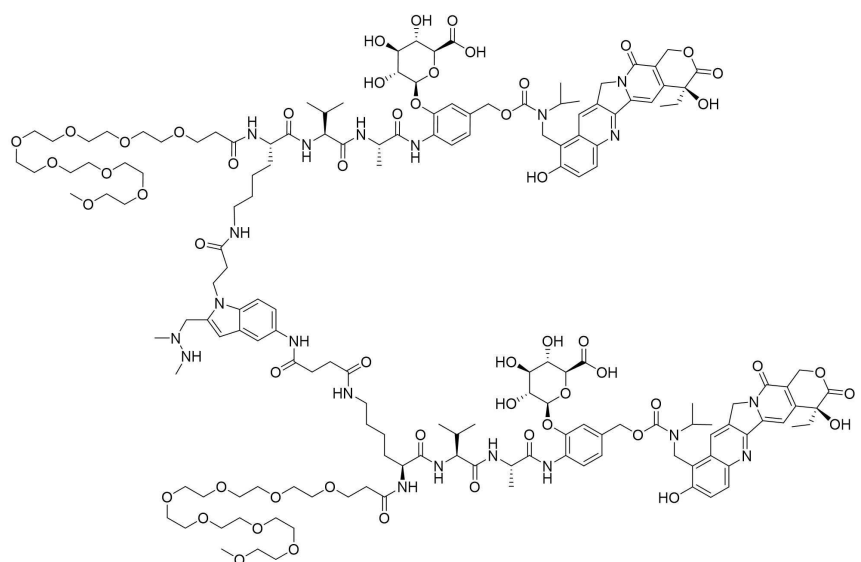
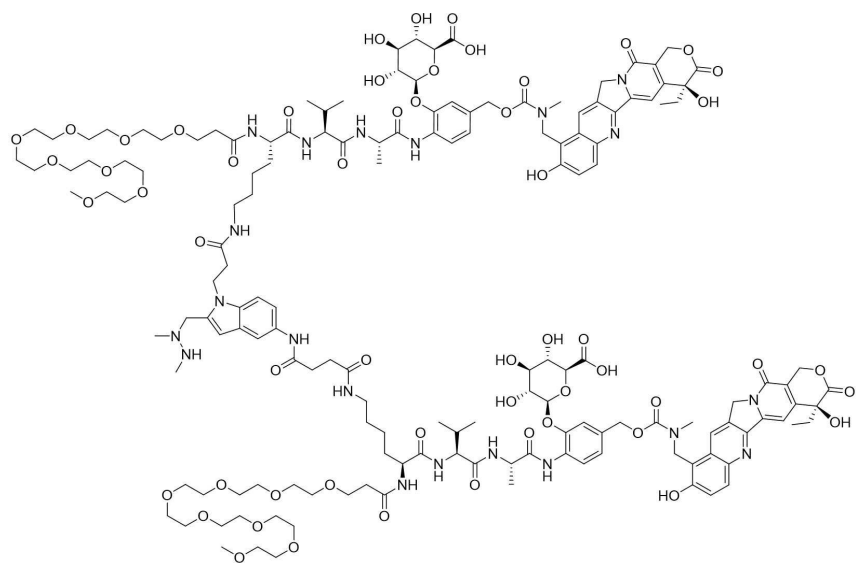
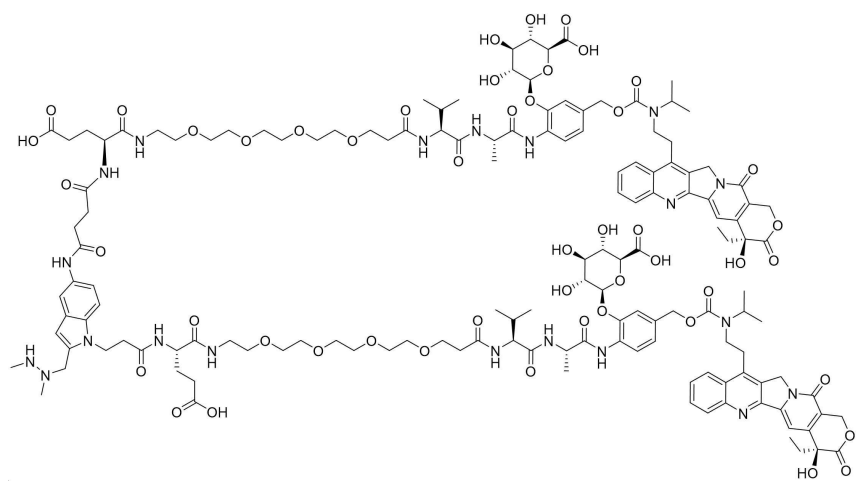
[1434]

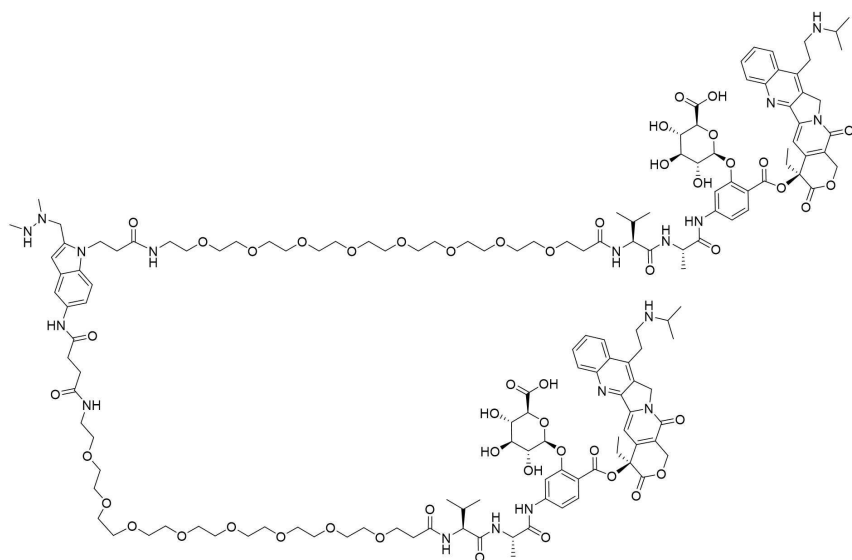


[1435]

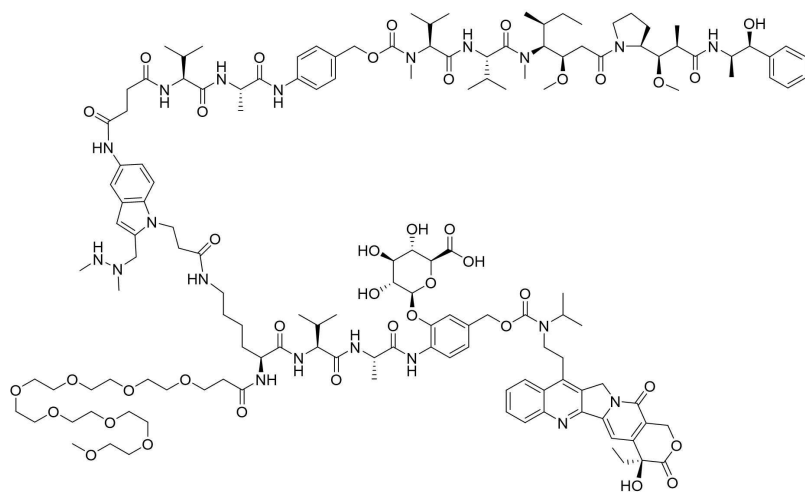




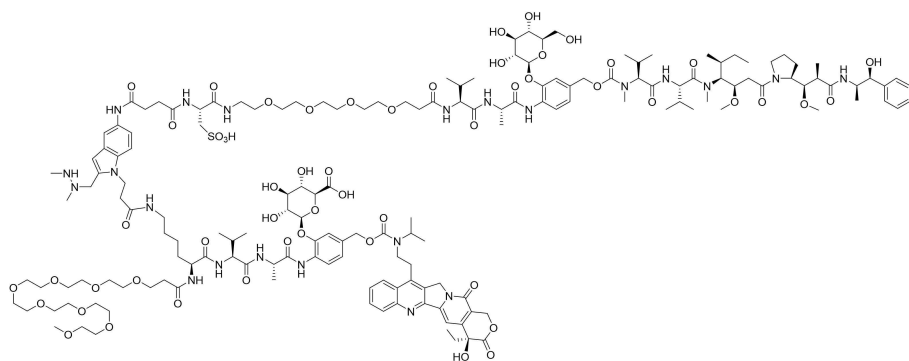




[1445]



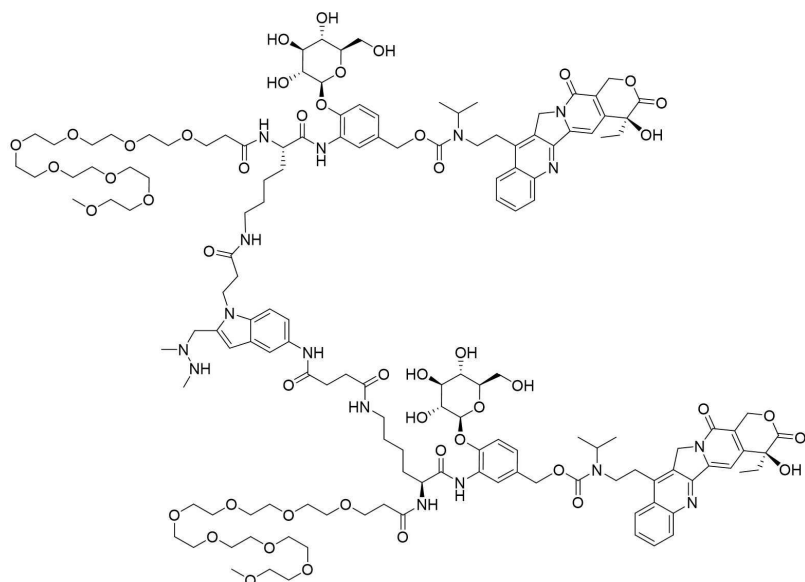
[1446]



[1447]

[1448]

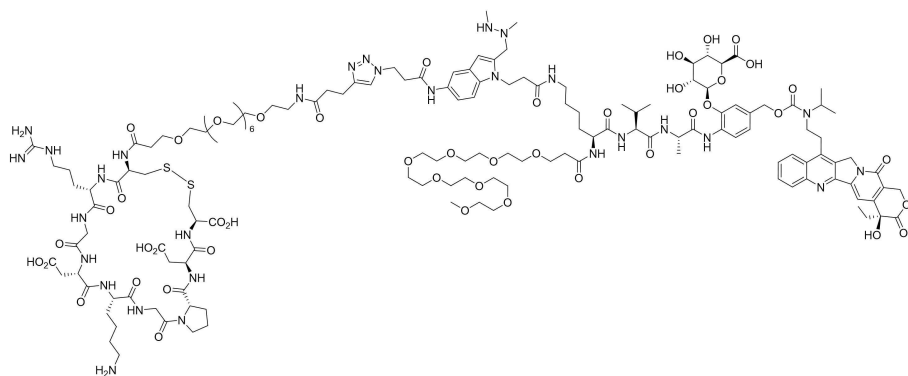
및



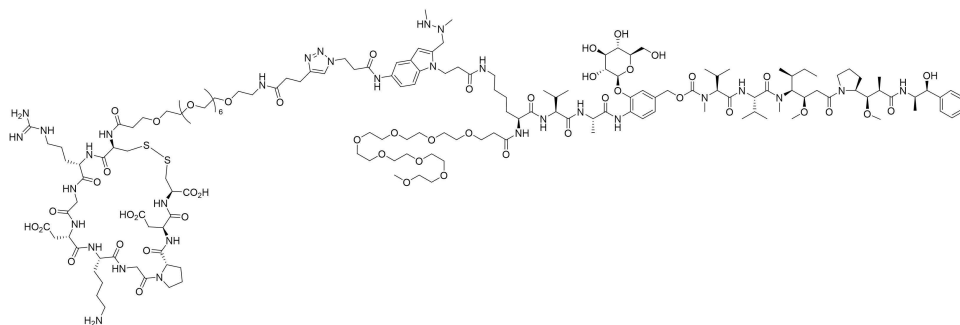
[1449]

[1450]

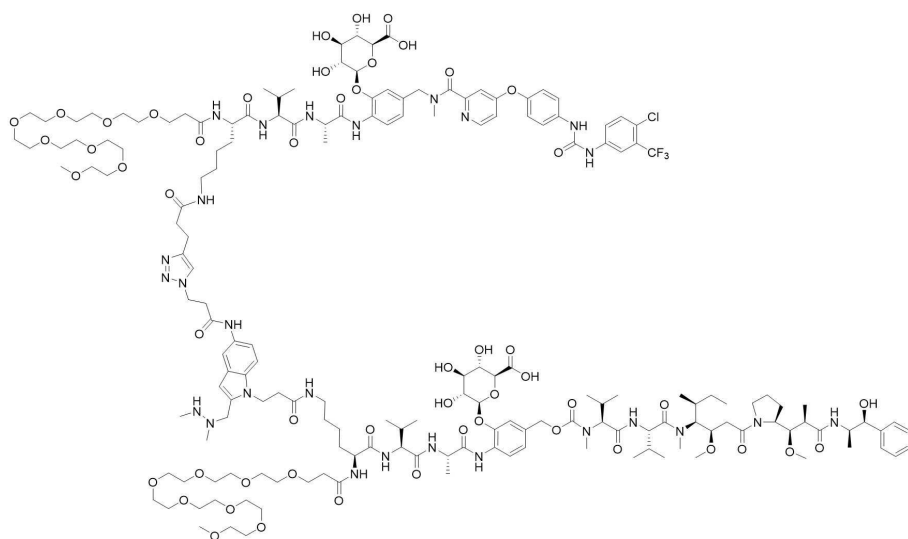
본 개시내용에 따른 화합물의 예는 다음 구조를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다:



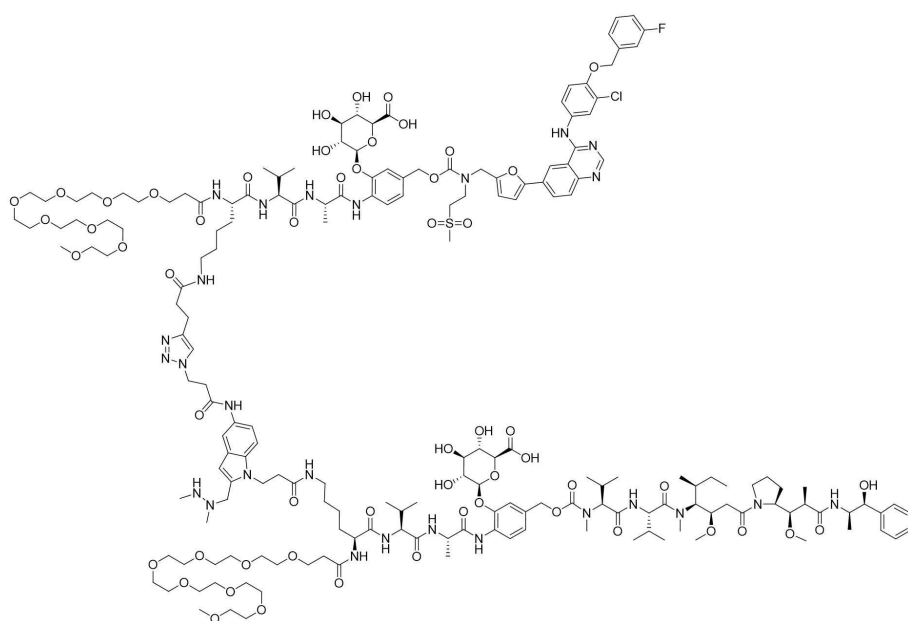
[1451]



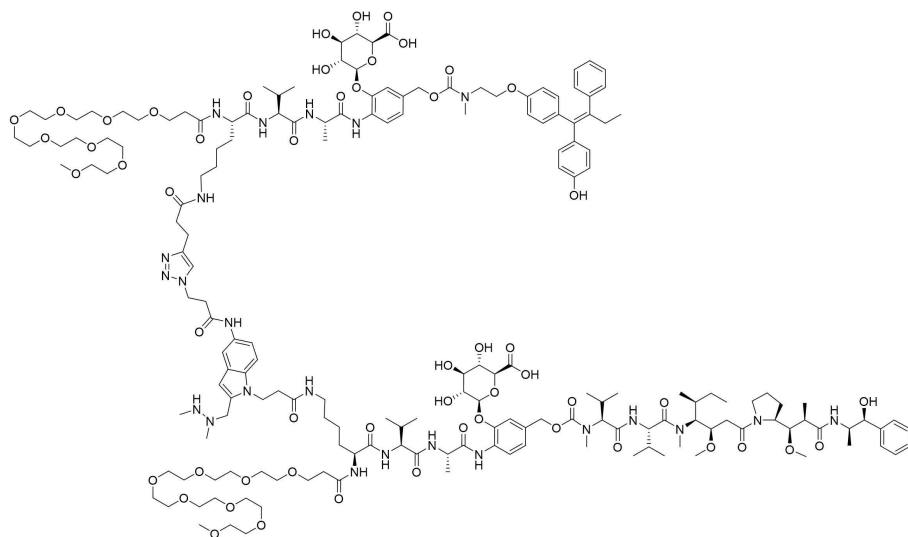
[1452]



[1453]



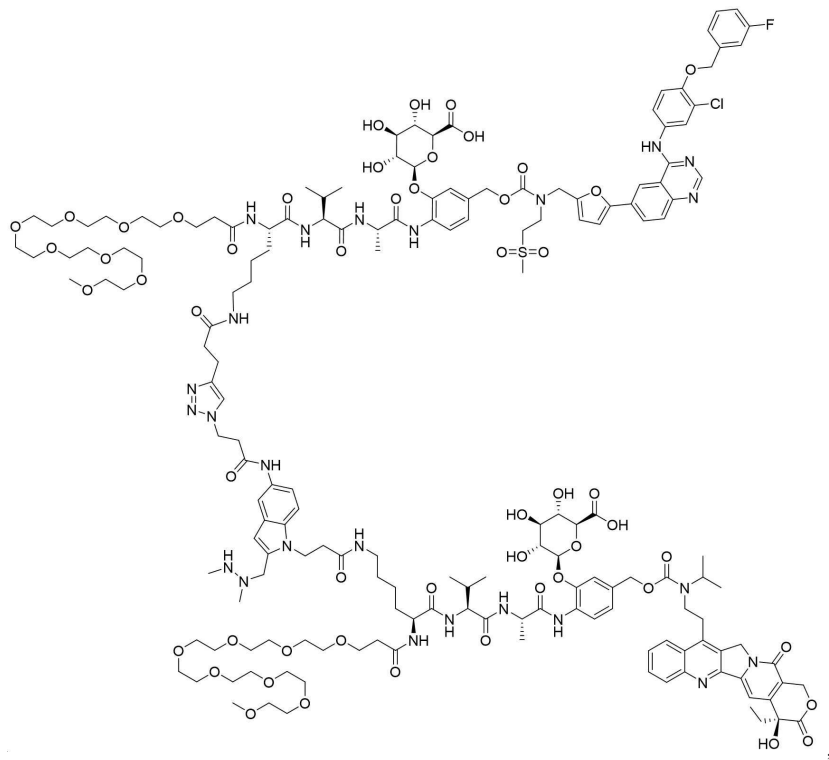
[1454]



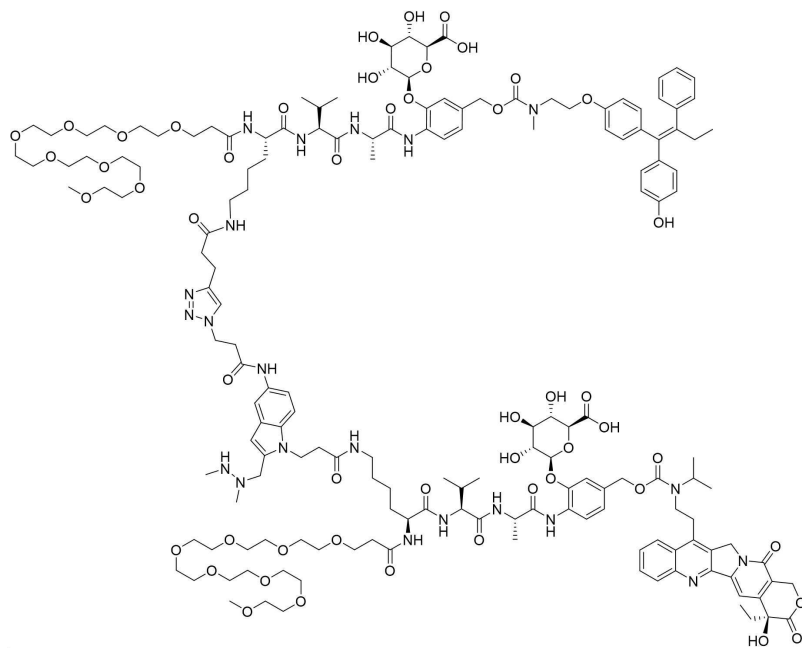
[1455]

[illegible]

- 182 -

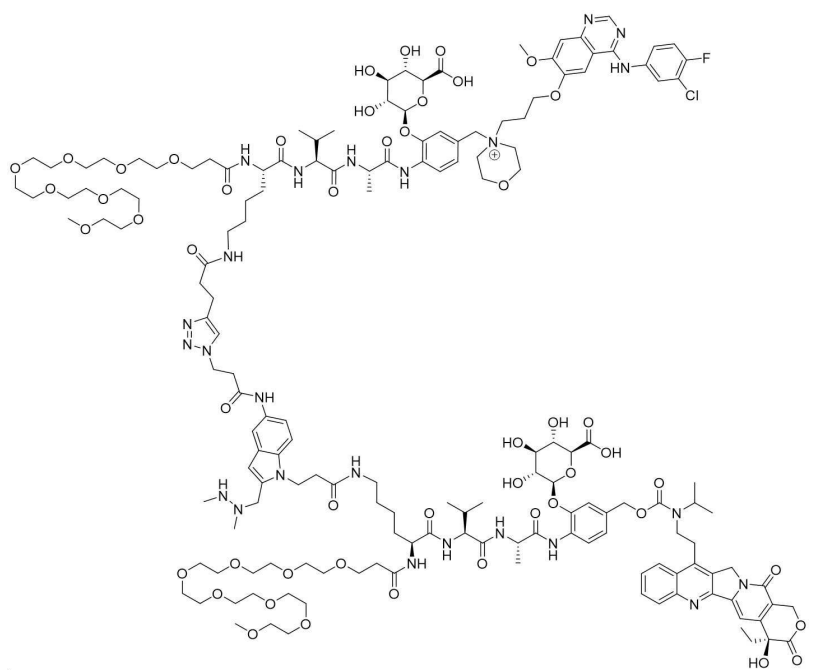


[1458]



[1459]

[1460] 및



[1461]

[1462] 상기 구조에 제시된 화학물질, 링커 및 접합 모이어티들 중 임의의 것이 대상 화합물 및 접합체에서 사용하기 위해 적응될 수 있다.

[1463] **폴리펩티드 및 항체**

[1464] 상기 언급된 바와 같이, 대상 접합체는 치환체 W³로서 폴리펩티드(예를 들어, 항체)를 포함할 수 있다. 폴리펩티드(항체)의 아미노산 서열은 2-포르밀글리신(fGly) 잔기를 포함하도록 변형될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이, 아미노산은 알라닌 또는 Ala 또는 A; 시스테인 또는 Cys 또는 C; 아스파르트산 또는 Asp 또는 D; 글루탐산 또는 Glu 또는 E; 페닐알라닌 또는 Phe 또는 F; 글리신 또는 Gly 또는 G; 히스티딘 또는 His 또는 H; 이소류신 또는 Ile 또는 I; 라이신 또는 Lys 또는 K; 류신 또는 Leu 또는 L; 메티오닌 또는 Met 또는 M; 아스파라긴 또는 Asn 또는 N; 프롤린 또는 Pro 또는 P; 글루타민 또는 Gln 또는 Q; 아르기닌 또는 Arg 또는 R; 세린 또는 Ser 또는 S; 트레오닌 또는 Thr 또는 T; 발린 또는 Val 또는 V; 트립토판 또는 Trp 또는 W; 및 티로신 또는 Tyr 또는 Y와 같은 이들의 표준 명칭, 이들의 표준 3문자 약어 및/또는 이들의 표준 1문자 약어로 지칭될 수 있다.

[1465] 특정 실시양태에서, 폴리펩티드 또는 항체의 아미노산 서열은 *생체내*(예를 들어, 세포에서 알데하이드 태그-함유 단백질의 번역 시) 또는 *시험관내*(예를 들어, 세포가 없는 시스템에서 알데하이드 태그-함유 단백질을 포르밀글리신 생성 효소(FGE)와 접촉시킴으로써)에서 FGE의 작용에 의해 2-포르밀글리신(fGly) 잔기로 전환(산화)될 수 있는 세린 또는 시스테인 잔기를 함유하는 설파타아제 모티프를 포함하도록 변형된다. 이러한 설파타아제 모티프는 또한 본원에서 FGE-변형 부위로 지칭될 수 있다.

[1466] 설파타아제 모티프

[1467] 알데하이드 태그의 최소 설파타아제 모티프는 일반적으로 5 또는 6개 아미노산 잔기 길이, 일반적으로 6개 이하의 아미노산 잔기 길이이다. Ig 폴리펩티드에 제공된 설파타아제 모티프는 적어도 5 또는 6개의 아미노산 잔기이고, 예를 들어, 16개, 15개, 14개, 13개, 12개, 11개, 10개, 9개, 8개, 7개 또는 6개 미만의 아미노산 잔기 길이의 설파타아제 모티프를 정의하기 위해 길이가 5 내지 16개, 6-16개, 5-15개, 6-15개, 5-14개, 6-14개, 5-13개, 6-13개, 5-12개, 6-12개, 5-11개, 6-11개, 5-10개, 6-10개, 5-9개, 6-9개, 5-8개, 또는 6-8개 아미노산 잔기일 수 있다.

[1468] 특정 실시양태에서, 관심 폴리펩티드는 폴리펩티드에서 설파타아제 모티프의 서열을 제공하기 위한 천연 아미노산 서열에 대해 하나 이상의 아미노산 잔기, 예컨대, 2개 이상, 또는 3개 이상, 또는 4개 이상, 또는 5개 이상, 또는 6개 이상, 또는 7개 이상, 또는 8개 이상, 또는 9개 이상, 또는 10개 이상, 또는 11개 이상, 또는 12개 이상, 또는 13개 이상, 또는 14개 이상, 또는 15개 이상, 또는 16개 이상, 또는 17개 이상, 또는 18개 이상, 또는 19개 이상, 또는 20개 이상의 아미노산 잔기가 삽입, 결실, 치환(대체)된 것들을 포함한다. 특정 실시양태에서, 폴리펩티드는 폴리펩티드의 천연 아미노산 서열에 대해 아미노산 서열의 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12,

11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 또는 2개 미만의 아미노산 잔기의 변형(삽입, 첨가, 결실 및/또는 치환/대체)을 포함한다. 폴리펩티드(예를 들어, 항체) 고유의 아미노산 서열이 원하는 설파타아제 모티프의 잔기를 하나 이상 포함하는 경우, 예를 들어 원하는 설파타아제 모티프의 서열을 제공하기 위해 천연 아미노산 잔기의 측면에 있는 아미노산 잔기의 부위-지정 변형(삽입, 첨가, 결실, 치환/대체)에 의해 잔기의 총 변형 수를 감소시킬 수 있다. 특정 실시양태에서, 삽입, 결실, 치환(대체) 또는 첨가된(예를 들어, N- 또는 C-말단에 대한) 아미노산 잔기의 수를 최소화하기 위해 표적 항체의 천연 아미노산 서열의 변형 정도가 최소화된다. 표적 항체의 아미노산 서열 변형의 정도를 최소화하면 이러한 변형이 항체 기능 및/또는 구조에 미칠 수 있는 영향을 최소화할 수 있다.

[1469] 특정 관심 알데하이드 태그는 적어도 최소 설파타아제 모티프("컨센서스 설파타아제 모티프"로도 지칭됨)를 포함하는 것들인 한편, 더 긴 알데하이드 태그가 본 개시내용에 의해 고려되고 포괄되며 본 개시내용의 조성물 및 방법에 사용될 수 있다는 것이 쉽게 인지될 것임이 주목되어야 한다. 따라서, 알데하이드 태그는 5 또는 6개의 잔기의 최소 설파타아제 모티프를 포함할 수 있거나, 또는 더 길 수 있고 추가의 아미노산 잔기에 의해 모티프의 N- 및/또는 C-말단 측면에 플랭킹될 수 있는 최소 설파타아제 모티프를 포함할 수 있다. 예를 들어, 5 또는 6개 아미노산 잔기의 알데하이드 태그가 고려될 뿐만 아니라, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20개 이상의 아미노산 잔기의 더 긴 아미노산 서열이 고려된다.

[1470] 알데하이드 태그는 Ig 중쇄의 C-말단에 또는 그 부근에 존재할 수 있고; 예를 들어, 알데하이드 태그는 천연, 야생형 Ig 중쇄의 C-말단의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 아미노산 내에 존재할 수 있다. 알데하이드 태그는 Ig 중쇄의 CH1 도메인 내에 존재할 수 있다. 알데하이드 태그는 Ig 중쇄의 CH2 도메인 내에 존재할 수 있다. 알데하이드 태그는 Ig 중쇄의 CH3 도메인 내에 존재할 수 있다. 알데하이드 태그는 Ig 경쇄 불변 영역, 예를 들어, 카파 경쇄 불변 영역 또는 람다 경쇄 불변 영역에 존재할 수 있다.

[1471] 특정 실시양태에서, 사용되는 설파타아제 모티프는 하기 식으로 기재될 수 있으며,

[1472] $X^1Z^{10}X^2Z^{20}X^3Z^{30}(I')$,

[1473] 여기서,

[1474] Z^{10} 은 시스테인 또는 세린(이는 또한 (C/S)로 표시될 수 있음)이고;

[1475] Z^{20} 은 프롤린 또는 알라닌 잔기(이는 또한 (P/A)로 표시될 수 있음)이고;

[1476] Z^{30} 은 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 예를 들어, 라이신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 예를 들어, A, G, L, V, 또는 I)이고;

[1477] X^1 은 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우, 임의의 아미노산, 예를 들어, 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산, (즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어, L, M, V, S 또는 T, 예를 들어, L, M, S 또는 V일 수 있고, 단 설파타아제 모티프가 표적 폴리펩티드의 N-말단에 있는 경우, X^1 이 존재하고;

[1478] X^2 및 X^3 은 독립적으로, 일반적으로 지방족 아미노산, 극성, 비하전된 아미노산, 또는 황 함유 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어, S, T, A, V, G 또는 C, 예를 들어, S, T, A, V 또는 G이지만, 임의의 아미노산일 수 있다.

[1479] 항체 중쇄 및/또는 경쇄의 아미노산 서열을 변형시켜 식 $X^1Z^{10}X^2Z^{20}X^3Z^{30}$ 의 적어도 5개 아미노산의 서열을 제공할 수 있으며, 여기서

[1480] Z^{10} 은 시스테인 또는 세린이고;

[1481] Z^{20} 은 프롤린 또는 알라닌 잔기이고;

[1482] Z^{30} 은 지방족 아미노산 또는 염기성 아미노산이고;

- [1483] X^1 은 존재하거나 부재하고, 존재하는 경우, 임의의 아미노산이고, 단 이중성 설파타아제 모티프가 폴리펩티드의 N-말단에 존재하는 경우, X^1 은 존재하고;
- [1484] X^2 및 X^3 은 각각 독립적으로 임의의 아미노산이다.
- [1485] 설파타아제 모티프는 일반적으로 선택된 FGE, 예를 들어, 알데하이드 태그된 폴리펩티드가 발현되는 숙주 세포에 존재하는 FGE, 또는 세포가 없는 시험관내 방법으로 알데하이드 태그된 폴리펩티드와 접촉될 FGE에 의해 전환될 수 있도록 선택된다.
- [1486] 예를 들어, FGE가 진핵성 FGE(예를 들어, 인간 FGE를 포함하는 포유류 FGE)인 경우, 설파타아제 모티프는 하기 식의 것일 수 있으며,
- [1487] $X^1CX^2PX^3Z^{30}(I'')$,
- [1488] 여기서,
- [1489] X^1 은 존재하거나 부재할 수 있고, 존재하는 경우, 임의의 아미노산, 예를 들어, 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산, (즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어, L, M, S 또는 V일 수 있고, 단 설파타아제 모티프가 표적 폴리펩티드의 N-말단에 존재하는 경우, X^1 은 존재하고;
- [1490] X^2 및 X^3 은 독립적으로 임의의 아미노산, 예를 들어 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전 아미노산 이외의 것), 예를 들어 S, T, A, V, G, 또는 C, 예를 들어 S, T, A, V, 또는 G일 수 있고;
- [1491] Z^{30} 은 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 예를 들어, 라이신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 예를 들어, A, G, L, V, 또는 I이다.
- [1492] 설파타아제 모티프의 특이적인 예는 LCTPSR(서열번호://), MCTPSR(서열번호://), VCTPSR(서열번호://), LCSPSR(서열번호://), LCAPSR (서열번호://), LCVPSR(서열번호://), LCGPSR(서열번호://), ICTPAR(서열번호://), LCTPSK(서열번호://), MCTPSK(서열번호://), VCTPSK(서열번호://), LCSPSK(서열번호://), LCAPSK(서열번호://), LCVPSK(서열번호://), LCGPSK(서열번호://), LCTPSA(서열번호://), ICTPAA(서열번호://), MCTPSA(서열번호://), VCTPSA(서열번호://), LCSPSA(서열번호://), LCAPSA(서열번호://), LCVPSA(서열번호://), 및 LCGPSA(서열번호://)를 포함한다.
- [1493] fGly-함유 서열
- [1494] 항체 중쇄 및/또는 경쇄 상에서 FGE의 작용 시, 설파타아제 모티프 내의 세린 또는 시스테인은 fGly로 변형된다. 따라서, fGly-함유 설파타아제 모티프는 하기 식의 것일 수 있으며,
- [1495] $X^1(fGly)X^2Z^{20}X^3Z^{30}(I''')$,
- [1496] 여기서,
- [1497] fGly는 포르밀글리신 잔기이고;
- [1498] Z^{20} 은 프롤린 또는 알라닌 잔기(이는 또한 (P/A)로 표시될 수 있음)이고;
- [1499] Z^{30} 은 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 일반적으로 라이신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 예를 들어, A, G, L, V, 또는 I이고;
- [1500] X^1 은 존재하거나 부재할 수 있고, 존재하는 경우, 임의의 아미노산, 예를 들어, 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어, L, M, V, S 또는 T, 예를 들어, L, M 또는 V일 수 있고, 단 설파타아제 모티프가 표적 폴리펩티드의 N-말단에 있는 경

우, X^1 은 존재하고;

- [1501] X^2 및 X^3 은 독립적으로 임의의 아미노산, 예를 들어 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산, (즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어 S, T, A, V, G 또는 C, 예를 들어 S, T, A, V 또는 G일 수 있다.
- [1502] 상기 기재된 바와 같이, 접합체를 생산하기 위해, fGly 잔기를 함유하는 폴리펩티드는 fGly'-함유 설파타아제 모티프를 생산하기 위해 약물 또는 활성제에 부착된 링커의 반응성 모이어티(예를 들어, 상기 기재된 바와 같은 하이드라지닐-인돌릴 또는 하이드라지닐-피롤로-피리디닐 접합 모이어티)와 fGly의 반응에 의해 약물 또는 활성제에 접합될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 fGly'는 본원에 기재된 바와 같은 링커(예를 들어, 분지형 링커)를 통해 약물 또는 활성제에 커플링된 설파타아제 모티프의 아미노산 잔기를 지칭한다. 따라서, fGly'-함유 설파타아제 모티프는 하기 식의 것일 수 있으며,
- [1503] $X^1(fGly')X^2Z^{20}X^3Z^{30}(II)$,
- [1504] 여기서,
- [1505] fGly'는 본원에 기재된 바와 같은 링커(예를 들어, 분지형 링커)를 통해 약물 또는 활성제에 커플링된 아미노산 잔기이고;
- [1506] Z^{20} 은 프롤린 또는 알라닌 잔기(이는 또한 (P/A)로 표시될 수 있음)이고;
- [1507] Z^{30} 은 염기성 아미노산(예를 들어, 아르기닌(R), 및 라이신(K) 또는 히스티딘(H), 일반적으로 라이신일 수 있음), 또는 지방족 아미노산(알라닌(A), 글리신(G), 류신(L), 발린(V), 이소류신(I), 또는 프롤린(P), 예를 들어, A, G, L, V, 또는 I)이고;
- [1508] X^1 은 존재하거나 부재할 수 있고, 존재하는 경우, 임의의 아미노산, 예를 들어, 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산, (즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어, L, M, V, S 또는 T, 예를 들어, L, M 또는 V일 수 있고, 단 설파타아제 모티프가 표적 폴리펩티드의 N-말단에 있는 경우, X^1 은 존재하고;
- [1509] X^2 및 X^3 은 독립적으로 임의의 아미노산, 예를 들어 지방족 아미노산, 황-함유 아미노산, 또는 극성, 비하전된 아미노산(즉, 방향족 아미노산 또는 하전된 아미노산 이외의 것), 예를 들어 S, T, A, V, G 또는 C, 예를 들어 S, T, A, V 또는 G일 수 있다.
- [1510] 변형 부위
- [1511] 상기 언급된 바와 같이, 항체의 아미노산 서열은 *생체내*(예를 들어, 세포에서 알데하이드 태그-함유 단백질의 번역 시) 또는 *시험관내*(예를 들어, 세포가 없는 시스템에서 알데하이드 태그-함유 단백질을 FGE와 접촉시킴으로써)에서 FGE의 작용에 의해 fGly 잔기로 전환(산화)될 수 있는 세린 또는 시스테인 잔기를 함유하는 설파타아제 모티프를 포함하도록 변형된다. 본 개시내용의 접합체를 생성하는 데 사용되는 항체는 적어도 Ig 불변 영역, 예를 들어, Ig 중쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 CH1 도메인; 적어도 CH1 및 CH2 도메인; CH1, CH2 및 CH3 도메인; 또는 CH1, CH2, CH3 및 CH4 도메인), 또는 Ig 경쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 Ig 폴리펩티드는 본원에서 "표적 Ig 폴리펩티드" 또는 "표적 항체"로 지칭된다.
- [1512] 설파타아제 모티프가 도입된 항체의 부위는 임의의 편리한 부위일 수 있다. 상기 언급된 바와 같이, 일부 경우에, 삽입, 결실, 치환(대체) 및/또는 첨가(예를 들어, N- 또는 C-말단에)되는 아미노산 잔기의 수를 최소화하기 위해 표적 폴리펩티드의 천연 아미노산 서열의 변형 정도가 최소화된다. 표적 항체의 아미노산 서열 변형의 정도를 최소화하는 것은 이러한 변형이 항체 기능 및/또는 구조에 미칠 수 있는 영향을 최소화할 수 있다.
- [1513] 항체 중쇄 불변 영역은 임의의 중쇄 이소형의 Ig 불변 영역, 비-자연 발생 Ig 중쇄 불변 영역(컨센서스 Ig 중쇄 불변 영역 포함)을 포함할 수 있다. Ig 불변 영역 아미노산 서열은 알데하이드 태그를 포함하도록 변형될 수 있으며, 여기서 알데하이드 태그는 Ig 불변 영역의 용매-접근가능 루프 영역 내에 또는 이에 인접하여 존재한다. Ig 불변 영역 아미노산 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 또는 16개의 아미노산, 또는 16개 초과 아미노산의 삽입 및/또는 치환에 의해 변형되어 상기 기재된 바와 같은 설파타아제 모티프의

아미노산 서열을 제공할 수 있다.

- [1514] 일부 경우에, 알데하이드-태그된 항체는 알데하이드-태그된 Ig 중쇄 불변 영역(예를 들어, 적어도 CH1 도메인; 적어도 CH1 및 CH2 도메인; CH1, CH2 및 CH3 도메인; 또는 CH1, CH2, CH3 및 CH4 도메인)을 포함한다. 알데하이드-태그된 Ig 중쇄 불변 영역은 fGly-변형된 Ig 폴리펩티드를 생성하기 위해 FGE에 의해 변형될 수 있는 적어도 하나의 설파타아제 모티프를 포함하도록 변형된 IgA, IgM, IgD, IgE, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 이소형 중쇄의 중쇄 불변 영역 서열 또는 이의 임의의 알로형(allotypic) 변이체, 예를 들어 인간 중쇄 불변 영역 서열 또는 마우스 중쇄 불변 영역 서열, 하이브리드 중쇄 불변 영역, 합성 중쇄 불변 영역 또는 컨센서스 중쇄 불변 영역 서열 등을 포함할 수 있다. Ig 중쇄의 알로형 변이체는 당업계에 알려져 있다. 예를 들어, Jefferis 및 Lefranc (2009) *MAbs* 1:4를 참조한다.
- [1515] 일부 경우에, 알데하이드-태그된 항체는 알데하이드-태그된 Ig 경쇄 불변 영역을 포함한다. 알데하이드-태그된 Ig 경쇄 불변 영역은 fGly-변형된 항체를 생성하기 위해 FGE에 의해 변형될 수 있는 적어도 하나의 설파타아제 모티프를 포함하도록 변형된 카파 경쇄, 람다 경쇄, 예를 들어, 인간 카파 또는 람다 경쇄 불변 영역, 하이브리드 경쇄 불변 영역, 합성 경쇄 불변 영역, 또는 컨센서스 경쇄 불변 영역 서열 등의 불변 영역 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 불변 영역은 인간 감마 1 및 감마 3 영역을 포함한다. 설파타아제 모티프를 제외하고, 불변 영역은 야생형 아미노산 서열을 가질 수 있거나, 야생형 아미노산 서열에 대해 적어도 70% 동일한(예를 들어, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95% 동일한) 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [1516] 일부 실시양태에서, 설파타아제 모티프는 Ig 폴리펩티드 중쇄의 C-말단 이외의 위치 또는 이에 더하여 C-말단에 위치된다. 상기 언급된 바와 같이, 단리된 알데하이드-태그된 항체는 상기 기재된 바와 같은 설파타아제 모티프를 포함하도록 변형된 중쇄 불변 영역 아미노산 서열을 포함할 수 있으며, 여기서 설파타아제 모티프는 항체 중쇄 불변 영역의 표면-접근가능 루프 영역 내에 또는 이에 인접한다.
- [1517] 설파타아제 모티프는 Ig 중쇄의 이러한 변형 부위의 하나 이상의 이들 아미노산 서열 내에 또는 이에 인접하여 제공될 수 있다. 예를 들어, Ig 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열은 이들 아미노산 중 하나 이상에서 변형되어(예를 들어, 변형이 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입, 결실, 및/또는 치환을 포함하는 경우) 이들 변형 부위에 인접한 N-말단 및/또는 인접한 C-말단에 설파타아제 모티프를 제공할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, Ig 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열은 이들 아미노산 서열 중 하나 이상에서 변형되어(예를 들어, 변형이 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입, 결실, 및/또는 치환을 포함하는 경우) Ig 중쇄 변형 부위의 임의의 두 잔기 사이에 설파타아제 모티프를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, Ig 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열은 서로 인접할 수 있거나 1, 2, 3, 4개 이상(예를 들어, 약 1 내지 약 25개, 약 25 내지 약 50개, 또는 약 50 내지 약 100개 또는 그 이상의 아미노산)에 의해 분리될 수 있는 2개의 모티프를 포함하도록 변형될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 천연 아미노산 서열이 설파타아제 모티프 서열의 하나 이상의 아미노산 잔기를 제공하는 경우, Ig 중쇄 폴리펩티드 아미노산 서열의 변형 부위의 선택된 아미노산 잔기는 변형 부위에 설파타아제 모티프를 제공할도록 변형될 수 있다(예를 들어, 여기서 변형은 하나 이상의 아미노산 잔기 삽입, 결실 및/또는 치환을 포함한다).
- [1518] 본 발명의 항체-약물 접합체에 사용되는 항체는 예를 들어, 암 세포 상에 존재하는 항원; 자가면역 세포 상에 존재하는 항원; 병원성 미생물 상에 존재하는 항원; 바이러스-감염된 세포(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스-감염된 세포) 상에 존재하는 항원; 이환 세포(diseased cell) 상에 존재하는 항원; 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 임의의 다양한 항원-결합 특이성을 가질 수 있다. 예를 들어, 항체 접합체는 항원에 결합할 수 있으며, 여기서 항원은 세포의 표면 상에 존재한다. 본 개시내용의 항체 접합체는 적합한 결합 친화도, 예를 들어 5×10^{-6} M 내지 10^{-7} M, 10^{-7} M 내지 5×10^{-7} M, 5×10^{-7} M 내지 10^{-8} M, 10^{-8} M 내지 5×10^{-8} M, 5×10^{-8} M 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-9} M 초과와 결합 친화도로 항원에 결합할 수 있다.
- [1519] 비제한적인 예로서, 대상 항체 접합체는 암 세포 상에 존재하는 항원(예를 들어, 종양-특이적 항원; 암 세포 상에서 과발현되는 항원; 등)에 결합할 수 있고, 접합 모이어티는 세포독성 화합물(예를 들어, 세포독성 소분자, 세포독성 합성 펩티드 등)과 같은 약물일 수 있다. 예를 들어, 대상 항체 접합체는 암 세포 상의 항원에 특이적일 수 있으며, 여기서 접합 모이어티는 세포독성 화합물(예를 들어, 세포독성 소분자, 세포독성 합성 펩티드 등)과 같은 약물이다.
- [1520] 추가의 비제한적인 예로서, 대상 항체 접합체는 바이러스에 감염된 세포 상에 존재하는 항원에 결합할 수 있고(예를 들어, 항원이 바이러스에 의해 인코딩되는 경우; 항원이 바이러스에 의해 감염된 세포 유형 상에서 발현

되는 경우; 등), 접합 모이어티는 바이러스 융합 억제제와 같은 약물일 수 있다. 예를 들어, 대상 항체 접합체는 바이러스로 감염된 세포 상에 존재하는 항원에 결합할 수 있고, 접합 모이어티는 바이러스 융합 억제제와 같은 약물일 수 있다.

[1521] **폴리펩티드에 대한 접합용 약물**

[1522] 상기 언급된 바와 같이, 본 개시내용의 접합체 또는 화합물은 치환체 W^1 및 W^2 로서 약물 또는 활성제를 포함할 수 있다. 다수의 약물 중 임의의 것이 항체에 접합하기 위한 반응성 파트너로서 사용하기에 적합하거나, 또는 사용하기에 적합하도록 변형될 수 있다. 약물의 예는 소분자 약물 및 펩티드 약물을 포함한다.

[1523] 본원에서 사용되는 바와 같은 "소분자 약물"은 화합물, 예를 들어 유기 화합물을 지칭하며, 이는 관심 약제학적 활성을 나타내고 일반적으로 800 Da 이하, 또는 2000 Da 이하의 분자량이지만, 최대 5kDa의 분자를 포괄할 수 있고 10 kDa만큼 클 수 있다. 무기 소분자는 탄소 원자를 함유하지 않는 분자를 지칭하는 반면, 유기 소분자는 적어도 하나 이상의 탄소 원자를 함유하는 화합물을 지칭한다.

[1524] 예를 들어, 약물 또는 활성제는 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 토포이소머라아제 I 억제제), 예컨대 캄프토테신, 또는 이의 유사체 또는 유도체, 또는 약제학적으로 활성인 캄프토테신 모이어티 및/또는 이의 부분일 수 있다. 폴리펩티드에 접합된 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 캄프토테신, 또는 이의 유사체 또는 유도체)는 다양한 토포이소머라아제 억제제 중 임의의 것은, 예를 들어, 캄프토테신 또는 캄프토테신 모이어티, 예컨대 비제한적으로 본원에 기재된 바와 같은 캄프토테신 및 이의 유사체 및 유도체일 수 있다. 본원에 기재된 접합체 및 화합물에서 사용되는 약물의 예는 토포이소머라아제 억제제, 예를 들어 캄프토테신 또는 캄프토테신 유도체, 예컨대 SN-38, 벨로테칸, 엑사테칸, 9-아미노캄프토테신(9-AC), 토포테칸, *des*-Me-토포테칸, 이의 유도체 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본 개시내용에서 사용되는 토포이소머라아제 억제제의 추가적인 예는 PCT/US2022/012325에 기재되어 있으며, 이의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[1525] 다른 실시양태에서, 약물 또는 활성제는 메이탄신일 수 있다. "메이탄신", "메이탄신 모이어티", "메이탄신 활성제 모이어티" 및 "메이탄신노이드"는 메이탄신 및 이의 유사체 및 유도체, 및 약제학적으로 활성인 메이탄신 모이어티 및/또는 이의 부분을 지칭한다. 폴리펩티드에 접합된 메이탄신은 다양한 메이탄신노이드 모이어티, 예컨대, 비제한적으로, 본원에 기재된 바와 같은 메이탄신 및 이의 유사체 및 유도체 (예를 들어, 데아실메이탄신) 중 임의의 것일 수 있다.

[1526] 다른 예에서, 약물 또는 활성제는 아우리스타틴, 또는 이의 유사체 또는 유도체, 또는 약제학적으로 활성인 아우리스타틴 모이어티 및/또는 이의 부분일 수 있다. 폴리펩티드에 접합된 아우리스타틴은 다양한 아우리스타틴 모이어티, 예컨대, 비제한적으로, 아우리스타틴 및 본원에 기재된 바와 같은 이의 유사체 및 유도체 중 임의의 것일 수 있다. 본원에 기재된 접합체 및 화합물에 사용될 수 있는 약물의 예는 아우리스타틴 또는 아우리스타틴 유도체, 예컨대 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD), 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF), 이의 유도체 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1527] 다른 경우에, 약물 또는 활성제는 듀오카마이신, 또는 이의 유사체 또는 유도체, 또는 약제학적으로 활성인 듀오카마이신 모이어티 및/또는 이의 부분일 수 있다. 폴리펩티드에 접합된 듀오카마이신은 다양한 듀오카마이신 모이어티, 예컨대, 비제한적으로, 본원에 기재된 듀오카마이신 및 이의 유사체 및 유도체 중 임의의 것일 수 있다. 본원에 기재된 접합체 및 화합물에 사용되는 약물의 예는 듀오카마이신 또는 듀오카마이신 유도체, 예컨대 듀오카마이신 A, 듀오카마이신 B1, 듀오카마이신 B2, 듀오카마이신 C1, 듀오카마이신 C2, 듀오카마이신 D, 듀오카마이신 SA, 및 CC-1065, 이의 유도체 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 듀오카마이신은 듀오카마이신 유사체, 예컨대, 비제한적으로, 아도젤레신, 비젤레신, 또는 카르젤레신이다.

[1528] 특정 실시양태에서, 약물은 세포독소, 키나아제 억제제, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 면역자극제, 톨-유사(toll-like) 수용체(TLR) 효능제, 올리고뉴클레오타이드, 압타머, 사이토카인, 스테로이드 및 펩티드로부터 선택된다.

[1529] 예를 들어, 세포독소는 세포 사멸(예를 들어, 괴사 또는 아포토시스(apoptosis)) 또는 세포 생존능의 감소를 유도하는 임의의 화합물을 포함할 수 있다.

[1530] 키나아제 억제제는 아다보세르티브, 아파티닙, 악시티닙, 보수티닙, 세톡시맙, 코비메티닙, 크리조티닙, 카보잔티닙, 다코미티닙, 다사티닙, 엔트렉티닙, 에르다피티닙, 에를로티닙, 포스타마티닙, 게피티닙, 이브루티닙, 이마티닙, 라파티닙, 렌바티닙, 류브리티닙, 닐로티닙, 파조파닙, 페갑타닙, 록솔리티닙, 소라페닙, 수니티닙, 투카

티닙, 반데타닙, 베무라페닙 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

- [1531] 예를 들어, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제는 엔독시펜, 타목시펜, 아피목시펜, 토레미펜 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1532] 면역자극제는 백신(예를 들어, 박테리아 또는 바이러스 백신), 콜로니 자극 인자, 인터페론, 인터류킨 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. TLR 효능제는 이미퀴모드, 레시퀴모드 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1533] 올리고뉴클레오타이드 약물은 포미비르센, 폐갑타닙, 미포머르센, 에테플리르센, 데피브로티드, 뉴시너센, 골로디르센, 빌톨라르센, 볼라네코르센, 이노터센, 토페르센, 토미니센 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1534] 압타머 약물은 폐갑타닙, AS1411, REG1, ARC1779, NU172, ARC1905, E10030, NOX-A12, NOX-E36 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1535] 사이토카인은 알빈인터페론 알파-2B, 알테스류킨, ALT-801, 아나킨라, 앤세스팀, 아보테르민, 발루그라스팀, 벤페갈테스류킨, 비네트라킨, 신트레데킨 베수도독스, CTCE-0214, 다베포에틴 알파, 데닐류킨 디프티독스, 둘라네르민, 에도데킨 알파, 에필러민, 에포에틴 델타, 에리스로포이에틴, 인간 인터류킨-2, 인터페론 알파, 인터페론 알파-2c, 인터페론 알파-n1, 인터페론 알파-n3, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 베타-1a, 인터페론 베타-1b, 인터페론 감마-1b, 인터페론 카파, 인터류킨-1 알파, 인터류킨-10, 인터류킨-7, 레노그라스팀, 레리디스티팀, 리페그필그라스팀, 로루카푸스프 알파, 맥시-G34, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜-에포에틴 베타, 몰그라모스팀, 무플레스팀, 나그레스티펜, 오프레베킨, 페그필그라스팀, 페길로데카킨, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 페그인터페론 베타-1a, 페그인터페론 람다-1a, 재조합 CD40-리간드, 레그라모스팀, 로미플로스팀, 사르그라모스팀, 트롬보포이에틴, 투코투주맙 셀물류킨, 바이러스성 대식세포-염증 단백질 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1536] 스테로이드 약물은 프레드니솔론, 베타메타손, 텍사메타손, 하이드로코르티손, 메틸프레드니솔론, 데플라자코르트 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1537] 본원에서 사용되는 바와 같은 "펩티드 약물"은 아미노산-함유 중합체성 화합물을 지칭하고, 이는 자연-발생 및 비-자연-발생 펩티드, 올리고펩티드, 사이클릭 펩티드, 폴리펩티드, 및 단백질뿐만 아니라 펩티드 모방체를 포괄하는 것을 의미한다. 펩티드 약물은 화학적 합성에 의해 수득될 수 있거나, 또는 유전적으로 인코딩된 공급원(예를 들어, 재조합 공급원)으로부터 생산될 수 있다. 펩티드 약물은 분자량 범위일 수 있고, 분자량은 200 Da 내지 10 kDa 또는 그 이상일 수 있다. 적합한 펩티드는 세포독성 펩티드; 혈관형성(angiogenic) 펩티드; 항-혈관형성 펩티드; B 세포를 활성화시키는 펩티드; T 세포를 활성화시키는 펩티드; 항-바이러스 펩티드; 바이러스 융합을 억제하는 펩티드; 하나 이상의 림프구 집단의 생산을 증가시키는 펩티드; 항-미생물 펩티드; 성장 인자; 성장 호르몬-방출 인자; 혈관활성(vasoactive) 펩티드; 항-염증 펩티드; 글루코스 대사를 조절하는 펩티드; 항-혈전성 펩티드; 항-통각성 펩티드; 혈관확장성 펩티드; 혈소판 응집 억제제; 진통제 등을 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1538] 본원에 기재된 접합체 및 화합물에서 사용되는 약물의 추가적인 예는 튜블라이신 M, 칼리케아미신, STAT3 억제제, 알파-아만니틴, 오로라 키나아제 억제제, 벨로테칸 및 안트라사이클린을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1539] 약물의 다른 예는 소분자 약물, 예컨대 암 화학요법제를 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드가 종양 세포에 대해 특이성을 갖는 항체(또는 이의 단편)인 경우, 항체는 변형된 아미노산을 포함하도록 본원에 기재된 바와 같이 생산될 수 있고, 이는 후속적으로 암 화학요법제에 접합될 수 있다. 암 화학요법제는 암 세포의 증식을 감소시키고, 세포독성제 및 세포증식억제제를 포괄하는 비-펩티드성(즉, 비-단백질성) 화합물을 포함한다. 화학요법제의 비제한적인 예는 알킬화제, 니트로소우레아, 항대사물질제, 항종양 항생제, 식물(빈카) 알칼로이드 및 스테로이드 호르몬을 포함한다. 펩티드성 화합물이 또한 사용될 수 있다.
- [1540] 적합한 암 화학요법제는 둘라스타틴 및 이의 활성 유사체 및 유도체; 및 아우리스타틴 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, 모노메틸 아우리스타틴 D(MMAD), 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF) 등)를 포함한다. 예를 들어, WO 96/33212, WO 96/14856 및 미국 6,323,315를 참조한다. 예를 들어, 둘라스타틴 10 또는 아우리스타틴 PE는 본 개시내용의 항체-약물 접합체에 포함될 수 있다. 적합한 암 화학요법제는 또한 메이탄시노이드 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, EP 1391213; 및 Liu 등 (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93:8618-8623 참조); 듀오카르마이신 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, 합성

유사체, KW-2189 및 CB 1-TM1 포함); 및 벤조디아제핀 및 이의 활성 유사체 및 유도체(예를 들어, 피롤로벤조디아제핀(PBD))를 포함한다.

- [1541] 세포 증식을 감소시키는 작용을 하는 작용제는 당업계에 알려져 있으며, 널리 사용된다. 이러한 작용제는 알킬 화제, 예컨대 질소 머스타드, 니트로소우레아, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 및 트리아젠을 포함하며, 이는 메클로레타민, 사이클로포스파미드(시톡산™), 멜팔란(L-사르코라이신), 카르무스틴(BCNU), 로무스틴(CCNU), 세무스틴(메틸-CCNU), 스트렙토조신, 클로로조토신, 우라실 머스타드, 클로르메틴, 이포스파미드, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌에티오포스포라민, 부술판, 다카르바진, 및 테모졸로미드를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1542] 항대사물질제는 엽산 유사체, 피리미딘 유사체, 푸린 유사체, 및 아데노신 데아미나아제 억제제를 포함하며, 이는 시타라빈(CYTOSAR-U), 시토신 아라비노시드, 플루오로우라실(5-FU), 플록수리딘(FudR), 6-티오구아닌, 6-머캅투핀(6-MP), 펜토스타틴, 5-플루오로우라실(5-FU), 메토트렉세이트, 10-프로파르길-5,8-디데아자폴레이트(PDDF, CB3717), 5,8-디데아자테트라하이드로폴산(DDATHF), 류코보린, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴, 및 겐시타빈을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1543] 적합한 자연 생성물 및 이의 유도체(예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신)는 Ara-C, 파클리탁셀(Taxol®), 도세탁셀(Taxotere®), 테옥시코포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나아제, 아자티오프린; 브레퀴나르; 알칼로이드, 예를 들어 빈크리스틴, 빈블라스틴, 비노렐빈, 빈데신 등; 포도필로톡신, 예를 들어, 에토포시드, 테니포시드 등; 항생제, 예를 들어 안트라사이클린, 다우노루비신 염산염(다우노마이신, 루비도마이신, 세루비딘), 이다루비신, 독소루비신, 에피루비신 및 모르폴리노 유도체 등; 폐녹시존 비사이클로헥티드, 예를 들어, 닥티노마이신; 염기성 글리코헥티드, 예를 들어 블레오마이신; 안트라퀴논 글리코시드, 예를 들어 플리카마이신(미트라마이신); 안트라센디온, 예를 들어, 미톡산트론; 아지리노피롤로인돌레디온, 예를 들어 미토마이신; 마이크로사이클릭 면역억제제, 예를 들어, 사이클로스포린, FK-506(타크로리무스, 프로그라프), 라파마이신 등; 및 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [1544] 다른 항-증식성 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 레록사핀, 사이클로포스파미드, 이포사미드 및 드록사핀이다.
- [1545] 항증식 활성을 갖는 미세소관 영향제는 또한 사용하기에 적합하고, 이는 알로콜히친(NSC 406042), 할리콘드린 B(NSC 609395), 콜히친(NSC 757), 콜히친 유도체(예를 들어, NSC 33410), 돌스타틴 10(NSC 376128), 메이탄신(NSC 153858), 리족신(NSC 332598), 파클리탁셀(Taxol®), Taxol® 유도체, 도세탁셀(Taxotere®), 티오콜히친(NSC 361792), 트리틸 시스템, 빈블라스틴 설페이트, 빈크리스틴 설페이트, 자연 및 합성 에포틸론을 포함하지만 이에 제한되지 않고, 이는 에토틸론 A, 에포틸론 B, 디스코테르모스트론리드; 에스트라무스틴, 노코다졸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [1546] 사용하기에 적합한 호르몬 조절제 및 스테로이드(합성 유사체 포함)는 아드레노코르티코스테로이드, 예를 들어 프레드니손, 텍사메타손 등; 에스트로겐 및 프레제스틴, 예를 들어 하이드록시프로게스테론 카프로에이트, 메드옥시프로게스테론 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 에스트라디올, 클로미펜, 타목시펜 등; 및 부신피질 억제제, 예를 들어 아미노글루테티스트라디올; 17 α -에틸에티닐스트라디올; 디에틸stil베스트롤, 테스토스테론, 플루옥시메스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 테스톨락톤, 메틸프레드니솔론, 메틸-테스토스테론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 클로로트리아니센, 하이드록시프로게스테론, 아미노글루테티미드, 에스트라미스틴, 메드옥시프로게스테론 아세테이트, 류프롤리드, 플루트아미드(드로게닐), 토레미펜(파레스톤), 및 Zoladex®를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 에스트로겐은 증식 및 분화를 자극하므로; 에스트로겐 수용체에 결합하는 화합물이 이 활성을 차단하기 위해 사용된다. 코르티코스테로이드는 T 세포 증식을 억제할 수 있다.
- [1547] 다른 적합한 화학요법제는 금속 복합체, 예를 들어 시스플라틴(cis-DDP), 카르보플라틴 등; 우레아, 예를 들어 하이드록시우레아; 및 하이드라진, 예를 들어 N-메틸하이드라진; 에피도필로톡신; 토포이소머라아제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 류코보린; 테가푸르 등을 포함한다. 다른 관심 항-증식제는 면역억제제, 예를 들어 마이코페놀산, 탈리도미드, 데숙시스피루알린, 아자스포린, 레플루노미드, 미조리빈, 아자스피란(SKF 105685); Iressa®(ZD 1839, 4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-7-메톡시-6-(3-(4-모르폴리닐)프로폭시)퀴나졸린); 등을 포함한다.
- [1548] 타산은 사용하기에 적합하다. "타산"은 파클리탁셀, 뿐만 아니라 임의의 활성 타산 유도체 또는 전구약물을 포함한다. "파클리탁셀"(이는 예를 들어, 도세탁셀, TAXOL™, TAXOTERE™(도세탁셀의 제형), 파클리탁셀의 10-데세

틸 유사체 및 파클리탁셀의 3'-N-데스벤조일-3'-N-t-부톡시카르보닐 유사체와 같은 유사체, 제형 및 유도체를 포함하는 것으로 본원에서 이해되어야 함)은 당업자에게 알려진 기술을 활용하여 용이하게 제조될 수 있다(또한 WO 94/07882, WO 94/07881, WO 94/07880, WO 94/07876, WO 93/23555, WO 93/10076; 미국 특허 번호 5,294,637; 5,283,253; 5,279,949; 5,274,137; 5,202,448; 5,200,534; 5,229,529; 및 EP 590,267 참조), 또는 예를 들어, 미주리주 세인트루이스 소재 Sigma Chemical Co.를 포함하는 다양한 상업적 공급원으로부터 수득될 수 있다(*Taxus brevifolia*로부터의 T7402) 또는 *Taxus yannanensis*로부터의 T-1912).

[1549] 파클리탁셀은 화학적으로 이용가능한 일반적인 형태의 파클리탁셀뿐만 아니라, 유사체 및 유도체(예를 들어, 상기 언급된 바와 같은 Taxotere[™] 도세탁셀) 및 파클리탁셀 접합체(예를 들어, 파클리탁셀-PEG, 파클리탁셀-덱스트란, 또는 파클리탁셀-자일로스를) 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.

[1550] 또한, 친수성 유도체 및 소수성 유도체 둘 모두 포함하는 다양한 알려진 유도체가 용어 "탁산" 내에 포함된다. 탁산 유도체는 국제 특허 출원 번호 WO 99/18113에 기재된 갈락토스 및 만노스 유도체; WO 99/14209에 기재된 피페라지노 및 다른 유도체; WO 99/09021, WO 98/22451 및 미국 특허 번호 5,869,680에 기재된 탁산 유도체; WO 98/28288에 기재된 6-티오 유도체; 미국 특허 번호 5,821,263에 기재된 셀렌아미드 유도체; 및 미국 특허 번호 5,415,869에 기재된 탁솔 유도체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. WO 98/58927; WO 98/13059; 및 미국 특허 번호 5,824,70에 기재된 것을 포함하지만, 이에 제한되지 않는 파클리탁셀의 전구약물을 추가로 포함한다.

[1551] 사용하기에 적합한 생물학적 반응 변형체는 (1) 티로신 키나아제(RTK) 활성의 억제제; (2) 세린/트레오닌 키나아제 활성의 억제제; (3) 종양-연관 항원 길항제, 예컨대 종양 항원에 특이적으로 결합하는 항체; (4) 아폽토시스 수용체 효능제; (5) 인터류킨-2; (6) IFN- α ; (7) IFN- γ ; (8) 콜로니-자극 인자; 및 (9) 혈관형성 억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[1552] 약물의 예는 소분자 약물, 예컨대 암 화학요법제를 포함한다. 예를 들어, 폴리펩티드가 종양 세포에 대해 특이성을 갖는 항체(또는 이의 단편)인 경우, 항체는 변형된 아미노산을 포함하도록 본원에 기재된 바와 같이 생산될 수 있고, 이는 후속적으로 암 화학요법제, 예컨대 미세소관 영향제에 접합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 약물은 메이탄시노이드와 같은 항증식 활성을 갖는 미세소관 영향제이다.

[1553] 본 개시내용의 실시양태는 항체가 2개 이상의 약물 모이어티, 예컨대 3개의 약물 모이어티, 4개의 약물 모이어티, 5개의 약물 모이어티, 6개의 약물 모이어티, 7개의 약물 모이어티, 8개의 약물 모이어티, 9개의 약물 모이어티, 10개의 약물 모이어티, 11개의 약물 모이어티, 12개의 약물 모이어티, 13개의 약물 모이어티, 14개의 약물 모이어티, 15개의 약물 모이어티, 16개의 약물 모이어티, 17개의 약물 모이어티, 18개의 약물 모이어티, 19개의 약물 모이어티, 또는 20개 이상의 약물 모이어티에 접합되는 접합체를 포함한다. 약물 모이어티는 본원에 기재된 바와 같이 항체 내의 하나 이상의 부위에서 항체에 접합될 수 있다. 특정 실시양태에서, 접합체는 0.1 내지 20, 또는 0.5 내지 20, 또는 1 내지 20, 예컨대 1 내지 19, 또는 1 내지 18, 또는 1 내지 17, 또는 1 내지 16, 또는 1 내지 15, 또는 1 내지 14, 또는 1 내지 13, 또는 1 내지 12, 또는 1 내지 11, 또는 1 내지 10, 또는 1 내지 9, 또는 1 내지 8, 또는 1 내지 7, 또는 1 내지 6, 또는 1 내지 5, 또는 1 내지 4, 또는 1 내지 3, 또는 1 내지 2의 범위의 평균 약물-대-항체 비(DAR)(몰비)를 갖는다. 특정 실시양태에서, 접합체는 1 내지 10, 예컨대 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10의 평균 DAR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 접합체는 1 내지 10의 평균 DAR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 접합체는 1 내지 5(예를 들어, 4)의 평균 DAR을 갖는다. 특정 실시양태에서, 접합체는 5 내지 10(예를 들어, 8)의 평균 DAR을 갖는다. 평균은 산술적 평균을 의미한다.

[1554] 특정 실시양태에서, 분지형 링커에 부착된 2개의 약물 또는 활성제는 동일한 약물 또는 활성제이다. 예를 들어, 분지형 링커의 제1 분지는 약물 또는 활성제에 부착될 수 있고, 분지형 링커의 제2 분지는 제1 분지와 동일한 약물 또는 동일한 활성제에 부착될 수 있다. 다른 실시양태에서, 분지형 링커에 부착된 2개의 약물 또는 활성제는 상이한 약물 또는 활성제이다. 예를 들어, 분지형 링커의 제1 분지는 제1 약물 또는 제1 활성제에 부착될 수 있고, 분지형 링커의 제2 분지는 제1 약물 또는 제1 분지에 부착된 제1 활성제와 상이한 제2 약물 또는 제2 활성제에 부착될 수 있다.

[1555] 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 상승 작용적 치료적 효과를 갖는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 일부 경우에, 분지형 링커에 부착된 2개의 상이한 약물 또는 활성제의 사용은 페이로드 둘 모두가 작용하는 더 낮은 치료적 유효 농도를 제공할 수 있고, 이에 의해 ADC의 전체 효능을 증가시킨다.

[1556] 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 약물

또는 활성제를 별도로 사용하는 것과 비교하여 향상된 치료적 이점을 제공하는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다, 예를 들어, 약물 또는 활성제는 ADC의 약물 전달에 대한 증가된 효과를 제공할 수 있다(예를 들어, 일부 페이로드, 예컨대 iRGD 펩티드는 조직으로의 유출을 증가시키고 종양 침투를 증가시킬 수 있다).

[1557]

일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 약물 또는 활성제는 상이한 작용 메커니즘을 사용하는 약물 및 활성제로부터 선택될 수 있다. 일부 경우에, 이는 다중 경로를 표적화함으로써 종양 약물 내성의 감소를 제공할 수 있다. 페이로드 조합의 예는 세포독성 약물, 면역 세포 집단을 활성화 또는 억제하기 위한 면역조절 분자, 사이토킨, 호르몬, 방사성동위원소로 로딩된 킬레이트화제 등을 포함할 수 있지만, 이에 제한되지 않는다.

[1558]

일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 벨로테칸) 및 본원에 기재된 바와 같은 아우리스타틴(예를 들어, MMAE)이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 벨로테칸) 및 본원에 기재된 바와 같은 iRGD 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 아우리스타틴(예를 들어, MMAE) 및 본원에 기재된 iRGD 펩티드이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 키나아제 억제제(예를 들어, 소라페닙, 라파티닙, 게피티닙 등)이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 벨로테칸) 및 본원에 기재된 바와 같은 키나아제 억제제(예를 들어, 소라페닙, 라파티닙, 게피티닙 등)이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 아우리스타틴(예를 들어, MMAE) 및 본원에 기재된 바와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 엔독시펜)이다. 일부 실시양태에서, 2개의 상이한 약물 또는 활성제가 분지형 링커에 부착되는 경우, 2개의 상이한 약물 또는 활성제는 본원에 기재된 바와 같은 토포이소머라아제 억제제(예를 들어, 벨로테칸) 및 본원에 기재된 바와 같은 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(예를 들어, 엔독시펜)이다.

[1559]

폴리펩티드에 접합되는 약물은 폴리펩티드와의 반응을 위한 반응성 파트너를 포함하도록 변형될 수 있다. 약물이 펩티드 약물인 경우, 반응성 모이어티(예를 들어, 아미노옥시 또는 하이드라지드)은 N-말단 영역, N-말단, C-말단 영역, C-말단, 또는 펩티드 내부 위치에 위치할 수 있다. 예를 들어, 방법의 예는 아미노옥시기를 갖는 펩티드 약물을 합성하는 것을 수반한다. 이러한 예에서, 펩티드는 Boc-보호된 전구체로부터 합성된다. 펩티드의 아미노기는 카르복실산기 및 옥시-N-Boc기를 포함하는 화합물과 반응할 수 있다. 일 예로서, 펩티드의 아미노기는 3-(2,5-디옥소피롤리딘-1-일옥시)프로판산과 반응한다. 카르복실산기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물에 대한 다른 변형은 알킬렌 링커 내의 상이한 수의 탄소 및 알킬렌 링커 상의 치환체를 포함할 수 있다. 펩티드의 아미노기와 카르복실산기 및 옥시-N-보호기를 포함하는 화합물 사이의 반응은 표준 펩티드 커플링 화학을 통해 발생한다. 사용될 수 있는 펩티드 커플링 시약의 예는 DCC(디사이클로헥실카르보디이미드), DIC(디이소프로필카르보디이미드), 디-p-톨루오일카르보디이미드, BDP(1-벤조트리아졸-디에틸포스페이트-1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐에틸)카르보디이미드), EDC(1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸-카르보디이미드 염산염), 시아누릭 플루오라이드, 시아누릭 클로라이드, TFFH(테트라메틸 플루오로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트), DPPA(디페닐포스포라지레이트), BOP(벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), HBTU(0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트), TBTU(0-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), TSTU(0-(N-숙신이미딜)-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트), HATU(N-[(디메틸아미노)-1-H-1,2,3-트리아졸로[4,5,6]-피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드), BOP-Cl(비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스핀산 클로라이드), PyBOP((1-H-1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)-트리스(피롤리디노)포스포늄 테트라플루오로포스페이트), BrOP(브로모트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트), DEPBt(3-(디에톡시포스포릴옥시)-1,2,3-벤조트리아진-4(3H)-온) PyBrOP(브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트)를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 비제한적인 예로서, HOBt 및 DIC가 펩티드 커플링 시약으로 사용될 수 있다.

[1560]

아미노-옥시 작용기를 노출시키기 위한 탈보호는 N-보호기를 포함하는 펩티드 상에서 수행된다. N-옥시숙신이미드의 탈보호는, 예를 들어, 사이클릭 아마이드 기에 대한 표준 탈보호 조건에 따라 발생한다. 탈보호 조건은 Greene 및 Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY 및

Harrison 등에서 찾을 수 있다. 특정 탈보호 조건은 하이드라진 시약, 아미노 시약 또는 나트륨 보로하이드라이드를 포함한다. Boc 보호기의 탈보호는 TFA로 발생할 수 있다. 탈보호에 대한 다른 시약은 하이드라진, 메틸하이드라진, 페닐하이드라진, 나트륨 보로하이드라이드, 및 메틸아민을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 생성물 및 중간체는 통상적인 수단, 예컨대 HPLC 정제에 의해 정제될 수 있다.

[1561] 당업자는 pH 및 입체 장애(즉, 관심 반응성 파트너와의 반응에 대한 아미노산 잔기의 접근성)와 같은 인자가 중요하다는 것을 이해할 것이다, 최적 접합 조건을 제공하기 위해 반응 조건을 변형시키는 것은 당업자의 기술 내에 있으며, 당업계에서 일상적이다. 생세포 내에 또는 상에 존재하는 폴리펩티드와 접합이 수행되는 경우, 생리학적으로 적합하도록 조건이 선택된다. 예를 들어, pH는 반응이 발생하기에 충분한 시간 동안, 그러나 세포에 의해 내약성이 되는 기간 내에(예를 들어, 약 30분 내지 1시간) 일시적으로 강해질 수 있다. 세포 표면 상에서 폴리펩티드의 변형을 수행하기 위한 생리학적 조건은 세포-표면 아지드를 갖는 세포의 변형에서 케톤-아지드 반응에 사용되는 것과 유사할 수 있다(예를 들어, 미국 6,570,040 참조).

[1562] 본원에 개시된 화합물 또는 접합체와의 반응성 파트너로서 작용하는 α -친핵성 기를 함유하거나 이를 함유하도록 변형된 소분자 화합물이 또한 본 개시내용의 폴리펩티드-약물 접합체에서 약물로서 사용하기 위해 고려된다. 관심 화합물을 합성하는 데 유용한 화학적 합성 반응식 및 조건에 대한 일반적인 방법이 당업계에 알려져 있다(예를 들어, Smith 및 March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; 또는 Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978 참조).

[1563] 제형

[1564] 본 개시내용의 접합체는 다양한 상이한 방식으로 제형화될 수 있다. 일반적으로, 접합체가 항체-약물 접합체인 경우, 접합체는 약물, 항체, 치료될 병태 및 사용될 투여 경로와 호환가능한 방식으로 제형화된다.

[1565] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 접합체 중 임의의 것 및 약제학적으로-허용되는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[1566] 접합체(예를 들어, 항체-약물 접합체)는 임의의 적합한 형태, 예를 들어, 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 제공될 수 있고, 이는 임의의 적합한 투여 경로, 예를 들어, 경구, 국소 또는 비경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 접합체가 주사가능한 액체로서 제공되는 경우(예컨대, 이들이 정맥 내로 또는 조직 내로 직접 투여되는 실시양태에서), 접합체는 즉시 사용가능한 투여 형태로서, 또는 약제학적으로 허용되는 담체 및 부형제로 구성된 재구성가능한 저장-안정성 분말 또는 액체로서 제공될 수 있다.

[1567] 접합체를 제형화하기 위한 방법은 쉽게 이용가능한 것으로부터 적용될 수 있다. 예를 들어, 접합체는 치료적 유효량의 접합체 및 약제학적으로 허용되는 담체(예를 들어, 식염수)를 포함하는 약제학적 조성물에 제공될 수 있다. 약제학적 조성물은 선택적으로 다른 첨가제(예를 들어, 완충제, 안정화제, 보존제 등)를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제형은 인간에게 투여하기에 적합한 것과 같이 포유동물에게 투여하기에 적합하다.

[1568] 치료 방법

[1569] 본 개시내용의 항체-약물 접합체는 모 약물(즉, 항체에 접합되기 전의 약물)의 투여에 의한 치료에 순응하는 대상체에서의 병태 또는 질환의 치료에 유용하다.

[1570] 일부 실시양태에서, 대상체에게 유효량(예를 들어, 치료적 유효량)의 본 개시내용의 임의의 접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[1571] 특정 양태에서, 대상체의 표적 부위에 약물을 전달하는 방법이 제공되고, 상기 방법은 본 개시내용의 접합체 중 임의의 것을 포함하는 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여하는 단계는 대상체의 표적 부위에서 접합체로부터 치료적 유효량의 약물을 방출하기에 효과적이다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 항체-약물 접합체는 절단가능한 링커, 예컨대 제1 효소적으로 절단가능한 모이어티 및 제2 효소적으로 절단가능한 모이어티를 포함하는 효소적으로 절단가능한 링커를 포함할 수 있다. 일부 경우에, 절단가능한 링커는 약물에 대한 원하는 표적 작용 부위에서 항체로부터 약물을 분리 또는 방출하기 위해 적절한 조건 하에서 절단될 수 있다. 예를 들어, 제1 절단가능한 링커를 절단으로부터 보호하는 제2 절단가능한 링커는 제1 절단가능한 모이어티가 절단되도록 절단될 수 있고, 이는 절단가능한 링커를 2개 이상의 부분으로 절단하여, 원하는 작용 부위에서 항체-약물 접합체로부터 약물을 방출할 수 있다.

[1572] 특정 실시양태에서, 제1 절단가능한 모이어티는 효소적으로 절단가능한 모이어티일 수 있다. 일부 경우에, 제1

절단가능한 모이어티의 절단을 촉진시키는 효소는 치료될 대상체에게 투여되는 (즉, 치료될 대상체에게 외인성인) 효소이다. 예를 들어, 제1 효소는 본원에 기재된 항체-약물 접합체의 투여 전, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다.

[1573] 특정 실시양태에서, 제2 절단가능한 모이어티는 효소적으로 절단가능한 모이어티일 수 있다. 일부 경우에, 제2 절단가능한 모이어티의 절단을 촉진시키는 효소는 치료될 대상체에게 투여되는(즉, 치료될 대상체에게 외인성인) 효소이다. 예를 들어, 제2 효소는 본원에 기재된 항체-약물 접합체의 투여 전, 동시에 또는 후에 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 제1 효소 및 제2 효소는 상이한 효소이다.

[1574] 다른 경우에, 제1 절단가능한 모이어티의 절단을 촉진시키는 제1 효소는 치료될 대상체에 존재하는 (즉, 치료될 대상체에 내인성인) 효소이다. 예를 들어, 제1 효소는 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위에 존재할 수 있다. 항체-약물 접합체의 항체는 원하는 작용 부위로 특이적으로 표적화될 수 있으며(예를 들어, 원하는 작용 부위에 존재하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있음), 여기서 원하는 작용 부위는 또한 제1 효소의 존재를 포함한다. 일부 경우에, 제1 효소는 치료될 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 원하는 작용 부위에 과잉으로 존재한다. 예를 들어, 제1 효소는 치료될 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 원하는 작용 부위에서 과발현될 수 있다. 일부 경우에, 제1 효소는 특정 영역 또는 위치에서 제1 효소의 국소화로 인해 원하는 작용 부위에 과잉으로 존재한다. 예를 들어, 제1 효소는 리소솜과 같은 원하는 작용 부위 내의 특정 구조와 연관될 수 있다. 일부 경우에, 제1 효소는 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 리소솜에 과잉으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제1 효소를 포함하는 리소솜은 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위, 예컨대 약물로 치료되어야 하는 암 또는 종양의 부위에서 발견된다. 특정 실시양태에서, 제1 효소는 에스테라아제이다.

[1575] 특정 실시양태에서, 제2 절단가능한 모이어티의 절단을 촉진시키는 제2 효소는 치료될 대상체에 존재하는 (즉, 치료될 대상체에 대해 내인성인) 효소이다. 예를 들어, 제2 효소는 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위에 존재할 수 있다. 항체-약물 접합체의 항체는 원하는 작용 부위로 특이적으로 표적화될 수 있으며(예를 들어, 원하는 작용 부위에 존재하는 항원에 특이적으로 결합할 수 있음), 여기서 원하는 작용 부위는 또한 제2 효소의 존재를 포함한다. 일부 경우에, 제2 효소는 치료될 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 원하는 작용 부위에 과잉으로 존재한다. 예를 들어, 제2 효소는 치료될 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 원하는 작용 부위에서 과발현될 수 있다. 일부 경우에, 제2 효소는 특정 영역 또는 위치에서 제2 효소의 국소화로 인해 원하는 작용 부위에 과잉으로 존재한다. 예를 들어, 제2 효소는 리소솜과 같은 원하는 작용 부위 내의 특정 구조와 연관될 수 있다. 일부 경우에, 제2 효소는 대상체의 체내의 다른 영역과 비교하여 리소솜에 과잉으로 존재한다. 일부 실시양태에서, 제2 효소를 포함하는 리소솜은 항체-약물 접합체의 약물에 대한 원하는 작용 부위, 예컨대 약물로 치료되어야 하는 암 또는 종양의 부위에서 발견된다. 특정 실시양태에서, 제2 효소는 글루쿠로니다아제, 갈락토시다아제, 글루코시다아제, 만노시다아제, 푸코시다아제 등이다.

[1576] 임의의 적합한 효소가 본원에 기재된 항체-약물 접합체의 제1 절단가능한 모이어티 및 제2 절단가능한 모이어티의 절단에 사용될 수 있다. 다른 효소, 예컨대 비제한적으로 다른 척추동물(예를 들어, 영장류, 마우스, 랫트, 고양이, 돼지, 메추리, 염소, 개 등)로부터의 효소는 또한 본원에 기재된 항체-약물 접합체의 제1 절단가능한 모이어티 및 제2 절단가능한 모이어티의 절단에서 사용하기에 적합할 수 있다.

[1577] 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 표준 조건 하에서 실질적으로 안정하다. 실질적으로 안정하다는 것은 항체-약물 접합체의 절단가능한 링커가 상기 기재된 바와 같은 제1 효소 및 제2 효소의 부재 하에 유의한 양의 절단을 겪지 않는다는 것을 의미한다. 예를 들어, 상기 기재된 바와 같이, 제2 절단가능한 모이어티는 제1 절단가능한 모이어티가 절단되는 것로부터 보호할 수 있고, 이와 같이 항체-약물 접합체의 절단가능한 링커는 상기 기재된 바와 같은 제2 효소의 부재 하에 유의한 양의 절단을 겪지 않는다. 예를 들어, 항체-약물 접합체의 절단가능한 링커는 제1 효소 및/또는 제2 효소의 부재 하에 25% 이하, 예컨대 20% 이하, 또는 15% 이하, 또는 10% 이하, 또는 5% 이하, 또는 4% 이하, 또는 3% 이하, 또는 2% 이하, 또는 1% 이하의 항체-약물 접합체가 절단되도록 실질적으로 안정할 수 있다. 일부 경우에, 항체-약물 접합체는 실질적으로 안정하여 항체-약물 접합체의 절단가능한 링커가 제1 효소 및/또는 제2 효소의 부재 하에 유의한 양의 절단을 겪지 않지만, 제1 효소 및 제2 효소가 존재하는 경우 절단될 수 있다. 예를 들어, 항체-약물 접합체는 대상체에게 투여된 후에 실질적으로 안정할 수 있다. 일부 경우에, 항체-약물 접합체는 대상체에게 투여된 후에 실질적으로 안정하고, 이어서 항체-약물 접합체가 원하는 작용 부위에서 제2 효소의 존재 하에 있는 경우, 제2 절단가능한 모이어티는 절단가능한 링커로부터 절단될 수 있고, 따라서 제1 절단가능한 모이어티가 제1 효소에 의한 후속 절단에 노출되고, 이는 차례로 원하는 작용 부위에서 약물을 방출한다. 특정 실시양태에서, 대상체에게 투여한 후, 항체-약물 접합체는 제1 효소 및/또는 제2 효소의 부재 하에 연장된 기간 동안, 예컨대 1시간 이상, 또는 2시간 이상, 또는 3시간

이상, 또는 4시간 이상, 또는 5시간 이상, 또는 6시간 이상, 또는 7시간 이상, 또는 8시간 이상, 또는 9시간 이상, 또는 10시간 이상, 또는 15시간 이상, 또는 20시간 이상, 또는 24시간(1일) 이상, 또는 2일 이상, 또는 3일 이상, 또는 4일 이상, 또는 5일 이상, 또는 6일 이상, 또는 7일(1주) 이상 동안 안정하다. 특정 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 제1 효소 및/또는 제2 효소의 부재 하에 연장된 기간 동안 pH 값 범위에서, 예컨대 2 내지 10, 또는 3 내지 9, 또는 4 내지 8, 또는 5 내지 8, 또는 6 내지 8, 또는 7 내지 8 범위의 pH에서 안정하다.

[1578] 상기 기재된 바와 같이, 본 개시내용의 항체-약물 접합체는 모 약물의 투여에 의한 치료에 순응하는 대상체의 병태 또는 질환의 치료에 유용하다. "치료"는 적어도 숙주에 영향을 미치는 병태와 연관된 증상의 개선이 달성되는 것을 의미하며, 여기서 개선은 적어도 치료 중인 병태와 연관된 파라미터, 예를 들어 증상의 정도의 감소를 지칭하기 위해 넓은 의미로 사용된다. 이와 같이, 치료는 또한, 병리학적 병태, 또는 적어도 이와 연관된 증상이 완전히 억제되어, 예를 들어, 발생하는 것이 예방되거나 중단되어, 예를 들어 종결되어서, 더 이상 숙주가 병태, 또는 병태를 특징으로 하는 적어도 증상으로 고생하지 않는 상황을 포함한다. 따라서, 치료는 (i) 임상적 증상이 발병하지 않도록 유발하는 것, 예를 들어, 해로운 상태로의 질환 진행을 예방하는 것을 포함하여, 예방, 즉 임상적 증상의 발병 위험을 감소시키는 것; (ii) 억제, 즉, 임상적 증상의 발병 또는 추가의 발병을 저지하는 것, 예를 들어, 활성 질환을 경감시키거나 완전히 억제하는 것; 및/또는 (iii) 완화, 즉, 임상적 증상의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[1579] 치료될 대상체는 요법을 필요로 하는 대상체일 수 있으며, 여기서 치료될 대상체는 모 약물을 사용한 치료에 순응하는 대상체이다. 따라서, 다양한 대상체는 본원에 개시된 항체-약물 접합체를 사용한 치료에 순응할 수 있다. 일반적으로, 이러한 대상체는 "포유동물"이며, 인간이 관심 대상이다. 다른 대상체는 애완동물(예를 들어, 개 및 고양이), 가축(예를 들어, 소, 돼지, 염소, 말 등), 설치류(예를 들어, 질환 동물 모델에서와 같이 마우스, 기니피그, 및 랫트), 뿐만 아니라 비인간 영장류(예를 들어, 침팬지 및 원숭이)를 포함할 수 있다.

[1580] 투여되는 항체-약물 접합체의 양은 모 약물의 용량 및/또는 투여량 레지멘의 지침에 기초하여 초기에 결정될 수 있다. 일반적으로, 항체-약물 접합체는 표적화된 전달 및/또는 결합된 약물의 향상된 혈청 반감기를 제공할 수 있으므로, 투여량 레지멘에서 감소된 용량 또는 감소된 투여 중 적어도 하나를 제공할 수 있다. 따라서, 항체-약물 접합체는 본 개시내용의 항체-약물 접합체에 접합되기 전에 모 약물에 비해 투여량 레지멘에서 감소된 용량 및/또는 감소된 투여를 제공할 수 있다.

[1581] 또한, 상기 언급된 바와 같이, 항체-약물 접합체가 제어된 약물 전달의 화학량론을 제공할 수 있기 때문에, 항체-약물 접합체 당 제공되는 약물 분자의 수를 기초하여 항체-약물 접합체의 투여량을 계산할 수 있다.

[1582] 일부 실시양태에서, 다중 용량의 항체-약물 접합체가 투여된다. 항체-약물 접합체의 투여 빈도는 다양한 인자 중 임의의 것, 예를 들어, 증상의 중증도, 대상체의 병태 등에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체-약물 접합체는 월 1회, 월 2회, 월 3회, 격주, 주 1회(qwk), 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 격일, 매일(qd/od), 1일 2회(bds/bid), 또는 1일 3회(tds/tid), 등으로 투여된다.

[1583] 암을 치료하는 방법

[1584] 본 개시내용은 암을 갖는 대상체에게 본 개시내용의 접합체를 전달하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유방암, 난소암, 결장암, 폐암, 위암 및 췌장암을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 암을 치료하는 데 유용하다. 암의 맥락에서, 용어 "치료하는 단계"는 고형 종양의 성장을 감소시키고, 암 세포의 복제를 억제하고, 전체 종양 부담을 감소시키고, 암과 연관된 하나 이상의 증상을 개선하는 것 중 하나 이상(예를 들어, 각각)을 포함한다.

[1585] 대상 방법을 사용하여 치료될 수 있는 암종은 결장 암종, 결장직장 암종, 위 암종, 폐의 소세포 암종 및 비-소세포 암종을 포함하는 폐 암종, 췌장 암종, 유방 암종, 난소 암종, 전립선 암종, 선암종, 낭선암종, 수질 암종, 신장 세포 암종, 관 상피내 암종 또는 담관 암종, 융모막암종, 정상피종, 배아 암종, 자궁경부 암종, 자궁 암종, 고환 암종 및 상피 암종 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[1586] 특정 양태에서, 대상체에서 암을 치료하는 방법이 제공되고, 이러한 방법은 본 개시내용의 접합체의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여하는 단계는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적인이다. 일부 실시양태에서, 암을 치료하는 방법은 본 개시내용의 접합체 중 임의의 것을 포함하는 치료적 유효량의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 투여하는 단계는 대상체에서 암을 치료하는 데 효과적인이다.

[1587] **실시예**

[1588] 다음 실시예는 본 발명을 어떻게 제조하고 사용하는지의 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위하여 제시되고, 이는 본 발명자가 이의 발명으로서 간주하는 것의 범주를 제한하기 위한 것이 아니며 이들은 하기의 실험이 모두 또는 단지 수행되는 실험임을 나타내도록 의도되지 않는다. 사용된 숫자(예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확도를 보장하기 위해 노력해 왔지만 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다. 달리 나타내지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이고, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압 또는 그 부근이다. "평균"은 산술적 평균을 의미한다. 표준 약어, 예를 들어, bp, 염기쌍(들); kb, 킬로베이스(들); pL, 피코리터(들); s 또는 sec, 초(들); min, 분(들); h 또는 hr, 시간(들); aa, 아미노산(들); kb, 킬로베이스(들); bp, 염기쌍(들); nt, 뉴클레오타이드(들); i.m., 근육내(로); i.p., 복강내(로); s.c., 피하(로) 등이 사용될 수 있다.

[1589] **일반 합성 과정**

[1590] 개시된 화합물을 합성하는 데 유용한 통상적으로 알려진 화학적 합성 반응식 및 조건을 제공하는 다수의 일반적인 참조가 이용가능하다(예를 들어, Smith 및 March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001; 또는 Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978 참조).

[1591] 본원에 기재된 바와 같은 화합물은 크로마토그래피, 예컨대 HPLC, 분취용 박층 크로마토그래피(preparative thin layer chromatography), 플래시 컬럼 크로마토그래피 및 이온 교환 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 알려진 임의의 정제 프로토콜에 의해 정제될 수 있다. 정상 및 역상뿐만 아니라 이온성 수지를 포함하는 임의의 적합한 정지상이 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 개시된 화합물은 실리카 겔 및/또는 알루미나 크로마토그래피를 통해 정제된다. 예를 들어, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder 및 J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; 및 Thin Layer Chromatography, ed E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969를 참조한다.

[1592] 대상 화합물의 제조를 위한 임의의 공정 동안, 관련된 임의의 분자 상의 민감성 또는 반응성 기를 보호하는 것이 필요하고/하거나 바람직할 수 있다. 이는 표준 표준 작업물, 예컨대 J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross 및 J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H.-D. Jakubke 및 H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982, 및/또는 in Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974에 기재된 바와 같은 통상적인 보호기에 의해 달성될 수 있다. 보호기는 당업계에 알려진 방법을 사용하여 편리한 후속 단계에서 제거될 수 있다.

[1593] 대상 화합물은 상업적으로 입수가능한 출발 물질 및/또는 통상적인 합성 방법에 의해 제조된 출발 물질을 사용하는 다양한 상이한 합성 경로를 통해 합성될 수 있다. 본원에 개시된 화합물을 합성하는 데 사용될 수 있는 합성 경로의 다양한 예는 하기 반응식에 기재되어 있다.

[1594] **실시예 1**

[1595] **분지형 링커의 합성**

[1596] **물질 및 방법**

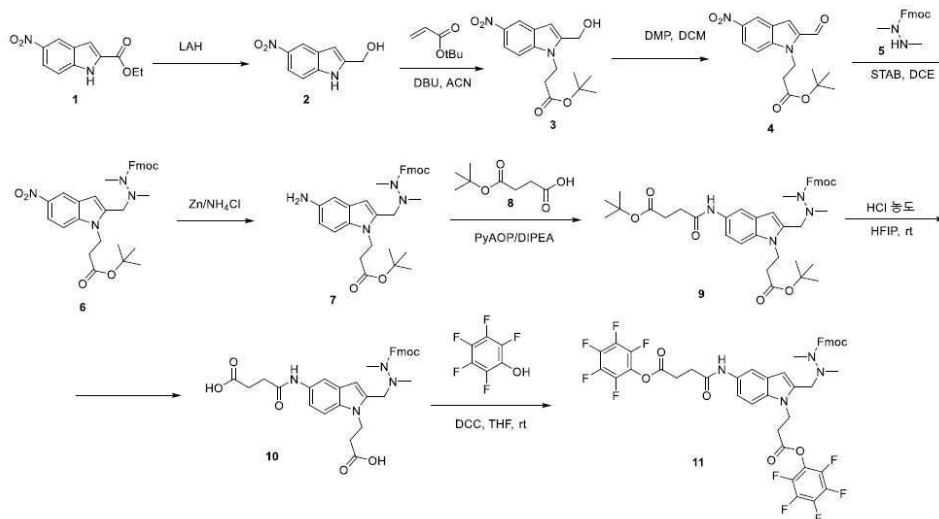
[1597] **일반 정보**

[1598] 합성 시약은 Sigma-Aldrich, Acros, AK Scientific, 또는 다른 상업적 공급원으로부터 구입하였고 이를 정제 없이 사용하였다. 무수 용매를 밀봉된 병의 상업적 공급원으로부터 수득하였다. 화합물 **5**, **12**, **29** 및 **74**는 Shanghai Medicilon으로부터 상업적으로 수득하였고 이를 정제 없이 사용하였다. 세포독소 벨로테칸 **16** 및 MMAE **13**을 상업적 공급원으로부터 수득하였고 이를 수령한 그대로 사용하였다. 모든 경우에, 용매를 Buchi V-700 진공 펌프가 장착된 Buchi Rotovapor R-114로 감압 하에 제거하였다. 컬럼 크로마토그래피는 Biotage Isolera 크로마토그래피 시스템으로 수행하였다. 분취용 HPLC 정제는 Phenomenex Kinetex 5 μ m EVO C18 150 x 21.2 mm

컬럼이 장착된 Waters 분취용 HPLC 유닛을 사용하여 수행하였다. 저분리능 질량 스펙트럼(LRMS)을 10-100% 구배의 물 및 0.1% 포름산을 함유하는 아세토니트릴을 사용하여 실온에서 Agilent 1260 Infinity HPLC 시스템, G1314 가변 파장 검출기, 및 Agilent Poroshell 120 SB C18, 4.6 mm x 50 mm 컬럼이 장착된 Agilent Technology 6120 Quadrupole LC/MS 상에서 획득하였다. HPLC를 254 또는 205 nm에서 모니터링하였다.

[1599] 분지형 HIPS 작제물의 합성

[1600] 반응식 1. 비스-PFP 에스테르 HIPS 링커 11의 합성



[1601]

[1602] (5-니트로-1H-인돌-2-일)메탄올 (2)의 제조

[1603] 오븐-건조된 둥근-바닥 플라스크에 에틸 5-니트로-1H-인돌-2-카르복실레이트(1, 234 mg, 1.0 mmol) 및 5 mL의 무수 THF를 첨가하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 격렬한 교반과 함께 5분의 기간에 걸쳐 적은 부분의 리튬 알루미늄 수소화물(57 mg, 1.5 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 5 mL의 포화 중탄산나트륨 수용액으로 킨칭하고, 에틸 아세테이트(2 x 25 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔(10-50% v/v EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 115 mg(0.6 mmol, 60% 수율)의 생성물 2를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 192.9 $[M+H]^+$, $C_9H_8N_2O_3$ m/z 193.1에 대한 계산치.

[1604] tert-부틸 3-(2-(하이드록시메틸)-5-니트로-1H-인돌-1-일)프로파노에이트 (3)의 제조

[1605] 오븐-건조된 둥근-바닥 플라스크에서 5-니트로-1H-인돌-2-일)메탄올(2, 115 mg, 0.6 mmol), 5 mL의 아세토니트릴, 0.44 mL(3 mmol)의 tert-부틸 아크릴레이트, 및 90 μ L의 DBU(0.6 mmol)를 조합하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 25 mL의 에틸 아세테이트로 희석하고, 10% 시트르산 수용액(15 mL) 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔(0-30% v/v EtOAc-헥산) 상에서 정제하여 164 mg(0.51 mmol, 85% 수율)의 생성물 3을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 320.9 $[M+H]^+$, $C_{16}H_{20}N_2O_5$ m/z 321.1에 대한 계산치.

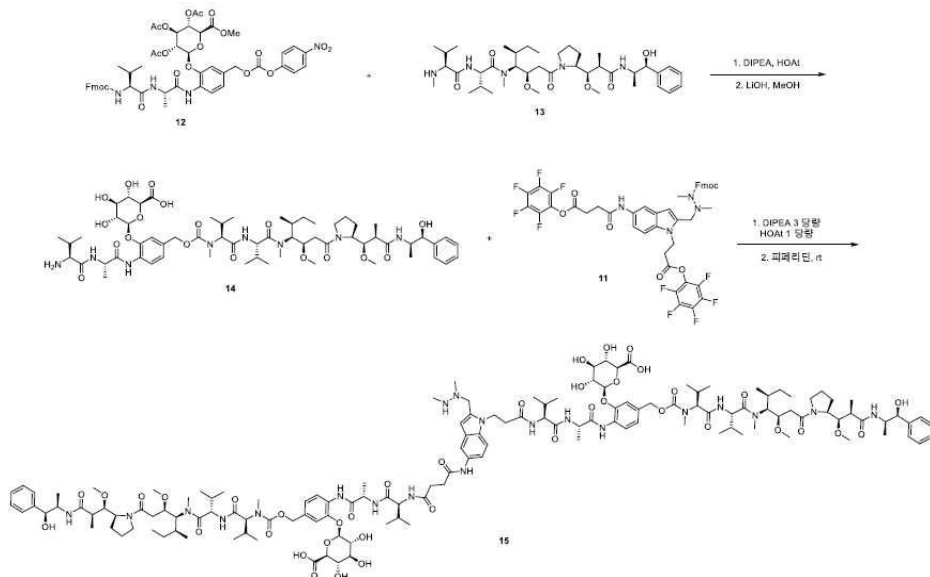
[1606] tert-부틸 3-(2-포르밀-5-니트로-1H-인돌-1-일)프로파노에이트 (4)의 제조

[1607] 35 mL의 무수 DCM 중 화합물 3(2.04 g, 6.37 mmol)의 교반된 용액에 실온에서 5분에 걸쳐 적은 부분의 DMP(3.0 g, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고 포화 중탄산나트륨 용액(20 mL)을 첨가하여 킨칭하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(2x15 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔(0-25% v/v EtOAc-헥산) 상에서 정제하여 1.74 g(5.43 mmol, 85% 수율)의 알데하이드 4를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 340.9 $[M+Na]^+$, $C_{16}H_{18}N_2O_5$ m/z 341.1에 대한 계산치.

[1608] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-5-니트로-1H-인돌-2-일)메틸)-1,2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (6)의 제조

- [1609] 오븐-건조된 둥근-바닥 플라스크에서 25 mL의 무수 DCE 중 알데하이드 **4**(1.74 g, 5.43 mmol) 및 하이드라진 **5**(1.54 g, 5.43 mmol)를 주위 온도에서 조합하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, STAB(2.3 g, 10.8 mmol)로 처리하였다. 교반을 3시간 동안 계속한 다음, 반응 혼합물을 20 mL의 포화 중탄산나트륨 용액으로 키텡하고, EtOAc로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 제거한 후, 잔류물을 실리카 겔(0-25% v/v EtOAc-헥산) 상에서 정제하여 1.71 g(2.93 mmol, 54% 수율)의 생성물 **6**을 황색을 띤 고형 발포체로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 584.9 $[M+H]^+$, $C_{33}H_{36}N_4O_6$ m/z 585.3에 대한 계산치.
- [1610] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((5-아미노-1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-일)메틸)-1,2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (**7**)의 제조
- [1611] 1 mL의 THF 중 니트로 화합물 **6**(116 mg, 0.2 mmol)의 용액을 주위 온도에서 0.5 mL의 메탄올, 및 1 mL의 물 중 암모늄 클로라이드(85 mg, 1.6 mmol)의 용액과 조합하였다. 생성된 혼합물을 여러 적은 부분의 아연 분말(104 mg, 1.6 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 격렬히 교반하고, 고형물을 여과하고, 잔류물을 포화 수성 암모늄 클로라이드(25 mL)와 에틸 아세테이트(25 mL) 사이에 분배하고, 수성 층을 에틸 아세테이트(20 mL)로 추출하고, 조합된 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 110 mg(0.2 mmol, 정량적 수율)의 조 생성물 **7**을 수득하였으며, 이를 정제 없이 합성에 추가로 사용하였다. LRMS(ESI): m/z 555.3 $[M+H]^+$, $C_{33}H_{38}N_4O_4$ m/z 555.3에 대한 계산치.
- [1612] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-5-(4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄아미도)-1H-인돌-2-일)메틸)-1,2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (**9**)의 제조
- [1613] 2 mL의 DMF 중 조 화합물 **7**(110 mg, 0.2 mmol) 및 4-(tert-부톡시)-4-옥소부탄산 **8**(40 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 DIPEA(0.12 mL, 0.6 mmol)를 첨가한 다음, PyAOP(110 mg, 0.2 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 수용액(15 mL)에 부어 키텡하고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물 **9**(120 mg, 0.17 mmol, 85% 수율)를 암색 오일로서 수득하였고, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다. LRMS(ESI): m/z 733.4 $[M+Na]^+$, $C_{41}H_{50}N_4O_7$ m/z 733.4에 대한 계산치.
- [1614] 4-((2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1-(2-카르복시에틸)-1H-인돌-5-일)아미노-4-옥소부탄산 (**10**)의 제조
- [1615] 조 tert-부틸 에스테르 **9**(300 mg, 0.42 mmol)를 4.2 mL의 헥사플루오로 이소프로판올에 용해시키고, 실온에서 0.42 mL의 농축된 HCl로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공 하에서 제거하고, 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v CH_3CN-H_2O)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조하여 이산(diacid) **10**(143 mg, 0.24 mmol, 57% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 621.3 $[M+Na]^+$, $C_{33}H_{34}N_4O_7$ m/z 621.2에 대한 계산치.
- [1616] (9H-플루오렌-9-일)메틸 1,2-디메틸-2-((1-(3-옥소-3-(피플루오로페녹시)프로필)-5-(4-옥소-4-(피플루오로페녹시)부탄아미도)-1H-인돌-2-일)메틸)하이드라진-1-카르복실레이트 (**11**)의 제조
- [1617] 2 mL의 무수 THF 중 이산 **10**(25 mg, 42 μ mol) 및 펜타플루오로페놀(23 mg, 125 μ mol)의 혼합물에 DCC(17 mg, 84 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 고형물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 5-95% v/v CH_3CN-H_2O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 비스-PFP 에스테르 **11**(19 mg, 20 μ mol, 48% 수율)을 분홍색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 931.2 $[M+H]^+$, $C_{45}H_{32}F_{10}N_4O_7$ m/z 931.2에 대한 계산치.

[1618] 반응식 2. MMAE 작제물 15의 합성



[1619]

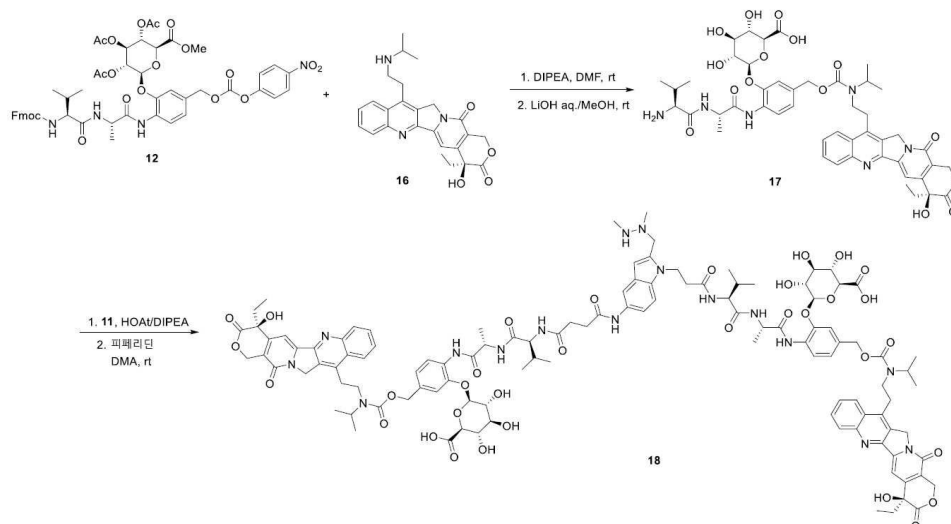
[1620] (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-((*S*)-2-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((5*S*,8*S*,11*S*,12*R*)-11-((*S*)-*sec*-부틸)-12-(2-((*S*)-2-((1*R*,2*R*)-3-(((1*S*,2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5,8-디이소프로필-4,10-디메틸-3,6,9-트리옥소-2,13-디옥사-4,7,10-트리아자테트라데실)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**14**)의 제조

[1621] 오븐-건조된 20 mL 신틸레이션 바이알에 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE, **13**, 36 mg, 50 μ mol) 및 2 mL의 무수 DMF를 첨가한 다음, 26 μ L의 DIPEA(150 μ mol) 및 7 mg의 HOAt(50 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 고형물로서 PNP 카보네이트 **12**(51 mg, 50 μ mmol)로 실온에서 한번에 처리하고, 2시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축하여 DMF를 제거하였다. 잔류물을 3 mL의 메탄올에 용해시키고, 0°C에서 1 mL의 1M LiOH 수용액으로 천천히 처리하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 가수분해가 LCMS 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 3시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 1 mL의 1M HCl의 첨가에 의해 켄칭하고, 진공 하에 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 백색 분말로서 35 mg의 화합물 **14**(28 μ mol, 57% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1229.6 [M+H]⁺, C₆₁H₉₆N₈O₁₈ m/z 1229.7에 대한 계산치.

[1622] (**15**)의 제조

[1623] 오븐-건조된 20 mL 신틸레이션 바이알에 아민 **14**(34 mg, 28 μ mol) 및 2 mL의 무수 DMA를 첨가한 다음, 15 μ L의 DIPEA(84 μ mol) 및 4 mg의 HOAt(28 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 고형물로서 비스-PFP 에스테르 **11**(13 mg, 14 μ mmol)로 실온에서 한번에 처리하고, 출발 물질이 LCMS 분석에 의해 완전히 소모된 것으로 판단될 때까지 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 56 μ L(0.56 mmol)의 피페리딘으로 직접적으로 처리하고, 20분 동안 정치한 후, 역상 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-75% v/v CH₃CN-H₂O)로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 백색 분말로서 21 mg의 화합물 **15**(7.5 μ mol, 54% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1400.3 [M+2H]⁺⁺, C₁₄₀H₂₁₂N₂₀O₃₉ m/z 1399.8에 대한 계산치.

[1624] 반응식 3. 벨로테칸 작제물 18의 합성



[1625]

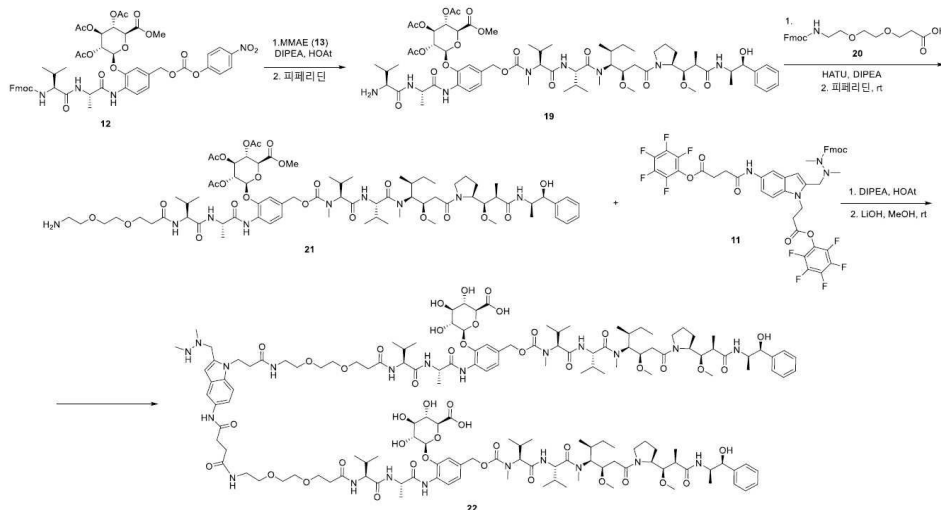
[1626] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (17)의 제조

[1627] 2 mL DMF 중 벨로테칸 16(HCl 염, 20 mg, 43 μ mol) 용액에 15 μ L의 DIPEA(86 μ mol) 및 6 mg의 HOAt(43 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 PNP 카보네이트 12(43 mg, 43 μ mol)와 조합하고 1시간 동안 교반한 다음, DMF를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 3 mL의 MeOH에 용해시키고, 1 mL의 1M 수성 LiOH로 주위 온도에서 처리하였다. 10분 후, 1mL의 1M 수성 HCl을 혼합물에 첨가한 다음, 1 mL의 0.5M pH 4.7 아세트이트 완충액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 역상 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-50% v/v 구배)로 직접적으로 정제하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 17 mg(18 μ mol, 43% 수율)의 화합물 17을 유리질 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 945.4 [M+H]⁺, C₄₇H₅₆N₆O₁₅ m/z 945.4에 대한 계산치.

[1628] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-(4-((1-(3-((S)-1-((S)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로필)-2-((1,2-디메틸하이드라진일)메틸-1H)-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (18)의 제조

[1629] 화합물 17(25 mg, 26 μ mol)을 실온에서 2 mL의 DMA 중 비스-PFP 에스테르 11(11 mg, 12 μ mol), 4 mg의 HOAt(12 μ mol), 및 14 μ L의 DIPEA(78 μ mol)와 조합하였다. 한 시간 후, 피페리딘 24 μ L, 0.24 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 역상 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-50% v/v 구배)로 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 15 mg의 화합물 18(7 μ mol, 58% 수율)을 황색을 띤 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1116.1 [M+2H]⁺⁺, C₁₁₂H₁₃₂N₁₆O₃₃ m/z 1116.0에 대한 계산치.

[1630] 반응식 4. MMAE 작제물 22의 합성



[1631]

[1632] (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-(2-((*S*)-2-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((5*S*, 8*S*, 11*S*, 12*R*)-11-((*S*)-*sec*-부틸)-12-(2-((*S*)-2-((1*R*, 2*R*)-3-(((1*S*, 2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-디이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라테실)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3, 4, 5-트리일 아세테이트(**19**)의 제조

[1633] 20 mL 신틸레이션 바이알에 2 mL의 무수 DMF 중 MMAE **13**(TFA 염, 250 mg, 0.30 mmol), 140 μ L의 DIPEA(0.8 mmol), 및 HOAt(40 mg, 0.3 mmol)를 혼합하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 PNP 카보네이트 **12**(350 mg, 0.34 mmol)로 처리하고, 밤새 교반한 다음, 0°C에서 100 μ L의 피페리딘(1 mmol)으로 직접적으로 처리하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-60% v/v 구배)로 정제하여 260 mg(0.19 mmol, 63% 수율)의 화합물 **19**를 백색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1369.7 [M+H]⁺, C₆₈H₁₀₄N₈O₂₁ m/z 1369.7에 대한 계산치.

[1634] (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-(2-((2*S*, 5*S*)-15-아미노-5-이소프로필-2-메틸-4, 7-디옥소-10, 13-디옥사-3, 6-디아자펜타데칸아미도)-5-((5*S*, 8*S*, 11*S*, 12*R*)-11-((*S*)-*sec*-부틸)-12-(2-((*S*)-2-((1*R*, 2*R*)-3-(((1*S*, 2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-디이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라테카테실)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3, 4, 5-트리일 트리아세테이트 (**21**)의 제조

[1635] 1 mL의 DMF 중 아민 **19**(30 mg, 22 μ mol), 카르복실산 **20**(10 mg, 25 μ mol), 및 DIPEA(9 μ L, 52 μ mol)의 혼합물에 HATU(10 mg, 25 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 피페리딘(40 μ L, 0.4 mmol)으로 직접적으로 처리하고, 20분 동안 교반하고, 역상 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 10-70% v/v 구배)로 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획물을 동결건조하여 10 mg(7 μ mol, 32% 수율)의 화합물 **21**을 백색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1529.8 [M+H]⁺, C₇₅H₁₁₇N₉O₂₄ m/z 1529.8에 대한 계산치.

[1636] (**22**)의 제조

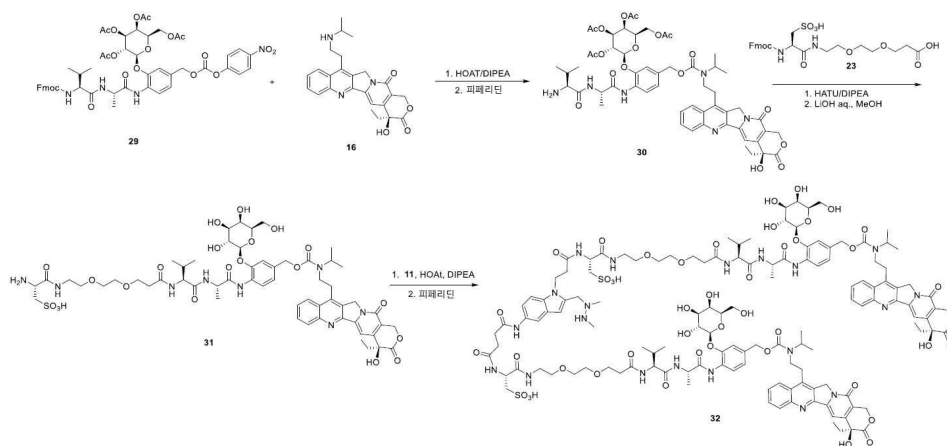
[1637] 화합물 **21**(3.6 mg, 2.4 μ mol), DIPEA(2 μ L, 12 μ mol), 및 1 mL의 DMF 중 HOAt(0.3 mg, 2.4 μ mol)의 혼합물에 비스-PFP 에스테르 **11**(1.1 mg, 1.2 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 1시간 후, DMF를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 0.5 mL의 메탄올에 용해시키고, 0°C에서 0.75 mL의 1M LiOH 수용액으로 천천히 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 역상 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 10-65% v/v 구배)로 정제하여 1.0 mg(0.3 μ mol, 25% 수율)의 화합물 **22**를 동결건조 후에 백색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1559.4 [M+2H]⁺⁺, C₁₅₄H₂₃₈N₂₂O₄₅ m/z 1558.9에 대한 계산치.

[1647]

1 mL의 DMF 중 화합물 **24**(4 mg, 2.4 μ mol), DIPEA(1.6 μ L, 10 μ mol), 및 HOAt(0.3 mg, 2.4 μ mol)의 혼합물에 비스-PFP 에스테르 **11**(1.1 mg, 1.2 μ mol)을 5분에 걸쳐 4개의 부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 0.5 mL의 메탄올에서 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 0.75 mL의 1M LiOH 수용액으로 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 역상 HPLC(C18, 10 mM 포름산암모늄을 갖는 CH₃CN/H₂O의 10-70% v/v 구배)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 1.0 mg의 화합물 **25**(0.3 μ mol, 25% 수율)를 백색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1710.5 [M+2H]⁺⁺, C₁₆₀H₂₄₈N₂₄O₅₃S₂ m/z 1709.8에 대한 계산치.

[1648]

반응식 6. 벨로테칸 작제물 **32**의 합성



[1649]

[1650]

(2R,3S,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (**30**)의 제조

[1651]

오븐-건조된 20 mL 신틸레이션 바이알에 벨로테칸 HCl(**16**, 48 mg, 102 μ mol) 및 1.6 mL의 무수 DMF를 첨가한 다음, 47 μ L의 DIPEA(269 μ mol) 및 13 mg의 HOAt(96 μ mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 고형물로서 PNP 카보네이트 **29**(104 mg, 101 μ mmol)로 실온에서 한번에 처리하고, 밤새 교반하였다. 출발 물질이 소비된 후, 200 μ L 피페리딘(2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 역상 Biotage® (C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v CH₃CN-H₂O)로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 100 mg의 화합물 **30**(91 μ mol, 90% 수율)으로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1099.4 [M+H]⁺, C₅₅H₆₇N₆O₁₈ m/z 1099.5에 대한 계산치.

[1652]

(2S,5S,18R)-18-아미노-1-((4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)-2-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,17-테트라옥소-10,13-디옥사-3,6,16-트리아자노나데칸-19-설포산 (**31**)의 제조

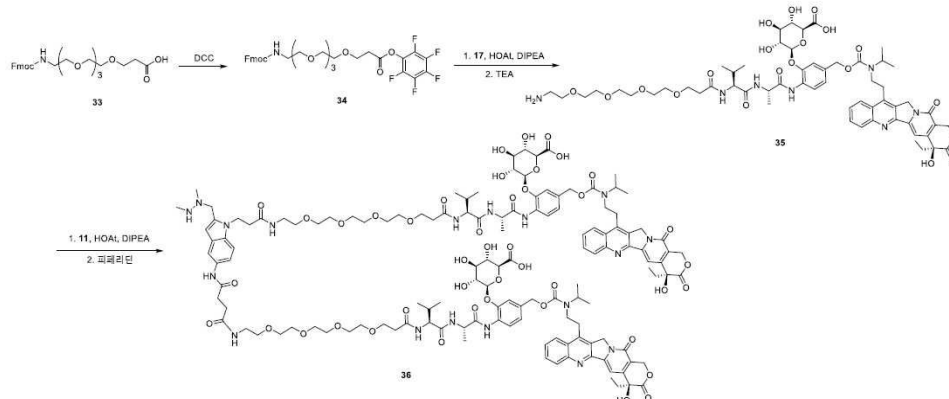
[1653]

오븐-건조된 20 mL 신틸레이션 바이알에 아민(**30**, 50 mg, 46 μ mol) 시스테인산 링커(**23**, 27 mg, 49 μ mol) 및 0.5 mL의 무수 DMF를 첨가한 다음, 24 μ L의 DIPEA(138 μ mol) 및 18 mg의 HATU(46 μ mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 교반하고, LC-MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 소비된 후, 용액을 진공 하에 농축시켜 DMF를 제거하였다. 잔류물을 1 mL의 메탄올에서 용해시키고, 0°C에서 1.5 mL의 1M LiOH 수용액으로 천천히 처리하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 가수분해가 LCMS 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 1 mL의 1M HCl에 이어서 1 mL의 0.5M pH 4.7 아세테이트 완충액을 첨가하여 켄칭하고, 진공 하에 농축시키고, 역상 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-75% v/v CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 39 mg의 화합물 **31**(31 μ mol, 68% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1241.5 [M+H]⁺, C₅₇H₇₇N₈O₂₁S m/z 1241.5에 대한 계산치.

[1654] (32)의 제조

[1655] 화합물 **31**(39 mg, 31 μ mol)을 1 mL의 DMF 중 비스-PFP 에스테르 **11**(14.7 mg, 15.5 μ mol), 5 mg의 HOAt(31 μ mol), 및 17 μ L의 DIPEA(93 μ mol)와 실온에서 조합하였다. 한 시간 후, 피페리딘 61 μ L(0.62 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 역상 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-75% v/v 구배)로 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 29 mg의 화합물 **32**(10.3 μ mol, 66% 수율)를 황색을 띤 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1412.1 [M+2H]⁺⁺, C₁₃₂H₁₇₄N₂₀O₄₅S₂ m/z 1412.1에 대한 계산치.

[1656] 반응식 7. 벨로테칸 작제물 **36**의 합성



[1657]

[1658] 퍼플루오로페닐 1-(9H-플루오렌-9-일)-3-옥소-2,7,10,13,16-펜타옥사-4-아자노나테칸-19-오에이트 (**34**)의 제조

[1659] 오븐-건조된 신틸레이션 바이알에 5 mL의 무수 THF 중 1-(9H-플루오렌-9-일)-3-옥소-2,7,10,13,16-펜타옥사-4-아자노나테칸-19-오익산(**33**, 487 mg, 1 mmol) 및 펜타플루오로페놀 (368 mg, 2 mmol)을 조합하였다. 생성된 혼합물을 DCC(247 mg, 1.2 mmol)로 실온에서 한번에 처리하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 침전된 고형물을 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 10-100% v/v 구배)에 의해 정제하여 670 mg의 PFP 에스테르 **34**(570 mg, 0.87 mmol, 87% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 654.2 [M+H]⁺, C₃₂H₃₂F₅NO₈ m/z 654.2에 대한 계산치.

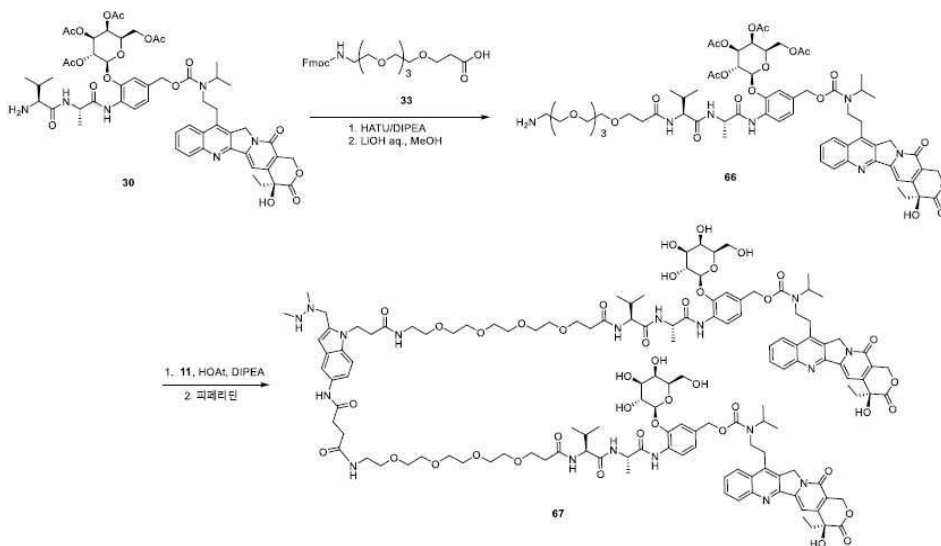
[1660] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((17S,20S)-1-아미노-17-이소프로필-20-메틸-15,18-디옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16,19-디아자헥사코산-21-아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**35**)의 제조

[1661] 화합물 **17**(262 mg, 0.22 mmol)을 4 mL의 DMF에 용해시켰다. 이 용액에 0.5 mL의 DMF 중 DIPEA(105 μ L, 0.66 mmol) 및 PFP 에스테르 **34**(181 mg, 0.22 mmol)를 용액으로서 첨가한 다음, HOAt(38 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치한 다음, 4 mL의 트리에틸아민으로 직접적으로 처리하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 Fmoc-탈보호가 완료된 것으로 판단될 때까지 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-50%v/v 구배)에 의해 185 mg(0.16 mmol, 73% 수율)의 화합물 **35**를 황색 분말로서 정제하였다. LRMS(ESI): m/z 1192.5 [M+H]⁺, C₅₈H₇₇N₇O₂ m/z 1192.5에 대한 계산치.

[1662] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S)-25-(5-((2S,5S)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산-26-아미도)-2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1H-인돌-1-일)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,23-트리옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**36**)의 제조

[1663] 화합물 **35**(23 mg, 19 μ mol)를 2 mL의 무수 DMA에서 용해시켰다. 이 용액에 DIPEA(10 μ L, 57 μ mol) 및 PFP 에스테르 **11**(8 mg, 8.6 μ mol)을 고형물로서 실온에서 한번에 첨가한 다음, HOAt(2.6 mg, 19 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치시킨 후, 17 μ L의 피페리딘(172 μ mol)으로 직접적으로 처리하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 CH₃CN/H₂O의 0-50% v/v 구배)로 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 5.8 mg(2.1 μ mol, 24% 수율)의 화합물 **36**을 황색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1363.1 [M+2H]⁺⁺, C₁₃₄H₁₇₄N₁₈O₄₃ m/z 1362.6에 대한 계산치.

[1664] 반응식 8. 벨로테칸 작제물 **67**의 합성



[1665]

[1666] 4-((17S,20S)-1-아미노-17-이소프로필-20-메틸-15,18-디옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16,19-디아자헥시코산-21-아미도)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**66**)의 제조

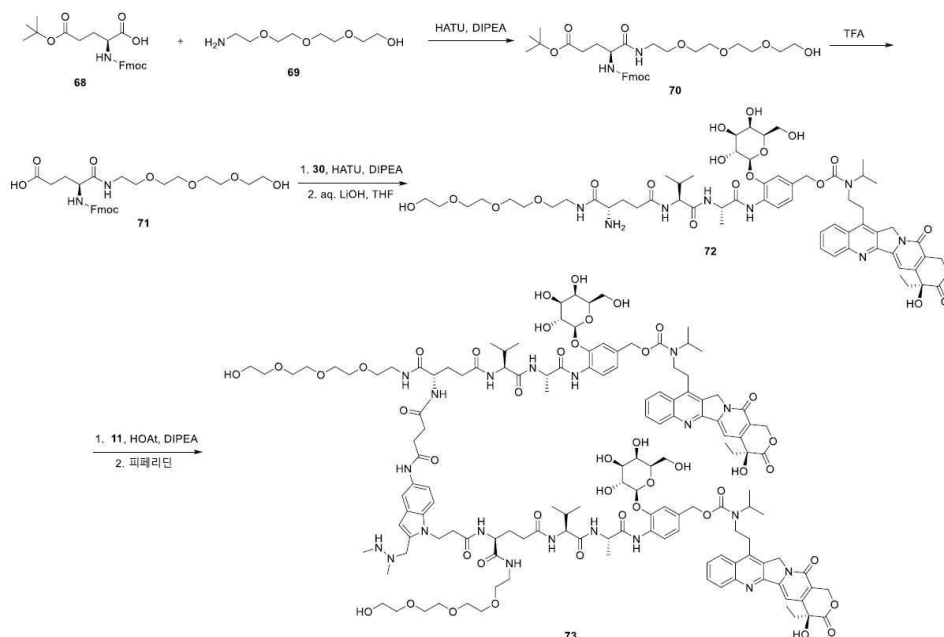
[1667] DMF(0.5 mL) 중 화합물 **30**(30 mg, 27 μ mol) 및 **33**(17 mg, 35 μ mol)의 혼합물에 HATU(12 mg, 32 μ mol)를 첨가한 다음, DIPEA(14 μ L, 82 μ mol)를 실온에서 첨가하고, 생성된 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 그런 다음 이 용액에 1 M LiOH 수용액 (1 mL)을 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였다. LCMS 분석에 의해 가수분해가 완료된 것으로 판단된 후, 반응 혼합물을 pH 4.7 아세트이트 완충액(1mL)으로 켄칭하였다. 고형물을 여과하고, 여과액을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-75% 아세토니트릴-물)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 생성물 **66**(19 mg, 16 μ mol, 59% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1178.5 [M+H]⁺, C₅₈H₇₉N₇O₁₉ m/z : 1178.5에 대한 계산치.

[1668] 4-((2S,5S)-25-(2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-5-((2S,5S)-1-((4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)-2-((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산-26-아미도)-1H-인돌-1-일)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,23-트리옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산아미도)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**67**)의 제조

[1669] DMF(0.5 mL) 중 화합물 **66**(19 mg, 16 μ mol)의 용액에 DIPEA(9 μ L, 48 μ mol) 및 HOAt(3 mg, 21 μ mol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(7.4 mg, 8 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 LCMS 분석에 의해 커플링이 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 피페리딘(32 μ L, 0.32 mmol)을 rt에서 반응 혼합물에 직접적으로 첨가하고, 15분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 역상 분취용

HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)로 정제하고, 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 생성물 **67**(13 mg, 4.8 μ mol, 60% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1349.0 [M+2H]²⁺, C₁₃H₁₇N₁₈O₄₁ m/z : 1349.1에 대한 계산치.

[1670] 반응식 9. 벨로테칸 작제물 **73**의 합성



[1671]

[1672] *tert*-부틸 (S)-14-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-1-하이드록시-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-17-오에이트 (**70**)의 제조

[1673] DMF(1 mL) 중 Fmoc-Glu(OtBu)-OH(**68**, 42 mg, 0.1 mmol) 및 아미노-PEG4-OH(**69**, 19 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 HATU(38 mg, 0.1 mmol) 및 DIPEA(52 μ L, 0.3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 화합물 **70**(50 mg, 0.83 mmol, 83% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 601.3 [M+H]⁺, C₃₂H₄₄N₂O₉ m/z : 601.3에 대한 계산치.

[1674] (S)-14-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-1-하이드록시-13-옥소-3,6,9-트리옥사-12-아자헵타데칸-17-오익산(**71**)의 제조

[1675] 화합물 **70**(50 mg, 83 μ mol)을 TFA(2 mL)에 용해시키고, 실온에서 1분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-75% 아세토니트릴-물)에 의해 정제하고, 순수한 분획물을 수집하였다. 동결건조하여 화합물 **71**(35 mg, 83 μ mol, 77% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 545.3 [M+H]⁺, C₂₈H₃₆N₂O₉ m/z : 545.2에 대한 계산치.

[1676] 4-((14S,19S,22S)-14-아미노-1-하이드록시-19-이소프로필-22-메틸-13,17,20-트리옥소-3,6,9-트리옥사-12,18,21-트리아자트리코산-23-아미노)-3-(((2S,3R,4S,5R,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**72**)의 제조

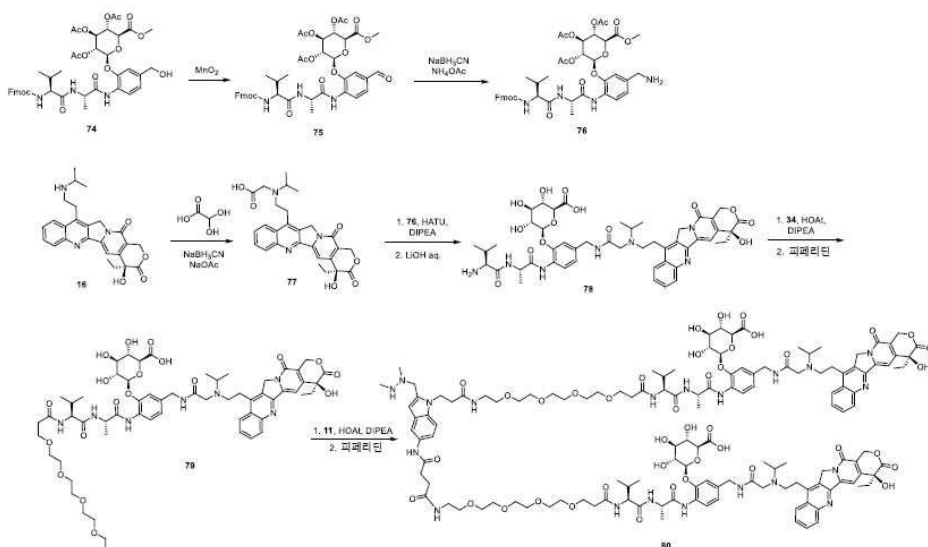
[1677] DMF(0.5 mL) 중 아민 **30**(30 mg, 27 μ mol) 및 카르복실산 **71**(15 mg, 28 μ mol)의 혼합물에 HATU(10 mg, 27 μ mol)를 첨가한 다음, DIPEA(14 μ L, 82 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 커플링이 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고; 잔류물을 MeOH(1 mL)에 용해시키고, 0°C에서 1M LiOH 수용액(1 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온시키고, 추가로 1시간 동안 교반하고, pH 4.7 아세트이트 완충액(1 mL)으로 켄칭하였다. 고형물을 여과하고, 맑은 여과액을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-75% 아세토니트릴-물)로 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 30 mg(24 μ mol, 89% 수율)의 화합물 **72**를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z

1235.5 [M+H]⁺, C₆₀H₈₂N₈O₂ m/z: 1235.6에 대한 계산치.

[1678] 4-((14*S*, 19*S*, 22*S*)-14-(4-((2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1-((*S*)-14-(3-(((*S*)-1-(((*S*)-1-)-((4-(((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)-2-((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-옥소프로필)-1-하이드록시-13, 16-디옥소-3, 6, 9-트리옥사-12, 15-디아자옥타데칸-18-일)-1*H*-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-1-하이드록시-19-이소프로필-22-메틸-13, 17, 20-트리옥소-3, 6, 9-트리옥사-12, 18, 21-트리아자트리카산-23-아미도)-3-((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**73**)의 제조

[1679] DMF(1.0 mL) 중 화합물 **72**(30 mg, 24 μmol)의 용액에 DIPEA(13 μL, 73 μmol) 및 HOAt(4.2 mg, 32 μmol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(11 mg, 12 μmol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 정치하고, 실온에서 피페리딘(49 μL, 0.49 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분취물을 수집하고 동결건조하여 24 mg의 화합물 **73**을 황색 고형물(8.5 μmol, 70% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1406.3 [M+2H]²⁺, C₁₃₈H₁₈₄N₂₀O₄₃ m/z: 1406.2에 대한 계산치.

[1680] 반응식 10. 벨로테칸 작제물 **80**의 합성



[1681]

[1682] (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-(2-((*S*)-2-((*S*)-2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-포말페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3, 4, 5-트리일 트리아세테이트 (**75**)의 제조

[1683] 교반 막대를 갖는 둥근-바닥 플라스크에 알코올 **74**(0.075 g, 0.088 mmol) 및 무수 DCM(15 mL)을 첨가한 다음, MnO₂(0.400 g, 4.6 mmol, 오븐 @ 130°C에서 밤새 가열함으로써 활성화됨)를 주위 온도에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 출발 물질이 TLC 분석에 의해 완전히 소모된 것으로 판단될 때까지 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM으로 용출시켰다. 조합된 여과액을 농축시키고 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc-헥산의 0-50% 구배)에 의해 정제하여 알데하이드 **75**를 백색 고형물(0.057 g, 0.068 mmol, 77% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 846.5 [M+H]⁺, C₄₃H₄₇N₃O₁₅ m/z: 846.3에 대한 계산치.

[1684] (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-(2-((*S*)-2-((*S*)-2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(아미노메틸)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3, 4, 5-트리일 트리아세테이트 (**76**)의 제조

[1685] 교반 막대를 갖는 오븐 건조된 바이알에 알데하이드 **75**(0.100 g; 0.118 mmol) 및 무수 MeOH(10 mL)를 첨가한 다음, 오븐-건조된 4A 분자체(~ 1g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 그런

다음, 무수 암모늄 아세테이트(0.911 g; 11.8 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 실온에서 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.038 g; 0.591 mmol)를 한번에 첨가하기 전에 1시간 동안 계속 교반하였다. 추가로 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH 구배)에 의해 정제하여 0.043 g의 아민 생성물 **76**(0.051 mmol, 43% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 847.4 $[M+H]^+$, $C_{43}H_{50}N_4O_{14}$ m/z : 847.3에 대한 계산치.

[1686] (S)-N-(2-(4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)-N-이소프로필글리신 (**77**)의 제조

[1687] 벨로테칸-HCl(**16**, 0.025 g; 0.057 mmol)을 DMF(0.25 mL)에 용해시키고 MeOH(3.0 mL)으로 희석하였다. 생성된 용액을 글리옥실산(0.011 g; 0.115 mmol) 및 아세트산 나트륨(0.033 g; 0.40 mmol)과 혼합하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 나트륨 시아노보로하이드라이드(0.025 g; 0.40 mmol)로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하고, 1 mL의 0.05% 수성 TFA로 켄칭하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 오일을 남기고, 이를 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 5-55% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획물을 수집하고 동결건조하여 0.027 g(0.055 mmol, 96% 수율)의 화합물 **77**을 담황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 492.2 $[M+H]^+$, $C_{27}H_{29}N_3O_6$ m/z : 492.2에 대한 계산치.

[1688] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((2-((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)아미노)아세트아미도)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**78**)의 제조

[1689] 교반 막대를 갖는 오븐-건조된 신틸레이션 바이알에 카르복실산 **77**(0.018 g; 0.037 mmol) 및 무수 DMF(2 mL)를 첨가한 다음, HATU(0.013 g; 0.034 mmol) 및 DIPEA(30 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 2 mL의 DMF 중 아민 **76**(0.026 g, 0.030 mmol) 및 DIPEA(30 μ L)의 혼합물과 조합하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 1% TFA 수용액(15 mL)을 첨가하여 켄칭하고, 분별 깔때기로 옮기고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 진공 하에 용매를 제거하여 조 황색 오일성 고형물(0.048 g)을 수득하였고, 이를 5 mL의 THF에 용해시켰다. 이 용액을 빙조에서 0°C로 냉각시키고, 냉각된 수성 LiOH(1M, 2.0 mL)로 천천히 처리하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반되도록 하고, 실온으로 천천히 가온하고, 수성 HCl(1.0 M)을 첨가하여 pH 4로 켄칭하였다. 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)로 정제하여 화합물 **78**(0.021 mmol, 70% 수율)을 희백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 959.1 $[M+H]^+$, $C_{48}H_{59}N_7O_{14}$ m/z : 958.4에 대한 계산치.

[1690] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((17S,20S)-1-아미노-17-이소프로필-20-메틸-15,18-디옥소-3,6,9,12-테트라옥사-16,19-디아자헥시코산-21-아미도)-5-((2-((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)아미노)아세트아미도)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**79**)

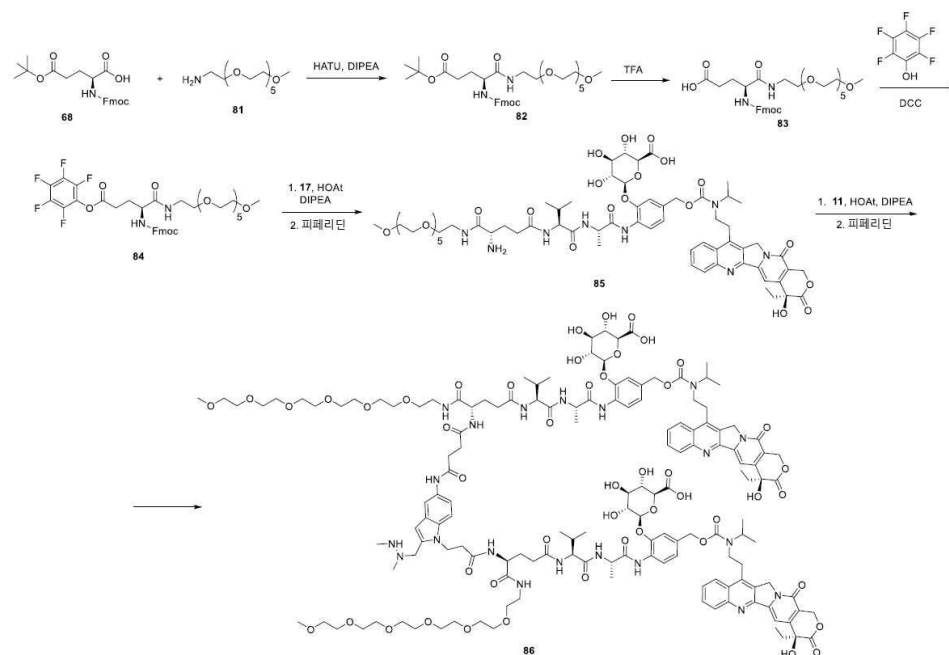
[1691] 무수 DMF(2 mL) 중 아민 **78**(0.020 g, 0.021 mmol)의 용액에 PFP 에스테르 **34**(0.020 g, 0.031 mmol), HOAt(0.004 g; 0.031 mmol), 및 DIPEA(11 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)으로 처리하고, 추가로 20분 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고 동결건조하여 아민 생성물 **79**를 담황색 고형물(0.015 g, 0.012 mmol, 57% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1205.5 $[M+H]^+$, $C_{59}H_{80}N_8O_{19}$ m/z : 1205.6에 대한 계산치.

[1692] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S)-25-(5-((2S,5S)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-((2-((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)아미노)아세트아미도)메틸)아미도)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산-26-아미도)-2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1H-인돌-1-일)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,23-트리옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헥사코산아미도)-5-((2-((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)아미노)아세트아미도)메틸)페녹시)-

3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (80)

[1693] 무수 DMF(2 mL) 중 아민 **79**(15 mg; 12 μ mol)의 용액에 비스-PFP 에스테르 **11**(5.5 mg; 6 μ mol)을 첨가한 다음, HOAt(3.4 mg; 2.5 μ mol) 및 DIPEA(22 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 50 μ L의 피페리딘을 첨가하고, 20분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 0.05% TFA(1 mL)로 희석하고, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 즉시 동결건조를 적용시켜 5.2 mg의 화합물 **80**을 황색 고형물(1.9 μ mol, 32% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1376.2 $[M+2H]^{2+}$, $C_{136}H_{180}N_{20}O_{41}$ m/z : 1376.1에 대한 계산치.

[1694] 반응식 11. 벨로테칸 작제물 **86**의 합성



[1695]

[1696] *tert*-부틸 (S)-22-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-21-옥소-2,5,8,11,14,17-헥사옥사-20-아자펜타코산-25-오에이트 (**82**)의 제조

[1697] 교반 막대를 갖는 둥근-바닥 플라스크에 Fmoc-Glu(OtBu)-OH (**68**) (0.259 g; 0.609 mmol) 및 DMF (15 mL)를 첨가한 다음, HATU(0.215 g; 0.558 mmol) 및 DIPEA(440 μ L; 2.54 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반하고, mPEG6-아민 **81**(0.150 g, 0.507 mmol)과 조합하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 물(30 mL)로 희석하고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 0.50 g의 조 생성물 **82**를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다. LRMS (ESI): m/z 703.4 $[M+H]^+$, $C_{37}H_{54}N_2O_{11}$ m/z : 703.4에 대한 계산치.

[1698] (S)-22-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-21-옥소-2,5,8,11,14,17-헥사옥사-20-아자펜타코산-25-오익산 (**83**)의 제조

[1699] 조 화합물 **82**(0.50 g)를 무수 DCM(5 mL)에 용해시키고, 실온에서 TFA(2 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 높은 진공 하에 밤새 건조시켜 0.50 g의 조 카르복실산 **83**을 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다. LRMS(ESI): m/z 647.7 $[M+H]^+$, $C_{33}H_{46}N_2O_{11}$ m/z : 647.3에 대한 계산치.

[1700] 페플루오로페닐 (S)-22-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-21-옥소-2,5,8,11,14,17-헥사옥사-20-아자펜타코산-25-오에이트 (**84**)의 제조

[1701] 무수 THF(20 mL) 중 조 카르복실산 **83**(0.50 g)의 교반된 용액에 펜타플루오로페놀(1.42 g; 7.73 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 DCC(0.32 g; 1.55 mmol)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 그런 다음, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH 구배)에 의해

정제하여 PFP-에스테르 **84**(0.43 g, 0.53 mmol, 3 단계에 걸친 87% 수율)를 무색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 813.7 $[M+H]^+$, $C_{39}H_{45}F_5N_2O_{11}$ m/z : 813.3에 대한 계산치.

[1702]

(2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(2-((2*S*,27*S*,30*S*)-22-아미노-27-이소프로필-30-메틸-21,25,28-트리옥소-2,5,8,11,14,17-헥사옥사-20,26,29-트리아자헨트리아콘탄-31-아미도)-5-(((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**85**)의 제조

[1703]

무수 DMF(3 mL) 중 화합물 **17**(30 mg, 31 μ mol)의 용액에 PFP-에스테르 **84**(31 mg, 38 μ mol)를 첨가한 다음, HOAt(1.5 mg, 47 μ mol) 및 DIPEA(10 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)으로 직접적으로 처리하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 수성 0.05% TFA(1 mL)로 켄칭하고, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획물을 조합하고, 동결건조하여 38 mg의 아민 **85**를 담황색 고형물(28 μ mol, 90% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1351.6 $[M+H]^+$, $C_{65}H_{90}N_8O_{23}$ m/z : 1351.6에 대한 계산치.

[1704]

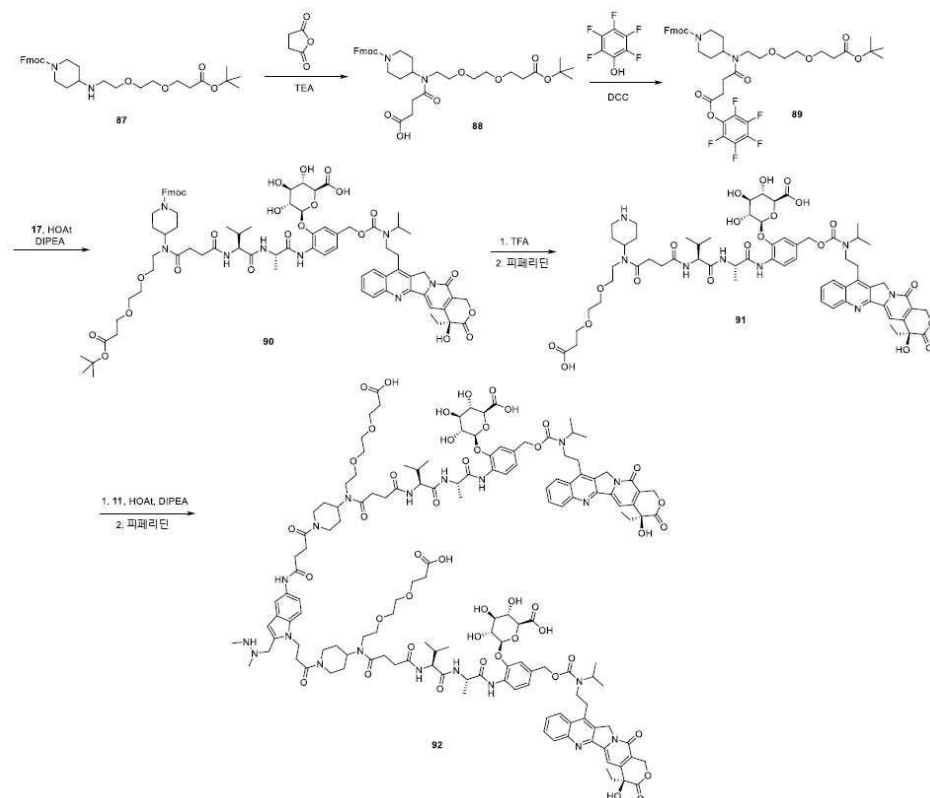
(**86**)

[1705]

3 mL의 무수 DMF 중 아민 **85**(20 mg; 15 μ mol)의 교반된 용액에 비스-PFP 에스테르 **11**(6.8 mg; 7.3 μ mol)을 첨가한 다음, HOAt(2.5 mg; 18 μ mol) 및 DIPEA(13 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)으로 직접적으로 처리하였다. 20분 후, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 15 mg의 화합물 **86**(5 μ mol, 69% 수율)을 담황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1522.2 $[M+2H]^{2+}$, $C_{148}H_{200}N_{20}O_{49}$ m/z : 1522.2에 대한 계산치.

[1706]

반응식 12. 벨로테칸 작제물 **92**의 합성



[1707]

[1708]

13-(1-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)피페리딘-4-일)-2,2-디메틸-4,14-디옥소-3,7,10-트리옥사-13-아자헵타데칸-17-오익산 (**88**)의 제조

[1709]

MeCN(2 mL) 중 화합물 **87**(100 mg, 186 μ mol)의 교반된 용액에 숙신산 무수물(93 mg, 928 μ mol) 및 트리에틸아민(129 μ L, 928 μ mol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 역상 크로마토

그래피(C18 컬럼, 0-50% 아세토니트릴-물/0.05% TFA)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **88**을 무색 오일(90 mg, 141 μmol , 76% 수율)로서 수득하였다.

[1710] (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(N-(2-(2-(3-(tert-부톡시)-3-옥스포프로폭시)에톡시)에틸)-4-옥소-4-(퍼플루오로페녹시)부탄아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (**89**)의 제조

[1711] 2 mL의 무수 THF 중 카르복실산 **88**(90 mg, 141 μmol) 및 펜타플루오로페놀(91 mg, 493 μmol)의 혼합물에 DCC(101 mg, 493 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 고형물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc-헥산, 0-50% 구배)에 의해 정제하여 42 mg의 PFP-에스테르 **89**(52 μmol , 37% 수율)를 회백색 고형물로서 수득하였다.

[1712] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S)-11-(1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)피페리딘-4-일)-5-이소프로필-2,22,22-트리메틸-4,7,10,20-테트라옥소-14,17,21-트리옥사-3,6,11-트리아자트리코산아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**90**)의 제조

[1713] DMF(1.0 mL) 중 화합물 **17**(25 mg, 26 μmol)의 용액에 DIPEA(14 μL , 73 μmol) 및 HOAt(5 mg, 35 μmol)를 첨가한 다음, PFP-에스테르 **89**(21 mg, 26 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 38 mg의 화합물 **90**(24 mol, 92% 수율)으로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1565.7 [M+H]⁺, C₈₂H₁₀₀N₈O₂₃ m/z : 1565.7에 대한 계산치.

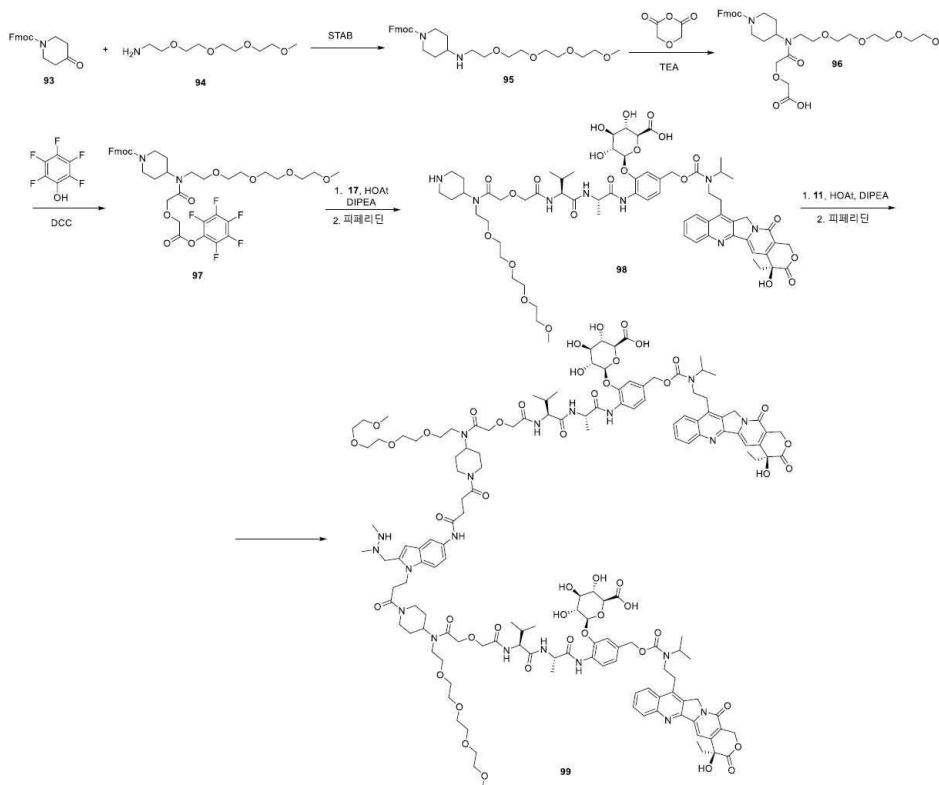
[1714] (2S,5S)-1-((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,10-테트라옥소-11-(피페리딘-4-일)-14,17-디옥사-3,6,11-트리아자이코산-20-오익산 (**91**)의 제조

[1715] TFA(2 mL) 중 화합물 **90**(38 mg, 24 μmol)의 용액을 1분 동안 교반한 다음, 2 mL의 물-아세토니트릴 혼합물(1:1 v/v)로 희석하고, 동결건조하여 백색 고형물을 수득하였다. 고형물을 DMF(1 mL)에 용해시키고 피페리딘(49 μL , 0.49 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 10 mg의 화합물 **91**(7 μmol , 34% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1287.5 [M+H]⁺, C₆₃H₈₂N₈O₂₁ m/z 1287.6에 대한 계산치.

[1716] (**92**)의 제조

[1717] 무수 DMF(0.5 mL) 중 아민 **91**(10 mg, 8 μmol)의 용액에 DIPEA(2 μL , 12 μmol) 및 HOAt(0.7 mg, 5 μmol)를 첨가한 다음, 화합물 **11**(3.5 mg, 4 μmol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 피페리딘(8 μL , 160 μmol)으로 직접적으로 처리하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 2.8 mg의 화합물 **92**(1 μmol , 26% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1458.2 [M+2H]²⁺, C₁₄₄H₁₈₄N₂₀O₄₅ m/z 1458.1에 대한 계산치.

[1718] 반응식 13. 벨로테칸 작제물 99의 합성



[1719]

[1720] (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-((2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트 (95)의 제조

[1721] DCE(10 mL) 중 N-Fmoc-피페리돈(93, 642 mg, 2 mmol) 및 mPEG4-아민(94, 414 mg, 2 mmol)의 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 적은 부분의 STAB(840 mg, 4 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 포화 중탄산나트륨 용액(5 mL)으로 캔칭하고, EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 조합된 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 조 생성물 95를 무색 오일(900 mg)로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다.

[1722] 14-(1-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)피페리딘-4-일)-15-옥소-2,5,8,11,17-펜타옥사-14-아자노나테칸-19-오익산 (96)의 제조

[1723] 무수 MeCN(10 mL) 중 조 화합물 95(900 mg)의 용액에 1,4-디옥산-2,6-디온(1.0 g, 0.93 mmol) 및 트리에틸아민(0.85 mL, 0.93 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 96을 무색 오일(260 mg, 0.45 mmol, 2단계에 걸친 23% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 629.3 [M+H]⁺, C₃₃H₄₄N₂O₁₀ m/z 629.3에 대한 계산치.

[1724] (9H-플루오렌-9-일)메틸 4-(2-(2-옥소-2-(퍼플루오로페녹시)에톡시)-N-(2,5,8,11-테트라옥사트리데칸-13-일)아세트아미도)피페리딘-1-카르복실레이트 (97)의 제조

[1725] 2 mL의 무수 THF 중 산 96(260 mg, 0.41 mmol) 및 펜타플루오로페놀(264 mg, 1.23 mmol)의 혼합물에 DCC(253 mg, 1.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 고형물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc-헥산 0-50% v/v 구배)에 의해 정제하여 163 mg의 PFP-에스테르 97(0.20 mmol, 50% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 795.3 [M+H]⁺, C₃₉H₄₃F₅N₂O₁₀ m/z 795.3에 대한 계산치.

[1726] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)-2-((21S,24S)-21-이소프로필-

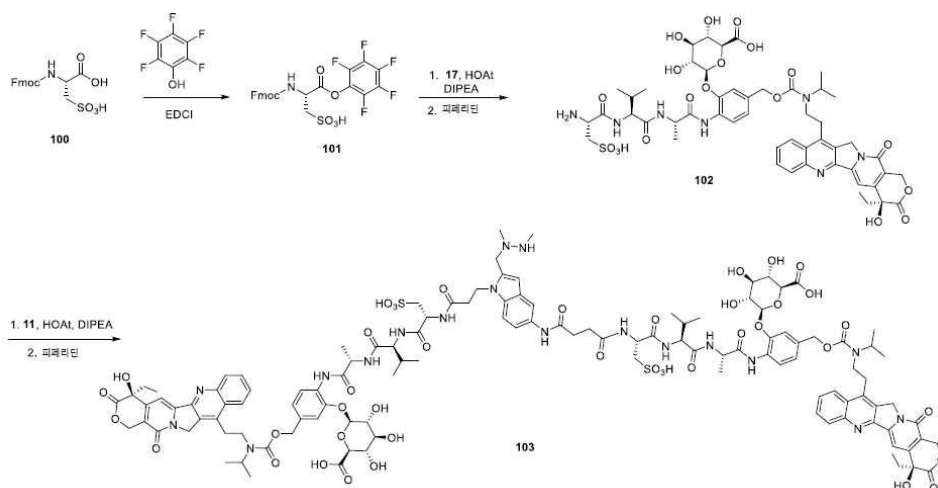
24-메틸-15, 19, 22-트리옥소-14-(피페리딘-4-일)-2, 5, 8, 11, 17-펜타옥사-14, 20, 23-트리아자헨타코산-25-아미도) 페녹시)-3, 4, 5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**98**)의 제조

[1727] 무수 DMF(1.0 mL) 중 화합물 **17**(25 mg, 26 μ mol)의 용액에 DIPEA(14 μ L, 73 μ mol) 및 HOAt(4.6 mg, 34 μ mol)를 첨가한 다음, PFP-에스테르 **97**(21 mg, 26 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(52 μ L, 0.52 mmol)을 첨가하고, 20분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 22 mg의 화합물 **98**(16 μ mol, 62% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1333.6 [M+H]⁺, C₆₅H₈₈N₈O₂₂ m/z 1333.6에 대한 계산치.

[1728] (**99**)의 제조

[1729] 무수 DMF(1.0 mL) 중 화합물 **98**(22 mg, 16 μ mol)의 용액에 DIPEA(4.3 μ L, 24 μ mol) 및 HOAt(1.4 mg, 11 μ mol)를 첨가한 다음, 화합물 **11**(7 mg, 8 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 일 샷(shot)의 피페리딘(16 μ L, 0.16 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 15 mg의 **99**(5 μ mol, 63% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1504.2 [M+2H]²⁺, C₁₄₈H₁₉₆N₂₀O₄₇ m/z 1504.2에 대한 계산치.

[1730] 반응식 14. 벨로테칸 작제물 **103**의 합성



[1731]

[1732] (*R*)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-옥소-3-(피플루오로페녹시)프로판-1-설폰산 (**101**)의 제조

[1733] 2 mL의 무수 DMF 중 Fmoc-L-시스테인산 **100**(100 mg, 0.26 mmol) 및 펜타플루오로페놀(94 mg, 0.51 mmol)의 교반 혼합물에 EDCI-HCl(98 mg, 0.51 mmol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 용액이 탁해질 때까지 감압 하에 농축시키고, 동결건조하여 122 mg의 PFP-에스테르 **101**(0.22 mmol, 85% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI⁻): m/z 556.2 [M-H]⁻, C₂₄H₁₆F₅NO₇S m/z 556.1에 대한 계산치.

[1734] (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-6-(2-((*S*)-2-((*R*)-2-아미노-3-설포프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1H-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3, 4, 5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**102**)의 제조

[1735] 2 mL의 무수 DMF 중 화합물 **17**(30 mg, 32 μ mol) 및 DIPEA(11 μ L, 64 μ mol)의 혼합물에 PFP-에스테르 **101**(18 mg, 32 μ mol)을 실온에서 첨가한 다음, HOAt(4.5 mg, 32 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치한 다음, 피페리딘(63 μ L, 0.63 mmol)으로 처리하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용

HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 12 mg의 화합물 **102**(11 μ mol, 34% 수율)를 황색 고형물로 수득하였다.

[1736]

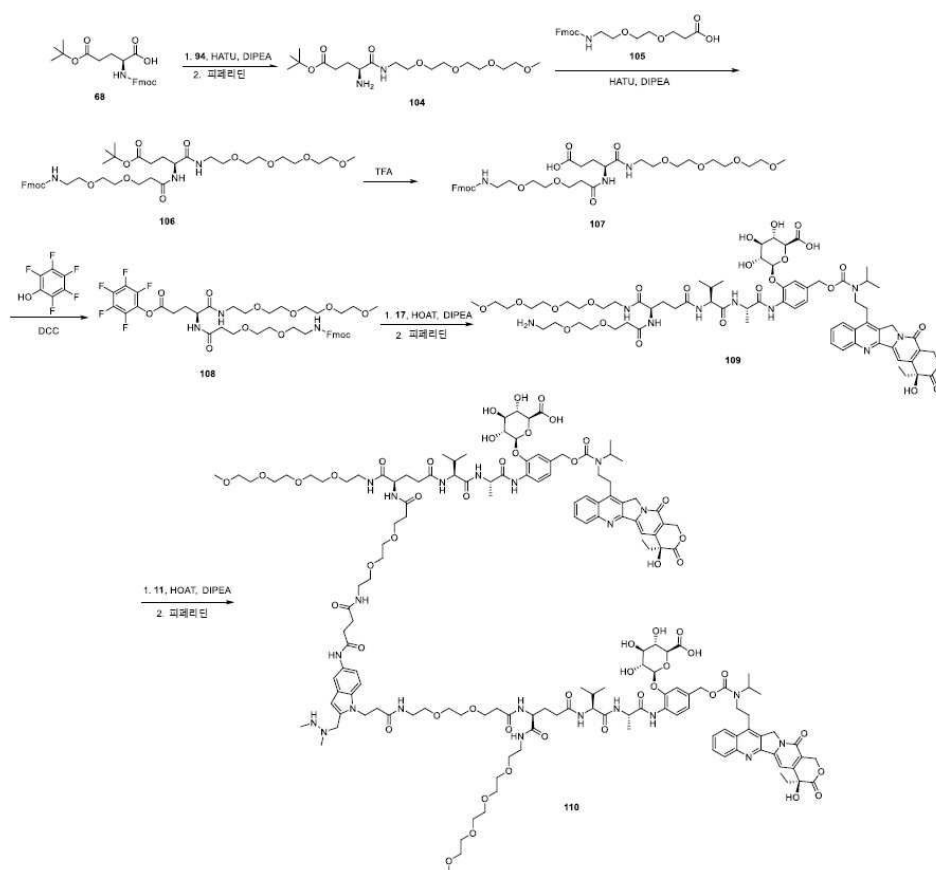
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((R)-2-(4-((1-(3-((R)-1-((S)-1-((S)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-1-옥소-3-설포프로판-2-일)아미노)-3-옥소프로필)-2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1H-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-3-설포프로판아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**103**)의 제조

[1737]

2 mL의 무수 DMF 중 화합물 **102**(12 mg, 11 μ mol) 및 DIPEA(4 μ L, 22 μ mol)의 혼합물에 비스-PFP-에스테르 **11**(4.5 mg, 5 μ mol)을 실온에서 첨가한 다음, HOAt(1.5 mg, 11 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 정치한 다음, 피페리딘(22 μ L, 0.22 mmol)으로 처리하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0-50% v/v MeCN-H₂O/10 mM 포름산암모늄)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 7 mg의 화합물 **103**(2.8 μ mol, 56% 수율)을 황갈색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1266.5 [M+2H]²⁺, C₁₁₈H₁₄₂N₁₈O₄₁S₂ m/z 1266.5에 대한 계산치.

[1738]

반응식 15. 분지형 벨로테칸 작제물 (**110**)의 합성



[1739]

[1740]

tert-부틸 (S)-16-아미노-15-옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14-아자노나테칸-19-오에이트 (**104**)의 제조

[1741]

DMF(15 mL) 중 Fmoc-Glu-OtBu **68**(0.49 g, 1.2 mmol)의 용액에 HATU(0.42 g, 1.1 mmol) 및 DIPEA(1 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, mPEG4-아민 **94**(0.20 g, 0.96 mmol)와 조합하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 물(30 mL) 중 0.05% TFA를 첨가하여 켄칭하고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시켜 조 오일을 수득하였다. 조 물질을 아세토니트릴(20 mL) 중에 재현탁시키고, 실온에서 피페리딘(1.0 mL, 1 mmol)으로 처리하

였다. 45분 후, 용매를 진공에서 제거하여 조 오일을 수득하고, 이를 헥산(10 mL)으로 1회 세척하고, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 농축시킨 다음, 동결건조하여 아민 **104**(0.23 g, 0.57 mmol, 58% 수율)를 오일성 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 393.3 [M+H]⁺, C₁₈H₃₆N₂O₇ m/z 393.3에 대한 계산치.

[1742] *tert*-부틸 (S)-16-(1-(9H-플루오렌-9-일)-3-옥소-2,7,10-트리옥사-4-아자트리데칸-13-아미도)-15-옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14-아자노나데칸-19-오에이트 (**106**)의 제조

[1743] DMF(10 mL) 중 아민 **104**(0.23 g; 0.57 mmol)의 용액에 카르복실산 **105**(0.29 g; 0.72 mmol), HATU(0.27 g; 0.69 mmol), 및 DIPEA(0.50 mL, 2.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 0.05% 수성 TFA(15 mL)에 붓고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 조 화합물 **106**을 오일(0.50 g)로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다. LRMS(ESI): m/z 774.9 [M+H]⁺, C₄₀H₅₉N₃O₁₂ m/z 774.4에 대한 계산치.

[1744] (S)-16-(1-(9H-플루오렌-9-일)-3-옥소-2,7,10-트리옥사-4-아자트리데칸-13-아미도)-15-옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14-아자노나데칸-19-오익산 (**107**)의 제조

[1745] DCM(10 mL) 중 조 에스테르 **106**(0.25 g, 0.32 mmol)의 용액에 TFA(4.0 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 0.23 g(0.32 mmol, 정량적 수율)의 조 화합물 **107**을 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 718.4 [M+H]⁺, C₃₆H₅₁N₃O₁₂ m/z 718.4에 대한 계산치.

[1746] 퍼플루오로페닐 (S)-16-(1-(9H-플루오렌-9-일)-3-옥소-2,7,10-트리옥사-4-아자트리데칸-13-아미도)-15-옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14-아자노나데칸-19-오에이트 (**108**)의 제조

[1747] 무수 THF(10 mL) 중 조 산 **107**(0.23 g; 0.32 mmol)의 용액에 DCC(0.33 g; 1.57 mmol) 및 펜타플루오로 페놀(0.29 g; 1.57 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중 0-10% MeOH 구배를 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.23 g의 PFP-에스테르 **106**인 무색 오일(0.23 g, 0.26 mmol, 81% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 884.9 [M+H]⁺, C₄₂H₅₀F₅N₃O₁₂ m/z 884.3에 대한 계산치.

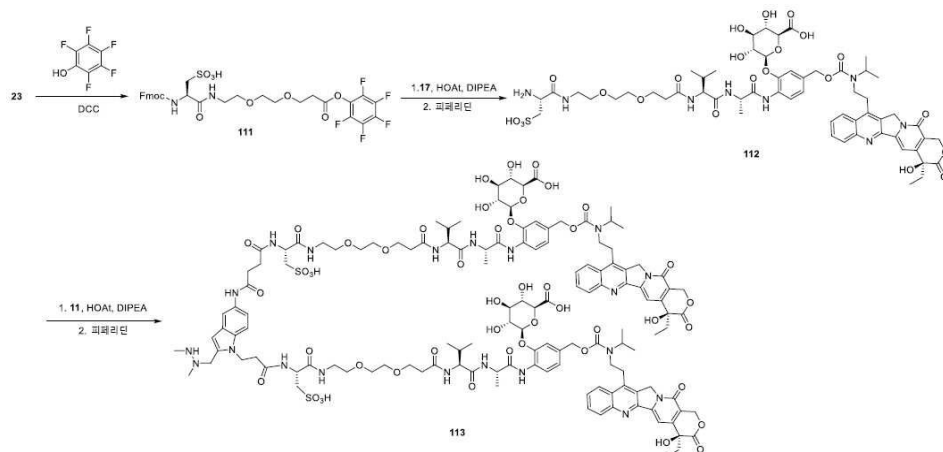
[1748] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((16R,21S,24S)-16-(3-(2-(2-아미노에톡시)에톡시)프로판아미도)-21-이소프로필-24-메틸-15,19,22-트리옥소-2,5,8,11-테트라옥사-14,20,23-트리아자펜타코산-25-아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**109**)의 제조

[1749] 무수 DMF(2 mL) 중 아민 **17**(10 mg; 10 μmol)의 용액에 PFP-에스테르 **106**(11.5 mg; 13 μmol)을 첨가한 다음, HOAt(3 mg, 22 μmol) 및 DIPEA(10 μL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μL)을 혼합물에 직접적으로 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 2 mL의 0.05% TFA 수용액을 첨가하여 채칭하고, 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 13 mg의 화합물 **109**(9 μmol, 90% 수율)를 담황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1422.6 [M+H]⁺, C₆₈H₉₅N₉O₂₄ m/z 1422.7에 대한 계산치.

[1750] (**110**)의 제조

[1751] 2.5 mL의 무수 DMF 중 아민 **110**(13 mg, 9 μmol)의 용액에 비스-PFP-에스테르 **40**(4.2 mg, 4.5 μmol)을 첨가한 다음, HOAt(2.4 mg, 18 μmol) 및 DIPEA(5 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μL)을 혼합물에 직접적으로 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 5 mg의 화합물 **110**(1.6 μmol, 36% 수율)을 담황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1593.3 [M+2H]²⁺, C₁₅₄H₂₁₀N₂₂O₅₁ m/z 1593.2에 대한 계산치.

[1752] 반응식 16. 벨로테칸 작제물 113의 합성



[1753]

[1754] (R)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-옥소-3-((2-(2-(3-옥소-3-(피콜루오로페녹시)프로폭시)에톡시)에틸)아미노)프로판-1-설폰산 (111)의 제조

[1755] 2 mL의 무수 THF 중 화합물 23(136 mg, 0.25 mmol) 및 펜타플루오로페놀(136 mg, 0.75 mmol)의 혼합물에 DCC(155 mg, 0.75 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 고형물을 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(EtOAc-헥산, 0-50% v/v 구배)에 의해 정제하여 PFP-에스테르 111(27 mg, 38 μ mol, 15% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 717.2 [M+H]⁺, C₃₁H₂₉F₅N₂O₁₀S m/z 717.2에 대한 계산치.

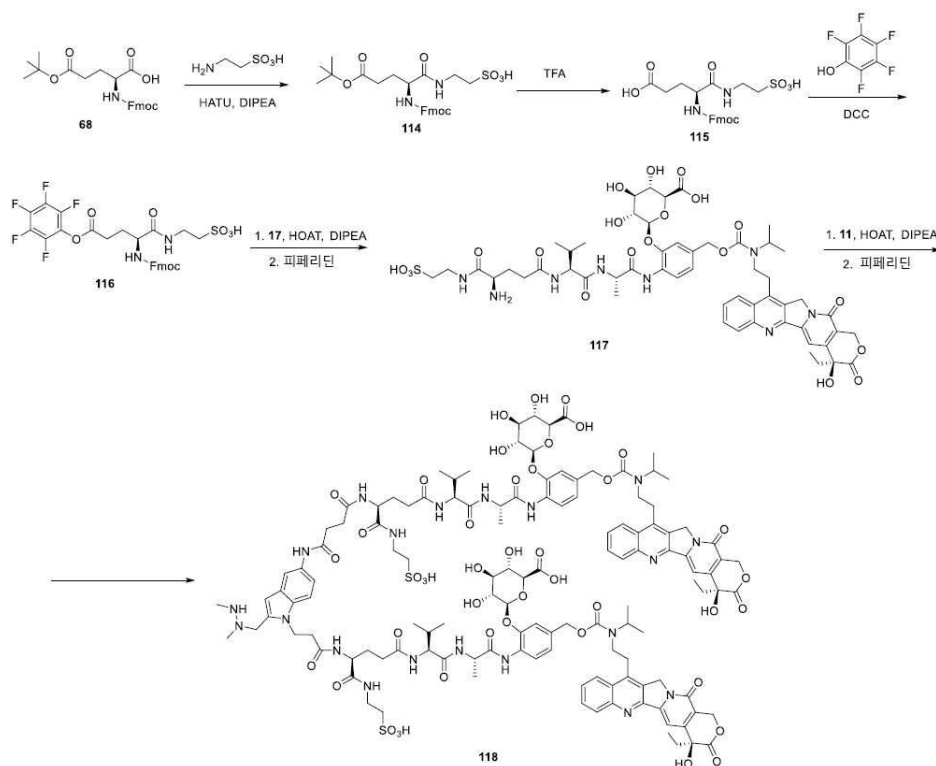
[1756] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S,18R)-18-아미노-5-이소프로필-2-메틸-4,7,17-트리옥소-19-설폰-10,13-디옥사-3,6,16-테트라아자노나테칸아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (112)의 제조

[1757] 무수 DMF(1.0 mL) 중 화합물 17(25 mg, 26 μ mol)의 교반된 용액에 DIPEA(14 μ L, 73 μ mol) 및 HOAt(5 mg, 35 μ mol)를 첨가한 다음, PFP-에스테르 111(19 mg, 27 μ mol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 9 mg의 화합물 112(7 μ mol, 26% 수율)를 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1255.4 [M+H]⁺, C₅₇H₇₄N₈O₂₂S m/z 1255.5에 대한 계산치.

[1758] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S,18R)-23-(((1-((2S,5S,18R)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,17,20-펜타옥소-18-(설폰메틸)-10,13-디옥사-3,6,16,19-테트라아자도코산-22-일)-2-((1,2-디메틸하이드라지닐)메틸)-1H-인돌-5-일)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,17,20,23-펜타옥소-18-(설폰메틸)-10,13-디옥사-3,6,16,19-테트라아자트리고산아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (113)의 제조

[1759] 무수 DMF(1.0 mL) 중 화합물 112(9 mg, 7 μ mol)의 용액에 DIPEA(2 μ L, 10 μ mol) 및 HOAt(1.4 mg, 10 μ mol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 11(3.0 mg, 3.5 μ mol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(7 μ L, 70 μ mol)으로 처리하고, 15분 동안 교반한 다음, 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 6 mg의 화합물 113(2.0 μ mol, 57% 수율)으로 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1426.1 [M+2H]²⁺, C₁₃₂H₁₆₈N₂₀O₄₇S₂ m/z 1426.0에 대한 계산치.

[1760] 반응식 17. 벨로테칸 작제물 118의 합성



[1761]

[1762] (S)-2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-(tert-부톡시)-5-옥소펜탄아미도)에탄-1-설포산 (114)의 제조

[1763] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 Fmoc-Glu(OtBu)-OH 68(0.750 g, 1.77 mmol) 및 무수 DMF(20 mL)를 첨가한 다음, HATU(1.02 g, 2.64 mmol), HOAt(0.250 g, 2.12 mmol), 및 DIPEA (500 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 타우린(0.445 g, 3.53 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거하여 조 화합물 114(1.4 g)를 백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI⁻): *m/z* 531.2 [M-H]⁻, C₂₆H₃₂N₂O₈S *m/z* 531.2에 대한 계산치.

[1764] (S)-4-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-옥소-5-((2-설포에틸)아미노)펜타노익산 (115)의 제조

[1765] DCM(10 mL) 중 조 화합물 114(1.4 g)의 용액에 TFA(5 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하여 0.74 g의 생성물 115를 백색 고형물(1.6 mmol, 2 단계에 걸친 88% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI⁻): *m/z* 475.1 [M-H]⁻, C₂₂H₂₄N₂O₈S *m/z* 475.1에 대한 계산치.

[1766] (S)-2-(2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-옥소-5-(페플루오로페녹시)펜탄아미도)에탄-1-설포산 (116)의 제조

[1767] 무수 THF(25 mL)를 갖는 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 카르복실산 115(0.25 g, 0.53 mmol) 및 펜타플루오로페놀(0.49 g, 2.6 mmol)을 첨가한 다음, DCC(0.83 g, 3.9 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중 0-10% MeOH 구배)에 의해 정제하여 0.18 g의 PFP-에스테르 116을 백색 고형물로서 수득하였다(0.28 mmol, 53% 수율). LRMS(ESI⁻): *m/z* 641.1 [M-H]⁻, C₂₈H₂₃F₅N₂O₈S *m/z* 641.1에 대한 계산치.

[1768] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-((R)-4-아미노-5-옥소-5-((2-설포에틸)아미노)펜탄아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드

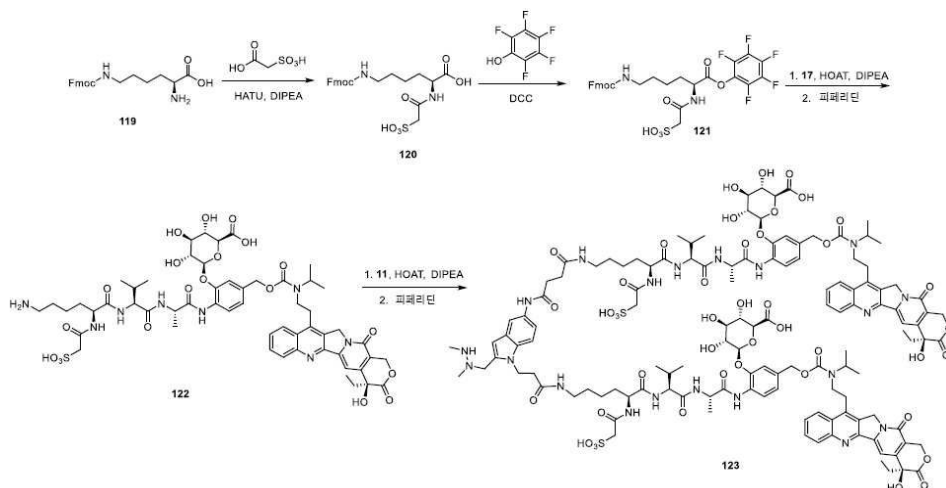
록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (117)의 제조

[1769] 무수 DMF(3 mL) 중 PFP-에스테르 116(30 mg, 48 μ mol)의 용액에 아민 17(29 mg, 32 μ mol)을 첨가한 다음, HOAt(7.4 mg, 54 μ mol) 및 DIPEA(30 μ L)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)을 혼합물에 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획물을 농축시키고 동결건조하여 28 mg(24 μ mol, 75% 수율)의 화합물 117을 밝은 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI⁻): m/z 1179.4 [M-H]⁻, C₅₄H₆₈N₈O₂₀S m/z 1179.4에 대한 계산치.

[1770] (118)의 제조

[1771] 2 mL의 무수 DMF 중 화합물 117(28 mg, 24 μ mol)의 용액에 비스-PFP-에스테르 11(11 mg, 11.6 μ mol)을 첨가한 다음, HOAt(39 mg, 28 μ mol) 및 DIPEA(21 μ L)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 45분 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)으로 처리하고, 추가로 30분 동안 교반하고, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 원하는 생성물을 함유하는 분획물을 수집하고, 동결건조하여 15 mg의 화합물 118을 담황색 고형물(5.5 μ mol, 47% 수율)로서 수득하였다. LRMS (ESI⁻): m/z 1350.0 [M-2H]²⁻, C₁₂₆H₁₅₆N₂₀O₄₃S₂ m/z 1350.0에 대한 계산치.

[1772] 반응식 18. 벨로테칸 작제물 123의 합성



[1773]

[1774] N⁶-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N²-(2-설포아세틸)-L-라이신 (120)의 제조

[1775] DMF(3 mL) 중 2-설포아세트산(280 mg, 2.0 mmol)의 용액에 HATU(760 mg, 2.0 mmol) 및 DIPEA(695 μ L, 4.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 아미노산 119(330 mg, 0.90 mmol)를 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 C18 컬럼(0.05% TFA를 갖는 H₂O/CH₃CN, 90:10 내지 0:100 v/v)을 사용하여 역상 HPLC에 의해 직접적으로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획물을 폴링하고, 동결건조하여 화합물 120(280 mg, 0.57 mmol, 63% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 491.2 [M+H]⁺, C₂₃H₂₆N₂O₈S m/z 491.1에 대한 계산치.

[1776] (S)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-1-옥소-1-(피플루오로페녹시)헥산-2-일)아미노)-2-옥소에탄-1-설포산 (121)의 제조

[1777] DCM(5 mL) 중 카르복실산 120(280 mg, 0.76 mmol) 및 펜타플루오로페놀(315 mg, 1.7 mmol)의 교반된 혼합물에 DCC(35 mg, 1.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 농축시키고, C18 컬럼(0.05% TFA를 갖는 H₂O/CH₃CN, 90:10 내지 0:100 v/v) 상에서 역상 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 121(80 mg, 0.12 mmol, 16% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 657.1 [M+H]⁺, C₂₉H₂₅F₅N₂O₈S m/z 657.1에 대한 계산치.

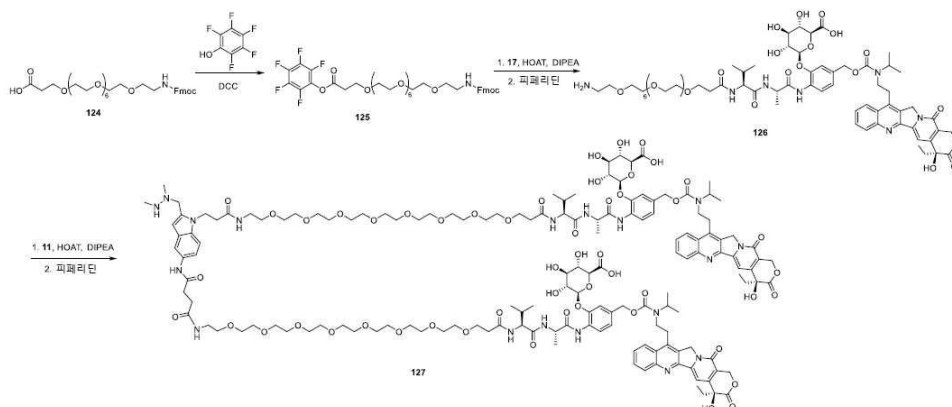
[1778] (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-6-(2-((*S*)-2-((*S*)-2-((*S*)-6-아미노-2-(2-설포아세트아미도)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4': 6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3, 4, 5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**122**)의 제조

[1779] 무수 DMF(0.5 mL) 중 아민 **17**(10 mg, 11 μ mol) 및 PFP-에스테르 **121**(15 mg, 23 μ mol)의 혼합물에 DIPEA(4.4 μ L, 26 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 피페리딘(50 μ L)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 C18 컬럼(0.05% TFA를 갖는 H₂O/CH₃CN, 90:10 내지 45:55 v/v)을 사용하여 역상 분취용 HPLC에 의해 직접적으로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획물을 풀링하고 동결건조하여 화합물 **122**(7 mg, 5.9 μ mol, 54% 수율)를 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1195.5 [M+H]⁺, C₅₅H₇₀N₈O₂₀S m/z 1195.4에 대한 계산치.

[1780] (**123**)의 제조

[1781] DMF(0.5 mL) 중 아민 **122**(7 mg, 6 μ mol) 및 비스-PFP-에스테르 **11**(2.6 mg, 2.8 μ mol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(5 μ L, 26 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음, 피페리딘(50 μ L)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 C18 컬럼(0.05% TFA를 갖는 H₂O/CH₃CN, 90:10 내지 45:55 v/v)을 사용하여 역상 분취용 HPLC에 의해 직접적으로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획물을 풀링하고 동결건조하여 화합물 **123**(3 mg, 1 μ mol, 36% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1365.5 [M+H]²⁺, C₁₂₈H₁₆₀N₂₀O₄₃S₂ m/z 1365.5에 대한 계산치.

[1782] 반응식 19. 벨로테칸 작제물 **127**의 합성



[1783]

[1784] 퍼플루오로페닐 1-(9*H*-플루오렌-9-일)-3-옥소-2, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28-노나옥사-4-아자헨트리아콘탄-31-오에이트 (**125**)의 제조

[1785] 무수 THF(2 mL) 중 카르복실산 **124**(100 mg, 0.15 mmol) 및 펜타플루오로페놀(140 mg, 0.75 mmol)의 교반된 혼합물에 DCC(37 mg, 0.18 mmol)를 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하여 120 mg의 화합물 **125**(0.14 mmol, 93% 수율)를 맑은 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 830.3 [M+H]⁺, C₄₀H₄₈F₅N₂O₁₂ m/z 830.3에 대한 계산치.

[1786] (2*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*)-6-(2-((2*S*, 3*S*)-1-아미노-29-이소프로필-32-메틸-27, 30-디옥소-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24-옥타옥사-28, 31-디아자트리트리아콘탄-33-아미도)-5-((((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4': 6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3, 4, 5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**126**)의 제조

[1787] 2 mL의 무수 DMF 중 아민 **17**(55 mg, 58 μ mol)의 용액을 DIPEA(20 μ L, 0.12 mmol) 및 HOAt(8 mg, 58 μ mol)로 처리한 다음, 실온에서 DMF(1 mL) 중 PFP-에스테르 **125**(48 mg, 58 μ mol)와 조합하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(115 μ L, 115 μ mol)을 혼합물에 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용

HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 49 mg의 화합물 **126**을 황색 고형물(36 μ mol, 62% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1368.6 [M+H]⁺, C₆₆H₉₃N₇O₂₄ m/z 1368.6에 대한 계산치.

[1788]

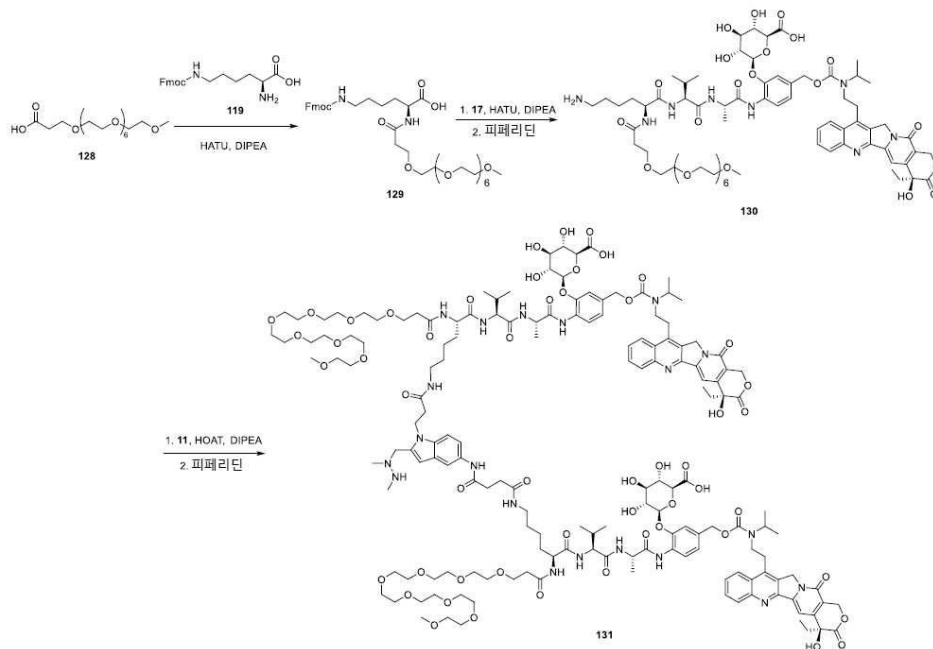
(2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S)-38-((1-((2S,5S)-1-((2-((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,35-테트라옥소-10,13,16,19,22,25,28,31-옥타옥사-3,6,34-트리아자헵타트리아콘탄-37-일)-2-((1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-1H-인돌-5-일)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,35,38-테트라옥소-10,13,16,19,22,25,28,31-옥타옥사-3,6,34-트리아자옥타트리아콘탄아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**127**)의 제조

[1789]

2 mL의 DMA 중 화합물 **126**(49 mg, 36 μ mol) 및 DIPEA(13 μ L, 72 μ mol)의 혼합물에 비스-PFP-에스테르 **11**(14.6 mg, 16 μ mol)을 실온에서 한번에 첨가한 다음, HOAt(5 mg, 36 μ mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(21 μ L)을 첨가하고, 20분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 동결건조된 분획물을 황색 분말로서 32 mg의 화합물 **127**(10 μ mol, 63% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1539.3 [M+H]²⁺, C₁₅₀H₂₀₆N₁₈O₅ m/z 1538.7에 대한 계산치.

[1790]

반응식 20. 벨로테칸 작제물 **131**의 합성



[1791]

[1792]

N⁶-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-N²-(3-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)프로파노일)-L-라이신 (**129**)의 제조

[1793]

2 mL의 무수 DMF 중 mPEG8-산 **128**(100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 DIPEA(0.13 mL, 0.72 mmol) 및 HATU(93 mg, 0.24 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, Lys(Fmoc)-OH **119**(89 mg, 0.24 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하여 120 mg의 화합물 **129**(0.16 mmol, 67% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 763.4 [M+H]⁺, C₃₉H₅₈N₂O₁₃ m/z 763.4에 대한 계산치.

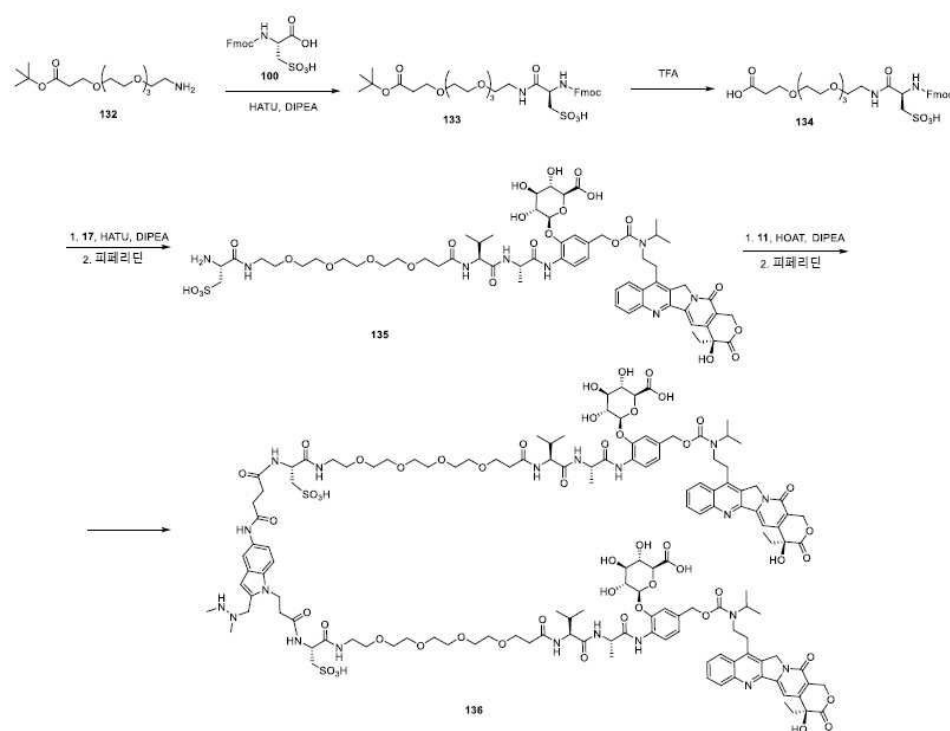
[1794] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((28S,31S,34S)-28-(4-아미노부틸)-31-이소프로필-34-메틸-26,29,32-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27,30,33-트리아자펜타트리아콘탄-35-아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**130**)의 제조

[1795] 3 mL의 무수 DMF 중 카르복실산 **129**(45 mg, 59 μ mol)의 용액에 DIPEA(21 μ L, 120 μ mol) 및 HATU(22 mg, 59 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반하고, 1 mL의 DMF 중 아민 **17**(55 mg, 58 μ mol)과 조합하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(115 μ L, 1.2 mmol)을 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 34 mg(23 μ mol, 40% 수율)의 화합물 **130**을 황색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1467.7 [M+H]⁺, C₇₁H₁₀₂N₈O₂₅ m/z 1467.7에 대한 계산치.

[1796] (**131**)의 제조

[1797] 2 mL의 DMA 중 화합물 **130**(34 mg, 23 μ mol) 및 DIPEA(8 μ L, 46 μ mol)의 혼합물에 비스-PFP 에스테르 **11**(9.4 mg, 10.5 μ mol)을 첨가한 다음, HOAt(3 mg, 23 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 정치시킨 다음, 피페리딘(21 μ L, 0.21 mmol)을 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 화합물 **131**을 황색 고형물로서 수득하였다(23 mg, 7 μ mol, 67% 수율). LRMS(ESI): m/z 1638.3 [M+H]²⁺, C₁₆₀H₂₂₄N₂₀O₅₃ m/z 1638.8에 대한 계산치.

[1798] 반응식 21. 분지형 벨로테칸 작제물 (**136**)의 합성



[1799]

[1800] (R)-21-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-2,2-디메틸-4,20-디옥소-3,7,10,13,16-펜타옥사-19-아자도코산-22-설폰산 (**133**)의 제조

[1801] 무수 DMF(2 mL) 중 Fmoc-L-시스테인산 **100**(391 mg, 1.0 mmol) 및 아민 **132**(321 mg, 1.0 mmol)의 혼합물에 HATU(400 mg, 1.05 mmol) 및 DIPEA(0.52 mL, 3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하여 화합물 **133**을 무색 오일(500 mg, 0.72 mmol, 72% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI-): m/z 693.3 [M-H]⁻, C₃₃H₄₆N₂O₁₂S m/z 693.3에 대한 계산치.

[1802] (R)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,6-디옥소-5-(설포메틸)-2,10,13,16,19-펜타옥사-4,7-디아자도코산-22-오익산 (134)의 제조

[1803] DCM(2 mL) 중 화합물 133(100 mg, 0.14 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-75% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하여 화합물 134(80 mg, 0.12 mmol, 86% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI⁻): m/z 637.2 [M-H]⁻, C₂₉H₃₈N₂O₁₂S m/z 637.2에 대한 계산치.

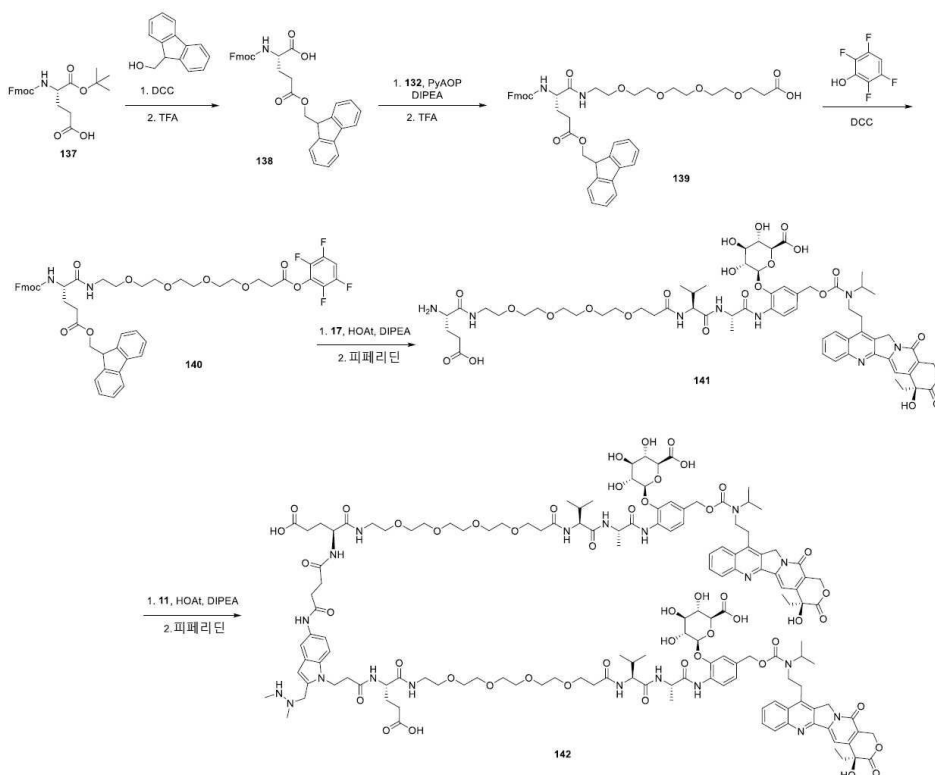
[1804] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2S,5S,24R)-24-아미노-5-이소프로필-2-메틸-4,7,23-트리옥소-25-설포-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자펜타코산아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (135)의 제조

[1805] 무수 DMF(1.0 mL) 중 화합물 134(9 mg, 14 μmol)의 용액에 DIPEA(7.4 μL, 42 μmol) 및 HATU(5 mg, 13 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 화합물 46(14 mg, 15 μmol)으로 실온에서 조합하였다. 1시간 후, 피페리딘(30 μL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)로 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 13 mg의 화합물 135(10 μmol, 68% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI⁺): m/z 1343.5 [M+H]⁺, C₆₁H₈₂N₈O₂₄S m/z 1343.5에 대한 계산치.

[1806] (136)의 제조

[1807] 무수 DMF(0.5 mL) 중 화합물 135(13 mg, 10 μmol)의 용액에 DIPEA(5 μL, 15 μmol) 및 HOAt(2 mg, 15 μmol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 11(4.3 mg, 5 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응물이 LCMS 분석에 의해 완료된 것으로 판단하였고, 피페리딘(10 μL, 97 μmol)을 일 샷의 혼합물에 직접적으로 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 동결건조된 순수한 분획물을 황색 분말로서 7.4 mg의 화합물 136(2.4 μmol, 57% 수율)로 수득하였다. LRMS(ESI⁺): m/z 1514.2.1 [M+2H]²⁺, C₁₄₀H₁₈₄N₂₀O₅₁S₂ m/z 1514.1에 대한 계산치.

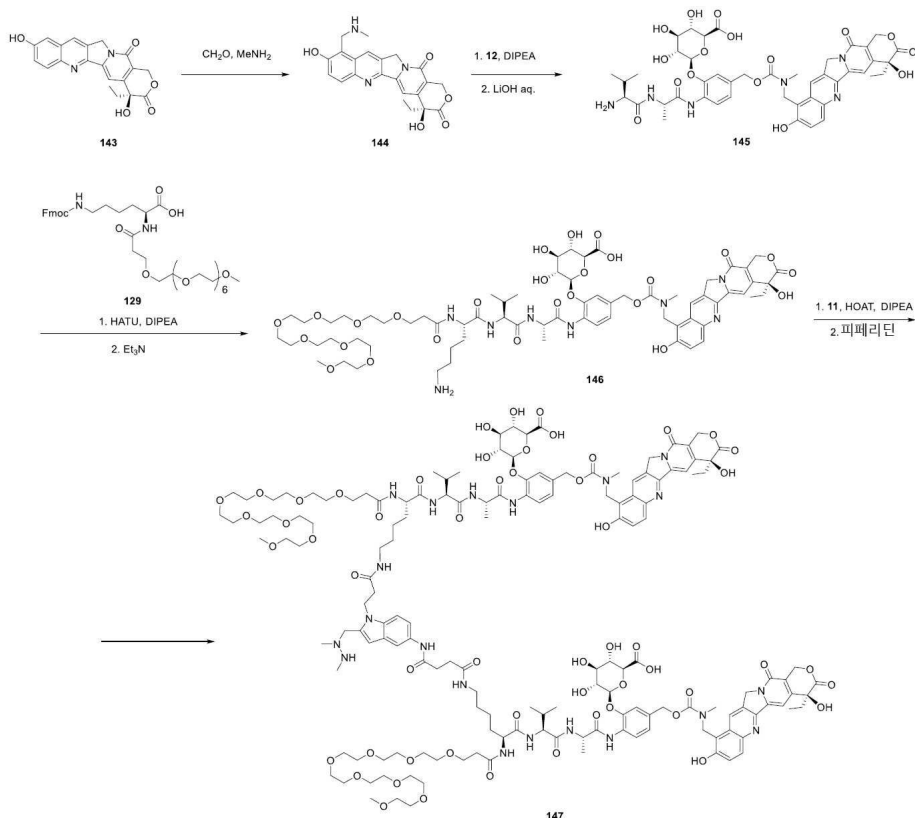
[1808] 반응식 22. 벨로테칸 작제물 142의 합성



[1809]

- [1810] (S)-5-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)-2-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-5-옥소펜타노익산 (**138**)의 제조
- [1811] 5 mL의 무수 THF 중 Fmoc-Glu-OtBu **137**(426 mg, 1 mmol) 및 (9H-플루오렌-9-일)메탄올(216 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 DCC(247 mg, 1.2 mmol)를 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM-TFA 혼합물(1:1 v/v, 6 mL)에서 용해시키고, 실온에서 30분 동안 정치시켰다. 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 40 mL의 EtOAc에 용해시키고, 포화 암모늄 클로라이드, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0-25% v/v EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 230 mg의 Fmoc-Glu(OFm)-OH **138**를 무색 고형물(0.42 mmol, 42% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 548.2 [M+H]⁺, C₃₄H₂₉NO₆ m/z 548.2에 대한 계산치.
- [1812] (S)-5-(3-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)-3-옥소프로필)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,6-디옥소-2,10,13,16,19-펜타옥사-4,7-디아자도코산-22-오익산 (**139**)의 제조
- [1813] 2 mL의 DMF 중 Fmoc-Glu(OFm)-OH **138**(230 mg, 0.42 mmol) 및 아미노-PEG4-OtBu **132**(162 mg, 0.46 mmol)의 혼합물에 DIPEA(0.22 mL, 1.26 mmol)를 첨가한 다음, PyAOP(240 mg, 0.42 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 포화 암모늄 클로라이드 용액에 붓고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거한 후, 잔류물을 실온에서 DCM-TFA 혼합물(1:1 v/v, 4 mL) 중에 재구성하고, 15분 동안 교반한 다음, 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하여 306 mg의 화합물 **139**를 맑은 무색 오일(0.39 mmol, 92% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 795.3 [M+H]⁺, C₄₅H₅₀N₂O₁₁ m/z 795.3에 대한 계산치.
- [1814] 21-((9H-플루오렌-9-일)메틸) 1-(2,3,5,6-테트라플루오로페닐) (S)-18-((((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-17-옥소-4,7,10,13-테트라옥사-16-아자헨니코산디오에이트 (**140**)의 제조
- [1815] 2 mL의 THF 중 화합물 **139**(145 mg, 0.18 mmol) 및 2,3,5,6-타트라플루오로페놀(61 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 DCC(45 mg, 0.36 mmol)를 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-80% v/v MeCN-H₂O)로 정제하여 84 mg의 TFP-에스테르 **140**를 무색 오일(0.09 mmol, 50% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 965.3 [M+Na]⁺, C₅₁H₅₀F₄N₂O₁₁ m/z 965.3에 대한 계산치.
- [1816] (2S,5S,24S)-24-아미노-1-((2-(((2S,3R,4S,5S,6S)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-4-((((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자헨타코산-27-오익산 (**141**)의 제조
- [1817] 3 mL의 무수 DMF 중 화합물 **17**(19 mg, 20 μmol)의 용액에 DIPEA(9 μL, 60 μmol) 및 HOAt(2.7 mg, 20 μmol)를 첨가한 다음, TFP 에스테르 **140**(19 mg, 20 μmol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, LCMS 분석으로 모니터링하였다. 반응물이 완료된 것으로 판단된 후, 피페리딘(40 μL)을 혼합물에 첨가하고, 20분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 동결건조하여 14.6 mg의 화합물 **141**을 황색 분말(11 μmol, 55% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1321.5 [M+H]⁺, C₆₃H₈₄N₈O₂₃ m/z 1321.6에 대한 계산치.
- [1818] (**142**)의 제조
- [1819] 2 mL의 DMA 중 화합물 **141**(14.6 mg, 11 μmol)의 용액에 DIPEA(6 μL, 33 μmol) 및 HOAt(1.5 mg, 11 μmol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(4.5 mg, 5 μmol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 정치시킨 다음, 피페리딘(10 μL)을 혼합물에 직접적으로 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-50% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 6 mg(2 μmol, 40% 수율)의 화합물 **142**를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1491.2 [M+2H]²⁺, C₁₄₄H₁₈₈N₂₀O₄₉ m/z 1491.6에 대한 계산치.

[1820] 반응식 23. *des*-Me-토포테칸 작제물 147의 합성



[1821]

[1822] (S)-4-에틸-4,9-디하이드록시-10-((메틸아미노)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 (144)의 제조

[1823] 아세트산(30 mL) 및 EtOH(15 mL) 중 10-하이드록시캄토테신 143(500 mg, 1.37 mmol)의 용액에 포름알데하이드 (1 mL, H₂O 중 37 중량%) 및 MeNH₂(1 mL, 40% w/w 수용액)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 *des*-Me-토포테칸 144를 담황색 고형물(150 mg, 0.46 mmol, 27% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): *m/z* 408.2 [M+H]⁺, C₂₂H₂₁N₃O₅ *m/z* 408.2에 대한 계산치.

[1824] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((((S)-4-에틸-4,9-디하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10-일)메틸)(메틸)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (145)의 제조

[1825] DMF(1.5 mL) 중 *des*-Me-토포테칸 144(25 mg, 61 μmol)의 교반된 용액에 HOAt(8.5 mg, 62 μmol) 및 DIPEA(30 μL, 184 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 그런 다음, 생성된 혼합물을 PNP-카르보네이트 12(58 mg, 62 μmol)로 실온에서 한번에 처리하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 판단될 때까지 모든 출발 물질이 소비될 때까지 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 10 mL의 물에 붓고, 생성된 침전물을 수집하고, THF(2 mL)에서 용해시켰다. 그런 다음, THF 용액을 0°C에서 aq. LiOH(1 mL, 1M)로 천천히 처리하고 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실 온으로 천천히 가온시키고, 추가 시간 동안 교반하고, pH ~ 4까지 1M aq HCl을 첨가하여 켄칭하고, 여과하고 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 145(25 mg, 27 μmol, 44% 수율)를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): *m/z* 919.3 [M+H]⁺, C₄₄H₅₀N₆O₁₆ *m/z* 919.3에 대한 계산치.

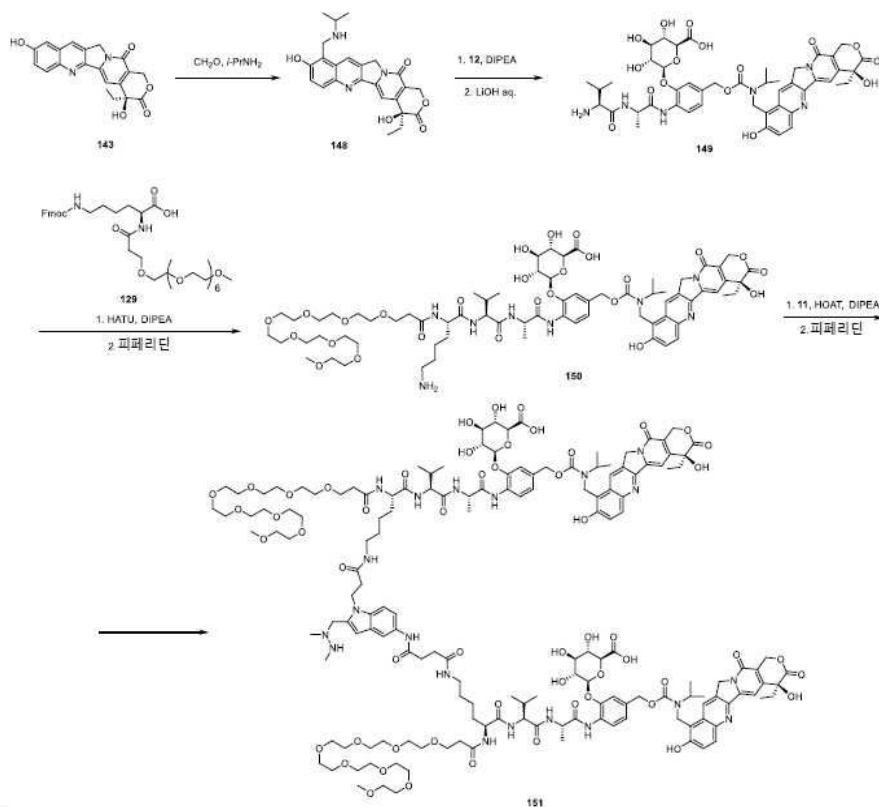
[1826] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((28S,31S,34S)-28-(4-아미노부틸)-31-이소프로필-34-메틸-26,29,32-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27,30,33-트리아자펜타트리아콘탄-35-아미도)-5-((((S)-4-에틸-4,9-디하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10-일)메틸)(메틸)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (146)의 제조

[1827] DMF(2 mL) 중 화합물 **128**(21 mg, 27.5 μ mol)의 용액에 HATU(10 mg, 31 μ mol) 및 DIPEA(14 μ L, 82 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 화합물 **145**(25 mg, 27 μ mol)를 혼합물에 첨가하고, 커플링이 LCMS 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 계속 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물을 트리에틸아민(0.4 mL)으로 처리하고, 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **146**(26 mg, 18 μ mol, 67% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1441.6 [M+H]⁺, C₆₈H₉₆N₈O₂₆ m/z 1441.6에 대한 계산치.

[1828] (**147**)의 제조

[1829] DMF(1.5 mL) 중 화합물 **146**(26 mg, 18 μ mol)의 용액에 DIPEA(10 μ L, 55 μ mol) 및 HOAt(7 mg, 23 μ mol)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(8.4 mg, 9 μ mol)을 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 커플링이 완료된 것으로 판단될 때까지 30분 동안 교반한 다음, 디에틸아민(37 μ L, 0.36 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **147**(18 mg, 6 μ mol, 67% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1612.2 [M+2H]²⁺, C₁₅₄H₂₁₂N₂₀O₅₅ m/z 1612.2에 대한 계산치.

[1830] 반응식 24. 분지형 작제물 **151**의 합성



[1831]

[1832] (S)-4-에틸-4,9-디하이드록시-10-((이소프로필아미노)메틸)-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 (**148**)의 제조

[1833] HOAc(30 mL) 및 EtOH(15 mL) 중 10-하이드록시캄프토테신(500 mg, 1.37 mmol)의 용액에 포름알데하이드(1 mL, H₂O 중 37 중량%) 및 i-PrNH₂(150 μ L, 1.83 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 화합물 **148**(200 mg, 0.46 mmol, 36% 수율)을 등색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 436.2 [M+H]⁺, C₂₄H₂₅N₃O₅ m/z 436.2에 대한 계산치.

[1834] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-((((S)-4-에틸-4,9-디하이드

드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10-일)메틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**149**)의 제조

[1835] DMF(3 mL) 중 화합물 **148**(50 mg, 115 μ mol)의 용액에 HOAt(16 mg, 115 μ mol) 및 DIPEA(60 μ L, 344 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 PNP-카르보네이트 **12**(116 mg, 115 μ mol)로 처리하고, HPLC 분석에 의해 판단되는 바와 같이 모든 출발 물질이 소비될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, 생성된 침전물을 수집하고, THF(3 mL)에서 용해시켰다. 그런 다음, THF 용액을 0°C에서 aq. LiOH(1 mL, 1M)로 처리하고, 30분 동안 교반하고, 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 화합물 **149**를 황색 고형물(31 mg, 33 μ mol, 29% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 947.4 $[M+H]^+$, C₄₆H₅₄N₆O₁₆ m/z 947.4에 대한 계산치.

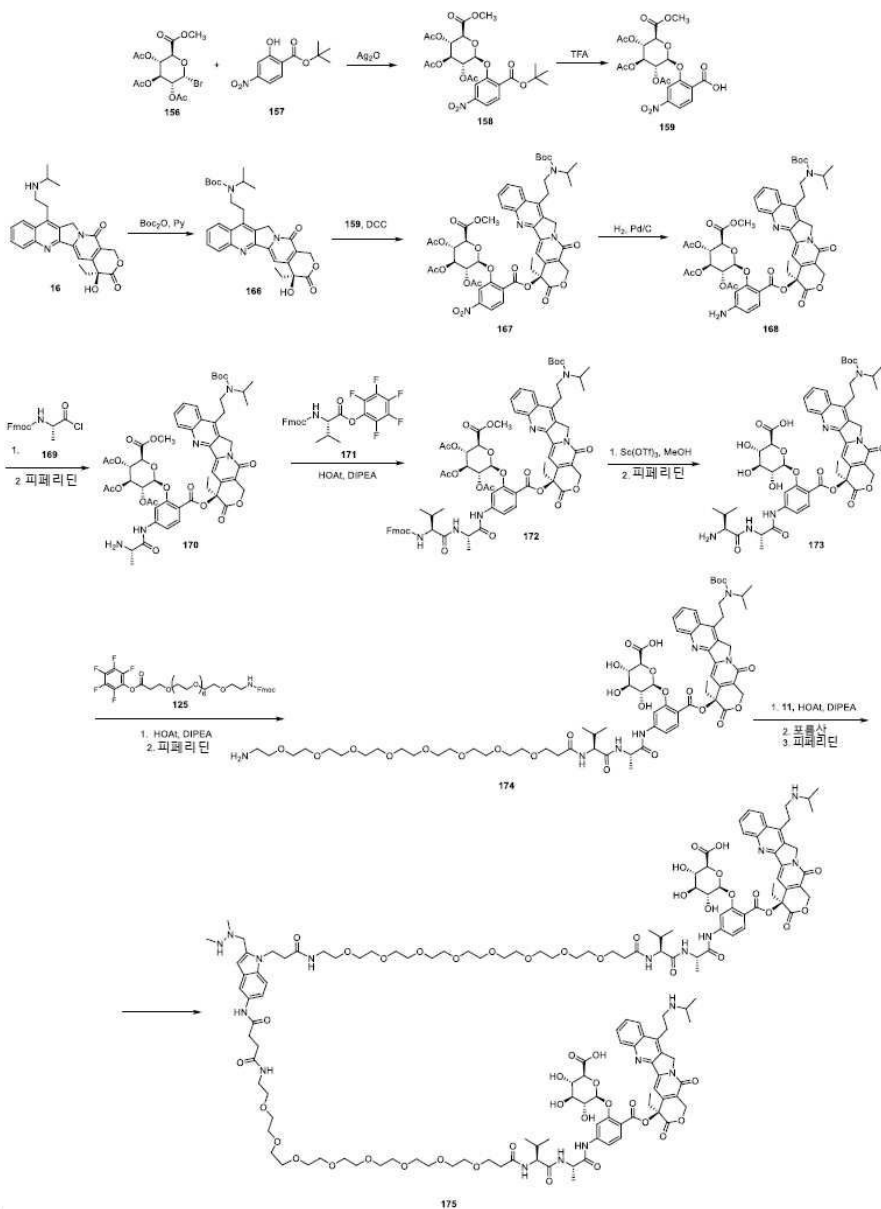
[1836] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((28S,31S,34S)-28-(4-아미노부틸)-31-이소프로필-34-메틸-26,29,32-트리옥소-2,5,8,11,14,17,20,23-옥타옥사-27,30,33-트리아자펜타트리아콘탄-35-아미도)-5-((((((S)-4-에틸-4,9-디하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-10-일)메틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**150**)의 제조

[1837] 무수 DMF(2 mL) 중 카르복실산 **129**(31 mg, 41 μ mol)의 교반된 용액에 HATU(15 mg, 36 μ mol) 및 DIPEA(17 μ L, 94 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 화합물 **149**(31 mg, 33 μ mol)를 혼합물에 첨가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 다음으로, 반응 혼합물을 피페리딘(62 μ L, 0.63 mmol)으로 실온에서 직접적으로 처리하고, 20분 동안 교반하고, 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **150**을 황색 고형물(26 mg, 18 μ mol, 55% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1469.7 $[M+H]^+$, C₇₀H₁₀₀N₈O₂₆ m/z 1469.7에 대한 계산치.

[1838] (**151**)의 제조

[1839] DMF(1.5 mL) 중 화합물 **150**(27 mg, 18 μ mol)의 용액에 DIPEA(10 μ L, 55 μ mol) 및 HOAt(8 mg, 24 μ mol)를 실온에서 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(8 mg, 9 μ mol)을 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 피페리딘(36 μ L, 0.36 mmol)을 혼합물에 실온에서 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% v/v MeCN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **151**을 황색 고형물(19 mg, 5.8 μ mol, 64% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1640.4 $[M+2H]^{2+}$, C₁₅₈H₂₂₀N₂₀O₅₅ m/z : 1640.3에 대한 계산치.

[1840] 반응식 25. 벨로테칸 분지형 작제물 175의 합성



[1841]

[1842] (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(2-(*tert*-부톡시카르보닐)-5-니트로페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트(158)의 제조

[1843] 25 mL의 아세토니트릴 중 *tert*-부틸 2-하이드록시-4-니트로벤조에이트 157(1.57 g, 6.6 mmol) 및 브로마이드 156(2.37 g, 6.0 mmol)의 혼합물에 산화은(I)(1.53 g, 6.6 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 암실에서 밤새 교반한 다음, 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 용출시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 2.3 g의 화합물 158을 백색 고형물(4.1 mmol, 68% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 578.2 $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{29}NO_{14}$ m/z 578.2에 대한 계산치.

[1844] 4-니트로-2-(((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-3,4,5-트리아세톡시-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤조산 (159)의 제조

[1845] 화합물 158(180 mg, 0.32 mmol)을 실온에서 4 mL의 DCM-TFA 혼합물(1:1 v/v)에 용해시켰다. 생성된 용액을 30 분 동안 정치시킨 다음, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-5% MeOH-DCM)에 의해 정제하여 160 mg의 카르복실산 159(0.32 mmol, 정량적 수율)를 분홍색 발포체성 고형물로서 수득하였다. LRMS (ESI): m/z 522.1 $[M+Na]^+$, $C_{24}H_{29}NO_{14}$ m/z 522.1에 대한 계산치.

[1846] *tert*-부틸 (S)-((2-(4-에틸-4-하이드록시-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지

노[1,2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**166**)의 제조

[1847] 디클로로메탄(2 mL) 중 벨로테칸 **2**(50 mg, 0.11 mmol) 및 Boc₂O(12 mg, 0.23 mmol) 혼합물에 DIPEA(40 μL, 0.23 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 6시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM-MeOH, 100:0 내지 95:5 v/v)에 의해 직접적으로 정제하여 화합물 **166**(44 mg, 0.08 mmol, 73% 수율)을 회백색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 534.3 [M+H]⁺, C₃₀H₃₅N₃O₆ m/z 534.3에 대한 계산치.

[1848] (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(5-아미노-2-(((*S*)-11-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노)에틸)-4-에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (**168**)의 제조

[1849] 디클로로메탄(1 mL) 및 DMF(0.5 mL) 중 카르복실산 **159**(240 mg, 480 μmol)의 용액에 Boc-보호된 벨로테칸 **166**(100 mg, 190 μmol)을 첨가한 다음, 0°C에서 DCC(6 mg, 29 μmol) 및 DMAP(3 mg, 25 μmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 패드(용리액으로서 0 내지 6% MeOH-DCM)에 통과시켜 간단히 정제하여 조 화합물 **167**을 수득하였고, 이를 EtOAc(2 mL) 중에 용해시키고, Pd/C(10 중량%, 20 mg) 및 트리에틸아민(20 μL, 220 μmol)과 조합하였다. 그런 다음, 반응 플라스크를 배기시키고, 3회의 반복 사이클에서 벌룬으로부터의 수소 가스로 충전하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H₂ 벌룬이 부착된 상태에서 48시간 동안 격렬히 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과액을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피(0-5% MeOH-DCM)로 정제하여 화합물 **168**(60 mg, 61 μmol, 33% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 985.4 [M+H]⁺, C₅₀H₅₆N₄O₁₇ m/z 985.4에 대한 계산치.

[1850] (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-2-(5-((*S*)-2-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(((*S*)-11-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노)에틸)-4-에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페녹시)-6-(메톡시카르보닐)테트라하이드로-2*H*-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (**172**)의 제조

[1851] DMF(1 mL) 중 아민 **168**(60 mg, 61 μmol) 및 Fmoc-Ala-Cl **169**(20 mg, 61 μmol)의 혼합물에 DIPEA(22 μL, 120 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, DMF(0.5 mL) 및 피페리딘(50 μL)을 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 반응물을 DCM 중 0 내지 5% MeOH의 구배로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 반정제하여 조 화합물 **170**을 수득하였다. 다음으로, 1 mL의 아세토니트릴 중 **170**의 용액을 Fmoc-Val-OPFP **171**(62 mg, 120 μmol) 및 DIPEA(22 μL, 120 μmol)로 실온에서 처리하였다. 20분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피(MeOH-DCM 0-5% 구배)에 의해 정제하여 화합물 **172**(70 mg, 51 μmol, 83% 수율)을 황색 고형물로서 수득하였다.

[1852] LRMS(ESI): m/z 1377.5 [M+H]⁺, C₇₃H₈₀N₆O₂₁ m/z 1377.5에 대한 계산치.

[1853] (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(5-((*S*)-2-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-2-(((*S*)-11-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노)에틸)-4-에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**173**)의 제조

[1854] MeOH-H₂O 혼합물(4:1 v/v, 1 mL) 중 화합물 **172**(70 mg, 51 μmol)의 용액에 Sc(OTf)₃(640 mg, 1.3 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반한 후, 농축시키고, DMF-피페리딘 혼합물(10:1 v/v, 1.1 mL)로 재구성하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, C18 컬럼 상에서 역상 크로마토그래피(0.05% TFA를 갖는 H₂O/CH₃CN, 90:10 내지 20:80 v/v)에 의해 정제하여 화합물 **173**(5 mg, 5 μmol, 10% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1015.4 [M+H]⁺, C₅₁H₆₂N₆O₁₆ m/z 1015.4에 대한 계산치.

[1855] (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(5-((2*S*,3*S*)-1-아미노-29-이소프로필-32-메틸-27,30-디옥소-3,6,9,12,15,18,21,24-옥타옥사-28,31-디아자트리트리아칸탄-33-아미도)-2-(((*S*)-11-(2-((*tert*-부톡시카르보닐)(이소프로필)아미노)에틸)-4-에틸-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**174**)의 제조

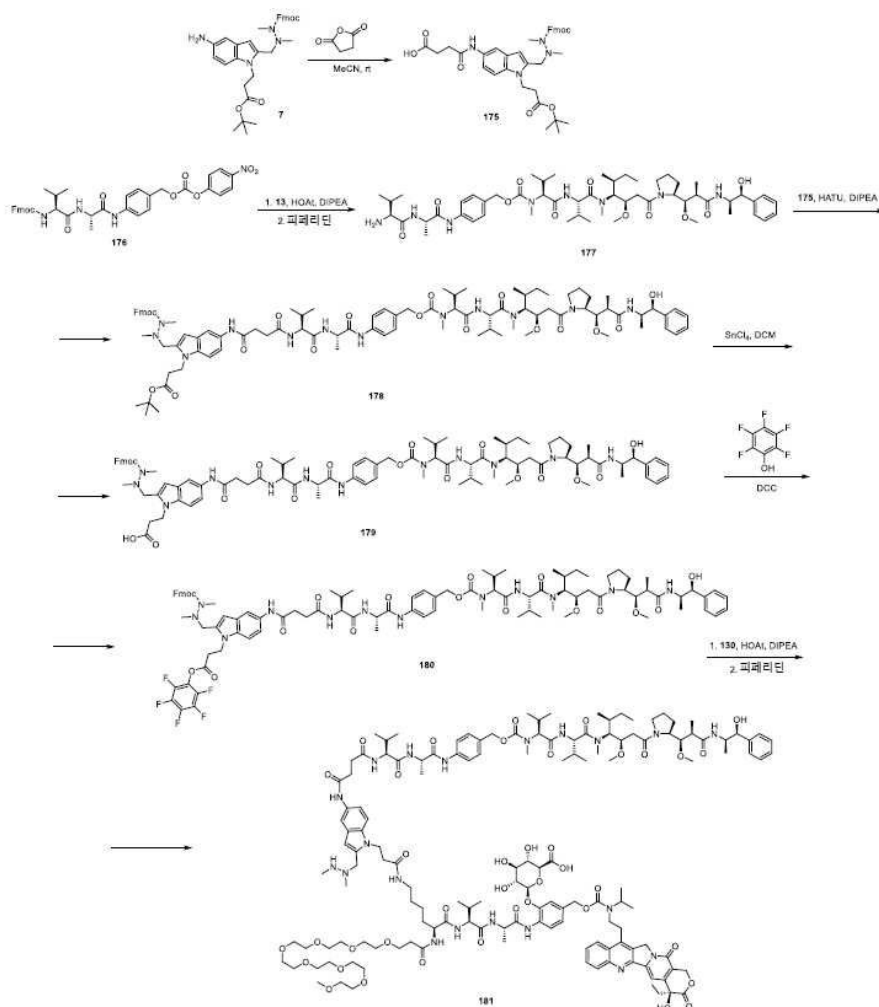
[1856] DMF(0.5 mL) 중 아민 **174**(5 mg, 5 μmol) 및 PFP 에스테르 **125**(12 mg, 6 μmol)의 혼합물에 DIPEA(5 μL, 29

μmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, DMF(0.5 mL) 및 피페리딘(50 μL)을 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 C18 컬럼을 사용하는 역상 분취용 HPLC(0.05% TFA를 갖는 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 90:10 내지 30:70 v/v)에 의해 직접적으로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획물을 풀링하고, 동결건조하여 화합물 **174**(2 mg, 1.4 μmol , 28% 수율)를 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1438.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{70}\text{H}_{99}\text{N}_7\text{O}_{25}$ m/z 1438.7에 대한 계산치.

[1857] (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-(5-((2*S*,5*S*)-38-((1-((2*S*,5*S*)-1-((3-((2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-6-카르복시-3,4,5-트리하이드록시 테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)-4-(((*S*)-4-에틸-11-(2-(이소프로필아미노)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,35-테트라옥소-10,13,16,19,22,25,28,31-옥타옥사-3,6,34-트리헵타트리아콘탄-37-일)-2-((1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-1*H*-인돌-5-일)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-4,7,35,38-테트라옥소-10,13,16,19,22,25,28,31-옥타옥사-3,6,34-트리아자옥타트리아콘탄아미도)-2-(((*S*)-4-에틸-11-(2-(이소프로필아미노)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-*b*]퀴놀린-4-일)옥시)카르보닐)페녹시)-3,4,5-트리하이드록시 테트라하이드로-2*H*-피란-2-카르복실산 (**175**)의 제조

[1858] DMF(1 mL) 중 아민 **174**(2 mg, 1.4 μmol) 및 비스-PFP-에스테르 **11**(0.8 mg, 0.7 μmol)의 교반된 혼합물에 DIPEA(0.5 μL , 2.8 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 농축시킨 다음, 실온에서 포름산(1 mL) 중에 재구성하였다. 30분 후, 포름산을 진공에서 제거하고, 잔류물을 DMF(1 mL) 및 피페리딘(50 μL)에서 재구성하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 C18 컬럼을 사용하는 역상 HPLC(0.05% TFA를 갖는 $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 90:10 내지 35:65 v/v)에 의해 직접적으로 정제하였다. 원하는 화합물을 함유하는 분획물을 풀링하고, 동결건조하여 화합물 **175**(0.7 mg, 0.2 μmol , 33% 수율)를 황색 분말로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1509.2 $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$, $\text{C}_{148}\text{H}_{202}\text{N}_{18}\text{O}_{49}$ m/z 1508.7에 대한 계산치.

[1859] 반응식 26. 이중-페이로드 작제물 181의 합성



[1860]

[1861] 4-((2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-1H-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄산 (175)의 제조

[1862] 아세트니트릴(5 mL) 중 유리 아민(450 mg, 0.81 mmol)의 용액에 숙신산 무수물(405 mg, 4.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 LCMS 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 교반하고, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% CH₃CN-H₂O)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 화합물 175를 갈색 고형물(397 mg, 0.61 mmol, 75% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 655.3 [M+H]⁺, C₃₇H₄₂N₄O₇ m/z 655.3에 대한 계산치.

[1863]

4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)벤질 ((S)-1-(((S)-1-(((3R,4S,5S)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (177)의 제조

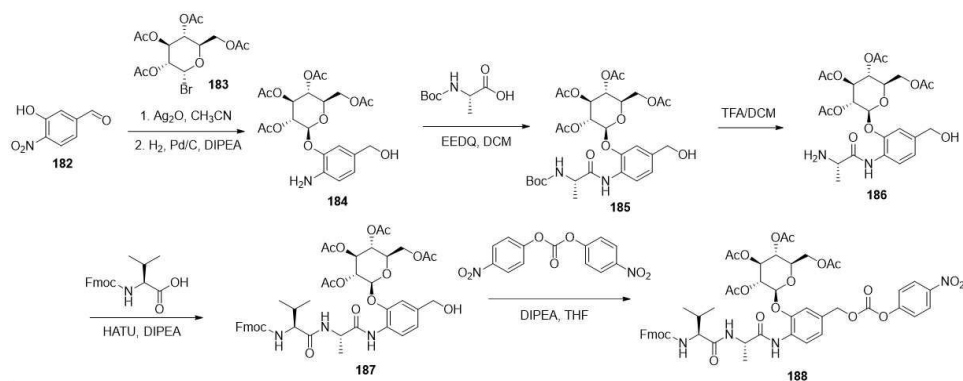
[1864]

무수 DMF(1 mL) 중 PNP-카르보네이트 176(100 mg, 0.15 mmol) 및 MMAE (106 mg, 147 μL)의 혼합물에 HOAt(20 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA(77 μL, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 모든 출발 물질이 소비될 때까지 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 피페리딘(290 μL, 2.94 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 1M HCl을 사용하여 약산성 pH까지 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 화합물 177을 황색 고형물(113 mg, 109 μmol, 74% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1037.7 [M+H]⁺, C₅₅H₈₈N₈O₁₁ m/z 1037.7에 대한 계산치.

- [1865] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-5-(4-(((S)-1-(((S)-1-((4-((5S, 8S, 11S, 12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R, 2R)-3-(((1S, 2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-다이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라데실)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-1H-인돌-2-메틸)-1, 2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (**178**)의 제조
- [1866] DMF(2 mL) 중 화합물 **175**(63 mg, 96 μ mol) 및 **177**(100 mg, 96 μ mol)의 혼합물에 HATU(36 mg, 96 μ mol) 및 DIPEA(50 μ L, 288 μ mol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% CH₃CN-H₂O)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **178**을 황색 고형물(160 mg, 94 μ mol, 98% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1696.7 [M+Na]⁺, C₉₂H₁₂₈N₁₂O₁₇ m/z : 1696.9에 대한 계산치.
- [1867] 3-(2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1, 2-디메틸하이드라진일)메틸)-5-(4-(((S)-1-(((S)-1-((4-((5S, 8S, 11S, 12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R, 2R)-3-(((1S, 2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-다이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라데실)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-4-옥소부탄아미도-1H-일)프로판산 (**179**)의 제조
- [1868] 무수 DCM(1 mL) 중 화합물 **178**(100 mg, 60 μ mol)의 용액에 SnCl₄ 용액(0.6 mL, DCM 중 1M)을 주위 온도에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 물(1 mL)로 켄칭하였다. 생성물을 EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 용매를 진공에서 제거한 후, 조 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **179**를 백색 고형물(40 mg, 25 μ mol, 42% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1617.9 [M+H]⁺, C₈₈H₁₂₀N₁₂O₁₇ m/z 1617.9에 대한 계산치.
- [1869] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((5-(4-(((S)-1-(((S)-1-((4-((5S, 8S, 11S, 12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R, 2R)-3-(((1S, 2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-다이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라데실)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-1-(3-옥소-3-(피롤루오로페녹시)프로필)-1H-인돌-2-일)메틸)-1, 2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (**180**)의 제조
- [1870] 무수 THF(2 mL) 중 화합물 **179**(12 mg, 7.4 μ mol)의 용액에 DCC(200 mg, 0.97 mmol) 및 펜타플루오로 페놀(200 mg, 1.1 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-100% CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 화합물 **180**을 백색 고형물(9 mg, 68% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1783.9 [M+H]⁺, C₉₄H₁₁₉F₅N₁₂O₁₇ m/z 1783.9에 대한 계산치.
- [1871] (2S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(2-((28S, 31S, 34S)-28-(4-(3-(5-(4-(((S)-1-(((S)-1-((4-((5S, 8S, 11S, 12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R, 2R)-3-(((1S, 2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5, 8-다이소프로필-4, 10-디메틸-3, 6, 9-트리옥소-2, 13-디옥사-4, 7, 10-트리아자테트라데실)페닐)아미노)-1-옥소프로판-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-2-((1, 2-디메틸하이드라진일)메틸)-1H-인돌-1-일)프로판아미도)부틸)-31-이소프로필-34-메틸-26, 29, 32-트리옥소-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-옥타옥사-27, 30, 33-트리아자펜타트리아콘탄-35-아미도)-5-(((2-((S)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1H-피라노[3', 4': 6, 7]인돌리지노[1, 2-b]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)페녹시)-3, 4, 5-트리하이드록시테트라하이드로-2H-피란-2-카르복실산 (**181**)의 제조
- [1872] DMF(1 mL) 중 화합물 **130**(10 mg, 6.8 μ mol)의 교반된 용액에 HOAt(1 mg, 6.8 μ mol) 및 DIPEA(3.5 μ L, 20 μ mol)를 첨가한 다음, 실온에서 PFP-에스테르 **180**(9 mg, 5.0 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 피페리딘(10 μ L, 100 μ mol)을 첨가하고, 실온에서 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl로 약산성화될 때까지 켄칭하였다. 그런 다음, 혼합물을 역상 크로마토그래피(C18, 0.05% TFA를 갖는 0-70% CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **181**을 백색 고형물(9 mg, 3 μ

mol, 60% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1423.4 $[M+2H]^{2+}$, $C_{144}H_{210}N_{20}O_{39}$ m/z 1423.3에 대한 계산치.

[1873] 반응식 27. 중간체 188의 합성.



[1874]

[1875] (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-아미노-5-(하이드록시메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (184)의 제조.

[1876] 무수 아세토니트릴(100 mL) 중 화합물 182(5.0 g, 29.9 mmol, 1.7 당량) 및 화합물 183(7.23 g, 17.6 mmol, 1 당량)의 혼합물에 산화은(I)(15.6 g, 87.9 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 하에 25℃에서 24시간 동안 암실에서 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(100 mL)로 희석하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-30% 헥산-EtOAc)에 의해 정제하여 중간체 알데하이드를 수득하였다.

[1877] EtOAc(80 mL) 중 중간체 알데하이드(5.61 g, 11.3 mmol) 및 트리에틸아민(2.5 mL)의 혼합물에 탄소상 팔라듐(10 중량%, 800 mg, 0.75 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 H_2 분위기 하에 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. 고형물을 여과하고, 생성된 여과액을 농축시켜 5.2 g(11.1 mmol, 98% 수율)의 생성물 184를 백색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 사용하였다.

[1878] (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-((S)-2-((tert-부톡시카르보닐)아미노)프로판아미도)-5-(하이드록시메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (185)의 제조.

[1879] 무수 DCM(40 mL) 및 MeOH(4 mL) 중 화합물 184(5.20 g, 11.1 mmol), Boc-L-Ala-OH(1.75 g, 9.25 mmol) 및 EEDQ(2.3 g, 9.25 mmol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 암실에서 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 5.5 g의 조 생성물 185를 황색 고형물로서 수득하였다. 조 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1880] (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-((S)-2-아미노프로판아미도)-5-(하이드록시메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (186)의 제조

[1881] 조 화합물 185(5.5 g, 8.6 mmol)를 TFA(23 mL)에 용해시켰다. 생성된 용액을 실온에서 10분 동안 교반하고, 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-75% 아세토니트릴-물)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 농축시켜 4.0 g의 생성물 아민 186을 황색 오일(7.5 mmol, 3 단계에 걸친 66% 수율)로서 수득하였다.

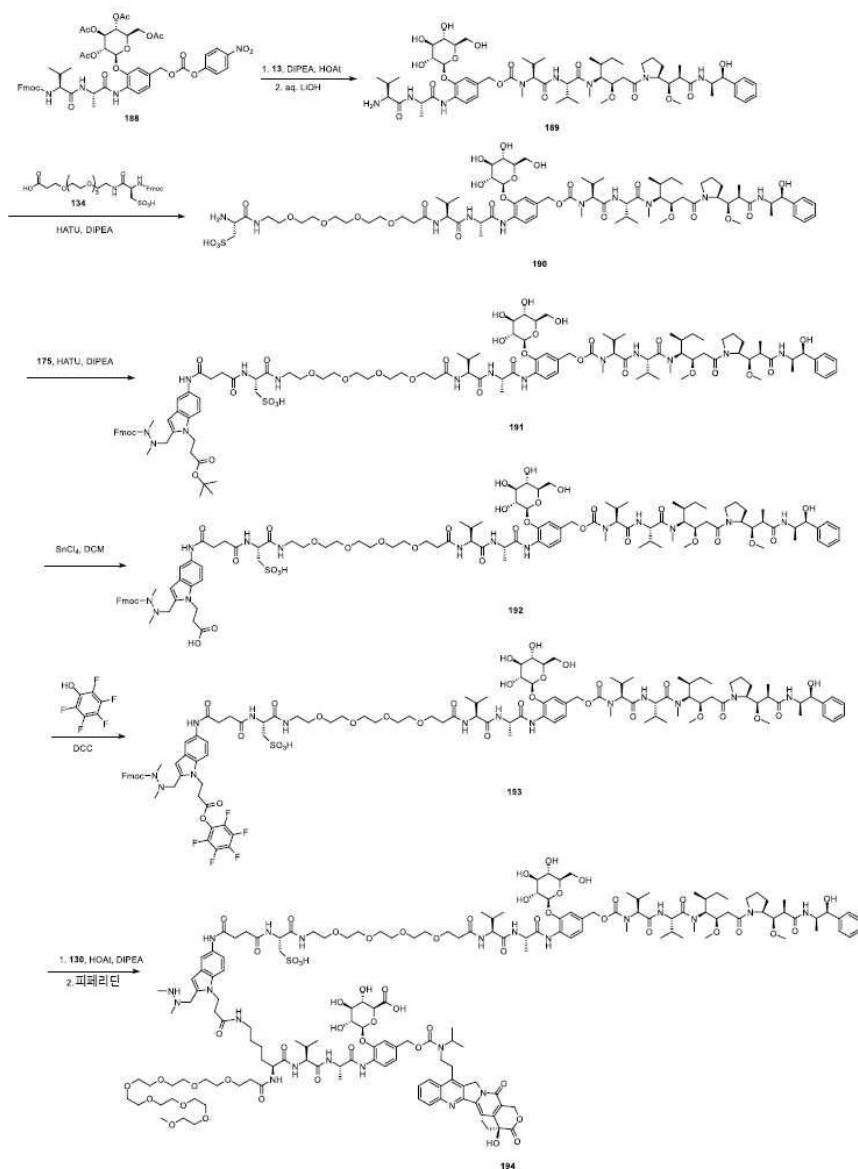
[1882] (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-2-((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(하이드록시메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (187)의 제조

[1883] 무수 DMF(20 mL) 중 Fmoc-L-발린(3.1 g, 9.2 mmol) 및 DIPEA(3.9 mL, 22.2 mmol)의 혼합물에 HATU(3.5 g, 9.2 mmol)를 실온에서 한번에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 아민 186(4.0 g, 7.5 mmol)과 조합하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헥산: EtOAc, 0-100%)에 의해 정제하여 화합물 187(4.5 g, 5.2 mmol, 70% 수율)을 백색 고형물로서 수득하였다.

[1884] (2S,3R,4S,5R,6R)-2-(2-((S)-2-((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-5-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (188)의 제조

[1885] 무수 THF(20 mL) 중 알코올 **187**(4.5 g, 5.2 mmol) 및 DIPEA(4.5 mL, 26.1 mmol, 5 당량)의 혼합물에 비스(4-니트로페닐) 카르보네이트(7.9 g, 26.1 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 크로마토그래피(0.05% TFA를 갖는 아세토니트릴-물 0-70%)에 의해 정제하여 4-니트로페닐 카르보네이트 생성물 **188**을 백색 고형물(3.9 g, 73% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1027.3 $[M+H]^+$, $C_{51}H_{54}N_4O_{19}$ m/z 1027.3에 대한 계산치.

[1886] 반응식 28. 이중-페이로드 작제물 **194**의 합성



[1887]

[1888] 4-((*S*)-2-((*S*)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)프로판아미도)-3-(((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질 ((*S*)-1-(((*S*)-1-(((3*R*, 4*S*, 5*S*)-1-((*S*)-2-((1*R*, 2*R*)-3-(((1*S*, 2*R*)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일)(메틸)카르바메이트 (**189**)의 제조

[1889] 무수 DMF(1 mL) 중 MMAE(**13**, 50 mg, 70 μ mol) 및 PNP 카르보네이트 **188**(72 mg, 70 μ L)의 혼합물에 HOAt(10 mg, 74 μ mol) 및 DIPEA(36 μ L, 210 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 THF(2 mL) 중에 재용해시키고, 0°C에서 LiOH 수용액(1 M, 1 mL)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 실온으로 가온시키고, 가수분해가 HPLC 분석에 의해 완료된 것으로 판단될 때까지 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M HCl로 채팅하고, 여과하고, 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고, 동결건조하여 화합물 **189**

를 황색 고형물(76 mg, 90% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1215.7 $[M+H]^+$, $C_{61}H_{98}N_8O_{17}$ m/z 1215.7에 대한 계산치.

[1890] (2S,5S,24R)-24-아미노-1-((4-((5S,8S,11S,12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5,8-디이소프로필-4,10-디메틸-3,6,9-트리옥소-2,13-디옥사-4,7,10-트리아자테트라데실)-2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자펜타코산-25-설포산 (190)의 제조

[1891] DMF(1 mL) 중 카르복실산 134(50 mg, 78 μ mol)의 용액에 HATU(30 mg, 78 μ mol) 및 DIPEA(41 μ L, 234 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20분 동안 교반한 다음, 화합물 189(95 mg, 78 μ mol)와 조합하였다. 1시간 후, 피페리딘(156 μ L, 1.56 mmol)을 반응 혼합물에 직접적으로 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 1M HCl로 약산성화될 때까지 켄칭하고, 여과하고, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)로 정제하였다. 순수한 분획물을 조합하고, 동결건조하여 생성물 190을 백색 고형물(100 mg, 79% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1613.8 $[M+Na]^+$, $C_{75}H_{124}N_{10}O_{26}S$ m/z 1613.8에 대한 계산치.

[1892] (2S,5S,24R)-24-(4-((2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-1H-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-1-((4-((5S,8S,11S,12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5,8-디이소프로필-4,10-디메틸-3,6,9-트리옥소-2,13-디옥사-4,7,10-트리아자테트라데실)-2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자펜타코산-25-설포산 (191)의 제조

[1893] 무수 DMF(2 mL) 중 카르복실산 175(20 mg, 30 μ mol) 및 화합물 190(50 mg, 31 μ mol)의 혼합물에 HATU(12 mg, 31 μ mol) 및 DIPEA(16 μ L, 288 μ mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)에 의해 직접적으로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 191을 백색 고형물(20 mg, 29% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1126.1 $[M+2H]^{2+}$, $C_{112}H_{164}N_{14}O_{32}S$ m/z 1126.1에 대한 계산치.

[1894] 3-(2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-5-((2S,5S,24R)-1-((4-((5S,8S,11S,12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5,8-디이소프로필-4,10-디메틸-3,6,9-트리옥소-2,13-디옥사-4,7,10-트리아자테트라데실)-2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23,26-펜타옥소-24-(설포메틸)-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22,25-테트라아자노나코산-29-아미도)-1H-인돌-1-일)프로판산 (192)의 제조

[1895] DCM(1 mL) 중 화합물 191(20 mg, 9 μ mol)의 용액에 $SnCl_4$ 용액(2 mL, DCM 중 1M)을 실온에서 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 물(1 mL)로 켄칭하고, EtOAc(10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 풀링하고, 동결건조하여 화합물 192를 백색 고형물(10 mg, 52% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1098.1 $[M+2H]^{2+}$, $C_{108}H_{156}N_{14}O_{32}S$ m/z 1098.0에 대한 계산치.

[1896] (2S,5S,24R)-24-(4-((2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-1-(3-옥소-3-(피플루오로페녹시)프로필)-1H-인돌-5-일)아미노)-4-옥소부탄아미도)-1-((4-((5S,8S,11S,12R)-11-((S)-sec-부틸)-12-(2-((S)-2-((1R,2R)-3-(((1S,2R)-1-하이드록시-1-페닐프로판-2-일)아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸)-5,8-디이소프로필-4,10-디메틸-3,6,9-트리옥소-2,13-디옥사-4,7,10-트리아자테트라데실)-2-(((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)페닐)아미노)-5-이소프로필-2-메틸-1,4,7,23-테트라옥소-10,13,16,19-테트라옥사-3,6,22-트리아자펜타코산-25-설포산 (193)의 제조

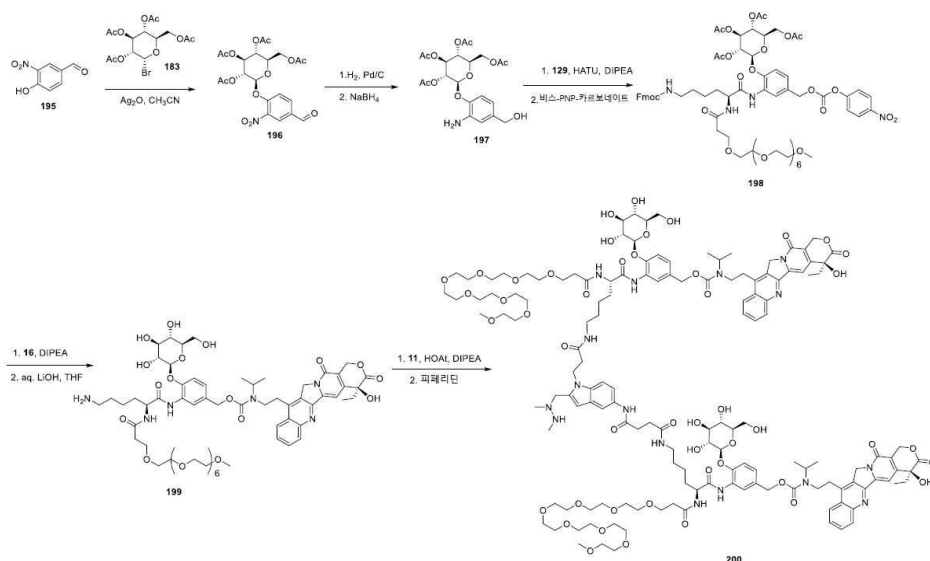
[1897] THF(1 mL) 중 화합물 192(10 mg, 4.6 μ mol)의 용액에 DCC(94 mg, 460 μ mol) 및 펜타플루오로페놀(85 mg, 460 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 역상 크로마토그래피(C18 컬럼, 0.05%

TFA를 갖는 0-100% 아세토니트릴-물)로 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 PFP 에스테르 **193**을 백색 고형물(8 mg, 74% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1181.1 $[M+2H]^{2+}$, $C_{114}H_{155}F_5N_{14}O_{32}S$ m/z 1181.0에 대한 계산치.

[1898] (194)의 제조

[1899] DMF(1 mL) 중 화합물 **130**(8 mg, 5.5 μ mol)의 용액에 HOAt(1 mg, 7.4 mmol) 및 DIPEA(2.8 μ L, 17 μ mol)를 첨가한 다음, 실온에서 PFP-에스테르 **193**(12 mg, 5.0 μ mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 피페리딘을 첨가하고, 30분 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 1M HCl을 첨가하여 약산성이 될 때까지 켄칭한 후, 역상 분취용 HPLC(C18 컬럼, 0.05% TFA를 갖는 0-70% 아세토니트릴-물)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 수집하고 동결건조하여 화합물 **194**를 백색 고형물(4 mg, 24% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1709.5 $[M-2H]^{2-}$, $C_{164}H_{246}N_{22}O_{54}S$ m/z 1709.3에 대한 계산치.

[1900] 반응식 29. 벨로테칸 작제물 200의 합성



[1901]

[1902] (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(4-포밀-2-니트로페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (**196**)의 제조

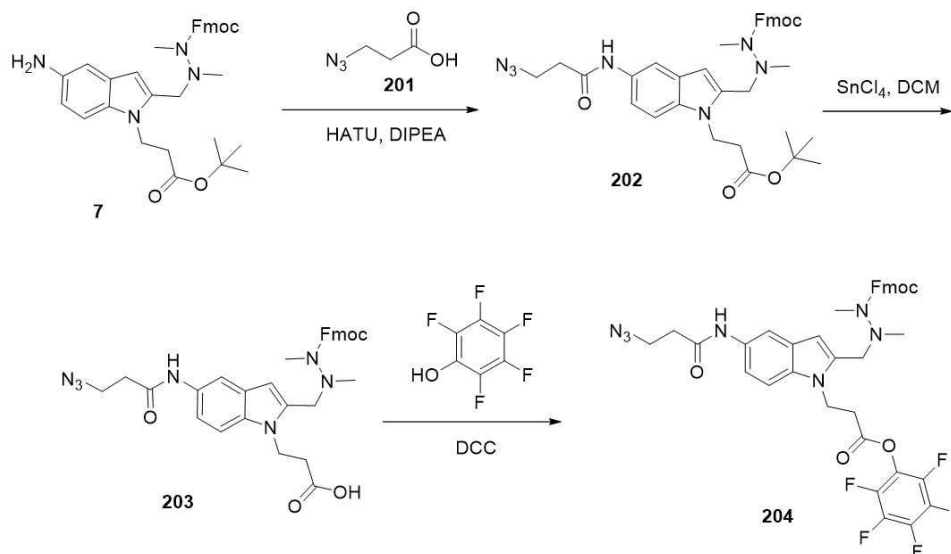
[1903] 40 mL의 아세토니트릴 중 니트로벤즈알데하이드 **195**(0.59 g, 3.5 mmol) 및 브로마이드 **183**(2.0 g, 4.7 mmol)의 혼합물에 산화은(I)(2.5 g, 10.8 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 암실에서 24시간 동안 교반하고, 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(10-90% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 화합물 **196**(1.5 g, 3.0 mmol, 86% 수율)을 연한 황색을 띤 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 520.2 $[M+Na]^+$, $C_{21}H_{23}NO_{13}$ m/z 520.1에 대한 계산치.

[1904] (2R,3R,4S,5R,6S)-2-(아세톡시메틸)-6-(2-아미노-4-(하이드록시메틸)페녹시)테트라하이드로-2H-피란-3,4,5-트리일 트리아세테이트 (**197**)의 제조

[1905] 5 mL의 에틸 아세테이트 중 니트로 화합물 **196**(1.43 g, 2.9 mmol)의 혼합물에 탄소상 팔라듐(10 중량%, 80 mg) 및 80 μ L의 트리에틸아민을 첨가하였다. 공기를 반응 플라스크로부터 제거하고, 수소 별론을 연결하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 4 mL의 무수 클로로포름 및 1 mL의 이소프로판올에서 재구성하였다. 이 용액에 120 mg의 실리카 겔 및 100 mg(2.6 mmol)의 나트륨 보로하이드라이드를 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2시간 동안 교반하고, 아세트산(0.3 mL, 5 mmol)으로 켄칭하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM)에 의해 정제하여 1.28 g의 화합물 **197**(93% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 470.2 $[M+H]^+$, $C_{21}H_{27}NO_{11}$ m/z 470.2에 대한 계산치.

- [1906] (2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*R*, 6*R*)-2-(2-((*S*)-28-(4-(((9*H*-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)아미노)부틸)-26-옥소-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-옥타옥사-27-아자노나코산-29-아미도)-4-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)메틸)페녹시)-6-(아세톡시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-3, 4, 5-트리일 트리아세테이트 (**198**)의 제조
- [1907] 1 mL의 무수 DMF 중 카르복실산 **129**(80 mg, 105 μ mol) 및 화합물 **197**(40 mg, 85 μ mol)의 혼합물에 DIPEA(40 μ L) 및 HATU(40 mg, 105 μ mol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시키고, 실리카 겔 컬럼(용리액으로서 0-10% MeOH/DCM)에 통과시켰다. 수득된 반-정제된 중간체를 1 mL DCM에 용해시키고, DIPEA(40 μ L) 및 비스-PNP 카르보네이트(32 mg, 105 μ mol)로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 다음, 실리카 겔 크로마토그래피(0-10% MeOH/DCM)에 의해 직접적으로 정제하여 50 mg의 화합물 **198**(36 μ mol, 42% 수율)을 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1379.5 [M+H]⁺, C₆₇H₈₆N₄O₂₇ m/z 1379.6에 대한 계산치.
- [1908] 3-((*S*)-28-(4-아미노부틸)-26-옥소-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-옥타옥사-27-아자노나코산-29-아미도)-4-(((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**199**)의 제조
- [1909] 1 mL의 무수 DMF 중 벨로테칸 **16**(HCl 염, 10 mg, 21 μ mol)의 용액에 DIPEA(10 μ L) 및 HOAt(1 mg)를 첨가한 다음, PNP 카르보네이트 **198**(25 mg, 18 μ mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 1 mL의 THF에 용해시키고, 0°C로 냉각시키고, 1M 수성 LiOH(1 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반한 다음, 역상 분취용 HPLC(0.05% TFA를 갖는 10-55% CH₃CN-H₂O)로 정제하여 5 mg(4 μ mol, 22% 수율)의 화합물 **199**를 황색 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1283.6 [M+H]⁺, C₆₃H₉₀N₆O₂₂ m/z 1283.6에 대한 계산치.
- [1910] 3-((*S*)-28-(4-(3-(2-((1, 2-디메틸하이드라지닐)메틸)-5-((*S*)-28-((5-(((2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바모일)옥시)메틸)-2-(((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)페닐)카르바모일)-26, 34-디옥소-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-옥타옥사-27, 33-디아자헵타콘탄-37-아미도)-1*H*-인돌-1-일)프로판아미도)부틸)-26-옥소-2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23-옥타옥사-27-아자노나코산-29-아미도)-4-(((2*S*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*R*)-3, 4, 5-트리하이드록시-6-(하이드록시메틸)테트라하이드로-2*H*-피란-2-일)옥시)벤질 (2-((*S*)-4-에틸-4-하이드록시-3, 14-디옥소-3, 4, 12, 14-테트라하이드로-1*H*-피라노[3', 4':6, 7]인돌리지노[1, 2-*b*]퀴놀린-11-일)에틸)(이소프로필)카르바메이트 (**200**)의 제조
- [1911] 1 mL의 무수 DMF 중 화합물 **199**(8 mg, 6 μ mol)의 용액에 DIPEA(6 μ L) 및 HOAt(1 mg)를 첨가한 다음, 비스-PFP 에스테르 **11**(3 mg, 3 μ mol)을 실온에서 30분에 걸쳐 부분적으로 첨가하였다. 1시간 후, 피페리딘(100 μ L)을 반응 혼합물에 직접적으로 첨가하였다. 20분 후, 반응 혼합물을 역상 분취용 HPLC(0.05% TFA를 갖는 10-65% CH₃CN-H₂O)에 의해 정제하였다. 순수한 분획물을 풀링하고, 동결건조하여 2 mg(0.7 μ mol, 23% 수율)의 화합물 **200**을 황색을 띤 고형물로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 1454.2 [M+2H]²⁺, C₁₄₄H₂₀₀N₁₆O₄₇ m/z 1454.2에 대한 계산치.

[1912] 반응식 30. 분지형 HIPS 아지도 링커 204의 합성



[1913]

[1914] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((5-(3-아지도프로판아미도)-1-(3-(tert-부톡시)-3-옥소프로필)-1H-인돌-2-일)메틸)-1,2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (202)의 제조

[1915] 2 mL의 무수 DMF 중 화합물 7(200 mg, 0.36 mmol) 및 아지드 201(42 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 HATU(137 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA(0.19 mL)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 HPLC 분석에 의해 반응이 완료된 것으로 판단될 때까지 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 역상 크로마토그래피(0.05% TFA를 갖는 0-70% $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$)로 정제하였다. 용매를 진공에서 제거하여 화합물 202(210 mg, 0.32 mmol, 89% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 652.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_7\text{O}_5$ m/z 652.3에 대한 계산치.

[1916] 3-(2-((2-((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카르보닐)-1,2-디메틸하이드라진일)메틸)-5-(3-아지도프로판아미도)-1H-인돌-1-일)프로판옥산 (203)의 제조

[1917] 무수 DCM 1 mL 중 화합물 202(210 mg, 0.32 mmol)의 용액에 염화주석(IV) 용액(1 mL, DCM 중 1M)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반한 다음, 물(5 mL)로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 진공에 제거하여 180 mg의 화합물 203(0.30 mmol, 94% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였으며, 이를 정제 없이 추가로 사용하였다. LRMS(ESI): m/z 596.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_5$ m/z 596.3에 대한 계산치.

[1918] (9H-플루오렌-9-일)메틸 2-((5-(3-아지도프로판아미도)-1-(3-옥소-3-(피플루오로페녹시)프로필)-1H-인돌-2-일)메틸)-1,2-디메틸하이드라진-1-카르복실레이트 (204)의 제조

[1919] 4 mL의 무수 THF 중 카르복실산 203(180 mg, 0.30 mmol) 및 펜타플루오로페놀(555 mg, 3 mmol)의 혼합물에 DCC(622 mg, 3 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(0-40% EtOAc-헥산)에 의해 정제하여 150 mg의 화합물 204를 갈색을 띤 고형물(0.20 mmol, 67% 수율)로서 수득하였다. LRMS(ESI): m/z 762.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{38}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{N}_7\text{O}_5$ m/z 762.2에 대한 계산치.

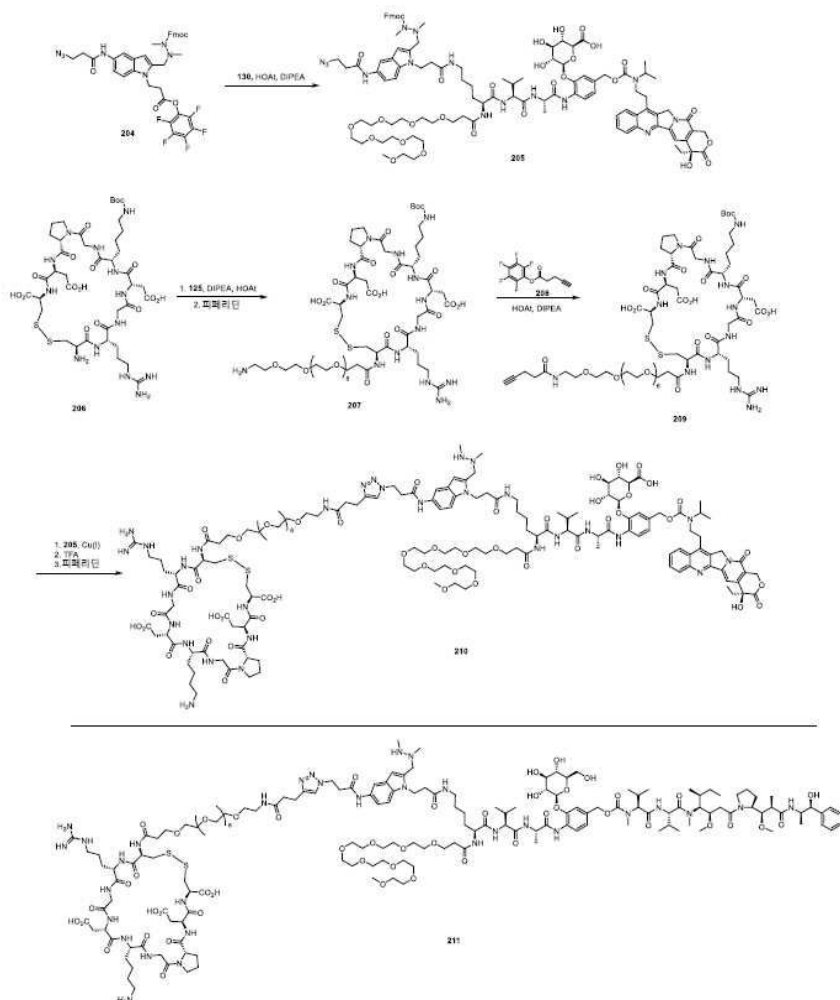
[1920] 실시예 2

[1921] 분지형 직교 HIPS 링커 204를 활용하는 이중-페이로드 작제물의 합성

[1922] 2개의 직교 반응성 기(즉, 활성화된 에스테르 및 아지드)를 가짐으로써, HIPS 링커 204는 ADC에 대한 다양한 이중-페이로드 약물-링커를 작제하기 위한 모듈식 스캐폴드로서 기능한다. 이러한 접근법은 ADC가 생물학적으로 활성인 소분자 페이로드(세포독소, 키나아제 억제제, 면역-자극제 등)로부터 펩티드, 올리고뉴클레오타이드, 단편 항체 등과 같은 보다 분자적으로 복잡한 서브-유닛에 이르기까지 다양한 화학물질을 포함할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 치료적으로 관련된 iRGD 펩티드 206은 반응식 31에 도시된 바와 같이 분지형 링커 204를 사용하여 토포이소머라아제 I 억제제(벨로테칸)와 효과적으로 조합된다. 먼저, 204에서 활성화된 에스테르는 벨로테칸 링

커 **130**과 반응하여 중간체 **205**를 형성한다. 별도로, 보호된 iRGD 펩티드의 *N*-말단은 PEG 스페이서 및 알킨 모이 어터를 부착하고 서브유닛 **209**를 제공하도록 추가로 기능화된다. 마지막으로, 구리-촉매화된 아지드-알킨 사이 클로첨가(CuAAC)는 2개의 큰 서브유닛 **205** 및 **209** 사이에 안정한 영구적인 1,2,3-트리아졸 연결을 생성하는 데 사용된다. Fmoc-탈보호에 의한 HIPS 모이어티의 활성화는 항체와 접합 시 iRGD 펩티드 및 소분자 억제제(벨로테 칸) 둘 모두를 함유하는 이중-페이로드 접합체를 생성하는 작제물 **210**을 생산한다. 동일한 접근법을 사용하여, iRGD/MMAE 작제물 **211**이 제조된다.

[1923] **반응식 31.** 직교 분지형 HIPS 링커 **204**를 활용하여 iRGD 펩티드 및 벨로테칸(또는 MMAE) 페이로드를 함유하는 이중-페이로드 작제물로의 합성 경로.



[1924]

[1925] **실시예 3**

[1926] 상기 기재된 실시예 2와 유사하게, 분지형 HIPS 링커 **204**는 각각 상이한 작용 메커니즘(MOA)을 갖는 2개의 상이 한 페이로드를 조합하는 이중-페이로드 작제물을 구축하는 데 사용된다. 이러한 이중-페이로드 작제물을 사용하여 제조된 ADC는 동일한 종양 미세환경 내에서 이들의 상호작용(coaction)의 상승작용적 효과로 인해 동일한 페 이로드를 운반하는 ADC에 비해 우수한 치료적 활성을 제공할 수 있다. 이러한 이중 페이로드 작제물의 예는 도 72 및 도 73에 요약된다.

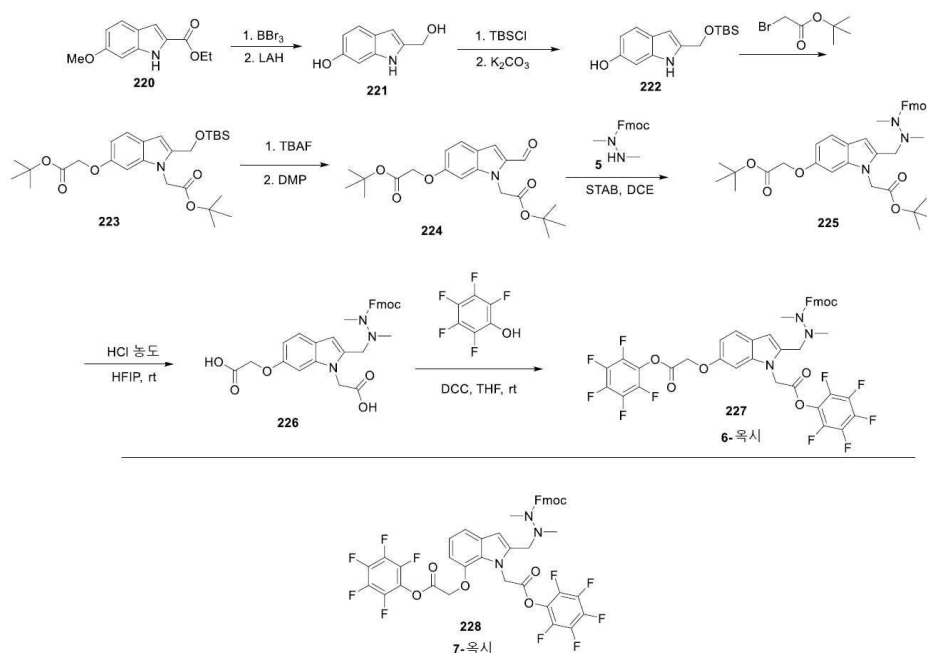
[1927] **실시예 4**

[1928] **대안적인 분지형 비스-HIPS 링커의 합성 및 용도**

[1929] 반응식 1에 나타난 분지형 HIPS 링커 비스-PFP 에스테르 **11**은 인돌 고리의 위치 1 및 5에서 동일한 페이로드를 운반하는 작제물에 대한 신속한 접근을 제공하였다. 인돌 고리에 대해 상이한 상대적 위치에서 페이로드를 운반 하는 대안적인 비스-HIPS 링커를 사용하는 것은 약물-링커 작제물 구조를 미세하게 조정하는 추가적인 기회를 제공하여, 접합 효율뿐만 아니라 생성된 항체-약물 접합체의 생물물리학적 특성을 개선한다. 이러한 대안적인 분지형 링커에 대한 합성 접근법은 반응식 32에 나타나 있다. 브로모아세테이트에 의한 6-옥시 NH-인돌 **222**의

이중-알킬화는 위치 1 및 6에서 2개의 변형가능한 화학적 핸들을 제공한다. 디메틸하이드라진 모이어티의 설치, 보호기의 제거, 및 비스-PFP-에스테르화는 분지형 링커 227을 제공한다. 유사한 합성 경로는 7-옥시-유도체 228을 유도한다.

[1930] 반응식 32. 6-옥시 및 7-옥시 분지형 HIPS 링커로의 제안된 경로



[1931]

[1932] 실시예 5

[1933] 생접합, 정제, 및 HPLC 분석

[1934] **방법:** 하나 또는 2개의 알데하이드 태그(단일 또는 이중-태그된 작제물)를 갖는 항체(15 mg/mL)를 각각 1.1 또는 1.7 mM에서 링커-페이로드에 접합시켰다. 반응물을 0.85-2.5% DMA를 함유하는 20 mM 시트르산 나트륨, 50 mM NaCl pH 5.5(20/50 완충액)에서 37°C에서 72시간 동안 진행하였다. 일부 경우에, 링커-페이로드 용해도를 개선시키기 위해 Triton-X-100을 0.25%로 첨가하였다. 접합 후, 유리 약물을 30 kD MWCO 0.5 mL Amicon 스핀 농축기를 사용하여 제거하였다. 샘플을 스핀 농축기에 첨가하고, 15,000 xg에서 7분 동안 원심분리한 다음, 450 μ L 20 mM 시트르산 나트륨, 50 mM NaCl pH 5.5로 희석하고, 다시 원심분리하였다. 상기 공정을 10회 반복하였다. 최종 생성물의 DAR을 결정하기 위해, HIC(Tosoh #14947) 또는 PLRP-RP(Agilent PL1912-1802 1000A, 8 μ m, 50 x 2.1 mm) 컬럼을 사용하여 분석 크로마토그래피에 의해 ADC를 조사하였다. HIC 분석은 이동상 A: 1.5 M 황산암모늄, 25 mM 인산나트륨 pH 7.0, 및 이동상 B: 25% 이소프로판올, 18.75 mM 인산나트륨 pH 7.0을 사용하였다. PLRP 분석은 이동상 A: 물 중 0.1% 트리플루오로아세트산, 및 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% 트리플루오로아세트산을 사용하였다. PLRP 분석 전에, 샘플을 50 mM DTT, 4 M 구아니딘 HCl(최종 농도)을 첨가하고 37°C에서 30분 동안 가열하여 변성시켰다. 응집을 결정하기 위해, 5% 이소프로판올을 사용하여 300 mM NaCl, 25 mM 인산나트륨 pH 6.8의 이동상을 갖는 분석적 크기 배제 크로마토그래피(SEC; Tosoh #08541)를 사용하여 샘플을 분석하였다.

[1935] 검정의 결과 및 상응하는 DAR 값이 도 3-50 및 도 91-147에 도시되어 있다.

[1936] 화합물 18, 32 및 36 내지 10개의 상이한 항체의 접합 결과를 하기 표 1에 나타낸다. 표 1은 약물-대-항체(DAR) 비율 및 % 고분자량 중(%HMW)을 나타낸다.

표 1

항체 표적	DAR*	% HMW**	DAR	%HMW	DAR	%HMW
	화합물 18	화합물 18	화합물 36	화합물 36	화합물 32	화합물 32
표적 1	6.82	1.8	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음
표적 2	6.16	6.5	6.78	4.1	6.84	2.3
표적 3	4.31	4.3	6.33	6.1	6.88	2.2
표적 4	6.97	0.6	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음
표적 5	5.45	0.8	6.88	3.3	6.93	3.2
표적 6	7.07	2.0	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음
표적 7	6.88	1.6	해당 없음	해당 없음	해당 없음	해당 없음
표적 8	6.1	3.4	6.55	3.5	7.38	1.4
표적 9	6.84	1.5	6.32	2.2	6.99	3.0
표적 10	5.49	2.7	6.33	6.2	7.06	2.0

*DAR, 약물-대-항체 비율

**HMW, 고분자량 중

실시예 6

시험관내 세포독성 검정

세포주를 100 μ L의 성장 배지에서 5 x 10⁴ 세포/웰의 밀도로 96-웰 플레이트(Costar 3610)에 플레이팅하였다. 다음날, 세포를 배지에 연속-희석된 20 μ L의 시험 화합물로 처리하였다. 5% CO₂를 사용하여 37°C에서 5일 동안 인큐베이션한 후, 제조사의 권장 사항에 따라 Promega CellTiter Glo®시약을 사용하여 생존능을 측정하였다. GI50 곡선을 페이로드 농도로 정규화된 GraphPad Prism에서 계산하였다. 세포독성 검정의 그래프(생존능 % 대 약물 농도(nM))를 도 51-61 및 도 76-90에 나타내었다.

실시예 7

랫트 약동학적(PK) 연구

수컷 스프래그-돌리(Sprague-Dawley) 랫트(그룹당 3마리)에 단일 0.9 mg/kg 볼루스의 시험 물품을 정맥내로 투여하였다. K2EDTA-안정화된 혈장을 투여 후 1시간, 8시간 및 24시간, 및 2, 4, 6, 8, 10 및 14일에 수집하였다.

PK 샘플 분석

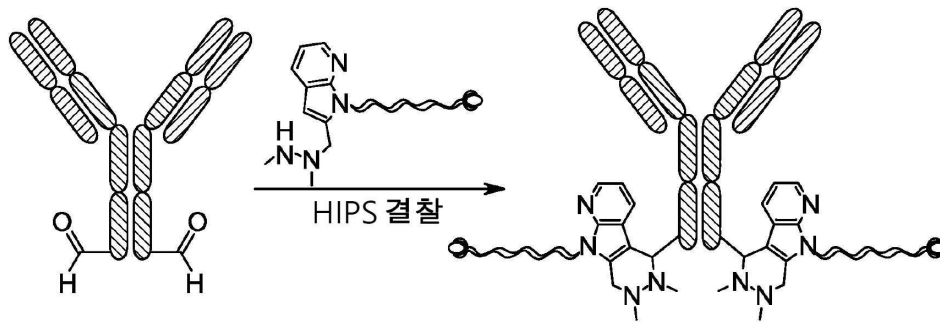
총 항체 및 총 ADC 농도를 도 62에 도시된 바와 같이 ELISA에 의해 정량화하였다. 총 항체에 대해, 접합체를 항-인간 IgG-특이적 항체로 포획하고, HRP-접합된 항-인간 Fc-특이적 항체로 검출하였다. 총 ADC에 대해, 접합체를 항-인간 Fab-특이적 항체로 포획하고, 마우스 항-페이로드 1차 항체에 이어서 HRP-접합된 항-마우스 IgG-서브클래스 1-특이적 2차 항체로 검출하였다. 결합된 2차 항체는 Ultra TMB One-Step ELISA 기질(Thermo Fisher)을 사용하여 검출하였다. 황산으로 반응물을 켜친 후, SoftMax Pro 소프트웨어가 장착된 Molecular Devices Spectra Max M5 플레이트 판독기 상에 450 nm에서 흡광도를 취함으로써 신호를 판독하였다. 데이터는 GraphPad Prism 및 Microsoft Excel 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

PK 샘플 분석 결과를 도 63-70에 나타내었다. 도 63은 0.9 mg/kg 용량의 트라스투주맙 항체의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 64는 0.9 mg/kg 용량의 폴라투주맙 항체의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 65는 프로테아제-절단가능한 링커를 갖는 0.9 mg/kg 용량의 통상적인 HER2 토포이소머라아제 억제제 접합된 ADC의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 66은 작제물 32에 접합된 0.9 mg/kg 용량의 CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 67은 작제물 36에 접합된 0.9 mg/kg 용량의 CH1-3/CT-태그된 트라스투주맙의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 68은 작제물 15에 접합된 0.9 mg/kg 용량의 CT-태그된 폴라투주맙의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 69는 작제물 15에 접합된 0.9 mg/kg 용량의 CH2-3-태그된 폴라투주맙의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다. 도 70은 작제물 15에 접합된 0.9 mg/kg 용량의 CH1-2-태그된 폴라투주맙의 투여 후 일차에 대한 농도(μ g/mL)의 그래프를 나타낸다.

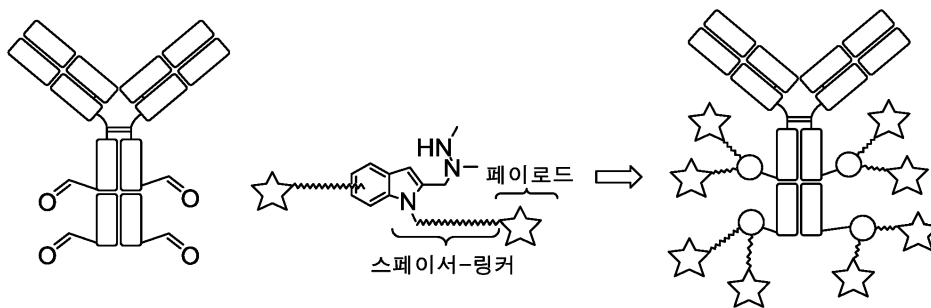
- [1948] **실시예 8**
- [1949] **이종이식 연구**
- [1950] **연구 1: NCI-H292 이종이식**
- [1951] **방법:** 암컷 SCID 베이지 마우스(8/그룹)에 PBS 중 5백만 개의 NCI-H292 세포를 피하로 접종하였다. 종양이 평균 121 mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다(1일차). 연구 1 치료를 위해, 동물에게 비히클 단독, 트로델비, DS-1062, 또는 접합체 3485, 화합물 36에 접합된 2개의 태그 부위를 포함하는 TROP-2 표적화된 ADC (6.85의 DAR을 가짐)를 정맥내로 투여하였다. ADC를 0, 7, 및 21일차에 10 mg/kg(트로델비) 또는 0 및 21일차에 6 mg/kg(DS-1062 및 접합체 3485)으로 투여하였다. 동물을 체중 및 종양 크기에 대해 매주 2회 모니터링하였다. 종양이 2000 mm³에 도달하거나 체중 감소가 15%를 초과할 때 동물을 안락사시켰다.
- [1952] 결과를 도 71에 나타내었으며, 이는 평균 종양 부피(mm³) 대 일차의 그래프를 나타내고 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 TROP-2 표적화된 ADC의 NCI-H292 이종이식에 대한 생체내 효능을 나타낸다. n = 8마리의 마우스/그룹; 투약량을 화살표로 표시하였다.
- [1953] **연구 2: NCI-H292 이종이식**
- [1954] **방법:** 암컷 SCID 베이지 마우스(7/그룹)에 PBS 중 5백만 개의 NCI-H292 세포를 피하로 접종하였다. 종양이 평균 121 mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다(1일차). 연구 2 치료를 위해, 동물에게 비히클 단독, DS-1062, 또는 접합체 3485, 3789, 또는 3790, 및 각각 화합물 36, 127, 또는 131에 접합된 2개의 태그 부위를 포함하는 TROP-2 표적화된 ADC를 정맥내로 투여하였다. 동물을 체중 및 종양 크기에 대해 매주 2회 모니터링하였다. 종양이 2000 mm³에 도달하거나 체중 감소가 15%를 초과할 때 동물을 안락사시켰다.
- [1955] 결과를 도 74에 나타내었으며, 이는 평균 종양 부피(mm³) 대 일차의 그래프를 나타내고 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 TROP-2 표적화된 ADC의 NCI-H292 이종이식에 대한 생체내 효능을 나타낸다. n = 7마리의 마우스/그룹. 단일 i.v. 용량을 0일차에 전달하였다.
- [1956] **연구 3: NCI-H1781 이종이식**
- [1957] **방법:** 암컷 BALB/c 누드 마우스(5/그룹)에 PBS 중 2천만 개의 NCI-H1781 세포를 피하로 접종하였다. 종양이 평균 222 mm³에 도달했을 때 치료를 시작하였다(1일차). 동물에게 비히클 단독, DAR 6.8을 갖는 넥틴-4 화합물 36 접합체, 또는 DAR 3.7을 갖는 넥틴-4 mc-GGFG-Dxd 접합체를 정맥내로 투여하였다. ADC를 0일차 및 7일차에 5 mg/kg으로 정맥내로 투여하였다. 동물을 체중 및 종양 크기에 대해 매주 2회 모니터링하였다. 종양이 2000 mm³에 도달하거나 체중 감소가 15%를 초과할 때 동물을 안락사시켰다.
- [1958] 결과를 도 75에 나타내었으며, 이는 토포이소머라아제 억제제 페이로드를 운반하는 넥틴-4 표적화된 ADC의 NCI-H1781 이종이식에 대한 생체내 효능의 그래프를 나타낸다. 5 mg/kg 용량을 0일차 및 7일차에 i.v.로 전달하였다.
- [1959] 본 발명은 이들의 구체적인 실시양태를 참조하여 기재되었지만, 본 발명의 진정한 사상 및 범주를 벗어나지 않으면서 다양한 변경이 이루어질 수 있고 등가물이 대체될 수 있다는 것이 당업자에게 이해되어야 한다. 또한, 특정 상황, 물질, 물질의 조성, 공정, 공정 단계 또는 단계들을 본 발명의 목적, 사상 및 범주에 적용하기 위해 많은 변형이 이루어질 수 있다. 이러한 모든 변형은 본원에 첨부된 청구범위의 범주 내에 있도록 의도되었다.

도면

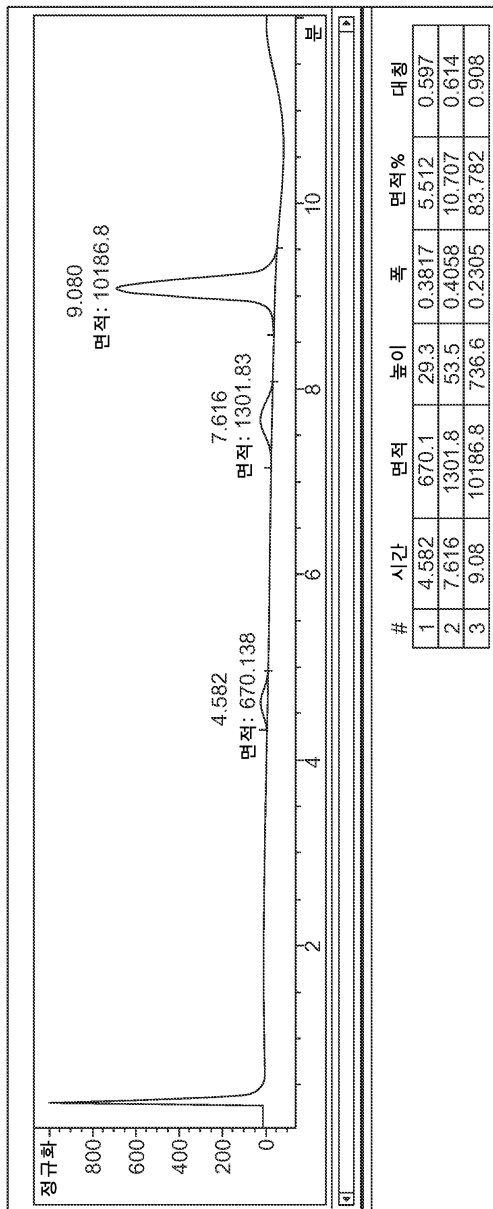
도면1



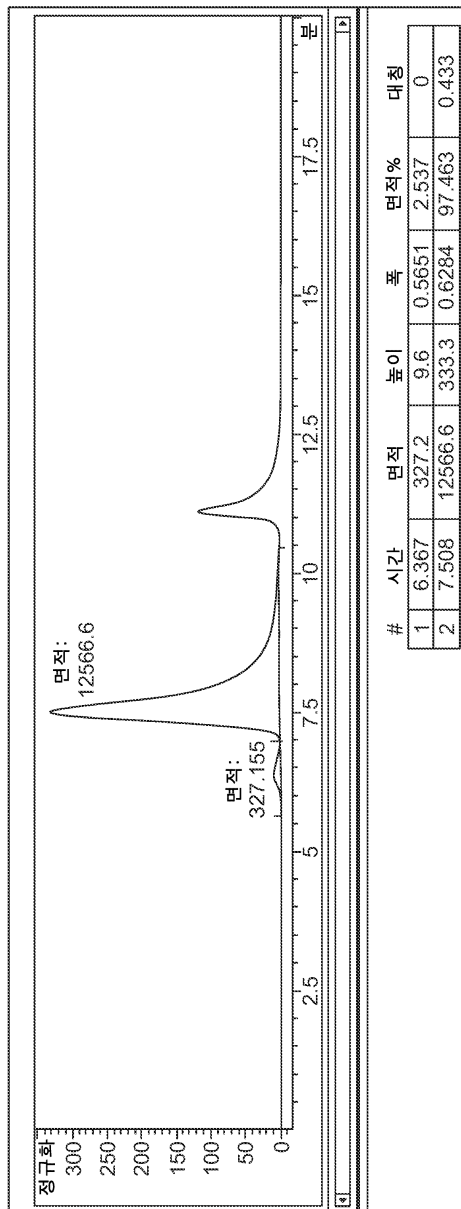
도면2



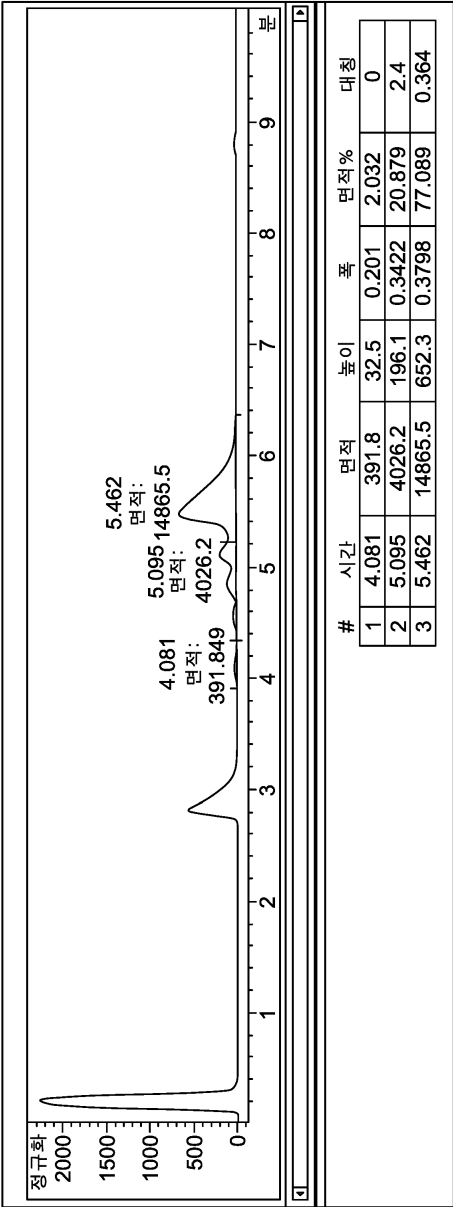
도면3



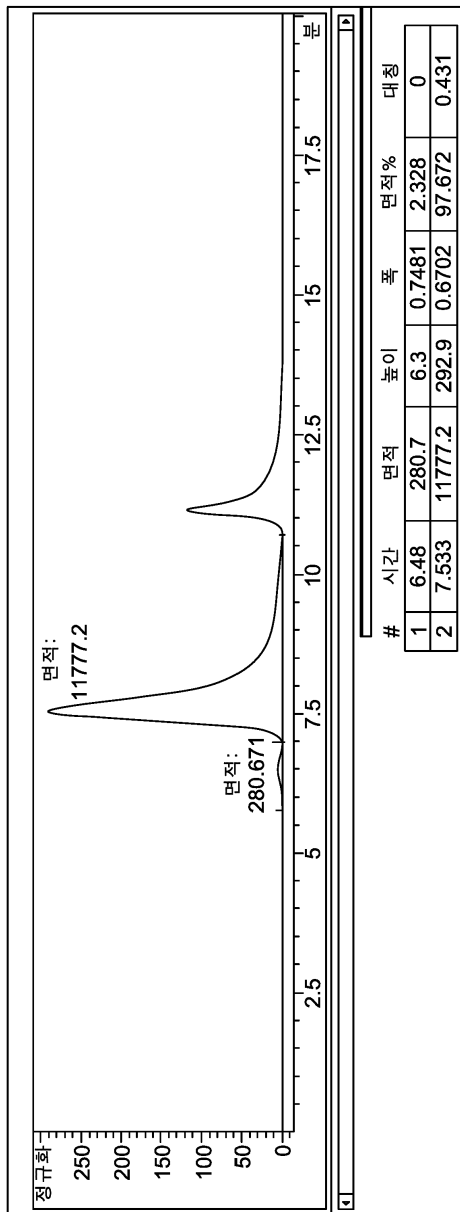
도면4



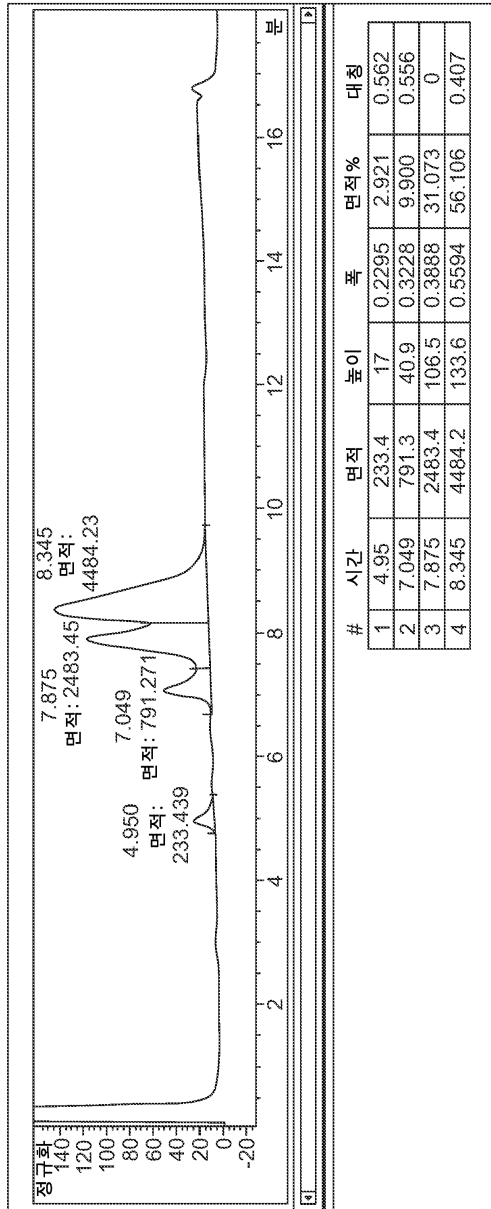
도면5



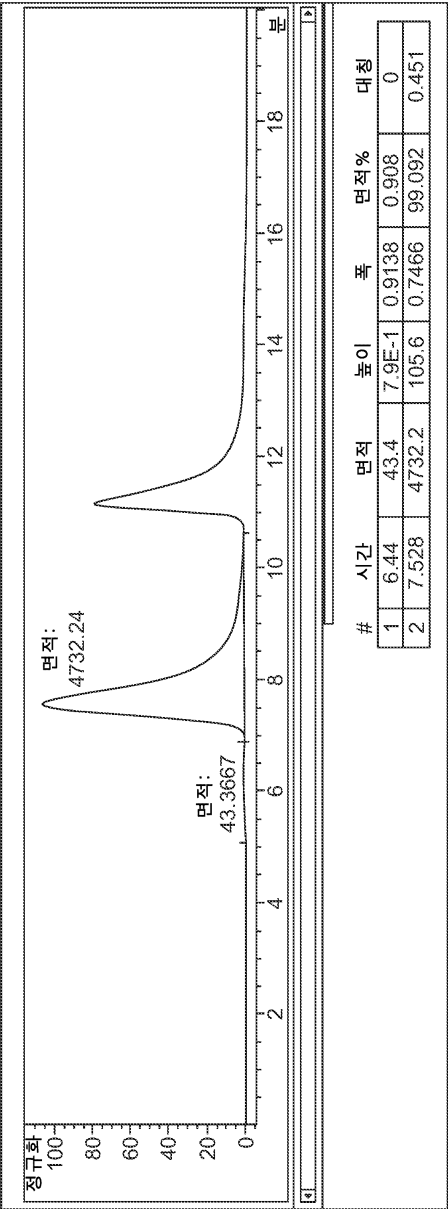
도면6



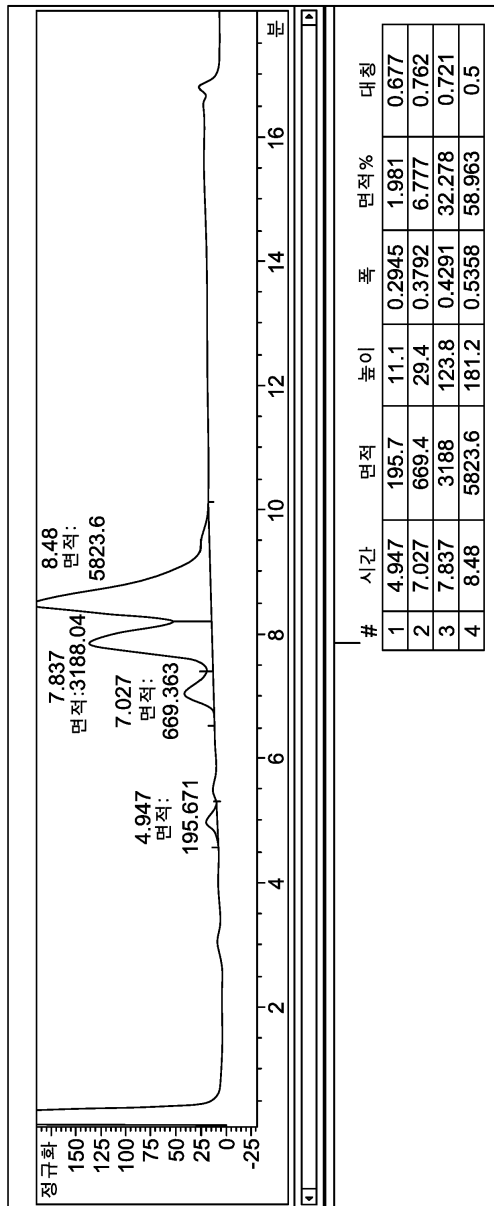
도면7



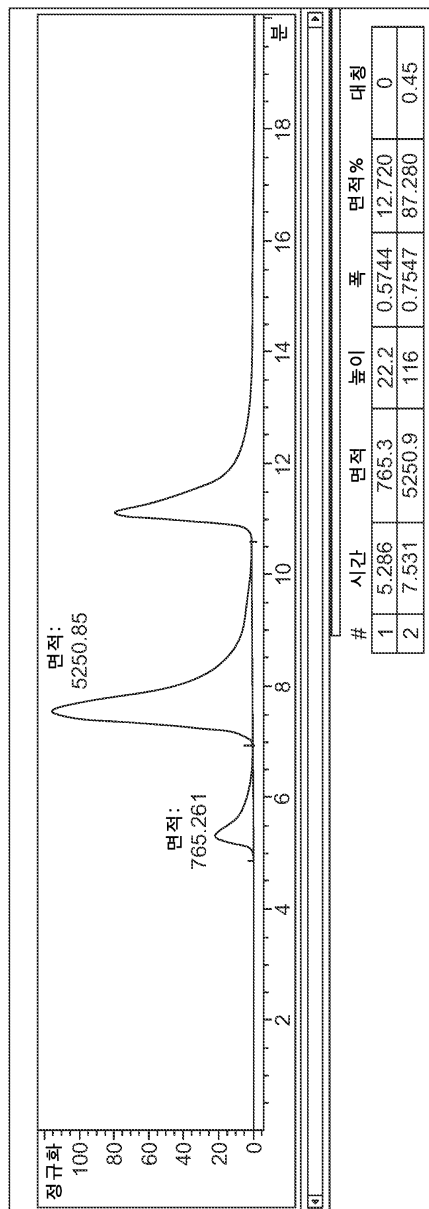
도면8



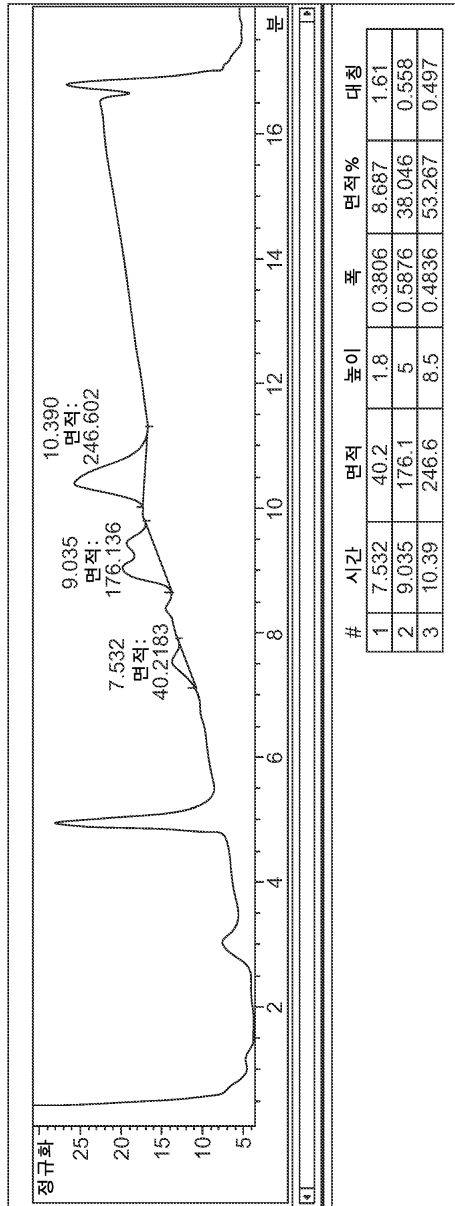
도면9



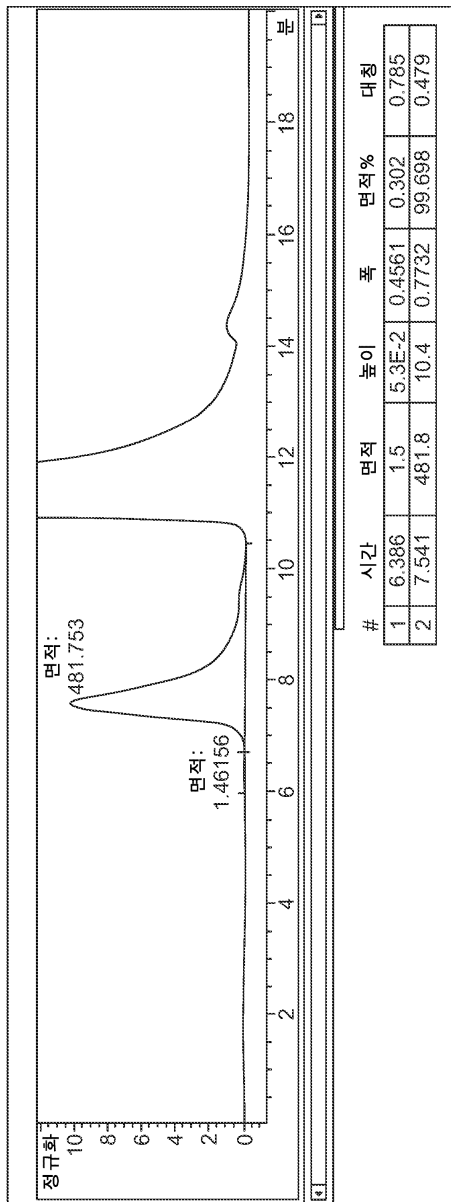
도면10



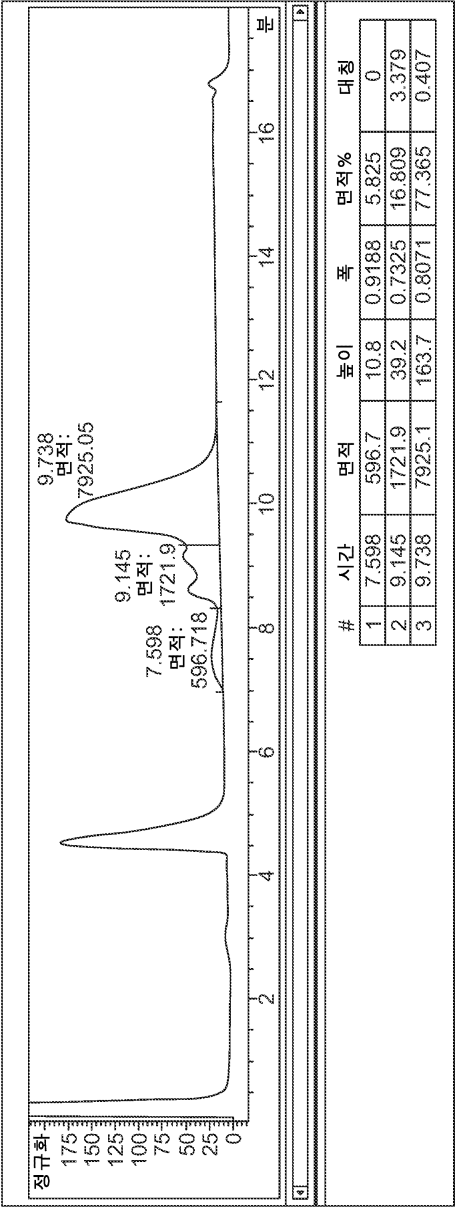
도면11



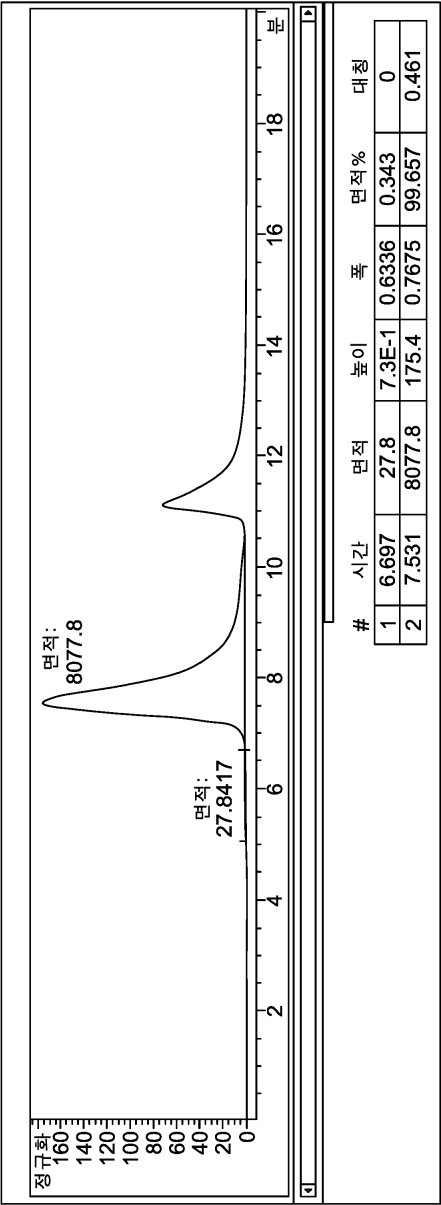
도면12



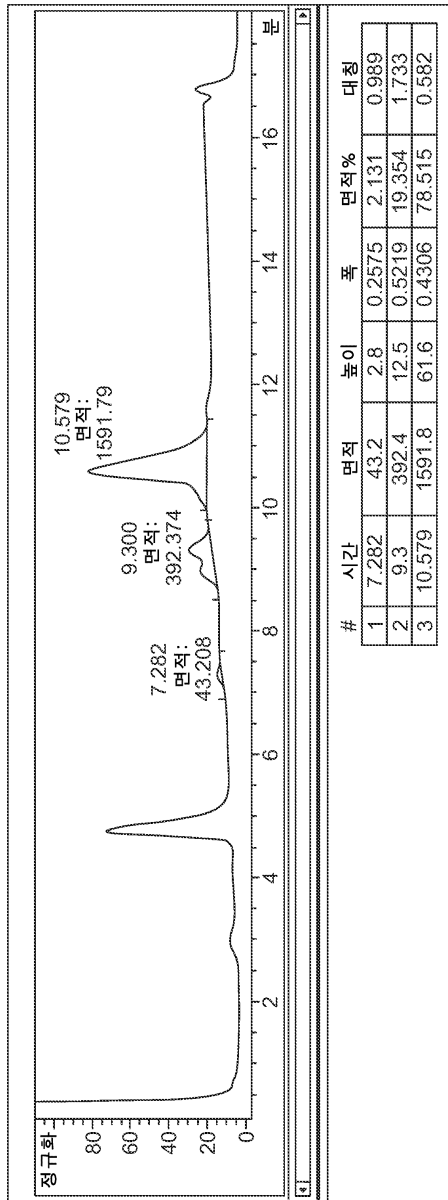
도면13



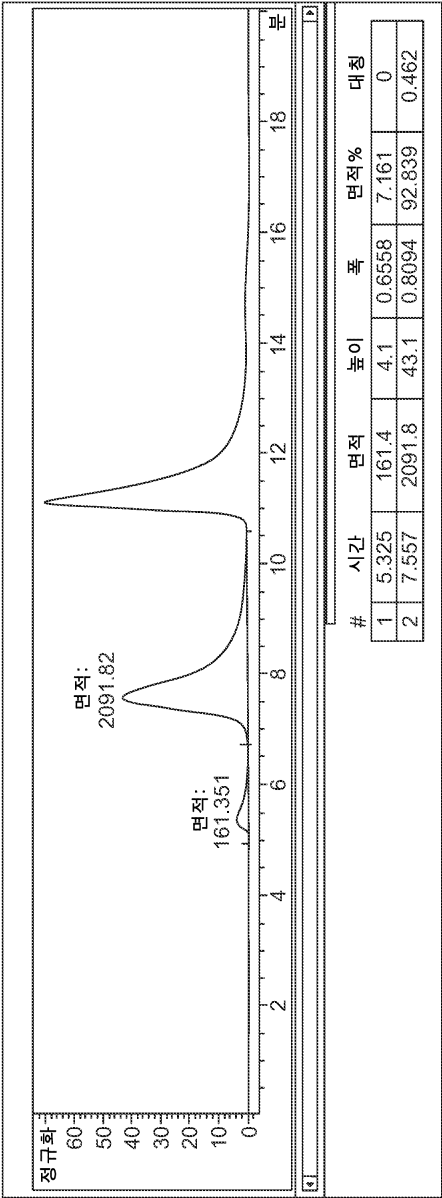
도면14



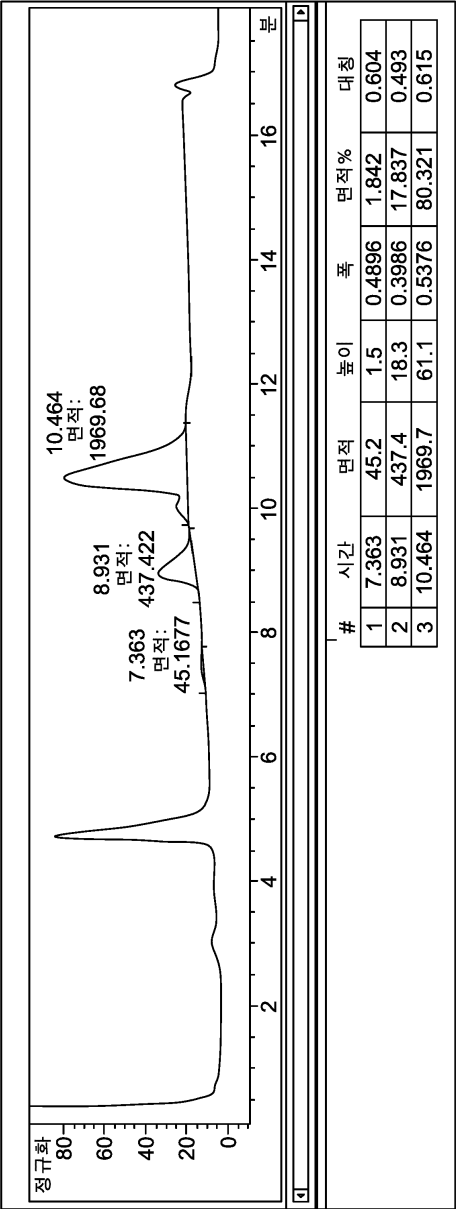
도면15



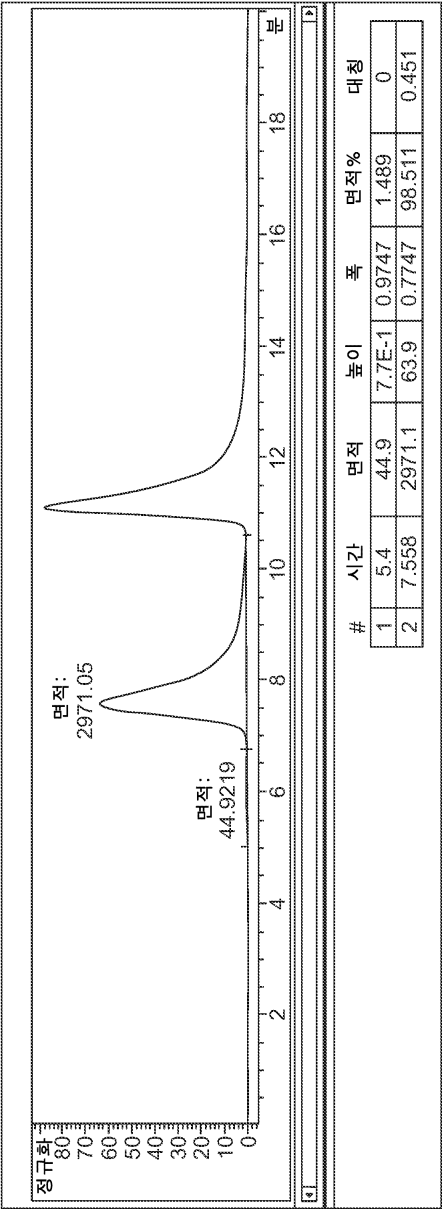
도면16



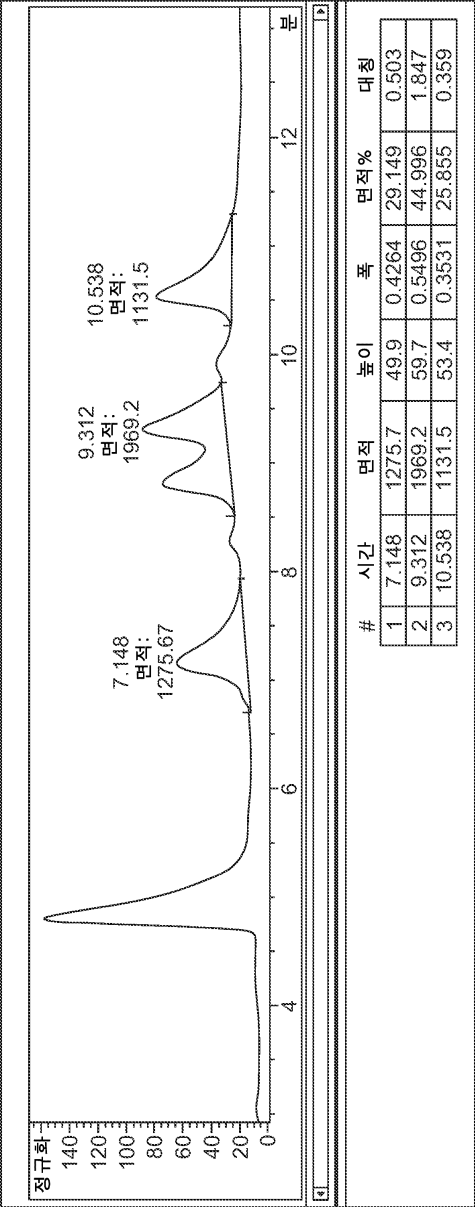
도면17



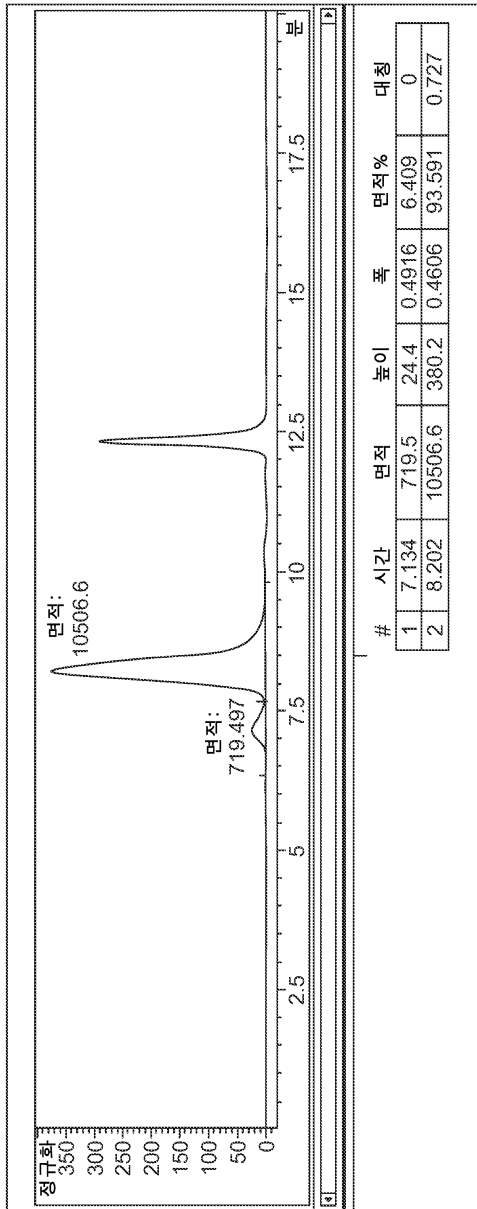
도면18



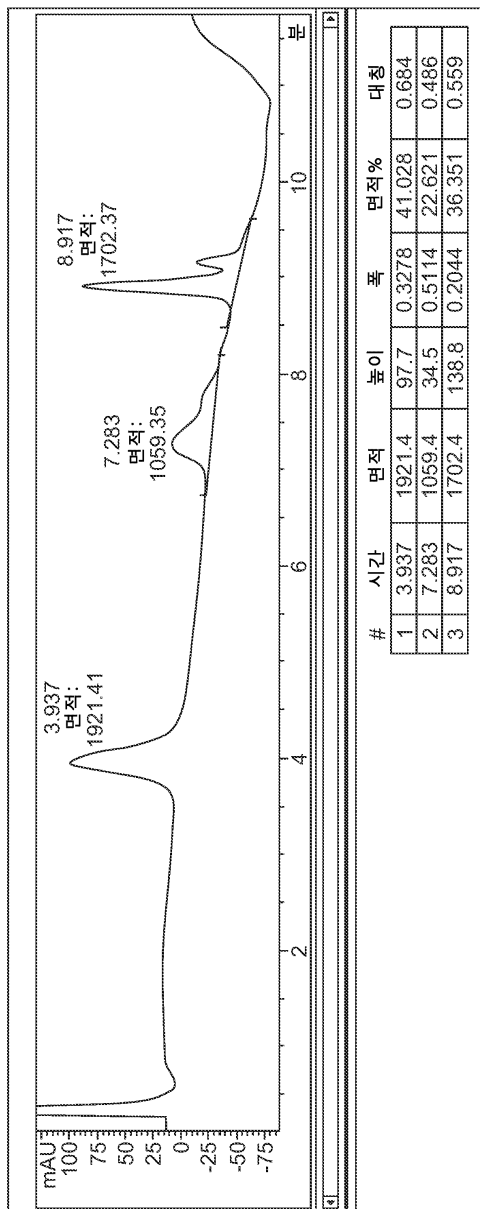
도면19



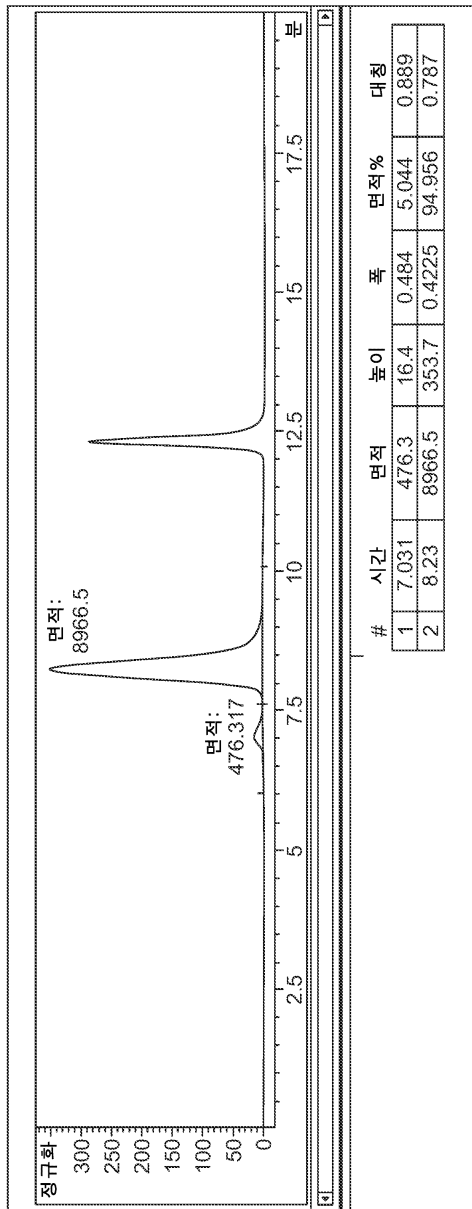
도면20



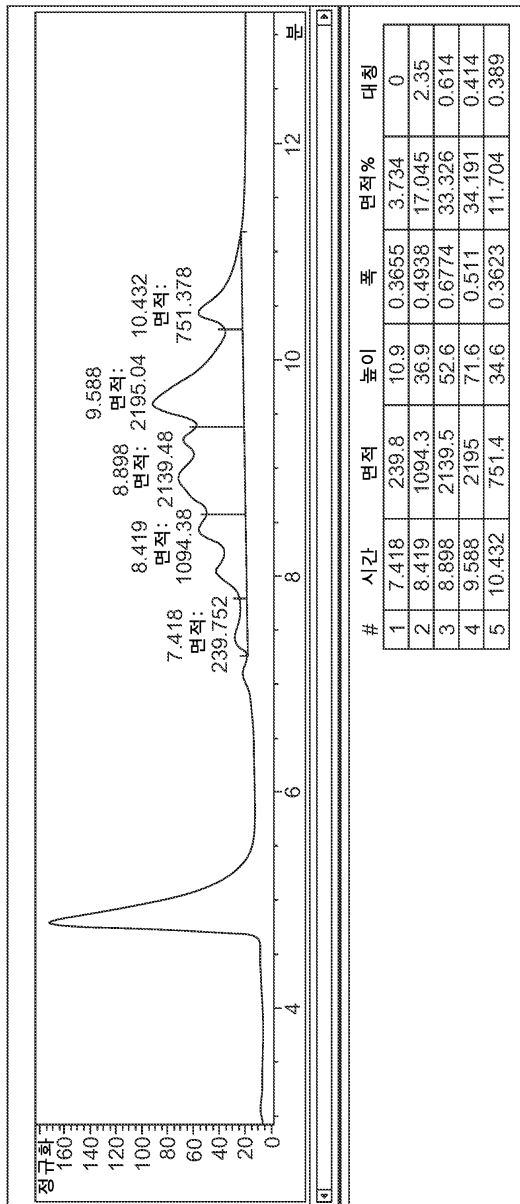
도면21



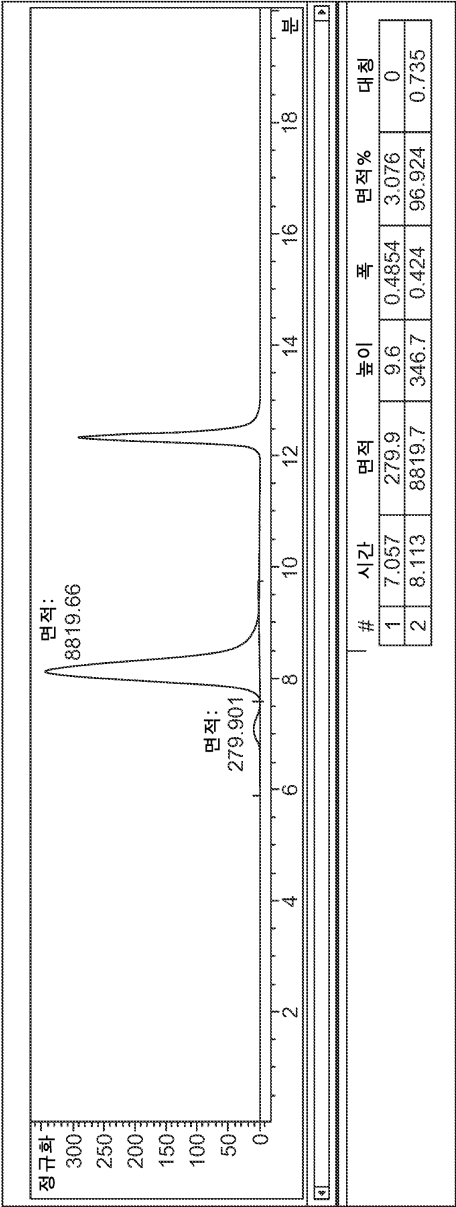
도면22



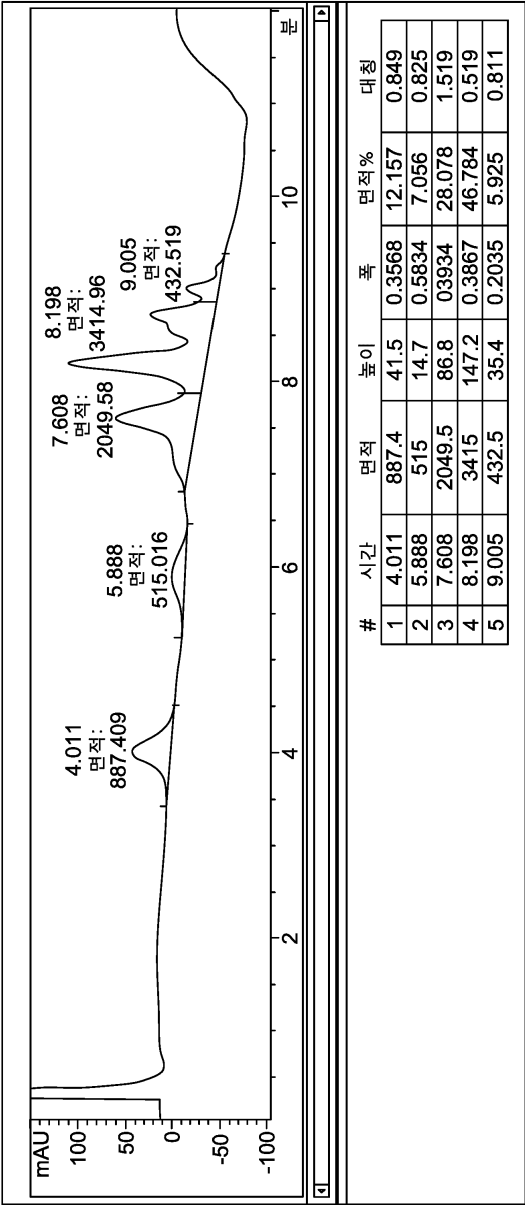
도면23



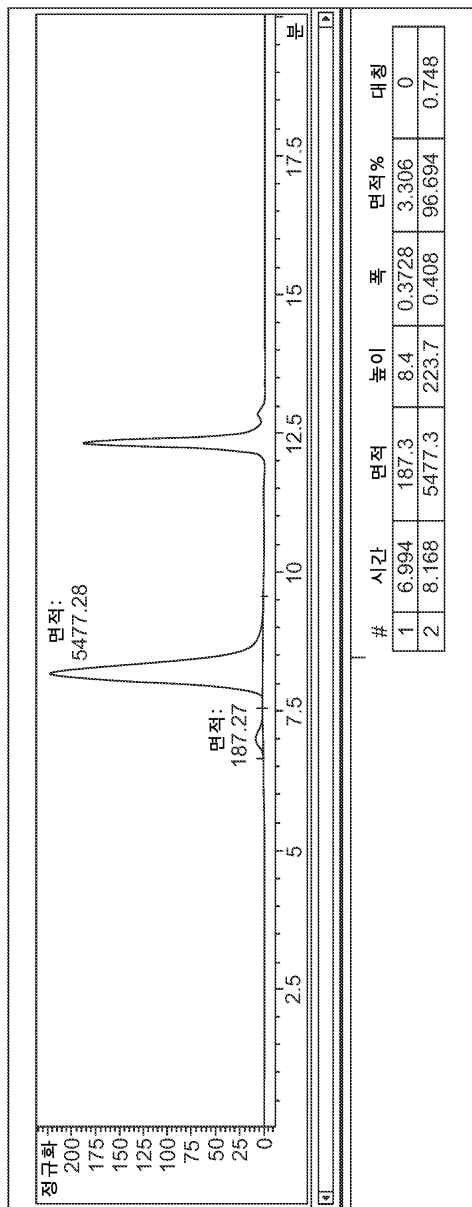
도면24



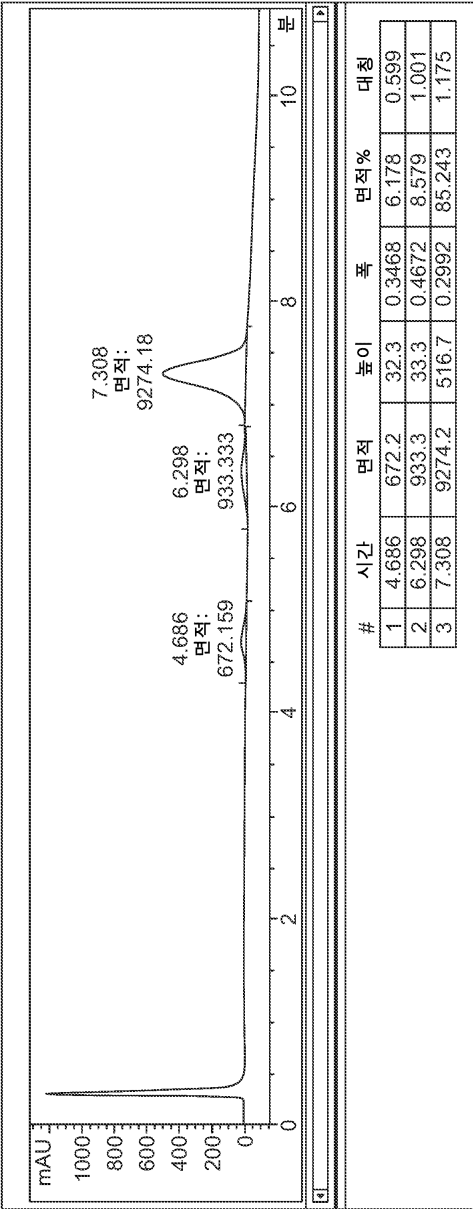
도면25



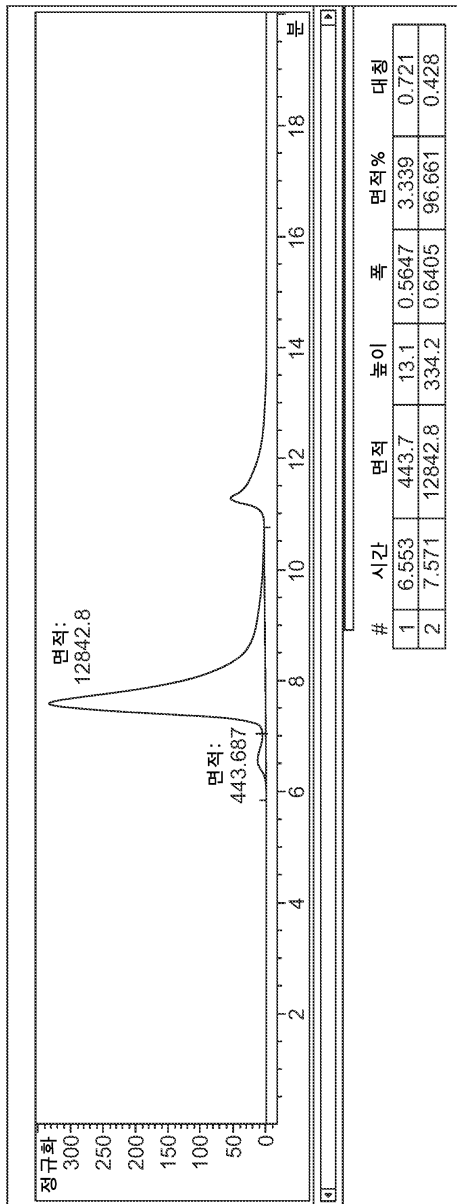
도면26



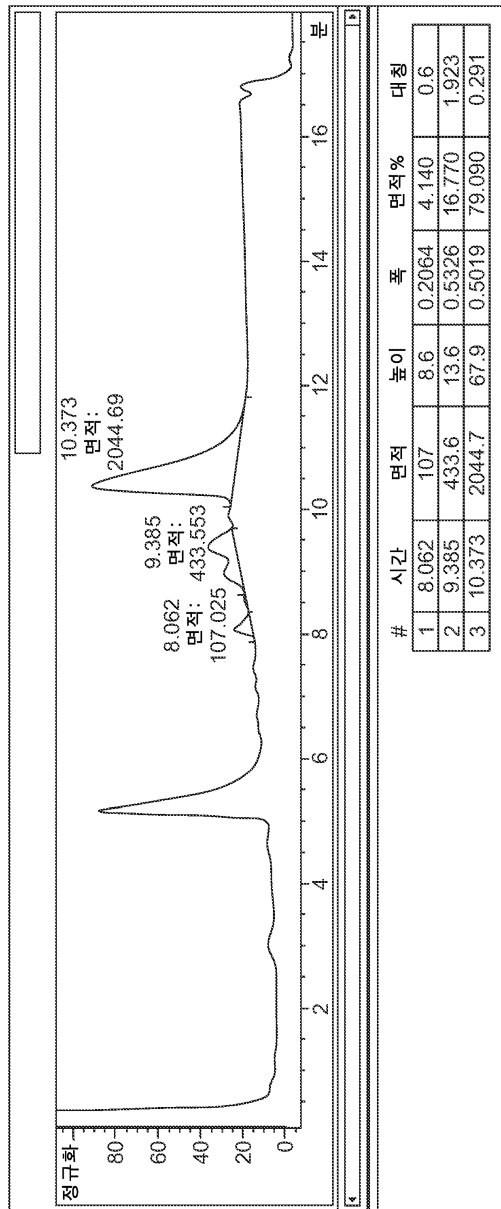
도면27



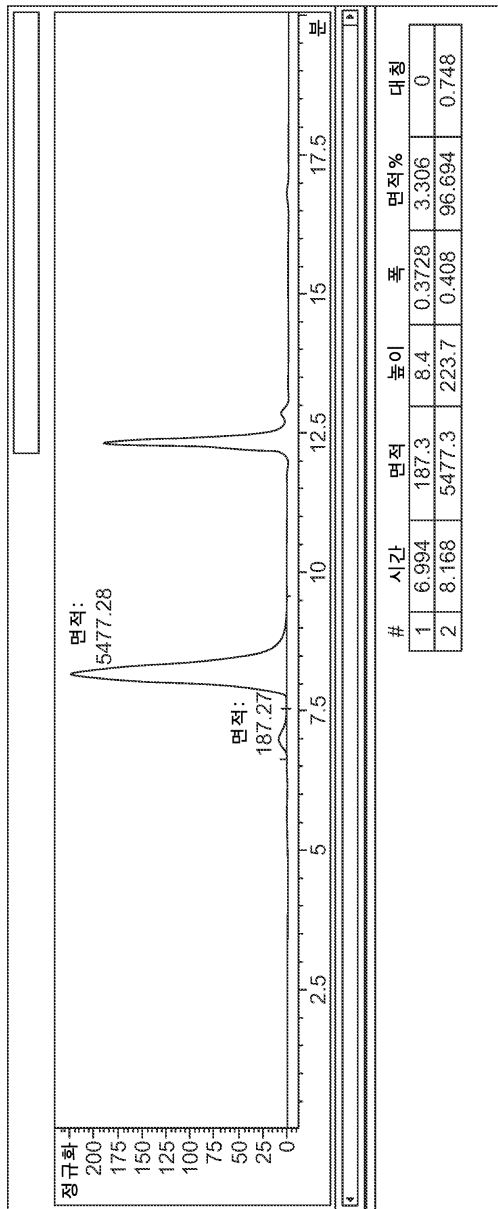
도면28



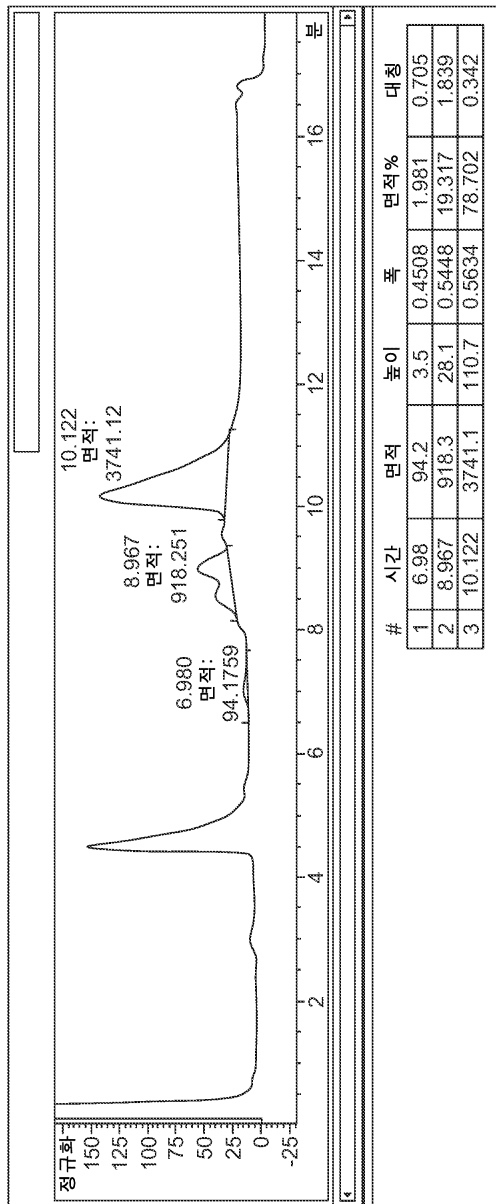
도면29



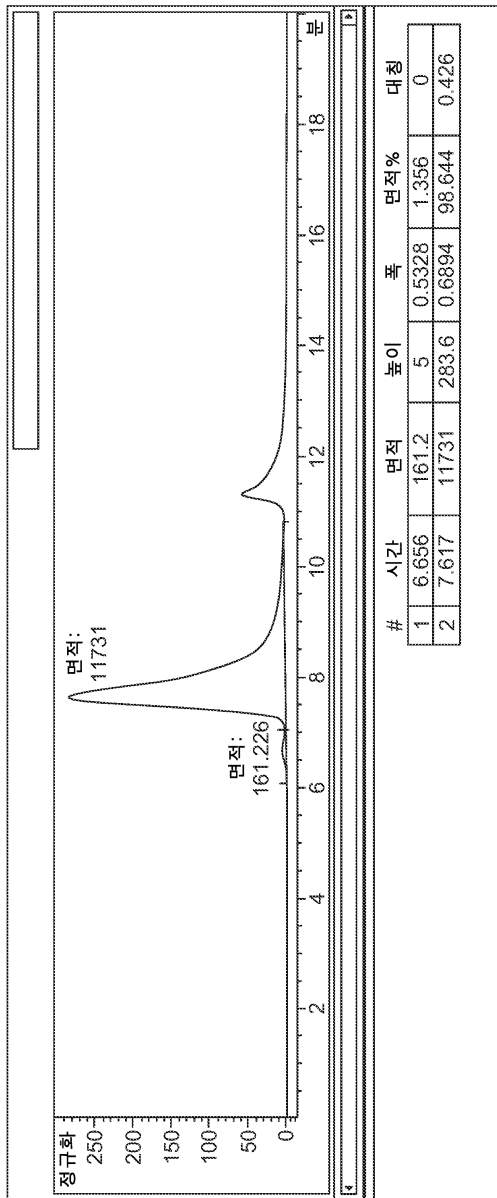
도면30



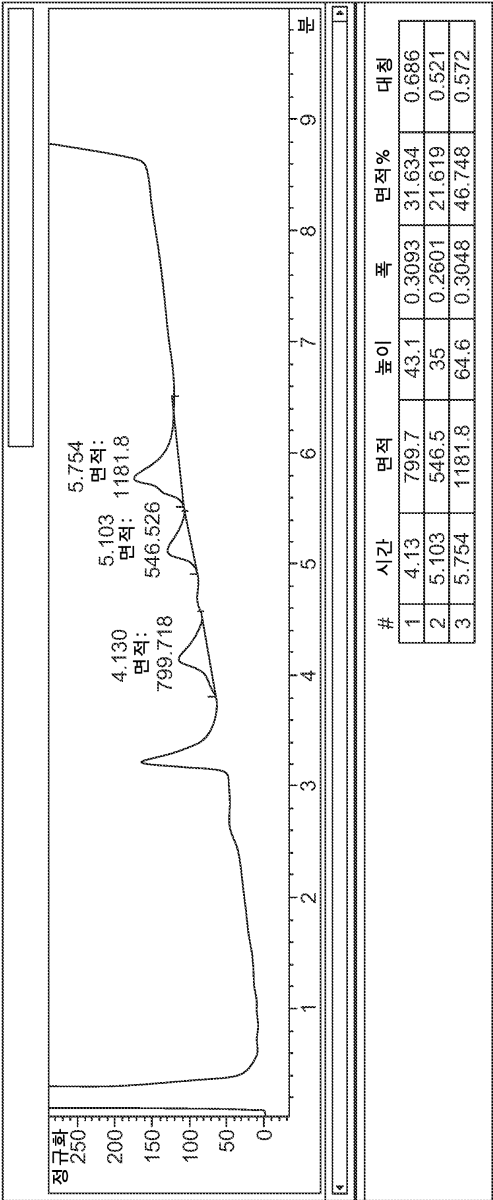
도면31



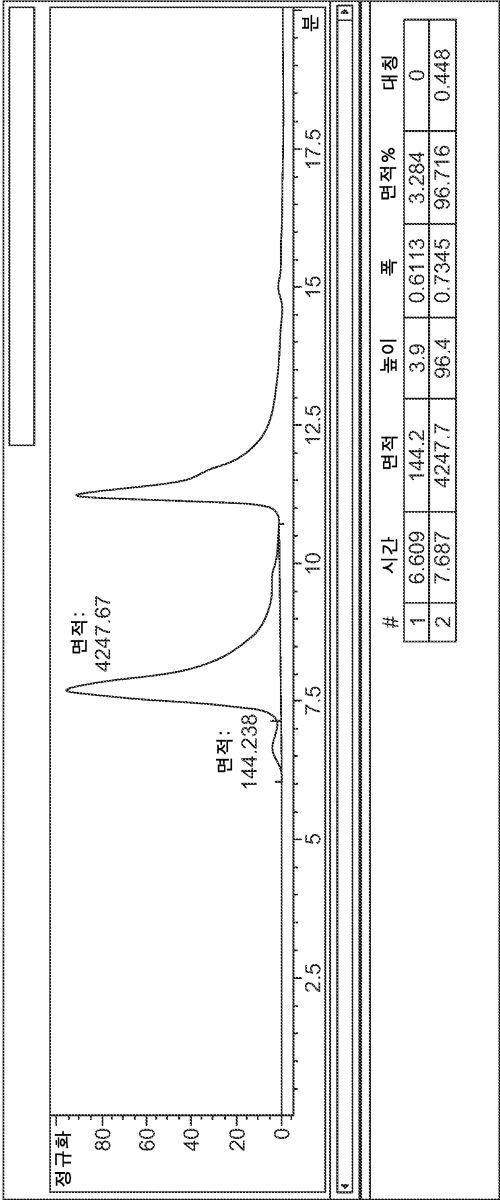
도면32



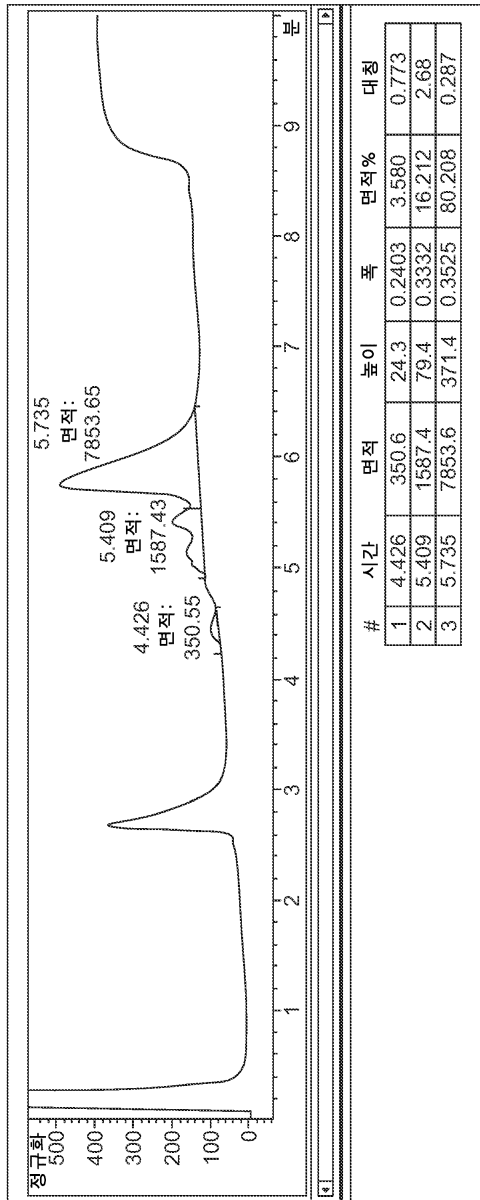
도면33



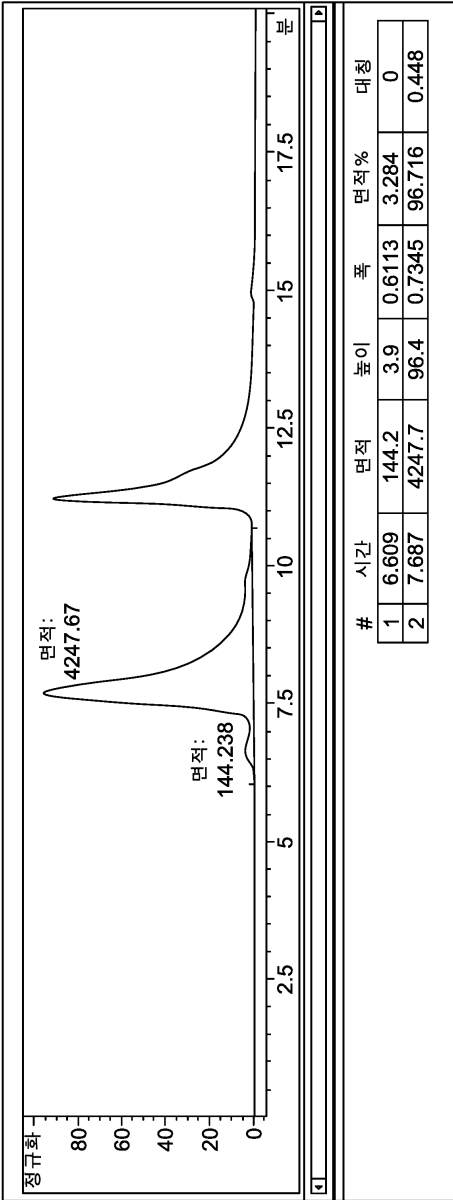
도면34



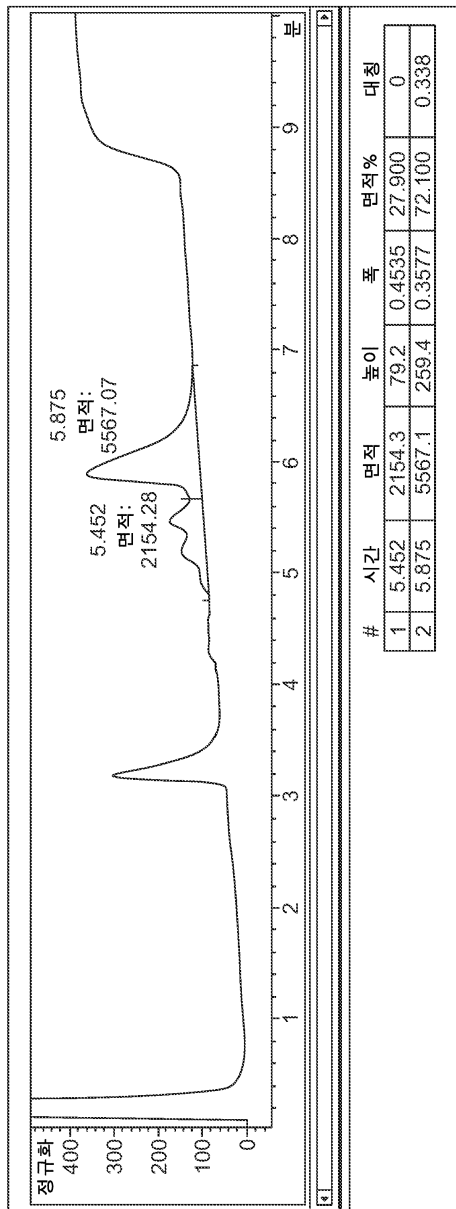
도면35



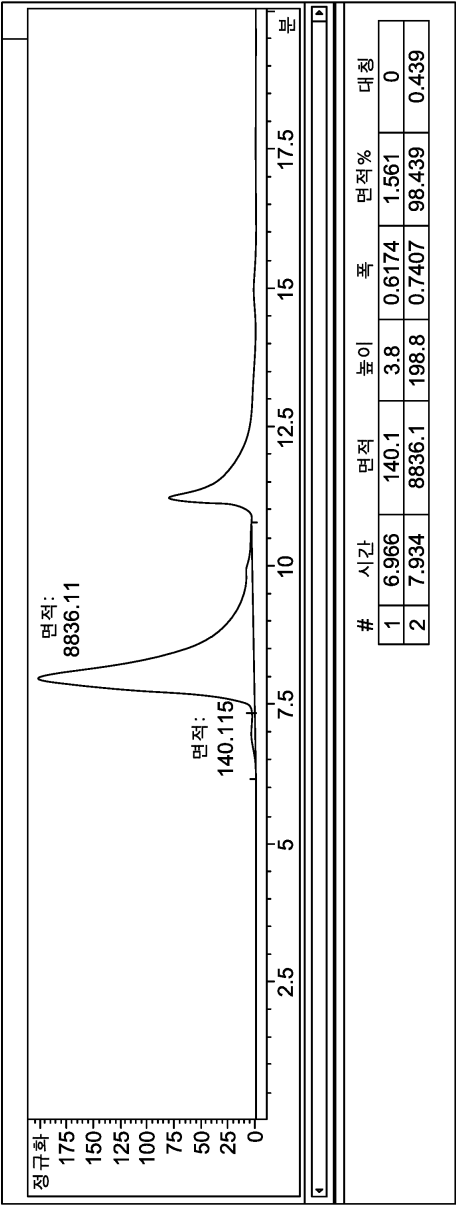
도면36



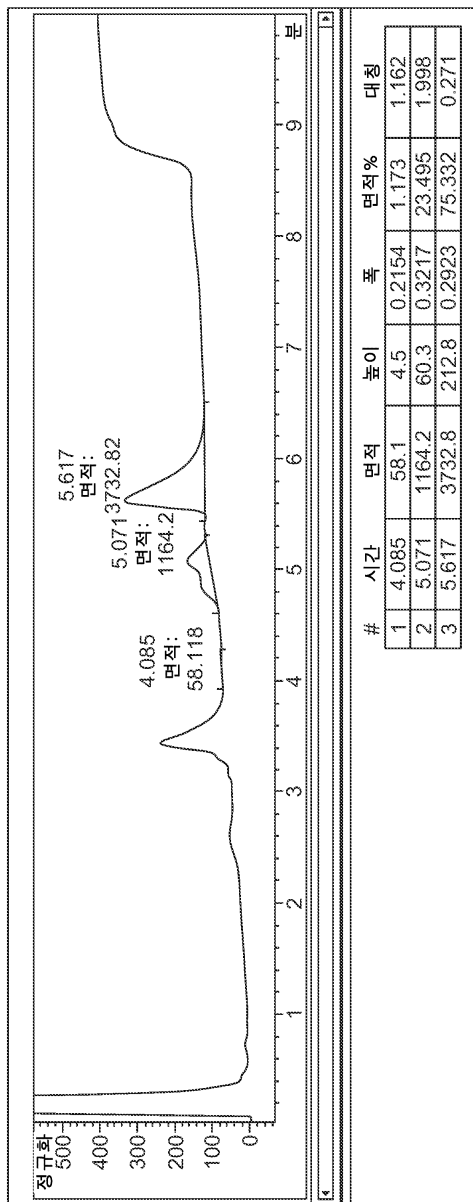
도면37



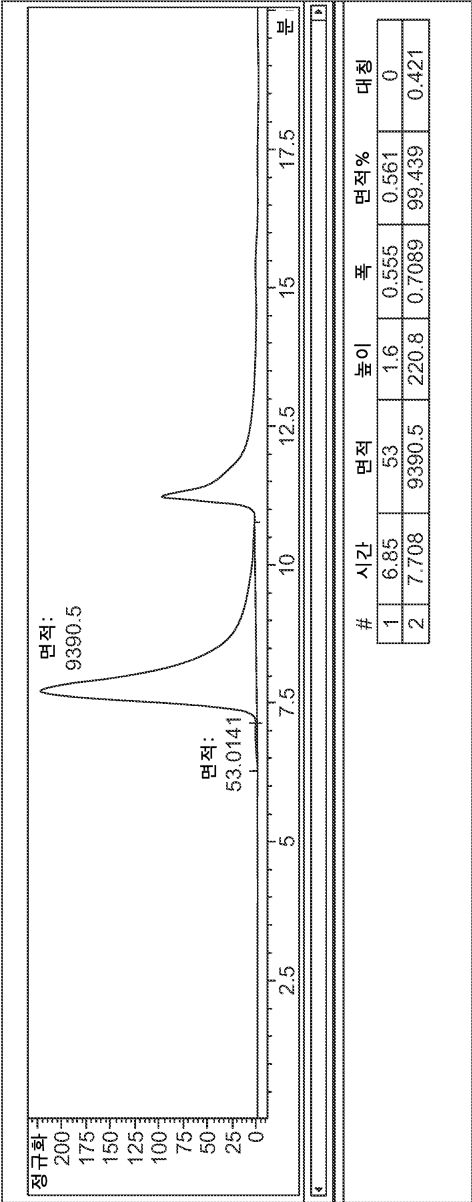
도면38



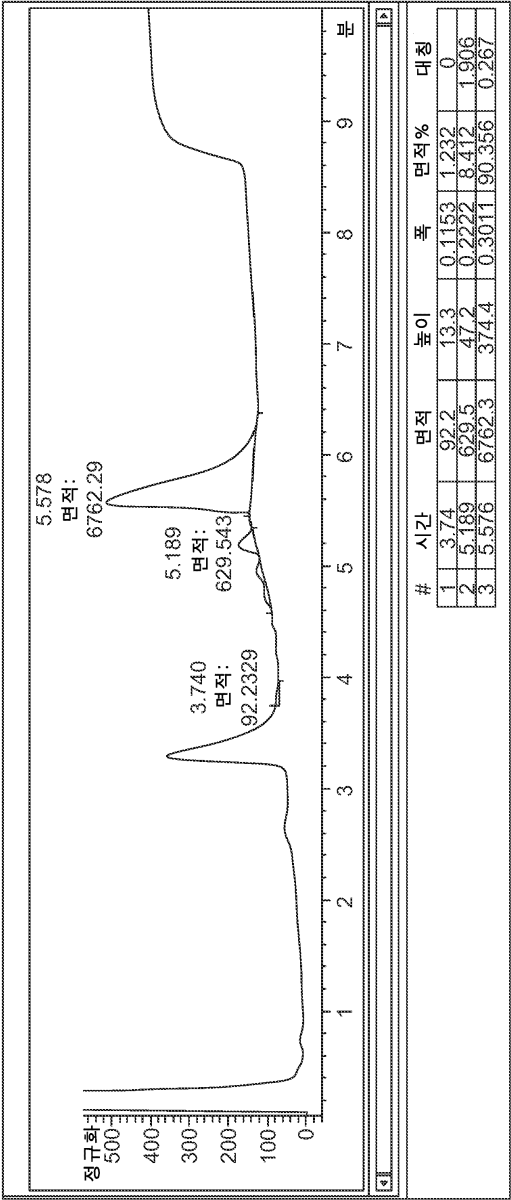
도면39



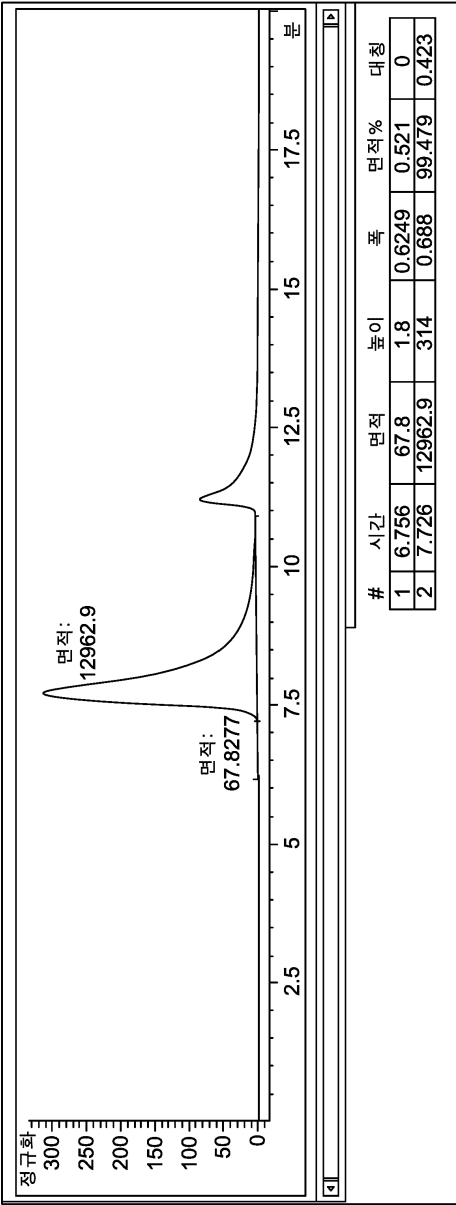
도면40



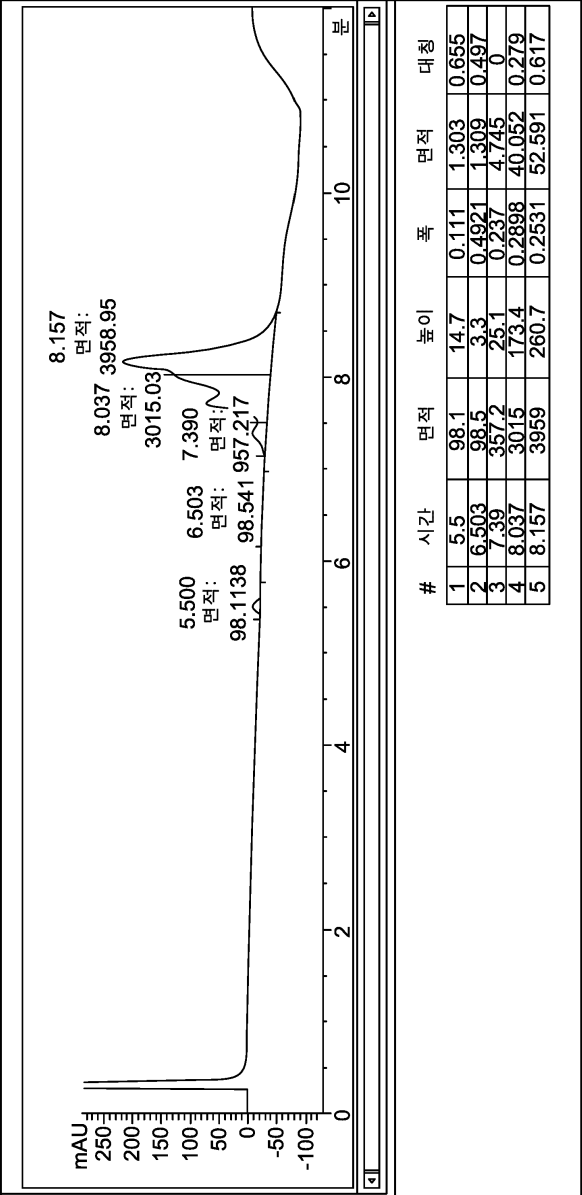
도면41



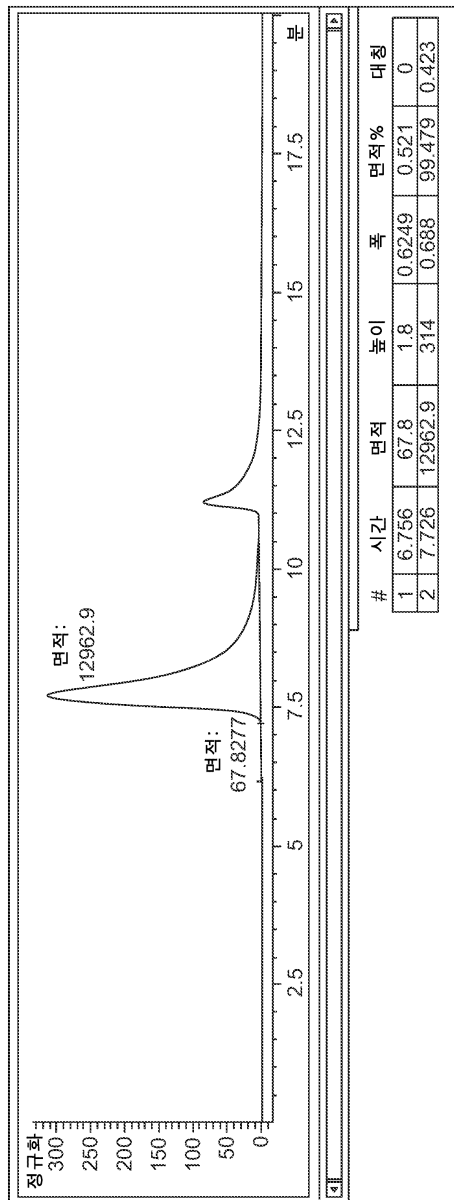
도면42



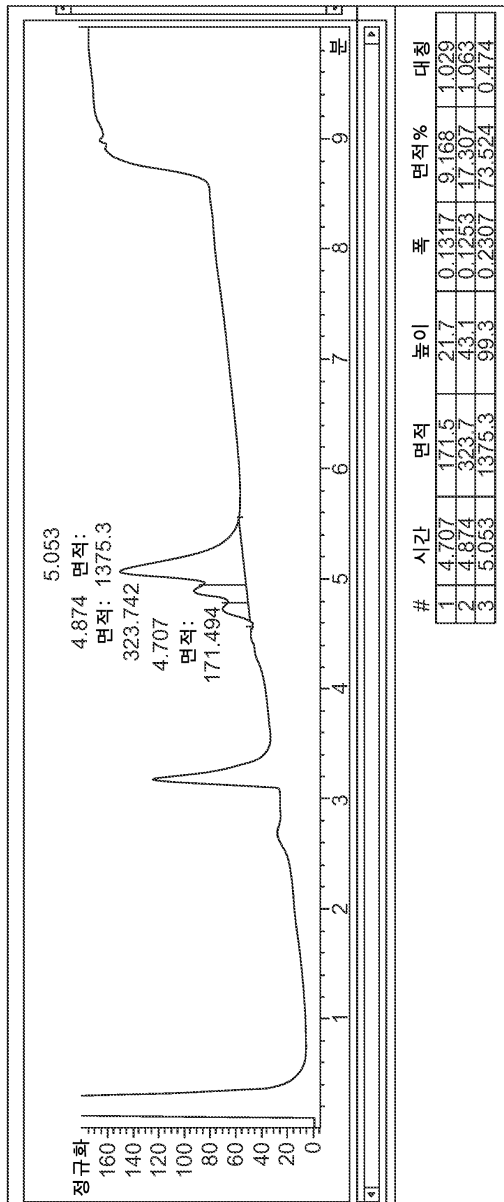
도면43



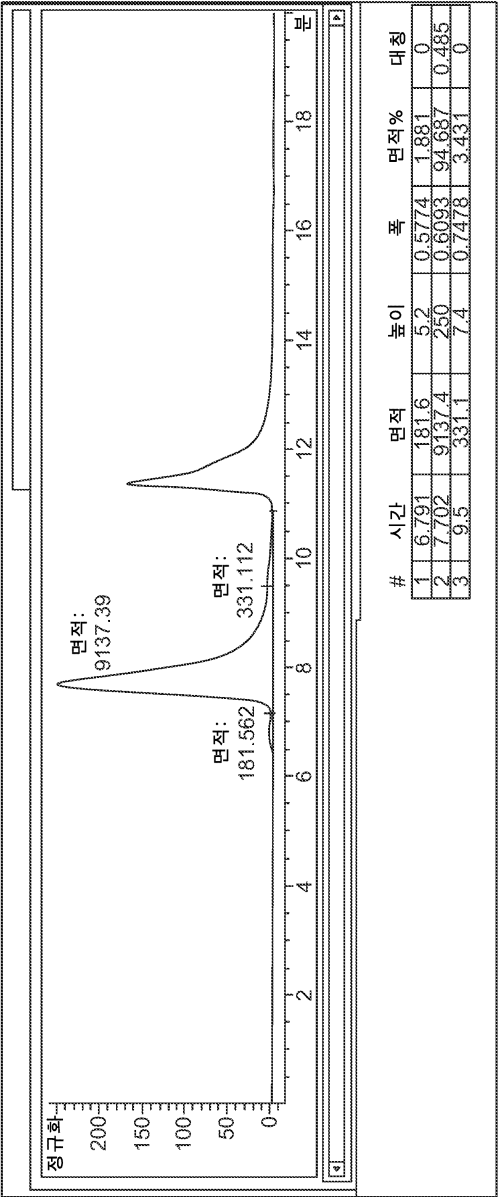
도면44



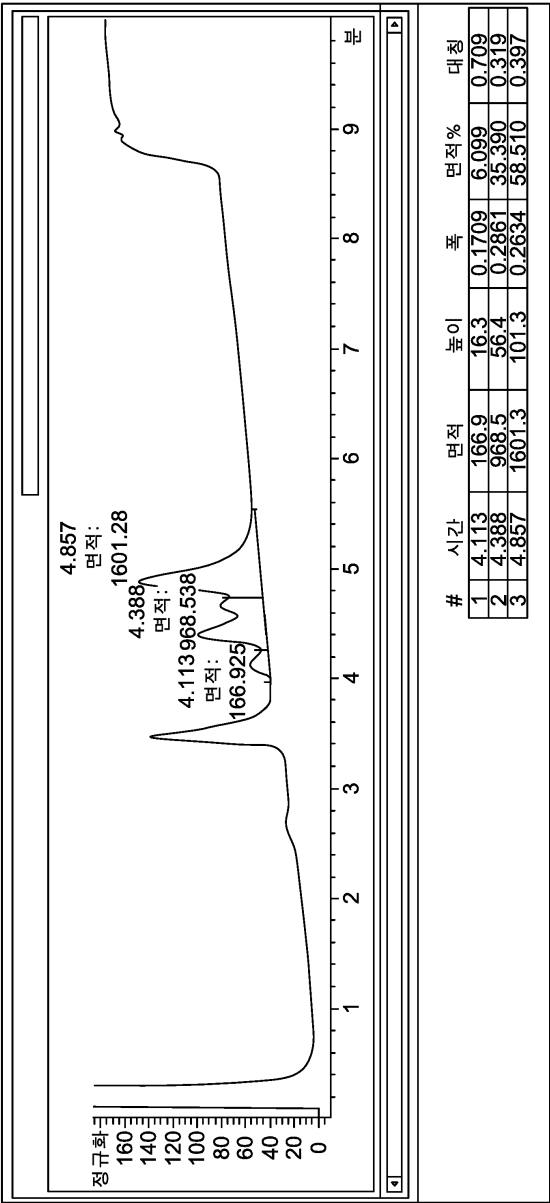
도면45



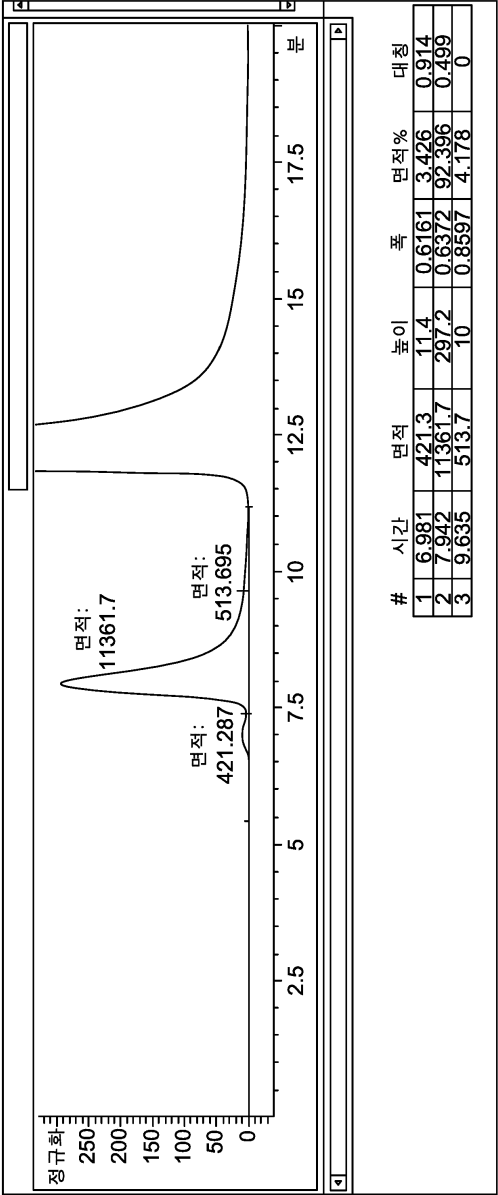
도면46



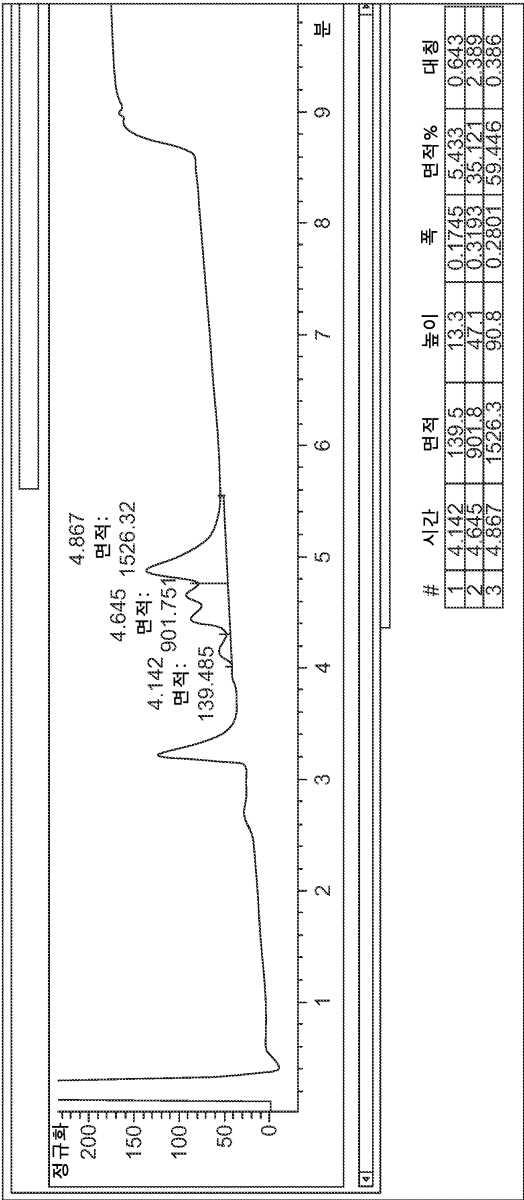
도면47



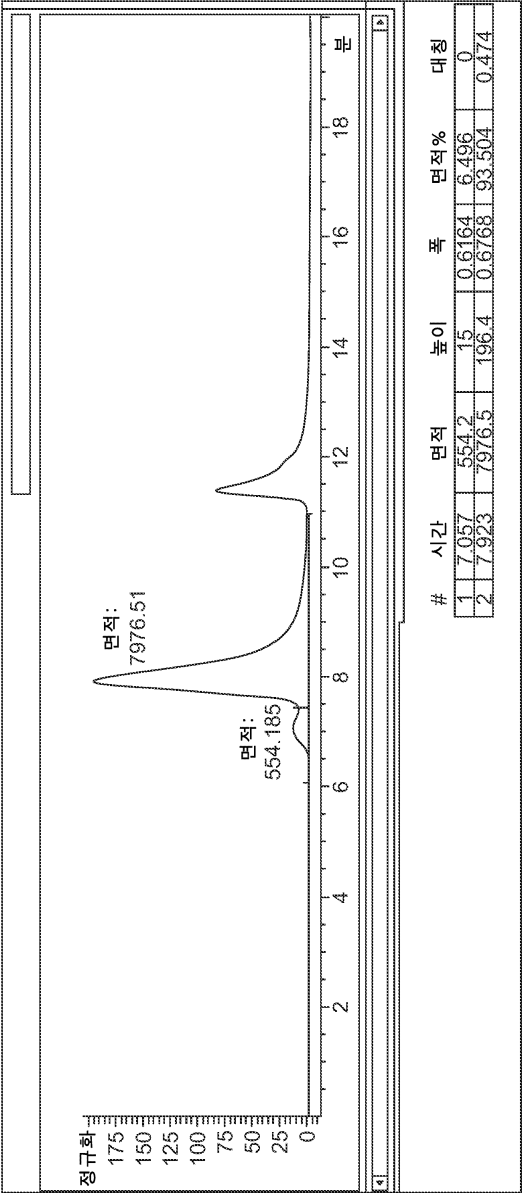
도면48



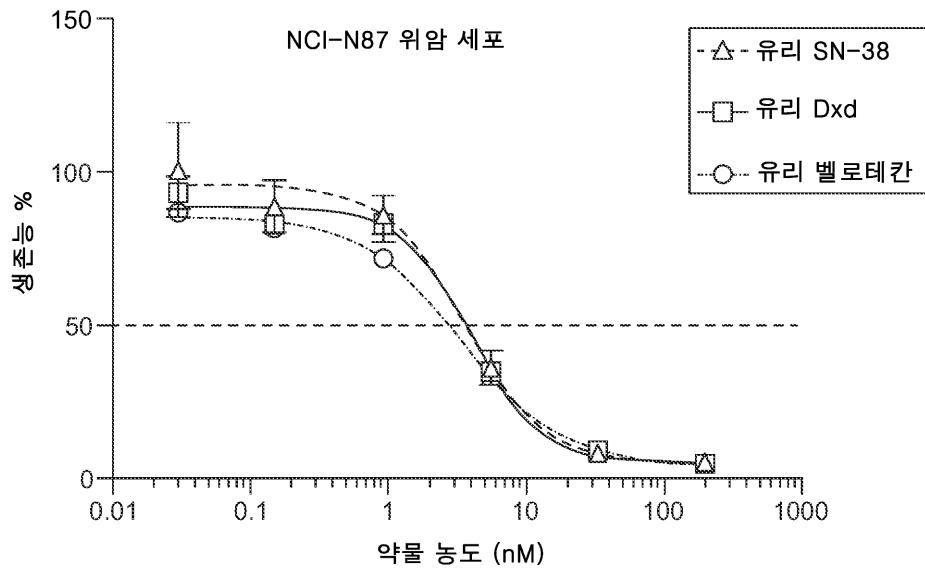
도면49



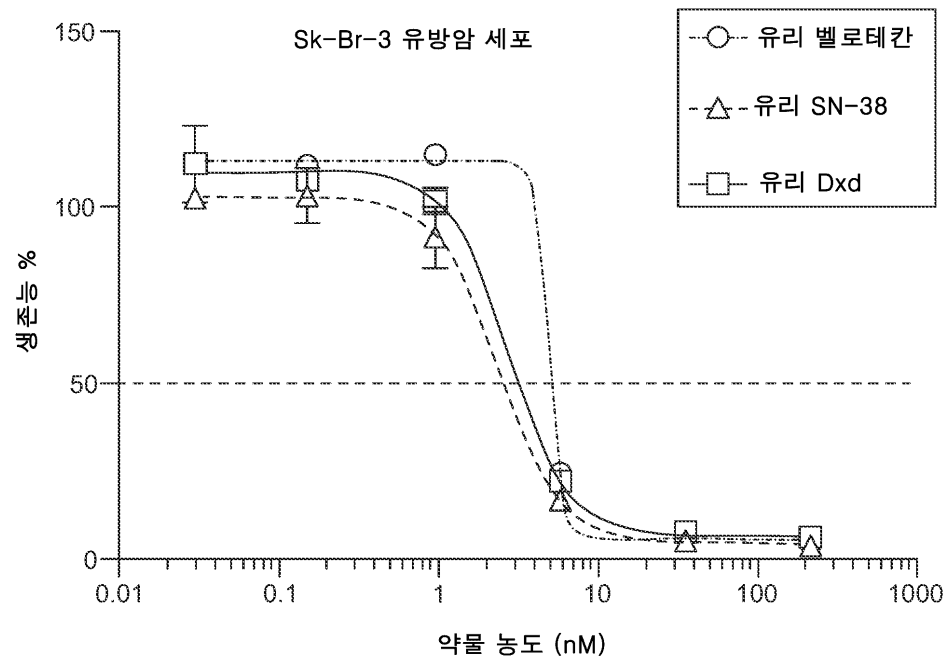
도면50



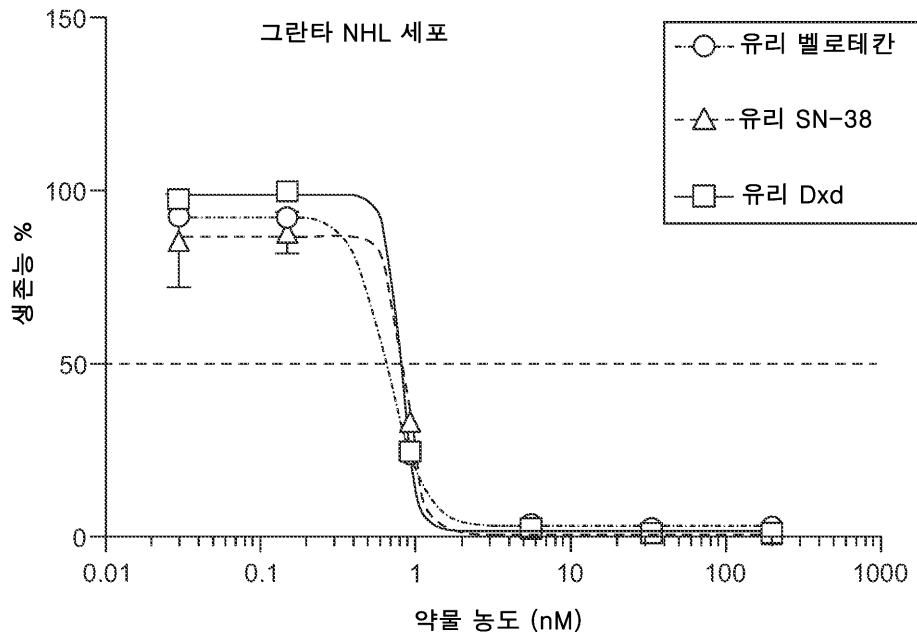
도면51



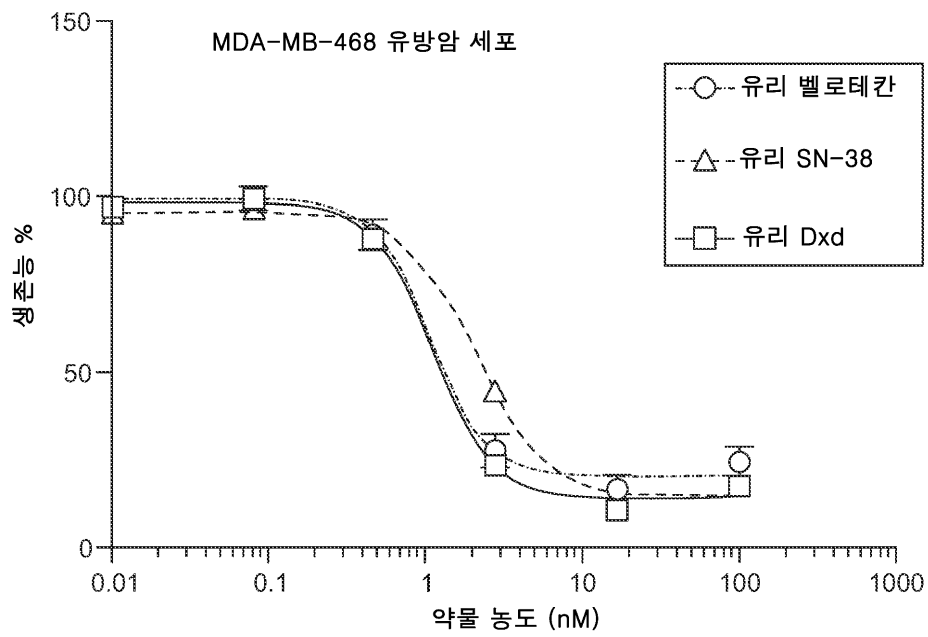
도면52



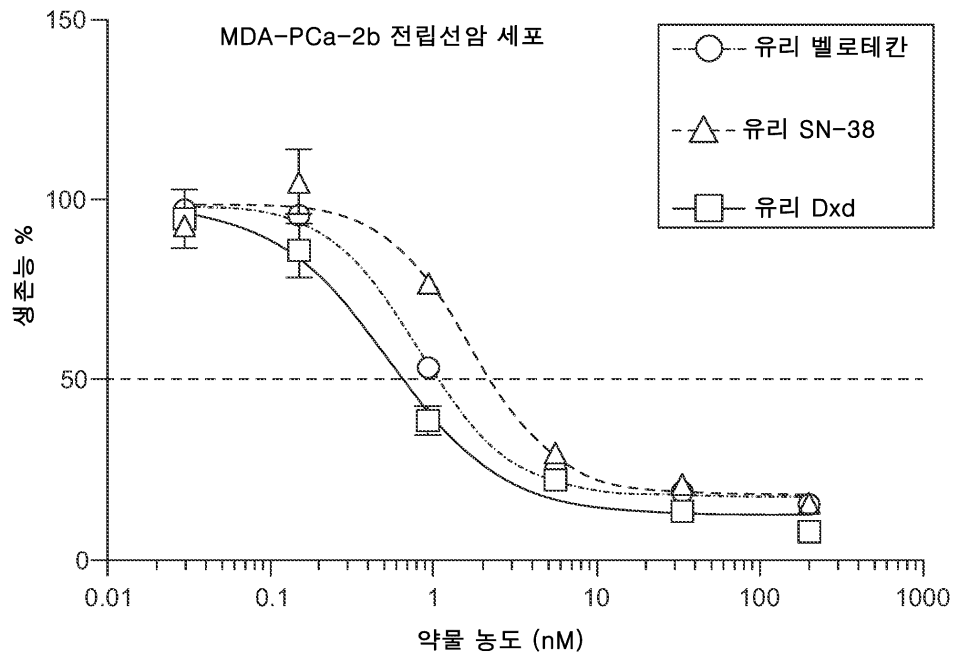
도면53



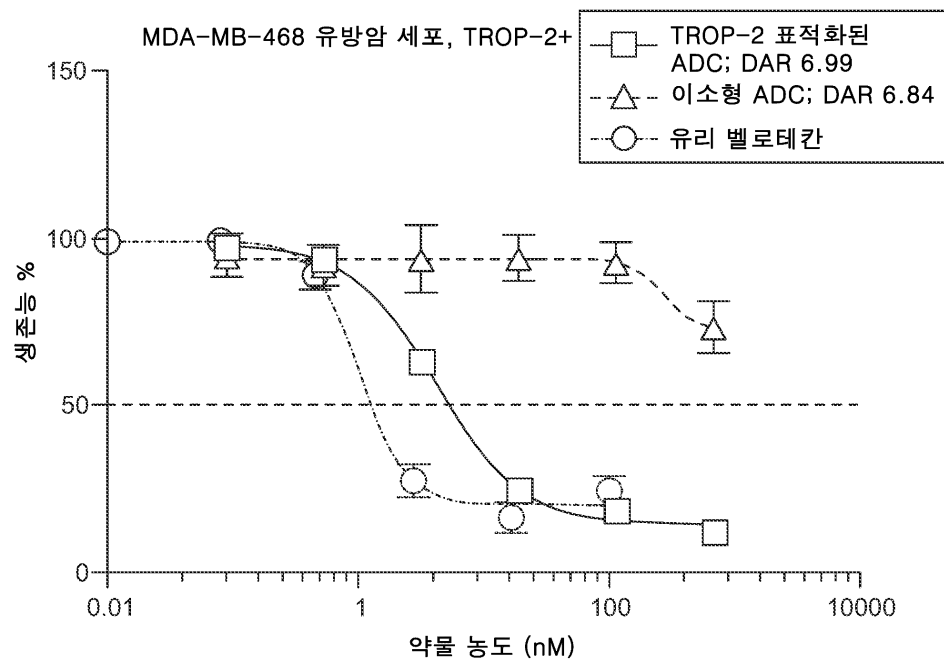
도면54



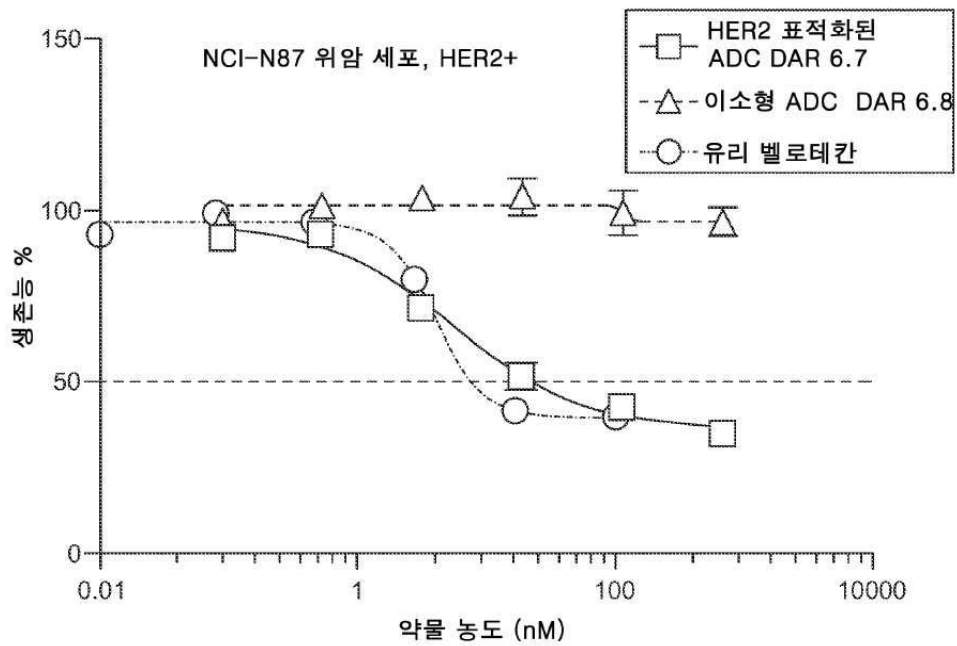
도면55



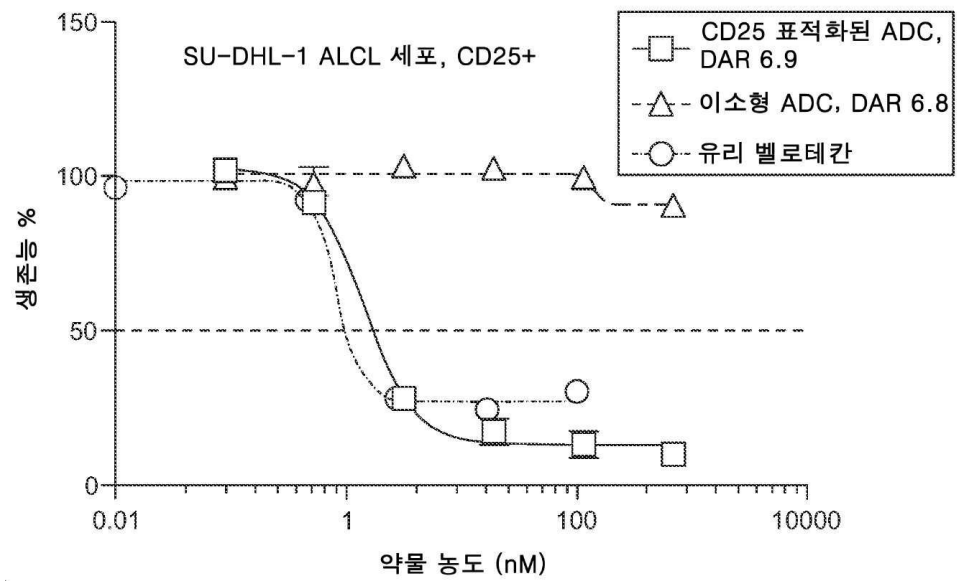
도면56



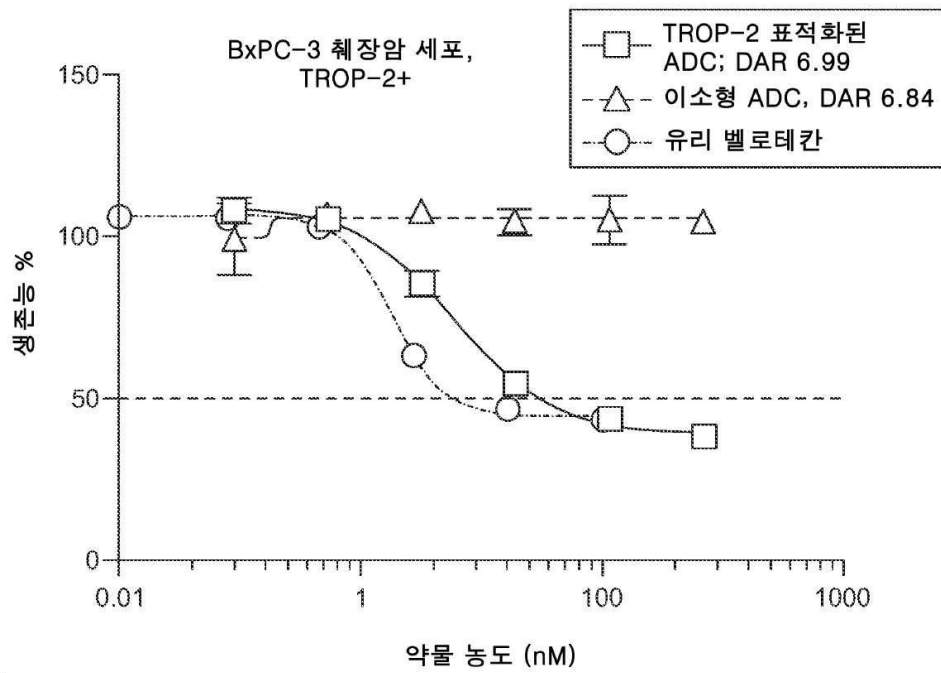
도면57



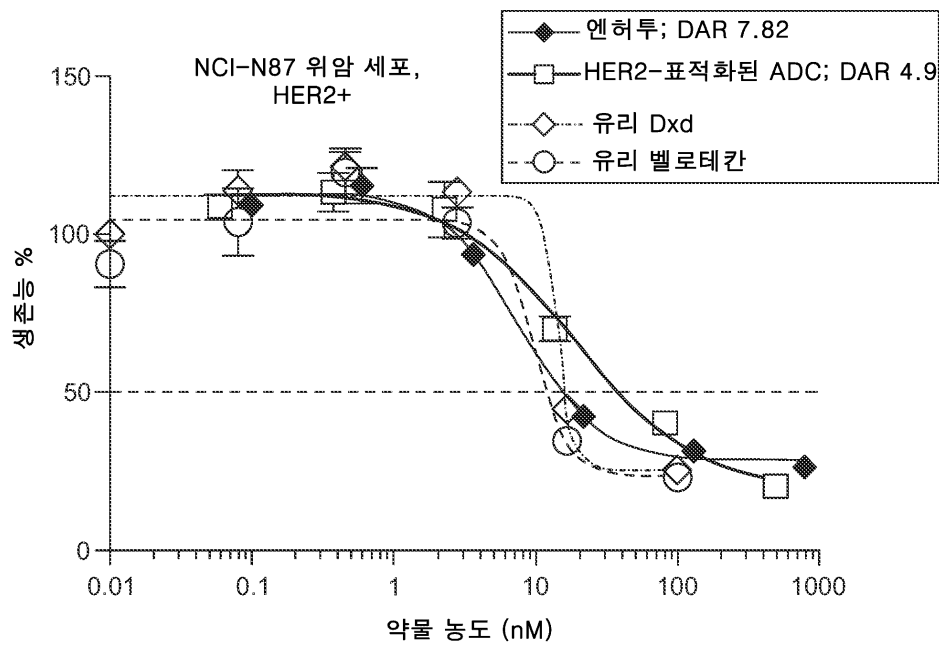
도면58



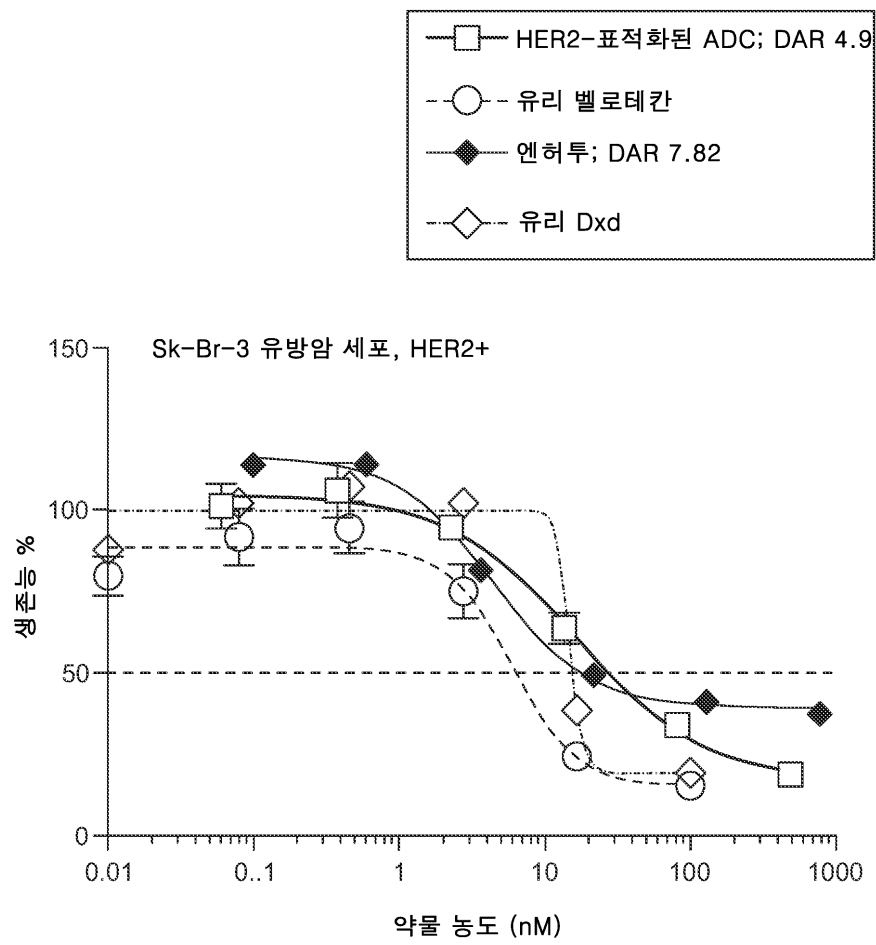
도면59



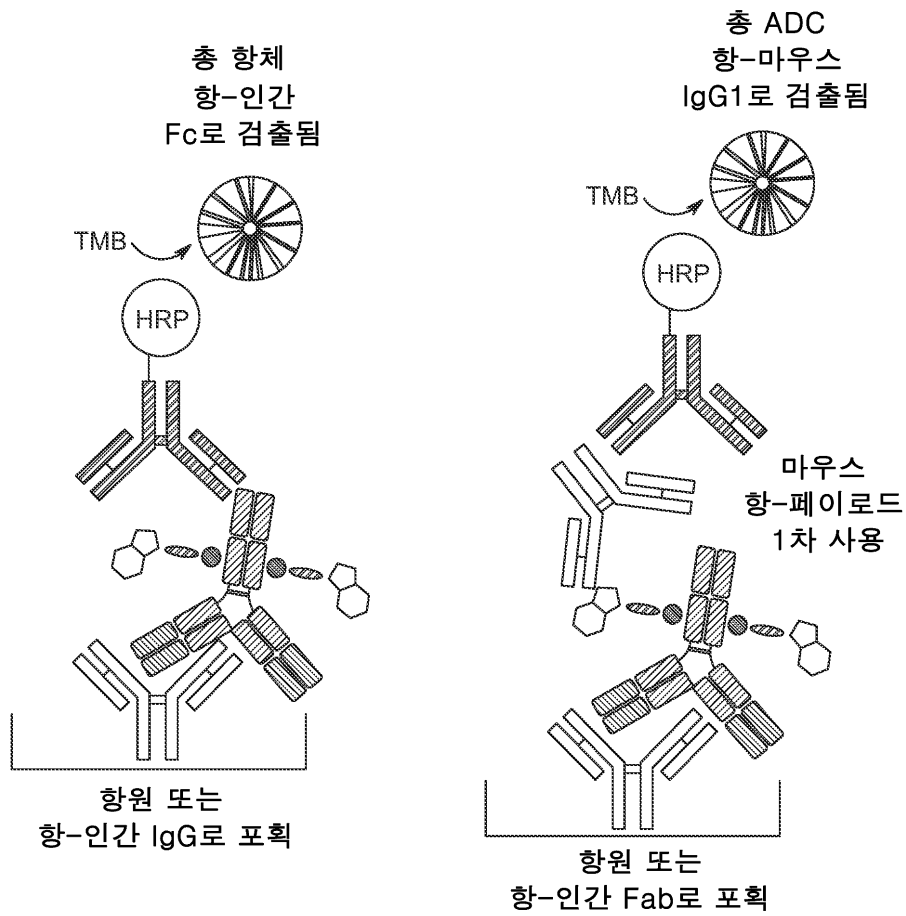
도면60



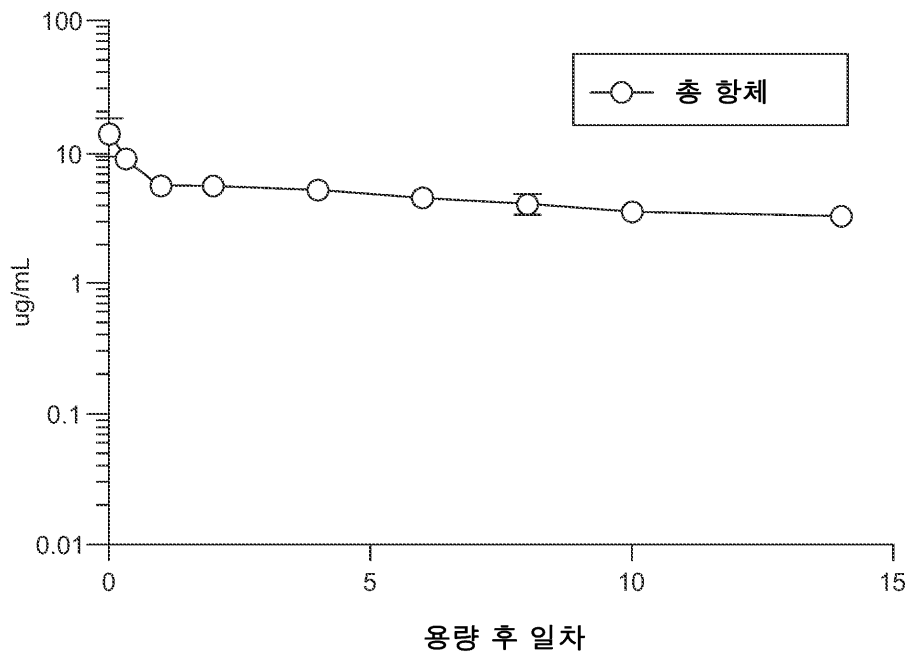
도면61



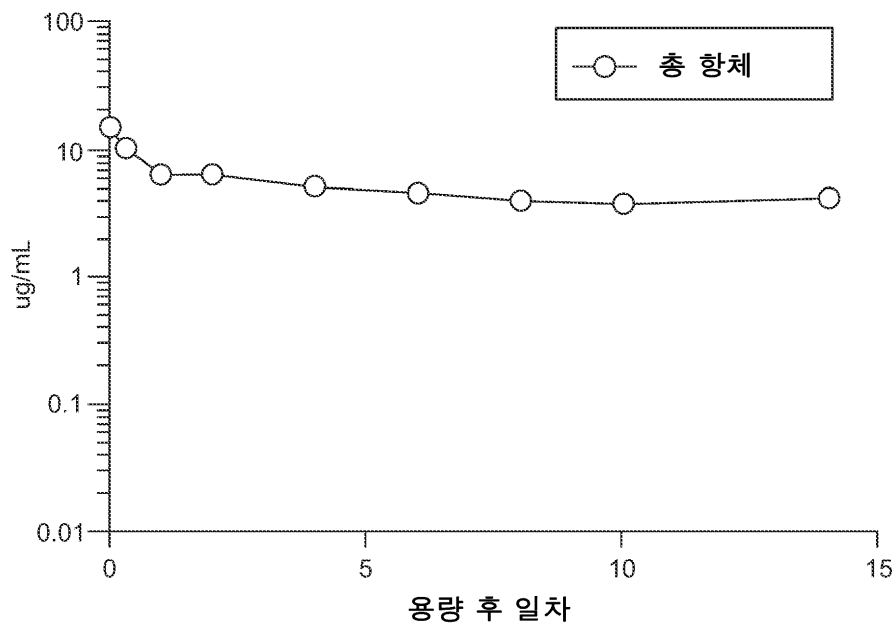
도면62



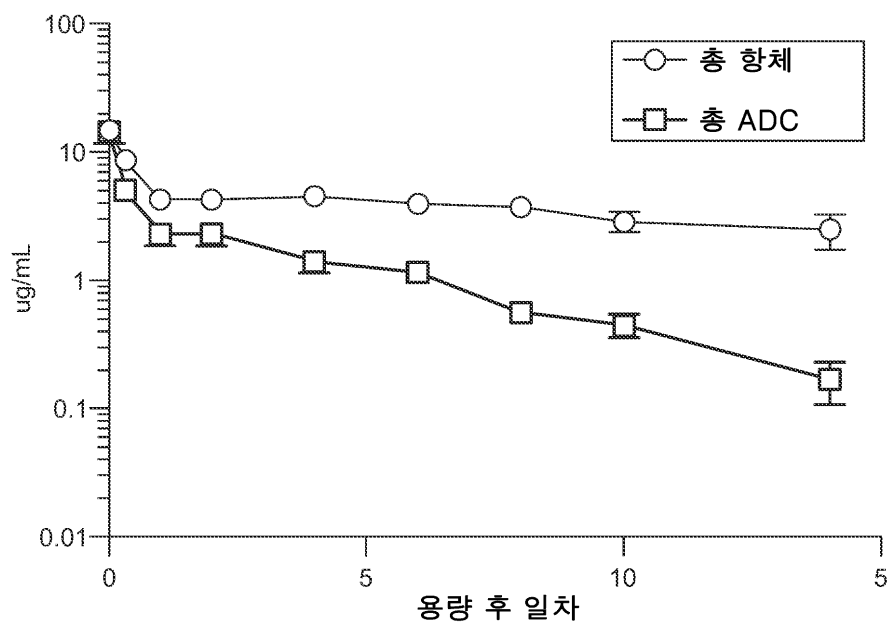
도면63



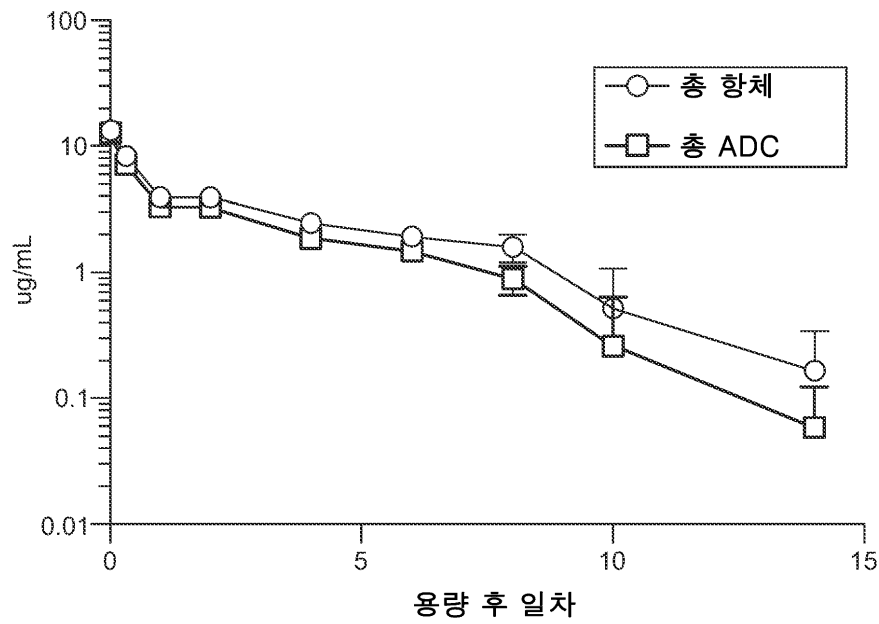
도면64



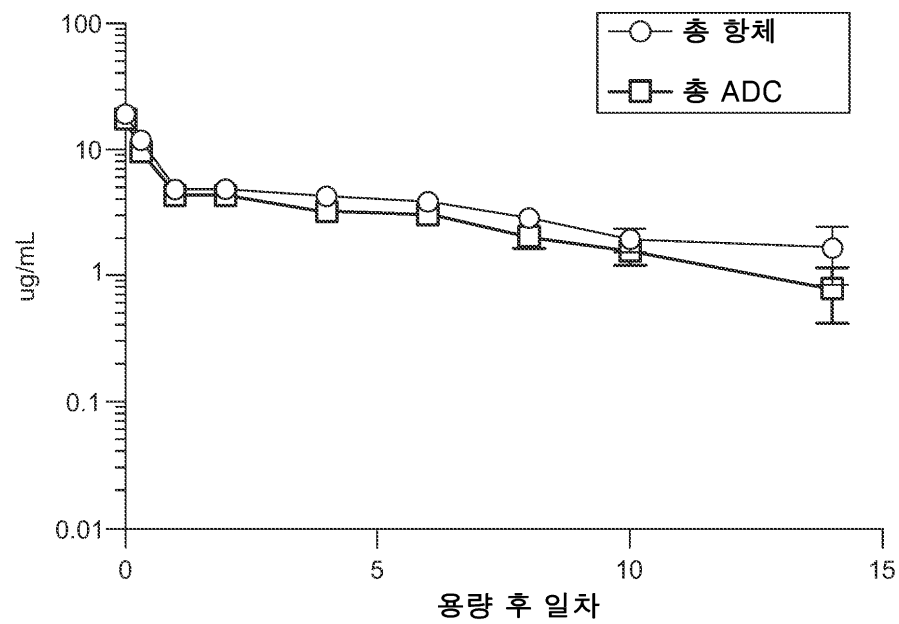
도면65



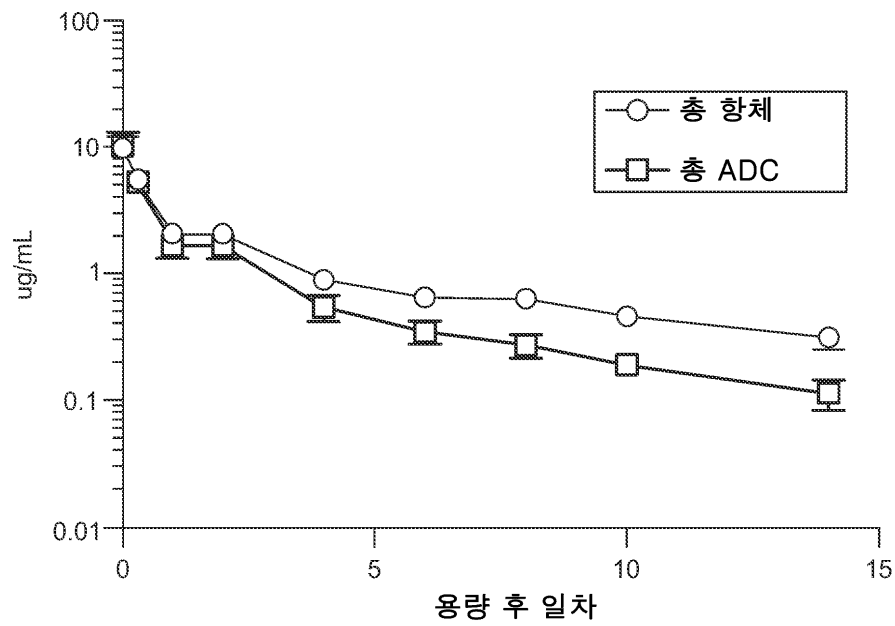
도면66



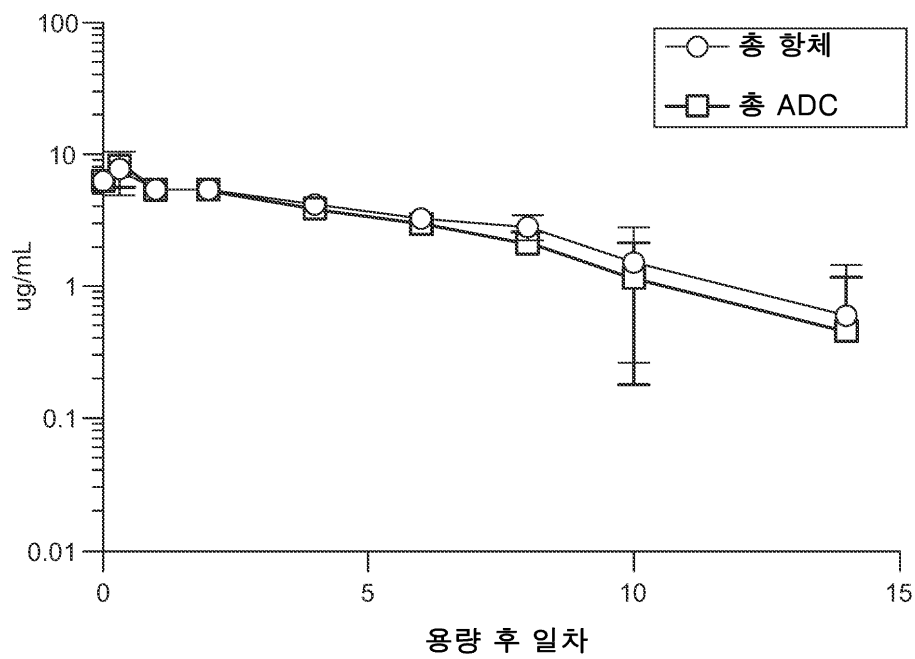
도면67



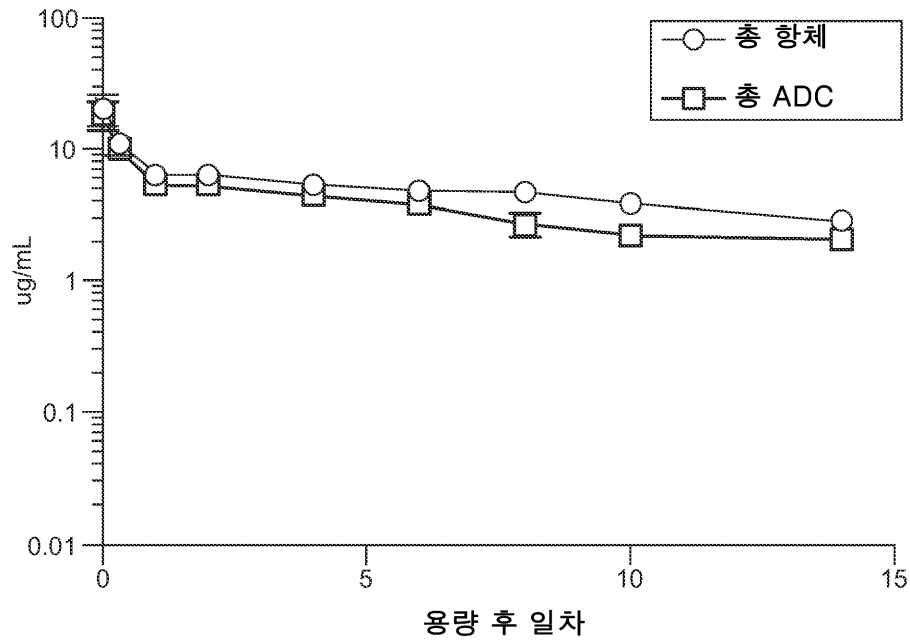
도면68



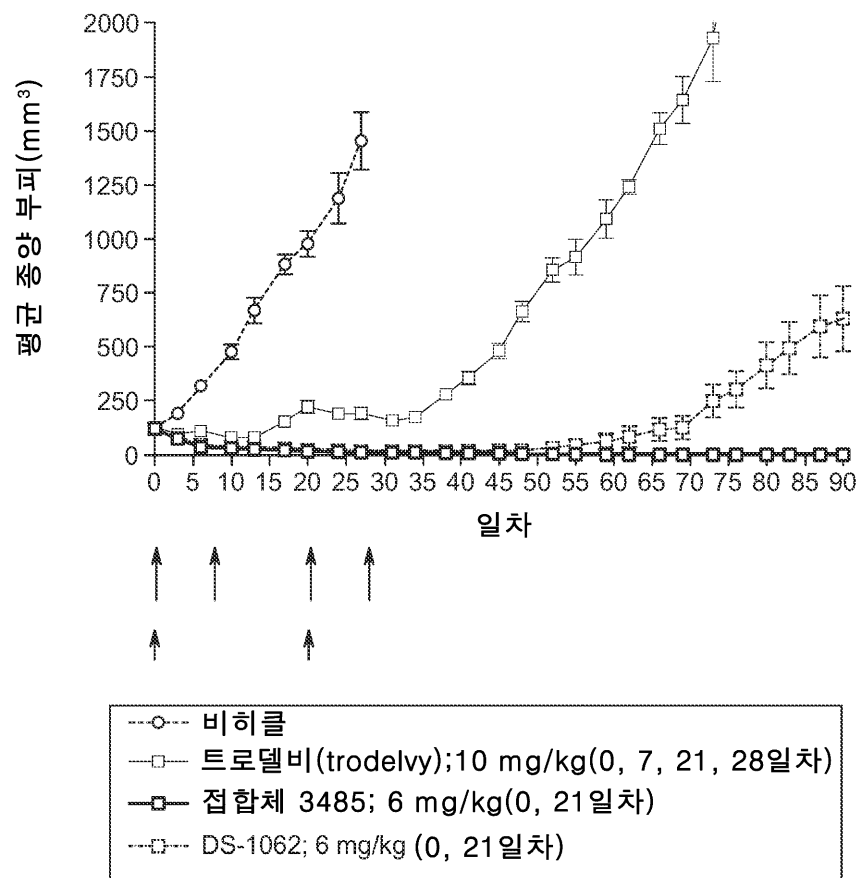
도면69



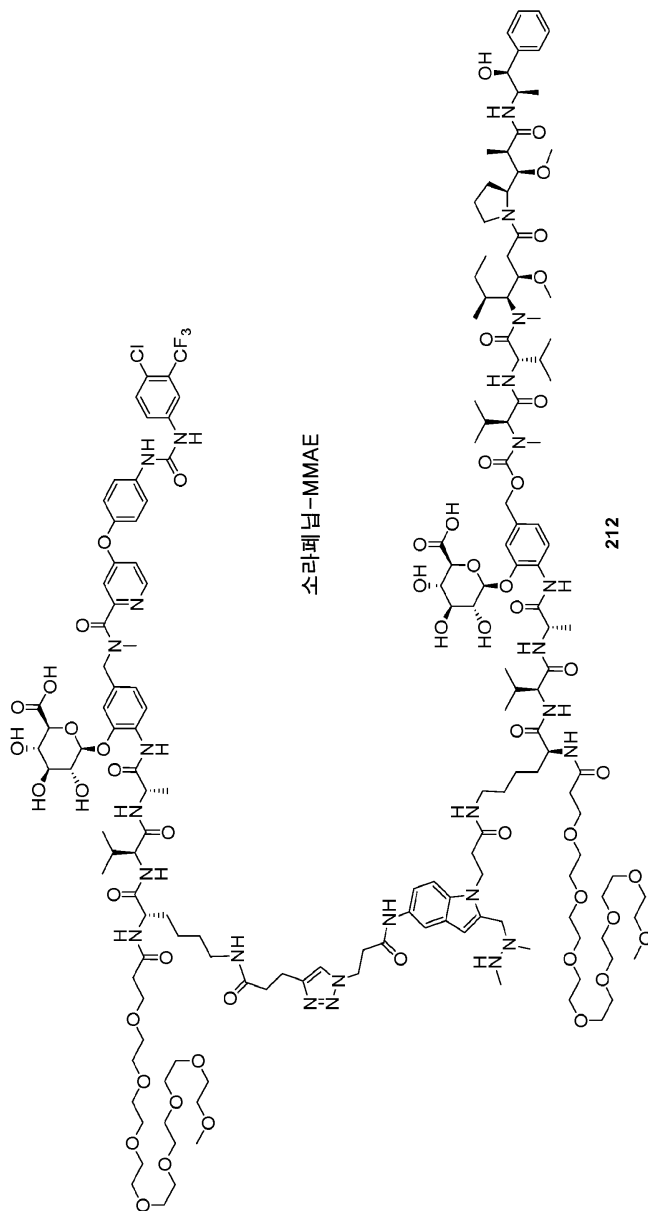
도면70



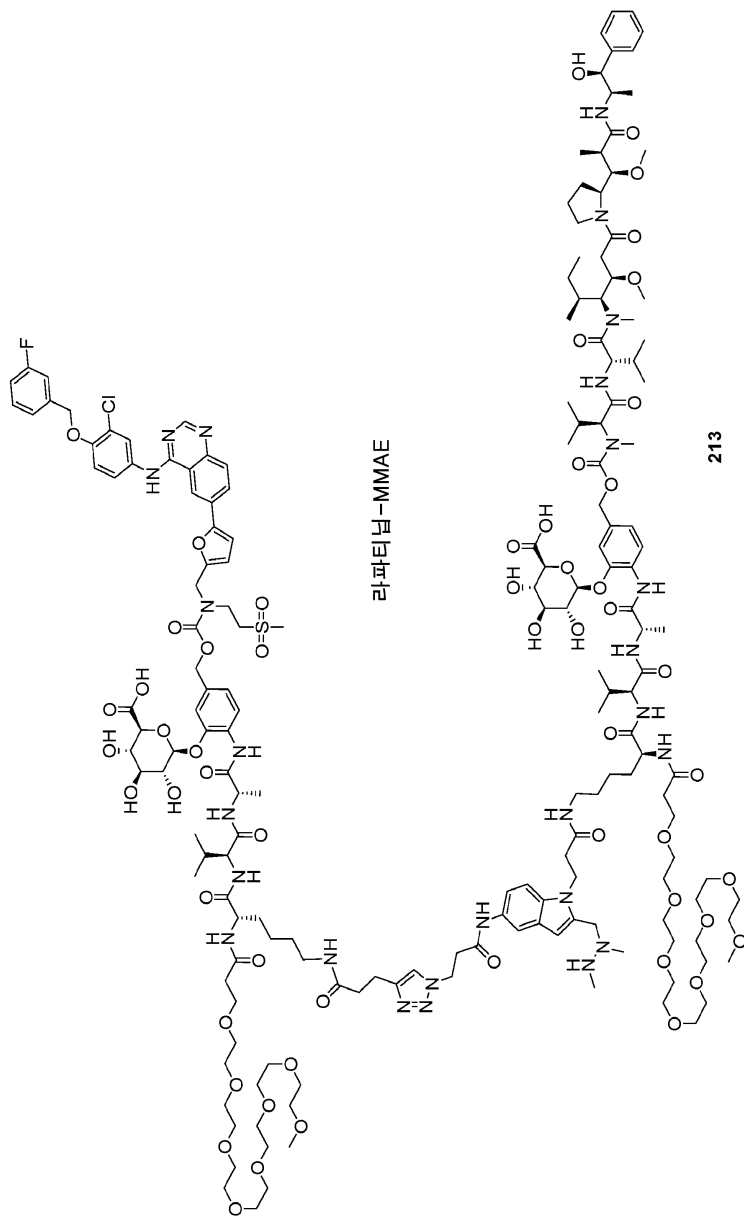
도면71



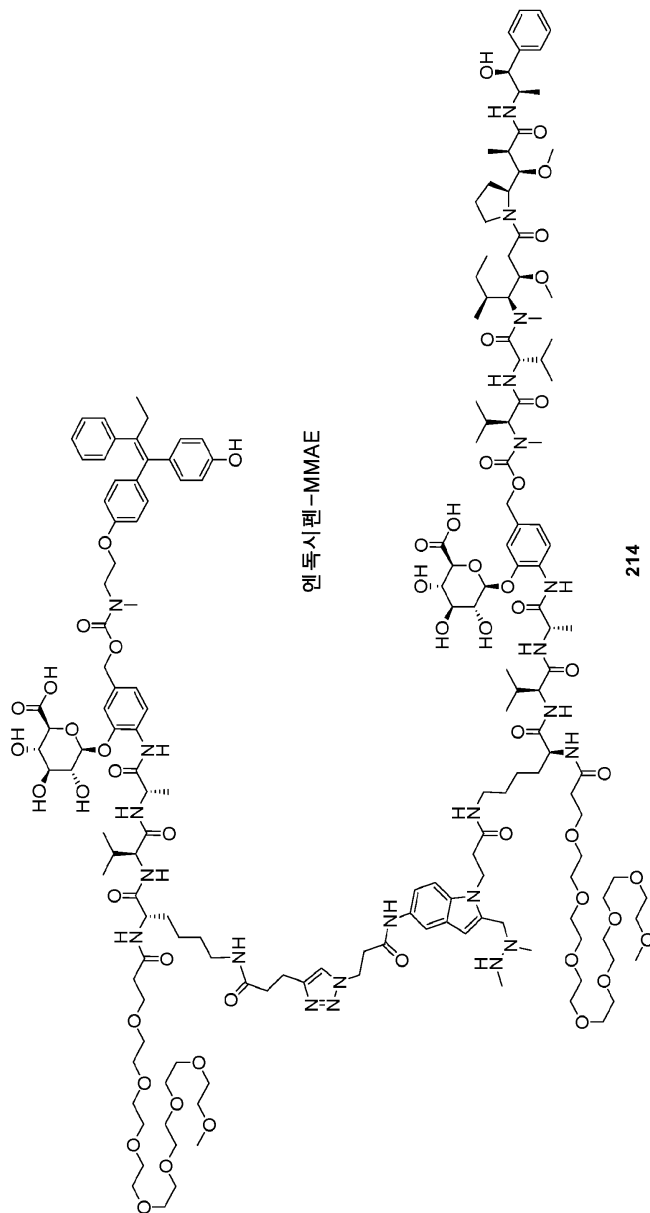
도면 72a



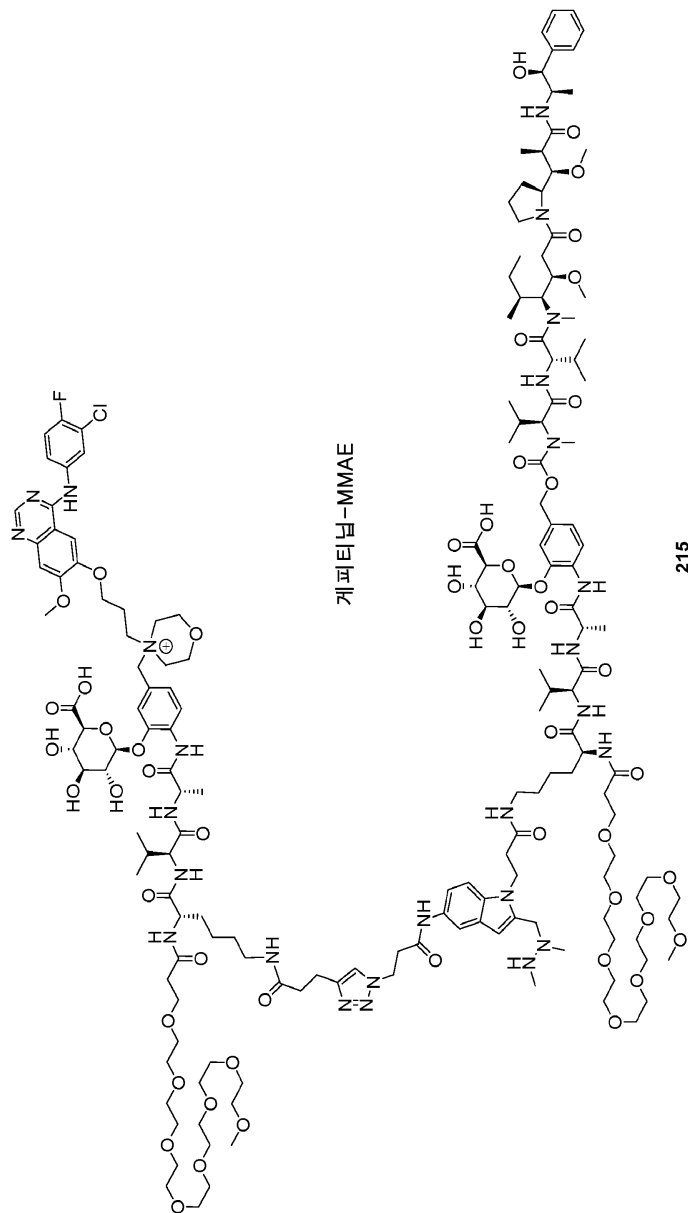
도면 72b



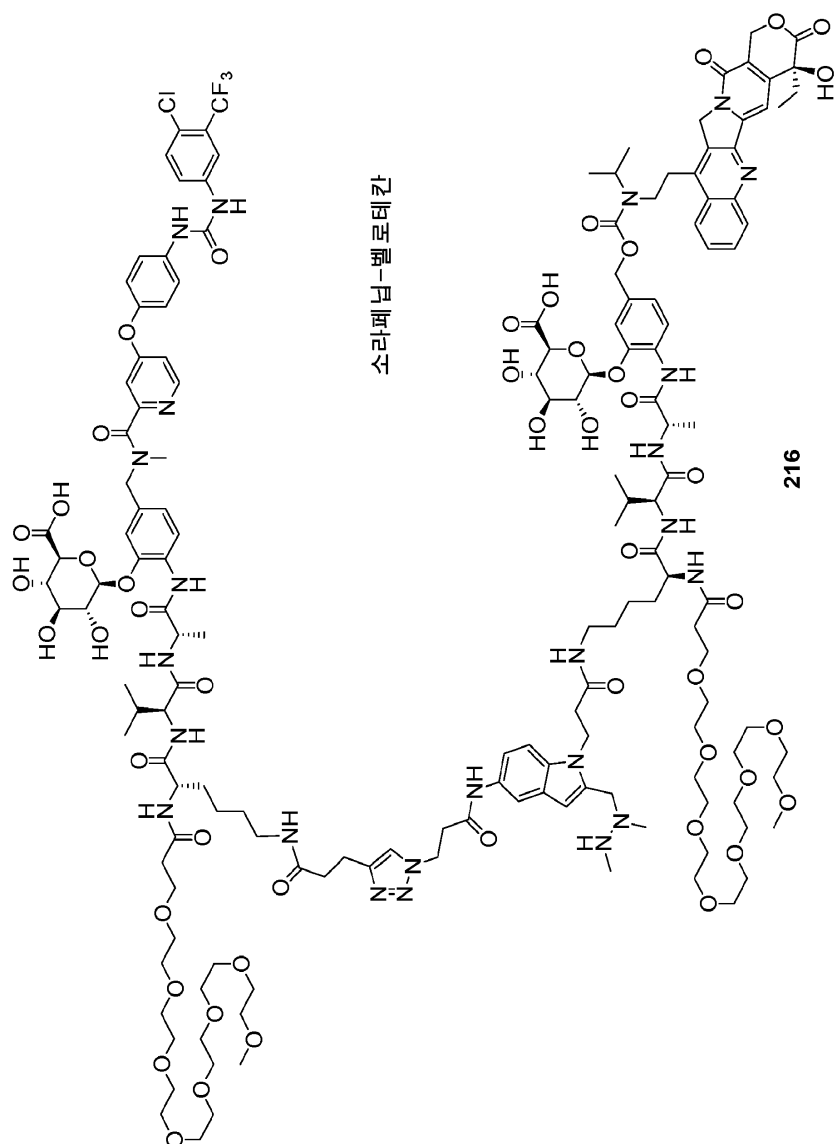
도면 72c



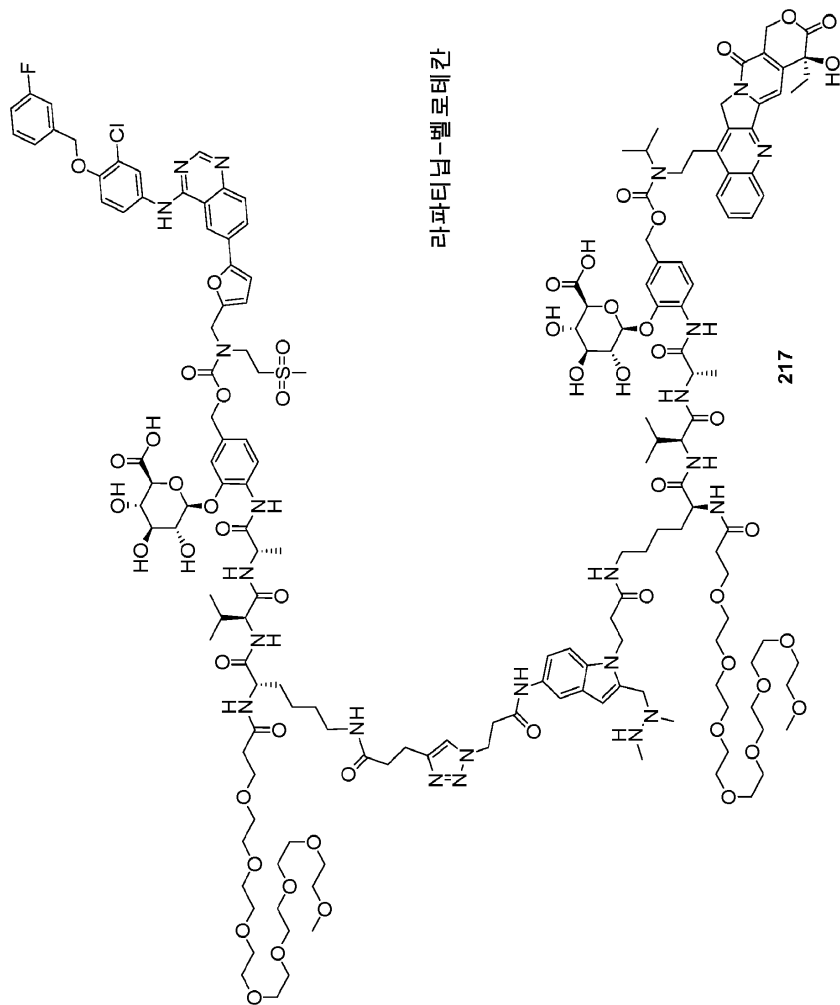
도면72d



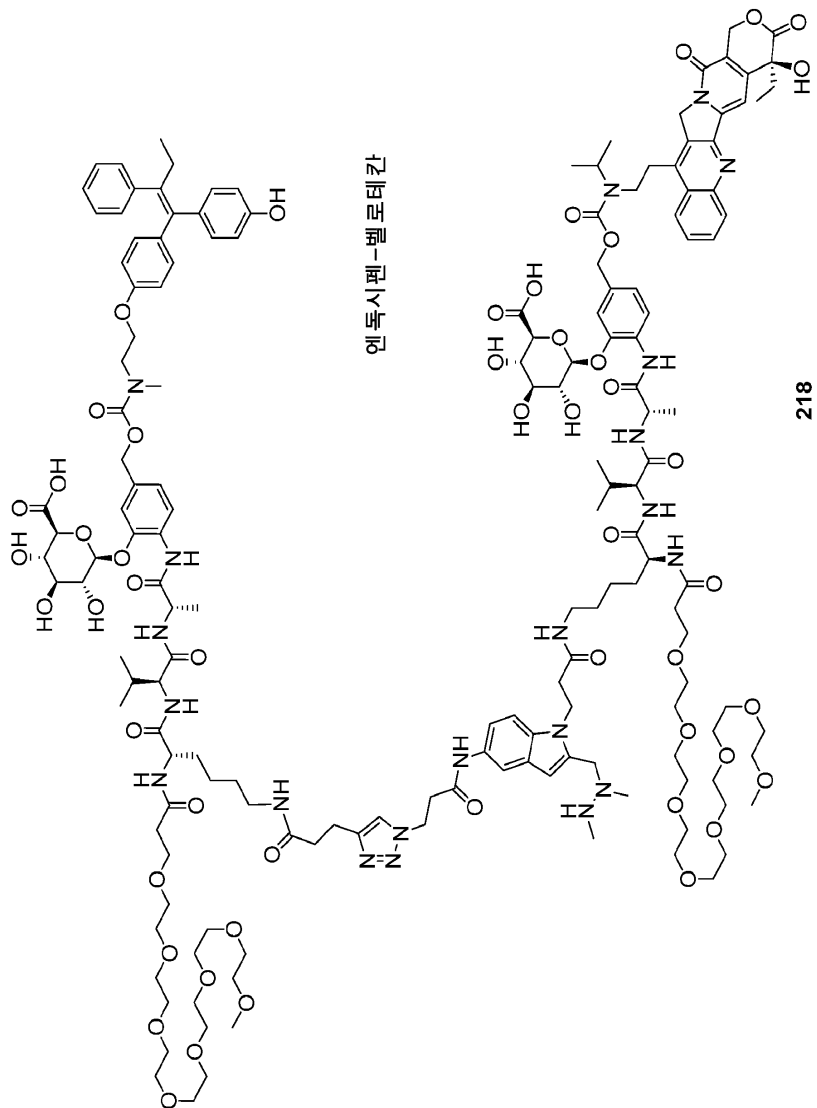
도면 73a



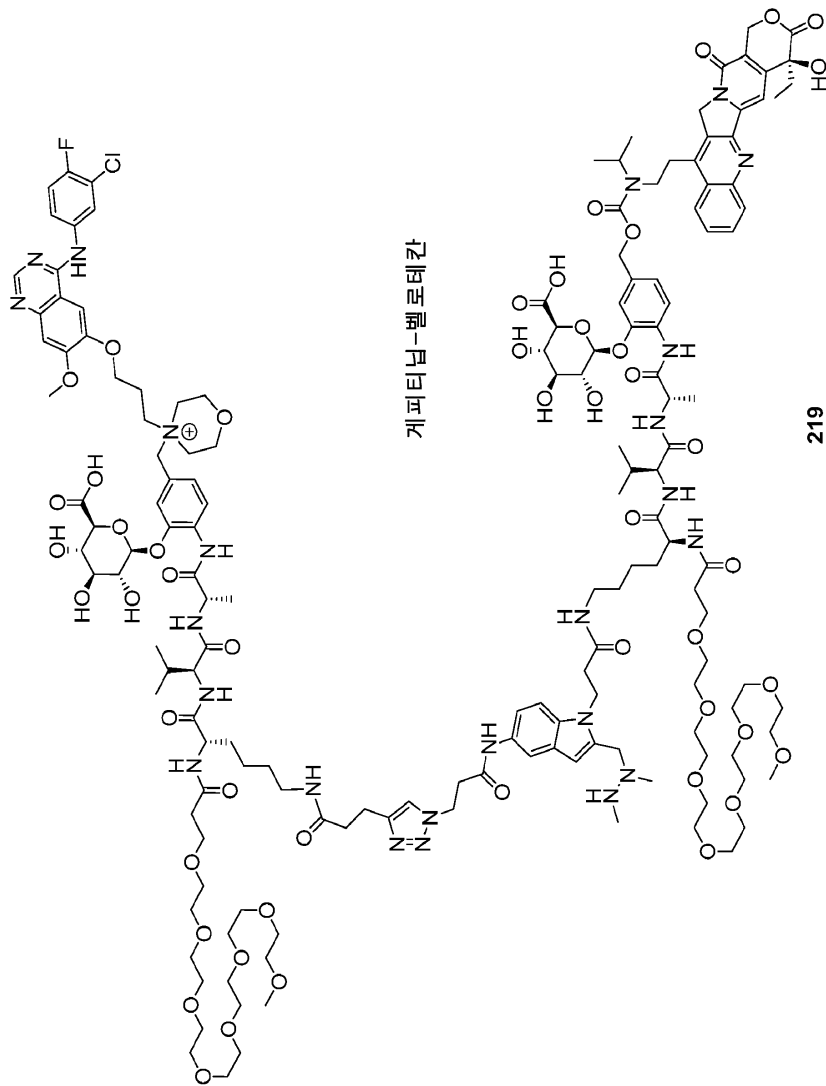
도면 73b



도면73c



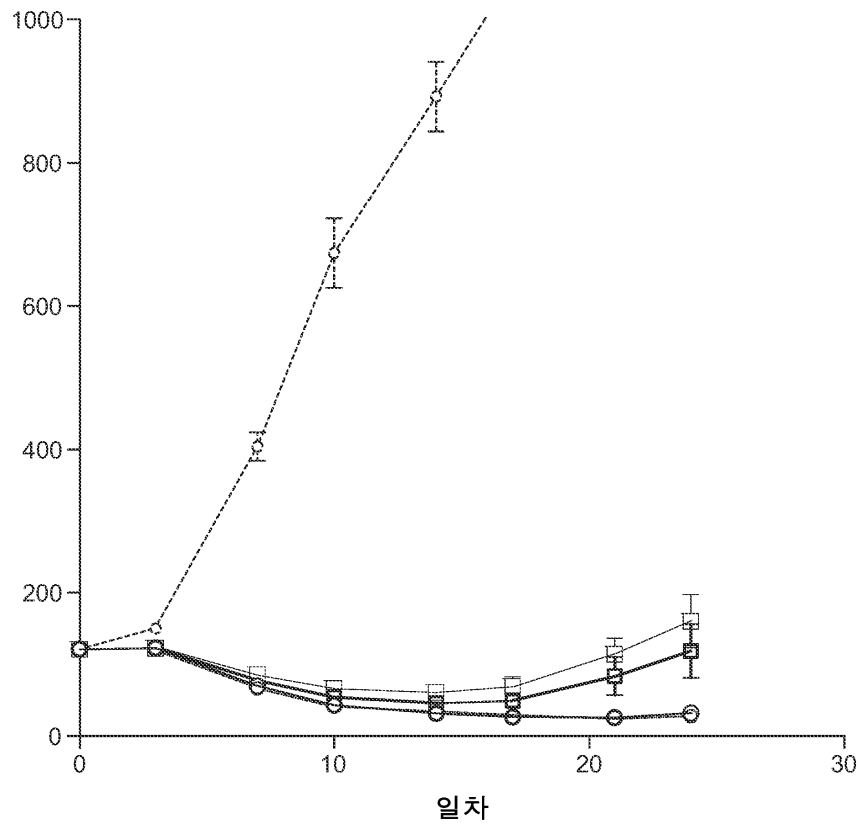
도면 73d



게피티닙-벤로데칸

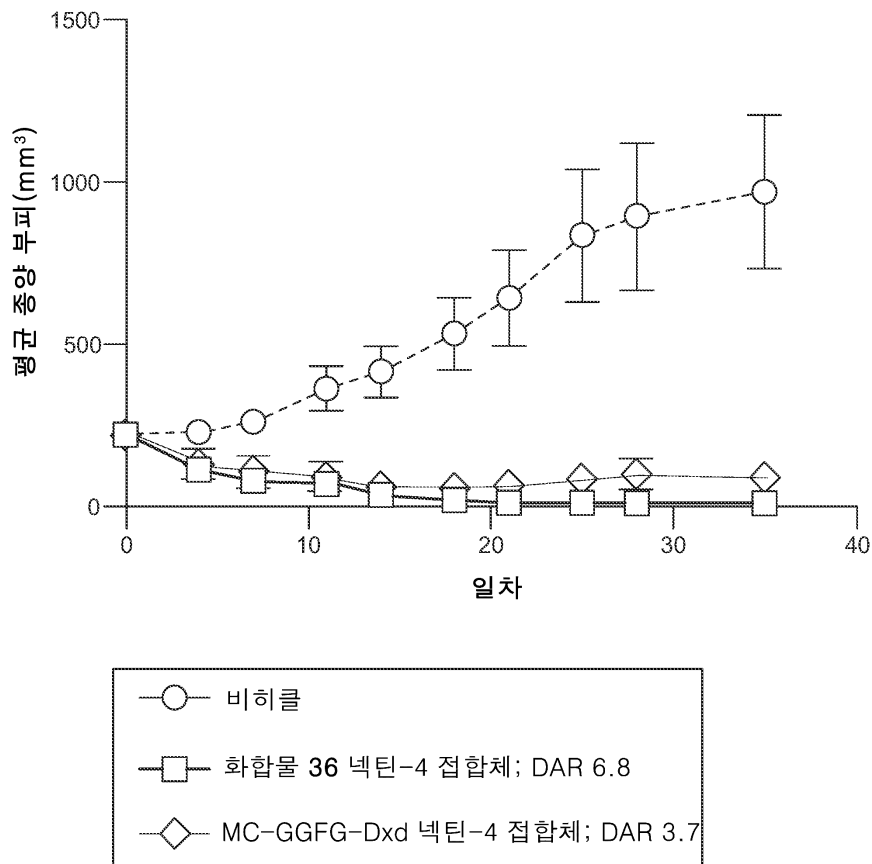
219

도면74

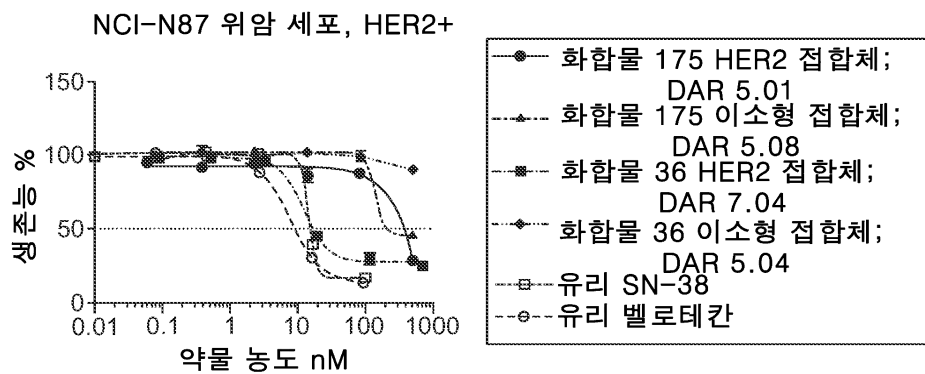


- 비히클
- DS-1062, 3 mg/kg
- 접합체 3485, 3 mg/kg
- 접합체 3789, 3 mg/kg
- 접합체 3790, 3 mg/kg

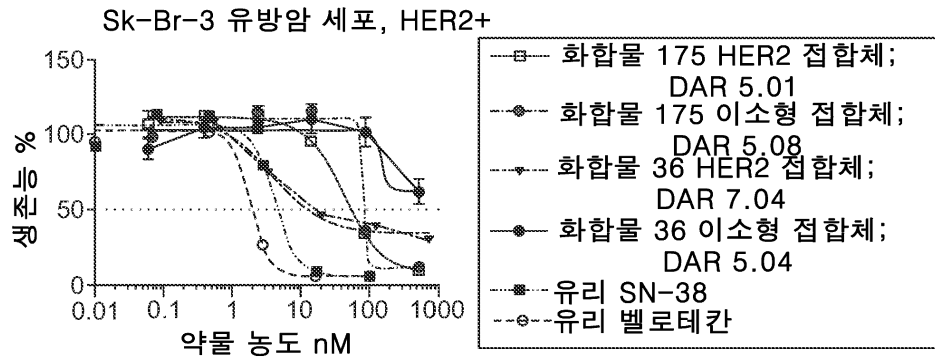
도면75



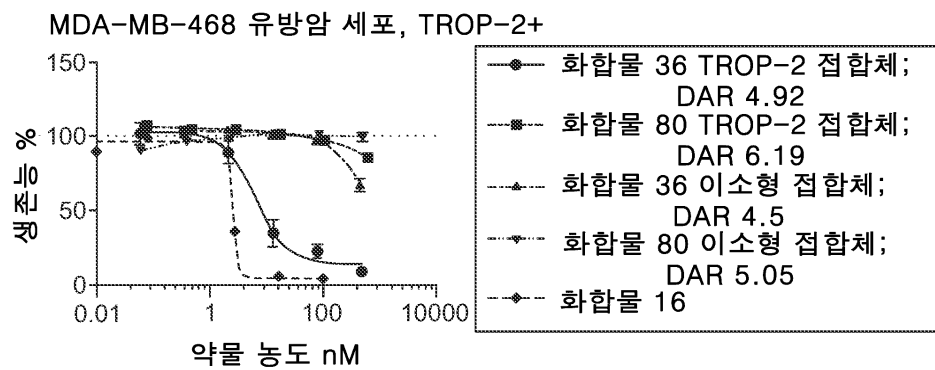
도면76



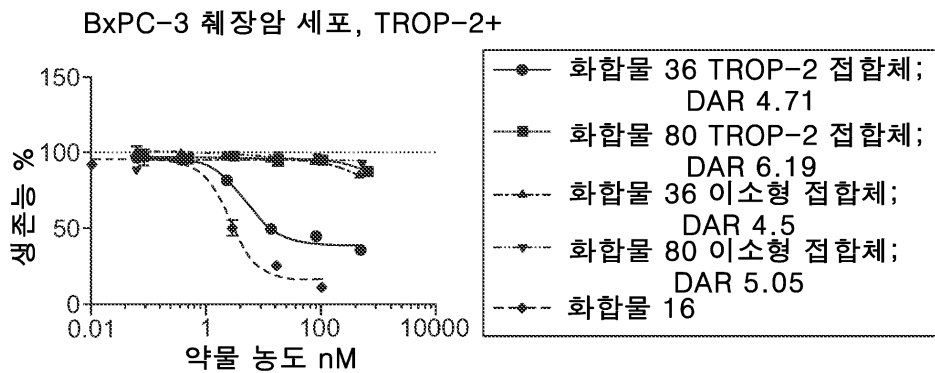
도면77



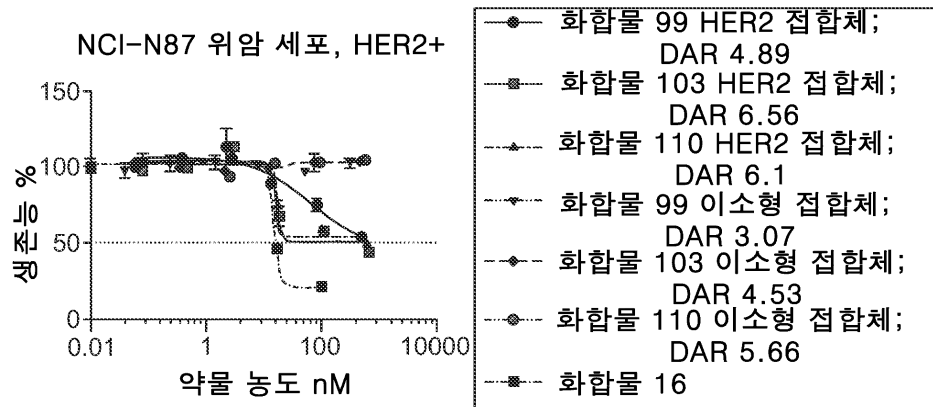
도면78



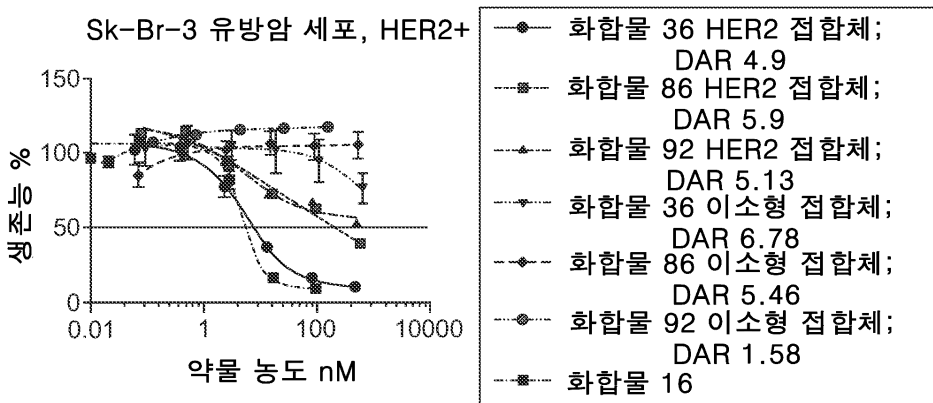
도면79



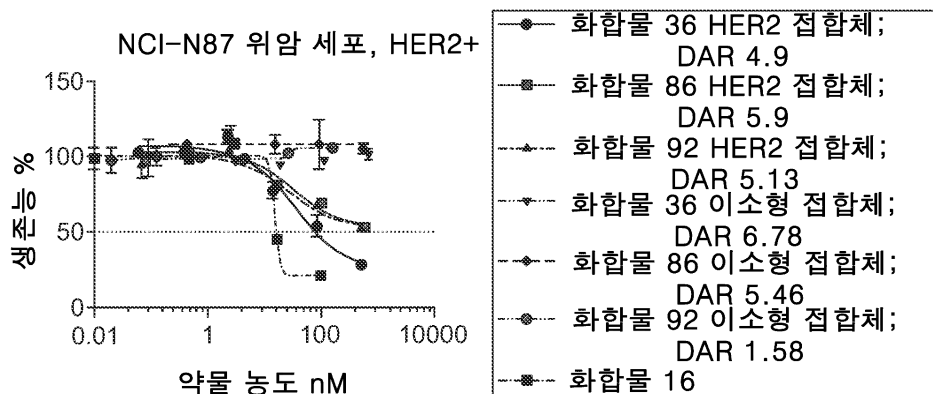
도면80



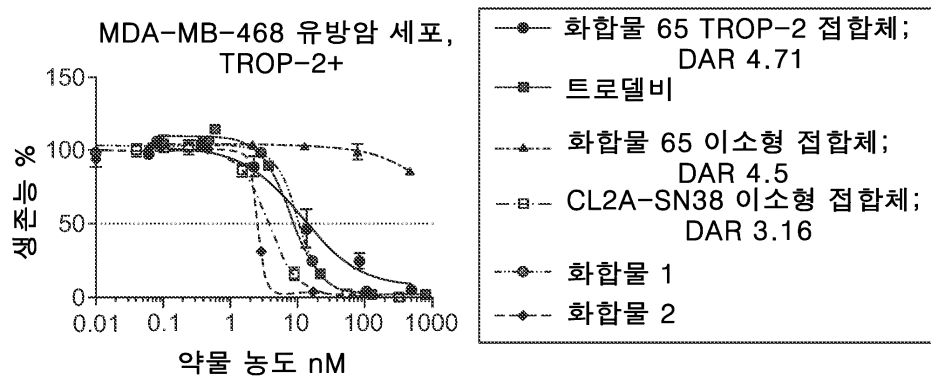
도면81



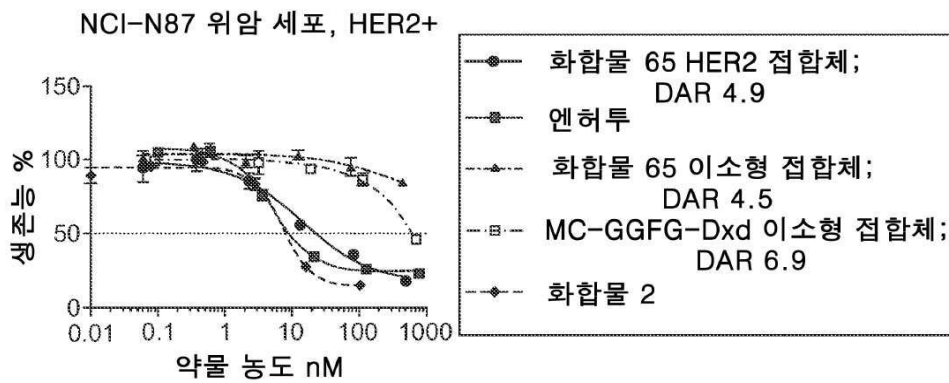
도면82



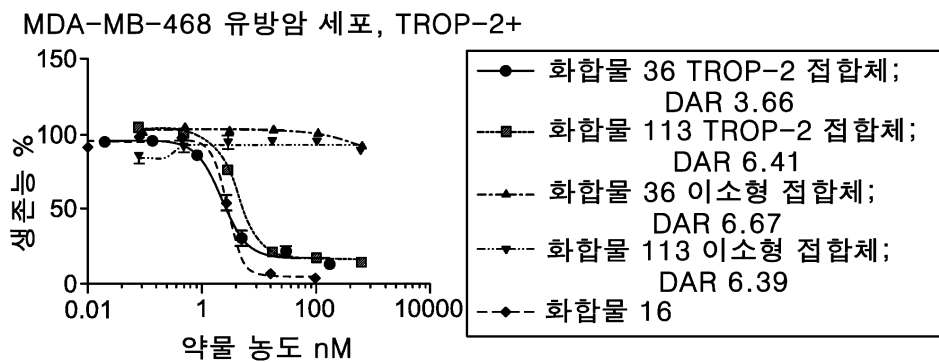
도면83



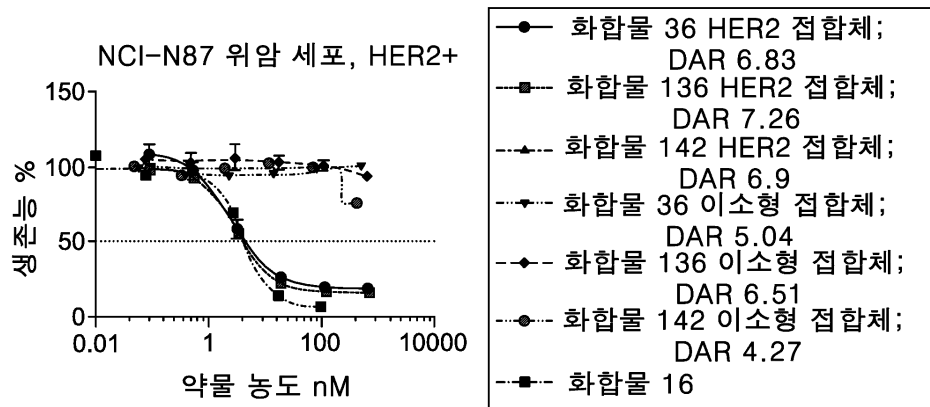
도면84



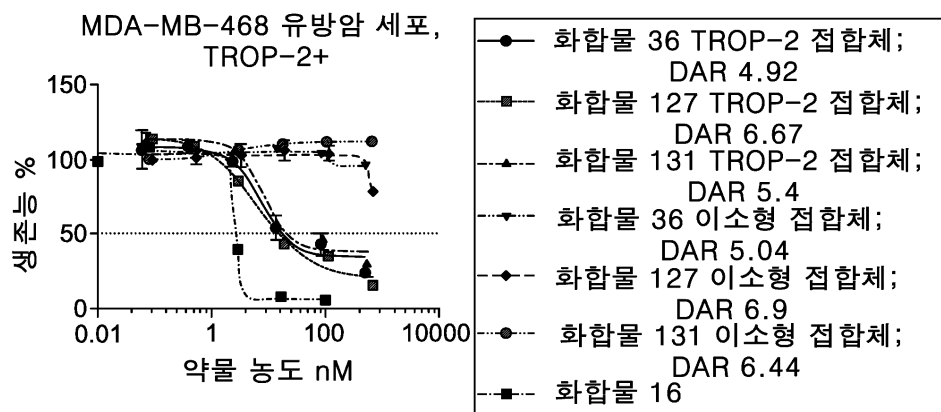
도면85



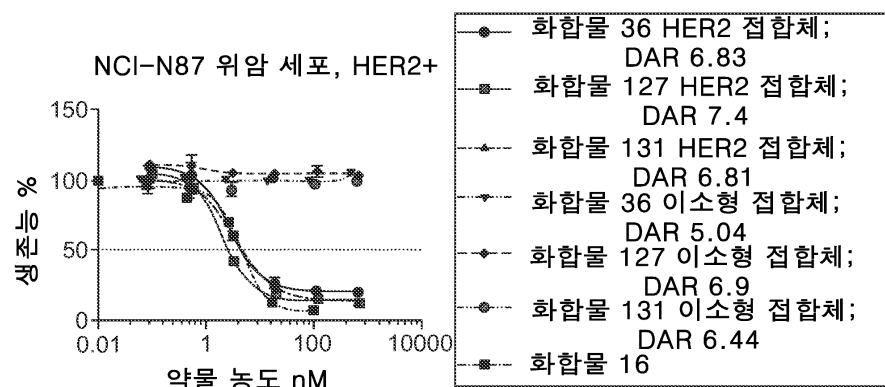
도면86



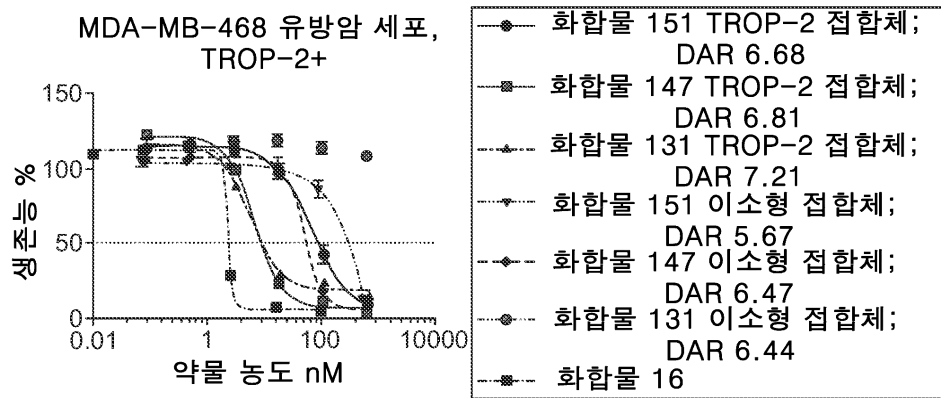
도면87



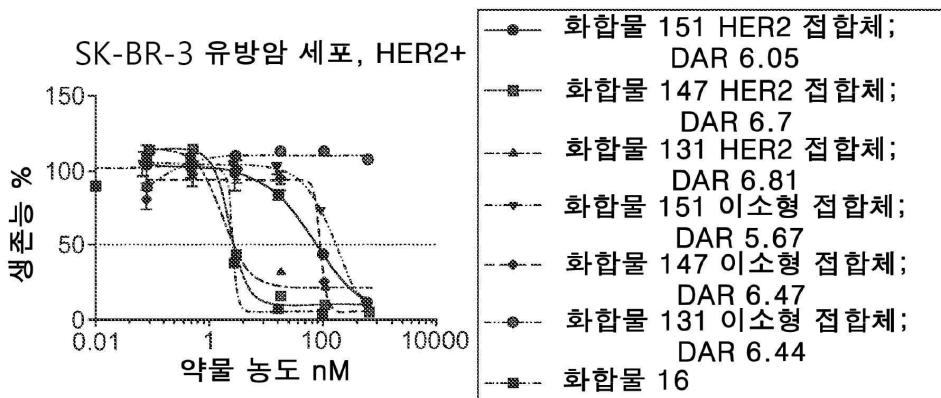
도면88



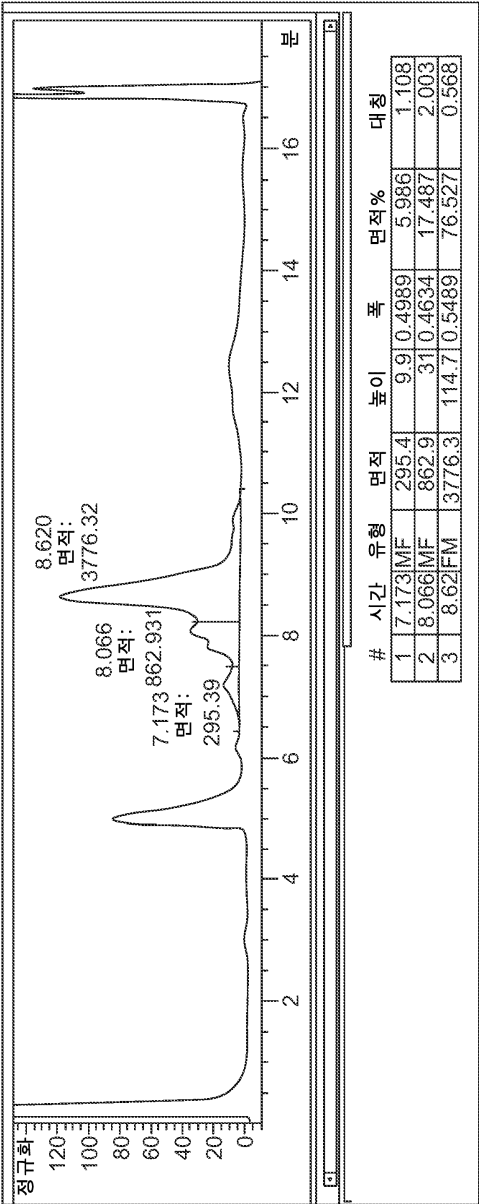
도면89



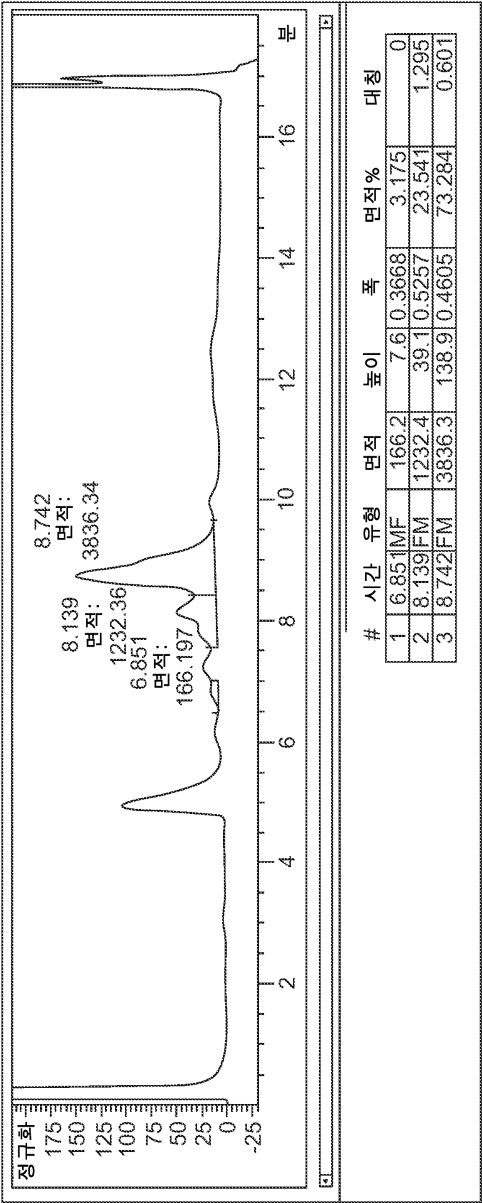
도면90



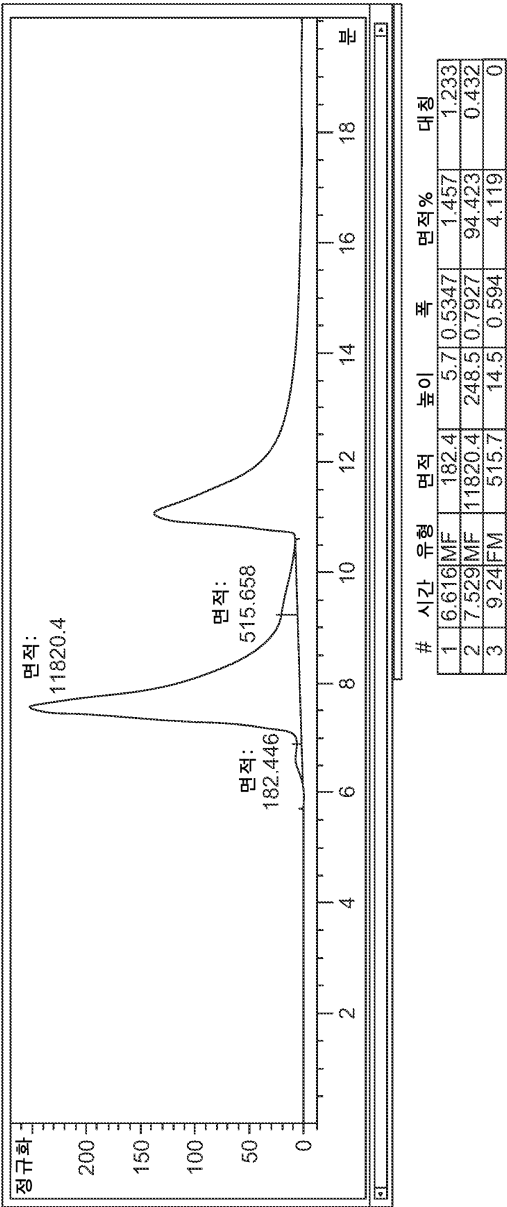
도면91



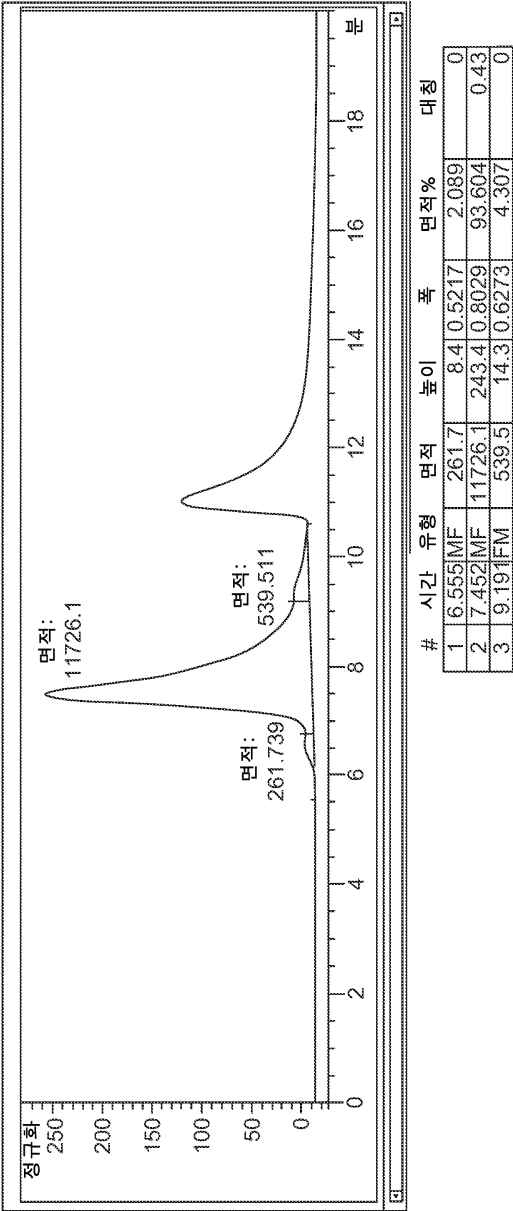
도면92



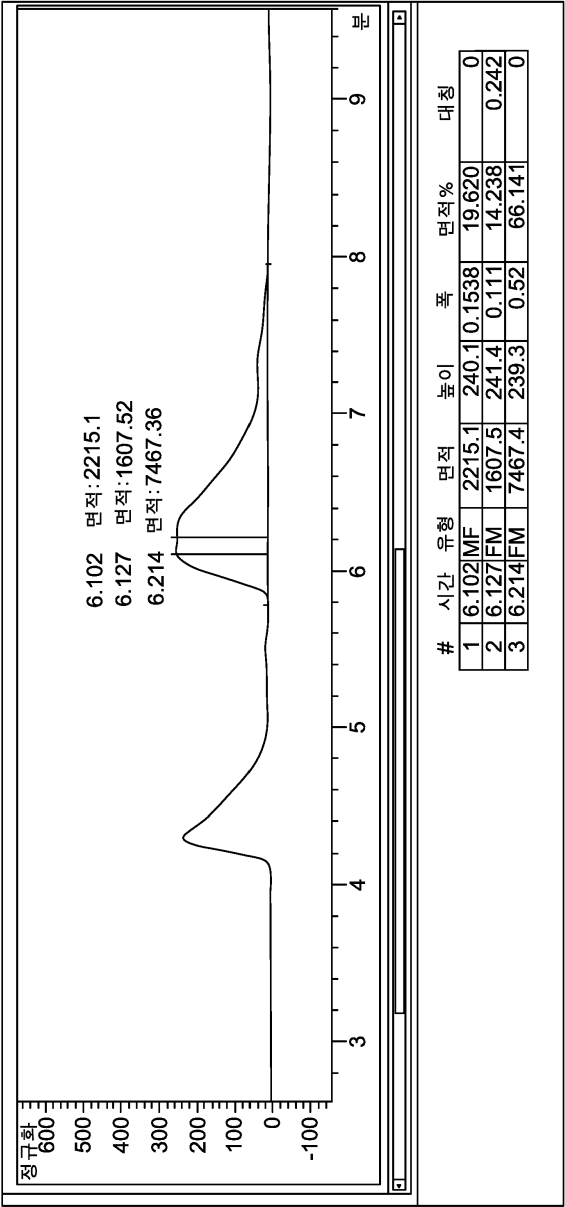
도면93



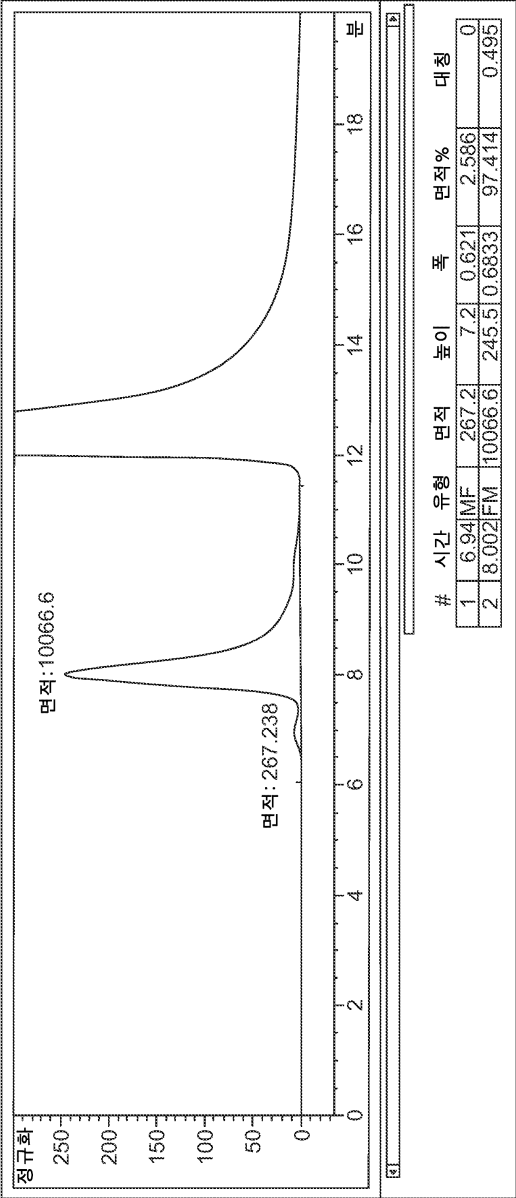
도면94



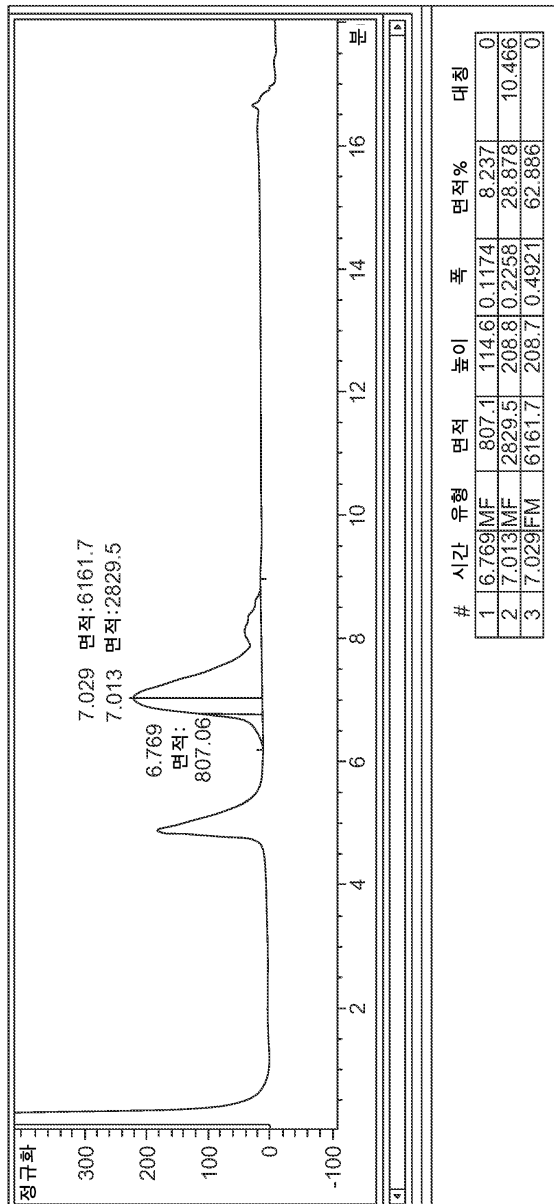
도면95



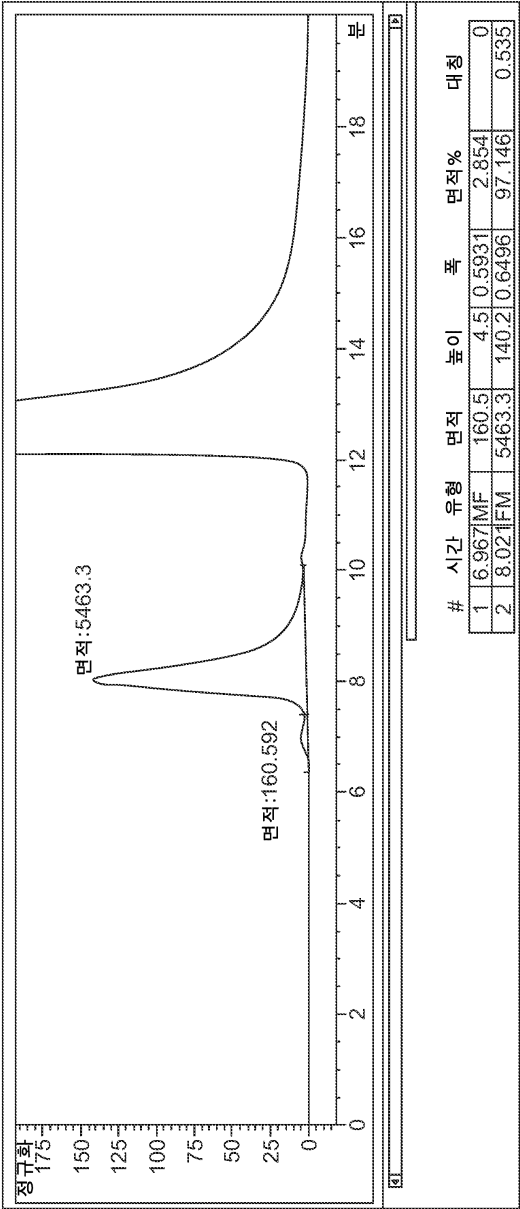
도면96



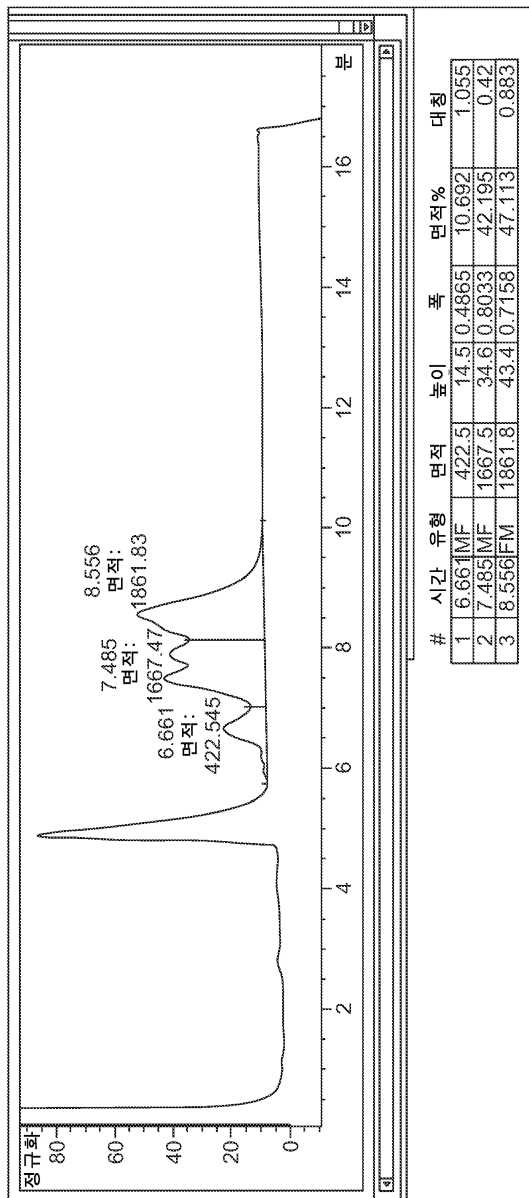
도면97



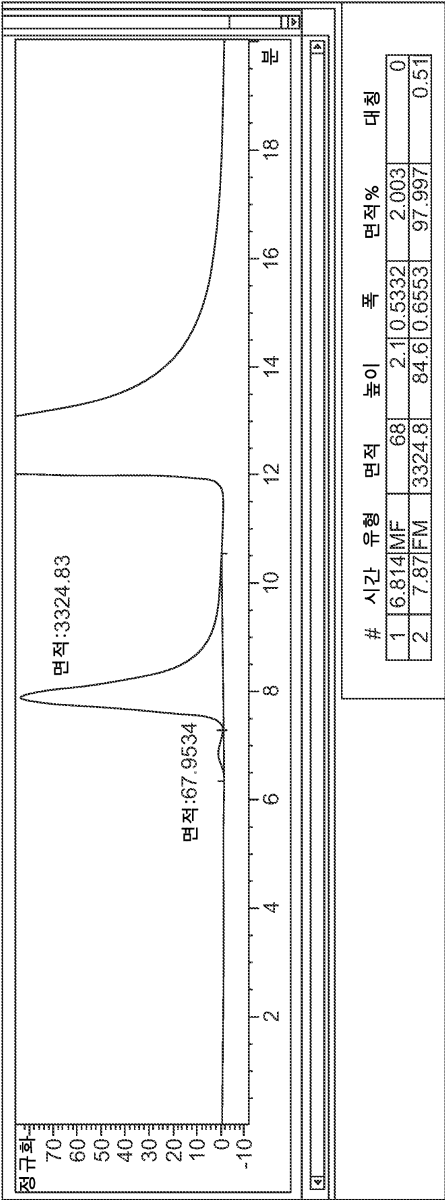
도면98



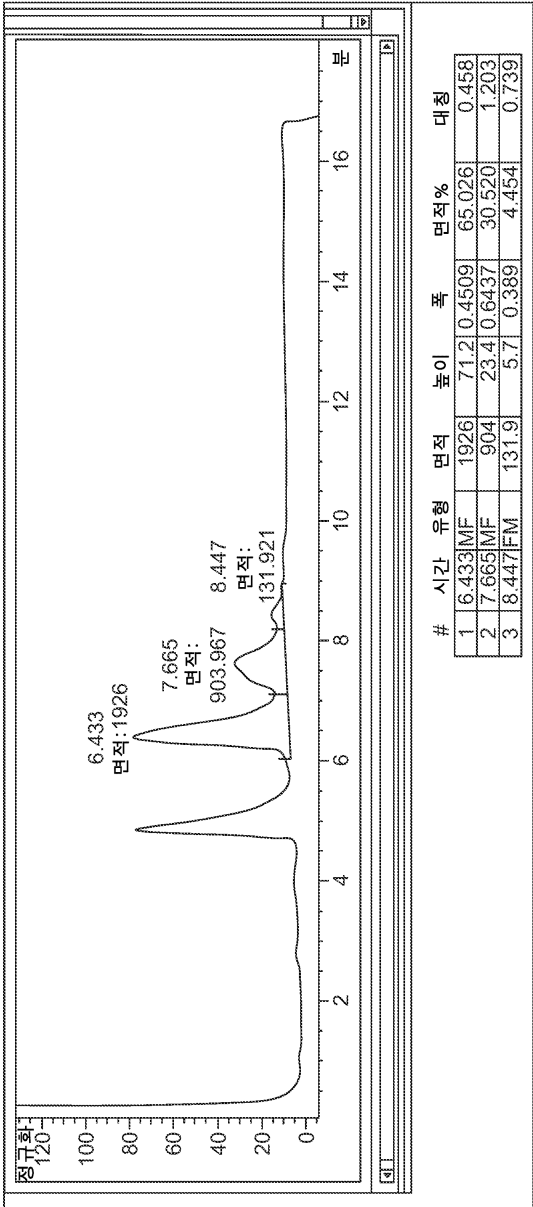
도면99



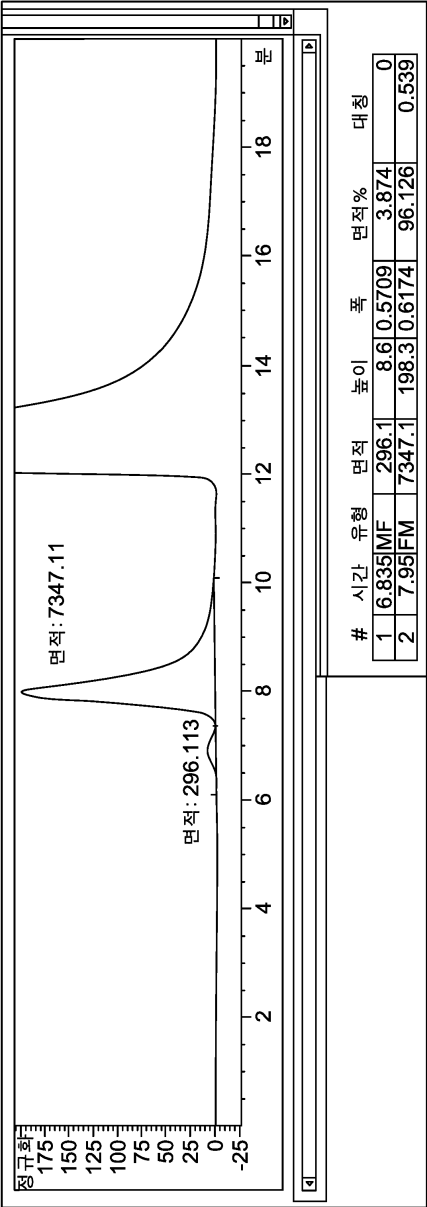
도면100



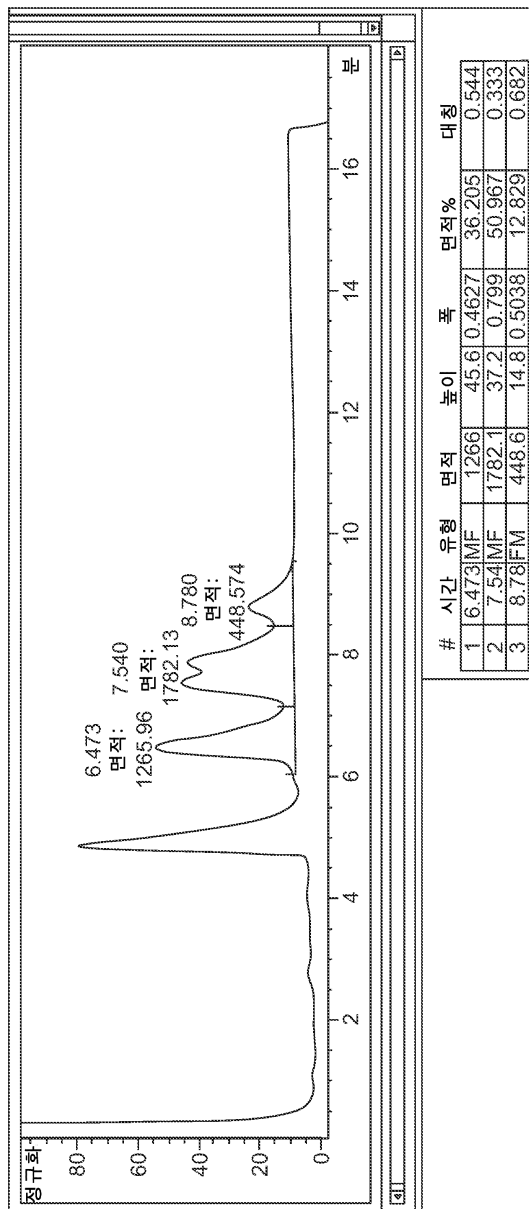
도면101



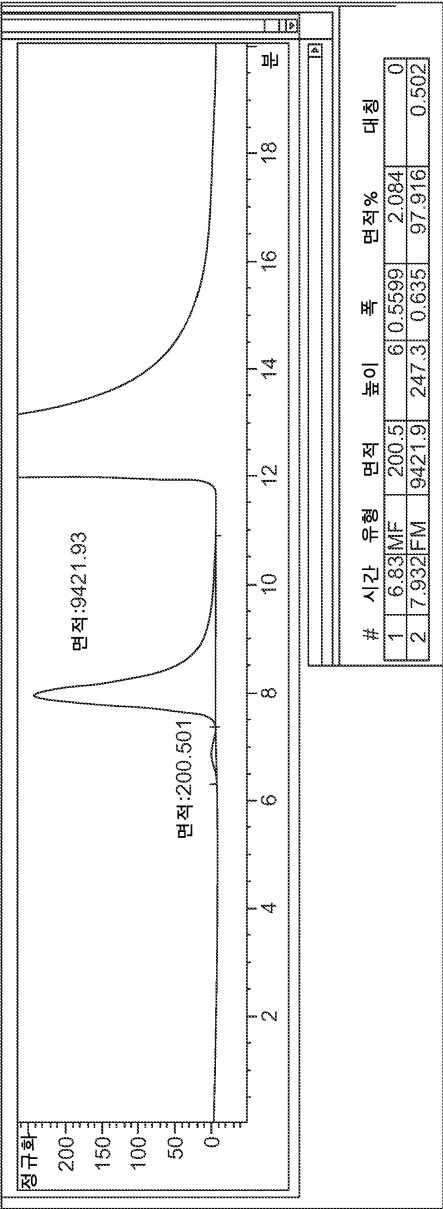
도면102



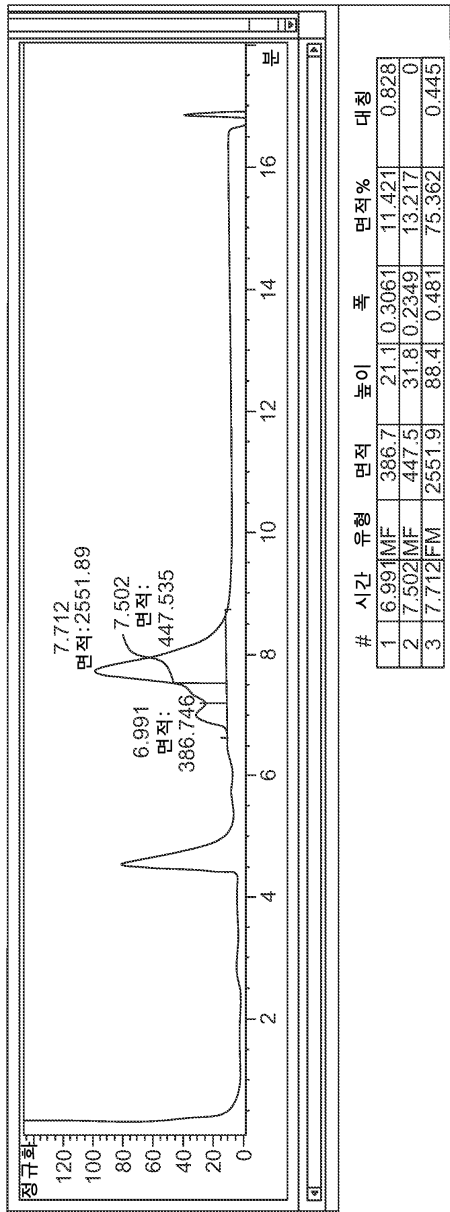
도면103



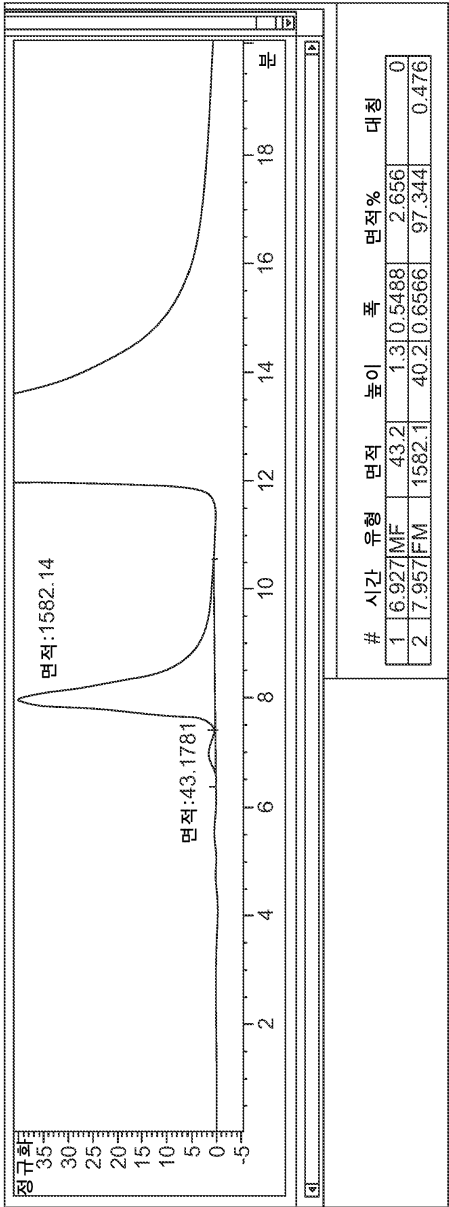
도면104



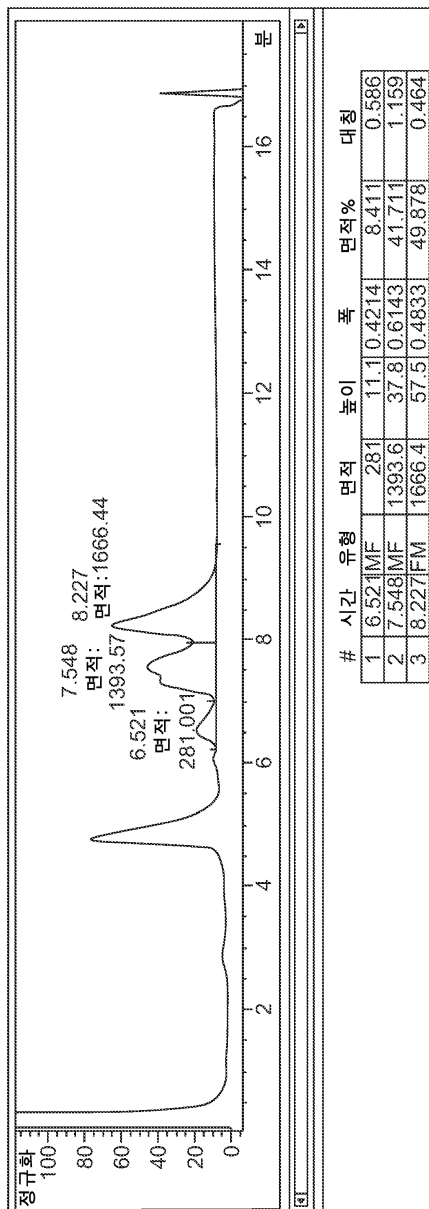
도면105



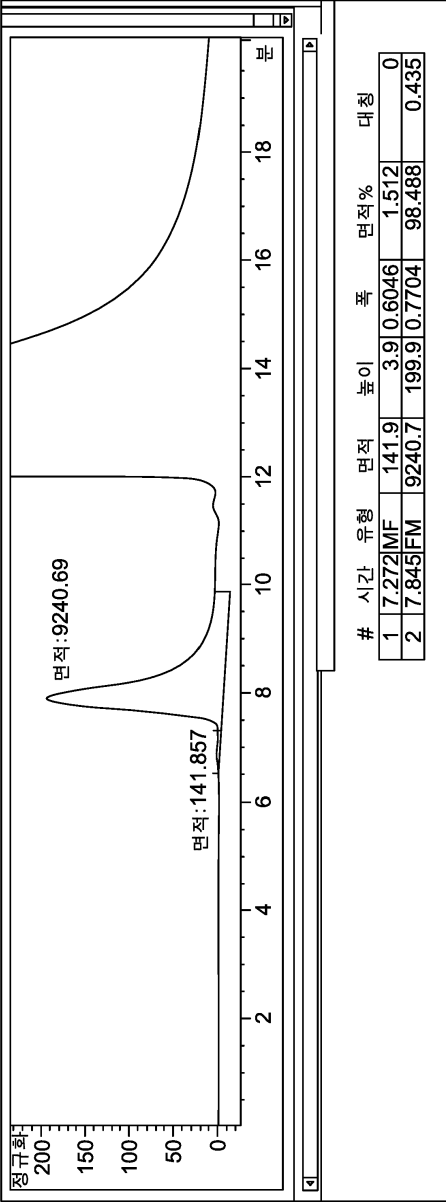
도면106



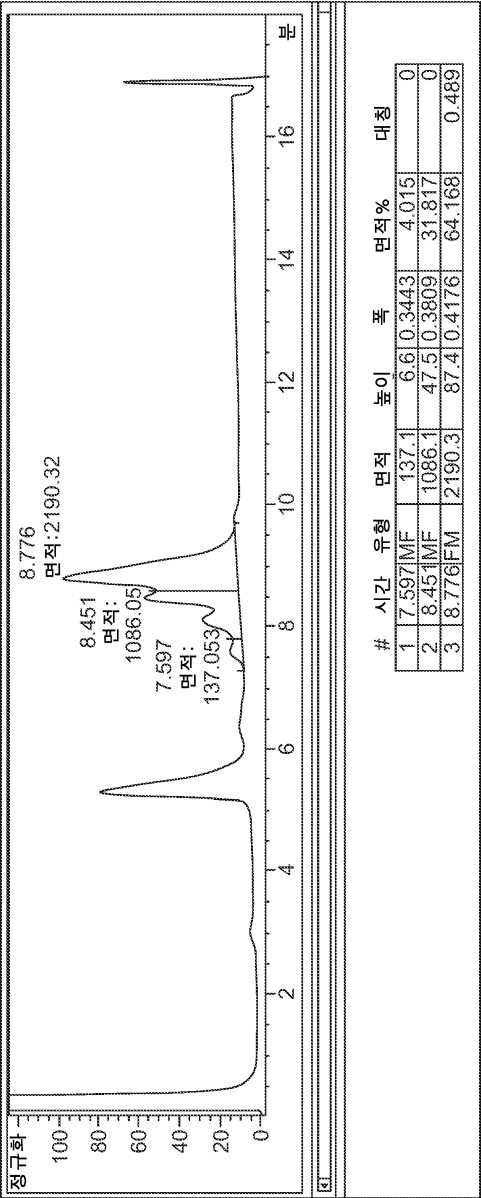
도면107



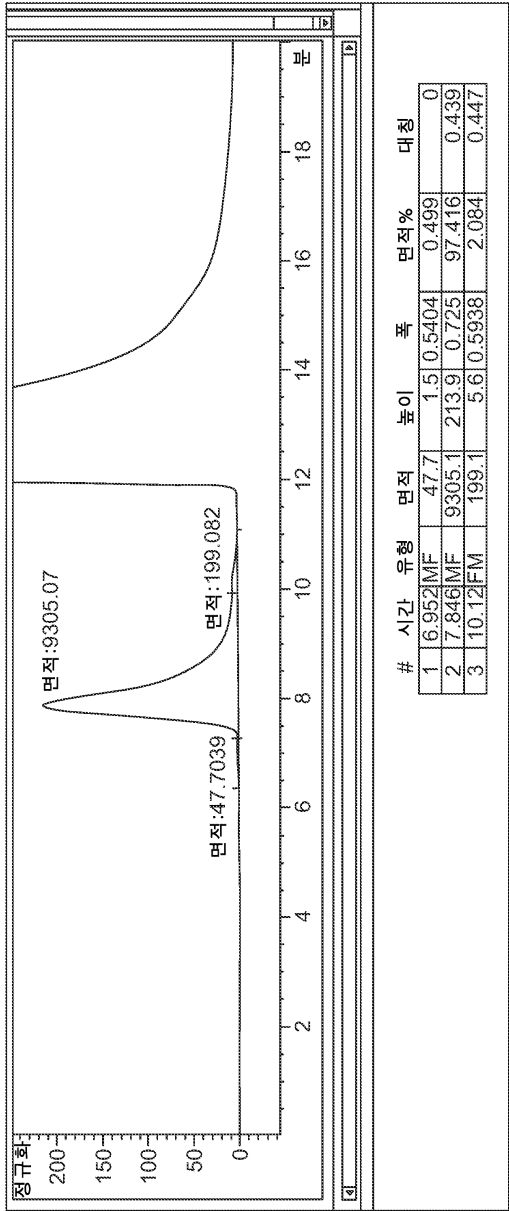
도면108



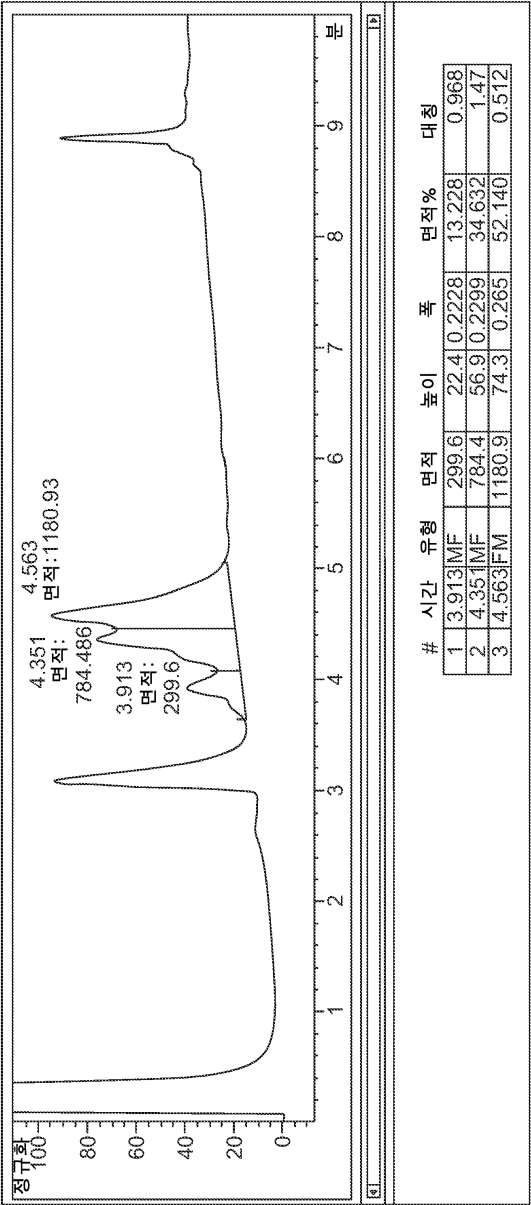
도면109



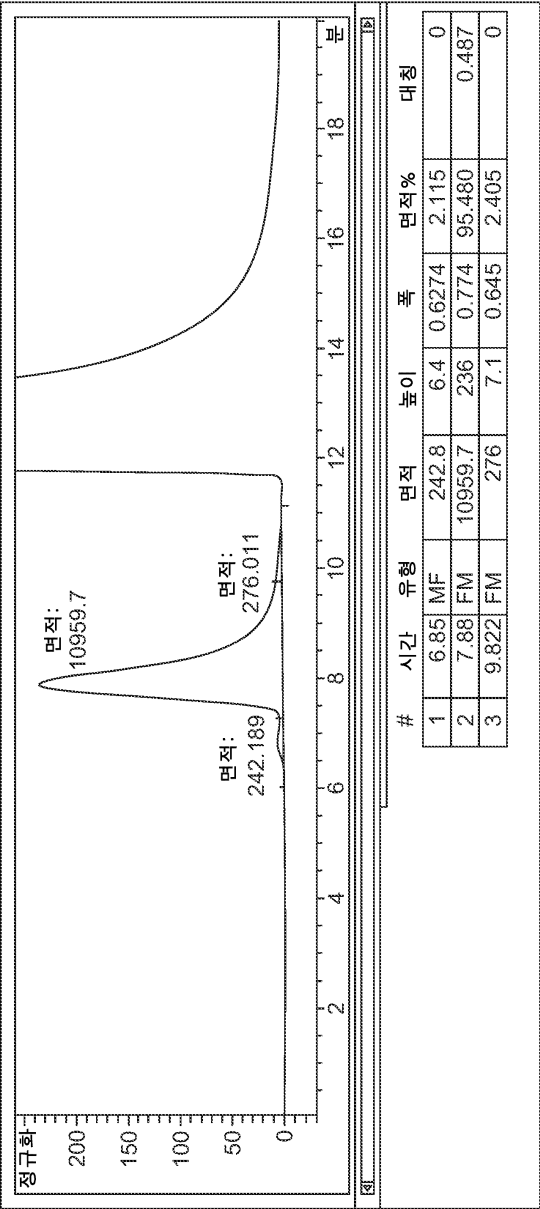
도면110



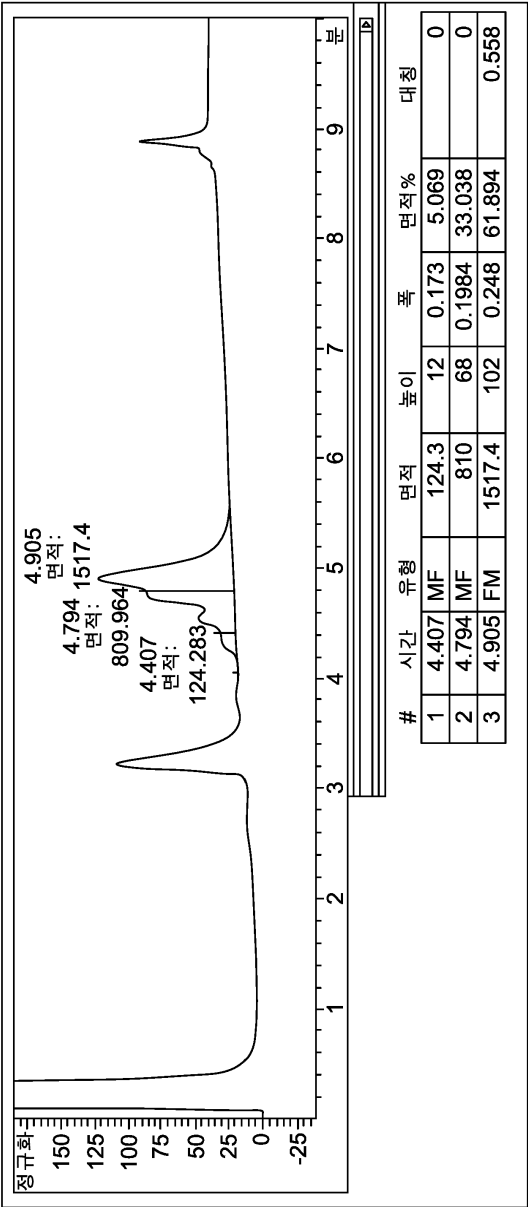
도면111



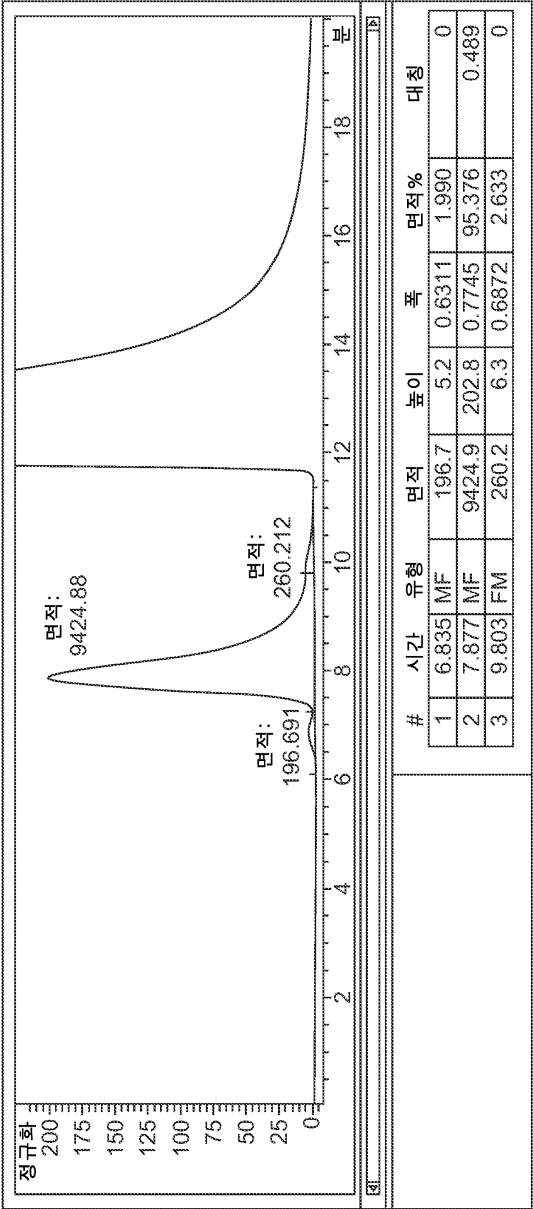
도면112



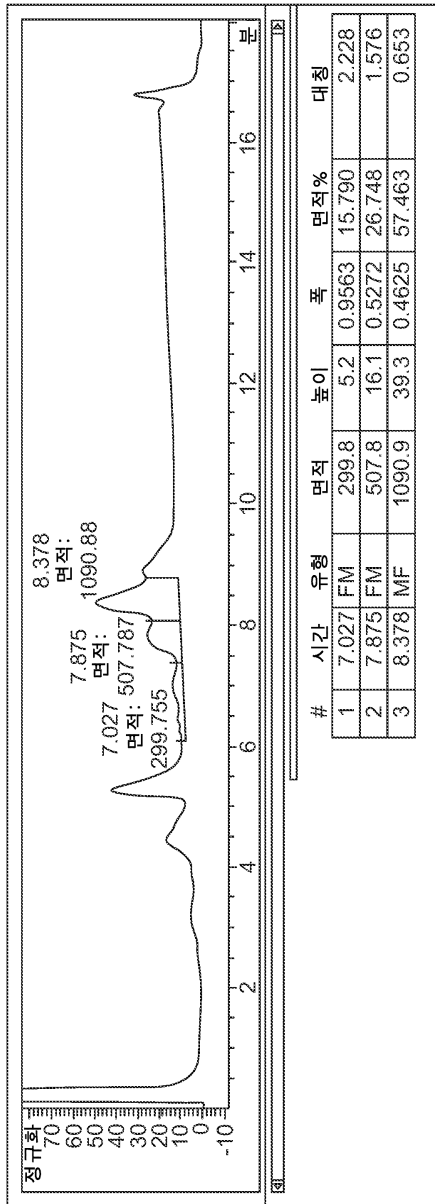
도면113



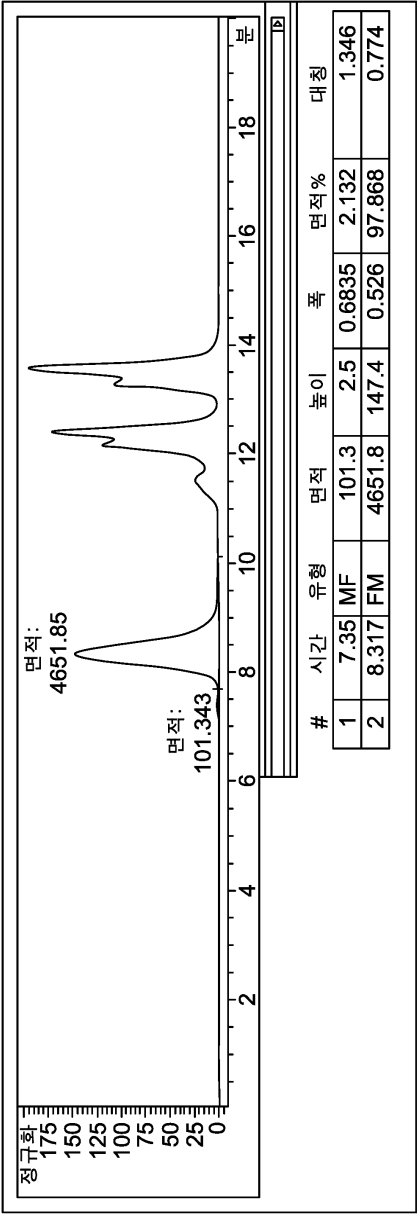
도면114



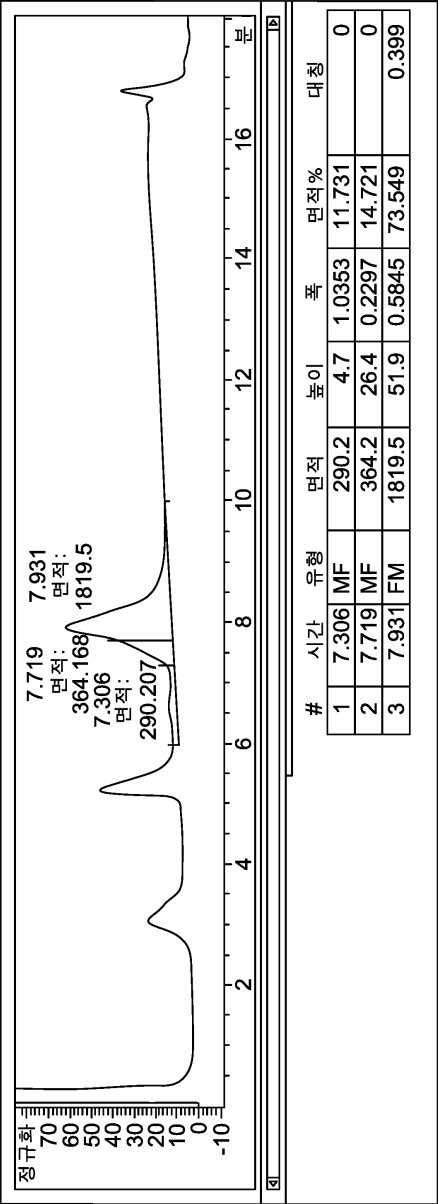
도면115



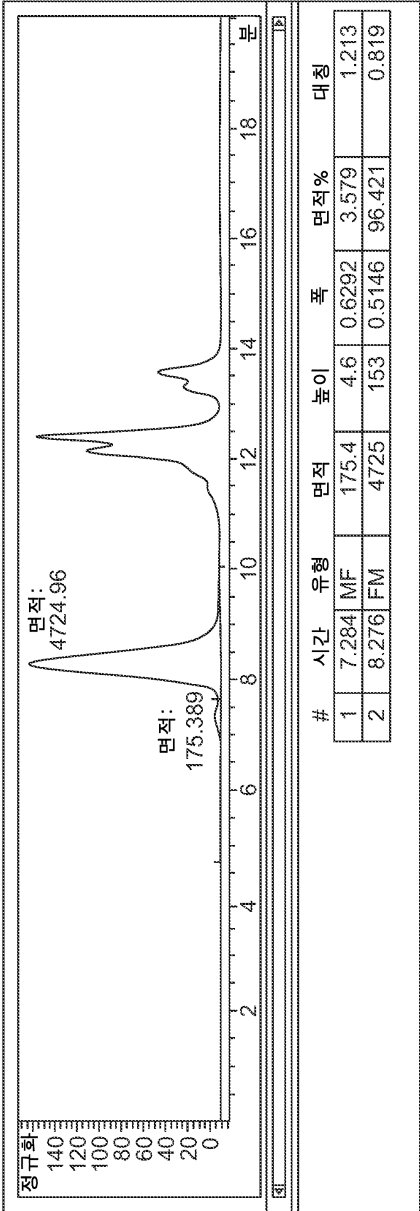
도면116



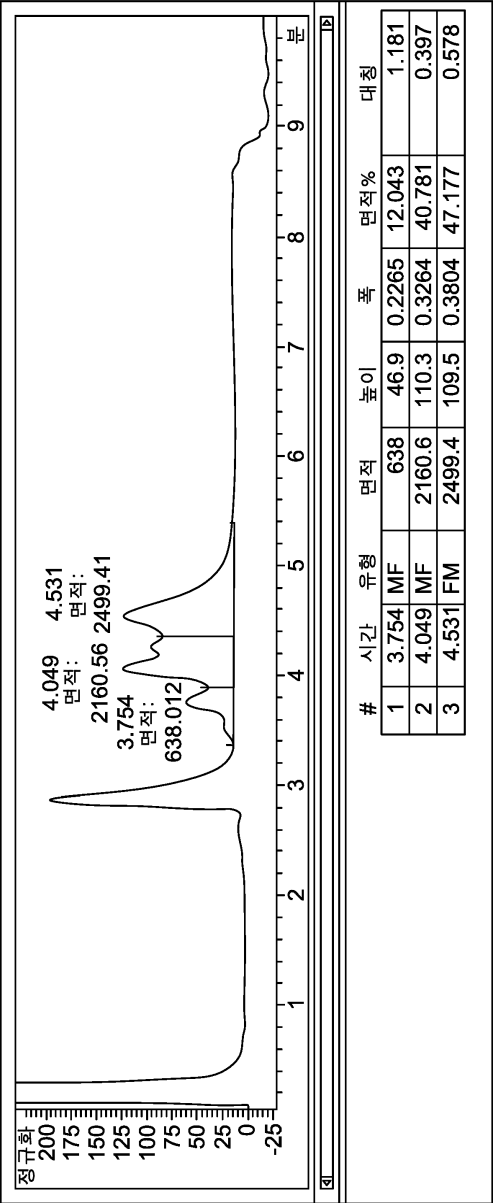
도면117



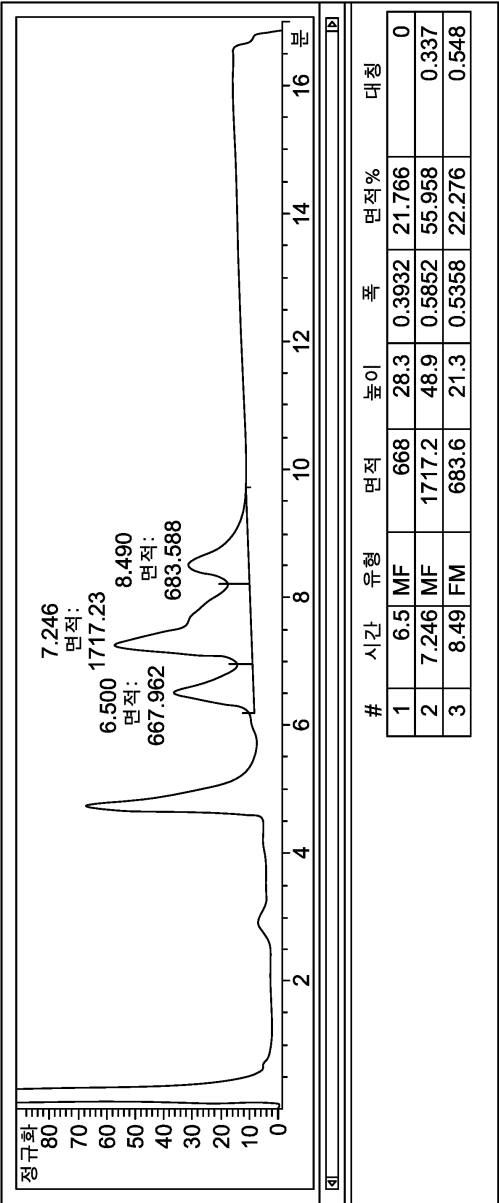
도면118



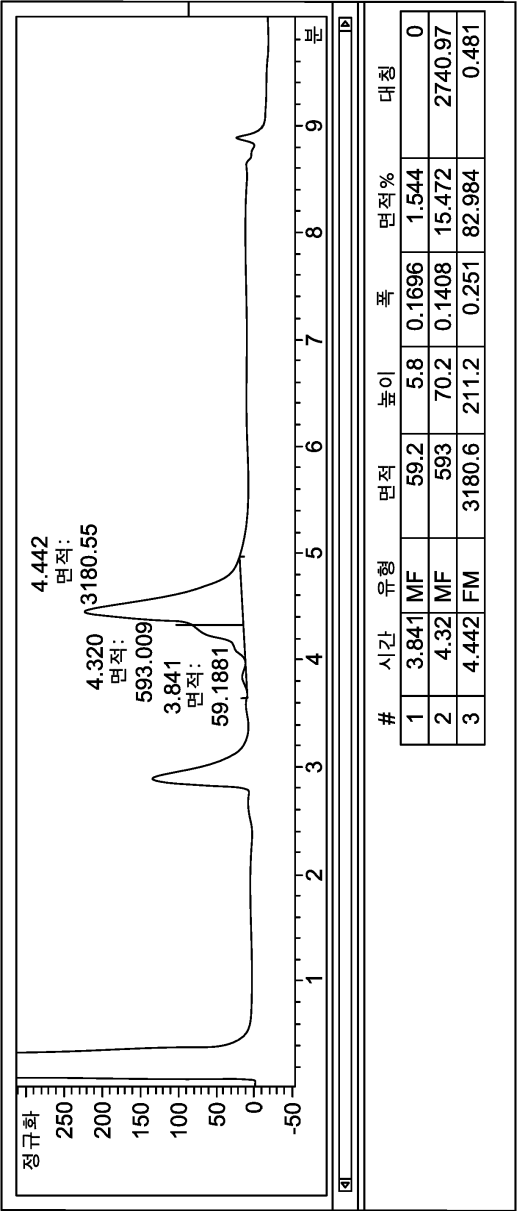
도면119



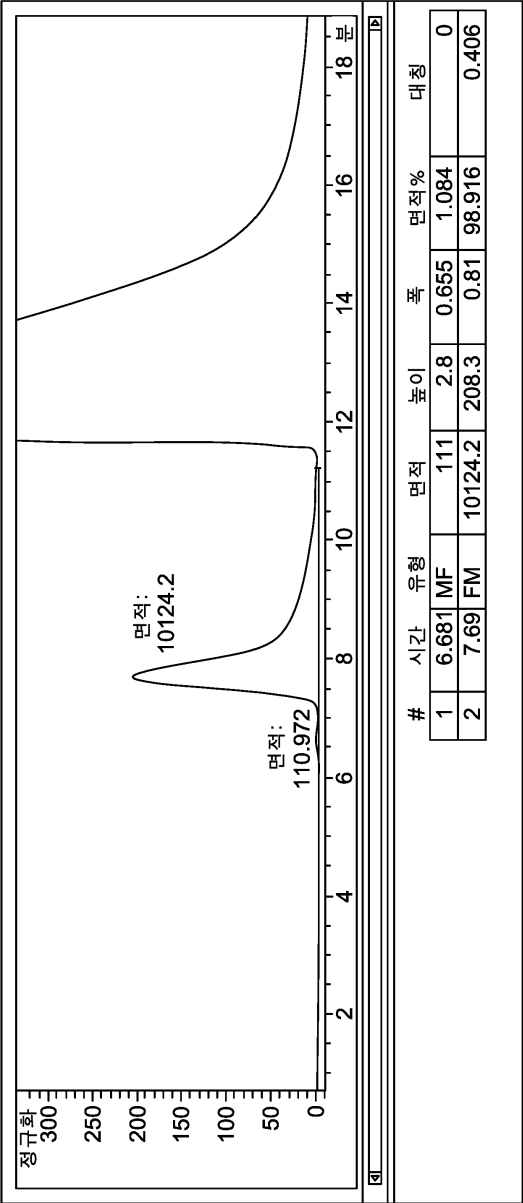
도면120



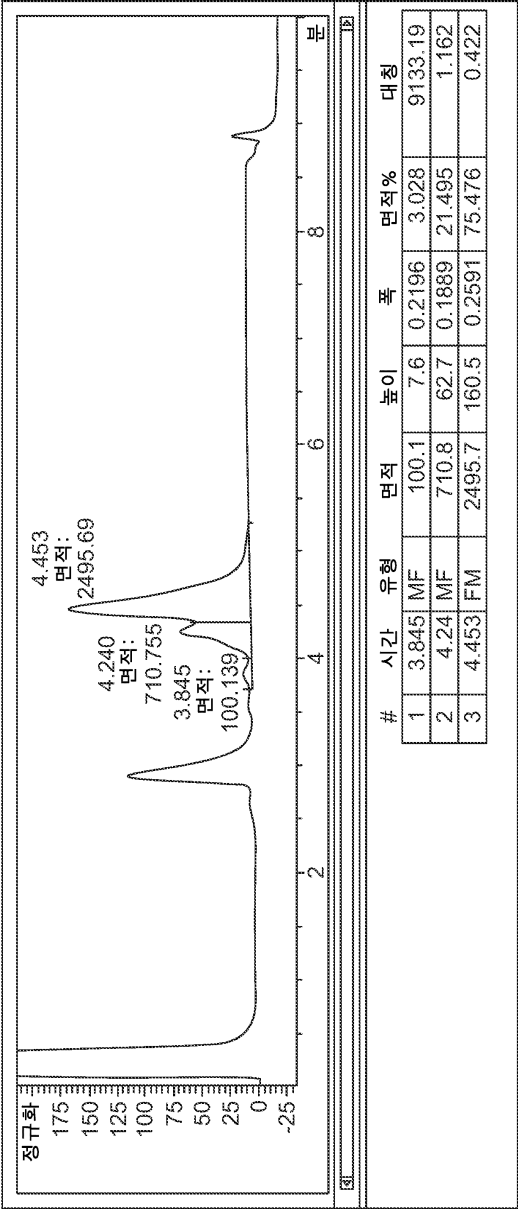
도면121



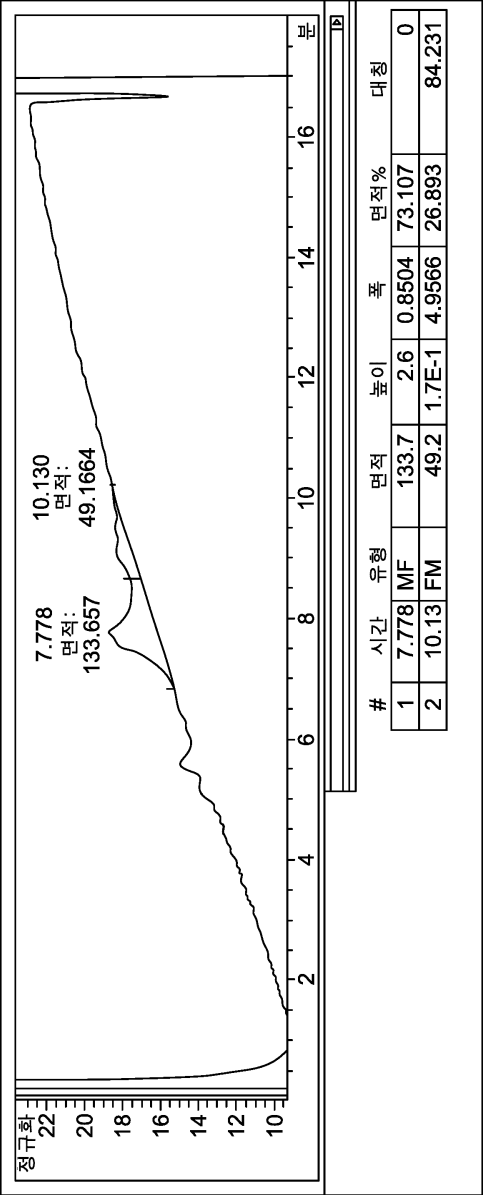
도면122



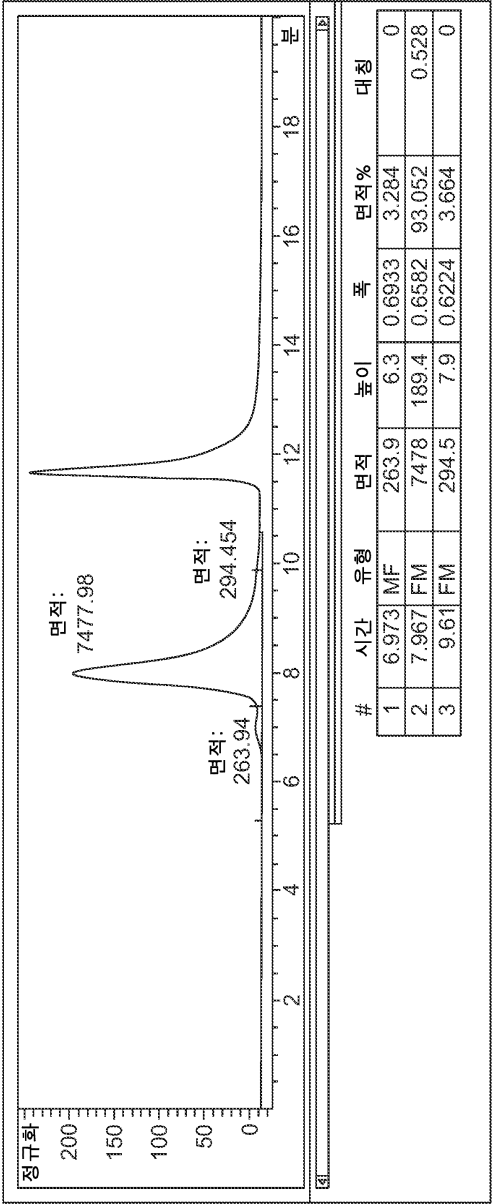
도면123



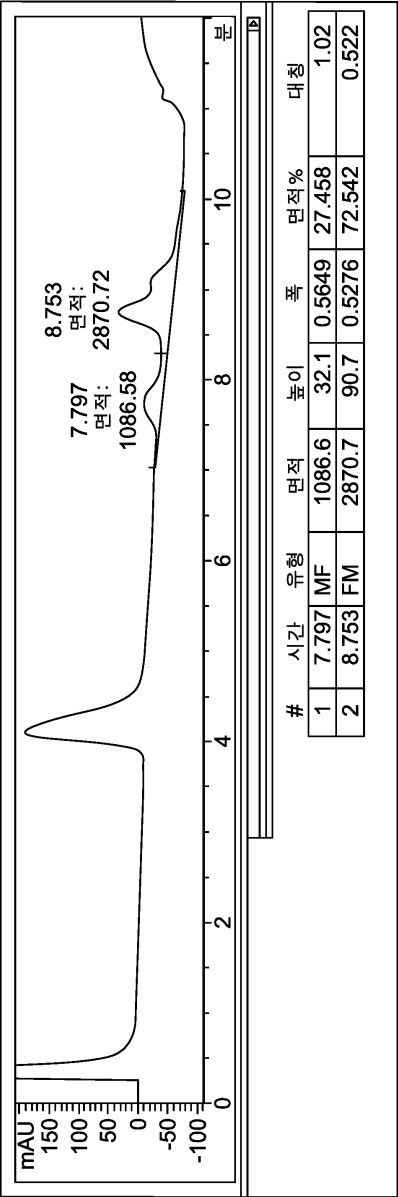
도면124



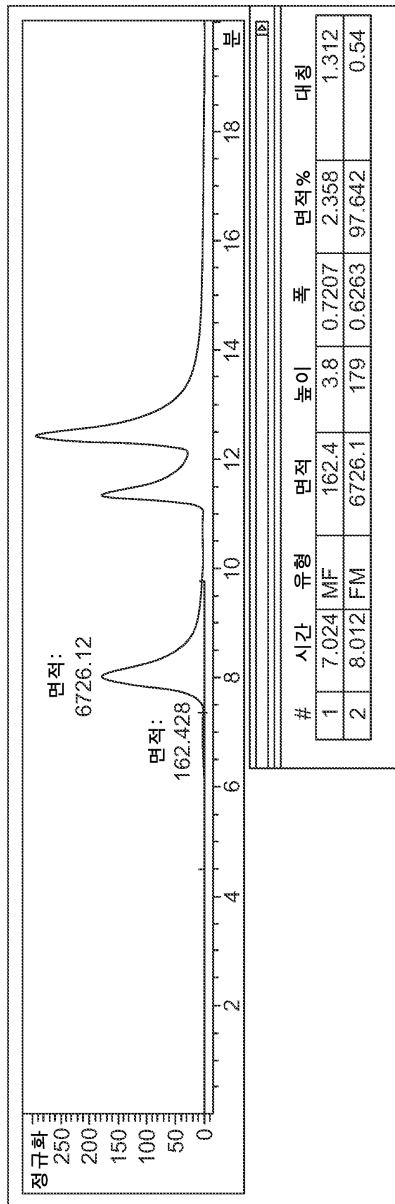
도면125



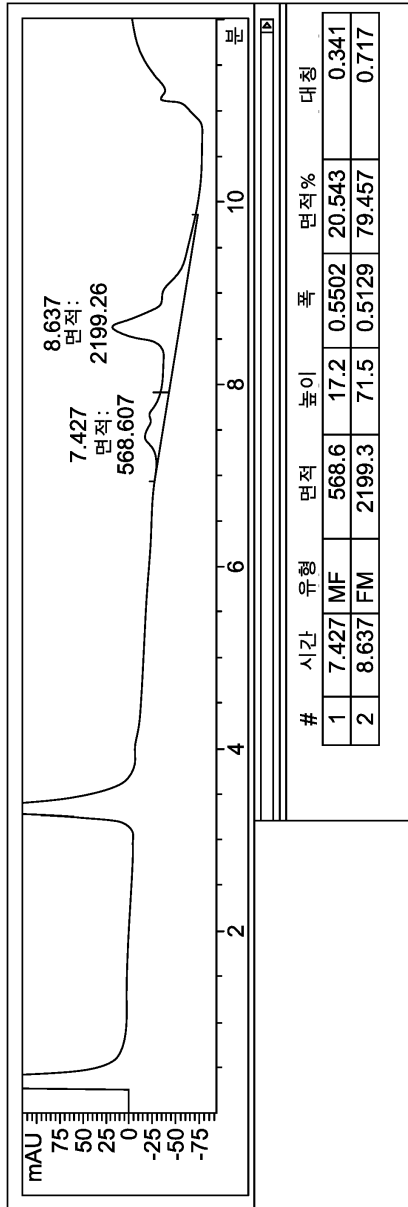
도면126



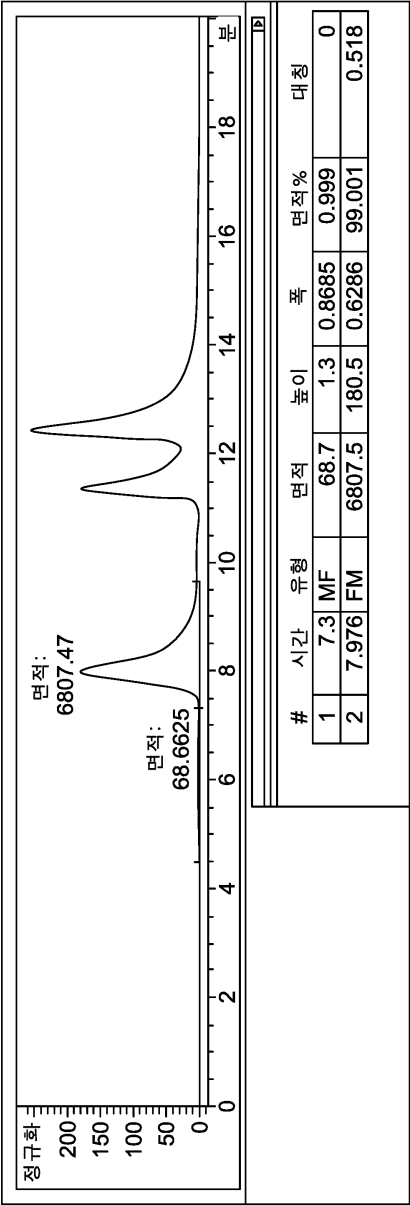
도면127



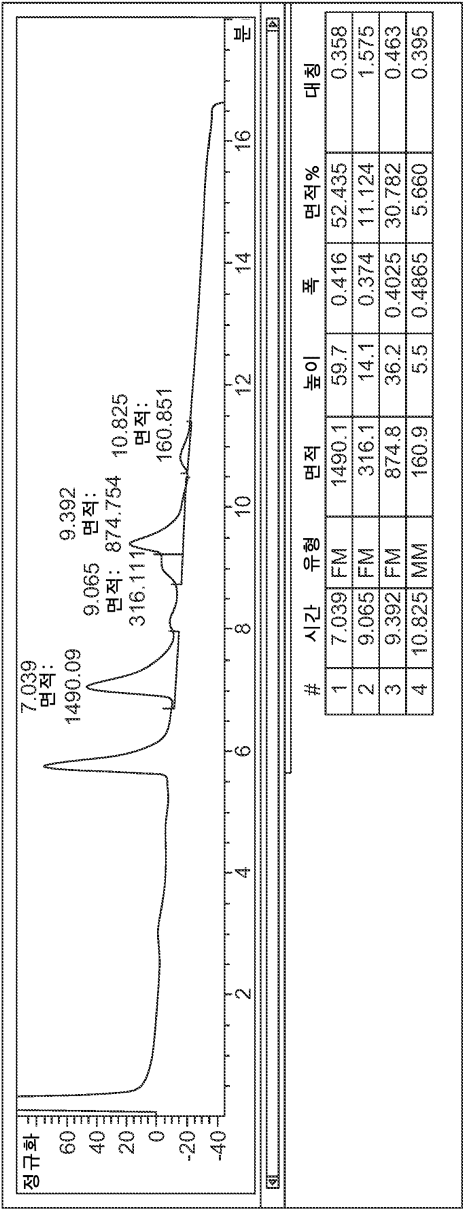
도면128



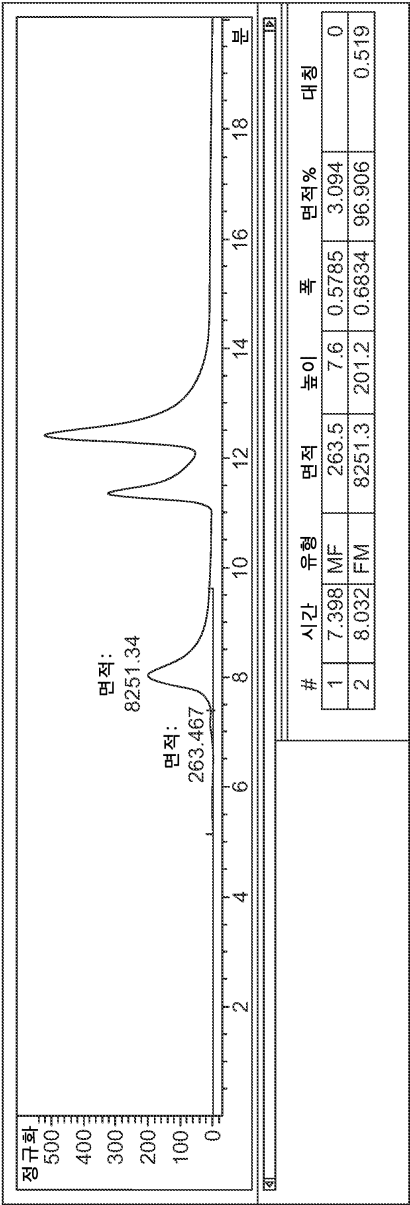
도면129



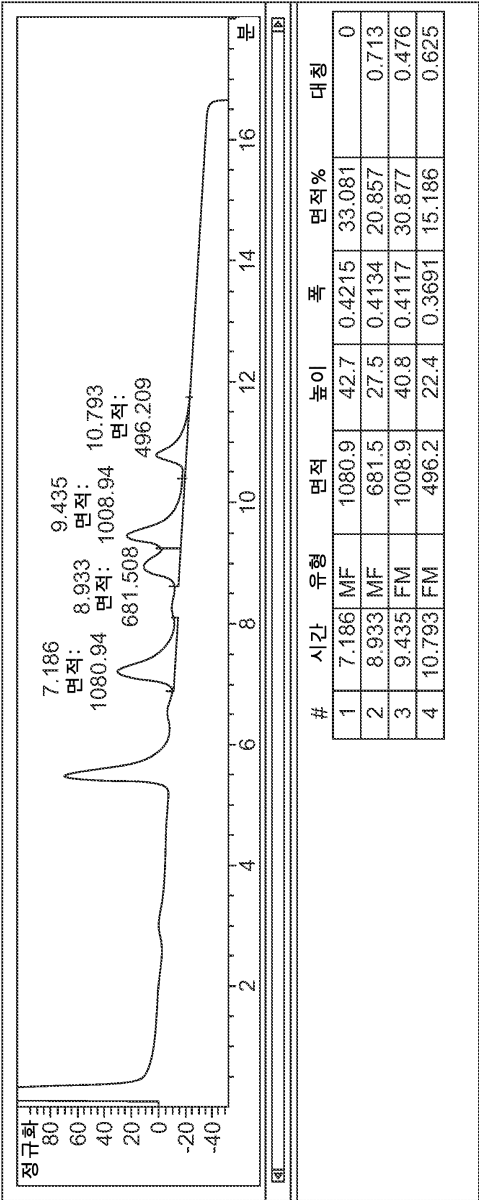
도면130



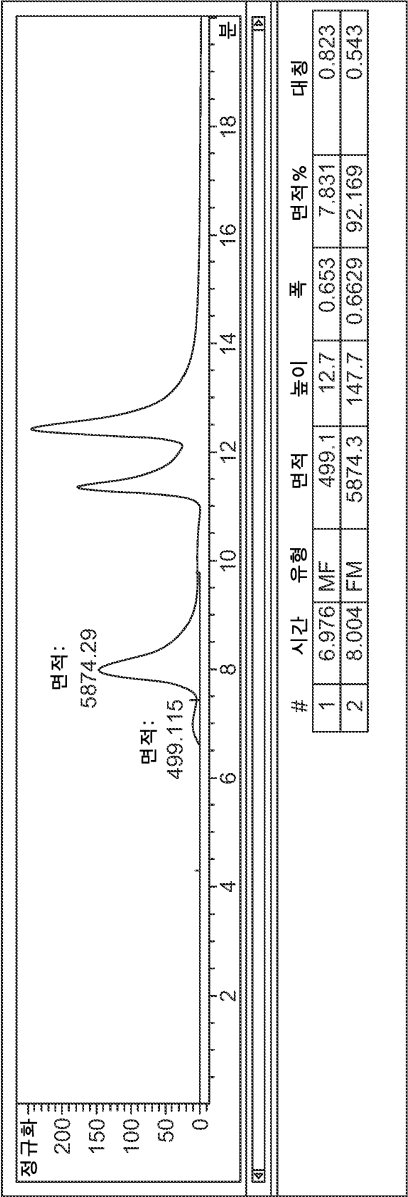
도면131



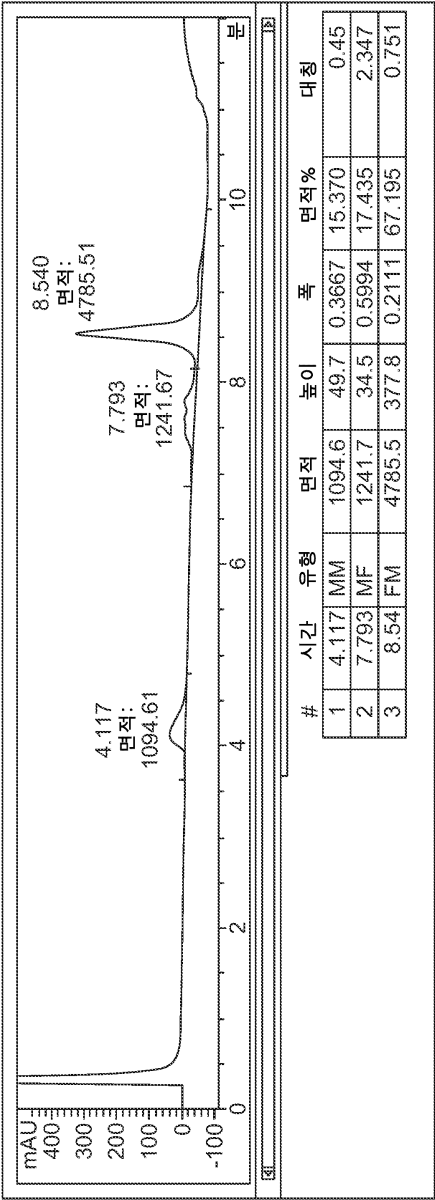
도면132



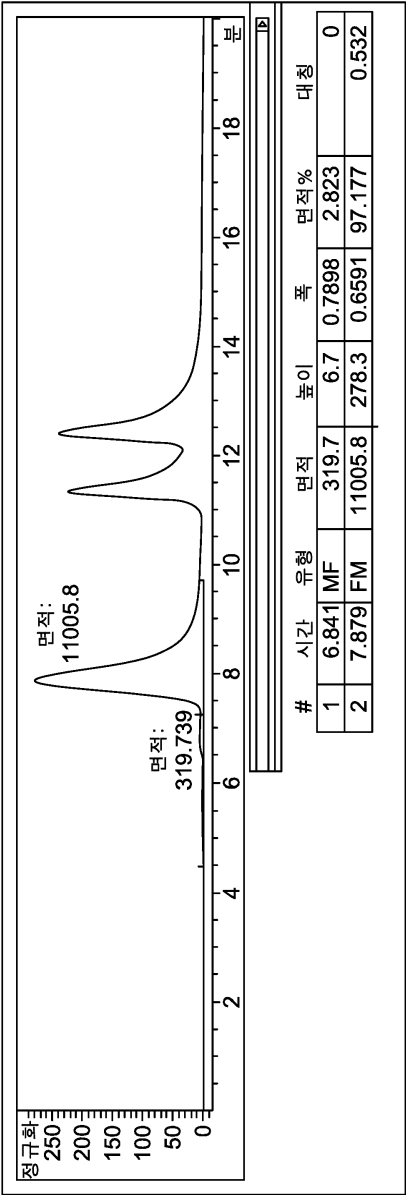
도면133



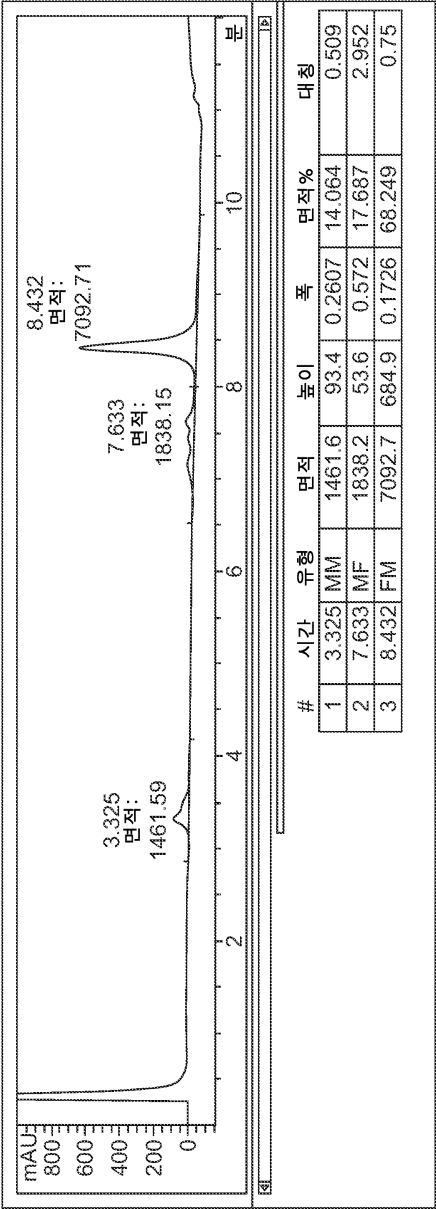
도면134



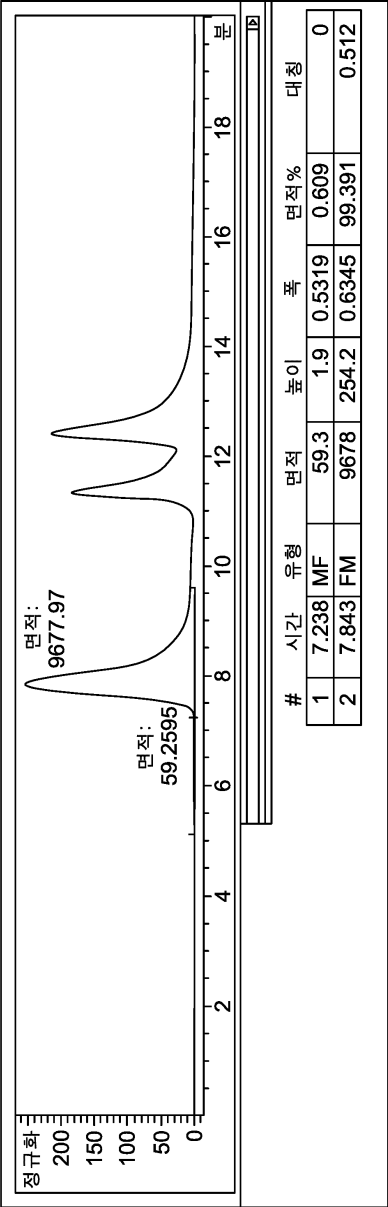
도면135



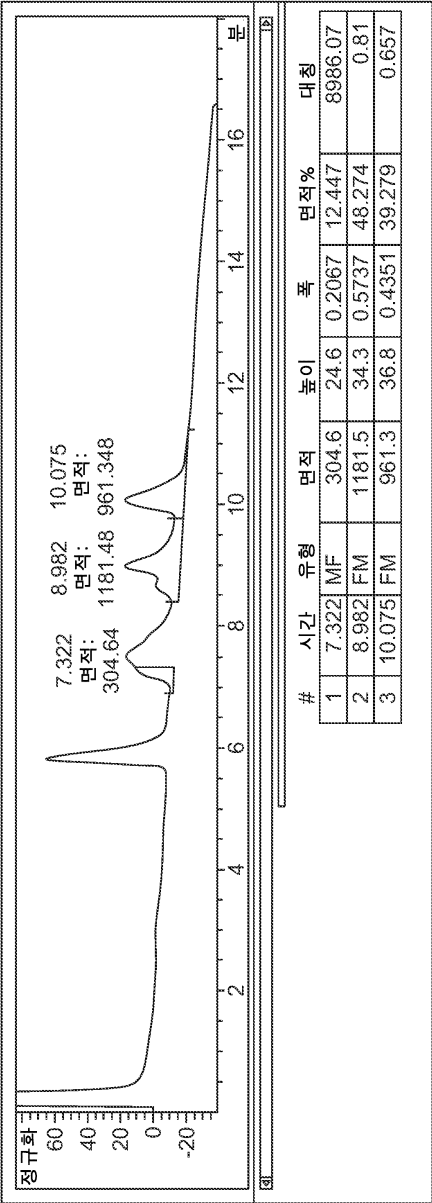
도면136



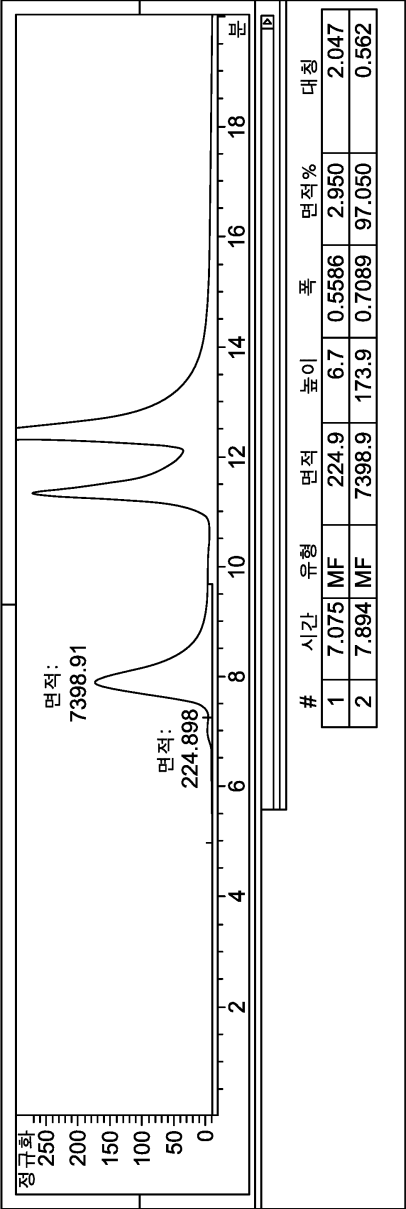
도면137



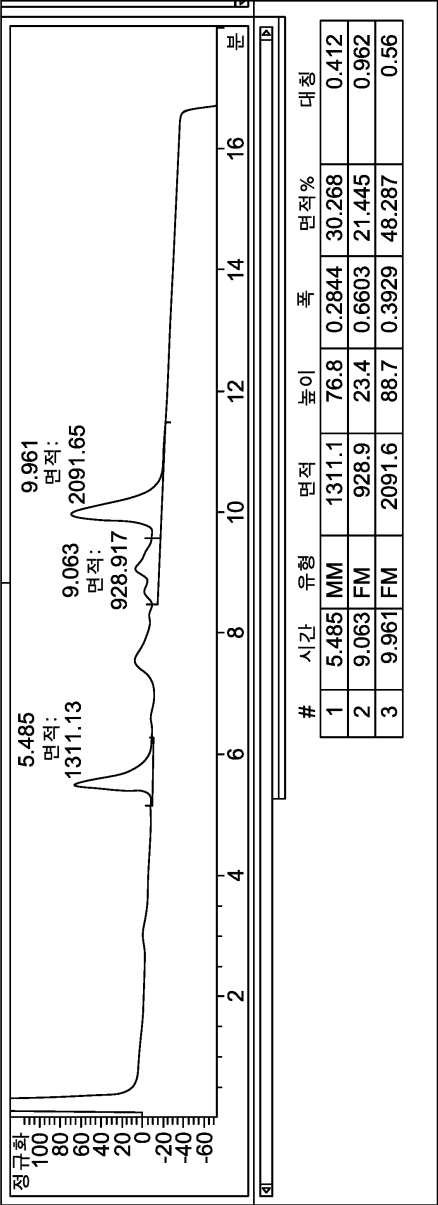
도면138



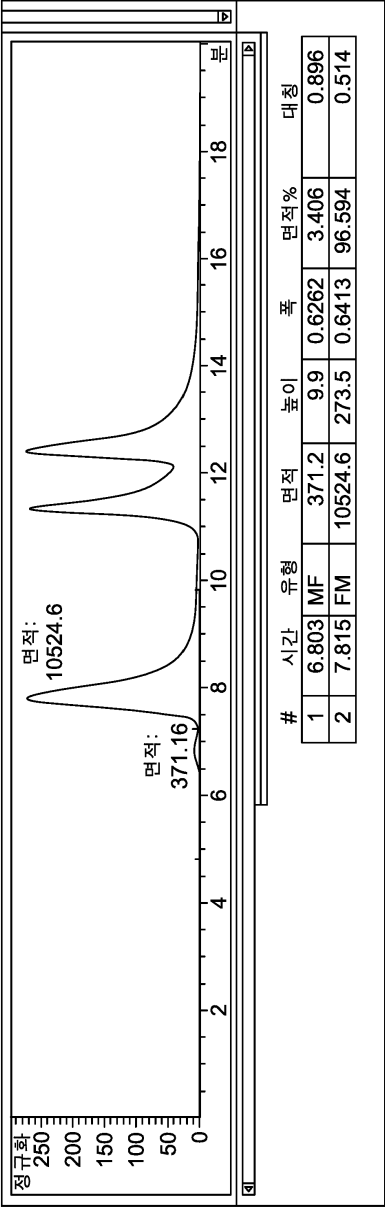
도면139



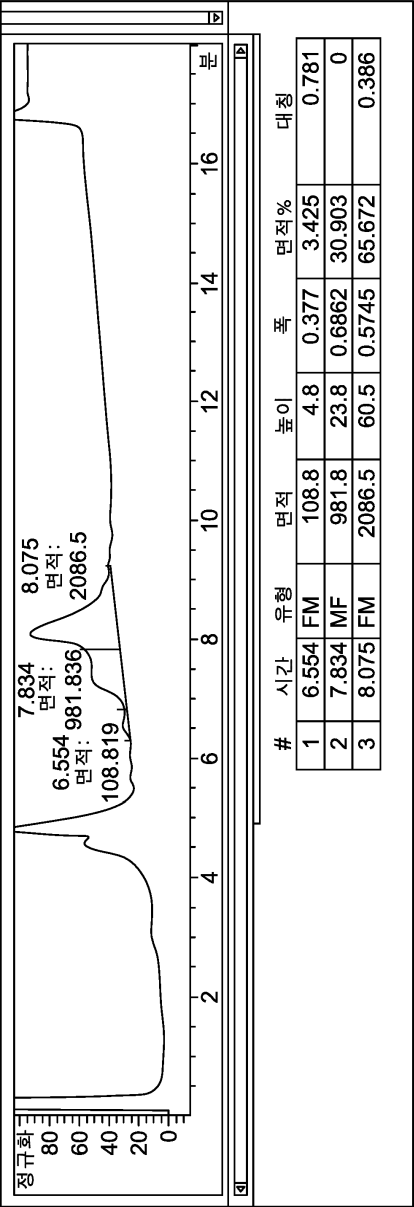
도면140



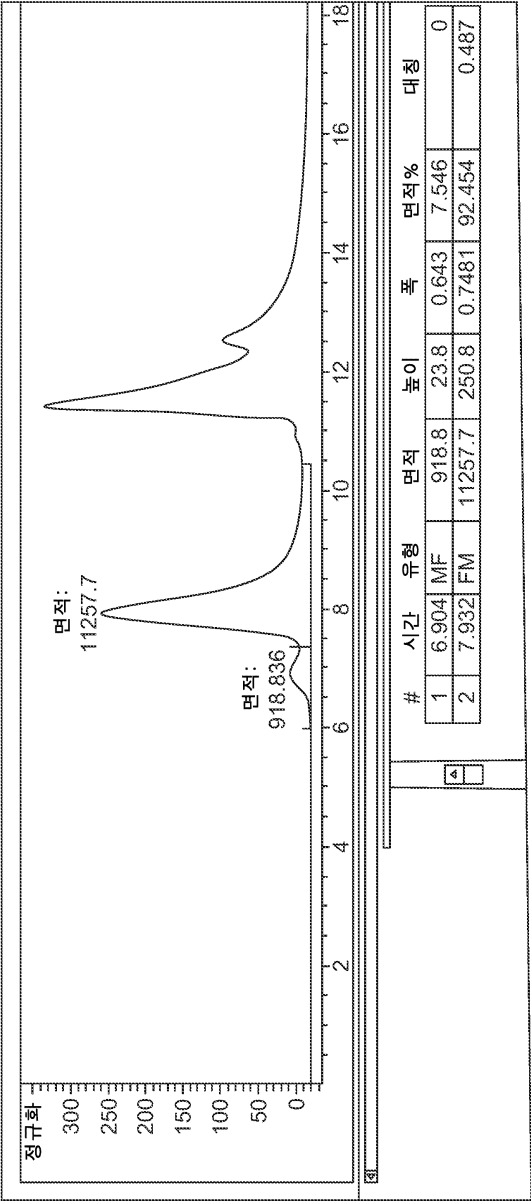
도면141



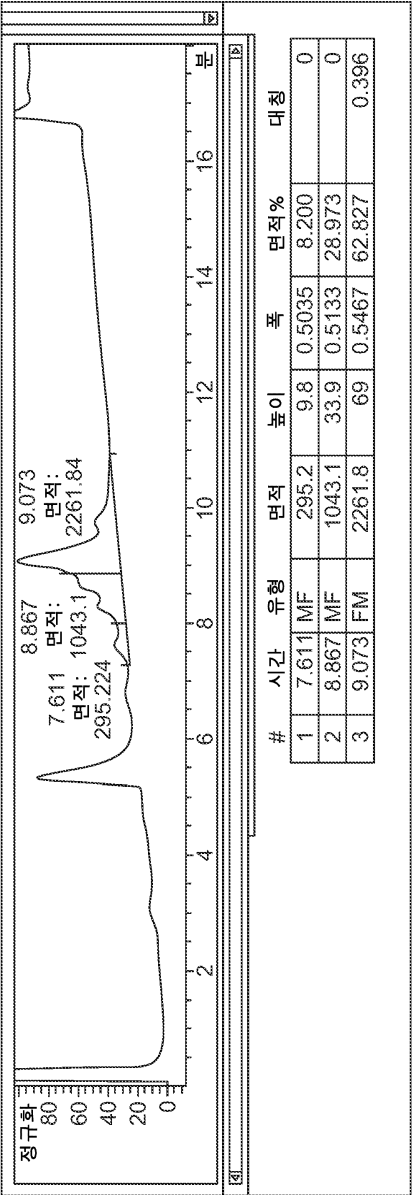
도면142



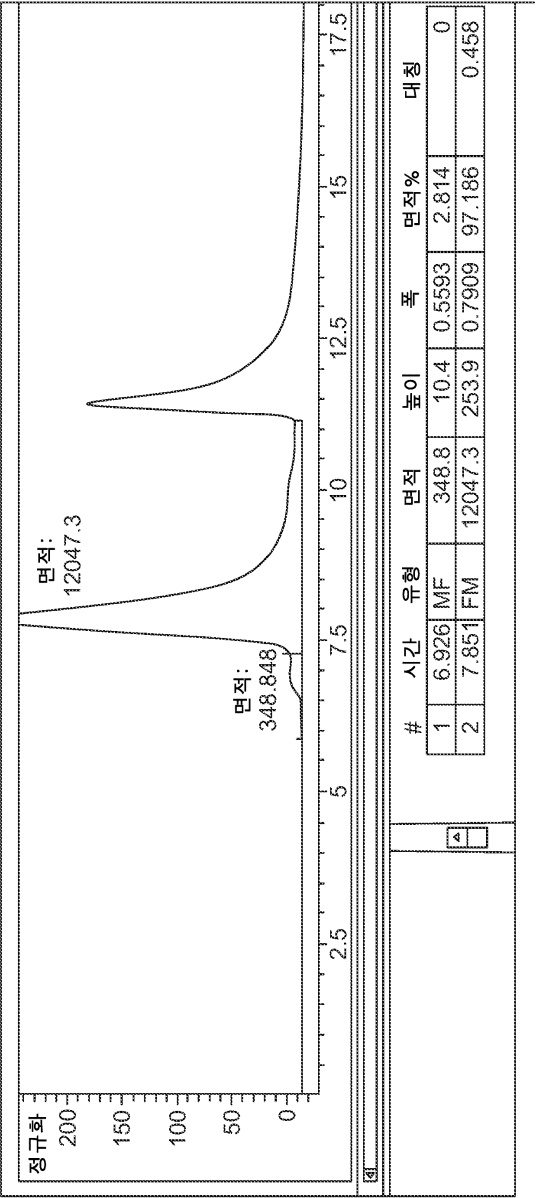
도면143



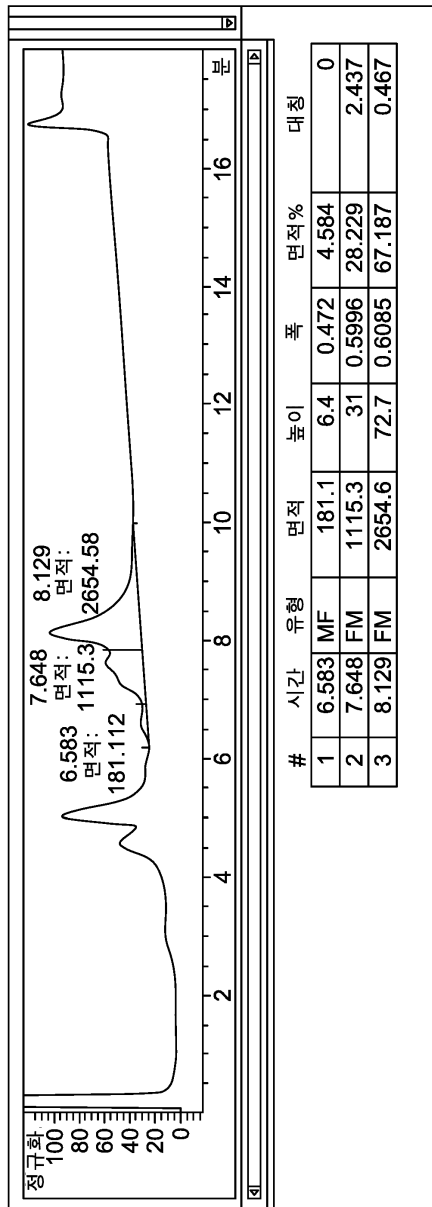
도면144



도면145



도면146



도면147

