



등록특허 10-2384740



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년04월07일

(11) 등록번호 10-2384740

(24) 등록일자 2022년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 47/48 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 47/6889 (2017.08)

A61K 47/6817 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2016-7019869

(22) 출원일자(국제) 2014년12월29일

심사청구일자 2019년12월27일

(85) 번역문제출일자 2016년07월20일

(65) 공개번호 10-2016-0124751

(43) 공개일자 2016년10월28일

(86) 국제출원번호 PCT/CA2014/000920

(87) 국제공개번호 WO 2015/095953

국제공개일자 2015년07월02일

(30) 우선권주장

61/921,242 2013년12월27일 미국(US)

62/051,899 2014년09월17일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02006027711 A2

(73) 특허권자

자임워크스 인코포레이티드

캐나다 브리티시 컬럼비아 브이6에이치 3브이9 밴
쿠버 웨스트 8번 애비뉴 540-1385

(72) 발명자

원터스 조프리 씨

캐나다 브이5엘 1와이1 브리티쉬 컬럼비아 밴쿠버
편데일 스트리트 2040

맨델 알렉산더 엘

캐나다 브이6엘 4씨2 브리티쉬 컬럼비아 밴쿠버
발삼 스트리트 2307-6055

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 25 항

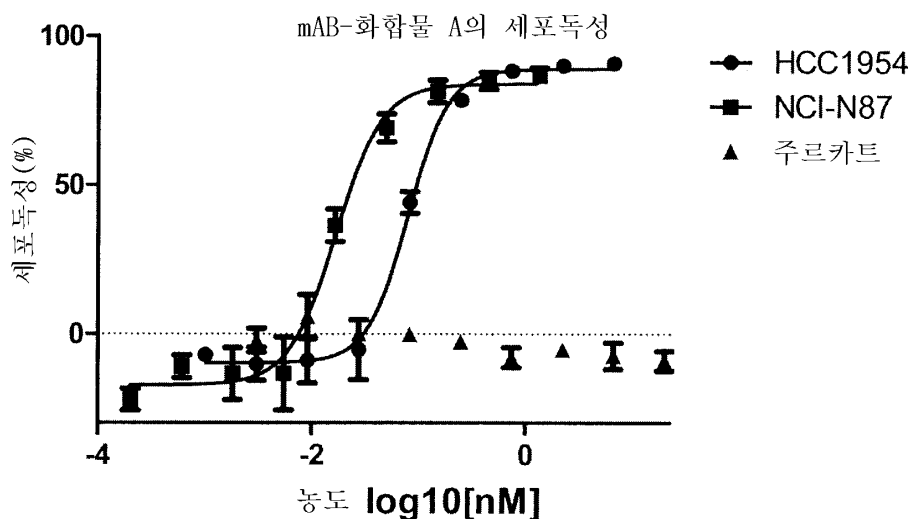
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 약물 접합체를 위한 설포아마이드-함유 연결 시스템

(57) 요약

약물 접합체에서 부착된 표적화 모이어티로부터 페이로드 화합물을 방출하기 위한 설포아마이드-함유 연결 시스템. 접합체는 [(P)-(L)]_m-(T)의 화학식을 가지고, 여기서 (P)는 페이로드 화합물이고, (L)은 링커이며, (T)는 표적화 모이어티이고, m은 1 내지 10의 정수이다. 이러한 접합체를 포함하는 약제학적 조성물 및 암을 치료하는 데 있어서의 이의 용도가 또한 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/6851 (2017.08)

(72) 발명자

부르끄 엘리스 마리 조제

캐나다 지4티 3지6 퀘벡 슈맹 부파르 162 에땅-뒤-노르

리치 제임스 알

캐나다 브이5티 2알7 브리티쉬 컬럼비아 밴쿠버 이스트 15번 애비뉴 786

시에 톰 한 샤오

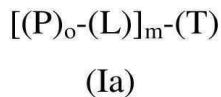
캐나다 브이6에이치 4제이5 브리티쉬 컬럼비아 밴쿠버 웨스트 브로드웨이 1005-1030

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조 (Ia)를 갖는 접합체:



식 중:

(P)는 페이로드(payload) 화합물이고,

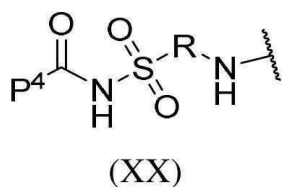
(L)은 링커이고,

(T)는 표적화 모이어티이고,

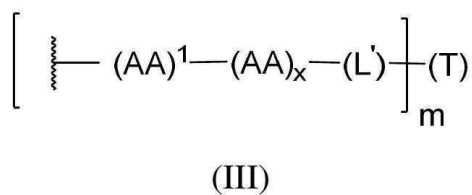
m은 1 내지 10의 정수이고,

o는 1 내지 20의 정수이고;

(P)는 구조 (XX)을 갖고:



(L)-(T)는 구조 (III)을 갖고:



P⁴는 페이로드 화합물 (P)의 남은 부분이고;

R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AA는 각각 독립적으로 아미노산이고;

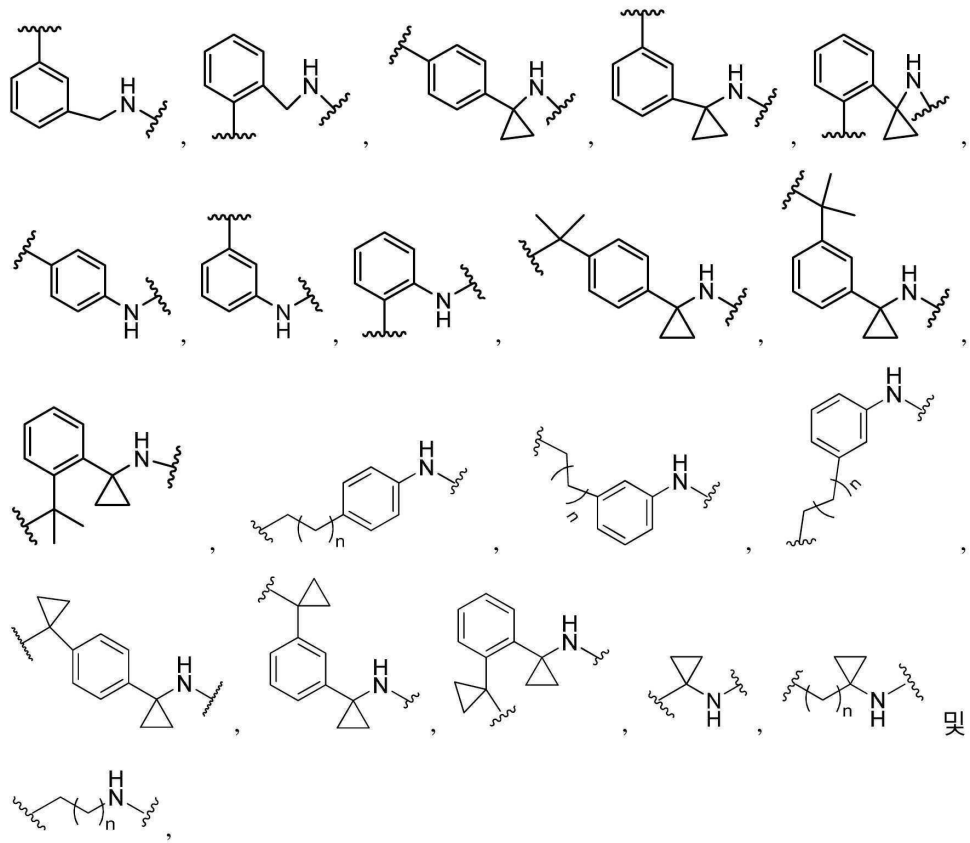
x는 0 내지 25의 정수이고;

(L')는 링커 (L)의 남은 부분이거나, 존재하지 않고,

구조 (XX) 내에서 R에 결합된 -NH- 기는 구조 (III) 내의 (AA)¹과 연결 펩타이드 결합을 형성하고,

(AA)¹-(AA)_x는 함께 취해져 연결 펩타이드 결합의 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열을 포함하고,

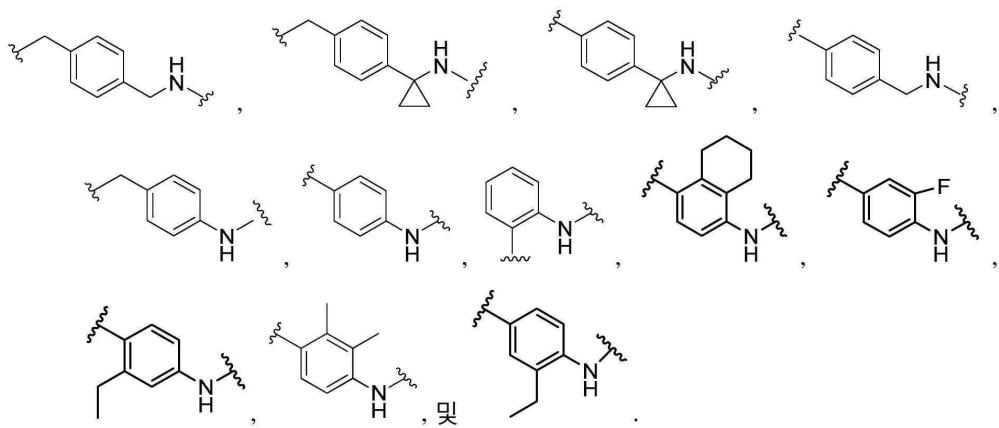
각각의 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 하기로부터 선택된 1개 이상의 치환기로 임의로 치



식 중, n은 각각 독립적으로 0 내지 10의 정수이다.

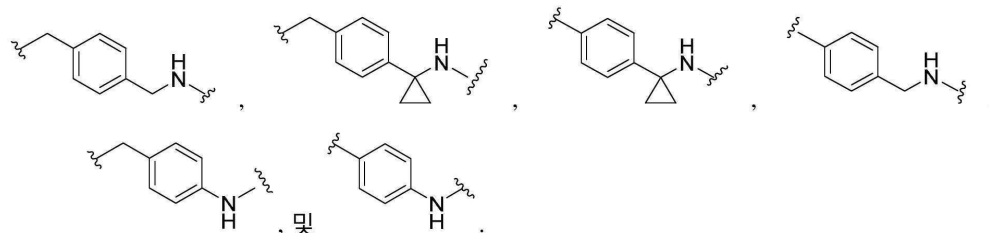
청구항 5

제1항에 있어서, 구조 (XX) 내의 R-NH는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 집합체:



청구항 6

제5항에 있어서, 구조 (XX) 내의 R-NH는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 접합체:

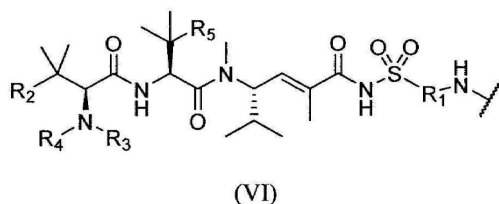


청구항 7

제1항에 있어서, (P)는 헤미아스테를린(hemiasterlin) 또는 이의 유사체, 아우리스타틴(auristatin) 또는 이의 유사체, 또는 투불리신(tubulysin) 또는 이의 유사체인 접합체.

청구항 8

제1항에 있어서, (P)는 하기 구조 (VI)를 갖는 접합체:



식 중,

R₁은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₅는 C₁₋₆ 알킬 및 -SH로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 9

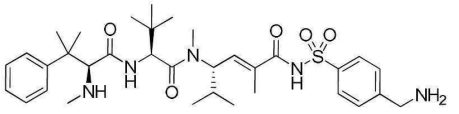
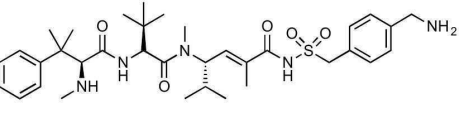
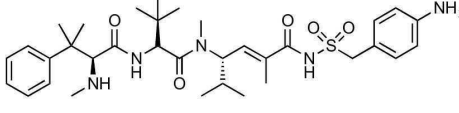
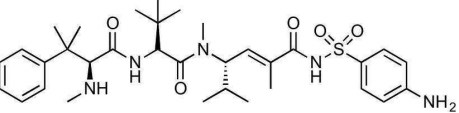
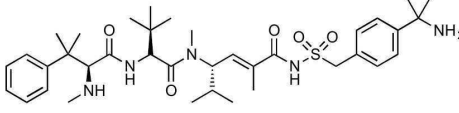
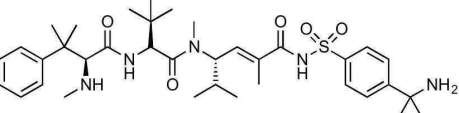
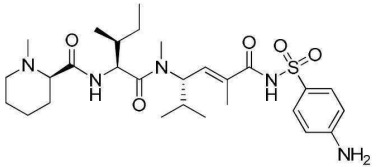
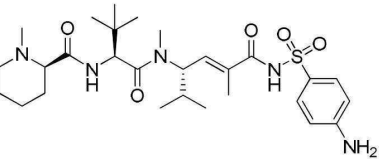
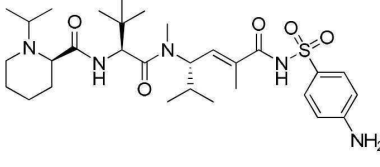
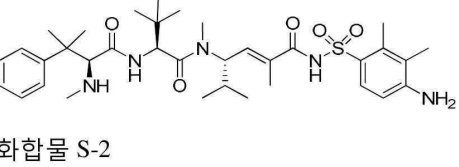
제8항에 있어서, R₁은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 사이클로알킬 및 임의로 치환된 아릴로 이루어진 군으로부터 선택되는 접합체.

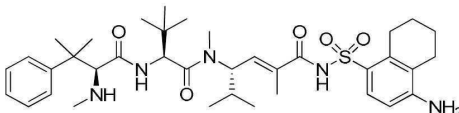
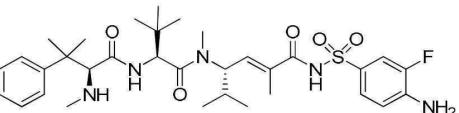
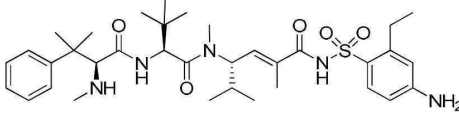
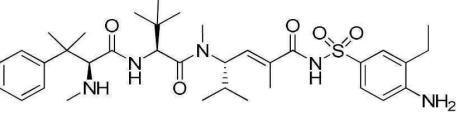
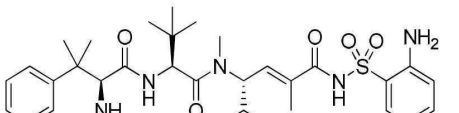
청구항 10

제8항에 있어서, R₂는 임의로 치환된 아릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴인 접합체.

청구항 11

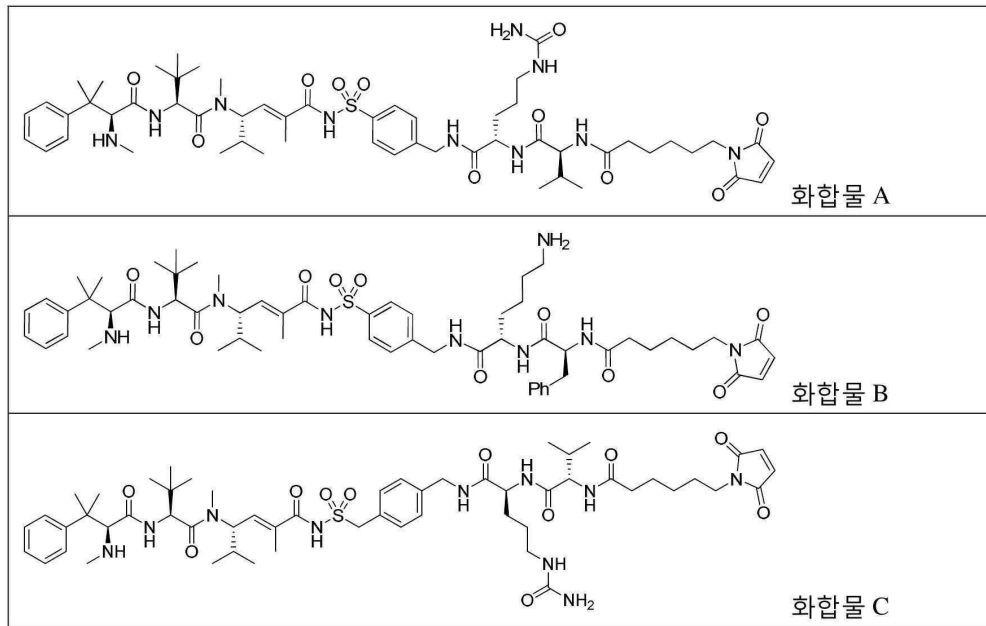
제1항에 있어서, (P)는 하기로부터 선택된 화합물의 1가 라디칼인 접합체:

 <p>화합물 A-5</p>	
	
	
 <p>화합물 L-6</p>	 <p>화합물 M-3</p>
 <p>화합물 N-2</p>	 <p>화합물 S-2</p>

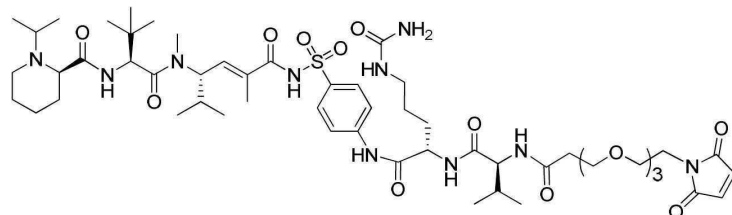
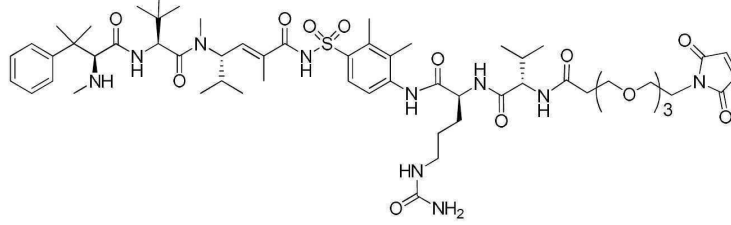
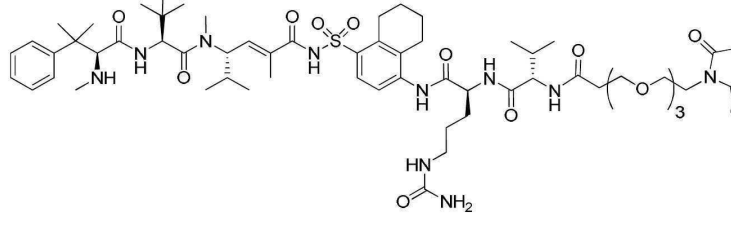
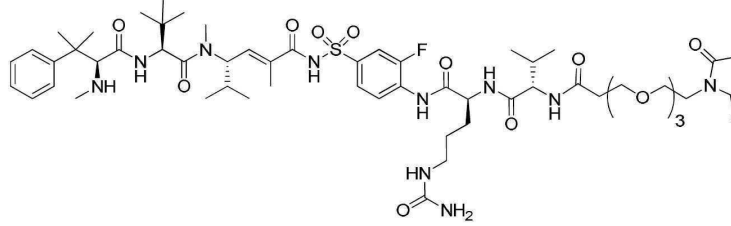
 <p>화합물 T-2</p>	 <p>화합물 U-2</p>
 <p>화합물 V-2</p>	 <p>화합물 W-2</p>
<p>및</p>  <p>화합물 DD-2</p>	

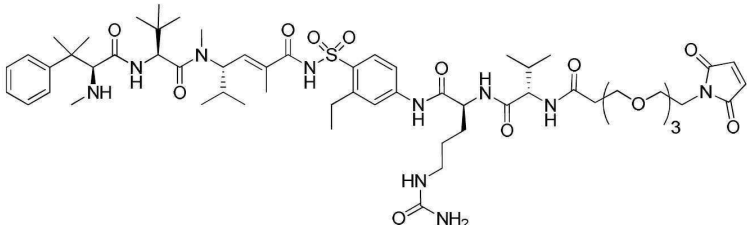
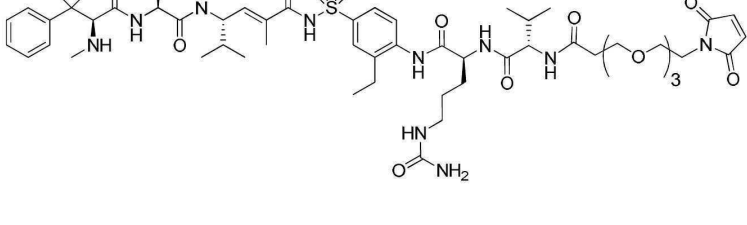
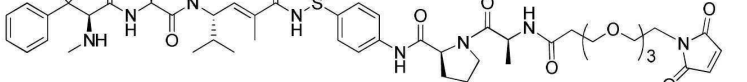
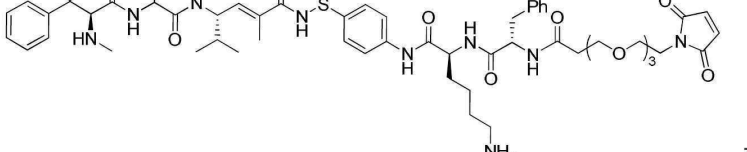
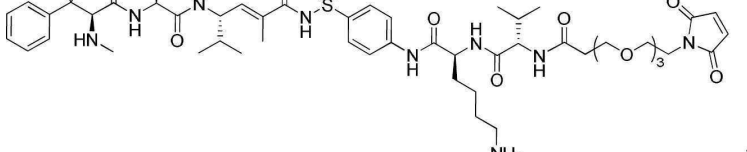
청구항 12

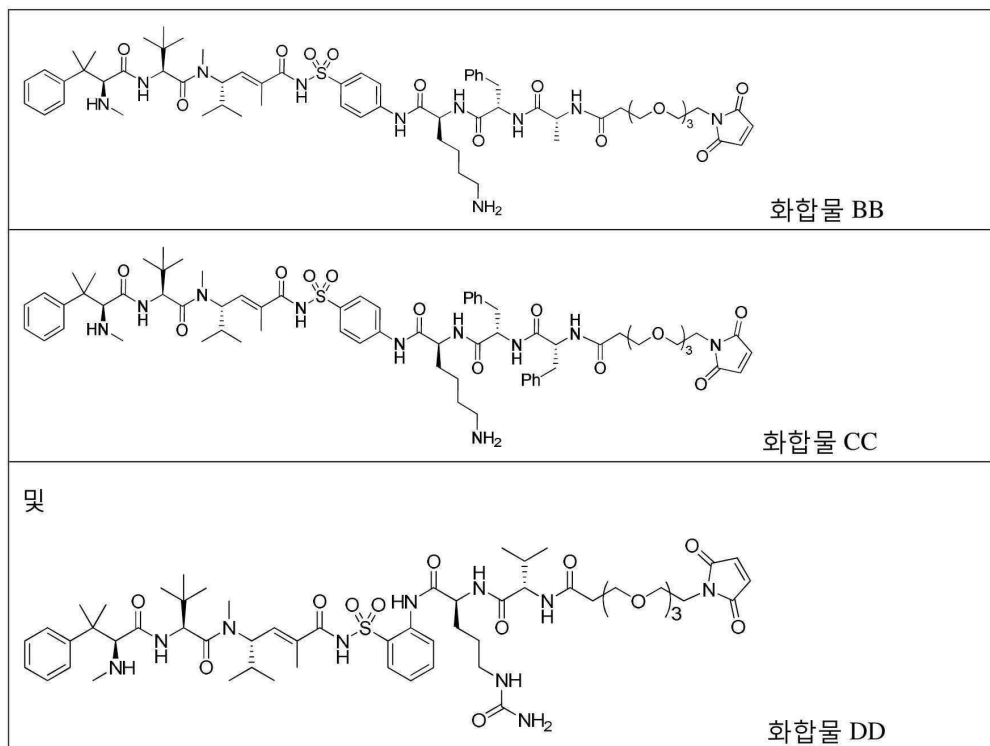
제1항에 있어서, (P)-(L)-는 하기로부터 선택된 화합물의 1가 라디칼인 접합체:



	<p>화합물 J</p>
	<p>화합물 K</p>
	<p>화합물 KK</p>
	<p>화합물 L</p>
	<p>화합물 M</p>

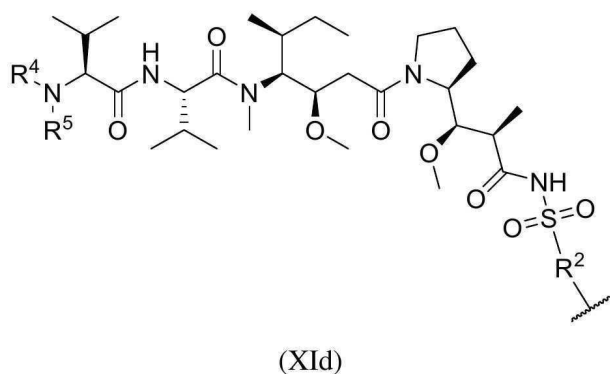
	<p>화합물 N</p>
	<p>화합물 S</p>
	<p>화합물 T</p>
	<p>화합물 U</p>

	<p>화합물 V</p>
	<p>화합물 W</p>
	<p>화합물 X</p>
	<p>화합물 Z</p>
	<p>화합물 AA</p>



청구항 13

제1항에 있어서, (P)는 화학식 XIId를 갖는 집합체:



식 중,

R^2 는 -R-NH- 이고,

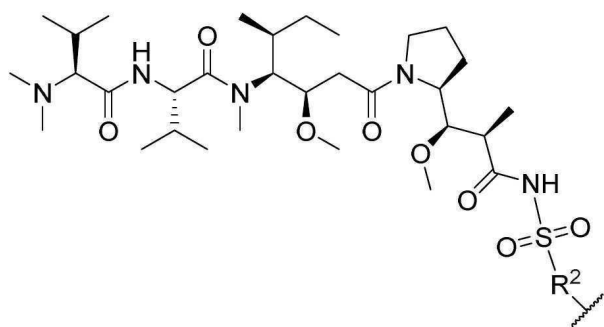
R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

청구항 14

제13항에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 3-아미노페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-아미노페닐, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-디메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐, 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되는 집합체.

청구항 15

제1항에 있어서, (P)는 화학식 XIg를 갖는 접합체:



(XIg)

식 중,

R^2 는 $-R-NH-$ 이다.

청구항 16

제15항에 있어서, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐 및 4-아미노페닐로부터 선택되는 접합체.

청구항 17

제1항에 있어서, $(AA)^1-(AA)_x$ 는 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드 또는 펜타펩타이드인 접합체.

청구항 18

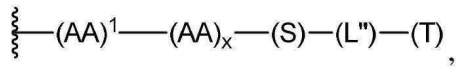
제1항에 있어서, $(AA)^1-(AA)_x$ 는 Val-Cit, Ala-Phe, Phe-Lys, Val-Ala, Val-Lys, Ala-Lys, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Arg, Val-Lys(Ac), Phe-Lys(Ac), Me-Val-Cit, Gly-Val-Cit, Pro-Pro-Pro, D-Ala-Phe-Lys, (D)-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg, Ala-Ala-Asn, Lys-Ser-Gly-Arg, Gly-Phe-Leu-Gly, Leu-Ser-Gly-Arg, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Gly-Gly-Arg-Arg, Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg 또는 HomoGly-Arg-Ser-Arg-Gly인 접합체.

청구항 19

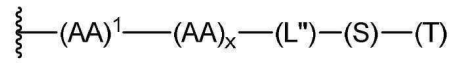
제1항에 있어서, $(AA)^1-(AA)_x$ 는 Val-Cit, Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Pro, D-Ala-Phe-Lys 또는 D-Phe-Phe-Lys인 접합체.

청구항 20

제1항에 있어서, (L')는 스트레처 모이어티를 포함하며 $-(AA)^1-(AA)_x-(L')-(T)$ 는 구조 (VII) 또는 (VIII) 중 하나를 갖는 접합체:



(VII)



(VIII)

식 중,

L'는 링커 (L)의 남은 부분이거나, 존재하지 않고,

(S)는 스트레처 모이어티이다.

청구항 21

제1항에 있어서, L'가 1개 내지 3개의 알킬옥시 단위를 추가로 포함하는 집합체.

청구항 22

제1항에 있어서, (T)는 항체 또는 이의 항원-결합 단편인 집합체.

청구항 23

제22항에 있어서, 항체 또는 항원-결합 단편은 종양 세포 상에 존재하는 항원에 특이적으로 결합하는 집합체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 집합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 암의 치료를 필요로 하는 포유동물에서의 암의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 따른 집합체, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는, 종양 성장 저해를 필요로 하는 포유동물에서의 종양 성장 저해에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2013년 12월 27일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61/921,242호 및 2014년 9

월 17일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/051,899호(이들 출원은 본 명세서에 그 전문이 참고로 인용됨)의 이익을 주장한다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 부착된 표적화 모이어티로부터의 페이로드(payload)의 방출을 위한 연결 시스템, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 전달 스캐폴드는 생물학적, 화학 및 의학 분야에서 많은 용도를 발견한다. 예를 들어, 암 및 다른 질환의 치료를 위해 세포 또는 조직을 표적화하기 위한 약물 및 다른 물질의 전달은 여러 해 동안 상당한 조사의 초점이었다. 비경구로 환자에게 현재 투여되는 대부분의 물질은 표적화되지 않아서, 필요하지 않고, 대개는 원치 않을 때 신체의 세포 및 조직에 대한 물질의 전신 전달을 발생시킨다. 이는 불리한 약물 부작용을 발생시킬 수 있고, 대개 투여될 수 있는 약물(예를 들어, 화학치료제(항암))의 용량을 제한한다. 약물의 경구 투여가 편리하고 경제적인 투여 방식인 것으로 생각되지만, 약물이 전신 순환으로 흡수되면 이것은 비표적 세포에 대한 비특이적 독성의 동일한 관심을 공유한다. 추가의 복잡함은, 약물에 대한 위장관의 부가적인 노출 및 그러므로 위장관 독성의 위험을 발생시키는, 위장관에서의 약물의 잔류 및 경구 생체이용률에 의한 문제점을 수반한다.

[0006] 따라서, 주요 목표는 세포 및 조직에 대한 물질을 특이적으로 표적화하는 방법을 개발하는 것이다. 이러한 치료의 이점은 다른 세포 및 조직에 대한 이러한 물질의 부적절한 전달의 일반 생리학적 효과를 피하는 것을 포함한다. 세포독성 또는 항유사분열제(예를 들어, 암의 치료에서 종양 세포를 사멸하거나 저해하는 약물)의 표적화된 전달을 위한 항체-약물 접합체의 사용은 종양에 대한 약물 모이어티의 표적화된 전달 및 종양 세포 및 종양 환경에서의 축적을 허용할 수 있다. 반대로, 비접합 약물 물질의 전신 투여는 정상 세포 및 제거하고자 추구되는 종양 세포에 대한 허용되지 않는 수준의 독성을 생성시킬 수 있다.

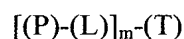
[0007] 유리 약물을 방출할 수 있는 접합체를 형성하기 위한, 항체 또는 다른 표적화 모이어티에 대한 약물의 연결은 약물의 접합을 위한 화학 기의 밀도 및 위치, 약물 방출의 기전(예를 들어, 절단 가능한 결합을 통한), 약물 방출을 제공하는 구조 요소(예를 들어, 효소 인식 서열 및 절단 가능한 결합), 및 약물 방출로부터 생긴 임의의 구조 변형을 포함하는 다양한 인자의 고려를 수반한다. 필요한 것은 약물 활성을 손상시키지 않는 특정한 약물 방출 및 접합을 위한 수단이다. 몇몇 경우에, 관심 있는 약물에서의 화학 취급의 설치는 효과적인 접합 및 약물 전달에 원해될 수 있다.

[0008] 의학 분야에서, 선택적으로 원하는 표적 위치에서 강력한 항유사분열 및 세포독성 화합물을 방출할 수 있는 약물 접합체에 대한 수요가 존재한다. 본 개시내용은 이러한 수요를 충족하고, 추가의 관련 이점을 제공한다.

발명의 내용

[0009] 간단히 말하면, 본 개시내용은 접합체에서 표적화 모이어티에 연결된 페이로드 화합물을 포함하는 조성물, 및 이의 제조 및 사용의 관련 방법에 관한 것이다. 일 실시형태에서, 본 발명은 효소적으로 절단 가능하고 효소 절단 시 표적화 모이어티로부터 페이로드 화합물을 방출할 수 있는 접합체를 제공한다. 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항체이다. 일 실시형태에서, 페이로드 화합물은 생물학적 활성 화합물이다. 일 실시형태에서, 페이로드 화합물은 세포독성 또는 세포정지 약물이다. 일 실시형태에서, 페이로드는 라벨링 모이어티이다.

[0010] 따라서, 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 구조를 가지는 조성물을 제공한다:

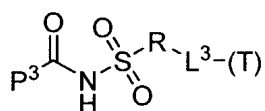


(I)

[0011]

[0012] 식 중, (P)는 페이로드 화합물이고, (L)은 링커이며, (T)는 표적화 모이어티이고, m은 1 내지 10의 정수이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이다.

[0013] 일 실시형태에서, (P)는 하기 구조에 도시된 바대로 (L)을 통해 (T)에 연결된다:



(XXI)

[0014]

[0015]

식 중,

[0016]

R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}^{27}$, $-\text{CSR}^{27}$, $-\text{OR}^{27}$ 및 $-\text{NHR}^{27}$ -로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{27} 은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이며,

[0017]

P^3 은 (P) 또는 (P)의 일부이고,

[0018]

L^3 은 (L) 또는 (L)의 일부이며,

[0019]

(T)는 표적화 모이어티이다.

[0020]

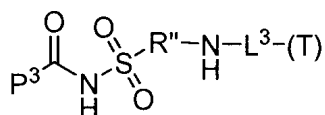
바람직한 실시형태에서, R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0021]

본 명세서에 개시된 바대로, 본 발명의 일 실시형태에서, N-아실 설포아마이드 모이어티가 화학 기, (R)에 공유로 연결되도록 N-아실 설포아마이드-함유 접합체가 합성될 수 있고, 이 화학 기는 링커(L)의 일부를 형성하는 아미노산의 카보닐기와 펩타이드 결합(연접 펩타이드 결합(junction peptide bond: JPB))을 형성하는 질소 원자를 포함한다. 일 실시형태에서, JPB는 효소적으로 절단 가능하다. N-아실 설포아마이드와 유사한 모이어티, 예컨대 ((R)의 성질로 인해) N-아실 설포아마이드를 또한 사용할 수 있다.

[0022]

따라서, 몇몇 실시형태에서, (P)가 하기 구조에 도시된 바대로 (L)을 통해 (T)에 연결된 화학식 (I)의 화합물이 제공된다:

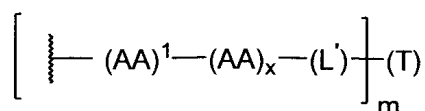


(XXVI)

[0023]

[0024]

식 중, $-\text{L}^3-(\text{T})$ 는 하기 구조를 가진다:



(III)

[0025]

[0026]

식 중, P^3 은 페이로드 화합물(P)의 남은 부분이고, R'' 에 결합된 $-\text{NH}-$ 기는 화학식 (III) 내의 $(\text{AA})^1$ 과 본 명세서에서 연접 펩타이드 결합(JPB)이라 칭하는 펩타이드 결합을 형성하며,

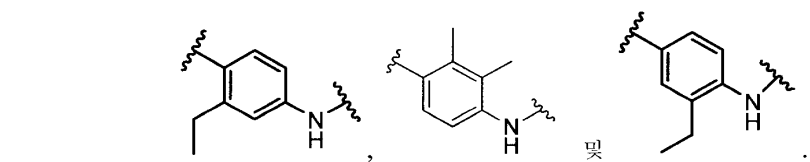
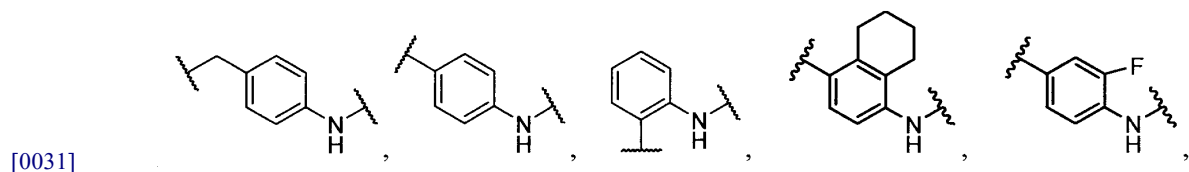
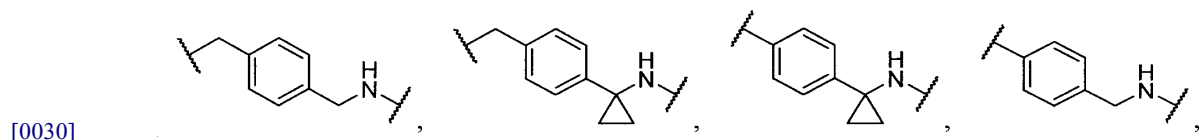
[0027]

R'' 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}^{27}$, $-\text{CSR}^{27}$, $-\text{OR}^{27}$ 및 $-\text{NHR}^{27}$ -(식 중, R^{27} 은 각각

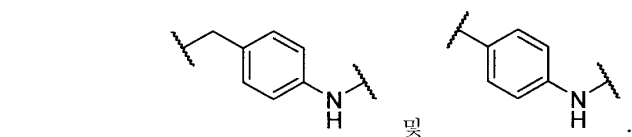
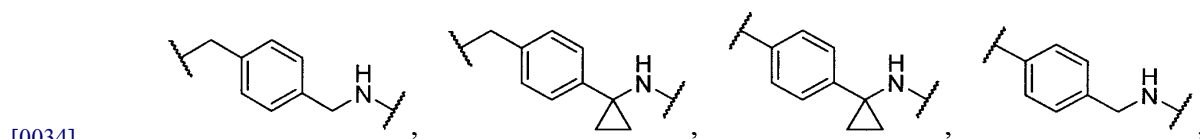
독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, AA는 각각 독립적으로 아미노산(식 중, x는 0 내지 25의 정수임)이며, (L')는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이다. 일 실시형태에서, (AA)¹-(AA)_x는 함께 취해져 JPB의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0028] 일 실시형태에서, 복수의 페이로드 모이어티(P)는 단일 링커 모이어티(L)에 부착된다.

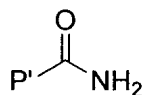
[0029] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (XXVI) 내의 -R"-NH-는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0033] 몇몇 실시형태에서, 화학식 (XXVI) 내의 -R"-NH-는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



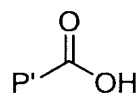
[0036] 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 절단은 하기 화학식 (IV)의 화합물을 생성시킨다:



(IV)

[0037] 식 중, P'는 화학식 (XXVI) 내의 P³에 상응한다.

[0039] 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 절단은 하기 화학식 (XIX)의 화합물을 생성시킨다:

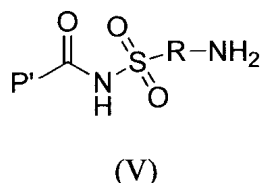


(XIX)

[0040]

[0041] 식 중, P'는 화학식 (XXVI) 내의 P³에 상응한다.

[0042] 일 실시형태에서, JPB의 절단은 하기 화학식 (V)의 화합물을 생성시킨다:



[0043]

[0044] 식 중, P'는 화학식 (XXVI) 내의 P³에 상응한다.

[0045] 일 실시형태에서, 본 발명은 구조 (I)를 가지는 조성물을 제조하는 방법을 제공한다. 구조 (I)를 가지는 조성물은 광범위한 합성 경로 및 광범위한 반응물을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (XXVI)의 N-아실 설펜아마이드 모이어티 및 R 기는 동일한 반응물 또는 상이한 반응물에 존재할 수 있다. N-아실 설펜아마이드 모이어티는 단일 반응물에 존재할 수 있거나, 접합 반응 단계에서 2개의 반응물에 의해 형성될 수 있다. JPB는 반응물 내에 온전할 수 있거나, 접합 반응 단계에서 2개의 반응물에 의해 형성될 수 있다. JPB는 JPB의 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열을 또한 함유하는 단일 반응물 내에 온전할 수 있거나, 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열이 접합 반응 단계에서 다수의 반응물에 의해 JPB에 의해 형성되고 함께 될 수 있다. "R" 기와 조합되어, 화학식 (I), (II) (III), (XXI) 및 (XXVI)의 화합물은 N-아실 설펜아마이드(예를 들어, 설펜아마이드)와 유사할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

[0046] 또 다른 실시형태에서, 구조 (I)를 가지는 조성물, 또는 이의 입체이성질체, 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드릭, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0047] 또 다른 실시형태에서, 치료제에서 구조 (I)를 가지는 조성물을 사용하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시내용은 유효량의 구조 (I)를 가지는 조성물 또는 구조 (I)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0048] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 구조 (I)를 가지는 조성물 또는 구조 (I)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 방법을 제공한다.

[0049] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 구조 (I)를 가지는 조성물을 사용하여 실험실내 암 세포를 사멸하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 구조 (I)를 가지는 조성물 또는 구조 (I)를 가지는 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 생체내 암 세포를 사멸하는 방법을 제공한다.

[0050] 본 개시내용의 이들 양상 및 다른 양상은 하기 상세한 설명을 참조하여 명확할 것이다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1은 3개의 세포주(HCC1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 A에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 2는 3개의 세포주(HCC1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 B에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 3은 3개의 세포주(HCC1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 C에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 4는 3개의 세포주(HCC1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 D에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 5는 3개의 세포주(HCC1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 E에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 6은 2개의 세포주(HCC1954 및 NCI-N87)에서 화합물 F에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 7은 3개의 세포주(HCC 1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 G에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 8은 3개의 세포주(HCC 1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 H에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 9는 3개의 세포주(HCC 1954, NCI-N87 및 주르카트)에서 화합물 I에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 10은 2개의 세포주(HCC 1954 및 NCI-N87)에서 화합물 J에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 11은 3개의 세포주[HCC 1954(인간 유방암), NCI-N87(인간 위암) 및 주르카트(인간 T 세포 백혈병)]에서 화합물 K에 대한 세포독성 데이터 도면을 보여준다.

도 12는 NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-화합물 I 또는 T-화합물 K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 체중을 보여준다.

도 13은 NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-화합물 I 또는 T-화합물 K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 종양 용적을 보여준다.

도 14는 NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-I 또는 T-K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 생존율을 보여준다.

도 15는 (마트리젤(matrigel)을 가지는) NCI-N87 세포가 접종되고 1, 3, 7 또는 12mg/kg의 비히클, 트라스투주맵(T), T-DM1, T-화합물 E의 단일 IV 주사에 의해 27일에 치료된 NSG 마우스에 대해, 기준치(27일)의 변화의 백분율로서 표시된, 연구 마우스의 체중을 보여준다. 데이터는 평균(\pm SEM) n=6(비히클 및 T), n=7(T-DM1 3mg/kg) 및 모든 다른 군에 대해 n=8로 도시되어 있다.

도 16은 ADC, 트라스투주맵 또는 비히클의 단일 용량 후 연구 마우스의 종양 용적을 보여준다.

도 17은 1, 3, 7 또는 12mg/kg의 비히클, 트라스투주맵(T), T-DM1, 또는 T-화합물 E의 단일 IV 주사에 의해 27일에 치료된 NSG 마우스에서의 (마트리젤을 가지는) NCI N87 종양 용적의 종양 재발(치료 일과 비교하여 용적의 2배 증가)에 대한 시간을 보여준다. 데이터는 평균(\pm SEM) n=6(비히클 및 T), n=7(T-DM1 3mg/kg) 및 n=8로 도시되어 있다. *** P<0.001

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0052] 하기 명세서에서, 소정의 구체적인 상세내용은 본 개시내용의 다양한 실시형태의 완전한 이해를 제공하기 위해 기재되어 있다. 그러나, 당해 분야의 당업자는 본 개시내용이 이 상세내용 없이 실행될 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0053] 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 본 명세서 및 청구항에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 이의 변형어, 예컨대 "포함하고" 및 "포함하는"은 개방 포함 의미로 해석되어야 하고, 즉 "포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다"이다.
- [0054] 본 명세서에 걸쳐 "일 실시형태" 또는 "하나의 실시형태"에 대한 언급은 실시형태와 연결되어 기재된 특정한 특징, 구조 또는 특성이 본 개시내용의 적어도 하나의 실시형태에 포함된다는 것을 의미한다. 따라서, 본 명세서에 걸쳐 다양한 위치에서의 구절 "일 실시형태에서" 또는 "실시형태에서"의 존재는 모두 반드시 동일한 실시형태를 언급할 필요는 없다. 게다가, 특정한 특징, 구조 또는 특성은 하나 이상의 실시형태에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다.
- [0055] 달리 언급되지 않은 한, 본 명세서에 사용되는 바와 같은 하기 용어 및 구절은 하기 의미를 가지는 것으로 의도된다. 상표명이 본 명세서에 사용될 때, 출원인은 상표명 제품 제제, 제너릭 약물 및 상표명 제품의 활성 약제학적 성분(들)을 독립적으로 포함하도록 의도된다.
- [0056] 용어 "항체"는 본 명세서에서 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한 온전한 단일클론 항체, 적어도 2개의 온전한 항체로부터 형성된 다중클론 항체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체) 및 항체 단편을 가장 광의로 및 구체적으로 포괄하도록 사용된다. 용어 "항체"는 전장 면역글로불린 분자 또는 전장 면역글로불린 분자의 기능적 활성 부분, 즉 관심 있는 표적의 항원에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자 또는 이의 일부를 의미한다. 본 명세서에 개시된 면역글로불린은 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD 및 IgA), 종류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위종류의 면역글로불린 분자일 수 있다. 면역글로불린은 임의의 종으로부터 유래할 수 있다. 일 양상에서, 면역글로불린은 인간, 쥐와 또는 토끼 기원이다. 또 다른 양상에서, 항체는 다중클론, 단일클론, 다중특이적(예를 들어, 이중특이적), 인간, 인간화 또는 키메라 항체, 선형 항체, 단쇄 항체, 다이바디, 맥시바디(maxibody), 미니바디, Fv, Fab 단편, F(ab') 단편, F(ab')₂ 단편, Fab 발현 라이브러리에 의해 형성된 단편, 항이디오타입(anti-id) 항체, CDR, 및 표적 항원에 면역특이적으로 결합하는 임의의 상기의 에피토프 결합 단편이다.

- [0057] 용어 "단일클론 항체"는 본 명세서에 사용되는 바대로 실질적으로 균일한 항체의 집단으로부터 얻어진 항체를 의미하고, 즉 집단을 포함하는 개별 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고 동일하다. 단일클론 항체는, 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종으로부터 유래하거나 특정한 항체 종류 또는 하위종류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인 반면, 사슬(들)의 나머지가 또 다른 종으로부터 유래하거나 또 다른 항체 종류 또는 하위종류에 속하는 항체에서 상응하는 서열과 동일하거나 이와 상동성인, "키메라" 항체, 및 이러한 항체의 단편을 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 문헌 [Morrison et al., 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855]) 참조). 단일클론 항체는 또한 인간화 항체를 포함하고, 비인간 공급원으로부터의 CDR 및 완전한 인간 불변 구역을 함유할 수 있다.
- [0058] "온전한" 항체는 항원 결합 가변 구역, 및 경쇄 불변 도메인(CL) 및 중쇄 불변 도메인, C_{H1}, C_{H2} 및 C_{H3}을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 네이티브 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 네이티브 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다.
- [0059] 온전한 항체는 항체의 Fc 구역(네이티브 서열 Fc 구역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 구역)에 기인하는 이 생물학적 활성을 의미하는 하나 이상의 "이펙터 기능"을 가질 수 있다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; 보체의 존적 세포독성(CDC; Fc 수용체 결합; 항체 의존적 세포 매개 세포독성(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC); 식세포작용; 세포 표면 수용체(예를 들어, B 세포 수용체; BCR)의 하향조절 등을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 이펙터 기능이 결여된다.
- [0060] "항체 단편"은 바람직하게는 항원 결합 또는 이의 가변 구역을 포함하는 온전한 항체의 일부를 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv 단편; 다이바디; 선형 항체; 단쇄 항체 분자; 맥시바디; 미니바디; 및 항체 단편(들)으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.
- [0061] "단리된" 항체는 확인되고 이의 천연 환경의 성분으로부터 분리되고/되거나 회수된 것이다. 천연 환경의 오염물질 성분은 항체에 대한 진단학적 또는 치료학적 사용을 방해하는 물질이고, 효소, 호르몬, 및 다른 단백질성 또는 비단백질성 용질일 수 있다. 몇몇 실시형태에서, 항체는 (1) 로리(Lowry) 방법에 의해 결정된 바대로 95중량% 초과, 가장 바람직하게는 99중량% 초과, 항체로, (2) 회전 컵 서열분석기(spinning cup sequenator)의 사용에 의해 N 말단 또는 내부 아미노산 서열의 적어도 15개의 잔기를 얻기에 충분한 정도로, 또는 (3) 쿠마시 블루 또는 바람직하게는 은 염색을 사용하여 환원 또는 비환원 조건 하의 SDS-PAGE에 의한 균질화(homogeneity)로 정제될 것이다. 항체의 천연 환경의 적어도 하나의 성분이 존재하지 않을 수 있으므로, 단리된 항체는 제조합 세포 내 현장내 항체를 포함한다. 그러나, 보통, 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 단계에 의해 제조될 것이다.
- [0062] 관심 있는 항원에 "결합하는" 항체는 충분한 친화도로 그 항원에 결합할 수 있는 것이어서, 항체는 항원을 발현하는 세포를 표적화하는 데 있어서 유용하다.
- [0063] "네이티브 서열" 폴리펩타이드는 천연으로부터 유래한 폴리펩타이드와 동일한 아미노산 서열을 가지는 것이다. 이러한 네이티브 서열 폴리펩타이드는 천연으로부터 단리될 수 있거나, 재조합 또는 합성 수단에 의해 생성될 수 있다. 따라서, 네이티브 서열 폴리펩타이드는 천연 발생 인간 폴리펩타이드, 췌장 폴리펩타이드, 또는 임의의 다른 포유동물 종으로부터의 폴리펩타이드의 아미노산 서열을 가질 수 있다.
- [0064] 용어 "아미노산" 또는 "잔기"는 본 명세서에 사용되는 바대로 20개의 천연 발생 아미노산 중 임의의 하나, 천연 발생 아미노산 중 임의의 하나의 D 형태, 비천연 발생 아미노산, 및 이의 유도체, 유사체 및 모방체를 포함한다. 천연 발생 아미노산을 포함하는 임의의 아미노산은 상업적으로 구입되거나 당해 분야에 공지된 방법에 의해 합성될 수 있다. 비천연 발생 아미노산의 예는 시트룰린("Cit"), 노르류신("Nle"), 노르발린("Nva"), β-알라닌, L-나프트알라닌 또는 D-나프트알라닌, 오르니틴("Orn"), 호모아르기닌(homoArg) 및 문헌[M. Bodanzsky, "Principles of Peptide Synthesis," 1st and 2nd revised ed., Springer-Verlag, New York, N.Y., 1984 and 1993, 및 Stewart and Young, "Solid Phase Peptide Synthesis," 2nd ed., Pierce Chemical Co., Rockford, 111., 1984](이들 둘 다 본 명세서에 참고로 인용됨)에 기재된 것을 포함하는, 펩타이드 분야에서 널리 공지된 다른 것을 포함한다. 공통 아미노산은 이의 전체 명칭으로 불릴 수 있다, 표준 1 철자 명칭, 또는 표준 3 철자 명칭, 예를 들어: A, Ala, 알라닌; C, Cys, 시스테인; D, Asp, 아스파르트산; E, Glu, 글루탐산; F, Phe, 페닐알라닌; G, Gly, 글라이신; H, His, 히스티딘; I, Ile, 아이소류신; K, Lys, 라이신; L, Leu, 류신; M, Met, 메티오닌; N, Asn, 아스파라긴; P, Pro, 프롤린; Q, Gln, 글루타민; R, Arg, 아르기닌; S, Ser, 세린; T, Thr, 트레오닌; V, Val, 발린; W, Trp, 트립토판; X, Hyp, 하이드록시프롤린; Y, Tyr, 타이로신. 조

성물에서 임의의 및 모든 아미노산은 본 명세서에 천연 발생, 합성, 및 이의 유도체 또는 모방체일 수 있다. 아미노산 잔기가 1개 이상의 키랄 중심을 함유할 때, (적절한 바대로) 임의의 D, L, 메소, 트레오 또는 에리쓰로라세미체 또는 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 해당한다. 용어 "세포내 절단된" 및 "세포내 절단"은 본 발명의 조성물에서 세포 내의 과정 또는 반응을 의미한다. 일 실시형태에서, 페이로드(P)를 링커(L)에 연결하는 연접 펩타이드 결합(JPB)은 파괴되어서, 세포 내부에서 표적화 모이어티(T)로부터 페이로드(P)를 방출한다. 본 명세서에 개시된 바대로, 일 실시형태에서, 방출된 페이로드(P)는 화학식 (IV) 및 화학식 (V) 및 화학식 (XEX)로부터 선택된 구조를 가지는 화합물일 수 있다. 당해 분야에 공지된 다른 링커는 본 발명에서 또한 사용될 수 있다. 링커는 예를 들어 효소적으로 절단 가능 또는 화학적으로 절단 가능 또는 절단 불가능일 수 있다. 일 실시형태에서, 페이로드는 (T) 및/또는 (L)의 붕괴 또는 단백질분해를 통해 방출될 수 있다.

[0065]

용어 "세포외 절단된" 및 "세포외 절단"은 본 발명의 조성물에서 세포 외의 과정 또는 반응을 의미한다. 일 실시형태에서, 페이로드(P)를 링커(L)에 연결하는 연접 펩타이드 결합(JPB)은 파괴되어서, 세포 밖에서 표적화 모이어티(T)로부터 페이로드(P)를 방출한다. 본 명세서에 개시된 바대로, 일 실시형태에서, 방출된 페이로드(P)는 화학식 (IV), (V) 및 (XIX)로부터 선택된 구조를 가지는 화합물이다. 따라서, 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 구조를 가지는 조성물을 제공한다:



(I)

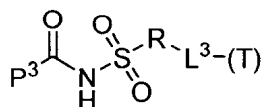
[0066]

[0067]

식 중, (P)는 페이로드 화합물이고, (L)은 부재하거나 링커이며, (T)는 표적화 모이어티이고, m은 1 내지 10의 정수이다. 소정의 실시형태에서, m은 1이다.

[0068]

일 실시형태에서, (P)는 하기 구조에 도시된 바대로 (L)을 통해 (T)에 연결된다:



(XXI)

[0069]

[0070]

식 중, R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}^{27}-$, $-\text{CSR}^{27}-$, $-\text{OR}^{27}-$ 및 $-\text{NHR}^{27}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{27} 은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0071]

P^3 은 (P) 또는 (P)의 일부이고;

[0072]

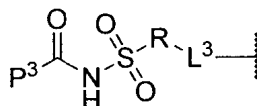
L^3 은 (L) 또는 (L)의 일부이며;

[0073]

(T)는 표적화 모이어티이다.

[0074]

일 실시형태에서, (P)-(L)은 하기 구조 (II)를 가진다:



(II)

[0075]

[0076]

식 중,

[0077]

R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}^{27}-$, $-\text{CSR}^{27}-$, $-\text{OR}^{27}-$ 및 $-\text{NHR}^{27}-$ 로 이루어진 군으로부터

선택되고, R^{27} 은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이거나, R은 부재하며,

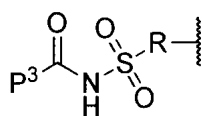
[0078] (P)는 P^3 및 절단 후 P^3 에 결합된 N-아실 설펜아마이드-R의 임의의 일부이고;

[0079] (L)은 L^3 및 절단 후 L^3 에 결합된 N-아실 설펜아마이드-R의 임의의 일부이다.

[0080] 바람직한 실시형태에서, R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R은 부재한다.

[0081] 몇몇 실시형태에서, R은 존재하고, (L)은 존재하며, (L) 및 (P)는 펩타이드 결합에 의해 연결된다.

[0082] 몇몇 실시형태에서, (L) 및 L^3 은 부재하고, (P)는 (T)에 결합되며, 하기 화학식 (XXXI)의 구조를 가진다:



(XXXI)

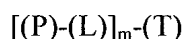
[0083]

[0084] 매우 다양한 화합물은 본 발명에서 (P)로서 용도가 발견된다. 특히 관심 있는 것은 항생제, 진단제(예를 들어, 검출 가능한 라벨), 소염제, 항바이러스제, 세포독성제 및 항암 약물을 포함한다.

[0085] 효소적으로 절단 가능하고 효소 절단 시 표적화 모이어티(T)로부터 페이로드 화합물(P)을 방출할 수 있는 화학식 (I)의 화합물이 또한 제공된다. 몇몇 실시형태에서, 페이로드 화합물은 생물학적 활성 화합물이다. 몇몇 실시형태에서, 페이로드 화합물은 세포독성 또는 세포정지 약물이다.

[0086] 본 명세서에 개시된 바대로, N-아실 설펜아마이드 모이어티가 화학 기, (R)에 공유로 연결되도록 N-아실 설펜아마이드-함유 접합체가 합성될 수 있고, 이 화학 기는 JPB의 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열의 일부를 형성하는 아미노산의 카보닐기와 효소적으로 절단 가능한 펩타이드 결합(연접 펩타이드 결합(JPB))을 형성하는 질소 원자에 공유로 결합된다. N-아실 설펜아마이드와 유사한 모이어티, 예컨대 N-아실 설펜아마이드를 또한 사용할 수 있다.

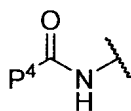
[0087] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:



(I)

[0088]

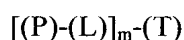
[0089] 식 중, (P)는 하기 구조 (XXX)를 가지는 생물학적 활성 화합물이다:



(XXX)

[0090]

[0091] 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

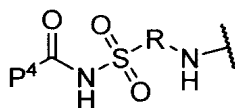


(I)

[0092]

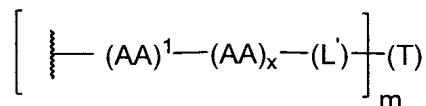
[0093] 식 중, (P)는 생물학적 활성 화합물이고, (L)은 링커이며, (T)는 표적화 모이어티이고, m은 1 내지 10의 정수이

며, (P)는 하기 구조 XX를 가지고:



(XX)

식 중, (L)-(T)는 하기 구조 (III)를 가진다:



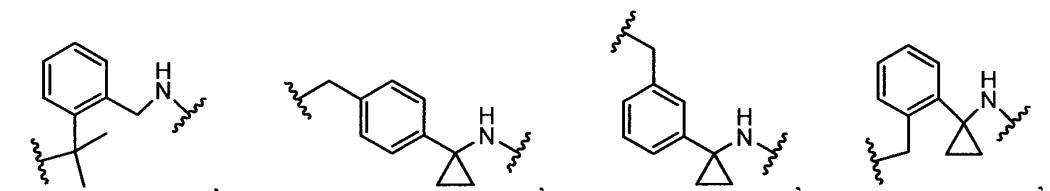
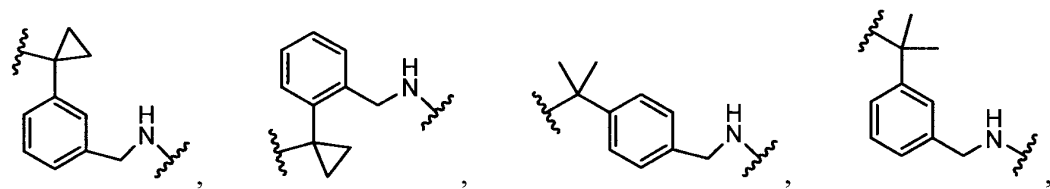
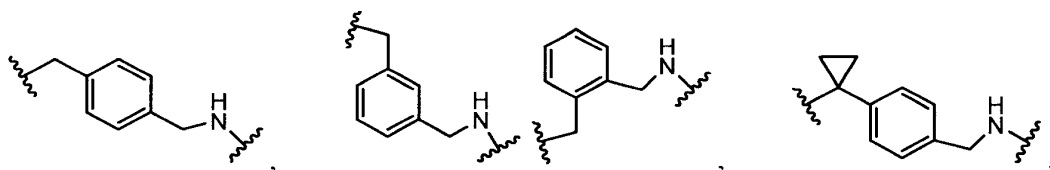
(III)

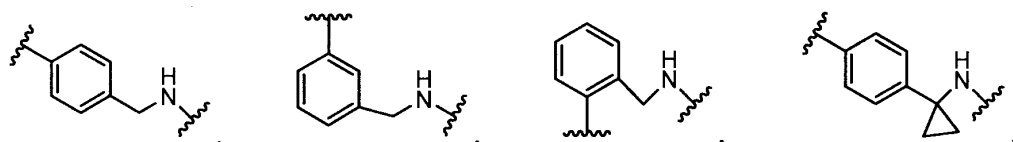
식 중, P⁴는 페이로드 화합물(P)의 남은 부분이고, 화학식 (II) 내의 R에 결합된 -NH- 기는 화학식 (III) 내의 (AA)¹과 본 명세서에서 연결 펩타이드 결합(JPB)이라 칭하는 펩타이드 결합을 형성하며, JPB는 효소적으로 절단 가능하고, R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -COR²⁷-, -CSR²⁷-, -OR²⁷- 및 -NHR²⁷-로 이루어진 군으로부터 선택되며, R²⁷은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이고, AA는 각각 독립적으로 아미노산이며, x는 0 내지 25의 정수이고, (L')는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이며, (T)는 표적화 모이어티이고, (AA)¹-(AA)_x는 함께 취해져 JPB의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

소정의 실시형태에서, m은 1이다.

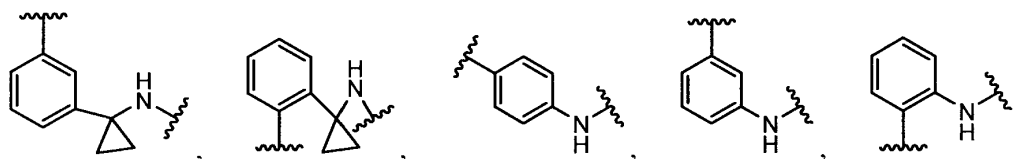
몇몇 실시형태에서, R은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일 실시형태에서, 화학식 XX의 -R-NH-는 하기로부터 선택된다:

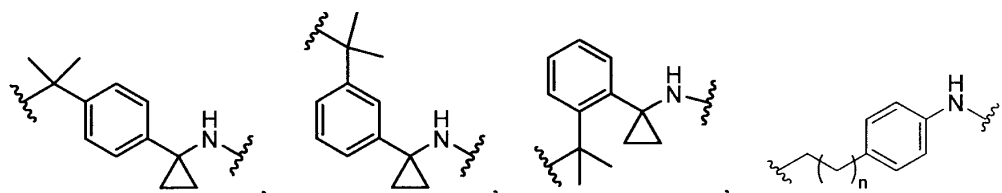




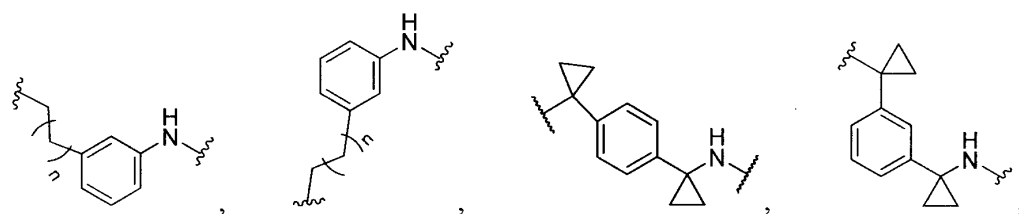
[0104]



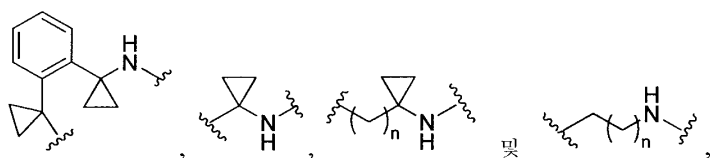
[0105]



[0106]



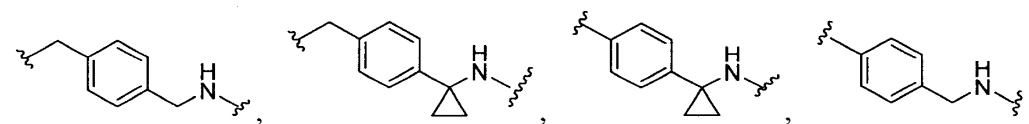
[0107]



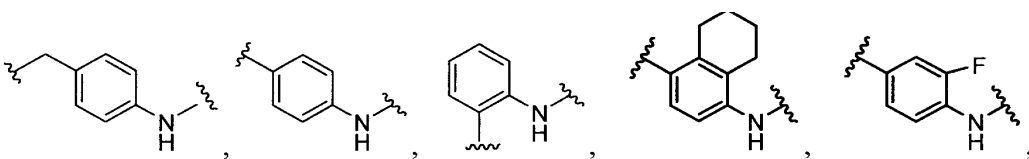
[0108]

[0109] 식 중, n은 각각 독립적으로 0 내지 10의 정수이다.

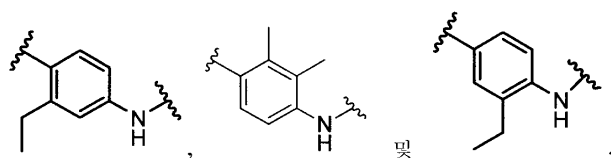
[0110] 바람직한 실시형태에서, 화학식 XX의 -R-NH-는 하기로부터 선택된다:



[0111]

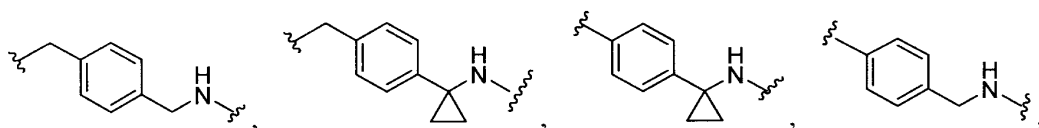


[0112]

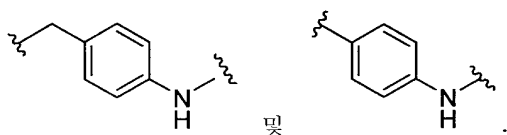


[0113]

[0114] 바람직한 실시형태에서, 화학식 XX의 -R-NH-는 하기로부터 선택된다:

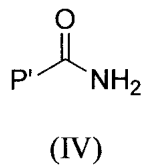


[0115]



[0116]

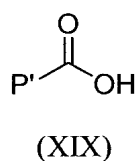
[0117] 일 실시형태에서, 절단은 하기 화학식 (IV)의 화합물을 생성시킨다:



[0118]

[0119] 식 중, P'는 화학식 XX 내의 P⁴에 상응한다.

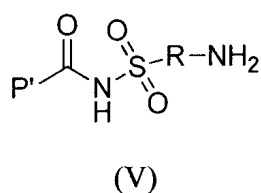
[0120] 일 실시형태에서, 절단은 하기 화학식 (XIX)의 화합물을 생성시킨다:



[0121]

[0122] 식 중, P'는 화학식 XX 내의 P⁴에 상응한다.

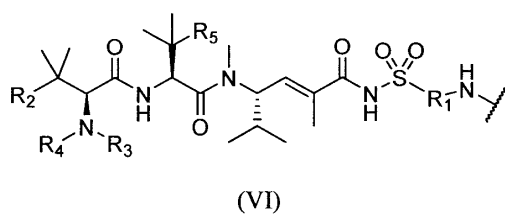
[0123] 일 실시형태에서, JPB의 절단은 하기 화학식 (V)의 화합물을 생성시킨다:



[0124]

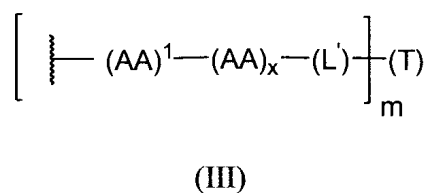
[0125] 식 중, P'는 화학식 XX 내의 P⁴에 상응한다.

[0126] 본 발명의 일 실시형태에서, P는 하기 구조 (VI):



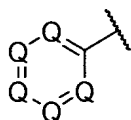
[0127]

[0128] 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염을 가지고, (L)-(T)는 하기 구조 (III)를 가진다:



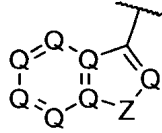
[0129]

- [0130] 식 중, m 은 1 내지 10의 정수이고;
- [0131] R_1 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}_{24}-$, $-\text{CSR}_{24}-$, $-\text{OR}_{24}-$ 및 $-\text{NHR}_{24}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, R_{24} 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이고;
- [0132] R_2 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0133] R_3 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0134] R_4 는 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0135] R_5 는 C_{1-6} 알킬 및 $-\text{SH}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0136] 식 중, 화학식 (VI) 내의 R_1 에 결합된 $-\text{NH}-$ 기는 화학식 (III) 내의 $(\text{AA})^1$ 과 연결 펩타이드 결합(JPB)을 형성하고, JPB는 효소적으로 절단 가능하며, AA는 각각 독립적으로 아미노산이고, x 는 0 내지 25의 정수이며, (L')는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이며, $(\text{AA})^1-(\text{AA})_x$ 는 함께 취해져 (JPB)의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0137] 바람직한 실시형태에서, R_3 은 H이고;
- [0138] 바람직한 실시형태에서, R_4 는 메틸이다.
- [0139] 바람직한 실시형태에서, m 은 1이다.
- [0140] 일 실시형태에서, R_1 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0141] 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_{28}$, $-\text{O}_2\text{CR}_{28}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{28}$, $-\text{SOCR}_{28}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHR}_{28}$, $-\text{N}(\text{R}_{28})_2$, $-\text{NHCOR}_{28}$, $-\text{NR}_{28}\text{COR}_{28}$, $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{28}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}_{28}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_{28}$, $-\text{CON}(\text{R}_{28})_2$, $-\text{COSH}$, $-\text{COSR}_{28}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}_{28}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{R}_{28}$ 에 의해 임의로 치환되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{OH}$ 또는 $-\text{SH}$ 에 의해 임의로 치환된 알킬이다.
- [0142] 또 다른 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜릴, 임의로 치환된 벤조퓨릴, 임의로 치환된 벤조티오펜릴, 임의로 치환된 퀴놀린일, 임의로 치환된 아이소퀴놀린일, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0143] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_2 는 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:

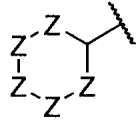


(A) ;

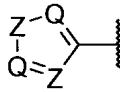
[0144]



(B) ;



(C) ; 및



(D)

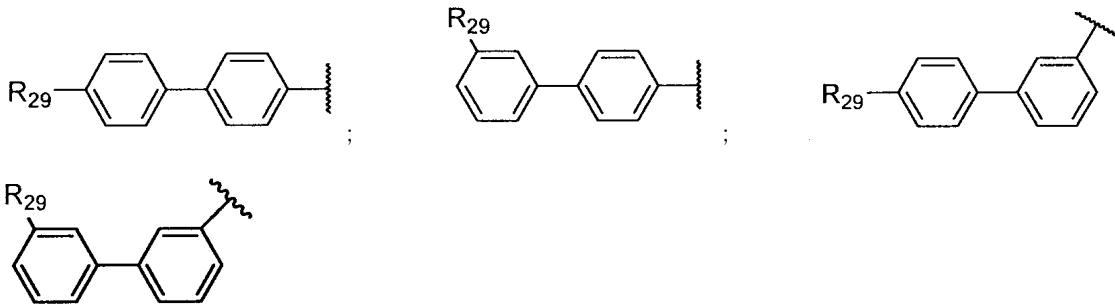
식 중,

Q는 각각 독립적으로 CR₂₉ 또는 N으로부터 선택되고;

Z는 각각 독립적으로 C(R₂₉)₂, NR₂₉, S 또는 O로부터 선택되며;

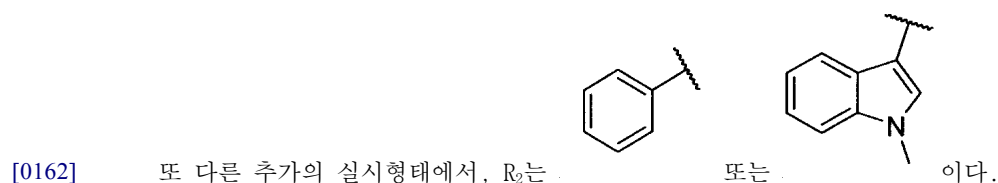
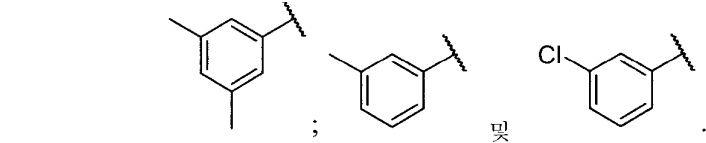
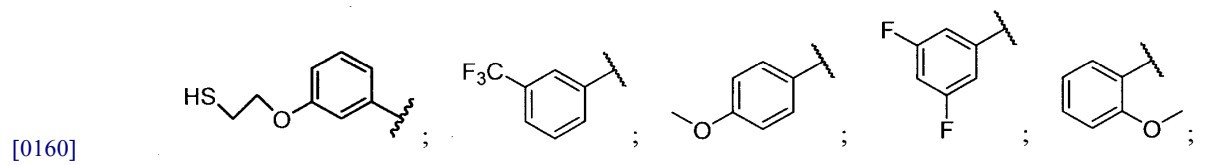
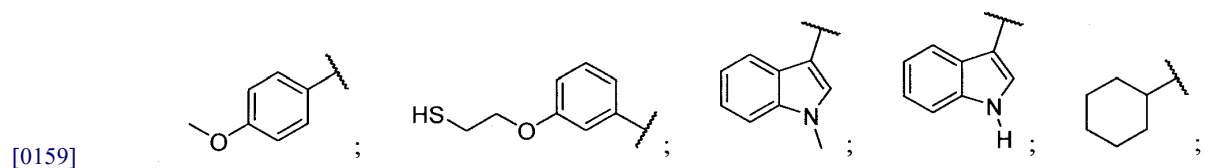
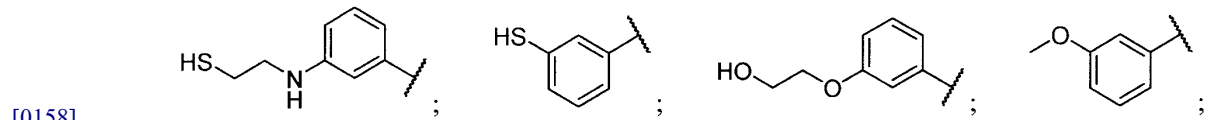
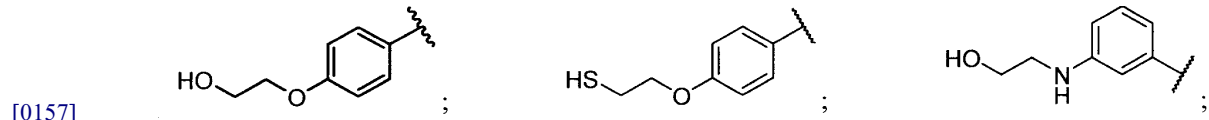
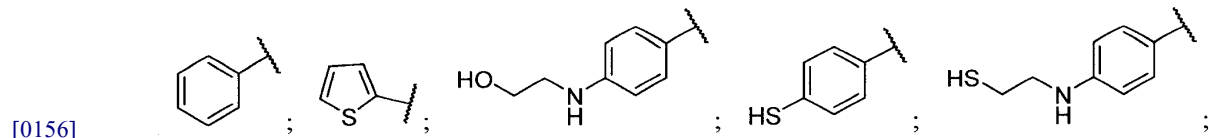
R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

또 다른 추가의 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



식 중, R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

[0155] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_2 는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

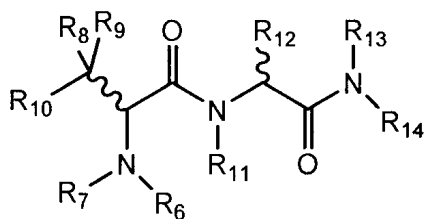


[0163] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 메틸이다.

[0164] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_3 은 H이고, R_4 는 메틸이며, R_5 는 메틸이다.

[0165] 상기 기재된 바와 같은 구조 (VI)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 본 명세서에 기재된 구조 (VI)의 화합물 내의 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{28} 또는 R_{29} 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (VI)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_{28} 또는 R_{29} 에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

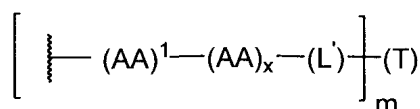
[0166] 본 발명의 일 실시형태에서, P는 하기 구조 (XIV):



(XIV)

[0167]

[0168] 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염을 가지고, (L^a)-(T)는 하기 구조 (II I)를 가진다:



(III)

[0169]

[0170] 식 중,

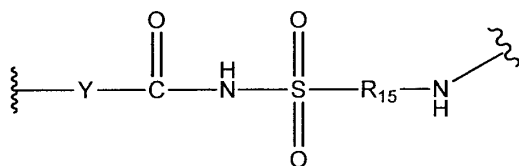
[0171] R₆ 및 R₇은 독립적으로 H 및 1개 내지 10개의 탄소 원자(탄소 원자는 -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CHO, -COSH 또는 -NO₂에 의해 임의로 치환됨)를 함유하는 선형, 분지형 또는 비방향족 환형 골격을 가지는 포화 또는 불포화 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R₇ 및 R₁₀은 융합되고 고리를 형성하고;

[0172] R₈ 및 R₉는 독립적으로 H, R', ArR'-로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R₈ 및 R₉는 연결되어 고리를 형성하며;

[0173] R₁₀은 H, R', ArR'- 및 Ar로 이루어진 군으로부터 선택되거나; R₁₀ 및 R₇은 융합되며 고리를 형성하고;

[0174] R₁₁은 H, R' 및 ArR'-로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0175] R₁₁ 및 R₁₃은 독립적으로 H, R' 및 ArR'-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

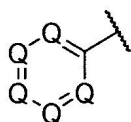


[0176] R₁₄는 이며;

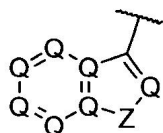
[0177] R¹⁵는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴, -COR₂₄-, -CSR₂₄-, -OR₂₄- 및 -NHR₂₄-로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₄는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0178] R'는 1개 내지 10개의 탄소 원자, 0개 내지 4개의 질소 원자, 0개 내지 4개의 산소 원자, 및 0개 내지 4개의 황 원자를 함유하는 선형, 분지형 또는 비방향족 환형 골격을 가지는 포화 또는 불포화 모이어티로서 정의되고, 탄소 원자는 =O, =S, OH, -OR₁₆, -O₂CR₁₆, -SH, -SR₁₆, -SOCR₁₆, -NH₂, -NHR₁₆, -N(R₁₆)₂, -NHCOR₁₆, -NR₁₆COR₁₆, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₁₆, -CHO, -COR₁₆, -CONH₂, -CONHR₁₆, -CON(R₁₆)₂, -COSH, -COSR₁₆, -NO₂, -SO₃H, -SOR₁₆, -SO₂R₁₆에 의해 임의로 치환되며, R₁₆은 선형, 분지형 또는 환형, 1개 내지 10개의 탄소 포화 또는 불포화 알킬기이고;

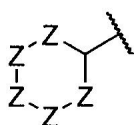
- [0179] R_8 및 R_9 를 연결함으로써 형성된 고리는 R' 의 정의 내에 3원 내지 7원 비방향족 환형 골격이며;
- [0180] Y 는 R' , ArR' - 또는 X 에 의해 임의로 치환된 선형, 포화 또는 불포화, 1개 내지 6개의 탄소 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티로서 정의되고;
- [0181] X 는 $-OH$, $-OR'$, $=O$, $=S$, $-O_2CR'$, $-SH$, $-SR'$, $-SOCR'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')_2$, $-NHCOR'$, $-NRCOR'$, $-I$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R'$, $-CHO$, $-COR'$, $-CONH_2$, $-CONHR'$, $-CON(R')_2$, $-COSH$, $-COSR'$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR'$ 및 $-SO_2R'$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티로서 정의되며;
- [0182] 식 중, 화학식 (XIV) 내의 R_{15} 에 결합된 $-NH-$ 기는 화학식 (III) 내의 $(AA)^1$ 과 연결 펩타이드 결합(JPB)을 형성하고, JPB는 효소적으로 절단 가능하며, AA 는 각각 독립적으로 아미노산이고, x 는 0 내지 25의 정수이며, (L') 는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이며, $(AA)^1-(AA)_x$ 는 함께 취해져 (JPB)의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0183] 일 실시형태에서, Ar 는 페닐, 나프틸, 안트라실, 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리이다.
- [0184] 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 $=O$, $=S$, $-OH$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, $-SH$, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-I$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, $-CHO$, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, $-COSH$, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 에 의해 임의로 치환되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-OH$ 또는 $-SH$ 에 의해 임의로 치환된 알킬이다.
- [0185] 또 다른 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜, 임의로 치환된 벤조퓨릴, 임의로 치환된 벤조티오펜, 임의로 치환된 퀴놀린, 임의로 치환된 아이소퀴놀린, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0186] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_{10} 은 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:



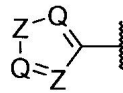
- [0187] (A) ;



- [0188] (B) ;



- [0189] (C) ; 및



(D)

[0190]

[0191]

식 중,

[0192]

Q는 각각 독립적으로 CR₂₉ 또는 N으로부터 선택되고;

[0193]

Z는 각각 독립적으로 C(R₂₉)₂, NR₂₉, S 또는 O로부터 선택되며;

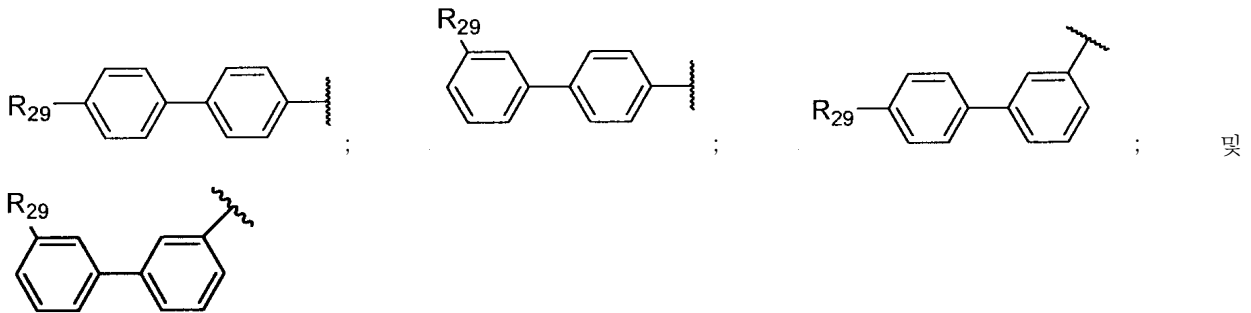
[0194]

R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

[0195]

또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₀은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0196]



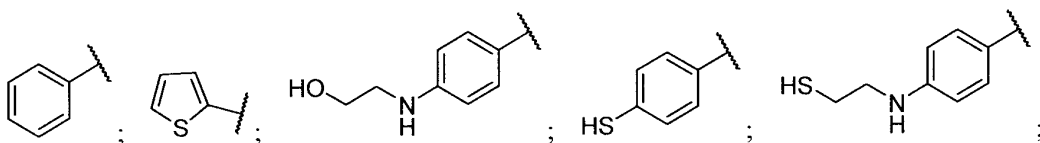
[0197]

식 중, R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

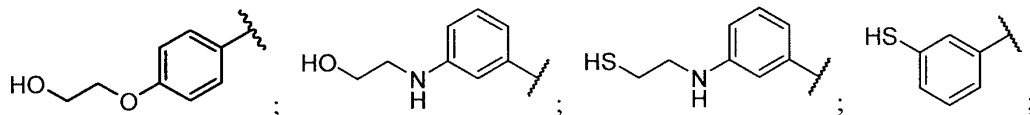
[0198]

또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₀은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

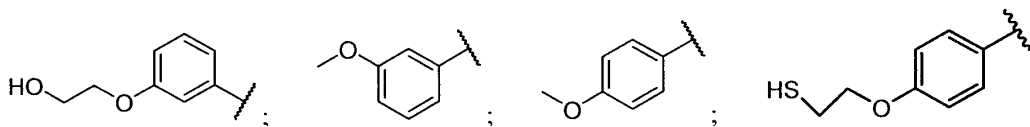
[0199]



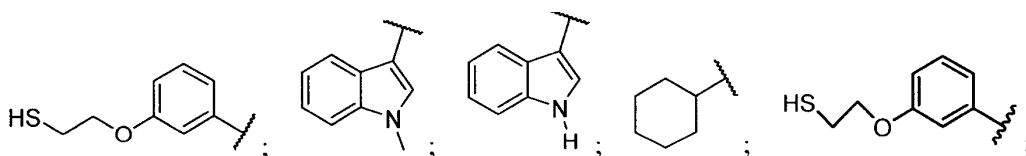
[0200]



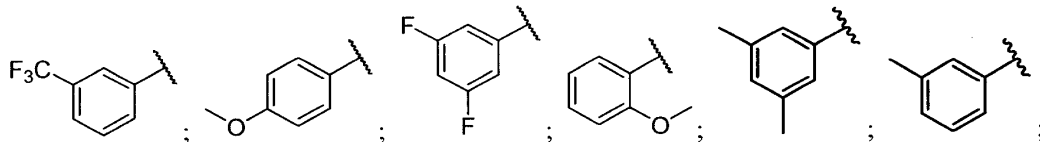
[0201]



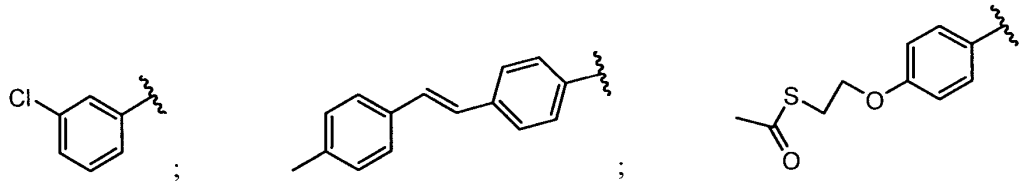
[0202]



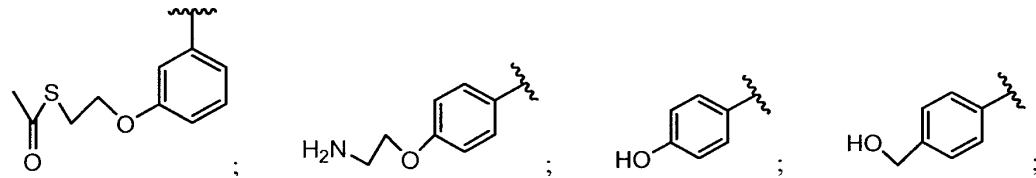
[0203]



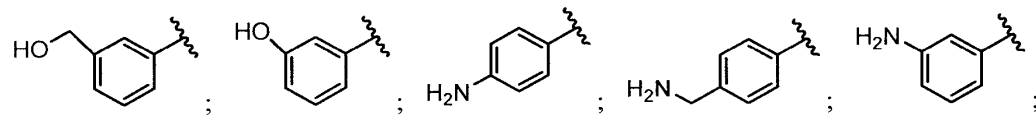
[0204]



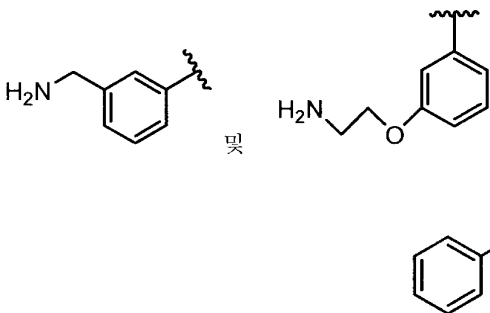
[0205]



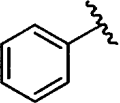
[0206]



[0207]



[0208]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_{10} 은  이다.

[0209]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_6 및 R_7 은 각각 메틸이다.

[0210]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_6 은 H이고, R_7 은 메틸이다.

[0211]

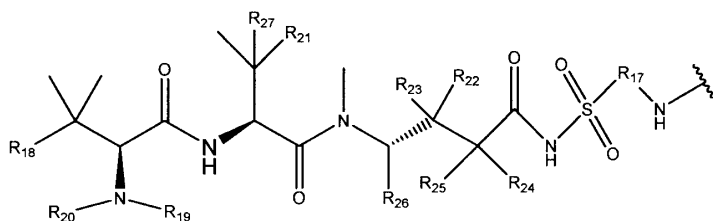
일 실시형태에서, R_{12} 는 분지형 C4 알킬이다.

[0212]

상기 기재된 바와 같은 구조 (XIV)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기 기재된 바와 같은 구조 (XIV)의 화합물 내의 R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{28} 또는 R_{29} 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (XIV)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{28} 또는 R_{29} 에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

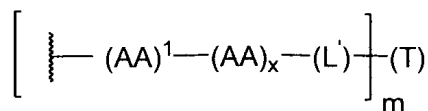
[0213]

본 발명의 일 실시형태에서, P는 하기 구조 (XV):



(XV)

또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염을 가지고; (L)-(T)는 하기 구조 (III)를 가진다:



(III)

식 중,

R₁₇은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴, -COR₂₄-, -CSR₂₄-, -OR₂₄- 및 -NHR₂₄-로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₄는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

R₁₈은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₁₉는 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

R₂₀은 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R₂₁ 및 R₂₇은 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬 및 -SH로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 R₂₁ 및 R₂₇은 둘 다 H일 수 없고;

R₂₂, R₂₃, R₂₄ 및 R₂₅는 독립적으로 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, R₂₂ 및 R₂₃ 중 적어도 하나는 H이거나; R₂₃과 R₂₄는 이중 결합을 형성하고, R₂₂는 H이며, R₂₅는 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;

R₂₆은 H 및 C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

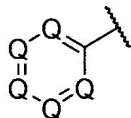
화학식 (XV) 내의 R₁₇에 결합된 -NH- 기는 화학식 (III) 내의 (AA)¹과 연결 펩타이드 결합(JPB)을 형성하고, JPB는 효소적으로 절단 가능하며, AA는 각각 독립적으로 아미노산이고, x는 0 내지 25의 정수이며, (L')는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이며, (AA)¹-(AA)_x는 함께 취해져 (JPB)의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

추가 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 =O, =S, -OH, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈에 의해 임의로 치환되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

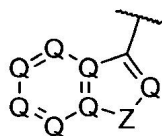
또 다른 추가 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치

환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜, 임의로 치환된 벤조퓨릴, 임의로 치환된 벤조티오펜, 임의로 치환된 퀴놀린일, 임의로 치환된 아이소퀴놀린일, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

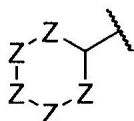
[0228] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_{18} 은 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:



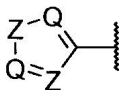
[0229] (A) ;



[0230] (B) ;



[0231] (C) ; 및



[0232] (D)

[0233] 식 중,

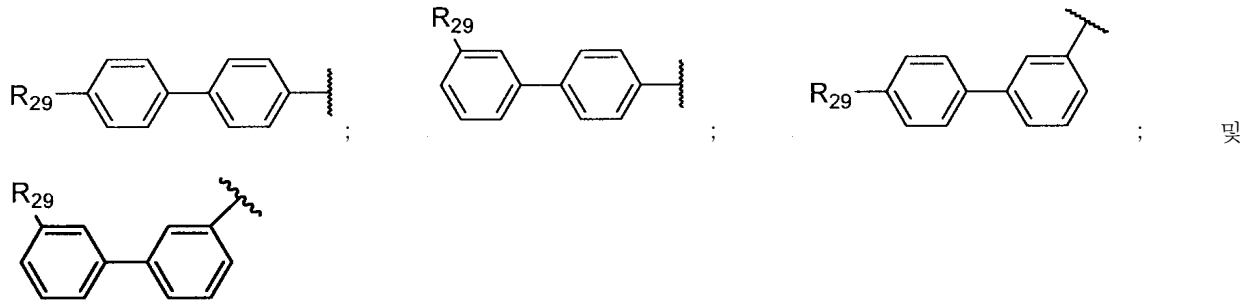
[0234] Q는 각각 독립적으로 CR_{29} 또는 N이고;

[0235] Z는 각각 독립적으로 $C(R_{29})_2$, NR_{29} , S 또는 O이며;

[0236] R_{29} 는 각각 독립적으로 H, -OH, $-R_{28}$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, -SH, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-R_{28}NH_2$, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, -CHO, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, -COSH, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

[0237] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_{18} 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0238]



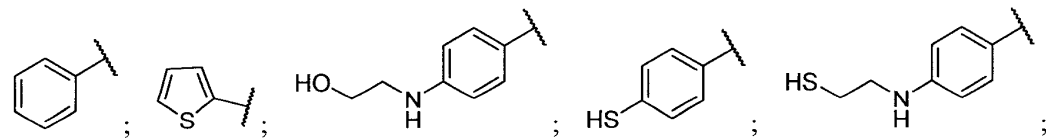
[0239]

식 중, R_{29} 는 각각 독립적으로 H, -OH, $-R_{28}$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, -SH, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-R_{28}NH_2$, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, -CHO, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, -COSH, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로겐, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

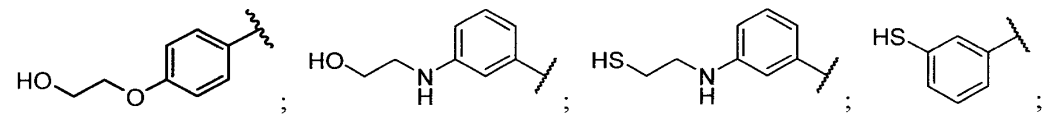
[0240]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_{18} 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

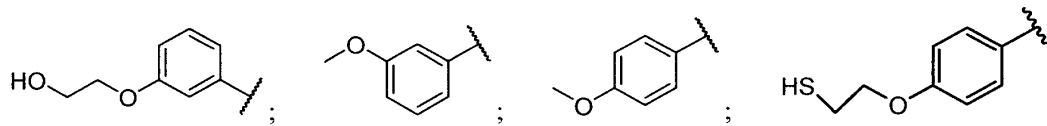
[0241]



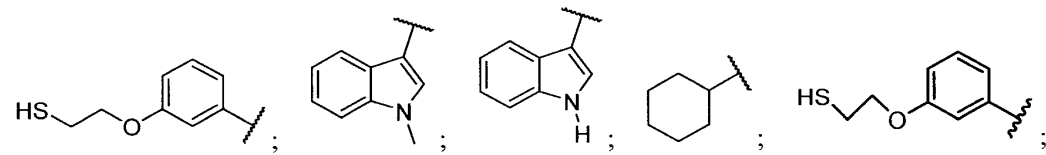
[0242]



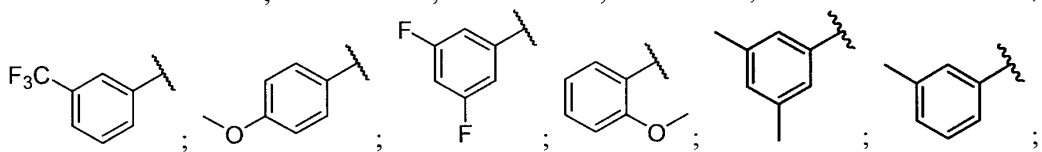
[0243]



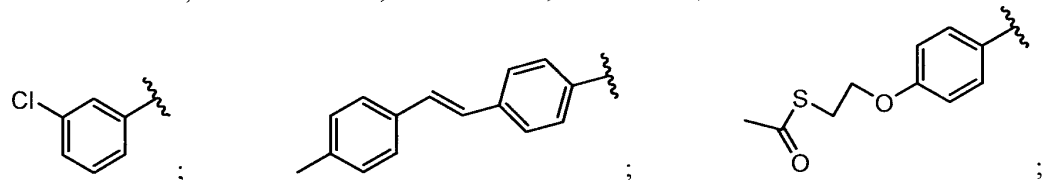
[0244]



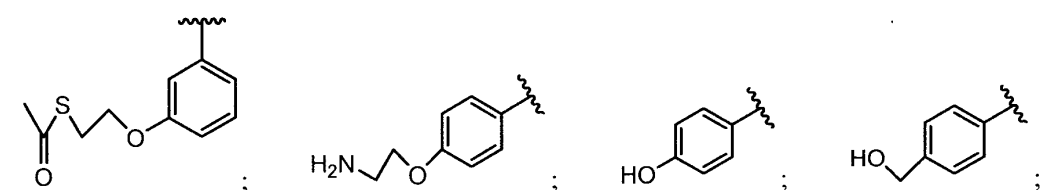
[0245]



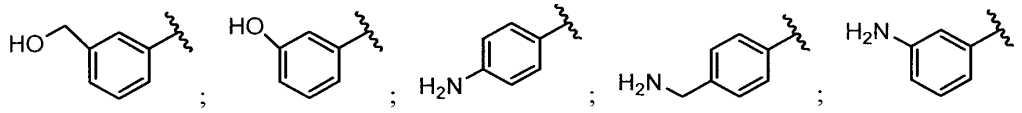
[0246]



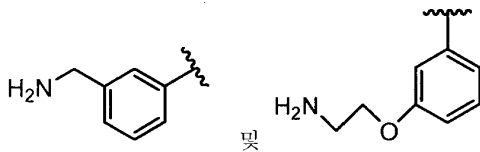
[0247]



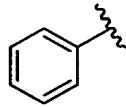
[0248]



[0249]



및



[0250]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_{18} 은 이다:

[0251]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_{19} , R_{20} , R_{21} 및 R_{27} 은 각각 메틸이다.

[0252]

또 다른 추가의 실시형태에서, R_{19} 는 H이고, R_{20} 은 메틸이며, R_{21} 은 메틸이고, R_{27} 은 메틸이다.

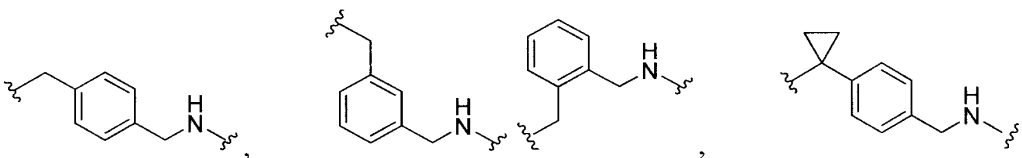
[0253]

상기 기재된 바와 같은 구조 (XV)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기 기재된 바와 같은 구조 (XV)의 화합물 내의 R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} 또는 R_{29} 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (XV)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{27} , R_{28} 또는 R_{29} 에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

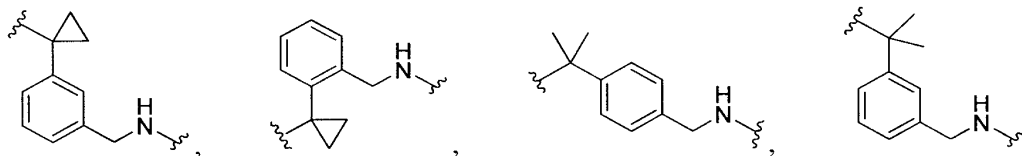
[0254]

일 실시형태에서, 구조 (VI) 내의 $-R_1-NH-$, 구조 (XIV) 내의 $-R_{15}-NH-$ 또는 구조 (XV) 내의 $-R_{17}-NH-$ 는 하기로부터 선택된다:

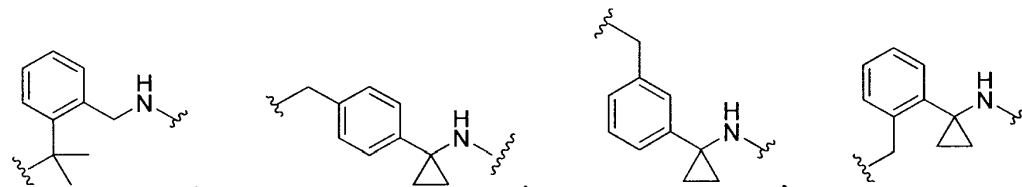
[0255]



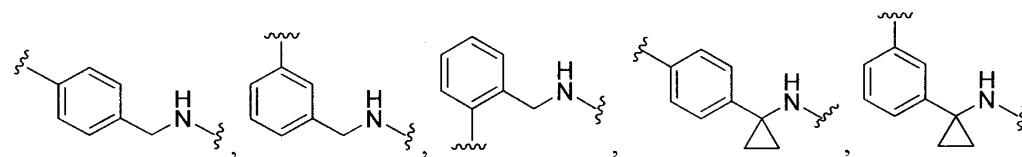
[0256]



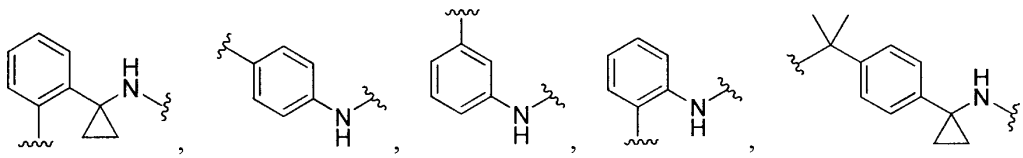
[0257]



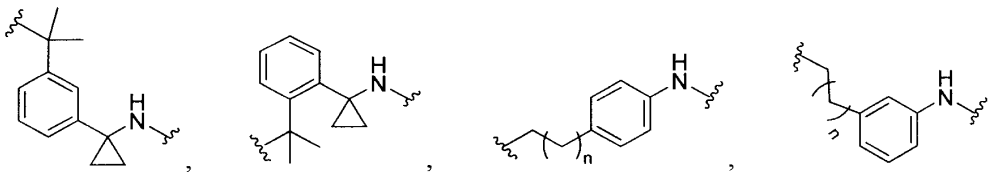
[0258]



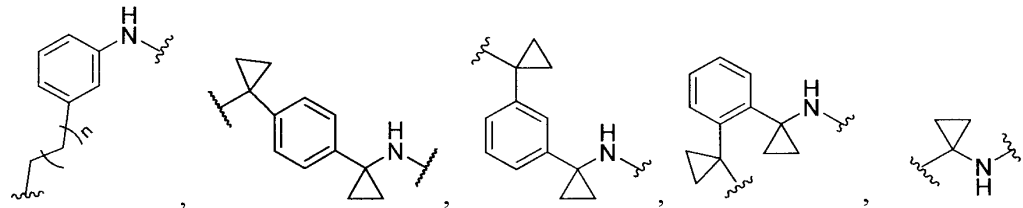
[0259]



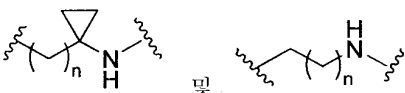
[0260]



[0261]



[0262]



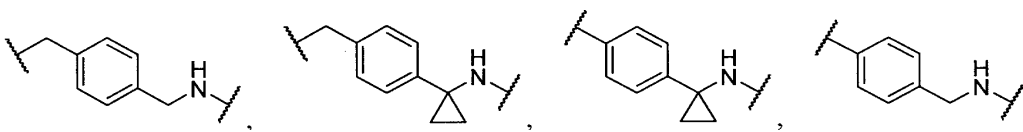
[0263]

식 중, n은 각각 독립적으로 0 내지 10의 정수이다.

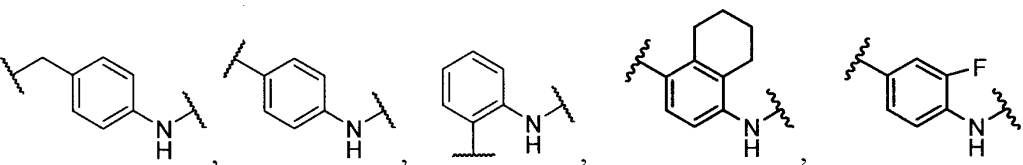
[0264]

바람직한 실시형태에서, 구조 (VI) 내의 -R₁-NH-, 구조 (XIV) 내의 -R₁₅-NH- 또는 구조 (XV) 내의 -R₁₇-NH-는 하기로부터 선택된다:

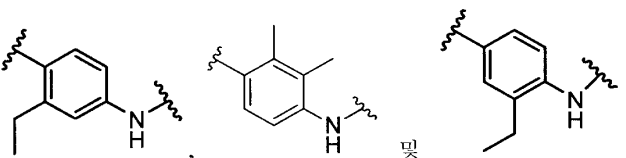
[0265]



[0266]



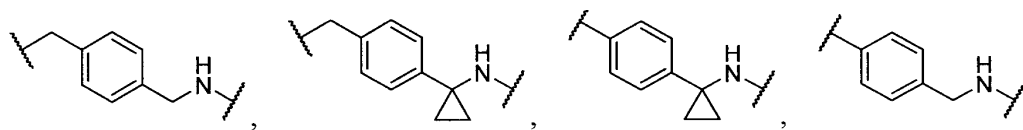
[0267]



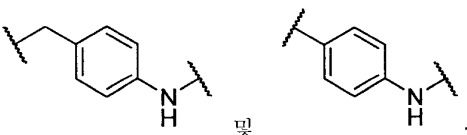
[0268]

바람직한 실시형태에서, 구조 (VI) 내의 -R₁-NH-, 구조 (XIV) 내의 -R₁₅-NH- 또는 구조 (XV) 내의 -R₁₇-NH-는 하기로부터 선택된다:

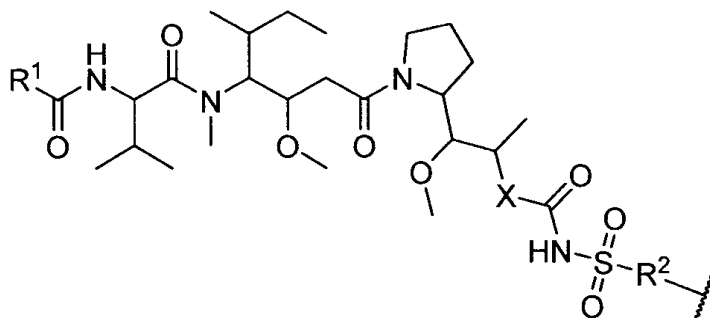
[0269]



[0270]



[0271] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 (XI)의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XI

[0272]

[0273] 식 중, R^1 은 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아미노-헤테로사이클릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬티오, 카복실, 카복시아마이드, C_3-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 구아니디노, 할로, C_1-C_6 할로알킬, 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴- C_1-C_6 알킬, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되거나;

[0274] R^1 은 $R^a R^b NCH(R^c)-$ 이며;

[0275] R^a 는 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택되고;

[0276] R^b 는 C_1-C_6 알킬이며;

[0277] R^c 는 $R^d-CH(CH_3)_2-$ 이고;

[0278] R^d 는 H, 아릴, C_3-C_7 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들은 각각 C_1-C_4 아실티오, C_2-C_4 알케닐, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알킬아미노, C_1-C_4 알킬옥시, 아미노, 아미노- C_1-C_4 알킬, 할로, C_1-C_4 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시- C_1-C_4 알킬 및 티오로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, C_2-C_4 알케닐, C_1-C_4 알킬아미노 및 C_1-C_4 알킬옥시는 C_1-C_4 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 추가로 임의로 치환되거나;

[0279] R^b 및 R^c 는, 이들이 각각 결합된 원자와 함께, 헤테로사이클릴다이일을 형성하며;

[0280] R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로아실, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

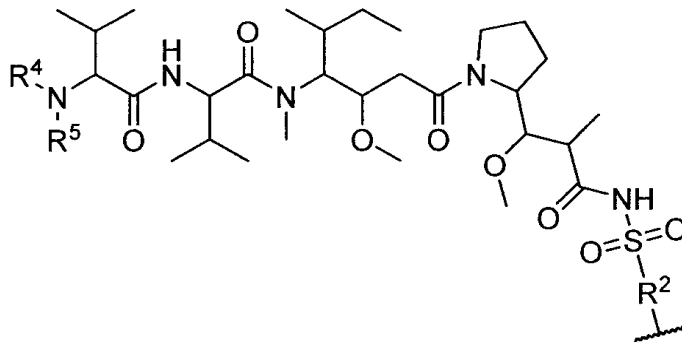
[0281] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, X는 부재하고;

[0282] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0283] (P)가 화학식 XI, XIa, XIb, XIc, XId, XIe, XIg, XIh, XIi, XIj 또는 XIk의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 실시형태가 또한 제공된다. (P)는 (L)이 존재하는 경우 (L)에 공유로 부착되거나, (L)이 존

재하지 않는 경우 (T)에 공유로 부착된다.

[0284] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIa의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



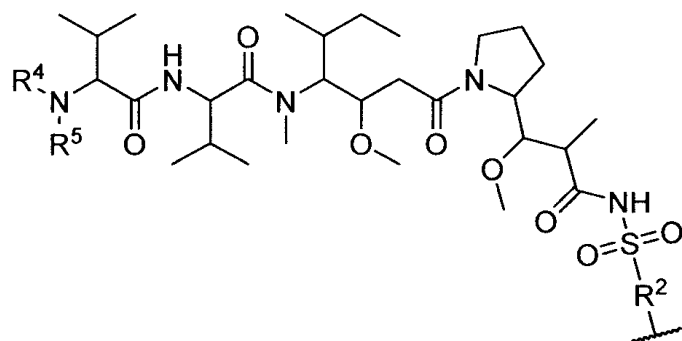
XIa

[0285]

[0286] 식 중, R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴이고, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0287] R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택된다.

[0288] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIa의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIa

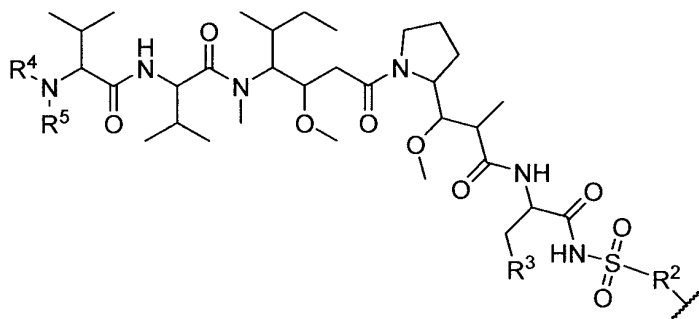
[0289]

[0290] 식 중, R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토텔, 4-(머캅토텔)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 펜에틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로펜에틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈

렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0291] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0292] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIb의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIb

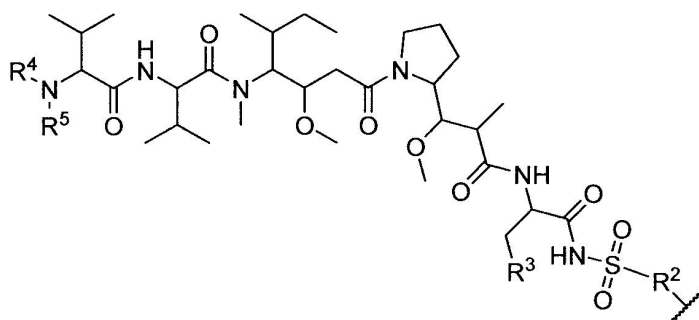
[0293]

[0294] 식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0295] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0296] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0297] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIb의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIb

[0298]

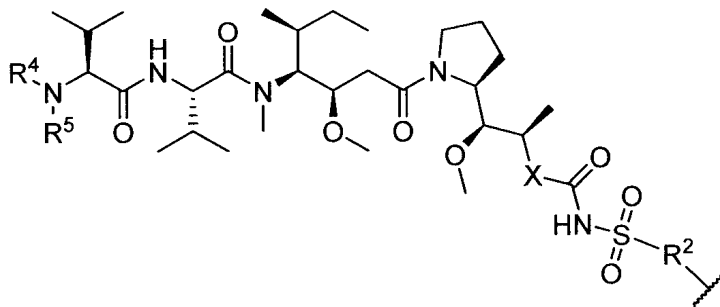
[0299] 식 중, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토테일, 4-(머캅토테일)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-뷰틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 펜에틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-뷰틸벤질, 2-

나이트로벤질, 4-나이트로페닐, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, (트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0300] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되며;

[0301] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0302] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIc의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIc

[0303]

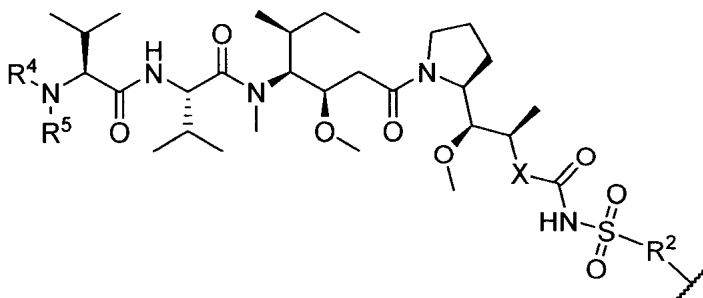
[0304] 식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0305] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, X는 부재하고;

[0306] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0307] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0308] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIc의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIc

[0309]

[0310] 식 중, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐; 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-

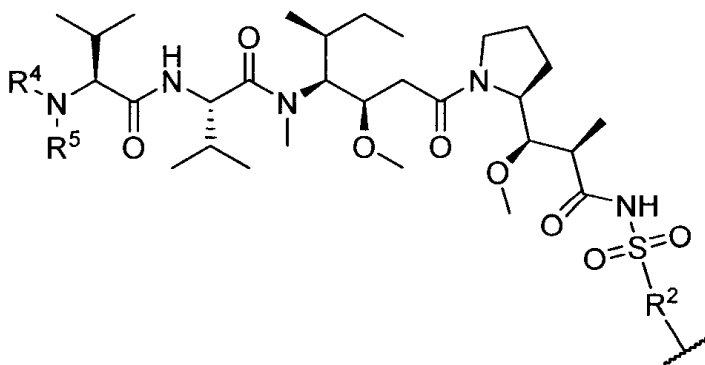
머캅토에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐,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

[0311] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, X는 부재하며;

[0312] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되고;

[0313] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0314] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XId의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



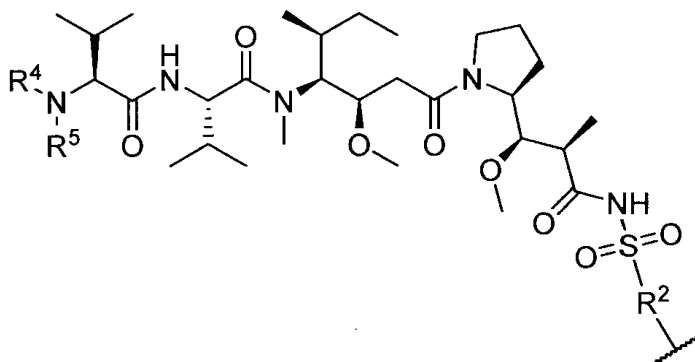
XId

[0315]

[0316] 식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0317] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0318] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XId의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XId

[0319]

[0320]

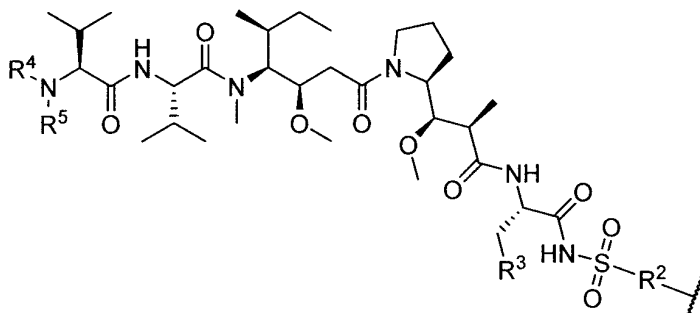
식 중, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토크에틸, 4-(머캅토크메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐,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

[0321]

R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0322]

본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIe의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIe

[0323]

[0324]

식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

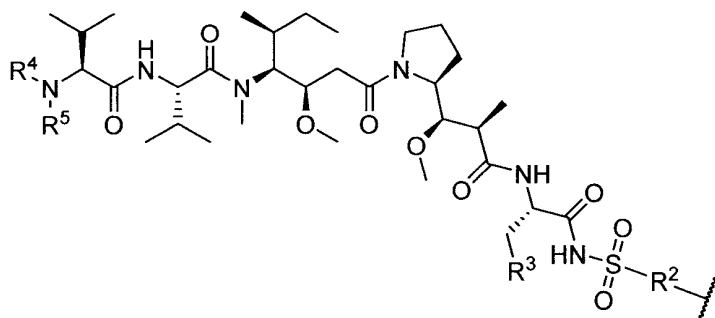
[0325]

R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되고, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의

치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0326] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다.

[0327] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIe의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIe

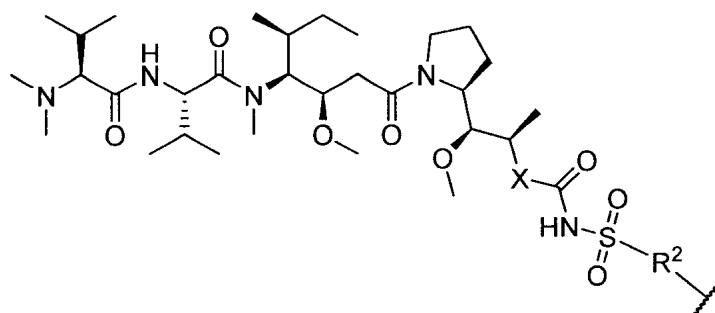
[0328]

[0329] 식 중, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토테틸, 4-(머캅토테틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 펜에틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로펜에틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, (트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0330] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택되며;

[0331] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.

[0332] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIIf의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIIf

[0333]

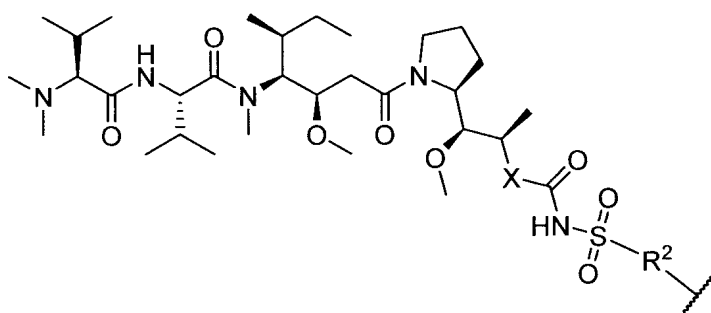
[0334] 식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬,

헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0335] X는 -C(O)NHCH(CH₂R³)-이거나, X는 부재하고;

[0336] R³은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0337] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XI f의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XI f

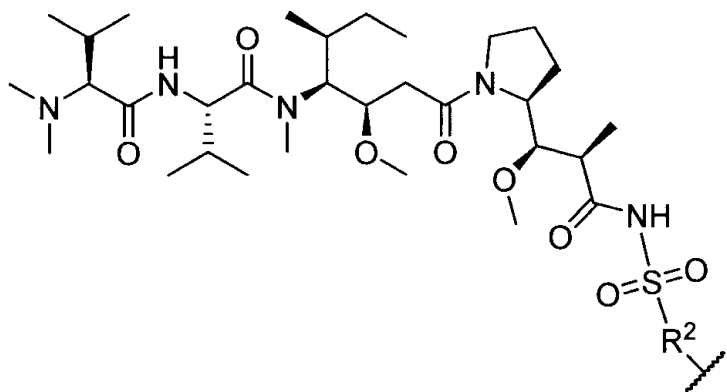
[0338]

[0339] 식 중, R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택되고;

[0340] X는 -C(O)NHCH(CH₂R³)-이거나, X는 부재하며;

[0341] R³은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0342] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XI g의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



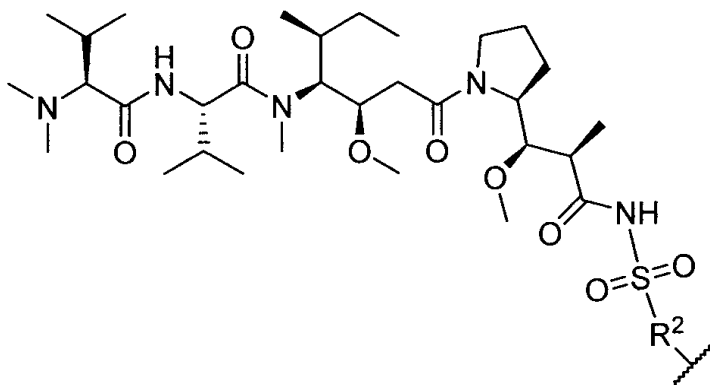
XI g

[0343]

[0344] 식 중, R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-

C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0345] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIg의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

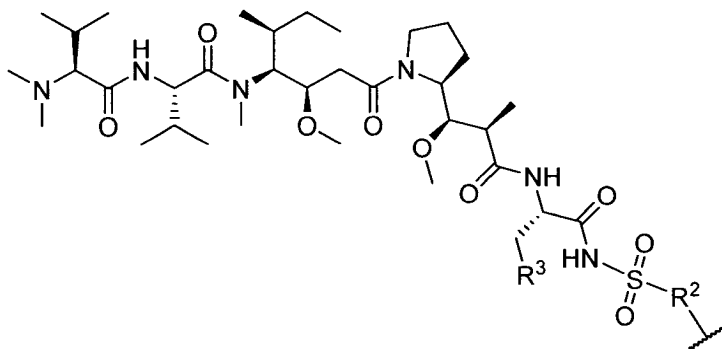


XIg

[0346]

[0347] 식 중, R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택된다.

[0348] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIh의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



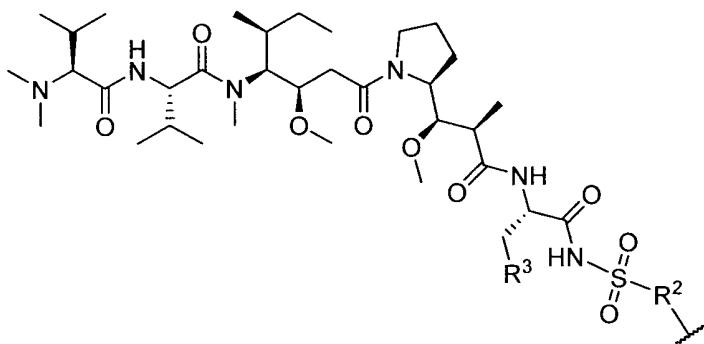
XIh

[0349]

[0350] 식 중, R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0351] R³은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되고, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0352] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIh의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



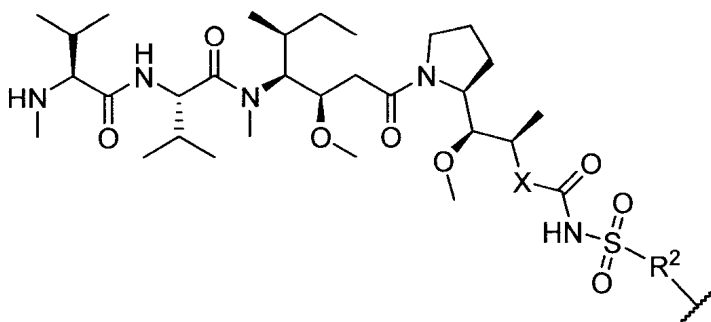
XIh

[0353]

[0354] 식 중, R^2 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐로부터 선택되고;

[0355] R^3 은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0356] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIi의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIi

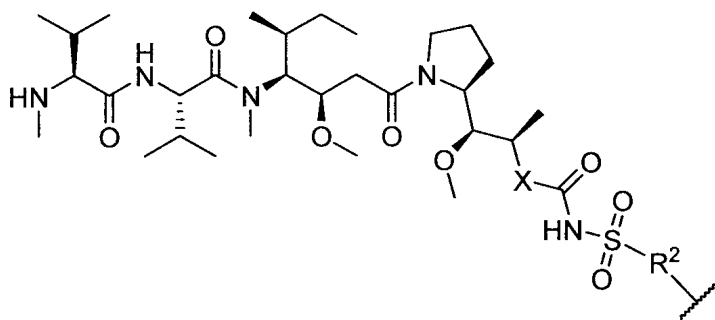
[0357]

[0358] 식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시카보닐, C_1-C_6 알킬, C_1C_6 알킬아미노, 아미노, 아미노- C_1-C_6 알킬, 아미노-아릴, 아미노- C_3-C_7 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C_1-C_6 할로알킬, C_1-C_6 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오- C_1C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0359] X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, X는 부재하고;

[0360] R^3 은 아릴, 헤테로아릴 및 C_3-C_7 사이클로알킬로부터 선택되며, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0361] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIi의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIi

[0362]

[0363]

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

[0364]

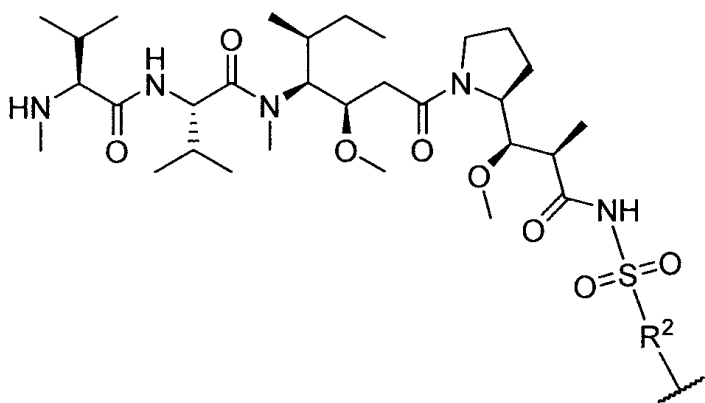
X는 $-C(O)NHCH(CH_2R^3)-$ 이거나, X는 부재하며;

[0365]

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

[0366]

본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 Ij의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIj

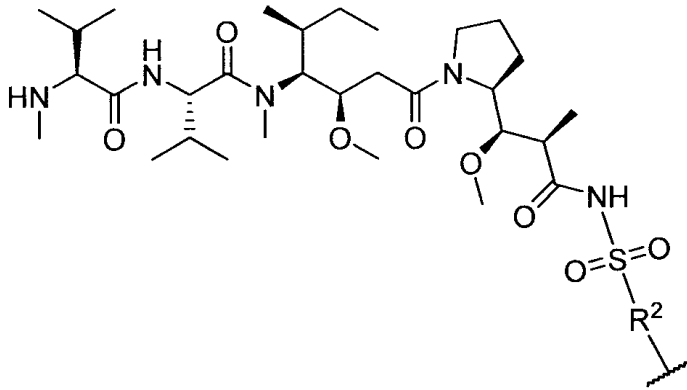
[0367]

[0368]

식 중, R^2 는 C_2-C_6 알킬, 아릴, 아릴- C_1-C_6 알킬, C_4-C_7 사이클로알킬, C_3-C_7 사이클로알킬- C_1-C_6 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_1-C_6 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알콕시

카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0369] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 Ij의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

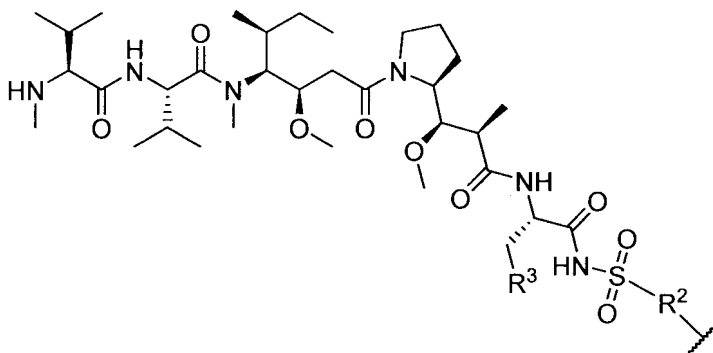


XIj

[0370]

[0371] 식 중, R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토테일, 4-(머캅토테일)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로헥실메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 펜에틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로펜에틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.

[0372] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIk의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIk

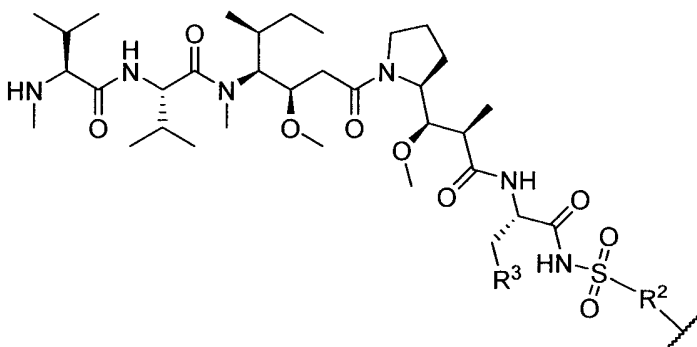
[0373]

[0374] 식 중, R²는 C₂-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₄-C₇ 사이클로알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬-C₁-C₆ 알킬,

헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁-C₆ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복스아마이드, 카복실, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며;

[0375] R³은 아릴, 헤테로아릴 및 C₃-C₇ 사이클로알킬로부터 선택되고, 각각 아미노 및 하이드록실로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0376] 본 발명의 일 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 XIk의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



XIk

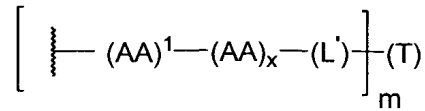
[0377]

[0378] 식 중, R²는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토크에틸, 4-(머캅토크메틸)페닐, *p*-톨릴, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트라이아이소프로필페닐, 4-*tert*-부틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 펜에틸, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로펜에틸, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택되고;

[0379] R³은 1*H*-인돌-3-일, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 5-하이드록시피리딘-2-일, 사이클로헥실 및 페닐로부터 선택된다.

[0380] 일 실시형태에서, 임의의 화학식 XI 및 XIa-XIk 내의 (-R²-)는 (-R"-NH-)이고, R"는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -COR²⁷-, -CSR²⁷-, -OR²⁷- 및 -NHR²⁷-로 이루어진 군으로부터 선택되며, R²⁷은 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이다.

[0381] 일 실시형태에서, (-R"-NH-)는 -(L)-(T)에 연결된다:



(III)

[0382]

[0383] 식 중, R"에 결합된 -NH- 기는 화학식 (III) 내의 (AA)¹과 본 명세서에서 연결 펩타이드 결합(JPB)이라 칭하는 펩타이드 결합을 형성한다. AA는 독립적으로 아미노산이고, x는 0 내지 25의 정수이며, (L')는 링커(L)의 임의로 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이다. 일 실시형태에서, (AA)¹-(AA)_x는 함께 취해져 JPB의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0384] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티는 항체이다. 따라서, 일 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 포함하는 항체-약물 접합체(ADC)가 제공된다.

[0385] 일 실시형태에서, 본 발명은 화학식 II의 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0386] 또 다른 실시형태에서, 화학식 II의 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0387] 또 다른 실시형태에서, 치료제에서 화학식 II의 조성물을 사용하는 방법이 제공된다. 특히, 본 개시내용은 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0388] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 방법을 제공한다.

[0389] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 화학식 II의 조성물을 사용하여 실험실내 암 세포를 사멸하는 방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 포유동물에서 생체내 암 세포를 사멸하는 방법을 제공한다.

[0390] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 유효량의 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 가지는 포유동물의 생존 시간을 증가시키는 방법을 제공한다.

[0391] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 암을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0392] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 종양 성장을 저해하기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물의 용도를 제공한다.

[0393] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 가지는 포유동물의 생존을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의, 화학식 II의 조성물의 용도를 제공한다.

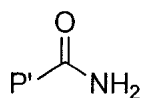
[0394] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 치료제에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0395] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 암을 치료하는 데 사용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0396] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 포유동물에서 종양 성장을 저해하는 데 사용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

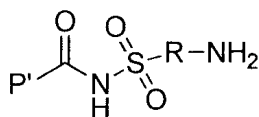
[0397] 또 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 암을 가지는 포유동물의 생존을 증가시키는 데 사용하기 위한, 화학식 II의 조성물 또는 화학식 II의 조성물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0398] 일 실시형태에서, JPB의 절단은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 하기 화학식 (V)의 화합물을 생성시킨다:



(IV)

[0399]



(V)

[0400]

[0401] 식 중, P'는 화학식 (II) 내의 P'에 상응한다.

[0402] "아미노"는 $-\text{NH}_2$ 치환기를 의미한다.

[0403] "사이아노"는 $-\text{CN}$ 치환기를 의미한다.

[0404] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-\text{OH}$ 치환기를 의미한다.

[0405] "이미노"는 $=\text{NH}$ 치환기를 의미한다.

[0406] "나이트로"는 $-\text{NO}_2$ 치환기를 의미한다.

[0407] "옥소"는 $=\text{O}$ 치환기를 의미한다.

[0408] "티올"은 $-\text{SH}$ 치환기를 의미한다.

[0409] "티옥소"는 $=\text{S}$ 치환기를 의미한다.

[0410] "알킬"은 포화 또는 불포화(즉, 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유)이고, 1개 내지 25개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_{25}$ 알킬), 바람직하게는 1개 내지 8개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_8$ 알킬) 또는 1개 내지 6개의 탄소 원자($\text{C}_1\text{-C}_6$ 알킬)를 가지고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 오로지 탄소 원자 및 수소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 치환기, 예를 들어 메틸, 에틸, *n*-프로필, 1-메틸에틸(아이소-프로필), *n*-부틸, *n*-펜틸, 1,1-다이메틸에틸(*t*-부틸), 3-메틸헥실, 2-메틸헥실, 에테닐, 프로프-1-엔일, 부트-1-엔일, 펜트-1-엔일, 펜타-1,4-다이에닐, 에티닐, 프로피닐, 뷰티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 의미한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0411] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 포화 또는 불포화(즉, 1개 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 함유)이고, 1개 내지 25개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 가지고, 오로지 탄소 원자 및 수소 원자로 이루어진, 치환기 그룹에 분자의 나머지를 연결하는 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬, 예를 들어 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-뷰티닐렌, 프로피닐렌, *n*-뷰티닐렌 등을 의미한다. 알킬렌 사슬은 단일 또는 이중 결합을 통해 분자의 나머지에 부착되고, 단일 또는 이중 결합을 통해 치환기 그룹에 부착된다. 분자의 나머지 및 치환기 그룹에 대한 알킬렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내의 1개의 탄소 또는 임의의 2개의 탄소를 통해서일 수 있다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 알킬렌 사슬은 임의로 치환될 수 있다.

[0412] "알콕시"는 화학식 $-\text{OR}_a$ 의 치환기를 의미하고, 여기서 R_a 는 상기 정의된 바대로 1개 내지 25개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 알콕시기는 임의로 치환될 수 있다.

[0413] "알킬아미노"는 화학식 $-\text{NHR}_a$ 또는 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_a 는 각각 독립적으로 상기 정의된 바대로 1개 내지 25개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 알킬아미노기는 임의로 치환될 수 있다.

- [0414] "티오알킬"은 화학식 $-SR_a$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_a 는 상기 정의된 바대로 1개 내지 25개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬 치환기이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 티오알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0415] "아릴"은 수소, 6개 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리계 치환기를 의미한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 아릴 치환기는 융합 또는 브릿징 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있다. 아릴 치환기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 플루오르안텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레아텐, 피렌 및 트라이페닐렌으로부터 유래한 아릴 치환기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 용어 "아릴" 또는 (예컨대, "아르알킬"에서) 접두사 "아르-"는 임의로 치환된 아릴 치환기를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0416] "아르알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 아릴 치환기, 예를 들어 벤질, 다이페닐메틸 등이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 아르알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0417] "사이클로알킬" 또는 "탄소환식 고리"는 3개 내지 15개의 탄소 원자, 바람직하게는 3개 내지 10개의 탄소 원자를 가지고, 포화 또는 불포화이고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 부착된, 융합 또는 브릿징 고리계를 포함할 수 있는, 오로지 탄소 원자 및 수소 원자로 이루어진 안정한 비방향족 단환식 또는 다환식 탄화수소 치환기를 의미한다. 단환식 치환기는 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로뷰틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. 다환식 치환기는 예를 들어 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-다이메틸-바이사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 사이클로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0418] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_bR_d$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_d 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 치환기이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 사이클로알킬알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0419] "융합"은 본 개시내용의 화합물에서 존재하는 고리 구조에 융합된 본 명세서에 기재된 임의의 고리 구조를 의미한다. 융합 고리가 헤테로사이클릴 고리 또는 헤테로아릴 고리일 때, 융합 헤테로사이클릴 고리 또는 융합 헤테로아릴 고리의 일부가 되는 존재하는 고리 구조 상의 임의의 탄소 원자는 질소 원자에 의해 대체될 수 있다.
- [0420] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도를 의미한다.
- [0421] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 1개 이상의 할로 치환기에 의해 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬 치환기, 예를 들어 트라이플루오로메틸, 다이플루오로메틸, 트라이클로로메틸, 2,2,2-트라이플루오로메틸, 1,2-다이플루오로메틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-다이브로모메틸 등을 의미한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 할로알킬기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0422] "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로사이클릭 고리"는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 내지 12개의 탄소 원자 및 1개 내지 6개의 이종원자로 이루어진 안정한 3원 내지 18원 비방향족 고리 치환기를 의미한다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴 치환기는 융합 또는 브릿징 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 헤테로사이클릴 치환기 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있고; 헤테로사이클릴 치환기는 부분 또는 완전 포화일 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 치환기의 예는 다이옥솔라닐, 티에닐[1,3]다이티아닐, 데카하이드로아이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 아이소티아졸리디닐, 아이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로아이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로퓨릴, 트리티티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐 및 1,1-다이옥소-티오모르폴리닐을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴기는 임의로 치환될 수 있다.
- [0423] "*N*-헤테로사이클릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 치환기를 의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로사이클릴 치환기의 부착 지점은 헤테로사이클릴 치환기에서 질소 원자를 통해서이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, *N*-헤테로사이클릴기는 임의로 치환될 수

있다.

[0424] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_bR_c$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 치환기이고, 헤테로사이클릴이 질소 함유 헤테로사이클릴인 경우, 헤테로사이클릴은 질소 원자에서 알킬 치환기에 부착될 수 있다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 헤테로사이클릴알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0425] "헤테로아릴"은 수소 원자, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 내지 13개의 탄소 원자, 1개 내지 6개의 이종원자, 및 적어도 1개의 방향족 고리를 포함하는 5원 내지 14원 고리계 치환기를 의미한다. 본 개시내용의 목적을 위해, 헤테로아릴 치환기는 융합 또는 브릿징 고리계를 포함할 수 있는 단환식, 이환식, 삼환식 또는 사환식 고리계일 수 있고; 헤테로아릴 치환기 내의 질소, 탄소 또는 황 원자는 임의로 산화될 수 있고; 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 예는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈인돌릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조퓨라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아아졸릴, 벤조[*b*][1,4]다이옥세피닐, 1,4-벤조다이옥사닐, 벤조나프토피라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조다이옥솔릴, 벤조다이옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조퓨라닐, 벤조퓨라노일, 벤조티에닐(벤조티오펜), 벤조트리아아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 카바졸릴, 신놀리닐, 다이벤조퓨라닐, 다이벤조티오펜, 퓨라닐, 퓨라노일, 아이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 아이소인돌릴, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 아이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 아이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사다이아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1*H*-피롤릴, 펜아지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈아지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀린일, 퀴놀리디닐, 아이소퀴놀린일, 테트라하이드로퀴놀린일, 티아졸릴, 티아디아아졸릴, 트라이아아졸릴, 테트라졸릴, 트라이아지닐 및 티오펜(즉 티에닐)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0426] "*N*-헤테로아릴"은 적어도 1개의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 치환기를 의미하고, 여기서 분자의 나머지에 대한 헤테로아릴 치환기의 부착 지점은 헤테로아릴 치환기에서 질소 원자를 통해서이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, *N*-헤테로아릴기는 임의로 치환될 수 있다.

[0427] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_bR_f$ 의 치환기를 의미하고, 여기서, R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_f 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 치환기이다. 본 명세서에서 구체적으로 달리 언급되지 않은 한, 헤테로아릴알킬기는 임의로 치환될 수 있다.

[0428] 본 명세서에 사용되는 용어 "치환된"은 임의의 상기 기(즉, 알킬, 알킬렌, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬)을 의미하고, 여기서 적어도 1개의 수소 원자는 할로젠 원자, 예컨대 F, Cl, Br 및 I; 하이드록실기, 알콕시기 및 에스테르기와 같은 기 내의 산소 원자; 티올기, 티오알킬기, 설펜기, 설펜기 및 설펜사이드기와 같은 기 내의 황 원자; 아지드, 아민, 아마이드, 알킬아민, 다이알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 다이아릴아민, *N*-옥사이드, 이미드 및 엔아민과 같은 기 내의 질소 원자; 트라이알킬실릴기, 다이알킬아릴실릴기, 알킬다이아릴실릴기 및 트라이아릴실릴기와 같은 기 내의 규소 원자; 및 다양한 다른 기 내의 다른 이종원자(이들로 제한되지는 않음)와 같은 비수소 원자에 대한 결합에 의해 대체된다. "치환된"은 이종원자, 예컨대 옥소, 카보닐, 카복실 및 에스테르기 내의 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존 및 나이트릴과 같은 기 내의 질소에 대한 더 높은 차수의 결합(예를 들어, 이중 결합 또는 삼중 결합)에 의해 1개 이상의 수소 원자가 대체된 임의의 상기 기를 또한 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gC(=NR_g)NR_gR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$ 및 $-SO_2NR_gR_h$ 에 의해 대체된 임의의 상기 기를 포함한다. "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 에 의해 대체된 임의의 상기 기를 또한 포함한다. 상기에서, R_g 및 R_h 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 1개 이상의 수소 원자가 아미노, 사이아노, 하이드록실, 이민, 나이트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아르알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, *N*-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, *N*-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬기에 대한 결합에 의해 대체

된 임의의 상기 기를 추가로 의미한다. 또한, 상기 치환기의 각각은 상기 치환기 중 1개 이상에 의해 또한 임의로 치환될 수 있다.

[0429] 본 명세서에 사용되는 바대로 용어 "보호기"는 합성 절차 동안 원치않는 반응에 대해 제한 없이 하이드록실 및 아미노기를 포함하는 반응성 기를 보호하는 것으로 당해 분야에 공지된 불안정(labile) 화학 모이어티를 의미한다. 보호기에 의해 보호된 하이드록실 및 아미노기는 본 명세서에서 각각 "보호된 하이드록실기" 및 "보호된 아미노기"라 칭한다. 보호기는 다른 반응성 부위에서 반응 동안 부위를 보호하기 위해 선택적으로 및/또는 직교하여 통상적으로 사용되고 이후 제거되어 비보호된 기를 그대로 또는 추가의 반응을 위해 이용 가능하도록 남길 수 있다. 당해 분야에 공지된 바와 같은 보호기는 문헌[Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999)]에 일반적으로 기재되어 있다. 기는 전구체로서 본 개시내용의 화합물로 선택적으로 혼입될 수 있다. 예를 들어, 아미노기는 합성에서 원하는 지점에서 아미노기로 화학적으로 전환될 수 있는 아지도기로서 본 개시내용의 화합물에 위치할 수 있다. 일반적으로, 기는 적절한 시간에 이의 최종 기로의 전환을 위해 모 분자의 다른 구역을 변형시키는 반응에 불활성인 전구체로서 존재하거나 보호된다. 추가의 대표적인 보호 기 또는 전구체 기는 문헌[Agrawal, et al., Protocols for Oligonucleotide Conjugates, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72]에 기재되어 있다. "하이드록실 보호기"의 예는 t-뷰틸, t-뷰톡시메틸, 메톡시메틸, 테트라하이드로피라닐, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-트라이메틸실릴에틸, p-클로로페닐, 2,4-다이나이트로페닐, 벤질, 2,6-다이클로로벤질, 다이페닐-메틸, p-나이트로벤질, 트라이페닐메틸, 트라이메틸실릴, 트라이에틸실릴, t-뷰틸다이메틸실릴, t-뷰틸다이페닐실릴(TBDPS), 트라이페닐실릴, 벤조일폼메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 트라이클로로아세테이트, 트라이플루오로아세테이트, 피발로에이트, 벤조에이트, p-페닐벤조에이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트, 메실레이트 및 토실레이트를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. "아미노 보호기"의 예는 카바메이트 보호기, 예컨대 2-트라이메틸실릴에톡시카보닐(Teoc), 1-메틸-1-(4-바이페닐릴)-에톡시카보닐(Bpoc), t-뷰톡시카보닐(BOC), 알릴옥시카보닐(Alloc), 9-플루오레닐메틸옥시카보닐(Fmoc) 및 벤질옥시카보닐(Cbz); 아마이드 보호기, 예컨대 폼일, 아세틸, 트라이할로아세틸, 벤조일, 및 나이트로페닐아세틸; 설포아마이드 보호기, 예컨대 2-나이트로벤젠설포닐; 및 이민 및 사이클릭 이미드 보호기, 예컨대 프탈이미드 및 다이티아숙시노일을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0430] "프로드럭"은 생리학적 조건 하에 또는 가용매분해에 의해 본 개시내용의 생물학적 활성 화합물로 전환될 수 있는 화합물을 나타내도록 의도된다. 따라서, 용어 "프로드럭"은 약제학적으로 허용되는 본 개시내용의 화합물의 대사 전구체를 의미한다. 프로드럭은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 불활성일 수 있지만, 본 개시내용의 활성 화합물로 *생체내* 전환된다. 프로드럭은 통상적으로 신속하게 *생체내* 형질전환되어 예를 들어 혈액 중의 가수분해에 의해 본 개시내용의 모 화합물을 생성한다. 프로드럭 화합물은 대개 포유동물 유기체에서 용해도, 조직 적합성 또는 지연 방출의 이점을 제공한다(문헌[Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)] 참조). 프로드럭의 설명은 문헌[Higuchi, T., et al., A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, 및 Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 제공된다.

[0431] 본 개시내용의 화합물의 프로드럭은 변형이 일상적 조작으로 또는 *생체내* 절단되는 방식으로 본 개시내용의 화합물에 존재하는 작용기를 본 개시내용의 모 화합물로 변형시킴으로써 제조될 수 있다. 프로드럭은, 본 개시내용의 화합물의 프로드럭이 포유동물 대상체에게 투여될 때, 하이드록시, 아미노 또는 머캡토기가 각각 유리 하이드록시, 유리 아미노 또는 유리 머캡토기로 절단되는 임의의 기에 결합된 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 개시내용의 화합물에서 알콜의 아세테이트, 폼메이트 및 벤조에이트 유도체 또는 아민 작용기의 아마이드 유도체 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0432] "약물-항체 비율" 또는 "DAR(Drug-antibody ratio)"은 표적화 모이어티, 즉 항체에 접합된 약물 모이어티의 수를 나타내는 것으로 의도된다. 소정의 실시형태에서, [(P)-(L)]에서 페이로드(P) 및 링커(L)의 수는 동일하고, DAR은 화학식 I 내에서 값 "m"으로 표시되고, 1 내지 10의 정수일 수 있다. 다른 실시형태에서, 링커(L)는 하나 초과 페이로드(P)를 단일 표적화 모이어티(T)에 연결하는 다작용성 단위이다.

[0433] 본 개시내용은 상이한 원자 질량 또는 질량수를 가지는 원자에 의해 대체된 1개 이상의 원자를 가짐으로써 동위 원소로 표시된 모든 약제학적으로 허용되는 구조 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 또한 의도된다. 개시된 화합물로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 염소 및 요오드의 동위원소, 예컨대 각각 ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ¹²³I 및 ¹²⁵I를 포함한다. 이 방사선

표지된 화합물은 예를 들어 작용 부위 또는 방식, 또는 약리학적으로 중요한 작용 부위에 대한 결합 친화도를 규명함으로써 화합물의 유효성을 결정하거나 측정하는 것을 돕는 데 유용할 수 있다. 소정의 동위원소로 표지된 구조 (I)의 화합물, 예를 들어 방사성 동위원소가 혼입된 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^3H , 및 탄소-14, 즉 ^{14}C 는 이의 혼입 용이성 및 준비된 검출 수단의 견지에서 이 목적에 특히 유용하다.

[0434] 더 무거운 동위원소, 예컨대 중수소, 즉 ^2H 에 의한 치환은 더 높은 대사 안정성, 예를 들어 증가한 생체내 반감기 또는 감소한 투약량 요건으로부터 생긴 소정의 치료학적 이점을 제공할 수 있고, 그러므로 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다.

[0435] 양성자 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O 및 ^{13}N 에 의한 치환은 기질 수용체 점유를 검사하기 위한 양성자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography: PET) 연구에서 유용할 수 있다. 동위원소로 표지된 구조 (I)의 화합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 관습적인 기법에 의해 또는 이전에 이용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소로 표지된 시약을 사용하여 하기 기재된 바와 같은 제조 및 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 일반적으로 제조될 수 있다.

[0436] 본 개시내용은 개시된 화합물의 생체내 대사 생성물을 포함하는 것으로 또한 의도된다. 이러한 생성물은 주로 효소 공정으로 인해 투여된 화합물의 예를 들어 산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 에스터화 등으로부터 생길 수 있다. 따라서, 본 개시내용은 대사 생성물을 생성하기에 충분한 시간의 기간 동안 포유동물에게 본 개시내용의 화합물을 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 화합물을 포함한다. 이러한 생성물은 본 개시내용의 방사선 표지된 화합물을 검출 가능한 용량으로 동물, 예컨대 랫트, 마우스, 기니아 피그, 원숭이 또는 인간에게 투여하는 것, 대사가 발생하기에 충분한 시간을 허용하는 것 및 뇨, 혈액 또는 다른 생물학적 샘플로부터 이의 전환 생성물을 단리하는 것에 의해 통상적으로 확인된다.

[0437] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 효과적인 치료학적 물질로 반응 혼합물, 및 제제로부터 유용한 정도의 순도로 단리에 견디기에 충분히 강한 화합물을 나타내도록 의도된다.

[0438] "포유동물"은 인간 및 가축 동물, 예컨대 실험실 동물 및 가정용 애완동물(예를 들어, 고양이, 개, 돼지, 소, 양, 염소, 말, 토끼), 및 비가축 동물, 예컨대 야생형 둘 다 등을 포함한다.

[0439] "임의의" 또는 "임의로"는 후속하여 기재된 상황의 사건이 발생하거나 발생하지 않을 수 있다는 것 및 설명이 상기 사건 또는 상황이 발생하는 경우 및 이들이 발생하지 않는 경우를 포함한다는 것을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 치환기가 치환되거나 치환되지 않을 수 있다는 것 및 치환된 아릴 치환기 및 치환을 가지지 않는 아릴 치환기 둘 다를 포함한다는 것을 의미한다.

[0440] "약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제"는 제한 없이 인간 또는 가축 동물에서 사용하기에 허용되는 것으로서 미국 식약청에 의해 허가받은 임의의 아췌버트, 담체, 부형제, 유동화제, 감미료, 희석제, 보존제, 염료/착색제, 향미 증진제, 계면활성제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 안정화제, 등장화제, 용매 또는 유화제를 포함한다.

[0441] "약제학적으로 허용되는 염"은 산 및 염기 부가염 둘 다를 포함한다.

[0442] "약제학적으로 허용되는 산 부가염"은 생물학적 유효성 및 유리 염기의 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 원해지고, 무기 산, 예컨대, 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등(이들로 제한되지는 않음), 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 2,2-다이클로로아세트산, 아디프산, 알긴산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 4-아세트아미도벤조산, 캄페산, 캄페-10-설폰산, 카프르산, 카프로산, 카프릴산, 카본산, 신남산, 시트르산, 사이클람산, 도데실황산, 에탄-1,2-다이설폰산, 에탄설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 폼산, 푸마르산, 갈락타르산, 겐티스산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글루타르산, 2-옥소-글루타르산, 글라이세로인산, 글라이콜산, 히푸르산, 아이소뷰티르산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 말론산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-다이설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 1-하이드록시-2-나프토산, 니코틴 산, 올레산, 오로트산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 프로피온산, 피로글루탐산, 피루브산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 세박산, 스테아르산, 숙신산, 타르타르산, 티오시안산, *p*-톨루엔설폰산, 트라이플루오로아세트산, 운데실렌산 등(이들로 제한되지는 않음)에 의해 형성된 염을 의미한다.

[0443] "약제학적으로 허용되는 염기 부가염"은 생물학적 유효성 및 유리 산의 특성을 보유하고, 생물학적으로 또는 달리 원해지는 염을 의미한다. 이 염은 유리 산에 대한 무기 염기 또는 유기 염기의 첨가로부터 제조된다. 무기

염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 염 등을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직한 무기 염은 암모늄염, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염 및 마그네슘염이다. 유기 염기로부터 유래한 염은 1차, 2차 및 3차 아민, 치환된 아민, 예컨대 천연 발생 치환된 아민, 사이클릭 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 암모니아, 아이소프로필아민, 트라이메틸아민, 다이에틸아민, 트라이에틸아민, 트라이프로필아민, 다이에탄올아민, 에탄올아민, 데아놀, 2-다이메틸아미노에탄올, 2-다이에틸아미노에탄올, 다이사이클로헥실아민, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 카페인, 프로카인, 하이드라라민, 콜린, 베타인, 베타타민, 벤즈아틴, 에틸렌다이아민, 글루코사민, 메틸글루카민, 테오브롬, 트라이에탄올아민, 트로메타민, 퓨린, 피페라진, 피페리딘, *N*-에틸피페리딘, 폴리아민 수지 등의 염을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 특히 바람직한 유기 염기는 아이소프로필아민, 다이에틸아민, 에탄올아민, 트라이메틸아민, 다이사이클로헥실아민, 콜린 및 카페인이다.

- [0444] 대개 결정화는 본 개시내용의 화합물의 용매화물을 생성한다. 본 명세서에 사용되는 바대로, 용어 "용매화물"은 용매의 1개 이상의 분자와 함께 본 개시내용의 화합물의 1개 이상의 분자를 포함하는 집합체를 의미한다. 용매는 물일 수 있고, 이 경우에 용매화물은 수화물일 수 있다. 대안적으로, 용매는 유기 용매일 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 1수화물, 2수화물, 반수화물, 세스퀴수화물, 3수화물, 4수화물 등, 및 상응하는 용매화 형태를 포함하는 수화물로서 존재할 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 진정한 용매화물일 수 있는 반면, 다른 경우에, 본 개시내용의 화합물은 단지 우연한 물을 보유하거나 물과 약간의 우연한 용매의 혼합물일 수 있다.
- [0445] "약제학적 조성물"은 본 개시내용의 화합물 및 포유동물, 예를 들어 인간에 대한 생물학적 활성 화합물의 전달을 위해 당해 분야에서 일반적으로 인정되는 매질의 제제를 의미한다. 이러한 매질은 모든 이의 대한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다.
- [0446] 본 명세서에서 치료하고자 하는 장애의 비제한적인 예는 양성 및 악성 종양; 백혈병 및 림프구성 악성종양, 특히 유방, 난소, 위, 자궁내막, 침샘, 폐, 신장, 결장, 갑상선, 췌장, 전립선 또는 방광 암; 뉴런, 신경교, 성상세포, 시상하부 및 다른 선상, 소식세포 상피, 기질 및 포배강 장애를 포함한다.
- [0447] "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 때, 포유동물, 바람직하게는 인간에서 암 또는 종양 세포의 하기 정의된 바와 같은 치료를 실행하기에 충분한 본 개시내용의 화합물의 양을 의미한다. "치료학적 유효량"을 구성하는 본 개시내용의 화합물의 양은 화합물, 병태 및 이의 중증도, 투여 방식, 및 치료하고자 하는 포유동물의 성별에 따라 달라지지만, 자신의 지식 및 본 개시내용에 관하여 당해 분야의 일반 지식을 갖는 당업자에 의해 일상적으로 결정될 수 있다.
- [0448] "치료하는" 또는 "치료"는 본 명세서에 사용되는 바대로 관심 있는 질환 또는 병태를 가지는 포유동물, 바람직하게는 인간에서 관심 있는 질환 또는 병태의 치료를 다루고,
- [0449] (i) 특히 포유동물이 병태에 소인이 있지만, 이를 가지는 것으로 아직 진단되지 않을 때, 질환 또는 병태가 이러한 포유동물에서 생기는 것을 예방하는 것;
- [0450] (ii) 질환 또는 병태를 저해하는 것, 즉 이의 진행을 중지시키는 것;
- [0451] (iii) 질환 또는 병태를 경감시키는 것, 즉 질환 또는 병태의 회귀를 발생시키는 것; 또는
- [0452] (iv) 질환 또는 병태로부터 증상을 경감시키는 것, 즉 기초하는 질환 또는 병태를 해결하지 않으면서 통증을 경감시키는 것을 포함한다.
- [0453] 치료학적 유효량의 약물은 암 세포의 수를 감소시키고/시키거나; 종양 크기를 감소시키고/시키거나; 말초 장기의 암 세포 침윤을 저해(즉, 어느 정도로 저해하고, 바람직하게는 중지)하고/하거나; 종양 전이를 저해(즉, 어느 정도로 저해하고, 바람직하게는 중지)하고/하거나; 종양 성장을 어느 정도로 저해하고/하거나; 암과 연관된 하나 이상의 증상을 어느 정도로 경감시킬 수 있다. 약물이 성장을 예방하고/하거나, 존재하는 암 세포를 사멸할 수 있는 정도로, 이것은 세포정지 및/또는 세포독성일 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 세포독성이다. 암 치료제를 위해, 효율은 예를 들어 질환 진행까지의 시간(time to disease progression: TTP)을 평가하고/하거나, 반응 속도(response rate: RR)를 결정함으로써 측정될 수 있다.
- [0454] 약물의 "유효량"은, 암 세포를 사멸하는 것과 관련하여 언급될 때, 사멸 효과를 생성하기에 충분한 약물의 양을 의미한다.
- [0455] 현재 개시된 화합물을 사용하여 치료에 고려되는 고형 종양은 육종, 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 골원성 육종, 척삭종, 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 활막종, 중피종, 유잉종양, 평활근육

종, 횡문근육종, 결장암, 결장직장암, 신장암, 췌장암, 골암, 유방암, 난소암, 전립선암, 식도암, 위암(예를 들어, 위장관암), 경구암, 비암, 목암, (예를 들어, 폐의) 편평 세포 암종, 기저 세포 암종, (예를 들어, 폐의) 선암, 땀샘 암종, 피지선 암종, 유두상 암종, 유두상 선암, 낭선종, 수질 암종, 기관지 암종, 신장 세포 암종, 간세포 담관 암종, 융모막 암종, 정상피종, 배아 암종, 윌름스 종양, 자궁경부암, 자궁암, 고환암, 소세포 폐암종, 방광 암종, 폐암, 비소세포 폐암, 상피 암종, 신경교종, 교모세포종, 다형성 성상교모세포종, 수모세포종, 두개인두종, 상의세포종, 송과체종, 혈관아세포종, 청신경종, 뿔지교종, 뇌수막종, 피부암, 흑색종, 신경아세포종 및 망막아세포종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 현재 개시된 화합물을 사용하여 치료에 고려되는 혈액 유래 암은 급성 림프아구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia) "ALL", 급성 림프아구성 B 세포 백혈병, 급성 림프아구성 T 세포 백혈병, 급성 골수아구성 백혈병(acute myeloblasts leukemia) "AML", 급성 전골수성 백혈병(acute promyelocytic leukemia) "APL", 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병성 백혈병, 급성 거핵아구성 백혈병, 급성 골수단구성 백혈병, 급성 비림프구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia) "CML", 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia) "CLL", 모발 세포 백혈병 및 다발성 골수종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 현재 개시된 화합물을 사용하여 치료에 고려되는 급성 및 만성 백혈병은 림프아구성, 골수성, 림프구성 및 골수성 백혈병을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 현재 개시된 화합물을 사용하여 치료에 고려되는 림프종은 호지킨 질환, 비호지킨 림프종, 다발성 골수종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 중쇄병 및 진성 적혈구 증가증을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 현재 개시된 화합물을 사용하여 치료에 고려되는 다른 암은 복막암, 간세포암, 간세포암, 침샘암, 질암, 갑상선, 음경암, 항문암, 두경부암, 신장 세포 암종, 급성 역형성 대세포 암종 및 피하 역형성 대세포 암종을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

- [0456] 제어되지 않거나 원치않는 세포 성장을 특징으로 하는 암, 예컨대 종양, 전이 또는 다른 질환 또는 장애(이들로 제한되지는 않음)는 현재 개시된 화합물의 투여에 의해 치료되거나 예방될 수 있다.
- [0457] 다른 실시형태에서, 부가적인 치료 방법과 조합하여 유효량의 본 명세서에 개시된 화합물을 암의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 일 실시형태에서, 부가적인 치료 방법은 화학치료제에 의한 치료를 포함한다. 일 실시형태에서, 화학치료제는 암의 치료가 불응성인 것으로 밝혀지지 않은 것이다. 또 다른 실시형태에서, 화학치료제는 암의 치료가 불응성인 것으로 밝혀진 것이다. 본 발명의 화합물은 화학치료제 전에, 후에 또는 이것과 동시에 투여될 수 있다.
- [0458] 일 실시형태에서, 부가적인 치료 방법은 방사선 치료제이다. 본 발명의 화합물은 방사선 전에, 후에 또는 이것과 동시에 투여될 수 있다.
- [0459] 본 발명의 화합물은 암에 대한 치료로서 수술을 겪었거나 겪을 환자에게 또한 투여될 수 있다.
- [0460] 구체적인 실시형태에서, 본 발명의 화합물은 화학치료제 또는 방사선 치료제에 의해 동시에 투여된다. 또 다른 구체적인 실시형태에서, 화학치료제 또는 방사선 치료제는 본 발명의 화합물의 투여 전에 또는 이에 후속하여, 일 양상에서 본 발명의 화합물의 투여 전에 또는 이에 후속하여 적어도 1시간, 5시간, 12시간, 1일, 1주, 1달, 추가의 양상에서 수달(예를 들어, 3달 이하) 투여된다.
- [0461] 화학치료제는 일련의 시간에 걸쳐 투여될 수 있다. 본 명세서에 기재되거나 달리 당해 분야에 공지된 화학치료제 중 임의의 하나 또는 이들의 조합이 투여될 수 있다. 방사선과 관련하여, 치료되는 암의 유형에 따라 임의의 방사선 치료제 프로토콜을 이용할 수 있다. 제한이 방식이 아니라, 예를 들어, x선 방사선을 투여할 수 있고; 특히, 깊은 종양에 고에너지 메가전압(1MeV 에너지 초과)의 방사선)을 사용할 수 있고, 피부암에 전자 빔 및 오르트전압 x선 방사선을 사용할 수 있다. 감마선 방출 방사선 동위원소, 예컨대 라듐, 코발트 및 다른 원소의 방사성 동위원소를 또한 투여할 수 있다.
- [0462] 부가적으로, 본 발명의 화합물에 의한 암의 치료 방법은 화학치료제 또는 방사선 치료제에 대한 대안으로서 제공되고, 여기서 화학치료제 또는 방사선 치료제는 치료되는 대상체에 대해 너무 독성인 것으로 증명되었거나 증명될 수 있고, 예를 들어 허용되지 않거나 원치 않는 부작용을 발생시킨다. 부가적으로, 본 발명의 화합물에 의한 암의 치료 방법은 수술에 대한 대안으로서 제공되고, 여기서 수술은 치료되는 대상체에 대해 허용되지 않거나 참을 수 없는 것으로 증명되었거나 증명될 수 있다.
- [0463] 본 발명의 화합물은 실험실내 또는 생체의 방식으로, 예컨대 백혈병 및 림프종(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 소정의 암의 치료를 위해 또한 사용될 수 있고, 이러한 치료는 자가유래 줄기 세포 이식을 수반한다. 이것은 다단계 과정을 수반할 수 있고, 여기서 동물의 자가유래 조혈 줄기 세포는 수확되고 모든 암 세포로부터 일

소되고, 동물의 남은 골수 세포 집단은, 고용량 방사선 치료제가 수반되거나 수반되지 않으면서, 유효 용량의 본 발명의 화합물의 투여를 통해 이후 근절되고, 줄기 세포 이식편은 동물로 다시 주입된다. 소정의 실시형태에서, 유효 용량은 고용량이다. 골수 기능이 회복되고 동물이 회복되면서, 지지 요법이 이후 제공된다.

[0464]

암을 치료하는 방법은 유효량의 본 발명의 화합물 및 또 항암제인 다른 치료학적 물질을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 적합한 항암제는 메토티렉세이트, 탁솔, L-아스파라기나제, 머캅토프린, 티오구아닌, 하이드록시우레아, 사이타라빈, 사이클로포스파마이드, 이포스파마이드, 나이트로소우레아, 시스플라틴, 카보플라틴, 미토마이신, 다카바진, 프로카비진, 토포테칸, 질소 머스타드, 사이톡산, 에토포사이드, 5-플루오로우라실, BCNU, 이리노테칸, 캄프토테신, 블레오마이신, 독소루비신, 이다루비신, 다우노루비신, 악티노마이신 D, 닥티노마이신, 플리카마이신, 미톡산트론, 아스파라기나제, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 파클리탁셀 및 도세탁셀을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0465]

화학치료제의 다른 예는 알킬화제, 예컨대 티오테과 및 사이톡산(CYTOXAN)(등록상표) 사이클로스포스파마이드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부숄판, 트레오숄판, 임프로숄판 및 피포숄판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카보린, 메투레도파 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포르아마이드, 트라이에틸렌티오포스포르아마이드 및 트라이메틸올로멜라민; TLK 286(TELCYTA(상표명)); 아세토제닌스(특히 볼라타신 및 볼라타시논); 델타-9-테트라하이드로카나비놀(드로나비놀, MARINOL(등록상표)); 베타-라파콘; 라파콜; 콜히친; 베툴린산; 캄프토테신(합성 유사체 토포테칸(HYCAMTIN(등록상표) 포함), CPT-11(이리노테칸, 캄프토테사르(등록상표)), 아세틸캄프토테신, 스코포렉틴 및 9-아미노캄프토테신); 브리오스타틴; 칼리스트아틴; CC-1065(이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 포도필로독소; 포도필린산; 테니포사이드; 십토포신(특히 십토포신 1 및 십토포신 8); 둘라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체, KW-2189 및 CB1-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코딕티인; 스폰기스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 클로르암부실, 클로르나파진, 클로로포스파마이드, 에스트라무스틴, 이포스파마이드, 메클로르에타민, 메클로르에타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤펬킨, 펜에스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파마이드 및 우라실 머스타드; 트라이아진, 예컨대 데카르바진; 나이트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴 및 라님누스틴; 에피도포필린, 예컨대 에토포사이드, 테니포사이드, 토포테칸, 9-아미노캄프토테신, 캄프토테신 오르크리스나톨; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 항생제, 예컨대 엔다이인 항생제(예를 들어, 칼리키아마이신, 특히 칼리키아마이신 감마 및 칼리키아마이신 오메갈(예를 들어, 문헌[Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)] 참조) 및 안트라사이클린, 예컨대 안나마이신, AD 32, 알카루비신, 다우노루비신, 텍스라족산, DX-52-1, 에피루비신, GPX-100, 이다루비신, KRN5500, 메노가릴, 다이네미신, 예컨대 다이네미신 A, 에스페라미신, 네오카르지노스타틴 발색단 및 관련 색소 단백질 엔다이인 항생제 발색단, 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신(예를 들어, A2 및 B2), 캇티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)(등록상표) 독소루비신(모르폴리노-독소루비신, 사이아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신, 리포솜 독소루비신 및 데옥시독소루비신 포함), 예소루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 팜로마이신, 포트피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴 및 조루비신; 광역동 치료제, 예컨대 베르토포르핀(BPD-MA), 프탈로사이아닌, 감광제 Pc4 및 데메톡시-하이포크렐린 A(2BA-2-DMHA); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 프테로프테린 및 트라이메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-머캅토프린, 티아미프린 및 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 사이토신 아라비노사이드, 다이에옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈 및 플록소리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스타 및 테스토라톤; 항아드레날린제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄 및 트리로스탄; 엽산 보충제, 예컨대 폴린산(리코볼린); 아세갈락톤; 항엽산 항신생물제, 예컨대 알림타(ALIMTA)(등록상표), LY231514 페메트렉시드, 디하이드로엽산 환원효소 저해제, 예컨대 메토티렉세이트 및 트라이메트렉세이트; 항대사물질, 예컨대 5-플루오로우라실(5-FU) 및 이의 프로드럭, 예컨대 UFT, S-1 및 카페시타빈, 플록수리딘, 독시플루리딘 및 라티트렉시드; 및 티미딜레이트 합성효소 저해제 및 글라이신아마이드 리보뉴클레오타이드 폼일트랜스퍼라제 저해제, 예컨대 탈티트렉시드(TOMUDEX(등록상표), TDX); 다이하이드로피리미딘 탈수소효소의 저해제, 예컨대 에닐우라실; 알도포스파마이드 글라이코사이드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비스안트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀸; 엘포르미틴; 엘리프티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티단; 로니다이닌; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단톨; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 2-에틸하이드라지드; 프로카

바진; PSK(등록상표) 폴리사카라이드 복합체(JHS Natural Products(오리건주 유진)); 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아진산; 트라이아지핀; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 트리코테센(특히 T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신(ELDISINE(등록상표), FILDESIN(등록상표)); 다카바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파마이드; 티오테파; 탁소이드 및 탁산, 예를 들어 탁솔(TAXOL)(등록상표) 파클리탁셀(Bristol-Myers Squibb Oncology(뉴저지주 프린스턴)), 아브락산(ABRAXANE)(상표명) 크레모포르(Cremophor)가 없는, 파클리탁셀의 알부민 조작된 나노입자 제제(American Pharmaceutical Partners(일리노이주 샤움버그)) 및 탁소테레(TAXOTERE)(등록상표) 도세탁셀(Rhone-Poulenc Rorer(프랑스 안토니)); 클로르암부실; 겐시타빈(GEMZAR(등록상표)); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 백금; 백금 유사체 또는 백금 기반 유사체, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카보플라틴; 빈블라스틴(VELBAN(등록상표)); 에토포사이드(VP-16); 이포스파마이드; 미톡산트론; 빈크리스틴(ONCOVIN(등록상표)); 빈카 알칼로이드; 비노렐빈(NAVELBINE(등록상표)); 벨케이드; 레브리미드; 텔리도미드; IMiD3; 로바스타틴; 베라파밀; 탭시가진; 1-메틸-4-페닐피리디늄; 세포 주기 저해제, 예컨대 스타우로스포린; 노반트론; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 메톡산트론; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; 토포아이소머라제 저해제 RFS 2000; 다이플루오로메틸오르니틴(DMFO); 비타민 D3 유사체, 예컨대 EB 1089, CB 1093 및 KH 1060; 레티노이드, 예컨대 레티노산; 임의의 상기의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 및 상기의 2개 이상의 조합, 예컨대 CHOP(사이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴 및 프레드니솔론의 병용 치료제에 대한 약어임), 및 FOLFOX(5-FU 및 류코보린과 병용되는 옥살리플라틴(ELOXATIN(상표명))에 의한 치료 섭생에 대한 약어임)를 포함한다.

[0466] 종양에서 호르몬 작용을 조절하거나 저해하도록 작용하는 항호르몬제, 예컨대 항에스트로겐 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator: SERM), 예를 들어 타목시펜(NOLVADEX(등록상표) 타목시펜 포함), 탈록시펜, 메가스트롤, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 파레스톤(FARESTON)(등록상표) 토레미펜; 효소 아로마타제를 저해하고, 부신에서의 에스트로겐 생성을 조절하는 아로마타제 저해제, 예를 들어 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)(등록상표) 메게스트롤 아세테이트, 아로마신(AROMASIN)(등록상표) 엑세메스탄, 포르메스타니에, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)(등록상표) 보로졸, 페마라(FEMARA)(등록상표) 레트로졸 및 아립트텍스(ARIMTDEX)(등록상표) 아나스트로졸; 및 항안드로겐, 예컨대 플루타마이드, 비칼루타마이드, 닐루타마이드, 비칼루타마이드, 류프플라이드 및 고세렐린; 및 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 특히 비정상 세포 증식에 연루된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 저해하는 것, 예를 들어 PKC-알파, Raf, H-Ras 및 표피 성장 인자 수용체(epidermal growth factor receptor: EGF-R); 백신, 예컨대 유전자 치료제 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)(등록상표) 백신, LEUVECTIN(류벡틴)(등록상표) 백신 및 VAXID(박시드)(등록상표) 백신; PROLEUKIN(프로류킨)(등록상표) rIL-2; LURTOTECAN(루르토테칸)(등록상표) 토포아이소머라제 1 저해제; ABARELIX(아바렐릭스)(등록상표) rmRH; 및 임의의 상기의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체.

[0467] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 1개 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 따라서 아미노산에 대해 (R)- 또는 (S)-로서 또는 (D)- 또는 (L)-로서 절대 입체화학의 면에서 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 다른 입체이성질체 형태를 생성시킬 수 있다. 본 개시내용은 모든 이러한 가능한 이성질체, 및 이의 라세미체 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 광학 활성(+) 및 (-), (R)- 및 (S)-, 또는 (D)- 및 (L)-이성질체는 키랄 신포 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 관습적인 기법, 예를 들어 크로마토그래피 및 분별 결정화를 이용하여 분할될 수 있다. 각각의 거울상이성질체의 제조/단리를 위한 관습적인 기법은 적합한 광학적으로 순수한 전구체로부터의 키랄 합성 또는 예를 들어 키랄 고압 액체 크로마토그래피(high pressure liquid chromatography: HPLC)를 이용한 라세미체(또는 염 또는 유도체의 라세미체)의 분할을 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물이 올레핀 이중 결합 또는 기하학적 비대칭의 다른 중심을 함유할 때, 달리 기재되지 않은 한, 화합물이 E 및 Z 기하학적 이성질체 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 마찬가지로, 모든 호변이체 형태는 또한 포함되도록 의도된다.

[0468] "입체이성질체"는 동일한 결합에 의해 결합된 동일한 원자로 이루어지지만, 상호 교환가능하지 않은, 상이한 3차원 구조를 가지는 화합물을 의미한다. 본 개시내용은 다양한 입체이성질체 및 이들의 혼합물을 고려하고, 본자가 서로 중첩 가능하지 않은 거울상 이미지인 2개의 입체이성질체를 의미하는 "거울상이성질체"를 포함한다.

[0469] "호변이체"는 분자의 하나의 원자로부터의 동일한 분자의 또 다른 원자의 양성자 이동을 의미한다. 본 개시내용은 임의의 상기 화합물의 호변이체를 포함한다.

- [0470] 표적화 모이어티(T)
- [0471] 대상 조성물의 표적화 모이어티(T)는 이의 범위 내에 소정의 표적-세포 집단과 연관된 수용체, 항원 또는 다른 수용성 모이어티에 결합하거나 이것과 반응성으로 회합하거나 이것과 복합체 형성하는 (T)의 임의의 단위를 포함한다. 표적화 모이어티(T)는 표적화하고자 추구하는 세포 집단의 모이어티에 결합하거나 이것과 복합체를 형성하거나 이것과 반응하는 분자이다. 표적화 모이어티의 예는 관심 있는 세포의 표면에 존재하는 천연 발생 분자, 및 이의 단편 및 이로부터 유래한 펩타이드에 결합할 수 있는 화합물을 포함한다. 이러한 표적화 모이어티는 단독으로 생물학적 활성(예를 들어, 생물학적 활성을 가지는 사이토카인)을 가지거나 가지지 않을 수 있다. 표적화 모이어티의 예는 항체, 세포 표면 수용체에 대한 리간드, 박테리아를 포함하는 비인간 세포로부터 유래한 리간드 및 병원균 유래 리간드를 포함한다. 광범위한 적절한 표적화 모이어티는 당해 분야에 공지되어 있다. 예를 들어, WO2013117705를 참조한다.
- [0472] 일 양상에서, 표적화 모이어티(T)는 약물(D)일 수 있는 페이로드 화합물(P)을 표적화 모이어티(T)가 반응하는 특정한 표적 세포 집단으로 전달하도록 작용한다. 이러한 표적화 모이어티는 큰 분자량 단백질, 예를 들어 전장 항체, 항체 단편, 더 작은 분자량 단백질, 폴리펩타이드 또는 펩타이드, 렉틴, 당단백질, 사이토카인, 비펩타이드, 비타민, 영양소 운반 분자(예컨대, 트랜스페린(이들로 제한되지는 않음)), 또는 임의의 다른 세포 결합 분자 또는 물질, 이의 단편 또는 이로부터 유래한 펩타이드 또는 이에 기초한 펩타이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0473] 표적화 모이어티(T)는 표적화 모이어티(T)의 이중원자를 통해 링커(L)에 결합을 형성할 수 있다. 표적화 모이어티(T)에 존재할 수 있는 이중원자는 (일 실시형태에서, (T)의 설프하이드릴기로부터의) 황, (일 실시형태에서, (T)의 하이드록실기로부터의) 산소 및 (일 실시형태에서, (T)의 1차 또는 2차 아미노기로부터의) 질소를 포함한다. 이 이중원자는 이의 천연 상태, 예를 들어 천연 발생 항체로 표적화 모이어티(T)에 존재할 수 있거나, 예를 들어 화학 변형 또는 재조합 수단을 통해 표적화 모이어티(T)에 도입될 수 있다.
- [0474] 일 실시형태에서, 표적화 모이어티(T)는 설프하이드릴기의 황 원자를 통해 링커(L)에 결합된 설프하이드릴기를 가진다. 또 다른 실시형태에서, 표적화 모이어티(T)는 1개 이상의 라이신 잔기를 가지고, 이것은 화학적으로 변형되어 1개 이상의 설프하이드릴기를 도입할 수 있다. 표적화 모이어티(T)는 설프하이드릴기를 통해 링커(L)에 결합한다. 라이신을 변형시키도록 사용될 수 있는 시약은 N-숙신이미딜 S-아세틸티오아세테이트(SATA) 및 2-이미노티올란 하이드로클로라이드(트라우트(Traut) 시약)를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 바람직한 실시형태에서, 복수의 (L)은 (T)에 첨가된다.
- [0475] 또 다른 실시형태에서, (L)은 1개 이상의 카보하이드레이트기를 가질 수 있고, 이것은 화학적으로 변형되어 1개 이상의 설프하이드릴기를 가질 수 있다. 표적화 모이어티(T)는 설프하이드릴기의 황 원자를 통해 링커(L)에 결합한다. 훨씬 또 다른 실시형태에서, (T)는 1개 이상의 카보하이드레이트기를 가질 수 있고, 이것은 산화되어 알데하이드(--CHO)기를 제공할 수 있다(예를 들어, 문헌[Laguzza et al., 1989, J. Med. Chem. 32(3):548-55] 참조). 상응하는 알데하이드는 링커(L)의 부분에서 반응성 부위와 결합을 형성할 수 있다. 표적화 모이어티(T)에서 카보닐기와 반응할 수 있는 반응성 부위는 하이드라진 및 하이드록실아민을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 링커(L)의 부착 또는 회합을 위한 단백질의 변형을 위한 다른 프로토콜은 문헌[Coligan et al., Current Protocols in Protein Science, vol. 2, John Wiley & Sons(2002)](본 명세서에 참고로 인용됨)에 기재되어 있다.
- [0476] 표적화 모이어티(T)는 예를 들어 단백질을 포함할 수 있거나, 폴리펩타이드 또는 펩타이드는 트랜스페린, 표피 성장 인자("epidermal growth factor: EGF"), 붐베신, 가스트린, 가스트린 방출 펩타이드, 혈소판 유래 성장 인자, IL-2, IL-6, 형질전환 성장 인자("transforming growth factor: TGF"), 예컨대 TGF- α 또는 TGF- β , 백신시아 성장 인자("vaccinia growth factor: VGF"), 인슐린 및 인슐린양 성장 인자 I 및 II, 저밀도 지단백으로부터 유래한 렉틴 및 아포단백질을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.
- [0477] 표적화 모이어티(T)는 또한 항체, 예컨대 다중클론 항체 또는 단일클론 항체를 포함할 수 있다. 항체는 예를 들어 암 세포 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원, 단백질, 펩타이드, 탄수화물, 화학물질, 핵산, 또는 이들의 단편을 포함하는 특정한 항원 결정부위에 관한 것일 수 있다. 다중클론 항체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 관심 있는 항원에 대한 단일클론 항체(mAb)는 당해 분야에 공지된 임의의 기법을 이용하여 제조될 수 있다. 이들은 코홀러(Kohler) 및 밀스테인(Milstein)에 의해 원래 기재된 하이브리도마 기법(1975, Nature 256, 495-497), 인간 B 세포 하이브리도마 기법(Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72), 및 EBV-하이브리도마 기법(Cole et al., 1985, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-

96)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 선택된 림프구 항체 방법(Selected Lymphocyte Antibody Method: SLAM)(Babcook, J.S., et al., A novel strategy for generating monoclonal antibodies from single, isolated lymphocytes producing antibodies of defined specificities. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. 93(15): p. 7843-8) 및 (McLean GR, Olsen OA, Watt IN, Rathanaswami P, Leslie KB, Babcook JS, Schrader JW. Recognition of human cytomegalovirus by human primary immunoglobulins identifies an innate foundation to an adaptive immune response; J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78). 이러한 항체는 IgG, IgM, IgE, IgA 및 IgD를 포함하는 임의의 면역글로불린 종류 및 임의의 이의 하위종류를 가질 수 있다. 본 발명에서 사용하는 mAb를 생성하는 하이브리도마는 실험실내 또는 생체내 배양될 수 있다.

[0478] 단일클론 항체는 예를 들어 인간 단일클론 항체, 인간화 단일클론 항체, 항체 단편 또는 키메라 항체(예를 들어, 인간-마우스 항체)일 수 있다. 인간 단일클론 항체는 당해 분야에 공지된 임의의 수많은 기법에 의해 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Teng et al., 1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:7308-7312; Kozbor et al., 1983, Immunology Today 4:72-79; 및 Olsson et al., 1982, Meth. Enzymol. 92:3-16] 참조; 또한 문헌[Huse et al., 1989, Science 246:1275-1281 및 McLean et al. J Immunol. 2005 Apr 15;174(8):4768-78] 참조).

[0479] 항체는 또한 이중특이적 항체일 수 있다. 이중특이적 항체를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 전장 이중특이적 항체의 전통적인 제조는 2개의 사슬이 상이한 특이성을 가질 때 2개의 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍의 동시발현에 기초한다(예를 들어, 문헌[Milstein et al., 1983, Nature 305:537-539; 국제 공보 WO 제93/08829호, Traunecker et al., 1991, EMBO J. 10:3655-3659] 참조).

[0480] 상이한 접근법에 따라, 원하는 결합 특이성(항체-항원 조합 부위)을 가지는 항체 가변 도메인은 면역글로불린 불변 도메인 서열에 융합된다. 융합은 바람직하게는 힌지, C_{H2}, 및 C_{H3} 구역의 적어도 일부를 포함하는 면역글로불린 중쇄 불변 도메인에 의한다. 융합 중 적어도 하나에 존재하는, 경쇄 결합에 필요한 부위를 함유하는 제1 중쇄 불변 구역(C_{H1})을 가지는 것이 바람직하다. 면역글로불린 중쇄 융합 및, 원하는 경우, 면역글로불린 경쇄를 코딩하는 서열을 가지는 핵산은 별개의 발현 벡터로 삽입되고, 적합한 숙주 유기체로 동시형질감염된다. 이것은 작제 시 사용된 3개의 폴리펩타이드 사슬의 비동등한 비율이 최적 수율을 제공할 때의 실시형태에서 3개의 폴리펩타이드 단편의 상호 비율을 조정하는 데 있어서 융통성을 제공한다. 그러나, 동등한 비율의 적어도 2개의 폴리펩타이드 사슬의 발현이 높은 수율을 발생시킬 때 또는 이 비율이 특정한 유의성을 가지지 않을 때 하나의 발현에서 2개 또는 모든 3개의 폴리펩타이드 사슬에 대해 코딩 서열을 삽입할 수 있다.

[0481] 예를 들어, 이중특이적 항체는 일 암에서 제1 결합 특이성을 가지는 하이브라이드 면역글로불린 중쇄, 및 다른 암에서 하이브라이드 면역글로불린 중쇄-경쇄 쌍(제2 결합 특이성을 제공)을 가질 수 있다. 이중특이적 분자의 오직 하나의 절반에서의 면역글로불린 경쇄의 존재가 분리의 손쉬운 방식을 제공하면서(국제 공보 WO 제 94/04690호)(본 명세서에 참고로 그 전문이 인용됨), 이 비대칭 구조는 원치않는 면역글로불린 사슬 조합으로부터 원하는 이중특이적 화합물의 분리를 수월하게 한다.

[0482] 이중특이적 항체를 생성하기 위한 추가의 상세내용을 위해 예를 들어 문헌[Suresh et al., 1986, Methods in Enzymology 121:210; Rodrigues et al., 1993, J. Immunology 151:6954-6961; Carter et al., 1992, Bio/Technology 10:163-167; Carter et al., 1995, J. Hematotherapy 4:463-470; Merchant et al., 1998, Nature Biotechnology 16:677-681]을 참조한다. 이러한 기법을 이용하여, 이중특이적 항체를 본 명세서에 정의된 바대로 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위해 제조할 수 있다.

[0483] 이작용성 항체는 또한 유럽 특허 공보 EPA 제0 105 360호에 기재되어 있다. 이 문헌에 개시된 바대로, 하이브라이드 또는 이작용성 항체는 생물학적으로, 즉 세포 융합 기법에 의해, 또는 화학적으로, 특히 가교결합제 또는 다이설파이드 브릿지 형성 시약에 의해 유래할 수 있고, 전체 항체 또는 이의 단편을 포함할 수 있다. 이러한 하이브라이드 항체를 얻는 방법은 예를 들어 국제 공보 WO 제83/03679호 및 유럽 특허 공보 EPA 제0 217 577호(이들 둘 다 본 명세서에 참고로 인용됨)에 개시되어 있다.

[0484] 항체는 또한 표적 항원에 면역특이적으로 결합하는 항체(예를 들어, 암 항원, 바이러스 항원, 미생물 항원 또는 세포 또는 매트릭스에 결합된 다른 항체)의 기능적 활성 단편, 유도체 또는 유사체일 수 있다. 이와 관련하여, "기능적 활성"은 단편, 유도체 또는 유사체가 단편, 유도체 또는 유사체가 유래한 항체에 의해 인식된 동일한 항원을 인식할 수 있다는 것을 의미한다. 구체적으로, 예시적인 실시형태에서 면역글로불린 분자의 이디오타입의 항원성은 항원을 특이적으로 인식하는 CDR 서열에 C 말단인 CDR 서열 및 프레임워크의 결실에 의해 증대될 수 있다. CDR 서열이 항원에 결합하는지를 결정하기 위해, CDR 서열을 함유하는 합성 펩타이드를 당해 분야에

공지된 임의의 결합 검정 방법(예를 들어, BIA 코어 검정)에 의해 항원에 의한 결합 검정에서 사용할 수 있다 (예를 들어, 문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabat et al., 1980, J. Immunology 125(3):961-969]).

[0485] 다른 유용한 항체는 항체의 단편, 예컨대 항체의 F(ab')₂ 단편, Fab 단편, Fab', Fv 단편 및 중쇄 및 경쇄 이합체, 또는 임의의 이의 최소 단편, 예컨대 Fv 또는 단쇄 항체(single chain antibody: SCA)(이들로 제한되지는 않음)를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제4,946,778호; 문헌[Bird, 1988, Science 242:423-42; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883; 및 Ward et al., 1989, Nature 334:544-54]에 기재된 바와 같음).

[0486] 표준 재조합 DNA 기법을 이용하여 제조될 수 있는, 인간 및 비인간 부분 둘 다를 포함하는 재조합 항체, 예컨대 키메라 및 인간화 단일클론 항체를 또한 사용할 수 있다. (예를 들어, 미국 특허 제4,816,567호; 및 미국 특허 제4,816,397호 참조.) 인간화 항체는 비인간 종으로부터의 1개 이상의 상보성 결정 구역(complementarity determining region: CDR) 및 인간 면역글로불린 분자로부터의 프레임워크 구역을 가지는 비인간 종으로부터의 항체 분자이다. (예를 들어, 미국 특허 제5,585,089호 참조.) 키메라 및 인간화 단일클론 항체는 당해 분야에 공지된 재조합 DNA 기법에 의해, 예를 들어 국제 공보 WO 제87/02671호; 유럽 특허 공보 제0 184 187호; 유럽 특허 공보 제0 171 496호; 유럽 특허 공보 제0 173 494호; 국제 공보 WO 제86/01533호; 미국 특허 제4,816,567호; 유럽 특허 공보 제012 023호; 문헌[Berter et al., 1988, Science 240:1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer. Res. 47:999-1005; Wood et al., 1985, Nature 314:446-449; Shaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80:1553-1559; Morrison, 1985, Science 229:1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4:214]; 미국 특허 제5,225,539호; 문헌[Jones et al., 1986, Nature 321:552-525; Verhoeyan et al., 1988, Science 239:1534; 및 Beidler et al., 1988, J. Immunol. 141:4053-4060]에 기재된 방법을 이용하여 제조될 수 있다.

[0487] 완전한 인간 항체를 사용할 수 있다. 인간 항체는 면역글로불린 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 없지만, 인간 중쇄 및 경쇄 유전자를 발현할 수 있는, 예를 들어 형질전환 마우스를 사용하여 제조될 수 있다. 형질전환 마우스는 선택된 항원, 예를 들어 본 발명의 폴리펩타이드의 전부 또는 일부에 의해 일반 방식으로 면역화된다. 항원에 대한 단일클론 항체는 관습적인 하이브리도마 기술을 이용하여 얻어질 수 있다. 형질전환 마우스가 보유하는 인간 면역글로불린 전이유전자는 B 세포 분화 동안 재배열하고, 후속하여 종류 전환(class switching) 및 체 세포 돌연변이를 겪는다. 따라서, 이러한 기법을 이용하여, 치료학적으로 유용한 IgG, IgA, IgM 및 IgE 항체를 제조할 수 있다. 인간 항체를 제조하기 위한 이 기술의 개관을 위해, 문헌[Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13:65-93)]을 참조한다. 인간 항체 및 인간 단일클론 항체를 제조하기 위한 이 기술 및 이러한 항체를 제조하기 위한 프로토콜의 자세한 설명을 위해, 예를 들어 미국 특허 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 및 제5,545,806호를 참조한다.

[0488] 선택된 에피토프를 인식하는 인간 항체는 "지도된 선택"이라 불리는 기법을 이용하여 또한 생성될 수 있다. 이 접근법에서, 선택된 비인간 단일클론 항체, 예를 들어 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인식하는 완전한 인간 항체의 선택을 지도하기 위해 사용된다. (예를 들어, 문헌[Jespersen et al., 1994, Biotechnology 12:899-903] 참조.) 인간 항체는 파지 디스플레이 라이브러리를 포함하는 당해 분야에 공지된 다양한 기법을 이용하여 또한 제조될 수 있다(예를 들어, 문헌[Hoogenboom and Winter, 1991, J. Mol. Biol. 227:381; Marks et al., 1991, J. Mol. Biol. 222:581; Quan and Carter, 2002, "The rise of monoclonal antibodies as therapeutics," in Anti-IgE and Allergic Diseases, Jardieu, P. M. and Fick Jr., R. B, eds., Marcel Dekker, New York, N.Y., Chapter 20, pp. 427-469] 참조).

[0489] 다른 실시형태에서, 항체는 항체의 융합 단백질, 또는 이의 기능적 활성 단편이다. 예를 들어, 항체는 항체가 아닌 또 다른 단백질의 아미노산 서열(또는 이의 일부, 예컨대 단백질의 적어도 10개, 20개 또는 50개의 아미노산 일부)에 대한 N 말단 또는 C 말단에서의 공유 결합(예를 들어, 펩타이드 결합)을 통해 융합될 수 있다.

[0490] 항체는 즉 임의의 유형의 분자의 공유 부착에 의해(이러한 공유 부착이 항체가 이의 항원 결합 면역특이성을 보유하도록 허용하는 한) 변형된 유사체 및 유도체를 또한 포함한다. 예를 들어, 예에 의해 제한되지 않으면서, 항체의 유도체 및 유사체는 예를 들어 공지된 보호/차단 기에 의한 글라이코실화, 아세틸화, 페길화, 인산화, 아마이드화, 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 항체 단위 또는 다른 단백질에 대한 연결 등에 의해 추가로 변형된 것을 포함한다. 임의의 다양한 화학 변형은 투니카마이신 등의 존재 하의 구체적인 화학 절단, 아세틸화, 폼

일화, 대사 합성(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는 공지된 기법에 의해 수행될 수 있다. 부가적으로, 유사체 또는 유도체는 1종 이상의 비천연 아미노산을 함유할 수 있다.

[0491] 항체는 Fc 수용체와 상호작용하는 아미노산 잔기에서 변형(예를 들어, 치환, 결실 또는 부가)을 가질 수 있다. 특히, 항체는 항-Fc 도메인과 FcRn 수용체 사이의 상호작용에 포함되는 것으로 확인된 아미노산 잔기에서 변형을 가지는 항체를 포함한다(예를 들어, 국제 공보 WO 제97/34631호(본 명세서에 참고로 그 전문이 인용됨) 참조). 표적 항원에 면역특이적인 항체는 상업적으로 또는 다른 공급원으로부터 얻어질 수 있거나, 당해 분야의 당업자에게 공지된 임의의 방법, 예를 들어 화학 합성 또는 재조합 발현 기법 등에 의해 제조될 수 있다. 암 세포 항원에 면역특이적인 항체를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열은 예를 들어 진뱅크(GenBank) 데이터베이스 또는 이것과 유사한 데이터베이스, 문헌 간행물로부터, 또는 일상적 클로닝 및 서열분석에 의해 얻어질 수 있다.

[0492] 암의 치료에 이용 가능한 항체의 예는 인간화 항 HER2 단일클론 항체, 허셉틴(HERCEPTIN)(등록상표)(트라스투주맵; Genentech); 리툭산(RITUXAN)(등록상표)(리툭시맵; Genentech)(비호지킨 림프종을 가지는 환자의 치료를 위한 키메라 항 CD20 단일클론 항체임); 오바렉스(OvaRex)(AltaRex Corporation(미국 매사추세츠주))(난소암의 치료를 위한 췌장 항체임); 파노렉스(Panorex)(Glaxo Wellcome(미국 노스캐롤라이나주))(결장직장암의 치료를 위한 췌장 IgG2a 항체임); 세투시맵(Cetuximab) 엘비투스(Erbix)(Imclone Systems Inc.(미국 뉴욕주))(표피 성장 인자 양성 암, 예컨대 두경부암의 치료를 위한 항-EGFR IgG 키메라 항체임); 비탁신(Vitaxin)(MedImmune, Inc.(미국 메릴랜드주))(육종의 치료를 위한 인간화 항체임); 캠페스(Campath) I/H(Leukosite(미국 매사추세츠주))(만성 림프구성 백혈병(CLL)을 위한 인간화 IgG1 항체임); 스마트(Smart) MI95(Protein Design Labs, Inc.(미국 캘리포니아주))(급성 골수성 백혈병(AML)의 치료를 위한 인간화 항-CD33 IgG 항체임); 림포사이드(LymphoCide)(Immunomedics, Inc.(미국 뉴저지주))(비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화 항-CD22 IgG 항체임); 스마트 ID(Protein Design Labs, Inc.(미국 캘리포니아주))(비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화 항-HLA-DR 항체임); 온콜림(Oncolym)(Techniclone, Inc.(미국 캘리포니아주))(비호지킨 림프종의 치료를 위한 방사선 표지된 췌장 항-HLA-Dr10 항체임); 알로문(AlloMune)(BioTransplant(미국 캘리포니아주))(호지킨 질환 또는 비호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화 항-CD2 mAb임); 아바스틴(Avastin)(Genentech, Inc.(미국 캘리포니아주))(폐암 및 결장직장암의 치료를 위한 항-VEGF 인간화 항체임); 에프라투주맵(Epratuzumab)(Immunomedics, Inc.(미국 뉴저지주) 및 Amgen(미국 캘리포니아주))(비호지킨 림프종의 치료를 위한 항-CD22 항체임); 및 CEAcid(Immunomedics(미국 뉴저지주))(결장직장암의 치료를 위한 인간화 항-CEA 항체임)을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0493] 암의 치료에 유용한 다른 항체는 하기 항원에 대한 항체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다(예시적인 암은 괄호 내에 표시됨): CA125(난소), CA15-3(암종), CA19-9(암종), L6(암종), 루이스 Y(암종), 루이스 X(암종), 알파 태아단백질(암종), CA 242(결장직장), 태반 알칼리 포스파타제(암종), 전립선 특이적 막 항원(전립선), 전립선 산성 인산화효소(전립선), 표피 성장 인자(암종), MAGE-1(암종), MAGE-2(암종), MAGE-3(암종), MAGE-4(암종), 항트랜스페린 수용체(암종), p97(흑색종), MUC1-KLH(유방암), CEA(결장직장), gp100(흑색종), MART1(흑색종), 전립선 구체적인 항원(PSA)(전립선), IL-2 수용체(T 세포 백혈병 및 림프종), CD20(비호지킨 림프종), CD52(백혈병), CD33(백혈병), CD22(림프종), 인간 융모성 생식선 자극호르몬(암종), CD38(다발성 골수종), CD40(림프종), 뮤신(암종), P21(암종), MPG(흑색종) 및 Neu 암유전자 생성물(암종). 몇몇 구체적인 유용한 항체는 BR96 mAb(Trail et al., 1993, Science 261:212-215), BR64(Trail et al., 1997, Cancer Research 57:100-105), CD40 항원에 대한 mAb, 예컨대 S2C6 mAb(Francisco et al., 2000, Cancer Res. 60:3225-3231) 및 이의 키메라 및 인간화 변이체, cD33 항원에 대한 mAb; EphA2 항원에 대한 mAb; CD70 항원에 대한 mAb, 예컨대 1F6 mAb 및 2F2 mAb 및 이의 키메라 및 인간화 변이체, 및 CD30 항원에 대한 mAb, 예컨대 AC10(Bowen et al., 1993, J. Immunol. 151:5896-5906; Wahl et al., 2002, Cancer Res. 62(13):3736-42) 및 이의 키메라 및 인간화 변이체를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 종양 연관 항원에 결합하는 많은 다른 내재화 항체가 사용될 수 있고 검토되었다(예를 들어, 문헌[Franke et al., 2000, Cancer Biother. Radiopharm. 15:459 76; Murray, 2000, Semin. Oncol. 27:64 70; Breitling et al., Recombinant Antibodies, John Wiley, and Sons, New York, 1998] 참조).

[0494] 항체는 또한 표적 세포 또는 표적 세포 집단에 존재하는 항원에 결합하는 항체일 수 있다. 예를 들어, 막관통 폴리펩타이드 및 다른 마커는 하나 이상의 정상(예를 들어, 비암성 세포(들))과 비교하여 하나 이상의 특정한 유형(들)의 표적 세포(예를 들어, 암 세포)의 표면에서 특이적으로 발현될 수 있다. 대개, 이러한 마커는 정상 세포의 표면에서의 것과 비교하여 표적 세포의 표면에서 더 풍부하게 발현되거나, 더 높은 면역원성을 나타낸다. 이러한 세포 표면 항원 폴리펩타이드의 확인은 항체 기반 치료제를 통한 파괴에 대해 세포를 특이적

으로 표적화하는 능력을 생성시킨다. 따라서, 몇몇 실시형태에서, 항체는 종양 연관 항원(TAA)에 대한 항체를 포함하지만, 이것으로 제한되지는 않는다. 이러한 종양 연관 항원은 당해 분야에 공지되어 있고, 당해 분야에 널리 공지된 방법 및 정보를 이용하여 항체를 생성하기 데 있어서 사용하도록 제조될 수 있다.

[0495] EP2552957, WO/2012/116453, WO/2012/032080을 또한 참조한다. 자이바디(Zybody)(상표명), [http://www.zyngenia.com/technology.html]을 또한 참조한다. 인간 오직 중쇄 항체 기술, [http://www.crescendobiologics.com/]을 또한 참조한다. 또한 WO2010001251, 효모 기반 인간 항체 효모 기반 플랫폼 [http://www.adimab.com/science-and-technology/technology-overview/], mAbLogix(상표명) 플랫폼 [http://www.dna.com/technology], 단일클론 발견 플랫폼 [http://www.igenica.com/technology/], WO2009/157771, EP2560993, WO2013004842, WO2012166560을 참조한다.

[0496] 링커 모이어티(L)

[0497] 대상 조성물은 링커 모이어티(L)를 추가로 포함한다. 페이로드(P)에서처럼, 링커 모이어티(L)은 본 발명의 조립 접합체의 견지로부터 규명된다. 따라서, 본 명세서에서 규명되는 링커(L)는 반드시 아니지만 접합체의 합성에 사용된 특정한 반응물에 상응할 수 있다. 링커(L)의 성분은 반응물의 수가 기여할 수 있다.

[0498] 일 실시형태에서, 링커 모이어티(L)은 페이로드(P) 및 표적화 모이어티(T)를 연결하여 접합체 화합물, (T)-(L)-(P)를 형성하기 위해 사용될 수 있는 이작용성 화합물이다. 이러한 접합체는 표적 세포(예를 들어, 종양 세포)에 대한 약물의 선택적 전달을 허용한다. 소정의 실시형태에서, 링커 모이어티는 2가 치환기, 예컨대 알킬다이일, 아릴다이일, 헥테로아릴다이일, 모이어티, 예컨대 $-(CR_2)_nO(CR_2)_n-$, 알킬옥시(예를 들어, 폴리에틸렌옥시, PEG, 폴리메틸렌옥시) 및 알킬아미노(예를 들어, 폴리에틸렌아미노, 제파민(Jeffamine)(상표명))의 반복 단위; 및 이산 에스터 및 아마이드, 예컨대 숙시네이트, 숙신아마이드, 다이글라이콜레이트, 말로네이트 및 카프로아마이드를 포함한다. 본 명세서에 기재된 화합물은 페이로드 및 표적화 모이어티에 결합하기 위한 반응성 부위를 가지는 링커 모이어티를 사용하여 제조될 수 있다.

[0499] 몇몇 실시형태에서, (L)은 (T)에 존재하는 친핵성 기에 반응성인 친전자성 기를 가지는 반응성 부위를 가진다. (T) 상의 유용한 친핵성 기는 설폰하이드릴, 하이드록실 및 아미노기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. (T)의 친핵성 기의 이중원자는 (L) 상의 친전자성 기에 반응성이고, (L)에 공유 결합을 형성한다. 유용한 친전자성 기는 말레이미드 및 할로아세트아마이드기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. (T) 상의 친핵성 기는 (L)에 대한 부착을 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0500] 몇몇 실시형태에서, (L)은 표적화 모이어티에 존재하는 친전자성 기에 반응성인 친핵성 기를 가지는 반응성 부위를 가진다. 표적화 모이어티 상의 유용한 친전자성 기는 알데하이드 및 케톤 카보닐기를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. (L)의 친핵성 기의 이중원자는 표적화 모이어티 상의 친전자성 기와 반응하고 표적화 모이어티에 공유 결합을 형성할 수 있다. (L) 상의 유용한 친핵성 기는 하이드라지드, 옥심, 아미노, 하이드라진, 티오세미카바존, 하이드라진 카복실레이트 및 아릴하이드라지드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 표적화 모이어티 상의 친전자성 기는 (L)에 대한 부착을 위한 편리한 부위를 제공한다.

[0501] 카복실산 작용기 및 클로로폼에이트 작용기는 예를 들어 P^1 의 아미노기와 반응하여 아마이드 연결을 형성할 수 있으므로 (L)에 대한 또한 유용한 반응성 부위이다. 예를 들어, P^1 의 아미노기와 반응하여 카바메이트 연결을 형성할 수 있는, (L) 상의 카보네이트 작용기, 예컨대 p -나이트로페닐 카보네이트(이들로 제한되지는 않음)는 반응성 부위로서 또한 유용하다.

[0502] 선행 기술에 교시된 임의의 링커 모이어티, 특히 약물 전달의 맥락에서 사용에 교시된 것은 본 발명에서 사용될 수 있는 것으로 이해될 것이다. 이전 설명의 범위를 제한하지 않으면서, 일 실시형태에서, (L)은 WO 제 2012/113847호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제8,288,352호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,028,697호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,006,652호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,094,849호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,053,394호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,122,368호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,387,578호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,547,667호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,622,929호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제

5,708,146호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,468,522호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,103,236호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,638,509호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,214,345호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,759,509호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2007/103288호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2008/083312호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2003/068144호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2004/016801호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2009/134976호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2009/134952호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2009/134977호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2002/08180호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2004/043493호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2007/018431호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2003/026577호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2005/077090호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2005/082023호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2007/011968호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2007/038658호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2007/059404호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2006/110476호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2005/112919호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 WO 제2008/103693호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제6,756,037호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제7,087,229호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제7,122,189호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제7,332,164호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,556,623호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,643,573호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, (L)은 미국 제5,665,358호에 개시된 링커 모이어티를 포함한다. 자가 희생적 성분(self-immolative component)을 포함하는 링커(L)를 또한 사용할 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 제6,214,345호를 참조한다. 자가 희생적 성분의 예는 p-아미노벤질카바모일(PABC)이다. 상업적으로 구입 가능한 링커를 본 발명에서 사용할 수 있다. 예를 들어, 상업적으로 구입 가능한 절단 가능한 링커 설포숙신이미딜 6-[3'(2-피리딜다이티오)-프로피온아미도] 헥사노에이트(설포-LC-SPDP: 써모 피어스(Thermo Pierce) 카탈로그 21650) 및 절단 불가능한 링커 숙신이미딜 4-[N-말레이미도메틸]사이클로헥산-1-카복실레이트(SMCC: 써모 피어스 카탈로그 22360)를 본 명세서에 입증된 바대로 사용할 수 있다. 또한, WO2012171020, WO2010138719, 예를 들어 콘코르티스(Concortis)[<http://www.concortis.com/home>]로부터 상업적으로 구입 가능한 일련의 링커를 참조한다. 또한 문헌[Kim *et al.*, Bioconjugate Chemistry, 21(8): 1513-1519 AUG 2010]을 참조한다. 또한 EP2326349를 참조한다. 또한 구리 비함유 클릭 화학 링커, [Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, p. 9422-9425, ChemBioChem, 2011, 12, p. 1309-1312, <http://www.synafflix.com/technology/>]를 참조한다.

- [0503] 몇몇 실시형태에서, (L)은 SPDP, SMCC, vcPABC, MCvcPABC, MTvc, ADvc, 말레이미드, NHS, 비오틴, 스트렙타비딘, 뉴트라비딘, 글라이코사이드, 또는 이들의 조합을 포함한다.
- [0504] 몇몇 실시형태에서, (L)은 SPDP를 포함한다.
- [0505] 몇몇 실시형태에서, (L)은 SMCC를 포함한다.
- [0506] 몇몇 실시형태에서, (L)은 vcPABC를 포함한다.
- [0507] 몇몇 실시형태에서, (L)은 MCvcPABC를 포함한다.
- [0508] 몇몇 실시형태에서, (L)은 MTvc를 포함한다.
- [0509] 몇몇 실시형태에서, (L)은 ADvc를 포함한다.
- [0510] 몇몇 실시형태에서, (L)은 말레이미드를 포함한다.
- [0511] 몇몇 실시형태에서, (L)은 NHS를 포함한다.

[0512] 몇몇 실시형태에서, (L)은 비오틴을 포함한다.

[0513] 몇몇 실시형태에서, (L)은 스트렙타비딘을 포함한다.

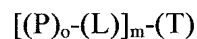
[0514] 몇몇 실시형태에서, (L)은 뉴트라비딘을 포함한다.

[0515] 몇몇 실시형태에서, (L)은 글라이코사이드를 포함한다.

[0516] 몇몇 실시형태에서, (L)은 부재한다.

[0517] 일 실시형태에서, 링커(L)는 페이로드(P)를 표적화 모이어티(T)에 연결하여 접합체 조성물, [(P)-(L)]_m-(T)를 형성하는 이작용성 단위이고, 이것은 (P)와 (L) 사이에 연접 펩타이드 결합(JPB)에서 효소적으로 절단되어 (P)를 방출할 수 있다. 이러한 접합체는 표적 세포(예를 들어, 종양 세포)에 대한 페이로드(P)의 선택적 전달을 허용한다. 또 다른 실시형태에서, 링커(L)는 페이로드(P)를 표적화 모이어티(T)에 연결하여 접합체 조성물, [(P)-(L)]_m-(T)를 형성하는 이작용성 단위이고, 이것은 (P)와 (L) 사이에 효소적으로 절단되어 (P)를 방출할 수 있다.

[0518] 소정의 링커(L)는 다수의 페이로드(P) 및 표적화 모이어티(T)에 결합할 수 있다. 따라서, 소정의 실시형태에서, 링커(L)는 하나 초과와 페이로드(P)를 단일 표적화 모이어티(T)에 연결하여 접합체 [(P)-(L)]_m-(T)를 형성하는 다작용성 단위이다. 또한, 페이로드(P)가 다중체화되고 링커(L)에 결합될 수 있는 것이 가능하다. 따라서, 소정의 실시형태에서, [(P)-(L)]이 (L)보다 더 많은 수의 (P)를 포함하는 것으로 이해된다. 소정의 실시형태에서, [(P)-(L)]에서 동일한 수의 페이로드(P) 및 링커(L)가 존재한다. 화학식 I의 일 실시형태에서, 본 발명은 하기 화학식 (Ia)의 구조를 가지는 조성물을 제공한다:

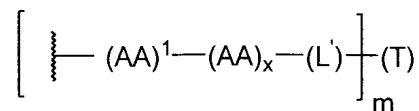


(Ia)

[0519]

[0520] 식 중, o는 1 내지 1000의 정수이다. 일 실시형태에서, o는 1 내지 100의 정수이다. 또 다른 실시형태에서, o는 1 내지 50의 정수이다. 또 다른 실시형태에서, o는 1 내지 20의 정수이다. 또 다른 실시형태에서, o는 1 내지 10의 정수이다.

[0521] 소정의 실시형태에서, 링커(L) 및 표적화 모이어티(T)는 함께 취해져 하기 구조 (III)를 가진다:



(III)

[0522]

[0523] 식 중, (AA)¹의 카보닐은 구조 (II) 내의 (R)에 결합된 -NH- 기와 본 명세서에서 연접 펩타이드 결합(JPB)이라 칭하는 펩타이드 결합을 형성하고, JPB는 효소적으로 절단 가능하며, AA는 각각 독립적으로 아미노산이고, x는 0 내지 25의 정수이며, (L')는 (존재하는 경우) 링커(L)의 남은 부분이고, (T)는 표적화 모이어티이며, (AA)¹-(AA)_x는 JPB의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0524] 아미노산 단위 (AA)¹-(AA)_x는 표적화 모이어티(T)로부터 페이로드(P)를 방출하도록 연접 펩타이드 결합(JPB)의 절단을 제공하는 인식 서열을 포함한다. 이러한 효소 절단을 제공할 수 있는 임의의 서열을 사용할 수 있다. 이러한 서열은 US 제6,214,345호에 기재된 적용 가능한 서열을 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 아미노산 서열에 직접적으로 PABC 자가 희생적 단위를 연결하는 펩타이드 결합의 절단을 지시하기 위한 당해 분야에 공지된 아미노산 서열은 본 발명에서 사용될 수 있다. 본 발명에서 유용한 부가적인 아미노산 서열은 상당한 기술의 당업자에 의해 실험적으로 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 아미노산 단위, (AA)¹-(AA)_x는 프로테아제에 의한 (JPB)의 절단을 허용하여서, 이러한 프로테아제에 대한 노출 시 접합체로부터의 페이로드(P)의 방출을 수월하게 한다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 이것은 세포내 프로테아제,

예컨대 리소좀 효소를 포함한다. 본 발명의 훨씬 추가의 실시형태에서, 이것은 세포의 프로테아제를 포함한다.

[0525] 예시적인 아미노산 단위 $(AA)^1-(AA)_x$ 는 다이펩타이드, 트라이펩타이드, 테트라펩타이드 및/또는 펜타펩타이드를 포함하지만, 이들로 제한되지는 않는다. 예시적인 다이펩타이드는 Val-Cit, Ala-Phe, Phe-Lys, Val-Ala, Val-Lys(Ac), Phe-Lys(Ac) 또는 Me-Val-Cit를 포함한다. 펩타이드 및 단백질에 대한 명칭 관례는 N 말단으로부터 C 말단으로 아미노산 서열을 기재한 것인 반면, $(AA)^1$ 이 $(AA)^1-(AA)_x$ 아미노산 서열에서 C 말단 아미노산이게끔 JPB의 구성이 된다는 것에 주목한다. 따라서, JPB의 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열이 발린-시트룰린인 실시형태에서, 화학식 (III) 내의 $(AA)^1$ 은 시트룰린일 것이고, 시트룰린의 카보닐기는 구조 (II) 내의 (R)에 결합된 -NH- 기와 JPB를 형성할 것이다. 몇몇 실시형태에서, 부가적인 아미노산은 발린의 N 말단을 통해 발린-시트룰린에 연결되고, 따라서, $(AA)_x$ 에 대한 "x"는 1 초과인 정수이다.

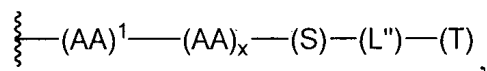
[0526] 예시적인 트라이펩타이드는 Gly-Val-Cit, Pro-Pro-Pro, D-Ala-Phe-Lys, (D)-Val-Leu-Lys, Gly-Gly-Arg 및 Ala-Ala-Asn을 포함한다. 예시 및 명확성을 위해, 트라이펩타이드가 (gly-val-cit)일 때, 화학식 (III)의 $(AA)^1$ 은 시트룰린이다. 아미노산 단위는 천연 발생하는 아미노산 잔기, 및 마이너 아미노산 및 비천연 발생 아미노산 유사체, 예컨대 시트룰린을 포함할 수 있다. D-아미노산은 본 발명에서 사용을 위해 포함된다. 아미노산 단위는 특정한 효소, 예를 들어 종양 연관 프로테아제, 카텝신 B, C 및 D, 또는 플라스민 프로테아제에 의한 효소 절단에 대한 이의 선택도로 설계되고 최적화될 수 있다.

[0527] 예시적인 테트라펩타이드는 Lys-Ser-Gly-Arg, Gly-Phe-Leu-Gly, Leu-Ser-Gly-Arg, Ala-Leu-Ala-Leu, Gly-Gly-Gly-Arg-Arg, Gly-Lys-Ala-Phe-Arg-Arg, 및 HomoGly- Arg-Ser-Arg-Gly를 포함한다.

[0528] 본 발명의 링커에서 사용하기 위한 예시적인 아미노산 서열은 Phe-Lys, Val-Lys, Ala-Lys, Val-Cit, Phe-Cit, Leu-Cit, Ile-Cit, Trp-Cit, Phe-Arg 내의 아미노산 서열을 포함한다. 이 서열은 독소루비신의 방출을 위해 사용된다. 예를 들어, 표 1, 문헌[Dubowchik, Firestone *et al. Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 855-869] 및 여기에 포함된 문헌을 참조한다. 본 발명의 링커에서 사용하기 위한 또 다른 예시적인 아미노산 서열은 Pro-Pro이다 (예를 들어, 문헌[Gianolio *et al. Cancer Chemother Pharmacol* **2012** *70*, 439-449] 참조). 본 발명에서 유용한 아미노산 서열에 대해 또한 파이어스톤(Firestone) 등의 US 제6,214,345호를 참조한다. 비천연 아미노산을 포함하는 아미노산 서열(이들로 제한되지는 않음)을 포함하는, 본 발명에서 유용한 아미노산 서열에 대해 또한 미아오(Miao) 등의 WO 제2013/173392호를 참조한다. 또한 문헌[Dubowchik *et al.*, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* **8**:3341-3346, 1998]을 참조한다. 또한 문헌[Burke *et al.*, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* **19**:2650-2653, 2009]을 참조한다. 또한 문헌[Jeffrey *et al.*, *Bioorganic & Med. Chem. Letters* **16**:358-362, 2006]을 참조한다. 상당한 기술의 당업자는 JPB의 효소 절단을 수월하게 하는 아미노산 서열의 N 말단 측에 링커(L)에서 부가적인 아미노산이 포함될 수 있다는 것을 이해할 것이다.

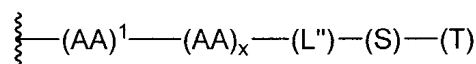
[0529] 일 예에서, JPB는 질환과 연관된 프로테아제에 의해 절단 가능하다. 또 다른 예에서, JPB는 일반적으로 상향조절되거나 암과 연관된 프로테아제에 의해 절단 가능하다. 훨씬 또 다른 예에서, JPB는 암 연관 세포에 의해 분비된 프로테아제에 의해 절단 가능하다. 또 다른 예에서, JPB는 상향조절되거나 구체적인 암과 연관된 효소에 의해 절단 가능하다.

[0530] 본 발명의 소정의 실시형태에서, 링커(L')의 남은 부분은 아미노산 단위, $(AA)^1-(AA)_x$ 와 하기 구조 (VII) 또는 (VIII)에 도시된 바와 같은 표적화 모이어티(T) 사이에 스트레처 모이어티(S)를 포함한다:



(VII)

[0531]



(VIII)

[0532]

[0533] 식 중, $(AA)^1$ 의 카보닐은 구조 (II) 내의 (R)에 결합된 -NH- 기와 본 명세서에서 연결 펩타이드 결합(JPB)이라 칭하는 펩타이드 결합을 형성하고, JPB는 효소적으로 절단 가능하며, AA는 각각 독립적으로 아미노산이고, x는 0 내지 25의 정수이며, L"는 (존재하는 경우) 링커(L')의 남은 부분이고, (S)는 스트레처 단위이며, (T)는 표적화 모이어티이고, $(AA)^1-(AA)_x$ 는 JPB의 효소 절단을 수월하게 할 수 있는 아미노산 서열을 포함한다.

[0534] 본 발명의 특정한 실시형태에서, 이 스트레처는 US 제7,964,566호 및 US 제6,214,345호에 기재되어 있다.

[0535] 페이로드 모이어티(P)

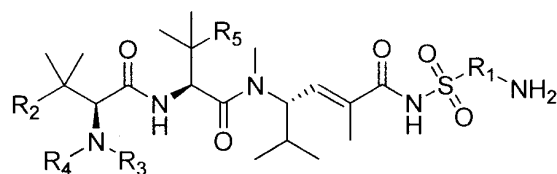
[0536] 링커 모이어티(L)에서처럼, 페이로드(P)는 본 발명의 조립 접합체의 견지로부터 규명된다. 따라서, 본 명세서에서 규명되는 페이로드(P)는 반드시 아니지만 접합체의 합성에 사용된 특정한 반응물에 상응할 수 있다. 페이로드(P)의 성분은 반응물의 수가 기여할 수 있다.

[0537] 본 발명의 접합체의 원하는 페이로드(P) 성분을 조립하기 위해 매우 다양한 화합물이 사용될 수 있다. (화학식 (IV)에서처럼) 아마이드 또는 (화학식 (V)에서처럼) N-아실 설포아마이드-(R)-NH₂ 기를 함유하는 화합물로서 작용성인 임의의 화합물은 본 접합체 기술을 이용하여 표적 세포 또는 조직으로 전달될 수 있다. 화학식 (IV)의 아마이드 또는 화학식 (V)의 N-아실 설포아마이드-(R)-NH₂ 화합물을 제조하기 위해 (직접적으로 또는 적절한 변형 이후) 사용될 수 있는 임의의 전구체 화합물은 본 발명에서 용도가 발견된다. 아마이드 함유 약물, 활성 아마이드 유도체를 가지는 카복실산 함유 약물, 카복실산 함유 약물 및 화학식 (V)를 가지는 약물이 특히 바람직하다. 화학식 (I)의 접합체를 제조하기 위해 사용되는 합성 경로 및 특정한 반응물은 제한되지 않는다. 페이로드(P)로서의 생물학적 활성 화합물의 범위 내에 생체내 활성화될 수 있는 전구체가 포함된다.

[0538] 일 실시형태에서, 화학식 (I)의 접합체는 화학식 (IV) 또는 (V)의 생물학적 활성 화합물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 표적화된 위치로 본 발명의 조성물에 의해 유리하게 전달될 수 있는 적합한 페이로드 화합물(P)은 예를 들어 항생제, 진단제(예를 들어, 검출 가능한 라벨), 소염제, 항바이러스제, 세포독성제 및 항암 약물을 포함한다. 다른 적합한 페이로드(P)는 매우 다양한 검출 가능한 라벨 중 하나 이상을 이용하는 것을 포함하여 당해 분야에 공지된 진단제를 포함한다. 검출 가능한 라벨은 리포터, 예컨대 방사성 동위원소, 예컨대 ¹²⁵I, 효소, 형광 시약 또는 그룹, 예컨대 플루오레세인, 테트라메틸로다민, 사이아닌 염료, 알렉사(Alexa) 염료 또는 보디피(BODIPY) 염료, 화학발광 시약 또는 그룹, 또는 전기화학 물질일 수 있다. 검출 가능한 라벨은 또한 당해 분야에 공지된 바와 같은 구체적인 결합 쌍의 구성원일 수 있다. 다른 적합한 검출 가능한 라벨은 당해 분야의 당업자에게 용이하게 명확할 것이다.

[0539] 일 실시형태에서, 화학식 (IV) 또는 (V)의 화합물은 세포독성 또는 세포정지 활성을 나타낸다. 본 발명은 관심 있는 세포에 화학식 (IV) 또는 (V)의 생물학적 활성 화합물을 전달하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0540] 일 실시형태에서, (P)는 약물 화합물(D)이다. 일 실시형태에서, (D)는 하기 구조 (XVIII)를 가지는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다:

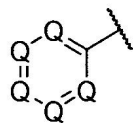


(XVIII)

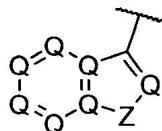
[0541]

[0542] 식 중, R₁은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, -COR₂₄-, -CSR₂₄-, -OR₂₄- 및 -NHR₂₄-로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₄는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

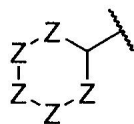
- [0543] R_2 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0544] R_3 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;
- [0545] R_4 는 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0546] R_5 는 C_{1-6} 알킬 및 -SH로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0547] 일 실시형태에서, R_1 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0548] 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 =O, =S, -OH, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈에 의해 임의로 치환되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로겐, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.
- [0549] 또 다른 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 푸릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜릴, 임의로 치환된 벤조푸릴, 임의로 치환된 벤조티오펜릴, 임의로 치환된 퀴놀린일, 임의로 치환된 아이소퀴놀린일, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0550] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₂는 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:



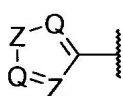
- [0551] (A) ;



- [0552] (B) ;

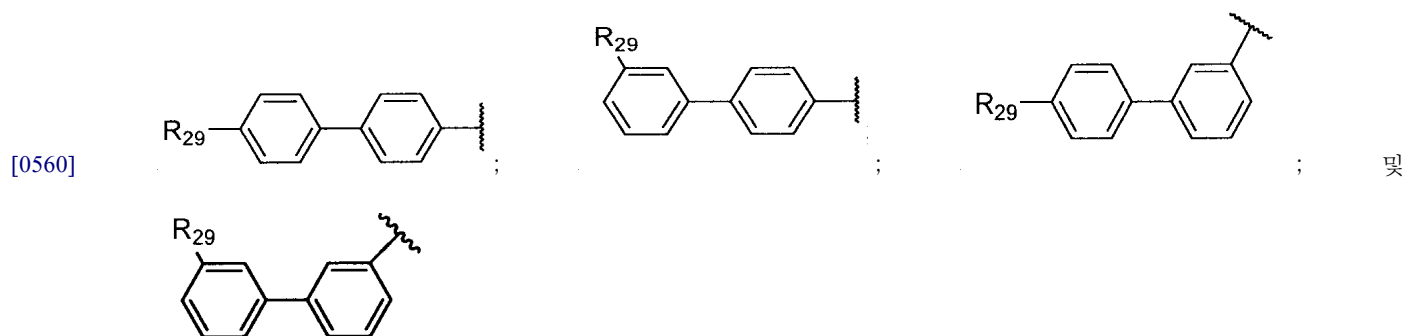


- [0553] (C) ; 및

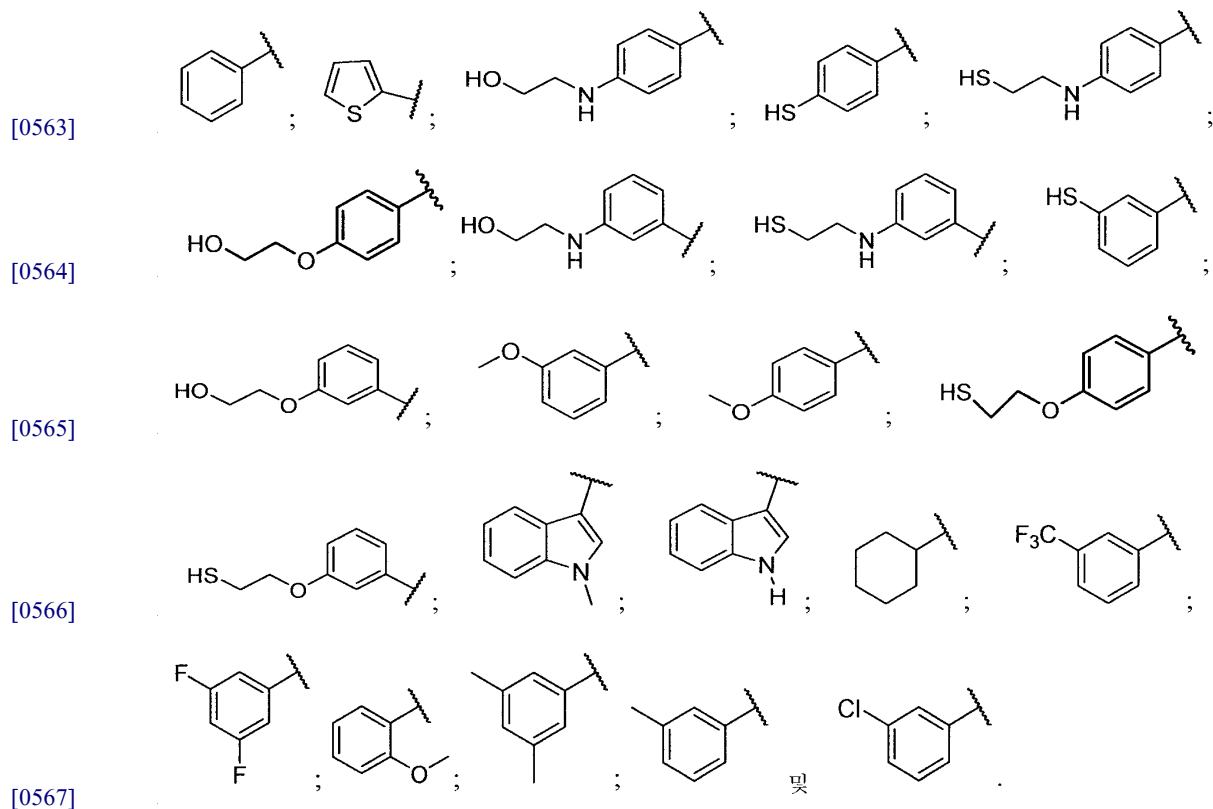


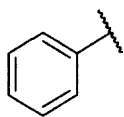
- [0554] (D)

- [0555] 식 중,
- [0556] Q는 각각 독립적으로 CR₂₉ 또는 N이고;
- [0557] Z는 각각 독립적으로 C(R₂₉)₂, NR₂₉, S 또는 O이며;
- [0558] R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.
- [0559] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



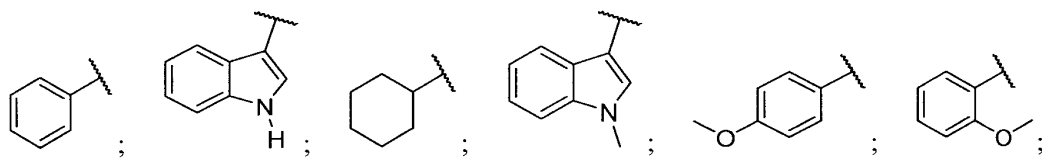
- [0561] 식 중, R₂₉는 각각 독립적으로 H, -OH, -R₂₈, -OR₂₈, -O₂CR₂₈, -SH, -SR₂₈, -SOCR₂₈, -NH₂, -N₃, -NHR₂₈, -N(R₂₈)₂, -NHCOR₂₈, -NR₂₈COR₂₈, -R₂₈NH₂, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CO₂R₂₈, -CHO, -COR₂₈, -CONH₂, -CONHR₂₈, -CON(R₂₈)₂, -COSH, -COSR₂₈, -NO₂, -SO₃H, -SOR₂₈ 또는 -SO₂R₂₈로 이루어진 군으로부터 선택되고, R₂₈은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.
- [0562] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



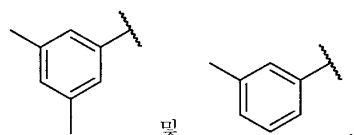


[0568] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₂는 이다:

[0569] 일 실시형태에서, R₂는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



[0570]



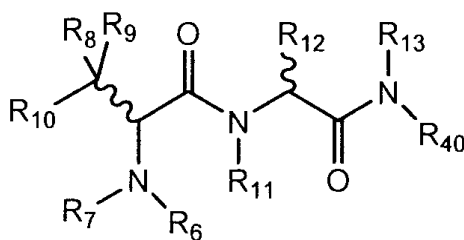
[0571]

[0572] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 메틸이다.

[0573] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₃은 H이고, R₄는 메틸이며, R₅는 메틸이다.

[0574] 상기 기재된 바와 같은 구조 (XVIII)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 구조 (XVIII)의 화합물 내의 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₈ 또는 R₂₉ 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (XVIII)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₂₈ 또는 R₂₉에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

[0575] 또 다른 실시형태에서, (D)는 하기 구조 (XVI)를 가지는 화합물 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염이다:



(XVI)

[0576]

[0577] 식 중, R₆ 및 R₇은 독립적으로 H 및 1개 내지 10개의 탄소 원자를 함유하는 선형, 분지형 또는 비방향족 환형 골격을 가지는 포화 또는 불포화 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되고, 탄소 원자는 -OH, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, -CO₂H, -CHO, -COSH 또는 -NO₂에 의해 임의로 치환되거나; R₇ 및 R₁₀은 융합되며 고리를 형성하며;

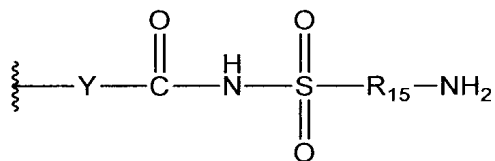
[0578] R₈ 및 R₉는 독립적으로 H, R', ArR'-로 이루어진 군으로부터 선택되거나, R₈과 R₉는 연결되어 고리를 형성하고;

[0579] R₁₀은 H, R', ArR'- 및 Ar로 이루어진 군으로부터 선택되거나;

[0580] R₁₀과 R₇은 융합되며 고리를 형성하고;

[0581] R_{11} 은 H, R' 및 ArR' -로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0582] R_{12} 및 R_{13} 은 독립적으로 H, R' 및 ArR' -로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0583] R_{40} 은 ---Y--- 이며:

[0584] 식 중, R_{15} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴, $-\text{COR}_{24}-$, $-\text{CSR}_{24}-$, $-\text{OR}_{24}-$ 및 $-\text{NHR}_{24}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{24} 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0585] R' 는 1개 내지 10개의 탄소 원자, 0개 내지 4개의 질소 원자, 0개 내지 4개의 산소 원자, 및 0개 내지 4개의 황 원자를 함유하는 선형, 분지형 또는 비방향족 환형 골격을 가지는 포화 또는 불포화 모이어티로서 정의되고, 탄소 원자는 $=\text{O}$, $=\text{S}$, OH , $-\text{OR}_{16}$, $-\text{O}_2\text{CR}_{16}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{16}$, $-\text{SOCR}_{16}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_{16}$, $-\text{N}(\text{R}_{16})_2$, $-\text{NHCOR}_{16}$, $-\text{NR}_{16}\text{COR}_{16}$, $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{16}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}_{16}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_{16}$, $-\text{CON}(\text{R}_{16})_2$, $-\text{COSH}$, $-\text{COSR}_{16}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}_{16}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{16}$ 에 의해 임의로 치환되며, R_{16} 은 선형, 분지형 또는 환형, 1개 내지 10개의 탄소 포화 또는 불포화 알킬기이고;

[0586] R_8 및 R_9 를 연결함으로써 형성된 고리는 R' 의 정의 내에 3원 내지 7원 비비방향족 환형 골격이며;

[0587] Y 는 R' , ArR' - 또는 X 에 의해 임의로 치환된 선형, 포화 또는 불포화, 1개 내지 6개의 탄소 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티로서 정의되고;

[0588] X 는 $-\text{OH}$, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{O}_2\text{CR}'$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}'$, $-\text{SOCR}'$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}'$, $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NHCOR}'$, $-\text{NRCOR}'$, $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}'$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}'$, $-\text{CON}(\text{R}')_2$, $-\text{COSH}$, $-\text{COSR}'$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}'$ 및 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 모이어티로서 정의된다.

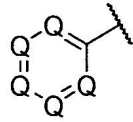
[0589] 일 실시형태에서, R_{15} 는 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0590] 일 실시형태에서, Ar 은 페닐, 나프틸, 안트라실, 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된 방향족 고리이다.

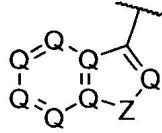
[0591] 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}_{28}$, $-\text{O}_2\text{CR}_{28}$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}_{28}$, $-\text{SOCR}_{28}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{NHR}_{28}$, $-\text{N}(\text{R}_{28})_2$, $-\text{NHCOR}_{28}$, $-\text{NR}_{28}\text{COR}_{28}$, $-\text{I}$, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{28}$, $-\text{CHO}$, $-\text{COR}_{28}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}_{28}$, $-\text{CON}(\text{R}_{28})_2$, $-\text{COSH}$, $-\text{COSR}_{28}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SOR}_{28}$ 또는 $-\text{SO}_2\text{R}_{28}$ 에 의해 임의로 치환되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-\text{OH}$ 또는 $-\text{SH}$ 에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

[0592] 또 다른 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜, 임의로 치환된 벤조퓨릴, 임의로 치환된 벤조티오펜, 임의로 치환된 퀴놀린, 임의로 치환된 아이소퀴놀린, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

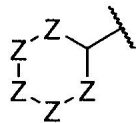
[0593] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_{10} 은 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:



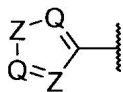
(A) ;



(B) ;



(C) ; 및



(D)

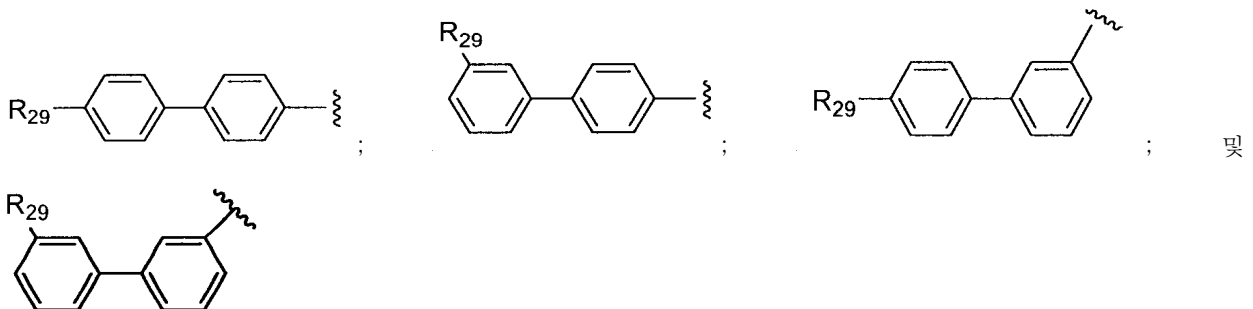
식 중,

Q는 각각 독립적으로 CR_{29} 또는 N이고;

Z는 각각 독립적으로 $C(R_{29})_2$, NR_{29} , S 또는 O이며;

R_{29} 는 각각 독립적으로 H, -OH, $-R_{28}$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, -SH, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-R_{28}NH_2$, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, -CHO, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, -COSH, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

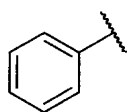
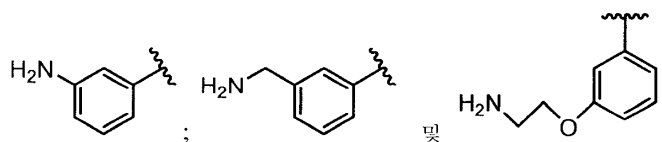
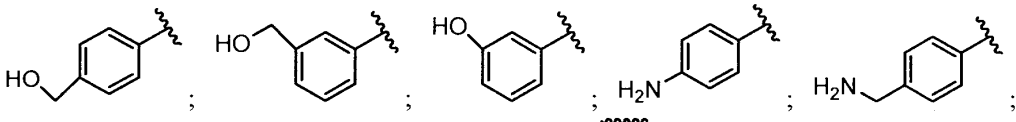
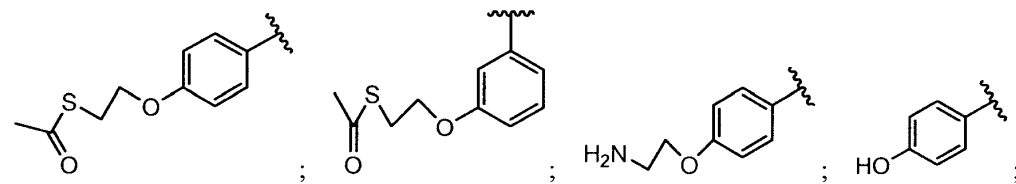
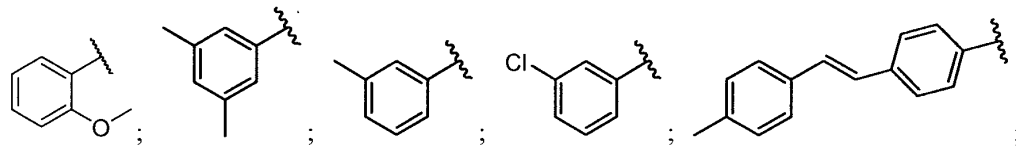
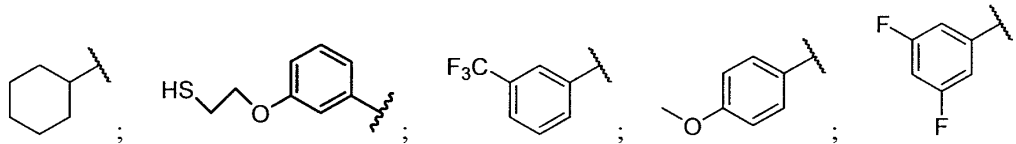
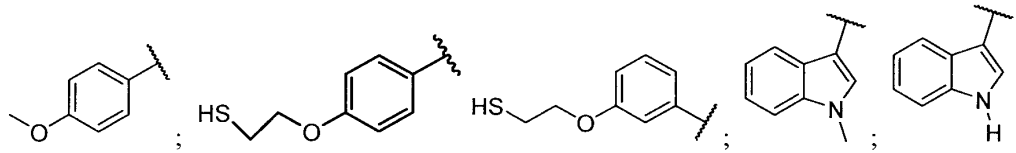
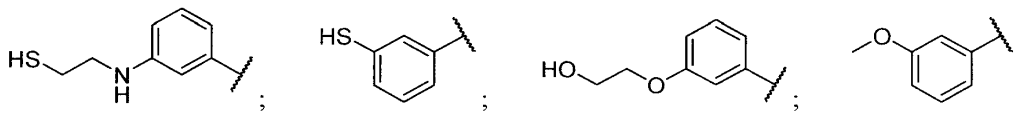
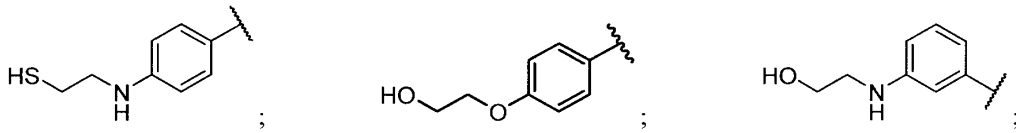
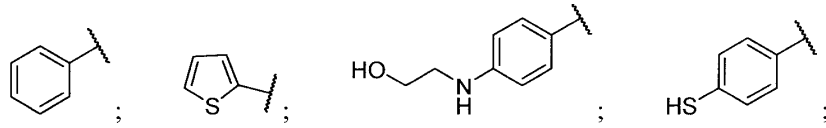
또 다른 추가의 실시형태에서, R_{10} 은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



식 중, R_{29} 는 각각 독립적으로 H, -OH, $-R_{28}$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, -SH, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-R_{28}NH_2$, -I, -Br, -Cl, -F, -CN, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, -CHO, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, -COSH, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{28} 은 각각 독립

적으로 할로젠, -OH 또는 -SH에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₀은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:



또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₀은 이다.

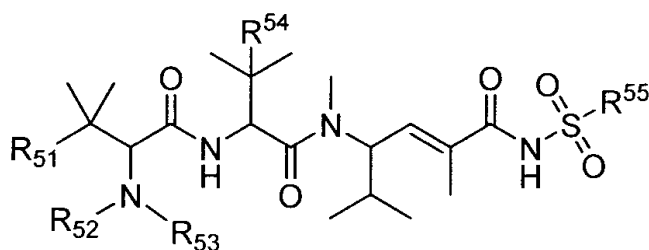
또 다른 추가의 실시형태에서, R₆ 및 R₇은 각각 메틸이다.

[0617] 또 다른 추가의 실시형태에서, R₆은 H이고, R₇은 메틸이다.

[0618] 일 실시형태에서, R₁₂는 C₄ 분지형 알킬이다.

[0619] 본 명세서에 기재된 바와 같은 구조 (XVI)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 본 명세서에 기재된 바와 같은 구조 (XVI)의 화합물 내의 R₆, R₇, R₈, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₈ 또는 R₂₉ 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (XVI)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R₆, R₇, R₈, R₇, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₂₈ 또는 R₂₉에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

[0620] 몇몇 실시형태에서, (P)는 하기 화학식 (XXV)의 화합물의 1가 라디칼이다:



화학식 (XXV)

[0621]

[0622] 식 중, R⁵¹은 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 C₁-C₄ 아실티오, C₂-C₄ 알케닐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 아미노-C₁-C₄ 알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시-C₁-C₄ 알킬 및 티오로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되며, C₂-C₄ 알케닐, C₁-C₄ 알킬아미노 및 C₁-C₄ 알콕시는 C₁-C₄ 알킬아릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 추가로 임의로 치환되고;

[0623] R⁵² 및 R⁵³은 각각 독립적으로 H 및 C₁-C₆ 알킬로부터 선택되며;

[0624] R⁵⁴는 C₁-C₆ 알킬 및 티오로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0625] R⁵⁵는 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릴로부터 선택되며, 각각 C₁-C₆ 알콕시, C₁-C₆ 알콕시카보닐, C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 알킬아미노, 아미노, 아미노-C₁-C₆ 알킬, 아미노-아릴, 아미노-C₃-C₇ 사이클로알킬, 아릴, 카복시아마이드, 카복실, C₃-C₇ 사이클로알킬, 사이아노, C₁-C₆ 할로알킬, C₁-C₆ 할로알콕시, 할로, 하이드록실, 나이트로, 티오 및 티오-C₁-C₆ 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고;

[0626] 몇몇 실시형태에서, R⁵¹은 H, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되며, 이들은 각각 C₁-C₄ 아실티오, C₂-C₄ 알케닐, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알킬아미노, C₁-C₄ 알콕시, 아미노, 아미노-C₁-C₄ 알킬, 할로, C₁-C₄ 할로알킬, 하이드록실, 하이드록시-C₁-C₄ 알킬 및 티오로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환되고, C₂-C₄ 알케닐, C₁-C₄ 알킬아미노 및 C₁-C₄ 알콕시는 *p*-톨릴, 하이드록실 및 티오로부터 선택된 1개의 치환기에 의해 추가로 임의로 치환된다.

[0627] 몇몇 실시형태에서, R⁵¹은 H, 아릴, C₃-C₇ 사이클로알킬 및 헤테로아릴로부터 선택되고, 이들은 각각 (2-하이드

록시에틸)아미노, (2-머캅토에틸)아미노, 2-(아세틸티오)에톡시, 2-아미노에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-머캅토에톡시, 3-메톡시, 4-메틸스타이릴, 아미노, 아미노메틸, 클로로, 플루오로, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메틸, 티오, 트라이플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0628] 몇몇 실시형태에서, R^{51} 은 H, 사이클로헥실, 1*H*-인돌-3-일, 페닐 및 티엔-2-일로부터 선택되고, 이들은 각각 (2-하이드록시에틸)아미노, (2-머캅토에틸)아미노, 2-(아세틸티오)에톡시, 2-아미노에톡시, 2-하이드록시에톡시, 2-머캅토에톡시, 3-메톡시, 4-메틸스타이릴, 아미노, 아미노메틸, 클로로, 플루오로, 하이드록실, 하이드록시메틸, 메틸, 티오 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0629] 몇몇 실시형태에서, R^{51} 은 H, 1*H*-인돌-3-일, 1-메틸-1*H*-인돌-3-일, 2-메톡시페닐, 3-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 3-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 3-(2-(아세틸티오)에톡시)페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 3-(2-머캅토에톡시)페닐, 3-(4-메틸스타이릴)페닐, 3-(아미노메틸)페닐, 3-(하이드록시메틸)페닐, 3-하이드록시페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이메틸페닐, 3-아미노페닐, 3-클로로페닐, 3-머캅토페닐, 3-메톡시페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 4-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 4-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 4-(2-(아세틸티오)에톡시)페닐, 4-(2-아미노에톡시)페닐, 4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-머캅토에톡시)페닐, 4-(아미노메틸)페닐, 4-(하이드록시메틸)페닐, 4-아미노페닐, 4-하이드록시페닐, 4-머캅토페닐, 4-메톡시페닐, 사이클로헥실, 티엔-2-일, *m*-톨릴 및 페닐로부터 선택된다.

[0630] 몇몇 실시형태에서, R^{51} 은 H, 1*H*-인돌-3-일, 1-메틸-1*H*-인돌-3-일, 2-메톡시페닐, 3-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 3-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 3-(2-하이드록시에톡시)페닐, 3-(2-머캅토에톡시)페닐, 3,5-다이플루오로페닐, 3,5-다이메틸페닐, 3-클로로페닐, 3-머캅토페닐, 3-메톡시페닐, 3-트라이플루오로메틸페닐, 4-((2-하이드록시에틸)아미노)페닐, 4-((2-머캅토에틸)아미노)페닐, 4-4-(2-하이드록시에톡시)페닐, 4-(2-머캅토에톡시)페닐, 4-머캅토페닐, 4-5 메톡시페닐, 사이클로헥실, 티엔-2-일, *m*-톨릴 및 페닐로부터 선택된다.

[0631] 몇몇 실시형태에서, R^{51} 은 페닐이다.

[0632] 몇몇 실시형태에서, R^{52} 는 H이다.

[0633] 몇몇 실시형태에서, R^{52} 는 메틸이다.

[0634] 몇몇 실시형태에서, R^{53} 은 메틸이다.

[0635] 몇몇 실시형태에서, R^{54} 는 메틸이다.

[0636] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 C₁-C₆ 알킬, 아릴, 아릴-C₁-C₆ 알킬, C₃-C₇ 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로부터 선택되고, 각각 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 아미노, 아미노메틸, 브로모, *tert*-뷰틸, 카복시아마이드, 카복실, 클로로, 사이아노, 사이클로펜틸, 에틸, 플루오로, 하이드록시, 아이소프로필, 메톡시, 메틸, 나이트로, 페닐, 피리딘-3-일, 티오, 티오메틸, 트라이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0637] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 벤질, 사이클로헥실, 에틸, 헥산-2-일, 메틸, 나프탈렌-2-일, 피페리딘-1-일, 페닐, 프로필, 피리딘-3-일 및 티엔-2-일로부터 선택되고, 각각 1-아미노사이클로프로필, 4-아미노페닐, 아미노, 아미노메틸, 브로모, *tert*-뷰틸, 카복시아마이드, 카복실, 클로로, 사이아노, 사이클로펜틸, 에틸, 플루오로, 하이드록시, 아이소프로필, 메톡시, 메틸, 나이트로, 페닐, 피리딘-3-일, 티오, 티오메틸, 트라이플루오로메톡시 및 트라이플루오로메틸로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0638] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐, 벤질, 3-머캅토프로필, 2-머캅토에틸, 4-(머캅토메틸)페닐, *p*-톨릴, 메틸, 2,4,6-트라이메틸페닐, 4-(트라이플루오로메톡시)페닐, 2,4,6-트리아이소프로필페닐, 4-*tert*-뷰틸페닐, 4-클로로페닐, 3-사이아노페닐, 2-나이트로페닐, 4-메톡시-2-나이트로페닐, 4-아미노카보닐-2-나이트로페닐, 4-메톡시페닐, 4-아미노페닐, 페닐, 2-플루오로벤질, 피페리딘-1-일, *o*-톨릴, 4-브로모페닐, 나프탈렌-2-일, 4-메톡시카보닐페닐, 2-(트라이플루오로메틸)벤질, 헥산

-2-일, 2-메톡시에틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실, 피리딘-3-일메틸, 4-카복시페닐, 3-아미노페닐, 피리딘-3-일, 티엔-2-일, 4-하이드록시페닐, 4-(1-아미노사이클로프로필)벤질, 4-(1-아미노사이클로프로필)페닐, 2-메틸벤질, 4-나이트로벤질, 4-클로로벤질, 페닐, 4-브로모벤질, 4-사이아노벤질, 3-나이트로벤질, 4-*tert*-부틸벤질, 2-나이트로벤질, 4-나이트로페닐, 2-클로로-3-메톡시카보닐페닐, 2-아미노페닐, [1,1'-바이페닐]-4-일, 4'-아미노-[1,1'-바이페닐]-4-일, 4-플루오로벤질, 3-(트라이플루오로메틸)벤질, 3-(트라이플루오로메톡시)벤질, 3,4-다이클로로벤질, 2-사이아노벤질, 3-클로로벤질, 4-아미노-2-에틸페닐, 4-아미노-3-(트라이플루오로메톡시)페닐, 4-아미노-2,3-다이메틸페닐, 4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일, 4-아미노-3-메틸페닐, 4-아미노-3-플루오로페닐, 4-아미노-3-에틸페닐 및 4-아미노-3-(트라이플루오로메틸)페닐로부터 선택된다.

[0639] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 아릴 및 아릴- C_1-C_6 알킬로부터 선택되고, 각각 아미노 및 아미노- C_1-C_6 알킬로부터 선택된 1개 이상의 치환기에 의해 임의로 치환된다.

[0640] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-아미노벤질, 4-(아미노메틸)벤질, 4-(아미노메틸)페닐, 4-아미노페닐 및 벤질로부터 선택된다.

[0641] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-아미노벤질이다.

[0642] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-(아미노메틸)벤질이다.

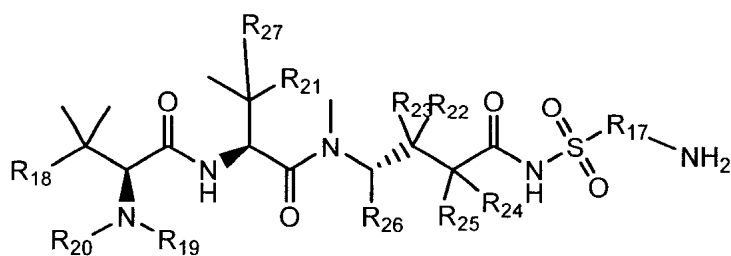
[0643] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-(아미노메틸)페닐이다.

[0644] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 4-아미노페닐이다.

[0645] 몇몇 실시형태에서, R^{55} 는 벤질이다.

[0646] 몇몇 실시형태에서 P는 국제 출원 제PCT/US14/29463호 또는 미국 출원 제14/213,504호에 개시된 화합물의 1가 라디칼이다.

[0647] 또 다른 실시형태에서, (D)는 하기 구조 (XVII) 또는 이의 입체이성질체, 프로드럭 또는 약제학적으로 허용되는 염을 가진다:



(XVII)

[0648]

[0649] 식 중, R_{17} 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴, 임의로 치환된 헤테로아릴, $-COR_{24}-$, $-CSR_{24}-$, $-OR_{24}-$ 및 $-NHR_{24}-$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, R_{24} 는 각각 독립적으로 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 또는 임의로 치환된 헤테로아릴이며;

[0650] R_{18} 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0651] R_{19} 는 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

[0652] R_{20} 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0653] R_{21} 및 R_{27} 은 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 $-SH$ 로 이루어진 군으로부터 선택되며, 단 R_{21} 및 R_{27} 은 둘 다 H일 수 없

고;

[0654] R_{22} , R_{23} , R_{24} 및 R_{25} 는 독립적으로 H 및 C_{1-6} 알킬이며, R_{22} 및 R_{23} 중 적어도 하나는 H이거나; R_{23} 및 R_{24} 는 이중 결합을 형성하고, R_{22} 는 H이며, R_{25} 는 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

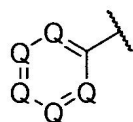
[0655] R_{26} 은 H 및 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0656] 일 실시형태에서, R_{17} 은 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

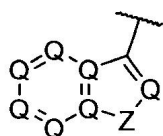
[0657] 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 알킬, 임의로 치환된 알킬아미노, 임의로 치환된 사이클로알킬, 임의로 치환된 아릴, 임의로 치환된 헤테로사이클릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 $=O$, $=S$, $-OH$, $-OR_{28}$, $-O_2CR_{28}$, $-SH$, $-SR_{28}$, $-SOCR_{28}$, $-NH_2$, $-N_3$, $-NHR_{28}$, $-N(R_{28})_2$, $-NHCOR_{28}$, $-NR_{28}COR_{28}$, $-I$, $-Br$, $-Cl$, $-F$, $-CN$, $-CO_2H$, $-CO_2R_{28}$, $-CHO$, $-COR_{28}$, $-CONH_2$, $-CONHR_{28}$, $-CON(R_{28})_2$, $-COSH$, $-COSR_{28}$, $-NO_2$, $-SO_3H$, $-SOR_{28}$ 또는 $-SO_2R_{28}$ 에 의해 임의로 치환되고, R_{28} 은 각각 독립적으로 할로젠, $-OH$ 또는 $-SH$ 에 의해 임의로 치환된 알킬이다.

[0658] 또 다른 추가의 실시형태에서, 각각 임의로 치환된 아릴 및 임의로 치환된 헤테로아릴은 독립적으로 임의로 치환된 페닐, 임의로 치환된 나프틸, 임의로 치환된 안트라실, 임의로 치환된 페난트릴, 임의로 치환된 퓨릴, 임의로 치환된 피롤릴, 임의로 치환된 티오펜일, 임의로 치환된 벤조퓨릴, 임의로 치환된 벤조티오펜일, 임의로 치환된 퀴놀린일, 임의로 치환된 아이소퀴놀린일, 임의로 치환된 이미다졸릴, 임의로 치환된 티아졸릴, 임의로 치환된 옥사졸릴 및 임의로 치환된 피리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

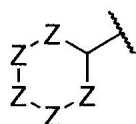
[0659] 또 다른 추가의 실시형태에서, R_{18} 은 하기 구조 (A), (B), (C), (D) 중 하나로부터 선택된다:



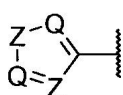
(A) ;



(B) ;



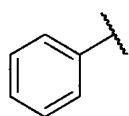
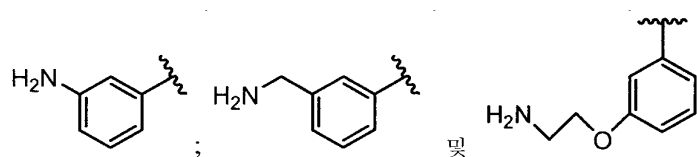
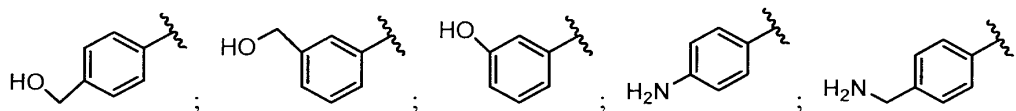
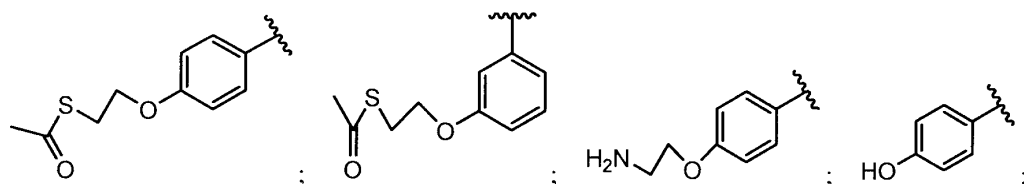
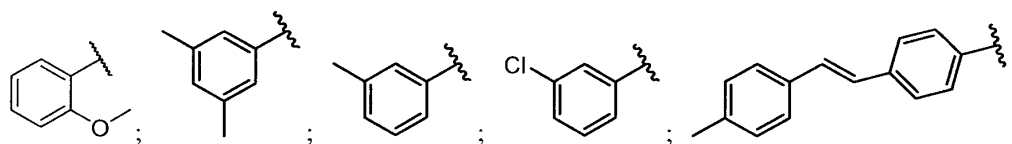
(C) ; 및



(D)

[0664] 식 중,

[0665] Q는 각각 독립적으로 CR_{29} 또는 N이고;



또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₈은 이다.

또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₉, R₂₀, R₂₁ 및 R₂₇은 각각 메틸이다.

또 다른 추가의 실시형태에서, R₁₉는 H이고, R₂₀은 메틸이며, R₂₁은 메틸이고, R₂₇은 메틸이다.

본 명세서에 기재된 바와 같은 구조 (XVII)의 화합물의 임의의 실시형태, 및 상기 기재된 바와 같은 구조 (XVII)의 화합물 내의 R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈ 또는 R₂₉ 기에 대해 본 명세서에 기재된 바와 같은 임의의 구체적인 치환기는 상기 구체적으로 기재되지 않은 본 개시내용의 실시형태를 형성하기 위해 구조 (XVII)의 화합물의 다른 실시형태 및/또는 치환기와 독립적으로 조합될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 치환기의 목록이 특정한 실시형태 및/또는 청구항 내의 임의의 특정한 R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈ 또는 R₂₉에 대해 기재된 경우에, 각각의 개별적인 치환기가 특정한 실시형태 및/또는 청구항으로부터 삭제될 수 있고, 치환기의 남은 목록이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 생각되는 것으로 이해된다.

몇몇 실시형태에서, (P)는 세포독성 화합물이다.

몇몇 실시형태에서, (P)는 미세소관 파괴 펩타이드 독소이다.

몇몇 실시형태에서, (P)는 헤미아스테를린(hemiassterlin) 또는 이의 유사체이다.

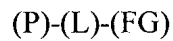
몇몇 실시형태에서, (P)는 튜블리신(tubulysin) 또는 이의 유사체이다.

몇몇 실시형태에서, (P)는 아우리스타틴 또는 이의 유사체이다.

몇몇 실시형태에서, (P)는 세포독성 화합물, 예를 들어 미국 제7,579,323호; WO 제2004/026293호; 미국 제8,129,407호; US 제2014/0227295호; WO 제2013/068874호; US 제2013/0095123호; US 제2013/0190243호; WO 제2014/126198호; EP 제2740493호; WO 제2014086942호; WO 제2013072813호; WO 제2012166559호; WO 제2012166560호; WO 제2012123423호; WO 제2011154359호; WO 제2006063707호; WO 제2003008378호; WO 제2002000263호; US 제2013/224,228호; WO 제2013/085925호; WO 제2014/009774호; US 제8,476,451호; 미국 제2011/0027274호; 또는 관련 출원 또는 특허, 또는 문헌[Lundquist et al., Organic Letters, (3), pp.781-783,

2001; Domling et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 7235-7239; Kaur et al., Biochem J., (2006), 396:235-242; Steinmetz et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 4888-4892; Khalil et al., ChemBioChem 2006, 7, 678-683; Peltier et al., J. AM. CHEM. SOC. 2006, 128, 16018-16019]에 개시된 화합물이다. 몇몇 실시형태에서, 세포독성 화합물은 리토플로카미아 리티스토이데스(*Lithoplocamia lithistoides*)로부터의 폴리케타이드이다. 리토플로카미아 리티스토이데스로부터의 폴리케타이드의 예는 문헌[Martin et al., J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 10164-10171]에 개시된 것을 포함한다. 몇몇 실시형태에서, 리토플로카미아 리티스토이데스로부터의 폴리케타이드는 PM050489 및 PM060184로부터 선택된다.

[0691] 본 발명의 소정의 실시형태에서, 화학식 (I)의 접합체는 하기 구조 (XIII)를 가지는 (P)-(L) 전구체에 의한 (T)의 접합에 의해 제조된다:



[0692]

[0693] 식 중, FG는 표적화 모이어티(T)의 1개 이상의 원자와 공유 결합을 형성하는 작용기이다. 본 발명의 추가의 실시형태에서, FG는 (T)의 이중원자와 결합을 형성한다.

[0694] 본 발명의 특정한 실시형태에서, FG 기는 말레이미드를 포함한다. 상당한 기술의 당업자가 이해하는 것처럼, 트랜스글루타미나제 서열, 2-브로모아세트아마이드 화학, 글라이코실화 화학 및 기타(이들로 제한되지는 않음)를 포함하는 부가적인 모이어티 및 결합 기술을 이용할 수 있다. 예를 들어, W02013173391, W02013173392, W02013173393 및 US 제7,964,566호에 개시된 연결 화학을 참조한다.

[0695] 투여의 목적을 위해, 본 개시내용의 화합물은 원료 화합물질로서 투여될 수 있거나, 약제학적 조성물로서 제제화될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 구조 (I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제를 포함한다. 구조 (I)의 화합물은 관심 있는 특정한 질환 또는 병태를 치료하기에 효과적인 양으로, 즉 암 또는 종양 세포 성장을 치료하기에 충분한 양으로 그리고 바람직하게는 환자에게 허용되는 독성으로 조성물에 존재한다. 구조 (I)의 화합물의 활성은 예를 들어 하기 예에 기재된 바대로 당해 분야의 당업자에 의해 결정될 수 있다. 적절한 농도 및 투약량은 당해 분야의 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0696] 순수한 형태의 또는 적절한 약제학적 조성물 중의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 유사한 유용성을 제공하기 위한 임의의 허용되는 물질의 투여 방식을 통해 수행될 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 본 개시내용의 화합물을 적절한 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제 또는 부형제와 배합함으로써 제조될 수 있고, 고체, 반고체, 액체 또는 가스 형태의 제제, 예컨대 정제, 캡슐, 산제, 과립제, 연고, 용액제, 좌제, 주사, 흡입제, 젤, 마이크로구 및 에어로졸로 제제화될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물의 통상적인 투여 경로는 제한 없이 경구, 국소, 경피, 흡입, 비경구, 설하, 협측, 직장, 질내 및 비강내를 포함한다. 용어 비경구는 본 명세서에 사용되는 바대로 피하 주사, 정맥내, 근육내, 흉골내 주사 또는 점적주사 기법을 포함한다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 내부에 함유된 활성 성분이 환자에 대한 조성물의 투여 시 생체 이용 가능하도록 제제화된다. 대상체 또는 환자에게 투여되는 조성물은 하나 이상의 투약량 단위의 형태를 취하고, 여기서 예를 들어 정제는 단일 투약량 단위일 수 있고, 에어로졸 형태의 본 개시내용의 화합물의 용기는 복수의 투약량 단위를 보유할 수 있다. 이러한 제형을 제조하는 실제 방법은 공지되어 있거나, 당업자에게 명확할 것이고, 예를 들어, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000)]을 참조한다. 투여하고자 하는 조성물은 임의의 경우에 본 개시내용의 교시에 따라 관심 있는 질환 또는 병태의 치료를 위해 치료학적 유효량의 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 함유할 것이다.

[0697] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체의 형태일 수 있다. 일 양상에서, 담체(들)는 미립자이어서, 상기 조성물은 예를 들어 정제 또는 분말 형태이다. 담체(들)는 액체일 수 있고, 상기 조성물은 예를 들어 경구 시럽, 주사형 액체 또는 에어로졸(예를 들어, 흡입 투여에 유용함)이다.

[0698] 경구 투여에 의도될 때, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 통상적으로 고체 또는 액체 형태이고, 반고체, 반액체, 현탁액 및 젤 형태는 고체 또는 액체로서 본 명세서에서 고려되는 형태 내에 포함된다.

[0699] 경구 투여를 위한 고체 조성물로서, 약제학적 조성물은 산제, 과립제, 압축 정제, 환제, 캡슐, 추잉 검, 웨이퍼 또는 유사한 형태로 제제화될 수 있다. 이러한 고체 조성물은 통상적으로 1종 이상의 불활성 희석제 또는 먹물

수 있는 담체를 함유할 것이다. 또한, 하기 중 하나 이상이 존재할 수 있다: 결합제, 예컨대 카복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 트라가칸트 겔 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 전분, 락토스 또는 텍스트린, 붕괴제, 예컨대 알긴산, 알긴산나트륨, 프리모겔(Primogel), 옥수수 전분 등; 활택제, 예컨대 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스(Sterotex); 유동화제, 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미료, 예컨대 수크로스 또는 사카린; 향료, 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향료; 및 착색제.

[0700] 약제학적 조성물이 캡슐, 예를 들어 젤라틴 캡슐의 형태일 때, 이것은 상기 유형의 물질 이외에 액체 담체, 예컨대 폴리에틸렌 글라이콜 또는 오일을 함유할 수 있다.

[0701] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 액체, 예를 들어 엘릭시르제, 시럽, 용액제, 에멀션 또는 현탁제의 형태일 수 있다. 액체는 2의 예로서 경구 투여 또는 주사에 의한 전달을 위한 것일 수 있다. 경구 투여에 의도될 때, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 통상적으로, 본 화합물 이외에, 감미료, 보존제, 염료/착색제 및 향미 증진제 중 하나 이상을 함유한다. 주사에 의해 투여되도록 의도되는 조성물에서, 계면활성제, 보존제, 습윤제, 분산제, 현탁제, 완충제, 안정화제 및 등장화제 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0702] 본 개시내용의 액체 약제학적 조성물은, 용액제, 현탁제 또는 다른 유사한 형태이든, 하기 아췌버트 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 무균 희석제, 예컨대 주사용수, 식염수 용액, 바람직하게는 생리학적 식염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 고정유, 예컨대 용매 또는 현탁 매질로서 작용할 수 있는 합성 모노글라이세라이드 또는 다이글라이세라이드, 폴리에틸렌 글라이콜, 글라이세린, 프로필렌 글라이콜 또는 다른 용매; 항박테리아제, 예컨대 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예컨대 아스코르브산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제, 예컨대 에틸렌다이아민테트라아세트산; 완충제, 예컨대 아세트산염, 시트르산염 또는 인산염 및 등장성의 조정을 위한 물질, 예컨대 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 앰플, 1회용 주사기 또는 다수의 용량 바이알에 둘러싸일 수 있다. 생리학적 식염수는 바람직한 아췌버트이다. 주사형 약제학적 조성물은 바람직하게는 무균이다.

[0703] 비경구 또는 경구 투여에 의도되는 본 개시내용의 액체 약제학적 조성물은 적합한 투약량이 얻어지는 본 개시내용의 화합물의 양을 함유해야 한다.

[0704] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 국소 투여에 의도될 수 있고, 이 경우에 담체는 적합하게 용액, 에멀션, 연고 또는 겔 기제를 포함할 수 있다. 기제는 예를 들어 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 석유, 라놀린, 폴리에틸렌 글라이콜, 비즈 왁스, 미네랄 오일, 희석제, 예컨대 물 및 알콜, 및 유화제 및 안정화제. 점증제는 국소 투여를 위해 약제학적 조성물에 존재할 수 있다. 경피 투여에 의도되는 경우, 상기 조성물은 경피 패치 또는 이온도입법 장치를 포함할 수 있다.

[0705] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 직장에서 용융하고 약물을 방출하는 예를 들어 좌제의 형태로 직장 투여에 의도될 수 있다. 직장 투여를 위한 조성물은 적합한 비자극 부형제로서 유질 기제를 함유할 수 있다. 이러한 기제는 제한 없이 라놀린, 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글라이콜을 포함한다.

[0706] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 투약량 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다양한 물질을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 조성물은 활성 성분 주위에 코팅 셸을 형성하는 물질을 포함할 수 있다. 코팅 셸을 형성하는 물질은 통상적으로 불활성이고, 예를 들어 당, 셀락(shellac) 및 다른 장용 코팅제로부터 선택될 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 젤라틴 캡슐에 둘러싸일 수 있다.

[0707] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 에어로졸로서 투여될 수 있는 투약량 단위로 제조될 수 있다. 용어 에어로졸은 콜로이드 성질의 것으로부터 가압 패키지로 이루어진 시스템까지의 범위의 다양한 시스템을 지칭하도록 사용된다. 전달은 액화 가스 또는 압축 가스에 의하거나 활성 성분을 분배하는 적합한 펌프 시스템에 의할 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 에어로졸은 활성 성분(들)을 전달하기 위해 1상, 2상 또는 3상 시스템으로 전달될 수 있다. 에어로졸의 전달은 키트를 함께 형성할 수 있는 필요한 용기, 활성장치(activator), 밸브, 하위용기 등을 포함한다. 당해 분야의 당업자는 부당한 실험 없이 바람직한 에어로졸을 결정할 수 있다.

[0708] 본 개시내용의 약제학적 조성물은 약제학적 분야에서 널리 공지된 방법론에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 주사에 의해 투여되도록 의도되는 약제학적 조성물은 용액을 형성하도록 본 개시내용의 화합물을 무균 증류수와 배합함으로써 제조될 수 있다. 계면활성제는 균일한 용액 또는 현탁액의 형성을 수월하게 하도록 첨가될 수 있다. 계면활성제는 수성 전달 시스템에서 화합물의 용해 또는 균일한 현탁을 수월하게 하도록 본 개시내용의 화합물과 비공유로 상호작용하는 화합물이다.

[0709] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 치료학적 유효량으로 투여되고, 사용되는 구체적

인 화합물의 활성; 화합물의 대사 안정성 및 작용 길이; 환자의 연령, 체중, 일반 건강, 성별 및 식이; 투여 방식 및 시간; 배출 속도; 약물 조합; 특정한 장애 또는 병태의 중증도; 및 치료제를 받는 대상체를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0710] 본 개시내용의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체는 1종 이상의 다른 치료학적 물질의 투여와 동시에, 이것 전에 또는 후에 또한 투여될 수 있다. 이러한 병용 치료는 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 부가적인 활성제를 함유하는 단일 약제학적 투약량 제제의 투여, 및 자체의 별개의 약제학적 투약량 제제에서 본 개시내용의 화합물 및 각각의 활성제의 투여를 포함한다. 예를 들어, 본 개시내용의 화합물 및 다른 활성제는 단일 경구 투약량 조성물, 예컨대 정제 또는 캡슐로 함께 환자에게 투여되거나, 각각의 물질은 별개의 경구 투약량 제제로 투여될 수 있다. 별개의 투약량 제제를 사용할 때, 본 개시내용의 화합물 및 1종 이상의 부가적인 활성제를 본질적으로 동일한 시간에, 즉 동시에 또는 별도로 시차를 둔 시간으로, 즉 순차적으로 투여할 수 있고; 병용 치료는 모든 이들 섭생을 포함하는 것으로 이해된다.

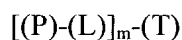
[0711] 본 명세서에서, 도시된 화학식의 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 기여가 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용 가능한 것으로 이해된다.

[0712] 당해 분야의 당업자는 합성 공정에서 중간체 화합물의 본 명세서에 기재된 작용기가 적합한 보호기에 의해 보호될 필요가 있을 수 있다는 것으로 또한 이해할 것이다. 이러한 작용기는 하이드록시, 아미노, 머캅토 및 카복실산을 포함한다. 상기 기재된 바대로, 하이드록시에 적합한 보호기는 트라이알킬실릴 또는 다이아릴알킬실릴(예를 들어, *t*-뷰틸다이메틸실릴, *t*-뷰틸다이페닐실릴 또는 트라이메틸실릴), 테트라하이드로피라닐, 벤질 등을 포함하고, 아미노, 아미디노 및 구아니디노에 적합한 보호기는 *t*-뷰톡시카보닐, 벤질옥시카보닐 등을 포함한다. 머캅토에 적합한 보호기는 -C(O)-R"(여기서, R"는 알킬, 알릴 또는 아릴알킬임), *p*-메톡시벤질, 트리틸 등을 포함한다. 카복실산에 적합한 보호기는 알킬, 알릴 또는 아릴알킬 에스터를 포함한다. 보호기는 본 명세서에 기재된 바와 같은 당해 분야의 당업자에게 공지된 표준 기법에 따라 첨가되거나 제거될 수 있다. 보호기의 사용은 문헌[Green, T.W. and P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3rd Ed., Wiley]에 자세히 기재되어 있다. 당해 분야의 당업자가 이해하는 것처럼, 보호기는 또한 중합체 수지, 예컨대 왕(Wang) 수지, 링크(Rink) 수지 또는 2-클로로트리틸-클로라이드 수지일 수 있다.

[0713] 당해 분야의 당업자에 의해 본 개시내용의 화합물의 보호된 유도체가 그대로 약리학적 활성을 유지하지 않을 수 있더라도, 이것이 포유동물에게 투여되고 이후 약리학적으로 활성인 본 개시내용의 화합물을 형성하기 위해 신체에서 대사될 수 있는 것으로 또한 이해될 것이다. 이러한 유도체는 따라서 "프로드럭"으로 기재될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 모든 프로드럭은 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.

[0714] 게다가, 유리 염기 또는 산 형태로 존재하는 본 개시내용의 화합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 방법에 의해 적절한 무기 또는 유기 염기 또는 산에 의한 처리에 의해 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 전환될 수 있다. 본 개시내용의 화합물의 염은 표준 기법에 의해 이의 유리 염기 또는 산 형태로 전환될 수 있다.

[0715] 하기 예는 본 개시내용의 화합물, 즉 하기 구조 (I)의 화합물을 제조하는 다양한 방법을 예시한다:



(I)

[0716]

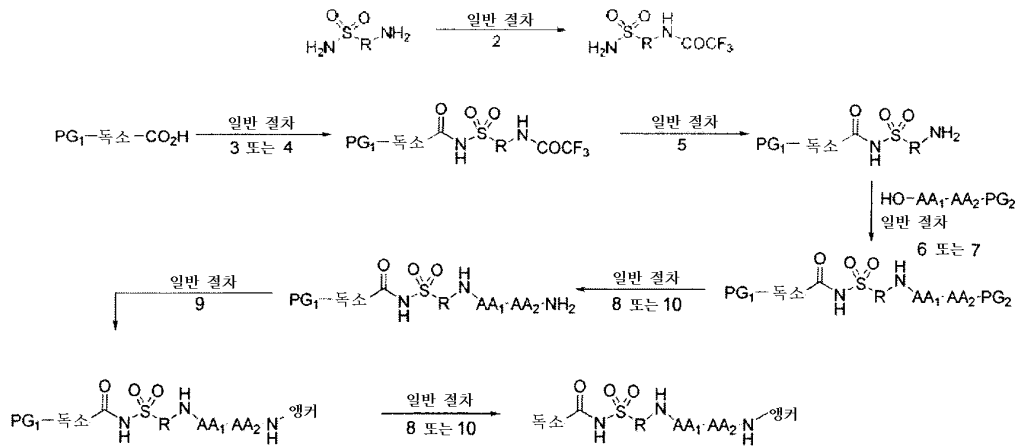
[0717] 식 중, (P)는 페이로드 화합물이고, (L)은 링커이며, (T)는 표적화 모이어티이고, *m*은 1 내지 10의 정수이다. 소정의 실시형태에서, *m*은 1이다.

[0718] 당해 분야의 당업자가 유사한 방법에 의해 또는 당해 분야의 당업자에게 공지된 다른 방법을 조합함으로써 이 화합물을 제조할 수 있는 것으로 이해된다. 당해 분야의 당업자가 하기 기재된 바와 같은 유사한 방식으로 적절한 출발 성분을 사용하고 필요한 바대로 합성의 매개변수를 변형시킴으로써 하기 구체적으로 예시되지 않은 다른 구조 (I)의 화합물을 제조할 수 있는 것으로 또한 이해된다. 일반적으로, 출발 성분은 시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 란캐스터 신세스시스, 인코포레이션(Lancaster Synthesis, Inc.), 메이브릿지(Maybridge), 매트릭스 사이언티픽(Matrix Scientific), TCI 및 플루오로캠(Fluorochem) USA 등과 같은 공급자로부터 얻어지거나, 당해 분야의 당업자에게 공지된 공급원에 따라 합성되거나(예를 들어, 문헌[Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)] 참조), 본 명세서에 기재된 바대로 제조될 수 있다.

[0719] 하기 실시예는 제한이 아니라 예시의 목적을 위해 제공된다.

[0720] P-L의 합성을 위한 일반 방법

[0721] 반응식 1

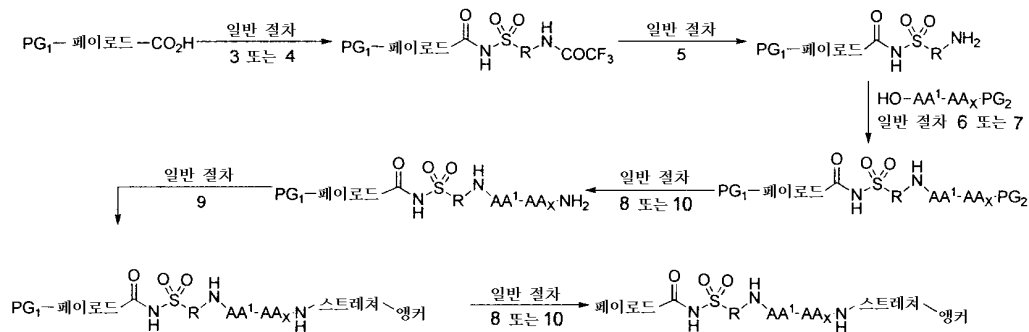


반응식 1

[0722]

[0723] 반응식 1은 P-L 복합체의 합성을 위한 일반 반응식의 특정한 실시형태를 예시한다. 본 발명의 추가의 실시형태에서, 보호기(PG₁)를 아미노산(예를 들어, AA₁-AA₂) 첨가 전에 독소(또는 약물)로부터 제거한다. 본 발명의 소정의 실시형태에서, 앵커는 표적과 공유 결합을 형성할 수 있는 작용기를 포함한다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 앵커는 스트레처를 포함한다.

[0724] 반응식 2

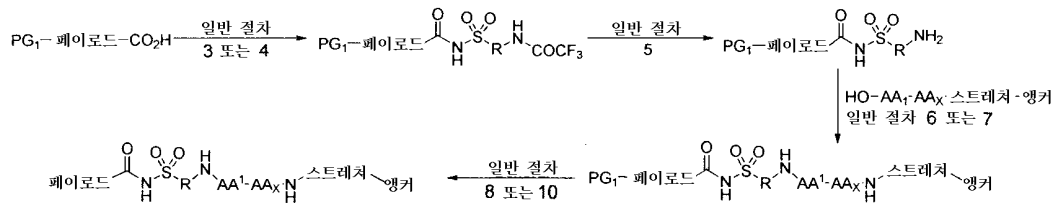


반응식 2

[0725]

[0726] 반응식 2는 P-L 복합체(여기서, 페이로드와 AA 서열 사이의 JPB는 스트레처 및 앵커 모이어티의 설치 전에 조립됨)의 집중적 합성을 위한 일반 반응식의 특정한 실시형태를 예시한다. 하기 화합물을 생성하기 위해 이 합성 접근법을 이용하였다: 화합물 A, 화합물 B, 화합물 C, 화합물 D, 화합물 E, 화합물 F, 화합물 G, 화합물 H, 화합물 I, 화합물 J, 화합물 K, 화합물 KK, 화합물 N, 화합물 X, 화합물 Z, 화합물 AA, 화합물 BB, 화합물 CC 및 화합물 DD.

반응식 3



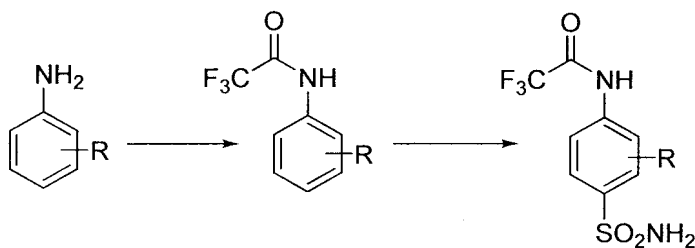
반응식 3

반응식 3은 P-L 복합체(여기서, JPB는 스트레처 및 앵커 작용기를 이미 함유하는 단백질분해 서열과 펩티드 사이에 확립됨)의 집적적 합성을 위한 일반 반응식의 특정한 실시형태를 예시한다. 하기 화합물을 생성하기 위해 이 합성 접근법을 이용하였다: 화합물 L, 화합물 M, 화합물 O, 화합물 P, 화합물 Q, 화합물 R, 화합물 S, 화합물 T, 화합물 U, 화합물 V 및 화합물 W.

본 발명의 소정의 실시형태에서, 일반 반응식은 하기 기재된 바와 같은 절차를 포함한다. 당업자에 의해 합당하게 이해되는 것처럼, 이 절차는 본 발명의 소정의 실시형태를 예시하고, 당해 분야에 적합한 것으로 공지된 대안적인 용매, 시약 및 보호기에 의해 수행될 수 있다.

실시예

일반 절차 1: 4-아닐리노 설폰아마이드 합성

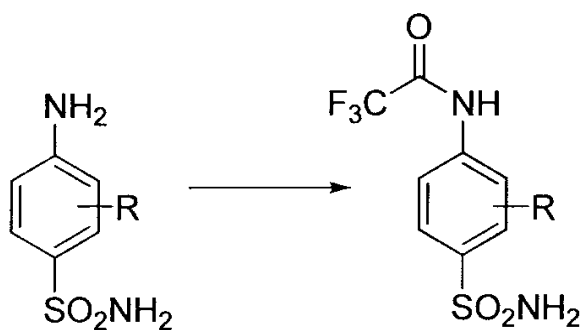


CH_2Cl_2 (0.1M) 중의 출발 아닐린의 교반된 현탁액 또는 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(1.1당량)을 첨가하였다. 반응물이 약 1시간 동안 교반되게 하고, 이때 이것을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 CHCl_3 중에 2회 용해시키고 농축하여 예상된 분석 결과로 정량적 수율로 원하는 트라이플루오로아세트아닐리드를 얻었다.

트라이플루오로아세트아닐리드(약 8mmol)를 CHCl_3 (10ml) 중에 용해시켰다. 클로로설폰산(3당량)을 교반하면서 첨가하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 70°C 로 가열하고, 이후 실온으로 냉각시키고, 이때 티오닐 클로라이드(2당량)를 교반하면서 첨가하였다. 생성된 2상 혼합물을 15분 동안 70°C 로 재가열하였다. 반응 혼합물을 이후 CHCl_3 에 의해 2회 희석하고 진공 하에 농축시켜 과량의 산을 제거하였다.

생성된 페닐클로로설폰산을 1,4-다이옥산(약 10ml) 중에 용해시키고, 생성된 용액을 격렬히 교반하면서 0°C 에서 수성 암모니아의 농축 용액(10ml)에 적하하였다. 1M 시트르산을 첨가하여 반응물을 급랭시키고, pH를 3으로 조정하였다. 대부분의 경우에, 설폰아마이드가 침전되었고 수성 상으로부터 직접 여과시키고; 생성물이 침전하지 않는 경우에, 반응물을 에틸 아세테이트(약 100ml)에 의해 희석하고, 분리 깔때기로 옮기고, 유기 상을 염수에 의해 세척한 후, MgSO_4 위로 건조시키고 농축시켜 원하는 4-트라이플루오로아세트아닐리드 치환된 설폰아마이드를 얻었다.

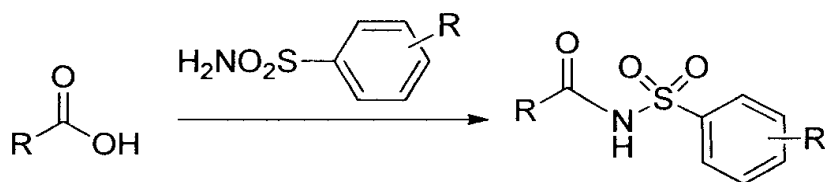
일반 절차 2: 트라이플루오로아세트아마이드 설치



[0738]

[0739] 1,4-다이옥산 중의 아민의 교반된 현탁액에 트라이플루오로아세트산 무수물(1.1당량)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 현탁액으로부터 용액으로 이행하고, 다시 현탁액으로 이행하였다. 반응의 진행을 완료에 대해 TLC 및/또는 HPLC-MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면, 반응물을 헥산 또는 다이에틸 에터에 의해 희석하고, 부흐너 깔때기에서 여과시키고, 생성된 고체를 감압 하에 건조시켜 순수한 트라이플루오로아세트아마이드를 얻었다.

[0740] 일반 절차 3: DCC/DMAP 매개된 N-아실 설포아마이드 형성

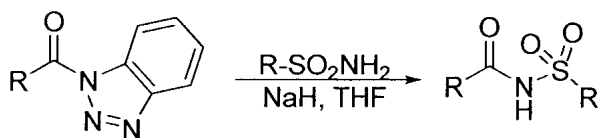


[0741]

[0742] 다이클로로메탄 중의 산의 교반된 용액에 설포아마이드의 용액(1.3당량, 필요한 경우 다이클로로메탄, N,N-다이메틸폼아마이드, 또는 이들의 혼합물 중)을 첨가하였다. 다이사이클로헥실카보다이미드(1.2당량) 및 후속하여 N,N-다이메틸아미노피리딘(1.2당량)을 첨가하였다. 반응 과정을 HPLC-MS(통상적으로 16시간)에 의해 모니터링하고, 다이에틸 에터를 첨가하여 과량의 부산물을 침전시킬 수 있었다. 고체를 여과에 의해 제거하고 1:1 다이에틸 에터/다이클로로메탄에 의해 세척하였다. 합한 유기 층을 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 원하는 N-아실 설포아마이드를 얻었다.

[0743] 일반 절차 4 - 대안 -

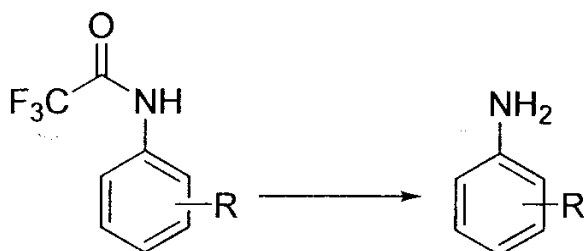
[0744] 아실 벤조트리아졸 매개된 N-아실 설포아마이드 형성.



[0745]

[0746] 이 절차를 문헌[ARKIVOC 2004 (xii), 14-22]에 기재된 것으로부터 채택하였다.

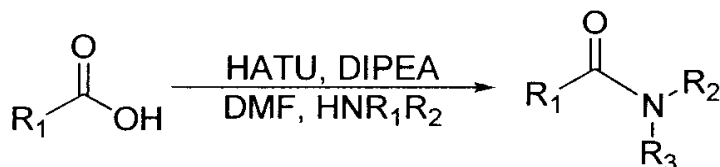
[0747] 일반 절차 5: 트라이플루오로아세트아마이드 비누화



[0748]

[0749] 1,4-다이옥산 또는 메탄올 중의 트라이플루오로아세트아마이드 함유 구성물의 용액에 수산화리튬(10당량) 및 물(10% v/v)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 교반되게 하거나, 임의로 50℃로 가열하였다. HPLC-MS에 의해 반응 과정을 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고 수성 층을 5% w/v 시트르산 또는 1M 염산의 수성 용액에 의해 급랭시켰다. 생성된 수성 용액을 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트에 의해 연속하여 세척하고 유기 상을 혼주하고, MgSO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 반응 생성물을 "그대로" 사용하거나 필요한 바대로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0750] **일반 절차 6: HATU 매개된 펩타이드 결합 형성**



[0751]

[0752] 최소량의 다이클로로메탄 또는 *N,N*-다이메틸폼아마이드 또는 이들의 혼합물 중의 카복실산의 교반된 용액에 0℃에서 HATU(1.05 내지 1.2당량) 및 *N,N*-다이아이소프로필아민(2 내지 4당량) 또는 2,4,6-콜리딘(2 내지 4당량)을 첨가하였다. 짧은 유도 기간(5-20분) 동안 교반을 계속하고, 이때 반응물을 다이클로로메탄 중의 아민의 용액에 의해 충전하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, HPLC-MS에 의해 진행에 대해 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제하여 적절한 순도로 아마이드를 제공하였다.

[0753] **일반 절차 7: EDCI/Cu(II) 매개된 펩타이드 결합 형성.**

[0754] 최소량의 다이클로로메탄 중의 30% *N,N*-다이메틸폼아마이드 중의 카복실산의 교반된 용액에 각각의 추가적인 시약 사이에 짧게 멈추면서 순서대로 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(0.95당량), 1-하이드록시-7-아자벤조트라이아졸(1.0당량), 아민(0.33당량) 및 무수 염화구리(II)(1.0당량)를 첨가하였다. 실온에서 계속해서 교반하고, HPLC-MS에 의해 반응의 진행에 대해 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 잔류 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제하여 적절한 순도로 아마이드를 제공하였다.

[0755] **일반 절차 8: Fmoc 기 제거**

[0756] Fmoc 보호된 화합물을 *N,N*-다이메틸폼아마이드 중의 20% 피페리딘 중에 용해시켰다. HPLC-MS에 의해 반응 과정을 모니터링하였다. 완료될 때, 모든 휘발물을 감압 하에 제거하여 잔류물을 생성하고, 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하거나 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0757] **일반 절차 9: NHS 활성화 에스터를 사용한 아민의 N-아실화**

[0758] 최소량의 *N,N*-다이메틸폼아마이드 중의 아민의 용액에 상응하는 *N*-하이드록시 숙신이미드 함유 에스터(1.5당량)를 첨가하였다. HPLC-MS(통상적으로 약 16시간)에 의해 반응의 진행을 모니터링하고, 이때 모든 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 이후 정제하여 실리카 겔 크로마토그래피 또는 역상 HPLC에 의해 정제하여 원하는 아마이드 생성물을 얻었다.

[0759] **일반 절차 10: Boc 기 제거**

[0760] 다이클로로메탄 중의 Boc 보호된 화합물의 용액에 10% v/v 트라이플루오로아세트산을 첨가하였다. HPLC-MS에 의해 반응 과정을 모니터링하였다. 반응 완료 시, 모든 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔류 물질을 차가운 메탄올/다이클로로메탄/다이에틸 에터의 혼합물로부터의 역상 HPLC, 실리카 겔 크로마토그래피 또는 침전에 의해 정제하였다.

[0761] **일반 절차 11: 에스터 비누화.**

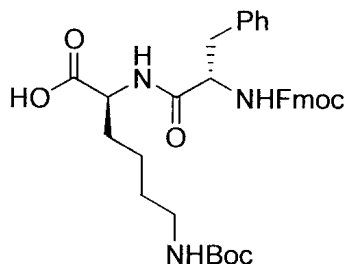
[0762] 1,4-다이옥산 또는 메탄올 중의 에스터 함유 화합물의 용액에 수산화리튬(10당량) 및 물(10% v/v)을 첨가하였다. 반응물이 실온에서 교반되게 하거나 임의로 50℃로 가열하였다. HPLC-MS에 의해 반응 과정을 모니터링하였다. 완료 시, 휘발물을 감압 하에 제거하고, 수성 층을 필요한 경우 pH 조정하고, 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트에 의해 연속하여 세척하였다. 유기 상을 혼주하고 MgSO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축시켰다. 반응 생성물을 "그대로" 사용하거나 필요한 바대로 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

[0763]

공통 반응물:

[0764]

화합물 1: Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH: (S)-2-((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-3-페닐프로판아미도)-6-(tert-부톡시카보닐아미노)헥산산; Fmoc-페닐알라닌-라이신(Boc)-OH



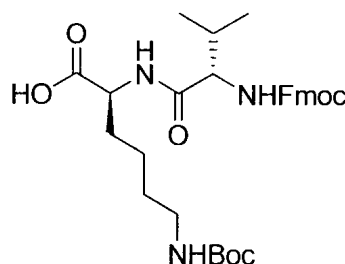
[0765]

[0766]

표제 화합물을 문헌[Walker *et al.*, *Bioorganic Med Chem Lett*, **2004**, *14*, 4323-4327]에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.28 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.71 - 7.57 (m, 2H), 7.41 (td, J = 7.6, 3.8 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 4H), 7.19 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.24 - 4.07 (m, 5H), 3.02 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 2.95 - 2.83 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 1H), 1.82 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 1H), 1.46 - 1.22 (m, 13H). $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대한 m/z 계산값 = 615.29. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 616.27$, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ = 516.16$.

[0767]

화합물 2: Fmoc-Val-Lys(Boc)-OH: (S)-2-((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-3-메틸부탄아미도)-6-(tert-부톡시카보닐아미노)헥산산



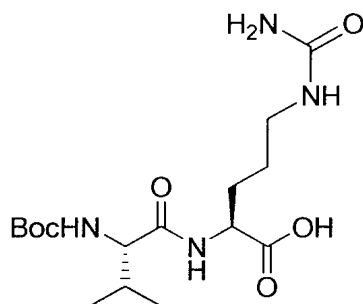
[0768]

[0769]

표제 화합물을 (S)-2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-3-메틸부타노에이트로부터 시작하여 문헌[M. A. Walker, *et al. Bio. Org. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4323-4327]으로부터의 상기 절차에 기초하여 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.33 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.49 - 4.36 (m, 3H), 4.26 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.08 (dq, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.01 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 6.8 Hz, 3H). $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대한 m/z 계산값 = 567.3 확인값 $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+ = 468.8$.

[0770]

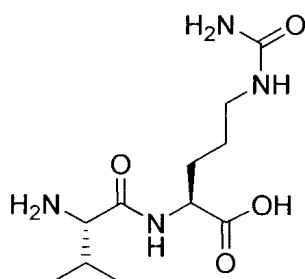
화합물 3: Boc-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄산.



[0771]

[0772] 표제 화합물을 스펙트럼분석 데이터와 일치하게 US2010/0233190 A1에 따라 합성하였다.

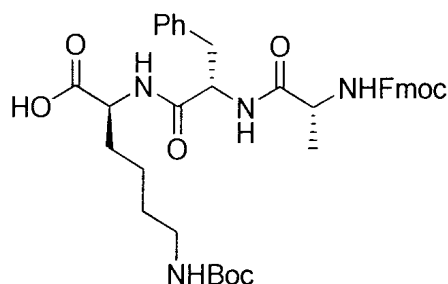
[0773] 화합물 4: H-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄산.



[0774]

[0775] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 Boc-VC-OH로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.21 - 7.97 (m, 3H), 4.24 (td, J = 8.2, 4.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 0H), 3.63 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.10 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 1H), 1.61 (dtd, J = 14.1, 9.0, 5.6 Hz, 15 1H), 1.45 (dtd, J = 14.7, 8.2, 7.3, 3.7 Hz, 2H), 0.97 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 6H).

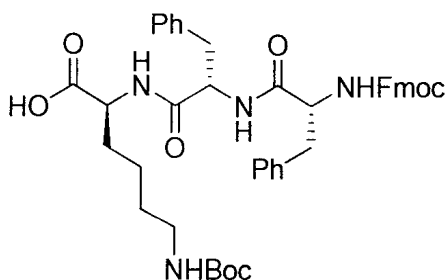
[0776] 화합물 5: Fmoc-Ala(D)-Phe-Lys(Boc)-OH: (5R,8S,11S)-8-벤질-11-(4-(tert-부톡시카보닐아미노)뷰틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-5-메틸-3,6,9-트라이옥소-2-옥사-4,7,10-트라이아자도데칸-12-온산.



[0777]

[0778] 표제 화합물을 일반 절차 8에 의해 화합물 1로부터 제조한 후, 일반 절차 9에 따라 (R)-2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)프로파노에이트에 의해 처리하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.57 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.37 (m, 3H), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 5H), 6.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 10.8, 10.3, 3.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.10 (m, 4H), 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 13.8, 2.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.37 (s, 4H), 1.36 (s, 9H), 0.96 (d, J = 7.1 Hz, 3H). $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대한 m/z 계산값 = 686.3 확인 값 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 709.9$.

[0779] 화합물 6: Fmoc-Phe(D)-Phe-Lys-OH: (5R,8S,11S)-5,8-다이벤질-11-(4-(tert-부톡시카보닐아미노)뷰틸)-1-(9H-플루오렌-9-일)-3,6,9-트라이옥소-2-옥사-4,7,10-트라이아자도데칸-12-온산.



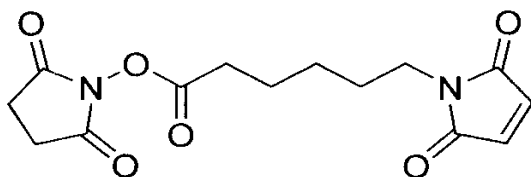
[0780]

[0781]

표제 화합물을 일반 절차 8을 적용하여 화합물 1로부터 제조한 후, 일반 절차 9에 따라 (R)-2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미노)-3-페닐프로파노에이트에 의해 처리하였다. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.59 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.35 - 7.10 (m, 12H), 6.77 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.62 (m, 1H), 4.28 - 4.03 (m, 5H), 3.09 (dd, J = 13.7, 3.8 Hz, 1H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.74 (dd, J = 13.7, 10.4 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 13.8, 3.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.40 - 1.33 (m, 13H). $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_7$ 에 대한 m/z 계산값 = 762.4 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 785.9$.

[0782]

화합물 7: MC-NHS: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트.



[0783]

[0784]

아세트산(75mL) 중의 6-아미노카프로산(10.0g, 76.2mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에, 말레산 무수물(7.85g, 80.0mmol, 1.05당량)을 첨가하였다. 고체가 용해되는 데 몇 분이 걸렸고, 이후 약 5분 후, 백색의 고체가 탈락하기 시작하였다. 1시간 후, 현탁액은 백색의 케이크로 점증되었다. 이 물질을 프릿 깔때기로 떠내고, 톨루엔에 의해 세척하고 가열에 의해 진공 하에 건조시켜 모든 미량의 아세트산을 제거하였다.

[0785]

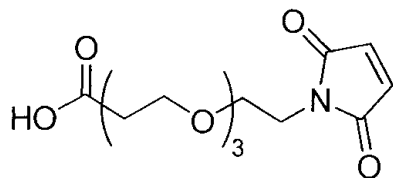
중간체 분말을 톨루엔(250mL) 중에 채우고, 트라이에틸아민(21.3mL, 152mmol, 2.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 딥-스타크(Dean-Stark) 트랩에 의해 환류로 가열하였다. 환류 5시간 후, 혼합물을 냉각시키고, 깨끗한 톨루엔 층을 플라스크 내의 끈적거리는 잔류물의 나머지에서 따라 부었다. 톨루엔을 진공 하에 제거하여 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트의 트라이에틸아민 염을 생성하였다. 염을 톨루엔 중에 재용해시키고, 소량의 아세트산을 첨가한 후, 농축시켰다. 다음에, 혼합물을 50% 포화 중탄산나트륨 중에 채우고, 1M HCl을 첨가하여 pH를 3으로 조정하여, 우유빛깔의 침전물을 형성하였다. 이것을 EtOAc에 의해 3회 추출하고, 유기물과 합하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 여과시키고, 진공 하에 농축시켜 순수한 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트(3.08g, 19%)를 생성하였다.

[0786]

0°C에서의 EtOAc(30mL) 중의 6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥사노에이트(3.08g, 14.6mmol, 1.0당량) 및 *N*-하이드록시숙신이미드(1.76g, 15.3mmol, 1.05당량)의 교반된 용액에 다이사이클로헥실카보다이이미드(3.16g, 15.3mmol, 1.05당량)를 첨가하였다. 반응물을 이후 실온으로 가온시켰다. 20시간 후, 반응물을 여과시키고 EtOAc에 의해 세척하고 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 투명한 오일로서 표제 화합물(2.16g, 48%)을 생성하고, 이것은 왁스질의 백색의 고체로 천천히 고화하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 6.71 (s, 2H), 3.56 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 2.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.80 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.57 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 2H). $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$ 에 대한 m/z 계산값 = 308.10. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 309.13$. R_f = 0.28 (50%의 EtOAc/Hex).

[0787]

화합물 8: MT-OH: 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로판산.



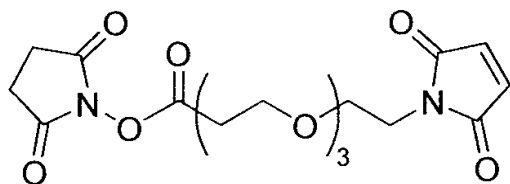
[0788]

[0789]

표제 화합물을 문헌[Wamecke, A., Kratz, F. Bioconjugate Chemistry 2003, 14, 377-387]에 따라 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 6.74 (s, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.72 - 3.62 (m, 10H), 2.73 - 2.64 (m, 2H). $\text{C}_{13}\text{H}_{29}\text{NO}_7$ 에 대한 m/z 계산값 = 301.12. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 302.14$,

[0790]

화합물 9: MT-NHS: 2,5-다이옥소피롤리딘-1-일 3-(2-(2-(2-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트.



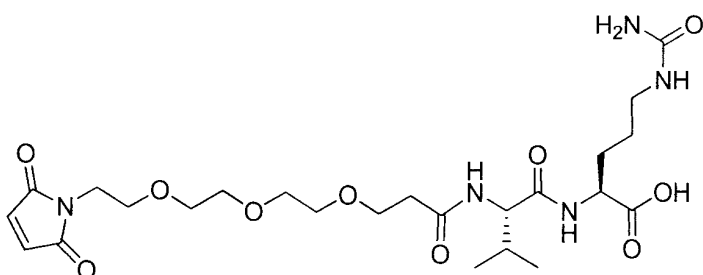
[0791]

[0792]

MT-OH(2.6g, 8.6mmol, 1.0당량)를 30ml의 5:1 EtOAc/다이옥산 중의 다이사이클로헥실카보다이이미드(1.87g, 9.06mmol, 1.05당량) 및 N -하이드록시숙신이미드(1.04g, 6.06mmol, 1.05당량)에 의해 실온에서 처리하였다. 36시간 후, 혼합물을 여과시키고, EtOAc에 의해 세척하고, 잔류물을 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 출발 물질(1.31g, 50% 회수됨)과 함께 투명한 오일로서 표제 화합물(309mg, 9.0%)을 생성시켰다. ^1N NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 6.72 (s, 2H), 3.87 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 10H), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (s, 4H), 1.32 - 1.19 (m, 2H). $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_9$ 에 대한 m/z 계산값 = 398.13. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.15$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 421.14$. $R_f = 0.59$ (10%(5% AcOH/MeOH)/10% Hex/ CH_2Cl_2).

[0793]

화합물 10: MT-Val-Cit-OH: (14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸-18-온산.



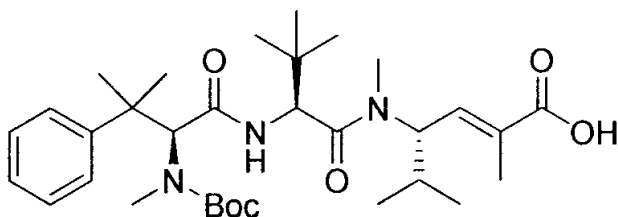
[0794]

[0795]

표제 화합물을 다이옥산(0.50ml) 중의 N,N -다이-아이소프로필에틸아민(0.448ml, 2당량)에 의해 H-VC-OH(0.50g, 1.287mmol) 및 MT-NHS(0.512g, 1.287mmol)로부터 제조하였다. 출발 물질의 소모 시(약 16시간, HPLC-MS에 의해 평가됨), 반응물을 진공 하에 농축시키고, 생성된 오일을 분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다. 원하는 분획의 동결건조에 의해 백색의 분말(0.351g, 63%)로서 표제 화합물을 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 6.76 (s, 2H), 4.54 - 4.59 (m, 1H), 4.33 - 4.38 (m, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 5H), 3.60 - 3.68 (m, 10H), 3.18 - 3.22 (m, 2H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.90 - 2.05 (m, 1H), 1.72 - 1.85 (m, 1H), 1.54 - 1.65 (m, 2H), 0.98 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H).

[0796]

화합물 11: Boc-HTI-286-OH: (6S,9S,12S,E)-9-tert-부틸-12-아이소프로필-2,2,5,11,14-펜타메틸-4,7,10-트라이옥소-6-(2-페닐프로판-2-일)-3-옥사-5,8,11-트라이아자펜타데크-13-엔-15-온산



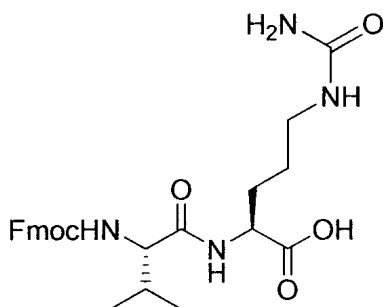
[0797]

[0798] 표제 화합물을 문헌[Nieman *et al.* *J. Nat. Prod.* **2003**, *66*, 183-199]에 따라 제조하였다.

[0799] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (dq, J = 9.8, 1.6 Hz, 1H), 5.08 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.94 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.50 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0800] $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{N}_3\text{O}_6$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 574.38. 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 586.42, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 574.46, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 474.39.

[0801] 화합물 12: Fmoc-Val-Cit-OH: (S)-2-((S)-2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄산, Fmoc-발린-시트룰린-OH



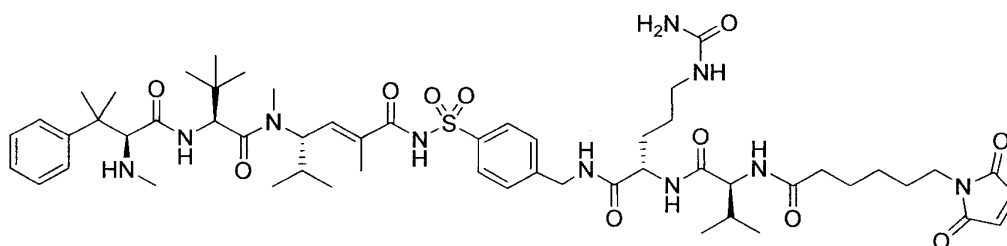
[0802]

[0803] 표제 화합물을 문헌[Dubowchik *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, **2002**, *13*, 855-869]에 따라 제조하였다.

[0804] ^1H NMR (400 MHz, DMSO d_6) δ 12.56 (s, 1H), 8.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.76 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.23 (m, 2H), 5.96 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.34 - 4.09 (m, 4H), 3.93 (dd, J = 9.1, 7.1 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 2.96 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (dtd, J = 13.9, 9.0, 5.4 Hz, 1H), 1.41 (dhept, J = 13.2, 6.9 Hz, 2H), 0.88 (dd, J = 13.3, 6.7 Hz, 6H). $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.23. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497.19.

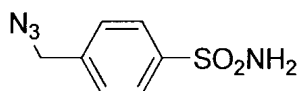
[0805] 실시예 1

[0806] 화합물 A: (S,E)-N-(4-(((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미도)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0807]

[0808] **화합물 A-1: 4-(아지도메틸)벤젠설폰아마이드**

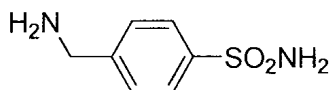


[0809]

[0810] *N,N*-다이메틸폼아마이드(1mℓ) 중의 4-(브로모메틸)벤젠설폰아마이드(0.50g)의 교반된 용액에 나트륨 아지드(0.20g)를 첨가하였다. 현탁액을 50℃로 3시간 동안 가열하고, 이때 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기 상을 염수로 세척하고 황산마그네슘 위로 건조시키고 여과시키고 농축 건조시켜 시럽으로서 표제 화합물을 얻었고, 이것은 정치 시 고화되었다.

[0811] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 8.06 - 7.91 (m, 2H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.48 (s, 2H).

[0812] **화합물 A-2: 4-(아미노메틸)벤젠설폰아마이드**

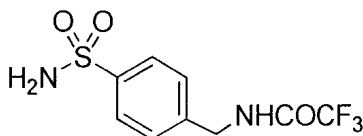


[0813]

[0814] 자석 교반기가 구비된 환저 플라스크 내에서 메탄올(10mℓ) 중의 4-(아지도메틸)벤젠설폰아마이드(0.354g)의 용액에 10% Pd/C(약 0.05g)를 첨가하였다. 플라스크를 감압에서 가스로부터 배기시키고 수소에 의해 충전하였다. 이 배기 및 충전을 3회 반복하고, 이때 현탁액이 밤새 교반되게 정치시켰다. 16시간 후, TLC 분석은 출발 물질의 완전한 소모를 나타냈다. 반응물을 메탄올(40mℓ)에 의해 희석하고, 셀라이트(Celite)(등록상표)를 첨가하고, 혼합물을 프릿 유리 깔때기를 통해 여과시켰다. 생성된 용액을 농축 건조시켰다. ^1H NMR은 물질이 정제 없이 추가의 사용을 위해 이 단계에서 충분히 깨끗하다는 것을 제시한다.

[0815] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 3.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H).

[0816] **화합물 A-3: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일벤질)아세트아마이드**

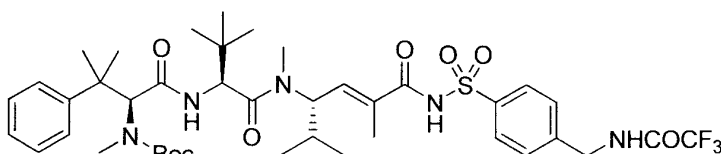


[0817]

[0818] 표제 화합물을 회전이성질체에 의해 복잡하게 된 ^1H NMR 스펙트럼으로 일반 절차 2에 따라 4-(아미노메틸)벤젠설폰아마이드와 TFAA의 반응에 의해 합성하였다.

[0819] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 4H), 4.72 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 2H).

[0820] **화합물 A-4: Tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트)**

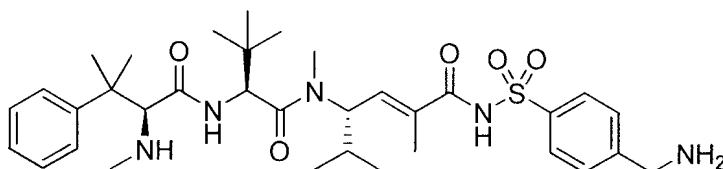


[0821]

[0822] 표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 A-4로부터 합성하였다.

[0823] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.11 - 7.99 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 18.3, 7.9 Hz, 4H), 7.39 - 7.07 (m, 7H), 6.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.00 (d, J = 33.9 Hz, 3H), 2.88 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.00 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 13H), 0.98 - 0.68 (m, 14H). $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 838.40; 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 860.48; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 838.46; $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 738.33.

[0824] **화합물 A-5:** (S,E)-N-(4-(아미노메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

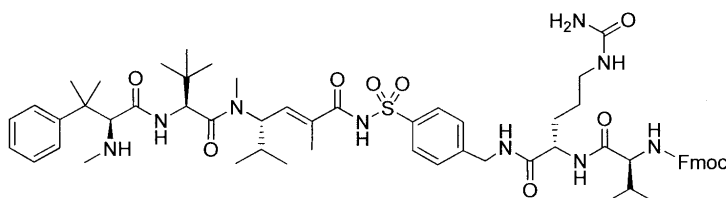


[0825]

[0826] 표제 화합물을 일반 절차 5 및 10에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트로부터 제조하였다.

[0827] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 4H), 7.37 (t, J = 13 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.84 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (m, 6H). $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 642.38; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 642.40.

[0828] **화합물 A-6:** (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-1-((S)-1-(4-(N-((S,E)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔오일)설파모일)벤질아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트

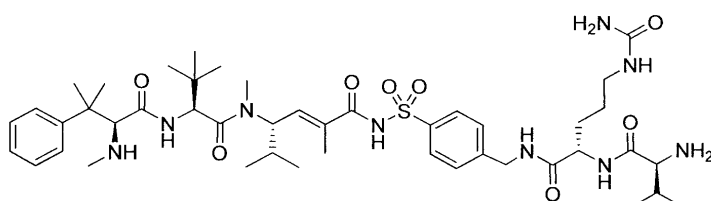


[0829]

[0830] DIPEA 및 AcOH에 의해 약간의 오염으로 일반 절차 6에 따라 (S,E)-N-(4-(아미노메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드 및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 합성하였다. 물질을 후속하는 단계에서 "그대로" 사용하였다.

[0831] $\text{C}_{60}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1120.58; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1120.68.

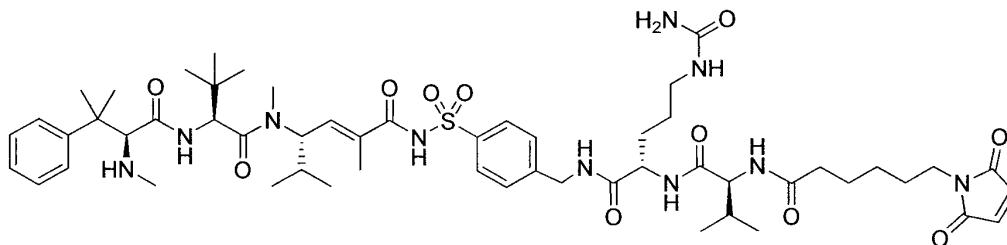
[0832] **화합물 A-7:** (S,E)-N-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0833]

[0834] 일반 절차 8에 따라 (9H-플루오렌-9-일)메틸 (S)-1-((S)-1-(4-(N-((S,E)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔오일)설펜아미도)벤질아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트에 의해 표제 화합물을 합성하였다.

[0835] **화합물 A:** (S,E)-N-(4-(((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0836]

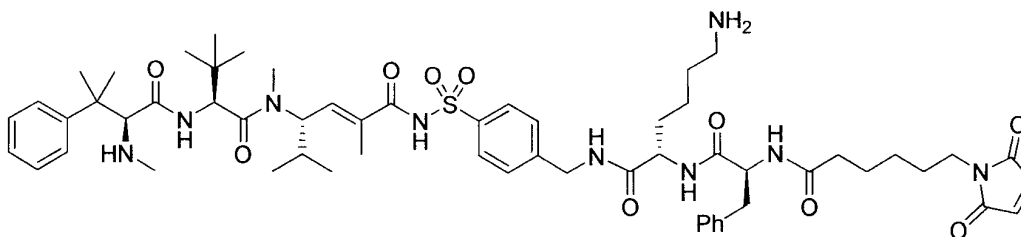
[0837] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 A-7 및 MC-NHS로부터 합성하고, 분취용 HPLC에 의해 정제하고, 일반 절차 10에 따라 탈보호하였다.

[0838] ^1H NMR(600 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 7.28 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.3 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.35 (m, 3H), 4.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 5H), 2.35 - 2.18 (m, 5H), 2.08 (dq, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 6H), 1.91 - 1.77 (m, 4H), 1.72 (dtd, J = 14.0, 9.3, 5.2 Hz, 1H), 1.66 - 1.40 (m, 10H), 1.37 (s, 3H), 1.34 - 1.24 (m, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.96 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 6H), 0.91 - 0.86 (m, 3H), 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[0839] $\text{C}_{55}\text{H}_{82}\text{N}_{10}\text{O}_{11}\text{S}$ 계산값. m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1091.59; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1091.67.

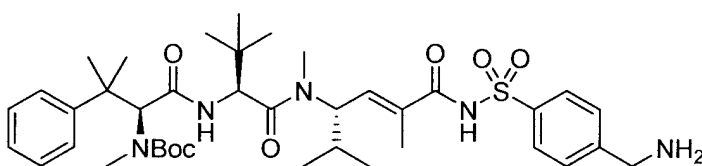
[0840] 실시예 2

[0841] **화합물 B:** (S,E)-N-(4-(((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0842]

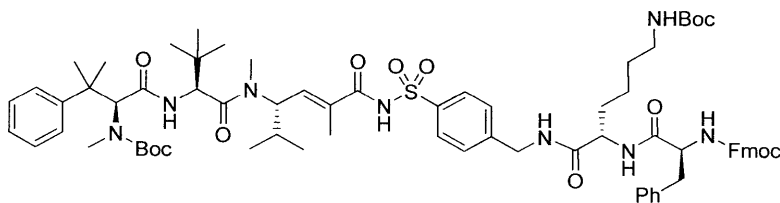
[0843] **화합물 B-1a:** Tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(아미노메틸)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트



[0844]

[0845] 표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-((2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)메틸)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트, 화합물 A-4로부터 제조하였다.

[0846] **화합물 B-1**

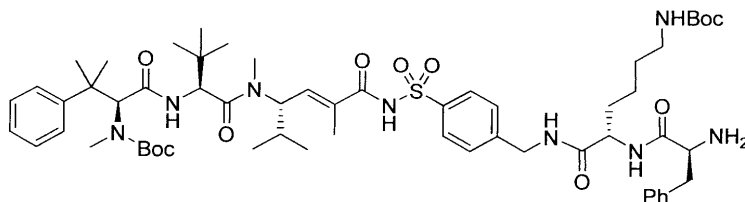


[0847]

[0848] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 tert-부틸 (S)-1-(((S)-1-(((S,E)-6-(4-(아미노메틸)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트 및 Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH로부터 제조하였다.

[0849] $C_{74}H_{98}N_8O_{13}S$ 계산값 $m/z = 1338.70$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1339.86$, $[M+Na]^+ = 1361.88$, $[M+K]^+ = 1377.95$, $[M-Boc+2H]^+ = 1239.83$, $[M-2Boc+3H]^+ = 1139.72$.

[0850] **화합물 B-2:**

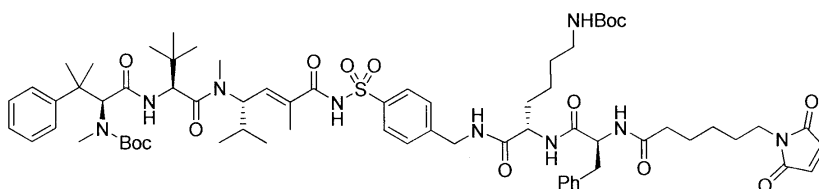


[0851]

[0852] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 B-1로부터 제조하였다.

[0853] $C_{59}H_{88}N_8O_{11}S$ 계산값 $m/z = 1116.63$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1117.78$, $[M+Na]^+ = 1139.80$, $[M-Boc+2H]^+ = 1017.72$, $[M-2Boc+3H]^+ = 917.64$.

[0854] **화합물 B-3:**

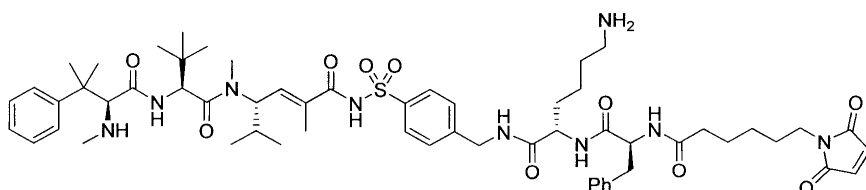


[0855]

[0856] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 B-2 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[0857] $C_{69}H_{99}N_9O_{14}S$ 계산값 $m/z = 1309.70$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1310.89$, $[M+Na]^+ = 1332.91$, $[M-Boc+2H]^+ = 1210.86$, $[M-2Boc+3H]^+ = 1110.77$.

[0858] **화합물 B:** (S,E)-N-(4-(((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)메틸)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



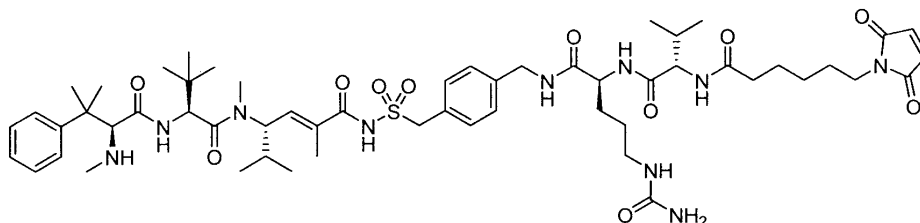
[0859]

[0860] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 B-3으로부터 제조하였다.

[0861] $C_{59}H_{83}N_9O_{10}S$ 계산값 $m/z = 1109.60$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1110.76$, $[M+Na]^+ = 1132.75$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 556.11$.

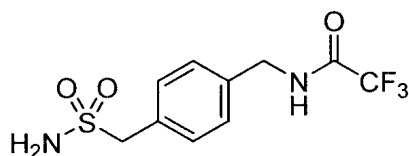
[0862] 실시예 3

[0863] 화합물 C: (S,E)-N-(4-(((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)메틸)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0864]

[0865] 화합물 C-1a: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아마이드

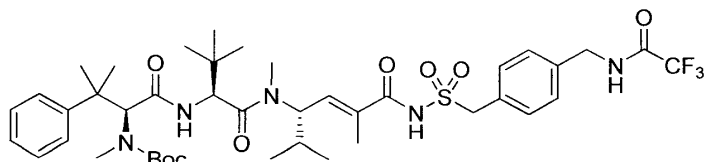


[0866]

[0867] 표제 화합물을 일반 절차 2를 이용하여 상업적으로 구입 가능한 (4-(아미노메틸)페닐)메탄설포나마이드 및 TFAA로부터 합성하였다.

[0868] 1H NMR (400 MHz, 아세톤- d_6) δ 9.05 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 6.17 (s, 1H), 4.56 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.35 (s, 2H).

[0869] 화합물 C-1:



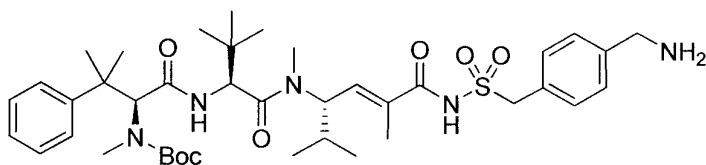
[0870]

[0871] 표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 Boc-HTI-286-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)벤질)아세트아마이드, 화합물 C-1a로부터 합성하였다.

[0872] 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 - 7.27 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.36 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.69 (s, 3H), 4.46 (s, 3H), 3.06 - 2.91 (m, 3H), 2.88 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 2.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 1.88 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.23 - 1.12 (m, 1H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 9H), 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0873] $C_{42}H_{60}F_3N_5O_8S$ 계산값 $m/z = 851.41$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 852.47$, $[M+Na]^+ = 874.47$, $[M-Boc+2H]^+ = 752.38$.

[0874] 화합물 C-2:



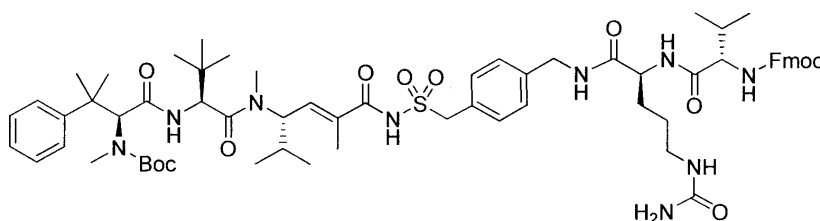
[0875]

[0876] 표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 화합물 C-1로부터 제조하였다.

[0877] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.07 - 4.94 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.58 - 1.32 (m, 16H), 0.97 - 0.85 (m, 12H), 0.85 - 0.74 (m, 4H).

[0878] $\text{C}_{40}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 계산값 m/z = 755.43 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 756.46, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 778.48, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ = 656.39.

[0879] **화합물 C-3:**

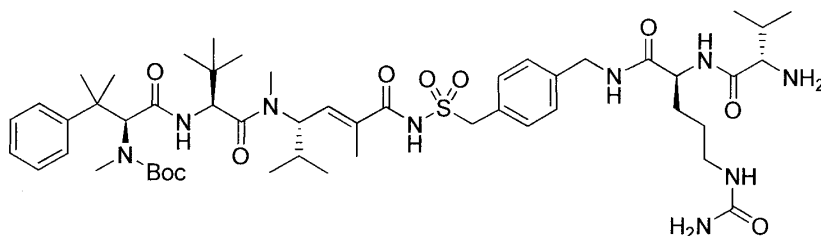


[0880]

[0881] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 C-2 및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 제조하였다.

[0882] $\text{C}_{66}\text{H}_{91}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$ 계산값 m/z = 1233.65 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1234.82, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 1256.80, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ = 1134.73.

[0883] **화합물 C-4:**

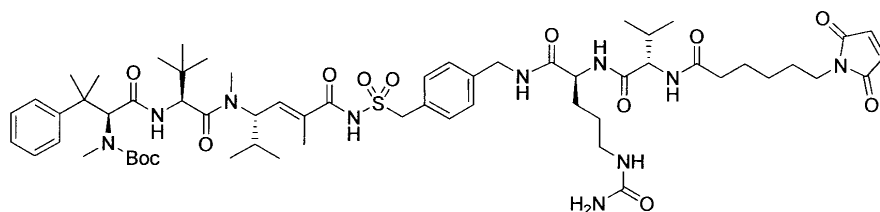


[0884]

[0885] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 C-3으로부터 제조하였다.

[0886] $\text{C}_{51}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}$ 계산값 m/z = 1011.58 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1012.72, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 1034.68, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ = 912.66.

[0887] **화합물 C-5:**



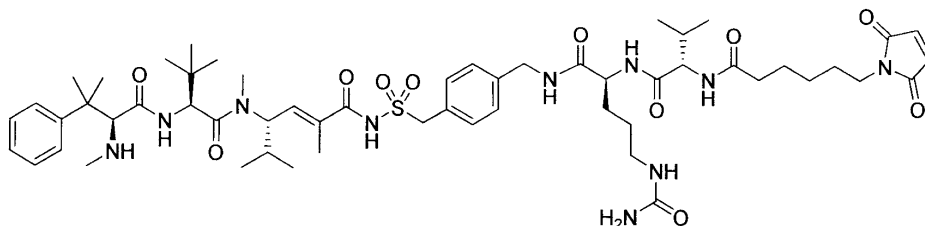
[0888]

[0889] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 C-4 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[0890] $\text{C}_{61}\text{H}_{92}\text{N}_{10}\text{O}_{13}\text{S}$ 계산값 m/z = 1204.66 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1205.84, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ = 1227.82, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ = 1105.75.

[0891]

화합물 C: (S,E)-N-(4-(((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)메틸)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0892]

[0893]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 C-5로부터 제조하였다.

[0894]

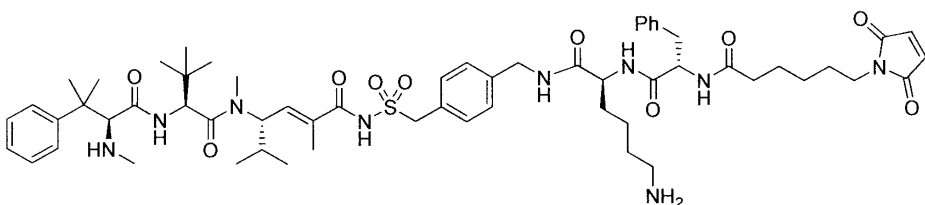
C₅₆H₈₄N₁₀O₁₁S 계산값 m/z = 1104.60 amu; 확인값 $[M+H]^+$ = 1105.78, $[M+Na]^+$ = 1127.76, $[(M+2H)/2]^{2+}$ = 553.60.

[0895]

실시예 4

[0896]

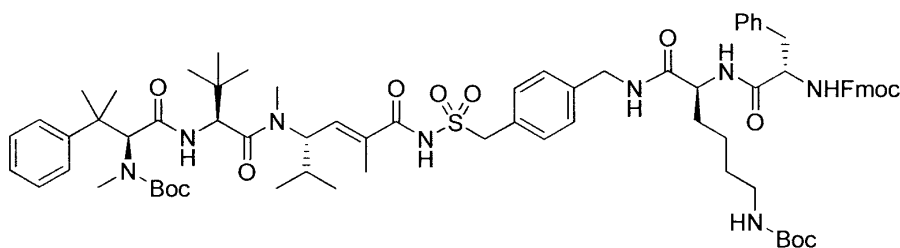
화합물 D: (S,E)-N-(4-(((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)메틸)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0897]

[0898]

화합물 D-1:



[0899]

[0900]

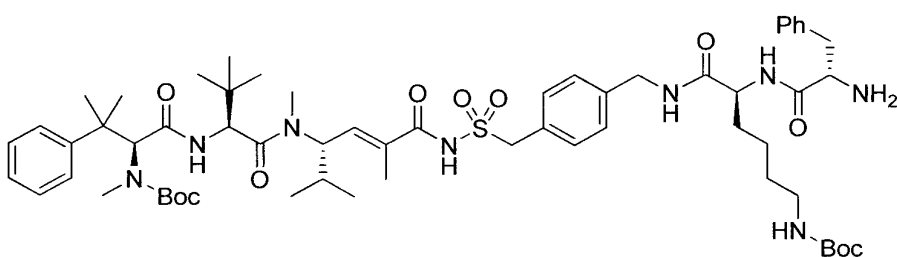
표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 C-2 및 Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH로부터 제조하였다.

[0901]

C₇₅H₁₀₀N₈O₁₃S 계산값 m/z = 1352.71 amu; 확인값 $[M+H]^+$ = 1353.96, $[M+Na]^+$ = 1375.83, $[M-Boc+2H]^+$ = 1253.78, $[M-2Boc+H]^+$ = 1153.70.

[0902]

화합물 D-2:



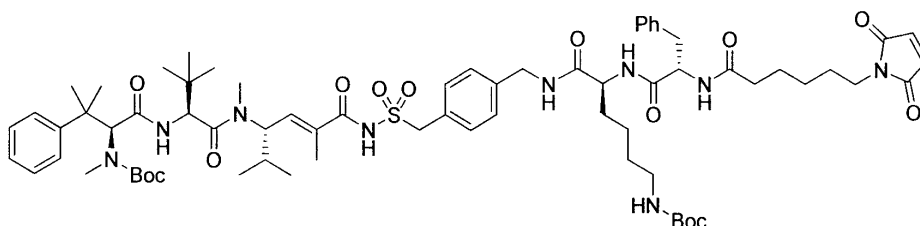
[0903]

[0904]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 D-1로부터 제조하였다.

[0905] $C_{60}H_{90}N_8O_{11}S$ 계산값 $m/z = 1130.64$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1131.75$, $[M+Na]^+ = 1153.75$, $[M-Boc+2H]^+ = 1031.68$, $[M-2Boc+3H]^+ = 931.61$.

[0906] **화합물 D-3:**

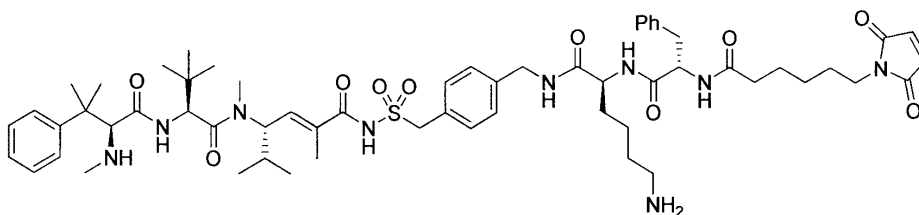


[0907]

[0908] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 D-2 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[0909] $C_{70}H_{101}N_9O_{14}S$ 계산값 $m/z = 1323.72$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1324.96$, $[M+Na]^+ = 1346.94$, $[M-Boc+2H]^+ = 1224.87$, $[M-2Boc+3H]^+ = 1124.79$.

[0910] **화합물 D:** (S,E)-N-(4-(((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)메틸)벤질설포닐)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



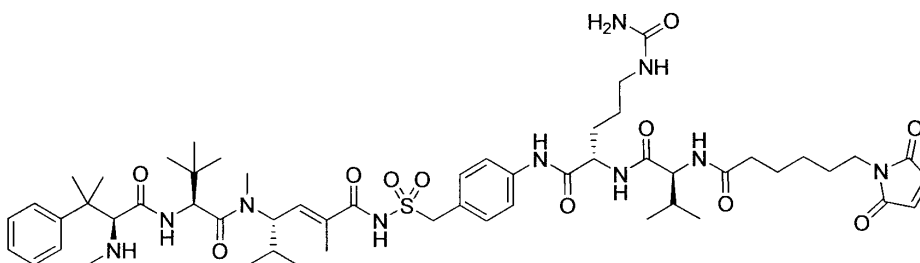
[0911]

[0912] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 D-3으로부터 제조하였다.

[0913] $C_{60}H_{85}N_9O_{10}S$ 계산값 $m/z = 1123.61$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1124.75$, $[M+Na]^+ = 1146.77$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 563.09$.

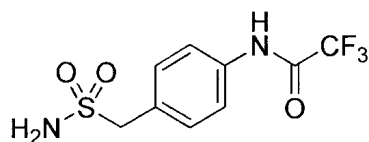
[0914] 실시예 5

[0915] **화합물 E:** (S,E)-N-(4-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질설포닐)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0916]

[0917] **화합물 E-1a:** 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)페닐)아세트아마이드



[0918]

[0919]

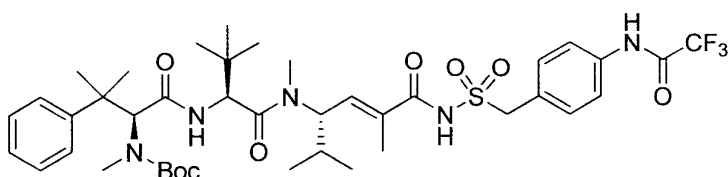
표제 화합물을 일반 절차 2에 따라 상업적으로 구입 가능한 (4-아미노페닐)메탄설포나마이드 및 TFAA로부터 합성하였다.

[0920]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.31 (s, 1H), 7.79 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.23 (m, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.27 (s, 2H).

[0921]

화합물 E-1:



[0922]

[0923]

표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 Boc-HTI-286-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설파모일메틸)페닐)아세트아마이드, 화합물 E-1a로부터 합성하였다.

[0924]

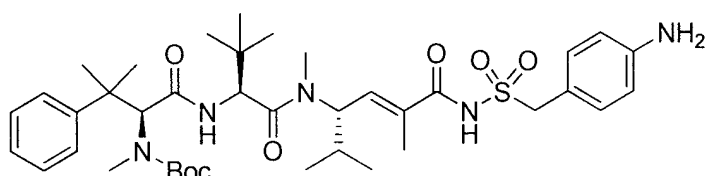
^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 8.81 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.05 - 4.80 (m, 3H), 4.72 - 4.40 (m, 2H), 2.97 - 2.74 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.68 - 1.35 (m, 15H), 1.02 - 0.63 (m, 15H).

[0925]

$\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8\text{S}$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 838.40; 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 860.48; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 838.52; $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 738.39.

[0926]

화합물 E-2:



[0927]

[0928]

표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 E-1로부터 제조하였다.

[0929]

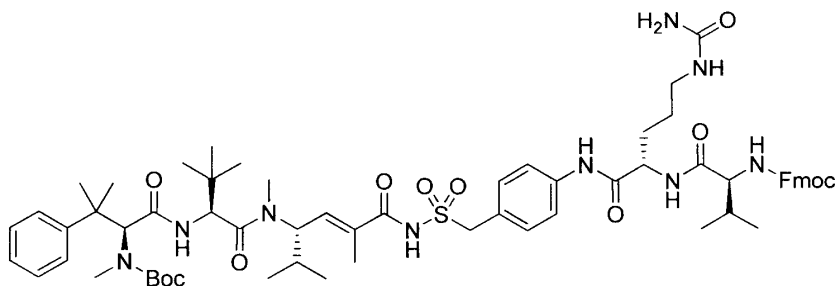
^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.63 - 7.39 (m, 2H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 13 Hz, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.73 - 6.54 (m, 2H), 6.36 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.00 (m, 2H), 4.60 (s, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 6H), 1.97 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.34 (m, 15H), 0.97-0.63 (m, 15H).

[0930]

$\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 계산값. $[\text{M}+\text{H}]^+$ 742.41; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 742.47; $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 642.40.

[0931]

화합물 E-3:

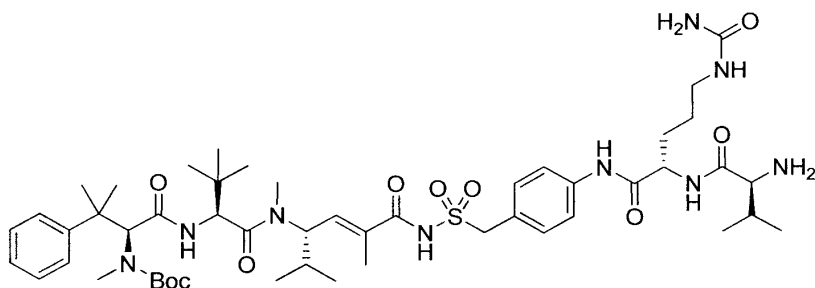


[0932]

[0933] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 E-2 및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 제조하였다.

[0934] $C_{65}H_{89}N_9O_{12}S$ 계산값. $[M+H]^+$ 1220.64; 확인값 $[M+H]^+$ 1220.97; $[M-Boc+2H]^+$ 1120.87.

[0935] **화합물 E-4:**

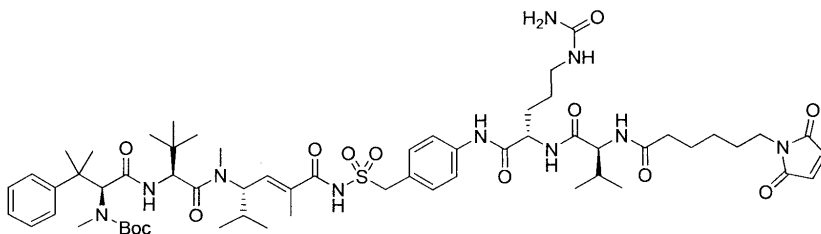


[0936]

[0937] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 E-3으로부터 제조하였다.

[0938] $C_{50}H_{79}N_9O_{10}S$ 계산값. $[M+Na]^+$ 998.57; 확인값 $[M+H]^+$ 998.75; $[M-Boc+H]^+$ 898.69.

[0939] **화합물 E-5:**

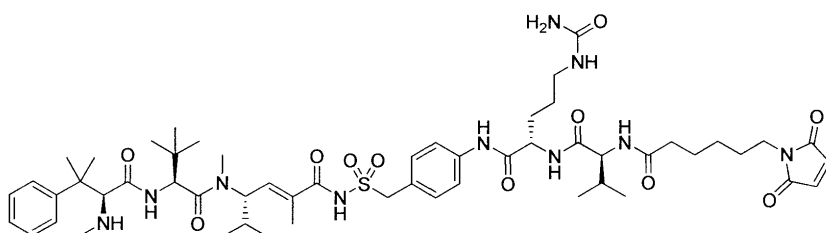


[0940]

[0941] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 E-4와 MC-NHS의 반응에 의해 제조하였다.

[0942] $C_{60}H_{90}N_{10}O_{13}S$ 계산값. $[M+H]^+$ 1191.64; 확인값 $[M+H]^+$ 1191.74; $[M-Boc+2H]^+$ 1091.67.

[0943] **화합물 E:** (S,E)-N-(4-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



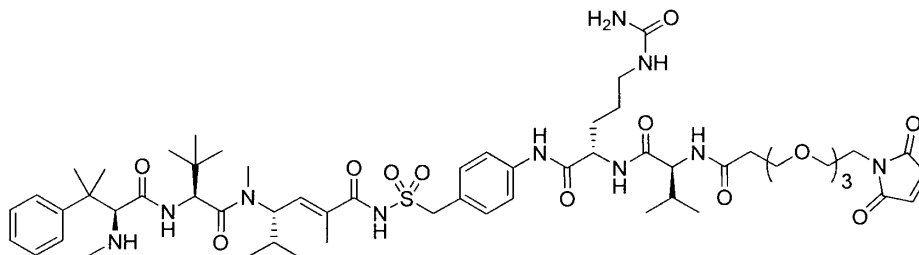
[0944]

[0945] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 E-5로부터 제조하였다.

[0946] $C_{55}H_{82}N_{10}O_{11}S$ 계산값. $[M+H]^+$ 1091.59; 확인값 $[M+H]^+$ 1091.67.

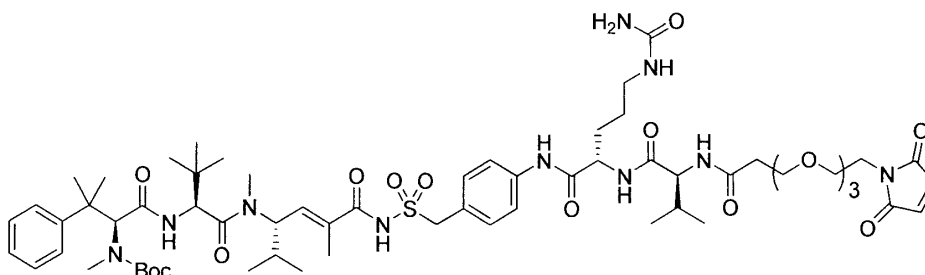
[0947] 실시예 6

[0948] 화합물 F: -(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0949]

[0950] 화합물 F-1:

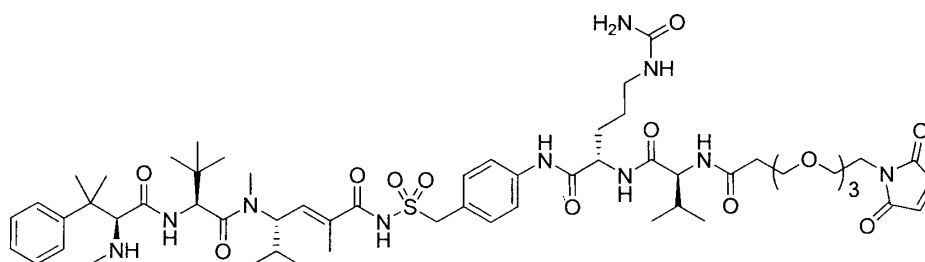


[0951]

[0952] CH_2Cl_2 (0.5ml) 중의 화합물 E-4 (40.0mg, 0.040mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 MT-OH (18.1mg, 0.060mmol, 1.5당량)를 첨가하였다. 다음에, 트라이에틸아민 (0.017ml, 0.120mmol, 3.0당량), 이어서 무키야마(Mukiyama) 시약 (15.4mg, 0.060mmol, 1.5당량)을 첨가하였다. 3시간 후, 대략 1당량의 산, 트라이에틸아민 및 무키야마 시약을 첨가하고, 30분 후, HPLC는 출발 물질 화합물 E-4의 소모를 나타냈다. 반응 혼합물을 0.25ml의 헥산에 의해 희석하고, 섬광 크로마토그래피에 직접 로딩하여 투명한 황색의 필름으로서 표제 화합물 (29.3mg, 57%)을 생성하였다.

[0953] $C_{63}H_{96}N_{10}O_{16}S$ 계산값. $m/z = 1280.67$. 확인값 $[M+H]^+ = 1281.94$, $[M+Na]^+ = 1303.91$, $[M-Boc+2H]^+ = 1181.86$. $R_f = 0.45$ (10%(5% AcOH/MeOH)/10% Hex/ CH_2Cl_2).

[0954] 화합물 F: (S,E)-N-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



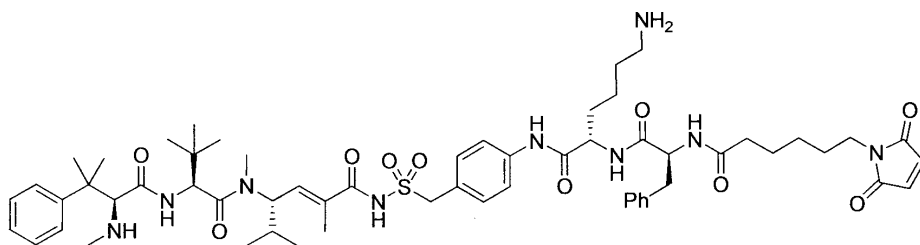
[0955]

[0956] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 F-1로부터 제조하였다.

[0957] $C_{58}H_{88}N_{10}O_{14}S$ 계산값. $m/z = 1180.62$. 확인값 $[M+H]^+ = 1181.82$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 591.60$.

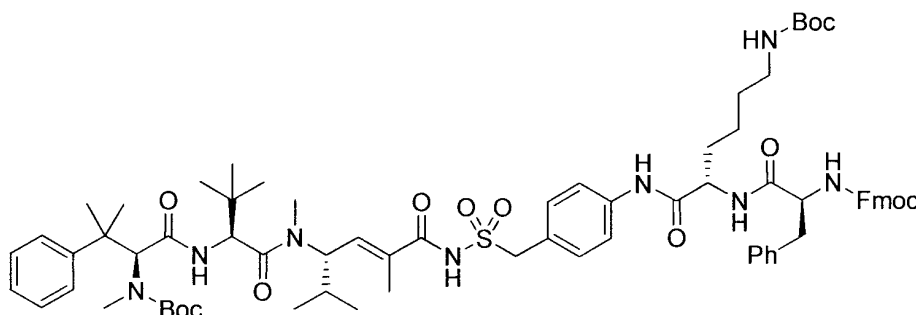
[0958] 실시예 7

[0959] 화합물 G: (S,E)-N-(4-((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)벤질설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0960]

[0961] 화합물 G-1:

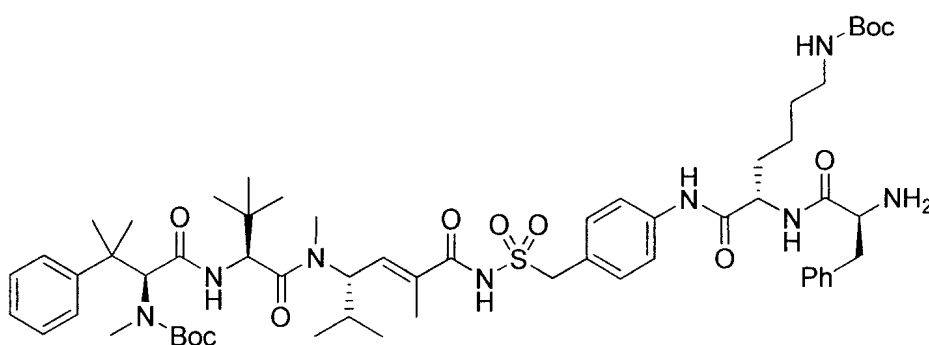


[0962]

[0963] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 E-2 및 Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH로부터 제조하였다.

[0964] $C_{74}H_{98}N_8O_{13}S$ 계산값 $m/z = 1338.70$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1339.96$, $[M+Na]^+ = 1361.92$, $[M-Boc+2H]^+ = 1239.85$, $[M-2Boc+H]^+ = 1139.77$.

[0965] 화합물 G-2:

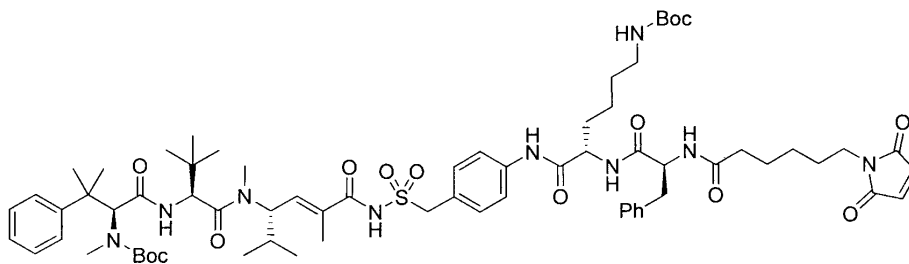


[0966]

[0967] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 G-1로부터 제조하였다.

[0968] $C_{59}H_{88}N_8O_{11}S$ 계산값 $m/z = 1116.63$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1117.78$, $[M+Na]^+ = 1139.80$, $[M-Boc+2H]^+ = 1017.72$, $[M-2Boc+H]^+ = 917.64$.

[0969] 화합물 G-3:

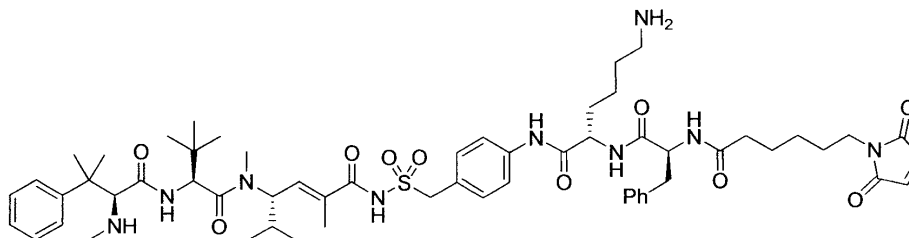


[0970]

[0971] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 G-2 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[0972] $C_{69}H_{99}N_9O_{14}S$ 계산값 $m/z = 1309.70$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1310.93$, $[M+Na]^+ = 1332.89$, $[M-Boc+2H]^+ = 1210.84$, $[M-2Boc+3H]^+ = 1110.76$.

[0973] 화합물 G: (S,E)-N-(4-((R)-6-아미노-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-페닐프로판아미도)헥산아미도)벤질설포닐)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



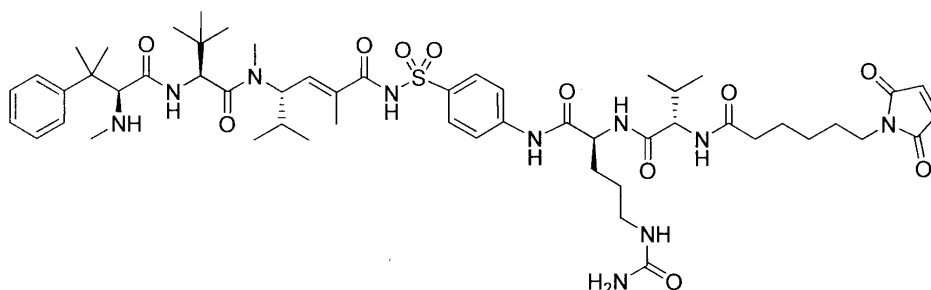
[0974]

[0975] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 G-3으로부터 제조하였다.

[0976] $C_{59}H_{83}N_9O_{10}S$ 계산값 $m/z = 1109.60$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1110.71$, $[M+Na]^+ = 1132.74$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 556.18$.

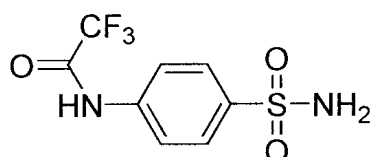
[0977] 실시예 8

[0978] 화합물 H: (S,E)-N-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설포닐)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[0979]

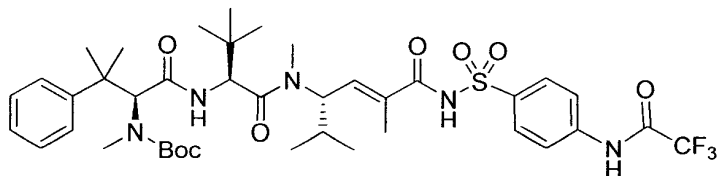
[0980] 화합물 H-1a: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아마이드



[0981]

[0982] 표제 화합물을 일반 절차 2에 따라 근사 정량적 수율로 상업적으로 구입 가능한 설파닐아마이드 및 TFAA로부터 제조하였다.

[0983] **화합물 H-1b:** *Tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트

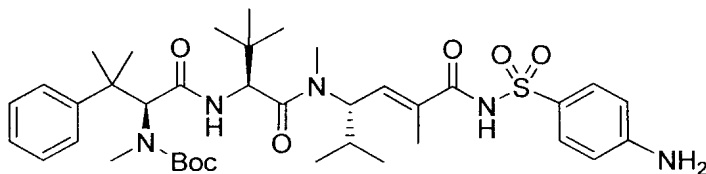


[0984]

[0985] 에틸 아세테이트(10ml) 중의 Boc-HTI-286-OH(0.400g, 0.7mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아마이드(0.244, 1.3당량)의 교반된 용액에 *N,N'*-다이사이클로헥실카보다이이미드(0.202g, 1.4당량) 및 *N,N'*-다이메틸-4-아미노피리딘(0.119g, 1.4당량)을 첨가하였다. 밤새 교반을 계속하였고, 이때 반응물을 다이에틸 에터(60ml)에 의해 희석하고 고체를 여과시키고 다이에틸 에터(30ml)에 의해 세척하고 여과액을 농축하여 무색의 오일을 얻었다. 오일을 25 칼럼 용적에 걸쳐 25g의 이소레라(Isolera)(상표명) 칼럼에서 헥산 중의 5-50%의 EtOAc(5% AcOH를 함유)를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 원하는 물질을 함유하는 분획을 혼주하고 농축하여 무색의 폼(foam)으로서 표제 화합물(0.504g, 86%)을 얻었다.

[0986] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.14 - 8.03 (m, 2H), 7.98 - 7.83 (m, 3H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.6, 2H), 7.20 (q, J = 7.4, 6.2 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.08 - 2.95 (m, 3H), 2.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.01 (m, 6H), 1.80 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 14H), 1.26 (m, 1H), 0.98 - 0.72 (m, 15H). $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_8$ 계산값. m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 824.38; 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 846.43; $[\text{M}+\text{H}]^+$ 824.40; $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$ 724.34.

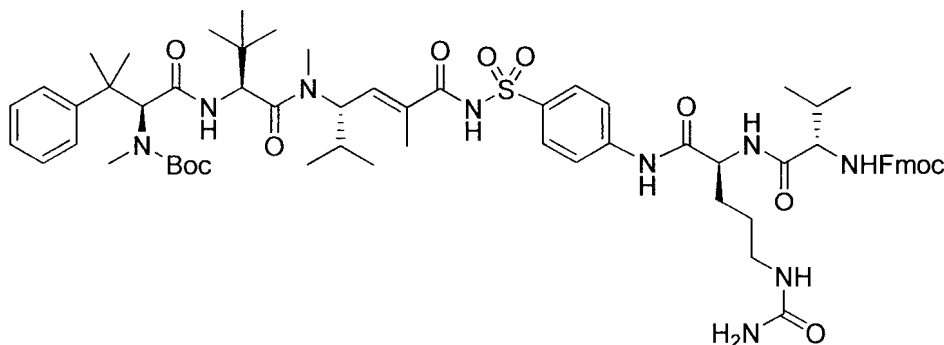
[0987] **화합물 H-1c:** *Tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-아미노페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트



[0988]

[0989] 표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 H-1b로부터 제조하였다.

[0990] **화합물 H-1:**



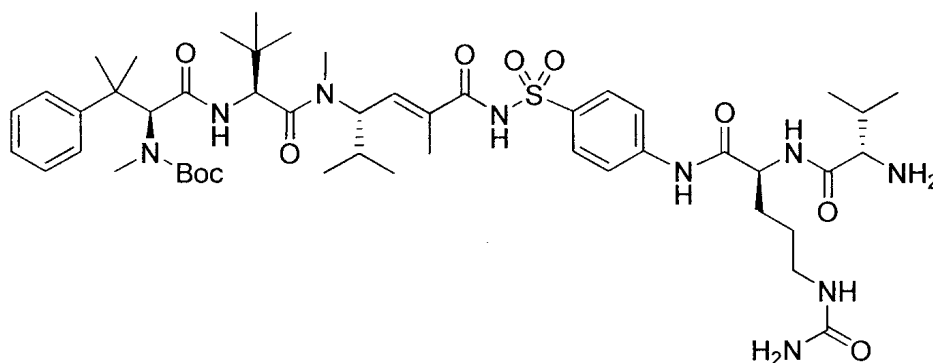
[0991]

[0992] 일반 절차 6에 따라 *tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-아미노페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트

및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 합성하였다.

[0993] $C_{64}H_{87}N_9O_{12}S$ 계산값. m/z $[M+H]^+$ 1206.62; 확인값 $[M+Na]^+$ 1230.81; $[M+H]^+$ 1206.73; $[M-Boc+2H]^+$ 1106.63.

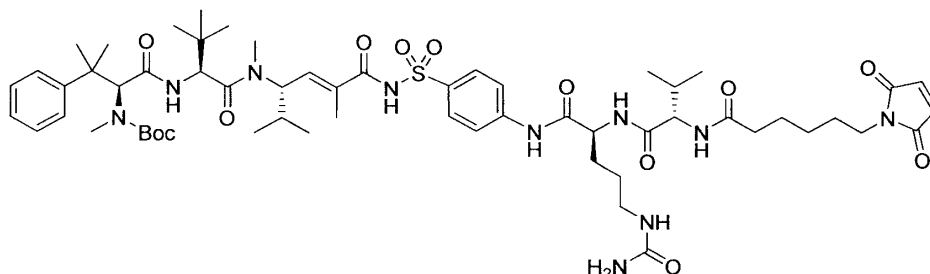
[0994] **화합물 H-2:** *Tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트



[0995] .
[0996] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 H-1로부터 제조하였다.

[0997] $C_{49}H_{77}N_9O_{10}S$ 계산값. m/z $[M+H]^+$ 984.55; 확인값 $[M+H]^+$ 984.63; $[M-Boc+2H]^+$ 884.57.

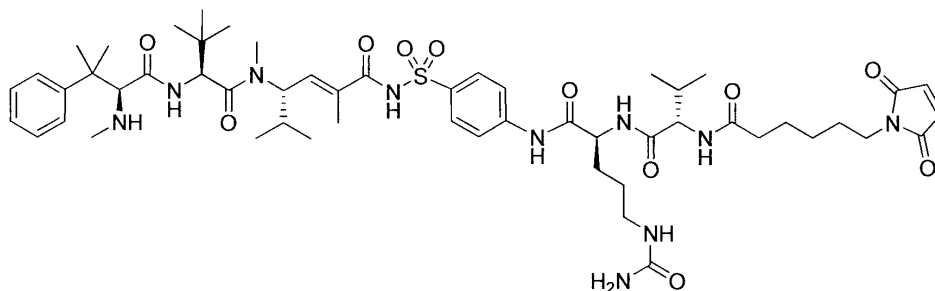
[0998] **화합물 H-3:** *Tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트



[0999] .
[1000] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 *tert*-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[1001] $C_{59}H_{88}N_{10}O_{13}S$ 계산값. m/z $[M+H]^+$ 1177.63; 확인값 $[M+Na]^+$ 1199.74; $[M+H]^+$ 1177.85; $[M-Boc+2H]^+$ 1077.68.

[1002] **화합물 H:** (S,E)-N-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1003]

[1004]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((S)-2-((S)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트로부터 제조하였다.

[1005]

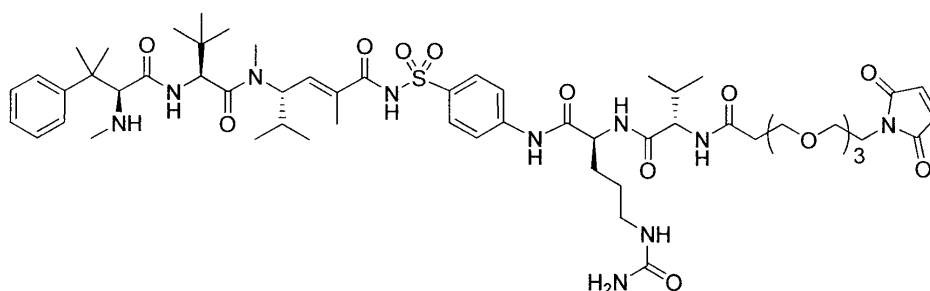
$C_{54}H_{80}N_{10}O_{11}S$ 계산값. m/z $[M+H]^+$ 1077.63; 확인값 $[M+H]^+$ 1077.68.

[1006]

실시예 9

[1007]

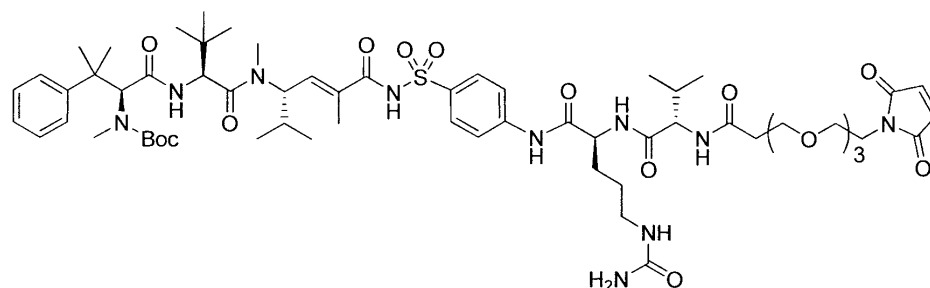
화합물 I: (S,E)-N-((4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐)설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드



[1008]

[1009]

화합물 I-1: tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일)(메틸)카바메이트



[1010]

[1011]

표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트(화합물 H-2) 및 MT-NHS로부터 제조하였다.

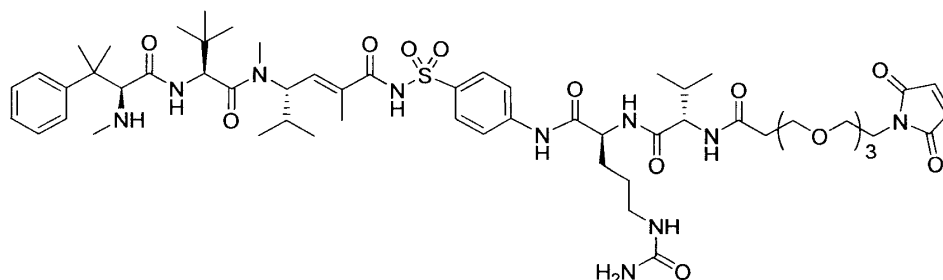
[1012]

$C_{62}H_{94}N_{10}O_{16}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1266.66. 확인값 $[M+H]^+$ = 1267.87 $[M+Na]^+$ = 1289.86, $[M-Boc+2H]^+$ =

1167.82. $R_f = 0.49$ (10%(5% AcOH/MeOH)/CH₂Cl₂).

[1013]

화합물 I: (S,E)-N-(4-((14S, 17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰일)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1014]

[1015]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 tert-부틸 ((S)-1-(((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S, 17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이에틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이에틸-1-옥소부탄-2-일)아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일)(메틸)카바메이트(화합물 I-1)로부터 제조하였다.

[1016]

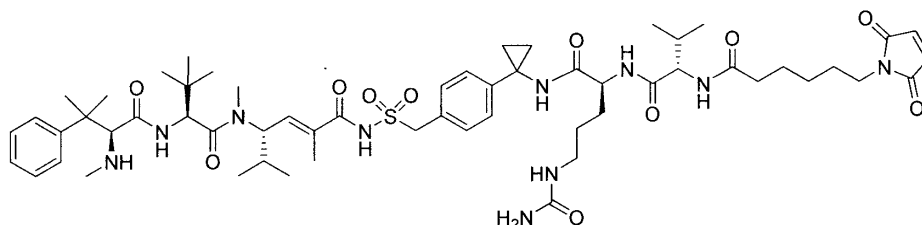
C₅₇H₈₆N₁₀O₁₄S에 대한 m/z 계산값 = 1166.60. 확인값 $[M+H]^+ = 1167.67$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 584.57$.

[1017]

실시예 10

[1018]

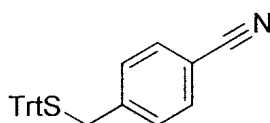
화합물 J: (S,E)-N-(4-(1-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)벤질설폰일)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1019]

[1020]

화합물 J-1a: 4-(트리틸티오메틸)벤조나이트릴



[1021]

[1022]

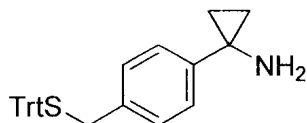
THF(5mℓ) 중의 트리틸머캡탄(1.48g, 5.36mmol, 1.05당량)을 N₂ 하에 0℃에서 THF(5mℓ) 중의 수소화나트륨(미네랄 오일 중의 60% 분산액, 214mg, 5.36mmol, 1.05당량)의 교반된 현탁액에 적하하였다. 15분 후, THF(5mℓ) 중의 4-(브로모메틸)벤조나이트릴(1.00g, 5.10mmol, 1.0당량)을 첨가하고, 반응물이 실온이 되게 하였다. 1시간 후, TLC 는 출발 물질의 완전한 전환을 나타냈다. 반응물을 포화 염화암모늄, 이어서 약간의 dH₂O를 첨가함으로써 급랭시켰다. 혼합물을 에터에 의해 3회 추출하고, 포화 염수에 의해 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 점성의 황색의 오일로 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 밝은 백색의 분말로서 표제 화합물(1.76g, 88%)을 얻었다.

[1023]

¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-d) δ 7.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 6H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H). C₂₇H₂₁N에 대한 m/z 계산값 =

391.14. 확인값 $[M+Na]^+ = 414.13$. $R_f = 0.32$ (10%의 EtOAc/Hex).

[1024] **화합물 J-1b: 1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)사이클로프로판아민**

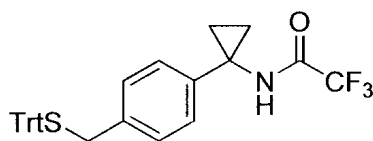


[1025]

[1026] 4-(트리틸티오메틸)벤조나이트릴(1.47g, 3.75mmol, 1.0당량)을 N_2 분위기 하에 40ml THF 중에 채운 후, $-78^\circ C$ 로 냉각시켰다. 이 용액에 $Ti(O-iPr)_4$ (1.21ml, 4.13mmol, 1.1당량)를 첨가한 후, 에틸마그네슘 브로마이드(3M, 2.75ml, 8.26mmol, 2.2당량)를 5분에 걸쳐 적하하였다. 드라이아이스 욕을 제거하여, 용액이 실온에 도달하게 하였다. 실온에서 45분 후, $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.93ml, 7.51mmol, 2.0당량)를 이제 매우 어두운 반응 혼합물에 첨가하였다. 부가적인 2.5시간 동안 교반한 후, 반응물을 5ml의 2M HCl에 의해 급랭시킨 후, 약 15ml의 2M NaOH에 의해 강염기로 pH 조정하였다. 약간의 물을 혼합물에 첨가한 후, 이것을 75ml의 EtOAc에 의해 3회 추출하고, dH_2O 에 의해 1회, 포화 염수에 의해 1회 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 투명한 오일로서 농축시켰다. 물질을 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 투명한 오일로서 표제 화합물(680mg, 36%)을 얻었다.

[1027] 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 6H), 7.33 (t, $J = 7.7$ Hz, 6H), 7.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.32 (s, 2H), 1.06 (dd, $J = 7.9, 5.0$ Hz, 2H), 0.95 (dd, $J = 7.9, 4.7$ Hz, 2H). $C_{29}H_{27}NS$ 에 대한 m/z 계산값 = 421.19. 확인값 $[M+H]^+ = 422.19$. $R_f = 0.21$ (50%의 EtOAc/Hex).

[1028] **화합물 J-1c: 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)사이클로프로필)아세트아마이드**

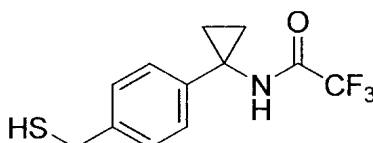


[1029]

[1030] CH_2Cl_2 중의 1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)사이클로프로판아민(680mg, 1.61mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.448ml, 3.22mmol, 2.0당량) 및 트라이에틸아민(0.45ml, 3.22mmol, 2.0당량)을 첨가하였다. 2시간 후, TLC 및 HPLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타냈다. 반응물을 3ml의 $NaHCO_3$ 를 첨가하여 급랭시킨 후, 약간의 dH_2O 를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 에 의해 3회 추출하였다. 합한 유기물을 포화 염수에 의해 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 황색의 폼으로 농축시켜, 충분한 순도의 표제 화합물(715mg, 86%)을 얻었고, 이것은 다음 단계로 이동하였다.

[1031] 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 6H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 6H), 7.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.31 (s, 2H), 1.40 - 1.24 (m, 4H). $C_{31}H_{26}F_3NOS$ 에 대한 m/z 계산값 = 517.17. 확인값 $[M+Na]^+ = 540.25$. $R_f = 0.71$ (50%의 EtOAc/Hex).

[1032] **화합물 J-1d: 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-(머캅토메틸)페닐)사이클로프로필)아세트아마이드**



[1033]

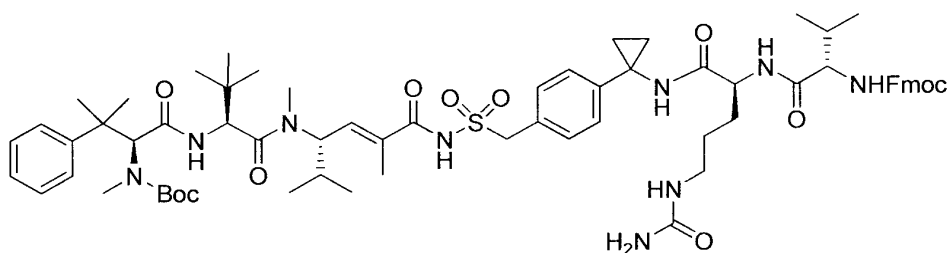
[1034] 5ml의 CH_2Cl_2 중의 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-(트리틸티오메틸)페닐)사이클로프로필)아세트아마이드(715mg,

CC(=O)N(C1CC1)c2ccc(cc2)CS(=O)(=O)NC[C@H](C)[C@@H](NC(=O)N(C)C=C(C)[C@@H](C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)[C@H](c1ccccc1)C(=O)OC(C)(C)C)C(=O)N(C)C(=O)N(C)[C@H](c1ccccc1)C(=O)OC(C)(C)CCN(C1CC1)c2ccc(cc2)C(=O)NS(=O)(=O)C/C=C/[C@H](NC(=O)[C@@H](c3ccccc3)C(C)(C)CN(C)C)C

[1045] 표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 J-1로부터 MeOH/H₂O 중에 제조하였다.

[1046] ¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.62 - 7.48 (m, 4H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.12 (m, 3H), 6.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.36 - 6.18 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.00 - 4.86 (m, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.60 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.07 - 2.73 (m, 6H), 2.02 - 1.84 (m, 4H), 1.68 - 1.51 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.45 - 1.38 (m, 2H), 1.16 (s, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 12H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). C₄₂H₆₃N₅O₇S에 대한 *m/z* 계산값 = 781.44. 확인값 [M+H]⁺ = 782.63.

[1047] **화합물 J-3:**

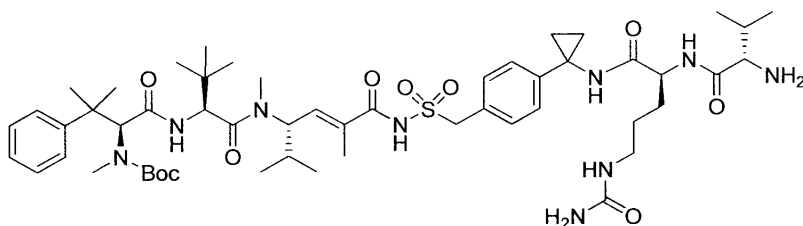


[1048]

[1049] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 J-2 및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 제조하였다.

[1050] C₆₈H₉₃N₉O₁₂S에 대한 *m/z* 계산값 = 1259.67. 확인값 [M+H]⁺ = 1261.11, [M+Na]⁺ = 1283.06, [M-Boc+2H]⁺ = 1160.97. R_f = 0.54 (5%의 MeOH/(2% AcOH/EtOAc)).

[1051] **화합물 J-4:**

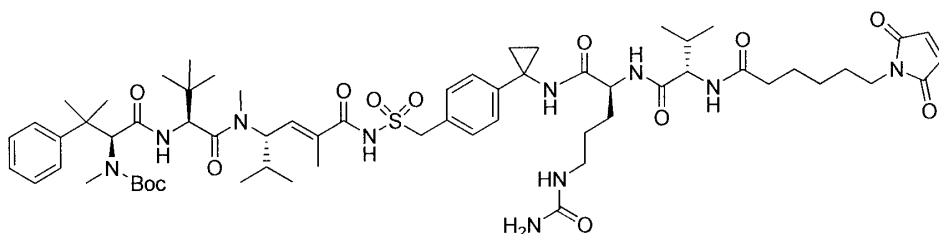


[1052]

[1053] 표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 J-3으로부터 제조하였다.

[1054] C₅₃H₈₃N₉O₁₀S에 대한 *m/z* 계산값 = 1037.60. 확인값 [M+H]⁺ = 1038.90, [M-Boc+2H]⁺ = 938.78. R_f = 0.1 (25%의 MeOH/CH₂Cl₂).

[1055] **화합물 J-5:**



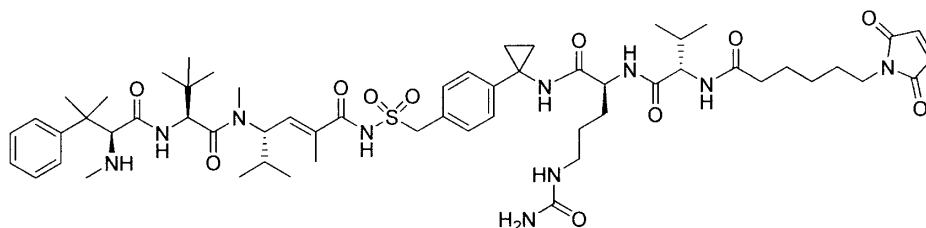
[1056]

[1057] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 J-4 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[1058] C₆₃H₉₄N₁₀O₁₃S에 대한 *m/z* 계산값 = 1230.67. 확인값 [M+H]⁺ = 1232.11, [M+Na]⁺ = 1254.9, [M-Boc+2H]⁺ = 1132.01. R_f = 0.44 (10%(5% AcOH/MeOH)/CH₂Cl₂).

[1059] **화합물 J:** (*S,E*)-*N*-(4-(1-((*R*)-2-((*R*)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1*H*-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸

부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)벤질설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



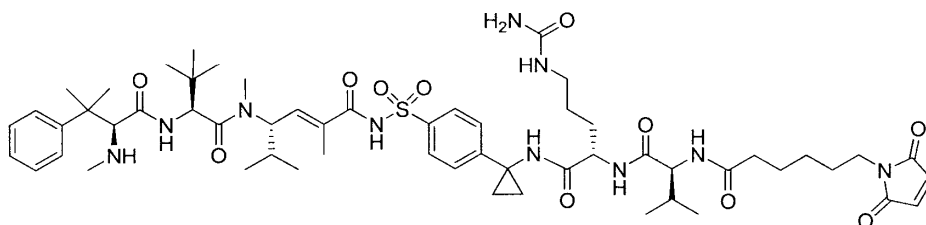
[1060]

[1061] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 J-5로부터 제조하였다.

[1062] $C_{58}H_{86}N_{10}O_{11}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1130.62. 확인값 $[M+H]^+ = 1131.95$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 566.69$.

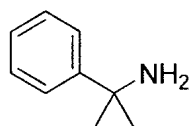
[1063] 실시예 11

[1064] 화합물 K: (S,E)-N-(4-(1-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1065]

[1066] 화합물 K-1a: 1-페닐사이클로프로판아민

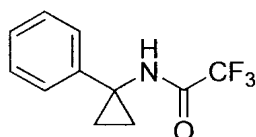


[1067]

[1068] 표제 화합물을 벤조나이트릴(1.0ml, 9.7mmol)로부터 문헌[Bertus, P., Szymoniak, J. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7133-7136]에 기재된 바대로 제조하여 270mg(21%)을 얻었다.

[1069] 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.44 - 7.28 (m, 4H), 7.27 - 7.15 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 1.07 - 0.95 (m, 2H). $R_f = 0.28$ (5%(5% $NH_4OH/MeOH$)/ CH_2Cl_2).

[1070] 화합물 K-1b: 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-페닐사이클로프로필)아세트아마이드



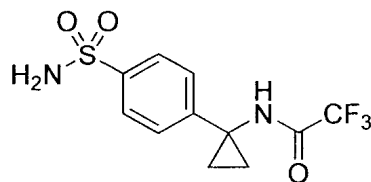
[1071]

[1072] 다이옥산(5ml) 중의 1-페닐사이클로프로판아민(270mg, 2.03mmol, 1.0당량)의 교반된 용액에 트라이플루오로아세트산 무수물(0.310ml, 2.23mmol, 1.1당량)을 첨가하였다. 5분 후, TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타냈다. 혼합물을 농축시킨 후, CH_2Cl_2 에 의해 1회 및 톨루엔에 의해 1회 동시 증발시켜 얇게 벗겨지는 백색의 분말로서 표제 화합물(453mg, 97%)을 생성하였다.

[1073] 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.47 - 7.15 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 1.65 (s, 4H). $C_{11}H_{10}F_3NO$ 에 대한 m/z 계

산값 = 229.07. 확인값 $[M+H]^+ = 230.14$. $R_f = 0.82$ (5%(5% $NH_4OH/MeOH$)/ CH_2Cl_2).

[1074] **화합물 K-1c: 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-설펜모일페닐)사이클로프로필)아세트아마이드**

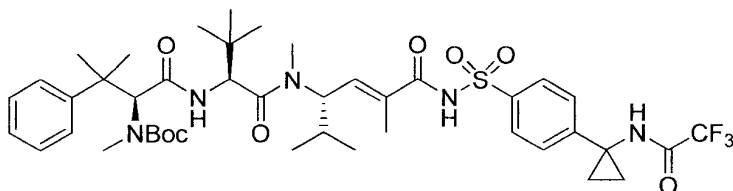


[1075]

[1076] 0℃에서의 교반된 클로로설폰산(0.78mL, 11.8mmol, 6.0당량)에 고체 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-페닐사이클로프로필)아세트아마이드(450mg, 1.96mmol, 1.0당량)를 분액으로 첨가하여, 온도를 낮게 유지시켰다. 완전한 첨가 후, 혼합물을 50℃로 가열하였다. 1분 후, 가스 전계를 중지시키고, 반응물을 냉각시켰다. 혼합물을 뒤는 것을 조심하면서 얼음의 비이커에 천천히 첨가하였다. 얼음에 남은 고체를 여과시켰다. 이 고체를 진공 하에 건조시킨 후, THF(4mL) 중에 채웠다. 농축 NH_4OH (0.44mL, 7.85mmol, 4.0당량)를 첨가하여, 용액이 녹색-검정색으로 변했다. 2분 후, TLC는 설포닐클로라이드 중간체의 완전한 소모를 나타냈다. 색상이 얼어질 때까지 2M HCl을 첨가한 후, 혼합물을 EtOAc에 의해 3회 추출하고, 포화 $NaHCO_3$ 에 의해 1회, 포화 염수에 의해 1회 세척하고, 황산나트륨 위로 건조시키고, 얇게 벗겨지는 고체로 농축시켰다. 미정제 물질을 섬광 크로마토그래피에 의해 정제하여 백색의 고체로서 표제 화합물(235mg, 39%)을 생성하였다.

[1077] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.27 (m, 2H). $C_{11}H_{11}F_3N_2O_3S$ 에 대한 m/z 계산값 = 308.04. 확인값 $[M+H]^+ = 309.07$. $R_f = 0.27$ (50%의 EtOAc/Hex).

[1078] **화합물 K-1d: Tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트**

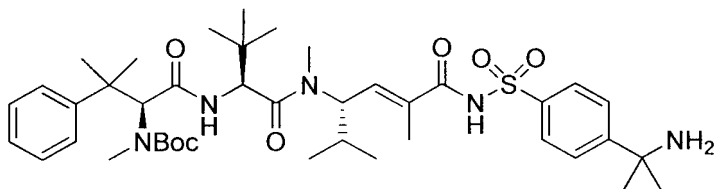


[1079]

[1080] 표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 2,2,2-트라이플루오로-N-(1-(4-설펜모일페닐)사이클로프로필)아세트아마이드(화합물 K-1c) 및 Boc-HTI-286-OH로부터 제조하였다.

[1081] 1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 8.51 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 6.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.17 - 6.08 (m, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 1H), 4.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 10.4$ Hz, 6H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (s, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.77 (s, 9H). $C_{43}H_{60}F_3N_5O_8S$ 에 대한 m/z 계산값 = 863.41. 확인값 $[M+H]^+ = 864.56$, $[M+Na]^+ = 886.52$, $[M-Boc+2H]^+ = 764.44$. $R_f = 0.34$ (50%(2% AcOH/EtOAc)/Hex).

[1082] **화합물 K-1e: Tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트**



[1083]

[1084]

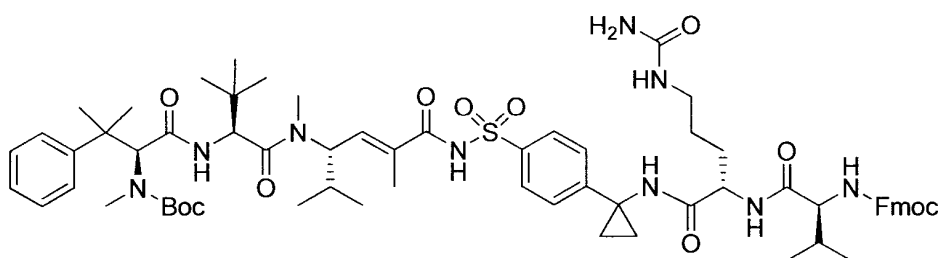
표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(1-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트로부터 다이옥산 중에 제조하였다.

[1085]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 1H), 4.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 1.36 - 1.32 (m, 2H), 0.87 (d, J = 6.0 Hz, 12H), 0.82 - 0.76 (m, 3H). $\text{C}_{41}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 767.43. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 768.51$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ = 668.38$. $R_f = 0.32$ (10%의 EtOAc/Hex).

[1086]

화합물 K-1:



[1087]

[1088]

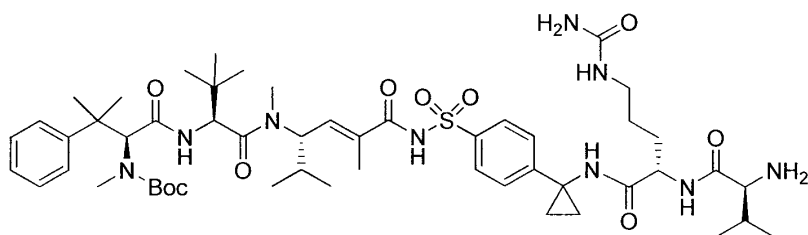
표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-아미노사이클로프로필)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트 및 Fmoc-Val-Cit-OH로부터 제조하였다.

[1089]

$\text{C}_{67}\text{H}_{91}\text{N}_9\text{O}_{12}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1245.65. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1246.89$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1268.88$, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ = 1146.82$. $R_f = 0.52$ (5%의 MeOH/(2%AcOH/EtOAc)).

[1090]

화합물 K-2: Tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-((R)-2-((R)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜타아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트



[1091]

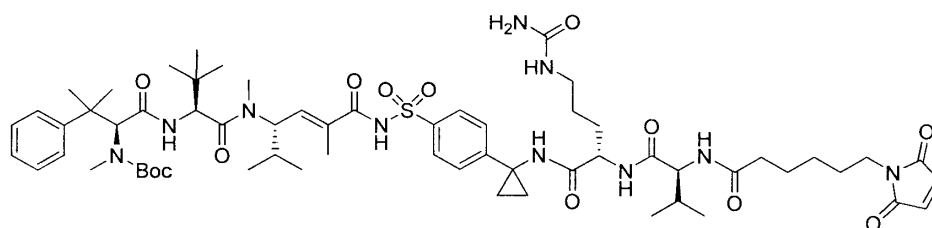
[1092]

표제 화합물을 일반 절차 8에 따라 화합물 K-1로부터 제조하였다.

[1093]

$\text{C}_{52}\text{H}_{81}\text{N}_9\text{O}_{10}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1023.58. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1024.72$, $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+ = 924.66$.

[1094] **화합물 K-3:** 1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트

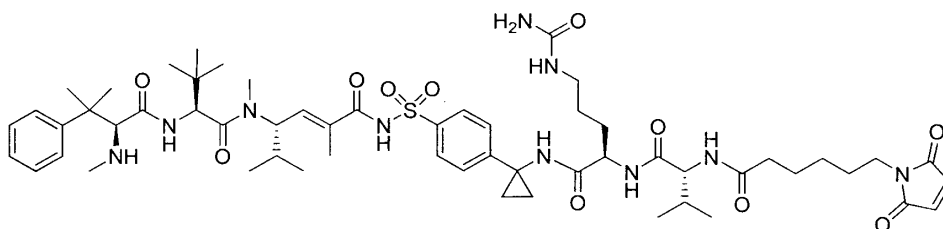


[1095]

[1096] 표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(((S,E)-6-(4-(1-((R)-2-((R)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소-3-페닐부탄-2-일(메틸)카바메이트 및 MC-NHS로부터 제조하였다.

[1097] $C_{62}H_{92}N_{10}O_{13}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1216.66. 확인값 $[M+H]^+ = 1217.89$, $[M+Na]^+ = 1239.94$, $[M-Boc+2H]^+ = 1117.82$. $R_f = 0.39$ (10%(5% AcOH/MeOH)/CH₂Cl₂).

[1098] **화합물 K:** (S,E)-N-(4-(1-((R)-2-((R)-2-(6-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도)-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

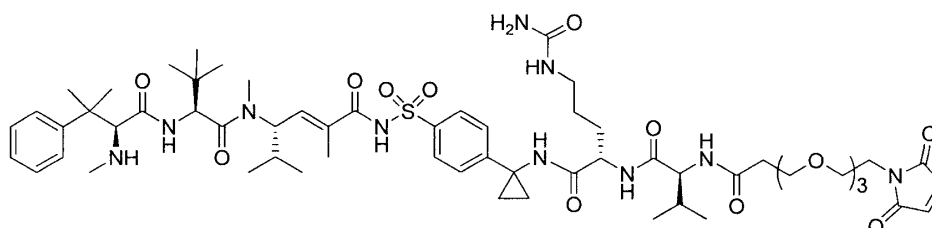


[1099]

[1100] 표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 K-3으로부터 제조하였다. $C_{57}H_{84}N_{10}O_{11}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1116.60. 확인값 $[M+H]^+ = 1117.77$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 559.56$.

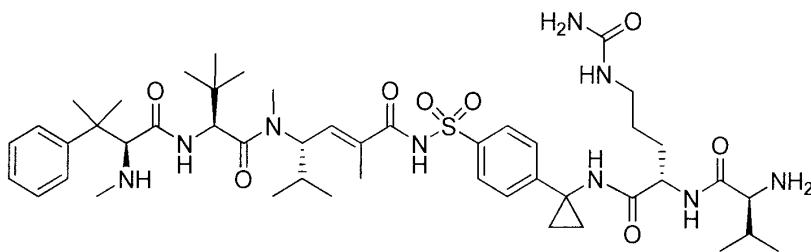
[1101] 실시예 12

[1102] **화합물 KK:** (S,E)-N-(4-(1-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1103]

[1104] **화합물 KK-1:** (S,E)-N-(4-(1-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)사이클로프로필)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



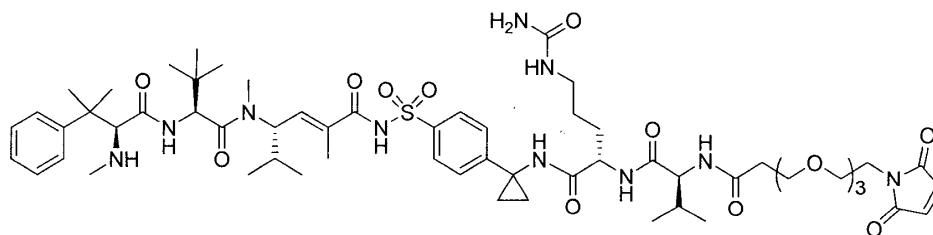
[1105]

[1106]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 K-2로부터 합성하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 6.46 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.02 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.43 (dd, J = 8.6, 5.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.71 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.22 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 2.04 (q, J = 8.8, 7.8 Hz, 1H), 1.89 - 1.68 (m, 4H), 1.58 (dq, J = 14.5, 8.7, 8.3 Hz, 2H), 1.48 (s, 4H), 1.36 (d, J = 14.3 Hz, 5H), 1.15 - 0.99 (m, 16H), 0.90 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 6H). $\text{C}_{47}\text{H}_{73}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 923.53. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 924.8$.

[1107]

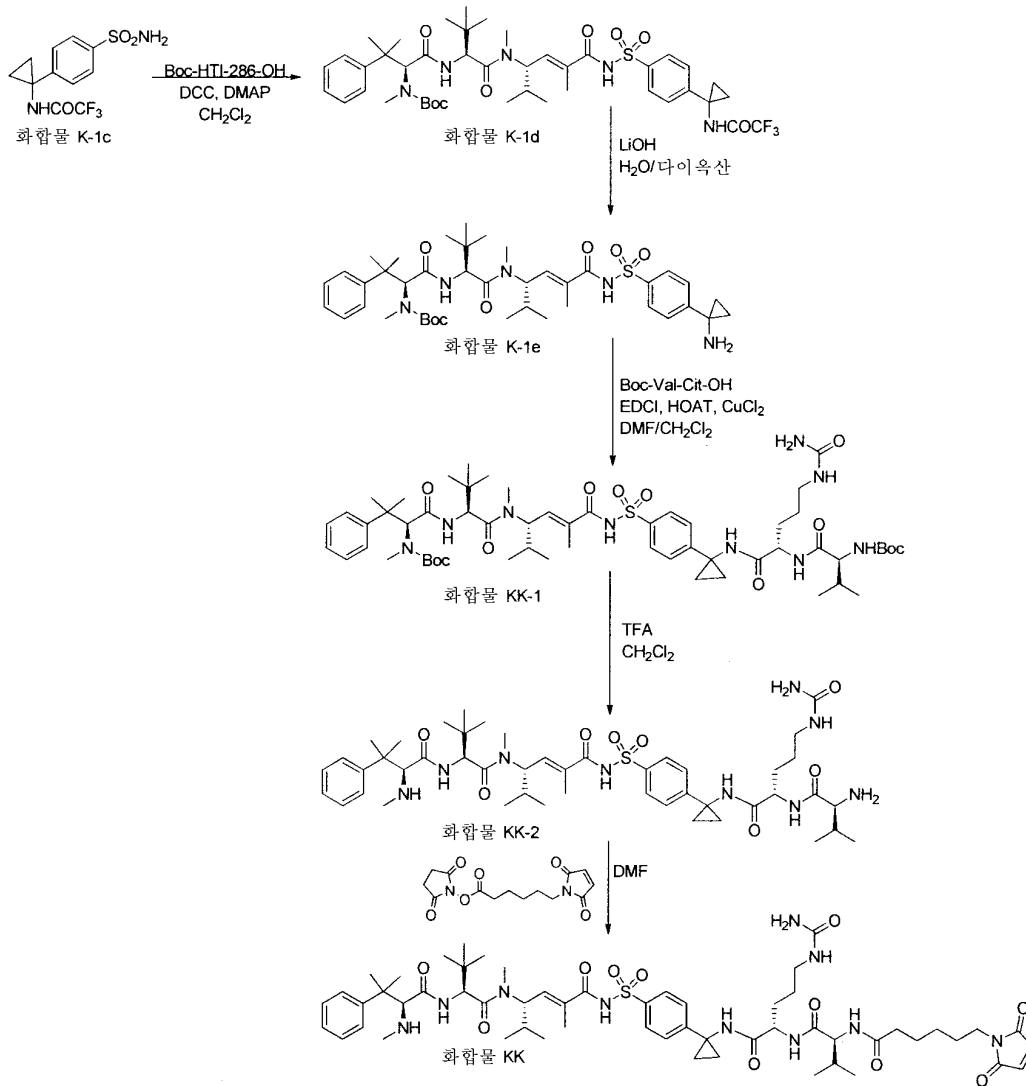
화합물 KK: (S,E)-N-(4-(1-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)사이클로프로필)페닐설포닐)-2,5-다이에틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1108]

[1109]

표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 KK-1 및 MT-NHS로부터 합성한 후, 분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 - 7.91 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.31 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 6.45 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.35 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.54 (m, 10H), 3.25 - 3.05 (m, 5H), 2.64 - 2.47 (m, 5H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.85 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 1.73 (dq, J = 9.5, 4.5 Hz, 1H), 1.66 - 1.28 (m, 11H), 1.12 - 0.94 (m, 16H), 0.90 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 6H). $\text{C}_{60}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1206.64. 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1207.9$.

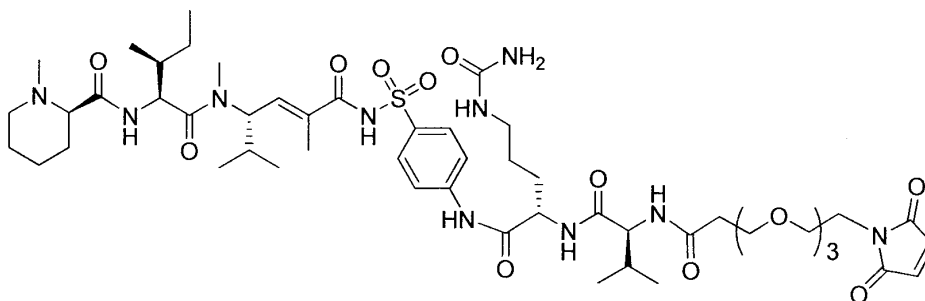


[1110]

[1111]

[1112]

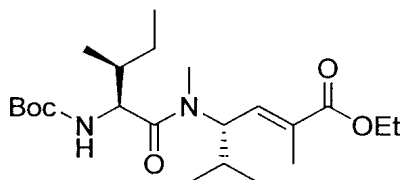
화합물 L: (R)-N-((2S,3S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아
이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰
아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복스
아마이드



[1113]

[1114]

화합물 L-1: (S,E)-에틸 4-(tert-부톡시카보닐(메틸)아미노)-2,5-다이메틸헥스-2-엔오에이트, Boc-ICD-OEt



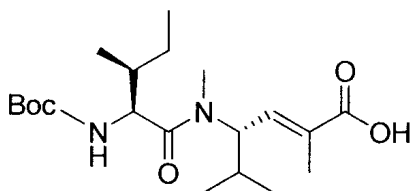
[1115]

[1116]

표제 화합물을 일반 절차 6을 이용하여 (S,E)-에틸 2,5-다이메틸-4-(메틸아미노)헥스-2-엔오에이트(US 7,579,323 B1에 따라 합성함) 및 Boc-아이소류신-OH로부터 합성하였다. NMR은 Boc 기를 제거하고 스펙트럼에서 회전이성질체를 분할하기 위해 TFA에 의해 처리된 샘플에 대해 제공되었다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 6.68 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.97 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.07 - 1.83 (m, 5H), 1.53 (s, 1H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 - 0.83 (m, 9H).

[1117]

화합물 L-2: (S,E)-4-((2S,3R)-2-(tert-부톡시카보닐아미노)-N,3-다이메틸펜탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔산



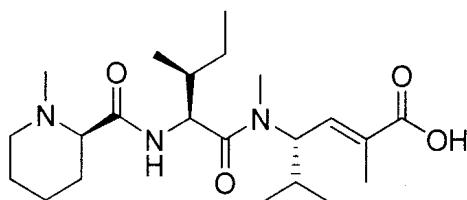
[1118]

[1119]

표제 화합물을 일반 절차 11을 이용하여 Boc-ICD-OEt로부터 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 6.79 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 10.6, 9.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.94 (s, J = 1.5 Hz, 4H), 1.77 - 1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.14 (dt, J = 15.8, 8.0 Hz, 1H), 0.97-0.81 (m, 12H).

[1120]

화합물 L-3: (S,E)-4-((2S,3S)-N,3-다이메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미도)펜탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔산



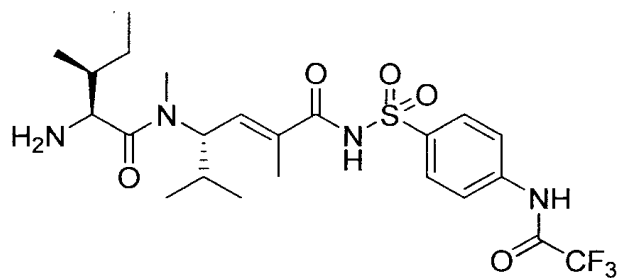
[1121]

[1122]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 L-1로부터, 일반 절차 6을 이용하여 방출된 아민을 D-(N-메틸)-피페콜산과 반응시켜, 합성하였다. 마지막으로, C 말단 카복실레이트를 일반 절차 11을 이용하여 방출시킨 후, 분취용 스케일 HPLC에 의해 정제하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*₄) δ 6.77 (dd, J = 9.5, 1.4 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.54 - 3.45 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.10 - 3.06 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.31 - 1.16 (m, 1H), 0.98 - 0.86 (m, 12H). $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ 계산값. m/z = 409.29 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 410.91.

[1123]

화합물 L-4: (S,E)-4-((2S,3S)-2-아미노-N,3-다이메틸펜탄아미도)-2,5-다이메틸-N-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰닐)헥스-2-엔아미드



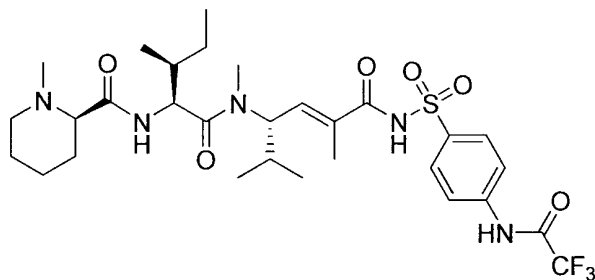
[1124]

[1125]

표제 화합물을 일반 절차 11에 따라 화합물 L-2로부터 제조한 후, 일반 절차 2, 이어서 일반 절차 10에 따라 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜아미노페닐)아세트아마이드에 의해 N-아실 설펜아마이드를 생성하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d_6) δ 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (dd, J = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 1H), 1.67 (s, J = 1.5 Hz, 3H), 1.41 - 1.35 (m, J = 13.3, 7.6, 3.2 Hz, 1H), 1.10 - 0.88 (m, 4H), 0.77 (ddd, J = 17.2, 9.0, 5.4 Hz, 9H).

[1126]

화합물 L-5: (R)-N-((2S,3S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설펜아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복사아마이드



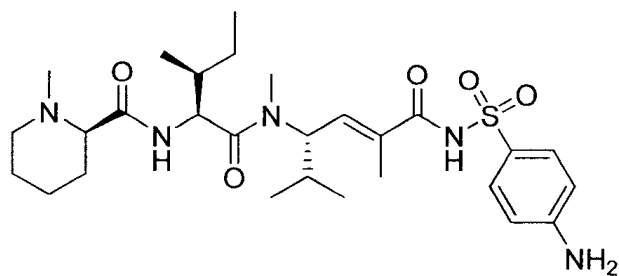
[1127]

[1128]

표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 L-4 및 N-메틸-D-피페콜산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (d, 2H), 7.77 (d, 2H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.01 - 1.88 (m, 3H), 1.84 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.78 - 1.54 (m, 5H), 1.25 - 1.13 (m, 1H), 0.92 (s, 1H), 0.91 - 0.86 (m, 8H), 0.83 (d, J = 6.6 Hz, 3H). $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 계산값. m/z = 659.30 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 660.88$.

[1129]

화합물 L-6: (R)-N-((2S,3S)-1-(((S,E)-6-(4-아미노페닐설펜아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복사아마이드



[1130]

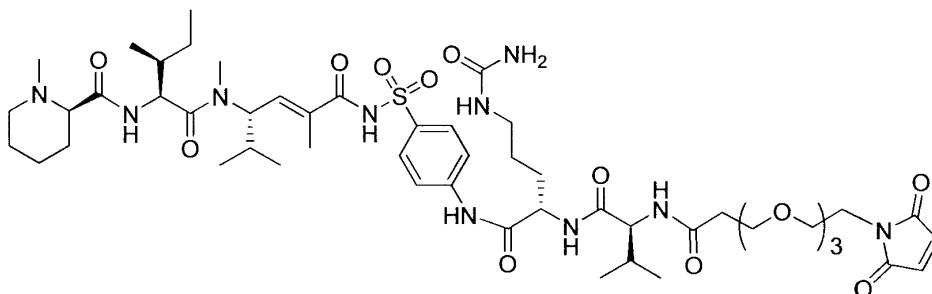
[1131]

표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 L-5로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.72 (d, 2H), 6.69 (d, 2H), 6.42 (dd, J = 9.2, 1.7 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 3.72 (dd, J = 12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.20 - 1.92

(m, 3H), 1.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.80 - 1.72 (m, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 1H), 0.96 - 0.85 (m, 12H). $C_{28}H_{45}N_5O_5S$ 계산값. $m/z = 563.31$ 확인값 $[M+H]^+ = 564.93$.

[1132]

화합물 L: (R)-N-((2S,3S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소펜탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복스아마이드



[1133]

[1134]

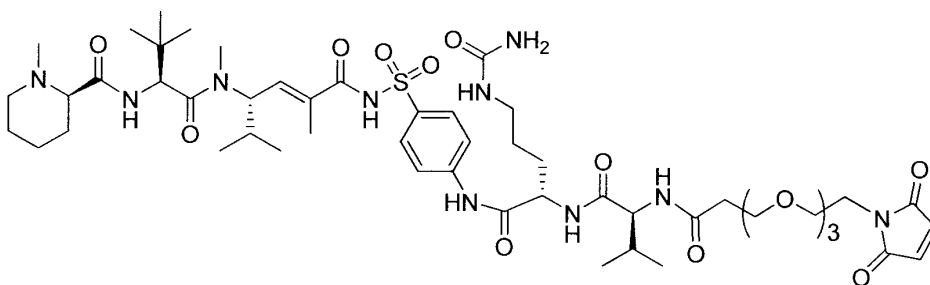
표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 L-6 및 MT-Val-Cit-OH로부터 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.46 (dd, $J = 9.1, 1.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.60 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 2.2$ Hz, 8H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.17 - 3.13 (m, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.71 (s, 3H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.21 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 3H), 1.83 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.81 - 1.71 (m, 4H), 1.68 - 1.52 (m, 4H), 1.29 - 1.14 (m, 1H), 1.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 6H), 0.94 - 0.86 (m, 12H). $C_{52}H_{82}N_{10}O_{14}S$ 계산값. $m/z = 1102.57$ 확인값 $[M+H]^+ = 1104.22$

[1135]

실시예 14

[1136]

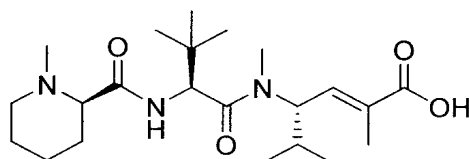
화합물 M: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복스아마이드



[1137]

[1138]

화합물 M-1: (S,E)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((R)-1-메틸피페리딘-2-카복스아미도)부탄아미도)헥스-2-엔산



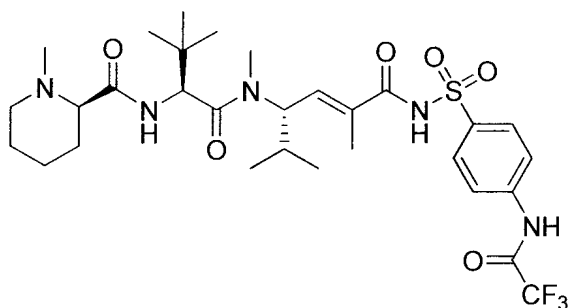
[1139]

[1140]

표제 화합물을 일반 절차 6 및 11에 따라 (S,E)-에틸 4-((S)-2-아미노-N,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메

틸헥스-2-엔오에이트(US 7,579,323 B1에 따라 합성됨) 및 D-N-메틸-피페콜산으로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 6.60 (dd, J = 9.4, 1.7 Hz, 1H), 5.04 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.68 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 1H), 1.04 (s, 9H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 3H). $\text{C}_{22}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$ 계산값. m/z = 409.29 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.92$.

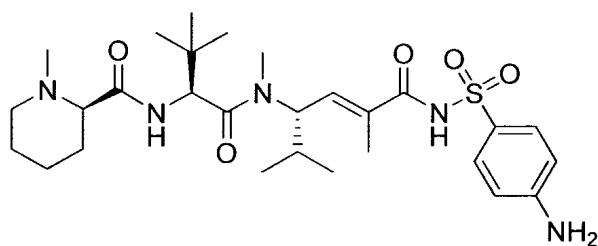
[1141] **화합물 M-2:** (R)-N-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복사마이드



[1142]

[1143] 표제 화합물을 일반 절차 3을 이용하여 화합물 M-1 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설포모일페닐)아세트아마이드로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.92 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.22 - 1.90 (m, 4H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.40 - 1.22 (m, 4H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 17.1, 6.5 Hz, 6H). $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 계산값. m/z = 659.76 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 660.95$.

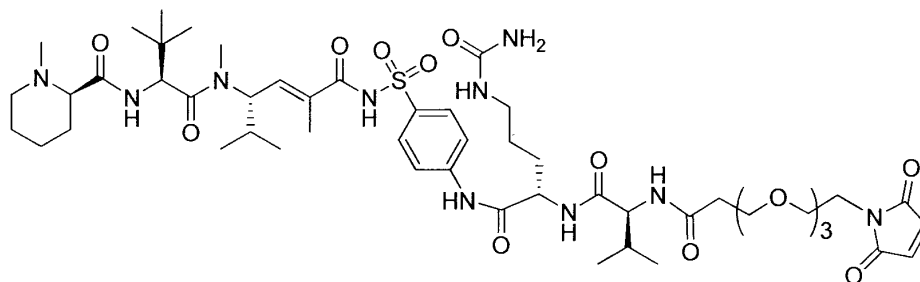
[1144] **화합물 M-3:** (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-아미노페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복사마이드



[1145]

[1146] 표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 M-2로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.76 - 7.66 (m, 2H), 6.74 - 6.64 (m, 2H), 6.42 (dd, J = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.82 (dd, J = 12.2, 3.1 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 3.13 (s, 4H), 2.70 (s, 3H), 2.16 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.89 - 1.51 (m, 6H), 1.03 (s, 9H), 0.89 (dd, J = 16.3, 6.5 Hz, 6H). $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값. m/z = 563.31 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 564.93$.

[1147] **화합물 M:** (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이하자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-메틸피페리딘-2-카복사마이드



[1148]

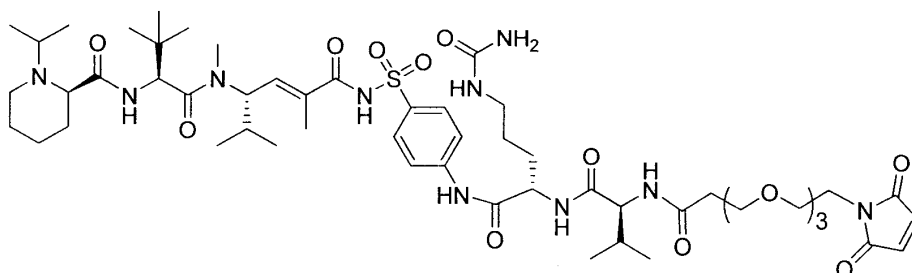
[1149] 표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 M-3 및 MT-Val-Cit-OH로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.96 - 4.91 (m, 1H), 4.72 - 4.68 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 1H), 4.22 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 3H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.65 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.55 (m, 8H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.19 - 2.01 (m, 4H), 2.00 - 1.90 (m, 3H), 1.84 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.61 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 1.03 (s, 11H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 4H), 0.91 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz, 3H). $\text{C}_{52}\text{H}_{82}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 계산값. m/z = 1102.57 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1104.30$.

[1150]

실시예 15

[1151]

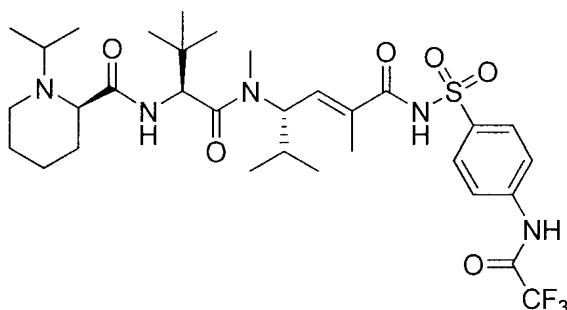
화합물 N: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이하자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드



[1152]

[1153]

화합물 N-1: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-2,5-다이메틸-6-옥소-6-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드



[1154]

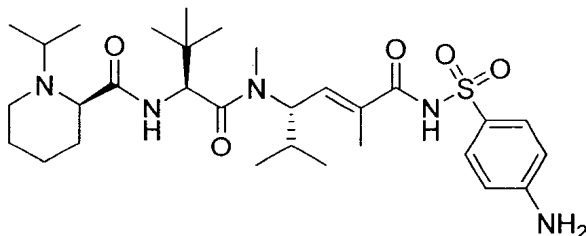
[1155]

표제 화합물을 일반 절차 3을 이용하여 (S,E)-4-((S)-2-((R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사아미도)-N,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔산(US 2012/0309938 A1에 따라 제조됨) 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설펜모일페닐)아세트아마이드로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.12 (dd, J = 11.6, 3.3 Hz, 1H), 3.95 (hept, J = 6.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.41 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.04 - 2.89 (m,

1H), 2.13 (dd, $J = 17.2, 6.4$ Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 4H), 1.84 (d, $J = 1.5$ Hz, 4H), 1.71 - 1.52 (m, 1H), 1.29 (dd, $J = 28.0, 6.7$ Hz, 8H), 1.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 1.01 (s, 10H), 0.86 (dd, $J = 28.2, 6.5$ Hz, 7H). $C_{32}H_{48}F_3N_5O_6S$ 계산값. $m/z = 687.33$ 확인값 $[M+H]^+ = 688.9$.

[1156]

화합물 N-2: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-아미노페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드



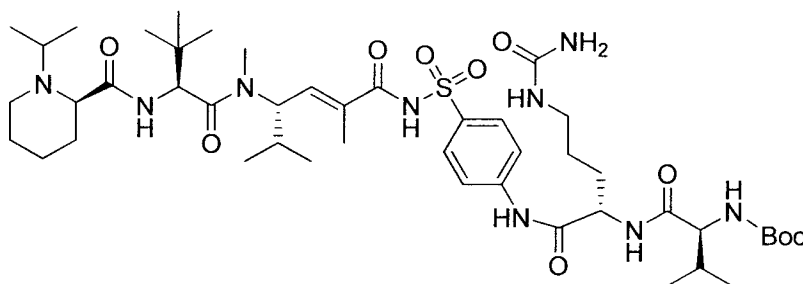
[1157]

[1158]

표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 N-1로부터 제조하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.75 - 7.62 (m, 2H), 6.74 - 6.62 (m, 2H), 6.59 - 6.35 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.09 (dd, $J = 11.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.02 - 2.87 (m, 1H), 2.12 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.06 - 1.73 (m, 11H), 1.70 - 1.50 (m, 1H), 1.28 (dd, $J = 28.8, 6.7$ Hz, 6H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (dd, $J = 27.7, 6.5$ Hz, 6H). $C_{30}H_{49}N_5O_5S$ 계산값. $m/z = 591.35$ 확인값 $[M+H]^+ = 593.0$.

[1159]

화합물 N-3: tert-부틸 (S)-1-((S)-1-(4-(N-((S,E)-4-((S)-2-((R)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드)-N,3,3-트라이메틸부탄아미도)-2,5-다이메틸헥스-2-엔오일)설펜모일)페닐아미노)-1-옥소-5-우레이도펜탄-2-일아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트



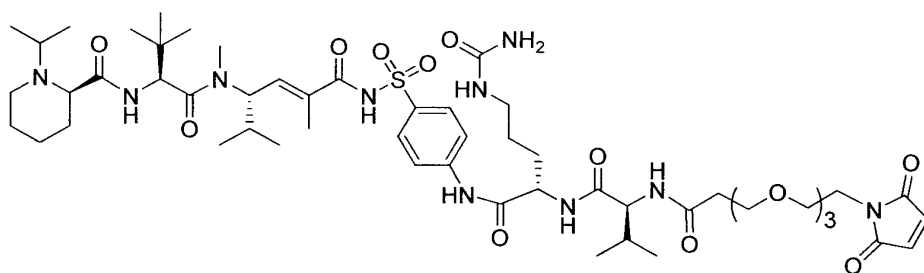
[1160]

[1161]

표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 N-2 및 Boc-Val-Cit-OH로부터 합성하였다. $C_{46}H_{77}N_9O_{10}S$ 계산값. $m/z = 947.55$ 확인값 $[M+H]^+ = 949.2$.

[1162]

화합물 N: (R)-N-((S)-1-(((S,E)-6-(4-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이하자옥타데칸아미도)페닐설폰아미도)-2,5-다이메틸-6-옥소헥스-4-엔-3-일)(메틸)아미노)-3,3-다이메틸-1-옥소부탄-2-일)-1-아이소프로필피페리딘-2-카복사마이드



[1163]

[1164]

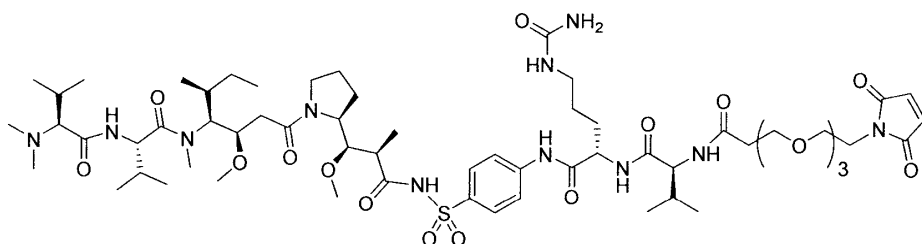
표제 화합물을 일반 절차 10 및 9에 따라 화합물 N-3 및 MT-NHS로부터 제조하고 분취용 HPLC-MS에 의해 정제하

였다.

[1165] $C_{54}H_{86}N_{10}O_{14}S$ 계산값. $m/z = 1130.60$ 확인값 $[M+H]^+ = 1132.5$.

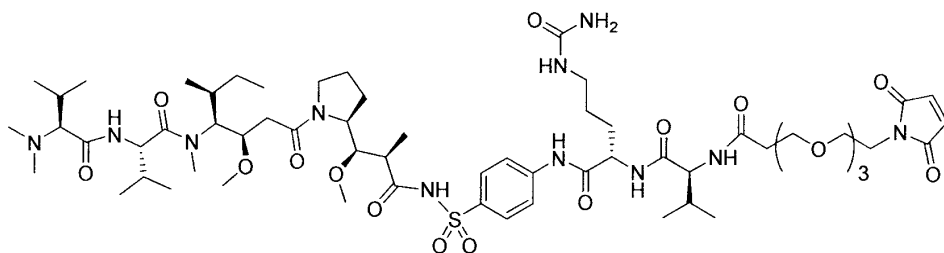
[1166] 실시예 16

[1167] 화합물 0: (R)-N-(4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설파모일)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도펜탄아마이드.



[1168]

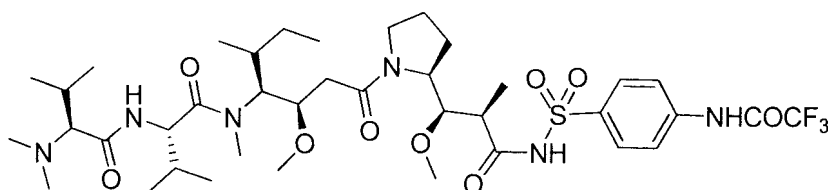
[1169] 화합물 0-1: tert-부틸 (S)-1-(((3R,4S,5R)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트



[1170]

[1171] 표제 화합물을 일반 절차 3에 따라 $CH_2Cl_2/DMF(2ml, 10:1, v/v)$ 중의 다이사이클로헥실카보다이이미드(0.0347g, 1.2당량), N,N-다이메틸-4-아미노피리딘(0.0205g, 1.2당량)을 사용하여 상업적으로 구입 가능한 Boc-Val-Dip-Dap-OH(0.08g, 0.14mmol) 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아마이드(0.045g, 1.2당량)로부터 합성하였다. 표제 화합물을 10 칼럼 용적에 걸쳐 hexan 중의 10-45%의 EtOAc(2% AcOH 함유)를 사용하여 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 분리하였다.(0.112g, 98%). $C_{37}H_{58}F_3N_5O_{10}S$ 계산값. $m/z = 821.39$ 확인값 $[M+H]^+ = 823.04$.

[1172] 화합물 0-2: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5R)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드.



[1173]

[1174] 일반 절차 10에 따라 화합물 0-1(0.111g, 0.133mmol)을 트라이플루오로아세트산에 의해 처리한 후, N,N-다이메틸 발린(0.029g, 0.20mmol, 1.5당량)을 CH_2Cl_2 중의 HATU(0.076g, 1.5당량) 및 N,N-다이-아이소프로필에틸아민(0.093ml, 4당량)에 의해 활성화하고, 일반 절차 6에 따라 상기 생성된 TFA 염을 도입함으로써 표제 화합물을 제조하였다. 미정제 반응물을 농축 건조시키고, 최소량의 CH_2Cl_2 중에 용해시키고 실리카 겔 크로마토그래피(10

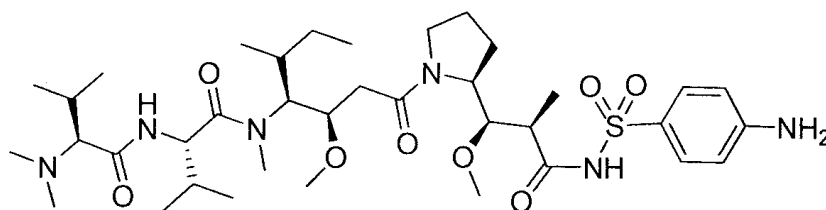
칼럼 용적에 걸쳐 3-20%의 MeOH/CH₂Cl₂, 25g 칼럼)에 의해 정제하여 무색의 오일(0.108g, 97%)로서 표제 화합물을 얻었다. C₃₉H₆₃F₃N₆O₉S 계산값 m/z = 848.43 확인값 [M+H]⁺ 850.11.

[1175]

화합물

0-3:

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



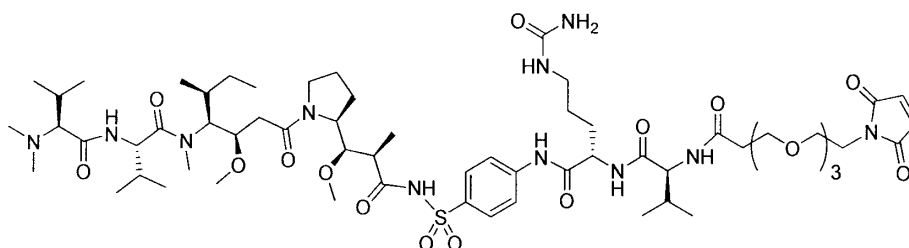
[1176]

[1177]

표제 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 0-2(0.114g, 0.13mmol)로부터 다이옥산(5.0mℓ) 중의 수산화리튬(0.671 mℓ, 1M, 5당량)에 의해 16시간 동안 실온에서 제조하였다. 용액을 포화 NH₄Cl에 의해 pH 7로 조정하고, 감압 하에 농축시켜 우유빛갈의 현탁액을 생성시키고 반복하여 추출하였다(3x20mℓ, EtOAc). 유기 상을 혼주하고 MgSO₄ 위로 건조시키고 여과시키고 농축하고 추가의 정제 없이 사용하였다(0.097g, 96%). C₃₇H₆₄N₆O₈S 계산값 m/z = 752.45 확인값 [M+H]⁺ 754.16.

[1178]

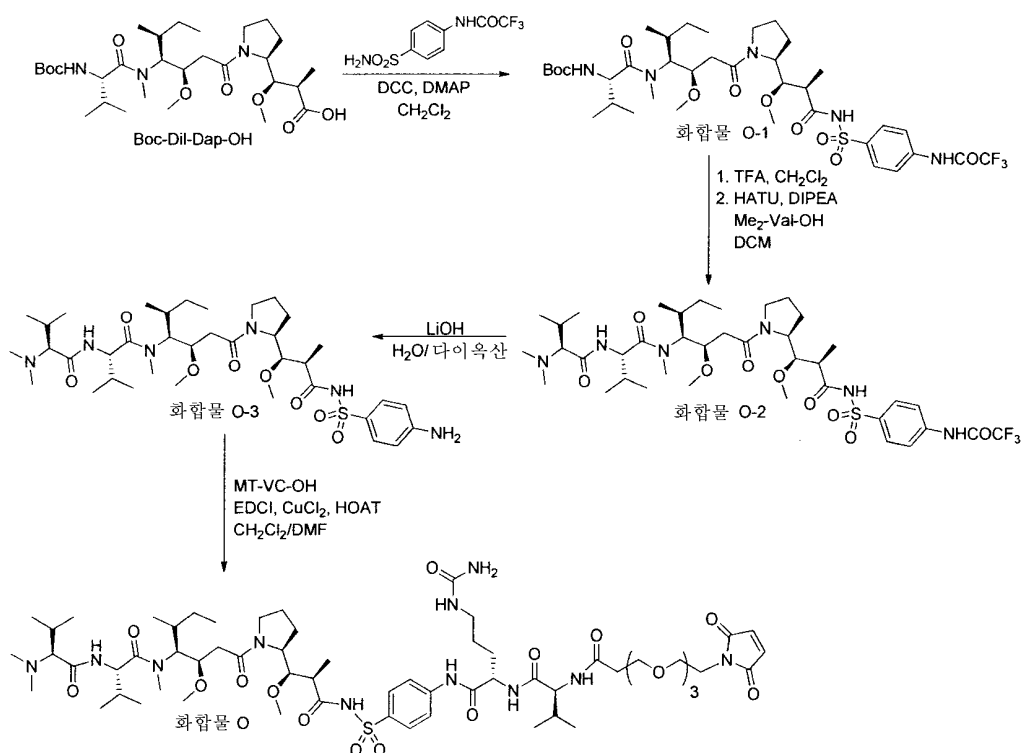
화합물 0: (R)-N-(4-(N-((2R, 3R)-3-((S)-1-((3R, 4S, 5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N, 3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설파모일)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이스프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드.



[1179]

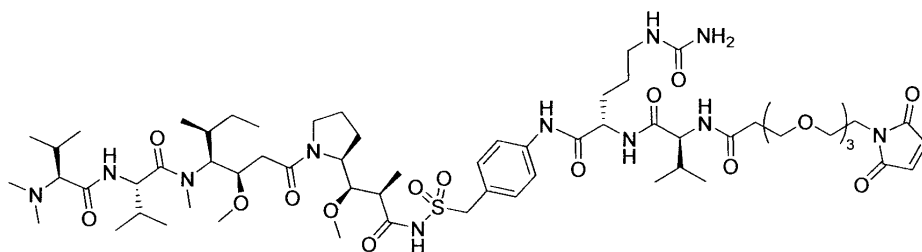
[1180]

표제 화합물을 일반 절차 7을 이용하여 다이클로로메탄/DMF(7:1 v/v)의 혼합물 중의 EDCI(0.0115g, 2.1당량), 하이드록시벤조트라이아졸(0.0101g, 2.1당량) 및 염화구리(II)(0.010g, 2.1당량)에 의해 MT-VAL-CIT-OH(0.0394g, 0.071mmol, 2당량) 및 화합물 0-3(0.030g, 0.035mmol)으로부터 합성하였다. 반응 완료 시, 반응물을 농축시키고 TMEDA의 메탄올 용액에 의해 처리한 후, 진공 하에 농축시켰다. 파란색 잔류물을 메탄올 중에 용해시키고 분취용 스케일 HPLC-MS에 의해 정제하여 생성물 함유 분획의 동결건조 후 숨틸 같은 백색의 흡습성 고체로서 표제 화합물(4.65mg)을 얻었다. C₆₁H₁₀₁N₁₁O₁₇S 계산값 m/z = 1291.71 확인값 [M+H]⁺ 1292.89.

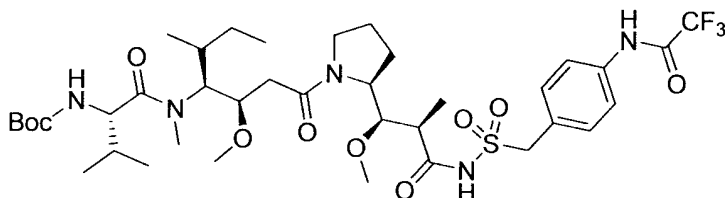


실시예 17

화합물 P: (S)-N-(4-((N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로파노일)설펜모일메틸)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자헵타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드.



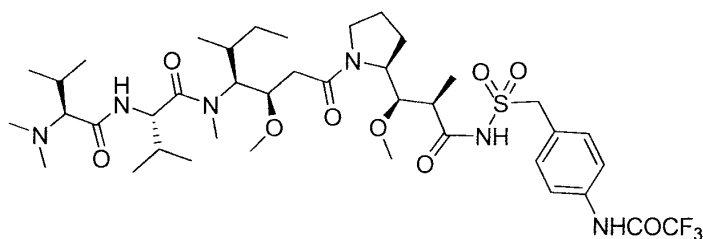
화합물 P-1: tert-부틸 (S)-1-(((3R,4S,5R)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)메틸설펜아미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)(메틸)아미노)-3-메틸-1-옥소부탄-2-일카바메이트.



표제 화합물을 일반 절차 3을 통해 상업적으로 구입 가능한 Boc-Val-Dil-Dap-OH 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-(설펜모일메틸)페닐)아세트아마이드로부터 제조하였다. C₃₈H₆₀F₃N₅O₁₀S 계산값 m/z = 835.40 확인값 [M+H]⁺ = 836.7.

화합물 P-2: (S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N-((3R,4S,5R)-3-메톡시-1-((S)-2-((1R,2R)-1-

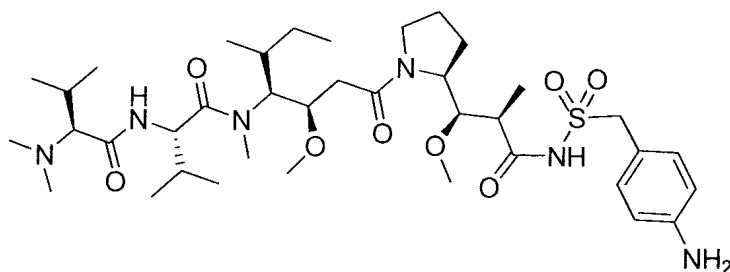
메톡시-2-메틸-3-옥소-3-((4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐)메틸설포나미도)프로필)피롤리딘-1-일)-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-N,3-다이메틸부탄아마이드



[1189]

[1190] 표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 화합물 P-1 및 N,N-다이메틸발린으로부터 제조하였다. $C_{40}H_{65}F_3N_6O_9S$ 계산값 $m/z = 862.45$ 확인값 $[M+H]^+ = 863.2$.

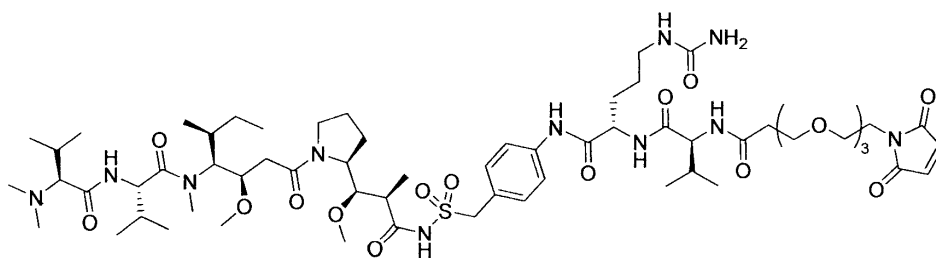
[1191] 화합물 P-3: (S)-N-((3R,4S,5R)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((4-아미노페닐)메틸설포나미도)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드



[1192]

[1193] 표제 화합물을 하기 일반 절차 5에 의해 화합물 P-2로부터 제조하였다. $C_{38}H_{66}N_6O_8S$ 계산값 $m/z = 766.47$ 확인값 $[M-C_7H_8O_2S+H]^+ = 599.0$ (퀴논 메티드 단편화 및 4-아미노벤질설포네이트의 소실).

[1194] 화합물 P: (S)-N-(4-(N-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)설파모일)메틸)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드.

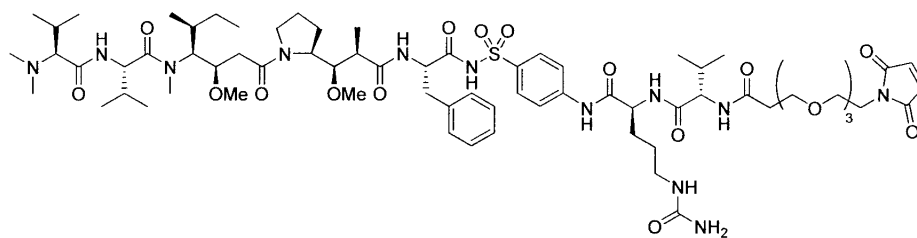


[1195]

[1196] 표제 화합물을 일반 절차 5를 이용하여 MT-VAL-CIT-OH 및 화합물 P-3으로부터 합성하고 분취용 HPLC 크로마토그래피에 의해 정제하였다. $C_{61}H_{101}N_{11}O_{17}S$ 계산값 $m/z = 1305.73$. 확인값 $[M+H]^+ = 1306.9$.

[1197] 실시예 18

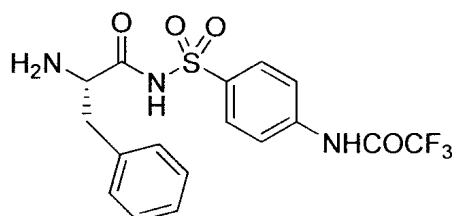
[1198] 화합물 Q: (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)-3-페닐프로판아미도)설파모일)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드



[1199]

[1200]

화합물 Q-1: (S)-2-아미노-3-페닐-N-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)페닐설폰닐)프로판아마이드



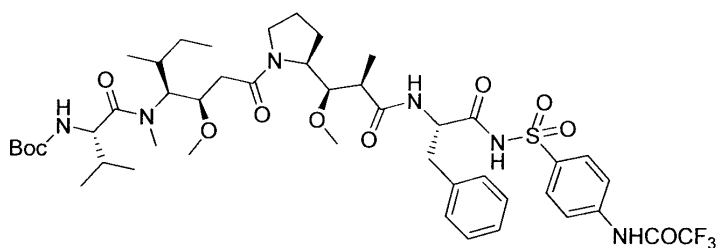
[1201]

[1202]

일반 절차 3 및 10에 따라 Boc-페닐알라닌 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설폰아미도)페닐아세트아마이드로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.24 - 7.14 (m, 3H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.06 (dd, J = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 14.1, 7.1 Hz, 1H). $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 계산값. m/z = 415.08 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 416.5$.

[1203]

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



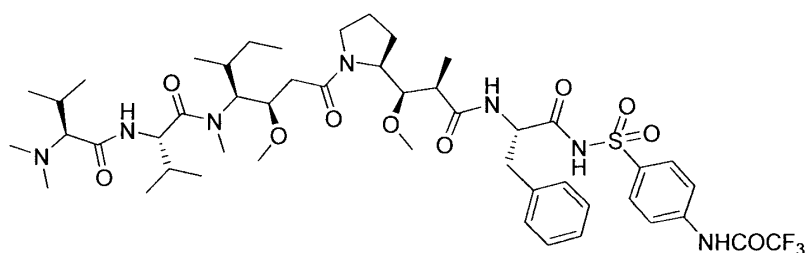
[1204]

[1205]

표제 화합물을 일반 절차 6을 이용하여 상업적으로 구입 가능한 Boc-Val-Dip-Dap-OH(0.07 g) 및 화합물 Q-1로부터 합성하였다. $\text{C}_{46}\text{H}_{67}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$ 계산값. m/z = 968.45 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 992.1$.

[1206]

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



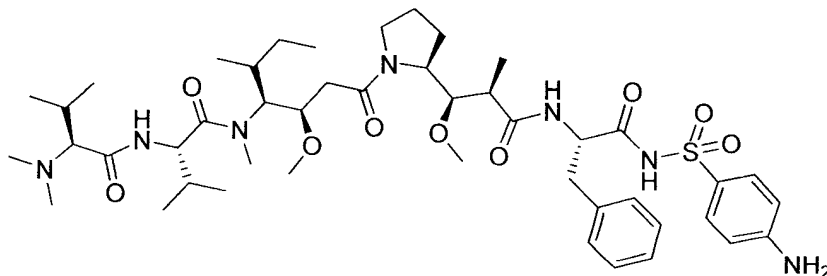
[1207]

[1208]

표제 화합물을 일반 절차 10 및 6을 이용하여 화합물 Q-2(110mg) 및 N,N-다이메틸 발린으로부터 제조하였다.

$C_{48}H_{72}F_3N_7O_{10}S$ 계산값 $m/z = 995.50$ 확인값 $[M+H]^+ 997.3$.

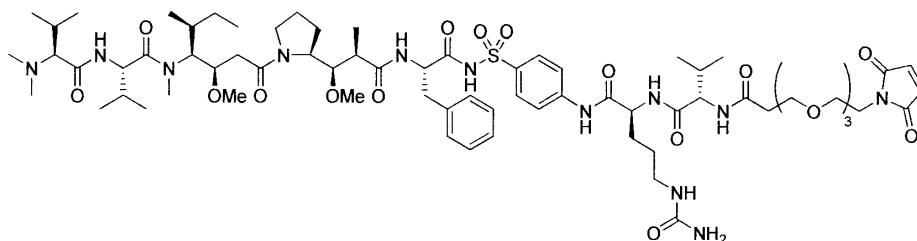
[1209] **화합물 Q-4:** (S)-N-((3R,4S,5R)-1-((S)-2-((1R,2R)-3-((S)-1-(4-아미노페닐설폰아미도)-1-옥소-3-페닐프로판-2-일아미노)-1-메톡시-2-메틸-3-옥소프로필)피롤리딘-1-일)-3-메톡시-5-메틸-1-옥소헵탄-4-일)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아마이드.



[1210]

[1211] 표제 화합물을 일반 절차 5를 이용하여 화합물 Q-3(100mg)으로부터 제조하였다. $C_{46}H_{73}N_7O_9S$ 계산값 $m/z = 899.52$ 확인값 $[M+H]^+ 901.3$.

[1212] **화합물 Q:** (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5R)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)-3-페닐프로판노일)설파모일)페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드

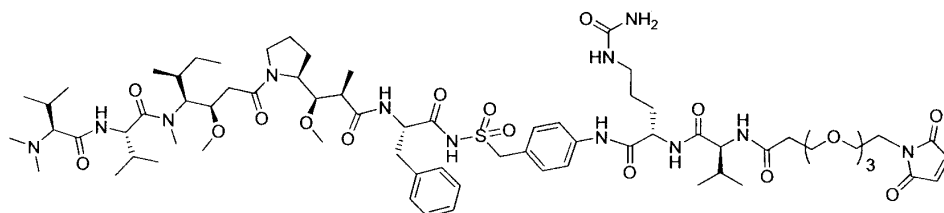


[1213]

[1214] 표제 화합물을 일반 절차 7을 이용하여 화합물 Q-4(25mg) 및 MT-Val-Cit-OH(63mg)로부터 제조하였다. $C_{70}H_{110}N_{12}O_{18}S$ 계산값 $m/z = 1438.8$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1440.2$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 720.5$

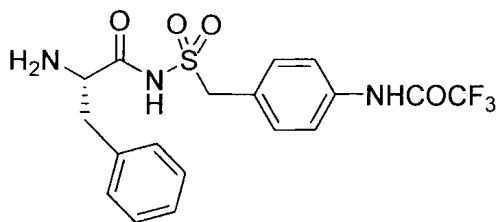
[1215] 실시예 19

[1216] **화합물 R:** (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)-3-페닐프로판노일)설파모일)메틸페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도헵탄아마이드



[1217]

[1218] **화합물 R-1:** (S)-2-아미노-3-페닐-N-(4-(2,2,2-트라이플루오로아세트아미도)벤질설폰)프로판아마이드



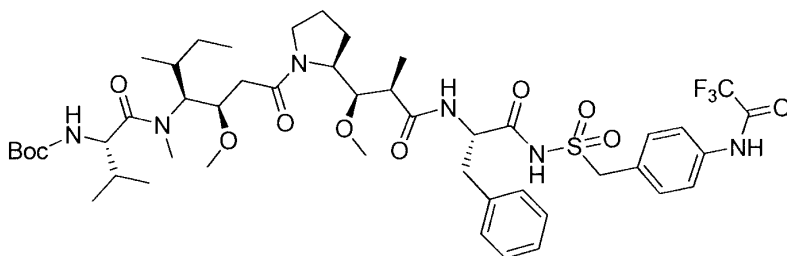
[1219]

[1220]

일반 절차 4 및 10에 따라 Boc-페닐알라닌 및 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일페닐)아세트아마이드로부터 제조하였다. (S)-tert-부틸 1-옥소-3-페닐-1-(페닐메틸설포아미도)프로판-2-일카바메이트 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.21 (m, 8H), 4.34 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 14.3, 8.3 Hz, 1H). $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ 계산값. m/z = 429.10 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.7$.

[1221]

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



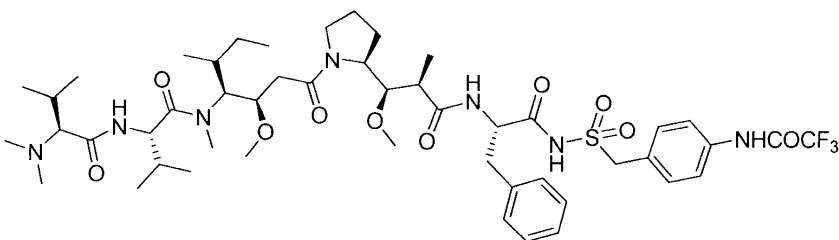
[1222]

[1223]

표제 화합물을 일반 절차 6에 따라 상업적으로 구입 가능한 Boc-Val-Dil-Dap-OH 및 화합물 R-1로부터 제조하였다. $\text{C}_{47}\text{H}_{69}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_{11}\text{S}$ 계산값 m/z = 982.47 확인값 $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1006.2$.

[1224]

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



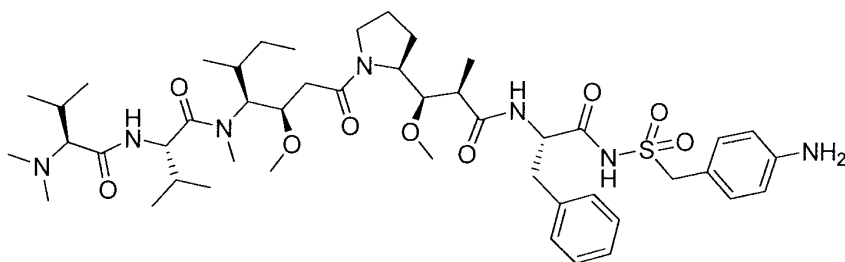
[1225]

[1226]

표제 화합물을 일반 절차 10 및 6에 따라 화합물 R-2 및 N,N-다이메틸발린으로부터 제조하였다. $\text{C}_{49}\text{H}_{74}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_{10}\text{S}$ 계산값 m/z = 1009.52 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1011.0$.

[1227]

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

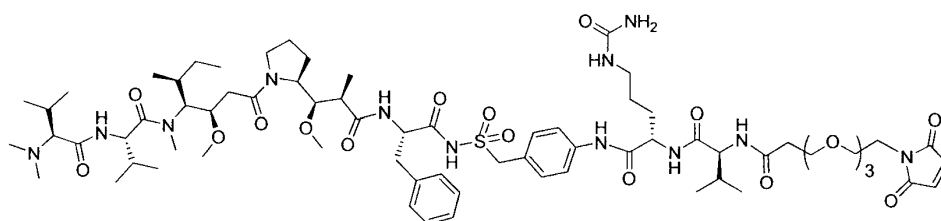


[1228]

[1229] 화합물을 일반 절차 5에 따라 화합물 R-3으로부터 제조하였다. $C_{47}H_{75}N_7O_9S$ 계산값 $m/z = 913.53$ 확인값 $[M-C_7H_5O_2S+Na]^+ = 768.1$ (퀴논 메티드 단편화 및 4-아미노벤질설포네이트의 소실).

[1230]

화합물 R: (S)-N-(4-(N-((S)-2-((2R,3R)-3-((S)-1-((3R,4S,5S)-4-((S)-2-((S)-2-(다이메틸아미노)-3-메틸부탄아미도)-N,3-다이메틸부탄아미도)-3-메톡시-5-메틸헵타노일)피롤리딘-2-일)-3-메톡시-2-메틸프로판아미도)-3-페닐프로판노일)설패모일)메틸페닐)-2-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸아미도)-5-우레이도펜탄아마이드



[1231]

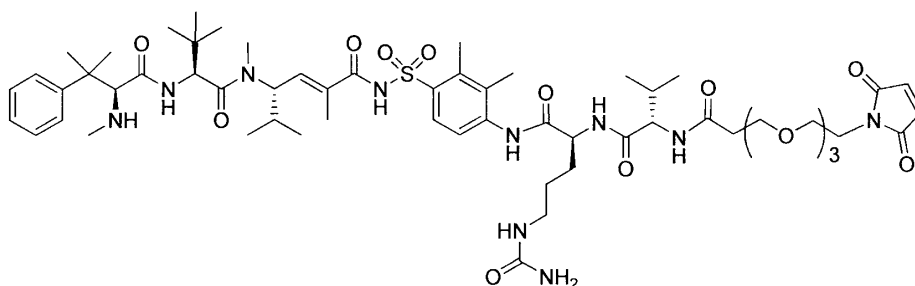
[1232] 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 R-4 및 MT-Val-Cit-OH로부터 제조한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. $C_{71}H_{112}N_{12}O_{18}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1452.8 확인값 $[M+H]^+ = 1454.6$.

[1233]

실시예 20

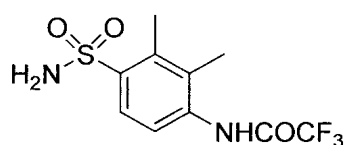
[1234]

화합물 S: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-2,3-다이메틸페닐설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1235]

[1236] **화합물 S-1:** N-(2,3-다이메틸-4-설패모일페닐)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드

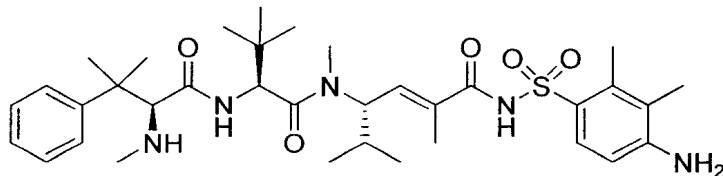


[1237]

[1238] 일반 절차 1에 따라 2,3-다이메틸아닐린으로부터 합성하였다.

[1239] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.25 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

[1240] **화합물 S-2:** (S,E)-N-(4-아미노-2,3-다이메틸페닐설폰일)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



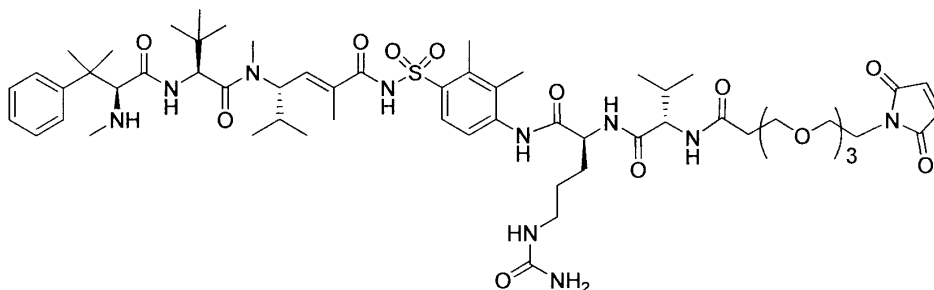
[1241]

[1242] 일반 절차 3, 5 및 10을 이용하여 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 S-1로부터 합성하였다.

[1243] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.08 - 2.02 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.7 (s, 9H), 0.92 (dd, J = 6.8, 6.5 Hz, 6H).

[1244] $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 m/z = 655.38 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 656.4.

[1245] **화합물 S:** (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-2,3-다이메틸페닐설폰일)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1246]

[1247] 일반 절차 9에 따라 화합물 S-2 및 MT-NHS로부터 합성하였다.

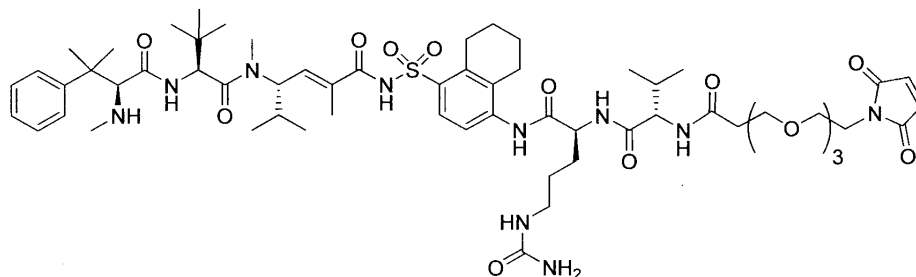
[1248] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.01 (dd, J = 11.0, 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 3H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.64 (td, J = 5.5, 1.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 3.2 Hz, 7H), 3.29 - 3.13 (m, 5H), 2.67 - 2.46 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.20 - 1.92 (m, 4H), 1.93 - 1.75 (m, 3H), 1.65 (dp, J = 16.0, 7.8 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 38.9 Hz, 6H), 1.14 - 0.96 (m, 16H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

[1249] $\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1194.64 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1195.51; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ 599.09

[1250] 실시예 21

[1251] **화합물 T:** (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일설폰일)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부

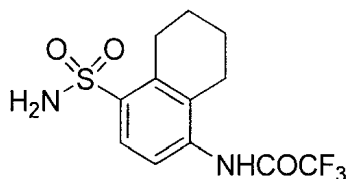
탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1252]

[1253]

화합물 T-1: 2,2,2-트라이플루오로-N-(4-설파모일-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일)아세트아마이드



[1254]

[1255]

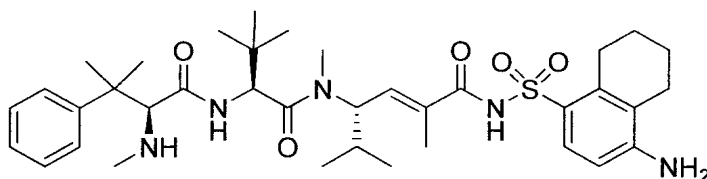
일반 절차 1에 따라 5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-아민으로부터 합성하였다.

[1256]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.04 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.77 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 1.73 (p, $J = 3.3$ Hz, 4H).

[1257]

화합물 T-2: (S,E)-N-(4-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1258]

[1259]

일반 절차 3, 5 및 10을 이용하여 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 T-1로부터 합성하였다.

[1260]

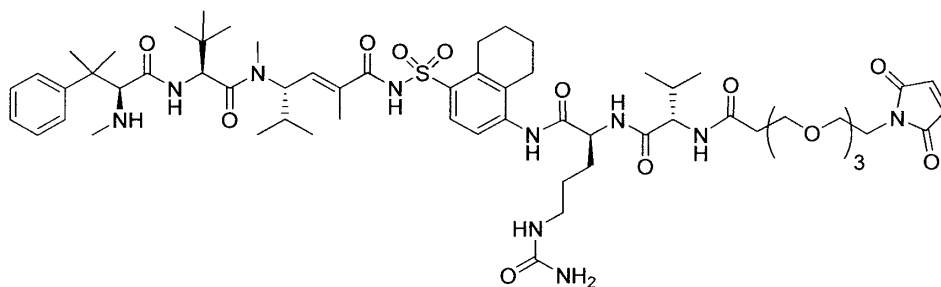
^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.00 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.95 - 4.91 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.10 - 3.5 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (dd, $J = 7.1$ Hz, 6H).

[1261]

$\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 $m/z = 681.39$ 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 682.4$.

[1262]

화합물 T: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이하자옥타데칸아미도)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-1-일설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1263]

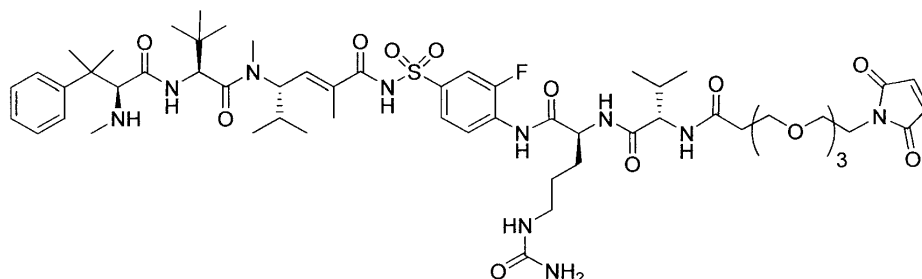
[1264] 일반 절차 9에 따라 화합물 T-2 및 MT-NHS로부터 합성하였다.

[1265] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 9.5, 1.8 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.93 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 4.62 (td, J = 8.1, 7.5, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 3.75 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 2H), 3.64 (td, J = 5.9, 1.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.08 (m, 7H), 2.74 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 5H), 2.20 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 7H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 1.00 (dd, J = 6.8, 3.4 Hz, 6H), 0.92 (t, J = 6.6 Hz, 6H).

[1266] $\text{C}_{61}\text{H}_{92}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1220.65 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1221.48; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ 611.39

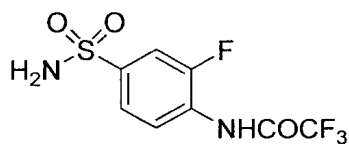
[1267] 실시예 22

[1268] 화합물 U: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-3-플루오로페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1269]

[1270] 화합물 U-1: 2,2,2-트라이플루오로-N-(2-플루오로-4-설파모일페닐)아세트아마이드

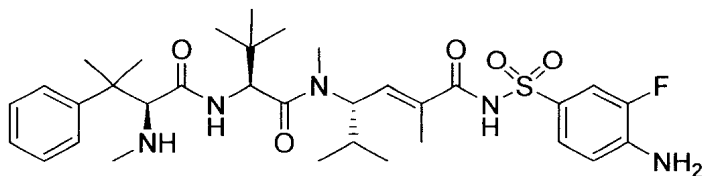


[1271]

[1272] 일반 절차 1에 따라 2-플루오로아닐린으로부터 합성하였다.

[1273] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 3H), 7.56 (s, 2H).

[1274] 화합물 U-2: (S,E)-N-(4-아미노-3-플루오로페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



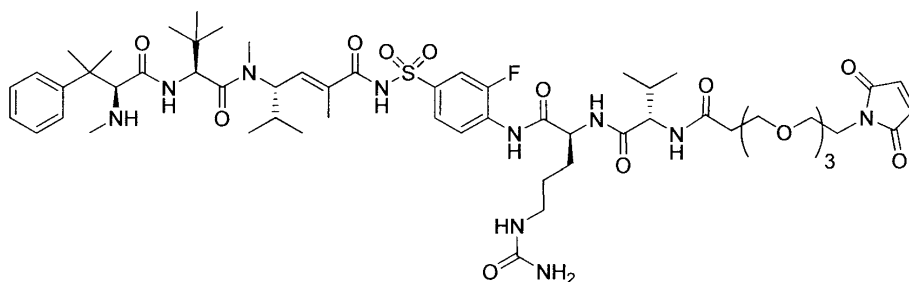
[1275]

[1276] 일반 절차 3, 5 및 10을 이용하여 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 U-1로부터 합성하였다.

[1277] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 13 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.8 Hz, 6H).

[1278] $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{FN}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 m/z = 645.34 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 646.4$

[1279] 화합물 U: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-3-플루오로페닐설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드



[1280]

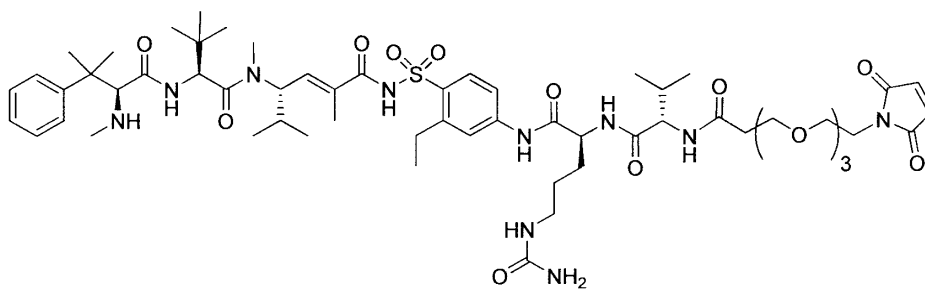
[1281] 일반 절차 9에 따라 화합물 U-2 및 MT-NHS로부터 합성하였다.

[1282] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.42 - 8.28 (m, 1H), 7.91 - 7.77 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.50 (dd, J = 9.3, 1.8 Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 2H), 4.67 (td, J = 7.9, 7.2, 4.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.70 (td, J = 5.5, 1.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.53 (m, 10H), 3.28 - 3.06 (m, 5H), 2.61 - 2.47 (m, 5H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 2.01 - 1.71 (m, 4H), 1.61 (dt, J = 15.2, 7.1 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.13 - 0.95 (m, 16H), 0.91 (dd, J = 6.6, 4.9 Hz, 6H).

[1283] $\text{C}_{57}\text{H}_{85}\text{FN}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1184.60 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1185.47$; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+ 593.41$

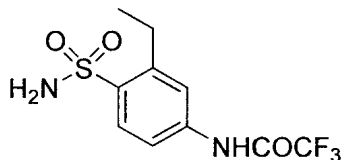
[1284] 실시예 23

[1285] 화합물 V: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-2-에틸페닐설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드



[1286]

[1287] **화합물 V-1: N-(3-에틸-4-설파모일페닐)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드**

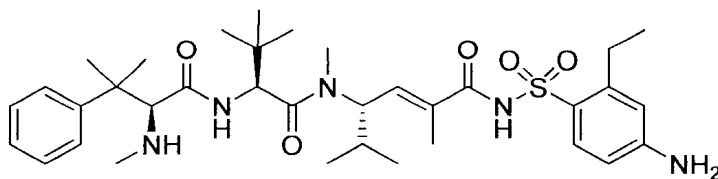


[1288]

[1289] 일반 절차 1에 따라 3-에틸아닐린으로부터 합성하였다.

[1290] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.48 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 2H), 7.45 (s, 2H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1291] **화합물 V-2: (S,E)-N-(4-아미노-2-에틸페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드**



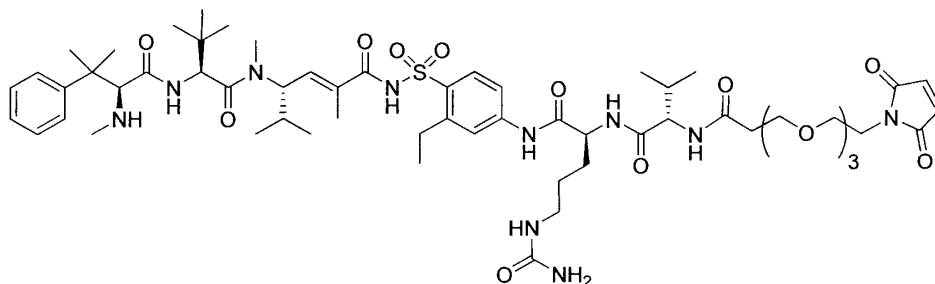
[1292]

[1293] 일반 절차 3, 5 및 10을 이용하여 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 V-1로부터 합성하였다.

[1294] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.6 Hz, 6H).

[1295] $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 m/z = 655.38 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656.4$.

[1296] **화합물 V: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-2-에틸페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드**



[1297]

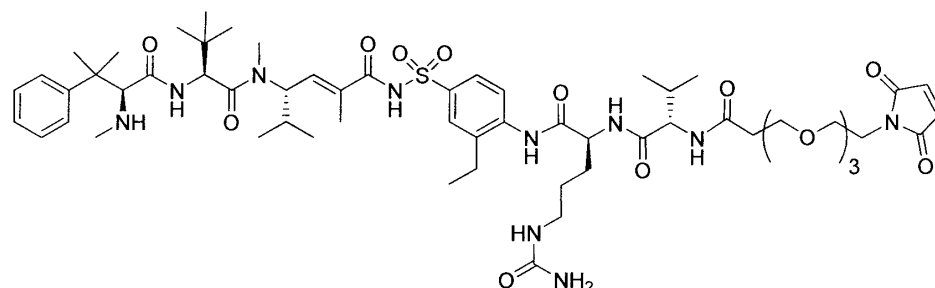
[1298] 일반 절차 9에 따라 화합물 V-2 및 MT-NHS로부터 합성하였다.

[1299] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 9.5, 1.9 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.23 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (dd, J = 6.0, 4.5 Hz, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 10H), 3.28 - 3.10 (m, 5H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.20 - 1.90 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 - 1.72 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.10 - 0.96 (m, 15H), 0.91 (dd, J = 6.6, 4.0 Hz, 6H).

[1300] $\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1194.64 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1195.57; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ 599.12

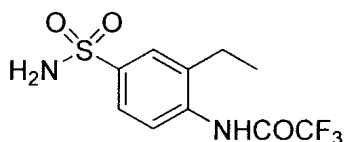
[1301] 실시예 24

[1302] 화합물 W: (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-3-에틸페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1303]

[1304] 화합물 W-1: N-(2-에틸-4-설파모일페닐)-2,2,2-트라이플루오로아세트아마이드

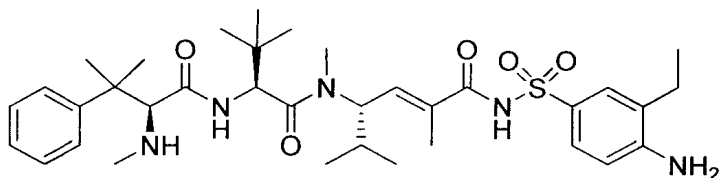


[1305]

[1306] 일반 절차 1에 따라 2-에틸아닐린으로부터 합성하였다.

[1307] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 2.64 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[1308] 화합물 W-2: (S,E)-N-(4-아미노-3-에틸페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



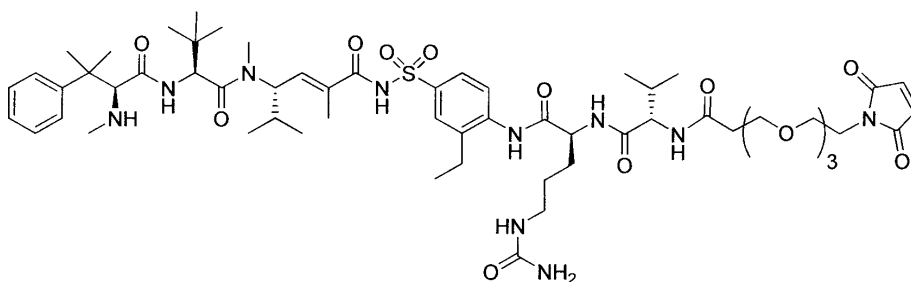
[1309]

[1310] 일반 절차 3, 5 및 10을 이용하여 Boc-HTI-286-OH 및 화합물 W-1로부터 합성하였다.

[1311] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 9.3, 1.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.87 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (dd, J = 6.4 Hz, 6H)

[1312] $\text{C}_{35}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 m/z = 655.38 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 656.5$.

[1313] **화합물 W:** (S,E)-N-(4-((14R,17R)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)-3-에틸페닐설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1314]

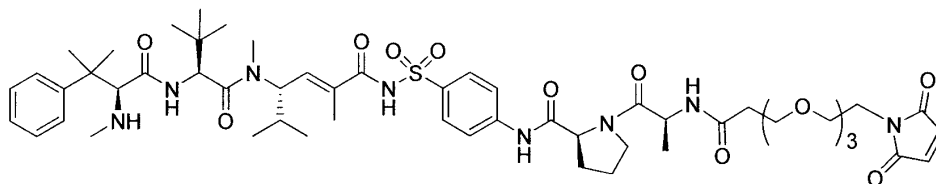
[1315] 일반 절차 9에 따라 화합물 W-2 및 MT-NHS로부터 합성하였다.

[1316] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.48 (dd, J = 9.4, 1.8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (td, J = 8.4, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.25 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.67 - 3.53 (m, 10H), 3.29 - 3.09 (m, 5H), 2.77 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 5H), 2.20 - 1.95 (m, 4H), 1.91 - 1.74 (m, 4H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.12 - 0.95 (m, 16H), 0.91 (dd, J = 6.6, 4.6 Hz, 6H).

[1317] $\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1194.64 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ 1195.54$; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+ 599.09$

[1318] 실시예 25

[1319] **화합물 X:** (S)-N-(4-(N-((S,E)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔오일)설펜모일)페닐)-1-((S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-메틸-12-옥소-3,6,9-트라이옥사-13-아자펜타데칸)피롤리딘-2-카복시아마이드



[1320]

[1321]

일반 절차 7에 따라 화합물 H-1c 및 Boc-Ala-Pro-OH로부터 합성한 후, 일반 절차 10에 따라 Boc를 제거하고, 일반 절차 9에 따라 MT-NHS를 설치한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다.

[1322]

^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.54 - 6.42 (m, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 2H), 4.67 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 5H), 3.61 (dd, J = 18.6, 4.6 Hz, 10H), 3.16 (s, 3H), 2.58 - 2.42 (m, 5H), 2.36 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 2.23 - 1.98 (m, 4H), 1.86 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.43 - 1.31 (m, 6H), 1.07 (s, 10H), 0.91 (t, J = 6.3 Hz, 6H).

[1323]

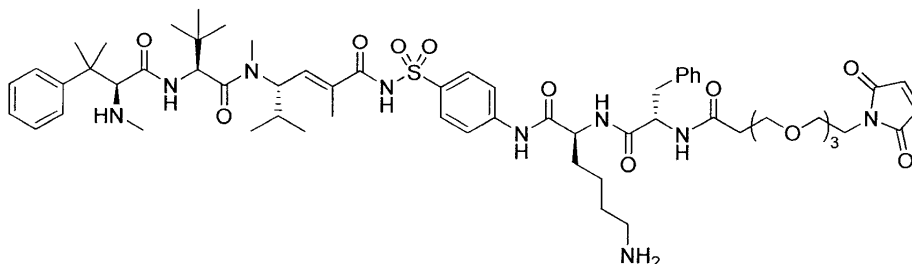
$\text{C}_{59}\text{H}_{90}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1078.54 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1079.48; $[(\text{M}+2\text{H})/2]^+$ 540.27

[1324]

실시예 26

[1325]

화합물 **Z:**
(S,E)-N-(4-((14S,17S)-17-(4-아미노뷰틸)-14-벤질-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-12,15-다이옥소-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1326]

[1327]

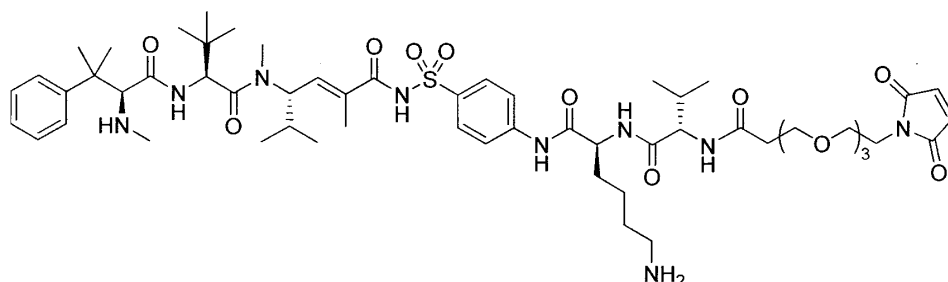
표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 H-1c 및 Fmoc-Phe-Lys(Boc)-OH로부터 제조한 후, 일반 절차 8에 따라 Fmoc를 제거하고, 일반 절차 9에 따라 MT-NHS에 의해 아실화하고, 일반 절차 10에 따라 탈보호한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. $\text{C}_{61}\text{H}_{87}\text{N}_9\text{O}_{13}\text{S}$ 에 대한 m/z 계산값 = 1185.6 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 1186.6 및 $[(\text{M}+2\text{H})/2]^{2+}$ = 593.9.

[1328]

실시예 27

[1329]

화합물 AA: (S,E)-N-(4-((14S,17S)-17-(4-아미노뷰틸)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

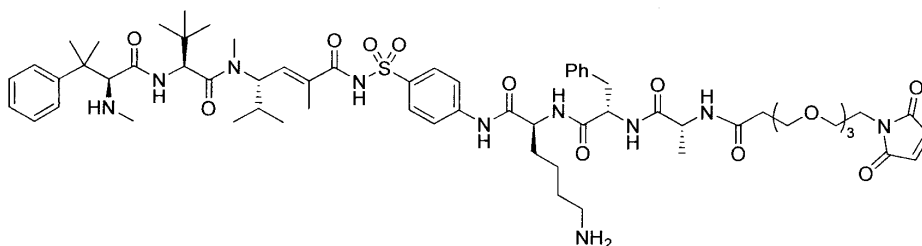


[1330]

[1331] 표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 H-1c 및 Fmoc-Val-Lys(Boc)-OH로부터 제조한 후, 일반 절차 8에 따라 Fmoc를 제거하고, 일반 절차 9에 따라 MT-NHS에 의해 아실화하고, 일반 절차 10에 따라 탈보호한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. $C_{57}H_{87}N_9O_{13}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1137.6 확인값 $[M+H]^+ = 1138.5$ 및 $[(M+2H^+)/2]^{2+} = 569.8$.

[1332] 실시예 28

[1333] 화합물 BB: (S,E)-N-(4-((2S,5S,8R)-2-(4-아미노뷰틸)-5-벤질-21-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-8-메틸-4,7,10-트라이옥소-13,16,19-트라이옥사-3,6,9-트리아자헥사헥사코산아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

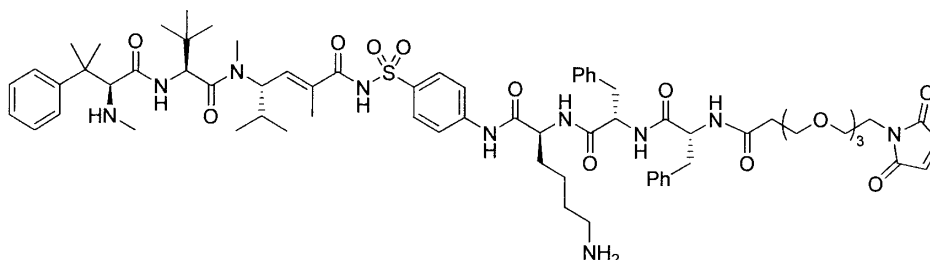


[1334]

[1335] 표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 H-1c 및 Fmoc-Ala-Phe(D)-Lys(Boc)-OH로부터 제조하였다. 섬광 크로마토그래피에 의해 정제된 생성된 물질을 이후 일반 절차 8에 따라 처리하여 Fmoc 보호기를 제거한 후, 일반 절차 9에 따라 MT-NHS에 의해 처리하고, 일반 절차 10에 따라 탈보호한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. $C_{64}H_{92}N_{10}O_{14}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1256.7 확인값 $[M+H]^+ = 1258.3$ 및 $[(M+2H^+)/2]^{2+} = 630.2$.

[1336] 실시예 29

[1337] 화합물 CC: (S,E)-N-(4-((2S,5S,8R)-2-(4-아미노뷰틸)-5,8-다이벤질-21-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-4,7,10-트라이옥소-13,16,19-트라이옥사-3,6,9-트리아자헥사헥사코산아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

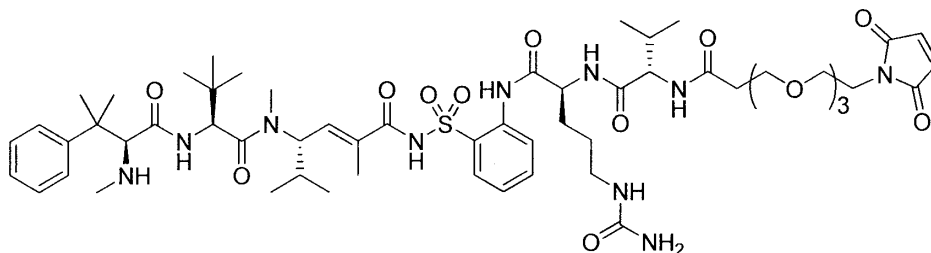


[1338]

[1339] 표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 H-1c 및 Fmoc-Phe-Phe(D)-Lys(Boc)-OH로부터 제조하고, 일반 절차 8에 따라 Fmoc를 제거하고, 일반 절차 9에 따라 MT-NHS와 반응시키고, 일반 절차 10에 따라 탈보호한 후, 분취용 HPLC에 의해 정제하였다. $C_{69}H_{94}N_{10}O_{14}S$ 에 대한 m/z 계산값 = 1332.7 확인값 $[M+H]^+ = 1334.3$ 및 $[(M+2H^+)/2]^{2+} = 668.2$.

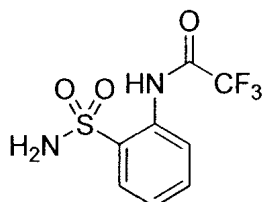
[1340] 실시예 30

[1341] 화합물 DD: (S,E)-N-(2-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설폰닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드



[1342]

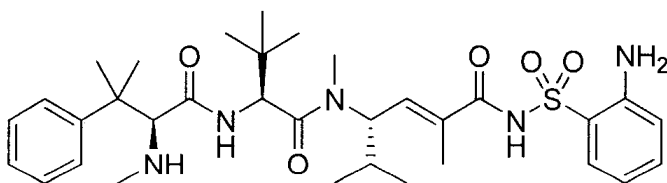
[1343] **화합물 DD-1:** 2,2,2-트라이플루오로-N-(2-설파모일페닐)아세트아마이드



[1344]

[1345] 표제 화합물을 일반 절차 2에 따라 2-아미노벤젠설폰아마이드로부터 제조하였다.

[1346] **화합물 DD-2:** (S,E)-N-(2-아미노페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

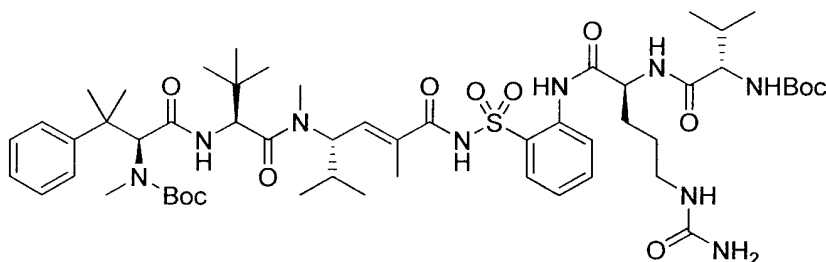


[1347]

[1348] 표제 화합물을 일반 절차 3 및 5에 따라 화합물 D-1 및 Boc-HTI-286-OH로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.75 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 - 7.27 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.69 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.35 (s, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.88 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.92 (t, J = 6.8 Hz, 6H).

[1349] $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ 계산값 m/z = 627.35 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 628.36$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 650.37$, $[(\text{M}+2\text{H})/2]^{2+} = 314.76$

[1350] **화합물 DD-3:**



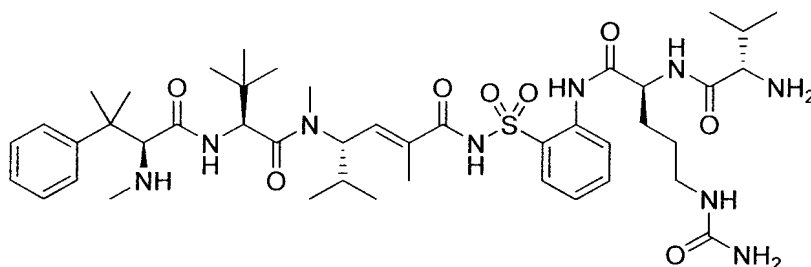
[1351]

[1352] 표제 화합물을 일반 절차 7에 따라 화합물 DD-2 및 Boc-Val-Cit-OH로부터 생성하였다. $\text{C}_{54}\text{H}_{85}\text{N}_{12}\text{O}_{12}\text{S}$ 계산값 m/z = 1083.60 amu; 확인값 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 1084.8$, $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 1106.7$.

[1353] **화합물 DD-4:** (S,E)-N-(2-((S)-2-((S)-2-아미노-3-메틸부탄아미도)-5-우레이도펜탄아미도)페닐설폰)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아마이드

이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드

드



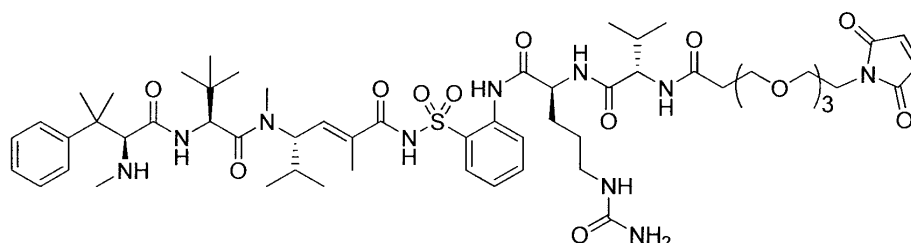
[1354]

[1355]

표제 화합물을 일반 절차 10에 따라 화합물 DD-3으로부터 생성하였다. $C_{44}H_{69}N_9O_8S$ 계산값 $m/z = 883.50$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 884.6$, $[M+Na]^+ = 906.6$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 442.8$.

[1356]

화합물 DD: (S,E)-N-(2-((14S,17S)-1-(2,5-다이옥소-2,5-다이하이드로-1H-피롤-1-일)-14-아이소프로필-12,15-다이옥소-17-(3-우레이도프로필)-3,6,9-트라이옥사-13,16-다이아자옥타데칸아미도)페닐설포닐)-2,5-다이메틸-4-((S)-N,3,3-트라이메틸-2-((S)-3-메틸-2-(메틸아미노)-3-페닐부탄아미도)부탄아미도)헥스-2-엔아미드



[1357]

[1358]

표제 화합물을 일반 절차 9에 따라 화합물 DD-4 및 MT-NHS로부터 생성한 후, 분취용 HPLC-MS에 의해 정제하였다. 1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_4) δ 8.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.42 (dt, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 3H), 7.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 6.62 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 10H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.65 - 2.49 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.00 (dt, $J = 17.2, 6.2$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 1.4$ Hz, 3H), 1.66 (dt, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 2H), 1.01 (d, $J = 13.3$ Hz, 15H), 0.87 (dd, $J = 21.4, 6.6$ Hz, 6H).

[1359]

$C_{57}H_{86}N_{10}O_{14}S$ 계산값 $m/z = 1166.60$ amu; 확인값 $[M+H]^+ = 1167.8$, $[M+Na]^+ = 1189.9$, $[(M+2H)/2]^{2+} = 584.4$.

[1360]

생물학적 검정

[1361]

생물학적 실시예 1

[1362]

트라스투주맙 기반 ADC에 의한

[1363]

HER2 양성 세포의 선택적 실험실내 세포독성 사멸의 검정:

[1364]

제조된 각각의 접합체에 대해 HER2 음성 주르카트 세포에 비해 HER2 양성 세포주, 예컨대 NCI-N87 또는 HCC 1954의 선택적 사멸을 입증하였다. 표 1은, 인간 위 암종 세포주 NCI-N87 및/또는 인간 유방 암종 세포주 HCC1954, 및 인간 T 세포 백혈병 세포주 주르카트에 대해 시험될 때, 화합물 A 내지 화합물 DD에 대한 트라스투주맙의 접합에 의해 형성된 ADC의 세포독성 활성을 요약한다.

[1365]

간단히 말하면, 세포를 ATCC로부터 얻고, 제공된 제품 시트에서 기재된 바대로 배양하였다. 세포를 코스타르 (Costar) 3904 검정 벽의 평평 바닥 96웰 플레이트에서 25000개의 세포/ml(2500개의 세포/웰)로 시딩하였다. 부착성 세포주 세포를 5% CO_2 분위기 하에 하룻밤 동안 37°C에서 항온처리하여 세포가 미량적정 플레이트 표면에

부착하게 하는 반면, 현탁액(주르카트) 세포를 사용 직전에 도말하였다. ADC를 원하는 최종 농도의 5배로 적절 한 세포 성장 배지 중에 직접적으로 희석하였다. 이 ADC를 이후 8단계에 걸쳐 1:3 적정하였다. 시험 물품이 없 는 대조군(성장 배지 단독)은 각각 미량적정 플레이트에 6회 포함되었다. 제조된 화합물/ADC 적정액을 HCC1954 및/또는 NCI-N87 세포 및 주르카트 세포 둘 다에 3회 첨가하였다(25 μ l/웰). 세포 및 적정액을 3일 밤(주르카트) 및 3일 또는 5일 밤(HCC1954/NCI-N87) 동안 37 $^{\circ}$ C/5% CO₂에서 항온처리하였다. 항온처리 후, 30 μ l의 제조된 셀티 터-글루(CellTiter-Glo)(등록상표)를 각각의 검정 웰에 첨가함으로써 셀티터-글루(등록상표) 시약을 사용하여 세포 생존능력을 측정하였다. 혼합물을 적어도 20분 동안 암소에서 항온처리한 후 마이크로플레이트 발광장치 (500ms 통합 시간)를 사용하여 방출된 발광을 측정하였다. 수집된 상대 발광 단위(relative luminescence unit: RLU)를 상기 언급된 성장 배지 단독 대조군을 사용하여 세포독성(%)으로 전환하였다(세포독성(%) = 1 - [웰 RLU/평균 배지 단독 대조군 RLU]). 데이터(ADC의 농도(log₁₀[nM])에 대한 세포독성(%))를 작도하고, 그래프 패드 프리즘(GraphPad Prism) 소프트웨어 v. 5.02를 사용하여 비선형 회귀 방법에 의해 분석하여 EC₅₀ 예상치를 얻었다.

표 1

트라스투주맵 ADC	EC50, nM		
	세포주		
	N87	HCC1954	주르카트 *
mAb- 화합물 A	0.017	0.079	
mAb- 화합물 B	0.059	0.083	
mAb- 화합물 C	0.039	0.084	
mAb- 화합물 D	0.041	0.123	
mAb- 화합물 E	0.033	0.018	
mAb- 화합물 F	0.125	0.131	
mAb- 화합물 G	0.056	0.128	
mAb- 화합물 H	0.03	0.068	
mAb- 화합물 I	0.047	0.065	
mAb- 화합물 J	0.131	0.136	
mAb- 화합물 K	0.055	0.103	
mAb- 화합물 KK	0.091	nd	
mAb- 화합물 L	0.099	nd	
mAb- 화합물 M	0.031	nd	
mAb- 화합물 N	0.44	nd	
mAb- 화합물 O	0.010	nd	
mAb- 화합물 P	0.010	nd	
mAb- 화합물 Q	0.005	nd	
mAb- 화합물 R	0.042	nd	
mAb- 화합물 S	0.112	nd	
mAb- 화합물 T	0.210	nd	>10 nM
mAb- 화합물 U	0.333	nd	
mAb- 화합물 V	0.247	nd	>10 nM
mAb- 화합물 W	0.184	nd	
mAb- 화합물 X	0.424	nd	
mAb- 화합물 Z	0.007	nd	
mAb- 화합물 AA	0.013	nd	
mAb- 화합물 BB	0.020	nd	
mAb- 화합물 CC	0.022	nd	
mAb- 화합물 DD	0.051	nd	

nd - 결정되지 않음

*달리 기재되지 않은 한 주르카트 세포주에서 세포독성이 관찰되지 않음

[1366]

[1367] 카텡신 B 링커 절단 검정

[1368] 카텡신 B(Sigma C8286)에 의한 독소의 방출 및 절단에 대한 민감성에 대해 트라스투주맙의 접합에 의해 제조된 ADC를 평가하였다. ADC를 Zeba 40KDa MWC0 스핀 칼럼을 사용하여 25mM NaOAc, 1mM EDTA(pH 5.0)로 완충제 교환하였다. (트라스투주맙으로부터 생성된 표준 곡선을 이용하여 BCA 검정에 의해 예측된) 1 내지 3mg/mL의 농도에 서의 ADC. 통상적인 실험에서, 각각의 ADC의 분취량(50 μ l; 100 μ g)을 카텡신 B(10 μ l의 20mM DTT, 10mM EDTA, 8mM NaOAc 중의 약 5 μ g) 또는 효소 없는 완충제에 의해 처리하고, 반응물을 37℃에서 항온처리하였다. 2시간 후, 용액을 Pall NanoSep 30KDa MWC0 원심분리 스핀 필터를 통해 여과시키고, 여과액을 (적절한 희석 후) 액체 크로마토그래피-질량 분광법에 의해 분석하여 카텡신 B의 작용에 의해 ADC로부터 방출된 소분자를 확인하였다. 액유티(Acquity) UPLC BEH C18 칼럼(1.7 μ M, 2.1x50mm)을 사용하는 워터스 액유티 H 클래스 UPLC에서 유리 약 물 분석을 위한 RP-LCMS를 수행하였다. 100 내지 3000 m/z의 스캔 범위로 마이크로매스 Q-TOF 프리미어 (MicroMass Q-TOF Premier)를 사용하여 고해상 질량 분광법 검출을 달성하였다. 0.3mL/분에서 5.5분에 걸쳐 98% 내지 40% A의 선형 구배에 의해 크로마토그래피를 수행한 후(A: H₂O 중의 0.1% 폼산, B: ACN 중의 0.1% 폼 산), 워시아웃하고 초기 조건으로 다시 평형시켰다. 데이터 수집 및 분석을 매스린스(MassLynx) 4.1에 의해 수 행하였다. 절단 검정의 정성적 결과가 표 1에 기재되어 있다.

[1369] 시험된 접합체 중에, 하기는 실험실내 카텡신 B에 의해 방출되었다: mAb-화합물 A; mAb-화합물 C; mAb-화합물 D; mAb-화합물 I; mAb-화합물 N; mAb-화합물 O; mAb-화합물 P; mAb-화합물 Q; mAb-화합물 R; mAb-화합물 S; mAb-화합물 T; mAb-화합물 U; mAb-화합물 V; mAb-화합물 W; mAb-화합물 Z; mAb-화합물 BB.

[1370] 생물학적 실시예 2

[1371] NCI-N87 종양 보유 마우스에서의 독소의 효율 연구

[1372] 암컷 NOD/SCID 감마(NSG) 마우스(Jackson Laboratories)를 NCI-N87 종양 세포주에 의해 등에서 피하로 이식하 였다. NCI-N87 인간 위 암종 세포는 세포독성 치료제를 섭취한 후 매우 분화한 위 암종의 간 전이로부터 유래하 였다. 종양을 무흉선 누드 마우스에서 3회 계대배양 동안 이종이식편으로서 계대배양한 후, 세포주를 확립하였 다.

[1373] 종양을 25일의 기간에 걸쳐 확립하고, 시험 대상체를 종양 용적에 따라 그룹화(표 2)하여서, 각각의 그룹(n=1 0)은 동일한 종양 용적 분포를 가졌다(170mm³ 초과와 평균 용적).

[1374] 시험 물품을 연구 그룹화 표에서 표시된 용량으로 정맥내 (22일에) 1회 투여하였다. 동물 건강을 주사 후 임상 관찰 기록(Post Injection Clinical Observation Record: PICOR) 서식을 이용하여 급성으로 평가하였다. 월요 일, 수요일 및 금요일마다 체중(도 12) 및 종양 용적(도 13)을 측정하였다. 종양이 800mm³ 크기에 도달할 때까지 동물은 연구에 남아 있거나, 그렇지 않으면 동물은 인도적 종료시점의 달성으로 인해 안락사를 필요로 하였다.

표 2

생물학적 실시예 2 연구 그룹화

그룹 번호	시험 품목	n	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)	스케줄
1	비히클	10	IV	해당 없음	10	qdx1
2	T-DM1	10	IV	12	10	qdx1
4	T-화합물 I	10	IV	12	10	qdx1
5	T-화합물 K	10	IV	12	10	qdx1

[1375]

[1376] 평가된 ADC는 종양 용적을 감소시키고 종양 재성장을 지연시키는 데 있어서 효과적이었다. 시험된 모든 ADC는 비히클과 비교하여 종양 재발까지의 일자를 상당히 증가시켰다(도 14). T-화합물 I는 T-DM1과 비교하여 상당히 증가한 생존 속도를 가지지만, T-화합물 K와 비교할 때 상당한 차이를 나타내지 않았다. T-화합물 K는 T-DM1과 비교하여 상당히 증가한 생존 속도를 가지지만, T-화합물 I와 비교할 때 상당한 차이를 나타내지 않았다.

[1377] 생물학적 실시예 3

[1378] NCI-N87 종양 보유 마우스에서의 독소의 효율 연구

[1379] 암컷 NOD/SCID 감마(NSG) 마우스(Jackson Laboratories)를 NCI-N87 종양 세포주에 의해 등에서 피하로 이식하였다. NCI-N87 인간 위 암종 세포는 세포독성 치료제를 섭취한 후 매우 분화한 위 암종의 간 전이로부터 유래하였다. 종양을 무흉선 누드 마우스에서 3회 계대배양 동안 이중이식편으로서 계대배양한 후, 세포주를 확립하였다.

[1380] 종양을 25일의 기간에 걸쳐 확립하고, 시험 대상체를 종양 용적에 따라 그룹화(표 3)하여서, 각각의 그룹(n=6-8)은 동일한 종양 용적 분포를 가졌다(150mm³ 초과와 평균 용적).

[1381] 시험 물품을 표 3에서 연구 그룹화에서 표시된 용량으로 정맥내 (27일에) 1회 투여하였다. 동물 건강을 주사 후 임상 관찰 기록(PICOR) 서식을 이용하여 급성으로 평가하였다. 월요일, 수요일 및 금요일마다 체중(도 15) 및 종양 용적(도 16)을 측정하였다. 종양이 800mm³ 크기에 도달할 때까지 동물은 연구에 남아 있거나, 그렇지 않으면 동물은 인도적 종료시점의 달성으로 인해 안락사를 필요로 하였다.

표 3

생물학적 실시예 3 연구 그룹화

그룹 번호	시험 품목	n	투여 경로	용량 (mg/kg)	투여 용적 (mL/kg)	스케줄
1	비히클	6	IV	N/A	10	qdx1
2	트라스투주맵	6	IV	12	10	qdx1
3	T-DM1	7	IV	12	10	qdx1
4	T-DM1	7	IV	7	10	qdx1
5	T-DM1	7	IV	3	10	qdx1
6	T-DM1	7	IV	1	10	qdx1
11	T-화합물 E	8	IV	12	10	qdx1
12	T-화합물 E	8	IV	7	10	qdx1
13	T-화합물 E	8	IV	3	10	qdx1
14	T-화합물 E	8	IV	1	10	qdx1

T=트라스투주맵

[1382]

[1383] 평가된 ADC는 종양 용적을 감소시키고 종양 재성장을 지연시키는 데 있어서 효과적이었다. T-화합물 E는 단일 IV 투약 후 NCI-N87 종양 보유 NSG 마우스에서 3mg/kg 용량에서의 재발까지 기간, 및 7mg/kg 용량에서의 생존 속도(비도시)에 상당한 효과를 가졌다. ADC 용량과 효과 사이에 직접적인 관계가 있었다. ADC의 증가 용량은 NCI-N87 종양 보유 NSG 마우스에서 재발 및 생존 속도까지 기간에 대해 가장 상당한 효과를 발생시켰다. 12mg/kg인 가장 높은 용량은 모든 ADC에 대해 가장 큰 종양 용적 감소, 종양 재발까지의 기간 및 생존 속도를 발생시켰다. 모든 치료는 연구 마우스에 의해 매우 용인되었다.

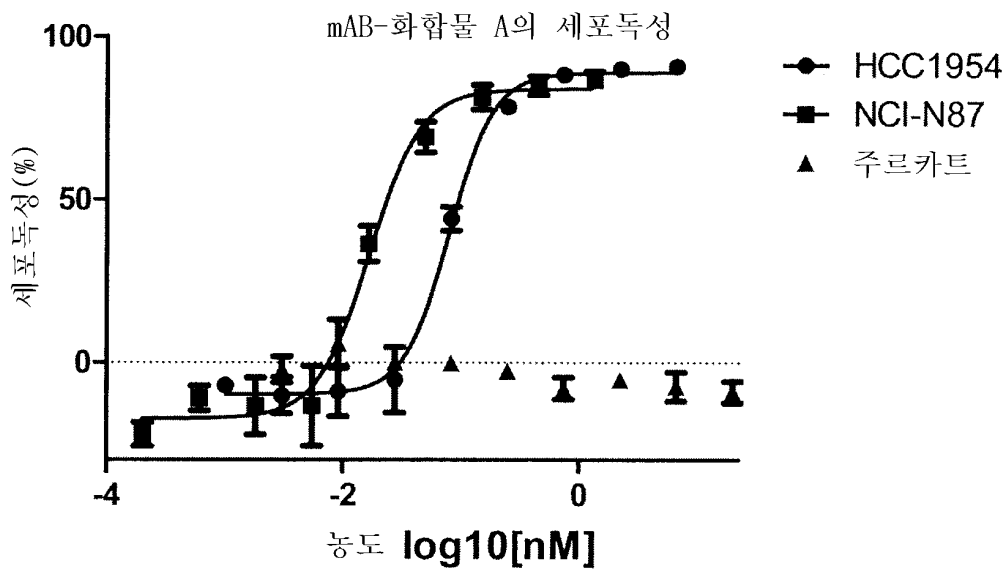
[1384] 본 명세서에서 언급된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공보, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비특허 공보는 본 명세서와 불일치하지 않는 정도로 그 전문이 본 명세서에 참고로 인용된다.

[1385] 상기로부터, 본 개시내용의 구체적인 실시형태가 예시의 목적을 위해 본 명세서에 기재되어 있지만, 본 개시내용의 정신 및 범위로부터 벗어나지 않으면서 다양한 변형이 이루어질 수 있는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 개시내용은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고는 제한되지 않는다.

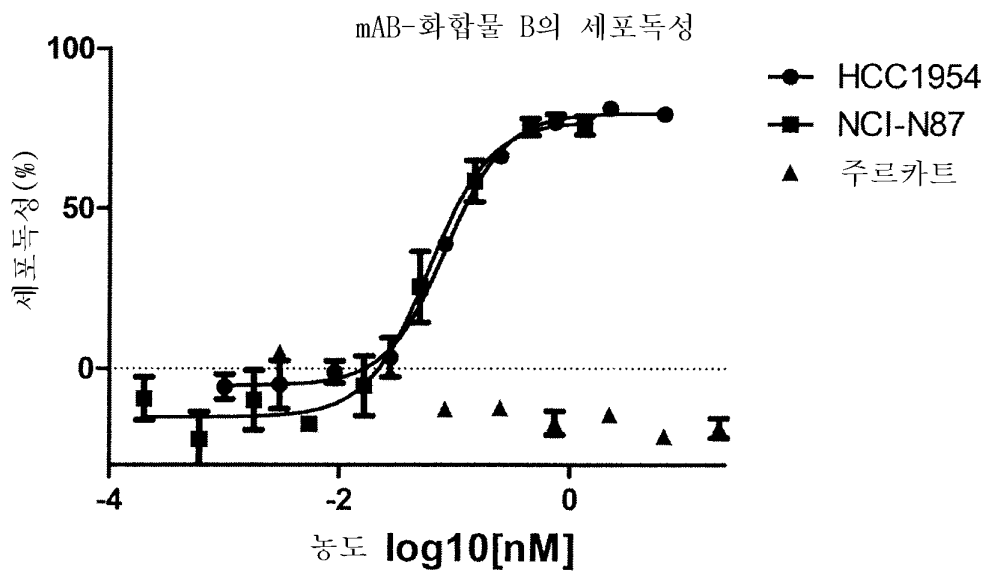
[1386] 본 명세서의 상이한 부분이 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있는 것으로 고안된다. 예를 들어, 본 실시예, 방법, 양상, 실시형태 또는 기타 등등은 적합하게 실행되거나 본 발명의 임의의 다른 실시형태, 방법, 실시예 또는 양상과 조합될 수 있다.

도면

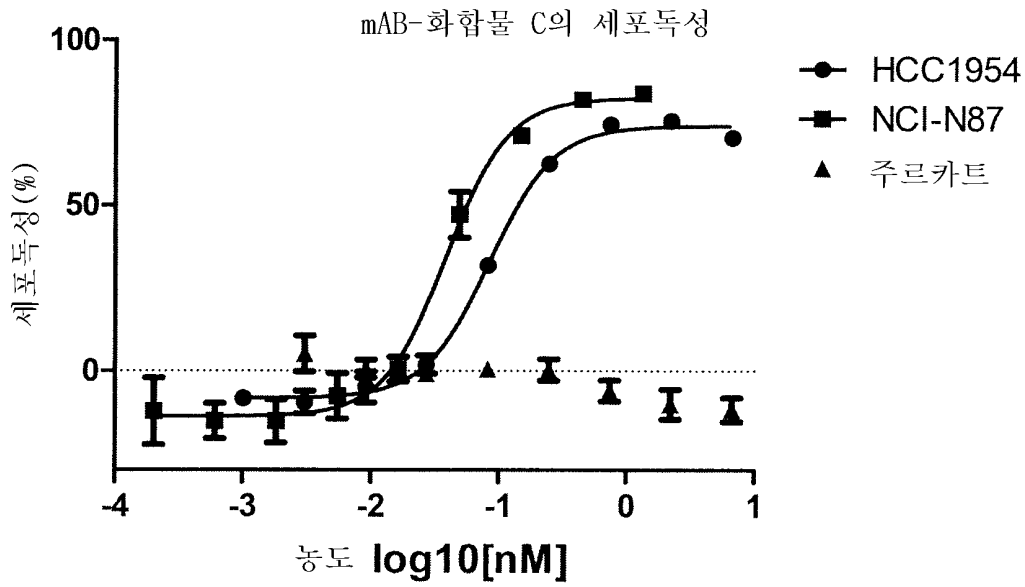
도면1



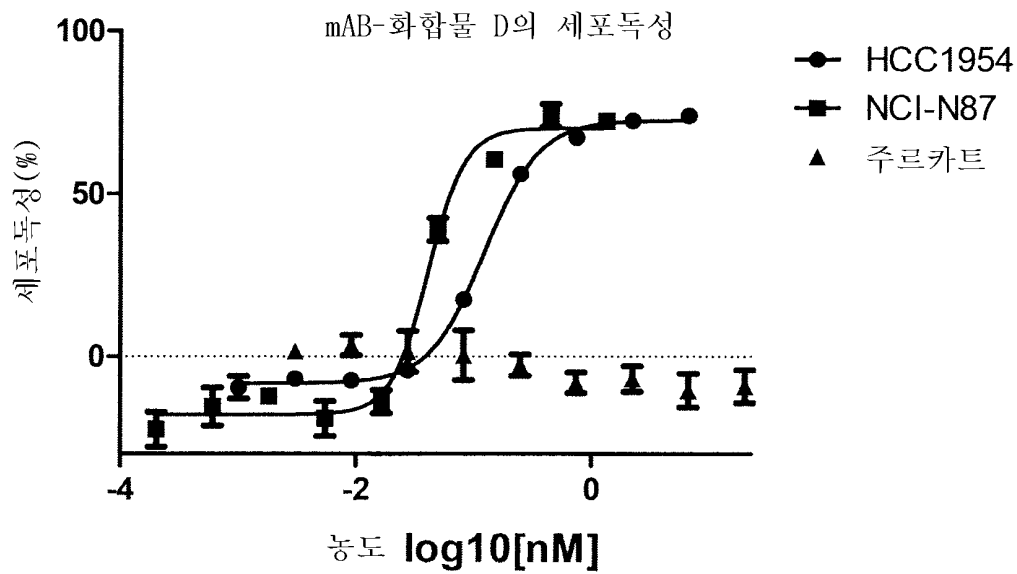
도면2



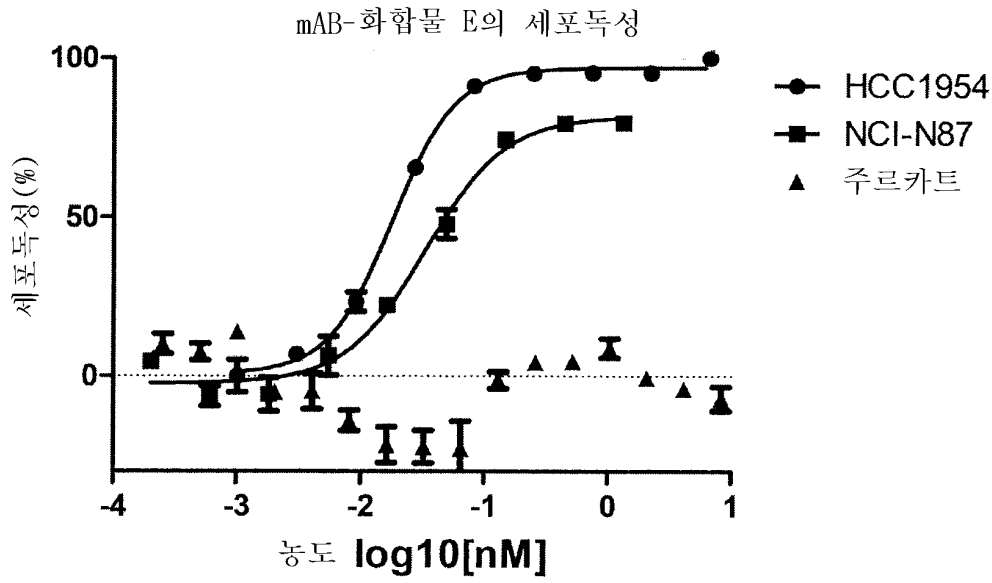
도면3



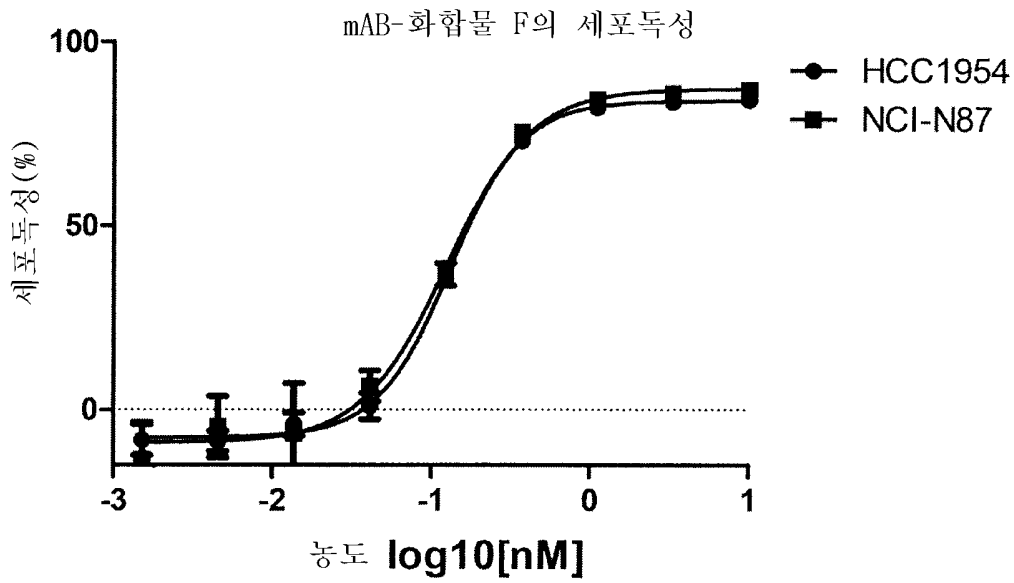
도면4



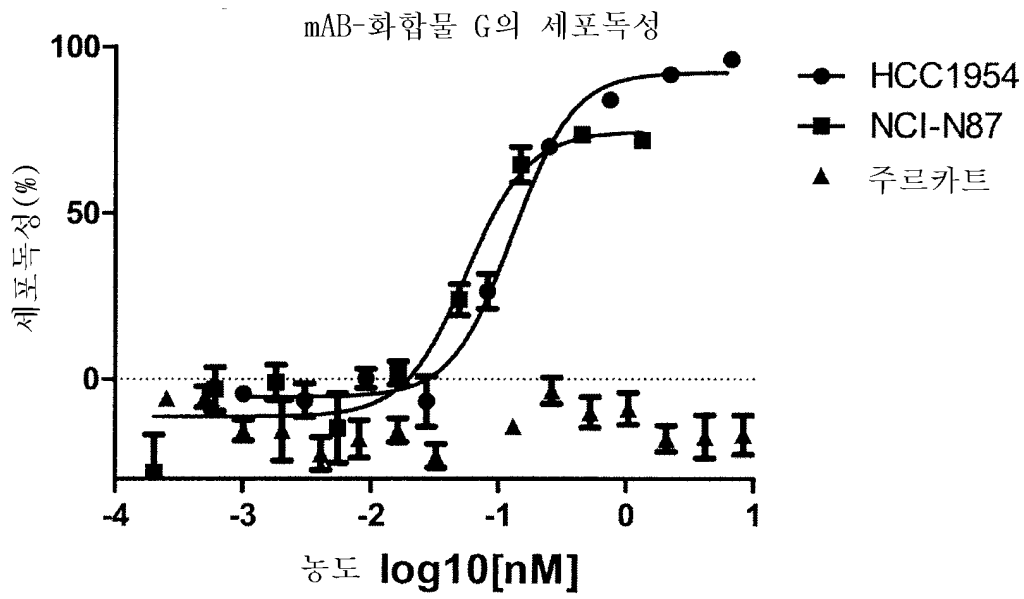
도면5



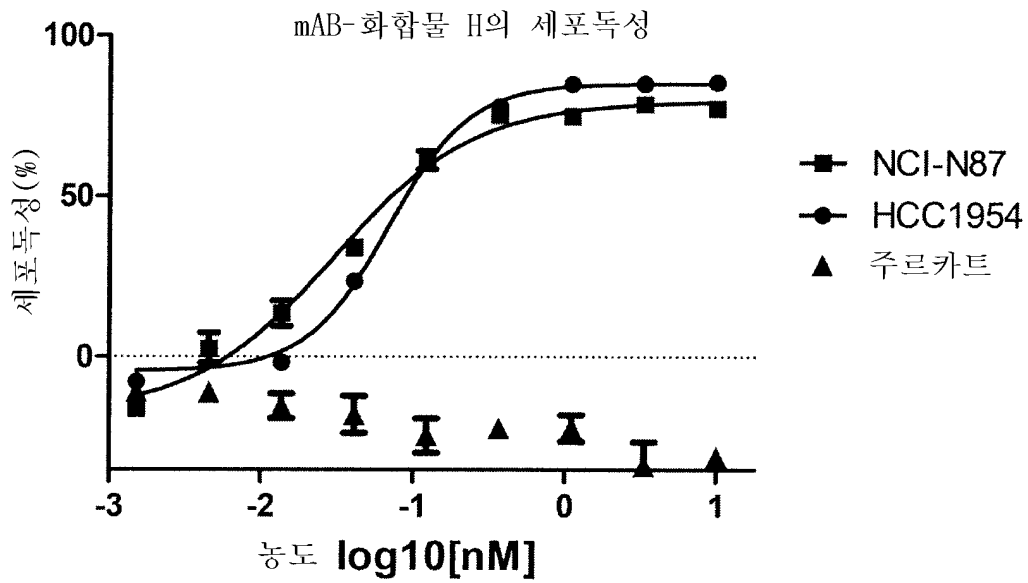
도면6



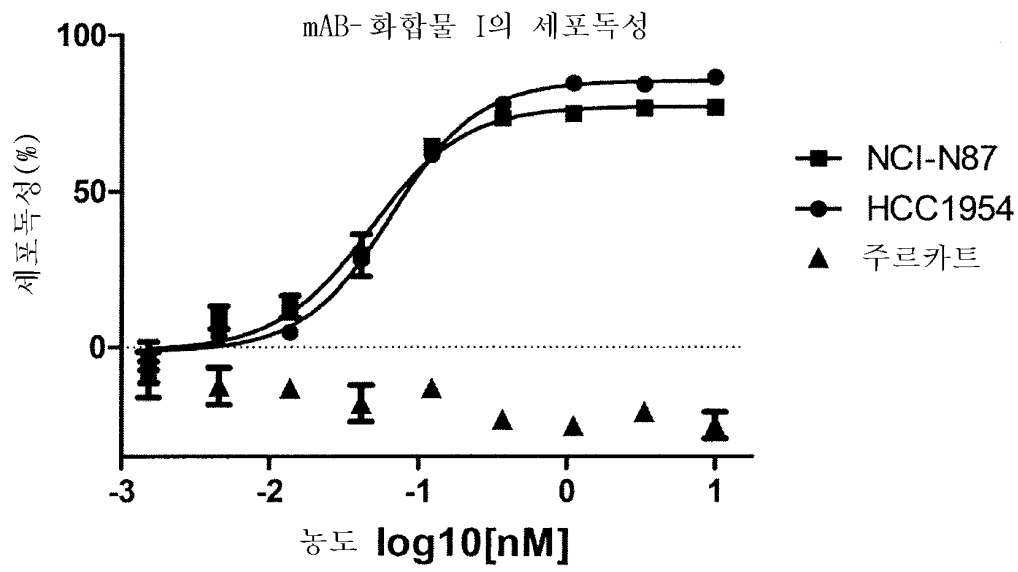
도면7



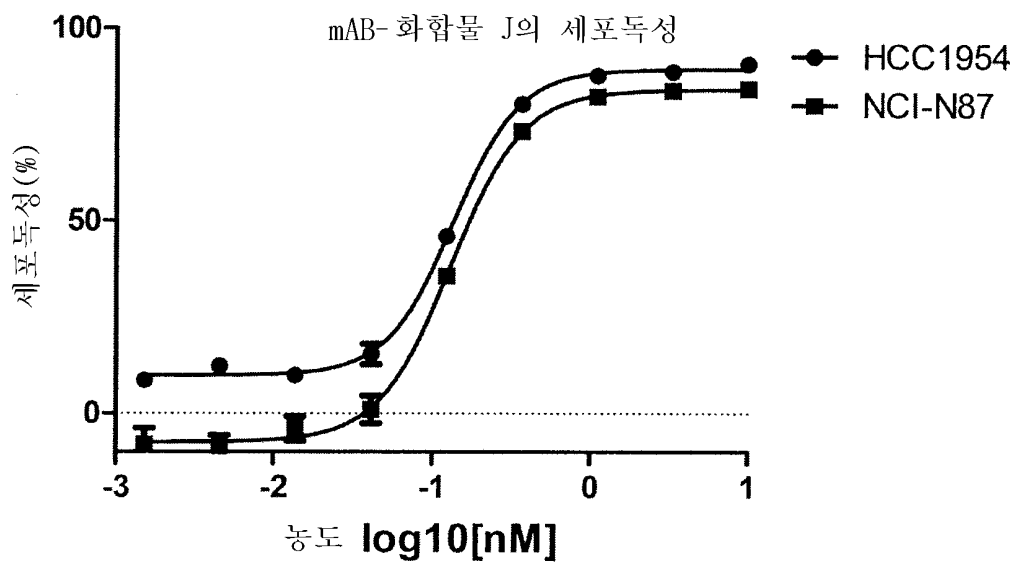
도면8



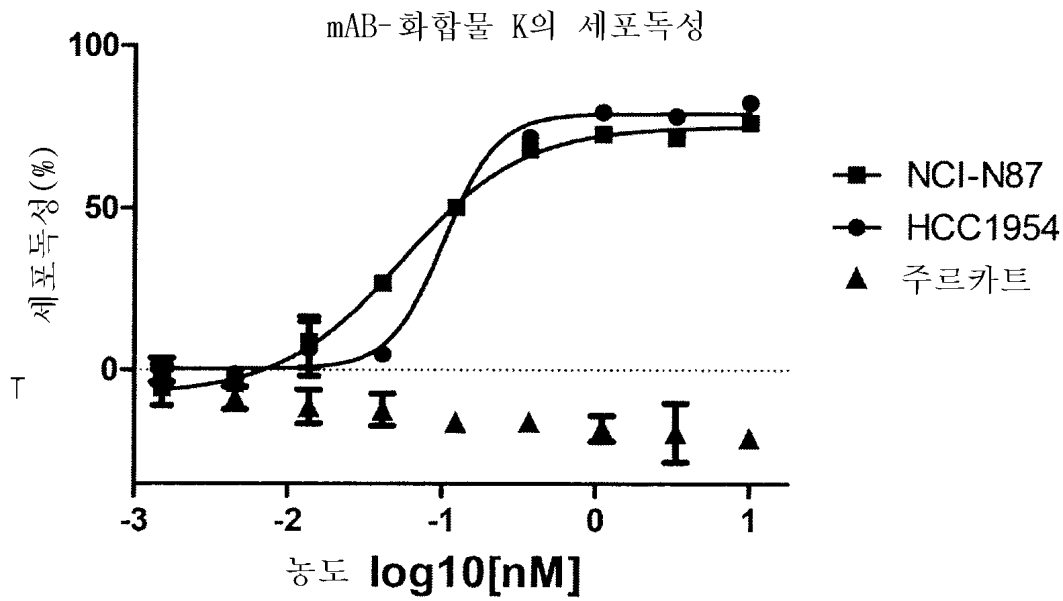
도면9



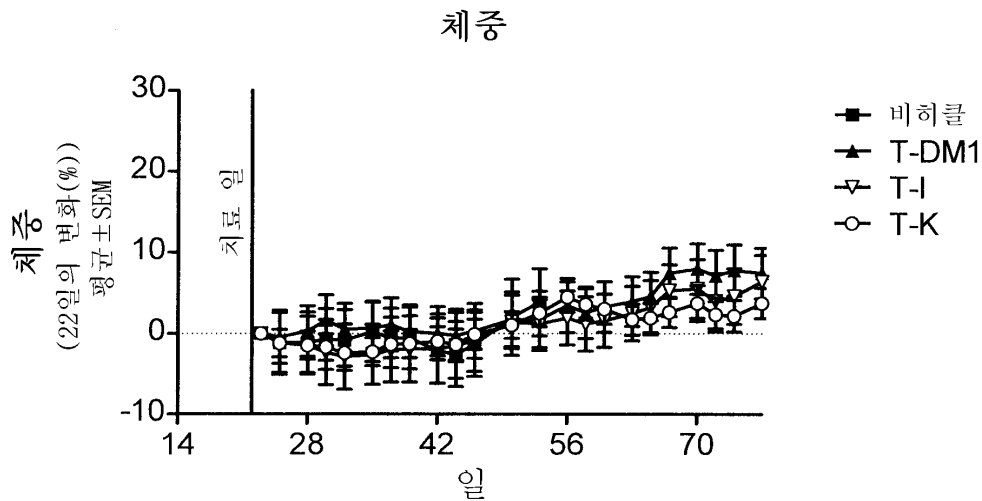
도면10



도면11

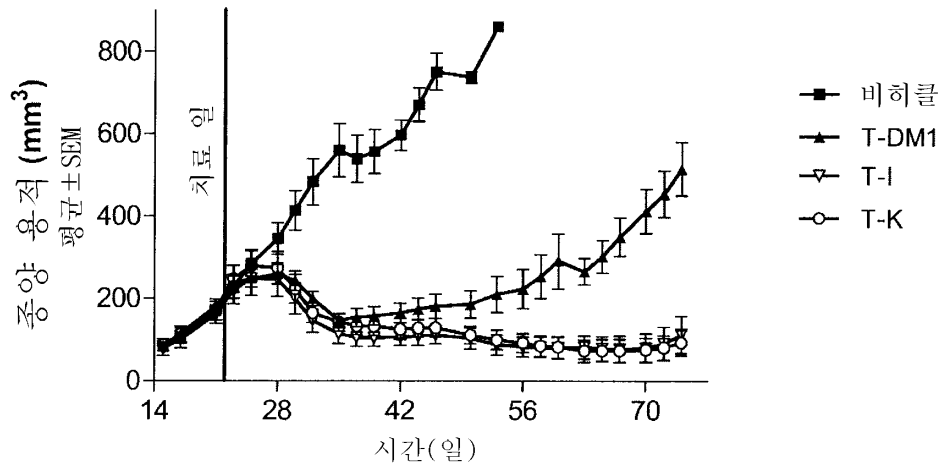


도면12



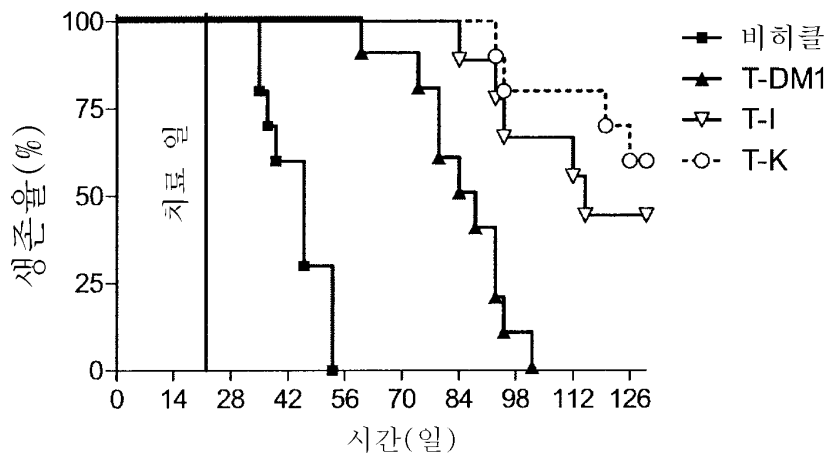
NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-I 또는 T-K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 체중

도면13



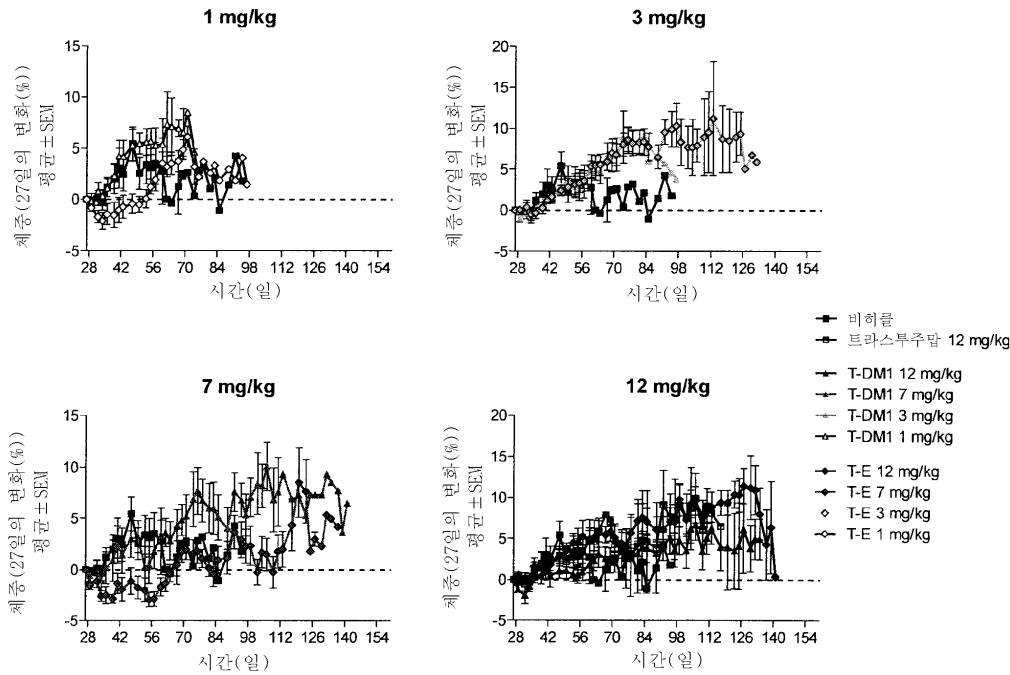
NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-I 또는 T-K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 종양 용적

도면14



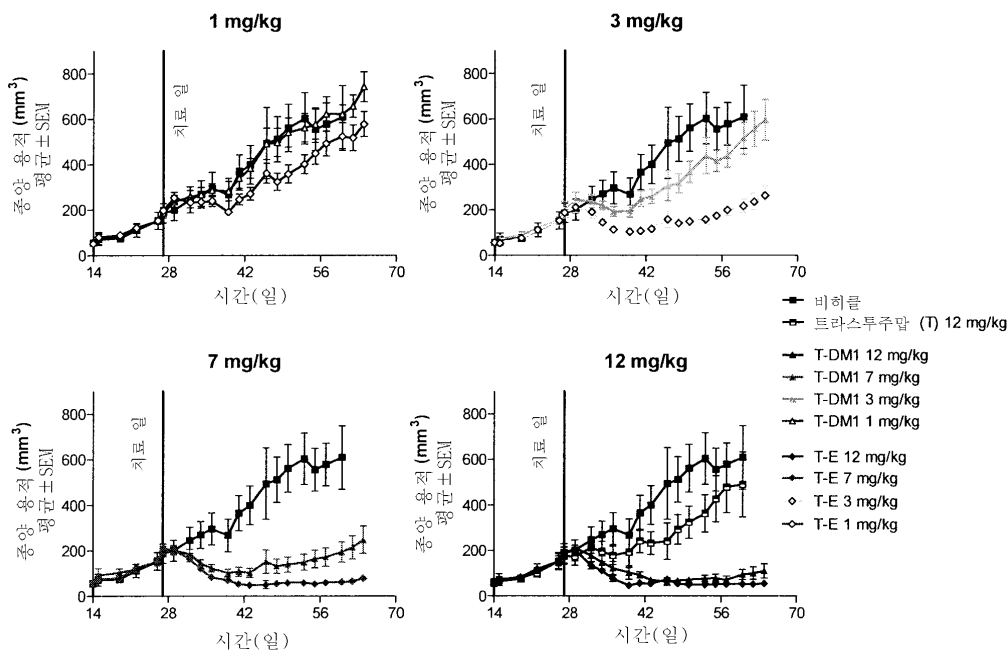
NCI-N87 종양 세포가 접종되고 12mg/kg의 비히클, T-DM1, T-I 또는 T-K의 단일 IV 주사에 의해 22일에 치료된 NSG 마우스(n=10)의 생존율

도면15



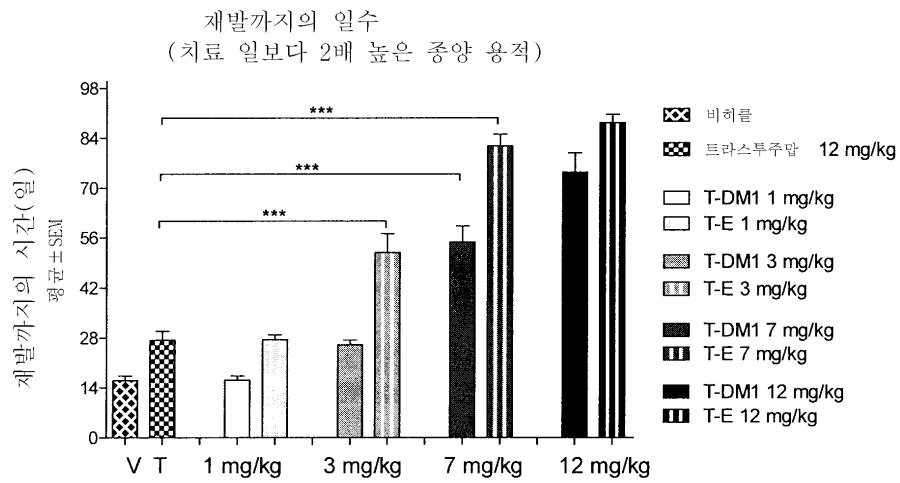
(마트리젤을 가지는) NCI-N87 세포가 접종되고 1, 3, 7 또는 12mg/kg의 비히클, 트라스투주맙(T), T-DM1, T-E의 단일 IV 주사에 의해 27일에 치료된 NSG 마우스에 대해, 기준치(27일)의 변화의 백분율로서 표시된, 연구 마우스의 체중. 용량에 의해 분리된 데이터(mg/kg). 데이터는 평균(±SEM) n=6(비히클 및 T), n=7(T-DM1 3mg/kg) 및 모든 다른 군에 대해 n=8로 도시되어 있다.

도면16



ADC, 트라스투주맙 또는 비히클의 단일 용량 후 연구 마우스의 종양 용적

도면17



1, 3, 7 또는 12mg/kg의 비히클, 트라스투주맙(T), T-DM1, 또는 T-E의 단일 IV 주사에 의해 27일에 치료된 NSG 마우스에서의 (마트리젤을 가지는) NCI N87 종양 용적의 종양 재발 (치료 일과 비교하여 용적의 2배 증가)에 대한 일수. 평균(±SEM) n=6(비히클 및 T), n=7(T-DM1 3mg/kg) 및 n=8로서 도시된 데이터. *** P<0.001