



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년05월30일  
(11) 등록번호 10-1984053  
(24) 등록일자 2019년05월24일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 519/04 (2006.01) A61K 31/5517 (2006.01)<br/>C07K 5/103 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 519/04 (2013.01)<br/>A61K 31/5517 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7005826(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년02월04일<br/>심사청구일자 2018년03월29일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년02월27일</p> <p>(65) 공개번호 10-2018-0027613</p> <p>(43) 공개일자 2018년03월14일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2011-7020390<br/>원출원일자(국제) 2010년02월04일<br/>심사청구일자 2015년02월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2010/023150</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2010/091150<br/>국제공개일자 2010년08월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/150,201 2009년02월05일 미국(US)</p> <p>(56) 선행기술조사문헌<br/>WO1993018045 A1<br/>WO2007039752 A1</p> | <p>(73) 특허권자<br/>이뮤노젠 아이엔씨<br/>미국 02451-1477 메사추세츠주 월섬 윈터 스트리트 830</p> <p>(72) 발명자<br/>리, 웨이<br/>미합중국 매사추세츠 01720 액턴 크놀턴 드라이브 6<br/>피쉬킨, 나단, 엘리엇<br/>미합중국 매사추세츠 02190 웨이머스 툴 오크스 드라이브 179이<br/>(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이민정

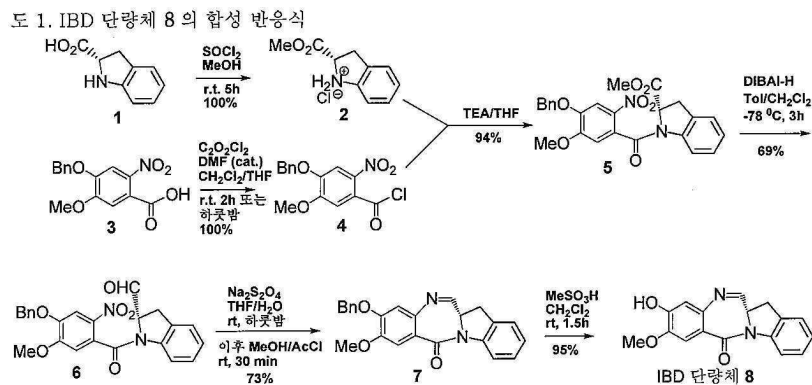
(54) 발명의 명칭 신규한 벤조디아제핀 유도체

(57) 요약

본 발명은 항증식 활성을 가지는 신규한 벤조디아제핀 유도체에 관한 것이고, 더욱 상세하게는 디아제핀 고리(B)가 헤테로사이클릭 고리(CD)와 융합되고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 바이사이클릭인 화학식(I) 및(I I)의 신규한 벤조디아제핀 또는 디아제핀 고리(B)가 헤테로사이클릭 고리(C)와 융합되고, 여기서 헤테로사이클

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



릭 고리는 모노사이클릭인 화학식 (III)의 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 이러한 화합물들의 세포독성 이합체를 제공한다. 본 발명은 또한 단량체 및 이합체의 접합체를 제공한다. 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 접합체를 사용하여 포유류의 비정상 세포 성장 억제 또는 증식성 장애 처리에 유용한 조성물 및 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 포유류 세포, 또는 관련 병리적 상태의 시험관내, 인 시추, 및 생체내 진단 또는 치료를 위한 화합물 또는 접합체를 이용하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*C07K 5/1008* (2013.01)

(72) 발명자

**자오, 로버트, 용신**

미합중국 매사추세츠 02420 렉싱턴 도날드 스트리트 3

**밀러, 마이클, 루이스**

미합중국 매사추세츠 01701 프레이밍엄 메이몬트 드라이브 4

**체리 라비, 브이., 제이.**

미국 매사추세츠 02461 뉴턴 윈체스터 스트리트 174

명세서

청구범위

청구항 1

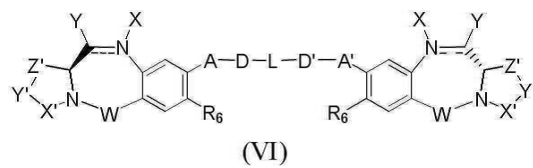
삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

하기 화학식 중 하나에 의해 나타나는 화합물,



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염,

여기서:

N과 C 사이들의 이중선 == 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H, 또는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된 아민 보호 모이어티이고;

Y는 -OH, -OR, -SO<sub>3</sub>, 또는 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고;

W는 C=O이고;

R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

Z' 및 X'은 각각 CH<sub>2</sub>이고;

Y'은 O이고;

A 및 A'은 O이고;

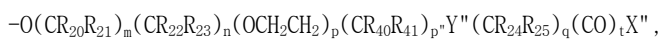
D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 알킬에서 독립적으로 선택되고;

L은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기로 선택적으로 치환된 페닐기이고; 또는 L은 그 자체가 연결기이고; 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가짐.

청구항 4

제3항에 있어서,

연결기가 하기로부터 선택되는 것인 화합물:



- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(알키닐)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피페라지노)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피롤로)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(알키닐)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피페라지노)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피롤로)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- S(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(알키닐)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피페라지노)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피롤로)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- NR<sub>33</sub>(C=O)<sub>p</sub>(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(알키닐)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피페라지노)<sub>t</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(CR<sub>26</sub>=CR<sub>27</sub>)<sub>m'</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>(알키닐)<sub>n</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,
- (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>29</sub>=N-NR<sub>30</sub>)<sub>n</sub>A''<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'' ,

여기서:

m, n, p, q, m', n', t'은 0 내지 10의 정수이고;

t, m'', n'' 및 p''은 0 또는 1이고;

X"은 OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>, 또는, 폴리에틸렌 글리콜 단위체 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>36</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>은 H, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 3 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고, R<sub>37</sub>은, H, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬, 또는 아세틸, 벤조일, 트리플루오로아세틸, 벤질, t-부틸, 트리페닐메틸, 9-플루오레닐메틸, 메톡시메틸, 2-테트라하이드로피라닐, 실릴, -S-메틸, -S-벤질, -S-t-부틸, -S-피리딜, -S-니트로피리딜, -S-페닐, -S-니트로페닐, -S-디니트로페닐, t-부톡시카르보닐 및 N-에틸아미노카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된 티올 보호기이고, 또는

t = 1일 경우, COX"은 N-하이드록시석신이미드 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 에스테르, N-하이드록시 설포-석신이미드 에스테르, 파라-니트로페닐 에스테르, 디니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르에서 선택된 반응성 에스테르를 형성하고;

Y"은 부재하거나 O, S, S-S 또는 NR<sub>32</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>32</sub>는 R에 대하여 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고,

Y"이 S-S이 아니고 t = 0일 경우, X"는 말레이미도기, 할로아세틸기 또는 SR<sub>37</sub>에서 선택되고;

A"은 글라이신, 알라닌, 류신, 발린, 라이신, 시트룰린 및 글루타메이트에서 선택되는 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드이고;

R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, 및 R<sub>27</sub>은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 가지형 알킬이고;

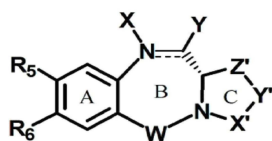
R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬이고;

R<sub>33</sub>는 H, 1 내지 12개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 12개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬, 또는 폴리에틸렌 글리콜 단위체 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>이거나, 또는 R<sub>33</sub>는 -COR<sub>34</sub>, -CSR<sub>34</sub>, -SOR<sub>34</sub>, 또는 -SO<sub>2</sub>R<sub>34</sub>이고, 여기서 R<sub>34</sub>는 H 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 3 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬, 또는 폴리에틸렌 글리콜 단위체 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>이고; 및

R<sub>40</sub> 및 R<sub>41</sub> 는 H 또는 1 내지 4개의 탄소원자를 가지는 알킬임.

**청구항 5**

화학식 (III)의 화합물



(III)

또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염,

여기서:

N과 C 사이들의 이중선 == 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H, 또는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택되는 아민 보호 모이어티이고;

Y는 -OH, -OR, -SO<sub>3</sub>, 또는 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고;

W는 C=O이고;

R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> 및 CRR'NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>은 앞에서 주어진 R과 동일한 정의를 가지고;

R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

Z' 및 X'은 각각 CH<sub>2</sub>이고; 및

Y'은 O임.

**청구항 6**

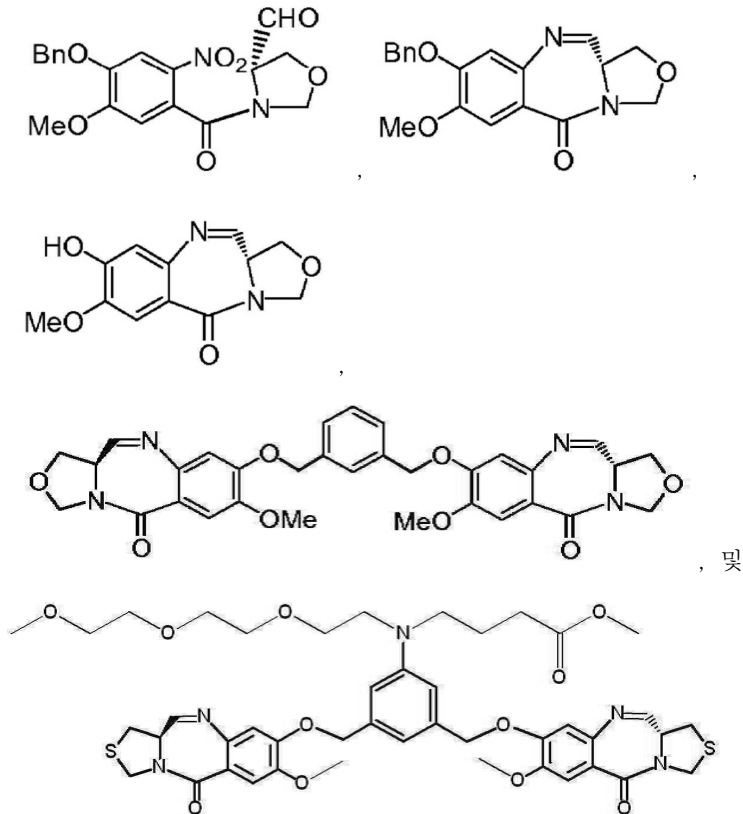
제5항에 있어서, 화학식 (X) 및 (XI)에서 선택되거나



또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물인 화합물.

**청구항 7**

하기로 이루어진 군에서 선택된 화합물:



**청구항 8**

항체 또는 이의 단편에 연결된 제3항의 화합물의 접합체로서, 화합물이 항체 또는 이의 단편에 공유 결합을 통해 연결되고, 항체 또는 이의 단편이 종양 세포; 골수 세포; 활성화 T-세포; B 세포; 멜라닌세포; CD4, CD6, CD19, CD20, CD22, CD30, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD56, EpCAM, CanAg, CALLA, Her-2 항원, 또는 Her-3 항원을 발현하는 세포; 및 인슐린 성장 인자 수용체, 상피세포 성장 인자 수용체, 및 플레이트 수용체를 발현하는 세포에서 선택되는 표적 세포에 결합되는 접합체.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

제8항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 종양 세포; 골수 세포; B 세포; 멜라닌세포; 및 CD33 또는 EpCAM 을 발현하는 세포에서 선택되는 표적 세포에 결합되는 집합체.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 표적 세포에 특이적으로 결합하는 단일 사슬 항체 또는 단일 사슬 항체의 단편, 표적 세포에 특이적으로 결합하는 단일클론 항체 또는 단일클론 항체의 단편, 표적 세포에 특이적으로 결합하는 단일 사슬 단일클론 항체 또는 단일 사슬 단일클론 항체의 단편, 표적 세포에 특이적으로 결합하는 키메라 항체 또는 키메라 항체의 단편, 또는 표적 세포에 특이적으로 결합하는 도메인 항체 또는 도메인 항체의 단편인 집합체.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 (i) 표면처리된(resurfaced) 항체, 표면처리된 단일 사슬 항체, 또는 표면처리된 항체 단편; (ii) 단일클론 항체, 단일 사슬 단일클론 항체, 또는 이들의 단일클론 항체 단편; (iii) 인간화 항체, 인간화 단일 사슬 항체, 또는 인간화 항체 단편; 또는 (iv) 키메라 항체, 키메라 항체 단편, 도메인 항체, 또는 도메인 항체 단편인 집합체.

**청구항 13**

제11항에 있어서, 상기 항체 또는 이의 단편은 MY9, 항-B4 또는 C242 또는 이들의 단편이거나, 상기 항체 또는 이의 단편은 인간화 또는 표면처리된 MY9 또는 이의 단편, 인간화 또는 표면처리된 항-B4 또는 이의 단편, 또는 인간화 또는 표면처리된 C242 또는 이의 단편인 집합체.

**청구항 14**

제3항, 제5항, 및 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제8항의 집합체 및 약제학적으로 허용 가능한 담체, 선택적으로 화학치료제인 제2 화합물을 포함하는, 포유류의 종양 치료를 위한 약제학적 조성물.

**청구항 15**

치료적 유효량의 제3항, 제5항, 및 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제8항의 집합체, 및 선택적으로 화학치료제를 포함하는, 포유류의 종양 치료를 위한 의약.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 종양은 림프종, 백혈병, 유방암, 및 흑색종에서 선택되는 의약.

**청구항 17**

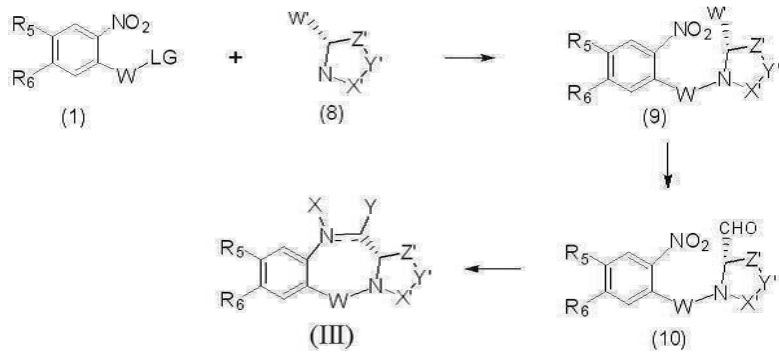
제15항에 있어서, 상기 종양은 유방암, 전립선암, 난소암, 결장직장암, 위암, 편평세포 암, 소세포 폐암, 및 고환암에서 선택되는 의약.

**청구항 18**

다음 단계를 포함하는, 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법:

- a) 화학식 (1)의 화합물 및 화학식 (8)의 화합물을 결합시켜 화학식 (9)의 화합물을 제공하는 단계;
- b) 화학식 (9)의 화합물을 화학식 (10)의 알데하이드로 전환하는 단계; 및

c) 화학식 (10)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물로 전환하는 단계,



여기서:

N과 C 사이들의 이중선  $\equiv$  은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H, 또는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된 아민 보호 모이어티이고;

Y는 -OH, -OR, -SO<sub>3</sub>, 또는 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고;

W는 C=O이고;

R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'<sub>15</sub>OH, SH, CRR'<sub>15</sub>SH, NHR<sub>15</sub> 및 CRR'<sub>15</sub>NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>는 앞에서 주어진 R과 동일한 정의를 가지고;

R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

Z' 및 X'은 각각 CH<sub>2</sub>이고;

Y'은 O고;

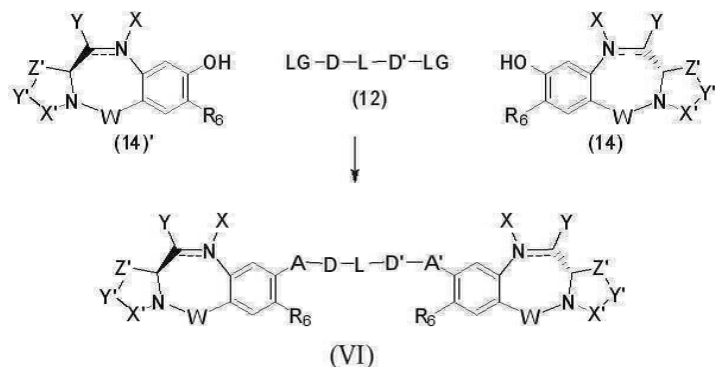
LG는 이탈기이고;

W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고,

W''은 보호기임.

### 청구항 19

화학식 (14)의 화합물, 화학식 (14)'의 화합물 및 화학식 (12)의 화합물을 결합시켜 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법,



여기서



N과 C 사이들의 이중선  $\equiv$  은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H, 또는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된 아민 보호 모이어티이고;

Y는 -OH, -OR, -SO<sub>3</sub>, 또는 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지형 알킬, 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고;

W는 C=O이고;

R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

Z' 및 X'은 각각 CH<sub>2</sub>이고;

Y'은 O이고;

A 및 A'은 O이고;

D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 알킬에서 독립적으로 선택되고;

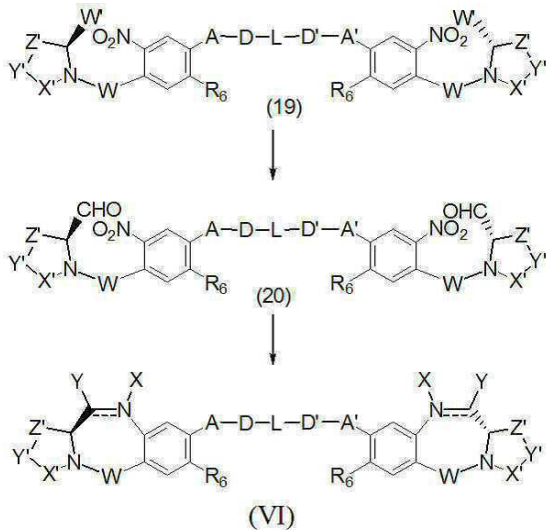
L은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기로 선택적으로 치환된 페닐기이고; 또는, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고; 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가지고;

LG는 이탈기임.

**청구항 20**

다음 단계를 포함하는, 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법:

- a) 화학식 (19)의 화합물을 화학식 (20)의 알데하이드로 전환하는 단계; 및
- b) 화학식 (20)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물로 전환하는 단계,



여기서:

N과 C 사이들의 이중선  $\equiv$  은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H, 또는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)로 이루어진 군으로부터 선택된 아민 보호 모이어티이고;

Y는 -OH, -OR, -SO<sub>3</sub>, 또는 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 분지

형 알킬, 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 사이클릭 알킬이고;

W는 C=O이고;

R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

Z' 및 X'은 각각 CH<sub>2</sub>이고;

Y'은 O이고;

A 및 A'은 O이고;

D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형 알킬에서 독립적으로 선택되고;

L은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기로 선택적으로 치환된 페닐기이고; 또는, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고; 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 항체 또는 이의 단편에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가지고;

W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞서서와 동일한 정의를 가지고;

W'' 보호기임.

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 신규한 세포독성 화합물 및 이러한 세포독성 화합물과 세포 결합체를 포함하는 세포독성 접합체 (conjugate)에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 약제(medicament), 특히 항증식제로서 유용한 신규한 벤조디아제핀 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 이들의 중간체, 이들의 접합체, 및 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 벤조디아제핀 유도체는 다양한 장애를 치료하기에 유용한 화합물이고, 항간질제(이미다조 [2,1-b][1,3,5]벤조티

아디아제핀, 미국 특허 4,444,688호; 미국 특허 4,062,852호), 항박테리아제(피리미도[1,2-c][1,3,5]벤조티아디아제핀, GB 1476684), 이노제 및 혈압강화제(피롤로[1,2-b][1,2,5]벤조티아디아제핀 5,5 디옥사이드, 미국 특허 3,506,646호), 혈중지질저하제(WO 03091232), 항우울제 (미국 특허 3,453,266호); 골다공증제(JP 2138272)와 같은 약제를 포함한다.

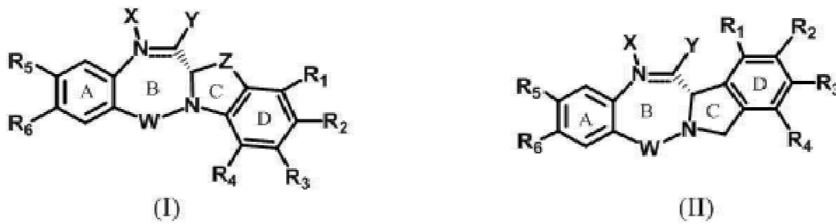
[0003] 최근에, 동물 중앙 모델에서 피롤로벤조디아제핀(pyrrolobenzodiazepine, PBD)과 같은 벤조디아제핀 유도체가 항종양제로서 작용함이 밝혀졌다 (N-2-이미다졸릴 알킬 치환된 1,2,5-벤조티아디아제핀-1,1-디옥사이드, 미국 특허 6,156,746호, 벤조-피리도 또는 디피리도 티아디아제핀 (WO 2004/069843), 피롤로 [1,2-b] [1,2,5] 벤조티아디아제핀 및 피롤 [1,2-b][1,2,5] 벤조디아제핀 유도체 (WO2007/015280), WO 00/12508, WO2005/085260, WO2007/085930 및 EP 2019104에 기재된 것과 같은 토메이마이신(tomaymycin) 유도체 (예를 들어, 피롤로[1,4]벤조디아제핀)). 벤조디아제핀은 또한 세포 성장 및 분화에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다 (Kamal A., et al., Bioorg Med Chem. 2008 Aug 15;16(16):7804-10 (및 이에 인용된 참고문헌); Kumar R, Mini Rev Med Chem. 2003 Jun;3(4):323-39(및 이에 인용된 참고문헌); Bednarski J J, et al., 2004; Sutter A. P, et al., 2002; Blatt N B, et al., 2002), Kamal A. et al., Current Med. Chem., 2002; 2; 215-254, Wang J-J., J.Med. Chem., 2206; 49:1442-1449, Alley M.C. et al., Cancer Res. 2004; 64:6700-6706, Pepper C. J., Cancer Res 2004; 74:6750-6755, Thurston D.E. and Bose D.S., Chem Rev 1994; 94:433-465; and Tozuka, Z., et al., Journal of Antibiotics, (1983) 36; 1699-1708. PBD의 일반적인 구조는 미국 공개공보 제20070072846 호에 기재된다. PBD들은 방향족 A 고리 및 피롤로 C 고리 모두에서 치환기의 개수, 유형 및 위치가 상이하며, C 고리의 포화도가 상이하다. 마이너 그루브(minor groove)에서 부가 생성물을 형성하는 PBD의 능력은 PBD가 DNA 프로세싱에 간섭할 수 있게 하여, 항증식제로서 사용할 수 있게 한다.

[0004] 암과 같은 다양한 증식성 질환 상태를 치료하기 위한 효과적이고 안전한 치료제로서 신규한 벤조디아제핀 유도체에 대한 요구가 여전히 존재한다.

**발명의 내용**

[0005] **발명의 요약**

[0006] 본 발명의 한 목적은 디아제핀 고리 (B)가 헤테로사이클릭 고리 (CD)와 융합되고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 바이사이클릭인, 화학식 (I) 및 (II)의 신규한 벤조디아제핀; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체를 제공하는 것이다.



[0007] 여기서:  
 [0008] N과 C 사이들의 이중선 == 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우, X는 H, 또는 화합물을 시험관내 또는 생체내에서 유리 아민으로 변환될 수 있는 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;  
 [0009]

[0010] Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R"로 나타나는 카르바메이트, NR'R"로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르, SOR'으로 나타나는 설포사이드, -SO2R'으로 나타나는 설포, 설파이트 -SO3, 마이셀프라이트 -OSO3, 할로젠, 시아노, 아지도, 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R"은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH2CH2)n, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로

선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설피온, 설피아이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설피아이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고, R<sub>10</sub>은 선택적으로 SR<sub>13</sub> 또는 COR<sub>13</sub>이고, 여기서 R<sub>13</sub>은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, R<sub>11</sub>은 또한 OR<sub>14</sub>일 수 있고, 여기서 R<sub>14</sub>은 H이거나 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로, R'은 OH이고;

[0011] W는 C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH (B=붕소), SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0012] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; 또는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설피온, 설피아이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설피아이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도, 구아니디늄 [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], -COR<sub>11</sub>, -OCOR<sub>11</sub> 또는 -OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택된 치환기에서 독립적으로 선택되고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 중 어느 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고;

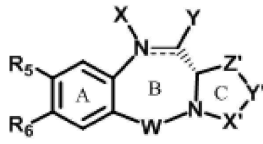
[0013] R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> 또는 CRR'NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>은 R과 동일한 정의를 가지고, R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고; 선택적으로, R<sub>5</sub>는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고;;

[0014] R<sub>6</sub>는 OR, SR, NRR'이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 또는 선택적으로 R<sub>6</sub>는 연결기이고;

[0015] Z는 n이 1, 2 또는 3인 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O 또는 S에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> 및 R<sub>17</sub>은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 독립적으로 선택된다.

[0016] 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.

[0017] 본 발명의 두 번째 목적은 디아제핀 고리 (B)가 헤테로사이클릭 고리 (C)와 융합되고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 모노사이클릭인, 화학식 (III)의 신규한 벤조디아제핀; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조를 제공하는 것이다.



(III)

[0018]

[0019]

여기서:

[0020]

N과 C 사이들의 이중선  $\equiv$  은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우, X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;

[0021]

Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R''로 나타나는 카르바메이트, NR'R''로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르, SOR'으로 나타나는 설포사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설피온, 설피나이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설피나이트 -OSO<sub>3</sub>, 할로젠, 시아노, 아지도, 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R''은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설포사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설피온, 설피나이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설피나이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설피나이드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고, R<sub>10</sub>은 선택적으로 SR<sub>13</sub> 또는 COR<sub>13</sub>이고, 여기서 R<sub>13</sub>은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, R<sub>11</sub>은 또한 OR<sub>14</sub>일 수 있고, 여기서 R<sub>14</sub>은 H이거나 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로 R''은 OH이고;

[0022]

W는 C=O, C=S, CH<sub>2</sub>, BH, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0023]

R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> 또는 CRR'NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>는 R과 동일한 정의를 가지거나, 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고;

[0024]

R<sub>6</sub>는 OR, SR 또는 NRR'이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로 R<sub>6</sub>는 연결 기이고;

[0025]

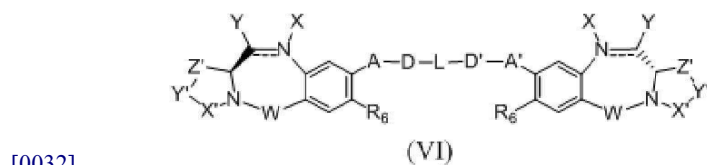
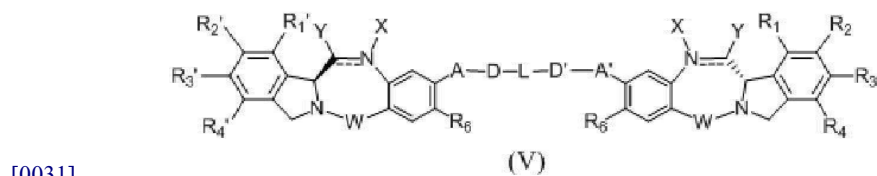
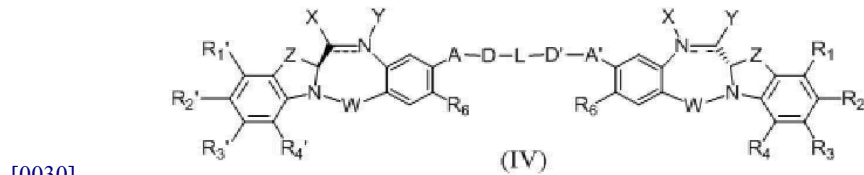
X'은 CH<sub>2</sub>, NR, CO, BH, SO 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0026] Y'은 O, CH<sub>2</sub>, NR 또는 S이고;

[0027] Z'은 CH<sub>2</sub> 또는 n이 2, 3 또는 4인 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>이고;

[0028] 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.

[0029] 본 발명의 세 번째 목적은 각각 화학식 (I) 및 (II) 및 (III)의 벤조디아제핀 단량체의 세포독성 이합체인 (IV), (V) 및 (VI); 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조를 제공하는 것이고,



[0033] 여기서 이합체 화합물은 선택적으로 세포 결합체에 대한 연결을 허용하는 연결기를 보유하고,

[0034] 여기서:

[0035] N과 C 사이들의 이중선 ==은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;

[0036] Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R''로 나타나는 카르바메이트, NR'R''로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설폰, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, 할로젠, 시아노, 아지도 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R''은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설폰, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설폰아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의

헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리를 가지는 3 내지 10-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고,  $R_{10}$ 은 선택적으로  $SR_{13}$  또는  $COR_{13}$ 이고, 여기서  $R_{13}$ 은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 선택적으로  $R_{11}$ 은  $OR_{14}$ 이고, 여기서  $R_{14}$ 은 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로 R"은 OH이고;

[0037]

W는 C=O, C=S,  $CH_2$ , BH, SO 또는  $SO_2$ 이고;

[0038]

$R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  및  $R_4'$ 은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 또는 할로젠, 구아니디늄  $[-NH(C=NH)NH_2]$ ,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설파이트  $-SO_3$ , 바이설파이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$ 에서 선택된 치환기에서 독립적으로 선택되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 선택적으로 앞에서 정의한 바와 같고,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ , 또는  $R_4'$  중 어느 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고,

[0039]

Z는 n이 1, 2 또는 3인  $(CH_2)_n$ ,  $CR_{15}R_{16}$ ,  $NR_{17}$ , O 또는 S에서 선택되고, 여기서  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0040]

$R_6$ 는 OR, SR 또는  $NRR'$ 이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로  $R_6$ 는 연결기이고;

[0041]

X'은  $CH_2$ , NR, CO, BH, SO 또는  $SO_2$ 에서 선택되고, 여기서 R은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고;

[0042]

Y'은 O,  $CH_2$ , NR 또는 S이고, 여기서 R은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고;

[0043]

Z'은  $CH_2$  또는 n이 2, 3 또는 4인  $(CH_2)_n$ 이고, 단 X', Y' 및 Z'은 동시에 모두  $CH_2$ 가 아니고;

[0044]

A 및 A'은 동일하거나 상이하고, O,  $-CRR'O$ , S,  $-CRR'S$ ,  $-NR_{15}$  또는  $CRR'NHR_{15}$ 에서 선택되고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고,  $R_{15}$ 은 R과 동일한 정의를 가진다.

[0045]

D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 할로젠,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설파이트  $-SO_3$ , 바이설파이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$  중 어느 하나로 선택적으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 의 정의는 앞에서 정의한 바와 같고, 또는 n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0046]

L은 선택적으로 치환된, 선택적인 페닐기 또는 O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 치환기는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고, 또는 할로젠,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설파이트  $-SO_3$ , 바이설파이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$  중 어느 하나로 선택적으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를

가지고, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ 에서 선택되고; 선택적으로, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고; 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.

- [0047] 본 발명의 네 번째 목적은 세포 결합제와 본 발명의 신규한 벤조디아제핀 화합물 또는 이들의 유도체의 접합체를 제공하는 것이다. 이러한 접합체는 표적 세포에 특이적으로 전달되며 세포독성인 치료제로서 유용하다.
- [0048] 본 발명은 신규한 벤조디아제핀 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체(약제학적으로 허용 가능한 담체)를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 신규한 벤조디아제핀 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체(약제학적으로 허용 가능한 담체)를 포함하고, 추가로 제2 치료제를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 포함한다. 본 조성물은 포유류(예를 들어, 인간)의 비정상 세포 성장을 억제하거나 증식성 장애를 치료하기에 유용하다. 본 발명의 조성물은 또한 포유류(예를 들어, 인간)의 우울증, 불안, 스트레스, 공포증, 공황, 불쾌감, 정신질환, 통증 및 염증성 질환 치료에 유용하다.
- [0049] 본 발명은 포유류(예를 들어, 인간)의 비정상 세포 성장을 억제하거나 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함하고, 이는 상기 포유류에게 치료적 유효량의 신규한 벤조디아제핀 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 단독으로 또는 제2 치료제와 병용하여 투여하는 것을 포함한다.
- [0050] 본 발명은 포유류 세포, 기관, 또는 관련 병리적 상태의 시험관내(in vitro), 인 시투(in situ), 및 생체내(in vivo) 진단 또는 치료를 위한 신규한 벤조디아제핀 화합물, 이들의 유도체, 및 이들의 접합체를 합성하고 이용하는 방법을 포함한다.
- [0051] 본 발명의 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체 및 이들을 포함하는 조성물은 예컨대 세포의 비정상적 성장(예를 들어, 암)을 특징으로 하는 장애의 증중도를 감소시키거나 장애를 치료하기에 유용하다. 본 발명의 화합물 및 접합체에 대한 다른 적용분야는 골다공증, 우울증, 불안, 스트레스, 공포증, 공황, 불쾌감, 정신질환, 및 통증을 치료하거나, 항간질제, 항박테리아제, 이노제 및 혈압강하제, 혈중지질저하제, 및 항우울제로서 사용하는 것을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

**도면의 간단한 설명**

- [0052] 도 1-10은 본 발명의 인돌리노벤조디아제핀 및 옥사졸리노벤조디아제핀 단량체, 대표적인 링커 및 이합체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 11은 대표적인 B-고리 변형 인돌리노벤조디아제핀 단량체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 12는 대표적인 이소인돌리노벤조디아제핀 단량체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 13은 본 발명에서 링커가 인돌리노벤조디아제핀 모이어티에 직접 부착된 대표적인 이합체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 14 및 15는 링커에  $(PEG)_n$  모이어티를 포함하는 대표적인 이합체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 16은 대표적인 혼합된 이민-아민 및 이민-아미드 인돌리노벤조디아제핀 이합체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 17은 대표적인 IBD-폴리(N-메틸피롤-이미다졸) 접합체의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 18-19는 단량체의 폴리피롤로 및 폴리피롤로-이미다졸로 유도체 제조를 위한 합성 반응식을 나타낸다.
- 도 20은 하이드라존 링커를 보유하는 피페리딘벤조디아제핀의 합성을 위한 반응식을 나타낸다.
- 도 21-26은 항원 양성 및 항원 음성 암 세포주에 대한 muB38.1-IGN-03, huN901-IGN-03, huN901-IGN-07, 및 muB38.1-IGN-10접합체의 용량 의존성 시험관내 항증식 활성을 나타낸다.
- 도 27은 Mo1p-8 종양을 가지는 마우스에서 huN901-IGN-07 접합체의 생체내 효능을 나타낸다.
- 도 28-30은 IGN-01, IGN-02, 및 IGN-09이 반대편 가닥에 구아닌 잔기를 포함하는 이중 가닥 DNA에 결합하고 공유적으로 부가됨을 증명하는 데이터를 나타낸다.



도 31은 여러 암 세포주에 대한 인돌리노벤조디아제핀 이합체 및 옥사졸리디노벤조디아제핀 이합체의 시험관내 항증식 활성에 대한 IC<sub>50</sub> 값을 나타내는 표 1을 포함한다.

도 32는 링커 존재 및 부재 인돌리노벤조디아제핀 이합체의 시험관내 항증식 활성에 대한 IC<sub>50</sub> 값의 비교를 나타내는 표 2를 포함한다.

도 33-36, 39, 42, 43, 44, 48, 49 및 50은 본 발명의 화합물의 제조를 위한 합성 반응식을 나타낸다.

도 37, 38, 40 및 41, 45, 46, 및 47은 본 발명의 연결 가능 화합물의 제조를 위한 합성 반응식을 나타낸다.

도 51은 본 발명의 화합물의 시험관내 세포독성을 나타낸다.

도 52, 54, 56, 57 및 58은 chB38.1 접합체의 시험관내 세포독성 및 특이성을 나타낸다.

도 53 및 55는 huMy9-6 접합체의 시험관내 세포독성 및 특이성을 나타낸다.

도 59는 chB38.1 접합체의 생체내 항종양 활성을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0053] **발명의 상세한 설명**

[0054] 이제 본 발명의 특정 구체예에 대하여 상세히 언급될 것이고, 이들의 예가 첨부한 구조식 및 화학식에서 설명된다. 비록 본 발명이 열거된 구체예와 관련하여 기재될 것이기는 하지만, 본 발명을 이러한 구체예에 한정할 의도가 아님이 이해될 것이다. 반면에, 본 발명은 청구범위에 의하여 한정된 바와 같이 본 발명의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형 및 균등물을 포괄하도록 의도된다. 당업자는 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질을 이해할 것이고, 이들은 본 발명의 실시예에 사용될 수 있다.

[0055] **정의**

[0056] 본 명세서에서 사용된 "선형 또는 가지형 알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자의 포화된 선형 또는 가지형-사슬 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬의 예에는 메틸, 에틸, 1-프로필, 2-프로필, 1-부틸, 2-메틸-1-프로필, --CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 2-부틸, 2-메틸-2-프로필, 1-펜틸, 2-펜틸 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실), 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸, 1-헵틸, 1-옥틸 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0057] "선형 또는 가지형 알케닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 이중 결합을 가지는 2 내지 20개의 탄소 원자의 선형 또는 가지형-사슬 일가 탄화수소 라디칼을 지칭하는데, 여기서 알케닐 라디칼은 "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안으로, "E" 및 "Z" 배향을 가지는 라디칼을 포함한다. 예에는 에틸레닐 또는 비닐 (--CH=CH<sub>2</sub>), 알릴 (--CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>) 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0058] "선형 또는 가지형 알킬닐"은 적어도 하나의 불포화 부위, 즉 탄소-탄소 삼중 결합을 가지는 2 내지 20개의 탄소 원자의 선형 또는 가지형 일가 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예에는 에티닐, 프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 헥시닐 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0059] 용어 "사이클릭 알킬", "사이클릭 알케닐", "사이클릭 알킬닐", "카르보사이클", "카르보사이클릴", "카르보사이클릭 고리" 및 "사이클로알킬"은 모노사이클릭 고리로서 3 내지 12개의 탄소 원자를 가지거나 바이사이클릭 고리로서 7 내지 12개의 탄소 원자를 가지는, 포화되거나 부분적으로 불포화된 일가 비방향족 고리를 지칭한다. 7 내지 12개의 원자를 가지는 바이사이클릭 카르보사이클은 예를 들어 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로서 배열될 수 있고, 9 또는 10개의 고리 원자를 가지는 바이사이클릭 카르보사이클은 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템, 또는 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 바이사이클로[2.2.2]옥탄 및 바이사이클로 [3.2.2]노난과 같은 가교 시스템으로서 배열될 수 있다. 모노사이클릭 카르보사이클의 예에는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실, 사이클로도데실 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

- [0060] "아릴"은 모(parent) 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 한 수소 원자를 제거하여 유도된 6-18개의 탄소 원자의 일가 방향족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 일부 아릴기는 예시적인 구조에서 "Ar"로서 나타난다. 아릴은 포화된 고리, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리에 융합된 방향족 고리를 포함하는 바이사이클릭 라디칼을 포함한다. 전형적인 아릴기에는 벤젠(페닐), 치환된 벤젠, 나프탈렌, 안트라센, 인데닐, 인다닐, 1,2-디하이드로나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프틸에서 유도된 라디칼 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.
- [0061] 용어 "헤테로사이클", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 고리"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 적어도 하나의 고리 원자가 질소, 산소, 인 및 황에서 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자는 C인 3 내지 18개의 고리 원자의 포화되거나 부분적으로 불포화된 (즉, 고리 안에 하나 이상의 이중 및/또는 삼중 결합을 가지는) 카르보사이클릭 라디칼을 지칭하고, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 선택적으로 아래 기재한 하나 이상의 치환기로 독립적으로 치환된다. 헤테로사이클은 3 내지 7 고리 멤버(2 내지 6개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S에서 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자)를 가지는 모노사이클 또는 7 내지 10개의 고리 멤버(4 내지 9개의 탄소 원자 및 N, O, P, 및 S에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자)를 가지는 바이사이클, 예를 들어: 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6], 또는 [6,6] 시스템일 수 있다. 헤테로사이클은 Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), 특히 Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; and J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566에 기재된다. "헤테로사이클릴"은 또한 헤테로사이클 라디칼이 포화된 고리, 부분적으로 불포화된 고리, 또는 방향족 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릭 고리의 예에는 피롤리딘, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 티옥사닐, 피페라지닐, 호모피페라지닐, 아제티딘, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딘, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로피라닐, 피라졸리디닐이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[4.1.0]헵타닐, 및 아자바이사이클로[2.2.2]헥사닐이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 스피로 모이어티(moiety) 또한 이러한 정의의 범위에 포함된다. 고리 원자가 옥소 (=O) 모이어티로 치환된 헤테로사이클릭기의 예는 피리미디노닐 및 1,1-디옥소-티오모르폴리닐이다.
- [0062] 용어 "헤테로아릴"은 5- 또는 6-원 고리의 일가 방향족 라디칼을 지칭하고, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는, 5-18개의 원자의 융합 고리 시스템(이들 중 적어도 하나가 방향족)을 포함한다. 헤테로아릴기의 예는 피리디닐 (예를 들어, 2-하이드록시피리디닐 포함), 이미다졸릴, 이미다조피리디닐, 피리미디닐 (예를 들어, 4-하이드록시피리미디닐 포함), 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 퓨릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피라다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 퓨라자닐, 벤조퓨라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 퓨로피리디닐이다.
- [0063] 헤테로사이클 또는 헤테로아릴기는 가능한 곳에 탄소 (탄소-연결됨) 또는 질소 (질소-연결됨) 부착될 수 있다. 제한이 아닌 예로서, 탄소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 피리딘의 2, 3, 4, 5, 또는 6 위치, 피리다진의 3, 4, 5, 또는 6 위치, 피리미딘의 2, 4, 5, 또는 6 위치, 피라진의 2, 3, 5, 또는 6 위치, 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 2, 3, 4, 또는 5 위치, 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 2, 4, 또는 5 위치, 이속사졸, 피라졸, 또는 이소티아졸의 3, 4, 또는 5 위치, 아지리딘의 2 또는 3 위치, 아제티딘의 2, 3, 또는 4 위치, 퀴놀린의 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 위치 또는 이소퀴놀린의 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 위치에 결합된다.
- [0064] 제한이 아닌 예로서, 질소 결합된 헤테로사이클 또는 헤테로아릴은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 1H-인다졸의 1 위치, 이소인돌, 또는 이소인돌린의 2 위치, 모르폴린의 4 위치, 및 카르바졸, 또는 0-카르볼린의 9 위치에 결합된다.
- [0065] 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴에 존재하는 헤테로원자는 NO, SO, 및 SO<sub>2</sub>와 같은 산화 형태를 포함한다.

- [0066] 용어 "**할로**" 또는 "**할로젠**"은 F, Cl, Br 또는 I를 지칭한다.
- [0067] 본 명세서에서 사용된 용어 "**화합물**" 또는 "**세포독성 화합물**" 또는 "**세포독성제**"는 구조식 또는 화학식 또는 이들의 임의의 유도체가 본 발명에 개시되거나 구조식 또는 화학식 또는 이들의 임의의 유도체가 참조로 포함된 화합물을 포함하도록 의도된다. 용어는 또한 본 발명에 개시된 모든 화학식의 화합물의 입체이성질체, 기하 이성질체, 호변이성질체, 용매화물, 대사물, 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염) 및 전구약물, 그리고 전구약물 염을 포함한다. 용어는 또한 상기한 것의 임의의 용매화물, 수화물, 및 다형체를 포함한다. 본 출원서에 기재된 본 발명의 특정 양태에서 "입체이성질체", "기하 이성질체", "호변이성질체", "용매화물", "대사물", "염", "전구약물," "전구약물 염," "접합체," "접합체 염," "용매화물," "수화물," 또는 "다형체"의 구체적인 언급은 이러한 다른 형태의 언급이 없이 용어 "화합물"이 사용되는 본 발명의 다른 양태에서 상기 형태를 의도적으로 생략함으로써 해석되어서는 안된다.
- [0068] 본 명세서에서 사용된 용어 "**접합체**"는 세포 결합체에 연결된 화합물 또는 이들의 유도체를 지칭하고, 일반식: C-L-CBA에 의하여 정의된다. 여기서 C = 화합물, L = 링커, 및 CBA = 세포 결합체.
- [0069] 본 명세서에서 사용된 용어 "**세포 결합체에 연결 가능한**"은 신규한 벤조디아제핀 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체 또는 이들의 이합체를 세포 결합체에 결합하기에 적절한 적어도 하나의 연결기 또는 이들의 전구체를 포함하는 상기 화합물, 이들의 유도체 또는 이들의 이합체를 지칭한다.
- [0070] 용어 주어진 그룹의 "**전구체**"는 임의의 탈보호, 화학적 변형, 또는 결합 반응에 의하여 주어진 그룹을 생성할 수 있는 임의의 그룹을 지칭한다.
- [0071] 용어 "**세포 결합체에 연결된**"은 적절한 연결기 또는 이들의 전구체를 통하여 세포 결합체에 결합된 적어도 하나의 신규한 벤조디아제핀 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체 또는 이들의 이합체를 포함하는 접합체 분자를 지칭한다.
- [0072] 용어 "**카이랄(chiral)**"은 거울상 상대와의 비중첩성 특징을 가지는 분자를 지칭하는 한편, 용어 "아카이랄(achiral)"은 거울상 상대와 중첩성인 분자를 지칭한다.
- [0073] 용어 "**입체이성질체**"는 동일한 화학적 구성 및 연결성을 가지지만, 단일 결합에 대한 회전에 의하여 상호 전환될 수 없는 상이한 공간상의 원자 배향을 가지는 화합물을 지칭한다.
- [0074] "**부분입체이성질체**"는 둘 이상의 카이랄성 중심을 가지는 입체이성질체를 지칭하고, 부분입체이성질체 분자들은 서로 거울상이 아니다. 부분입체이성질체는 예를 들어 녹는점, 끓는점, 스펙트럼 특성 및 반응성과 같은 상이한 물리적 특성을 가진다. 부분입체이성질체의 혼합물은 결정화, 전기영동 및 크로마토그래피와 같은 고분해능 분석 절차에서 분리될 수 있다.
- [0075] "**거울상이성질체**"는 서로 비중첩성 거울상인 화합물의 두 입체이성질체를 지칭한다.
- [0076] 본 명세서에서 사용된 입체화학적 정의 및 관습은 일반적으로 S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994를 따른다. 본 발명의 화합물은 비대칭 또는 카이랄 중심을 포함할 수 있고, 따라서 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체, 또한 라세미 혼합물과 같은 이들의 혼합물을 포함하지만 이에 국한되지 않는 본 발명의 화합물의 모든 입체이성질체 형태가 본 발명의 일부를 형성하도록 의도된다. 많은 유기 화합물이 광학적으로 활성인 형태로 존재한다. 즉, 평면편광의 평면을 회전시키는 능력을 가진다. 광학적으로 활성인 화합물 기재에서, 접두사 D 및 L, 또는 R 및 S가 분자의 카이랄 중심(들)에 대한 절대 배향을 나타내기 위하여 사용된다. 접두사 d 및 l 또는 (+) 및 (-)는 화합물에 의한 평면편광의 회전의 부호를 명시하기 위하여 사용되는데, (-) 또는 l은 화합물이 좌선성임을 의미한다. (+) 또는 d가 접두사인 화합물은 우선성이다. 주어진 화학 구조에 있어서, 이러한 입체이성질체는 서로 거울상인 것을 제외하고는 동일하다. 특정 입체이성질체는 또한 거울상이성질체로 지칭될 수 있고, 이러한 이성질체의 혼합물은 흔히 거울상이성질체 혼합물로 명명된다. 거울상이성질체의 50:50 혼합물은 라세미 혼합물 또는 라세미체로 지칭되고, 이는 화학 반응 또는 공정에서 입체선택 또는 입체특이성이 없을 경우 일어날 수 있다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 두 거울상이성질체 화학종의 등몰(equimolar) 혼합물을 지칭한다.
- [0077] 용어 "**호변이성질체**" 또는 "호변성 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통하여 상호전환 가능한 상이한 에너지의 구조

이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(양성자이전성(prototropic) 호변이성질체로도 알려짐)는 케토-에놀 및 이민-에나민 이성질화와 같은 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부의 결합 전자의 재조직화에 의한 상호전환을 포함한다.

[0078] 치환기는 하나 이상의 수소 원자에 결합된 적어도 하나의 탄소, 황, 산소 또는 질소 원자를 포함할 경우 **"치환 가능하다"**. 따라서, 예를 들어, 수소, 할로겐, 및 시아노는 이러한 정의에 포함되지 않는다.

[0079] 치환기가 **"치환된"** 것으로 기재될 경우, 비수소 치환기가 치환기의 탄소, 산소, 황 또는 질소에서 수소 치환기를 대신한다. 따라서, 예를 들어, 치환된 알킬 치환기는 적어도 하나의 비수소 치환기가 알킬 치환기상의 수소 치환기를 대신하는 알킬 치환기이다. 설명을 위하여, 모노플루오로 알킬은 하나의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이고, 디플루오로 알킬은 둘의 플루오로 치환기로 치환된 알킬이다. 치환기에 하나 이상의 치환이 존재할 경우, 각각의 비수소 치환기는 (달리 명시되지 않을 경우) 동일하거나 상이할 수 있음을 알아야 한다.

[0080] 치환기가 **"선택적으로 치환된"** 것으로 기재될 경우, 치환기는 (1) 치환되지 않거나 (2) 치환될 수 있다. 치환기의 탄소가 치환기의 목록 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 것으로 기재될 경우, 탄소상의 하나 이상의 수소가 (존재하는 정도까지) 따로따로 및/또는 함께 독립적으로 선택된 선택적인 치환기를 대체할 수 있다. 치환기의 질소가 치환기의 목록 중 하나 이상으로 선택적으로 치환된 것으로 기재될 경우, 질소상의 하나 이상의 수소가 (존재하는 정도까지) 각각 독립적으로 선택된 선택적 치환기를 대체할 수 있다. 한 대표적인 치환기는 --NR'R"으로 나타낼 수 있고, 여기서 R' 및 R"은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있다. R' 및 R"로부터 형성된 헤테로사이클릭 고리는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 부분적으로 포화되거나 완전히 포화될 수 있다. 한 구체예에서, 헤테로사이클릭 고리는 3 내지 7개의 원자로 구성된다. 또 다른 구체예에서, 헤테로사이클릭 고리는 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 피리딜 및 티아졸릴로 이루어진 군에서 선택된다.

[0081] 이 명세서에서는 용어 **"치환기," "라디칼,"** 및 **"그룹"**을 상호교환적으로 사용한다.

[0082] 치환기의 그룹이 공동으로 치환기의 목록 중 하나 이상에 의하여 선택적으로 치환된 것으로 기재될 경우, 그룹은: (1) 치환 불가능한 치환기, (2) 선택적 치환기에 의하여 치환되지 않은 치환 가능한 치환기, 및/또는 (3) 하나 이상의 선택적 치환기에 의하여 치환된 치환 가능한 치환기를 포함할 수 있다.

[0083] 치환기가 특정 개수까지의 비-수소 치환기로 선택적으로 치환된 것으로 기재될 경우, 치환기는 (1) 치환되지 않거나; (2) 특정 개수까지의 비-수소 치환기 또는 치환기상의 치환 가능한 위치의 최대 개수까지, 어느 것이든 더 적은 개수까지 치환될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 치환기가 3개 까지의 비-수소 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로아릴로 기재될 경우, 3군데 이하의 치환 가능한 위치를 가지는 임의의 헤테로아릴은 헤테로아릴이 가지는 치환 가능한 위치 만큼의 비-수소 치환기에 의하여 선택적으로 치환될 것이다. 비제한적 실시예에서, 이러한 치환기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 할로겐, 구아니디늄 [-NH(C=NH)NH<sub>2</sub>], OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설포닐, 설포나이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설포나이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설포아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택될 수 있고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 아릴, 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택된다.

[0084] 이 명세서에서 사용된 용어 **"전구약물"**은 효소적으로 또는 가수분해적으로 활성화되거나 더욱 활성인 원래 형태로 전환될 수 있는 본 발명의 화합물의 전구체 또는 유도체 형태를 지칭한다. 예를 들어, Wilman, "Prodrugs in Cancer Chemotherapy" Biochemical Society Transactions, 14, pp. 375-382, 615th Meeting Belfast (1986) 및 Stella et al., "Prodrugs: A Chemical Approach to Targeted Drug Delivery," Directed Drug Delivery, Borchardt et al., (ed.), pp. 247-267, Humana Press (1985)를 참조하라. 본 발명의 전구약물에는 더욱 활성인 세포독성 유리 약물로 전환될 수 있는 에스테르-포함 전구약물, 포스페이트-포함 전구약물, 티오포스페이트-포함 전구약물, 설페이트-포함 전구약물, 펩타이드-포함 전구약물, D-아미노산-변형 전구약물, 글리코실화 전구약물, .베타.-락탐-포함 전구약물, 선택적으로 치환된 페녹시아세트아미드-포함 전구약물, 선택적으로 치환된 페닐아세트아미드-포함 전구약물, 5-플루오로사이토신 및 다른 5-플루오로우리딘 전구약물이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 본 발명에서 사용하기 위한 전구약물 형태로 유도될 수 있는 세포독성 약물의 예에는 본 발명의 화합물 및 상기한 바와 같은 화학치료제가 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0085] 용어 "전구약물"은 또한 가수분해될 수 있거나, 산화될 수 있거나, 그렇지 않으면 생물학적 조건(시험관내 또는 생체내)하에 반응하여 본 발명의 화합물을 제공할 수 있는 화합물의 유도체를 포함함을 의미한다. 전구약물은 생물학적 조건하의 이러한 반응 시에만 활성화될 수 있거나, 미반응 형태로 활성을 가질 수 있다. 본 발명에서 고려된 전구약물의 예에는 생체가수분해 가능 아미드, 생체가수분해 가능 에스테르, 생체가수분해 가능 카르바메이트, 생체가수분해 가능 카르보네이트, 생체가수분해 가능 유레이드, 및 생체가수분해 가능 포스페이트 유사체와 같은 생체가수분해 가능 모이어티를 포함하는, 본 명세서에 개시된 화합물 중 어느 하나의 화합물의 유사체 또는 유도체가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 전구약물의 다른 예에는 --NO, --NO<sub>2</sub>, --ONO, 또는 -ONO<sub>2</sub> 모이어티를 포함하는, 본 명세서에 개시된 화합물 중 어느 하나의 화합물의 유도체가 포함된다. 전구약물은 전형적으로 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)에 기재된 것과 같은 공지 방법을 이용하여 제조될 수 있다; 또한 Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs"를 참조하라.

[0086] 본 명세서에서 사용되고 달리 명시되지 않으면, 용어 "생체가수분해 가능 아미드", "생체가수분해 가능 에스테르", "생체가수분해 가능 카르바메이트", "생체가수분해 가능 카르보네이트", "생체가수분해 가능 유레이드" 및 "생체가수분해 가능 포스페이트 유사체"는 1) 화합물의 생물학적 활성을 파괴하지 않고 흡수, 작용 기간, 또는 작용 개시와 같은 유리한 생체내 특성을 화합물에게 부여하거나; 2) 그 자체가 생물학적으로 불활성이지만 생체 내에서 생물학적으로 활성인 화합물로 전환되는 아미드, 에스테르, 카르바메이트, 카르보네이트, 유레이드, 또는 포스페이트 유사체 각각을 의미한다. 생체가수분해 가능 아미드의 예에는 저급 알킬 아미드, .알파.-아미노산 아미드, 알록시아실 아미드, 및 알킬아미노알킬카르보닐 아미드가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 생체가수분해 가능 에스테르의 예에는 저급 알킬 에스테르, 알록시아실옥시 에스테르, 알킬 아실아미노 알킬 에스테르, 및 콜린 에스테르가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 생체가수분해 가능 카르바메이트의 예에는 저급 알킬아민, 치환된 에틸렌디아민, 아미노산, 하이드록시아민, 헤테로사이클릭 및 헤테로방향족 아민, 및 폴리에테르 아민이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 특히 선호되는 전구약물 및 전구약물 염은 본 발명의 화합물이 포유류에게 투여될 때 이러한 화합물의 생체이용성을 증가시키는 것이다.

[0087] 본 명세서에서 사용된 구절 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 대표적인 염에는 설페이트, 시트레이트, 아세테이트, 옥살레이트, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 락테이트, 살리실레이트, 산 시트레이트, 타르트레이트, 올리에이트, 탄네이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말리에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설폰네이트 "메실레이트", 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 파모에이트 (즉, 1,1'-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토에이트)) 염, 알칼리금속 (예를 들어, 소듐 및 포타슘) 염, 알칼리토금속 (예를 들어, 마그네슘) 염, 및 암모늄 염이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 아세테이트 이온, 석시네이트 이온 또는 다른 상대 이온과 같은 또 다른 분자의 함유물을 포함할 수 있다. 상대 이온은 모 화합물의 전하를 안정시키는 임의의 유기 또는 무기 모이어티일 수 있다. 더욱이, 약제학적으로 허용 가능한 염은 그 구조에 하나 이상의 하전된 원자를 가질 수 있다. 다중 하전된 원자가 약제학적으로 허용 가능한 염의 일부인 경우에는 다중 상대 이온을 가질 수 있다. 그러므로, 약제학적으로 허용 가능한 염은 하나 이상의 하전된 원자 및/또는 하나 이상의 상대 이온을 가질 수 있다.

[0088] 본 발명의 화합물이 염기일 경우, 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 당해 분야에서 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 염산, 하이드로브롬산, 황산, 질산, 메탄설폰산, 인산 등과 같은 무기산, 또는 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸마르산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 글루쿠론산 또는 갈락투론산과 같은 피라노시딜 산, 시트르산 또는 타르타르산과 같은 알파 하이드록시 산, 아스파르트산 또는 글루탐산과 같은 아미노산, 벤조산 또는 신남산과 같은 방향족 산, p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산과 같은 설폰산 등과 같은 유기산을 사용한 유리 염기의 처리에 의하여 제조될 수 있다.

[0089] 본 발명의 화합물이 산일 경우, 바람직한 약제학적으로 허용 가능한 염은 임의의 적절한 방법, 예를 들어, 아민 (일차, 이차 또는 삼차), 알칼리금속 하이드록사이드 또는 알칼리토금속 하이드록사이드 등과 같은 무기 또는 유기 염기를 사용한 유리 산의 처리에 의하여 제조될 수 있다. 적절한 염의 대표적인 예에는 글라이신 및 아르기닌과 같은 아미노산, 암모니아, 일차, 이차 및 삼차 아민, 및 피페리딘, 모르폴린 및 피페라진과 같은 사이클릭 아민으로부터 유도된 유기 염, 그리고 소듐, 칼슘, 포타슘, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및

리튬에서 유도된 무기 염이 포함되지만 이에 국한되지 않는다.

[0090] 본 명세서에서 사용된 용어 "**용매화물**"은 비공유성 분자 간 힘에 의하여 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물, 이소프로판올, 아세톤, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민 디클로로메탄, 2-프로판올 등과 같은 용매를 추가로 포함하는 화합물을 의미한다. 화합물의 용매화물 또는 수화물은 적어도 1몰 당량의 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 또는 물과 같은 수산기 용매를 화합물에 첨가하여 이민 모이어티의 용매화 또는 수화를 일으켜 쉽게 제조된다.

[0091] 용어 "**비정상 세포 성장**" 및 "**증식성 장애**"는 이 출원에서 상호교환적으로 사용된다. 본 명세서에서 사용된 "비정상 세포 성장"은, 달리 명시되지 않으면, 정상 조절 메커니즘에서 벗어난 세포 성장을 지칭한다 (예를 들어, 접촉 억제 상실). 이는, 예를 들어 (1) 변이된 타이로신 카이네이즈 발현 또는 수용체 타이로신 카이네이즈의 과발현에 의하여 증식하는 종양 세포 (종양); (2) 이상 타이로신 카이네이즈 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 T 세포; (3) 수용체 타이로신 카이네이즈에 의하여 증식하는 임의의 종양; (4) 이상 세린/트레오닌 카이네이즈 활성화에 의하여 증식하는 임의의 종양; 및 (5) 이상 세린/트레오닌 카이네이즈 활성화가 일어나는 다른 증식성 질환의 양성 및 악성 T 세포의 비정상 성장을 포함한다.

[0092] 용어 "**암**" 및 "**암의**"는 전형적으로, 조절되지 않은 세포 성장을 특징으로 하는 포유류의 생리학적 상태를 지칭하거나 기술한다. "종양"은 하나 이상의 암세포를 포함한다. 암의 예에는 암종, 림프종, 모세포종, 육종, 및 백혈병 또는 림프계 종양(lymphoid malignancy)가 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 이러한 암의 더욱 구체적인 예에는 편평세포 암 (예를 들어, 상피 편평세포 암), 소세포 폐암, 비-소세포 폐암 ("NSCLC")을 포함하는 폐암, 폐의 선암종 및 폐의 편평 암종, 복막의 암, 간세포암, 위장관암을 포함하는 위암, 췌장암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암(liver cancer), 방광암, 간암(hepatoma), 유방암, 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 침샘 암종, 콩팥암 또는 신장암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 급성 백혈병, 또한 머리/뇌 및 목암이 포함된다.

[0093] "**치료제**"는 항체, 펩타이드, 단백질, 효소와 같은 생물학적 제제 또는 화학치료제를 모두 포함한다. "**화학치료제**"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예에는 엘로티닙 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), 보테조밋 (VELCADE®, Millennium Pharm.), 폴베스트란트 (FASLODEX®, AstraZeneca), 수텐트 (SU11248, Pfizer), 레트로졸 (FEMARA®, Novartis), 이마티닙 메실레이트 (GLEEVEC®, Novartis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), 옥살리플라틴 (Eloxatin®, Sanofi), 5-FU (5-플루오로우라실), 류코보린, 라파마이신 (Sunitinib, RAPAMUNE®, Wyeth), 라파티닙 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), 로나파닙 (SCH 66336), 소라페닙 (BAY43-9006, Bayer Labs), 및 제피티닙 (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen); 티오테파 및 CYTOXAN® 사이클로스포스파미드와 같은 알킬화제; 부설판, 임프로설판 및 피포설판과 같은 알킬 설포네이트; 벤조도파, 카르보쿠온, 메투레도파, 및 우레도파와 같은 아지리딘; 에틸레닌민 그리고 알트레타민, 트리에틸렌멜라민, 트리에틸렌포스포라미드, 트리에틸렌티오포스포라미드 및 트리메틸로멜라민을 포함하는 메틸라멜라민; 아세토제닌 (특히 볼라타신 및 볼라타시논); 캄프토테신 (합성 유사체 토포테칸 포함); 브리오스타틴; 칼리스트아틴; CC-1065 (이의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체 포함); 크립토포신 (특히 크립토포신 1 및 크립토포신 8); 둘라스타틴; 듀오카르마이신 (합성 유사체, KW-2189 및 CBI-TM1 포함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디틴; 스폵지스타틴; 클로람부실, 크로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노벤비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드와 같은 질소 머스타드; 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라님누스틴과 같은 니트로스우레아; 엔다이인 항생제와 같은 항생제 (예를 들어, 칼리키마이신, 특히 칼리키마이신 감말 및 칼리키마이신 오메갈 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 다이네마이신 A를 포함하는 다이네마이신; 클로드르네이트와 같은 비스포스포네이트; 에스페라마이신; 또한 네오카르지노스타틴 크로모포어 및 관련 크로모단백질 엔다이인 항생제 크로모포어), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 아우트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-디아조-5-옥소-L-노르류신, ADRIAMYCIN® (독소루비신), 모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 테옥시독소루비신), 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신 C와 같은 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 퓨로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실 (5-FU)과 같은 항대사물; 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트와 같은 폴산 유사체; 플루다라빈, 6-머캅토피린, 티아미프린, 티오구아닌과 같은 퓨린 유사체; 안시타빈, 아자시티딘,

6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 디데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘과 같은 피리미딘 유사체; 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤과 같은 안드로겐; 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄과 같은 항아드레날(anti-adrenals); 프롤린산과 같은 폴산 보충제; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코사이드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지쿠온; 엘포르미딘; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 갈륨 니트레이트; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다이닌; 메이탄신 및 안사미토신과 같은 메이탄시노이드; 미토구아존; 미톡산트론; 모피단몰; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메테트; 피라루비신; 록소잔트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라자이드; 프로카르바진; PSK® 폴리사카라이드 복합체 (JHS Natural Products, Eugene, Oreg.); 라족산; 리족신; 시조퓨란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지쿠온; 2,2',2"-트리클로로트리메틸아민; 트리코테센 (특히 T-2 특신, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 양구이딘); 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드 ("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어, TAXOL® (파클리탁셀; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (무 크레모포어), 파클리탁셀의 알부민-처리된 나노입자 제제 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.), 및 TAXOTERE® (독세탁셀; Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France); 클로람부실; GEMZAR® (젬시타빈); 6-티오구아닌; 머캅토피린; 메토티렉세이트; 시스플라틴 및 카르보플라틴과 같은 백금 유사체; 빈블라스틴; 에토포사이드 (VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; NAVELBINE® (비노렐빈); 노반트론; 테니포사이드; 에다트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 카페시타빈 (XELODA®); 이반트로네이트; CPT-11; 토포아이스머레이즈 억제제 RFS 2000; 디플루오로메틸오르니틴 (DMFO); 레티노산과 같은 레티노이드; 및 상기한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체가 포함된다.

[0094] "화학치료제"의 정의에 또한 포함되는 것은 (i) 예를 들어, 타목시펜 (NOLVADEX®; 타목시펜 시트레이트 포함), 랄록시펜, 드롤록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 FARESTON® (토레미핀 시트레이트)을 포함하는 항에스트로겐 선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (SERMs)와 같은, 종양에 대한 호르몬 작용을 조절하거나 억제하는 작용을 하는 항호르몬제; (ii) 예를 들어, 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, MEGASE® (메게스트롤 아세테이트), AROMASIN® (엑세메스탄; Pfizer), 포르메스타니, 파드로졸, RIVISOR® (보로졸), FEMARA® (레트로졸; Novartis), 및 ARIMIDEX® (아나스트로졸; AstraZeneca)와 같은, 부신에서 에스트로겐 생성을 조절하는 효소 아로마타이제를 억제하는 아로마타이즈 억제제; (iii) 플루타미드, 닐루타미드, 비칼루타미드, 류프롤라이드, 및 고세렐린; 또한 트록사시타빈 (1,3-디옥솔란 뉴클레오사이드 사이토신 유사체)와 같은 항안드로겐; (iv) 단백질 카이네이즈 억제제; (v) 지질 카이네이즈 억제제; (vi) 예를 들어, PKC-알파, Ralf 및 H-Ras와 같은, 상보적(antisense) 올리고뉴클레오타이드, 특히 이상 세포 증식에 관련된 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것; (vii) VEGF 발현 억제제 (예를 들어, ANGIOZYME®) 및 HER2 발현 억제제와 같은 리보자임; (viii) 유전자 치료 백신과 같은 백신, 예를 들어, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, 및 VAXID®.; PROLEUKIN® rIL-2; LURTOTECAN®; ABARELIX® rmRH와 같은 토포아이스머레이즈 1 억제제; (ix) 베바시주맵 (AVASTIN®, Genentech)과 같은 항혈관생성제; 및 (x) 상기한 것의 약제학적으로 허용 가능한 염, 산 및 유도체다. 다른 항혈관생성제는 MMP-2 (매트릭스-메탈로프로테나제2) 억제제, MMP-9 (매트릭스-메탈로프로테나제9) 억제제, COX-II(사이클로옥시게네이즈 II) 억제제, 및 VEGF 수용체 타이로신 카이네이즈 억제제를 포함한다. 본 화합물/조성물과 병용으로 사용될 수 있는 이러한 유용한 매트릭스 메탈로프로테나제억제제의 예는 WO 96/33172, WO 96/27583, EP 818442, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 606,046, EP 931,788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 99/07675, EP 945864, 미국 특허 5,863,949, 미국 특허 5,861,510, 및 EP 780,386에 기재되고, 상기 문헌은 모두 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 포함된다. VEGF 수용체 타이로신 카이네이즈 억제제의 예에는 4-(4-브로모-2-플루오로아닐리노)-6-메톡시-7-(1-메틸피페리딘-4-일메톡시)퀴나졸린 (ZD6474; WO 01/32651의 실시예 2), 4-(4-플루오로-2-메틸인돌-5-일옥시)-6-메톡시-7-(3-피롤리딘-1-일프로폭시)-퀴나졸린 (AZD2171; WO 00/47212의 실시예 240), 바탈라닙 (PTK787; WO 98/35985) 및 SU11248 (수니티닙; WO 01/60814), 및 PCT 공개번호 WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856, 및 WO 98/13354에 개시된 것과 같은 화합물이 포함된다.

[0095] 본 발명의 화합물과 병용하여 사용될 수 있는 화학치료제의 다른 예에는 Yaguchi et al (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; 미국 특허 7,173,029; 미국 특허 7,037,915; 미국 특허 6,608,056; 미국 특허 6,608,053; 미국 특허 6,838,457; 미국 특허 6,770,641; 미국 특허 6,653,320; 미국 특허 6,403,588; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO 2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; US 2003/158212; EP 1417976; US 2004/053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070; 미국

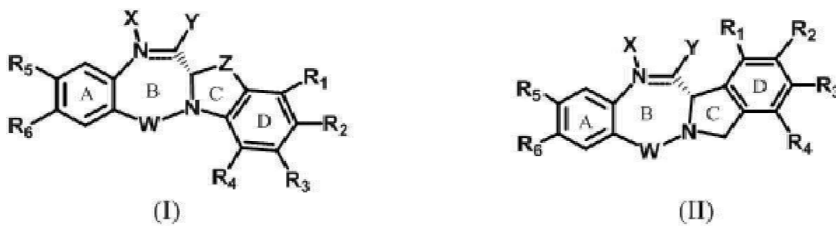
특허 6,703,414; 및 WO 97/15658에 보고된 것과 같은 PI3K (포스포이노시타이드-3 카이네이즈)의 억제제가 포함되고, 상기 문헌은 모두 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 포함된다. 이러한 PI3K 억제제의 구체적인 예에는 SF-1126 (PI3K 억제제, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (PI3K 억제제, Novartis), XL-147 (PI3K 억제제, Exelixis, Inc.)가 포함된다.

[0096] "대사물"은 신체에서 특정한 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, 또는 이들의 염의 대사를 통하여 생성된 생성물이다. 화합물의 대사물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체는 당해 분야에 공지인 일상적인 기법을 이용하여 규명될 수 있고, 이들의 활성은 본 명세서에 기재된 것과 같은 테스트를 이용하여 결정되었다. 이러한 생성물은 예를 들어 투여된 화합물의 산화, 수산화, 환원, 가수분해, 아마이드화, 탈아미드화, 에스테르화, 탈에스테르화, 효소 분해 등으로부터 생성될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체를 이의 대사 생성물을 산출하기에 충분한 시간 동안 포유류와 접촉시키는 것을 포함하는 과정에 의하여 생성된 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체를 포함하는 본 발명의 화합물의 대사물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체를 포함한다.

[0097] 구절 "약제학적으로 허용 가능한"은 물질 또는 조성물이 제제를 이루는 다른 성분들, 및/또는 포유류 이로써 치료되는 포유류와 화학적으로 및/또는 독성학적으로 적합성(compatible)이 있어야 함을 명시한다.

[0098] 용어 "보호기" 또는 "보호 모이어티"는 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체상의 다른 작용기를 반응시키는 동안 특정한 작용기를 차단하거나 보호하기 위하여 흔히 사용되는 치환기를 지칭한다. 예를 들어, "아미노-보호기" 또는 "아미노-보호 모이어티"는 화합물의 아미노 작용기를 차단하거나 보호하는, 아미노기에 부착된 치환기이다. 적절한 아미노-보호기에는 아세틸, 트리플루오로아세틸, t-부톡시카르보닐(BOC), 벤질옥시카르보닐(CBZ) 및 9-플루오레닐메틸렌옥시카르보닐(Fmoc)이 포함된다. 유사하게, "하이드록시-보호기"는 하이드록시 작용기를 차단하거나 보호하는 하이드록시기의 치환기를 지칭한다. 적절한 보호기에는 아세틸 및 실릴이 포함된다. "카르복시-보호기"는 카르복시 작용기를 차단하거나 보호하는 카르복시기의 치환기를 지칭한다. 통상적인 카르복시-보호기에는 페닐설폰에틸, 시아노에틸, 2-(트리메틸실릴)에틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 2-(p-톨루엔설폰에틸)에틸, 2-(p-니트로페닐설폰에틸)에틸, 2-(디페닐포스피노)-에틸, 니트로에틸 등이 포함된다. 통상적인 티올-보호기에는 아세틸, 벤조일 또는 트리플루오로아세틸과 같이 티올을 티오에스테르로 전환시키는 것, 벤질, t-부틸, 트리페닐메틸, 9-플루오레닐메틸, 메톡시메틸, 2-테트라하이드로피라닐 또는 실릴과 같이 티올을 티오에테르로 전환시키는 것, 메틸, 벤질, t-부틸, 피리딜, 니트로피리딜, 페닐, 니트로페닐 또는 디니트로페닐과 같이 티올을 디설파이드로 전환시키는 것, t-부톡시카르보닐과 같이 티올을 티오카르보네이트로 전환시키는 것, N-에틸과 같이 티올을 티오카르바메이트로 전환시키는 것이 포함된다. 보호기 및 이들의 용도에 대한 일반적인 기재에 대해서는, P. G.M. Wuts & T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 2007을 참조하라.

[0099] 화학식 (I) 및 (II)의 신규한 벤조디아제핀; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체에 있어서,



[0100] 여기서:

[0102] N과 C 사이들의 이중선 ==은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 시험관내 또는 생체내에서 유리 아민으로 변환될 수 있는 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;

[0103] Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R"로 나타나는 카르바메이트, NR'R"로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르, SOR'으로 나타나는 설포사이드, -SO2R'으로 나타나는 설폰, 설파이트 -SO3, 바이설파이트 -OSO3, 할로젠,



시아노, 아지도 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R''은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로젠,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설피아이트  $-SO_3$ , 바이설피아이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCONR_{11}R_{12}$ 에서 선택되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고,  $R_{10}$ 은 선택적으로  $SR_{13}$  또는  $COR_{13}$ 이고, 여기서  $R_{13}$ 은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고,  $R_{11}$ 은 또한  $OR_{14}$ 일 수 있고, 여기서  $R_{14}$ 은 H이거나 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로, R''은 OH이고;

[0104] W는 C=O, C=S,  $CH_2$ , BH (B=붕소), SO 또는  $SO_2$ 이고;

[0105]  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ 는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 또는 할로젠,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설피아이트  $-SO_3$ , 바이설피아이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도, 구아니디늄  $[-NH(C=NH)NH_2]$ ,  $-COR_{11}$ ,  $-OCOR_{11}$  또는  $-OCONR_{11}R_{12}$ 에서 선택된 치환기에서 독립적으로 선택되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 앞에서 정의한 바와 같고, 선택적으로,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  중 어느 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고;

[0106]  $R_5$ 는  $OR_{15}$ ,  $CRR'OH$ , SH,  $CRR'SH$ ,  $NHR_{15}$  또는  $CRR'NHR_{15}$ 에서 선택되고, 여기서  $R_{15}$ 은 R과 동일한 정의를 가지고, R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고; 선택적으로,  $R_5$ 는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고;;

[0107]  $R_6$ 는 OR, SR,  $NRR'$ 이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 또는 선택적으로  $R_6$ 는 연결기이고;

[0108] Z는 n이 1, 2 또는 3인  $(CH_2)_n$ ,  $CR_{15}R_{16}$ ,  $NR_{17}$ , O 또는 S에서 선택되고, 여기서  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ 에서 독립적으로 선택된다.

[0109] 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.

[0111] 바람직한 한 구체예에서, N과 C 사이들의 이중선 = 은 이중 결합을 나타내고 X는 부재하며 Y는 H이거나, 또는 N과 C 사이들의 이중선 = 은 단일 결합을 나타내고 여기서 X는 H이며 Y는 -OR, 설페이트 -SO<sub>3</sub>, 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티에서 선택되고;

[0112] W는 C=O, CH<sub>2</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

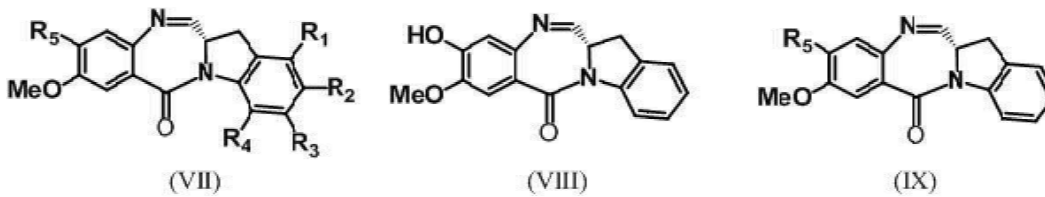
[0113] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>는 각각 H이고; 선택적으로, 독립적으로, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중 어느 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기일 수 있고;

[0114] R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> 또는 CRR'NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>은 H이거나 R에 대하여 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 또는 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고, R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고;

[0115] R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

[0116] Z는 n이 1 또는 2인 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, NH, NCH<sub>3</sub> 또는 S에서 선택되고; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조이다.

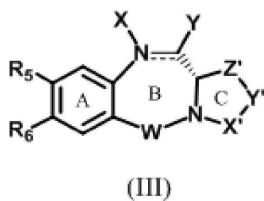
[0117] 바람직한 구체예에서, 화학식 (I) 및 (II)의 화합물은 화학식 (VII), (VIII) 또는 (IX)의 화합물; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조이다:



[0118]

[0119] 여기서 치환기는 상기한 바와 같다.

[0120] 디아제핀 고리 (B)가 헤테로사이클릭 고리 (C)와 융합되고, 여기서 헤테로사이클릭 고리는 모노사이클릭인 화학식 (III)의 신규한 벤조디아제핀; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조에 있어서,



[0121]

[0122] 여기서:

[0123] N과 C 사이들의 이중선 = 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;

[0124] Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R''로 나타나는 카르바메이트, NR'R''로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설포, 설페이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설포이트 -OSO<sub>3</sub>, 할로젠, 시아노, 아지도 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R''은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 10개의 탄소

원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알킬닐,  $n$ 이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-18 원자의 융합 고리 시스템(이 중 적어도 하나는 방향족)을 포함하는, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족의 5- 또는 6-원 고리로 이루어진 헤테로아릴인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로겐,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ ,  $SOR'$ 으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설포, 설파이트  $-SO_3$ , 바이설파이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설포아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$ 에서 선택되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알킬닐,  $n$ 이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-18 원자의 융합 고리 시스템(이 중 적어도 하나는 방향족)을 포함하는, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족의 5- 또는 6-원 고리로 이루어진 헤테로아릴인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고,  $R_{10}$ 은 선택적으로  $SR_{13}$  또는  $COR_{13}$ 이고, 여기서  $R_{13}$ 은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알킬닐,  $n$ 이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5-18 원자의 융합 고리 시스템(이 중 적어도 하나는 방향족)을 포함하는, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족의 5- 또는 6-원 고리로 이루어진 헤테로아릴인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고,  $R_{11}$ 은 또한  $OR_{14}$ 일 수 있고, 여기서  $R_{14}$ 은 H이거나 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로 R"은 OH이고;

- [0125] W는 C=O, C=S,  $CH_2$ , BH, SO 또는  $SO_2$ 이고;
- [0126]  $R_5$ 는  $OR_{15}$ ,  $CRR'OH$ , SH,  $CRR'SH$ ,  $NHR_{15}$  또는  $CRR'NHR_{15}$ 에서 선택되고, 여기서  $R_{15}$ 은 H이거나 R과 동일한 정의를 가지거나 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고; 또는 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리-피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고, 선택적으로,  $R_5$ 는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고;
- [0127]  $R_6$ 는 OR, SR 또는  $NRR'$ 이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로  $R_6$ 는 연결기이고;
- [0128] X'은  $CH_2$ , NR, CO, BH, SO 또는  $SO_2$ 이고;
- [0129] Y'은 O,  $CH_2$ , NR 또는 S이고;
- [0130] Z'은  $CH_2$  또는  $n$ 이 2, 3 또는 4인  $(CH_2)_n$ 이고;
- [0131] 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.
- [0132] 바람직한 한 구체예에서, N과 C 사이들의 이중선  $=$ 은 이중 결합을 나타내고 X는 부재하며 Y = H이거나, 또는 N과 C 사이들의 이중선  $=$ 은 단일 결합을 나타내고 여기서 X는 H이며 Y는 -OR, 설파이트  $-SO_3$ , 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티에서 선택되고;

[0133] W는 C=O, CH<sub>2</sub>, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

[0134] R<sub>5</sub>는 OR<sub>15</sub>, CRR'OH, SH, CRR'SH, NHR<sub>15</sub> 또는 CRR'NHR<sub>15</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>는 H이거나 R에 대하여 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지거나, 또는 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로인돌릴 또는 폴리이미다졸로인돌릴 단위체에서 선택되고;

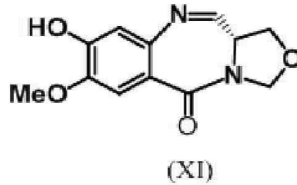
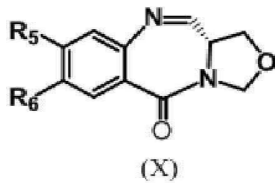
[0135] R<sub>6</sub>는 OCH<sub>3</sub>이고;

[0136] X'은 CH<sub>2</sub>, 또는 C=O에서 선택되고;

[0137] Y'은 O, CH<sub>2</sub>, NR 또는 S이고;

[0138] Z'은 n이 1 또는 2인 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>이고, 단 X', Y' 및 Z'은 동시에 모두 CH<sub>2</sub>가 아니고; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조.

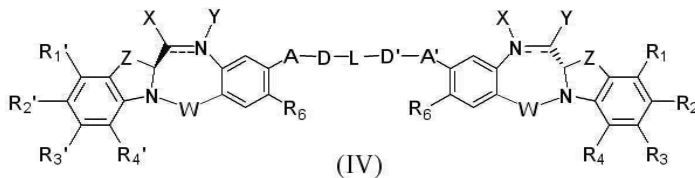
[0139] 바람직한 구제예에서, 화학식 (III)의 화합물은 화학식 (X) 또는 (XI)의 화합물; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조로 나타난다,



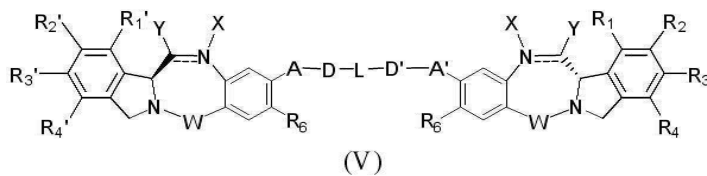
[0140]

[0141] 여기서 치환기는 상기한 바와 같다.

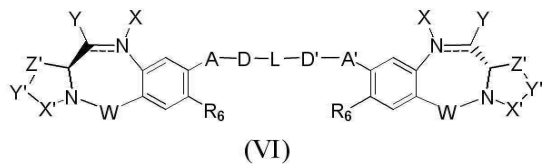
[0142] 화학식 (IV), (V) 및 (VI)로 나타나는 세포독성 이합체에 있어서



[0143]



[0144]



[0145]

[0146] N과 C 사이들의 이중선 = 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호 모이어티이고;

[0147] Y는 -OR, -OCOR'으로 나타나는 에스테르, -OCCOOR'으로 나타나는 카르보네이트, -OCONR'R''로 나타나는 카르바메이트, NR'R''로 나타나는 아민 또는 하이드록실 아민, -NRCOR'으로 나타나는 아마이드, P가 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드인 NRCOP로 나타나는 펩타이드, SR'으로 나타나는 티오에테르,

SOR'으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설피이트  $-SO_3$ , 바이설피이트  $-OSO_3$ , 할로젠, 시아노, 아지도 또는 티올에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R"은 동일하거나 상이하고, H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 여기서 치환기는 할로젠,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ , SOR'으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설피이트  $-SO_3$ , 바이설피이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$ 에서 선택되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 독립적으로 선택되고,  $R_{10}$ 은 선택적으로  $SR_{13}$  또는  $COR_{13}$ 이고, 여기서  $R_{13}$ 은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 고리, 고리 중 적어도 하나가 질소, 산소 및 황에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 방향족인 5 내지 18 원 융합 고리 시스템, 6 내지 18개의 탄소 원자를 가지는 아릴, O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고, 선택적으로  $R_{11}$ 은  $OR_{14}$ 이고, 여기서  $R_{14}$ 은 R과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로 R"은 OH이고;

[0148] W는 C=O, C=S,  $CH_2$ , BH, SO 또는  $SO_2$ 이고;

[0150]  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$  및  $R_4'$ 은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ , 또는 할로젠, 구아니디늄  $[-NH(C=NH)NH_2]$ ,  $OR_7$ ,  $NR_8R_9$ ,  $NO_2$ ,  $NRCOR'$ ,  $SR_{10}$ , SOR'으로 나타나는 설폭사이드,  $-SO_2R'$ 으로 나타나는 설피온, 설피이트  $-SO_3$ , 바이설피이트  $-OSO_3$ ,  $SO_2NRR'$ 으로 나타나는 설피온아미드, 시아노, 아지도,  $-COR_{11}$ ,  $OCOR_{11}$  또는  $OCOR_{11}R_{12}$ 에서 선택된 치환기에서 독립적으로 치환되고, 여기서  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 앞에서 정의한 바와 같고, 선택적으로,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_1'$ ,  $R_2'$ ,  $R_3'$ , 또는  $R_4'$  중 어느 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 또는 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 선택적으로 보유하는 폴리피롤로, 폴리-인돌릴, 폴리-이미다졸릴, 폴리피롤로-이미다졸릴, 폴리-피롤로-인돌릴 또는 폴리이미다졸로-인돌릴 단위체에서 선택되고,

[0151] Z는 n이 1, 2 또는 3인  $(CH_2)_n$ ,  $CR_{15}R_{16}$ ,  $NR_{17}$ , O 또는 S에서 선택되고, 여기서  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  및  $R_{17}$ 은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $(-OCH_2CH_2)_n$ 에서 독립적으로 선택되고;

[0152]  $R_6$  는  $OR$ ,  $SR$  또는  $NRR'$ 이고, 여기서 R 및 R'은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로  $R_6$ 는 연결기이고;

[0153] X'은  $CH_2$ , NR, CO, BH, SO 또는  $SO_2$ 에서 선택되고, 여기서 R은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고;

[0154] Y'은 O,  $CH_2$ , NR 또는 S이고, 여기서 R은 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고;

[0155] Z'은  $CH_2$  또는 n이 2, 3 또는 4인  $(CH_2)_n$ 이고, 단 X', Y' 및 Z'은 동시에 모두  $CH_2$ 가 아니고;

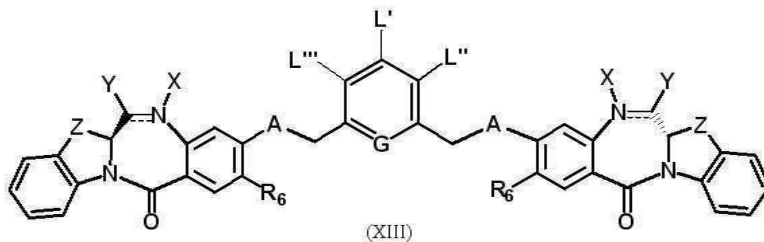
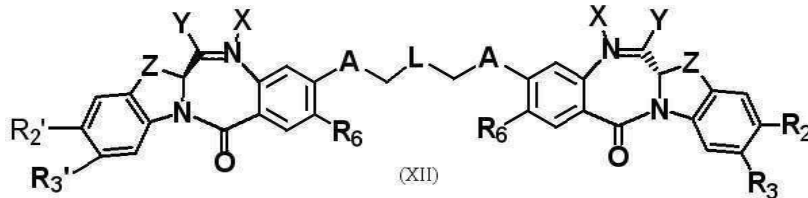
[0156] A 및 A'은 동일하거나 상이하고, O,  $-CRR'O$ , S,  $-CRR'S$ ,  $-NR_{15}$  또는  $CRR'NHR_{15}$ 에서 선택되고, 여기서 R 및 R'은

앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, R<sub>15</sub>은 R과 동일한 정의를 가진다.

- [0157] D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설포, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설포아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 중 어느 하나로 선택적으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 정의는 앞에서 정의한 바와 같고, 또는 n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 독립적으로 선택되고;
- [0158] L은 선택적으로 치환된, 선택적인 페닐기 또는 O, S, N 및 P에서 선택된 1 내지 6개의 헤테로원자를 가지는 3 내지 18-원 헤테로사이클릭 고리이고, 여기서 치환기는 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기, 또는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설포, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설포아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 중 어느 하나로 선택적으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>의 정의는 앞에서 주어진 것과 같고, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 선택되고; 선택적으로, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고; 단, 상기 화합물은 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기를 1개 이하 가진다.
- [0159] 바람직한 한 구체예; 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조에서, N과 C 사이들의 이중선 = 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호기이고;
- [0160] Y는 -OR, NR'R", 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 또는 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R은 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, 6 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 아릴, 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 헤테로사이클릭 고리에서 선택되고;
- [0161] W는 C=O, CH<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>이고;
- [0162] R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' 및 R<sub>4</sub>'은 각각 H, NO<sub>2</sub> 또는 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기에서 독립적으로 선택되고;
- [0163] R<sub>6</sub>는 OR<sub>18</sub>이고, 여기서 R<sub>18</sub>는 R과 동일한 정의를 가지고;
- [0164] Z는 n이 1, 2 또는 3인 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, NR<sub>17</sub>, O 또는 S에서 선택되고, 여기서 R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> 및 R<sub>17</sub>은 각각 H, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, n이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 독립적으로 선택되고;
- [0165] X'은 CH<sub>2</sub>, 또는 C=O에서 선택되고;
- [0166] Y'은 O, NR, 또는 S이고, 여기서 R은 앞에서 정의한 바와 같고;
- [0167] Z'은 CH<sub>2</sub> 또는 (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>이고;
- [0168] A 및 A'은 각각 O이고;
- [0169] D 및 D'은 동일하거나 상이하고, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐에서 독립적으로 선택되고;
- [0170] L은 선택적으로 치환된, 선택적 페닐기 또는 3 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 헤테로사이클 고리이고, 여기서 치환기는 공유 결합을 통하여 세포 결합제에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이거나, 또는 할로젠, OR<sub>7</sub>,

NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>,SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설펜, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설펜아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 중 어느 하나로 선택적으로 치환된, 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, n 이 1 내지 2000의 정수인 폴리에틸렌 글리콜 단위체 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>에서 선택되고; 선택적으로, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이다.

[0171] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 화학식 (XII) 및 (XIII)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조로 나타나고:



[0172] 여기서 N과 C 사이들의 이중선 == 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호기이고; Y는 OH, -OR로 나타나는 에테르, NR'R", 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 또는 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>에서 선택되고, 여기서 R, R' 및 R"은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐에서 선택되고;

[0174] R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' 및 R<sub>3</sub>' 중 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고, 다른 것들은 H, NRCOR' 또는 NO<sub>2</sub>이고;

[0175] R<sub>6</sub>는 OR이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고;

[0176] Z는 CH<sub>2</sub> 또는 NR이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고;

[0177] A는 O 또는 NR<sub>15</sub>이고;

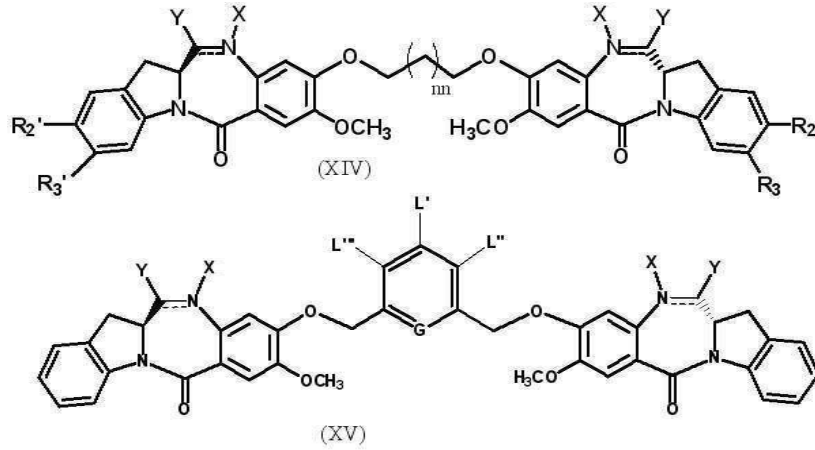
[0178] L은 nm이 0 또는 1 내지 5의 정수인 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, 또는 2 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 치환되거나 치환되지 않은 알킬 또는 알케닐이고, 여기서 치환기는 할로젠, OR<sub>7</sub>, NR<sub>8</sub>R<sub>9</sub>, NO<sub>2</sub>, NRCOR', SR<sub>10</sub>, SOR'으로 나타나는 설폭사이드, -SO<sub>2</sub>R'으로 나타나는 설펜, 설파이트 -SO<sub>3</sub>, 바이설파이트 -OSO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>NRR'으로 나타나는 설펜아미드, 시아노, 아지도, -COR<sub>11</sub>, OCOR<sub>11</sub> 또는 OCONR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>15</sub>는 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 선택적으로, L은 그 자체가 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고;

[0179] L', L" 또는 L"' 중 하나는 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고, 한편 다른 것들은 H이고; 바람직하게는 L'은 연결기이고;

[0180] G는 CH 또는 N이다.

[0181] 또 다른 바람직한 구체예에서, 화학식 (IV), (V) 또는 (VI)의 화합물은 화학식 (XIV) 및 (XV)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용 가능한 용매화물, 염, 수화물 또는 수화된 염, 이들의 광학 이성질체, 라세미체, 부분

입체이성질체, 거울상이성질체 또는 이러한 화합물들의 다형체 결정 구조로 나타난다.



[0182]

[0183]

여기서 N과 C 사이들의 이중선 == 은 단일 결합 또는 이중 결합을 나타내는데, 단 상기 이중선이 이중 결합일 경우 X는 부재하며 Y는 H이고, 상기 이중선이 단일 결합일 경우 X는 H 또는 화합물을 전구약물로 전환시키는 아민 보호기이고; Y는 OH, -OR로 나타나는 에테르, 설펜아이드 -SO<sub>2</sub>, 또는 바이설펜아이드 -OSO<sub>2</sub>에서 선택되고, 여기서 R 은 1 내지 10개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알킬닐에서 선택되고;

[0184]

mn은 0 또는 1 내지 5의 정수이고;

[0185]

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2</sub>' 및 R<sub>3</sub>' 중 하나는 공유 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고, 다른 것들은 H, NRCOR', 또는 NO<sub>2</sub>이고;

[0186]

L', L'' 또는 L''' 중 하나는 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 연결기이고, 단 L', L'' 또는 L''' 중 하나가 연결기일 경우 다른 것들은 H이고 (예를 들어, L'이 링커일 경우, L'' 및 L'''은 H)

[0187]

G는 CH 또는 N이다.

[0188]

본 발명의 세포독성 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 또는 이들의 이합체를 세포 결합체에 연결시키기 위하여, 세포독성 화합물은 연결 모이어티를 포함한다. 비록 두 모이어티를 잇는 링커가 이작용성이기는 하지만, 링커 모이어티의 한 말단이 먼저 세포독성 화합물과 반응하여 일작용성 연결기를 보유하는 화합물을 제공할 수 있고, 이는 이후 세포 결합체와 반응할 수 있다. 대안으로, 링커 모이어티의 한 말단이 먼저 세포 결합체와 반응하여 일작용성 연결기를 보유하는 세포 결합체를 제공할 수 있고, 이는 이후 세포독성 화합물과 반응할 수 있다. 연결 모이어티는 특정 부위에서 세포독성 모이어티를 해방할 수 있도록 하는 화학 결합을 포함한다. 적절한 화학 결합은 당해 분야에 공지이며, 디설펜아이드 결합, 티오에테르 결합, 산 분해성 결합, 광분해성 결합, 펩티데이즈 분해성 결합 및 에스테레이즈 분해성 결합을 포함한다 (예를 들어 미국 특허 5,208,020; 5,475,092; 6,441,163; 6,716,821; 6,913,748; 7,276,497; 7,276,499; 7,368,565; 7,388,026 및 7,414,073호 참조). 바람직한 것은 디설펜아이드 결합, 티오에테르 및 펩티데이즈 분해성 결합이다. 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 링커는 U.S. 공개공보 20050169933에 상세하게 기재된 것과 같은 비-분해성 링커, 또는 2008년 4월 30일에 출원된 특허 가출원 61/049,291, 2009년 1월 28일에 출원된 특허 가출원 61/147,966, 및 2008년 4월 30일에 출원된 특허 가출원 61/049,289에 기재된 하전된 링커 또는 친수성 링커를 포함하고, 상기 문헌들은 명백하게 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다.

[0189]

화학식 (1), (II) 및 (III)의 화합물(즉, 단량체)은 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>를 통하여 연결될 수 있다. 이들 중에서, 바람직한 연결 가능기는 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 및 R<sub>5</sub>이고, 가장 바람직한 연결 가능기는 R<sub>5</sub>이다. 화학식 (I), (II) 및 (III)의 화합물에 대하여 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>에서 적절한 치환기의 예에는 다음이 포함되지만 이에 국한되지 않는다:

[0190]

-OH,

[0191]

-O(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X''



- [0192]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0193]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{알키닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0194]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_p'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$
- [0195]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0196]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0197]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0198]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(\text{인돌로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0199]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_q'(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0200]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0201]  $-O(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0202]  $-SH$ ,
- [0203]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0204]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0205]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{알키닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0206]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_p'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0207]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0208]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0209]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0210]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(\text{인돌로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0211]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_q'(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0212]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0213]  $-S(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0214]  $-NH_2$ ,
- [0215]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0216]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0217]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{알키닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0218]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_p'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0219]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0220]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{이미다졸})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0221]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q'(\text{이미다졸로})_q''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_p''Y''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,

- [0222]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q(\text{인돌로})_q(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''-(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0223]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_q(\text{이미다졸로})_q(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''-(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0224]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0225]  $-NR_{28}(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0226]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0227]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0228]  $-(CR_{20}R_{21})_m(\text{알키닐})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0229]  $-(CR_{20}R_{21})_m(\text{인돌로})_p(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0230]  $-(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0231]  $-(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0232]  $-(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_q(\text{인돌로})_q(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''-(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ , (CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(이미다졸로)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(피롤로)<sub>q</sub>(이미다졸로)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',  
(CR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>)<sub>m</sub>(이미다졸로)<sub>q</sub>(인돌로)<sub>q</sub>(CR<sub>22</sub>R<sub>23</sub>)<sub>n</sub>(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(CR<sub>40</sub>R<sub>41</sub>)<sub>p</sub>Y''-(CR<sub>24</sub>R<sub>25</sub>)<sub>q</sub>(CO)<sub>t</sub>X'',
- [0233]  $(CR_{20}R_{21})_m(\text{이미다졸로})_q(\text{인돌로})_q(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''-(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0234]  $-(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0235]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0236]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(CR_{26}=CR_{27})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0237]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n(\text{알키닐})_n(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0238]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_nA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0239] 여기서:
- [0240] m, n, p, q, m', n', p', q', q''은 1 내지 10의 정수이고 0일 수 있고;
- [0241] t, m'', n'' 및 p''은 0 또는 1이고;
- [0242] X''은 OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>은 H, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐 및, 또는, 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $-(OCH_2CH_2)_n$ 이고, 선택적으로 R<sub>37</sub>은 티올 보호기이고, 또는
- [0243] t = 1일 경우, COX''은 N-하이드록시석신이미드 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 에스테르, N-하이드록시 설포-석신이미드 에스테르, 파라-니트로페닐 에스테르, 디니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르에서 선택된 반응성 에스테르 및 이들의 유도체를 형성하고, 여기서 상기 유도체는 아마이드 형성을 촉진하고;
- [0244] Y''은 부재하거나 0, S, S-S 또는 NR<sub>32</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>32</sub>는 R에 대하여 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 또는
- [0245] Y''이 S-S이 아니고 t = 0일 경우, X''는 말레이미도기, 할로아세틸기 또는 SR<sub>37</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>37</sub>은 앞에서 서와 동일한 정의를 가지고;
- [0246] A''은 글라이신, 알라닌, 류신, 발린, 라이신, 시트룰린 및 글루타메이트에서 선택되는 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드이고;

- [0247] R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 가지형 알킬이고;
- [0248] R<sub>28</sub>는 H 또는 알킬이고;
- [0249] R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬이고;
- [0250] 선택적으로, R<sub>40</sub> 및 R<sub>41</sub> 중 하나는 음으로 또는 양으로 하전된 작용기이고, 다른 것은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬, 알케닐, 알키닐이다.
- [0251] 화학식 (IV), (V), (VI), (VII), (XII) 및 (XIII)의 화합물(즉, 이합체)은 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', L', L'', L'''을 통하여 연결될 수 있다. 이들 중에서, 바람직한 연결 가능기는 R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', L', L'', L'''이고, 가장 바람직한 연결 가능기는 R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>' 및 L'이다. 화학식 (IV), (V), (VI), (VII), (XII) 및 (XIII)의 화합물에 대한 연결기의 예는 다음을 포함하지만 이에 국한되지 않는다:
- [0252]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0253]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0254]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{알킬닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0255]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0256]  $-O(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0257]  $-O(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0258]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0259]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0260]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{알킬닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0261]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0262]  $-S(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0263]  $-S(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0264]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0265]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q$
- [0266]  $(CO)_tX''$ ,
- [0267]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{알킬닐})_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0268]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{피페라지노})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q$
- [0269]  $(CO)_tX''$ ,
- [0271]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_m(\text{피롤로})_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0272]  $-NR_{33}(C=O)_p(CR_{20}R_{21})_mA''_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0273]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0274]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,

- [0275]  $-(CR_{20}R_{21})_m(알키닐)_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0276]  $-(CR_{20}R_{21})_m(피페라지노)_t'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0277]  $-(CR_{20}R_{21})_mA''_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0278]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n''(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0279]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n''(CR_{26}=CR_{27})_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0280]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n''(알키닐)_n'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0281]  $-(CR_{20}R_{21})_m(CR_{29}=N-NR_{30})_n''A''_m'(CR_{22}R_{23})_n(OCH_2CH_2)_p(CR_{40}R_{41})_pY''(CR_{24}R_{25})_q(CO)_tX''$ ,
- [0282] 여기서:
- [0283] m, n, p, q, m', n', t'은 1 내지 10의 정수이거나, 또는 선택적으로 0이고;
- [0284] t, m'', n'' 및 p''은 0 또는 1이고;
- [0285] X''은 OR<sub>36</sub>, SR<sub>37</sub>, NR<sub>38</sub>R<sub>39</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>36</sub>, R<sub>37</sub>, R<sub>38</sub>, R<sub>39</sub>은 H, 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐이고 및, 또는, 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $-(OCH_2CH_2)_n$ , R<sub>37</sub>은, 선택적으로, 티올 보호기이고
- [0286] t = 1일 경우, COX''은 N-하이드록시석신이미드 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 에스테르, N-하이드록시 설포-석신이미드 에스테르, 파라-니트로페닐 에스테르, 디니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르에서 선택된 반응성 에스테르 및 이들의 유도체를 형성하고, 여기서 상기 유도체는 아마이드 결합 형성을 촉진하고;
- [0287] Y''는 부재하거나, O, S, S-S 또는 NR<sub>32</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>32</sub>는 R에 대하여 앞에서 주어진 것과 동일한 정의를 가지고, 또는
- [0288] Y''이 S-S가 아니고 t = 0일 경우, X''은 말레이미도 그룹, 할로아세틸 그룹 또는 SR<sub>37</sub>에서 선택되고, 여기서 R<sub>37</sub>은 앞에서와 동일한 의미를 가지고;
- [0290] A''은 글라이신, 알라닌, 류신, 발린, 라이신, 시트룰린 및 글루타메이트에서 선택된 아미노산 또는 2 내지 20개의 아미노산 단위체를 포함하는 폴리펩타이드이고;
- [0291] R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, 및 R<sub>27</sub>은 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자를 가지는 선형 또는 가지형 알킬이고;
- [0292] R<sub>29</sub> 및 R<sub>30</sub>는 동일하거나 상이하고, H 또는 1 내지 5개의 탄소 원자의 알킬이고;
- [0293] R<sub>33</sub>는 H 또는 1 내지 12개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐, 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $-(OCH_2CH_2)_n$ 이거나, 또는 R<sub>33</sub>는  $-COR_{34}$ ,  $-CSR_{34}$ ,  $-SOR_{34}$ , 또는  $-SO_2R_{34}$ 이고, 여기서 R<sub>34</sub>는 H 또는 1 내지 20개의 탄소 원자를 가지는 선형, 분지형 또는 사이클릭 알킬, 알케닐 또는 알키닐 또는, 폴리에틸렌 글리콜 단위체  $-(OCH_2CH_2)_n$ 이고;
- [0294] R<sub>40</sub> 및 R<sub>41</sub> 중 하나는 선택적으로 음으로 또는 양으로 하전된 작용기이고, 다른 것은 H 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 가지는 알킬, 알케닐, 알키닐이다.
- [0295] 게다가, 비록 연결 모이어터를 보유하는 세포독성 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 또는 이들의 이합체의 합성이 아래에서 (화학식 (XIII)의 화합물에서) L' 또는 (화학식 (XII)의 화합물에서) R<sub>3</sub> 위치에서 연결 모이어터를 포함하는 아마이드, 티오에테르 또는 디설파이드 결합에 관하여 기재되기는 하지만, 당업자는 상기한 바와 같이 다른 위치에서 다른 화학 결합을 포함하는 연결 모이어터 또한 본 발명에 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

[0296]

대표적인 화합물, 대표적인 접합체 및 본 발명의 실시예에서 청구된 화합물의 구조가 표 3-9에 나타난다:

표 3. 본 발명의 대표적인 화합물의 구조.


[0297]

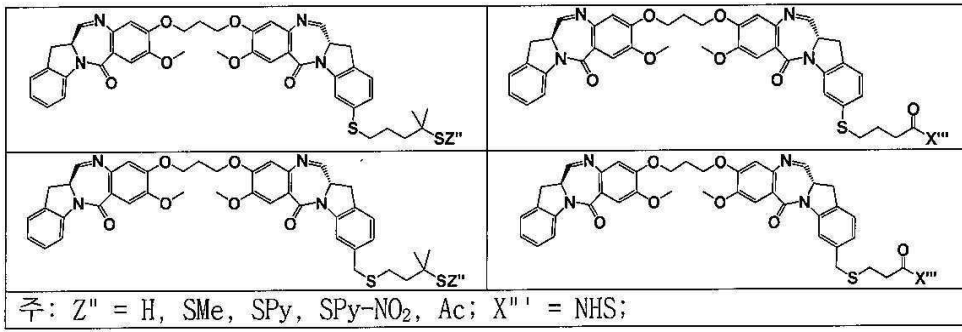
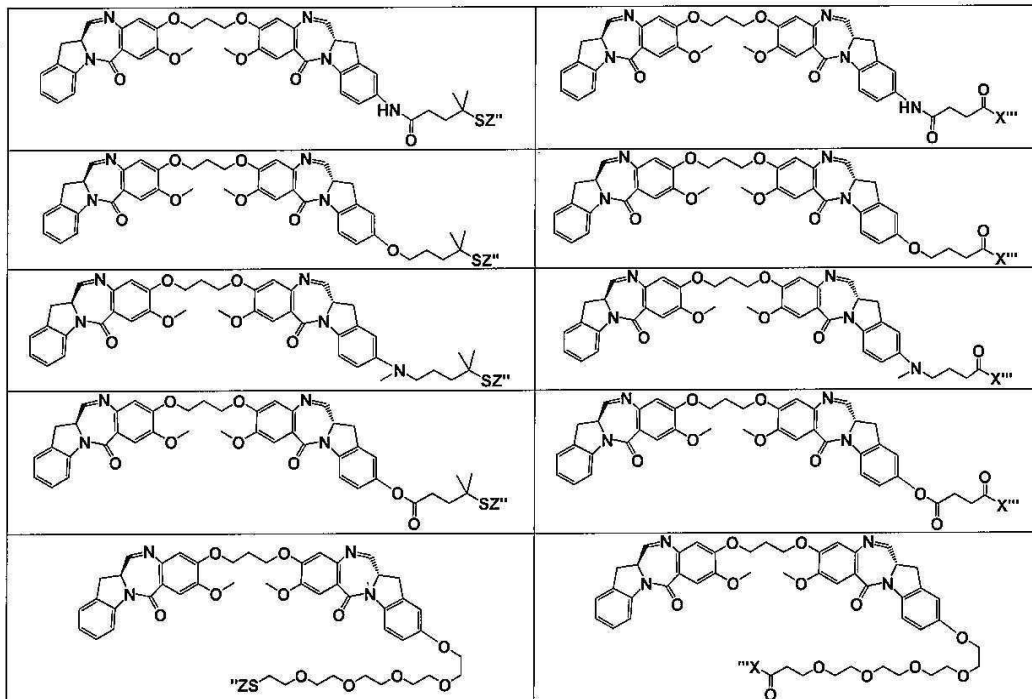


표 4. 본 발명의 대표적인 화합물의 구조 (계속).



[0298]

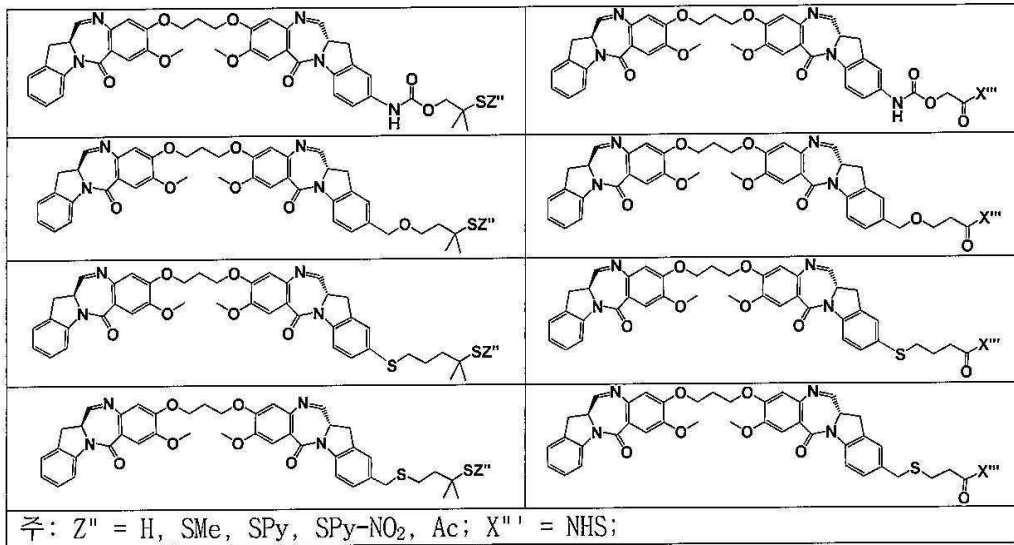
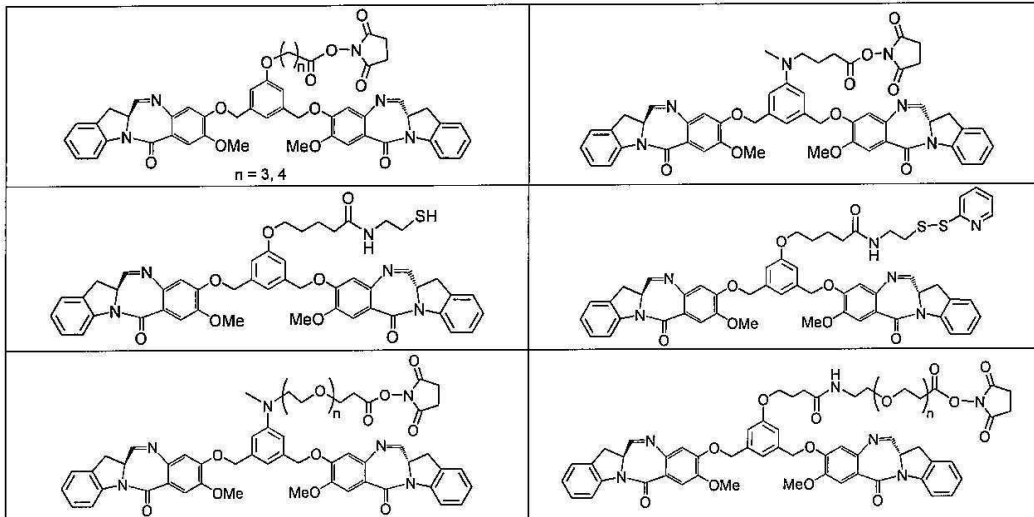


표 5. 본 발명의 대표적인 화합물의 구조 (계속).



[0299]

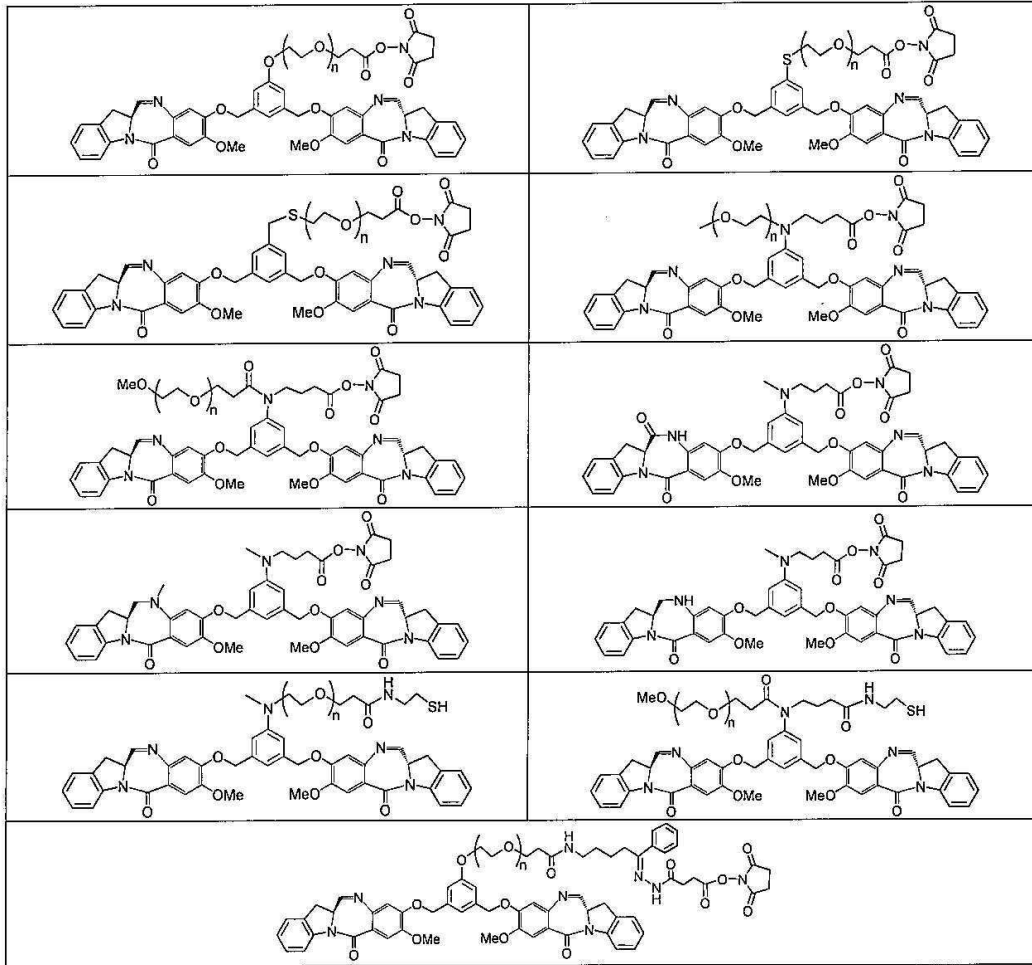
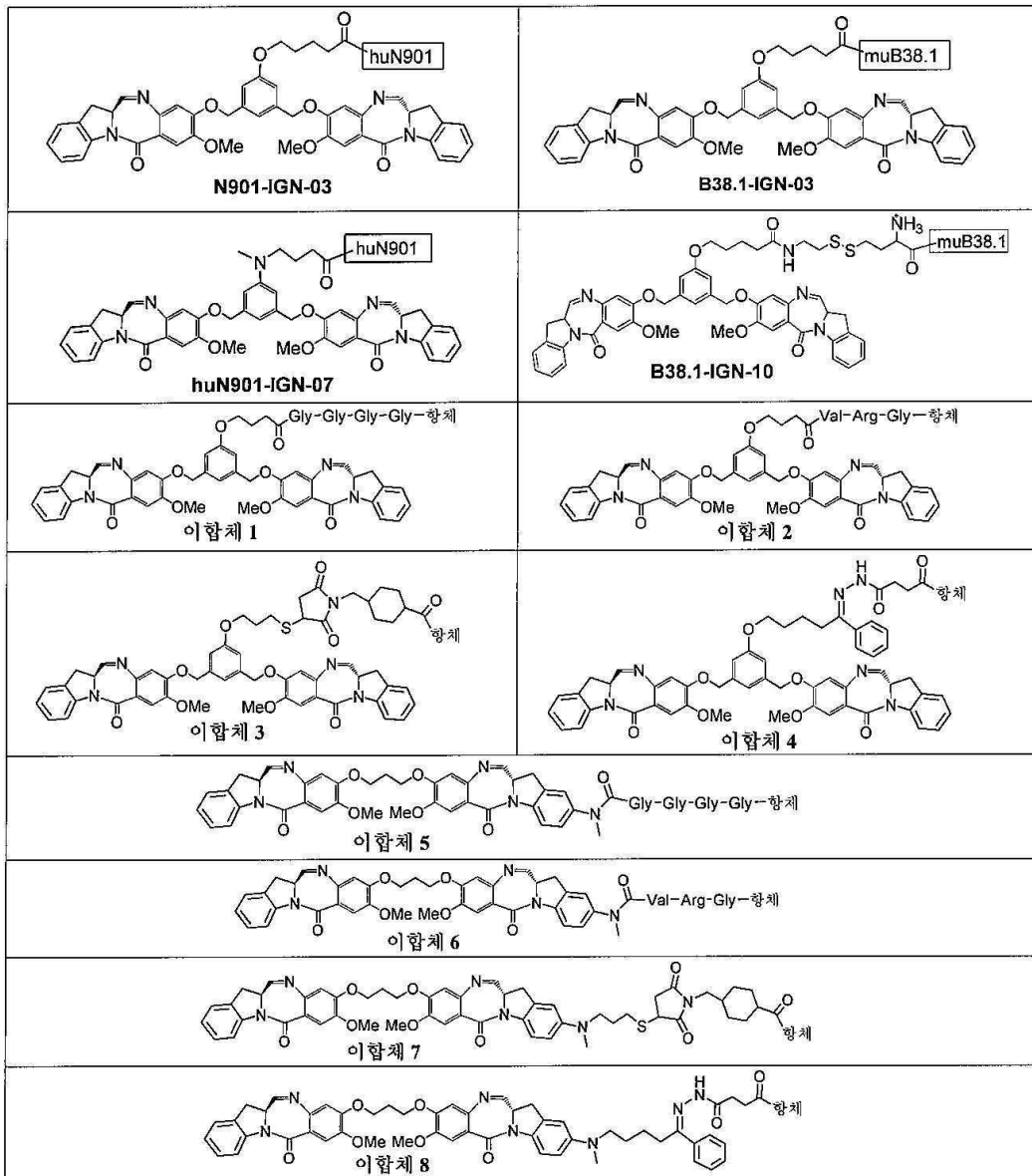


표 6. 본 발명의 대표적인 접합체의 구조.

[0300]





[0301]

표 7. 본 발명의 실시예의 화합물의 구조.

구조	화합물 번호	실시예 번호
	6	1
	7	1
	8	1
	12	2
	13	2
	14	2
	15	3
	18	4
	19	5

[0302]

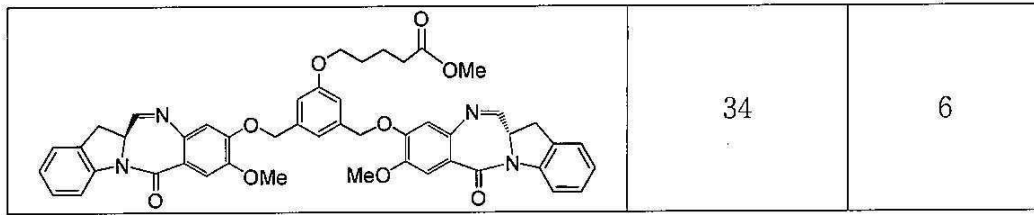


표 8. 본 발명의 실시예의 화합물의 구조 (계속).

구조	화합물 번호	실시예 번호
	35	6
	36	6
	39	6
	40	6
	41	7

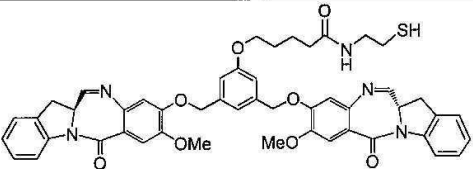
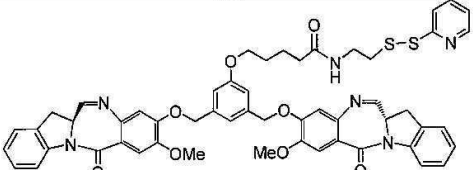
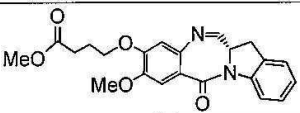
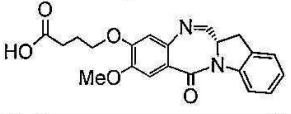
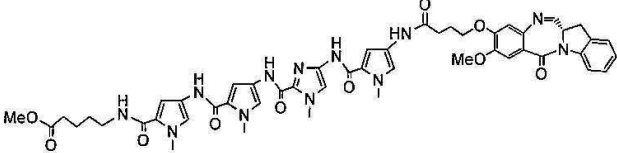
[0303]

	42	7
	43	7
	44	7
	45	7

표 9. 본 발명의 실시예의 화합물의 구조 (계속).

구조	화합물 번호	실시예 번호
	46	7
	48	8

[0304]

	49	8
	51	9
	125	10
	126	10
	127	10

[0305]

[0307]

**세포독성 화합물의 합성**

[0308]

인돌리노벤조디아제핀 화합물 8을 예로 하는 본 발명의 대표적인 단량체 화합물의 제조 공정이 도 1에 나타난다. 상용화되어 구입 가능한 인돌린-2-카르복실산 1에서 출발하여, 이들의 메틸 에스테르 2가 메탄올에서 티오닐 클로라이드와의 반응에 의하여 정량적 수율로 제조되었다. 메틸 인돌린-2-카르복실레이트 2는 산 클로라이드 4와 결합되거나 산 3과 직접 결합되어, 아마이드 5를 제공했고, 이는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL)로써 알데하이드 6으로 더욱 환원되었다. 비록 화학식 5의 니트로 작용기를 상용하는 아미노기로 환원시키기 위하여 여러 방법이 사용될 수 있기는 하지만, 이 예에서는 소듐 디티오나이트가 사용되어 산성 조건하에 메탄올로 더욱 처리한 후 알데하이드 6을 고리 닫힘 화합물 7로 편리하게 전환되었다. 벤질 보호기가 제거되어 단량체 8을 제공했다.

[0309]

본 발명의 화학식 14의 옥사졸리디노벤조디아제핀 단량체 화합물의 제조 공정이 도 2에 나타난다. 상용화되어 구입 가능한 화합물 9에서 출발하여, 이들의 메틸 에스테르 10이 메탄올에서 티오닐 클로라이드와의 반응에 의하여 정량적 수율로 제조되었다. 화합물 10은 탈보호되고 이어서 아세틸 클로라이드 4와 결합되거나 산 3과 직접 결합되어 아마이드 11를 제공했고, 이는 알데하이드 12로 더욱 전환되었다. 니트로기의 환원은 소듐 디티오나이트로 처리하여 달성되었고, 이어서 산성 조건하에 메탄올로 더욱 처리한 후 고리 닫힘 화합물 13으로 효율적으로 전환되었다. 벤질 보호기가 제거되어 단량체 14를 제공했다.

[0310]

본 발명의 대표적인 이합체 화합물의 제조 공정이 도 3-5 및 7에 나타난다. 이합체는 화학식 8 또는 화학식 14의 단량체를, Br, I, 트리플레이트, 메실레이트 또는 토실레이트와 같은 두 이탈기를 보유하는 화합물과 반응시켜 제조되었다.

[0311]

항체와 반응할 수 있는 링커를 보유하는 이합체는 메틸 에스테르를, 예컨대, N-하이드록시석신이미드 에스테르, N-하이드록시프탈이미드 에스테르, N-하이드록시 설포-석신이미드 에스테르, 파라-니트로페닐 에스테르, 디니트로페닐 에스테르, 펜타플루오로페닐 에스테르, 그러나 이에 국한되지 않는 이탈기의 상용하는 반응성 에스테르로 전환시켜 제조된다. 연결 가능 이합체의 합성에 대한 대표적인 예가 도 8에 나타난다. 환원 가능 또는 환원 불가능 결합을 통하여 세포 결합체에 대한 연결을 가능하게 하는 티올 또는 디설파이드 모이어티를 보유하는 이합체의 합성이 도 9 및 10에 나타난다. 카르보닐기가 없는 B 고리 변형된 단량체 58은 도 11에 나타나는 단계에 의하여 벤질 알코올 화합물 52로부터 획득된다. 이소인돌리노 단량체 66은 도 12에 개략된 바와 같이 이소인돌 59로부터 제조될 수 있다. 링커가 또한 인돌리노 모이어티에 직접 부착될 수 있다. 메틸 인돌리노-2-카르복실레이트는 도 13에 나타난 합성 단계를 통하여 연결 가능 이합체 82로 전환될 수 있다. PEG 모이어티를 보유하는

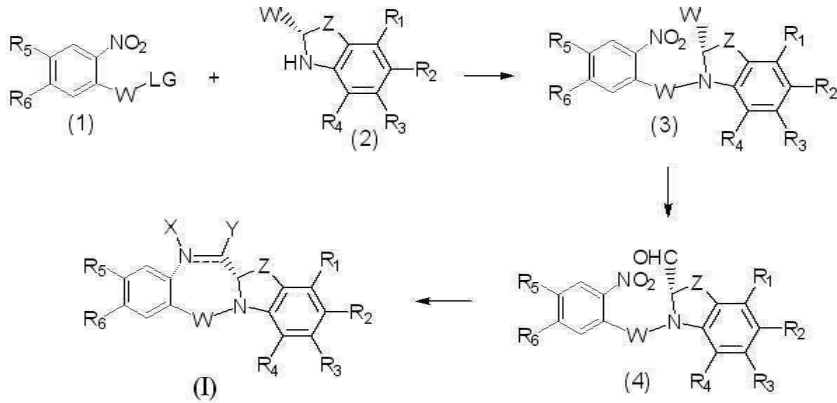
연결 가능 이합체의 합성은 도 14 및 15에 나타난다.

[0312] 이렇게 한 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 인돌리노벤조디아제핀 (IBD) 단량체의 제조 공정을 제공하고 (도 1), 상기 공정은 다음 단계를 포함한다:

[0313] a) 화학식 (1)의 화합물과 화학식 (2)의 화합물을 결합시켜 화학식 (3)의 화합물을 제공하는 단계;

[0314] b) 화학식 (3)의 화합물을 화학식 (4)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

[0315] c) 화학식 (4)의 화합물을 화학식 (I)의 화합물로 전환시키는 단계,



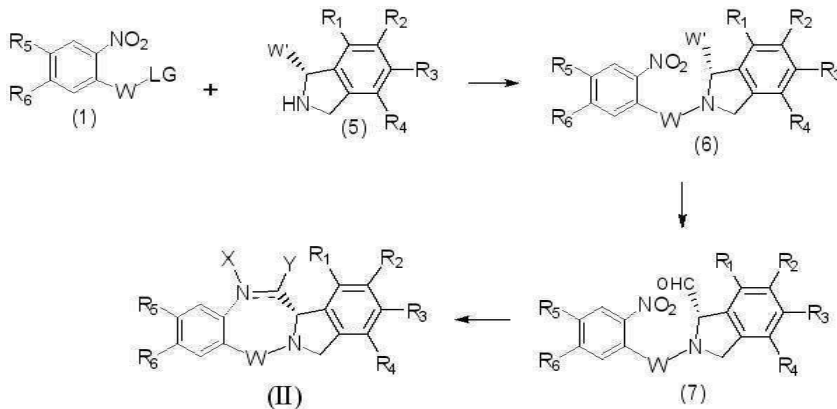
[0317] 여기서 LG는 이탈기이고; W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, W, Z, X, Y 및  $\text{---}$ 은 앞에서 기재한 것과 동일한 정의를 가진다.

[0319] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 화학식 (II)의 화합물 제조 공정을 제공한다:

[0320] a) 화학식 (1)의 화합물과 화학식 (5)의 화합물을 결합시켜 화학식 (6)의 화합물을 제공하는 단계;

[0321] b) 화학식 (6)의 화합물을 화학식 (7)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

[0322] c) 화학식 (7)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물로 전환시키는 단계,



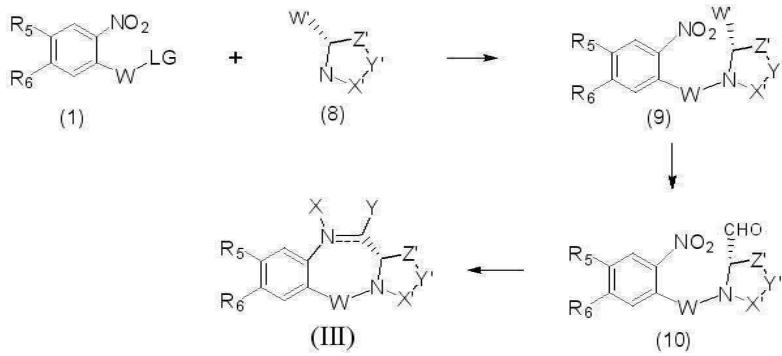
[0323] 여기서 LG는 이탈기이고; W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y 및  $\text{---}$ 은 앞에서 기재한 것과 동일한 정의를 가진다.

[0325] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 화학식 (III)의 화합물 제조 공정을 제공한다:

[0326] a) 화학식 (1)의 화합물과 화학식 (8)의 화합물을 결합시켜 화학식 (9)의 화합물을 제공하는 단계;

[0327] b) 화학식 (9)의 화합물을 화학식 (10)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

[0328] c) 화학식 (10)의 화합물을 화학식 (II)의 화합물로 전환시키는 단계,

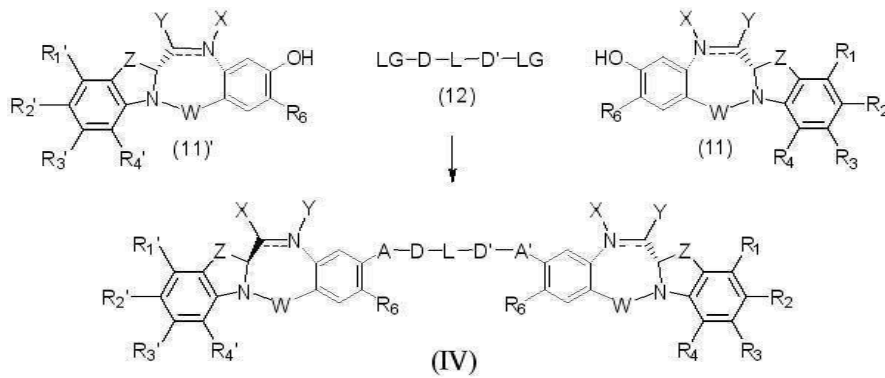


[0329]

[0330] 여기서 LG는 이탈기이고; W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, W, X, Y, X', Y', Z' 및 ≡은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0331] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 화학식 (IV)의 화합물의 제조 공정을 제공한다:

[0332] 화학식 (11)의 화합물, 화학식 (11)'의 화합물 및 화학식 (12)의 화합물을 결합시켜 화학식 (IV)의 화합물을 제공하는 단계,



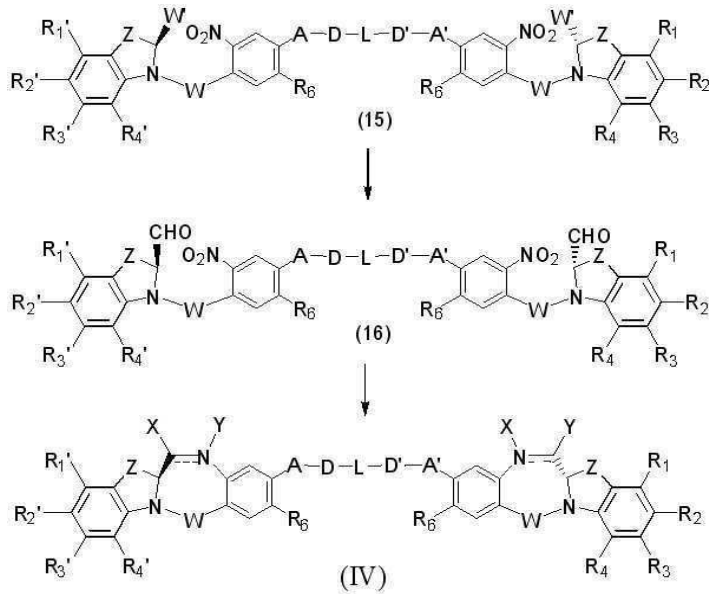
[0333]

[0334] 여기서 LG는 이탈기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>6</sub>, W, X, Y, Z, A, A', D, D', L 및 ≡은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0335] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (IV)의 화합물의 대안의 제조 공정을 제공한다:

[0336] a) 화학식 (15)의 화합물을 화학식 (16)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

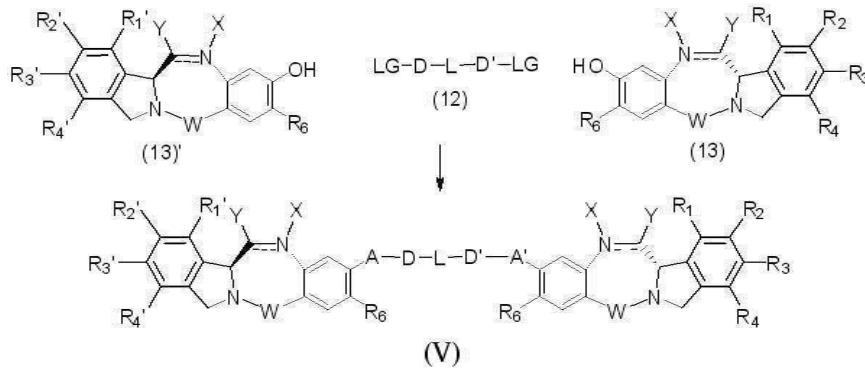
[0337] b) 화학식 (16)의 화합물을 화학식 (IV)의 화합물로 전환시키는 단계,



[0338]

[0339] 여기서 W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>6</sub>, W, X, Y, Z, A, A', D, D', L 및 = 은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0340] 본 발명의 또 다른 양태는 화학식 (13)의 화합물, 화학식 (13)'의 화합물 및 화학식 (12)의 화합물을 결합시켜 화학식 (V)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 화학식 (V)의 화합물의 제조 공정을 제공하고,



[0341]

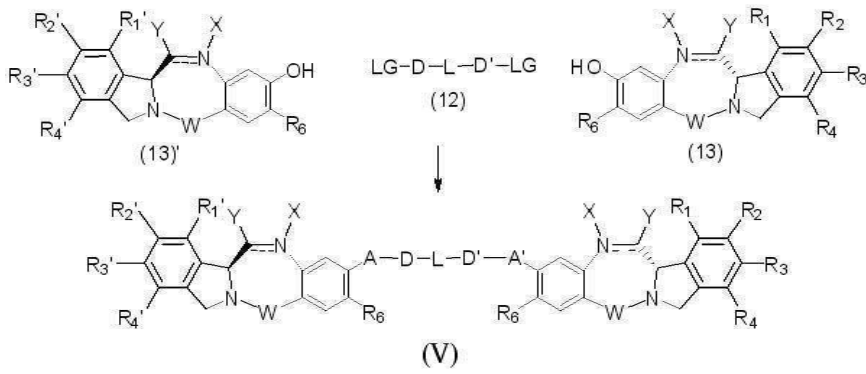
[0342] 여기서 LG는 이탈기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>6</sub>, W, X, Y, A, A', D, D', L 및 = 은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0343] 본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (V)의 화합물의 대안의 제조 공정을 제공한다:

[0344] a) 화학식 (17)의 화합물을 화학식 (18)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

[0345] b) 화학식 (18)의 화합물을 화학식 (V)의 화합물로 전환시키는 단계,





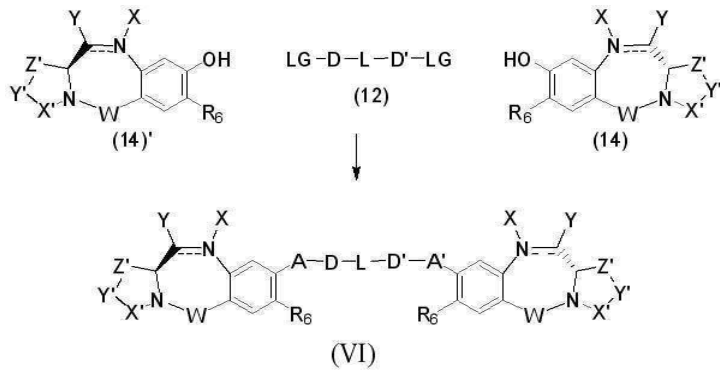
[0346]

[0347]

여기서 W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>', R<sub>2</sub>', R<sub>3</sub>', R<sub>4</sub>', R<sub>6</sub>, W, X, Y, A, A', D, D', L 및 ≡은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0348]

본 발명의 또 다른 양태는 화학식 (14)의 화합물, 화학식 (14)'의 화합물 및 화학식 (12)의 화합물을 결합시켜 화학식 (VI)의 화합물을 제공하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (VI)의 화합물의 제조 공정을 제공한다,



[0349]

[0350]

여기서 LG는 이탈기이고; R<sub>6</sub>, W, X, Y, X', Y', Z', A, A', D, D', L 및 ≡은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0351]

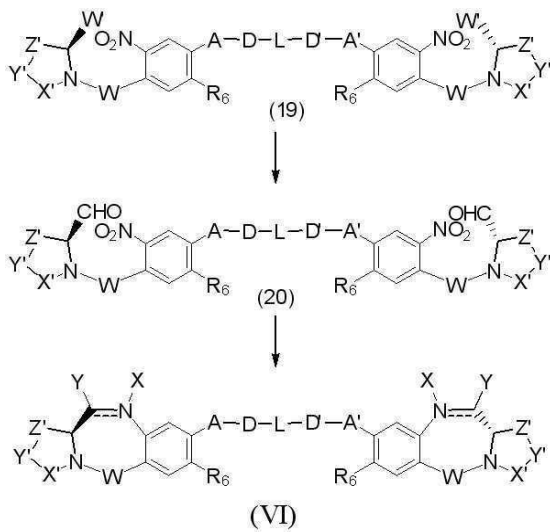
본 발명의 또 다른 양태는 다음 단계를 포함하는, 본 발명의 화학식 (VI)의 화합물의 제조 공정을 제공한다:

[0352]

a) 화학식 (19)의 화합물을 화학식 (20)의 알데하이드로 전환시키는 단계; 및

[0353]

b) 화학식 (20)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물로 전환시키는 단계,



[0354]

[0355]

여기서 W'은 COOR 또는 CH<sub>2</sub>OW''이고, 여기서 R은 앞에서와 동일한 정의를 가지고 W''은 보호기이고; R<sub>6</sub>, W, X, Y, X', Y', Z', A, A', D, D', L 및 ≡은 앞에서와 동일한 정의를 가진다.

[0356] **화합물의 시험관내 세포독성**

[0357] 본 발명의 세포독성 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 이들의 이합체 또는 이들의 접합체의 시험관내 세포독성이 시험관내에서 다양한 암세포주의 증식을 억제하는 능력에 대하여 평가될 수 있다 (도 31, 32에서 표 1, 2.). 예를 들어, 인간 유방 암종 세포주 SK-Br-3, 또는 인간 표피양 암종 세포주 KB와 같은 세포주가 이러한 새로운 화합물의 세포독성의 평가에 사용될 수 있다. 평가될 세포는 72 시간 동안 화합물에 노출될 수 있고, 살아남은 세포 부분이 공지 방법에 의하여 직접 검사에서 측정되었다. 이후 IC<sub>50</sub> 값은 검사 결과로부터 계산될 수 있다.

[0358] 암세포주의 패널에서 테스트된 본 발명의 화합물의 시험관내 세포독성의 예 및 이들의 데이터가 표 1에 나타난다. 테스트된 모든 인돌리노벤조디아제핀 이합체 화합물은 효력이 높으며 낮은 피코몰 범위의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌다. IGN-09는 COLO205-MDR(COLO205보다 단지 4-배 더 높은 IC<sub>50</sub>)와 같은 다제내성 세포주에 대한 효력(potency)의 대부분을 유지했다. 본 발명의 화합물은 독소루비신, 멜파란 및 시스-플라틴과 같은 암 치료에 사용되는 다른 DNA 상호작용 약물보다 세포독성이 1000 내지 10,000-배 더 크다. 직접 비교에서, 링커 비보유 화합물 IGN1 (화합물 18) 및 IGN09 (화합물 15)의 효력이 링커-보유 화합물 IGN03 (화합물 34)에 비교되었고, IGN05 (화합물 36)가 대표적인 세포주 Ramos에 대하여 테스트되었다. 표 2에 나타나는 바와 같이, 네 화합물 모두 효력이 높으며 1 피코몰 미만의 IC<sub>50</sub> 값을 가졌고, 링커의 혼입이 효력에 영향을 미치지 않음을 보였다.

[0359] **세포 결합체**

[0361] 본 발명의 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 이들의 이합체 또는 이들의 접합체의 치료제로서의 효과는 적절한 세포 결합체를 주의 깊게 선택하는 것에 의존한다. 세포 결합체는 현재 알려져 있거나, 알려지게 된 임의의 종류일 수 있고, 펩타이드 및 비-펩타이드를 포함한다. 일반적으로, 이들은 항체 (특히 단일클론 항체), 림포카인, 호르몬, 성장 인자, 비타민, 영양분-수송 분자 (예컨대 트랜스페린), 또는 임의의 다른 세포-결합 분자 또는 물질일 수 있다.

[0362] 사용될 수 있는 세포 결합체의 더욱 구체적인 예에는 다음이 포함된다:

[0363] 다중클론 항체;

[0364] 단일클론 항체;

[0365] Fab, Fab', 및 F(ab')<sub>2</sub>, Fv와 같은 항체 절편 (Parham, *J. Immunol.* 131:2895-2902 (1983); Spring et al. *J. Immunol.* 113:470-478 (1974); Nisonoff et al. *Arch. Biochem. Biophys.* 89:230-244 (1960));

[0366] 인터페론 (예를 들어 .알파., .베타., .감마.);

[0367] IL-2, IL-3, IL-4, IL-6와 같은 림포카인;

[0368] 인슐린, TRH (티로트로핀 방출 호르몬), MSH (멜라닌세포-자극 호르몬), 안드로겐 및 에스트로겐과 같은 스테로이드 호르몬과 같은 호르몬;

[0369] EGF, TGF-알파, FGF, VEGF, G-CSF, M-CSF 및 GM-CSF와 같은 성장 인자 및 집락-자극 인자 (Burgess, *Immunology Today* 5:155-158 (1984));

[0370] 트랜스페린 (O'Keefe et al. *J. Biol. Chem.* 260:932-937 (1985)); 및

[0371] 폴레이트와 같은 비타민.

[0372] 단일클론 항체 기법은 특이성 단일클론 항체 형태의 극도로 특이성인 세포 결합체의 생성을 허용한다. 당해 분야에서 특히 공지된 것은 관심 항원, 예컨대 미손상(intact) 표적 세포, 표적 세포에서 분리된 항원, 전바이러스, 약독화(attenuated) 전바이러스, 및 바이러스 외피 단백질과 같은 바이러스 단백질로 마우스, 래트, 햄스터 또는 임의의 다른 포유류를 면역화시켜 제조된 단일클론 항체를 생성하는 기법이다. 민감화 인간 세포 또한 사용될 수 있다. 단일클론 항체를 생성하는 또 다른 방법은 scFv (단일 사슬 가변 영역), 특히 인간 scFv (예를 들어, Griffiths et al., 미국 특허 5,885,793 및 5,969,108; McCafferty et al., WO 92/01047; Liming et al., WO 99/06587 참조)의 파지 라이브러리 사용이다. 추가로, 미국 특허 5,639,641에 개시된 표면처리된(resurfaced) 항체가 또한 키메라 항체 및 인간화 항체로서 사용될 수 있다. 적절한 세포 결합체의 선택은 표적화될 특정 세포 군집에 의존하는 선택의 문제이지만, 적절한 것이 이용 가능할 경우 일반 인간 단일클론 항체가

바람직하다.

[0373] 예를 들어, 단일클론 항체 MY9는 CD33 항원에 특이적으로 결합하는 쥐 IgG<sub>1</sub> 항체이고 {J.D. Griffin et al 8 Leukemia Res., 521 (1984)}, 급성 골수성 백혈병 (acute myelogenous leukemia, AML) 질환에서와 같이 표적 세포가 CD33를 발현할 경우 사용될 수 있다. 유사하게, 단일클론 항체 항-B4는 B 세포상의 CD19 항원에 결합하는 쥐 IgG<sub>1</sub>이고 {Nadler et al, 131 J. Immunol. 244-250 (1983)}, 비호지킨 림프종 또는 만성 림프성 백혈병에서와 같이 표적 세포가 이러한 항원을 발현하는 B 세포 또는 병든 세포일 경우 사용될 수 있다. HuB4는 쥐 항-B4 항체에서 파생된 표면처리된 항체이다 (Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., 91, pg 969-973). HuN901은 소세포 폐암, 다발성 골수종, 난소암 및 신경내분비 암을 포함하는 다른 고형 종양에서 발현된 CD56 항원에 결합하는 인간화 항체이다 (Roguska et al., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci., 91, pg 969-973). B38.1은 EpCAM을 표적으로 하는 키메라 항체이다. 여러 고형 종양에서 발현하는 EGF 수용체를 표적으로 하는 파니투무맙과 같은 완전한 인간 항체가 또한 사용될 수 있다 (Van Cutsem et al., J Clin Oncol. 2007;25(13):1658-1664). 본 발명의 변형된 세포 결합제 및 접합체를 포함하는 세포 결합제는 현재 알려져 있거나, 알려지게 된 임의의 종류일 수 있고, 펩타이드 및 비-펩타이드를 포함한다. 세포 결합제는 특이적 또는 비-특이적 방식으로 세포에 결합할 수 있는 임의의 화합물일 수 있다. 일반적으로, 이들은 항체 (특히 단일클론 항체 및 항체 단편), 인터페론, 림포카인, 호르몬, 성장 인자, 비타민, 영양분-수송 분자 (예컨대 트랜스페린), 또는 임의의 다른 세포-결합 분자 또는 물질일 수 있다.

[0374] 세포 결합제가 항체인 경우, 이는 폴리펩타이드인 항원에 결합하고, 막관통(transmembrane) 분자 (예를 들어 수용체) 또는 성장 인자와 같은 리간드일 수 있다. 대표적인 항원에는 레닌; 인간 성장 호르몬 및 소 성장 호르몬을 포함하는 성장 호르몬; 성장 호르몬 방출 인자; 부갑상선 호르몬; 갑상선 자극 호르몬; 지질단백질; 알파-1-항트립신; 인슐린 A-사슬; 인슐린 B-사슬; 프로인슐린; 여포 자극 호르몬; 칼시토닌; 황체형성 호르몬; 글루카곤; 인자 vmc, 인자 IX, 조직 인자 (TF), 및 폰 빌레브란트(von Willebrands) 인자와 같은 응고 인자; 단백질 C와 같은 항응고 인자; 심방 나트륨이뇨 인자; 폐 표면활성제; 우로카이네이즈 또는 인간 소변 또는 조직-유형 플라스미노겐 활성화제(t-type plasminogen activator, t-PA)와 같은 플라스미노겐 활성화제; 붐베신; 트롬빈; 조혈 성장 인자; 종양 괴사 인자-알파 및 -베타; 엔케팔리네이즈; RANTES (활성화에 대해 조절된 정상 T-세포 발현 및 분비(regulated on activation normally T-cell expressed and secreted)); 인간 대식세포 염증 단백질 (MIP-1-알파); 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 알부민; 뮐러관 억제 물질(Muellerian-inhibiting substance); 릴렉신 A-사슬; 릴렉신 B-사슬; 프로릴렉신; 마우스 고나도트로핀-관련 펩타이드; 베타-락타메이즈와 같은 미생물 단백질; DNase; IgE; CTLA-4와 같은 세포독성 T-림프구 관련 항원 (CTLA); 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자 (vascular endothelial growth factor, VEGF); 호르몬 또는 성장 인자에 대한 수용체; 단백질 A 또는 D; 류마티스 인자; 뼈-유래 신경영양 인자(bone-derived neurotrophic factor, BDNF)와 같은 신경영양 인자, 뉴로트로핀-3, -4, -5, 또는 -6 (NT-3, NT4, NT-5, 또는 NT-6), 또는 NGF-β와 같은 신경 성장 인자; 혈소판-유래 성장 인자(platelet-derived growth factor, PDGF); aFGF 및 bFGF와 같은 섬유모세포 성장 인자; 상피세포 성장 인자(epidermal growth factor, EGF); TGF-알파 및 TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3, TGF-β4, 또는 TGF-β5를 포함하는 TGF베타와 같은 전환 성장 인자(transforming growth factor, TGF); 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II(IGF-I 및 IGF-II); des(1-3)-IGF-I(brain IGF-I), 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, EpCAM, GD3, FLT3, PSMA, PSCA, MUC1, MUC16, STEAP, CEA, TENB2, EphA 수용체, EphB 수용체, 폴레이트 수용체, FOLR1, 메소텔린, 크립토, 알파<sub>v</sub>베타<sub>6</sub>, 인테그린, VEGF, VEGFR, 트랜스페린 수용체, IRTA1, IRTA2, IRTA3, IRTA4, IRTA5; CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD8, CD11, CD14, CD19, CD20, CD21, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD36, CD37, CD38, CD40, CD44, CD52, CD55, CD56, CD59, CD70, CD79, CD80, CD81, CD103, CD105, CD134, CD137, CD138, CD152와 같은 CD 단백질 또는 하나 이상의 종양-관련 항원에 결합하는 항체 또는 본 명세서에 전체가 참고문헌으로 포함되는 미국 공개공보 20080171040 또는 미국 공개공보 20080305044에 개시된 세포-표면 수용체; 에리트로포이에틴; 골유도 인자; 면역독소; 뼈 형성 단백질(bone morphogenetic protein, BMP); 인터페론-알파, -베타, 및 -감마와 같은 인터페론; 집락 자극 인자(colony stimulating factor, CSF), 예를 들어, M-CSF, GM-CSF, 및 G-CSF; 인터루킨(interleukin, IL), 예를 들어, IL-1 내지 IL-10; 과산화물 디스무테이즈; T-cell 수용체; 표면 막 단백질; 붕괴 가속 인자; 예를 들어 HIV 피막투의 일부와 같은 바이러스성 항원; 수송 단백질; 귀소 수용체; 어드레신; 조절 단백질; 인테그린, 예컨대 CD11a, CD11b, CD11c, CD18, 및 ICAM, VLA-4 및 VCAM; HER2, HER3 또는 HER4 수용체와 같은 종양 관련 항원; 및 상기 나열한 폴리펩타이드 중 임의의 것의 단편과 같은 분자가 포함된다.

[0375] 추가적으로, 골수 세포에 결합하는 GM-CSF는 급성 골수성 백혈병의 병든 세포에 대한 세포 결합제로서 사용될

수 있다. 활성화 T-세포에 결합하는 IL-2는 이식편 거부 예방, 이식편대숙주병의 치료 및 예방, 및 급성 T-세포 백혈병의 치료에 사용될 수 있다. 멜라닌세포에 결합하는 MSH는 흑색종의 치료에 사용될 수 있다. 폴산은 난소 및 다른 종양에서 발현하는 폴레이트 수용체를 표적으로 하기 위하여 사용될 수 있다. 상피세포 성장 인자는 폐 및 머리 및 목과 같은 표적 편평 암에 사용될 수 있다. 소마토스타틴은 표적 신경모세포종 및 다른 종양 유형에 사용될 수 있다.

[0376] 유방 및 고환의 암은 세포 결합제로서 각각 에스트로젠 (또는 에스트로젠 유사체) 또는 안드로젠 (또는 안드로젠 유사체)을 사용하여 성공적으로 표적화될 수 있다.

[0377] **세포독성 접합체의 생성**

[0378] 본 발명은 또한 디설파이드 링커, 티오에테르 링커, 아마이드 결합된 링커, 펩타이드-분해성 링커, 산-분해성 링커, 에스테라이즈-분해성 링커를 포함하지만 이에 국한되지 않는, 다양한 링커를 통하여 하나 이상의 세포독성 화합물에 연결된 세포 결합제를 포함하는 세포독성 화합물-세포 결합제 접합체를 제공한다. 본 발명의 대표적인 세포독성 접합체는 항체/세포독성 화합물, 항체 단편/세포독성 화합물, 상피세포 성장 인자 (EGF)/ 세포독성 화합물, 멜라닌세포 자극 호르몬 (MSH)/ 세포독성 화합물, 갑상선 자극 호르몬 (TSH)/ 세포독성 화합물, 소마토스타틴/세포독성 화합물, 폴레이트/세포독성 화합물, 에스트로젠/세포독성 화합물, 에스트로젠 유사체/세포독성 화합물, 안드로젠/세포독성 화합물, 및 안드로젠 유사체/세포독성 화합물이다.

[0379] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 세포독성제 및 공유 결합을 통하여 연결된 세포 결합제를 포함하는 인돌리노벤조디아제핀 이합체-세포 결합제 접합체를 제공한다. 링커는 종양/원하지 않는 증식 세포 부위에서 분해되어 세포독성제를 표적에 다양한 방식으로 전달할 수 있다. 링커는 예를 들어, 낮은 pH(하이드라존), 환원성 환경(디설파이드), 단백질분해(아미드/펩타이드 연결)에 의하여, 또는 효소 반응(에스테라이즈/글리코시데이즈)을 통하여 분해될 수 있다.

[0380] 바람직한 양태에서, 본 발명의 대표적인 세포독성 접합체는 항체/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 항체 단편/인돌리노벤조디아제핀 이합체, 상피세포 성장 인자(EGF)/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 멜라닌세포 자극 호르몬(melanocyte stimulating hormone, MSH)/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 갑상선 자극 호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH)/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 소마토스타틴/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 폴레이트/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 에스트로젠/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 에스트로젠 유사체/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 전립선 특이 막 항원(prostate specific membrane antigen, PSMA) 억제제/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 매트립테이즈 억제제/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 설계된 앵키린 반복 단백질(designed ankyrin repeat protein, DARPin)/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 안드로젠/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체, 및 안드로젠 유사체/ 인돌리노벤조디아제핀 이합체이다.

[0381] 세포독성 접합체 포함 디설파이드는 49와 같은 티올-포함 세포독성제를 적절하게 변형된 세포 결합제와 반응시켜 제조될 수 있다. 이러한 접합체는 겔-여과, 이온 교환 크로마토그래피, 세라믹 하이드록시아페타이트(ceramic hydroxyapatite, CHT) 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피(CHT), 접선 흐름 여과(tangential flow filtration, TFF)를 이용하여, 또는 HPLC에 의하여 비-연결 세포독성제를 제거하여 정제될 수 있다.

[0382] 수성 완충제에 섞인 항체의 용액은 N-석신이미딜-3-(2-피리딜디티오)프로피오네이트(SPDP) 또는 N-석신이미딜-4-(2-피리딜디티오)부타노에이트(SPDB)와 같은 물 과량의 항체 변형제와 함께 배양되어 디티오피리딜기가 도입될 수 있다. 이후 변형된 항체는 화합물 49와 같은 티올-포함 세포독성제와 반응되어 디설파이드-연결된 항체-인돌리노벤조디아제핀 이합체 접합체를 생성한다. 이후 세포독성-세포 결합 접합체는 앞에서 언급한 임의의 방법을 이용하여 정제될 수 있다.

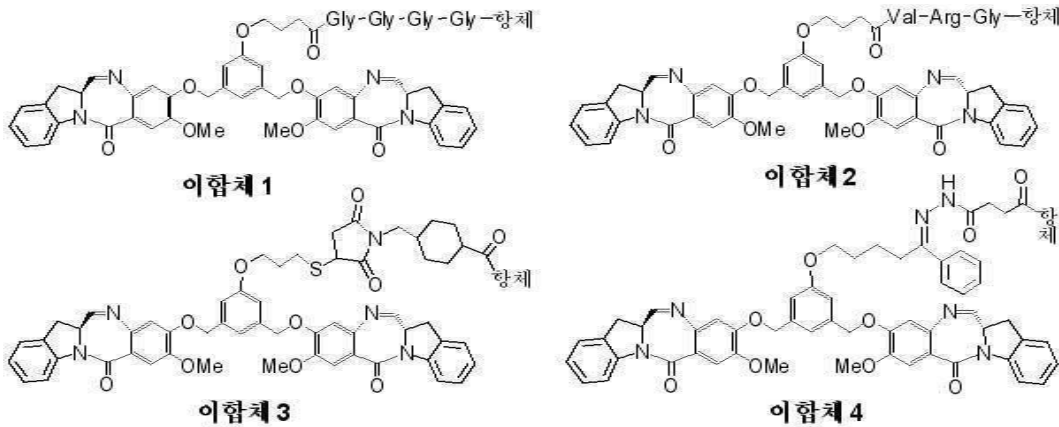
[0383] 대안으로, 항체는 물 과량의 2-이미노티올란, L-호모시스테인 티오라톤 (또는 유도체), 또는 N-석신이미딜-S-아세틸티오아세테이트(SATA)와 같은 항체 변형제으로써 배양되어 설피하이드릴기를 도입할 수 있다. 이후 변형된 항체는 화합물 51과 같은 적절한 디설파이드-포함 세포독성제와 반응되어 디설파이드-연결된 항체-세포독성제 접합체를 생성한다. 이후 항체-세포독성제 접합체는 겔-여과 또는 앞에서 언급한 다른 방법에 의하여 정제될 수 있다.

[0384] 항체 분자당 결합된 세포독성 분자의 개수는 280 nm 및 330 nm에서의 흡광도 비율을 측정하여 분광광도로 결정될 수 있다. 평균 1-10개의 세포독성 분자/항체 분자(들)이 이 방법에 의하여 연결될 수 있다. 항체 분자당 연결된 세포독성 분자의 바람직한 평균 개수는 2-5이고, 가장 바람직한 것은 3-4.5이다.

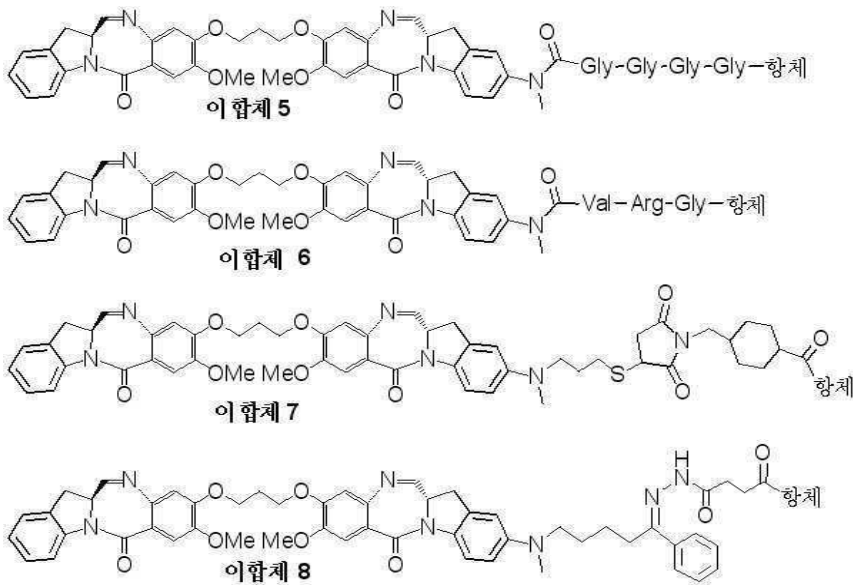
[0385] 대안으로, 수성 완충제에 섞인 항체의 용액은 *N*-석신이미딜-4-(*N*-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트와 같은 물 과량의 항체-변형제와 함께 배양되어 말레이미도기가 도입되거나, *N*-석신이미딜-4-(아이오도아세틸)-아미노벤조에이트(SIAB)와 함께 배양되어 아이오도아세틸기가 도입될 수 있다. 이후 변형된 항체는 티올-포함 세포독성제와 반응하여 티오에테르-연결된 항체-세포독성 접합체를 생성한다. 이후 항체-세포독성 접합체는 겔-여과 또는 앞에서 언급된 다른 방법에 의하여, 또는 당업자에게 공지인 방법에 의하여 정제될 수 있다.

[0386] 화합물 43, 44, 및 46과 같이 *N*-하이드록시 석신이미딜(NHS) 에스테르로 종결되는 링커를 포함하는 세포독성제는 항체와 반응하여 huN901-IGN-03 및 huN901-IGN-07과 같은 직접 아마이드 연결된 접합체를 생성할 수 있다. 이후 항체-세포독성 접합체는 겔-여과 또는 앞에서 언급된 다른 방법에 의하여 정제될 수 있다.

[0387] 다음의 세포 결합제/세포독성제 접합체는 적절한 링커를 이용하여 제조될 수 있다. 펩타이드 분해 가능 링커를 가지는 **이합체 1** 및 **2**는 상응하는 NHS 에스테르로부터 제조될 수 있고, **이합체 3**는 적절한 티올-포함 세포독성제를 SMCC 변형된 세포 결합제와 반응시켜 제조될 수 있으며, 산-분해성 하이드라존 **이합체 4**는 알킬, 아릴 케톤을 포함하는 세포독성제와 하이드라자이드 변형된 세포 결합제의 축합을 통하여 제조될 수 있다.



[0388] **이합체 5-8**과 같은 비대칭 인돌리노벤조디아제핀 이합체 접합체가 또한 앞에 기재한 것과 유사한 방법을 이용하여 제조될 수 있다.



[0390] 본 발명의 세포독성제와 세포 결합제의 접합체는 원하지 않는 다양한 세포주의 시험관내 증식을 억제하는 능력에 대하여 평가될 수 있다. 예를 들어, 인간 결장 암종 세포주 COLO 205, 횡문근육종 세포주 RH-30, 다발성 골수종 세포주 MOLP-8과 같은 세포주가 이러한 접합체 세포독성의 평가를 위하여 사용될 수 있다. 평가될 세포는 1-5 일 동안 화합물에 노출될 수 있고, 세포의 생존 분율은 공지 방법에 의하여 직접 검사에서 측정될 수 있다. 이후 IC<sub>50</sub> 값이 검사 결과로부터 계산될 수 있다.

[0392] 본 발명의 항체-세포독성제 접합체의 시험관내 효력 및 표적 특이성의 예가 도 21-26에 나타난다. 1-3의 세포독

성제/항체 비율을 가지는 모든 접합체는 낮은 피코몰 범위의 IC<sub>50</sub>으로 항원 양성 암 세포에 대하여 극도로 세포 독성이다. 항원 음성 세포주는 동일한 접합체에 노출 시 생존 가능하게 남아있었다. 인돌리노벤조디아제핀 이합체의 접합체의 표적 특이성은 항체 huN901 (항-CD56) 및 muB38.1 (항-EpCAM)로써 1000보다 크다(>1000). 예를 들어, B38.1-IGN-3 접합체는 1.86 pM의 IC<sub>50</sub> 값으로 항원 양성 COLO 205 세포를 죽인 반면, 항원 음성 Namalwa 세포주는 336.3 pM의 IC<sub>50</sub> 값으로 약 200-배 덜 민감하여, 항원 특이성을 증명했다. 더욱이, 접합체는 16 pM의 IC<sub>50</sub> 값으로 다제 내성 COLO 205 MDR 세포주에 대하여 또한 매우 효능이 있다. 유사하게, huN901-IGN3 접합체가 항원 양성 RH30 세포에 대하여 15 pM의 IC<sub>50</sub> 값으로 매우 효능이 있었다 (도 22). 비접합 huN901 항체의 과량 첨가는 이러한 세포독성 효과를 파괴했으며 (IC<sub>50</sub> > 3 nM), 항원-특이성을 증명했다. 또 다른 huN901-IGN 접합체 (huN901-IGN-07)가 또한 약물 부하 의존성 세포독성 및 항체 분자당 1.2, 2.0 및 3.0 연결된 약물을 보유하는 접합체에 대하여 각각 16 pM, 3 pM 및 2 pM의 IC<sub>50</sub> 값을 가지며 RH-30 세포 발현 항원에 대하여 높은 효력을 나타냈다 (도 23). 유사한 결과가 항원-양성 Mo1p-8 세포에 대하여 huN901-IGN07 및 huN901-IGN03으로써 수득되었다. Hu901-IGN07은 1.2, 2.0 및 3.0의 IGN07 부하에 대하여 각각 5 pM, 3 pM 및 2 pM의 IC<sub>50</sub> 값을 제공했다 (도 24). huN901-IGN07 및 IGN03 접합체는 1000 pM 내지 >3000 pM 범위의 IC<sub>50</sub> 값으로 항원 음성 Namalwa 세포에 대하여 효능이 훨씬 적었다 (도 25). B38.1-IGN10 접합체가 또한 17 pM의 IC<sub>50</sub>으로 항원 양성 COLO 205 세포 사멸에 특히 효능이 있었으며, 항원-음성 Ramos 세포에 대하여 효능이 더 적었다 (170 pM) (도 26).

[0393] 한 실시예에서, 세포 결합제/세포독성제 접합체의 생체내 효능이 측정되었다. 인간 MOLP-8 종양을 보유하는 누드 마우스가 huN901-IGN-07 접합체로 치료되었고, 치료되지 않은 마우스 종양이 빠르게 성장하는 것과 비교하여 현저한 종양 감퇴가 관찰되었다 (도 27).

[0394] 본 발명의 인돌리노벤조디아제핀 이합체는 4개의 염기쌍만큼 떨어져 위치한, 반대편 가닥의 구아닌 잔기를 포함하는 이중-가닥 DNA(dsDNA)에 결합하고, 이를 알킬화한다. 도 28-30은 dsDNA에 대한 IGN-01, IGN-02, 및 IGN-09 결합 및 가교의 속도를 보여주는 역상 이온쌍 크로마토그래피 검사의 데이터를 나타낸다. 빠른 DNA 결합 및 가닥 간 가교(interstrand crosslinking, ICL)를 위하여 인돌리노기(IGN-01)가 옥사졸기(IGN-02)보다 바람직하다. IGN1-DNA 부가생성물 형성의 초기 속도는 DNA 서열에 의존한다. IGN1은 GTAC 서열을 가지는 DNA보다 내부 GATC 모티프를 포함하는 DNA에 더 빨리 결합한다. 구아닌(G) 대신 테옥시이노신 (I)(C-2 아미노기를 포함하지 않음)으로 치환된 DNA 프로브는 IGN-1과의 반응을 보이지 않았다 (도 29).

[0395] 세포주 패널에 대한 본 발명의 다양한 화합물의 IC<sub>50</sub> 값이 도 31에 나열된다. 본 발명의 연결 가능 및 연결 불가능 화합물의 비교 시험관내 효력이 도 32에 나타난다. 링커의 혼입은 모 화합물의 효력에 현저하게 영향을 미치지 않는다.

[0396] **조성물 및 사용 방법**

[0397] 본 발명은 신규한 벤조디아제핀 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (약제학적으로 허용 가능한 담체)를 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 포함한다. 본 발명은 또한 신규한 벤조디아제핀 화합물, 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물, 수화물 및/또는 염) 및 담체 (약제학적으로 허용 가능한 담체)를 포함하고, 제2 치료제를 추가로 포함하는 조성물(예를 들어, 약제학적 조성물)을 포함한다. 본 조성물은 포유류(예를 들어, 인간)에서 비정상 세포 성장을 억제하거나 증식성 장애를 치료하기에 유용하다. 본 조성물은 또한 포유류(예를 들어, 인간)의 우울증, 불안, 스트레스, 공포증, 공황, 불쾌감, 정신 질환, 통증 및 염증성 질환 치료에 유용하다.

[0398] 본 발명은 포유류 (예를 들어, 인간)의 비정상 세포 성장을 억제하거나 증식성 장애를 치료하는 방법을 포함하는데, 이는 상기 포유류에게 치료적 유효량의 신규한 벤조디아제핀 화합물(예를 들어, 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀), 이들의 유도체, 또는 이들의 접합체, (및/또는 이들의 용매화물 및 염) 또는 이들의 조성물을 단독으로 또는 제2 치료제와 병용하여 투여하는 것을 포함한다.

[0399] 본 발명은 또한 치료가 필요한 대상에게 유효량의 앞에서 기재한 임의의 접합체를 투여하는 것을 포함하는 치료 방법을 제공한다.

[0400] 유사하게, 본 발명은 선택된 세포 군집에서 세포 사멸을 유발하는 방법을 제공하는데, 이는 표적 세포 또는 표

적 세포를 포함하는 조직을 본 발명의 임의의 세포독성 화합물-세포 결합제 (예를 들어, 세포 결합제에 연결된 인돌리노벤조디아제핀 또는 옥사졸리디노벤조디아제핀 이합체), 이들의 염 또는 용매화물을 포함하는 유효량의 세포독성제와 접촉시키는 것을 포함한다. 표적 세포는 세포 결합제가 결합할 수 있는 세포이다.

- [0401] 필요한 경우, 다른 활성 제제, 예컨대 다른 항종양제가 접합체와 함께 투여될 수 있다.
- [0402] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 및 부형제는 공지이고, 임상 상황 보증에 따라 당업자에 의하여 결정될 수 있다.
- [0403] 적절한 담체, 희석제 및/또는 부형제의 예에는 다음이 포함되고: (1) 약 1 mg/ml 내지 25 mg/ml 인간 혈청 알부민을 함유하거나 함유하지 않는 돌베코(Dulbecco) 인산염 완충 식염수, pH 약 7.4, (2) 0.9% 식염수 (0.9% w/v NaCl), 및 (3) 5% (w/v) 텍스트로오스; 트립타민과 같은 항산화제 및 Tween 20와 같은 안정화제를 또한 함유할 수 있다.
- [0404] 선택된 세포 군집에서 세포 사멸을 유발하는 방법은 시험관내, 생체내, 또는 생체외로 실시될 수 있다.
- [0405] 시험관내 사용의 예에는 병들거나 악성인 세포를 죽이기 위하여 골수 이식 전의 동일한 환자에 대한 자가 골수 치료: 적격 T 세포(competent T cell)을 죽이고 이식편대 숙주질환(graft-versus-host-disease, GVHD)을 예방하기 위한 골수 이식 전의 골수 치료; 표적 항원을 발현하지 않는 원하는 변종을 제외한 모든 세포를 죽이거나; 원하지 않는 항원을 발현하는 변종을 죽이기 위한 세포 배양의 처리가 포함된다.
- [0406] 비임상 시험관내 사용의 조건은 당업자에 의하여 쉽게 결정된다.
- [0407] 임상 생체외 사용의 예는 암 치료 또는 자가면역 질환의 치료에서 자가 이식 전에 골수로부터 종양 세포 또는 림프 세포를 제거하는 것, 또는 GVHD를 예방하기 위하여 이식 전에 자가 또는 동종 골수 또는 조직으로부터 T 세포 및 다른 림프 세포를 제거하는 것이다. 치료는 다음과 같이 수행될 수 있다. 골수는 환자 또는 다른 개인으로부터 획득되고, 이후 본 발명의 세포독성제가 첨가되는 혈청 포함 배지에서, 약 10 μM 내지 1 pM의 농도 범위로, 약 30 분 내지 약 48 시간 동안 약 37°C에서 배양된다. 배양 농도 및 시간의 정확한 조건, 즉, 용량 (dose)이 당업자에 의하여 쉽게 결정된다. 배양 후 골수 세포가 혈청 포함 배지로 세척되고, 공지 방법에 따라 정맥내로 환자에게 재주입된다. 골수의 획득과 치료된 세포의 재주입 사이의 시간에 박리성(ablative) 화학요법 또는 전신 방사선 조사 과정 중인 것과 같이 환자가 다른 치료를 받는 상황에서, 치료된 골수 세포는 표준 의료 기구를 이용하여 액체 질소에서 냉동되어 보관된다.
- [0408] 임상적 생체내 사용에 있어서, 본 발명의 세포독성제는 불임 및 내독소 수준에 대하여 테스트된 용액 또는 동결 건조된 분말로서 공급될 것이다. 적절한 접합체 투여 프로토콜의 예는 다음과 같다. 접합체가 4 주 동안 매주 정맥 볼루스(intravenous bolus)로 주어진다. 볼루스 1회분은 5 내지 10 ml의 인간 혈청 알부민이 첨가될 수 있는 50 내지 1000 ml의 생리식염수에 주어진다. 투약량은 정맥으로, 투여당 10 g 내지 2000 mg(하루당 100 ng 내지 20 mg/kg의 범위)일 것이다. 치료 4주 후, 환자는 계속하여 매주 치료를 받을 수 있었다. 투여 경로, 부형제, 희석제, 투약량, 시간 등에 관한 특정 임상 프로토콜이 임상 상황 보증에 따라 당업자에 의하여 결정될 수 있다.
- [0409] 선택된 세포 군집에서 세포 사멸을 유발하는 생체내 또는 생체외 방법에 따라 치료될 수 있는 의학적 상태의 예에는 예를 들어, 폐, 유방, 결장, 전립선, 신장, 췌장, 난소, 및 림프 기관의 암을 포함하는 임의 유형의 악성 종양; 자가면역 질환, 예컨대 전신 루푸스, 류마티스성 관절염, 및 다발성 경화증; 이식편 거부, 예컨대 신장 이식 거부, 간 이식 거부, 폐 이식 거부, 심장 이식 거부, 및 골수 이식 거부; 이식편대 숙주질환; 바이러스 감염, 예컨대 CMV 감염, HIV 감염, AIDS 등; 및 기생충 감염, 예컨대 편모충증(giardiasis), 아메바증(amoebiasis), 주혈흡충증(schistosomiasis), 및 당업자에 의하여 결정된 다른 것이 포함된다.
- [0410] 암 치료법 및 투약, 투여 경로 및 추천 용법이 당해 분야에 공지이고, Physician's Desk Reference (PDR)과 같은 문헌에 기재되어 있다. PDR은 다양한 암의 치료에 사용되는 제제의 투약을 개시한다. 치료적으로 유효한 이러한 앞에서 언급한 화학치료적 약물의 복용 계획 및 투약은 치료되는 특정 암, 질환의 정도 및 당해 분야의 의사에게 익숙한 다른 요인에 의존할 것이고, 의사에 의하여 결정될 것이다. PDR의 내용은 명백하게 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함된다. 당업자는 PDR을 검토하고, 다음 파라미터 중 하나 이상을 이용하여, 화학치료적 제제 및 본 발명의 교시에 따라 사용될 수 있는 접합체의 복용 계획 및 투약을 결정할 수 있다. 이러한 파라미터에는 다음이 포함된다:
- [0411] 종합 색인

- [0412] 생산자에 의하여
- [0413] 제품 (회사 또는 상표등록된 약물 명칭에 의하여)
- [0414] 분류 색인
- [0415] 일반적/화학적 색인 (상표가 아닌 통상적인 약물 명칭)
- [0416] 약제(medication)의 컬러 이미지
- [0417] FDA 분류와 일치하는 제품 정보
- [0418] 화학적 정보
- [0419] 기능/작용
- [0420] 지시 & 금기
- [0421] 시험 연구(Trial research), 부작용, 경고

[0422] **유사체 및 유도체**

[0423] 세포독성제 분야의 당업자는 결과의 화합물이 출발 화합물의 특이성 및/또는 활성을 여전히 유지하도록 하는 방식으로 본 명세서에 기재된 세포독성제 각각이 변형될 수 있음을 쉽게 이해할 것이다. 당업자는 또한 이러한 화합물 중 많은 것들이 본 명세서에 기재된 세포독성제를 대신하여 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명의 세포독성제에는 본 명세서에 기재된 화합물의 유사체 및 유도체가 포함된다.

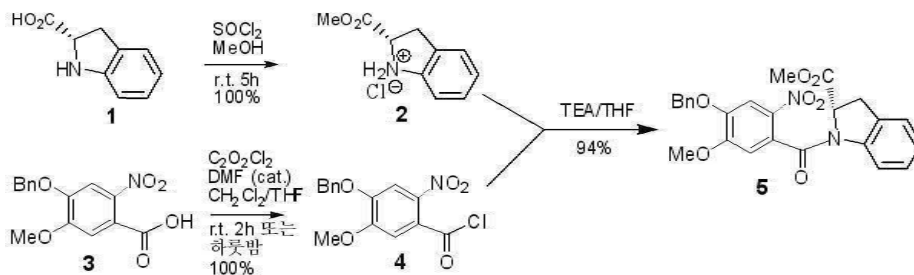
[0424] 본 명세서와 다음의 실시예에 인용된 모든 참고문헌은 명백히 전체가 참고문헌으로 포함된다.

[0425] **실시예**

[0426] 본 발명은 이제 비제한적 실시예를 참조하여 설명될 것이다. 별도로 명시되지 않으면, 모든 퍼센트, 비율, 부(part) 등은 중량 기준이다. 모든 시약은 뉴저지 소재의 Aldrich Chemical Co.사, 또는 다른 상용 공급자로부터 구입했다. 핵자기 공명 (<sup>1</sup>H NMR) 스펙트럼은 Bruker 400 MHz 기구에서 획득했고, 질량 스펙트럼은 전자분무 이온화를 이용하여 Bruker Daltonics Esquire 3000 기구에서 획득했다.

[0427] **실시예 1**

[0428] (2S)-1-[5-메톡시-2-니트로-4-(페닐메톡시)-벤조일]-2-인돌린카르복실산 메틸 에스테르 5:



[0429]

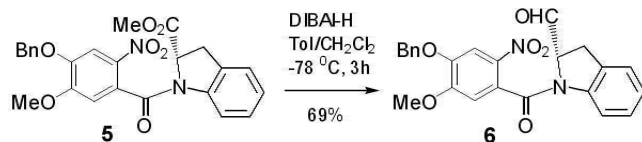
[0430] 무수 디클로로메탄(100 mL) 및 THF(10 mL)에 섞인 4-벤질옥시-5-메톡시-2-니트로벤조산 **3**(7.01 g, 23.1 mmol)의 교반되는 용액에 옥살릴 클로라이드(4.1 mL, 46.2 mmol) 및 DMF(30 μl, 0.38 mmol)를 실온에서 첨가했다. DMF의 첨가 후 다량의 거품이 형성되었다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반한 다음 (반응은 보통 3 시간 이내에 완료된다) 용매를 진공에서(*in vacuo*) 회전 증발기에 의하여 제거했다. 잔류물을 무수 디클로로메탄을 첨가하여 한 번 더 공증발시키고, 고진공을 걸어 아세틸 클로라이드 **4**를 황색 고체로 제공했고, 이는 다음 단계를 위하여 직접 사용되었다.

[0431] 무수 메탄올(42 mL)에 섞인 (s)-(-)-인돌린-2-카르복실산 **1**(3.43 g, 21.0 mmol)의 교반되는 용액에 티오닐 클로라이드(3.1 mL, 42.0 mmol)를 한 방울씩 0°C에서 첨가했다. 얼음조(ice bath)를 30 분 후 제거하고, 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 계속하여 교반했다. 용매를 감압하여 제거하고, 잔류물을 고진공에서 더욱 건조하여 메틸 에스테르 **2**를 제공했고, 이를 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서 무수 THF(70 mL)에 용해했다. 용액을 0°C로 냉각하고, 트리에틸아민(9.7 mL, 69.3 mmol)을 첨가하고, 바로 이어서 새로 제조된 무수 THF(70 mL)에 섞인 아세틸 클로라이드 **4**를 카놀라(canula)를 통하여 0°C에서 첨가했다. 혼합물을 0~5°C에서 1.5 시간 동안 더 교반한 다음



실온에서 30 분 동안 교반했다. 차가운 5% HCl을 첨가하여 반응물을 퀸칭한(quenched) 다음 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 세 번 추출했다. 조합된 유기층을 그 후에 브라인, 포화 소듐 바이 카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 2:1, 1.5:1)를 통하여 정제하여 (2S)-1-[5-메톡시-2-니트로-4-(페닐메톡시)-벤조일]-2-인돌린카르복실산 메틸 에스테르 **5**(9.1 g, y = 94%)를 황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 화합물은 세 가지의 뚜렷한 회전 이성질체(rotomer)로 나타났다. δ 8.27 (d, J = 8.4 Hz, 0.3H), 7.90 (s, 0.1H), 7.82 (s, 0.6H), 7.79 (s, 0.3H), 7.50-7.28 (m, 5.4H), 7.20-7.09 (m, 1.3H), 7.05 (s, 0.6H), 6.97-6.81 (m, 1.6H), 6.76 (s, 0.1H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 0.1H), 5.70 (d, J = 8.0 Hz, 0.6H), 5.45-5.41 (m, 0.6H), 5.33-5.21 (m, 2.1H), 4.55 (dd, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 0.3H), 3.98 (s, 1.8H), 3.94 (s, 0.9H), 3.83-3.81 (m, 2.4H), 3.62 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 11.4 Hz, 1H), 3.56 (s, 0.9H), 3.27-3.13 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 171.5, 164.7, 155.2, 154.4, 148.6, 148.3, 140.3, 137.4, 135.11, 135.05, 130.5, 129.2, 128.7, 128.4, 127.9, 127.6, 127.5, 126.7, 125.5, 124.8, 124.3, 123.9, 117.6, 112.4, 110.1, 109.2, 108.8, 71.3, 71.2, 61.5, 60.2, 60.1, 56.7, 56.5, 52.5, 52.4, 33.6, 31.4; HRMS(ESI, m/z): 계산 463.1505 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 463.1516.

[0433] (2S)-1-[5-메톡시-2-니트로-4-(페닐메톡시)-벤조일]-2-인돌린알데하이드 **6**:



[0434]

[0435]

무수 디클로로메탄(11 mL) 및 톨루엔(33 mL)에 섞인 메틸 에스테르 **5**(4.4 g, 9.5 mmol)의 교반되는 용액에 dibal-H (19 mL, 톨루엔에서 1.0 M)를 한 방울씩 주사기 펌프를 통하여 30 분간 -78°C에서 첨가했다. 혼합물을 -78°C에서 3 시간 동안 계속하여 교반했고, TLC(헥산/AcOEt, 1:1.5)는 출발 물질이 거의 소모되었음을 나타냈다. 반응물을 메탄올(0.4 mL) 및 5% HCl(30 mL)로 -78°C에서 퀸칭했다. 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하고, 드라이아이스/아세톤 조를 제거했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음 분별깔때기에 옮겼다. 수성층을 AcOEt로 두 번 추출하고, 조합된 유기층을 브라인, 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 용매를 감압하에 제거했다 (온도 < 35 °C). 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1.5:1, 1:1, 1:1.5)로 정제하여 알데하이드 **6**(2.85 g, y = 69%)을 황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 화합물은 세 가지의 뚜렷한 회전 이성질체로 나타난다. δ 10.02 (s, 0.3H), 9.85 (s, 0.5H), 9.45 (s, 0.2H), 8.32-8.31 (m, 0.2H), 7.93 (s, 0.3H), 7.83 (s, 0.5H), 7.79 (s, 0.2H), 7.53-7.34 (m, 5.2H), 7.26-7.14 (m, 1.3H), 7.08 (s, 0.5H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 1H), 5.78 (d, J = 8.4 Hz, 0.3 H), 5.71 (d, J = 8.4 Hz, 0.5H), 5.52-5.48 (m, 0.5H), 5.35-5.21 (m, 2.3H), 4.53-4.50 (m, 0.2H), 4.06 (s, 1.5H), 3.98 (s, 0.6H), 3.94 (s, 0.9H), 3.63-3.17 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z): 계산 433.1400 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 433.1387.

[0437] 화합물 **7**:



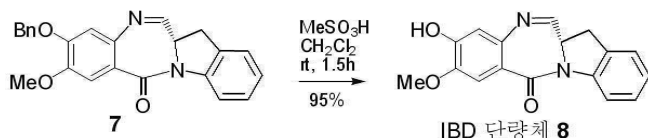
[0438]

[0439]

THF(230 mL)에 섞인 알데하이드 **6**(2.16 g, 5 mmol)의 교반되는 용액에 탈이온수(150 mL) 및 소듐 디티오나이트 (85%, 4.61 g, 22.5 mmol)를 첨가했다. 수득한 약간 흐릿한 용액은 5 mL의 탈이온수를 더 첨가한 후 투명해졌다. 투명한 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 30 mL의 MeOH를 첨가했다. 2 시간 더 교반한 후, 용매를 감압하에 제거했다 (35°C 아래의 온도). 잔류물을 아세트니트릴에 현탁시키고, 증발시켜 잔류하는 물의 제거를 도왔다. 수득한 백색 고체를 여러 시간 동안 고진공에 두어 추가로 완전히 건조했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(1:1)에 현탁시키고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 플라스크 및 고체를 디클로로메탄/메탄

올(1:1)로 완전히 세척했다. 여과액을 감압하에 탈거시켰다(stripped). 잔류물을 메탄올(50 mL)에 용해하고, 이어서 아세트릴 클로라이드(1.8 mL, 25 mmol)를 한 방울씩 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 감압하에 농축시켜 (35°C 아래의 조 온도) 메탄올의 절반을 제거했다. 잔여물을 포화 소듐 바이카르보네이트로 퀀칭하고, 이어서 디클로로메탄(150 mL) 및 물(100 mL)을 첨가했다. 수성층을 디클로로메탄(2x100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1:1, 1:1.3, 1:1.5)로 정제하여 화합물 7을 황색 고체(1.41 g, y = 73%)로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.23 (m, 7H), 7.11-7.08 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.44 (ddd, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, J<sub>3</sub> = 4.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.67 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 11.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 163.8, 163.0, 150.9, 148.3, 141.96, 139.97, 136.0, 129.4, 128.6, 128.1, 128.08, 127.3, 124.7, 124.69, 120.7, 116.8, 111.9, 111.3, 70.8, 56.2, 54.9, 32.5; HRMS(ESI, m/z): 계산 385.1552 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 385.1592.

[0441] 인돌리노벤조디아제핀 (IBD) 단량체 8:



[0442]

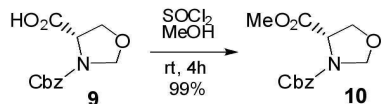
[0443]

디클로로메탄(26 mL)에 섞인 출발 물질 7(1.41 g, 3.67 mmol)의 교반되는 용액에 디클로로메탄(52 mL)에 섞인 메탄설폰산(26 mL)의 새롭게 혼합된 용액을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄(100 mL)으로 희석했다. 혼합물을 얼음(~200 g)/MeOH(10 mL)에 부었다. 수득한 용액의 pH를 포화 NaHCO<sub>3</sub>, 고체 NaHCO<sub>3</sub> 및 물을 사용하여 7로 조정했다. 혼합물을 분리하고, 디클로로메탄층을 브라인으로 세척했다. 조합된 수성층을 에틸 아세테이트(3x80 mL)로 추출했다. 에틸 아세테이트층을 조합하고, 브라인으로 세척했다. 디클로로메탄과 에틸 아세테이트를 조합하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 제거하고, 잔류물(1.26 g)을 실리카겔 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20:1, 15:1)로 정제하여 IBD 단량체 8(1.02 g, y = 95%)을 황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.02 (s, -OH), 4.50 (dt, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.73 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 10.8 Hz, 1H), 3.52 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 1H); HRMS (ESI, m/z): 계산 295.1083 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 295.1076.

[0445] 실시예 2

[0446]

(s)-(-)-3-(벤질옥시카르보닐)-4-옥사졸리딘카르복실릭 메틸 에스테르 10:

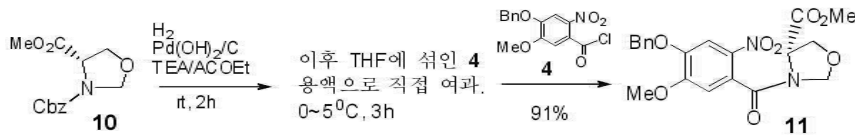


[0447]

[0448]

무수 메탄올(15 mL)에 섞인 (s)-(-)-3-(벤질옥시카르보닐)-4-옥사졸리딘카르복실산 9(1.75 g, 6.96 mmol)의 교반되는 용액에 티오닐 클로라이드(1.02 mL, 13.9 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 30 분 후, 얼음/물 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3.5 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 포화 소듐 바이카르보네이트를 첨가하여 퀀칭하고, 디클로로메탄(100 mL) 및 물(50 mL)로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄(2x50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1.5:1)로 정제하여 (s)-(-)-3-(벤질옥시카르보닐)-4-옥사졸리딘카르복실릭 메틸 에스테르 10(1.84 g, y = 99%)을 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 화합물은 한 쌍의 뚜렷한 회전이성질체로 나타난다. δ 7.35 (bs, 5H), 5.22-4.99 (m, 4H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.22-4.09 (m, 2H), 3.76 (s, 1.5H), 3.65 (s, 1.5H); MS (m/z): 확인 288.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

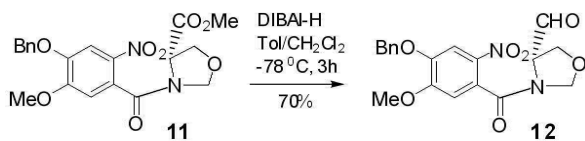
[0450] 화합물 11:



[0451]

[0452] 에틸 아세테이트(16 mL)에 섞인 (s)-(-)-3-(벤질옥시카르보닐)-4-옥사졸리딘카르복실릭 메틸 에스테르 **10**(1.04 g, 3.92 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸 아민(1.4 mL, 10 mmol) 및 팔라듐 하이드록사이드 부착 탄소 (palladium hydroxide on carbon)(20%, 267 mg, 0.337 mmol)를 첨가했다. 반응 플라스크 안의 공기를 진공으로 제거한 다음, 수소 풍선을 적용하고, 혼합물을 수소 분위기에 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 무수 THF(15 mL)에 섞인 아세틸 클로라이드 **4**(앞에서 기재한 절차에 따라 1.3 g, 4.3 mmol)의 4-벤질옥시-5-메톡시-2-니트로벤조산 **2**로부터 제조)의 용액에 트리에틸 아민(1.1 mL, 7.9 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 이어서 셀라이트를 통한 여과에 의하여 상기 수소화 반응 혼합물을 첨가했다. 팔라듐 촉매/셀라이트를 무수 THF(15 mL)로 세척했다. 수득한 혼합물을 0°C에서 3 시간 동안 교반했다. 이를 에틸 아세테이트 및 포화 암모늄 클로라이드로 희석했다. 혼합물의 pH를 5% 염산을 첨가하여 6~7로 조정했다. 혼합물을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(2x80 mL)로 추출했다. 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1:2, 1:3)로 정제하여 화합물 **11**(1.49 g, y = 91%)을 담황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 화합물은 한 쌍의 뚜렷한 회전 이성질체로 나타났다. δ 7.78 (s, 0.5H), 7.75 (s, 0.5H), 7.48-7.37 (m, 5H), 6.97 (s, 0.5H), 6.91 (s, 0.5H), 5.39 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.26-5.23 (m, 2.5H), 4.95 (dd, J<sub>1</sub> = 7.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 0.5H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 0.5H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.25-4.11 (m, 1.5H), 4.02 (s, 1.5H), 3.97 (s, 1.5H), 3.87 (s, 1.5H), 3.67 (s, 1.5H); HRMS (ESI, m/z): 계산 417.1298 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 417.1305.

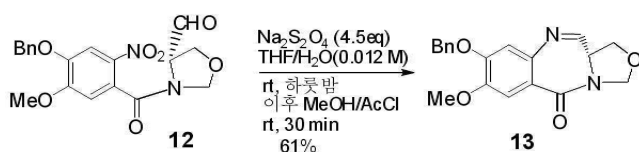
[0454] 알데하이드 12:



[0455]

[0456] 무수 디클로로메탄(4 mL) 및 톨루엔(12 mL)에 섞인 메틸 에스테르 **11**(1.49 g, 3.6 mmol)의 교반되는 용액에 dibal-H(6.5 mL, 톨루엔에서 1.0 M)를 한 방울씩 주사기 펌프를 통하여 30 분간 -78°C에서 첨가했다. 혼합물을 -78°C에서 2 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 메탄올(146 μl, 3.6 mmol) 및 5% HCl(30 mL)로 -78°C에서 퀀칭했다. 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가하고, 드라이아이스/아세톤 조를 제거했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 분별갈매기에 옮겼다. 수성층을 AcOEt로 두 번 추출했다. 모든 유기층을 조합하고, 브라인, 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척했다. 이를 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1:5, 1:10)로 정제하여 알데하이드 **12**(980 mg, y = 70%)를 담황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 화합물은 한 쌍의 뚜렷한 회전 이성질체로 나타난다. δ 9.83 (s, 0.67H), 9.45 (s, 0.33H), 7.77 (s, 0.67H), 7.72 (s, 0.33H), 7.45-7.37 (m, 5H), 6.90 (s, 1H), 5.31-5.19 (m, 3H), 4.77 (bs, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.36-3.94 (m, 5H); HRMS (ESI, m/z): 계산 387.1192 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 387.1184.

[0458] 화합물 13:

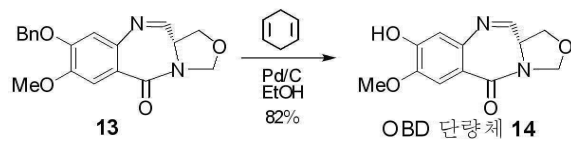


[0459]

[0460] THF(21 mL)에 섞인 알데하이드 **12**(154 mg, 0.4 mmol)의 교반되는 용액에 탈이온수(14 mL) 및 소듐 디티오나이트(85%, 369 mg, 1.8 mmol)를 첨가했다. 투명한 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 5 mL의 MeOH를 첨가했다. 2 시간 더 교반한 후, 용매를 감압하에 제거했다 (35°C 아래의 조 온도). 잔류물을 아세토니트릴에 현

탁시키고, 증발시켜 잔류하는 물의 제거를 도왔다. 수득한 백색 고체를 여러 시간 동안 고진공에 두어 추가로 완전히 건조했다. 잔류물을 디클로로메탄/메탄올(2:1)에 현탁시키고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 플라스크 및 고체를 디클로로메탄/메탄올(1:1)로 완전히 세척했다. 여과액을 감압하에 탈거시켰다. 잔류물을 메탄올(5 mL)에 용해하고, 새롭게 제조한 아세틸 클로라이드(0.15 mL)/MeOH(5 mL) 용액을 빠르게 첨가했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 포화 소듐 바이카르보네이트를 첨가하여 킨칭했다. 이를 디클로로메탄 및 물로 희석했다. 두 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 디클로로메탄층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 용매를 감압하에 제거하여 127 mg 미정제(crude) 생성물을 제공했다. 수성층 및 세척 용액을 조합하고, KHSO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 2~3으로 산성화했다. 이를 감압하에 (온도 <40°C) 절반까지 농축하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 조합된 디클로로메탄을 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 여과액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 상기 127 mg 미정제 생성물과 조합하고, 실리카겔 크로마토그래피(헥산/AcOEt, 1:3, 1:5, 1:8)로 정제하여 화합물 **13**(80 mg, y = 61%)을 무색 폼(foam)으로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.28 (m, 5H), 6.88 (s, 1H), 5.28 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.49 (dd, J<sub>1</sub> = 9.6 Hz, J<sub>2</sub> = 3.2 Hz, 1H), 4.33 (dd, J<sub>1</sub> = 9.6 Hz, J<sub>2</sub> = 6.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (dd, J<sub>1</sub> = 6.4 Hz, J<sub>2</sub> = 3.2 Hz, 1H); MS (m/z): 확인 361.1 (M + Na)<sup>+</sup>, 379.1 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 339.1 (M + H)<sup>+</sup>.

[0462] 옥사졸리디노벤조디아제핀 (OBD) 단량체 **14**:



[0463]

[0464]

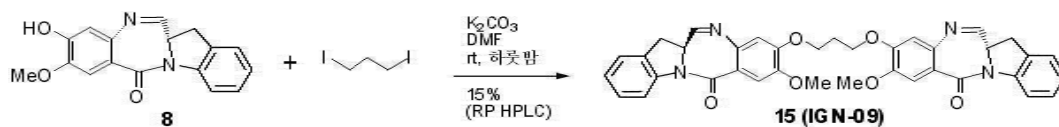
무수 에탄올(1.5 mL)에 섞인 화합물 **13**(90 mg, 0.27mmol) 및 Pd/C(10%, 90 mg)의 용액을 아르곤으로 발포시켰다. 1,4-사이클로헥사디엔(496 μL, 5.3 mmol)을 첨가하고, 출발 물질이 사라질 때까지 (TLC, 디클로로메탄/메탄올 10:1) 아르곤 발포를 3 시간 동안 계속했다. 이후 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 셀라이트를 메탄올로 세척했다. 여과액을 감압하에 증발시켜 63 mg의 미정제 생성물을 무색 폼으로 제공했고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 20:1)로 정제하여 OBD 단량체 **14**(55 mg, y = 82%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): 이는 이민과 이의 메틸 에테르의 혼합물, C11(R) 및 C11(S) (2:3:1)로 나타난다. δ 7.71 (bs, 1H), 7.43 (s, 0.5H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (s, 1.5H), 6.83 (s, 1H), 6.36 (s, 1.5H), 6.13 (s, 0.5H), 5.25 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.22-5.20 (m, 1H), 5.14 (d, J = 5.2 Hz, 1.5H), 5.10 (d, J = 4.8 Hz, 0.5H), 5.05 (d, J = 5.2 Hz, 1.5H), 5.00-4.97 (m, 1H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 1.5H), 4.44-4.41 (m, 1H), 4.32 (apt, J = 8.0 Hz, 0.5H), 4.28-4.25 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2x1.5H + 2x0.5H = 4H), 3.84 (bs, 3x1H + 0.5H = 3.5H), 3.76 (bs, 3x1.5H + 1H = 5.5H), 3.73 (s, 3x0.5H = 1.5H), 3.56 (dt, J<sub>1</sub> = 8.8 Hz, J<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1.5H), 3.34 (s, 3x1.5H = 4.5H), 3.22 (s, 3x0.5H = 1.5H); MS (m/z): 확인 303.1 (M + MeOH + Na)<sup>+</sup>, 271.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0466]

실시예 3

[0467]

이합체 **15** (IGN-09):



[0468]

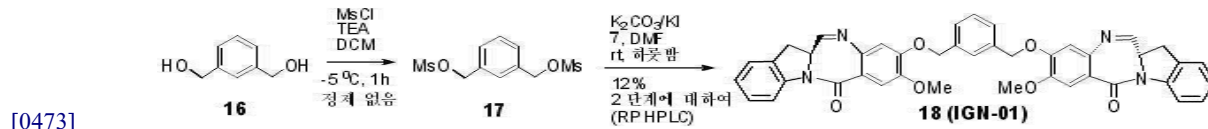
[0469]

무수 DMF(1.0 mL)에 섞인 IBD 단량체 **8**(147 mg, 0.5 mmol) 및 1,3-디아이오도프로판(23 μL, 0.2 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(111 mg, 0.8 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 (16 시간) 교반하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(C18 컬럼, 아세토니트릴/물)를 통

하여 정제하여 이합체 **15** (IGN-09)(18.9 mg,  $y = 15\%$ )를 백색 고체로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.87 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.26 (s, 4H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.88 (s, 2H), 4.45 (ddd,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz,  $J_3 = 4.0$  Hz, 2H), 4.36-4.26 (m, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.70 (dd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 10.8$  Hz, 2H), 3.50 (dd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 2H), 2.45 (p,  $J = 6.0$  Hz, 2H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): 계산 629.2400 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 확인 629.2400.

[0471] 실시예 4

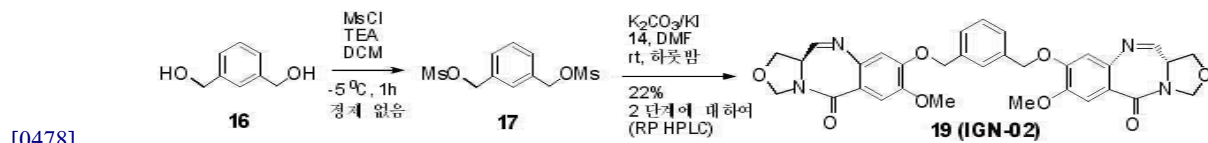
[0472] 이합체 **18** (IGN-01):



[0474] 무수 디클로로메탄(0.8 mL)에 섞인 1,3-벤젠디메탄올 **16**(11 mg, 0.08 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(33  $\mu\text{l}$ , 0.24 mmol) 다음에 메탄설포닐 클로라이드(16  $\mu\text{l}$ , 0.21 mmol)를 한 방울씩 15 분간  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 에서 첨가했다. 용액을  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 에서 60 분 동안 더 교반하고, 얼음/물로 쿨링하고, 차가운 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 여과액을 회전 증발기로 진공에서 증발시켰다 (온도  $< 35^\circ\text{C}$ ). 잔류물 **17**을 무수 DMF(1.5 mL)에 용해하기 전에 여러 시간 동안 고진공에 두었다. IBD 단량체 **7**(94 mg, 0.32 mmol), 무수 포타슘 카르보네이트(50 mg, 0.36 mmol) 및 포타슘 아이오다이드(27 mg, 0.16 mmol)를 그 후에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하고 (질량 스펙트럼으로 체크), 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC(C18 컬럼,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 3:1로 충전된 컬럼, 주입 전에 30 min 동안 교반 및 원심분리)로 정제하여 이합체 **18**(IGN-01, 6.6 mg)을 백색 고체로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.79 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (bs, 3H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.06-7.03 (m, 2H), 6.79 (s, 2H), 5.20 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 5.14 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 4.41 (ddd,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $J_2 = 4.4$  Hz,  $J_3 = 4.0$  Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 3.64 (dd,  $J_1 = 17.2$  Hz,  $J_2 = 11.2$  Hz, 2H), 3.42 (dd,  $J_1 = 16.8$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 2H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): 계산 691.2557 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 확인 691.2570.

[0476] 실시예 5

[0477] 이합체 **19** (IGN-02):

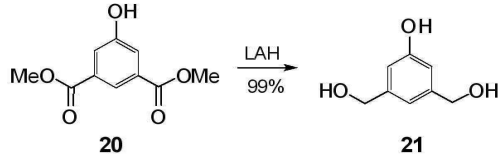


[0479] 무수 디클로로메탄(0.8 mL)에 섞인 1,3-벤젠디메탄올 **16**(10 mg, 0.074 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민 (31  $\mu\text{l}$ , 0.22 mmol) 다음에 메탄설포닐 클로라이드(15  $\mu\text{l}$ , 0.19 mmol)를 한 방울씩 15 분간  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 에서 첨가했다. 용액을  $-5 \sim -10^\circ\text{C}$ 에서 60 분 동안 더 교반하고, 얼음/물로 쿨링하고, 차가운 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 여과액을 회전 증발기로 진공에서 증발시켰다 (온도  $< 35^\circ\text{C}$ ). 잔류물 **17**을 무수 DMF(1.5 mL)에 용해하기 전에 고진공에 두었다. OBD 단량체 **14**(70 mg, 0.28 mmol), 무수 포타슘 카르보네이트(51 mg, 0.37 mmol) 및 포타슘 아이오다이드(25 mg, 0.15 mmol)를 그 후에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반하고 (질량 스펙트럼으로 체크), 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 역상 HPLC(C18 컬럼,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 3:1로 충전된 컬럼, 주입 전에 30 min 동안 교반 및 원심 분리)로 정제하여 이합체 **19**(IGN-02, 10.0 mg)를 백색 고체로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.75 (d,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 7.50-7.48 (bs, 3H), 7.38 (bs, 3H), 6.83 (s, 2H), 5.26 (d,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 5.21 (d,  $J = 14.4$  Hz, 2H), 5.15 (d,  $J = 14.0$  Hz, 2H), 5.03 (d,  $J = 5.6$

Hz, 2H), 4.34-4.30 (m, 2H), 3.94 (s, 6H), 3.86-3.76 (m, 2H); HRMS (ESI, m/z): 계산 599.2142 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 599.2184.

[0481] 실시예 6

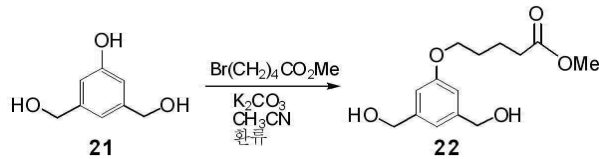
[0482] 트리올 21:



[0483]

[0484] 무수 THF(50 mL)에 섞인 디메틸 5-하이드록시이소프탈레이트 20(2.1 g, 10 mmol)의 교반되는 용액에 리튬 알루미늄 하이드라이드(THF에서 2.0 M, 10 mL, 20 mmol)를 -20 ~ -30°C에서 주사기 펌프를 통하여 30 분간 첨가했다. 냉각조를 30 분 후 제거하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 계속하여 교반했다. 이를 0 ~ -10°C까지 냉각하고 포화 소듐 설페이트로 퀀칭했다. 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 5% 염산(20 mL)을 첨가했다. 이를 30 분 동안 교반하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 감압하여 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 10:1, 8:1, 5:1)를 통하여 정제하여 트리올 21(1.5 g, y = 99%)을 무색 오일로 제공했고, 이는 저장 후 백색 고체가 되었다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD): δ 6.78, (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.50 (s, 4H). <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD): δ 158.7, 144.4, 117.8, 113.8, 65.2; MS (m/z): 확인 153.0 (M - H)<sup>-</sup>.

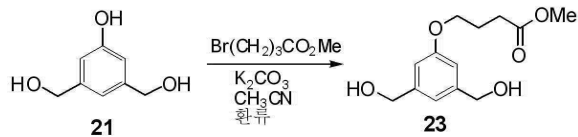
[0486] 화합물 22:



[0488]

[0489] 아세토니트릴(40 mL)에 섞인 트리올 21(827 mg, 5.37 mmol) 및 메틸 5-브로모발러레이트(998 mg, 5.12 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(3.71 g, 26.9 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 86°C 오일조에 넣고, 6 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조에서 제거하고, 실온으로 냉각하고, 용매를 감압하여 증발시켰다 (온도 < 35°C). 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고 여과했다. 여과액을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하여 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 1:2, 1:3)를 통하여 정제하여 화합물 22(1.15 g, y = 84%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDC<sub>13</sub>): δ 6.89 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.62 (s, 4H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.23 (bs, -OHx2), 1.84-1.78 (m, 4H); MS (m/z): 확인 291.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

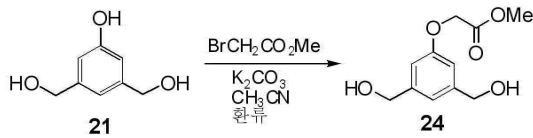
[0491] 화합물 23:



[0493]

[0494] 화합물 22 제조 절차에 따라, 화합물 23(1.43 g, y = 75%)을 트리올 21(1.16 g, 7.53 mmol), 메틸 4-브로모부티레이트(1.52 g, 8.39 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(5.2 g, 37.6 mmol)로부터 백색 고체로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDC<sub>13</sub>): δ 6.90 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.62 (s, 4H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.19 (s, -OHx2), 2.13-2.06 (m, 2H); MS (m/z): 확인 277.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

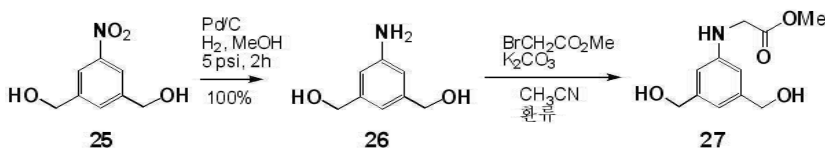
[0496] 화합물 24:



[0497]

[0498] 화합물 22 제조 절차에 따라, 화합물 24(515 mg, y = 37%)를 트리올 21(953 mg, 6.19 mmol), 메틸 브로모아세테이트(587  $\mu$ l, 6.19 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(4.3 g, 31 mmol)로부터 백색 점착성 고체로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.95 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.64 (s, -OHx2), 4.61 (s, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.41 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.4, 158.1, 143.0, 118.5, 112.1, 65.2, 64.8, 52.3; MS (m/z): 확인 249.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

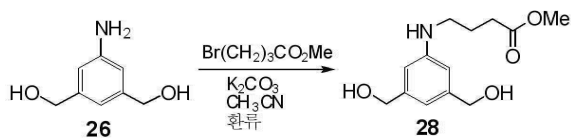
[0500] 화합물 27:



[0501]

[0502] 메탄올(50 mL)에 섞인 5-니트로-*m*-자일렌- $\alpha, \alpha'$ -디올 25(1.07 g, 5.84 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 311 mg, 0.29 mmol)를 첨가했다. 수소를 유입하여 공기를 대체시킨 다음, 혼합물이 2 시간 동안 실온에서 수소화되었다(H<sub>2</sub>, 5 psi). 용액을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 회전 증발기로 진공에서 증발시켜 화합물 26(900 mg, y = 100%)을 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 4.51 (s, 4H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  148.9, 143.8, 116.7, 114.3, 65.5; 이를 무수 아세트니트릴(30 mL) 및 에틸 브로모아세테이트(443  $\mu$ l, 4.67 mmol)에 용해하고, 포타슘 카르보네이트(807 mg, 5.84 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 86°C 오일조에 넣고, 17 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조에서 제거하고, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄으로 세척했다. 백색 침전물이 여과액에서 나타났다. 이를 여과로 수집하여 화합물 27(414 mg, y = 39%)을 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6.67 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 4.51 (s, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  174.0, 149.7, 143.9, 116.2, 111.6, 65.6, 52.6, 46.5; MS (m/z): 확인 248.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0504] 화합물 28:

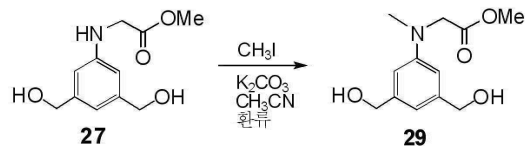


[0505]

[0506] 메탄올(35 mL)에 섞인 5-니트로-*m*-자일렌- $\alpha, \alpha'$ -디올 25(564 mg, 3.08 mmol)의 용액에 Pd/C(10%, 164 mg, 0.154 mmol)를 첨가했다. 수소를 유입하여 공기를 대체시킨 다음, 혼합물이 2 시간 동안 실온에서 수소화되었다(H<sub>2</sub>, 5 psi). 용액을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 회전 증발기로 진공에서 증발시켜 화합물 26을 제공했고, 이를 무수 아세트니트릴(15 mL) 및 메틸 4-브로모부티레이트(557 mg, 3.08 mmol)에 용해하고, 포타슘 카르보네이트(426 mg, 3.08 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 86°C 오일조에 넣고, 18 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조에서 제거하고, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄/아세트니트릴(1:1)로 세척했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/메탄올)를 통하여 정제하여 화합물 28(292 mg, y = 37%)을 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6.62 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.50 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.13 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.89 (p, J = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  175.9,

150.5, 143.7, 115.5, 111.7, 65.7, 52.2, 44.3, 32.5, 25.8; MS (m/z): 확인 276.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

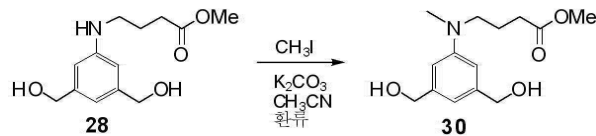
[0508] 화합물 29:



[0509]

[0510] 무수 아세트니트릴(7 mL)에 섞인 화합물 27(230 mg, 1.02 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드(70  $\mu$ l, 1.12 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(155 mg, 1.12 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 86°C 오일조에 넣고, 17 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조에서 제거하고, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 세척했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/메탄올)를 통하여 여과하여 화합물 29(98 mg, y = 40%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6.70 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.84 (s, 2x-OH), 4.54 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  173.6, 150.9, 143.8, 115.6, 111.0, 65.7, 54.9, 52.4, 39.8; MS (m/z): 확인 262.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

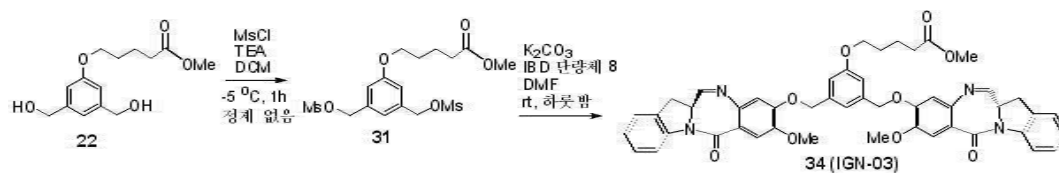
[0512] 화합물 30:



[0514]

[0515] 무수 아세트니트릴(4 mL)에 섞인 화합물 28(151 mg, 0.597 mmol)의 용액에 메틸 아이오다이드(74  $\mu$ l, 1.19 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(99 mg, 0.716 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 86°C 오일조에 넣고, 17 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조에서 제거하고, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄/메탄올(10:1)로 세척했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/메탄올)를 통하여 정제하여 화합물 30(63 mg, y = 39%)을 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  6.67 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.54 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.87 (p, J = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, MeOD):  $\delta$  175.7, 151.3, 143.7, 115.0, 111.4, 65.9, 53.0, 52.2, 38.9, 32.2, 23.3; MS (m/z): 확인 290.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0517] 화합물 34 (IGN-03):



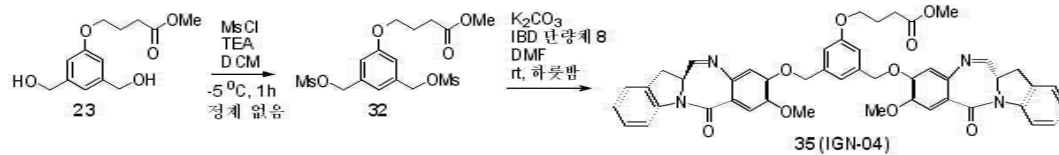
[0518]

[0519] 무수 디클로로메탄(2 mL)에 섞인 화합물 22(80.4 mg, 0.3 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(125  $\mu$ l, 0.9 mmol) 다음에 메탄설폰일 클로라이드(60  $\mu$ l, 0.78 mmol)를 한 방울씩 15 분간 -5 ~ -10°C에서 첨가했다. 용액을 -5 ~ -10°C에서 60 분 동안 더 교반하고, 얼음/물로 쿨링하고, 차가운 에틸 아세테이트로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 여과액을 회전 증발기로 진공에서 증발시켰다 (온도 < 35°C). 잔류물 31을 무수 DMF(3 mL)에 용해하기 전에 고진공에 두었다. IBD 단량체 7(221 mg, 0.75 mmol) 및 무수 포타슘 카르보네이트(207 mg, 1.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고 (질량 스펙트럼으로 체크) 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트, 1:3, 1:4, 1:6, 1:10, 이후 에틸아세테이트/메탄올, 10:1)를 통하여 정제하여 화합물 34(169 mg, y = 68%, 분석 역상 HPLC에 기초하여 86% 순도)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. 불순물 및



화합물 **34**를 포함하는 분획을 또한 수집하고, 용매를 증발시켜 70 mg의 황색을 띠는 고체를 제공했다. 황색을 띠는 두 고체를 조합하고 역상 HPLC(C18 컬럼, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 3:1로 충전된 컬럼, 주입 전에 30 min 동안 교반 및 원심분리)를 통하여 더욱 정제하여 이합체 **34**(IGN-03, 103 mg, y = 41%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.94 (s, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.22 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.16 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.47 (dt, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (bs, 8H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.48 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H), 2.42-2.38 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): 계산 821.3187 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 821.3188.

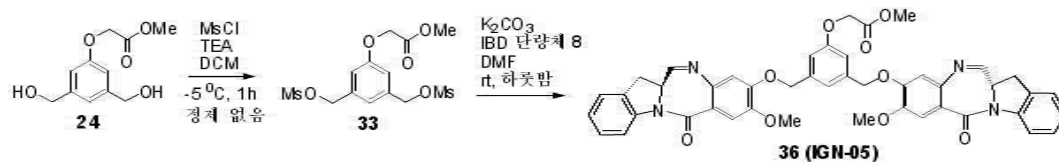
[0521] 화합물 35 (IGN-04):



[0522]

화합물 **34** 제조 절차에 따라, 화합물 **35**(IGN-04)(151 mg, y = 62%, 분석 역상 HPLC에 기초하여 88% 순도)를 황색을 띠는 고체로 합성했다. 이들의 일부를 <sup>1</sup>H NMR 분석을 위하여 역상 HPLC로 추가로 정제했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.20-7.15 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 6.75 (s, 2H), 5.12 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.37 (dt, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 3.93 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.64-3.57 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.39 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.02 (p, J = 6.4 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): 계산 807.3030 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 807.3008.

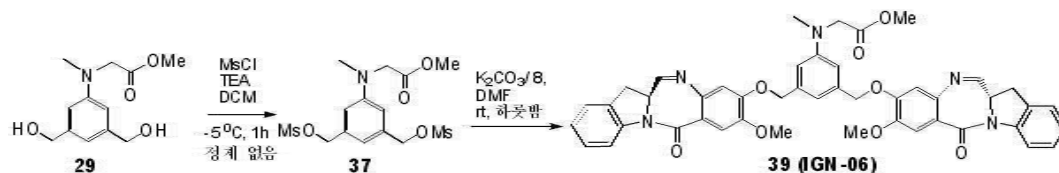
[0525] 화합물 36 (IGN-05):



[0526]

화합물 **34** 제조 절차에 따라, 화합물 **36**(IGN-05)(84.5 mg, y = 18%)을 제조용 역상 HPLC 후 백색 고체로 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.26-7.22 (m, 4H), 7.12-7.07 (m, 3H), 6.96 (s, 2H), 6.81 (s, 2H), 5.18 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.12 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.44 (dt, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.77 (s, 3H), 3.73-3.62 (m, 2H), 3.44 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): 계산 779.2717 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 779.2703.

[0529] 화합물 39 (IGN-06):



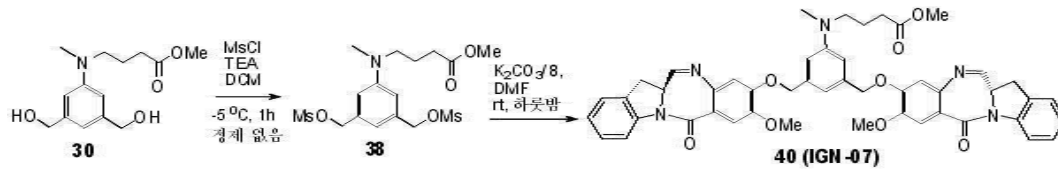
[0530]

화합물 **34** 제조 절차에 따라, 화합물 **39**(IGN-06)를 제조용 역상 HPLC 후 6% 수율로 백색 고체로서 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.90-6.86 (m, 3H), 6.72 (s, 2H), 5.22 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.13 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.51-4.46 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.74-3.68 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (dd, J<sub>1</sub> =

[0531]

16.8 Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, 2H), 3.09 (s, 3H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): 계산 792.3033 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 확인 792.3013.

[0533] 화합물 40 (IGN-07):

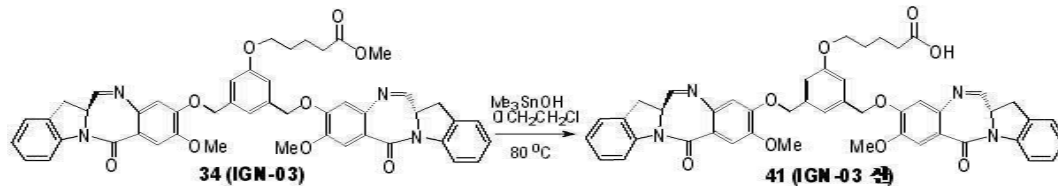


[0534]

[0535] 화합물 34 제조 절차에 따라, 화합물 40(IGN-07)을 제조용 역상 HPLC 후 21% 수율로 백색 고체로서 합성했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.84 (d,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.30-7.23 (m, 4H), 7.21-7.02 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.23-5.13 (m, 4H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.74-3.70 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.51-3.33 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H); HRMS (ESI,  $m/z$ ): 계산 820.3346 ( $M + H$ )<sup>+</sup>, 확인 820.3329.

[0537] 실시예 7

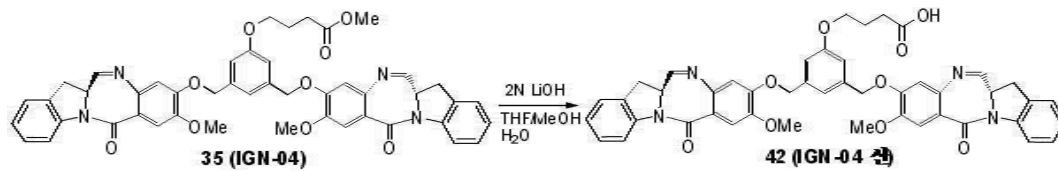
[0538] 화합물 41:



[0539]

[0540] 무수 1,2-디클로로에탄(1 mL)에 섞인 화합물 34(42 mg, 0.051 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드(139 mg, 0.77 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 78~82°C (80°C 오일조)에서 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1)는 출발 물질의 소실을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 브라인에 섞인 몇 방울의 5% 염산, 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(combiflash, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:0 내지 5:1)로 정제하여 IGN-03 산 41(33.8 mg,  $y = 82\%$ )을 황색을 띠는 고체로 제공했다. 잔류물은 또한 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용될 수 있다. MS ( $m/z$ ): 확인 805.1 ( $M - H$ )<sup>-</sup>, 823.0 ( $M + H_2O - H$ )<sup>-</sup>, 829.2 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>, 847.2 ( $M + H_2O + Na$ )<sup>+</sup>.

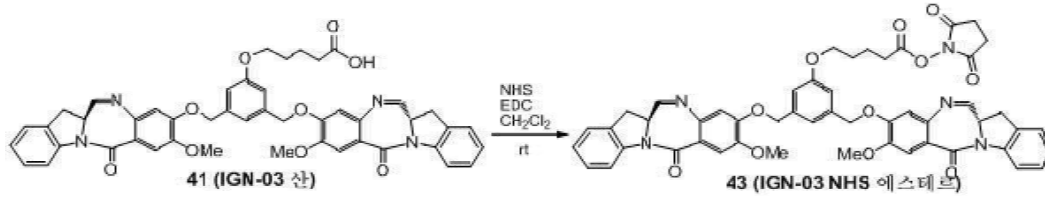
[0541] 화합물 42:



[0542]

[0543] THF(0.4 mL), 메탄올(0.1 mL) 및 탈이온수(0.1 mL)의 혼합물에 섞인 화합물 35(32 mg, 0.040 mmol)의 교반되는 용액에 새롭게 제조된 2N LiOH(24 μL, 0.048 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 냉각조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 혼합물의 pH를 5% 염산으로 4~5로 조정했다. 이를 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(C18 컬럼, 아세트오니트릴/H<sub>2</sub>O)로 정제하여 IGN-04 산 42(4.2 mg,  $y = 13\%$ )를 백색 고체로 제공했다. MS ( $m/z$ ): 확인 791.0 ( $M - H$ )<sup>-</sup>, 809.0 ( $M + H_2O - H$ )<sup>-</sup>, 815.2 ( $M + Na$ )<sup>+</sup>, 833.1 ( $M + H_2O + Na$ )<sup>+</sup>.

[0545] 화합물 43:



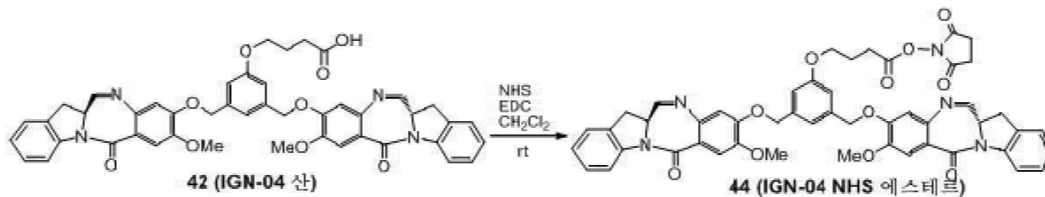
[0546]

[0547]

무수 디클로로메탄(0.2 mL)에 섞인 IGN-03 산 **41**(8.9 mg, 0.011 mmol)의 교반되는 용액에 N-하이드록시석신이미드(2.6 mg, 0.022 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(4.2 mg, 0.022 mmol) 및 디메틸아미노피리딘의 작은 입자를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:0 내지 10:1)를 통하여 정제하여 IGN-03 NHS 에스테르 **43**(7.9 mg, y = 79%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. 역상 제조용 HPLC(C18 컬럼, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 디클로로메탄으로 생성물 분획 추출) 정제로 <sup>1</sup>H NMR 분석을 위한 3.2 mg 백색 고체를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.97 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 5.25 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.49 (dt, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.72 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 10.8 Hz, 2H), 3.51 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz, 2H), 2.85 (bs, 4H), 2.72 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.99-1.91 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): 계산 904.3194 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 904.3182.

[0549]

화합물 44:



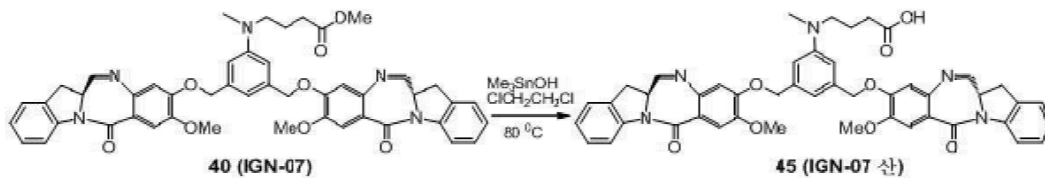
[0550]

[0551]

화합물 **43** 제조 절차에 따라, 화합물 **44**를 86% 수율로 황색을 띠는 고체로 합성했다. MS (m/z): 확인 944.2 (M + MeOH + Na)<sup>+</sup>, 976.2 (M + 2MeOH + Na)<sup>+</sup>.

[0553]

화합물 45 (IGN-07 산):

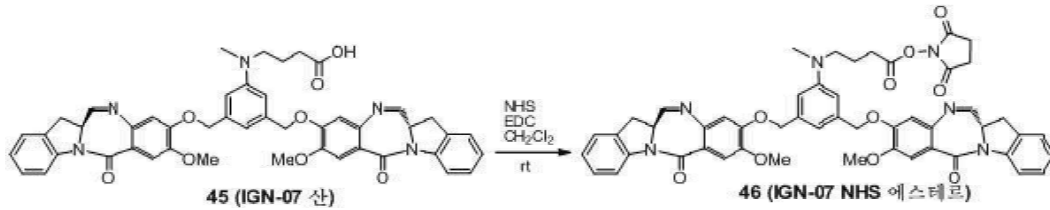


[0554]

[0555]

무수 1,2-디클로로에탄(0.5 mL)에 섞인 화합물 **40**(14 mg, 0.017 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드(62 mg, 0.34 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 78~82°C (80°C 오일조)에서 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. TLC(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1)는 출발 물질의 소실을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 IGN-07 산 **45**(29.2 mg, 트리메틸틴 하이드록사이드로 오염됨)를 담황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 804.1 (M - H)<sup>-</sup>, 822.1 (M + H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>, 828.2 (M + Na)<sup>+</sup>, 846.2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>. 이는 정제 없이 다음 단계를 위하여 사용되었다.

[0557] 화합물 46:



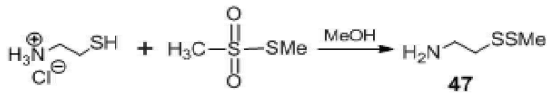
[0558]

[0559]

무수 디클로로메탄(0.5 mL)에 섞인 상기 반응으로 얻은 IGN-07 산 **45**(0.017 mmol)의 교반되는 용액에 N-하이드록시석신아미드(6.1 mg, 0.051 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(9.8 mg, 0.051 mmol) 및 디메틸아미노피리딘의 작은 입자를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:0 내지 10:1)를 통하여 정제하여 IGN-07 NHS 에스테르 **46**(9.1 mg, IGN-07로부터 두 단계 동안 y = 59%)을 황색을 띠는 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.26-7.18 (m, 5H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.21 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 5.15 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.72-3.64 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (bs, 4H), 2.57 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H); HRMS (ESI, m/z): 계산 903.3354 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 903.3347.

[0561] 실시예 8

[0562] 화합물 47:

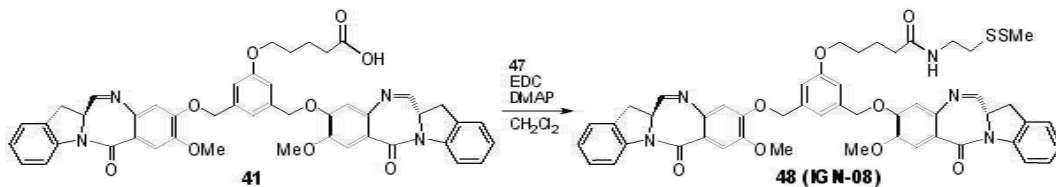


[0563]

[0564]

무수 메탄올(15 mL)에 섞인 시스테인 하이드로클로라이드(568 mg, 5 mmol)의 교반되는 용액에 S-메틸 메탄티오설포네이트(519 μL, 5.5 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 트리에틸아민(1.4 mL, 10 mmol)을 첨가하고, 용매를 감압하에 제거했다. 잔류물을 50 mL의 무수 디클로로메탄에 용해하고, 디클로로메탄에 섞인 화합물 **47**의 0.1 M 용액을 제공했다 (100% 수율로 추정). 분취량의 용액(0.2 mL)을 다음 단계 반응을 위하여 사용했다. 용액의 나머지를 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1% 트리에틸아민을 포함하는 디클로로메탄/메탄올, 10:1)를 통하여 정제하여 화합물 **47**(82 mg, y = 13%, 우수한 수용성으로 인하여 수성 워크업(work up)에서 생성물 손실)을 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.34 (bs, 2H).

[0566] 화합물 48 (IGN-08):



[0567]

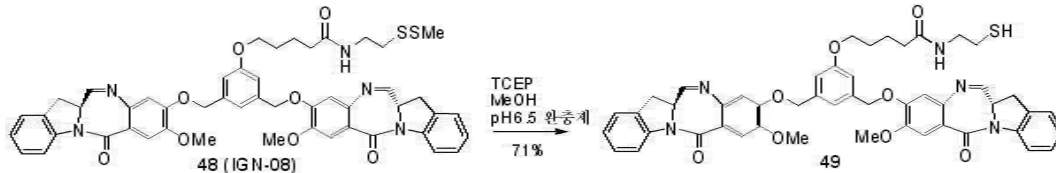
[0568]

IGN-03 산 **41**(8.1 mg, 0.01 mmol)을 수용하는 플라스크에 무수 디클로로메탄(0.2 mL)에 섞인 상기 화합물 **47**의 0.1 M 용액을 첨가했다. N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(3.8 mg, 0.02 mmol), 트리에틸아민(1.4 μL, 0.01 mmol) 및 디메틸아미노피리딘의 작은 입자를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(C18 컬럼,

아세트니트릴/H<sub>2</sub>O)를 통하여 정제하여 화합물 **48**(4.0 mg, y = 44%)을 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.29-7.24 (m, 4H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 5.22 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.46 (dt, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 3.98 (bs, 8H), 3.69 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 10.8 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J<sub>1</sub> = 17.2 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H), 2.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80-1.78 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): 계산 912.3101 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 912.3118.

[0570] 화합물 49:

[0571]

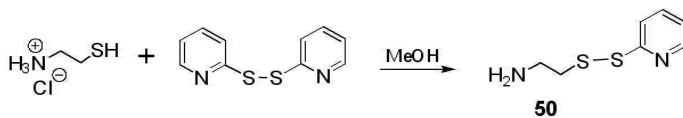


[0572] 한 방울의 탈이온수(~50 μl)에 섞인 트리스(2-카르복시에틸) 포스핀 하이드로클로라이드(TCEP·HCl, 3.8 mg, 0.013 mmol)의 현탁액에 포화 소듐 바이카르보네이트를 한 방울씩(~25 μl) 첨가하여 pH를 약 6-7로 조정하고, 이어서 pH 6.5 완충액(0.1 M 포스페이트 완충제, 0.3 mL)을 첨가했다. 수득한 혼합물을 메탄올(1.0 mL) 및 아세트니트릴(1.0 mL)에 섞인 화합물 **48**(IGN-08, 4.0 mg, 0.0044 mmol)의 용액에 첨가했다. 용액을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하고, pH 6.5 완충제 및 디클로로메탄으로 희석했다 (생성물 신호만을 나타내는 질량 스펙트럼으로 반응을 체크했다). 이를 분리하고, 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 생성물 **49**(2.7 mg, y = 71%)를 담황색 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 864.0 (M - H)<sup>-</sup>, 932.0 (M + MeOH + 2H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>, 888.1 (M + Na)<sup>+</sup>, 920.2 (M + MeOH + Na)<sup>+</sup>, 952.2 (M + 2MeOH + Na)<sup>+</sup>.

[0574] 실시예 9

[0575] 화합물 50:

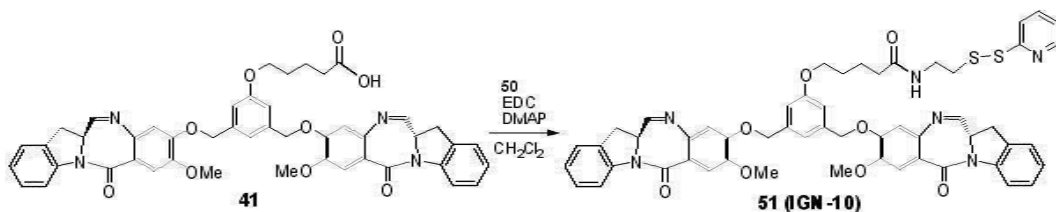
[0576]



[0577] 무수 메탄올(10 mL)에 섞인 시스테인 하이드로클로라이드(227 mg, 2 mmol)의 교반되는 용액에 알드리티올(661 mg, 3 mmol)을 첨가했다. 반응 용액은 알드리티올 첨가 후 투명한 무색으로부터 투명한 황색이 되었다. 혼합물을 실온에서 21 시간 동안 교반했다. 트리에틸아민(279 μl, 2 mmol)을 첨가하고, 용매를 감압하에 제거했다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 0.1% 트리에틸아민을 포함하는 디클로로메탄/메탄올, 1:0 내지 15:1)를 통하여 정제하여 화합물 **50**(301 mg, y = 81%)을 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.52-8.49 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 1H), 3.04 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 6.0 Hz), 1.92 (bs, 2H).

[0579] 화합물 51 (IGN-10):

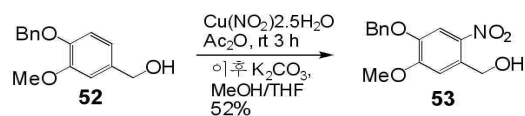
[0580]



[0581] 무수 디클로로메탄(1 mL)에 섞인 IGN-03 산 **41**(정제 없이 0.05 mmol의 IGN-03으로부터 유래)의 용액에 화합물

50(37 mg, 0.2 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(38 mg, 0.2 mmol) 및 디메틸아미노피리딘의 작은 입자를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 회석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CombiFlash, 디클로로메탄/메탄올, 1:0 내지 5:1)를 통하여 여과하여 51 mg의 황색 폼을 제공했고, 이를 제조용 역상 HPLC(C18 컬럼, 아세토니트릴/H<sub>2</sub>O)를 통하여 추가로 정제하여 화합물 51(7.4 mg, y = 15%)을 황색을 띠는 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.50 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.63-7.59 (m, 3H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.23 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 5.18 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.49 (dt, J<sub>1</sub> = 11.2 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 4.03-4.00 (m, 8H), 3.72 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 11.2 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.84 (m, 4H); HRMS (ESI, m/z): 계산 975.3210 (M + H)<sup>+</sup>, 확인 975.3190.

[0583] 화합물 53:

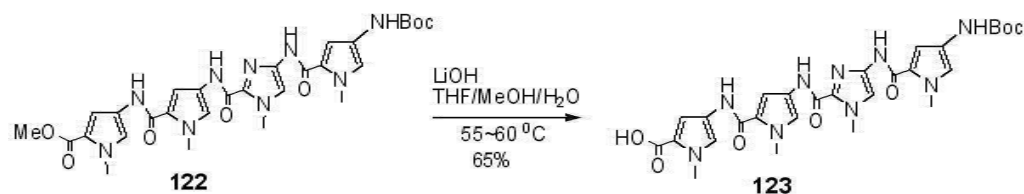


[0584]

[0585] 아세트릭 안하이드라이드(30 mL)에 섞인 4-벤질옥시-3-메톡시벤질 알코올 52(2.5 g, 10 mmol)의 교반되는 용액에 코퍼(II) 니트레이트 수화물(2.7 g, 11 mmol)을 천천히 일부분씩 0°C에서 첨가했다. 수득한 현탁액을 0°C에서 1 시간 동안, 실온에서 3 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응 혼합물을 얼음/물에 붓고 1 시간 동안 교반했다. 이를 여과하여 황색 고체를 수집했고, 이를 그 후에 MeOH/THF(1:1, V/V, 30 mL)에 용해했다. 포타슘 카르보네이트(2.1 g, 15 mmol)를 첨가하고, 수득한 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 이를 감압하에 농축하고, 잔류물을 디클로로메탄으로 회석하고, 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 20:1, 18:1, 15:1)를 통하여 정제하여 화합물 53(1.50 g, y = 52%)을 황색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (s, 1H), 7.48-7.33 (m, 5H), 7.20 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.01 (s, 3H).

[0587] 실시예 10

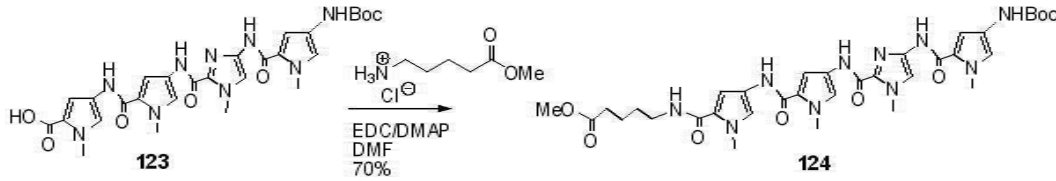
[0588] 화합물 123:



[0589]

[0590] THF(1.5 mL) 및 MeOH(0.5 mL)에 섞인 화합물 122(137 mg, 0.22 mmol)의 교반되는 용액에 탈이온수(0.5 mL)에 섞인 리튬 하이드록사이드 일수화물(46 mg, 1.1 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 60°C 오일조에서 6 시간 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 및 물로 회석했다. pH를 5% 염산으로 4~5로 조정했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기층을 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 탈거시켜 화합물 123(87.5 mg, y = 65%)을 제공했다. MS (m/z): 확인 606.1 (M - H)<sup>-</sup>.

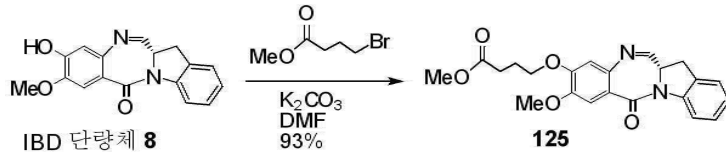
[0592] 화합물 124:



[0593]

[0594] 무수 DMF(1 mL)에 섞인 산 **123**(87.5 mg, 0.14 mmol)의 용액에 DMAP(21 mg, 0.17 mmol), 메틸 5-아미노발러레이트 하이드로클로라이드(26 mg, 0.15 mmol) 및 EDC(40 mg, 0.21 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 에틸 아세이트로 희석했다. 이를 포화 암모늄 클로라이드, 브라인, 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 **124**(71 mg, y = 70%)를 황색 폼으로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (s, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (bs, 12H), 3.34-3.31 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.68-1.55 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); MS (ESI, m/z): 확인 721.0 (M + H) $^+$ .

[0596] 화합물 125:



[0597]

[0598] 무수 DMF(1.5 mL)에 섞인 IBD 단량체 **8**(118 mg, 0.4 mmol) 및 메틸 4-브로모부티레이트(109 mg, 0.6 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(111 mg, 0.8 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 에틸 아세이트로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 이를 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 탈거시켜 화합물 **125**(146 mg, y = 93%)를 황색 폼으로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.44 (dt,  $J_1 = 10.8$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 1H), 4.15-4.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67-3.64 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 1H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H); MS (ESI, m/z): 확인 465.2 (M + MeOH + K) $^+$ .

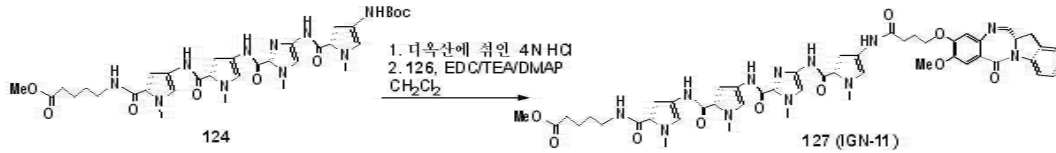
[0600] 화합물 126:



[0601]

[0602] 무수 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 섞인 화합물 **125**(146 mg, 0.37 mmol) 및 트리메틸틴 하이드록사이드(669 mg, 3.7 mmol)의 혼합물을 80°C(오일조 온도)로 가열하고, 상기 온도에서 18 시간 동안 교반했다. 오일조를 제거하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인/5% HCl(0.5 mL), 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 **126**(90 mg, y = 64%)을 황색 고체로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (bs, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.48 (dt,  $J_1 = 11.2$  Hz,  $J_2 = 4.0$  Hz, 1H), 4.16-4.13 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.71 (dd,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 11.2$  Hz, 1H), 3.47 (d, J = 16 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.22-2.18 (m, 2H).

[0604] 화합물 127 (IGN-11):



[0605]

[0606] 화합물 **124**(71 mg, 0.099 mmol)를 수용하는 플라스크에 디옥산(4 mL)에 섞인 4N HCl을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 감압하에 탈거시켰다. 잔류물을 무수 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해했다. 화합물 **126**(42 mg, 0.11 mmol), 트리에틸아민(14  $\mu$ l, 0.1 mmol), EDC(38 mg, 0.2 mmol) 및 DMAP(1 mg, 0.0099 mmol)를 그 후에 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 22 시간 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 이를 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 여과액을 감압하에 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(Combiflash, 디클로로메탄/MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 **127**(14 mg,  $y = 49\%$ )을 황색 고체로 제공했다. HRMS (ESI,  $m/z$ ): 계산 983.4164 ( $M + H^+$ ), 확인 983.4167.

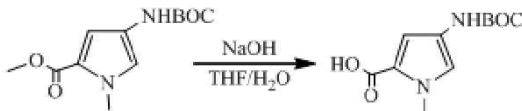
[0608] **실시예 11**

[0609] IGN-03 NHS 에스테르(화합물 43) 및 IGN-07 NHS 에스테르(화합물 46) 스탁 솔루션(stock solution)의 제조:

[0610] IGN-03 NHS 에스테르 및 IGN-07 NHS 에스테르의 용액을 903.93 g/mole(IGN-03 NHS 에스테르) 또는 902.95(IGN-07 NHS 에스테르)의 분자량에 기초하여 디메틸아세트아미드(DMA) 중의 0.006 M 스탁으로 새롭게 제조했다. 스탁 솔루션을 330 nm에서 측정된 기준 소광계수( $\epsilon_{330\text{ nm}} = 15,231\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ )를 이용하여 분광광도법으로 분석했다.

[0612] **실시예 12**

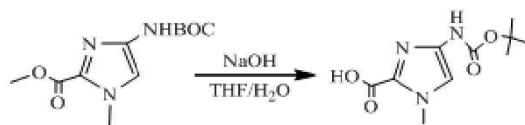
[0613] 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산



[0614]

[0615] 120 ml의 1:1 THF/H<sub>2</sub>O에 섞인 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H- 피롤-2-카르복실레이트(Eldon E. Baird and Peter B. Dervan, J. Am. Chem. Soc. 1996, 118, 6141-6146)(5.0 g, 19.67 mmol)를 30 ml의 물에 섞인 8 g의 NaOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 4.0로 조정하고, EtAc(4 x 60 ml)로 추출했다. 유기 용액을 조합하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시켜 3.81 g(81%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 12.79 (s, 1H), 10.48 (br, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 158.47, 153.82, 123.64, 121.56, 109.58, 79.52, 37.06, 28.42; MS  $m/z$ - 239.2 (M-H).

[0617] 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산



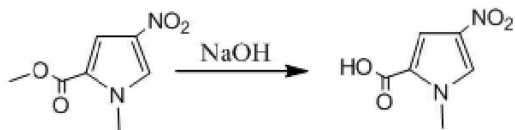
[0618]

[0619] 120 ml의 1:1 THF/H<sub>2</sub>O에 섞인 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(5.0 g, 19.59 mmol)를 30 ml의 물에 섞인 8 g의 NaOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 4.0로 조정하고, EtAc(4 x 60 ml)로 추출했다. 유기 용액을 조합하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시켜 3.85 g(81%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 9.32 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.57 (s,



3H), 1.42 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 172.45, 159.78, 136.93, 135.44, 132.85, 79.50, 35.57, 28.07; MS m/z- 240.8 (M-H).

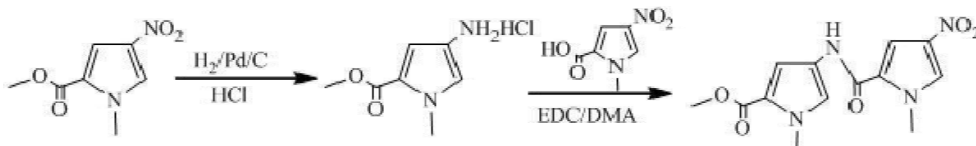
[0621] 1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복실산



[0622]

[0623] 120 ml의 1:1 THF/H<sub>2</sub>O에 섞인 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복실레이트(5.0 g, 27.17 mmol)를 30 ml의 물에 섞인 8 g의 NaOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 3 ~4로 조정하고, EtAc(4 x 60 ml)로 추출했다. 유기 용액을 조합하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시켜 4.06 g(88%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 13.12 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR 160.97, 134.01, 129.16, 123.81, 111.38, 37.47; MS m/z- 169.1 (M-H).

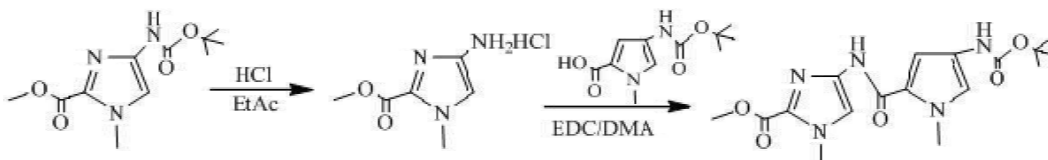
[0625] 메틸 1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트



[0627]

[0628] 수소화 병에 메틸 1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복실레이트(3.0 g, 16.30 mmol), 80 ml의 THF, 405 mg의 10% Pd/C 및 1.3 ml의 HCl(conc.)을 첨가했다. 진공하의 탈기 후, 병을 30 psi 수소하에 두고, 5 시간 동안 흔들었다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 추가의 정제 없이 증발시켜 건조했다. 건조 혼합물에 1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복실산(2.75 g, 16.18 mmol), 80 ml의 DMA, EDC(8.51 g, 44.27 mmol) 및 DIPEA(2.80 ml, 16.10 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, THF/EtAc(1:2, 150 ml)로 희석하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc) 및 NaHCO<sub>3</sub>(conc)로 따로따로 세척했다. 유기층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하고, THF/H<sub>2</sub>O를 사용하여 결정화시켜 3.74 g(75%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.25 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR 157.87, 156.84, 133.76, 128.16, 123.39, 119.13, 118.18, 111.83, 107.50, 104.17, 51.55, 37.41, 36.03; MS m/z+ 329.1 (M+Na).

[0630] 메틸 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트

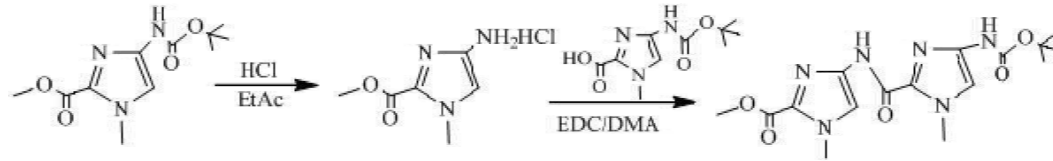


[0631]

[0632] 30 ml의 EtAc에 섞인 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(2.50 g, 9.80 mmol)를 6 ml의 HCl(conc.)에 첨가했다. 45 min 동안 교반한 후, 혼합물을 에탄올 및 톨루엔으로 희석하고, 농축하고, 추가의 정제 없이 에탄올/톨루엔(1:1, 3x50 ml)과 함께 공증발시켜 건조했다. 건조 화합물에 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산(2.35 g, 9.8 mmol), EDC(5.60 g, 29.1 mmol), DIPEA(1.70 ml, 9.8 mmol) 및 80 ml의 DMA를 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, THF/EtAc(1:2, 150 ml)로 희석하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc) 및 NaHCO<sub>3</sub>(conc)로 따로따로 세척했다. 유기 용매층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하고, EtAc/DCM(1:25 내지 1:15)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 2.72 g(73%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMF-d<sub>7</sub>) 10.27 (s, 1H), 9.08 (s, 1H),

7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 162.62, 161.20, 153.82, 145.32, 144.12, 132.56, 128.46, 124.39, 119.83, 79.51, 52.75, 36.06, 35.83, 28.88; MS m/z+ 400.2 (M+Na).

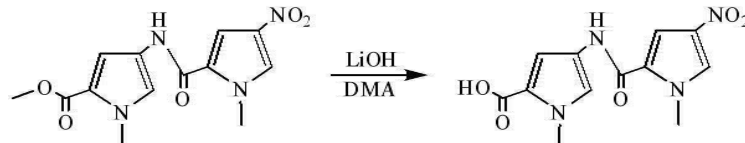
[0634] 메틸 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트



[0635]

[0636] 30 ml의 EtAc에 섞인 메틸 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(2.50 g, 9.80 mmol)를 6 ml의 HCl(conc.)에 첨가했다. 30 min 동안 교반한 후, 혼합물을 에탄올 및 톨루엔으로 희석하고, 농축하고, 추가의 정제 없이 화합물을 에탄올/톨루엔(1:1, 3x50 ml)과 함께 공증발시켜 건조했다. 건조 화합물에 4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산(2.36 g, 9.8 mmol), EDC(5.90 g, 30.7 mmol), DIPEA(1.70 ml, 9.8 mmol) 및 80 ml의 DMA를 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, THF/EtAc(1:2, 150 ml)로 희석하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc) 및 NaHCO<sub>3</sub>(conc)로 따로따로 세척했다. 유기 용매층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하고, EtAc/DCM(1:25 내지 1:15)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 2.65 g(71.5%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 11.17 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 160.60, 157.30, 135.92, 135.45, 132.86, 126.12, 114.83, 79.50, 52.70, 35.58, 34.92, 28.08; MS m/z+ 401.8 (M+Na).

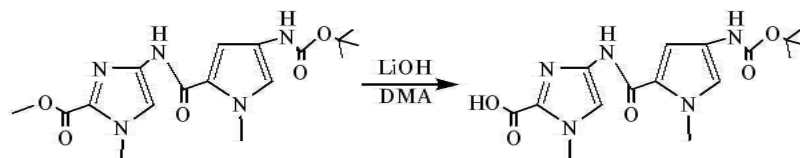
[0638] 1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실산



[0639]

[0640] 50 ml의 DMA에 섞인 메틸 1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트(2.0 g, 6.53 mmol)를 30 ml의 물에 섞인 2 g의 LiOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 4.0으로 조정하여 침전물을 형성했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공과 함께 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>로 건조하여 1.4 g(73%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMF-d<sub>7</sub>) 10.34 (br, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.91 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR 158.47, 135.61, 129.11, 127.77, 123.65, 121.57, 121.50, 109.48, 108.52, 38.38, 37.05; MS m/z- 291.0 (M-H).

[0642] 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산



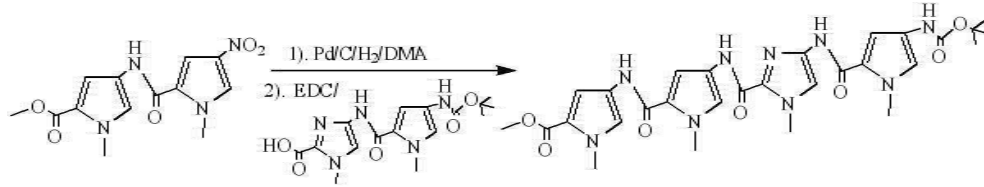
[0643]

[0644] 50 ml의 DMA에 섞인 메틸 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트(2.0 g, 5.30 mmol)를 30 ml의 물에 섞인 2 g의 LiOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 4.0으로 조정하여 침전물을 형성했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공과 함께 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>로 건조하여 1.44 g(75%)의

표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.41 (br, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 1H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 160.46, 158.42, 152.85, 145.21, 135.81, 129.11, 127.77, 122.39, 121.57, 113.58, 79.81, 36.06, 35.25, 28.17; MS m/z- 362.1 (M-H).

[0646]

메틸 4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트

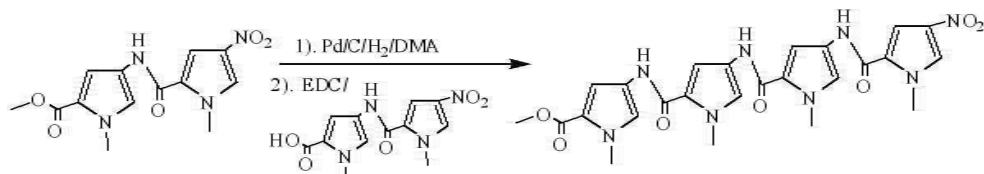


[0647]

수소화 병에 메틸 1-메틸-4-(1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트(1.0 g, 3.27 mmol), 20 ml의 THF, 305 mg의 10% Pd/C(50% 습윤) 및 0.25 ml의 HCl(conc.)을 첨가했다. 진공하의 탈기 후, 병을 50 psi 수소하에 두고, 4 시간 동안 흔들었다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 추가의 정제 없이 증발시켜 건조했다. 건조 혼합물에 4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산(1.15 g, 3.16 mmol), 10 ml의 DMA, EDC(2.0 g, 10.4 mmol) 및 DIPEA(0.70 ml, 4.02 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 헥산/EtAc(1:1, 10 ml) 및 물 10 ml로 희석하여 침전물을 형성했다. 침전물을 여과하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 M NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 세척하고, 진공과 함께 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>로 건조하여 1.61 g(82%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMF-d7) 10.29 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.26 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 7.15 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 6.86 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 162.16, 160.05, 159.90, 157.20, 154.31, 137.88, 135.35, 124.56, 124.39, 124.24, 123.09, 120.09, 119.82, 115.32, 105.58, 102.27, 79.31, 51.51, 38.13, 36.01, 35.80, 35.08, 28.79; MS m/z+ 644.2 (M+Na).

[0650]

메틸 1-메틸-4-(1-메틸-4-(1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트



[0651]

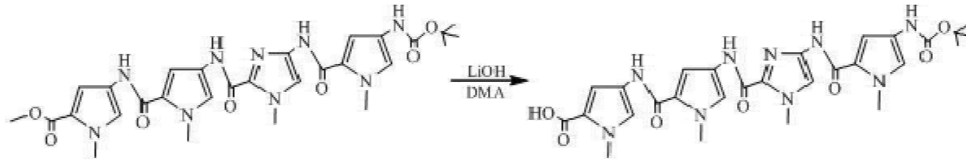
[0652]

수소화 병에 메틸 1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실레이트(2.0 g, 6.53 mmol), 80 ml의 DMA, 500 mg의 10% Pd/C(50% 습윤) 및 0.4 ml의 HCl(conc.)을 첨가했다. 진공하의 탈기 후, 병을 50 psi 수소하에 두고, 4 시간 동안 흔들었다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 추가의 정제 없이 증발시켜 건조했다. 건조 혼합물에 1-메틸-4-(1-메틸-4-니트로-1H-피롤-2-카르복사미도)-1H-피롤-2-카르복실산(1.49 g, 5.10 mmol), 30 ml의 DMA, EDC(4.0 g, 20.8 mmol) 및 DIPEA(1.0 ml, 5.75 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 헥산/EtAc(1:1, 10 ml) 및 물 10 ml로 희석하여 침전물을 형성했다. 침전물을 여과하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 1 M NaHCO<sub>3</sub> 및 물로 세척하고, 진공하에 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>로 건조하여 2.13g(76%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.28 (s, 1H), 10.25 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.25 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.98 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 160.78, 158.93, 158.06, 157.81, 135.25, 127.28, 126.36, 123.78, 122.57, 121.91, 121.40, 120.94, 119.65, 110.73, 108.39, 107.34, 103.75, 80.81, 51.57, 39.74, 38.52, 38.22, 37.08, 28.63; MS m/z+ 573.2 (M+Na).

[0654]

4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사아

미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산



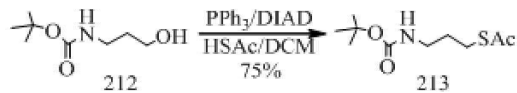
[0655]

[0656]

10 ml의 DMA에 섞인 메틸 4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트(510 mg, 0.82 mmol)를 10 ml의 물에 섞인 0.8 g의 LiOH에 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtAc/헥산(1:1)으로 추출했다. 수용액을 20% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 사용하여 pH 4.0으로 조정하여 침전물을 형성했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공하에 P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>로 건조하여 363 mg(73%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMF-d<sub>7</sub>) 10.31 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 162.16, 160.05, 159.90, 157.20, 154.31, 137.88, 135.35, 124.56, 124.39, 123.51, 123.09, 121.76, 120.09, 119.83, 118.96, 115.32, 109.53, 105.58, 102.27, 79.32, 38.13, 36.02, 35.81, 34.88, 28.79; MS m/z- 606.2 (M-H).

[0658]

S-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로필 에탄티오에이트



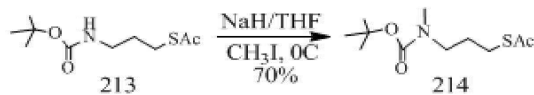
[0659]

[0660]

0°C의 100 ml의 DCM에 섞인 tert-부틸 3-하이드록시프로필카르바메이트(3.22 g, 18.37 mmol)를 Ar하에 티올아세트산(2.0 ml, 26.73 mmol) 및 트리페닐포스핀(7.0 g, 26.73 mmol)에 첨가했다. 0°C에서 15 min 동안 교반한 후, DIAD(6.0 ml, 28.93)를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 2 h 동안 교반한 다음 RT에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고, 120 ml의 EtAc/헥산(1:2)으로 희석하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub> (conc.)/NaCl(conc.) 및 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 각각으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/헥산(1:7 내지 1:6)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 3.22 g(75%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.09 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.84 (t, 2H, J = 6.9 Hz), 2.27 (s, 3H), 1.69 (dt, 2H, J = 6.8, 13.5 Hz), 1.38 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 196.35, 156.16, 79.50, 39.26, 30.79, 30.24, 28.61, 26.44; MS m/z+ 256.0 (M + Na).

[0662]

S-3-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)프로필 에탄티오에이트

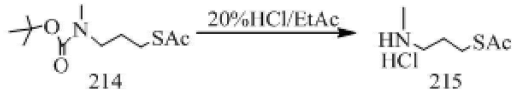


[0663]

[0664]

0°C의 20 ml의 THF에 섞인 NaH (0.57 g, 60%, 14.25 mmol)의 용액에 S-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로필 에탄티오에이트(1.25 g, 5.36 mmol)를 Ar하에 첨가했다. 0°C에서 30 min 동안 교반한 후, MeI(1.0 ml, 16.06 mmol)를 혼합물에 첨가했다. 교반을 0°C에서 2 h 동안, 그 다음 RT에서 하룻밤 동안 계속했다. 혼합물을 농축하고, 120 ml의 EtAc/헥산(1:2)에 재용해하고, 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> NaCl(conc.)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/헥산(1:7)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 1.121 g(85%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.69 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.41 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 2.39 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 173.21, 153.39, 83.28, 43.67, 31.84, 28.26, 28.19, 27.11, 15.65; MS m/z+ 270.0 (M + Na).

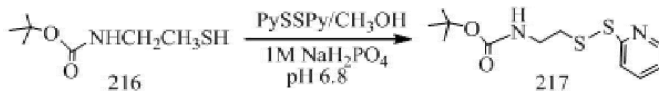
[0666] S-3-(메틸아미노)프로필 에탄티오에이트 하이드로젠 클로라이드 염



[0667]

[0668] 4 ml의 EtAc에 섞인 S-3-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)프로필 에탄티오에이트(206 mg, 0.834 mmol)를 1.0 ml의 HCl(conc.)에 RT에서 첨가했다. 혼합물을 RT에서 1 h 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔(6 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(3 x 10 ml)과 함께 공증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시키고, 여과하고, 진공에서 건조하여 135 mg(88%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.70 (br, 1H), 8.56 (br, 1H), 3.42 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.88 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR 174.64, 40.57, 31.57, 27.69, 20.94, 15.62; MS m/z+ 170.0 (M + Na), 148.10 (M + H).

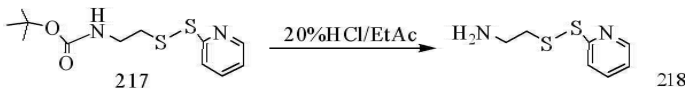
[0670] tert-부틸 2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸카르바메이트(217)



[0671]

[0672] 100 ml의 메탄올 및 80 ml의 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>에 섞인 2,2'-디티올피리딘(3.97 g, 18.02 mmol)의 pH 6.8 용액에 50 ml의 메탄올에 섞인 tert-부틸 2-머캅토에틸카르바메이트(1.00 g, 5.65 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 농축하고, 디클로로메탄으로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/헥산(1:10 내지 1:6)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 1.341 g(83%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.39 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 160.05, 159.39, 159.07, 149.87, 137.21, 120.78, 79.48, 39.58, 38.96, 28.57; MS m/z+ 309.2 (M + Na).

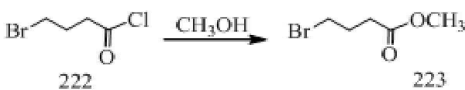
[0674] 2-(피리딘-2-일디설파닐)에탄아민



[0675]

[0676] 16 ml의 EtAc에 섞인 tert-부틸 2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸카르바메이트(1.06 g, 3.70 mmol)를 4.0 ml의 HCl(conc.)에 RT에서 첨가했다. 혼합물을 RT에서 0.5 h 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔(6 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(3 x 10 ml)과 함께 공증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시키고, 여과하고, 진공에서 건조하여 135 mg(88%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.58 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.02 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR 158.69, 149.07, 137.81, 122.48, 120.98, 39.52, 36.94; MS m/z+ 187.10 (M + H).

[0678] 메틸 4-브로모부타노에이트(223)

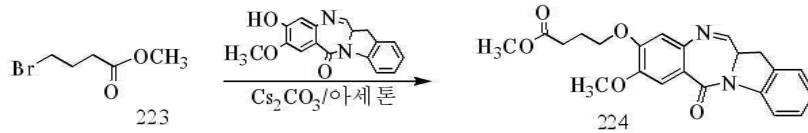


[0679]

[0680] 4-브로모부타노일 클로라이드(3.1 ml, 25.28 mmol)를 15 ml의 건조 메탄올에 0°C에서 첨가했다. 교반을 0°C에서 Ar하에 2 h 동안, 그 다음 RT에서 하룻밤 동안 계속했다. 혼합물을 증발시키고, EtAc/헥산(1:5)으로 희석하고, SiO<sub>2</sub> 겔을 통하여 여과하고, 증발시켜 4.50 g(99%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 3.65 (s, 3H), 3.43 (t, 2H, J = 6.5 Hz), 2.47 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 2.13 (dt, 2H, J = 6.7, 13.6 Hz); <sup>13</sup>C NMR 173.08, 51.84, 32.82, 32.34, 27.89; MS m/z+ 203.0 (M + Na).

[0682] (Z)-메틸 4-(7-메톡시-2',3'-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥

시)부타노에이트



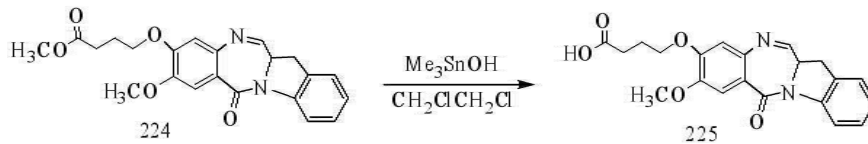
[0683]

[0684]

4 ml의 아세톤에 섞인 (Z)-2,3-벤조-8-하이드록시-7-메톡시-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-5(11aH)-온 (60 mg, 0.20 mmol) 을 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(90 mg, 0.28 mmol)에 첨가하고, 이어서 메틸 4-브로모부타노에이트(50 mg, 0.27 mmol)에 첨가했다. 혼합물을 Ar 하에 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, EtAc/DCM(1:5 내지 1:3)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 50.1 mg(63%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.19 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.80 (d, 1H, J = 4.2 Hz), 7.48 (s, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.03 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.77 (s, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H, J = 3.4, 13.7 Hz), 2.50 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.12 (t, 2H, J = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR, 173.64, 164.12, 163.24, 152.25, 148.41, 142.28, 140.34, 129.69, 128.39, 124.97, 120.85, 117.15, 112.15, 110.68, 68.08, 56.40, 55.18, 51.90, 32.84, 30.64, 24.50; MS m/z+ 187.10 (M + H). MS m/z+ 417.2 (M + Na), 435.2 (M + Na + H<sub>2</sub>O).

[0687]

4-(7-메톡시-2,3-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시) 부탄산



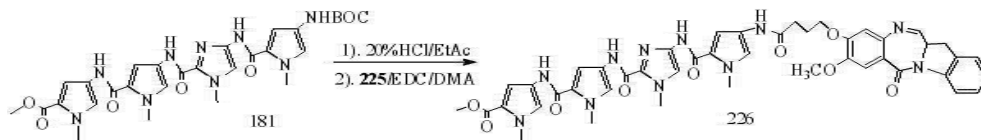
[0688]

[0689]

15 ml의 디클로로에탄에 섞인 (Z)-메틸 4-(7-메톡시-2',3'-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시)부타노에이트(41 mg, 0.104 mmol) 및 트리메틸틴 하이드록사이드(302 mg, 1.67 mmol)를 85°C에서 Ar 하에 하룻밤 동안 환류시켰다. 혼합물을 pH 3.5의 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/DCM/HCl(1:25:0.01%)로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 30 mg(76%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 8.18 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.85 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.04 (d, 1H, J = 7.4 Hz), 6.81 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.23 (dd, 1H, J = 10.2, 16.3 Hz), 2.52 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 2.12 (t, 2H, J = 6.8 Hz); <sup>13</sup>C NMR, 173.64, 164.12, 163.24, 152.25, 148.41, 142.28, 140.34, 129.69, 128.39, 125.10, 120.85, 117.19, 112.15, 110.68, 67.94, 56.43, 55.18, 31.81, 30.64, 24.21; MS m/z- 397.0 (M + H<sub>2</sub>O - H).

[0691]

4-{{4-{{4-{{4-{{4-(7-메톡시-2',3'-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시)부틸아미노}-1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐}아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르보닐}아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르보닐}-아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 메틸 에스테르 (226)



[0692]

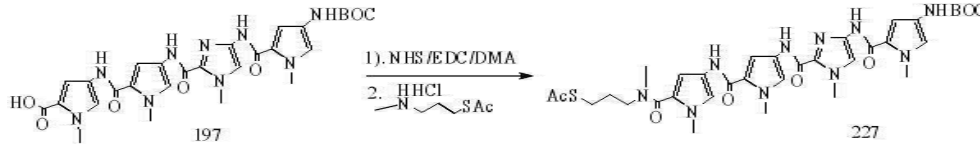
[0693]

4 ml의 EtAc에 섞인 메틸 4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트(15 mg, 0.024 mmol)에 1.0 ml의 HCl(conc.)을 첨가했다. 혼합물을 RT에서 0.5 h 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔(6 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(3 x 10 ml)과 함께 공증발시키고, 진공에서 건조했다. 고체 화합물을 추가의 정제 없이 직접 사용했다. 고체에 4-(7-메톡시-2',3'-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시) 부탄산(6 mg, 0.015 mmol), EDC(40 mg, 0.21 mmol), DIPEA(4 ul, 0.023 mmol) 및 1 ml의 DMA를 첨가했다. 혼합물을 Ar 하에 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, HPLC 제조용 C-18 컬럼(Φ10 mm × 200 mm 컬럼, 유량 9 mL/min 및 0-5 min에 75:25 용매 A:B로부터 15 min에 40:60 A:B, 이후

25 min에 20:80 A:B, 30 min에 10:90 A:B까지 이르는 구배 용매 시스템. 용매 A - 물, 용매 B - 아세토니트릴/ 디옥산(1:2))에서 정제하고, 동결건조하여 백색 고체(4.2 mg(30%))의 표제 화합물)를 제공했다. MS m/z- 900.3 (M + H<sub>2</sub>O - H).

[0695] S-3-(4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-N,1-디메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)프로필 에탄티오에이트 (227).

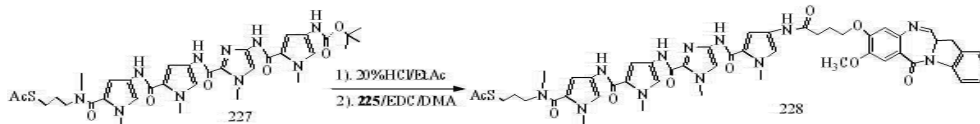
[0696]



[0697] 4 ml의 DMA에 섞인 4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산(256 mg, 0.42 mmol), NHS (60 mg, 0.52 mmol) 및 EDC(500 mg, 2.60 mmol)를 Ar하에 2 h 동안 교반한 다음, S-3-(메틸아미노)프로필 에탄티오에이트 하이드로젠 클로라이드 염(76.5 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 24 h 동안 교반을 유지시키고, 증발시키고, THF/DCM(1:5 내지 1:4)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 198 mg(64%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.21 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 7.52 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 173.31, 162.16, 160.05, 159.90, 157.20, 154.31, 137.88, 135.35, 124.56, 124.39, 123.51, 123.09, 121.76, 120.09, 119.83, 118.96, 115.32, 109.53, 105.58, 102.27, 79.32, 43.67, 38.13, 36.02, 35.81, 34.88, 31.84, 28.79, 28.26, 28.21, 27.01; MS m/z+ 759.2 (M + Na).

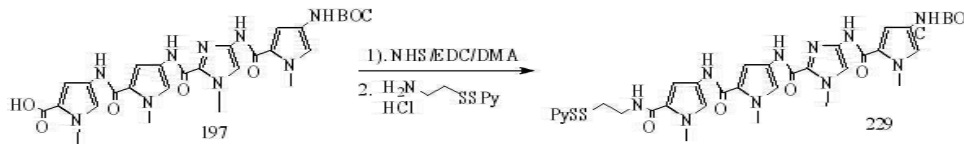
[0699] (Z)-S-3-(4-(4-(4-(4-(4-(7-메톡시-2,3-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-N,1-디메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)프로필 에탄티오에이트

[0700]



[0701] S-3-(4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복사미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)-N,1-디메틸-1H-피롤-2-카르복사미도)프로필 에탄티오에이트 (227)(27 mg, 0.037 mmol)를 2 ml의 디옥산 및 0.5 ml의 HCl(conc)에서 15 min 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔 (6 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(4 x 10 ml)과 함께 공증발시키고, EtOH/DCM/헥산을 사용하여 결정화시키고, 진공에서 건조하여 21 mg의 고체를 제공했다. 고체 화합물을 추가의 정제 없이 직접 사용했다. 고체에 4-(7-메톡시-2,3-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시) 부탄산(10 mg, 0.026 mmol), EDC(101 mg, 0.52 mmol), DIPEA(5 ul, 0.028 mmol) 및 2 ml의 DMA를 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, DCM으로 희석하고, pH 4.0의 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, HPLC 제조용 C-18 컬럼(Φ10 mm × 200 mm 컬럼, 유량 9 mL/min 및 0-5 min에 75:25 용매 A:B로부터 15 min에 40:60 A:B, 이후 25 min에 20:80 A:B, 30 min에 10:90 A:B 까지 이르는 구배 용매 시스템. 용매 A - 물, 용매 B - 아세토니트릴/디옥산(1:2))에서 정제하고, 동결건조하여 백색 고체 8.2 mg(32%)의 표제 화합물을 제공했다. MS m/z- 1015.1 (M + H<sub>2</sub>O - H), UV ε (λ = 305 nm) = 32800 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>.

[0703] tert-부틸 1-메틸-5-(1-메틸-2-(1-메틸-5-(1-메틸-5-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바모일)-1H-이미다졸-1-4-일카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바메이트(229)



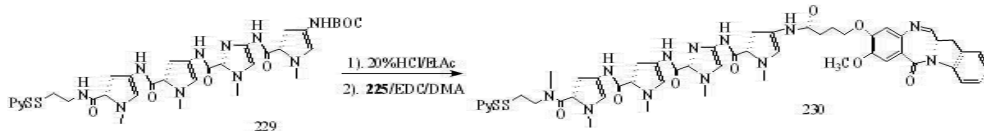
[0704]

[0705]

2 ml의 DMA에 섞인 4-(4-(4-(4-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산(102 mg, 0.17 mmol), 2-(피리딘-2-일디설파닐)에탄아민 하이드로젠 클로라이드 염(40 mg, 0.18 mmol), DIPEA(30 ul, 0.17 mmol) 및 EDC(200 mg, 1.04 mmol)를 Ar하에 24 h 동안 교반하고, 증발시키고, THF/DCM(1:5 내지 1:4)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 90 mg(68%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 10.93 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.58 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); MS m/z+ 798.0 (M + Na), 776.0 (M + H).

[0707]

4-(4-(4-(7-메톡시-2,3-벤조[e]-1-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-1-메틸-N-(1-메틸-5-(1-메틸-5-(메틸(2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸)카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바모일)-1H-피롤-3-일)-1H-이미다졸-2-카르복스아미드



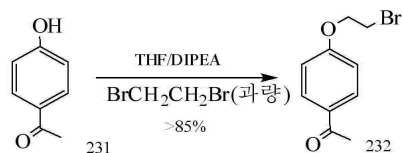
[0708]

[0709]

tert-부틸 1-메틸-5-(1-메틸-2-(1-메틸-5-(1-메틸-5-(2-(피리딘-2-일디설파닐)에틸카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바모일)-1H-이미다졸-1-4-일카르바모일)-1H-피롤-3-일카르바메이트(229) (30 mg, 0.038 mmol)를 2 ml의 디옥산 및 0.5 ml의 HCl(conc)에서 15 min 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔(6 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(4 x 10 ml)과 함께 공증발시키고, EtOH/DCM/헥산을 사용하여 결정화시키고, 진공에서 건조하여 19.5 mg의 고체를 제공했다. 고체 화합물을 추가의 정제 없이 직접 사용했다. 고체에 4-(7-메톡시-2,3-벤조[e]-5-옥소-5,11a-디하이드로-1H-벤조[e]피롤로[1,2-a][1,4]디아제핀-8-일옥시)부탄산(10 mg, 0.026 mmol), EDC(102 mg, 0.52 mmol), DIPEA(5 ul, 0.028 mmol) 및 2 ml의 DMA를 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, DCM으로 희석하고, pH 4.0의 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, HPLC 제조용 C-18 컬럼(Φ10 mm × 200 mm 컬럼, 유량 9 mL/min 및 0-5 min에 75:25 용매 A:B로부터 15 min에 40:60 A:B, 이후 25 min에 20:80 A:B, 30 min에 10:90 A:B까지 이르는 구배 용매 시스템. 용매 A - 물, 용매 B - 아세트오닐리트/디옥산(1:2))에서 정제하고, 동결건조하여 백색 고체 7.5 mg(27%)의 표제 화합물을 제공했다. MS m/z- 1050.0 (M + H<sub>2</sub>O - H), UV ε<sub>(λ=305 nm)</sub> = 32855 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>.

[0711]

1-(4-(2-브로모에톡시)페닐)에탄온



[0712]

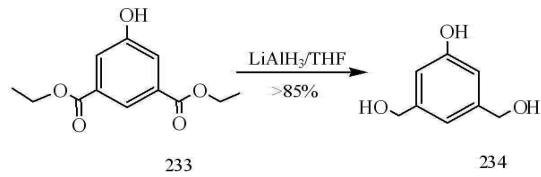
[0713]

100 DMF에 섞인 1-(4-하이드록시페닐)에탄온(8.2 g, 60.2 mmol), 포타슘 카르보네이트(15.2 g, 110.1 mmol), 및 KI(1.0 g, 6.0 mmol)를 5 min 동안 교반한 다음, 1,2-디브로모에탄(60 ml, 696.2 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, EtAc/헥산(1:1)으로 희석하고, 0.1 M HCl/NaCl(conc)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/헥산(1:3 내지 2:3)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피로 정제하여 12.41 g(85.2%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.87 (ddd, 2H, J = 2.8, 4.9, 9.7 Hz), 6.88 (ddd, 2H, J = 2.8, 4.9, 9.6 Hz), 4.29 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.59 (t, 2H, J = 6.2 Hz); <sup>13</sup>C NMR 196.88,



162.11, 131.15, 130.54, 113.80, 68.06, 29.50, 26.62; MS m/z+ 264.80 (M + Na), 266.80 (M + 2 + Na).

[0715] (5-하이드록시-1,3-페닐렌)디메탄올

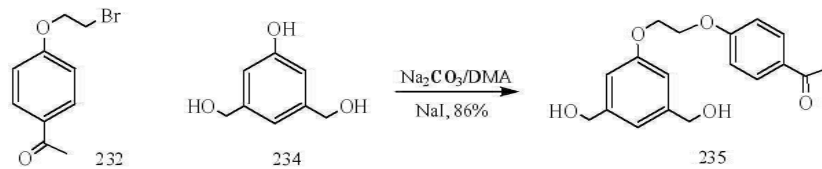


[0716]

[0717] THF에 섞인 100 ml의 2.0 M LiAlH<sub>4</sub>의 용액에 0°C에서 120 ml의 THF에 섞인 디메틸 5-하이드록시 이소프탈레이트 (12.3 g, 58.5 mmol)를 15 min 간 Ar하에 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30 min 동안, 그 다음 RT에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 20 ml의 메탄올로 0°C에서 킨칭하고, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>를 첨가하여 혼합물을 pH 5.0로 조정하고, 셀라이트를 통하여 여과하고, 증발시키고, 에테르/헥산을 사용하여 결정화시켜 76.6(85%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMSO) 6.68 (s, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.69 (s, 4H); MS m/z+ 177.0 (M +Na).

[0719]

1-(4-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페녹시)에톡시)페닐)에탄온 (235)

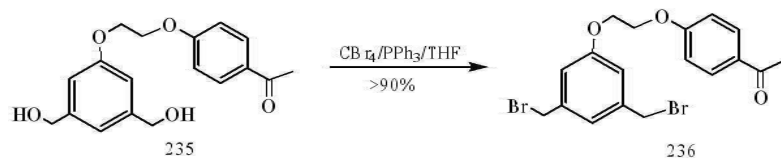


[0720]

[0721] 60 ml의 DMA에 섞인 (5-하이드록시-1,3-페닐렌)디메탄올(3.0, 20.0 mmol), 소듐 카르보네이트(2.5 g, 29.0 mmol) 및 소듐 아이오다이드(0.45 g, 2.9 mmol)의 교반되는 용액에 1-(4-(2-브로모에톡시)페닐)에탄온(5.0, 20.57 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, EtAc/헥산(4:1 내지 5:1)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피로 정제하여 5.41 g(86%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 7.99 (ddd, 2H, J = 2.8, 4.8, 9.8 Hz), 7.07 (ddd, 2H, J = 2.8, 4.7, 9.8 Hz), 6.94 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.42 (dd, 2H, J = 2.2, 6.1 Hz), 4.37 (m, 2H), 2.55 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR 199.55, 164.66, 160.59, 144.72, 132.03, 131.74, 119.16, 115.64, 113.11, 68.36, 67.87, 65.20, 26.53; MS m/z+ 339.2 (M +Na).

[0723]

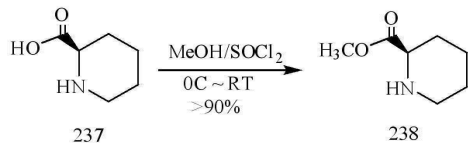
1-(4-(2-(3,5-비스(브로모메틸)페녹시)에톡시)페닐)에탄온 (236)



[0724]

[0725] 1-(4-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페녹시)에톡시)페닐)에탄온(0.216g, 0.68 mmol), 카본 테트라브로마이드 (0.50g, 1.50 mmol) 및 PPh<sub>3</sub>(0.40g, 1.52 mmol)를 18 ml의 THF에서 Ar하에 하룻밤 동안 교반하고, 여과했다. 용액을 농축하고, EtAc/헥산(1:4)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하고, 에테르/헥산을 사용하여 결정화시켜 277 mg(92%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.94 (ddd, 2H, J = 2.7, 4.6, 9.6 Hz), 7.02 (s, 1H), 6.98 (ddd, 2H, J = 2.7, 4.6, 9.6 Hz), 6.91 (d, 2H, J = 1.2 Hz), 4.62 (s, 4H), 4.35 (m, 4H), 2.55 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR 197.05, 162.63, 159.14, 139.98, 130.96, 130.85, 122.57, 155.60, 114.52, 66.78, 66.73, 32.88, 26.57; MS m/z+ 462.9 (M +Na), 464.9 (M + 2 + Na).

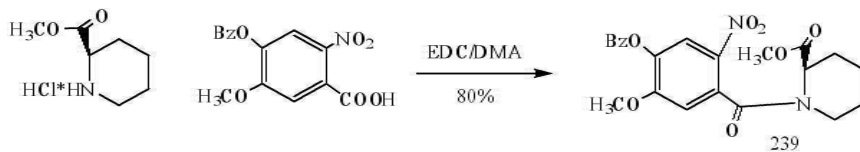
[0727] (R)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트 (238)



[0728]

[0729] 150 ml의 건조 메탄올에 섞인 (R)-피페리딘-2-카르복실산(5.00 g, 38.73)을 0°C에서 티오닐 클로라이드(5.2 ml, 71.28 mmol)를 Ar하에 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 30 min 동안, 그 다음 RT에서 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, EtOH/헥산을 사용하여 결정화시켜 4.96 g(92%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 3.67 (s, 3H), 3.57 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR 171.22, 62.50, 51.35, 45.35, 29.52, 28.41, 23.82; MS m/z + 144.0 (M + H).

[0731] (R)-메틸 1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)피페리딘-2-카르복실레이트 (239)



[0733]

[0734] 4-(벤조일옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조산(1.70 g, 5.61 mmol), (R)-메틸 피페리딘-2-카르복실레이트(1.05 g, 5.84 mmol), EDC(3.90 g, 20.31 mmol) 및 DIPEA(1.0 ml, 5.75 mmol)를 20 ml의 DMA에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고, DCM으로 희석하고, 1M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc) 및 0.1 M NaHCO<sub>3</sub>/NaCl(conc)로 따로따로 세척했다. 유기 용매층을 분리하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하고, EtAc/DCM(1:15)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 1.772 g(74%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.69 (s, 1H), 7.40 - 7.38 (m, 2H), 7.35 - 7.27 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR 171.89, 171.33, 155.10, 154.78, 148.32, 135.59, 129.05, 128.74, 127.80, 109.66, 109.58, 109.41, 71.63, 56.92, 52.70, 52.19, 45.70, 39.92, 27.29, 26.35, 21.63; MS m/z+ 451.2 (M + Na).

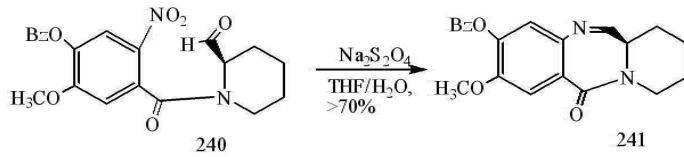
[0736] (R)-1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)피페리딘-2-카르브알데하이드



[0737]

[0738] 30 ml의 1:1 DCM/벤젠에 섞인 (R)-메틸 1-(4-(벤조일옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)피페리딘-2-카르복실레이트(1.50 g, 3.50 mmol)를 -78°C에서 톨루엔에 섞인 7.5 ml의 1.0 M DIBAL에 Ar하에 10 min 간 첨가했다. 혼합물을 -78°C에서 1 hr 동안 교반하고, 반응물을 0.5 ml의 메탄올로 킨칭했다. 혼합물을 150 ml의 EtAc 및 100 ml의 0.2 M HCl로 희석했다. 유기 용매층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(3 x 80 ml)로 추출했다. 유기물을 조합하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 농축하고, EtAc/헥산(3:2)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 1.52 g(90%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 9.60 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 - 7.28 (m, 5H), 6.78 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.22, (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.65 - 1.40 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR 200.24, 171.31, 155.13, 154.78, 148.41, 146.20, 137.57, 135.47, 129.03, 128.73, 127.31, 109.83, 109.41, 71.61, 64.50, 56.96, 45.98, 25.25, 23.42, 18.70; MS m/z+ 421.1 (M + Na).

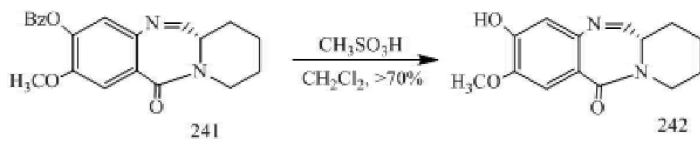
[0740] (R,Z)-3-(벤질옥시)-2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온



[0741]

[0742] 25 ml의 THF 및 15 ml의 물의 혼합 용액에 섞인 (R)-1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)피페리딘-2-카르브알데하이드(1.0 g, 2.51 mmol)에 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>(3.0 g, 17.25 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 4 h 동안 교반하고, 메탄올 및 디옥산으로 희석하고, 증발시키고, 디옥산(3 x 60 ml)과 함께 공증발시켜 건조했다. 고체를 CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:1, 80 ml)의 혼합물과 함께 초음파처리하고, 여과하고, 고체로 증발시켰다. 산출 고체를 CH<sub>3</sub>OH(100 ml)에 용해하고, 0.4 ml의 HCl(conc)을 첨가했다. 혼합물을 1 h 동안 교반하고, 0.1 M NaHCO<sub>3</sub>를 사용하여 pH 3.0으로 중화하고, 농축하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 x 60 ml)로 추출하고, 유기층을 조합하고, 1M NaHCO<sub>3</sub>/NaCl(conc.)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, EtAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:3)로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 615 mg(70%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), 7.81 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.38 ~ 7.23 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 5.12 (dd, 2H, J = 2.3, 21.8 Hz), 4.18 (m, 1H), 3.88 (d, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.79 ~ 1.65 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR 167.76, 163.31, 150.72, 148.48, 140.09, 136.46, 128.87, 128.28, 127.53, 121.77, 111.01, 71.02, 56.41, 49.84, 39.93, 24.76, 23.21, 18.62; MS m/z+ 373.2 (M + Na), 391.2 (M + Na + H<sub>2</sub>O), 405.3 (M + Na + CH<sub>3</sub>OH).

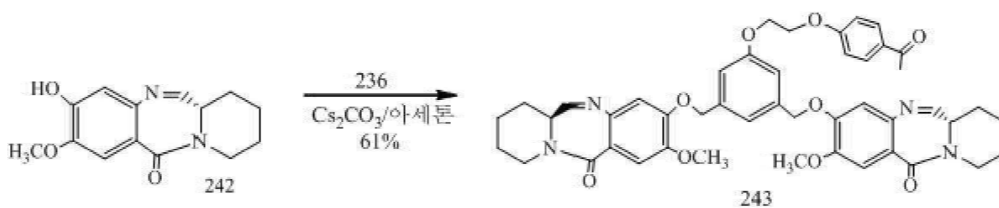
[0744] (R,Z)-3-하이드록시-2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온 (242)



[0745]

[0746] 25 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 섞인 (R,Z)-3-(벤질옥시)-2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온(241)(215 mg, 0.614 mmol)에 0°C에서 25 ml의 CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H를 첨가했다. 혼합물을 0°C에서 10 min 동안, 그 다음 RT에서 2 h 동안 교반하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 차가운 1.0 M NaHCO<sub>3</sub>를 사용하여 중화하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:15)로 용리되는SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 122 mg(70%)의 표제 생성물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), 7.75 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.83 (d, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.81 (m, 1H), 1.71 ~ 1.55 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR 167.81, 163.46, 148.53, 145.71, 140.84, 121.23, 111.89, 111.39, 56.45, 49.83, 39.96, 24.71, 23.22, 18.60; MS m/z+ 283.7 (M + Na).

[0748] (5Z,5'Z,6aR,6a'R)-3,3'-(5-(2-(4-아세틸페녹시)에톡시)-1,3-페닐렌)비스(메틸렌)비스(옥시)비스(2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온) (243)

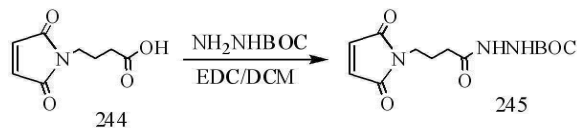


[0749]

[0750] 5 ml의 아세톤에 섞인 (R,Z)-3-하이드록시-2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온 (242) (42 mg, 0.16 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.307 mmol), KI(3.2 mg, 0.018 mmol)의 교반되는

용액에 1-(4-(2-(3,5-비스(브로모메틸)페녹시)에톡시)페닐)에탄온 (236)(36 mg, 0.081 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 교반하고, 증발시키고, HPLC 제조용 C-18 컬럼(Φ10 mm × 200 mm 컬럼, 유량 9 mL/min 및 0-5 min에 80:20 용매 A:B로부터 15 min에 50:50 A:B, 이후 25 min에 30:70 A:B, 30 min에 10:90 A:B까지 이르는 구배 용매 시스템. 용매 A - 물, 용매 B - 디옥산)에서 정제하고, 동결건조하여 백색 고체 39.1 mg(61%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (DMF-d<sub>7</sub>), 8.30 (m, 2H), 7.75 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 7.30 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.71 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 5.21 (s, 4H), 4.43 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.61 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.71 ~ 1.55 (m, 8H); MS m/z+ 823.2 (M + Na), 839.3 (M + K), 857.3 (M + K + H<sub>2</sub>O); MS m/z- 799.2 (M - H).

[0752] tert-부틸 2-(4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부타노일)하이드라진카르복실레이트(245)



[0753]

[0754] 5 ml의 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 섞인 4-말레이미도부티르산(245 mg, 1.33 mmol), tert-부틸 하이드라진카르복실레이트(201 mg, 1.52 mmol) 및 EDC(400 mg, 2.08 mmol)를 하룻밤 동안 Ar하에 교반하고, 1 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/NaCl(conc)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, MeOH/DCM(1:25)으로 용리되는 SiO<sub>2</sub> 크로마토그래피에서 정제하여 335 mg(85%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), 7.83 (br, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.50 (br, 1H), 3.58 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 2.15 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.90 (dt, 2H, J = 6.8, 13.4 Hz), 1.40 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR 171.30, 155.61, 134.41, 82.00, 37.13, 31.38, 28.36, 24.95; MS m/z+ 320.2 (M + Na).

[0756] 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부탄하이드라자이드 트리플루로아세트산 염(246)

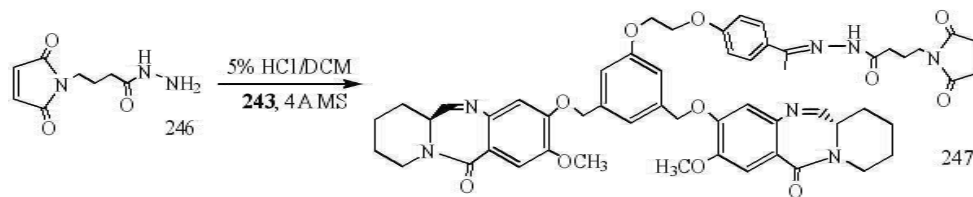


[0757]

[0758] 8 ml의 DCM에 섞인 tert-부틸 2-(4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부타노일)-하이드라진카르복실레이트(245)(200 mg, 0.673 mmol)에 2 ml의 TFA를 첨가했다. 혼합물을 45 min 동안 교반하고, 에탄올/톨루엔(8 ml, 1:1)으로 희석하고, 증발시키고, 에탄올/톨루엔(3 x 10 ml)을 사용하여 공증발시키고, 에탄올/EtAc/헥산을 사용하여 결정화시키고, 여과하고, 진공에서 건조하여 188 mg(90%)의 표제 화합물을 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD) 6.72 (s, 2H), 5.39 (s, 0.6H), 3.47 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR 172.72, 135.56, 54.93, 39.20, 37.99, 25.20; MS m/z+ 197.9 (M + H).

[0760]

(E)-N'-(1-(4-(2-(3,5-비스(((S,Z)-2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일옥시)메틸)페녹시)에톡시)페닐)에틸리덴)-4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부탄하이드라자이드 (247)



[0761]

[0762] 4-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)부탄하이드라자이드 트리플루로아세트산 염(246) (3 mg, 0.0096 mmol), (5Z,5'Z,6aR,6a'R)-3,3'-(5-(2-(4-아세틸페녹시)에톡시)-1,3-페닐렌)비스(메틸렌)비스(옥시)비스(2-메톡시-7,8,9,10-테트라하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-12(6aH)-온) (243) (7.5 mg, 0.0093 mmol) 및 50 mg 4 분자체를 DCM(4 분자체에 의하여 하루 먼저 건조됨)에 섞인 2 ml의 건조 5% HAc에서 2 h 동안 교반

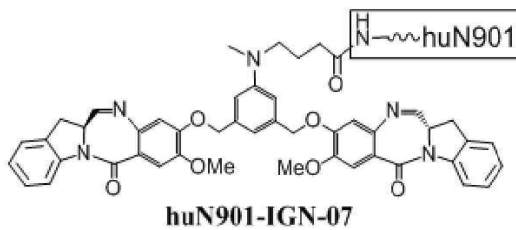
하고, 0.5 ml의 DIPEA로 중화하고, 증발시키고, HPLC 제조용 C-18 컬럼 (Φ10 mm × 200 mm 컬럼, 유량 9 mL/min 및 0-5 min에 80:20 용매 A:B로부터 15 min에 50:50 A:B, 이후 25 min에 30:70 A:B, until to 30 min에 10:90 A:B까지 이르는 구배 용매 시스템. 용매 A - 물, 용매 B - 메탄올/디옥산(2:1))에서 정제하고, 동결건조하여 백색 고체 5.6 mg(61%)의 표제 화합물을 제공했다. MS m/z+ 1066.3 (M + 2CH<sub>3</sub>OH + Na).

[0764] **실시예 13**

[0765] huN901-IGN-07 접합체의 제조:

[0766] CD56 항원에 결합하는 huN901 항체를 IGN 유도체의 접합을 위하여 선택했다. pH 8의, 0.05 M N-(2-하이드록시에틸)-피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES) 및 2 mM 에틸렌디아민테트라-아세트산(EDTA)을 포함하는 수성 완충제에 섞인 3 mg/mL의 농도의 huN901 항체의 용액을, 완충제에 섞인 DMA의 최종 농도가 10% v/v이도록, 20-배 물 과량의 디메틸아세트아미드(DMA)에 섞인 IGN-07 NHS 에스테르의 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 120 min 동안 교반한 다음, 0.01 M 소듐 시트레이트, 0.135 M 소듐 클로라이드를 포함하는 pH 5.5의 수성 완충제로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼(HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 접합된 항체-포함 분획을 수집하고 산출 생성물에 합쳤다. 생성물을 더욱 정제하기 위하여 합친 샘플을 하룻밤 동안 동일한 용리 완충제(0.01 M 소듐 시트레이트, 0.135 M 소듐 클로라이드, pH 5.5)에 대하여 투석했다.

[0767] 최종 접합체를 IGN-07(ε<sub>330 nm</sub> = 15,231 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> 및 ε<sub>280 nm</sub> = 26,864 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) 및 huN901 항체(ε<sub>280 nm</sub> = 225,000 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)에 대하여 결정된 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다. 항체 분자당 평균 3.1 IGN 분자가 연결되었다.



[0768]

[0769] IGN-10 (화합물 51) 스타크 솔루션의 제조:

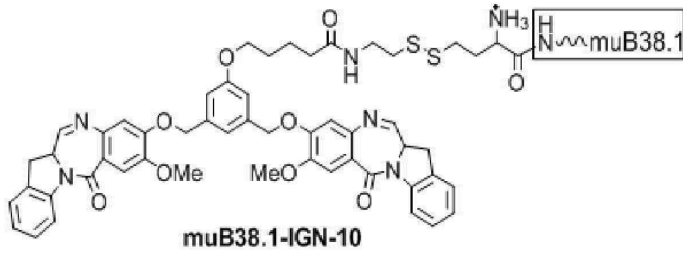
[0770] IGN-10의 용액을 975.14 g/mole의 분자량에 기초하여 디메틸아세트아미드(DMA) 중의 0.004 M 스타크으로 새롭게 제조했다. 스타크 솔루션을 330 nm(ε<sub>330 nm</sub> = 15,500 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>)에서 결정된 기준 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다.

[0771] **실시예 14**

[0772] muB38.1-IGN-10 접합체의 제조:

[0773] EpCAM 항원에 결합하는 muB38.1 항체를 디설파이드 결합을 통한 IGN 유도체의 접합을 위하여 선택했다. 완충된 식염수(phosphate buffered saline, PBS)를 포함하는 수성 완충제에 섞인 2.5 mg/mL의 농도의 muB38.1 항체 포스페이트의 pH 7.4 용액을 120 물 과량의 1-호모시스테인 티오락톤으로 12 hr 동안 37°C에서 처리했다. 반응 혼합물을 PBS pH 7.4로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼(HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 항체를 포함하는 분획을 수집하고, 합치고, Ellman 검사를 이용하여 반응성 티올 함량에 대하여 검사했다. 이후 변형된 항체를 유리 티올당 (DMA에 섞인) 4-배 물 과량의 IGN-10으로 처리하여, 실온에서 8 hr 동안 반응되도록 했다. 반응 혼합물을 0.01 M 소듐 시트레이트, 0.135 M 소듐 클로라이드를 포함하는 pH 5.5 수성 완충제로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼(HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 접합된 항체-포함 분획을 수집하고, 산출 생성물에 합쳤다. 생성물을 더욱 정제하기 위하여 합친 샘플을 동일한 용리 완충제(0.01 M 소듐 시트레이트, 0.135 M 소듐 클로라이드, pH 5.5)에 대하여 하룻밤 동안 투석했다.

[0774] 최종 접합체를 IGN-10(ε<sub>330nm</sub> = 15,500 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup> 및 ε<sub>280nm</sub> = 26,864 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>) 및 muB38.1 항체(ε<sub>280nm</sub> = 215,525 M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)에 대하여 결정된 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다. 항체 분자당 평균 0.7 IGN 분자가 연결되었다.



[0775]

[0777] **실시예 15**

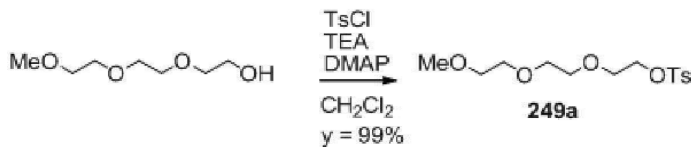
[0778] 이중 가닥 DNA(dsDNA)에 대한 IGN 이합체 결합 및 알킬화 측정을 위한 DNA 프로브 검사:

[0779] 반응 조건: pH 8의 100 mM TRIS, 1 mM EDTA에 섞인 dsDNA(25 최종 농도)를 아세트오니트릴(최종 아세트오니트릴 농도 <2부피%)에 용해된 3.7 몰 당량의 IGN-01(화합물 18), IGN-02(화합물 19), 또는 IGN-09(화합물 15)와 혼합했다. 반응물을 15°C(dsDNA의 TM 아래)에서 배양하고, 혼합 후 여러 시점에서 10 μl 분취량을 역상-HPLC에 주입했다

[0780] HPLC 조건: Waters Xbridge C8 2.1 x 50 mm 컬럼, 완충제 A: 물에 섞인 100 mM 헥사플루오로이소프로판올, 16.3 mM 트리에틸아민, 완충제 B: 메탄올; 32 min에 걸쳐 98% A → 100% B, 0.25 ml/min 유량, 60°C 컬럼 온도, 260 nm 검출. 프로브 DNA 피크 및 결과적인 IGN/DNA 부가생성물 피크에 대한 곡선 아래의 면적(areas under the curve, AUC)이 배양의 각 시점에서 가교율을 결정하기 위하여 사용된다.

[0781] DNA 풀림(annealing): 단일 가닥 DNA(Invitrogen)를 Peltier 열 순환기(PTC-200, MJ Research)를 이용하여 dsDNA로 풀었다. pH 8의 100 mM TRIS, 1 mM EDTA에 섞인 1 mM DNA를 80°C로 가열한 다음, 15 등급 단계에서 90 min에 걸쳐 4°C로 점차 냉각했다. 결과의 dsDNA를 검사에서 사용할 때까지 4°C로 유지시켰다. IGN-01, IGN-02, 및 IGN-09은 대조 실험에서 단일 가닥 DNA(ssDNA)와 공유성 부가생성물을 형성하지 않았다.

[0783] **실시예 16**

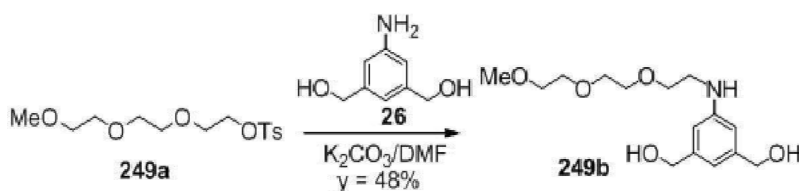


[0784]

[0785] 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸 4-메틸벤젠설포네이트:

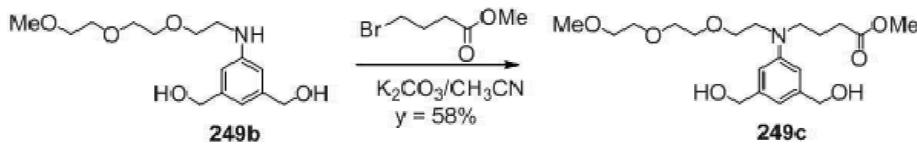
[0786] 무수 디클로로메탄(30 mL)에 섞인 2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에탄올(1.64 g, 10 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(2.53 g, 25 mmol), 토실 클로라이드(3.81 g, 20 mmol) 및 DMAP(0.061 g, 0.5 mmol)를 추후 실온에서 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 계속하여 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하여 워크업하고, 여과하여 트리에틸아민 하이드로클로라이드 고체를 제거했다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하여 추가 침전물을 제거했다. 여과액을 증발시켜 미정제 생성물을 액체로 제공했다. 이를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 249a(3.16 g, 수율 = 99%)를 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.64-3.60 (m, 6H), 3.54 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 144.7, 133.0, 129.8, 127.9, 71.9, 70.7, 70.52, 70.50, 69.2, 68.6, 59.0, 21.6; MS (m/z): 확인 341.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0788]



[0789] (5-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸아미노)-1,3-페닐렌)디메탄올:

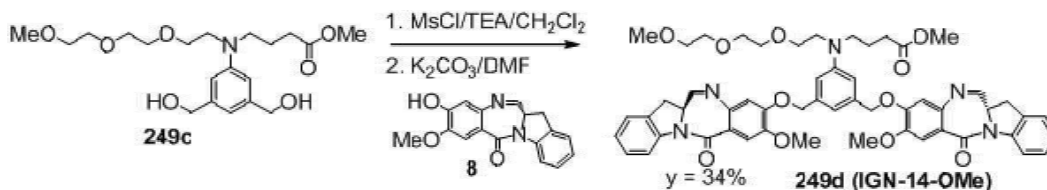
[0790] 무수 DMF(9 mL)에 섞인 토실레이트 **249a**(1.85 g, 5.81 mmol) 및 아닐린 화합물 **26**(1.78g, 11.6 mmol)의 혼합물에 무수 포타슘 카르보네이트(1.61 g, 11.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 85°C로 가열하고, 상기 온도에서 하룻밤 동안 교반했다. 용액을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄으로 세척했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고, 다시 여과하여 추가의 고체를 제거했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 **249b**(835 mg, 수율 = 48%)를 밝은 황색을 띠는 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.60 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.48 (s, 4H), 4.31 (bs, 1H), 3.66-3.59 (m, 8H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (t, J = 4.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 148.5, 142.4, 114.6, 110.7, 71.8, 70.4, 70.3, 70.1, 69.4, 64.9, 58.9, 43.5; MS (m/z): 확인 322.2 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0792]

[0793] 화합물 **249c** (IGN-14 링커):

[0794] 무수 아세트니트릴(5 mL)에 섞인 화합물 **249b**(319 mg, 1.07 mmol) 및 메틸 4-브로모부티레이트(248 mg, 1.37 mmol)의 용액에 무수 포타슘 카르보네이트(177 mg, 1.28 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 교반하고, 환류하며 (86°C 오일조) 하룻밤 동안 가열했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 **249c**(IGN-14 링커)(246 mg, 수율 = 58%)를 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.69 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.64 (s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.64-3.62 (m, 8H), 3.57-3.54 (m, 4H), 3.40-3.38 (m, 5H), 2.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.93 (p, J = 7.2 Hz, 2H); MS (m/z): 확인 422.3 (M + Na)<sup>+</sup>.

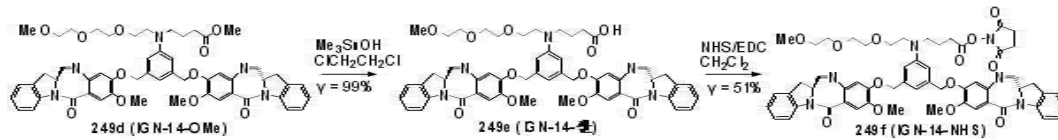


[0796]

[0797] 화합물 **249d** (IGN-14-OMe):

[0798] 무수 디클로로메탄(3 mL)에 섞인 화합물 **249c**(120 mg, 0.3 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(146 μL, 1.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -10°C로 냉각하고, 메탄설폰일 클로라이드(70 μL, 0.9 mmol)를 15 분간 천천히 첨가했다. 용액을 -10°C 내지 -5°C에서 60 분 동안 계속하여 교반하고, 얼음/물을 첨가하여 퀀칭했다. 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 차가운 물로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 메실레이트를 무색 오일로 제공했다. 메실레이트를 에틸 아세테이트를 수용하는 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 증발시키고, 고진공을 걸었다. 화합물 **8**(221 mg, 0.75 mmol)을 첨가하고, 이어서 무수 DMF(2 mL) 및 무수 포타슘 카르보네이트(207 mg, 1.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O으로 용리되는 C18 컬럼)로 정제하여 화합물 **249d**(IGN-14-OMe)(98 mg, 수율 = 34%)를 밝은 황색을 띠는 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.18 (dd, J<sub>1</sub> = 23.2 Hz, J<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 4H), 4.49 (dt, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.73-3.52 (m, 19H), 3.40-3.37 (m, 5H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (p, J = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.7, 164.9, 163.2, 151.1, 148.5, 148.4,

142.1, 140.2, 137.8, 129.7, 128.2, 124.9, 120.7, 117.0, 113.8, 112.0, 111.4, 110.4, 72.0, 71.3, 70.7, 70.6, 68.6, 59.1, 56.3, 55.0, 51.7, 50.7, 32.7, 31.3, 22.4; MS (m/z): 확인 974.6 (M + Na)<sup>+</sup>, 992.7 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1010.7 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 950.3 (M - H)<sup>-</sup>, 1022.3 (M + 4H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.



[0800]

[0801]

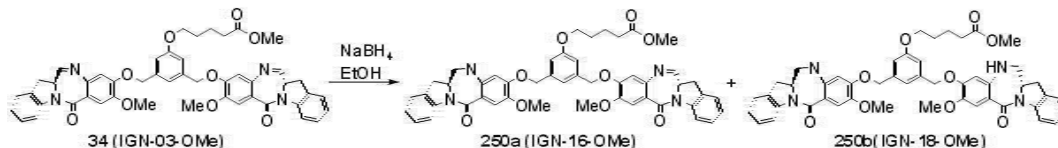
**화합물 249f (IGN-14-NHS):**

[0802]

무수 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 섞인 화합물 **249d**(105 mg, 0.11 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드(299 mg, 1.65 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 소듐 클로라이드와 5% 염산(~1 mL)의 혼합물, 그 다음 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물이 짧은 실리카겔 컬럼을 통과하고, 디클로로메탄/메탄올로 용리되어 여분의 트리메틸틴 하이드록사이드를 제거했다. 생성물 분획을 증발시키고, 고진공을 걸어 산 **249e**(102 mg, 수율 = 99%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 936.1 (M - H)<sup>-</sup>, 960.3 (M + Na)<sup>+</sup>. 이후 화합물 **249e**를 무수 디클로로메탄(1 mL)에 용해했다. N-하이드록시석신이미드(NHS, 37.5 mg, 0.326 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드록로라이드(EDC, 62.5 mg, 0.326 mmol)를 추후 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 화합물 **249f**(IGN-14-NHS)(57.8 mg, 수율 = 51%)를 밝은 황색을 띠는 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.31-7.27 (m, 4H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.23 (dd, J<sub>1</sub> = 26.4 Hz, J<sub>2</sub> = 12.4 Hz, 4H), 4.49 (dt, J<sub>1</sub> = 10.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.73-3.47 (m, 18H), 3.37 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 4H), 2.59 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.97 (p, J = 7.2 Hz, 2H); MS (m/z): 확인 1057.4 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0804]

**실시예 17**



[0805]

[0806]

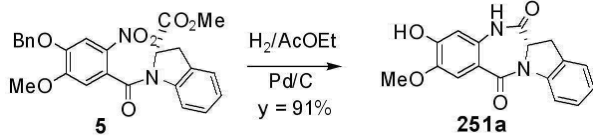
**화합물 250a (IGN-16-OMe) 및 250b (IGN-18-OMe):**

[0807]

무수 에탄올(1.0 mL) 및 무수 디클로로메탄(0.5 mL)에 섞인 화합물 **34**(111 mg, 0.135 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 보로하이드라이드(1.0 mg, 0.027 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 30 분 후, 얼음/물 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하여 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)으로 정제하여 화합물 **250a**(IGN-16-OMe, 6.6 mg) 및 **250b**(8.0 mg)를 백색 고체로 제공했다. **250a**: MS (m/z), 확인 845.3 (M + Na)<sup>+</sup>, 863.3 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>. **250b**: <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.27-7.03 (m, 6H), 6.89-6.87 (m, 3H), 6.05 (s, 2H), 4.96 (dd, J<sub>1</sub> = 20.8 Hz, J<sub>2</sub> = 12.8 Hz, 4H), 4.40-4.34 (m, 2H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.87 (s, 6H), 3.67 (s, 3H), 3.53-3.42 (m, 6H), 2.78 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 4.0 Hz, 2H), 2.38-2.37 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 4H); MS (m/z), 확인 847.3 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0809] 실시예 18



[0810]

[0811] 화합물 251a:

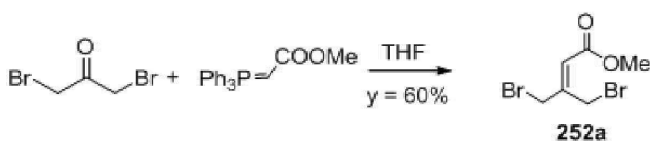
[0812] 에틸 아세테이트(10 mL)에 섞인 화합물 5(840 mg, 1.82 mmol)의 교반되는 용액에 팔라듐 부착 목탄(palladium on charcoal)(10%, 193 mg, 0.182 mmol)을 첨가했다. 플라스크에 잠시 진공을 가하고, 풍선 안의 H<sub>2</sub>로 교환했다. 혼합물을 하룻밤 동안 계속하여 수소화하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 고체를 메탄올로 세척하고, 여과액을 5% 염산(0.1 mL)으로 처리했다. 용액을 감압하에 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 251a(512 mg, 수율 = 91%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>), δ 8.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (bs, NH), 7.53 (s, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.22 (bs, 1H), 4.73 (dd, J<sub>1</sub> = 10.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.34 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 10.4 Hz, 1H); MS (m/z), 확인 333.1 (M + Na)<sup>+</sup>, 308.9 (M - H)<sup>-</sup>.

[0814]

[0815] 화합물 251b (IGN-17-OMe):

[0816] 무수 DMF(1.5 mL)에 섞인 화합물 38(0.165 mmol, 실시예 6에 기재된 절차에 따라 44 mg의 화합물 30로부터 제조됨) 및 251a(128 mg, 0.413 mmol)의 용액에 무수 포타슘 카르보네이트(114 mg, 0.825 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트 및 마그네슘 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물의 일부를 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제하여 1.9 mg의 화합물 251b를 백색 고체로 제공했다. 잔류물의 나머지를 제조용 박막 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올, 12:1)로 정제하여 36.8 mg의 생성물을 백색 고체로 제공했다. 총 38.7 mg의 화합물 251b(IGN-17-OMe)를 분리했다 (수율 = 28%). <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.61 (s, 2H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.02 (dd, J<sub>1</sub> = 17.6 Hz, J<sub>2</sub> = 13.2 Hz, 4H), 4.66 (dd, J<sub>1</sub> = 10.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.8 Hz, 2H), 4.00 (dd, J<sub>1</sub> = 16.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 3.39-3.23 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 1.91-1.92 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174.5, 169.1, 164.2, 151.6, 149.6, 146.9, 141.2, 137.3, 130.6, 129.4, 127.5, 124.9, 124.8, 119.6, 117.1, 114.2, 112.5, 110.9, 106.0, 71.4, 58.0, 56.2, 51.9, 51.7, 38.3, 31.1, 28.2, 21.8; MS (m/z), 확인 874.3 (M + Na)<sup>+</sup>, 850.2 (M - H)<sup>-</sup>.

[0818] 실시예 19

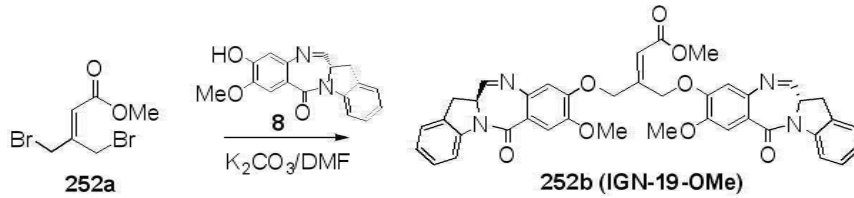


[0819]

[0820] 화합물 252a:

[0821] 무수 THF(15 mL)에 섞인 1,3-디브로모아세톤(0.863 g, 순도 75%, 3.0 mmol) 및 메틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트(1.505 g, 4.5 mmol)의 혼합물을 4.5 시간 동안 환류를 위해 가열했다. 용액을 실온으로 냉각하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 화합물 **252a**(485 mg, 수율 = 60%)를 무색 액체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.06 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.1, 150.4, 121.3, 51.8, 33.6, 25.5.

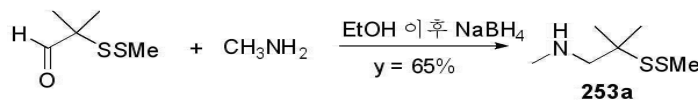
[0823]



[0824] 화합물 252b (IGN-19-OMe):

[0825] 무수 DMF(1 mL)에 섞인 화합물 **252a**(32 mg, 0.118 mmol), 단량체 **8**(87 mg, 0.294 mmol) 및 무수 포타슘 카르보네이트(49 mg, 0.353 mmol)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 용액을 여과하고, 증발시키고, 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 부산물과 혼합된 105 mg의 화합물 **252b**를 황색을 띠는 폼(foam)으로 제공했다. 생성물의 일부를 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 더 정제하여 10 mg의 화합물 **252b(IGN-19-OMe)**를 백색 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 721.2 (M + Na)<sup>+</sup>, 739.2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 757.2 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 697.1 (M - H)<sup>-</sup>, 769.1 (M + 4H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

[0827] 실시예 20

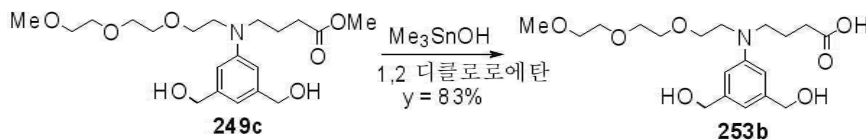


[0828]

[0829] 화합물 253a:

[0830] 무수 에탄올(15 mL)에 섞인 2-(메틸디티오)-이소부티르알데하이드(690 mg, 4.59 mmol)의 용액에 메틸아민(629 μl, 33wt, 5.05 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 네 시간 동안 교반하고, 0°C로 냉각하고, 이어서 소듐 보로하이드라이드(174 mg, 4.59 mmol)를 첨가했다. 한 시간 후, 반응물을 몇 방울의 차가운 5% 염산으로 퀸칭한 다음, 포화 소듐 바이카르보네이트로 염기화했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올 중의 0.2% 트리에틸아민)로 정제하여 휘발성 화합물 **253a**(491 mg, 수율 = 65%)를 밝은 황색을 띠는 액체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.61 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.32 (s, 6H), 1.20 (s, NH); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 61.2, 51.7, 37.2, 26.5, 25.3; MS (m/z): 확인 166.0 (M + H)<sup>+</sup>.

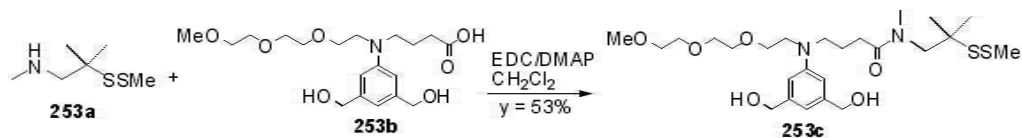
[0832]



[0833] 화합물 253b:

[0834] 무수 1,2-디클로로에탄(1.5 mL)에 섞인 화합물 **249c**(117 mg, 0.293 mmol) 및 트리메틸틴 하이드록사이드(794 mg, 4.39 mmol)의 혼합물을 80°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 소듐 클로라이드 및 5% 염산(~1 mL)의 혼합 용액, 그 다음 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄

올)로 정제하여 산 **253b**(93.9 mg, 수율 = 99%)를 무색 오일로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.62 (s, 2H), 6.57 (s, 1H), 4.50 (s, 4H), 3.63-3.54 (m, 8H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.36-3.31 (m, 5H), 2.29 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.83 (p,  $J = 6.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177.0, 148.2, 142.4, 113.8, 110.1, 71.9, 70.7, 70.6, 70.4, 68.8, 65.2, 59.0, 50.8, 50.7, 31.4, 22.3; MS ( $m/z$ ): 확인 384.2 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>, 408.4 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.



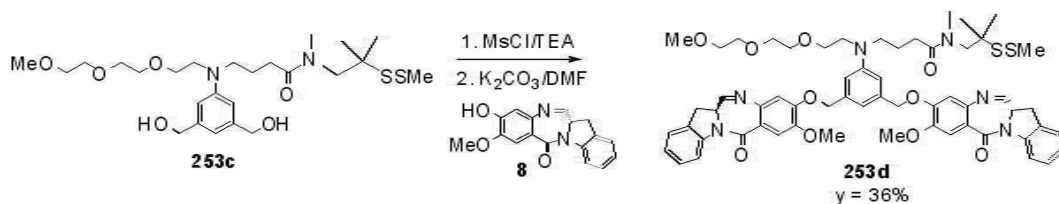
[0836]

[0837]

**화합물 253c:**

[0838]

무수 디클로로메탄(1.5 mL)에 섞인 아민 **253a**(44.3 mg, 0.268 mmol) 및 카르복실산 **253b**(93.3, 0.244 mmol)의 용액에 N-하이드록시석신이미드(NHS, 70.1 mg, 0.365 mmol) 및 DMAP(5.95 mg, 0.049 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 **253c**(69.1 mg, 수율 = 53%)를 무색 오일로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71 (s, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.57 (s, 4H), 3.63-3.59 (m, 8H + 20H), 3.54-3.51 (m, 4H), 3.38-3.34 (m, 5H), 3.08 (s, 2.35H), 3.00 (s, 0.65H), 2.86 (bs, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.34 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.36 (s, 1.3H), 1.31 (s, 4.7H);  $^{13}\text{C NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.7, 148.5, 142.7, 113.2, 109.8, 72.0, 70.8, 70.7, 70.6, 68.9, 65.6, 59.1, 56.5, 53.0, 52.2, 51.0, 50.8, 38.8, 30.6, 26.6, 25.6, 22.3; MS ( $m/z$ ): 확인 555.5 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>.



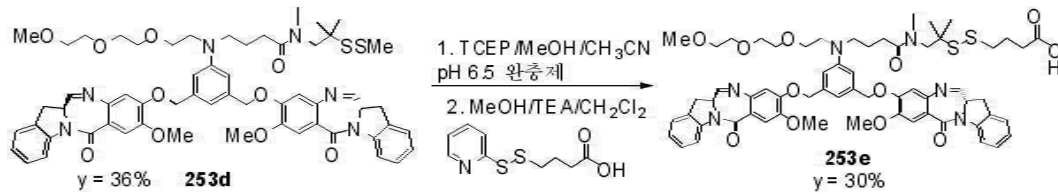
[0840]

[0841]

**화합물 253d:**

[0842]

무수 디클로로메탄(1.5 mL)에 섞인 화합물 **253c**(69.1 mg, 0.13 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(63  $\mu\text{l}$ , 0.454 mmol)을 첨가했다. 혼합물을  $-10^\circ\text{C}$ 로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드(30  $\mu\text{l}$ , 0.389 mmol)를 15 분간 천천히 첨가했다. 용액을  $-10^\circ\text{C}$  내지  $-5^\circ\text{C}$ 에서 60 분 동안 계속하여 교반하고, 얼음/물을 첨가하여 쿨링했다. 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 차가운 물로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 메실레이트를 무색 오일로 제공했다. 메실레이트를 에틸 아세테이트를 수용하는 10 mL 등근 바닥 플라스크에 옮기고, 증발시키고, 고진공을 걸었다. 화합물 **8**(99 mg, 0.338 mmol)을 첨가하고, 이어서 무수 DMF(1 mL) 및 무수 포타슘 카르보네이트(90 mg, 0.65 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 150 mg 황색을 띠는 폼을 제공했고, 이를 제조용 역상 HPLC( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 로 용리되는 C18 컬럼)으로 더 정제하여 화합물 **253d**(50.7 mg, 수율 = 36%)를 밝은 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS ( $m/z$ ): 확인 1107.7 ( $\text{M} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 1125.7 ( $\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 1143.7 ( $\text{M} + 2\text{H}_2\text{O} + \text{Na}$ )<sup>+</sup>, 1083.4 ( $\text{M} - \text{H}$ )<sup>-</sup>, 1155.5 ( $\text{M} + 4\text{H}_2\text{O} - \text{H}$ )<sup>-</sup>.



[0844]

[0845]

[0846]

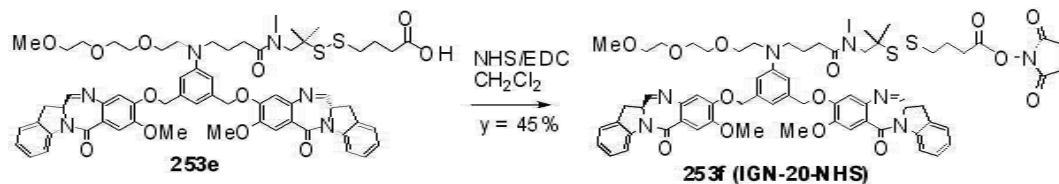
**화합물 253e:**

트리스(2-카르복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드(TCEP, 19.1 mg, 0.067 mmol)를 수용하는 작은 바이알에 몇 방울의 탈이온수를 첨가했다. pH가 pH 테스트 용지로 지시된 약 7이 될 때까지 포화 소듐 바이카르보네이트를 한 방울씩 첨가했다. 이후 이를 pH 6.5 포스페이트 완충제(0.4 mL)로 희석하여 새로운 TCEP 용액을 제공했다. 메탄올(3 mL) 및 아세토니트릴(1 mL)에 섞인 화합물 **253d**(24.1 mg, 0.022 mmol)의 교반되는 용액에 TCEP 용액을 첨가하고, 실온에서 1.5 시간 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 티올을 황색을 띠는 고체(21.9 mg)로 제공했고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다 (티올은 응집으로 인하여 정제 불가능하다). 무수 디클로로메탄(0.1 mL) 및 메탄올(0.4 mL)에 섞인 티올(21.9 mg, 0.021 mmol)의 용액에 4-(2-피리딜디티오)부탄산(24.2 mg, 0.105 mmol) 및 트리에틸아민(29  $\mu$ L, 0.211 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 다섯 시간 동안 교반하고, 포화 암모늄 클로라이드로 퀀칭했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 분리하고, 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제하여 화합물 **253e**(7.3 mg, 수율 = 30%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.28 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.89 (bs, 2H), 7.60 (bs, 2H), 7.31-7.26 (m, 4H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91-6.78 (m, 5H), 5.22-5.13 (m, 4H), 4.54-4.49 (m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.68-3.41 (m, 20H), 3.38 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.78-2.77 (m, 2H), 2.47 (bs, 2H), 2.35 (bs, 2H), 2.01-1.95 (m, 4H), 1.31 (s, 6H); MS (m/z): 확인 1179.7 (M + Na)<sup>+</sup>, 1197.7 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1073.6 (M + H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>, 1191.5 (M + 2H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.

[0848]

[0849]

[0850]

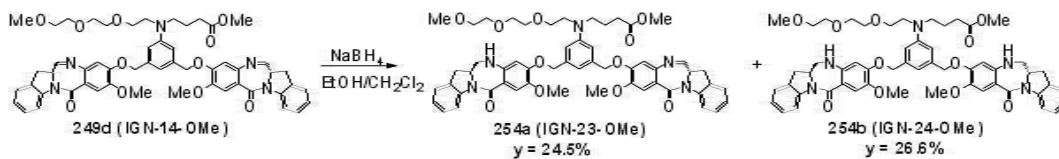


**화합물 253f:**

무수 디클로로메탄(0.5 mL)에 섞인 화합물 **253e**(9.0 mg, 0.00778 mmol)의 용액에 N-하이드록시석신이미드(NHS, 2.68 mg, 0.023 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC, 4.47 mg, 0.023 mmol)를 추후 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 화합물 **253f(IGN-20-NHS)**(4.4 mg, 수율 = 45%)를 황색을 띠는 폼으로 제공했다. MS (m/z): 확인 1276.7 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0852]

**실시예 21**



[0853]

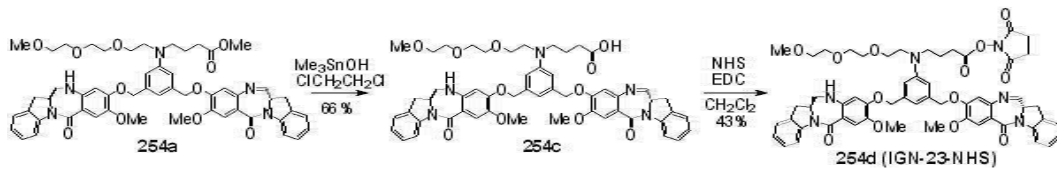
[0854]

**화합물 254a (IGN-23-OMe) 및 254b (IGN-24-OMe):**

[0855]

무수 에탄올(1.0 mL) 및 무수 디클로로메탄(0.4 mL)에 섞인 화합물 **249d**(91.8 mg, 0.103 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 보로하이드라이드(0.4 mg, 0.0106 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 30 분 후, 얼음/물 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 포화 소듐 암모늄 클로라이드를 첨가하여 퀀칭

하고, 디클로로메탄으로 회석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제하여 화합물 **254a**(IGN-23-OMe, 24.2 mg, 수율 = 24.5%) 및 **254b**(IGN-24-OMe, 26.3 mg, 수율 = 26.6%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. **254a**:  $^1\text{H}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29-7.02 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.21-5.02 (m, 4H), 4.49-4.39 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.64-3.41 (m, 19H), 3.39-3.34 (m, 4H), 2.78 (dd,  $J_1 = 16.4$  Hz,  $J_2 = 3.6$  Hz, 1H), 2.33 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 166.8, 164.0, 163.5, 152.3, 151.2, 148.7, 148.5, 143.0, 142.1, 140.7, 140.2, 138.5, 137.8, 129.8, 129.7, 128.3, 127.9, 125.0, 124.7, 123.9, 120.9, 117.5, 117.0, 114.6, 113.4, 113.2, 112.1, 111.6, 110.2, 110.1, 104.2, 72.1, 71.4, 71.2, 70.80, 70.76, 70.70, 68.7, 59.2, 57.3, 56.5, 56.4, 55.1, 54.8, 51.8, 50.9, 50.7, 33.3, 32.7, 31.3, 22.4; MS (m/z), 확인 976.7 (M + Na) $^+$ , 994.6 (M + H<sub>2</sub>O + Na) $^+$ ; **254b**: MS (m/z), 확인 978.7 (M + Na) $^+$ .



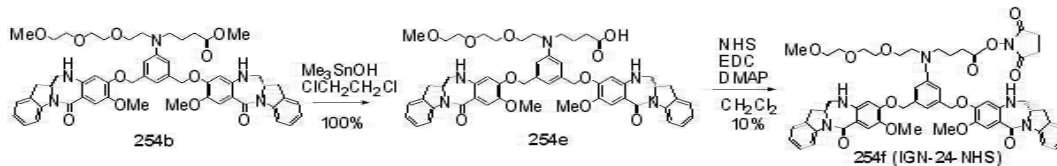
[0857]

[0858]

화합물 254c 및 254d (IGN-23-NHS):

[0859]

무수 1,2 디클로로에탄(1 mL)에 섞인 화합물 **254a**(31.8 mg, 0.033 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드 (90 mg, 0.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 소듐 클로라이드 및 5% 염산(~1 mL)의 혼합 용액, 그 다음 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물이 짧은 실리카겔 컬럼을 통과하고, 디클로로메탄/메탄올로 용리되어 여분의 트리메틸틴 하이드록사이드를 제거했다. 생성물 분획을 증발시키고, 고진공을 걸어 산 **254c**(20.8 mg, 수율 = 66%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 938.2 (M - H) $^-$ , 962.3 (M + Na) $^+$ . 이후 화합물 **254c**(20.8 mg, 0.022 mmol)를 무수 디클로로메탄(1 mL)에 용해했다. 반응 플라스크에 잠시 진공을 가하고, 아르곤으로 교환했다. N-하이드록시석신이미드(NHS, 5.09 mg, 0.044 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드록로라이드(EDC, 8.48 mg, 0.044 mmol)를 추후 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 회석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 화합물 **254d**(IGN-23-NHS)(9.8 mg, 수율 = 43%)를 맑은 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 1059.6 (M + Na) $^+$ , 1077.6 (M + H<sub>2</sub>O + Na) $^+$ .



[0861]

[0862]

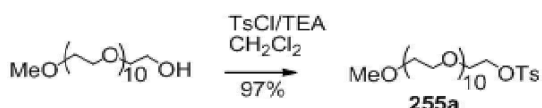
화합물 254e 및 254f (IGN-24-NHS):

[0863]

무수 1,2 디클로로에탄(1 mL)에 섞인 화합물 **254b**(26.3 mg, 0.028 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드 (74.6 mg, 0.413 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 회석하고, 포화 소듐 클로라이드 및 5% 염산(~1 mL)의 혼합 용액, 그 다음 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물이 실리카겔 컬럼을 통과하고, 디클로로메탄/메탄올로 용리되어 여분의 트리메틸틴 하이드록사이드를 제거했다. 생성물 분획을 증발시

키고, 고진공을 걸어 산 **254e**(26 mg, 수율 = 100%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 940.5 (M - H)<sup>-</sup>, 964.6 (M + Na)<sup>+</sup>. 이후 화합물 **2542**(26 mg, 0.028 mmol)를 무수 디클로로메탄(1 mL)에 용해했다. N-하이드록시석신이미드(NHS, 9.57 mg, 0.083 mmol), N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC, 15.9 mg, 0.083 mmol) 및 DMAP(0.34 mg, 0.0028 mmol)를 추후 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 화합물 **254f**(IGN-24-NHS)(3.0 mg, 수율 = 10%)를 밝은 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 1061.7 (M + Na)<sup>+</sup>. 주: DMAP는 낮은 수율의 원인일 수 있기 때문에 첨가되어서는 안된다.

[0865] 실시예 22

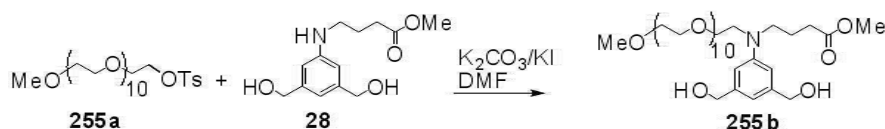


[0866]

[0867] 화합물 **255a**:

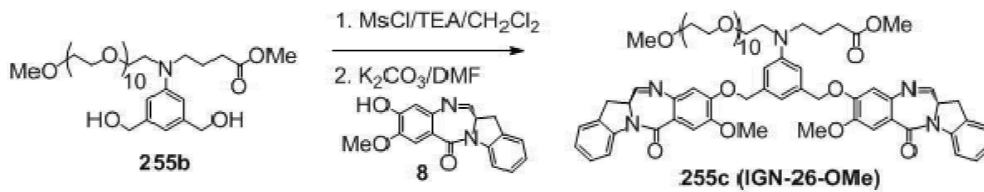
[0868] 무수 디클로로메탄(3 mL)에 섞인 *o*-메틸-운데카에틸렌 글리콜(500 mg, 0.968 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(270  $\mu$ l, 1.94 mmol), 토실 클로라이드(277 mg, 1.45 mmol) 및 DMAP(5.91 mg, 0.048 mmol)를 추후 실온에서 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 계속하여 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하여 워크업하고, 여과하여 트리에틸아민 하이드로클로라이드 고체를 제거했다. 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과액을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하여 추가 침전물을 제거했다. 여과액을 증발시켜 미정제 생성물을 액체로 제공했다. 이를 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 **255a**(630 mg, 수율 = 97%)를 밝은 황색을 띠는 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.81 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.72-3.54 (m, 42H), 3.39 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); MS (m/z): 확인 693.6 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0870]



[0871] 화합물 **255b**:

[0872] 무수 DMF(3 mL)에 섞인 토실레이트 **255a**(630 mg, 0.939 mmol) 및 아닐린 **28**(238 mg, 0.939 mmol)의 혼합물에 무수 포타슘 카르보네이트(195 mg, 1.409 mmol) 및 포타슘 아이오다이드(31.2 mg, 0.188 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 85°C로 가열하고, 상기 온도에서 하룻밤 동안 교반했다. 용액을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 고체를 디클로로메탄으로 세척했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄으로 희석하고, 다시 여과하여 추가 고체를 제거했다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(THF 중의 헥산/10% 메탄올)로 정제하여 화합물 **255b**(41.8 mg, 수율 = 5.9%)를 무색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.66 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.60 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.66-3.58 (m, 42H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 5H), 2.52 (broad s, 20H), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.91 (p, J = 7.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.9, 148.5, 142.8, 113.4, 109.9, 72.1, 70.8, 70.7, 68.9, 65.7, 59.2, 51.8, 50.9, 50.7, 31.3, 22.4; MS (m/z): 확인 774.3 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0874]

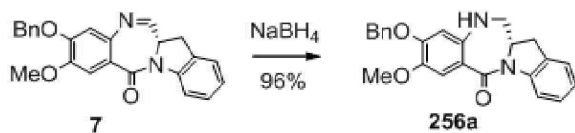
[0875] 화합물 255c (IGN-26-OMe):

[0876]

무수 디클로로메탄(1 mL)에 섞인 화합물 **255b**(41.8 mg, 0.056 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(27  $\mu$ l, 0.196 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -10°C로 냉각하고, 메탄설폰닐 클로라이드(12.9  $\mu$ l, 0.167 mmol)를 15 분간 천천히 첨가했다. 용액을 -10°C 내지 -5°C에서 60 분 동안 계속하여 교반하고, 얼음/물을 첨가하여 퀀칭했다. 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 차가운 물로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 메실레이트를 무색 오일로 제공했다. MS (m/z): 확인 930.3 (M + Na)<sup>+</sup>. 메실레이트 (30 mg, 0.033 mmol)를 에틸 아세테이트를 수용하는 5 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 증발시키고, 고진공을 걸었다. 화합물 **8**(29.2 mg, 0.099 mmol)을 첨가하고, 이어서 무수 DMF(0.5 mL), 무수 포타슘 카르보네이트(22.8 mg, 0.165 mmol) 및 포타슘 아이오다이드(5.5 mg, 0.033 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(THF 중의 헥산/10% 메탄올)로 정제하여 20.5 mg의 혼합물을 제공했고, 이는 화합물 **255c**를 포함했다. 이를 무수 디클로로메탄(0.3 mL)에 용해했다. 트리에틸아민(4  $\mu$ l, 0.03 mmol), 토실 클로라이드(3.8 mg, 0.02 mmol) 및 DMAP(0.2 mg, 0.002 mmol)를 추후 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 계속하여 교반한 다음, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 11 mg의 밝은 황색을 띠는 폼을 제공했다. 이를 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 로 용리되는 C18 컬럼)로 더 정제하여 화합물 **255c(IGN-26-OMe)**(1.6 mg, 수율 = 2.2%)를 무색 폼으로 제공했다. MS (m/z): 확인 1326.5 (M + Na)<sup>+</sup>, 1344.6 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1362.5 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

[0878]

실시예 23



[0879]

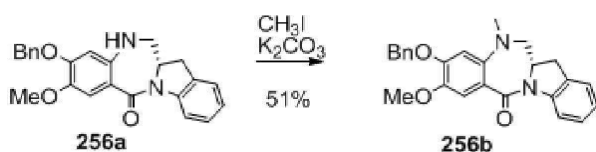
[0880]

화합물 256a:

[0881]

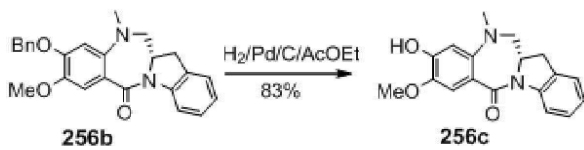
무수 에탄올(6 mL) 및 무수 디클로로메탄(2 mL)에 섞인 화합물 **7**(384 mg, 1.0 mmol)의 교반되는 용액에 소듐 боро하이드라이드(37.8 mg, 1.0 mmol)를 0°C에서 첨가했다. 30 분 후, 얼음/물 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드를 첨가하여 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 혼합물을 분리하고, 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과했다. 용매를 감압하에 제거하여 화합물 **256a**(369 mg, 수율 = 96%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.24 (m, 6H), 7.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (tt, J<sub>1</sub> = 10.0 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 3H), 2.78 (dd, J<sub>1</sub> = 16.8 Hz, J<sub>2</sub> = 3.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.5, 152.1, 142.73, 142.70, 140.4, 136.3, 129.5, 128.5, 127.9, 127.7, 127.1, 124.5, 123.8, 117.2, 114.5, 112.7, 103.4, 70.5, 57.1, 56.2, 54.5, 33.1; MS (m/z), 확인 409.2 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0883]



[0884] 화합물 256b:

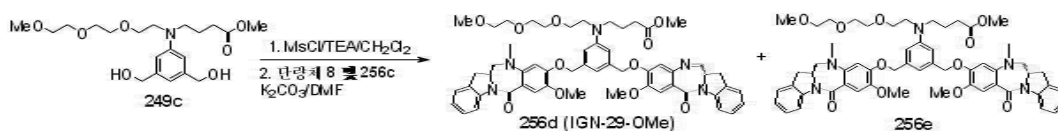
[0885] 무수 아세트니트릴(9 mL)에 섞인 화합물 **256a**(369 mg, 0.955 mmol)의 용액에 아이오도메탄(65  $\mu$ L, 1.05 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(158 mg, 1.15 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 교반하고, 82°C로 가열하고, 하룻밤 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 오일조로부터 제거하고, 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석했다. 이를 셀라이트를 통하여 여과하고, 여과액을 감압하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트)를 통하여 정제하여 화합물 **256b**(195 mg, 수율 = 51%)를 무색 폼으로 제공했다. 또한 123 mg의 출발 물질 **256a**를 회수했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 7.16 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.19 (dd,  $J_1$  = 15.2 Hz,  $J_2$  = 12.4 Hz, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.02 (dd,  $J_1$  = 10.8 Hz,  $J_2$  = 4.0 Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J_1$  = 16.8 Hz,  $J_2$  = 2.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H);  $^{13}\text{C NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.9, 151.2, 144.2, 142.1, 141.9, 136.7, 129.8, 128.6, 128.0, 127.8, 127.3, 125.1, 123.9, 121.7, 117.1, 113.5, 104.7, 71.1, 64.2, 57.2, 56.3, 40.2, 32.0; MS (m/z): 확인 423.2 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0887]

[0888] 화합물 256c:

[0889] 에틸 아세테이트(2.5 mL)에 섞인 화합물 **256b**(195 mg, 0.487 mmol)의 교반되는 용액에 팔라듐 부착된 목탄(10%, 25.9 mg, 0.024 mmol)을 첨가했다. 플라스크에 잠시 진공을 가하고, 풍선 안의  $\text{H}_2$ 로 교환했다. 혼합물을 하룻밤 동안 계속하여 수소화하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 여과액을 감압하에 탈거시키고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올)로 정제하여 화합물 **256c**(126 mg, 수율 = 83%)를 백색 고체로 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz, MeOD):  $\delta$  8.14 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.48-3.37 (m, 2H), 3.12 (dd,  $J_1$  = 10.8 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J_1$  = 16.8 Hz,  $J_2$  = 2.8 Hz, 1H), 2.80 (s, 3H).



[0891]

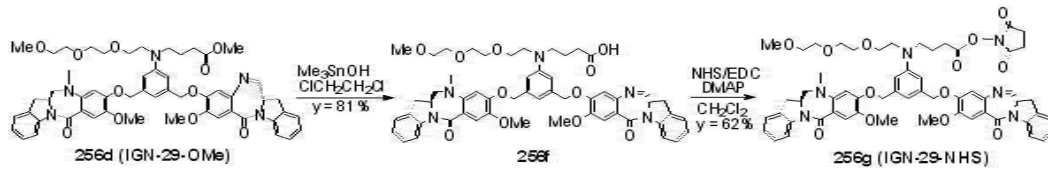
[0892] 화합물 256d (IGN-29-OMe):

[0893] 무수 디클로로메탄(2 mL)에 섞인 화합물 **249c**(136 mg, 0.34 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(142  $\mu$ L, 1.02 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -10°C로 냉각하고, 메탄설폰닐 클로라이드(66  $\mu$ L, 0.85 mmol)를 15 분간 천천히 첨가했다. 용액을 -10°C 내지 -5°C에서 60 분 동안 계속하여 교반하고, 얼음/물을 첨가하여 퀀칭했다. 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 차가운 물로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 메실레이트를 무색 오일로 제공했다. 메실레이트를 에틸 아세테이트를 수용하는 10 mL 둥근 바닥 플라스크에 옮기고, 증발시키고, 고진공을 걸었다. 화합물 **8**(120 mg, 0.41 mmol) 및 **256c**(106 mg, 0.34 mmol)를 첨가하고, 이어서 무수 DMF(1.5 mL), 무수 포타슘 카르보네이트(235 mg, 1.7 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 이를 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물을 제조용 역상 HPLC( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ 로 용리되는 C18 컬럼)로 정제하여 밝은 황색을 띠는 고체(46 mg, 수율 = 14%)로 화합물 **256d (IGN-29-OMe)** 및 화합물 **256e**를 제공했다. **256d**:  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  8.27 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.32-7.04 (m, 7H), 6.87 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.18-5.12 (m, 4H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 18H), 3.41-3.36 (m, 6H), 3.08 (dd,  $J_1$  = 10.8 Hz,  $J_2$  = 4.4 Hz, 1H), 2.56 (dd,  $J_1$  = 16.8 Hz,  $J_2$  = 2.8 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H),



2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.92-1.85 (m, 2H); MS (m/z): 확인 990.6 (M + Na)<sup>+</sup>, 1008.6 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

**256e**: MS (m/z): 확인 1006.6 (M + Na)<sup>+</sup>.



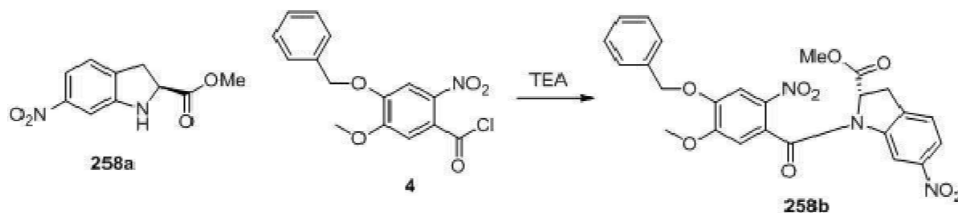
[0895]

[0896]

**화합물 256f 및 화합물 256g(IGN-29-NHS):**

[0897]

무수 1,2 디클로로에탄(1.5 mL)에 섞인 화합물 **256d**(46 mg, 0.048 mmol)의 용액에 트리메틸틴 하이드록사이드(129 mg, 0.71 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80°C로 가열하고, 하룻밤 동안 교반했다. 이를 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 포화 소듐 클로라이드 및 5% 염산(~1 mL)의 혼합 용액, 그 다음 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 잔류물이 실리카겔 컬럼을 통과하고, 디클로로메탄/메탄올로 용리되어 여분의 트리메틸틴 하이드록사이드를 제거했다. 생성물 분획을 증발시키고, 고진공을 걸어 산 **256f**(36.9 mg, 수율 = 81%)를 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 952.8 (M - H)<sup>-</sup>. 이후 화합물 **256f**(36.9 mg, 0.039 mmol)를 무수 디클로로메탄(0.8 mL)에 용해했다. N-하이드록시석신이미드(NHS, 13.4 mg, 0.12 mmol) 및 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드(EDC, 22.2 mg, 0.12 mmol)를 추후 첨가했다. 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반하고, 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 증발시키고, 잔류물을 제조용 역상 HPLC(아세토니트릴/물로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물을 포함하는 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시키고, 고진공을 걸어 화합물 **256g(IGN-29-NHS)**(25.4 mg, 수율 = 62%)를 밝은 황색을 띠는 고체로 제공했다. MS (m/z): 확인 1073.4 (M + Na)<sup>+</sup>, 1091.4 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1103.3 (M + 3H<sub>2</sub>O - H)<sup>-</sup>.



[0899]

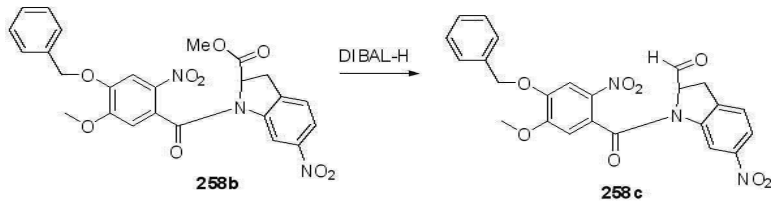
**실시예 24**

[0900]

**메틸 1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르복실레이트(258b):**

[0901]

메틸 6-니트로인돌린-2-카르복실레이트(**258a**)(0.233 g, 1.048 mmol)를 별도의 플라스크에서 무수 테트라하이드로푸란(4 mL)에 용해하고, 얼음조에서 0°C로 냉각했다. 또 다른 플라스크에서, 4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일 클로라이드(**4**)(0.371 g, 1.153 mmol)를 무수 테트라하이드로푸란(4 mL)에 용해하고, 얼음조에서 0°C로 냉각했다. 인돌린를 수용하는 플라스크에 주사기를 통하여 트리에틸아민(0.438 mL, 3.15 mmol)을 첨가하고, 아세틸 클로라이드 **4**를 카놀라를 통하여 0°C에서 반응 혼합물에 재빠르게 첨가했다. 반응물을 90 분 동안 0°C에서 교반한 다음 실온에서 추가 1 시간 동안 교반했다. 이후 반응물을 5% HCl로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(3x)로 추출했다. 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산에 섞인 30% 아세톤을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 메틸 1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르복실레이트(**258b**)(0.220 g, 0.434 mmol, 41.4 % 수율)를 황색을 띠는 폼으로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.30 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.64 (dd, 1 H, J = 2.4 Hz, 10.8), 5.23 (s, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.99 (dd, 1H, J = 2.0, 8.0 Hz), 9.04 (d, 1H, J = 2.0 Hz). MS (m/z), 확인 530.1 ([M]<sup>+</sup>+Na).



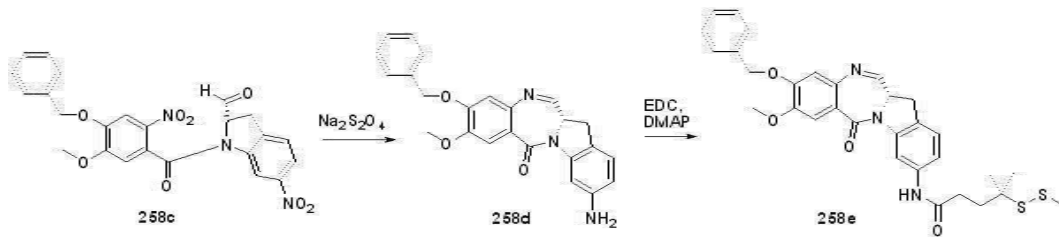
[0903]

[0904] **1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르보알데하이드(258c):**

[0905]

메틸 1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르복실레이트(**258b**)(1.023 g, 2.016 mmol)를 무수 디클로로메탄(2.5 mL) 및 톨루엔(7.5 mL)의 혼합물에 용해하고, 드라이아이스 및 아세톤 조에서 -78°C로 냉각했다. 15 분 후 DIBAL-H(THF에서 1.0M)(4.03 mL, 4.03 mmol)를 약 20 분에 걸쳐 주사기 펌프를 통하여 첨가했다. 결과의 용액을 2 hrs 동안 -78°C에서 교반하고, 그 후 메탄올(1ml)을 한 방울씩 첨가하여 반응물을 -78°C에서 퀀칭했다. 이후 반응물을 5% HCl 및 에틸 아세테이트로 희석하고, 실온으로 가온했다. 수성층을 추가의 에틸 아세테이트로 세척하고, 조합된 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조했다. 반응 혼합물이 셀라이트의 층에 통과되고, 진공에서 농축되었다. 미정제 잔류물을 헥산에 섞인 40% 아세톤을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르보알데하이드(**258c**)(621 mg, 1.301 mmol, 64.5 % 수율)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3.15-3.60 (m, 2H), 3.90 (s, 0.6H), 3.92 (s, 1.2H), 3.97 (s, 1.2H), 4.57 (d, 0.2H, J = 4.8 Hz), 5.21 (m, 2.4H), 5.5 (m, 0.4H), 6.39 (s, 0.4H), 6.46 (s, 0.2H), 6.76 (s, 0.2H), 6.89 (s, 0.4H), 7.01 (s, 0.4H), 7.19-7.41 (m, 5.6H), 7.60-7.77 (m, 1.6H), 7.86-7.91 (m, 0.8H), 8.94 (s, 0.4H), 9.34 (s, 0.4H), 9.74 (s, 0.4H), 9.90 (s, 0.2H). MS (m/z), 확인 500.1 ([M]<sup>+</sup>+Na).

[0907]



[0908] **화합물 258e:**

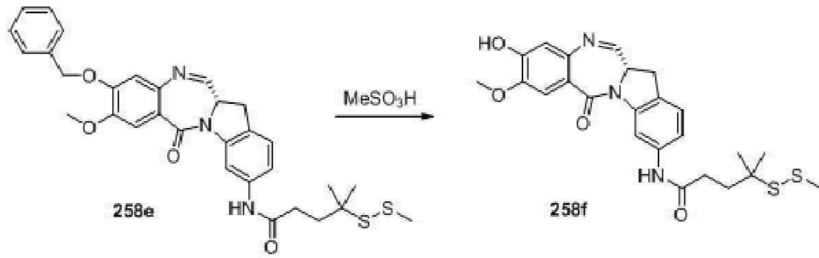
[0909]

1-(4-(벤질옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조일)-6-니트로인돌린-2-카르보알데하이드(**258c**)(0.125 g, 0.262 mmol)를 테트라하이드로퓨란(8 mL) 및 물(5.33 mL)에 용해했다. 이 용액에 소듐 하이드로설파이트(0.456 g, 2.62 mmol)를 첨가하고, 반응물을 격막으로 차단하고, 바늘로 통기시키고 (질소/아르곤이 필요하지 않음), 하룻밤 동안 교반했다. 메탄올을 반응 혼합물에 첨가하고, 추가 30 분 동안 교반했고, 상기 시점에서 반응물을 진공에서 농축하여 모든 용매를 제거했다. 잔류물을 메탄올 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물(20 mL)에 용해했고, 이는 용해되지 않는 잔류물을 남겼다. 혼합물이 셀라이트의 짧은 패드 상부에서 셀라이트의 짧은 패드를 통과하고, 메탄올 및 디클로로메탄의 1:1 혼합물로 완전히 행거졌다. 여과액을 셀라이트를 통하여 다시 여과한 다음, ~3-4의 pH가 달성될 때까지 디옥산에 섞인 HCl(4M)의 용액을 교반하며 첨가했다. 이후 반응물을 추가 30 분 동안 교반한 다음, 반응이 염기성(~pH 8-9)이 될 때까지 수성 소듐 바이카르보네이트를 첨가했고, 이 시간에 추가의 디클로로메탄을 첨가하고, 유기층을 제거했다. 수성층을 추가의 디클로로메탄으로 세척하고, 결과의 유기층을 조합하고, 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축했다. 화합물 **258d**(0.105 g, 0.263 mmol, 100 % 수율)를 포함하는 잔류물을 추가의 처리 없이 다음 단계에서 사용했다. MS (m/z), 확인 454.2 ([M]<sup>+</sup>+Na+CH<sub>3</sub>OH).

[0910]

4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄산(0.061 g, 0.313 mmol)을 수용하는 작은 바이알에, EDC(0.060 g, 0.313 mmol), 및 DMAP(0.038 g, 0.313 mmol)를 교반하며 디클로로메탄(1 mL)에 용해했다. 이 혼합물에 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해된 화합물 **258d**(0.125 g, 0.313 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 물을 첨가하고, 층들을 분리했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산에 섞인 50% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **258e**(0.037 g, 0.064 mmol, 20.54 % 수율)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1.27 (s, 6H), 1.97 (t, 2H, J = 8.0 Hz),

2.06 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 2.45 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 5.24 (q, 2H, J = 8.4 Hz), 6.90 (s, 1H), 7.22 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.39 (m, 5H), 7.55 (s, 1H), 7.82 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 8.07 (s, 1H). MS (m/z), 확인 630.3 ( $[M]^+ + Na + MeOH$ ).



[0912]

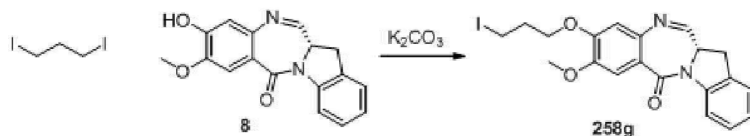
[0913]

**화합물 258f:**

[0914]

화합물 258e(0.0185 g, 0.032 mmol)를 무수 디클로로메탄(0.5 ml)에 용해하고, 이 용액에 무수 디클로로메탄(0.500 ml)에 용해된 메탄술포산(0.021 ml, 0.321 mmol)을 첨가하고, 결과의 혼합물을 실온에서 세 시간 동안 교반했다. 반응물을 얼음과 메탄올의 혼합물에 붓고, 수성 소듐 바이카르보네이트를 사용하여 pH 7로 중화했다. 이후 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 층들을 분리했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄에 섞인 3% 메탄올을 이용하여 실리카 ptlc로 정제하여 NH(4-메틸-4-메틸디오-펜타노에이트)-인돌 IGN 단량체(0.007 g, 0.014 mmol, 44.9 % 수율)를 제공했다. MS (m/z), 확인 484.0 ( $[M]^+ - 1$ ).

[0916]



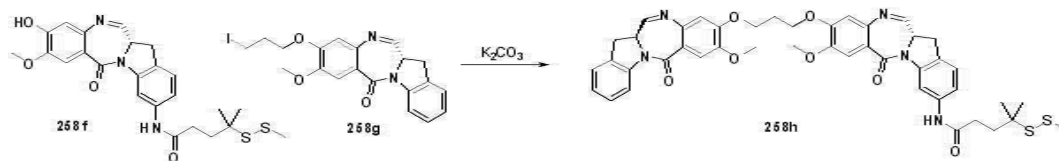
[0917]

**화합물 258g:**

[0918]

작은 바이알에서, 화합물 8(0.033 g, 0.112 mmol)을 교반하며 실온에서 DMF(1.5 ml)에 용해했다. 1,3-디아이오도프로판(0.065 ml, 0.561 mmol)을 첨가하고, 이어서 포타슘 카르보네이트(0.023 g, 0.168 mmol)를 첨가했다. 반응물을 포일로 덮고, 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산에 섞인 50% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 ptlc로 정제하여 화합물 258g(0.018 g, 0.039 mmol, 34.7 % 수율)를 제공했다. MS (m/z), 확인 533.0 ( $[M]^+ + K$ ).

[0920]



[0921]

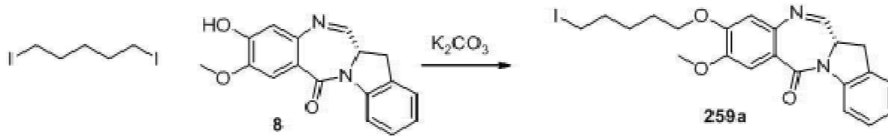
**화합물 258 h (IGN-15-SMe):**

[0922]

작은 바이알에서, 화합물 258f(0.007 g, 0.014 mmol)을 교반하며 실온에서 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해했다. 화합물 8(6.66 mg, 0.014 mmol)을 첨가하고, 이어서 포타슘 카르보네이트(1.992 mg, 0.014 mmol)를 첨가했다. 반응물을 포일로 덮고, 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄에 섞인 5% 메탄올에서 실리카 ptlc 플레이트로 정제하여 화합물 258h (IGN-15-SMe)(0.005 g, 7.32 , 50.8 % 수율)를 제공했다. MS (m/z), 확인 906.3 ( $[M]^+ + Na + 2CH3OH$ ).

[0924]

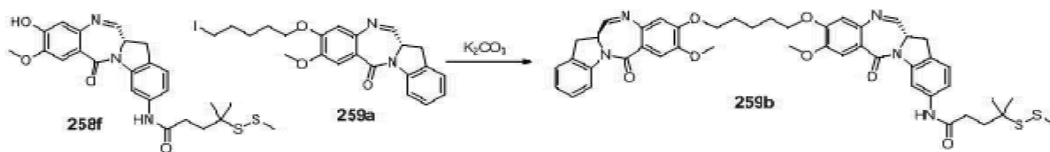
**실시예 25**



[0925]

[0926] **화합물 259a:**

[0927] 작은 바이알에서, 화합물 8(0.100 g, 0.340 mmol)을 교반하며 실온에서 DMF(5 ml)에 용해했다. 1,5-디아이오도펜탄(0.506 ml, 3.40 mmol)을 첨가하고, 이어서 포타슘 카르보네이트(0.070 g, 0.510 mmol)를 첨가했다. 반응물을 포일로 덮고, 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 헥산에 섞인 50% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 ptlc로 정제하여 **화합물 259a**(0.045 g, 7.32%, 27% 수율)를 제공했다.  $^1H$  NMR (400 Hz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1.64 (m, 2H), 1.94 (m, 4H), 3.24 (t, 2H,  $J = 6.5$  Hz), 3.52 (dd, 1H,  $J = 4.0, 16.6$  Hz), 3.73 (dd, 1H,  $J = 10.5, 16.6$  Hz), 3.98 (s, 3H), 4.12 (m, 2H), 4.50 (dt, 1H,  $J = 4.0, 11.2$  Hz), 6.84 (s, 1H), 7.13 (t, 1H,  $J = 6.0$  Hz), 7.29 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.90 (d, 1H,  $J = 4.4$  Hz), 8.29 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz). MS (m/z), 확인 533.3 ( $[M]^+ + K$ ).

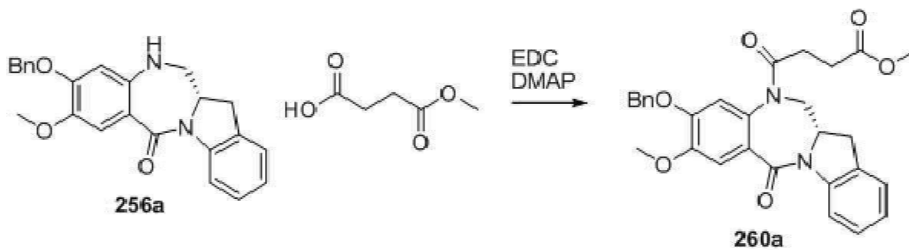


[0929]

[0930] **화합물 259b (IGN-21-SMe):**

[0931] 작은 바이알에서, 화합물 258f(15 mg, 0.031 mmol)를 교반하며 실온에서 디메틸포름아미드(1 ml)에 용해했다. 화합물 259a(17.42 mg, 0.036 mmol)를 첨가하고, 이어서 포타슘 카르보네이트(4.27 mg, 0.031 mmol)를 첨가했다. 반응물을 포일로 덮고, 실온에서 하룻밤 동안 교반했다. 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 수성 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 디클로로메탄에 섞인 5% 메탄올에서 실리카 ptlc 플레이트로 정제하여 화합물 259a(IGN-15-SMe)(0.006 g, 7.32%, 22% 수율)를 제공했다. MS (m/z), 확인 934.1 ( $[M]^+ + Na + 2CH_3OH$ ).

[0933] **실시예 26**

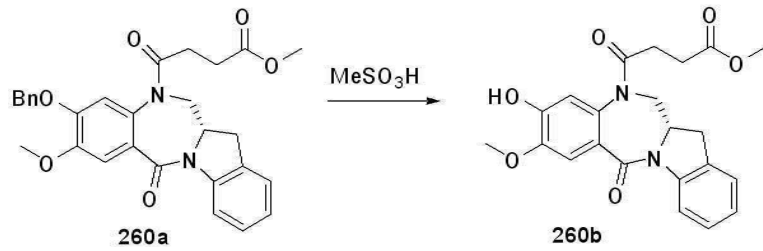


[0934]

[0935] **화합물 260a:**

[0936] 화합물 256a(55 mg, 0.142 mmol)를 무수 디클로로메탄에 용해한 다음, 4-메톡시-4-옥소부탄산(76mg, 0.575 mmol), EDC(70mg, 0.365 mmol), 및 DMAP(8.69 mg, 0.071 mmol)를 잇달아 첨가했다. 혼합물을 하룻밤 동안 실온에서 교반하고, 출발 물질이 남아 있지 않음을 보증하기 위하여 TLC로 체크했다. 이후 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 희석했다. 에틸 아세테이트로 추가로 추출한 후, 유기물을 브라인으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 미정제 잔류물을 헥산에 섞인 50% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 260a(54 mg, 수율 = 76%)를 제공했다.  $^1H$  NMR (400 Hz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.21 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.45-7.25 (m, 7H), 7.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.08 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.825 (s, 1H), 5.27 (q,  $J = 15.1$  Hz, 2H), 4.56 (t,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.44-3.38(m, 2H), 2.88 (dd,  $J_1 = 16.4$  Hz,  $J_2 = 2$  Hz, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H),

2.26-2.18 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 1H); MS (m/z), 확인 523.1 (M + Na)<sup>+</sup>.



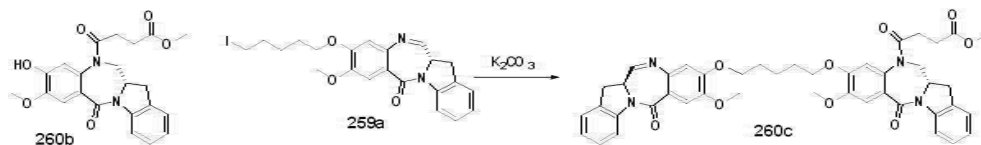
[0939]

**화합물 260b:**

[0940]

[0941]

무수 디클로로메탄(11.5 ml)에 섞인 화합물 **260a**(50mg, 0.100 mmol)의 용액에 메탄설폰산(0.389 ml, 5.99 mmol)을 한 방울씩 첨가하여 황색 용액을 생성했다. 반응물을 실온에서 교반하고, 30 분에서 완결 시작까지 TLC 로 모니터링했다. 이를 물 및 메탄올로 희석한 다음, 포화 소듐 바이카르보네이트를 이용하여 pH 7로 중화했다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 소듐 설페이트로 건조했다. 미정제 생성물을 디클로로메탄에 섞인 6% 메탄올을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **260b**(40mg, 수율 = 98%)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.63 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.90 (dd, J<sub>1</sub> = 16.2 Hz, J<sub>2</sub> = 2.2 Hz, 1H), 2.69-2.59 (m, 2H), 2.52-2.45 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H); MS (m/z), 확인 433 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0943]

[0944]

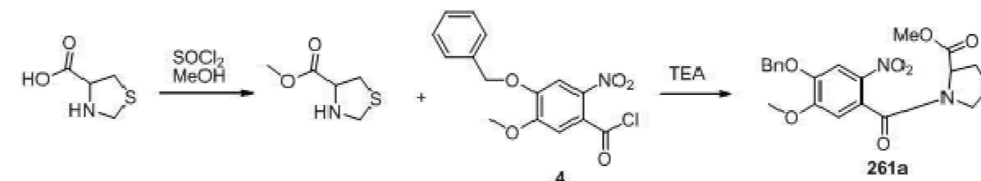
**화합물 260c:**

[0945]

화합물 **260b**(20mg, 0.049 mmol) 및 화합물 **259a**(30mg, 0.061 mmol)를 무수 N,N-디메틸포름아미드(1 ml)에 용해했다. 포타슘 카르보네이트(20.20 mg, 0.146 mmol)를 첨가하고, 반응을 하룻밤 동안 실온에서 교반했다. 이를 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기물을 브라인으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조했다. 미정제 생성물을 디클로로메탄에 섞인 5% 메탄올을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **260c**(25 mg, 수율 = 66%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 813.5 (M + Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

[0947]

**실시예 27**



[0949]

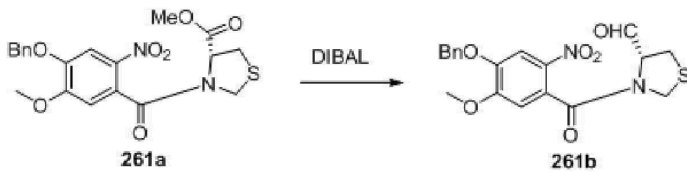
[0950]

**화합물 261a:**

[0951]

상용화되어 구입 가능한 출발 물질, 티아졸리딘-4-카르복실산(1.3g, 9.59 mmol)을 무수 메탄올(19.18 mL)에 용해하고, 얼음조에서 0°C로 냉각했다. 티오닐 클로라이드(1.40 mL, 19.18 mmol)를 한 방울씩 첨가하고, 반응을 30 분 동안 교반했다. 얼음조를 제거하고, 교반을 4-5 시간 또는 하룻밤 동안 계속했다. 용매를 탈거시키고, 생성물을 고진공에 두어 4-(메톡시카르보닐)티아졸리딘-3-염 클로라이드를 제공했다. 추가의 정제 없이 100% 수율을 가정하여, 4-(메톡시카르보닐)티아졸리딘-3-염 클로라이드(1.761 g, 9.59 mmol) 및 화합물 4(3.39 g, 10.55 mmol)를 각각 테트라하이드로퓨란(32.0 mL) 따로따로 용해하고, 0°C로 냉각했다. 트리에틸아민(4.41 mL, 31.6 mmol)을 4-(메톡시카르보닐)티아졸리딘-3-염 클로라이드를 포함하는 용액에 첨가한 다음, 화합물 4를 카놀라를 통하여 재빠르게 첨가했다. 20 분 후, 용액이 염기성을 보이기 위하여 pH를 체크했다. 반응물을 0°C에서

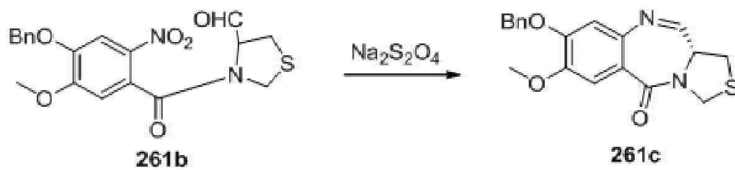
1.5 시간 동안 교반한 다음 실온에서 30 분 동안 교반하고, MS로 체크했다. 이를 차가운 5% 염산으로 퀴칭하고, 차가운 에틸 아세테이트 및 물로 희석했다. 용액을 에틸 아세테이트로 세 번 추출하고, 조합된 유기물을 브라인, 포화 소듐 바이카르보네이트, 그 다음 다시 브라인으로 세척했다. 이를 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 탈거시켰다. 미정제 물질을 헥산에서 50% 내지 75% 에틸 아세테이트의 구배를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **261a**(4.1g, 수율 = 99%)를 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 화합물은 뚜렷한 한 쌍의 회전 이성질체로 나타난다.  $\delta$  7.78 (s, 0.6H), 7.74 (s, 0.4H), 7.48-7.35 (m, 5H), 6.96 (s, 0.4H), 6.92 (s, 0.6H), 5.40 (dd,  $J_1 = 7.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3.4\text{ Hz}$ , 0.6H), 5.31-5.22 (m, 2H), 5.13 (d, 9.6Hz, 0.4H), 4.60 (d,  $J = 9.6\text{ Hz}$ , 0.4H), 4.46 (dd,  $J_1 = 4.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 3.2\text{ Hz}$ , 0.4 H), 4.36 (d,  $J = 8.4\text{ Hz}$ , 0.6 H), 4.26 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 0.6H), 4.02 (s, 1.8H), 3.96 (s, 1.2 H), 3.86 (s, 1.8H), 3.71 (s, 1.2H), 3.48-3.43 (m, 0.6H), 3.36-3.29 (m, 1.4H); MS (m/z), 확인 455.3 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0953]

[0954] 화합물 261b:

[0955] 화합물 261a(4.1 g, 9.48 mmol)를 디클로로메탄(11 mL) 및 톨루엔(33 mL)에 용해한 다음, 아세톤/드라이아이스 조에서 -78°C로 냉각했다. 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(18.96 mL, 18.96 mmol)를 주사기 펌프를 이용하여 적어도 30 분에 걸쳐 매우 천천히 첨가했다. 반응물을 -78°C에서 3 시간 동안 교반하고, 메탄올(0.4mL), 그 다음 5% 염산(30mL)으로 퀴칭했다. 에틸 아세테이트(100mL)를 첨가하고, 얼음조를 제거했다. 혼합물을 실온에서 30 분 동안 계속하여 교반했다. 이를 에틸 아세테이트를 이용하여 추출하고, 조합된 유기물을 브라인, 포화 소듐 바이카르보네이트, 그 다음 다시 브라인으로 세척했다. 이를 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 미정제 물질을 헥산에 섞인 75% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **261b**(2.3g, 수율 = 60%)를 제공했다.  $^1\text{H NMR}$  (400 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ): 화합물은 한 쌍의 회전 이성질체로 나타난다.  $\delta$  9.80 (s, 0.8H), 9.41 (s, 0.2H), 7.80 (s, 0.8H), 7.73 (s, 0.2H), 7.49-7.36 (m, 5H), 6.91 (s, 0.2H), 6.84 (s, 0.8H), 5.25-5.22 (m, 2H), 4.85-4.73 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 3H), 3.40-3.26 (m, 2H); MS (m/z), 확인 425.0 (M + Na)<sup>+</sup>.

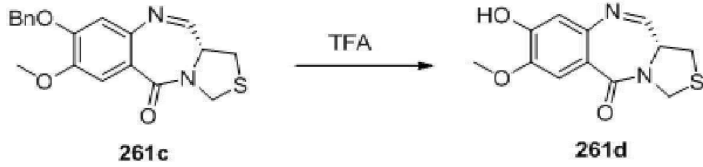


[0957]

[0958] 화합물 261c:

[0959] 화합물 261b를 테트라하이드로퓨란(230 mL) 그 다음 물(150 mL)에 용해했다. 소듐 하이드로설파이드(5.27 g, 25.7 mmol)를 소량으로 일부분씩 천천히 첨가했다. 용액이 흐리게 남아있다면, 용액이 투명해질 때까지 추가의 물을 한 방울씩 첨가했다. 반응물을 격막으로 차단하고, 바늘로  $\text{SO}_2$  기체의 방출을 허용하고, 하룻밤 동안 교반했다. 용액은 황색에서 매우 연한 거의 무색의 용액으로 변했다. 다음 날 아침, 용액이 투명해질 때까지 물을 첨가한 다음, 메탄올(30 mL)을 첨가했다. 이를 2 시간 동안 추가로 교반하고, 이후 용매를 증발시키고, 잔류물을 아세토니트릴과 함께 적어도 두 번 다시 증발시켰다. 백색 잔류물을 몇 시간 동안 고진공에 두었다. 이를 메탄올:디클로로메탄 [1:1]에 재용해하고, 셀라이트를 통하여 여과하고, 탈거시켰다. 메탄올 중의 희석이 입자 없이 투명하게 보일 때까지 여과 단계를 반복했다. 중간체를 완전히 건조될 때까지 고진공에 둔 다음, 무수 메탄올(50mL)에 용해했다. 아세틸 클로라이드(1.9mL, 26.7 mmol)를 실온에서 한 방울씩 첨가하여, 황색 침전물을 형성시켰다. 이를 실온에서 30 분 동안 교반하고, 포화 소듐 바이카르보네이트로 퀴칭했다. 혼합물을 디클로로메탄 및 물(130mL/85mL)로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 수성층을 소듐 하이드로젠설파이드로 산성화하고, 농축하여 부피를 줄인 다음, 재추출했다. 조합된 유기물을 포화 소듐 바이카르보네이트 및 브라인으로 세척

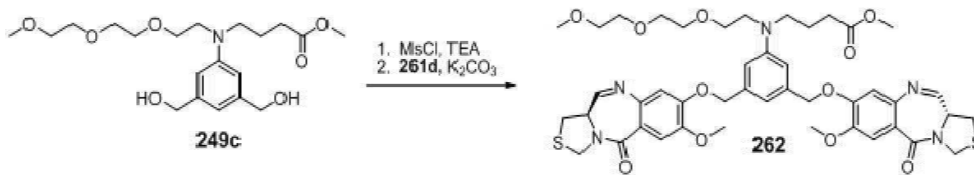
하고, 소듐 설페이트로 건조했다. 탈거된 잔류물을 헥산에 섞인 60% 에틸 아세테이트를 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **261c**(1.2g, 수율 = 59 %)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.69 (d, J = 4.4Hz, 1 H), 7.52-7.28 (m, 6H), 6.87 (s, 1H), 5.22 (q, J = 12.3 Hz, 2H), 4.85, (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.03-4.02 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.45-3.23 (m, 1H); MS (m/z), 확인 377.3 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0961]

[0962] 화합물 261d:

[0963] 화합물 261c(75mg, 0.212 mmol)를 순수한(neat) 트리플루오로아세트산(0.4 ml, 5.19 mmol)에 용해했다. 이를 대략 1 시간 동안 50℃에서 환류시킨 다음, 온도를 80℃로 높였다. 총 3 시간 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 섞인 5 % 메탄올을 이용하여 PTLC로 직접 정제하여 화합물 **261d**(19.4 mg, 35%)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.91(s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.85 (d, J = 10.4Hz, 1H), 4.58 (J = 10.4 Hz, 1H), 4.05-4.02 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.50 (dd, J<sub>1</sub> = 12.4Hz, J<sub>2</sub> = 6 Hz, 1H), 3.32, (dd, J<sub>1</sub> = 12.4 H, J<sub>2</sub> = 2 Hz, 1H); MS (m/z), 확인 319.0 (M + Na+ MeOH)<sup>+</sup>.



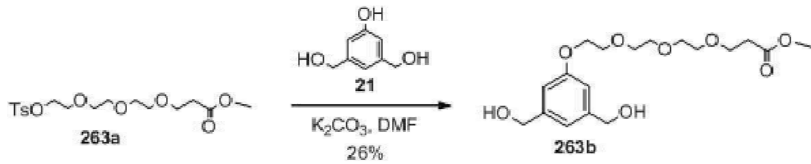
[0965] 실시예 28

[0966] 화합물 262:

[0967] 화합물 249c(18 mg, 0.045 mmol)를 무수 디클로로메탄(0.45mL)에 용해한 다음, 얼음/브라인 조에서 냉각했다. 첫 번째로, 트리에틸아민(0.022 ml, 0.158 mmol), 그 다음 메탄설포닐 클로라이드(10.46 μl, 0.135 mmol)를 첨가했는데; 두 번째는 매우 느리게 첨가했다. 혼합물을 조에서 1 시간 동안 계속하여 교반했다. 반응물을 얼음/물로 쿼칭하고, 차가운 에틸 아세테이트로 희석했다. 분리 후, 유기층을 차가운 물로 다시 세척하고, 소듐 설페이트로 건조했다. 이를 여과하고, 감압하에 증발시키고, 온도를 20℃ 아래로 유지한 다음, 직접 사용되도록 고진공에 두었다. 완전히 건조되는 대로, 생성물 및 화합물 261d(28.5 mg, 0.108 mmol)를 무수 N,N-디메틸포름아미드(350 μl)에 용해했다. 포타슘 카르보네이트(29.8 mg, 0.216 mmol)를 첨가했다. 하룻밤 동안 실온에서 교반한 후, 반응물을 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 탈거시켰다.

[0968] 미정제 생성물을 먼저 디클로로메탄에 섞인 4% 메탄올을 이용하여 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 기본 잔류물을 제거했다. 이후 회수된 물질을 역상 HPLC(C18 컬럼, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, 3:1로 충전된 컬럼, 주입 전에 원심분리됨)를 이용하여 정제하여 화합물 **262**를 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.68 (dd, J<sub>1</sub> = 4.4 Hz, J<sub>2</sub> = 1.6 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.71 (s, 2H), 5.16 (dq, J<sub>1</sub>= 8.4 Hz, J<sub>2</sub> = 2.2, 4H), 4.85 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.58 (J = 10.4 Hz, 2H), 4.04-3.97 (m, 7H), 3.68-3.38 (m, 18 H), 3.40-3.29 (m, 7H), 2.33 (t, 7.2 Hz, 2H), 1.89-1.35 (m, 2 H) MS (m/z), 확인 914.1 (M + Na)<sup>+</sup>.

[0970] 실시예 29 (IGN-13)

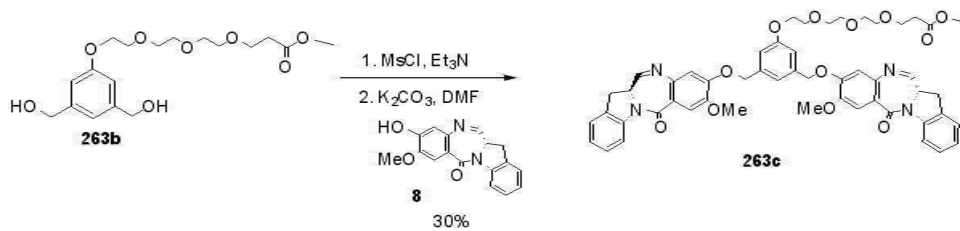


[0971]

[0972] **메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(263b):**

[0973]

무수 DMF(7.8 ml)에 섞인 메틸 3-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(263a)(1.504 g, 3.85 mmol) 및 (5-하이드록시-1,3-페닐렌)디메탄올(21)(0.54 g, 3.50 mmol)의 교반되는 혼합물에 포타슘 카르보네이트(0.726 g, 5.25 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 75℃에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(263b)(340mg, 26%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.83 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 4.05 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.70-3.56 (m, 8H), 3.26 (s, 2H), 2.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.31, 159.1, 143.0, 117.7, 112.1, 70.8, 70.7, 70.5, 70.4, 69.8, 67.5, 66.6, 64.7, 51.8, 34.9; MS (m/z), 확인 395.2 (M + Na)<sup>+</sup>.



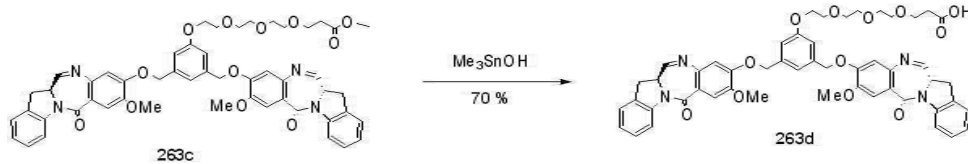
[0975]

[0976] **화합물 263c:**

[0977]

무수 디클로로메탄(5.5 ml)에 섞인 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(263b)(145 mg, 0.389 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(0.163 ml, 1.168 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -5℃로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드(0.076 ml, 0.973 mmol)를 천천히 첨가했다. -5℃에서 한 시간 동안 교반한 후, 반응물을 차가운 물로 퀀칭하고, 차가운 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스((메틸설포닐옥시)메틸)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트를 제공했다. MS (m/z), 확인 551.1 (M + Na)<sup>+</sup>. 무수 DMF(3.9 ml)에 섞인 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스((메틸설포닐옥시)메틸)페녹시)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(206 mg, 0.390 mmol) 및 화합물 8(287mg, 0.974 mmol)의 교반되는 혼합물에 포타슘 카르보네이트(269 mg, 1.949 mmol)를 첨가했다. 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기 추출물을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 이어서 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)에 의한 정제가 화합물 263c(110mg, 30%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.49 (s, 2H), 7.19 (m, 4H), 7.02 (m, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 5.10 (m, 4H), 4.39 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.77 (m, 2H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 8H), 3.40 (m, 2H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS (m/z), 확인 965.3 (M + H<sub>2</sub>O+Na)<sup>+</sup>, 983.3 (M +2H<sub>2</sub>O+ Na)<sup>+</sup>.





[0978]

[0979]

**화합물 263d:**

[0980]

1,2-디클로로에탄(2.2 ml)에 섞인 화합물 **263c**(51 mg, 0.055 mmol)의 용액에 트리메틸 틴 하이드록사이드(199 mg, 1.103 mmol)를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 80°C에서 교반한 다음, 실온으로 냉각하고, 포화 암모늄 클로라이드로 킨칭했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 화합물 **263d**(35mg, 70%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (m, 3H), 7.00 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.21 (m, 4H), 4.49 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.89 (m, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.70 (m, 10H), 3.51 (m, 2H), 2.62 (m, 2H); MS (m/z), 확인 909.2 (M -1)<sup>-</sup>, 927.2 (M -1+ H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>, 945.2 (M -1+2H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.

[0982]

[0983]

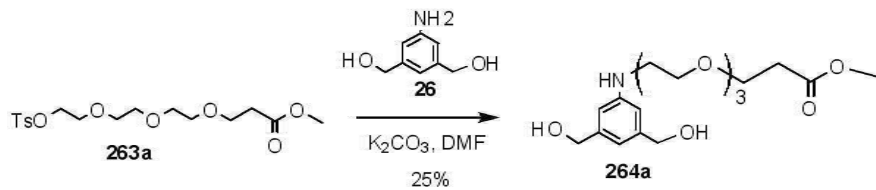
**화합물 263e:**

[0984]

무수 디클로로메탄(2.5 mL)에 섞인 화합물 **263d**(30 mg, 0.033 mmol)의 용액에 N-하이드록시 석신이미드(9.77 mg, 0.082 mmol), EDC(15.78 mg, 0.082 mmol), 및 DMAP(0.406 mg, 3.29 )를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석했다. 혼합물을 포화 암모늄 클로라이드 및 브라인으로 세척했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물을 포함하는 분획을 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 아세토니트릴과 감압하에 공증발시켜 화합물 **263e**(4.5mg, 13%)를 백색 고체로 제공했다; MS (m/z), 확인 1030.4 (M + Na)<sup>+</sup>, 1046.3 (M +K)<sup>+</sup>.

[0986]

**실시예 30 (IGN-27)**



[0987]

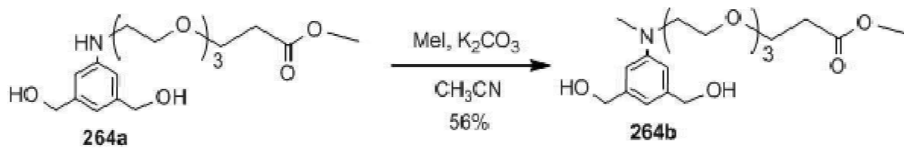
[0988]

**메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로판오에이트(264a):**

[0989]

무수 DMF(1.4 ml)에 섞인 메틸 3-(2-(2-(2-(토실옥시)에톡시)에톡시)에톡시)프로판오에이트(**263a**)(250 mg, 0.640 mmol) 및 (5-아미노-1,3-페닐렌)디메탄올(**26**)(108 mg, 0.704 mmol)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(133 mg, 0.960 mmol)를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 80°C에서 교반한 다음, 실온으로 냉각했다. 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(5% 메탄올/메틸렌 클로라이드)에 의한 정제가 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로판오에이트(**264a**)(61mg, 25%)를 산출했다; <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.49 (s, 4H), 3.67 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.64-3.54 (m, 10H), 3.21 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS (m/z), 확인

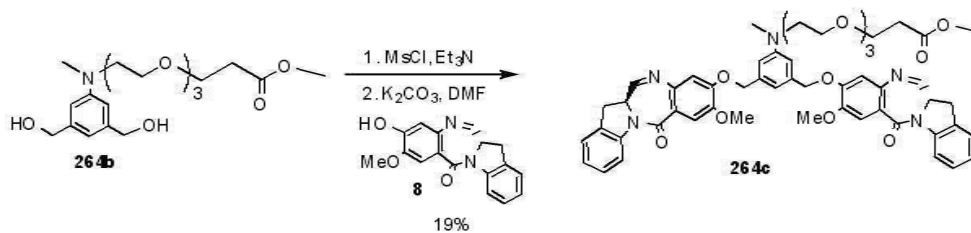
394.3 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0991]

[0992] 화합물 264b:

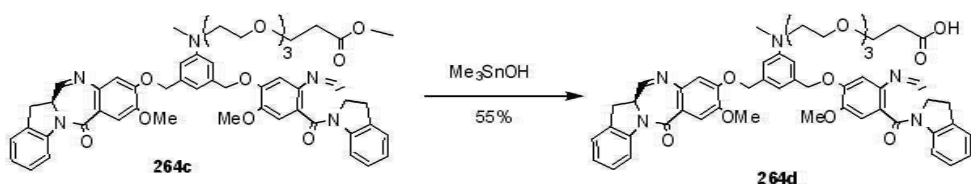
[0993] 아세트니트릴(1.6 ml)에 섞인 메틸 3-(2-(2-(2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐아미노)에톡시)에톡시)에톡시)프로파노에이트(**264a**)(60 mg, 0.162 mmol)의 용액에 아이오도메탄(0.013 ml, 0.210 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(26.8 mg, 0.194 mmol)를 첨가했다. 반응물을 82°C에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각한 다음, 용매를 감압하에 제거했다. 미정제 물질을 3:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH로 희석하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 여과액을 농축하고, 5% 메탄올/디클로로메탄으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **264b**(35mg, 56%)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.58 (s, 3H), 4.52 (s, 4H), 3.64 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (m, 12H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.1, 149.8, 142.4, 113.4, 109.9, 70.7, 70.6, 70.4, 70.3, 68.6, 66.5, 65.6, 52.3, 51.7, 38.9, 34.8; MS (m/z), 확인 408.4 (M + Na)<sup>+</sup>.



[0995]

[0996] 화합물 264c:

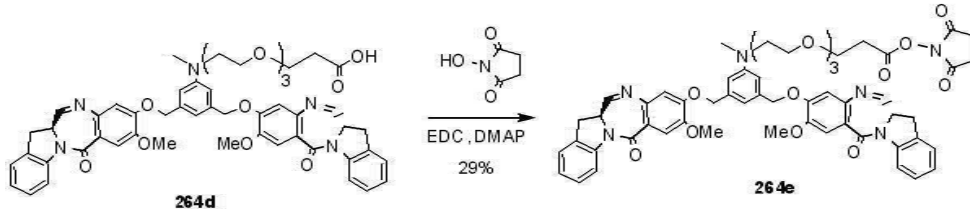
[0997] 무수 디클로로메탄(2.8 mL)에 섞인 화합물 **264b**(60 mg, 0.156 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(0.065 mL, 0.467 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드(0.030 mL, 0.389 mmol)를 천천히 첨가했다. -5°C에서 한 시간 동안 교반한 후, 반응물을 차가운 물로 퀴칭하고, 차가운 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 디메실레이트 중간체를 제공했다. MS (m/z), 확인 564.0 (M + Na)<sup>+</sup>. 무수 DMF(0.9 mL)에 섞인 디메실레이트 링커(49 mg, 0.090 mmol) 및 화합물 **8**(66.6 mg, 0.226 mmol)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(62.5 mg, 0.452 mmol)를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기 추출물을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), 이어서 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)에 의한 정제가 화합물 **264c**(16mg, 19%)를 백색 고체로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.18 (m, 4H), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.08 (m, 4H), 4.39 (m, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (m, 12H), 3.40 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.51 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS (m/z), 확인 978.3 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 996.3 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.



[0999]

[1000] **화합물 264d :**

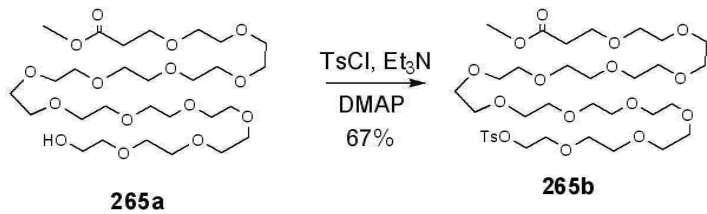
[1001] 무수 1,2-디클로로에탄(1.1 ml)에 섞인 화합물 **264c** (26 mg, 0.028 mmol)의 용액에 트리메틸 틴 하이드록사이드 (100 mg, 0.554 mmol)를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 80°C에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 디클로로메탄 및 포화 암모늄 클로라이드로 추출했다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 5% 메탄올/메틸렌 클로라이드에서 제조용 TLC에 의한 정제가 화합물 **264d**(14mg, 55%)를 산출했다. MS (m/z), 확인 922.1 (M-1)<sup>-</sup>, 940.0 (M -1+ H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>, 958.1 (M -1+ 2H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.



[1003] **화합물 264e :**

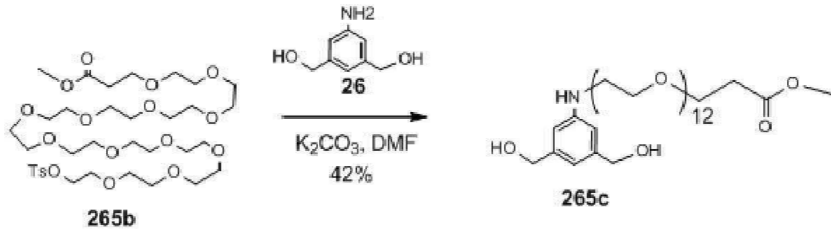
[1004] 무수 디클로로메탄(1.0 mL)에 섞인 화합물 **264d**(13 mg, 0.014 mmol)의 교반되는 용액에 N-하이드록시석신이미드 (5.01 mg, 0.042 mmol), EDC(8.09 mg, 0.042 mmol), 및 DMAP(0.172 mg, 1.407 )를 첨가했다. 반응물을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 암모늄 클로라이드로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 물질을 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)으로 정제했다. 생성물을 포함하는 분획을 조합하고, 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 아세토니트릴과 함께 감압하에 공증발시켜 화합물 **264e**(4.1mg, 29%)를 수득했다. MS (m/z), 확인 1021.3 (M + H)<sup>+</sup>, 1043.2 (M + Na)<sup>+</sup>, 1061.2 (M + H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>, 1079.2 (M + 2H<sub>2</sub>O + Na)<sup>+</sup>.

[1007] **실시예 31 (IGN-28)**



[1008] **메틸 1-(토실옥시)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트 (265b):**

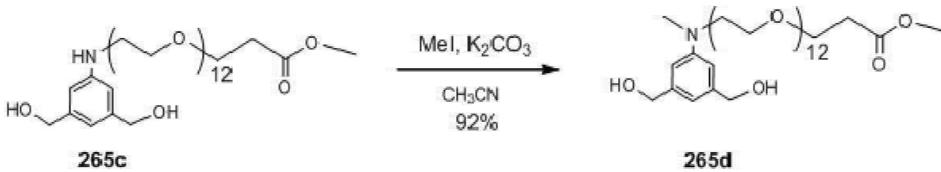
[1010] 0°C의 디클로로메탄(9.48 mL)에 섞인 메틸 1-하이드록시-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트(**265a**)(1.2 g, 1.897 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(0.529 mL, 3.79 mmol), 톨루엔 설포닐클로라이드(0.542 g, 2.84 mmol) 및 DMAP(0.023 g, 0.190 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 한 시간 동안 0°C에서 교반한 다음 세 시간 동안 주위 온도에서 교반하고, 그 후 이를 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 두 번 추출했다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 메틸 1-(토실옥시)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트(**265b**)(1.0g, 67%)를 밝은 황색 오일로 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.80 (d, J= 8.4Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0Hz, 2H), 4.16 (t, J= 4.8Hz, 2H), 3.75 (t, J= 6.4Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (m, 46H), 2.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).



[1012]

[1013] **메틸 1-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트 (265c):**

[1014] 무수 DMF(2.0 ml)에 섞인 메틸 1-(토실옥시)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트 (265b)(700 mg, 0.890 mmol) 및 (5-아미노-1,3-페닐렌)디메탄올(26)(150 mg, 0.978 mmol)의 교반되는 혼합물에 포타슘 카르보네이트(184 mg, 1.334 mmol)를 첨가했다. 반응을 80℃에서 하룻밤 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 킁칭하고, 10% 메탄올/메틸렌 클로라이드로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(5 →15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리됨)로 정제하여 메틸 1-(3,5-비스(하이드록시메틸) 페닐아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트 (265c)(285mg, 42%)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.62 (s, 1H), 6.51 (s, 2H), 4.52 (s, 4H), 3.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.61 (m, 48H), 2.94 (s, 2H), 2.63 (s, 1H), 2.57 (t, J = 6.4 Hz, 2H); MS (m/z), 확인 790.4 (M +Na)<sup>+</sup>.



[1016]

[1017] **메틸 2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-도데카옥사-2-아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (265d):**

[1018] 무수 DMF(1.0 ml)에 섞인 메틸 1-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐아미노)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33,36-도데카옥사노나트리아콘탄-39-오에이트 (265c)(67 mg, 0.087 mmol)의 교반되는 용액에 아이오도메탄(7.06 μl, 0.113 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(14.47 mg, 0.105 mmol)를 첨가했다. 반응을 82℃에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 제조용 TLC(10% MeOH/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 메틸 2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-5,8,11,14,17,20,23,26,29, 32,35,38-도데카옥사-2-아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (265d)(62mg, 92%)를 제공했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.65 (s, 3H), 4.59 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.61 (m, 46H), 3.54 (t, J = 6.0 Hz, 2H) 2.98 (s, 3H), 2.59 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.55 (m, 2H); MS (m/z), 확인 820.5 (M +K)<sup>+</sup>.

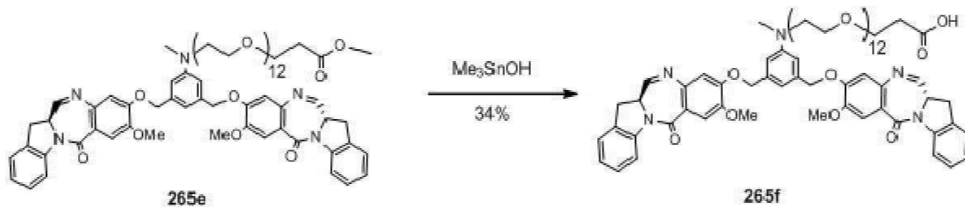


[1020]

[1021] **화합물 265e:**

[1022] 무수 디클로로메탄(1.4 mL)에 섞인 메틸 2-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-도데카옥사-2-아자헨테트라콘탄-41-오에이트 (265d)(71 mg, 0.091 mmol)의 교반되는 용액에 트

리에틸아민(0.038 mL, 0.272 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 메탄설폰닐 클로라이드(0.018 mL, 0.227 mmol)를 천천히 첨가했다. 한 시간 동안 -5°C에서 교반한 후, 반응을 차가운 물로 쿨칭하고, 차가운 에틸 아세이트로 추출했다. 유기 추출물을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 메틸 2-(3,5-비스((메틸설폰닐옥시)메틸)페닐)-5,8,11,14,17,20, 23,26,29,32, 35,38-도데카옥사-2-아자헨테트라콘탄-41-오에이트를 제공했다. MS (m/z), 확인 960.2 (M + Na)<sup>+</sup>. 무수 DMF(0.8 mL)에 섞인 메틸 2-(3,5-비스((메틸설폰닐옥시)메틸)페닐)-5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38-도데카옥사-2-아자헨테트라콘탄-41-오에이트(69 mg, 0.074 mmol) 및 화합물 8(54.1 mg, 0.184 mmol)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(50.8 mg, 0.368 mmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반되도록 했다. 반응을 물로 쿨칭하고, 디클로로 메탄으로 두 번 추출했다. 남아 있는 수성 층을 50% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 두 번 추출했다. 조합된 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 플래시 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 이어 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)에 의한 정제가 화합물 265e(23mg, 23%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 1375.4 (M +Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>, 1393.4 (M + Na + 2H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

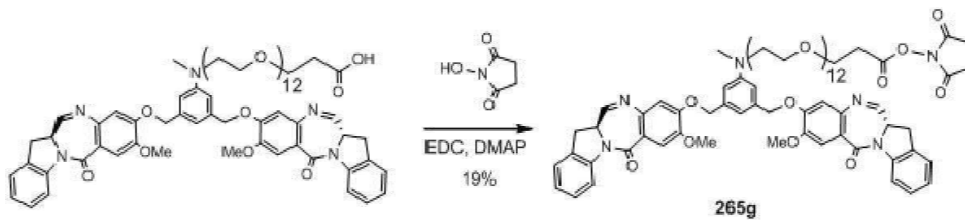


[1024]

[1025] **화합물 265f:**

[1026]

무수 1,2-디클로로에탄(300 μl)에 섞인 화합물 265e(22 mg, 0.016 mmol)의 교반되는 용액에 트리메틸 틴 하이드록사이드(44.7 mg, 0.247 mmol)를 첨가했다. 반응을 90°C에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각 되도록 한 다음, 디클로로메탄으로 희석했다. 유기층을 몇 방울의 5% 진한 염산을 포함하는 브라인, 그 다음 브라인 단독으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 제조용 TLC(2x 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 화합물 265f(7.5mg, 34%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 1318.4 (M -1)<sup>-</sup>, 1336.4 (M -1+ H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>, 1354.4 (M -1+2H<sub>2</sub>O)<sup>-</sup>.



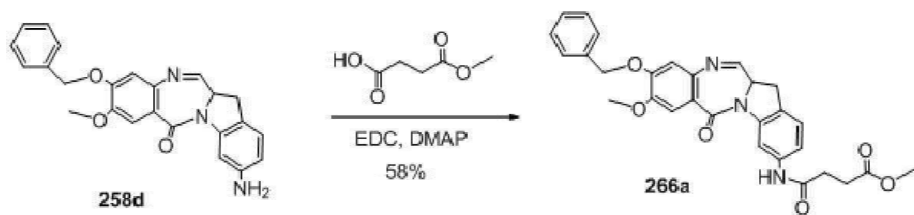
[1028]

[1029] **화합물 265g:**

[1030]

무수 디클로로메탄(400 μl)에 섞인 화합물 265f(7.5 mg, 5.68 μmol)의 교반되는 용액에 N-하이드록시 석신이미드(1.961 mg, 0.017 mmol), EDC(3.27 mg, 0.017 mmol), 및 DMAP(0.069 mg, 0.568 μmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄 및 포화 암모늄 클로라이드로 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 용매를 감압하에 제거했다. 미정제 물질을 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)로 정제했다. 생성물을 포함하는 분획을 디클로로메탄으로 추출하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 아세트니트릴과 함께 공증발시켜 화합물 265g(1.5mg, 19%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 1439.9 (M +Na)<sup>+</sup>, 1457.9 (M + Na + H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>.

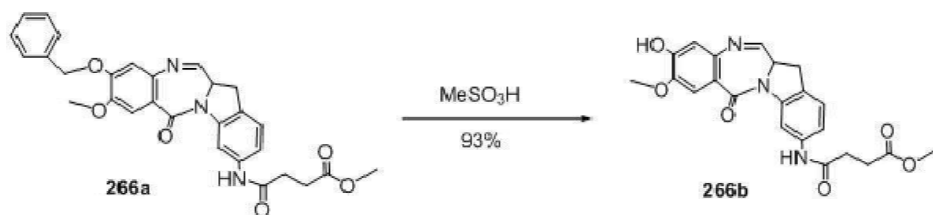
[1032] **실시예 32 (IGN-22)**



[1033]

[1034] **화합물 266a:**

[1035] 디클로로메탄(1.0mL)에 섞인 화합물 **258d**(20mg, 0.050mmol)의 용액에 모노-메틸 석시네이트(13.23 mg, 0.100 mmol), EDC(19.20 mg, 0.100 mmol), 및 DMAP(3.06 mg, 0.025 mmol)를 첨가했다. 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 브라인으로 세척하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 화합물 **266a**(15mg, 58%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 568.4(M + Na + MeOH)<sup>+</sup>.



[1037]

[1038] **화합물 266b:**

[1039] 디클로로메탄(3.5 ml)에 섞인 화합물 **266a**(15 mg, 0.029 mmol)의 용액에 메탄설폰산(0.114 ml, 1.753 mmol)을 첨가했다. 반응을 한 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 메탄올 및 물로 희석했다. 혼합물을 포화 소듐 바이카르보네이트를 사용하여 pH=7로 중화하고, 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 제조용 TLC(2x 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 화합물 **266b**(11.5mg, 93%)를 제공했다. MS (m/z), 확인 446.4(M + Na)<sup>+</sup>, 478.4 (M + Na + MeOH)<sup>+</sup>.

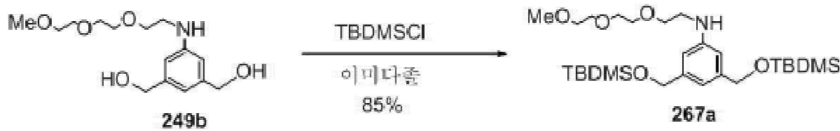


[1041]

[1042] **화합물 266c:**

[1043] 무수 DMF(0.5 ml)에 섞인 화합물 **266b**(11.5 mg, 0.027 mmol) 및 화합물 **259a**(19.98 mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(11.26 mg, 0.081 mmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 물로 퀀칭하고, 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 제조용 TLC(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 이어 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN, H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)에 의한 정제가 화합물 **266c**(4mg, 18%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (d, J = 8.0Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.74 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.26 (m, 1H) 7.19 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 4.49 (m, 2H), 4.12 (m, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.70 (m, 2H); MS (m/z), 확인 824.1(M + K)<sup>+</sup>.

[1045] **실시예 33 (IGN-31)**

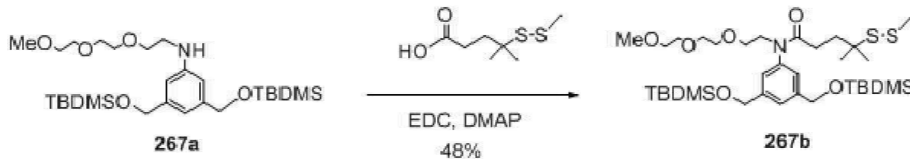


[1046]

[1047] **3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)아닐린 (267a):**

[1048]

디클로로메탄(6.68 mL)에 섞인 (5-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸아미노)-1,3-페닐렌)디메탄올 (**249b**)(0.4 g, 1.336 mmol)의 용액에 t-부틸디메틸실릴 클로라이드(0.604 g, 4.01 mmol) 및 이미다졸(0.318 g, 4.68 mmol)을 첨가했다. 반응을 실온에서 90 분 동안 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 셀라이트를 통하여 여과했다. 여과액을 농축하고, 20% 에틸 아세테이트/헥산으로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸) 아닐린 (**267a**)(600mg, 85%)을 산출했다. MS (m/z), 확인 550.3 (M + Na)<sup>+</sup>.

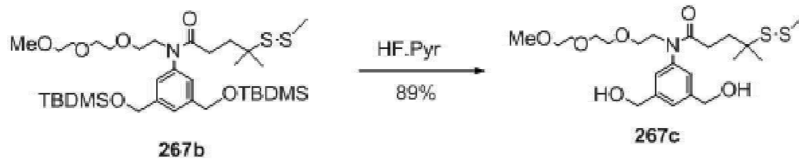


[1050]

[1051] **N-(3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드(267b):**

[1052]

무수 디클로로메탄(9.0 mL)에 섞인 3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)아닐린(**267a**)(525 mg, 0.995 mmol) 및 4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄산(232 mg, 1.193 mmol)의 혼합물에 EDC(229 mg, 1.193 mmol) 및 DMAP(12.15 mg, 0.099 mmol)를 첨가했다. 반응을 실온에서 다섯 시간 동안 교반했다. 혼합물을 디클로로메탄 및 물로 희석했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(30% 에틸 아세테이트/헥산)에 의한 정제가 N-(3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드(**267b**)(335mg, 48%)를 제공했다.

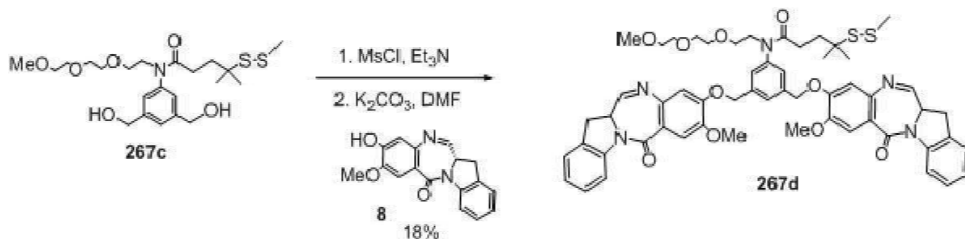


[1054]

[1055] **N-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드 (267c):**

[1056]

0°C에서 무수 아세트니트릴(7.0 mL)에 섞인 N-(3,5-비스((tert-부틸디메틸실릴옥시)메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드(**267b**)(315 mg, 0.447 mmol)의 교반되는 용액에 무수 피리딘(7.00 mL)을 첨가하고, 이어서 한 방울씩 HF.피리딘(3.1mL, 1mL/100mg)을 첨가했다. 반응을 0°C에서 두 시간 동안 교반했다. 이를 에틸 아세테이트로 희석하고, 천천히 포화 소듐 바이카르보네이트로 퀀칭했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 세 번 추출했다. 유기층을 물 및 브라인으로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 농축했다. 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 용리하는 실리카겔 크로마토그래피에 의한 정제가 N-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드(**267c**)(190mg, 89%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.21 (s, 1H), 7.16 (s, 2H), 4.63 (s, 4H), 3.79 (t, J = 5.2,5.6 Hz, 2H), 3.53 (m, 6H), 3.48 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.08 (s, 6H); MS (m/z), 확인 498.2 (M + Na)<sup>+</sup>.



[1058]

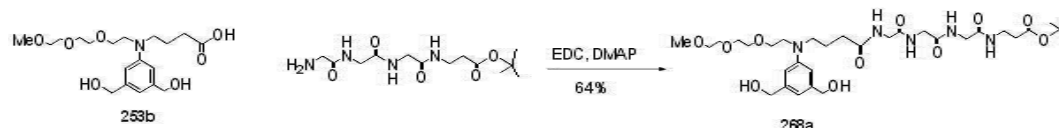
[1059] **화합물 267d:**

[1060]

무수 디클로로메탄(3.0 mL)에 섞인 N-(3,5-비스(하이드록시메틸)페닐)-N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미드(**267c**)(72 mg, 0.151 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(0.063 mL, 0.454 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 메탄설포닐 클로라이드(0.029 mL, 0.378 mmol)를 천천히 첨가했다. 한 시간 동안 -5°C에서 교반한 후, 반응을 차가운 물로 쿨링하고, 차가운 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 (5-(N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미도)-1,3-페닐렌)비스(메틸렌) 디메탄설포네이트를 제공했다. MS (m/z), 확인 654.1 (M + Na)<sup>+</sup>. 무수 DMF(1.5 mL)에 섞인 (5-(N-(2-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)에틸)-4-메틸-4-(메틸디설파닐)펜탄아미도)-1,3-페닐렌)비스(메틸렌) 디메탄설포네이트(89 mg, 0.141 mmol) 및 화합물 **8**(83 mg, 0.282 mmol)의 혼합물에 포타슘 카르보네이트(97 mg, 0.704 mmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 물로 쿨링하고, 디클로로메탄으로 두 번 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 및 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/ H<sub>2</sub>O로 용리되는 C18 컬럼)에 의한 정제가 화합물 **267d**(27mg, 18%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.28 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.87 (m, 2H), 7.61 (s, 2H), 7.37-7.27 (m, 7H), 7.13 (t, J = 7.2, 7.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 5.25 (m, 4H), 4.50 (m, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.90 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.51 (m, 6H), 3.30 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.13 (s, 6H); MS (m/z), 확인 1050.3 (M + Na)<sup>+</sup>, 1068.3 (M+H<sub>2</sub>O+Na)<sup>+</sup>, 1086.3 (M+2H<sub>2</sub>O+Na)<sup>+</sup>.

[1063]

**실시예 34 (IGN-32)**



[1064]

[1065] **화합물 268a:**

[1066]

무수 DMF(1.5 ml)에 섞인 화합물 **253b**(150 mg, 0.389 mmol) 및 tert-부틸 3-(2-(2-(2-아미노아세트아미도)아세트아미도)프로파노에이트(148 mg, 0.467 mmol)의 혼합물에 EDC(90 mg, 0.467 mmol) 및 DMAP(4.75 mg, 0.039 mmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 제조용 역상 HPLC(CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O + 0.1% 포름산으로 용리되는 C18 컬럼)로 직접 정제했다. 제조용 TLC(15% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 추가의 정제가 화합물 **268a**(170mg, 64%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.62 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.45 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.63 (m, 6H), 3.55-3.40 (m, 12H), 3.28 (m, 7H), 2.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.36 (s, 9H); MS (m/z), 확인 706.3 (M + Na)<sup>+</sup>.





[1068]

[1069] **화합물 268b:**

[1070] 무수 디클로로메탄(1.75 ml)에 섞인 화합물 **268a**(59 mg, 0.086 mmol)의 교반되는 용액에 트리에틸아민(0.036 ml, 0.259 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 -5°C로 냉각하고, 메탄설폰닐 클로라이드(0.017 ml, 0.216 mmol)를 천천히 첨가했다. 한 시간 동안 -5°C에서 교반한 후, 반응을 차가운 물로 퀸칭하고, 차가운 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기 추출물을 차가운 물로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축하여 원하는 디메실레이트 중간체를 제공했다. MS (m/z), 확인 862.3 (M + Na)<sup>+</sup>.

[1071] 무수 DMF(1.0 mL)에 섞인 디메실레이트 중간체(65 mg, 0.077 mmol) 및 화합물 **8**(114 mg, 0.387 mmol)의 용액에 포타슘 카르보네이트(86 mg, 0.619 mmol)를 첨가했다. 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반한 다음, 물로 퀸칭하고, 디클로로메탄으로 세 번 추출했다. 유기층을 브라인으로 세척하고, 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축했다. 실리카겔 크로마토그래피(2%→10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)에 의한 정제가 화합물 **268b**(22 mg, 21%)를 산출했다. <sup>1</sup>H NMR (400 Hz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.19 (m, 4H), 4.48 m, 2H), 3.99 (s, 6H), 3.7-3.4 (m, 26H), 3.34 (s, 3H), 2.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1073] **실시예 35**

[1074] chB38.1-IGN14 접합체의 제조:

[1075] pH 8의 0.05 M N-(2-하이드록시에틸)-피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES) 및 2 mM 에틸렌디아민테트라-아세트산(EDTA)을 포함하는 수성 완충제에 섞인 2 mg/mL의 농도의 chB38.1 항체의 용액을, 완충제에 섞인 DMA의 최종 농도가 10% v/v이도록, 10-배 물 과량의, 디메틸아세트아미드(DMA)에 섞인 IGN14-NHS의 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 120 min 동안 교반한 다음, 10 mM 히스티딘, 250 mM 글라이신, 1% 수크로오스를 포함하는 pH 5.5의 수성 완충제로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼(HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 접합된 항체-포함 분획을 수집하고, 산출 생성물에 합쳤다. 생성물을 더욱 정제하기 위하여 합친 샘플을 하룻밤 동안 동일한 용리 완충제에 대하여 투석했다. 최종 접합체를 IGN-14( $\epsilon_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  및  $\epsilon_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) 및 chB38.1 항체( $\epsilon_{280\text{nm}} = 204,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )에 대하여 결정된 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다. 항체 분자당 평균 3.3 IGN14 분자가 연결되었다.

[1077] **실시예 36**

[1078] huMy9-6-IGN23접합체의 제조

[1079] pH 8.5의 0.05 M N-(2-하이드록시에틸)-피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES) 및 2 mM 에틸렌디아민테트라-아세트산(EDTA)을 포함하는 수성 완충제에 섞인 2 mg/mL 농도의 huMy9-6항체의 용액을, 12.5-배 물 과량의, 디메틸아세트아미드(DMA), 글리세롤, 및 수크로오스에 섞인 IGN23-NHS의 용액으로 처리했다. 완충제에 섞인 DMA, 글리세롤 및 수크로오스의 최종 농도는 각각 15%, 5% 및 5% (v/v)였다. 반응 혼합물을 실온에서 120 min 동안 교반한 다음, 10 mM 히스티딘, 250 mM 글라이신, 1% 수크로오스를 포함하는 pH 5.5의 수성 완충제로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼 (HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 접합된 항체-포함 분획을 수집하고, 산출 생성물에 합쳤다. 합친 샘플을 Millipore 원심분리 여과기 장치를 이용하여 농축한 다음, 생성물을 더욱 정제하기 위하여 하룻밤 동안 동일한 용리 완충제에 대하여 투석했다.

[1080] 최종 접합체를 IGN-23( $\epsilon_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  및  $\epsilon_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) 및 huMy9-6( $\epsilon_{280\text{nm}} = 206,460 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )에 대하여 결정된 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다. 항체 분자당 평균 2.2 IGN23 분자가 연결

되었다.

[1082] **실시예 37**

[1083] chB38.1-IGN27 접합체의 제조

[1084] pH 8.5의 0.05 M N-(2-하이드록시에틸)-피페라진-N'-2-에탄설폰산(HEPES) 및 2 mM 에틸렌디아민테트라-아세트산(EDTA)을 포함하는 수성 완충제에 섞인 2 mg/mL 농도의 chB38.1 항체의 용액을, 완충제에 섞인 DMA의 최종 농도가 15% v/v이도록, 12-배 물 과량의, 디메틸아세트아미드(DMA, 5 mM 스탁)에 섞인 IGN27-NHS의 용액으로 처리했다. 반응 혼합물을 실온에서 4 hr 동안 교반한 다음 PBS를 포함하는 pH 7.4의 수성 완충제로 사전에 평형이 이루어진 Sephadex G25 겔 여과 컬럼(HiPrep™ 26/10 탈염 컬럼 GE# 17-5087-01)에 충전했다. 접합된 항체-포함 분획을 수집하고, 산출 생성물에 합쳤다. 생성물을 더욱 정제하기 위하여 합친 샘플을 하룻밤 동안 동일한 용리 완충제에 대하여 투석했다.

[1085] 최종 접합체를 IGN-27( $e_{330} = 15,231 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  및  $e_{280} = 26,864 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) 및 chB38.1 항체( $e_{280\text{nm}} = 204,000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ )에 대하여 결정된 흡광 계수를 이용하여 분광광도법으로 검사했다. 항체 분자당 평균 2.9 IGN27 분자가 연결되었다.

[1087] **실시예 38**

[1088] 시험관내 효력 IGN 유리 약물 및 IGN 접합체:

[1089] 사용된 일반적 절차: IGN 유리 약물 또는 IGN 접합체의 샘플을 96-웰 편평 바닥 조직 배양 플레이트에 첨가하고, 원하는 물 범위를 포괄하도록 연속 희석을 이용하여 적정했다. 각각의 약물 농도에 대하여 각각의 사용하는 세포주에 대하여 3종의 샘플이 존재하도록, 항원 양성 (Ag+) 또는 항원 음성 (Ag-) 세포를 특정 세포 밀도로 웰에 첨가했다. 이후 플레이트를 37°C에서 5% CO<sub>2</sub>의 분위기에서 세포주에 따라 4-5 일 동안 배양했다. COLO 205 (1,000 세포/웰), Namalwa (3,000 세포/웰) - 4 일; RH30(1,000 세포/웰), Ramos (10,000 세포/웰), KB (1,000 세포/웰) - 5 일)

[1090] 배양 기간 마지막에, 세포독성 효력이 WST-기초 세포 생존력 검사를 이용하여 평가되었고, 생존 세포는 WST로 현상하여 (2-7 시간) 측정되었다. 각 웰에서의 흡수도가 측정되었고, 각 농도에서 세포의 생존 분율이 (접합체의) 세포독성 및 항원 특이성을 나타내도록 플로팅되었다.

[1091] IGN 유리 약물의 세포독성 및 IGN 접합체의 효력 및 특이성이 COLO 205, NB-4, LOVO, Namalwa, RH30, Ramos, KB, 및/또는 LOVO에서 선택된 인간 암 세포주 패널에 대하여 측정되었다. 결과가 도 51 - 58에 도시된다.

[1092] 도 51: 다중 세포주에 대한 IGN 유리 약물의 높은 효력(nM으로 표시)를 나타내는 표. 일반적으로 IGN 유리 약물은 이러한 세포주 패널에 대하여 낮은 피코몰 범위로 강력한 것으로 밝혀진다.

[1093] 도 52: (A) chB38.1-IGN13 접합체(3.8 IGN/Ab)는 COLO 205 (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 아래(sub-picomolar) 수준으로 강력한 것으로 밝혀졌고, 활성은 항원 결합 부위가 1 μM 비접합 chB38.1 항체로 차단될 경우 현저하게 감소되며 (0.26 nM) 상기 접합체의 높은 특이성을 나타낸다 (>260 배). (B) chB38.1-IGN13 접합체(3.8 IGN/Ab)는 클론원성 분석에서 LOVO (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 수준으로 (0.002 pM) 강력한 것으로 밝혀졌다.

[1094] 도 53: huMy9-6-IGN13접합체(3.4 IGN/Ab)는 NB-4 (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 수준으로 (0.077 nM) 강력한 것으로 밝혀졌고, 활성은 항원 결합 부위가 1 μM huMy9-6항체로 차단될 경우 현저하게 감소하며 (1.0 nM) 상기 접합체가 특이성임을 나타낸다.

[1095] 도 54: (A) chB38.1-IGN14 접합체(3.1 IGN/Ab)는 COLO 205 (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 아래 수준으로 강력한 것으로 밝혀졌고, 활성은 Namalwa (Ag-) 세포에 대하여 현저하게 더 적으며 (0.9 nM) 상기 접합체의 높은 특이성을 나타낸다 (>900 배). (B) chB38.1-IGN14 접합체(2.6 IGN/Ab)는 LOVO (Ag+) 세포에 대하여 매우 강력한 것으로 밝혀졌고 (0.012 nM), 활성은 Namalwa (Ag-) 세포에 대하여 현저하게 더 적으며 (>3.0 nM) 상기 접합체의 높은 특이성을 나타낸다 (>250 배).

[1096] 도 55: huMy9-6-IGN14접합체(3.3 IGN/Ab)는 NB-4 (Ag+) 세포에 대하여 매우 강력한 것으로 밝혀졌고 (0.033 nM), 활성은 Namalwa (Ag-) 세포에 대하여 현저하게 더 적으며 (0.6 nM) 상기 접합체의 높은 특이성을 나타낸다.

[1097] 도 56: (A) chB38.1-IGN23 접합체(2.5 IGN/Ab)는 LOVO (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 수준으로 강력한 것으로 밝

혀졌고 (0.063 nM), 활성은 Namalwa (Ag-) 세포에 대하여 현저하게 더 적으며 (>3.0 nM) 상기 접합체의 높은 특이성을 나타낸다. (B) chB38.1-IGN23 접합체(2.0 IGN/Ab)는 COLO 205 (Ag+) 세포에 대하여 피코몰 수준으로 강력한 것으로 밝혀졌고 (0.006 nM), 활성은 항원 결합 부위가 1 μM chB38.1로 차단될 경우 현저하게 감소되며 (2.5 nM) 상기 접합체가 특이성임을 나타낸다.

[1098] 도 57: chB38.1-IGN29 접합체(2.8 IGN/Ab)는 COLO 205 (Ag+) 세포에 대하여 나노몰 아래 수준으로 강력한 것으로 밝혀졌고 (0.410 nM), 활성은 항원 결합 부위가 1 μM chB38.1로 차단될 경우 현저하게 감소되며 (18 nM) 상기 접합체가 특이성임을 나타낸다.

[1100] **실시예 39**

[1101] COLO 205 종양 보유 누드 마우스에서 chB38.1-IGN14 접합체의 생체내 효능:

[1102] 이 연구에서, chB38.1-IGN14의 항종양 활성이 COLO 205 종양, 인간 결장 암종 모델을 보유하는 암컷 누드 마우스에서 조사되었다. COLO 205 종양 세포,  $2 \times 10^6$  세포/마우스가 5 주령의 암컷 무흉선 누드 마우스의 오른쪽 어깨에 걸친 영역에 0.1 mL/마우스의 부피로 피하 접종되었다. 종양 세포 접종 8 일 후, 마우스는 종양 부피에 의하여 그룹으로 무작위로 나뉘었다 (그룹당 n = 6). 치료가 무작위화 당일에 개시되었고, 그룹은 PBS (200 μL/주입), 미처리(naked) chB38.1 항체 (2.8 mg/kg), 비표적화 chKTI-IGN14 (50 /kg) 접합체 및 chB38.1-IGN14 (50 /kg IGN14 용량; 2.5 mg/kg 항체 용량)이 투약된 대조군을 포함했다. 모든 치료는 주간 계획으로 두 번(8 및 15 일, 세포 접종 후) 투여되었다. 화살표는 접종 후 투약 시간을 나타낸다. 모든 치료는 평균 체중 손실을 PBS 대조군 마우스에서 나타나는 손실과 비교하여 용인된다. 중양값 종양 부피 vs 시간이 chB38.1-IGN14 접합체의 항종양 활성을 나타내는 데이터와 함께 나타난다 (도 58). 비표적화 및 미처리 항체는 모두 비히클(vehicle) 대조군을 넘는 활성을 나타내지 않고, chB38.1-IGN-14 접합체를 사용하여 관찰된 항종양 활성이 항원-특이성임을 암시한다.

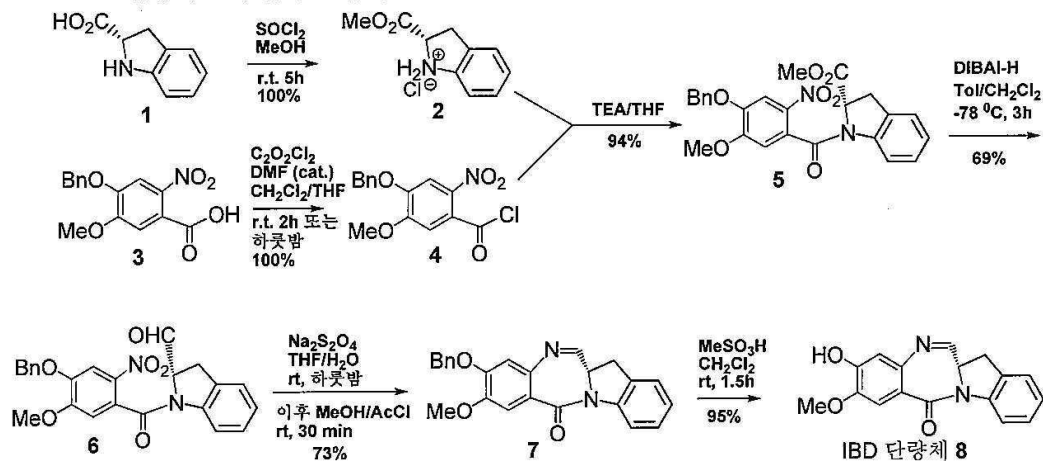
[1104] **실시예 40**

[1105] 도 59는 chB38.1-IGN14 (탈글리코실화 항체)의 질량 스펙트럼을 나타낸다. 피크는 항체당 부착된 IGN14 분자의 개수를 나타내도록 D1-D7로 표지된다. 항체당 IGN14 분자의 평균 개수 3.5로 계산되었다 (UV-vis에 의하여 계산된 약물 부하에 부합함).

**도면**

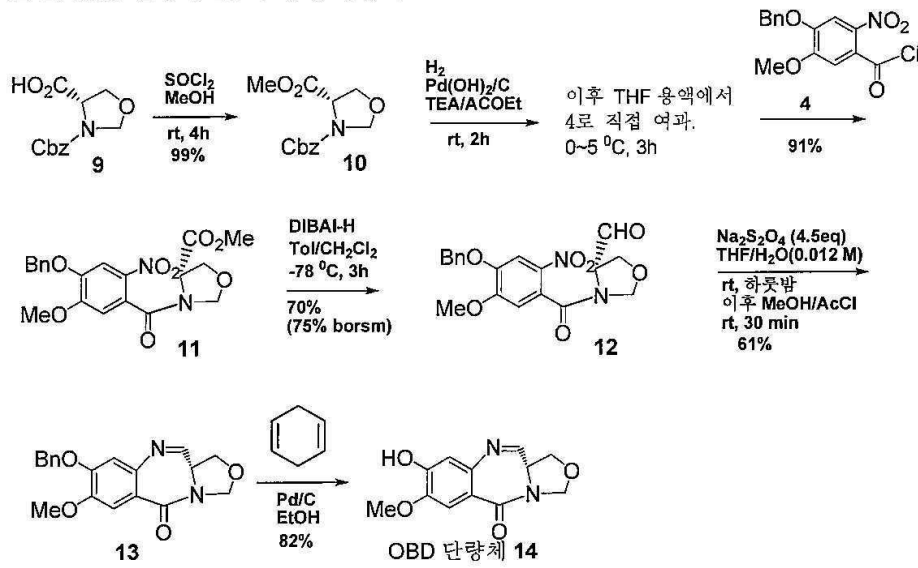
**도면1**

도 1. IBD 단량체 8의 합성 반응식



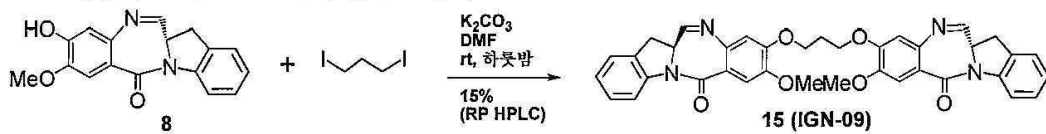
도면2

도 2. OBD 단량체 14의 합성 반응식



도면3

도 3. 이합체 15 (IGN-09)의 합성 반응식



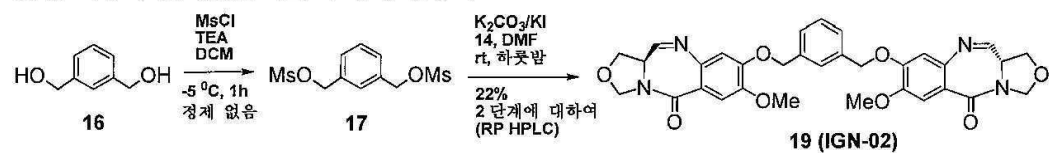
도면4

도 4. 이합체 18 (IGN-01)의 합성 반응식



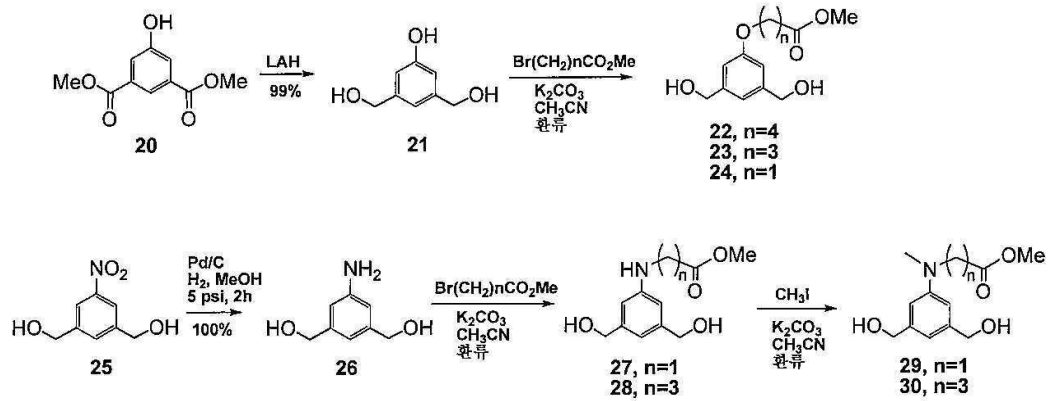
도면5

도 5. 이합체 19 (IGN-02)의 합성 반응식



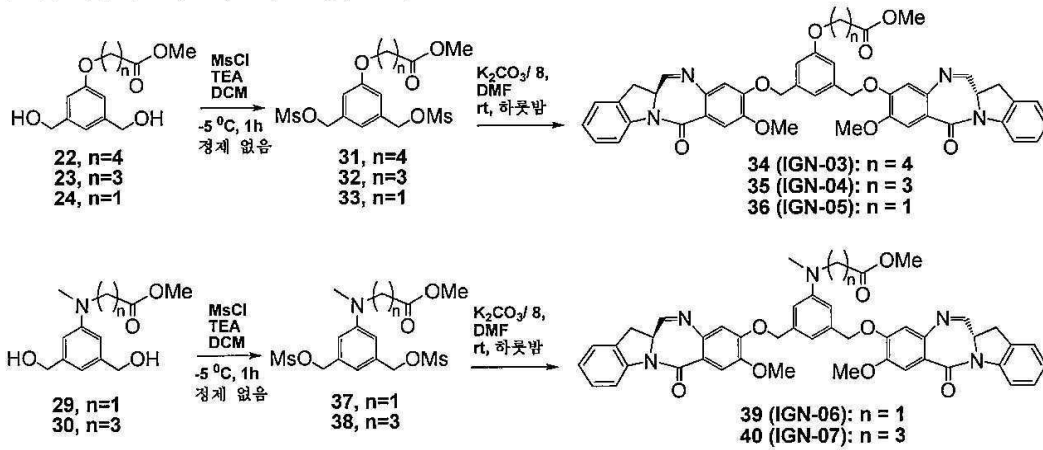
도면6

도 6. 링커의 합성 반응식



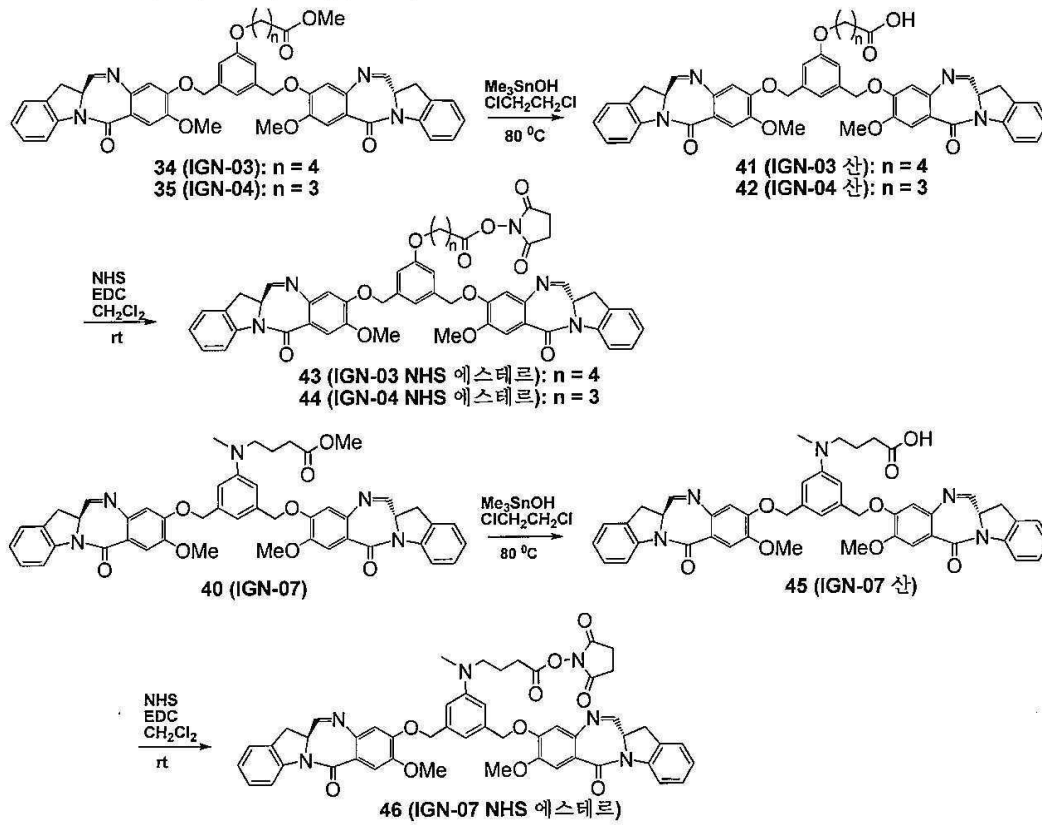
도면7

도 7. 이합체 34, 35, 36, 39 및 40 (IGN-03~07)의 합성 반응식



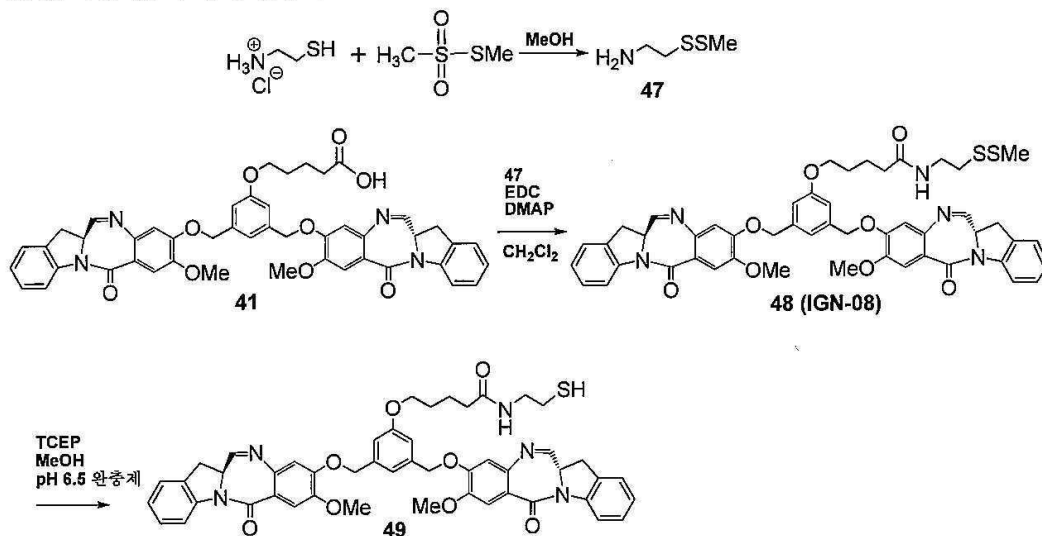
도면8

도 8. NHS 에스테르 43, 44 및 46 의 합성 반응식



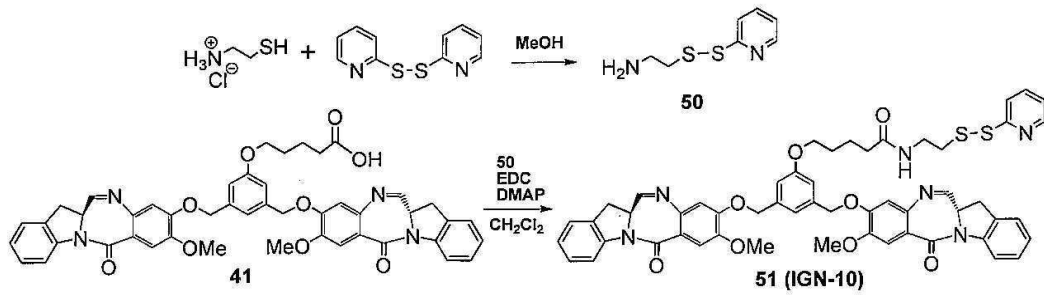
도면9

도 9. 티올 49 의 합성 반응식



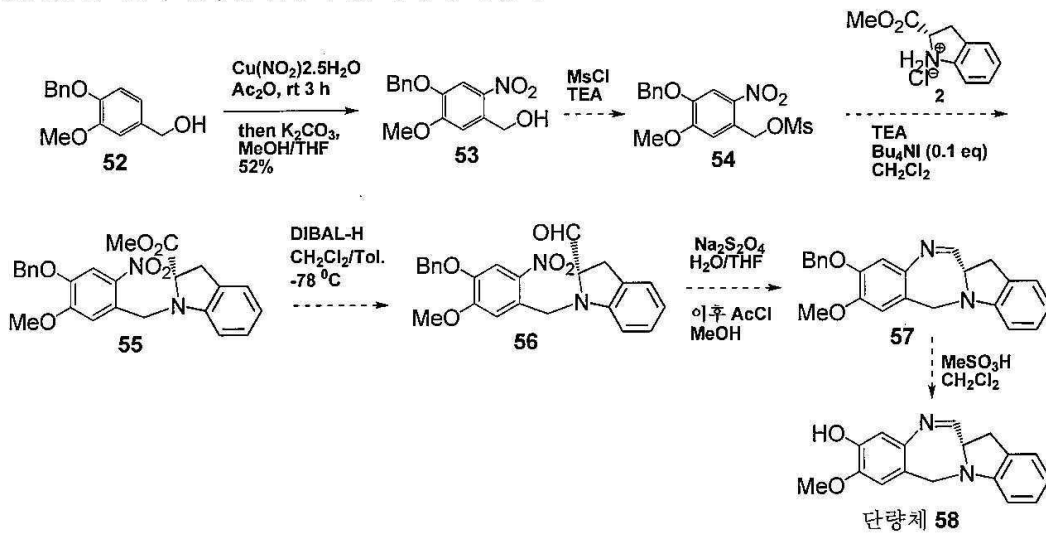
도면10

도 10. 디설파이드 51의 합성 반응식



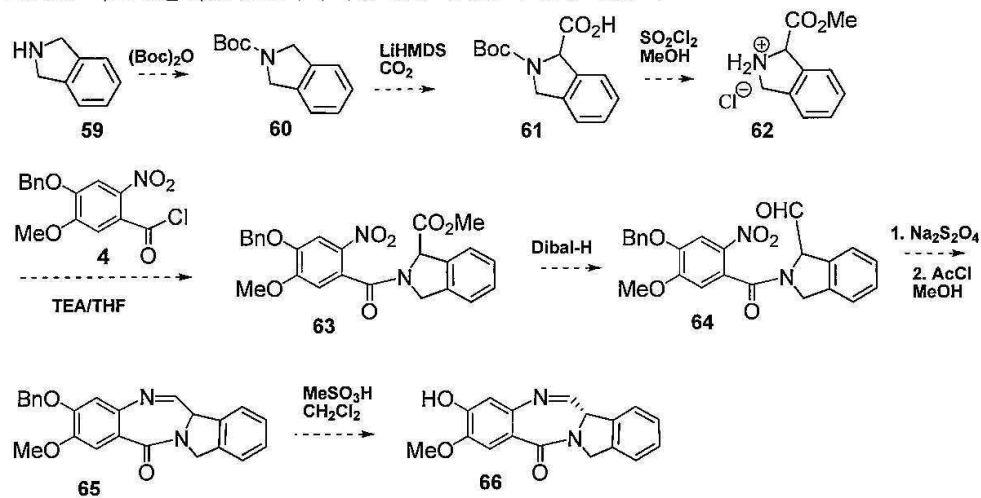
도면11

도 11. B-고리 변형된 단량체 58의 합성 반응식



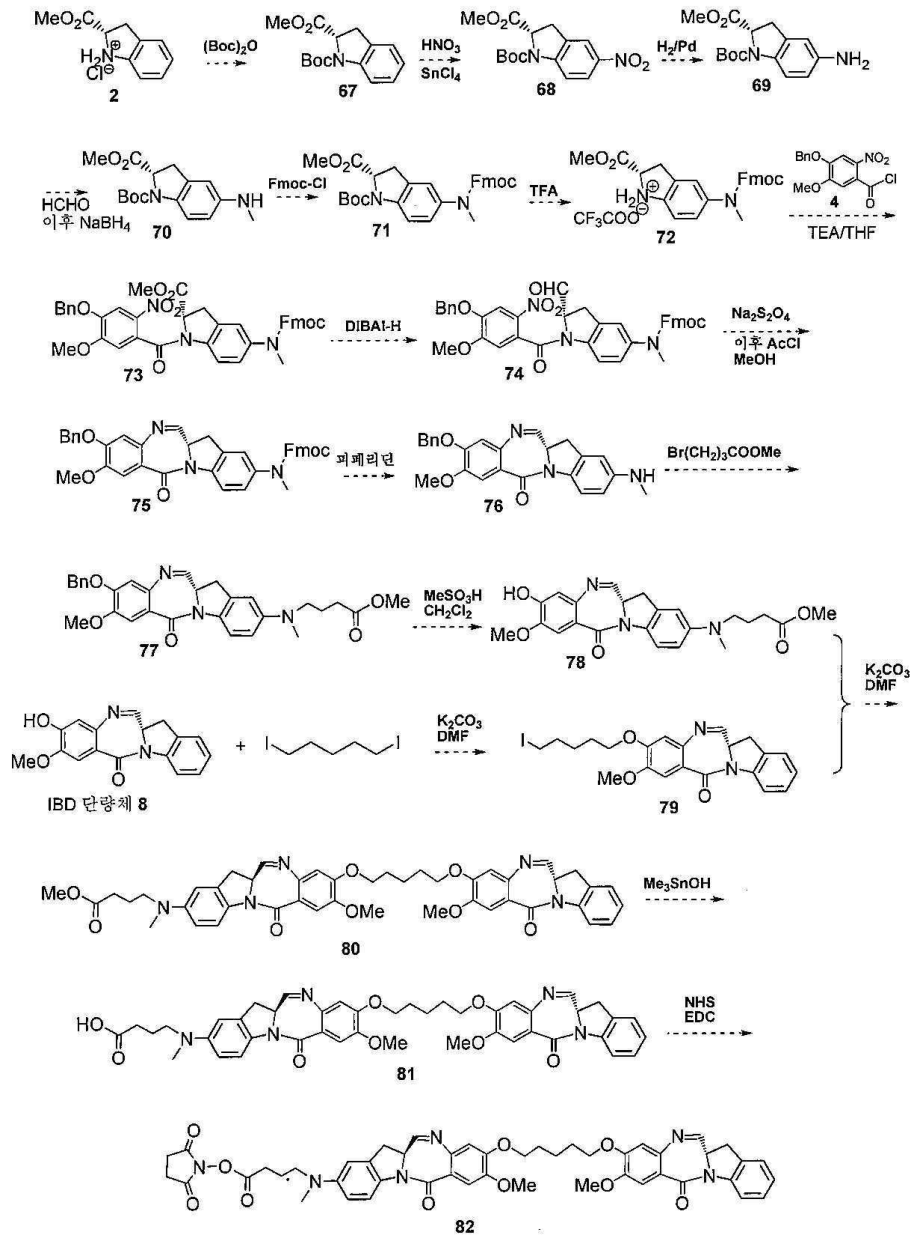
도면12

도 12. 이소인돌리노벤조디아제핀 단량체 66의 합성 반응식



도면13

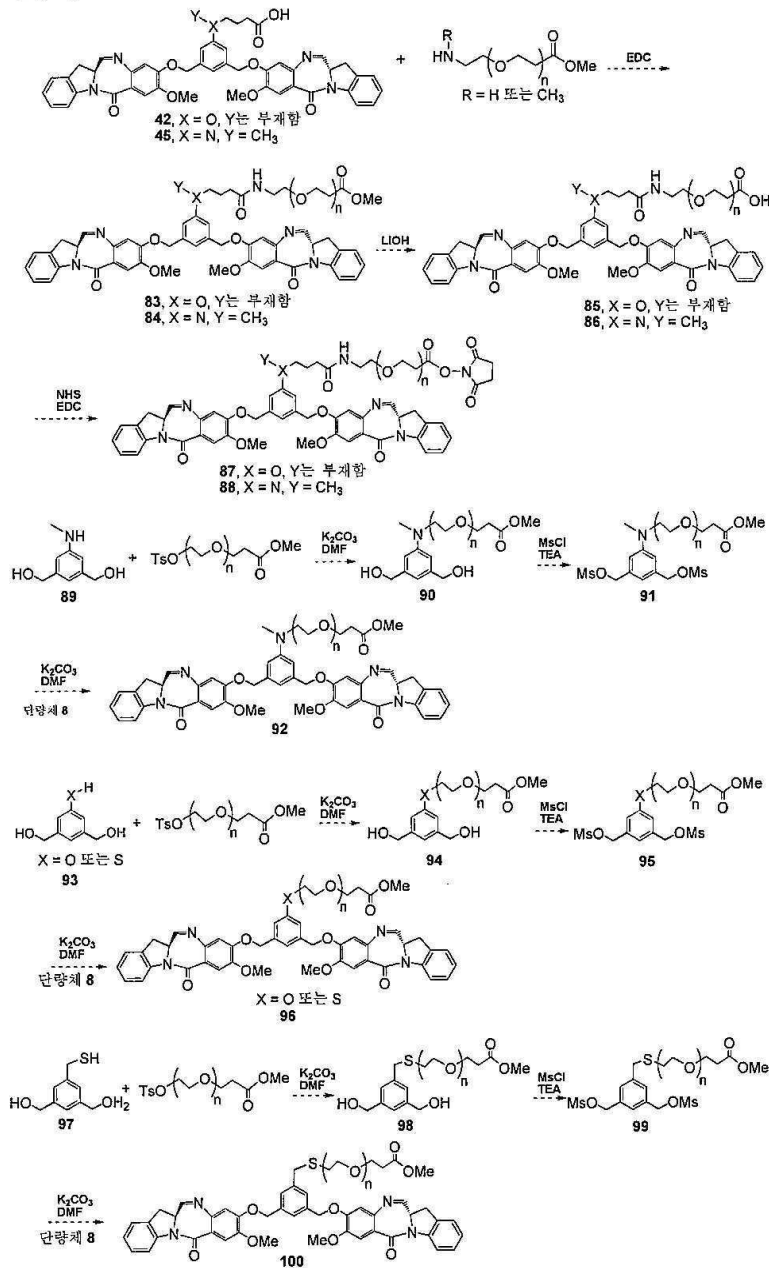
도 13. 링커가 인돌린 모이어티에 부착된 화합물 82의 합성 반응식





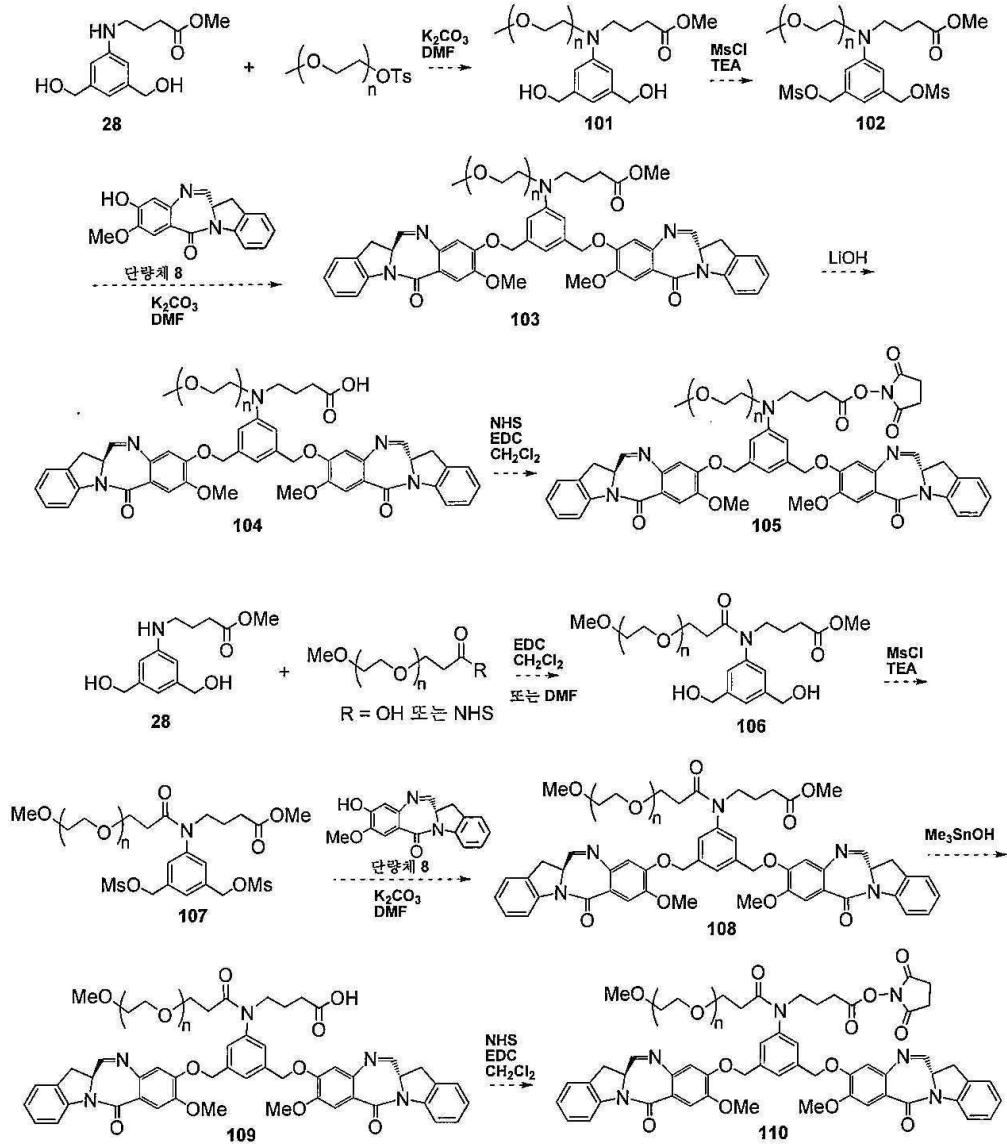
도면14

도 14. 선형 링커에 (PEG)<sub>n</sub> 모이어티를 포함하는 이합체 87, 88, 92, 96 및 100의 합성 반응식



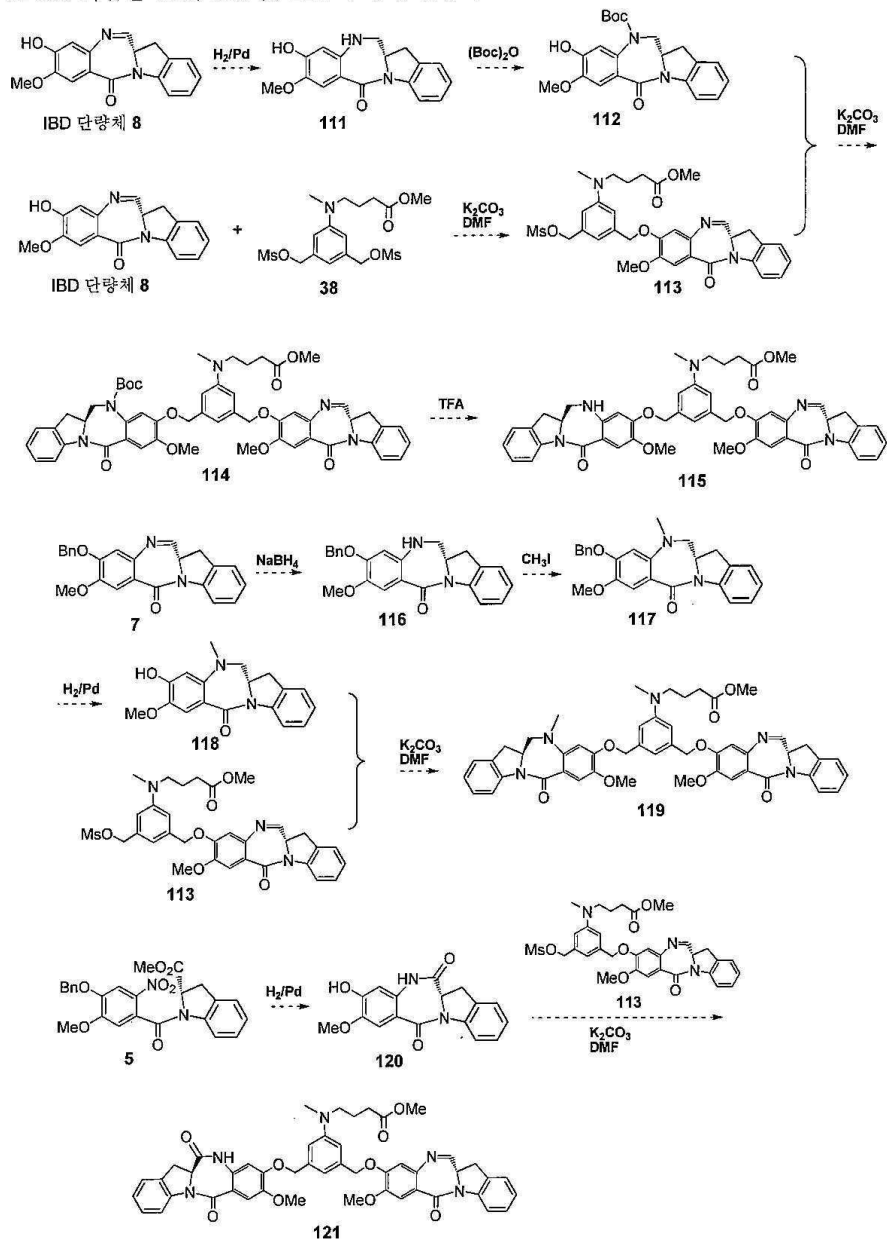
도면15

도 15. 분지형 링커에 (PEG)<sub>n</sub> 모이어티를 포함하는 이합체 105 및 110의 합성 반응식



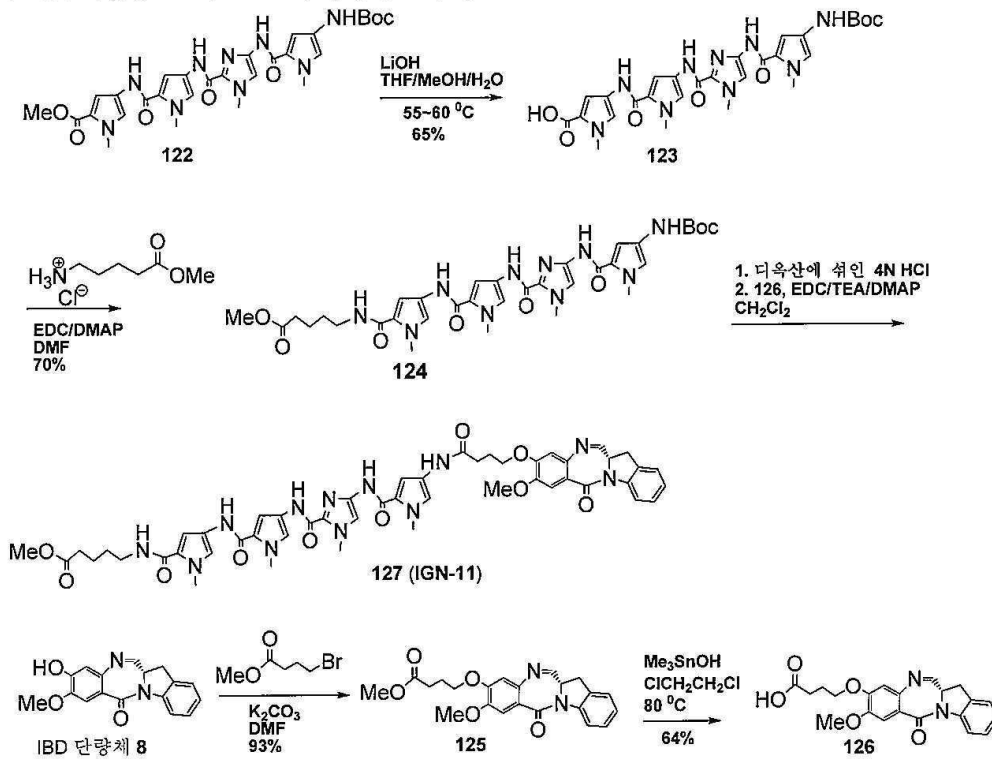
도면16

도 16. 화합물 115, 119 및 121의 합성 반응식



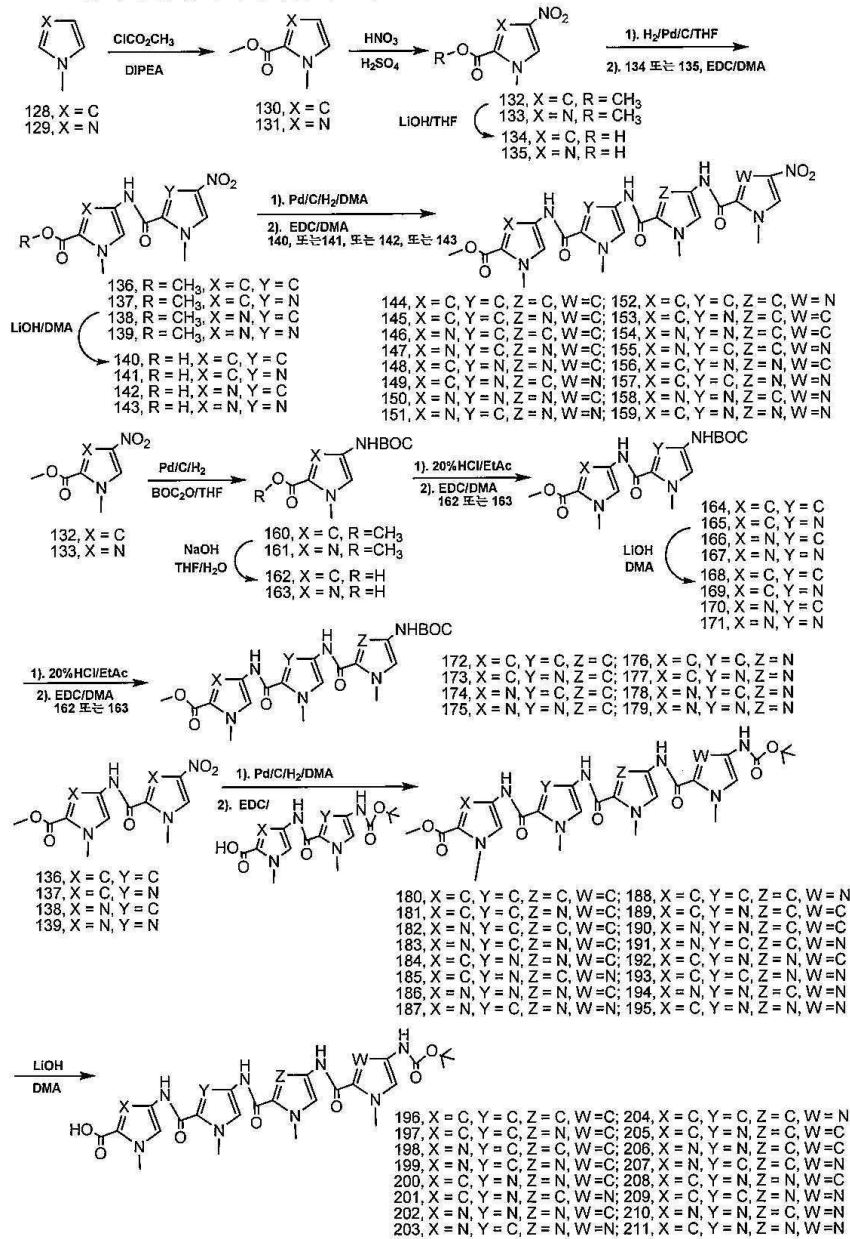
도면17

도 17. 화합물 127(IGN-11)의 합성 반응식



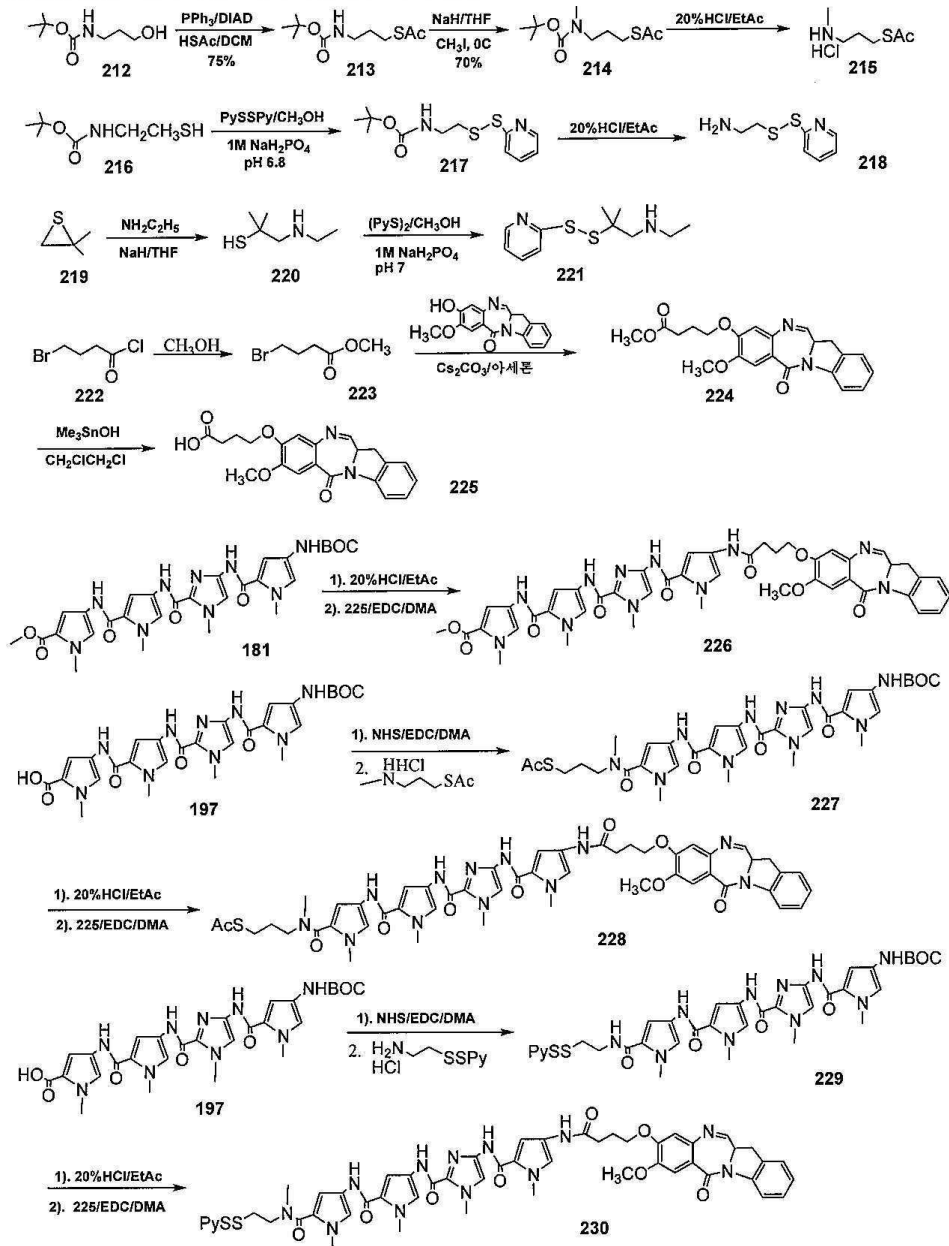
도면18

도 18. 폴리피롤/폴리아미다졸의 조합



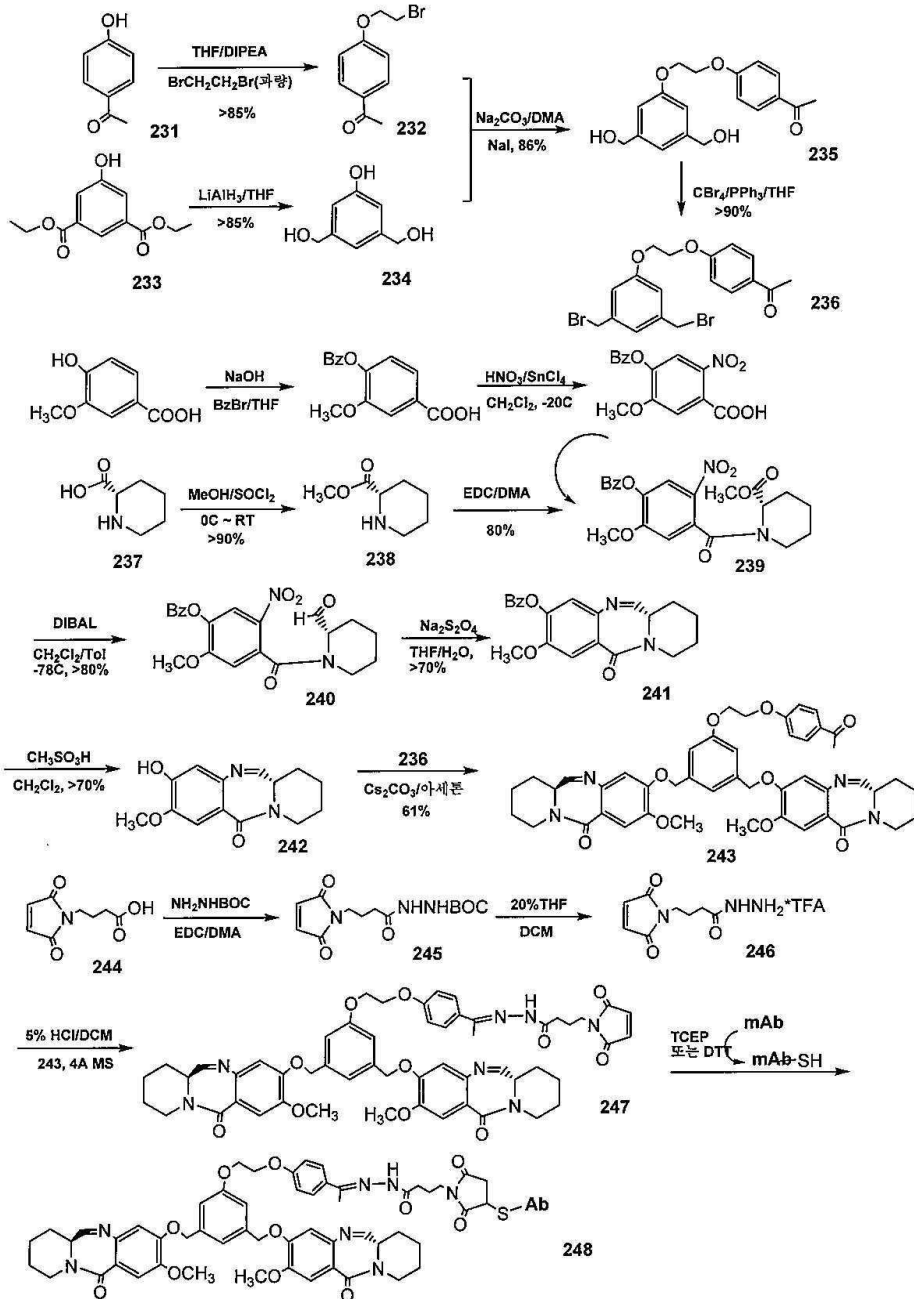
도면19

도 19. IBD-폴리피롤-이미다졸 유도체의 합성



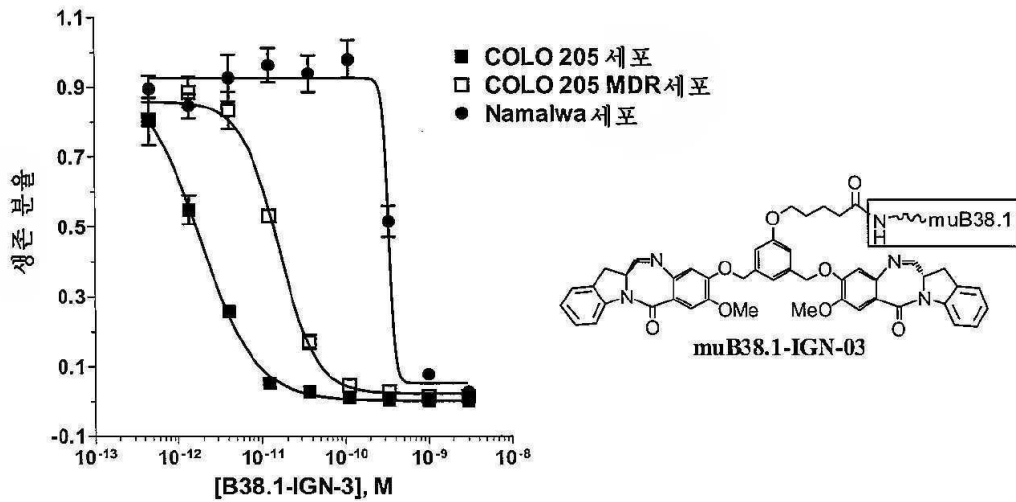
도면20

도 20. 하이dra존 연결을 통하여 항체에 접합된 피페리디노벤조디아제핀의 합성



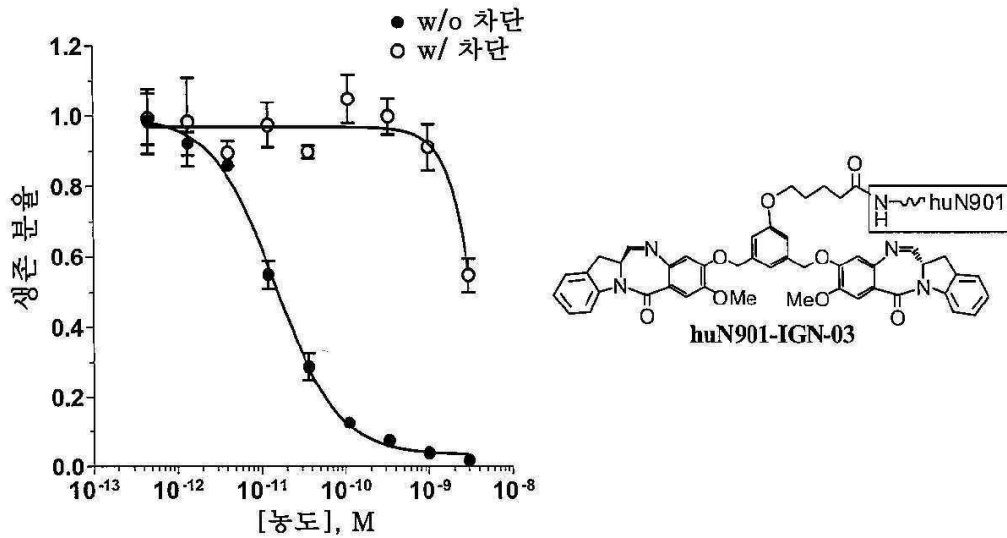
도면21

도 21. COLO205 (Ag+), COLO205 MDR (Ag+), 및 Namalwa 세포 (Ag-)에 대한 muB38.1-IGN-03의 항증식 활성.



도면22

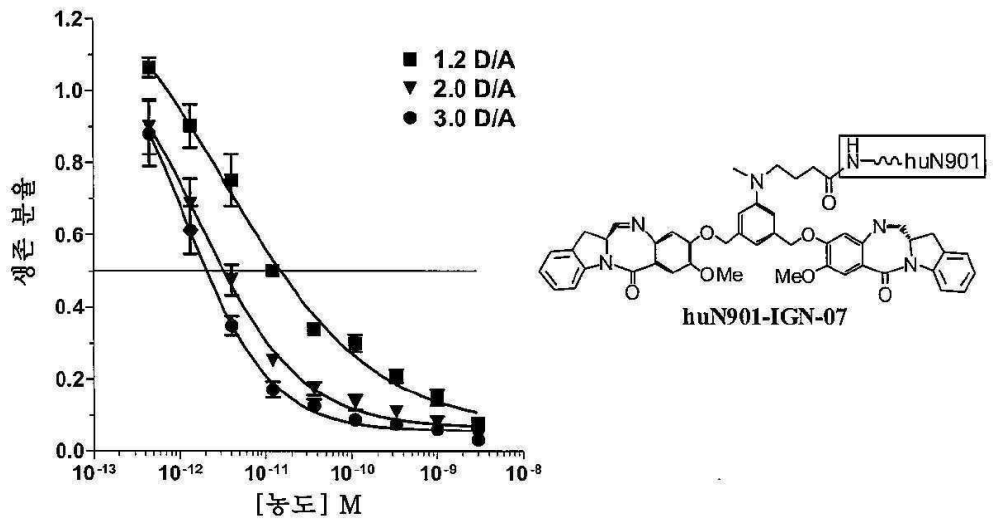
도 22. 1μM huN901를 이용하여 항원 결합 부위를 차단할 경우 및 차단하지 않을 경우의 RH-30 (Ag+) 세포에 대한 huN901-IGN-03의 항증식 활성.





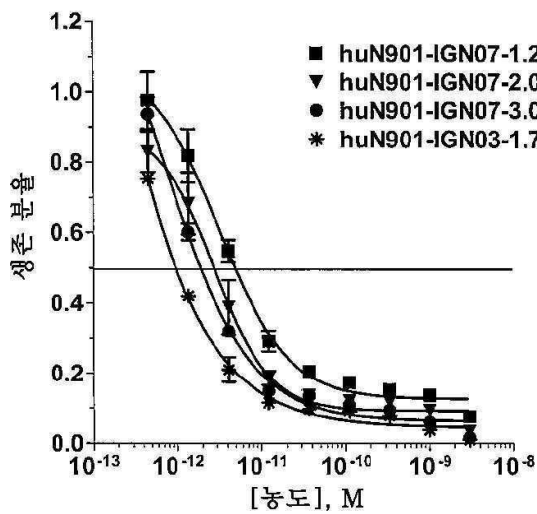
도면23

도 23. RH-30 (Ag+) 세포에 대한 huN901-IGN-07의 항증식 활성. 접합체는 세 가지 상이한 항체당 세포독성제 비율(D/A)에서 테스트되었다.



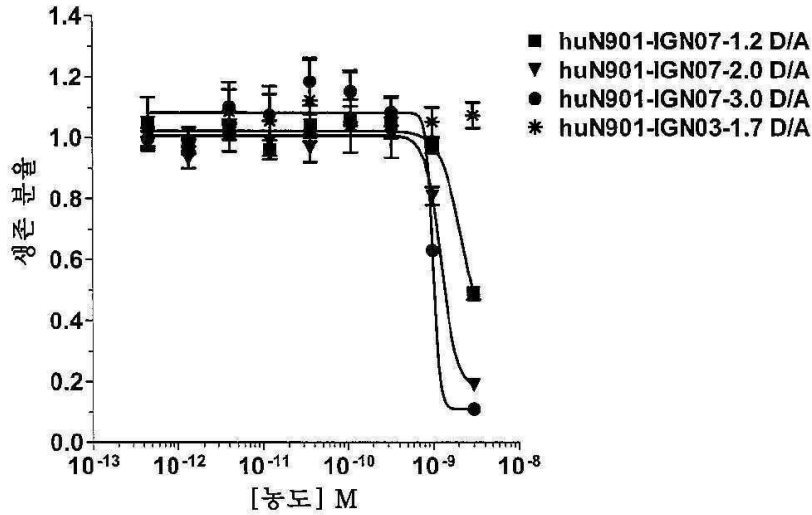
도면24

도 24. Molp-8 (Ag+) 세포에 대한 huN901-IGN-07 (1.2-3.0 D/A) 및 huN901-IGN-03 (1.7 D/A)의 항증식 활성.



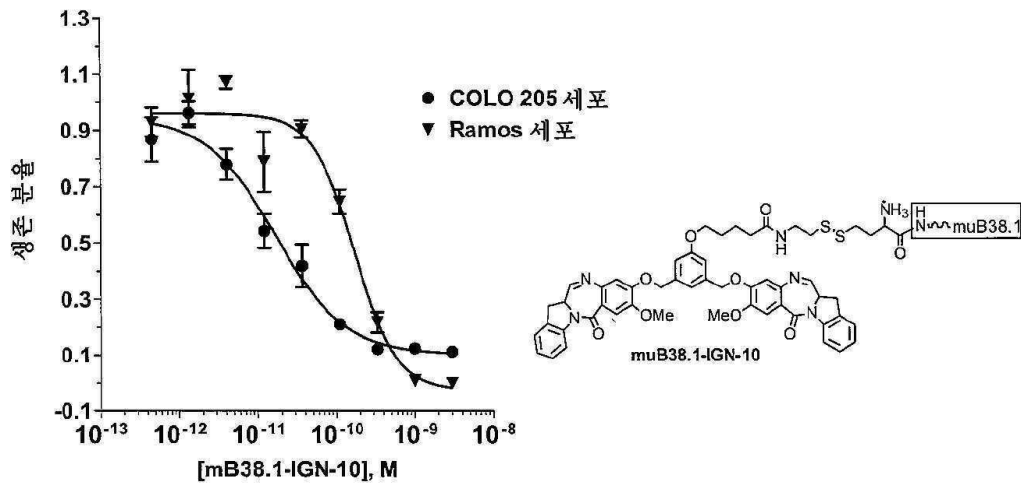
도면25

도 25. Namalwa (Ag-) 세포에 대한 huN901-IGN-07 (1.2-3.0 D/A) 및 huN901-IGN-03 (1.7 D/A)의 항증식 활성.



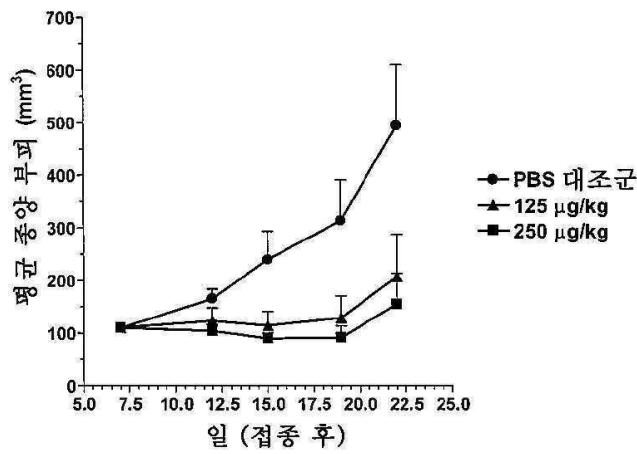
도면26

도 26. COLO 205 (Ag+) 및 Ramos (Ag-) 세포에 대한 muB38.1-IGN-10의 항증식 활성.



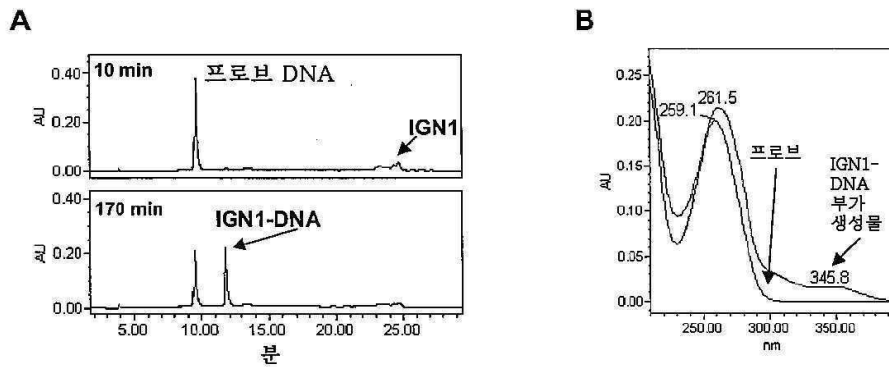
도면27

도 27. Molp-8 종양을 보유한 누드 마우스에서 huN901-IGN-07의 단일 iv 복용에 대한 종양 감퇴 데이터.



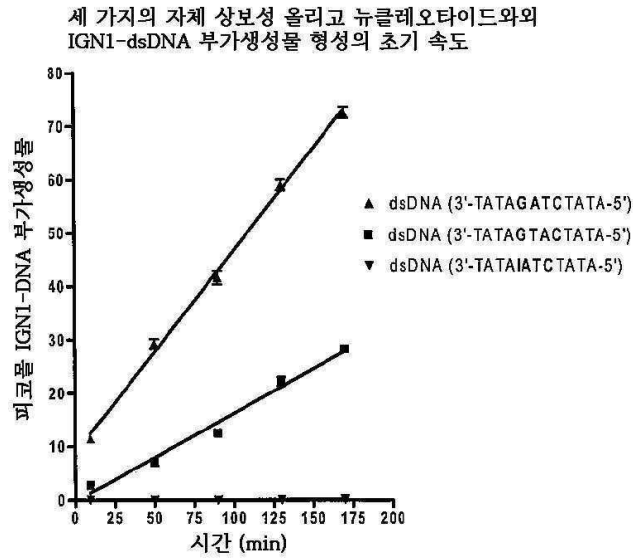
도면28

도 28. A) 공유성 부가생성물과 IGN-1 및 반대편 가닥의 구아닌을 포함하는 12 염기쌍의 이중 DNA 프로브 사이의 시간 의존성 형성을 나타내는 역상 이온쌍 크로마토그래피. B) DNA 프로브 및 IGN-1-DNA 부가생성물의 UV-Vis 스펙트럼.



도면29

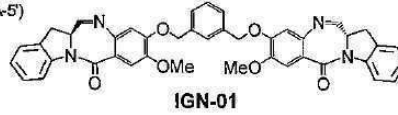
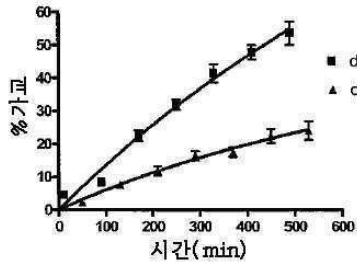
도 29. IGN1-DNA 부가생성물 형성의 초기 속도는 DNA 서열에 의존한다. IGN1은 GTAC 서열을 가지는 DNA 보다 내부 GATC 모티프를 포함하는 DNA 에 더 빨리 결합한다. 구아닌(G) 대신 테옥시이노신 (I)(C-2 아미노기를 포함하지 않음)으로 치환된 DNA 프로브는 IGN-1 과의 반응을 보이지 않았다.



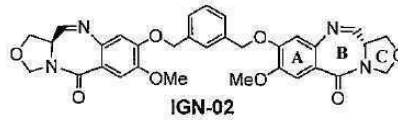
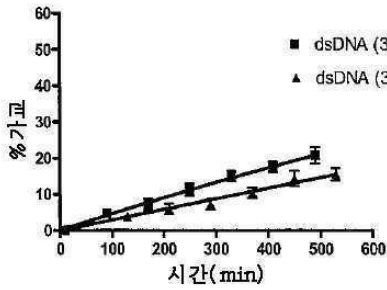
도면30

도 30. 이중 가닥의 자체 상보적 프로브 DNA 에 대한 결합 및 가교에 대하여 테스트된 IGN-01, IGN-02 및 IGN-09.

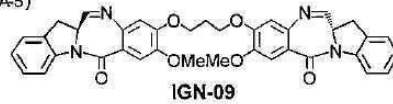
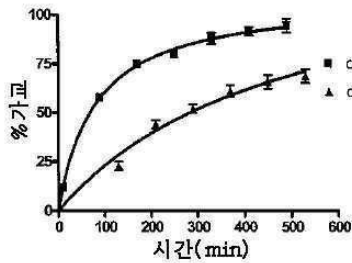
IGN-1-dsDNA 부가생성물 형성 속도



IGN-2-dsDNA 부가생성물 형성 속도



IGN-9-dsDNA 부가생성물 형성 속도



도면31

도 31

표 1. 다양한 암세포주에 대한 인돌리노벤조디아제핀 이합체 및 옥사졸리디노벤조디아제핀 이합체 항증식 활성. IC50 값(pM)이 5 일 연속 노출 검사에서 테스트된 각 화합물에 대하여 나타난다.

이합체	IC50s (pM)										
	HL60/ATCC	Ramos	MDA-MB-231	SK-MEL-28	BJAB	Molt-4	RH-30	COLO 205	COLO 205-MDR	Namalwa	Namalwa-MDR
IGN-01	<0.46	<0.46	1.4	44							
IGN-02	450	67	1400	4700							
IGN-03	3.2	0.64	16	14							
IGN-04					1.9	2.7					
IGN-05		0.65			1.0		3.9				
IGN-06		1.5					3.7			4.2	
IGN-07		1.9					5.9			4.7	
IGN-08		5.8					22			7.0	
IGN-09		<0.46					7.8	14	61	1.4	13

도면32

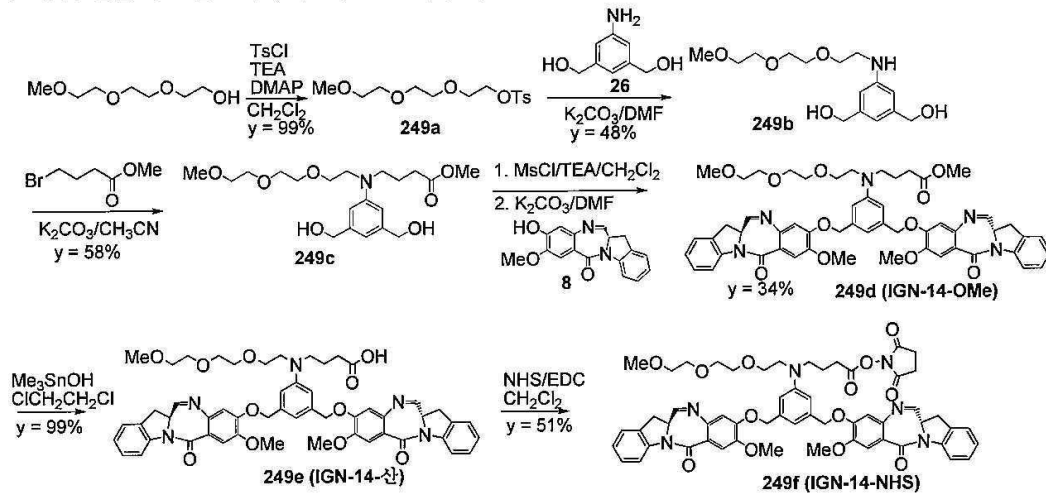
도 32

표 2. 링커 존재 및 부재 이합체에 대한 IC50 의 비교

이합체	IC50 (pM)
	Ramos 세포
IGN-01	<0.46
IGN-09	<0.46
IGN-03	0.64
IGN-05	0.65

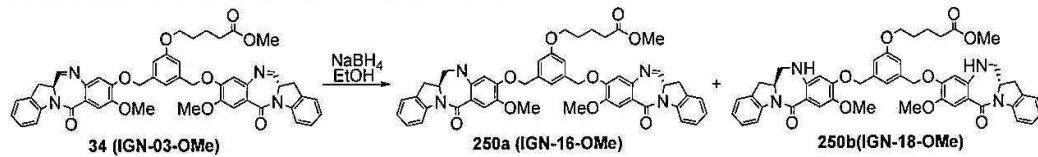
도면33

도 33. 인돌리노벤조디아제핀 (IBD) 이합체의 합성 반응식



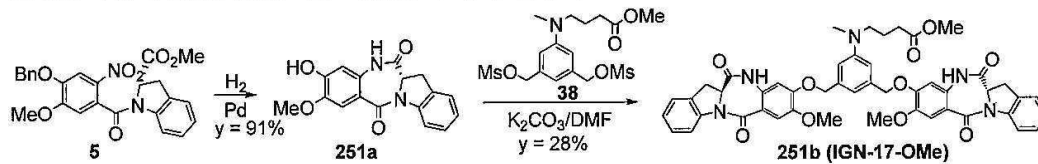
도면34

도 34. IBD 이합체의 에스테르의 합성 반응식



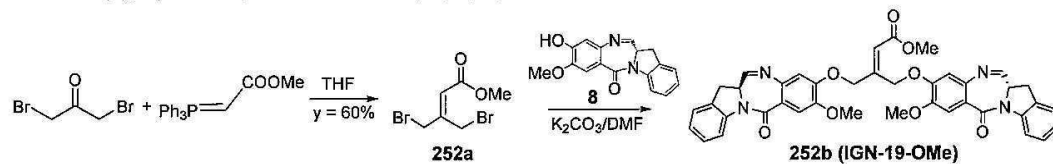
도면35

도 35. 이합체 251b(IGN-17-OMe)의 합성 반응식



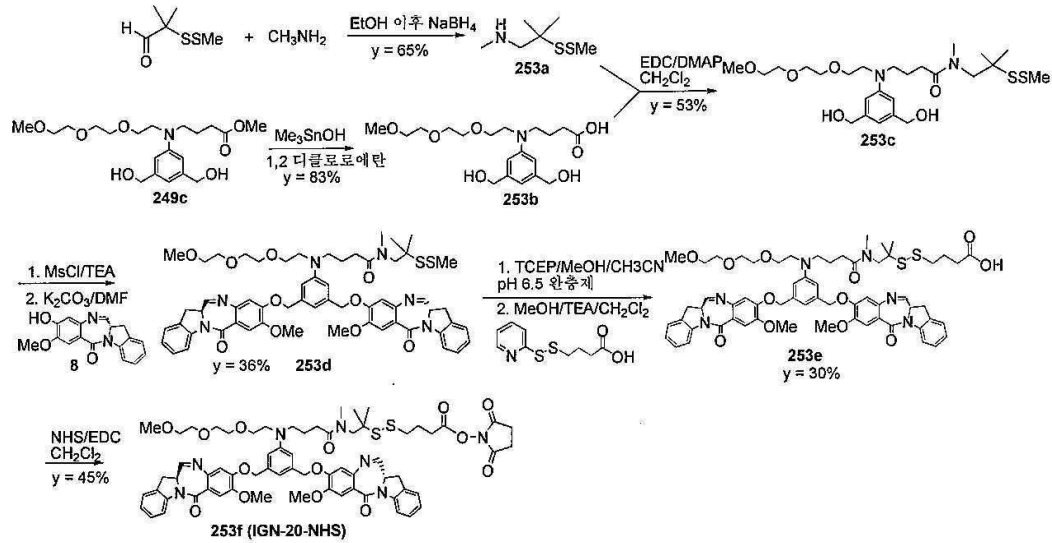
도면36

도 36. 이합체 251b(IGN-19-OMe)의 합성 반응식



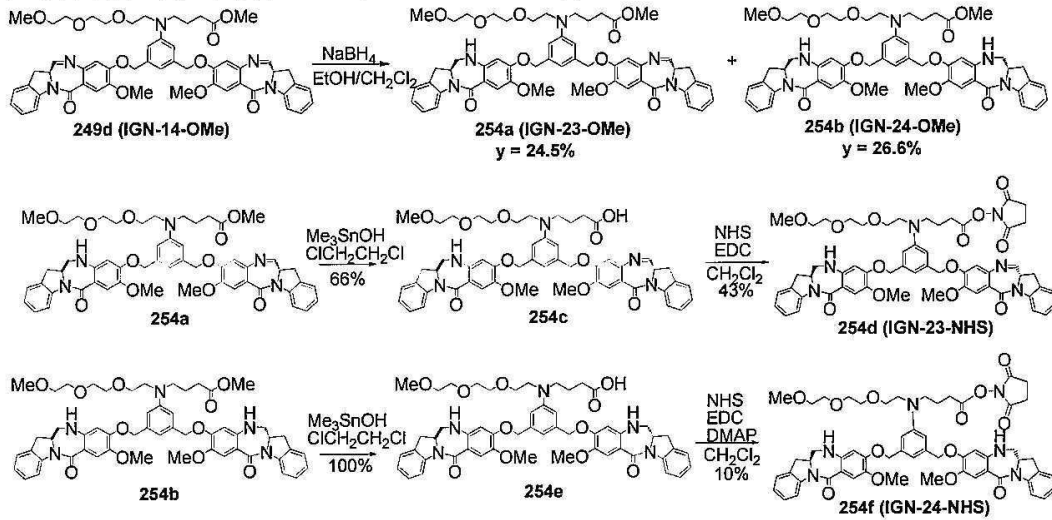
도면37

도 37. 연결 가능 이합체의 합성 반응식



도면38

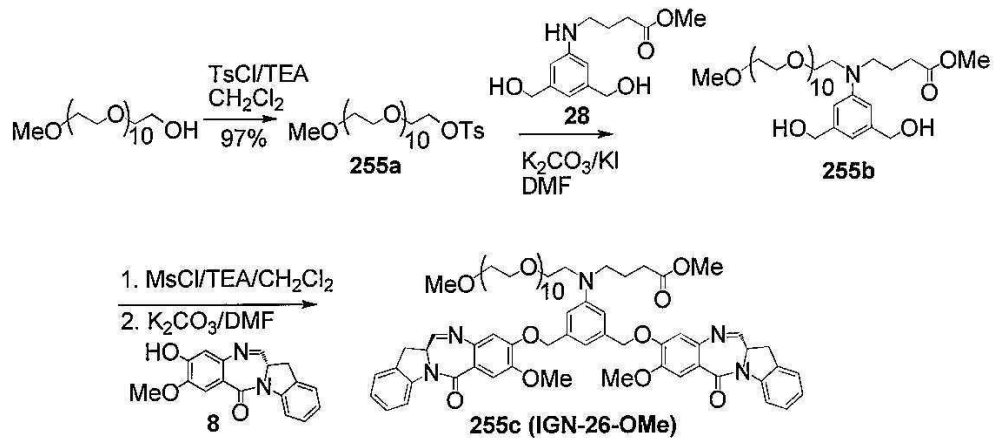
도 38. 연결 가능 화합물 254d (IGN-23-NHS) 및 254f (IGN-24-NHS)의 합성 반응식





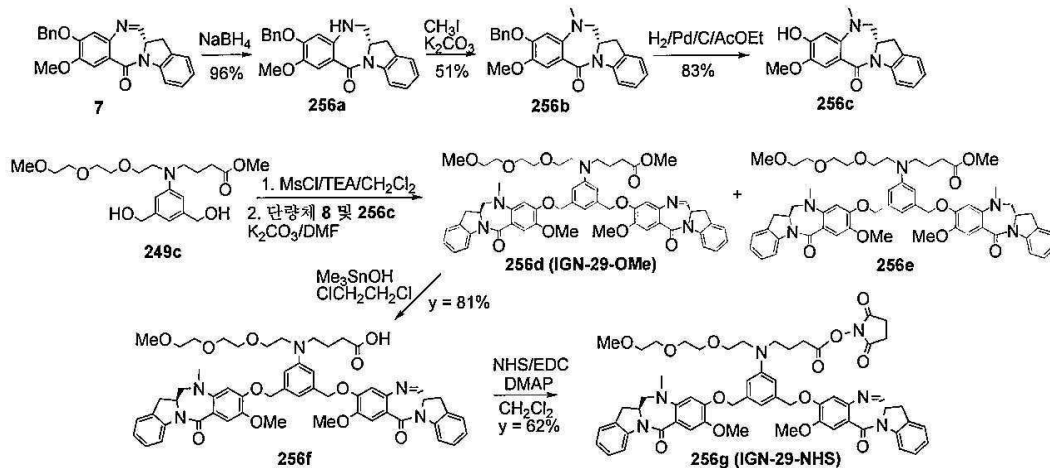
도면39

도 39. 이합체 255c(ING-26-OMe)의 합성 반응식



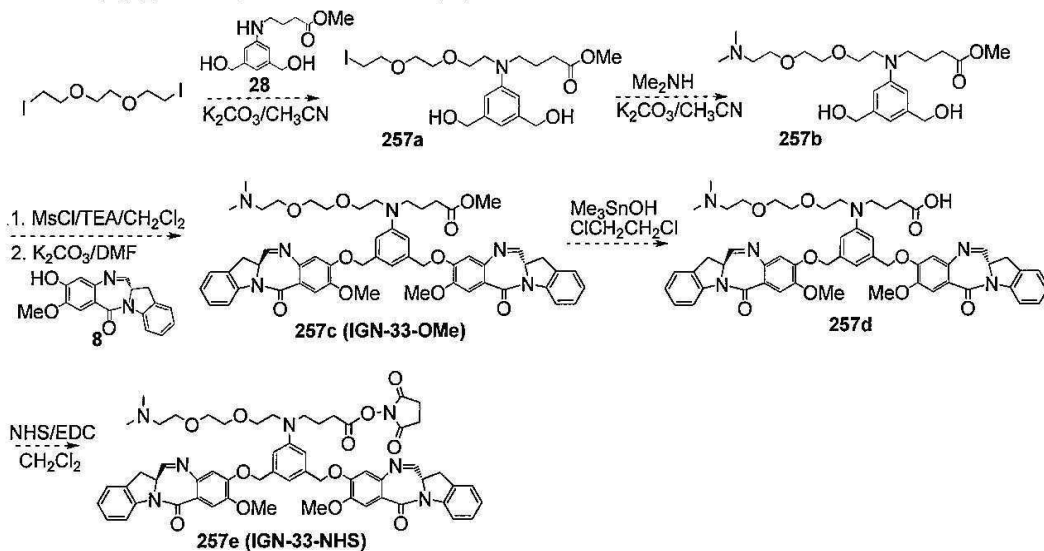
도면40

도 40. 화합물 256g(IGN-29-NHS)의 합성 반응식



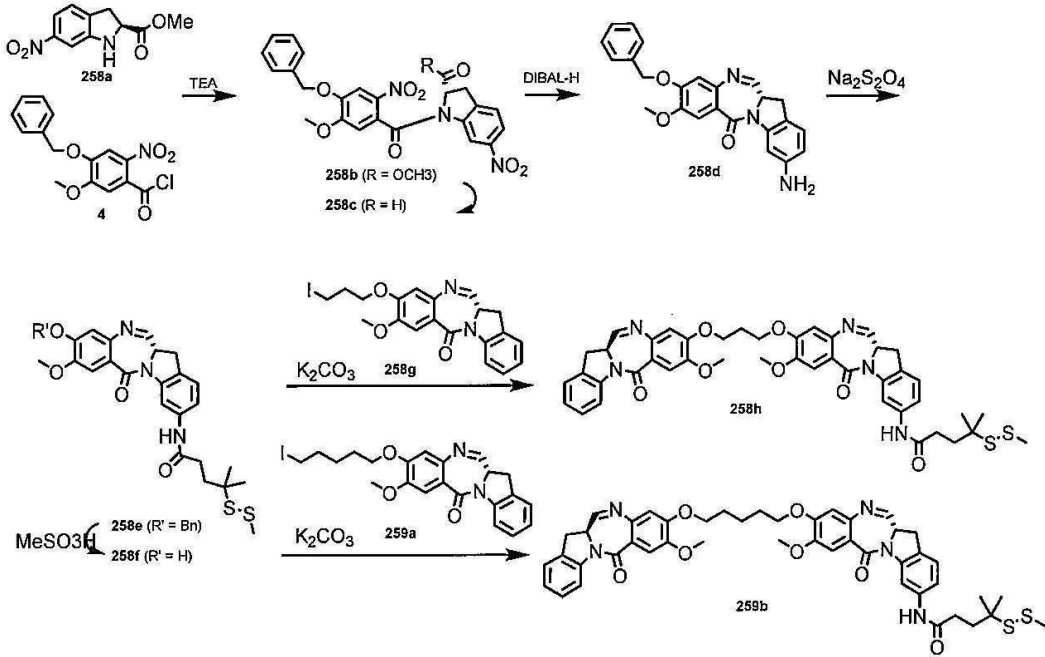
도면41

도 41. 화합물 257e(IGN-33-NHS)의 합성 반응식



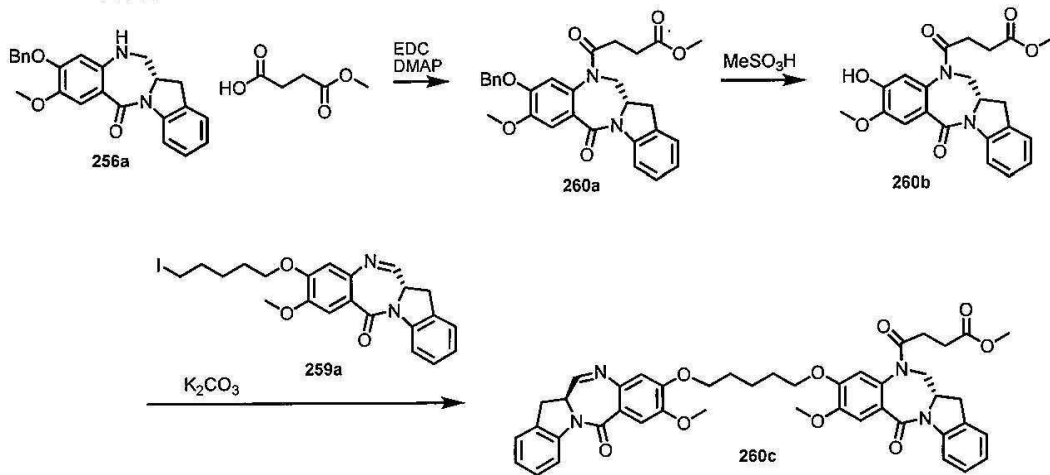
도면42

도 42. 화합물 258h (IGN-15-SMe) 및 259b (IGN-21-SMe)의 합성 반응식



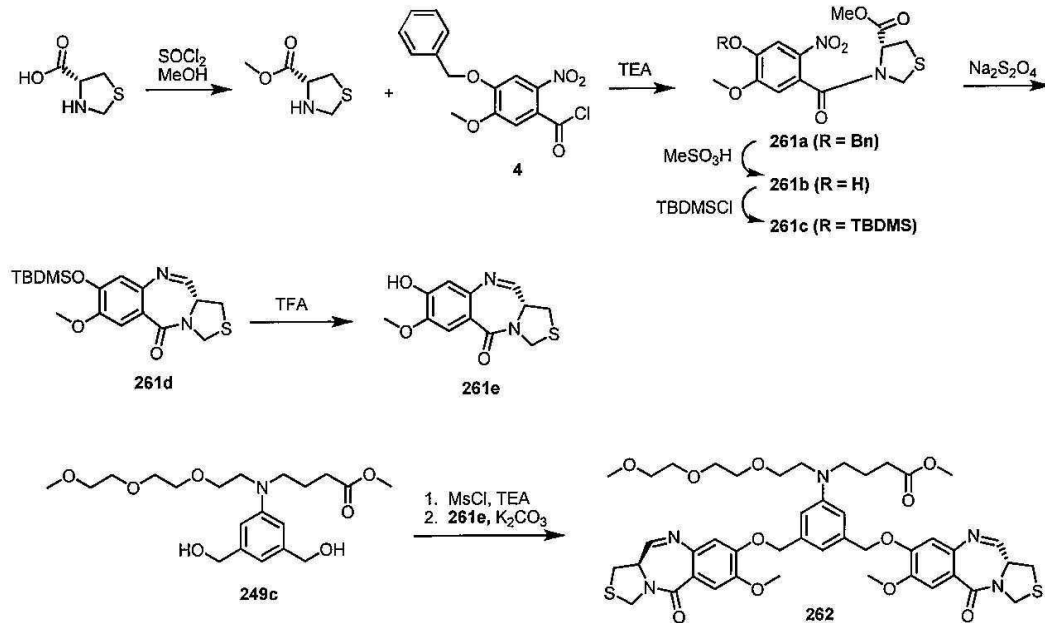
도면43

도 43. 화합물 260c (IGN-25-OMe)의 합성 반응식



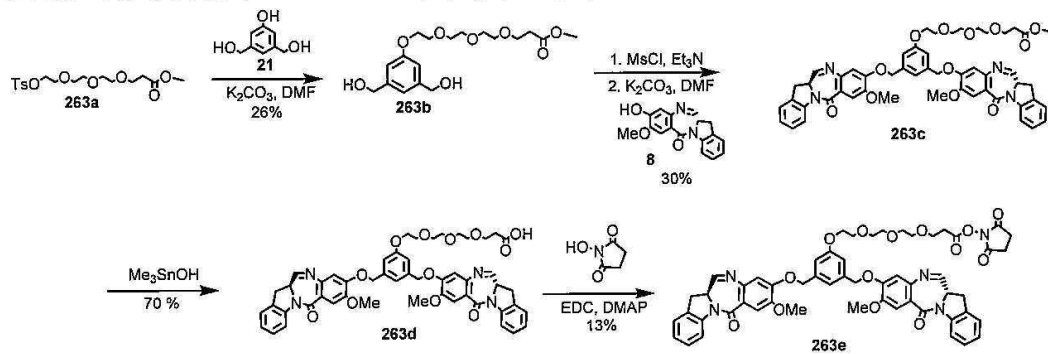
도면44

도 44. 화합물 261e (TBD 단량체) 및 262 (IGN-30-OMe) 의 합성 반응식



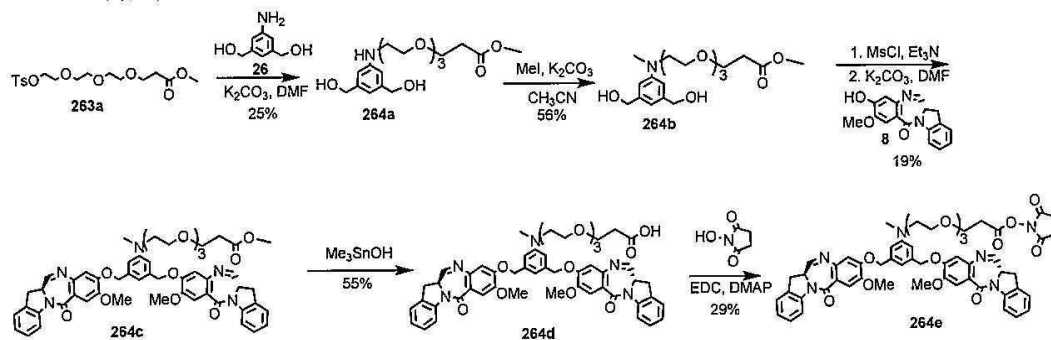
도면45

도 45. 이합체 263e (IGN-13-NHS) 의 합성 반응식



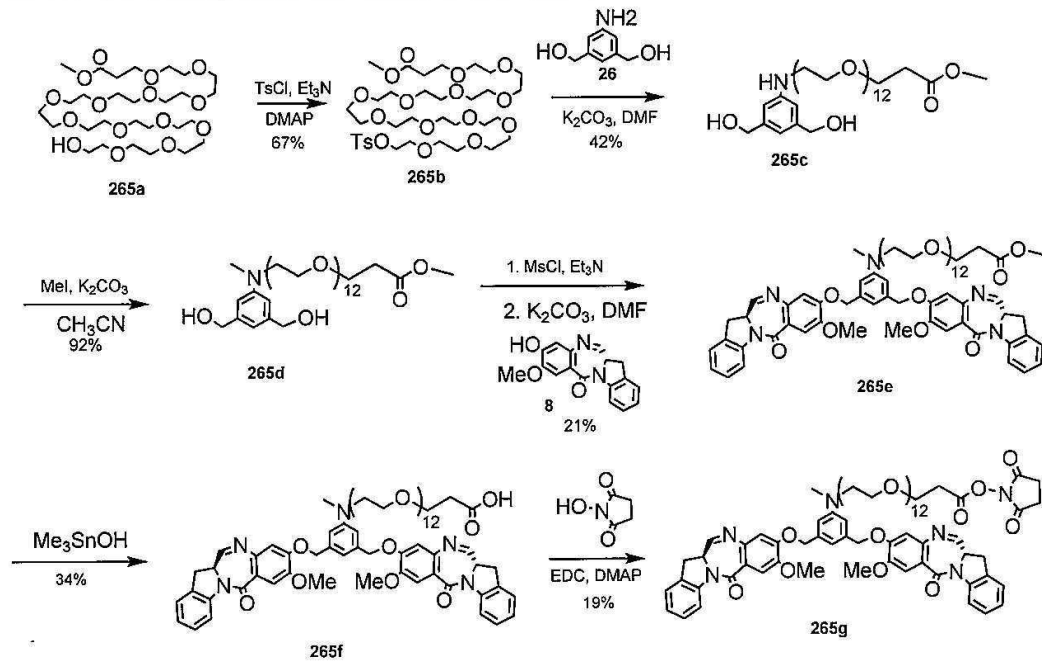
도면46

도 46. 이합체 264e (IGN-27-NHS) 의 합성 반응식



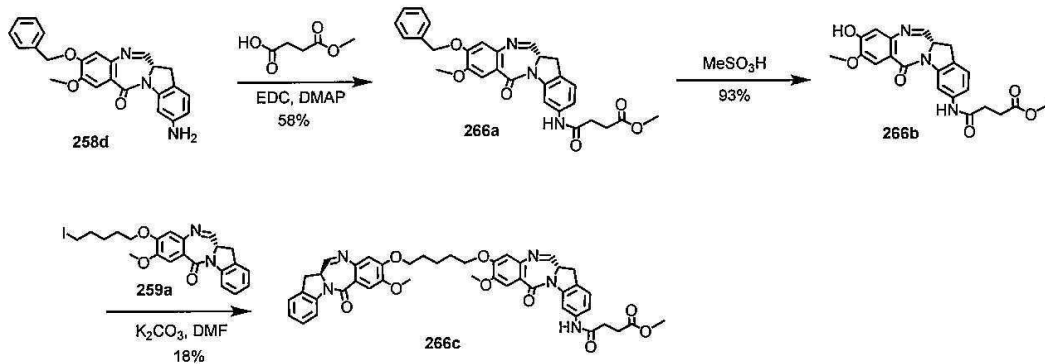
도면47

도 47. 이합체 265g (IGN-28-NHS)의 합성 반응식



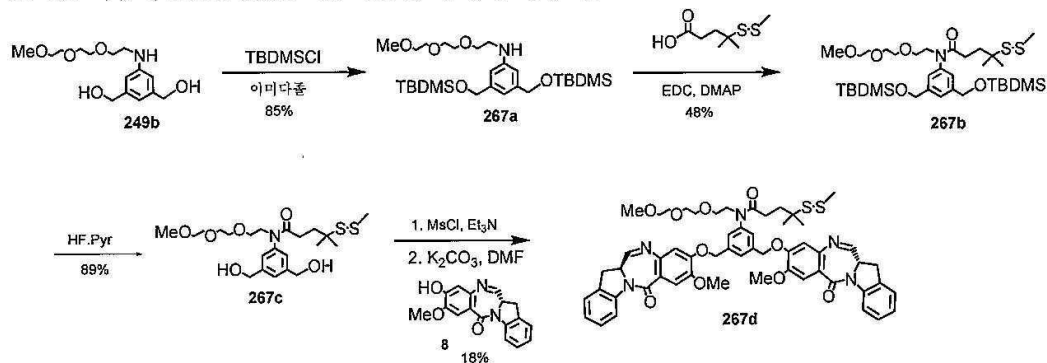
도면48

도 48. 이합체 266c (IGN-22-OMe)의 합성 반응식



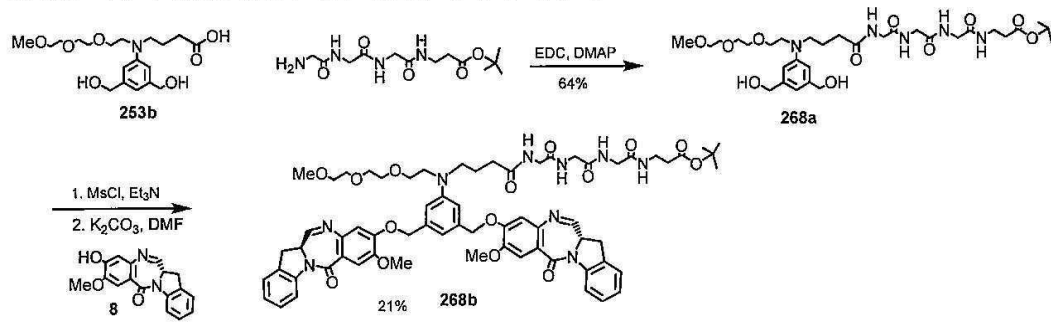
도면49

도 49. 이합체 267d (IGN-31-SMe)의 합성 반응식.



도면50

도 50. 이합체 268b (IGN-32-OtBu)의 합성 반응식



도면51

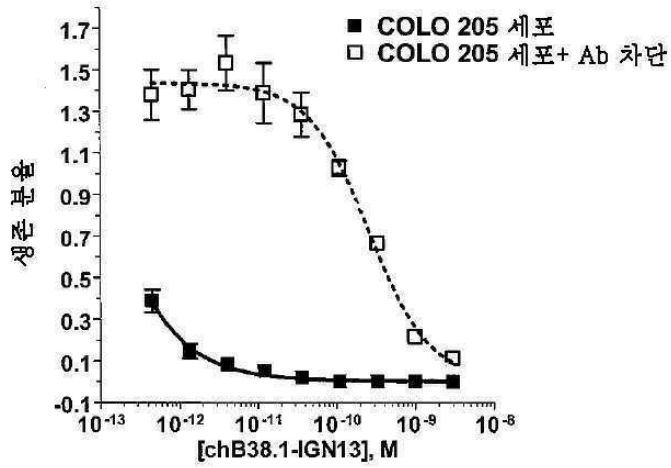
도 51. IGN 화합물의 시험관내 세포독성

IGN	IC50 (nM)					
	Ramos	COLO205	RH-30	Namalwa	KB	LoVo
IGN13-OMe	0.003	0.031	0.009	0.005	0.005	
IGN14-OMe	0.005	0.079	0.025	0.017	0.020	
IGN15-SMe	0.048	3.000	0.520	0.410		
IGN16-OMe	0.003				0.009	0.012
IGN17-OMe	3.000	3.000	0.048	3.000		
IGN18-OMe	0.037				0.890	0.570
IGN19-OMe	0.047				0.350	0.800
IGN20-SMe					1.160	
IGN21-SMe					0.146	
IGN23-OMe					0.138	
IGN24-OMe					0.789	
IGN25-OMe						
IGN26-OMe		3.800		0.200		
IGN27-OMe		0.210		0.015		
IGN28-OMe		1.000		0.130		
IGN30-OMe		2.900		0.320	1.500	

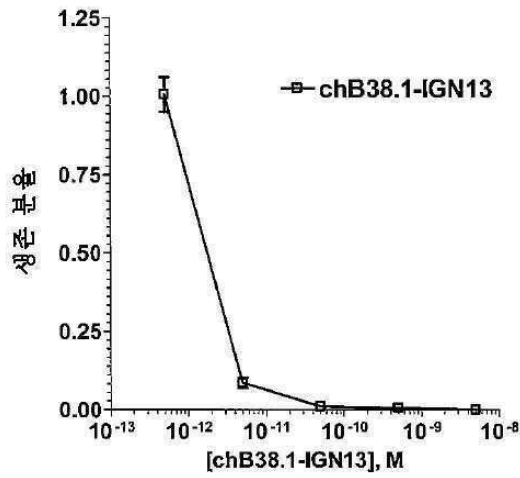
도면52

도 52. (A) 항원 결합 부위를 차단할 경우 및 차단하지 않은 경우 COLO 205 (Ag+) 세포에 대한 chB38.1-IGN13 의 항증식 활성, (B) LOVO (Ag+) 세포에 대한 chB38.1-IGN13 의 항증식 활성.

A)

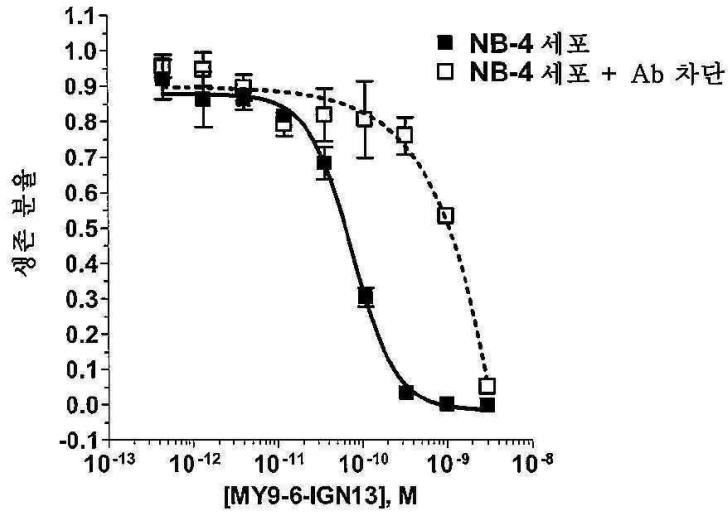


B)



도면53

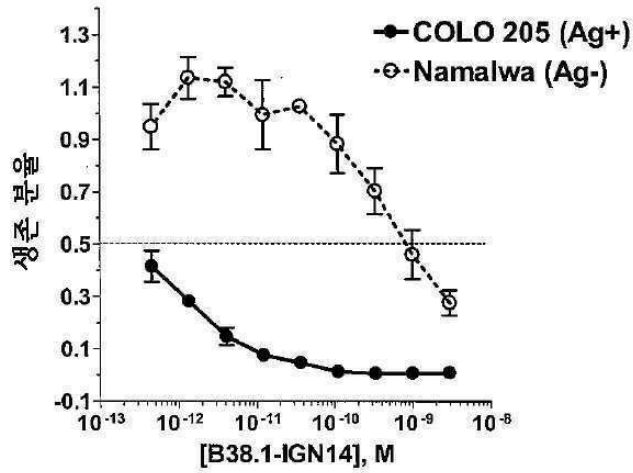
도 53. 항원 결합 부위를 차단한 경우 및 차단하지 않은 경우 NB-4 (Ag+) 세포에 대한 huMy9-6-IGN13 의 항증식 활성.



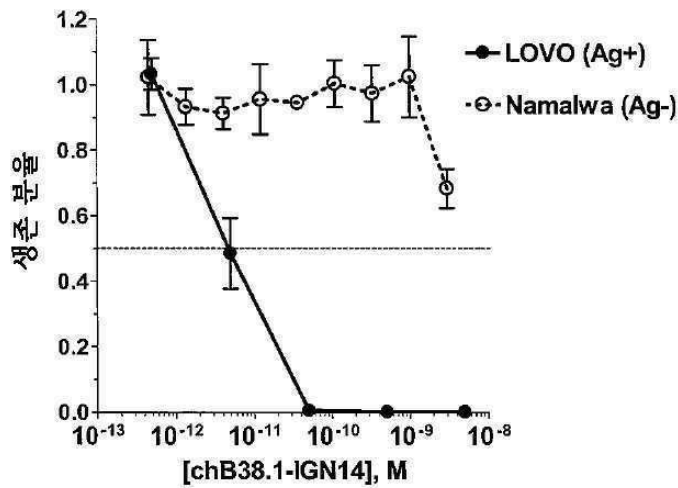
도면54

도 54. (A) COLO205 (Ag+) 세포 및 (B) LOVO (Ag+) 세포 및 Namalwa (Ag-) 세포에 대한 chB38.1-IGN14의 항증식 활성

A)



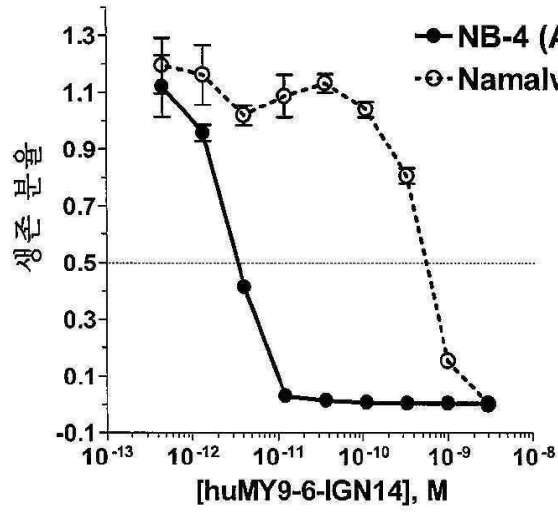
B)





도면55

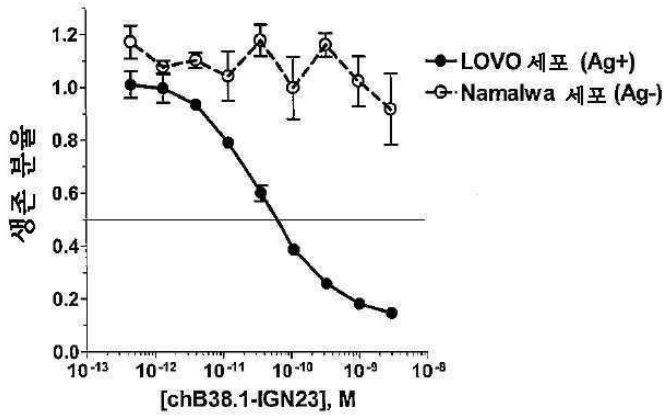
도 55. Namalwa (Ag-) 세포를 대조군으로 이용하여 NB-4 (Ag+) 세포에 대한 huMY9-6-IGN14의 항증식 활성.



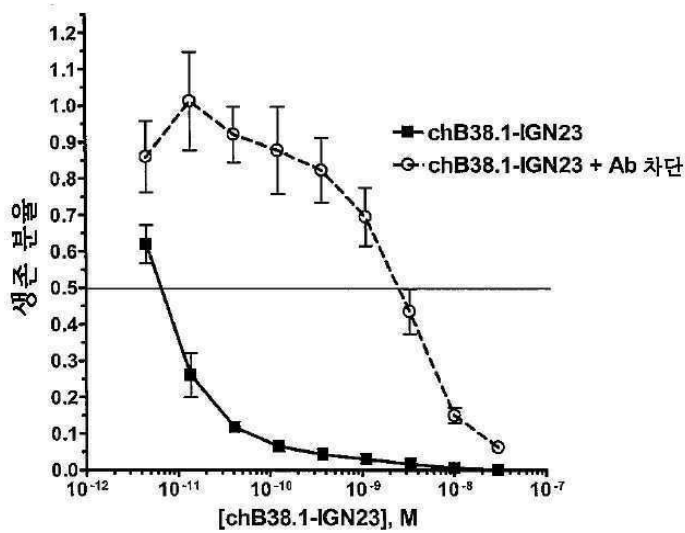
도면56

도 56. 항원 결합 부위를 차단한 경우 및 차단하지 않은 경우, (A) Namalwa (Ag-) 세포를 대조군으로 이용하여 LOVO (Ag+) 세포에 대한 chB38.1-IGN23 의 항증식 활성; 및 (B) COLO205 (Ag+) 세포에 대한 chB38.1-IGN23 의 항증식 활성.

A)

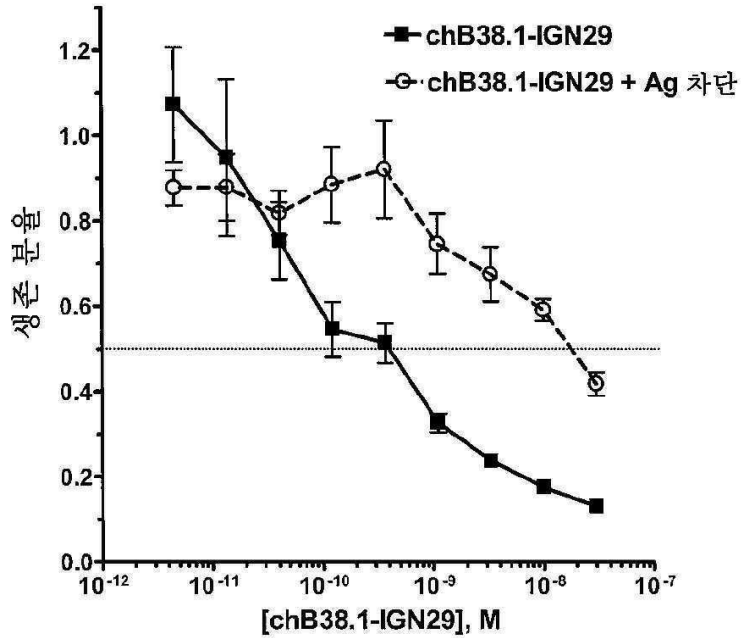


B)



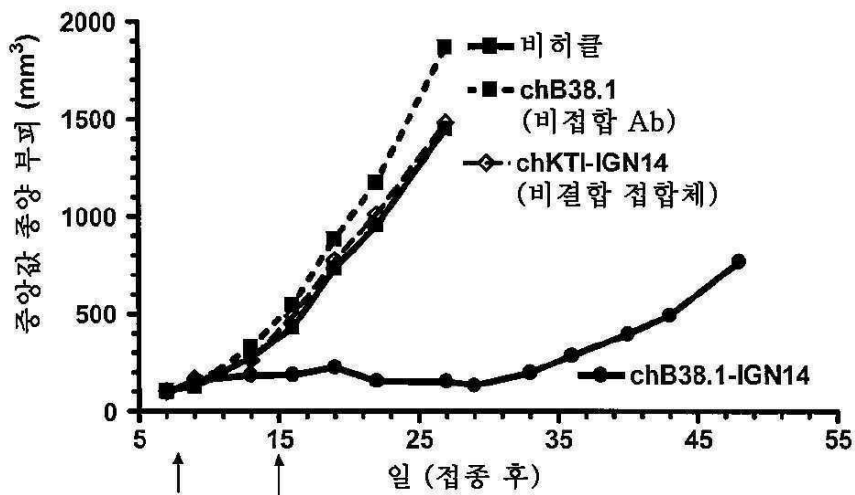
도면57

도 57. 항원 결합 부위를 차단한 경우 및 차단하지 않은 경우 COLO205 (Ag+) 세포에 대한 chB38.1-IGN29의 항증식 활성.



도면58

도 58. COLO205 종양 보유 누드 마우스에서 chB38.1-IGN14의 생체내 효능  
COLO205 이종 이식에서 chB38.1-IGN14의 효능



도면59

도 59. chB38.1-IGN14 접합체의 MS 분석

