

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 8월 5일 (05.08.2021)



(10) 국제공개번호
WO 2021/153984 A1

(51) 국제특허분류:

C07D 421/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/28 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
A61K 47/68 (2017.01)

세종대 충무관, Seoul (KR). 남도현 (NAM, Do-Hyun);
06351 서울시 강남구 일원로 81 (일원동, 삼성서울병
원), Seoul (KR).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/001082

(22) 국제출원일: 2021년 1월 27일 (27.01.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0011222 2020년 1월 30일 (30.01.2020) KR

(71) 출원인: (주)에임드바이오 (AIMED BIO INC.) [KR/
KR]; 05835 서울시 송파구 정의로67, 11층 (문정동, 엠
케이타워), Seoul (KR).

(72) 발명자: 임동열 (LIM, Dongyeol); 05502 서울시 송파
구 올림픽로 135, 240동 902호(잠실동, 리센츠아파트),
Seoul (KR). 김민철 (KIM, Min Cheol); 05370 서울시
강동구 진랑도로 212, 203동 103호 (둔촌동, 신성둔촌
미소지움아파트), Seoul (KR). 메트레아몰 (MHETRE,
Amol); 05006 서울시 광진구 군자로 114, 509호 (군자동,

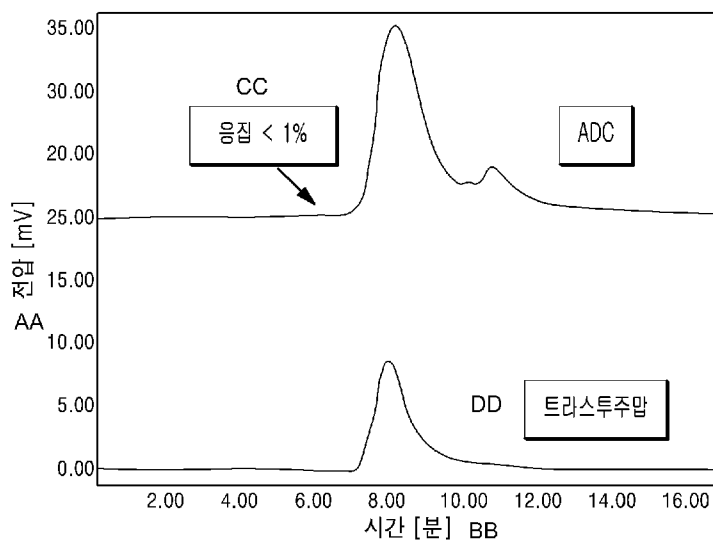
(74) 대리인: 특허법인 엠에이피에스 (MAPS INTELLEC-
TUAL PROPERTY LAW FIRM); 06239 서울시 강남구
테헤란로8길 37, 8층 (역삼동, 한동빌딩), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유

(54) Title: BENZOSELENOPHENE-BASED COMPOUND, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING SAME, AND
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

(54) 발명의 명칭: 벤조셀레노펜계 화합물, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체



AA ... Voltage [mV]
BB ... Time [min]
CC ... Aggregation<1%
DD ... Trastuzumab

(57) Abstract: The present application relates to a benzoselenophene-based compound, a method for preparing the benzose-
lenophene-based compound, a pharmaceutical composition comprising the benzoselenophene-based compound, and an antibody-drug
conjugate.

(57) 요약서: 본원은 벤조셀레노펜계 화합물, 상기 벤조셀레노펜계 화합물의 제조 방법, 상기 벤조셀레노펜계 화합물
을 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]



WO 2021/153984 A1

럼 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 벤조셀레노펜계 화합물, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체

기술분야

- [1] 본원은 벤조셀레노펜계 화합물, 상기 벤조셀레노펜계 화합물의 제조 방법, 상기 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 듀오카마이신은 매우 효능 있는 항암 치료 물질로서 알려져 있다. 그러나, 듀오카마이신은 동물 실험 과정에서 정상 세포에도 독소로서 작용하여 실험 동물을 죽이는 사례가 있어 그 물질 자체로 인간에 사용할 수 없었으며, 종양 세포에 특이적으로 작용하여 종양 세포만을 사멸시키고, 혈액 내에서의 안정성 및 높은 활성을 유지시키기 위한 연구가 활발히 이루어지고 있다.
- [3] 항체 요법은 암, 면역학적 장애 및 혈관형성성 장애가 있는 환자를 표적화 치료하기 위해 이용되고 있다. 암 치료시 종양 세포를 사멸시키거나 억제시키는 세포독성제 또는 세포증식 억제제 등의 약물을 국소 전달하기 위해 항체-약물 접합체 (Antibody-Drug Conjugate, ADC), 즉 면역접합체를 사용하게 되면 [참고: Payne, G. (2003) Cancer Cell 3: 207-212; Trail et al (2003) Cancer Immunol. Immunother. 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) Anticancer Research 19: 605-614; Niculescu-Duvaz and Springer (1997) Adv. Drug Del. Rev. 26: 151-172; US 4975278], 이론적으로는 상기 약물 부분을 종양에 표적화 전달할 수 있고 종양 세포 내에 약물이 축적되게 할 수 있다.
- [4] 그러나, 기존의 활성이 뛰어난 유도체의 경우, 수용성에 한계가 있어 항체와 같은 표적 지향성 단백질과 결합하였을 때, 응집 현상이 발생하여 안정한 항체-약물 결합체를 합성하는데 문제점이 있었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본원은 벤조셀레노펜계 화합물, 상기 벤조셀레노펜계 화합물의 제조 방법, 상기 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체를 제공하고자 한다.
- [6] 특히, 본원은 벤조셀레노펜에 신규 수용성 그룹을 도입하여 수용성 및 활성이 매우 증가된 신규의 벤조셀레노펜 유도체를 제조하고, 상기 벤조셀레노펜 유도체를 항암제로서 이용하는 것에 관한 것이다. 본원의 신규 수용성 벤조셀레노펜 유도체는 항체-약물 결합체로서 적용이 가능하며, 프로드러그로서 기능할 수 있다. 또한, 상기 수용성 벤조셀레노펜 유도체는 항체뿐만 아니라 단백질, 리간드, 나노 파티클, 및 압타머와 같은 표적 지향성

물질에 접합하여 사용될 수 있으며, 이는 프로드러그로서 기능할 수 있다.

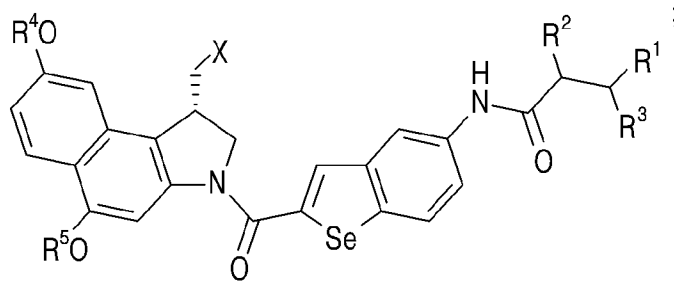
- [7] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [8] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는,
벤조셀레노펜계(benzoselenophene-based) 화합물을 제공한다:

[9] [화학식 1]

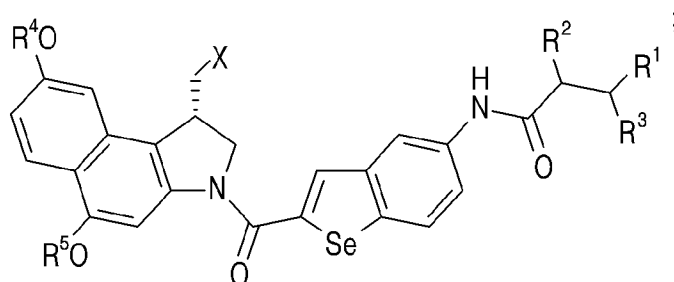
[10]



- [11] 상기 화학식 1에서,
[12] R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,
[13] R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
[14] R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
[15] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,
[16] X는 할로젠 원소임.
[17] 본원의 제 2 측면은, (a) 하기 화학식 2로서 표시되는 카르복실산을 하기 화학식 3으로서 표시되는 아민과 반응시켜 중간 생성물을 제조하고; (b) 상기 중간 생성물과 하기 화학식 4로서 표시되는 아민을 반응시켜 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 벤조셀레노펜계 화합물의 제조 방법을 제공한다:

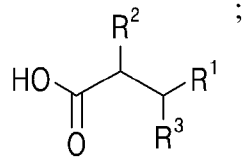
[18] [화학식 1]

[19]



[20] [화학식 2]

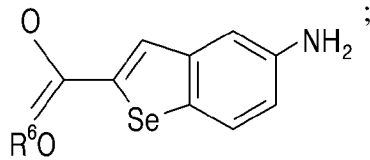
[21]



[22]

[화학식 3]

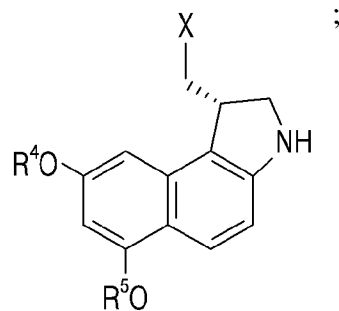
[23]



[24]

[화학식 4]

[25]



[26] 상기 화학식 1, 상기 화학식 2, 상기 화학식 3 및 상기 화학식 4에서,

[27] R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,[28] R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,[29] R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,[30] R^6 는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,

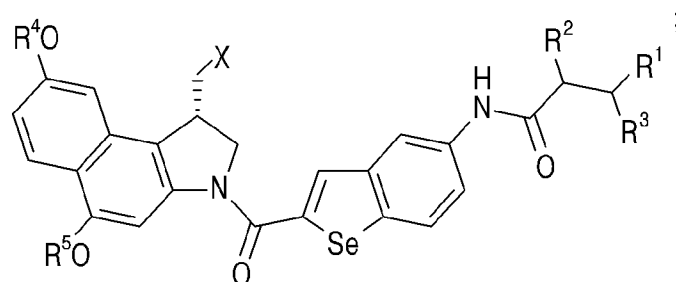
[31] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

[32] X는 할로겐 원소임.

[33] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물을 제공한다:

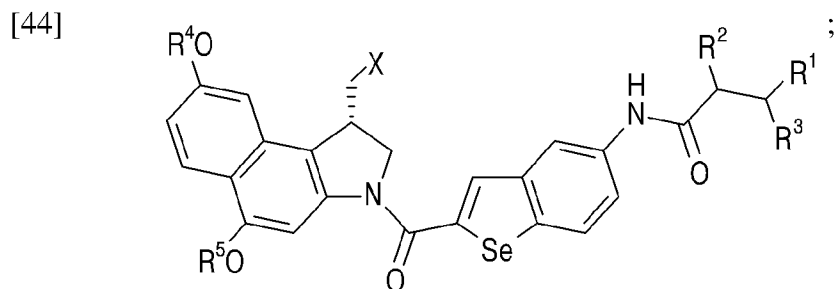
[34] [화학식 1]

[35]



- [36] 상기 화학식 1에서,
 [37] R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,
 [38] R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 [39] R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 [40] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,
 [41] X는 할로젠 원소임.
 [42] 본원의 제 4 측면은, 항체; 링커; 및 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[43] [화학식 1]



- [45] 상기 화학식 1에서,
 [46] R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,
 [47] R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 [48] R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 [49] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,
 [50] X는 할로젠 원소임.
 [51] 본원의 제 5 측면은, 제 4 측면에 따른 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 항암용 조성물을 제공한다.

발명의 효과

- [52] 본원의 구현예들에 따르면, 신규 수용성 그룹을 도입하여 수용성 및 활성이 매우 증가된 신규의 벤조셀레노펜 유도체를 제조할 수 있고, 상기 벤조셀레노펜 유도체는 항암제로서 이용될 수 있다. 본원의 신규 수용성 벤조셀레노펜 유도체는 항체-약물 결합체로서 적용이 가능하며, 프로드러그로서 기능할 수 있다. 또한, 상기 수용성 벤조셀레노펜 유도체는 항체뿐만 아니라 단백질,

리간드, 나노 파티클, 및 압타머와 같은 표적 지향성 물질에 접합하여 사용될 수 있으며, 이는 프로드러그로서 기능할 수 있다.

[53] 본원의 구현예들에 따른 벤조셀레노펜계 화합물은 암세포들에 대한 IC_{50} 가 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암효과를 갖는 물질들로서, 항체-약물 결합체를 이용한 신약 개발에 활용될 수 있다.

[54] 본원의 구현예들에 따른 벤조셀레노펜계 화합물, 이를 포함하는 약학적 조성물 및 항체-약물 결합체는 암에 대한 치료 효과가 현저한 것으로서, 특히, 뇌암, 뇌전이암, 비소세포폐암, 및 흑색종에 대하여 항암 효과 및 치료 효과가 매우 우수하다.

[55] 본원의 구현예들에 따른 수용성 및 활성이 우수한 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 DNA 알킬화 유도체를 합성할 수 있으며, 이를 항암제 또는 그 전구체로서 활용할 수 있다.

[56] 본원의 구현예들에 따른 벤조셀레노펜 화합물 유도체는 항체-약물 결합체 또는 단백질-접합체에 접합하여, 타겟에 표적 지향적으로 작용하여 특이적 치료를 통한 선택적 효과를 보유할 수 있다.

[57] 본원의 구현예들에 따른 벤조셀레노펜 유도체 (전구체, 프로드러그), 벤조셀레노펜 유도체-링커, 벤조셀레노펜 유도체-링커-리간드 접합체는, 그 자체로서 안정하되, 암과 같은 증식성 질환(특히, 뇌암, 뇌전이암, 흑색종, 비소세포폐암)에 대한 표적화, 특이적 치료, 및/또는 약효의 극대화가 가능한 점에서 산업상 유용성이 있다.

도면의 간단한 설명

[58] 도 1은, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC의 SEC 분석 결과를 나타낸 것이다.

[59] 도 2는, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC의 HIC 분석 결과를 나타낸 것이다.

[60] 도 3은, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC의 PLRP 분석 결과를 나타낸 것이다.

[61] 도 4는, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 화합물 3의 in vitro cell line 활성 분석에 관한 표이다.

[62] 도 5는, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 화합물 3(DS-24)의 in vivo cell line의 활성 분석에 관한 그래프들이다.

[63] 도 6은, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 화합물 3의 NCI 세포주들에서의 암종별 상관관계 분석 결과이다.

[64] 도 7a은, MCF-7과 NCI-N87 세포의 ADC (DS-24)에 대한 세포 생존율에 대한 투입량-반응 곡선에 대한 비선형 회귀 분석을 나타낸 그래프이며, 도 7b는 결과인 IC_{50} 값을 나타낸 데이터이다.

[65] 도 8a는, ADC (DS-24)의 BT474 종양 스펙로이드 저해 효능 확인하기 위한

세팅이며, 도 8b는, 투입량-반응 곡선에 대한 비선형 회귀 분석을 나타낸 그래프이며, 도 8c는 결과인 IC₅₀ 값을 나타낸 데이터이다.

[66] 도 9a 및 9b는, 각각 NCI-N87 이종이식 동물 모델에서의 ADC (DS-24)의 항암 효능 및 투여 개체인 누드마우스의 체중 변화에 대한 데이터이다.

[67] 도 10a 및 도 10b는, 각각 NCI-N87 이종이식 동물 모델에서의 ADC (DS-24)의 전혈구 분석(CBC 검사)에 따른 독성 분석에 따른 염증 세포 수치 및 빈혈 관련 수치를 나타낸 것이다.

[68] 도 11a, 도 11b 및 도 11c는, 각각 교모세포종 세포주 U87MG, 다발성 골수종 세포주 KMS11, 및 방광암 세포주 RT112에 대한 화합물 3(DS-24) 외 7 종 페이로드의 세포생존률 억제 효능을 확인한 데이터이다.

[69] 도 12a, 도 12b, 도 12c, 도 12d, 도 12e, 및 도 12f는, 각각 교모세포종 환자유래세포 6 종에 대한 화합물 3(DS-24) 외 7 종 페이로드의 세포생존률 억제 효능을 확인한 데이터이다.

[70] 도 13a 및 도 13b는, NCI-N87에 대한 DS-24 및 DS-26의 농도에 따른 세포 생존율을 각각 나타낸 그래프이다.

[71] 도 14a 및 도 14b는, SK-OV3에 대한 DS-24 및 DS-26의 농도에 따른 세포 생존율을 각각 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[72] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.

[73] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.

[74] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부제가 다른 부제 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부제가 다른 부제에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부제 사이에 또 다른 부제가 존재하는 경우도 포함한다.

[75] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함"한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.

[76] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해

사용된다.

- [77] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [78] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [79] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는, “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.
- [80] 본원 명세서 전체에서, 용어 “알킬” 또는 “알킬기”는, 1 내지 12 개의 탄소 원자, 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 8 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬기 및 이들의 모든 가능한 이성질체를 포함한다. 예를 들어, 상기 알킬 또는 알킬기는 메틸기(Me), 에틸기(Et), n-프로필기(ⁿPr), iso-프로필기(ⁱPr), n-부틸기(ⁿBu), iso-부틸기(ⁱBu), tert-부틸기(tert-Bu, ^tBu), sec-부틸기(sec-Bu, ^{sec}Bu), n-펜틸기(ⁿPe), iso-펜틸기(^{iso}Pe), sec-펜틸기(^{sec}Pe), tert-펜틸기(^tPe), neo-펜틸기(^{neo}Pe), 3-펜틸기, n-헥실기, iso-헥실기, 헵틸기, 4,4-디메틸펜틸기, 옥틸기, 2,2,4-트리메틸펜틸기, 노닐기, 데실기, 운데실기, 도데실기, 및 이들의 이성질체들 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [81] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [82] 본원의 제 1 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는, 벤조셀레노펜계(benzoselenophene-based) 화합물을 제공한다:
- [83] [화학식 1]
- [84]
-
- [85] 상기 화학식 1에서,
- [86] R¹은 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로아릴기이고,
- [87] R² 및 R³는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,
- [88] R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로, 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,
- [89] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는

하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

[90] X는 할로젠 원소임.

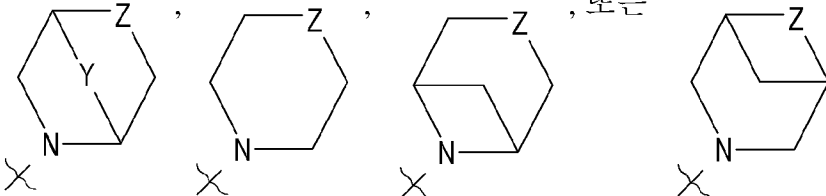
[91] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 작용기들이 치환된 경우, 상기 치환기는, 아실기, 아미노기 (단순한 아미노기, 모노 및 디알킬아미노기, 모노 및 디아릴아미노기 및 알킬아릴아미노기를 포함함), 아실아미노기 (카르바모일기, 및 우레이도기를 포함함), 알킬카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 카르복실레이트기, 아미노카르보닐기, 모노 및 디알킬아미노카르보닐기, 시아노기, 아지도기, 할로젠기, 히드록실기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 티올기, 알킬티올기, 아릴티올기, 알킬티오카르보닐기, 티오카르복실레이트기, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 알키닐기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 저급 알콕시기, 아릴옥시기, 아릴옥시카르보닐옥시기, 벤질옥시기, 벤질기, 설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 설퍼닐기, 설페이트기, 설퍼네이트기, 설퍼아미드기, 포스페이트기, 포스포네이트기, 포스포네이트기, 옥소기, 구아니딘기, 이미노기, 및 포르밀기에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[92] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고, R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[93] 본원의 일 구현예에 있어서, X는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, X는 Cl일 수 있다.

[94] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물은 벤조셀레노펜 모체와 아마이드 결합으로 연결되는 $-CHR^2CHR^1R^3$ 에 주골격으로서 2 개의 sp^3 탄소를 포함함으로써, 분자 자체의 유연성(flexibility)이 증가될 수 있다. 또한, R^1 은 N, O, 또는 S를 포함하는 5각 또는 6각형 고리의 다양한 유도체를 포함하는 것이 바람직하다. 또한, R^1 은 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는 이중고리를 포함할 수 있으며, 이는 항암 메커니즘 상 DNA의 마이너 그루브(minor groove) 결합이 용이할 수 있다.

[95] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리딘닐기($-NC_4H_8$, pyrrolidinyl group), 피페리딘닐기($-NC_5H_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-N_2C_4H_9$, piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기($-N_2C_5H_{11}$, 4-methylpiperazin-1-yl group), 모르폴리노기($-NOC_4H_8$, morpholino group),

[96]  을 포함하는

것이고, 상기 Y는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 를 포함하는 것이고, 상기 Z는 $-\text{CHR}-$, $-\text{NR}$, $-\text{O}-$, 또는 $-\text{S}-$ 를 포함하는 것이고, 상기 R은 수소 또는 C_{1-3} 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

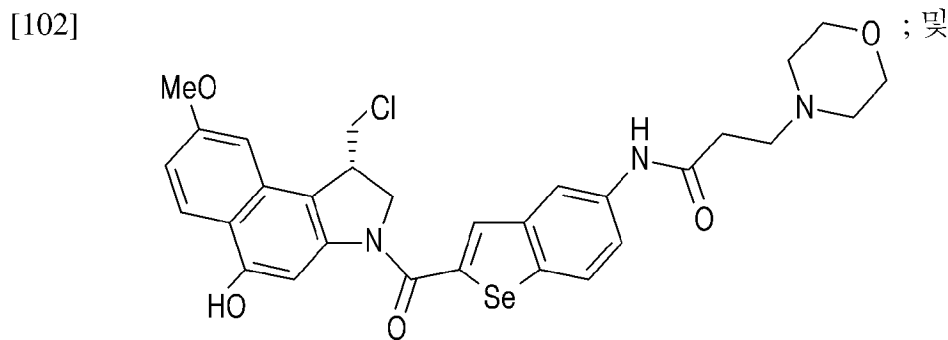
[97] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리디닐기($-\text{NC}_4\text{H}_8$, pyrrolidinyl group), 피페리디닐기($-\text{NC}_5\text{H}_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-\text{N}_2\text{C}_4\text{H}_9$, piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기($-\text{N}_2\text{C}_5\text{H}_{11}$, 4-methylpiperazin-1-yl group), 또는 모르폴리노기($-\text{NOC}_4\text{H}_8$, morpholino group)일 수 있다.

[98] 본원의 일 구현예에 있어서, R^2 및 R^3 는 모두 수소일 수 있다.

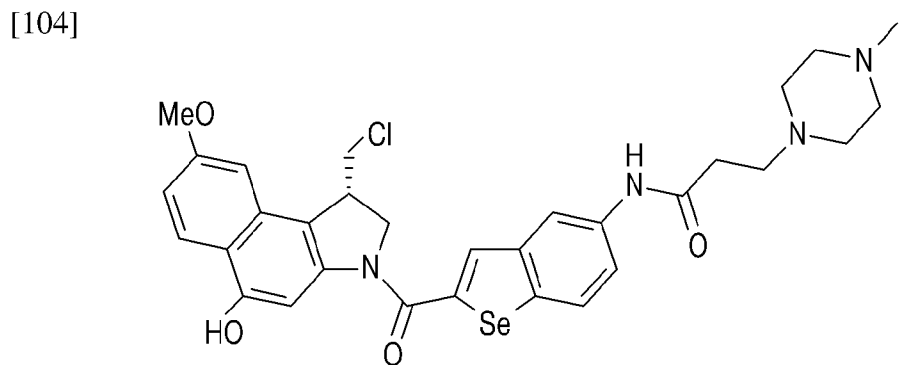
[99] 본원의 일 구현예에 있어서, R^5 및 R^6 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 에틸기, 또는 프로필기일 수 있다.

[100] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기를 포함하는 것일 수 있다:

[101] [화합물 3]



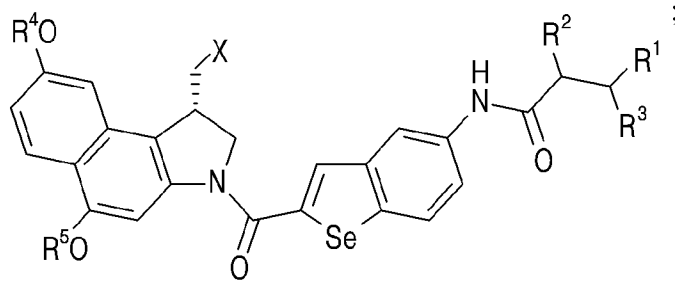
[103] [화합물 4]



[105] 본원의 제 2 측면은, (a) 하기 화학식 2로서 표시되는 카르복실산을 하기 화학식 3으로서 표시되는 아민과 반응시켜 중간 생성물을 제조하고; (b) 상기 중간 생성물과 하기 화학식 4로서 표시되는 아민을 반응시켜 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물을 수득하는 것을 포함하는, 벤조셀레노펜계 화합물의 제조 방법을 제공한다:

[106] [화학식 1]

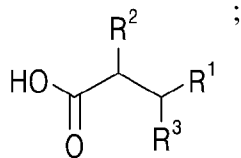
[107]



[108]

[화학식 2]

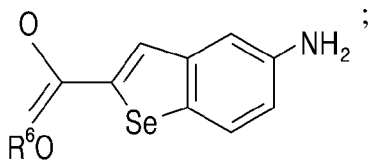
[109]



[110]

[화학식 3]

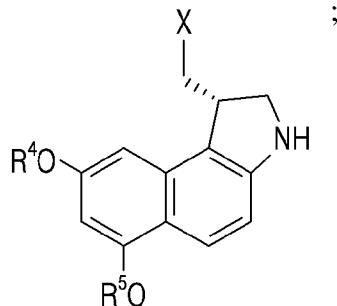
[111]



[112]

[화학식 4]

[113]



[114] 상기 화학식 1, 상기 화학식 2, 상기 화학식 3 및 상기 화학식 4에서,

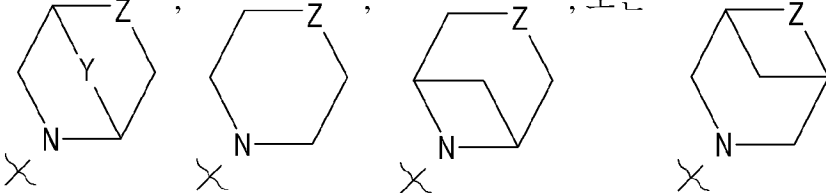
[115] R¹은 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로아릴기이고,[116] R² 및 R³는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,[117] R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,[118] R⁶는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,

[119] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

[120] X는 할로젠 원소임.

[121] 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 2 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

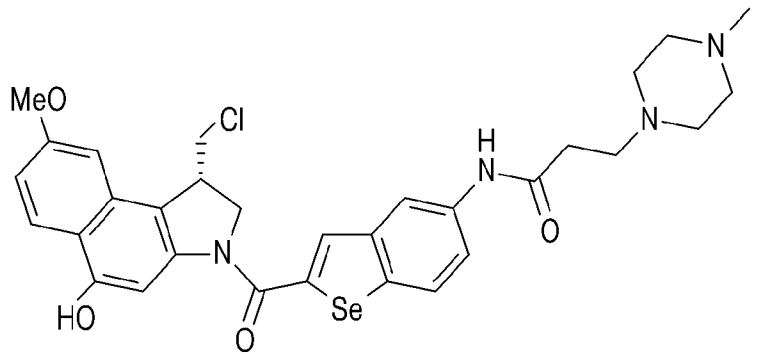
- [122] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 작용기들이 치환된 경우, 상기 치환기는, 아실기, 아미노기 (단순한 아미노기, 모노 및 디알킬아미노기, 모노 및 디아릴아미노기 및 알킬아릴아미노기를 포함함), 아실아미노기 (카르바모일기, 및 우레이도기를 포함함), 알킬카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 카르복실레이트기, 아미노카르보닐기, 모노 및 디알킬아미노카르보닐기, 시아노기, 아지도기, 할로젠기, 히드록실기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 티올기, 알킬티올기, 아릴티올기, 알킬티오카르보닐기, 티오카르복실레이트기, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 알키닐기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 저급 알콕시기, 아릴옥시기, 아릴옥시카르보닐옥시기, 벤질옥시기, 벤질기, 설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 설퍼닐기, 설퍼이트기, 설퍼네이트기, 설퍼아미드기, 포스페이트기, 포스포네이트기, 포스피네이트기, 옥소기, 구아니딘기, 이미노기, 및 포르밀기에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [123] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고, R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [124] 본원의 일 구현예에 있어서, X는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, X는 Cl일 수 있다.
- [125] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물은 벤조셀레노펜 모체와 아마이드 결합으로 연결되는 $-CHR^2CHR^1R^3$ 에 주골격으로서 2 개의 sp^3 탄소를 포함함으로써, 분자 자체의 유연성(flexibility)이 증가될 수 있다. 또한, R^1 은 작은 치환기를 갖는 3 차 아민 또는 N, O, 또는 S를 포함하는 5각 또는 6각형 고리의 다양한 유도체를 포함하는 것이 바람직하다. 또한, R^1 은 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는 이중고리를 포함할 수 있으며, 이는 항암 메커니즘 상 DNA의 마이너 그루브(minor groove) 결합이 용이할 수 있다.
- [126] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리딘닐기($-NC_4H_8$, pyrrolidinyl group), 피페리딘닐기($-NC_5H_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-N_2C_4H_9$, piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기($-N_2C_5H_{11}$, 4-methylpiperazin-1-yl group), 모르폴리노기($-NOC_4H_8$, morpholino group),

- [127]  을 포함하는

것이고, 상기 Y는 $-CH_2-$ 또는 $-C_2H_4-$ 를 포함하는 것이고, 상기 Z는 $-CHR-$, $-NR$, $-O-$, 또는 $-S-$ 를 포함하는 것이고, 상기 R은 수소 또는 C_{1-3} 알킬기를 포함하는

[137] [화합물 4]

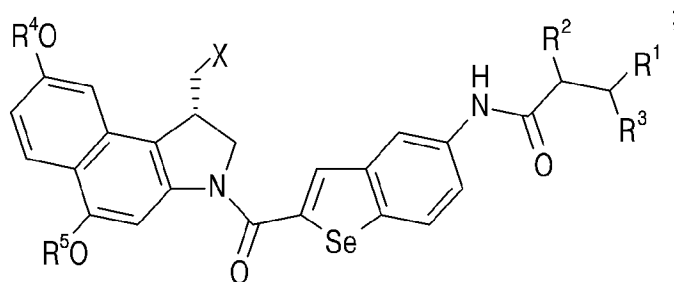
[138]



[139] 본원의 제 3 측면은, 하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물을 제공한다:

[140] [화학식 1]

[141]



[142] 상기 화학식 1에서,

[143] R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,

[144] R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,

[145] R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,

[146] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

[147] X는 할로겐 원소임.

[148] 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면 및 제 2 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 3 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[149] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 프로드러그(prodrug)인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[150] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 용매 중에서 또는 체내에 투여되었을 때 활성 형태(active form)를 형성할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[151] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선,

뼈 질환, 섬유증식성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[152] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 뇌전이암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 따른 약학적 조성물은 예방 또는 치료의 대상으로서, 암종에 국한되지 않은 질환에 적용이 가능할 수 있다.

[153] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 작용기들이 치환된 경우, 상기 치환기는, 아실기, 아미노기 (단순한 아미노기, 모노 및 디알킬아미노기, 모노 및 디아릴아미노기 및 알킬아릴아미노기를 포함함), 아실아미노기 (카르바모일기, 및 우레이도기를 포함함), 알킬카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 카르복실레이트기, 아미노카르보닐기, 모노 및 디알킬아미노카르보닐기, 시아노기, 아지도기, 할로젠기, 히드록실기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 티올기, 알킬티올기, 아릴티올기, 알킬티오카르보닐기, 티오카르복실레이트기, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 알키닐기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 저급 알콕시기, 아릴옥시기, 아릴옥시카르보닐옥시기, 벤질옥시기, 벤질기, 설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 설퍼닐기, 설퍼이트기, 설퍼네이트기, 설퍼아미드기, 포스페이트기, 포스포네이트기, 포스피네이트기, 옥소기, 구아니딘기, 이미노기, 및 포르밀기에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[154] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고, 상기 R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

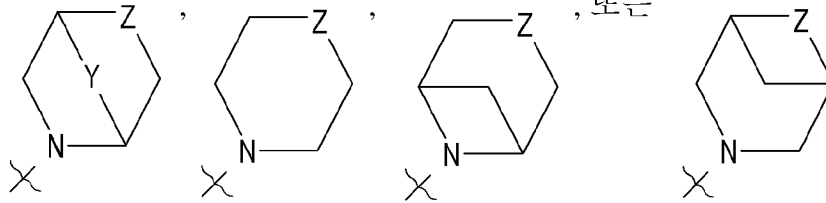
[155] 본원의 일 구현예에 있어서, X는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, X는 Cl일 수 있다.

[156] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물은 벤조셀레노펜 모체와 아마이드 결합으로 연결되는 $-CHR^2CHR^1R^3$ 에 주골격으로서 2 개의 sp^3 탄소를 포함함으로써, 분자 자체의 유연성(flexibility)이 증가될 수 있다. 또한, R^1 은 N, O, 또는 S를 포함하는 5각 또는 6각형 고리의 다양한 유도체를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, R^1 은 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는 이중고리를 포함할 수 있으며, 이는 항암 메커니즘 상 DNA의 마이너 그루브(minor groove) 결합이 용이할 수 있다.

[157] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리딘닐기($-NC_4H_8$, pyrrolidinyl group), 피페리딘닐기($-NC_5H_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-N_2C_4H_9$, piperazinyl

group), 4-메틸피페라진-1-일기(-N₂C₅H₁₁, 4-methylpiperazin-1-yl group),
모르폴리노기(-NOC₄H₈, morpholino group),

[158] 을 포함하는



것이고, 상기 Y는 -CH₂- 또는 -C₂H₄-를 포함하는 것이고, 상기 Z는 -CHR-, -NR-,
-O-, 또는 -S-를 포함하는 것이고, 상기 R은 수소 또는 C₁₋₃ 알킬기를 포함하는
것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[159] 본원의 일 구현예에 있어서, R¹은 피롤리딘닐기(-NC₄H₈, pyrrolidinyl group),
피페리딘닐기(-NC₅H₁₀, piperidinyl group), 피페라지닐기(-N₂C₄H₉, piperazinyl
group), 4-메틸피페라진-1-일기(-N₂C₅H₁₁, 4-methylpiperazin-1-yl group), 또는
모르폴리노기(-NOC₄H₈, morpholino group)일 수 있다.

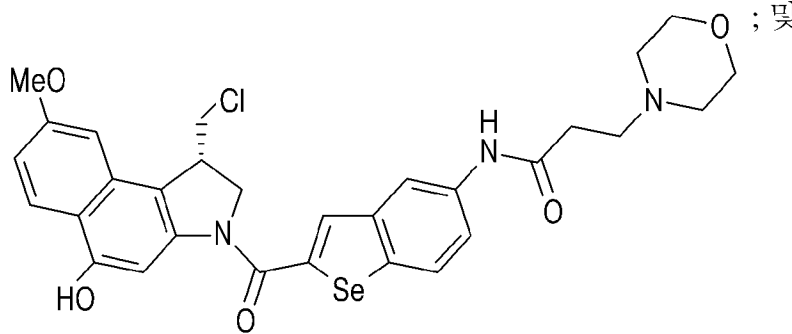
[160] 본원의 일 구현예에 있어서, R² 및 R³는 모두 수소일 수 있다.

[161] 본원의 일 구현예에 있어서, R⁵ 및 R⁶는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 에틸기,
또는 프로필기일 수 있다.

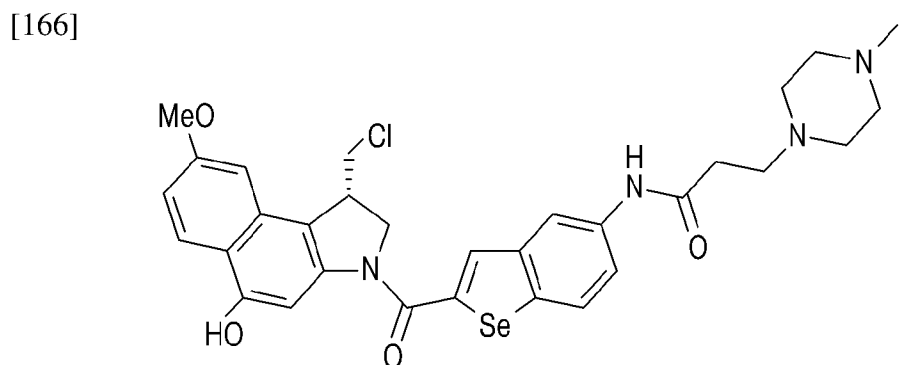
[162] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기를 포함하는
것일 수 있다:

[163] [화합물 3]

[164] ; 및



[165] [화합물 4]

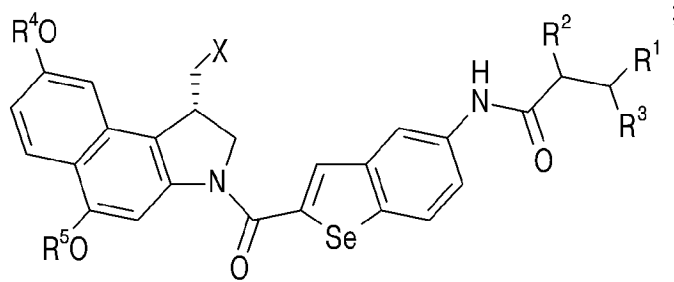


[167] 본원의 제 4 측면은, 항체; 링커; 및 하기 화학식 1로서 표시되는

벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[168] [화학식 1]

[169]



[170] 상기 화학식 1에서,

[171] R¹은 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로아릴기이고,

[172] R² 및 R³는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,

[173] R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,

[174] 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

[175] X는 할로젠 원소임.

[176] 본원의 제 1 측면 내지 제 3 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면 내지 제 3 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 4 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[177] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 프로드러그(prodrug)인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[178] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 용매 중에서 또는 체내에 투여되었을 때 활성 형태(active form)를 형성할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[179] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체는 증식성 질환에 대하여 면역특이적으로 작용할 수 있는 항체, 변형 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 여기서, 상기 "항체"는 다클론 항체(polyclonal antibody) 및 단클론 항체(단일클론 항체, monoclonal antibody)를 모두 포함하는 개념으로서, 바람직하게는 단클론 항체일 수 있으며, 온전한 전체 항체(whole antibody) 형태를 가질 수 있다. 상기 전체 항체는 2 개의 전체 길이의 경쇄 및 2 개의 전체 길이의 중쇄를 가지는 구조로서, 불변영역을 포함하는 구조이며, 각각의 경쇄는 중쇄와 다이설파이드 결합으로 연결되어 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체는 단일클론 항체, 다특이적

항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 단쇄 Fvs(scFV), 단쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 다이설파이드-결합 Fvs(sdFV) 및 항-이디오타입(항-Id) 항체, 또는 상기 항체들의 에피토프-결합 단편 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본원의 구현예에 따른 항-c-Met 항체의 전체 항체는 IgA, IgD, IgE, IgM 및 IgG 형태를 포함하는 개념으로서, IgG는 아형(subtype)으로서, IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4를 포함한다. 또한, 여기서 상기 "변형 항체"는 이중항체를 포함하는 것으로서, 상기 이중항체는 각각의 다른 항원을 인식하는 항체 또는 항체 결합 단편을 지닌 단일 물질의 항체를 의미하며, 이에 해당하는 항체는 암 관련 항원 또는 면역관문 단백질 항원에 특이적인 항체, 또는 면역효능세포 관련 항원에 특이적으로 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편을 포함하는 형태를 의미하는 것으로서, 한정된 항체 구조에 한정된 것은 아니다. 또한, 여기서, 상기 "항원 결합 단편"은 항원과 결합할 수 있는 기능을 보유하고 있는 단편을 의미하며, Fab, Fab', F(ab')₂, scFv (scFv)₂, scFv-Fc, 및 Fv 등을 포함하는 개념이다.

[180] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[181] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환은 특히 암일 수 있으며, 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 뇌전이암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 따른 약학적 조성물은 예방 또는 치료의 대상으로서, 암종에 국한되지 않은 질환에 적용이 가능할 수 있다.

[182] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체는 하기로부터 선택되는 하나 이상의 종양 관련 항원 또는 세포 표면 수용체에 결합하는 항체일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 종래에 공지된 하기의 다양한 항원에 결합할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

[183] (1) BMPR1B (bone morphogenetic protein receptor-type 1B); (2) E16 (LAT1, SLC7A5); (3) STEAP1 (six transmembrane epithelial antigen of prostate); (4) 0772P (CA125, MUC16); (5) MPF (MPF, MSLN, SMR, megakaryocyte potentiating factor, mesothelin); (6) Napi3b [NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, solute carrier family 34 (소듐 포스페이트), member 2, type II 소듐-의존성 인산 수송체(sodium-dependent phosphate transporter 3b)]; (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaphorin 5b H log, sema 도메인, seven thrombospondin repeats (type 1 및 type 1-like), 막 관통 도메인 (transmembrane domain, TM) 및 short cytoplasmic 도메인, (semaphorin) 5B); (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008O16Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12 gene); (9) ETBR (Endothelin type B 수용체); (10) MSG783 (RNF24, hypothetical protein

FLJ20315); (11) STEAP2 [HGNC_8639, IPCA-1, PCANAP1, STAMP1, STEAP2, STMP, 전립선 암 관련 유전자 1 (prostate cancer associated gene 1), 전립선 암 관련 단백질 1 (prostate cancer associated protein 1), six transmembrane epithelial antigen of prostate 2, six transmembrane prostate protein]; (12) TrpM4 [BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 일시적 수용체 전위 양이온 채널 (transient receptor potential cation channel), subfamily M, member 4]; (13) CRIPTO [CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 기형 암종 유래 성장 인자 (teratocarcinoma-derived growth factor)]; (14) CD21 (CR2 (보체 수용체, Complement receptor 2) 또는 C3DR [C3d/Epstein Barr 바이러스 수용체 (virus receptor)] 또는 Hs 73792); (15) CD79b (CD79B, CD79P, IgB (면역 글로불린-관련 베타, immunoglobulin-associated beta), B29); (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (포스파타제 앵커 단백질 1 a를 포함하는 SH-12 도메인, SH-12 domain containing phosphatase anchor protein 1a), SPAP1B, SPAP1C); (17) HER2; (18) NCA; (19) MDP; (20) IL20R α ; (21) Brevican; (22) EphB2R; (23) ASLG659; (24) PSCA; (25) GEDA; (26) BAFF-R (B-세포 활성화 인자 수용체, B cell-activating factor receptor, BLyS receptor 3, BR3); (27) CD22 (B-세포 수용체 CD22-B 이소폼, B-cell receptor CD22-B isoform); (28) CD79a (CD79A, CD79 α , 면역글로불린-관련 알파, immunoglobulin-associated alpha); (29) CXCR5 (버킷 림프종 수용체 1, Burkitt's lymphoma receptor 1); (30) HLA-DOB (MHC 클래스 II 분자의 베타 서브 유닛, Beta subunit of MHC class II molecule (Ia antigen)); (31) P2X5 (Purinergic 수용체 P2X 리간드-게이트 이온 채널, Purinergic receptor P2X ligand-gated ion channel 5); (32) CD72 (B-세포 분화 항원, B-cell differentiation antigen CD72, Lyb-2); (33) LY64 [림프구 항원, Lymphocyte antigen 64 (RP105), LRR 패밀리의 I 형 막 단백질 (type I membrane protein of the leucine rich repeat (LRR) family)]; (34) FcRH1 (Fc 수용체-유사 단백질, Fc receptor-like protein 1); (35) IRTA2 (면역 글로불린 슈퍼패밀리 수용체 전좌 관련 2, Immunoglobulin superfamily receptor translocation associated 2); (36) TENB2 (가상 막 관통 프로테오글리칸, putative transmembrane proteoglycan); (37) 그 외 HGF, EGFR, EGFRvIII, Her2, Her3, IGF-1R, VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, Ang2, Dll4, NRP1, FGFR, FGFR2, FGFR3, c-Kit, MUC1, MUC16, CD20, CD22, CD27, CD30, CD33, CD40, CD52, CD70, CD79, DDL3, Folate R1, Nectin 4, Trop2, gpNMB, Axl, BCMA, PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, BTLA, 4-1BB, ICOS, GITR, OX40, VISTA, TIM-3, LAG-3, KIR, B7.1, B7.2, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H6, B7-H7, EphA2, EphA4, EphB2, E-셀렉틴(selectin), EpCam, CEA, PSMA, PSA, c-MET 등; 및 (38) 면역효능세포 관련항원으로서 TCR/CD3, CD16(Fc γ RIIIa) CD44, CD56, CD69, CD64(Fc γ RI), CD89, CD11b/CD18(CR3).

- [184] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체는 증식성 질환의 예방 및 치료, 특히, 항암치료에 사용가능한 항체라면 제한없이 사용할 수 있으며, 예를 들어, 알렘투주맙 (alemtuzumab), 아폴리주맙 (apolizumab), 아셀리주맙 (aselizumab),

아틀리주맵(atlizumab), 바피네우주맵(bapineuzumab), 베바시주맵(bevacizumab), 비바투주맵 메르탄신(bivatuzumab mertansine), 칸투주맵 메르탄신(cantuzumab mertansine), 세텔리주맵(cedelizumab), 세르톨리주맵 페골(certolizumab pegol), 세톡시맵(cetuximab), 시드푸시투주맵(cidfusituzumab), 시드투주맵(cidtuzumab), 다클리주맵(daclizumab), 에쿨리주맵(eculizumab), 에팔리주맵(efalizumab), 에프라투주맵(epratuzumab), 얼리주맵(erlizumab), 에르투막소맵(ertumaxomab), 펠비주맵(felvizumab), 폰톨리주맵(fontolizumab), 겐투주맵(gemtuzumab), 겐투주맵 오조가미신(gemtuzumab ozogamicin), 이브리투모맵 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이노투주맵 오조가미신(inotuzumab ozogamicin), 이필리무맵(ipilimumab), 라베투주맵(labetuzumab), 린투주맵(lintuzumab), 마투주맵(matuzumab), 메폴리주맵(mepolizumab), 모타비주맵(motavizumab), 모토비주맵(motovizumab), 나탈리주맵(natalizumab), 니모투주맵(nimotuzumab), 놀로비주맵(nolovizumab), 누마비주맵(numavizumab), 오크렐리주맵(ocrelizumab), 오말리주맵(omalizumab), 팔리비주맵(palivizumab), 파니투무맵(panitumumab), 파스콜리주맵(pascolizumab), 펙푸시투주맵(pecfusituzumab), 펙투주맵(pectuzumab), 페르투주맵(pertuzumab), 펙셀리주맵(pexelizumab), 랄리비주맵(ralivizumab), 라니비주맵(ranibizumab), 레슬리비주맵(reslivizumab), 레슬리주맵(reslizumab), 레시비주맵(resyvizumab), 리톡시맵(rituximab), 로벨리주맵(rovelizumab), 루폴리주맵(ruplizumab), 시브로투주맵(sibrotuzumab), 시폴리주맵(siplizumab), 손투주맵(sontuzumab), 타카투주맵 테트락세탄(tacatuzumab tetraxetan), 타도시주맵(tadocizumab), 탈리주맵(talizumab), 테피바주맵(tefibazumab), 토실리주맵(tocilizumab), 토랄리주맵(toralizumab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵(trastuzumab), 투코투주맵 셀모루킨(tucotuzumab celmoleukin), 투쿠시투주맵(tucusituzumab), 우마비주맵(umavizumab), 우르톡사주맵(urtoxazumab), 및 비실리주맵(visilizumab)에서 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

- [185] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 본 기술분야에서 통상적으로 사용되며 항체-약물 결합체에 유용한 링커는 제한없이 사용될 수 있다. 여기서, 상기 링커는 항체와 약물을 부착시키는 화학적 연결 고리로서, 체내에서 순환되거나 분포될 때는 안정성을 유지하되, 종양 내에 침투하여 세포 내로 들어가는 경우에만 선택적으로 잘려 나가 결합된 약물을 방출해야 한다.

통상적으로 상기 링커는

어태치먼트(attachment)-스페이스(spacer)-릴리스(release)로 구성되며, 상용화된 링커의 구성 중 어태치먼트, 스페이스 및 릴리스 중 하나 이상의 구성 요소를 변형 및/또는 개량하여 새로운 링커를 개발할 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 본 기술분야에서 상용되는 링커 뿐만 아니라 새로이 개발되는 링커도 제한없이 사용될 수 있다.

- [186] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 화학적 접합(chemical conjugation) 또는 효소적 접합(enzymatic conjugation) 등에 의해 약물과 접합될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 구체적으로, 상기 화학적 접합은 리신 아마이드 커플링 (lysine amide coupling), 시스테인 커플링 (cysteine coupling), 또는 유전 공학에 의한 비천연 아미노산 혼입 (non-natural amino acid incorporation by genetic engineering)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 구체적으로 상기 효소적 접합은 솔테이스를 이용한 펩티드 전이 (transpeptidation using sortase), 미생물 트랜스글루타미네이스를 이용한 펩티드 전이 (transpeptidation using microbial transglutaminase), 또는 n-글리칸 공학(n-glycan engineering)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [187] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 하나 이상의 추가 절단이 가능한 절단 가능 링커 (cleavable linker) 또는 절단 불가능성 링커 (non-cleavable linker)를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 환원가능한(reducible) 링커인 다이설파이드 링커 (disulfide linker), 효소적으로 절단 가능한 링커 (enzymatically cleavable linker), 화학적 민감성(chemical-labile) 링커인 히드라존 링커, 프로테이스-민감성 (protease-labile) 링커, 또는 글루코시데이스-민감성 (glycosidase-sensitive) 링커 등의 절단 가능 링커; 또는 절단 불가능성 이기능성 링커 (non-cleavable bifunctional linker) 또는 절단 불가능성 스페이서 링커 (non-cleavable spacer linker) 등의 절단 불가능성 링커를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [188] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 하나 이상의 추가의 절단 가능한 링커 또는 절단 불가능한 링커를 추가로 포함할 수 있고, 바람직하게는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 히드라진 링커, 티오 우레아 링커, 자가-희생(self-immolative) 링커, 숙신이미딜 트랜스-4-(말레이미딜메틸)사이클로헥산-1-카르복실레이트(succinimidyl trans-4-(maleimidylmethyl)cyclohexane-1-carboxylate, SMCC) 링커, 디설파이드 링커, 셀레노에테르(selenoether) 링커, 아마이드 링커, 티오에테르 링커 및/또는 말레이미드 링커.
- [189] 본원의 일 구현예에 있어서, 당업자는 추가의 링커들이 적합할 수 있음을 이해한다. 이러한 링커들은 절단이 불가능하거나 pH 변화, 산화 환원 전위(redox potential) 또는 특이적 세포 내/세포 외 효소에 의해 절단될 수 있다. 절단 가능한 올리고 펩타이드 링커는 프로테아제- 또는 매트릭스 메탈로프로테아제(matrix metalloprotease)-절단 가능한 링커를 포함한다. 상기 링커는 상기 조합을 포함할 수 있는 것으로 이해된다. 예를 들어, 상기 링커는 발린-시트룰린(valine-citruline) PAB 링커일 수 있다.
- [190] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 절단 가능 링커로서, N-숙신이미딜-4-(2-피리딜다이싸이오)펜타노에이트

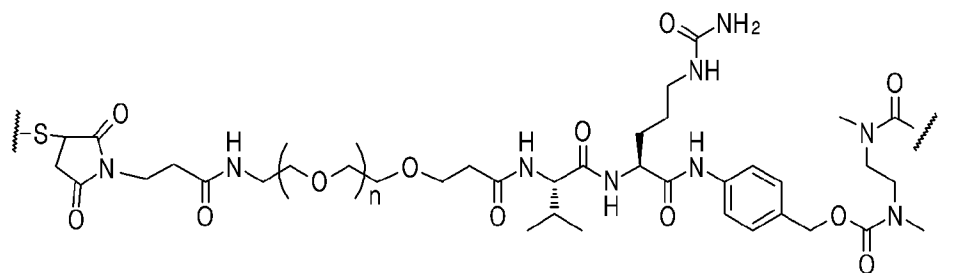
[N-succinimidyl-4-(2-pyridyldithio)pentanoate; SPP],
 N-숙신이미딜-4-(2-피리딜다이싸이오)부타노에이트
 [N-succinimidyl-4-(2-pyridyldithio)butanoate; SPDB], sulfo-SPDB, MDS, DMDS,
 DSDM, 또는 NDMDs 등의 다이설파이드 링커; Phe-Lys-PABC, Val-Cit-PABC,
 Val-Ala-PABC, MHVCBC (valine-citrulline), 또는 MHFKBC (phenylalanine-lysine)
 등의 효소적으로 절단 가능한 링커; MHH 등의 히드라존 링커; 또는 GBC
 (글루쿠론산, glucuronic acid), GBCDN (글루쿠론산), β -글루쿠로나이드
 링커 등의 글루코시테이스-민감성 링커를 포함하거나, 또는 절단 불가능성
 링커로서, Mal-PEG-NHS,
 N-숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트 [N-succinimidyl
 4-(maleimidomethyl)cyclohexanecarboxylate, SMCC], Mal-alkane linker,
 비스-말레이미도폴리에틸렌글리콜 (bis-maleimidopolyethyleneglycol, BMPEO),
 N-(β -말레이미도프로필옥시)숙신이미드 에스터 [N-(β -
 maleimidopropoxy)succinimide ester, BMPS], ϵ -말레이미도카프로 산
 N-히드록시숙신이미드 에스터 (ϵ -maleimidocaproic acid N-hydroxysuccinimide
 ester, EMCS), γ -말레이미도부티르산 N-숙신이미딜 에스터 (γ -maleimidobutyric
 acid N-succinimidyl ester, GMBS), m-말레이미도벤조일-N-히드록시숙신이미드
 에스터 (m-maleimidobenzoyl-N-hydroxysuccinimide ester, MBS),
 4-(4-N-말레이미도페닐)-부티르 산 히드라지드 [4-(4-N-maleimidophenyl)-butyric
 acid hydrazide, MPBH], N-숙신이미딜 3-(브로모아세트아미도)프로피오네이트
 [N-succinimidyl 3-(bromoacetamido)propionate, SBAP], N-숙신이미딜
 아이오도아세테이트 (N-succinimidyl iodoacetate, SIA),
 N-숙신이미딜-4-(아이오도아세틸)-아미노벤조에이트
 [N-succinimidyl-4-(iodoacetyl)-aminobenzoate, SIAB],
 N-숙신이미딜-4-(p-말레이미도페닐)부티레이트 [N-succinimidyl
 4-(p-maleimidophenyl)butyrate, SMPB], 또는
 숙신이미딜-6-(말레이미도프로피온아미도)헥사노에이트
 [succinimidyl-6-(maleimidopropionamido)hexanoate, SMPH] 등을 포함하는 것일
 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[191] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커는 하기에서 선택되는 것을 포함하는
 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

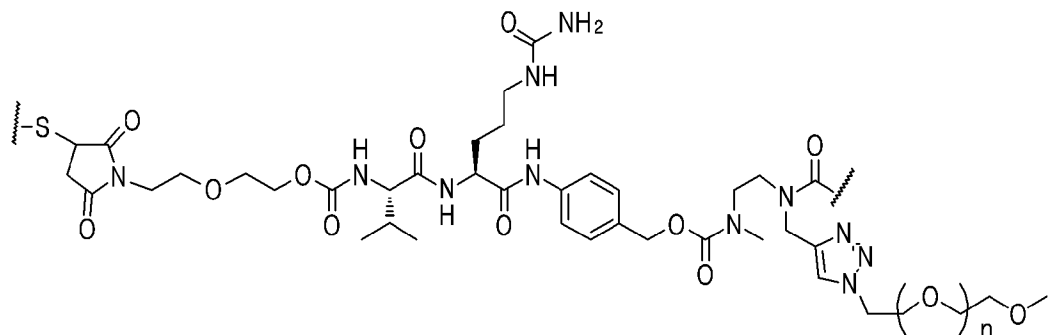
[192] BMPEO, BMPS, EMCS, GMBS, HBVS,
 LC-N-숙신이미딜-4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트 [long chain
 N-succinimidyl 4-(maleimidomethyl)cyclohexanecarboxylate, long chain SMCC],
 MBS, MPBH, SBAP, SIA, SIAB, SMCC, SMPB, SMPH,
 N-(ϵ -말레이미도카프로일옥시)설포숙신이미도 에스터
 [N-(ϵ -maleimidocaproyloxy)sulfosuccinimide ester, sulfo-EMCS],
 N-(γ -말레이미도부트릴옥시)설포숙신이미드 에스터

[N-(γ-maleimidobutyryloxy)sulfosuccinimide ester, sulfo-GMBS],
 N-(κ-말레이미도운데카노일옥시)설포숙신이미드 에스터 [N-(κ-maleimidoundecanoyloxy)sulfosuccinimide ester, sulfo-KMUS],
 m-말레이미도벤조일-N-히드록시설포숙신이미드 에스터
 (m-maleimidobenzoyl-N-hydroxysulfosuccinimide ester, sulfo-MBS),
 설포숙신이미딜(4-아이오도-아세틸)아미노벤조에이트
 [sulfosuccinimidyl(4-iodo-acetyl)aminobenzoate, sulfo-SIAB], 설포숙신이미딜
 4-(N-말레이미도메틸)시클로헥산-1-카복실레이트 [sulfosuccinimidyl
 4-(N-maleimido-methyl)cyclohexane-1-carboxylate, sulfo-SMCC], 설포숙신이미딜
 4-(p-말레이미도페닐)부티레이트 [sulfosuccinimidyl 4-
 (p-maleimidophenyl)butyrate, sulfo-SMPB], 숙신이미딜-(4-비닐설포)벤조에이트
 (succinimidyl-(4-vinylsulfone)benzoate, SVSB), 및 비스-말레이미드 시약들
 (bis-maleimide reagents): 디싸이오비스-말레이미도에탄
 (dithiobis-maleimidoethane, DTME), 1,4-비스-말레이미도부탄
 (1,4-bis-maleimidobutane, BMB), 1,4-비스말레이미딜-2,3-디히드록시부탄
 (1,4-bismaleimidyl-2,3-dihydroxybutane, BMDB), 비스-말레이미도헥산
 (bis-maleimidohexane, BMH), 비스-말레이미도에탄 (bis-maleimidoethane, BMOE),
 1,8-비스-말레이미도디에틸렌글리콜 [1,8-bis-maleimidodiethyleneglycol,
 BM(PEO)₂], 및 1, 11-비스-말레이미도트리에틸렌글리콜
 [1,11-bis-maleimidotriethyleneglycol, BM(PEO)₃]; 및

[193]

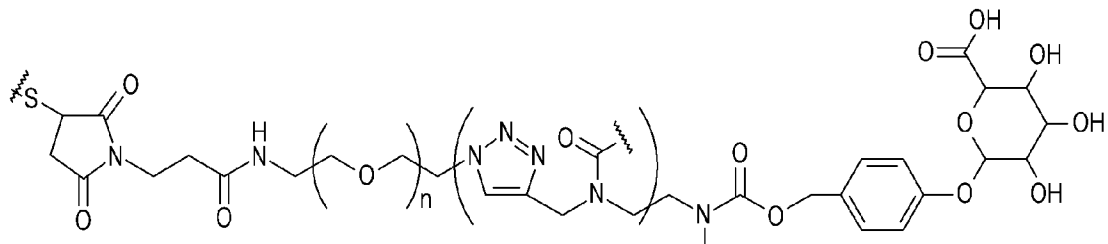


[194]



및

[195]



[196] 상기 링커에서, 파선은 상기 항체 또는 상기 벤조셀레노펜계 화합물에 대한 공유결합을 나타내는 것이고, 상기 n 은 약 1 내지 약 1,000의 수임.

[197] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 n 은 약 1 내지 약 1,000, 약 1 내지 약 900, 약 1 내지 약 800, 약 1 내지 약 700, 약 1 내지 약 600, 약 1 내지 약 500, 약 1 내지 약 400, 약 1 내지 약 300, 약 1 내지 약 200, 약 1 내지 약 100, 약 1 내지 약 50, 약 1 내지 약 40, 약 1 내지 약 30, 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 10, 약 1 내지 약 5, 약 1 내지 약 3의 수일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 n 은 약 1 내지 약 5, 또는 약 1 내지 약 3의 수일 수 있다.

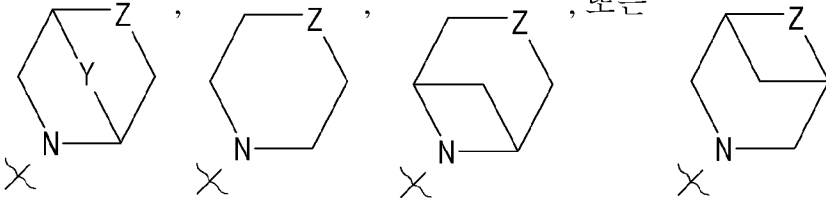
[198] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커의 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG) 부분의 n 수를 조절함으로써, 예를 들어, 약 1,000 또는 약 2,000의 분자량을 갖도록 하거나, 4-arm, 또는 8-arm branched PEG를 형성하여 수용성이 증가된 벤조셀레노펜계 화합물을 포함하는 DNA 알킬화 유도체들을 합성하여 항암제 또는 그 전구체로서 활용할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[199] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 항체-약물 결합체는 암세포들에 대한 IC_{50} 가 nM 또는 pM 단위로서 매우 강력한 항암효과를 갖는 물질일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

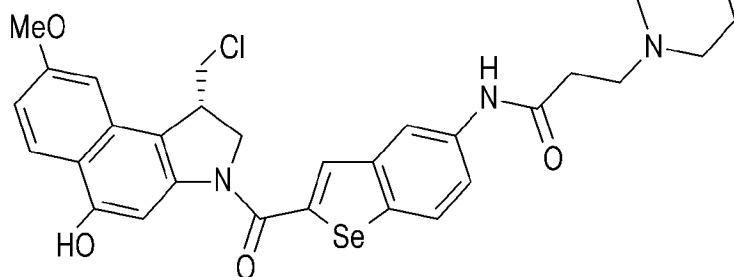
[200] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 링커와 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 펩타이드 결합에 의해 연결된 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[201] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 작용기들이 치환된 경우, 상기 치환기는, 아실기, 아미노기 (단순한 아미노기, 모노 및 디알킬아미노기, 모노 및 디아릴아미노기 및 알킬아릴아미노기를 포함함), 아실아미노기 (카르바모일기, 및 우레이도기를 포함함), 알킬카르보닐옥시기, 아릴카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐옥시기, 알콕시카르보닐기, 카르복시기, 카르복실레이트기, 아미노카르보닐기, 모노 및 디알킬아미노카르보닐기, 시아노기, 아지도기, 할로젠기, 히드록실기, 니트로기, 트리플루오로메틸기, 티올기, 알킬티올기, 아릴티올기, 알킬티오카르보닐기, 티오카르복실레이트기, 저급 알킬기, 저급 알케닐기, 저급 알키닐기, 시클로알킬기, 헤테로시클로알킬기, 아릴기, 헤테로아릴기, 저급 알콕시기, 아릴옥시기, 아릴옥시카르보닐옥시기, 벤질옥시기, 벤질기, 설퍼닐기, 알킬설퍼닐기, 설포닐기, 설페이트기, 설포네이트기, 설펜아미드기, 포스페이트기, 포스포네이토기, 포스포네이토기, 옥소기, 구아니딘기, 이미노기, 및 포르밀기에서 선택되는 하나 이상을 포함하는

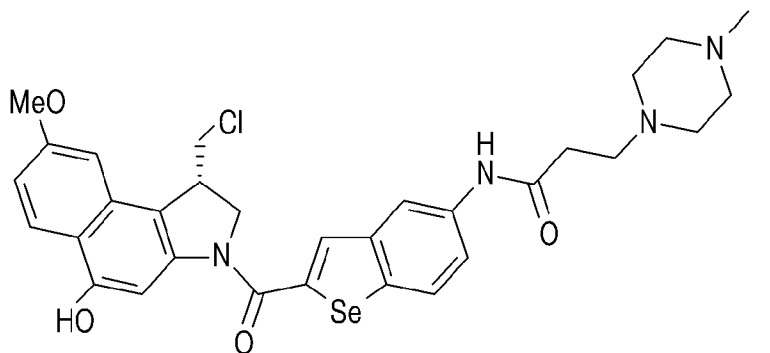
것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

- [202] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고, R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [203] 본원의 일 구현예에 있어서, X는 F, Cl, Br, 또는 I일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, X는 Cl일 수 있다.
- [204] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물은 벤조셀레노펜 모체와 아마이드 결합으로 연결되는 $-CHR^2CHR^1R^3$ 에 주골격으로서 2 개의 sp^3 탄소를 포함함으로써, 분자 자체의 유연성(flexibility)이 증가될 수 있다. 또한, R^1 은 작은 치환기를 갖는 3 차 아민 또는 N, O, 또는 S를 포함하는 5각 또는 6각형 고리의 다양한 유도체를 포함하는 것이 바람직하다. 예를 들어, R^1 은 헤테로 원자를 포함하거나 포함하지 않는 이중고리를 포함할 수 있으며, 이는 항암 메커니즘 상 DNA의 마이너 그루브(minor groove) 결합이 용이하다.
- [205] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리디닐기($-NC_4H_8$, pyrrolidinyl group), 피페리디닐기($-NC_5H_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-N_2C_4H_9$, piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기($-N_2C_5H_{11}$, 4-methylpiperazin-1-yl group), 모르폴리노기($-NOC_4H_8$, morpholino group),
- [206]  , 또는 을 포함하는
- 것이고, 상기 Y는 $-CH_2-$ 또는 $-C_2H_4-$ 를 포함하는 것이고, 상기 Z는 $-CHR-$, $-NR$, $-O-$, 또는 $-S-$ 를 포함하는 것이고, 상기 R은 수소 또는 C_{1-3} 알킬기를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [207] 본원의 일 구현예에 있어서, R^1 은 피롤리디닐기($-NC_4H_8$, pyrrolidinyl group), 피페리디닐기($-NC_5H_{10}$, piperidinyl group), 피페라지닐기($-N_2C_4H_9$, piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기($-N_2C_5H_{11}$, 4-methylpiperazin-1-yl group), 또는 모르폴리노기($-NOC_4H_8$, morpholino group)일 수 있다.
- [208] 본원의 일 구현예에 있어서, R^2 및 R^3 는 모두 수소일 수 있다.
- [209] 본원의 일 구현예에 있어서, R^5 및 R^6 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 에틸기, 또는 프로필기일 수 있다.
- [210] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 벤조셀레노펜계 화합물은 하기를 포함하는 것일 수 있다:
- [211] [화합물 3]

; 밋

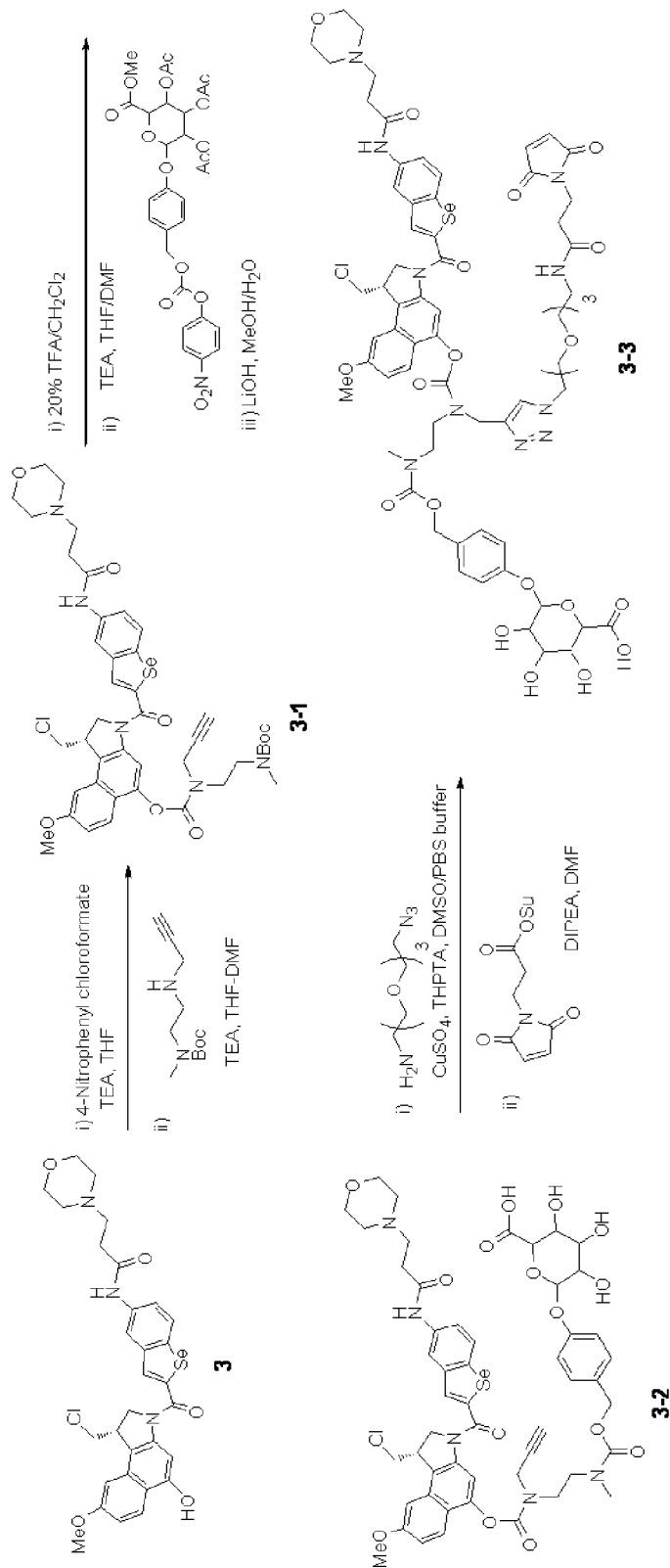


[214]



[215] 본원의 일 구현예에 있어서, 본원의 벤조셀레노펜계 화합물과 링커의 결합은 예를 들어 하기와 같은 방법에 의해 제조될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다:

[216]



[217] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체에서 약물-항체의 비율(Drug-to-antibody ratio, DAR)이 약 1 내지 약 8의 범위인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물

결합체에서 약물-항체의 비율(DAR)은 약 1 내지 약 8, 약 1 내지 약 6, 약 1 내지 약 5, 약 2 내지 약 8, 약 2 내지 약 6, 약 2 내지 약 5, 약 3 내지 약 8, 약 3 내지 약 6, 약 3 내지 약 5일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항체-약물 결합체에서 약물-항체의 비율(DAR)은 약 2 내지 약 5일 수 있다.

[218] 본원의 제 5 측면은, 제 4 측면에 따른 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 항암용 조성물을 제공한다.

[219] 본원의 제 1 측면 내지 제 4 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면 내지 제 4 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 5 측면에서 그 설명이 생략되었더라도 동일하게 적용될 수 있다.

[220] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 항암용 조성물이 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 뇌전이암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상의 질병에 대해 항암 활성을 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 본원의 일 구현예에 따른 약학적 조성물은 예방 또는 치료의 대상으로서, 암종에 국한되지 않은 질환에 적용이 가능할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

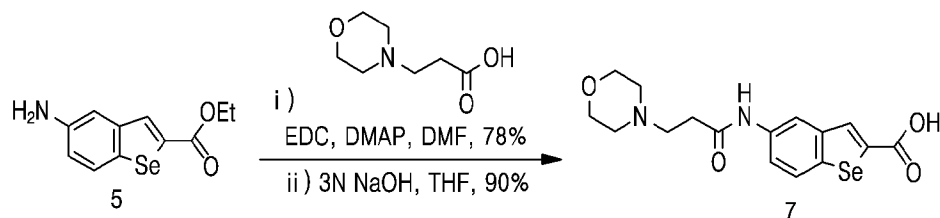
[221] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[222] [실시예]

[223] 1. 중간생성물의 합성

[224] (1) 5-(3-morpholinopropanamido)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid (화합물 7)의 제조

[225]



[226] 3-몰포리노프로판산(3-morpholinopropanoic acid) (3 당량), EDC (3 당량), DMAP (2 당량)를 DMF에 용해시켜 15 분 동안 교반 후, (에틸)(5-아미노-벤조[b]셀레노펜-2-카복실레이트) [(Ethyl)(5-Amino-benzo[b]selenophene-2-carboxylate)] (화합물 5, 1 당량)을 넣고 24 시간 반응시켰다. 반응 종결 후, 메틸렌클로라이드(methylene chloride, MC)/물을 사용하여 분별 깔때기에서 MC층을 분리 후, MgSO_4 로 건조하여 여과시켰다. 여과된 용액을 회전 증발기에서 용매를 제거하고 컬럼하였다. 수율: 78%.

- [227] ^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) δ 1.38 (t, 3H, $J = 7.2$), 2.54-2.76 (m, 8H), 3.82 (t, 4H, $J = 4.4$), 4.36 (q, 2H, $J = 7.2$), 7.36 (dd, 1H, $J = 8.6, 2.1$), 7.77 (d, 1H, $J = 8.6$), 8.21 (s, 1H), 8.26 (d, 1H, $J = 2.2$), 10.87 (bs, 1H, NH); ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 14.4, 32.3, 52.9, 54.2, 61.7, 67.1, 117.6, 119.7, 126.1, 134.2, 136.3, 137.7, 138.8, 141.9, 163.9, 170.5; HRMS (ESI); m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$ [M+]: 410.07; found: 411.0824 [M+H]⁺
- [228] 상기 과정에서 수득된
(에틸)(5-(3-몰포리노프로판아미도)벤조[b]셀레노펜-2-카복실레이트)
[(ethyl)(5-(3-morpholinopropanamido)benzo[b]selenophene-2-carboxylate)] (1
당량)을 메탄올에 녹인 후, 3N NaOH 2 mL를 첨가하여 24 시간 동안 반응시킨다.
반응 종결 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 회전 증발기에서 용매를
제거하고 컬럼하였다. 수율: 90%.
- [229] ^1H NMR (500.1 MHz, MeOD-d_4) δ 2.74-3.11 (m, 8H), 3.81 (s, 4H), 7.48 (d, 1H, $J = 8.4$), 7.87 (d, 1H, $J = 8.9$), 8.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H);
- [230] ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6) δ 30.2, 51.1, 51.8, 63.2, 117.2, 119.7, 126.4, 133.9, 136.6, 137.8, 138.8, 141.6, 164.7, 167.9; HRMS (ESI); m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$ [M+]: 382.04; found: 383.0512 [M+H]⁺
- [231] **(3)5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamido)benzo[b]selenophene-2-carboxylic acid (화합물 8)의 제조**
- [232] 3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판산 [3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanoic acid] (3
당량), EDC (3 당량), 및 DMAP (2 당량)를 DMF에 용해시켜 15 분 동안 교반 후,
(에틸)(5-아미노-벤조[b]셀레노펜-2-카복실레이트)
[(Ethyl)(5-Amino-benzo[b]selenophene-2-carboxylate)] (화합물 5, 1 당량)을 넣고 24
시간 동안 반응시킨다. 반응 종결 후, MC(methylene chloride, 메틸렌
클로라이드)/물을 사용하여 분별 깔때기에서 MC층을 분리 후, MgSO_4 로
건조하여 여과시켰다. 여과된 용액을 회전 증발기에서 용매를 제거하고
컬럼하였다. 수율: 84%.
- [233] ^1H NMR (500.1 MHz, CDCl_3) δ 1.14 (t, 2H, $J = 7.1$), 1.34 (t, 3H, $J = 7.2$), 2.31 (s, 3H), 2.48-2.50 (m, 4H), 2.68-2.70 (m, 4H), 3.41 (q, 2H, $J = 7.1$), 4.31 (q, 2H, $J = 7.1$), 7.34 (d, 1H, $J = 8.7$), 7.72 (d, 1H, $J = 8.6$), 8.16 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 11.02 (bs, 1H, NH);
- [234] ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 14.3, 15.3, 32.6, 46.0, 52.3, 53.6, 55.3, 61.6, 65.8, 117.5, 119.7, 126.0, 134.3, 136.5, 137.5, 138.5, 141.8, 163.8, 170.7; HRMS (ESI); m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ [M+]: 423.11; found: 424.1139 [M+H]⁺
- [235] 상기 과정에서 수득된
(에틸)(5-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로판아미도)벤조[b]셀레노펜-2-카복실레이
트)
[(ethyl)(5-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamido)benzo[b]selenophene-2-carboxylat

e)] (1 당량)을 메탄올에 녹인 후, 3N NaOH 2 mL를 첨가하여 24 시간 동안 반응시킨다. 반응 종결 후, 20% HCl을 넣어 pH를 산성으로 맞춘 후, 회전 증발기에서 용매를 제거하고 컬럼하였다. 수율: 62%.

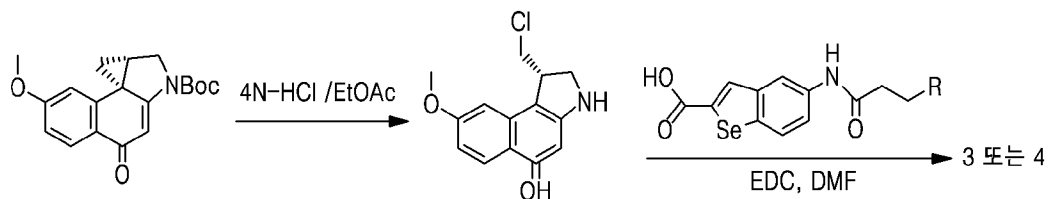
[236] ^1H NMR (500.1 MHz, MeOD-d_4) δ 2.54-2.58 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.77-3.05 (m, 9H), 3.27 (s, 1H), 7.38 (d, 1H, $J = 8.6$), 7.74 (d, 1H, $J = 8.6$) 7.90 (s, 1H), 8.08 (s, 1H);

[237] ^{13}C NMR (125.7 MHz, DMSO-d_6) δ 34.9, 44.0, 51.5, 51.8, 54.2, 54.4, 54.7, 118.8, 120.2, 127.1, 131.3, 137.1, 140.1, 144.2, 149.1, 171.0, 172.5; HRMS (ESI); m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Se}$ [M+]: 395.07; found: 396.0826 [M+H]⁺

[238] **2. 중간 생성물과 seco-MCBI의 반응에 따른 최종 생성물의 제조**

[239] 합성에 이용된 seco-MCBI (화합물 1)는 공지된 방법을 사용하여 합성하였다. 또한 산처리를 하여 얻어진 중간체에 벤조셀레노펜 카복실산(benzoselenophene carboxylic acid)을 커플링하여 화합물 3 및 4를 합성하는 과정은 하기와 같은 방법으로 수행하였다:

[240]

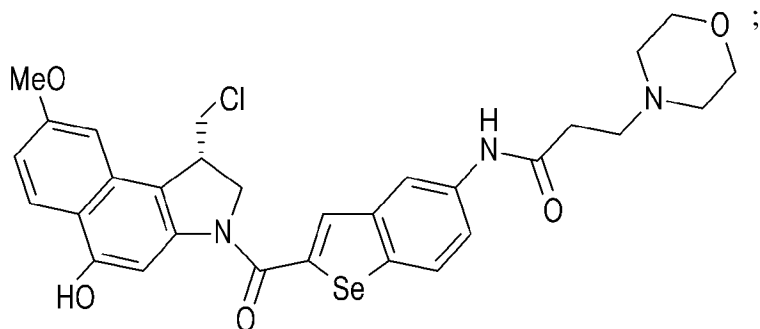


[241] 둥근 바닥 플라스크에 담긴 seco-MCBI (화합물 1, 30 mg, 0.09 mmol)에, 에틸 아세테이트 중 4 mL의 HCl 포화 용액을 -78°C 에서 첨가하여 반응 혼합물을 제조하였다. 상기 반응 혼합물을 -78°C 에서 30 분 동안 교반한 다음 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 박층크로마토그래피(TLC)에서 염 형성이 관찰된 후, 에틸 아세테이트를 질소 흐름 하에서 증발시킨 후 고진공 하에서 1 시간 동안 완전히 건조시켰다. 상기 생성된 잔류물을 무수 DMF (0.2 mL)에 용해시키고, 0°C 에서 무수 DMF (0.5 mL) 중 상기 화합물 7 또는 8 중 어느 하나로서 표시되는 카르복실산 (1.1 당량) 및 EDC (52 mg, 0.27 mmol)의 혼합물에 첨가하고, 0°C 에서 3 시간 동안 교반한 다음 실온에서 5 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 결과물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 수득된 유기 층을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 제조된 원생성물(crude product)을 컬럼크로마토 그래피로 정제하여 원하는 생성물을 수득하였다.

[242] **3. 최종 생성물의 분석 결과**

[243] **(1)(S)-N-(2-(1-(chloromethyl)-5-hydroxy-8-methoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indole-3- carbonyl)benzo[b]selenophen-5-yl)-3-morpholinopropanamide (화합물 3)**

[244]



[245] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone- d_6) δ 10.28 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 2.64-2.62 (m, 6H),

[246] ^{13}C NMR (500.1 MHz, CDCl_3 + Methanol- d_4) δ 171.3, 164.2, 159.7, 155.4, 143.5, 142.7, 142.3, 138.3, 136.6, 132.0, 130.6, 126.2, 126.0, 120.2, 118.9, 118.4, 116.2, 106.5, 101.8, 98.8, 66.7 (2C), 56.7, 55.7, 54.6, 53.4 (2C), 46.2, 45.3, 43.0 HRMS Calcd for ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{Se}$) 628.1088 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$, Observed 628.1087.

[247] **4. Mal-링커-페이로드의 합성 (화합물 3-3)**

[248] **(1(S)-1-(chloromethyl)-8-methoxy-3-(5-(3-morpholinopropanamido)benzo[b]selenophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl (4-nitrophenyl) carbonate (화합물 3-1)의 합성**

[249] 화합물 3을 무수 THF에 녹이고, $\text{N}_2(\text{g})$ 를 채운 뒤, 0°C 에서 TEA(6 당량) 및 4-니트로페닐 클로로포메이트 (4-Nitrophenyl chloroformate, 4 당량)를 넣고 실온에서 12 시간 동안 반응시켰다. THF를 모두 증발시킨 후, 에테르 침전으로 페놀, pNPC, 및 TEA등을 제거한 뒤, 크루드(crude)로 다음 단계를 진행하였다.

[250] 상기 크루드를 DMF:THF = 1:4에 녹인 후, *t*-부틸메틸(2-(프로파-2-인-1-일아미노)에틸)카바메이트 [tert-butyl methyl(2-(prop-2-yn-1-ylamino)ethyl)carbamate, 6 당량] 및 TEA (2 당량)를 0°C 에서 넣고, HPLC로 반응을 확인하여 종결한 다음 MC:MeOH로 컬럼하였다. 수율: 95%.

[251] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone) δ 10.123(s, 1H), 8.446(s, 1H), 8.126-8.096(q, 2H), 7.891-7.873(d, 1H), 7.445-7.428(d, 1H), 7.204-7.176(t, 1H), 7.086-7.041(q, 1H), 4.702-4.4(m, 3H), 4.323(s, 1H), 4.211-4.198(d, 1H), 4.030-3.860(m, 5H), 3.666-3.650(q, 6H), 3.546-3.534(d, 1H), 3.275(s, 1H), 3.2~2.8(m, 6H), 2.676-2.668(s, 2H), 2.492-2.437(t, 6H), 2.049-2.005(m, 3H), 1.464-1.399(t, 9H); ^{13}C NMR (500.1 MHz, Acetone) δ 170.94 163.15 160.05 156.53 155.98 155.06 154.78 149.13 148.89 145.41 143.78 143.06 138.08 137.46 132.41 131.10 126.50 125.32 122.68 121.21 119.97 118.81 117.82 109.80 109.74 102.40 80.44 79.92 79.82 74.26 67.47 56.46

55.95 55.07 54.01 47.41 47.09 46.54 46.13 45.63 42.92 38.16 37.65 37.33 35.28 34.92
34.17 28.73 28.67

- [252] **(2)(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-(((2-(((S)-1-(chloromethyl)-8-methoxy-3-(5-(3-morpholinopropanamido)benzo[b]selenophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)(prop-2-yn-1-yl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid (화합물 3-2)의 합성**
- [253] 상기 화합물 3-1을 TFA (용매로서 메틸렌클로라이드 하에 20%)에 용해하고 0°C에서 실온으로 승온시키고, HPLC로 반응을 확인 후, MC로 반복적으로 건조한 뒤 크루드(crude)로 다음 반응을 진행하였다.
- [254] 상기 크루드를 DMF:THF 1:1에 녹이고, β -glucuronide linker carbonate (3 당량) 및 TEA (2 당량)를 넣었다. HPLC로 반응을 확인하여 반응물이 없어지면, 반응을 종결하고 에틸아세테이트(Ethyl acetate, EA):헥산(Hexane) → EA:메탄올(methanol, MeOH) → MC:MeOH순서로 컬럼하면서, HPLC로도 확인하였다. 수율: 60.9%
- [255] ^1H NMR (500.1 MHz, Acetone) δ 10.9(s, 1H), 8.4(d, 1H), 8.1~8.0(t, 2H), 7.9~7.7(m, 2H), 7.45~7.32(t, 1H), 7.3~7.2(d, 1H), 7.2~7.1(t, 1H), 7.1~6.85(m, 2H), 5.5~5.3(m, 1H), 5.2~4.9(m, 4H), 4.7~4.5(m, 2H), 4.5~4.35(m, 1H), 4.3~4.25(s, 1H), 4.25~4.1(s, 1H), 4.0(d, 1H), 3.9~3.7(m, 4H), 3.7~3.4(m, 9H), 3.0~2.8(m, 4H), 2.7~2.6(m, 2H), 2.55~2.3(m, 6H), 1.3~1.1(m, 4H), 0.85~0.7(m, 3H)
- [256] 상기 과정으로 수득된 화합물(1 당량)을 메탄올/물 (6:1)에 녹인다. 0°C 조건 하에 LiOH(hydrate, 6eq)를 넣고 1 시간 동안 교반한다. HPLC로 반응을 확인한 후, 아세트산으로 pH 3까지 산성화하여 고체가 생성되었다. 고체를 여과하고 약간의 아세톤 및 MC로 불순물을 제거하였다. 수율: 99%.
- [257] ^1H NMR (500.1 MHz, DMSO) δ 10.245(s, 1H), 8.474(s, 1H), 8.323(s, 1H), 8.072~7.970(q, 2H), 7.867~7.721(m, 1H), 7.467(s, 1H), 7.324~7.229(q, 3H), 7.121(s, 1H), 6.960~6.861(t, 2H), 5.411(s, 1H), 5.208(s, 1H), 5.029~4.866(m, 4H), 5.411(s, 1H), 5.208(s, 1H), 5.029~4.866(t, 4H), 4.548~4.533(d, 1H), 4.400(s, 2H), 4.225~4.042(q, 4H), 4.0~3.5(m, 17H), 2.933(s, 1H), 2.871(s, 1H), 2.668~2.656(d, 3H), 2.441(s, 3H), 2.086(s, 3H), 1.140(s, 1H)
- [258] **(3)**
(2R,3R,4R,5S,6S)-3,4,5-triacetoxy-6-(4-(((2-(((S)-1-(chloromethyl)-8-methoxy-3-(5-(3-morpholinopropanamido)benzo[b]selenophene-2-carbonyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-yl)oxy)carbonyl)((1-(15-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl)amino)ethyl)(methyl)carbamoyl)oxy)methyl)phenoxy)tetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic acid (화합물 3-3)의 합성
- [259] 화합물 3-2 (1 당량)와 2-(2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethoxy)ethanamine (1.5

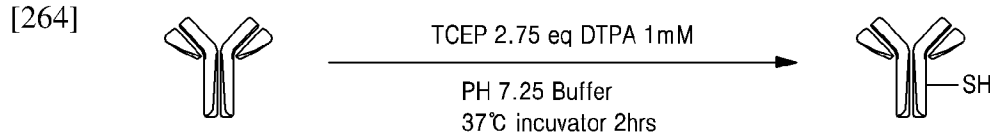
당량)를 DMSO에 용해시키고, CuSO₄ (1 당량) 및 THPTA (1 당량)를 완충용액에 녹인 후, 화합물 3-2의 DMSO 용액에 넣는다. 소듐 아스코르브산염 (10 당량)를 넣고 20 분 뒤 HPLC로 확인하였고, 반응이 다 진행되면 HPLC를 이용해 분리하였다. 수율: 82%.

[260] ¹H NMR (500.1 MHz, DMSO) δ 10.396(s, 1H), 8.451(s, 1H), 8.073-8.056(d, 1H), 8.073-8.056(q, 2H), 7.728(m, 3H), 7.511-7.493(d, 1H), 7.282-7.205(t, 3H), 7.103-7.085(d, 1H), 7.000-6.940(m, 2H), 5.754(s, 0.5H), 5.1~4.9(m, 3H), 4.9~4.7(m, 2H), 4.6~4.5(s, 4H), 4.4~4.3(s, 1H), 4.2~3.9(m, 7H), 3.9~3.8(s, 3H), 3.75~3.6(s, 2H), 3.6~3.4(m, 8H), 3.2~3.1(s, 9H), 3.0~2.8(m, 6H), 2.6~2.45(m, 6H), 2.14~2.05(s, 4H), 1.8~1.7(s, 2H), 1.3~1.2(s, 1H)

[261] 상기 과정에서 수득된 화합물을 DMF에 녹인 후, DIPEA(2 당량) 및 2,5-dioxopyrrolidin-1-yl-3-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)propanoate (1.5 당량)를 넣고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 수율: 23%

[262] ¹H NMR (500.1 MHz, DMSO) δ 10.383(s, 1H), 8.439(s, 1H), 8.35-8.3(d, 1H), 8.073-8.056(d, 1H), 7.978-7.951(t, 3H), 7.85-7.6(m, 1H), 7.510-7.492(d, 1H), 7.272-7.199(d, 3H), 7.097-7.080(t, 1H), 6.995-6.940(q, 3H), 5.000~4.7(m, 4H), 4.6~4.5(m, 4H), 4.45~4.3(s, 1H), 4.15~3.6(m, 10H), 3.6~3.2(m, 9H), 3.2~3.1(m, 3H), 3.0~2.8(m, 8H), 2.8~2.7(s, 3H), 2.7~2.3(m, 9H), 1.753(s, 2H), 1.234(s, 1H)

[263] **5. 트라스투주맙(Trastuzumab)-페이로드(화합물 3, DS-24)의 결합체 합성**



[265] 항체는 트라스투주맙(TmAb)을 이용하였으며 GPC 컬럼을 이용하여 정제 후 사용하였다. 사용된 항체에는 HC-LC를 연결하는 이황화결합 2 개 및 HC-HC를 연결하는 이황화결합 2 개를 가져 총 4개의 사슬간 이황화결합이 있으며, 이를 온화한 환원제 tris(2-Carboxyethyl) phosphine hydrochloride(TCEP)을 이용하여 부분적 환원하였다. DAR은 약 2 내지 약 5일 경우 항원-항체 반응에 문제가 없고 독성이 우수하여 TCEP의 당량을 조절하여 DAR 약 2 내지 약 5의 평균값을 얻고자 하였다.

[266] TmAb (1 당량)을 PBS(pH=7.25)에 녹인 후, TCEP (2.75 당량)로 인큐베이터에서 30 분 환원시킨 후 GPC로 컬럼하여 환원된 항체만 수득하였다. UV 분광기로 항체 유무를 확인한 후, DTPA 1 mM을 넣었다. 5 mg/ml (DMSO 5%, PBS buffer 95%)에 맞춰 mal-링커-약물 (10 당량)을 DMSO에 녹여 2 당량씩 넣었다. 인큐베이터 37°C에서 30 분 마다 HIC로 확인 후, 추가로 더 넣는다. 반응이 완료되면 겔 투과 크로마토그래피(gel permeation chromatography)를 통과하여 순수한 샘플을 수득하고, 히스티딘 (histidine) 30 mM, 트레할로스(trehalose) 80 mM, Tween® 20 0.01%, 50mM PBS(pH 6) 완충용액으로 원심 분리를 이용하여

포물레이션(formulation)시킨 후 동결 건조기에서 건조시켜서 보관하였다.

[267] **6. 합성된 항체-약물 결합체(ADC)의 분석 결과**

[268] **(1) 트라스투주맙-Glucuronide-화합물 3 ADC의 크기 배제**

크로마토그래피(size exclusion chromatography, SEC) 분석

[269] SEC은 크기가 큰 것부터 나오므로, 항체보다 먼저 나오는 경우, 응집(aggregation)의 유무를 확인할 수 있다. 도 1에 나타낸 바와 같이, 화합물 3을 포함하는 ADC를 합성한 결과, 응집이 1% 이하로 측정되어, 응집이 거의 일어나지 않았음을 확인하였다.

[270] **(2) 트라스투주맙-Glucuronide-화합물 3 ADC의 소수성 상호작용**

크로마토그래피(hydrophobic interaction chromatography, HIC) 분석

[271] 도 2에 나타낸 바와 같이, 약물 대 항체 비(drug-to-antibody ratio, DAR)=0인 샘플에 DAR=2, 4, 6, 8, 등의 샘플들이 합쳐져서 하나로 나타났으며, 이는 사용된 링커-약물의 극성이 매우 높고, 수용성이 좋음을 의미한다.

[272] **(3) 트라스투주맙-Glucuronide-화합물 3 ADC의 폴리머 역상 (polymeric reversed-phase, PLRP) 분석**

[273] PLRP는 환원된 항체의 각 부분을 환원하여(full reduction) 스펙트럼에 따로 나타냄으로써, 항체의 어느 부분에 링커-약물이 결합되었는지 확인할 수 있다. 도 3에 나타낸 바와 같이, 상기 ADC를 환원한 결과, 경사슬과 중사슬로 분해되어, 경사슬에 결합되지 않은 것(L0), 경사슬에 하나 결합한 것(L1), 중사슬에 결합하지 않은 것(H0), 및 중사슬에 각각 하나, 둘, 및 셋 결합한 것(H1, H2, 및 H3)을 정량적으로 분석한 데이터로서, 이에 따라, DAR이 4.25임을 확인할 수 있었다.

[274] **7. 화합물 3 및 이를 포함하는 ADC의 항암 활성 분석**

[275] **(1) 화합물 3의 in vitro cell line 활성 분석**

[276] 화합물 3은 NCI NPT 프로그램에 샘플을 의뢰하여 활성을 확인하였다. 결과는 도 4에 나타낸 바와 같이 여러 셀라인에서 GI₅₀(Growth inhibition 50%, NCI NPT 프로그램에서 활성을 나타내는 지표)가 pM 이하인 매우 강한 활성을 나타내었으며, 특히 비소세포 폐암 (non-small lung cancer), CNS 암, 흑색종 (melanoma), 및 신장암 (renal cancer)에 특별히 강한 활성을 보이고 있다.

[277] **(2) 화합물 3의 in vivo cell line 활성 분석**

[278] 화합물 3(DS-24)의 in vivo 활성 분석 결과, 도 5와 같이 매우 낮은 농도에서도 in vivo 활성이 있음을 확인할 수 있었다.

[279] **(3) 화합물 3의 NCI 세포주들에서의 암종별 상관관계 분석 (sensitivity difference between cancer types, TGI)**

[280] 상기 도 6의 결과를 바탕으로, NCI NPT 프로그램에 의해 항암효과를 확인한 세포주들의 암종에 따른 반응성을 통계적 유의성이 있는지 분석하였다. 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 백혈병(Leukemia) 대비 비소세포성 폐암, CNS 암, 및 흑색종에 대하여 종양 성장 저해(tumor growth inhibition) 효능이 있음을

확인하였다. 또한, Wilcoxon's rank sum test를 이용하여 백혈병 및 흑색종 간에 p-value 0.0074 (< 0.05) 현저한 TGI 차이를 확인하였다. 이를 토대로 화합물 3의 항체-약물 접합체 적용시에는 뇌종양 및 뇌전이암(NSCLC), 폐암, 흑색종 등에 상당한 효능을 나타낼 것으로 판단된다.

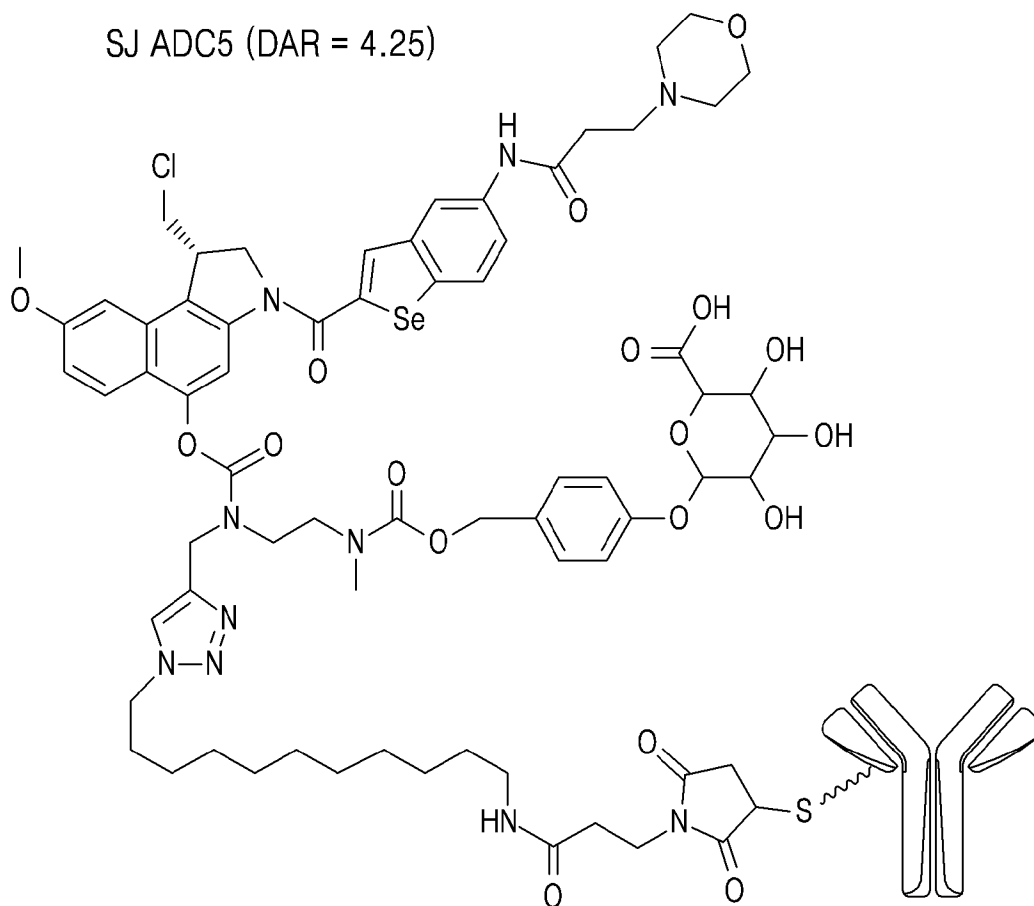
[281] (4)트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC[ADC (DS-24)]의 활성 분석

[282] 1) Her2 발현에 따른 ADC (DS-24) 활성 분석

[283] 하기와 같이 합성된 ADC는 DAR=4.25 로 분석되었으며, 2 가지 포물레이션(ADC F1 및 ADC F2)에 대하여 유사한 활성을 나타내었다. 트라스투주맵의 항원인 Her2가 고발현된 SK-Br-3 및 JIMT-1 cell line에서 활성이 뛰어나고, 대조군으로서 사용된 Her2가 저발현된 MCF-7에서는 활성이 낮은 것을 알 수 있다. 168 시간 처리된 경우 활성이 높게 나타난 것은 사용한 링커가 MCF-7 cell line에서 불안정하기 때문인 것으로 판단된다.

[284]

SJ ADC5 (DAR = 4.25)



[285] [표 1]

	SK-Br-3 9 (nM)		JIMT-1 (nM)		MCF-7 (nM)	
	96 h	168 h	96 h	168 h	96 h	168 h
ADC F1	0.11	0.01	2.30	0.10	▶ > 10	0.12
ADC F2	0.12	0.01	1.27	0.08	▶ > 10	0.12

- [286] **2) MCF-7과 NCI-N87 세포의 ADC (DS-24)에 대한 세포 생존율 분석[62]**
MCF-7 및 NCI-N87 세포들을 0.02 nM 내지 100 nM의 7 가지 상이한 농도의 ADC (DS-24)로 3 일 동안 처리하였다. 도 7a는 투입량-반응 곡선에 대한 비선형 회귀 분석을 나타내며, 도 7b는 결과인 IC₅₀ 값을 나타낸다.
- [287] Her2-발현 NCI-N87은 트라스투주맵-화합물 3 ADC에 민감한 반면, Her2-음성(negative)인 MCF-7는 저항력이 있다. 구체적으로, 도 7a 및 도 7b에 나타난 바와 같이, 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC를 MCF-7과 NCI-N87에 처리한 후, 세포 내 ATP를 측정하여 생존율을 분석한 결과, 트라스투주맵의 항원을 발현하는 NCI-N87에서는 높은 감수성을 보였고, 항원을 발현하지 않는 MCF7에서는 낮은 감수성을 보였다.
- [288] **3) ADC (DS-24)의 BT474 종양 스펙로이드 저해 효능 확인**
- [289] 도 8a에 나타난 바와 같이, 트라스투주맵의 항원을 높게 발현하는 Her2-발현 BT474 세포주의 3차원 종양 스펙로이드를 형성한 후, 0.02 nM 내지 100 nM의 7 가지 상이한 농도의 트라스투주맵, 및 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 3 ADC를 처리하여 2 주 후 관찰하였다. 도 8b 및 도 8c에 나타난 바와 같이, 투입량-반응 곡선에 대한 비선형 회귀 분석을 통해 ADC (DS-24)의 높은 항암 활성을 확인할 수 있었으며, 트라스투주맵의 IC₅₀은 18.19 nM이고 ADC (DS-24)의 IC₅₀은 0.23 nM으로 분석되었다.
- [290] **4) NCI-N87 이종이식 동물 모델에서의 ADC (DS-24) 효력 및 체중 변화**
- [291] 트라스투주맵의 항원을 발현하는 NCI-N87 세포주를 누드마우스에 이종이식한 후, 트라스투주맵 및 트라스투주맵-Glucuronide-화합물 2 [ADC (DS-24)]를 각각 정맥 내로 투여한 후, 항암 활성을 관찰하였다. 여기서, 트라스투주맵은 5 mg/kg으로 주 2 회 투여하였으며, ADC (DS-24)는 1 mg/kg 및 5 mg/kg 용량으로 각각 1 차례 투여하였다.
- [292] 도 9a에 나타난 바와 같이, 트라스투주맵 투여군 및 ADC (DS-24) 1 mg/kg 투여군에서는 어느 정도의 종양 형성 억제력을 보였으나 유의성이 없었고, ADC (DS-24) 5 mg/kg 투여군에서 상기 두 가지 대비 유의하게 49일까지 종양의 크기가 커지지 않은 것을 확인하였다. 도 9b에 나타난 바와 같이, 투여 기간동안 마우스들의 체중은 큰 변화가 없었다. 따라서, ADC (DS-24) 투여군에서는 심각한 체중 변화 등의 부작용은 발견되지 않아, 독성이 나타나지 않은 것으로 확인하였다.
- [293] **5) NCI-N87 이종이식 동물 모델에서의 ADC (DS-24)의 전혈구 분석(CBC 검사)에 따른 독성 분석**
- [294] NCI-N87 이종이식 모델의 효능평가에서 전 개체의 종료시점에 마우스의 혈액을 채혈하여 혈구 분석기를 이용해 항체-약물 접합체가 전반적으로 마우스의 순환계에 어떻게 영향을 미치는 지 확인하기 위해 전혈구 분석을 실시하였다.
- [295] 도 10a에 나타난 바와 같이, 대조군 및 투여군에서 백혈구 (white blood cell,

WBC), 호중구 (neutrocyte, NEU), 림프구 (lymphocyte, LYM), 단핵구 (monocyte, MONO) 등 염증세포 등의 수치는 정상 범위였으며, 도 10b에 나타난 바와 같이, 적혈구 (red blood cell), 헤모글로빈 (hemoglobin), 혈색소 (hematocrit) 등 빈혈 관련 수치는 특이한 소견을 보이지 않았으며, 평균 적혈구 용적 (mean corpuscular volume, MCV), 평균 적혈구 혈색소 (mean corpuscular hemoglobin, MCH) 및 혈소판 수 (platelet count, PLT)도 확인하였다.

[296] **6) 고효율 스크리닝 (High-throughput screening)을 통한 DS-24 free-toxin의 세포주 및 뇌종양 환자유래세포에서의 효능 평가**

[297] 도 11a, 도 11b 및 도 11c는 각각 교모세포종 세포주 U87MG, 다발성 골수종 세포주 KMS11, 및 방광암 세포주 RT112에 대한 화합물 3(DS-24) 외 7종 페이로드의 세포생존율 억제 효능을 확인한 데이터이다. 그리고, 도 12a, 도 12b, 도 12c, 도 12d, 도 12e, 및 도 12f는 각각 교모세포종 환자유래세포 6종에 대한 화합물 3(DS-24) 외 7종 페이로드의 세포생존율 억제 효능을 확인한 데이터이다.

[298] 20 μ M을 최고 농도로 기준하여, 14 가지 농도로 희석하여 약물을 처리한 후, 2 회 반복 시험에 대한 농도 그래프를 통해 약물 농도에 따른 효과가 비례하는지 검증하였다. 약물 처리 7 일 후에 세포 생존율을 분석하여 50%의 세포 생존율을 저해하는 IC₅₀를 계산하였다.

[299] 상기 분석된 IC₅₀를 하기 [표 2]에 나타냈으며, DM1, DM4, MMAE, 및 MMAF의 경우는 KMS11 및 RT112와 비교하여 교모세포종 환자유래세포에 대한 세포 생존율 저해 효능이 현저히 감소하였다. SN-38, Deruxtecan-linker의 경우는 모든 세포에서 비슷한 효능을 보였으나, 세포생존율 저해 효능이 다른 페이로드에 비해 낮은 것을 확인할 수 있었다. DS-24의 경우는 비교한 물질 중 가장 높은 세포생존율 저해 효능을 보였다.

[300] 특히, DS-24는 교모세포종 환자유래세포와 세포주 (U87MG)에서 비교한 다른 페이로드들에 비해 약 100 배 내지 1,000배 이상 더 낮은 IC₅₀를 나타내었다. 따라서, 본원에 따른 DS-24 약물이 뇌종양 및 교모세포종에 대하여 타 약물에 비해 매우 효과적으로 세포 생존율을 저해하는 것으로 사료된다.

[301] [표2]

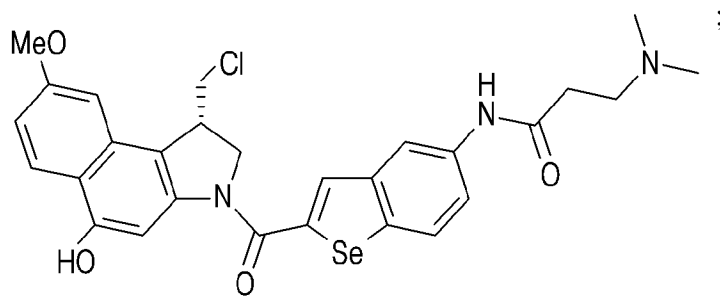
	Dxd-Linker	DS24	DM1	DM4	MMAE	MMAF	SN-38
KMS11(MM)	N.D	1.22E-11	4.41E-11	2.29E-11	1.53E-10	9.14E-08	1.69E-07
RT112(Bladder)	6.71E-06	8.37E-12	4.31E-11	2.02E-11	2.59E-10	1.12E-07	1.56E-08
U87MG(Glioblastoma)	1.08E-05	3.39E-11	1.33E-08	1.51E-09	3.39E-09	3.53E-07	6.78E-08
GBM#1(Glioblastoma, PDC)	2.47E-05	9.80E-10	1.33E-07	2.98E-08	5.16E-08	1.69E-05	1.28E-07
GBM#2(Glioblastoma, PDC)	2.65E-05	2.64E-11	9.59E-08	5.31E-08	1.50E-08	1.36E-06	9.70E-08
GBM#3(Glioblastoma, PDC)	7.91E-05	3.13E-11	4.44E-04	N.D	1.67E-04	3.11E-05	1.31E-07
GBM#4(Glioblastoma, PDC)	N.D	2.15E-10	9.21E-08	8.15E-09	5.33E-08	8.86E-06	1.46E-07

[302] 8. 화합물 2 대비 화합물 3의 항암 활성 분석

[303] 본 발명자들은 종래에 하기 화합물 2를 제조하여 항암 활성을 분석한 바 있으나, 본 발명에 따른 하기 화합물 3이 화합물 2보다 현저히 우수한 항암 활성을 보유함을 확인하였으며, 구체적으로, 세포 성장 억제 효과에 대하여 분석(cell growth inhibition assay)하였다:

[304] [화합물 2] (DS-26)

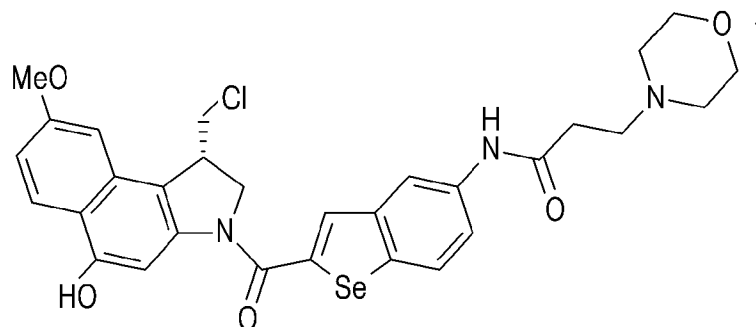
[305]



[306]

[화합물 3] (DS-24)

[307]



[308]

American Type Culture Collection (ATCC; Manassas, VA, USA)에서 구입한 Her-2 양성인 인간의 위암 세포 NCI-N87 및 인간의 난소암 세포 SK-OV3을 웰(well) 당 500 개의 세포로서 384-웰 플레이트 (well plate)에 씨딩하였다. 2 시간 동안 플레이트팅 후, 세포들은 5-배의 독소 및 14-포인트 시리얼 희석 시리즈(14-point serial dilution series)로 네 번 거듭하여(quadruplicate) 처리되었다. 5% CO₂ 가습배양기에서 37°C로 3일 동안 배양한 후, firefly luciferase (ATPlite™ 1step, PerkinElmer, MA, USA)에 기반한 아데노신 트리포스페이트 모니터링 시스템을 이용하여 세포 생존력을 확인하였다. IC₅₀ 값은 4회 거듭된 실험들(GraphPad Prism 5.0, CA, USA)의 평균 값으로 계산하였다. 구체적인 실험 값은 하기 [표 3]과 같으며, 도 13a 및 도 13b에서 NCI-N87에 대한 DS-24 및 DS-26의 농도에 따른 세포 생존율을 각각 나타내었고, 도 14a 및 도 14b에서 SK-OV3에 대한 DS-24 및 DS-26의 농도에 따른 세포 생존율을 각각 나타내었다:

[309]

[표3]

	IC ₅₀ (pM)/ AUC NCI-N87	IC ₅₀ (pM)/ AUC SK-OV3
화합물 2 (DS-26)	55 / 477	42 / 481
화합물 3 (DS-24)	0.05 / 277	0.01 / 160

[310]

(* AUC : Area under the curve)

[311]

전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통 상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

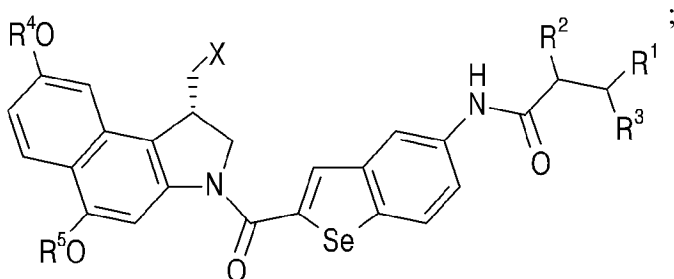
그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

- [312] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

[청구항 1] 하기 화학식 1로서 표시되는, 벤조셀레노펜계(benzoselenophene-based) 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R^1 은 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C_{5-10} 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C_{3-10} 헤테로아릴기이고,

R^2 및 R^3 는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,

R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,

상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,

X는 할로젠 원소임.

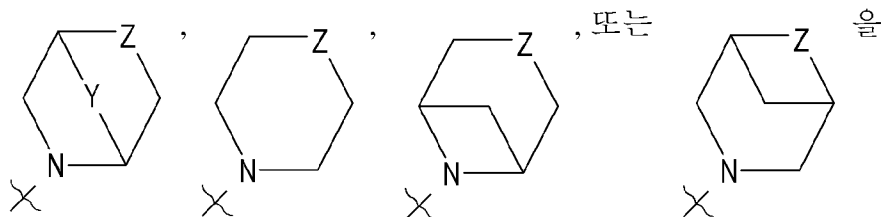
[청구항 2] 제 1 항에 있어서,

R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는 C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고,

R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기인 것인, 벤조셀레노펜계 화합물.

[청구항 3] 제 1 항에 있어서,

R^1 은 피롤리디닐기(pyrrolidinyl group), 피페리디닐기(piperidinyl group), 피페라지닐기(piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기(4-methylpiperazin-1-yl group), 모르폴리노기(morpholino group),



포함하는 것이고,

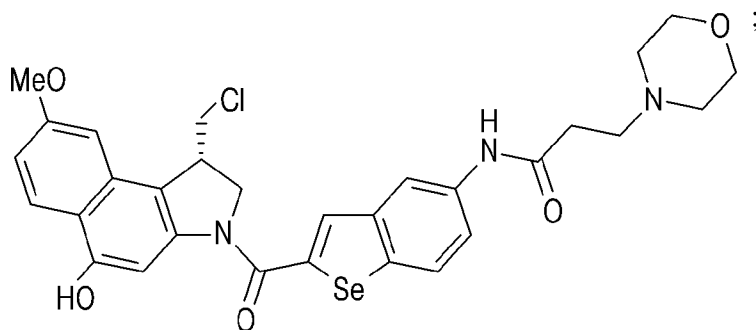
상기 Y는 $-CH_2-$ 또는 $-C_2H_4-$ 를 포함하는 것이고,

상기 Z는 -CHR-, -NR-, -O-, 또는 -S-를 포함하는 것이고,
 상기 R은 수소 또는 C₁₋₃ 알킬기를 포함하는 것인,
 벤조셀레노펜계 화합물.

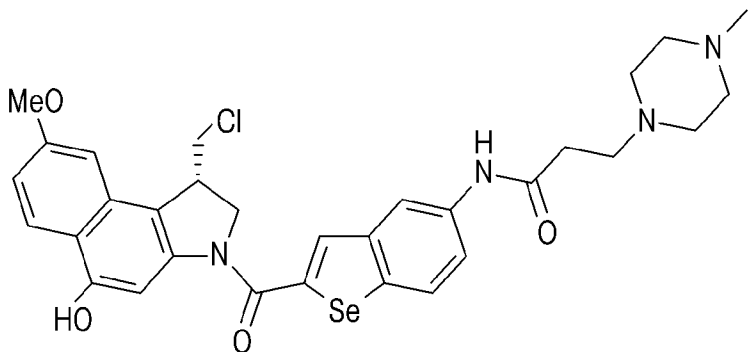
[청구항 4]

제 1 항에 있어서,
 상기 벤조셀레노펜 화합물은 하기 화합물 3 또는 하기 화합물 4인 것인,
 벤조셀레노펜계 화합물:

[화합물 3]



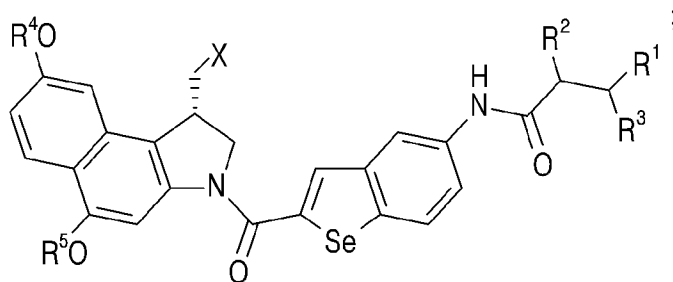
[화합물 4]



[청구항 5]

하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의
 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고,
 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R¹은 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로아릴기이고,
 R² 및 R³는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환

또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C_{1-5} 알킬기이고,
 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,
 X 는 할로젠 원소임.

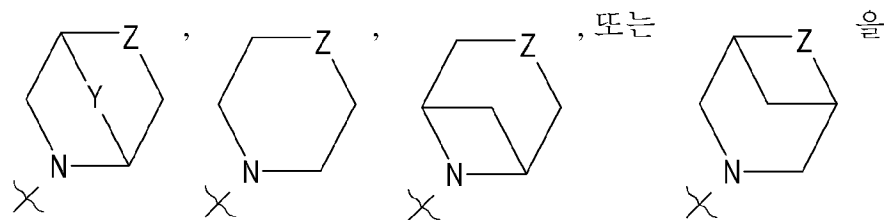
[청구항 6] 제 5 항에 있어서,
 상기 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 프로드러그(prodrug)인 것인,
 약학적 조성물.

[청구항 7] 제 5 항에 있어서,
 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증식성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인,
 약학적 조성물.

[청구항 8] 제 7 항에 있어서,
 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 뇌전이암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인,
 약학적 조성물.

[청구항 9] 제 5 항에 있어서,
 R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고,
 R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기인 것인,
 약학적 조성물.

[청구항 10] 제 5 항에 있어서,
 R^1 은 피롤리디닐기(pyrrolidinyl group), 피페리디닐기(piperidinyl group), 피페라지닐기(piperazinyl group), 4-메틸피페라진-1-일기(4-methylpiperazin-1-yl group), 모르폴리노기(morpholino group),



포함하는 것이고,
 상기 Y는 $-CH_2-$ 또는 $-C_2H_4-$ 를 포함하는 것이고,

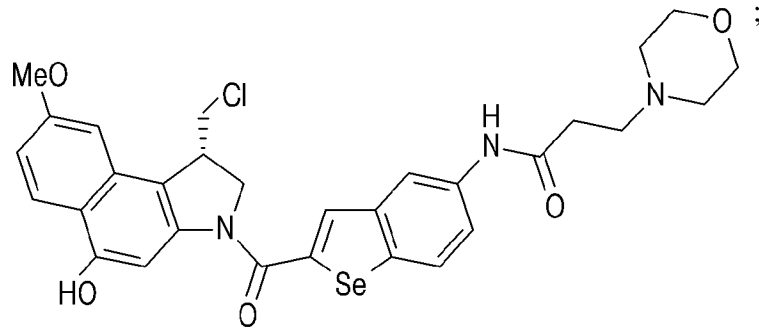
상기 Z는 -CHR-, -NR-, -O-, 또는 -S-를 포함하는 것이고,
 상기 R은 수소 또는 C₁₋₃ 알킬기를 포함하는 것인,
 약학적 조성물.

[청구항 11]

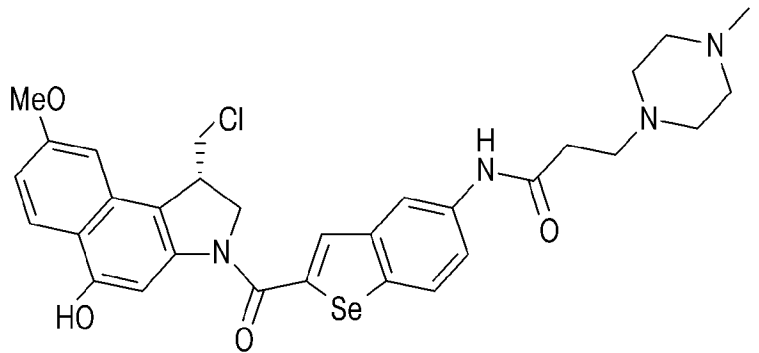
제 5 항에 있어서,

상기 벤조셀레노펜 화합물은 하기 화합물 3 또는 하기 화합물 4인 것인,
 약학적 조성물:

[화합물 3]



[화합물 4]



[청구항 12]

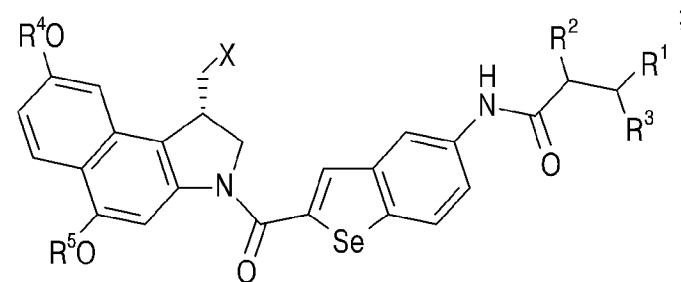
항체;

링커; 및

하기 화학식 1로서 표시되는 벤조셀레노펜계 화합물 또는 그의
 약제학적으로 허용가능한 염

을 포함하는, 항체-약물 결합체(antibody-drug conjugate) 또는 그의
 약제학적으로 허용되는 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

R¹은 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로시클로알킬기, 치환 또는 비치환된 C₅₋₁₀ 아릴기, 또는 치환 또는 비치환된 C₃₋₁₀ 헤테로아릴기이고,
 R² 및 R³는, 각각 독립적으로, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,
 R⁴ 및 R⁵는, 각각 독립적으로, 수소 또는 치환 또는 비치환된 C₁₋₅ 알킬기이고,
 상기 헤테로시클로알킬기 및 상기 헤테로아릴기는 N, O, 및 S에서 선택되는 하나 이상의 헤테로 원소를 포함하고,
 X는 할로젠 원소임.

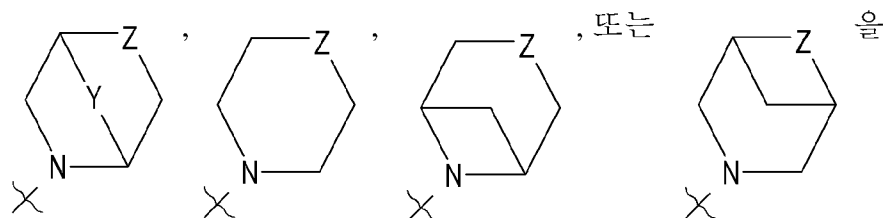
- [청구항 13] 제 12 항에 있어서,
 상기 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이 프로드러그인 것인, 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.
- [청구항 14] 제 12 항에 있어서,
 상기 항체는 증식성 질환에 대하여 면역특이적으로 작용할 수 있는 항체, 변형 항체, 또는 이들의 항원 결합 단편을 포함하는 것인,
 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.
- [청구항 15] 제 14 항에 있어서,
 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증, 증식성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인,
 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.
- [청구항 16] 제 15 항에 있어서,
 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 뇌전이암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인,
 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.
- [청구항 17] 제 12 항에 있어서,
 상기 항체는 알렘투주맙 (alemtuzumab), 아폴리주맙 (apolizumab), 아셀리주맙 (aselizumab), 아틀리주맙 (atlizumab), 바피네우주맙 (bapineuzumab), 베바시주맙 (bevacizumab), 비바투주맙 메르탄신 (bivatuzumab mertansine), 칸투주맙 메르탄신 (cantuzumab mertansine), 세텔리주맙 (cedelizumab), 세르톨리주맙 페골 (certolizumab pegol), 세톡시맙 (cetuximab), 시드푸시투주맙 (cidfusituzumab), 시드투주맙 (cidtuzumab), 다클리주맙 (daclizumab), 에쿨리주맙 (eculizumab), 에팔리주맙 (efalizumab), 에프라투주맙 (epratuzumab), 얼리주맙 (erlizumab), 에르투막소맙 (ertumaxomab), 펠비주맙 (felvizumab),

폰톨리주맵 (fontolizumab), 겐투주맵(gemtuzumab), 겐투주맵 오조가미신 (gemtuzumab ozogamicin), 이브리투모맵 티옥세탄(ibritumomab tiuxetan), 이노투주맵 오조가미신 (inotuzumab ozogamicin), 이필리무맵 (ipilimumab), 라베투주맵 (labetuzumab), 린투주맵 (lintuzumab), 마투주맵 (matuzumab), 메폴리주맵 (mepolizumab), 모타비주맵 (motavizumab), 모토비주맵 (motovizumab), 나탈리주맵 (natalizumab), 니모투주맵 (nimotuzumab), 놀로비주맵 (nolovizumab), 누마비주맵 (numavizumab), 오크렐리주맵 (ocrelizumab), 오말리주맵 (omalizumab), 팔리비주맵 (palivizumab), 파니투무맵(panitumumab), 파스콜리주맵 (pascalizumab), 펙푸시투주맵 (pecfusituzumab), 펙투주맵 (pectuzumab), 페르투주맵 (pertuzumab), 펙셀리주맵 (pexelizumab), 랄리비주맵 (ralivizumab), 라니비주맵 (ranibizumab), 레슬리비주맵 (reslivizumab), 레슬리주맵 (reslizumab), 레시비주맵 (resyvizumab), 리톡시맵(rituximab), 로벨리주맵 (rovelizumab), 루플리주맵 (ruplizumab), 시브로투주맵 (sibrotuzumab), 시플리주맵 (siplizumab), 손투주맵 (sontuzumab), 타카투주맵 테트락세탄 (tacatuzumab tetraxetan), 타도시주맵 (tadocizumab), 탈리주맵 (talizumab), 테피바주맵 (tefibazumab), 토실리주맵 (tocilizumab), 토랄리주맵 (toralizumab), 토시투모맵(tositumomab), 트라스투주맵 (trastuzumab), 투코투주맵 셀모루킨 (tucotuzumab celmoleukin), 투쿠시투주맵 (tucusituzumab), 우마비주맵 (umavizumab), 우르독사주맵 (urtoxazumab), 및 비실리주맵 (visilizumab) 에서 선택되는 것을 포함하는 것인, 항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 18] 제 12 항에 있어서,
상기 링커는 절단 가능 링커 또는 절단 불가능성 링커를 포함하는 것인,
항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 19] 제 12 항에 있어서,
 R^1 은 질소를 하나 이상 포함하는, C_{3-10} 헤테로시클로알킬기 또는 C_{3-10} 헤테로아릴기를 포함하는 것이고,
 R^4 및 R^5 는, 각각 독립적으로, 수소, 메틸기, 또는 에틸기인 것인,
항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

[청구항 20] 제 12 항에 있어서,
 R^1 은 피롤리디닐기(pyrrolidinyl group), 피페리디닐기(piperidinyl group), 피페라지닐기(piperazinyl group),
4-메틸피페라진-1-일기(4-methylpiperazin-1-yl group),
모르폴리노기(morpholino group),



포함하는 것이고,

상기 Y는 $-\text{CH}_2-$ 또는 $-\text{C}_2\text{H}_4-$ 를 포함하는 것이고,

상기 Z는 $-\text{CHR}-$, $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, 또는 $-\text{S}-$ 를 포함하는 것이고,

상기 R은 수소 또는 C_{1-3} 알킬기를 포함하는 것인,

항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

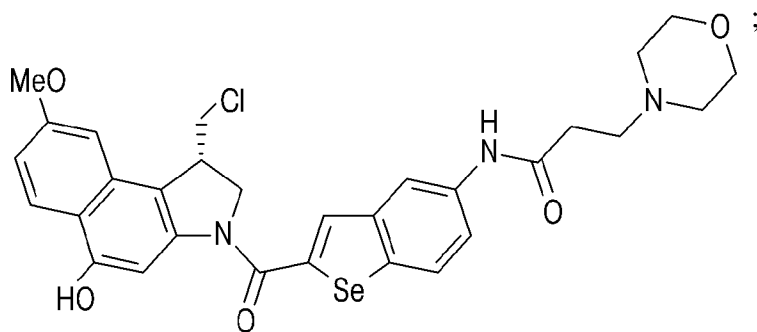
[청구항 21]

제 12 항에 있어서,

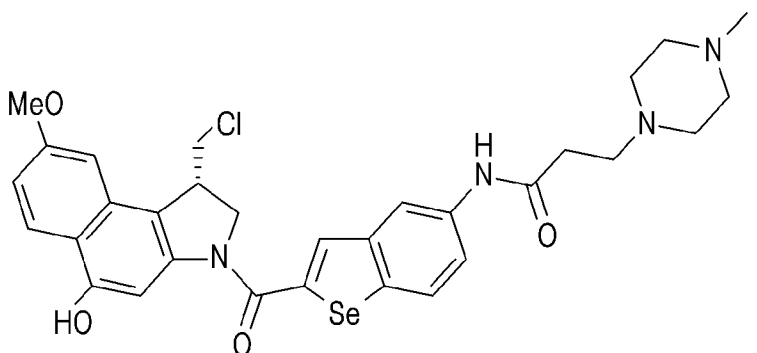
상기 벤조셀레노펜 화합물은 하기 화합물 3 또는 하기 화합물 4인 것인,

항체-약물 결합체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:

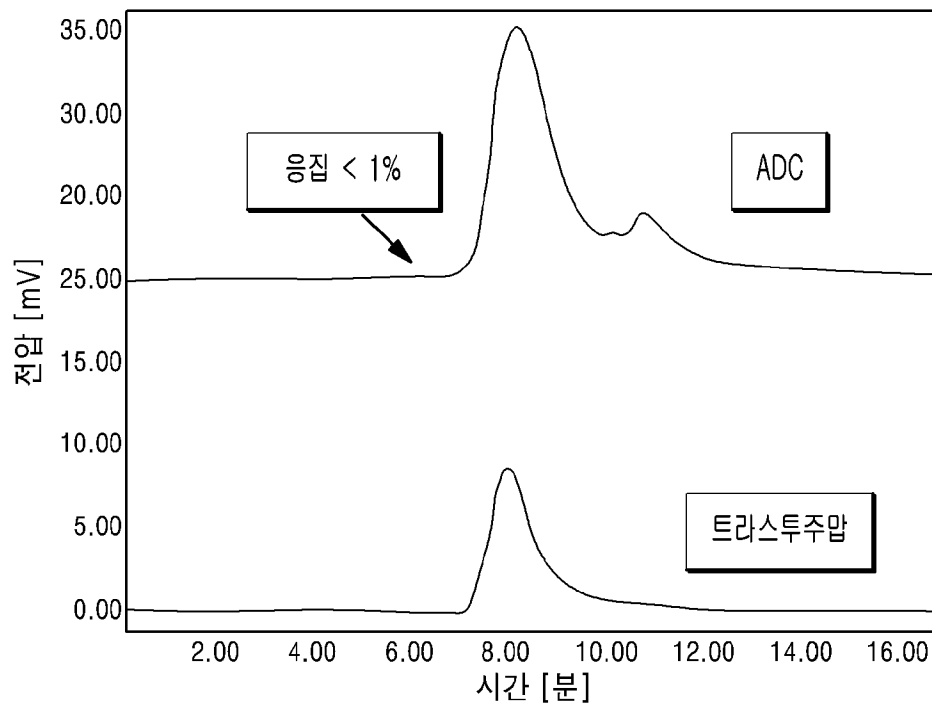
[화합물 3]



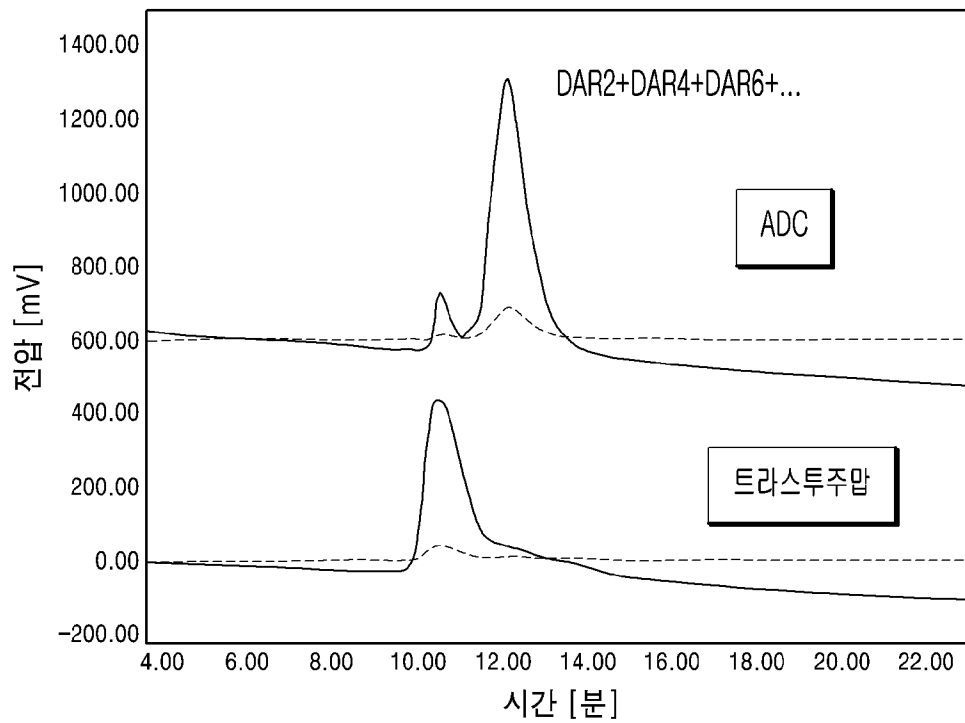
[화합물 4]



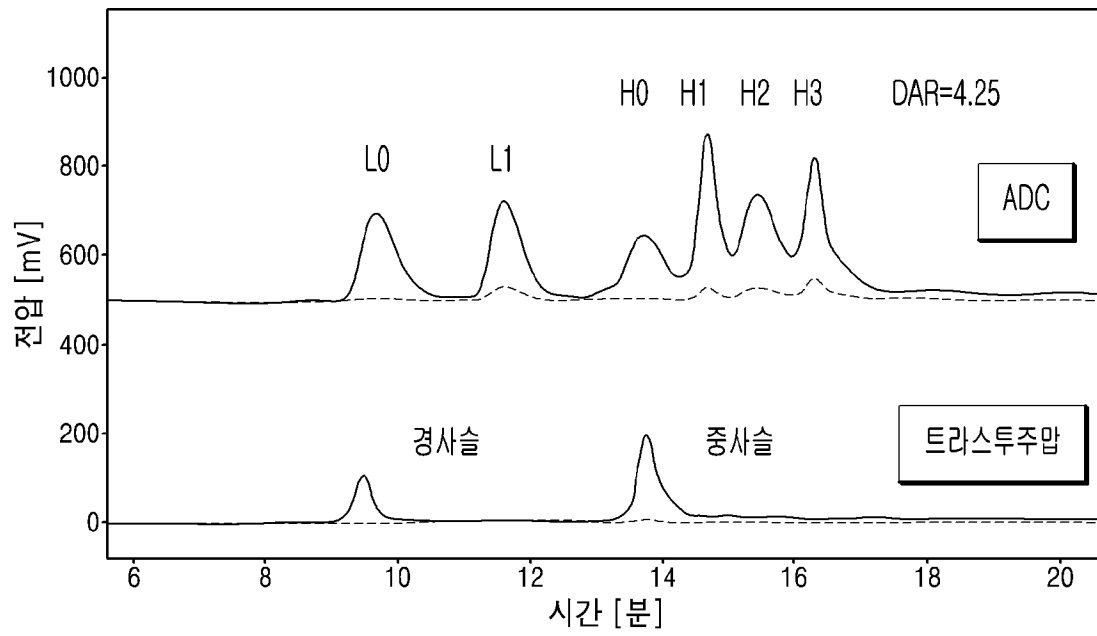
[도1]



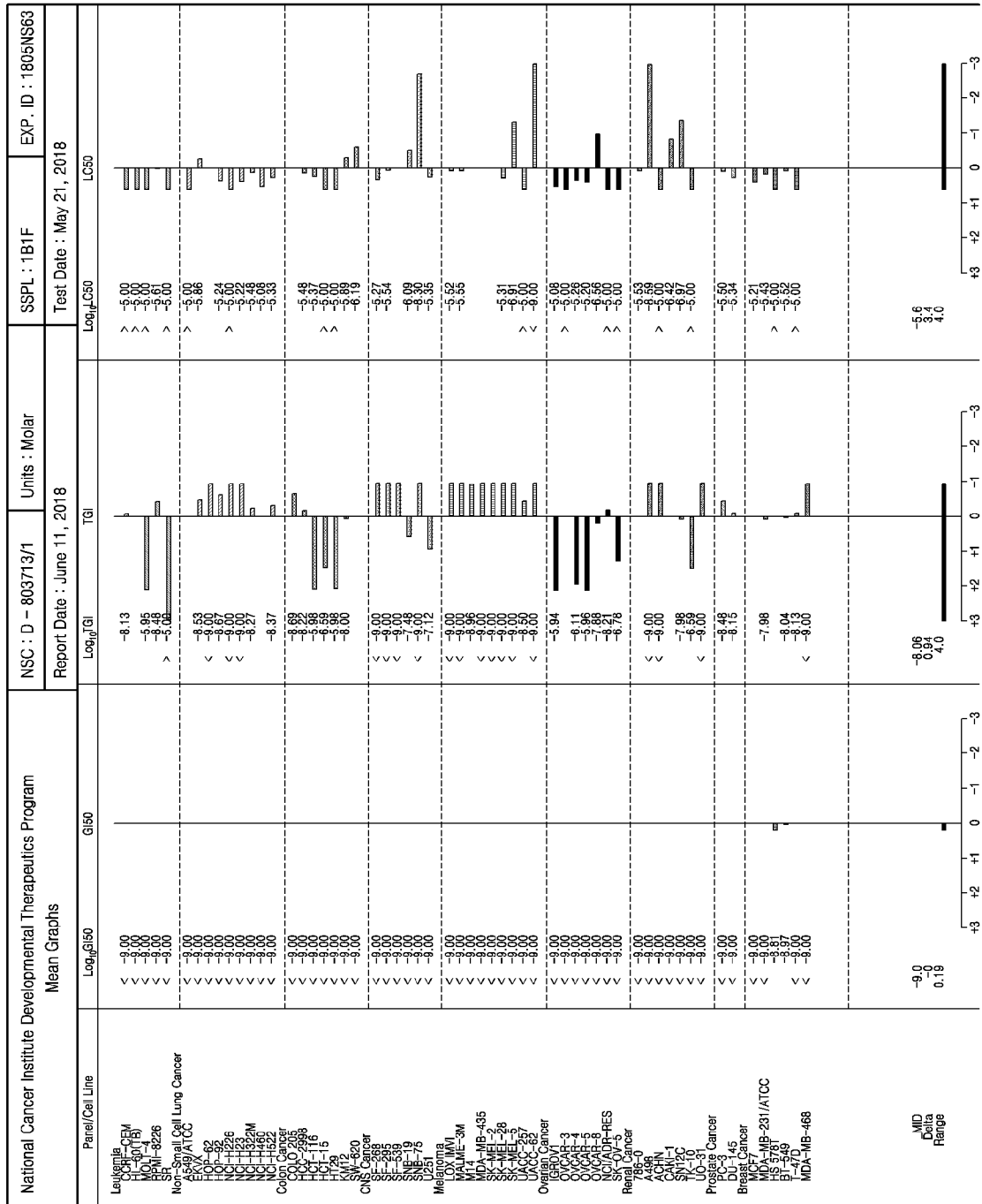
[도2]



[도3]

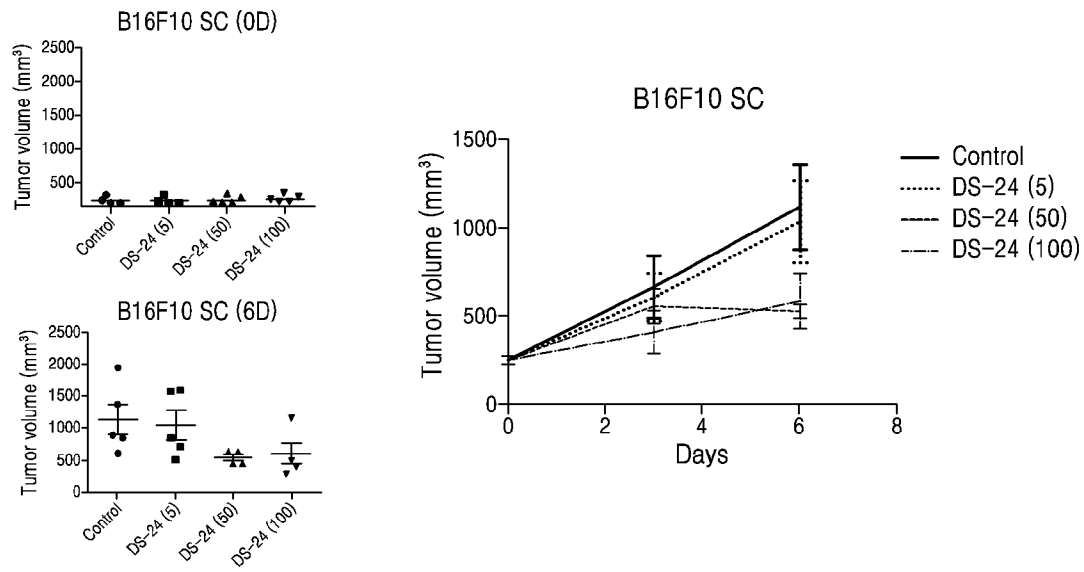


[도4]

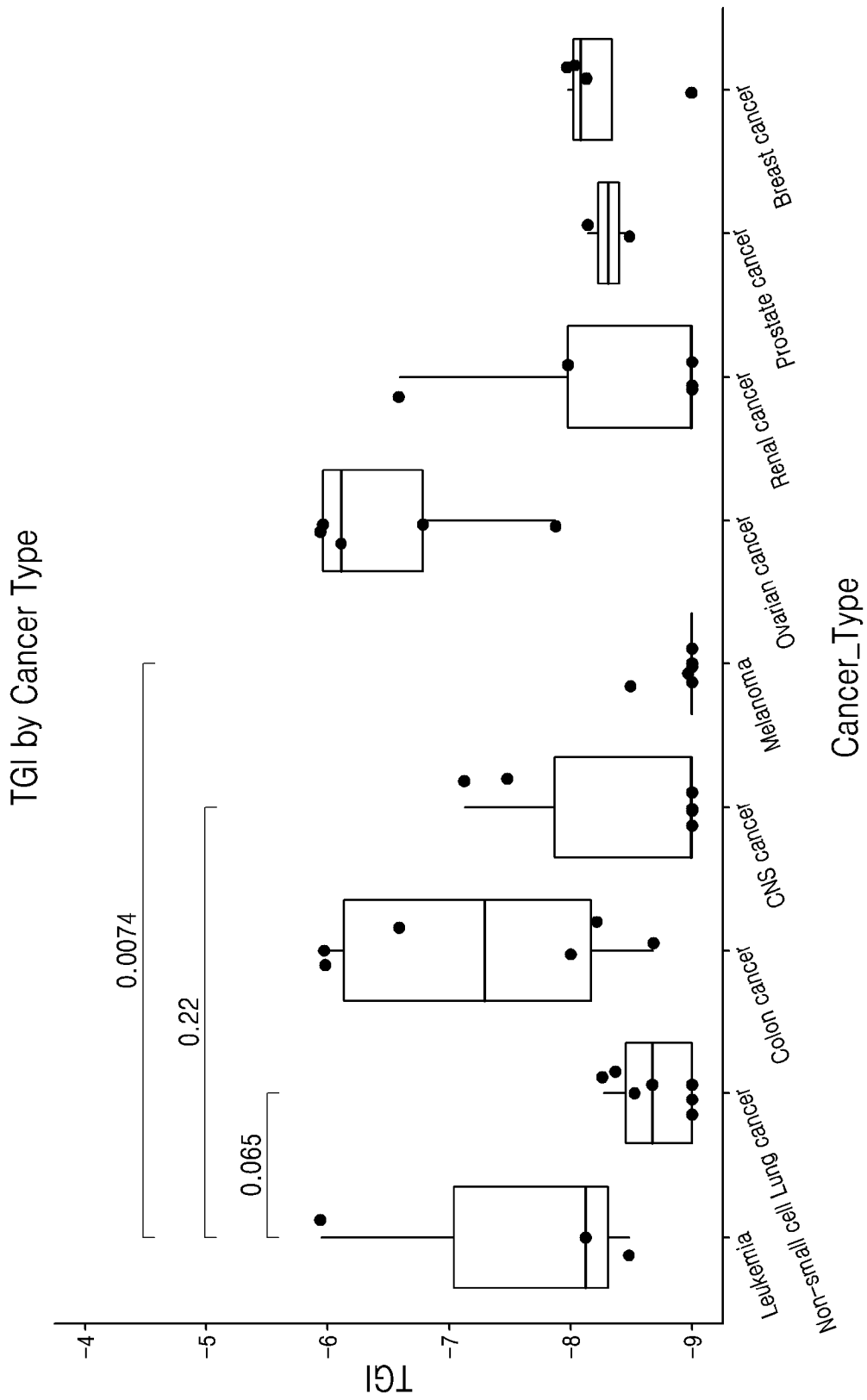


[도5]

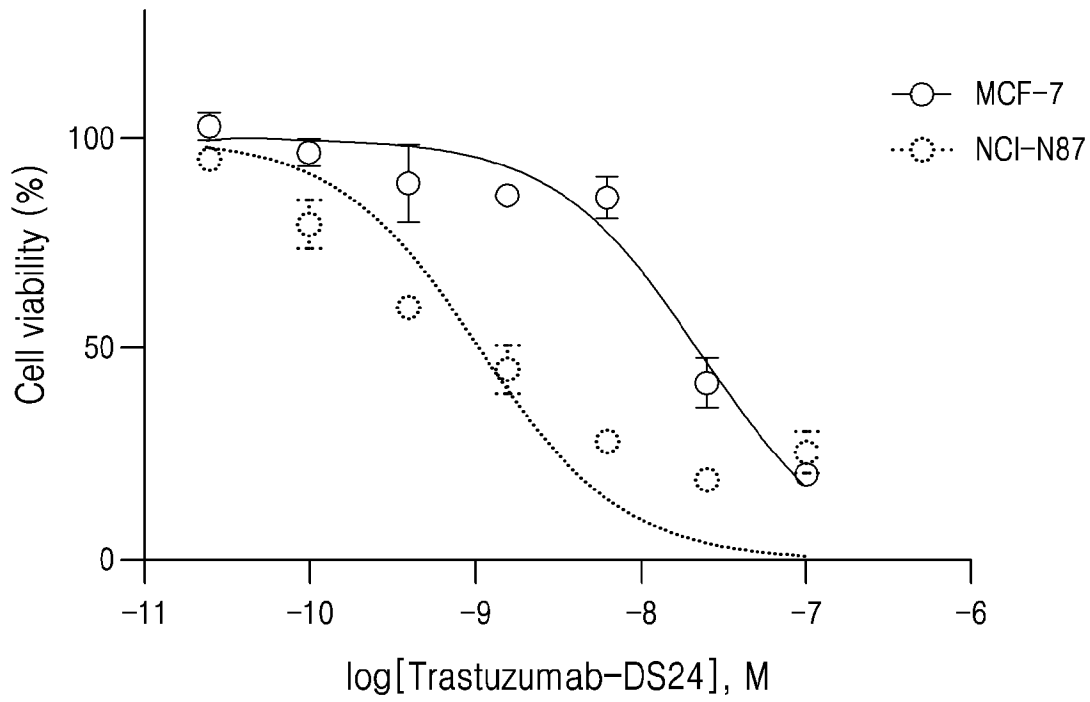
- √ 세포 : B16F10 (Murine Melanoma Cell line)
- √ 세포 수 : 1×10^5 cell/mouse
- √ 투여 범위 : DS-24 (5 ug/kg, 50 ug/kg, 100 ug/kg, IV, 주 2회)



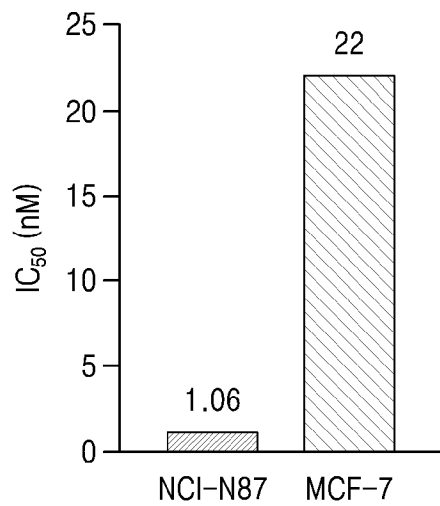
[도6]



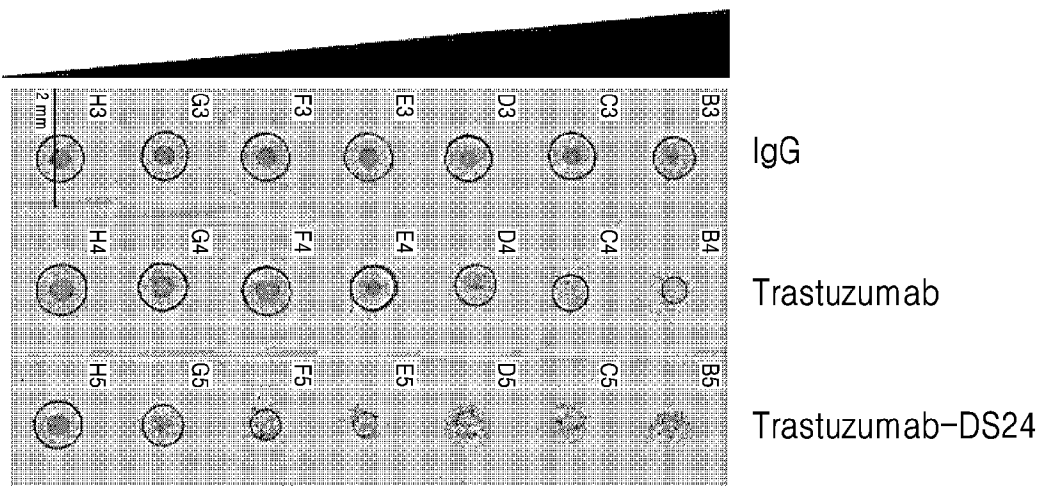
[도7a]



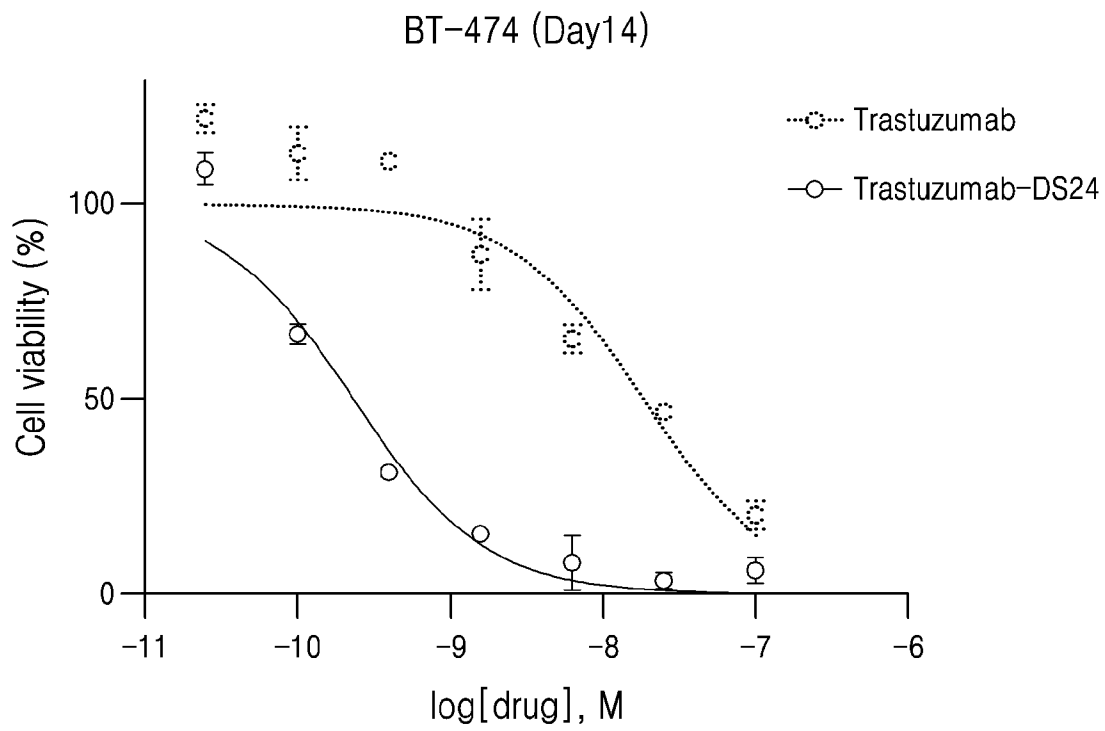
[도7b]



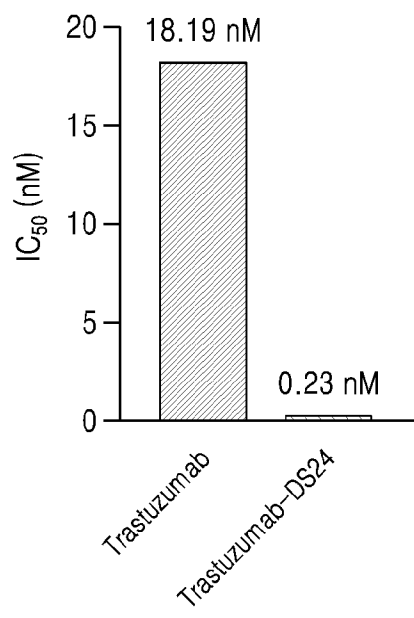
[도8a]



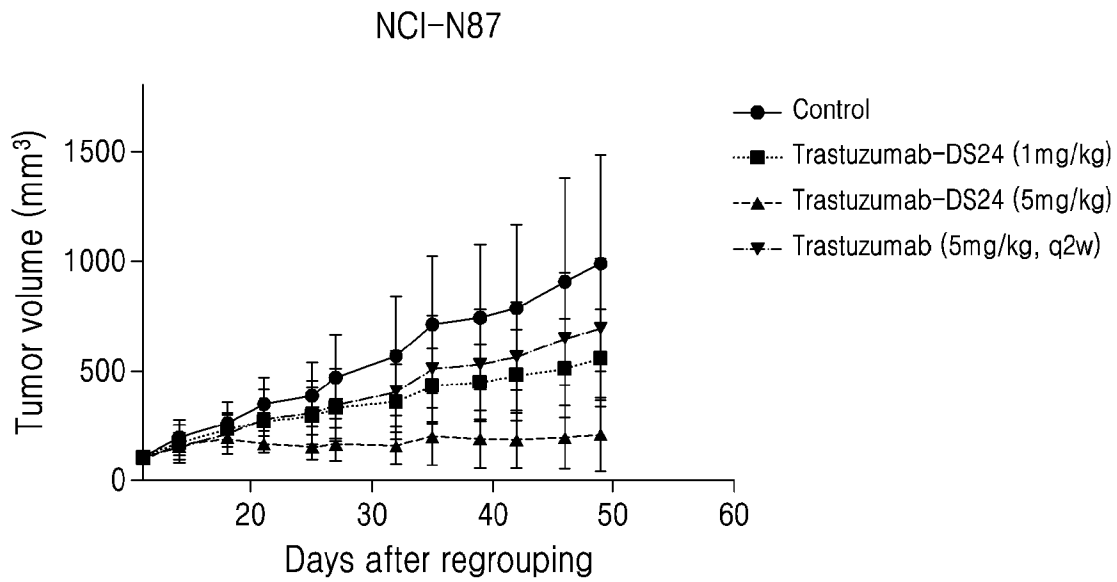
[도8b]



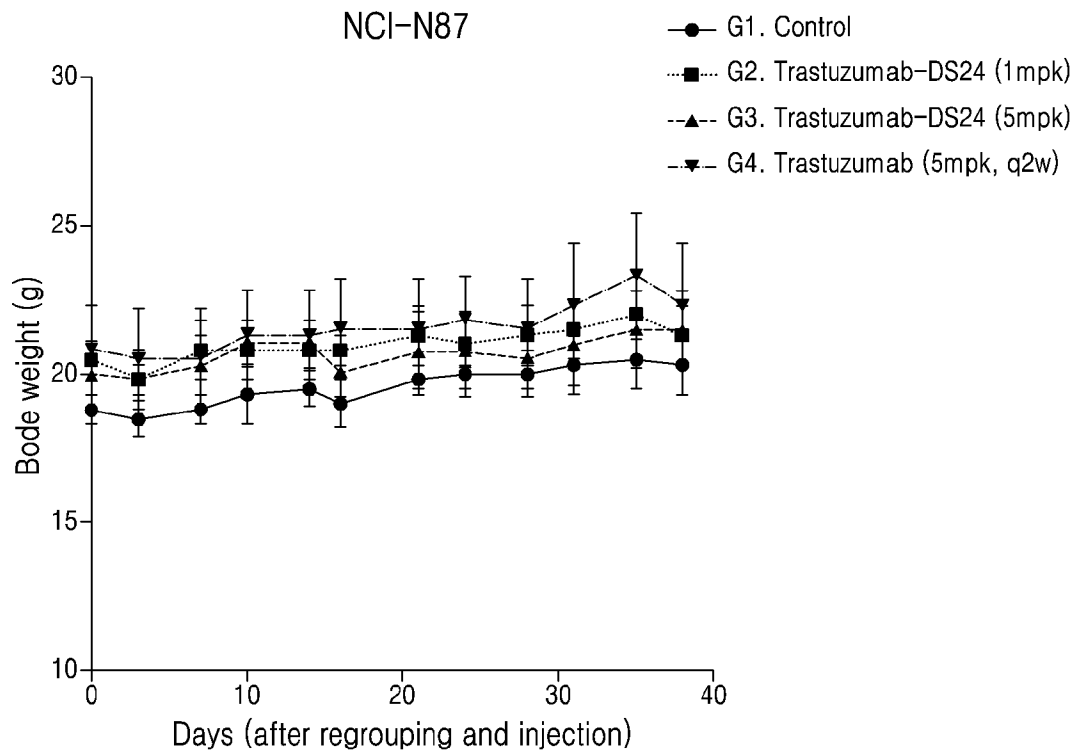
[도8c]

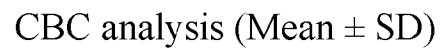


[도9a]

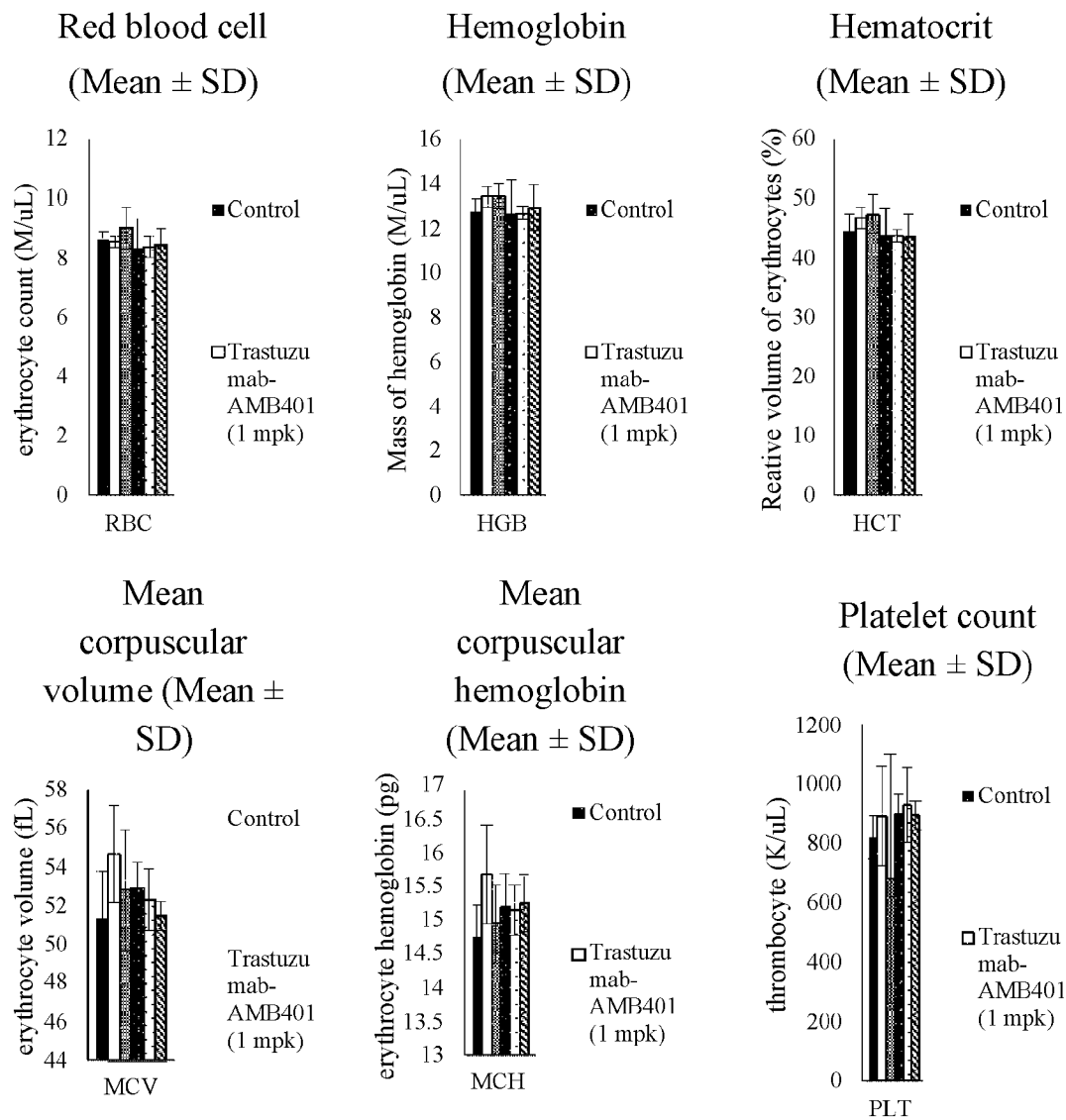


[도9b]

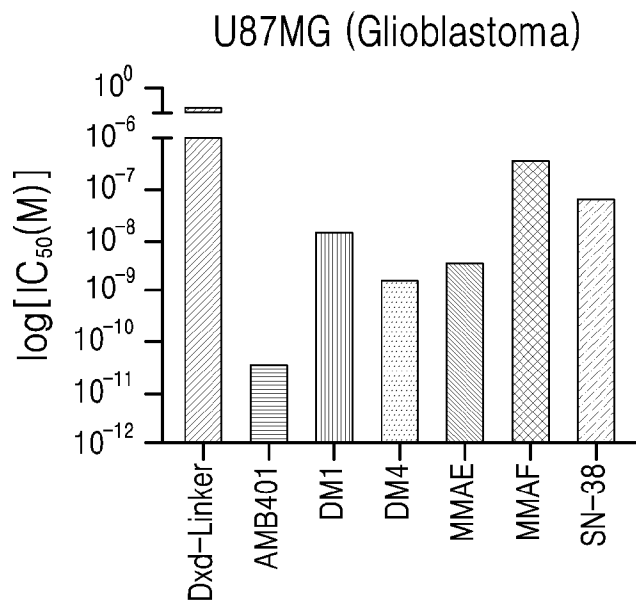




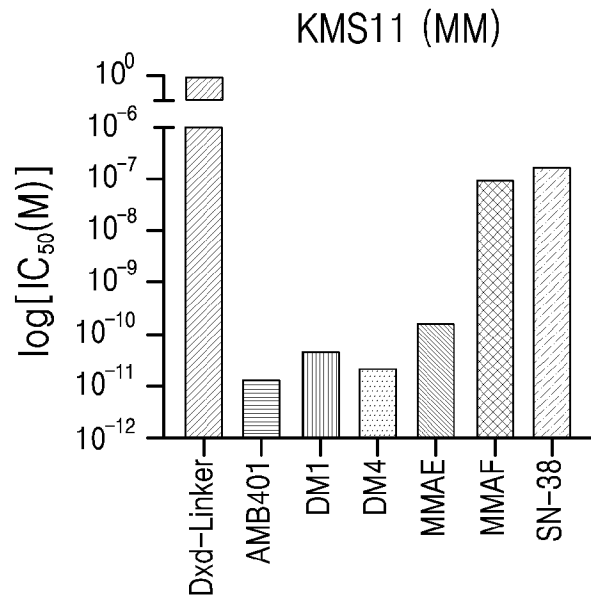
[도 10b]



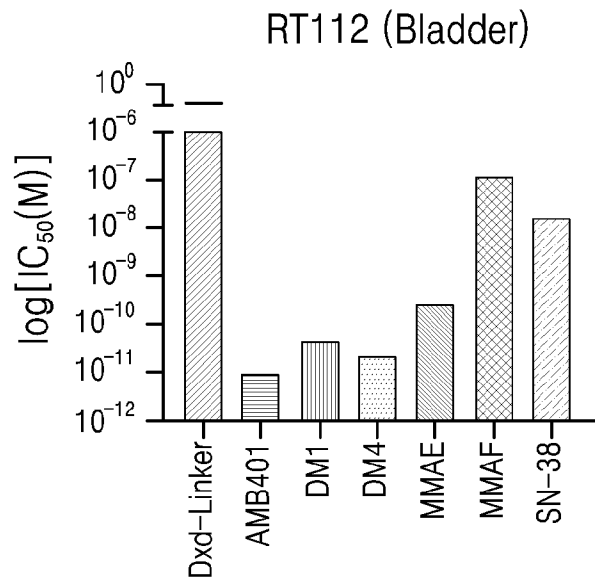
[도 11a]



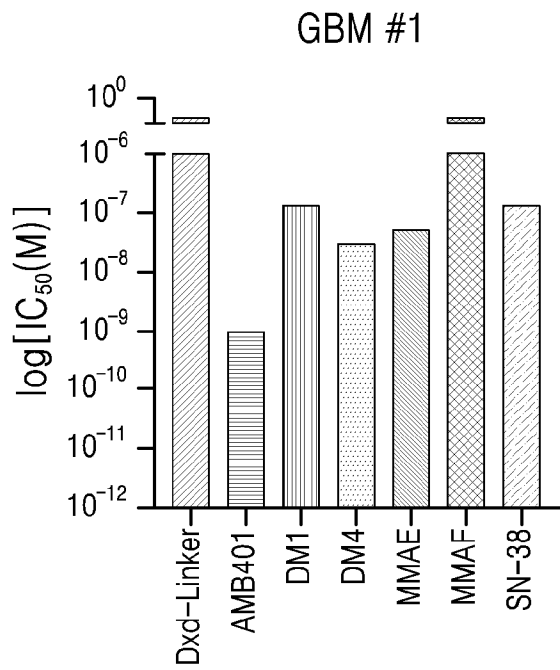
[도11b]



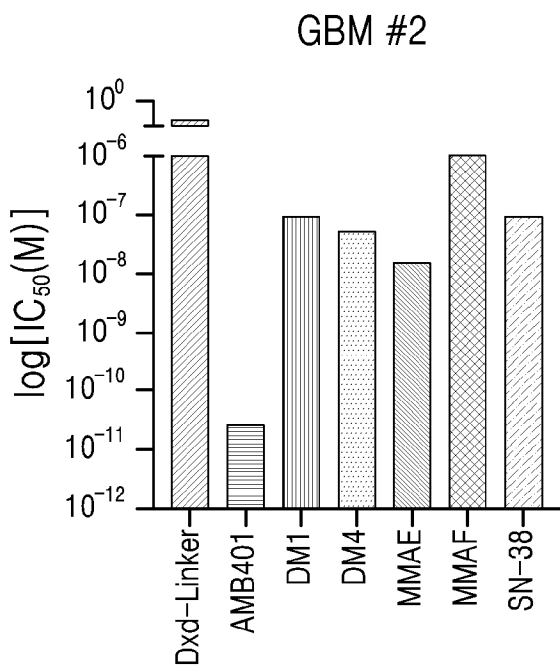
[도11c]



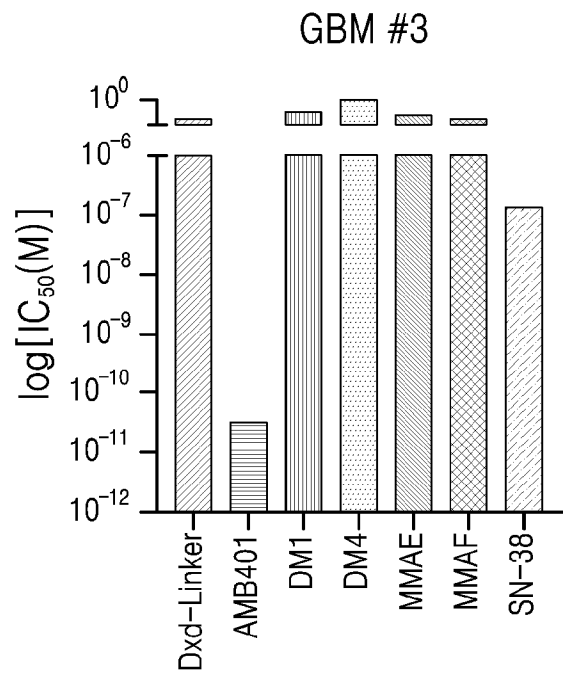
[도 12a]



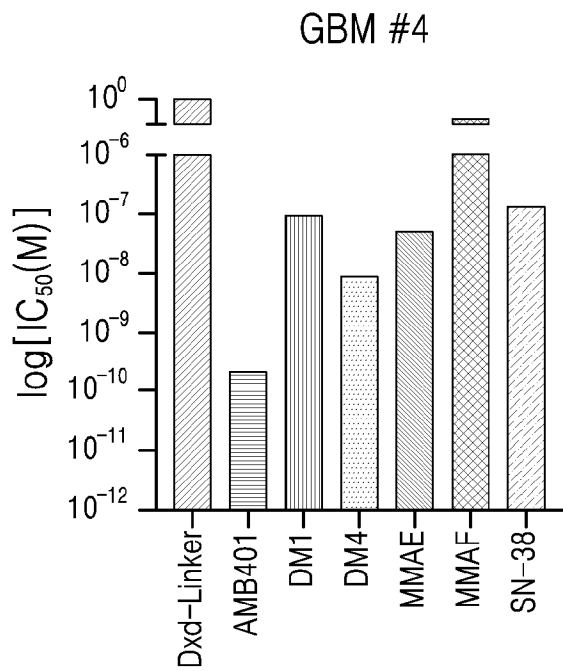
[도 12b]



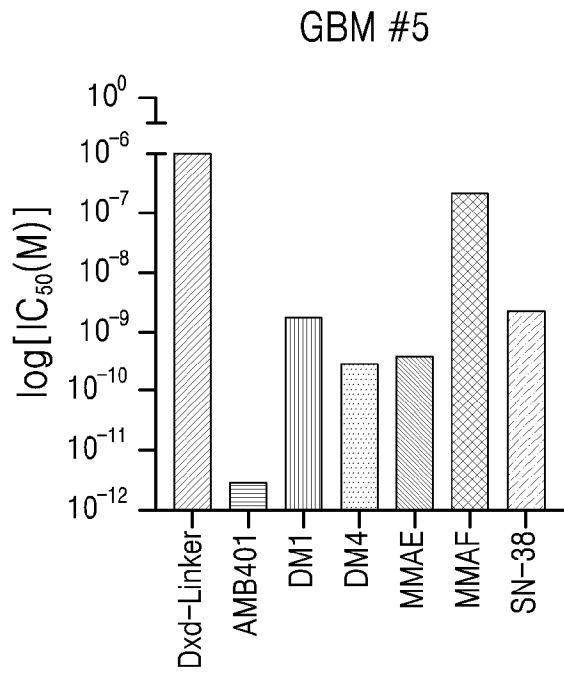
[도 12c]



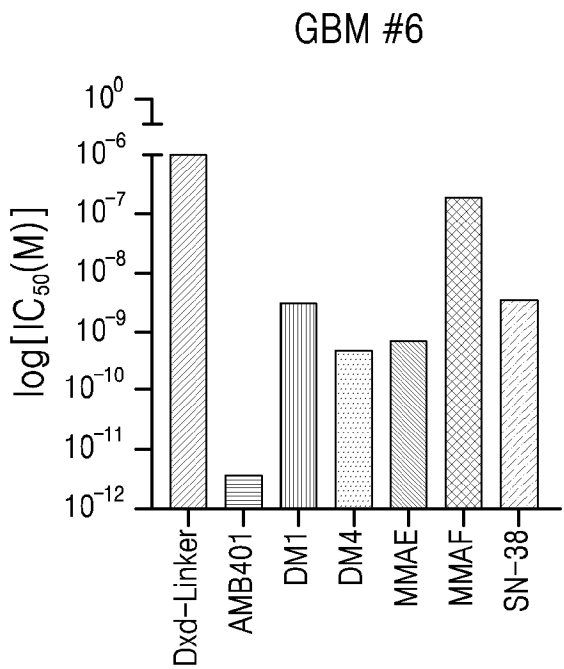
[도 12d]



[도 12e]

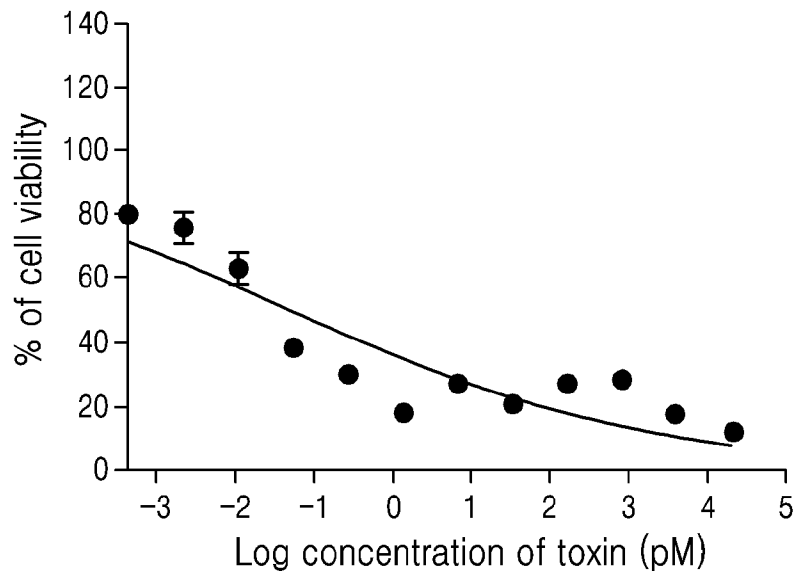


[도 12f]



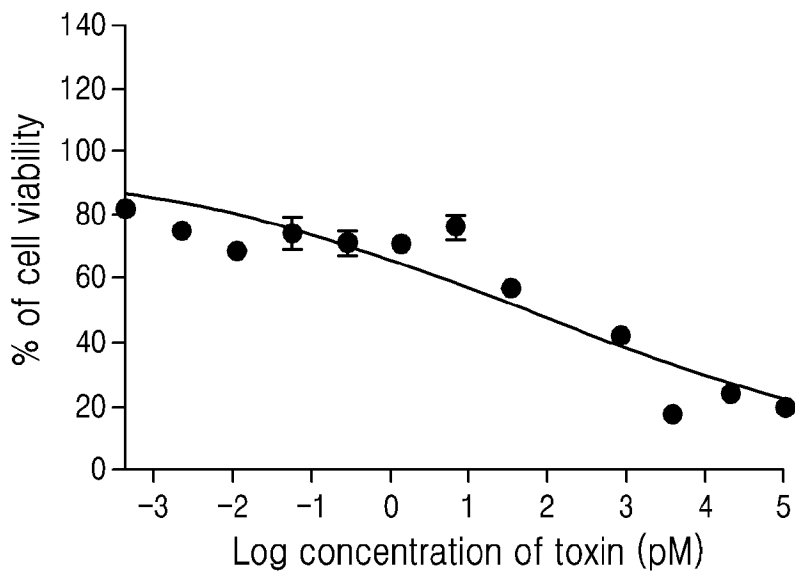
[도13a]

DS-24



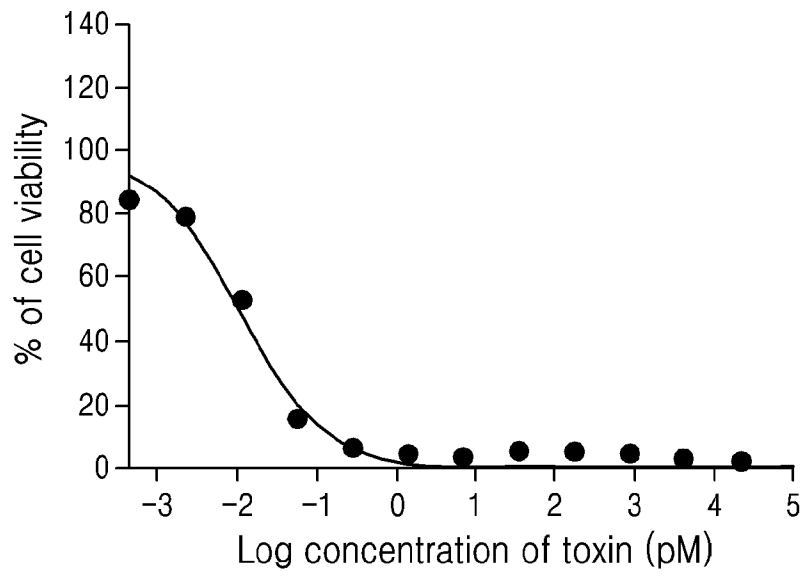
[도13b]

DS-26



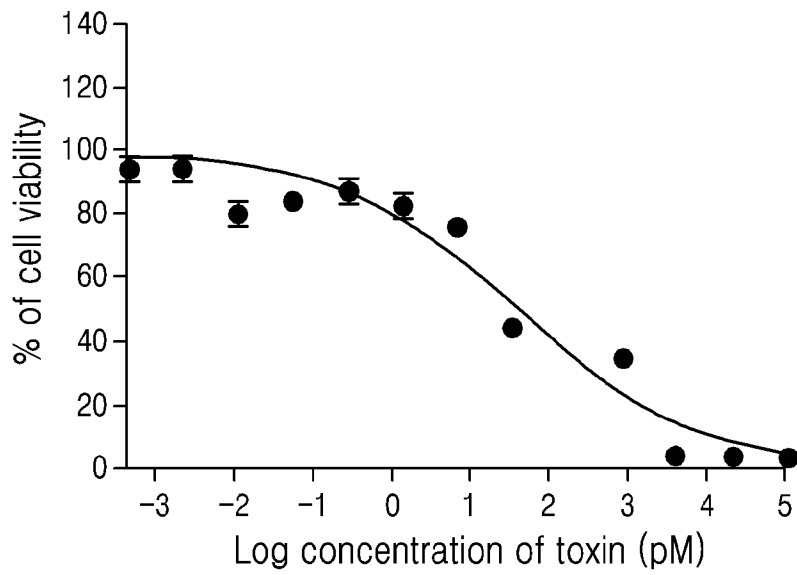
[도 14a]

DS-24



[도 14b]

DS-26



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/001082

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 421/06(2006.01)i; A61K 31/28(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 421/06(2006.01); A61K 31/095(2006.01); A61K 31/33(2006.01); C07C 391/00(2006.01); C07D 209/34(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 벤조[b]셀레노펜(benzo[b]selenophene), 항암(anticancer), 아미드 결합(amide linker), 모르폴리노기(morpholino group), 헤테로시클로알킬기(heterocycloalkyl group)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2017-0041562 A (INDUSTRY ACADEMY COOPERATION FOUNDATION OF SEJONG UNIVERSITY et al.) 17 April 2017 (2017-04-17) See claims 1, 6, 8, 13, 15 and 16; paragraph [0204]; and example 1.	1-3,5-10,12-20 4,11,21
A	MHETRE, A. B. et al. Synthesis and biological evaluation of potent benzoselenophene and heteroaromatic analogues of (S)-1-(chloromethyl)-8-methoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol (seco-MCBI). RSC advances. 2019, vol. 9, no. 50, pp. 29023-29036. See abstract; and table 3.	1-21
A	KR 10-2013-0034638 A (SAMSUNG LIFE PUBLIC WELFARE FOUNDATION et al.) 05 April 2013 (2013-04-05) See entire document.	1-21
A	MHETRE, A. B. et al. Synthesis and anticancer activity of benzoselenophene and heteroaromatic derivatives of 1,2,9,9-tetrahydrocyclopropa[c]benzo[e]indol-4-one (CBI). Organic & biomolecular chemistry. 2017, vol. 15, no. 5, pp. 1198-1208. See entire document.	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“D” document cited by the applicant in the international application

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

03 May 2021

Date of mailing of the international search report

04 May 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/001082

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007-087684 A1 (BIONOMICS LIMITED) 09 August 2007 (2007-08-09) See entire document.	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/001082

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2017-0041562	A	17 April 2017	KR	10-1775440	B1	06 September 2017
KR	10-2013-0034638	A	05 April 2013	CN	103906742	A	02 July 2014
				EP	2762472	A2	06 August 2014
				EP	2762472	B1	24 May 2017
				KR	10-1418776	B1	14 July 2014
				KR	10-1460207	B1	11 November 2014
				KR	10-1518980	B1	11 May 2015
				KR	10-2013-0064018	A	17 June 2013
				KR	10-2014-0123470	A	22 October 2014
				US	2014-0213790	A1	31 July 2014
				US	9365590	B2	14 June 2016
				WO	2013-048177	A2	04 April 2013
				WO	2013-048177	A3	23 May 2013
WO	2007-087684	A1	09 August 2007	AT	555091	T	15 May 2012
				AU	2007-211840	A1	09 August 2007
				AU	2007-211840	B2	01 March 2012
				AU	2012-203083	A1	14 June 2012
				CA	2640678	A1	09 August 2007
				CA	2640678	C	31 March 2015
				DK	1984333	T3	23 July 2012
				EP	1984333	A1	29 October 2008
				EP	1984333	B1	25 April 2012
				EP	2460793	A1	06 June 2012
				ES	2386299	T3	16 August 2012
				HK	1124329	A1	10 July 2009
				JP	2009-531281	A	03 September 2009
				JP	5315060	B2	16 October 2013
				NZ	570014	A	29 April 2011
				PT	1984333	E	16 July 2012
				US	10213409	B2	26 February 2019
				US	2010-0004208	A1	07 January 2010
				US	2012-0214770	A1	23 August 2012
				US	2013-0053351	A1	28 February 2013
				US	2014-0171642	A1	19 June 2014
				US	2017-0020840	A1	26 January 2017
				US	8198466	B2	12 June 2012
				US	8680135	B2	25 March 2014
				US	8716335	B2	06 May 2014
				US	9346842	B2	24 May 2016

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 421/06(2006.01)i; A61K 31/28(2006.01)i; A61K 47/68(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 421/06(2006.01); A61K 31/095(2006.01); A61K 31/33(2006.01); C07C 391/00(2006.01); C07D 209/34(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Regisrty, Caplus) & 키워드: 벤조[b]셀레노펜(benzo[b]selenophene), 항암(anticancer), 아마이드 결합(amide linker), 모르폴리노기(morpholino group), 헤테로시클로알킬기(heterocycloalkyl group)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2017-0041562 A (세종대학교산학협력단 등) 2017.04.17 청구항 1, 6, 8, 13, 15, 16; 단락 [0204]; 실시예 1	1-3,5-10,12-20 4,11,21
A	MHETRE, A. B. 등, "Synthesis and biological evaluation of potent benzoselenophene and heteroaromatic analogues of (S)-1-(chloromethyl)-8-methoxy-2,3-dihydro-1H-benzo[e]indol-5-ol (seco-MCBI)", RSC advances, 2019, 제9권, 제50호, 페이지 29023-29036 초록; 표 3	1-21
A	KR 10-2013-0034638 A (사회복지법인 삼성생명공익재단 등) 2013.04.05 전문	1-21
A	MHETRE, A. B. 등, "Synthesis and anticancer activity of benzoselenophene and heteroaromatic derivatives of 1,2,9,9atetrahydrocyclopropa[c]benzo[e]indol-4-one (CBI)", Organic & biomolecular chemistry, 2017, 제15권, 제5호, 페이지 1198-1208 전문	1-21
☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌		
국제조사의 실제 완료일		국제조사보고서 발송일
2021년05월03일(03.05.2021)		2021년05월04일(04.05.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	WO 2007-087684 A1 (BIONOMICS LIMITED) 2007.08.09 전문	1-21

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0041562 A	2017/04/17	KR 10-1775440 B1	2017/09/06
KR 10-2013-0034638 A	2013/04/05	CN 103906742 A	2014/07/02
		EP 2762472 A2	2014/08/06
		EP 2762472 B1	2017/05/24
		KR 10-1418776 B1	2014/07/14
		KR 10-1460207 B1	2014/11/11
		KR 10-1518980 B1	2015/05/11
		KR 10-2013-0064018 A	2013/06/17
		KR 10-2014-0123470 A	2014/10/22
		US 2014-0213790 A1	2014/07/31
		US 9365590 B2	2016/06/14
		WO 2013-048177 A2	2013/04/04
		WO 2013-048177 A3	2013/05/23
WO 2007-087684 A1	2007/08/09	AT 555091 T	2012/05/15
		AU 2007-211840 A1	2007/08/09
		AU 2007-211840 B2	2012/03/01
		AU 2012-203083 A1	2012/06/14
		CA 2640678 A1	2007/08/09
		CA 2640678 C	2015/03/31
		DK 1984333 T3	2012/07/23
		EP 1984333 A1	2008/10/29
		EP 1984333 B1	2012/04/25
		EP 2460793 A1	2012/06/06
		ES 2386299 T3	2012/08/16
		HK 1124329 A1	2009/07/10
		JP 2009-531281 A	2009/09/03
		JP 5315060 B2	2013/10/16
		NZ 570014 A	2011/04/29
		PT 1984333 E	2012/07/16
		US 10213409 B2	2019/02/26
		US 2010-0004208 A1	2010/01/07
		US 2012-0214770 A1	2012/08/23
		US 2013-0053351 A1	2013/02/28
		US 2014-0171642 A1	2014/06/19
		US 2017-0020840 A1	2017/01/26
		US 8198466 B2	2012/06/12
		US 8680135 B2	2014/03/25
		US 8716335 B2	2014/05/06
		US 9346842 B2	2016/05/24