



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0025514
(43) 공개일자 2024년02월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 47/64 (2017.01) A61K 47/65 (2017.01)
A61P 25/00 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/545 (2017.08)
A61K 31/4745 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7042917
(22) 출원일자(국제) 2022년06월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년12월12일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/101108
(87) 국제공개번호 WO 2022/268202
국제공개일자 2022년12월29일
(30) 우선권주장
PCT/CN2021/102377 2021년06월25일 중국(CN)
- (71) 출원인
코히런트 바이오파마 (쑤저우), 리미티드
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프
- (72) 발명자
황, 바오후아 로버트
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프
탄, 웨이
중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상영

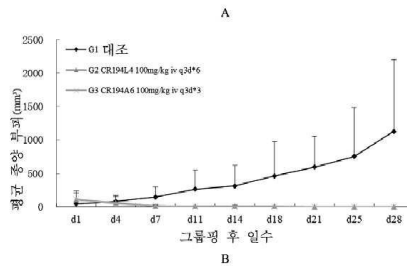
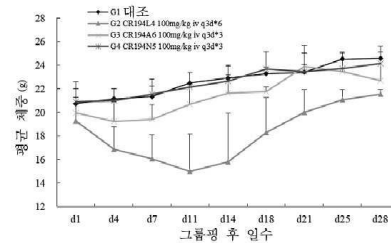
전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 리간드-약물 접합체 및 이의 응용

(57) 요약

리간드-약물 접합체 및 상기 리간드-약물 접합체의 응용.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/64 (2017.08)

A61K 47/65 (2017.08)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 3/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

A61P 37/00 (2018.01)

(72) 발명자

왕, 구이타오

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

샤오, 준

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

마오, 성페이

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

왕, 종보

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

구, 룡준

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

치옌, 강

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

부, 탕팅

중국 215123 장쑤 쑤저우 인더스트리얼 파크 싱후
스트리트 넘버 218 씨36-2에프

명세서

청구범위

청구항 1

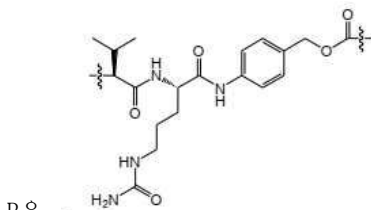
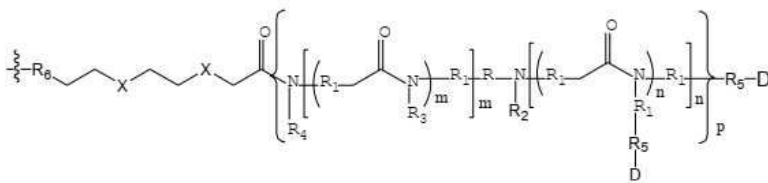
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

상기 접합체 화합물은

다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

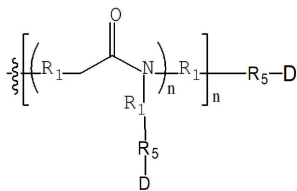
상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



R₁은

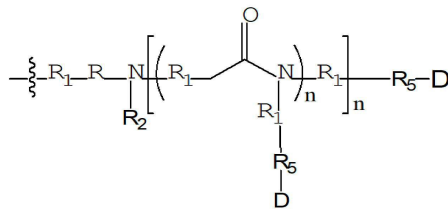
선택되고;

R₁은 각각 결합 및 -CH₂CH₂C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;



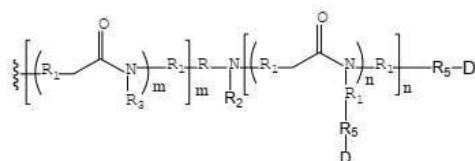
R₂는 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;



R₃은 각각 수소 및

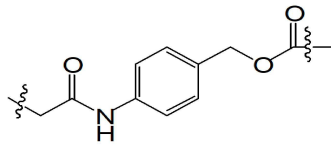
로부터 독립적으로 선택되며;



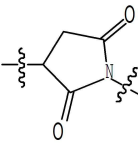
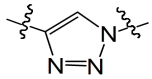
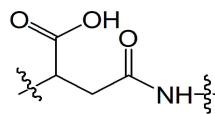
R₄는 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 각각 결합, -(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-NH-CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)-NH-CH₂C(O)- 및



로부터 독립적으로 선택되며;

R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

X는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

n은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

p는 0 또는 1이고;

q는 1 내지 4의 정수이며;

D는 페이로드인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

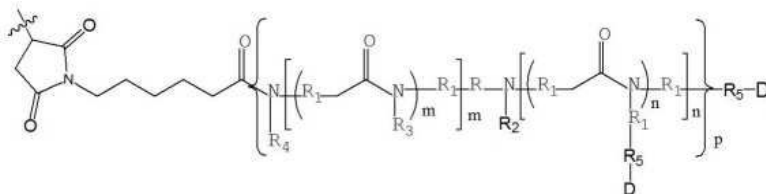
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

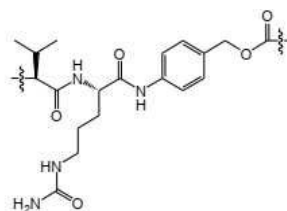
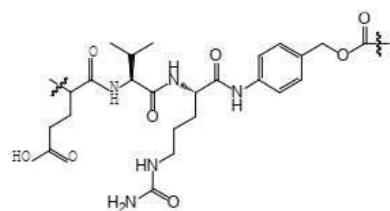
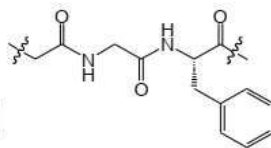
상기 접합체 화합물은

다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

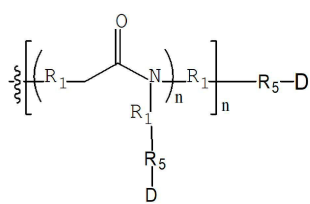
상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

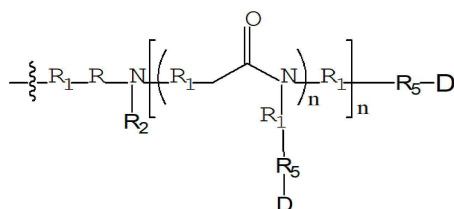
상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



R 은 ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

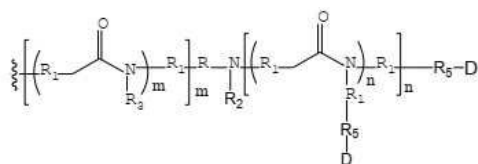
R_1 은 각각 결합 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

R_2 는 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되고;



R₃은 각각 수소 및

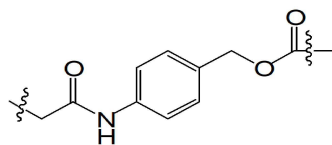
로부터 독립적으로 선택되며;



R_4 는 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 각각 결합, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 및



로부터 독립적으로 선택되며;

m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

p 는 0 또는 1이고;

q 는 1 내지 4의 정수이며;

D는 페이로드인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

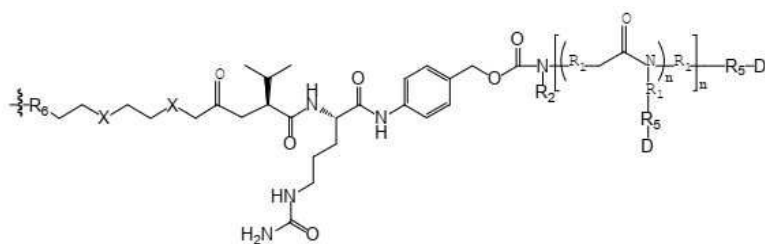
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

상기 접합체 화합물은

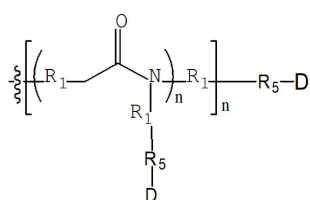
다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



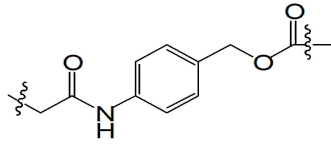
R₁은 각각 결합 및 -CH₂CH₂C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;



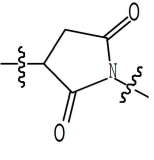
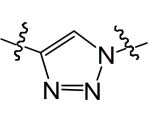
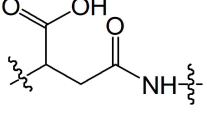
R₂는 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;

R₅는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및



로부터 독립적으로 선택되며;

R₆은 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

X는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

n은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

q는 1 내지 4의 정수이며;

D는 페이로드인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

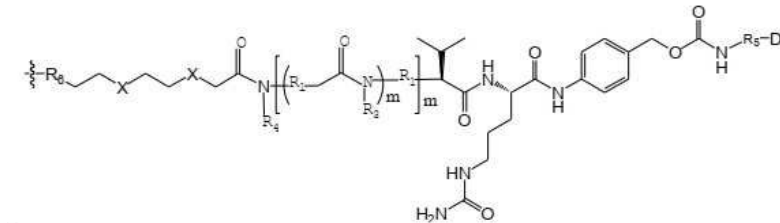
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

상기 접합체 화합물은

다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

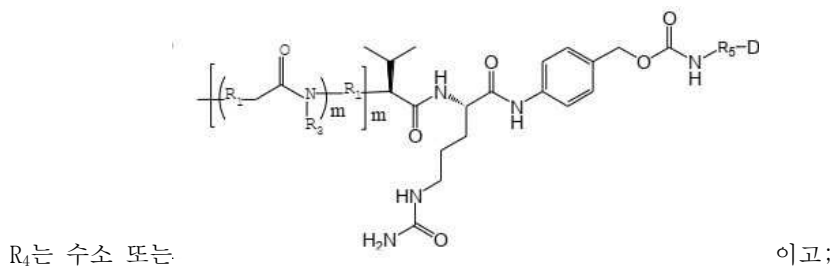
상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



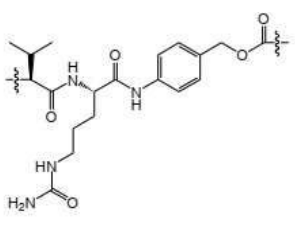
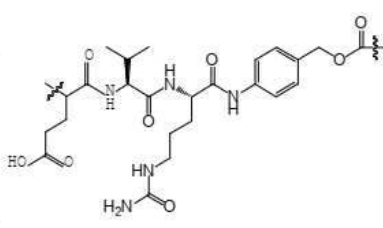
R₁은 각각 결합 및 $-CH_2CH_2C(O)-NH-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

R₃은 각각 수소 및 $-R_1-R-NH-R_5-D$ 로부터 독립적으로 선택되고;

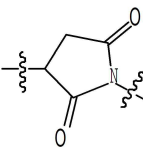
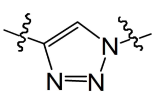
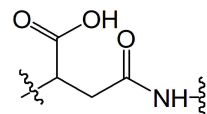


R₄는 수소 또는

이고;

R은  및 로부터 독립적으로 선택되며;

R₅는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및 $-CH_2C(O)-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

R₆은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되며;

X는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

q는 1 내지 4의 정수이며;

D는 페이로드인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

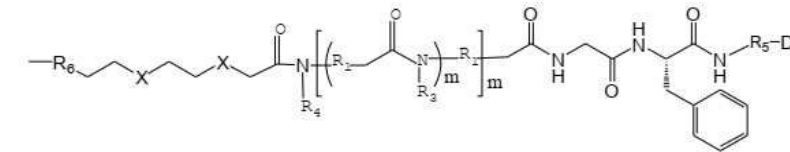
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

상기 접합체 화합물은

다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

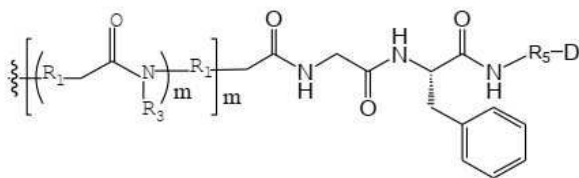
상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,

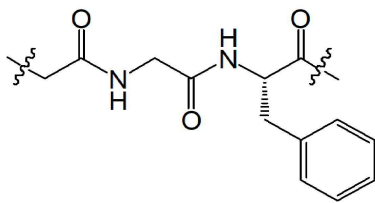


R₁은 각각 결합 및 $-CH_2CH_2C(O)-NH-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

R₃은 각각 수소 및 $-R_1-R-NH-R_5-D$ 로부터 독립적으로 선택되고;

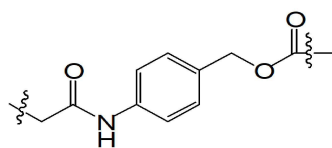


R₄는 수소 또는  이고;

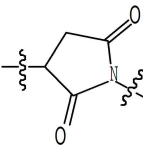
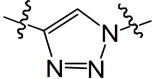
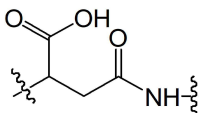


R은

R₅는 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-$ 및



로부터 독립적으로 선택되고;

R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되며;

X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

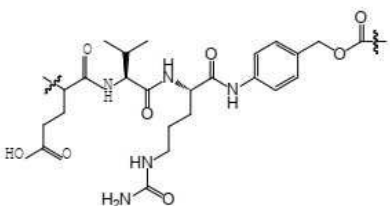
m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

q 는 1 내지 4의 정수이며;

D 는 페이로드인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

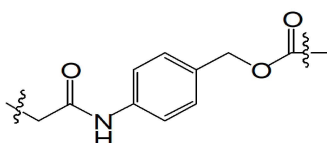
청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 아닌 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고, n 은 0인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

m 은 0이고, n 은 각각 독립적으로 0 또는 1인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

m 은 0이고, n 은 0인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

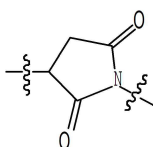
청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

m 은 0이고, n 은 0이며, R_6 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 아닌 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

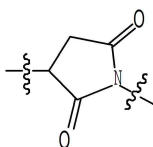
청구항 18

제1항 또는 제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6 은 인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

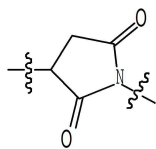
청구항 19

제1항 또는 제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6 은 , X 는 결합인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 20

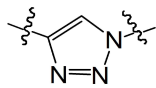
제1항 또는 제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,



R₆은 이고, X는 0인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 21

제1항 또는제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,



R₆은 인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 22

제21항에 있어서,

X는 결합인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

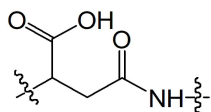
청구항 23

제21항에 있어서,

X는 0인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 24

제1항 또는 제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,



R₆은 인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 25

제24항에 있어서,

X는 결합인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 26

제24항에 있어서,

X는 0인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

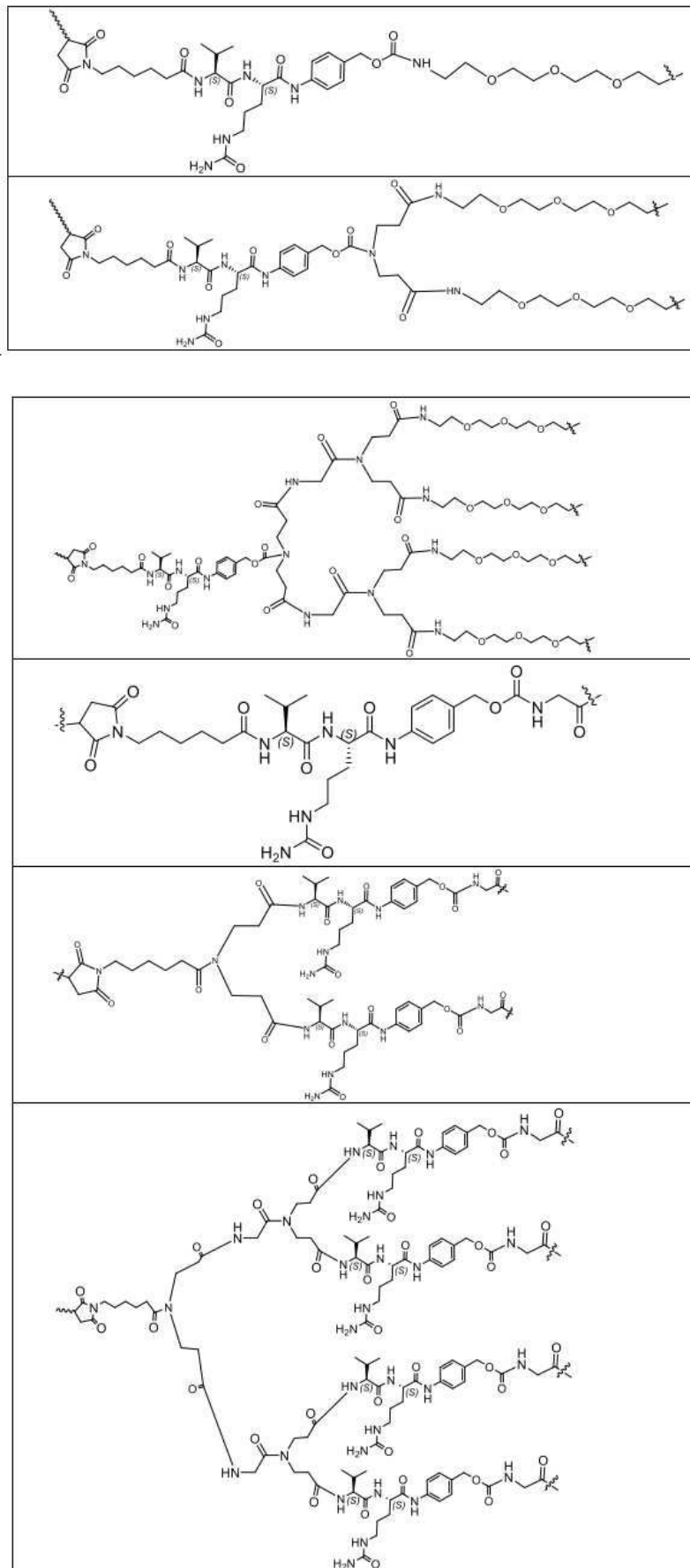
청구항 27

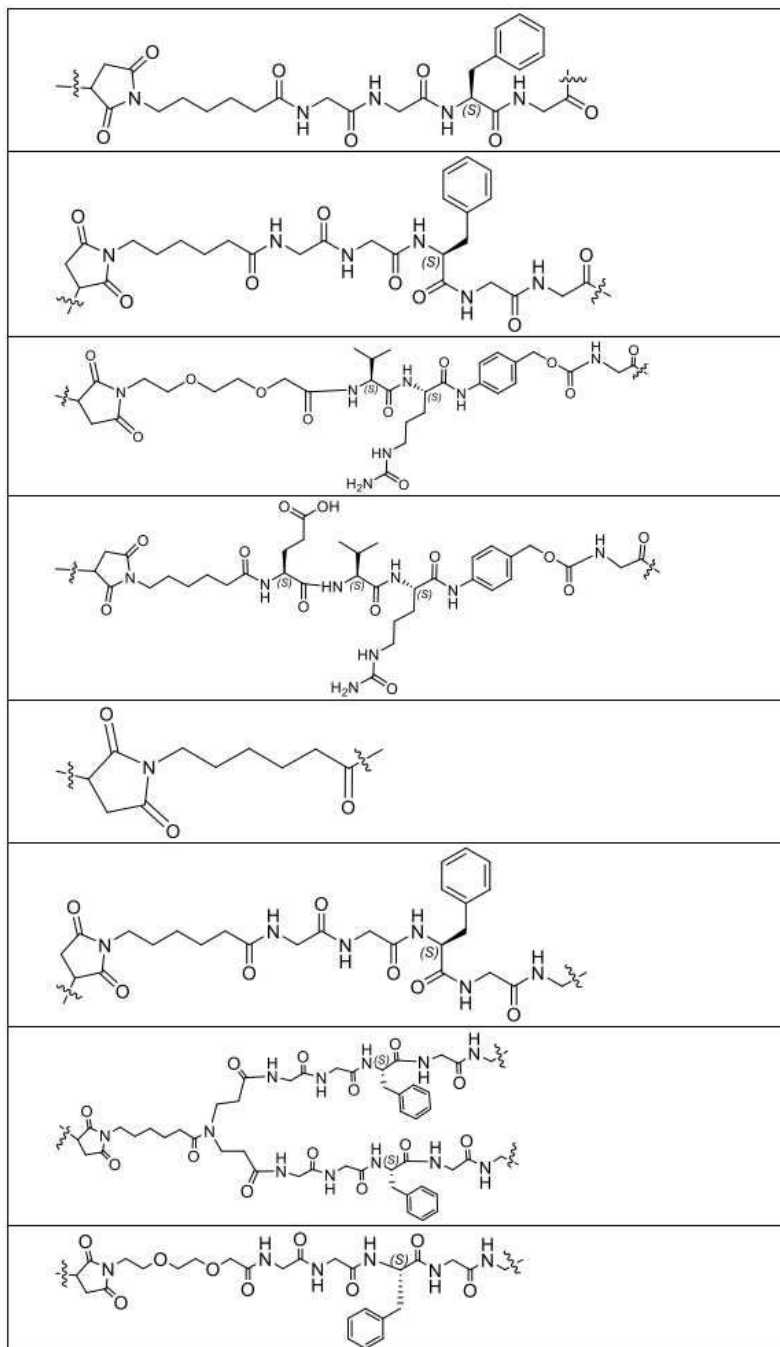
제1항 내지 제2항 또는 제7항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

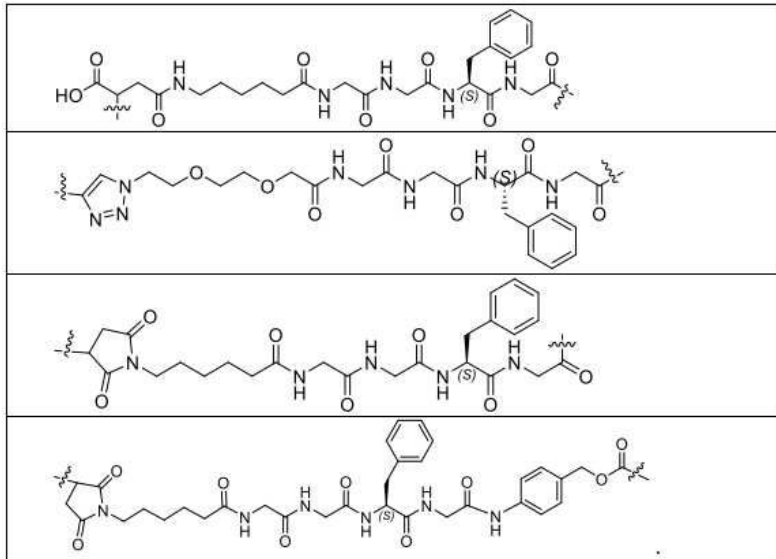
p는 0인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 28

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 링커는 이하의 그룹으로부터 선택되는 구조를 포함하는 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:







청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 페이로드를 소분자 화합물, 뉴클레오타이드 및 펩티드로부터 선택되고, 바람직하게는, 상기 페이로드를 소분자 화합물인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

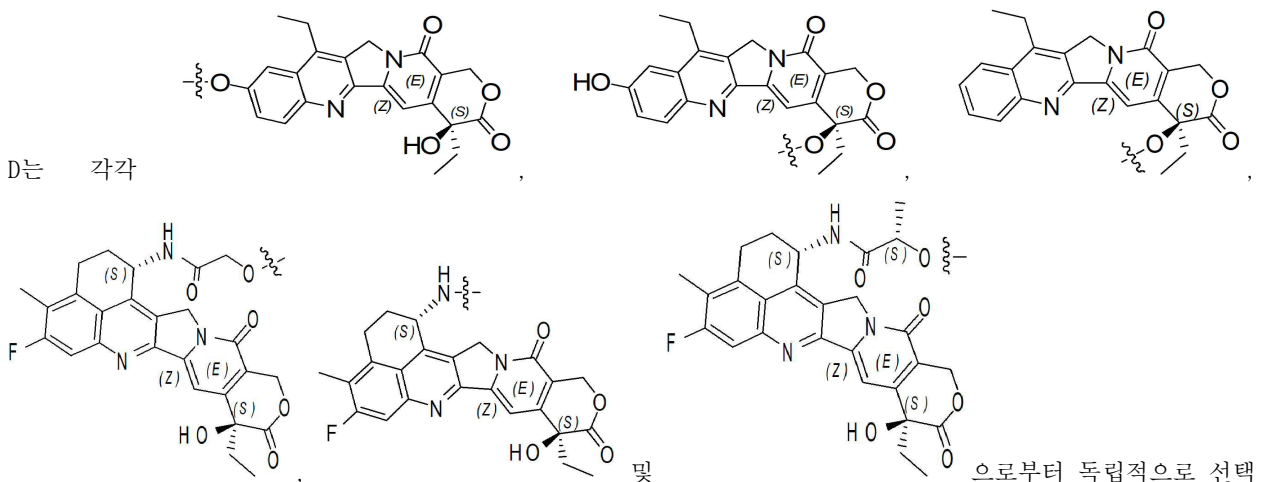
청구항 30

제29항에 있어서,

상기 소분자 화합물은 캄프토테신 및 이의 임의의 유도체, 메이탄신 및 이의 임의의 유도체, 방사성 금속 착물, 시클로옥시게나아제-2 저해제 및 이의 임의의 유도체, 파클리탁셀 및 이의 임의의 유도체, 에포틸론 및 이의 임의의 유도체, 블레오마이신 및 이의 임의의 유도체, 닥티노마이신 디 및 이의 임의의 유도체, 플리카마이신 및 이의 임의의 유도체 및 마이토마이신 C 및 이의 임의의 유도체로부터 선택되고, 바람직하게는, 상기 소분자 화합물은 캄프토테신 및 이의 임의의 유도체이며, 바람직하게는, 상기 캄프토테신은 엑사테칸인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,



되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1, PSMA 및 FOLR1 또는 SSTR2 및 FOLR1인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

FOLR1을 타겟팅하는 리간드는 엽산 또는 이의 유사체로부터 선택되고, 바람직하게는, 상기 엽산 유사체는 5-메틸테트라하이드로폴레이트, 5-포밀테트라하이드로폴레이트, 메토틱세이트 및 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트로부터 선택되며, SSTR2를 타겟팅하는 리간드는 옥트레오티드 및 이의 임의의 유사체로부터 선택되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 36

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 리간드 모이어티는 세포 표면 분자를 타겟팅하는 3개 이상의 리간드를 포함하고, 바람직하게는, 상기 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,

상기한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 리간드는 서로 직접 연결되거나 또는 스페이서를 통해 서로 연결되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 38

제37항에 있어서,

상기 스페이서는 아미노산으로 이루어지고; 바람직하게는, 상기 스페이서는 천연 아미노산 또는 비천연 아미노산으로 이루어지며; 바람직하게는, 상기 스페이서는 글리신인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

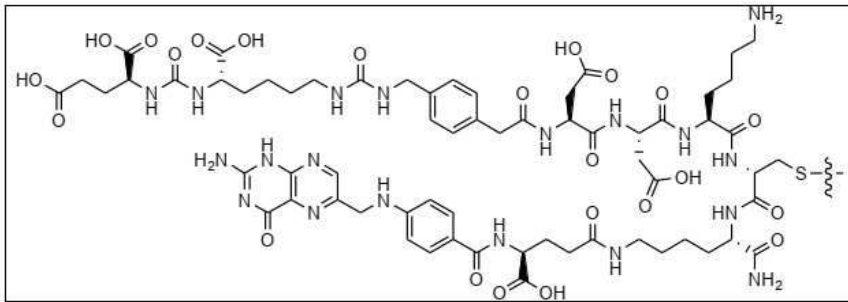
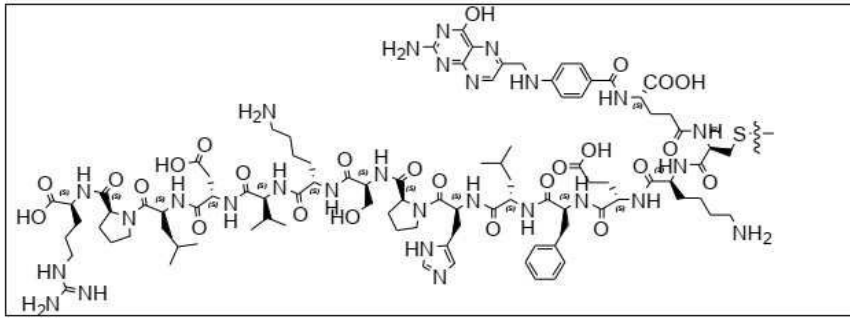
청구항 39

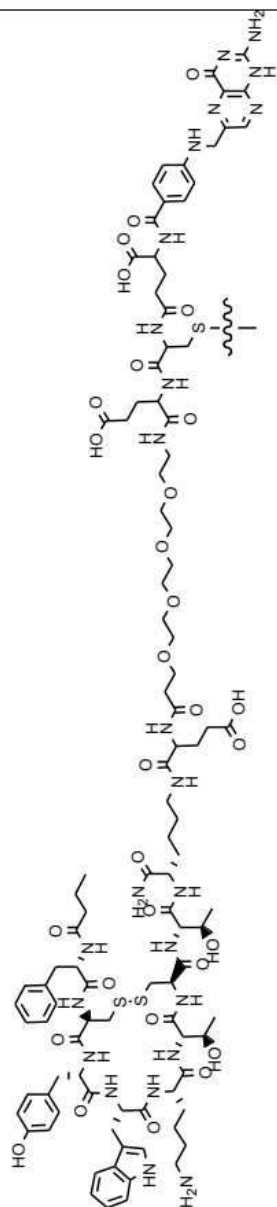
제37항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,

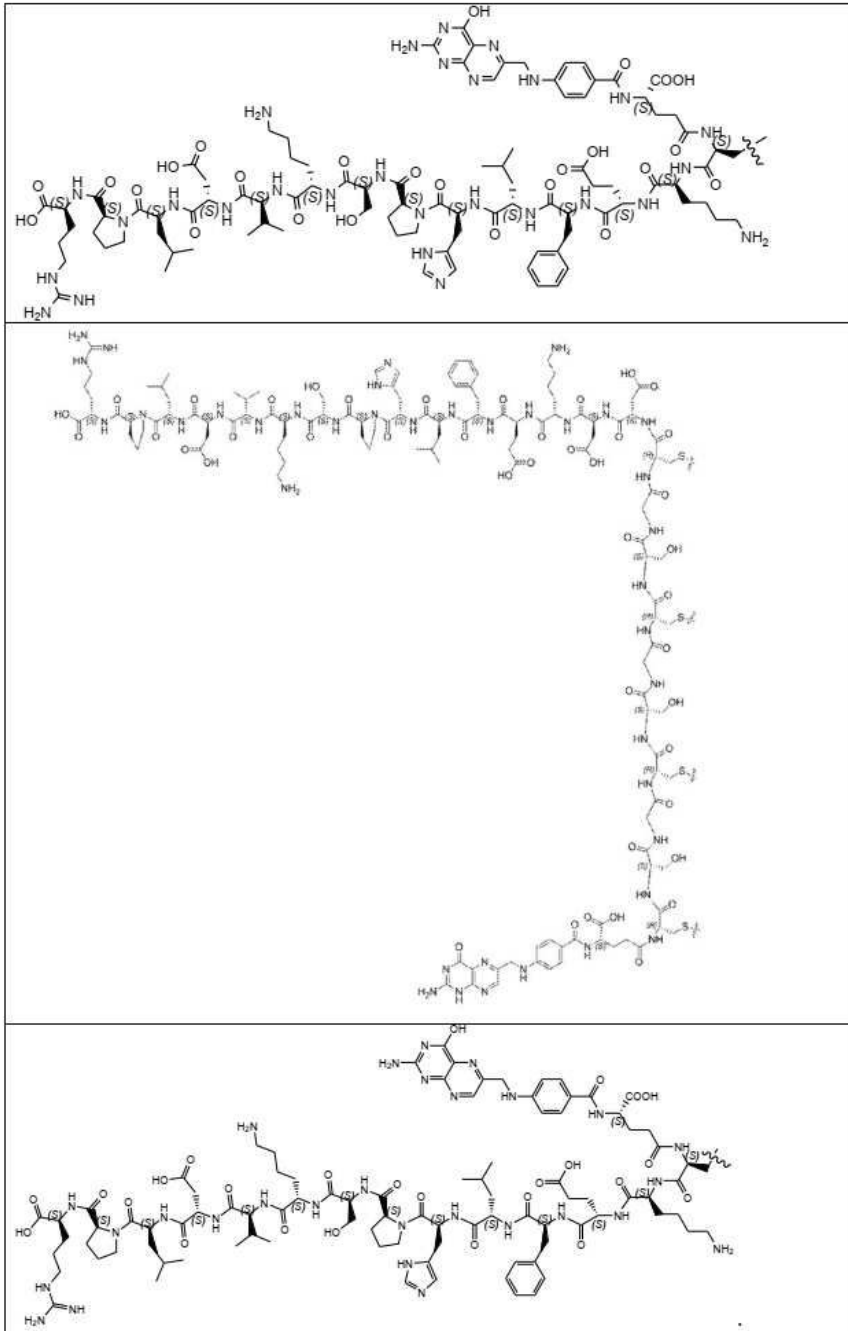
상기 스페이서는 특정 생리 환경에서 프로테아제에 의해 절단되거나 환원 절단될 수 있는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리간드 모이어티는 이하의 구조를 갖는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염:







청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,
q는 1인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,
q는 2인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 43

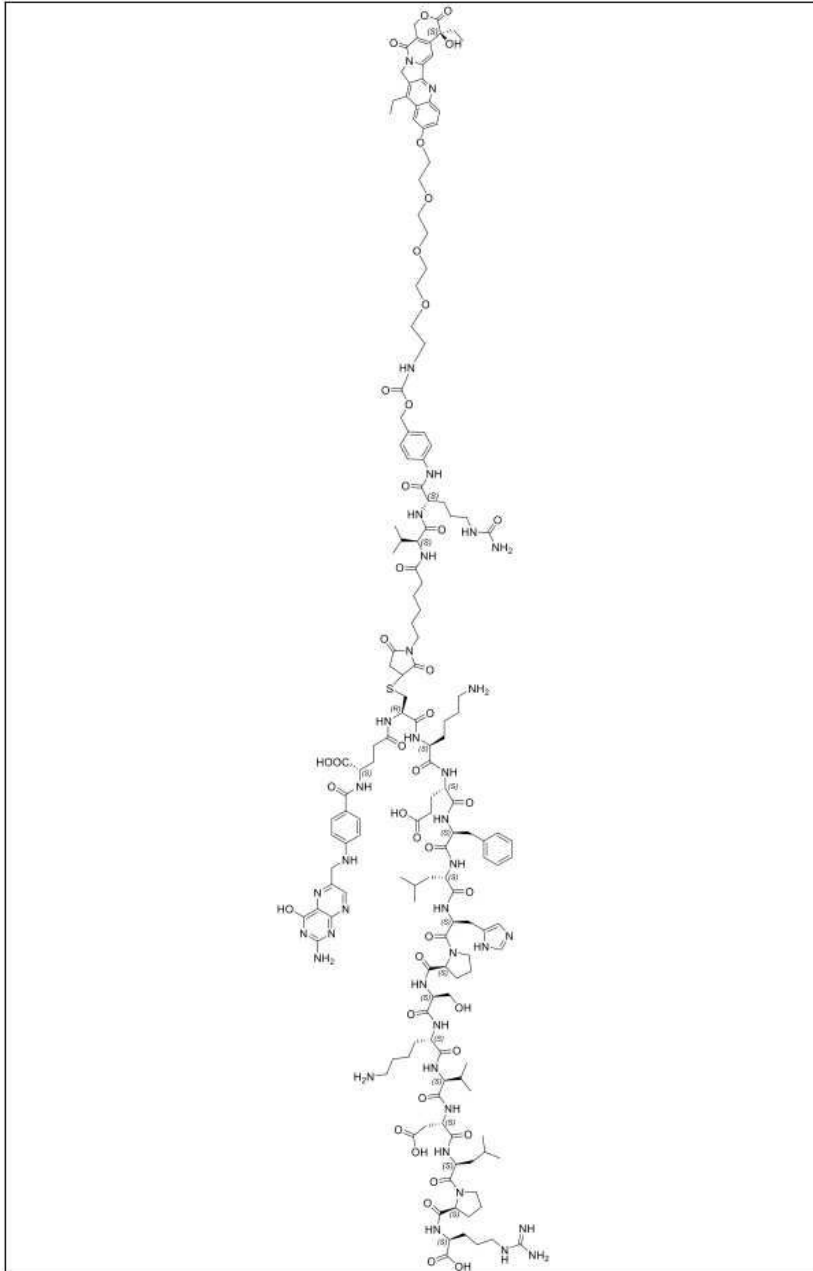
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,
q는 3인 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

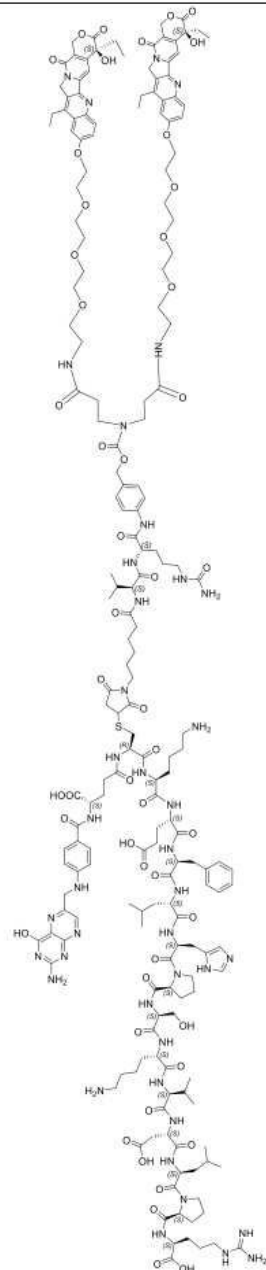
청구항 44

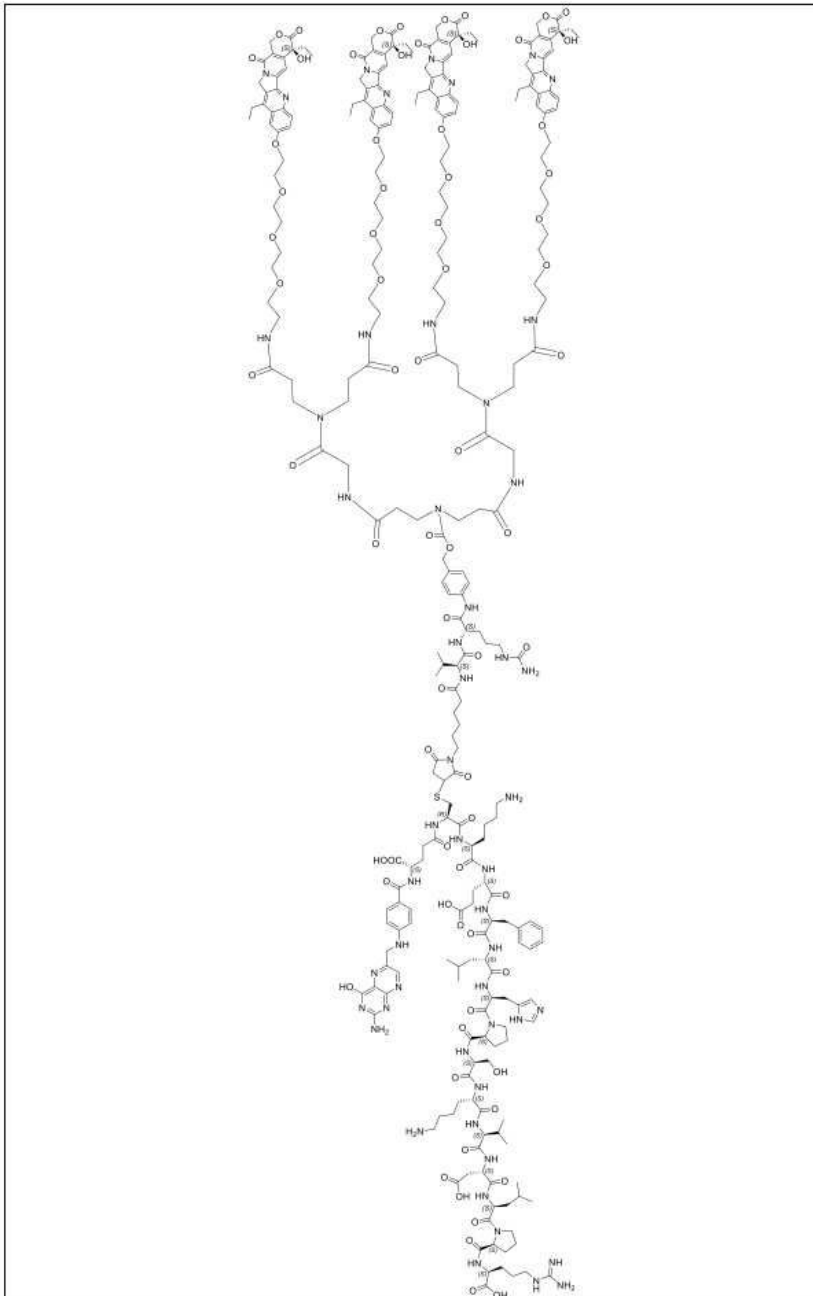
제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,
q는 4인 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

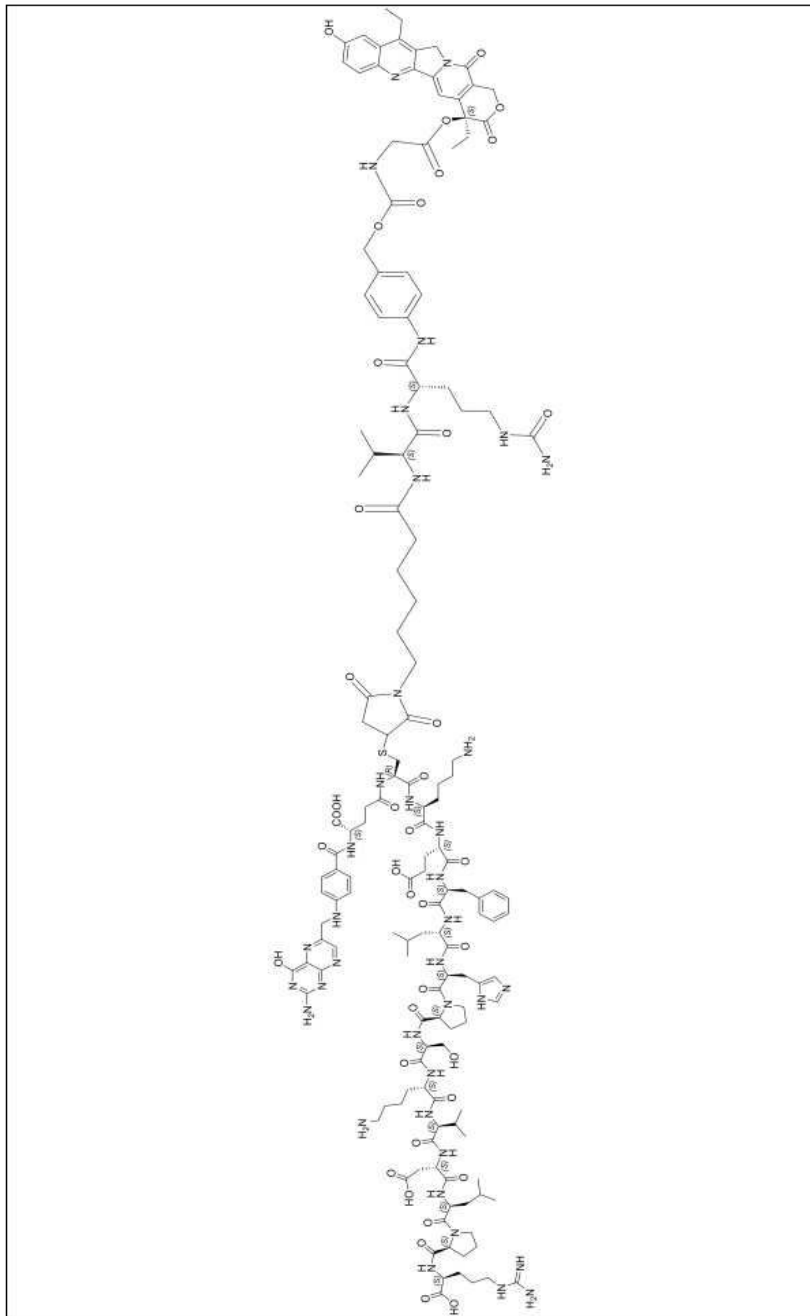
청구항 45

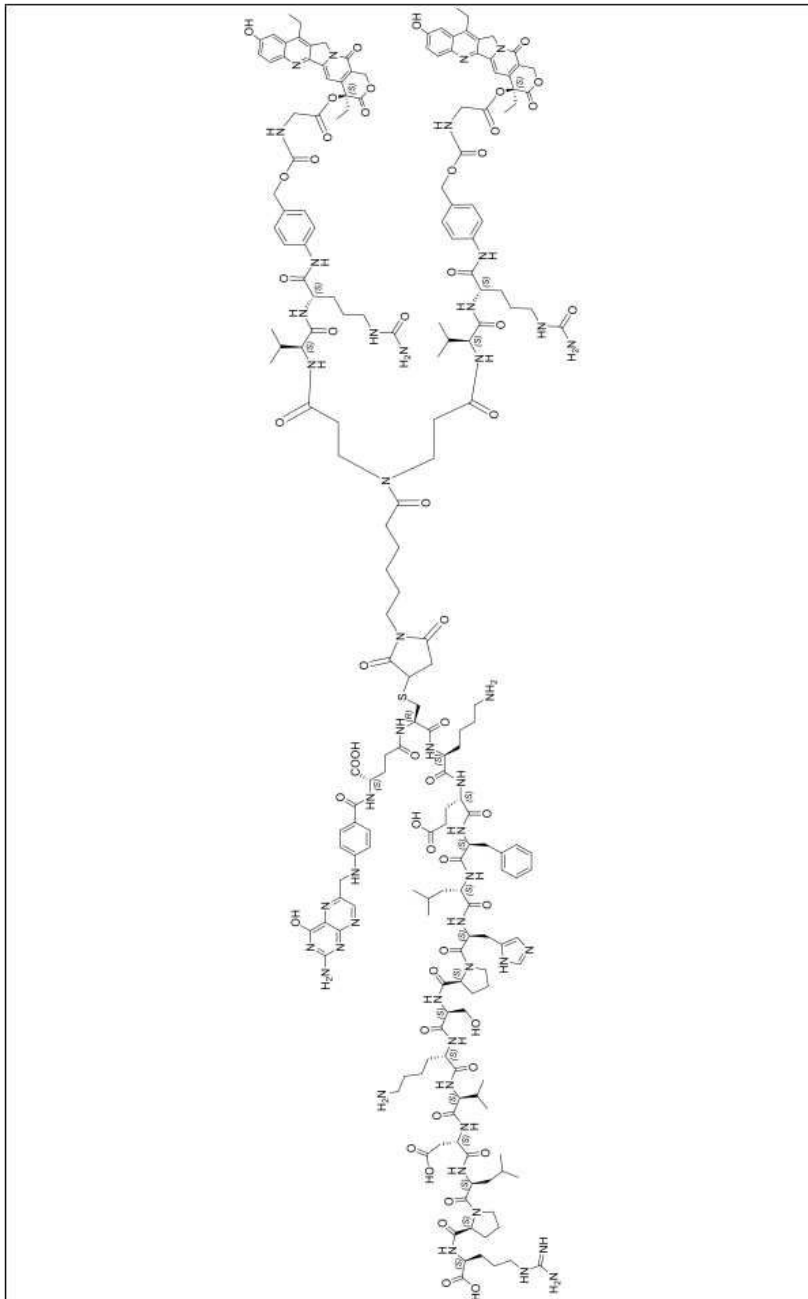
접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 있어서, 상기 접합체 화합물은로부터 선택되는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 :

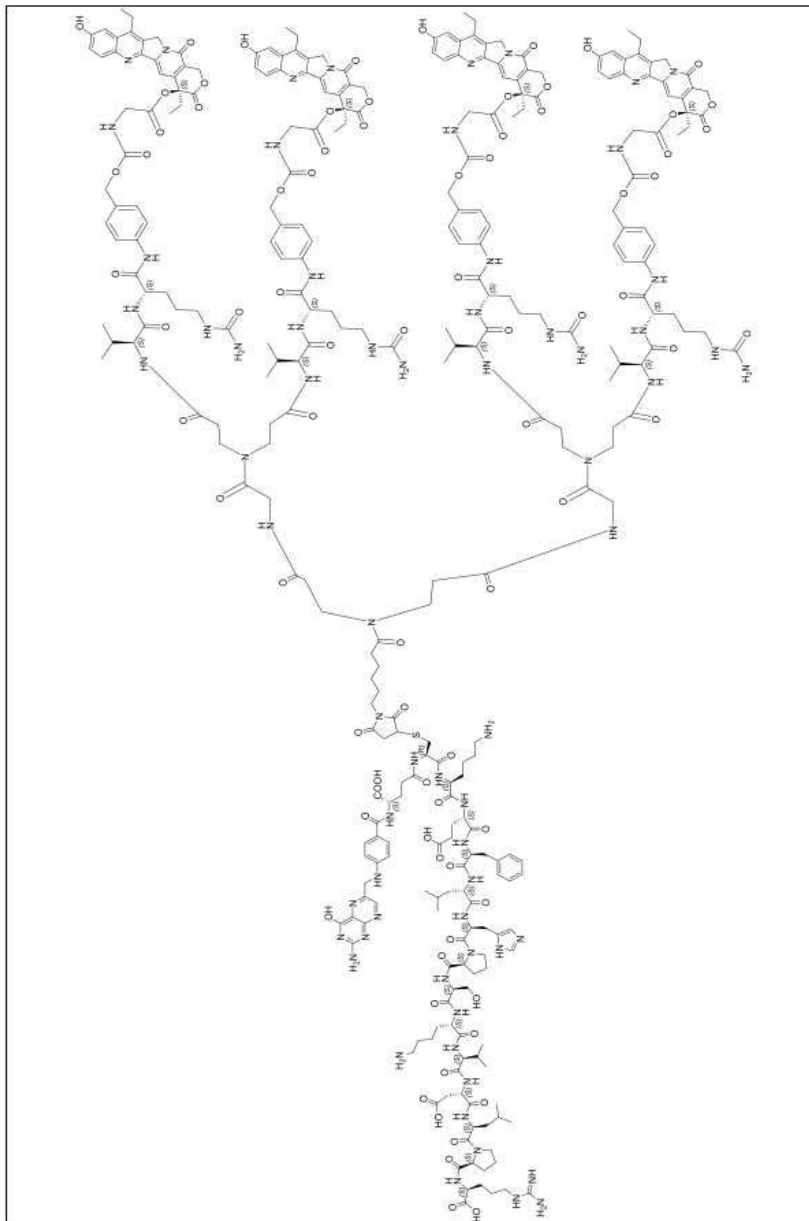


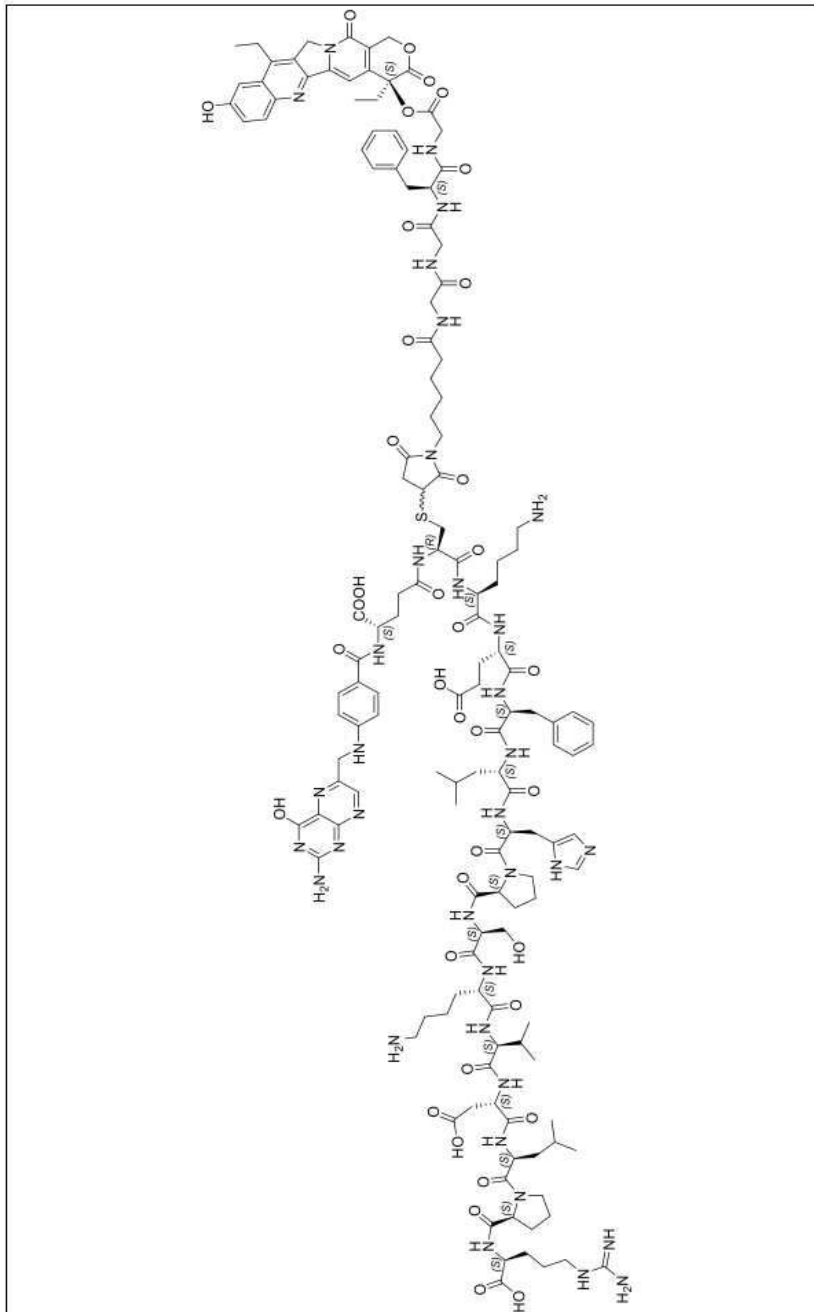


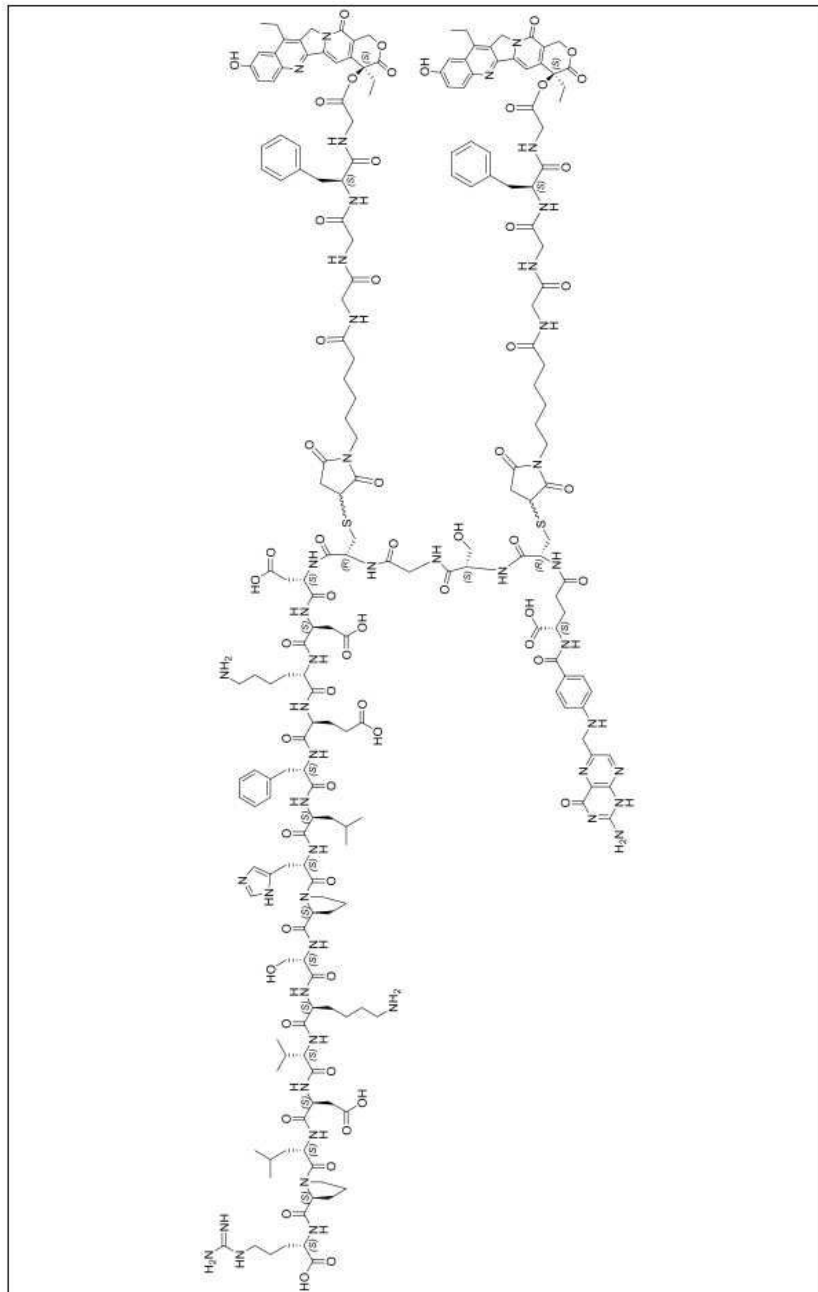


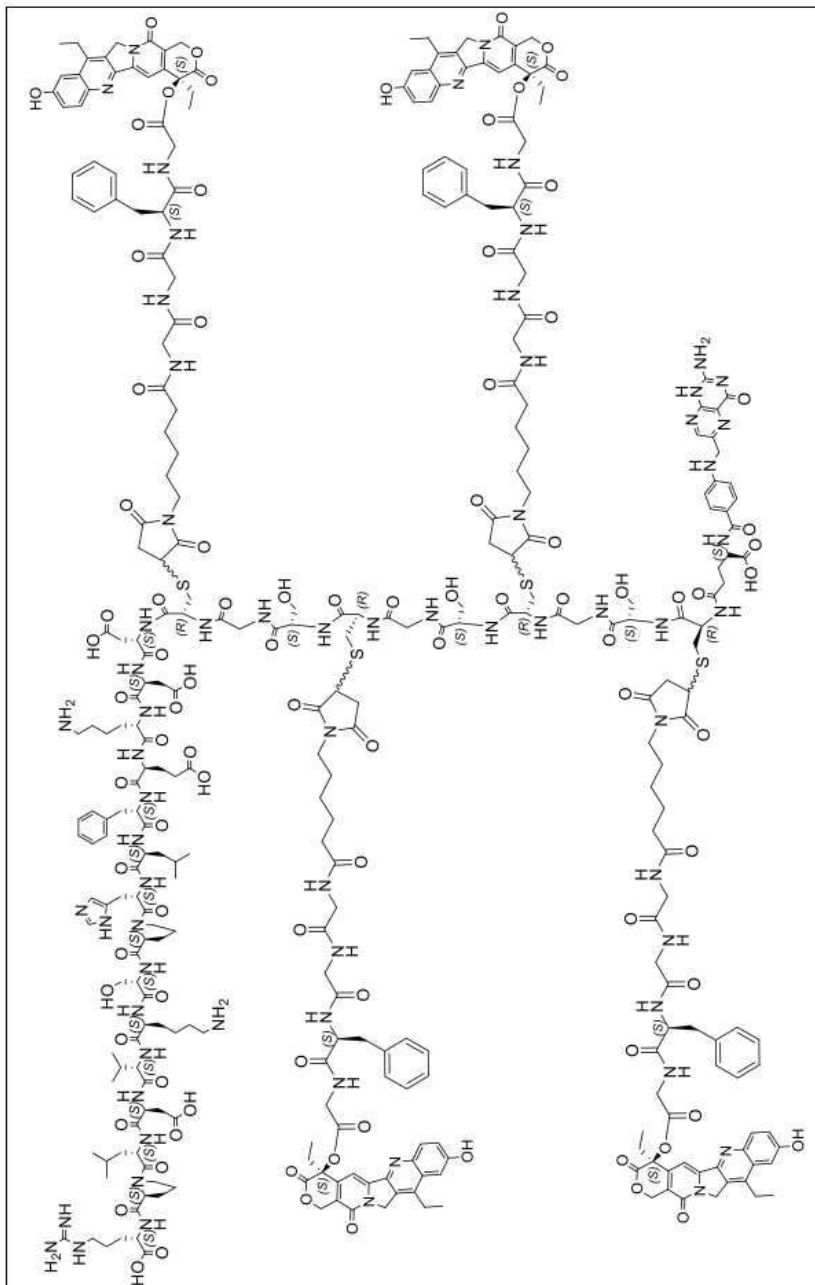


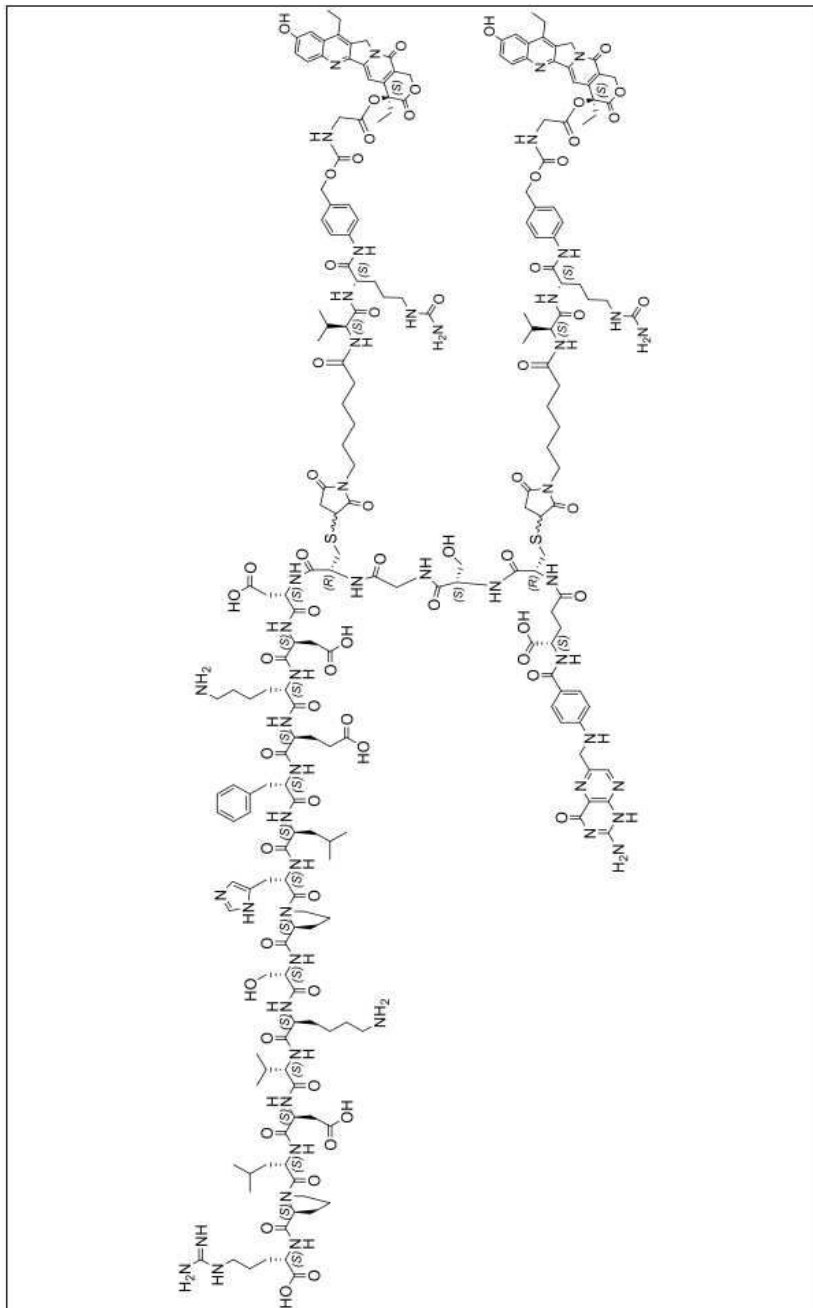


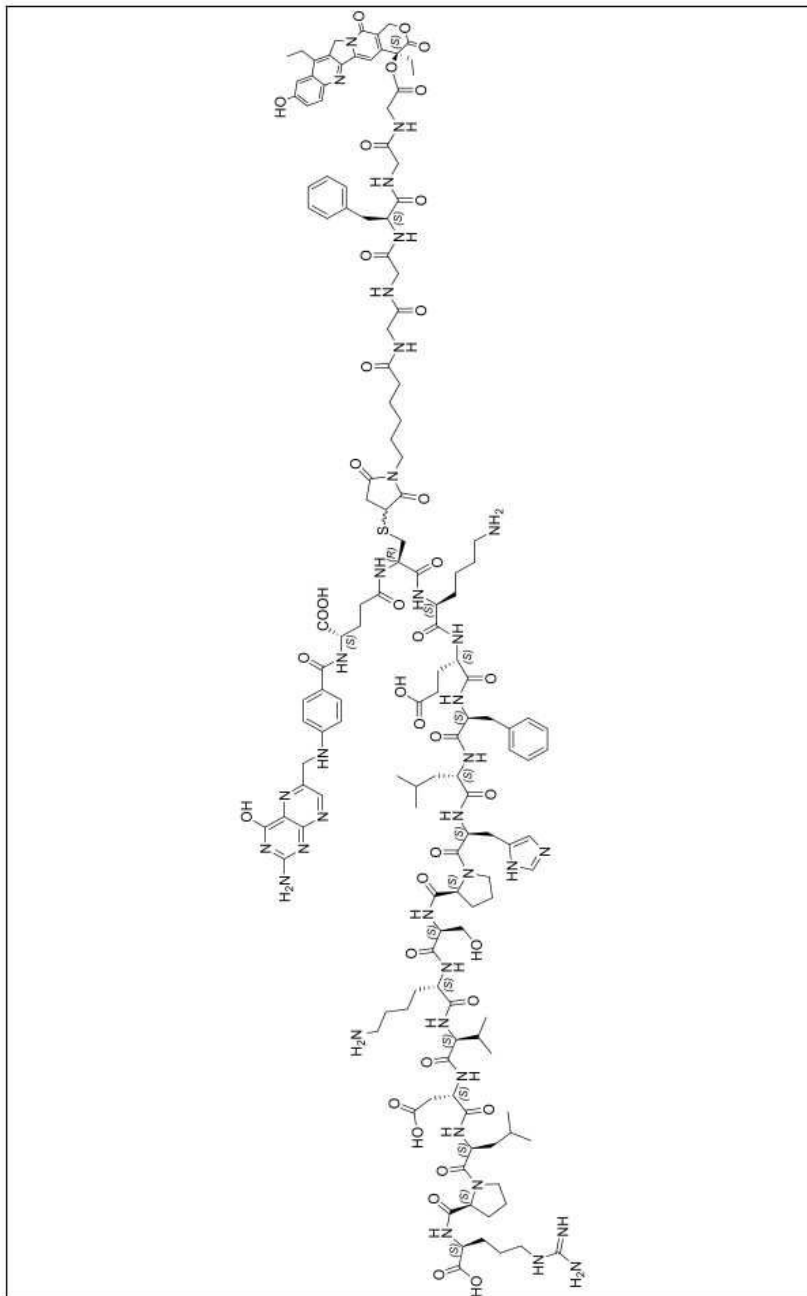


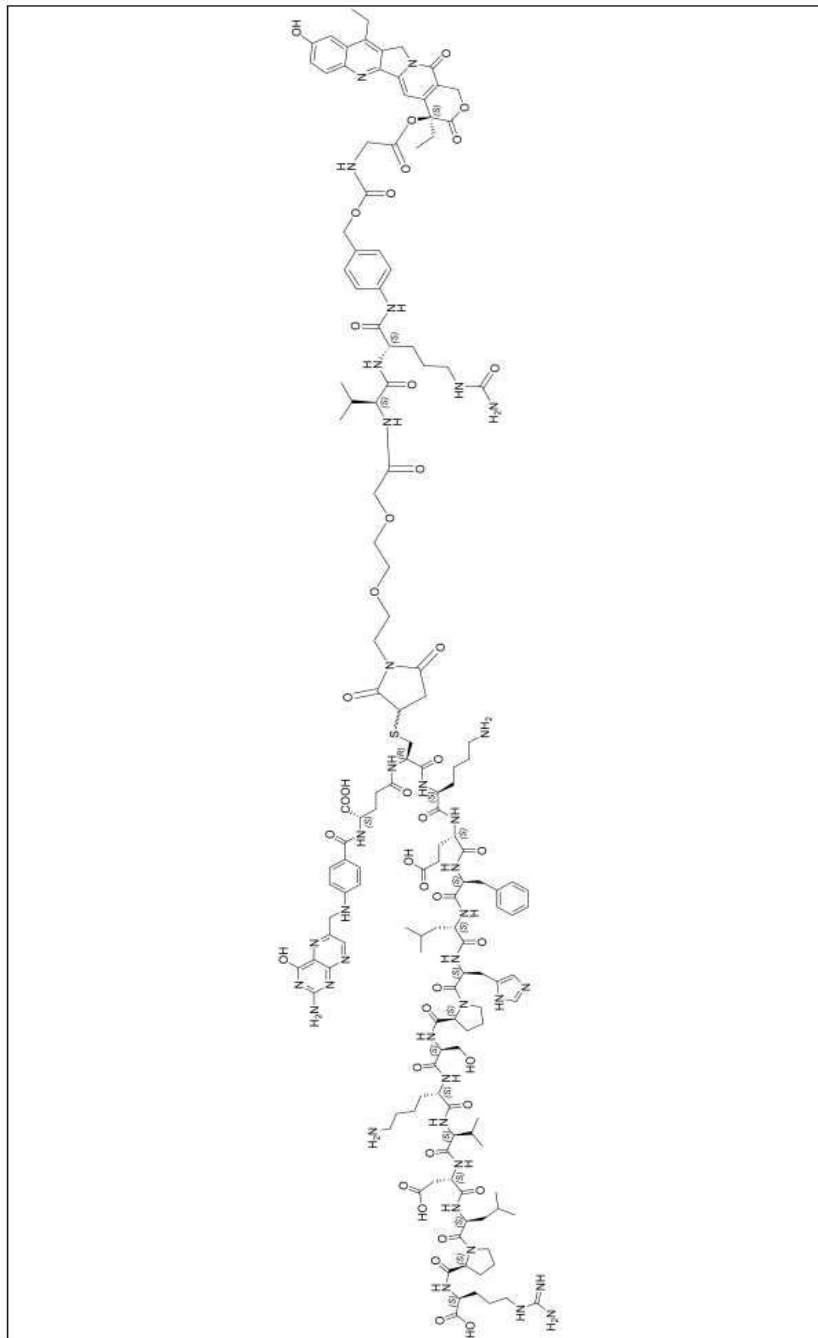


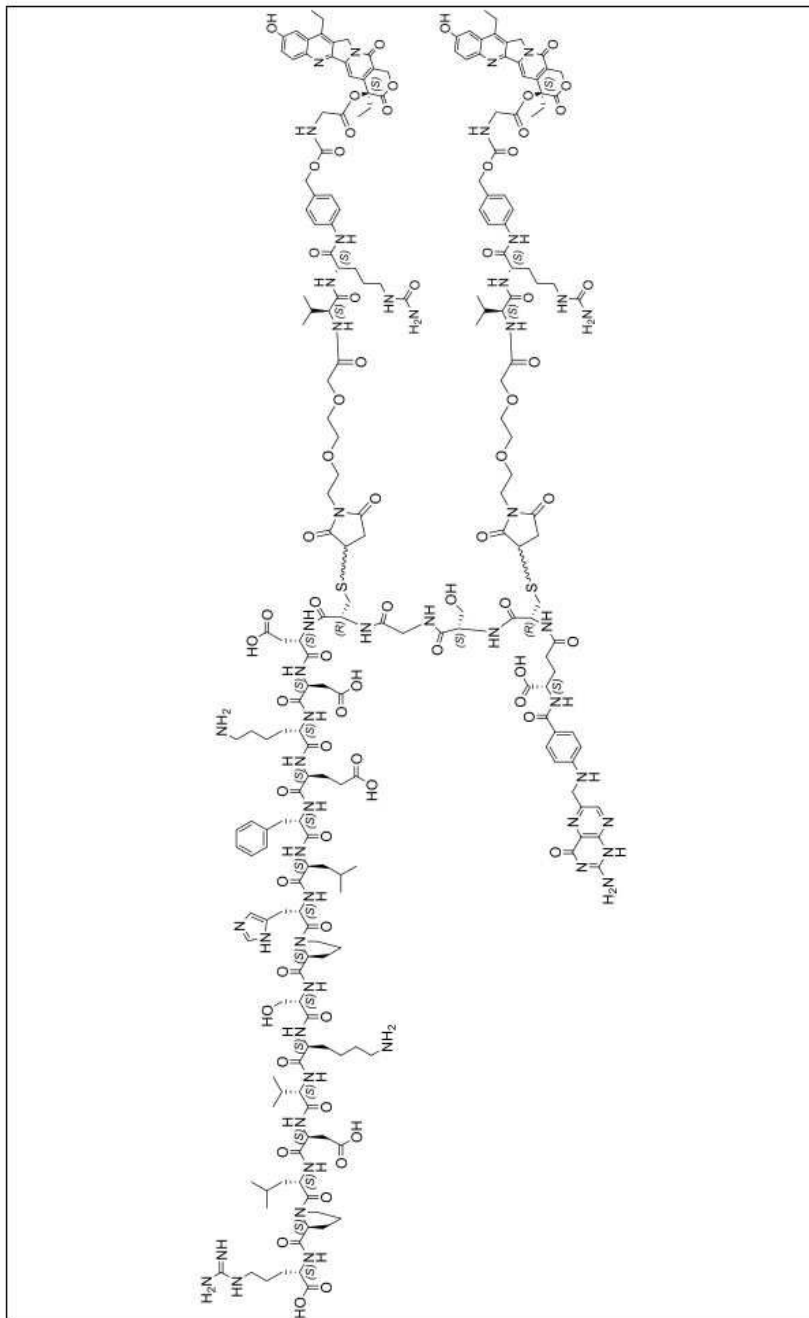


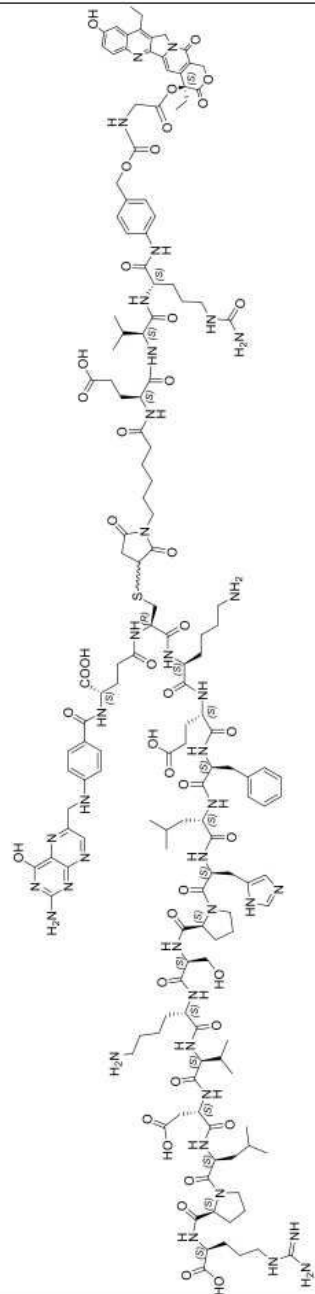


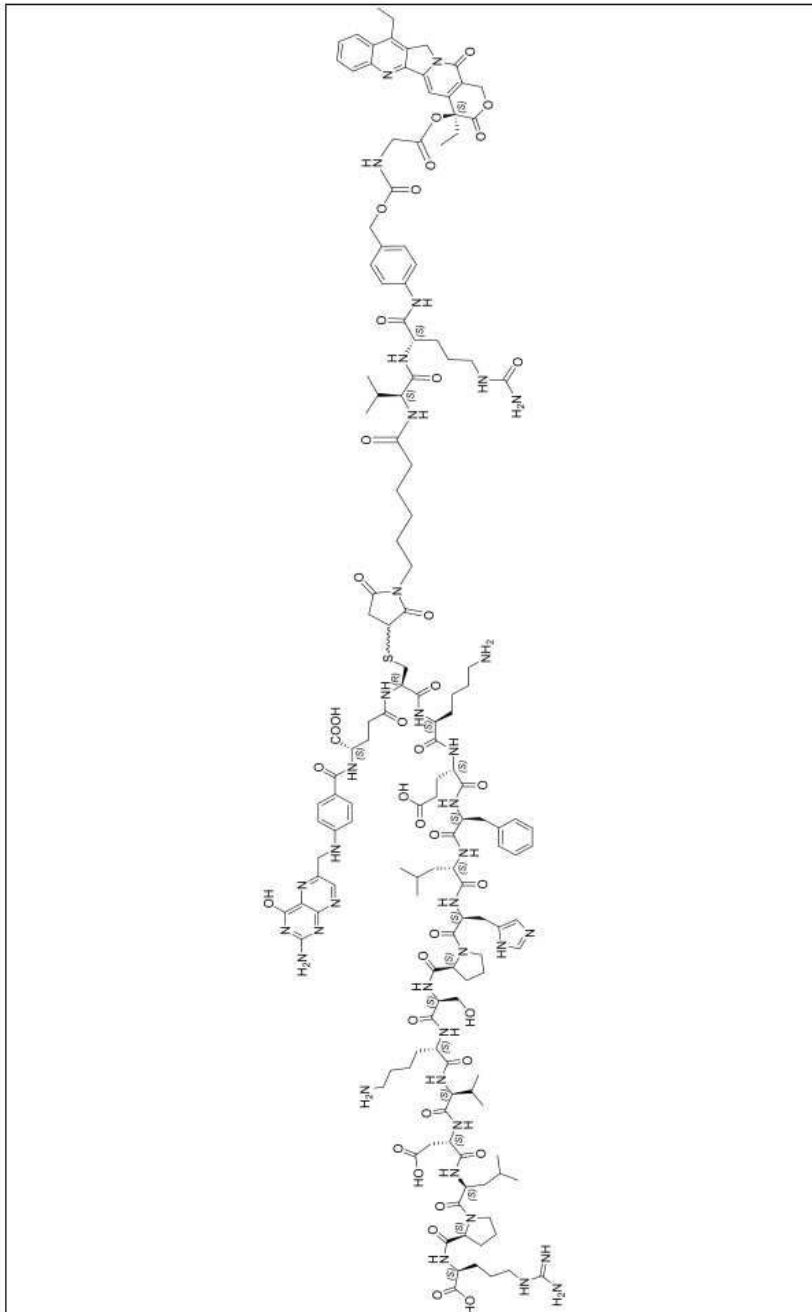


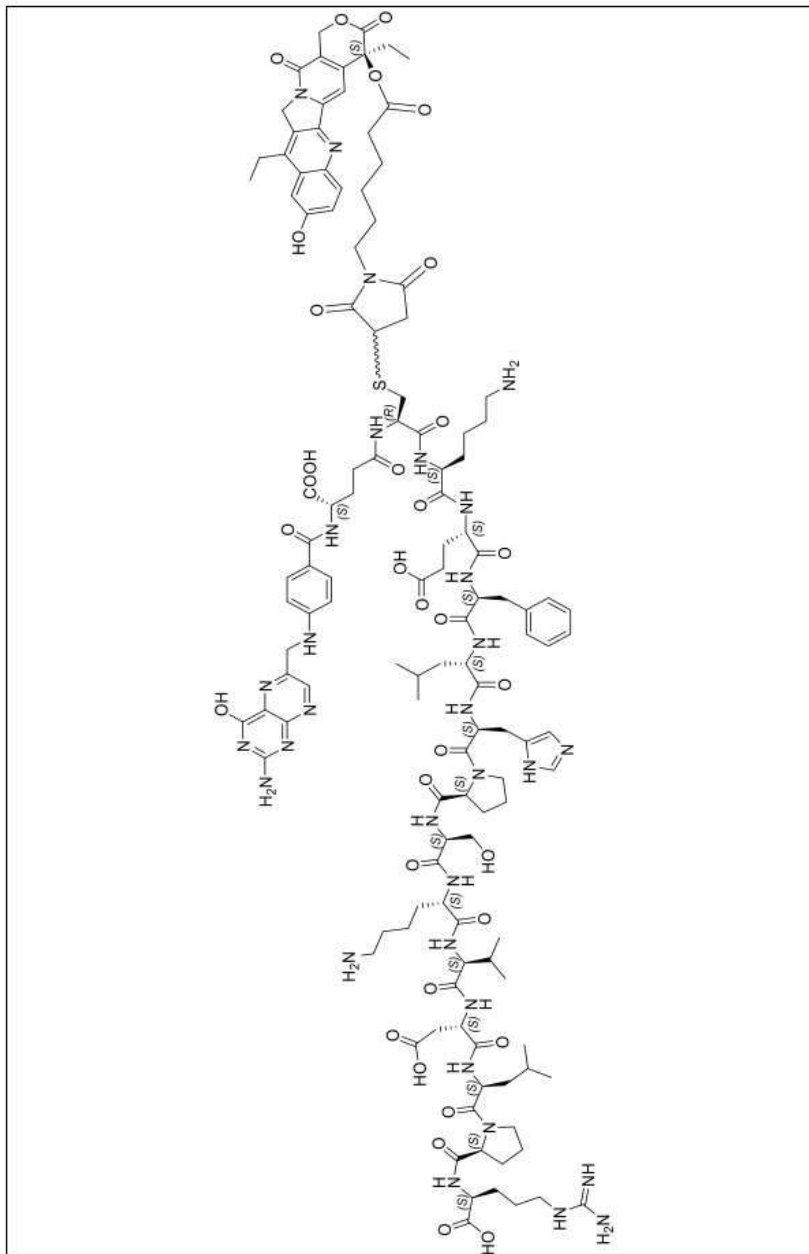


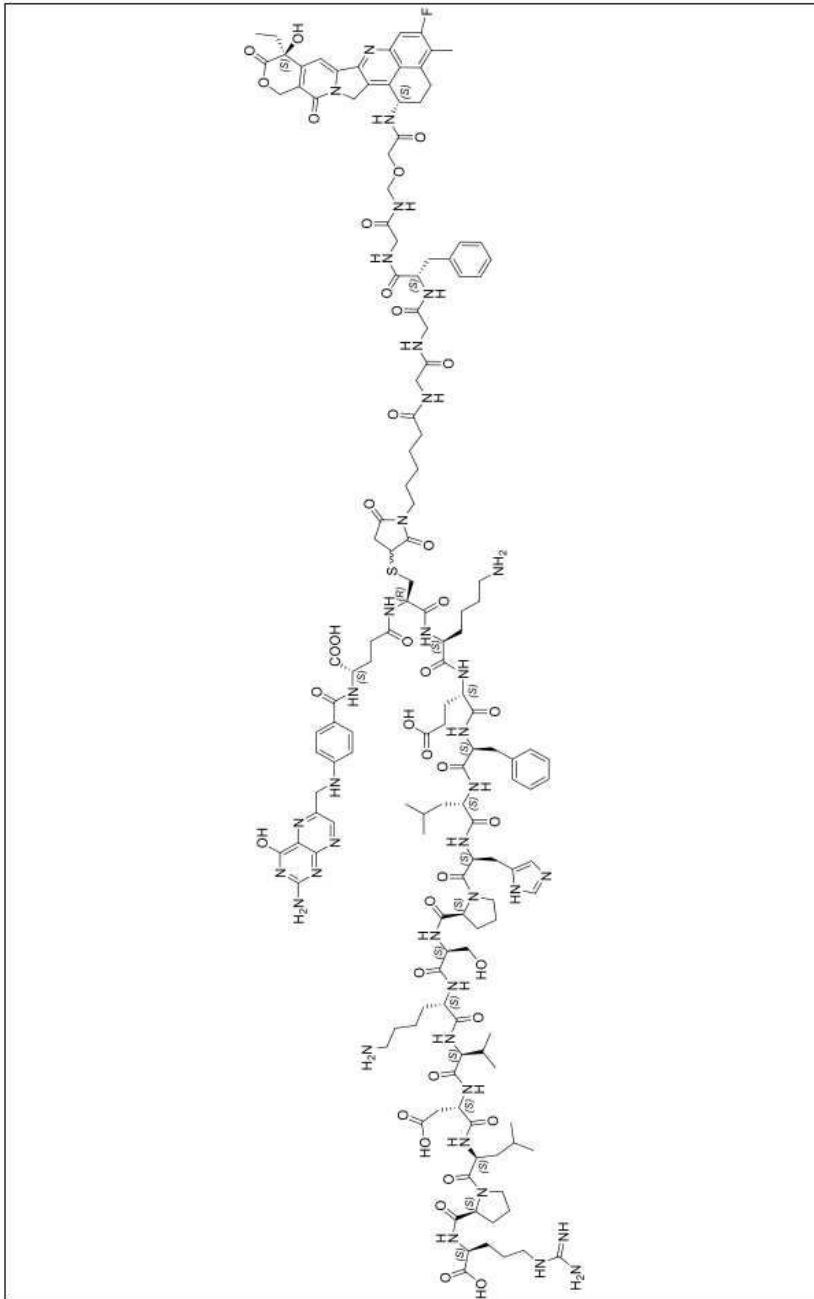


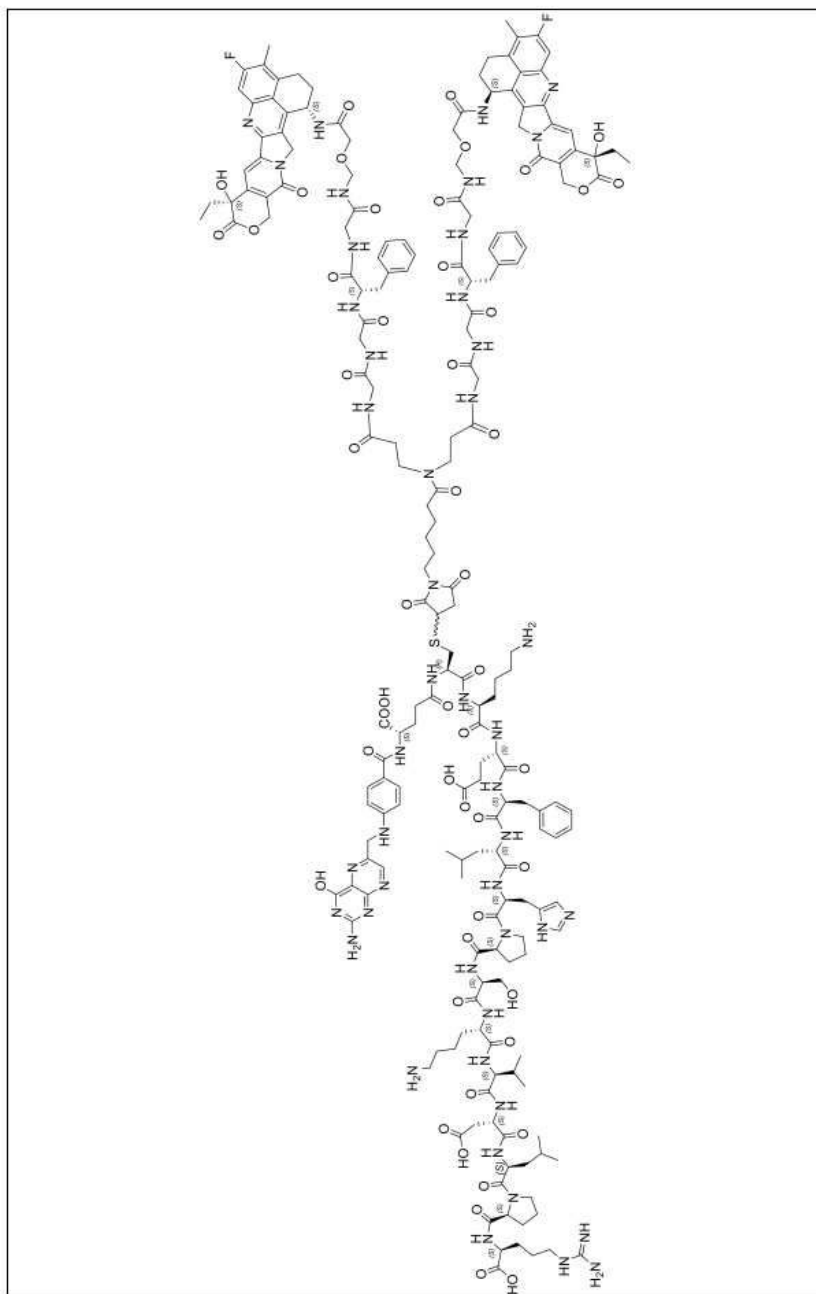


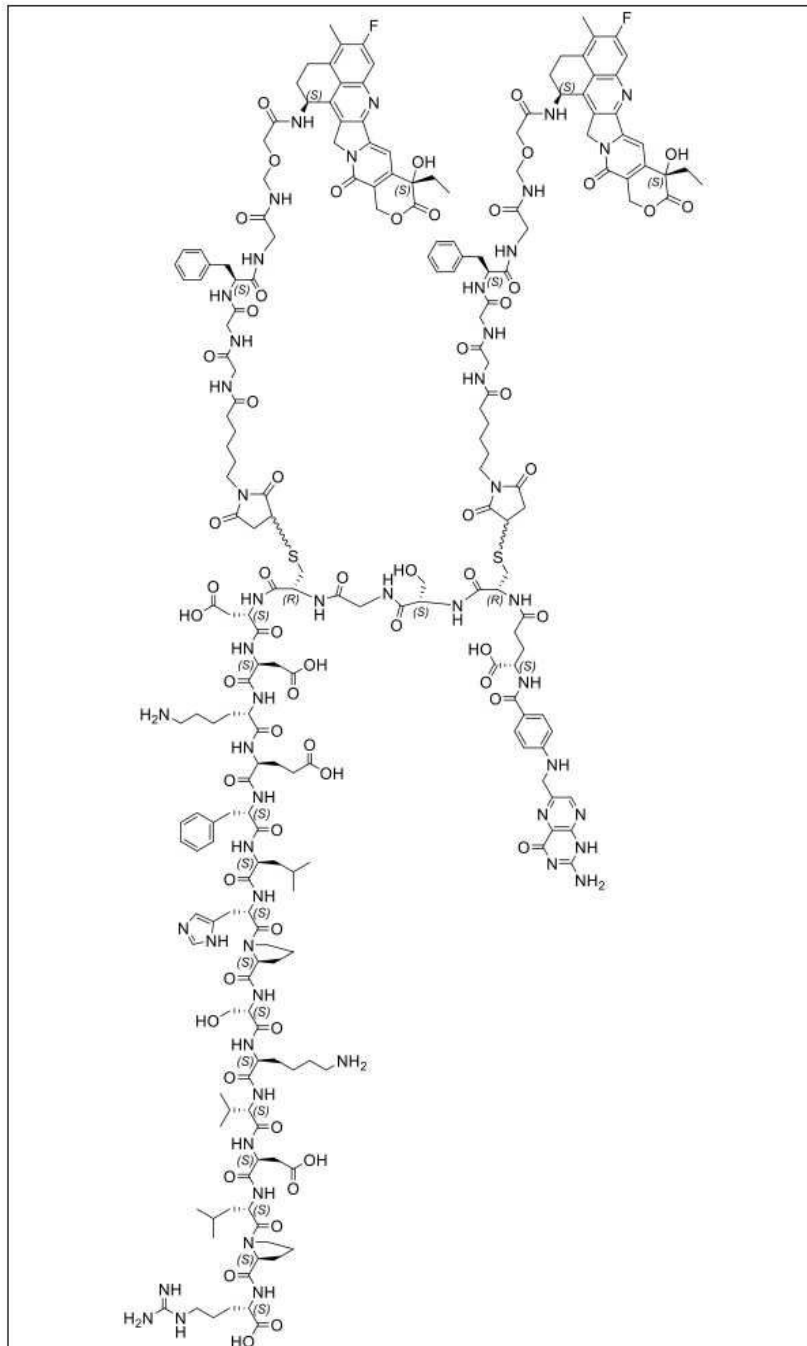


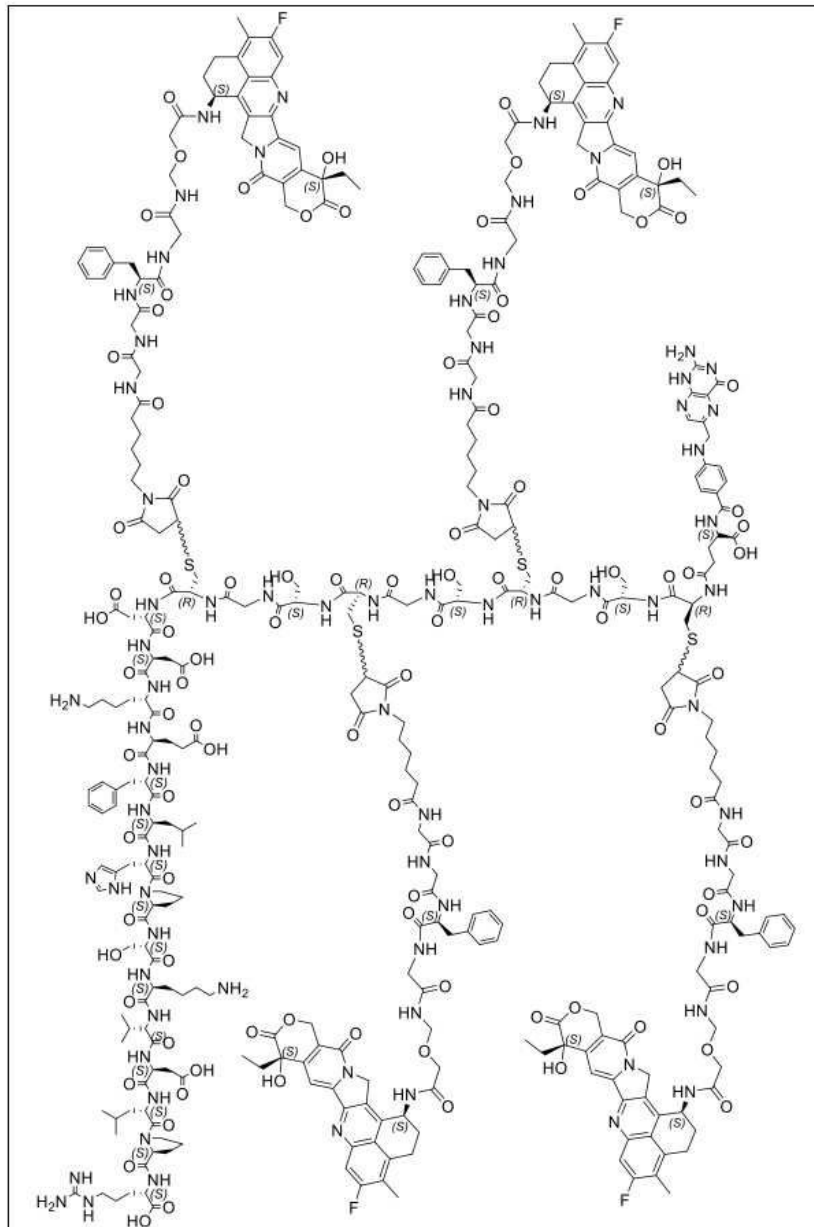


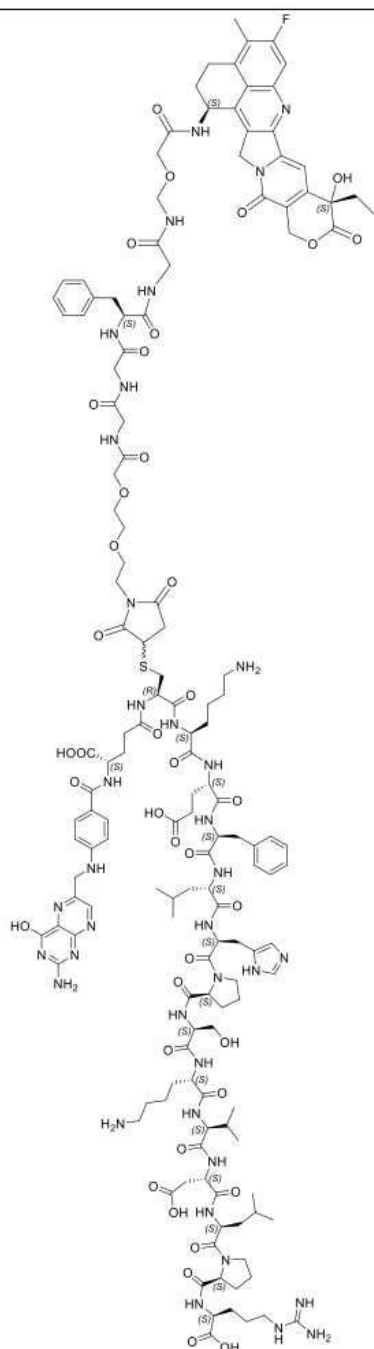


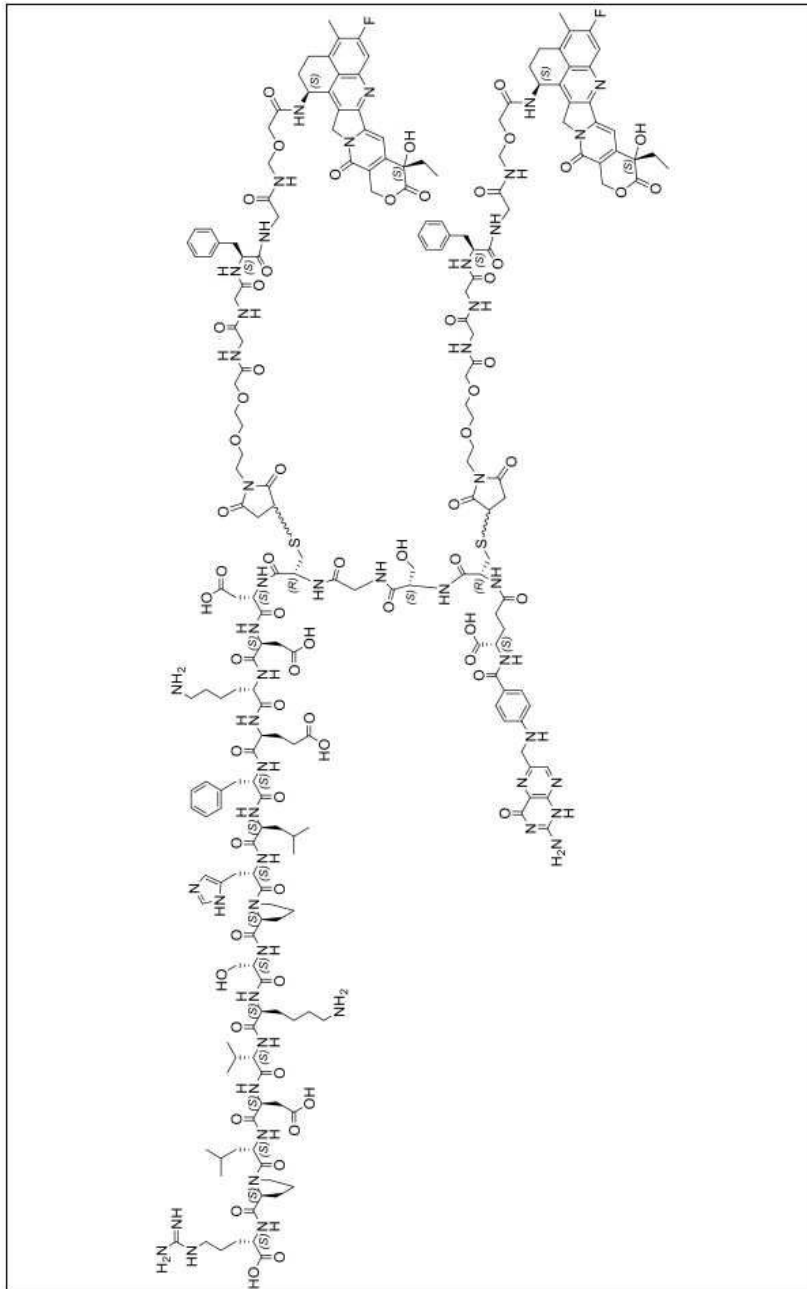


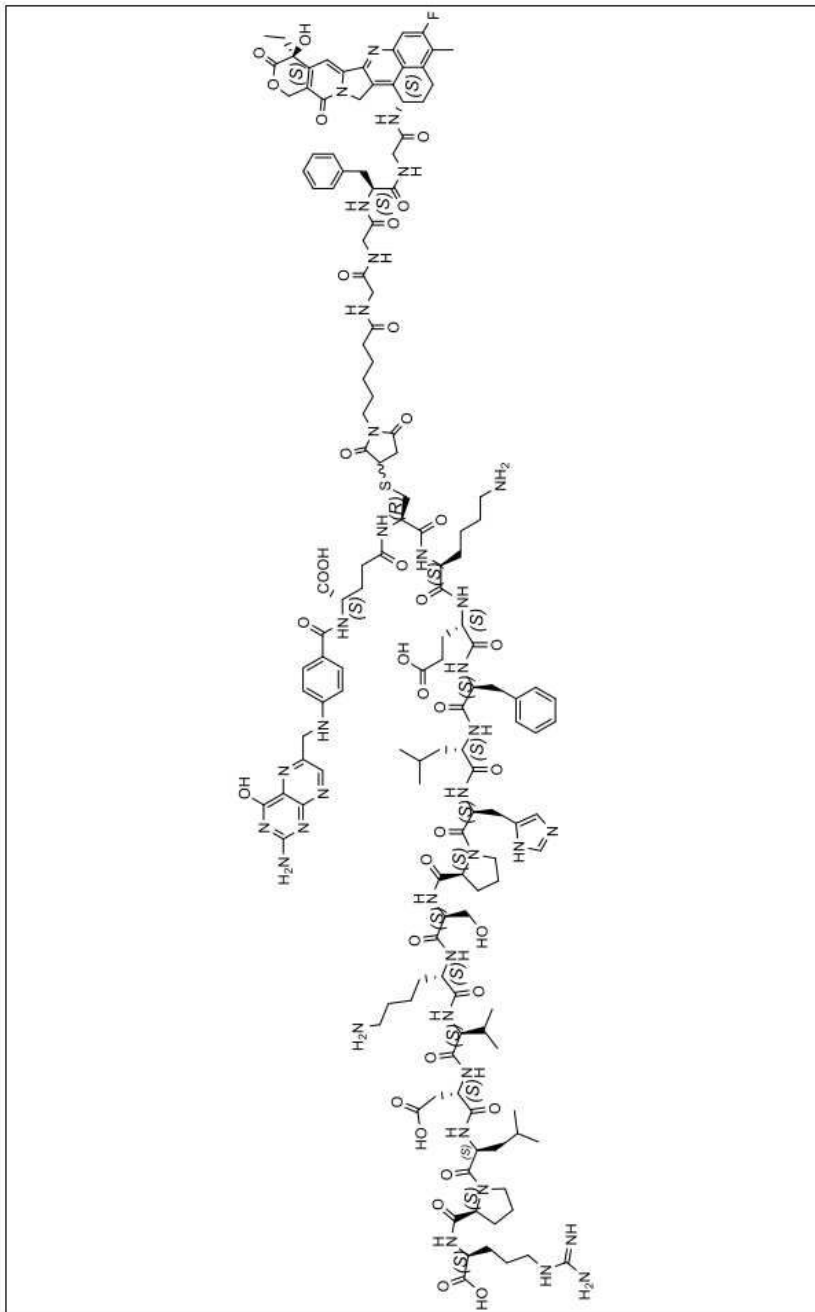


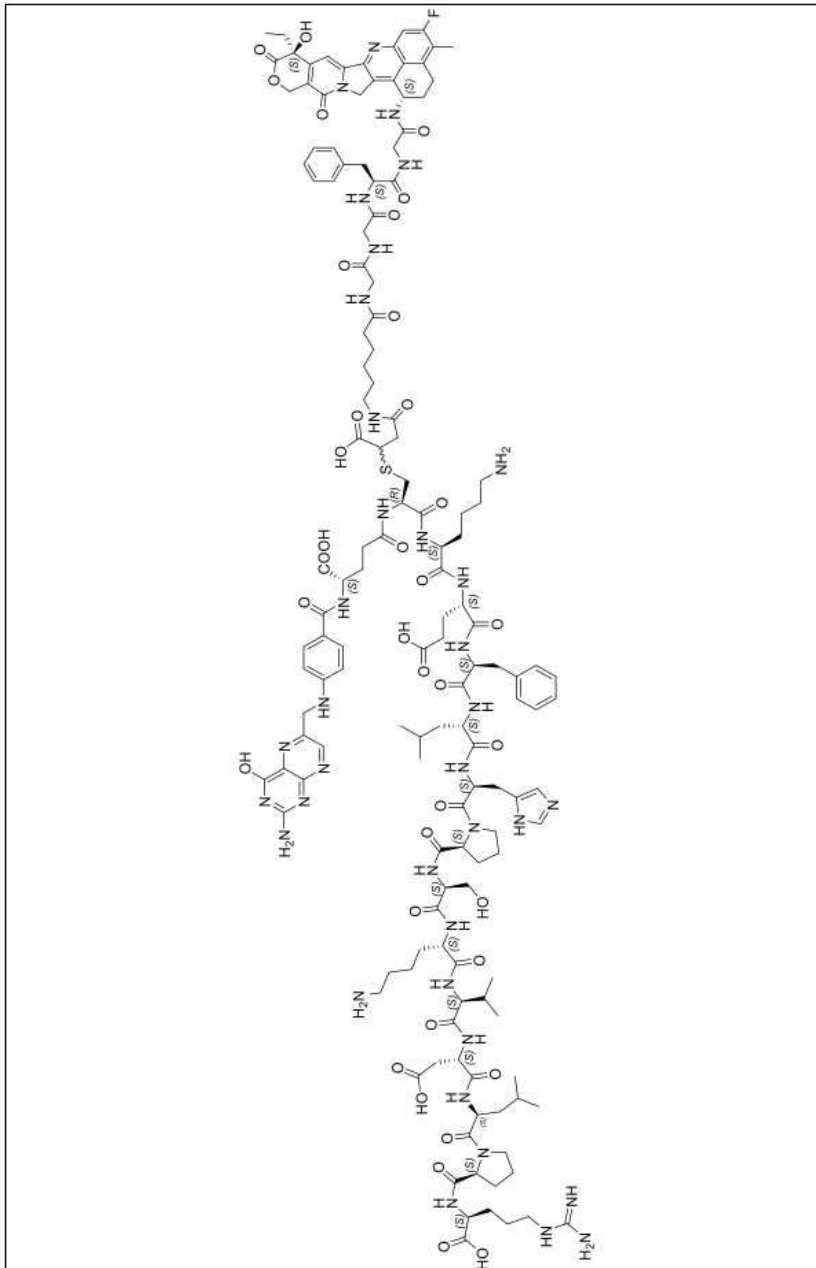


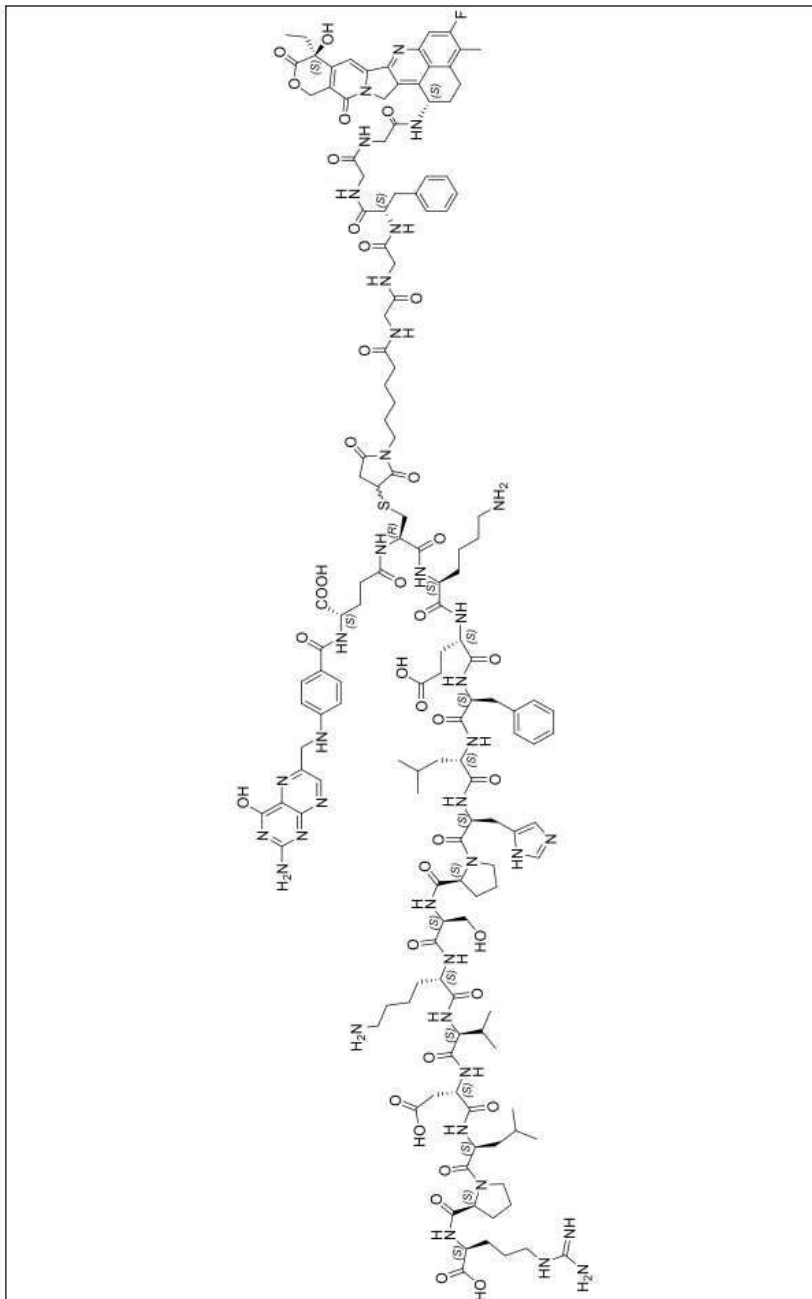


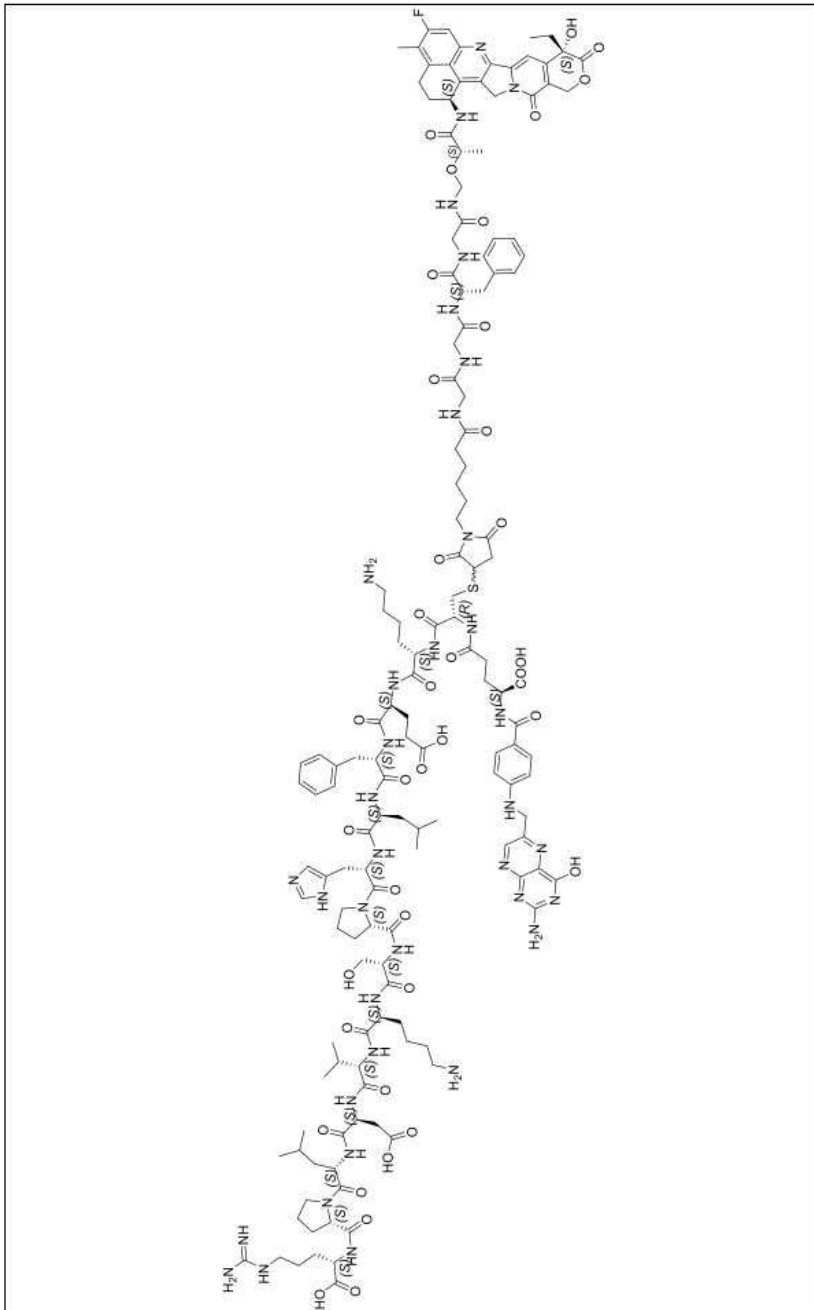


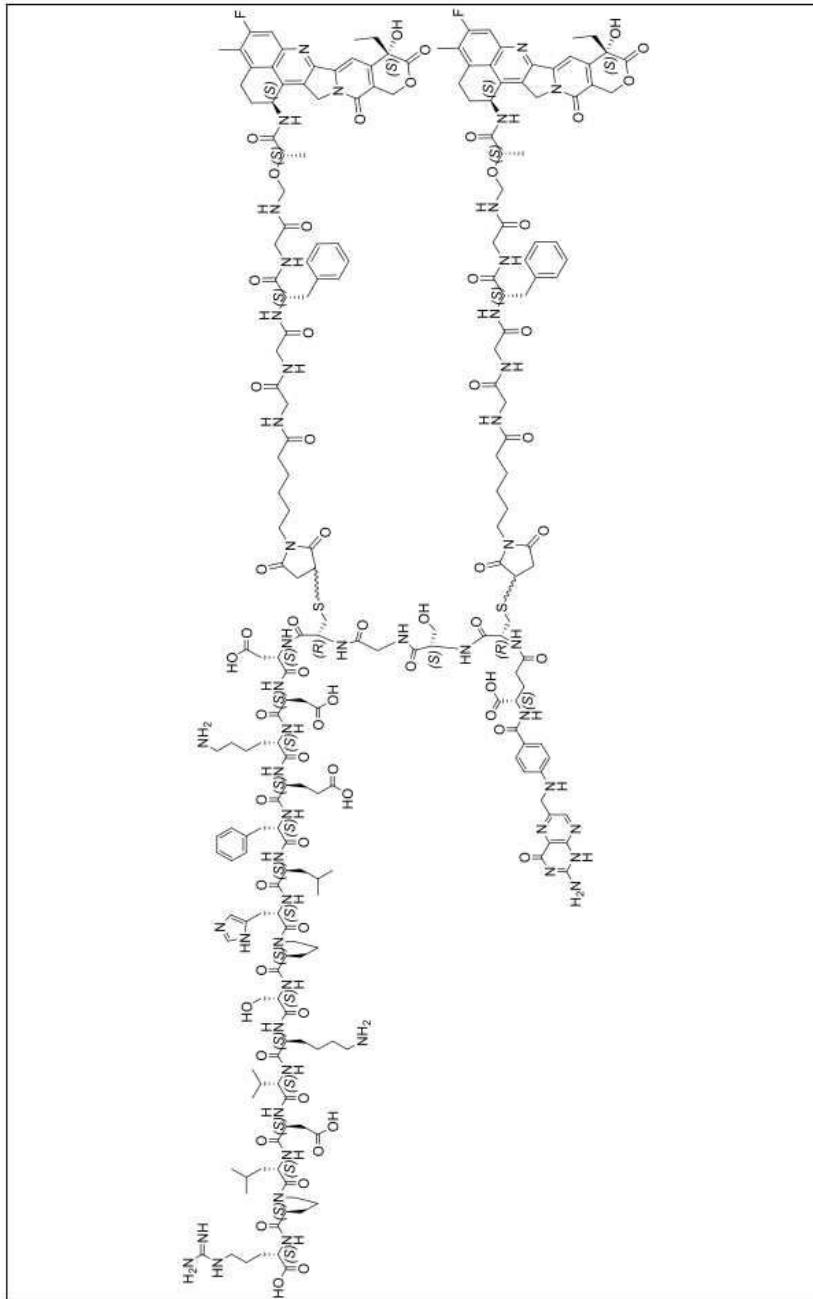


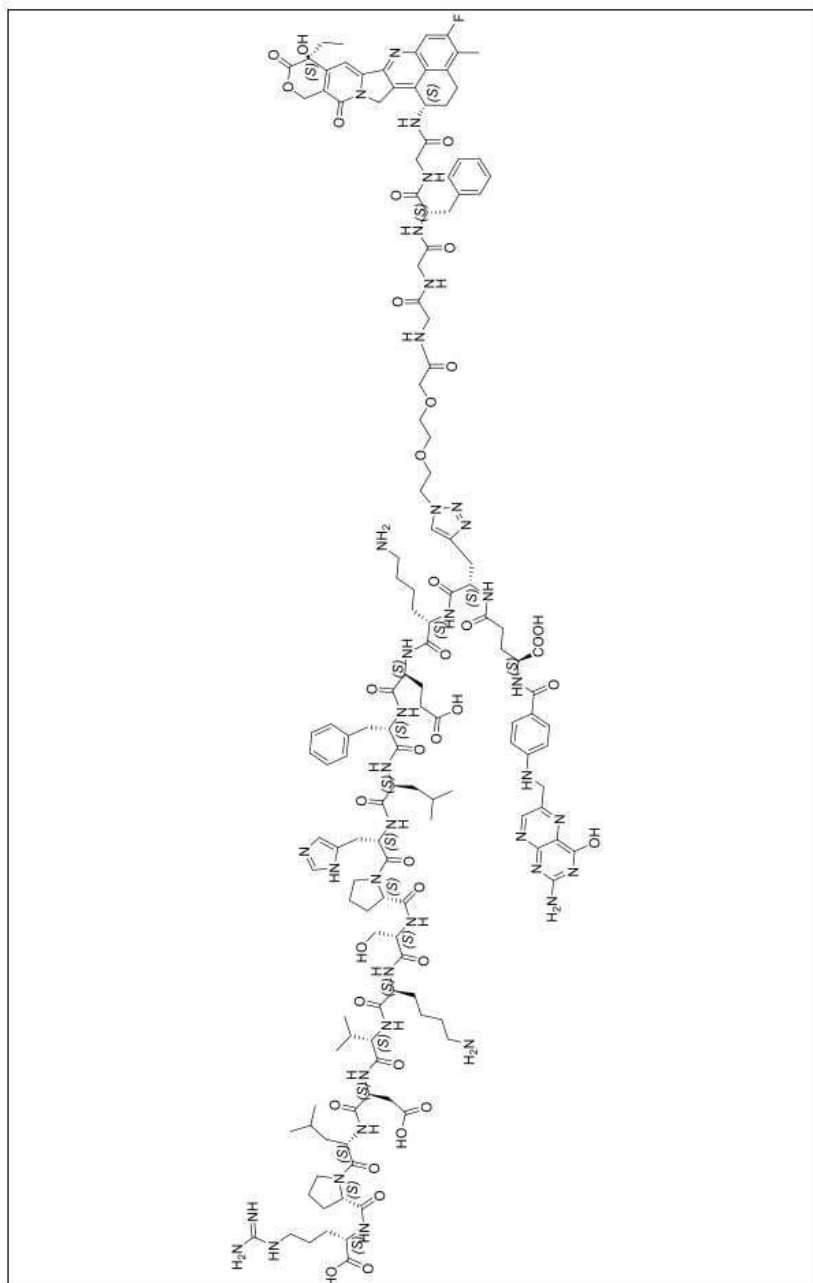


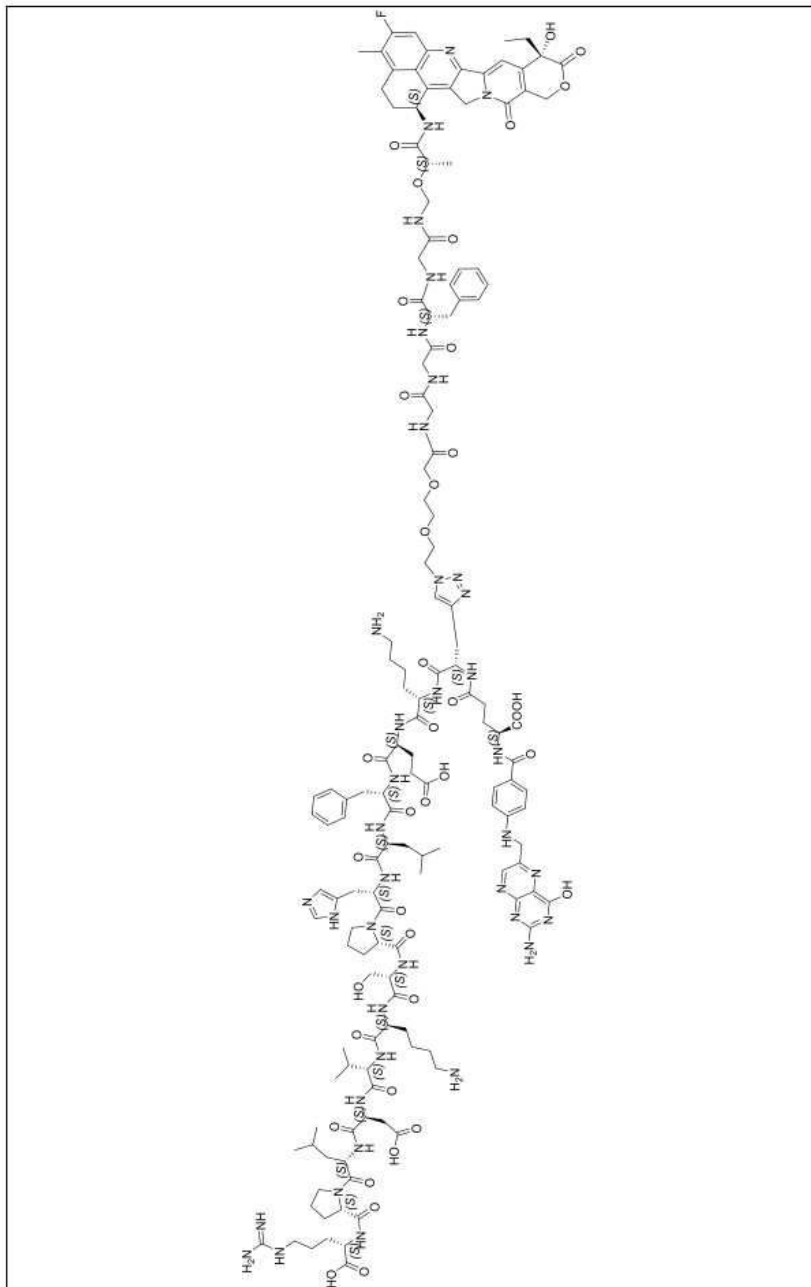


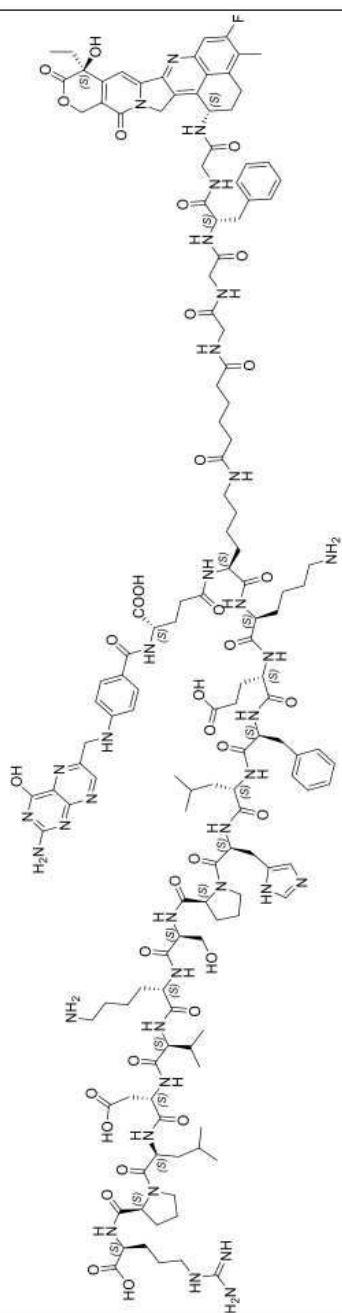


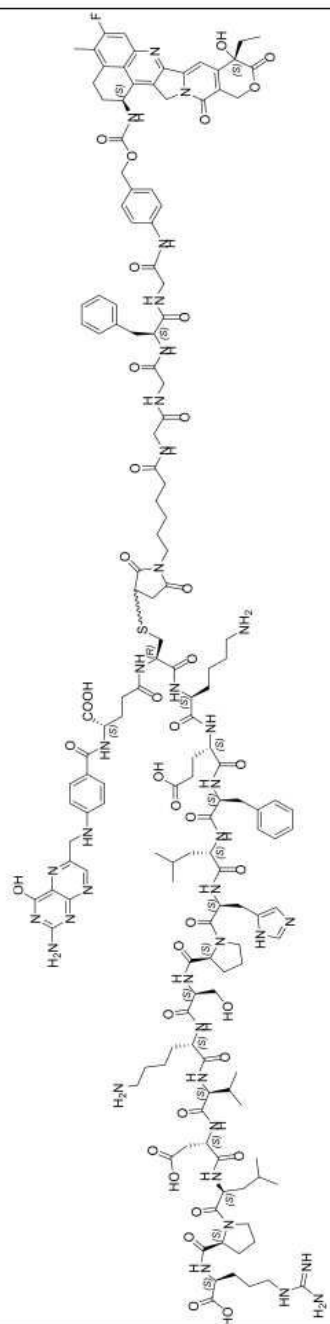


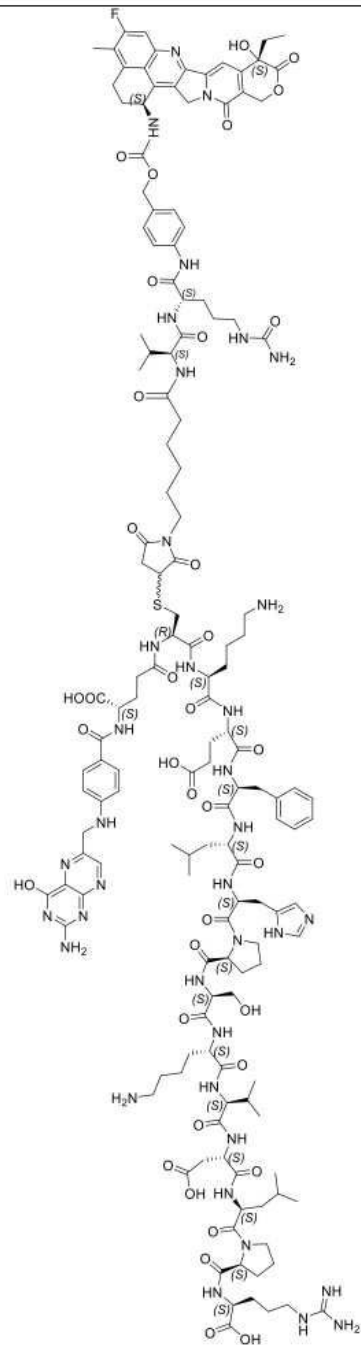


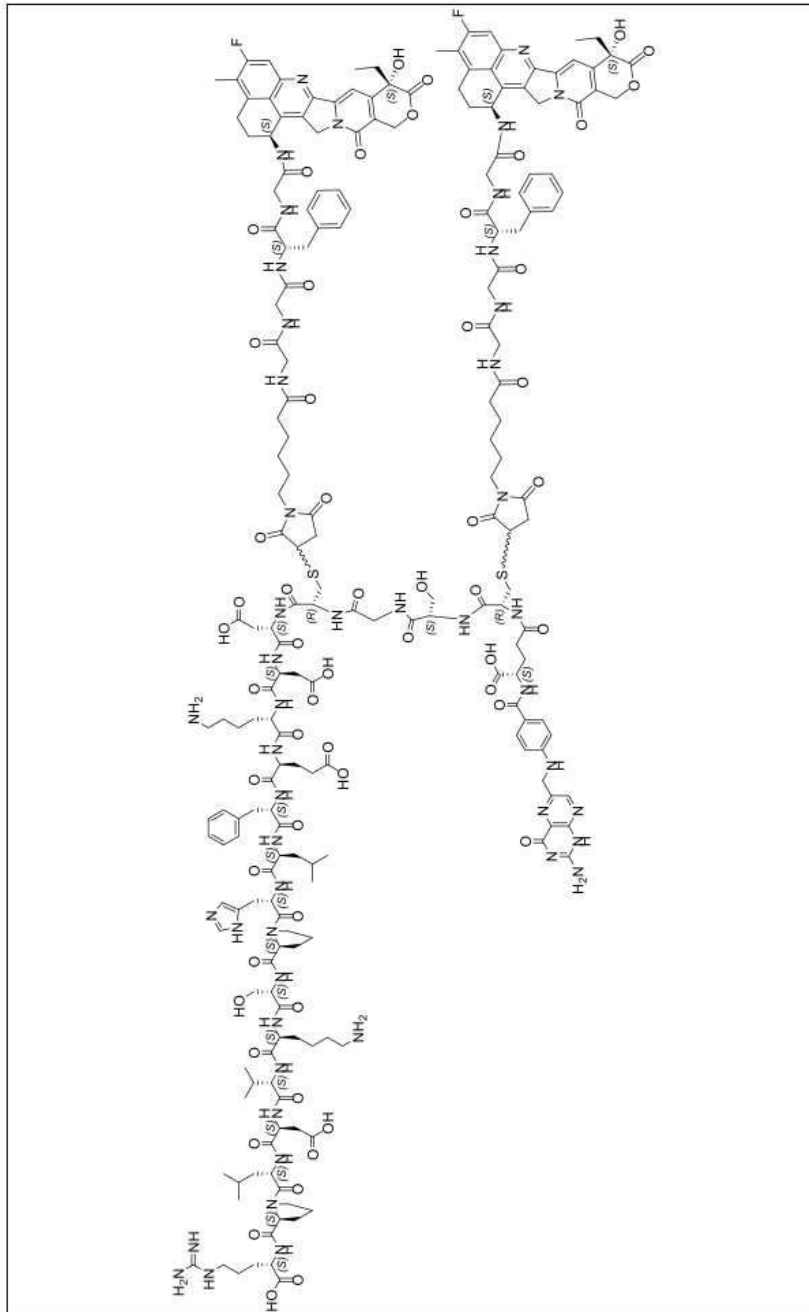


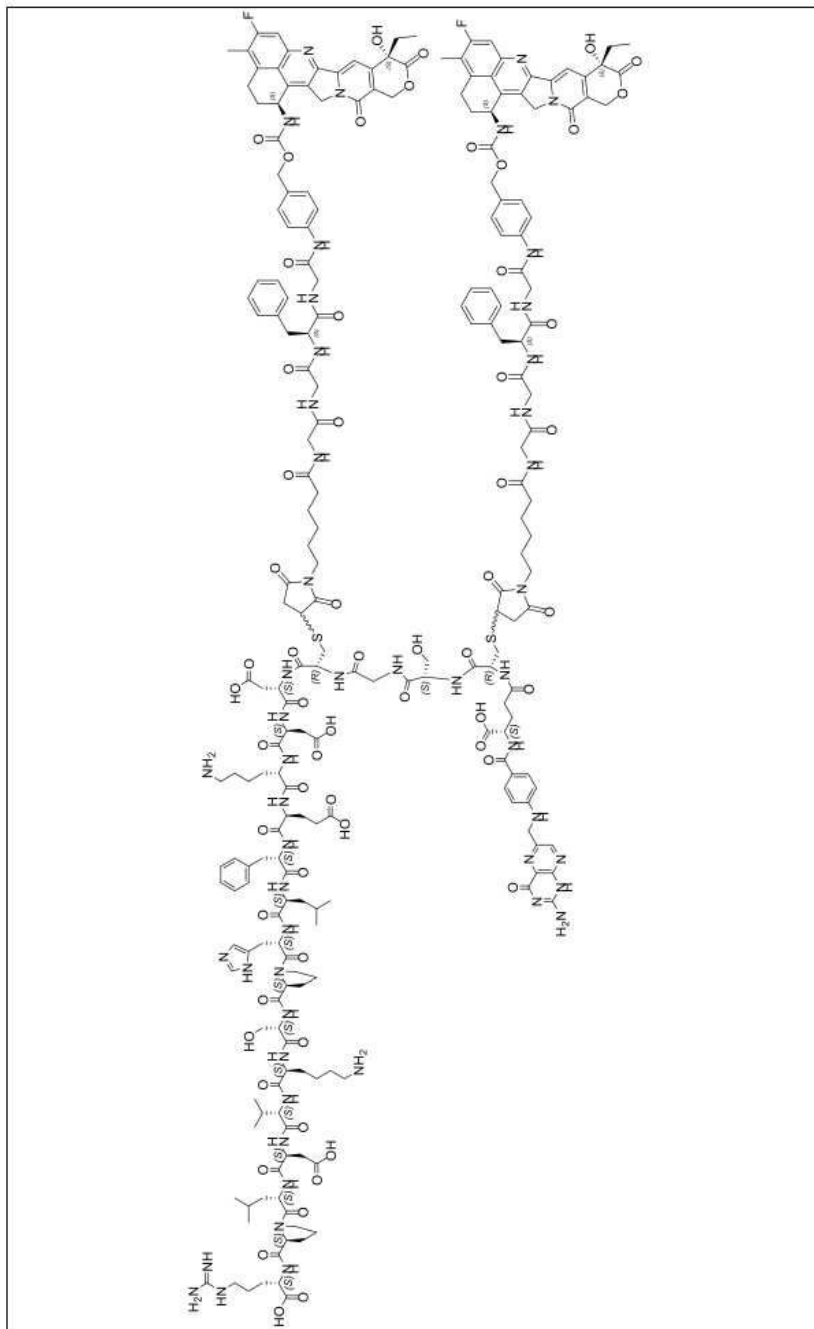


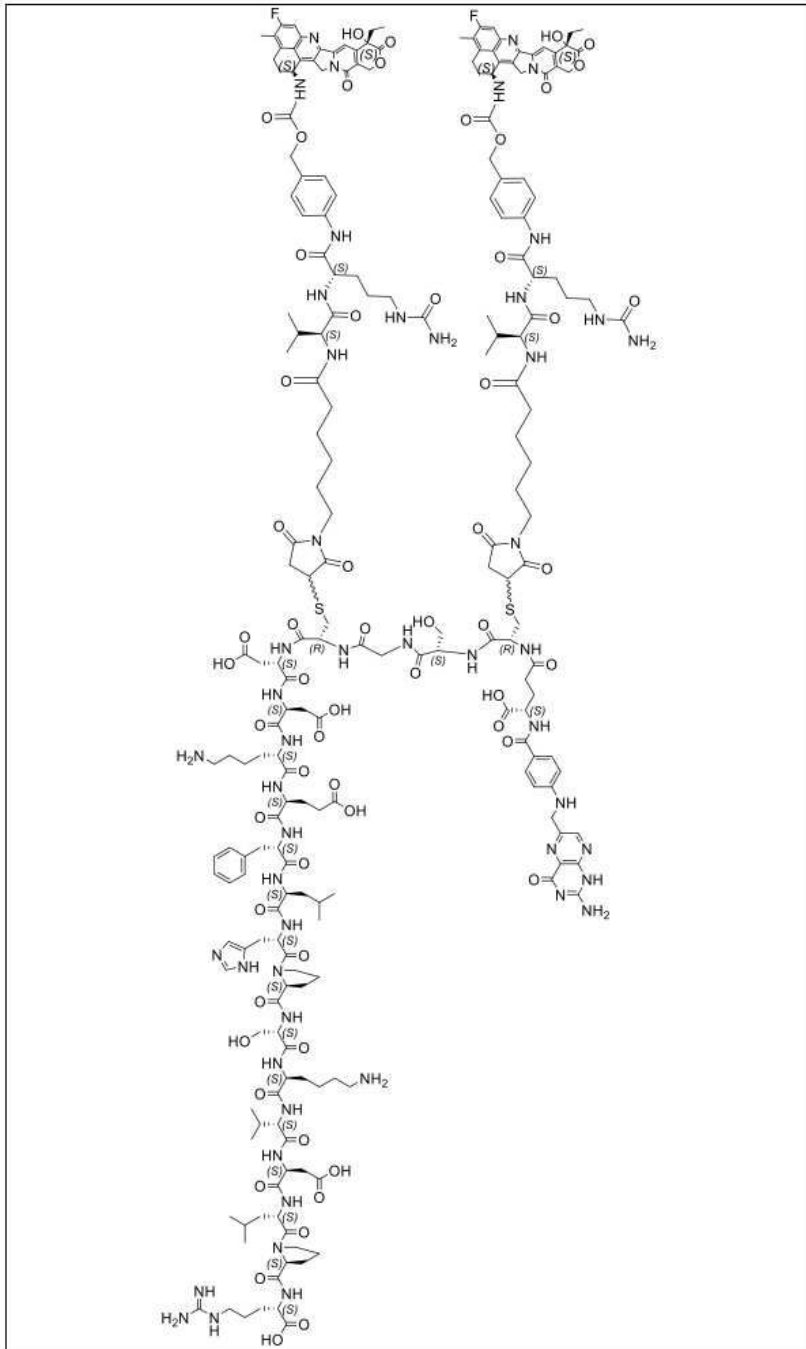












청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약학 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 조성물은 정맥 내, 피하, 경구, 근육 내 또는 심실 내에 투여되는 약학 조성물.

청구항 48

대상체에 치료 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 집합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제46항 또는 제47항에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 필요한 대상체에 페이로드를 전달하기 위한 방법.

청구항 49

대상체에 치료 유효량의 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제46항 또는 제47항에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 대상체의 질환을 치료하기 위한 방법.

청구항 50

제49항에 있어서,

상기 질환은 암, 면역성 질환, 대사 질환, 신경 질환으로부터 선택되는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 담도암, 간암, 유방암, 갑상선암, 결장직장암, 식도암, 폐암, 신장암, 백혈병, 난소암, 위암, 자궁암, 자궁내막암, 결장암, 고환암, 피부암, 전립선암, 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 방법.

청구항 52

제50항에 있어서,

상기 면역성 질환은 자가면역질환이고, 바람직하게는, 상기 자가면역질환은 결합조직질환, 전신경화증, 류마티스관절염 및 전신홍반성 루푸스로부터 선택되는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서,

상기 대사 질환은 당뇨병, 통풍, 비만증, 저혈당, 고혈당 및 이상지질혈증으로부터 선택되는 방법.

청구항 54

제50항에 있어서,

상기 신경 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 두부 손상, 다발성경화증, 어지럼증, 혼수 및 뇌전증으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은 하나 이상의 치료제를 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 약학 조성물과 병용 투여하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 56

대상체의 질환을 치료하는 약물 제조에서 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 제46항 또는 제47항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 질환은 암, 면역성 질환, 대사 질환, 신경 질환으로부터 선택되는 용도.

청구항 58

제57항에 있어서,

상기 암은 췌장암, 담도암, 간암, 유방암, 갑상선암, 결장직장암, 식도암, 폐암, 신장암, 백혈병, 난소암,

위암, 자궁암, 자궁내막암, 결장암, 고환암, 피부암, 전립선암, 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택되는 용도.

청구항 59

제57항에 있어서,

상기 면역성 질환은 자가면역질환이고, 바람직하게는, 상기 자가면역질환은 결합조직질환, 전신경화증, 류마티스관절염, 전신홍반성 루푸스로부터 선택되는 용도.

청구항 60

제57항에 있어서,

상기 대사 질환은 당뇨병, 통풍, 비만, 저혈당, 고혈당 및 이상지질혈증으로부터 선택되는 용도.

청구항 61

제57항에 있어서,

상기 신경 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 두부 손상, 다발성경화증, 어지럼증, 혼수 및 뇌전증으로부터 선택되는 용도.

청구항 62

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회, 주 2회, 주 3회, 3일 1회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회인 용도.

청구항 63

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회인 용도.

청구항 64

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 1일 3회인 용도.

청구항 65

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1-150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량 범위로 투여되는 용도.

청구항 66

제56항에 있어서,

여기서 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg 또는 150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여되는 용도.

청구항 67

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 50 mg/kg의 상기 접합체 화

합물의 용량으로 투여되는 용도.

청구항 68

제56항에 있어서,

상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 25 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여되는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 생의학 화학 분야에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 출원은 리간드-약물 접합체 및 상기 리간드-약물 접합체의 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 항체-약물 접합체(ADC)는 화학적 연결을 통해 세포 표면 분자를 타겟팅할 수 있는 항체와 생물학적 활성을 갖는 분자를 접합하고, 항체의 타겟팅 작용을 통해, 생물학적 활성 분자를 타겟 세포에 일정한 방향으로 운반하여, 치료 효과를 향상시키고, 정상 조직, 세포에 대한 세포 독소의 독성을 줄일 수 있다. 그러나, ADC 중 항체의 복잡성 및 큰 분자량으로 인해, 이의 연구 개발은 적절한 타겟 부족, 생산 어려움 및 약물 안정성 저하를 포함한 여러 어려움에 직면하고 있다. 현재, ADC는 주로 종양 치료 분야에 사용되고 있다. 일부 경우, 암세포 표면 항원에 대한 표적 항체의 친화성은 $10^{-9} \sim 10^{-12}$ (Kd, mol/L)에 달할 수 있어, 표적 세포에 대해 높은 특이성을 갖는 동시에, ADC는 표적 세포와 동일한 표적 수용체를 갖는 정상 세포에 대해서도 높은 특이성을 갖는다. 아울러, ADC는 체내에서 대사되는 시간이 길고(1주 내지 3주), 이 기간 동안에 끊임없이 정상 세포를 살상하여, ADC의 독부작용이 크게 증가된다. 따라서, ADC의 더욱 이상적인 적용은 종양과 정상 세포에서의 세포 표면 항원의 양의 차이가 매우 현저한 것을 특징으로 하는 질환이어야 한다. 그러나 현재 알려진 질환 중에서 이러한 엄격한 요구를 충족시키는 질환이 매우 적다. 그 외, 항체-약물 접합체의 제조에서, 일반적으로 약물과 항체의 비를 확정할 수 없어, ADC의 약효 및 독성 평가에 영향을 미친다.

[0003] 생물학적 활성을 갖는 분자를 타겟 세포에 타겟팅 운반하는 약물 접합체 화합물은 리간드-약물 접합체(LDC)일 수도 있고, 여기서 리간드는 펩티드 또는 소분자일 수 있다. 항체-약물 접합체 중 항체로 타겟팅 위치 결정을 하는 것에 비해, 리간드-약물 접합체는 펩티드 또는 소분자 정향을 이용하고, 리간드-약물 접합체 중의 타겟팅 작용을 갖는 리간드 및 약물은 일반적으로 정확한 값을 갖는다. 그러나, 생물학적 이용도, 안정성, 치료 효과, 독성 등 측면에서, LDC의 응용도 다양한 도전에 직면하고 있다. 예를 들어, 많은 리간드는 큰 분자량, 친유성 또는 기타 속성으로 인해 세포에 들어갈 수 없어, 그 치료 응용이 제한된다. 그 외, 링커를 통해 생물학적 활성을 갖는 분자를 적시에 정확하게 방출하는 것 또한 매우 중요한 바, 예를 들어, 약물의 조기 방출은 이상적인 치료 효과를 달성하지 못할 수 있으며, 심지어 동물 중독 사망을 초래할 수도 있다. 생물학적 활성 분자의 선택에 있어서, 리간드를 통상적인 화학 치료 약물(예를 들어, 독소루비신, 파클리탁셀 등)과 접합하면 치료 효과가 일반적으로 낮고, 치료 유효량, 고효능 약물 분자(예를 들어, MMAE, DM1 등)와 접합하면, 독성이 크고, 심지어 종양 치료의 에 도달하기 전에 동물 중독 사망을 초래할 수 있다. 따라서, 리간드, 링커, 생물학적 활성분자의 선택은 LDC 설계의 관건적인 요소이다.

[0004] 표적 리간드 설계는 결합 친화력, 표적 선택성 및 화합물의 크기를 고려해야 한다. 양호한 리간드 결합 친화력 및 선택성은 효과적인 치료에 필요한 약물 용량을 합리적으로 줄일뿐만 아니라, 독부작용을 줄인다. 리간드의 크기는 또한 상이한 메커니즘을 통해 투과성을 포함한 생물학적 활성 분자의 타겟 세포(예를 들어 고형 종양에 대한 독성 물질)로의 전달에 영향을 미칠 수 있다. 저분자량의 치료 약물은 방출 및 확산이 더욱 용이한 동시에 또한 쉽게 대사된다. 따라서, 약물이 오프 타겟되더라도, 일반적으로 체내에서 적시에 배출되어, 정상 세포에서의 불량 독성을 줄일 수 있다. 리간드의 선택 범위가 더욱 넓으나, 항체처럼 직접적이 않으며, 적합한 리간드를 스크리닝하는 데 많은 노력이 필요하다. 링커(Linker)는 표적 리간드와 생물학적 활성 분자 사이의 결합으로서, 표적 리간드의 친화력, 선택적 및 생물학적 활성 분자의 효능을 보류하기 위해, 최적화된 약물 방출, 약동학 및 약력학 성능 등 기능을 구현하도록 신중하게 설계되어야 한다. 세포 독성 분자의 선택에 있어서, 방출 속도, 세포 활성, 세포 내의 안정성 등을 고려해야 한다.

[0005] 따라서 분야에서 또한 개선된 LDC를 얻는 것이 시급하다. 특히 LDC가 원하는 효과를 얻고, 리간드 모이어티 및 생물학적 활성 분자가 원하는 특성 및 기능을 보류하며, 약효를 향상시키거나 약물의 부작용을 저하시키도록 우수한 링커를 설계한다.

발명의 내용

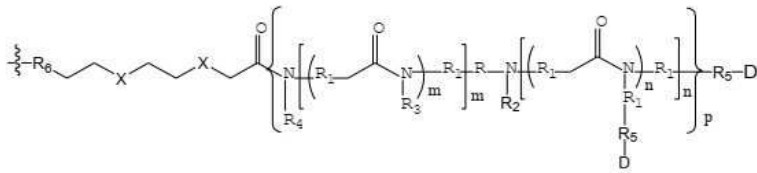
[0006] 본 출원의 일 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은

[0007] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0008] 여기서,

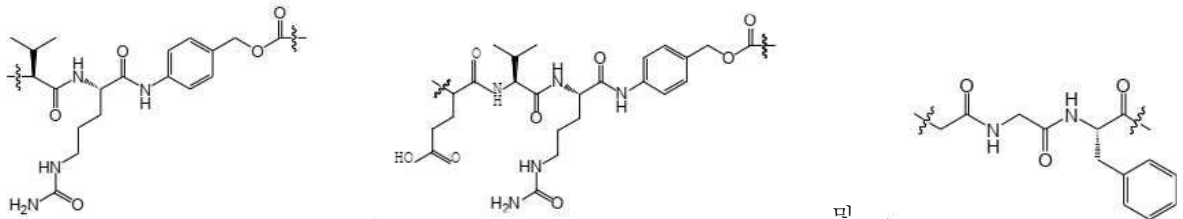
[0009] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0010] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



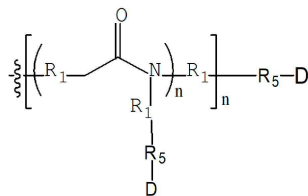
[0011] 여기서,

[0012] 여기서,

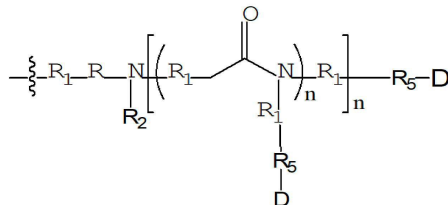


[0013] R은
로부터 선택되고;

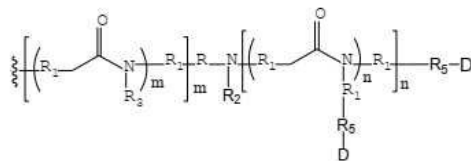
[0014] R₁은 각각 결합 및 -CH₂CH₂C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;



[0015] R₂는 각각 수소 및
로부터 독립적으로 선택되고;

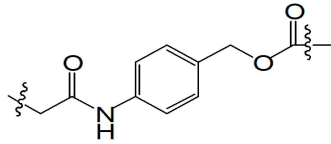


[0016] R₃는 각각 수소 및
로부터 독립적으로 선택되며;

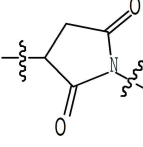
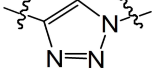
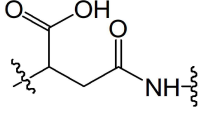


[0017] R₄는 각각 수소 및
로부터 독립적으로 선택되고;

[0018] R₅는 각각 결합, -(CH₂CH₂O)₃-CH₂CH₂-, -CH₂C(O)-NH-CH₂-, -CH₂C(O)-, -CH₂C(O)-NH-CH₂C(O)- 및



로부터 독립적으로 선택되며;

[0019] R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

[0020] X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0021] m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0022] n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0023] p 는 0 또는 1이고;

[0024] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0025] D 는 페이로드이다.

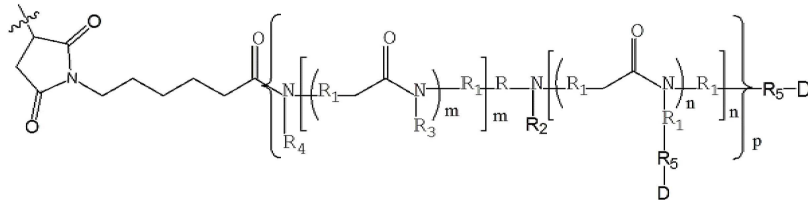
[0026] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은

[0027] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0028] 여기서,

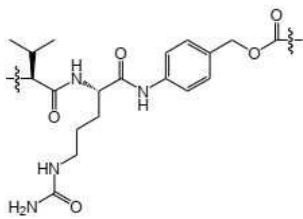
[0029] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0030] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



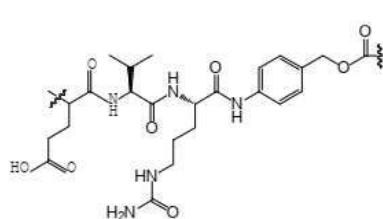
[0031]

[0032] 여기서,

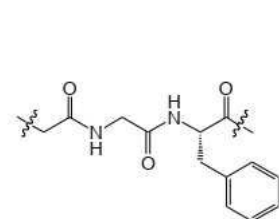


[0033] R 은

선택되고;

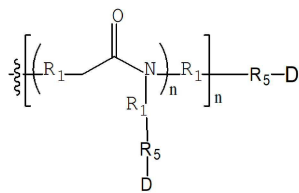


및



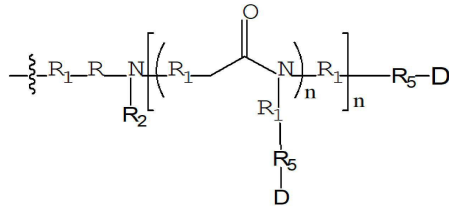
로부터

[0034] R_1 은 각각 결합 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

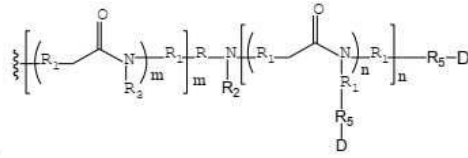


[0035] R_2 는 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;

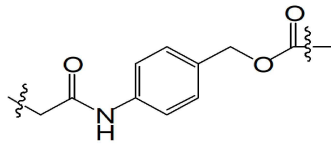


[0036] R₃은 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되며;



[0037] R₄는 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되고;

[0038] R₅는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및



로부터 독립적으로 선택되며;

[0039] m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0040] n은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0041] p는 0 또는 1이고;

[0042] q는 1 내지 4의 정수이며;

[0043] D는 페이로드이다.

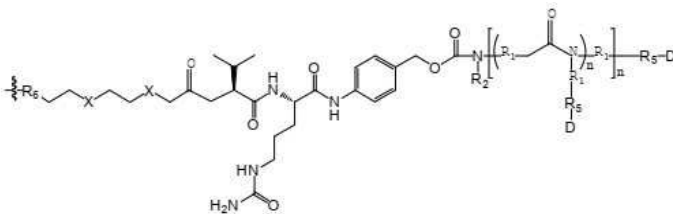
[0044] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은

[0045] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0046] 여기서,

[0047] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

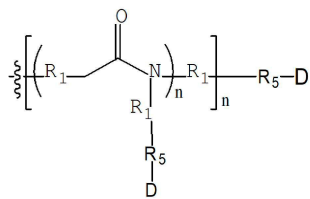
[0048] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



[0049]

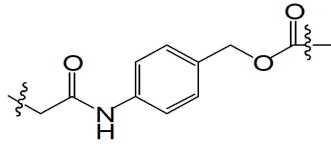
[0050] 여기서,

[0051] R₁은 각각 결합 및 $-CH_2CH_2C(O)-NH-$ 로부터 독립적으로 선택되며;



[0052] R₂는 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되며;

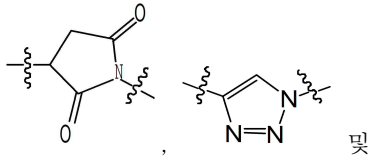
[0053] R₅는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및



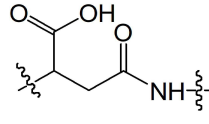
로부터 독립적으로 선택되고;

[0054]

R_6 은 각각 결합,



및



로부터 독립적으로 선택되며;

[0055]

X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0056]

n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0057]

q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0058]

D 는 페이로드이다.

[0059]

본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은

[0060]

다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0061]

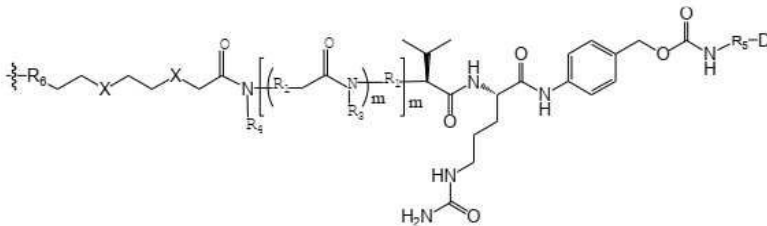
여기서,

[0062]

상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0063]

상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



[0064]

여기서,

[0065]

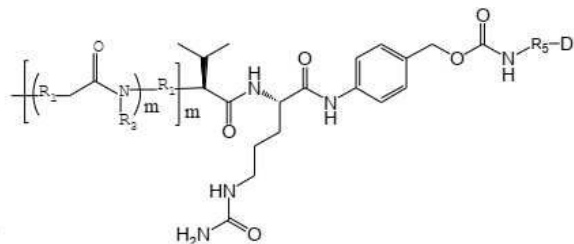
여기서,

[0066]

R_1 은 각각 결합 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

[0067]

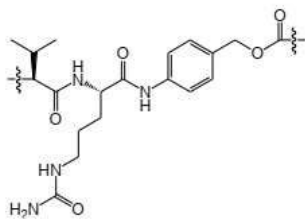
R_3 은 각각 수소 및 $-\text{R}_1-\text{R}-\text{NH}-\text{R}_5-\text{D}$ 로부터 독립적으로 선택되고;



[0068]

R_4 는 수소 또는

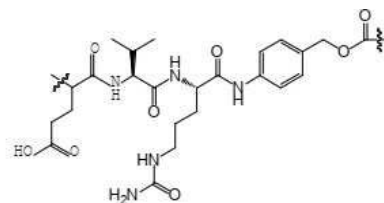
이며;



[0069]

R 은

및

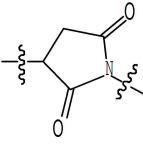
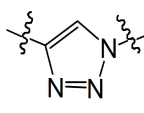
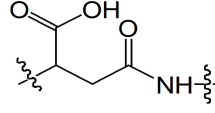


로부터 선택되고;

[0070]

R_5 는 각각 결합, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 로부터 독립적으로

선택되며;

[0071] R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

[0072] X는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0073] m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0074] q는 1 내지 4의 정수이며;

[0075] D는 페이로드이다.

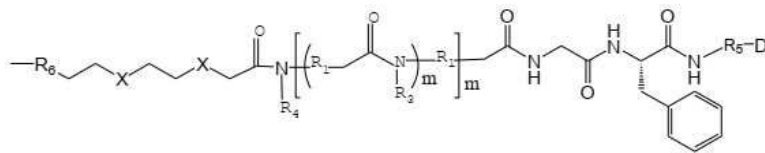
[0076] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은

[0077] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0078] 여기서,

[0079] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0080] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,

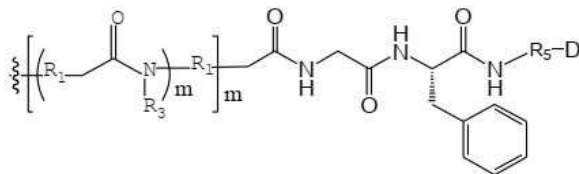


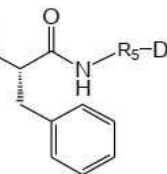
[0081] 여기서,

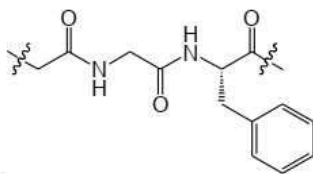
[0082] 여기서,

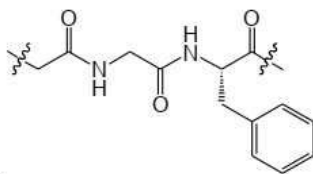
[0083] R_1 은 각각 결합 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

[0084] R_3 은 각각 수소 및 $-\text{R}_1-\text{R}-\text{NH}-\text{R}_5-\text{D}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

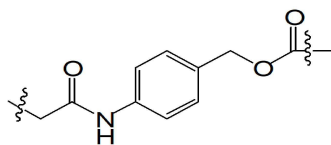


[0085] R_4 는 수소 또는  이고;

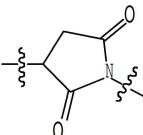
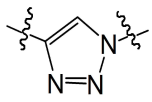
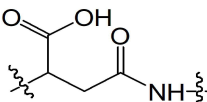


[0086] R_5 은  이며;

[0087] R_5 는 각각 결합, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 및



로부터 독립적으로 선택되고;

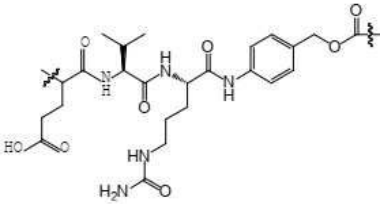
[0088] R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되며;

[0089] X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0090] m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

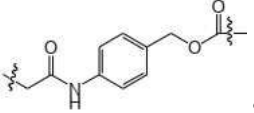
[0091] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0092] D 는 페이로드이다.

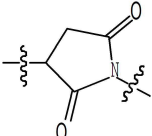
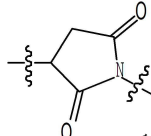
[0093] 일부 실시 형태에 있어서, R 은 이다.

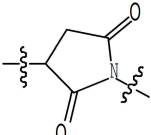
[0094] 일부 실시 형태에 있어서, R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 이다.

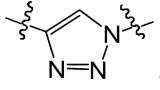
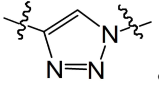
[0095] 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는

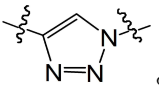
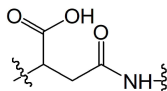
이다. 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2$ 가 아니다.

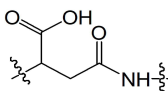
[0096] 일부 실시 형태에 있어서, m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고, n 은 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이다. 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 0이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 0이며, R_6 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 아니다.

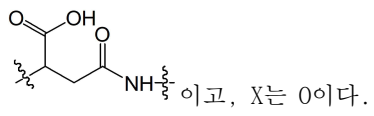
[0097] 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결

합이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은

이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결합이다. 또 다른 일부 실시 형태

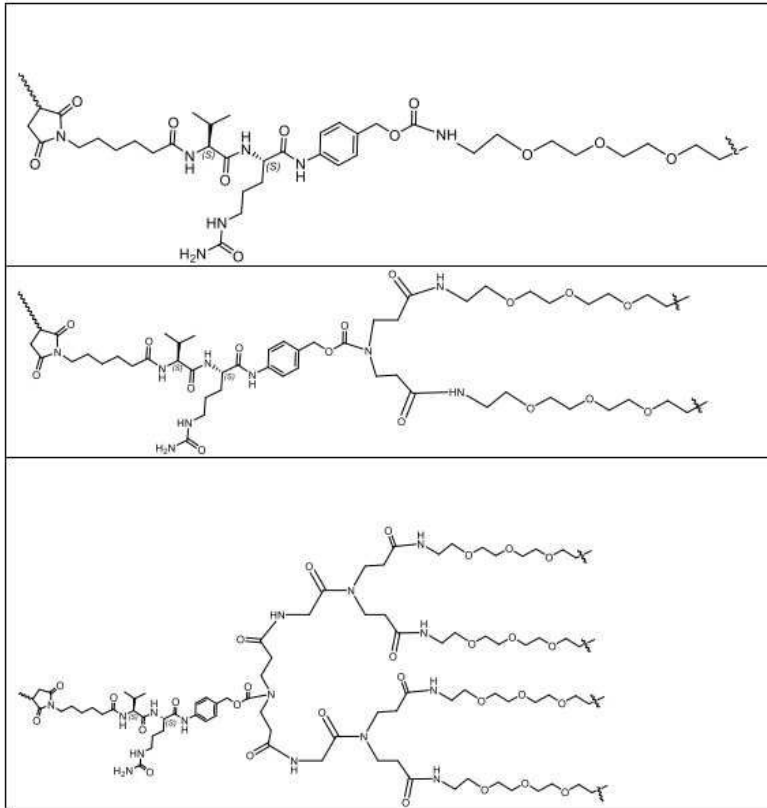
에 있어서, R_6 은 이고, X 는 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이다. 일부 실시

형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결합이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은

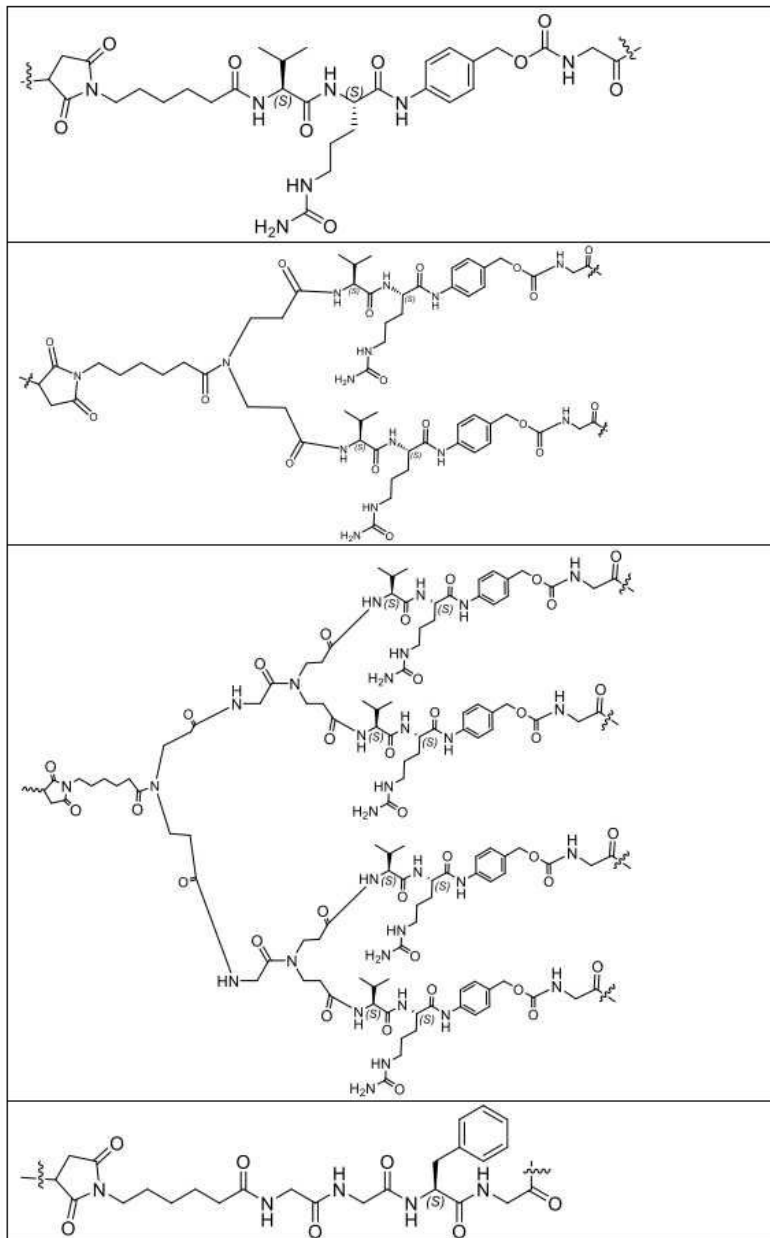


[0098] 일부 실시 형태에 있어서, p는 0이다.

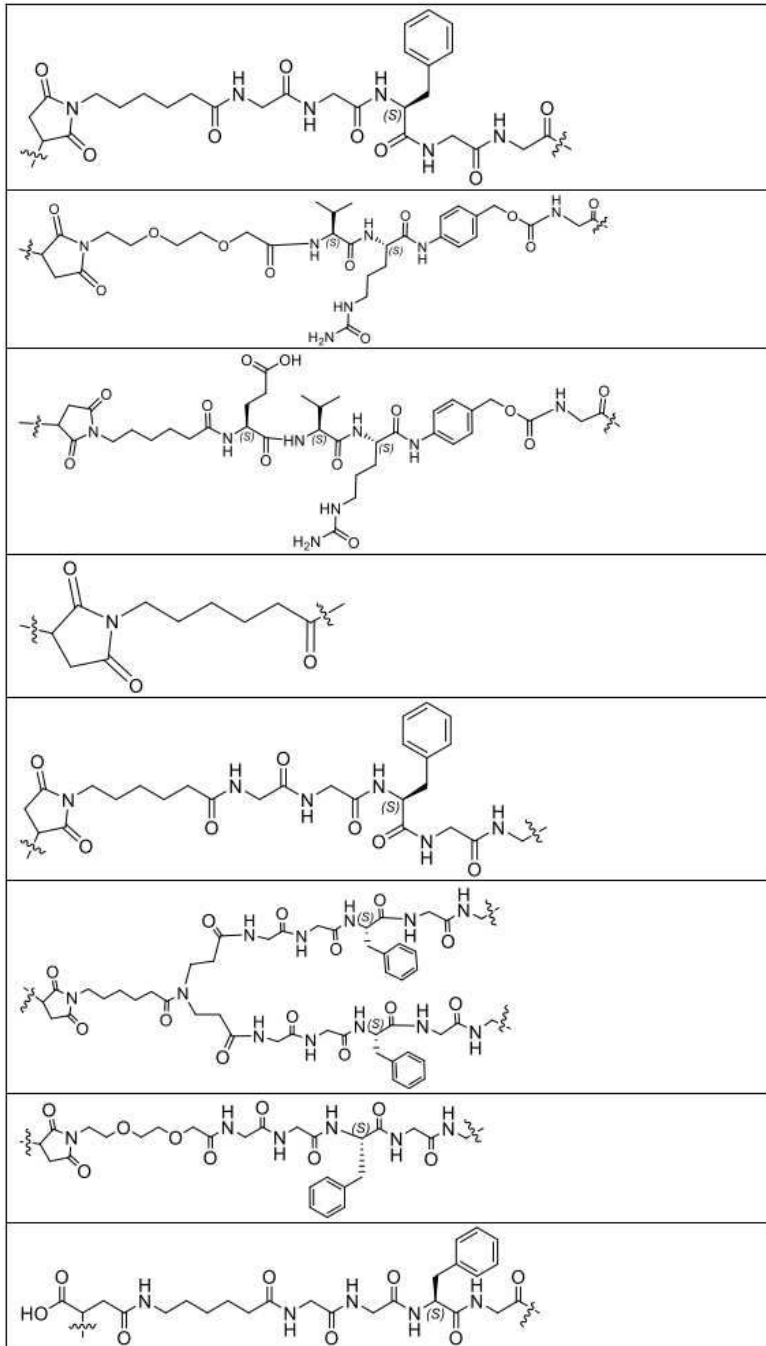
[0099] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 링커는 이하의 그룹으로부터 선택되는 구조를 갖는다.



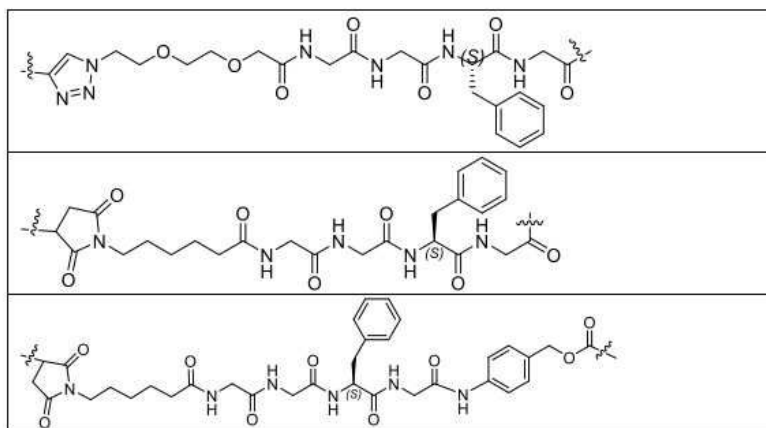
[0100]



[0101]



[0102]



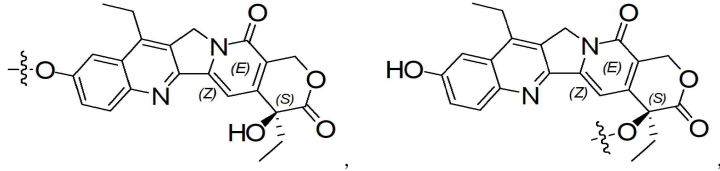
[0103]

[0104]

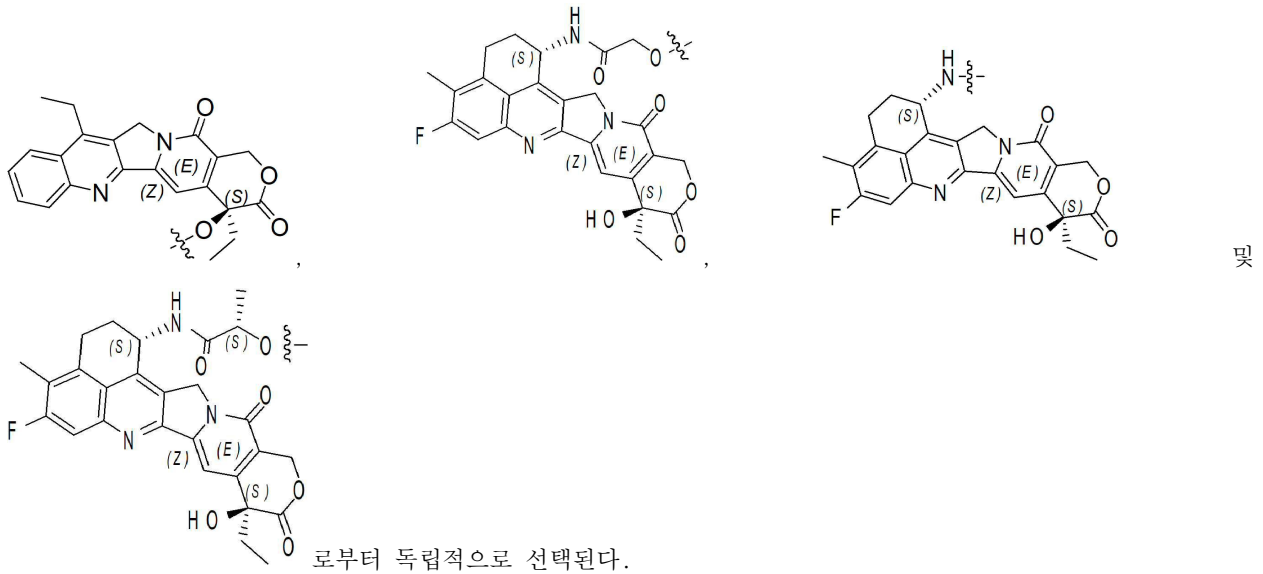
일부 실시 형태에 있어서, 페이로드(s)는 소분자 화합물, 뉴클레오타이드 및 펩티드로부터 선택되고, 바람직하게는,

상기 페이로드는 소분자 화합물이다.

[0105] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 소분자 화합물은 캄프토테신 및 H 의 임의의 유도체, 메이탄신 및 H 의 임의의 유도체, 방사성 금속 착물, 시클로옥시게나아제-2 저해제 및 H 의 임의의 유도체, 파클리탁셀 및 H 의 임의의 유도체, 에포틸론 및 H 의 임의의 유도체, 블레오마이신 및 H 의 임의의 유도체, 닥티노마이신 디 및 H 의 임의의 유도체, 플리카마이신 및 H 의 임의의 유도체 및 마이토마이신 C 및 H 의 임의의 유도체로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 소분자 화합물은 캄프토테신 및 H 의 임의의 유도체이다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 캄프토테신은 엑사테칸이다.



[0106] 일부 실시 형태에 있어서, D는 각각



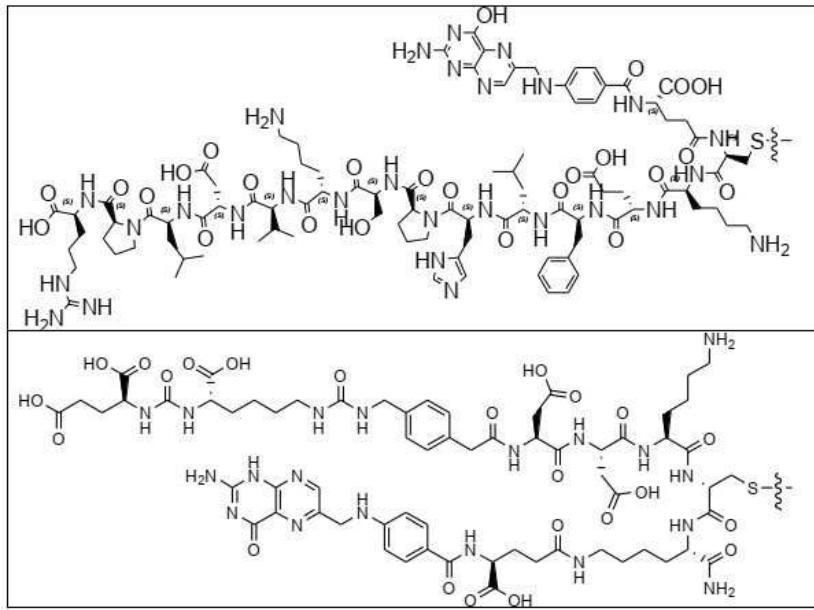
[0107] 일부 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택된다.

[0108] 일부 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1, PSMA 및 FOLR1 또는 SSTR2 및 FOLR1이다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1이다. 일부 실시 형태에 있어서, FOLR1을 타겟팅하는 리간드는 엽산 또는 H 의 유사체로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 엽산 유사체는 5-메틸테트라하이드로폴레이트, 5-포틸테트라하이드로폴레이트, 메토틱세이트 및 5,10-메틸렌 테트라하이드로폴레이트로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, SSTR2를 타겟팅하는 리간드는 옥트레오티드 및 H 의 임의의 유사체로부터 선택된다.

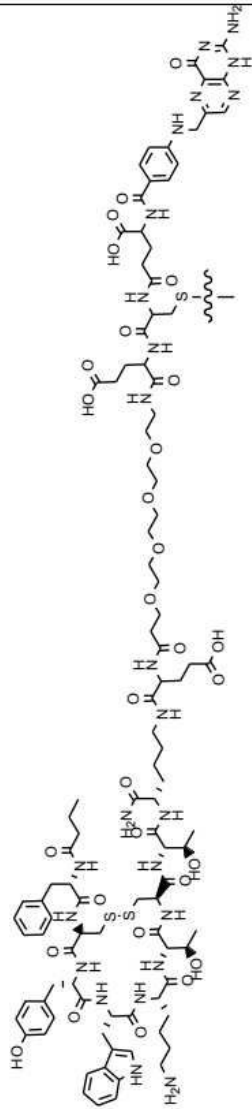
[0109] 일부 실시 형태에 있어서, 리간드 모이어티는 세포 표면 분자를 타겟팅하는 3개 이상의 리간드를 포함한다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택된다.

[0110] 일부 실시 형태에 있어서, 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 리간드는 서로 직접 연결되거나 또는 스페이서를 통해 서로 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 아미노산으로 이루어진다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 천연 아미노산 또는 비천연 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 글리신이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 특정 생리 환경에서 프로테아제에 의해 분해되거나 환원 분해될 수 있다.

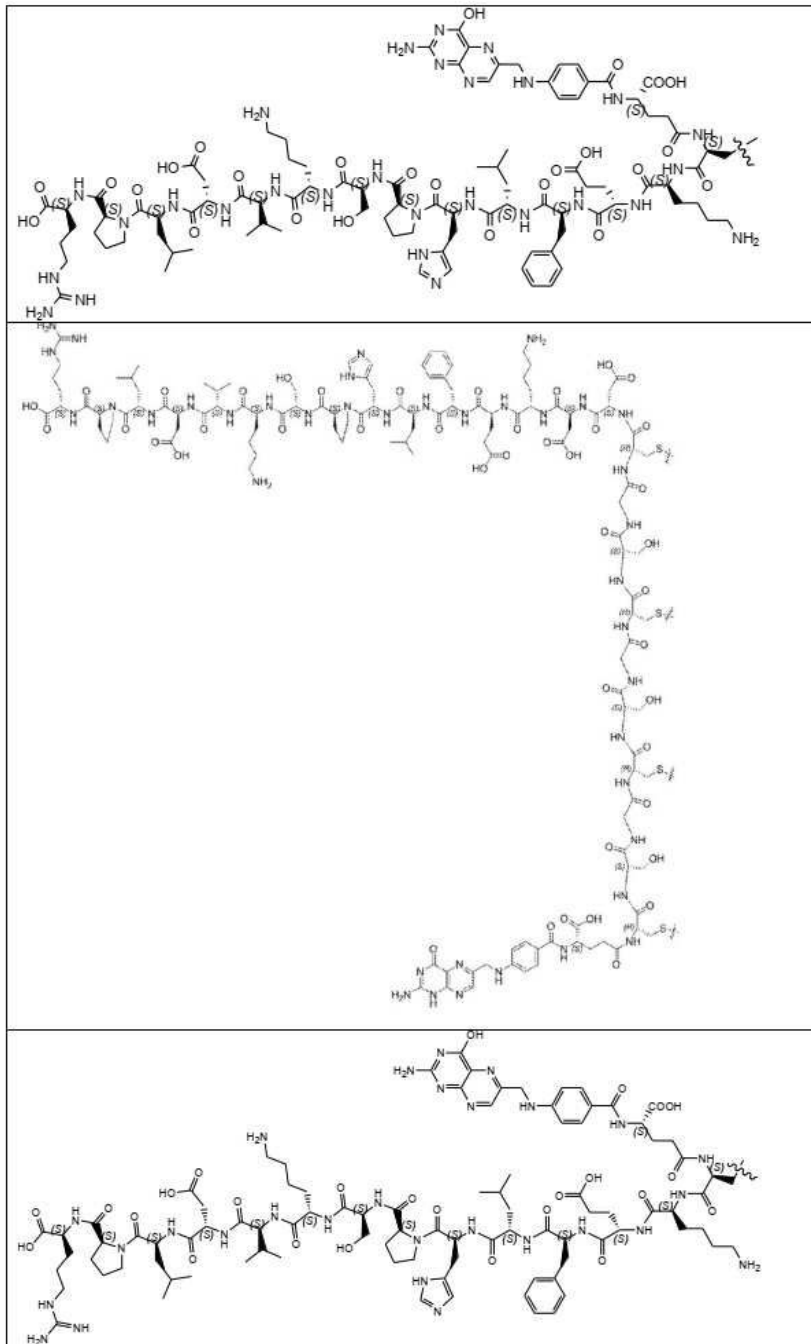
[0111] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 리간드 모이어티는 이하의 구조를 갖는다.



[0112]



[0113]

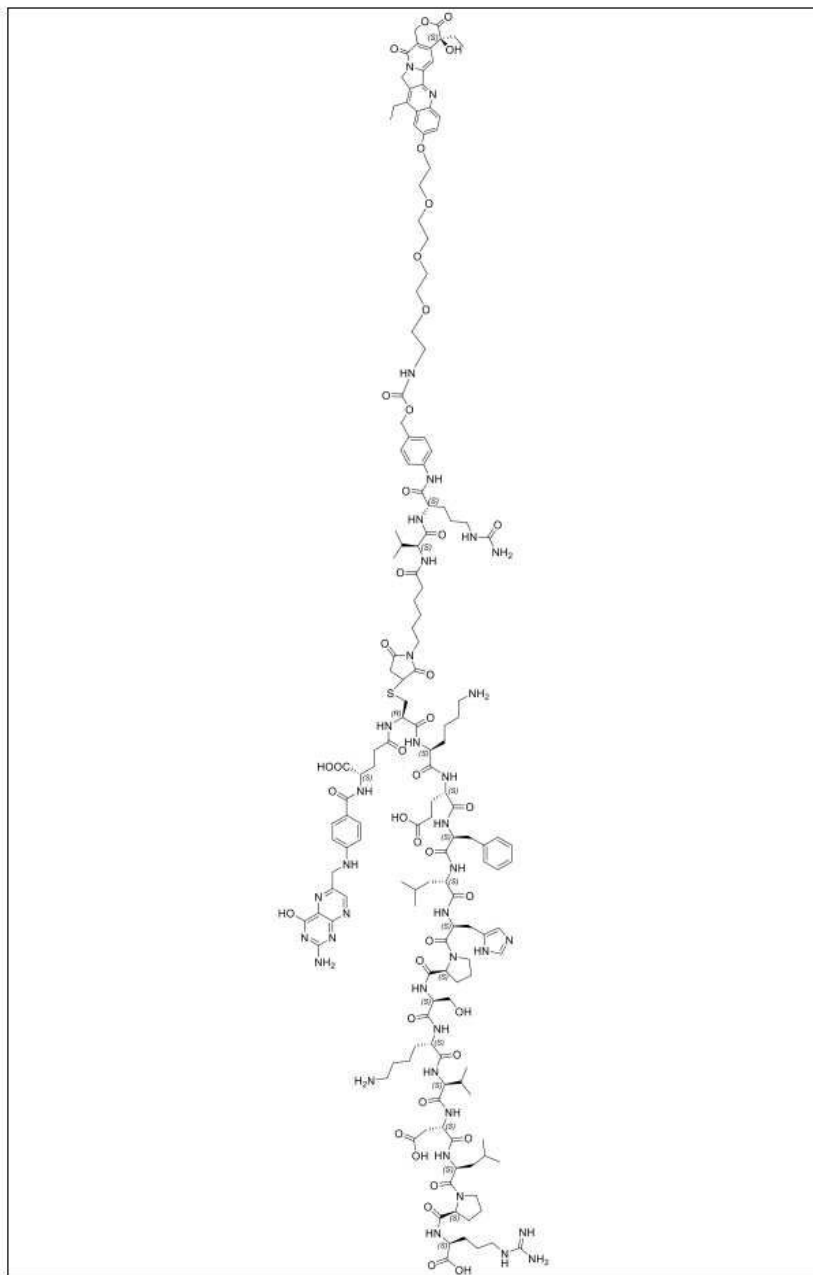


[0114]

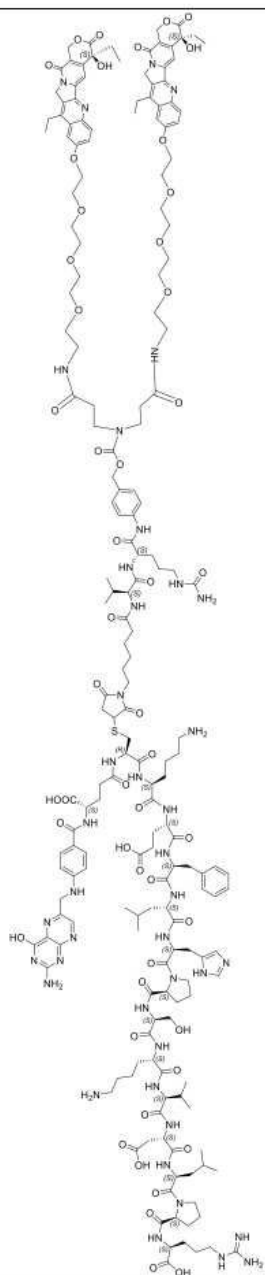
[0115]

일부 실시 형태에 있어서, q는 1이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 2이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 3이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 4이다.

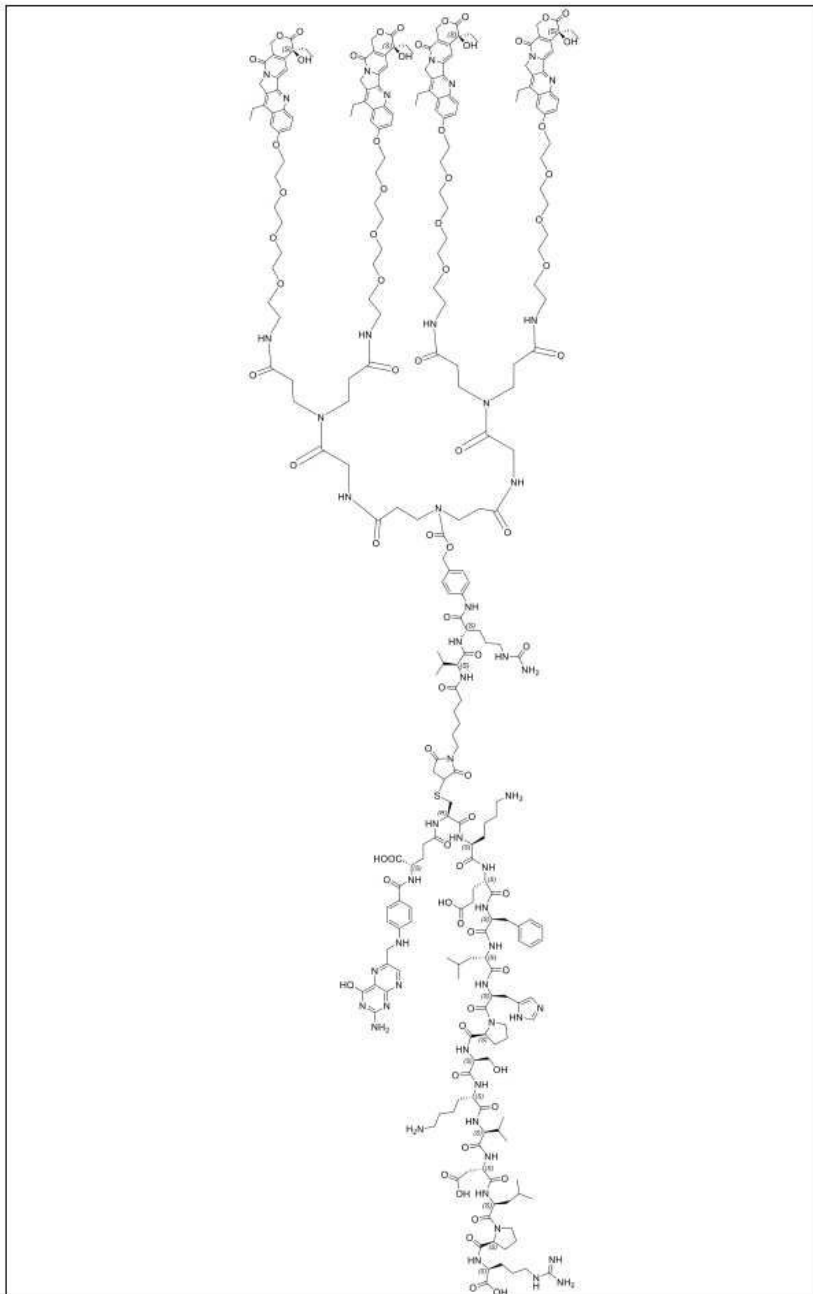
[0116] 본 출원의 일 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하고, 상기 접합체 화합물은



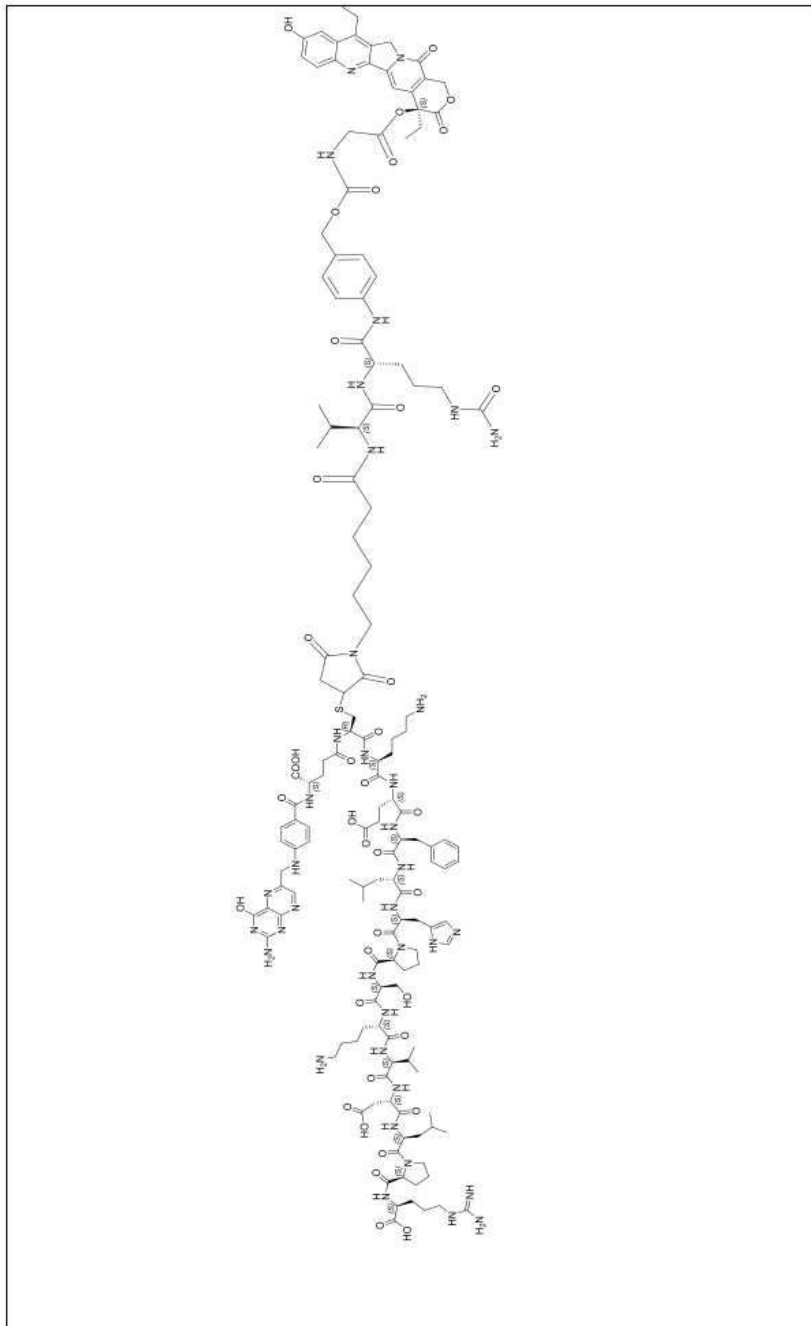
[0117]



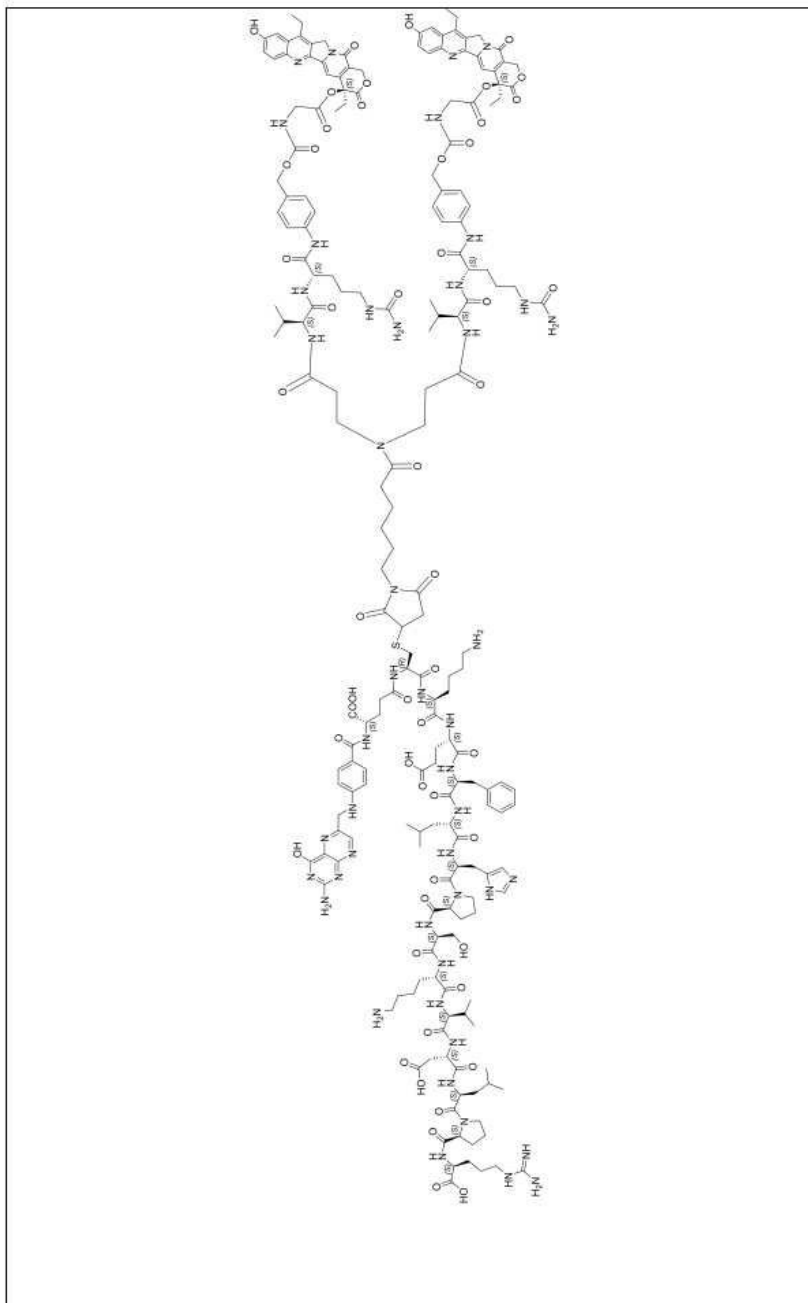
[0118]



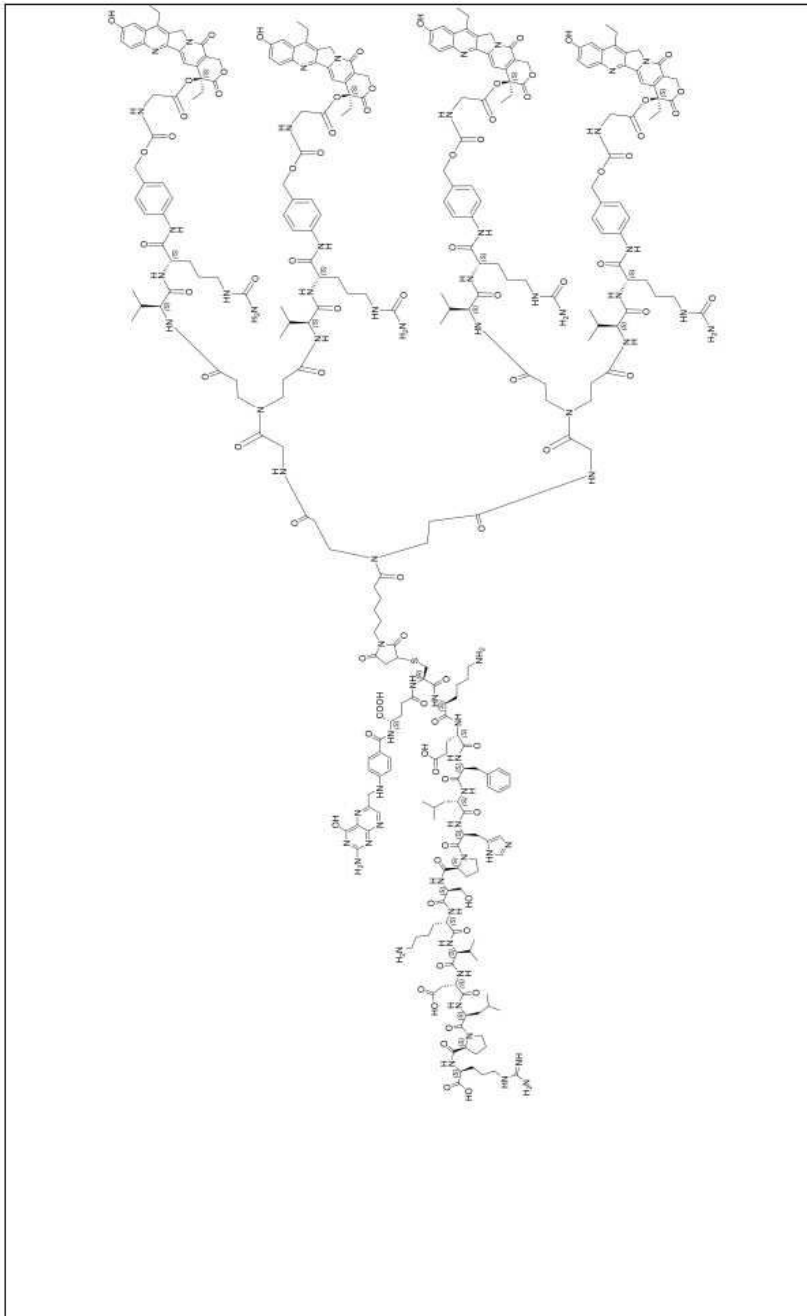
[0119]



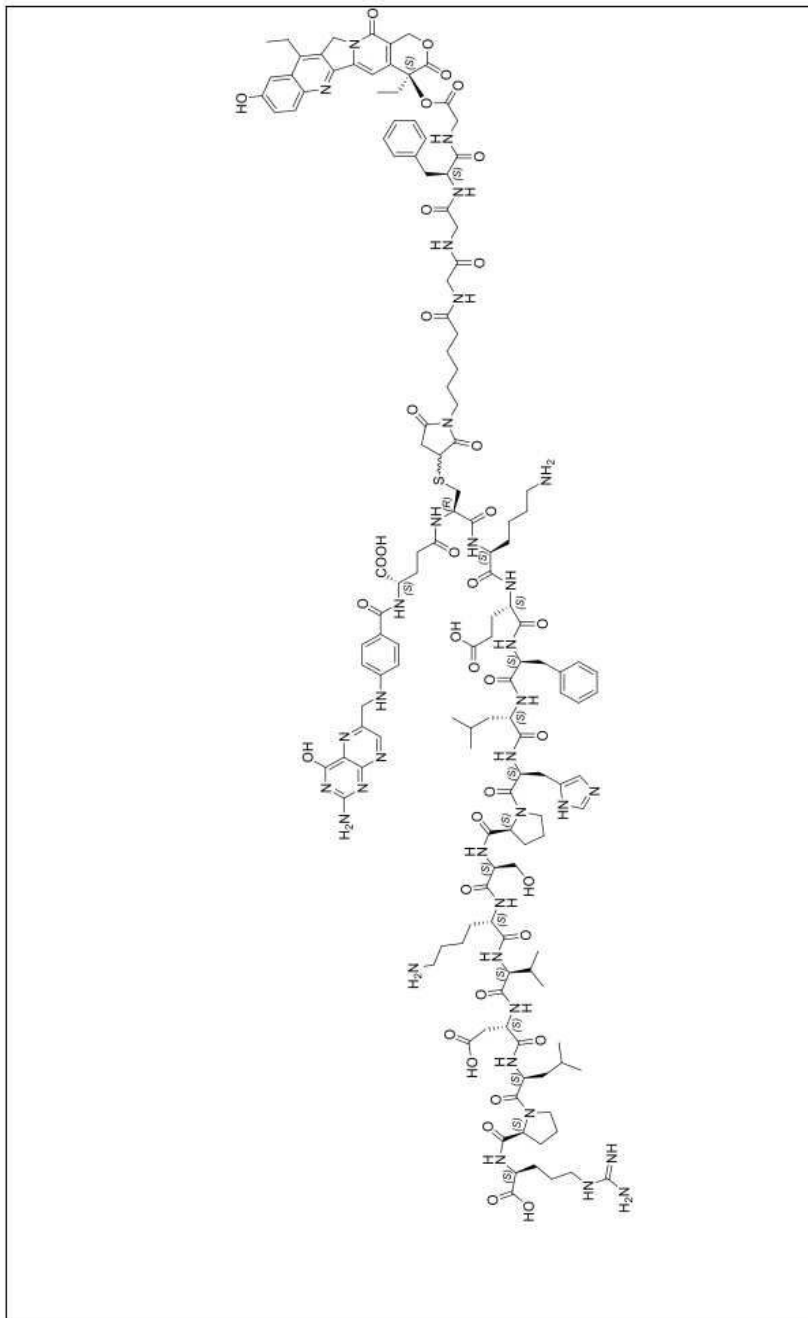
[0120]



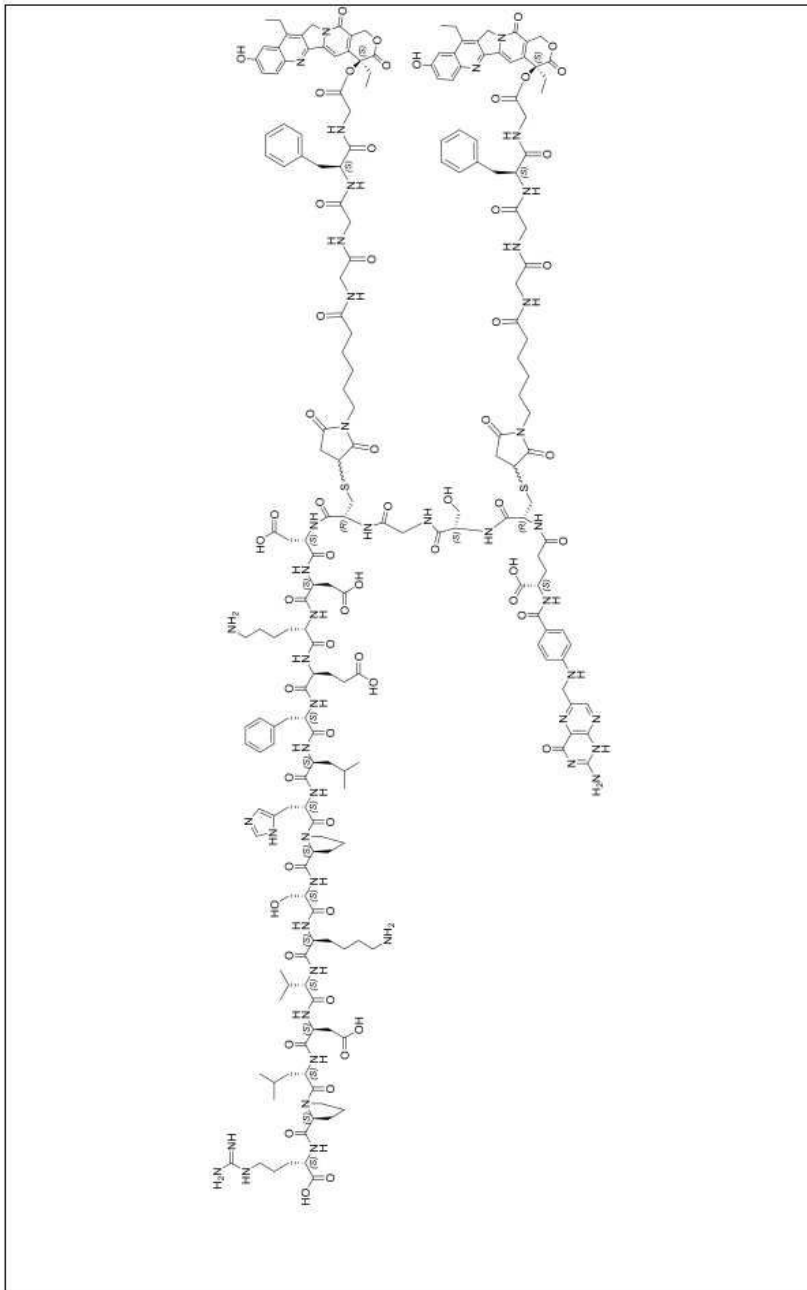
[0121]



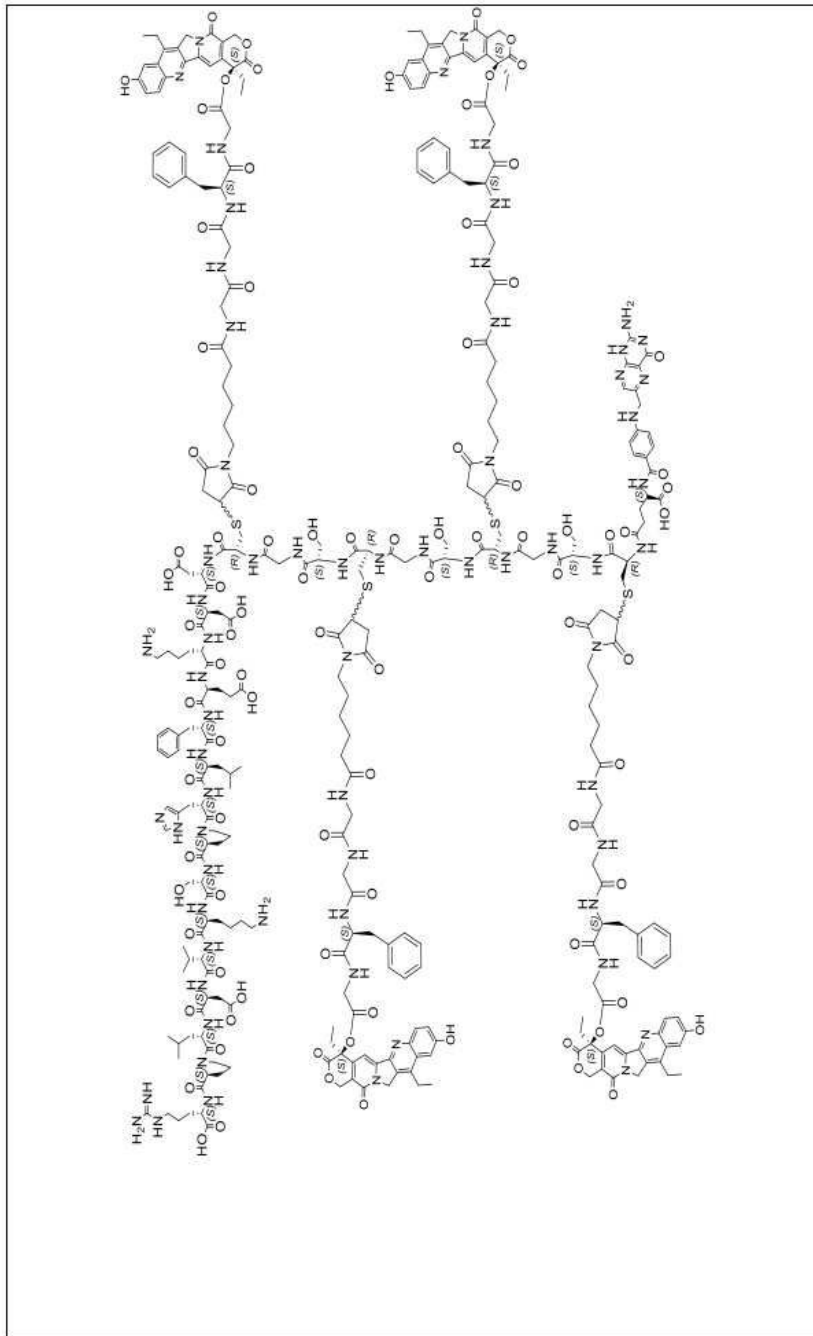
[0122]



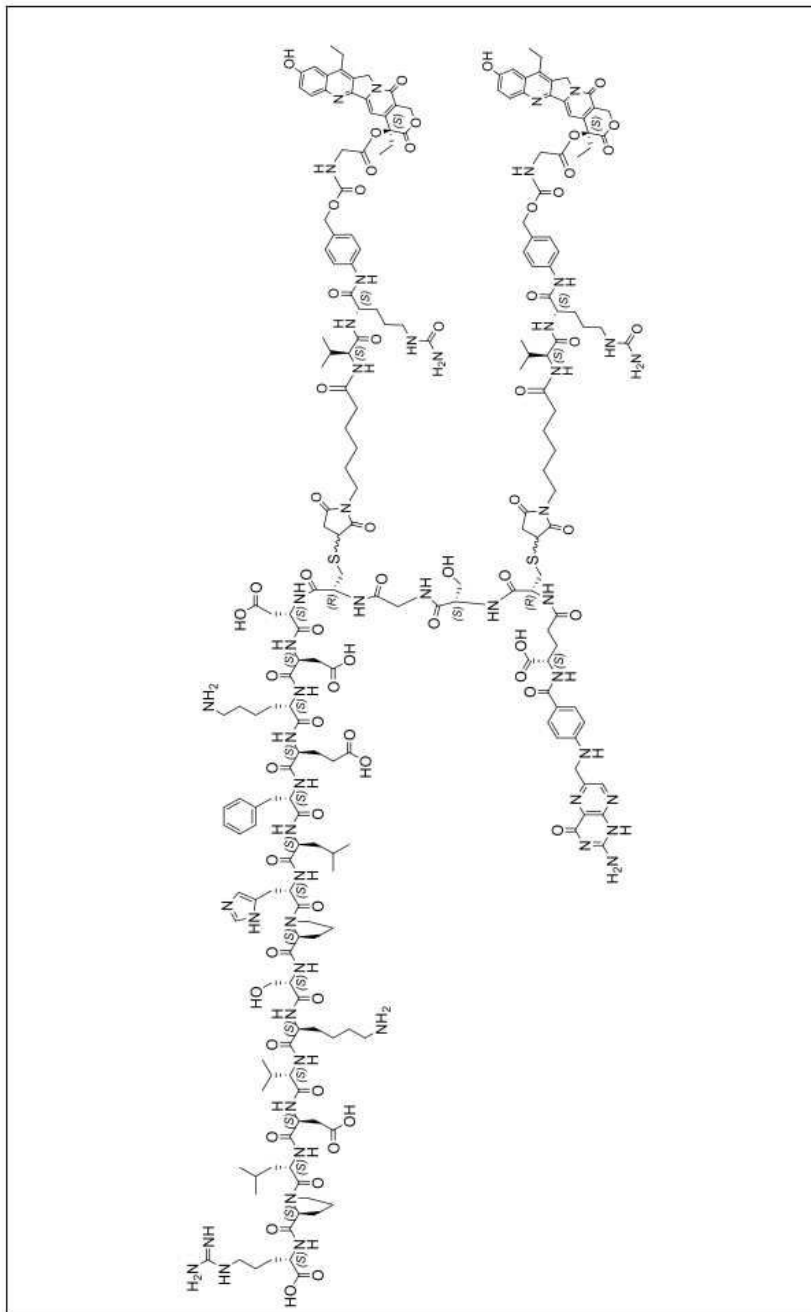
[0123]



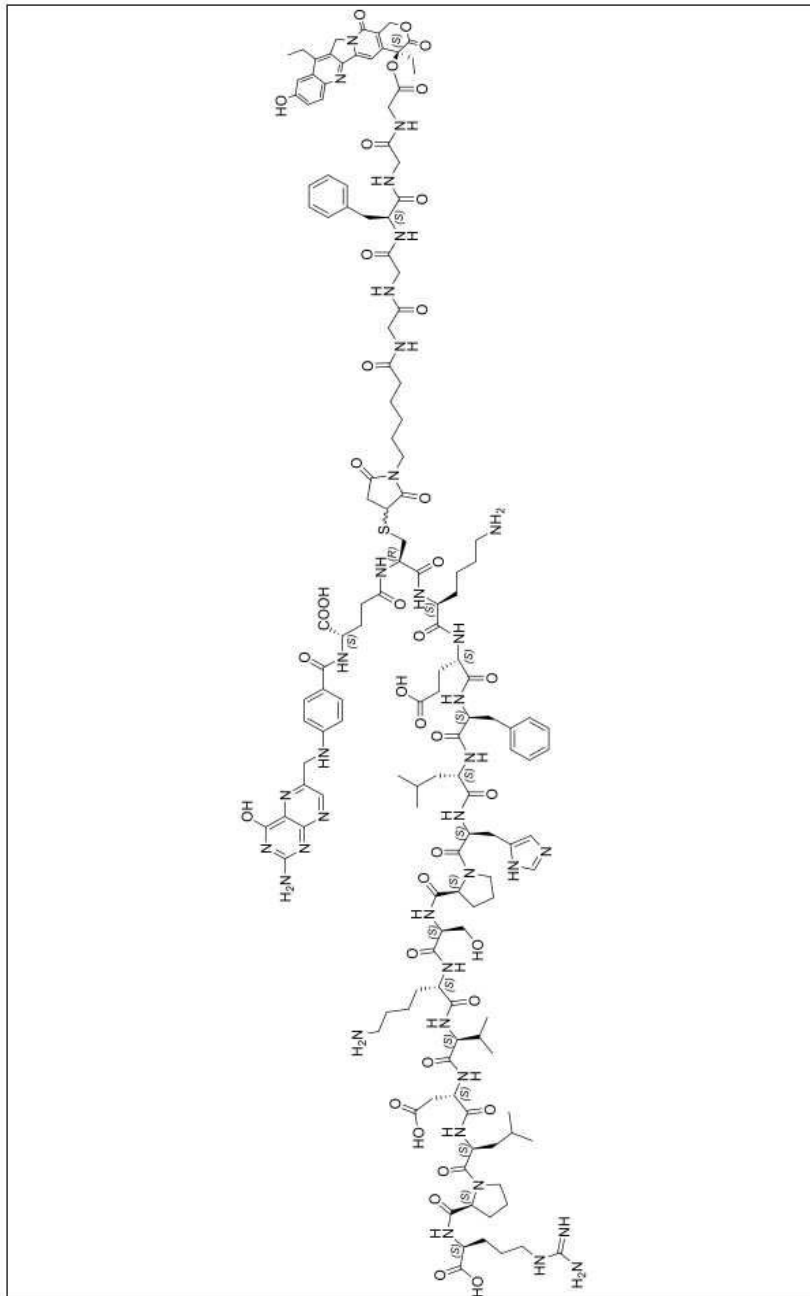
[0124]



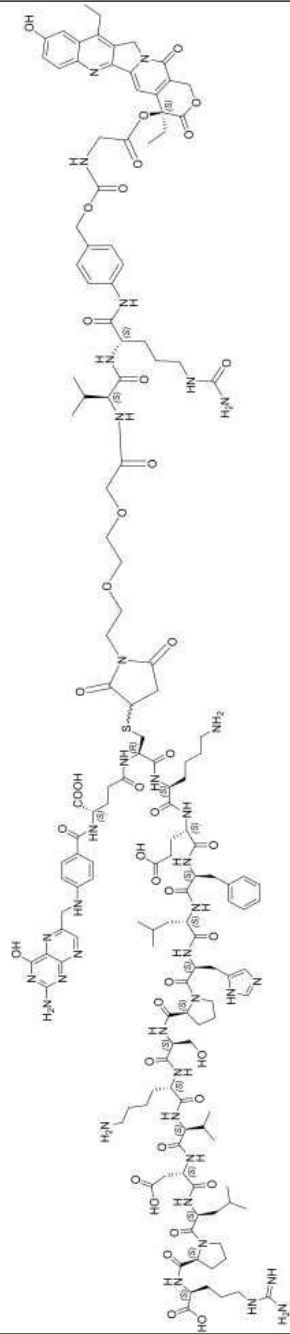
[0125]



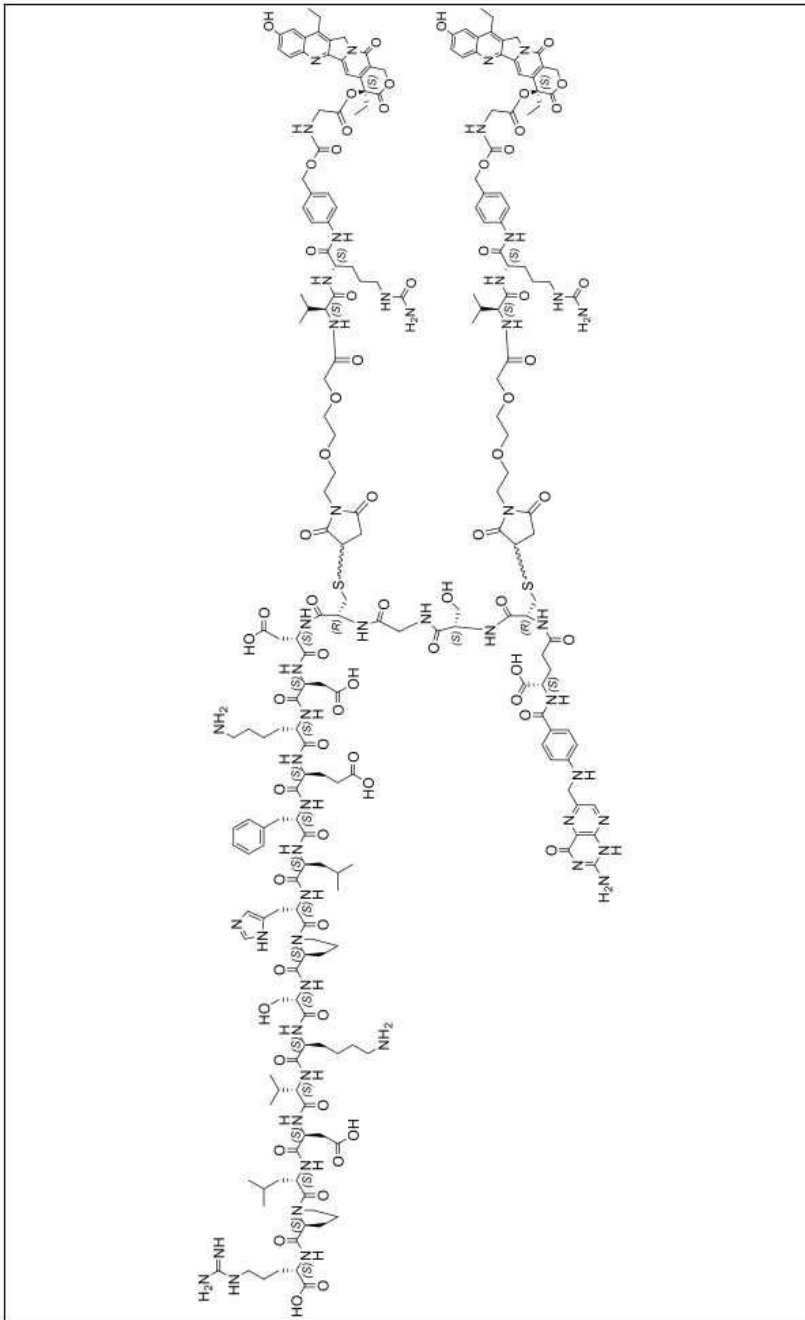
[0126]



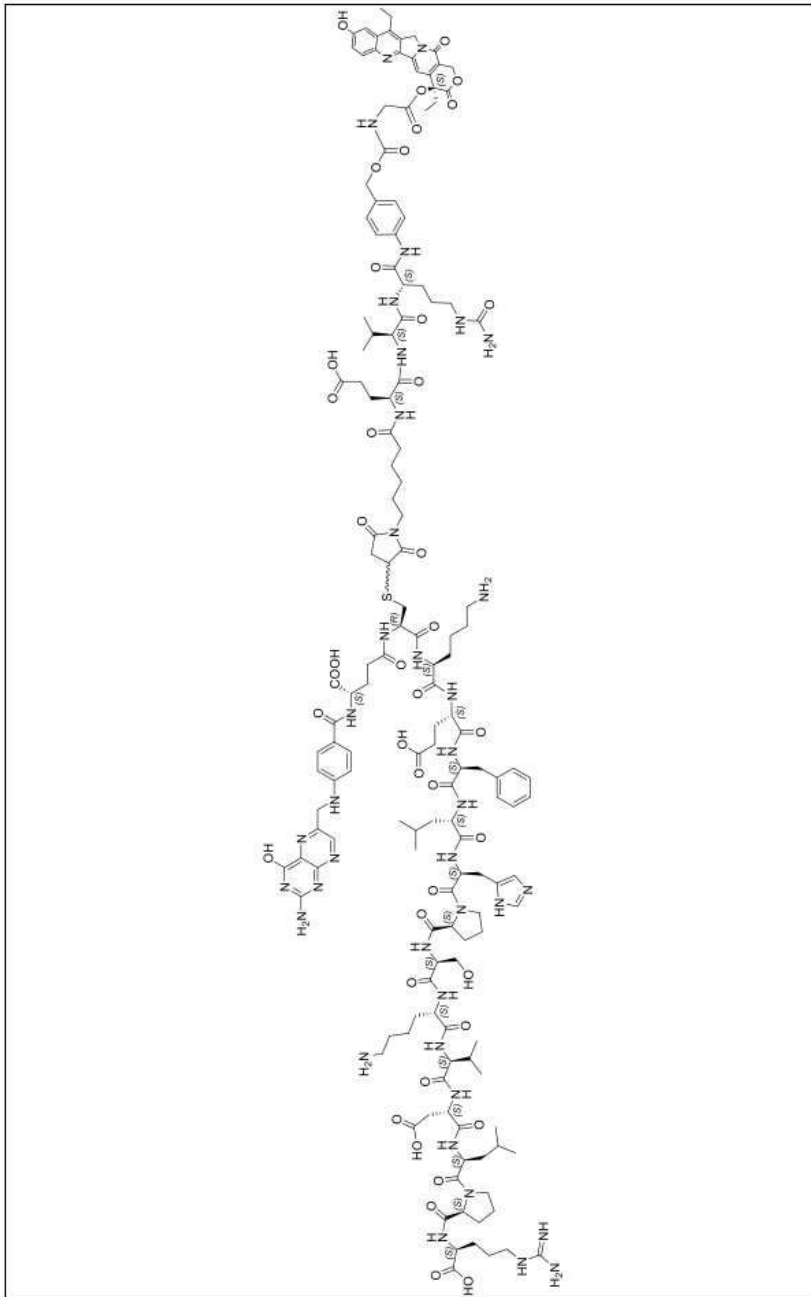
[0127]



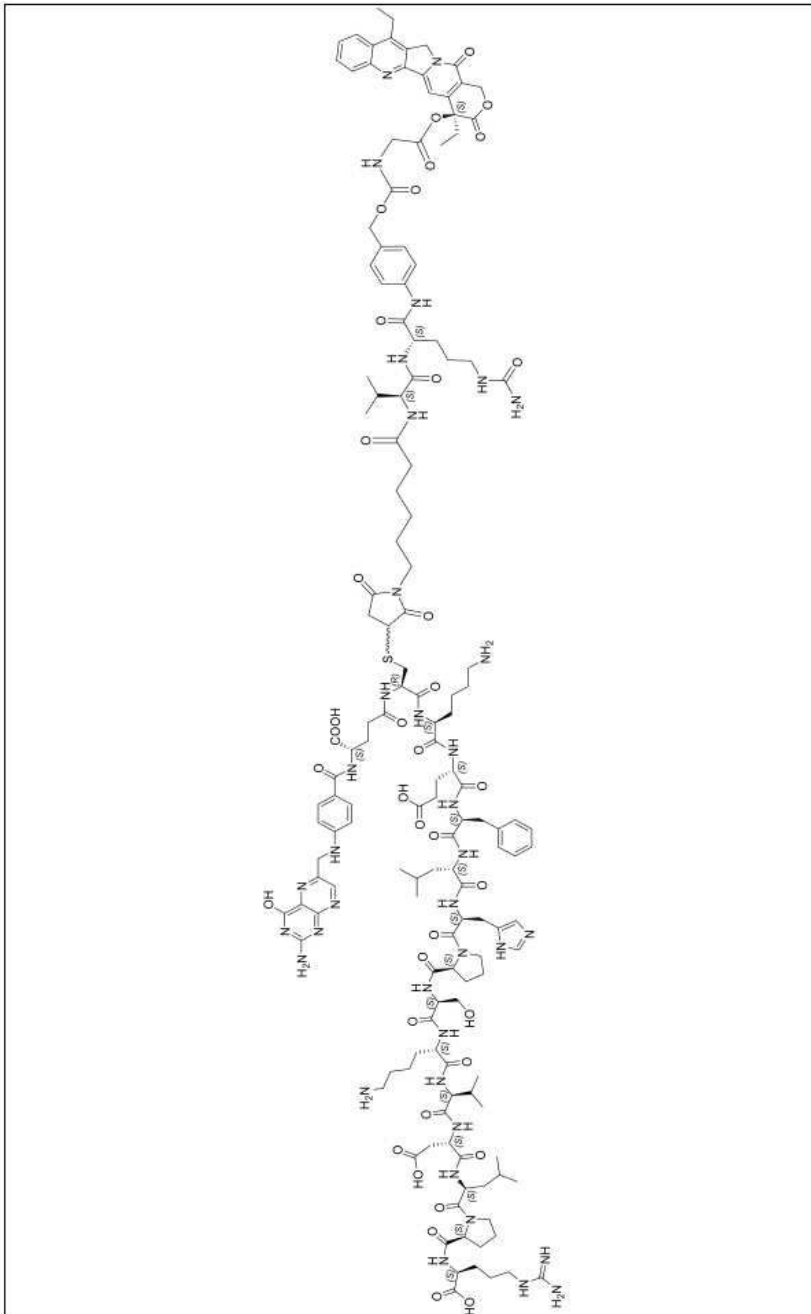
[0128]



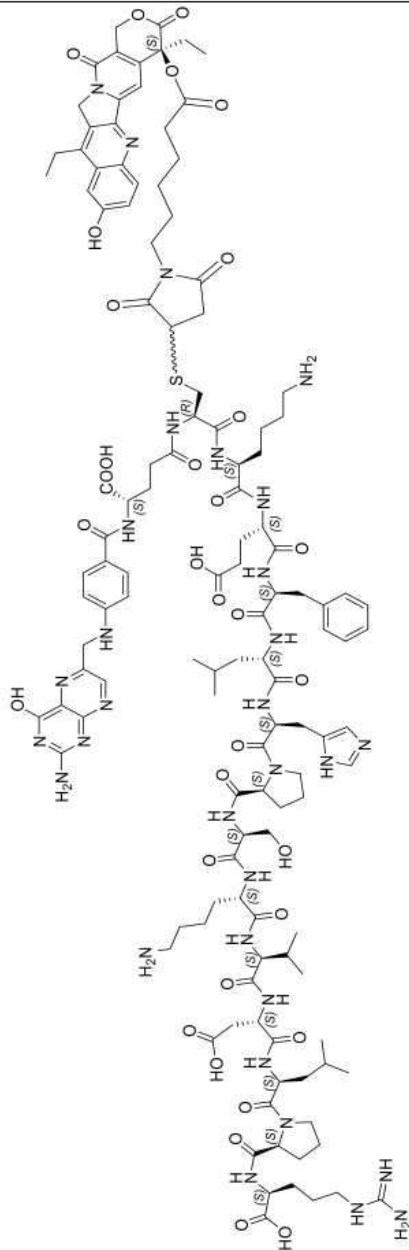
[0129]



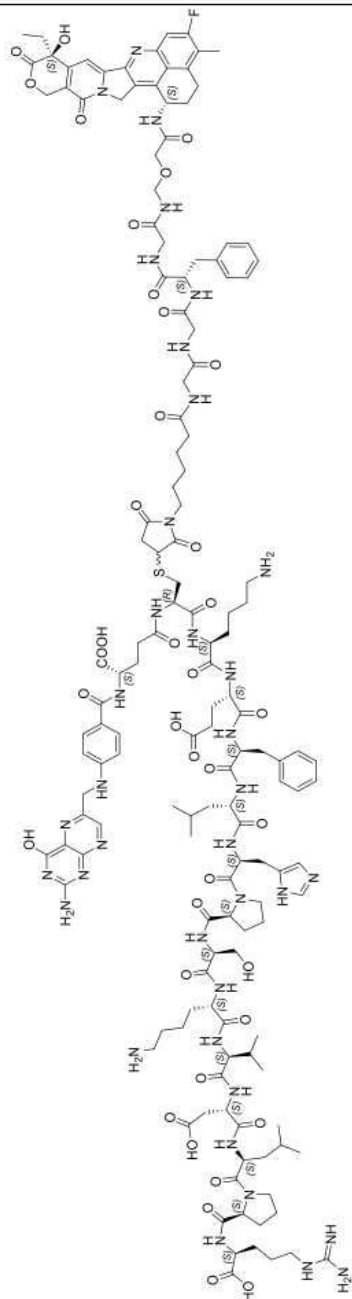
[0130]



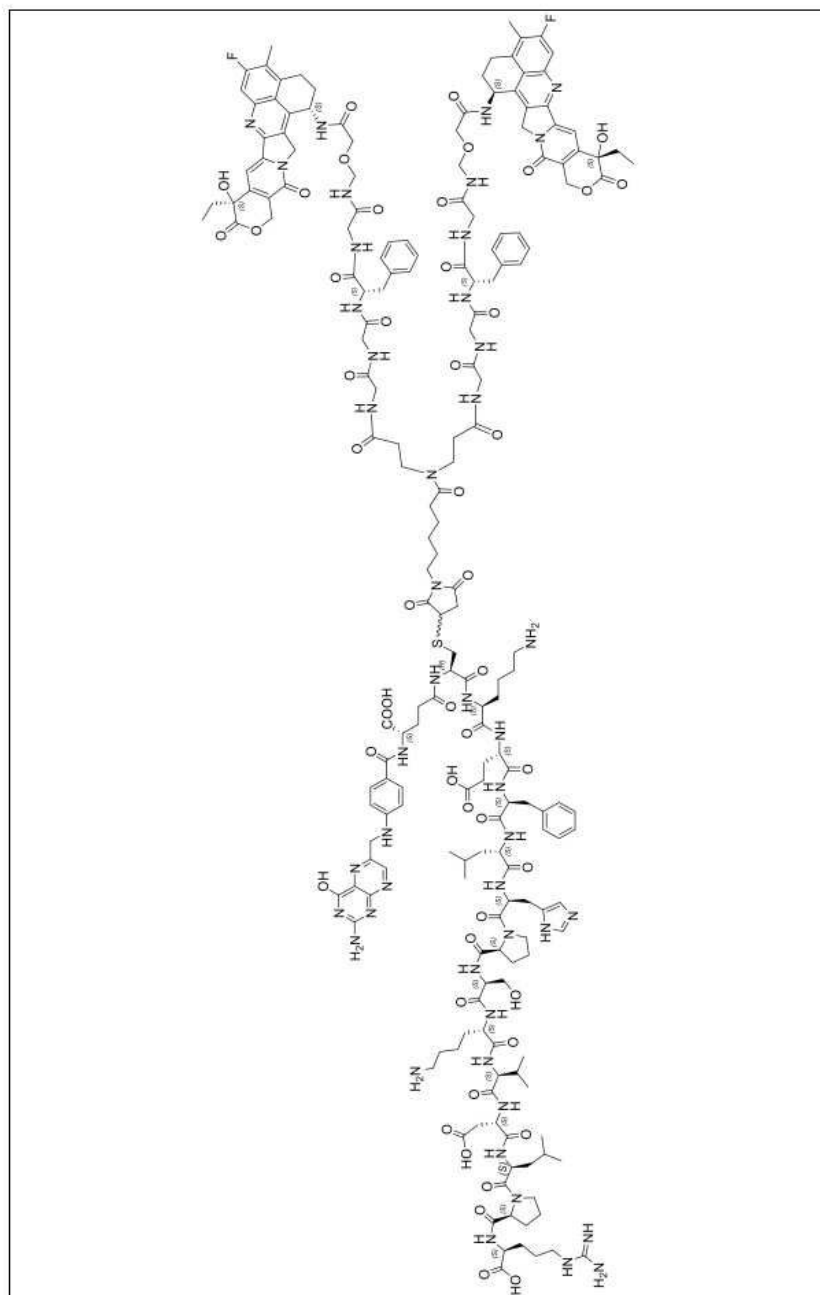
[0131]



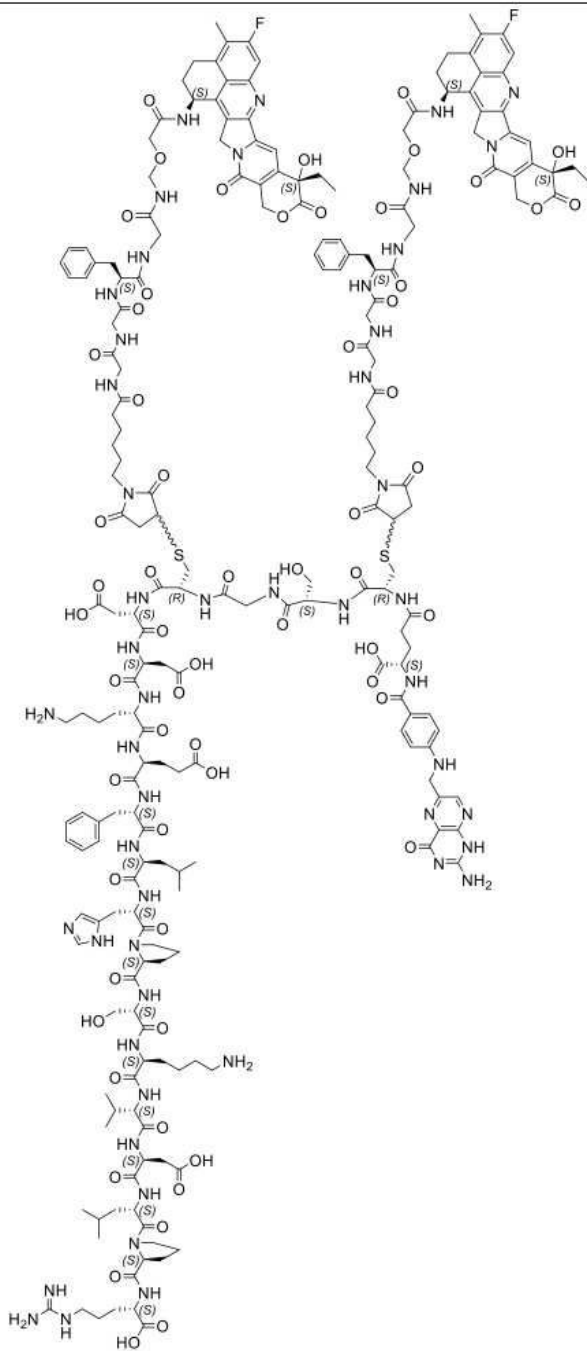
[0132]



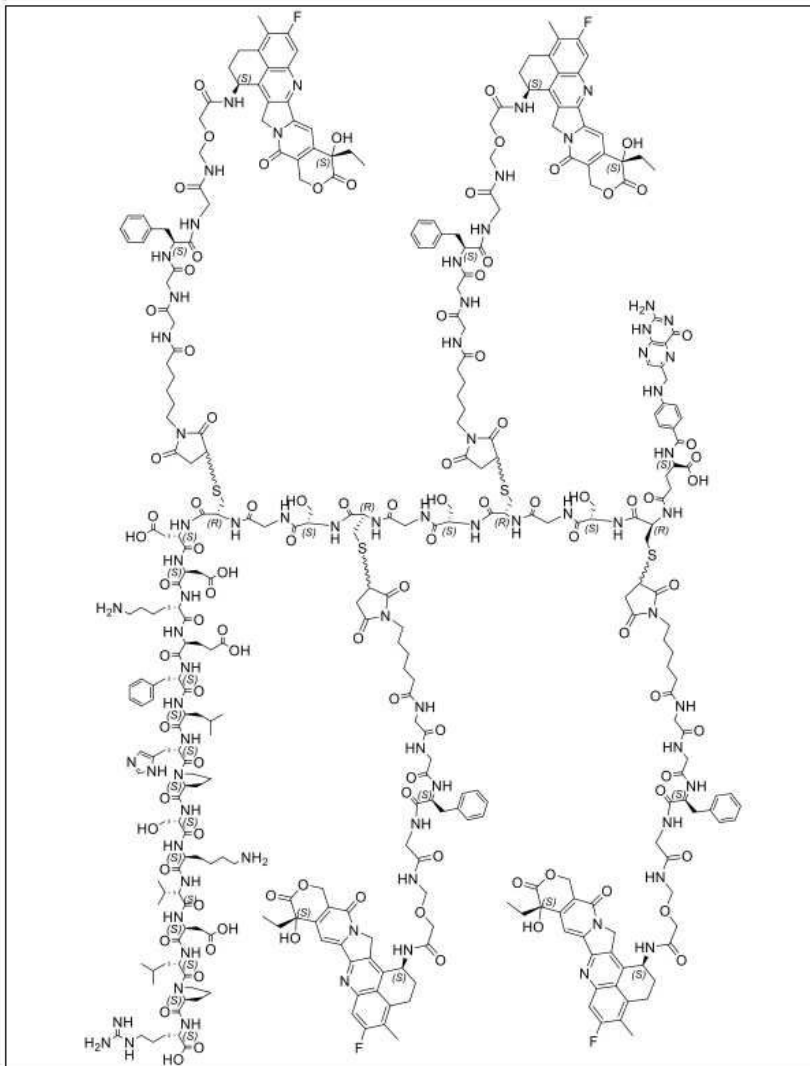
[0133]



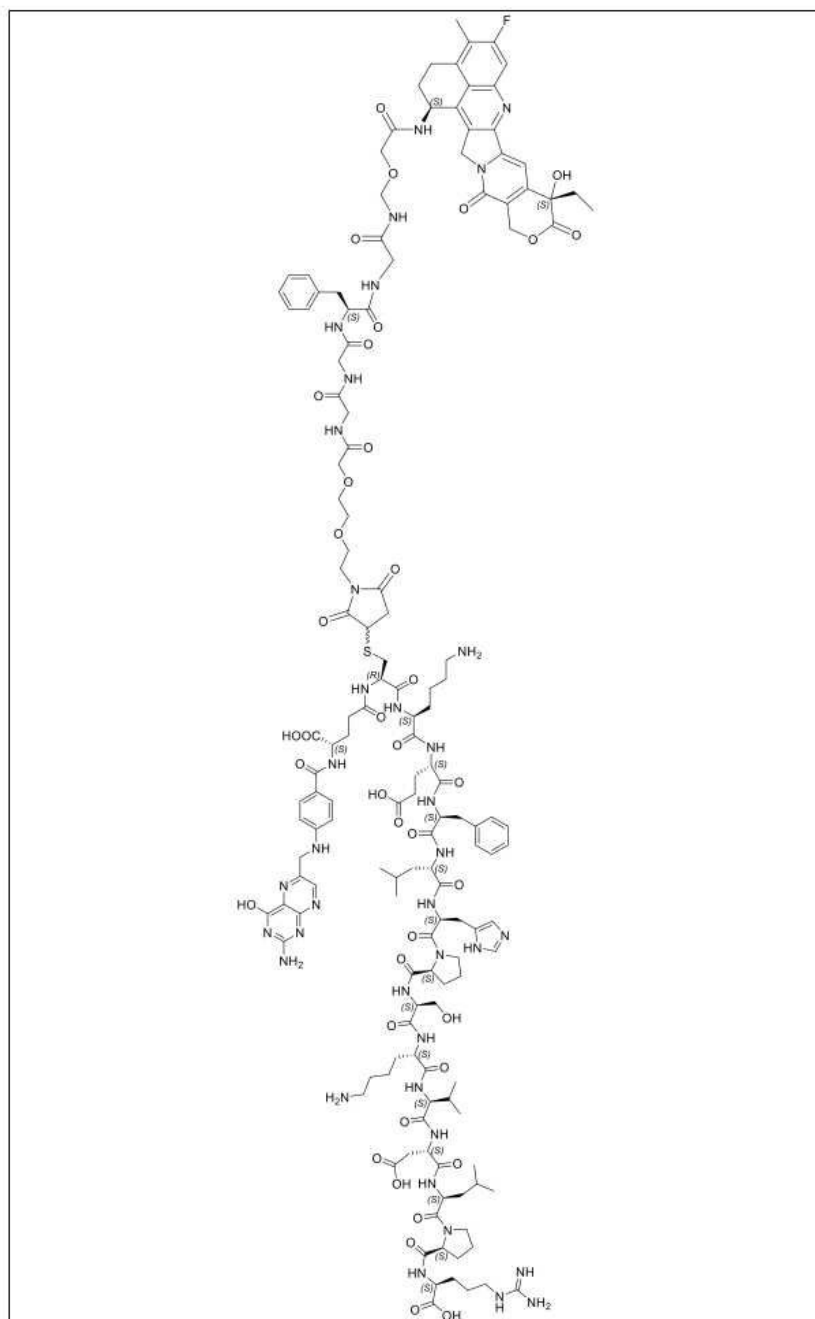
[0134]



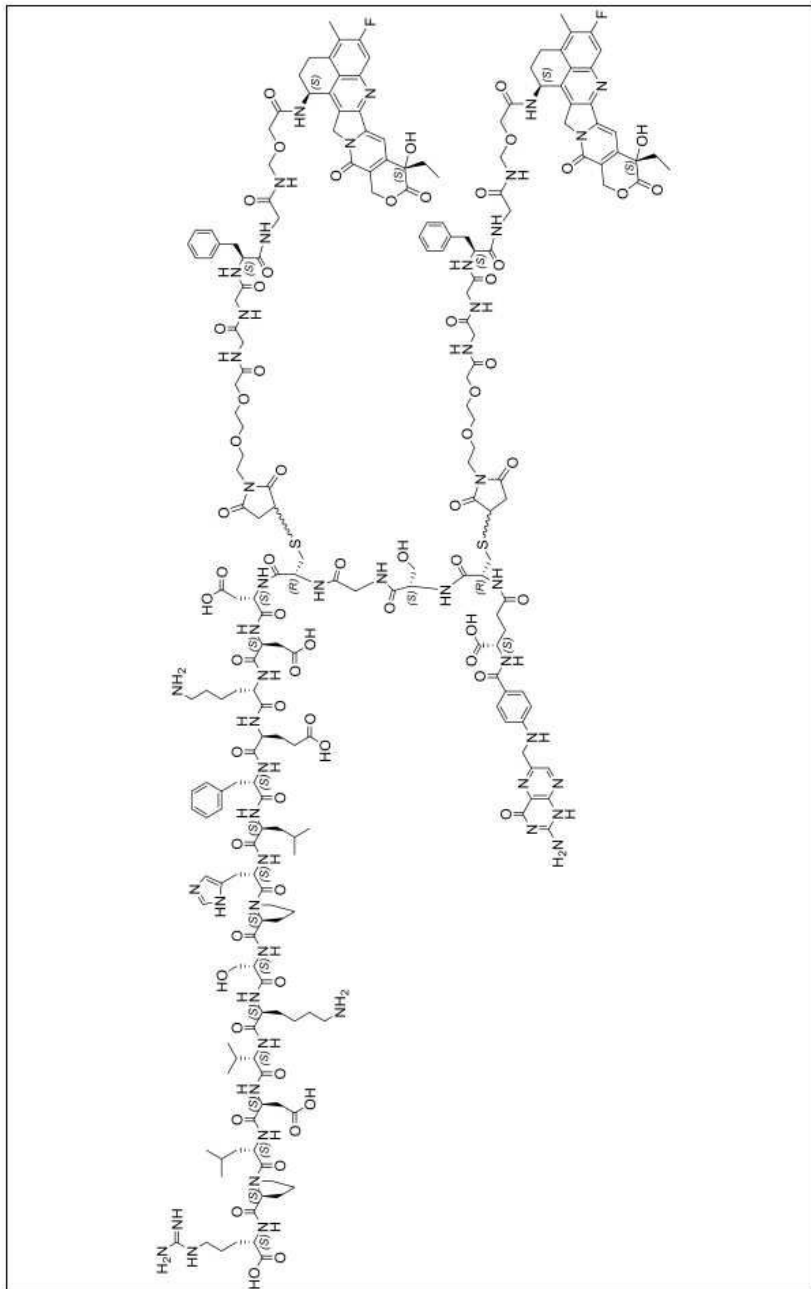
[0135]

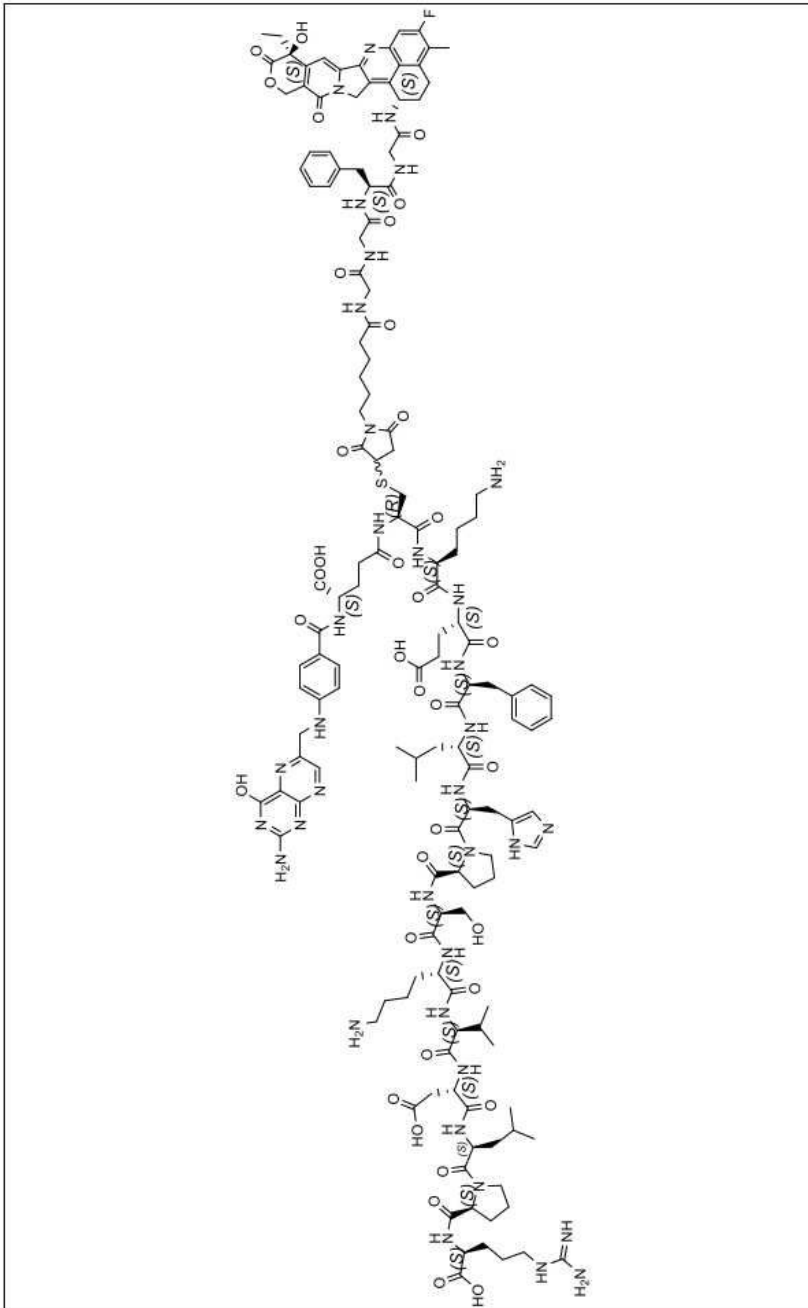


[0136]

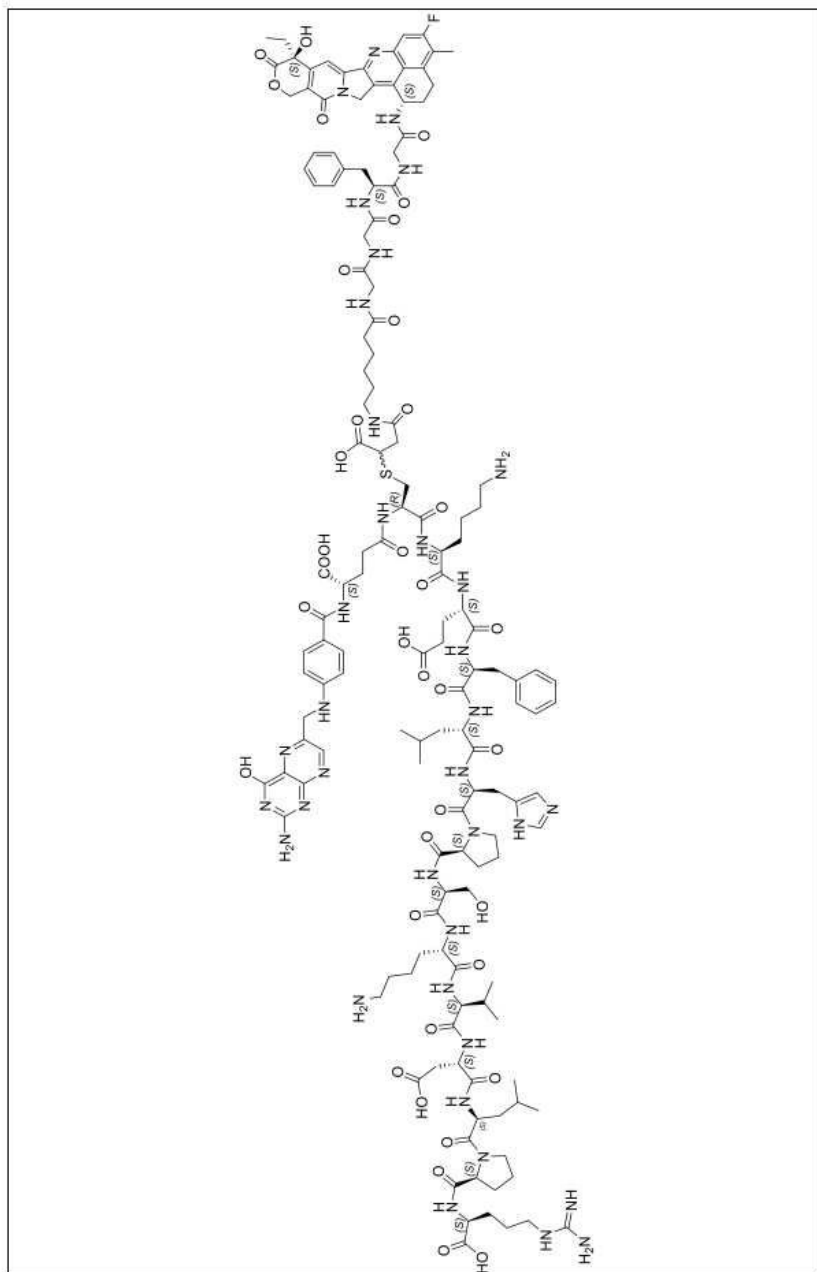


[0137]

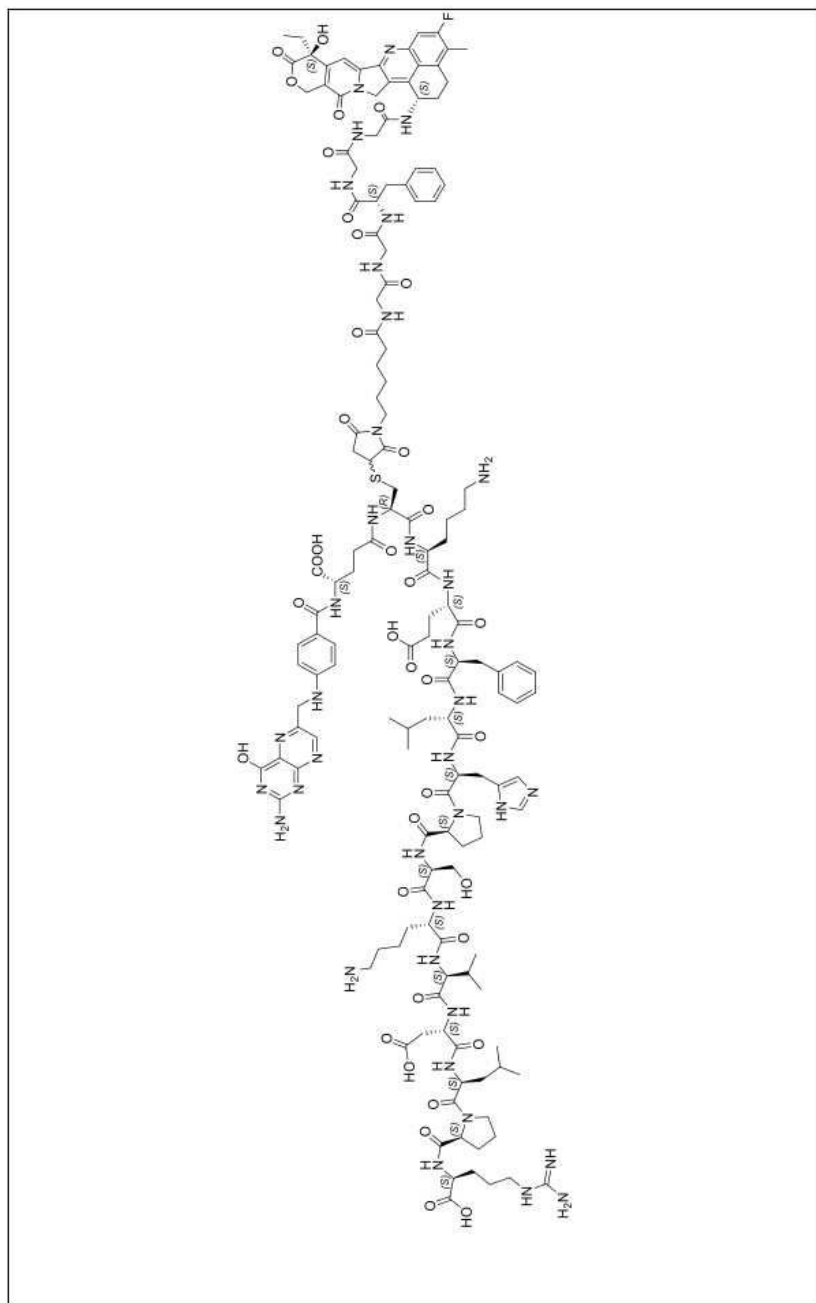




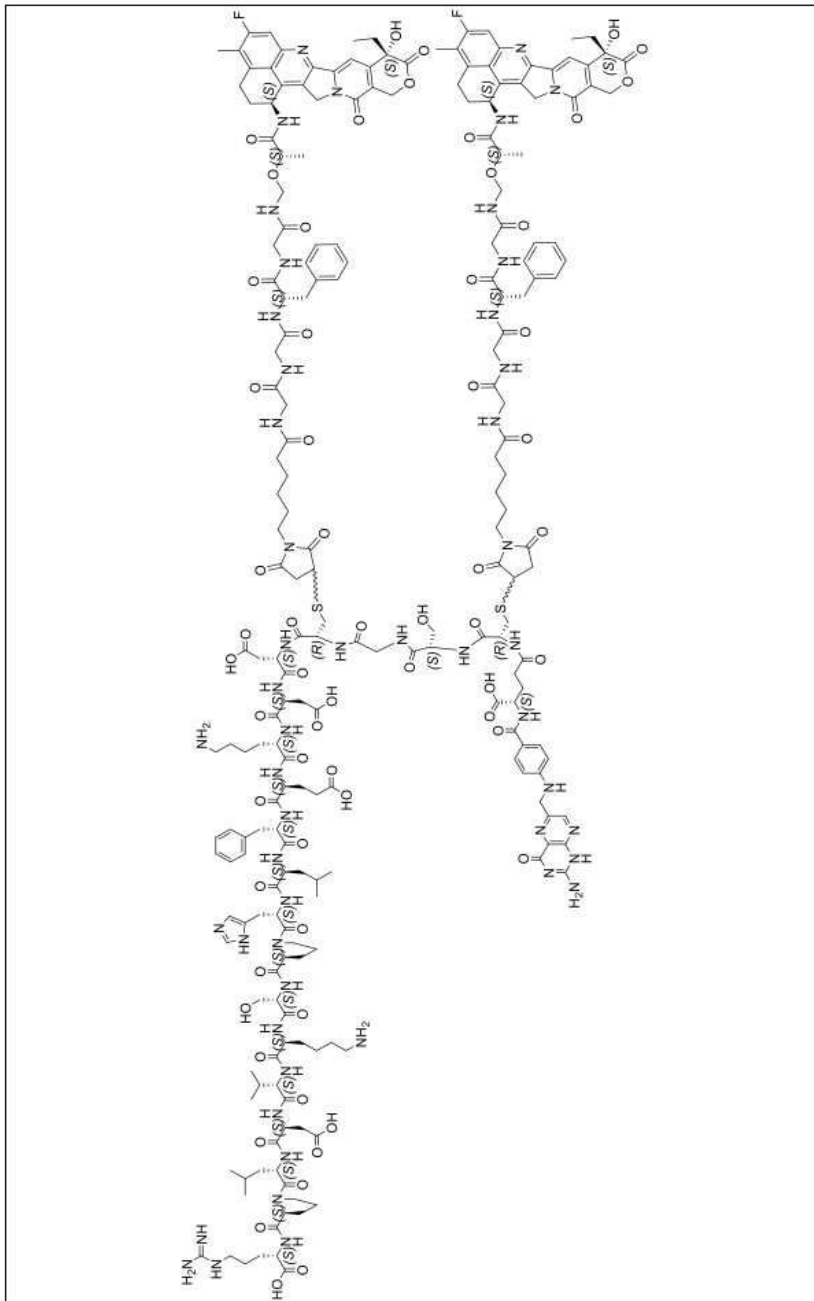
[0139]



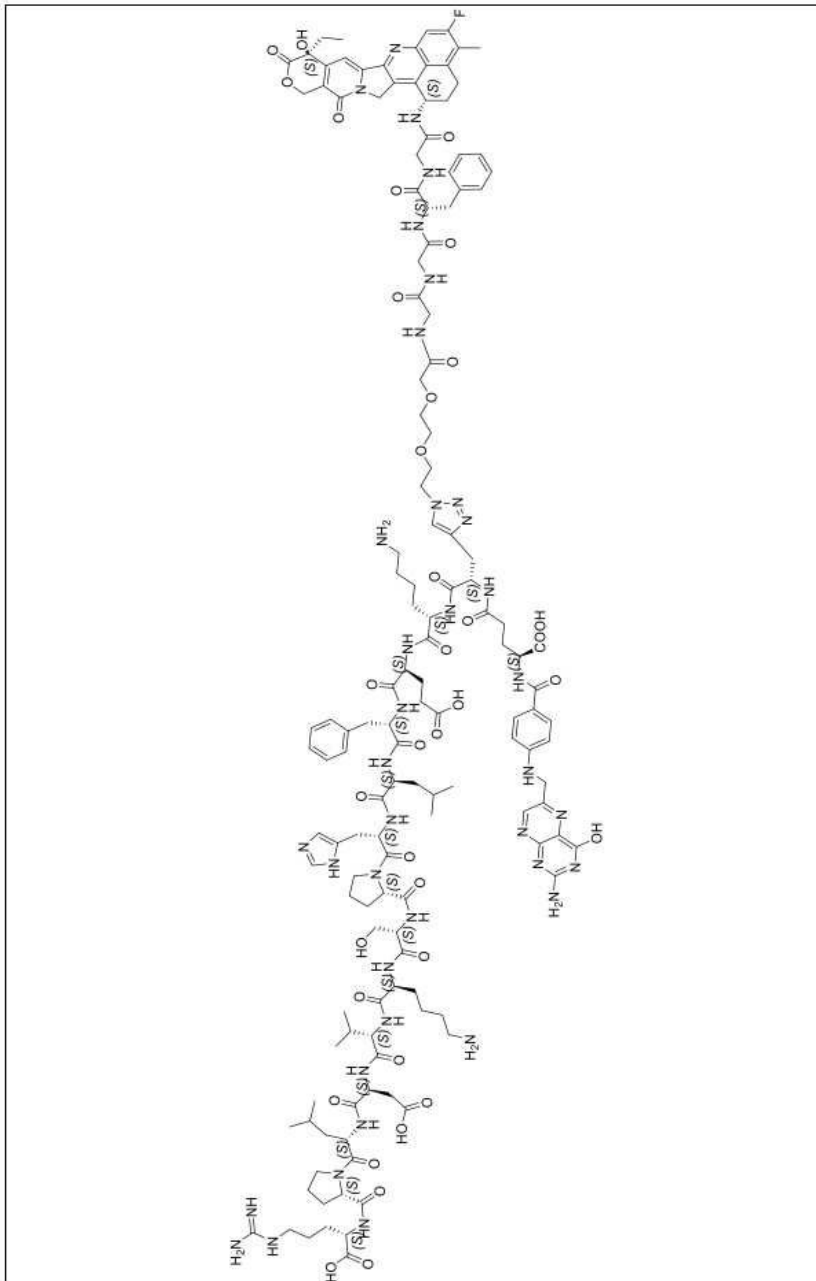
[0140]



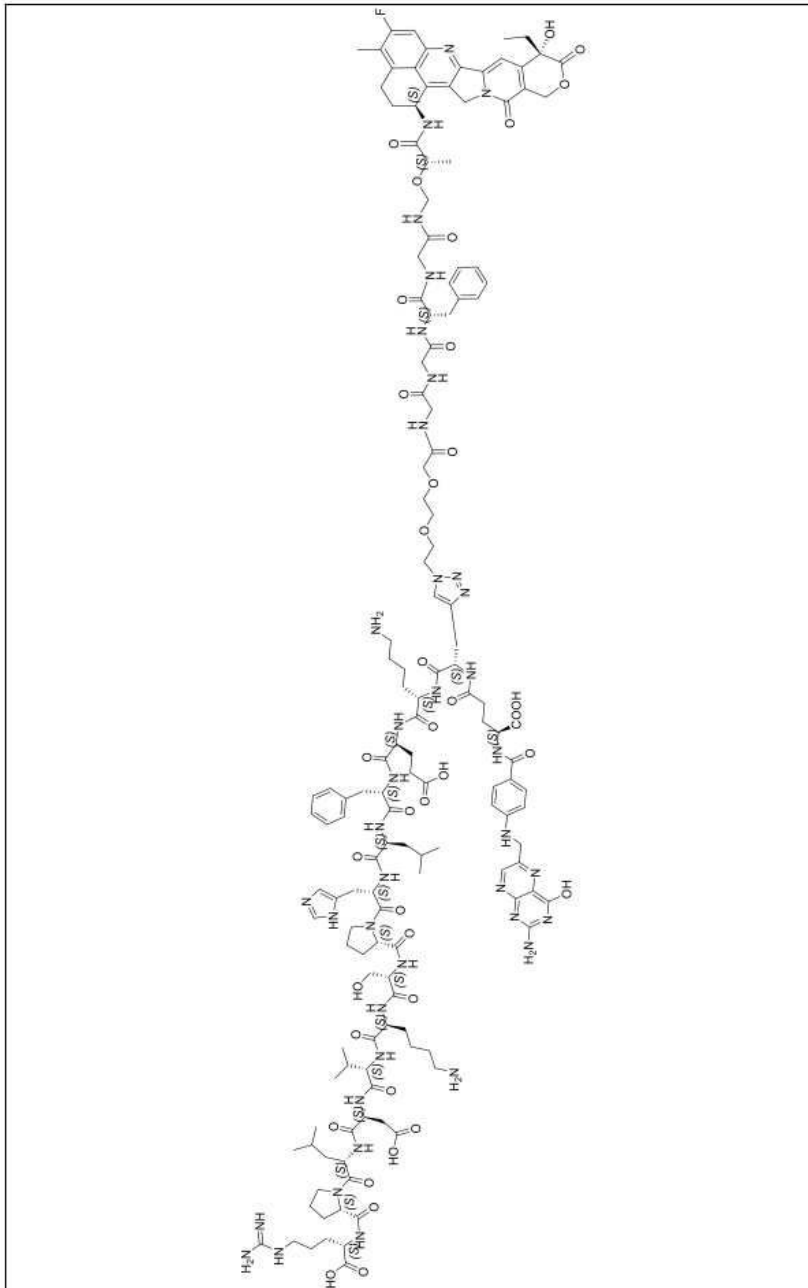
[0141]



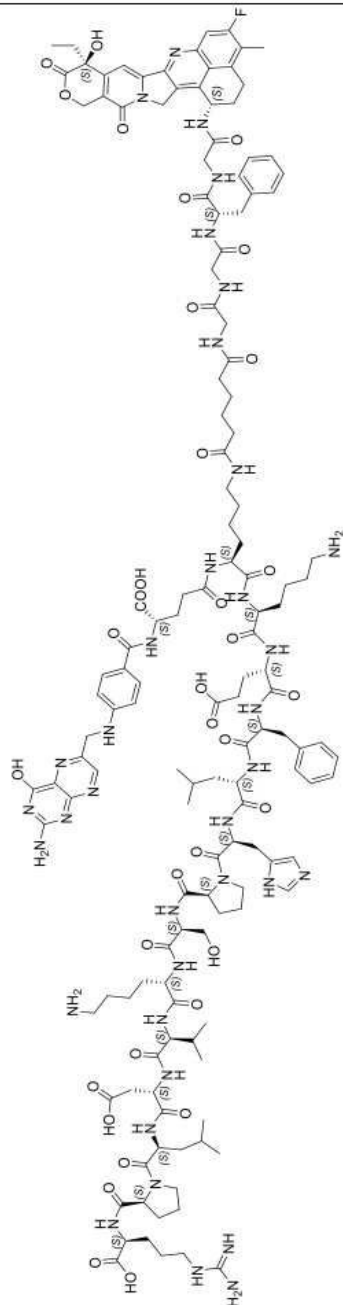
[0142]



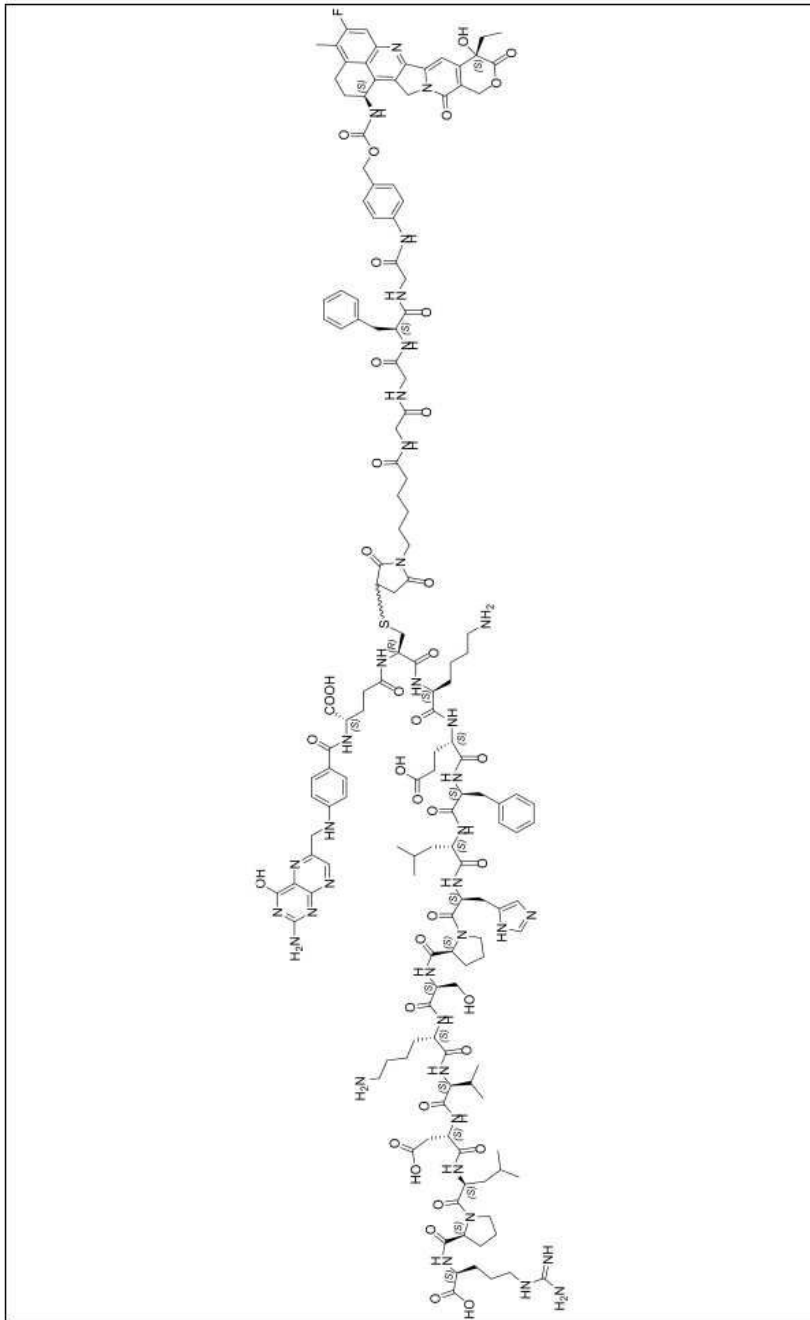
[0143]



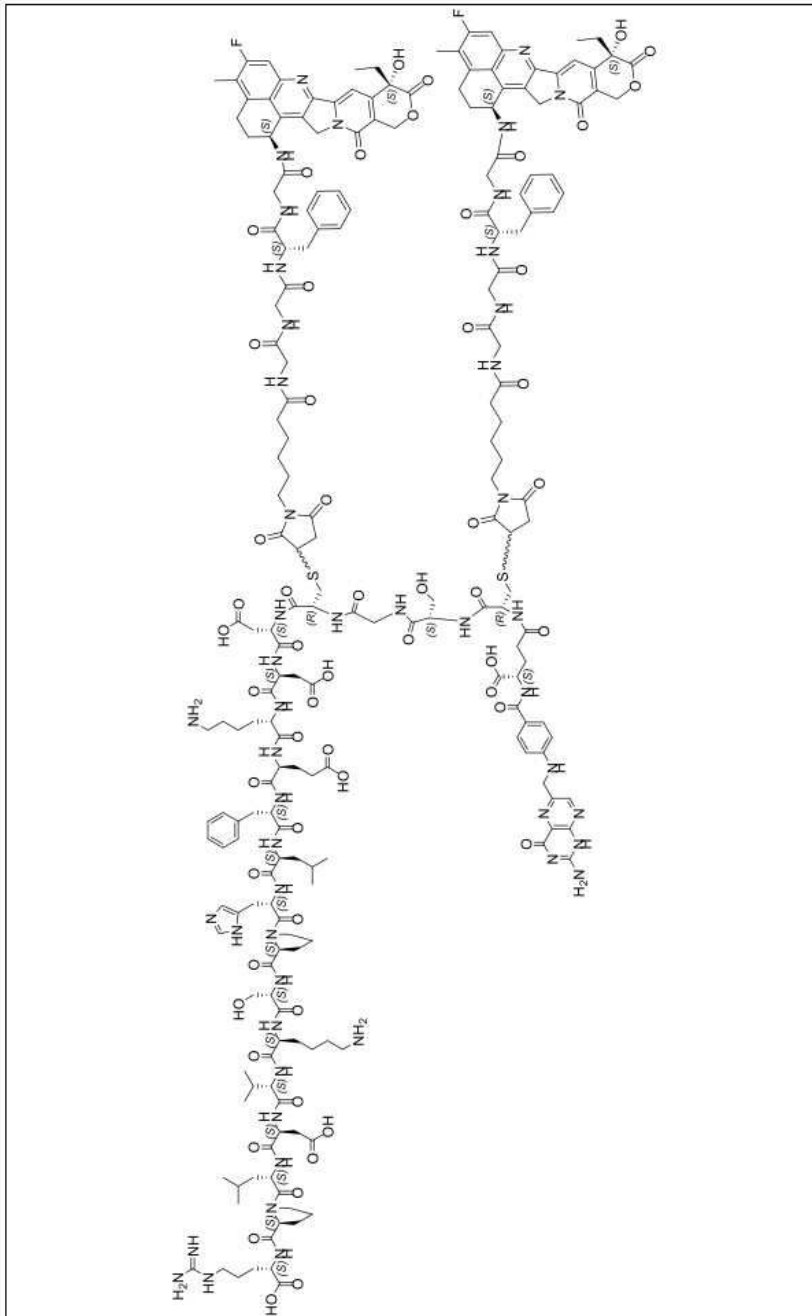
[0144]



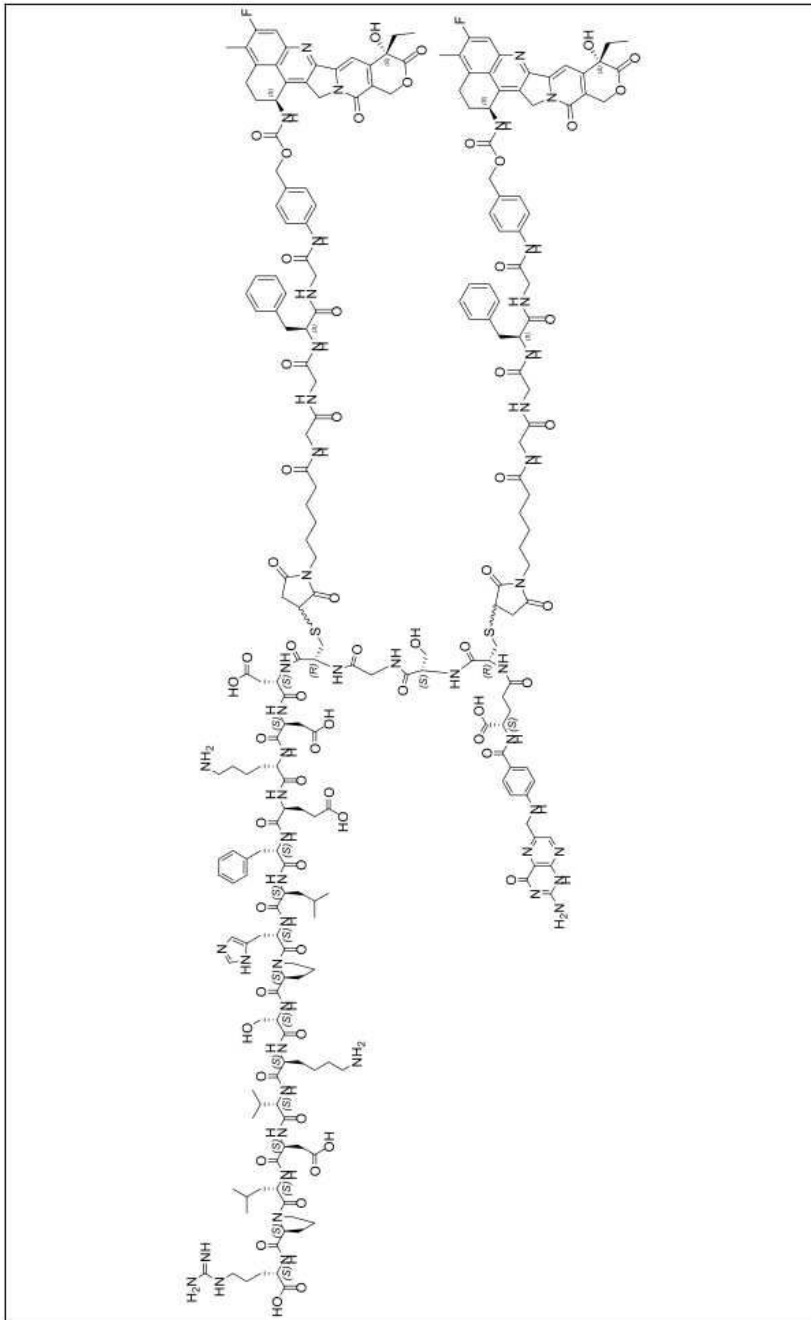
[0145]



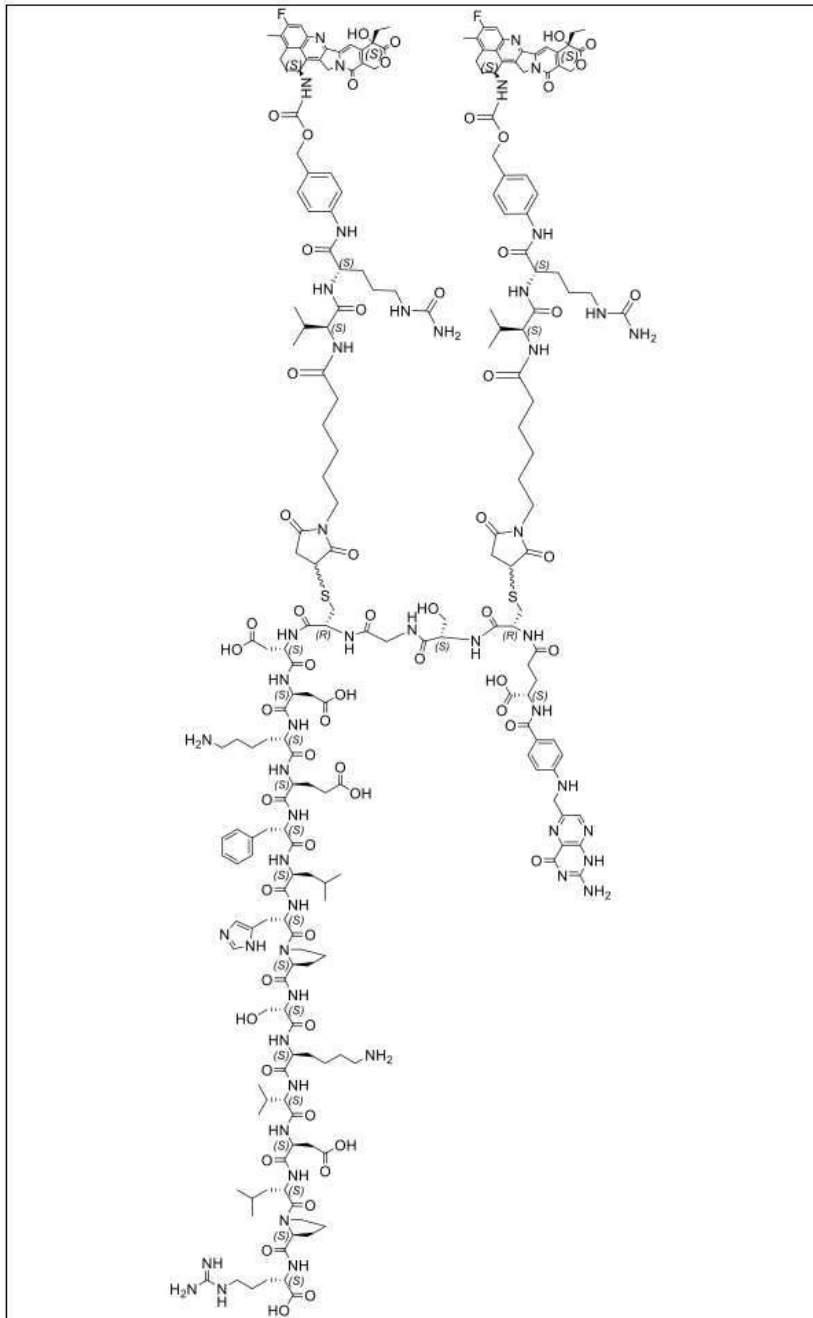
[0146]



[0148]



[0149]



[0150]

[0151]

본 출원의 다른 양태는 약학 조성물을 제공하고, 상기 약학 조성물은 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물은 정맥 내, 피하, 경구, 근육 내 또는 심실 내에 투여된다.

[0152]

본 출원의 또 다른 양태는 필요한 대상체에 페이로드를 전달하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에 치료 유효량의 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0153]

본 출원의 다른 양태는 대상체의 질환을 치료하기 위한 방법을 제공하고, 상기 방법은 상기 대상체에 치료 유효량의 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 방법은 하나 이상의 치료제를 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 약학 조성물과 병용하여 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0154]

본 출원의 다른 양태는 대상체의 질환을 치료하는 약물 제조에서 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에 따른 약학 조성물의 용도를 제공한다.

[0155] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원의 상기 질환은 암, 면역성 질환, 대사 질환, 신경 질환으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 암은 췌장암, 담도암, 간암, 유방암, 갑상선암, 결장직장암, 식도암, 폐암, 신장암, 백혈병, 난소암, 위암, 자궁암, 자궁내막암, 결장암, 고환암, 피부암, 전립선암, 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 면역성 질환은 자가면역질환이고, 바람직하게는, 상기 자가면역질환은 결합조직질환, 전신경화증, 류마티스관절염, 전신홍반성 루푸스로부터 선택된다. 대사 질환은 당뇨병, 통풍, 비만증, 저혈당, 고혈당 및 이상지질혈증으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 신경 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 두부 손상, 다발성경화증, 어지럼증, 혼수 및 뇌전증으로부터 선택된다.

[0156] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 방법은 하나 이상의 치료제를 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 약학 조성물과 병용 투여하는 단계를 더 포함한다.

[0157] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회, 주 2회, 주 3회, 3일 1회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 1일 3회이다.

[0158] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1-150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg 또는 150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 50 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 25 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0159] 도 1a는 테스트 중 투여 시간에 따른 마우스 체중의 변화이고, 도 1b는 MIAPaCa-2 이식 종양 모델의 각 그룹의 종양 부피의 시간에 따른 변화 곡선이며, 도 1a - 1b는 MIAPaCa-2 이식 종양 모델에 대한 본 출원에 따른 화합물의 종양 억제 효과가 우수한 것을 보여준다.

도 2a는 테스트 중 투여 시간에 따른 마우스 체중의 변화이고, 도 2b는 테스트 중 투여 시간에 따른 마우스의 초기 체중 대비 변화 상황이다.

도 3a는 테스트 중 투여 시간에 따른 래트 체중의 변화이고, 도 3b는 투여 기간 동안 각 그룹 테스트 동물의 음식 섭취량 변화이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0160] 이하의 설명은 본 출원의 다양한 실시형태를 설명하기 위한 것일 뿐이다. 따라서, 여기서의 구체적인 실시형태는 본 출원의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 아니된다. 당업자는 본 발명의 취지와 본 명세서의 설명에 기반하여 다양한 균등 방식 및 수정을 쉽게 얻을 수 있으며, 이러한 균등 실시형태가 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 본 출원에 인용된 공개 출판물, 특허 및 특허 출원을 포함한 모든 문헌은 전부 참조로서 본 출원에 포함된다.

[0161] 문맥에서 달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에 사용된 단수 형태 "일", "하나", "한 가지" 및 "해당" 또는 "상기"는 복수 참조를 포함한다.

[0162] 본 명세서에서 사용된 “포괄”, “포함”, “함유”, “내포” 및 “구비” 등과 같은 용어는 포괄성 또는 개방성이고, 별도의 요소, 서술하지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 용어 “……으로 구성”은 폐쇄적 표현이다.

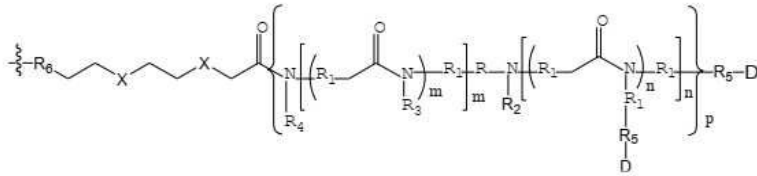
[0163] 본 출원의 일 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은

[0164] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_n 구조를 갖고,

[0165] 여기서,

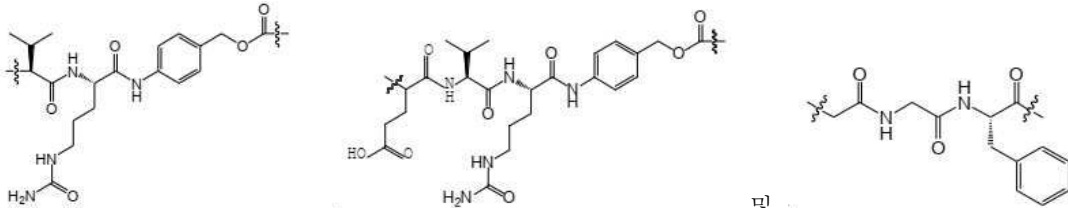
[0166] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0167] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



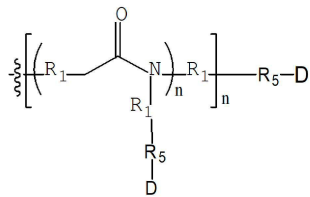
[0168]

[0169] 여기서,

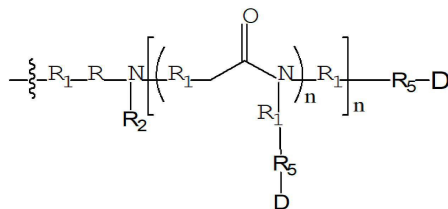


[0170] R은 H2N-C(=O)-, HO-C(=O)-, 및 H2N-C(=O)-로부터 선택되고;

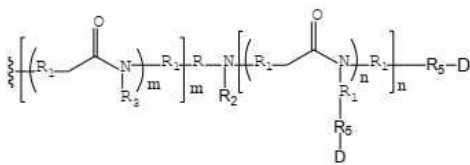
[0171] R1은 각각 결합 및 -CH2CH2C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;



[0172] R2는 각각 수소 및 -CH2CH2C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되고;

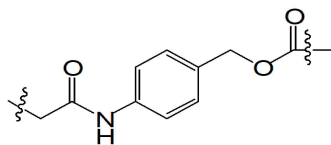


[0173] R3은 각각 수소 및 -CH2CH2C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;

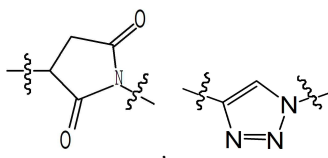


[0174] R4는 각각 수소 및 -CH2CH2C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되고;

[0175] R5는 각각 결합, -(CH2CH2O)3-CH2CH2-, -CH2C(O)-NH-CH2-, -CH2C(O)-, -CH2C(O)-NH-CH2C(O)- 및



로부터 독립적으로 선택되며;



[0176] R6은 각각 결합, -CH2CH2C(O)-NH-, 및 -CH2CH2C(O)-NH-CH2C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되고;

[0177] X는 각각 결합, C 및 0로부터 독립적으로 선택되며;

[0178] m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0179] n은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0180] p는 0 또는 1이고;

[0181] q는 1 내지 4의 정수이며;

[0182] D는 페이로드이다.

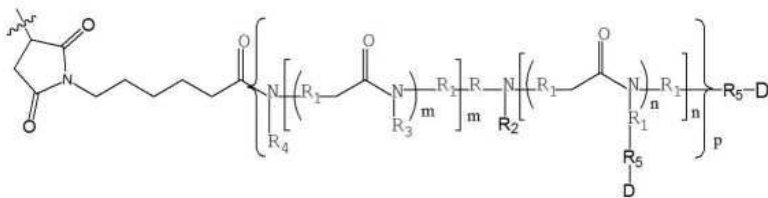
[0183] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은

[0184] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0185] 여기서,

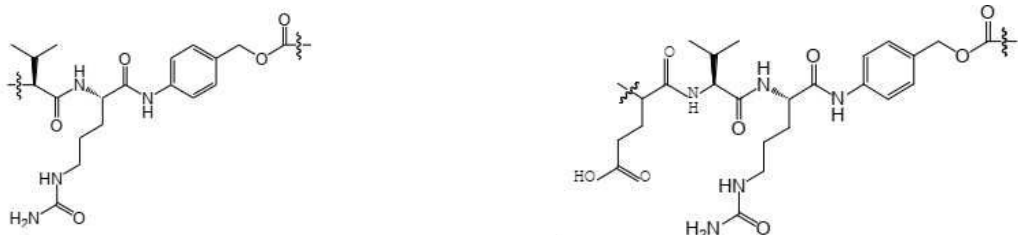
[0186] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0187] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



[0188]

[0189] 여기서,

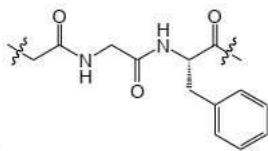


[0190]

R은

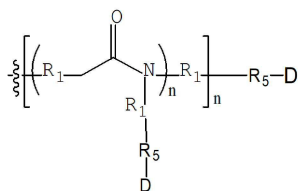
,

및



로부터 독립적으로 선택되고;

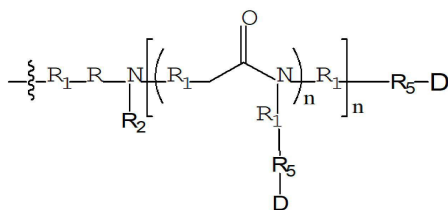
[0191] R₁은 각각 결합 및 -CH₂CH₂C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;



[0192]

R₂는 각각 수소 및

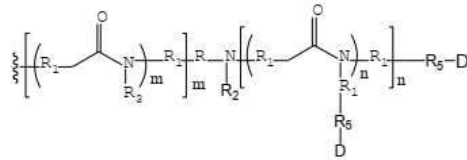
로부터 독립적으로 선택되고;



[0193]

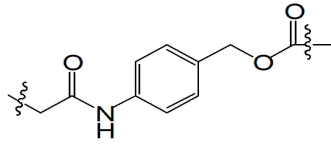
R₃은 각각 수소 및

로부터 독립적으로 선택되고;



[0194] R_1 는 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되며;

[0195] R_5 는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및



로부터 독립적으로 선택되고;

[0196] m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0197] n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0198] p 는 0 또는 1이고;

[0199] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0200] D 는 페이로드이다.

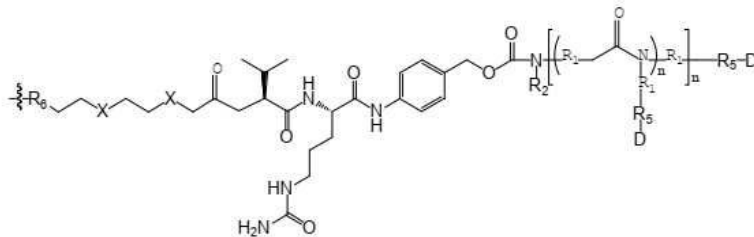
[0201] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은

[0202] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드) $_q$ 구조를 갖고,

[0203] 여기서,

[0204] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

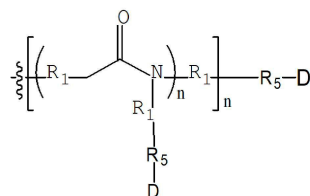
[0205] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,



[0206] .

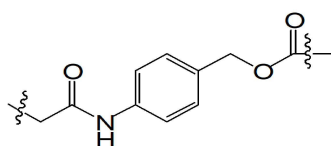
[0207] 여기서,

[0208] R_1 은 각각 결합 및 $-CH_2CH_2C(O)-NH-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

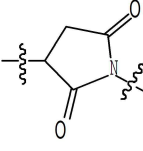
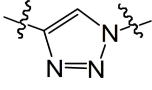
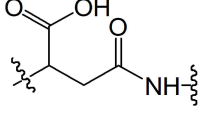


[0209] R_2 는 각각 수소 및 로부터 독립적으로 선택되고;

[0210] R_5 는 각각 결합, $-(CH_2CH_2O)_3-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)-NH-CH_2C(O)-$ 및



로부터 독립적으로 선택되며;

[0211] R_6 은 각각 결합, ,  및 로부터 독립적으로 선택되고;

[0212] X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0213] n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이며;

[0214] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0215] D 는 페이로드이다.

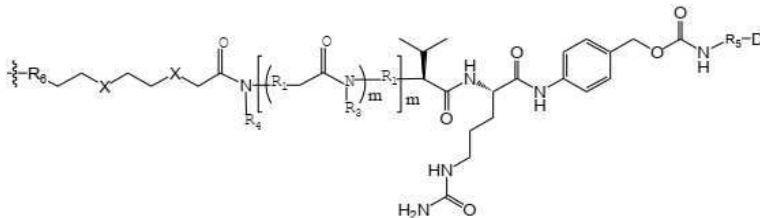
[0216] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은

[0217] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드) $_q$ 구조를 갖고,

[0218] 여기서,

[0219] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0220] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,

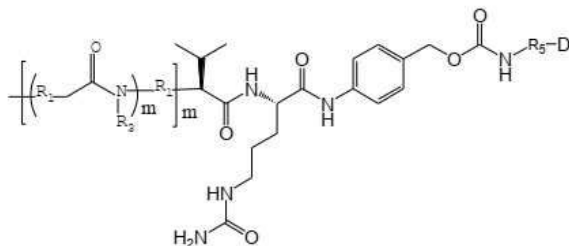


[0221] 여기서,

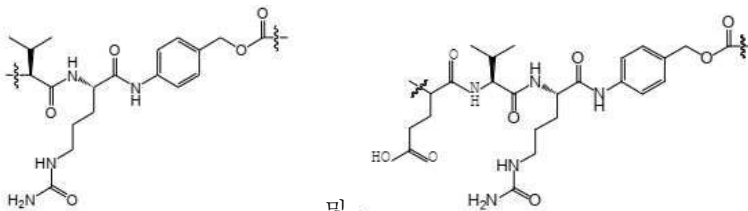
[0222] 여기서,

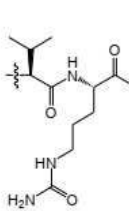
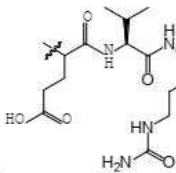
[0223] R_1 은 각각 결합 및 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 로부터 독립적으로 선택되며;

[0224] R_3 은 각각 수소 및 $-\text{R}_1-\text{R}-\text{NH}-\text{R}_5-\text{D}$ 로부터 독립적으로 선택되고;

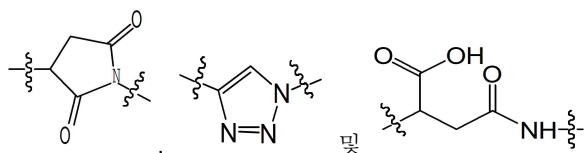


[0225] R_4 는 수소 또는  이고;



[0226] R 은  및 로부터 독립적으로 선택되며;

[0227] R_5 는 각각 결합, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 및 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$ 로부터 독립적으로 선택되며;



[0228] R₆은 각각 결합, , , N=N 및 NH₂로부터 독립적으로 선택되고;

[0229] X는 각각 결합, C 및 0로부터 독립적으로 선택되며;

[0230] m은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

[0231] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0232] D는 페이로드이다.

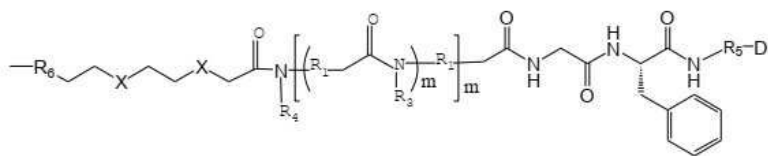
[0233] 본 출원의 다른 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은

[0234] 다중 리간드 모이어티-(링커-페이로드)_q 구조를 갖고,

[0235] 여기서,

[0236] 상기 다중 리간드 모이어티는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 두 개의 리간드를 포함하고,

[0237] 상기 링커-페이로드 모이어티는 이하의 구조를 가지며,

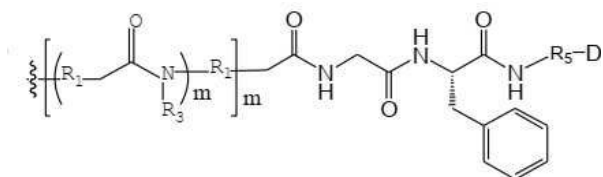


[0238]

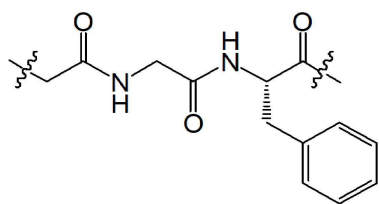
[0239] 여기서,

[0240] R₁은 각각 결합 및 -CH₂CH₂C(O)-NH-로부터 독립적으로 선택되며;

[0241] R₃은 각각 수소 및 -R₁-R-NH-R₅-D로부터 독립적으로 선택되고;

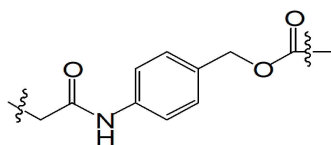


[0242] R₄는 수소 또는  이고;

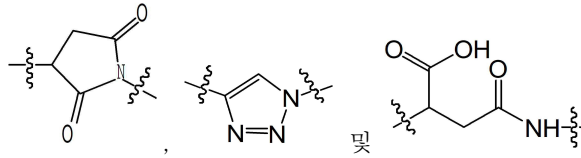


[0243] R은  이며;

[0244] R₅는 각각 결합, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 및



로부터 독립적으로 선택되고;



[0245] R_6 은 각각 결합, , 및 로부터 독립적으로 선택되며;

[0246] X 는 각각 결합, C 및 O로부터 독립적으로 선택되며;

[0247] m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고;

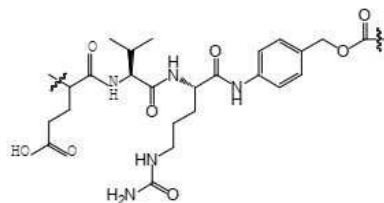
[0248] q 는 1 내지 4의 정수이며;

[0249] D 는 페이로드이다.

[0250] 본 출원에 사용된 용어 “리간드”는 다양한 화학 분자 또는 펩티드를 포함할 수 있고, 이는 선택된 타겟에 대해 특이적 결합 친화성을 가지며, 선택된 타겟은 예를 들어 세포 표면 수용체, 세포 표면 항원, 세포, 조직, 기관 등일 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 리간드는 표적 세포의 표면에서 발현되는 단백질 또는 마커에 특이적으로 결합될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 리간드는 10^{-6} ~ 10^{-11} M(K_d 값)의 친화성으로 세포 표면 단백질 또는 마커에 결합된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 리간드는 적어도 10^{-7} , 적어도 10^{-8} , 적어도 10^{-9} M(K_d 값)의 친화성으로 세포 표면 단백질 또는 마커에 결합된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 리간드는 10^{-6} 미만, 10^{-7} 미만, 10^{-8} M(K_d 값) 미만의 친화성으로 세포 표면 단백질 또는 마커에 결합된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 리간드는 일정한 친화성으로 세포 표면 단백질 또는 마커에 결합되고, 상기 일정한 친화성은 동일 비표적 세포 표면 단백질 또는 마커와의 친화성에 비해, 표적 세포 표면 단백질 또는 마커에 대한 리간드의 친화성이 적어도 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 8배, 10배, 20배, 50배, 100배 이상 높은 것을 의미한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 세포 표면 단백질 또는 마커는 표적 세포(예를 들어, 암세포)에서의 발현이 정상 세포에서의 발현보다 현저히 높다. 본 출원에서 사용되는 용어 “현저”는 통계학 상의 현저한 차이 또는 당업자가 인식할 수 있는 현저한 차이를 의미한다.

[0251] 본 명세서에 기재된 “다중 리간드 모이어티”는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 적어도 2개의 리간드를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 다중 리간드 모이어티는 3개의 리간드를 포함하고, 여기서 제1 리간드 및 제2 리간드는 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하고, 제3 리간드가 타겟팅하는 세포 표면 분자는 전술한 2개의 리간드가 타겟팅하는 세포 표면 분자와 서로 같거나 또는 서로 다를 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 다중 리간드 모이어티는 4개 이상의 리간드를 포함할 수 있다.

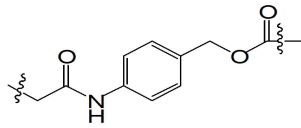
[0252] 본 출원에서 사용되는 용어 “타겟팅”은 리간드 또는 리간드를 함유하는 접합체 화합물이 세포 표면 분자에 특이적으로 결합되고, 리간드 또는 리간드를 함유하는 접합체 화합물에 대한 표적 세포의 내포 작용을 유발하거나 촉진하며, 리간드 또는 리간드를 함유하는 접합체 화합물이 표적 세포 주변에서 밀집 및/또는 표적 세포에 진입하도록 유발하거나 촉진하는 것을 의미한다.



[0253] 일부 실시 형태에 있어서, R 은 이다.

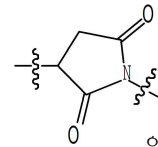
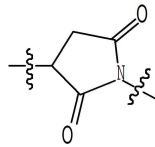
[0254] 일부 실시 형태에 있어서, R_1 은 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-$ 이다.

[0255] 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 이다. 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는

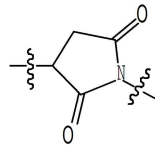


이다. 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2$ 가 아니다.

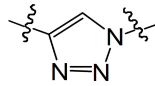
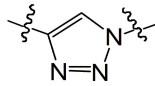
[0256] 일부 실시 형태에 있어서, m 은 각각 독립적으로 0 또는 1이고, n 은 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 각각 독립적으로 0 또는 1이다. 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 0이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, m 은 0이고, n 은 0이며, R_5 는 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 가 아니다.



[0257] 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결

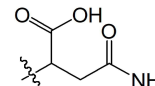
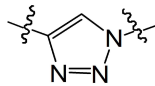


합이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은

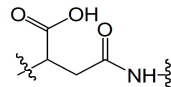


이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결합이다. 또 다른 일부 실시 형태

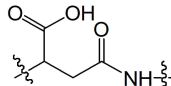
에 있어서, R_6 은 이고, X 는 0이다. 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은 이다. 일부 실시



형태에 있어서, R_6 은 이고, X 는 결합이다. 또 다른 일부 실시 형태에 있어서, R_6 은



이고, X 는 0이다.



[0258] 일부 실시 형태에 있어서, p 는 0이다.

[0259] 본 출원에서 사용되는 용어 “링커”는 페이로드를 다중 리간드 모이어티와 공유적으로 연결하는 분자 또는 모이어티를 의미한다. 링커는 페이로드를 적어도 하나의 리간드에 연결시키기 위한 작용기를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 작용기는 두 개의 반응성 모이어티를 포함할 수 있고, 하나는 페이로드에 연결되고, 다른 하나는 리간드에 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 작용기는 서로 상이하다. 일부 실시 형태에 있어서, 작용기는 티올 반응성 모이어티 및 아민 반응성 모이어티를 함유하는 기(group)를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 작용기는 서로 같다. 일부 실시 방안에 있어서, 링커에 함유된 아미노산 중의 카르복실산은 아마이드화된다. 일부 실시 방안에 있어서, 링커는 짧은 사슬의 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다(예를 들어, 2-10, 2-8, 3-8, 4-8, 4-7, 4-6 또는 5개의 중복 단위를 포함). 일부 실시 방안에 있어서, 링커는 아지드기를 포함한다. 일부 실시 방안에 있어서, 링커는 알키닐기를 포함한다.

[0260] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 링커를 형성하기 전에, 페이로드 및 리간드를 연결하기 위한 이러한 분자는 Click 반응을 통해 연결된다. 본 출원에 따른 “click 반응”은 고효율 및 높은 선택성을 갖는 화학 합성 방법이다. Click 반응은 효율적인 연결 유닛을 형성하는 것을 통해 여러 분자 단편을 스플라이싱하고, 전체 반응 과정이 간단하고 빠르며 부산물이 적다. 일부 click 반응의 구현에는 티올과 올레핀의 부가 반응, 아지드와 알킨의 고리화 반응을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0261] 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 혈액 순환 과정에서 의도치 않게 페이로드가 방출되지 않도록 충분히 안정되어, 표적 세포 또는 조직으로의 페이로드 유효량을 증가시키고 독성을 피하도록 한다. 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 표적 세포 주변 또는 내부에서 페이로드를 방출하여, 표적 세포를 효과적으로 사멸하거나 표적

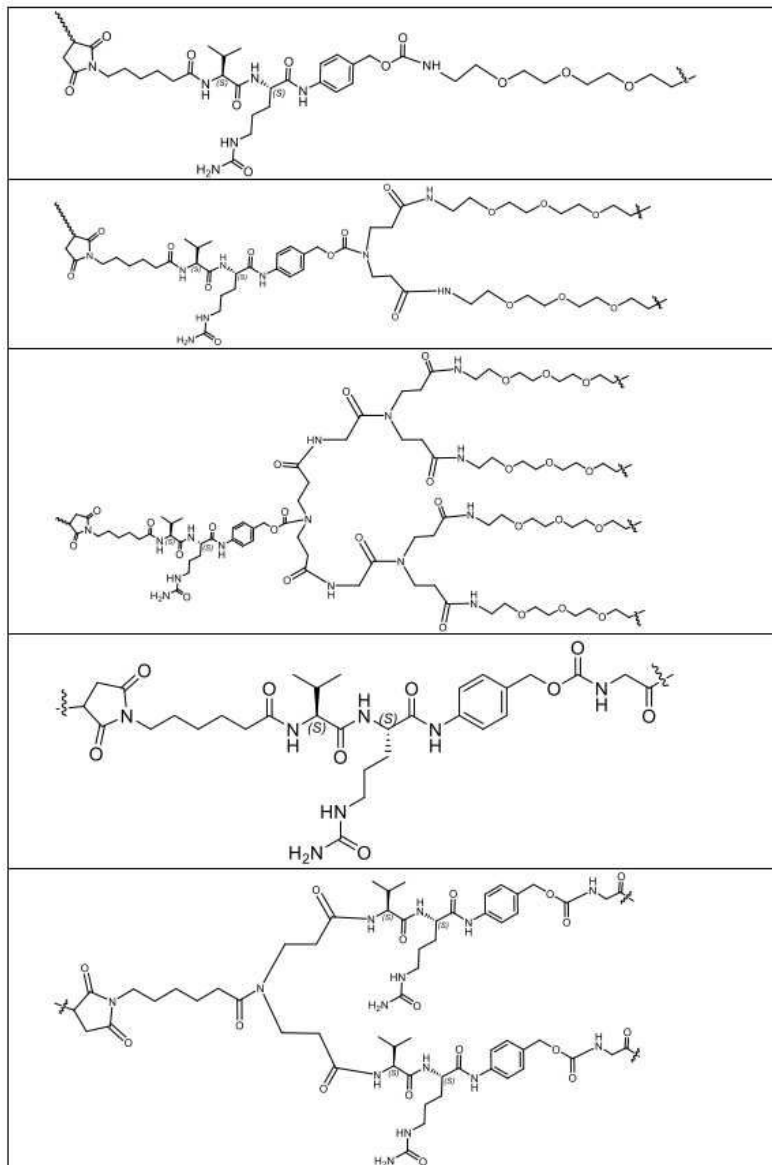
세포의 기능을 차단할 수 있다.

[0262] 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 비분해성이다. 본 출원에 사용되는 용어 비분해성 링커는 세포 내 대사 기간 동안 대체로 완전하게 유지되는 링커를 의미한다.

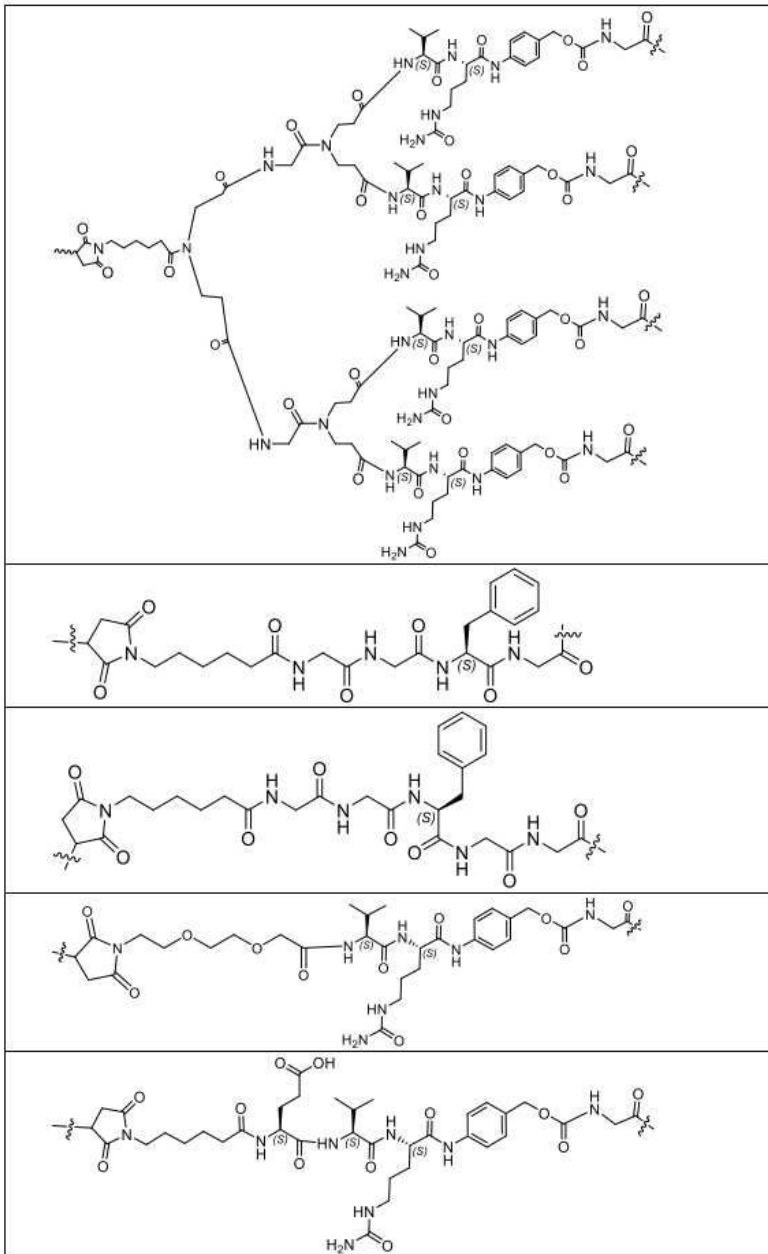
[0263] 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 분해성이다. 일부 실시 형태에 있어서, 분해성 작용기는 표적 세포 외에서 충분히 안정적이거나, 표적 세포에 진입한 후 분해되어 페이로드를 방출한다. 일부 실시 형태에 있어서, 분해성 작용기는 표적 세포 중의 분해 효율이 혈액 또는 혈청 중의 분해 효율에 비해 적어도 10, 20, 30, 50, 100배 이상 높다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 분해성 링커는 가수분해, 효소 반응 또는 환원 반응 또는 pH 변화를 통해 분해될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 특정 생리 환경에서(예를 들어, 적절한 pH 환경에서) 분해성이다. 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 pH가 약 6.5 이하의 산성 환경에서 분해되거나 또는 효소와 같은 시약에 의해 분해될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 링커는 분해제에 민감하다. 예를 들어, pH, 산화 환원 전위 또는 분해성 분자의 존재 등이 포함된다.

[0264] 일부 실시 형태에 있어서, 링커 내부는 펩티드 결합을 통해 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 이러한 펩티드 결합은 표적 세포 주변 또는 표적 세포에서 고도로 또는 특이적으로 발현되는 프로테아제에 의해 분해될 수 있고, 예를 들어 리소좀 또는 엔도좀 내의 카텝신 B에 의해 분해될 수 있다.

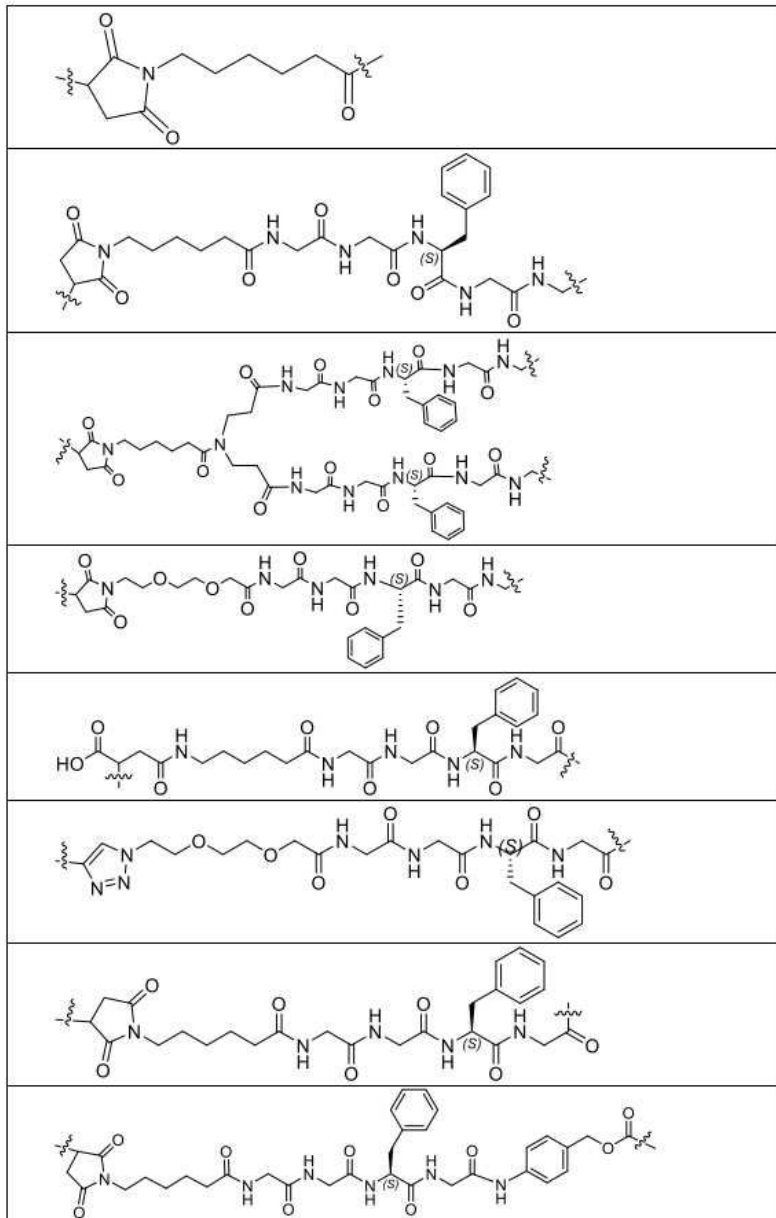
[0265] 일부 실시 형태에 있어서, 상기 링커는 이하의 그룹으로부터 선택되는 구조를 갖는다.



[0266]



[0267]



[0268]

[0269]

본 출원에 사용되는 용어 “페이로드”는 표적 세포 또는 조직에 전달될 분자 또는 물질을 의미한다. 상기 분자는 독성과 같은 생물학적 활성을 갖는 분자일 수 있다. 일부 경우, 페이로드 및 생물학적 활성분자는 상호 교환하여 사용될 수 있다. 비제한적으로, 페이로드는 대상체 중의 질환을 진단, 치료 또는 예방하기 위한 임의의 분자 또는 물질일 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 페이로드는 연구자, 의사, 의사 또는 다른 전문의가 찾고 있는 질환의 예방, 억제, 개선 또는 치료를 위해 조직, 시스템, 동물 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적인 반응을 유도하는 임의의 약제일 수 있다. 일부 실시 방법에 있어서, 상기 페이로드는 약 5 kDa 이하의 분자량을 갖는다. 일부 실시 방법에 있어서, 상기 페이로드는 약 1.5 kDa 이하의 분자량을 갖는다. 일부 실시 방법에 있어서, 상기 페이로드는 적절한 약물 승인 및 등록 기관(FDA, EMEA 또는 NMPA)에 의해 사용되기에 안전하고 효과적이라고 인정된 약물 또는 진단 시약이다.

[0270]

일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 페이로드는 항암제, 방사성 물질, 비타민, 항-AIDS 약물, 항생제, 면역 억제제, 항바이러스 약물, 효소 억제제, 신경 독소, 오피오이드 약물, 세포-세포 외 기질 상호작용의 조절제, 혈관 확장제, 항고혈압제, 최면제, 항히스타민제, 항경련제, 근육이완제, 항과민성 물질, 항경련제 및 근육 수축제, 항기생충제 및/또는 항원생동물제, 진통제, 해열제, 스테로이드제 또는 비스테로이드성 항염증제, 항혈관형성인자, 항분비인자, 항응고제 및/또는 항혈전형성제, 국소마취제, 프로스타글란딘, 항우울제, 항정신병 약물, 구토억제제 또는 영상제를 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0271]

일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 페이로드는 본 출원에 따른 접합체 화합물에 연결되기 전에 자유 아

미노기 또는 카르복실기를 갖고, 페이로드르는 상기 아미노기 또는 카르복실기를 통해 접합체 화합물의 대응 모이 어티(예를 들어, 링커)의 기와 아실화 반응 또는 click 반응을 일으켜 접합체 화합물에 접합된다.

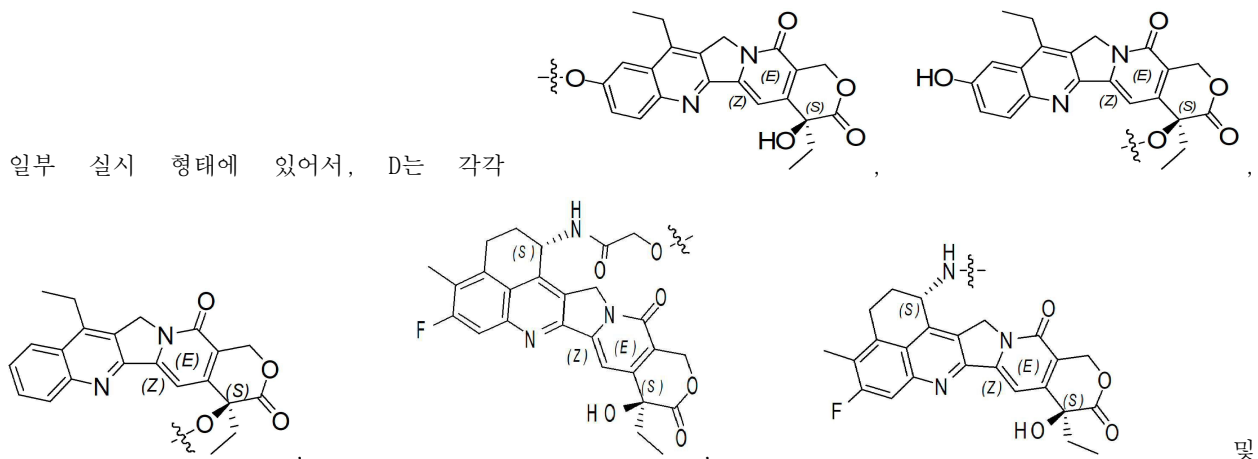
[0272] 일부 실시 형태에 있어서, 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 1개, 2개, 3개, 4개 이상의 페이로드를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 페이로드르는 소분자 화합물, 뉴클레오타이드(예를 들어, DNA, 플라스미드 DNA, RNA, siRNA, 안티센스 올리고 뉴클레오타이드 또는 압타머 등), 펩티드 또는 단백질(예를 들어, 효소)이다. 일부 실시 형태에 있어서, 페이로드르는 소분자 화합물 또는 펩티드이다.

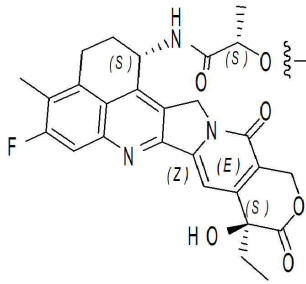
[0273] 일부 실시 형태에 있어서, 페이로드로서의 펩티드에 포함된 아미노산 잔기는 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 12개, 15개, 18개 또는 20개이다. 일부 실시 형태에 있어서, 페이로드로서의 펩티드에 포함된 아미노산 잔기는 최대 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 12개, 15개, 18개 또는 20개이다.

[0274] 본 출원에 사용된 “소분자 화합물”은 약 2 kDa 이하의 분자량을 갖는 화합물을 의미한다. 일부 실시 형태에 있어서, 소분자 화합물은 약 1.5 kDa 이하의 분자량을 갖는다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 소분자 화합물은 약 1 kDa, 800 Da, 700 Da, 600 Da 또는 500 Da 이하의 분자량을 갖는다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원의 소분자 화합물은 캄프토테신 및 이의 임의의 유도체(예를 들어, SN38, Dx 또는 Dxd), 메이탄신 및 이의 임의의 유도체, 방사성 금속 착물, 시클로옥시게나아제-2 저해제 및 이의 임의의 유도체(예를 들어, 셀레코시브), 파클리탁셀 및 이의 임의의 유도체, 에포티론 및 이의 임의의 유도체, 블레오마이신 및 이의 임의의 유도체, 닥티노마이신 디 및 이의 임의의 유도체, 플리카마이신 및 이의 임의의 유도체 및 마이토마이신 C 및 이의 임의의 유도체로 이로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 소분자 화합물은 캄프토테신 및 이의 임의의 유도체이다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 캄프토테신은 엑사테칸이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 소분자 화합물은 암을 완화 또는 치료하기 위한 약물이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 소분자 화합물은 자가면역 질환을 완화 또는 치료하기 위한 약물임이다.

[0275] 본 출원에 사용된 용어 “캄프토테신”은 주로 니사나무과 식물 회수(*Camptotheca acuminata*)로부터 유래되고, 강한 항종양 활성을 나타내는 세포독성 알칼로이드를 의미한다. 본 출원에 따른 캄프토테신 및 이의 유도체는 현재 이미 존재하거나 또는 추후 생성될 캄프토테신 및 이의 유도체를 의미한다. 본 출원에 따른 캄프토테신 및 이의 유도체는 캄프토테신, 이리노테칸, SN38, SN22, Dxd, 엑사테칸(DX-8951), 토포테칸, GI-147211C, 하이캄틴, 9-아미노캄프토테신, 7-하이드록시메틸 캄프토테신, 7-아미노메틸 캄프토테신, 10-하이드록시캄프토테신, (20S)-캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 지마테칸, 카레니테신(karenitecin), 실라테칸(silatecan), 루르토테칸, 엑사테칸, 디플로모테칸, 벨로테칸 및 S39625을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에 있어서, 소분자 화합물은 SN38, SN22, Dxd 및 엑사테칸(DX-8951)이다. 일부 실시 형태에 있어서, 소분자 화합물은 젯산-엑사테칸이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 소분자 화합물은 엑사테칸(DX-8951)이다.

[0276] 일부 실시 형태에 있어서, D는 각각





로부터 독립적으로 선택된다.

- [0277] 일부 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA, SSTR2, PD-L1, PD1, Her2, Trop2, Her3, 4-BBL, 4-1BB, CD70, CD27, CD155, CD122, CD113, CD28, CD86/80, CD160, ICOSL, ICOS, CD40, CD40L, OX40, OX40L, GITRL, GITR, NECTIN4, LRP1, GLUT1, EGFR1, AXL, CD44, Claudin18.2, APN, DLL3, CEACAM5, FZD10, TFR3, MET, IGF1R, CCKBR, LFA1, GPR87, GM-CSF, GM-CSFR, TIM3, TLR패밀리, HHLA2, MHCII 항원, TCR, CTLA-4, IGIT, Galectin-3, Galectin-9, TIM-3, HVEM, BTLA, VISTA, 포스파티딜세린, LAG3, LILRB4, SIGLEC15, NKG2A, NKG2D, SLAMF7, KIR2DL1, KIR2DL2, KIR2DL3, FGFR1, FGFR2, FGFR4 및 NeuGcGM3으로부터 선택된다.
- [0278] 일부 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택된다.
- [0279] 일부 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1, PSMA 및 FOLR1 또는 SSTR2 및 FOLR1이다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 세포 표면 분자는 각각 TRPV6 및 FOLR1이다.
- [0280] 일부 실시 형태에 있어서, FOLR1을 타겟팅하는 리간드는 염산 또는 이의 유사체로부터 선택된다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 염산 유사체는 5-메틸테트라하이드로폴레이트, 5-포미테트라하이드로폴레이트, 메토타렉세이트 및 5,10-메틸렌테트라하이드로폴레이트로부터 선택된다.
- [0281] 일부 실시 형태에 있어서, SSTR2를 타겟팅하는 리간드는 옥트레오티드 및 이의 임의의 유사체로부터 선택된다.
- [0282] 일부 실시 형태에 있어서, 리간드 모이어티는 세포 표면 분자를 타겟팅하는 3개 이상의 리간드를 포함한다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 세포 표면 분자는 TRPV6, FOLR1, PSMA 및 SSTR2로부터 선택된다.
- [0283] TRPV6, 즉 수용체 잠재적 양이온 채널 하위 패밀리 V 멤버 6(transient receptor potential cation channel subfamily V member 6)은 칼슘 이온의 세포 외에서 세포 내로의 능동 전달을 매개하는 고도로 선택적인 칼슘 이온 막관통 운반 채널이다. 인간의 정상적인 신장, 위장관, 췌장, 유방, 침샘 등에서, 주로 장상피세포에서 발현되며, 칼슘 이온의 세포 내로의 운반에 참여하므로, TRPV6 채널의 수 또는 기능이 변화되면 칼슘 이온 조절의 변화를 유도할 수 있고, 나아가 관련 조직 및 장기의 구조적 또는 기능적 이상을 유발할 수 있다. TRPV6은 정상적인 조직에 비해 유방암, 담관암, 난소암, 폐 편평암 및 전립선암 등 악성 종양에서 발현이 유의하게 높았으며, 그 비정상적인 발현은 종양의 형성과 진행에 관련이 있을 수 있다.
- [0284] FOLR1은 나노몰의 친화력으로 염산을 결합시켜 수용체에 의해 매개되는 내포 작용을 촉진하는 글리코실포스파티딜이노시톨(GPI)-앵커 당단백질이다. 난소암 및 폐암을 포함하는 빠르게 성장하는 고형 악성 종양은 모두 염산에 의존하여 대사되고 핵산을 합성한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 표적 분자는 FOLR1을 타겟팅하는 리간드를 포함한다.
- [0285] PSMA는 "전립선 특이적 막 항원"을 의미하고, 전립선 상피세포의 막에 존재하는 II형 막 당단백질로서, 750개의 아미노산으로 구성되고, 세포 내 영역에 19개의 아미노산, 형질 외 영역에 24개의 아미노산, 세포 외 영역에 707개의 아미노산을 갖는다. 전립선 특이적 막 항원은 정상적인 전립선 상피세포에서 발현되지만, 전립선암 세포에서는 훨씬 높은 수준으로 발현된다. 임상 검출에 사용되는 기존 전립선 특이적 항원에 비해, 전립선 특이적 막 항원은 더욱 민감하고 특이적인 전립선암 종양 마커이고, 특히 호르몬 난치성 전립선암과 전립선암 전이 병변에서 모두 고도로 발현되며, 전립선암과 다른 유형의 악성 종양을 구별하는데 높은 민감도 및 특이성을 갖는다. 동시에, 다양한 비전립선 유래 고형 종양(폐암, 방광암, 위암, 췌장암, 신장암, 결장직장암 등)에서도 전립선 특이적 막 항원은 종양 혈관 내피 세포에서 고도로 특이적으로 발현된다.
- [0286] SSTR2 즉 소마토스타틴 수용체-2는 소마토스타틴 또는 이의 합성 유사체에 의해 활성화될 수 있는 G 단백질 결합 수용체이다. SSTR2는 소마토스타틴 수용체의 5가지 아형 중 하나로 종양 발달과 관련이 있는 것으로 인식된다. 소마토스타틴 또는 소마토스타틴 유사체는 SSTR2를 통해 종양 세포의 증식을 억제할 수 있다.
- [0287] 일부 실시 형태에 있어서, 상이한 세포 표면 분자를 타겟팅하는 리간드는 서로 직접 연결되거나 또는 스페이서

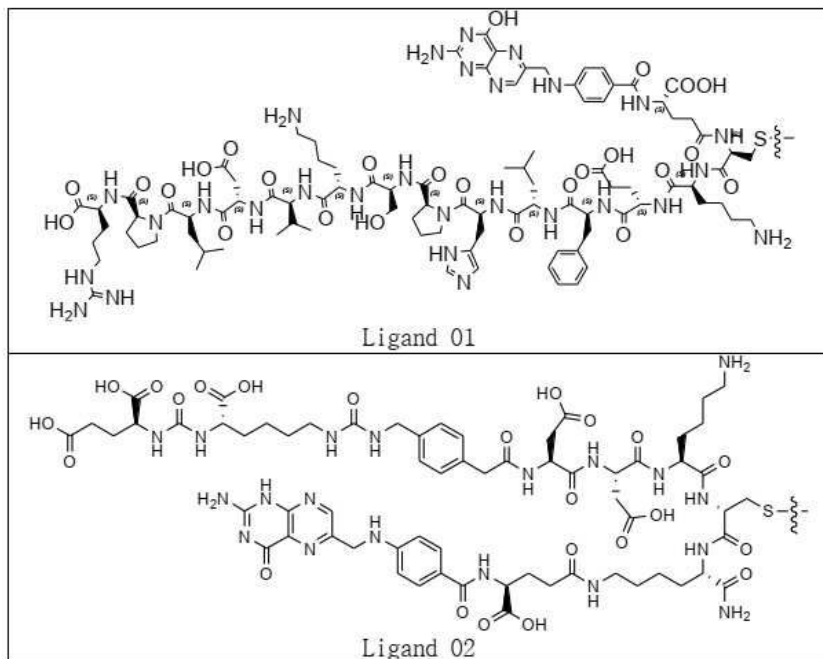
를 통해 서로 연결된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 아미노산으로 이루어진다. 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 천연 아미노산 또는 비천연 아미노산으로 이루어진다. 또 다른 일부 바람직한 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 글리신이다. 일부 실시 형태에 있어서, 스페이서는 Arg-Arg, Ala-Ser-Asn, Ala-Ala-Ala, Ser-Ser-Arg, Pro-Arg 및 Pro-Leu-Gly이다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 스페이서는 특정 생리 환경에서 프로테아제에 의해 분해되거나 환원 분해될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 스페이서는 표적 세포에 의해 특이적으로 발현되거나 또는 표적 세포에 의해 발현되는 프로테아제에 의해 분해될 수 있다.

[0288]

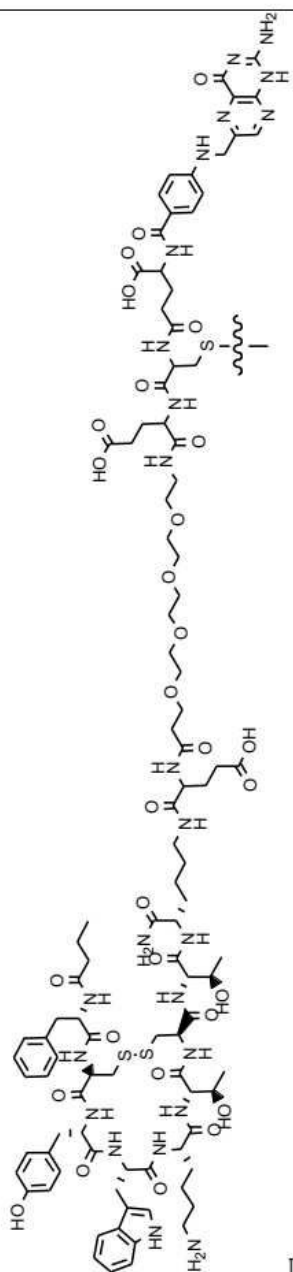
본 출원에 사용되는 “분해성” 또는 “분해”는 본 출원에서 제공하는 접합체 화합물에서 진행되는 대사 과정 또는 반응 과정을 포함하고, 이로써, 페이로드와 다중 리간드 모이어티 사이의 링커 또는 리간드 사이의 스페이서가 파괴되어 자유 페이로드 또는 리간드를 방출한다.

[0289]

일부 실시 형태에 있어서, 상기 리간드 모이어티는 이하의 구조를 갖는다.

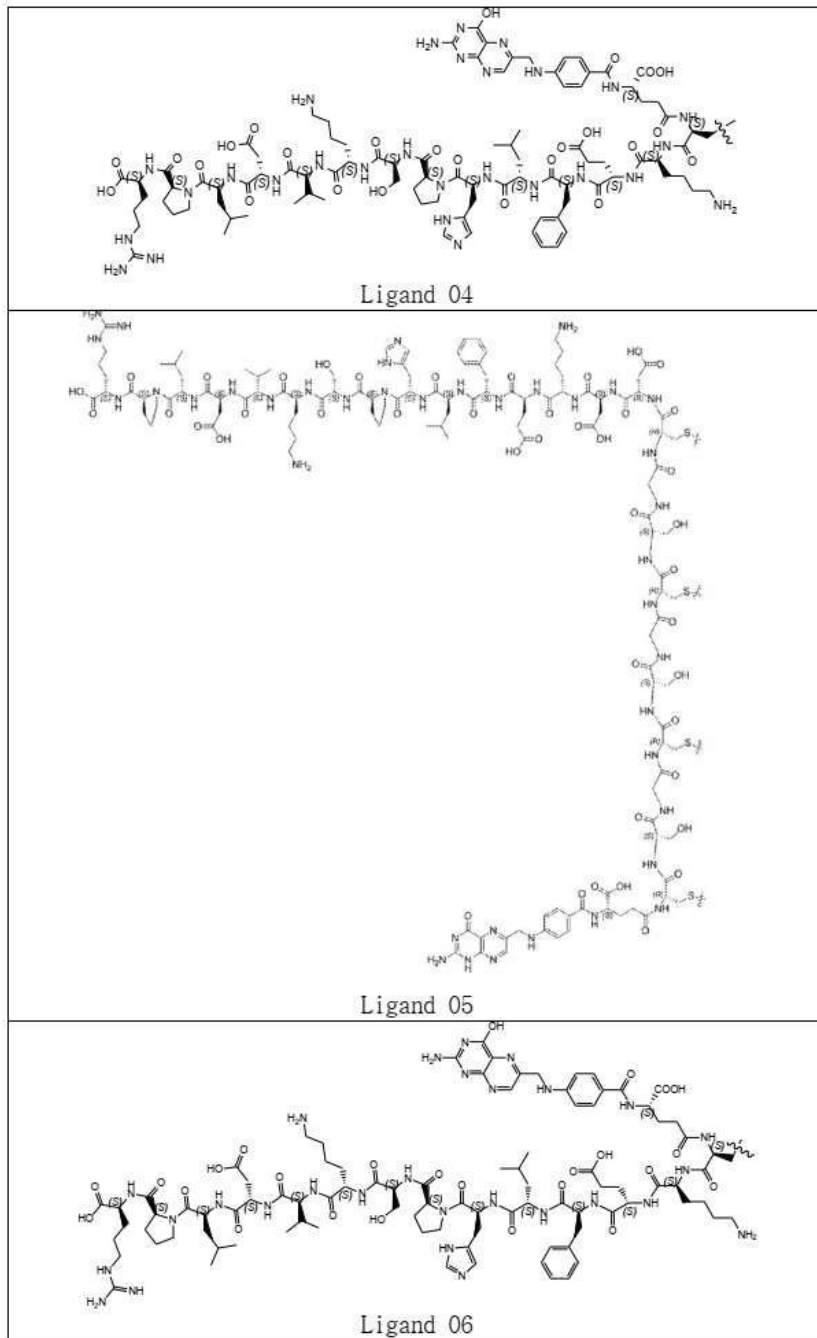


[0290]



Ligand 03

[0291]



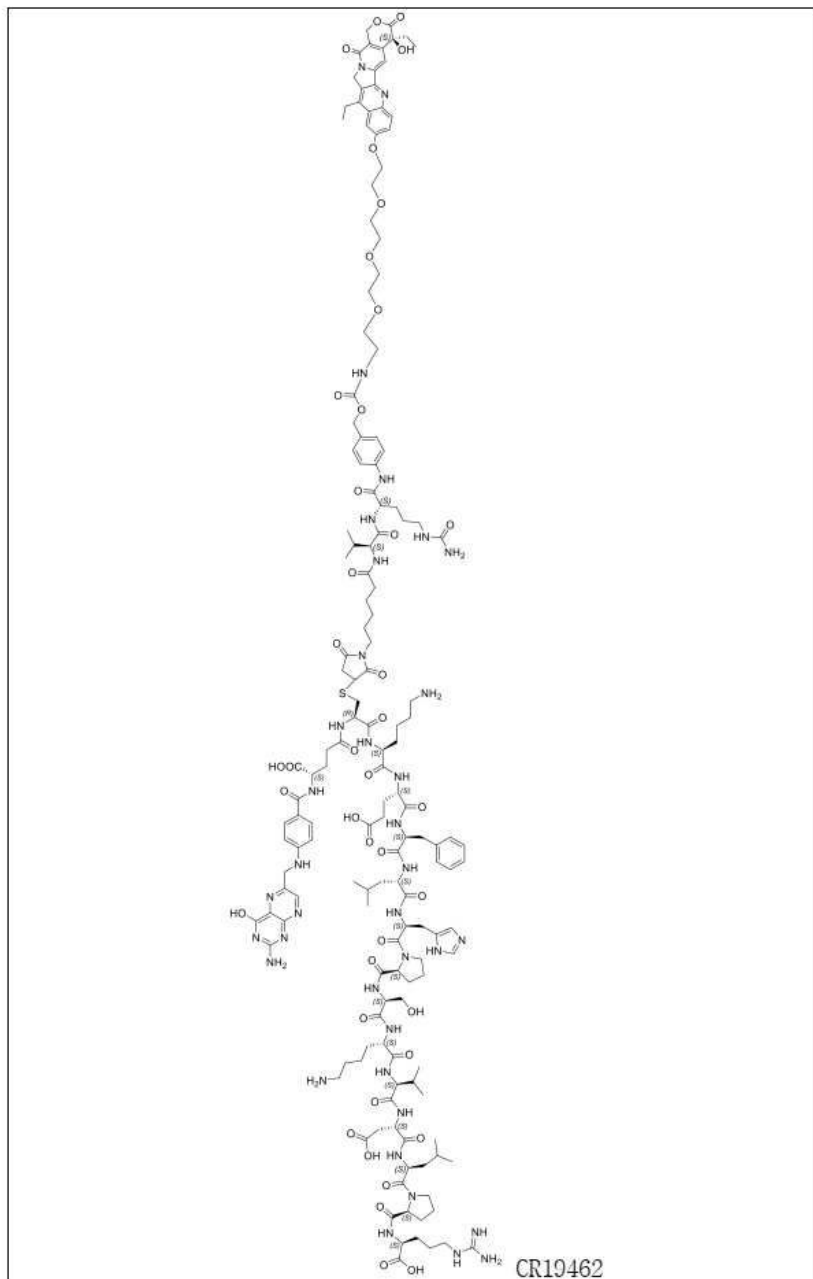
[0292]

[0293]

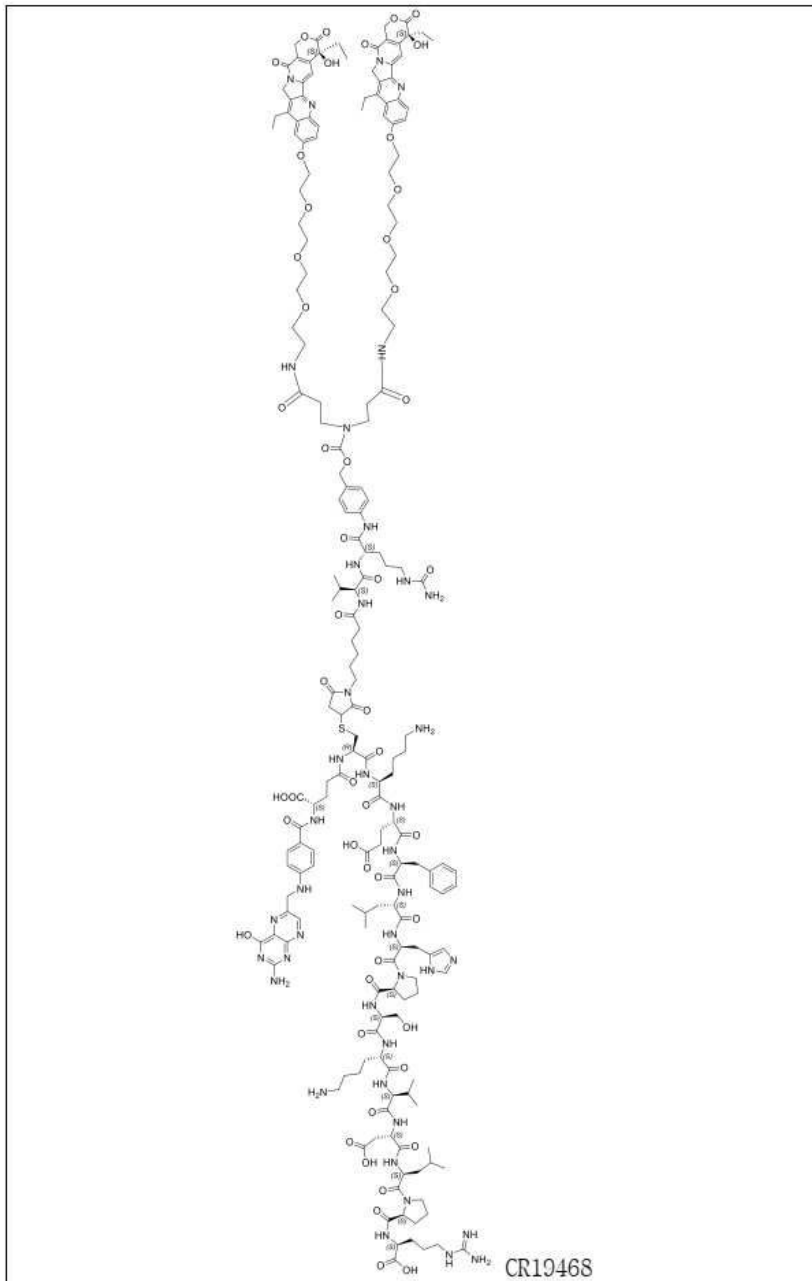
일부 실시 형태에 있어서, q는 1이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 2이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 3이다. 일부 실시 형태에 있어서, q는 4이다.

[0294]

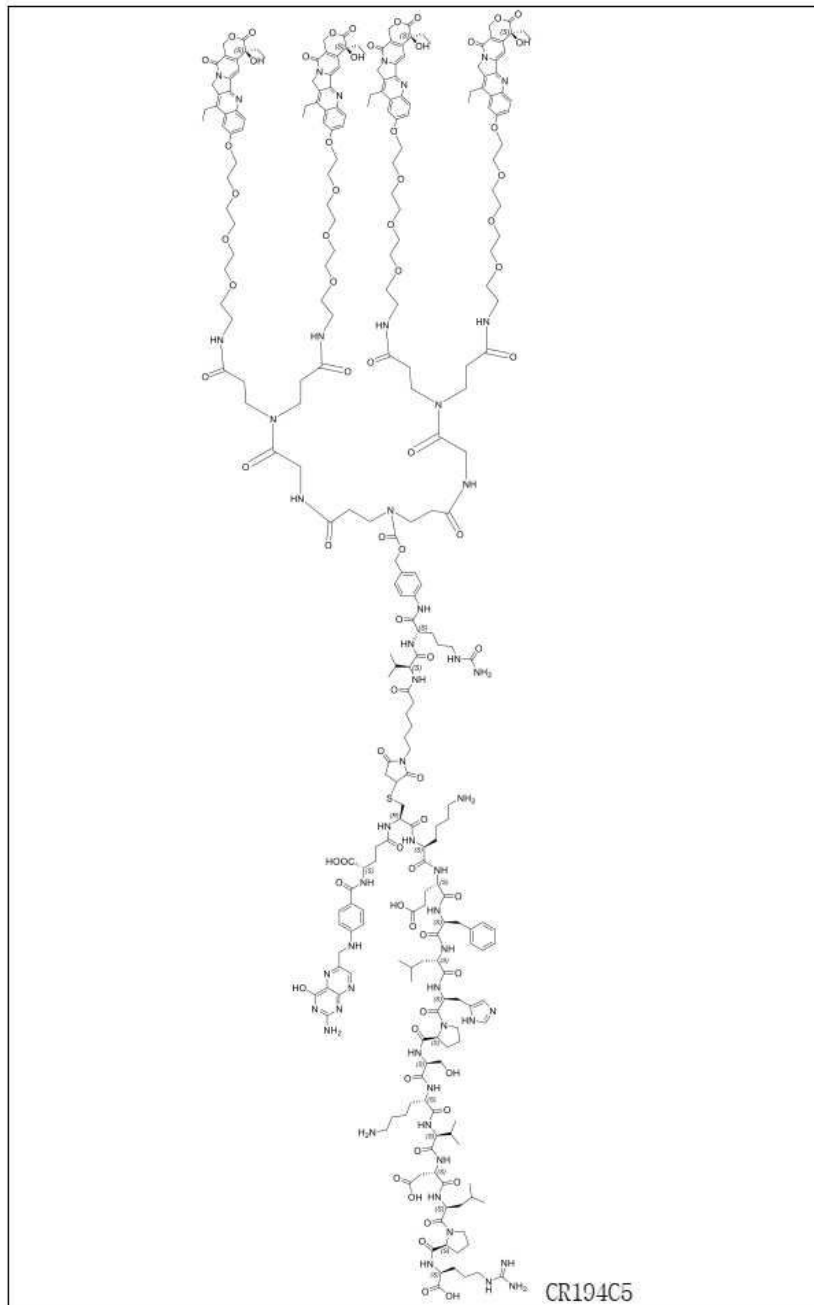
본 출원의 일 양태는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 개시하고, 상기 접합체 화합물은 이하로부터 선택된다.



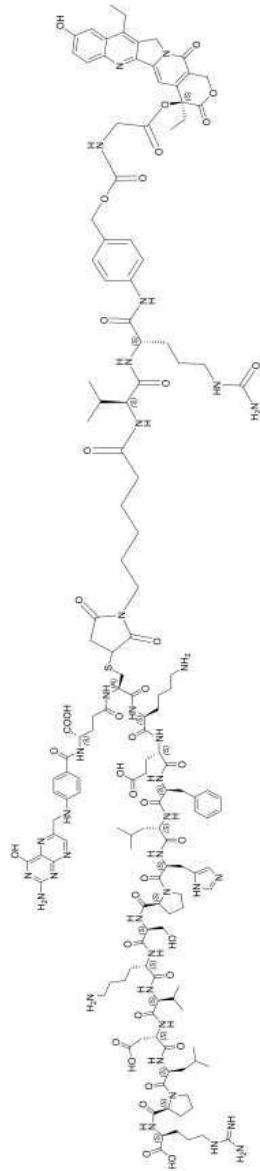
[0295]



[0296]

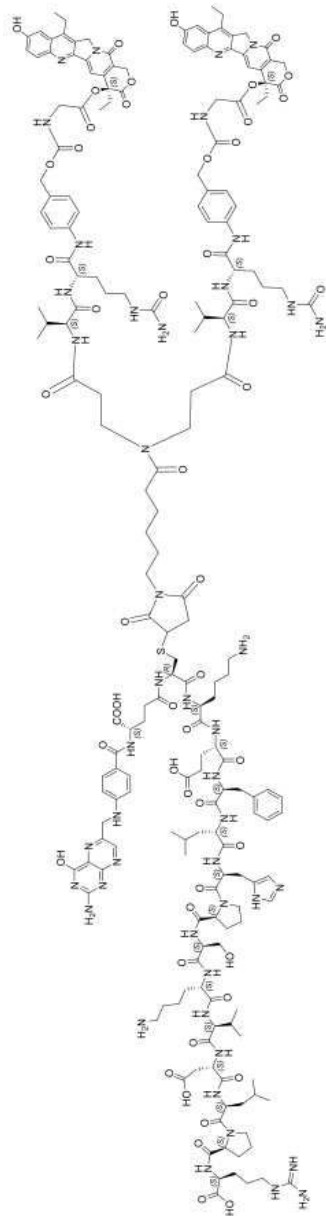


[0297]



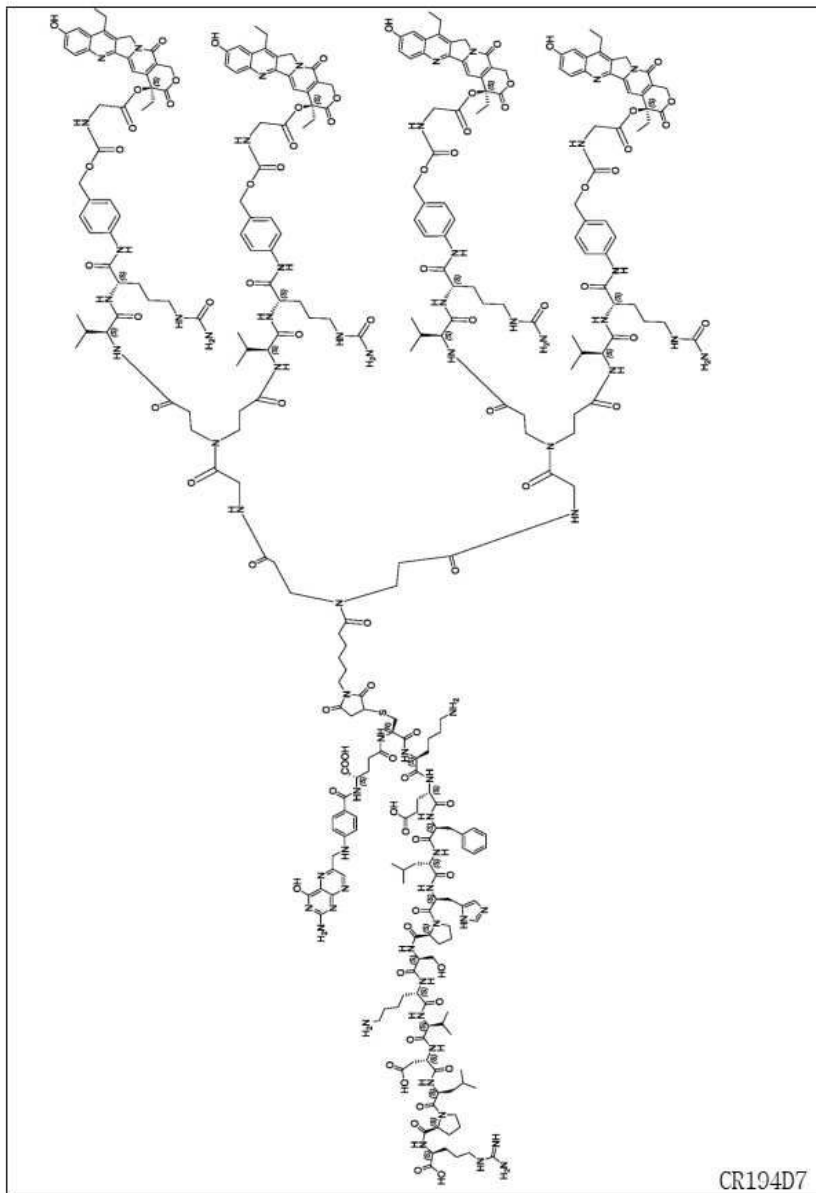
CR194A2

[0298]

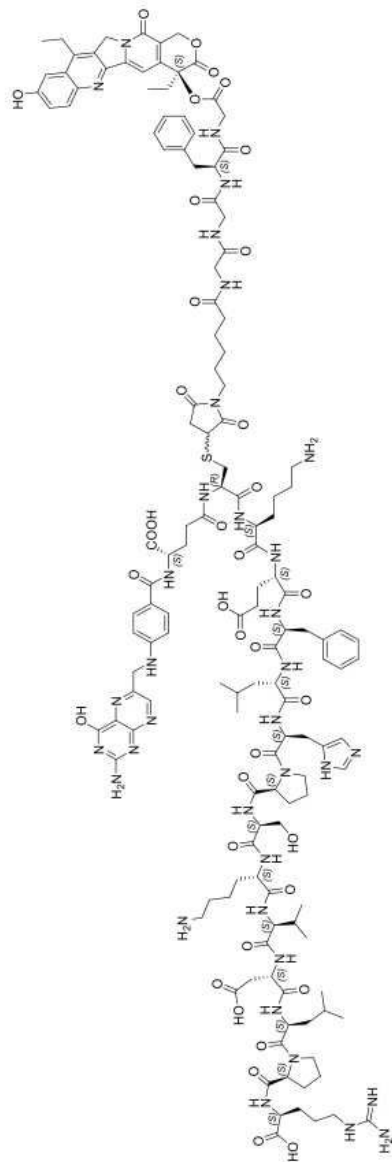


CR194A6

[0299]

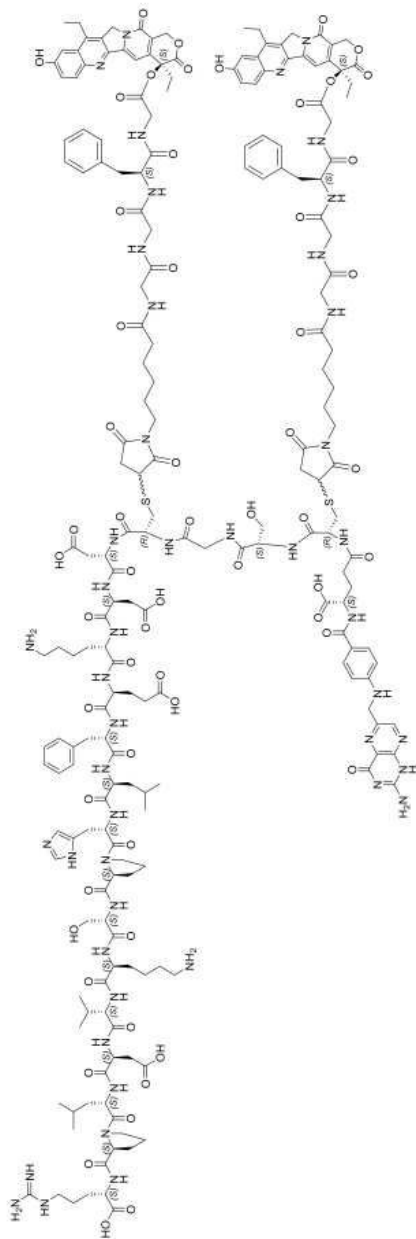


[0300]



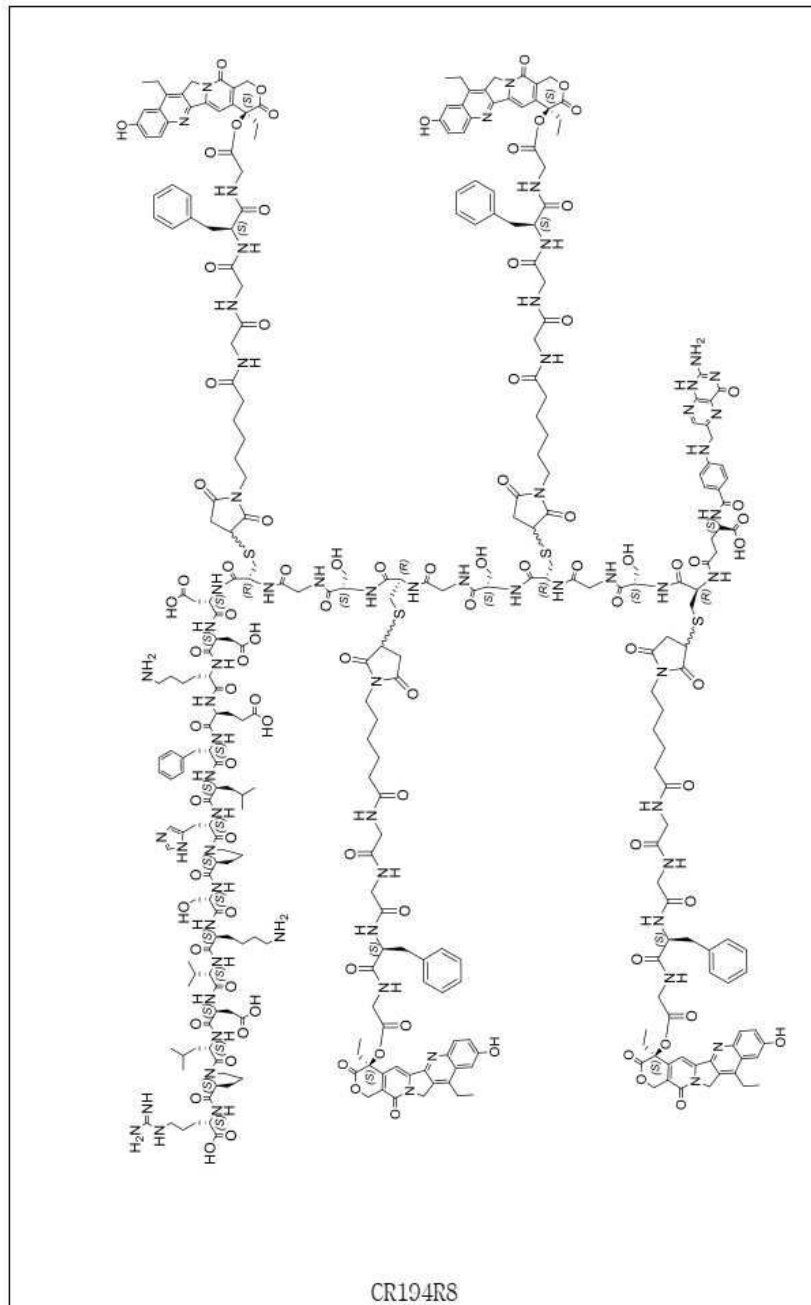
CR194N5

[0301]

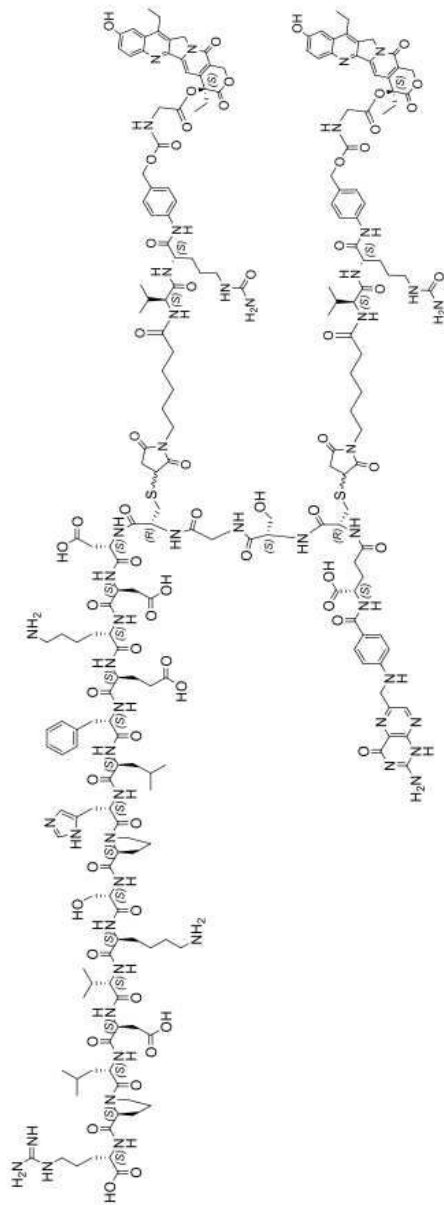


CR194S3

[0302]

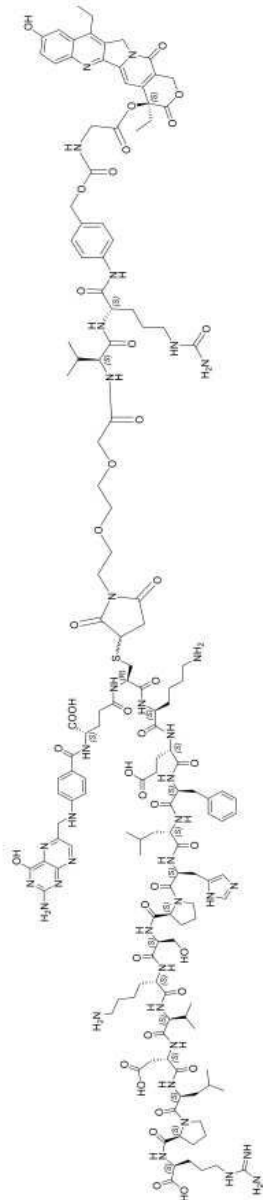


[0303]



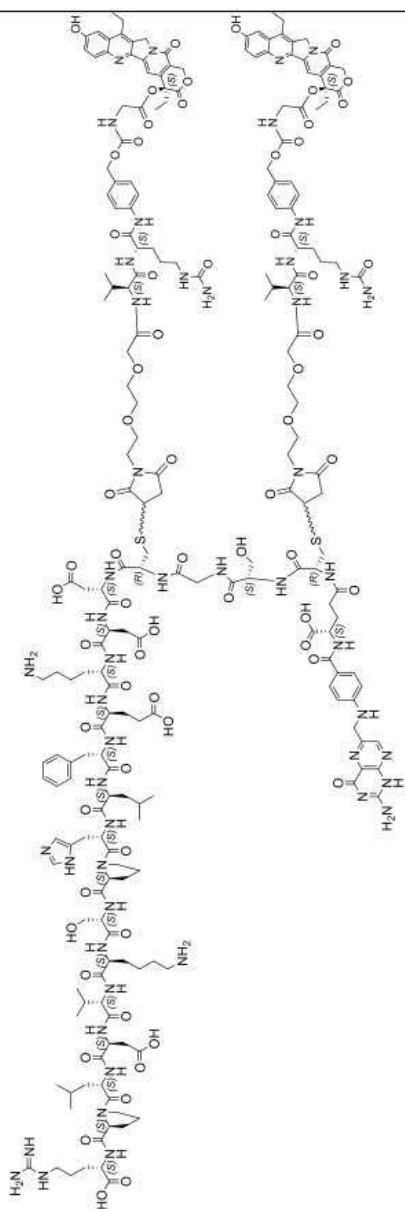
CR194H7

[0304]



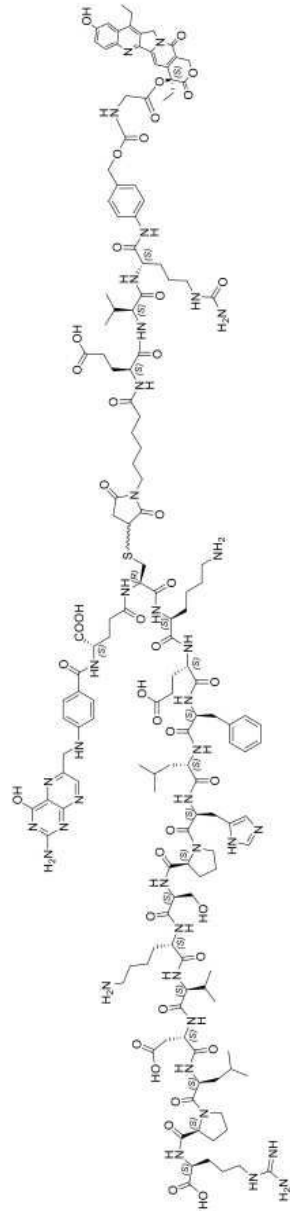
CR194J0

[0306]



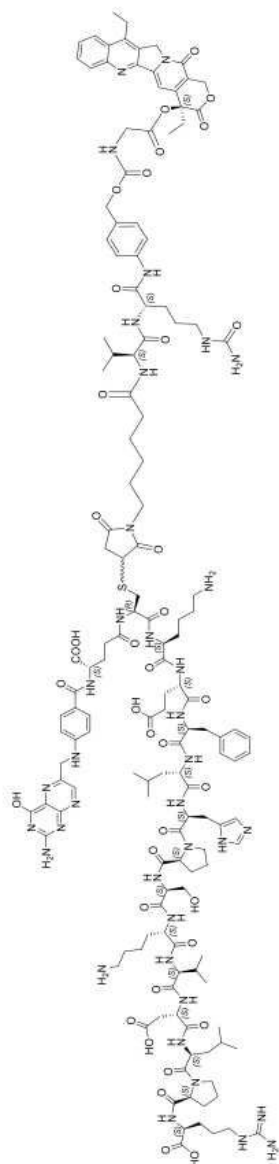
CR104J2

[0307]



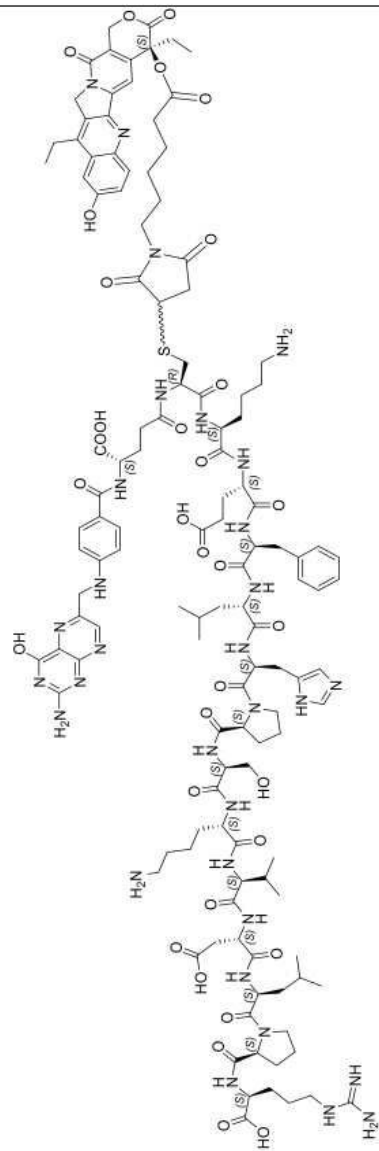
CR104P3

[0308]



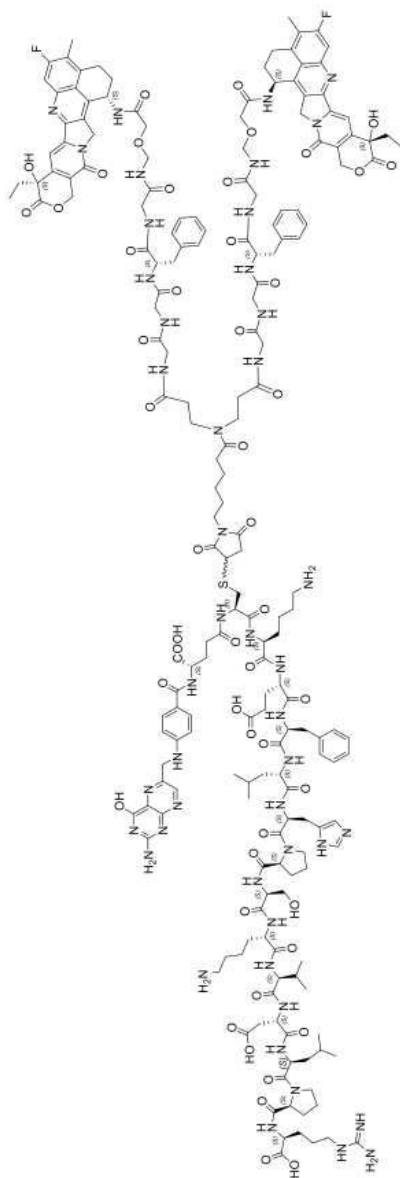
CR194U7

[0309]



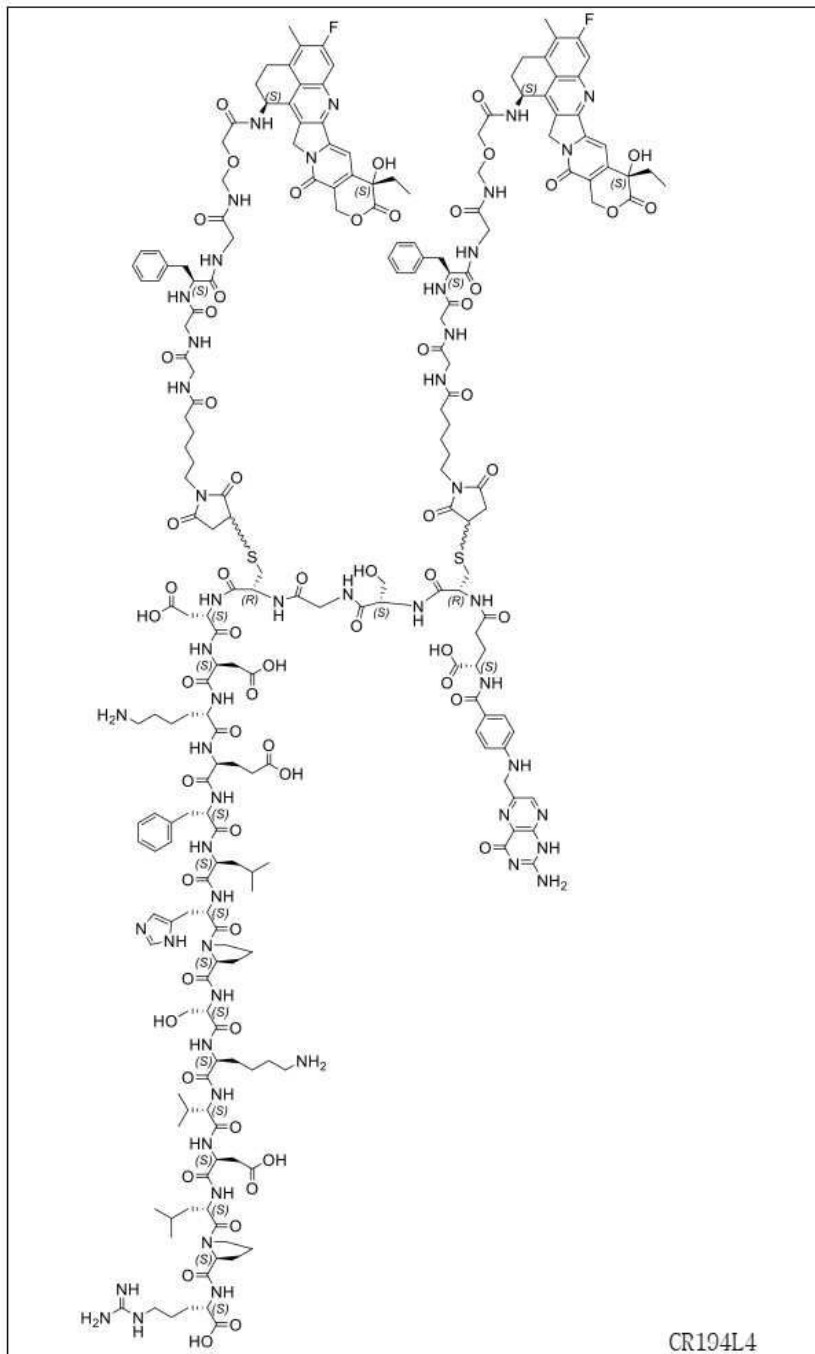
CR194P6

[0310]

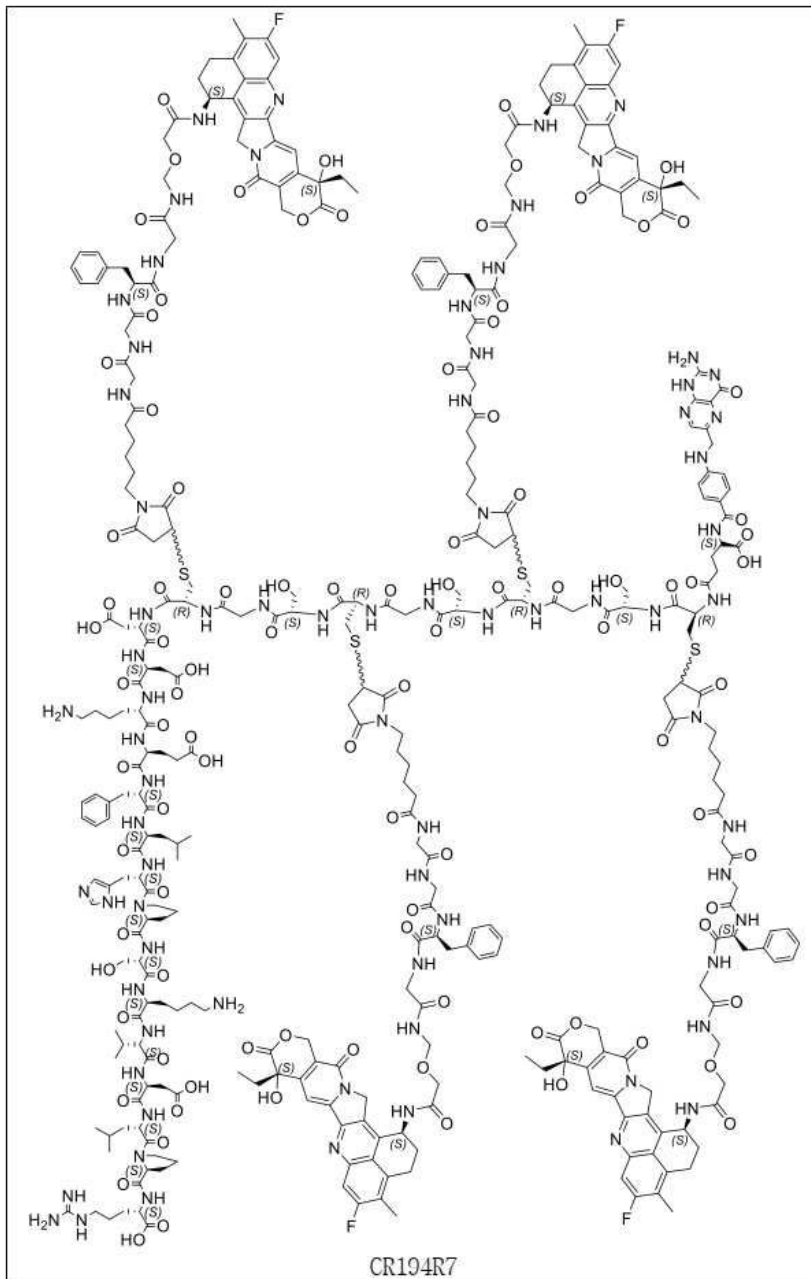


CR194D1

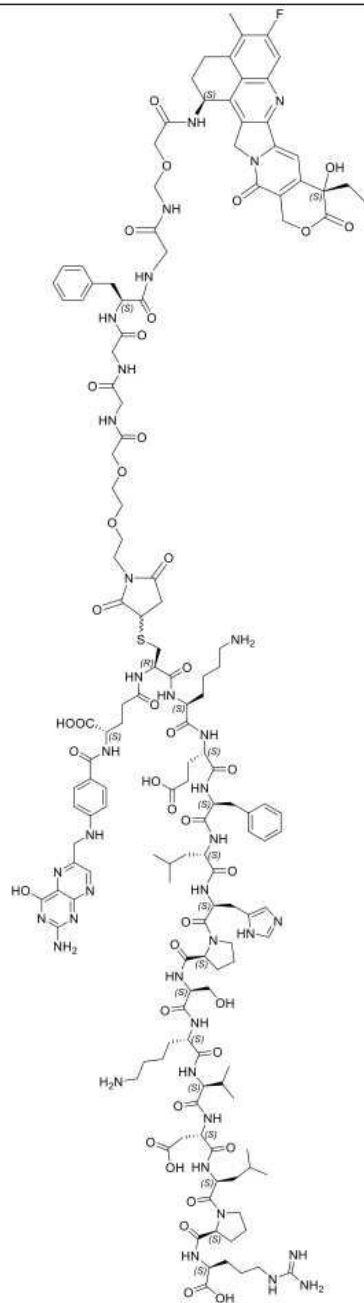
[0311]



[0312]

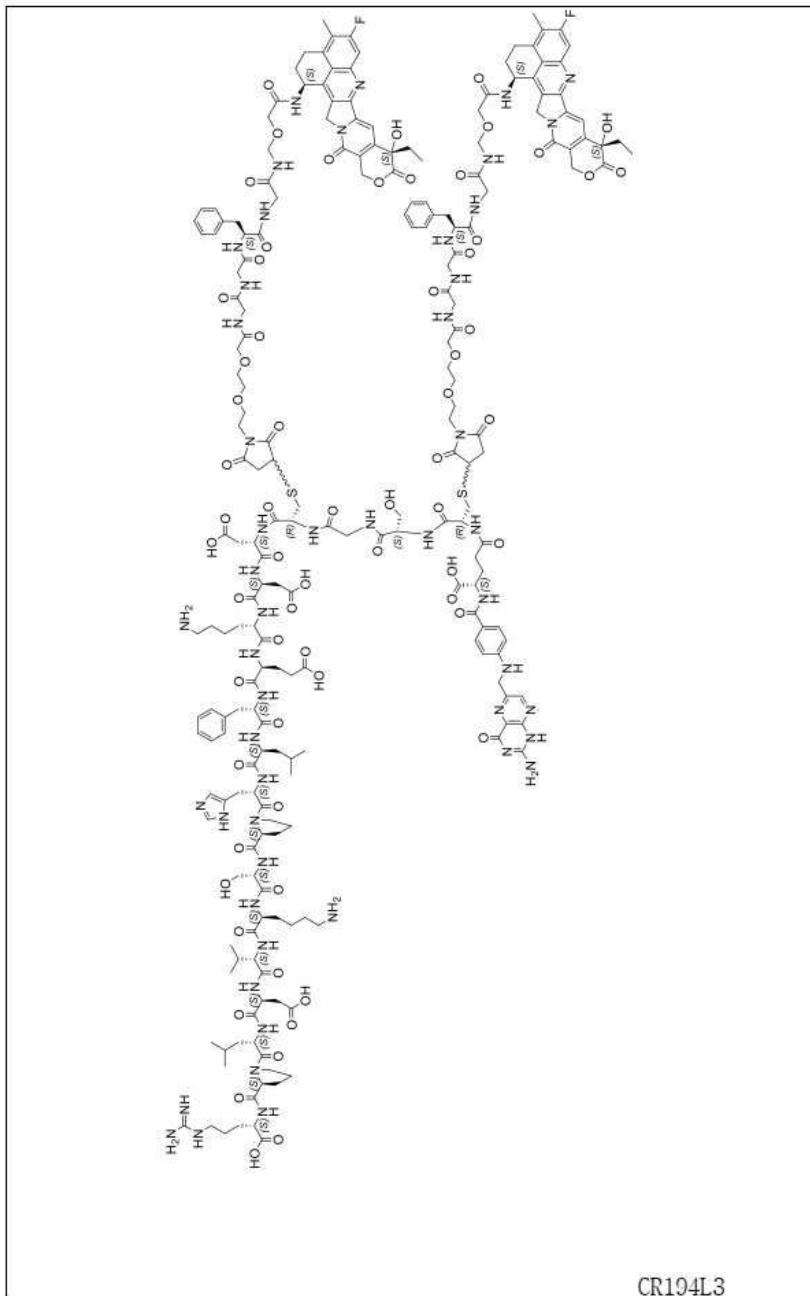


[0313]

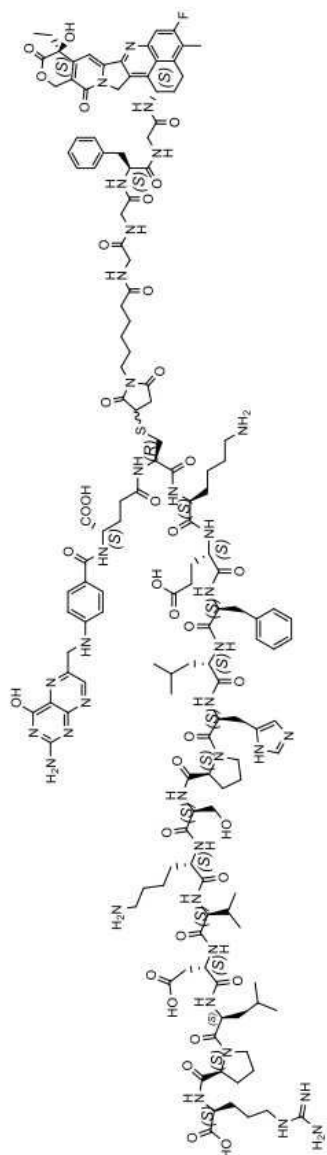


CR194L2

[0314]

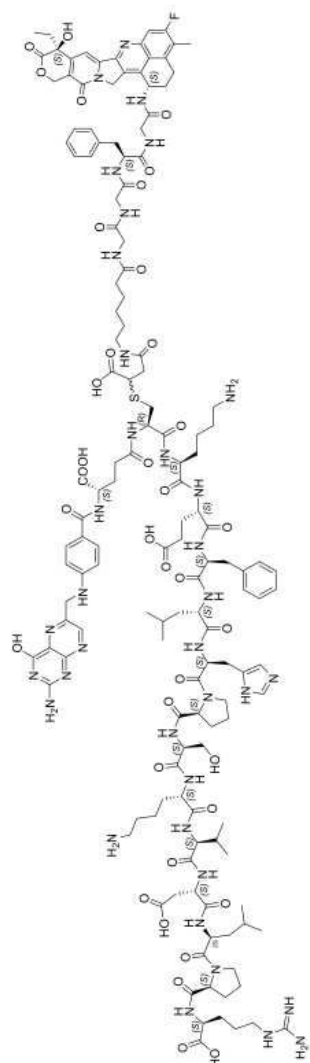


[0315]



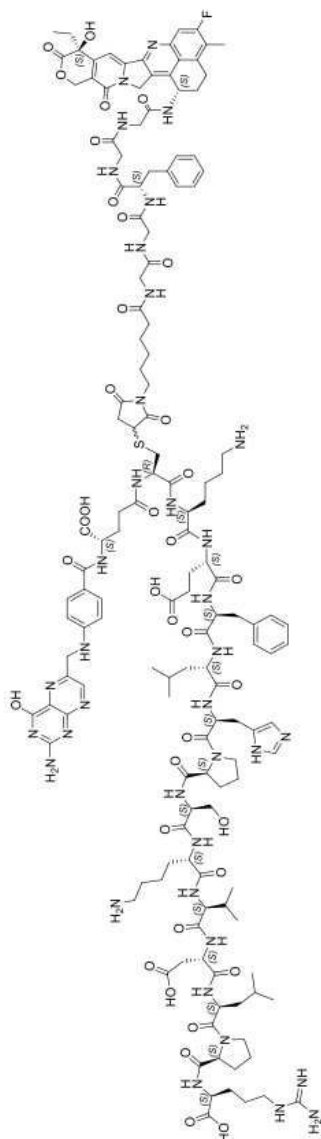
CR194Q1

[0316]



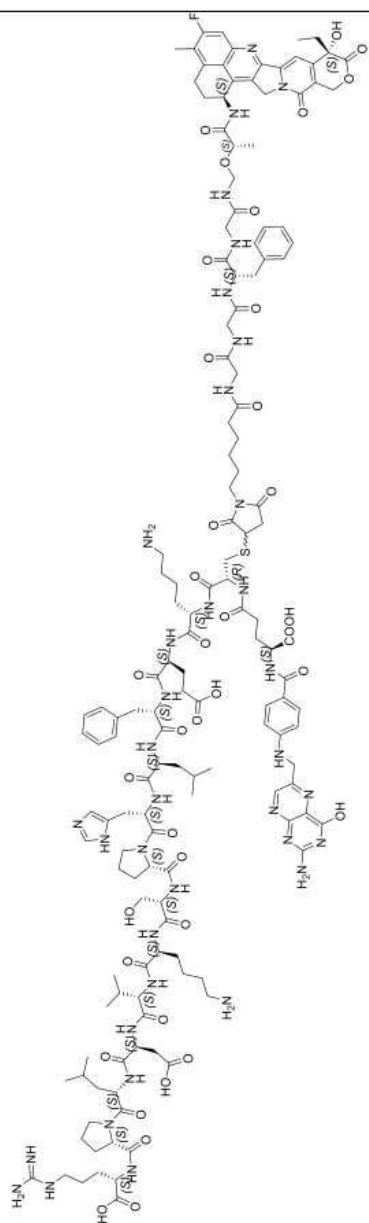
CR194AY

[0317]



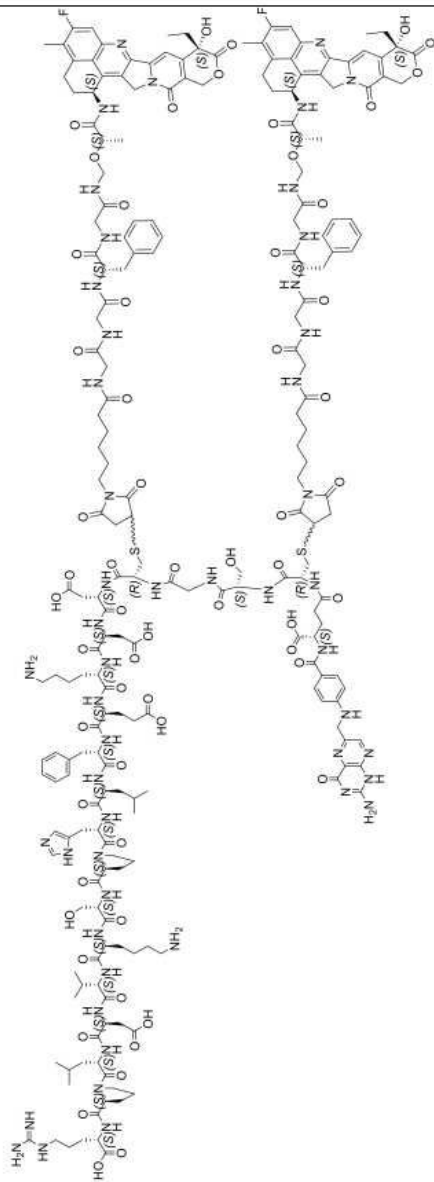
CR194Q5

[0318]



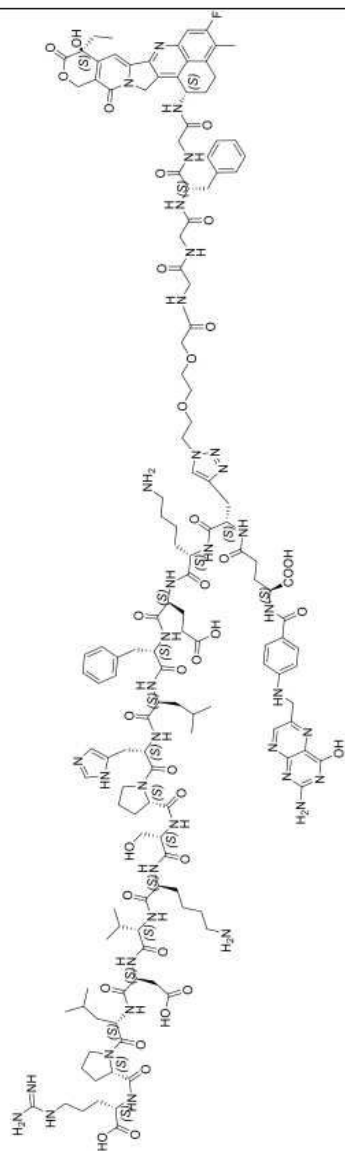
CR194X3

[0319]



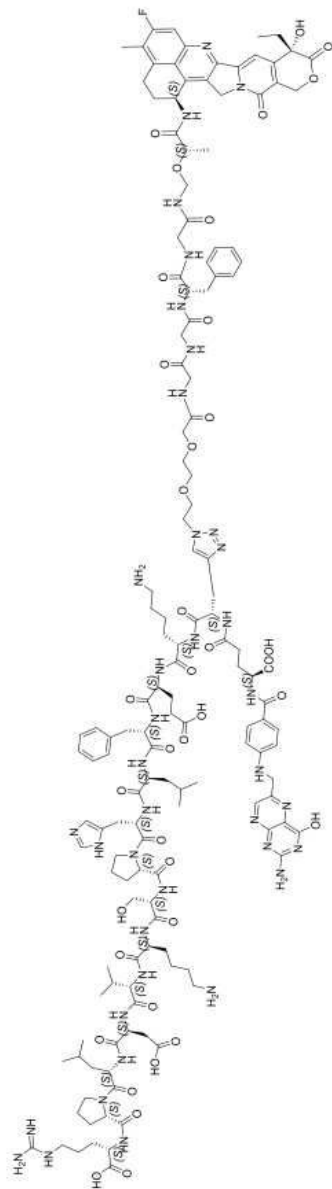
CR104AB

[0320]



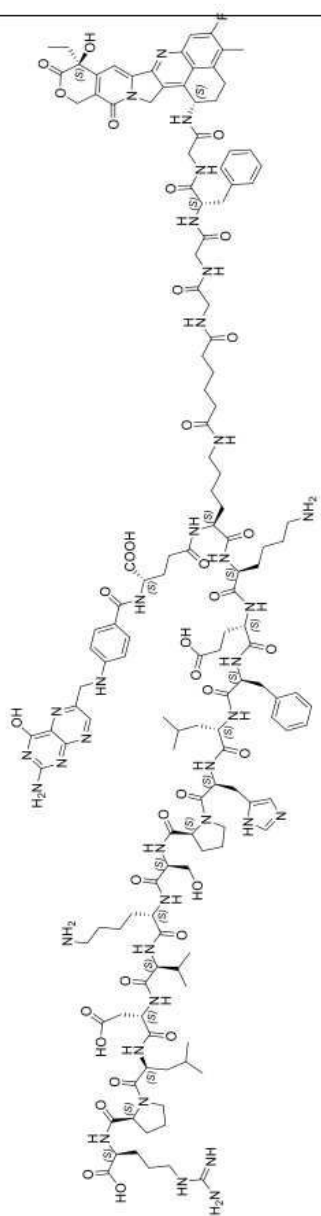
CR104AR

[0321]



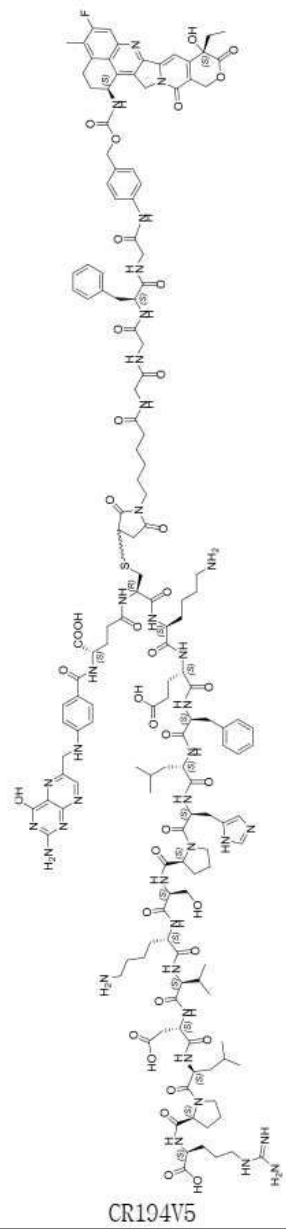
CR194DC

[0322]



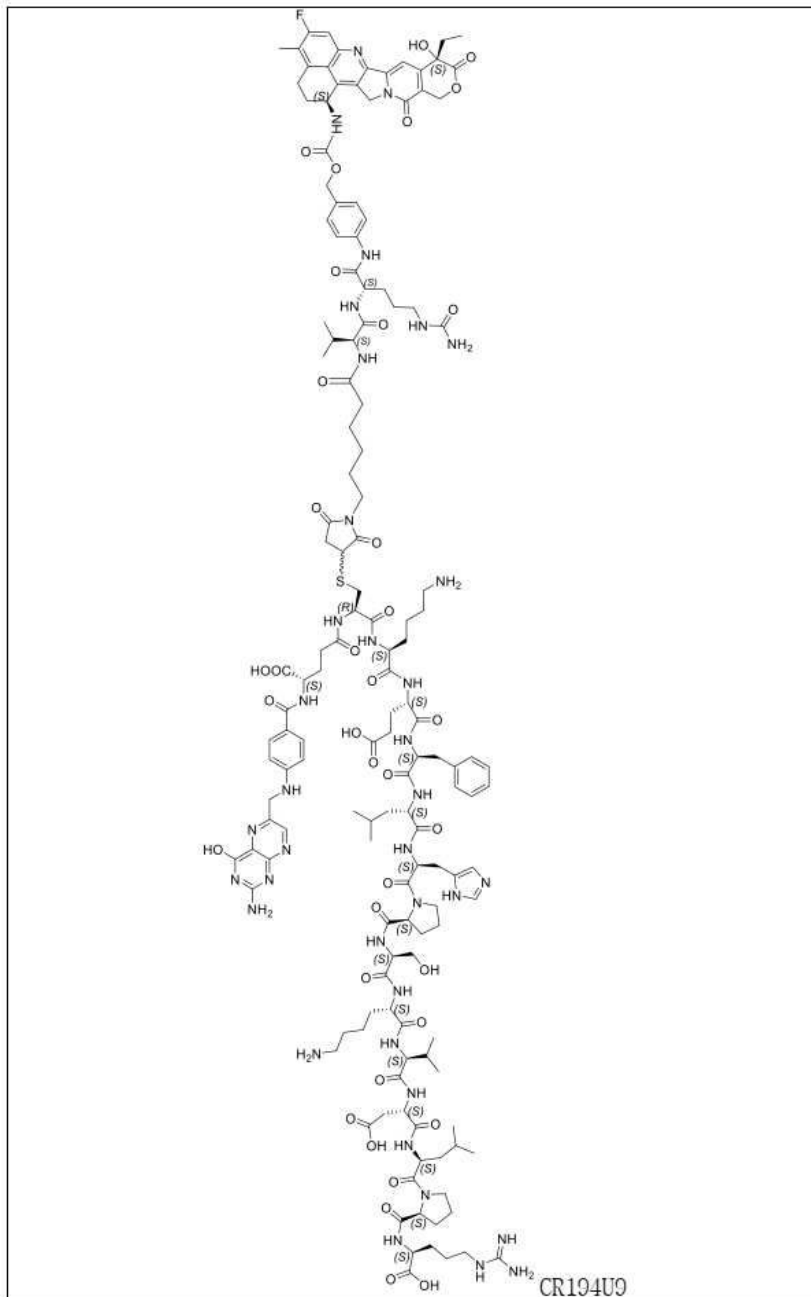
CR194AX

[0323]

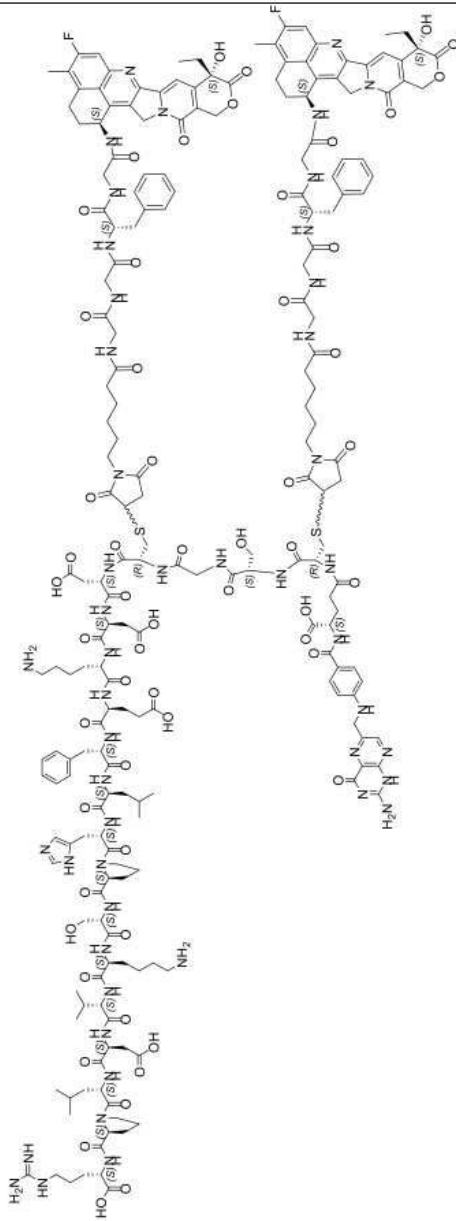


CR194V5

[0324]

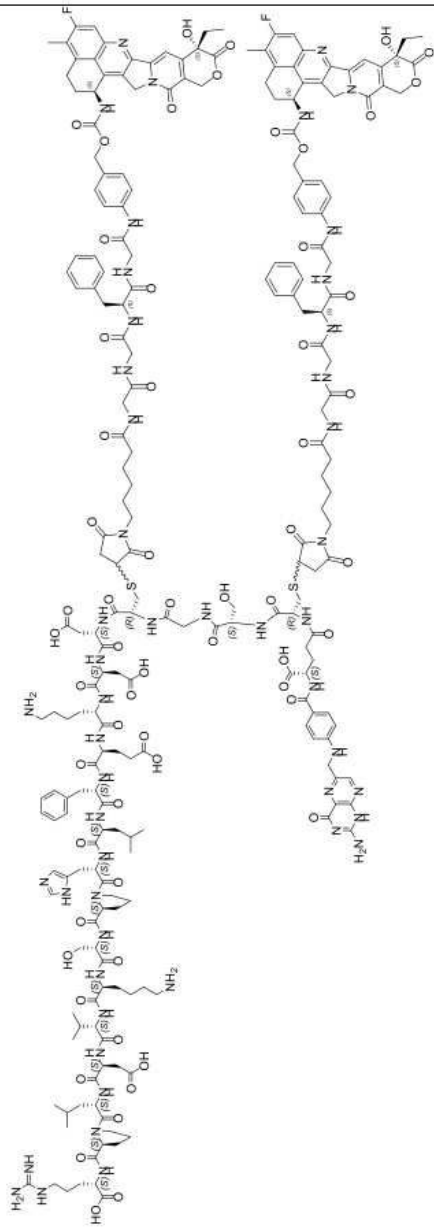


[0325]



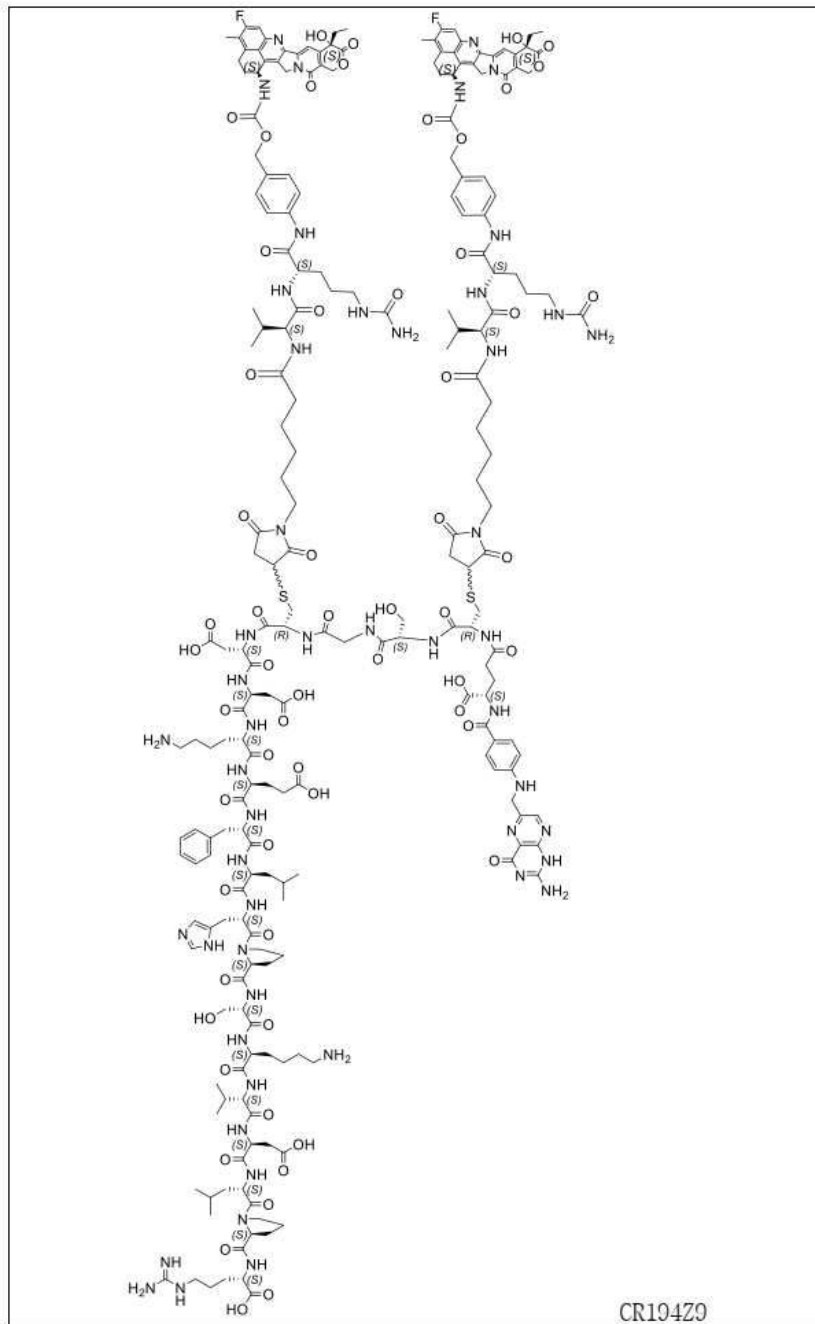
CR104AH

[0326]



CR104AA

[0327]



[0328]

[0329] 본 출원의 다른 양태는 약학 조성물을 개시하고, 상기 약학 조성물은 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 약학 조성물은 정맥 내, 피하, 경구, 근육 내 또는 심실 내에 투여된다.

[0330] 본 출원에 사용되는 용어 “약학적으로 허용 가능”은 합리적인 의학적 판단 범위 내에서 부적절한 독성, 자극성, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 기타 동물의 세포와 접촉하기에 적합하고 합리적인 효과/위험 비율에 상응하는 것을 의미한다.

[0331] 본 출원에 사용되는 용어 “약학적으로 허용 가능한 염”은 본출원에 따른 접합체 화합물의 상대적 무독성, 무기산 및 유기산 부가염 및 염기 부가염을 의미한다. 대표적인 산 부가염은 브롬화수소산염, 염산염, 황산염, 황산수소염, 인산염, 질산염, 아세트이트, 옥살산염, 말레레이트, 올레레이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 보레이트, 벤조산염, 젖산염, 인산염, 토실레이트, 구연산염, 말레산염, 푸마르산염, 숙신산염, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루헹데이트, 락토비오네이트, 셀파메이트, 말론산염, 살리실레이트, 프로피오네이트, 메틸렌-비스-*n*-히드록시나프토산염, 겐티세이트, 이세티오네이트, 디-p-톨루오일타르트레이트, 메탄술포네이트, 에탄술포네이트, 벤젠술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 사이클로헥실술포네이트, 퀴네이트라우릴술

포네이트 등을 포함한다. 염기 부가염은 약학적으로 허용 가능한 금속 및 아민염을 포함한다. 적절한 금속염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 바륨, 아연, 마그네슘 및 알루미늄염을 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 나트륨염 및 칼륨염이 바람직하다. 적절한 무기 염기 부가염은 금속염으로 제조되고, 상기 금속염은 예를 들어, 수소화나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수산화 칼슘, 수산화 알루미늄, 수산화 리튬, 수산화 마그네슘 및 수산화 아연을 포함한다. 적절한 아민 염기 부가염은 안정적인 염을 형성하기에 충분한 염기성을 갖는 아민으로 제조되고, 바람직하게는 독성이 낮고 의료 용도에 허용 가능하기에, 암모니아, 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리(히드록시메틸)-아미노메탄, 수산화테트라메틸암모늄, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에펜아민(ephedrine), 데하이드로아비에틸아민, N-에틸피페라딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산(예를 들어 라이신 및 아르기닌) 및 디시클로헥실아민과 같은 약물 화학에 자주 사용되는 아민을 포함한다.

[0332] 본 출원에 사용되는 용어 “약학적으로 허용 가능한 담체”는 접합체 화합물의 구조 및 특성을 방해하지 않고 본 출원에 제공된 접합체 화합물을 대상체에 전달하기 위한 약학적으로 허용 가능한 용매, 현탁제 또는 임의의 기타 약학적으로 불활성인 운반체를 의미한다. 이러한 담체는 대상체가 경구 섭취하도록, 접합체 화합물을 예를 들어 정제, 알약, 캡슐, 액체, 겔, 시럽제, 슬러리, 현탁제 및 파스틸로 제형화할 수 있다. 이러한 담체는 접합체 화합물을 주사, 주입 또는 국소 투여를 위한 제제로 제형화할 수 있다.

[0333] 본 출원에 제공된 약물 조성물에 사용되는 약학적으로 허용 가능한 담체는 예를 들어, 약학적으로 허용 가능한 액체, 겔 또는 고체 담체, 수성 담체(예를 들어, 염화나트륨 주사액, 링거 주사액, 등장성 텍스트로스 주사액, 멸균수 주사액 또는 텍스트로스 및 젖산 링거 주사액), 비수성 담체(예를 들어, 식물성 고정유, 목화씨유, 옥수수유, 참기름 또는 땅콩유), 향미생물제, 등장제(예를 들어, 염화나트륨 또는 텍스트로스), 완충제(예를 들어, 인산 또는 구연산 완충제), 항산화제(예를 들어, 황산 수소 나트륨), 마취제(예를 들어, 염산프로카인), 현탁제/분산제(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈), 킬레이트제(예를 들어, EDTA(에틸렌디아민테트라아세트산) 또는 EGTA(에틸렌글리콜테트라아세트산)), 유화제(예를 들어, 폴리소르베이트 80(Tween-80)), 희석제, 좌제, 부형제 또는 무독성 보조 물질, 본 분야에서 공지된 다른 성분 또는 이의 다양한 조합이 포함되지만 이에 한정되지 않는다. 적합한 성분은 충전제, 접착제, 완충제, 방부제, 윤활제, 풍미제, 증점제, 착색제 또는 유화제를 포함할 수 있다.

[0334] 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 주사용 제제이다. 주사용 제제는 멸균 수용액 또는 분산제, 현탁제 또는 에멀전을 포함한다. 모든 경우에, 주사용 제제는 멸균되어야 하며 주사하기 편리하도록 유체여야 한다. 주사용 제제는 생산과 보관 조건에서 안정적이어야 하며 박테리아 및 진균 등 미생물에 의한 오염을 방지해야 한다. 담체는 물, 에탄올, 폴리알코올(예를 들어, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적절한 혼합물 및/또는 식물성 오일을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 주사용 제제는 적절한 유동성을 유지해야 한다. 예를 들어 레시틴과 같은 코팅제를 사용하거나 계면활성제 등을 사용하여 적절한 유동성을 유지할 수 있다. 미생물 억제제는, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르빈산, 티메로살과 같은 다양한 항균제와 항진균제에 의해 구현될 수 있다.

[0335] 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 경구용 제제이다. 경구용 제제는 캡슐, 카시에(cachets), 알약, 정제, 타블렛(조미 기질을 사용하며, 일반적으로 자당 및 아라비아 고무 또는 트라가칸트 고무 사용), 분말, 과립제, 또는 수성 또는 비수성 액체 중의 용액제 또는 현탁제, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀전, 또는 엘릭시르제 또는 시럽, 또는 파스틸(젤라틴 및 글리세린, 또는 자당 및 아라비아 고무와 같은 불활성 기질을 사용) 및/또는 가글제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0336] 경구 투여를 위한 고체 제형(예를 들어 캡슐, 정제, 알약, 당의정, 산제, 과립제 등)에서, 접합체 화합물을 구연산나트륨 또는 인산수소디칼슘과 같은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 및/또는 (1) 전분, 유당, 자당, 포도당, 만니톨 및/또는 규산과 같은 충전제 또는 확장제; (2) 카르복시메틸셀룰로오스, 알지네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당 및/또는 아라비아 고무와 같은 접착제; (3) 글리세린과 같은 보습제; (4) 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕괴제; (5) 파라핀과 같은 용액 차단제; (6) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (7) 아세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (8) 카올린 및 벤토나이트와 같은 흡수제; (9) 활석, 스테아린산칼슘, 스테아린산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 소듐라우릴설페이트 및 이들의 혼합물과 같은 윤활제; 및 (10) 착색제; 중 어느 하나와 혼합한다.

- [0337] 경구 투여를 위한 액체 제형에서, 접합체 화합물을 약학적으로 허용 가능한 에멀전, 마이크로에멀전, 용액, 현탁제, 시럽 및 엘릭시르제 중 임의의 하나와 혼합한다. 접합체 화합물 외에, 액체 제형은 본 분야에서 일반적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어, 물 또는 기타 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카보네이트, 에틸아세테이트, 벤질알코올, 벤질벤조에이트, 이소프로판올, 1,3-부틸렌글리콜, 오일 (특히, 면실유, 땅콩기름, 옥수수기름, 올리브유, 피마자유 및 참기름), 글리세린, 테트라하이드로푸르푸릴알코올, 폴리에틸렌글리콜, 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에도, 경구용 조성물은 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 풍미제, 착색제, 향미 증진제 및 방부제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0338] 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 구강 스프레이 제제 또는 비강 스프레이 제제이다. 스프레이 제제는 수성 에어로졸, 비수성 현탁제, 리포솜 제제 또는 고체 과립 제제 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 수성 에어로졸은 약제의 수용액 또는 현탁제를 통상적으로 약학적으로 허용 가능한 담체 및 안정제와 혼합하여 제조한다. 담체 및 안정제는 특정 화합물의 요구에 따라 변경되지만, 통상적으로, 비이온성 계면활성제(트윈 또는 폴리에틸렌글리콜), 올레산, 레시틴, 아미노산(, 예를 들어, 글리신), 완충 용액, 염, 당 또는 당알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장액으로 제조되며 스프레이를 통해 전달될 수 있다.
- [0339] 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 하나 이상의 다른 약물과 혼합하여 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 적어도 하나의 다른 약물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 다른 약물은 항종양약, 심장 혈관용 약, 항염증약, 항바이러스약, 소화제 약, 신경계 약, 호흡계 약, 면역계 약, 피부병 약, 대사 약 등이다.
- [0340] 일부 실시 형태에 있어서, 약학 조성물은 경구, 주사(예를 들어, 정맥 내, 근육 내, 피하, 피내, 심내, 척수관, 흉막내, 복막내 주사 등), 점막(예를 들어, 비강내, 구내 투여등), 설하, 직장, 경피, 안구내 및 폐부 투여를 포함하나 이에 한정되지 않는 적절한 경로를 통해 필요한 대상체에 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약물 조성물은 정맥 내, 피하, 경구, 근육 내 또는 심실 내로 투여될 수 있다.
- [0341] 높은 독성, 높은 친수성과 같은 일부 페이로드의 특성으로 인해, 페이로드를 보다 특이적이고 보다 효과적으로 필요한 대상체에 전달하기를 바란다. 예를 들어, 암 치료에서, 학 치료제를 정상 세포에 독성을 일으키지 않고 화암세포에 특이적으로 전달하기를 바란다. 따라서, 본 출원의 다른 양태는 필요한 대상체에 페이로드를 전달하는 방법을 개시하고, 상기 방법은 대상체에 치료 유효량의 본 출원에서 제공하는 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에서 제공하는 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.
- [0342] 본 출원의 다른 양태는 대상체의 질환을 치료하기 위한 방법을 개시하고, 상기 방법은 상기 대상체에 치료 유효량의 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에 따른 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 방법은 하나 이상의 치료제를 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 약학 조성물과 병용하여 투여하는 단계를 더 포함한다.
- [0343] 본 출원의 다른 양태는 대상체의 질환을 치료하는 약물 제조에서 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 본 출원에 따른 약학 조성물의 용도를 개시한다.
- [0344] 본 출원에 사용되는 용어 “치료 유효량”은 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물이 대상체의 질환 또는 병증의 하나의 이상의 증상을 어느 정도 경감시키는 양; 질환 또는 병증과 관련되거나 또는 질환 또는 병증을 유발하는 하나 이상의 생리적 또는 생화학적 매개변수가 부분적으로 또는 완전히 정상으로 회복되도록 하는 양; 및/또는 질환 또는 병증 발병의 가능성을 줄이는 양을 의미한다. 이러한 양은 통상적으로 여러 요인에 따라 변경되며, 당업자는 본 출원에서 제공하는 명세서의 범위에 따라 결정하고 설명할 수 있다. 이러한 요인은 특정 대상체 및 그 연령, 체중, 키, 일반적인 신체 상태 및 병력, 사용된 특정 화합물, 선택된 제제의 담체 및 선택된 투여 경로; 및 치료하는 병세의 특정 및 심각도를 포함하나 이에 한정되지 않는다.
- [0345] 일부 실시 형태에 있어서, 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 약학 조성물의 양은 대상체에서 질환 또는 병증을 억제하거나 질환 또는 병증의 발병을 예방적으로 억제하거나 차단하기에 충분하다. 치료 유효량은 대상체에 따라 변경될 수 있으나, 그 범위는 통상적으로 0.01 내지 150 mg/kg이고, 예를 들어 0.01 내지 140 mg/kg, 0.01 내지 130 mg/kg, 0.01 내지 120 mg/kg, 0.01 내지 110 mg/kg, 0.01 내지 0 mg/kg 0.01 내지 90 mg/kg, 0.01 내지 80 mg/kg, 0.01 내지 70 mg/kg, 0.01 내지 60 mg/kg, 0.01 내지 50 mg/kg, 0.01 내지 40 mg/kg, 0.01 내지 30 mg/kg, 0.01 내지 20 mg/kg, 0.01 내지 10 mg/kg, 0.01 내지 5 mg/kg, 0.01 내지 4 mg/kg, 0.01 내지 3 mg/kg, 0.01 내지 2 mg/kg, 0.01 내지 1 mg/kg, 0.01 내지 0.1 mg/kg이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1-

150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량 범위로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1-25 mg/kg, 1-50 mg/kg, 1-75 mg/kg, 1-100 mg/kg, 1-125 mg/kg, 1-150 mg/kg, 25-75 mg/kg, 25-50 mg/kg, 25-40 mg/kg, 25-30 mg/kg, 1-20 mg/kg, 1-15 mg/kg, 1-10 mg/kg, 1-5 mg/kg, 1-3 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 75 mg/kg, 100 mg/kg, 150 mg/kg의 상기 접합체 화합물의 용량으로 투여된다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물은 매일(예를 들어, 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회) 투여되거나 또는 하루 이상 간격으로(예를 들어: 매주마다, 2주마다, 3주마다, 매달마다 또는 분기마다 1회) 투여될 수 있다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회, 주 2회, 주 3회, 3일 1회, 2일 1회, 1일 1회, 1일 2회 또는 1일 3회이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 주 1회이다. 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 투여 빈도는 1일 3회이다. 본 출원에 따른 치료 유효량은 상기 수치 범위의 임의의 값일 수 있고, 상기 범위의 끝점을 포함한다.

[0346] 본 출원에 사용되는 용어 “대상체”는 인간 또는 비인간 동물을 의미한다. 비인간 동물은 포유류 및 비포유류와 같은 모든 척추 동물을 포함한다. 대상체는 소, 돼지, 양, 가금 및 말, 또는 강아지 및 고양이와 같은 가축일 수도 있다. 대상체는 수컷(예를 들어, 남성) 또는 암컷(예를 들어, 여성)일 수 있고, 노인, 성인, 청소년, 어린이 또는 영아일 수 있다. 인간 대상체는 백인, 아프리카인, 아시아인, 섬족 또는 기타 인종 배경이거나 또는 이러한 인종 배경의 혼합일 수 있다.

[0347] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원의 상기 질환은 암, 면역성 질환, 대사 질환, 신경 질환으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 상기 암은 췌장암, 담도암, 간암, 유방암, 갑상선암, 결장직장암, 식도암, 폐암, 신장암, 백혈병, 난소암, 위암, 자궁암, 자궁내막암, 결장암, 고환암, 피부암, 전립선암, 림프종 및 다발성 골수종으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 면역성 질환은 자가면역질환이고, 바람직하게는, 상기 자가면역질환은 결합조직질환, 전신경화증, 류마티스관절염, 전신홍반성 루푸스로부터 선택된다. 대사 질환은 당뇨병, 통풍, 비만증, 저혈당, 고혈당 및 이상지질혈증으로부터 선택된다. 일부 실시 형태에 있어서, 신경 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 두부 손상, 다발성경화증, 어지럼증, 혼수 및 뇌전증으로부터 선택된다.

[0348] 일부 실시 형태에 있어서, 본 출원에 따른 방법은 하나 이상의 치료제를 상기 접합체 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 상기 약학 조성물과 병용 투여하는 단계를 더 포함한다.

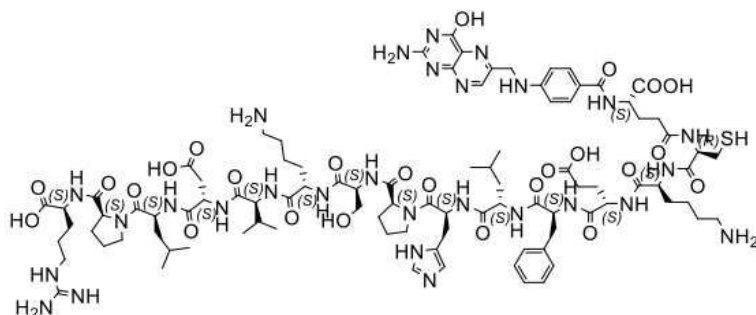
[0349] 이하 구체적인 실시예를 통해 본 출원을 더욱 상세하게 설명하도록 한다. 이하 실시예들은 설명의 목적으로만 제공되고, 본 발명을 어떤 형식으로든 제한하는 것을 목적으로 하지 않는다. 당업자는 기본적으로 동일한 결과를 생성하기 위해 다양한 비관건적인 매개변수를 변경 및 수정할 수 있는 것을 용이하게 인식할 것이다.

[0350] 실시예

[0351] 아래의 실시예는 본 발명을 보다 잘 설명하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해해서는 아니 된다. 아래에 설명된 모든 특정 조성물, 재료 및 방법은 그 전체 또는 일부가 모두 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 특정 조성물, 재료 및 방법은 본 발명을 한정하기 위한 것이 아니라 특정 실시형태가 본 발명의 범위 내에 있음을 설명하기 위한 것이다. 당업자는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 진보성을 추가하지 않고 동등한 조성물, 재료 및 방법을 개발할 수 있다. 본 발명의 방법에 대한 다양한 수정이 본 발명의 범위 내에 여전히 포함될 수 있음을 이해해야 한다. 본 발명자는 이러한 수정을 본 발명의 범위 내에 포함시키고자 한다.

[0352] 실시예 1다중 리간드 모이어티의 제조

[0353] 이중 리간드Ligand-01의 제조



[0354]

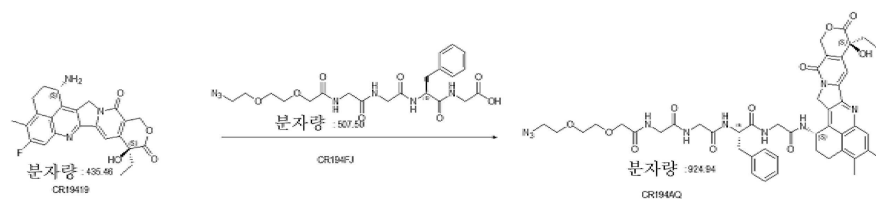
[0355] 고상 합성 Fmoc 화학 아미노 수지로 Pterioic acid(프테로산)-Glu-Cys-Lys-Glu- Phe-Leu-His-Pro -Ser-Lys-Val-Asp-Leu-Pro-Arg-OH 펩티드 서열을 합성하였다. 수지를 고상 반응 칼럼에 로딩하고, DMF를 첨가하며, 용매에 질소 가스를 버블링하여, 수지를 30분 동안 팽윤시키고; Fmoc-Arg-OH, DCC 및 DMAP를 첨가하며, 25℃에서 3시간 동안 반응시킨 후, 초산무수물 및 피리딘으로 1시간 캠프한 후, DMF로 3회 세척하고, DBLK로 수지 상의 Fmoc 보호기를 제거한 후, DMF로 5회 세척하며, Fmoc-Pro-OH 및 HOBt를 칭량하여, DMF로 용해시키고, 0℃ 아이스-워터 배스(ice-water bath)에서 상기 용액에 DIC를 첨가하며, 혼합하여 5분간 활성화시키고, 상기 용액을 상기 반응 칼럼에 첨가하며, 반응 3시간 후, 용매를 모두 제거하고, 반응 칼럼 중의 수지를 3회 세척하였다. 그 후 DBLK로 Fmoc 보호기를 제거하고, 상기 조작을 중복하며, 구조에 따라 순차적으로 Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Boc)OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Glu-OtBu 및 프로테산을 접합하였다. 수지는 용해 버퍼로 용해시킨 후, 여과하여 용해액을 MTBE에 부어, 고체를 석출하고, MTBE로 세척하여, 조생성물을 수득하며, 조생성물을 Pre-HPLC로 정제하여, Ligand 01을 제조하여 수득하였다.

[0356] 상기와 같은 이유로, 상기 방법과 유사한 단계를 통해 Ligand 02, Ligand 03, Ligand 04, Ligand 05 및 Ligand 06을 수득할 수 있다.

[0357] 실시예 2접합체 화합물의 제조

[0358] 1. 접합체 화합물CR194AR의 합성

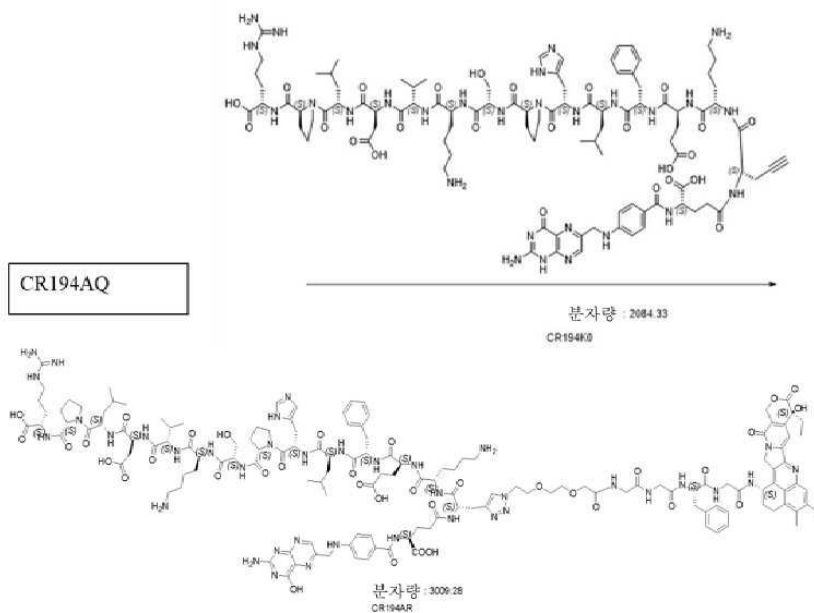
[0359] 단계 1(Step 1): CR194AQ의 제조



[0360]

[0361] CR19419(1.0 eq, 구조는 도시 참조)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 CR194FJ(1.0 eq, 구조는 도시 참조), HATU(1.1 eq) 및 DIPEA(2.5 eq)를 첨가하며, 25℃에서, 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 아세트산 수용액에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 유기상은 물로 세척하고, 포화식염수로 세척하며, 유기상을 건조하여 CR194AQ(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

[0362] 단계 2(Step 2): CR194AR의 제조

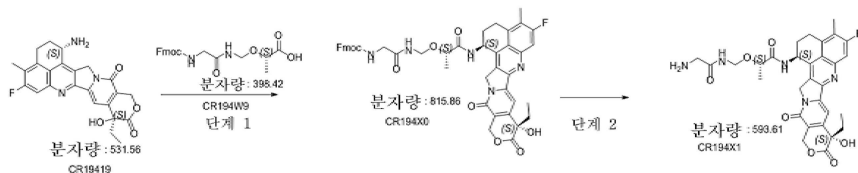


[0363]

[0364] CR194AQ(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF: 물 = 1: 1의 혼합 용액을 첨가하여 용해시킨 후, CR194K0(1.2 eq, 구조는 도시 참조) 및 CuI(1.0 eq)를 첨가하여, 25℃에서, 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 분취 정제하여, 순수 생성물을 제조하고 동결 건조하여 CR194AR을 수득하였다.

[0365] 2. 집합체 화합물CR194X3의 합성

[0366] 단계 1: CR194X0의 제조



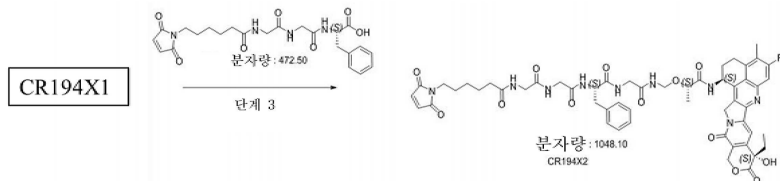
[0367]

[0368] CR19419(1.0 eq, 구조는 도시 참조)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후, CR194W9(1.0 eq, 구조는 도시 참조), HATU(1.1 eq) 및 DIPEA(2.5 eq)를 첨가하여, 25℃에서, 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 아세트산 수용액에 부어, 고체를 석출하고, 여과하며, 필터 케이크를 아세트산 수용액으로 세척하고, 필터 케이크를 건조하여 CR194X0(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

[0369] 단계 2: CR194X1의 제조

[0370] CR194X0(1.0 eq, 구조는 도시 참조)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시키며, 아이스 배스에서 온도를 낮춘 후, DBU(1.1 eq)를 첨가하여 아이스 배스에서 3시간동안 반응시키고, 반응 완료 후 반응액을 MTBE에 부어 고체를 석출하며, 여과하고, 필터 케이크를 MTBE로 3회 세척하며, 진공 건조하여 CR194X1(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

[0371] 단계 3(Step 3): CR194X2의 제조

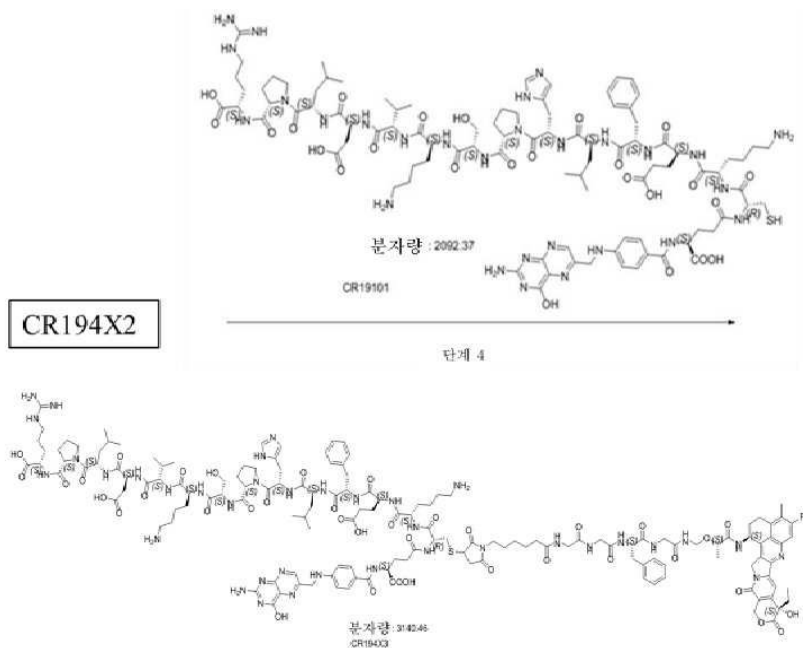


[0372]

[0373] CR194X1(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 CR19424(1.0 eq, 구

조는 도시 참조), HATU(1.1 eq) 및 DIPEA(2.5 eq)를 첨가하여, 25℃에서, 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 아세트산 수용액에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 유기상은 물로 세척하고, 포화식염수로 세척하며, 유기상을 건조하여 CR194X2(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

[0374] 단계 4: CR194X3의 제조

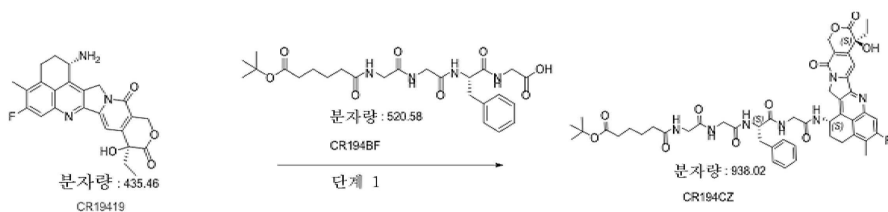


[0375]

[0376] CR194X2(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 그 후 10 mM PBS 완충액을 첨가하고, 아이스 베스에서 10분간 냉각 교반하여, 백색 현탁액이 되고, pH=8-9이며, 0.1 M NaH_2PO_4 를 첨가하여 pH=7로 pH를 조절하고, CR19101(구조는 도시 참조)을 칭량하여 여러회로 나누어 첨가하며, pH=7로 제어하고, 반응은 아이스 베스에서 15분간 교반하며, HPLC로 원료가 완전히 반응하도록 제어하고, 반응액을 분취 정제 및 동결 건조하여 CR194X3(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

[0377] 3. 접합체 화합물 CR194AX의 합성

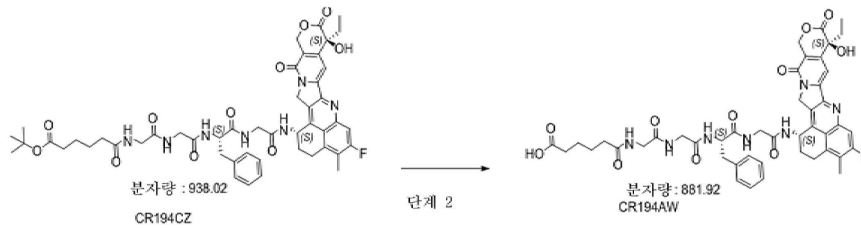
[0378] 단계 1: CR194CZ의 제조



[0379]

[0380] CR19419(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후, CR194BF(1.0 eq), HATU(1.1 eq) 및 DIPEA(2.5 eq)를 첨가하여, 25℃에서 4시간동안 교반하였다. 반응 완료 후, 반응액을 아세트산 수용액에 붓고, 에틸아세테이트로 3회 추출하며, 유기상은 물로 세척하고, 포화식염수로 세척하며, 유기상을 건조하여 CR194CZ를 수득하였다.

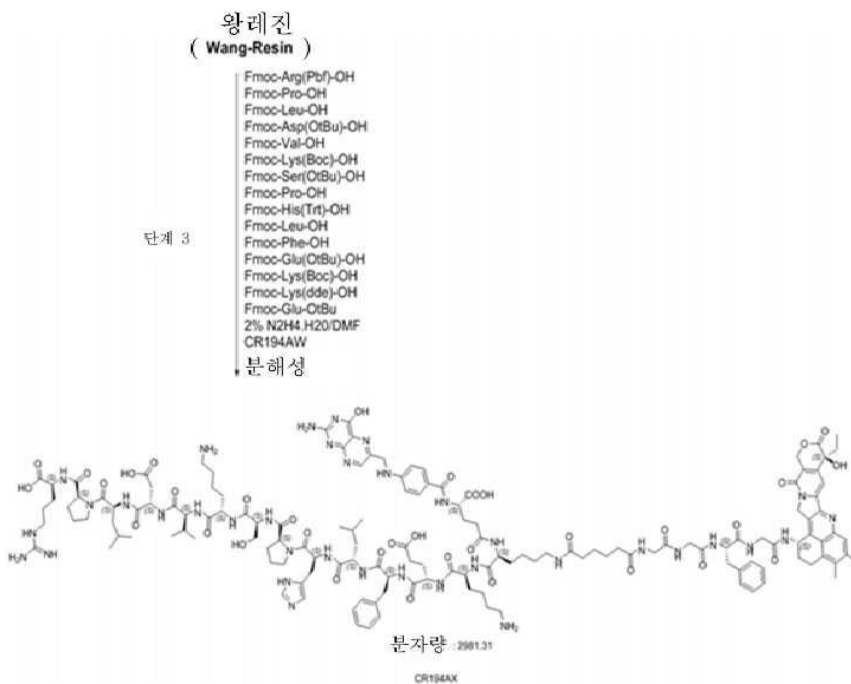
[0381] 단계 2: CR194AW의 제조



[0382]

[0383] CR194CZ(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, TFA: DCM=1: 1용액을 첨가하여, 5시간 동안 반응시키며, 반응 완료 후 반응액을 MTBE에 부어 고체를 석출하고, 여과하며, 필터 케이크를 MTBE로 3회 세척하고, 진공 건조하여 CR194AW를 수득하였다.

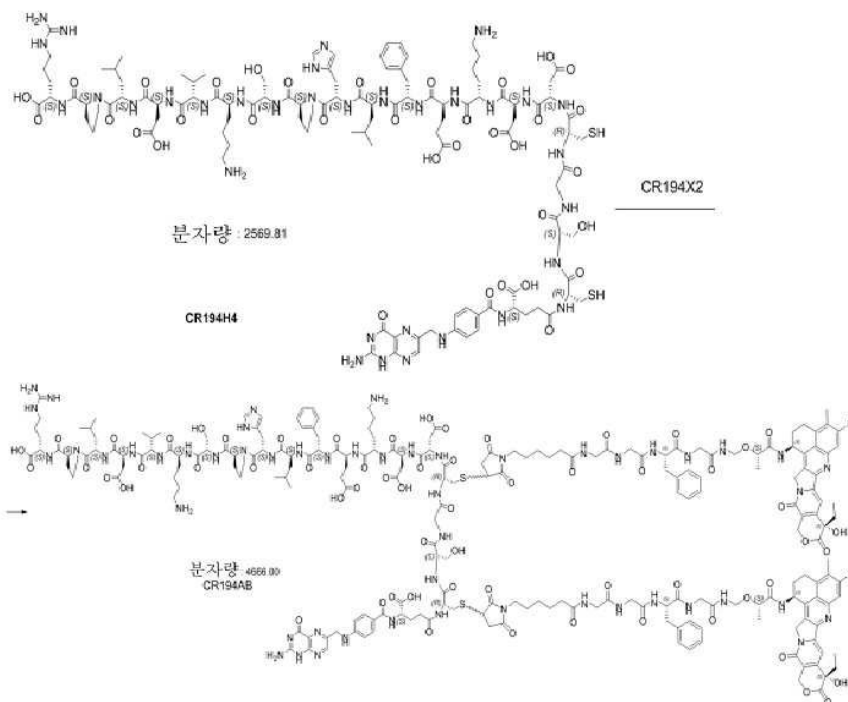
[0384] 단계 3: CR194AX의 제조



[0385]

[0386] 고상 합성 Fmoc 화학 아미노 수지로 CR194AX의 합성을 구현하였다. 수지를 고상 반응 칼럼에 로딩하고, DMF를 첨가하며, 용매에 질소 가스를 버블링하여, 수지를 30분 동안 팽윤시키고; Fmoc-Arg-OH, DCC 및 DMAP를 첨가하여, 25℃에서 3시간 동안 반응시키고, 그 후 초산무수물 및 피리딘로 1시간 캠퍼한 후, DMF로 3회 세척하고, DBLK로 수지 상의 Fmoc 보호기를 제거한 후, DMF로 5회 세척하고, Fmoc-Pro-OH, HOBt를 칭량하며, DMF로 용해시키고, 0℃ 아이스-워터 베스에서 상기 용액에 DIC를 첨가하며, 혼합하여 5분간 활성화시키고, 상기 용액을 상기 반응 칼럼에 첨가하며, 반응 3시간 후 용매를 빼고 반응 칼럼 중의 수지를 3회 세척하였다. 그 후 DBLK로 Fmoc 보호기를 제거하고, 상기 조작을 중첩하며, 구조에 따라 순차적으로 Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Asp(OtBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Lys(Boc)OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Glu(OtBu)-OH, Fmoc-Lys(dde)-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Glu-OtBu 및 프로테산을 접합하고, 4% 하이드라진 하이드레이트/DMF 용액으로 dde 보호기를 세척한 후, DMF로 5회 세척하고, CR194AW, HBTU, DIEA를 첨가하며, 3시간 동안 반응시키고, 반응 완료 후 DMF로 세척하고, DCM로 세척하며, MeOH로 세척하고, 수지는 질소 가스로 드라이 건조시키며, 수지를 용해액으로 용해시킨 후, 여과하고, 용해 버퍼를 MTBE에 부어, 고체를 석출하며, MTBE로 세척하여, 조생성물을 수득하고, 조생성물은 Pre-HPLC를 통해 CR194AX를 수득하였다.

[0387] 4. 접합체 화합물CR194AB의 합성

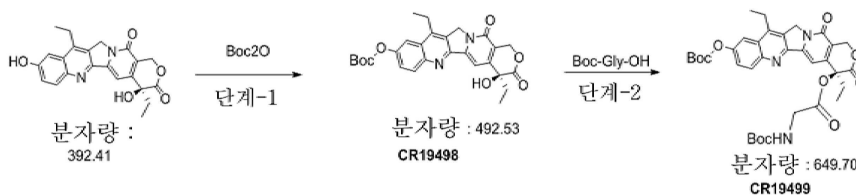


[0388]

[0389] CR194X2(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 메탄올을 첨가하여 용해시킨 후 10 mM PBS 완충액을 첨가하며, 아이스 배스에서 10분간 냉각 교반하여, 백색 현탁액이 되고, pH=8-9이며, 0.1 M NaH₂PO₄를 첨가하여 pH=7로 pH를 조절하고, CR194H4(구조는 도시 참조)를 칭량하여, pH=7로 제어하며, 반응은 아이스 배스에서 15분간 교반하고, HPLC로 원료가 완전히 반응하도록 조절하며, 반응액을 준비 정제 및 동결 건조하여 CR194AB(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

[0390] 5. 접합체 화합물CR194A2의 합성

[0391] 단계 1: CR19498의 제조



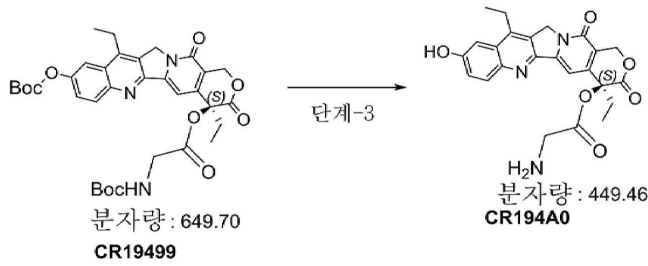
[0392]

[0393] SN38(1.0 eq)을 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 (Boc)₂O(1.2 eq) 및 DIPEA(1.5 eq)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하며, TLC로 원료의 완전한 반응을 제어하고, 반응액을 물에 부어, EtOAc로 추출하며, 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시키고, 감압 증류시켜 CR19498(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

[0394] 단계 2: CR19499의 제조

[0395] CR19498(1.0 eq) 및 Boc-Gly-OH(1.1 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시키며, 아이스 배스에서 냉각시키고, HATU(1.1 eq), DMAP(0.1 eq) 및 DIPEA(2 eq)를 첨가한 후 아이스 배스를 제거하고 실온에서 1시간동안 교반하며, 물을 첨가하여 퀀칭하고, EtOAc로 추출한 후 유기상을 무수황산나트륨으로 건조시키며, 감압 증류시켜 CR19499(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

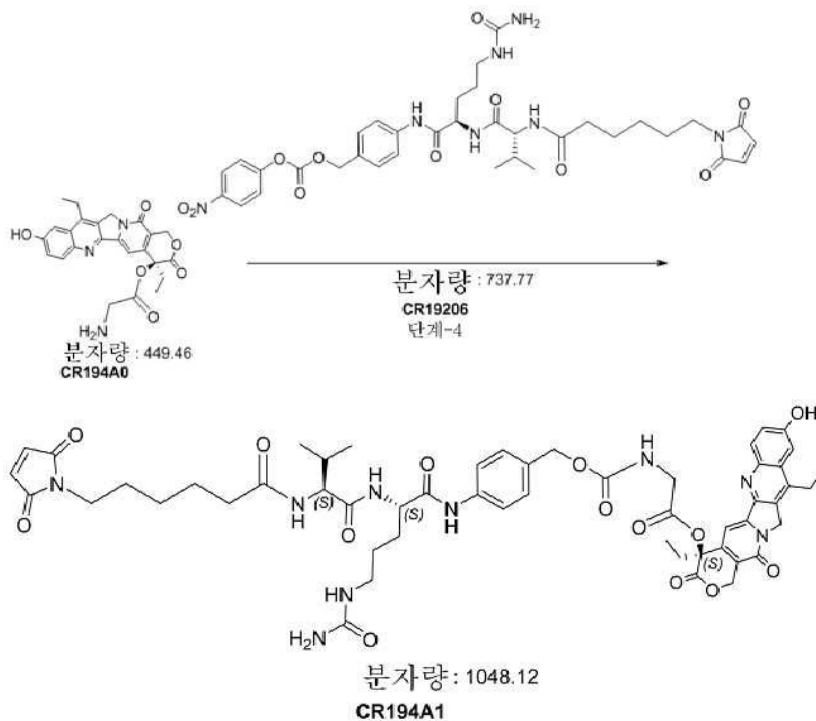
[0396] 단계 3: CR194A0의 제조



[0397]

[0398] CR19499(1.0 eq)를 칭량하여 30% TFA 디클로로메탄 용액에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하며, 반응액을 감압 증류시켜 DCM 및 TFA를 제거한 후, MTBE를 첨가하여, 고체를 석출하고, 흡입 여과하여 CR194A0(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

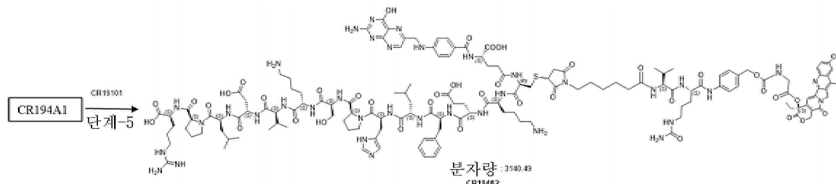
[0399] 단계 4: CR194A1의 제조



[0400]

[0401] CR194A0(1.0 eq) 및 CR19206(1.05 eq), HOBT(0.1 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후, DIPEA(2 eq)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하며, 반응액을 준비 정제 및 동결 건조하여 CR194A1(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

[0402] 단계 5(Step 5): CR194A2의 제조



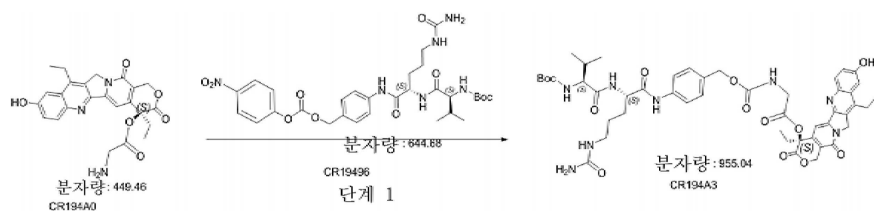
[0403]

[0404] CR194A1(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 그 후 10 mM PBS 완충액을 첨가하고, 아이스 배스에서 10분간 냉각 교반하며, pH=8-9이고, 0.1 M NaH₂PO₄를 첨가하여 pH=7로 pH를 조절하고, CR19101(1.0 eq)을 칭량하여 첨가하며, pH=7로 제어하고, 반응을 아이스 배스에서 15분간 교반하

며, HPLC로 원료의 완전한 반응을 제어하고, 반응액을 분취 정제 및 동결 건조하여 CR194A2(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

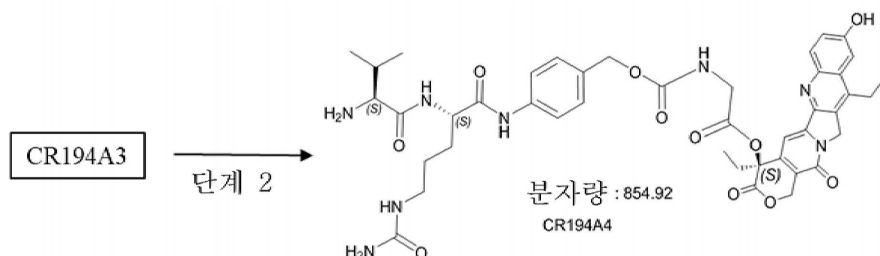
6. 집합체 화합물 CR194A6의 합성

단계 1: CR194A3의 제조



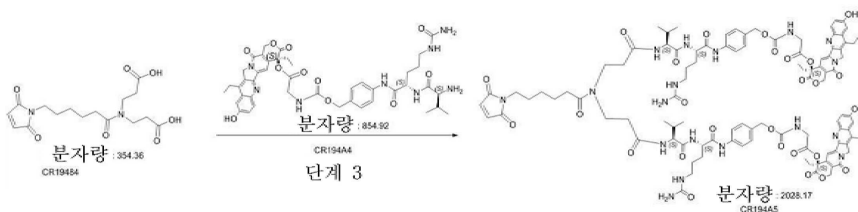
CR194A0(1.0 eq) 및 CR19496(1.05 eq), HOBT(0.1 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 DIPEA(2 eq)를 첨가하여, 실온에서 밤새 교반하며, 반응액을 분취 정제 및 동결 건조하여 CR194A3(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

단계 2: CR194A4의 제조



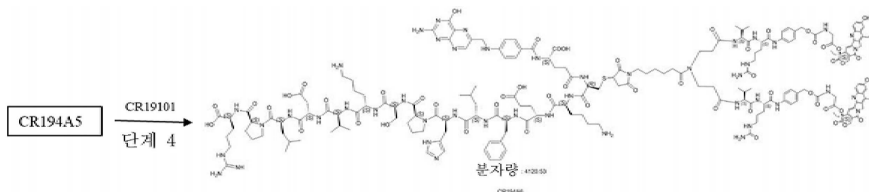
CR194A3(1.0 eq)을 칭량하여 30% TFA 디클로로메탄 용액에 용해시키고, 실온에서 1시간동안 교반하며, 반응액을 감압 증류시켜 DCM 및 TFA를 제거한 후, MTBE를 첨가하여, 고체를 석출하며, 흡입 여과하여 CR194A4(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

단계 3: CR194A5의 제조



CR19484(1.0 eq) 및 CR194A4(2.0 eq)을 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시키며, 아이스 베스에서 냉각시킨 후 HATU(2.1 eq) 및 DIPEA(3 eq)를 첨가하고, 실온에서 2시간동안 교반하며, 5% 아세트산 수용액을 첨가하여 퀀칭하여, 고체를 석출하고, 흡입 여과하여 CR194A5 조생성물을 수득하며, 분취 정제 및 동결 건조하여 CR194A5(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

단계 4: CR194A6의 제조

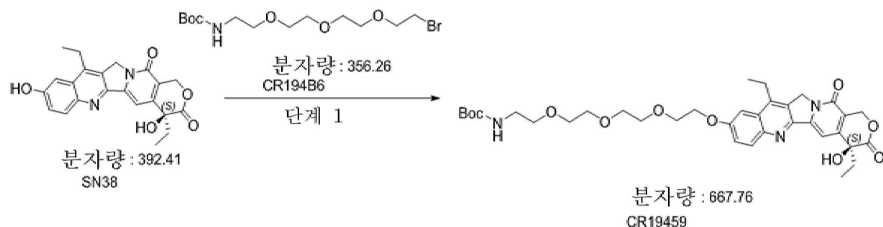


CR194A5(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 그 후 10 mM PBS 완충액을 첨가하고, 아이스 베스에서 10분간 냉각 교반하여, pH=8-9이며, 0.1 M NaH₂PO₄를 첨가하여 pH=7로 pH

를 조절하고, CR19101 (1.0 eq)를 칭량하여 첨가하며, pH=7로 제어하고, 반응은 아이스 배스에서 15분간 교반하며, HPLC로 원료의 완전한 반응을 제어하고, 반응액을 준비 정제 및 동결 건조하여 CR194A6(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

[0418] 7. 집합체 화합물CR19462의 합성

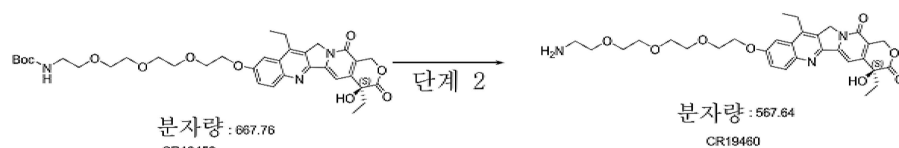
[0419] 단계 1: CR19459의 제조



[0420]

[0421] SN38(1.0 eq)을 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 탄산칼륨(1.5 eq), CR194B6(1.2 eq)을 첨가하고, 50℃로 가열하며, 5시간 동안 교반하고, 반응액을 아이스 배스에서 냉각시키며, 물을 첨가하여 킨칭하고, 에틸아세테이트로 추출하며, 유기상을 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후, 농축하여 용매를 제거하며, 실리카겔 칼럼으로 정제하여 CR19459(구조는 도시 참조)를 수득하였다.

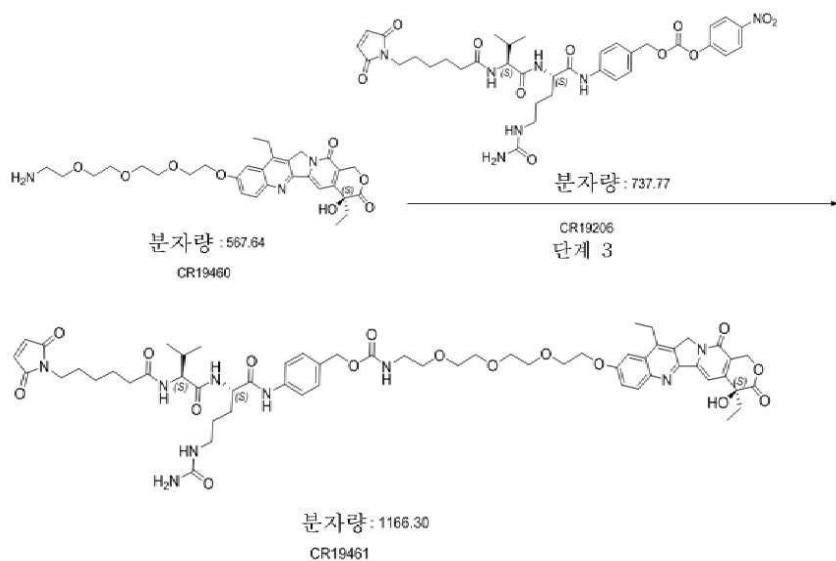
[0422] 단계 2: CR19460의 제조



[0423]

[0424] CR19459(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 30% TFA 디클로로메탄 용액을 첨가하며, 실온에서 1시간 동안 교반하고, 감압 증류시켜 용매를 제거하며, MTBE를 첨가하여, 고체를 석출하고, 흡입 여과하여, CR19460(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

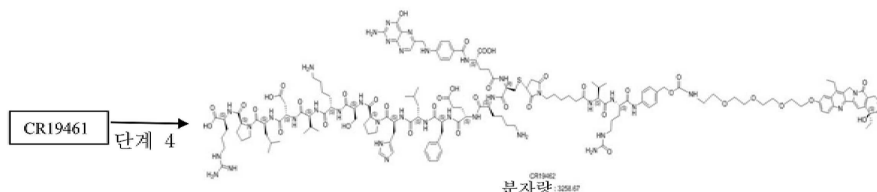
[0425] 단계 3: CR19461의 제조



[0426]

[0427] CR19460(1.0 eq) 및 CR19206(1.05 eq), HOBT(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, DMF를 첨가하여 용해시킨 후 DIPEA(2.0 eq)를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하며, 반응액을 준비 정제 및 동결 건조하여 CR19461(구조는 도시 참조)을 수득하였다.

단계 4: CR19462의 제조



CR19461(1.0 eq)를 칭량하여 50 mL 단일목 플라스크에 넣고, 메탄올을 첨가하여 용해시키며, 그 후 10 mM PBS 완충액을 첨가하고, 아이스 배스에서 10분간 냉각 교반하여, pH=8-9이며, 0.1 M NaH₂PO₄를 첨가하여 pH=7로 pH를 조절하고, CR19101(1.0 eq)을 칭량하여 첨가하며, pH=7로 제어하고, 반응은 아이스 배스에서 15분간 교반하며, HPLC에서 원료의 완전한 반응을 제어하고, 반응액을 분취 정제 및 동결 건조하여 CR19462를 수득하였다. (구조는 도시 참조).

상기와 유사한 제조 방법으로, 기타 본 출원에 따른 접합체 화합물을 제조할 수 있다.

실시예 3친화도 실험

Reichert SPR4 사용 수첩에 따라 실험을 진행하여, 분석물 CR194AR과 FOLR1, TRPV6의 친화력을 각각 측정한다. 여기서 CM5칩은 각각 리간드 FOLR1(Sinobiological Co., Ltd., 카탈로그 번호카탈로그 번호 11241-H08H), TRPV6(Acro, MAES)에 접합된다. 실험 결과는 표 1에 나타난 바와 같다.

표 1: 친화력 테스트 결과

명칭	(FOLR1 단) KD (M)	(TRPV6 단) KD (M)
CR194AR	4.54E-10	7.88E-5

결과로부터 알 수 있다시피, CR194AR은 FOLR1, TRPV6과 모두 특이적으로 결합되고, 비교적 높은 친화력을 나타낸다.

상기 검출 방식과 유사하게, 본 출원에 따른 다른 접합체 화합물은 대응되는 세포 표면 수용체와 모두 양호한 친화력을 갖는다.

실시예 4세포 증폭 억제 실험

샘플 정보: CR194AR, CR194X3, CR194V5, CR194AA, CR194AB, CR194U9, CR194Z9, CR194AH, CR194AY, CR194AX 및 Dx.

세포계: HEK293T-FOLR1(FOLR1이 과발현된 안정적 형질전환 세포주), SK-BR-3(인간 유방암 세포) 및 HEK293T(인간 배아 신장 세포). 상이한 세포계에서 FOLR1의 단백질 발현 수준은 표 2에 나타난 바와 같다.

표 2: 상이한 세포계에서 FOLR1의 단백질 발현 수준

세포계	FOLR1
HEK293T-FOLR1	+++ (고발현)
SK-BR-3	+(저발현)
HEK293T	-(눈에 보이는 발현이 없음)

주요 시약: 1640 무염산 배지, 소태아 혈청, 페니실린-스트렙토마이신 용액, L-글루타민 및 CCK8.

실험 조작:

(1) 세포 분주: 세포를 미리 준비하고, Trypsin으로 소화시키며, 수집하여 계수하고, 완전 세포 배지를 사용하여 HEK293T-FOLR1 및 HEK293T세포를 6×10^3 개 세포/ml로 희석하고, SK-BR-3세포를 1.5×10^4 개 세포/ml로 희석하며, 희석된 세포 용액 100 μ l를 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 각 플레이트에 음성 및 블랭크 대조 웰을 설정하였다. 세포를 첨가한 96웰 플레이트를 37 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 인큐베이터에 넣고 밤새 배양하였다.

[0446] (2) 희석 및 샘플 추가: 샘플을 배지로 1배 희석하고(시작 농도는 30 μ M이고, 5배 1배 희석), 총 10개의 농도 구배를 설정하였다. 각 웰당 50 μ l씩 배양된 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 3개의 중복 웰을 설정하며, 음성 대조 및 블랭크 대조를 설정하며, 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에 넣어 72시간 동안 배양하였다.

[0447] (3) 발색 판독: CCK-8 발색액을 취해, 각 웰당15 μ l씩(웰 내 액체 부피의 10%) 첨가하고, 37°C에서 적절한 시간 동안(가능한 OD값을 1.0 - 2.5 범위 내로 제어) 인큐베이션하며, 96웰 플레이트의 배양 커버 플레이트를 제거하고, 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices SpectraMax iD5)에 넣고, 450 nm에서 수치를 판독하였다.

[0448] (4) 데이터 처리: SoftMax Pro 7.1로 데이터를 편집하고, 4개의 파라미터 적합 곡선을 제작하였다.

[0449] 실험 결과는 표 3에 나타난 바와 같다.

[0450] 표 3: HEK293T-FOLR1, SK-BR-3 및 HEK293T세포에 대한 활성 억제

샘플 명칭	HEK293T-FOLR1 IC ₅₀	HEK293T IC ₅₀	SK-BR-3 IC ₅₀
CR194AR	0.4	2371	52
CR194X3	1.594	5.035	4.024
CR194V5	2.17	8.284	4.961
CR194AA	0.633	18.13	5.085
CR194AB	0.58	27.38	6.140
CR194U9	1.541	180.6	35.37
CR194Z9	1.19	145.7	20.06
CR194AH	0.308	346	38.78
CR194AY	0.755	5143	50.42
CR194AX	0.195	1211	132.6
Dx	1.017	1.12	0.599

[0451]

[0452] 표 3으로부터 알 수 있듯이, 상대적으로 수용체 발현이 낮은 세포주 HEK293T에 비해 상대적으로 수용체 발현이 높은 세포주 HEK293T-FOLR1 및 SK-BR-3에 대한 CR194AR, CR194AB, CR194U9, CR194Z9, CR194AH, CR194AY, CR194AX, CR194X3, CR194V5 및 CR194AA가 나타내는 IC₅₀은 현저히 낮았다. 이로부터 상기 화합물은 세포에 관련된 수용체 발현 수준 관련 종양 억제 효과를 나타내고, 종양 세포 증식을 억제하는 과정에서 중요한 작용을 하는 것을 알 수 있다.

[0453] 샘플 정보: CR194A2, CR194A6, CR194N5, CR194N9, CR194P6, CR194P3, CR194S3, CR194R8, , CR194L4, CR194U7, CR194Q1, CR194Q5, CR194U9, CR194R7, Dxd, Dx 및 SN38.

[0454] 세포계: HEK293T-FOLR1(FOLR1이 과발현된 안정적 형질전환 세포주), SK-BR-3(인간 유방암 세포, 저발현 FOLR1) 및 MIA PaCa - 2(인간 췌장암 세포, 비발현 FOLR1).

[0455] 주요 시약: 1640 무염산 배지, 소태아 혈청, 페니실린-스트렙토마이신 용액, L-글루타민 및 CCK8.

[0456] 실험 조작:

[0457] (1) 세포 분주: 세포를 미리 준비하고, Trypsin으로 소화시키며, 수집하여 계수하고, 완전 세포 배지를 사용하여 SK-BR-3세포를 3.0×10^4 개 세포/ml로 희석하고, HEK293T-FOLR1세포를 1.5×10^4 개 세포/ml로 희석하며, MIA PaCa - 2세포를 2.0×10^4 개 세포/ml로 희석하고, 희석된 세포 용액 100 μ l를 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하며, 각 플레이트에 음성 및 블랭크 대조 웰을 설정하였다. 세포를 첨가한 96웰 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에 넣고 밤새 배양하였다.

[0458] (2) 희석 및 샘플 추가: 샘플을 배지로 1배 희석하고(시작 농도는 30 μ M이고, 5배 1배 희석), 총 10개의 농도 구배를 설정하였다. 각 웰당 50 μ l씩 배양된 96웰 플레이트의 각 웰에 첨가하고, 3개의 중복 웰을 설정하며, 음성 대조 및 블랭크 대조를 설정하며, 37°C, 5% CO₂의 인큐베이터에 넣어 72시간 동안 배양하였다.

[0459] (3) 발색 판독: CCK-8 발색액을 취해, 각 웰당15 μ l씩(웰 내 액체 부피의 10%) 첨가하고, 37°C에서 적절한 시간 동안(가능한 OD값을 1.0 - 2.5 범위 내로 제어) 인큐베이션하며, 96웰 플레이트의 배양 커버 플레이트를 제거하고, 마이크로플레이트 리더(Molecular Devices SpectraMax iD5)에 넣고, 450 nm에서 수치를 판독하였다.

(4) 데이터 처리: SoftMax Pro 7.1로 데이터를 편집하고, 4개의 파라미터 적합 곡선을 제작하였다.

실험 결과는 표 4에 나타난 바와 같다.

표 4: HEK293T-FOLR1, SK-BR-3 및 MIA PaCa - 2세포에 대한 활성 억제

샘플 명칭	HEK293T-FOLR1 IC ₅₀	MIAPACA-2 IC ₅₀	SK-BR-3 IC ₅₀
CR194A2	1.069	20.15	12.6
CR194A6	2.513	15.54	1.719
CR194N5	2.754	19.79	3.204
CR194N9	4.957	16.9	3.239
CR194P6	200.9	434.8	283.1
CR194P3	1.473	75.28	20.27
CR194S3	0.76	10.04	1.051
CR194R8	0.269	0.412	0.537
CR194L4	0.436	23.76	/
CR194U7	18.66	148.8	29
CR194Q1	0.935	/	2508
CR194Q5	0.908	1.35	126
CR194U9	26.04	1064	237.5
CR194R7	0.132	262.5	62.42
Dxd	1.677	110.9	/
Dx	0.995	5.529	0.569
SN38	0.943	7.027	0.947

비고: “/” 는 유효한 IC₅₀값이 피팅되지 않음을 나타낸다. 실시예 5CDX모델에 대한 CR194AX, CR194X3 및 CR194AR의 약동학 연구

실험 목적: FOLR1이 과발현되는 293T-FOLR1 세포주 피하 이종 이식 모델(CDX)에서 접합체 화합물 CR194AX, CR194X3 및 CR194AR의 약효를 연구하였다.

CDX 모델: 293T-FOLR1

실험 방안: 준비된 세포를 BALB/c-nude 마우스의 우측 피하에 접종하고, 종양 부피가 100-150 mm³까지 증폭되면 무작위로 그룹핑하여, 모델 대조군 및 투여군을 설정하고, 그룹핑 1일째부터 투여하며, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하고, 꼬리에 정맥 주사하며, 투여 부피는 10 μl/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 종양 성장 및 치료가 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 포함하는, 구체적으로 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중 증감 상황, 눈, 모피 및 기타 이상 상황을 모니터링하였다. 그룹핑 및 약물 투여 후, 주 2회 마우스의 체중을 측정하여 체중 변화율을 산출하고; 동시에 버니어 캘리퍼로 종양의 장경 및 단경을 측정하여, 종양 부피, 상대적 종양 증식율, 종양 부피 종양 억제율 등 지표를 산출하였다.

종양 부피 공식은 $TV = 0.5 \times a \times b^2$ 이고, 여기서 a는 종양의 장경이고, b는 종양의 단경이다.

실험 결과는 표 5에 나타난 바와 같다. 실험 결과로부터 알 수 있다시피, 테스트 샘플 CR194AX, CR194X3 및 CR194AR의 꼬리 정맥 투여 방안은 상이한 정도의 종양 성장 억제 효과를 나타낸다. CR194AX, CR194X3 및 CR194AR은 중간 용량(3 mg/kg)에서, 음성 대조군에 비해, 모두 일정한 종양 성장 억제 작용이 있고; 높은 용량(10 mg/kg)에서, 음성 대조군에 비해, 모두 우수한 종양 성장 억제 작용이 있으며, 항종양 작용은 용량 관련성을 나타내고, 데이터는 표 5에 나타난 바와 같다.

[0470] 표 5: 293T-FOLR1세포주 피하 이종 이식 모델(CDX)에서의 약효

테스트 샘플	모델	FOLR1 발현 수준	TRPV6 발현 수준	종양 억제율(TGI)(%)	투여 용량(시간)
CR194AX	293T-FOLR1	+++	-	-5.94	1 mg/kg(1, 8, 15 일째)
				73.35	3 mg/kg (1, 8, 15 일째)
				97.95	10 mg/kg(1, 8, 15 일째)
CR194X3				53.15	1 mg/kg(1, 8, 15 일째)
				64.80	3 mg/kg(1, 8, 15 일째)
				80.98	10 mg/kg(1, 8, 15 일째)
CR194AR				-0.95	1 mg/kg(1, 8, 15 일째)
				58.21	3 mg/kg(1, 8, 15 일째)
				96.37	10 mg/kg(1, 8, 15 일째)

[0471]

[0472] 실시예 6CDX모델에 대한 접합체 화합물의 약동학 연구

[0473] 실험 목적: CFPAC-1의 CDX모델에 대한 접합체 화합물 CR194Q1, CR194V5, CR194AH, CR194X3, CR194U9, CR194Z9, CR194AB, CR194AX, CR194AY 및 CR194AR의 약효 연구.

[0474] CDX모델: CFPAC-1(인간 췌장암 세포)

[0475] 실험 방안: 준비된 세포를 BALB/c-nude 마우스의 우측 피하에 접종하고, 종양 부피가 100-150 mm³까지 증폭되면 무작위로 그룹핑하여, 모델 대조군 및 투여군을 설정하고, 그룹핑 1일제부터 투여하며, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하고, 꼬리에 정맥 주사하며, 투여 부피는 10 μl/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 종양 성장 및 치료가 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 포함하는, 구체적으로 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중 증감 상황, 눈, 모피 및 기타 이상 상황을 모니터링하였다. 그룹핑 및 약물 투여 후, 주 2회 마우스의 체중을 측정하여 체중 변화율을 산출하고; 동시에 버니어 캘리퍼로 종양의 장경 및 단경을 측정하여, 종양 부피, 상대적 종양 증식율, 종양 부피 종양 억제율 등 지표를 산출하였다. 종양 부피 공식은 $TV = 0.5 \times a \times b^2$ 이고, 여기서 a는 종양의 장경이고, b는 종양의 단경이다.

[0476] 실험 결과는 표 6에 나타난 바와 같다. 실험 결과로부터 알 수 있다시피, 테스트 샘플 CR194Q1, CR194V5, CR194AH, CR194X3, CR194U9, CR194Z9, CR194AB, CR194AX, CR194AY 및 CR194AR은 마우스 CFPAC-1의 CDX 종양 모델에 대해 모두 비교적 우수한 억제 작용이 있다.

테스트 샘플	모델	FOLR1 발현 수준	TRPV6 발현 수준	종양 억제율(TGI) (%)	투여 용량/시간
CR194V5	CFPAC -1	++	-	85.11	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194AH				81.64	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194U9				88.85	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194Z9				90.26	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194AB				71.60	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194Q1				93.84	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
				99.84	50 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
				99.75	75 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194X3				87.71	25 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
				98.53	50 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
				99.70	75 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194AX				99.54	50 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194AY				33.46	50 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)
CR194AR				99.55	50 mg/kg(1, 4, 7, 10, 13 일째)

[0477]

[0478] 실시예 7HuPrime® 이종 이식 PDX 모델에 대한 접합체 화합물의 종양 억제 실험

[0479] 실험 목적: OV2423의 PDX 모델에 대한 접합체 화합물 CR194Q1, CR194X3, CR194AX, CR194AR 및 CR194AY의 약동학 연구

[0480] 모델: 난소암 동물 모델 OV2423은 Crown Biotechnology (Taicang) Co., Ltd.,에서 획득하였다.

[0481] 실험 방안: 준비된 종양 조직 종피를 BALB/c-nude마우스 우측 상지 전방 피하에 접종하고, 종양 부피가 80-160 mm³ 까지 증폭되면 무작위로 그룹핑하여, 모델 대조군 및 투여군을 설정하며, 그룹핑 1일째부터 투여하고, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하며, 꼬리에 정맥 주사하고, 투여 부피는 10 µl/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 종양 성장 및 치료가 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 포함하는, 구체적으로 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중 증감 상황, 눈, 모피 및 기타 이상 상황을 모니터링하였다. 그룹핑 및 약물 투여 후, 주 2회 마우스의 체중을 측정하여 체중 변화율을 산출하고; 동시에 버니어 캘리퍼로 종양의 장경 및 단경을 측정하여, 종양 부피, 상대적 종양 증식율, 종양 부피 종양 억제율 등 지표를 산출하였다.[0482] 종양 부피 공식은 $TV = 0.5 a \times b^2$ 이고, 여기서 a는 종양의 장경이고, b는 종양의 단경이다.

[0483] 실험 결과는 표 7에 나타난 바와 같다. 실험 결과로부터 알 수 있듯이, 테스트 샘플 CR194Q1, CR194X3, CR194AX, CR194AR 및 CR194AY는 FOLR1 단일 발현 모델 OV2423에 대해 우수한 종양 성장 억제 작용을 나타낸다.

테스트 샘플	모델	FOLR1	TRPV6	TGI(%)	용량/시간
CR194Q1	OV2423	9+	-	100	25 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194Q1				100	50 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194X3				84.02	10 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194X3				94.92	25 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194AX				99.41	25 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194AR				99.37	25 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)
CR194AY				92.16	25 mg/kg, (1, 4, 7, 10, 13, 16 일째)

[0484]

[0485]

실시에 8MIAPaCa-2 인간 췌장암 모델BALB/c nude 마우스에 대한 접합체 화합물의 안전성 평가

[0486]

실험 목적: 동일 용량 조건 하에서 MIAPaCa-2인간 췌장암 세포 피하 이식 종양을 가진 누드 마우스 모델의 독성에 대한 접합체 화합물의 영향 테스트.

[0487]

샘플 준비: 적정량의 화합물을 칭량하여, PBS로 용해시키고, 적정량의 염기성 용액을 첨가하여 pH가 중성인 샘플 모액을 배합하고, 여과하며, 추후 사용을 위해 여과를 거친 생리식염수로 모액을 작업 농도로 희석하였다.

[0488]

실험 방안: 준비된 종양 조직 종괴를 BALB/c-nudemouse 우측 상지 전방 피하에 접종하고, 종양 부피가 80-160 mm³까지 증폭되면 무작위로 그룹핑하여, 모델 대조군 및 투여군을 설정하며, 그룹핑 1일째부터 투여하고, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하며, 꼬리에 정맥 주사하고, 투여 부피는 10 μ l/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 종양 성장 및 치료가 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 포함하는, 구체적으로 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중 증감 상황, 눈, 모피 및 기타 이상 상황을 모니터링하였다. 그룹핑 및 약물 투여 후, 주 2회 마우스의 체중을 측정하여 체중 변화율을 산출하고; 동시에 주 2회 버니어 캘리퍼로 종양의 장경 및 단경을 측정하여, 종양 부피, 상대적 종양 증식율, 종양 부피 종양 억제율 등 지표를 산출하였다. 종양 부피 공식은 $TV = 0.5 a \times b^2$ 이고, 여기서 a는 종양의 장경이고, b는 종양의 단경이다. 실험 설계는 표 8에 나타난 바와 같다.

그룹 별	동물 수	테스트 물품	용량(mg/kg)	투여 방식	계획 투여 주기
1	6	대조	-	-	-
3	6	CR194L4	100	iv	3 일에 한 번, 총 6 회 투여(q3d*6)
4	6	CR194A6	100	iv	3 일에 한 번, 총 3 회 투여(q3d*3)
5	6	CR194N5	100	iv	q3d*3
6	6	CR194P6	100	iv	q3d*3

[0489]

[0490]

도 1a - 1b에 도시된 바와 같이, CR194L4(100 mg/kg iv q3d*6) 및 CR194A6(100 mg/kg iv q3d*3)은 MIAPaCa-2에 대해 종양 억제 효과가 양호하다. CR194L4(100 mg/kg iv q3d*6)는 1차 투여 후, 전체 그룹 체중값이 줄곧 천천히 저하되나, 4차 투여 후, 투여를 중단하면, 동물 체중값은 완만한 상승 상태를 보였으며; CR194A6(100 mg/kg iv q3d*3)은 실험일 d2에 한마리가 죽고, 동일 그룹 실험 동물의 체중값이 완만한 증가 상태를 보였으며; 나머지 그룹 실험 동물의 체중값은 완만한 파동 상태를 보였으나, 전체적으로 증가하는 추세를 보였다.

[0491]

실시에 9ICR마우스에 대한 접합체 화합물CR194AX의 안전성 평가

[0492]

실험 목적: ICR마우스에 대한CR194AX의 안전성 평가

[0493]

샘플 준비: 적량의 CR194AX를 칭량하여, PBS로 용해시키고, 적정량의 염기성 용액을 첨가하여 pH가 중성인 샘플 모액을 배합하고, 여과하며, 추후 사용을 위해 여과를 거친 PBS로 모액을 작업 농도로 희석하였다.

[0494]

실험 설계: ICR마우스(암컷, 6-8주령, 체중 25 g 정도)를 체중에 따라 무작위로 그룹핑하여, 그룹핑 1일째부터

투여하고, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하며, 꼬리에 정맥 주사하고, 투여 부피는 10 μ l/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 약물이 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중, 눈, 모피, 변, 분비물 및 기타 이상 상황을 포함한 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 검출하였다. 주 2회 마우스의 체중을 측정하고, 마지막 투여 후 8일간 관찰하였다. 실험 완료 후, 간장, 비장을 칭량하고, 간장, 비장, 폐, 신장 및 위장을 10% 포르말린 중성 고정액에 넣어 HE 분석하였다. 샘플 준비: 적정량의 화합물을 칭량하여, PBS로 용해시키고, 적정량의 염기성 용액을 첨가하여 pH가 중성인 샘플 모액을 배합하고, 여과하며, 추후 사용을 위해 여과를 거친 생리식염수로 모액을 작업 농도로 희석하였다.

[0495] 실험 결과 및 분석: CR194AX 50 mg/kg, 주 1회 투여로 3회 투여(qw*3)하고 3일 1회 투여로 6회 투여(q3d*6)하며, 투여 기간에 마우스가 사망하지 않았고, 마우스의 평균 체중 저하는 10%를 초과하지 않았으며, 양호한 내성을 나타낸다. CR194AX 25 mg/kg q3d*6 투여 기간에 마우스는 죽지 않았고, 마우스의 평균 체중 저하는 5%를 초과하지 않았으며, 양호한 내성을 나타낸다(도 2a - 2b 참조). 실험 종점에서 간장, 비장을 취한 결과, 음성 대조 그룹에 비해, 각 투여군 마우스의 간장, 비장 무게는 현저한 차이가 없는 것으로 나타났다.

[0496] 실시예 10BALB/c nude마우스에 대한 접합체 화합물 CR194X3의 안전성 평가

[0497] 실험 목적: BALB/c nude 마우스에 대한 CR194X3의 안전성 평가

[0498] 샘플 준비: 적정량의 CR194X3을 칭량하여, PBS로 용해시키고, 적정량의 염기성 용액을 첨가하여 pH가 중성인 샘플 모액을 배합하고, 여과하며, 추후 사용을 위해 여과를 거친 PBS로 모액을 작업 농도로 희석하였다.

[0499] BALB/c nude마우스(암컷, 6-8주령, 체중 25 g 정도)를 체중에 따라 무작위로 그룹핑하여(그룹당 6마리), 그룹핑 1일째부터 투여하고, 마우스의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하며, 꼬리에 정맥 주사하고, 투여 부피는 10 μ l/g이다. 그룹핑 및 투여 후, 약물이 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중, 눈, 모피, 변, 분비물 및 기타 이상 상황을 포함한 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 검출하였다. 주 2회 마우스의 체중을 측정하고, 마지막 투여 후 7일간 관찰하였다. 실험 완료 후, 간장, 비장을 칭량하고, 폐, 간장, 비장, 소장을 10% 포르말린 중성 고정액에 넣어 HE 분석하였다.

[0500] 실험 결과 및 분석: 마우스는 테스트 약물 CR194X3(150 mg/kg)에 대해 내성이 양호하다. 실험 종점에서 간장, 비장을 취한 결과, 음성 대조 그룹에 비해, 각 투여군 마우스의 간장, 비장 무게는 현저한 차이가 없는 것으로 나타났다.

[0501] 실시예 11SD래트에 대한 CR194AX 및 CR194X3의 안전성 평가

[0502] 실험 목적: SD래트에 대한 CR194계열 화합물의 안전성 평가

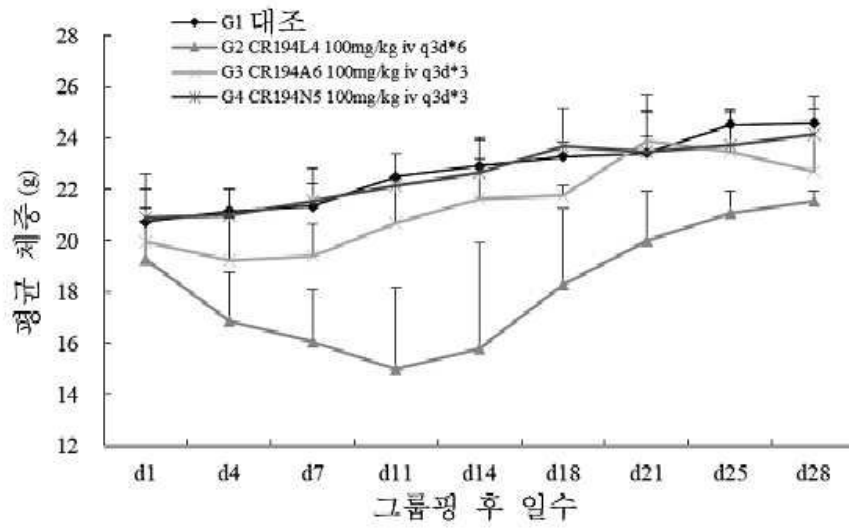
[0503] 샘플 준비: 적정량의 화합물을 칭량하여, 생리식염수로 용해시키고, 적정량의 염기성 용액을 첨가하여 pH가 중성인 샘플 모액을 배합하고, 여과하며, 추후 사용을 위해 여과된 생리식염수로 모액을 작업 농도로 희석하였다.

[0504] 실험 방안: SD래트(암컷, 체중 160-180 g)를 체중에 따라 무작위로 그룹핑하여(그룹당 5마리), 그룹핑 1일째부터 투여하고, 래트의 최근 체중에 따라 투여량을 조절하며, 꼬리에 정맥 주사하고, 투여 부피는 10 ml/kg이다. 그룹핑 및 투여 후, 약물이 실험 동물의 활동성, 음식 섭취 및 식수 상황, 체중, 눈, 모피, 변, 분비물 및 기타 이상 상황을 포함한 동물의 정상 행동에 미치는 영향을 검출하였다. 주 2회 래트의 체중을 측정하고, 마지막 투여 후 14일간 관찰하였다.

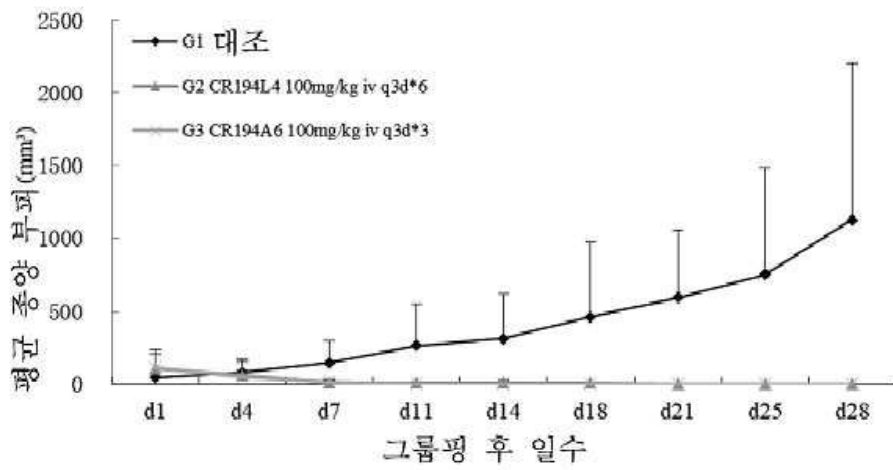
[0505] 실험 결과 및 분석: 각 투여군 동물의 체중은 투여 후부터 3일째까지 지속적으로 저하되나, 10%를 초과하지 않았다. 임상 관찰에 이상 상황이 없다(도 3a-3b).

도면

도면1



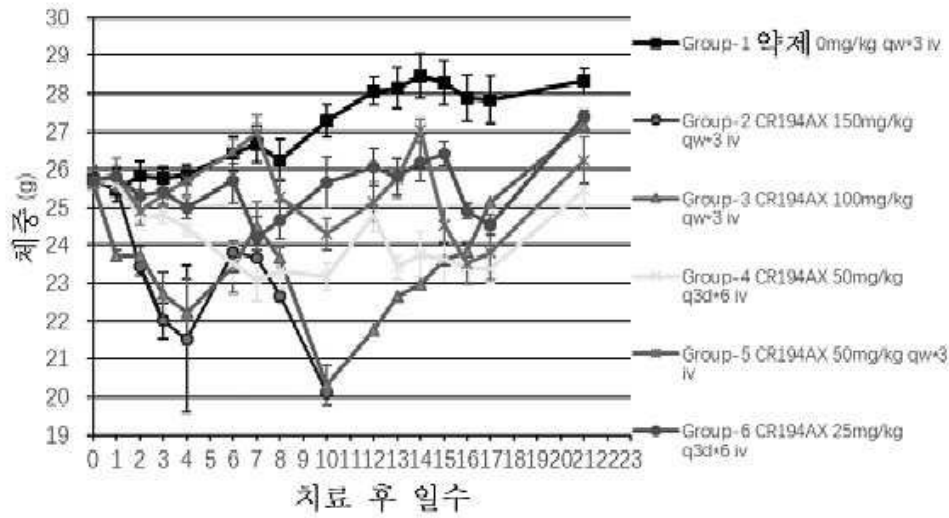
A



B

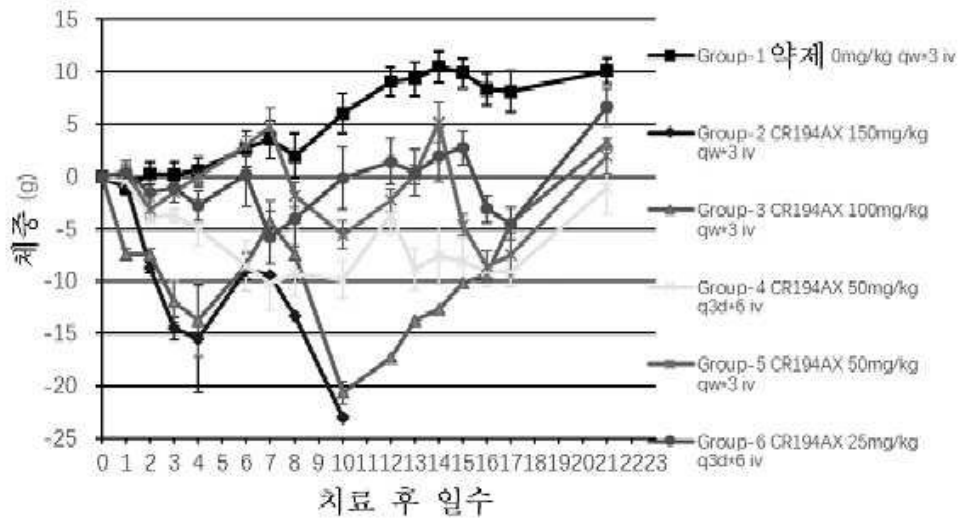
도면2

투여 시간에 따른 마우스의 체중 변화 상황(평균값±표준오차)



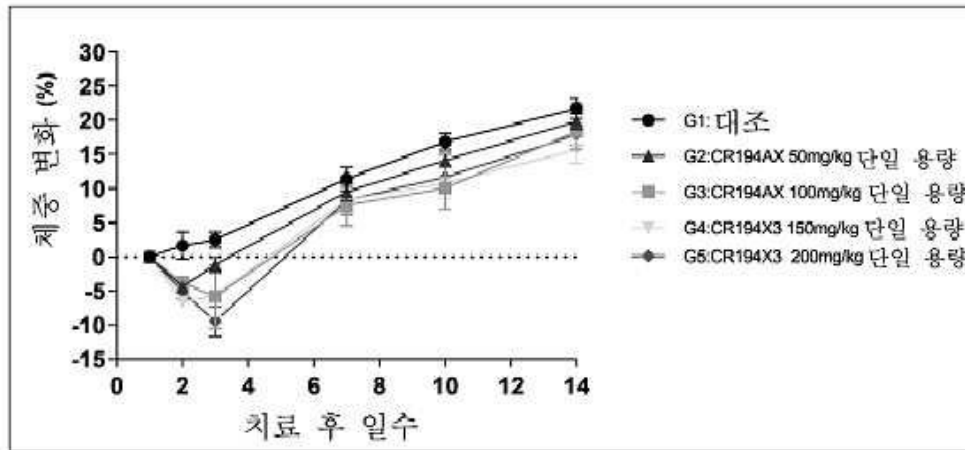
A

투여 시간에 따른 마우스의 초기 체중과의 변화 상황(평균값±표준오차)

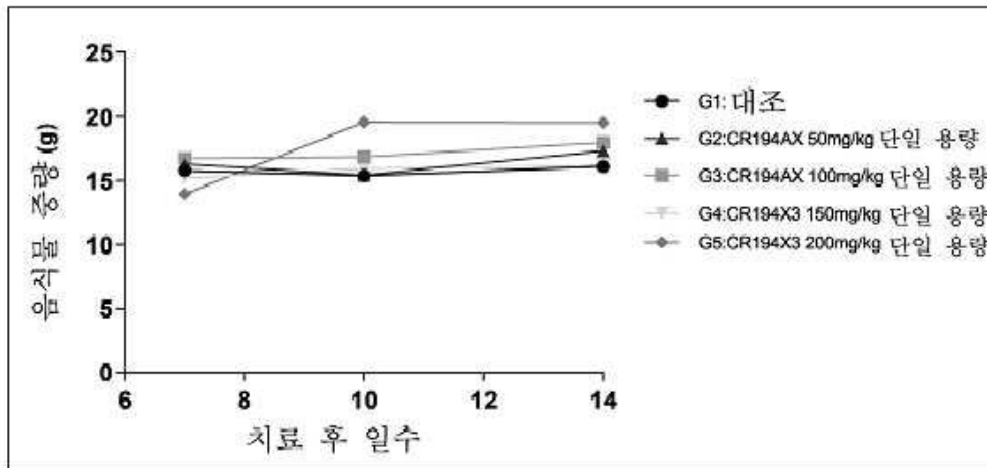


B

도면3



A



B