(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0060207
(43) 공개일자 2025년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) *C07K 16/32* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6849 (2017.08)
(21) 출원번호 10-2025-7006772
(22) 출원일자(국제) 2023년09월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2023/052318
(87) 국제공개번호 WO 2024/052684
국제공개일자 2024년03월14일
(30) 우선권주장
22194959.7 2022년09월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
미릭스 파마 리미티드
영국, 이씨2브이 7에이더블유, 런던, 125 우드 스트리트
임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드
영국 런던 에스더블유7 2에이제트 이그지비션 로드 임피리얼 컬리지 앞 본관1층
(72) 발명자
카 로빈
영국, 런던 이씨2브이 7에이더블유, 125 우드 스트리트, 씨/오 미릭스 파마 리미티드
솔라리 로베르토
영국, 런던 이씨2브이 7에이더블유, 125 우드 스트리트, 씨/오 미릭스 파마 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

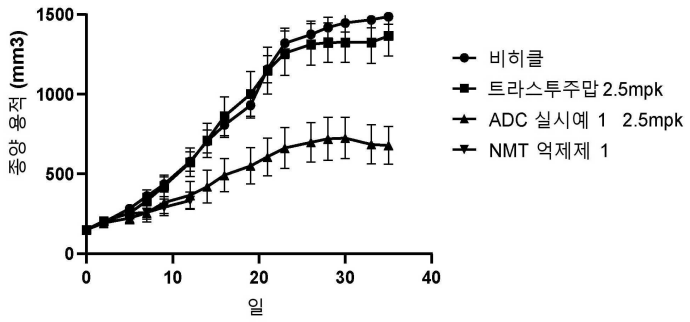
전체 청구항 수 : 총 92 항

(54) 발명의 명칭 **NMT 억제제를 포함하는 항체 약물 접합체 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 링커를 통해 항체에 접합된 NMT 억제제를 포함하는 ADC, 및 관련된 용도에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 47/6851 (2017.08)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07K 16/2827 (2013.01)
C07K 16/2887 (2013.01)
C07K 16/30 (2013.01)
C07K 16/32 (2013.01)

(72) 발명자
테이트 에드워드 윌리엄
영국, 런던 에스더블유7 2에이제트, 이그지비션 로드, 씨/오 임피리얼 컬리지, 레벨 1 패컬티 빌딩, 씨/오 임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드
벨 앤드류 사이먼
영국, 런던 에스더블유7 2에이제트, 이그지비션 로드, 씨/오 임피리얼 컬리지, 레벨 1 패컬티 빌딩, 씨/오 임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드
보네르트 로저
스위스, 씨에이치-1215 쿠앙트랭 제네바, 20 루트 드 프레-부아, 인터내셔널 센터 쿠앙트랭, 씨/오 엠엠비 메디슨 포 말라리아 벤처

(30) 우선권주장
22194984.5 2022년09월09일
유럽특허청(EPO)(EP)
2305541.1 2023년04월14일 영국(GB)
2305546.0 2023년04월14일 영국(GB)

명 세 서

청구범위

청구항 1

링커를 통해 항체에 접합된 NMT 억제제(NMT inhibitor)를 포함하는 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate)(ADC), 또는 이의 염.

청구항 2

제1항에 따른 ADC의 염.

청구항 3

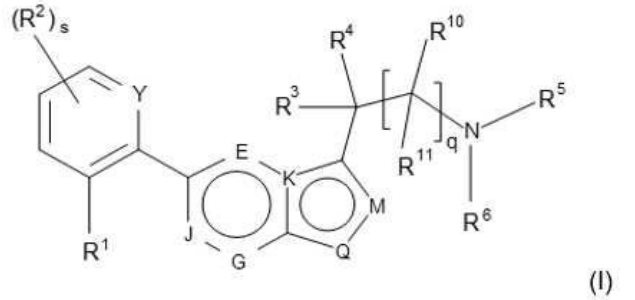
제1항 또는 제2항에 있어서, 약제학적으로 허용 가능한 염인, 염.

청구항 4

제1항에 따른 ADC.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(I)

여기서:

Y는 -CH-, -C(R^2)- 및 -N-으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^1은 화학식 -X-L-A의 기이고;

X는 -O-를 나타내고;

L은 -$(CH_2)_m$-을 나타내고;

m은 1, 2 또는 3이고;

A는 6원-10원 방향족 카보사이클 또는 5원-10원 방향족 헤테로사이클이며, 상기 방향족 카보사이클 또는 헤테로사이클은 -F, -Cl, -Br, -OCH_3, -OCF_3, -CN, 3개 이하의 할로겐, 하이드록실, 또는 -OC_{1-4}알킬기에 의해 임의로 치환된 -C_{1-6}알킬, -S(O)C_{1-4}알킬, -$S(O)_2C_{1-4}$알킬, -C(O)N(R^9)$_2$, -C(O)N(R^{13})C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬, -C(O)N(C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬)$_2$, -CH_2C(O)N(R^9)$_2$, -CH_2C(O)N(R^{13})C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬, -CH_2C(O)N(C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬)$_2$, -$S(O)_2NHC_{1-4}$알킬, -$S(O)_2N(C_{1-4}$알킬)$_2$, -NHC_{1-4}알킬, -N(C_{1-4}알킬)$_2$, -NHC(O)C_{1-4}알킬, -$NHC(O)CF_3$, -$NHS(O)_2C_{1-4}$알킬, $CH_2N(R^{13})_2$, $CH_2N(R^{13})C(O)C_{1-4}$알킬, $CH_2N(R^{13})S(O)_2C_{1-4}$알킬, -$CH_2S(O)_2C_{1-4}$알킬, 및 CO_2H로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적

으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

s는 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^2는 -F, -Cl, -Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, -CN, 3개 이하의 할로겐 또는 하이드록실기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬, $-S(O)C_{1-4}$알킬, $-S(O)_2C_{1-4}$알킬, $-S(O)_2NHC_{1-4}$알킬, $-S(O)_2N(C_{1-4}$알킬$)_2$, $-NHC_{1-4}$알킬, $-N(C_{1-4}$알킬$)_2$, $-NHC(O)C_{1-4}$알킬, $-NHC(O)CF_3$, 및 $-NHS(O)_2C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

q는 0 또는 1이고;

R^3은 수소 또는 메틸이고; R^4는 수소 또는 메틸이고;

R^5는 수소이고; R^6은 수소 또는 3개 이하의 -F, -Cl, -Br, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$ 또는 -CN기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이고;

존재할 때 R^{10}은 수소 또는 메틸이고;

존재할 때 R^{11}은 수소 또는 메틸이거나;

R^3기 및 R^5기 및 개재 원자(intervening atom)는 개재 원자 및 결합(bond), 또는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하거나; 또는 R^{10}기 및 R^5기 및 개재 원자는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^a는 수소 또는 메틸이고;

각각의 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-4}알콕시, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8은 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

각각의 R^9는 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9기 및 N 그들은 결합되어 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 임의로 포함하고;

각각의 R^{13}은 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 여기서:

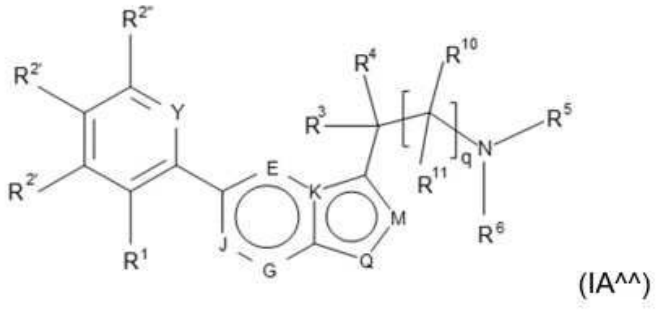
i) E, J 및 G는 각각 $C(R^7)$이고, K는 탄소이고, Q는 $N(R^8)$이고, M은 질소이거나;

ii) E, J 및 G는 각각 $C(R^7)$이고, K, Q 및 M은 각각 질소이거나;

iii) E, J, G 및 M은 각각 $C(R^7)$이고, K 및 Q는 각각 질소이다.

청구항 6

제5항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (IA^^)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(IA^^)

여기서:

R^1은 화학식 -X-L-A의 기이고;

A는 4-피라졸릴이며, 상기 피라졸릴은 메틸 및 $-C(O)N(CH_3)_2$로부터 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

X는 -O-이고;

L은 $-(CH_2)_m-$이고;

m은 2이고;

$R^{2'}$은 불소 또는 염소(바람직하게는 불소)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

$R^{2''}$은 수소, 불소 또는 염소로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

q는 0이고;

R^3은 수소 또는 메틸이고;

R^4는 수소 또는 메틸이고;

R^5는 수소이고;

R^6은 수소 또는 메틸이거나;

R^3기 및 R^6기 및 개재 원자는 개재 원자 및 결합으로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

E, J, G, K, Q 및 M은:

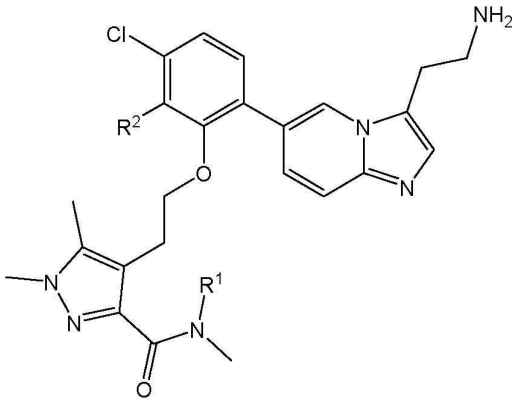
i) E, J 및 G는 각각 CH이고, K는 탄소이고, Q는 $N(R^8)$이고, M은 질소이며; R^8은 수소 또는 메틸이거나;

ii) E, J, G 및 M은 각각 CH이고, K 및 Q는 각각 질소이되;

단, A는 하나 이하의 $-C(O)N(CH_3)_2$기로 치환된다.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(II)

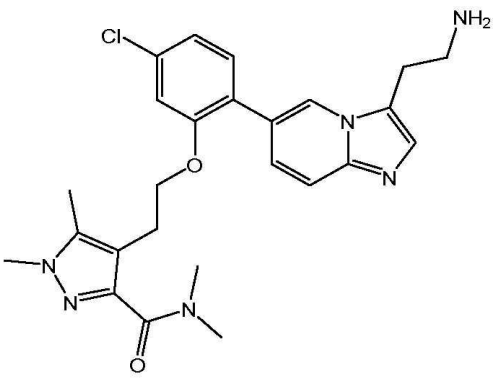
여기서:

R^1은 H 또는 $-CH_3$이고;

R^2는 H 또는 F이다.

청구항 8

제7항에 있어서, NMT 억제제는 4-(2-{2-[3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딜-6-일]-5-클로로페녹시}에틸)-*N*,*N*,1,5-테트라메틸-1H-피라졸-3-카복사미드:

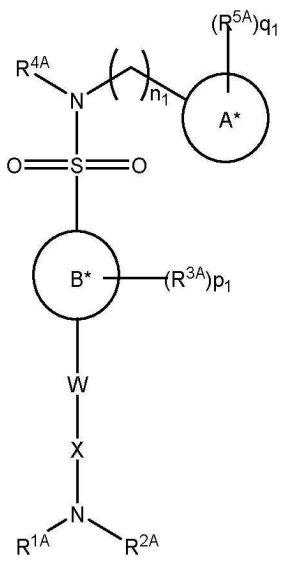


,

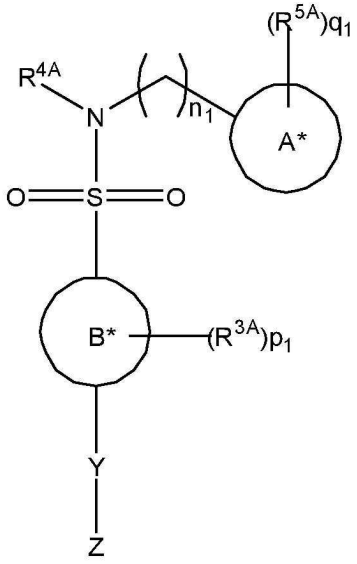
또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(III); 또는



(IV)

여기서:

n_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

고리 A^*는 임의로 치환된 질소 함유 아릴기이고, 여기서 고리 A^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 질소는 하나 이상의 R^{5A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고 여기서 고리 A^*가 -NH- 모이어티(moiety)를 함유하는 경우, 이 질소는 C_{1-6}알킬(예를 들어, 메틸)에 의해 임의로 치환될 수 있으며; R^{4A} 및 고리 A^*는 그들이 부착된 원자와 함께 사이클릭기를 형성할 수 있고,

고리 B^*는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고 여기서 고리 B^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 헤테로원자는 하나 이상의 R^{3A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고;

이 중 하나는 부재할 수 있는 W 및 X는 R^{11A}, R^{11A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-8}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 및 R^{12A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{k1}$-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고; k_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

R^{1A}는 수소이고;

R^{2A}, R^{3A}, R^{4A} 및 R^{5A}는 수소, R^{12A}, R^{12A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 및 하나 이상의 R^{12A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{L1}$- 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며; R^{2A}는 W 또는 X와 함께 취해져 하나 이상의 R^{12A}로 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있으며; 하나 이상의 R^{3A} 및 R^{5A}는 그들이 부착된 원자와 함께 취해져 R^{12A}로 임의로 치환된 카보사이클, 예를 들어, 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; L_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

여기서:

각각의 R^{11A} 및 R^{12A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $=NR^{13A}$, $-OR^{13A}$, $-SR^{13A}$, $-C(O)R^{13A}$, $-C(O)OR^{13A}$, $-OC(O)R^{13A}$, $-NR^{13A}COR^{14A}$, $-NR^{13A}CON(R^{13A})_2$, $-NR^{13a}COR^{14a}$, $-NR^{13a}CO_2R^{14A}$, $-S(O)R^{13A}$, $-S(O)_2R^{13A}$, $-SON(R^{13A})_2$, $-NR^{13A}S(O)_2R^{14A}$; $-CSR^{13A}$, $-N(R^{13A})R^{14A}$, $-C(O)N(R^{13A})R^{14A}$, $-SO_2N(R^{13A})R^{14A}$ 및 R^{15A}로부터 독립적으로 선택

되고;

R^{13A} 및 R^{14A}는 각각 수소 또는 R^{15A}로부터 독립적으로 선택되고;

R^{15A}는 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 카보사이클릴 및 $-(CH_2)_{m1}$-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각의 R^{15A}는 하나 이상의 할로겐, 시아노, 아미노, 하이드록시, C_{1-6}알킬 또는 사이클로알킬 및 C_{1-6}알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

m_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

p_1은 0,1, 2, 3 또는 4이고; R^{4A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

q_1은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^{5A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

하나 또는 둘 모두가 부재할 수 있는 Y 및 Z는 수소, R^{16A}, R^{16A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐 또는 할로알킬), 및 R^{16A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{r1}$-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 R^{16A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $=NR^{17A}$, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-NR^{17A}COR^{18A}$, $-NR^{17A}CON(R^{18A})_2$, $-NR^{17A}COR^{18A}$, $-NR^{17A}CO_2R^{18A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-SON(R^{17A})_2$, $-NR^{17A}S(O)_2R^{18A}$; $-CSR^{17A}$, $-N(R^{17A})R^{18A}$, $-C(O)N(R^{17A})R^{18A}$, $-SO_2N(R^{17A})R^{18A}$ 및 R^{19A}로부터 독립적으로 선택되고; r_1은 0, 1,2, 3, 4, 5 또는 6이고;

여기서:

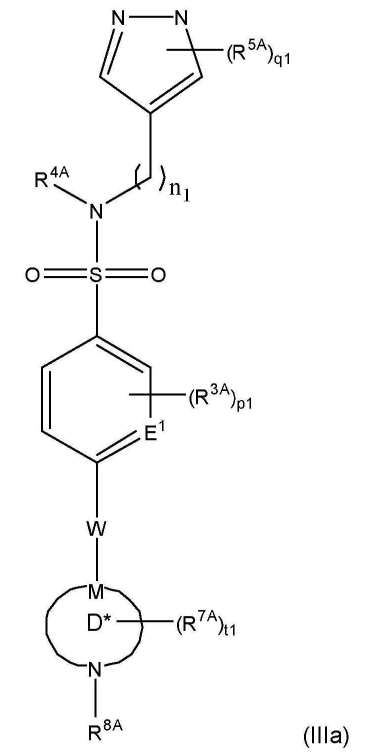
R^{17A} 및 R^{18A}는 각각 수소 또는 R^{19A}로부터 독립적으로 선택되고;

R^{19A}는 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 카보사이클릴 및 $-(CH2)_{s1}$-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각의 R^{19A}는 하나 이상의 할로겐, 시아노, 아미노, 하이드록시, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

s_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

청구항 10

제9항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(IIIa)

,

여기서:

n_1은 0 또는 1이고;

E^1은 C이고;

W는 (1-4C)하이드로카빌, 아릴(예를 들어, 페닐) 또는 헤테로아릴기(예를 들어, 피리디닐)이고;

M은 C 및 N으로부터 선택되고;

R^{3A}, R^{4A} 및 R^{5A}는 수소, R^{12A}, 및 R^{12A}로 임의로 치환된 (1-3C)하이드로카빌로부터 독립적으로 선택되고;

R^{12A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $-OR^{13A}$, $-SR^{13A}$, $-C(O)R^{13A}$, $-C(O)OR^{13A}$, $-OC(O)R^{13A}$, $-NR^{13A}COR^{14A}$ 및 R^{15A}로부터 독립적으로 선택되고;

R^{13A} 및 R^{14A}는 각각 수소 또는 (1-4C)하이드로카빌(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택되고;

고리 D^*는 임의로 치환된 질소 함유 6원 또는 7원 헤테로사이클이고, 여기서 고리 D^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 질소는 하나 이상의 R^{7A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고;

R^{7A}는 수소, (1-4C)하이드로카빌, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로 또는 옥소로부터 독립적으로 선택되고;

R^{8A}는 수소이고;

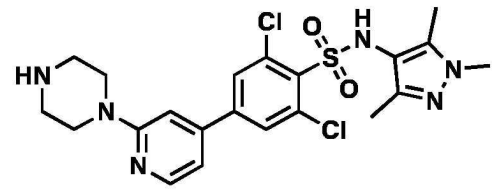
p_1은 0, 1 또는 2이고; 여기서 R^{4A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

q_1은 3이고, 여기서 R^{5A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

t_1은 0, 1 또는 2이고, 여기서 R^{7A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있다.

청구항 11

제10항에 있어서, NMT 억제제는 (2,6-디클로로-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피락솔-4-일)-벤젠설폰아미드):

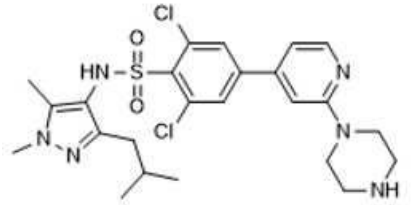


,

또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 12

제10항에 있어서, NMT 억제제는 2,6-디클로로-N-(5-이소부틸-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일(-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-벤젠설폰아미드:

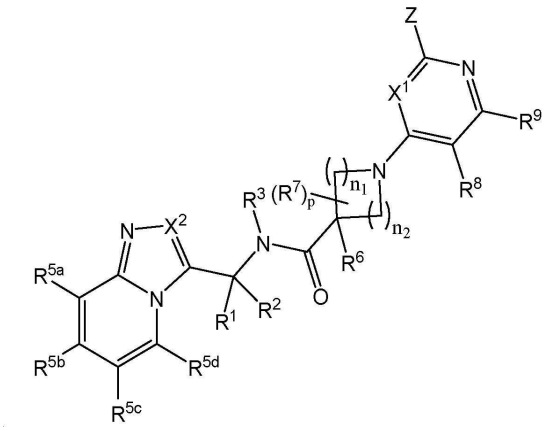


,

또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



화학식 (V),

여기서:

n_1은 1 또는 2이고; n_2는 1 또는 2이고;

X^1은 CR^x 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

존재할 때, R^x는 수소, 할로겐, 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^1은 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^2는 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

R^1 및 R^2는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

R^1 및 R^3은 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 1개의 N 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

X_2는 CR^4 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

존재할 때, R^4는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 및 $-NR^aR^b$로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{5a} 및 R^{5d}는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 메틸로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 메틸; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 메톡시로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{5b} 및 R^{5c}는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

R^{5b} 및 R^{5c}는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 6원 아릴기, 또는 S, O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되

는 1개 또는 2개 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 6원 아릴기 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^6은 수소 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

존재할 때, 각각의 R^7은 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^8은 수소; 할로겐; -OH; -CN; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알케닐로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알케닐; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, CN 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

R^9는 수소, 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

R^8 및 R^9는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 6원 아릴기, C_{5-6}사이클로알킬기, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 6원 아릴기, C_{5-6}사이클로알킬기 또는 5원 내지 6원 방향족 헤테로사이클릴기는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; -OH; -CN; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬기로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬기; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬기로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

p는 0, 1 또는 2이고;

Z는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기이고, 여기서 헤테로원자 중 적어도 하나는 N이고, 상기 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬; NR^cR^d; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 2개의 치환기가 인접한 고리 위치 상에 있을 때 그들은 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결될 수 있으며, 여기서 상기 C_{3-6}사이

클로알킬기 또는 4원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^c는 수소이고;

R^d는 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

Z는 $-NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

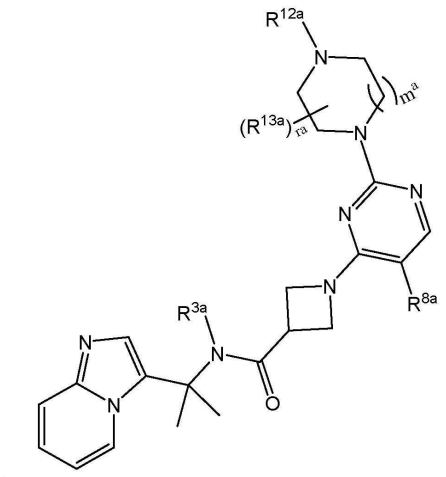
R^{10}은 수소이고;

R^{11}은 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 비-방향족 헤테로사이클릴기이고, 여기서 헤테로원자 중 적어도 하나는 N이고, 상기 5원 내지 10원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 할로겐; -OH; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되며;

존재할 때, 각각의 R^a 및 R^b는 수소 및 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 14

제13항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (Vq)의 화합물의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(Vq),

여기서:

R^{3a}는 H, 또는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^{8a}는 할로겐, 또는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

ra는 0, 1 또는 2이고;

m^a는 1 또는 2이고;

R^{12a}는 수소이며;

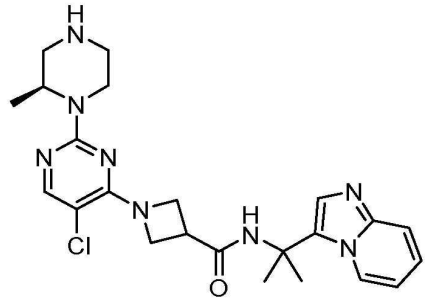
존재할 때, 각각의 R^{13a}는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{1-4}알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

ra가 2이고 2개의 R^{13a}기가 인접한 고리 위치 상에 있을 때, 상기 2개의 R^{13a}는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬기를 형성하도록 연결되며, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, NMT 억제제는

(S)-1-(5-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-N-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)프로판-2-일)아제티딘-3-카복사미드:

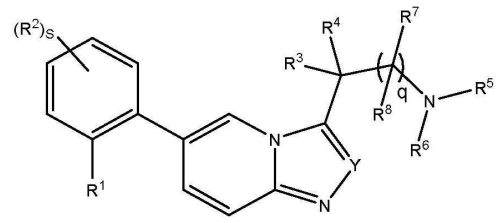


,

또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 16

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(VI),

여기서:

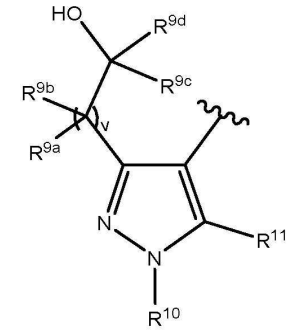
R^1은 화학식 O-L-A의 기이고;

L은 $-(CHR^{12})_m-$이고;

각각의 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

A는:



이고,

v는 0, 1 또는 2이고;

R^{9a}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

R^{9b}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

R^{9c}는 C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

R^{9d}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

R^{10}은 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

R^{11}은 H, 할로, CN, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}할로알콕시이고;

s는 0, 1, 2 또는 3이고;

각각의 R^2는 독립적으로, F, Cl, Br, 3개 이하의 할로겐기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, OCH_3, 또는 OCF_3이고;

Y는 CH 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^3은 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^4는 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

R^5는 H이고;

R^6은 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

q는 0 또는 1이고;

R^7은 H 또는 메틸이고;

R^8은 H 또는 메틸이거나;

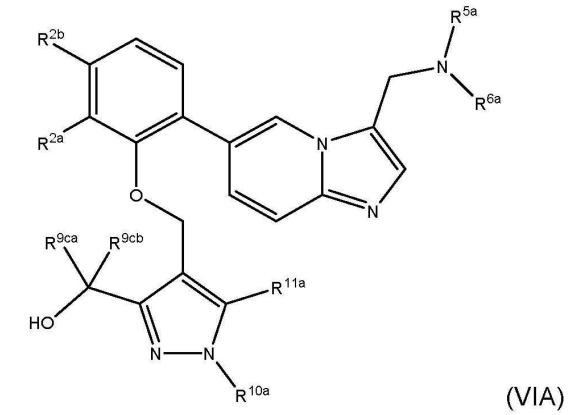
R^3 및 R^6 및 개재 원자는 개재 원자 및 결합, 또는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하거나; R^7기 및 R^6기 및 개재 원자는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-헤테로사이클을 형성하고;

r은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

R^a는 수소 또는 메틸이다.

청구항 17

제16항에 있어서, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염:



(VIA),

여기서: R^{2a}가 H이고, R^{9cb}가 H일 때라는 조건 하에,

R^{2a}는 H 또는 F이고;

R^{2b}는 F이고;

R^{5a}는 H이고;

R^{6a}는 H 또는 메틸이고;

R^{9ca}는 메틸, *이*소-프로필 또는 *tert*-부틸이고;

R^{9cb}는 H 또는 메틸이고;

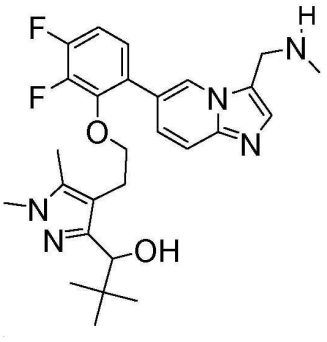
R^{10a}는 메틸이며;

R^{11a}는 메틸이다.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, NMT 억제제는 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-

a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올:

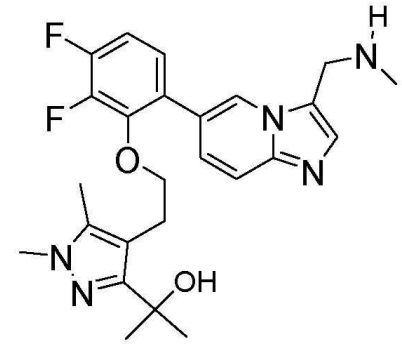


,

또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 19

제16항 또는 제17항에 있어서, 2-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}프로판-2-올:



,

또는 이의 염인, ADC 또는 이의 염.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 절단 가능한(cleavable) 링커인, ADC 또는 이의 염.

청구항 21

제20항에 있어서, 링커는 효소에 의해 절단 가능한, ADC 또는 이의 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 다음의 화학식 (VII)을 갖는, ADC 또는 이의 염:

$-A_a-W_w-Y_y-$ (화학식 (VII))

여기서:

A는 존재할 때 항체(antibody)의 사슬 말단(chain terminus)(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄(amino acid side chain)의 작용기와의 공유 결합(covalent bond)을 형성하는 제1 스트레처(stretcher) 단위이고;

a는 0 또는 1이고;

각각의 W는 독립적으로, A 및/또는 Y가 부재할 때 각각 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기와의 및/또는 NMT 억제제의 작용기와의 공유 결합을 형성하는 글루쿠로나이드(glucuronide) 단위 또는 아미노산 단위이고;

W가 아미노산일 때, w는 1 내지 12이고;

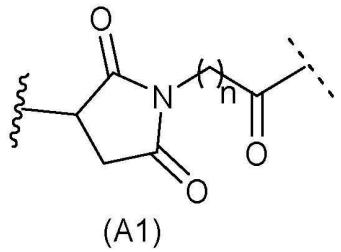
W가 글루쿠로나이드 단위일 때, w는 1 또는 2이고;

Y는 존재할 때 NMT 억제제의 작용기와의 공유 결합을 형성하는 제2 스트레처 단위이며;

y는 0 또는 1이다.

청구항 23

제22항에 있어서, A는 화학식 (A1)을 갖는, ADC 또는 이의 염:



(A1)

,

여기서:

n은 1 또는 6이고;



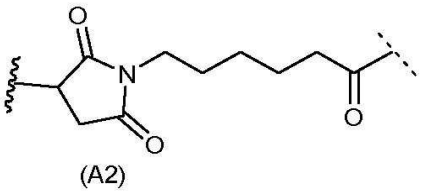
은 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점(point of attachment)을 나타내며;



는 W에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 24

제23항에 있어서, A는

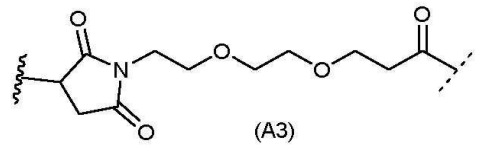


(A2)

인, ADC 또는 이의 염.

청구항 25

제22항에 있어서, A는



(A3)

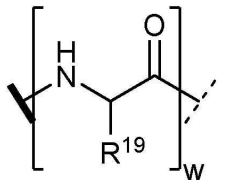
인, ADC 또는 이의 염.

청구항 26

제22항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 W는 아미노산인, ADC 또는 이의 염.

청구항 27

제26항에 있어서, 각각의 W는 화학식 (WI)를 갖는, ADC 또는 이의 염:

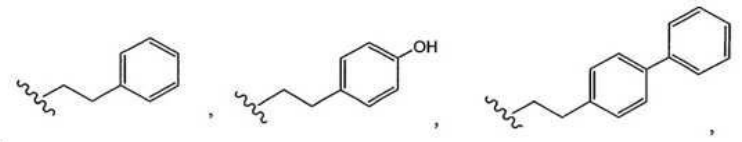


(WI)

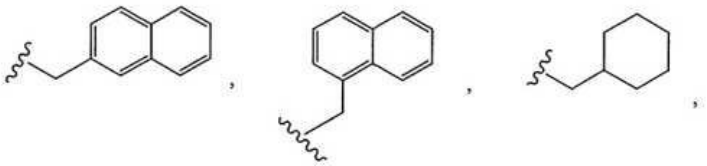
,

여기서 w는 이전에 정의된 바와 같고;

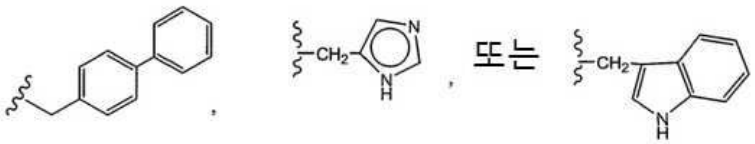
R^{19}는 H, 메틸, *이*소-프로필, *이*소-부틸, *sec*-부틸, 벤질, *p*-하이드록시벤질, CH_2OH, CH(OH)Me, CH_2CH_2Sme, $CH_2C(O)Sme$, $CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $(CH2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NHC(O)Me$, $(CH_2)_3NHCHO$, $(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)Me$, $(CH_2)_4NHCHO$, $(CH_2)_3NHC(O)NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 페닐,



,



,



또는

이고;

여기서  는 A(존재할 때)에 대한 또는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;



는 Y(존재할 때)에 대한 또는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 28

제27항에 있어서, 적어도 하나의 R^{19}는 *이*소-프로필인, ADC 또는 이의 염.

청구항 29

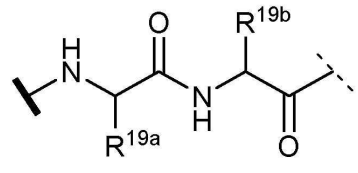
제27항에 있어서, 적어도 하나의 R^{19}는 $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$인, ADC 또는 이의 염.

청구항 30

제22항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, w는 2인, ADC 또는 이의 염.

청구항 31

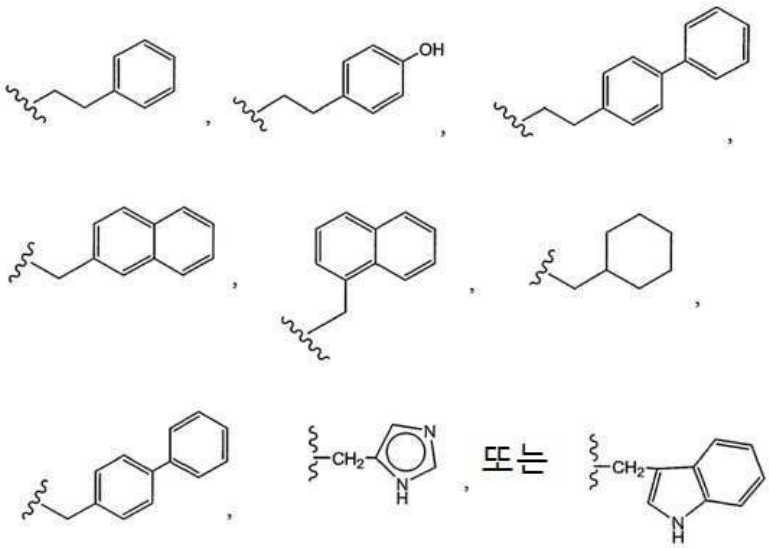
제22항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, (W)w는 화학식 (WII)을 갖는, ADC 또는 이의 염:



(WII),

여기서:

R^{19a}는 H, 메틸, *이*소-프로필, *이*소-부틸, *sec*-부틸, 벤질, *p*-하이드록시벤질, CH_2OH, CH(OH)Me, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 페닐,



이고;

R^{19b}는 H_2CH_2Sme, $CH_2C(O)Sme$, $CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NHC(O)Me$, $(CH_2)_3NHCHO$, $(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)Me$, $(CH_2)_4NHCHO$, $(CH_2)_3NHC(O)NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)NH_2$ 또는 $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$이다.

청구항 32

제31항에 있어서, R^{19a}는 *이*소-프로필인, ADC 또는 이의 염.

청구항 33

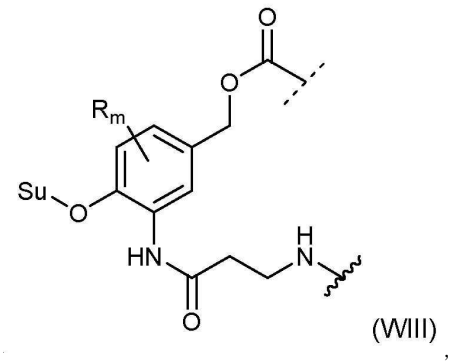
제31항 또는 제32항에 있어서, R^{19b}는 $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$인, ADC 또는 이의 염.

청구항 34

제22항에 있어서, 각각의 W는 글루쿠로나이드 단위인, ADC 또는 이의 염.

청구항 35

제34항에 있어서, (W)w는 화학식 (WIII)를 갖는, ADC 또는 이의 염:



(VIII),

여기서:

R은 H, 할로, CN 또는 NO_2이고

m은 0, 1, 2 또는 3이고;

Su는 당(sugar) 모이어티이고;

여기서 는 A(존재할 때)에 대한 또는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

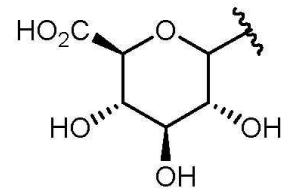
는 Y(존재할 때)에 대한 또는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 36

제35항에 있어서, m은 0인, ADC 또는 이의 염.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, Su는 다음의 화학식을 갖는, ADC 또는 이의 염:



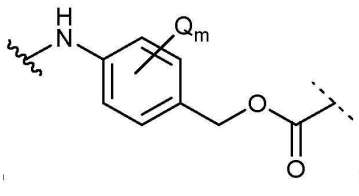
.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, y는 0인, ADC 또는 이의 염.

청구항 39

제22항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, y는 1이고 Y는 화학식 (Y1)을 갖는, ADC 또는 이의 염:



(Y1),

여기서:

각각의 Q는 독립적으로 할로, NO_2, CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시 또는 C_{1-6}할로알콕시이고;

m은 0 내지 4이고;

여기서 는 W에 대한 부착 점을 나타내며;

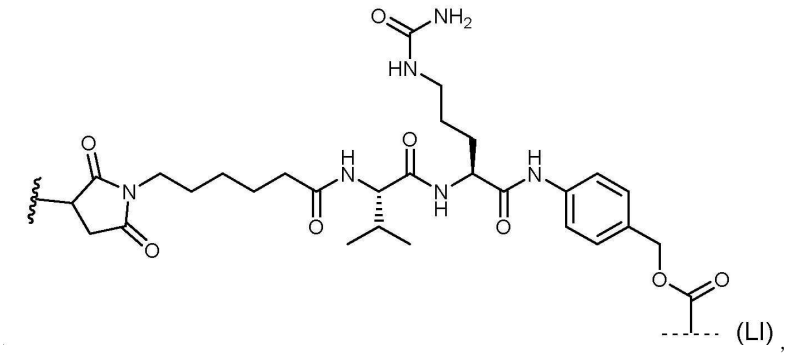
는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 40

제39항에 있어서, m은 0인, ADC 또는 이의 염.

청구항 41

제22항에 있어서, 링커는 화학식 (LI)를 갖는, ADC 또는 이의 염:



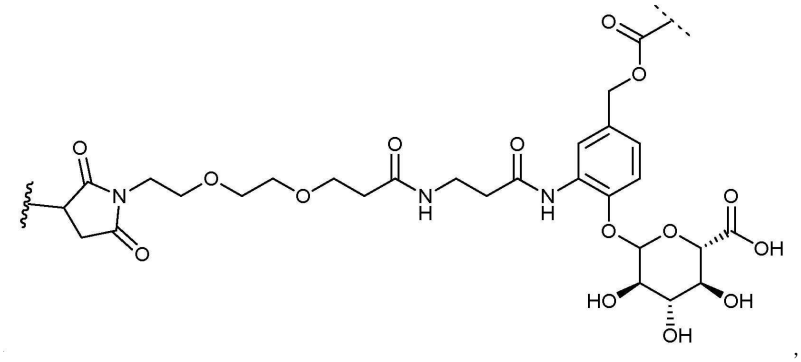
,

여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 42

제22항에 있어서, 링커는 화학식 (LII)를 갖는, ADC:



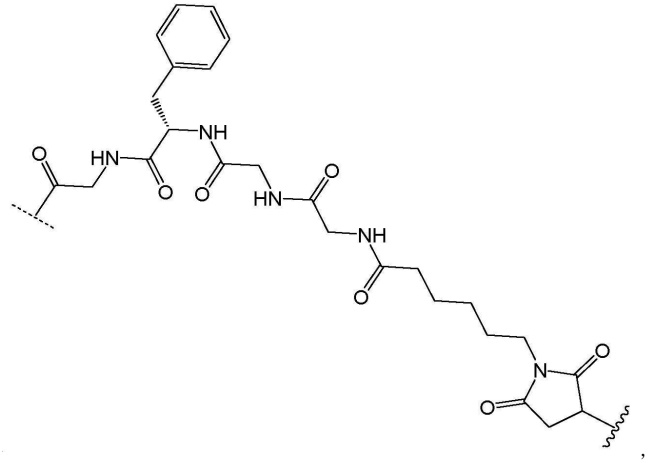
,

여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 43

제20항 또는 제21항에 있어서, 링커는 화학식 (LIII)를 갖는, ADC:

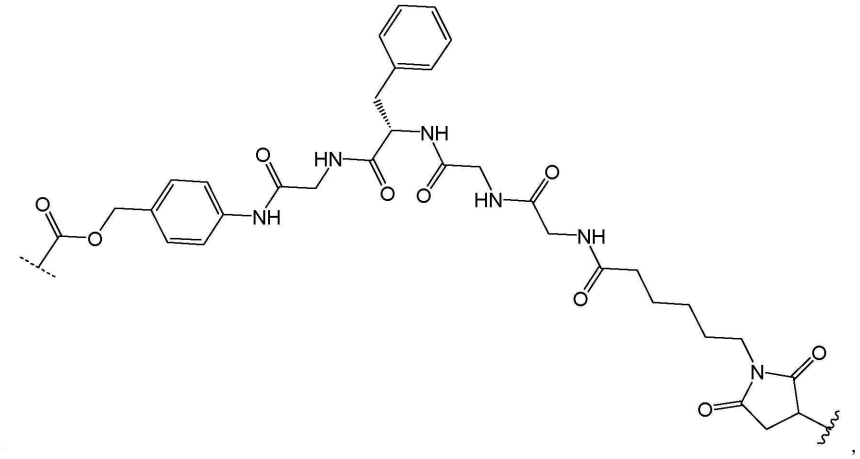


여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 44

제20항 또는 제21항에 있어서, 링커는 화학식 (LIV)를 갖는, ADC:



여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

청구항 45

제22항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 항체의 아미노산 측쇄 상의 작용기는 설프하이드릴(sulfhydryl)인, ADC 또는 이의 염.

청구항 46

제22항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, NMT 억제제 상의 작용기는 아미노 또는 알코올, 예를 들어, 아미노인, ADC 또는 이의 염.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항체는 인간화(humanised), 키메라(chimeric), 인간 항체 또는 항체 단편(fragment)인, ADC 또는 이의 염.

청구항 48

제47항에 있어서, 항체는 HER2에 결합하는, ADC 또는 이의 염.

청구항 49

제48항에 있어서, 항체는 트라스투주맙(trastuzumab), 퍼투주맙(pertuzumab), 마르게툭시맙(margetuximab), 에르투막소맙(ertumaxomab), MM-111, HER2Bi-aATC, MCLA-128, ZW25, MDX-210, 아도(ado)-트라스투주맙 또는 팜(fam)-트라스투주맙인, ADC 또는 이의 염.

청구항 50

제49항에 있어서, 항체는 트라스투주맙인, ADC 또는 이의 염.

청구항 51

제47항에 있어서, 항체는 CD20에 결합하는, ADC 또는 이의 염.

청구항 52

제51항에 있어서, 항체는 리툭시맙인, ADC 또는 이의 염.

청구항 53

제47항에 있어서, 항체는 Trop-2에 결합하는, ADC 또는 이의 염:

청구항 54

제53항에 있어서, 항체는 사시투주맙(sacituzumab)인, ADC 또는 이의 염.

청구항 55

제47항에 있어서, 항체는 B7-H3에 결합하는, ADC 또는 이의 염.

청구항 56

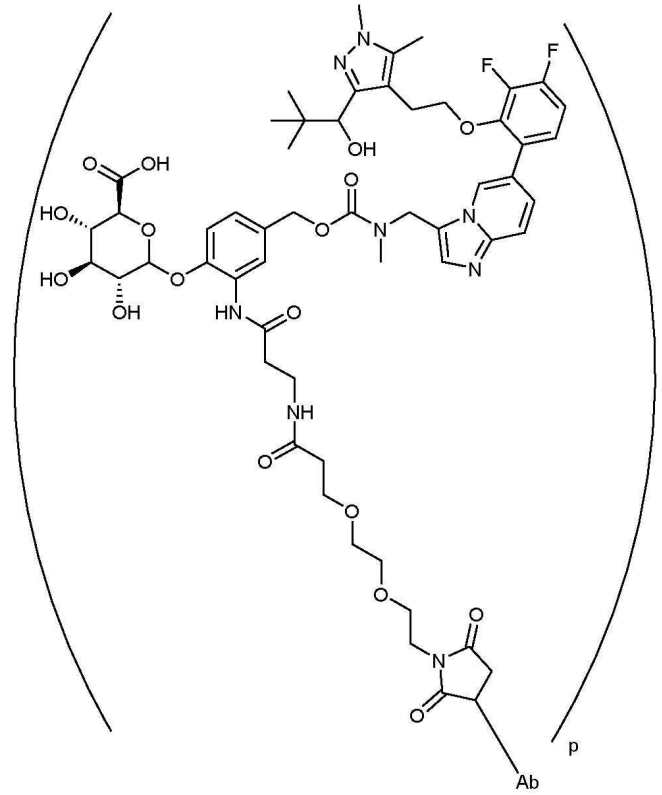
제55항에 있어서, 항체는 이피나타맙(ifinatamab)인, ADC 또는 이의 염.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 항체에 대한 NMT 억제제의 약물 로딩(loading) (p)는 항체에 대해 1 내지 10개의 NMT 억제제(들), 예컨대 항체에 대해 2 내지 6개, 4 내지 6개, 8 내지 10개, 또는 6 내지 8개의 NMT 억제제인, ADC 또는 이의 염.

청구항 58

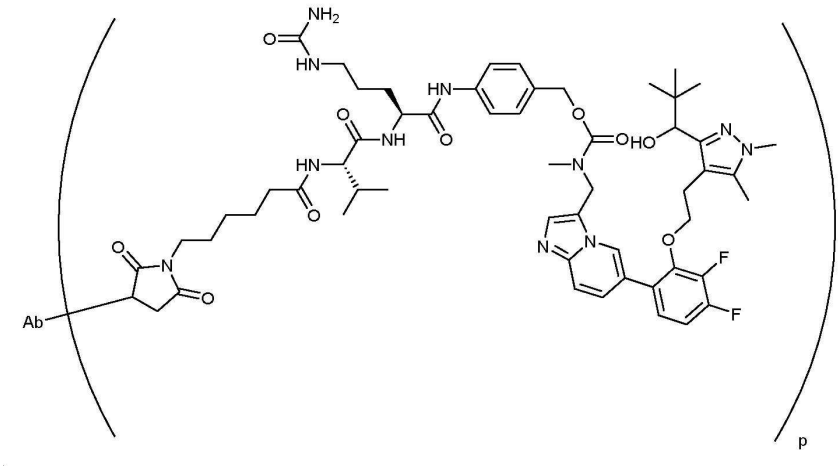
제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식, 또는 이의 염을 포함하는, ADC 또는 이의 염:



여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 59

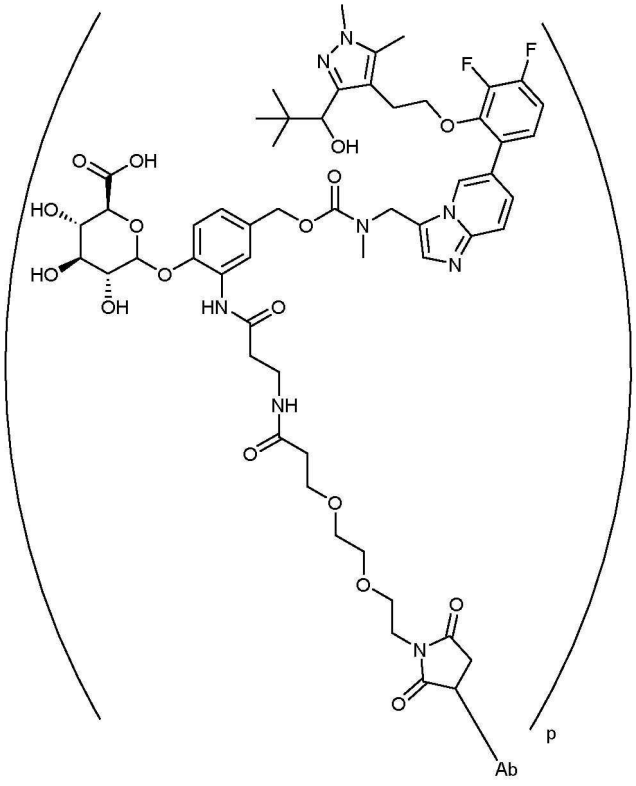
제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식, 또는 이의 염을 포함하는, ADC 또는 이의 염:



여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 60

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식, 또는 이의 염을 포함하는, ADC 또는 이의 염:

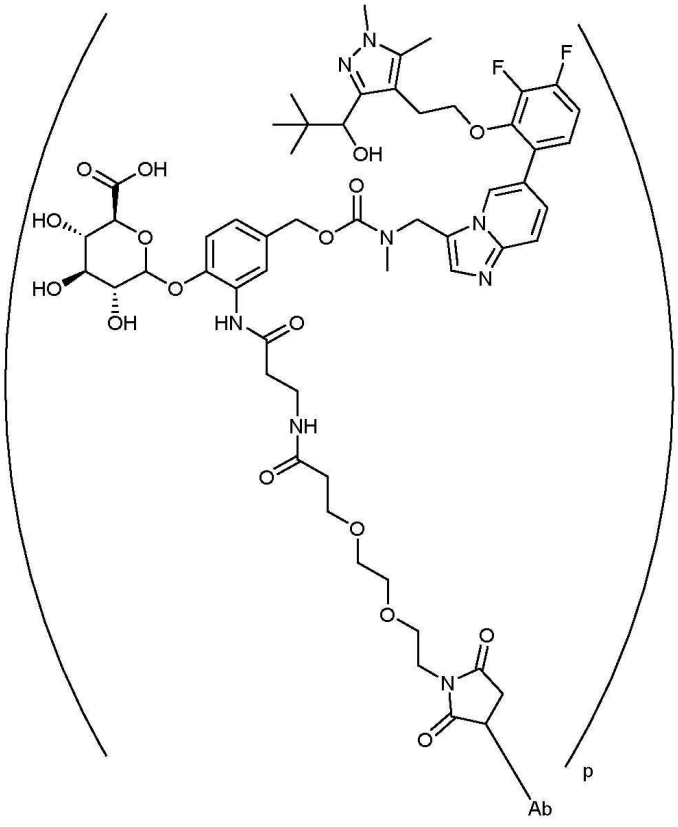


,

여기서 Ab는 사시투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 61

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식, 또는 이의 염을 포함하는, ADC 또는 이의 염:

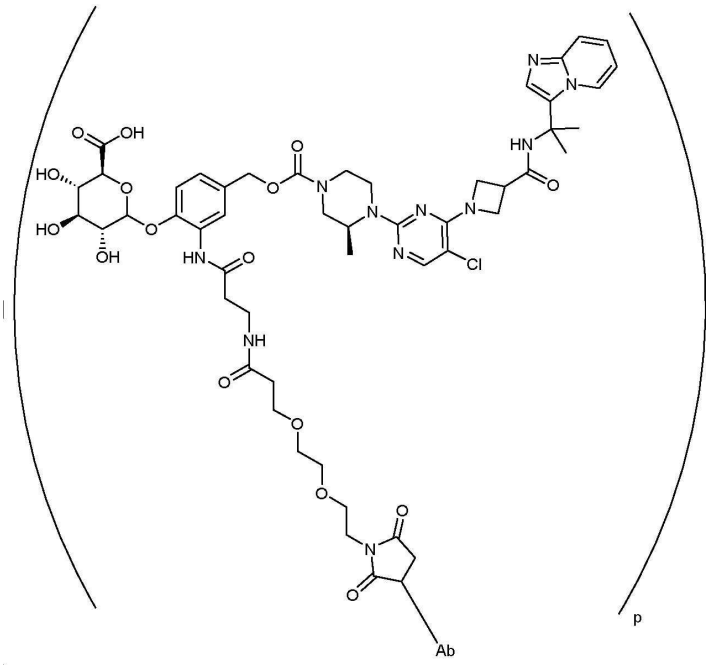


,

여기서 Ab는 이피나타맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 62

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식을 포함하는, ADC 또는 이의 염:

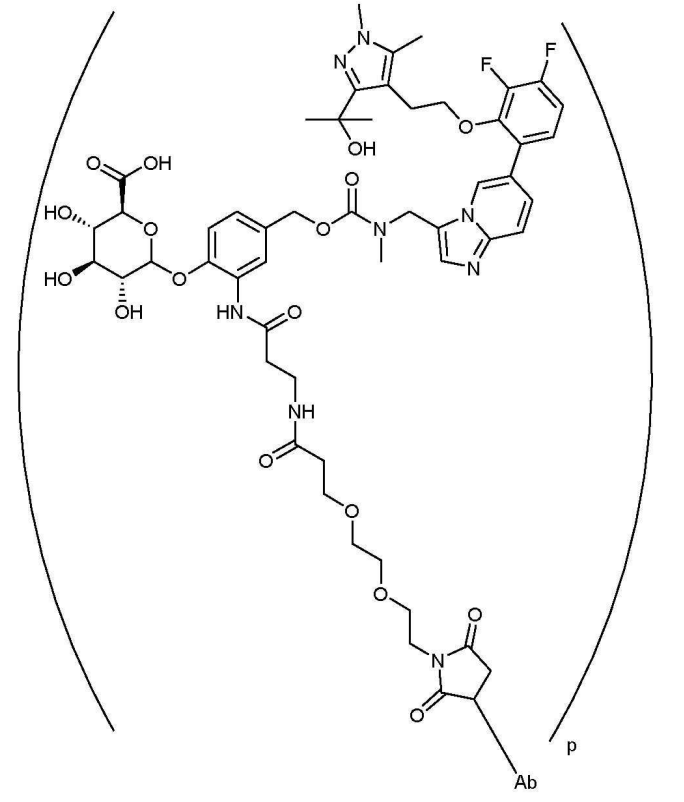


,

여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 63

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식을 포함하는, ADC 또는 이의 염:

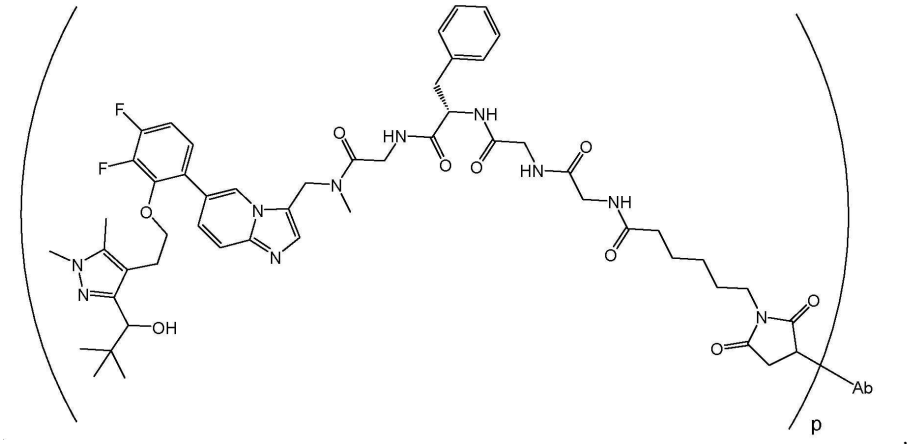


,

여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 64

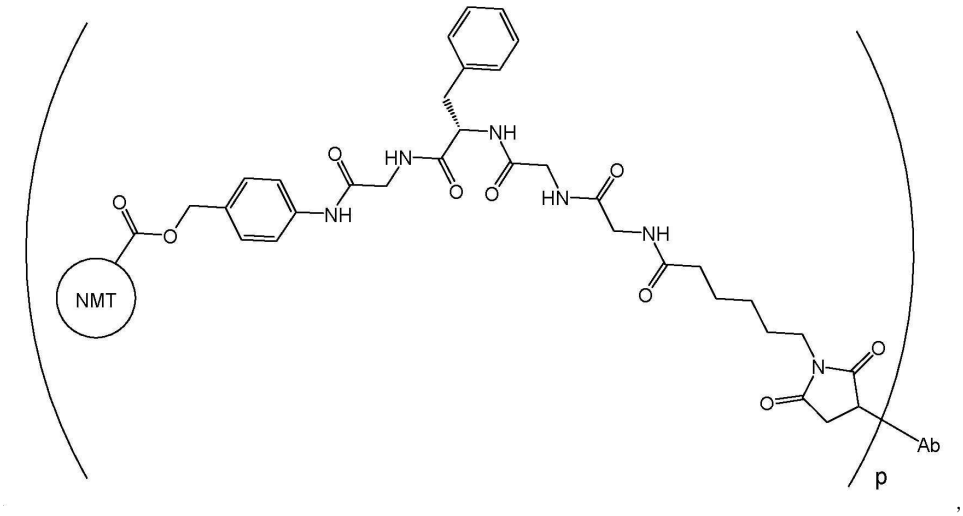
제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식을 포함하는, ADC 또는 이의 염:



여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 65

제1항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 다음의 화학식을 포함하는, ADC 또는 이의 염:



여기서 Ab는 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 항체이고, 예컨대 항체는 트라스투주맙이고, p는 제57항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제의 약물 로딩이다.

청구항 66

제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, ADC 또는 이의 염은 항체 상의 아미노산 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합되는, ADC 또는 이의 염.

청구항 67

제3항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물(pharmaceutical composition).

청구항 68

의약(medicament)으로서 사용하기 위한, 제3항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 69

제68항에 있어서, N-미리스토일 트랜스퍼라아제(N-myristoyl transferase)의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환(disease) 또는 장애(disorder)의 예방 또는 치료에서 사용하기 위한, ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 70

N-미리스토일 트랜스퍼라아제의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 예방 또는 치료용 의약의 제조에서의, 제3항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

청구항 71

대상체(subject)에서 N-미리스토일 트랜스퍼라아제의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 제3항 내지 제66항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 질환 또는 장애는 과증식성 장애(hyperproliferative disorder)이고, 과증식성 장애는 암(cancer)인, 사용을 위한 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용도 또는 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 암은 결장직장암(colorectal cancer), 담낭 암종(gallbladder carcinoma), 뇌 종양(brain tumor), 림프종(lymphoma)(예컨대, B-세포 림프종(B-cell lymphoma) 또는 폐지 거대(disuse large) B-세포 림프종), 백혈병(leukemia)(예컨대 AML) 또는 신경모세포종(neuroblastoma)인, 사용을 위한 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용도 또는 방법.

청구항 74

제72항에 있어서, 암은 혈액암(haematologic malignancy)(예컨대 림프종, 및 특히 B-세포 림프종(예를 들어, 고등급 외투층(high grade mantle zone) 림프종, 여포성(follicular) 림프종, 형질모세포(plasmablastic) 림프종, 미만성(diffuse) 거대 B-세포 림프종 및 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)), 골수종(myeloma)(예를 들어, 다발 골수종(multiple myeloma)) 또는 백혈병(예를 들어, 만성 림프구성(chronic lymphocytic) 백혈병, AML 및 B-급성(B-acute) 림프구성 백혈병)), 또는 고형-종양(solid-tumor)(예컨대 뇌암(brain cancer), 폐암(lung cancer), 유방암(breast cancer), 전립선암(prostate cancer), 난소암(ovary cancer), 결장직장암, 담낭암(gallbladder cancer), 신장암(kidney cancer) 또는 간암(liver cancer), 또는 모세포종(blastoma)(예를 들어, 신경모세포종, 망막모세포종(retinoblastoma) 또는 아교모세포종(glioblastoma))인, 사용을 위한 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용도 또는 방법.

청구항 75

제72항에 있어서, 암은, 예컨대 폐암, 요로상피암(urothelial cancer), 결장직장암, 전립선암, 난소암, 췌장암(pancreatic cancer), 유방암, 방광암(bladder cancer), 위암(gastric cancer), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 자궁 경부암(uterine cervix cancer), 식도암(esophageal cancer), 편평세포 암종(squamous cell carcinoma), 복막암(peritoneal cancer), 간암, 간세포암(hepatocellular cancer), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암(endometrial cancer), 자궁암(uterine cancer), 침샘암(salivary gland cancer), 신장암, 외음부암(vulval cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 및 음경암(penis cancer)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는, HER2 단백질을 발현하는, 사용을 위한 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 용도 또는 방법.

청구항 76

NMT 억제제 및 링커를 포함하는 약물 접합체 또는 이의 염 및/또는 용매화물로서, 여기서 링커는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기, 예를 들어, 설프하이드릴기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 포함하는, 약물 접합체 또는 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 77

제76항에 있어서, 화학식 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 갖는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물:

A_a-W_w-Y_y-NMT (화학식 (X))

여기서:

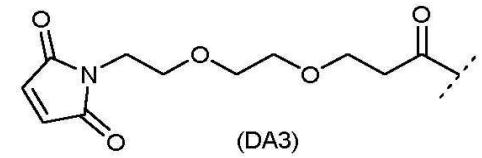
A는 존재할 때 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기, 예를 들어, 설프하이드릴기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 포함하는 제1 스트레처 단위이고;

NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이며;

a, W, w, Y 및 y는 제22항 내지 제59항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 78

제77항에 있어서, A는

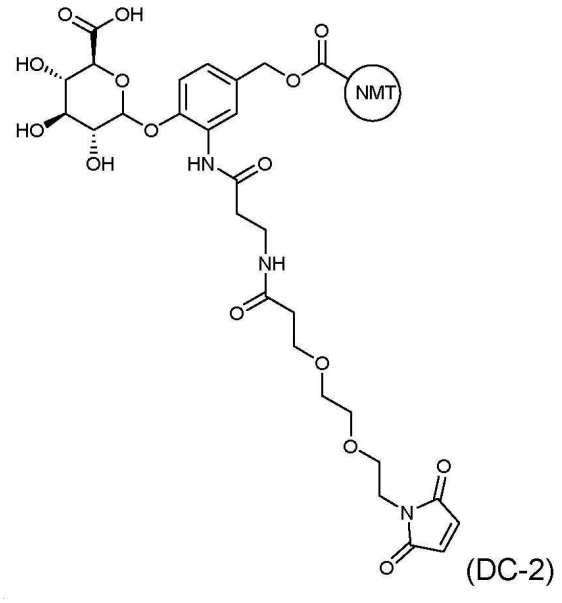


이고,

여기서  는 W에 대한 부착 점을 나타내는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 79

제76항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 접합체는 화학식 (DC-2), 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 갖는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물:



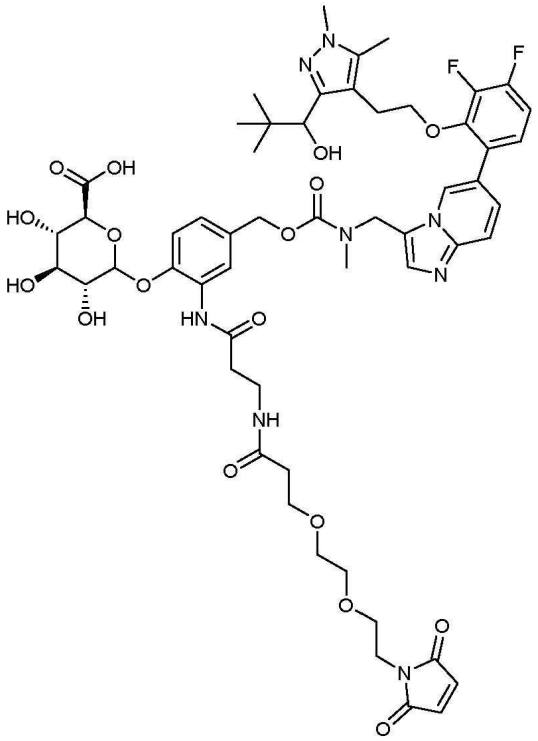
,

여기서 NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제, 특히 제16항 내지 제19항 중

어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이다.

청구항 80

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}프로판아미도)프로판아미도]페녹시)-3,4-디하이드록시-2-메틸사이클로헥산-1-카복실산:

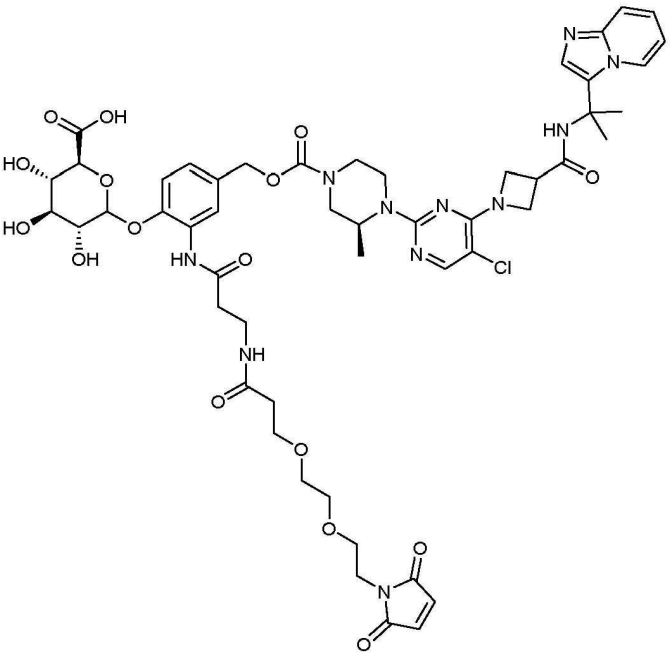


,

또는 이의 염 및/또는 용매화물인, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 81

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

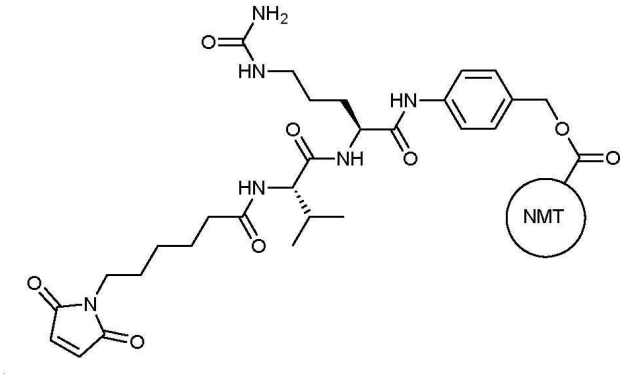


,

또는 이의 염 및/또는 용매화물인, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 82

제76항 또는 제77항에 있어서, 약물 접합체는 화학식 (DC-1) 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 갖는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물:

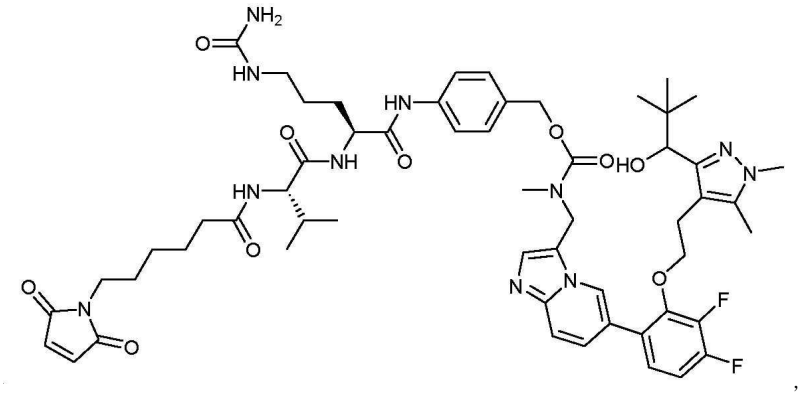


(DC-1),

여기서 NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제, 특히 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이다.

청구항 83

제76항, 제77항 또는 제82항 중 어느 한 항에 있어서, {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}-N-메틸카바메이트:

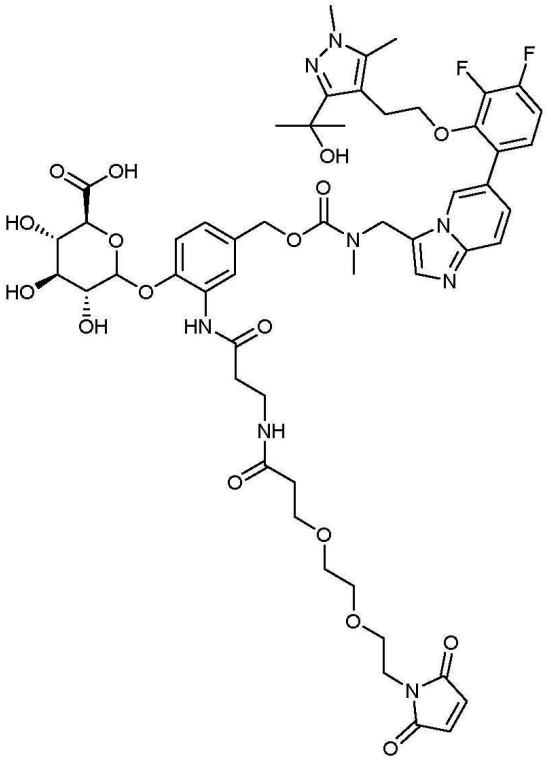


,

또는 이의 염 및/또는 용매화물인, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 84

제76항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서,

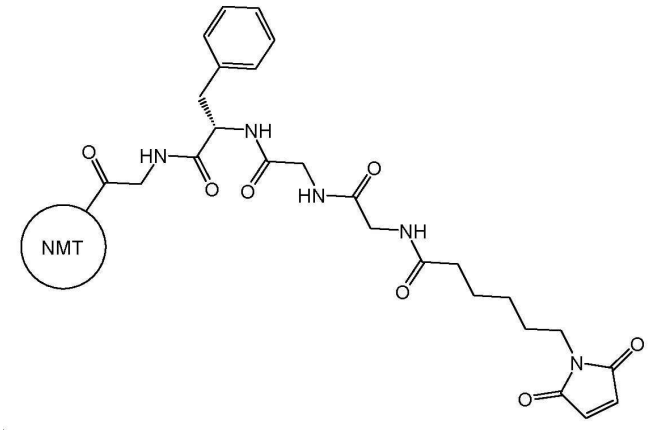


,

또는 이의 염 및/또는 용매화물인, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 85

제76항 또는 제77항에 있어서, 약물 접합체는 화학식 (DC-5), 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 갖는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물:

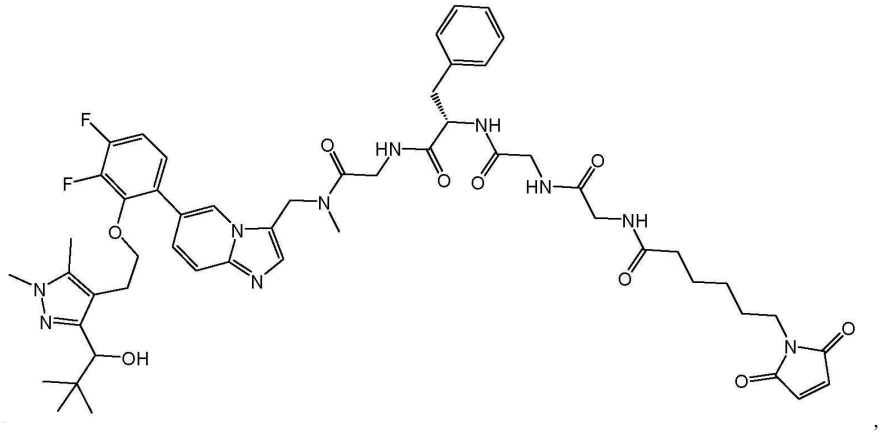


(DC-5),

여기서 NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제, 특히 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이다.

청구항 86

제85항에 있어서,

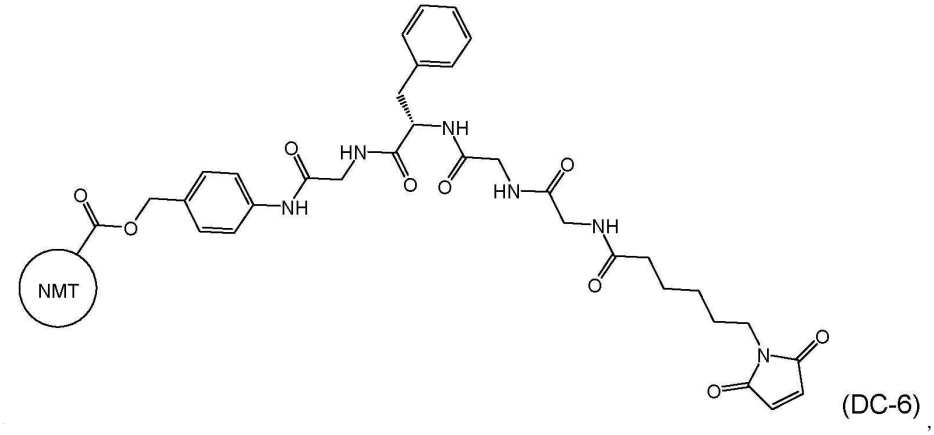


,

또는 이의 염 및/또는 용매화물인, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물.

청구항 87

제76항 또는 제77항에 있어서, 약물 접합체는 화학식 (DC-6), 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 갖는, 약물 접합체, 이의 염 및/또는 용매화물:



(DC-6),

여기서 NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제, 특히 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이다.

청구항 88

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 따른 약물 접합체의 염.

청구항 89

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 따른 약물 접합체의 용매화물.

청구항 90

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 따른 약물 접합체의 염의 용매화물.

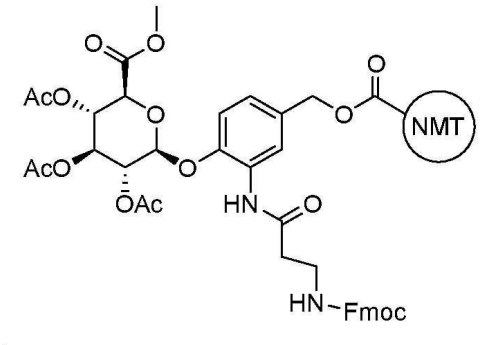
청구항 91

제76항 내지 제87항 중 어느 한 항에 따른 약물 접합체.

청구항 92

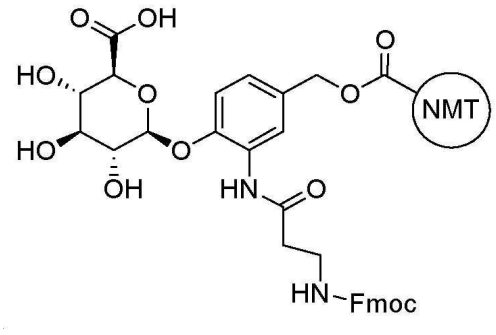
다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이들 중 임의의 어느 하나의 염 및/또는 용매화물:

- 화학식 (ADC-I)의 화합물:



(ADC-I); 및

- 화학식 (ADC-II)의 화합물:



(ADC-II),

여기서 NMT는 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제, 특히 제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 NMT 억제제이다.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 인간 N-미리스토일 트랜스퍼라제(N-myristoyl transferase)(인간 NMT)의 억제제를 포함하는 신규한 항체 약물 접합체(antibody drug conjugate)(ADC)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 그중에서도, 특히, 과증식성 장애(hyperproliferative disorder), 예컨대 암(cancer)의 치료 또는 예방에서, 의약(medicament)으로서의 사용을 위한 이러한 ADC에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 항체 요법은 암, 면역학적(immunological) 및 혈관신생 장애(angiogenic disorder) 환자의 표적화된 치료를 위해 확립되었다(문헌 [Carter, P. (2006) Nature Reviews Immunology 6:343-357]). 세포독성제 또는 세포정지제(cytostatic agent), 즉, 암의 치료에서 종양 세포를 사멸시키거나 억제하는 약물의 국소 전달을 위한 항체-약물 접합체(ADC), 즉, 면역접합체(immunoconjugate)의 사용은 종양에의 약물 모이어티(moiety)의 전달, 및 그 안에서의 세포내 축적을 표적화하는 반면에, 이들 비접합된 약물 제제의 전신적 투여는 정상 세포에 대한 허용 불가능한 수준을 야기할 수 있다(문헌 [Xie *et al* (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291]; [Kovtun *et al* (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121]; [Law et a/ (2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337]; [Wu *et al* (2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145]; [Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549]; [Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103]; [Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212]; [Trail *etal* (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337]; [Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614]).

[0003] 그럼으로써 최소 독성과의 최대 효능(efficacy)이 얻어진다. ADC를 설계하고 개선하려는 노력은 단클론성 항체(monoclonal antibody)(mAb)의 선택성뿐만 아니라 작용의 약물 메커니즘, 약물-연결(linking), 약물/항체 비율(로딩(loading)), 및 약물-방출 특성에 초점을 맞추었다(문헌 [(Junutula, *et al.,* 2008b Nature Biotech., 26(8):925-932]; [Dornan *et al* (2009) *Blood* 114(13):2721-2729]; US 7521541호; US 7723485호; WO2009/052249호; [McDonagh (2006) Protein Eng. Design & Sei. 19(7): 299-307]; [Doronina *etal* (2006) Bioconj. Chem. 17:114-124]; [Erickson *etal* (2006) *Cancer Res.* 66(8):1-8]; [Sanderson *etal* (2005) *Clin.*

Cancer Res. 11:843-852]; [Jeffrey *etal* (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358]; [Hamblett *etal* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063- 7070)]). 약물 모이어티는 튜불린 결합, DNA 결합, 프로테아좀(proteasome) 및/또는 토포아이소머라아제(topoisomerase) 억제를 포함하는 메커니즘에 의해 그들의 세포 독성 및 세포정지 효과를 덧붙일 수 있다. 일부 세포독성 약물은 큰 항체 또는 단백질 수용체 리간드에 접합될 때 불활성이거나 덜 활성인 경향이 있다.

[0004] N-미리스토일 트랜스퍼라제(NMT)는 단량체성 효소이며, 이는 진핵생물(eukaryote)에서 흔하다. NMT는 미리스토일-보조효소(Coenzyme) A(myr-CoA)로부터, 아미드 결합의 형성으로 N-말단 글리신을 함유하는 단백질 기질로의 미리스트산(포화된 14-탄소 지방산)의 비가역적인 동시-번역 전달(irreversible co-translational transfer)을 촉매한다(문헌 [Farazi, T.A., G. Waksman, and J.I. Gordon, *J. Biol. Chem.*, 2001. **276**(43): p. 39501-39504]).

[0005] 인간 NMT의 2개 유형인, 인간 NMT1(HsNMT1) 및 인간 NMT2(HsNMT2)가 존재한다. 인간 NMT의 억제는 다양한 질환 또는 장애, 예를 들어, 과증식성 장애(예를 들면, 암, 예를 들어, 인간 결장직장암(human colorectal cancer), 담낭 암종(gallbladder carcinoma), 뇌 종양(brain tumor), 및 림프종(lymphoma), 예컨대 B-세포 림프종(B-cell lymphoma)(문헌 [Resh MD. 1993. Biochern. Biophys.Acta 1115, 307-22; Bertiaume LG, Beuachamp E], WO2017011907호), 및 바이러스 감염(viral infection), 예컨대 HIV(문헌 [Gottlinger HG, Sodroski JG, Haseltine WA. 1989. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 86:5781-85]; [Bryant ML, Ratner L. 1990. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:523-27]) 및 인간 리노바이러스(human rhinovirus)(HRV)(문헌 [Davis MP, Bottley, G, Beales LP, Killington, RA, Rowlands DJ, Tuthill, TJ, 2008 Journal of Virology 82 4169-4174]; [Mousnier A, Bell AS, Swieboda DP, Morales-Sanfrutos J, Perez-Dorado I, Brannigan JA, Newman J, Ritzefeld M, Hutton, JA, Guedan A, Asfor AS, Robinson, SW, Hopkins-Navratilova I, Wilkinson AJ, Johnston SL, Leatherbarrow RJ, Tuthill TJ, Solari R, Tate EW 2018 Nature Chemistry 10 (6) 599-606)], [Corbic Ramljak I, Stanger J, Real-Hohn A. Dreier D, Wimmer L., Redlberger-Fritz M, Fischl W, Klingel K, Mihovilovic MD, Blaas D, Kowalski H, PLOS Pathogens 14(8): e1007203])를 치료 또는 예방하기 위한 표적으로서 제안되었다. NMT는 단백질 트래피킹(trafficking), 단백질-단백질 상호작용의 중재(mediation), 단백질 구조의 안정화 및 살아있는 시스템(living system)에서 신호 형질도입(signal transduction)에 중요한 역할을 담당하므로, HsNMT1 및/또는 HsNMT2 효소(들)의 억제는 다중-단백질 경로(multi-protein pathway)를 파괴할 가능성을 갖는다. 인간 NMT의 억제제가 HsNMT1 및 HsNMT2 둘 모두를 억제할 것이라고 예상되지만, 그들의 치료적 및/또는 예방적 활성은 주로 HsNMT1의 억제로부터 유래되는 것으로 여겨진다. 상기의 특징은, 예를 들어, 미생물 감염(microbial infection) 및 과증식성 장애의 치료 또는 예방에서 내성의 발달의 위험을 감소시키는 데 바람직한 것으로 여겨진다.

[0006] NMT에는 2개의 공지된 결합 포켓(pocket)이 존재한다. 하나는 myr-CoA 결합 포켓이고 다른 것은 펩티드 결합 포켓이다. 지금까지 보고된 대부분의 NMT 억제제(NMT inhibitor)는 펩티드 결합 포켓을 표적화한다.

[0007] NMT의 억제제로서 활성인 화합물이 이미 개시되어 있으며, 예를 들어, WO00/37464호(로쉐(Roche)), WO2010/026365호(던디대학교(University of Dundee)), WO2013/083991호(임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드(Imperial Innovations Limited)), WO2017/001812호(임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드), WO2020/128473호(임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드), WO2020/128475호(임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드) 및 WO2022/058745호(임피리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드 등)를 참고한다. NMT 억제제의 특별한 용도가 개시되어 있으며, 예를 들어 WO2022/090746(임페리얼 컬리지 이노베이션스 리미티드 등) 및 WO2022/082306호(파실렉스 파마슈티컬스 인크.(Pacylex Pharmaceuticals Inc.)를 참조한다.

[0008] 그러나, 접합된 약물 모이어티의 효능을 유지하는 동시에 독성을 제어하는 추가의 ADC에 대한 필요성이 남아있다.

[0009] 놀랍게도, 이제 본 발명자들은 NMT 억제제를 포함하는 ADC가 유해한 부작용, 예컨대 체중의 감소를 최소화하면서 강력한 세포독성 활성을 입증한다는 사실을 발견하였다. 이들 특성은 발명의 ADC를 과증식성 질환, 예컨대 암의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서 사용하기에 특히 적합하게 만들 것으로 예상된다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 링커를 *통해* 항체에 접합된 NMT 억제제를 포함하는 항체 약물 접합체(ADC), 또는 이의 염을 제공한다(본원에서 "발명의 ADC"로 지칭됨).

[0011] 발명의 ADC는 염의 형태로 제공될 수 있다. 적합하게는, 발명의 ADC는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공된다. 적합하게는, 발명의 ADC가 제공된다.

[0012] 발명은 또한 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물(pharmaceutical composition)을 제공한다.

[0013] 발명은 또한 의약으로서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0014] 발명은 또한 N-미리스토일 트랜스퍼라아제의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0015] 발명은 또한 N-미리스토일 트랜스퍼라아제의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)의 예방 또는 치료용 의약의 제조에서의, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0016] 발명은 또한 대상체(subject)에서 N-미리스토일 트랜스퍼라아제의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애(예를 들어, 암)를 예방 또는 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0017] **도 1**: 마우스 이종이식(xenograft) 연구에서 종양 용적에 대한, 트라스투주맙(trastuzumab)(2.5 mg/kg), ADC 실시예 1(2.5 mg/kg) 또는 NMT 억제제 1(2 mg/kg)을 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 2: 마우스 이종이식 연구에서 종양 용적에 대한, 트라스투주맙(5 mg/kg), ADC 실시예 1(5 mg/kg) 또는 NMT 억제제 1(2 mg/kg)을 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 3: 마우스 이종이식 연구에서 마우스의 체중에 대한, 트라스투주맙(2.5 mg/kg), ADC 실시예 1(2.5 mg/kg) 또는 NMT 억제제 1(2 mg/kg)을 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 4: 마우스 이종이식 연구에서 마우스의 체중에 대한, 트라스투주맙(5 mg/kg), ADC 실시예 1(5 mg/kg) 또는 NMT 억제제 1(2 mg/kg)을 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 5: 마우스 위암(gastric cancer) 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 2.5 mg/Kg 트라스투주맙, 2.5 mg/Kg ADC 실시예 1, 2.5 mg/Kg 트라스투주맙 데룩스테칸, 및 5 mg/Kg 아이소형 대조군 항체를 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 6: 마우스 위암 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 5 mg/Kg 트라스트주맙, 5 mg/Kg ADC 실시예 1, 5 mg/Kg 트라스트주맙 데룩스테칸, 및 5 mg/Kg 아이소형 대조군 항체를 이용한 처리의 효과를 도시한다.

도 7a: 생물학적 실시예 3(및 도 5, 2.5 mg/kg(mpk))에 기재된 실험에 따른 마우스의 체중 변화%를 도시한다.

도 7b: 생물학적 실시예 3(및 도 6; 5 mg/kg(mpk))에 기재된 실험에 따른 마우스의 체중 변화%를 도시한다.

도 8-11: NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙(ADC 실시예 1: **도 8**), 트라스투주맙(**도 9**), 트라스투주맙 데룩스테칸(**도 10**), 및 아이소형 대조군(NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG; **도 11**)의 상이한 농도(50 nM, 3.13 nM, 0.2 nM 및 0 nM)에서의 HER2 양성 유방암(positive breast cancer) 세포주, BT474에 대한 세포독성의 시험관내 평가로부터의 결과를 도시한다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 사용하였다.

도 12-15: NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙(ADC 실시예 1: **도 12**), 트라스투주맙(**도 13**), 트라스투주맙 데룩스테칸(**도 14**), 및 아이소형 대조군(NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG; **도 15**)의 상이한 농도(50 nM, 3.13 nM, 0.2 nM 및 0 nM)에서의 HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 세포독성의 시험관내 평가로부터의 결과를 도시한다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 사용하였다.

도 16: 상이한 농도(12.5 nM, 3.13 nM, 0.78 nM, 0.2 nM 및 0.05 nM)에서의, NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙(ADC 실시예 1), 트라스투주맙, 참조 실시예 1(모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 트라스투주맙), 아이소형 대조군 및 트라스투주맙 데룩스테칸의 HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 시험관내 "방관자 효과(bystander effect)"로부터의 결과를 도시한다.

도 17: 상이한 농도(12.5 nM, 3.13 nM, 0.78 nM, 0.2 nM 및 0.05 nM)에서의, NMT 억제제 1에 접합된 트라스투

주맙(ADC 실시예 1), 트라스투주맙, 참조 실시예 1(모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)에 접합된 트라스투주맙), 아이소형 대조군 및 트라스투주맙 데룩스테칸의 HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 시험관내 "방관자 효과"로부터의 결과를 도시한다.

도 18-27: BT474(**도 18**), JIMT 1(**도 19**), NCI N87(**도 20**), NCI H292(**도 21**), IM95-m(**도 22**), ZR-75-30(**도 23**), NCI H2170(**도 24**), LNCaP(**도 25**), C42(**도 26**) 및 VCaP(**도 27**)를 포함하는 세포주의 패널(panel)에 대한 ADC 실시예 1-5의 세포독성의 시험관내 평가로부터의 결과를 도시하며 각각의 도면에 다양한 비교기(comparator)가 제공되어 있다(예컨대 사시투주맙(sacituzumab), 트라스투주맙, 이피나타맙(ifinatamab), NMT 억제제 1 및 아이소형 대조군).

도 28-43: 다음과 같이 셀티터-글로(CellTiter-Glo(CTG)) 발광 세포 생존율 검정을 사용하여 위암 오가노이드주(organoid line)의 세포 생존율에 대한 단일 제제로서의 시험 물건 아이소형 대조군, ADC 실시예 1, 스타우로스포린(staurosporine), 트라스투주맙 및 트라스투주맙 데룩스테칸의 효과의 결과를 도시한다: GA0429B(**도 28**), GA6877B(**도 29**), GA6894B(**도 30**), GA2434B(**도 31**), GA3102B(**도 32**), GA0119B(**도 33**), GA0091B(**도 34**), GA6815B(**도 35**), GA0098B(**도 36**), GA6833B(**도 37**), GA0087B(**도 38**), GA2109B(**도 39**), GA3055B(**도 40**), GA6866B(**도 41**), GA0060B(**도 42**) 및 GA6891B(**도 43**).

도 44a-b: 생물학적 실시예 9에 기재된 바와 같이 20 mg/Kg 군에서, 기준선(투여-전) 값에 대해 정규화된 혈액학적 마커의 평균(+/- SEM) 수준을 도시한다.

도 45: 생물학적 실시예 10에서의 마우스의 체중 손실을 도시한다.

도 46: 왼쪽에서 오른쪽으로 생물학적 실시예 10에서 종료 시 동물의 혈액에서의 AST(아스파르트산 트랜스아미나아제), ALT(알라닌 트랜스아미나아제), ALP(알칼리 포스파타아제), LDH(락테이트 탈수소효소), CK(크레아틴 키나제) 및 GGT(감마-글루타밀 트랜스퍼라아제)에 대한 용량당 평균 값을 도시한다.

도 47: 왼쪽에서 오른쪽으로 생물학적 실시예 10에서 종료 시 동물의 혈액에서의 LYM, MON, NEU, RBC, HGB 및 PLT 세포의 용량당 평균 값을 도시한다.

도 48: 마우스 LNCaP 전립선암(prostate cancer) 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 이피나타맙(5 mg/kg 및 10 mg/kg), 이피나타맙-DXd(5 mg/kg 및 10 mg/kg), ADC 실시예 4(5 mg/kg 및 10 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 49: 마우스 LNCaP 전립선암 이종이식 모델에서 체중에 대한, 이피나타맙(5 mg/kg 및 10 mg/kg), 이피나타맙-DXd(5 mg/kg 및 10 mg/kg), ADC 실시예 4(5 mg/kg 및 10 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 50: 마우스 VCaP 전립선암 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 이피나타맙(5 mg/kg), 이피나타맙-DXd(5 mg/kg), ADC 실시예 4(2.5 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 51: 마우스 VCaP 전립선암 이종이식 모델에서 체중에 대한, 이피나타맙(5 mg/kg), 이피나타맙-DXd(5 mg/kg), ADC 실시예 4(2.5 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 52: 마우스 JIMT-1 유방암 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 사시투주맙(5 mg/kg), 사시투주맙 고비테칸(5 mg/kg)(더하기 연구 27일 차 및 34일 차에 첨가된 5 mg/kg의 ADC 실시예 3), 및 ADC 실시예 3(5 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 53: 마우스 JIMT-1 유방암 이종이식 모델에서 종양 용적에 대한, 사시투주맙(2.5 mg/kg), 사시투주맙 고비테칸(2.5 mg/kg 더하기 연구 27일 차에 첨가된 2.5 mg/kg의 ADC 실시예 3), 및 ADC 실시예 3(2.5 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 54: 마우스 JIMT-1 유방암 이종이식 모델에서 체중에 대한, 사시투주맙(5 mg/kg), 사시투주맙 고비테칸(5 mg/kg)(더하기 연구 27일 차 및 34일 차에 첨가된 5 mg/kg의 ADC 실시예 3), 및 ADC 실시예 3(5 mg/kg 및 10 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 55: 마우스 JIMT-1 유방암 이종이식 모델에서 체중에 대한, 사시투주맙(2.5 mg/kg), 사시투주맙 고비테칸(2.5 mg/kg 더하기 연구 27일 차에 첨가된 2.5 mg/kg의 ADC 실시예 3), 및 ADC 실시예 3(2.5 mg/kg) 및 비히클 대조군을 이용한 치료의 효과를 도시한다.

도 56: NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙(ADC 실시예 8)의 상이한 농도(50 nM, 3.13 nM, 0.2 nM 및 0 nM)에서의 HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 세포독성의 *시험관내* 평가로부터의 결과를 도시한다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 사용하였다.

도 57: NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙(ADC 실시예 8)의 상이한 농도(50 nM, 3.13 nM, 0.2 nM 및 0 nM)에서의 HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 세포독성의 *시험관내* 평가로부터의 결과를 도시한다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 사용하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] **서열 목록**

[0019] 서열번호 1 - 트라스투주맙의 경쇄의 아미노산 서열

[0020] 서열번호 2 - 트라스투주맙의 중쇄의 아미노산 서열

[0021] 서열번호 3 - 리툭시맙의 경쇄의 아미노산 서열

[0022] 서열번호 4 - 리툭시맙의 중쇄의 아미노산 서열

[0023] 서열번호 5 - 이피나타맙의 경쇄의 아미노산 서열

[0024] 서열번호 6 - 이피나타맙의 중쇄의 아미노산 서열

[0025] 서열번호 7 - 사시투주맙의 경쇄의 아미노산 서열

[0026] 서열번호 8 - 사시투주맙의 중쇄의 아미노산 서열

[0027] **발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0028] 본원에서 사용되는 용어 "하이드로카빌"은 임의의 화합물 곧은(straight) 또는 분지형 사슬 포화, 불포화 또는 부분적 불포화 탄화수소기를 의미하는 것으로 이해될 것이다. "하이드로카빌"기의 적합한 예는, 예를 들어, "알킬", "알케닐", "알키닐", 및/또는 "할로알킬"기를 포함할 수 있으며, 이들 각각은 본원의 하기에 정의된 바와 같다.

[0029] 본원에서 사용되는 용어 "알킬"은 곧은 또는 분지형 사슬 포화 탄화수소기를 의미하는 것으로 이해될 것이다. "알킬"기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, t-부틸, i-부틸, sec-부틸, 펜틸 및 헥실기를 포함한다. 비분지형 알킬기 중에서, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸기가 바람직하다. 분지형 알킬기 중에서, t-부틸, i-부틸, 1-에틸프로필 및 1-에틸부틸기가 언급될 수 있다.

[0030] 단독으로 또는 접두사로서 사용되는 용어 "C_{m-n}"또는 "(m-nC)기"는 m개 내지 n개의 탄소 원자를 갖는 임의의 기를 지칭한다.

[0031] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소 탄소 이중 결합이 있는 곧은 및 분지형 사슬 불포화 탄화수소기 둘 모두를 의미한다. 알케닐기의 예는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐 및 헥세닐을 포함한다. 바람직한 알케닐기는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 및 부트-2-에닐을 포함한다.

[0032] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소 탄소 삼중 결합이 있는 곧은 및 분지형 사슬 불포화 탄화수소기 둘 모두를 의미한다. 알키닐기의 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 및 헥시닐을 포함한다. 바람직한 알키닐기는 에티닐, 1-프로피닐 및 2-프로피닐을 포함한다.

[0033] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "카보사이클릴"(또는 "카보사이클(carbocycle)")은 임의의 3원 내지 13원 탄소 고리 시스템을 의미하는 것으로 의도되며, 이는 포화되거나, 부분적으로 불포화되거나, 방향족일 수 있다. 탄소 고리 시스템은 단환식일 수 있거나 하나 초과의 고리를 함유할 수 있다(예를 들어, 고리 시스템은 이환식일 수 있다). 단환식 포화 카보사이클의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸을 포함한다. 이환식 포화 카보사이클의 예는 바이사이클로옥탄, 바이사이클로노난, 바이사이클로데칸(데칼린) 및 바이사이클로옥탄을 포함한다. 포화 카보사이클의 추가의 예는 아다만탄이다. 단환식 불-포화 카보사이클의 예는 사이클로부텐, 사이클로펜텐, 사이클로펜타디엔, 사이클로헥센을 포함한다. 방향족 카보사이클(aromatic carbocycle)의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 방향족 카보사이클의 추가의 예는 테트라하이드로나프틸(테트랄린) 및 인단을 포함한다.

[0034] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "사이클로알킬"은 고리 시스템에서 포화기를 의미한다. 사이클로알킬기는 단환식 또는 이환식일 수 있다. 이환식기는, 예를 들어, 융합(fusion)되거나 가교화(bridging)될 수 있다. 단환식 사이클로알킬기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸 및 사이클로펜틸을 포함한다. 단환식 사이클로알킬기의 기타 예는 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸이다. 이환식 사이클로알킬기의 예는 바이사이클로[2.2.1]헵트-2-일을 포함한다. 바람직하게는, 사이클로알킬기는 단환식이다.

[0035] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 불소, 염소 및 브롬이 특히 바람직하다.

[0036] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "할로알킬"은 할로겐 치환기(substituent)를 갖는 알킬기를 의미하며, 용어 "알킬" 및 "할로겐"은 상기에 약술된 의미를 갖는 것으로 이해된다. 유사하게, 용어 "디할로알킬"은 2개의 할로겐 치환기를 갖는 알킬기를 의미하며 용어 "트리할로알킬"은 3개의 할로겐 치환기를 갖는 알킬기를 의미한다. 할로알킬기의 예는 플루오로메틸, 클로로메틸, 브로모메틸, 플루오로메틸, 플루오로프로필 및 플루오로부틸기를 포함하고; 디할로알킬기의 예는 디플루오로메틸 및 디플루오로에틸기를 포함하며; 트리할로알킬기의 예는 트리플루오로메틸 및 트리플루오로에틸기를 포함한다.

[0037] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "헤테로사이클릴"(또는 헤테로사이클)은 탄소 원자의 방향족 또는 비-방향족 사이클릭기를 의미하며 여기서 1개 내지 4개의 탄소 원자는, 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 헤테로원자에 의해 대체된다. 헤테로사이클릴(또는 헤테로사이클)기는, 예를 들어, 단환식이거나 이환식일 수 있다. 이환식 헤테로사이클릴(또는 헤테로사이클)기에서 각각의 고리 내에 하나 이상의 헤테로원자가 있거나, 고리 중 하나에만 있을 수 있다. 헤테로원자는 S, O 또는 N일 수 있고, 바람직하게는 O 또는 N이다.

[0038] 단환식 비-방향족 헤테로사이클릴(또는 헤테로사이클)의 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐 및 아제파닐을 포함한다.

[0039] 단환식 방향족 헤테로사이클릴(또는 헤테로사이클)기의 예는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 트리아졸릴, 트리아지닐, 테트라졸릴, 피리다질, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴 및 피리미디닐을 포함한다.

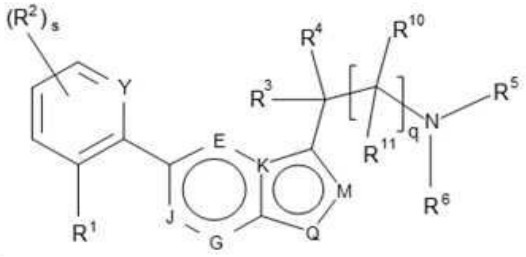
[0040] 이환식 방향족 헤테로사이클릴기(또는 헤테로사이클)의 예는 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 피리도피라지닐, 벤족사졸릴, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐, 벤조푸라닐, 인돌릴, 벤조티아졸릴, 옥사졸릴[4,5-b]피리디일, 피리도피리미디닐, 이소퀴놀리닐 및 벤조드록사졸을 포함한다. 이환식 방향족 헤테로사이클릴기의 추가의 예는 고리 중 하나가 방향족이고 다른 하나는 비-방향족인 고리, 예컨대 디하이드로벤조푸라닐, 인다닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀릴 및 벤조아제파닐을 포함한다.

[0041] 용어 "임의로 치환되는"은 치환된 기, 구조, 또는 분자 및 치환되지 않은 기, 구조, 또는 분자를 지칭한다. 용어 "여기서 R^1기 내에서 하나의/임의의 CH, CH_2, CH_3기 또는 헤테로원자(즉, NH)는 임의로 치환된다"는 적합하게는 R^1기의 (임의의) 하나의 수소 라디칼(radical)이 관련된 규정된(stipulated) 기에 의해 치환됨을 의미한다.

[0042] 임의의 치환기가 "하나 이상의" 기로부터 선택되는 경우, 이 정의는 지정된 기 중 하나로부터 선택된 치환기 또는 지정된 기 중 2개 이상으로부터 선택된 치환기 모두를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0043] **NMT 억제제**

[0044] 상기에 약술된 바와 같이, 본 발명의 ADC는 NMT 억제제를 포함한다. 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 염이며:

[0045]  (I),

[0046] 여기서:

[0047] Y는 -CH-, -C(R^2)- 및 -N-으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0048] R^1은 화학식 -X-L-A의 기이고;

[0049] X는 -O-를 나타내고;

[0050] L은 -$(CH_2)_m$-을 나타내고;

[0051] m은 1, 2 또는 3이고;

[0052] A는 6원-10원 방향족 카보사이클 또는 5원-10원 방향족 헤테로사이클이며, 상기 방향족 카보사이클 또는 헤테로사이클은 -F, -Cl, -Br, -OCH_3, -OCF_3, -CN, 3개 이하의 할로겐, 하이드록실, 또는 -OC_{1-4}알킬기에 의해 임의로 치환된 -C_{1-6}알킬, -S(O)C_{1-4}알킬, -$S(O)_2C_{1-4}$알킬, -C(O)N(R^9)$_2$, -C(O)N(R^{13})C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬, -C(O)N(C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬)$_2$, -CH_2C(O)N(R^9)$_2$, -CH_2C(O)N(R^{13})C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬, -CH_2C(O)N(C_{1-4}알킬OC_{1-4}알킬)$_2$, -$S(O)_2NHC_{1-4}$알킬, -$S(O)_2N(C_{1-4}$알킬)$_2$, -NHC_{1-4}알킬, -N(C_{1-4}알킬)$_2$, -NHC(O)C_{1-4}알킬, -$NHC(O)CF_3$, -$NHS(O)_2C_{1-4}$알킬, $CH_2N(R^{13})_2$, $CH_2N(R^{13})$C(O)C_{1-4}알킬, $CH_2N(R^{13})S(O)_2C_{1-4}$알킬, -$CH_2S(O)_2C_{1-4}$알킬, 및 CO_2H로 이루어지는 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 임의로 치환되고;

[0053] s는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0054] 각각의 R^2는 -F, -Cl, -Br, -OCH_3, -OCF_3, -CN, 3개 이하의 할로겐 또는 하이드록실기에 의해 임의로 치환된 -C_{1-4}알킬, -S(O)C_{1-4}알킬, -$S(O)_2C_{1-4}$알킬, -$S(O)_2NHC_{1-4}$알킬, -$S(O)_2N(C_{1-4}$알킬)$_2$, -NHC_{1-4}알킬, -N(C_{1-4}알킬)$_2$, -NHC(O)C_{1-4}알킬, -$NHC(O)CF_3$, 및 -$NHS(O)_2C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0055] q는 0 또는 1이고;

[0056] R^3은 수소 또는 메틸이고; R^4는 수소 또는 메틸이고;

[0057] R^5는 수소이고; R^6은 수소 또는 3개 이하의 -F, -Cl, -Br, -OH, -OCH_3, -OCF_3 또는 -CN기에 의해 임의로 치환된 C_{1-6}알킬이고;

[0058] 존재할 때 R^{10}은 수소 또는 메틸이고;

[0059] 존재할 때 R^{11}은 수소 또는 메틸이거나;

[0060] R^3기 및 R^5기 및 개재 원자(intervening atom)는 개재 원자 및 결합(bond), 또는 개재 원자 및 -$(CHR^a)_r$-로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하거나; 또는 R^{10}기 및 R^5기 및 개재 원자는 개재 원자 및 -$(CHR^a)_r$-로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0061] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이고; R^a는 수소 또는 메틸이고;

[0062] 각각의 R^7은 수소, 할로겐, C_{1-4}알콕시, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐으로 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] R^8은 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0064] 각각의 R^9는 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 2개의 R^9기 및 N 그들이 결합되어 4원 내지 7원의 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고, 헤테로사이클은 임의로, N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 포함하고;

[0065] 각각의 R^{13}은 수소 및 C_{1-4}알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되며; 여기서

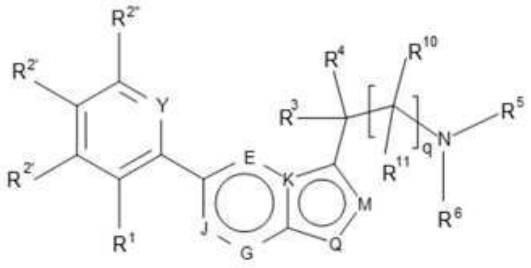
[0066] i) E, J 및 G는 각각 $C(R^7)$이고, K는 탄소이고, Q는 $N(R^8)$이고, M은 질소이거나;

[0067] ii) E, J 및 G는 각각 $C(R^7)$이고, K, Q 및 M은 각각 질소이거나;

[0068] iii) E, J, G 및 M은 각각 $C(R^7)$이고, K 및 Q는 각각 질소이다.

[0069] 적합하게는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 $N(R^5)(R^6)$기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0070] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (IA^^)의 화합물, 또는 이의 염이며:



[0071] (IA^^),

[0072] 여기서:

[0073] R^1은 화학식 -X-L-A의 기이고;

[0074] A는 4-피라졸릴이며, 상기 피라졸릴은 메틸 및 $-C(O)N(CH_3)_2$로부터 선택되는 3개 이하의 치환기로 임의로 치환되고;

[0075] X는 -O-이고;

[0076] L은 $-(CH_2)_m-$이고;

[0077] m은 2이고;

[0078] $R^{2'}$은 불소 또는 염소(바람직하게는 불소)로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0079] $R^{2''}$은 수소, 불소 또는 염소로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0080] q는 0이고;

[0081] R^3은 수소 또는 메틸이고;

[0082] R^4는 수소 또는 메틸이고;

[0083] R^5는 수소이고;

[0084] R^6은 수소 또는 메틸이거나;

[0085] R^3기 및 R^6기 및 개재 원자는 개재 원자 결합으로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0086] E, J, G, K, Q 및 M은:

[0087] i) E, J 및 G는 각각 CH이고, K는 탄소이고, Q는 $N(R^8)$이고, M은 질소이며; R^8은 수소 또는 메틸이거나;

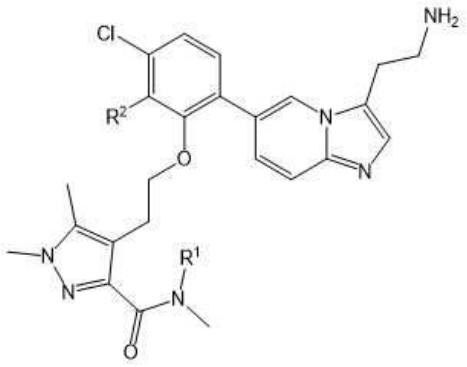
[0088] ii) E, J, G 및 M은 각각 CH이고, K 및 Q는 각각 질소이되;

[0089] 단, A는 하나 이하의 $-C(O)N(CH_3)_2$기로 치환된다,

[0090] 적합하게는 화학식 (IA^^)의 화합물 또는 이의 염은 $N(R^5)(R^6)$기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0091] 화학식 (I) 및 (IA^^)의 화합물은 WO2017/001812호에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 NMT 억제제의 합성 및 활성을 상세히 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0092] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (II)의 화합물, 또는 이의 염이며:



[0093] (II),

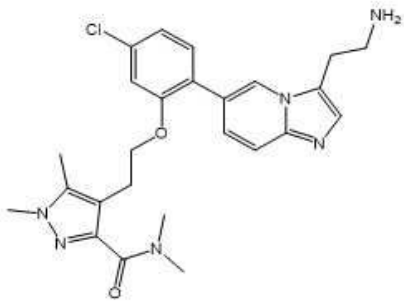
[0094] 여기서:

[0095] R^1은 H 또는 $-CH_3$이고;

[0096] R^2는 H 또는 F이다.

[0097] 적합하게는 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염은 NH_2기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0098] 일 구현예에서, NMT 억제제는 4-(2-{2-[3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-5-클로로페녹시}에틸)-*N*,*N*,1,5-테트라메틸-1H-피라졸-3-카복사미드:



[0099] ,

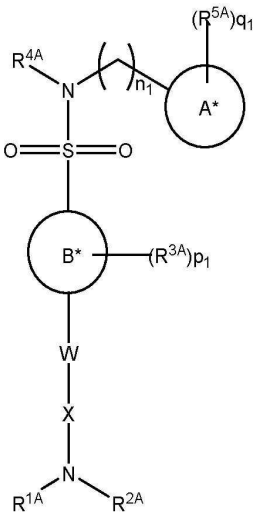
[0100] 또는 이의 염이다.

[0101] 적합하게는 화합물 4-(2-{2-[3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-5-클로로페녹시}에틸)-*N*,*N*,1,5-테트라메틸-1H-피라졸-3-카복사미드 또는 이의 염은 NH_2기를 *통해* 링커에 부착된다.

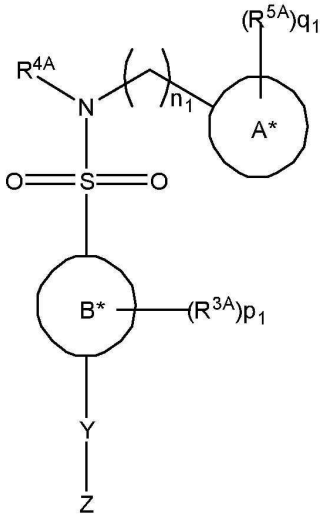
[0102] 화학식 (II)의 화합물 및 4-(2-{2-[3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-5-클로로페녹시}에틸)-*N*,*N*,1,5-테트라메틸-1H-피라졸-3-카복사미드는 WO2020/128473호에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 NMT 억제

제의 합성 및 활성을 상세히 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0103] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (III) 또는 (IV)의 화합물, 또는 이의 염이며:



(III); 또는



(IV)

[0104] ,

[0105] 여기서:

[0106] n_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0107] 고리 A^*는 임의로 치환된 질소 함유 아릴기이고, 여기서 고리 A^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 질소는 하나 이상의 R^{5A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고 여기서 고리 A^*가 -NH- 모이어티를 함유하는 경우, 이 질소는 C_{1-6}알킬(예를 들어, 메틸)에 의해 임의로 치환될 수 있으며; R^{4A} 및 고리 A^*는 그들이 부착된 원자와 함께 사이클릭기를 형성할 수 있고,

[0108] 고리 B^*는 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴기이고 여기서 고리 B^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 헤테로원자는 하나 이상의 R^{3A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0109] 이 중 하나는 부재할 수 있는 W 및 X는 R^{11A}, R^{11A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-8}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 및 R^{12A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{k1}$-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되고; k_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0110] R^{1A}는 수소이고;

[0111] R^{2A}, R^{3A}, R^{4A} 및 R^{5A}는 수소, R^{12A}, R^{12A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 및 하나 이상의 R^{12A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{L1}$- 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며; R^{2A}는 W 또는 X와 함께 취해져 하나 이상의 R^{12A}로 임의로 치환된 헤테로사이클을 형성할 수 있으며; 하나 이상의 R^{3A} 및 R^{5A}는 그들이 부착된 원자와 함께 취해져 R^{12A}로 임의로 치환된 카보사이클, 예를 들어, 헤테로사이클릴을 형성할 수 있고; L_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0112] 여기서:

[0113] 각각의 R^{11A} 및 R^{12A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $=NR^{13A}$, $-OR^{13A}$, $-SR^{13A}$, $-C(O)R^{13A}$, $-C(O)OR^{13A}$, $-OC(O)R^{13A}$, $-NR^{13A}COR^{14A}$, $-NR^{13A}CON(R^{13A})_2$, $-NR^{13a}COR^{14a}$, $-NR^{13a}CO_2R^{14A}$, $-S(O)R^{13A}$, $-S(O)_2R^{13A}$,

$-SON(R^{13A})_2$, $-NR^{13A}S(O)_2R^{14A}$; $-CSR^{13A}$, $-N(R^{13A})R^{14A}$, $-C(O)N(R^{13A})R^{14A}$, $-SO_2N(R^{13A})R^{14A}$ 및 R^{15A}로부터 독립적으로 선택되고;

[0114] R^{13A} 및 R^{14A}는 각각 수소 또는 R^{15A}로부터 독립적으로 선택되고;

[0115] R^{15A}는 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 카보사이클릴 및 $-(CH_2)_{m1}$-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각의 R^{15A}는 하나 이상의 할로겐, 시아노, 아미노, 하이드록시, C_{1-6}알킬 또는 사이클로알킬 및 C_{1-6}알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0116] m_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0117] p_1은 0,1, 2, 3 또는 4이고; R^{4A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

[0118] q_1은 0, 1, 2, 3 또는 4이고; 여기서 R^{5A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

[0119] 하나 또는 둘 모두가 부재할 수 있는 Y 및 Z는 수소, R^{16A}, R^{16A}로 임의로 치환된 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐 또는 할로알킬), 및 R^{16A}로 임의로 치환된 $-(CH_2)_{r1}$-헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 각각의 R^{16A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $=NR^{17A}$, $-OR^{17A}$, $-SR^{17A}$, $-C(O)R^{17A}$, $-C(O)OR^{17A}$, $-OC(O)R^{17A}$, $-NR^{17A}COR^{18A}$, $-NR^{17A}CON(R^{18A})_2$, $-NR^{17A}COR^{18A}$, $-NR^{17A}CO_2R^{18A}$, $-S(O)R^{17A}$, $-S(O)_2R^{17A}$, $-SON(R^{17A})_2$, $-NR^{17A}S(O)_2R^{18A}$; $-CSR^{17A}$, $-N(R^{17A})R^{18A}$, $-C(O)N(R^{17A})R^{18A}$, $-SO_2N(R^{17A})R^{18A}$ 및 R^{19A}로부터 독립적으로 선택되고; r_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0120] 여기서:

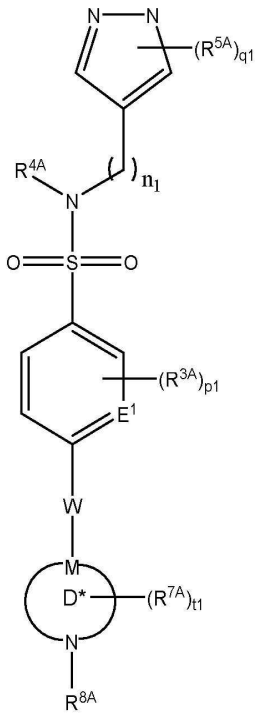
[0121] R^{17A} 및 R^{18A}는 각각 수소 또는 R^{19A}로부터 독립적으로 선택되고;

[0122] R^{19A}는 하이드로카빌(예를 들어, C_{1-6}알킬, 알케닐, 알키닐, 또는 할로알킬), 카보사이클릴 및 $-(CH2)_{s1}$-헤테로사이클릴로부터 선택되고, 각각의 R^{19A}는 하나 이상의 할로겐, 시아노, 아미노, 하이드록시, C_{1-6}알킬 및 C_{1-6}알콕시로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0123] s_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다.

[0124] 적합하게는 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염은 $N(R^{1A})(R^{2A})$기를 *통해* 링커에 부착된다. 대안적으로, 적합하게는 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염은, Z가 $-N(R^{17A})R^{18A}$일 때 Z를 *통해*, 또는 Z가 부재하고 Y가 $-N(R^{17A})R^{18A}$일 때 Y를 *통해* 링커에 부착된다.

[0125] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (IIIa)의 화합물, 또는 이의 염이며:



(IIIa)

[0126] ,

[0127] 여기서:

[0128] n_1은 0 또는 1이고;

[0129] E^1은 C이고;

[0130] W는 (1-4C)하이드로카빌, 아릴(예를 들어, 페닐) 또는 헤테로아릴기(예를 들어, 피리디닐)이고;

[0131] M은 C 및 N으로부터 선택되고;

[0132] R^{3A}, R^{4A} 및 R^{5A}는 수소, R^{12A}, 및 R^{12A}로 임의로 치환된 (1-3C)하이드로카빌로부터 독립적으로 선택되고;

[0133] R^{12A}는 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로, 옥소, $-OR^{13A}$, $-SR^{13A}$, $-C(O)R^{13A}$, $-C(O)OR^{13A}$, $-OC(O)R^{13A}$, $-NR^{13A}COR^{14A}$ 및 R^{15A}로부터 독립적으로 선택되고;

[0134] R^{13A} 및 R^{14A}는 각각 수소 또는 (1-4C)하이드로카빌(예를 들어, 메틸)로부터 독립적으로 선택되고;

[0135] 고리 D^*는 임의로 치환된 질소 함유 6원 또는 7원 헤테로사이클이고, 여기서 고리 D^* 내의 각각의 치환 가능한 탄소 또는 질소는 하나 이상의 R^{7A}에 의해 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0136] R^{7A}는 수소, (1-4C)하이드로카빌, 할로겐, 트리플루오로메틸, 시아노, 티오, 니트로 또는 옥소로부터 독립적으로 선택되고;

[0137] R^{8A}는 수소이고;

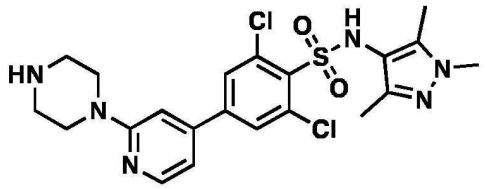
[0138] p_1은 0, 1 또는 2이고; 여기서 R^{4A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

[0139] q_1은 3이고, 여기서 R^{5A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있으며;

[0140] t_1은 0, 1 또는 2이고, 여기서 R^{7A}의 값은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0141] 적합하게는 화학식 (IIIa)의 화합물 또는 이의 염은 NR^{8A}기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0142] 일 구현예에서, NMT 억제제는 (2,6-디클로로-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피락솔-4-일)-벤젠설폰아미드):

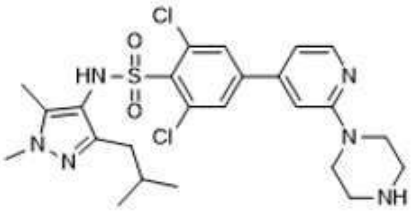


[0143] ,

[0144] 또는 이의 염이다.

[0145] 적합하게는 (2,6-디클로로-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피락솔-4-일)-벤젠설폰아미드) 또는 이의 염은 피페라지닐 고리의 NH기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0146] 일 구현예에서, NMT 억제제는 2,6-디클로로-N-(5-이소부틸-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일(-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-벤젠설폰아미드:



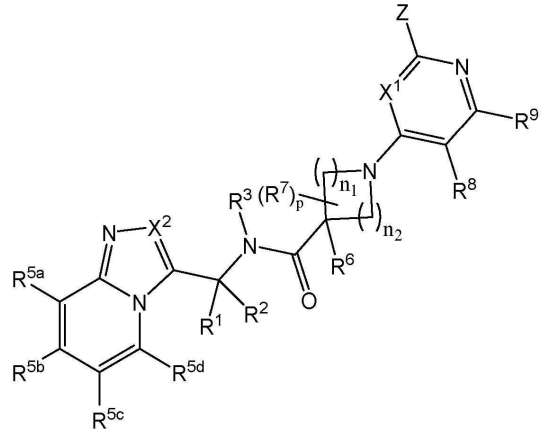
[0147] ,

[0148] 또는 이의 염이다.

[0149] 적합하게는 2,6-디클로로-N-(5-이소부틸-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일(-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-벤젠설폰아미드 또는 이의 염은 피페라지닐 고리의 NH기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0150] 화학식 (III), (IV), (IIIa)의 화합물, (2,6-디클로로-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-N-(1,3,5-트리메틸-1H-피락솔-4-일)-벤젠설폰아미드) 및 2,6-디클로로-N-(5-이소부틸-1,3-디메틸-1H-피라졸-4-일(-4-(2-피페라진-1-일-피리딘-4-일)-벤젠설폰아미드는 WO2010/026365호에 개시되어 있으며, 이들의 전체 내용은 NMT 억제제의 합성 및 활성을 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0151] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (V)의 화합물, 또는 이의 염이며:



[0152]

[0153] 화학식 (V),

[0154] 여기서:

[0155] n_1은 1 또는 2이고; n_2는 1 또는 2이고;

[0156] X^1은 CR^x 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0157] 존재할 때, R^x는 수소, 할로겐, 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0158] R^1은 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0159] R^2는 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0160] R^1 및 R^2는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0161] R^3은 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0162] R^1 및 R^3은 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 1개의 N 헤테로원자를 포함하는 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 3원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0163] X^2는 CR^4 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0164] 존재할 때, R^4는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, $-OCF_3$, 및 $-NR^aR^b$로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0165] R^{5a} 및 R^{5d}는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 메틸로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 메틸; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 메톡시로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0166] R^{5b} 및 R^{5c}는 수소; 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클

로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{3-6}사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0167] R^{5b} 및 R^{5c}는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 6원 아릴기, 또는 S, O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 6원 아릴기 또는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0168] R^6은 수소 및 메틸로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0169] 존재할 때, 각각의 R^7은 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0170] R^8은 수소; 할로겐; -OH; -CN; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{3-6}$사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알케닐로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, -CN, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알케닐; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, CN 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0171] R^9는 수소, 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되며, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0172] R^8 및 R^9는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 6원 아릴기, C_{5-6}사이클로알킬기, 또는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결되고, 여기서 상기 6원 아릴기, C_{5-6}사이클로알킬기 또는 5원 내지 6원 방향족 헤테로사이클릴기는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; -OH; -CN; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-4}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 메톡시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0173] p는 0, 1 또는 2이고;

[0174] Z는 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기이고, 여기서 헤테로원자 중 적어도 하나는 N이고, 상기 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬; NR^cR^d; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 C_{3-6}사이클로알킬로

이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 2개의 치환기가 인접한 고리 위치 상에 있을 때 그들은 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 C_{3-6}사이클로알킬기, 또는 O 및 N으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1개의 헤테로원자를 포함하는 4원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기를 형성하도록 연결될 수 있으며, 여기서 상기 C_{3-6}사이클로알킬기 또는 4원 내지 6원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환되고, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0175] R^c는 수소이고;

[0176] R^d는 수소; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되거나;

[0177] Z는 $-NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

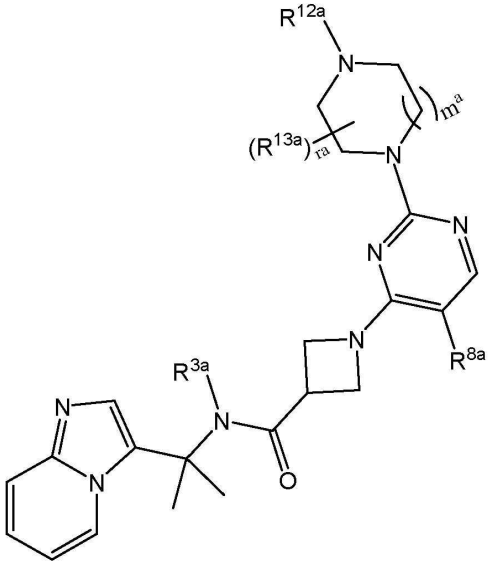
[0178] R^{10}은 수소이고;

[0179] R^{11}은 N, O 및 S로부터 선택되는 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 내지 10원 비-방향족 헤테로사이클릴기이고, 여기서 헤테로원자 중 적어도 하나는 N이고, 상기 5원 내지 10원 비-방향족 헤테로사이클릴기는 할로겐; -OH; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 치환된 $-O-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-O-C_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-O-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1개, 2개, 3개 또는 4개의 치환기로 임의로 치환되며;

[0180] 존재할 때, 각각의 R^a 및 R^b는 수소 및 $-C_{1-4}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0181] 적합하게는, 화학식 (V)의 화합물은 기 Z에 존재하는 질소 원자, 예를 들어, 기 Z가 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기일 때 질소 고리 원자, 기 Z가 5원 내지 13원 비-방향족 헤테로사이클릴기일 때 기 Z 내에 존재하는 NR^cR^d기, 또는 $-NR^{10}R^{11}$을 *통해* 링커에 부착된다. 당업자는 링커가 기 Z 내에 존재하는 질소 원자(예를 들어 화학식 (V)의 화합물에서 및 본원의 다른 곳에서)에 부착될 수 있도록, 기 Z 내에 존재하는 질소 원자는 적어도 하나의 수소 원자에 부착되어야만 한다, 즉, 질소 원자는 3차 아미노기의 부분일 수 없다는 사실을 이해할 것이다. 기 Z에서 N-H 공유 결합(covalent bond)은 화합물(예를 들어, 기 Z)와 링커 사이에 형성된 접합체 내의 N-링커 공유 결합으로 대체된다.

[0182] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (Vq)의 화합물, 또는 이의 염이며:



[0183]

[0184] (Vq),

[0185] 여기서:

[0186] R^{3a}는 H, 또는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0187] R^{8a}는 할로겐, 또는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬이고, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0188] ra는 0, 1 또는 2이고;

[0189] m^a는 1 또는 2이고;

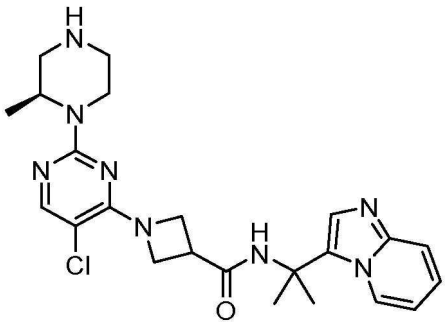
[0190] R^{12a}는 수소이며;

[0191] 존재할 때, 각각의 R^{13a}는 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-4}$알킬; 및 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, $-CH_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCF_3$으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{3-6}$사이클로알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0192] ra가 2이고 2개의 R^{13a}기가 인접한 고리 위치 상에 있을 때, 상기 2개의 R^{13a}는 그들이 부착된 원자와 함께 그들이 1개 또는 2개의 치환기에 의해 임의로 치환된 C_{3-6}사이클로알킬기를 형성하도록 연결되며, 각각의 치환기는 할로겐; 1개, 2개 또는 3개의 치환기에 의해 임의로 치환된 $-C_{1-6}$알킬로서, 각각의 치환기는 할로겐, -OH, 및 1개, 2개 또는 3개의 할로겐에 의해 임의로 치환된 $-OC_{1-3}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 $-C_{1-6}$알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0193] 적합하게는 화학식 (Vq)의 화합물 또는 이의 염은 NR^{12a}기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0194] 일 구현예에서, NMT 억제제는 (S)-1-(5-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-N-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)프로판-2-일)아제티딘-3-카복사미드(본원에서 "NMT 억제제 26"으로 지칭됨):

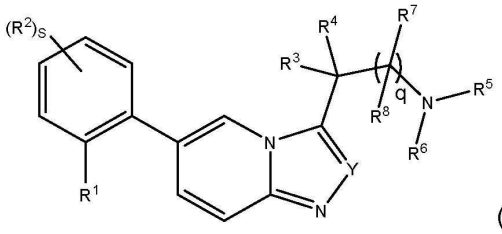
[0195]  ,

[0196] 또는 이의 염이다.

[0197] 적합하게는 (S)-1-(5-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-N-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)프로판-2-일)아제티딘-3-카복사미드는 피페라지닐 고리의 NH기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0198] 화학식 (V), (Vq)의 화합물 및 (S)-1-(5-클로로-2-(2-메틸피페라진-1-일)피리미딘-4-일)-N-(2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)프로판-2-일)아제티딘-3-카복사미드는 WO2022/058745호에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 NMT 억제제의 합성 및 활성을 상세히 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다. 특히, NMT 억제제 26은 WO2022/058745호에서의 실시예 129에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0199] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이며:



(VI)

[0200] ,

[0201] 여기서:

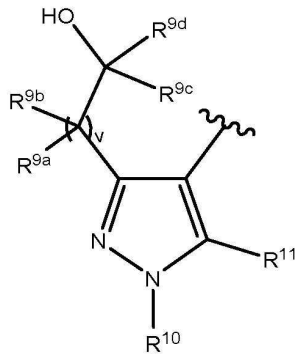
[0202] R^1은 화학식 O-L-A의 기이고;

[0203] L은 $-(CHR^{12})_m-$이고;

[0204] 각각의 R^{12}는 독립적으로 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0205] m은 1, 2 또는 3이고;

[0206] A는:



[0207] 이고,

[0208] v는 0, 1 또는 2이고;

[0209] R^{9a}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

[0210] R^{9b}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

[0211] R^{9c}는 C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

[0212] R^{9d}는 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

[0213] R^{10}은 H, C_{1-4}알킬 또는 C_{1-4}할로알킬이고;

[0214] R^{11}은 H, 할로, CN, C_{1-4}알킬, C_{1-4}할로알킬, C_{1-4}알콕시 또는 C_{1-4}할로알콕시이고;

[0215] s는 0, 1, 2 또는 3이고;

[0216] 각각의 R^2는 독립적으로, F, Cl, Br, 3개 이하의 할로겐기(halogen group)에 의해 임의로 치환된 C_{1-4}알킬, OCH_3, 또는 OCF_3이고;

[0217] Y는 CH 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0218] R^3은 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0219] R^4는 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0220] R^5는 H이고;

[0221] R^6은 H 또는 C_{1-4}알킬이고;

[0222] q는 0 또는 1이고;

[0223] R^7은 H 또는 메틸이고;

[0224] R^8은 H 또는 메틸이거나;

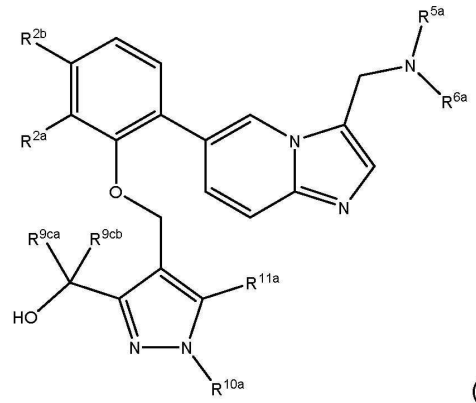
[0225] R^3 및 R^6 및 개재 원자는 개재 원자 및 결합, 또는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하거나; 또는 R^7기 및 R^6기 및 개재 원자는 개재 원자 및 $-(CHR^a)_r-$로 구성되는 3원 내지 7원 비-방향족 헤테로사이클을 형성하고;

[0226] r은 1, 2, 3, 4 또는 5이며;

[0227] R^a는 수소 또는 메틸이다.

[0228] 적합하게는, 화학식 (VI)의 화합물 또는 이의 염은 $N(R^5)(R^6)$기를 통해 링커에 부착된다.

[0229] 일 구현예에서, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이며:

[0230]  (VIA),

[0231] 여기서: R^{2a}가 H이고, R^{9cb}가 H일 때라는 조건 하에,

[0232] R^{2a}는 H 또는 F이고;

[0233] R^{2b}는 F이고;

[0234] R^{5a}는 H이고;

[0235] R^{6a}는 H 또는 메틸이고;

[0236] R^{9ca}는 메틸, *이*소-프로필 또는 *tert*-부틸이고;

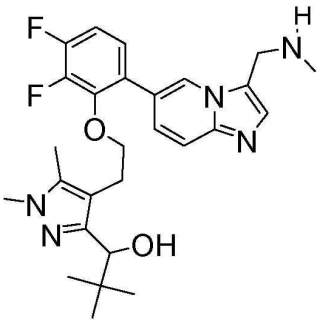
[0237] R^{9cb}는 H 또는 메틸이고;

[0238] R^{10a}는 메틸이며;

[0239] R^{11a}는 메틸이다.

[0240] 적합하게는, 화학식 (VIA)의 화합물 또는 이의 염은 N(R^{5a})(R^{6a})기를 통해 링커에 부착된다.

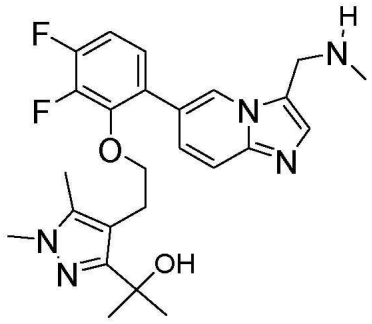
[0241] 일 구현예에서, NMT 억제제는 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올:

[0242] ,

[0243] 또는 이의 염이다.

[0244] 적합하게는, 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올 또는 이의 염은 NH(Me)기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0245] 일 구현예에서, NMT 억제제는 2-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}프로판-2-올:

[0246] 

,

[0247] 또는 이의 염이다.

[0248] 적합하게는, 2-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}프로판-2-올 또는 이의 염은 NH(Me)기를 *통해* 링커에 부착된다.

[0249] 화학식 (VI), (VIA)의 화합물, 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올 및 2-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}프로판-2-올은 EP 특허 출원 번호 22194959.7호에 개시되어 있으며, 이의 전체 내용은 NMT 억제제의 합성 및 활성을 상세히 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다. 상기 화합물은 또한 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어, NMT 억제제 1의 합성에 대해 본원에서 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0250] 발명의 일 구현예에서, NMT 억제제는 염의 형태로 제공된다. 일 구현예에서, NMT 억제제는 약제학적으로 허용 가능한 염의 형태로 제공된다. 일 구현예에서, NMT 억제제가 제공된다.

[0251] **링커**

[0252] 링커는 공유 결합(들)을 통해 항체를 NMT 억제제에 부착시킨다. 링커는 하나 이상의 NMT 억제제 및 항체를 연결하여 본 발명의 ADC를 형성하는 데 사용될 수 있는 이작용성 또는 다작용성 모이어티이다. 링커는 세포 밖에서, 즉 세포외에서 안정할 수 있거나, 이는 효소적 활성, 가수분해, 또는 기타 대사 조건에 의해 절단 가능할 수 있다. 일 구현예에서 링커는 예컨대 효소(특히 리소좀 효소)에 의해, 절단 가능한 링커이다.

[0253] 본 발명의 ADC는 NMT 억제제에 및 항체에의 결합을 위한 반응성 작용기를 갖는 링커를 사용하여 편리하게 제조될 수 있다. 항체의 시스테인 티올, 또는 아민, 예를 들어, 사슬 말단(chain terminus), 예컨대 N-말단, 또는 아미노산 측쇄(amino acid side chain), 예컨대 리신은 링커의 작용기, 예를 들어, 말레이미드와 결합을 형성할 수 있다.

[0254] 바람직하게는 링커는 세포외적으로 안정하다. 세포에의 수송 또는 전달 전에, 발명의 ADC는 바람직하게는 안정하며, 온전하게 남아있다, 즉, 항체가 NMT 억제제에 연결된 채 남아있다. 링커는 표적 세포 밖에서 안정하며 약간 효과적인 속도로 세포 내부에서 절단될 수 있다. 효과적인 링커는: (i) 항체의 특이적 결합 특성을 유지하고; (ii) 접합체 또는 약물 모이어티의 세포내 전달을 허용하고; (iii) 접합체가 이의 표적 부위로 전달되거나 수송될 때까지 안정하고 온전한 상태, 즉 절단되지 않은 채 남아있고; (iv) 절단되면 NMT 억제제의 세포독성, 세포-사멸 효과 또는 세포정지 효과를 유지할 것이다. ADC의 안정성은 표준 분석 기술, 예컨대 질량분석법, HPLC, 및 분리/분석 기술 LC/MS에 의해 측정될 수 있다. 유도체화(Derivatisation) 연구(데이터는 도시하지 않음)는 출원인이 발명의 ADC가 NMT 억제성(inhibitory) 활성을 갖지 않으며 이에 따라 NMT 억제성 활성은 링커가 절단되어 NMT 억제제가 방출될 때 실현된다는 결론을 내리도록 하였다.

[0255] 항체 및 약물 모이어티의 공유적 부착은 링커가 2개의 반응성 작용기, 즉 반응적 의미에서 2가(bivalency)를 가질 것을 요구한다. 2개 이상의 작용성 또는 생물학적으로 활성인 모이어티, 예컨대 펩티드, 핵산, 약물, 독소, 항체, 합텐, 및 리포터 그룹을 부착하는 데 유용한 2가 링커 시약이 공지되어 있으며, 이의 생성된 접합체에 대한 방법이 기재되었다(문헌 [Hermanson, G.T. (1996) Bioconjugate Techniques; Academic Press: New York, p 234-242].

[0256] 링커는 응집(aggregation), 용해도 또는 반응성을 조절하는 기로 치환될 수 있다. 예를 들어, 설포네이트 치환기는, ADC를 제조하기 위해 이용된 합성 경로에 따라, 시약의 수 용해도를 증가시키고 링커 시약과 항체 또는 약물 모이어티와의 커플링(coupling) 반응을 촉진하거나 링커 및 NMT 억제제와 항체 또는 링커 및 항체와 NMT

억제제의 커플링 반응을 촉진할 수 있다.

[0257] 일 구현예에서, 링커 단위(unit)는 화학식 (VII)를 가지며:

[0258] $-A_a-W_w-Y_y-$ (화학식 (VII))

[0259] 여기서:

[0260] A는 존재할 때 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기와의 공유 결합을 형성하는 제1 스트레처(stretcher) 단위이고;

[0261] a는 0 또는 1이고;

[0262] 각각의 W는 독립적으로, A 및/또는 Y가 부재할 때 각각 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기와의 및/또는 NMT 억제제의 작용기와의 공유 결합을 형성하는 글루쿠로나이드(glucuronide) 단위 또는 아미노산 단위이고;

[0263] W가 아미노산 단위일 때, w는 1 내지 12이고;

[0264] W가 글루쿠로나이드 단위일 때, w는 1 또는 2이고;

[0265] Y는 존재할 때 NMT 억제제의 작용기와의 공유 결합을 형성하는 제2 스트레처 단위이며;

[0266] y는 0 또는 1이다.

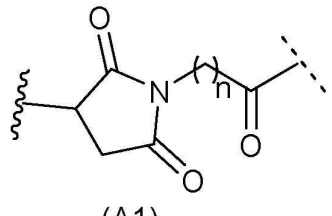
[0267] NMT 억제제는 존재할 때 제2 스트레처 단위 (Y)와, 또는 Y가 부재할 때 아미노산 단위 또는 글루쿠로나이드 단위(W)와 공유 결합을 형성한다. 적합하게는, NMT 억제제 상의 작용기는 아미노 또는 알코올, 예를 들어 아미노이다. NMT 억제제가 아미노기를 통해 공유 결합을 형성할 때, 아미노기는 링커에서 상응하는 작용기(예를 들어, 카보닐기)와의 반응을 허용하기 위해, 이용 가능한 수소 원자를 가져야만 한다, 즉, 아미노기는 3차일 수 없다.

[0268] *제1 스트레처 단위*

[0269] 존재할 때, 스트레처 단위 (A)는 항체를 아미노산 단위 또는 글루쿠로나이드 단위(W)에 연결시킬 수 있다. 이 점에 있어서, 항체는 스트레처 단위의 작용기, 예를 들어, 항체의 아미노산 측쇄의 작용기와의 결합을 형성할 수 있는 작용기를 갖는다. 자연적으로 또는 화학적 조작(manipulation)을 통해 항체 상에 존재할 수 있는 유용한 작용기는, 이에 제한되지는 않으나, 설프하이드릴(sulfhydryl)(-SH), 아미노, 하이드록실, 카복시, 탄수화물의 아노머(anomeric) 하이드록실기, 및 카복실을 포함한다. 일 구현예에서, 항체 작용기는 설프하이드릴 및/또는 아미노, 특히 설프하이드릴이다. 설프하이드릴기는 항체의 분자내 이황화 결합의 환원에 의해 생성될 수 있다. 설프하이드릴기는 또한 2-이미노티올란(iminothiolane)(트라우트 시약(Traut's reagent)) 또는 또 다른 설프하이드릴 생성 시약을 사용한 항체의 리신 모이어티의 아미노기의 반응에 의해 생성될 수 있다.

[0270] 일 구현예에서, 제1 스트레처 단위는 항체의 황 원자와의 결합을 형성한다. 황 원자는 항체의 설프하이드릴기로부터 유래될 수 있다.

[0271] 일 구현예에서, 스트레처 단위(A)는 화학식 (A1)을 가지며:



(A1)

[0272] ,

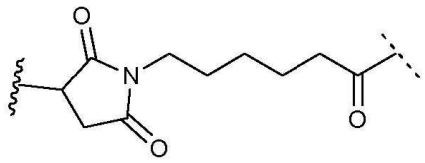
[0273] 여기서:

[0274] n은 1 또는 6이고;

[0275] ~ 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점(point of attachment)을

나타내며; 는 W에 대한 부착 점을 나타낸다.

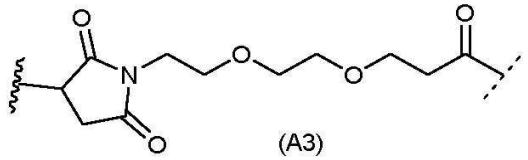
[0276] 일 구현예에서, A는 (A2)이다:



(A2)

[0277] .

[0278] 일 구현예에서, A는 (A3)이다:



(A3)

[0279] .

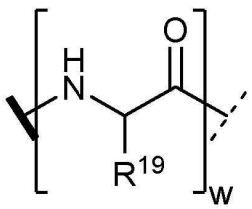
[0280] *아미노산 및 글루쿠로나이드 단위*

[0281] 각각의 W는 독립적으로, A 및/또는 Y가 부재할 때 각각 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기와의 및/또는 NMT 억제제의 작용기에 대한 공유 결합을 형성하는 글루쿠로나이드 단위 또는 아미노산 단위이다.

[0282] 일부 구현예에서, 각각의 W는 독립적으로 아미노산 단위이다. 이러한 구현예 내에서, w는 1 내지 12, 예컨대 1, 2 또는 3, 특히 2이다.

[0283] 일부 구현예에서 아미노산 단위는 하나 이상의 효소, 예컨대 종양-연관 프로테아제에 의해 절단되어, 그럼으로써 세포내 프로테아제, 예를 들어, 리소좀 효소에의 노출 시 ADC로부터 NMT 억제제의 방출을 촉진할 수 있다(문헌 [Doronina et al. (2003) *Nat. Biotechnol.* 21:778-784]).

[0284] 일 구현예에서, 각각의 W는 화학식 (WI)를 가지며:

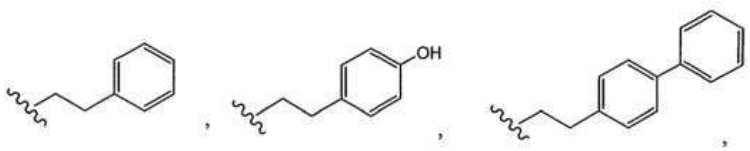


(WI)

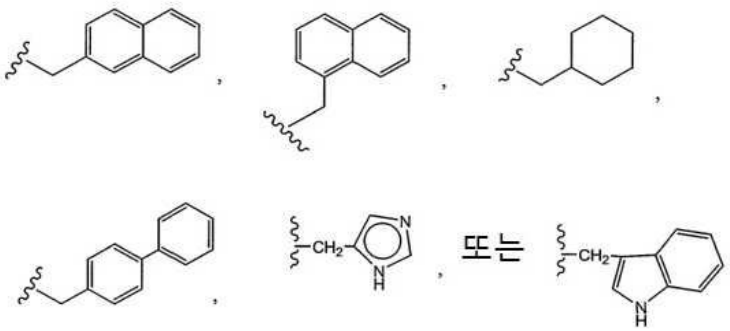
[0285] ,

[0286] 여기서 w는 이전에 정의된 바와 같고;

[0287] R^{19}는 H, 메틸, *이소*-프로필, *이소*-부틸, *sec*-부틸, 벤질, *p*-하이드록시벤질, CH_2OH, CH(OH)Me, CH_2CH_2SMe, $CH_2C(O)SMe$, $CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NHC(O)Me$, $(CH_2)_3NHCHO$, $(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)Me$, $(CH_2)_4NHCHO$, $(CH_2)_3NHC(O)NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)NH_2$, $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 페닐,



,



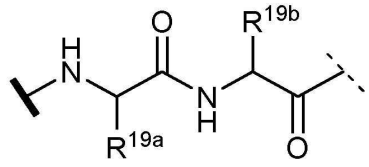
이고;

[0288] 여기서  는 A(존재할 때)에 대한 또는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

[0289]  는 Y(존재할 때)에 대한 또는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

[0290] 일 구현예에서, 적어도 하나의 R^{19}는 *이*소-프로필이다. 일 구현예에서, 적어도 하나의 R^{19}는 $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$이다.

[0291] 일 구현예에서, $(W)_w$는 화학식 (WII)를 가지며:

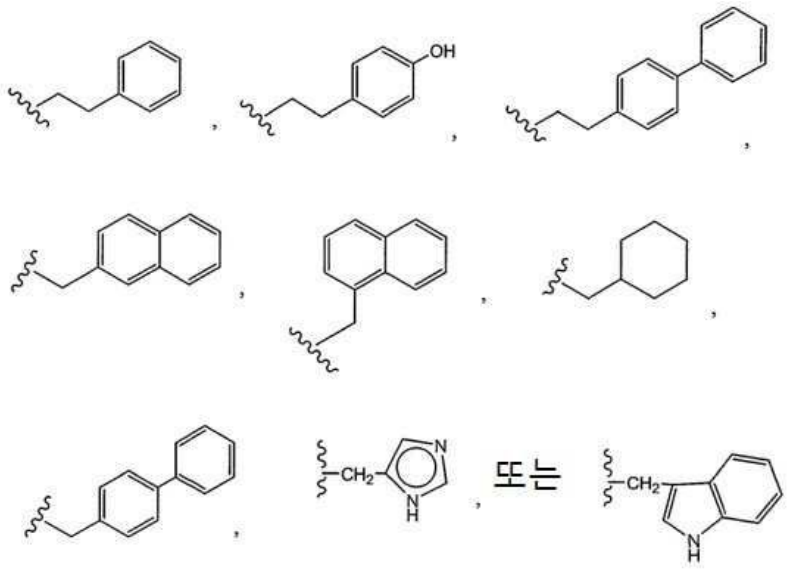


(WII)

[0292] ,

[0293] 여기서:

[0294] R^{19a}는 H, 메틸, *이*소-프로필, *이*소-부틸, *sec*-부틸, 벤질, *p*-하이드록시벤질, CH_2OH, CH(OH)Me, 2-피리딜메틸, 3-피리딜메틸, 4-피리딜메틸, 페닐,



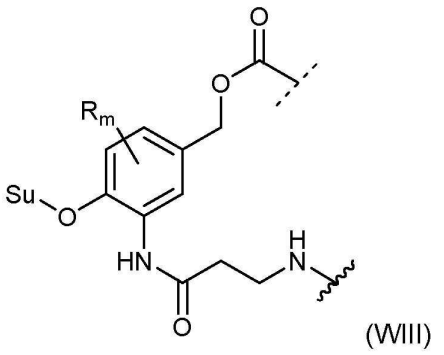
[0295] 이고;

[0296] R^{19b}는 CH_2CH_2SMe, $CH_2C(O)SMe$, $CH_2C(O)NH_2$, $CH_2C(O)OH$, $CH_2CH_2C(O)NH_2$, $CH_2CH_2C(O)OH$, $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_3NH_2$, $(CH_2)_3NHC(O)Me$, $(CH_2)_3NHCHO$, $(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$, $(CH_2)_4NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)Me$, $(CH_2)_4NHCHO$, $(CH_2)_3NHC(O)NH_2$, $(CH_2)_4NHC(O)NH_2$ 또는 $CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$이다.

[0297] 일 구현예에서, R^{19a}는 *이*소-프로필이다. 일 구현예에서, R^{19b}는 $(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$이다.

[0298] 일 구현예에서, 각각의 W는 글루쿠로나이드 단위이다. 이러한 구현예 내에서, w는 1 또는 2, 특히 1이다. 글루쿠로나이드 단위는 β-글루쿠로니다아제(β-glucuronidase)에 의해 절단될 수 있는 부위를 포함한다.

[0299] 일 구현예에서, W(특히 (W)w)는 화학식 (WIII)를 가지며:

[0300] 

(WIII),

[0301] 여기서:

[0302] R은 H, 할로, CN 또는 NO_2이고

[0303] m은 0, 1, 2 또는 3이고;

[0304] Su는 당(sugar) 모이어티이고;

[0305] 여기서 는 A(존재할 때)에 대한 또는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

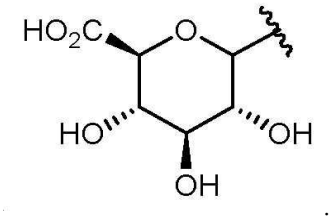
[0306] 는 Y(존재할 때)에 대한 또는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

[0307] 일 구현예에서, R은 H이다. 제2 구현예에서, R은 할로이다. 제3 구현예에서, R은 CN이다. 제4 구현예에서, R은 NO_2이다.

[0308] 일 구현예에서, m은 0이다. 제2 구현예에서, m은 1이다. 제3 구현예에서, m은 2이다. 제4 구현예에서, m는 3이다.

[0309] 일부 구현예에서, 당 모이어티(Su)는 사이클릭 헥소스, 예컨대 피라노스, 또는 사이클릭 펜토스, 예컨대 퓨라노스이다. 일 구현예에서, 피라노스는 글루쿠로나이드 또는 헥소스이다. 적합하게는, 당 모이어티는 β-D 형태(conformation)로 존재한다. 일 구현예에서, 피라노스는 β-D-글루쿠로나이드 모이어티(즉, β-글루쿠로니다아제에 의해 절단 가능한 글리코시드 결합을 *통해* W의 나머지 부분(remainder)에 연결된 β-D-글루쿠론산)이다. 일 구현예에서, 당 모이어티는 비치환되어 있다(예를 들어, 자연적으로 발생한 사이클릭 헥소스 또는 사이클릭 펜토스). 일 구현예에서, 당 모이어티는 치환된 β-D-글루쿠로나이드(예를 들어, 하나 이상의 기, 예컨대 수소, 하이드록실, 할로겐, 황, 질소 또는 C_{1-6}알킬로 치환된 글루쿠론산)이다.

[0310] 일 구현예에서, Su는 다음의 화학식을 가진다:

[0311] 

.

[0312] *제2 스트레처 단위*

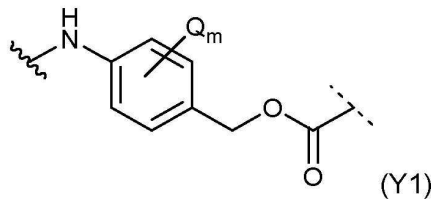
[0313] 존재할 때 제2 스트레처 단위 (Y)는 NMT 억제제의 작용기에 공유 결합을 형성함으로써 W를 NMT 억제제에 연결시킨다. 예를 들어, Y는 NMT 억제제의 아미노 작용기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 카보닐기를 포함할 수 있다. NMT 억제제가 아미노기를 통해 공유 결합을 형성할 때, 아미노기는 Y의 상응하는 작용기(예를 들어, 카보닐기)와의 반응을 허용하기 위해, 이용 가능한 수소 원자를 가져야만 한다, 즉, 아미노기는 3차일 수 없다. 제2 스트레처 단위는 "자가-희생(self-immolative)" 또는 "비-자가 희생"기일 수 있다.

[0314] "비-자가-희생" 스트레처 단위는 스트레처 단위의 부분 또는 전부가 ADC의 효소적(예를 들어, 단백질분해) 절단 시 약물 모이어티에 결합된 채 남아있는 것이다. 비-자가-희생 스페이서(spacer) 단위의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 글리신 스트레처 단위 및 글리신-글리신 스트레처 단위를 포함한다. 서열 특이적 효소적 절단에 민감한 펩티드형(peptidic) 스트레처 단위의 다른 조합이 또한 고려된다. 예를 들어, 종양-세포 연관 프로테아제에 의한, 글리신-글리신 스트레처 단위를 함유하는 ADC의 효소적 절단은 ADC의 나머지 부분으로부터의 글리신-글리신-NMT 억제제 모이어티의 방출을 초래할 것이다. 이러한 일 구현예에서, 글리신-글리신-NMT 억제제 모이어티는 그 후에 종양 세포에서 별개의 가수분해 단계를 거쳐, 이에 따라 NMT 억제제 모이어티로부터 글리신-글리신 스페이서 단위를 절단한다.

[0315] "자가-희생" 스페이서 단위는 별개의 가수분해 단계 없이 NMT 억제제의 방출을 허용한다.

[0316] W가 아미노산 단위일 때, 적합하게는 y는 1이다. W가 글루쿠로나이드 단위일 때, 적합하게는 y는 0이다.

[0317] 일 구현예에서, 제2 스트레처 단위 (Y)는 화학식 (Y1)를 가지며:

[0318] 

(Y1),

[0319] 여기서:

[0320] 각각의 Q는 독립적으로 할로, NO_2, CN, C_{1-6}알킬, C_{1-6}할로알킬, C_{1-6}알콕시 또는 C_{1-6}할로알콕시이고;

[0321] m은 0 내지 4이고;

[0322] 여기서 는 W에 대한 부착 점을 나타내며;

[0323] 는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

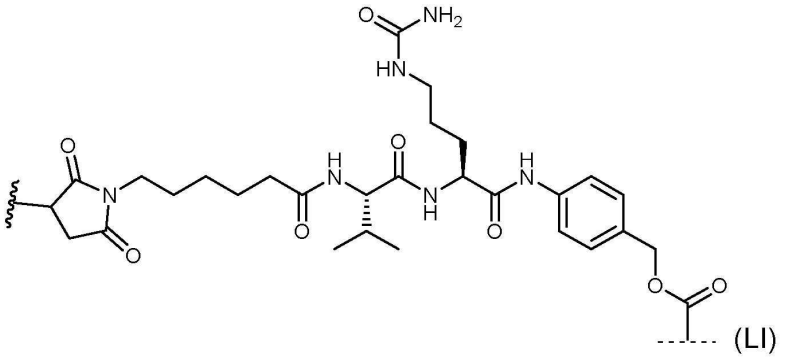
[0324] 일 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 할로이다. 제2 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 NO_2이다. 제3 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 CN이다. 제4 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 C_{1-6}알킬이다. 제5 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 C_{1-6}할로알킬이다. 제6 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 C_{1-6}알콕시이다. 제7 구현예에서, m은 0이 아니고 적어도 하나의 Q는 C_{1-6}할로알콕시이다.

[0325] 일 구현예에서, m은 0이다. 제2 구현예에서, m은 1이다. 제3 구현예에서, m은 2이다. 제4 구현예에서, m는 3이다. 제5 구현예에서, m은 4이다.

[0326] 자가-희생 스트레처 단위의 적합한 예는, 이에 제한되지는 않으나, p-아미노벤질 알코올과 전자적으로(electronically) 유사한 방향족 화합물 및 이의 유도체, 예를 들어 화학식 (Y1)(예를 들어, US 2005/0256030 A1 참조), 예컨대 2-아미노이미다조-5-메탄올 유도체(문헌 [Hay et al. (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237]) 및 오르쏘- 또는 파라-아미노벤질아세탈을 추가로 포함한다. 아미드 결합 가수분해 시 고리화(cyclization)를 거치는 스페이서, 예컨대 치환된 및 비치환된 4-아미노부티르산 아미드(문헌 [Rodrigues et al., *Chemistry Biology,* 1995, 2, 223]); 적절하게 치환된 바이사이클로[2.2.1] 및 바이사이클로[2.2.2] 고리 시스템(문헌 [Storm, et al., J. *Amer. Chem. Soc.,* 1972, 94, 5815]); 및 2-아미노페닐프로피온산 아미드(문헌 [Amsberry, et al., *J. Org. Chem.,* 1990, 55, 5867]). 글리신의 a-위치에서 치환된 아민-함유 약물의 제거

(문헌 [Kingsbury, et al., *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 1447])가 또한 ADC에서 유용한 자가-희생 스트레처 단위의 예이다.

[0327] 일 구현예에서, 링커는 화학식 (LI)를 가지며:

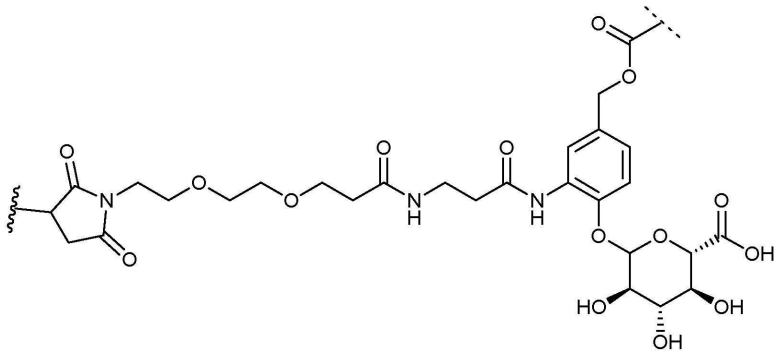
[0328] 

,

[0329] 여기서  는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

[0330]  는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

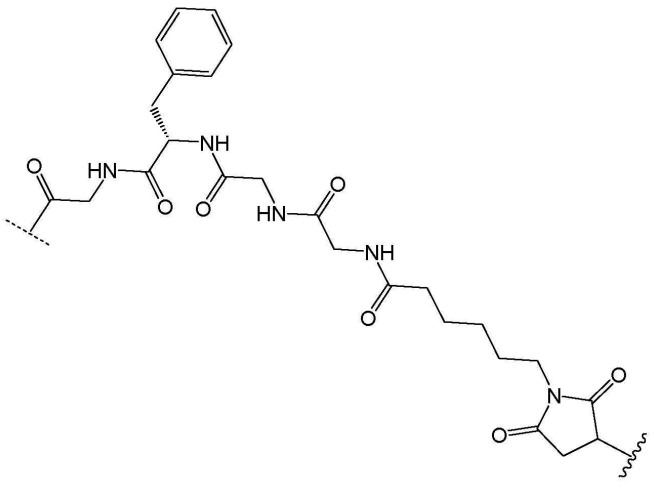
[0331] 일 구현예에서, 링커는 화학식 (LII)를 가지며:

[0332] 
,

[0333] 여기서  는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

[0334]  는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

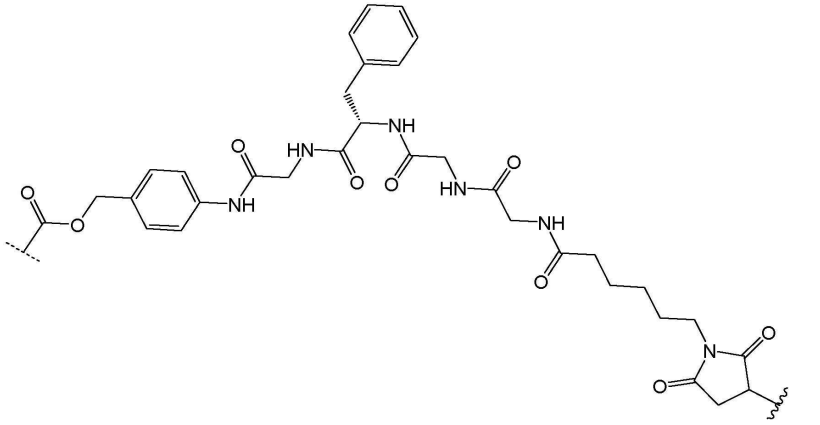
[0335] 일 구현예에서, 링커는 화학식 (LIII)를 가지며:

[0336] 
,

[0337] 여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

[0338] 는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

[0339] 일 구현예에서, 링커는 화학식 (LIV)를 가지며:

[0340] 

,

[0341] 여기서 는 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 부착 점을 나타내며;

[0342] 는 NMT 억제제의 작용기에 대한 부착 점을 나타낸다.

[0343] **항체**

[0344] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "항체"는 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 단클론성 항체, 다클론성 항체, 이량체, 다량체, 다중특이적 항체(예를 들어, 이중특이적 항체), 온전한 항체 및 항체 단편(fragment)에 관한 것이다. 항체는 뮤린, 인간, 인간화(humanized), 키메라(chimeric), 또는 기타 종으로부터 유래된 것일 수 있다. 항체는 특이적 항원을 인식하고 이에 결합할 수 있는 면역 시스템에 의해 생성된 단백질이다. (문헌 [Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology, 5th Ed.,* Garland Publishing, New York]). 표적 항원은 일반적으로, 또한 에피토프(epitope)로도 불리는, 다수의 항체 상의 CDR에 의해 인식되는 수많은 결합 부위를 갖는다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 이에 따라, 하나의 항원은 하나 초과의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전-장 면역글로불린(full-length immunoglobulin) 분자 또는 전-장 면역글로불린 분자의 면역학적으로 활성인 일부, 즉, 관심있는 표적의 항원 또는 이의 일부에 면역특이적으로(immunospecifically) 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함하며, 이러한 표적은 이에 제한되지는 않으나, 암 세포 또는 자가면역 질환(autoimmune disease)과 연관된 자가면역 항체를 생산하는 세포를 포함한다. 면역글로불린은 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 부류(예를 들어, lgG1, lgG2, lgG3, lgG4, lgA1 및 lgA2) 또는 하위부류(subclass), 또는 알로타입(allotype)(예를 들어, 인간 G1m1, G1m2, G1m3, 비-G1m1[즉, G1m1 이외의 임의의 알로타입], G1m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m11, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 및 Km3)의 것일 수 있다. 면역글로불린은 인간, 뮤린, 또는 토끼 기원을 포함하는 임의의 종으로부터 유래될 수 있다.

[0345] "항체 단편"은 전장 항체의 일부, 일반적으로 이의 항원 결합 또는 가변 영역을 포함한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2 및 scFv 단편; 디아바디(diabody); 선형 항체; Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 항-이디오타입(항-Id) 항체, CDR(상보적 결정 영역), 및 암세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역특이적으로 결합하는 상기 중 어느 것의 에피토프-결합 단편, 단일-사슬 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체를 포함한다.

[0346] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "단클론성 항체"는 실질적으로 균질한 항체의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭한다, 즉, 집단을 구성하는 개별적인 항체는 소량으로 존재할 수 있는 가능한 자연적으로 발생하는 돌연변

이를 제외하고는 동일하다. 단클론성 항체는 매우 특이적이어서, 단일 항원성 부위에 대해 지시된다. 더욱이, 상이한 결정소(determinant)(에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 다클론성 항체 조제품(preparation)과 대조적으로, 각각의 단클론성 항체는 항원 상의 단일 결정소에 대해 지시된다. 그들의 특이성에 더하여, 단클론성 항체는 그들이 다른 항체에 의해 오염되지 않은 채 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어 "단클론성"은 항체의 실질적으로 균질한 집단으로부터 수득되는 것과 같은 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 요구하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 단클론성 항체는 문헌 [Kohler *et al* (1975) *Nature* 256:495]에 의해 처음 기재된 하이브리도마(hybridoma) 방법에 의해 만들어질 수 있거나, 재조합 DNA 방법에 의해 만들어질 수 있다(US 4816567호 참조). 단클론성 항체는 또한 문헌 [Clackson etal (1991) Nature, 352:624-628]; [Marks etal (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 파지 항체 라이브러리로부터 또는 완전 인간 면역글로불린 시스템(문헌 [Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459])을 운반하는 트랜스제닉(transgenic) 마우스로부터 단리될 수 있다.

[0347] 본원에서 단클론성 항체는 중쇄 및/또는 경쇄의 일부가 특정한 종으로부터 유래된 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 대해 상동(homologous)이거나 특정한 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 반면, 사슬(들)의 나머지 부분은 또 다른 종으로부터 유래된 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 이에 대해 상동이거나 또 다른 항체 부류 또는 하위부류에 속하는 "키메라" 항체, 뿐만 아니라 이들이 원하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 특이적으로 포함한다(US 4816567호; 및 문헌[Morrison *etal* (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA, 81:6851-6855]). 키메라 항체는 비-인간 영장류(예를 들어, 구대륙 원숭이(Old World Monkey) 또는 유인원) 및 인간 불변 영역 서열로부터 유래된 가변 도메인 항원-결합 서열을 포함하는 "영장류화(primatized)" 항체를 포함한다.

[0348] 본원에서 "온전한 항체"는 VL 및 VH 도메인, 뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인(CL) 및 중쇄 불변 도메인, CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연(native) 서열 불변 도메인(예를 들어, 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 이의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 온전한 항체는 항체의 Fc 영역(천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 변이체 Fc 영역)에 기인하는 생물학적 활성을 지칭하는 하나 이상의 "이펙터 기능(effector function)"을 가질 수 있다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1q 결합; 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성(ADCC); 식균작용(phagocytosis); 및 세포 표면 수용체, 예컨대 B 세포 수용체 및 BCR의 하향 조절을 포함한다.

[0349] 그들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 온전한 항체는 상이한 "부류"에 배정될 수 있다. 온전한 항체의 5가지 주요 부류가 존재하며: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 이들 중 몇개는 추가로 "하위부류"(아이소형), 예를 들어, lgG1, lgG2, lgG3, lgG4, IgA, 및 lgA2로 추가로 나눠질 수 있다. 항체의 상이한 부류에 해당하는 중쇄 불변 도메인을 각각 α, δ, ε, ɣ, 및 μ라고 부른다. 면역글로불린의 상이한 부류의 서브유닛(subunit) 구조 및 3-차원 구조는 널리 공지되어 있다.

[0350] 항체의 원하는 생물학적 활성은 적합하게는 암 연관 항원에 결합하는 것을 포함한다. 상기 결합은 적합하게는 특이적 결합이다, 즉, 항체는 상기 암 연관 항원에 우선적으로 결합하고 다른 항원 또는 단백질(예컨대 BSA)에는 유의적으로 결합하지 않는다.

[0351] 본원에서 사용되는 바와 같이 암 연관 항원은 암 세포에 의해 발현되는 항원이다. 상기 암 세포는 종양 세포 또는 백혈병(blood cancer) 세포, 예를 들어, B-세포 또는 T-세포일 수 있다. 이에 따라 암 세포에 의해 발현되는 항원을 표적화하는 항체는 상기 암 세포에 결합하고 (임의의 이론에 제한되지 않고) NMT 억제제의 작용을 통한 세포사(cell death)를 매개하고/하거나 항체는 세포 세포독성(ADCC)을 매개한다. 때때로 암 연관 항원은 비-암성 세포에 의해 발현될 수 있지만, 바람직하게는 암성 세포에 의해 우선적으로 발현된다. 암 연관 항원의 예는 HER2이다. HER2는 특히 일부 유방암 세포 상에서 발현된다. 암 연관 항원의 또 다른 예는 CD20이다. CD20은 B-세포 림프종의 일부 세포를 포함하는 일부 B-세포 상에서 발현된다.

[0352] 본원에서 사용되는 바와 같이, "HER2에 결합한다"는 항체가 비-특이적 파트너(partner), 예컨대 소 태아 혈청(BSA, 진뱅크(Genbank) 수탁 번호 CAA76847, 버전 번호 CAA76847.1 GI:3336842, 기록 업데이트 날짜: Jan 7, 2011 02:30 PM)보다 더 높은 친화도로 HER2에 결합함을 의미하는 데 사용된다. 일부 구현예에서 항체는, 생리적 조건에서 측정될 때, BSA에 대한 항체의 연합 상수(association constant)보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000, 104, 105 또는 106-배 더 높은 연합 상수(Ka)로 HER2에 결합한다. 발명의 항체는 높은 친화도로 HER2에 결합할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서 항체는 약 10^{-6}M 이하, 예컨대 1

x 10^{-6}, 10^{-7}, 10^{-8}, 10^{-9}, 10^{-10}, 10^{-11}, 10^{-12}, 10^{-13} 또는 10^{-14}인 KD로 HER2에 결합할 수 있다.

[0353] 본원에서 사용되는 바와 같이, HER2는 인간 상피 성장 인자 수용체(Human Epidermal Growth Factor Receptor) 2를 지칭한다. 일 구현예에서, HER2 폴리펩티드는 진뱅크 수탁 번호 AAA75493, 버전 번호 AAA75493.1 GI:306840, 기록 업데이트 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM에 해당한다. 일 구현예에서, HER2 폴리펩티드를 인코딩(encoding)하는 핵산은 진뱅크 수탁 번호 M11730, 버전 번호 M11730.1 GL183986, 기록 업데이트 날짜: Jun 23, 2010 08:47 AM에 해당한다.

[0354] **항체의 개질(modification)**

[0355] 본원에 개시된 항체는 개질되어, 예를 들어, 그들을 인간 대상체에게 덜 면역원성이 되도록 만들 수 있다. 이것은 당업자에게 친숙한 많은 기술 중 임의의 것을 사용하여 달성될 수 있다. 이들 기술의 일부가 하기에 보다 상세히 기재된다.

[0356] 인간화(Humanisation)

[0357] 비-인간 항체 또는 항체 단편의 *생체내* 면역원성을 감소시키는 기술은 "인간화"라고 불리는 기술을 포함한다. "인간화 항체"는 인간 항체의 개질된 가변 영역의 적어도 일부를 포함하는 폴리펩티드를 지칭하며 여기서 가변 영역의 일부, 바람직하게는 온전한 인간 가변 도메인보다 실질적으로 더 적은 일부는 비-인간 종으로부터의 상응하는 서열로 치환되었고 개질된 가변 영역은 또 다른 단백질의 적어도 또 다른 부분, 바람직하게는 인간 항체의 불변 영역에 연결된다. 표현 "인간화 항체"는 하나 이상의 상보성 결정 영역("CDR") 아미노산 잔기 및/또는 하나 이상의 프레임워크 영역("FW" 또는 "FR") 아미노산 잔기가 설치류 또는 기타 비-인간 항체에서의 상사(analogous) 부위로부터의 아미노산 잔기로 치환된 인간 항체를 포함한다. 표현 "인간화 항체"는 또한 실질적으로 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 FR 및 실질적으로 비-인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 CDR을 포함하는 면역글로불린 아미노산 서열 변이체 또는 이의 단편을 포함한다.

[0358] 비-인간(예를 들어, 뮤린) 항체의 "인간화" 형태는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다. 또는, 다른 관점에서 보면, 인간화 항체는 인간 서열 대신에 비-인간(예를 들어, 뮤린) 항체로부터의 선택된 서열을 또한 함유하는 인간 항체이다. 인간화 항체는 이의 결합 및/또는 생물학적 활성을 유의적으로 변경시키지 않는, 동일하거나 상이한 종으로부터의 보존적 아미노산 치환 또는 비-천연 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 항체는 비-인간 면역글로불린으로부터 유래된 최소 서열을 함유하는 키메라 항체이다.

[0359] 'CDR 이식(grafting)', '유도 선택(guided selection)', '탈면역화(deimmunization)', '재표면화(resurfacing)'(또한 '베니어링(veneering)'으로도 공지됨), '복합(composite) 항체', '인간 스트링 함량 최적화(Human String Content Optimisation)' 및 프레임워크 셔플링(shuffling)을 포함하는 다양한 인간화 기술이 존재한다.

[0360] CDR 이식

[0361] 이 기술에서, 인간화 항체는 수용체 항체의 상보성-결정 영역(CDR)으로부터의 잔기가, 원하는 특성을 갖는 비-인간 종(공여체 항체), 예컨대 마우스, 랫트, 낙타, 소, 염소 또는 토끼의 CDR로부터의 잔기에 의해 대체된 인간 면역글로불린(수용체 항체)이다(사실상, 비-인간 CDR은 인간 프레임워크 상으로 '이식된다'). 일부 사례에서, 인간 면역글로불린의 프레임워크 영역(FR) 잔기는 상응하는 비-인간 잔기에 의해 대체된다(이것은, 예를 들어, 특정한 FR 잔기가 항원 결합에 유의적인 효과를 가질 때 일어날 수 있다).

[0362] 더욱이, 인간화 항체는 수용체 항체에서 또는 이입된 CDR 또는 프레임워크 서열에서 중 어느 것에서도 발견되지 않는 잔기를 포함할 수 있다. 이들 개질은 항체의 성능을 추가로 개선하고 최대화하기 위해 이루어진다. 이에 따라, 일반적으로, 인간화 항체는 적어도 하나, 및 일 양태에서는 두 개의 가변 도메인 모두를 포함할 것이며, 초가변 루프(loop)의 전부 또는 전부는 비-인간 면역글로불린의 것에 상응하고 FR 영역의 전부 또는 실질적으로 전부는 인간 면역글로불린 서열의 것이다. 인간화 항체는 임의로 또한 면역글로불린 불변 영역(Fc)의 적어도 일부, 또는 인간 면역글로불린의 것을 포함할 것이다.

[0363] 유도 선택

[0364] 방법은 특정한 에피토프에 특이적인 주어진 비-인간 항체의 VH 또는 VL 도메인을 인간 VH 또는 VL 라이브러리와 조합시키는 단계로 이루어지며 특이적인 인간 V 도메인은 관심있는 항원에 대해 선택된다. 이 선택된 인간 VH는 그 후에 VL 라이브러리와 조합되어 완전한 인간 VHxVL 조합물을 생성한다. 방법은 문헌 [Nature Biotechnology

(N.Y.) 12, (1994) 899-903]]에 기재되어 있다.

[0365] 복합 항체

[0366] 이 방법에서, 인간 항체로부터의 아미노산 서열의 2개 이상의 세그먼트(segment)가 최종 항체 분자 내에서 조합된다. 이들은 최종 복합 항체 V 영역에서 인간 T 세포 에피토프를 제한하거나 회피하는 조합으로 다수의 인간 VH 및 VL 서열 세그먼트를 조합함으로써 작제된다. 필요한 경우, T 세포 에피토프에 기여하거나 T 세포 에피토프를 인코딩하는 V 영역 세그먼트를, T 세포 에피토프를 회피하는 대체 세그먼트로 교환함으로써 T 세포 에피토프가 제한되거나 회피된다. 이 방법은 US 2008/0206239 A1에 기재되어 있다.

[0367] 탈면역화

[0368] 이 방법은 치료 항체(또는 기타 분자)의 V 영역으로부터의 인간(또는 기타 제2 종) T-세포 에피토프의 제거를 수반한다. 치료 항체 V-영역 서열은, 예를 들어, MHC-결합 모티프(motif)의 데이터베이스(예컨대 atwww.wehi.edu.au에 의해 주관되는 "모티프" 데이터베이스)를 이용한 비교에 의해 MHC 부류 II - 결합 모티프의 존재에 대해 분석된다. 대안적으로, MHC 부류 II - 결합 모티프는 예컨대 문헌 [Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995))]에 의해 고안된, 컴퓨터 스레딩(computational threading) 방법을 사용하여 식별될 수 있다; 이들 방법에서, V-영역 서열로부터의 연속적인 중첩(overlapping) 펩티드는 MHC 부류 II 단백질에 대한 그들의 결합 에너지에 대해 시험된다. 그 후에 이 데이터는 성공적으로 제시된 펩티드와 관련된 기타 서열 특성에 대한 정보, 예컨대 양친매성(amphipathicity), 로스바드(Rothbard) 모티프, 및 카텝신 B 및 기타 가공 효소에 대한 절단 부위와 조합될 수 있다.

[0369] 잠재적인 제2 종(예를 들어, 인간) T-세포 에피토프가 식별되면, 그들은 하나 이상의 아미노산의 변경에 의해 제거된다. 개질된 아미노산은 일반적으로 T-세포 에피토프 내에 있지만, 또한 단백질의 1차 또는 2차 구조의 면에서 에피토프에 인접할 수 있다(그리고 그러므로, 1차 구조에 인접하지 않을 수 있다). 가장 전형적으로는, 변경은 치환의 방식에 의한 것이지만, 일부 상황에서는 아미노산 부가 또는 결실이 보다 적절할 것이다.

[0370] 모든 변경은, 최종 분자가 잘 확립된 방법, 예컨대 부위 지정 돌연변이유발(Site Directed Mutagenesis)을 사용하여 재조합 숙주로부터의 발현에 의해 제조될 수 있도록 재조합 DNA 기술에 의해 완수될 수 있다. 그러나, 단백질 화학 또는 분자적 변경의 임의의 기타 수단의 사용이 또한 가능하다.

[0371] 재표면화

[0372] 이 방법은 다음을 수반한다:

[0373] (a) 비-인간(예를 들어, 설치류) 항체(또는 이의 단편)의 가변 영역의 입체형태적 구조를 비-인간 항체 가변 영역의 3-차원 모델을 작제함으로써 결정하는 단계;

[0374] (b) 충분한 개수의 비-인간 및 인간 항체 가변 영역 중쇄 및 경쇄의 x-선 결정학적 구조로부터의 상대적 접근성 분포(accessibility distribution)를 사용하여 서열 정렬을 생성하여, 중쇄 및 경쇄 프레임워크 위치의 세트를 제공하는 단계로서 여기서 배열 위치는 충분한 개수의 비-인간 항체 중쇄 및 경쇄의 98%에서 동일한, 단계;

[0375] (c) 단계 (b)에서 생성된 프레임워크 위치의 세트를 사용하여 인간화될 비-인간 항체에 대해 중쇄 및 경쇄 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트를 정의하는 단계;

[0376] (d) 인간 항체 아미노산 서열로부터 단계 (c)에서 정의된 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트와 가장 근접하게 동일한 중쇄 및 경쇄 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트를 식별하는 단계로서, 여기서 인간 항체로부터의 중쇄 및 경쇄는 자연적으로 페어링(paring)되거나 페어링되지 않은, 단계;

[0377] (e) 인간화될 비-인간 항체의 아미노산 서열에서, 단계 (c)에서 정의된 중쇄 및 경쇄 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트를 단계 (d)에서 식별된 중쇄 및 경쇄 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트로 치환하는 단계;

[0378] (f) 단계 (e)에서 특정된 치환으로부터 생성된 비-인간 항체의 가변 영역의 3-차원 모델을 작제하는 단계;

[0379] (g) 단계 (a) 및 (f)에서 작제된 3차원 모델을, 인간화될 비-인간 항체의 상보성 결정 영역의 임의의 잔기의 임의의 원자의 5 옹스트롬(Angstrom) 이내에 있는, 단계 (c) 또는 (d)에서 식별된 세트로부터의 임의의 아미노산 잔기와 비교함으로써 식별하는 단계;

[0380] (h) 인간으로부터의 단계 (g)에서 식별된 임의의 잔기를 원래의 비-인간 아미노산 잔기로 바꾸고 그럼으로써 표면 노출된 아미노산 잔기의 세트를 인간화하는 비-인간 항체를 정의하는 단계; 단, 단계 (a)는 처음에 수행될

필요가 없지만, 단계 (g)에 앞서 수행되어야만 한다.

[0381] 초인간화(Superhumanization)

[0382] 방법은 비-인간 서열을 작용성 인간 생식세포(germline) 유전자 레퍼토리(repertoire)와 비교한다. 비-인간 서열과 동일하거나 이와 밀접하게 관련된 표준(canonical) 구조를 인코딩하는 인간 유전자가 선택된다. CDR 내에서 상동성이 가장 높은 선택된 인간 유전자가 FR 공여체로서 선택된다. 최종적으로, 비-인간 CDR은 이들 인간 FR 상으로 이식된다. 이 방법은 특허 WO 2005/079479 A2에 기재되어 있다.

[0383] 인간 스트링 함량 최적화

[0384] 이 방법은 비-인간(예를 들어, 마우스) 서열을 인간 생식세포 유전자의 레퍼토리와 비교하고 차이가 잠재적인 MHC/T-세포 에피토프의 수준에서 서열을 정량화하는 인간 스트링 함량(HSC)으로서 스코어링(scoring)된다. 그 후에 표적 서열은 다수의 다양한 인간화 변이체를 생성하는 포괄적인 식별 척도를 사용하기보다는 이의 HSC를 최대화함으로써 인간화된다(문헌 [Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998]에 기재되어 있음).

[0385] 프레임워크 셔플링

[0386] 비-인간 항체의 CDR은 모든 공지된 중쇄 및 경쇄 인간 생식세포 유전자 프레임워크를 포괄하는 cDNA 풀(pool)에 인-프레임(in-frame)으로 융합된다. 인간화된 항체는 그 후에, 예를 들어, 파지 디스플레이된 항체 라이브러리의 패닝(panning)에 의해 선택된다. 이것은 문헌 [*Methods* 36, 43-60 (2005)]에 기재되어 있다.

[0387] 일 구현예에서, 암의 치료 또는 예방을 위한 공지된 항체가 본 발명에 따라 사용된다. 암의 치료에 이용 가능한 항체의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 전이성 유방암(metastatic breast cancer) 환자의 치료를 위한 인간화된 항-HER2 단클론성 항체인 트라스투주맙(문헌 [Stebbing, J., Copson,E., and O'Reilly, S. "Herceptin (trastuzamab) in advanced breast cancer" *Cancer Treat Rev* (2000).26, 287-90]; [Miller *et al* (2003) *Journal of Immunology* 170, 4854-4861]), 및 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma) 환자의 치료를 위한 키메라 항-CD20 단클론성 항체인 리툭시맙을 포함한다. 추가의 예는 다음을 포함한다: 난소암(ovarian cancer)의 치료를 위한 뮤린 항체인 오레고보맙(oregovomab)(오바렉스(OvaRex), 알타렉스 코퍼레이션(AltaRex Corporation), MA); 결장직장암의 치료를 위한 뮤린 IgG2a 항체인 파노렉스(Panorex)(글락소 웰컴(Glaxo Wellcome), NC); 폐암(lung cancer)의 치료를 위한 뮤린 IgG 항체인 BEC2(hn클론 시스템즈 인크.(hnClone Systems Inc.), NY); 두경부암의 치료를 위한 키메라 IgG 항체인 IMC-C225(임클론 시스템즈 인크.(Imclone Systems Inc.), NY); 육종(sarcoma)의 치료를 위한 인간화 항체인 비탁신(Vitaxin)(메드흐뮨, 인크.(Medhnmune, Inc.), MD); 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia)(CLL)의 치료를 위한 인간화 IgGi 항체인 캄파쓰(Campath) 1/H(류코사이트(Leukosite), MA); 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)(AML)의 치료를 위한 인간화 IgG 항체인 스마트(Smart) MI95(프로테인 디자인 랩스, 인크.(Protein Design Labs, Inc.), CA); 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화 IgG 항체인 림포싸이드(LymphoCide)(이뮤노메딕스, 인크.(Immunomedics, Inc.), NJ); 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화 항체인 스마트 ID 10(프로테인 디자인 랩스, 인크., CA); 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 뮤린 항체인 온콜림(Oncolym) (테크니클론, 인크.(Techniclone, Inc.), CA); 호지킨 질환(Hodgkin's Disease) 또는 비-호지킨 림프종의 치료를 위한 인간화된 항-CD2 mAh인 알로뮨(Allomune)(바이오트랜스플랜트(BioTransplant), CA); 폐암 및 결장직장암의 치료를 위한 인간화 항체인 항-VEGF(제넨테크, 인크.(Genentech, Inc.), CA); 결장직장암의 치료를 위한 인간화 항-CEA 항체인 CEA싸이드(cide)(이뮤노메딕스(Immunomedics), NJ); 결장직장암, 폐암, 및 흑색종(melanoma)의 치료를 위한 항-KDR 키메라 항체인 IMC-1C11(임클론 시스템즈(ImClone Systems), NJ); 및 상피 성장 인자 양성 암의 치료를 위한 항-EGFR 키메라 항체인 세툭시맙(cetuximab)(임클론, NJ). CD20에 결합하는 항체의 추가의 예는 오크렐리주맙(ocrelizumab), 오비누투주맙(obinutuzumab), 오파투무맙(ofatumumab), 이브리투모맙 튜세탄(ibritumomab tiuxetan), 토시투모맙(tositumomab), 및 우블리툭시맙(ublituximab)을 포함한다.

[0388] 암의 치료에서 유용한 기타 항체는, 이에 제한되지는 않으나, 다음의 암 연관 항원에 대한 항체를 포함한다: CA125(난소), CA15-3(암종(carcinoma)), CAI9-9 (암종), L6(암종), 루이스(Lewis) Y(암종), 루이스 X(암종), 알파 태아단백질(alpha fetoprotein)(암종), CA 242(결장직장), 태반의 알칼리 포스파타아제(alkaline phosphatase)(암종), 전립선 특이적 항원(전립선), 전립선 산성 포스파타아제(전립선), 상피 성장 인자(암종), MAGE-1(암종), MAGE-2(암종), MAGE-3(암종), MAGE-4(암종), 항-트랜스페린 수용체(암종), p97(흑색종), MUC1-KLH(유방암), CEA(결장직장), gp100(흑색종), MARTI(흑색종), PSA(전립선), IL-2 수용체(T-세포 백혈병 및 림프종), CD19(B-세포 림프종), CD20(비-호지킨 림프종), CD52(백혈병), CD33(백혈병), CD22(림프종), 인간 융모

막 성 생식선 자극호르몬(chorionic gonadotropin)(암종), CD38(다발 골수종(multiple myeloma)), CD40(림프종), 뮤신(mucin)(암종), P21(암종), MPG(흑색종), 및 Neu 발암유전자(oncogene) 산물(암종). 몇몇 구체적인 유용한 항체는, 이에 제한되지는 않으나, BR96 mAb(문헌 [Trail, P. A., Willner, D., Lasch, S. J., Henderson, A. J., Hofstead, S. J., Casazza, A. M., Firestone, R. A., Hellstrom, I., Hellstrom, K. E., "Cure of Xenografited Human Carcinomas by BR96-Doxorubicin Immunoconjugates" *Science* 1993,261,212-215]), BR64(문헌 [Trail, PA, Willner, D, Knipe, J., Henderson, A. J., Lasch, S. J., Zoeckler, M. E., Trailsmith, M. D., Doyle, T. W., King, H. D., Casazza, A. M., Braslawsky, G. R., Brown, J. P., Hofstead, S. J., (Greenfield, R. S., Firestone, R. A., Mosure, K., Kadow, D. F., Yang, M. B., Hellstrom, K. E., and Hellstrom, I. "Effect of Linker Variation on the Stability, Potency, and Efficacy of Carcinoma-reactive BR64-Doxorubicin Immunoconjugates" *Cancer Research* 1997, 57, 100-105], CD40 항원에 대한 mAb, 예컨대 S2C6 mAb(문헌 [Francisco, J. A., Donaldson, K. L., Chace, D., Siegall, C. B., and Wahl, A. F. "Agonistic properties and in vivo antitumor activity of the anti-CD-40 antibody, SGN-14" *Cancer Res.* 2000, 60, 3225-3231]), CD70 항원에 대한 mAb, 예컨대 1F6 mAb, 및 CD30 항원에 대한 mAb, 예컨대 AGIO(문헌 [Bowen, M. A., Olsen, K. J., Cheng, L., Avila, D., and Podack, E. R. "Functional effects of CD30 on a large granular lymphoma cell line YT" *J. Immunol.,* 151, 5896-5906, 1993])를 포함한다. 종양 연관 항원에 결합하는 많은 기타 내재화(internalizing) 항체가 본 발명에서 사용될 수 있으며, 검토된 바 있다(문헌 [Franke, A. E., Sievers, E. L., and Scheinberg, D. A., "Cell surface receptor-targeted therapy of acute myeloid leukemia: a review" *Cancer Biother Radiopharm.* 2000,15, 459-76]; [Murray, J. L., "Monoclonal antibody treatment of solid tumors: a coming of age" *Semin Oncol.* 2000, 27, 64-70]; [Breitling, F., and Dubel, S., *Recombinant Antibodies,* John Wiley, and Sons, New York, 1998]).

[0389] 암의 치료에 유용할 수 있는 기타 항체는 문헌 [Tong et al, Molecules **2021**, 26, 5847, https://doi.org/10.3390/molecules26195847], 및 [Coats et al., Clin Cancer Res 2019;25:5441-8]에 개시된 것을 포함하며, 이들의 전체 내용은 항체를 정의하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0390] 일 구현예에서, 항체는 젬투주맙(gemtuzumab) 브렌툭시맙(brentuximab), 아도(ado)-트라스투주맙, 팜(fam)-트라스투주맙, 이노투주맙(inotuzumab), 폴라투주맙(polatuzumab), 아시투주맙(acituzumabab), 사시투주맙, 벨란타맙(belantamab), 이온캐스툭시맙(ioncastuximab), 티소투맙(tisotumab), 인다툭시맙(indatuximab), 나라툭시맙(naratuximab) 및 데파툭시주맙(depatuxizumab)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0391] 또 다른 구현예에서, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다.

[0392] 적합하게는, 항체는 트라스투주맙, 리툭시맙, 사시투주맙 및 이피나타맙으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0393] 일 구현예에서, 항체는 인간화, 키메라, 인간 항체 또는 항체 단편이다.

[0394] 일 구현예에서, 항체는 HER2에 결합한다. 일 구현예에서, 항체는 트라스투주맙, 퍼투주맙(pertuzumab), 마르게툭시맙(margetuximab), 에르투막소맙(ertumaxomab), MM-111, HER2Bi-aATC, MCLA-128, ZW25, MDX-210 아도-트라스투주맙 및 팜-트라스투주맙이다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙이다. 일 구현예에서, 항체는 트라스투주맙의 6개의 CDR을 갖는 항체이다. 트라스투주맙은 서열번호 2의 중쇄 및 서열번호 1의 경쇄를 포함한다.

[0395] 일 구현예에서, 항체는 CD20에 결합한다. 적합하게는, 항체는 리툭시맙이다. 일 구현예에서, 항체는 리툭시맙의 6개의 CDR을 갖는 항체이다. 리툭시맙은 서열번호 4의 중쇄 및 서열번호 3의 경쇄를 포함한다.

[0396] 일 구현예에서, 항체는 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 항원에 결합한다: CLDN18, FOLR1, EGFR, 넥틴(Nectin)-4, CD22, c-MET, CD19, CEACAM5, 메소텔린(Mesothelin), PSMA, ROR1, TF, TNF-BCAM, TROP2, VTCN1, 5T4 종양태아성(oncofetal) 항원, AXL, CD276, CD30, CD38, IL3RA, NaPi2b, BRAF, 캐드헤린-6, CD37, CD70, DLK1, ENPP3, EpCAM, HER3, LRRC15, PD-L1, PTK7, STING, TEM1, TOP1 및 VEGF.

[0397] 일 구현예에서, 항체는 클라우딘(Claudin) 18의 구성원, 구체적으로는 클라우딘 18.2에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 위암의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 클라우딘 18의 하나 이상의 구성원, 구체적으로는 클라우딘 18.2를 발현한다.

[0398] 일 구현예에서, 항체는 엽산 수용체에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 난소암 및 자궁내막암(endometrial cancer)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 미르베툭시

맙(mirvetuximab)이다. 일 구현예에서, 암은 엽산 수용체를 발현한다.

[0399] 일 구현예에서, 항체는 EGF 수용체 또는 EGF 수용체 패밀리(family)의 구성원에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 복수의 유형의 상피세포암(epithelial cell cancer)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 EGF 수용체를 발현한다.

[0400] 일 구현예에서, 항체는 넥틴 4에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 요로상피세포 암종(urothelial carcinoma), 방광암(bladder cancer), 췌장암(pancreatic cancer), 삼중-음성 유방암(triple-negative breast cancer), 비-소세포 폐암, 위암, 식도암(esophageal cancer) 또는 난소암의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 엔포투맙(enfortumab)이다. 일 구현예에서, 암은 넥틴 4를 발현한다.

[0401] 일 구현예에서, 항체는 CD22에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 비-호지킨 림프종의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 CD22를 발현한다.

[0402] 일 구현예에서, 항체는 c-MET에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 c-MET을 발현한다.

[0403] 일 구현예에서, 항체는 Trop-2에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 전이성(Metastatic) 삼중-음성 유방암 및 전이성 요로상피암(urothelial cancer)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 사시투주맙이다. 일 구현예에서, 암은 Trop-2를 발현한다. 사시투주맙은 서열번호 8의 중쇄 및 서열번호 7의 경쇄를 포함한다.

[0404] 일 구현예에서, 항체는 조직 인자(Tissue factor)에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 이전에 치료된 재발 또는 전이성 자궁경부암의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 티소투맙(tisotumab)이다. 일 구현예에서, 암은 조직 인자를 발현한다.

[0405] 일 구현예에서, 항체는 CD276(B7-H3)에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 전립선암의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 이피나타맙이다. 일 구현예에서, 암은 CD276(B7-H3)을 발현한다. 이피나타맙은 서열번호 6의 중쇄 및 서열번호 5의 경쇄를 포함한다.

[0406] 일 구현예에서, 항체는 수용체 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체(receptor tyrosine kinase like orphan receptor) 1(ROR1)에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 다양한 혈액 종양(hematological malignancy) 및 고형 종양(solid malignancy)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 티로신 키나아제 유사 희귀 수용체 1(ROR1)을 발현한다.

[0407] 일 구현예에서, 항체는 BCMA에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 다발 골수종의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 BCMA를 발현한다.

[0408] 일 구현예에서, 항체는 PSMA에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 전립선암의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 PSMA를 발현한다.

[0409] 일 구현예에서, 항체는 CEACAM5에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 진행성 비-편평(Advanced Non squamous) 비-소세포 폐암(NSCLC)의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 CEACAM5를 발현한다.

[0410] 일 구현예에서, 항체는 메소텔린에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는 중피종(mesothelioma), 난소 종양, 췌장 종양, 위 종양, 및 비-소세포 폐 종양의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 일 구현예에서, 암은 메소텔린을 발현한다.

[0411] 일 구현예에서, 항체는 AXL에 결합하며 예를 들어 상기 항체를 포함하는 ADC는, 비-소 세포 폐암(NSCLC) 및 삼중 음성 유방암(TNBC)을 포함하는 복수의 고형 종양의 치료에서 사용하기 위한 것일 수 있다. 이 구현예에서, 적합하게는 항체는 에나포타맙(enapotamab)이다. 일 구현예에서, 암은 AXL을 발현한다.

[0412] **약물 로딩(loading)**

[0413] 약물 로딩(변수 "p"로서 지칭됨)은 항체당 NMT 억제제의 평균 개수이다. 발명의 화합물이 시스테인 잔기에 결합되는 경우, 약물 로딩은 항체당 1 내지 10개 NMT 억제제의 범위일 수 있다, 즉, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개 또는 10개의 NMT 억제제가 항체에 공유적으로 부착된다. 접합체의 조성은 1개 내지 10개의 NMT

억제제의 범위로 접합된 항체의 집합체(collection)를 포함한다.

[0414] 접합 반응으로부터의 ADC의 제조 시 항체당 NMT 억제제의 평균 개수는 통상적인 수단, 예컨대 UV, 역상 HPLC, HIC, 질량분석법, ELISA 검정, 및 전기영동에 의해 특징화될 수 있다. p의 면에서 ADC의 정량적 분포가 또한 결정될 수 있다. ELISA에 의해, 특히 ADC의 제조에 있어서 p의 평균된 값이 결정될 수 있다(문헌 [Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070]; [Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852]). 그러나, p(NMT 억제제)의 분포 값은 항체-항원 결합 및 ELISA의 검출 한계에 의해 식별 불가능하다. 또한, ADC의 검출을 위한 ELISA 검정은 약물 모이어티가 항체, 예컨대 중쇄 또는 경쇄 단편, 또는 특정한 아미노산 잔기에 부착된 위치를 결정할 수 없다. 일부 사례에서, 다른 NMT 억제제 로딩과의 ADC로부터의 p가 특정한 값인 균질 ADC의 분리, 정제 및 특징화는 수단, 예컨대 역상 HPLC 또는 전기영동에 의해 달성될 수 있다. 이러한 기술은 또한 기타 유형의 접합체에도 적용 가능하다.

[0415] 일부 ADC의 경우, p는 항체 상의 부착 부위의 개수에 의해 제한될 수 있다. 예를 들어, 항체는 단지 하나, 또는 여러 가지 시스테인 티올기를 가질 수 있거나, 단지 하나, 또는 여러 가지 충분하게 반응성인, 링커가 부착될 티올기를 가질 수 있다. 더 높은 약물 로딩, 예를 들어, p>5는 특정한 ADC의 응집, 불용성, 독성, 또는 세포 투과성의 손실을 야기할 수 있다.

[0416] 전형적으로, NMT 억제제의 이론적 최대치보다 더 적은 수가 접합 반응 동안 항체에 접합된다. 항체는, 예를 들어, NMT 억제제-링커 중간체 또는 링커 시약과 반응하지 않는 많은 리신 잔기를 함유할 수 있다. 오직 가장 반응성인 리신기만이 아민-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 또한, 오직 가장 반응성인 시스테인 티올기(예를 들어, 설프하이드릴)가 티올-반응성 링커 시약과 반응할 수 있다. 일반적으로, 항체는, 존재하는 경우, NMT 억제제에 연결될 수 있는 많은 유리 및 반응성 시스테인 티올기를 함유하지 않는다. 화합물의 항체 내의 대부분의 시스테인 티올 잔기는 이황화 가교로서 존재하며 부분적 또는 전체 환원 조건 하에서 환원제, 예컨대 디티오트레이톨(DTT) 또는 TCEP로 환원되어야만 한다. ADC의 로딩은 다음을 포함하는 여러 가지 상이한 방식으로 제어될 수 있다: (i) 항체에 비해 NMT 억제제-링커 중간체 또는 링커 시약의 몰 과량(molar excess)을 제한하는 것, (ii) 접합 반응 시간 또는 온도를 제한하는 것, 및 (iii) 시스테인 티올 개질에 대한 부분적이거나 제한적인 환원 조건.

[0417] 특정한 항체는 환원 가능한 사슬간 이황화물, 즉, 시스테인 가교를 갖는다. 항체는 환원제, 예컨대 DTT(디티오트레이톨)을 이용한 처리에 의해 링커 시약과의 접합에 대해 반응성이 되도록 만들어질 수 있다. 이에 따라, 각각의 시스테인 가교는, 이론적으로, 2개의 반응성 티올 친핵성 기를 형성할 것이다. 아민의 티올로의 변환을 초래하는 리신과 2-이미노티올린(트라우트 시약)의 반응을 통해 추가적인 친핵성 기가 항체에 도입될 수 있다. 반응성 티올기는 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 그 이상의 시스테인 잔기를 조작함으로써(예를 들어, 1개 이상의 비-천연 시스테인 아미노산 잔기를 포함하는 돌연변이 항체를 제조함으로써) 항체(또는 이의 단편) 내로 도입될 수 있다. US 7521541호는 반응성 시스테인 아미노산의 도입에 의해 항체를 조작하는 것을 교시한다. 시스테인 아미노산은 항체 내의 및 사슬간 또는 분자간 이황화 연결을 형성하지 않는 반응성 부위에서 조작될 수 있다(문헌 [Junutula, et al., 2008, Nature Biotech., 26(8):925-932]; [Dornan etal (2009) Blood 114(13):2721-2729]; US 7521541호; US 7723485호; WO2009/052249호]). 조작된 시스테인 티올은, 티올-반응성, 친핵성기, 예컨대 말레이미드 또는 알파-할로 아미드를 갖는 본 발명의 링커 시약 또는 약물-링커 시약과 반응하여, 시스테인 조작된 항체 및 NMT 억제제 모이어티가 있는 ADC를 형성할 수 있다. 이에 따라, NMT 억제제의 위치는 설계되고, 제어되고, 공지될 수 있다. 조작된 시스테인 티올기가 전형적으로 높은 수율로 티올-반응성 링커 시약 또는 약물-링커 시약과 반응하므로 NMT 억제제 로딩은 제어될 수 있다. 중쇄 또는 경쇄 상의 단일 부위에서의 치환에 의해 시스테인 아미노산을 도입하기 위해 IgG 항체를 조작하는 것은 대칭 항체 상에 2개의 새로운 시스테인을 제공한다. 2에 가까운 NMT 억제제 로딩은 가까운 균질성(near homogeneity)의 접합 산물 ADC로 달성될 수 있다.

[0418] 대안적으로, 부위-특이적 접합은 문헌 [Axup et al. ((2012), Proc Natl Acad Sci USA. 109(40):16101-16116)]에 기재되어 있는 바와 같이 항체가 그들의 중쇄 및/또는 경쇄 내에 비천연(unnatural) 아미노산을 함유하도록 조작함으로써 달성될 수 있다. 비천연 아미노산은 직교(orthogonal) 화학이 링커 시약 및 NMT 억제제를 부착시키도록 설계될 수 있다는 추가적인 이점을 제공한다.

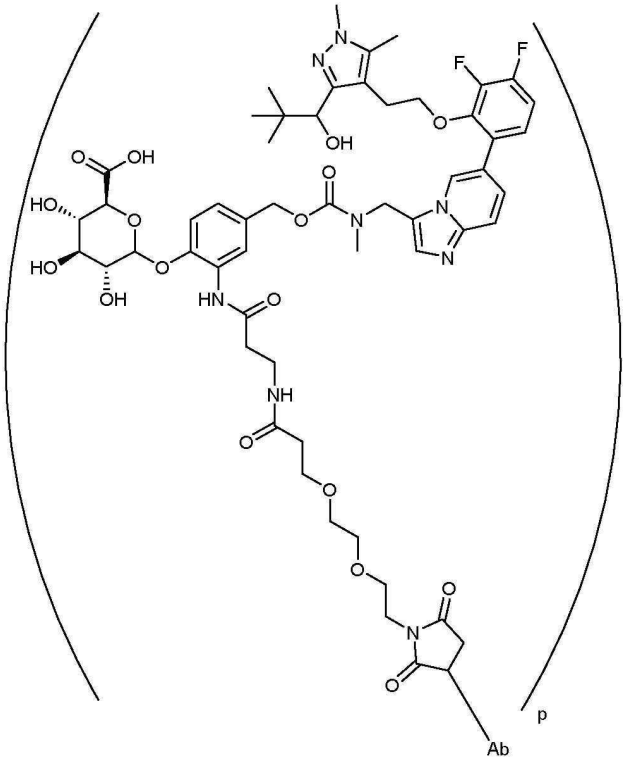
[0419] 항체의 하나 초과의 친핵성 또는 친전자성 기가 NMT 억제제-링커 중간체, 또는 링커 시약과, 이어 NMT 억제제와 반응하는 경우, 그러면 생성된 산물은 항체에 부착된 NMT 억제제의 분포, 예를 들어, 1, 2, 3 등을 갖는 ADC 화합물의 혼합물이다. 액체 크로마토그래피 방법, 예컨대 고분자성 역상(PLRP) 및 소수성 상호작용(HIC)은 NMT 억제제 로딩 값에 의해 혼합물 중에서 화합물을 분리할 수 있다. 단일 NMT 억제제 로딩 값(p)을 갖는 ADC의 조제

품이 단리될 수 있지만, 이들 단일 로딩 값 ADC는, NMT 억제제가 링커를 통해 항체 상의 상이한 부위에 부착될 수 있기 때문에, 여전히 불균질한(heterogeneous) 혼합물일 수 있다.

[0420] 이에 따라, 발명의 ADC는 항체가 하나 이상의 NMT 억제제 모이어티를 갖고, NMT 억제제 모이어티는 다양한 아미노산 잔기에서 항체에 부착될 수 있는 ADC 화합물의 혼합물을 포함한다.

[0421] 일 구현예에서, 항체에 대한 NMT 억제제의 약물 로딩 (p)는 항체에 대해 1개 내지 10개의 NMT 억제제(들)이다. 적합하게는, 약물 로딩 (p)는 항체에 대해 2개 내지 6개, 4개 내지 6개, 8개 내지 10개, 또는 6개 내지 8개의 NMT 억제제이다.

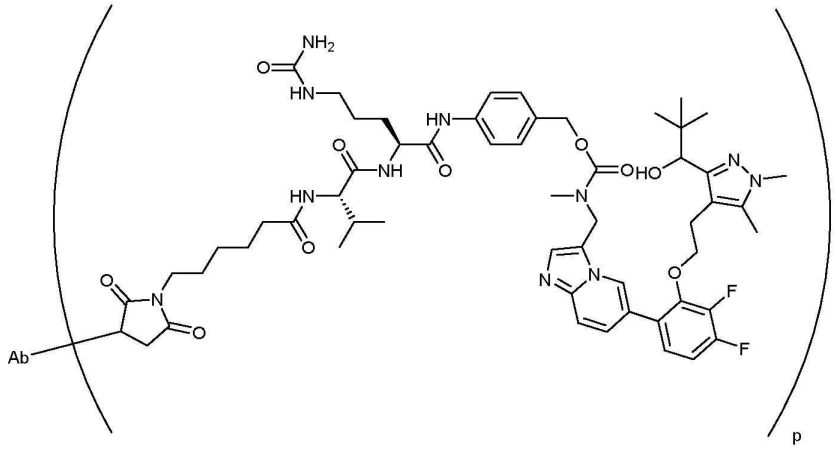
[0422] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:

[0423] 

,

[0424] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스투주맙이다. 대안적으로, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

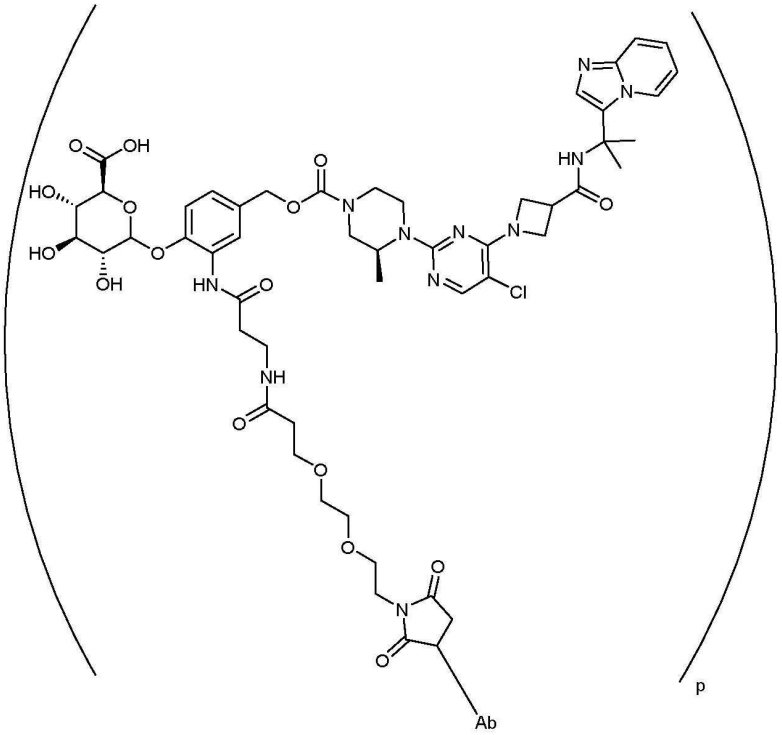
[0425] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:

[0426] 

,

[0427] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스트주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스트주맙이다. 대안적으로, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

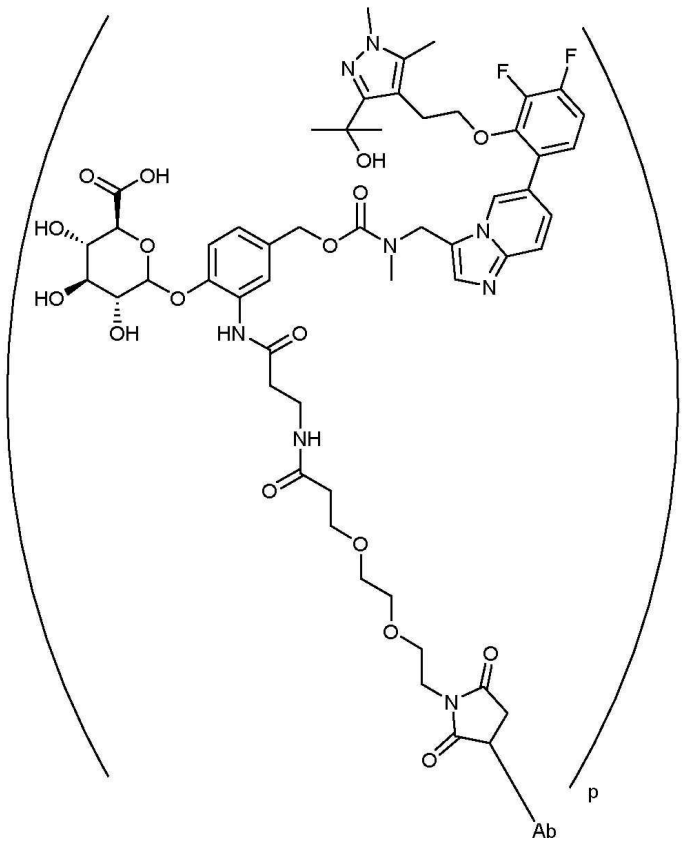
[0428] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:



[0429] ,

[0430] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스투주맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

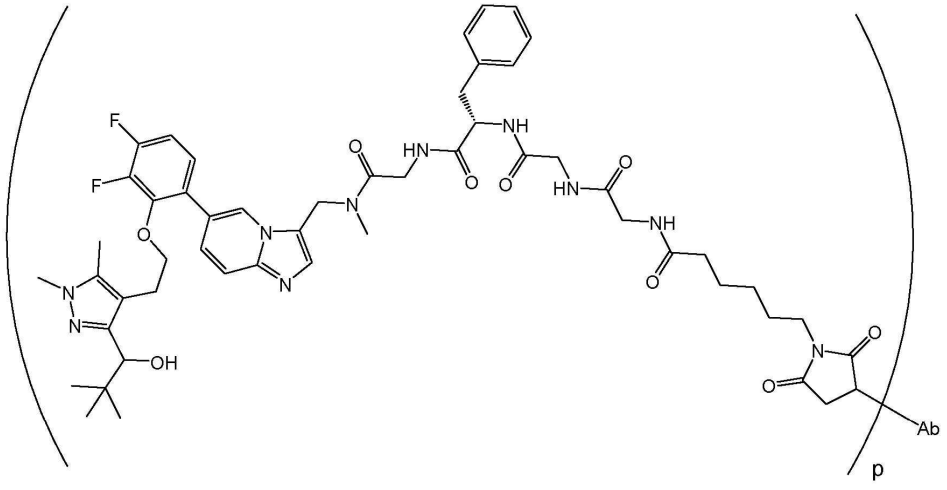
[0431] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:

[0432] 

,

[0433] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스투주맙이다. 대안적으로, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

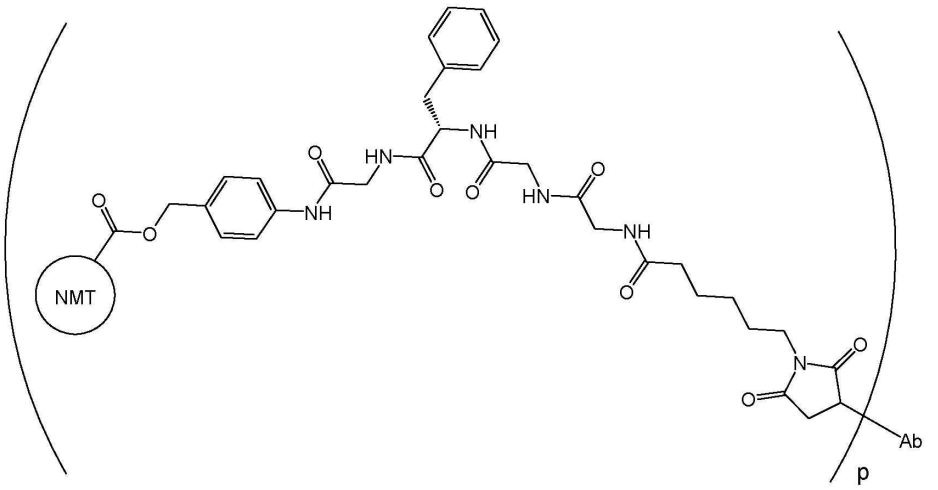
[0434] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:

[0435] 

,

[0436] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스투주맙이다. 대안적으로, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

[0437] 일 구현예에서, 발명의 ADC는 다음의 화학식을 포함하며:

[0438] 

,

[0439] 여기서 Ab는 본원에서 정의된 바와 같은 항체이고 p는 본원에서 정의된 바와 같다. NMT는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 항체 상의 시스테인 아미노산의 측쇄 상의 설프하이드릴기를 통해 항체에 결합된다. 적합하게는, 항체는 트라스투주맙 또는 리툭시맙, 특히 트라스투주맙이다. 대안적으로, 항체는 사시투주맙이다. 대안적으로, 항체는 이피나타맙이다. 적합하게는 p는 1 내지 10이며, 예를 들어 p는 2 내지 6, 4 내지 6, 8 내지 10, 또는 6 내지 8이다. 가장 적합하게는, p는 대략, 예를 들어 5이다.

[0440] **약물 접합체**

[0441] 발명의 ADC는 나중에 항체에 공유적으로 결합되는 약물 접합체 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 사용하여 제조될 수 있다. 그러므로, 일 구현예에서, 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기, 예를 들어, 설프하이드릴기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 포함하는 약물 접합체 또는 이의 염 및/또는 용매화물이 제공된다.

[0442] 일 구현예에서, 약물 접합체는 다음의 화학식 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 가지며:

[0443] A_a-W_w-Y_y-NMT (화학식 (X))

[0444] 여기서:

[0445] A는 존재할 때 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기, 예를 들어, 설프하이드릴기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 기를 포함하는 제1 스트레처 단위이고;

[0446] NMT는 상기에 정의된 바와 같은 NMT 억제제이며;

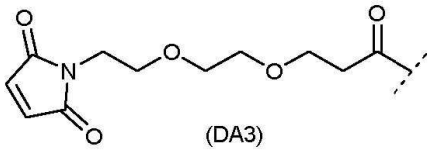
[0447] a, W, w, Y 및 y는 상기에 정의된 바와 같다.

[0448] 화학식 (VII)의 ADC와 관련하여 본원에 개시된 선호(preference) 및 구현예가 화학식 (X)의 약물 접합체에도 동일하게 적용된다는 사실이 이해될 것이다.

[0449] NMT 억제제는 존재할 때 제2 스트레처 단위 (Y)와, 또는 Y가 부재할 때 아미노산 단위 또는 글루쿠로나이드 단위 (W)와 공유 결합을 형성한다. 적합하게는, NMT 억제제 상의 작용기는 아미노 또는 알코올, 예를 들어 아미노이다. NMT 억제제가 아미노기를 통해 공유 결합을 형성할 때, 아미노기는, 구체적으로 존재할 때 제2 스트레처 단위 (Y)에서, 또는 Y가 부재할 때 아미노산 단위 또는 글루쿠로나이드 단위(W)와, 링커에서 상응하는 작용기(예를 들어, 카보닐기)와의 반응을 허용하기 위해 이용 가능한 수소 원자를 가져야만 한다, 즉, 아미노기는 3차일 수 없다.

[0450] 일 구현예에서 항체의 사슬 말단(예컨대 N-말단) 또는 아미노산 측쇄 상의 작용기에 대한 공유 결합을 형성할 수 있는 기는 말레이미드 모이어티이다.

[0451] 일 구현예에서, A는:

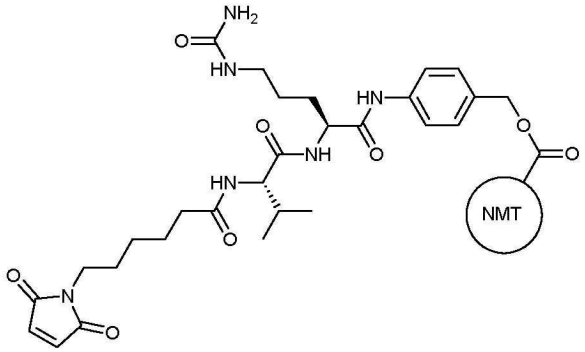


(DA3)

[0452] 이고,

[0453] 여기서 는 W에 대한 부착 점을 나타낸다.

[0454] 일 구현예에서, 약물 접합체는 화학식 (DC-1)의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물이며:



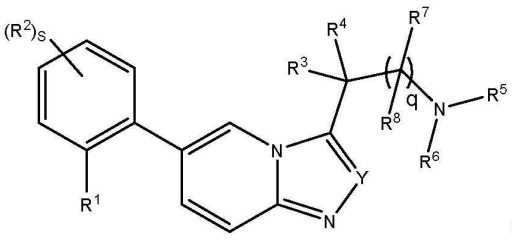
(DC-1)

[0455] ,

[0456] 여기서 는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다.

[0457] 본원에서 사용되는 바와 같이 어구 " 는 NMT 억제제이다"는 NMT 억제제, 예컨대 링커에의 부착을 위한 적합한 작용기, 예컨대 (수소 원자를 포함하는) 아미노기 또는 알코올(-OH)을 포함하는 NMT 억제제가 링커 상의 적합한 작용기, 예를 들어 카보닐기와 반응하여, 이에 따라 링커-NMT 억제제 공유 결합을 형성한 후에도 남아있는 모이어티인 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0458] NMT 억제제가 화학식 (VI)의 화합물일 때, 본원에 개시된 구현예 중 어느 하나에서 는 다음을 의미하며:



(VI)

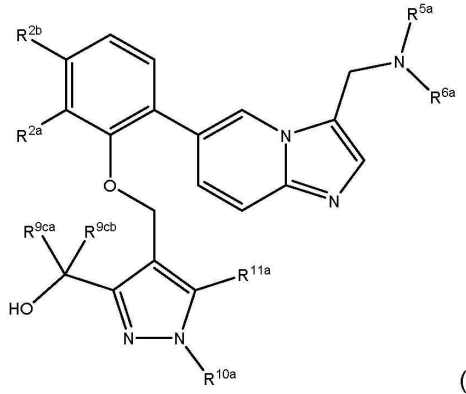
[0459] ,

[0460] 여기서 모든 변수는 상기에 정의된 바와 같고;

[0461] 여기서 R^5 및 R^6 중 하나의 기는 N 원자가 링커와 공유 결합을 형성할 수 있도록 부재하다.

[0462] 유사하게, NMT 억제제가 화학식 (VIA)의 화합물일 때, 본원에 개시된 구현예 중 어느 하나에서 는 다음

을 의미하며:



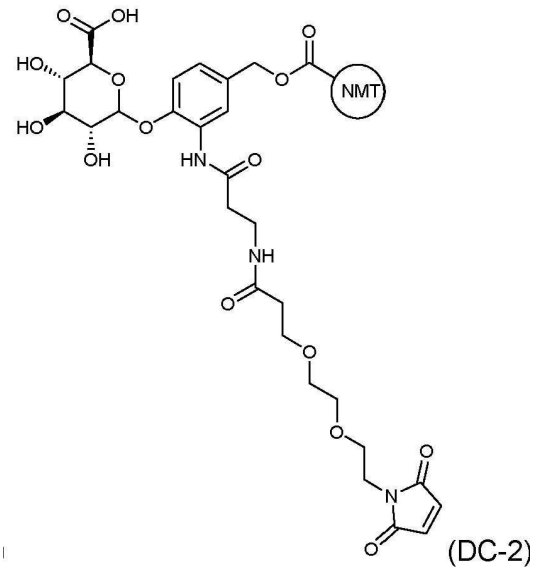
(VIA),

[0463]

[0464] 여기서 모든 변수는 상기에 정의된 바와 같고;

[0465] 여기서 R^5 및 R^6 중 하나의 기는 N 원자가 링커와 공유 결합을 형성할 수 있도록 부재하다.

[0466] 일 구현예에서 약물 접합체는 화학식 (DC-2) 또는 이의 염 및/또는 용매화물을 가지며:

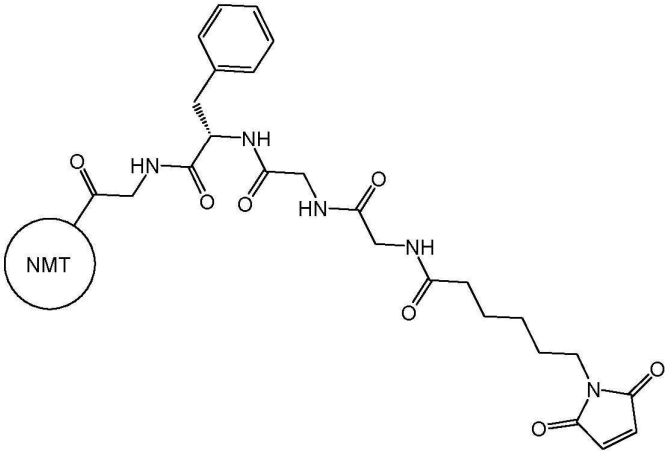


(DC-2),

[0467]

[0468] 여기서  는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다.

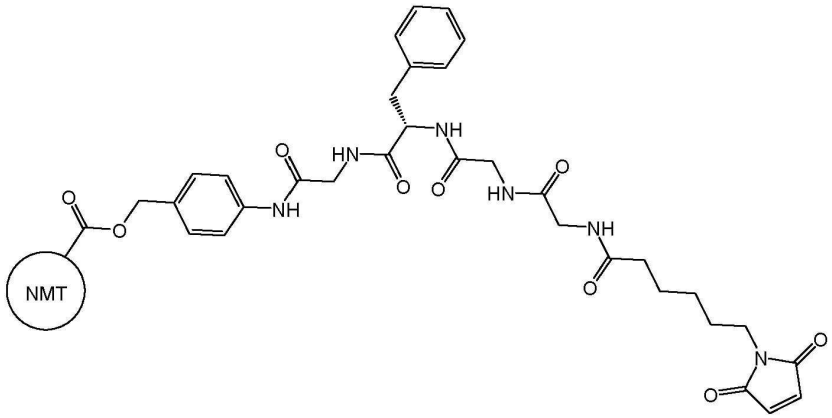
[0469] 일 구현예에서, 약물 접합체는 화학식 (DC-5)의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물이며:

[0470] 

,

[0471] 여기서 NMT 는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다.

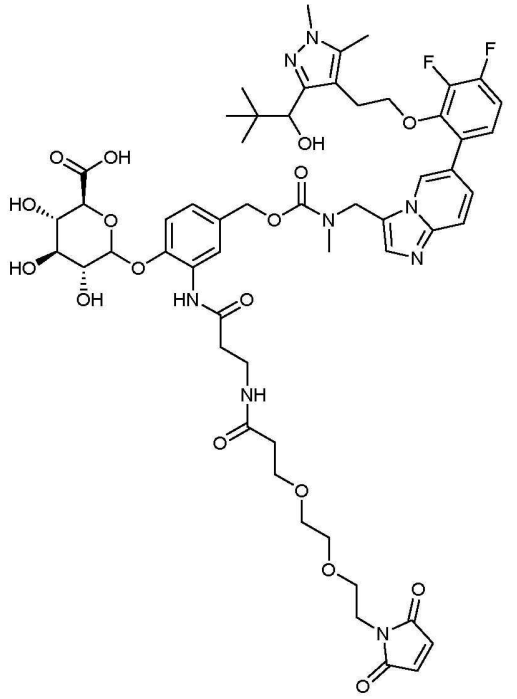
[0472] 일 구현예에서, 약물 접합체는 화학식 (DC-6)의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물이며:

[0473] 

,

[0474] 여기서 NMT 는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다.

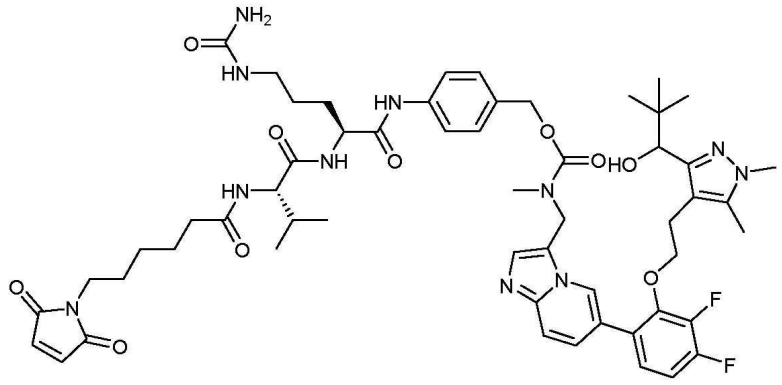
[0475] 일 구현예에서, 약물 접합체는 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}프로판아미도)프로판아미도]페녹시)-3,4-디하이드록시-2-메틸사이클로헥산-1-카복실산:



[0476] ,

[0477] 또는 이의 염 및/또는 용매화물이다.

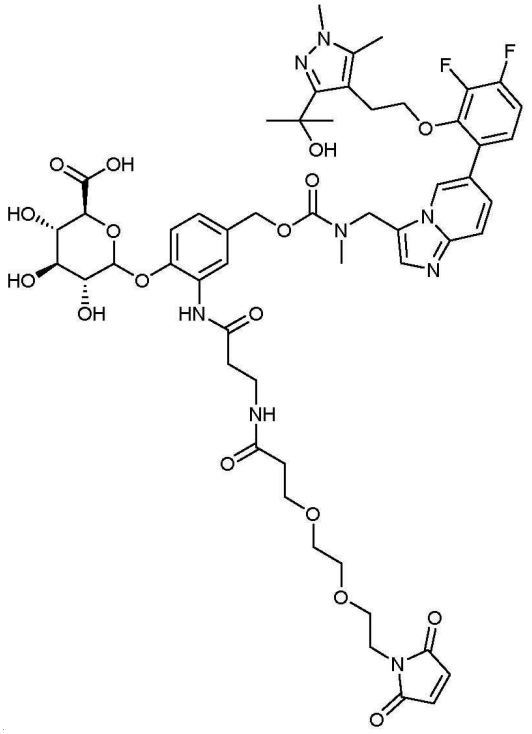
[0478] 일 구현예에서, 약물 접합체는 {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}-N-메틸카바메이트:



[0479] ,

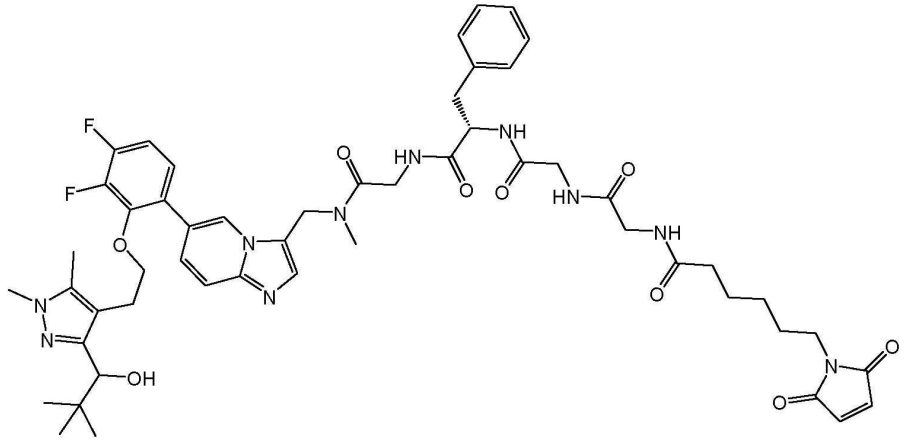
[0480] 또는 이의 염 및/또는 용매화물이다.

[0481] 일 구현예에서, 약물 접합체는 ((1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(2-하이드록시프로판-2-일)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}프로판아미도)프로판아미도]페녹시)-3,4-디하이드록시-2-메틸사이클로헥산-1-카복실산:

[0482] 
,

[0483] 또는 이의 염 및/또는 용매화물이다.

[0484] 일 구현예에서, 약물 접합체는 N-[({[(1-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)에틸]카바모일}-2-페닐에틸)카바모일]메틸}카바모일)메틸]-6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미드:

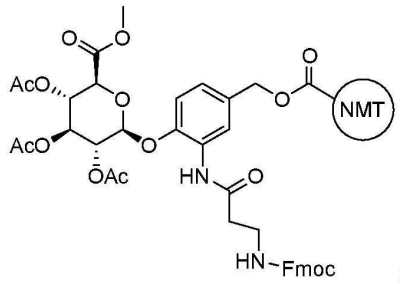
[0485] 
,

[0486] 또는 이의 염 및/또는 용매화물이다.

[0487] 약물 접합체는 염의 형태로 제공될 수 있다. 약물 접합체는 용매화물의 형태로 제공된다. 약물 접합체는 염의 용매화물의 형태로 제공될 수 있다. 적합하게는, 약물 접합체가 제공된다.

[0488] 발명은 또한 약물 접합체의 제조에서 유용한 중간체 화합물을 제공한다.

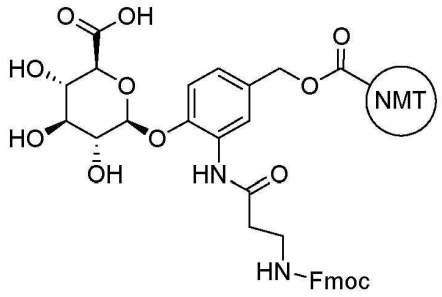
[0489] 일 구현예에서, 화학식 (ADC-I)의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물이 제공되며:

[0490] 

(ADC-I),

[0491] 여기서 NMT는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올, 또는 이의 염이다.

[0492] 일 구현예에서, 화학식 (ADC-II)의 화합물, 또는 이의 염 및/또는 용매화물이 제공되며:

[0493] 

(ADC-II),

[0494] 여기서 NMT는 NMT 억제제이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VI)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 화학식 (VIA)의 화합물, 또는 이의 염이다. 적합하게는, NMT 억제제는 1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2,2-디메틸프로판-1-올, 또는 이의 염이다.

[0495] 일 구현예에서 발명은 다음으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이들 중 어느 하나의 염 및/또는 용매화물을 제공한다:

[0496] {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 4-니트로페닐 카보네이트;

[0497] (1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)-4-({[(4-니트로페녹시)카보닐]옥시}메틸)페녹시]-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산;

[0498] (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)페녹시)-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산; 및

[0499] (1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-아미노프로판아미도)-4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}페녹시]-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산.

[0500] 의학(medicine)에서 사용하기 위해 발명의 ADC의 염이 약제학적으로 허용 가능해야 한다는 사실이 인식될 것이다. 발명의 ADC의 비-약제학적으로 허용 가능한 염은 다른 맥락에서, 예컨대 발명의 ADC의 제조 동안 유용할 수 있다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업자에게 명백할 것이다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 문헌 [Berge et al. (1977)]에 기재된 것을 포함한다. 이러한 약제학적으로 허용 가능한 염은 산 및 염기 부가 염을 포함한다. 약제학적으로 허용 가능한 산성의 추가적인 염은 무기산, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산 또는 인산 및 유기산, 예를 들어, 숙신산, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 시트르산, 타르타르산, 벤조산, p-톨루엔설폰산, 메탄설폰산 또는 나프탈렌설폰산과 형성될 수 있다. 다른 염, 예를 들어, 옥살산염 또는 포름산염은, 예를 들어, 발명의 ADC의 단리 시에 사용될 수 있으며, 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0501] 발명의 특정한 ADC는 1 이상의 당량(equivalent)의 산과 산 부가 염을 형성할 수 있다. 본 발명은 이의 범주 내에 모든 가능한 화학량론적(stoichiometric) 및 비-화학량론적 형태를 포함한다.

[0502] 본 발명은 모든 기하학적, 호변이성체(tautomeric) 및 광학 형태, 및 이들의 혼합물(예를 들어, 라세미 혼합물)을 포함하는, 발명의 ADC의 모든 이성질체를 포괄한다. 추가적인 키랄 중심(chiral center)이 발명의 ADC 내에 존재하는 경우에, 본 발명은 이의 범주 내에 이들의 혼합물을 포함하는 모든 가능한 부분입체이성질체(diastereoisomer)를 포함한다. 상이한 이성질체 형태는 통상적인 방법에 의해 둘이 구별되어 분리 또는 분할될 수 있거나, 임의의 주어진 이성질체는 통상적인 합성 방법에 의해 또는 입체특이적(stereospecific) 또는 비대칭 합성에 의해 수득될 수 있다.

[0503] 본 개시내용은 (i) 주어진 원자 번호의 모든 원자가 자연에서 우세한 질량수(mass number)(또는 질량수의 혼합물)을 갖는 형태이든지(본원에서 "천연 동위원소 형태"로 지칭됨) 또는 (ii) 하나 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만, 자연에서 우세한 원자의 질량수와 상이한 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된(본원에서 "비천연 변이체(unnatural variant) 동위원소 형태"로 지칭됨) 형태이든지 간에, 본원에서 제공되는 발명의 ADC의 모든 동위원소 형태를 포함한다. 원자는 질량수의 혼합물로서 자연적으로 존재할 수 있다는 사실이 이해된다. 용어 "비천연 변이체 동위원소 형태"는 또한 자연에서 일반적으로 덜 발견되는 질량수를 갖는 주어진 원자 번호의 원자(본원에서 "드문(uncommon) 동위원소"로 지칭됨)의 비율이, 예를 들어, >20%, >50%, >75%, >90%, >95% 또는 >99%의 수준까지 그 원자번호의 원자의 수에 의해 자연적으로 발생하는 것에 비해 증가된 구현예를 포함한다(후자의 구현예는 "동위원소적으로 농축된(isotopically enriched) 변이체 형태"로 지칭됨). 용어 "비천연 변이체 동위원소 형태"는 또한 드문 동위원소의 비율이 자연적으로 발생하는 것에 비해 감소된 구현예를 포함한다. 동위원소 형태는 방사성(radioactive) 형태(즉, 그들이 방사성동위원소(radioisotope)를 포함함) 및 비-방사성 형태를 포함할 수 있다. 방사성 형태는 전형적으로 동위원소적으로 농축된 변이체 형태일 것이다.

[0504] 이에 따라 발명의 ADC의 비천연 변이체 동위원소 형태는 하나 이상의 원자에 하나 이상의 인공 또는 드문 동위원소, 예컨대 중수소(^{2}H 또는 D), 탄소-11(^{11}C), 탄소-13(^{13}C), 탄소-14(^{14}C), 질소-13(^{13}N), 질소-15(^{15}N), 산소-15(^{15}O), 산소-17(^{17}O), 산소-18(^{18}O), 인-32(^{32}P), 황-35(^{35}S), 염소-36(^{36}Cl), 염소-37(^{37}Cl), 불소-18(^{18}F) 요오드-123(^{123}I), 요오드-125(^{125}I)를 함유할 수 있거나 하나 이상의 원자에 자연에서 우세한 비율과 비교하여 증가된 비율의 상기 동위원소를 함유할 수 있다.

[0505] 방사성동위원소를 포함하는 비천연 변이체 동위원소 형태는, 예를 들어, 약물(drug) 및/또는 기질 조직 분포(substrate tissue distribution) 연구를 위해 사용될 수 있다. 방사성 동위원소인 삼중수소, 즉, ^{3}H, 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는 그들의 혼입(incorporation)의 용이성 및 준비된 검출 수단을 고려하여 이 목적에 특히 유용하다. 중수소, 즉, ^{2}H 또는 D를 혼입하는 비천연 변이체 동위원소 형태는 보다 큰 대사적 안정성, 예를 들어, 증가된 *생체내* 반감기 또는 감소된 복용량 조건으로부터 기인되는 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있으며, 이런 이유로 일부 상황에서는 선호될 수 있다. 추가로, 양전자(positron) 방출 동위원소, 예컨대 ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N을 혼입하는 비천연 변이체 동위원소 형태가 제조될 수 있으며, 기질 수용체 점유율(substrate receptor occupancy)을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography)(PET) 연구에서 유용할 것이다.

[0506] 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 천연 동위원소 형태로 제공된다.

[0507] 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 염은 비천연 변이체 동위원소 형태로 제공된다. 구체적인 구현예에서, 비천연 변이체 동위원소 형태는 중수소(즉, ^{2}H 또는 D)가 혼입된 형태이며 여기서 수소는 발명의 ADC, 또는 이의 염의 하나 이상의 원자에서 화학적 구조에 특정된다. 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 염의 원자는 방사성이 아닌 동위원소 형태로 존재한다. 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 염의 하나 이상의 원자는 방사성인 동위원소 형태로 존재한다. 적합하게는 방사성 동위원소는 안정한 동위원소이다. 적합하게는 비천연 변이체 동위원소 형태는 약제학적으로 허용 가능한 형태이다.

[0508] 일 구현예에서, 화합물의 단일 원자가 비천연 변이체 동위원소 형태로 존재하는 발명의 ADC, 또는 이의 염이 제공된다. 또 다른 구현예에서, 2개 이상의 원자가 비천연 변이체 동위원소 형태로 존재하는 발명의 ADC, 또는 이의 염이 제공된다.

[0509] 비천연 동위원소 변이체 형태는 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 과정, 예를 들어, 천연 동위원소 형태를 제조하기 위한 첨부된 실시예에 기재된 것과 유사한 과정에 의해 제조될 수 있다. 이에 따라, 비천연 동위원소 변이체 형태는 실시예에서 이용된 보통 시약(normal reagent) 대신에 적절한 동위원소적 변이체(또는 표지된) 시약을 사용함으로써 제조될 수 있다. 발명의 ADC는 약제학적 조성물 중에서 사용하도록 의도되므로, 이들은 각각 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 적어도 60% 순수함, 보다 적합하게는 적어도 75% 순수함 및 바람직하게는 적어도 85%, 특히 적어도 98% 순수함(%는 중량 기준에 대한 중량에 대한 것임)으로 제공된다는 사실이 용이하게 이해될 것이다. 화합물의 불순한 조제품은 약제학적 조성물 중에 사용되는 보다 순수한 형태를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0510] 일반적으로, 발명의 ADC는 당해 분야의 당업자에게 공지된 유기 합성 기술에 따라, 뿐만 아니라 하기에 제시된 대표적인 방법, 실시예에서의 것 및 이들의 수정에 의해 이루어질 수 있다.

[0511] **발명의 ADC의 용도**

[0512] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "예방" 또는 "예방(prevention)"은 사전 예비(provision in advance)를 의미하고, 그러하여 대상체에서 질환 또는 장애의 증상을 예방하는 것 또는 고통 받는 대상체에서 질환 또는 장애의 증상의 재발을 예방하는 것을 포함할 수 있으며 고통의 완전한 예방에 제한되지 않는다.

[0513] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 질환 상태 또는 이의 증상의 제어, 완화, 감소, 또는 조절을 포함한다.

[0514] **인간 NMT의 억제**

[0515] 인간 NMT의 억제는, 상기에 기재된 바와 같이, 다양한 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 표적으로서 제안되었다. 본 발명은 인간 NMT 억제제를 포함하는 ADC를 제공한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "인간 NMT 억제제"는 인간 NMT에 결합하는 임의의 모이어티를 포함하도록 의도된다. 인간 NMT는 적합하게는 HsNMT1이다. 억제제는 경쟁적(competitive) 억제제, 또는 부분적 경쟁적 억제제로서 작용할 수 있다. 억제제는 myr-CoA 결합 포켓에서 또는 펩티드 결합 포켓에서 인간 NMT에 결합할 수 있다(또는 또 다른 메커니즘을 통해 인간 NMT를 억제할 수 있다). 본 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 인간 NMT 억제제인 NMT 억제제를 포함하므로, 발명의 ADC로부터의 NMT 억제제의 세포내 방출 후, NMT 억제제는 적합하게는 펩티드 결합 포켓을 통해 인간 NMT에 결합하여 이를 억제할 것으로 예상된다.

[0516] 결과적으로, 본 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 인간 NMT 활성과 연관된 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 유용할 것으로 예상되거나 인간 NMT 활성을 표적화함으로써, 질환 또는 장애, 예를 들어, 과증식성 질환, 예컨대 암의 치료 또는 예방에서 유용할 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0517] 또한 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일 구현예에서 인간 NMT의 억제가 치료적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다. 일 구현예에서 인간 NMT의 억제가 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.

[0518] 발명은 또한 대상체에서, 대상체(예를 들어, 포유류, 예를 들어, 인간)에서의 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 투여하는 단계를 포함한다. 발명은 또한 대상체에서, 대상체(예를 들어, 포유류, 예를 들어, 인간)에서의 인간 NMT의 억제가 치료적 효과를 제공하는 질환 또는 장애를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 투여하는 단계를 포함한다. 발명은 또한 대상체에서, 대상체(예를 들어, 포유류, 예를 들어, 인간)에서의 인간 NMT의 억제가 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애를 예방하기 위한 방법을 제공하며, 이는 대상체에게 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0519] 발명은 또한 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다. 발명은 또한 인간

NMT의 억제가 치료적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조를 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다. 발명은 또한 인간 NMT의 억제가 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 예방용 의약의 제조를 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0520] **과증식성 장애**

[0521] 발명의 ADC는 세포독성 활성을 가지므로, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 과증식성 장애의 치료 또는 예방에서 유용할 것으로 예상된다.

[0522] 그러므로, 발명은 과증식성 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 특히 적합한 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 과증식성 장애의 치료에서 사용하기 위한 것이다.

[0523] 일 구현예에서, 발명은 과증식성 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조를 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다. 특히 적합한 일 구현예에서, 발명은 과증식성 장애의 치료용 의약의 제조를 위한, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0524] 일 구현예에서, 발명은 대상체에서 과증식성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다. 특히 적합한 일 구현예에서, 발명은 대상체에서 과증식성 장애를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0525] 일 구현예에서, 과증식성 장애는 암이다.

[0526] 일 구현예에서, 암은 림프종(예를 들어, B-세포 림프종, 및 특히 고등급 외투층(high grade mantle zone) 림프종, 여포성(follicular) 림프종, 형질모세포(plasmablastic) 림프종, 미만성 거대(diffuse large) B-세포 림프종 및 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 림프종), 골수종(myeloma)(예를 들어, 다발 골수종), 백혈병(예를 들어, 만성 림프구성 백혈병, AML 및 B-급성(B-acute) 림프구성 백혈병로 이루어지는 군으로부터 선택되는 백혈병), 및 흑색종(예를 들어, 표재 확산(superficial spreading) 흑색종, 결절(nodular) 흑색종, 악성 흑색점(lentigo maligna) 흑색종, 멜라닌결핍(amelanotic) 흑색종, 및 말단 흑자(acral lentiginous) 흑색종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 흑색종)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 혈액암(haematologic malignancy)이다.

[0527] 암은 추가적으로, 또는 대안적으로, 뇌암(brain cancer), 폐암(lung cancer), 유방암(예를 들어, 삼중 음성(triple negative) 유방암 또는 유방 침습 암종(invasive carcinoma)), 전립선암, 난소암(ovary cancer), 결장직장암(예를 들어, 결장암), 담낭암(gallbladder cancer), 신장암(kidney cancer) 및 간암(liver cancer)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 고형 종양(solid tumor)일 수 있다. 예를 들어, 암은 난소 장액낭샘암종(ovarian serous cystadenocarcinoma), 식도 암종(esophageal carcinoma), 폐 편평 세포 암종(lung squamous cell carcinoma), 폐 선암종(adenocarcinoma), 방광 요로 상피세포 암종(bladder urothelial carcinoma), 자궁 암육종(uterine carcinosarcoma), 위 선암종(stomach adenocarcinoma), 유방 침습 암종 또는 간 간세포 암종(hepatocellular carcinoma)일 수 있다. 적합한 일 구현예에서, 암은 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암 또는 유방 침습 암종이다. 적합한 일 구현예에서, 암은 뇌암, 유방암, 전립선암, 결장암, 담낭암 또는 신장암이다. 특정한 구현예에서, 암은 유방암, 결장암 또는 담낭암이다.

[0528] 암은 또한 추가적으로, 또는 대안적으로, 모세포종(blastoma), 및 특히 신경모세포종(neuroblastoma), 예를 들어, 망막모세포종(retinoblastoma), 아교모세포종(glioblastoma), 소 세포 폐암종(small cell lung carcinoma) 또는 별아교세포종(astrocytoma)일 수 있다.

[0529] 특히 적합한 구현예에서, 암은 혈액암(예컨대 림프종, 및 특히 B-세포 림프종(예를 들어, 고등급 외투층 림프종, 여포성 림프종, 형질모세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 및 버킷 림프종), 골수종(예를 들어, 다발 골수종) 또는 백혈병(예를 들어, 만성 림프구성 백혈병, AML 및 B-급성 림프구성 백혈병)), 고형-종양(예컨대 뇌암, 폐암, 유방암(예를 들어, 삼중 음성 유방암 또는 유방 침습 암종), 전립선암, 난소암, 결장직장암(예를 들어, 결장암), 담낭암, 신장암 또는 간암, 또는 신경모세포종(예를 들어, 망막모세포종, 아교모세포종, 소세포 폐암종 또는 별아교세포종)), 및 흑색종(예컨대, 표재 확산 흑색종, 결절 흑색종, 악성 흑색점 흑색종, 멜라닌결핍 흑색종, 및 말단 흑자 흑색종)으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0530] 적합한 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 다발 골수종, 신경모세포종, AML, 및 B-급성 림프구성 백혈병으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 신경모세포종, AML, B-급성 림프구성 백혈병 및 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종, 신경모세포종, B-급성 림프구성 백혈병 및 삼중 음성 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종, 버킷 림프종, 다발 골수종, 신경모세포종, AML, B-급성 림프구성 백혈병 및 삼중 음성 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 구현예에서, 암은 다발 골수종, 신경모세포종, AML, B-급성 림프구성 백혈병 및 삼중 음성 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다. 적합한 구현예에서, 암은 다발 골수종, 신경모세포종 및 삼중 음성 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

[0531] 적합한 일 구현예에서, 암은 HER2 단백질을 발현한다, 즉, 그들의 세포 표면 상에 HER2 단백질을 갖는 세포를 함유하는 암. HER2 단백질은 다양한 종양에서 과발현되며 당해 분야에서 일반적으로 수행되는 방법, 예컨대 HER2 단백질의 과발현을 평가하기 위한 면역조직화학적 염색(IHC), 또는 HER2 유전자의 증폭(amplification)을 평가하기 위한 형광 제자리 혼성화(fluorescence in situ hybridisation)(FISH)를 사용하여 평가될 수 있다.

[0532] 적합하게는, HER2 단백질을 발현하는 암은, 폐암, 요로상피암, 결장직장암, 전립선암, 난소암, 췌장암, 유방암, 방광암, 위암(예를 들어, 위 선암종), 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor), 자궁 경부암(uterine cervix cancer), 식도암, 편평세포 암종, 복막암(peritoneal cancer), 간암, 간세포암(hepatocellular cancer), 결장암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막암, 자궁암(uterine cancer), 침샘암(salivary gland cancer), 신장암, 외음부암(vulval cancer), 갑상선암(thyroid cancer), 및 음경암(penis cancer), 예컨대 유방암으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0533] 일 구현예에서, 암은 HER2 양성 유방암이다.

[0534] 일 적합한 구현예에서 암은 CD20을 발현한다. 암 세포에 의한 CD20의 발현은 당해 분야에서 일반적으로 수행되는 방법, 예컨대 면역조직화학적 염색(IHC)을 사용하여 평가될 수 있다. 적합하게는, CD20을 발현하는 암은 림프종, 예컨대 고등급 외투층 림프종, 여포성 림프종, 형질모세포 림프종, 미만성 거대 B-세포 림프종 또는 버킷 림프종), 골수종(예컨대 다발 골수종) 또는 백혈병, 예컨대 만성 림프구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia)(AML) 또는 B-급성 림프구성 백혈병이다.

[0535] 일 적합한 구현예에서, 암은 WO2020/128475호에 기재된 바와 같은 *MYC* 중독된 암(*MYC* addicted cancer)이며, 이 특허의 전체 내용은 *MYC* 중독된 암을 정의하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

[0536] **조합 요법**

[0537] 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 의약에서 단독 활성 성분으로서 사용될 수 있지만, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용되는 것이 또한 가능하다. 따라서, 본 발명은 추가의 치료제와 함께 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다. 추가의 치료 성분은 동시, 순차적 또는 개별 투여를 위한 것일 수 있다. 발명은 또한 다음을 포함하는 부분의 키트(kit of part)를 제공한다: (a) 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제1 약제학적 조성물; 및 (b) 추가의 치료제, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제2 약제학적 조성물. 이러한 추가의 치료제는 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염일 수 있다.

[0538] 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 과증식성 장애, 예컨대 암, 또는 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 또 다른 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 하나 이상의 추가의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 이러한 조합의 개별적인 성분은 요법의 경과 동안 상이한 시간에 개별적으로 또는 분열되거나 단일의 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다. 그러므로 본 발명은 동시 또는 교대의 치료의 모든 이러한 섭생(regime)을 포괄하는 것으로 이해되어야 하며 용어 "투여"는 이에 따라 해석되어야 한다. 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 기타 치료제와 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 조합의 범주는 원칙적으로 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에 유용한 임의의 약제학적 조성물과의 임의의 조합을 포함한다는 사실이 이해될 것이다.

[0539] 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 조합되어 이용될 때, 추가의 치료제는, 예를 들어, 그 제제에 대한 의사용 탁상 편람(Physicians' Desk Reference)(PDR)에서 나타낸, 또는 당해 분야의 당업자에 의해

달리 결정된 바와 같은 양으로 사용될 수 있다. 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 하나 이상의 추가의 치료제(들)과 조합되어 활용되는 경우, 동시에 또는 순차적으로, 다음의 조합 비율 및 복용량 범위가 적합하다: 추가의 치료제와 조합될 때, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 약 10:1 내지 약 1:10의 범위 내의, 추가의 치료제에 대한 질량 비율로 이용될 수 있다.

[0540] 일 구현예에서, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 암의 치료 또는 예방을 위한 것인 경우, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 동시에 또는 순차적으로, 암의 치료 또는 예방을 위해 하나 이상의 추가의 치료제(들)과 조합되어 활용될 수 있다. 보다 적합하게는, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 암의 치료를 위한 것인 경우, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 동시에 또는 순차적으로, 암의 치료를 위해 하나 이상의 추가의 치료제(들)과 조합되어 활용될 수 있다.

[0541] NMT 억제제와 조합되어 투여될 수 있는 적합한, 그러나 비-제한적인 기타 치료제의 예는 하나 이상의 기타 화학요법제(chemotherapeutic agent)를 포함한다.

[0542] 적합하게는, 화학요법제는 플루오로우라실(fluorouracil)(5-FU), 퍼투주맙, 파클리탁셀(paclitaxel), 카보플라틴(carboplatin), 시스플라틴(cisplatin), 젬시타빈(gemcitabine), 카페시타빈(capecitabine), 이리노테칸(irinotecan)(CPT-11), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 페메트렉시드(pemetrexed), 소라페닙(sorafenib), 빈블라스틴(vinblastin), 비노렐빈(vinorelbine), 에베로림(everolims), 타네스피마이신(tanespimycin), 베바시주맙(bevacizumab), 옥살리플라틴(oxaliplatin), 라파티닙(lapatinib), 아도-트라스투주맙 엠탄신(emtansine)(TDM1), 또는 국제 공개 번호 WO 2003/038043호에 기재된 약물, LH-RH 유사체(예컨대 류프로렐린(leuprorelin) 또는 고세렐린(goserelin)), 에스트라무스틴(estramustine) 인산염, 에스트로겐 길항제(estrogen antagonist)(예컨대 타목시펜(tamoxifen) 또는 랄록시펜(raloxifene)), 및 아로마타제 억제제(aromatase inhibitor)(예를 들어, 아나스트로졸(anastrozole), 레트로졸(letrozole), 엑세메스탄(exemestane))으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0543] 이러한 공동(conjoint) 치료는 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 치료의 하나 이상의 기타 치료제의 동시, 순차적 또는 개별 투약의 방식에 의해 달성될 수 있다. 이러한 조합 산물은 임의의 적합한 복용량 범위, 예컨대, 예를 들어, 본원의 상기에서 기재된 복용량 범위 내의 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 이용할 수 있으며, 기타 약제학적으로-활성인 제제가 이의 승인된 복용량 범위 내에 있을 수 있다.

[0544] **용량 및 제형(formulation)**

[0545] 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물의 적절한 복용량은 환자마다 다를 수 있다는 사실이 당업자에게 이해될 것이다. 최적의 복용량을 결정하는 것은 일반적으로 임의의 위험 또는 유해한 부작용에 대한 치료적 이익의 수준의 균형을 맞추는 것을 포함할 것이다. 선택된 복용량 수준은, 이에 제한되지는 않으나, 특정한 ADC의 활성, 투여의 경로, 투여의 시간, ADC의 배출 속도, 치료 기간, 기타 병용하여 사용되는 약물, ADC, 및/또는 재료, 병태(condition)의 중증도, 및 환자의 종, 성별, 연령, 체중, 병태, 일반적인 건강, 및 이전의 병력을 포함하는 다양한 요인에 따라 달라질 것이다. ADC의 양 및 투여의 경로는 궁극적으로 의사, 수의사, 또는 임상의의 재량에 따르지만, 일반적으로 복용량은 실질적으로 해롭거나 유해한 부작용을 초래하지 않고 원하는 효과를 달성하는, 작용 부위에서의 국소 농도를 달성하도록 선택될 것이다.

[0546] 투여는 치료의 경과 전반에 걸쳐, 연속적으로 또는 간헐적으로(예를 들어, 적절한 간격으로 분할된 용량으로) 하나의 용량으로 이루어질 수 있다. 가장 효과적인 투여의 수단 및 복용량을 결정하는 방법은 당해 분야의 당업자에게 널리 공지되어 있으며, 요법을 위해 사용되는 제형, 요법의 목적, 치료되는 표적 세포(들), 및 치료되는 대상체에 따라 달라질 것이다. 단일 또는 다중 투여는 치료하는 의사, 수의사, 또는 임상의에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다.

[0547] 일반적으로, ADC의 적합한 용량은 일당 대상체의 체중 킬로그램당 약 100 ng 내지 약 25 mg(보다 전형적으로는 약 1 μg 내지 약 10 mg)의 범위에 있다. ADC가 염, 에스테르, 아미드, 프로드러그(prodrug) 등인 경우, 투여된 양은 모(parent) ADC에 기반하여 계산되고 실제로 사용될 중량도 그에 비례하여 증가된다.

[0548] 일 구현예에서, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 복용량 섭생(dosage regime)에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 100 mg, 일일 3회. 일 구현예에서, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 복용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 150 mg, 일일 2회. 일 구현예에서, 발명의

ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 복용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 200 mg, 일일 2회. 일 구현예에서, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 복용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 50 또는 약 75 mg, 일일 3회 또는 4회. 일 구현예에서, 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 복용량 섭생에 따라 인간 환자에게 투여된다: 약 100 또는 약 125 mg, 일일 2회.

[0549] 상기에 기재된 복용량 양은 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(NMT 억제제 및 항체에 대한 링커를 포함함)에, 또는 제공되는 NMT 억제제의 유효량, 예를 들어, 링커의 절단 후 방출 가능한 NMT 억제제의 양에 대해 적용될 수 있다.

[0550] 질환의 예방 또는 치료를 위해, 발명의 ADC의 적절한 복용량은 상기에 기재된 바와 같은 치료될 질환의 유형, 질환의 중증도 및 경과, 분자가 예방적 또는 치료적 목적을 위해 투여되는지 여부, 이전의 요법, 환자의 임상 이력 및 항체에 대한 반응, 및 주치의의 재량에 의존할 것이다. 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적합하게는 1회에 또는 일련의 치료에 걸쳐 환자에게 투여된다. 질환의 유형 및 중증도에 따라, 약 1 μg/kg 내지 15 mg/kg(예를 들어, 0.1-20 mg/kg)의 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 1회 이상의 개별적인 투여에 의한 것이든지, 또는 연속적인 주입에 의한 것이든지 환자에게의 투여를 위한 초기 후보(initial candidate) 복용량이다. 전형적인 일일 복용량은, 상기에 언급된 요인에 따라, 약 1 μg/kg 내지 100 mg/kg 이상의 범위일 수 있다. 환자에게 투여될 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 예시적인 복용량은 환자 체중의 약 0.1 내지 약 10 mg/kg의 범위에 있다. 수 일 이상에 걸친 반복된 투여를 위해, 병태에 따라, 치료는 질환 증상의 원하는 억제가 발생할 때까지 지속된다. 예시적인 투약 섭생은 약 4 mg/kg의 초기 로딩 용량, 이어 매주마다, 2주마다, 또는 3주마다의 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 추가적인 용량을 투여하는 과정을 포함한다. 기타 복용량 섭생이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행은 통상적인 기술 및 검정을 통해 용이하게 모니터링된다.

[0551] 활성 성분이 단독으로 투여되는 것이 가능하지만, 이는 약제학적 제형 또는 조성물 중에 존재하는 것이 바람직하다. 따라서, 발명은 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제(diluent), 부형제 또는 담체(본원에서 종합적으로 "담체" 재료로 지칭됨)를 포함하는 약제학적 제형 또는 조성물을 제공한다. 발명의 약제학적 조성물은 약제학적 제형의 형태를 취할 수 있다.

[0552] 그러므로, 일 구현예에서 발명은 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0553] 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 예방에서 사용하기 위한, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.

[0554] 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 방법이 제공되며, 이는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료를 위한 방법이 제공되며, 이는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 예방을 위한 방법이 제공되며, 이는 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의, 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 발명의 약제학적 조성물은 하기에 기재된 바와 같은 약제학적 제형의 형태를 취할 수 있다.

[0555] 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료 또는 예방용 의약의 제조에서의, 발명의 ADC, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 치료용 의약의 제조에서의,

발명의 ADC, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다. 발명은 또한 본원에 기재된 바와 같은 질환 또는 장애의 예방용 의약의 제조에서의, 발명의 ADC, 또는 이의 이의 약제학적으로 허용 가능한 염(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 염)을 포함하는 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0556] 적합하게는 질환 또는 장애는 과증식성 장애, 예컨대 암이다. 일 적합한 구현예에서 암은 HER2 단백질을 발현하는 암이다.

[0557] 발명의 ADC, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 정맥내, 피부, 근육내 또는 피하 주사 또는 주입에 의해 투여될 수 있다. 활성 성분은 발열원-무함유이고 적합한 pH, 등장성 및 안정성을 갖는, 비경구적으로 허용 가능한 수용액의 형태로 있을 것이다. 당업자는, 필요에 따라, 예를 들어, 등장성 비히클, 예컨대 염화나트륨 주사제, 링거 주사제, 젖산 링거 주사제, 보존제, 안정화제, 완충제, 항산화제 및/또는 포함될 수 있는 기타 첨가제를 사용하여 적합한 용액을 잘 제조할 수 있다.

[0558] 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 기타 활성 제제, 예를 들어, 기타 치료제 또는 예방제를 추가로 포함한다.

[0559] 적합한 담체, 희석제, 부형제 등은 표준 약제학적 텍스트(text)에서 발견될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Additives, 2nd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2001 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA), Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, pub. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000]; 및 [Handbook of Pharmaceutical Excipients. 2nd edition, 1994]를 참조한다.

[0560] 본 발명의 또 다른 양태는, 당업자에게 널리 공지된 하나 이상의 기타 약제학적으로 허용 가능한 성분, 예를 들어, 담체, 희석제, 부형제 등과 함께, 적어도 하나의 [11C]-방사성표지된 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 혼합시키는 단계를 포함하는 약제학적 조성물을 만드는 방법에 관한 것이다. 별개의 단위(예를 들어, 정제 등)로서 제형화될 때, 각각의 단위는 활성 화합물의 사전결정된 양(복용량)을 함유한다.

[0561] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은, 정상적인 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 기타 문제 또는 합병증이 없이 합리적인 이익/위험 비율에 비례하여, 문제의 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과의 접촉 시 사용하기에 적합한 화합물, 성분, 재료, 조성물, 복용량 형태 등에 관한 것이다. 각각의 담체, 희석제, 부형제 등은 또한 제형의 기타 성분과 혼화 가능(compatible)하다는 의미에서 "허용 가능"해야만 한다.

[0562] 제형은 약학 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 이러한 방법은 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 하나 이상의 보조 성분을 구성하는 담체와 회합(association)시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 제형은 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 담체(예를 들어, 액체 담체, 미분 고체 담체 등)와 균일하고 직접적으로 회합시키고, 그 후에 필요한 경우 산물을 성형(shaping)시킴으로써 제조된다.

[0563] 비경구 투여(예를 들어, 주사 또는 주입에 의한)에 적합한 제형은 활성 성분이 용해되거나, 현탁되거나, 달리 제공되는 (예를 들어, 리포좀 또는 기타 미립자 내에서) 수성 또는 비-수성, 등장성, 발열원-무함유, 멸균 액체(예를 들어, 용액, 현탁액)를 포함한다. 이러한 액체는 기타 약제학적으로 허용 가능한 성분, 예컨대 항산화제, 완충제, 보존제, 안정제, 세균발육저지제, 현탁화제, 증점제, 및 제형을 의도된 수용자(recipient)의 혈액(또는 기타 관련 체액)과 등장성으로 만드는 용질을 추가적으로 함유할 수 있다. 부형제의 예는, 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등을 포함한다. 이러한 제형에서 사용하기에 적합한 등장성 담체의 예는 염화나트륨 주사액, 링거액, 또는 젖산화된 링거 주사액을 포함한다. 전형적으로, 액체 중 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 농도는 약 1 ng/ml 내지 약 10 μg/ml, 예를 들어, 약 10 ng/ml 내지 약 1 μg/ml이다. 제형은 단위-용량 또는 다중-용량의 밀봉된 용기(container), 예를 들어, 앰플 및 바이알로 제시될 수 있고, 사용 직전에, 멸균된 액체 담체, 예를 들어, 주사용수(water for injection)의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조된(동결건조된) 조건에서 보관될 수 있다. 즉흥적인 주사 용액 및 현탁제는 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0564] 제형은 신속 또는 느린 방출; 즉시, 지연된, 적시의, 또는 지속된 방출; 또는 이들의 조합을 제공하도록 제조될 수 있다.

[0565] 일부 구현예에서 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 경구로 투여될 수 있다. 경구 투여용 약

제학적 조성물은 정제, 캡슐, 분말 또는 액체 형태로 있을 수 있다. 정제는 고체 담체 또는 항원보강제를 포함할 수 있다. 액체 약제학적 조성물은 일반적으로 액체 담체, 예컨대 물, 석유, 동물성 또는 식물성 오일, 미네랄 오일 또는 합성 오일을 포함한다. 생리식염수 용액, 덱스트로스 또는 기타 당류 용액 또는 글리콜, 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜이 포함될 수 있다. 캡슐은 고체 담체, 예컨대 젤라틴을 포함할 수 있다.

[0566] 일 적합한 구현예에서 투여는 주입 또는 주사, 특히 주사 볼루스(bolus) 주사에 의해 이루어진다.

[0567] 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 다음의 유리한 특성 중 하나 이상을 나타낼 것으로 예상된다:

[0568] - *생체내* 세포독성 활성, 예를 들어, 생물학적 실시예 2의 마우스 이종이식(xenograft) 모델에서 입증된 바와 같음; 및

[0569] - *생체내* 내약성(tolerability), 예를 들어, 생물학적 실시예 2, 3, 10, 11, 12, 및 13의 마우스 이종이식 모델, 및 생물학적 실시예 9의 원숭이 모델에서 입증된 바와 같음;

[0570] - 다양한 암 세포주에 대한 *생체내* 세포독성, 예를 들어, 생물학적 실시예 4, 6, 7 및 14에서 나타난 바와 같음;

[0571] - 공지된 대조군과 비교하여 위암 오가노이드에 대해 개선된 효능, 예를 들어, 생물학적 실시예 8에서 나타난 바와 같음; 및

[0572] - 생물학적 실시예 6에서 나타난 바와 같은 개선된 방관자 효과.

[0573] 상기 특성은 발명의 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을, 과증식성 장애, 예컨대 암, 또는 인간 NMT의 억제가 치료적 또는 예방적 효과를 제공하는 기타 질환 또는 장애의 치료 또는 예방(예를 들어, 치료)에서 사용하기에 적합하게 만들 것으로 예상된다.

[0574] **실시예**

[0575] **약어**

[0576]	ALT	알라닌 트랜스아미나아제
[0577]	AST	아스파르트산염 트랜스아미나아제
[0578]	ALP	알칼리 포스파타아제
[0579]	GGT	감마-글루타밀 트랜스퍼라아제
[0580]	CK	크레아티닌 키나아제
[0581]	LDH	젖산 탈수소효소
[0582]	TP	총 단백질
[0583]	ALB	알부민
[0584]	GLO	글로불린
[0585]	A/G	알부민/글로불린 비율
[0586]	TBIL	총 빌리루빈
[0587]	BU	혈액 요소성 질소(blood urea nitrogen)
[0588]	CRE	크레아티닌
[0589]	BUN/C	혈액 요소성 질소/크레아티닌 비율
[0590]	GLU	글루코스
[0591]	CHO	콜레스테롤
[0592]	TG	트리글리세라이드

[0593] Na 나트륨

[0594] K 칼륨

[0595] Cl 염화물

[0596] Ca 칼슘

[0597] P 인산염

[0598] WBC 백혈구

[0599] ABNEUT 호중구

[0600] ABLYMP 림프구

[0601] ABMONO 단핵구

[0602] ABBASO 호염구

[0603] ABEOS 호산구

[0604] PLT 혈소판

[0605] MPV 평균 혈소판 용적(mean platelet volume)

[0606] RBC 적혈구

[0607] HCT 적혈구 용적률(haematocrit)

[0608] HGB 혈색소

[0609] MCV 평균 혈구 용적(mean corpuscular volume)

[0610] MCH 평균 혈구 헤모글로빈(mean corpuscular hemoglobin)

[0611] MCHC 평균 혈구 혈색소 농도

[0612] ABRETIC 망상적혈구

[0613] QW 1주에 1회

[0614] **실시예 화합물의 합성**

[0615] **일반적인 실험 상세 내용**

[0616] *LC-MS*

[0617] 염기 조건 하에서 정제를 필요로 하는 화합물은 전형적으로 YMC 액터스 트리아트(Actus Triart) C18 5 μm(20 x 250 mm) 컬럼 또는 제미니(Gemini) NX 5 μm C18(100 x 30 mm) 컬럼이 장착된 LC-MS 시스템 상에서 20 mM 중탄산암모늄을 함유한 수 중 아세토니트릴의 구배 용리(gradient elution)를 사용하여(30 min 동안 10-45%, 그 후에 2분 동안 95% 아세토니트릴) 정제하였다.

[0618] *HPLC*

[0619] 특정한 화합물의 순도는 타이에이클립스 익스텐드(TyeEclipse Extend) 또는 XDB 5 μm C18(150 x 4.6 mm), X브릿지(Xbridge) 5 μm C18(100 x 4.6 mm), 조르박스 익스텐드(Zorbax Extend) 5 μm C18(150 x 4.6 mm), 또는 시마즈(Shimadzu) L 컬럼 2 ODS 5 μm C18(150x4.6 mm) 컬럼에 의해 10 mM 암모늄 아세테이트를 함유하는 수 중의 아세토니트릴의 15 min(HPLC B), 17 min(B1) 및 18 min(B3)에 걸친 구배 용리를 사용하여 결정하였다.

[0620] 특정한 화합물의 순도는 분석 HPLC에 의해 포로쉘(Poroshell) 120 2.7 μm EC18(100 x 4.6 mm), 루나 오메가 폴라(Luna Omega Polar) 3 μm C18(100 x 4.6 mm), X브릿지 5 μm C18(150 x 4.6 mm) 또는 선파이어(Sunfire) 5 μm C18(100 x 4.6 mm)을 사용하여 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 수 중의 아세토니트릴의 12 min(HPLC A), 14 min(A1) 또는 17 min(A2) 및 16 min(A4)에 걸친 구배 용리를 사용하여 결정하였다.

[0621] 특정한 화합물의 순도는 분석 HPLC에 의해 제미니 NX 3 μm C18(100 x 4.6 mm) 컬럼을 사용하여 0.05% 포름산을 함유하는 수 중의 아세토니트릴의 16 min(A6)에 걸친 구배 용리를 사용하여 결정하였다.

[0622] *NMR*

[0623] ^{1}H NMR 및 ^{13}C 스펙트럼은 400 MHz 및 101 MHz 각각에서 장치 상에서 달리 명시하지 않는 한 실온에서 기록하고 잔류 용매 신호에 대해 참조하였다. 데이터는 다음과 같이 나타낸다: ppm의 화학적 이동, 통합(integration), 다중도(multiplicity)(br = 광범위(broad), s = 단일선(singlet), d = 이중선(doublet), t = 삼중선(triplet), q = 사중선(quartet), p = 오중선(pentet), m = 다중선(multiplet) 및 Hz의 커플링 상수(coupling constant).

[0624] ADT 시험 방법

[0625] *SEC-HPLC*

[0626] 컬럼: GFC3000 4x3 mm 카트리지(cartridge)(페노메넥스(Phenomenex))가 있는 시큐리티 가드(security guard) 컬럼(머크(MERCK) 822858)과 조합된 토소(TOSOH) TSK겔(gel) G3000SWXL 7.8 mm x 30 cm 5 μm 입자(머크 808541); 완충액: 0.2M 인산염 0.25M KCl 10% IPA; 구배: 25℃에서 이소크라틱(Isocratic)@0.5 ml/min. 시료 로드는 214 nm 신호로부터 결정된 단량체 및 농도를 이용해 대략 10 μg이었다. 피크 통합에 기반하여 보고된 단량체 및 항체의 보정 곡선에 기반한 [ADC] mg/ml.

[0627] *잔여 NMT 억제제에 대한 RP-HPLC*

[0628] 컬럼: 키네텍스(Kinetex)® 2.6 μm C8 100Å, LC 컬럼 50 x 4.6 mm,(페노멕스 00B-4497-E0); 이동상 A 수 중 0.05% TFA; 이동상 B CAN 중 0.05% TFA; 60° C에서 2 ml/min에서의 구배:

[0629]

시간	%B
0.00	5
8.00	95
8.10	100
9.00	100
9.10	5
10.00	5

[0630] 50 μl 시료(ADC 또는 PBS/PS20 매트릭스) +2 μl 5M NaCl +150 μl 차가운 MeOH(-20℃ 냉동고로부터). 30분 동안 -20℃에서 인큐베이션(incubation)함. 30분 동안 4℃에서 21,000g에서 원심분리함. 125 μl의 상층액을 추출하고 125 μl WFI과 혼합하였다. 이것의 100 μl를 키네텍스 컬럼 상으로 주사하였다. 데이터를 214 nm에서 분석하고 시료 중 잔여의 NMT 억제제를 관련 NMT 억제제-링커의 외부 보정 곡선으로부터 추정하였다. 결과를 ADC 농도 및 계산된 DAR을 사용하여 유리 및 결합에 비한 유리 백분율로서 표현하여 결합 NMT 억제제의 양을 결정하였다.

[0631] *평균 DAR(약물 항체 비율) 계산을 위한 HIC-HPLC*

[0632] 이 방법은 평균 DAR을 결정하기 위한 PLRP-HPLC 방법에 대한 대안으로서 사용될 수 있다.

[0633] **컬럼**: 토소 부틸-NPR 4.6 mm x 3.5 cm, 2.5 μm 입자 크기(머크 822855); 이동상 A: 1.5 M (NH4)2SO4, 25 mM NaPi, pH 6.95 ± 0.05; 이동상 B: 25 mM NaH2PO4 pH 6.95 ± 0.05 + 25 % IPA; 25℃ 0.8 ml/min에서의 구배:

[0634]

시간	% B
0	0
12	100
12.1	0
18	0

[0635] 로드 카트리지. 10 μg 및 결과를 보고하고 / 214 nm에서 분석하였음.

[0636] *평균 DAR 계산에 대한 RP-HPLC*

[0637] 컬럼 - PLRP-S 2.1 mm x 5 cm, 5 μm(아질런트(Agilent) PL1912-1502); 이동상 A: 수 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 80℃, 1 mL/min에서의 구배:

시간	% B
0	22.5
2	22.5
21.5	49.5
22.5	90.0
26.5	90.0
27.5	22.5
32.0	22.5

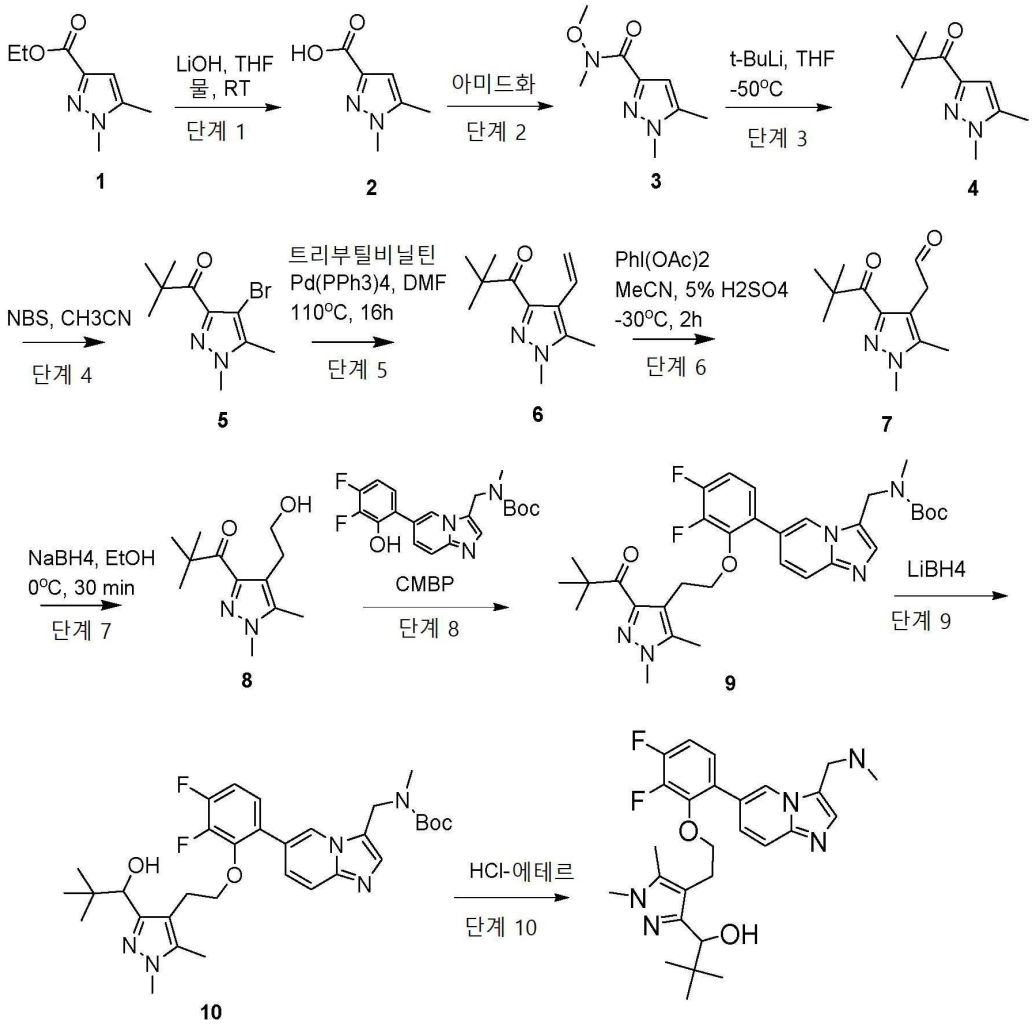
[0638]

[0639] 0.5M 트리스(Tris), pH 8.0로 50 μL까지 만들어진 ~10 ug의 시료(ADC) + 5 μl 0.1M DTT를 15분 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 그 후에 시료를 49% 물, 49% 아세토니트릴, 2% 포름산으로 1:1 희석하였다(+50 μL). 그 후에 이 용액의 20 ul를 RP-HPLC 컬럼 상으로 주사하였다. 데이터를 214 nm에서 분석하였고 평균 DAR을 계산하였다.

[0640] *엔도톡신 속도론적 비색법(kinetic chromogenic) 검정*

[0641] 엔도톡신을 엔도세이프(Endosafe) PTS 엔도톡신 시스템을 사용하여 속도론적 비색법 LAL 검정에 의해 결정하였다. ADC는 LAL 시약 수 중에서 10배 희석하였다. 모든 시료를 0.01 - 1 EU/mL 카트리지 상에서 분석하였다. EU/mL 값을 ADC[P] mg/mL로 나눔으로써 EU/mg으로 변환하였다.

[0642] **NMT 억제제 1의 제조: 1-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올**



[0643]

[0644] **단계 1 - 중간체 (2): 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카복실산**

[0645] **절차**: 실온에서 THF : 물(4:1)(280 ml, 70 ml) 중의 에틸 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카복실레이트(중간체 (1))(20.0 g, 118.984 mmol)의 용액에 에탄올(0.4 ml) 및 LiOH.H2O(9.985 g, 237.968 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC/LCMS는 SM의 완전한 소비를 나타내었다. 0℃에서 반응 혼합물을 3N HCl(pH ~2)로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 담황색 고체로서 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카복실산 (2)(16 g, 99%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 12.42 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

[0646] **단계 2 - 중간체 (3): N-메톡시-N,1,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사미드**

[0647] **절차**: 테트라하이드로푸란(350.0 ml) 중의 1,5-디메틸-1H-피라졸-3-카복실산(중간체 (2))(16.6 g, 118.571 mmol)의 교반된 용액에 N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(17.34 g, 177.857 mmol)을 첨가하였다. 트리에틸아민(82.633 ml, 592.857 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 염산염(34.095 g, 177.857 mmol) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(24.032 g, 177.857 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 16h 동안 RT에서 교반하였다. TLC를 검사하여 산물의 형성을 나타내었다. 반응을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 원료를 DCM 중의 5% MeOH를 사용하여 콤비플래시에 의해 정제하여 담황색 고체로서 N-메톡시-N,1,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사미드(3)(15.0 g, 69.05%)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.41 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LCMS (NH4Oac:CAN): M+H=184, 5 min 실행에서 Rt= 2.17 min.

[0648] **단계 3 - 중간체 (4): 1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온**

[0649] **절차**: 테트라하이드로푸란(150.0 ml) 중의 N-메톡시-N,1,5-트리메틸-1H-피라졸-3-카복사미드(중간체 (3))(15.0 g, 81.922 mmol)의 교반된 용액을 -50℃까지 냉각시키고 -50℃에서 t-부틸리튬(펜탄 중 1.7M)(96.379 ml,

163.844 mmol)을 첨가하였다. 그 후에 반응 혼합물을 2시간 동안 -50℃에서 교반하였다. TLC를 검사하여 산물의 형성을 나타내고 반응 혼합물을 sat. NH4Cl 용액으로 퀀칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 원료를 DCM 중의 5% MeOH를 사용하여 콤비플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 담황색 고체로서 1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 (4)(6.0 g, 40.63%)를 산출하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.45 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); LCMS (HCOOH:CAN): M+H=181, 3 min 실행에서 Rt= 1.86 min.

[0650] **단계 4 - 중간체 (5): 1-(4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온**

[0651] **절차**: 아세토니트릴(100.0 ml) 중의 1-(1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(중간체 (4))(6.0 g, 33.309 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드(6.191 g, 34.975 mmol)를 아주 차가운 조건에서 조금씩(portion wise) 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반하였다. TLC 및 LCMS를 검사하여 산물의 형성을 나타내었다. 그 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 Sat.NaHCO3 용액, 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 진공 하에서 농축하여 황색 고체 화합물로서 1-(4-브로모-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 (5)(8.0 g, 92.68%)를 산출하였고 이를 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.86 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (NH4Oac:CAN): M+H=259, 5 min 실행에서 Rt= 3.59 min.

[0652] **단계 5 - 중간체 (6): 1-(1,5-디메틸-4-비닐-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온**

[0653] **절차**: 실온에서 건조 N,N-디메틸포름아미드(100.0 ml) 중의 1-(1,5-디메틸-4-비닐-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(중간체 (5))(7.0 g, 27.129 mmol)의 용액에 트리부틸비닐틴(17.2 ml, 54.257 mmol)을 첨가하였다. 그 후에 아르곤을 15 min 동안 반응 혼합물을 통해 퍼징(purging)하고 Pd(PPh3)4(3.133 g, 2.713 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 110℃에서 교반하였다. TLC를 검사하여 시작 재료가 소비되었음과 원하는 산물의 형성을 나타내었다. 그 후에 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 플루오르화칼륨 용액으로 세척하고 침전물을 신트레(cintre)를 통해 여과시키고 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 원료를 10% 에틸 아세테이트-헥산 중에서 컬럼 크로마토그래피(100-200)에 의해 정제하여 1-(1,5-디메틸-4-비닐-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 (6)(5.0 g, 89.35%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.96-6.89 (m, 1H), 5.29-5.20 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (HCOOH:CAN): M+H=207, 3 min 실행에서 Rt= 2.19 min.

[0654] **단계 6 - 중간체 (7): 2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)아세트알데하이드**

[0655] **절차**: -30℃에서 아세토니트릴(60.0 ml) 중의 1-(1,5-디메틸-4-비닐-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(중간체 (6))(4.1 g, 19.903 mmol) 및 (디아세톡시요오도)벤젠(6.729 g, 20.898 mmol)의 용액에 5% 황산(3.525 ml)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 -30℃에서 교반하였다. 반응이 완료되면, 잔여물을 에틸 아세테이트로 처리하고 포화된 중탄산나트륨 용액, 물 및 염수 용액으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하고 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 중에서 농축하여 2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)아세트알데하이드 (7)(2.7 g, 61.03%)을 얻었다. 그 후에 이 분획을 정제 없이 다음 단계를 위해 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (NH4Oac:CAN): M+H=223, 3 min 실행에서 Rt= 1.86 min.

[0656] **단계 7 - 중간체 (8): 1-(4-(2-하이드록시에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온**

[0657] **절차**: 에탄올(60.0 ml) 중의 2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)아세트알데하이드(중간체 (7))(2.7 g, 12.162 mmol)의 용액에, 수소화붕소나트륨(0.460 g, 12.162 mmol)을 아주 차가운 조건에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 min 동안 0℃에서 교반하였다. 반응이 완료되면, 혼합물을 중탄산나트륨 용액으로 퀀칭하고 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 염수로 세척하고 진공 중에서 농축하여 원료를 얻었다. 이 회분(batch)을 DCM 중의 2% MeOH를 사용하여 콤비 플래시에 의해 정제하여 무색 오일로서 1-(4-(2-하이드록시에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온 (8)(2.1 g, 76.98%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 4.46 (t, 1H), 3.77 (s, 3H) 3.36 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); LCMS (HCOOH:CAN): M+H=225, 3 min 실행에서 Rt= 1.81 min.

[0658] **단계 8 - 중간체 (9): tert-부틸((6-(2-(2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)에톡시)-3,4-디플루오로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트**

[0659] **절차**: 실온에서 톨루엔(40.0 ml) 중의 1-(4-(2-하이드록시에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-온(중간체 (8))(2.3 g, 10.268 mmol) 및 tert-부틸((6-(3,4-디플루오로-2-하이드록시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트(3.994 g, 10.268 mmol)의 교반된 용액에 CMBP(5.382 ml, 20.536 mmol)를 첨가하였고 반응 혼합물을 16시간 동안 110℃에서 교반하였다. TLC 및 LCMS는 산물의 형성을 나타내고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물, 염수로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 원료를 5% MeOH-DCM을 사용하여 콤비플래시에 의해 갈색의 끈적한 검으로서 tert-부틸((6-(2-(2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)에톡시)-3,4-디플루오로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트(9)(3.0 g, 49.05%)로 정제하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.50-8.42 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 4.76 (s, 2H), 3.92 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.81 (t, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.19 (s, 9H); LCMS (HCOOH:CAN): M+H=596, 5 min 실행에서 Rt= 1.75 min.

[0660] **단계 9 - 중간체 (10): tert-부틸((6-(3,4-디플루오로-2-(2-(3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트**

[0661] **절차**: 메탄올(25.0 ml) 중의 tert-부틸((6-(2-(2-(1,5-디메틸-3-피발로일-1H-피라졸-4-일)에톡시)-3,4-디플루오로페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트(중간체 (9))(2.5 g, 4.202 mmol)의 용액에 수소화붕소리튬(0.458 g, 21.008 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 5h 동안 주위 온도에서 교반하였다. 반응이 완료되면, 용매를 증발시키고 DCM으로 희석하고 중탄산나트륨 용액, 물, 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하여 조 산물을 얻었다. 조 산물을 DCM 중의 5% MeOH를 사용하여 프렙(prep) TLC에 의해 정제하여 tert-부틸((6-(3,4-디플루오로-2-(2-(3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트 (10)(1.9 g, 75.66%)을 산출하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.55-8.45 (brs, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.35-7.25 (brs, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.60-2.52 (brs, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.74 (s, 9H); LCMS (NH4Oac:CAN): M+H=598, 5 min 실행에서 Rt= 3.75 min.

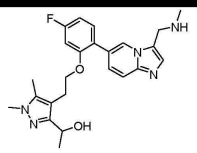
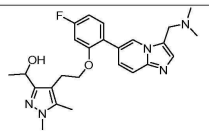
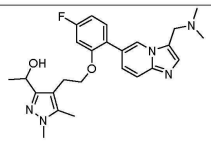
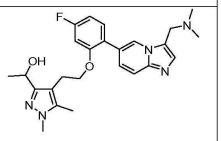
[0662] **단계 10 - NMT 억제제 1: 1-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올**

[0663] **절차**: 0℃에서 디에틸 에테르(10.0 ml) 중의 tert-부틸((6-(3,4-디플루오로-2-(2-(3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일)에톡시)페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)메틸)(메틸)카바메이트 (10)(1.2 g, 2.009 mmol)의 용액에 디에틸 에틸 에테르(40.0 ml) 중의 2M HCl을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3h 동안 rt에서 교반하였다. TLC 및 LCMS는 시작 물질이 소비되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에서 증발시켜 원료를 얻었다. 원료를 디에틸 에테르로 연마하고 동결건조하여 담황색 고체(HCl 염)로서 1-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올(1.04 g, 96.93 mmol, 49%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.02-9.96 (brs, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.44 (s, 1H) 8.08 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 4.75 (s, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 0.76 (s, 9H); LCMS (HCOOH:CAN): M+H=498, 5 min 실행에서 Rt= 2.54 min; HPLC RT(B3) 8.739 min.

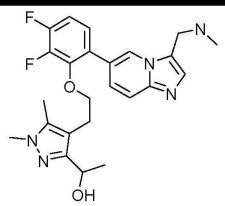
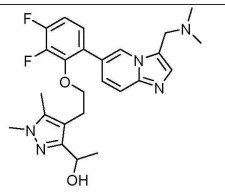
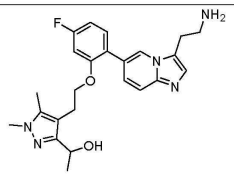
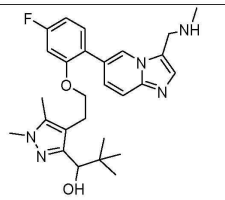
[0664] 다음의 화합물을 NMT 억제제 1에 대해 기재된 것과 유사한 방법을 사용함으로써 만들었다:

[0665] [표 1]

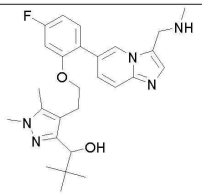
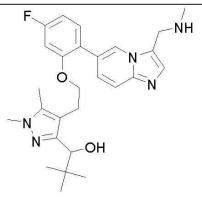
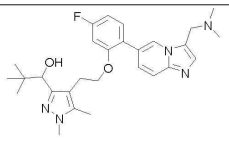
[0666] NMT 억제제

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
2	1-{4-[2-(5-플루오로-2-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}에탄-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.54 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.73 (t, 2H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.13 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.29 (d, 3H).
3	1-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에탄-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.48 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.84 (d, 1H), 4.66 (t, 1H), 4.08 (t, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.89-2.79 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.87 (s , 3H), 1.29 (d, 3H).
4	(이성질체 1) 1-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에탄-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.54 (s, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.73 (t, 2H), 4.68-4.62 (m, 2H), 4.13 (t, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.29 (d, 3H).
5	(이성질체 2) 1-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에탄-1-올		

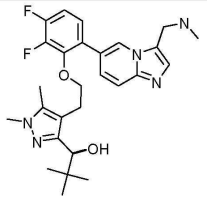
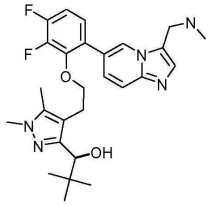
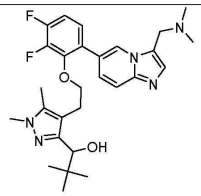
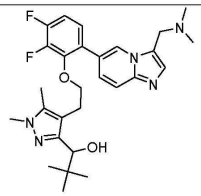
[0667]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
6	1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}에탄-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.95-9.80 (brs, 2H), 9.22 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.57-4.51 (m, 2H), 4.03 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.75-2.66 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.19 (d, 3H).
7	1-(4-(2-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에탄-1-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.49 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37-7.25 (m, 3H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.61-4.51 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.73 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.79 (s, 3H), 1.21 (d, 3H).
8	1-(4-(2-(2-(3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)에탄-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.95 (s, 1H), 8.19 (brs, 3H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.96 (t, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.13 (t, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.44 (t, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (d, 3H).
9	1-(4-(2-(5-플루오로-2-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 10.06-9.65 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.99 (t, 1H), 4.88

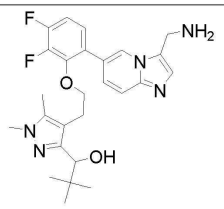
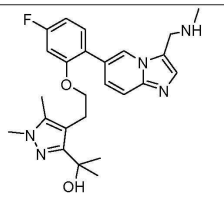
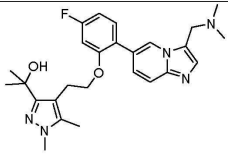
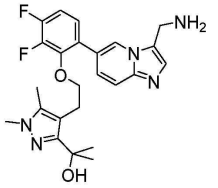
[0668]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
	메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		(s, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.86 (s, 9H).
10	(이성질체 1) 1-(4-(2-(5-플루오로-2-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.79 (bs, 2H), 9.20 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 4.74 (bs, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.62 (t, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.85 (s, 9H).
11	(이성질체 2) 1-(4-(2-(5-플루오로-2-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		
12	1-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.50 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.85 (d, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.13-3.98 (m, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.15 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 0.87 (s, 9H).

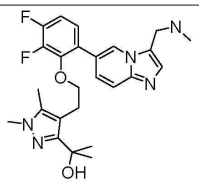
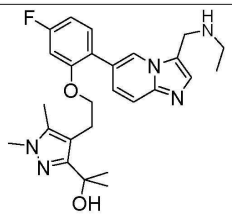
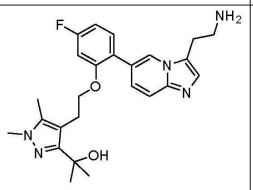
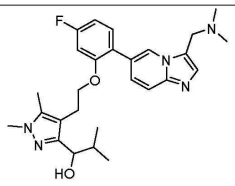
[0669]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
13	(이성질체 1): 1-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 9.83 (bs, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.47-7.38 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 1H), 2.73-2.52 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 0.76 (s, 9H).
14	(이성질체 2): 1-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		
15	(이성질체 1) 1-(4-(2-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) d 8.53 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.32-7.24 (m, 2H), 4.635 (d, 1H), 4.08 (d, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.80 (s, 3H), 0.76 (s, 9H).
16	(이성질체 2) 1-(4-(2-(6-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		

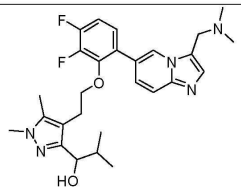
[0670]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
17	1-(4-(2-(6-(3-(아미노메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-2,3-디플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)-2,2-디메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.95-8.77 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48-7.35 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.72-2.61 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 0.77(s, 9H).
18	2-(4-(2-(5-플루오로-2-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H) 7.04 (d, 1H), 6.87 (t, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.87 (s , 3H), 1.40 (s, 6H).
19	2-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.49 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.87 (s , 3H), 1.39 (s, 6H).
20	2-[4-(2-{6-[3-(아미노메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-2,3-디플루오로페녹시}에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일]프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.54 (s, 1H), 7.55 (d,1H), 7.47 (s, 1H) 7.31 (m, 3H), 4.66 (brds, 1H) 4.07 (s, 2H), 3.95 (t, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.40

[0671]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
			(brds,1H), 1.81 (s, 3H), 1.28(s, 6H).
21	2-(4-(2-(2,3-디플루오로-6-(3-((메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.52 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35-7.25 (m, 3H), 4.64 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.95 (d, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.83 (t, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.28 (s, 6H).
22	2-{4-[2-(2-{3-[(에틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-5-플루오로페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.51 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.32 (d, 1H) 7.05 (d, 1H), 6.878 (t, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.12 (t, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 2.55 (q,2H) 2.26(s, 3H), 1.87 (s , 3H), 1.40 (s, 6H), 1.01(t, 3H).
23	2-(4-(2-(2-(3-(2-아미노에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일)프로판-2-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44-7.41 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.86 (t, 1H), 4.89-4.85 (brs, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.97-2.87 (m, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).
24	1-(4-(2-(2-(3-((디메틸아미노)메틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-5-플루오로페녹시)에틸)-1,5-디메틸-1H-피		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.46 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.85 (t, 1H), 4.82

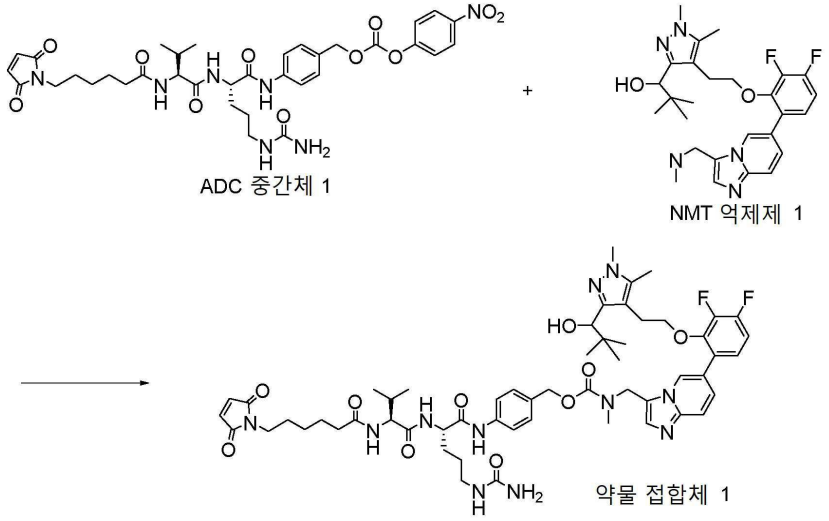
[0672]

NMT 억제제	화학명	구조	특징화 데이터
	라졸-3-일)-2-메틸프로판-1-올		(d, 1H), 4.11-3.94 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.88-2.71 (m, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.98-1.81 (m, 4H), 0.91 (d, 3H), 0.63 (d, 3H).
25	1-{4-[2-(2,3-디플루오로-6-{3-[(메틸아미노)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}페녹시)에틸]-1,5-디메틸-1H-피라졸-3-일}-2-메틸프로판-1-올		^{1}H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.55 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51(s, 1H), 7.31(m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.03(s,2H), 3.94 (m,2H), 3.88 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (t, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.84 (d, 3H), 0.52 (d, 3H).

[0673]

[0674] NMT 억제제 1 내지 25는 EP 특허 출원 번호 22194959.7호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있으며, 이의 전체 내용은 NMT 억제제의 합성 및 활성을 기재하는 목적을 위해 참조로 통합된다.

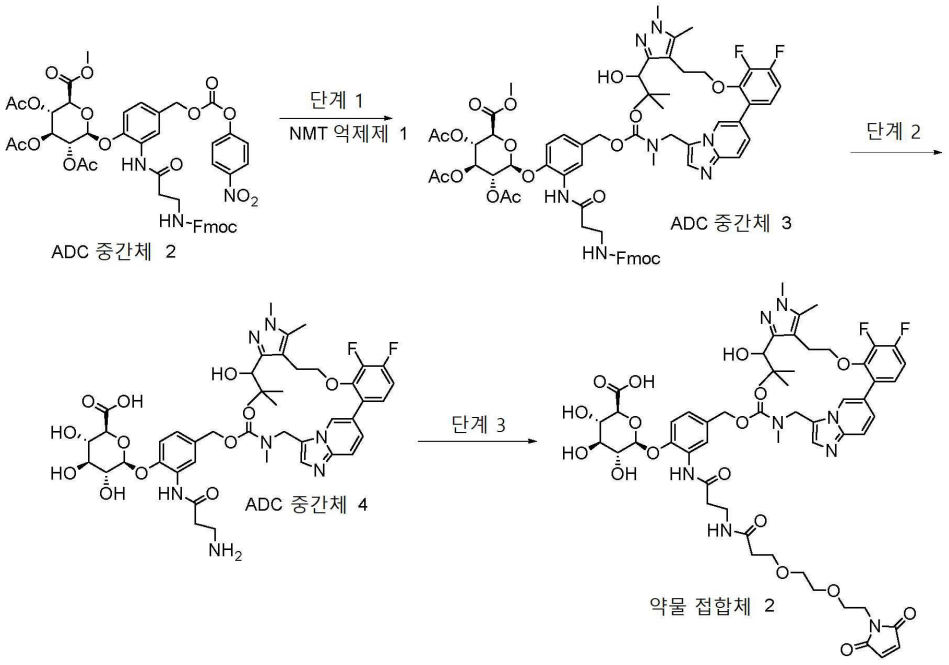
[0675] **약물 접합체 1의 합성**: {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}-N-메틸카바메이트:



[0676]

[0677] 무수 DMF(2 mL) 중의 {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 4-니트로페닐 카보네이트 수화물(ADC 중간체 1, 문헌 [Synlett, 2009, No. 18, pp 3050-3051]에 기재된 바와 같은 표준 카보네이트 형성 조건을 사용하여 상업적으로 이용 가능한 (N-[(1S)-1-{[(1S)-4-(카바모일아미노)-1-{[4-(하이드록시메틸)페닐]카바모일}부틸]카바모일}-2-메틸프로필]-6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미드로부터 제조됨, 12 mg, 16 mmol)의 용액에 NMT 억제제 1(8 mg, 16 mmol), 이어 DIEA(8.4 mL) 및 HOAt(1 mg)를 첨가하였고, 반응을 실온(22℃)에서 교반하였다. 16h 후, 혼합물을 RP-HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 {4-[(2S)-5-(카바모일아미노)-2-[(2S)-2-[6-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)헥산아미도]-3-메틸부탄아미도]펜탄아미도]페닐}메틸 N-{[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}-N-메틸카바메이트(약물 접합체 1)(10.5 mg)를 제공하였다. 약물 접합체 1은 당업자에게 공지되고 본원에서 기재된 방법, 예컨대 ADC 실시예 1 또는 ADC 실시예 2에 대해 기재된 것을 사용하여 항체와의 반응에 의해 ADC를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0678] **약물 접합체 2의 합성**: (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-[3-(3-{2-[2-(2,5-디옥소-2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)에톡시]에톡시}프로판아미도)프로판아미도]페녹시)-3,4-디하이드록시-2-메틸사이클로헥산-1-카복실산(수화물로서)



[0679]

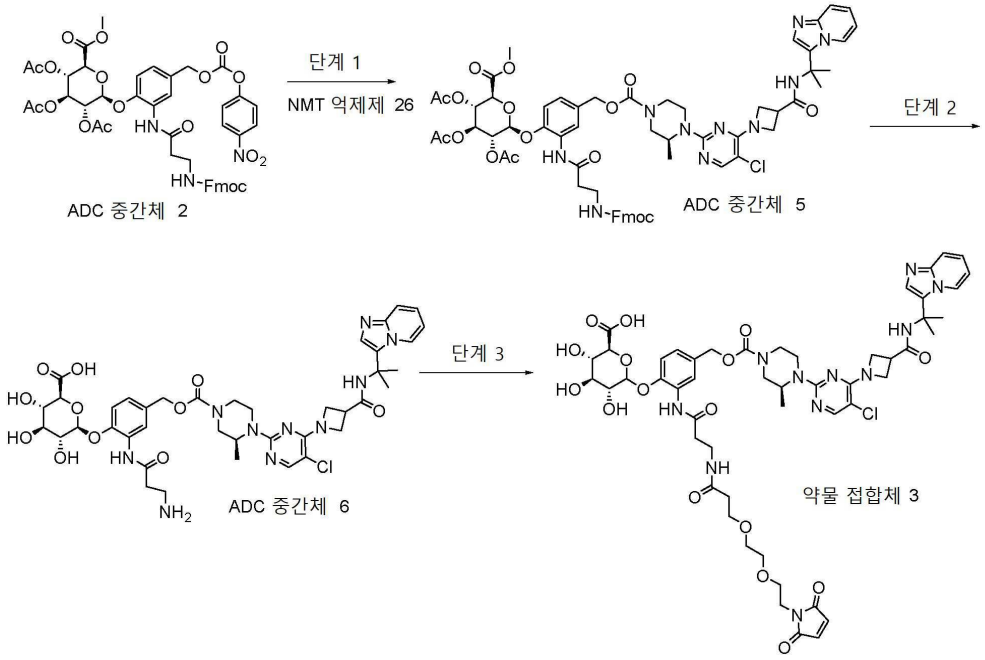
[0680] **단계 1**: 무수 DMF(2 mL) 중의 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)-4-({[(4-니트로페녹시)카보닐]옥시}메틸)페녹시]-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산(ADC 중간체 2, 100 mg, 0.11 mmol)(문헌 [Bioconjugate Chem., 2006, 17, 831-840])의 용액에 NMT 억제제 1(50 mg), 이어 DIEA(40 mL) 및 HOAt(3 mg)를 첨가하였고, 반응을 실온(22℃)에서 교반하였다. 16h 후, 혼합물을 RP-HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)페녹시)-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산(ADC 중간체 3)(107 mg)을 제공하였다.

[0681] **단계 2**: (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)페녹시)-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산(ADC 중간체 3, 105 mg)을 아세토니트릴/물(6/4, v/v, 4 mL) 중에 용해시키고, NaOH(1N, aq., 0.5 mL)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 8h 동안 실온에서 교반하였다. HCl(디옥산 중 4 N, 0.1 mL)을 첨가하였고, 혼합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-아미노프로판아미도)-4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}페녹시]-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산(ADC 중간체 4)(TFA 염, 42 mg)을 제공하였다.

[0682] **단계 3**: 아세토니트릴/물(6/4, v/v, 2 mL) 중의 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-[2-(3-아미노프로판아미도)-4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일]에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}페녹시]-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산(ADC 중간체 4, 40 mg)의 용액에 Mal-PEG2-OSu(15 mg), 이어 DIEA(14 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1h 동안 실온에서 교반하였고, RP-HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 (1S,2R,3S,4R,5R)-5-(4-{[({[6-(3,4-디플루오로-2-{2-[3-(1-하이드록시-2,2-디메틸프로필)-1,5-디메틸-1H-피라졸-4-일] 에톡시}페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]메틸}(메틸)카바모일)옥시]메틸}-2-(3-{[(9H-플루오렌-9-일옥시)카보닐]아미노}프로판아미도)페녹시)-2,3,4-트리하이드록시사이클로헥산-1-카복실산 수화물(약물 접합체 2)(36 mg)을

제공하였다.

[0683] **약물 접합체 3의 합성**



[0684]

[0685] **단계 1**: 무수 DMF 중의 ADM 중간체 2(문헌 [*Bioconjugate Chem.*, **2006**, *17*, 831-840])의 용액에 NMT 억제제 26, 이어 DIEA 및 HOAt를 첨가하였고, 반응을 실온(22℃)에서 교반하였다. 16h 후, 혼합물을 RP-HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 ADC 중간체 5를 제공하였다.

[0686] **단계 2**: ADC 중간체 5를 아세토니트릴/물(6/4, v/v) 중에 용해시키고, NaOH(1N, aq.)를 실온에서 적가하였다. 혼합물을 8h 동안 실온에서 교반하였다. HCl(디옥산 중 4 N)을 첨가하고, 혼합물을 RP-HPLC에 의해 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 (ADC 중간체 6)을 제공하였다.

[0687] **단계 3**: 아세토니트릴/물(6/4, v/v) 중 ADC 중간체 6의 용액에 Mal-PEG2-OSu, 이어 DIEA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1h 동안 실온에서 교반하고, RP-HPLC에 의해 직접적으로 정제하여 동결건조 후 백색 고체로서 약물 접합체 3을 제공하였다.

[0688] **ADC 실시예 1의 제조 - 트라스투주맙-NMT 억제제 ADC(DAR 5)**

[0689] 트라스투주맙을 구매하고 재구성(reconstitution)하여 25 mg/mL 용액을 수득하였다. 5% v/v의 500 mM 트리스, 25 mM EDTA, pH 8.5를 첨가하여 환원 및 접합에 앞서 pH를 조정하였다. 항체에 대해 2.5 몰당량(molar equivalent)의 TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀)을 수 중 10 mM 스톡(stock)으로부터 첨가하고 항체를 90분 동안 환원되도록 두었다. 8 몰당량의 약물 접합체 2를 DMA(디메틸아세트아미드) 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하고 환원된 항체가 60분 동안 접합되도록 허용하였다. 8 몰당량의 NAC(N-아세틸시스테인)을 수 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하여 미반응 약물 접합체 2를 퀀칭하고 20분 동안 반응하도록 허용하였다. 접합체를 PBS 중에서 평형화된 슈퍼덱스(Superdex) 200PG 컬럼을 사용하여 분취용(preparative) SEC(크기 배제 크로마토그래피)에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 단백질을 풀링(pooling)하고 등급 A 층류(laminar flow) 하에서 적합하게 크기가 0.2 μm인 PES 필터를 통해 최종 여과하였다(직접적 크로마토그래피 / FIL-S-PES-022-13-100-S). 최종 산물을 QC 시험을 위해 샘플링하였다 - SEC - HPLC에 의한 단량체 및 [ADC] mg/ml, PLRP에 의한 평균 DAR, RP-HPLC에 의한 잔여 NMT 억제제 1, 및 엔도세이프(Endosafe) 속도론적 비색법에 의한 엔도톡신.

[0690] **ADC 실시예 2의 제조 - 리툭시맙-NMT 억제제 ADC(DAR 5)**

[0691] 리툭시맙을 10 mg/mL 용액으로서 구매하였다. 5% v/v의 500 mM 트리스, 25 mM EDTA, pH 8.5를 첨가하여 환원 및 접합에 앞서 pH를 조정하였다. 항체에 대해 2.7 몰당량의 TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀)을 수 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하고 항체를 120분 동안 환원되도록 두었다. 8 몰당량의 약물 접합체 2를 DMA(디메틸아세트아미드) 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하고 환원된 항체가 60분 동안 접합되도록 허용하였다. 8 몰당량의 NAC(N-아세틸시스테인)을 수 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하여 미반응 약물 접합체 2를 퀀칭하고 20분 동안 반응하도록

허용하였다. 접합체를 30 mM 히스티딘, 0.25M 수크로즈 100 mM NaCl 중에서 평형화된 슈퍼덱스 200PG 컬럼을 사용하여 분취용 SEC(크기 배제 크로마토그래피)에 의해 정제하였다. 분획을 함유하는 단백질을 풀링(pooling)하고 등급 A 층류 하에서 적합하게 크기가 0.2 μm인 PES 필터를 통해 최종 여과하였다(직접적 크로마토그래피 / FIL-S-PES-022-13-100-S). 최종 산물을 QC 시험을 위해 샘플링하였다 - SEC - HPLC에 의한 단량체 및 [ADC] mg/ml, PLRP에 의한 평균 DAR, RP-HPLC에 의한 잔여 NMT 억제제 1, 및 엔도세이프 속도론적 비색법 검정에 의한 엔도톡신.

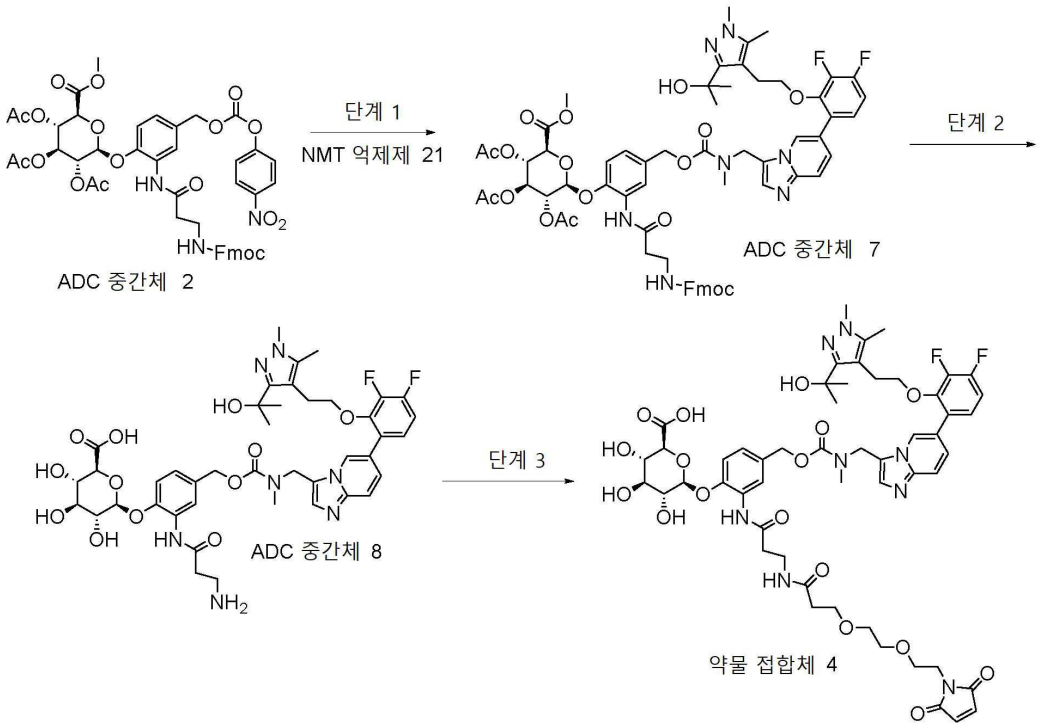
[0692] ADC 실시예 3을, 트라스투주맙 대신 항체로서 사시투주맙을 사용한 것을 제외하고 ADC 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[0693] ADC 실시예 4를, 트라스투주맙 대신 항체로서 이피나타맙을 사용한 것을 제외하고 ADC 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[0694] ADC 실시예 5를 약물 접합체 2 대신에 약물 접합체 3을 사용한 것을 제외하고 ADC 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[0695] **ADC 실시예 6의 제조**

[0696] ADC 실시예 6를 약물 접합체 4를 사용하여 제조하였다. 약물 접합체 4는 NMT 억제제 1 대신에 NMT 억제제 21을 사용한 것을 제외하고 약물 접합체 2와 같은 방법을 사용하여 제조하였다:



[0697]

[0698] 여기서 단계 1 내지 3은 약물 접합체 2에 대해 기재된 바와 같다.

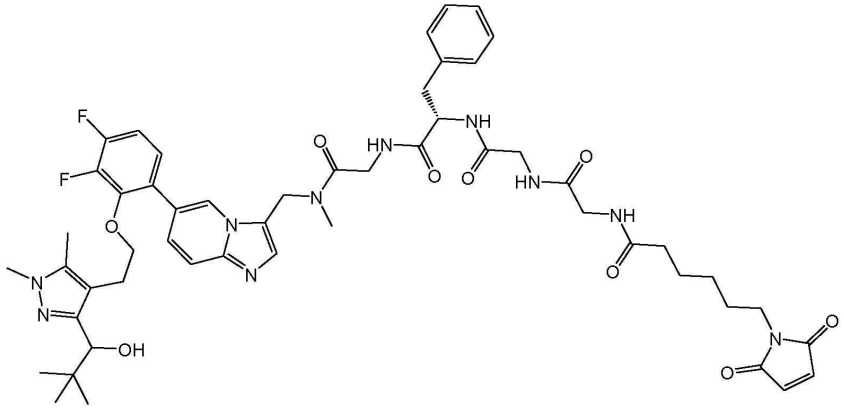
[0699] 허셉틴(Herceptin)(트라스투주맙)을 구매하고 재구성하여 25.6 mg/mL 용액을 수득하였다. 5% v/v의 500 mM 트리스, 25 mM EDTA, pH 8.5를 첨가하여 환원 및 접합에 앞서 pH를 조정하였다. 항체에 대해 2.55 몰당량의 TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀)을 수 중 5 mM 스톡으로부터 첨가하고 항체를 120분 동안 환원되도록 두었다. 환원된 mAb를 접합에 앞서 PBS로 1/3로 희석하였다. 8 몰당량의 약물 접합체 4를 DMA(디메틸아세트아미드) 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하고 환원된 항체가 90분 동안 접합되도록 허용하였다. 8 몰당량의 NAC(N-아세틸시스테인)을 수 중 100 mM 스톡으로부터 첨가하여 미반응 약물 접합체 4를 퀀칭하고 20분 동안 반응하도록 허용하였다. 접합체를 G25 레진(Resin)(NAP25 컬럼)을 사용하여 PBS 내로 완충제 교환하고 그 후에 1 mg 탄소 : 1 mg ADC 비율로 활성탄을 투약하고 실온에서 10 rpm으로 롤러 믹서(roller mixer) 상에서 밤새도록 인큐베이션되도록 허용하였다. 그 후에 접합체를 15분 동안 4000 xG에서 스핀 다운(spin down)시켜 탄소를 펠렛(pellet)화하고 상층액(ADC)을 제거하고 0.2 uM PES 필터를 통해 여과하였다. 그 후에 접합체를 6x의 정용여과 용적(Diafiltration Volume)(DV)의 PBS, pH 7.4를 완충액 교환에서 사용하는 아미콘15(Amicon15) 장치를 사용한 정용여과를 통해 추가로 정제 및 농축하였다. 그 후에 접합체는 등급 A 층류 하에서 13 mm 0.2 μm PES 필터(직접적 크로마토그래

피 / FIL-S-PES-022-13-100-S)를 통해 최종 여과하고 그 후에 0.02% PS80으로 제형화하였다. 최종 산물을 QC 시험을 위해 샘플링하였다 - SEC HPLC에 의한 단량체 및 [ADC] mg/ml, PLRP에 의한 평균 DAR, RP-HPLC에 의한 잔여 독소(toxin), 및 엔도세이프에 의한 엔도톡신.

[0700] **ADC 실시예 7의 제조**

[0701] ADC 실시예 7을, 사용된 링커가 GGFG인 약물 접합체 5을 사용한 것을 제외하고 ADC 실시예 1에 대해 기재된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[0702] 약물 접합체 5의 구조:

[0703] 

[0704] 이는 약물 접합체 2과 동일한 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

[0705] **ADC 실시예 8의 제조**

[0706] 허셉틴(트라스투주맙)을 구매하고 재구성하여 25.6 mg/mL 용액을 수득하였다. 5% v/v의 500 mM 트리스, 25 mM EDTA, pH 8.5를 첨가하여 환원 및 접합에 앞서 pH를 조정하였다. 항체에 대해 2.55 몰당량의 TCEP(트리스(2-카복시에틸)포스핀)을 수 중 5 mM 스톡으로부터 첨가하고 항체를 120분 동안 환원되도록 두었다. 환원된 mAb를 접합에 앞서 PBS로 1/3로 희석하였다. 8 몰당량의 약물 접합체 1을 DMA(디메틸아세트아미드) 중 10 mM 스톡으로부터 첨가하고 환원된 항체가 90분 동안 접합되도록 허용하였다. 8 몰당량의 NAC(N-아세틸시스테인)을 수 중 100 mM 스톡으로부터 첨가하여 미반응 약물 접합체 1을 퀀칭하고 20분 동안 반응하도록 허용하였다. 접합체를 G25 레진(NAP25 컬럼)을 사용하여 PBS 내로 완충제 교환하고 그 후에 1 mg 탄소 : 1 mg ADC 비율로 활성탄을 투약하고 실온에서 10 rpm으로 롤러 믹서 상에서 밤새도록 인큐베이션되도록 허용하였다. 그 후에 접합체를 15분 동안 4000 xG에서 스핀 다운시켜 탄소를 펠렛화하고 상층액(ADC)을 제거하고 0.2 uM PES 필터를 통해 여과하였다. 그 후에 접합체를 6x의 정용여과 용적(DV)의 PBS, pH 7.4를 완충액 교환에서 사용하는 아미콘15 장치를 사용한 정용여과를 통해 추가로 정제 및 농축하였다. 그 후에 접합체는 등급 A 층류 하에서 13 mm 0.2 μm PES 필터(직접적 크로마토그래피 / FIL-S-PES-022-13-100-S)를 통해 최종 여과하고 그 후에 0.02% PS80으로 제형화하였다. 최종 산물을 QC 시험을 위해 샘플링하였다 - SEC HPLC에 의한 단량체 및 [ADC] mg/ml, HIC에 의한 평균 DAR, RP-HPLC에 의한 잔여 독소, 및 엔도세이프에 의한 엔도톡신.

[0707] **<u>생물학적 실시예 1: HsNMT1 및 SU-DHL-10 검정</u>**

[0708] **HsNMT1 IC_{50}**

[0709] 특정한 NMT 억제제에 대한 IC_{50} 값을, 문헌 [Goncalves, V., *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 2012, **421**, 342-344] 및 [Goncalves, V., *et al.*, *J. Med. Chem*, 2012, **55**, 3578]에 기재된 바와 같이, 7-디에틸아미노-3-(4-말레이미도-페닐)-4-메틸코우마린에 의한 CoA의 검출에 기반한 민감성 형광-기반(sensitive fluorescence-based) 검정을 사용하여 측정하였다.

[0710] **SU-DHL-10 세포주에서의 세포 세포독성**

[0711] 특정한 NMT 억제제를 SU-DHL-10 세포주(인간 B 세포 림프종)에서 시험하였다. 이 검정에서 효능을 나타내는 화합물은 과증식성 장애, 예컨대 암의 치료 또는 예방을 위한 제제로서 유용할 것으로 예상된다.

[0712] 세포를 96-웰 마이크로플레이트에 시딩(seeding)하고 기술적 3중 실험으로 9개의 증가하는 농도의 화합물 또는

시스플라틴(양성 대조군으로서)으로 처리하였다. 시험된 화합물 및 시스플라틴의 IC_{50}은 각각의 세포주에서의 72h 처리 다음에 결정하였다.

[0713] 1. 1일 차에, 세포의 수가 5000개-8000개 세포/웰의 범위인 90 μL의 다양한 세포 현탁액을 96-웰 플레이트(코닝(Corning))의 웰로 시딩하였다. 시딩될 세포의 수는 이전에 결정하였다.

[0714] 2. 세포가 있는 모든 96-웰 플레이트를 5% CO_2와 함께 37℃에서 밤새도록 인큐베이터 속에 두었다.

[0715] 3. 2일 차에, 세포를 현미경 하에서 관찰하여 비히클 대조군으로 처리된 세포가 양호한 병태인지 확인하였다.

[0716] 4. 시험 화합물 및 시스플라틴의 연속 희석물(dilution series)을 필요한 최종농도 10X로 제조하였다. 10 μL/웰의 10X 화합물 용액을 상응하는 플레이트에 첨가하였다. 최종 부피는 모든 플레이트에 대해 100 μL/웰이었다. 최종 DMSO 농도는 0.1%이었다.

[0717] 5. 5일 차에(인큐베이션의 72시간 후), 50 μL의 CTG 시약을 각각의 웰에 첨가하였다.

[0718] 6. 내용물을 5 min 동안 오비탈 쉐이커(orbital shaker) 상에서 혼합하여 세포 용혈(cell lysis)을 촉진하였다.

[0719] 7. 플레이트가 10분 동안 실온에서 인큐베이션되도록 허용하여 발광 신호를 안정화하였다.

[0720] 발광을 엔비젼 멀티 라벨 리더(EnVision Multi Label Reader)를 사용하여 기록하였다. 데이터 분석을 그래프패드 프리즘 8.0을 사용하여 수행하였다.

[0721] IC_{50}을 계산하기 위해, S자형 농도 반응이 있는 비선형 회귀 모델을 사용하여 농도-반응 곡선을 생성하였다. 생존가능한 세포의 %를 계산하기 위한 공식은 하기에 나타나있으며, IC_{50}은 그래프패드 프리즘 8.0에 의해 자동으로 생성한다.

[0722]
$$\text{생존 가능한 세포\%} = \left(\frac{\text{LumTest 물건} - \text{LumMedium 대조군}}{\text{LumNone 처리됨} - \text{LumMedium 대조군}}\right) \times 100\%$$

[0723] (LumTest 물건 = 시험 물건 처리된 웰에서의 발광; LumNone 처리됨 = 비히클 처리된 웰에서의 발광; LumMedium 대조군 = 배지만을 함유하고 세포는 함유하지 않는 웰에서의 발광; LumNone 처리됨 - LumMedium 대조군은 100%로 설정하였다).

[0724] **결과**

[0725] 상기에 기재된 HsNMT1 및 SU-DHL-10 실험의 결과는 하기의 표 2에 나타나있다:

[0726] [표 2]

[0727] 생물학적 실시예 1의 결과

NMT 억제제	HsNMT1 IC_{50} (nM)	SU-DHL-10 IC_{50} (nM)
1	2.1	0.6
2	2.2	15.3
3	-	-
4	-	9.4
5	-	12
6	2.2	5.9
7	-	5.0
8	9	-
9	-	0.7
10	-	0.6
11	-	2.0
12	-	0.9
13	-	0.7
14	-	0.4
15	-	1.2
16	-	0.2
17	2.0	1.0
18	1.9	5.3
19	-	-
20	2.0	12.0
21	-	0.4
22	3.0	9
23	-	-
24	-	0.7
25	2.0	1.0

[0728]

[0729] 생물학적 실시예 1의 결과는 시험된 NMT 억제제 화합물이 HsNMT1의 억제제이며 강력한 *시험관내* 세포독성 활성을 나타냄을 입증한다.

[0730] **생물학적 실시예 2: 동소(Orthotopic) 유방암 이종이식 모델**

[0731] 종양 접종 하루 전에 NOD/SCID 마우스에 오른쪽 옆구리에서 피하로 에스트로겐 펠렛(17β-에스트라디올, 60일 방출, 0.36 mg)을 이식하였다. 그 후에 -8일 차에 각각의 마우스에 오른쪽 유방 지방 패드에서 마트리겔과 혼합된 인산 완충 식염수(1:1)의 0.2 mL 중에 재현탁된 1×10^7개의 생존 가능한 BT474 유방암 세포를 접종하였다. 연구 0일 차에 종양 용적이 149.78 mm^3의 평균이 될 때 마우스를 처리군에 할당하였다. 다음 날 투약을 시작하였고 모든 동물에 트라스투주맙, NMT 억제제 1 또는 ADC 실시예 1을 정맥내로 투약하였다. 연구 35일 차에 연구를 종료하였다. 마우스에 2일 동안 투약하고 5일의 휴일이 이어지는 비히클 단독(1군), 2.5 mg/Kg 트라스투주맙(2군), 5 mg/Kg 트라스투주맙(3군), 2.5 mg/Kg ADC 실시예 1(4군) 또는 5 mg/Kg ADC 실시예 1(5군) 또는 2 mg/Kg NMT 억제제 1(6군) 중 어느 하나로 4주 동안 주당 1회 투약하였다. 각각의 군은 10마리의 마우스를 포함하였다. 마우스에서 종양 용적은 주당 3회 측정하였으며 종양 용적은 공식 $0.5(LxW^2)$을 사용하여 계산하였다. 각각의 측정 시 각각의 연구 군에 대한 평균 종양 용적(+SEM)은 마지막 관측값 선행대체법(Last Observation Carried Forward)으로서 플롯팅된 도 1 및 2에 도시되어 있다. 통계적 분석은 이원 변량 분산 분석을 사용하여 연구 23일 차까지 1군, 2군, 3군, 4군, 및 5군에 대해 종양 판독 상에서 수행하거나(이 지점 후 연구 군 중 하나에서 동물의 >50%를 손실하였다; 2군), 값이 군으로부터 누락될 때 혼합-효과(Mixed-Effects) 모델을 핏팅하였다(프리즘 그래프패드 소프트웨어 인크.(PRISM GraphPad Software Inc.)). 6군의 통계적 분석은 13일 차까지 수행하였다(이 지점에서 관찰된 체중의 유의적인 손실로 인해 연구를 종료하였다). 그래프패드 프리즘에서 ROUT 이상치(outlier) 분석을 사용하여, 5군에서의 1마리 마우스를 모든 시점에 걸쳐 이상치로서 식별하였으며(5% 신뢰도 수준) 그러므로 분석으로부터 배제하였다.

[0732] ΔTGI% = ((평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0)))/(평균(C)-평균(C0))x100%, 여기서 T는 측정 날에서의 처리군의 평균 종양 용적이고 T0는 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다. C는 측정 날에서의 대조군 1군 마우스의 평균 종양 용적이고 C0은 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다.

[0733] 연구 동안, 체중을 모든 동물에 대해 주에 3회 측정하였다. 동물에 연구 중 전체 지속기간에 걸쳐 다이어트 겔(Diet Gel)을 제공하였다. 투약 단계 동안의 각각의 군에 대한 평균 체중은 도 3 및 도 4에 제시되어 있다.

[0734] 결과

[0735] 종양 크기에 대한 트라스투주맙 단독 또는 ADC 실시예 1을 이용한 처리의 결과는 표 3에서 종양 성장 억제 백분율로서, 도 1 및 2에서 종양 용적(mm^3)으로서 서술되어 있다. 도 1 및 2은 또한 NMT 억제제 1 단독으로 처리된 마우스의 종양 용적을 서술하지만, 이 연구는 처리군에서 관찰된 체중의 유의적인 손실로 인해 조기에 종료되었다.

[0736] [표 3]

[0737] 종양 성장 억제

군	처리	23일 차에서의 종양 성장 억제%
1	비히클	-
2	트라스투주맙 2.5 mg/kg	3.6%
3	트라스투주맙 5mg/kg	46%
4	ADC 실시예 1 2.5mg/kg	55%
5	ADC 실시예 1 5mg/kg	109%

[0738]

[0739] ADC 실시예 1, 2.5 mg/kg으로 처리된 마우스(4군)는 트라스투주맙, 2.5 mg/kg을 받은 동물(2군; $p<0.0001$)에 대해 처리된 것과 비교하여 유의적으로 감소된 종양 용적을 가졌다(도 1). 더욱이, ADC 실시예 1, 5.0 mg/kg으로 처리된 동물(5군)은 트라스투주맙, 5 mg/kg으로 처리된 동물(3군; $p<0.0001$)과 비교하여 유의적으로 감소된 종양 용적을 가졌다(도 2). ADC 실시예 1, 5.0 m/kg으로 처리된 마우스(5군)는 ADC 실시예 1, 2.5 mg/kg으로 처리된 동물(4군, $p<0.0001$)과 비교하여 유의적으로 감소된 종양 용적을 가졌다(표 3 참조). ADC 실시예 1, 5.0 mg/kg로 처리된 마우스(5군)는 NMT 억제제 1의 2.0 mg/Kg으로 처리된 마우스와 비교하여 유의적으로 감소된 종양 용적을 가졌다. NMT 억제제 1, 2.0 mg/kg으로 처리된 마우스(6군)는 종양 크기가 감소했지만(도 1 및 2 참조), 이 연구 군에서 관찰된 체중의 유의적인 손실로 인해, 연구를 13일 차에 중지하였다. 2.5 mg/kg으로 투약된 ADC 실시예 1은 NMT 억제제 1과 비교하여 이 시점에서 대략 등가유효(equieffective)했지만(4군, 도 1 참조), 5.0 mg/kg으로 투약된 ADC 실시예 1은 보다 효과적이었다(도 2). 2.5 mg/kg으로 투약된 ADC 실시예 1로서 투여될 때 전달된 NMT 억제제 1의 용량은 단독 투약된 NMT 억제제 1보다 대략 100배 더 낮았는데, 이는 ADC 실시예 1이 NMT 억제제 1보다 *생체내*에서 대략 100배 더 강력함을 의미한다.

[0740] 마우스의 체중에 대한 트라스투주맙 단독, NMT 억제제 1 단독 또는 ADC 실시예 1의 처리의 효과는 도 3 및 4에 도시되어 있다. 트라스투주맙, 또는 ADC 실시예 1로 처리된 마우스는 비히클 대조군과 유의적으로 상이하지 않았던 반면에, 관찰된 체중에서의 유의적인 손실로 인해 연구를 조기에 종료하기 전 6군(NMT 억제제 1)에서의 마우스의 체중은 유의적으로 감소하였다(도 3 및 4).

[0741] **생물학적 실시예 3: 위암 이종이식 모델**

[0742] 이 연구의 목적은 암컷 BALB/c 누드 마우스의 피하 NCI-N87 인간 위 이종이식 모델의 치료에서 항체-약물 접합체(ADC 실시예 1)의 생체내 치료 효능을 전임상적으로 평가하는 것이었다.

[0743] 이 연구에서, 143마리의 마우스에 오른쪽 옆구리 부위에서, 종양 발달을 위해 마트리겔과 혼합된 PBS(1:1)의 0.1 mL 중에 재현탁된 1×10^7개의 생존 가능한 NCI-N87 종양 세포를 피하로 접종하였다. 연구 0일 차에 종양 용적이 168.08 mm^3의 평균이 될 때 102마리의 마우스를 9개의 처리군에 할당하였다. 다음 날 투약을 시작하였고, 동물에 비히클 대조군, 트라스투주맙, ADC 실시예 1, 트라스투주맙 데룩스테칸 및 NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 항체(아이소형 대조군)를 정맥내로 투약하였다. 연구를 연구 28일 차에 종료하였다. 마우스에 비히클 대조군(1군), 2.5 mg/Kg 트라스투주맙(2군), 5 mg/Kg 트라스투주맙(3군), 2.5 mg/Kg ADC 실시예 1(4군) 또는 5 mg/Kg ADC 실시예 1(5군), 2.5 mg/Kg 트라스투주맙 데룩스테칸(6군), 5 mg/Kg 트라스투주맙 데룩스테칸(7

군) 또는 5 mg/Kg 아이소형 대조군 항체(8군) 중 어느 하나로 2주 동안 주당 1회 투약하였다.

[0744] [표 4]

[0745] 투약 섭생의 요약

군	처리	용량 mg/Kg (mpk)	스케줄	TGI 연구 28일 차
1	비히클	-	QW x 2 주	
2	트라스투주맙	2.5	QW x 2 주	123.08
3	트라스투주맙	5	QW x 2 주	167.70
4	ADC 실시예 1	2.5	QW x 2 주	153.55
5	ADC 실시예 1	5	QW x 2 주	224.01
6	트라스투주맙-데룩스테칸	2.5	QW x 2 주	71.66
7	트라스투주맙-데룩스테칸	5	QW x 2 주	140.71
8	아이소형 대조군-ADC	5	QW x 2 주	-

[0746]

[0747] 마우스에서 종양 용적은 주당 3회 측정하였으며 종양 용적은 공식 0.5(LxW2)을 사용하여 계산하였다. 각각의 측정 시 각각의 연구 군에 대한 평균 종양 용적(+SEM)은 도 5 및 6에 도시되어 있다.

[0748] ΔTGI% = ((평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0)))/(평균(C)-평균(C0))x100%, 여기서 T는 측정 날에서의 처리군의 평균 종양 용적이고 T0는 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다. C는 측정 날에서의 대조군 1군 마우스의 평균 종양 용적이고 C0은 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다.

[0749] 연구 동안, 체중을 모든 동물에 대해 주에 3회 측정하였다. 동물에 연구 중 전체 지속기간에 걸쳐 다이어트 겔을 제공하였다. 투약 단계 동안의 각각의 군에 대한 평균 체중은 도 7a(2.5 mpk 연구) 및 7b(5 mpk 연구)에 제시되어 있다.

[0750] **결과**

[0751] 1군(비히클 대조군)에서 3/10의 동물에 대해; 2군(2.5 mg/Kg 트라스투주맙)에서 1마리 동물 및 3군(5 mg/Kg 트라스투주맙)의 1마리 동물에서 유의적인 체중 손실(>10%)이 관찰되었다; 모든 마우스는 다음 측정까지 체중을 되찾았다. 다른 군 중 어느 것에서도 유의적인 체중 손실이 관찰되지 않았다.

[0752] 모든 농도(2.5 mg/kg 또는 5 mg/kg)에서 트라스투주맙, ADC 실시예 1 및 트라스투주맙 데룩스테칸으로 처리된 마우스의 종양 용적에서 비히클 단독(1군)과 비교할 때, 유의적인 감소가 존재하였다($p<0.0001$). 아이소형 대조군 ADC(8군; $p=0.7935$)는 비히클 단독(1군)과 비교하여 유의적인 차이를 나타내지 않았다.

[0753] 트라스투주맙 5 mg/kg(3군; $p<0.0001$) 및 ADC 실시예 1 5 mg/kg(5군; $p<0.0001$)으로 처리된 마우스는 트라스투주맙 2.5 mg/kg으로 처리된 것(2군)과 비교하여 종양 용적의 유의적인 감소를 나타내었다. 트라스투주맙 데룩스테칸 2.5 mg/kg(6군; $p<0.0001$) 및 아이소형 대조군-ADC(8군; $p<0.0001$)으로 처리된 마우스는 2군(트라스투주맙 2.5 mg/kg)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 나타내었다. 트라스투주맙 2.5 mg/kg(2군)과 비교하여 ADC 실시예 1 2.5 mg/kg(4군; $p=0.8757$)과 트라스투주맙 데룩스테칸 5 mg/kg(7군; $p=0.9965$) 사이에는 유의적인 차이가 존재하지 않았다.

[0754] ADC 실시예 1 5 mg/kg으로 처리된 마우스(5군; $p<0.0001$)는 트라스투주맙 5 mg/kg(3군)과 비교하여 종양 용적에

서 유의적인 감소를 나타내었다. 3군(트라스투주맙 5 mg/Kg)과 4군(ADC 실시예 1 2.5 mg/kg) 사이에 유의적인 차이는 존재하지 않았다. 그 외에는 다른 모든 군(6-8군)이 3군(트라스투주맙 5 mg/kg)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 가졌다.

[0755] ADC 실시예 1 5 mg/kg으로 처리된 마우스(5군; p<0.0001)는 ADC 실시예 1 2.5 mg/kg(4군)과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. 4군과 7군(트라스투주맙 데룩스테칸 5 mg/kg, p=0.9932) 사이에 유의적인 차이는 존재하지 않았다. 그 외에는 다른 모든 군(6 및 8군)이 4군(ADC 실시예 1 2.5 mg/kg)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 가졌다.

[0756] ADC 실시예 1 5 mg/kg로 처리된 5군 마우스는 다른 모든 군과 비교하여 유의적으로 감소된 종양 용적을 가졌다(p<0.0001).

[0757] 트라스투주맙 데룩스테칸 5 mg/kg으로 처리된 마우스(7군 p<0.0001)는 트라스투주맙 데룩스테칸 2.5 mg/kg(6군)과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. 8군은 6군과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적(p<0.0001)을 나타내었다.

[0758] 아이소형 대조군-ADC으로 처리된 마우스(8군; p<0.0001)는 7군(트라스투주맙 데룩스테칸 5 mg/kg)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 가졌다.

[0759] 비히클 군(1군)과 비교하여 증가된 종양 성장 억제(TGI)는 8군 이외의 모든 처리군에서 뚜렷하였다. 5.0 mg/kg ADC 실시예 1을 이용한 처리는 모든 처리군의 종양 성장 억제가 비교될 때 가장 효과적이었다(5군; TGI = 224.01%).

[0760] TGI% = ((평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0)))/(평균(C)-평균(C0))x100%, 여기서 T는 측정 날에서의 처리군의 평균 종양 용적이고 T0는 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다. C는 측정 날에서의 대조군 1군 마우스의 평균 종양 용적이고 C0은 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다.

[0761] **생물학적 실시예 4: HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙의 세포독성의 시험관내 평가**

[0762] 트라스투주맙을 NMT 억제제 1에 접합시키고(ADC 실시예 1) *시험관내* 검정에서 HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 이의 세포독성 활성에 대해 시험하였다. 세포를 10% 컨플루언시(confluency)(BT474의 경우 8000)로 96 웰 플레이트에 플레이팅(plating)하였다. 다음 날, 세포를 250 nM 사이톡스 그린(Sytox Green) 함유 배지에서 50 nM, 3.3 nM, 및 0.2 nM의 ADC 실시예 1 및 대조군으로 처리하였다. 플레이트를 인큐싸이트(IncuCyte) S3에서 10일 동안 4시간마다 이미지화하였다. 단계%(합류점(confluence)) 및 녹색(사이톡스 그린)에 대한 이미지를 수집하고 인큐싸이트 소프트웨어 2022A를 사용하여 분석하였다. 데이터는 세포가 로그 단계 증식에 있는 동안 시간이 지남에 따라 단계 면적(μm^2)에 대해 정규화된 녹색 면적으로서 제시된다.

[0763] 도 8 내지 도 11은 ADC 실시예 1이 0.2 nM의 농도에서 BT474 세포의 세포 사멸을 효과적으로 유도하는 반면, 있는 그대로의(naked) 트라스투주맙 및 NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG는 이들 조건 하에서 BT474 세포를 사멸하는 데 효과적이지 않았다. 트라스투주맙-데룩스테칸은 또한 효과적으로 BT474 세포를 사멸시켰지만 이들 조건 하에서 ADC 실시예 1보다 덜 효과적이었다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 포함하였다.

[0764] **생물학적 실시예 5: HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙의 세포독성의 시험관내 평가**

[0765] 트라스투주맙을 NMT 억제제 1에 접합시키고(ADC 실시예 1) 시험관내 검정에서 HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 이의 세포독성 활성에 대해 시험하였다. 세포를 10% 컨플루언시(MCF7의 경우 2000)로 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 다음 날, 세포를 250 nM 사이톡스 그린 함유 배지에서 50 nM, 3.3 nM, 및 0.2 nM의 ADC 실시예 1 및 대조군으로 처리하였다. 플레이트를 인큐싸이트 S3에서 10일 동안 4시간마다 이미지화하였다. 단계%(합류점) 및 녹색(사이톡스 그린)에 대한 이미지를 수집하고 인큐싸이트 소프트웨어 2022A를 사용하여 분석하였다. 데이터는 세포가 로그 단계 증식에 있는 동안 시간이 지남에 따라 단계 면적(μm^2)에 대해 정규화된 녹색 면적으로서 제시된다.

[0766] 도 12 내지 15는 ADC 실시예 1, NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG, 트라스투주맙 또는 트라스투주맙-데룩스테칸이 이들 조건 하에서 50 nM까지의 농도에서 HER2 음성 MCF7 세포의 세포 사멸을 유도할 수 없었음을 도시한다. 이것은 트라스투주맙이 HER2 양성 세포를 표적화하기 때문인 것으로 예상된다. 퓨로마이신을 양성 세

포독성 대조군으로서 포함하였다.

[0767] **생물학적 실시예 6: NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙의 시험관내 "방관자 효과"**

[0768] HER2 음성 MCF7 세포를 pHIV eGFP(애드진(Addgene) 플라스미드 21373)으로 안정하게 형질도입시키고 유세포분석으로 분류하여 100% GFP 양성(녹색 형광 단백질)인 세포 집단을 수득하였다. 2회의 계대배양(passage) 후, 96 웰 플레이트에서 eGFP 양성 MCF7 세포를 야생형 MCF7 세포와 또는 HER2 양성 BT474 세포와 1:1 비율(각각 1000개 세포)로 플레이팅하였다. 세포를 배양 배지(50% MCF7 및 50% BT474 세포 배양 배지)에서 12.5 nM, 3.13 nM, 0.78 nM, 0.2 nM 및 0.05 nM의 ADC 실시예 1, 참조 실시예 1(트라스투주맙-모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE)), 아이소형 대조군(상기에 정의됨), 트라스투주맙 데룩스테칸 또는 있는 그대로의 트라스투주맙, 및 대조군으로 처리하였다. 세포를 인큐싸이트 S3에서 10일 동안 4시간마다 이미지화하였다. 녹색%(eGFP+MCF7)에 대한 이미지를 수집하고 인큐싸이트 소프트웨어 2022A를 사용하여 분석하였다. 데이터는 9일 차에서의 eGFP+MCF7 합류점의 측정값으로서 녹색 면적%(μm^2)로서 제시된다.

[0769] 도 16은 야생형 MCF7과 공동-배양될 때 eGFP+MCF7 세포가 9일 동안 ADC 실시예 1과 또는 임의의 대조군 또는 참조 기준과 인큐베이션 될 때 유의적인 세포독성을 겪지 않음을 도시한다. 이것은 트라스투주맙이 HER2 양성 세포를 표적화하기 때문인 것으로 예상된다. 그러나, eGFP+MCF7 세포가 HER2 양성 BT474 세포와 공동 배양될 때(도 17), eGFP+MCF7 세포의 방관자 사멸에 해당하는 GFP 신호의 유의적인 손실이 존재한다. 시험된 3개의 ADC(ADC 실시예 1, 참조 실시예 1, 트라스투주맙 데룩스테칸) 중, ADC 실시예 1이 방관자 사멸을 유도하는 데 가장 효과적이었으며, ADC 참조 실시예 1이 두 번째로 가장 효과적이었고 트라스투주맙-데룩스테칸은 가장 적게 효과적이었다. 있는 그대로의 트라스투주맙 및 NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG는 대조군으로서 사용하였으며 이 중 어느 것도 어떤 방관자 사멸을 유도하지 않았다.

[0770] **생물학적 실시예 7: NMT 억제제 1에 접합된 항체의 독성의 시험관내 평가**

[0771] NMT 억제제 1을 기재된 바와 같이 트라스투주맙(ADC 실시예 1) 및 사시투주맙(ADC 실시예 3)에 접합시켰다. NMT 억제제 26을 트라스투주맙에 접합시켰다(ADC 실시예 5). ADC 실시예 1, 3 및 5를 BT474, JIMT 1, NCI N87, NCI H292, IM95-m, ZR-75-30 및 NCI H2170을 포함하는 세포주의 패널에 대한 그들의 세포독성 활성에 대해 시험하였다(도 18 내지 24).

[0772] NMT 억제제 1을 기재된 바와 같이 이피나타맙에 접합시키고(ADC 실시예 4) LNCaP, C42 및 VCaP을 포함하는 전립선암 세포주의 패널에 대한 이의 세포독성 활성에 대해 시험하였다(도 25 내지 27). 세포를 적절한 성장 배지 중의 96 웰 평평한 바닥 플레이트에 설정된 초기 밀도로 플레이팅하였다. 24시간 후, NMT 억제제 1의 경우 10 nM 내지 0.001 nM, 또는 다양한 ADC의 경우 50 nM 내지 0.005 nM의 농도 범위에 걸쳐 각각의 시험 화합물의 연속 희석으로 투약 용액을 첨가하였다. 세포 증식을 144시간 노출 후 쎌티터-글로 2.0 용액 세포 생존율 검정에 의해 측정하였다. 종점에서(블랭크(blank) 보정, 시간 0 보정, 및 화합물 농도의 로그 변환 후) 세포생존율의 억제 백분율을 다음의 방정식을 사용하여 DMSO 비히클 대조군과 관련하여 계산하였다:

[0773] 세포생존율% = (6일 차에서 처리된 세포 발광 - 블랭크) - (0일 차 발광 - 블랭크) / (6일 차에서 비히클 처리된 세포 발광의 평균 - 블랭크) - (0일 차 발광 - 블랭크)

[0774] **결과**

[0775] 표 5는 상기에서 및 절대적 IC50 - 반응이 절반만큼 감소된 억제제의 농도 또는 상대적 IC50 - 곡선을 곡선의 상단과 하단 평탄역(plateaus) 사이의 중간 지점까지 낮추는 데 필요한 농도로 정의되는 바와 같이 정량화된 세포 생존율의 억제를 도시한다. 각각의 세포주에 대한 완전한 농도 반응 곡선은 도 18 내지 27에 도시되어 있다(평균 +/-SEM).

[0776] [표 5]

[0777] 세포 생존율의 억제

세포주	ADC 실시예	절대적 IC50 (nM)	상대적 IC50 (nM)
BT474	실시예 1	0.172	0.255
BT474	실시예 5	2.712	1.334
JIMT 1	실시예 1	52.07	4.625
JIMT 1	실시예 3	0.486	0.247
NCI N87	실시예 1	0.791	0.475
NCI N87	실시예 3	3.999	0.799
NCI H292	실시예 3	0.544	0.269
IM95-m	실시예 3	0.423	0.323
ZR-75-30	실시예 1	<0.2	0.253
ZR-75-30	실시예 5	0.18	0.393
NCI H2170	실시예 1	1.581	0.946
NCI H2170	실시예 3	51.61	11.94
LNCaP	실시예 4	0.154	0.147
C42	실시예 4	1.345	0.343
VCaP	실시예 4	0.158	0.212

[0778]

[0779] **생물학적 실시예 8: 셀티터-글로(CTG) 발광 세포 생존율 검정을 사용한 위암 오가노이드 주의 세포 생존율에 대한 단일 제제로서의 시험 물건의 효과의 평가**

[0780] **방법**

[0781] -1일 차: 환자 유래 위암 오가노이드(PDXO)를 균일한 크기로 절단하고 필요한 수의 오가노이드를 50% 마트리겔과 1:1로 합하여 스크린(screen)을 수행하기 위한 적합한 크기의 오가노이드를 생산한다.

[0782] 0일 차: 오가노이드 시딩

[0783] 1. 2 ml의 오가노이드 배지를 함유하는 6-웰 플레이트로부터 20 μl 100x 디스파제(Dispase) 용액을 각각의 웰에 첨가함으로써 각각의 웰로부터 오가노이드를 수집한다.

[0784] 2. 플레이트를 30 min 동안 37℃의 인큐베이터에 다시 놓는다.

[0785] 3. 모든 웰로부터의 오가노이드를 수집하고 미리-적신 100 μm 필터를 통해 50 ml 플라스틱 튜브 내로 피펫팅(pipetting)한다.

[0786] 4. 모든 웰이 100 μm 필터 상에서 여과되면, 미리-적신 20 μm 필터 상에서 유수(flow)를 여과한다.

[0787] 5. 20 μm 필터를 뒤집고 새로운 50 ml 튜브에서 오가노이드를 회수한다.

[0788] 6. 해당하는 배양 배지에서 오가노이드를 수집하고 재현탁시킨다. 오가노이드를 계수하여 농도를 얻는다.

[0789] 7. 배양 배지를 이용해 세포 농도를 적절한 농도로 조정한다.

[0790] 8. 5% v/v의 최종 농도로 마트리겔을 첨가하고 얼음 위에서 오가노이드 현탁액을 유지한다.

[0791] 9. 하기의 시딩 밀도로 해당하는 배양 배지와 멀티드랍 디스펜서(Multidrop dispenser)에 의해 40 μL 세포 현

탁액을 384-웰 플레이트에 첨가한다:

번호	오가노이드 주	시딩 밀도
1	GA0429B	300/웰
2	GA6877B	120/웰
3	GA6894B	320/웰
4	GA2434B	250/웰
5	GA3102B	250/웰
6	GA0119B	500/웰
7	GA0091B	300/웰
8	GA6815B	400/웰
9	GA0098B	350/웰
10	GA6833B	350/웰
11	GA0087B	300/웰
12	GA2109B	350/웰
13	GA3055B	300/웰
14	GA6866B	300/웰
15	GA0060B	100/웰
16	GA6891B	350/웰

[0792]

[0793] 10. 화합물 첨가 및 0일 차 판독 전에 스크리닝 플레이트를 인큐베이터에 다시 놓는다. 2개의 이중 플레이트를 설정하였다. 하나는 0일 차 판독(T0)을 위한 것이고 다른 하나는 종료점에서의 판독을 위한 것이다.

[0794] 0일 차: 화합물 처리 및 0일 차 기준선 CTG(셀 티트레 글로) 판독

[0795] 11. 약물 희석 도식 및 테칸(Tecan) D300e에 의한 플레이트 맵(map)에 따라 시험 물건을 첨가한다.

[0796] 12. 스크리닝 플레이트를 인큐베이터에 다시 놓는다.

[0797] 13. 0일 차 판독 플레이트의 경우, 웰당 40 μL의 CTG 3D를 첨가하고 엔비전(Envision) 플레이트 판독기 상에서 발광 신호를 판독한다.

[0798] 6일 차: 종료점 CTG 판독.

[0799] 1. 검정의 종료 시 발광 CTG 신호에 대한 검정 플레이트를 판독한다: 멀티드랍 디스펜서에 의해 웰당 40 μL의 CTG 3D를 첨가하고, 플레이트 진탕기 상에서 5 min 동안 내용물을 혼합하고, 어둠 속에서 실온에서 30 min 동안 플레이트를 인큐베이션한다. 엔비전 플레이트 판독기 상에서 발광 신호를 판독한다.

[0800] 데이터를 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)을 사용하여 그래픽적으로 나타내었다. 절대적 IC50을 계산하기 위해, 농도-반응 곡선을 비선형 회귀 모델을 사용하여 가변 기울기를 갖는 S자형 용량 반응(dose response)으로 핏팅(fitting)하였다. 생존율(surviving rate)을 계산하기 위한 공식은 하기에 나타나 있으며 절대적 IC50을 그래프패드 프리즘에 의해 생성된 용량-반응 곡선에 따라 계산하였다.

[0801] 생존율(%) = (Lum 시험 물건-Lum 배지 대조군)/ (Lum 비히클 대조군 - Lum 배지 대조군) ×100%.

[0802] 위암 오가노이드를 (1) 아이소형 대조군 ADC, (2) ADC 실시예 1, (3) 양성 대조군으로서 스타우로스포린, (4) 트라스투주맙 또는 (5) 트라스투주맙-데룩스테칸(트라스투주맙-DXd)의 농도 범위로 5일 또는 6일 동안 인큐베이션하였다. 표 6은 IC50(μM), 최대 억제(%) 및 곡선하 면적을 나타낸다.

[0803] [표 6]

[0804] 오가노이드 연구로부터의 결과

번호	모델명	번호	시험_물건	IC50 (μM)	최대_억제 (%)	AUC (곡선하 면적)
1	GA0429B	1	아이소형 대조군	0.0064	89.31	299.5734

[0805]

		2	ADC 실시예 1	0.0005	96.1	190.0932
		3	스타우로스포린	0.0054	99.92	170.8729
		4	트라스투주맙	>0.05	7.66	NA
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	41.08	340.3922
2	GA6877B	1	아이소형 대조군	0.0147	85.54	348.8528
		2	ADC 실시예 1	0.0008	96.86	213.6828
		3	스타우로스포린	0.0059	99.99	175.472
		4	트라스투주맙	>0.05	40.47	328.7294
		5	트라스투주맙-DXd	0.0004	80.47	196.3687
3	GA6894B	1	아이소형 대조군	0.0109	99.04	339.4386
		2	ADC 실시예 1	0.0044	98.02	284.3133
		3	스타우로스포린	0.0085	100.01	230.6577
		4	트라스투주맙	>0.05	28.1	338.0717
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	44.79	320.9681
4	GA2434B	1	아이소형 대조군	>0.05	16.66	372.6593
		2	ADC 실시예 1	>0.05	36.66	378.1264
		3	스타우로스포린	0.0239	99.86	226.6809
		4	트라스투주맙	>0.05	27.95	368.0264
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	21.96	374.6871
5	GA3102B	1	아이소형 대조군	0.0446	51.88	358.0517
		2	ADC 실시예 1	0.0029	72.15	285.1367
		3	스타우로스포린	0.0106	99.71	200.7667
		4	트라스투주맙	>0.05	13.75	362.8386
		5	트라스투주맙-DXd	0.0007	90.24	215.0035
6	GA0119B	1	아이소형 대조군	>0.05	54.4	384.4805
		2	ADC 실시예 1	0.0187	59.37	373.0805
		3	스타우로스포린	0.0089	99.89	212.2837
		4	트라스투주맙	>0.05	12.83	382.5737
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	26.83	364.6999
7	GA0091B	1	아이소형 대조군	>0.05	17.83	425.8
		2	ADC 실시예 1	>0.05	18.13	462.2
		3	스타우로스포린	0.0222	99.29	199.9
		4	트라스투주맙	>0.05	17.54	402.9
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	-4.07	459.8
8	GA6815B	1	아이소형 대조군	0.0156	71.42	371.8204
		2	ADC 실시예 1	0.0007	89.66	245.5017
		3	스타우로스포린	0.0158	99.01	194.3428

[0806]

		4	트라스투주맙	0.0019	64.47	284.7039
		5	트라스투주맙-DXd	0.0004	63.4	246.891
9	GA0098B	1	아이소형 대조군	>0.05	28.61	408.2
		2	ADC 실시예 1	>0.05	25.23	385.3
		3	스타우로스포린	0.0221	99.46	239.6
		4	트라스투주맙	>0.05	15.3	389.5
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	8.49	399.6
10	GA6833B	1	아이소형 대조군	0.0115	96.15	353.3708
		2	ADC 실시예 1	0.0068	93.75	305.6923
		3	스타우로스포린	0.0053	100.02	158.1701
		4	트라스투주맙	>0.05	32.44	311.5796
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	30.23	347.9672
11	GA0087B	1	아이소형 대조군	0.0492	71.07	435.2
		2	ADC 실시예 1	0.0226	78.92	485.0
		3	스타우로스포린	0.0029	98.04	113.2
		4	트라스투주맙	>0.05	35.31	447.7
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	42.94	330.3
12	GA2109B	1	아이소형 대조군	0.0162	89.6	334.7632
		2	ADC 실시예 1	0.0093	93.34	314.0499
		3	스타우로스포린	0.0393	99.99	233.3136
		4	트라스투주맙	>0.05	34.63	365.1782
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	18.41	376.8581
13	GA3055B	1	아이소형 대조군	0.0079	93.85	297.0282
		2	ADC 실시예 1	0.0046	94.46	275.49
		3	스타우로스포린	0.0033	98.42	144.7132
		4	트라스투주맙	>0.05	43.3	343.8818
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	32.59	365.9383
14	GA6866B	1	아이소형 대조군	0.0065	81.77	326.5628
		2	ADC 실시예 1	0.0004	88.15	189.9801
		3	스타우로스포린	0.0061	99.97	201.1356
		4	트라스투주맙	0.0073	62.62	304.9903
		5	트라스투주맙-DXd	0.0004	85.3	192.9042
15	GA0060B	1	아이소형 대조군	0.0127	97.1	381.1712
		2	ADC 실시예 1	0.0037	98.82	289.755
		3	스타우로스포린	0.0006	99.99	85.1
		4	트라스투주맙	>0.05	34.19	348.9219
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	36.69	330.4667

[0807]

16	GA6891B	1	아이소형 대조군	0.0173	73.24	392.3645
		2	ADC 실시예 1	0.0022	78.99	304.6253
		3	스타우로스포린	0.009	99.57	174.0868
		4	트라스투주맙	>0.05	-1.19	440.8762
		5	트라스투주맙-DXd	>0.05	-4.87	442.4096

[0808]

[0809] 16개의 위암 오가노이드 결과에 대한 농도 반응 곡선은 도 28 내지 43에 도시되어 있다. 데이터는 NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군, ADC 실시예 1, 트라스투주맙-데룩스테칸(DXd) 및 트라스투주맙을 이용한 치료 다음의 오가노이드 세포생존율(평균 +/-SEM)을 나타낸다.

[0810] 결과는 대다수의 위암 오가노이드에서, ADC 실시예 1이 대조군과 비교하여 이의 IC50 값에 의해 나타난 바와 같이 가장 효과적임을 나타낸다. 특정한 오가노이드에서, ADC 실시예 1은 IC50 값에 의해 나타난 바와 같이 트라스투주맙-DXd와 비슷한 활성을 갖는다.

[0811] **생물학적 실시예 9: 수컷 사이노몰구스 원숭이에서 단일 정맥내 주사 다음의 ADC 실시예 1의 최대 내성 용량 (Maximum Tolerated Dose) 연구**

[0812] 6마리의 통상적인 비-나이브(naive) 수컷 사이노몰구스 원숭이를 이 MTD 연구에서 사용하였다. 연구를 수행하는 서비스 제공업체 실험실은 실험 동물 보호의 평가 및 승인을 위한 연합(Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International)(AAALAC)으로부터 인증을 받았다. 이 연구에 대한 동물 관리 및 사용 신청서를 승인을 위해 서비스 제공업체의 동물 실험 윤리 위원회(IACUC)에 제출하였다. IACUC는 그들의 TSP IACUC 정책 및 절차에 따라 이 절차를 검토하였다. 원숭이를 서비스 제공업체의 시설로 배송되기 전 공급업체에서 최소 2주 동안 격리하였다. 결핵(tuberculosis), 헤르페스(herpes) B, 유인원 후천성 면역결핍 바이러스(simian acquired immunodeficiency virus)(SIV), 유인원 레트로바이러스(SRV), 유인원 T-세포 림프친화(T-cell lymphotropic) 바이러스(STLV), 시겔라(shigella), 및 살모넬라(salmonella)의 활동성 감염에 대해 동물을 스크리닝하고, 정상적인 혈액학 및 임상 화학 매개변수(parameter)에 대해 평가하였다. 기생충의 증거에 대해 혈청학적 검출 및 대변 분석을 수행하였다.

[0813] 동물을 군당 2마리의 동물인 3개의 군으로 무작위 배정하고, 표 7에 따라 느린 정맥내 주사(5분)을 통해 시험 물건, ADC 실시예 1을 투여하였다.

[0814] [표 7]

[0815] 생물학적 실시예 9를 위한 투약 섭생

군	처리	용량 수준 (mg/kg/일)	수컷의 수
1	ADC 실시예 1	5	2
2		10	2
3		20	2

[0816]

[0817] 동물을 표 8에 따른 생애 단계 동안 평가하였다.

[0818] [표 8]

[0819] 생물학적 실시예 9를 위한 평가 프로토콜

절차	빈도
케이지사이드(Cageside) 관찰	일일 2회 더하기 용량 이후 2시간에 1회 더(1일 차에만)
상세한 임상 관찰	제1 용량 전 및 그 후 6일 동안 매일
체중	제1 용량 전 및 그 후 6일 동안 매일
질적 음식 소비	매일, 질적
임상 병리학(임상 화학, 혈액학 및 응고	투약 전, 1일 차, 2일 차에서의 투약 후, 및 7일 차 또는 11일 차에서의 연구 종료 전

[0820]

[0821] 혈액 시료를 다음 날; 투약 전날(1일 차) 연구 2일 차에 및 종료 시(7일 차 또는 11일 차) 각각의 연구 동물로부터 수집하였다. 동물은 임상 병리학을 위한 시료 수집에 앞서 밤새도록 음식을 단식하였다. 혈액 시료를 말초 혈관의 천자(puncture)에 의해 수집하였다. 혈액학, 임상 생화학 및 응고에 대해 혈액 시료를 가공하고 분석하였다. 5, 10 및 20 mg/Kg 용량의 각각은 각각의 그룹에서 잘 관용되었으며 혈액학적 또는 임상 화학적 매개변수

에 유의적인 변화는 존재하지 않았다. 특히, 5 및 10 mg/Kg 군의 각각은 변화를 나타내지 않았다. 도 44a 및 44b는 20 mg/Kg 군으로부터의 대표적인 데이터를 도시한다. 구체적으로, 혈액학적 마커의 평균(+/- SEM) 수준은 기준선(투여-전) 값에 대해 정규화된 바와 같이 플롯팅한다. 7일 차에 어떤 변화도 관찰되지 않은 반면, 상대적으로 작고, 유의적이지 않은 변화가 11일 차에 관찰되었다.

[0822] **생물학적 실시예 10: 비-종양 보유 암컷 CD1 마우스에서의 ADC 실시예 1의 생체내 내약성 연구**

[0823] 이 연구의 목적은 암컷 CD1 마우스에서 ADC 실시예 1의 생체내 내약성을 평가하는 것이었다. 체중을 각각의 날마다 측정하였고 말단 전혈 및 혈청을 종료 시 모든 동물로부터 수집하여 완전 혈구 계수(complete blood count) 및 혈액 생화학을 측정하였다.

[0824] 24마리의 마우스를 4개의 군으로 무작위 배정하고 다음 날 투약을 시작하였다. 모든 동물에 단일 용량의 PBS(1군: 비히클 대조군) 또는 ADC 실시예 1(2군, 3군 및 4군; 25, 50 또는 100 mg/kg)을 정맥내로 투약하였다. 7일차에 연구를 종료하였다. 일일 음식 섭취량을 측정하고, 연구 종료 시 전체 부검(necropsy)을 전체 동물, 및 2마리의 나이브 동물에 대해 수행하였다.

[0825] 유의적인 체중 손실(>10%)이 연구 5일 차에 4군(ADC 실시예 1, 100 mg/kg)으로부터의 3마리 동물에 대해 관찰되었으며 6일 차에 4군을 종료하였다(도 45). 다른 군의 어느 것에서도 유의적인 체중 손실이 관찰되지 않았으며(도 45) 연구 중의 어떤 동물에서도 임상적 관찰이 관찰되지 않았다.

[0826] 완전 혈구 계수(CBC)를 위한 전혈 및 혈액 생화학적 시험을 위한 혈청을 종료 시 연구 상의 모든 동물로부터 수집하였다. 도 46은 종료 시 동물의 혈액에서의 AST(아스파르트산 트랜스아미나아제), ALT(알라닌 트랜스아미나아제), ALP(알칼리 포스파타아제), LDH(락테이트 탈수소효소), CK(크레아틴 키나제) 및 GGT(감마-글루타밀 트랜스퍼라아제)에 대한 평균 값을 도시한다. 유의적인 변화는 4군(100 mg/Kg)에서만 유일하게 보였다. 도 47은 종료 시 동물의 혈액에서의 세포의 평균 값을 도시한다: LYM(림프구), MON(단핵구), NEU(호중구), RBC(적혈구), HGB(헤모글로빈) 및 PLT(혈소판). 유의적인 변화는 4군(ADC 실시예 1 100 mg/Kg)에서만 유일하게 보였다.

[0827] 결론은 ADC 실시예 1이, 생물학적 실시예 2 및 3에서 관찰되는 효과적인 용량보다 10-배 더 높은 50 mg/Kg까지의 단일 IV 용량 이후 마우스에서 잘 관용된다는 것이다.

[0828] **생물학적 실시예 11: LNCaP 전립선암 이종이식 모델.**

[0829] 연구의 목적은 LNCaP 종양을 보유하는 수컷 NOD SCID 마우스에서 ADC 실시예 4의 효능을 평가하는 것이었다.

[0830] 5-8주령이고 25-30 g의 중량인 총 84마리의 수컷 NOD SCID 마우스를 연구를 위해 사용하였다. 78% 세포생존율 및 대략 70-80% 컨플루언시에서의 $1x10^7$개의 LNCaP 종양 세포를 수컷 NOD SCID 마우스의 옆구리 상에 피하로 이식하였다. 종양이 대략 80-100 mm^3에 도달했을 때, 동물을 하기의 표 9에서 입증된 바와 같이 처리군에 할당하였는데, 종양 용적의 평균 및 분포가 유사한 군당 10마리의 마우스를 각각의 군에 할당하였다. 마우스를 비히클 단독, 비접합된 이피나타맙, 이피나타맙-데룩스테칸(이피나타맙-DXd) 또는 ADC 실시예 4로 처리하였다.

[0831] [표 9]

[0832] 생물학적 실시예 11를 위한 투약 섭생

군	*n*	처리	용량	경로	투약 빈도
1	10	비히클 (PBS + 0.02% PS80)	-	IV	Q7D (총 3회 용량)
2	10	이피나타맙	10 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)
3	10	이피나타맙	5 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)
4	10	이피나타맙-DXd	10 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)
5	10	이피나타맙-DXd	5 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)
6	10	ADC 실시예 4	10 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)
7	10	ADC 실시예 4	5 mg/kg	IV	Q7D (총 3회 용량)

[0833]

[0834] 관찰의 지속기간: 35일.

[0835] 투약 부피: 모든 IV 용량에 대해 5 mL/kg

[0836] 연구의 경과 동안, 임의의 용량에 대한 어떤 부정적인 반응도 관찰되지 않았으며 각각의 군의 평균 체중은 처리-전 수준의 10% 이내에 남아있었다(도 49).

[0837] 체중 손실 >10%의 개별적인 사례가 연구의 다양한 지점에서 관찰되었다. 첫 번째 동물이 처리에 들어간 3주 후, 다이어트겔을 모든 마우스에게 제공하여 체중 손실을 개선하였다. 어떤 동물도 체중 손실로 인해 조기에 안락사시키지 않았으며 이러한 체중 손실의 경우는 종양 부담(burden)과 연관되어 있을 가능성이 높았다.

[0838] 연구의 28일 차에 10 mg/kg의 ADC 실시예 4의 3회의 Q7D 용량을 받은 동물은 비히클 대조군 처리를 받은 것보다 유의적으로 더 높은 평균 체중을 나타내었다(일원 배치(One way) ANOVA, 던넷(Dunnett)의 p=0.0046). 이 시점에서, 어떤 다른 처리군도 체중이 비히클과 유의적으로 상이하지 않았다.

[0839] 2마리 동물은 복지 문제로 인해 조기에 종료되었다. 첫 번째는 10 mg/kg 이피나타맙을 이용한 처리의 26일 차에 안락사시킨 반면, 두 번째는 5 mg/kg 이피나타맙-DXd를 이용한 처리의 33일 차에 안락사시켰다. 두 동물 모두 주로 호흡촉박(gasping)으로 인해 안락사시켰다. 각각에서 부검은 대형 자연 흉선 종양(large spontaneous thymic tumour)을 기록하였다.

[0840] 비히클 처리군에서 종양은 연구 동안 꾸준히 성장하여, 연구의 28일 차까지 752 ± 89.4 mm^3의 평균 용적에 도달하였다.

[0841] 10 mg/kg 또는 5 mg/kg 중 어느 하나의 이파나타맙을 이용한 처리는 28일 차에서 LNCaP 종양 용적에 대한 유의적인 효과를 갖지 않았으며, 이 요법을 받은 동물은 비히클 단독으로 처리된 것과 대체로 유사한 종양 성장 곡선을 나타내었다(도 48, 표 10).

[0842] 10 mg/kg의 이피나타맙-DXd를 이용한 처리는 28일 차에 비히클 대조군과 비교하여 LNCaP 종양의 평균 용적을 유의적으로 감소시켰다. 이 요법을 받은 동물은 대조군 동물보다는 더 낮은 속도의 종양 성장을 대체로 나타내었다. 5 mg/kg의 복용량에서 이피나타맙-DXd는 더 적은 정도로 LNCaP 종양의 성장을 늦추었다(도 48, 표 10).

[0843] 10 mg/kg ADC 실시예 4가 투약된 모든 동물은 시작 처리의 3주 이내에 종양 퇴행을 나타내었으며(도 48, 표 10), 이 요법은 비히클과 비교하여 7일 차부터 계속 평균 종양 용적(TV)에서 유의적인 감소를 생산하였다(만-휘트니(Mann-Whitney)). 28일 차까지, 각각의 종양은 처리의 시작 시 그들의 용적의 ≤25%까지 퇴행하였다.

[0844] 유사하게, 5 mg/kg ADC 실시예 4를 받은 동물은 7일 차 내지 28일 차에 대조군과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다(만-휘트니). 28일 차까지 한 마리를 제외한 모든 동물이 치료의 시작 시 기록된 것보다 더 낮은 종양 용적을 나타내었다.

[0845] [표 10]

[0846] 처리군의 종양 용적 비교.

[0847] 비히클 대조군에 비해 크루스칼-왈리스(Kruskal-Wallis) 검정 및 던넷의 다중비교에 의해 계산된 조정된 p 값. TGI% = ((평균(C)-평균(C0))-(평균(T)-평균(T0)))/(평균(C)-평균(C0))x100%, 여기서 T는 측정 날에서의 처리군의 평균 종양 용적이고 T0는 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다. C는 측정 날에서의 대조군 1군 마우스의 평균 종양 용적이고 C0은 연구 0일 차에서의 평균 종양 용적이다.

처리군	28일 차 종양 용적 (mm^3, 평균 ±SEM)	Adj p 값 vs. 비히클 (TV)	종양 성장 억제 (TGI, %)
G1: 비히클	752.4 ± 89.4	-	-
G2:이피나타맙, 10 mg/kg, IV; Q7D (x3)	666.56 ± 103.2	>0.9999 (ns)	13.0
G3:이피나타맙, 5 mg/kg, IV; Q7D (x3)	551.4 ± 73.1	>0.9999 (ns)	30.6
G4: 이피나타맙-DXd,10 mg/kg, IV; Q7D (x3)	259.5 ± 50.3	0. 0251 (*)	75.0
G5: 이피나타맙-DXd,5 mg/kg, IV; Q7D (x3)	364.6 ± 51.7	0. 1836 (ns)	58.8
G6: ADC 실시예 4, 10 mg/kg, IV; Q7D (x3)	10.1 ± 2.3	<0.0001 (****)	112.4
G7: ADC 실시예 4, 5 mg/kg, IV; Q7D (x3)	63.2 ± 16.4	<0.0001 (****)	104.4

[0848]

[0849] **생물학적 실시예 12: VCaP 전립선암 이종이식 모델.**

[0850] 이 연구의 목적은 비-거세 수컷 CB17/SCID 마우스에서의 피하 VCaP 인간 전립선암 이종이식 모델의 치료에서 ADC 실시예 4의 *생체내* 치료 효능을 전임상적으로 평가하는 것이었다.

[0851] 이 연구에서, 144마리의 마우스에 오른쪽 옆구리 부위에서, 종양 발달을 위해 연구 -20일 차에 마트리겔과 혼합된 PBS(1:1)의 0.1 mL 중에 재현탁된 $1x10^7$개의 생존 가능한 VCaP 종양 세포를 피하로 접종하였다. 연구 0일 차에 종양 용적이 ~162.16 mm^3의 평균이 될 때 80마리의 마우스를 8개의 처리군에 할당하였다. 다음 날 투약을 시작하였고 모든 동물에 ADC 실시예 4, 이피나타맙-데룩스테칸(이피나타맙-Dxd) 또는 비접합된 이피나타맙을 정맥내 투약하였다. 모든 마우스는 연구 1일 차, 및 연구 8일 차에, 2회 용량의 시험 제제를 받았다. 연구를 연구 30일 차에 종료하였다.

[0852] 8개 군을 다음과 같이 할당하였다:

[0853] 1군 비히클 대조군

[0854] 2군 비접합된 이피나타맙 5 mpk

[0855] 3군 비접합된 이피나타맙 2.5 mpk

[0856] 4군 이피나타맙-데룩스테칸 5 mpk

[0857] 5군 이피나타맙-데룩스테칸 2.5 mpk

[0858] 6군 ADC 실시예 4 10 mpk

[0859] 7군 ADC 실시예 4 5 mpk

[0860] 8군 ADC 실시예 4 2.5 mpk

[0861] 연구 중 어느 동물에서도 유의적인 체중 손실이 관찰되지 않았다(도 51).

[0862] 모든 농도에서 ADC 실시예 4로 처리된 마우스(8군, 2.5 mg/kg; 7군, 5 mg/kg 및 6군; 10 mg/kg)의 종양 용적에서 비히클 단독(1군)과 비교할 때 유의적인 감소가 존재하였다(p<0.0001). 이피나타맙-Dxd 5 mg/kg(4군; p=0.0078)은 비히클 단독(1군)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 나타낸 반면, 이피나타맙-Dxd 2.5 mg/kg(5군; p=0.8127) 및 두 농도 모두에서의 비접합된 인피나타맙(2군; p=0.1104 및 3군; p=0.6703)은 비히클 단독(1군)과 비교해 유의적인 차이를 나타내지 않았으며, 도 50을 참조한다.

[0863] 모든 3개의 농도에서 ADC 실시예 4로 처리된 마우스(6군, 10 mg/kg; 7군, 5 mg/kg 및 8군, 2.5 mg/kg)는 모든 다른 처리군(2-5군; p<0.0001)과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. 또한 용량 반응의 증거

가 존재하였는데, 6군(10 mg/kg)에서 가장 큰 종양 용적의 감소가 있었으며, 그 후에 7군(5 mg/kg), 이어 8군(2.5 mg/kg)의 순이었다; 유의적인 감소는 각각의 군 사이에서 관찰되었으며(p<0.0001), 도 50을 참조한다.

[0864] 이피나타맙-Dxd 2.5 mg/kg으로 처리된 마우스(5군)와 2군, 3군 및 4군(각각 비접합된 이피나타맙 5 mg/kg, 비접합된 이피나타맙 2.5 mg/kg, 이피나타맙-Dxd 5 mg/kg) 사이에는 종양 용적에서 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 이피나타맙-Dxd 5 mg/kg으로 처리된 마우스(4군)는 비접합된 이피나타맙 5 mg/kg으로 처리된 것(2군, p=0.0002) 및 비접합된 이피나타맙 2.5 mg/kg으로 처리된 것(3군, p=0.0216)과 비교하여 유의적으로 더 높은 종양 용적을 가졌으며, 도 50을 참조한다.

[0865] 비히클 군(1군)과 비교하여 증가된 종양 성장 억제(ΔTGI)는 모든 처리군에서 뚜렷하였다. 10 mg/kg 및 5 mg/kg ADC 실시예 4를 이용한 처리는 모든 처리군의 종양 성장 억제가 비교될 때 가장 효과적이었으며(6군; ΔTGI = 114.03% 및 7군; ΔTGI = 114.69%)), 표 11을 참조한다.

[0866] [표 11]

[0867] 생물학적 실시예 12를 위한 투약 섭생 및 결과

군	처리 설명	시험 물건 용량 (mg/kg)	스케줄	ΔTGI (연구 17일 차)
1	비히클 – PBS + 0.02% PS80 pH 7.4	-	QW x 2 주	-
2	비접합된 이피나타맙	5	QW x 2 주	12.44
3	비접합된 이피나타맙	2.5	QW x 2 주	8.47
4	이피나타맙-Dxd	5	QW x 2 주	2.86
5	이피나타맙-Dxd	2.5	QW x 2 주	5.24
6	ADC 실시예 4	10	QW x 2 주	114.03
7	ADC 실시예 4	5	QW x 2 주	114.69
8	ADC 실시예 4	2.5	QW x 2 주	108.31

[0868]

[0869] **생물학적 실시예 13: JIMT-1 유방암 이종이식 모델.**

[0870] 이 연구의 목적은 암컷 NOD/SCID 마우스에서의 피하 JIMT-1 인간 유방 이종이식 모델의 치료에서 ADC 실시예 3 생체내 치료 효능을 전임상적으로 평가하는 것이었다.

[0871] 이 연구에서, 128마리의 마우스에 오른쪽 옆구리 부위에서, 종양 발달을 위해 연구 -15일 차에 PBS의 0.1 mL 중에 재현탁된 $5x10^6$개의 생존 가능한 JIMT-1 종양 세포를 피하로 접종하였다. 연구 0일 차에 종양 용적이 ~160.66 mm^3의 평균이 될 때 80마리의 마우스를 8개의 처리군에 할당하였다. 다음 날 투약을 시작하였고 모든 동물에 ADC 실시예 3, 사시투주맙 고비테칸 또는 비접합된 사시투주맙을 정맥내 투약하였다. 연구를 연구 60일 차에 종료하였다. 8개 군을 다음과 같이 할당하였다:

[0872] 1군 비히클 대조군

[0873] 2군 비접합된 사시투주맙 5 mpk

[0874] 3군 비접합된 사시투주맙 2.5 mpk

[0875] 4군 사시투주맙 고비테칸 5 mpk(27일 차 및 34일 차에 추가된 ADC 실시예 3, 5 mg/kg)

[0876] 5군 사시투주맙 고비테칸 2.5 mpk(27일 차에 추가된 ADC 실시예 3, 5 mg/kg)

[0877] 6군 ADC 실시예 3 10 mpk

[0878] 7군 ADC 실시예 3 5 mpk

[0879] 8군 ADC 실시예 3 2.5 mpk

[0880] 유의적인 체중 손실(>10%)은 7군의 1마리 동물에 대해 관찰되었다. 연구 중인 다른 군 어느 것에서도 유의적인 체중 손실이 관찰되지 않았으며, 도 54 및 55을 참조한다. 연구 10일 차에, 2군에서 1마리 동물이 죽은 것을 발견하였다.

[0881] 모든 농도에서 ADC 실시예 3으로 처리된 마우스(8군, 2.5 mg/kg; 7군, 5 mg/kg 및 6군 10 mg/kg)의 종양 용적에서 비히클 단독(1군)과 비교할 때 유의적인 감소가 존재하였다($p<0.0001$). 두 농도 모두에서 사시투주맙 고비테칸(4군, 5 mg/kg, $p<0.0001$; 5군 2.5 mg/kg, $p=0.0348$)은 비히클 단독(1군)과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. 2군(5 mg/kg, $p=0.0028$)에서 비접합된 사시투주맙을 이용할 때 종양 용적에서 유의적인 감소가 존재하였지만, 비히클 단독(1군)과 비교할 때 3군(2.5 mg/kg, $p=0.0586$)을 이용할 때는 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 5 mg/kg 및 10 mg/kg 군에 대한 데이터가 도 52에 도시되어 있다. 2.5 mg/kg 군에 대한 데이터는 도 53에 도시되어 있다.

[0882] 모든 3개의 농도에서 ADC 실시예 3으로 처리된 마우스(6군, 10 mg/kg; 7군, 5 mg/kg 및 8군, 2.5 mg/kg)는 모든 다른 처리군(2-5군; $p<0.0001$)과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. 또한 용량 반응의 증거가 존재하였는데, 6군(10 mg/kg) 및 7군(5 mg/kg)이 8군(2.5 mg/kg)과 비교하여, 가장 큰 종양 용적 감소를 나타내었다($p<0.0001$).

[0883] 4군 사시투주맙 고비테칸, 5 mg/kg은 비접합된 사시투주맙 2군(5 mg/kg, $p=0.0097$) 및 3군(2.5 mg/kg, $p=0.0499$)과 비교하여 종양 용적의 유의적인 감소를 나타내었지만, 5군(사시투주맙 고비테칸, 2.5 mg/kg)과 2군($p=0.8424$) 및 3군($p=0.9995$) 사이에는 유의적인 차이가 존재하지 않았다. 또한 비접합된 사시투주맙 2군(5 mg/kg) 및 3군(2.5 mg/kg)의 2개의 농도 사이에 유의적인 차이가 존재하지 않았다, $p=0.9837$. 그러나, 사시투주맙 고비테칸의 2개의 농도, 4군(5 mg/kg) 및 5군(2.5 mg/kg) 사이에는 유의적인 차이가 존재하였다, $p=0.3802$.

[0884] 비히클 군(1군)과 비교하여 증가된 종양 성장 억제(ΔTGI)는 모든 처리군에서 뚜렷하였다. 10 mg/kg 및 5 mg/kg ADC 실시예 3을 이용한 처리는 모든 처리군의 종양 성장 억제가 비교될 때 가장 효과적이었다(6군; ΔTGI = 121.55% 및 7군; ΔTGI = 122.04%)).

[0885] 4군에서 사시투주맙 고비테칸을 이용한 치료가 단지 부분적으로만 효과적이었으므로, ADC 실시예의 추가적인 용량을 연구 27일 차 및 34일 차에 5 mpk로 IV 투여하였다. 이것은 비히클 대조군과 비교하여 종양 용적의 유의적인 감소를 초래하였다(도 52 참조). 5군이 또한 연구 27일 차에 ADC 실시예 3의 용량(5 mpk로 IV)을 받았지만(도 53 참조) 유의적인 반응은 관찰되지 않았다.

[0886] [표 12]

[0887] 생물학적 실시예 13을 위한 투약 섭생 및 결과

군	처리 설명	시험 물건 용량 (mg/kg)	스케줄	ΔTGI (연구 28일 차)
1	비히클 (PBS + 0.02% 폴리소르베이트 80, pH 7.4)	-	QW x 2 주	-
2	비접합된 사시투주맙	5	QW x 2 주	14.44
3	비접합된 사시투주맙	2.5	QW x 2 주	12.11
4	사시투주맙 고비테칸	5	QW x 2 주	23.39
5	사시투주맙 고비테칸	2.5	QW x 2 주	13.13
6	ADC 실시예 3	10	QW x 2 주	121.55
7	ADC 실시예 3	5	QW x 2 주	122.04
8	ADC 실시예 3	2.5	QW x 2 주	74.76

[0888]

[0889] **생물학적 실시예 14: HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙의 세포독성의 시험관내 평가**

[0890] 트라스투주맙을 NMT 억제제 1에 접합시키고(ADC 실시예 8) *시험관내* 검정에서 HER2 양성 유방암 세포주, BT474에 대한 이의 세포독성 활성에 대해 시험하였다. 세포를 10% 컨플루언시(BT474의 경우 8000)로 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 다음 날 세포를 250 nM 사이톡스 그린 함유 배지에서 50 nM, 3.13 nM, 및 0.2 nM의 ADC 실시예 8 및 대조군으로 처리하였다. 플레이트를 인큐싸이트 S3에서 10일 동안 4시간마다 이미지화하였다. 단계% (합류점) 및 녹색(사이톡스 그린)에 대한 이미지를 수집하고 인큐싸이트 소프트웨어 2022A를 사용하여 분석하였다. 데이터는 세포가 로그 단계 증식에 있는 동안 시간이 지남에 따라 단계 면적(μm^2)에 대해 정규화된 녹색 면적으로서 제시된다.

[0891] 도 56은 ADC 실시예 8이 0.2 nM의 농도에서 BT474 세포의 세포 사멸을 효과적으로 유도하는 반면, 있는 그대로의 트라스투주맙 및 NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG는 이들 조건 하에서 BT474 세포를 사멸하는 데 효과적이지 않았다(도 9 및 11 참조). 트라스투주맙-데룩스테칸은 또한 효과적으로 BT474 세포를 사멸시켰지만 이들 조건 하에서 ADC 실시예 8보다 덜 효과적이었다(도 10 참조). 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 포함하였다.

[0892] **생물학적 실시예 15: HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 NMT 억제제 1에 접합된 트라스투주맙의 세포독성의 시험관내 평가**

[0893] 트라스투주맙을 NMT 억제제 1에 접합시키고(ADC 실시예 8) 시험관내 검정에서 HER2 음성 유방암 세포주, MCF7에 대한 이의 세포독성 활성에 대해 시험하였다. 세포를 10% 컨플루언시(MCF7의 경우 2000)로 96 웰 플레이트에 플레이팅하였다. 다음 날 세포를 250 nM 사이톡스 그린 함유 배지에서 50 nM, 3.13 nM, 및 0.2 nM의 ADC 실시예 8 및 대조군으로 처리하였다. 플레이트를 인큐싸이트 S3에서 10일 동안 4시간마다 이미지화하였다. 단계%(합류점) 및 녹색(사이톡스 그린)에 대한 이미지를 수집하고 인큐싸이트 소프트웨어 2022A를 사용하여 분석하였다. 데이터는 세포가 로그 단계 증식에 있는 동안 시간이 지남에 따라 단계 면적(μm^2)에 대해 정규화된 녹색 면적으로서 제시된다.

[0894] 도 13, 14, 15 및 57은 ADC 실시예 8, NMT 억제제 1에 접합된 아이소형 대조군 IgG, 트라스투주맙 또는 트라스투주맙-데룩스테칸이 이들 조건 하에서 50 nM 이하의 농도에서 HER2 음성 MCF7 세포의 세포 사멸을 유도할 수

없었음을 도시한다. 이것은 트라스투주맙이 HER2 양성 세포를 표적화하기 때문인 것으로 예상되었다. 퓨로마이신을 양성 세포독성 대조군으로서 포함하였다.

[0895] 결론

[0896] 생물학적 실시예 1의 결과는 시험된 NMT 억제제 화합물이 HsNMT1의 억제제이며 강력한 *시험관내* 세포독성 활성을 나타냄을 입증한다.

[0897] 생물학적 실시예 2의 결과는 발명의 시험된 ADC가 강력한 *생체내* 세포독성 활성을 입증하며 NMT 억제제 1과 비교할 때 개선된 *생체내* 내약성을 가짐을 입증한다.

[0898] 생물학적 실시예 3의 결과는 발명의 시험된 ADC, ADC 실시예 1이 위암 이종이식 마우스 모델에서, 유의적인 체중 손실이 관찰되지 않고도, 종양 성장을 억제하는 것과 관련하여 다른 처리군과 비교하여 개선된 효능을 입증함(표 4 참조)을 입증한다.

[0899] 생물학적 실시예 4의 결과는 발명의 시험된 ADC, ADC 실시예 1이 HER2 양성 유방암 세포주 BT474의 세포 사멸을 효과적으로 유도함을 입증한다. 발명의 ADC는 시험된 다른 화합물: 트라스투주맙, 트라스투주맙-데룩스테칸 및 아이소형 대조군과 비교하여 세포 사멸을 유도하는 데 보다 더 효과적이었다.

[0900] 생물학적 실시예 6의 결과는 HER2 양성 BT474 세포와 공동-배양된 eGFP-MCF7 세포에서 ADC 실시예 1이 다른 ADC 및 대조군과 비교하여 방관자 사멸을 유도하는 데 가장 효과적이었음을 나타낸다.

[0901] 생물학적 실시예 7의 결과는 발명의 다양한 ADC(구체적으로 ADC 실시예 1 및 3-5)가 세포 생존율 검정에서 측정된 바와 같이 다양한 암 세포주에 대한 세포독성 활성을 가짐을 나타낸다. 발명의 다양한 ADC(구체적으로 ADC 실시예 1 및 3-5)는 도 18 내지 27에서의 데이터에 의해 나타난 바와 같이 각각의 대조군과 비교하여 개선된 세포독성을 가졌다.

[0902] 생물학적 실시예 8의 결과는 대다수의 위암 오가노이드에서, ADC 실시예 1이 대조군과 비교하여 이의 IC50 값에 의해 나타난 바와 같이 가장 효과적임을 나타낸다. 특정한 오가노이드에서, ADC 실시예 1은 IC50 값에 의해 나타난 바와 같이 트라스투주맙-DXd와 비슷한 활성을 가졌다.

[0903] 생물학적 실시예 9의 결과는 ADC 실시예 1이, 심지어 20 mg/kg/일의 가장 높은 용량에서도 원숭이 모델에서 잘 관용되었으며, 혈액학적 또는 임상 화학적 매개변수의 어떤 유의적인 변화도 존재하지 않았음을 나타낸다.

[0904] 생물학적 실시예 10의 결과는 ADC 실시예 1이, 생물학적 실시예 2 및 3에서 관찰되는 효과적인 용량보다 10배 더 높은 50 mg/Kg까지의 단일 IV 용량 이후 마우스에서 잘 관용됨을 나타낸다.

[0905] 생물학적 실시예 11의 결과는 LNCaP 전립선암 이종이식 모델에서 ADC 실시예 4가 5 mg/kg 및 10 mg/kg 용량 둘 모두에서 마우스에서 잘 관용됨을 나타낸다. ADC 실시예 4의 이들 용량을 받은 동물은, 종양 용적에 유의적인 효과를 갖지 않은 이피나타맙 단독을 이용한 처리와는 달리, 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었다. ADC 실시예 4는 또한 두 용량 모두에서 이피나타맙-DXd보다 우수한 성능을 보였다.

[0906] 생물학적 실시예 12로부터의 결과는 VCaP 인간 전립선암 이종이식 모델에서 ADC 실시예 4가 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg 용량에서 마우스에서 잘 관용됨을 나타낸다. ADC 실시예 4는 이피나타맙-Dxd 및 비접합된 인피나타맙보다 더욱 종양 용적을 감소시켰다. 실제로 비접합된 인피나타맙을 사용한 것은 비히클 단독과 비교하여 유의적인 차이를 나타내지 않았다. ADC 실시예 4는 대조군과 비교하여 가장 증가된 종양 성장 억제를 초래하였으며, 표 11을 참조한다.

[0907] 생물학적 실시예 13으로부터의 결과는 JIMT-1 인간 유방암 이종이식 모델에서 ADC 실시예 3이 2.5 mg/kg, 5 mg/kg 및 10 mg/kg 용량에서 마우스에서 잘 관용됨을 나타낸다. 모든 3개의 농도에서 ADC 실시예 3으로 처리된 마우스는 모든 다른 처리군과 비교하여 종양 용적에서 유의적인 감소를 나타내었으며, 이는 또한 표 12에서의 ΔTGI 결과에 의해 나타나는데, 여기서 ADC 실시예 3이 가장 증가된 종양 성장 억제를 초래하였다.

[0908] 생물학적 실시예 14의 결과는 발명의 시험된 ADC, ADC 실시예 8이 HER2 양성 유방암 세포주 BT474의 세포 사멸을 효과적으로 유도함을 입증한다. 발명의 ADC는 시험된 다른 화합물: 트라스투주맙, 트라스투주맙-데룩스테칸 및 아이소형 대조군과 비교하여 세포 사멸을 유도하는 데 보다 더 효과적이었다.

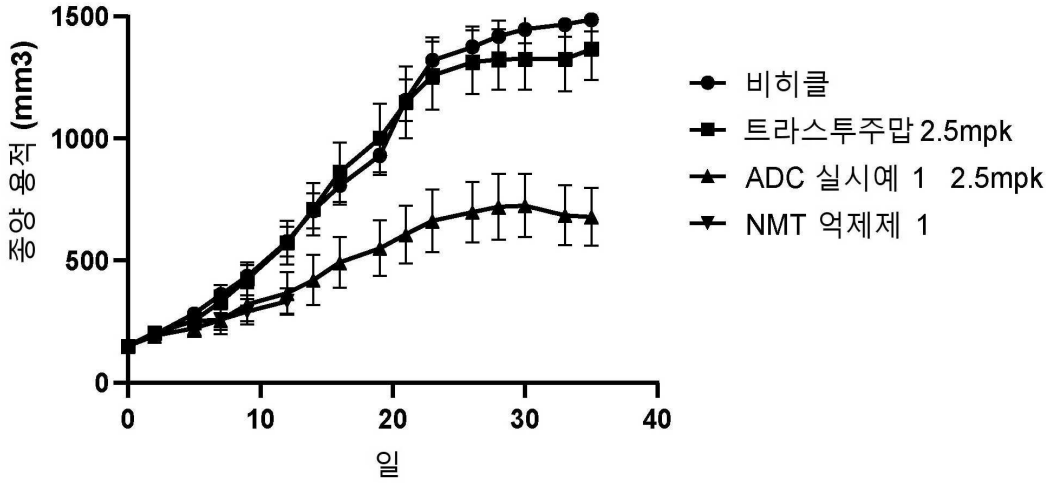
[0909] 그러므로, 전반적인 발명의 ADC는, 특히 과증식성 장애, 예컨대 암의 치료에서 의약으로서 유용할 것으로 예상된다.

[0910] 명세서 및 따르는 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥이 달리 요구하지 않는 한, 단어 '포함하다' 및 변형어, 예컨대 '포함한다' 또는 '포함하는'은 명시된 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수, 단계, 정수의 그룹 또는 단계의 그룹을 배제하지 않음을 의미하는 것으로 이해될 것이다.

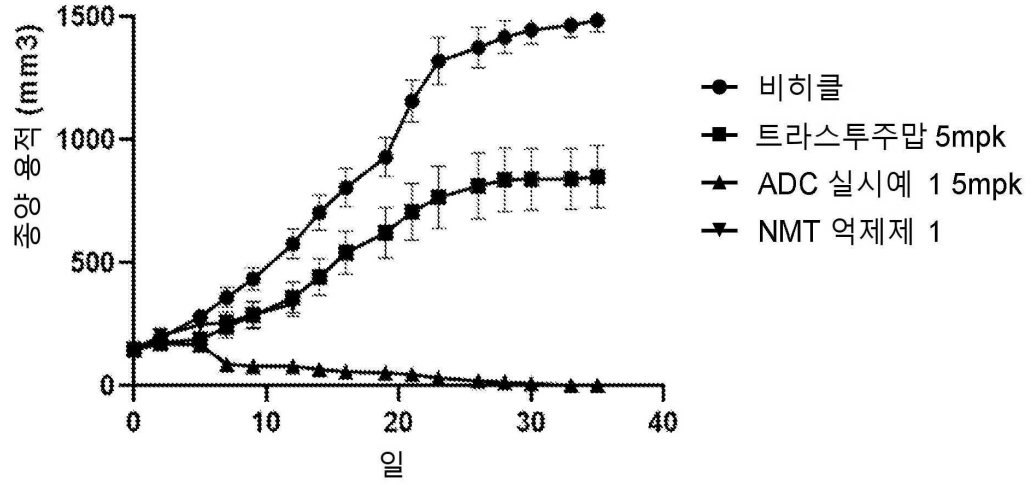
[0911] 본원에서 언급된 모든 특허 및 특허 출원은 그들 전문이 참조로 통합된다.

도면

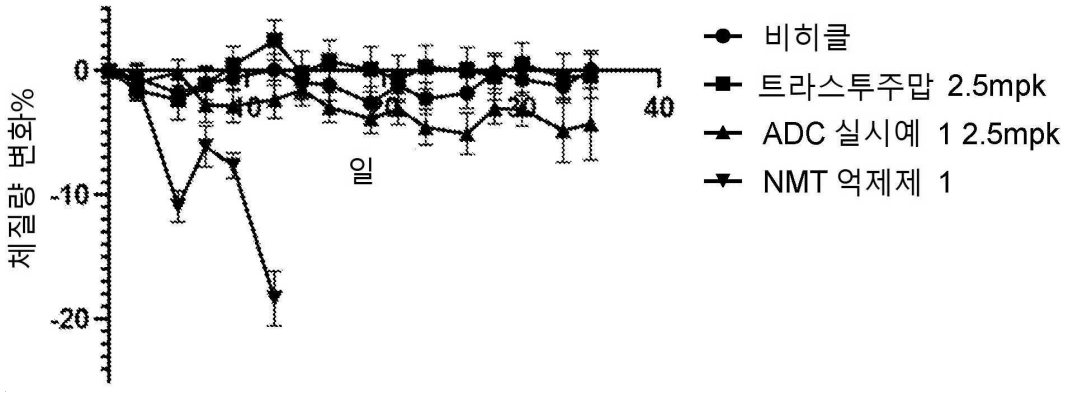
도면1



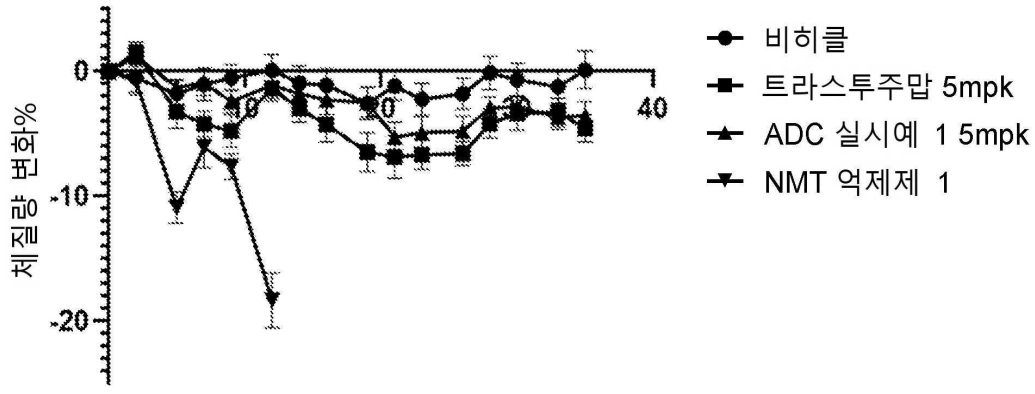
도면2



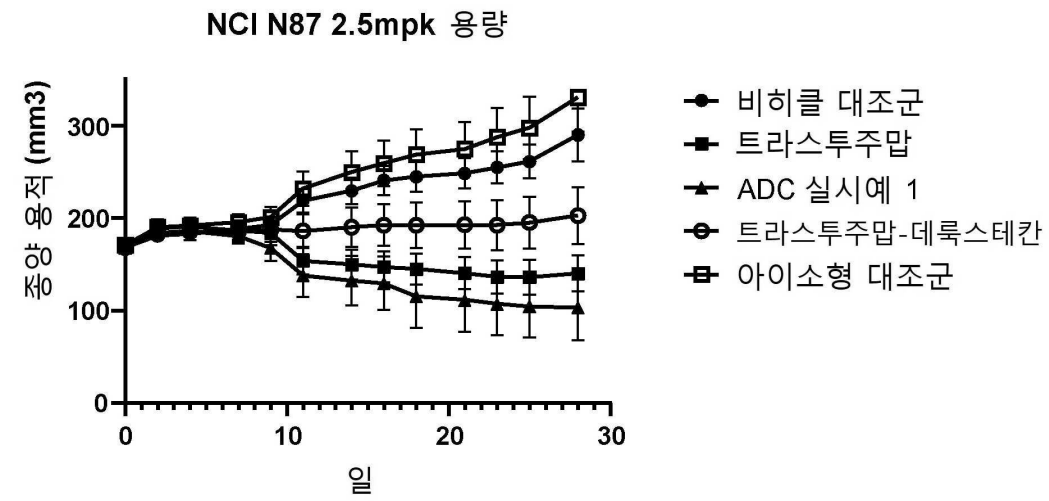
도면3


체질량 변화%
0
-10
-20
0
10
20
30
40
일
비히클
트라스투주맙 2.5mpk
ADC 실시예 1 2.5mpk
NMT 억제제 1

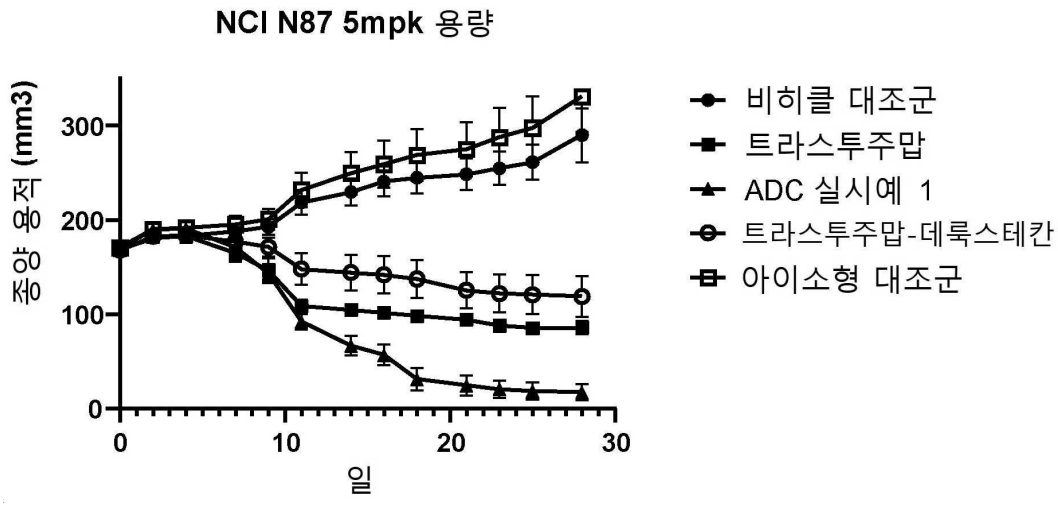
도면4


체질량 변화%
0
-10
-20
0
10
20
30
40
비히클
트라스투주맙 5mpk
ADC 실시예 1 5mpk
NMT 억제제 1

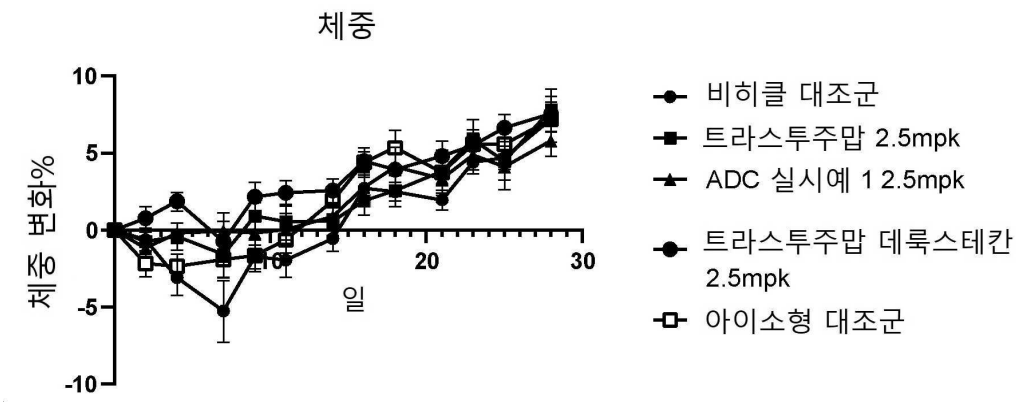
도면5


NCI N87 2.5mpk 용량
종양 용적 (mm3)
0
100
200
300
0
10
20
30
일
비히클 대조군
트라스투주맙
ADC 실시예 1
트라스투주맙-데룩스테칸
아이소형 대조군

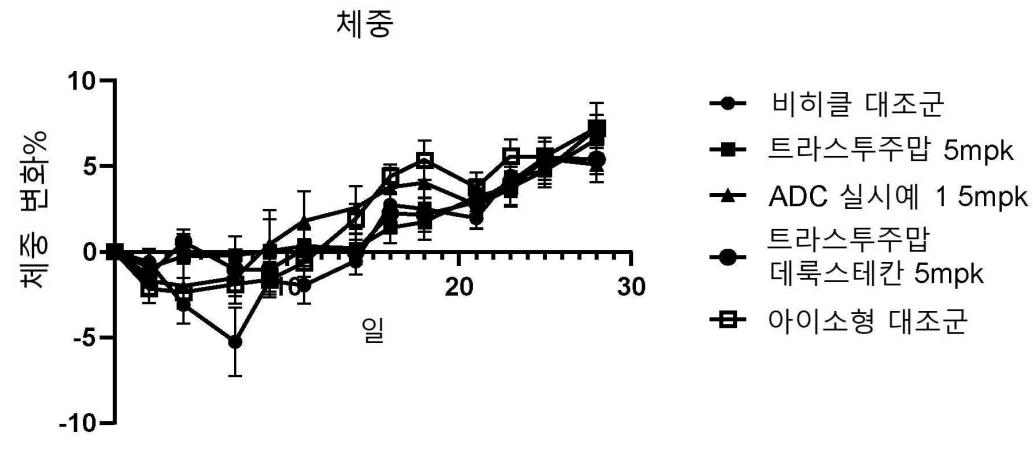
도면6



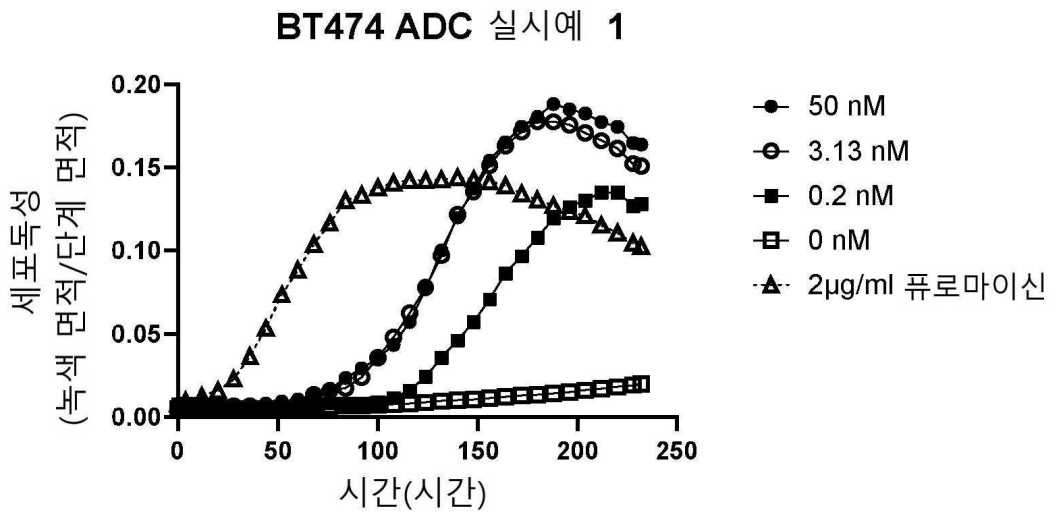
도면7a



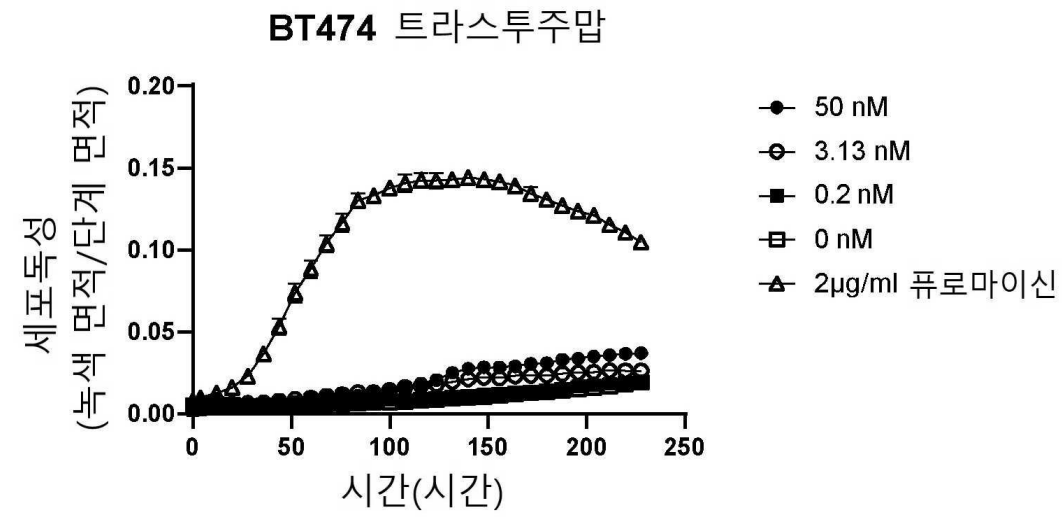
도면7b



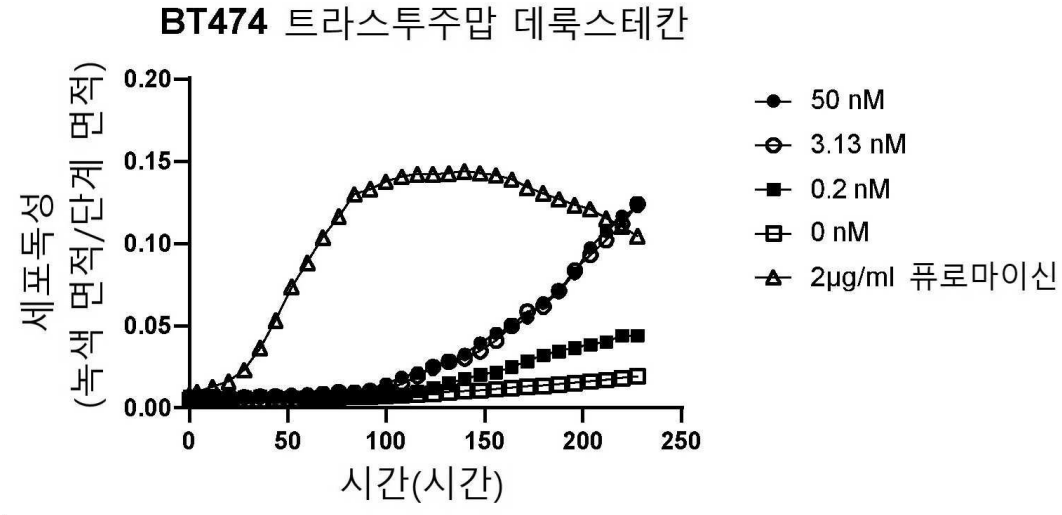
도면8


BT474 ADC 실시예 1
세포독성
(녹색 면적/단계 면적)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
50
100
150
200
250
시간(시간)
50 nM
3.13 nM
0.2 nM
0 nM
2μg/ml 퓨로마이신

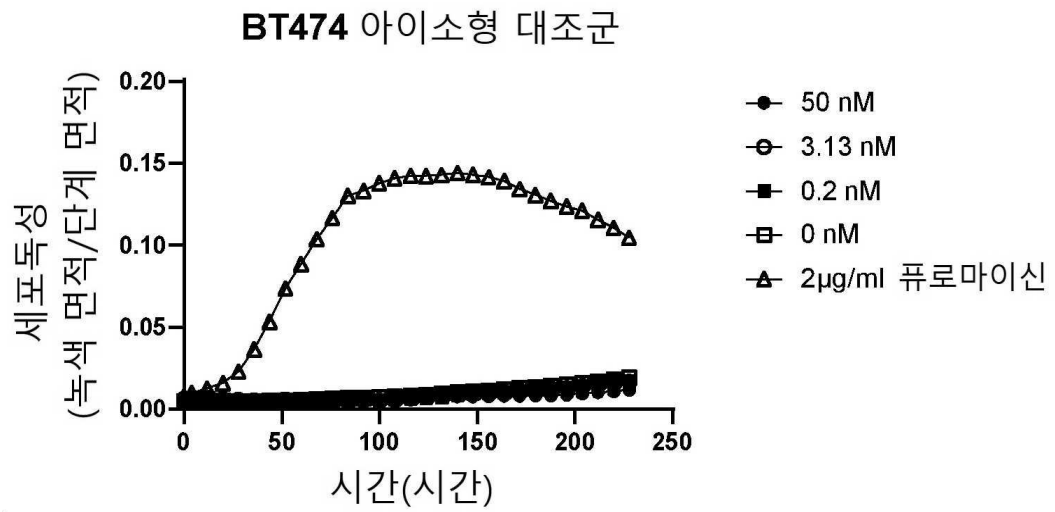
도면9


BT474 트라스투주맙
세포독성
(녹색 면적/단계 면적)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
50
100
150
200
250
시간(시간)
50 nM
3.13 nM
0.2 nM
0 nM
2μg/ml 퓨로마이신

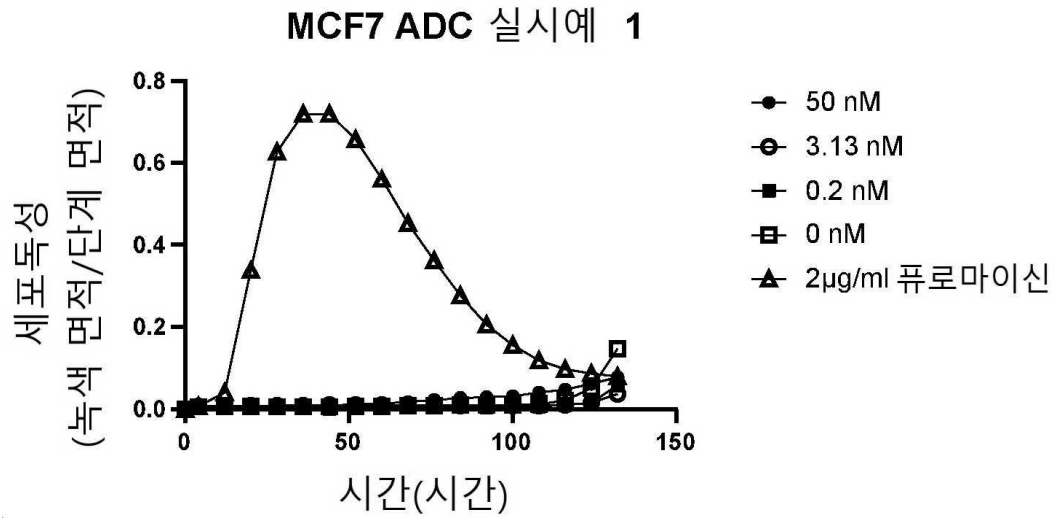
도면10


BT474 트라스투주맙 데룩스테칸
세포독성
(녹색 면적/단계 면적)
0.20
0.15
0.10
0.05
0.00
0
50
100
150
200
250
시간(시간)
50 nM
3.13 nM
0.2 nM
0 nM
2μg/ml 퓨로마이신

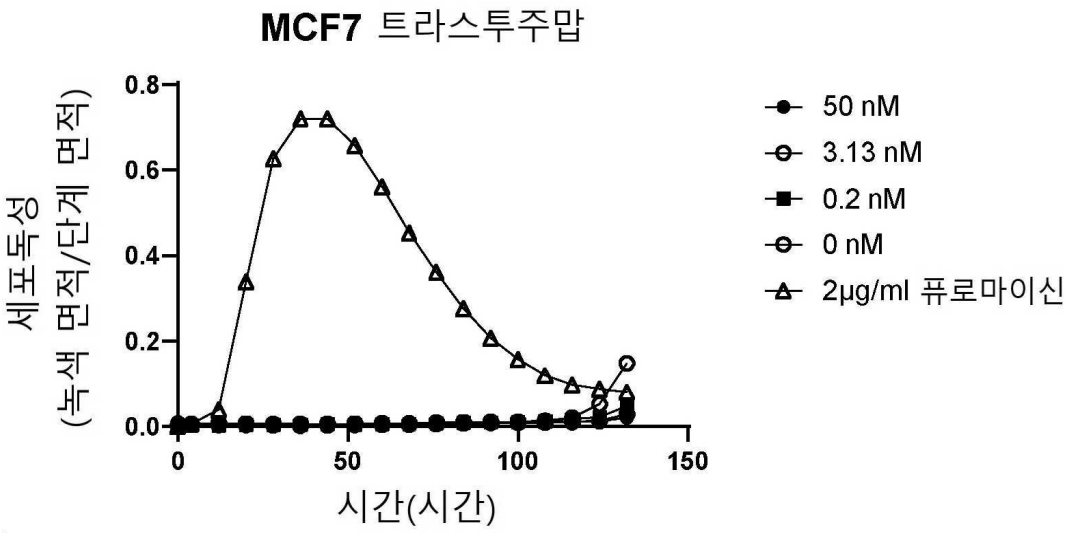
도면11



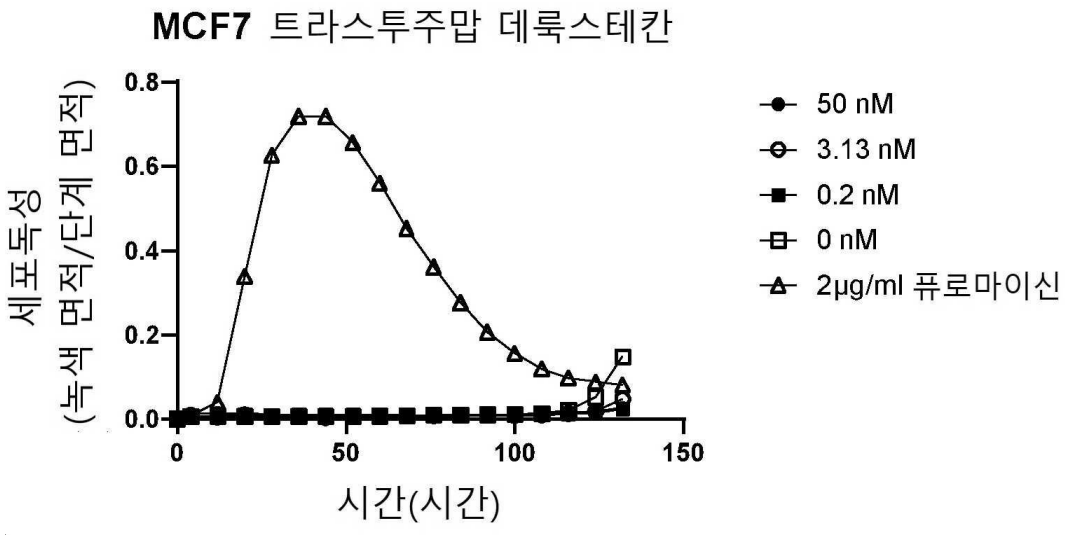
도면12



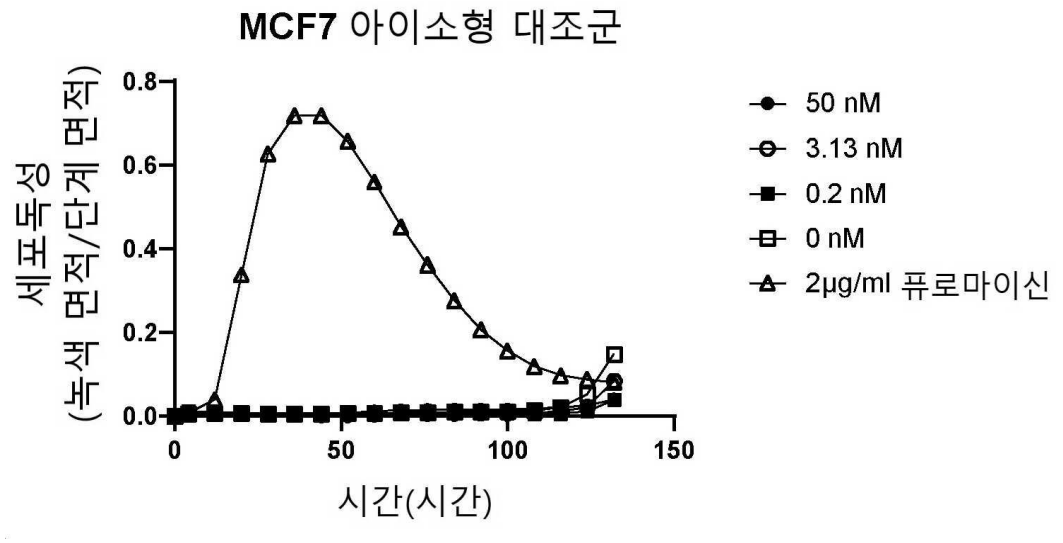
도면13



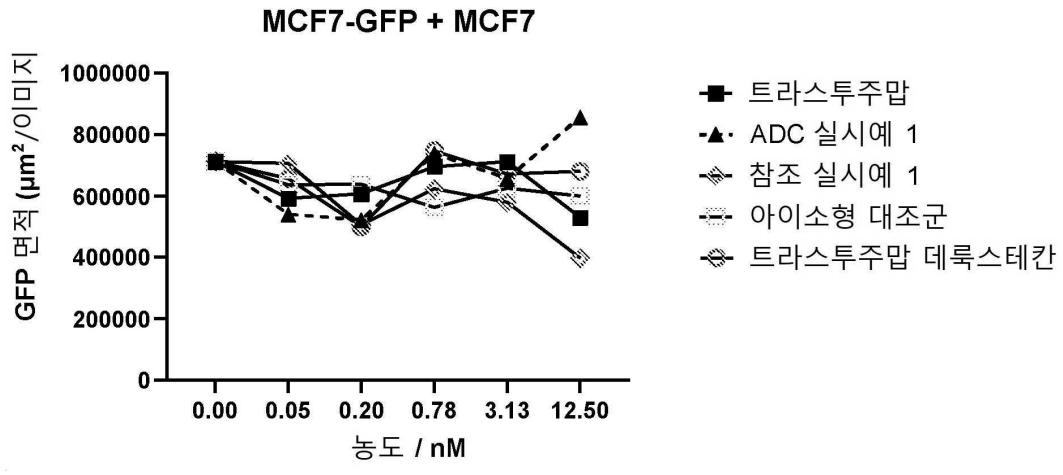
도면14



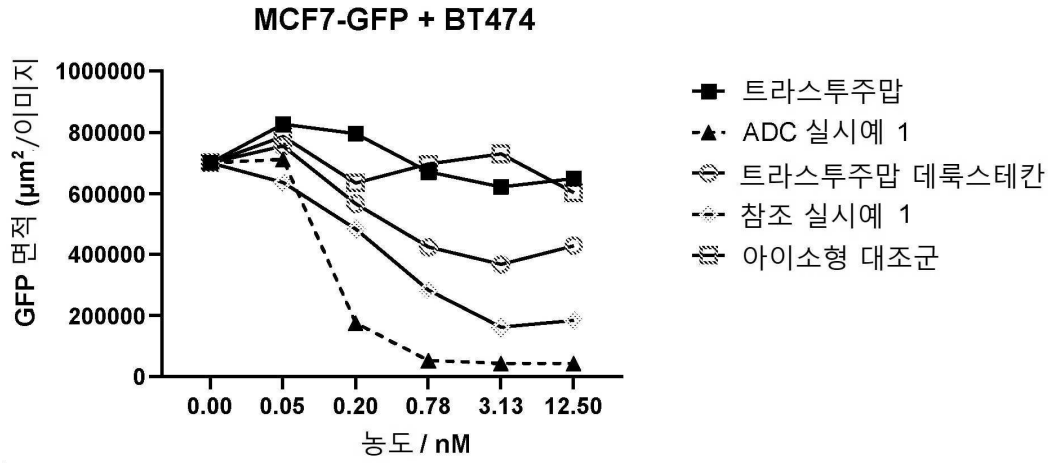
도면15



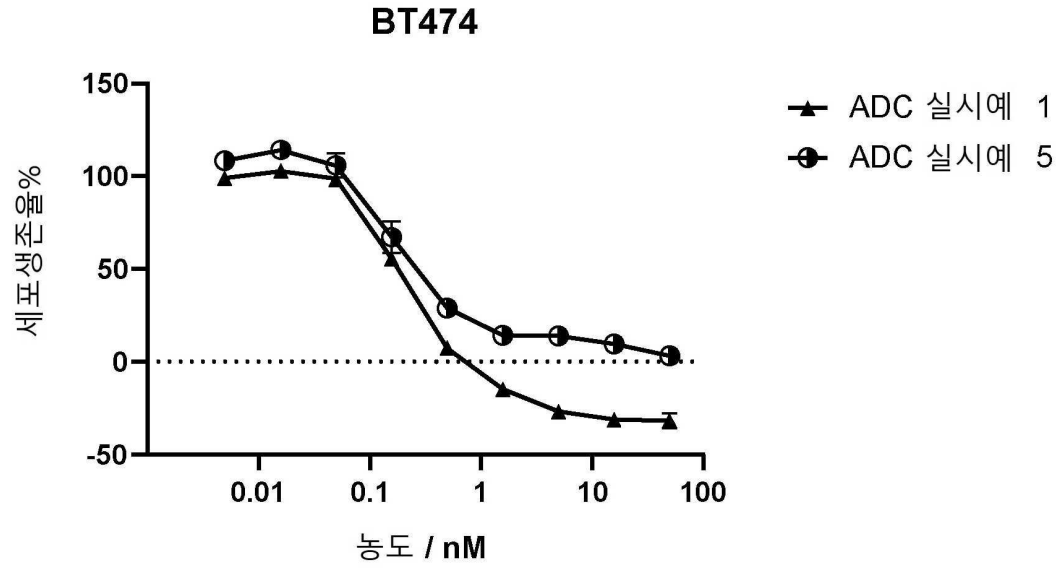
도면16



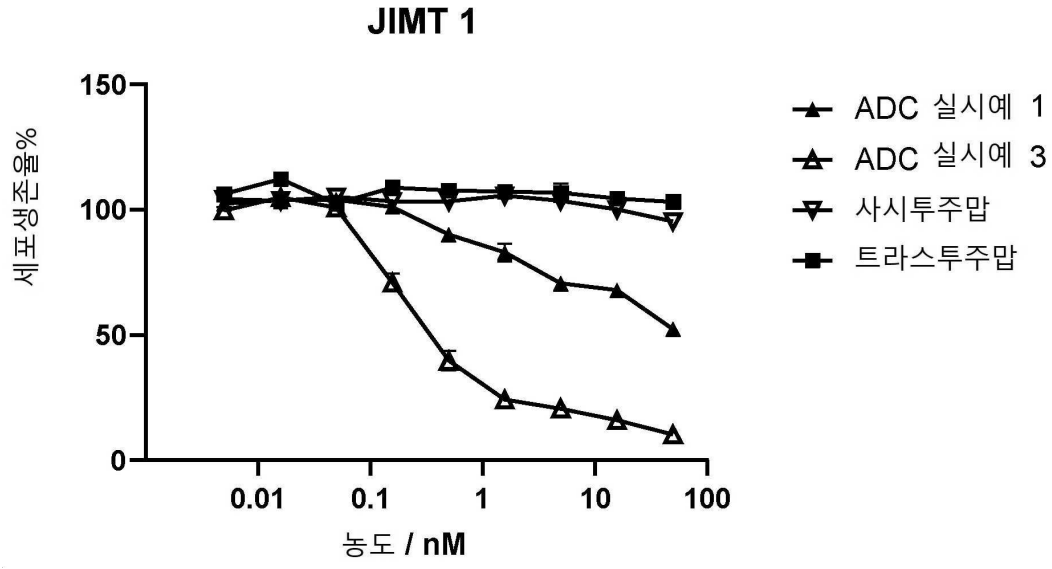
도면17


MCF7-GFP + BT474
GFP 면적 (μm²/이미지
1000000
800000
600000
400000
200000
0
0.00
0.05
0.20
0.78
3.13
12.50
농도 / nM
트라스투주맙
ADC 실시예 1
트라스투주맙 데룩스테칸
참조 실시예 1
아이소형 대조군

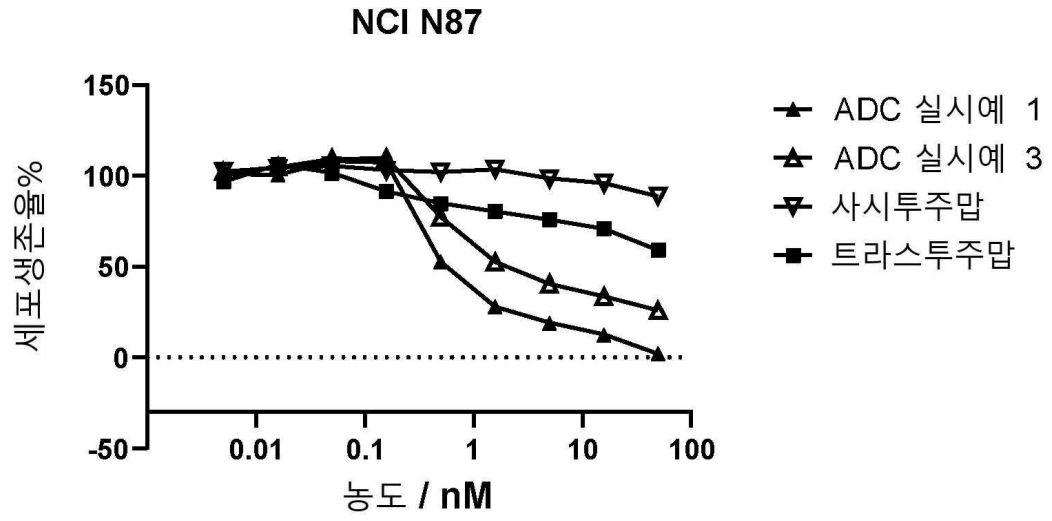
도면18


BT474
세포생존율%
150
100
50
0
-50
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 1
ADC 실시예 5

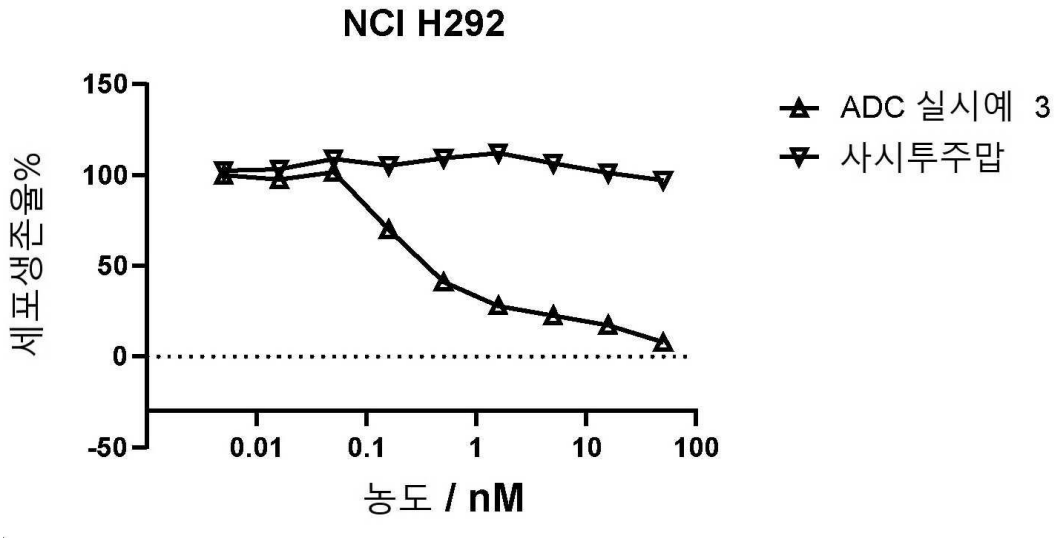
도면19


JIMT 1
150
100
50
0
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 1
ADC 실시예 3
사시투주맙
트라스투주맙

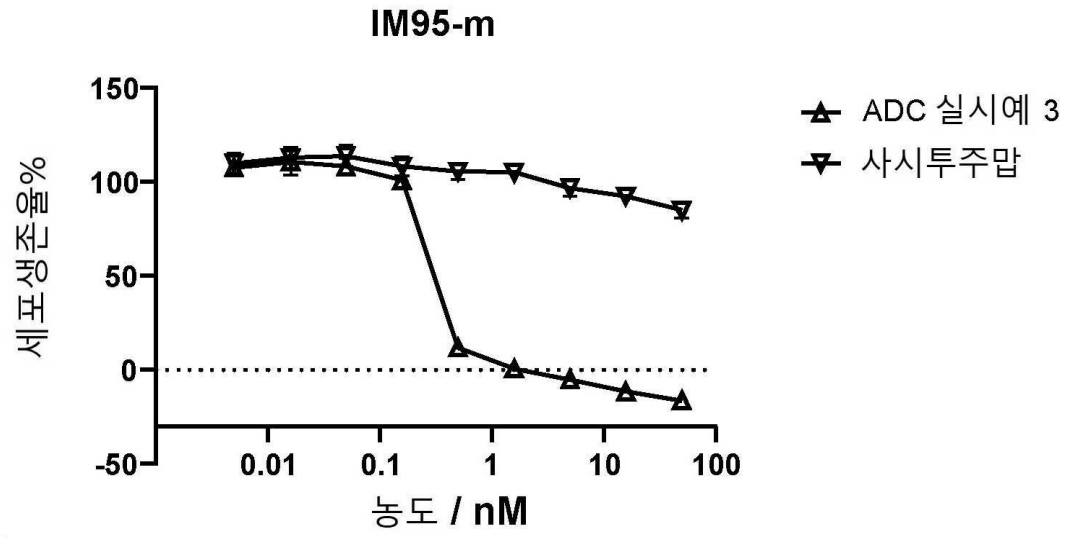
도면20


NCI N87
150
100
50
0
-50
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 1
ADC 실시예 3
사시투주맙
트라스투주맙

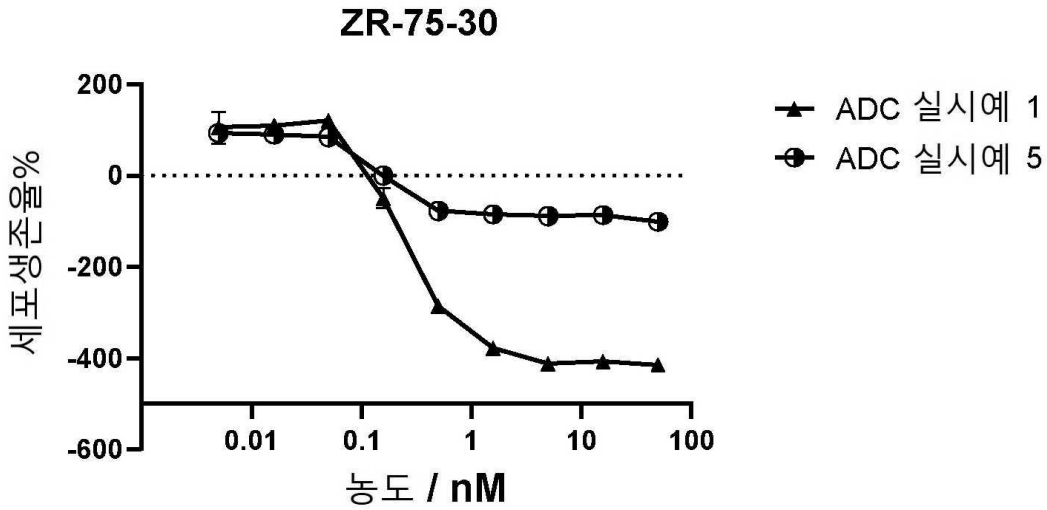
도면21


NCI H292
150
100
50
0
-50
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 3
사시투주맙

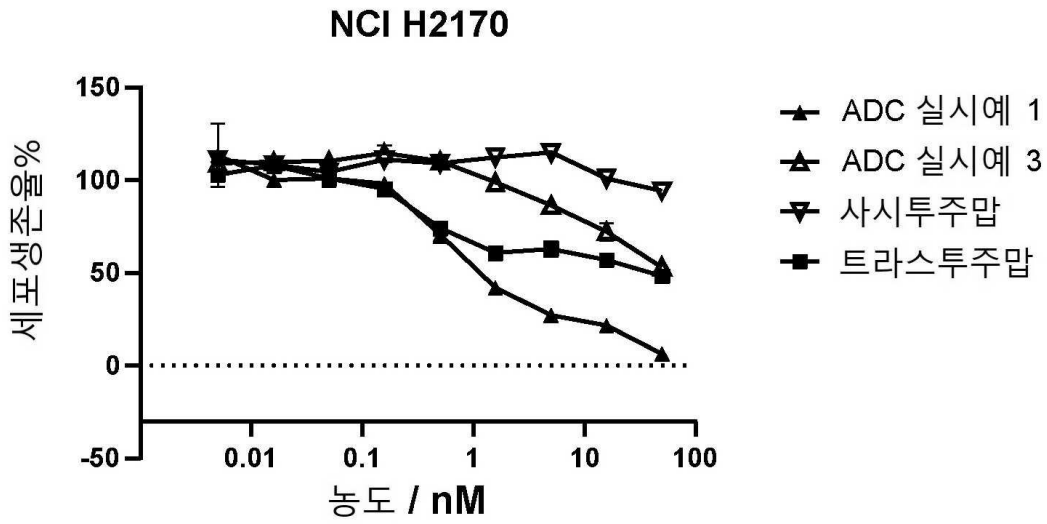
도면22


IM95-m
150
100
50
0
-50
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 3
사시투주맙

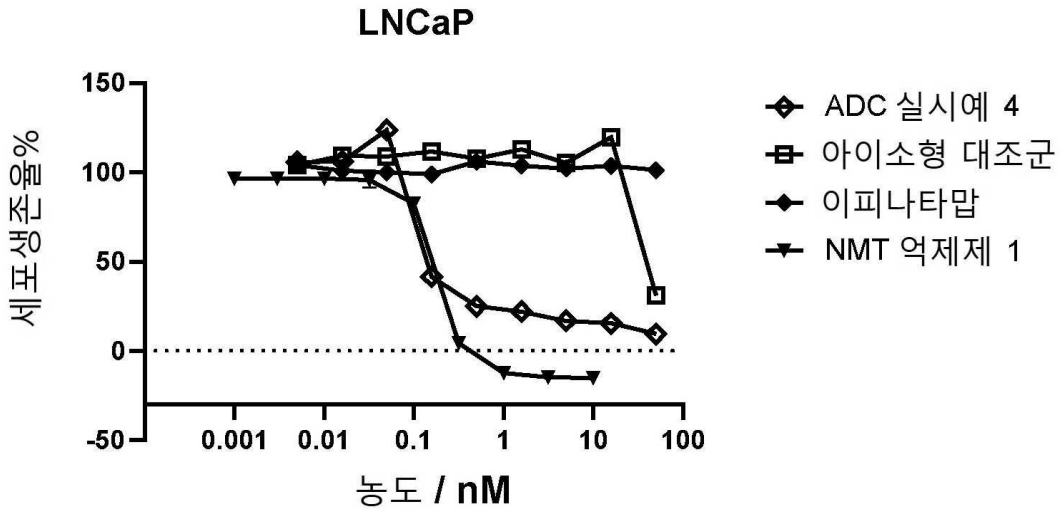
도면23


ZR-75-30
200
0
-200
-400
-600
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 1
ADC 실시예 5

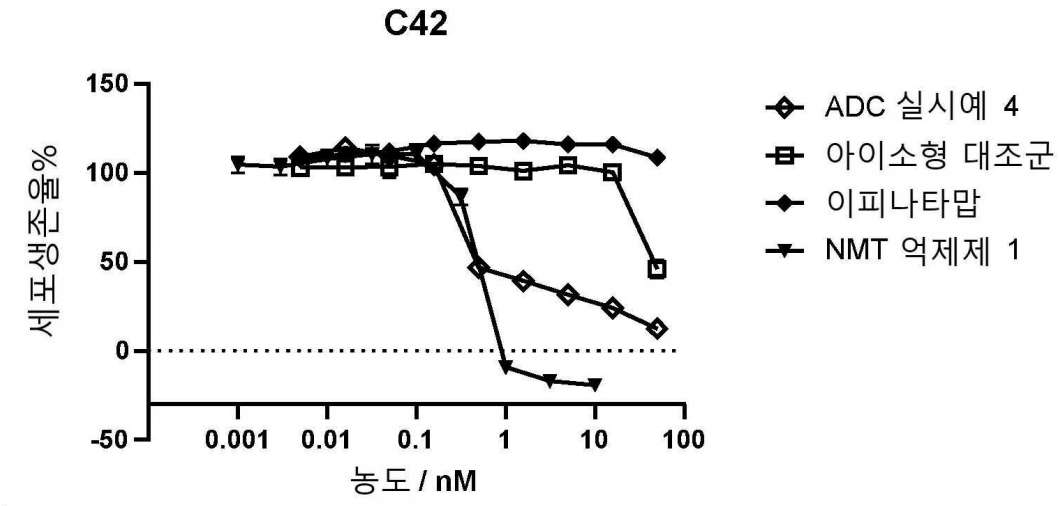
도면24


NCI H2170
150
100
50
0
-50
세포생존율%
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
ADC 실시예 1
ADC 실시예 3
사시투주맙
트라스투주맙

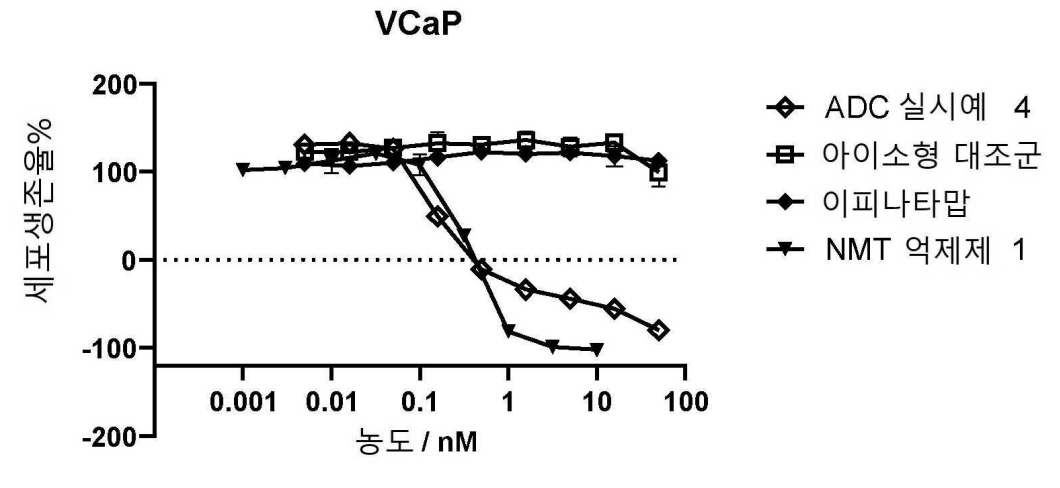
도면25



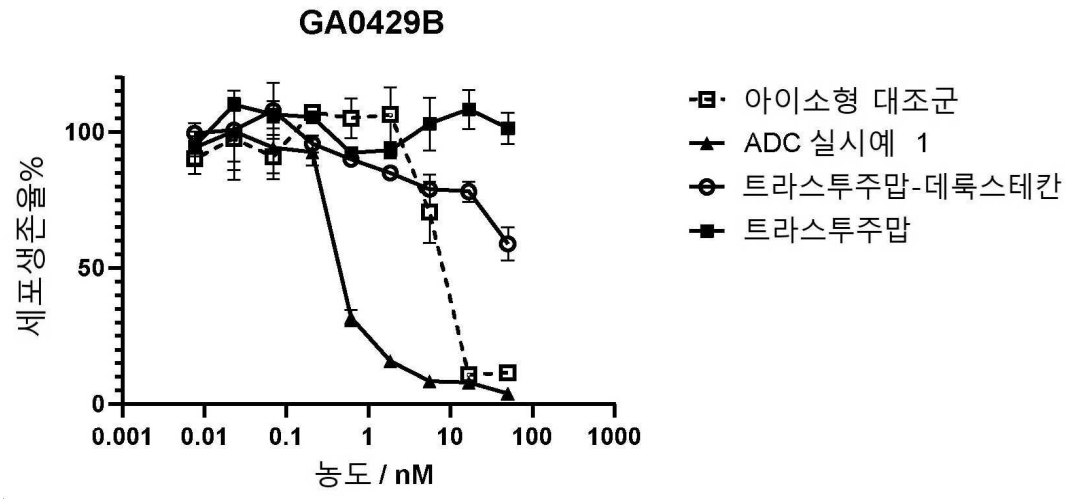
도면26



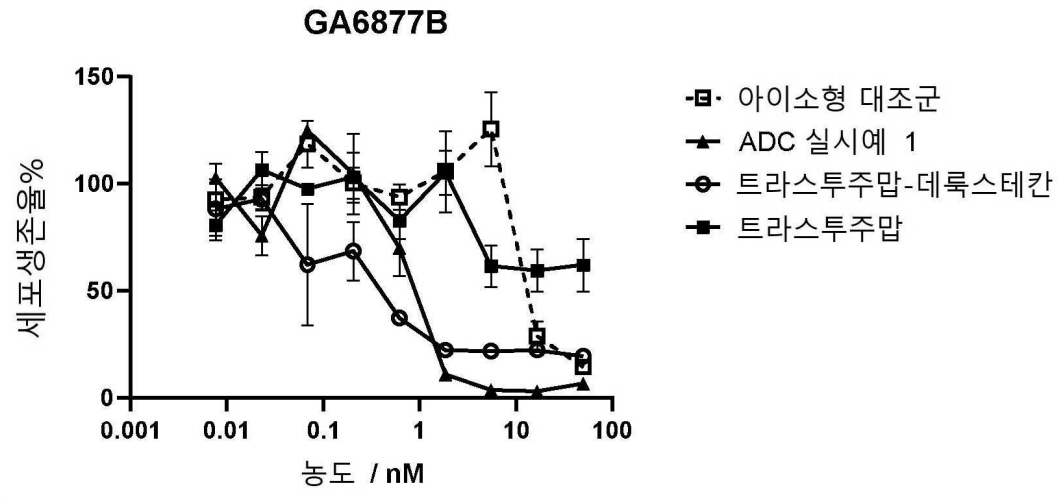
도면27



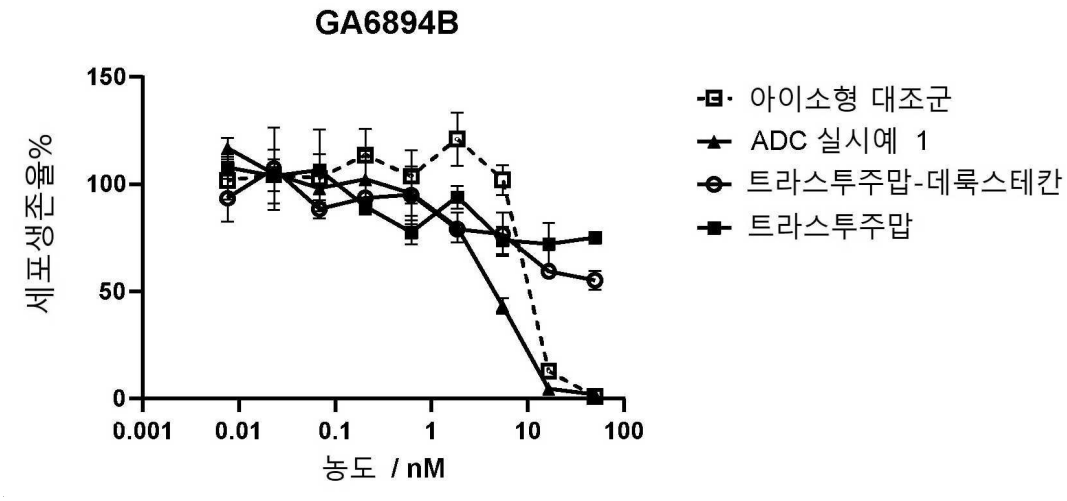
도면28



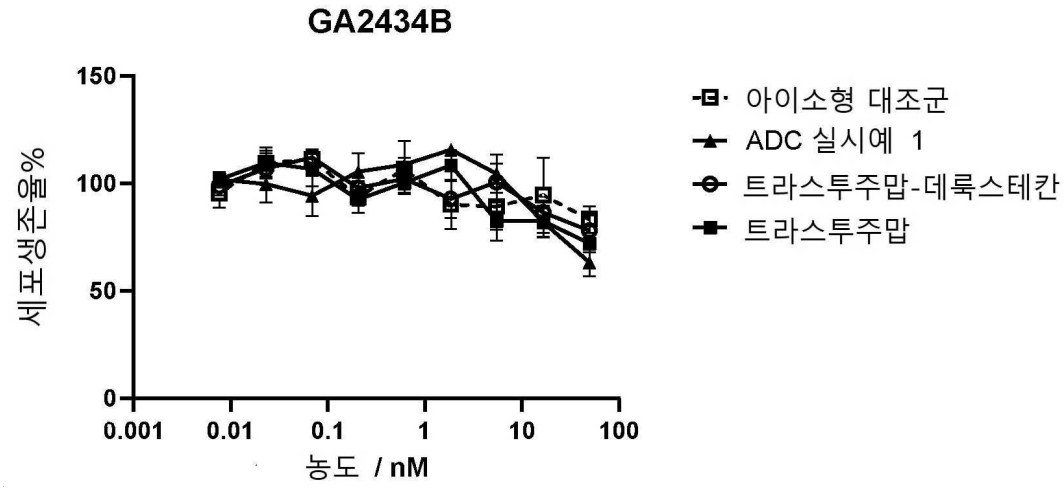
도면29



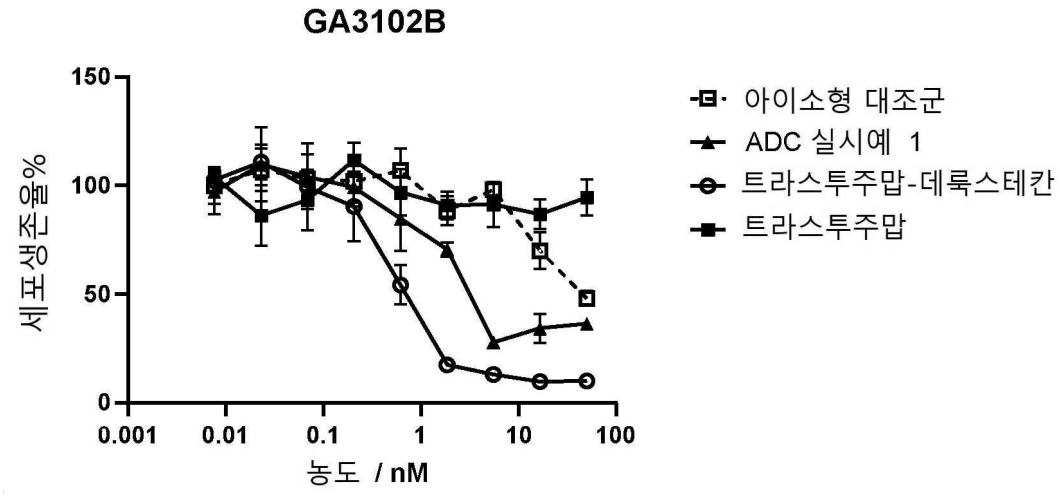
도면30



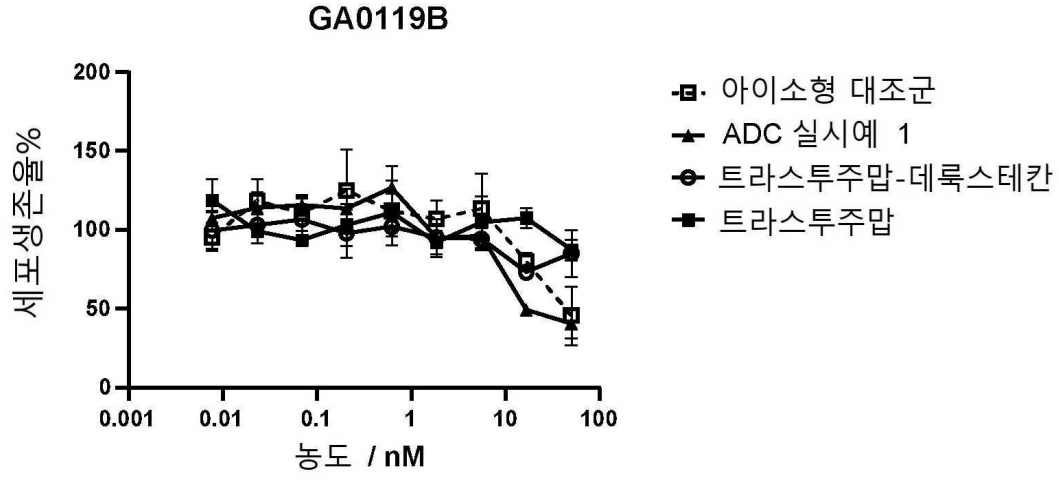
도면31



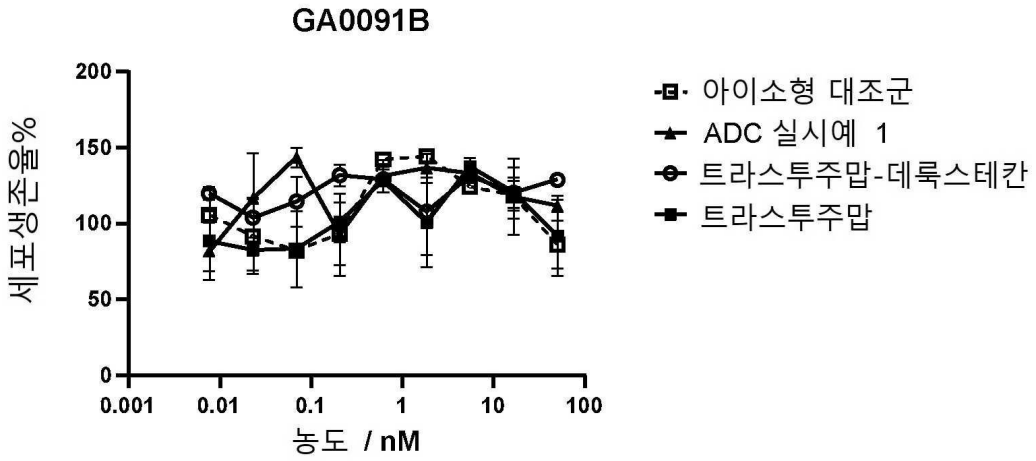
도면32



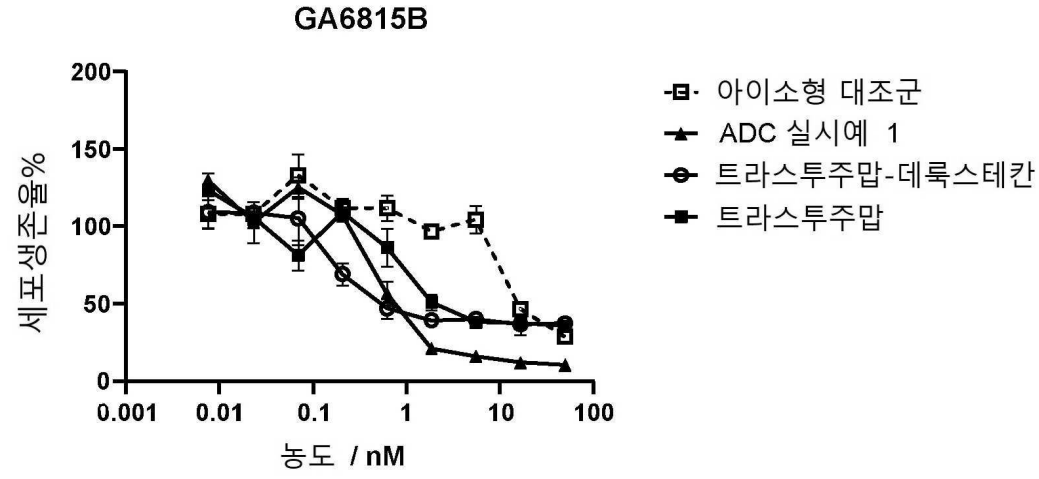
도면33



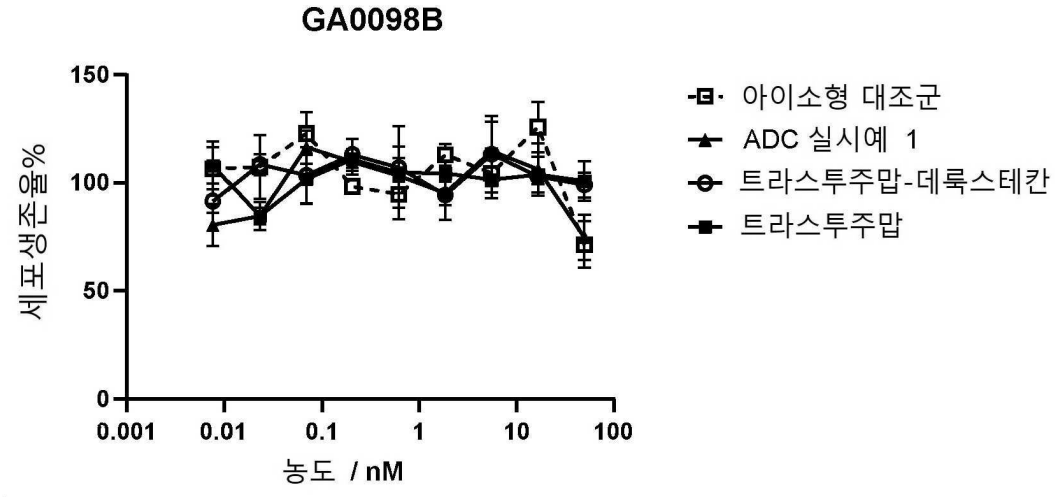
도면34



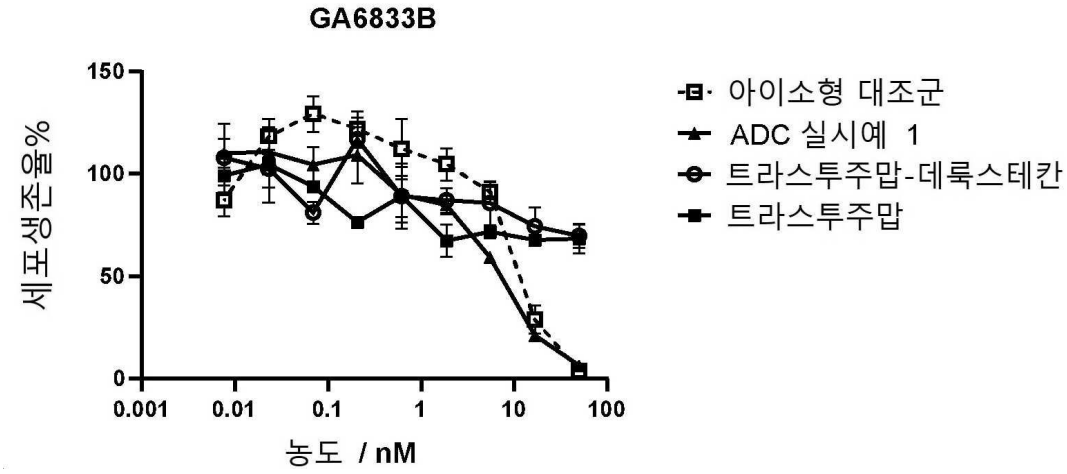
도면35



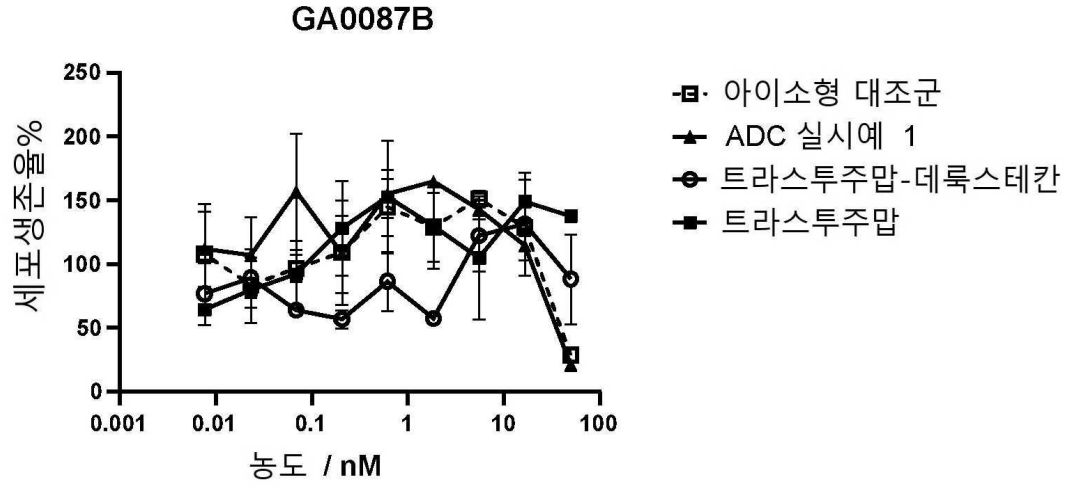
도면36



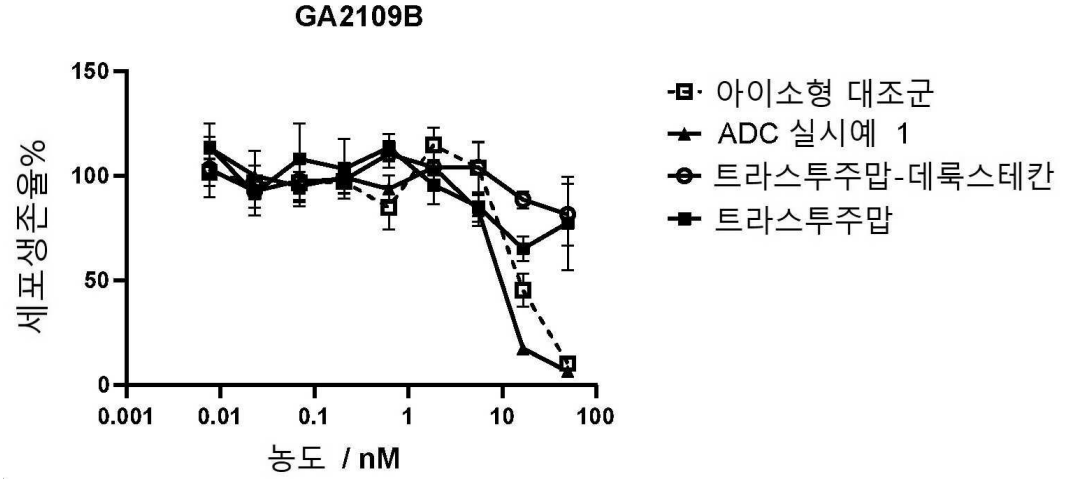
도면37



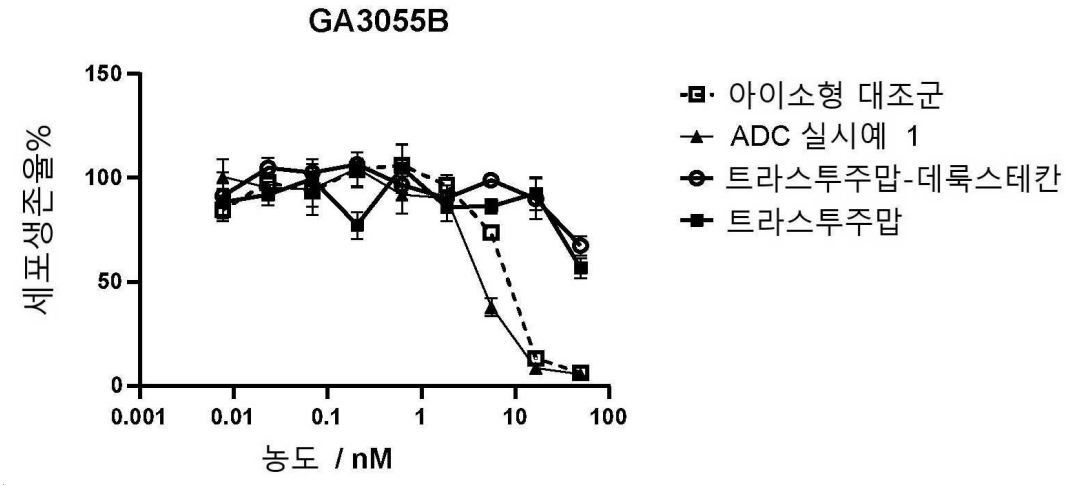
도면38



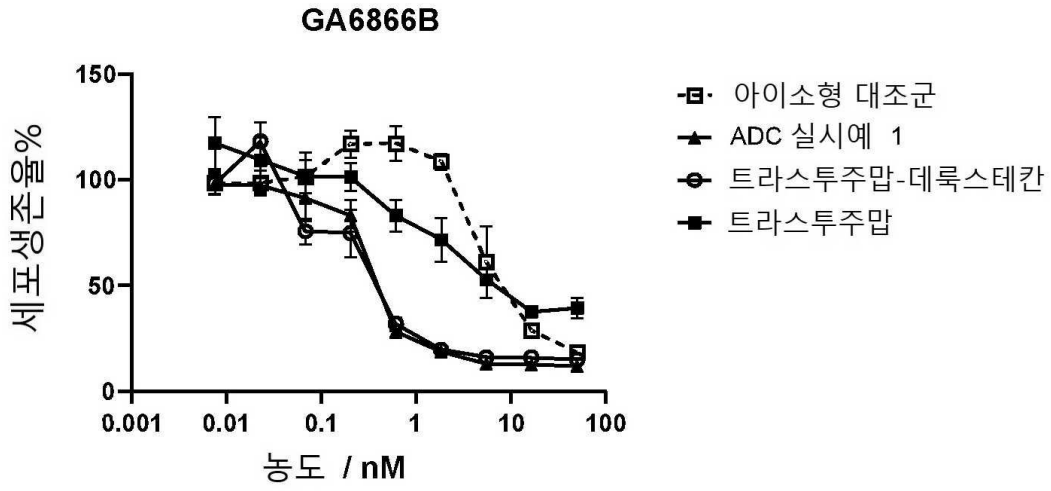
도면39



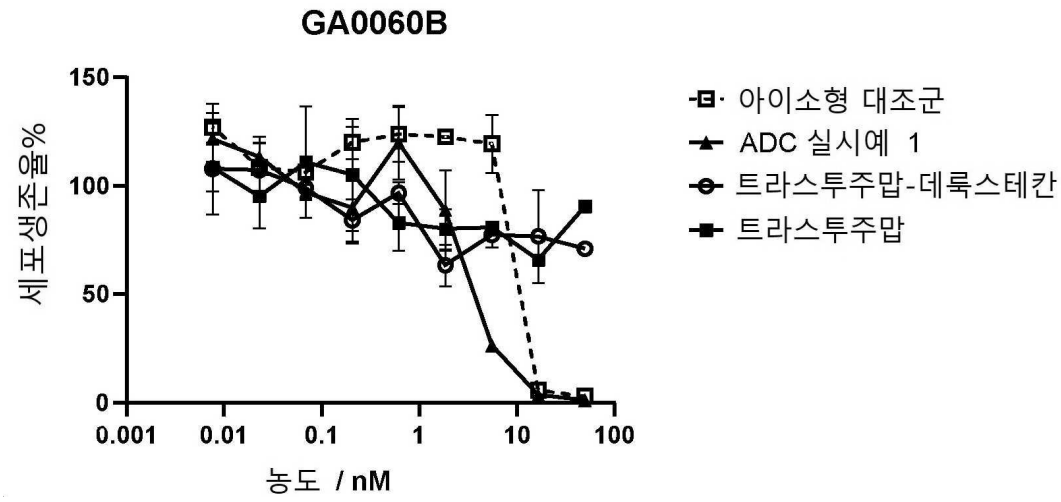
도면40



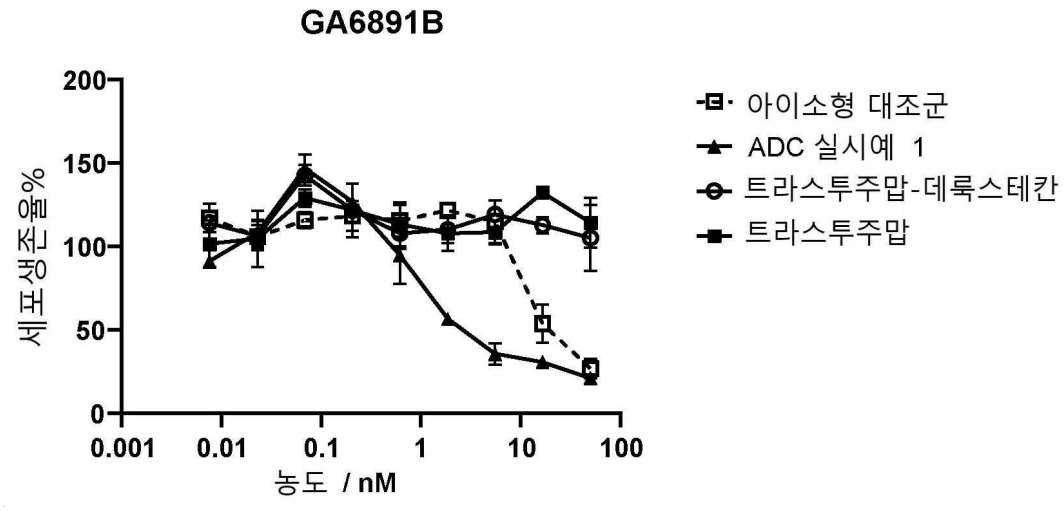
도면41



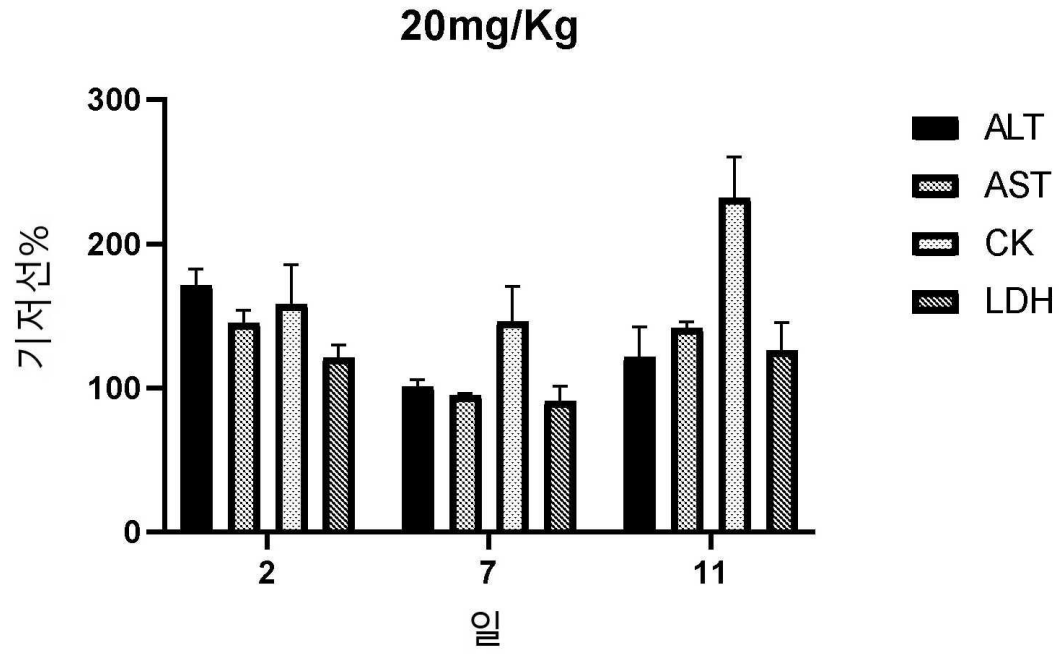
도면42



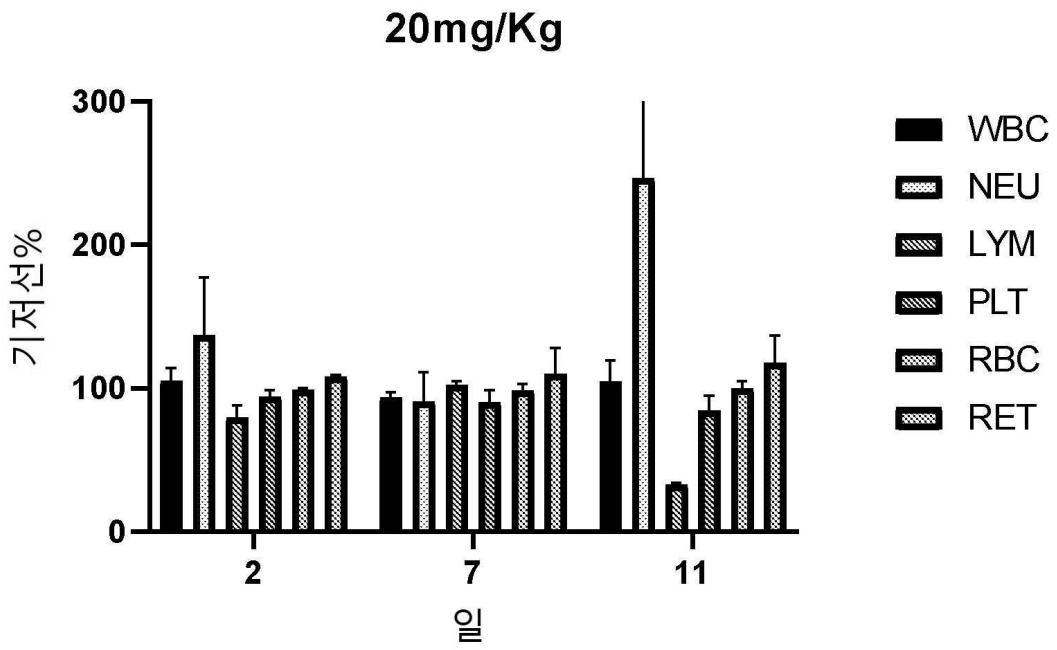
도면43


GA6891B
200
150
100
50
0
세포생존율%
0.001
0.01
0.1
1
10
100
농도 / nM
아이소형 대조군
ADC 실시예 1
트라스투주맙-데룩스테칸
트라스투주맙

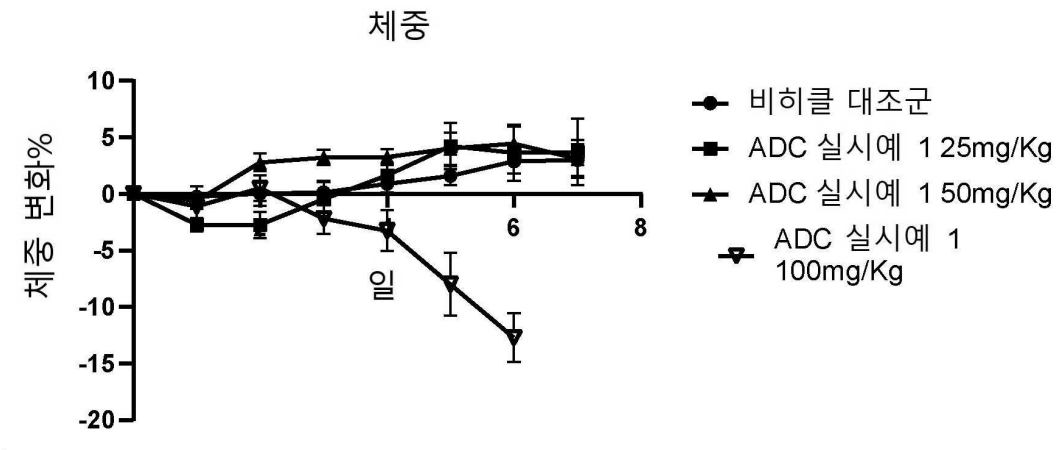
도면44a


20mg/Kg
300
200
100
0
기저선%
2
7
11
일
ALT
AST
CK
LDH

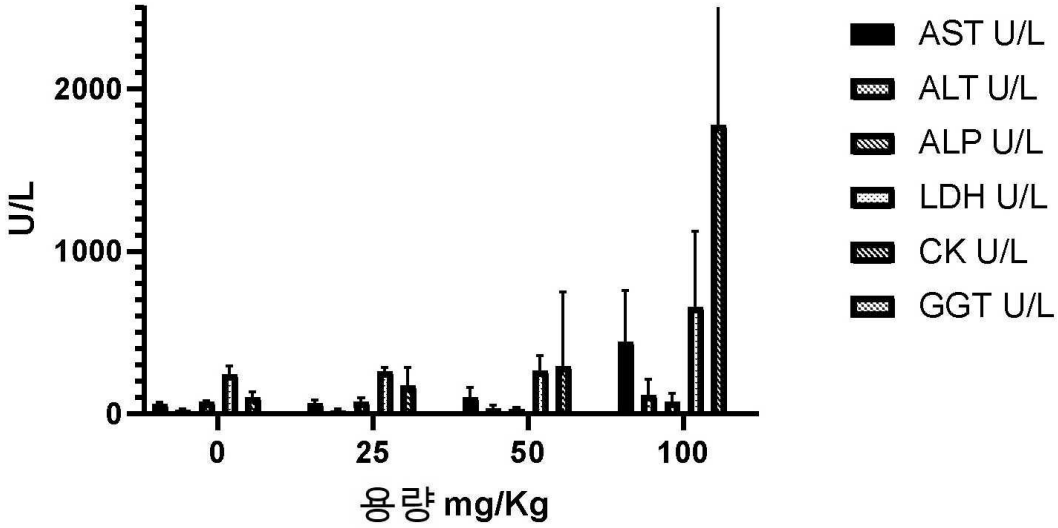
도면44b


20mg/Kg
300
200
100
0
기저선%
2
7
11
일
WBC
NEU
LYM
PLT
RBC
RET

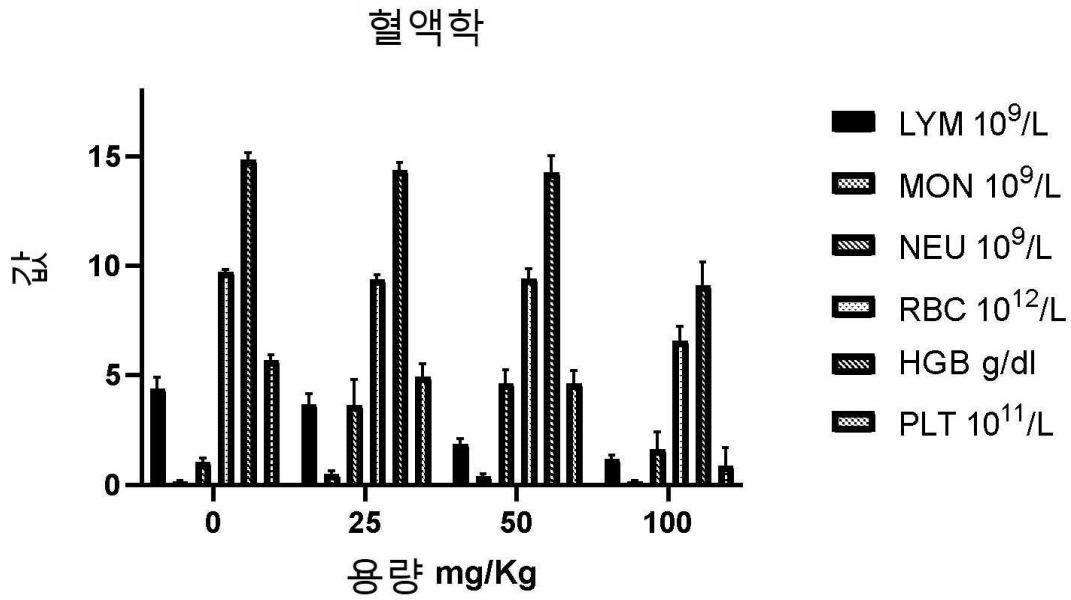
도면45


체중
10
5
0
-5
-10
-15
-20
체중 변화%
6
8
일
비히클 대조군
ADC 실시예 1 25mg/Kg
ADC 실시예 1 50mg/Kg
ADC 실시예 1
100mg/Kg

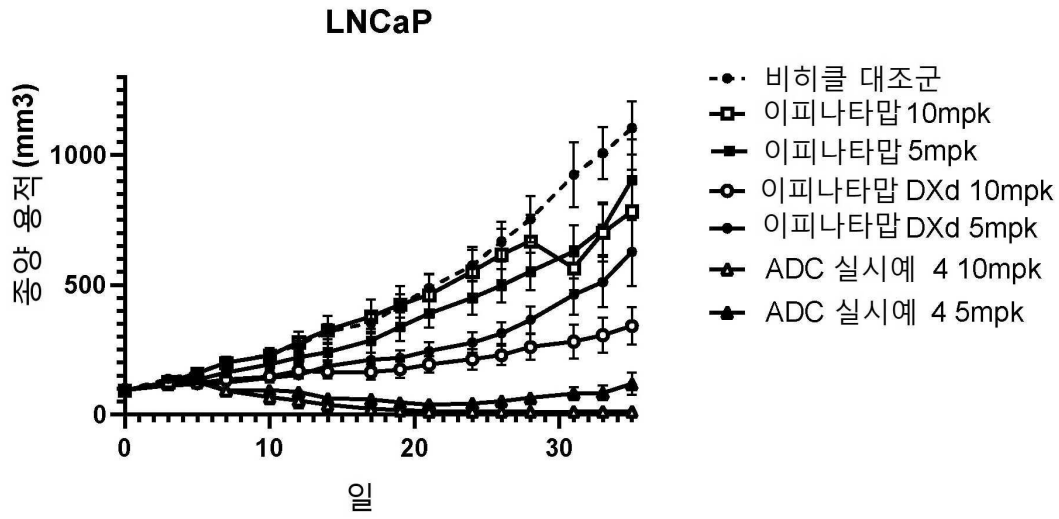
도면46


2000
1000
0
U/L
0
25
50
100
용량 mg/Kg
AST U/L
ALT U/L
ALP U/L
LDH U/L
CK U/L
GGT U/L

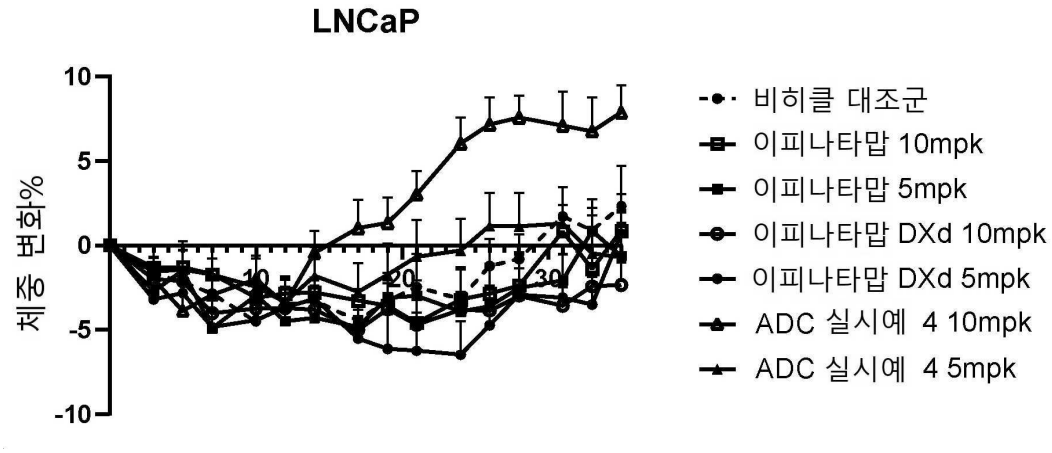
도면47


혈액학
15
10
5
0
값
0
25
50
100
용량 mg/Kg
LYM 10^9/L
MON 10^9/L
NEU 10^9/L
RBC 10^12/L
HGB g/dl
PLT 10^11/L

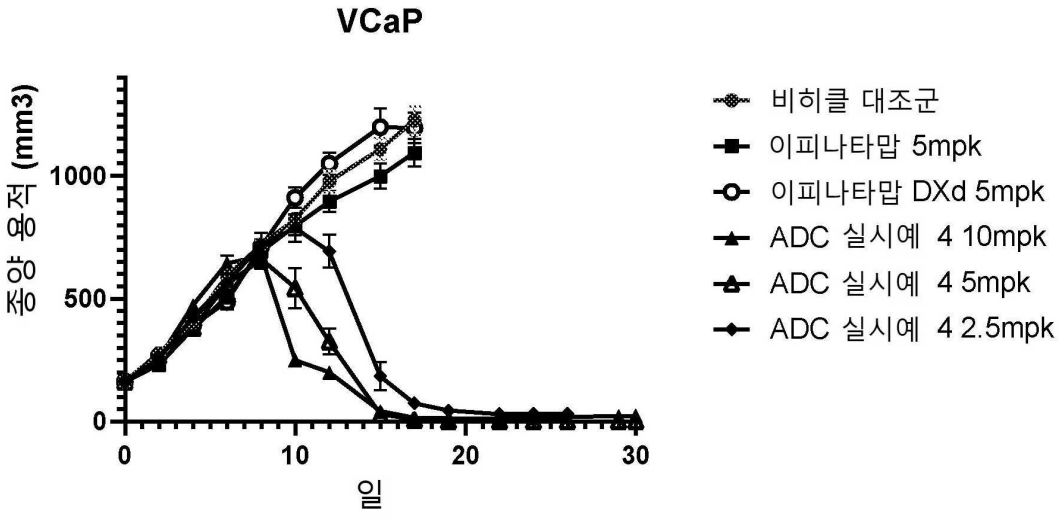
도면48



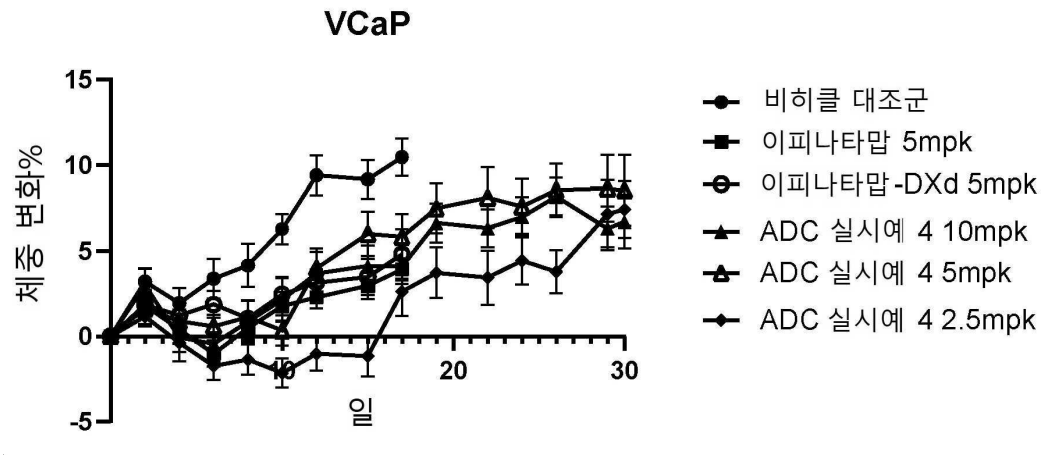
도면49



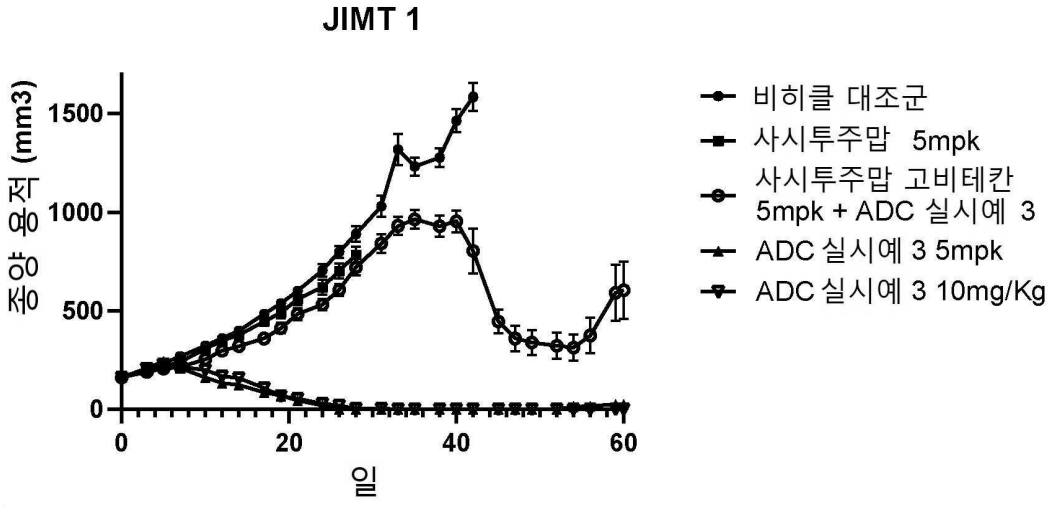
도면50



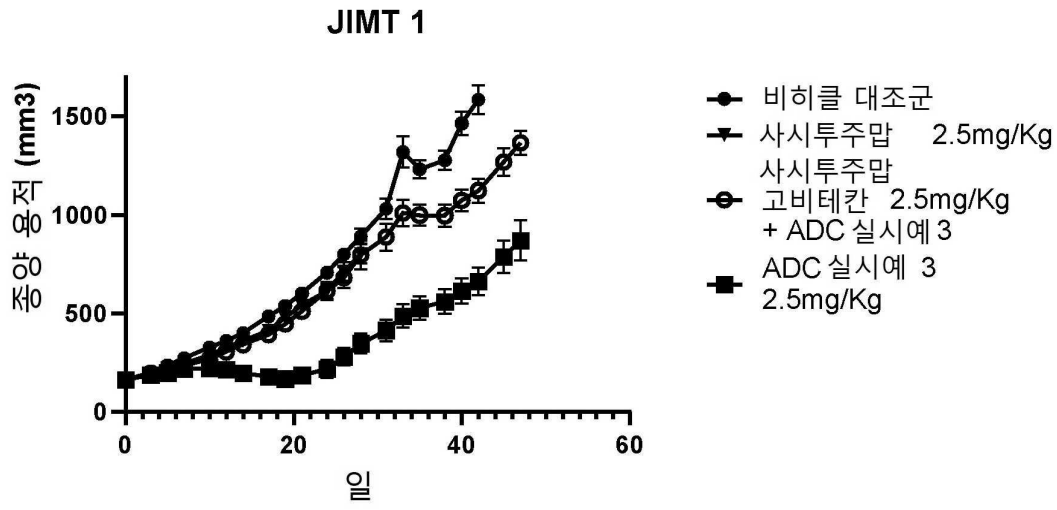
도면51



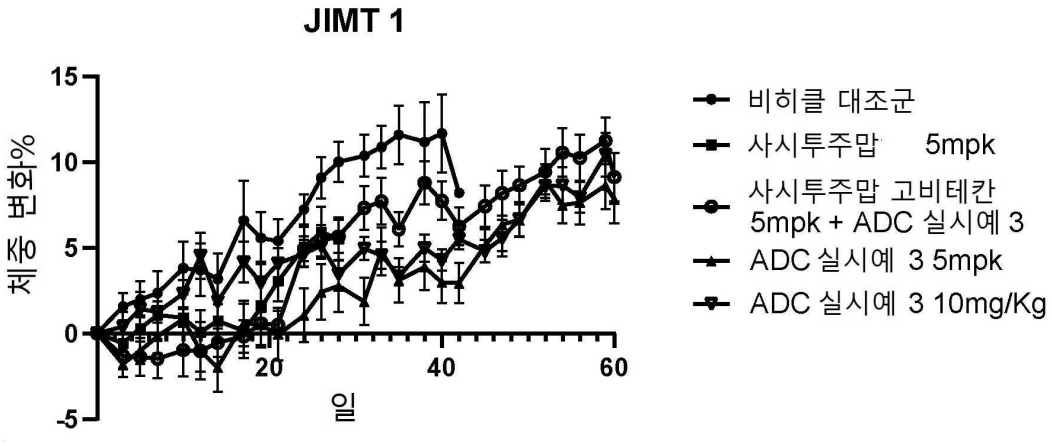
도면52



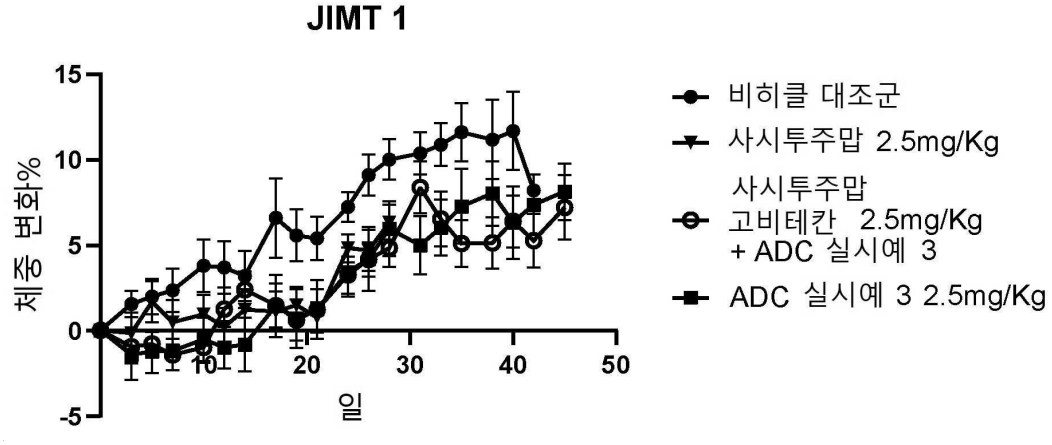
도면53



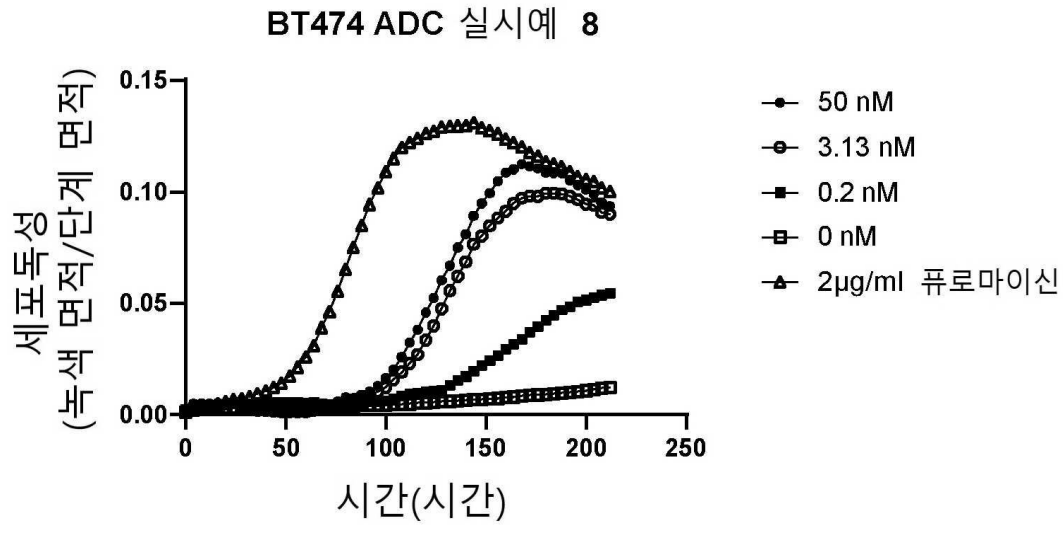
도면54



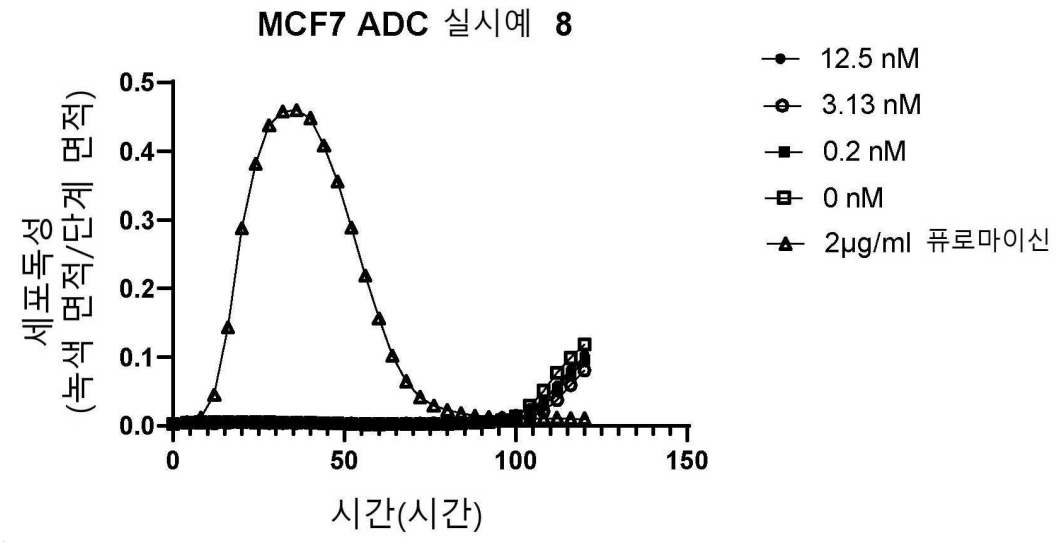
도면55



도면56



도면57


MCF7 ADC 실시예 8
세포독성
(녹색 면적/단계 면적)
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0.0
0
50
100
150
시간(시간)
12.5 nM
3.13 nM
0.2 nM
0 nM
2μg/ml 퓨로마이신

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.