(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0004657
(43) 공개일자 2024년01월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/6889 (2017.08)
A61K 47/68037 (2023.08)
(21) 출원번호 10-2023-7040823
(22) 출원일자(국제) 2022년04월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/089737
(87) 국제공개번호 WO 2022/228497
국제공개일자 2022년11월03일
(30) 우선권주장
202110482012.2 2021년04월30일 중국(CN)

(71) 출원인
쓰촨 케룬-바이오테크 바이오파마수티컬 컴퍼니 리미티드
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
(72) 발명자
거, 쥔유
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
어우양, 쉐눙
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 이상남

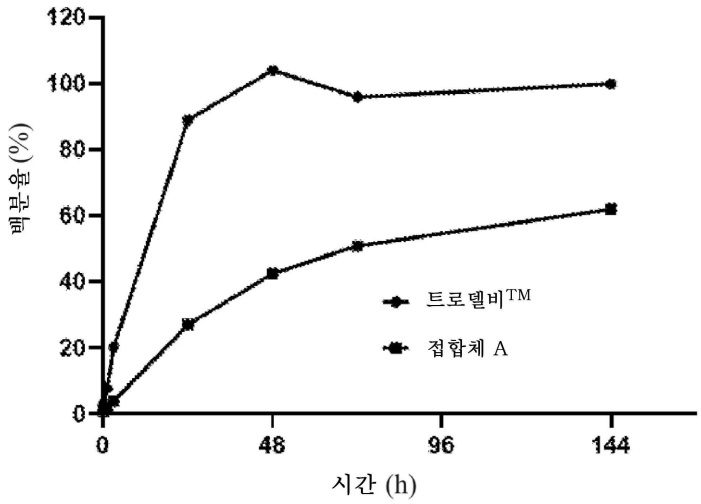
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 **종양 질환의 치료에서의 의약의 용도**

(57) 요 약

본 발명은 종양 질환의 치료에서의 의약의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 종양 질환의 치료에서 화학식 (I)로 나타내어지는 생물학적 활성 접합체의 용도를 제공한다. 종양 질환은 특히 바람직하게는 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 요로 상피암, 식도암, 간암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 췌장암, 및 뇌 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 기존 치료 표준에 따라 난치성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 지칭한다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/30 (2013.01)
(72) 발명자
진, 샤오펑
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
댜오, 인아
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
류, 거사
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
청, 예저
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
왕, 징이
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
쉬, 잉
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666
라오, 춘
중국 611138 쓰촨 원장 디스트릭트 청두 하이 샤 인더스트리얼 파크 신화 애비뉴 (섹션 2) 넘버 666

명 세 서

청구범위

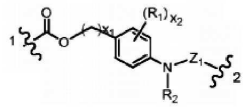
청구항 1

종양 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)로 나타내어지는 생물학적 활성 접합체의 용도:

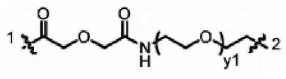
$$\{D-[L_1-(L_2)_{m1}-(L_3)_{m2}-(L_4)_{m3}-E]\}_{\gamma}-A$$

화학식 (I)

상기 식에서,

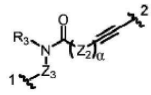


L_1은 이고; 여기서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소), 할로겐, 카르복실레이트, 술포네이트, 시아노, C_{1-6} 알킬, 할로겐화된 C_{1-6} 알킬, 시아노-치환된 C_{1-6} 알킬 (예컨대, $-CH_2CN$), C_{1-6} 알콕시, C_{2-10} 알케닐 또는 C_{2-10} 알키닐이고; Z_1은 아미노산 또는 2-10개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이고; x_1 및 x_2는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; L_1의 위치 1은 D에 부착되고, L_1의 위치 2는 L_2에 부착되고;

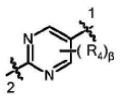


L_2는 이고; 여기서 y_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; L_2의 위치 1은 L_1에 부착되고, L_2의 위치 2는 L_3에 부착되고;

L_3은 5-12원 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;



L_4는 이고, 여기서 Z_2는 C_{1-6} 알킬렌, C_{2-10} 알케닐렌, C_{2-10} 알키닐렌, 및 C_{3-8} 시클로알킬렌으로부터 선택되고; R_3은 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; Z_3은 부재하거나 C_{1-6} 알킬렌으로부터 선택되거나; R_3 및 Z_3은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4-8원 헤테로사이클릴을 형성하고; α는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, L_4의 위치 2는 E에 부착되고, L_4의 위치 1은 L_3에 부착되고;



E는 이고; 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소)이고, β는 0, 1 또는 2이고, E의 위치 2는 (예컨대, A 상의 술프히드릴로) A에 부착되고, E의 위치 1은 L_4에 부착되고;

m_1, m_2 및 m_3은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고;

D는 생체활성 분자 단편이고;

γ는 1 내지 10의 정수로부터 선택되고; 바람직하게는 γ는 3 내지 8의 정수 (예컨대, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)로부터 선택되고;

A는 Trop-2에 대한 모노클로날 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 종양 질환이 표준 치료에 실패하였거나, 표준 치료 요법이 없거나, 현 단계에서 표준 치료에 적합하지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양인 용도.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 종양 질환이 유방암 (예컨대, 내강 유형 A, 내강 유형 B, Her-2 양성 및 삼중 음성 유형 유방암), 위암, 폐암, 난소암, 요로 상피암, 식도암, 간암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 췌장암, 방광암, 또는 뇌 종양; 바람직하게는 유방암 (예컨대, 삼중 음성 유방암 또는 Her2 양성 유방암), 난소암 (예컨대, 난소 상피암), 위암, 폐암, 췌장암, 방광암, 또는 요로 상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 더욱 바람직하게는, 종양 질환이 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암, 위암, 폐암 또는 췌장암이고; 보다 바람직하게는, 종양 질환이 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암 또는 위암이고;

바람직하게는, 난소암이 백금-민감성 난소암 및 백금-저항성 난소암으로부터 선택되고;

바람직하게는, 위암이 위 선암종, 위 선편평세포 암종, 위 편평세포 암종, 위 미분화 암종 및 위 신경내분비 종양으로부터 선택되고;

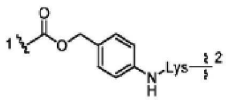
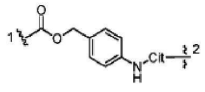
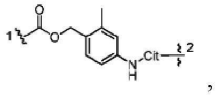
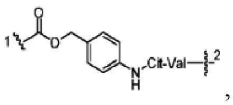
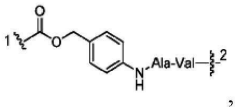
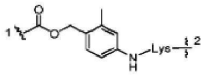
바람직하게는, 췌장암이 췌장 상피 종양, 췌장 외분비 종양, 췌장 경계선 종양, 췌장관 선암종, 췌장 내분비 종양, 췌장 성숙 기형종, 췌장 중간엽 종양, 췌장 악성 림프종 및 췌장 2차 종양으로부터 선택되고;

바람직하게는, 방광암이 요로상피세포 (이행 세포) 암종, 방광 편평세포암 및 방광 선암종으로부터 선택되고; 바람직하게는, 요로 상피암이 기저 유형, 내강 유형 및 야생 유형 요로 상피암으로부터 선택되고;

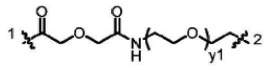
바람직하게는, 폐암이 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암으로부터 선택되는 것인 용도.

청구항 4

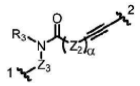
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 접합체가

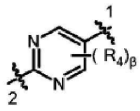







L_1은 로부터 선택되고; L_1의 위치 1은 D에 부착되고, L_1의 위치 2는 L_2에 부착되고;

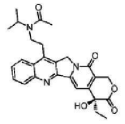
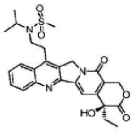
L_2는  이고; 여기서 y_1은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; L_2의 위치 1은 L_1에 부착되고, L_2의 위치 2는 L_3에 부착되고;

L_3은 5-6원 헤테로방향족 고리, 예컨대 피라졸 또는 트리아졸로부터 선택되고;

L_4는  이고, 여기서 Z_2는 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; R_3은 H이고; Z_3은 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; α는 1이고, L_4의 위치 2는 E에 부착되고, L_4의 위치 1은 L_3에 부착되고;

E는  이고; 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소)이고, β는 0, 1 또는 2이고, E의 위치 2는 (예컨대, A 상의 술프히드릴로) A에 부착되고, E의 위치 1은 L_4에 부착되고;

m_1, m_2 및 m_3은 모두 1이고;

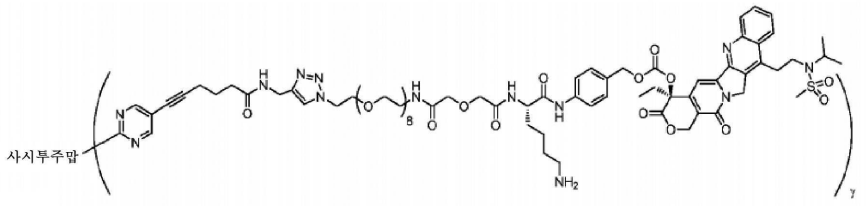
생체활성 분자는  및  로부터 선택되고; 바람직하게는, 생체활성 분자는 자체 히드록실을 통해 L_1의 위치 1에 부착되고;

y는 3 내지 8의 정수 (예컨대, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)로부터 선택되고;

A는 사시투주맙 또는 이의 항원-결합 단편인 구조를 갖는 것인 용도.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 접합체의 구조가 하기와 같고:



,

여기서 y는 1 내지 10의 정수이고; 바람직하게는 y는 5 내지 8의 정수로부터 선택되고;

바람직하게는, 접합체의 DAR 값이 1-12이고; 더욱 바람직하게는, 접합체의 DAR 값이 1-10이고; 보다 바람직하게는, DAR 값이 5-8이고; 예컨대, DAR 값이 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 또는 8.0인 용도.

청구항 6

치료 유효량의 제1항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 따른 생물학적 활성 접합체 및/또는 제1항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 따른 생물학적 활성 접합체를 포함하는 제약 조성물을 종양 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하고; 여기서 종양 질환은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 종양 질환으로부터 선택되는 것인, 종양 질환을 치료하는 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 제약 조성물이 생물학적 활성 접합체 및 제약상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제6항 또는 제7항에 있어서, 생물학적 활성 접합체 또는 제약 조성물이 7-35일마다 1회, 바람직하게는 7-28일마다 1회, 예컨대 7일, 14일, 21일, 28일 또는 35일마다 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제6항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 접합체 또는 제약 조성물의 투여 경로가 경구 투여, 경피 주사, 직장 투여, 점막 투여, 근육내 주사, 골수내 주사, 정맥내 주사, 복강내 주사, 바람직하게는, 정맥내 주사를 포함하지만 이에 제한되지 않는 것인 방법.

청구항 10

제6항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 체중을 기준으로 매회 생물학적 활성 접합체의 용량이 1 mg/kg 내지 30 mg/kg; 바람직하게는 1 mg/kg 내지 20 mg/kg; 더욱 바람직하게는 2 mg/kg 내지 12 mg/kg; 보다 바람직하게는 2-5 mg/kg, 4-7 mg/kg, 6-9 mg/kg, 8-11 mg/kg, 10-13 mg/kg, 또는 12-15 mg/kg인 방법.

청구항 11

제6항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 하나 이상의 투여 단계 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 단계)로 나누어지고/거나, 각각의 단계에서의 투여 주기가 제8항을 따르고/거나 각각의 단계에서의 투여 용량이 제10항을 따르는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2021년 4월 30일에 출원된 CN 출원 번호 202110482012.2에 기초하여 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0002] **기술분야**

[0003] 본 출원은 종양 질환, 특히 기존 치료 표준에 따라 난치성인 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양, 예컨대 제1선 화학치료제 이후 실패 및/또는 재발된 종양, 방사선요법 이후 실패 및/또는 재발된 종양, 및/또는 표적 치료제 이후에 실패 및/또는 재발된 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 비정상적인 세포 활성과 관련된 질환의 치료에서의 의약의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0004] 암은 세계 공중 보건의 큰 부담이다. 미국에서는 암이 여전히 심혈관 질환에 이어 사망에 대한 제2의 선두 원인이다. 중국에서도 암 사례의 수가 늘고 있다. 2019년 중국의 신규 악성 종양 사례의 수는 약 440만명이었고, 사망자 수는 약 262만 4000명이었다. 암 환자 및 사망자 수 증가는 종양 치료 시장의 전반적인 규모 확대로 이어질 것이다.

[0005] 화학요법은 암 치료의 주요 수단 중 하나이지만 종래의 화학치료제는 종양 인식에 특이적이지 않아 정상 세포를 손상시키고 환자에게 심각한 유해 반응을 일으키기 쉽다. 암 환자의 생존율을 개선하기 위해서는 검출 및 진단의 진전에 상응하는 치료 방법의 혁신이 시급하다. 많은 적응증에서 큰 진전이 이루어졌지만, 가장 난치성이 높은 일부 고형 종양으로 인한 사망률은 1970년대 이후 크게 개선되지 않았으며, 부작용이 더 적은 보다 효과적인 치료가 여전히 필요하다. 분자 표적 약물은 현재 약물 설계의 중요한 방향이다.

[0006] 모노클로날 항체 약물은 강력한 표적화, 높은 특이성, 낮은 심각한 유해 반응 발생의 이점이 있으나, 분자량이 크고 단독으로 사용 시 치료 효과가 제한적이다. ADC (항체-약물 접합체)는 화학적 링커를 통해 모노클로날 항체를 상이한 수의 소분자 세포독소 (이펙터 분자)와 커플링시킨 약물이다. ADC 분자는 체내에 들어간 후 모노클로날 항체의 유도를 통해 표적 세포 표면 상의 항원에 결합하여 표적 세포에 들어갈 수 있다. 세포에 들어간 ADC 분자는 화학적 및/또는 효소적 작용을 통해 이펙터 분자를 방출하여 표적 세포를 파괴하는 목표를 달성할 수 있다. ADC 약물은 모노클로날 항체의 강력한 표적화와 소분자 독소의 높은 활성의 이점을 조합하여 소분자 세포독소의 독성 및 부작용을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 약물의 효능을 개선할 수 있다.

[0007] 현재 전 세계적으로 다양한 ADC 약물이 시판되고 있으며, 적응증은 백혈병, 림프종, 유방암 등을 포함한다. 그러나, 일부 ADC 약물의 약동학 및 안전성에는 여전히 몇 가지 문제가 있어 사용 후 환자에게 심각한 유해 반응을 초래할 수 있다. 또한, 일부 전이성, 재발성 및/또는 난치성 암에 대한 반응률은 여전히 더 개선될 필요가 있다. 따라서, ADC 약물의 효능을 최대화하고 독성을 최소화하여 암 환자의 약물 요구를 충족시키도록 이러한 전이성, 재발성 및/또는 난치성 암을 치료하기 위한 ADC 약물의 용도 또는 치료 방법을 개발할 필요가 여전히 존재한다.

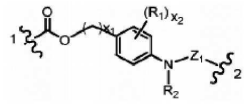
발명의 내용

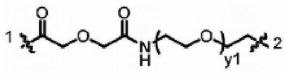
[0008] 본 발명은 종양 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 하기 화학식 (I)로 나타내어지는 생물학적 활성 접합체의 용도를 제공한다:

[0009] $$\{D\text{-}[L_1\text{-}(L_2)_{m1}\text{-}(L_3)_{m2}\text{-}(L_4)_{m3}\text{-}E\}_Y\text{-}A$$

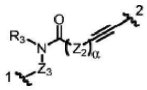
[0010] 화학식 (I)

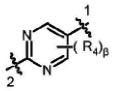
[0011] 상기 식에서,

[0012] L_1은  이고; 여기서 R_1 및 R_2는 각각 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소), 할로겐, 카르복실레이트, 술포네이트, 시아노, C_{1-6} 알킬, 할로겐화된 C_{1-6} 알킬, 시아노-치환된 C_{1-6} 알킬 (예컨대, $-CH_2CN$), C_{1-6} 알콕시, C_{2-10} 알케닐 또는 C_{2-10} 알키닐이고; Z_1은 아미노산 또는 2-10개의 아미노산으로 이루어진 펩티드이고; x_1 및 x_2는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고; L_1의 위치 1은 D에 부착되고, L_1의 위치 2는 L_2에 부착되고;

[0013] L_2는  이고; 여기서 y_1은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; L_2의 위치 1은 L_1에 부착되고, L_2의 위치 2는 L_3에 부착되고;

[0014] L_3은 5-12원 헤테로방향족 고리이고;

[0015] L_4는  이고, 여기서 Z_2는 C_{1-6} 알킬렌, C_{2-10} 알케닐렌, C_{2-10} 알키닐렌, 및 C_{3-8} 시클로알킬렌으로부터 선택되고; R_3은 H 및 C_{1-6} 알킬로부터 선택되고; Z_3은 부재하거나 C_{1-6} 알킬렌이거나; R_3 및 Z_3은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 4-8원 헤테로사이클릴을 형성하고; α는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이고, L_4의 위치 2는 E에 부착되고, L_4의 위치 1은 L_3에 부착되고;

[0016] E는  이고; 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소)이고, β는 0, 1 또는 2이고, E의 위치 2는 (예컨대, A 상의 술프히드릴로) A에 부착되고, E의 위치 1은 L_4에 부착되고;

[0017] m_1, m_2 및 m_3은 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고;

[0018] D는 생체활성 분자 단편이고;

[0019] ɣ는 술파이드 결합을 통해 A에 부착된 모이어티 $\{D-[L_1-(L_2)_{m1}-(L_3)_{m2}-(L_4)_{m3}-E\}$의 수를 지칭하고, 1 내지 10의 정수로부터 선택되고; 바람직하게는, ɣ는 3 내지 8의 정수 (예컨대, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)로부터 선택되고;

[0020] A는 Trop-2에 대한 모노클로날 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0021] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 표준 치료에 실패하였거나, 표준 치료 요법이 없거나, 현 단계에서 표준 치료에 적합하지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 표준 치료는 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 표준 치료 요법을 지칭한다.

[0022] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 제1선 화학치료제 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 제1선 화학치료제는 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 제1선 화학치료제를 지칭한다.

[0023] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 방사선요법 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 방사선요법은 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 방사선요법 요법을 지칭한다.

[0024] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 표적 약물 또는 면역요법 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 표적 약물 또는 면역요법은 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장하는 종양 질환에 대한 표적 약물 또는 면역요법을 지칭한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 요로 상피암, 식도암, 간암, 결장직장암, 자궁경

부암, 자궁내막암, 췌장암, 방광암, 또는 뇌 종양; 바람직하게는 유방암 (예컨대, 삼중 음성 유방암 또는 Her2 양성 유방암), 난소암 (예컨대, 난소 상피암), 위암, 폐암, 췌장암, 방광암, 또는 요로 상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 더욱 바람직하게는, 종양 질환은 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암, 위암, 폐암 또는 췌장암이고; 보다 바람직하게는, 종양 질환은 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암 또는 위암이다.

[0026] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 유방암이다.

[0027] 일부 실시양태에서, 유방암은 하기 유형: 내강 유형 A, 내강 유형 B, Her-2 양성 유형, 및 삼중 음성 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0028] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 삼중 음성 유방암이다.

[0029] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 Her2 양성 유방암이다.

[0030] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 난소암이다.

[0031] 일부 실시양태에서, 난소암은 하기 유형: 백금 민감성 유형 및 백금 저항성 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0032] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 위암이다.

[0033] 일부 실시양태에서, 위암은 하기 유형: 선암종, 선편평세포 암종, 편평세포 암종, 미분화 암종 및 신경내분비 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0034] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 췌장암이다.

[0035] 일부 실시양태에서, 췌장암은 하기 유형: 상피 종양, 외분비 종양, 경계선 종양, 관 선암종, 내분비 종양, 성숙 기형종, 중간엽 종양, 악성 림프종 및 2차 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0036] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 방광암이다.

[0037] 일부 실시양태에서, 방광암은 하기 유형: 요로상피세포 (이행 세포) 암종, 편평세포암 및 선암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

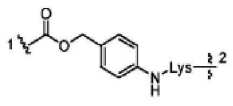
[0038] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 요로 상피암이다.

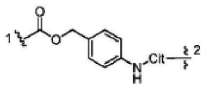
[0039] 일부 실시양태에서, 요로 상피암은 하기 유형: 기저 유형, 내강 유형 및 야생 유형 요로 상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

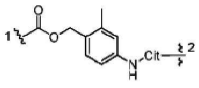
[0040] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 폐암이다.

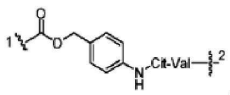
[0041] 일부 실시양태에서, 폐암은 하기 유형: 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

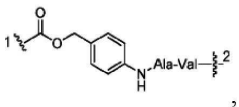
[0042] 일부 실시양태에서, 접합체는

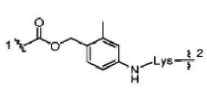


,


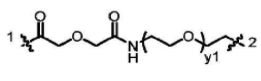
,


,


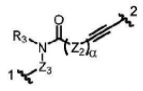
,


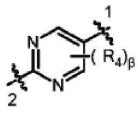
, 및


[0043] L_1은 로부터 선택되고; L_1의 위치 1은 D에 부착되고, L_1의 위치 2는 L_2에 부착되고;

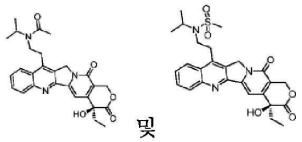
[0044] L_2는  이고; 여기서 y_1은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; L_2의 위치 1은 L_1에 부착되고, L_2의 위치 2는 L_3에 부착되고;

[0045] L_3은 5-6원 헤테로방향족 고리, 예컨대 피라졸 또는 트리아졸로부터 선택되고;

[0046] L_4는  이고, 여기서 Z_2는 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; R_3은 H이고; Z_3은 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; α는 0이고, L_4의 위치 2는 E에 부착되고, L_4의 위치 1은 L_3에 부착되고;

[0047] E는  이고; 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소)이고, β는 0, 1 또는 2이고, E의 위치 2는 (예컨대, A 상의 술프히드릴로) A에 부착되고, E의 위치 1은 L_4에 부착되고;

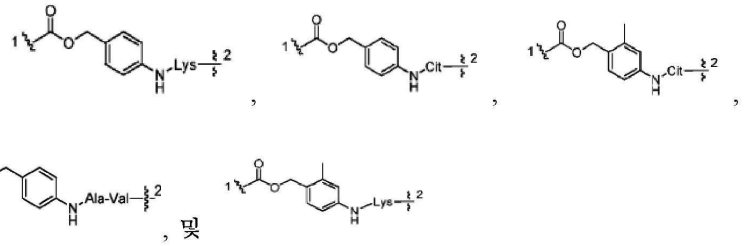
[0048] m_1, m_2 및 m_3은 모두 1이고;

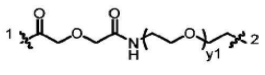
[0049] 생체활성 분자는  로부터 선택되고; 바람직하게는, 생체활성 분자는 자체의 히드록실을 통해 L_1의 위치 1에 부착되고;

[0050] y는 3 내지 8의 정수 (예컨대, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)로부터 선택되고;

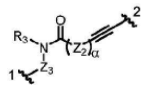
[0051] A는 사시투주맙 또는 이의 항원-결합 단편인 구조를 갖는다.

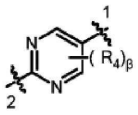
[0052] 일부 실시양태에서, 접합체는

[0053] L_1은  로부터 선택되고; L_1의 위치 1은 D에 부착되고, L_1의 위치 2는 L_2에 부착되고;

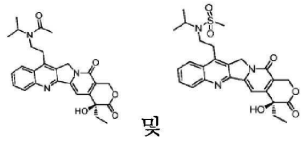
[0054] L_2는  이고; 여기서 y_1은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10이고; L_2의 위치 1은 L_1에 부착되고, L_2의 위치 2는 L_3에 부착되고;

[0055] L_3은 5-6원 헤테로방향족 고리, 예컨대 피라졸 또는 트리아졸로부터 선택되고;

[0056] L_4는  이고, 여기서 Z_2는 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; R_3은 H이고; Z_3은 C_{1-3} 알킬렌으로부터 선택되고; α는 1이고, L_4의 위치 2는 E에 부착되고, L_4의 위치 1은 L_3에 부착되고;

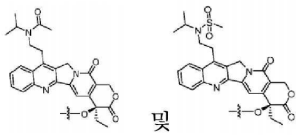
[0057] E는  이고; 여기서 각각의 R_4는 독립적으로 수소 (예컨대, 경수소 또는 중수소)이고, β는 0, 1 또는 2이고, E의 위치 2는 (예컨대, A 상의 술프히드릴로) A에 부착되고, E의 위치 1은 L_4에 부착되고;

[0058] m_1, m_2 및 m_3은 모두 1이고;

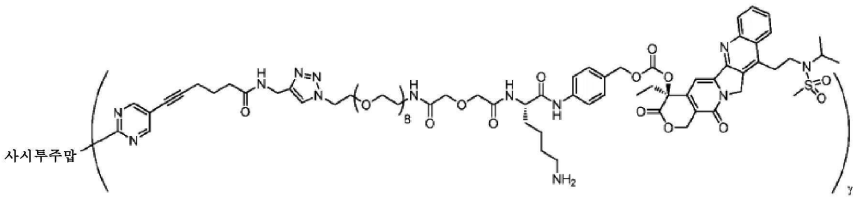
[0059] 생체활성 분자는  로부터 선택되고; 바람직하게는, 생체활성 분자는 자체의 히드록실을 통해 L_1의 위치 1에 부착되고;

[0060] y는 3 내지 8의 정수 (예컨대, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8)로부터 선택되고;

[0061] A는 사시투주맙 또는 이의 항원-결합 단편인 구조를 갖는다.

[0062] 일부 실시양태에서, D는  로부터 선택된다.

[0063] 일부 기술적 해법에서, 접합체는 하기 화학식으로 나타내어지는 구조를 갖는 접합체 A이다:

[0064] 

[0065] 접합체 A

[0066] 상기 식에서, y는 1 내지 10의 정수이고; 바람직하게는 y는 5 내지 8의 정수로부터 선택된다.

[0067] 일부 실시양태에서, 접합체의 DAR 값은 1-12; 바람직하게는 1-10이고; 보다 바람직하게는 DAR 값은 5-8이고; 예컨대 DAR 값은 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9 및 8.0이다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 상기 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 생물학적 활성 접합체 및/또는 화학식 (I)의 생물학적 활성 접합체를 포함하는 제약 조성물을 종양 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 투여하는 단계를 포함하는, 종양 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0069] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 표준 치료에 실패하였거나, 표준 치료 요법이 없거나, 현 단계에서 표준 치료에 적합하지 않은 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양이다. 일부 실시양태에서, 표준 치료는 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 표준 치료 요법을 지칭한다.

[0070] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 제1선 화학치료제 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 제1선 화학치료제는 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 제1선 화학치료제를 지칭한다.

[0071] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 방사선요법 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 방사선요법은 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에 의해 권장되는 종양 질환에 대한 방사선요법 요법을 지칭한다.

[0072] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 표적 약물 또는 면역요법 이후 실패 및/또는 재발된 종양이다. 일부 실시양태에서, 표적 약물 또는 면역요법은 진단 및 치료를 위해 NCCN 지침 및 CSCO 지침에서 권장하는 종양 질환에 대한 표적 약물 또는 면역요법을 지칭한다.

[0073] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 유방암, 위암, 폐암, 난소암, 요로 상피암, 식도암, 간암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 췌장암, 방광암, 또는 뇌 종양; 바람직하게는 유방암 (예컨대, 삼중 음성 유방암 또는 Her2 양성 유방암), 난소암 (예컨대, 난소 상피암), 위암, 폐암, 췌장암, 방광암, 또는 요로 상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않으며; 더욱 바람직하게는, 종양 질환은 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암, 위암, 폐암 또는 췌장암이고; 보다 바람직하게는, 종양 질환은 삼중 음성 유방암, Her2 양성 유방암, 난소암 또는 위암

이다.

[0074] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 유방암이다.

[0075] 일부 실시양태에서, 유방암은 하기 유형: 내강 유형 A, 내강 유형 B, Her-2 양성 유형, 및 삼중 음성 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0076] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 삼중 음성 유방암이다.

[0077] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 Her2 양성 유방암이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 난소암이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 난소암은 하기 유형: 백금 민감성 유형 및 백금 저항성 유형을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0080] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 위암이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 위암은 하기 유형: 선암종, 선편평세포 암종, 편평세포 암종, 미분화 암종 및 신경내분비 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0082] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 췌장암이다.

[0083] 일부 실시양태에서, 췌장암은 하기 유형: 상피 종양, 외분비 종양, 경계선 종양, 관 선암종, 내분비 종양, 성숙 기형종, 중간엽 종양, 악성 림프종 및 2차 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0084] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 방광암이다.

[0085] 일부 실시양태에서, 방광암은 하기 유형: 요로상피세포 (이행 세포) 암종, 편평세포암 및 선암종을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0086] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 요로 상피암이다.

[0087] 일부 실시양태에서, 요로 상피암은 하기 유형: 기저 유형, 내강 유형 및 야생 유형 요로 상피암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0088] 일부 실시양태에서, 종양 질환은 폐암이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 폐암은 하기 유형: 소세포 폐암 및 비-소세포 폐암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 생물학적 활성 접합체 및 제약상 허용되는 담체 및/또는 부형제를 포함한다.

[0090] 일부 실시양태에서, 생물학적 활성 접합체 또는 제약 조성물은 7-35일마다 1회, 바람직하게는 7-28일마다 1회, 예컨대 7일, 14일, 21일, 28일 또는 35일마다 1회 투여된다.

[0091] 일부 실시양태에서, 접합체 또는 제약 조성물의 투여 경로는 경구 투여, 경피 주사, 직장 투여, 점막 투여, 근육내 주사, 골수내 주사, 정맥내 주사, 또는 복강내 주사, 바람직하게는 정맥내 주사를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0092] 일부 실시양태에서, 환자의 체중을 기준으로 매회 생물학적 활성 접합체의 용량은 1 mg/kg 내지 30 mg/kg; 바람직하게는 1 mg/kg 내지 20 mg/kg; 더욱 바람직하게는 2 mg/kg 내지 12 mg/kg; 보다 바람직하게는 2-5 mg/kg, 4-7 mg/kg, 6-9 mg/kg, 8-11 mg/kg, 10-13 mg/kg, 또는 12-15 mg/kg; 예컨대: 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg, 5 mg/kg, 5.5 mg/kg, 6 mg/kg, 6.5 mg/kg, 7 mg/kg, 7.5 mg/kg, 8 mg/kg, 8.5 mg/kg, 9 mg/kg, 9.5 mg/kg, 10 mg/kg, 11 mg/kg 또는 12 mg/kg이다.

[0093] 일부 실시양태에서, 생물학적 활성 접합체의 투여 요법은 하나 이상의 투여 단계 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4개의 단계)로 나누어지고, 각각의 단계에서의 투여 주기 및 용량은 상기 언급된 투여 주기 또는 용량으로부터 독립적으로 선택된다.

[0094] 일부 실시양태에서, 본 발명의 용도 또는 방법은 종양 제거 또는 부피 감소를 발생시킨다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본 발명의 용도 또는 방법은 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 30% 또는 적어도 40%의 종양 부피 감소를 발생시킨다.

[0096] 정의

[0097] 하기에서 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖도록 의도된다. 본원에 이용된 기술에 대한 언급은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 기술에 대한 변경 또는 동등한 기술의 대체를 포함하여 관련 기술분야에서 일반적으로 이해되는 기술을 지칭하도록 의도된다. 하기 용어는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 잘 이해될 것으로 생각되지만, 본 발명을 더 잘 설명하기 위해 하기 정의가 제시된다.

[0098] 약물-항체 비율 (DAR)은 접합체 내 항체에 의한 소분자 독소 약물의 평균 로딩을 지칭한다. 특정 접합체 분자의 경우 소분자 독소 약물 모이어티 대 항체 모이어티의 결합 비율은 정확한 값을 갖지만, 많은 분자를 함유하는 샘플을 기술하는 데 사용되는 경우 이 값은 상이한 특정 접합체 분자의 백분율에 따라 계산된 평균 값을 지칭하며, 이 평균 로딩을 본원에서 평균 커플링 비율 또는 "DAR"이라고 한다.

[0099] NCCN 지침은 국립 종합 암 네트워크에서 발행하는 다양한 악성 종양에 대한 임상 진료 지침을 지칭한다.

[0100] 진단 및 치료에 대한 CSCO 지침은 중국 임상 종양 학회 (CSCO)에서 발행하는 다양한 악성 종양에 대한 임상 진단 및 치료 지침을 지칭한다.

[0101] 객관적 반응률 (ORR)은 CR 및 PR 사례를 포함하여 종양이 어느 정도 줄어들었다가 일정 기간 동안 이 정도를 유지하는 환자의 비율을 지칭한다. 종양의 객관적 반응은 고형 종양의 반응 평가 기준 버전 1.1 (RECIST 1.1)에 의해 평가된다. 대상체는 기준선에서 측정 가능한 종양 병변을 동반해야 한다. RECIST 1.1 기준에 따라, 효능 평가 기준은 완전 반응 (CR), 부분 반응 (PR), 안정한 질환 (SD), 진행성 질환 (PD)으로 나뉜다.

[0102] 진행성 질환 (PD): 측정된 모든 표적 병변의 직경의 합에서 최소값을 참조로 하여, 직경의 합이 상대적으로 적어도 20% 증가하며 (기준선 측정값이 최소인 경우 기준선 값을 참조로 취할 것임); 또한, 직경의 합의 절대값은 적어도 5 mm 증가해야 한다 (하나 이상의 새로운 병변이 나타나는 것도 진행성 질환으로 간주됨).

[0103] 안정한 질환 (SD): 표적 병변의 감소가 PR에 도달하지 않고, 증가가 PD 수준에 도달하지 않으며, 상태가 그 사이에 있고, 직경의 최소 합이 연구에서 참조로 사용될 수 있다.

[0104] 부분 반응 (PR): 표적 병변의 합이 기준선과 비교하여 적어도 30% 감소한다.

[0105] 완전 반응 (CR): 모든 표적 병변이 사라지고 모든 병리학적 림프절 (표적 결절 및 비-표적 결절 포함)의 짧은 직경이 <10 mm로 감소되어야 한다.

[0106] 용량 제한 독성 (DLT): 약물 용량의 지속적인 증가를 제한하는 주요 원인이 되는 약물의 독성 및 부작용.

[0107] 유해 사례 (AE): 환자 또는 임상 연구 대상체가 약물을 받은 후 발생하는 임의의 유해한 의학적 사례를 지칭하지만 반드시 치료와 인과관계가 있는 것은 아니다.

[0108] 치료 유발 유해 사례 (TEAE): 제1 투여 시 또는 투여 후에 발생하거나 악화되는 임의의 AE를 지칭한다.

도면의 간단한 설명

[0109] 본원에 설명된 도면은 본 발명의 추가 이해를 제공하고 본 출원의 일부를 구성하는 데 사용된다. 본 발명의 예시적인 실시예 및 그의 설명은 본 발명을 설명하기 위해 사용되며, 본 발명에 대한 과도한 제한을 구성하지 않는다.

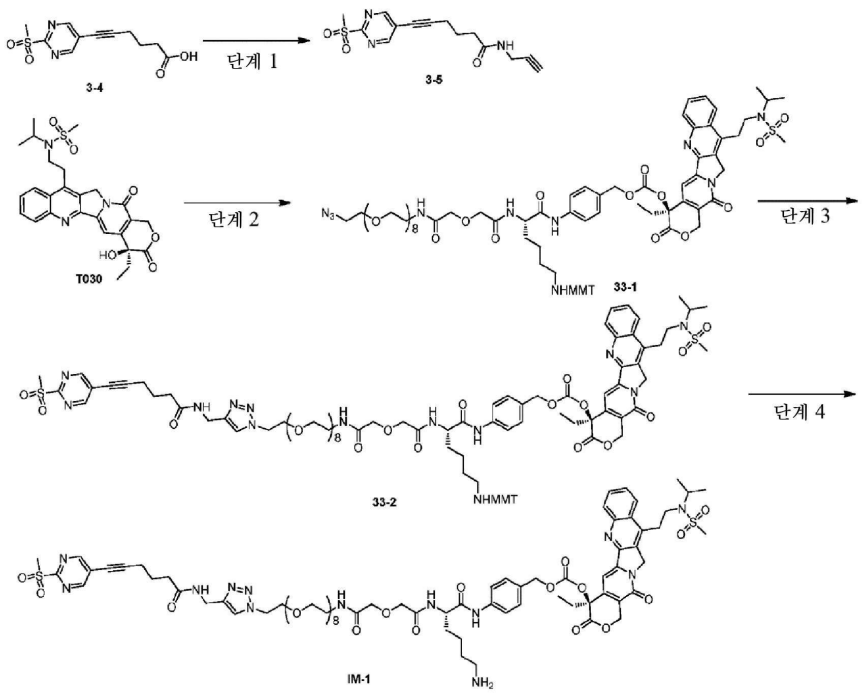
도 1은 접합체 A 및 시판 약물 트로델비(Trodelvy)™의 시험관내 혈장 안정성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0110] 하기에서는, 본 발명의 실시예의 도면을 참조하여 본 발명의 실시예의 기술적 해법을 명확하고 완전하게 설명할 것이다. 명백히, 설명된 실시예는 본 발명의 실시예의 전부가 아닌 일부일 뿐이다. 적어도 하나의 예시적인 실시예에 대한 하기 설명은 본질적으로 단지 예시일 뿐이며 본 발명, 그의 적용 또는 용도를 제한하려는 의도는 없다. 본 발명의 실시예에 기초하여, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 창의적인 작업 없이 얻은 다른 모든 실시예도 본 발명의 보호 범위에 속한다.

[0111] 실시예 1. 4-((S)-2-(4-아미노부틸)-35-(4-((6-(2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)헥산-5-아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-4,8-디옥소-6,12,15,18,21,24,27,30,33-노나옥사-3,9-디아자펜타트리아콘탄아미노)벤질 ((S)-4-에틸-11-(2-(N-이소프로필메틸술폰아미도)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라히드로-1H-피라노[3',4':

6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일)카르보네이트



[0112]

[0113] 단계 1: 6-(2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)-N-(프로판-2-알킨-1-일)헥사-5-알킨아미드의 합성

[0114] 25℃에서, 프로프-2-인-1-아민 (189 mg, 3.4 mmol) 및 화합물 3-4 (800 mg, 2.83 mmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민 (738 mg, 5.67 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우레아 헥사플루오로포스페이트 (1.63 g, 4.25 mmol)를 순서대로 첨가하고, 혼합물을 교반하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 빠른 실리카 겔 컬럼 (에틸 아세테이트/석유 에테르=3/1)으로 정제하여 표제 화합물 (700 mg)을 수득하였다. ESI-MS (m/z): 306.1[M+H]+.

[0115] 단계 2: 4-((S)-35-아지도-2-(4-((4-메톡시페닐)디페닐메틸)아미노)부틸)-4,8-디옥소-6,12,15,18,21,24,27,30,33-노나옥사-3,9-디아자펜타트리아콘탄아미노)벤질((S)-4-에틸-11-(2-(N-이소프로필메탄술폰아미도)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라히드로-2H-피라노[2,3-b]-1H-피라노[3',4':6,7]인다지노[1,2-b]퀴놀린-4-일)카르보네이트의 합성

[0116] 25℃에서 질소 보호 하에, T-030 (250 mg, 0.49 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 후, 디클로로메탄 (3 mL) 중의 4-디메틸아미노피리딘 (478 mg, 3.91 mmol)을 첨가한 후, 디클로로메탄 (10 mL) 중의 트리포스겐 (72 mg, 0.24 mmol)을 서서히 적가하였다. 이어서, 혼합물을 0℃에서 20분 동안 교반하고, 반응 혼합물에 20분 동안 질소를 불어넣었다. 디클로로메탄 (7 mL) 중의 (S)-2-(32-아지도-5-옥소-3,9,12,15,18,21,24,27,30-노나옥사-6-아자트리아세타미딜)-N-(4-(히드록시메틸)페닐)-6(((4-메톡시페닐)디페닐메틸)아미노)아세트아미드 (518 mg, 0.49 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 교반하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (500 mg)을 수득하였다. ESI-MS (m/z): 1597.5[M+H]+.

[0117] 단계 3: (S)-4-에틸-11-(2-(N-이소프로필술폰아미도)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라히드로-1H-피라노[3',4':6,7]인다지노[1,2-b]퀴놀린-4-일(4-((S)-2-(4-(((4-메톡시페닐)디페닐메틸)아미노)부틸)-35-(4-((6-(2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)헥산-5-아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-4,8-디옥소-6,12,15,18,21,24,27,30,33-논옥시-3,9-디아자펜타트리아콘탄아미노)벤질)카르보네이트의 합성

[0118] 실온에서, 화합물 33-1 (14 mg, 0.05 mmol)을 디메틸 술폭사이드 및 물 (2.0 mL:0.5 mL)에 용해시키고, 브로민화제1구리 (11 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하여 1시간 동안 반응시켰다. 시스템을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (30 mg)을 수득하였다. ESI-MS (m/z): 815.9[(M-273)/2+H]+.

[0119] 단계 4: 4-((S)-2-(4-아미노부틸)-35-(4-((6-(2-(메틸술포닐)피리미딘-5-일)헥산-5-아미도)메틸)-1H-1,2,3-트리아졸-1-일)-4,8-디옥소-6,12,15,18,21,24,27,30,33-노나옥사-3,9-디아자펜타트리아콘탄아미노)벤질((S)-4-

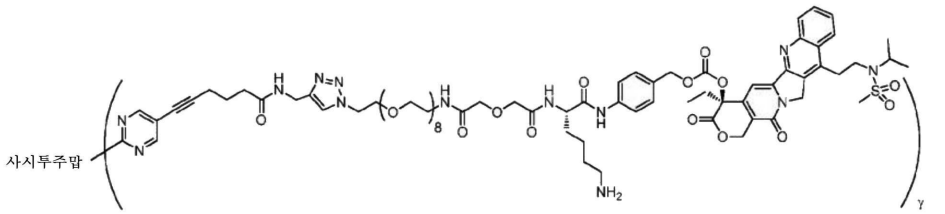
에틸-11-(2-(N-이소프로필메틸술폰아미도)에틸)-3,14-디옥소-3,4,12,14-테트라히드로-1H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-4-일)카르보네이트 (화합물 IM-1)의 합성

[0120] 화합물 33-2 (30 mg, 0.02 mmol)를 디클로로메탄 (1.0 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (0.2 mL)을 반응물에 첨가하여 실온에서 30분 동안 반응시켰다. 분취용 고성능 액체 크로마토그래피로 정제한 후 (방법 C), 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트를 수득하였다 (20.0 mg). 그의 구조는 하기와 같은 특징이 있다:

[0121] **^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.38 (t, J = 5.56 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 2H), 8.09 (t, J = 5.68 Hz, 1H), 7.91–7.87 (m, 2H), 7.82–7.78 (m, 1H), 7.69 (brs, 3H), 7.61 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.56 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 5.56 (d, J = 16.96 Hz, 1H), 5.51 (d, J = 16.96 Hz, 1H), 5.47 (d, J = 19.28 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 19.28 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12.20 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 12.16 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.24 Hz, 2H), 4.46 – 4.43 (m, 1H), 4.29 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 5H), 3.79 (t, J = 5.28 Hz, 2H), 3.51 – 3.43 (m, 32H), 3.40 (s, 3H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.82 – 2.74 (m, 2H), 2.56 (t, J = 7.08 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.36 Hz, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 2H), 1.82 (p, J = 7.24 Hz, 2H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.61 – 1.49 (m, 2H), 1.42 – 1.27 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.80 Hz, 3H) , 1.13 (d, J = 6.76 Hz, 3H) , 0.90 (t, J = 7.32 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 816.0[M/2$^+$H]$^+$. $[\alpha]_D^{20}$ = -19.55° (c =1.000g/100mL, CH_3CN)**.

[0122] 실시예 2. 접합체 A의 제조

[0123] 0.3 mL의 사시투주맙 항체 (항-Trop-2, 33.5 mg/mL)를 취하고, 20 mM PB, 150 mM NaCl 및 20 mM 나트륨 에데테이트를 함유하는 용액 (pH 7.6) 0.25 mL로 희석한 후, 20 mM PB 및 150 mM NaCl을 함유하는 용액 (pH 7.6) 0.45 mL를 첨가하고, 혼합물을 잘 혼합하였다. 반응 혼합물의 pH를 1 M Na_2HPO_4 용액으로 7.4로 조정하고, 10 mM TCEP (트리스(2-카르복시에틸)포스핀) 용액을 첨가하고, 혼합물을 잘 혼합하고, 실온에서 30분 동안 정치하였다. 디메틸 술폭사이드에 용해된 IM-1 트리플루오로아세테이트 10배 몰을 상기 용액 시스템에 첨가하고, 시스템을 잘 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 정치하였다. 이어서, 6.1 μl의 100 mM 시스테인을 첨가하여 반응을 종료하였다. 마지막으로, G-25 겔 컬럼을 사용하여 버퍼 용액을 pH 6.5의 PBS 버퍼 용액으로 대체하고, 사시투주맙 항체와 커플링된 IM-1의 생성물을 수득하였으며, 이를 접합체 A로 명명하였다:

[0124] 

[0125] 접합체 A의 분자량을 LCMS로 분석하였으며, 접합체 A의 경쇄 및 중쇄의 측정된 분자량을 상이한 수의 독소와 커플링된 경쇄 및 중쇄의 이론적 분자량과 서로 관련시켰다. 접합체 A에서 각각의 항체 분자는 1-10개의 독소 (즉, y는 1-10임)와 커플링되는 것으로 입증되었다. 이어서, 평균 커플링 비율 (DAR)은 상이한 수의 독소와 커플링된 접합체 분자의 각각의 백분율에 따라 약 6.9인 것으로 계산되었다.

[0126] 실시예 2를 참조하여, 6 내지 8 범위의 DAR 값 (예컨대, 7.3 또는 7.4)을 갖는 접합체 A 샘플을 배치로 제조하였고, 하기의 비-임상 및 임상 연구를 수행하였다.

[0127] 실험 실시예 1. 췌장암 세포주의 증식에 대한 접합체의 억제 효과 검출

[0128] BxPC-3 세포 (ATCC로부터의 췌장암 세포주, TROP2 양성 세포)의 증식에 대한 접합체 A의 효과를 셀타이터-글로 (CellTiter-Glo)® 화학발광 세포 생존능 검정 (즉, CTG)에 의해 검출하였다. 실험 제1일에, 지수 성장기의 BxPC-3 세포를 수집하고, 세포 현탁액의 농도를 배양 배지로 조절하고, 현탁액을 2000개 세포/웰의 최종 농도로 96-웰 세포 배양 플레이트에 첨가하였다. 세포를 37℃의 5% CO_2 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 실험 제2일에, 접합체 A (최종 농도 0.152-1000 nM)를 1:3의 구배로 10배 희석 작업 용액으로 희석하고, 10 μl의 상응하

는 10배 희석 작업 용액을 각각의 웰에 첨가하였으며, 각각의 약물 농도에 대해 3개의 레플리케이트 웰을 가졌다. 약물을 첨가한 후, 세포를 37℃의 5% CO_2 인큐베이터에서 72시간 동안 배양하였다. 실험 제5일에, 미리 녹여 실온으로 평형화한 50 μl (1/2 배양 부피)의 CTG 용액을 각각의 웰에 첨가하고, 마이크로플레이트 진탕기로 2분 동안 잘 혼합하였다. 실온에 20분 동안 정치한 후, 엔비젼 (Envision) 2104 플레이트 리더를 사용하여 형광 신호값을 측정하였다.

[0129] 그 결과, 접합체 A는 14.3 nM의 IC_{50} 및 95.3%의 최대 억제율로 TROP2 양성 세포 BxPC-3의 증식을 상당히 억제하였다. 이는 접합체 A가 TROP2-양성 췌장암 세포의 증식을 억제할 수 있음을 나타내며, 이는 췌장암에 대해 치료 효과가 있음을 시사한다.

[0130] 실험 실시예 2. 심혈관 및 호흡 기능에 대한 접합체의 효과 검출

[0131] 시노몰구스 원숭이를 10마리 (반은 수컷, 반은 암컷)/그룹으로 나누었다. 접합체 A를 각각 25 mg/kg, 50 mg/kg 및 75 mg/kg의 용량으로 총 4회 동안 2주마다 1회 정맥내 주사하였다. II-리드 ECG 및 호흡 빈도를 대형 동물 비침습적 생리 신호 원격 측정 시스템으로 검출하고, 동맥 혈압을 비침습적 혈압계로 측정하여 시노몰구스 원숭이의 심혈관 및 호흡 기능에 대한 접합체 A의 영향을 평가하였다.

[0132] 그 결과, 제1 투여 전, 제1 투여 후 2-3시간, 24-25시간, 72-73시간, 7일, 마지막 투여 후 약 2-3시간 및 회복기간 종료 전, 접합체 A를 받은 각각의 그룹의 원숭이에 대해, II-리드 ECG에서 부정맥이 없었고, 심박수, R-R 간격, P-파 시간, P-R 간격, QRS 파 시간, Q-T 간격, 보정된 Q-T 간격 및 II-리드 심전도의 다른 파라미터, 및 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥압 및 호흡률에 유의한 이상이 없었다. 이러한 결과는 접합체 A가 시노몰구스 원숭이의 심혈관계 및 호흡기계에 영향을 미치지 않으며 임상 약물 안전성에 대해 좋은 전망을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0133] 실험 실시예 3. 동물에서 접합체의 독성 대사 거동 검출

[0134] 시노몰구스 원숭이를 각각의 그룹에 5마리의 수컷 및 5마리의 암컷으로 상이한 용량에 따라 4개의 그룹으로 나누었다: 대조군, 25 mg/kg 용량 그룹, 50 mg/kg 용량 그룹 및 75 mg/kg 용량 그룹. 25 mg/kg 및 50 mg/kg의 용량 수준에서, 시노몰구스 원숭이에게 접합체 A를 4회 연속 동안 2주마다 1회 정맥내 주사하였다. 각각의 그룹의 원숭이에 대해, 제1 및 마지막 투여 전 및 직후 (투여 종료 후 0-1분), 및 투여 후 4시간, 24시간, 48시간, 96시간 및 168시간, 제2 및 제3 투여 1시간 전 및 투여 직후 (투여 종료 후 0-1분), 및 마지막 투여 후 336시간에 혈액 샘플을 수집하였다. 75 mg/kg 용량 그룹의 원숭이의 경우, 접합체 및 생체내에서 방출되는 독소 분자의 독성역학 거동을 검출하기 위해 추가로 제3 투여 후 4시간, 24시간, 48시간, 96시간 및 168시간에 혈액 샘플을 수집하였다.

[0135] 하기 표는 상기 방식으로 투여한 후 수컷 및 암컷 원숭이에서 접합체 A 및 접합체 A에 의해 방출된 독소 분자의 피크 혈장 농도 (C_{max}) 및 이에 대한 노출 (AUC)을 기록한다. 그 결과, 접합체 A의 가장 심각하지 않은 독성 용량 (HNSTD)은 50 mg/kg이었고, 이 용량의 마지막 투여 후 암컷 및 수컷 원숭이에서 독소 분자에 대한 노출은 각각 3.85 h*μg/mL 및 5.86 h*μg/mL이었고, 암컷 및 수컷 원숭이에서 접합체 A에 대한 노출은 각각 45.8 h*mg/mL 및 64.2 h*mg/mL였다.

용량 (mg/kg, QW)	0		25		50		75	
동물의 성별	수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷	수컷	암컷
접합체 A의 C_{max} (μg/mL)								
제1일	NA	NA	599	641	1220	1170	1820	2000
제43일	NA	NA	601	518	1270	1370	1790	1820
독소의 C_{max} (ng/mL)								
제1일	NA	NA	49.0	38.3	94.0	113	132	132
제43일	NA	NA	64.5	65.1	146	127	110	137
접합체 A의 AUC_{last} (hr*mg/mL)								
제1일	NA	NA	25.9	26.9	63.2	46.3	87.5	85.5
제43일	NA	NA	19.2	14.9	64.2	45.8	78.5	87.9
독소의 AUC_{last} (hr*μg/mL)								
제1일	NA	NA	1.79	1.43	4.49	3.97	5.42	5.12
제43일	NA	NA	2.57	1.86	5.86	3.85	4.08	4.68

[0136]

[0137] 실험 결과에 따라, 모든 동물 그룹에서 ADC 및 독소의 노출 또는 C_{max} 데이터는 제1 및 마지막 투여 이후에 근접하였다는 것을 알 수 있으며, 이는 접합체 A가 지속적인 정맥내 투여 후 뚜렷한 독성 축적이 없고 동물에서 내약성이 우수하여 임상 약물 안전성에 대해 좋은 전망을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0138] 실험 실시예 4. 시험관내 접합체의 대사 안정성

[0139] 이 실험에서는 먼저 접합체 A 및 트로델비™를 각각 생리 식염수와 함께 3.4 mg/mL 작업 용액으로 제형화한 후, 접합체 A 및 트로델비™ 작업 용액을 각각 인간 블랭크 혈장에 첨가하여 0.05 mg/ml 인간 혈장 샘플을 얻었다. 혈장 샘플을 37℃에서 인큐베이션하고, 독소 분자의 방출을 1시간, 3시간, 24시간, 48시간, 72시간 및 144시간에 측정하였다. 접합체 A 및 시판 약물 트로델비™의 시험관내 혈장 안정성 차이를 비교하였다. 결과는 도 1에 나타나 있다.

[0140] 본 명세서의 도 1에 나타난 바와 같이, 인큐베이션 시간이 증가함에 따라 인간 혈장 내 유리 독소의 수율이 증가하였으며, 24시간 동안 인큐베이션한 후 인간 혈장에서 접합체 A 및 시판 ADC 약물 트로델비™의 독소 분자 방출 백분율은 각각 28.5% 및 93.4%였고; 48시간 동안 인큐베이션한 후 인간 혈장에서 접합체 A 및 시판 ADC 약물 트로델비™의 독소 분자 방출 백분율은 각각 44.6% 및 109.1%였고; 72시간 동안 인큐베이션한 후 인간 혈장에서 접합체 A 및 시판 ADC 약물 트로델비™의 독소 분자 방출 백분율은 각각 53.7% 및 100.6%였고; 144시간 동안 인큐베이션한 후 인간 혈장에서 접합체 A 및 시판 ADC 약물 트로델비™의 독소 분자 방출 백분율은 각각 65.3% 및 104.8%였다.

[0141] 그 결과, 인간 혈장에서 접합체 A의 독소 분자 방출 속도는 트로델비™보다 상당히 더 낮았으며, 이는 접합체 A가 인간 혈장에서 상대적으로 안정하고 혈장에서 독소를 덜 방출하여 표적 종양 부위에 도달한 후 독소를 방출하는 목표를 효과적으로 달성한다는 것을 나타낸다. 또한, 접합체 A는 시판 약물 트로델비™와 비교하여 혈장에서 독소의 빠르고 과도한 방출로 인한 심각한 유해 반응의 위험을 줄일 수 있다.

[0142] 시험 실시예 1. I상 임상 연구

[0143] I. 프로토콜

[0144] 조직학으로 진단된 상피 기원의 악성 종양을 갖는 환자를 접합체 A로 치료하였다. 모든 환자는 표준 치료에 실패하였거나 표준 치료 요법이 없었거나 현 단계에서 표준 치료에 적합하지 않았던 절제 불가능한 국소 진행성 또는 전이성 고형 종양을 가졌다. 환자의 체중을 기준으로 2, 4, 6, 9 및 12 mg/kg의 5가지 용량을 설계하여 28일 주기로 2주마다 1회 정맥내 주사하고, 질환이 진행될 때까지 또는 견딜 수 없는 독성 반응이 발생할 때까지 매 주기 투여하였다. 계획된 모든 용량 그룹 및 일부 중간 용량 그룹의 독성은 BLRM으로 평가되었다. 모델 분석을 토대로 하여 의뢰자 및 연구자가 공동으로 용량 증량 결정을 내렸다.

[0145] II. 안전성 결과

[0146] 치료 동안 2 mg/kg 용량 그룹에서 3 등급 이상의 "치료 유발 유해 사례 (이하 TEAE로 지칭됨)"가 발생하지 않았다. 4 mg/kg 용량 그룹에서 구강 점막염, 빈혈 등을 포함한 3 등급의 TEAE가 나타났고; 6 mg/kg 용량 그룹에서 호중구 수 감소, 백혈구 수 감소 등을 포함한 3 등급 이상의 TEAE가 나타났고; 상기 언급된 3 등급 이상의 TEAE는 대증 치료 후 회복될 수 있고 약물을 지속적으로 투여할 수 있으며, 이는 접합체 A가 우수한 임상 안전성을 갖는다는 것을 나타낸다.

[0147] III. 효능 결과

[0148] 다양한 적응증에 대한 치료 결과는 하기와 같다:

[0149] 1. 삼중 음성 유방암 (TNBC)

[0150] 삼중 음성 유방암을 갖는 전체 환자 중 일부 환자는 부분 반응을 나타내었다.

[0151] 이전에 아드리아마이신/시클로포스파미드/파클리탁셀 네오애주번트 화학요법, 좌측 유방절제술 및 좌측 흉부 방사선요법 후 질환이 진행된 환자에게 접합체 A를 상기 언급된 투여 주기에 따라 환자 체중을 기준으로 4 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사하였다. 18주 후 부분 반응이 관찰되었으며, 이는 6주 동안 지속되었다. 여러 차례의 효능 평가에서, 표적 병변의 총 부피가 40% 감소될 수 있었다. 환자는 심각한 유해 사례를 갖지 않았다.

[0152] 2. 난소암

[0153] 난소암을 갖는 전체 환자 중 일부 환자는 부분 반응을 나타내었다.

[0154] 이전에 자궁절제술, 난소 종양절제술, 카르보플라틴/파클리탁셀, 루카파립, 카르보플라틴/도세탁셀/베바시주맙에 실패한 난소암을 갖는 환자에게 접합체 A를 상기 투여 주기에 따라 환자 체중을 기준으로 4 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사하였다. 21주 후 부분 반응이 관찰되었으며, 이는 15주 동안 지속되었다. 여러 차례의 효능 평가에서, 표적 병변의 총 부피가 64.8% 감소되었으며, 표적 병변 중 하나가 완전히 사라졌다. 환자는 심각한 유해 사례를 갖지 않았다.

[0155] 3. HER2 양성 유방암

[0156] 이전에 변형된 근치 유방절제술, 에피루비신/파클리탁셀, HER2 모노클로날 항체/도세탁셀 및 카페시타빈에 실패한 HER2 양성 유방암을 갖는 환자에게 접합체 A를 상기 투여 주기에 따라 환자 체중을 기준으로 6 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사하였다. 8주 후 부분 반응이 관찰되었다. 여러 차례의 효능 평가에서, 표적 병변의 총 부피가 49.6% 감소될 수 있었다.

[0157] 4. 위암

[0158] 이전에 위전절제술, 파클리탁셀/테가푸르, 안로티닙/테가푸르, 안로티닙/카페시타빈, 옥살리플라틴/플루오로우라실 및 옥살리플라틴/랄티트렉세드에 실패한 위암을 갖는 환자에게 접합체 A를 상기 투여 주기에 따라 환자 체중을 기준으로 4 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사하였다. 15주 후 부분 반응이 관찰되었으며, 이는 10주 동안 지속되었으며 여전히 효과가 있었다. 여러 차례의 효능 평가에서, 표적 병변의 총 부피가 62.8% 감소되었으며, 표적 병변 중 하나가 사라졌다. 환자에게 심각한 유해 사례는 발생하지 않았다.

[0159] 5. 췌장암

[0160] 이전에 췌장암 원위 절제술, 방사선요법, 젬시타빈/카페시타빈, 젬시타빈/이리노테칸/플루오로우라실, 젬시타빈/알부민 파클리탁셀/옥살리플라틴/플루오로우라실, 및 니볼루맙/카비랄리주맙의 다선 요법에 실패한 췌장암을 갖는 환자에게 접합체 A를 상기 언급된 투여 주기에 따라 환자 체중을 기준으로 4 mg/kg의 용량으로 정맥내 주사하였으며, 7주 후 안정한 질환이 관찰되었으며, 이는 30.3주 동안 지속되었다. 여러 차례의 효능 평가에서, 표적 병변의 총 부피가 8.8% 감소될 수 있었으며, 환자에게 심각한 유해 사례는 발생하지 않았다.

[0161] 종합하면, I상 임상 시험은 접합체 A가 적어도 표준 치료에 실패한 상기 언급된 절제 불가능한 전이성 TNBC, 난소암, HER2 양성 유방암, 위암 및 췌장암에서 임상 사용을 방해할 수 있는 심각한 독성을 유발하지 않으면서 우수한 효능을 갖는다는 것을 나타내었다. 이러한 결과는 접합체 A가 종양 질환 치료에서 우수한 안전성 및 효능을 갖고 상이한 배치에서 제조된 DAR 범위가 6 내지 8 (예컨대, DAR 7.3 또는 DAR 7.4)인 접합체 A가 기본적으로 일관된 효능 및 안전성을 갖는다는 것을 증명한다.

[0162] 본원에 기재된 것 이외의 본 발명의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 청구범위의 범위 내에 속하는 것으로 의도된다. 본 출원에 인용된

모든 참조 문헌 (모든 특허, 특허 출원, 저널 기사, 도서 및 임의의 다른 공개문 포함)은 전체가 참조로 본 명세서에 포함된다.

도면

도면1

