

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일

2024년 3월 14일 (14.03.2024)



(10) 국제공개번호

WO 2024/054089 A1

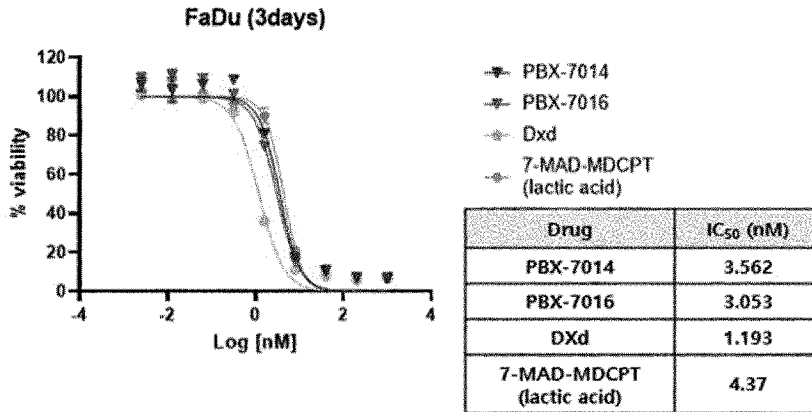
- (51) 국제특허분류: C07D 491/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2023/013502
- (22) 국제출원일: 2023년 9월 8일 (08.09.2023)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2022-0114079 2022년 9월 8일 (08.09.2022) KR
- (71) 출원인: 주식회사 피노바이오 (PINOTBIO, INC.) [KR/KR]; 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803-808, #813, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 정두영 (JUNG, Doo Young); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 이진수 (LEE, Jin Soo); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 조현용 (CHO, Hyung Yong); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 이병성 (LEE, Byeong Sung); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 신승권 (SHIN, Seung Gun); 16506

경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 강가드하 라오마티 (GANGADHAR RAO, Mathi); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR). 정진교 (JUNG, Jin Kyo); 16506 경기도 수원시 영통구 광교로 156, #803, Gyeonggi-do (KR).

- (74) 대리인: 이처영 등 (LEE, Cheo Young et al.); 06210 서울특별시 강남구 언주로 430, 16층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,

(54) Title: NOVEL CAMPTOTHECIN DERIVATIVES AND CARRIER-DRUG CONJUGATE COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 신규 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체



(57) Abstract: The present invention relates to novel camptothecin derivatives having the structures of chemical formulas 1 to 8 and carrier-drug conjugates including same, wherein the derivatives possess more desirable properties compared to existing camptothecin derivatives in terms of efficacy, toxicity, selectivity, duration of action, administration, handling, stability, and/or manufacturability and enjoy the advantage of maximizing the efficacy of the main drug target modulation through (i) simultaneous inhibition of the Bcl family such as the resistance protein Survivin, etc. and/or (ii) the additional mechanism of inhibiting efflux pump activity. The novel camptothecin derivatives and carrier-drug conjugates according to the present invention have excellent anticancer efficacy and safety and thus can be applied to the treatment of various cancers.

(57) 요약서: 본 발명은 기존의 캄토테신 유도체에 비해 효능, 독성, 선택성, 작용 시간, 투여, 취급, 안정성 및/또는 생산 가능성 등에서 보다 더 바람직한 성질을 가지며, (i) 내성 단백질인 Survivin 등 Bcl family 를 동시에 억제하고/하거나 (ii) 유출펌프(efflux pump)의 작용을 억제하는 추가 작용 기전을 통해, 주된 약물 타겟 modulation 의 효능을 극대화할 수 있는 장점이 있는 화학식 1 내지 화학식 8 의 구조를 갖는 신규 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체에 대한 것이다. 본 발명에 따른 신규 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체는 매우 우수한 항암 효능과 안전성을 가지고 있어 다양한 암의 치료에 활용될 수 있다.

WO 2024/054089 A1

UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 신규 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체

기술분야

[1] 본 발명은 우수한 항암 효능 및 안전성을 갖는 신규 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체, 그리고 이의 약학적 용도에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] DNA의 복제 및 재조합 등에 관여하는 이성질화 효소인 제1형 토포이소머라아제(Topoisomerase I)의 저해제는 효능/안전성이 검증된 항암기전을 가지는 약물로서, 임상에서 대장암, 폐암, 유방암, 난소암 등 다양한 난치성 고형암에서 뛰어난 항암 효능이 검증되었다.

[4] 대표적인 제1형 토포이소머라아제 저해제로 캄토테신(camptothecin, CPT) 및 그 유도체가 알려져 있는데, 캄토테신은 낮은 수용해도를 가지며, 높은 독성을 가지고 있는 문제가 있었다.

[5] 이러한 문제점을 해결하기 위해 낮은 독성과 높은 수용해도를 가지는 캄토테신 유도체들에 대한 연구가 이루어졌으며, 이리노테칸(Irinotecan)과 토포테칸(Topotecan) 등의 약물이 대장암, 난소암 및 폐암 등의 치료 용도로 허가 받아 시판 중에 있다.

[6] 현재까지도 다양한 캄토테신 유도체들이 개발되고 있는데, SN-38은 여러 세포주에서 나노몰 범위의 IC50 값을 갖는 강력한 토포이소머라아제-I 억제제로, 결장직장암 치료에 사용되는 전구약물인 이리노테칸의 활성 형태이며 폐암, 유방암 및 뇌암에서도 활성을 나타낸다. Trop-2-SN-38 항체-약물 접합체(ADC: Antibody-Drug Conjugate)의 경우 현재 TNBC, 방광암, 위암 등 다수의 암종에서 효과를 나타내지만, 여전히 SN-38의 내성 문제는 남아 있다.

[7] 또한, 다이이치 산쿄(Daiichi Sankyo)는 엔허투(Enhertu)의 개발에 SN-38보다 암 세포에서 10배 정도 활성이 높은 세포독성약물인 엑사테칸(exatecan)의 유도체인 DXd를 사용하였다. DXd는 용해성이 좋고 비교적 안전하며 주변세포살상효과가 높아서 비균질 종양의 치료에 이점이 있지만, 오프타겟 효과를 줄일 수 있는 반감기는 짧은 단점이 있다.

[8] 현재까지 개발된 캄토테신계 약물을 ADC에 페이로드(payload)로 이용할 경우, MMAE나 MMAF와 같은 기존의 초독성(ultra-toxic) 페이로드를 갖는 ADC에 비해 낮은 세포 독성을 가지고 있으면서 안전성에서도 여전히 문제를 나타낼 뿐 아니라, ABCG2 Drug Efflux Pump 등의 과발현에 의한 저항성 발생에 따른 항암 효과 저하라는 문제를 가지고 있다.

[9] 따라서, 보다 높은 세포 독성을 나타내면서도 안전성이 우수할 뿐 아니라, 항암 효과 저하를 초래하는 저항성이 현저하게 감소된 캄토테신 유도체, 특히 페이로드로서 적합한 캄토테신 유도체 및 이를 포함하는 운반체-약물 접합체에 대한 수요는 절실한 상황이다.

[10]

발명의 상세한 설명 기술적 과제

[11] 이러한 기술적 배경 하에서, 본 발명은 강력한 제1형 토포이소머라제 억제제 효과를 가져 높은 세포 독성을 나타내면서 안전성이 매우 우수한 신규 캄토테신 유도체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[12] 또한 본 발명은 본 발명에 따른 캄토테신 유도체를 포함하는 운반체-약물 접합체와, 본 발명에 따른 캄토테신 유도체 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[13] 나아가, 본 발명은 본 발명에 따른 캄토테신 유도체 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체를 이용하여 암을 치료하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[14]

과제 해결 수단

[15] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명의 제1 양태는 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이의 전구약물(prodrug)을 제공한다.

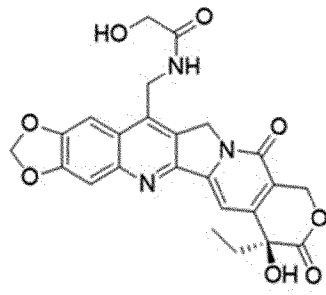
[16] 본 발명의 제2 양태는 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체 또는 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이의 전구약물을 함유하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[17] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나의 화합물에 C1-3 알킬, 히드록시, 할로젠, 아민기 등의 간단한 작용기를 부가하거나 혹은 이미 존재하는 히드록시, 에틸, 옥소 작용기를 다른 작용기로 치환하거나 제거하더라도, 본 발명의 운반체-약물 접합체와 동등한 효능을 나타내는 한 본 발명의 균등범위에 포함됨은 자명하다.

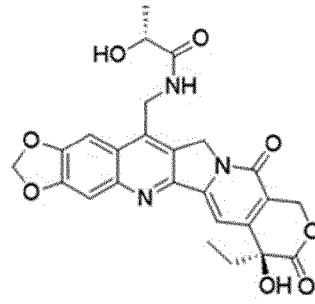
[18] 이하, 본 발명은 보다 구체적으로 설명한다.

[19] 본 발명은 화학식 1 내지 화학식 8의 구조를 갖는 신규 캄토테신 유도체를 제공한다.

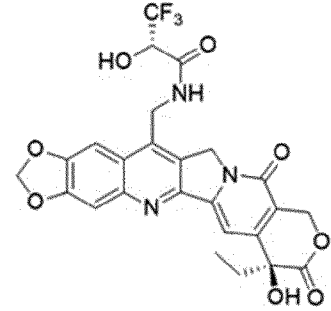
[20]



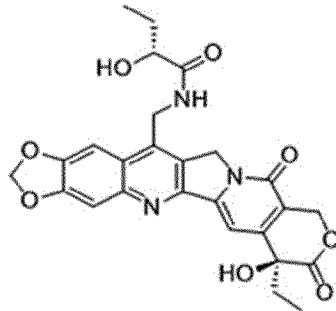
화학식 1



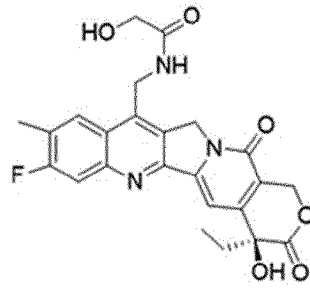
화학식 2



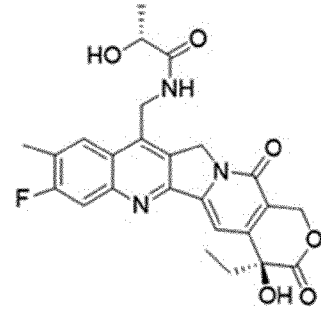
화학식 3



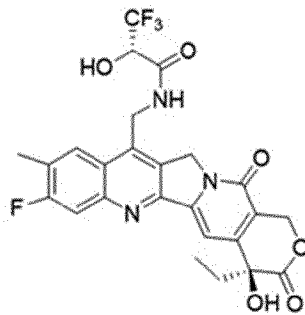
화학식 4



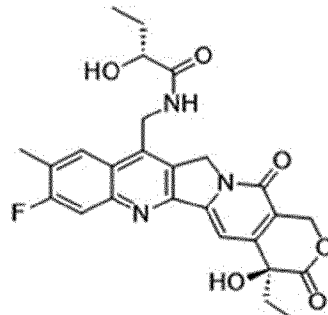
화학식 5



화학식 6



화학식 7



화학식 8

[21] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 또는 이의 이성질체로 표시되는 캄토테신 유도체는 세포막을 투과할 수 있는 소수성 저분자이므로, EPR 효과(enhanced permeability and retention effect)에 의해 암조직으로 전달되어 암조직 심부까지 침투하면서 높은 농도로 축적 가능하고, 세포막을 관통해 세포 내부에서 세포독성을 발휘하여 세포 사멸시킨 후 방출되어 연속적으로 주변 세포에도 세포막을 관통해 세포내로 이동하여 작용할 수 있다.

[22]

[23] 본 명세서에서, 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물 또는 이의 이성질체로 표시되는 캄토테신 유도체는 상기 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물 또

는 이의 이성질체 뿐만 아니라, 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 이의 전구 약물(prodrug)을 포함한다.

- [24] 본 명세서에서, 약제학적 허용염은 제약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 리튬, 구리, 망간, 아연, 철 등을 비롯한 무기이온의 염과 염산, 인산, 황산과 같은 무기산의 염이 있으며, 그 외에 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 말레산, 말론산, 푸마르산, 글리콜산, 숙신산, 프로피온산, 아세트산, 오로테이트산, 아세틸살리실산과 같은 유기산의 염 등과 라이신, 아르기닌, 구아니딘 등의 아미노산 염이 있다. 또한 약학적인 반응, 정제 및 분리과정에서 사용될 수 있는 테트라메틸 암모늄, 테트라에틸 암모늄, 테트라프로필 암모늄, 테트라부틸 암모늄, 벤질 트리메틸 암모늄, 벤제토늄 등의 유기이온의 염이 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [25] “전구약물(prodrug)”이란, 해당 기술 분야로 이용되고 있는 의미를 가지고 있다. 예컨대, 비활성 화합물로, 체내에서 약물 대사에 의해 활성 상태로 변환되는 약물이다. 예를 들면, 생리 활성 물질(physiologically active substance) 또는 치료적 활성 유기 화합물(therapeutically active organic compound)을 화학적으로 수식하고, 생체 내에서 효소적 또는 그 외의 조건하에서 모 화합물(parent compound)을 유리 혹은 방출하도록 설계된 화합물을 의미한다. 전구약물은 투여 후에 생체 내에서 목적으로 하는 화합물로 변환된다. 유용한 약물임에도 불구하고 부작용, 안정성, 용해성, 흡수성, 작용시간 등에서 적합하지 않은 성질을 가지고 있는 것에 화학적 수식을 가해서 임상사용 가능하게 한다.
- [26] “용매화물”은, 비공유 분자간 힘에 의해 결합된 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 용매를 추가로 포함하는 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체 및 이의 약제학적 허용염을 의미한다. 용매가 물인 경우, 용매화물은 수화물이다.
- [27]
- [28] 일 양태에서, 본 발명은 상기 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 약제학적 허용염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 운반체-약물 접합체(Carrier-Drug Conjugate)를 제공한다.
- [29] 본 발명에 있어, “운반체(Carrier)”는 본 발명에 따른 캄토테신 유도체를 목적하는 부위, 예를 들어 암세포에 선택적이고 특이적으로 전달할 수 있는 능력을 가지는 물질을 의미하며, 항체, 펩타이드, 리피바디, 및/또는 aptamer일 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니며, 바람직하게는 항체이다.
- [30]
- [31] aptamer-약물 접합체(Aptamer-Drug Conjugate, ApDC)는 ADC의 항체 대신 aptamer를 도입한 것이다. aptamer는 3차원 입체구조를 갖는 단일 가닥 핵산이다. aptamer는 통상적으로 셀렉스(SELEX : Systematic Evolution of Ligands by Exponential enrichment) 과정을 통해 발굴된다. 셀렉스는 화합물 라이브러리에 표적하는 단백질 분자를 넣어 이와 결합하는 기능성 핵산을 얻는 기술이다. aptamer는 표적에

매우 강력하고 선택적으로 결합할 수 있어 화학적 항체(chemical antibody)라고도 불린다. 압타머는 20 kDa 정도의 크기이며, 항체에 비해 우수한 세포 침투성과 낮은 면역원성을 가진 것으로 알려져 있다.

[32] 압타머는 화학적 합성이 가능하므로 압타머-약물 접합체의 제조 시 결합 약물의 접합 위치 및 개수에 대한 정밀한 설계가 가능하다. ADC에 비해 생산비용이 낮다. 압타머는 일반적으로 천연 핵산으로 이루어져 있어서 체내 핵산분해효소로 분해돼 생체 내 안정성이 떨어진다. 하지만 압타머의 화학적 변형이 용이하다는 점을 이용해 변형된 압타머의 안정성에 대한 한계를 극복할 수 있다.

[33]

[34] 펩타이드-약물 접합체(Peptide-Drug Conjugate, PDC)는 ADC에서 항체 대신 펩타이드를 도입한 형태다. 펩타이드는 아미노산으로 구성되며, 500~5000Da(달톤) 범위의 크기를 가진다. 이는 150kDa(킬로달톤) 이상인 항체와 비교해 매우 작은 크기다. 따라서 펩타이드 기반인 PDC는 ADC에 비해 우수한 세포 침투 능력을 가지며, 면역원성이 발생할 가능성이 매우 낮다. 또한 펩타이드는 화학적 합성이 가능하다. 이 때문에 PDC는 생산비용이 매우 낮을 뿐 아니라 펩타이드와 약물의 접합 위치와 비율을 정밀하게 조절할 수 있다. 일반적으로 펩타이드는 단백질 분해효소에 쉽게 분해되므로 짧은 생물학적 반감기를 갖는다. 이러한 펩타이드 기반 약물접합체의 한계를 극복하기 위해 고리형 펩타이드, 비천연아미노산 도입 등 변형된 펩타이드를 활용하는 전략이 제시되고 있다.

[35]

[36] 리피바디(Repebody)는 항체 골격을 갖고 있지는 않지만 항체와 같이 항원을 인식하는 기능을 갖는 일종의 인공항체다. 표적 단백질에 특이적인 리피바디는 파지디스플레이(phage display) 기술을 통해 발굴할 수 있다.

[37] 파지디스플레이는 박테리오파지의 표면에 원하는 단백질을 발현시키는 기술이다. 리피바디는 항체의 약 20% 수준인 30kDa 정도의 크기다. 따라서 항체에 비해 상대적으로 낮은 면역원성과 향상된 세포침투성을 갖는다고 알려져 있다. 또한, 리피바디는 열적 및 pH 안정성을 조절할 수 있어 구조적 안정성을 높일 수 있을 것으로 기대된다. 항체에 비해 생산 비용 또한 비교적 낮은 것으로 평가된다. 이러한 리피바디의 장점 때문에 항체를 리피바디로 대체하는 전략으로서 리피바디-약물 접합체(Repebody-DC) 개발에 대한 관심도 높아지고 있다.

[38]

[39] 본 발명에서의 운반체가 결합하는 타겟, 예를 들어 항원은 비제한적으로 Her2, FolR, PSMA 등 암 표면에 선택적으로 분포하는 항원 및 Trop2 등 정상 조직에도 소수 분포하는 암세포 과발현 항원들이 예시될 수 있다.

[40]

예시적인 암 세포 표적 항원은 5T4, ABL, ABCF1, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, ADORA2A, AFP, Aggrecan, AGR2, AICDA, AIF1, AIGI, AKAP1, AKAP2, ALCAM, ALK, AMH, AMHR2, ANGPT1, ANGPT2, ANGPTL3, ANGPTL4, ANPEP, APC, APOC1, AR, 아로마타제 (aromatase), ASPH, ATX,

AX1, AXL, AZGP1 (zinc-a-glycoprotein), B4GALNT1, B7, B7.1, B7.2, B7-H1, B7-H3, B7-H4, B7-H6, BAD, BAFF, BAG1, BAI1, BCR, BCL2, BCL6, BCMA, BDNF, BLNK, BLR1 (MDR15), BlyS, BMP1, BMP2, BMP3B (GDFIO), BMP4, BMP6, BMP8, BMP10, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, BPAG1 (플렉틴), BRCA1, C19orf10 (IL27w), C3, C4A, C5, C5R1, CA6, CA9, CANT1, CAPRIN-1, CASP1, CASP4, CAV1, CCBP2 (D6/JAB61), CCL1 (1-309), CCLI1 (에오타신), CCL13 (MCP-4), CCL15 (MIP-Id), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19 (MIP-3b), CCL2 (MCP-1), MCAF, CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MEP-2), SLC, exodus-2, CCL22(MDC/STC-I), CCL23 (MPIF-I), CCL24 (MPIF-2/에오타신-2), CCL25 (TECK), CCL26(에오타신-3), CCL27 (CTACK/ILC), CCL28, CCL3 (MIP-Ia), CCL4 (MIPIb), CCL5(RANTES), CCL7 (MCP-3), CCL8 (mcp-2), CCNA1, CCNA2, CCND1, CCNE1, CCNE2, CCR1 (CKR1/HM145), CCR2 (mcp-IRB/RA), CCR3 (CKR3/CMKBR3), CCR4, CCR5(CMKBR5/ChemR13), CCR6 (CMKBR6/CKR-L3/STRL22/DRY6), CCR7 (CKR7/EB11), CCR8 또는 CDw198 (CMKBR8/TERI/CKR-L1), CCR9 (GPR-9-6), CCRL1 (VSHK1), CCRL2 (L-CCR), CD13, CD164, CD19, CDH6, CDIC, CD2, CD20, CD21, CD200, CD22, CD23, CD24, CD27, CD28, CD29, CD3, CD33, CD35, CD37, CD38, CD3E, CD3G, CD3Z, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD45RB, CD47, CD52, CD56, CD69, CD70, CD72, CD74, CD79A, CD79B, CD8, CD80, CD81, CD83, CD86, CD97, CD99, CD117, CD125, CD137, CD147, CD179b, CD223, CD279, CD152, CD274, CDH1 (E-카드헤린), CDH10, CDH12, CDH13, CDH18, CDH19, CDH20, CDH3, CDH5, CDH7, CDH8, CDH9, CDH17, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK9, CDKN1A (p21Wap1/Cip1), CDKN1B (p27Kip1), CDKN1C, CDKN2A (p16INK4a), CDKN2B, CDKN2C, CDKN3, CEA, CEACAM5, CEACAM6, CEBPB, CER1, CFC1B, CHGA, CHGB, 키티나제 (Chitinase), CHST10, CIK, CKLFSF2, CKLFSF3, CKLFSF4, CKLFSF5, CKLFSF6, CKLFSF7, CKLFSF8, CLDN3, CLDN6, CLDN7 (클라우딘-7), CLDN18, CLEC5A, CLEC6A, CLEC11A, CLEC14A, CLN3, CLU (클러스테린), CMKLR1, CMKOR1 (RDC1), CNR1, C-MET, COL18A1, COLIA1, COL4A3, COL6A1, CR2, Cripto, CRP, CSF1 (M-CSF), CSF2 (GM-CSF), CSF3 (GCSF), CTAG1B (NY-ESO-1), CTLA4, CTL8, CTNNB1 (b-카테닌), CTSB (카텝신 B), CX3CL1 (SCYD1), CX3CR1 (V28), CXCL1 (GRO1), CXCL10 (IP-10), CXCL11 (1-TAC/IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL16, CXCL2 (GRO2), CXCL3 (GRO3), CXCL5 (ENA-78/LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9 (MIG), CXCR3 (GPR9/CKR-L2), CXCR4, CXCR6 (TYMSTR/STRL33/Bonzo), CYB5, CYC1, CYSLTR1, DAB2IP, DES, DKFZp451J0118, DLK1, DNCL1, DPP4, E2F1, Engel, Edge, Fennel, EFNA3, EFNB2, EGF, EGFR, ELAC2, ENG, Enola, ENO2, ENO3, EpCAM, EPHA1, EPHA2, EPHA3, EPHA4, EPHA5, EPHA6, EPHA7, EPHA8, EPHA9, EPHA10, EPHB1, EPHB2, EPHB3, EPHB4, EPHB5, EPHB6,

EPHRIN-A1, EPHRIN-A2, EPHRIN-A3, EPHRIN-A4, EPHRIN-A5, EPHRIN-A6, EPHRIN-B1, EPHRIN-B2, EPHRIN-B3, EPHB4, EPG, ERBB2 (HER-2), ERBB3, ERBB4, EREG, ERK8, 에스 트로젠 수용체, Earl, ESR2, F3 (TF), FADD, FAP, 파르네실트란스퍼라제, FasL, FASNf, FCER1A, FCER2, FCGR3A, FGF, FGF1 (aFGF), FGF10, FGF1 1, FGF12, FGF12B, FGF13, FGF14, FGF16, FGF17, FGF18, FGF19, FGF2 (bFGF), FGF20, FGF21, FGF22, FGF23, FGF3 (int-2), FGF4 (HST), FGF5, FGF6 (HST-2), FGF7 (KGF), FGF8, FGF9, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, FIGF (VEGFD), FIL1(EPSILON), FBL1 (ZETA), FLJ12584, FLJ25530, FLRT1 (피브로넥틴), FLT1, FLT-3, FOLR1, FOS, FOSL1(FRA-1), FR-알파, FY (DARC), GABRP (GABAa), GAGEB1, GAGEC1, GALNAC4S-6ST, GATA3, GD2, GD3, GDF5, GF11, GFRA1, GGT1, GM-CSF, GNAS1, GNRH1, GPC1, GPC3, GPNB, GPR2 (CCR10), GPR31, GPR44, GPR81 (FKSG80), GRCC10 (C10), GRP, GSN (Gelsolin), GSTP1, GUCY2C, HAVCR1, HAVCR2, HDAC, HDAC4, HDAC5, HDAC7A, HDAC9, Hedgehog, HER3, HGF, HIF1A, HIP1, 히스타민 및 히스타민 수용체, HLA-A, HLA-DR, HLA-DRA, HLA-E, HM74, HMOXI, HSP90, HUMCYT2A, ICEBERG, ICOSL, ID2, IFN-a, IFNA1, IFNA2, IFNA4, IFNA5, EFNA6, BFNA7, IFNB1, IFN감마, IFNW1, IGBP1, IGF1, IGFIR, IGF2, IGFBP2, IGFBP3, IGFBP6, DL-1, ILIO, ILIORA, ILIORB, IL-1, IL1R1 (CD121a), IL1R2(CD121b), IL-IRA, IL-2, IL2RA (CD25), IL2RB(CD122), IL2RG(CD132), IL-4, IL-4R(CD123), IL-5, IL5RA(CD125), IL3RB(CD131), IL-6, IL6RA, (CD126), IR6RB(CD130), IL-7, IL7RA(CD127), IL-8, CXCR1 (IL8RA), CXCR2, (IL8RB/CD128), IL-9, IL9R(CD129), IL-10, IL10RA(CD210), IL10RB(CDW210B), IL-11, IL11RA, IL-12, IL-12A, IL-12B, IL-12RB1, IL-12RB2, IL-13, IL13RA1, IL13RA2, IL14, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17A, IL17B, IL17C, IL17R, IL18, IL18BP, IL18R1, IL18RAP, IL19, ILIA, ILIB, ILIF10, ILIF5, IL1F6, ILIF7, IL1F8, DL1F9, ILIHYI, ILIR1, IL1R2, ILIRAP, ILIRAPLI, ILIRAPL2, ILIRL1, IL1RL2, ILIRN, IL2, IL20, IL20RA, IL21R, IL22, IL22R, IL22RA2, IL23, DL24, IL25, IL26, IL27, IL28A, IL28B, IL29, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL30, IL3RA, IL4, IL4, IL6ST (당단백질 130), ILK, INHA, INHBA, INSL3, INSL4, IRAK1, IRAK2, ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA6 ($\alpha 6$ 인테그린), ITGAV, ITGB3, ITGB4 ($\beta 4$ 인테그린), JAG1, JAK1, JAK3, JTB, JUN, K6HF, KAI1, KDR, KIT, KITLG, KLF5 (GC Box BP), KLF6, KLK10, KLK12, KLK13, KLK14, KLK15, KLK3, KLK4, KLK5, KLK6, KLK9, KRT1, KRT19 (케라틴 19), KRT2A, KRTHB6 (헤어 (hair)-특이적 타입 II 케라틴), L1CAM, LAG3, LAMA5, LAMP1, LEP (렙틴), Lewis Y 항원 ("LeY"), LILRB1, Lingo-p75, Lingo-Troy, LGALS3BP, LRRC15, LPS, LTA (TNF-b), LTB, LTB4R (GPR16), LTB4R2, LTBR, LY75, LYPD3, MACMARCKS, MAG 또는 OMgp, MAGEA3, MAGEA6, MAP2K7 (c-Jun), MCP-1, MDK, MIB1, midkine, MIF, MISRII, MJP-2, MLSN, MK, MKI67 (Ki-67), MMP2, MMP9, MS4A1, MSMB,

MT3 (메탈로티오넥틴-UI), mTOR, MTSS1, MUC1 (mucin), MUC16, MYC, MYD88, NCK2, NCR3LG1, 뉴로칸 (neurocan), NFKBI, NFKB2, NGFB (NGF), NGFR, NgR-Lingo, NgRNogo66, (Nogo), NgR-p75, NgR-Troy, NMEI (NM23A), NOTCH, NOTCH1, NOTCH3, NOX5, NPPB, NROB1, NROB2, NRID1, NR1D2, NR1H2, NR1H3, NR1H4, NR112, NR113, NR2C1, NR2C2, NR2E1, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR2F6, NR3C1, NR3C2, NR4A1, NR4A2, NR4A3, NR5A1, NR5A2, NR6A1, NRP1, NRP2, NT5E, NTN4, NY-ESO1, ODZI, OPRDI, P2RX7, PAP, PART1, PATE, PAWR, P-카드헤린, PCA3, PCD1, PD-L1, PCDGF, PCNA, PDGFA, PDGFB, PDGFRA, PDGFRB, PECAMI, L1-CAM, peg-아스파라기나제, PF4 (CXCL4), PGF, PGR, 포스파칸 (phosphacan), PIAS2, PI3 키나제, PIK3CG, PLAU (uPA), PLG, PLXDCI, PKC, PKC-베타, PPBP (CXCL7), PPID, PR1, PRAME, PRKCQ, PRKD1, PRL, PROC, PROK2, PSAP, PSCA, PSMA, PTAFR, PTEN, PTHR2, PTGS2 (COX-2), PTN, PVRIG, RAC2 (P21Rac2), RANK, RANK 리간드, RARB, RGS1, RGS13, RGS3, RNFI10 (ZNF144), Ron, ROBO2, ROR1, RXR, S100A2, SCGB 1D2 (리포필린 B), SCGB2A1 (맘마글로빈 2), SCGB2A2 (맘마글로빈 1), SCYE1 (내피 단핵구-활성화 사이토카인), SDF2, SERPENA1, SERPINA3, SERPINB5 (마스핀), SERPINEI (PAI-I), SERPINFI, SHIP-1, SHIP-2, SHB1, SHB2, SHBG, SfcAZ, SLAMF7, SLC2A2, SLC33A1, SLC43A1, SLC44A4, SLC34A2, SLIT2, SPP1, SPRR1B (Spr1), ST6GAL1, ST8SIA1, STAB1, STATE, STEAP, STEAP2, TB4R2, TBX21, TCP1O, TDGF1, TEK, TGFA, TGFB1, TGFB1I1, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1R1, TGFB1R2, TGFB1R3, THIL, THBS1 (트롬보스폰딘-1), THBS2, THBS4, THPO, TIE (Tie-1), TIMP3, 조직 인자 (tissue factor), TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TNF, TNF-a, TNFAIP2 (B94), TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF21, TNFRSF5, TNFRSF6 (Fas), TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFSF10 (TRAIL), TNFRSF10A, TNFRSF10B, TNFRSF12A, TNFRSF17, TNFSF11 (TRANCE), TNFSF12 (APO3L), TNFSF13 (April), TNFSF13B, TNFSF14 (HVEM-L), TNFRSF14 (HVEM), TNFSF15 (VEGI), TNFSF18, TNFSF4 (OX40 리간드), TNFSF5 (CD40 리간드), TNFSF6 (FasL), TNFSF7 (CD27 리간드), TNFSF8 (CD30 리간드), TNFSF9 (4-1BB 리간드), TOLLIP, Toll-유사 수용체, TOP2A (토포이소머라제 Iia), TP53, TPM1, TPM2, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, TRKA, TREM1, TREM2, TROP2, TRPC6, TSLP, TWEAK, 티로시나제 (Tyrosinase), uPAR, VEGF, VEGFB, VEGFC, 베르시칸 (versican), VHL C5, VLA-4, WT1, Wnt-1, XCL1 (림포타틴), XCL2 (SCM-Ib), XCRI (GPR5/CCXCR1), YY1, ZFPM2, CLEC4C (BDCA-2, DLEC, CD303, CDH6, CLECSF7), CLEC4D (MCL, CLECSF8), CLEC4E (Mincle), CLEC6A (렉틴-2), CLEC5A (MDL-1, CLECSF5), CLEC1B (CLEC-2), CLEC9A (DNGR-1), CLEC7A (렉틴-1), CLEC11A, PDGFRa, SLAMF7, GP6 (GPVI), LILRA1 (CD85I), LILRA2 (CD85H,

ILT1), LILRA4 (CD85G, ILT7), LILRA5 (CD85F, ILT11), LILRA6 (CD85b, ILT8), LILRB1, NCR1 (CD335, LY94, NKp46), NCR3 (CD335, LY94, NKp46), NCR3 (CD337, NKp30), OSCAR, TARM1, CD30, CD300C, CD300E, CD300LB (CD300B), CD300LD (CD300D), KIR2DL4 (CD158D), KIR2DS, KLRC2 (CD159C, NKG2C), KLRK1 (CD314, NKG2D), NCR2 (CD336, NKp44), PILRB, SIGLEC1 (CD169, SN), SIGLEC5, SIGLEC6, SIGLEC7, SIGLEC8, SIGLEC9, SIGLEC10, SIGLEC11, SIGLEC12, SIGLEC14, SIGLEC15 (CD33L3), SIGLEC16, SIRPA, SIRPB1 (CD172B), TREM1 (CD354), TREM2, KLRF1 (NKp80), 17-1A, SLAMF7, MSLN, CTAG1B/NY-ESO-1, MAGEA3/A6, ATP5I (Q06185), OAT (P29758), AIFM1 (Q9Z0X1), AOFA (Q64133), MTDC (P18155), CMC1 (Q8BH59), PREP (Q8K411), YMEL1 (O88967), LPPRC (Q6PB66), LONM (Q8CGK3), ACON (Q99KI0), ODO1 (Q60597), IDHP (P54071), ALDH2 (P47738), ATPB (P56480), AATM (P05202), TMM93 (Q9CQW0), ERG13 (Q9CQE7), RTN4 (Q99P72), CL041 (Q8BQR4), ERLN2 (Q8BFZ9), TERA (Q01853), DAD1 (P61804), CALX (P35564), CALU (O35887), VAPA (Q9WV55), MOGS (Q80UM7), GANAB (Q8BHN3), ERO1A (Q8R180), UGGG1 (Q6P5E4), P4HA1 (Q60715), HYEP (Q9D379), CALR (P14211), AT2A2 (O55143), PDIA4 (P08003), PDIA1 (P09103), PDIA3 (P27773), PDIA6 (Q922R8), CLH (Q68FD5), PPIB (P24369), TCPG (P80318), MOT4 (P57787), NICA (P57716), BASI (P18572), VAPA (Q9WV55), ENV2 (P11370), VAT1 (Q62465), 4F2 (P10852), ENOA (P17182), ILK (O55222), GPNMB (Q99P91), ENV1 (P10404), ERO1A (Q8R180), CLH (Q68FD5), DSG1A (Q61495), AT1A1 (Q8VDN2), HYOU1 (Q9JKR6), TRAP1 (Q9CQN1), GRP75 (P38647), ENPL (P08113), CH60 (P63038), 또는 CH10 (Q64433)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 표적 항원은 정상세포 대비 암세포에 10배 이상 많이 분포하는 항원일 수 있다.

[41]

[42]

본 발명에서 항체의 비제한적인 예로는 우렐루맙 (Urelumab), 우토밀루맙 (Utomilumab), 벵텔로비맙 (Bebtelovimab), 아두카누맙 (Aducanumab), 바피네주맙 (Bapinezumab), 크레네주맙 (Crenezumab), 도나네맙 (Donanemab), 간테네루맙 (Gantenerumab), 레카네맙 (Lecanemab), 솔라네주맙 (Solanezumab), 네스바쿠맙 (Nesvacumab), 에비나쿠맙 (Evinacumab), 에놉리투주맙 (Enoblituzumab), 움부르타맙 (Omburtamab), 벨리무맙 (Belimumab), 이아나루맙 (Ianalumab), 타발루맙 (Tabalumab), 베르틸리무맙 (Bertilimumab), 모가물리주맙 (Mogamulizumab), 레론리맙 (Leronlimab), 시필리주맙 (Siplizumab), 포랄루맙 (Foralumab), 무로모납-CD3(Muromonab-CD3), 오텔릭시주맙 (Otelixizumab), 테플리주맙 (Teplizumab), 이발리주맙 (Ibalizumab), 트레갈리주맙 (Tregalizumab), 자노리무맙 (Zanolimumab), 이톨리주맙 (Itolizumab), 에팔리주맙 (Efalizumab), 이네빌리주맙 (Inebilizumab), 타파시타맙 (Tafasitamab), 토시투모맙 (Tositumomab), 오크

렐리주맙(Ocrelizumab), 오파투무맙 (Ofatumumab), 리톡시맙 (Rituximab), 우블리톡시맙 (Ublituximab), 벨투주맙(Veltuzumab), 에프라투주맙 (Epratuzumab), 바실릭시맙 (Basiliximab), 다클리주맙 (Daclizumab), 바르릴루맙 (Varlilumab), 룰리주맙 (Lulizumab), 이라투무맙 (Iratumumab), 린투주맙 (Lintuzumab), 다라투무맙 (Daratumumab), 펠자르타맙 (Felzartamab), 이사톡시맙 (Isatuximab), 메자키타맙 (Mezagitamab), 블레셀루맙 (Bleselumab), 다췌투주맙 (Dacetuzumab), 이스칼리맙 (Iscalimab), 루카투무맙 (Lucatumumab), 미타잘리맙 (Mitazalimab), 소티갈리맙 (Sotigalimab), 다피롤리주맙 (Dapirolizumab), 아파미스타맙 (Apamistamab), 리구팔리맙 (Ligufalimab), 마그롤리맙 (Magrolimab), 알렘투주맙 (Alemtuzumab), 크리잔리주맙 (Crizanlizumab), 인클라쿠맙 (Inclacumab), 쿠사투주맙 (Cusatuzumab), 올레클루맙 (Oleclumab), 밀라투주맙 (Milatuzumab), 갈릭시맙 (Galiximab), 카로톡시맙 (Carotuximab), 아데카투무맙 (Adecatumumab), 엠티네주맙 (Eptinezumab), 에레누맙 (Erenumab), 프레마네주맙 (Fremanezumab), 갈카네주맙 (Galcanzumab), 졸베투시맙 (Zolbetuximab), 오나르투주맙 (Onartuzumab), 에쿨리주맙 (Eculizumab), 포젤리맙 (Pozelimab), 라블리주맙 (Ravulizumab), 라크노투주맙 (Lacnotuzumab), 악사틸리맙(Axatilimab), 카비랄리주맙 (Cabiralizumab), 에막투주맙 (Emactuzumab), 이필리무맙 (Ipilimumab), 쿠아본리맙 (Quavonlimab), 트레멜리무맙 (Tremelimumab), 잘리프레리맙 (Zalifrelimab), 세톡시맙 (Cetuximab), 데파톡시주맙 (Depatuxizumab), 푸톡시맙 (Futuximab), 임가투주맙 (Imgatuzumab), 마투주맙(Matuzumab), 모도톡시맙 (Modotuximab), 네췌투무맙 (Necitumumab), 니모투주맙 (Nimotuzumab), 파니투무맙(Panitumumab), 토무조톡시맙 (Tomuzotuximab), 잘루투무맙 (Zalutumumab), 바토클리맙(Batoclimab), 니포칼리맙 (Nipocalimab), 로자놀릭시주맙 (Rozanolixizumab), 부로수맙 (Burosumab), 팔레투주맙 (Farletuzumab), 디누톡시맙 (Dinutuximab), 낙시타맙(Naxitamab), 라기필리맙 (Ragifilimab), 김실루맙 (Gimsilumab), 렌질루맙 (Lenzilumab), 마브릴리무맙 (Mavrilimumab), 나밀루맙 (Namilumab), 오티리맙 (Otilimab), 플론마를리맙 (Plonmarlimab), 코드리투주맙 (Codrituzumab), 마르게톡시맙 (Margetuximab), 페르투주맙 (Pertuzumab), 트라스투주맙 (Trastuzumab), 다토포타맙(Datopotamab), 파트리투맙 (Patritumab), 세리반투맙 (Seribantumab), 둘리고투주맙 (Duligotuzumab), 피클라투주맙 (Ficlatuzumab), 릴로투무맙 (Rilotumumab), 알롬필리맙 (Alomfilimab), 아니프롤루맙 (Anifrolumab), 에마팔루맙 (Emapalumab), 리겔리주맙 (Ligelizumab), 오말리주맙 (Omalizumab), 썩수투무맙(Cixutumumab), 달로투주맙 (Dalotuzumab), 피키투무맙 (Figitumumab), 가니투맙 (Ganitumab), 테프로투무맙(Teprotumumab), 베르메키맙 (Bermekimab), 카나기누맙 (Canakinumab), 게보키주맙 (Gevokizumab), 브리아키누맙 (Briakinumab), 우스테키누맙 (Ustekinumab), 안루킨주맙 (Anrukinzumab), 췌다키맙 (Cendakimab), 레브리키주맙 (Lebrikizumab), 트랄로키누맙 (Tralokinumab), 브로달루맙 (Brodalumab), 비메키주맙 (Bimekizumab), 익세키주맙 (Ixekezumab), 세쿠기누맙

(Secukinumab), 브라지쿠맙 (Brazikumab), 구셀쿠맙 (Guselkumab), 미리키주맙 (Mirikizumab), 리산키주맙 (Risankizumab), 틸드라키주맙 (Tildrakizumab), 네몰리주맙 (Nemolizumab), 임시돌리맙 (Imsidolimab), 스페솔리맙 (Spesolimab), 파스콜리주맙 (Pascolizumab), 두필루맙 (Dupilumab), 데페모키맙 (Depemokimab), 메폴리주맙 (Mepolizumab), 레슬리주맙 (Reslizumab), 벤랄리주맙 (Benralizumab), 클라자키주맙 (Clazakizumab), 올로키주맙 (Olokizumab), 실톡시맙 (Siltuximab), 시루쿠맙 (Sirukumab), 질티베키맙 (Ziltivekimab), 레빌리맙 (Levilimab), 사릴루맙 (Sarilumab), 사트랄리주맙 (Satralizumab), 토셀리주맙 (Tocilizumab), 아비투주맙 (Abituzumab), 파베젤리맙 (Favezelimab), 피안리맙 (Fianlimab), 이에라밀리맙 (Ieramilimab), 렐라틀리맙 (Relatlimab), 심투주맙 (Simtuzumab), 아바고보맙 (Abagovomab), 오레고보맙 (Oregovomab), 타네주맙 (Tanezumab), 이브솔리맙 (Ivuxolimab), 로카틴리맙 (Rocatinlimab), 타볼리맙 (Tavolimab), 텔라조를리맙 (Telazorlimab), 본레롤리주맙 (Vonlerolizumab), 알리로쿠맙 (Alirocumab), 보코씨주맙 (Bococizumab), 에브로누씨맙 (Ebronucimab), 에볼로쿠맙 (Evolocumab), 프로보씨맙 (Frovocimab), 온게리씨맙 (Ongericimab), 타폴레씨맙 (Tafolecimab), 도스타를리맙 (Dostarlimab), 발스틸리맙 (Balstilimab), 캄렐리주맙 (Camrelizumab), 쉐미플리맙 (Cemiplimab), 겐타놀리맙 (Geptanolimab), 니볼루맙 (Nivolumab), 펌브롤리주맙 (Pembrolizumab), 펜폴리맙 (Penpulimab), 피딜리주맙 (Pidilizumab), 프롤골리맙 (Prolgolimab), 레티판리맙 (Retifanlimab), 사산리맙 (Sasanlimab), 세르플루리맙 (Serplulimab), 신틸리맙 (Sintilimab), 스파르탈리주맙 (Spartalizumab), 티슬렐리주맙 (Tislelizumab), 토리팔리맙 (Toripalimab), 에자벤리맙 (Ezabenlimab), 짐베렐리맙 (Zimberelimab), 아테졸리주맙 (Atezolizumab), 아벨루맙 (Avelumab), 코시벨리맙 (Cosibelimab), 수게말리맙 (Sugemalimab), 두르발루맙 (Durvalumab), 엔바폴리맙 (Envafolimab), 수브라톡수맙 (Suvratoxumab), 데노수맙 (Denosumab), 질로베르타맙 (Zilovertamab), 엘로투주맙 (Elotuzumab), 돔바날리맙 (Domvanalimab), 에티길리맙 (Etigilimab), 오씨페를리맙 (Ociperlimab), 티라골루맙 (Tiragolumab), 비보스톨리맙 (Vibostolimab), 수르제비쥬리맙 (Surzebiclimab), 코볼리맙 (Cobolimab), 사바톨리맙 (Sabatolimab), 콘씨주맙 (Concizumab), 마르스타씨맙 (Marstacimab), 아달리무맙 (Adalimumab), 골리무맙 (Golimumab), 인플릭시맙 (Infliximab), 쉐르톨리주맙 (Certolizumab), 코나투무맙 (Conatumumab), 티가투주맙 (Tigatuzumab), 테제펠루맙 (Tezepelumab), 가티포투주맙 (Gatipotuzumab), 카비랄리주맙 (Cabiralizumab), 베마씨주맙 (Bevacizumab), 브롤루씨주맙 (Brolucizumab), 라니비주맙 (Ranibizumab), 올린바씨맙 (Olinvacimab), 이크루쿠맙 (Icrucumab), 라무씨루맙 (Ramucirumab), 카프라씨주맙 (Caplacizumab), 아부릴루맙 (Abrilumab), 에트롤리주맙 (Etrolizumab), 베돌리주맙 (Vedolizumab), 인테투무맙 (Intetumumab), 나탈리주맙 (Natalizumab), 오브린다타맙 (Obrindatamab), 엘라나타맙 (Elranatamab), 린보셀타맙 (Linvoseltamab), 테클리스타맙 (Teclistamab), 엡코리타맙 (Epcoritamab), 글로피타맙 (Glofitamab),

모수네투주맵 (Mosunetuzumab), 오드로넥스타맵 (Odronextamab), 플로테투주맵 (Flotetuzumab), 비베코타맵 (Vibecotamab), 카투막소맵 (Catumaxomab), 씨비사타맵 (Cibisatamab), 탈쿠에타맵 (Talquetamab), 우바마타맵 (Ubamatamab), 엠피자타맵 (Emfizatamab), 블리나투모맵 (Blinatumomab), 아미반타맵 (Amivantamab), 에미씨주맵 (Emicizumab), 제노쿠투주맵 (Zenocutuzumab), 자니다타맵 (Zanidatamab), 티블리주맵 (Tibulizumab), 나프투모맵 (Naptumomab), 벨란타맵 (Belantamab), 피베키맵 (Pivekimab), 프랄루자타맵 (Praluzatamab), 콜투시맵 (Coltuximab), 데닌투주맵 (Denintuzumab), 론카스톡시맵 (Loncastuximab), 이브리투모맵 (Ibritumomab), 이노투주맵 (Inotuzumab), 에프라투주맵 (Epratuzumab), 목세투모맵 (Moxetumomab), 브렌톡시맵 (Brentuximab), 겐투주맵 (Gemtuzumab), 바다스톡시맵 (Vadastuximab), 로보투주맵 (Lorvotuzumab), 폴라투주맵 (Polatuzumab), 투사마타맵 (Tusamitamab), 텔리소투주맵 (Telisotuzumab), 로발피투주맵 (Rovalpituzumab), 데파톡시주맵 (Depatuxizumab), 파를레투주맵 (Farletuzumab), 미르베톡시맵 (Mirvetuximab), 디시타맵 (Disitamab), 아네투맵 (Anetumab), 엔포르투맵 (Enfortumab), 사씨투주맵 고비테칸 (Sacituzumab), 보바릴리주맵 (Vobarilizumab), 카도닐리맵 (Cadonilimab), 부달리맵 (Vudalimab), 테보텔리맵 (Tebotelimab), 이보네스씨맵 (Ivonescimab), 에르폰릴리맵 (Erfonrilimab), 오조랄리주맵 (Ozoralizumab), 파리시맵 (Faricimab), 바누씨주맵 (Vanucizumab) 또는 나비씩시주맵 (Navicixizumab) 등일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[43]

[44] 본 발명에 따른 운반체-약물 접합체에 있어, 운반체와 약물은 링커를 통해 접합되는 것이 바람직하다.

[45]

본 발명에서의 링커는 혈류에서는 안정(stable)하여 약물이 항체 등의 운반체로부터 분리되는 것을 막아 항원 등의 타겟에 도달할 때까지 그 구조를 유지하여 정상적인 조직에 입히는 피해를 최소화해야 하며, 이상적으로는 항체-약물 접합체 등이 전신 순환될 때는 안정하면서도 표적 세포에서는 절단되어 세포 독성 약물을 적절히 방출시켜 약물을 표적에 안전하게 전달하여 항체-약물 접합체 등이 효능과 안전성을 동시에 갖도록 하는 것이다.

[46]

[47]

본 발명에 따른 운반체-약물 접합체는 운반체가 링커를 통해 약물, 즉 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물과 접합된 형태인 것을 특징으로 할 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[48]

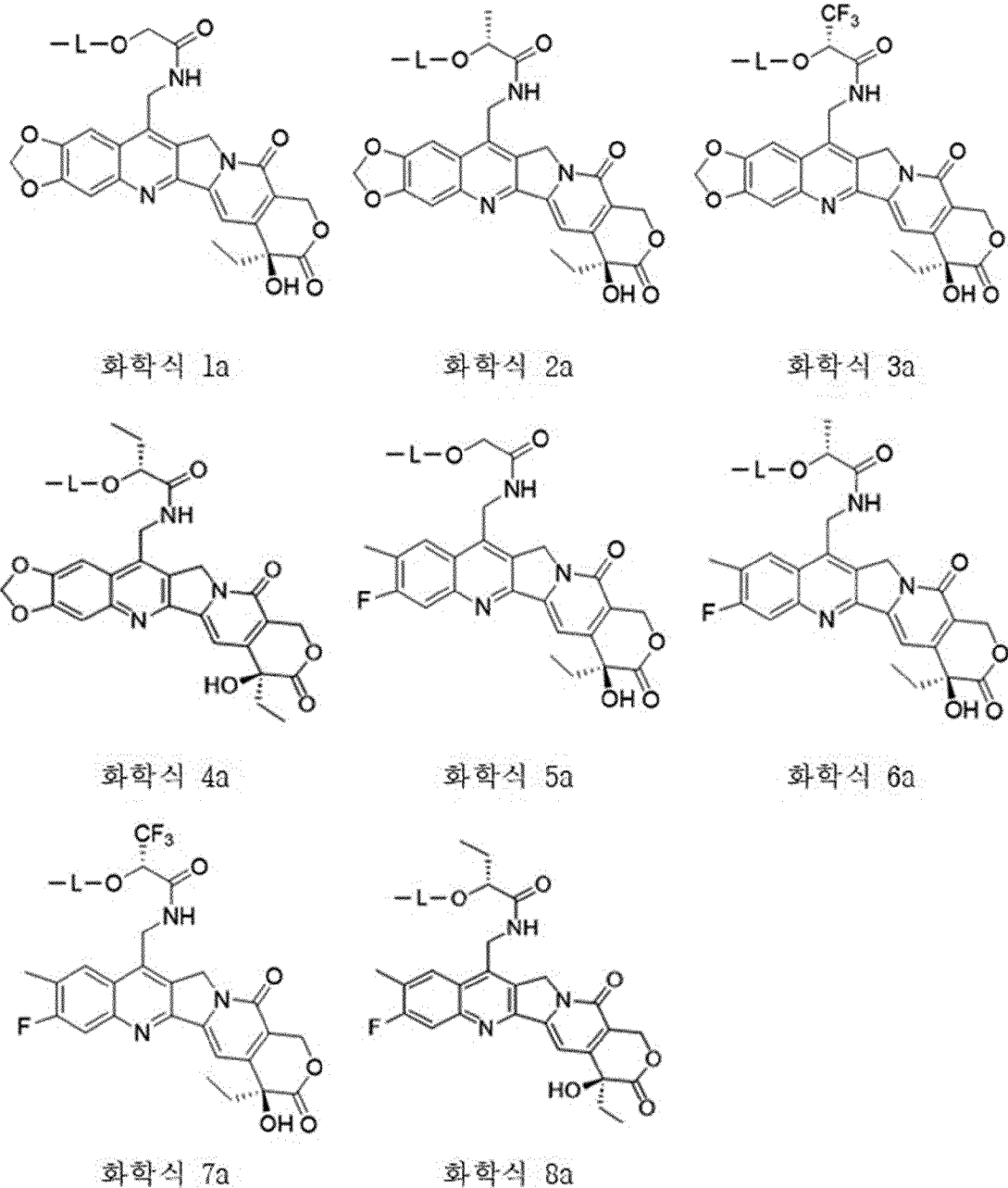
본 발명에 따른 운반체-약물 접합체에 있어서, 상기 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물은 그 항암 활성 등의 특성이 변화하지 않는 한, 적절한 부위에서 링커와 연결될 수 있으며, 이에 따라 본 발명은 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물과 링커가 연결된 약물-링커를 제공한다.

[49] 바람직하게는 본 발명에 따른 약물-링커는 화학식 1a 내지 화학식 8a의 구조를 가질 수 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 화학식 1a 내지 화학식 8a에서 L은 링커를 의미한다.

[50]

[51] 본 발명에 있어서, 링커는 세포내 특정 환경 및/또는 조건에서 절단 가능한 형태 즉, 세포내 환경에서 항체에서 약물이 링커의 절단을 통해 방출될 수 있도록 하는 것일 수 있다.

[52]

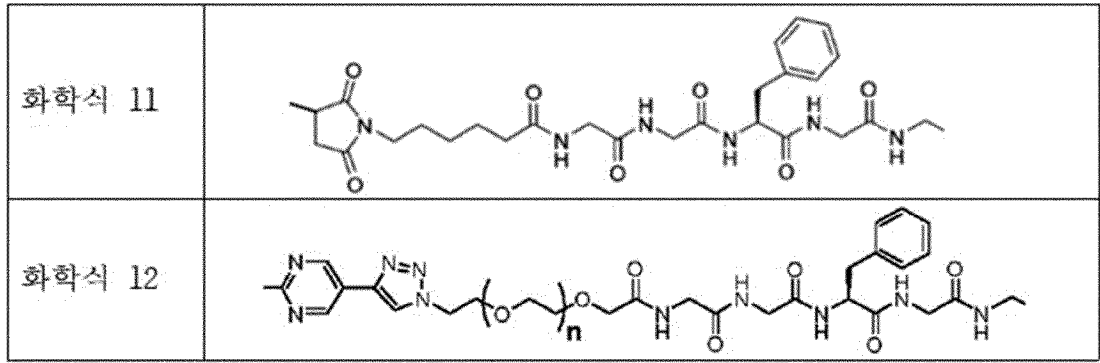


[53] 예를 들어, 상기 링커는 세포내 환경 예를 들어 리소좀 또는 엔도솜에 존재하는 절단제에 의해 절단될 수 있으며, 세포내 펩티다아제 또는 프로테아제 효소 예를 들어 리소좀 또는 엔도솜 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 펩타이드 링커일

수 있다. 일반적으로 펩타이드 링커는 적어도 2개 이상의 아미노산 길이를 가진다. 상기 절단제는 카텝신 B 및 카텝신 D, 플라스민을 포함할 수 있으며, 펩타이드를 가수분해 하여 약물을 표적 세포 내로 방출할 수 있도록 한다. 상기 펩타이드 링커는 티올 의존성 프로테아제 카텝신-B에 의해 절단될 수 있고, 이는 암 조직에서 과발현되며, 예를 들어 Gly-Gly-Phe-Gly(GGFG), Gly-Gly-Tyr-Gly(GGYG), Phe-Leu 또는 Gly-Phe-Leu-Gly 링커 등이 사용될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 펩타이드 링커는 예를 들어 세포 내 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 것으로, Val-Cit 링커이거나 Phe-Lys 링커일 수 있다.

- [54] 본 발명에 있어서, 상기 절단성 링커는 pH 민감성으로, 특정 pH 값에서 가수분해에 민감할 수 있다. 일반적으로, pH 민감성 링커는 산성 조건에서 가수분해될 수 있음을 나타낸다. 예를 들어, 리소솜에서 가수분해될 수 있는 산성 불안정 링커 예를 들어, 하이드라존, 세미카바존, 티오세미카바존, 시스-아코니틱 아마이드(cis-aconitic amide), 오르쏘에스테르, 아세탈, 케탈 등일 수 있다.
- [55] 또한 본 발명에 있어서, 상기 링커는 환원 조건에서 절단될 수도 있으며, 예를 들어 이황화 링커가 이에 해당할 수 있다. SATA(Nsuccinimidyl-S-acetylthioacetate), SPDP(N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)propionate), SPDB(Nsuccinimidyl-3-(2-pyridyldithio)butyrate) 및 SMPT(N-succinimidyl-oxycarbonyl-alpha-methyl-alpha-(2-pyridyl-dithio) toluene)를 사용하여 다양한 이황화 결합이 형성될 수 있다.
- [56] 상기 링커는 리소솜에서 다수 존재하거나, 또는 몇몇 종양세포에서 과발현되는 베타-글루쿠로니데이즈(β glucuronidase)에 의해 인식되어 가수분해 되는 베타-글루쿠로나이드 링커를 포함할 수 있다. 예시적으로 대한민국 특허공개공보 제2015-0137015호에 개시된 베타-글루쿠로나이드 링커, 예를 들어 자가-희생기(self-immolative group)를 포함하는 베타-글루쿠로나이드 링커가 사용될 수 있다.
- [57] 또한, 상기 링커는 예를 들어 비절단성 링커일 수 있으며, 항체 가수분해 단계를 통해 약물이 방출되어, 예를 들어 아미노산-링커-약물 복합체를 생산한다. 이러한 유형의 링커는 티오에테르기 또는 말레이미도카프로일기(maleimidocaproyl)일 수 있고, 혈액 내 안정성을 유지할 수 있다.
- [58]
- [59] 바람직하게는 본 발명에 따른 링커는 GGFG 또는 GGYG를 포함하는 것을 특징으로 하며, GGYG를 포함하는 링커의 경우, 타이로신(Y, Tyrosin) 측쇄(side chain)의 하이드록시기의 수소 원자가 특정 조건에서 분리가 가능한 친수성 관능기로 치환될 수 있다, 상기 친수성 관능기는 1개의 친수성 관능기가 바람직하며, 베타-글루쿠로나이드(Beta-Glucuronide) 또는 3 내지 100의 에틸렌글리콜(ethylene glycol) 반복단위를 가지는 PEG(Polyethylene Glycol)기를 가지는 에스터 또는 카보네이트 등이 예시될 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [60] 더욱 바람직하게는 상기 링커는 화학식 11 또는 화학식 12의 구조를 가질 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[61]



[62] 상기 화학식 12에서의 n은 3 내지 10의 정수일 수 있다.

[63]

[64] 본 발명에 있어서, 상기 운반체-약물 접합체에서의 운반체가 항체일 경우, 상기 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물, 또는 화학식 1a 내지 화학식 8a의 화합물인 약물 및/또는 약물-링커는 항체 내의 라이신을 통해 무작위로 접합되거나, 이황화 결합 사슬을 환원하였을 때 노출되는 시스테인을 통해 접합될 수 있다. 경우에 따라서는, 유전공학적으로 제작된 태그 예를 들어, 펩타이드 또는 단백질에 존재하는 라이신이나 시스테인을 통해 약물-링커가 결합될 수 있다.

[65]

[66] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체 또는 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체를 포함하는 암의 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[67] 또한, 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 화학식 1 내지 화학식 8로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체 또는 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상 (subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 암의 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 대상 (subject)은 인간을 포함하는 포유류일 수 있다.

[68]

[69] 본 발명에서, 상기 암은 토포이소머라제 I의 억제, 및/또는 서바이빈 (survivin), Mcl-1, XIAP 및 cIAP2로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상의 암-관련 생존 유전자 (cancer-associated survival genes)의 억제로 치료 가능한 모든 암을 포함하며, 고형암 또는 혈액암일 수 있다. 예컨대, 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구성백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팡대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암,

수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 윌름스암, 유방암, 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 채장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 암은 원발성암뿐 아니라 전이성암도 포함한다.

[70] 본 명세서에서, "환자", "피험자" 및 "대상체"는 포유동물과 같은 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 환자는 사람이다. 다른 실시양태에서, 환자는 개, 고양이, 가축(예를 들어, 말, 돼지 또는 당나귀), 침팬지 또는 원숭이와 같은, 사람이 아닌 동물이다.

[71]

[72] 본 발명에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이라는 용어는 암의 치료 또는 예방에 유효한 상기 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 또는 이의 이성질체 또는 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체의 양을 나타낸다. 구체적으로, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 시판되는 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 본 발명의 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체 또는 이의 약제학적 허용염, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체는 용량 의존적인 효과를 나타내므로, 투여 용량은 환자의 상태, 연령, 성별 및 합병증 등의 다양한 요인에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물의 유효성분은 안전성이 우수하므로, 결정된 투여 용량 이상으로도 사용될 수 있다.

[73]

[74] 또한 본 발명의 일 구체예에 따르면, 본 발명은 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제(medicament)의 제조에 사용하기 위한, 상기 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체, 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체의 용도 (use)를 제공한다.

- [75] 약제의 제조를 위한 상기 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 이성질체, 이의 약제학적 허용염, 이의 용매화물, 또는 이를 포함하는 운반체-약물 접합체는 약제학적으로 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.
- [76] 본 발명의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.
- [77]
- [78] 본 명세서에서, 항암제에 의한 항암 효과 또는 치료 효과는 환자가 특정의 암을 앓고 있는 동안 발생하는, 암의 중증도를 감소시키거나, 종양 크기를 감소시키거나, 암의 진행을 지연 또는 둔화시키는 작용을 지칭할 수 있다.
- [79] 예컨대 항암제에 의한 항암 효과는 인비트로(in-vitro) 및/또는 인비보(in-vivo) 상으로 암 세포에 항암제를 처리한 후 암 세포의 Cell Viability(cytotoxicity 정도 또는 세포 수의 변화)일 수 있다. 예컨대, 세포주(Cell line)나 비임상 동물모델(xenograft)을 통해 약물의 반응(drug response) 검사를 통해 간접적으로 확인할 수 있다. 또한, 암 환자에서도 항암제에 의한 항암 효과를 직접 확인하여, 이와 관련된 데이터를 도출하여 데이터베이스로 사용할 수 있다. 또한, 항암제의 투약 가이드 라인 설계시 동물모델 PK 파라미터들 및/또는 독성 프로파일(profile)을 병행하여 고려할 수 있다.
- [80] 항암제에 의한 항암 효과는 시험관내(in-vitro) 데이터인 해당 항암제의 % 최대 효과(Maximum effect) 예컨대 IC_{50} , IC_{60} , IC_{70} , IC_{80} 및 IC_{90} 로부터 유추할 수도 있고, 약물의 최고 혈중농도(C_{max}) 및/또는 혈중 약물농도-시간 곡선 하 면적(AUC)과 같은 생체내(in-vivo) 데이터를 통해 비임상 동물모델 및 임상 암 환자에서도 확인할 수 있다.
- [81] 항암제의 반응성은 항암 효과 측면에 있어서 임상적 민감도를 의미한다.
- [82] 항암제를 이용한 치료와 관련하여 언급할 때 "민감도" 및 "민감한"은 치료되는 종양 또는 질환의 진행을 완화 또는 감소시키는데 있어 화합물의 효과의 정도를 지칭하는 상대적 용어이다.
- [83] "효과적인 환자의 항암 효과/반응"은, 예를 들어, 임의의 적합한 수단, 예컨대 유전자 발현, 세포 계수, 분석 결과 등에 의해 측정되는 바와 같은, 환자 반응에서 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 또는 그 이상의 억제일 수 있다.
- [84]
- [85] 본 명세서에서, 투여용량은 약효가 기대되는 용량이다. 본 발명에서 약효는 항암 효과일 수 있다. 항암제의 반응성(항암 효과)은 반응정도로서, 해당 항암제의 % 최대효과(Maximum effect) 예컨대 IC_{50} , IC_{60} , IC_{70} , IC_{80} 및 IC_{90} , 정상세포에 대한 독성을 발휘하는 값 (LC_{50})일 수 있다.

- [86] 예컨대, 경구용 제형은 당해 기술에서 공지된 다양한 제형 기술을 사용하여 제제화될 수 있다. 예컨대, 구강 점막에 부착하는데 쓰이는 생체붕괴성 (가수분해성) 폴리머성 담체를 포함할 수 있다. 예정된 기간에 걸쳐 서서히 침식되도록 제작되고, 여기서 약물 전달은 본질적으로 전체적으로 제공된다.
- [87] 경구용 제형에서 약물 전달은, 경구 약물 투여에 마주치는 약점, 예를 들면, 느린 흡수, 위장관에서 존재하는 유체에 의한 활성제의 분해 및/또는 간에서의 초회통과 불활성화를 피한다. 생체붕괴성 (가수분해성) 폴리머성 담체에 대해, 사실상 임의의 그와 같은 담체가 원하는 약물 방출 프로파일이 손상되지 않는 한 사용될 수 있고, 담체는 구강 복용량 단위로 존재하는 임의의 다른 성분과 양립 가능하다. 일반적으로, 폴리머성 담체는 구강 점막의 습성 표면에 부착되는 친수성 (수용성 및 수팽윤성) 폴리머를 포함한다. 본 명세서에서 유용한 폴리머성 담체의 예는 아크릴산 폴리머(예, 카보머)가 있다. 일부 구현예에서, 경구용 제형에 편입될 수 있는 다른 성분의 비제한적인 예들은 붕해제, 희석제, 결합제, 윤활제, 풍미제, 착색제, 보존제 등이 있다. 일부 구현예에서, 구강 또는 설하 투여에 대해, 종래의 방식으로 제형화된 정제, 로젠지, 또는 겔의 형태일 수 있다.
- [88] 일부 구현예에서, 상기 환자의 상태가 개선되는 경우에 의사의 재량에 따라 화합물의 투여는 계속해서 제공되고; 대안적으로, 투여될 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 일시적으로 어떤 시간의 길이 (즉, “휴약”) 동안에 중단될 수 있다. 휴약의 길이는 2 일 내지 1 년 사이에서 변할 수 있고, 단지 예로써, 2 일, 3 일, 4 일, 5 일, 6 일, 7 일, 10 일, 12 일, 15 일, 20 일, 28 일, 35 일, 50 일, 70 일, 100 일, 120 일, 150 일, 180일, 200 일, 250 일, 280 일, 300 일, 320 일, 350 일, 또는 365 일을 포함한다. 일부 구현예에서, 휴약 동안의 용량 감소는 10%-100%이고, 단지 예로써, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 100%를 포함한다.
- [89] 환자의 병태의 개선이 일어나면, 유지 용량은, 필요하면, 투여된다. 그 뒤에, 복용량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는, 개선된 질환, 장애 또는 병태가 유지되는 수준으로, 증상의 함수로서 감소될 수 있다. 그러나 환자는 증상의 임의의 재발 시 장기간에 걸쳐 간헐적 치료를 필요로 한다.
- [90] 그와 같은 양에 상응할 주어진 제제의 양은 치료가 필요한 대상체의 인자 예컨대 특정한 화합물, 질환의 중증도, 동일성 (예를 들면, 체중)에 따라 변할 것이지만, 그럼에도 불구하고 예를 들면, 투여될 제형, 투여 경로, 및 치료될 대상체를 둘러싸는 특정에 상황에 따라 당해기술에서 공지된 방식으로 일상적으로 결정될 수 있다. 일반적으로, 그러나, 성인 인간 치료에 이용된 용량은 전형적으로 0.02-5000 mg/1일, 또는 약 1-1500 mg/1일의 범위일 것이다.
- [91] 본 명세서에서 1회 투여용량은 단위 용량으로 또는 동시에, 예를 들면 2, 3, 4 또는 그 초과의 하위-용량으로서 투여된 분할 용량으로 제공될 수 있다.
- [92] 일부 구현예에서, 경구용 제형은 정확한 복용량의 단일 투여에 적합한 단위 복용 형태이다. 단위 복용 형태에서, 제형은 적절한 양의 1종 이상의 화합물을 함유

하는 단위 용량으로 분할된다. 일부 구현예에서, 단위 복용량은 별개의 양의 제형을 함유하는 패장의 형태이다. 비-제한적인 예는 포장된 정제 또는 캡슐, 및 분말 바이알에서 또는 앰플이다. 수성 서스펜션 조성물은 단일-용량 비-재밀폐가능 용기 내에서 포장될 있다. 대안적으로, 다중-용량 재밀폐가능 용기가 사용될 수 있고, 이 경우에 조성물 중 보존제를 포함하는 것이 전형적이다.

[93] 일부 구현예에서, 비경구 주사용 제형은 부가된 보존제와 함께, 비제한적으로 앰플을 포함하는 단위 복용 형태, 또는 다중-용량 용기로 제공된다.

[94] 전형적으로 제약상 허용되는 비경구 비히클과 함께 단위 투여 주사가 가능한 형태로, 비경구 투여, 즉 볼루스, 정맥내, 및 종양내 주사를 위해 제조된다. 제약상 허용되는 희석제, 담체, 부형제 또는 안정화제 (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.)와 함께 동결건조 제제 또는 수용액 형태로 임의로 혼합된다.

[95]

발명의 효과

[96] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8로 표시되는 캠토테신 유도체는 기존의 캠토테신 유도체에 비해 효능, 독성, 선택성, 작용 시간, 투여, 취급, 안정성 및/또는 생산 가능성 등에서 보다 더 바람직한 성질을 가지며, (i) 내성 단백질인 Survivin 등 Bcl family를 동시에 억제하고/하거나 (ii) 유출펌프(efflux pump)의 작용을 억제하는 추가 작용 기전을 통해, 주된 약물 타겟 modulation의 효능을 극대화할 수 있는 장점이 있다.

[97] 나아가, 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 캠토테신 유도체를 포함하는 운반체-약물 접합체는 독성을 최소화하여 높은 안전성을 제공함과 동시에 높은 치료효능을 나타낸다는 장점이 있다.

[98]

도면의 간단한 설명

[99] 도 1은 다양한 캠토테신계 항암제(SN-38, Exatecan, Dxd, FL118)의 구조식이다.

[100] 도 2는 FaDu 세포주에서의 화학식 2 화합물의 in vitro cytotoxicity assay 결과를 나타낸 도면이다.

[101]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[102] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다. 다만, 하기 실시예는 본 발명의 기술적 특징을 명확하게 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 보호범위를 한정하는 것은 아니다.

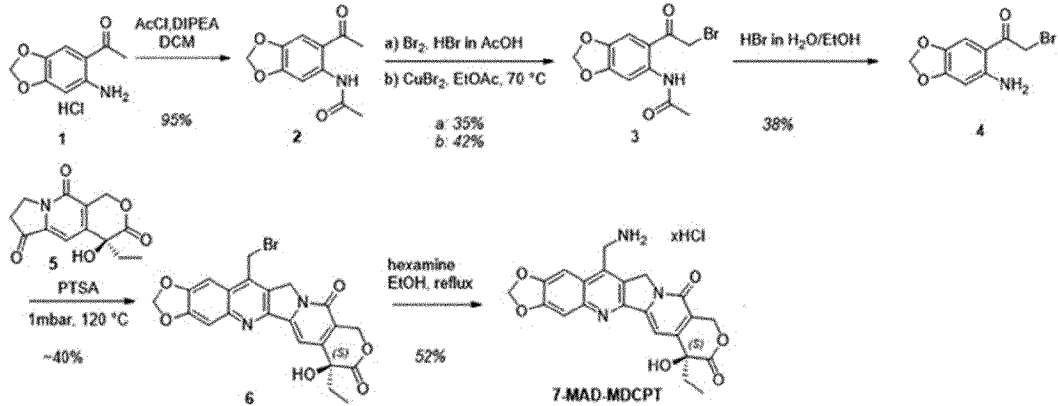
[103]

[104] 실시예 1. 화학식 9 및 화학식 10의 화합물의 합성

[105] 화학식 9에 따른 (S)-14-(아미노페틸)-7-에틸-7-하이드록시-10,13-디하이드로-11H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,11(7H)-디

은 (이하 ‘7MAD-MDCPT’)은 국제공개특허공보 제2019/195665호의 실시예 4에 기재된 바와 유사하게 아래의 합성방법에 의해 제조되었다.

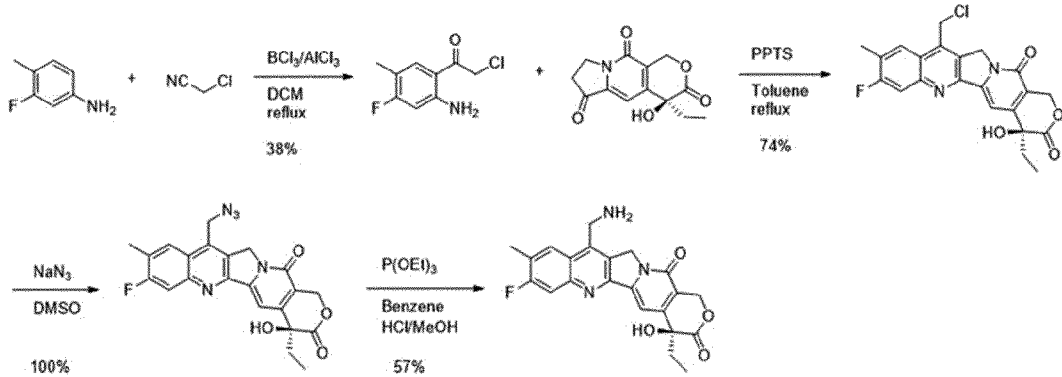
[106]



[107]

또한, 화학식 10에 따른 (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온은 미국 등록특허 제11,229,639호 기재된 바와 유사하게 다음과 같은 합성방법에 의해 제조되었다.

[108]



[109]

[110] 실시예 2. 본 발명에 따른 캄토테신 유도체의 합성 및 물리화학적 특성

[111] 본 발명에 따른 화합물의 분석 조건 등은 다음과 같다

[112]

[113] 분석 조건 : U_AN_ACID, Apparatus: Agilent Infinity II; Bin. Pump: G7120A, Multisampler, VTC, DAD: Agilent G7117B, 220-320nm, PDA: 210-320nm, MSD: Agilent G6135B ESI, pos/neg 100-1000, ELSD G7102A: Evap 40°C, Neb 40°C, 가스 흐름 1.6ml/min, Column: Waters XSelect CSH C18, 50x2.1 mm, 2.5 μm, Temp: 40 °C, Flow: 0.6 mL/min, Gradient: t0 = 5% B, t2min = 98% B, t2.7min = 98% B, Post time: 0.3 min, Eluent A: 물에 0.1% 포름산, Eluent B: 아세트니트릴에 0.1% 포름산

[114]

[115] 산성 preparative MPLC(Luna)

[116] 기기 유형 : Reveleris™ prep MPLC; Column: Phenomenex LUNA C18(3)

(150x25mm, 10μ); Flow: 40mL/min; Column temp: room temperature; Eluent A:

물에 0.1% (v/v) 포름산, Eluent B: 아세토니트릴에 0.1% 포름산 (v/v); Gradient; Detection UV: 220, 254, 340 nm, ELSD.

[117]

[118] 산성 preparative MPLC (Reprosil)

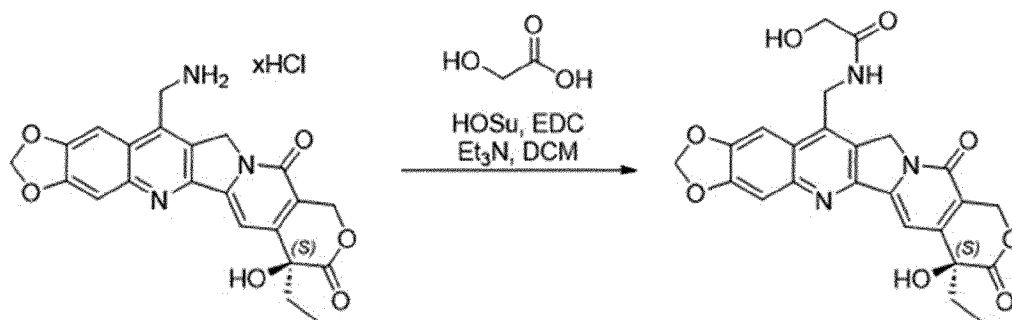
[119] 기기 유형 : Reveleris™ prep MPLC; Column: Dr. Maisch Reprosil C18 150x25 mm, 10 μ); Flow: 40 mL/min; Column temp: room temperature; Eluent A: 물에 0.1% (v/v) 포름산, Eluent B: 아세토니트릴에 0.1% 포름산 (v/v); Gradient; Detection UV : 220, 254, 340 nm, ELSD.

[120]

[121] 실시예 2.1 화학식 1의 캄토테신 유도체의 합성

[122] 글리콜산 (16.7 mg, 0.220 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(25.3 mg, 0.220 mmol) 및 EDCI.HCl (42.2 mg, 0.220 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1 당량의 활성산 용액을 (S)-14-(아미노메틸)-7-에틸-7-하이드록시-10,13-디하이드로-11H-[1,3]디옥솔로[4,5-g]피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-8,11(7H)-디온(화학식 9의 7MAD-MDCPT) 염산염 (91.5 mg, 0.200 mmol) 및 트리에틸아민 (0.056 mL, 0.400 mmol)을 N,N- 디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(Luna10-50)로 정제하여 생성물 분획의 동결 건조 후 회백색 고체를 얻었다. 수율: 58 mg, 60%

[123]



화학식 9

화학식 1

[124] U_AN_ACID: m/z 480.2 [M+H]⁺

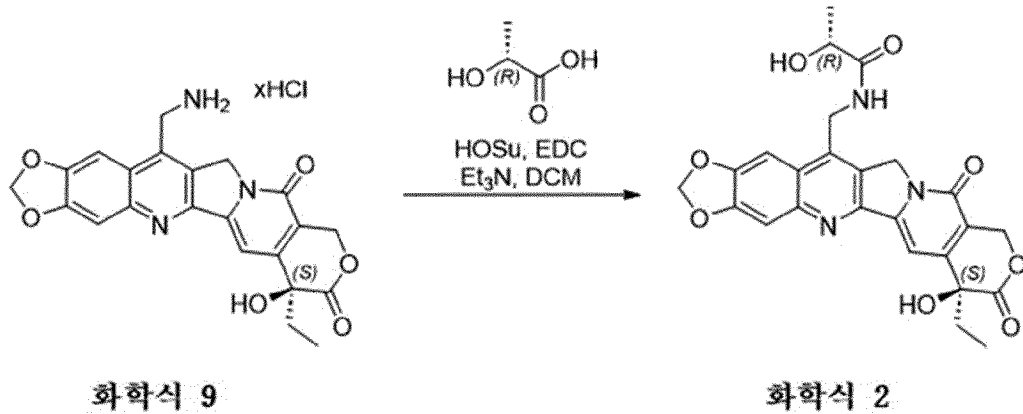
[125] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.58 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.44 - 5.34 (m, 2H), 5.18 - 5.04 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[126]

[127] 실시예 2.2 화학식 2의 캄토테신 유도체의 합성

[128] D-락트산 (15.16 mg, 0.168 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(19.37 mg, 0.168 mmol) 및 EDCI.HCl (32.26 mg, 0.168 mmol) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1당량의 활성산 용액을 7MAD-MDCPT 염산염(70 mg, 0.153 mmol) 및 트리에틸아민 (0.043 mL, 0.306 mmol)을 N,N- 디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(5-40)로 두번 정제하여 생성물 분획의 동결 건조 후 회백색 고체를 얻었다. 수율: 40 mg, 53%

[129]



[130] U_AN_ACID: m/z 494.2 [M+H]⁺

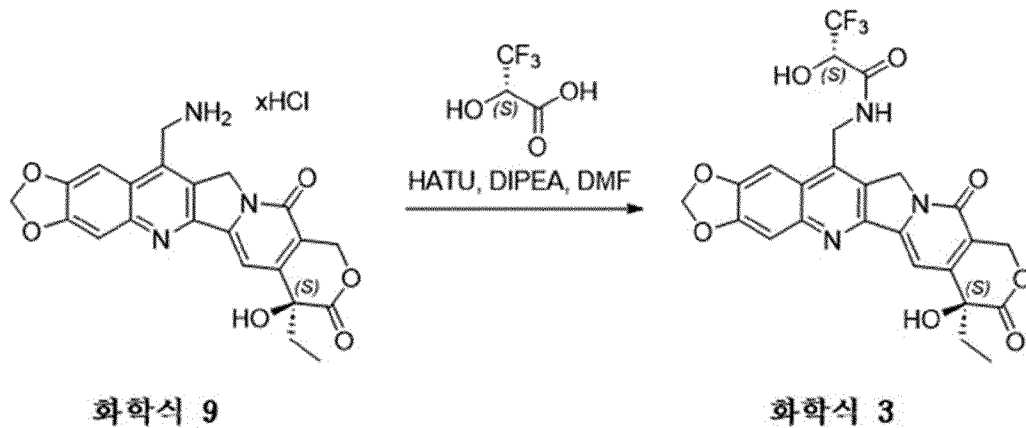
[131] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.29 (s, 2H), 5.59 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 4.71 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 1H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.18 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[132]

[133] 실시예 2.3 화학식 3의 캄토테신 유도체의 합성

[134] (S)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로파노산(17.29 mg, 0.120 mmol)을 2 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해하고 HATU(45.6 mg, 0.120 mmol) 를 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 교반 한 후 7MAD-MDCPT 염산염(45.8 mg, 0.100 mmol) 및 DIPEA (0.069 ml, 0.400 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성 분취용 MPLC(Luna10-50)로 직접 정제하고 생성물 분획물을 동결 건조하여 회백색 고체 로 생성물을 얻었다. 수율: 27 mg, 49%

[135]

[136] U_AN_ACID: m/z 548.2 [M+H]⁺

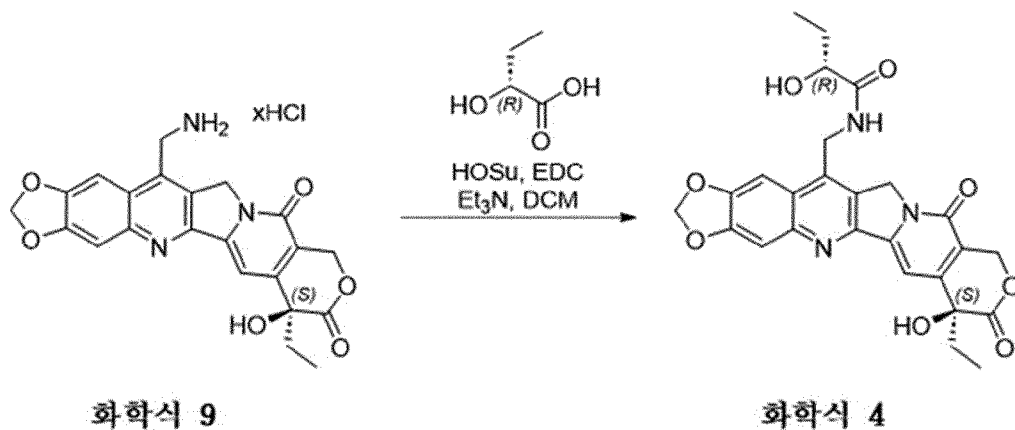
[137] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.30 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.62 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 2H), 5.24 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 19.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.08 - 3.89 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[138]

[139] 실시예 2.4 화학식 4의 캄토테신 유도체의 합성

[140] (R)-2-하이드록시부탄산(11.45 mg, 0.110 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(12.6 mg, 0.110 mmol) 및 EDCI.HCl (21.09 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1당량의 활성산 용액을 7MAD-MDCPT 염산염(45.8 mg, 0.100 mmol) 및 트리ethyl아민 (0.028 mL, 0.200 mmol)을 N,N- 디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(5-40)로 정제하여 생성물 분획의 동결 건조 후 희백색 고체를 얻었다. 수율: 28 mg, 55%

[141]



[142] U_AN_ACID: m/z 508.4 [M+H]⁺

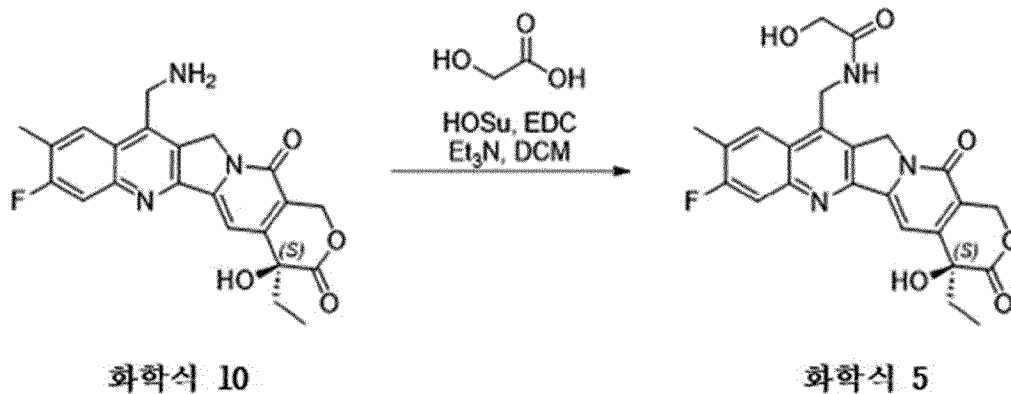
[143] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.57 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 14.0 Hz, 4H), 4.70 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[144]

[145] 실시예 2.5 화학식 5의 캄토테신 유도체의 합성

[146] 글리콜산(8.37 mg, 0.110 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(12.7 mg, 0.110 mmol) 및 EDCI.HCl (21.1 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1당량의 활성산 용액을 (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 (41 mg, 0.100 mmol) 및 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.200 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(5-40)로 정제하여 생성물 분획의 동결건조 후 회백색 고체를 얻었다. 수율: 30 mg, 64%

[147]



[148] U_AN_ACID: m/z 468.4 [M+H]⁺

[149] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.44 (s, 3H), 4.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.79 - 1.98 (m, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

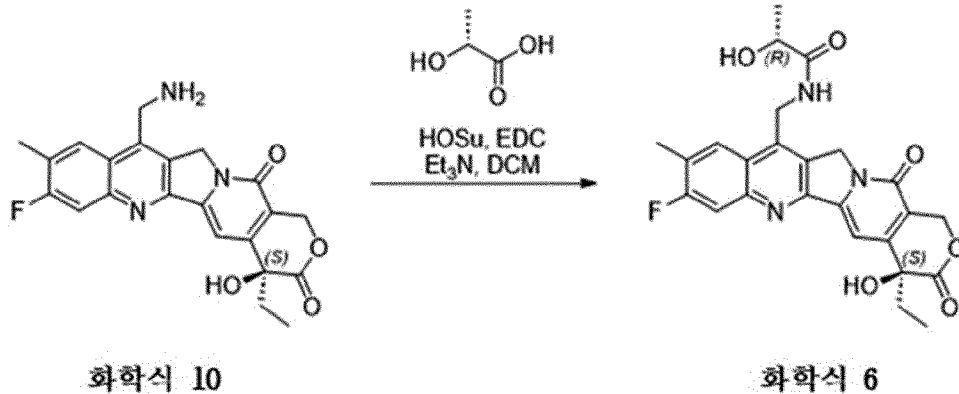
[150]

[151] 실시예 2.6 화학식 6의 캄토테신 유도체의 합성

[152] D-락트산(14.9 mg, 0.165 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(19.0 mg, 0.165 mmol) 및 EDCI.HCl (31.6 mg, 0.165 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1당량의 활성

산 용액을 (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 (61 mg, 0.150 mmol) 및 트리에틸아민 (0.042 mL, 0.300 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(5-40)로 정제하여 생성물 분획의 동결건조 후 회백색 고체를 얻었다. 수율: 37 mg, 51%

[153]

[154] U_AN_ACID: m/z 481.2 [M+H]⁺

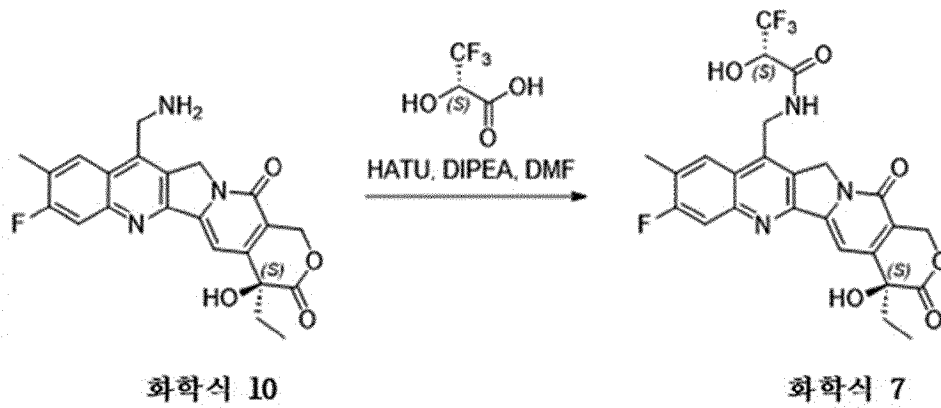
[155] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.56 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.42 (s, 3H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.98 - 1.78 (m, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[156]

[157] 실시예 2.7 화학식 7의 캄토테신 유도체의 합성

[158] (S)-3,3,3-트리플루오로-2-하이드록시프로파노산(20.7 mg, 0.144 mmol)을 2 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해하고 HATU(54.7 mg, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 3분 동안 교반 한 후 (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 및 DIPEA (0.084 mL, 0.480 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 산성 preparative MPLC(Luna10-50)로 직접 정제하고 생성물 분획물을 동결건조하여 회백색 고체로 생성물을 얻었다. 수율: 38 mg, 59%

[159]

[160] U_AN_ACID: m/z 536.2 [M+H]⁺

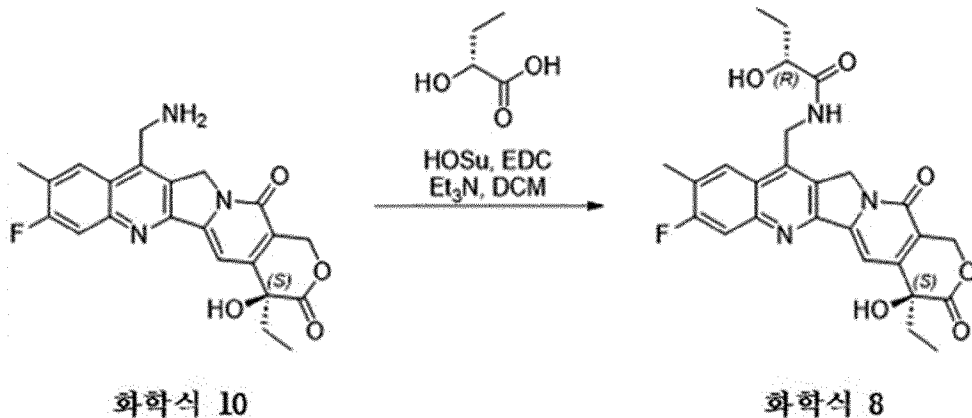
[161] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.48 (d, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.62 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.44 (s, 3H), 4.00 - 3.93 (m, 1H), 3.85 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.98 - 1.79 (m, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[162]

[163] 실시예 2.8 화학식 8의 캄토테신 유도체의 합성

[164] (R)-2-하이드록시부탄산 (11.4 mg, 0.110 mmol)을 0.5 mL의 N,N-디메틸포름아미드에 용해시켰다. HOSu(12.7 mg, 0.110 mmol) 및 EDCI.HCl (21.1 mg, 0.110 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음 1.1당량의 활성산 용액을 (S)-11-(아미노메틸)-4-에틸-8-플루오로-4-하이드록시-9-메틸-1,12-디하이드로-14H-피라노[3',4':6,7]인돌리지노[1,2-b]퀴놀린-3,14(4H)-디온 (41 mg, 0.100 mmol) 및 트리에틸아민 (0.028 mL, 0.200 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.5 mL)에 용해시킨 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMSO에 희석하고 가열하여 투명 용액으로 얻었다. 혼합물을 산성 분취용 MPLC(5-40)로 정제하여 생성물 분획의 동결건조 후 희백색 고체를 얻었다. 수율: 23 mg, 46%

[165]



- [166] U_AN_ACID: m/z 496.4 [M+H]⁺
- [167] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 1.2, 8.3 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.58 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.43 (s, 3H), 4.03 - 3.95 (m, 1H), 3.84 (d, *J* = 5.6 Hz, 3H), 1.97 - 1.78 (m, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 0.87 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).
- [168]
- [169] 실시예 2.9 본 발명에 따른 화합물의 물리화학적 특성
- [170] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물의 LogP, cLogP 및 tPSA(topological polar surface area) 값 등의 물리화학적 특성은 표 1에 기재된 바와 같다.
- [171] [표1]

본 발명에 따른 화합물의 물리화학적 특성

화합물	LogP	cLogP
화학식 1	-0.62	-0.1292
화학식 2	-0.13	0.1798
화학식 3	0.51	1.3438
화학식 4	0.74	1.1228
화학식 5	0.25	0.0376
화학식 6	0.74	0.3466
화학식 7	1.38	1.5106
화학식 8	1.60	1.2896
화학식 9	0.15	0.3680
화학식 10	1.02	0.5348

- [172]
- [173] 실시예 3. 본 발명에 따른 신규 캄토테신 유도체들의 cytotoxicity assay
- [174] 실시예 3.1 in vitro cytotoxicity assay 방법

[175] 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물인 7MAD-MD-CPT(lactic acid)에 대하여, 하기와 같이 *in vitro* cytotoxicity assay를 수행하였다.

[176] 96 well plate에 well당 3000개의 FaDu 세포주를 파종(seeding)하고 항온배양(37°C, 5% CO₂)하였다. 24시간 후, 9개 농도(1000 nM부터 1/5씩 serial dilution)의 약물 100 μ l를 셀에 처리하였다. 이 때, 화학식 2의 화합물인 7MAD-MD-CPT(lactic acid)와 대조군을 각각 처리하였다.

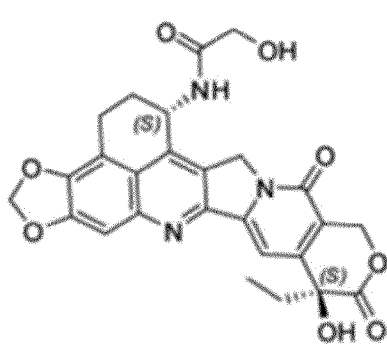
[177] 이후, 3일 동안 항온배양(37°C, 5% CO₂)시켰다. well에 CellTiter-Glo reagent(CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay kit (Promega, G7571)를 사용) 100 μ l씩 추가한 후 파이펫팅해 주었다. 10분 동안 항온배양 (RT)후 luminescence를 측정하였다. 약물농도가 0일 때의 발광 값을 100%로 볼 때, 50%의 발광 값을 나타내는 농도가 IC₅₀값이다.

[178]

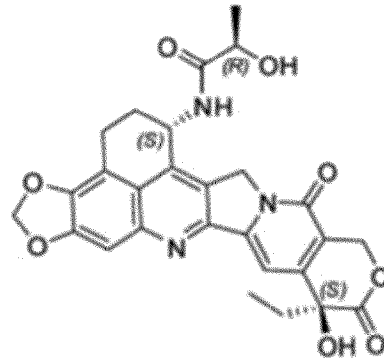
[179] 실시예 3.2 화학식 2 화합물의 cytotoxicity 효능

[180] 본 발명에 따른 화학식 2 화합물의 cytotoxicity assay 결과, 모든 화합물이 매우 우수한 세포사멸 효능, 즉 항암 효능을 나타내었으며, 유사 구조체들인 PBX7014(화학식 13), PBX7016(화학식 14) 및 Dxd (reference)과 비교하였을 때, PBX7014 및 PBX7016과 동등 또는 그보다 낮은 세포독성 효능을 나타내다는 점을 확인하였다(도 2).

[181]



화학식 13 (PBX-7014)



화학식 14 (PBX-7016)

[182]

[183] 실시예 4. 항체-약물 접합체의 제조

[184] 본 발명에 따른 화학식 1 내지 화학식 8의 화합물을 상기 화학식 11의 링커를 통해 트라스투주맙(Trastuzumab), 세톡시맙(Cetuximab), 니모투주맙(Nimotuzumab) 또는 사시투주맙(Sacituzumab)과 접합시켜 본 발명에 따른 화합물을 포함하는 항체-약물 접합체를 제조하고, 이의 항암 효능을 테스트한다.

[185] 상기 항체-약물 접합체의 제조는 다음과 같이 이루어진다.

[186] 트라스투주맙, 세톡시맙, 니모투주맙 또는 사시투주맙을 PD-10 desalting column을 이용하여 Reduction buffer(150 mM NaCl, 50 mM Histidine pH 6.0)로

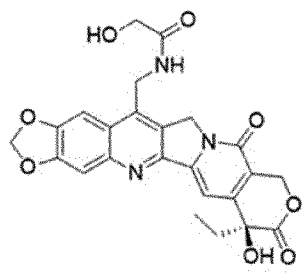
Buffer exchange 후 27.5 μM 의 항체에 825 μM TCEP을 25°C에서 2시간 처리하여 항체의 Disulfide bond를 환원시켰다.

[187] 이후 PD-10 desalting column을 이용하여 여분의 TCEP을 제거하고, 15% DMSO를 포함하는 Reaction buffer (25mM Histidine pH6.0)에서 165 μM 의 화학식 11의 링커를 가지는 화학식 1a 내지 화학식 8a의 약물-링커와 13.8 μM 의 환원된 항체를 25°C에서 1시간 반응하여 conjugation 반응을 진행하였다.

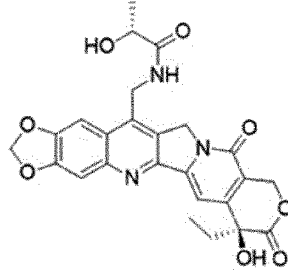
[188] 이때 약물 항체 비율(DAR)은 약 8이다. Conjugation 반응 후 여분의 약물-링커를 PD-10 desalting column을 이용하여 제거하고 최종 항체-약물 접합체를 수득하였다.

청구범위

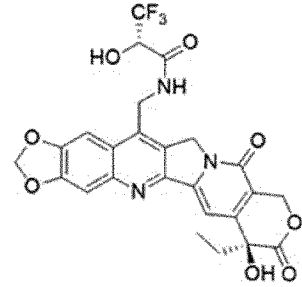
[청구항 1] 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나로 표시되는 화합물, 이의 이성질체, 이의 약제학적 허용염 또는 이의 용매화물:



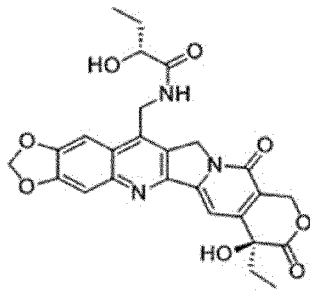
화학식 1



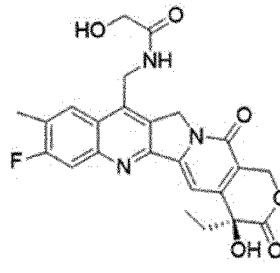
화학식 2



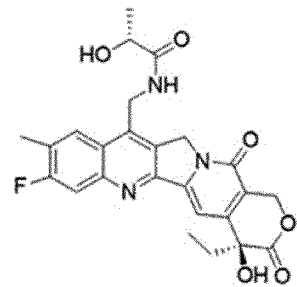
화학식 3



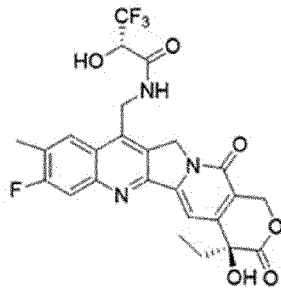
화학식 4



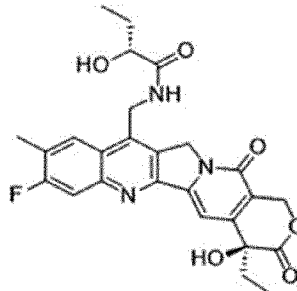
화학식 5



화학식 6



화학식 7



화학식 8

[청구항 2] 제1항에 따른 화학식 1 내지 화학식 8 중 어느 하나의 화합물, 이의 약제학적 허용염, 또는 이의 용매화물을 포함하는 운반체-약물 접합체(Carrier-Drug Conjugate).

[청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 운반체는 항체, 펩타이드, 리피바디, 또는 압타머인 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.

[청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 운반체-약물 접합체는 운반체가 링커를 통해 약물과 접합된 형태인 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 링커는 GGFG 또는 GGYG를 포함하는 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.

[청구항 6] 제3항에 있어서, 상기 운반체는 4-1BB, 5T4, 인테그린 (integrin), 액티빈 (Activin), 아밀로이드 베타(amyloid beta), 안지오프에틴(안지오프에틴 1 또는 2), 안지오프에틴 유사물질3, B세포 성숙화 항원 (B cell maturation antigen, BCMA), B세포 활성화인자 (B-cell activating factor, BAFF), B7-H3, 보체5 (complement 5), CCR4, CCR5, CCL11, CD2, CD3, CD4, CD6, CD11a, CD16A, CD19, CD20, CD22, CD25, CD27, CD28, CD30, CD32B, CD33, CD38, CD40, CD45, CD46, CD47, CD52, CD56, CD62, CD70, CD73, CD74, CD79b, CD80, CD105, CD123, CD154, CD166, CD262, CD278, CD319, CD326, 태아성암항원 (Carcinoembryonic antigen, CEA), CGRP, 클라우딘 18 (Claudin-18), c-Met, CSF-1, CSF-1 수용체, CTLA4, DLL3, EGF 수용체, 혈우병 인자, Fc 수용체, FGF23, 폴레이트 (folate) 수용체, GD2, 글루코코르티코이드 유도 TNF 수용체 (Glucocorticoid-induced TNF receptor, GITR), 글리피칸 3 (Glypican 3), GM-CSF, HER2, HER3, TROP2, 간세포성장인자 (Hepatocyte Growth Factor, HGF), 인터페론 수용체, 인터페론 감마, IgE, IGF-1 수용체, 인터루킨1, 인터루킨2 수용체, 인터루킨4, 인터루킨4 수용체, 인터루킨5, 인터루킨5 수용체, 인터루킨6, 인터루킨6 수용체, 인터루킨8, 인터루킨12/23, 인터루킨13, 인터루킨17A, 인터루킨17수용체A, 인터루킨23, 인터루킨31 수용체, 인터루킨36 수용체, 림프구활성화유전자 3 (Lymphocyte-activation gene 3, LAG3), 라이실 산화효소 유사체 2 (Lysyl oxidase homolog 2, LOXL2), 메소텔린 (Mesothelin), 뮤신1 (Mucin-1), 뮤신16 (Mucin-16), 넵틴4 (Netin-4), 신경성장인자 (Nerve Growth Factor, NGF), OX40, 전구단백질 전환효소 유형9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9, PCSK9), PD-1, PD-L1, 포스포리파제 C (Phospholipase C), RANKL (Receptor activator of nuclear factors kappa B ligand), 티로신-단백질 키나제 막횡단 수용체 (Tyrosine-protein kinase transmembrane receptor, ROR1), 시알산 결합 Ig-유사 렉틴 15 (Sialic acid binding ig-like lectin 15, Siglec-15), 전환성장인자 베타(Transforming growth factor beta, TGFβ), TIGIT (T-cell innunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domain), T세포 면역글로블린 및 뮤신-도메인 함유물질 3 (T cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, Tim-3), 조직인자 (Tissue factor), 조직인자경로억제제 (Tissue factor pathway inhibitor, TFPI), TORP-2, 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF), 흉선 기질상 림포포이에틴 (Thymic stromal lymphopoietin, TSLB), 큰포식세포집락자극인자 (Colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R), 혈관내피세포성장인자 (Vascular endothelial growth factor, VEGF), VEGF 수용체 및 vWF(von Willebrand Factor)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 물질(항원)과 특이적으로 결합하는 항체, 펩타이드, 리피바디, 또는 압타머인 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.

- [청구항 7] 제3항에 있어서, 상기 운반체는 항체인 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 항체는 우렐루맵 (Urelumab), 우토밀루맵 (Utomilumab), 벵텔로비맵 (Bebtelovimab), 아두카누맵 (Aducanumab), 바피네주맵 (Bapinezumab), 크레네주맵 (Crenezumab), 도나네맵 (Donanemab), 간테네루맵 (Gantenerumab), 레카네맵 (Lecanemab), 솔라네주맵 (Solanezumab), 네스바쿠맵 (Nesvacumab), 에비나쿠맵 (Evinacumab), 에놀리투주맵 (Enoblituzumab), 옴부르타맵 (Omburtamab), 벨리무맵 (Belimumab), 이아나루맵 (Ianalumab), 타발루맵 (Tabalumab), 베르틸리무맵 (Bertilimumab), 모가물리주맵 (Mogamulizumab), 레론리맵 (Leronlimab), 시필리주맵 (Siplizumab), 포랄루맵 (Foralumab), 무로모납-CD3(Muromonab-CD3), 오텔릭시주맵 (Otelixizumab), 테플리주맵 (Teplizumab), 이발리주맵 (Ibalizumab), 트레갈리주맵 (Tregalizumab), 자노리무맵 (Zanolimumab), 이톨리주맵 (Itolizumab), 에팔리주맵 (Efalizumab), 이네빌리주맵 (Inebilizumab), 타파시타맵 (Tafasitamab), 토시투모맵 (Tositumomab), 오크렐리주맵(Ocrelizumab), 오파투무맵 (Ofatumumab), 리톡시맵 (Rituximab), 우블리톡시맵 (Ublituximab), 벨투주맵(Veltuzumab), 에프라투주맵 (Epratuzumab), 바실릭시맵 (Basiliximab), 다클리주맵 (Daclizumab), 바르릴루맵 (Varlilumab), 롤리주맵 (Lulizumab), 이라투무맵 (Iratumumab), 린투주맵 (Lintuzumab), 다라투무맵 (Daratumumab), 펠자르타맵 (Felzartamab), 이사톡시맵 (Isatuximab), 메자키타맵(Mezagitamab), 블레셀루맵 (Bleselumab), 다췌투주맵 (Dacetuzumab), 이스칼리맵 (Iscalimab), 루카투무맵 (Lucatumumab), 미타잘리맵 (Mitazalimab), 소티갈리맵 (Sotigalimab), 다피롤리주맵 (Dapirolizumab), 아파미스타맵 (Apamistamab), 리구팔리맵 (Ligufalimab), 마그롤리맵 (Magrolimab), 알렘투주맵 (Alemtuzumab), 크리잔리주맵 (Crizanlizumab), 인클라쿠맵 (Inclacumab), 쿠사투주맵 (Cusatuzumab), 올레클루맵 (Oleclumab), 밀라투주맵 (Milatuzumab), 갈릭시맵 (Galiximab), 카로톡시맵 (Carotuximab), 아데카투무맵 (Adecatumumab), 엠티네주맵 (Eptinezumab), 에레누맵 (Erenumab), 프레마네주맵 (Fremanezumab), 갈카네주맵 (Galcanezumab), 졸베투톡시맵 (Zolbetuximab), 오나르투주맵 (Onartuzumab), 에쿨리주맵 (Eculizumab), 포젤리맵 (Pozelizumab), 라블리주맵 (Ravulizumab), 라크노투주맵 (Lacnotuzumab), 악사틸리맵(Axatilimab), 카비랄리주맵 (Cabiralizumab), 에막투주맵 (Emactuzumab), 이필리무맵 (Ipilimumab), 쿠아본리맵 (Quavonlimab), 트레멜리무맵 (Tremelimumab), 잘리프레리맵 (Zalifrelimab), 세톡시맵(Cetuximab), 데파톡시주맵 (Depatuxizumab), 푸톡시맵 (Futuximab), 임가투주맵 (Imgatuzumab), 마투주맵(Matuzumab), 모드톡시맵 (Modotuximab), 네씨투무맵 (Necitumumab),

니모투주맵 (Nimotuzumab), 파니투무맵(Panitumumab), 토무조톡시맵 (Tomuzotuximab), 잘루투무맵 (Zalutumumab), 바토클리맵(Batoclimab), 니포칼리맵 (Nipocalimab), 로자놀릭시주맵 (Rozanolixizumab), 부로수맵 (Burosumab), 팔레투주맵 (Farletuzumab), 디누톡시맵 (Dinutuximab), 낙시타맵(Naxitamab), 라기필리맵 (Ragifilimab), 김실루맵 (Gimsilumab), 렌질루맵 (Lenzilumab), 마브릴리무맵 (Mavrilimumab), 나밀루맵 (Namilumab), 오티리맵 (Otilimab), 플론마를리맵 (Plonmarlimab), 코드리투주맵 (Codrituzumab), 마르게톡시맵 (Margetuximab), 페르투주맵 (Pertuzumab), 트라스투주맵 (Trastuzumab), 다토포타맵(Datopotamab), 파트리투맵 (Patritumab), 세리반투맵 (Seribantumab), 둘리고투주맵 (Duligotuzumab), 피클라투주맵 (Ficlatuzumab), 릴로투무맵 (Rilotumumab), 알롬필리맵 (Alomfilimab), 아니프롤루맵 (Anifrolumab), 에마팔루맵 (Emapalumab), 리젤리주맵 (Ligelizumab), 오말리주맵 (Omalizumab), 씩수투무맵 (Cixutumumab), 달로투주맵 (Dalotuzumab), 피키투무맵 (Figitumumab), 가니투맵 (Ganitumab), 테프로투무맵(Teprotumumab), 베르메키맵 (Bermekimab), 카나기누맵 (Canakinumab), 게보키주맵 (Gevokizumab), 브리아키누맵 (Briakinumab), 우스테키누맵 (Ustekinumab), 안루킨주맵 (Anrukinzumab), 쨌다키맵 (Cendakimab), 레브리키주맵 (Lebrikizumab), 트랄로키누맵 (Tralokinumab), 브로달루맵 (Brodalumab), 비메키주맵 (Bimekizumab), 익세키주맵 (Ixekezumab), 세쿠기누맵 (Secukinumab), 브라지쿠맵 (Brazikumab), 구셀쿠맵 (Guselkumab), 미리키주맵 (Mirikizumab), 리산키주맵 (Risankizumab), 틸드라키주맵 (Tildrakizumab), 네몰리주맵(Nemolizumab), 임시돌리맵 (Imsidolimab), 스페솔리맵 (Spesolimab), 파스콜리주맵 (Pascolizumab), 두필루맵 (Dupilumab), 데페모키맵 (Depemokimab), 메폴리주맵 (Mepolizumab), 레슬리주맵 (Reslizumab), 벤랄리주맵 (Benralizumab), 클라자키주맵 (Clazakizumab), 올로키주맵 (Olokizumab), 실톡시맵 (Siltuximab), 시루쿠맵 (Sirukumab), 질티베키맵 (Ziltivekimab), 레빌리맵 (Levilimab), 사릴루맵 (Sarilumab), 사트랄리주맵(Satralizumab), 토셀리주맵 (Tocilizumab), 아비투주맵 (Abituzumab), 파베젤리맵 (Favezelimab), 피안리맵 (Fianlimab), 이에라밀리맵 (Ieramilimab), 렐라틀리맵 (Relatlimab), 심투주맵 (Simtuzumab), 아바고보맵 (Abagovomab), 오레고보맵 (Oregovomab), 타네주맵 (Tanezumab), 이브솔리맵 (Ivuxolimab), 로카틴리맵 (Rocatinlimab), 타볼리맵 (Tavolimab), 텔라조를리맵 (Telazorlimab), 본레롤리주맵 (Vonlerolizumab), 알리로쿠맵 (Alirocumab), 보코씨주맵 (Bococizumab), 에브로누씨맵 (Ebronucimab), 에볼로쿠맵 (Evolocumab), 프로보씨맵 (Frovocimab), 온게리씨맵 (Ongericimab), 타폴레씨맵 (Tafolecimab), 도스타를리맵 (Dostarlimab), 발스틸리맵 (Balstilimab), 캄렐리주맵 (Camrelizumab), 쩌미

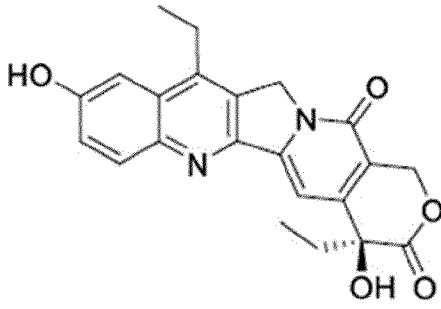
폴리맵 (Cemiplimab), 겹타놀리맵 (Geptanolimab), 니볼루맵 (Nivolumab),
 펌브롤리주맵 (Pembrolizumab), 펜풀리맵 (Penpulimab), 피딜리주맵
 (Pidilizumab), 프롤골리맵 (Prolgolimab), 레티판리맵 (Retifanlimab), 사산
 리맵 (Sasanlimab), 세르플루리맵 (Serplulimab), 신틸리맵 (Sintilimab), 스
 파르탈리주맵 (Spartalizumab), 티슬렐리주맵 (Tislelizumab), 토리팔리
 맵 (Toripalimab), 에자벤리맵 (Ezabenlimab), 짐베렐리맵 (Zimberelimab),
 아테졸리주맵 (Atezolizumab), 아벨루맵 (Avelumab), 코시벨리맵
 (Cosibelimab), 수게말리맵 (Sugemalimab), 두르발루맵 (Durvalumab),
 엔바폴리맵 (Envafohimab), 수브라톡수맵 (Suvratoxumab), 데노수맵
 (Denosumab), 질로베르타맵 (Zilovertamab), 엘로투주맵 (Elotuzumab),
 돔바날리맵 (Domvanalimab), 에티길리맵 (Etigilimab), 오씨페를리맵
 (Ociperlimab), 티라골루맵 (Tiragolumab), 비보스톨리맵 (Vibostolimab),
 수르제비셀리맵 (Surzebiclimab), 코볼리맵 (Cobolimab), 사바톨리맵
 (Sabatolimab), 콘씨주맵 (Concizumab), 마르스타씨맵 (Marstacimab), 아
 달리무맵 (Adalimumab), 골리무맵 (Golimumab), 인플릭시맵 (Infliximab),
 쉐르톨리주맵 (Certolizumab), 코나투무맵 (Conatumumab), 티가투주맵
 (Tigatuzumab), 테제펠루맵 (Tezepelumab), 가티포투주맵 (Gatipotuzumab),
 카비랄리주맵 (Cabiralizumab), 베바씨주맵 (Bevacizumab), 브롤루씨주
 맵 (Brolucizumab), 라니비주맵 (Ranibizumab), 올린바씨맵 (Olinvacimab),
 이크루쿠맵 (Icrucumab), 라무씨루맵 (Ramucirumab), 카프라씨주맵
 (Caplacizumab), 아부릴루맵 (Abrilumab), 에트롤리주맵 (Etrolizumab),
 베돌리주맵 (Vedolizumab), 인테투무맵 (Intetumumab), 나탈리주맵
 (Natalizumab), 오브린다타맵 (Obrindatamab), 엘라나타맵 (Elranatamab),
 린보셀타맵 (Linvoseltamab), 테클리스타맵 (Teclistamab), 엡코리타맵
 (Epcoritamab), 글로피타맵 (Glofitamab), 모수네투주맵 (Mosunetuzumab),
 오드로넥스타맵 (Odronextamab), 플로테투주맵 (Flotetuzumab), 비
 베코타맵 (Vibecotamab), 카투막소맵 (Catumaxomab), 씨비사타맵
 (Cibisatamab), 탈쿠에타맵 (Talquetamab), 우바마타맵 (Ubamatamap),
 엠피자타맵 (Emfizatamap), 블리나투모맵 (Blinatumomab), 아미반타맵
 (Amivantamab), 에미씨주맵 (Emicizumab), 제노쿠투주맵 (Zenocutuzumab),
 자니다타맵 (Zanidatamab), 티블리주맵 (Tibulizumab), 나프투모맵
 (Naptumomab), 벨란타맵 (Belantamab), 피베키맵 (Pivekimab), 프랄루자
 타맵 (Praluzatamab), 콜톡시맵 (Coltuximab), 데닌투주맵 (Denintuzumab),
 론카스톡시맵 (Loncastuximab), 이브리투모맵 (Ibritumomab), 이노투주맵
 (Inotuzumab), 에프라투주맵 (Epratuzumab), 목세투모맵 (Moxetumomab),
 브렌톡시맵 (Brentuximab), 겐투주맵 (Gemtuzumab), 바다스톡시맵
 (Vadastuximab), 로보투주맵 (Lorvotuzumab), 폴라투주맵 (Polatuzumab),
 투사마타맵 (Tusamitamab), 텔리소투주맵 (Telisotuzumab), 로발피투

주맙 (Rovalpituzumab), 데파톡시주맙 (Depatuxizumab), 파를레투주맙 (Farletuzumab), 미르베톡시맙 (Mirvetuximab), 디시타맙 (Disitamab), 아네투맙 (Anetumab), 엔포르투맙 (Enfortumab), 사씨투주맙 고비테칸 (Sacituzumab), 보바릴리주맙(Vobarilizumab), 카도닐리맙 (Cadonilimab), 부달리맙 (Vudalimab), 테보텔리맙 (Tebotelimab), 이보네스씨맙 (Ivonescimab),에르폰릴리맙 (Erfonrilimab), 오조랄리주맙 (Ozoralizumab), 파리시맙 (Faricimab), 바누씨주맙(Vanucizumab) 및 나비씩시주맙 (Navicixizumab)으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 운반체-약물 접합체.

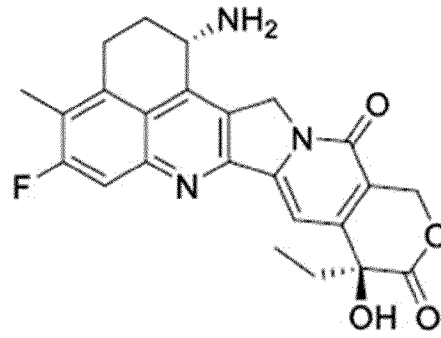
[청구항 9] 제1항에 따른 캄토테신 유도체, 또는 제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 운반체-약물 접합체를 함유하는 암 예방 또는 치료용 약제학적 조성물.

[청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 암은 가성점액종, 간내 담도암, 간모세포종, 간암, 갑상선암, 결장암, 고환암, 골수이형성증후군, 교모세포종, 구강암, 구순암, 균상식육종, 급성골수성백혈병, 급성림프구성백혈병, 기저세포암, 난소상피암, 난소생식세포암, 남성유방암, 뇌암, 뇌하수체선종, 다발성골수종, 담낭암, 담도암, 대장암, 만성골수성백혈병, 만성림프구백혈병, 망막모세포종, 맥락막흑색종, 바터팽대부암, 방광암, 복막암, 부갑상선암, 부신암, 비부비동암, 비소세포폐암, 설암, 성상세포종, 소세포폐암, 소아뇌암, 소아림프종, 소아백혈병, 소장암, 수막종, 식도암, 신경교종, 신우암, 신장암, 심장암, 십이지장암, 악성 연부조직 암, 악성골암, 악성림프종, 악성중피종, 악성흑색종, 안암, 외음부암, 요관암, 요도암, 원발부위불명암, 위림프종, 위암, 위유암종, 위장관간질암, 율름스암, 유방암, 3중 음성 유방암(TNBC), 육종, 음경암, 인두암, 임신용모질환, 자궁경부암, 자궁내막암, 자궁육종, 전립선암, 전이성골암, 전이성뇌암, 종격동암, 직장암, 직장유암종, 질암, 척수암, 청신경초종, 췌장암, 침샘암, 카포시 육종, 파제트병, 편도암, 편평상피세포암, 폐선암, 폐암, 폐편평상피세포암, 피부암, 항문암, 횡문근육종, 후두암, 흉막암, 혈액암, 및 흉선암으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

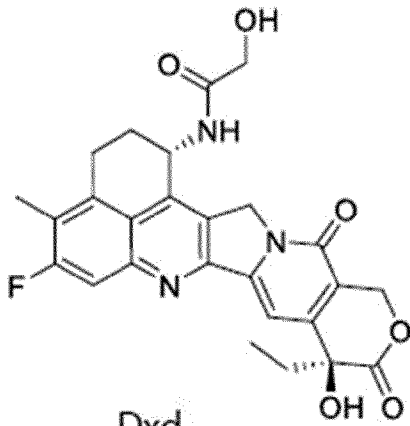
[도1]



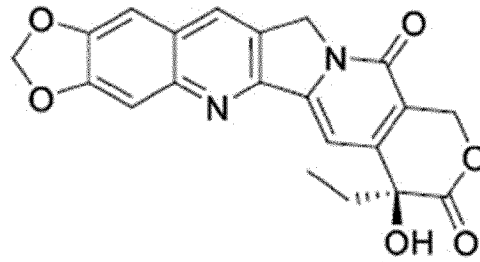
SN-38



Exatecan



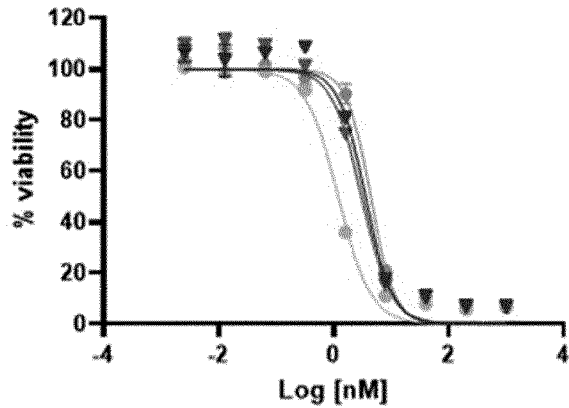
Dxd



FL118

[도2]

FaDu (3days)



- ▼ PBX-7014
- ▼ PBX-7016
- ◆ Dxd
- ★ 7-MAD-MDCPT (lactic acid)

Drug	IC ₅₀ (nM)
PBX-7014	3.562
PBX-7016	3.053
DXd	1.193
7-MAD-MDCPT (lactic acid)	4.37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/013502

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 491/22(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 47/10(2006.01); A61K 47/64(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 491/147(2006.01); C07K 16/28(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal), STN (Registry, Caplus) & keywords: 항암(anticancer), 캄토테신(camptothecin, CPT), 운반체-약물 접합체(carrier-drug conjugate), 제1형 토포이소머라제(topoisomerase-1)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2021-0006362 A (SEATTLE GENETICS, INC.) 18 January 2021 (2021-01-18) See claims 1, 53-90, 111 and 132-140; paragraphs [0490], [0525], [0644]-[0646], [0846] and [0847]; and tables 1b-1d.	1-10
X	KR 10-2022-0027828 A (IMMUNOGEN, INC.) 08 March 2022 (2022-03-08) See claims 1, 25 (first compound), 67, 95 and 114-117; and paragraphs [0851] and [0852].	1-10
A	WO 2021-067861 A1 (SEAGEN INC.) 08 April 2021 (2021-04-08) See entire document.	1-10
A	WO 2022-170971 A1 (MEDILINK THERAPEUTICS (SUZHOU) CO., LTD.) 18 August 2022 (2022-08-18) See entire document.	1-10
A	US 5342947 A (LACKEY, K. et al.) 30 August 1994 (1994-08-30) See entire document.	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 December 2023		Date of mailing of the international search report 18 December 2023
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/013502

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2021-0006362 A	18 January 2021	AR 114473 A1	09 September 2020
		AU 2019-247434 A1	08 October 2020
		BR 112020020466 A2	12 January 2021
		CA 3094313 A1	10 October 2019
		CN 111936169 A	13 November 2020
		EA 202092410 A1	09 February 2021
		EP 3773736 A1	17 February 2021
		EP 3773736 A4	05 January 2022
		IL 277748 A	30 November 2020
		JP 2021-521111 A	26 August 2021
		MA 52669 A	17 February 2021
		MX 2020010458 A	29 January 2021
		SG 11202009527 A	29 October 2020
		TW 202010498 A	16 March 2020
		US 2019-0343828 A1	14 November 2019
		US 2022-0193069 A1	23 June 2022
WO 2019-195665 A1	10 October 2019		
KR 10-2022-0027828 A	08 March 2022	AU 2020-263231 A1	18 November 2021
		CA 3137125 A1	29 October 2020
		CN 113766954 A	07 December 2021
		EP 3958977 A1	02 March 2022
		EP 3958977 B1	13 September 2023
		IL 286846 A	31 October 2021
		JP 2022-529854 A	24 June 2022
		SG 11202110922 QA	28 October 2021
		TW 202106691 A	16 February 2021
		US 11229639 B2	25 January 2022
		US 2021-0077482 A1	18 March 2021
US 2022-0133711 A1	05 May 2022		
WO 2020-219287 A1	29 October 2020		
WO 2021-067861 A1	08 April 2021	AU 2020-356955 A1	14 April 2022
		CA 3152316 A1	08 April 2021
		CN 114929284 A	19 August 2022
		EP 4037717 A1	10 August 2022
		IL 291686 A	01 May 2022
		JP 2022-550851 A	05 December 2022
		KR 10-2022-0079606 A	13 June 2022
		MX 2022003930 A	04 July 2022
WO 2022-170971 A1	18 August 2022	AU 2022-220512 A1	13 July 2023
		CA 3206117 A1	18 August 2022
		CN 115279417 A	01 November 2022
		EP 4257154 A1	11 October 2023
		IL 304804 A	01 September 2023
		KR 10-2023-0145038 A	17 October 2023
TW 202241521 A	01 November 2022		
US 5342947 A	30 August 1994	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C07D 491/22(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C07D 491/22(2006.01); A61K 39/00(2006.01); A61K 47/10(2006.01); A61K 47/64(2017.01); A61K 47/68(2017.01); A61P 35/00(2006.01); C07D 491/147(2006.01); C07K 16/28(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템), STN(Registry, Caplus) & 키워드: 항암(anticancer), 캄토테신(camptothecin, CPT), 운반체-약물 접합체(carrier-drug conjugate), 제1형 토포이소머라제(topoisomerase-1)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2021-0006362 A (시에틀 지네텍스, 인크.) 2021.01.18 청구항 1, 53-90, 111, 132-140; 단락 [0490], [0525], [0644]-[0646], [0846], [0847]; 표 1b-1d	1-10
X	KR 10-2022-0027828 A (이뮤노젠 아이엔씨) 2022.03.08 청구항 1, 25(첫 번째 화합물), 67, 95, 114-117; 단락 [0851], [0852]	1-10
A	WO 2021-067861 A1 (SEAGEN INC.) 2021.04.08 전체 문헌	1-10
A	WO 2022-170971 A1 (MEDILINK THERAPEUTICS (SUZHOU) CO., LTD.) 2022.08.18 전체 문헌	1-10
A	US 5342947 A (LACKEY, K. 등) 1994.08.30 전체 문헌	1-10
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2023년12월15일 (15.12.2023)	2023년12월18일 (18.12.2023)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0006362 A	2021/01/18	AR 114473 A1	2020/09/09
		AU 2019-247434 A1	2020/10/08
		BR 112020020466 A2	2021/01/12
		CA 3094313 A1	2019/10/10
		CN 111936169 A	2020/11/13
		EA 202092410 A1	2021/02/09
		EP 3773736 A1	2021/02/17
		EP 3773736 A4	2022/01/05
		IL 277748 A	2020/11/30
		JP 2021-521111 A	2021/08/26
		MA 52669 A	2021/02/17
		MX 2020010458 A	2021/01/29
		SG 11202009527 A	2020/10/29
		TW 202010498 A	2020/03/16
		US 2019-0343828 A1	2019/11/14
		US 2022-0193069 A1	2022/06/23
WO 2019-195665 A1	2019/10/10		
KR 10-2022-0027828 A	2022/03/08	AU 2020-263231 A1	2021/11/18
		CA 3137125 A1	2020/10/29
		CN 113766954 A	2021/12/07
		EP 3958977 A1	2022/03/02
		EP 3958977 B1	2023/09/13
		IL 286846 A	2021/10/31
		JP 2022-529854 A	2022/06/24
		SG 11202110922 QA	2021/10/28
		TW 202106691 A	2021/02/16
		US 11229639 B2	2022/01/25
		US 2021-0077482 A1	2021/03/18
		US 2022-0133711 A1	2022/05/05
WO 2020-219287 A1	2020/10/29		
WO 2021-067861 A1	2021/04/08	AU 2020-356955 A1	2022/04/14
		CA 3152316 A1	2021/04/08
		CN 114929284 A	2022/08/19
		EP 4037717 A1	2022/08/10
		IL 291686 A	2022/05/01
		JP 2022-550851 A	2022/12/05
		KR 10-2022-0079606 A	2022/06/13
		MX 2022003930 A	2022/07/04
WO 2022-170971 A1	2022/08/18	AU 2022-220512 A1	2023/07/13
		CA 3206117 A1	2022/08/18
		CN 115279417 A	2022/11/01
		EP 4257154 A1	2023/10/11
		IL 304804 A	2023/09/01
		KR 10-2023-0145038 A	2023/10/17
TW 202241521 A	2022/11/01		
US 5342947 A	1994/08/30	없음	