

2021 GRC on Medicinal Chemistry 참석 후기

김 문 환

BiSiChem Co.

E-mail: mhkim@bisichem.com

요약문

2021년 10월 24-28일 미국 Vermont, Mount Snow, Grand Summit에서 GRC (Gordon Research Conference) Med Chem 2021 conference (“Innovations in Drug Discovery to enable Targeted Therapies for Unmet Medical Needs”)가 있었다. GRC conference (www.grc.org)는 여러 분과로 나뉘어 따로 모임을 가지며 1931년부터 시작하여 올해가 90년이 되는 해이다. Medicinal Chemistry division은 작년에는 covid-19로 인하여 취소되었고, 매년 8월에 New Heaven, Colby-Sawyer College에서 진행하였으나 올해는 Mount Snow Resort에서 진행되었다. 이번 학회에는 미국 이외의 8개국 나라를 포함하여 총 200여 명이 참석한 것으로 집계되었다.

Key Words: Medicinal Chemistry, 의약품화학, 신약개발

목 차

1. 주된 발표내용
 - 1.1. 24일 주요내용: Covid-19 치료제
 - 1.2. 25일 주요내용: Immune Therapy, Rare Diseases
 - 1.3. 26일 주요내용: Protein Degradation, Synthetic Technology
 - 1.4. 27일 주요내용: Opioid Crisis, Cryo-EM
 - 1.5. 28일 주요내용: 1st Disclosure of Clinical Candidates
2. 총평

1. 주된 발표내용

이번 학회 5일 기간 동안 저녁과 오전 seminar(점심 후부터 저녁 시간까지는 free time으로 social activity, 즉 요가, art class, escape room game, hiking, wine tasting, beer brewery, poker tutorial, biking, golf 등에 참여하여 networking을 충분히 활용할 것을 권유함)의 주요 topic과 일자 별 주요 내용을 간략하게 정리해 보기로 한다.



(저자는 밑에서 세 번째 줄 가운데 위치함, 그 앞줄 사람이 2021 Chair인 Dr. Popovici-Muller)

1.1. 24일(일) 주요내용

Boston Logan 공항 부근, Embassy Suite Hilton Hotel에서 버스로 3시간 걸려 Mount Snow, 학회장에 도착하자마자 저녁 식사 후부터 학회 program은 시작되었으며 Scripps, Gilead, PTC, Pfizer 에서 발표하는 4개의 강의를 진행되었고 그 내용을 간략히 소개하고자 한다.

저녁 (7:15pm), topic: Small Molecule Antivirals for the Covid-19 Pandemic and Beyond

1) Calibr at Scripps Research: "Optimization of oral & inhaled drug combinations to treat and prevent CoV-2 infections with protease & polymerase inhibitors"

San Diego, Scripps Calibr 연구소의 Dr. Chatterjee는 CoV-2 감염에서의 치료와 예방을 위한 drug repurposing 전략으로 protease와 polymerase 억제제의 병용(oral/inhaled)에 대해 발표하면서, ReFRAME (Repurposing Focused Rescue and Accelerated MEDchem) platform을 소개함. Protease inhibitor로 초기 hit인 PF-835231에서 mCMQ225, kCMP931(PF-835231)로의 lead 화합물의 최적화 과정을 보여주었으며, 최근 임상 2/3 시험에서 oral Covid-19 치료제로 좋은 결과를 보여준 Pfizer의

Covid 치료제 ritonavir (Norvir, 팩스로비드)도 언급이 있었음.

2) Gilead Sciences Inc.: "New Remdesvir formulations for early treatment of respiratory viral infections"

Foster City (CA), Gilead Sciences Inc.의 Dr. Siegel은 Phosphoramidate ester prodrug인 Remdesvir (GS-5734, RNA dependent RNA polymerase, 초기에는 C형 간염, Ebola virus 치료제로 개발) 개발에 관한 History와 Inhale (nebulized) Formulation을 이용한 African Green Monkey Study Data를 발표함. Phase 1a Study 진행 중이며 자사의 Delivery Technology의 전문성을 살려 치료제 개발 중.

(African Green Monkey study, *JMC* 2021, doi: 10.1021/acs.jmedchem.1c00071 참조)

3) PTC Therapeutics: "Emvododstat (PTC299) MOA offers versatility across therapeutic areas, from AML to COVID-19"

Bridgewater (NJ)소재, PTC Ther.의 Dr. Baiazitov는 Pyrimidine Nucleoside Biosynthesis에 관여하는 DHODH (DeHydro Orotate DeHydrogenase) Inhibitor인 PTC 299 (Emvododstat)의 MOA study를 통해서 AML 치료제 (Phase 1b, 2018)로 개발하던 약물을 COVID-19 치료제 (Phase 2/3)로 개발함.

4) Pfizer WRD&M: "Oral Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease for the Treatment of COVID-19"

Cambridge (MA) 소재, Pfizer WRD&M, Dr. Tuttle은 Viral Replication에서 주요한 역할을 하는 Main Protease (Mpro)의 Inhibitor인, PF-7304814는 IV 제제로 임상시험 중이지만, IV 제제에서 Oral 제제로 개발을 위해 PF-7321332를 현재 Ritonavir와 병용 임상(SAD/MAD) 진행 중.

1.2. 25일(월) 주요내용

오전 (9 am), topic: Novel Strategies Targeting Immunotherapies

1) UK, NodThera: "The Identification and Development of Monocyte-specific NLRP3 Inhibitors"

UK, NodThera 회사, Dr. Harrison은 innate immune system에 관여하는 NLRP3 inflammasome inhibitor로, CP-456,773에서, SAR (Structure Activity Relationship) study를 거쳐, ester를 design하고 이의 hydrolysis에 관여하는 esterase 연구 끝에 hCES1 (carboxylesterase) heterozygous mice를 이용하여 compound 22 (isopropyl ester)를 개발함.

2) UK, GSK: "The Design of myeloid-targeted BET-bromodomain inhibitor"

UK, GSK, Dr. Seal은 현재 임상에 있는 I-BET762 화합물의 therapeutic index를 높여 만성질환 치료제로 사용할 목적으로 ESM™ (esterase sensitive motif) technology를 이용, in vitro probe GSK'442를, 그 다음 oral drug-like molecule로 최적화한 뒤, 동물실험을 통해 최종적으로 GSK'699를 개발함.

3) USA, Merck: "Optimization of N-heteroaryl indazole LRRK2 Inhibitors for CNS Drug Discovery"
 Boston (MA), Merck에서 Dr. Logan은 이미 발표(*JMC* 2017, doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b00045)한 바 있는 MLi-2 화합물에서 Structure Biology Group에서의 Crystal 구조와 Computational Approach 도움으로 Potency, Selectivity, PK profile, CNS character를 좀 더 improve한 Bicyclopentane과 hydroxy-THF group을 가지는 compound 17를 소개함.

4) USA, AstraZeneca: "Discovery of AZD0011, an Orally Bioavailable Arginase Inhibitor that Reactivates T-cell Anti-tumor Response"

Waltham (MA), AstraZeneca, Dr. Mlynarski는 immune-oncology에 중요한 역할을 하는 Arginase inhibitor로 boronic acid를 함유하는 cyclic amino acid 유도체로 oral 흡수가 좋은 물질로 최적화하여 compound 20과 이의 prodrug인 AZD0011을 개발하였음.

저녁, topic: Rare & Tropical Diseases Therapeutics

1) USA Sanofi: "Substrate Reduction Therapy with Thienopyridines for the Treatment of Metachromatic Leukodystrophy"

Waltham (MA), Sanofi, 임성택 박사는 metachromatic leukodystrophy (MLD, 변색 백질영양증) 치료제 개발용, ThienoPyridines 모핵을 가지는 물질로, UGT8 (2-hydroxy acyl sphingo-sine 1-beta galactosyl transferase) inhibitor를, substrate reduction therapy 방법으로 oral 제제로 개발을 위해 lipophilicity, metabolic, chemical stability, polarity, basicity, CNS property 등의 SAR study 거쳐 preclinical candidate를 개발함.

2) USA Merck: "Next Generation Oxazolidinone Antibiotics for the Treatment of Tuberculosis"

West Point (PA), Merck, Dr. Crowley는 Merck NTD (New Tropical Disease) 중 TB (Tuberculosis) 치료제에 관하여 발표. Phenotype screening을 거쳐 XDR (extensively drug resistant) TB 치료제로 oxazolidinone 유도체를 개발함. MPS (mitochondria protein synthesis) selectivity를 가지면서 긴 MRT (mean residence time)를 가지는 약물을 개발(MK-7762)하여 임상 준비 중임.

1.3. 26일(화) 주요내용

오전, topic: Harnessing the potential of Ubiquitin Ligases: Targets and Effectors for Protein Degradation

1) Kymera Ther.: "Discovery and characterization of IRAKIMiDs: Degradable Targeting Both IRAK4 and IMiD Substrates for Oncology Indications"

메사추세츠주 소재 PROTAC 개발 회사로 이름 나 있는 Kymera Ther.에서 Dr. Weiss는 IRAK4와 IMiD substrate를 동시에 degrade하는 항암제 개발(KT-413, phase I 2H2021예정)을 발표. Ligand

affinity와 degradation efficiency가 항상 correlation 되지는 않는다는 경험담과 최적화 단계에서의 PK/PD, tumor regression data를 보여줌.

2) AstraZeneca: "Orally Available ER-targeting PROTACs with In Vivo Activity: Conception, Cascade, Construction and Conformational Understanding"

영국 AstraZeneca, Dr. Nissink는 oral ER α target으로 자체 PROTAC toolbox를 활용하여 oral SERD (selective estrogen receptor degrader, AZD98333 혹은 AZD9496)를 E3 ligase binding VHL에 다양한 linker로 연결한 AZ'6421 (AZD9496 응용)의 in vitro, in vivo data를 발표함. Emulsifying drug delivery system을 사용하였고 detail한 formulation은 "NO-comment" 하였음.

(ER degrader review 참조: *Eur JMC*, 2020/ doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112689)

3) Nurix Ther.: "Discovery and Evaluation of small molecule inhibitors of the E3 Ligase Casitas B-lineage Lymphoma B (CBL-B)"

San Francisco (CA) 소재 Nurix Ther Dr. Cohen 발표. CBL-B target으로 HTS screening을 거쳐 intramolecular glue target으로 X-al 구조를 활용하여 SAR을 거쳐 NX-1607을 임상후보물질로 정하고 2021년 9월부터 임상 1상 진행 중.

저녁, topic: Driving Drug Discovery with Synthetic Methods and Technologies

1) GSK: "High-throughput PROTAC Synthesis for Direct, Biological Assaying"

UK GlaxoSmithKline, Dr. Battersby는 PROTAC 합성과 assay를 High-throughput으로 수행하는 방법을 개발, HER2 target으로 E3 ligase의 optimization과 HiBiT assay 실례를 보여 주었음.

2) USA Pfizer: "Advancing Chemical Biology and Drug Discovery through Innovative Chemistry"

Groton (CT) Pfizer, Dr. am Ende는 chemical biology 측면에서 photo affinity, sulfur halide의 유용성, tetrazine의 합성방법과 이의 biological labeling에 사용 가능성에 대해 발표함.

3) U of Toronto: "Synthesis and Functionalization of Cyclopropanes and Cyclobutanes"

Canada, 토론토 대학의 Dr. Rousseaux는 cyclopropane과 cyclobutene의 효율적인 합성법과 약리학적 구조적 유용성에 대해 발표함.

4) USA Merck: "Synthetic Macrocyclic Peptides that Target Protein-Protein Interactions: the Discovery and Early Chemistry Development of a PCSK9 Inhibitor"

Rahway (NJ), Merck의 Dr. Thaisrivongs는 PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) inhibitor인 macrocyclic peptide의 design, synthesis를 solid phase synthesis, solution synthesis, macro-cyclization 등을 발표하고 최종 합성물질에 대한 cynomolgus monkey에서의 LDLc 저하를 발표함.

1.4. 27일(수) 주요내용

오전, topic: Novel Pain and Addiction Therapeutics to Combat the Opioid Crisis

1) Delix Ther. (formerly NIDA): "NIDA's Efforts to Combat the Opioid Crisis"

USA NIDA (National Institute of Drug Addiction), Dr. Rasmussen은 Covid-19와 관련한 drug overdose death 위기에 대해 언급하면서 현재 stimulant 사용과 fentanyl의 과잉 사용이 우려되고 있다고 역설함.

2) Alkermes: "Design and Evaluation of Naltrexone Prodrugs as Long-acting Injectables (LAI) for Treating Addiction"

Waltham (MA) 소재, Alkermes, Dr. Aquila는 Naltrexone 약물의 결점인 수용성, 지속성을 향상시킨 약물로 개발하기 위하여 prodrug 전략인 ester 화합물의 Dimer로 만드는 방법을 고안, 여러 가지 연결 linker를 design하여 releasing 정도와 solubility의 개선을 위해 conformation study와 crystal 구조를 이용해 최적화하고, SD rat에서의 PK를 확인하고 ALK-047을 임상후보물질로 선정함.

3) Astraea Ther.: "Nociceptin Opioid GPCR-targeted Small Molecules for treating the Dual Opioid Crisis of Pain and Addiction"

Mountain View (CA) 소재 Astrea Ther., Dr. Zaveri는 NOP (nociception opioid receptor)의 full agonist, partial agonist에 대해 설명하고 이보다는 NOP-MOP (Mu opioid Receptor) bifunctional agonist가 좋으며 이 두 가지의 balance를 맞추면서 structure-based molecule을 하여 AT-121을 새로운 통증치료제로 개발한 바가 있고 morphine보다 100배 적은 용량으로 효능을 보여 주었음.

4) Pfizer Boulder: "Discovery of Allosteric NTRK1 Inhibitors for the Treatment of Pain"

Boulder (CO, formally Array BioPharma) 소재, Pfizer에서 Dr. Haas 발표. ATP site inhibitor가 pan-Trk inhibitor인 반면에 allosteric site inhibitor로 TrkA selective 억제제 (ARRY-615, urea der.)를 pain 치료제로 개발한 story. HTS에서부터 lead optimization (potency, ADME), structure biology 도움으로 x-ray 구조를 통한 allosteric inhibitor design, synthesis, 3가지(CFA, MIA, CIA) rat pain model에서 검증, human dose prediction을 위하여 blood/plasma partitioning data가 유용하게 사용됨.

저녁, topic: How Cryo-EM Structures Are Enabling Drug Discovery

1) MRC Lab of Molecular Biology: "Progress and Prospects for Cryo-EM in Structural Biology"

UK MRC Lab의 Dr. Richard Henderson는 2017년 cryo-EM technology로 노벨화학상을 미국 (Dr. Joachim Frank), Sweden (Dr. Jacques Dubochet)과 함께 영국 공동 수여자로 전반적인 내용을 강의식으로 발표함.

(*Angew Chem Int Ed.* 2018/ doi: 10.1002/anie.201802731 Nobel Lecture 참조)

2) USA Pfizer: "Application of Cryo-EM for Structure-based Design Against Membrane Protein Targets for Inflammation and Metabolic Disease"

Groton (CT), Pfizer의 한승일 박사는 Inflammation 혹은 metabolic disease 관련 membrane protein target (SLC 1A5, human soluble carrier transporter과 GPAT1, human Glycerol-3-Phosphate Acyl Transferase)을 SBDD (Structure Based Drug Discovery) platform을 이용한 신약개발 적용에 Cryo-EM을 사용함.

3) Genentech: "Structure-based Design of a Novel Series of NaV1.7 Inhibitors Using Cryo-electron Microscopy"

South San Francisco (CA) 소재, Genentech의 Dr. Tellis는 non-addictive 진통제로 NaV1.7 inhibitor를 개발하면서 기존의 GX-936 co-Xal 구조에서 Cryo-EM을 이용한 arylsulfonamide와 acylsulfonamide 유도체의 binding interaction를 관찰해 가면서 최적화를 수행하여 hNav1.7 IC50=9 nM까지 활성을 증대시켰음. 또한 이러한 과정에서 membrane-bound target에서는 membrane interface group의 중요성을 발표함.

1.5. 28일(목) 주요내용

오전, topic: Late-Breaking Topics: First Disclosures of Clinical Candidates

1) iTeos Ther.: "Discovery of Inupadenant, a Novel A2A Receptor Antagonist That Retains Activity in Adenosine-rich Microenvironments"

Belgium 회사인 iTeos Ther.에서 Dr. Steven Van der Plas 발표, ATP-adenosine pathway 관련 하여 tumor growth를 억제하는 novel A2aR antagonist (Parkinson Disease 치료제 Target), "Inupadenant"의 SAR study와 clinical Phase I data(항암제)를 발표함.

2) Cytokinetics: "The Discovery of CK-136, a Selective Cardiac Troponin Activator"

South San Francisco (CA) 소재, Cytokinetics 회사의 Dr. Romero 발표, heart failure 치료제로 선택성이 있는 oral cardiac troponin activator로 High-throughput screening에서부터, lead optimization, therapeutic window를 최적화한 "CK-136" (AMG 594)을 임상 후보 물질로 개발함.

3) USA Lilly: "Discovery and Early Clinical Development of LY3372689, an O-GlcNAcase (OGA) Enzyme Inhibitor"

Indianapolis (IN), Lilly, Dr. Mergott는 O-GlcNAcase (OGA) Enzyme Inhibitor인 LY3372689을 Alzheimer Disease 치료제로 개발, OGA crystal structure를 이용한 최적화 과정을 하였고 tau aggregation을 감소시키는 것을 확인함. Phase I에서 SAD, PK healthy, Enzyme occupancy prediction, PET dose, MAD, 14 days, human PK/PD를 수행하였고 현재 Phase 2 진행 중임.

4) Gilead: "Discovery of GS-4875: a First in Class TPL2 Kinase Inhibitor for Inflammatory Diseases and Beyond"

Burlingame (CA), Gilead Sciences, Dr. Taylor 발표, "GS-4875 (Tilpisertib)", inflammatory bowel disease, NASH 목표로 FIC TPL2 (tumor progression lotus 2) kinase inhibitor 개발, crystal structure를 이용한 최적화 과정에서 metabolite, hERG, CYP profile을 개선하였고 Phase 1a 마치고, ulcerative colitis Phase 2 진행 중.

저녁, Keynote Lecture, Dr. Julian Adams: "From targeted small molecules to targeted Cell Therapies"

Boston 소재, Gamida Cell 회사의 CEO인 Dr. Adams는 MIT (PhD, Organic Chem), Columbia Univ (post-doc), Infinity pharma, millennium pharma (Bortezomib, 2003 FDA승인), Boehringer Ingelheim, Merck를 거친 신약개발의 경력자로 자신의 small molecule 신약개발에서 최근 Cell Therapy 회사를 설립하게 된 동기를 설명하고 NAM (nicotinamide) platform을 이용한 NK cells technology로 GDA-201의 POC와 Non-Hodgkin Lymphoma and Multiple Myeloma 환자에 대한 임상 1상 결과를 발표함.

Poster

Poster session은 총 71건 발표(Oncology, cardio, fibrotic, ocular, immunology, infectious, neuroscience, synthetic methodology 등의 주제)가 4일간 전시되었고 두 group으로 나뉘어 격일로 적어도 한번은 지정된 시간에 poster 옆에서 대기할 것을 요청하였고 분야별 심사를 거쳐 선발된 3명에게 3-minutes talk을 하게 하고, 표창도 있었음. 80건 중 9건의 발표 취소도 있었지만, 참고로 주 최측으로부터 GRC med chem 참가 승인을 받기 위해서는 poster presentation을 신청하면 훨씬 용이함. 저자가 관심있게 본 몇 가지 발표를 소개하고자 한다.

Oncology (14종 발표)

#1: Polypharmacologic approach to relapsed/refractory multiple myeloma: Dual proteasome/HDAC6 inhibition

University of Maryland, Dr. Chan et al., multiple myeloma proteasome inhibitor로 내성을 가진 relapsed/refractory MM 환자에 최근 clinical trial로 bortezomib (proteasome inhibitor)과 ricolinostat (HDAC inhibitor) 병용투여가 보고된 바 있음. Polypharmacologic method인 한 가지 약물로 두 가지 이상의 약리작용을 가지는 경우, synergy 효과와 DDI 감소, 환자의 편의성에 도움을 줄 수 있음. 또한 HDAC6 선택성을 가짐으로 심장독성의 pan-HDAC 억제제보다 장점이 있음.

#8: Design of small molecule STING agonists for delivery by an Antibody-Drug Conjugator for the

treatment of cancer

Cambridge (MA) 소재 Mersana Ther. Dr. Bentley 발표. ADC technology 이용한 tumor micro-environment에 STING agonist를 targeted delivery함으로써 신 항암제 개발, limiting toxicity를 가지는 STING agonist를 ADC 기술을 응용함으로써 원하는 장소에서 신속히 절단되어 효능을 보여줌. (linker 종류, attachment site 등이 중요함.)

#14: BRD9 degradation: Discovery of a potent and selective in vivo tool compound with activity in a Synovial Sarcoma model

Watertown (MA), C4 Therapeutics의 Dr. Nasveschuk 발표. 자체 TORPRDO platform을 이용한 Synovial sarcoma 치료에 효능이 있는 BRD9 BiDAC degrader로 in vivo tool compound 개발함.

Cardio, fibrotic, ocular (1종 발표)

#17: Structure-Kinetics-Relationship study of soluble epoxide hydrolase inhibitors

Michigan State Univ, Dr. Lee 발표, inflammatory, cardiovascular, fibrotic, autoimmune, neuro-degenerative disease 관련 novel target, sEH (soluble Epoxide Hydrolase) inhibitor, computational model을 이용한 inhibitor design으로 slow, tight-binding sEH inhibitor를 개발하여 efficacy를 증대시킬 수 있었음.

Immunology, infectious (18종 발표)

#38: JTE-151, A ROR γ inhibitor beyond anti-inflammatory agent

일본, Tobacco Inc., Dr. Shiozaki 발표, ROR γ inhibitor로 JTE-151의 pancreatic cancer 치료제 개발, in vivo xenograft model에서 좋은 결과를 보여줌.

Neuroscience (10종 발표)

#48: Discovery of a series of potent, selective dual antagonists of the A_{2A} and A_{2B} receptors with multiple SAR vectors explored through novel chemistry and enabling technology

Boston (MA), Merck & Co. Inc., Dr. Brill 발표, cancer 치료제, Vapourtec R-series reactor 사용한 SAR study, metabolic stability improvement.

Synthetic methodology (23종 발표)

#61: Towards universal druggability with Helicon™ peptides

Cambridge (MA), FogPharma, Dr. La 발표, macrocyclic stapled peptides (Helicon peptides) 이 용한 cytosolic entry, protease metabolism 개선하여 b-catenin target, oncology 약물을 개발함.



(좌: T-shirt & Booklet for 2021 GRC, 우: Grand Summit Resort, Vermont)

2. 총평

이번 학회는 최근 치료제 신약개발에 대한 주요 topic(전임상/임상 물질 중심)과 신약개발에 관한 new technology 소개, 또 앞으로의 medicinal chemist들이 가야 할 방향도 제시해 준 것처럼 보였다. 기억에 남는 강연은 마지막 날의 "Cell Therapy"로 전에는 Small Molecule의 SAR과 Lead Optimization을 중심으로 논의되던 Med Chem Content가 이제는 Chemical Biology, Immunology 쪽으로도 관심을 가져야 한다는 것을 시사하는 것으로 보였다.

Covid-19의 여파로 미국 이외의 나라에서의 참석자가 매우 적었으나 오히려 Boston 근교의 많은 신설 biotech 회사에서의 참여도가 높아 신선하고 또, 젊은 층의 연구자들이 많이 모인 것이 새로운 변화로 보였다. 마지막 날 저녁에는 미국 동부의 맛집 명물인 Lobster 요리가 제공되었고, Cocktail Party 장에서는 밤 늦게까지 친구들과 담소를 나눌 수 있는 기회가 주어졌다. 특별히 이번 학회 구두 발표자 중에 Sanofi(임성택 박사), Pfizer(한성일 박사)에서 20년 이상 근무해 오신 두 분의 한국 출신 신약개발자의 훌륭한 강연을 들으면서 한국의 위상이 높게 올라간 큰 자부심을 느낄 수 있었다.

The views and opinions expressed by its writers do not necessarily reflect those of the Biological Research Information

김문환(2021). 2021 GRC on Medicinal Chemistry 참석 후기. BRIC View 2021-C10.
Available from <https://www.ibric.org/myboard/read.php?Board=report&id=3941> (Nov 30, 2021)

Email: member@ibric.org