



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110461366 A

(43)申请公布日 2019.11.15

(21)申请号 201880010614.4

(22)申请日 2018.02.08

(30)优先权数据

1702031.4 2017.02.08 GB

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.07

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/053162 2018.02.08

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/146188 EN 2018.08.16

(71)申请人 免疫医疗有限公司

地址 英国剑桥郡

(72)发明人 帕特丘斯·亨德里克斯·科内利

斯·瓦·贝克尔

(74)专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283

代理人 薛琦

(51)Int.Cl.

A61K 47/68(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

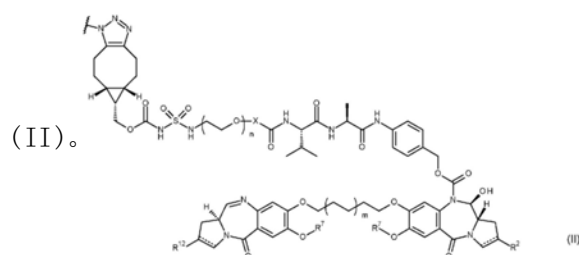
权利要求书6页 说明书99页 附图7页

(54)发明名称

吡咯并苯并二氮杂萘-抗体缀合物

(57)摘要

本发明公开了一种式(I)的缀合物:Ab-(DL)<sub>p</sub>,其中:Ab是抗体或抗体的活性片段;DL为



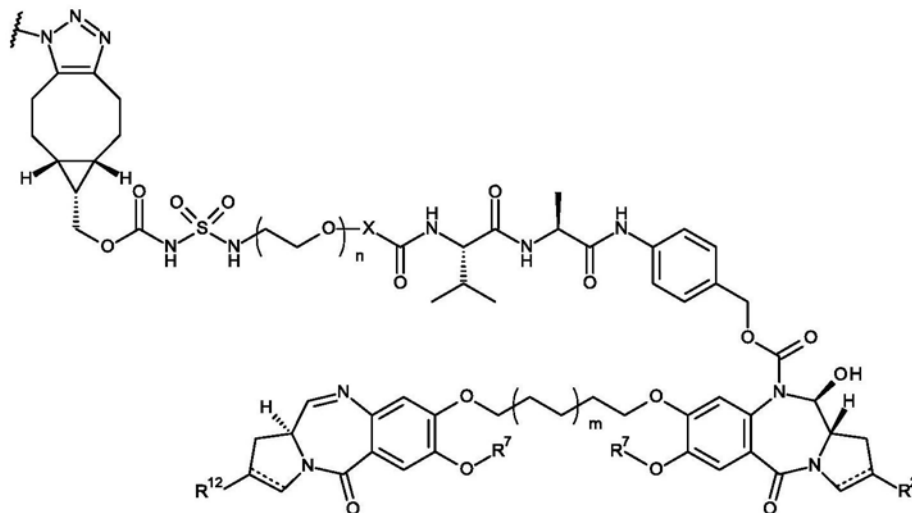
1. 一种式 (I) 的缀合物:

Ab- (DL)<sub>p</sub> (I)

其中:

Ab是抗体或抗体的活性片段;

DL为



其中:

X选自包括以下的组:单键、-CH<sub>2</sub>-和-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-;

n为1至8;

m为0或1;

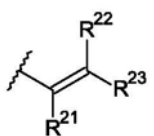
R<sup>7</sup>为甲基或苯基;

当C2与C3之间存在双键时,R<sup>2</sup>选自由以下组成的组:

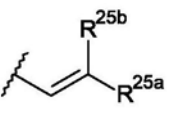
(ia) C<sub>5-10</sub>芳基,其任选地被一个或多个选自包括以下的组的取代基取代:卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>杂环基以及双-氧基-C<sub>1-3</sub>亚烷基;

(ib) C<sub>1-5</sub>饱和的脂族烷基;

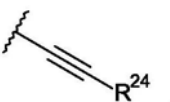
(ic) C<sub>3-6</sub>饱和的环烷基;

(id)  其中R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>中的每一个独立地选自H、C<sub>1-3</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、

C<sub>2-3</sub>炔基和环丙基,其中所述R<sup>2</sup>基团中碳原子的总数不超过5;

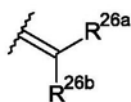
(ie)  其中R<sup>25a</sup>和R<sup>25b</sup>中的一个为H并且另一个选自:苯基,所述苯基任选地

被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基;以及

(if)  其中R<sup>24</sup>选自:H;C<sub>1-3</sub>饱和烷基;C<sub>2-3</sub>烯基;C<sub>2-3</sub>炔基;环丙基;苯基,所述

苯基任选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基;

当C2与C3之间存在单键时,R<sup>2</sup>为



其中 $R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 独立地选自H、F、 $C_{1-4}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基,所述烷基和烯基任

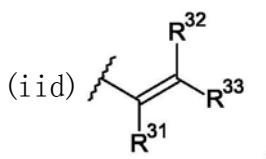
选地被选自 $C_{1-4}$ 烷基酰氨基和 $C_{1-4}$ 烷基酯的基团取代;或,当 $R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 中的一个为H时,另一个选自腈和 $C_{1-4}$ 烷基酯;

当 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在双键时, $R^{12}$ 选自由以下组成的组:

(ia)  $C_{5-10}$ 芳基,其任选地被一个或多个选自包括以下的组的取代基取代:卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 杂环基以及双-氧基- $C_{1-3}$ 亚烷基;

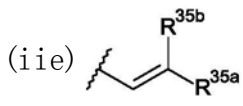
(iib)  $C_{1-5}$ 饱和的脂族烷基;

(iic)  $C_{3-6}$ 饱和的环烷基;



其中 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 和 $R^{33}$ 中的每一个独立地选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、

$C_{2-3}$ 炔基和环丙基,其中 $R^{12}$ 基团中碳原子的总数不超过5;



其中 $R^{35a}$ 和 $R^{35b}$ 中的一个为H并且另一个选自:苯基,所述苯基任选地

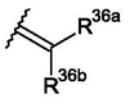
被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基;以及



其中 $R^{24}$ 选自:H;  $C_{1-3}$ 饱和烷基;  $C_{2-3}$ 烯基;  $C_{2-3}$ 炔基;环丙基;苯基,所述

苯基任选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基;

当 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在单键时, $R^{12}$ 为



其中 $R^{36a}$ 和 $R^{36b}$ 独立地选自H、F、 $C_{1-4}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基,所述烷基和烯基任选

地被选自 $C_{1-4}$ 烷基酰氨基和 $C_{1-4}$ 烷基酯的基团取代;或,当 $R^{36a}$ 和 $R^{36b}$ 中的一个为H时,另一个选自腈和 $C_{1-4}$ 烷基酯;

并且p为1至8。

2. 根据权利要求1所述的缀合物,其中X为单键。

3. 根据权利要求1所述的缀合物,其中X为 $-CH_2-$ 。

4. 根据权利要求1所述的缀合物,其中X为 $-C_2H_4-$ 。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的缀合物,其中n为1至4。

6. 根据权利要求5所述的缀合物,其中n为1。

7. 根据权利要求5所述的缀合物,其中n为2。

8. 根据权利要求5所述的缀合物,其中n为4。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物,其中在C2与C3之间存在双键,并且 $R^2$ 为 $C_{5-7}$ 芳基。

10. 根据权利要求9所述的缀合物,其中 $R^2$ 为苯基。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物,其中在C2与C3之间存在双键,并且 $R^2$ 为

C<sub>8-10</sub>芳基。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的缀合物, 其中R<sup>2</sup>携带一至三个取代基。

13. 根据权利要求9至12中任一项所述的缀合物, 其中所述取代基选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉代和甲基-苯硫基。

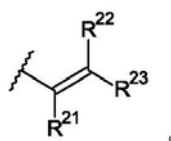
14. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在双键, 并且R<sup>2</sup>为C<sub>1-5</sub>饱和的脂族烷基。

15. 根据权利要求14所述的缀合物, 其中R<sup>2</sup>为甲基、乙基或丙基。

16. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在双键, 并且R<sup>2</sup>为C<sub>3-6</sub>饱和环烷基。

17. 根据权利要求16所述的缀合物, 其中R<sup>2</sup>为环丙基。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在双键, 并且R<sup>2</sup>为下式的基团:



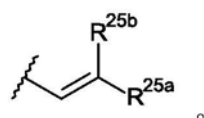
19. 根据权利要求18所述的缀合物, 其中所述R<sup>2</sup>基团中碳原子的总数不超过4。

20. 根据权利要求19所述的缀合物, 其中所述R<sup>2</sup>基团中碳原子的总数不超过3。

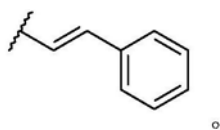
21. 根据权利要求18至20中任一项所述的缀合物, 其中R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>中的一个为H, 并且其他两个基团选自H、C<sub>1-3</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、C<sub>2-3</sub>炔基以及环丙基。

22. 根据权利要求18至20中任一项所述的缀合物, 其中R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>中的两个为H, 并且另一个基团选自H、C<sub>1-3</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、C<sub>2-3</sub>炔基以及环丙基。

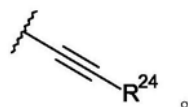
23. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在双键, 并且R<sup>2</sup>为下式的基团:



24. 根据权利要求23所述的缀合物, 其中R<sup>2</sup>为以下基团:



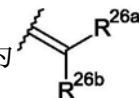
25. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在双键, 并且R<sup>2</sup>为下式的基团:



26. 根据权利要求25所述的缀合物, 其中R<sup>24</sup>选自H、甲基、乙基、乙烯基以及乙炔基。

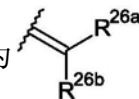
27. 根据权利要求26所述的缀合物, 其中R<sup>24</sup>选自H和甲基。

28. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在单键, R<sup>2</sup>为



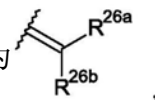
并且 $R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 均为H。

29. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在单键,  $R^2$ 为



并且 $R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 均为甲基。

30. 根据权利要求1至8中任一项所述的缀合物, 其中在C2与C3之间存在单键,  $R^2$ 为



$R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 中的一个为H, 并且另一个选自 $C_{1-4}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基, 所述烷基和烯基是任选取代的。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为 $C_{5-7}$ 芳基。

32. 根据权利要求31所述的缀合物, 其中 $R^{12}$ 为苯基。

33. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为 $C_{8-10}$ 芳基。

34. 根据权利要求31至33中任一项所述的缀合物, 其中 $R^{12}$ 携带一至三个取代基。

35. 根据权利要求31至34中任一项所述的缀合物, 其中所述取代基选自甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉代和甲基-苯硫基。

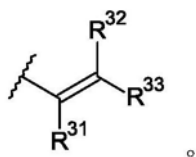
36. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为 $C_{1-5}$ 饱和的脂族烷基。

37. 根据权利要求36所述的缀合物, 其中 $R^{12}$ 为甲基、乙基或丙基。

38. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为 $C_{3-6}$ 饱和环烷基。

39. 根据权利要求38所述的缀合物, 其中 $R^{12}$ 为环丙基。

40. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为下式的基团:



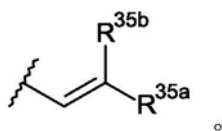
41. 根据权利要求40所述的缀合物, 其中所述 $R^{12}$ 基团中碳原子的总数不超过4。

42. 根据权利要求41所述的缀合物, 其中所述 $R^{12}$ 基团中碳原子的总数不超过3。

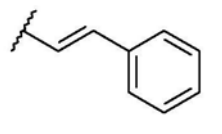
43. 根据权利要求40至42中任一项所述的缀合物, 其中 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 和 $R^{33}$ 中的一个为H, 并且其他两个基团选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基以及环丙基。

44. 根据权利要求40至42中任一项所述的缀合物, 其中 $R^{31}$ 、 $R^{32}$ 和 $R^{33}$ 中的两个为H, 并且另一个基团选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基以及环丙基。

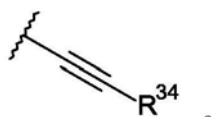
45. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物, 其中在C2'与C3'之间存在双键, 并且 $R^{12}$ 为下式的基团:



46. 根据权利要求45所述的缀合物,其中 $R^{12}$ 为以下基团:



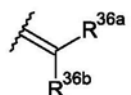
47. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物,其中在 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在双键,并且 $R^{12}$ 为下式的基团:



48. 根据权利要求47所述的缀合物,其中 $R^{34}$ 选自H、甲基、乙基、乙烯基以及乙炔基。

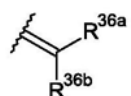
49. 根据权利要求48所述的缀合物,其中 $R^{34}$ 选自H和甲基。

50. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物,其中在 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在单键, $R^{12}$ 为



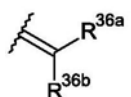
并且 $R^{36a}$ 和 $R^{36b}$ 均为H。

51. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物,其中在 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在单键, $R^{12}$ 为



并且 $R^{36a}$ 和 $R^{36b}$ 均为甲基。

52. 根据权利要求1至30中任一项所述的缀合物,其中在 $C2'$ 与 $C3'$ 之间存在单键, $R^{12}$ 为



$R^{36a}$ 和 $R^{36b}$ 中的一个为H,并且另一个选自 $C_{1-4}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基,所述烷基和烯基是任选取代的。

53. 根据权利要求1至52中任一项所述的缀合物,其中所述抗体或抗体片段是肿瘤-相关抗原的抗体或抗体片段。

54. 根据权利要求1至53中任一项所述的缀合物,其中所述抗体是人源化的、去免疫化的或表面重构的抗体。

55. 根据权利要求1至54中任一项所述的缀合物,其中在所述抗体上没有未缀合的叠氮基团。

56. 根据权利要求1至55中任一项所述的缀合物,其中p为1、2、3或4。

57. 一种组合物,其包含如权利要求1至56中任一项所限定的抗体-药物缀合化合物的混合物,其中所述抗体-药物缀合化合物的混合物中每种抗体的平均药物负载量为约1至约8。

58. 根据权利要求1至56中任一项所述的缀合物,其在使用中。

59. 根据权利要求1至56中任一项所述的缀合物,其在使用受试者的增殖性疾病中使用。

60. 根据权利要求59所述的缀合物,其中所述疾病是癌症。

61. 一种药物组合物,其包含根据权利要求1至56中任一项所述的缀合物以及药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。

62. 根据权利要求61所述的药物组合物,其还包含治疗有效量的化学治疗剂。

63. 根据权利要求1至56中任一项所述的缀合物在制备用于治疗受试者的增殖性疾病的药物中的用途。

64. 一种治疗癌症的方法,其包括向患者施用根据权利要求62所述的药物组合物。

65. 根据权利要求64所述的方法,其中将化学治疗剂与所述缀合物组合地施用给所述患者。

## 吡咯并苯并二氮杂草-抗体缀合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年2月8日提交的GB1702031.4的权益。

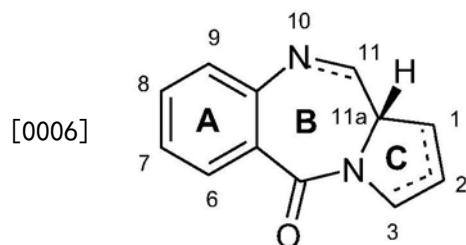
## 技术领域

[0003] 本发明涉及吡咯并苯并二氮杂草 (PBD), 其具有呈连向抗体的接头的形式的不稳定保护基团。

## 背景技术

[0004] 吡咯并苯并二氮杂草

[0005] 一些吡咯并苯并二氮杂草 (PBD) 具有识别和结合特异性DNA序列的能力; 优选的序列是PuGpu。第一PBD抗肿瘤抗生素, 安曲霉素 (anthramycin), 发现于1965年 (Leimgruber等, J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795 (1965); Leimgruber等, J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793 (1965))。自那以后, 已报道了许多天然存在的PBD, 并且已开发了用于各种类似物的10种以上的合成路线 (Thurston等, Chem. Rev. 1994, 433-465 (1994); Antonow, D. 和 Thurston, D. E., Chem. Rev. 2011 111 (4), 2815-2864)。家族成员包括修道院霉素 (abbeymycin) (Hochlowski等, J. Antibiotics, 40, 145-148 (1987))、契卡霉素 (chicamycin) (Konishi等, J. Antibiotics, 37, 200-206 (1984))、DC-81 (日本专利58-180 487; Thurston等, Chem. Brit., 26, 767-772 (1990); Bose等, Tetrahedron, 48, 751-758 (1992))、甲基氨基霉素 (Kuminoto等, J. Antibiotics, 33, 665-667 (1980))、新茴霉素A和B (Takeuchi等, J. Antibiotics, 29, 93-96 (1976))、porothramycin (Tsunakawa等, J. Antibiotics, 41, 1366-1373 (1988))、prothracarcin (Shimizu等, J. Antibiotics, 29, 2492-2503 (1982); Langley和Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97 (1987))、西班牙米星 (DC-102) (Hara等, J. Antibiotics, 41, 702-704 (1988); Itoh等, J. Antibiotics, 41, 1281-1284 (1988))、矛霉素 (sibiromycin) (Leber等, J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993 (1988)) 以及托马霉素 (tomamycin) (Arima等, J. Antibiotics, 25, 437-444 (1972))。PBD具有以下通式结构:

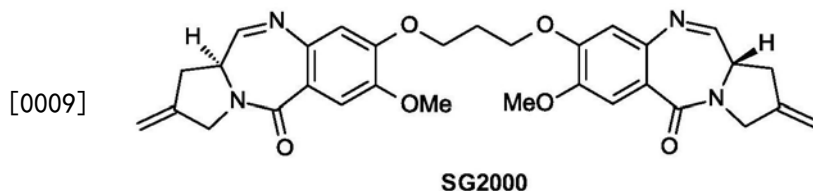


[0007] 它们的不同之处在于其芳香族A环和吡咯并C环两者中的取代基的数目、类型和位置以及C环的饱和度。在B环中, 在N10-C11位置处存在亚胺 (N=C)、甲醇胺 (NH-CH (OH)) 或甲醇胺甲基醚 (NH-CH (OMe)), 所述N10-C11位置为负责烷基化DNA的亲电中心。所有已知的天然产物在手性C11a位置处具有 (S)-构型, 当从C环朝向A环观察时, 所述位置为其提供右手扭转。这给予它们适当的三维形状, 用于与B型DNA的小沟的同螺旋性 (isohelicity), 从而



导致在结合位点处的滑动配合 (snug fit) (Kohn, 在 *Antibiotics III* 中, Springer-Verlag, New York, 第3-11页 (1975); Hurley 和 Needham-VanDevanter, *Acc. Chem. Res.*, 19, 230-237 (1986))。它们在小沟中形成加合物的能力使得它们能够干扰DNA加工, 因此使其具有作为抗肿瘤剂的用途。

[0008] 一种特别有利的吡咯并苯并二氮杂萘化合物被Gregson等 (*Chem. Commun.* 1999, 797-798) 描述为化合物1, 并且被Gregson等 (*J. Med. Chem.* 2001, 44, 1161-1174) 描述为化合物4a。此化合物, 也称为SG2000, 在下文示出:



[0010] WO 2007/085930描述了具有用于连接至细胞结合剂(如抗体)的接头基团的二聚体PBD化合物的制备。接头存在于连接二聚体的单体PBD单元的桥中。

[0011] 具有用于连接至细胞结合剂(如抗体)的接头基团的二聚体PBD化合物描述于WO2011/130598中。这些化合物中的接头连接于可用的N10位置中的一个, 并且通常因酶对接头基团的作用而被切割。

[0012] 抗体-药物缀合物

[0013] 已经建立抗体疗法以用于靶向治疗患有癌症、免疫和血管生成病症的患者 (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357)。抗体-药物缀合物 (ADC) (即免疫缀合物) 在癌症治疗中用于局部递送细胞毒性剂或细胞生长抑制剂 (即用于杀死或抑制肿瘤细胞的药物) 的用途将药物部分靶向递送至肿瘤, 并在其中进行细胞内积累, 而系统施用这些未经缀合的药物试剂可能导致对正常细胞的不可接受的毒性水平 (Xie等 (2006) *Expert Opin. Biol. Ther.* 6 (3) :281-291; Kovtun等 (2006) *Cancer Res.* 66 (6) :3214-3121; Law等 (2006) *Cancer Res.* 66 (4) :2328-2337; Wu等 (2005) *Nature Biotech.* 23 (9) :1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15 (9) :1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail等 (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos和Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614)。

[0014] 由此试图以最低的毒性达到最大的功效。设计和改进ADC的努力重点放在了单克隆抗体 (mAb) 的选择性以及药物作用机制、药物连接、药物/抗体比率 (负载量) 和药物释放特性上 (Junutula等, 2008b *Nature Biotech.*, 26 (8) :925-932; Dornan等 (2009) *Blood* 114 (13) :2721-2729; US 7521541; US 7723485; WO2009/052249; McDonagh (2006) *Protein Eng. Design&Sel.* 19 (7) :299-307; Doronina等 (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124; Erickson等 (2006) *Cancer Res.* 66 (8) :1-8; Sanderson等 (2005) *Clin. Cancer Res.* 11:843-852; Jeffrey等 (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett等 (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063-7070)。药物部分可通过包括微管蛋白结合、DNA结合、蛋白酶体和/或拓扑异构酶抑制的机制赋予它们的细胞毒性和细胞生长抑制作用。一些细胞毒性药物在缀合至大型抗体或蛋白质受体配体时倾向于失活或活性减小。

[0015] 本发明人已经开发了具有用于与细胞结合剂形成PBD缀合物且具体地讲PBD抗体缀合物的连接基团的特定PBD二聚体。

## 发明内容

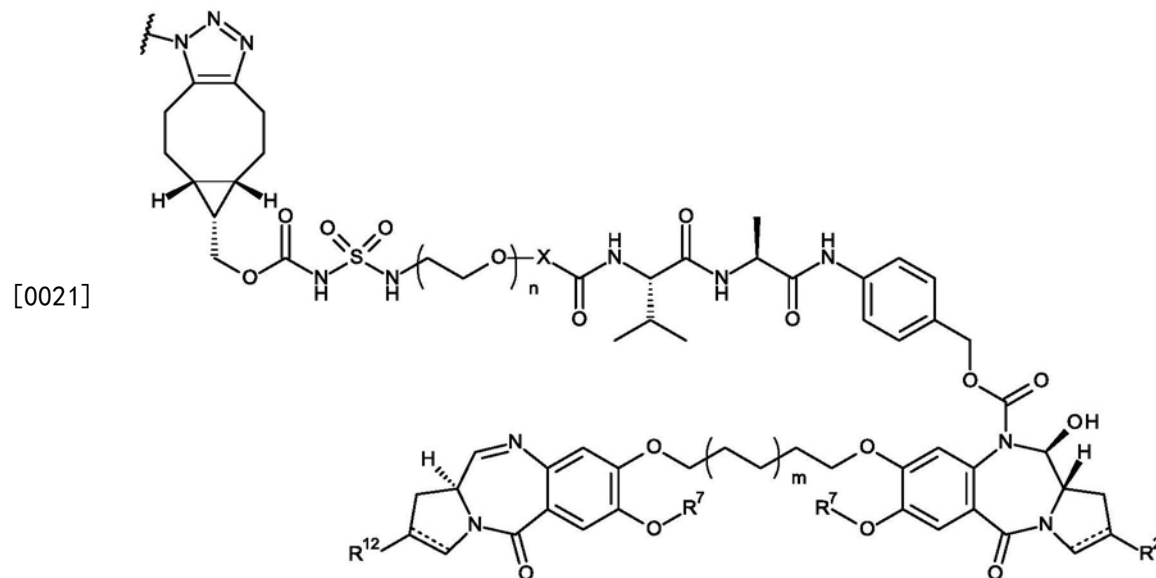
[0016] 本发明的第一方面提供了一种式(I)的缀合物：

[0017]  $Ab-(DL)_p$  (I)

[0018] 其中：

[0019] Ab是抗体或其活性片段；

[0020] DL为



[0022] 其中：

[0023] X选自包括以下的组：单键、 $-CH_2-$ 和 $-C_2H_4-$ ；

[0024] n为1至8；

[0025] m为0或1；

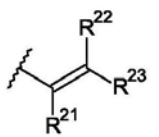
[0026]  $R^7$ 为甲基或苯基；

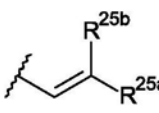
[0027] 当C2与C3之间存在双键时， $R^2$ 选自由以下组成的组：

[0028] (ia)  $C_{5-10}$ 芳基，其任选地被一个或多个选自包括以下的组的取代基取代：卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、 $C_{1-7}$ 烷基、 $C_{3-7}$ 杂环基以及双-氧基- $C_{1-3}$ 亚烷基；

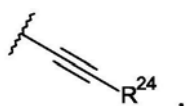
[0029] (ib)  $C_{1-5}$ 饱和的脂族烷基；

[0030] (ic)  $C_{3-6}$ 饱和的环烷基；

[0031] (id)  其中 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 中的每一个独立地选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基和环丙基，其中所述 $R^{12}$ 基团中碳原子的总数不超过5；

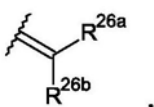
[0032] (ie)  其中 $R^{25a}$ 和 $R^{25b}$ 中的一个为H并且另一个选自：苯基，所述苯基任

选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；以及苯硫基；以及

[0033] (if)  其中R<sup>24</sup>选自：H；C<sub>1-3</sub>饱和烷基；C<sub>2-3</sub>烯基；C<sub>2-3</sub>炔基；环丙基；苯基，

所述苯基任选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；以及苯硫基；

[0034] 当C2与C3之间存在单键时，R<sup>2</sup>为

[0035]  其中R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>独立地选自H、F、C<sub>1-4</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基，所述烷基和烯

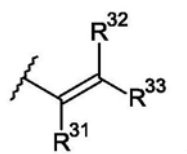
基任选地被选自C<sub>1-4</sub>烷基酰氨基和C<sub>1-4</sub>烷基酯的基团取代；或，当R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>中的一个为H时，另一个选自腈和C<sub>1-4</sub>烷基酯；

[0036] 当C2'与C3'之间存在双键时，R<sup>12</sup>选自由以下组成的组：

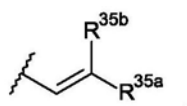
[0037] (ia) C<sub>5-10</sub>芳基，其任选地被一个或多个选自包括以下的组的取代基取代：卤素、硝基、氰基、醚、羧基、酯、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>杂环基以及双-氧基-C<sub>1-3</sub>亚烷基；

[0038] (ib) C<sub>1-5</sub>饱和的脂族烷基；

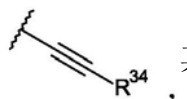
[0039] (ic) C<sub>3-6</sub>饱和的环烷基；

[0040] (id)  其中R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>和R<sup>33</sup>中的每一个独立地选自H、C<sub>1-3</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯

基、C<sub>2-3</sub>炔基和环丙基，其中所述R<sup>12</sup>基团中碳原子的总数不超过5；

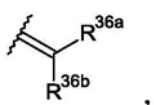
[0041] (ie)  其中R<sup>35a</sup>和R<sup>35b</sup>中的一个为H并且另一个选自：苯基，所述苯基任

选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；以及苯硫基；以及

[0042] (if)  其中R<sup>24</sup>选自：H；C<sub>1-3</sub>饱和烷基；C<sub>2-3</sub>烯基；C<sub>2-3</sub>炔基；环丙基；苯基，

所述苯基任选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代；吡啶基；以及苯硫基；

[0043] 当C2'与C3'之间存在单键时，R<sup>12</sup>为

[0044]  其中R<sup>36a</sup>和R<sup>36b</sup>独立地选自H、F、C<sub>1-4</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基，所述烷基和烯

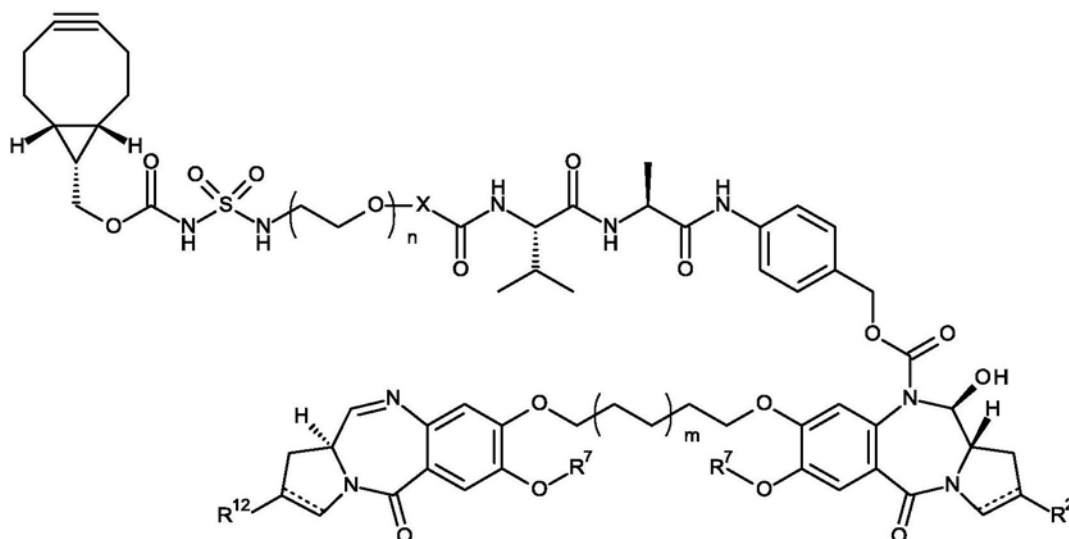
基任选地被选自C<sub>1-4</sub>烷基酰氨基和C<sub>1-4</sub>烷基酯的基团取代；或，当R<sup>36a</sup>和R<sup>36b</sup>中的一个为H时，另一个选自腈和C<sub>1-4</sub>烷基酯；

[0045] 并且p为1至8。

[0046] 已发现这些缀合物与不含磺酰氨基部分的类似缀合物相比表现出良好的活性和惊人的耐受性。

[0047] 本发明的另一方面是一种药物接头或下式：

[0048]



[0049] 其中基团如在本发明的第一方面中那样进行定义。

### 附图说明

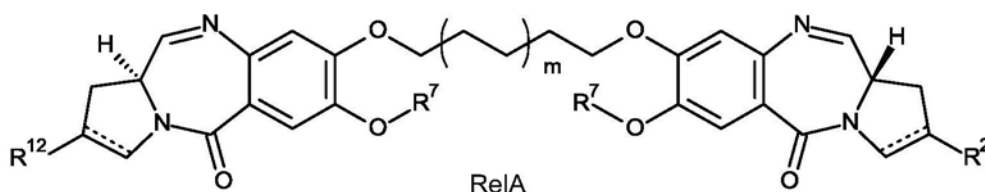
- [0050] 图1示出根据本发明的缀合物与相关抗原的结合；  
 [0051] 图2示出缀合物的体内功效；  
 [0052] 图3示出缀合物的体内功效；  
 [0053] 图4示出缀合物的体内功效；  
 [0054] 图5示出缀合物对源自患者的异种移植物的体内功效；  
 [0055] 图6示出缀合物的体外细胞毒性；  
 [0056] 图7示出缀合物的体内功效；  
 [0057] 图8示出缀合物的体外细胞毒性；  
 [0058] 图9示出缀合物的体内功效；  
 [0059] 图10示出缀合物的体内抗肿瘤活性。

### 具体实施方式

[0060] 本发明提供了一种PBD二聚体,其具有通过N10位置连接在与如下文定义的抗体缀合的PBD部分中的一个上的接头。

[0061] 本发明适用于将PBD化合物提供至受试者的优选部位。缀合物允许不保留接头的任何部分的活性PBD化合物的释放。不存在可能影响PBD化合物的反应性的残留。因此,式(I)的缀合物将释放化合物RelA:

[0062]



[0063] 本发明中的PBD二聚体与抗体之间的特定连接优选是细胞外稳定的。在运输或递送到细胞中之前,抗体-药物缀合物(ADC)优选是稳定的且保持完整,即抗体保持与药物部分连接。接头在靶细胞外部是稳定的并且可在细胞内部以某一有效速率切割。有效的接头

将：(i) 维持抗体的特异性结合特性；(ii) 允许缀合物或药物部分的细胞内递送；(iii) 保持稳定和完整，即不被切割，直到缀合物已递送或运输至其靶位点；并且(iv) 维持PBD药物部分的细胞毒性、细胞杀伤作用或细胞生长抑制作用。ADC的稳定性可通过标准分析技术测量，如质谱、HPLC和分离/分析技术LC/MS。

[0064] 通过酶(如组织蛋白酶)在连接基团，特别是缬氨酸-丙氨酸二肽部分上的作用实现式Re1A的化合物在式(I)的缀合物的期望活化位点处的递送。

[0065] 定义

[0066] 取代基

[0067] 如本文所用的短语“任选取代的”涉及可为未取代的或可为取代的亲本基团。

[0068] 除非另外指明，否则如本文所用的术语“取代的”涉及携带一个或多个取代基的亲本基团。术语“取代基”在本文中以常规意义使用并且是指共价连接至亲本基团或在适当时候与亲本基团融合的化学部分。熟知广泛多种取代基，并且还熟知其形成以及引入多种亲本基团中的方法。

[0069] 以下更详细地描述取代基的实例。

[0070] C<sub>1-12</sub>烷基：如本文所用的术语“C<sub>1-12</sub>烷基”涉及通过从具有1至12个碳原子的烃化合物的碳原子处移除氢原子获得的一价部分，其可以是脂族或脂环族的，并且可以是饱和或不饱和的(例如部分不饱和的、完全不饱和的)。如本文所用的术语“C<sub>1-4</sub>烷基”涉及通过从具有1至4个碳原子的烃化合物的碳原子处移除氢原子获得的一价部分，其可以是脂族或脂环族的，并且可以是饱和或不饱和的(例如部分不饱和的、完全不饱和的)。因此，术语“烷基”包括以下论述的亚类烯基、炔基、环烷基等。

[0071] 饱和烷基的实例包括但不限于甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、丙基(C<sub>3</sub>)、丁基(C<sub>4</sub>)、戊基(C<sub>5</sub>)、己基(C<sub>6</sub>)以及庚基(C<sub>7</sub>)。

[0072] 饱和的直链烷基的实例包括但不限于甲基(C<sub>1</sub>)、乙基(C<sub>2</sub>)、正丙基(C<sub>3</sub>)、正丁基(C<sub>4</sub>)、正戊基(戊基)(C<sub>5</sub>)、正己基(C<sub>6</sub>)以及正庚基(C<sub>7</sub>)。

[0073] 饱和的支链烷基的实例包括异丙基(C<sub>3</sub>)、异丁基(C<sub>4</sub>)、仲丁基(C<sub>4</sub>)、叔丁基(C<sub>4</sub>)、异戊基(C<sub>5</sub>)以及新戊基(C<sub>5</sub>)。

[0074] C<sub>2-12</sub>烯基：如本文所用的术语“C<sub>2-12</sub>烯基”涉及具有一个或多个碳-碳双键的烷基。

[0075] 不饱和烯基的实例包括但不限于乙烯基(乙烯基，-CH=CH<sub>2</sub>)、1-丙烯基(-CH=CH-CH<sub>3</sub>)、2-丙烯基(烯丙基，-CH-CH=CH<sub>2</sub>)、异丙烯基(1-甲基乙烯基，-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>)、丁烯基(C<sub>4</sub>)、戊烯基(C<sub>5</sub>)以及己烯基(C<sub>6</sub>)。

[0076] C<sub>2-12</sub>炔基：如本文所用的术语“C<sub>2-12</sub>炔基”涉及具有一个或多个碳-碳三键的烷基。

[0077] 不饱和炔基的实例包括但不限于乙炔基(-C≡CH)和2-丙炔基(炔丙基，-CH<sub>2</sub>-C≡CH)。

[0078] C<sub>3-12</sub>环烷基：如本文所用的术语“C<sub>3-12</sub>环烷基”涉及也是环基的烷基；即，通过从环状烃(碳环)化合物的脂环环原子处移除氢原子获得的一价部分，所述部分具有3至7个碳原子，包括3至7个环原子。

[0079] 环烷基的实例包括但不限于衍生自以下的环烷基：

[0080] 饱和的单环烃化合物：

[0081] 环丙烷(C<sub>3</sub>)、环丁烷(C<sub>4</sub>)、环戊烷(C<sub>5</sub>)、环己烷(C<sub>6</sub>)、环庚烷(C<sub>7</sub>)、甲基环丙烷(C<sub>4</sub>)、

二甲基环丙烷 (C<sub>5</sub>)、甲基环丁烷 (C<sub>5</sub>)、二甲基环丁烷 (C<sub>6</sub>)、甲基环戊烷 (C<sub>6</sub>)、二甲基环戊烷 (C<sub>7</sub>) 以及甲基环己烷 (C<sub>7</sub>)；

[0082] 不饱和的单环烃化合物：

[0083] 环丙烯 (C<sub>3</sub>)、环丁烯 (C<sub>4</sub>)、环戊烯 (C<sub>5</sub>)、环己烯 (C<sub>6</sub>)、甲基环丙烯 (C<sub>4</sub>)、二甲基环丙烯 (C<sub>5</sub>)、甲基环丁烯 (C<sub>5</sub>)、二甲基环丁烯 (C<sub>6</sub>)、甲基环戊烯 (C<sub>6</sub>)、二甲基环戊烯 (C<sub>7</sub>) 以及甲基环己烯 (C<sub>7</sub>)；以及

[0084] 饱和的多环烃化合物：

[0085] 降莰烷 (norcarane) (C<sub>7</sub>)、降蒎烷 (norpinane) (C<sub>7</sub>)、降莰烷 (norbornane) (C<sub>7</sub>)。

[0086] C<sub>3-20</sub>杂环基：如本文所用的术语“C<sub>3-20</sub>杂环基”涉及通过从杂环化合物的环原子处移除氢原子获得的一价部分，所述部分具有3至20个环原子，其中1至10个为环杂原子。优选地，各环均具有3至7个环原子，其中1至4个环原子为环杂原子。

[0087] 在上下文中，前缀（例如C<sub>3-20</sub>、C<sub>3-7</sub>、C<sub>5-6</sub>等）表示环原子的数目或环原子的数目的范围，无论为碳原子或杂原子。例如，如本文所用的术语“C<sub>5-6</sub>杂环基”涉及具有5或6个环原子的杂环基。

[0088] 单环杂环基的实例包括但不限于衍生自以下的杂环基：

[0089] N<sub>1</sub>：氮丙啶 (C<sub>3</sub>)、氮杂环丁烷 (C<sub>4</sub>)、吡咯烷 (四氢吡咯) (C<sub>5</sub>)、吡咯啉（例如，3-吡咯啉、2,5-二氢吡咯) (C<sub>5</sub>)、2H-吡咯或3H-吡咯（异吡咯、异唑) (C<sub>5</sub>)、哌啶 (C<sub>6</sub>)、二氢吡啶 (C<sub>6</sub>)、四氢吡啶 (C<sub>6</sub>)、吡庚因 (C<sub>7</sub>)；

[0090] O<sub>1</sub>：环氧乙烷 (C<sub>3</sub>)、氧杂环丁烷 (C<sub>4</sub>)、氧杂环戊烷 (四氢呋喃) (C<sub>5</sub>)、氧杂环戊二烯 (oxole) (二氢呋喃) (C<sub>5</sub>)、噁烷 (四氢吡喃) (C<sub>6</sub>)、二氢吡喃 (C<sub>6</sub>)、吡喃 (C<sub>6</sub>)、氧杂环庚三烯 (C<sub>7</sub>)；

[0091] S<sub>1</sub>：硫杂丙环 (thiirane) (C<sub>3</sub>)、硫杂环丁烷 (thietane) (C<sub>4</sub>)、硫杂环戊烷 (thiolane) (四氢噻吩) (C<sub>5</sub>)、噻烷 (四氢噻喃) (C<sub>6</sub>)、硫杂环庚烷 (thiepane) (C<sub>7</sub>)；

[0092] O<sub>2</sub>：二氧戊环 (C<sub>5</sub>)、二氧杂环己环 (C<sub>6</sub>) 和二氧杂环庚烷 (C<sub>7</sub>)；

[0093] O<sub>3</sub>：三噁烷 (C<sub>6</sub>)；

[0094] N<sub>2</sub>：咪唑烷 (C<sub>5</sub>)、吡唑烷 (二氮杂环戊烷 (diazolidine)) (C<sub>5</sub>)、咪唑啉 (C<sub>5</sub>)、吡唑啉 (二氢吡唑) (C<sub>5</sub>)、哌嗪 (C<sub>6</sub>)；

[0095] N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>：四氢噁唑 (C<sub>5</sub>)、二氢噁唑 (C<sub>5</sub>)、四氢异噁唑 (C<sub>5</sub>)、二氢异噁唑 (C<sub>5</sub>)、吗啉 (C<sub>6</sub>)、四氢噁嗪 (C<sub>6</sub>)、二氢噁嗪 (C<sub>6</sub>)、噁嗪 (C<sub>6</sub>)；

[0096] N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：噻唑啉 (C<sub>5</sub>)、噻唑烷 (C<sub>5</sub>)、硫代吗啉 (C<sub>6</sub>)；

[0097] N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>：噁二嗪 (C<sub>6</sub>)；

[0098] O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：氧硫杂环戊二烯 (oxathiole) (C<sub>5</sub>) 和氧硫杂环己烷 (oxathiane) (噻噁烷) (C<sub>6</sub>)；以及，

[0099] N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>：噁噻嗪 (C<sub>6</sub>)。

[0100] 取代的单环杂环基的实例包括衍生自呈环状形式的糖类的杂环基，所述糖类例如呋喃糖 (C<sub>5</sub>)，如阿拉伯呋喃糖、来苏呋喃糖、核呋喃糖和木呋喃糖；以及吡喃糖 (C<sub>6</sub>)，如阿洛吡喃糖 (allopentopyranose)、阿卓吡喃糖 (altropentopyranose)、葡萄吡喃糖、甘露吡喃糖、古洛吡喃糖 (gulopentopyranose)、艾杜吡喃糖 (idopentopyranose)、半乳吡喃糖以及太洛吡喃糖 (talopentopyranose)。

[0101] C<sub>5-20</sub>芳基:如本文所用的术语“C<sub>5-20</sub>芳基”涉及通过从芳族化合物的芳族环原子处移除氢原子获得的一价部分,所述部分具有3至20个环原子。如本文所用的术语“C<sub>5-7</sub>芳基”涉及通过从芳族化合物的芳族环原子处移除氢原子获得的一价部分,所述部分具有5至7个环原子并且如本文所用的术语“C<sub>5-10</sub>芳基”涉及通过从芳族化合物的芳族环原子处移除氢原子获得的一价部分,所述部分具有5至10个环原子。优选地,每个环具有5至7个环原子。

[0102] 在上下文中,前缀(例如C<sub>3-20</sub>、C<sub>5-7</sub>、C<sub>5-6</sub>、C<sub>5-10</sub>等)表示环原子的数目或环原子的数目的范围,无论为碳原子或杂原子。例如,如本文所用的术语“C<sub>5-6</sub>芳基”涉及具有5或6个环原子的芳基。

[0103] 环原子可以是全部碳原子,如在“碳芳基”中。

[0104] 碳芳基的实例包括但不限于衍生自苯(即苯基)(C<sub>6</sub>)、萘(C<sub>10</sub>)、蒽(azulene)(C<sub>10</sub>)、蒽(C<sub>14</sub>)、菲(C<sub>14</sub>)、蔡并蔡(C<sub>18</sub>)以及嵌二蔡(C<sub>16</sub>)的那些。

[0105] 包括其中至少一个为芳环的稠环的芳基的实例包括但不限于衍生自茚满(例如2,3-二氢-1H-茚)(C<sub>9</sub>)、茚(C<sub>9</sub>)、异茚(C<sub>9</sub>)、四氢化萘(1,2,3,4-四氢萘(C<sub>10</sub>))、二氢茚(C<sub>12</sub>)、茱(C<sub>13</sub>)、非那烯(phenalene)(C<sub>13</sub>)、醋菲(acephenanthrene)(C<sub>15</sub>)以及醋蒽(aceanthrene)(C<sub>16</sub>)的基团。

[0106] 另选地,环原子可包括一个或多个杂原子,如在“杂芳基”中。单环杂芳基的实例包括但不限于衍生自以下的那些:

[0107] N<sub>1</sub>:吡咯(唑)(C<sub>5</sub>)、吡啶(吡嗪)(C<sub>6</sub>);

[0108] O<sub>1</sub>:呋喃(氧杂环戊二烯)(C<sub>5</sub>);

[0109] S<sub>1</sub>:噻吩(硫醇)(C<sub>5</sub>);

[0110] N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>:噁唑(C<sub>5</sub>)、异噁唑(C<sub>5</sub>)、异噁嗪(C<sub>6</sub>);

[0111] N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>:噁二唑(呋咱)(C<sub>5</sub>);

[0112] N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>:噁三唑(C<sub>5</sub>);

[0113] N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>:噻唑(C<sub>5</sub>)、异噻唑(C<sub>5</sub>);

[0114] N<sub>2</sub>:咪唑(1,3-二唑)(C<sub>5</sub>)、吡唑(1,2-二唑)(C<sub>5</sub>)、哒嗪(1,2-二嗪)(C<sub>6</sub>)、嘧啶(1,3-二嗪)(C<sub>6</sub>) (例如,胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶)、吡嗪(1,4-二嗪)(C<sub>6</sub>);

[0115] N<sub>3</sub>:三唑(C<sub>5</sub>)、三嗪(C<sub>6</sub>);以及,

[0116] N<sub>4</sub>:四唑(C<sub>5</sub>)。

[0117] 包含稠环的杂芳基的实例包括但不限于:

[0118] C<sub>9</sub>(具有2个稠环),其衍生自苯并呋喃(O<sub>1</sub>)、异苯并呋喃(O<sub>1</sub>)、吲哚(N<sub>1</sub>)、异吲哚(N<sub>1</sub>)、中氮茚(N<sub>1</sub>)、吲哚啉(N<sub>1</sub>)、异吲哚啉(N<sub>1</sub>)、嘌呤(N<sub>4</sub>) (例如,腺嘌呤、鸟嘌呤)、苯并咪唑(N<sub>2</sub>)、吲唑(N<sub>2</sub>)、苯并噁唑(N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)、苯并异噁唑(N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)、苯并二噁茂(O<sub>2</sub>)、苯并呋咱(N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>)、苯并三唑(N<sub>3</sub>)、苯并硫代呋喃(S<sub>1</sub>)、苯并噻唑(N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>)、苯并噻二唑(N<sub>2</sub>S);

[0119] C<sub>10</sub>(具有2个稠环),其衍生自苯并吡喃(O<sub>1</sub>)、异苯并吡喃(O<sub>1</sub>)、苯并二氢吡喃(O<sub>1</sub>)、异苯并二氢吡喃(O<sub>1</sub>)、苯并噁烷(O<sub>2</sub>)、喹啉(N<sub>1</sub>)、异喹啉(N<sub>1</sub>)、喹嗪(N<sub>1</sub>)、苯并噁嗪(N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)、苯并二嗪(N<sub>2</sub>)、吡啶并吡啶(N<sub>2</sub>)、喹喔啉(N<sub>2</sub>)、喹唑啉(N<sub>2</sub>)、噌啉(N<sub>2</sub>)、酞嗪(N<sub>2</sub>)、二氮杂萘(N<sub>2</sub>)、蝶啶(N<sub>4</sub>);

[0120] C<sub>11</sub>(具有2个稠环),其衍生自苯并二氮杂草(N<sub>2</sub>);

[0121] C<sub>13</sub>(具有3个稠环),其衍生自咔唑(N<sub>1</sub>)、二苯并呋喃(O<sub>1</sub>)、二苯并噻吩(S<sub>1</sub>)、咔啉

(N<sub>2</sub>)、萘嵌间二氮杂苯(N<sub>2</sub>)、吡啶并吡啶(N<sub>2</sub>)；以及，

[0122] C<sub>14</sub>(具有3个稠环)，其衍生自吡啶(N<sub>1</sub>)、咕吨(O<sub>1</sub>)、噻吨(S<sub>1</sub>)、二苯并对二噻英(oxanthrene)(O<sub>2</sub>)、氧硫杂蒽(O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>)、吩嗪(N<sub>2</sub>)、吩噻嗪(N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>)、吩噻嗪(N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>)、噻蒽(S<sub>2</sub>)、菲啶(N<sub>1</sub>)、菲咯啉(N<sub>2</sub>)、吩嗪(N<sub>2</sub>)。

[0123] 无论单独或为另一取代基的一部分的以上基团均可自身任选被一个或多个选自自身及以下列出的其他取代基的基团取代。

[0124] 卤素：-F、-Cl、-Br和-I。

[0125] 羟基：-OH。

[0126] 醚：-OR，其中R是醚取代基，例如，C<sub>1-7</sub>烷基(也称为C<sub>1-7</sub>烷氧基，以下进行讨论)、C<sub>3-20</sub>杂环基(也称为C<sub>3-20</sub>杂环氧基)或C<sub>5-20</sub>芳基(也称为C<sub>5-20</sub>芳基氧基)，优选C<sub>1-7</sub>烷基。

[0127] 烷氧基：-OR，其中R为烷基，例如，C<sub>1-7</sub>烷基。C<sub>1-7</sub>烷氧基的实例包括但不限于-OMe(甲氧基)、-OEt(乙氧基)、-O(nPr)(正丙氧基)、-O(iPr)(异丙氧基)、-O(nBu)(正丁氧基)、-O(sBu)(仲丁氧基)、-O(iBu)(异丁氧基)以及-O(tBu)(叔丁氧基)。

[0128] 羧基(羧酸)：-C(=O)OH。

[0129] 酯(羧酸酯、羧酸的酯、氧羰基)：-C(=O)OR，其中R是酯取代基，例如，C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-20</sub>杂环基或C<sub>5-20</sub>芳基，优选C<sub>1-7</sub>烷基。酯基的实例包括但不限于-C(=O)OCH<sub>3</sub>、-C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>和-C(=O)OPh。

[0130] 氨基：-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氨基取代基，例如，氢、C<sub>1-7</sub>烷基(也称为C<sub>1-7</sub>烷基氨基或二-C<sub>1-7</sub>烷基氨基)、C<sub>3-20</sub>杂环基或C<sub>5-20</sub>芳基，优选H或C<sub>1-7</sub>烷基，或，在“环状”氨基的情况下，R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的氮原子一起形成具有4至8个环原子的杂环。氨基可以是伯(-NH<sub>2</sub>)、仲(-NHR<sup>1</sup>)或叔(-NHR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>)，并且在阳离子形式中，可以是季(-<sup>+</sup>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>)。氨基的实例包括但不限于-NH<sub>2</sub>、-NHCH<sub>3</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>和-NHPh。环状氨基的实例包括但不限于氮杂环丙烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代以及硫吗啉代。

[0131] 酰氨基(氨基甲酰基、氨甲酰基、氨基羰基、羧基酰胺)：-C(=O)NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>，其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>独立地为氨基取代基，如对于氨基所定义。酰氨基的实例包括但不限于-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NHCH<sub>3</sub>、-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>和-C(=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>，以及其中R<sup>1</sup>和R<sup>2</sup>与它们所连接的氮原子一起形成杂环结构的酰氨基，例如哌啶基羰基、吗啉代羰基、硫吗啉代羰基和哌嗪基羰基。

[0132] 硝基：-NO<sub>2</sub>。

[0133] 叠氮基：-N<sub>3</sub>。

[0134] 氰基(腈、甲腈)：-CN。

[0135] 抗体

[0136] 术语“抗体”在本文中是在最广泛的意义上加以使用并且具体地涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如，双特异性抗体)以及抗体片段，只要它们显示出期望生物活性即可(Miller等(2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861)。抗体可以是鼠、人、人源化、嵌合抗体，或源于其他物种。抗体是由免疫系统生成的能够识别并结合特异性抗原的蛋白质。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 第5版, Garland Publishing, New York)。靶抗原通常具有由在多种抗体上的CDR所识别的许多结合位点，还被称为表位。特异性地结合于不同表位的每种抗体具有不同的



结构。因此,一种抗原可以具有多于一种的相应的抗体。抗体包含全长免疫球蛋白分子或全长免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即,一种分子,其包含免疫特异性地结合感兴趣的靶的抗原或其部分的抗原结合位点,这样的靶包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫疾病相关的自身免疫抗体的细胞。免疫球蛋白可以是任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。免疫球蛋白可以源自任何物种,包括人、鼠、或兔起源。

[0137] “抗体片段”包含全长抗体的一部分,通常为其抗原结合或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>和scFv片段;双体分子;线性抗体;由Fab表达文库产生的片段,抗独特型(抗-Id)抗体,CDR(互补决定区),和任何上述项的表位结合片段,其免疫特异性地结合于癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原,单链抗体分子;以及形成自抗体片段的多特异性抗体。

[0138] 如在本文中所使用的,术语“单克隆抗体”是指获自基本上同质性的抗体的群体的抗体,即,除了可少量存在的可以天然发生的突变以外,构成群体的单独抗体是相同的。单克隆抗体是高度特异性的,是针对单一的抗原位点。此外,相对于多克隆抗体制剂,其包括针对不同决定子(表位)的不同抗体,每种单克隆抗体是针对在抗原上的单一决定子。除它们的特异性之外,单克隆抗体也是有利的,因为它们可以被合成而未被其他抗体污染。修饰语“单克隆”表明,抗体的特性是获自抗体的基本同质群体,而并不应当被解释为需要通过任何特定方法来生产抗体。例如,根据本发明使用的单克隆抗体可以通过首先由Kohler等(1975) *Nature* 256:495描述的杂交瘤方法来制备,或可以通过重组DNA方法来制备(参见,US 4816567)。单克隆抗体还可以分离自噬菌体抗体库,其中利用在Clackson等(1991) *Nature*, 352:624-628、Marks等(1991) *J. Mol. Biol.*, 222:581-597中描述的技术,或者可以分离自携带完全人免疫球蛋白系统的转基因小鼠(Lonberg (2008) *Curr. Opin.* 20 (4): 450-459)。

[0139] 本文中的单克隆抗体特别包括“嵌合”抗体,其中一部分的重和/或轻链相同或同源于在源自特定物种或属于特定抗体类或亚类的抗体中的相应序列,同时链的剩余部分相同于或同源于在源自另一物种或属于另一抗体类或亚类的抗体中的相应序列,以及上述抗体的片段,只要它们显示所期望的生物活性(US 4816567;和Morrison等(1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855)。嵌合抗体包括“灵长类化”抗体,其包含源自非人灵长类动物(例如旧大陆猴或猿)的可变区抗原结合序列和人恒定区序列。

[0140] 本文中的“完整抗体”是这样一种抗体,其包含VL和VH域,以及轻链恒定区(CL)和重链恒定区,CH1、CH2和CH3。恒定区可以是天然序列恒定区(例如人天然序列恒定区)或其氨基酸序列变体。完整抗体可以具有一种或多种“效应子功能”,其是指可归因于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)的那些生物活性。抗体效应子功能的实例包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性;Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;以及细胞表面受体(如B细胞受体和BCR)的下调。

[0141] 取决于它们的重链的恒定区的氨基酸序列,完整抗体可以被指定为不同的“类”。存在五大类完整抗体:IgA、IgD、IgE、IgG以及IgM,并且这些的若干种可以进一步分为“亚类”(同种型),例如,IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA以及IgA2。对应于不同种类的抗体的重链恒定区分别被称为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 、和 $\mu$ 。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知

的。

[0142] 人源化

[0143] 用于减小非人抗体或抗体片段的体内免疫原性的技术包括那些称作“人源化”的技术。

[0144] “人源化抗体”是指一种多肽，其包含人抗体的至少一部分的修饰可变区，其中一部分的可变区，优选基本上小于完整人可变域的部分已被来自非人物种的相应序列所取代，以及其中修饰可变区连接于另一种蛋白的至少另一部分，优选人抗体的恒定区。措辞“人源化抗体”包括人抗体，其中一个或多个互补决定区(“CDR”)氨基酸残基和/或一个或多个框架区(“FW”或“FR”)氨基酸残基被来自在啮齿动物或其他非人抗体中的类似位点的氨基酸残基取代。措辞“人源化抗体”还包括免疫球蛋白氨基酸序列变体或其片段，其包含实质上具有人免疫球蛋白的氨基酸序列的FR，以及实质上具有非人免疫球蛋白的氨基酸序列的CDR。

[0145] 非人(例如，鼠)抗体的“人源化”形式是嵌合抗体，其包含源自非人免疫球蛋白的最小序列。或，以另一种方式看，人源化抗体是人抗体，其还包含来自非人(例如鼠)抗体的选择的序列来代替人序列。人源化抗体可以包括保守氨基酸置换或非天然残基，这些非天然残基来自相同或不同物种，其并不显著改变它的结合和/或生物活性。上述抗体是嵌合抗体，其包含源自非人免疫球蛋白的最小序列。

[0146] 存在多种人源化技术，包括‘CDR移植’、‘定向选择’、‘去免疫化’、‘表面重构(resurfacing)’(还被称为‘镶面(veneering)’)、‘复合抗体’、‘人类序列含量优化(Human String Content Optimisation)’和框架重排。

[0147] CDR移植

[0148] 在此技术中，人源化抗体是人免疫球蛋白(受体抗体)，其中来自受体抗体的互补决定区(CDR)的残基被来自非人物种(供体抗体)如小鼠、大鼠、骆驼、牛、山羊、或兔的CDR的残基所替代，其具有所期望的性能(实际上，非人CDR被‘移植’到人框架上)。在一些情况下，人免疫球蛋白的框架区(FR)残基被相应非人残基替代(当例如特定FR残基对抗原结合具有显著影响时，这可能会发生)。

[0149] 此外，人源化抗体可以包含这样的残基，其既不存在于受体抗体也不存在于输入的CDR或框架序列中。进行这些修饰以进一步完善和最大化抗体性能。因此，通常，人源化抗体将均包含至少一个，以及在一个方面两个，可变域，其中所有或(基本上)所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的那些高变环，以及所有或基本上所有的FR区是人免疫球蛋白序列的那些FR区。人源化抗体任选地还将包含至少一部分的免疫球蛋白恒定区(Fc)、或人免疫球蛋白的免疫球蛋白恒定区。

[0150] 定向选择

[0151] 这种方法包括结合对于特定表位具有特异性的给定非人抗体的V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>域和人V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>文库，并相对于感兴趣的抗原来选择特定人V域。然后这种选择的人V<sub>H</sub>结合于V<sub>L</sub>文库产生完全人V<sub>H</sub>xV<sub>L</sub>组合。该方法描述于Nature Biotechnology(N.Y.) 12, (1994) 899-903。

[0152] 复合抗体

[0153] 在此方法中，在最终抗体分子内结合来自人抗体的氨基酸序列的两个或更多区段。通过联合地结合多个人V<sub>H</sub>和V<sub>L</sub>序列片段，其限制或避免在最终复合抗体V区中的人T细

胞表位,来构建它们。在需要时,通过交换有助于或编码T细胞表位的V区区段与避免T细胞表位的替代区段来限制或避免T细胞表位。这种方法描述于US 2008/0206239 A1。

#### [0154] 去免疫化

[0155] 此方法涉及从治疗性抗体(或其他分子)的V区除去人(或其他第二物种)T细胞表位。通过,例如,比较于MHC结合基序的数据库(如“基序”数据库,位于www.wehi.edu.au),来分析治疗性抗体V区序列中MHC类II-结合基序的存在。任选地,可以利用计算线程方法如由Altuvia等(J.Mol.Biol.249 244-250(1995))所设计的那些方法,来确定MHC类II-结合基序;在这些方法中,测试来自V区序列的连续重叠肽的与MHC II类蛋白的结合能。然后此数据可以结合于关于其他序列特征的信息,其涉及成功呈现的肽,如两亲性、Rothbard基序、和用于组织蛋白酶B和其他加工酶的切割位点。

[0156] 一旦已确定潜在的第二物种(例如人)T细胞表位,则通过改变一个或多个氨基酸消除它们。修饰氨基酸通常是在T细胞表位本身内,但就蛋白质的一级或二级结构而言也可以是相邻于表位(因此,在一级结构中,可能并不是相邻的)。最典型地,改变是通过置换的方式,但在一些情况下,氨基酸添加或缺失将是更合适的。

[0157] 可以通过重组DNA技术来完成所有改变,以至通过重组宿主的表达并利用很好建立的方法如定位诱变,来制备最终分子。然而,也可以使用蛋白质化学或分子改变的任何其他方式。

#### [0158] 表面重构

[0159] 此方法包括:

[0160] (a)通过构建非人抗体可变区的三维模型,确定非人(例如啮齿动物)抗体(或其片段)的可变区的构象结构;

[0161] (b)利用来自足够数量的非人和人抗体可变区重和轻链的x射线晶体结构的相对可达性分布,产生序列对比,以给予一组重和轻链框架位置,其中在98%的足够数量的非人抗体重和轻链中序列对比位置是相同的;

[0162] (c)利用在步骤(b)中产生的框架位置的组,将非人抗体定义为人源化的、一组重链和轻链的表面暴露氨基酸残基;

[0163] (d)依据人抗体氨基酸序列,鉴定一组重链和轻链的表面暴露氨基酸残基,其最密切相同于在步骤(c)中定义的表面暴露的氨基酸残基的组,其中来自人抗体的重链和轻链是或不是天然成对的;

[0164] (e)在待人源化的非人抗体的氨基酸序列中,用在步骤(d)中确定的重链和轻链表面暴露的氨基酸残基的组替代在步骤(c)中定义的重链和轻链表面暴露的氨基酸残基的组;

[0165] (f)构建产生自在步骤(e)中指定的替代的非人抗体的可变区的三维模型;

[0166] (g)通过比较在步骤(a)和(f)中构建的三维模型,并依据在步骤(c)或(d)中确定的组,确定在待人源化的非人抗体的互补决定区的任何残基的任何原子的5埃内的任何氨基酸残基;以及

[0167] (h)将在步骤(g)中确定的任何残基从人改变到原来非人氨基酸残基,从而定义表面暴露的氨基酸残基的非人抗体人源化组;前提条件是,无需首先进行步骤(a),但必须在步骤(g)以前进行。

[0168] 超人源化

[0169] 该方法比较非人序列与功能性人种系基因库。选择了编码相同或密切相关于非人序列的规范结构的那些人基因。那些选择的在CDR内具有最高同源性的人基因被选作FR供体。最后,将非人CDR移植到这些人FR上。这种方法描述于专利W0 2005/079479A2。

[0170] 人类序列含量优化

[0171] 这种方法比较了非人(例如小鼠)序列与人种系基因库并且差异被评定为人类序列含量(HSC),其在潜在的MHC/T细胞表位的水平量化序列。然后通过最大化它的HSC而不是使用全局同一性措施来人源化靶序列以产生多种不同的人源化变体(描述于Molecular Immunology,44,(2007)1986-1998中)。

[0172] 框架重排

[0173] 将非人抗体的CDR框内融合于涵盖所有已知的重链和轻链人种系基因框架的cDNA池。然后通过例如淘选噬菌体展示抗体库来选择人源化抗体。这描述于Methods 36,43-60(2005)。

[0174] 使用叠氮化物修饰抗体

[0175] 可通过三步方法制备抗体以用于与药物接头缀合:

[0176] (1)在合适的表达系统(例如CHO细胞系)中表达携带核心N-聚糖的抗体(Ab)。根据Kabat的编号系统,核心N-聚糖通常与重链的Asn-297缀合;

[0177] (2)利用内切糖苷酶修剪所有聚糖同种型(复合、杂交、高甘露糖)以离开核心GlcNAc;并且

[0178] (3)酶促转移至携带叠氮基团的N-乙酰半乳糖残基的核心GlcNAc以用于与药物接头缀合。

[0179] 以上方法的综述阐述于van Geel,R.等,Bioconjugate Chemistry,2015,26,2233-2242;DOI:10.1021/acs.bioconjchem.5b00224中。使用以上方法修饰抗体曲妥珠单抗的具体实例公开于W02016/053107的实施例12至16中。合适的一般方法概述于下文。可选地,可使用一锅法-参见实施例。

[0180] 核心聚糖的修剪

[0181] 可使用来自化脓性链球菌(*Streptococcus pyogenes*)的endoS(可从Genovis,Lund,Sweden商购获得)进行Ab的聚糖修剪。将Ab(10mg/mL)与endoS(40U/mL)一起在25mM Tris pH 8.0中在37°C下温育大约16小时。然后将去糖基化的IgG使用Amicon Ultra-0.5,Ultracel-10膜(Milli pore)、用10mM MnCl<sub>2</sub>和25mM Tris-HCl pH 8.0浓缩并洗涤。

[0182] 可通过对样品进行MS分析来评估修剪反应的完成。在峰的解卷积之后,成功修剪反应的典型质谱显示出轻链的一个峰和重链的两个峰。重链的两个峰属于一种主要产物(总重链的90%),其由核心GlcNAc(Fuc)取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的10%),其由去糖基化的Ab产生。

[0183] 将经修饰的半乳糖残基酶促转移至Ab的核心GlcNAc

[0184] 用作药物接头的缀合点的叠氮基团是经修饰的UDP-半乳糖残基的侧链。示例性的经修饰的UDP-半乳糖残基是 $\alpha$ -UDP-2-(2'-叠氮基-2',2'-二氟乙酰氨基)-2-脱氧-D-半乳糖(UDP-F2-GalNAz),其合成在W02016/053107的实施例1和8-11中有所描述。

[0185] 通过半乳糖转移酶(GalT)或半乳糖-N-乙酰转移酶(GalNAcT)的酶促活性实现经

修饰的UDP-半乳糖残基至Ab的核心GlcNAc的转移。如果使用GalT酶,优选的是,酶掺入Y289L和/或C342T取代,这改善了在经修饰的UDP-半乳糖残基的情况下酶的转移活性(参见van Geel,同上)。W02016/053107的实施例12和13中公开了合适的酶的序列和纯化。

[0186] 典型的转移反应如下进行:

[0187] 可用GalNAcT酶实现将GalNAc衍生物酶促引入到IgG上。将去糖基化的Ab(如上所述制备,10mg/mL)与经修饰的UDP-GalNAc衍生物(例如叠氮基修饰的糖-UDP衍生物)(0.4mM)和GalNAcT(1mg/mL)一起在10mM MnCl<sub>2</sub>和25mM TrisHCl pH 8.0中在30℃下温育16小时。然后将官能化的Ab(例如叠氮基官能化的IgG)与蛋白A琼脂糖(40μL/mg IgG)一起在4℃温育2小时。将蛋白A琼脂糖用PBS洗涤三次并用100mM甘氨酸-HCl pH 2.7洗脱IgG。将洗脱的IgG用1M Tris-HCl pH 8.0中和并且使用Amicon Ultra-0.5,Ultracel-10膜(Millipore)、用PBS浓缩并洗涤至15-20mg/mL的浓度。

[0188] 可通过对样品进行MS分析来评估经修饰的半乳糖残基的完成。在蛋白A亲和纯化后,可将少量产物样品用DTT还原并且随后进行MS分析。成功转移反应的典型质谱显示形成了一种主要产物(总重链的90%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(Fuc)取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的±10%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(不具有岩藻糖)取代的Ab产生。

[0189] 细胞结合剂的实例包括那些描述的用于并入本文中的W02007/085930的细胞结合剂。

[0190] 以下列出用于本发明的实施方案的肿瘤相关抗原和同源抗体。

[0191] 肿瘤相关抗原和同源抗体

[0192] (1) BMPR1B(骨形态发生蛋白受体型IB)

[0193] 核苷酸

[0194] Genbank登录号NM\_001203

[0195] Genbank版本号NM\_001203.2GI:169790809

[0196] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:06

[0197] 多肽

[0198] Genbank登录号NP\_001194

[0199] Genbank版本号NP\_001194.1GI:4502431

[0200] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:06

[0201] 交叉参考

[0202] ten Dijke,P.等Science 264(5155):101-104(1994),Oncogene 14(11):1377-1382(1997);W02004/063362(权利要求2);W02003/042661(权利要求12);US2003/134790-A1(页码38-39);W02002/102235(权利要求13;页码296);W02003/055443(页码91-92);W02002/99122(实施例2;页码528-530);W02003/029421(权利要求6);W02003/024392(权利要求2;图112);W02002/98358(权利要求1;页码183);W02002/54940(页码100-101);W02002/59377(页码349-350);W02002/30268(权利要求27;页码376);W02001/48204(实施例;图4);NP\_001194骨形态发生蛋白受体,型IB/pid=NP\_001194.1.;MIM:603248;AY065994。

[0203] (2) E16(LAT1,SLC7A5)

- [0204] 核苷酸
- [0205] Genbank登录号NM\_003486
- [0206] Genbank版本号NM\_003486.5GI:71979931
- [0207] Genbank记录更新日期:2012年6月27日下午12:06
- [0208] 多肽
- [0209] Genbank登录号NP\_003477
- [0210] Genbank版本号NP\_003477.4GI:71979932
- [0211] Genbank记录更新日期:2012年6月27日下午12:06
- [0212] 交叉参考
- [0213] Biochem.Biophys.Res.
- [0214] Commun.255 (2),283-288 (1999),Nature 395 (6699):288-291 (1998),Gaugitsch, H.W.等(1992)J.Biol.Chem.267 (16):11267-11273);W02004/048938 (实施例2);W02004/032842 (实施例IV);W02003/042661 (权利要求12);W02003/016475 (权利要求1);W02002/78524 (实施例2);W02002/99074 (权利要求19;页码127-129);W02002/86443 (权利要求27;页码222,393);W02003/003906 (权利要求10;页码293);W02002/64798 (权利要求33;页码93-95);W02000/14228 (权利要求5;页码133-136);US2003/224454 (图3);W02003/025138 (权利要求12;页码150);NP\_003477溶质载体家族7 (阳离子氨基酸转运蛋白,y<sup>+</sup>系统),成员5/pid=NP\_003477.3-智人;
- [0215] MIM:600182;;NM\_015923。
- [0216] (3) STEAP1 (前列腺的六跨膜上皮抗原)
- [0217] 核苷酸
- [0218] Genbank登录号NM\_012449
- [0219] Genbank版本号NM\_012449.2GI:22027487
- [0220] Genbank记录更新日期:2012年9月9日下午02:57
- [0221] 多肽
- [0222] Genbank登录号NP\_036581
- [0223] Genbank版本号NP\_036581.1GI:9558759
- [0224] Genbank记录更新日期:2012年9月9日下午02:57
- [0225] 交叉参考
- [0226] Cancer Res.61 (15),5857-5860 (2001),Hubert,R.S.等(1999) Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.96 (25):14523-14528);W02004/065577 (权利要求6);W02004/027049 (图1L);EP1394274 (实施例11);W02004/016225 (权利要求2);W02003/042661 (权利要求12);US2003/157089 (实施例5);US2003/185830 (实施例5);US2003/064397 (图2);W02002/89747 (实施例5;页码618-619);W02003/022995 (实施例9;图13A,实施例53;页码173,实施例2;图2A);前列腺的六跨膜上皮抗原;MIM:604415。
- [0227] (4) 0772P (CA125,MUC16)
- [0228] 核苷酸
- [0229] Genbank登录号AF361486
- [0230] Genbank版本号AF361486.3GI:34501466

- [0231] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午07:56
- [0232] 多肽
- [0233] Genbank登录号AAK74120
- [0234] Genbank版本号AAK74120.3GI:34501467
- [0235] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午07:56
- [0236] 交叉参考
- [0237] J.Biol.Chem.276 (29):27371-27375 (2001));W02004/045553 (权利要求14);W02002/92836 (权利要求6;图12);W02002/83866 (权利要求15;页码116-121);US2003/124140 (实施例16);GI:34501467。
- [0238] (5) MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核细胞增效因子、间皮素)
- [0239] 核苷酸
- [0240] Genbank登录号NM\_005823
- [0241] Genbank版本号NM\_005823.5GI:293651528
- [0242] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:47
- [0243] 多肽
- [0244] Genbank登录号NP\_005814
- [0245] Genbank版本号NP\_005814.2GI:53988378
- [0246] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:47
- [0247] 交叉参考
- [0248] Yamaguchi, N. 等 Biol. Chem. 269 (2), 805-808 (1994), Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.96 (20):11531-11536 (1999), Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.93 (1):136-140 (1996), J.Biol.Chem.270 (37):21984-21990 (1995));W02003/101283 (权利要求14);(W02002/102235 (权利要求13;页码287-288);W02002/101075 (权利要求4;页码308-309);W02002/71928 (页码320-321);W094/10312 (页码52-57);IM:601051。
- [0249] (6) Napi3b (NAPI-3B, NPTIIb, SLC34A2, 溶质载体家族34 (磷酸钠), 成员2, II型钠依赖性磷酸转运蛋白3b)
- [0250] 核苷酸
- [0251] Genbank登录号NM\_006424
- [0252] Genbank版本号NM\_006424.2GI:110611905
- [0253] Genbank记录更新日期:2012年7月22日下午03:39
- [0254] 多肽
- [0255] Genbank登录号NP\_006415
- [0256] Genbank版本号NP\_006415.2GI:110611906
- [0257] Genbank记录更新日期:2012年7月22日下午03:39
- [0258] 交叉参考
- [0259] J.Biol.Chem.277 (22):19665-19672 (2002), Genomics 62 (2):281-284 (1999), Feild, J.A. 等 (1999) Biochem.Biophys.Res.Commun.258 (3):578-582);W02004/022778 (权利要求2);EP1394274 (实施例11);W02002/102235 (权利要求13;页码20-326);EP0875569 (权利要求1;页码17-19);W02001/57188 (权利要求20;页码329);W02004/032842 (实施例

IV); W02001/75177 (权利要求24; 页码139-140); MIM:604217。

[0260] (7) Sema 5b (FLJ10372, KIAA1445, Mm.42015, SEMA5B, SEMAG, Semaphorin 5b Hlog, sema域, 7血小板反应蛋白重复(1型和1型样), 跨膜域(TM)和短胞质域(semaphorin 5B))

[0261] 核苷酸

[0262] Genbank登录号AB040878

[0263] Genbank版本号AB040878.1GI:7959148

[0264] Genbank记录更新日期:2006年8月2日下午05:40

[0265] 多肽

[0266] Genbank登录号BAA95969

[0267] Genbank版本号BAA95969.1GI:7959149

[0268] Genbank记录更新日期:2006年8月2日下午05:40

[0269] 交叉参考

[0270] Nagase T.等(2000) DNA Res.7(2):143-150); W02004/000997 (权利要求1); W02003/003984 (权利要求1); W02002/06339 (权利要求1; 页码50); W02001/88133 (权利要求1; 页码41-43, 48-58); W02003/054152 (权利要求20); W02003/101400 (权利要求11); 登录号:30Q9P283; Genew; HGNC:10737

[0271] (8) PSCA hlg (2700050C12Rik, C530008016Rik, RIKEN cDNA 2700050C12, RIKEN cDNA 2700050C12基因)

[0272] 核苷酸

[0273] Genbank登录号AY358628

[0274] Genbank版本号AY358628.1GI:37182377

[0275] Genbank记录更新日期:2009年12月1日上午04:15

[0276] 多肽

[0277] Genbank登录号AAQ88991

[0278] Genbank版本号AAQ88991.1GI:37182378

[0279] Genbank记录更新日期:2009年12月1日上午04:15

[0280] 交叉参考

[0281] Ross等(2002) Cancer Res.62:2546-2553; US2003/129192 (权利要求2); US2004/044180 (权利要求12); US2004/044179 (权利要求11); US2003/096961 (权利要求11); US2003/232056 (实施例5); W02003/105758 (权利要求12); US2003/206918 (实施例5); EP1347046 (权利要求1); W02003/025148 (权利要求20); GI:37182378。

[0282] (9) ETBR (内皮素B型受体)

[0283] 核苷酸

[0284] Genbank登录号AY275463

[0285] Genbank版本号AY275463.1GI:30526094

[0286] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午02:26

[0287] 多肽

[0288] Genbank登录号AAP32295



[0289] Genbank版本号AAP32295.1GI:30526095

[0290] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午02:26

[0291] 交叉参考

[0292] Nakamuta M.等Biochem.Biophys.Res.Commun.177,34-39,1991;Ogawa Y.等Biochem.Biophys.Res.Commun.178,248-255,1991;Arai H.等Jpn.Circ.J.56,1303-1307,1992;Arai H.等J.Biol.Chem.268,3463-3470,1993;Sakamoto A.,Yanagisawa M.等Biochem.Biophys.Res.Commun.178,656-663,1991;Elshourbagy N.A.等J.Biol.Chem.268,3873-3879,1993;Haendler B.等J.Cardiovasc.Pharmacol.20,s1-S4,1992;Tsutsumi M.等Gene 228,43-49,1999;Strausberg R.L.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99,16899-16903,2002;Bourgeois C.等J.Clin.Endocrinol.Metab.82,3116-3123,1997;Okamoto Y.等Biol.Chem.272,21589-21596,1997;Verheij J.B.等Am.J.Med.Genet.108,223-225,2002;Hofstra R.M.W.等Eur.J.Hum.Genet.5,180-185,1997;Puffenberger E.G.等Cell 79,1257-1266,1994;Attie T.,等Hum.Mol.Genet.4,2407-2409,1995;Auricchio A.等Hum.Mol.Genet.5:351-354,1996;Amiel J.等Hum.Mol.Genet.5,355-357,1996;Hofstra R.M.W.等Nat.Genet.12,445-447,1996;Svensson P.J.等Hum.Genet.103,145-148,1998;Fuchs S.等Mol.Med.7,115-124,2001;Pingault V.等(2002)Hum.Genet.111,198-206;W02004/045516(权利要求1);W02004/048938(实施例2);W02004/040000(权利要求151);W02003/087768(权利要求1);W02003/016475(权利要求1);W02003/016475(权利要求1);W02002/61087(图1);W02003/016494(图6);W02003/025138(权利要求12;页码144);W02001/98351(权利要求1;页码124-125);EP0522868(权利要求8;图2);W02001/77172(权利要求1;页码297-299);US2003/109676;US6518404(图3);US5773223(权利要求1a;第31-34栏);W02004/001004。

[0293] (10)MSG783(RNF124,假定蛋白FLJ20315)

[0294] 核苷酸

[0295] Genbank登录号NM\_017763

[0296] Genbank版本号NM\_017763.4GI:167830482

[0297] Genbank记录更新日期:2012年7月22日上午12:34

[0298] 多肽

[0299] Genbank登录号NP\_060233

[0300] Genbank版本号NP\_060233.3GI:56711322

[0301] Genbank记录更新日期:2012年7月22日上午12:34

[0302] 交叉参考

[0303] W02003/104275(权利要求1);W02004/046342(实施例2);W02003/042661(权利要求12);W02003/083074(权利要求14;页码61);W02003/018621(权利要求1);W02003/024392(权利要求2;图93);W02001/66689(实施例6);LocusID:54894。

[0304] (11)STEAP2(HGNC\_8639,IPCA-1,PCANAP1,STAMP1,STEAP2,STMP,前列腺癌相关基因1,前列腺癌相关蛋白1,前列腺的六跨膜上皮抗原2,六跨膜前列腺蛋白)

[0305] 核苷酸

[0306] Genbank登录号AF455138

- [0307] Genbank版本号AF455138.1GI:22655487
- [0308] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午01:54
- [0309] 多肽
- [0310] Genbank登录号AAN04080
- [0311] Genbank版本号AAN04080.1GI:22655488
- [0312] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午01:54
- [0313] 交叉参考
- [0314] Lab. Invest. 82 (11) :1573-1582 (2002) ; W02003/087306 ; US2003/064397 (权利要求1 ; 图1) ; W02002/72596 (权利要求13 ; 页码54-55) ; W02001/72962 (权利要求1 ; 图4B) ; W02003/104270 (权利要求11) ; W02003/104270 (权利要求16) ; US2004/005598 (权利要求22) ; W02003/042661 (权利要求12) ; US2003/060612 (权利要求12 ; 图10) ; W02002/26822 (权利要求23 ; 图2) ; W02002/16429 (权利要求12 ; 图10) ; GI:22655488。
- [0315] (12) TrpM4 (BR22450, FLJ20041, TRPM4, TRPM4B, 瞬时受体电位阳离子通道, 亚家族M, 成员4)
- [0316] 核苷酸
- [0317] Genbank登录号NM\_017636
- [0318] Genbank版本号NM\_017636.3GI:304766649
- [0319] Genbank记录更新日期:2012年6月29日上午11:27
- [0320] 多肽
- [0321] Genbank登录号NP\_060106
- [0322] Genbank版本号NP\_060106.2GI:21314671
- [0323] Genbank记录更新日期:2012年6月29日上午11:27
- [0324] 交叉参考
- [0325] Xu, X.Z. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 98 (19) :10692-10697 (2001) , Cell 109 (3) :397-407 (2002) , J. Biol. Chem. 278 (33) :30813-30820 (2003) ; US2003/143557 (权利要求4) ; W02000/40614 (权利要求14 ; 页码100-103) ; W02002/10382 (权利要求1 ; 图9A) ; W02003/042661 (权利要求12) ; W02002/30268 (权利要求27 ; 页码391) ; US2003/219806 (权利要求4) ; W02001/62794 (权利要求14 ; 图1A-D) ; MIM:606936。
- [0326] (13) CRIPTO (CR, CR1, CRGF, CRIPTO, TDGF1, 畸胎瘤源性生长因子)
- [0327] 核苷酸
- [0328] Genbank登录号NM\_003212
- [0329] Genbank版本号NM\_003212.3GI:292494881
- [0330] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:27
- [0331] 多肽
- [0332] Genbank登录号NP\_003203
- [0333] Genbank版本号NP\_003203.1GI:4507425
- [0334] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:27
- [0335] 交叉参考
- [0336] Ciccodicola, A. 等 EMBO J. 8 (7) :1987-1991 (1989) , Am. J. Hum. Genet. 49 (3) :555-

565 (1991)) ;US2003/224411 (权利要求1) ;W02003/083041 (实施例1) ;W02003/034984 (权利要求12) ;W02002/88170 (权利要求2;页码52-53) ;W02003/024392 (权利要求2;图58) ;W02002/16413 (权利要求1;页码94-95,105) ;W02002/22808 (权利要求2;图1) ;US5854399 (实施例2;第17-18栏) ;US5792616 (图2) ;MIM:187395。

[0337] (14) CD21 (CR2 (补体受体2) 或C3DR (C3d/埃-巴二氏病毒受体 (Epstein Barr virus receptor)) 或Hs.73792)

[0338] 核苷酸

[0339] Genbank登录号M26004

[0340] Genbank版本号M26004.1GI:181939

[0341] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47

[0342] 多肽

[0343] Genbank登录号AAA35786

[0344] Genbank版本号AAA35786.1GI:181940

[0345] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47

[0346] 交叉参考

[0347] Fujisaku等 (1989) J. Biol. Chem. 264 (4) :2118-2125) ;Weis J. J. 等 J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988; Moore M. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 84, 9194-9198, 1987; Barel M. 等 Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998; Weis J. J. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 83, 5639-5643, 1986; Sinha S. K. 等 (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320; W02004/045520 (实施例4) ;US2004/005538 (实施例1) ;W02003/062401 (权利要求9) ;W02004/045520 (实施例4) ;W091/02536 (图9.1-9.9) ;W02004/020595 (权利要求1) ;登录号:P20023;Q13866;Q14212;EMBL;M26004;AAA35786.1。

[0348] (15) CD79b (CD79B, CD79 $\beta$ , Ig $\beta$  (免疫球蛋白相关 $\beta$ ), B29)

[0349] 核苷酸

[0350] Genbank登录号NM\_000626

[0351] Genbank版本号NM\_000626.2GI:90193589

[0352] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:53

[0353] 多肽

[0354] Genbank登录号NP\_000617

[0355] Genbank版本号NP\_000617.1GI:11038674

[0356] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:53

[0357] 交叉参考

[0358] Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. (2003) 100 (7) :4126-4131, Blood (2002) 100 (9) :3068-3076, Muller等 (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6) :1621-1625) ;W02004/016225 (权利要求2, 图140) ;W02003/087768, US2004/101874 (权利要求1, 页码102) ;W02003/062401 (权利要求9) ;W02002/78524 (实施例2) ;US2002/150573 (权利要求5, 页码15) ;US5644033; W02003/048202 (权利要求1, 页码306和309) ;W0 99/58658, US6534482 (权利要求13, 图17A/B) ;W02000/55351 (权利要求11, 页码1145-1146) ;MIM:147245

[0359] (16) FcRH2 (IFGP4, IRTA4, SPAP1A (SH2域, 包含磷酸酶锚定蛋白1a), SPAP1B,

SPAP1C)

[0360] 核苷酸

[0361] Genbank登录号NM\_030764

[0362] Genbank版本号NM\_030764.3GI:227430280

[0363] Genbank记录更新日期:2012年6月30日上午12:30

[0364] 多肽

[0365] Genbank登录号NP\_110391

[0366] Genbank版本号NP\_110391.2GI:19923629

[0367] Genbank记录更新日期:2012年6月30日上午12:30

[0368] 交叉参考

[0369] AY358130);Genome Res.13(10):2265-2270(2003),Immunogenetics 54(2):87-95(2002),Blood 99(8):2662-2669(2002),Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.98(17):9772-9777(2001),Xu,M.J.等(2001)Biochem.Biophys.Res.Commun.280(3):768-775;W02004/016225(权利要求2);W02003/077836;W02001/38490(权利要求5;图18D-1-18D-2);W02003/097803(权利要求12);W02003/089624(权利要求25);MIM:606509。

[0370] (17)HER2(ErbB2)

[0371] 核苷酸

[0372] Genbank登录号M11730

[0373] Genbank版本号M11730.1GI:183986

[0374] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47

[0375] 多肽

[0376] Genbank登录号AAA75493

[0377] Genbank版本号AAA75493.1GI:306840

[0378] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47

[0379] 交叉参考

[0380] Coussens L.等Science(1985)230(4730):1132-1139);Yamamoto T.等Nature 319,230-234,1986;Semba K.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82,6497-6501,1985;Swiercz J.M.等J.Cell Biol.165,869-880,2004;Kuhns J.J.等J.Biol.Chem.274,36422-36427,1999;Cho H.-S.等Nature 421,756-760,2003;Ehsani A.等(1993)Genomics 15,426-429;W02004/048938(实施例2);W02004/027049(图1I);W02004/009622;W02003/081210;W02003/089904(权利要求9);W02003/016475(权利要求1);US2003/118592;W02003/008537(权利要求1);W02003/055439(权利要求29;图1A-B);W02003/025228(权利要求37;图5C);W02002/22636(实施例13;页码95-107);W02002/12341(权利要求68;图7);W02002/13847(页码71-74);W02002/14503(页码114-117);W02001/53463(权利要求2;页码41-46);W02001/41787(页码15);W02000/44899(权利要求52;图7);W02000/20579(权利要求3;图2);US5869445(权利要求3;第31-38栏);W09630514(权利要求2;页码56-61);EP1439393(权利要求7);W02004/043361(权利要求7);W02004/022709;W02001/00244(实施例3;图4);登录号:P04626;EMBL;M11767;AAA35808.1.EMBL;M11761;AAA35808.1。

[0381] 抗体

[0382] Abbott:US20110177095

[0383] 例如,一种抗体,其包含CDR,所述CDR与具有SEQ ID NO:3 (CDR-H1)、SEQ ID NO:4 (CDR-H2)、SEQ ID NO:5 (CDR-H3)、SEQ ID NO:104和/或SEQ ID NO:6 (CDR-L1)、SEQ ID NO:7 (CDR-L2)、和SEQ ID NO:8 (CDR-L3)的氨基酸序列的CDR具有总体至少80%的序列同一性,其中相比于具有SEQ ID NO:1的VH和SEQ ID NO:2的VL的抗体,抗HER2抗体或抗HER2结合片段具有降低的免疫原性。

[0384] Biogen:US20100119511

[0385] 例如,ATCC登录号:PTA-10355,PTA-10356,PTA-10357,PTA-10358

[0386] 例如,纯化的抗体分子,该分子结合于HER2,其包含来自抗体的所有6个CDR,所述抗体选自BIIB71F10 (SEQ ID NO:11、13)、BIIB69A09 (SEQ ID NO:15、17);BIIB67F10 (SEQ ID NO:19、21);BIIB67F11 (SEQ ID NO:23、25)、BIIB66A12 (SEQ ID NO:27、29)、BIIB66C01 (SEQ ID NO:31、33)、BIIB65C10 (SEQ ID NO:35、37)、BIIB65H09 (SEQ ID NO:39、41)和BIIB65B03 (SEQ ID NO:43、45)组成的组,或与所述CDR相同或与所述CDR没有超过两个的改变。

[0387] 赫赛汀 (Herceptin) (Genentech)-US6,054,297;ATCC登录号CRL-10463 (Genentech)

[0388] 帕妥珠单抗 (Pertuzumab) (Genentech)

[0389] US20110117097

[0390] 例如,参见SEQ ID No.15和16、SEQ ID No.17和18、SEQ ID No.23和24以及ATCC登录号HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12697。

[0391] US20090285837

[0392] US20090202546

[0393] 例如,ATCC登录号:HB-12215、HB-12216、CRL 10463、HB-12698。

[0394] US20060088523

[0395] -例如,ATCC登录号:HB-12215、HB-12216

[0396] -例如,抗体,其包含分别在SEQ ID No.3和4中的可变轻和可变重氨基酸序列。

[0397] -例如,抗体,包含轻链氨基酸序列,其选自SEQ ID No.15和23,以及重链氨基酸序列,其选自SEQ ID No.16和24

[0398] US20060018899

[0399] -例如,ATCC登录号:(7C2) HB-12215、(7F3) HB-12216、(4D5) CRL-10463、(2C4) HB-12697。

[0400] -例如,抗体,包含在SEQ ID No.23中的氨基酸序列、或其脱酰胺基和/或氧化变体。

[0401] US2011/0159014

[0402] -例如,抗体,具有轻链可变域,其包含SEQ ID NO:1”的高变区。

[0403] -例如,抗体,具有重链可变域,其包含SEQ ID NO:2的高变区。

[0404] US20090187007

[0405] Glycotope:TrasGEX抗体<http://www.glycotope.com/pipeline>

[0406] 例如,参见International Joint Cancer Institute and Changhai Hospital

Cancer Cent:HMTI-Fc Ab-Gao J.等BMB Rep.2009年10月31日,42(10):636-41。

[0407] Symphogen:US20110217305

[0408] Union Stem Cell&Gene Engineering,China-Liu HQ.等Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi.2010年5月;26(5):456-8。

[0409] (18) NCA (CEACAM6)

[0410] 核苷酸

[0411] Genbank登录号M18728

[0412] Genbank版本号M18728.1GI:189084

[0413] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48

[0414] 多肽

[0415] Genbank登录号AAA59907

[0416] Genbank版本号AAA59907.1GI:189085

[0417] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48

[0418] 交叉参考

[0419] Barnett T. 等 Genomics 3, 59-66, 1988; Tawaragi Y. 等 Biochem. Biophys. Res. Commun. 150, 89-96, 1988; Strausberg R.L. 等 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99:16899-16903, 2002; W02004/063709; EP1439393 (权利要求7); W02004/044178 (实施例4); W02004/031238; W02003/042661 (权利要求12); W02002/78524 (实施例2); W02002/86443 (权利要求27; 页码427); W02002/60317 (权利要求2); 登录号:P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915.1。EMBL; M18728。

[0420] (19) MDP (DPEP1)

[0421] 核苷酸

[0422] Genbank登录号BC017023

[0423] Genbank版本号BC017023.1GI:16877538

[0424] Genbank记录更新日期:2012年3月6日下午01:00

[0425] 多肽

[0426] Genbank登录号AAH17023

[0427] Genbank版本号AAH17023.1GI:16877539

[0428] Genbank记录更新日期:2012年3月6日下午01:00

[0429] 交叉参考

[0430] Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 (26):16899-16903 (2002); W02003/016475 (权利要求1); W02002/64798 (权利要求33; 页码85-87); JP05003790 (图6-8); W099/46284 (图9); MIM:179780。

[0431] (20) IL20R- $\alpha$  (IL20Ra, ZCYTOR7)

[0432] 核苷酸

[0433] Genbank登录号AF184971

[0434] Genbank版本号AF184971.1GI:6013324

[0435] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午10:00

[0436] 多肽

- [0437] Genbank登录号AAF01320
- [0438] Genbank版本号AAF01320.1GI:6013325
- [0439] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午10:00
- [0440] 交叉参考
- [0441] Clark H.F.等Genome Res.13,2265-2270,2003;Mungall A.J.等Nature 425,805-811,2003;Blumberg H.等Cell 104,9-19,2001;Dumoutier L.等J.Immunol.167,3545-3549,2001;Parrish-Novak J.等J.Biol.Chem.277,47517-47523,2002;Pletnev S.等(2003)Biochemistry42:12617-12624;Sheikh F.等(2004)J.Immunol.172,2006-2010;EP1394274(实施例11);US2004/005320(实施例5);W02003/029262(页码74-75);W02003/002717(权利要求2;页码63);W02002/22153(页码45-47);US2002/042366(页码20-21);W02001/46261(页码57-59);W02001/46232(页码63-65);W098/37193(权利要求1;页码55-59);登录号:Q9UHF4;Q6UWA9;Q96SH8;EMBL;AF184971;AAF01320.1。
- [0442] (21)短蛋白聚糖(Brevican)(BCAN,BEHAB)
- [0443] 核苷酸
- [0444] Genbank登录号AF229053
- [0445] Genbank版本号AF229053.1GI:10798902
- [0446] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午12:58
- [0447] 多肽
- [0448] Genbank登录号AAG23135
- [0449] Genbank版本号AAG23135.1GI:10798903
- [0450] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午12:58
- [0451] 交叉参考
- [0452] Gary S.C.等Gene 256,139-147,2000;Clark H.F.等Genome Res.13,2265-2270,2003;Strausberg R.L.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99,16899-16903,2002;US2003/186372(权利要求11);US2003/186373(权利要求11);US2003/119131(权利要求1;图52);US2003/119122(权利要求1;图52);US2003/119126(权利要求1);US2003/119121(权利要求1;图52);US2003/119129(权利要求1);US2003/119130(权利要求1);US2003/119128(权利要求1;图52);US2003/119125(权利要求1);W02003/016475(权利要求1);W02002/02634(权利要求1)
- [0453] (22)EphB2R(DRT,ERK,Hek5,EPHT3,Tyro5)
- [0454] 核苷酸
- [0455] Genbank登录号NM\_004442
- [0456] Genbank版本号NM\_004442.6GI:111118979
- [0457] Genbank记录更新日期:2012年9月8日下午04:43
- [0458] 多肽
- [0459] Genbank登录号NP\_004433
- [0460] Genbank版本号NP\_004433.2GI:21396504
- [0461] Genbank记录更新日期:2012年9月8日下午04:43
- [0462] 交叉参考

[0463] Chan, J. 和 Watt, V.M., *Oncogene* 6 (6), 1057-1061 (1991) *Oncogene* 10 (5): 897-905 (1995), *Annu. Rev. Neurosci.* 21: 309-345 (1998), *Int. Rev. Cytol.* 196: 177-244 (2000); W02003042661 (权利要求12); W0200053216 (权利要求1; 页码41); W02004065576 (权利要求1); W02004020583 (权利要求9); W02003004529 (页码128-132); W0200053216 (权利要求1; 页码42); MIM: 600997。

[0464] (23) ASLG659 (B7h)

[0465] 核苷酸

[0466] Genbank 登录号 AX092328

[0467] Genbank 版本号 AX092328.1GI: 13444478

[0468] Genbank 记录更新日期: 2011年1月26日上午07:37

[0469] 交叉参考

[0470] US2004/0101899 (权利要求2); W02003104399 (权利要求11); W02004000221 (图3); US2003/165504 (权利要求1); US2003/124140 (实施例2); US2003/065143 (图60); W02002/102235 (权利要求13; 页码299); US2003/091580 (实施例2); W02002/10187 (权利要求6; 图10); W02001/94641 (权利要求12; 图7b); W02002/02624 (权利要求13; 图1A-1B); US2002/034749 (权利要求54; 页码45-46); W02002/06317 (实施例2; 页码320-321, 权利要求34; 页码321-322); W02002/71928 (页码468-469); W02002/02587 (实施例1; 图1); W02001/40269 (实施例3; 页码190-192); W02000/36107 (实施例2; 页码205-207); W02004/053079 (权利要求12); W02003/004989 (权利要求1); W02002/71928 (页码233-234, 452-453); WO 01/16318。

[0471] (24) PSCA (前列腺干细胞抗原前体)

[0472] 核苷酸

[0473] Genbank 登录号 AJ297436

[0474] Genbank 版本号 AJ297436.1GI: 9367211

[0475] Genbank 记录更新日期: 2011年2月1日上午11:25

[0476] 多肽

[0477] Genbank 登录号 CAB97347

[0478] Genbank 版本号 CAB97347.1GI: 9367212

[0479] Genbank 记录更新日期: 2011年2月1日上午11:25

[0480] 交叉参考

[0481] Reiter R.E. 等 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z. 等 *Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275 (3): 783-788; W02004/022709; EP1394274 (实施例11); US2004/018553 (权利要求17); W02003/008537 (权利要求1); W02002/81646 (权利要求1; 页码164); W02003/003906 (权利要求10; 页码288); W02001/40309 (实施例1; 图17); US2001/055751 (实施例1; 图1b); W02000/32752 (权利要求18; 图1); W098/51805 (权利要求17; 页码97); W098/51824 (权利要求10; 页码94); W098/40403 (权利要求2; 图1B); 登录号: 043653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

[0482] (25) GEDA

[0483] 核苷酸

[0484] Genbank 登录号 AY260763



- [0485] Genbank版本号AY260763.1GI:30102448
- [0486] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午02:24
- [0487] 多肽
- [0488] Genbank登录号AAP14954
- [0489] Genbank版本号AAP14954.1GI:30102449
- [0490] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午02:24
- [0491] 交叉参考
- [0492] AP14954脂肪瘤HMGIC融合-配偶体样蛋白/pid=AAP14954.1-智人(人);W02003/054152(权利要求20);W02003/000842(权利要求1);W02003/023013(实施例3,权利要求20);US2003/194704(权利要求45);GI:30102449;
- [0493] (26) BAFF-R(B细胞活化因子受体,BLyS受体3,BR3)
- [0494] 核苷酸
- [0495] Genbank登录号AF116456
- [0496] Genbank版本号AF116456.1GI:4585274
- [0497] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午09:44
- [0498] 多肽
- [0499] Genbank登录号AAD25356
- [0500] Genbank版本号AAD25356.1GI:4585275
- [0501] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午09:44
- [0502] 交叉参考
- [0503] BAFF受体/pid=NP\_443177.1-智人:Thompson,J.S.等Science 293(5537),2108-2111(2001);W02004/058309;W02004/011611;W02003/045422(实施例;页码32-33);W02003/014294(权利要求35;图6B);W02003/035846(权利要求70;页码615-616);W02002/94852(第136-137栏);W02002/38766(权利要求3;页码133);W02002/24909(实施例3;图3);MIM:606269;NP\_443177.1;NM\_052945\_1;AF132600
- [0504] (27) CD22(B细胞受体CD22-B同种型,BL-CAM,Lyb-8,Lyb8,SIGLEC-2,FLJ22814)
- [0505] 核苷酸
- [0506] Genbank登录号AK026467
- [0507] Genbank版本号AK026467.1GI:10439337
- [0508] Genbank记录更新日期:2006年9月11日下午11:24
- [0509] 多肽
- [0510] Genbank登录号BAB15489
- [0511] Genbank版本号BAB15489.1GI:10439338
- [0512] Genbank记录更新日期:2006年9月11日下午11:24
- [0513] 交叉参考
- [0514] Wilson等(1991)J.Exp.Med.173:137-146;30W02003/072036(权利要求1;图1);IM:107266;NP\_001762.1;NM\_001771\_1。
- [0515] (27a) CD22(CD22分子)
- [0516] 核苷酸

- [0517] Genbank登录号X52785
- [0518] Genbank版本号X52785.1GI:29778
- [0519] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:09
- [0520] 多肽
- [0521] Genbank登录号CAA36988
- [0522] Genbank版本号CAA36988.1GI:29779
- [0523] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:09
- [0524] 交叉参考
- [0525] Stamenkovic I.等,Nature 345 (6270) ,74-77 (1990) ??
- [0526] 其他信息
- [0527] 官方代号:CD22
- [0528] 其他别名:SIGLEC-2,SIGLEC2
- [0529] 其他名称:B细胞受体CD22;B淋巴细胞细胞粘附分子;BL-CAM;CD22抗原;T细胞表面抗原亮氨酸-14;唾液酸结合Ig样凝集素2;唾液酸结合Ig样凝集素2
- [0530] 抗体
- [0531] G5/44 (伊珠单抗, Inotuzumab): DiJoseph JF. 等Cancer Immunol Immunother. 2005年1月;54 (1):11-24。
- [0532] 依帕珠单抗-Goldenberg DM. 等Expert Rev Anticancer Ther. 6 (10):1341-53, 2006。
- [0533] (28) CD79a (CD79A, CD79a), 免疫球蛋白相关的 $\alpha$ 、B细胞特异性蛋白, 其共价相互作用于Ig $\beta$  (CD79B) 并在表面上形成与Ig M分子的复合物, 转导涉及B细胞分化的信号, pI: 4.84, MW: 25028TM: 2
- [0534] [P] 基因染色体: 19q13.2)。
- [0535] 核苷酸
- [0536] Genbank登录号NM\_001783
- [0537] Genbank版本号NM\_001783.3GI:90193587
- [0538] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:48
- [0539] 多肽
- [0540] Genbank登录号NP\_001774
- [0541] Genbank版本号NP\_001774.1GI:4502685
- [0542] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:48
- [0543] 交叉参考
- [0544] W02003/088808, US2003/0228319; W02003/062401 (权利要求9); US2002/150573 (权利要求4, 页码13-14); W099/58658 (权利要求13, 图16); W092/07574 (图1); US5644033; Ha等 (1992) J. Immunol. 148 (5):1526-1531; Müller等 (1992) Eur. J. Immunol. 22:1621-1625; Hashimoto等 (1994) Immunogenetics 40 (4):287-295; Preud'homme等 (1992) Clin. Exp. Immunol. 90 (1):141-146; Yu等 (1992) J. Immunol. 148 (2):633-637; Sakaguchi等 (1988) EMBO J. 7 (11):3457-3464
- [0545] (29) CXCR5 (伯基特淋巴瘤受体1, G蛋白偶联受体, 其被CXCL13趋化因子活化, 在淋

巴细胞迁移和体液性防御中起作用,在HIV-2感染中以及也许在AIDS、淋巴瘤、骨髓瘤、和白血病的发展中起作用);372aa,pI:8.54MW:41959TM:7[P]基因染色体:11q23.3,

[0546] 核苷酸

[0547] Genbank登录号NM\_001716

[0548] Genbank版本号NM\_001716.4GI:342307092

[0549] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:49

[0550] 多肽

[0551] Genbank登录号NP\_001707

[0552] Genbank版本号NP\_001707.1GI:4502415

[0553] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:49

[0554] 交叉参考

[0555] W02004/040000;W02004/015426;US2003/105292(实施例2);US6555339(实施例2);W02002/61087(图1);W02001/57188(权利要求20,页码269);W02001/72830(页码12-13);W02000/22129(实施例1,页码152-153,实施例2,页码254-256);W099/28468(权利要求1,页码38);US5440021(实施例2,第49-52栏);W094/28931(页码56-58);W092/17497(权利要求7,图5);Dobner等(1992)Eur.J.Immunol.22:2795-2799;Barella等(1995)Biochem.J.309:773-779

[0556] (30)HLA-DOB(MHC II类分子的β亚基(Ia抗原),其结合肽并将它们呈递到CD4+T淋巴细胞);273aa,pI:6.56,MW:30820.TM:1[P]基因染色体:6p21.3)

[0557] 核苷酸

[0558] Genbank登录号NM\_002120

[0559] Genbank版本号NM\_002120.3GI:118402587

[0560] Genbank记录更新日期:2012年9月8日下午04:46

[0561] 多肽

[0562] Genbank登录号NP\_002111

[0563] Genbank版本号NP\_002111.1GI:4504403

[0564] Genbank记录更新日期:2012年9月8日下午04:46

[0565] 交叉参考

[0566] Tonnelie等(1985)EMBO J.4(11):2839-2847;Jonsson等(1989)Immunogenetics29(6):411-413;Beck等(1992)J.Mol.Biol.228:433-441;Strausberg等(2002)Proc.Natl.Acad.Sci USA 99:16899-16903;Serenius等(1987)J.Biol.Chem.262:8759-8766;Beck等(1996)J.Mol.Biol.255:1-13;Naruse等(2002)Tissue Antigens 59:512-519;W099/58658(权利要求13,图15);US6153408(第35-38栏);US5976551(第168-170栏);US6011146(第145-146栏);Kasahara等(1989)Immunogenetics 30(1):66-68;Larhammar等(1985)J.Biol.Chem.260(26):14111-14119

[0567] (31)P2X5(嘌呤能受体P2X配体门控离子通道5,由细胞外ATP门控的离子通道,可能涉及突触传递和神经发生,缺乏可能有助于特发性逼尿肌不稳定的病理生理学);422aa,pI:7.63,MW:47206TM:1[P]基因染色体:17p13.3)。

[0568] 核苷酸

- [0569] Genbank登录号NM\_002561
- [0570] Genbank版本号NM\_002561.3GI:325197202
- [0571] Genbank记录更新日期:2012年6月27日上午12:41
- [0572] 多肽
- [0573] Genbank登录号NP\_002552
- [0574] Genbank版本号NP\_002552.2GI:28416933
- [0575] Genbank记录更新日期:2012年6月27日上午12:41
- [0576] 交叉参考
- [0577] Le等(1997)FEBS Lett.418(1-2):195-199;W02004/047749;W02003/072035(权利要求10);Touchman等(2000)Genome Res.10:165-173;W02002/22660(权利要求20);W02003/093444(权利要求1);W02003/087768(权利要求1);W02003/029277(页码82)
- [0578] (32)CD72(B细胞分化抗原CD72, Lyb-2);359aa, pI:8.66, MW:40225, TM:1[P]基因染色体:9p13.3)。
- [0579] 核苷酸
- [0580] Genbank登录号NM\_001782
- [0581] Genbank版本号NM\_001782.2GI:194018444
- [0582] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:43
- [0583] 多肽
- [0584] Genbank登录号NP\_001773
- [0585] Genbank版本号NP\_001773.1GI:4502683
- [0586] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午01:43
- [0587] 交叉参考
- [0588] W02004042346(权利要求65);W02003/026493(页码51-52, 57-58);W02000/75655(页码105-106);Von Hoegen等(1990)J. Immunol.144(12):4870-4877;Strausberg等(2002)Proc.Natl.Acad.Sci USA 99:16899-16903。
- [0589] (33)LY64(淋巴细胞抗原64(RP105),富含亮氨酸重复(LRR)家族的I型膜蛋白,调节B细胞活化和细胞凋亡,在患有系统性红斑狼疮的患者中功能的丧失相关于增加的疾病活性);661aa, pI:6.20, MW:74147TM:1[P]基因染色体:5q12)。
- [0590] 核苷酸
- [0591] Genbank登录号NM\_005582
- [0592] Genbank版本号NM\_005582.2GI:167555126
- [0593] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:50
- [0594] 多肽
- [0595] Genbank登录号NP\_005573
- [0596] Genbank版本号NP\_005573.2GI:167555127
- [0597] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:50
- [0598] 交叉参考
- [0599] US2002/193567;W097/07198(权利要求11, 页码39-42);Miura等(1996)Genomics38(3):299-304;Miura等(1998)Blood 92:2815-2822;W02003/083047;W097/

44452 (权利要求8, 页码57-61); W02000/12130 (页码24-26)。

[0600] (34) FcRH1 (Fc受体样蛋白1, 假定受体, 用于免疫球蛋白Fc域, 其包含C2型Ig样和ITAM域, 在B淋巴细胞分化中可以具有作用); 429aa, pI: 5.28, MW: 46925TM: 1[P] 基因染色体: 1q21-1q22)

[0601] 核苷酸

[0602] Genbank登录号NM\_052938

[0603] Genbank版本号NM\_052938.4GI: 226958543

[0604] Genbank记录更新日期: 2012年9月2日下午01:43

[0605] 多肽

[0606] Genbank登录号NP\_443170

[0607] Genbank版本号NP\_443170.1GI: 16418419

[0608] Genbank记录更新日期: 2012年9月2日下午01:43

[0609] 交叉参考

[0610] W02003/077836; W02001/38490 (权利要求6, 图18E-1-18-E-2); Davis等 (2001) Proc.Natl.Acad.Sci USA 98 (17): 9772-9777; W02003/089624 (权利要求8); EP1347046 (权利要求1); W02003/089624 (权利要求7)。

[0611] (35) IRTA2 (免疫球蛋白超家族受体易位相关的2, 假定的免疫受体, 其在B细胞的发育和淋巴瘤发生中具有可能的作用; 在一些B细胞恶性疾病中发生基因的去调节 (通过易位)); 977aa, pI: 6.88, MW: 106468, TM: 1[P] 基因染色体: 1q21)

[0612] 核苷酸

[0613] Genbank登录号AF343662

[0614] Genbank版本号AF343662.1GI: 13591709

[0615] Genbank记录更新日期: 2010年3月11日上午01:16

[0616] 多肽

[0617] Genbank登录号AAK31325

[0618] Genbank版本号AAK31325.1GI: 13591710

[0619] Genbank记录更新日期: 2010年3月11日上午01:16

[0620] 交叉参考

[0621] AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; 小鼠: AK089756, AY158090, AY506558; NP\_112571.1; W02003/024392 (权利要求2, 图97); Nakayama等 (2000) Biochem.Biophys.Res.Commun. 277 (1): 124-127; W02003/077836; W02001/38490 (权利要求3, 图18B-1-18B-2)。

[0622] (36) TENB2 (TMEFF2, tomoregulin, TPEF, HPP1, TR, 推定的跨膜蛋白多糖, 涉及到生长因子和卵泡抑素的EGF/调蛋白 (heregulin) 家族); 374aa)

[0623] 核苷酸

[0624] Genbank登录号AF179274

[0625] Genbank版本号AF179274.2GI: 12280939

[0626] Genbank记录更新日期: 2010年3月11日上午01:05

[0627] 多肽

- [0628] Genbank登录号AAD55776
- [0629] Genbank版本号AAD55776.2GI:12280940
- [0630] Genbank记录更新日期:2010年3月11日上午01:05
- [0631] 交叉参考
- [0632] NCBI登录号:AAD55776,AAF91397,AAG49451,NCBI RefSeq:NP\_057276;NCBI Gene:23671;OMIM:605734;SwissProt Q9UIK5;AY358907,CAF85723,CQ782436;W02004/074320;JP2004113151;W02003/042661;W02003/009814;EP1295944 (页码69-70);W02002/30268 (页码329);W02001/90304;US2004/249130;US2004/022727;W02004/063355;US2004/197325;US2003/232350;US2004/005563;US2003/124579;Horie等(2000) Genomics 67:146-152;Uchida等(1999) Biochem.Biophys.Res.Commun.266:593-602;Liang等(2000) Cancer Res.60:4907-12;Glynn-Jones等(2001) Int J Cancer.10月15日;94(2):178-84.
- [0633] (37) PSMA-FOLH1 (叶酸水解酶(前列腺特异性膜抗原) 1)
- [0634] 核苷酸
- [0635] Genbank登录号M99487
- [0636] Genbank版本号M99487.1GI:190663
- [0637] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48
- [0638] 多肽
- [0639] Genbank登录号AAA60209
- [0640] Genbank版本号AAA60209.1GI:190664
- [0641] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48
- [0642] 交叉参考
- [0643] Israeli R.S.等Cancer Res.53(2),227-230(1993)
- [0644] 其他信息
- [0645] 官方代号:FOLH1
- [0646] 其他别名:GIG27、FGCP、FOLH、GCP2、GCPII、NAALAD1、NAALAdase、PSM、PSMA、mGCP
- [0647] 其他名称:N-乙酰化 $\alpha$ -连接的酸性二肽酶1;N-乙酰化- $\alpha$ -连接的酸性二肽酶I;N-乙酰化 $\alpha$ -连接的酸性二肽酶(NAALADase I);细胞生长抑制基因27蛋白;叶酰多- $\gamma$ -谷氨酸羧肽酶;谷氨酸羧化酶II;谷氨酸羧肽酶2;谷氨酸羧肽酶II;膜谷氨酸羧肽酶;前列腺特异性膜抗原变体F;蝶酰多- $\gamma$ -谷氨酸羧肽酶
- [0648] 抗体
- [0649] US 7,666,425:
- [0650] 抗体是通过杂交瘤所产生,其具有以下ATCC参考:ATCC登录号HB-12101、ATCC登录号HB-12109、ATCC登录号HB-12127和ATCC登录号HB-12126。
- [0651] Proscan:单克隆抗体,其选自由8H12、3E11、17G1、29B4、30C1和20F2组成的组(US 7,811,564;Moffett S.等Hybridoma(Larchmt).2007年12月;26(6):363-72)。
- [0652] Cytogen:单克隆抗体7E11-C5(ATCC登录号HB 10494)和9H10-A4(ATCC登录号HB11430)-US 5,763,202
- [0653] GlycoMimetics:NUH2-ATCC登录号HB 9762(US 7,135,301)
- [0654] 人类基因组科学(Human Genome Science):HPRAJ70-ATCC登录号97131(US6,824,

993);由cDNA克隆(HPRAJ70)编码的氨基酸序列,保藏于美国典型培养物保藏中心("ATCC"),保藏号97131

[0655] Medarex:抗PSMA抗体,其缺乏岩藻糖基残基-US 7,875,278

[0656] 小鼠抗PSMA抗体包括3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6、4C8B9、和单克隆抗体。分泌3F5.4G6、3D7.1.1、4E10-1.14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6或4C8B9的杂交瘤已公开保藏并描述于美国专利号6,159,508。有关的杂交瘤已公开保藏并描述于美国专利号6,107,090。此外,人源化抗PSMA抗体,包括J591的人源化形式,进一步详细描述于PCT申请公开W0 02/098897。

[0657] 在本领域中已描述了其他小鼠抗人PSMA抗体,如mAb 107-1A4(Wang,S.等(2001) Int.J.Cancer 92:871-876)和mAb 2C9(Kato,K.等(2003) Int.J.Urol.10:439-444)。

[0658] 人抗PSMA单克隆抗体的实例包括4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5和1C3抗体,其分离和结构表征最初描述于PCT申请公开W0 01/09192和W003/064606以及美国临时申请序列号60/654,125,题为"Human Monoclonal Antibodies to Prostate Specific Membrane Antigen(PSMA)",于2005年2月18日提交。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5和1C3的V.sub.H(重链可变)氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:1-9。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5和1C3的V.sub.L(轻链可变)氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:10-18。

[0659] 其他人抗PSMA抗体包括在PCT申请公开W0 03/034903和美国申请号2004/0033229中公开的抗体。

[0660] NW Biotherapeutics:杂交瘤细胞系选自由ATCC登录号为HB12060的3F5.4G6、ATCC登录号为HB12309的3D7-1.I、ATCC登录号为HB12310的4E10-1.14、3E11(ATCC HB12488)、4D8(ATCC HB12487)、3E6(ATCC HB12486)、3C9(ATCC HB12484)、2C7(ATCC HB12490)、1G3(ATCC HB12489)、3C4(ATCC HB12494)、3C6(ATCC HB12491)、4D4(ATCC HB12493)、1G9(ATCC HB12495)、5C8B9(ATCC HB12492)和3G6(ATCC HB12485)组成的组。参见US 6,150,508

[0661] PSMA Development Company/Progenics/Cytogen-Seattle Genetics:mAb 3.9,其是通过杂交瘤所产生,其中上述杂交瘤保藏为ATCC登录号PTA-3258,或mAb 10.3,其是通过杂交瘤所产生,其中上述杂交瘤保藏为ATCC登录号PTA-3347-US 7,850,971

[0662] PSMA Development Company-PSMA抗体的组合物(US 20080286284,表1)

[0663] 此申请是美国专利申请序列号10/395,894的分案,其于2003年3月21日提交(US 7,850,971)

[0664] University Hospital Freiburg,德国-mAb 3/A12、3/E7、和3/F11(Wolf P.等Prostate.2010年4月1日;70(5):562-9)。

[0665] (38) SST(生长抑素受体;注意:存在5种亚型)

[0666] (38.1) SSTR2(生长抑素受体2)

[0667] 核苷酸

[0668] Genbank登录号NM\_001050

[0669] Genbank版本号NM\_001050.2GI:44890054

- [0670] Genbank记录更新日期:2012年8月19日下午01:37
- [0671] 多肽
- [0672] Genbank登录号NP\_001041
- [0673] Genbank版本号NP\_001041.1GI:4557859
- [0674] Genbank记录更新日期:2012年8月19日下午01:37
- [0675] 交叉参考
- [0676] Yamada Y.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.89 (1) ,251-255 (1992) ;Susini C.等Ann Oncol.2006年12月;17 (12) :1733-42
- [0677] 其他信息
- [0678] 官方代号:SSTR2
- [0679] 其他名称:SRIF-1;SS2R;生长抑素受体2型
- [0680] (38.2) SSTR5 (生长抑素受体5)
- [0681] 核苷酸
- [0682] Genbank登录号D16827
- [0683] Genbank版本号D16827.1GI:487683
- [0684] Genbank记录更新日期:2006年8月1日下午12:45
- [0685] 多肽
- [0686] Genbank登录号BAA04107
- [0687] Genbank版本号BAA04107.1GI:487684
- [0688] Genbank记录更新日期:2006年8月1日下午12:45
- [0689] 交叉参考
- [0690] Yamada,Y.等Biochem.Biophys.Res.Commun.195 (2) ,844-852 (1993)
- [0691] 其他信息
- [0692] 官方代号:SSTR5
- [0693] 其他别名:SS-5-R
- [0694] 其他名称:生长抑素受体亚型5;生长抑素受体类型5
- [0695] (38.3) SSTR1
- [0696] (38.4) SSTR3
- [0697] (38.5) SSTR4
- [0698] AvB6-两种亚基 (39+40)
- [0699] (39) ITGAV (整联蛋白, $\alpha$ V;
- [0700] 核苷酸
- [0701] Genbank登录号M14648J02826M18365
- [0702] Genbank版本号M14648.1GI:340306
- [0703] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:56
- [0704] 多肽
- [0705] Genbank登录号AAA36808
- [0706] Genbank版本号AAA36808.1GI:340307
- [0707] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:56



- [0708] 交叉参考
- [0709] Suzuki S.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.83 (22) ,8614-8618 (1986)
- [0710] 其他信息
- [0711] 官方代号:ITGAV
- [0712] 其他别名:CD51、MSK8、VNRA、VTNR
- [0713] 其他名称:由单克隆抗体L230确定的抗原;整联蛋白 $\alpha$ -V;整联蛋白 $\alpha$ V $\beta$ 3;整联蛋白 $\alpha$ V (玻连蛋白受体, $\alpha$ 多肽、抗原CD51);玻连蛋白受体亚基 $\alpha$
- [0714] (40) ITGB6 (整联蛋白, $\beta$ 6)
- [0715] 核苷酸
- [0716] Genbank登录号NM\_000888
- [0717] Genbank版本号NM\_000888.3GI:9966771
- [0718] Genbank记录更新日期:2012年6月27日上午12:46
- [0719] 多肽
- [0720] Genbank登录号NP\_000879
- [0721] Genbank版本号NP\_000879.2GI:9625002
- [0722] Genbank记录更新日期:2012年6月27日上午12:46
- [0723] 交叉参考
- [0724] Sheppard D.J.等Biol.Chem.265 (20) ,11502-11507 (1990)
- [0725] 其他信息
- [0726] 官方代号:ITGB6
- [0727] 其他名称:整联蛋白 $\beta$ -6
- [0728] 抗体
- [0729] Biogen:US 7,943,742-杂交瘤克隆6.3G9和6.8G6是由ATCC保藏,登录号分别为ATCC PTA-3649和-3645。
- [0730] Biogen:US7,465,449-在一些实施方案中,抗体包含和由杂交瘤6.1A8、6.3G9、6.8G6、6.2B1、6.2B10、6.2A1、6.2E5、7.1G10、7.7G5、或7.1C5产生的抗体相同的重链和轻链多肽序列。
- [0731] Centocor (J&J) :US7,550,142;US7,163,681
- [0732] 例如在US 7,550,142中,一种抗体,该抗体具有人重链和人轻链可变区,其包含示于SEQ ID NO:7和SEQ ID NO:8中的氨基酸序列。
- [0733] Seattle Genetics:15H3 (Ryan MC.等Cancer Res,2012年4月15日;72 (8增刊) :4630)
- [0734] (41) CEACAM5 (癌胚抗原相关细胞粘附分子5)
- [0735] 核苷酸
- [0736] Genbank登录号M17303
- [0737] Genbank版本号M17303.1GI:178676
- [0738] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [0739] 多肽
- [0740] Genbank登录号AAB59513

- [0741] Genbank版本号AAB59513.1GI:178677
- [0742] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [0743] 交叉参考
- [0744] Beauchemin N.等Mol.Cell.Biol.7 (9) ,3221-3230 (1987)
- [0745] 其他信息
- [0746] 官方代号:CEACAM5
- [0747] 其他别名:CD66e、CEA
- [0748] 其他名称:癌胚抗原100
- [0749] 抗体
- [0750] AstraZeneca-MedImmune:US 20100330103;US20080057063;US20020142359
- [0751] -例如一种抗体,该抗体具有互补决定区(CDR),其具有以下序列:重链;CDR1-DNYMH、CDR2-WIDPENGDT E YAPKFRG、CDR3-LIYAGYLAMD Y;以及轻链CDR1-SASSSVTYMH、CDR2-STSNLAS、CDR3-QQRSTYPLT。
- [0752] -杂交瘤806.077,保藏于欧洲细胞培养物保藏中心(ECACC),保藏号为96022936。
- [0753] Research Corporation Technologies,Inc:US5,047,507
- [0754] Bayer Corporation:US6,013,772
- [0755] BioAlliance:US7,982,017;US7,674,605
- [0756] ●US 7,674,605
- [0757] -一种抗体,其包含来自SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链可变区序列,以及来自SEQ ID NO:2的氨基酸序列的轻链可变区序列。
- [0758] -一种抗体,其包含来自SEQ ID NO:5的氨基酸序列的重链可变区序列,以及来自SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链可变区序列。
- [0759] Celltech Therapeutics Limited:US5,877,293
- [0760] Dow Chemical Company:US5,472,693;US6,417,337;US6,333,405
- [0761] US5,472,693-例如,ATCC号CRL-11215
- [0762] US6,417,337-例如,ATCC CRL-12208
- [0763] US6,333,405-例如,ATCC CRL-12208
- [0764] Immunomedics,Inc:US7,534,431;US7,230,084;US7,300,644;US6,730,300;US20110189085
- [0765] -一种抗体,具有轻链可变区的CDR,其包括:CDR1,包括KASQDVGTSVA (SEQ ID NO:20);CDR2,包括WTSTRHT (SEQ ID NO:21);以及CDR3,包括QQYSLYRS (SEQ ID NO:22);
- [0766] 以及所述抗CEA抗体的重链可变区的CDR,包含:CDR1,包含TYWMS (SEQ ID NO:23);CDR2,包含EIHPDSSTINYAPSLKD (SEQ ID NO:24);以及CDR3,包含LYFGFPWFAY (SEQ ID NO:25)。
- [0767] US20100221175;US20090092598;US20070202044;US20110064653;US20090185974;US20080069775。
- [0768] (42) MET (met原癌基因;肝细胞生长因子受体)
- [0769] 核苷酸
- [0770] Genbank登录号M35073

- [0771] Genbank版本号M35073.1GI:187553
- [0772] Genbank记录更新日期:2012年3月6日上午11:12
- [0773] 多肽
- [0774] Genbank登录号AAA59589
- [0775] Genbank版本号AAA59589.1GI:553531
- [0776] Genbank记录更新日期:2012年3月6日上午11:12
- [0777] 交叉参考
- [0778] Dean M.等Nature 318 (6044) ,385-388 (1985)
- [0779] 其他信息
- [0780] 官方代号:MET
- [0781] 其他别名:AUTS9、HGFR、RCCP2、c-Met
- [0782] 其他名称:HGF受体;HGF/SF受体;SF受体;肝细胞生长因子受体;met原癌基因酪氨酸激酶;原癌基因c-Met;分散因子受体;酪氨酸蛋白激酶Met
- [0783] 抗体
- [0784] Abgenix/Pfizer:US20100040629
- [0785] 例如,由具有美国典型培养物保藏中心(ATCC)登录号PTA-5026的杂交瘤13.3.2产生的抗体;由具有ATCC登录号PTA-5027的杂交瘤9.1.2产生的抗体;由ATCC登录号为PTA-5028的杂交瘤8.70.2产生的抗体;或由ATCC登录号为PTA-5029的杂交瘤6.90.3产生的抗体。
- [0786] Amgen/Pfizer:US20050054019
- [0787] 例如,一种抗体,该抗体包含重链,其具有在SEQ ID NO:2中展示的氨基酸序列,其中X2是谷氨酸以及X4是丝氨酸,以及轻链,其具有在SEQ ID NO:4中展示的氨基酸序列,其中X8是丙氨酸,没有信号序列;一种抗体,该抗体包含重链,其具有在SEQ ID NO:6中展示的氨基酸序列,以及轻链,其具有在SEQ ID NO:8中展示的氨基酸序列,没有信号序列;一种抗体,该抗体包含重链,其具有在SEQ ID NO:10中展示的氨基酸序列,以及轻链,其具有在SEQ ID NO:12中展示的氨基酸序列,没有信号序列;或一种抗体,该抗体包含重链,其具有在SEQ ID NO:14中展示的氨基酸序列,以及轻链,其具有在SEQ ID NO:16中展示的氨基酸序列,没有信号序列。
- [0788] Agouron Pharmaceuticals (Now Pfizer):US20060035907
- [0789] Eli Lilly:US20100129369
- [0790] Genentech:US5,686,292;US20100028337;US20100016241;US20070129301;US20070098707;US20070092520;US20060270594;US20060134104;US20060035278;US20050233960;US20050037431
- [0791] US 5,686,292-例如,ATCC HB-11894和ATCC HB-11895
- [0792] US 20100016241-例如,ATCC HB-11894 (杂交瘤1A3.3.13) 或HB-11895 (杂交瘤5D5.11.6)
- [0793] National Defense Medical Center,Taiwan:Lu RM.等Biomaterials.2011年4月;32 (12) :3265-74。
- [0794] Novartis:US20090175860

[0795] -例如,一种抗体,该抗体包含重链4687的CDR1、CDR2和CDR3的序列,其中重链4687的CDR1、CDR2、和CDR3的序列分别是SEQ ID NO:58的残基26-35、50-65、和98-102;以及轻链5097的CDR1、CDR2、和CDR3的序列,其中轻链5097的CDR1、CDR2、和CDR3的序列分别是SEQ ID NO:37的残基24-39、55-61、和94-100。

[0796] Pharmacia Corporation:US20040166544

[0797] Pierre Fabre:US20110239316、US20110097262、US20100115639

[0798] Sumsung:US 20110129481-例如产生自登录号为KCLRF-BP-00219或登录号为KCLRF-BP-00223的杂交瘤细胞的单克隆抗体。

[0799] Samsung:US 20110104176-例如由登录号为KCLRF-BP-00220的杂交瘤细胞产生的抗体。

[0800] University of Turin Medical School:DN-30Pacchiana G.等J Biol Chem.2010年11月12日;285(46):36149-57

[0801] Van Andel Research Institute:Jiao Y.等Mol Biotechnol.2005年9月;31(1):41-54。

[0802] (43) MUC1(粘蛋白1(Mucin 1),细胞表面相关的)

[0803] 核苷酸

[0804] Genbank登录号J05581

[0805] Genbank版本号J05581.1GI:188869

[0806] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48

[0807] 多肽

[0808] Genbank登录号AAA59876

[0809] Genbank版本号AAA59876.1GI:188870

[0810] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:48

[0811] 交叉参考

[0812] Gendler S.J.等J.Biol.Chem.265(25),15286-15293(1990)

[0813] 其他信息

[0814] 官方代号:MUC1

[0815] 其他别名:RP11-263K19.2、CD227、EMA、H23AG、KL-6、MAM6、MUC-1、MUC-1/SEC、MUC-1/X、MUC1/ZD、PEM、PEMT、PUM

[0816] 其他名称:DF3抗原;H23抗原;乳腺癌相关抗原DF3;癌相关粘蛋白;episialin;krebs von den Lungen-6;粘蛋白1,跨膜;粘蛋白-1;花生反应尿粘蛋白;多形上皮粘蛋白;肿瘤相关的上皮粘蛋白;肿瘤相关上皮膜抗原;肿瘤相关粘蛋白

[0817] 抗体

[0818] AltaRex-Quest Pharma Tech:US 6,716,966-例如由ATCC号为PTA-975的杂交瘤产生的Alt-1抗体。

[0819] AltaRex-Quest Pharma Tech:US7,147,850

[0820] CRT:5E5-Sørensen AL.等Glycobiology第16卷第2期第96-107页,2006;HMFG2-Burchell J.等Cancer Res.,47,5476-5482(1987)

[0821] Glycotope GT-MAB:GT-MAB 2.5-GEX(网站:<http://www.glycotope.com/>)

pipeline/pankomab-gex)

[0822] Immunogen:US7,202,346

[0823] -例如,抗体MJ-170:杂交瘤细胞系MJ-170ATCC登录号PTA-5286单克隆抗体MJ-171:杂交瘤细胞系MJ-171ATCC登录号PTA-5287;单克隆抗体MJ-172:杂交瘤细胞系MJ-172ATCC登录号PTA-5288;或单克隆抗体MJ-173:杂交瘤细胞系MJ-173ATCC登录号PTA-5302

[0824] Immunomedics:US 6,653,104

[0825] Ramot Tel Aviv Uni:US7,897,351

[0826] Regents Uni.CA:US 7,183,388;US20040005647;US20030077676。

[0827] Roche GlycArt:US8,021,856

[0828] Russian National Cancer Research Center:Imuteran-Ivanov PK.等  
Biotechnol J.2007年7月;2(7):863-70

[0829] Technische Univ Braunschweig:(IIB6,HT186-B7,HT186-D11,HT186-G2,HT200-3A-C1,HT220-M-D1,HT220-M-G8)-Thie H.等PLoS One.2011年1月14日;6(1):e15921

[0830] (44) CA9 (碳酸酐酶IX)

[0831] 核苷酸

[0832] Genbank登录号X66839

[0833] Genbank版本号X66839.1GI:1000701

[0834] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:15

[0835] 多肽

[0836] Genbank登录号CAA47315

[0837] Genbank版本号CAA47315.1GI:1000702

[0838] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:15

[0839] 交叉参考

[0840] Pastorek J.等Oncogene 9(10),2877-2888(1994)

[0841] 其他信息

[0842] 官方代号:CA9

[0843] 其他别名:CAIX、MN

[0844] 其他名称:CA-IX;P54/58N;RCC相关抗原G250;RCC相关蛋白G250;碳酸脱水酶IX;碳酸酐酶9;碳酸脱水酶;膜抗原MN;pMW1;肾细胞癌相关抗原G250

[0845] 抗体

[0846] Abgenix/Amgen:US20040018198

[0847] Affibody:抗CAIX亲和体(Affibody)分子

[0848] (<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

[0849] Bayer:US7,462,696

[0850] Bayer/Morphosys:3ee9mAb-Petrul HM.等Mol Cancer Ther.2012年2月;11(2):340-9

[0851] Harvard Medical School:抗体G10、G36、G37、G39、G45、G57、G106、G119、G6、G27、G40和G125.Xu C.等PLoS One.2010年3月10日;5(3):e9625

[0852] Institute of Virology,Slovak Academy of Sciences(Bayer)-US5,955,075

- [0853] -例如,M75-ATCC登录号HB 11128或MN12-ATCC登录号HB 11647
- [0854] Institute of Virology,Slovak Academy of Sciences:US7,816,493
- [0855] -例如分泌自杂交瘤VU-M75的M75单克隆抗体,其保藏在美国典型培养物保藏中心,ATCC号为HB 11128;或分泌自杂交瘤V/10-VU的V/10单克隆抗体,其保藏在Belgian Coordinated Collection of Microorganisms (BCCM) 的国际保藏机构,在Laboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP),在比利时根特的根特大学(Universiteit Gent),登录号为LMBP 6009CB。
- [0856] Institute of Virology,Slovak Academy of Sciences:US20080177046;US20080176310;US20080176258;US20050031623
- [0857] Novartis:US20090252738
- [0858] Willex:US7,691,375-例如由杂交瘤细胞系DSM ASC 2526产生的抗体。
- [0859] Willex:US20110123537;Rencarex:Kennett RH.等Curr Opin Mol Ther.2003年2月;5(1):70-5
- [0860] Xencor:US20090162382
- [0861] (45) EGFRvIII (表皮生长因子受体 (EGFR),转录变体3,
- [0862] 核苷酸
- [0863] Genbank登录号NM\_201283
- [0864] Genbank版本号NM\_201283.1GI:41327733
- [0865] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [0866] 多肽
- [0867] Genbank登录号NP\_958440
- [0868] Genbank版本号NP\_958440.1GI:41327734
- [0869] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [0870] 交叉参考
- [0871] Batra SK.等Cell Growth Differ 1995;6:1251-1259。
- [0872] 抗体:
- [0873] US7,628,986和US7,736,644 (Amgen)
- [0874] 例如,重链可变区氨基酸序列,其选自由SEQ ID NO:142和变体组成的组,以及轻链可变区氨基酸序列,其选自由SEQ ID NO:144和变体组成的组。
- [0875] US20100111979 (Amgen)
- [0876] 例如,一种抗体,该抗体包含重链氨基酸序列,其包含:
- [0877] 由序列组成的CDR1,所述序列选自由用于抗体13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16)、和333 (SEQ ID NO:17) 的CDR1区的氨基酸序列组成的组;
- [0878] 由序列组成的CDR2,所述序列选自由用于抗体13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16)、和333 (SEQ ID NO:17) 的CDR2区的氨基酸序列组成的组;以及

[0879] 由序列组成的CDR3,所述序列选自由用于抗体13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16)、和333 (SEQ ID NO:17)的CDR3区的氨基酸序列组成的组。

[0880] US20090240038 (Amgen)

[0881] 例如,具有重链或轻链多肽的至少之一的抗体包含氨基酸序列,其至少90%相同于选自由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、以及它们的任何组合组成的组的氨基酸序列。

[0882] US20090175887 (Amgen)

[0883] 例如,一种抗体,该抗体具有重链氨基酸序列,其选自由抗体13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16)、和333 (SEQ ID NO:17)的重链氨基酸序列组成的组。

[0884] US20090156790 (Amgen)

[0885] 例如,具有重链多肽和轻链多肽的抗体,其中重链或轻链多肽的至少之一包含氨基酸序列,其至少90%相同于选自由SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:142、SEQ ID NO:144、以及它们的任何组合组成的组的氨基酸序列。

[0886] US20090155282、US20050059087和US20050053608 (Amgen)

[0887] 例如,抗体重链氨基酸序列,其选自由抗体13.1.2 (SEQ ID NO:138)、131 (SEQ ID NO:2)、170 (SEQ ID NO:4)、150 (SEQ ID NO:5)、095 (SEQ ID NO:7)、250 (SEQ ID NO:9)、139 (SEQ ID NO:10)、211 (SEQ ID NO:12)、124 (SEQ ID NO:13)、318 (SEQ ID NO:15)、342 (SEQ ID NO:16)、和333 (SEQ ID NO:17)的重链氨基酸序列组成的组。

[0888] MR1-1 (US7,129,332;Duke)

[0889] 例如,变体抗体,其具有SEQ ID NO.18的序列,其中具有取代,在CDR3VH中的S98P-T99Y,以及在CDR3VL中的F92W。

[0890] L8A4,H10,Y10 (Wikstrand C.J.等Cancer Res.1995年7月15日;55(14):3140-8;Duke)

[0891] US20090311803 (Harvard University)

[0892] 例如,用于抗体重链可变区的SEQ ID NO:9,以及用于轻链可变区氨基酸序列的SEQ ID NO:3

[0893] US20070274991 (EMD72000,还被称为马妥珠单抗;Harvard University)

[0894] 例如,分别用于轻链和重链的SEQ ID NO:3和9

[0895] US6,129,915 (Schering)

[0896] 例如,SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6。

[0897] mAb CH12-Wang H.等FASEB J.2012年1月;26(1):73-80 (上海肿瘤研究所)。

[0898] RAbDMvIII-Gupta P.等BMC Biotechnol.2010年10月7日;10:72 (Stanford University Medical Center)。

[0899] mAb Ua30-Ohman L.等Tumour Biol.2002年3月-4月;23(2):61-9 (Uppsala University)。

- [0900] Han DG.等Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.2010年1月;30(1):25-9(西安交通大学)。
- [0901] (46) CD33 (CD33分子)
- [0902] 核苷酸
- [0903] Genbank登录号M\_23197
- [0904] Genbank版本号NM\_23197.1GI:180097
- [0905] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [0906] 多肽
- [0907] Genbank登录号AAA51948
- [0908] Genbank版本号AAA51948.1GI:188098
- [0909] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [0910] 交叉参考
- [0911] Simmons D.等J.Immunol.141(8),2797-2800(1988)
- [0912] 其他信息
- [0913] 官方代号:CD33
- [0914] 其他别名:SIGLEC-3、SIGLEC3、p67
- [0915] 其他名称:CD33抗原(gp67);gp67;髓样细胞表面抗原CD33;唾液酸结合Ig样凝集素3;唾液酸结合Ig样凝集素
- [0916] 抗体
- [0917] H195(林妥珠单抗,Lintuzumab)-Raza A.等Leuk Lymphoma.2009年8月;50(8):1336-44;US6,759,045(Seattle Genetics/Immunomedics)
- [0918] mAb OKT9:Sutherland,D.R.等Proc Natl Acad Sci USA 78(7):4515-4519 1981,Schneider,C.等J Biol Chem 257,8516-8522(1982)
- [0919] mAb E6:Hoogenboom,H.R.等J Immunol 144,3211-3217(1990)
- [0920] US6,590,088(人类基因组科学(Human Genome Sciences))
- [0921] 例如,SEQ ID NO:1和2以及ATCC登录号97521
- [0922] US7,557,189(Immunogen)
- [0923] 例如,抗体或其片段,包含重链可变区,其包含具有SEQ ID NO:1-3的氨基酸序列的三个CDR,以及轻链可变区,其包含具有SEQ ID NO:4-6的氨基酸序列的三个CDR。
- [0924] (47) CD19 (CD19分子)
- [0925] 核苷酸
- [0926] Genbank登录号NM\_001178098
- [0927] Genbank版本号NM\_001178098.1GI:296010920
- [0928] Genbank记录更新日期:2012年9月10日上午12:43
- [0929] 多肽
- [0930] Genbank登录号NP\_001171569
- [0931] Genbank版本号NP\_001171569.1GI:296010921
- [0932] Genbank记录更新日期:2012年9月10日上午12:43
- [0933] 交叉参考



- [0934] Tedder TF.等J.Immunol.143 (2) :712-7 (1989)
- [0935] 其他信息
- [0936] 官方代号:CD19
- [0937] 其他别名:B4、CVID3
- [0938] 其他名称:B-淋巴细胞抗原CD19;B淋巴细胞表面抗原B4;T细胞表面抗原亮氨酸-12;分化抗原CD19
- [0939] 抗体
- [0940] Immunogen:HuB4-A1-Katib AM.等Clin Cancer Res.2009年6月15日;15 (12) :4038-45。
- [0941] 4G7:Kügler M.等Protein Eng Des Sel.2009年3月;22 (3) :135-47
- [0942] 例如,在Knappik,A.等J Mol Biol 2000年2月;296 (1) :57-86的图3中的序列
- [0943] AstraZeneca/MedImmune:MEDI-551-Herbst R.等J Pharmacol Exp Ther.2010年10月;335 (1) :213-22
- [0944] Glenmark Pharmaceuticals:GBR-401-Hou S.等Mol Cancer Ther 2011年11月10日 (会议摘要补充) C164
- [0945] US7,109,304 (Immunomedics)
- [0946] 例如,一种抗体,其包含hA19Vk (SEQ ID NO:7) 的序列和hA19VH (SEQ ID NO:10) 的序列
- [0947] US7,902,338 (Immunomedics)
- [0948] 例如,抗体或其抗原结合片段,其包含SEQ ID NO:16 (KASQSVDYDGD SYLN) 的轻链互补决定区CDR序列CDR1;SEQ ID NO:17 (DASNLVS) 的CDR2;以及SEQ ID NO:18 (QQSTEDPWT) 的CDR3,以及SEQ ID NO:19 (SYWMN) 的重链CDR序列CDR1;SEQ ID NO:20 (QIWPGDGD TNYNGKFKG) 的CDR2和SEQ ID NO:21 (RETTTVGRYYYAMDY) 的CDR3,并且还包含人抗体框架 (FR) 和恒定区序列,其中一个或多个框架区氨基酸残基被亲本鼠抗体的相应的框架区序列所取代,以及其中所述取代的FR残基包含在重链可变区的Kabat残基91处丝氨酸替代苯丙氨酸。
- [0949] Medarex:MDX-1342-Cardarelli PM.等Cancer Immunol Immunother.2010年2月;59 (2) :257-65。
- [0950] MorphoSys/Xencor:MOR-208/XmAb-5574-Zalevsky J.等Blood.2009年4月16日;113 (16) :3735-43
- [0951] US7,968,687 (Seattle Genetics)
- [0952] 抗体或抗原结合片段,其含有包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的重链可变域和包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列的轻链可变域。
- [0953] 4G7chim-Lang P.等Blood.2004年5月15日;103 (10) :3982-5 (University of Tübingen)
- [0954] 例如,US20120082664的图6和SEQ ID No:80
- [0955] 浙江大学医学院:2E8-Zhang J.等J Drug Target.2010年11月;18 (9) :675-8
- [0956] (48) IL2RA (白细胞介素2受体, $\alpha$ );NCBI参考序列:NM\_000417.2);
- [0957] 核苷酸
- [0958] Genbank登录号NM\_000417

- [0959] Genbank版本号NM\_000417.2GI:269973860
- [0960] Genbank记录更新日期:2012年9月9日下午04:59
- [0961] 多肽
- [0962] Genbank登录号NP\_000408
- [0963] Genbank版本号NP\_000408.1GI:4557667
- [0964] Genbank记录更新日期:2012年9月9日下午04:59
- [0965] 交叉参考
- [0966] Kuziel W.A.等J.Invest.Dermatol.94 (6SUPPL) ,27S-32S (1990)
- [0967] 其他信息
- [0968] 官方代号:IL2RA
- [0969] 其他别名:RP11-536K7.1、CD25、IDDM10、IL2R、TCGFR
- [0970] 其他名称:FIL-2受体亚基 $\alpha$ ; IL-2-RA; IL-2R亚基 $\alpha$ ; IL2-RA; TAC抗原; 白细胞介素-2受体亚基 $\alpha$ ; p55
- [0971] 抗体
- [0972] US6,383,487 (Novartis/UCL:Baxilisimab[舒莱 (Simulect) ])
- [0973] US6,521,230 (Novartis/UCL:Baxilisimab[舒莱])
- [0974] 例如,具有抗原结合位点的抗体包含至少一个域,其包含具有在SEQ.ID.NO:7中的氨基酸序列的CDR1、具有在SEQ.ID.NO:8中的氨基酸序列的CDR2、和具有在SEQ.ID.NO:9中的氨基酸序列的CDR3;或所述CDR1、CDR2和CDR3 (按整体序列考虑) 包含氨基酸序列,其至少90%相同于SEQ.ID.NO:7、8和9 (按整体序列考虑)。
- [0975] 达克珠单抗(Daclizumab)-Rech AJ.等Ann N Y Acad Sci.2009年9月;1174:99-106 (Roche)
- [0976] (49) AXL (AXL受体酪氨酸激酶)
- [0977] 核苷酸
- [0978] Genbank登录号M76125
- [0979] Genbank版本号M76125.1GI:292869
- [0980] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:53
- [0981] 多肽
- [0982] Genbank登录号AAA61243
- [0983] Genbank版本号AAA61243.1GI:29870
- [0984] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:53
- [0985] 交叉参考
- [0986] O'Bryan J.P.等Mol.Cell.Biol.11 (10) ,5016-5031 (1991); Bergsagel P.L.等J.Immunol.148 (2) ,590-596 (1992)
- [0987] 其他信息
- [0988] 官方代号:AXL
- [0989] 其他别名:JTK11、UFO
- [0990] 其他名称:AXL癌基因;AXL转化序列/基因;癌基因AXL;酪氨酸蛋白激酶受体UFO
- [0991] 抗体

- [0992] YW327.6S2-Ye X.等Oncogene.2010年9月23日;29(38):5254-64。(Genentech)
- [0993] BergenBio:BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)
- [0994] (50) CD30-TNFRSF8 (肿瘤坏死因子受体超家族,成员8)
- [0995] 核苷酸
- [0996] Genbank登录号M83554
- [0997] Genbank版本号M83554.1GI:180095
- [0998] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:53
- [0999] 多肽
- [1000] Genbank登录号AAA51947
- [1001] Genbank版本号AAA51947.1GI:180096
- [1002] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:53
- [1003] 交叉参考
- [1004] Durkop H.等Cell 68(3),421-427(1992)
- [1005] 其他信息
- [1006] 官方代号:TNFRSF8
- [1007] 其他别名:CD30、D1S166E、Ki-1
- [1008] 其他名称:CD30L受体;Ki-1抗原;细胞因子受体CD30;淋巴细胞活化抗原CD30;肿瘤坏死因子受体超家族成员8
- [1009] (51) BCMA (B细胞成熟抗原)-TNFRSF17 (肿瘤坏死因子受体超家族,成员17)
- [1010] 核苷酸
- [1011] Genbank登录号Z29574
- [1012] Genbank版本号Z29574.1GI:471244
- [1013] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:40
- [1014] 多肽
- [1015] Genbank登录号CAA82690
- [1016] Genbank版本号CAA82690.1GI:471245
- [1017] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:40
- [1018] 交叉参考
- [1019] Laabi Y.等Nucleic Acids Res.22(7),1147-1154(1994)
- [1020] 其他信息
- [1021] 官方代号:TNFRSF17
- [1022] 其他别名:BCM、BCMA、CD269
- [1023] 其他名称:B细胞成熟抗原;B细胞成熟因子;B细胞成熟蛋白;肿瘤坏死因子受体超家族成员17
- [1024] (52) CT Ags-CTA (睾丸癌抗原 (Cancer Testis Antigen))
- [1025] 交叉参考
- [1026] Fratta E.,等Mol Oncol.2011年4月;5(2):164-82;Lim SH.等,Am J Blood Res.2012;2(1):29-35。
- [1027] (53) CD174 (Lewis Y)-FUT3 (岩藻糖基转移酶3 (半乳糖苷3(4)-L-岩藻糖基转移

酶,路易斯血型)

[1028] 核苷酸

[1029] Genbank登录号NM000149

[1030] Genbank版本号NM000149.3GI:148277008

[1031] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午04:49

[1032] 多肽

[1033] Genbank登录号NP\_000140

[1034] Genbank版本号NP\_000140.1GI:4503809

[1035] Genbank记录更新日期:2012年6月26日下午04:49

[1036] 交叉参考

[1037] Kukowska-Latallo,J.F.等Genes Dev.4 (8) ,1288-1303 (1990)

[1038] 其他信息

[1039] 官方代号:FUT3

[1040] 其他别名:CD174、FT3B、FucT-III、LE、Les

[1041] 其他名称:Lewis FT; $\alpha$ -(1,3/1,4)-岩藻糖基转移酶;路易斯血型 $\alpha$ -4-岩藻糖基转移酶;岩藻糖基转移酶III;半乳糖苷3(4)-L-岩藻糖基转移酶

[1042] (54) CLEC14A (C型凝集素域家族14,成员A;Genbank登录号NM175060)

[1043] 核苷酸

[1044] Genbank登录号NM175060

[1045] Genbank版本号NM175060.2GI:371123930

[1046] Genbank记录更新日期:2012年4月1日下午03:34

[1047] 多肽

[1048] Genbank登录号NP\_778230

[1049] Genbank版本号NP\_778230.1GI:28269707

[1050] Genbank记录更新日期:2012年4月1日下午03:34

[1051] 其他信息

[1052] 官方代号:CLEC14A

[1053] 其他别名:UNQ236/PR0269、C14orf27、CEG1、EGFR-5

[1054] 其他名称:C型凝集素域家族14成员A;含CIECT和EGF样域蛋白质;表皮生长因子受体5

[1055] (55) GRP78-HSPA5 (热休克70kDa蛋白5 (葡萄糖调节蛋白,78kDa)

[1056] 核苷酸

[1057] Genbank登录号NM005347

[1058] Genbank版本号NM005347.4GI:305855105

[1059] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:42

[1060] 多肽

[1061] Genbank登录号NP\_005338

[1062] Genbank版本号NP\_005338.1GI:16507237

[1063] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:42

- [1064] 交叉参考
- [1065] Ting J.等DNA 7(4),275-286(1988)
- [1066] 其他信息
- [1067] 官方代号:HSPA5
- [1068] 其他别名:BIP、GRP78、MIF2
- [1069] 其他名称:78kDa葡萄糖调节蛋白;内质网腔Ca(2+)-结合蛋白grp78;免疫球蛋白重链-结合蛋白
- [1070] (56) CD70 (CD70分子) L08096
- [1071] 核苷酸
- [1072] Genbank登录号L08096
- [1073] Genbank版本号L08096.1GI:307127
- [1074] Genbank记录更新日期:2012年6月23日上午08:54
- [1075] 多肽
- [1076] Genbank登录号AAA36175
- [1077] Genbank版本号AAA36175.1GI:307128
- [1078] Genbank记录更新日期:2012年6月23日上午08:54
- [1079] 交叉参考
- [1080] Goodwin R.G.等Cell 73(3),447-456(1993)
- [1081] 其他信息
- [1082] 官方代号:CD70
- [1083] 其他别名:CD27L、CD27LG、TNFSF7
- [1084] 其他名称:CD27配体;CD27-L;CD70抗原;Ki-24抗原;表面抗原CD70;肿瘤坏死因子(配体)超家族,成员7;肿瘤坏死因子配体超家族成员7
- [1085] 抗体
- [1086] MDX-1411,针对CD70 (Medarex)
- [1087] h1F6 (Oflazoglu,E.,等,Clin Cancer Res.2008年10月1日;14(19):6171-80;Seattle Genetics)
- [1088] 例如,参见US20060083736SEQ ID NO:1、2、11和12以及图1。
- [1089] (57) 干细胞特异性抗原。例如:
- [1090] ●5T4(见以下条目(63))
- [1091] ●CD25(见以下条目(48))
- [1092] ●CD32
- [1093] ○多肽
- [1094] ■Genbank登录号ABK42161
- [1095] ■Genbank版本号ABK42161.1GI:117616286
- [1096] ■Genbank记录更新日期:2007年7月25日下午03:00
- [1097] ●LGR5/GPR49
- [1098] ○核苷酸
- [1099] ■Genbank登录号NM\_003667

- [1100] ■Genbank版本号NM\_003667.2GI:24475886
- [1101] ■Genbank记录更新日期:2012年7月22日下午03:38
- [1102] ○多肽
- [1103] ■Genbank登录号NP\_003658
- [1104] ■Genbank版本号NP\_003658.1GI:4504379
- [1105] ■Genbank记录更新日期:2012年7月22日下午03:38
- [1106] ●Prominin/CD133
- [1107] ○核苷酸
- [1108] ■Genbank登录号NM\_006017
- [1109] ■Genbank版本号NM\_006017.2GI:224994187
- [1110] ■Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [1111] ○多肽
- [1112] ■Genbank登录号NP\_006008
- [1113] ■Genbank版本号NP\_006008.1GI:5174387
- [1114] ■Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [1115] (58) ASG-5
- [1116] 交叉参考
- [1117] (Smith L.M.,等AACR 2010Annual Meeting (摘要#2590);Gudas J.M.等AACR 2010Annual Meeting (摘要#4393))
- [1118] 抗体
- [1119] 抗AGS-5抗体;M6.131 (Smith,L.M.,等AACR 2010Annual Meeting (摘要#2590))
- [1120] (59) ENPP3 (外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶3)
- [1121] 核苷酸
- [1122] Genbank登录号AF005632
- [1123] Genbank版本号AF005632.2GI:4432589
- [1124] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午09:41
- [1125] 多肽
- [1126] Genbank登录号AAC51813
- [1127] Genbank版本号AAC51813.1GI:2465540
- [1128] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午09:41
- [1129] 交叉参考
- [1130] Jin-Hua P.等Genomics 45 (2),412-415 (1997)
- [1131] 其他信息
- [1132] 官方代号:ENPP3
- [1133] 其他别名:RP5-988G15.3、B10、CD203c、NPP3、PD-IBETA、PDNP3
- [1134] 其他名称:E-NPP 3;dJ1005H11.3 (磷酸二酯酶I/核苷酸焦磷酸酶3);dJ914N13.3 (磷酸二酯酶I/核苷酸焦磷酸酶3);外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶家族成员3;gp130RB13-6;磷酸二酯酶Iβ;磷酸二酯酶I/核苷酸焦磷酸酶3;磷酸二酯酶-Iβ
- [1135] (60) PRR4 (富含脯氨酸4 (泪腺的))

- [1136] 核苷酸
- [1137] Genbank登录号NM\_007244
- [1138] Genbank版本号NM\_007244.2GI:154448885
- [1139] Genbank记录更新日期:2012年6月28日下午12:39
- [1140] 多肽
- [1141] Genbank登录号NP\_009175
- [1142] Genbank版本号NP\_009175.2GI:154448886
- [1143] Genbank记录更新日期:2012年6月28日下午12:39
- [1144] 交叉参考
- [1145] Dickinson D.P.等Invest.Ophthalmol.Vis.Sci.36 (10) ,2020-2031 (1995)
- [1146] 其他信息
- [1147] 官方代号:PRR4
- [1148] 其他别名:LPRP、PROL4
- [1149] 其他名称:泪腺富含脯氨酸蛋白;鼻咽癌相关富含脯氨酸的蛋白4;富含脯氨酸多肽4;富含脯氨酸蛋白4
- [1150] (61) GCC-GUCY2C (鸟苷酸环化酶2C (热稳定肠毒素受体))
- [1151] 核苷酸
- [1152] Genbank登录号NM\_004963
- [1153] Genbank版本号NM\_004963.3GI:222080082
- [1154] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:50
- [1155] 多肽
- [1156] Genbank登录号NP\_004954
- [1157] Genbank版本号NP\_004954.2GI:222080083
- [1158] Genbank记录更新日期:2012年9月2日下午01:50
- [1159] 交叉参考
- [1160] De Sauvage F.J.等J.Biol.Chem.266 (27) ,17912-17918 (1991) ;Singh S.等Biochem.Biophys.Res.Commun.179 (3) ,1455-1463 (1991)
- [1161] 其他信息
- [1162] 官方代号:GUCY2C
- [1163] 其他别名:DIAR6、GUC2C、MUCIL、STAR
- [1164] 其他名称:GC-C;STA受体;鸟苷酸环化酶C;hSTAR;热稳定肠毒素受体;肠鸟苷酸环化酶
- [1165] (62) Liv-1-SLC39A6 (溶质载体家族39 (锌转运蛋白) ,成员6)
- [1166] 核苷酸
- [1167] Genbank登录号U41060
- [1168] Genbank版本号U41060.2GI:12711792
- [1169] Genbank记录更新日期:2009年11月30日下午04:35
- [1170] 多肽
- [1171] Genbank登录号AAA96258

- [1172] Genbank版本号AAA96258.2GI:12711793
- [1173] Genbank记录更新日期:2009年11月30日下午04:35
- [1174] 交叉参考
- [1175] Taylor KM.等Biochim Biophys Acta.2003年4月1日;1611(1-2):16-30
- [1176] 其他信息
- [1177] 官方代号:SLC39A6
- [1178] 其他别名:LIV-1
- [1179] 其他名称:LIV-1蛋白,雌激素调节的;ZIP-6;雌激素调节蛋白LIV-1;溶质载体家族39(金属离子转运蛋白),成员6;溶质载体家族39成员6;锌转运蛋白ZIP6;zrt-和Irt-样蛋白6
- [1180] (63) 5T4,滋养层糖蛋白,TPBG-TPBG(滋养层糖蛋白)
- [1181] 核苷酸
- [1182] Genbank登录号AJ012159
- [1183] Genbank版本号AJ012159.1GI:3805946
- [1184] Genbank记录更新日期:2011年2月1日上午10:27
- [1185] 多肽
- [1186] Genbank登录号CAA09930
- [1187] Genbank版本号CAA09930.1GI:3805947
- [1188] Genbank记录更新日期:2011年2月1日上午10:27
- [1189] 交叉参考
- [1190] King K.W.,等Biochim.Biophys.Acta 1445(3),257-270(1999)
- [1191] 其他信息
- [1192] ●官方代号:TPBG
- [1193] ●其他别名:5T4、5T4AG、M6P1
- [1194] ●其他名称:5T4癌胚抗原;5T4癌胚滋养层糖蛋白;5T4肿瘤滋养层糖蛋白(64) CD56-NCMA1(神经细胞粘附分子1)
- [1195] 核苷酸
- [1196] Genbank登录号NM\_000615
- [1197] Genbank版本号NM\_000615.6GI:336285433
- [1198] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:32
- [1199] 多肽
- [1200] Genbank登录号NP\_000606
- [1201] Genbank版本号NP\_000606.3GI:94420689
- [1202] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:32
- [1203] 交叉参考
- [1204] Dickson,G.,等,Cell 50(7),1119-1130(1987)
- [1205] 其他信息
- [1206] 官方代号:NCAM1
- [1207] 其他别名:CD56、MSK39、NCAM



- [1208] 其他名称:由单克隆抗体5.1H11识别的抗原;神经细胞粘附分子,NCAM
- [1209] 抗体
- [1210] Immunogen:HuN901 (Smith SV.等Curr Opin Mol Ther.2005年8月;7(4):394-401)
- [1211] 例如,参见由鼠N901抗体的人源化。参见Roguska,M.A.,等Proc Natl Acad Sci USA1994年2月;91:969-973的图1b和1e。
- [1212] (65) CanAg (肿瘤相关抗原CA242)
- [1213] 交叉参考
- [1214] Haglund C.等Br J Cancer 60:845-851,1989;Baeckstrom D.等J Biol Chem 266:21537-21547,1991
- [1215] 抗体
- [1216] huC242 (Tolcher AW等,J Clin Oncol.2003年1月15日;21(2):211-22; Immunogen)
- [1217] 例如,参见US20080138898A1SEQ ID NO:1和2
- [1218] (66) FOLR1 (叶酸盐受体1)
- [1219] 核苷酸
- [1220] Genbank登录号J05013
- [1221] Genbank版本号J05013.1GI:182417
- [1222] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [1223] 多肽
- [1224] Genbank登录号AAA35823
- [1225] Genbank版本号AAA35823.1GI:182418
- [1226] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:47
- [1227] 交叉参考
- [1228] Elwood P.C.等J.Biol.Chem.264(25),14893-14901(1989)
- [1229] 其他信息
- [1230] 官方代号:FOLR1
- [1231] 其他别名:FBP、FOLR
- [1232] 其他名称:FR- $\alpha$ ;KB细胞FBP;成年叶酸结合蛋白;叶酸结合蛋白;叶酸盐受体 $\alpha$ ;叶酸受体,成年;卵巢肿瘤相关抗原MOv18
- [1233] 抗体
- [1234] M9346A-Whiteman KR.等Cancer Res 2012年4月15日;72(8增刊):4628 (Immunogen)
- [1235] (67) GPNMB (糖蛋白(跨膜)nmb)
- [1236] 核苷酸
- [1237] Genbank登录号X76534
- [1238] Genbank版本号X76534.1GI:666042
- [1239] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:10
- [1240] 多肽

- [1241] Genbank登录号CAA54044
- [1242] Genbank版本号CAA54044.1GI:666043
- [1243] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:10
- [1244] 交叉参考
- [1245] Weterman M.A.等Int.J.Cancer 60 (1) ,73-81 (1995)
- [1246] 其他信息
- [1247] 官方代号:GPNMB
- [1248] 其他别名:UNQ1725/PRO9925、HGFIN、NMB
- [1249] 其他名称:糖蛋白NMB;糖蛋白nmb样蛋白;骨活素 (osteactivin);跨膜糖蛋白HGFIN;跨膜糖蛋白NMB
- [1250] 抗体
- [1251] Celldex Therapeutics:CR011 (Tse KF.等Clin Cancer Res.2006年2月15日;12 (4) :1373-82)
- [1252] 例如,参见EP1827492B1SEQ ID NO:22、24、26、31、33和35
- [1253] (68) TIM-1-HAVCR1 (甲型肝炎病毒细胞受体1)
- [1254] 核苷酸
- [1255] Genbank登录号AF043724
- [1256] Genbank版本号AF043724.1GI:2827453
- [1257] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午06:24
- [1258] 多肽
- [1259] Genbank登录号AAC39862
- [1260] Genbank版本号AAC39862.1GI:2827454
- [1261] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午06:24
- [1262] 交叉参考
- [1263] Feigelstock D.等J.Virol.72 (8) ,6621-6628 (1998)
- [1264] 其他信息
- [1265] 官方代号:HAVCR1
- [1266] 其他别名:HAVCR、HAVCR-1、KIM-1、KIM1、TIM、TIM-1、TIM1、TIMD-1、TIMD1
- [1267] 其他名称:T细胞免疫球蛋白域和粘蛋白域蛋白1;T细胞膜蛋白1;肾损伤分子1
- [1268] (69) RG-1/前列腺肿瘤靶Mindin-Mindin/RG-1
- [1269] 交叉参考
- [1270] Parry R.等Cancer Res.2005年9月15日;65 (18) :8397-405
- [1271] (70) B7-H4-VTCN1 (包含T细胞活化抑制剂的V-set域1
- [1272] 核苷酸
- [1273] Genbank登录号BX648021
- [1274] Genbank版本号BX648021.1GI:34367180
- [1275] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午08:40
- [1276] 交叉参考
- [1277] Sica GL.等Immunity.2003年6月;18 (6) :849-61

- [1278] 其他信息
- [1279] 官方代号:VTCN1
- [1280] 其他别名:RP11-229A19.4、B7-H4、B7H4、B7S1、B7X、B7h.5、PR01291、VCTN1
- [1281] 其他名称:B7家族成员,H4;B7超家族成员1;T细胞共刺激分子B7x;T细胞共刺激分子B7x;包含T细胞活化抑制剂的V-set域1;免疫共刺激蛋白B7-H4
- [1282] (71) PTK7 (PTK7蛋白酪氨酸激酶7)
- [1283] 核苷酸
- [1284] Genbank登录号AF447176
- [1285] Genbank版本号AF447176.1GI:17432420
- [1286] Genbank记录更新日期:2008年11月28日下午01:51
- [1287] 多肽
- [1288] Genbank登录号AAL39062
- [1289] Genbank版本号AAL39062.1GI:17432421
- [1290] Genbank记录更新日期:2008年11月28日下午01:51
- [1291] 交叉参考
- [1292] Park S.K.等J.Biochem.119 (2) ,235-239 (1996)
- [1293] 其他信息
- [1294] 官方代号:PTK7
- [1295] 其他别名:CCK-4、CCK4
- [1296] 其他名称:结肠癌激酶4;失活酪氨酸蛋白激酶7;假酪氨酸激酶受体7;酪氨酸蛋白激酶样7
- [1297] (72) CD37 (CD37分子)
- [1298] 核苷酸
- [1299] Genbank登录号NM\_001040031
- [1300] Genbank版本号NM\_001040031.1GI:91807109
- [1301] Genbank记录更新日期:2012年7月29日下午02:08
- [1302] 多肽
- [1303] Genbank登录号NP\_001035120
- [1304] Genbank版本号NP\_001035120.1GI:91807110
- [1305] Genbank记录更新日期:2012年7月29日下午02:08
- [1306] 交叉参考
- [1307] Schwartz-Albiez R.等J.Immunol.140 (3) ,905-914 (1988)
- [1308] 其他信息
- [1309] 官方代号:CD37
- [1310] 其他别名:GP52-40、TSPAN26
- [1311] 其他名称:CD37抗原;细胞分化抗原37;白细胞抗原CD37;白细胞表面抗原CD37;四旋蛋白-26 (tetraspanin-26) ;tspan-26
- [1312] 抗体
- [1313] Boehringer Ingelheim:mAb 37.1 (Heider KH.等Blood.2011年10月13日;118

(15):4159-68)

- [1314] Trubion:CD37-SMIP (G28-1scFv-Ig) ((Zhao X.等Blood.2007;110:2569-2577)
- [1315] 例如,参见US20110171208A1SEQ ID NO:253
- [1316] Immunogen:K7153A (Deckert J.等Cancer Res,2012年4月15日;72 (8增补):4625)
- [1317] (73) CD138-SDC1 (多配体聚糖1 (syndecan 1))
- [1318] 核苷酸
- [1319] Genbank登录号AJ551176
- [1320] Genbank版本号AJ551176.1GI:29243141
- [1321] Genbank记录更新日期:2011年2月1日下午12:09
- [1322] 多肽
- [1323] Genbank登录号CAD80245
- [1324] Genbank版本号CAD80245.1GI:29243142
- [1325] Genbank记录更新日期:2011年2月1日下午12:09
- [1326] 交叉参考
- [1327] O'Connell FP.等Am J Clin Pathol.2004年2月;121 (2):254-63
- [1328] 其他信息
- [1329] 官方代号:SDC1
- [1330] 其他别名:CD138、SDC、SYND1、多配体聚糖
- [1331] 其他名称:CD138抗原;硫酸乙酰肝素蛋白多糖成纤维细胞生长因子受体;多配体聚糖蛋白多糖1;多配体聚糖-1
- [1332] 抗体
- [1333] Biotest:嵌合MAb (nBT062)-(Jagannath S.等Poster ASH#3060,2010;WIPO专利申请W0/2010/128087)
- [1334] 例如,参见US20090232810SEQ ID NO:1和2
- [1335] Immunogen:B-B4 (Tassone P.等Blood 104\_3688-3696)
- [1336] 例如,参见US20090175863A1SEQ ID NO:1和2
- [1337] (74) CD74 (CD74分子,主要组织相容性复合物,II类不变链)
- [1338] 核苷酸
- [1339] Genbank登录号NM\_004355
- [1340] Genbank版本号NM\_004355.1GI:343403784
- [1341] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:30
- [1342] 多肽
- [1343] Genbank登录号NP\_004346
- [1344] Genbank版本号NP\_004346.1GI:10835071
- [1345] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:30
- [1346] 交叉参考
- [1347] Kudo,J.等Nucleic Acids Res.13 (24),8827-8841 (1985)
- [1348] 其他信息
- [1349] 官方代号:CD74

- [1350] 其他别名:DHLA G、HLA D G、II、Ia-GAMMA
- [1351] 其他名称:CD74抗原(主要组织相容性复合物的不变多肽,II类抗原相关的);HLA类II组织相容性抗原 $\gamma$ 链;HLA-DR抗原相关的不变链;HLA-DR- $\gamma$ ;Ia-相关的不变链;MHC HLA-DR $\gamma$ 链;II类抗原的 $\gamma$ 链;p33
- [1352] 抗体
- [1353] Immunomedics:hLL1 (Milatuzumab,)-Berkova Z.等Expert Opin Investig Drugs.2010年1月;19(1):141-9)
- [1354] 例如,参见US20040115193SEQ ID NO:19、20、21、22、23和24
- [1355] Genmab:HuMax-CD74(参见网站)
- [1356] (75) Claudins(整合膜连接蛋白)-CLs(Claudins)
- [1357] 交叉参考
- [1358] Offner S.等Cancer Immunol Immunother.2005年5月;54(5):431-45,Suzuki H.等Ann N Y Acad Sci.2012年7月;1258:65-70)
- [1359] 在人类中,已经描述了家族的24种成员-见交叉参考。
- [1360] (76) EGFR(表皮生长因子受体)
- [1361] 核苷酸
- [1362] Genbank登录号NM\_005228
- [1363] Genbank版本号NM\_005228.3GI:41927737
- [1364] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [1365] 多肽
- [1366] Genbank登录号NP\_005219
- [1367] Genbank版本号NP\_005219.2GI:29725609
- [1368] Genbank记录更新日期:2012年9月30日下午01:47
- [1369] 交叉参考
- [1370] Dhomen NS.等Crit Rev Oncog.2012;17(1):31-50
- [1371] 其他信息
- [1372] 官方代号:EGFR
- [1373] 其他别名:ERBB、ERBB1、HER1、PIG61、mENA
- [1374] 其他名称:禽成红细胞白血病病毒(v-erb-b)癌基因同系物;细胞生长抑制蛋白40;细胞增殖诱导蛋白61;原癌基因c-ErbB-1;受体酪氨酸蛋白激酶erbB-1
- [1375] 抗体
- [1376] BMS:Cetuximab(Erbix)-Broadbridge VT.等Expert Rev Anticancer Ther.2012年5月;12(5):555-65。
- [1377] 例如,见US6217866-ATTC保藏号9764。
- [1378] Amgen:帕尼单抗(Panitumumab)(Vectibix)-Argiles G.等Future Oncol.2012年4月;8(4):373-89
- [1379] 例如,见US6235883SEQ ID NO:23-38。
- [1380] Genmab:扎妥木单抗(Zalutumumab)-Rivera F.等Expert Opin Biol Ther.2009年5月;9(5):667-74。

- [1381] YM Biosciences: 尼妥珠单抗 (Nimotuzumab) - Ramakrishnan MS. 等 Mabs. 2009 年 1 月-2 月; 1 (1) : 41-8。
- [1382] 例如, 见 US5891996SEQ ID NO: 27-34。
- [1383] (77) Her3 (ErbB3) - ERBB3 (v-erb-b2 成红细胞白血病病毒癌基因同系物 3 (禽))
- [1384] 核苷酸
- [1385] Genbank 登录号 M34309
- [1386] Genbank 版本号 M34309.1GI: 183990
- [1387] Genbank 记录更新日期: 2010 年 6 月 23 日下午 08:47
- [1388] 多肽
- [1389] Genbank 登录号 AAA35979
- [1390] Genbank 版本号 AAA35979.1GI: 306841
- [1391] Genbank 记录更新日期: 2010 年 6 月 23 日下午 08:47
- [1392] 交叉参考
- [1393] Plowman, G.D. 等, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 87 (13) , 4905-4909 (1990)
- [1394] 其他信息
- [1395] 官方代号: ERBB3
- [1396] 其他别名: ErbB-3、HER3、LCCS2、MDA-BF-1、c-erbB-3、c-erbB3、erbB3-S、p180-ErbB3、p45-sErbB3、p85-sErbB3
- [1397] 其他名称: 原癌基因样蛋白 c-ErbB-3; 受体酪氨酸蛋白激酶 erbB-3; 酪氨酸激酶型细胞表面受体 HER3
- [1398] 抗体
- [1399] Merimack Pharma: MM-121 (Schoeberl B. 等 Cancer Res. 2010 年 3 月 15 日; 70 (6) : 2485-2494)
- [1400] 例如, 见 US2011028129SEQ ID NO: 1、2、3、4、5、6、7 和 8。
- [1401] (78) RON-MST1R (巨噬细胞刺激 1 受体 (c-met 相关酪氨酸激酶))
- [1402] 核苷酸
- [1403] Genbank 登录号 X70040
- [1404] Genbank 版本号 X70040.1GI: 36109
- [1405] Genbank 记录更新日期: 2011 年 2 月 2 日下午 10:17
- [1406] 多肽
- [1407] Genbank 登录号 CCA49634
- [1408] Genbank 版本号 CCA49634.1GI: 36110
- [1409] Genbank 记录更新日期: 2011 年 2 月 2 日下午 10:17
- [1410] 交叉参考
- [1411] Ronsin C. 等 Oncogene 8 (5) , 1195-1202 (1993)
- [1412] 其他信息
- [1413] 官方代号: MST1R
- [1414] 其他别名: CD136、CDw136、PTK8、RON
- [1415] 其他名称: MSP 受体; MST1R 变体 RON30; MST1R 变体 RON62; PTK8 蛋白酪氨酸激酶 8;

RON变体E2E3;c-met相关酪氨酸激酶;巨噬细胞刺激蛋白受体;p185-Ron;可溶性RON变体1;可溶性RON变体2;可溶性RON变体3;可溶性RON变体4

[1416] (79) EPHA2 (EPH受体A2)

[1417] 核苷酸

[1418] Genbank登录号BC037166

[1419] Genbank版本号BC037166.2GI:33879863

[1420] Genbank记录更新日期:2012年3月6日下午01:59

[1421] 多肽

[1422] Genbank登录号AAH37166

[1423] Genbank版本号AAH37166.1GI:22713539

[1424] Genbank记录更新日期:2012年3月6日下午01:59

[1425] 交叉参考

[1426] Strausberg R.L.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.99 (26) ,16899-16903 (2002)

[1427] 其他信息

[1428] 官方代号:EPHA2

[1429] 其他别名:ARCC2、CTPA、CTPP1、ECK

[1430] 其他名称:ephrin A型受体2;上皮细胞受体蛋白酪氨酸激酶;可溶性EPHA2变体1;酪氨酸蛋白激酶受体ECK

[1431] 抗体

[1432] Medimmune:1C1 (Lee JW.等Clin Cancer Res.2010年5月1日;16 (9) :2562-2570)

[1433] 例如,见US20090304721A1的图7和8。

[1434] (80) CD20-MS4A1 (跨膜4域,亚家族A,成员1)

[1435] 核苷酸

[1436] Genbank登录号M27394

[1437] Genbank版本号M27394.1GI:179307

[1438] Genbank记录更新日期:2009年11月30日上午11:16

[1439] 多肽

[1440] Genbank登录号AAA35581

[1441] Genbank版本号AAA35581.1GI:179308

[1442] Genbank记录更新日期:2009年11月30日上午11:16

[1443] 交叉参考

[1444] Tedder T.F.等Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.85 (1) ,208-212 (1988)

[1445] 其他信息

[1446] 官方代号:MS4A1

[1447] 其他别名:B1、Bp35、CD20、CVID5、LEU-16、MS4A2、S7

[1448] 其他名称:B-淋巴细胞抗原CD20;B淋巴细胞细胞表面抗原B1;CD20抗原;CD20受体;白细胞表面抗原Leu-16

[1449] 抗体

[1450] Genentech/Roche:利妥昔单抗-Abdulla NE.等BioDrugs.2012年4月1日;26 (2) :

71-82。

[1451] 例如,见US5736137,ATCC保藏号为HB-69119。

[1452] GSK/Genmab:奥法木单抗-Nightingale G.等Ann Pharmacother.2011年10月;45(10):1248-55。

[1453] 例如,见US20090169550A1SEQ ID NO:2、4和5。

[1454] Immunomedics:Veltuzumab-Goldenberg DM.等Leuk Lymphoma.2010年5月;51(5):747-55。

[1455] 例如,见US7919273B2SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6。

[1456] (81) 腱生蛋白C(肌腱蛋白C,Tenascin C)-TNC(腱生蛋白C)

[1457] 核苷酸

[1458] Genbank登录号NM\_002160

[1459] Genbank版本号NM\_002160.3GI:340745336

[1460] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:33

[1461] 多肽

[1462] Genbank登录号NP\_002151

[1463] Genbank版本号NP\_002151.2GI:153946395

[1464] Genbank记录更新日期:2012年9月23日下午02:33

[1465] 交叉参考

[1466] Nies D.E.等J.Biol.Chem.266(5),2818-2823(1991);Siri A.等Nucleic Acids Res.19(3),525-531(1991)

[1467] 其他信息

[1468] 官方代号:TNC

[1469] 其他别名:150-225、GMEM、GP、HXB、JI、TN、TN-C

[1470] 其他名称:GP 150-225;肌链抗原(cytotactin);胶质瘤相关细胞外基质抗原;hexabrachion(腱生蛋白);肌腱抗原;神经粘连蛋白;腱生蛋白;腱生蛋白-C同种型14/AD1/16

[1471] 抗体

[1472] Philogen:G11(von Lukowicz T.,等J Nucl Med.2007年4月;48(4):582-7)和F16(Pedretti M.等Lung Cancer.2009年4月;64(1):28-33)

[1473] 例如,见US7968685SEQ ID NO:29、35、45和47。

[1474] (82) FAP(成纤维细胞活化蛋白, $\alpha$ )

[1475] 核苷酸

[1476] Genbank登录号U09278

[1477] Genbank版本号U09278.1GI:1888315

[1478] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午09:22

[1479] 多肽

[1480] Genbank登录号AAB49652

[1481] Genbank版本号AAB49652.1GI:1888316

[1482] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午09:22



- [1483] 交叉参考
- [1484] Scanlan, M. J., 等 Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91 (12), 5657-5661 (1994)
- [1485] 其他信息
- [1486] 官方代号: FAP
- [1487] 其他别名: DPPIV、FAPA
- [1488] 其他名称: 170kDa 黑素瘤膜结合明胶酶; 整合膜丝氨酸蛋白酶; 透明质酸酶 (seprase)
- [1489] (83) DKK-1 (Dickkopf 1 同系物 (光滑爪蟾, *Xenopus laevis*))
- [1490] 核苷酸
- [1491] Genbank 登录号 NM\_012242
- [1492] Genbank 版本号 NM\_012242.2GI:61676924
- [1493] Genbank 记录更新日期: 2012 年 9 月 30 日下午 01:48
- [1494] 多肽
- [1495] Genbank 登录号 NP\_036374
- [1496] Genbank 版本号 NP\_036374.1GI:7110719
- [1497] Genbank 记录更新日期: 2012 年 9 月 30 日下午 01:48
- [1498] 交叉参考
- [1499] Fedi P. 等 J. Biol. Chem. 274 (27), 19465-19472 (1999)
- [1500] 其他信息
- [1501] 官方代号: DKK1
- [1502] 其他别名: UNQ492/PRO1008、DKK-1、SK
- [1503] 其他名称: dickkopf 相关蛋白-1; dickkopf-1 样; dickkopf 样蛋白 1; dickkopf 相关蛋白 1; hDkk-1
- [1504] 抗体
- [1505] Novartis: BHQ880 (Fulciniti M. 等 Blood. 2009 年 7 月 9 日; 114 (2): 371-379)
- [1506] 例如, 见 US20120052070A1SEQ ID NO:100 和 108。
- [1507] (84) CD52 (CD52 分子)
- [1508] 核苷酸
- [1509] Genbank 登录号 NM\_001803
- [1510] Genbank 版本号 NM\_001803.2GI:68342029
- [1511] Genbank 记录更新日期: 2012 年 9 月 30 日下午 01:48
- [1512] 多肽
- [1513] Genbank 登录号 NP\_001794
- [1514] Genbank 版本号 NP\_001794.2GI:68342030
- [1515] Genbank 记录更新日期: 2012 年 9 月 30 日下午 01:48
- [1516] 交叉参考
- [1517] Xia M.Q. 等 Eur. J. Immunol. 21 (7), 1677-1684 (1991)
- [1518] 其他信息
- [1519] 官方代号: CD52

- [1520] 其他别名:CDW52
- [1521] 其他名称:CAMPATH-1抗原;CD52抗原(CAMPATH-1抗原);CDW52抗原(CAMPATH-1抗原);剑桥病理1抗原;附睾分泌蛋白E5;he5;人附睾特异蛋白5
- [1522] 抗体
- [1523] 阿仑单抗(Campath)-Skoetz N.等Cochrane Database Syst Rev.2012年2月15日;2:CD008078。
- [1524] 例如,见Drugbank Acc.号DB00087(BIOD00109,BTD00109)
- [1525] (85)CS1-SLAMF7(SLAM家族成员7)
- [1526] 核苷酸
- [1527] Genbank登录号NM\_021181
- [1528] Genbank版本号NM\_021181.3GI:1993571
- [1529] Genbank记录更新日期:2012年6月29日上午11:24
- [1530] 多肽
- [1531] Genbank登录号NP\_067004
- [1532] Genbank版本号NP\_067004.3GI:19923572
- [1533] Genbank记录更新日期:2012年6月29日上午11:24
- [1534] 交叉参考
- [1535] Boles K.S.等Immunogenetics 52(3-4),302-307(2001)
- [1536] 其他信息
- [1537] 官方代号:SLAMF7
- [1538] 其他别名:UNQ576/PRO1138、19A、CD319、CRACC、CS1
- [1539] 其他名称:19A24蛋白;CD2子集(subset)1;CD2样受体活化细胞毒性细胞;CD2样受体活化细胞毒性细胞;膜蛋白FOAP-12;新LY9(淋巴细胞抗原9)样蛋白;蛋白19A
- [1540] 抗体
- [1541] BMS:elotuzumab/HuLuc63(Benson DM.等J Clin Oncol.2012年6月1日;30(16):2013-2015)
- [1542] 例如,见US20110206701SEQ ID NO:9、10、11、12、13、14、15和16。
- [1543] (86)Endoglin-ENG(内皮糖蛋白)
- [1544] 核苷酸
- [1545] Genbank登录号AF035753
- [1546] Genbank版本号AF035753.1GI:3452260
- [1547] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午06:36
- [1548] 多肽
- [1549] Genbank登录号AAC32802
- [1550] Genbank版本号AAC32802.1GI:3452261
- [1551] Genbank记录更新日期:2010年3月10日下午06:36
- [1552] 交叉参考
- [1553] Rius C.等Blood 92(12),4677-4690(1998)
- [1554] 官方代号:ENG

- [1555] 其他信息
- [1556] 其他别名:RP11-228B15.2、CD105、END、HHT1、ORW、ORW1
- [1557] 其他名称:CD105抗原
- [1558] (87) 膜联蛋白A1-ANXA1 (膜联蛋白A1)
- [1559] 核苷酸
- [1560] Genbank登录号X05908
- [1561] Genbank版本号X05908.1GI:34387
- [1562] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:02
- [1563] 多肽
- [1564] Genbank登录号CCA29338
- [1565] Genbank版本号CCA29338.1GI:34388
- [1566] Genbank记录更新日期:2011年2月2日上午10:02
- [1567] 交叉参考
- [1568] Wallner B.P.,等Nature 320 (6057), 77-81 (1986)
- [1569] 其他信息
- [1570] 官方代号:ANXA1
- [1571] 其他别名:RP11-71A24.1、ANX1、LPC1
- [1572] 其他名称:膜联蛋白I (脂皮质蛋白I);膜联蛋白-1;依钙蛋白II (calpactin II);依钙蛋白-2;嗜铬粒结合蛋白-9;脂皮质蛋白I;p35;磷脂酶A2抑制蛋白
- [1573] (88) V-CAM (CD106)-VCAM1 (血管细胞粘附分子1)
- [1574] 核苷酸
- [1575] Genbank登录号M60335
- [1576] Genbank版本号M60335.1GI:340193
- [1577] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:56
- [1578] 多肽
- [1579] Genbank登录号AAA61269
- [1580] Genbank版本号AAA61269.1GI:340194
- [1581] Genbank记录更新日期:2010年6月23日上午08:56
- [1582] 交叉参考
- [1583] Hession C.等J.Biol.Chem.266 (11), 6682-6685 (1991)
- [1584] 其他信息
- [1585] 官方代号VCAM1
- [1586] 其他别名:CD106、INCAM-100
- [1587] 其他名称:CD106抗原;血管细胞粘附蛋白1
- [1588] (89) KAAG1 (肾相关抗原1)
- [1589] 核苷酸
- [1590] Genbank登录号NM\_181337
- [1591] Genbank版本号NM\_181337.3GI:198278499
- [1592] Genbank记录更新日期:2016年10月6日上午01:36

- [1593] 多肽
- [1594] Genbank登录号NP\_851854
- [1595] Genbank版本号NP\_851854.1GI:31044434
- [1596] Genbank记录更新日期:2016年10月6日上午01:36
- [1597] 交叉参考
- [1598] Van den Eynde B.J.等,J Exp Med.190(12),1793-1800(1999)
- [1599] 其他信息
- [1600] 官方代号:KAAG1
- [1601] 其他别名:RU2反义基因蛋白,RU2AS
- [1602] 其他名称:不适用
- [1603] 抗体
- [1604] Alethia Biotherapeutics Inc.:AB-3A4-Tremblay GB.等,Cancer Res 2014;(74)(19增刊)666。
- [1605] 例如,参见WO/2010/060186SEQ ID NO:74-90。3A4抗体还公开于PCT/CA2012/00296中。PCT/CA2009/001586还公开了抗KAAG1抗体。
- [1606] (90) 间皮素 (MSLN)
- [1607] 核苷酸
- [1608] Genbank登录号NM\_013404
- [1609] Genbank版本号NM\_013404.4GI:293651531
- [1610] Genbank记录更新日期:2016年2月26日上午12:34
- [1611] 多肽
- [1612] Genbank登录号NP\_037536
- [1613] Genbank版本号NP\_037536.2GI:53988380
- [1614] Genbank记录更新日期:2016年2月26日上午12:34
- [1615] 交叉参考
- [1616] Bayoglu I.V.等,Biomed Pharmacother,70:190-195(2015);Tozbikian G.等,PLoS One9(12)(2014);Pastan I&Hassan R.,Cancer Res 74(11):2907:2912(2014);Creaney J.等,Dis Markers 2014:413946(2014);Bostanci O.等,Dis Markers 2014:161954(2014);Scholler N.等,Proc Natl Acad Sci U S A.96(20):11531-6(1999);Brinkmann U.等,Int J Cancer 71(4):638-44(1997);Chang K.&Pastan I.,Proc Natl Acad Sci U S A.93(1):136-40(1996);Kojima T.等,J Biol Chem 270(37):21984-90(1995);Yamaguchi N.等,J Biol Chem 269(2):805-8(1994)。
- [1617] 其他信息
- [1618] 官方代号:MSLN
- [1619] 其他别名:间皮蛋白
- [1620] 其他名称:CAK1抗原、巨核细胞增强因子、前原巨核细胞增强因子(pre-pro-megakaryocyte-potentiating factor)、可溶性MPF间皮素相关蛋白
- [1621] 抗体
- [1622] Morphotek:阿麦妥昔单抗 (Amatuximab) (MORAb-009)-Hassan和Ho,Eur J

Cancer44(1):46-53(2008);Ma J.等,J Biol Chem 287(40):33123-33131(2012)

[1623] (91)DLK1

[1624] 核苷酸

[1625] Genbank登录号NG\_016863

[1626] Genbank版本号NG\_016863.2GI:953768433

[1627] Genbank记录更新日期:2016年10月9日上午01:28

[1628] 多肽

[1629] Genbank登录号P80370

[1630] Genbank版本号P80370.3GI:296439371

[1631] Genbank记录更新日期:2016年11月7日下午10:21

[1632] 交叉参考

[1633] Laborda J.等,J Biol Chem 268(6):3817-3820(1993);Lee YL.等,Biochim Biophys Acta1261(2):223-32(1995)。

[1634] 其他信息

[1635] 官方代号:DLK1

[1636] 其他别名:DLK、FA1、ZOG、pG2、DLK-1、PREF1、 $\delta 1$ 、Pref-1

[1637] 其他名称: $\delta$ 样1同源物、胎儿抗原1、前脂肪细胞因子1、secredeltin、蛋白 $\delta$ 同源物1、 $\delta$ 样非经典Notch配体1

[1638] 抗体

[1639] Livtech Inc-BA-1-3D

[1640] 例如,参见US9303086B2SEQ ID NO:35、40、45、69、73、77、81、85和89。

[1641] 抗体序列

[1642] 抗整联蛋白 $\alpha v \beta 6$

[1643] RHAB6.2

[1644] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGT LVTVSS

[1645] RHCB6.2

[1646] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVT  
ITTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGT LVTVSS

[1647] RHF

[1648] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVT  
FTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTGPYYFDYWGQGT LVTVSS

[1649] RHFB6

[1650] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFNFIDSYMHWRQAPGQRLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRVT  
FTTDTSASTAYMELSSLRSED TAVYYCNEGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAGPYPFDYWGQGT LVTVSS

[1651] RHAY100bP

[1652] QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWRQAPGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFQGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQGT LVTVSS

[1653] RKF

- [1654] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTD  
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK
- [1655] RKFL36L50
- [1656] ENVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPGQAPRLLIYLTSNLASGIPDRFSGSGSGTD  
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK
- [1657] RKC
- [1658] EIVLTQSPGTLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPGQAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTD  
FTLTISRLEPEDFAVYYCQQRSSYPLTFGGGTKVEIK
- [1659] 抗CD33
- [1660] CD33 Hum195 VH
- [1661] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYNMHWVRQAPGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKAT  
ITADESTNTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLLTVSS
- [1662] CD33 Hum195 VK
- [1663] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESDNYGISFMNWFQQKPGKAPKLLIYAASNQSGVPSRFSGS  
SGTDFTLTISSLQPDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKVEIK
- [1664] 抗CD19
- [1665] CD19 B4表面重构的VH
- [1666] QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNMHWVKQRPQGLEWIGEIDPSDSYTNYNQNFKGKAK  
LTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTVSS
- [1667] CD19 B4表面重构的VK
- [1668] EIVLTQSPAISASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTS  
YSLTISSMEPEDAATYYCHQSGSYTFGGGTKLEIK
- [1669] 抗Her2
- [1670] 赫赛汀VH链
- [1671] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFT  
ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLLTVSS
- [1672] 赫赛汀VL链
- [1673] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGT  
DFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK
- [1674] 抗CD25
- [1675] 舒莱VK (还被称为巴利昔单抗 (Basiliximab))
- [1676] QIVSTQSPAISASPGEKVTMTCSASSRSYMQWYQQKPGTSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTS  
YSLTISSMEAEDAATYYCHQRSSYTFGGGTKLEIK
- [1677] 舒莱VH
- [1678] QLQQSGTVLARPGASVKMSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPQGLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFEGKAKLT  
AVTSASTAYMELSSLTHEDSAVYYCSRDYGYFFDFWGQGTLLTVSS
- [1679] 抗PSMA
- [1680] 去免疫VH '1
- [1681] EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTEYTIHWVKQAPGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKAT

LTVDKSTDTAYMELSSLRSED TAVYYCAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

[1682] 去免疫VK '1

[1683] DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPGPSPKLLIWASTRHTGIPSRFSGSGSGT  
DFTLTISLQPEDFADYYCQQYNSYPLTFGPGTKVDIK

[1684] 去免疫VH1 '5

[1685] EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTGYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1686] 去免疫VH2 '5

[1687] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1688] 去免疫VH3 '5

[1689] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
VTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1690] 去免疫VH4 '5

[1691] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
FTISRDDSKSIVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1692] 去免疫VK1 '5

[1693] NIVMTQFPSSMSASVGDRVITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFTGSGSAT  
DFTLTISLQTEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEMK

[1694] 去免疫VK2 '5

[1695] NIVMTQFPSSMSASVGDRVITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT  
DFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

[1696] 去免疫VK3 '5

[1697] NIQMTQFPSAMSASVGDRVITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT  
DFTLTISLQAEDLADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

[1698] 去免疫VK4 '5

[1699] NIQMTQFPSAMSASVGDRVITCKASENVGTYSWYQQKPDQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT  
DFTLTISLQAEDADYYCGQSYTFPYTFGQGTKLEIK

[1700] 去免疫VK DI '5

[1701] NIVMTQFPKMSASAGERMTLTCKASENVGTYSWYQQKPTQSPKMLIYGASNRFTGVPDRFSGSGSGT  
DFILTISVQAEDLVDDYYCGQSYTFPYTFGGGTKLEMK

[1702] 去免疫VH DI '5

[1703] EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQSPEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
VIISRDDSKSSVYLMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1704] 人源化RHA '5

[1705] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGR  
FTISRDDSKNTAYLQMNLSKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGT TTVTVSS

[1706] 人源化RHB '5

[1707] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWVRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1708] 人源化RHC '5

[1709] EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1710] 人源化RHD '5

[1711] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWRQASGKGLEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1712] 人源化RHE '5

[1713] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

FTISRDDSKNTVYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1714] 人源化RHF '5

[1715] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1716] 人源化RHG '5

[1717] EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFSNYWMNWRQASGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGR

VIISRDDSKNTAYLQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTTVTVSS

[1718] 人源化RKA '5

[1719] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT  
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1720] 人源化RKB '5

[1721] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT  
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1722] 人源化RKC '5

[1723] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT  
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1724] 人源化RKD '5

[1725] DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT  
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1726] 人源化RKE '5

[1727] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKLLIYGASNRFTGVPRFTGSGSAT  
DFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1728] 人源化RKF '5

[1729] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPSRFSGSGSAT  
DFILTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1730] 人源化RKG '5

[1731] NIVMTQSPSSVSASVGDRVITITCKASENVGTYSWYQQKPGTAPKMLIYGASNRFTGVPRFTGSGSAT  
DFTLTINNLQPEDFATYYCGQSYTFPYTFGQGTKVEIK

[1732] 亲本抗体还可以是融合蛋白,其包含白蛋白结合肽(ABP)序列(Dennis等(2002)

“Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of



Proteins" J Biol Chem.277:35035-35043;WO 01/45746)。本发明的抗体包括融合蛋白,其具有由下述教导的ABP序列:(i) Dennis等(2002) J Biol Chem.277:35035-35043,表III和IV,35038页;(ii) US 2004/0001827,在[0076]节;以及(iii) WO 01/45746,12-13页,所有上述均以引用方式结合于本文。

[1733] 可以标记细胞结合剂,例如,在加入之前,以辅助检测或纯化作为缀合物或作为缀合物的一部分的细胞结合剂。标记可以是生物素标记。在另一个实施方案中,可以用放射性同位素来标记细胞结合剂。

[1734] 实施方案

[1735] X

[1736] 在一些实施方案中,X为单键。

[1737] 在其他实施方案中,X为-CH<sub>2</sub>-。

[1738] 在另外的实施方案中,X为-C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-。

[1739] 在一些实施方案中,n为1至4。

[1740] 在这些实施方案的一些中,n为1。

[1741] 在其他这些实施方案中,n为2。

[1742] 在另外的这些实施方案中,n为4。

[1743] R<sup>7</sup>

[1744] 在一个实施方案中,R<sup>7</sup>为甲基。

[1745] 在另一个实施方案中,R<sup>7</sup>为苯基。

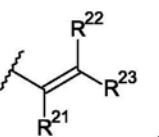
[1746] R<sup>2</sup>

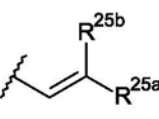
[1747] 当C<sub>2</sub>与C<sub>3</sub>之间存在双键时,R<sup>2</sup>选自:

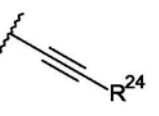
[1748] (a) C<sub>5-10</sub>芳基,其任选地被一个或多个选自包括以下的组的取代基取代:卤素、硝基、氰基、醚、C<sub>1-7</sub>烷基、C<sub>3-7</sub>杂环基以及双-氧基-C<sub>1-3</sub>亚烷基;

[1749] (b) C<sub>1-5</sub>饱和的脂族烷基;

[1750] (c) C<sub>3-6</sub>饱和的环烷基;

[1751] (d)  其中R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>和R<sup>23</sup>中的每一个独立地选自H、C<sub>1-3</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基、C<sub>2-3</sub>炔基和环丙基,其中R<sup>2</sup>基团中碳原子的总数不超过5;

[1752] (e)  其中R<sup>25a</sup>和R<sup>25b</sup>中的一个为H并且另一个选自:苯基,所述苯基任选地被选自卤素甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基;以及

[1753] (f)  其中R<sup>24</sup>选自:H;C<sub>1-3</sub>饱和烷基;C<sub>2-3</sub>烯基;C<sub>2-3</sub>炔基;环丙基;苯基,所述苯基任选地被选自卤素甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基。

[1754] 当R<sup>2</sup>为C<sub>5-10</sub>芳基时,它可以是C<sub>5-7</sub>芳基。C<sub>5-7</sub>芳基可以是苯基或C<sub>5-7</sub>杂芳基,例如呋喃基、苯硫基和吡啶基。在一些实施方案中,R<sup>2</sup>优选为苯基。在其他实施方案中,R<sup>12</sup>优选为苯硫

基,例如,苯硫-2-基和苯硫-3-基。

[1755] 当 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时,它可以是 $C_{8-10}$ 芳基,例如喹啉基或异喹啉基。喹啉基或异喹啉基可通过任何可用环位置结合PBD核心。例如,喹啉基可为喹啉-2-基、喹啉-3-基、喹啉-4-基、喹啉-5-基、喹啉-6-基、喹啉-7-基以及喹啉-8-基。在这些喹啉基中,喹啉-3-基和喹啉-6-基可为优选的。异喹啉基可为异喹啉-1-基、异喹啉-3-基、异喹啉-4-基、异喹啉-5-基、异喹啉-6-基、异喹啉-7-基以及异喹啉-8-基。在这些异喹啉基中,异喹啉-3-基和异喹啉-6-基可为优选的。

[1756] 当 $R^2$ 是 $C_{5-10}$ 芳基时,它可携带任何数目的取代基。优选携带1至3个取代基,更优选1和2个取代基,并且最优选单取代基。取代基可以是任何位置。

[1757] 在 $R^2$ 为 $C_{5-7}$ 芳基的情况下,单个取代基优选地处于和连接化合物的其余部分的键不相邻的环原子上,即,它优选地在连接化合物的其余部分的键的 $\beta$ 或 $\gamma$ 位。因此,在 $C_{5-7}$ 芳基为苯基的情况下,取代基优选地处于间位或对位,并且更优选处于对位。

[1758] 在 $R^2$ 为 $C_{8-10}$ 芳基(例如喹啉基或异喹啉基)的情况下,它可在喹啉或异喹啉环的任何位置上携带任何数目的取代基。在一些实施方案中,它具有一个、两个或三个取代基,并且这些取代基可以在近侧环或远侧环或两者(如果多于一个取代基)上。

[1759]  $R^2$ 取代基,当 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时

[1760] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为卤素,那么它优选为F或Cl,更优选Cl。

[1761] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为醚,那么在一些实施方案中它可以是烷氧基,例如, $C_{1-7}$ 烷氧基(例如甲氧基、乙氧基)或在一些实施方案中它可以是 $C_{5-7}$ 芳氧基(例如苯氧基、吡啶氧基、呋喃氧基)。烷氧基本身可进一步被取代,例如被氨基(例如二甲氨基)取代。

[1762] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为 $C_{1-7}$ 烷基,那么它可优选为 $C_{1-4}$ 烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基)。

[1763] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为 $C_{3-7}$ 杂环基,那么它在一些实施方案中可以是 $C_6$ 含氮杂环基,例如吗啉代、硫吗啉代、哌啶基、哌嗪基。这些基团可以通过氮原子结合PBD部分的其余部分。这些基团可被例如 $C_{1-4}$ 烷基进一步取代。如果 $C_6$ 含氮杂环基是哌嗪基,则所述另外的取代基可在第二氮环原子上。

[1764] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为双-氧基- $C_{1-3}$ 亚烷基,这优选为双-氧基-亚甲基或双-氧基-亚乙基。

[1765] 如果 $R^2$ 上的取代基在 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时为酯,这优选为甲基酯或乙基酯。

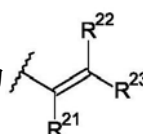
[1766] 当 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时特别优选的取代基包括甲氧基、乙氧基、氟、氯、氰基、双-氧基-亚甲基、甲基-哌嗪基、吗啉代以及甲基-苯硫基。 $R^2$ 的其他特别优选的取代基是二甲基氨基丙氧基和羧基。

[1767] 当 $R^2$ 为 $C_{5-10}$ 芳基时特别优选的取代的 $R^2$ 基团包括但不限于4-甲氧基-苯基、3-甲氧基苯基、4-乙氧基-苯基、3-乙氧基-苯基、4-氟-苯基、4-氯-苯基、3,4-双氧基亚甲基-苯基、4-甲基苯硫基、4-氰基苯基、4-苯氧基苯基、喹啉-3-基和喹啉-6-基、异喹啉-3-基和异喹啉-6-基、2-噻吩基、2-呋喃基、甲氧基萘基以及萘基。另一种可能的取代的 $R^2$ 基团为4-硝基苯基。特别感兴趣的 $R^2$ 基团包括4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基和3,4-双氧基亚甲基-苯基。

[1768] 当 $R^2$ 是 $C_{1-5}$ 饱和的脂族烷基时,它可以是甲基、乙基、丙基、丁基或戊基。在一些实

施方案中,它可以是甲基、乙基或丙基(正戊基或异丙基)。在这些实施方案的一些中,它可以是甲基。在其他实施方案中,它可以是丁基或戊基,其可以是直链或支链的。

[1769] 当 $R^2$ 是 $C_{3-6}$ 饱和的环烷基时,它可以是环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,它可以是环丙基。

[1770] 当 $R^2$ 为  时, $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 中的每一个独立地选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基和环丙基,其中 $R^2$ 基团中碳原子的总数不超过5。在一些实施方案中, $R^2$ 基团中碳原子的总数不超过4或不超过3。

[1771] 在一些实施方案中, $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 中的一个H,并且其他两个基团选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基以及环丙基。

[1772] 在其他实施方案中, $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 中的两个是H,并且另一个基团选自H、 $C_{1-3}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基、 $C_{2-3}$ 炔基以及环丙基。

[1773] 在一些实施方案中,不是H的基团选自甲基和乙基。在这些实施方案的一些中,不是H的基团是甲基。

[1774] 在一些实施方案中, $R^{21}$ 是H。

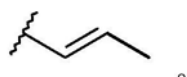
[1775] 在一些实施方案中, $R^{22}$ 是H。

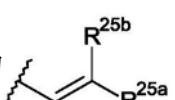
[1776] 在一些实施方案中, $R^{23}$ 是H。

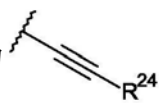
[1777] 在一些实施方案中, $R^{21}$ 和 $R^{22}$ 是H。

[1778] 在一些实施方案中, $R^{21}$ 和 $R^{23}$ 是H。

[1779] 在一些实施方案中, $R^{22}$ 和 $R^{23}$ 是H。

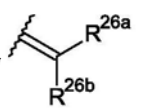
[1780] 特别感兴趣的 $R^2$ 基团为: 。

[1781] 当 $R^2$ 为  时, $R^{25a}$ 和 $R^{25b}$ 中的一个H并且另一个选自:苯基,所述苯基任选地被选自卤素、甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基。在一些实施方案中,不是H的基团是任选取代的苯基。如果苯基任选取代基为卤素,那么它优选是氟。在一些实施方案中,苯基是未取代的。

[1782] 当 $R^2$ 为  时, $R^{24}$ 选自:H; $C_{1-3}$ 饱和烷基; $C_{2-3}$ 烯基; $C_{2-3}$ 炔基;环丙基;苯基,所述苯基任选地被选自卤素甲基、甲氧基的基团取代;吡啶基;以及苯硫基。如果苯基任选取代基为卤素,那么它优选是氟。在一些实施方案中,苯基是未取代的。

[1783] 在一些实施方案中, $R^{24}$ 选自H、甲基、乙基、乙烯基和乙炔基。在这些实施方案的一些中, $R^{24}$ 选自H和甲基。

[1784] 当C2与C3之间存在单键时,

[1785]  $R^2$ 为 , 其中 $R^{26a}$ 和 $R^{26b}$ 独立地选自H、F、 $C_{1-4}$ 饱和烷基、 $C_{2-3}$ 烯基,所述烷基

和烯基任选地被选自C<sub>1-4</sub>烷基酰氨基和C<sub>1-4</sub>烷基酯的基团取代；或，当R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>中的一个为H时，另一个选自腈和C<sub>1-4</sub>烷基酯。

[1786] 在一些实施方案中，优选的是R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>均为H。

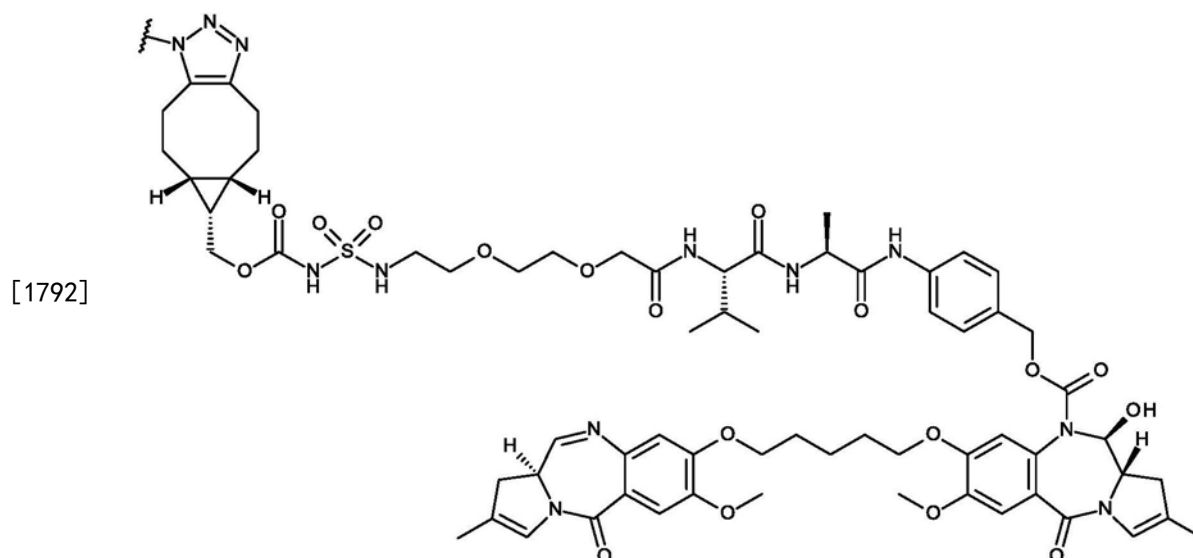
[1787] 在其他实施方案中，优选的是R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>均为甲基。

[1788] 在另外的实施方案中，优选的是R<sup>26a</sup>和R<sup>26b</sup>中的一个为H，并且另一个选自C<sub>1-4</sub>饱和烷基、C<sub>2-3</sub>烯基，所述烷基和烯基是任选取代的。在这些另外的实施方案中，可进一步优选的是，不是H的基团选自甲基和乙基。

[1789] R<sup>12</sup>

[1790] 对于R<sup>2</sup>的以上偏好同样适用于R<sup>12</sup>。

[1791] 在本发明的一个实施方案中，DL为



[1793] 药物负载量

[1794] 药物负载量是每种抗体(例如抗体)的PBD药物的平均数量。

[1795] 可以通过常规方法如UV、反相HPLC、HIC、质谱法、ELISA测定和电泳来表征来自缀合反应的ADC的制剂中每种抗体的药物的平均数量。还可以确定就p而言ADC的数量分布。通过ELISA，可确定ADC的特定制剂中p的平均值(Hamblett等(2004) Clin. Cancer Res. 10: 7063-7070; Sanderson等(2005) Clin. Cancer Res. 11: 843-852)。然而，通过ELISA的抗体-抗原结合和检测限，无法辨别p(药物)值的分布。此外，用于检测抗体-药物缀合物的ELISA测定并不确定在何处药物部分连接于抗体，如重链或轻链片段、或特定氨基酸残基。在一些情况下，可以通过方式如反相HPLC或电泳来实现其中p是一定值的均质ADC与具有其他药物负载量的ADC的分离、纯化、和表征。这样的技术也适用于其他类型的缀合物。

[1796] 对于本发明的抗体-药物缀合物，p受抗体上的连接位点的数目(即叠氮基团的数目)的限制。例如，抗体可仅具有一个或两个叠氮基团，药物接头可连接至所述叠氮基团。

[1797] 通常，在缀合反应期间，将小于理论最大值的药物部分缀合于抗体。可以以几种不同的方式控制ADC的负载量(药物/抗体比率)，包括：(i) 限制药物-接头中间体(D-L)或接头试剂相对于抗体的摩尔过量，以及(ii) 限制缀合反应时间或温度。

[1798] 在抗体的多于一个亲核或亲电子基团与药物-接头中间体或接头试剂、接着是药物部分试剂反应的情况下，那么得到的产物是ADC化合物与连接于抗体的药物部分的分布

的混合物,例如1、2、3等。液相色谱法如聚合物逆相 (PLRP) 和疏水性相互作用 (HIC) 可按照药物负载量值来分离混合物中的化合物。可以分离具有单药物负载量值 (p) 的ADC的制剂,然而,这些单负载量值ADC可能仍然是非均匀混合物,这是因为可以经由接头在抗体上的不同位点处连接药物部分。

[1799] 因此,本发明的抗体-药物缀合物组合物包括抗体-药物缀合物化合物的混合物,其中抗体具有一个或多个PBD药物部分以及其中药物部分可以在不同的氨基酸残基处连接于抗体。

[1800] 在一个实施方案中,每个抗体的二聚体吡咯并苯并二氮杂萘基团的平均数目在1至8的范围内。在一些实施方案中,所述范围选自1至4、1至4、2至4以及1至3。

[1801] 在一些实施方案中,每个抗体存在一个或两个二聚体吡咯并苯并二氮杂萘基团。

[1802] 包括其他形式

[1803] 除非另外指明,否则上文包括这些取代基的熟知的离子、盐、溶剂合物和受保护形式。例如,提到羧酸 ( $-\text{COOH}$ ) 还包括其阴离子 (羧酸根) 形式 ( $-\text{COO}^-$ )、盐或溶剂合物,以及常规受保护形式。类似地,提到氨基包括氨基的质子化形式 ( $-\text{N}^+\text{HR}^1\text{R}^2$ )、盐或溶剂合物,以及氨基的常规受保护形式。类似地,提到羟基还包括其阴离子形式 ( $-\text{O}^-$ )、盐或溶剂合物以及常规受保护形式。

[1804] 盐

[1805] 可方便或可期望制备、纯化和/或处理活性化合物的对应盐,例如药学上可接受的盐。药学上可接受的盐的实例论述于Berge等, *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977) 中。

[1806] 例如,如果化合物是阴离子型,或具有可以是阴离子的官能团 (例如,  $-\text{COOH}$  可以是  $-\text{COO}^-$ ), 那么可与合适的阳离子形成盐。合适的无机阳离子的实例包括但不限于碱金属离子,诸如  $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$ ; 碱土金属阳离子,诸如  $\text{Ca}^{2+}$  和  $\text{Mg}^{2+}$ ; 以及其他阳离子,诸如  $\text{Al}^{+3}$ 。合适的有机阳离子的实例包括但不限于铵离子 (即  $\text{NH}_4^+$ ) 和取代的铵离子 (例如  $\text{NH}_3\text{R}^+$ 、 $\text{NH}_2\text{R}_2^+$ 、 $\text{NHR}_3^+$ 、 $\text{NR}_4^+$ )。一些合适的取代的铵离子的实例是衍生自以下的那些: 乙胺、二乙胺、二环己胺、三乙胺、丁胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌嗪、苄胺、苄基苄胺、胆碱、葡甲胺和氨基丁三醇以及氨基酸,诸如赖氨酸和精氨酸。常见季铵离子的实例为  $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ 。

[1807] 如果化合物是阳离子型,或具有可以是阳离子的官能团 (例如,  $-\text{NH}_2$  可以是  $-\text{NH}_3^+$ ), 那么可与合适的阴离子形成盐。合适无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下无机酸的那些: 盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、亚硫酸、硝酸、亚硝酸、磷酸和亚磷酸。

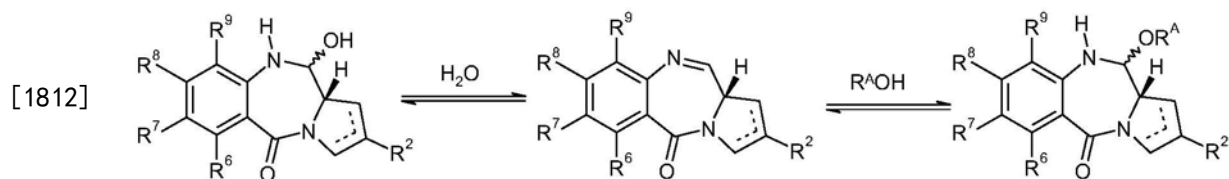
[1808] 合适的无机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下有机酸的那些: 2-乙酰氧基苯甲酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯甲酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、乙二胺四乙酸、乙二磺酸、乙磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、甲磺酸、粘酸、油酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、苯磺酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、甲苯磺酸、三氟乙酸和戊酸。合适聚合物有机阴离子的实例包括但不限于衍生自以下聚合物酸的那些: 鞣酸、羧甲基纤维素。

[1809] 溶剂合物

[1810] 可方便或可期望制备、纯化和/或处理活性化合物的对应溶剂合物。本文在常规意义上使用的术语“溶剂合物”是指溶质 (例如活性化合物、活性化合物的盐) 和溶剂的复合

物。如果溶剂为水,那么溶剂合物可合宜地指水合物,例如一水合物、二水合物、三水合物等。

[1811] 本发明包括这样的化合物,其中溶剂添加在PBD部分的亚胺键上,其在下面示出,其中溶剂是水或醇( $R^A\text{OH}$ ,其中 $R^A$ 是 $C_{1-4}$ 烷基):



[1813] 这些形式可以被称为PBD的甲醇胺和甲醇胺醚形式(如以上在对于 $R^{10}$ 的节段中所描述的)。这些平衡(equilibria)的平衡(balance)取决于其中发现化合物的条件以及部分本身的本质。

[1814] 可以以固体形式来分离这些特定化合物,例如通过冷冻干燥。

[1815] 异构体

[1816] 本发明的某些化合物可以一种或多种特定的几何、光学、对映异构、非对映异构、差向异构、阻转异构、立体异构、互变异构、构象异构或端基差向异构形式存在,包括但不限于顺式-和反式-;E-和Z-式;c-、t-和r-式;内-和外-式;R-、S-和内消旋-式;D-和L-式;d-和l-式;(+)和(-)式;酮-、烯醇-和烯醇化物-式;顺式(syn-)和反式(anti-form);顺错-和反错-式; $\alpha$ -和 $\beta$ -式;直立键和平伏键式;船-、椅-、扭曲-、信封-和半椅-式;以及其组合,在下文将其统称为“异构体”(或“异构形式”)。

[1817] 术语“手性”是指具有不能与其镜像配偶体重叠特性的分子,而术语“非手性”是指可与其镜像配偶体重叠的分子。

[1818] 术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但关于原子或基团在空间中的排列不同的化合物。

[1819] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且分子不为彼此的镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质及反应性。非对映异构体的混合物可在诸如电泳及色谱的高分辨率分析程序下分离。

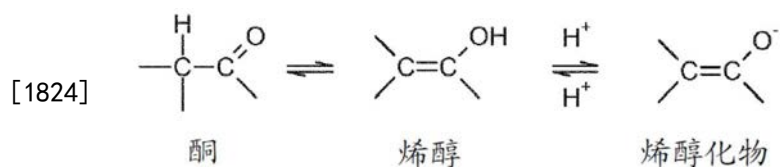
[1820] “对映异构体”是指化合物的彼此为不可重叠镜像的两种立体异构体。

[1821] 本文中使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York;和Eliel, E.和Wilken, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本发明化合物可以含有不对称或手性的中心,且因此以不同的立体异构体形式存在。意欲本发明化合物的所有立体异构体形式,包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体以及其混合物(如外消旋混合物),均构成本发明的部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即其能够使平面偏振光的平面旋转。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子围绕其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指示平面偏振光通过化合物来旋转的标志,其中(-)或l意指化合物是左旋的。以(+)或d为前缀的化合物是右旋的。对于给定化学结构,这些立体异构体为相同的,其为彼此的镜像除外。特定立体异构体还可称为对映异构体,且这类异构体的混合物常称为对映异构混合物。对映异构体的50:50混合物称为外消旋混合物或外消旋物,其可在化学反应或过程中不存在立体

选择性或立体特异性时出现。术语“外消旋混合物”及“外消旋物”是指两种对映异构物质的缺乏光学活性的等摩尔混合物。

[1822] 应注意,除了如下文针对互变异构形式所讨论的之外,明确排除如本文所用的术语“异构体”之外的是结构(或构造)异构体(即,原子之间的连接不同,而非仅原子在空间中的位置不同的异构体)。例如,提到甲氧基-OCH<sub>3</sub>不应解释为提到其结构异构体羟基甲基-CH<sub>2</sub>OH。类似地,提到邻-氯苯基不解释为提到其结构异构体间-氯苯基。然而,提到一类结构可很好地包括落入所述类别内的结构异构形式(例如C<sub>1-7</sub>烷基包括正丙基和异丙基;丁基包括正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基;甲氧基苯基包括邻甲氧基苯基、间甲氧基苯基和对甲氧基苯基)。

[1823] 以上排除不涉及互变异构形式,例如,酮、烯醇和烯醇化物形式,如例如在以下互变异构对中:酮/烯醇(以下所示)、亚胺/烯胺、酰胺/亚氨基醇、脘/脘、亚硝基/肟、硫酮/烯硫醇、N-亚硝基/羟基偶氮以及硝基/酸硝基。



[1825] 术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可经由低能量屏障来互相转化的不同能量的结构异构体。举例来说,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体)包括经由质子迁移的互相转化,如酮-烯醇和亚胺-烯胺异构化。原子价互变异构体包括通过使一些键合电子重组来互相转化。

[1826] 注意,确切地包括在术语“异构体”中是具有一个或多个同位素取代的化合物。例如,H可处于任何同位素形式,包括<sup>1</sup>H、<sup>2</sup>H(D)和<sup>3</sup>H(T);C可处于任何同位素形式,包括<sup>12</sup>C、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C;O可处于任何同位素形式,包括<sup>16</sup>O和<sup>18</sup>O等。

[1827] 可以被并入本发明的化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟以及氯的同位素,诸如但不限于<sup>2</sup>H(氘,D)、<sup>3</sup>H(氚)、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>F、<sup>31</sup>P、<sup>32</sup>P、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>Cl以及<sup>125</sup>I。本发明的各种同位素标记的化合物,例如那些其中并入放射性同位素诸如<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C和<sup>14</sup>C的化合物。这样的同位素标记的化合物可用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术,诸如正电子发射断层扫描(PET)或单光子发射计算机断层扫描(SPECT),包括药物或底物组织分布测定法,或用于患者的放射性治疗。本发明的氘标记或取代的治疗性化合物可以具有与分布、代谢、和排泄(ADME)相关的改善的DMPK(药物代谢和药物动力学)特性。用较重同位素诸如氘进行的取代可提供由较大代谢稳定性带来的某些治疗优点,例如体内半衰期增加或剂量要求减少。<sup>18</sup>F标记化合物可用于PET或SPECT研究。通常可以通过进行在以下描述的方案中或在实施例以及在制备中公开的程序,通过用易于获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂来制备本发明的同位素标记的化合物及其前药。另外,用更重的同位素,具体地氘(即,<sup>2</sup>H或D)进行的取代可提供由较高代谢稳定性产生的某些治疗性优点,例如体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数的改善。应理解的是,在此上下文中氘被视为取代基。可以通过同位素富集系数来定义这种较重同位素(尤其是氘)的浓度。在本发明的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子旨在表示那个原子的任何稳定的同位素。

[1828] 除非另外指明,否则提到具体化合物包括所有所述异构体形式,包括(全部或部

分) 其外消旋混合物和其他混合物。用于制备 (例如, 非对称合成) 和分离 (例如, 分级结晶和色谱方法) 所述异构形式的方法是本领域中已知的, 或通过适应本文中教导的方法而容易地获得, 或是以已知方式的已知的方法。

[1829] 生物活性

[1830] 体外细胞增殖测定

[1831] 一般来讲, 抗体-药物缀合物 (ADC) 的细胞毒性或细胞生长抑制活性通过以下方式测量: 将具有受体蛋白 (例如HER2) 的哺乳动物细胞在细胞培养基中暴露于ADC的抗体; 将细胞培养约6小时至约5天的时段; 并且测量细胞活力。基于细胞的体外测定用来测量本发明的ADC的生存力 (增殖)、细胞毒性以及对细胞凋亡 (半胱天冬酶活性) 的诱导。

[1832] 可以通过细胞增殖测定来测量抗体-药物缀合物的体外效力。**CellTiter-Glo®** 荧光细胞生存力测定是可商购获得的 (Promega Corp., Madison, WI), 基于鞘翅目 (Coleoptera) 荧光素酶的重组表达的均相测定方法 (美国专利号5583024; 5674713和5700670)。此细胞增殖测定基于存在的ATP (其为代谢活跃细胞的指标) 的定量确定活细胞的数量 (Crouch等 (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88; US 6602677)。以96孔格式进行**CellTiter-Glo®**测定, 从而使它适合于自动化高通量筛选 (HTS) (Cree等 (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404)。均相测定程序涉及将单试剂 (**CellTiter-Glo®** 试剂) 直接添加到在补充血清的培养基中培养的细胞。不需要细胞洗涤、除去培养基和多次移液步骤。在加入试剂并混合之后的10分钟内, 系统在384孔格式中检测到至少15个细胞/孔。可以用ADC来连续处理细胞, 或可以处理它们, 然后从ADC分离。通常, 简短处理 (即3小时) 的细胞显示出与连续处理的细胞相同的效力效应。

[1833] 均相的“添加-混合-测量”格式导致细胞裂解和成比例于ATP的存在量的发光信号的产生。ATP的量正比于在培养物中存在的细胞的数目。**CellTiter-Glo®**测定产生“辉光型 (glow-type)”发光信号, 所述发光信号由荧光素酶反应所产生, 其具有通常大于5小时的半衰期, 这取决于使用的细胞类型和培养基。以相对发光单位 (RLU) 来反映活细胞。通过重组萤火虫荧光素酶来氧化地脱羧底物甲虫荧光素 (Beetle Luciferin), 同时具有ATP到AMP的伴随转化和光子的产生。

[1834] 还可以通过细胞毒性测定来测量抗体-药物缀合物的体外效力。用PBS洗涤培养的贴壁细胞 (adherent cell), 用胰蛋白酶脱离、稀释在包含10%FCS的完全培养基中、离心、再悬浮在新鲜培养基中并用血细胞计数器计数。直接计数悬浮培养物。适用于计数的单分散细胞悬浮液可能需要通过反复抽吸来搅拌悬浮液以打散细胞团块。

[1835] 将细胞悬浮液稀释至所需接种密度并分配 (100 $\mu$ l/孔) 到黑色96孔板中。温育贴壁细胞系的板过夜以允许贴壁 (adherence)。在接种的当天可以使用悬浮细胞培养物。

[1836] 在适当的细胞培养基中制备ADC (20 $\mu$ g/ml) 的储备溶液 (1ml)。通过连续转移100 $\mu$ l到900 $\mu$ l的细胞培养基, 在15ml离心管中制备储备ADC的10倍连续稀释液。

[1837] 在先前平板接种有细胞悬浮液 (100 $\mu$ l) 的96孔黑色板中对每个ADC稀释液 (100 $\mu$ l) 分配四个重复孔, 从而产生200 $\mu$ l的最终体积。对照孔接收细胞培养基 (100 $\mu$ l)。

[1838] 如果细胞系的倍增时间大于30小时, 则ADC温育持续5天, 否则进行四天培育。

[1839] 在温育期结束时, 用Alamar蓝测定来评估细胞生存力。将AlamarBlue



(Invitrogen) 分配于整板上 (20 $\mu$ l/孔) 并温育4小时。在Varioskan闪光板读取器上测量激发570nm、发射585nm下的Alamar蓝荧光。由ADC处理孔中的平均荧光 (相比于对照孔中的平均荧光) 计算细胞存活百分比。

[1840] 体内功效

[1841] 可以通过小鼠中的肿瘤异种移植研究来测量本发明的抗体-药物缀合物 (ADC) 的体内功效。例如,可以通过高表达HER2转基因外植体小鼠模型来测量本发明的抗HER2ADC的体内功效。同种异体移植物增殖自Fo5mmtv转基因小鼠,所述转基因小鼠并不响应于或较差地响应于HERCEPTIN®疗法。以某剂量水平 (mg/kg) 和PBD药物暴露 ( $\mu$ g/m<sup>2</sup>) 用ADC处理受试者一次;并且用安慰剂缓冲液对照 (媒介物) 处理并监测两周或更久,以测量肿瘤倍增、对数细胞杀伤以及肿瘤收缩的时间。

[1842] 用途

[1843] 本发明的缀合物可用于在靶标位置提供PBD化合物。

[1844] 靶标位置优选是增殖细胞群。抗体是增殖细胞群上存在的抗原的抗体。

[1845] 在一个实施方案中,抗原不存在或以与增殖细胞群 (例如肿瘤细胞群) 中存在的抗原的量相比降低的水平存在于非增殖细胞群中。

[1846] 在靶标位置处,接头可被切割以便释放化合物RelA。因此,缀合物可用于选择性地提供化合物RelA至靶标位置。

[1847] 接头可被存在于靶标位置处的酶切割。

[1848] 靶标位置可以是在体外、体内或离体。

[1849] 本发明的抗体-药物缀合物 (ADC) 化合物包括具有抗癌活性的效用的那些化合物。具体地讲,化合物包括通过接头与PBD药物部分 (即毒素) 缀合 (即共价连接) 的抗体。当药物不与抗体缀合时,PBD药物具有细胞毒性作用。因此,通过与抗体缀合来调节PBD药物部分的生物活性。本发明的抗体-药物缀合物 (ADC) 选择性地有效剂量的细胞毒性剂递送至肿瘤组织,由此可实现更大的选择性,即更低的有效剂量。

[1850] 因此,在一方面,本发明提供了如本文描述的在治疗中使用的缀合物化合物。

[1851] 在另外的方面,还提供了如本文描述的用于治疗增生性疾病的缀合物化合物。本发明的第二方面提供了缀合物化合物在制造用于治疗增生性疾病的药物中的用途。

[1852] 本领域的普通技术人员能够容易地确定候选缀合物是否治疗任何特定细胞类型的增殖性病状。例如,可以方便地用来评估由特定化合物提供的活性的测定描述于以下实施例中。

[1853] 术语“增殖性疾病”涉及过度或异常细胞的不需要的或不受控制的细胞增殖,其不是所期望的,如,肿瘤或增生性生长 (无论是在体外或体内)。

[1854] 增殖性病状的实例包括但不限于良性、恶化前和恶性细胞增殖,包括但不限于赘生物和肿瘤 (例如组织细胞瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤)、癌症 (例如肺癌、小细胞肺癌、胃肠癌、肠癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑癌、肉瘤、骨肉瘤、卡波西肉瘤、黑素瘤)、淋巴瘤、白血病、银屑病、骨疾病、纤维增殖性病状 (例如结缔组织的纤维增殖性病状)、以及动脉粥样硬化。特别受关注的癌症包括但不限于白血病和卵巢癌。

[1855] 可治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、胃肠道 (包括例如,肠、结肠)、乳房 (乳

腺)、卵巢、前列腺、肝脏(肝)、肾脏(肾)、膀胱、胰腺、大脑和皮肤。

[1856] 预期本发明的抗体-药物缀合物(ADC)可用于治疗各种疾病或病症,例如特征为肿瘤抗原过度表达的疾病或病症。示例性病状或过度增生性病症包括良性或恶性肿瘤、白血病、血液病以及淋巴恶性肿瘤。其他病状或过度增生性病症包括神经元病症、神经胶质病症、星形细胞病症、下丘脑病症、腺病症、巨噬细胞病症、上皮病症、间质病症、囊胚腔病症、炎症性病症、血管生成和免疫病症(包括自身免疫性病症)。

[1857] 通常,待治疗的疾病或病症是过度增殖性疾病,诸如癌症。本文待治疗的癌症的实例包括但不限于癌瘤、淋巴瘤、胚细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴恶性肿瘤。此类癌症的更特定实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌),肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌和肺鳞状细胞癌),腹膜癌,肝细胞癌,胃癌(包括胃肠癌)、胰腺癌、成胶质细胞瘤,子宫颈癌,卵巢癌,肝癌,膀胱癌,肝细胞瘤,乳腺癌,结肠癌,直肠癌,结肠直肠癌,子宫内膜或子宫癌,唾液腺癌,肾癌,前列腺癌,外阴癌,甲状腺癌,肝癌,肛门癌,阴茎癌以及头颈癌。

[1858] ADC化合物可用于治疗的自身免疫疾病包括风湿性病症(例如类风湿性关节炎、肖格伦综合征、硬皮病、狼疮如SLE和狼疮性肾炎、多肌炎/皮肌炎、冷沉球蛋白血症、抗磷脂抗体综合征和银屑病性关节炎)、骨关节炎、自身免疫性肠胃及肝脏病症(例如炎症性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病)、自身免疫性胃炎和恶性贫血、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和乳糜泻)、血管炎(例如,ANCA相关血管炎,包括丘-斯血管炎、韦格纳肉芽肿病和多动脉炎(polyarteriitis))、自身免疫性神经系统障碍(例如,多发性硬化、视性眼阵挛-肌阵挛综合征(opsoclonus myoclonus syndrome)、重症肌无力、视神经脊髓炎、帕金森病、阿尔茨海默病和自身免疫性多发性神经病)、肾脏病症(例如,肾小球性肾炎、古德帕斯丘综合征和贝尔热病)、自身免疫性皮肤病症(例如,银屑病、风疹、荨麻疹、寻常性天疱疮、大疱性类天疱疮和皮肤型红斑狼疮)、血液系统病症(例如,血小板减少性紫癜、血栓性血小板减少性紫癜、输血后紫癜和自身免疫性溶血性贫血)、动脉粥样硬化、葡萄膜炎、自身免疫性听觉疾病(例如,内耳疾病和听力丧失)、白塞氏病(Behcet's disease)、雷诺氏综合征(Raynaud's syndrome)、器官移植和自身免疫性内分泌失调(例如,糖尿病相关自身免疫性疾病如胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)、爱迪生病(Addison's disease)以及自身免疫性甲状腺病(例如格雷夫斯病(Graves' disease)和甲状腺炎))。更优选的所述疾病包括,例如类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、ANCA相关血管炎、狼疮、多发性硬化、干燥综合征、格雷夫斯病、IDDM、恶性贫血、甲状腺炎和肾小球肾炎。

[1859] 治疗方法

[1860] 本发明的缀合物可以用于治疗方法中。还提供了一种治疗方法,其包括将治疗有效量的本发明的缀合物化合物施用至需要治疗的受试者。术语“治疗有效量”是足以对患者显示益处的量。这样的益处可以是至少改善至少一种症状。施用的实际量以及施用的速率和时程将取决于待治疗对象的特性和严重性。治疗处方,例如,对剂量的决定,是在全科医生和其他医生的责任范围内。

[1861] 本发明的化合物可以单独地施用或与其他治疗同时或相继地组合施用,取决于待治疗的病状。治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(施用活性剂,包括例如药物,诸如化疗剂);手术;以及放射疗法。

[1862] 不考虑作用机理,“化学治疗剂”是适用于治疗癌症的化合物。化学治疗剂的类别

包括但不限于：烷化剂、抗代谢物、纺锤体毒物植物生物碱、细胞毒素/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂以及激酶抑制剂。化学治疗剂包括在“靶治疗”和常规化学疗法中使用的化合物。

[1863] 化学治疗剂的实例包括：厄洛替尼 (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、多西他赛 (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis)、5-FU (氟尿嘧啶, 5-氟尿嘧啶, CAS号51-21-8)、吉西他滨 (GEMZAR®, Lilly)、PD-0325901 (CAS号391210-10-9, Pfizer)、顺铂 (顺式二胺, 二氯铂(II), CAS号15663-27-1)、卡铂 (CAS号41575-94-4)、紫杉醇 (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、曲妥珠单抗 (HERCEPTIN®, Genentech)、替莫唑胺 (4-甲基-5-氧代-2,3,4,6,8-五氮杂双环[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲酰胺, CAS号85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough)、他莫昔芬 ((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®) 和多柔比星 (ADRIAMYCIN®)、Akti-1/2、HPPD以及雷帕霉素。

[1864] 化学治疗剂的更多实例包括：奥沙利铂 (ELOXATIN®, Sanofi)、硼替佐米 (VELCADE®, Millennium Pharm.)、索坦 (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer)、来曲唑 (FEMARA®, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (GLEEVEC®, Novartis)、XL-518 (Mek抑制剂, Exelixis, WO 2007/044515)、ARRY-886 (Mek抑制剂, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca)、SF-1126 (PI3K抑制剂, Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K抑制剂, Novartis)、XL-147 (PI3K抑制剂, Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟维司群 (FASLODEX®, AstraZeneca)、甲酰四氢叶酸 (亚叶酸)、雷帕霉素 (西罗莫司, RAPAMUNE®, Wyeth)、拉帕替尼 (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼 (SARASAR™, SCH 66336, Schering Plough)、索拉非尼 (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs)、吉非替尼 (IRESSA®, AstraZeneca)、伊立替康 (CAMPTOSAR®, CPT-11, Pfizer)、替吡法尼 (ZARNESTRA™, Johnson&Johnson)、ABRAXANE™ (无聚氧乙烯蓖麻油)、紫杉醇的白蛋白工程化纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)、凡德他尼 (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca)、苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、替西罗莫司 (TORISEL®, Wyeth)、帕唑帕尼 (GlaxoSmithKline)、坎磷酰胺 (canfosfamide) (TELCYTA®, Telik)、噻替派和环磷酰胺 (CYTOXAN®, NEOSAR®); 烷基磺酸酯如白消安、英丙舒凡和哌泊舒凡; 吡丙啶如苯佐替派、卡波醌、美妥替派 (meturedopa) 和乌瑞替派 (uredopa); 乙烯亚胺和甲基密胺, 包括六甲蜜胺、曲他胺 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三羟甲基密胺; 己酸配质 (acetogenin) (尤其是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括合成类似物拓扑替康); 苔藓抑素; callistatin; CC-1065 (包括其阿多来新、卡折来新和比折来新合成类似物); 念珠藻素 (cryptophycin) (尤其是念珠藻素1和念珠藻素8); 尾海兔素; 多卡霉素 (duocarmycin) (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 萨科迪汀 (sarcodictyin); 海绵抑素 (spongistatin); 氮芥如苯丁酸氮芥、萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、氮芥、盐酸

氧氮芥、美法仑、新恩比兴、苯芥胆甾醇、泼尼莫司汀、曲洛磷胺、乌拉莫司汀；亚硝基脲如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀和雷莫司汀(ranimustine)；抗生素如烯二炔抗生素(例如卡里奇霉素、卡里奇霉素 $\gamma$ 1I、卡里奇霉素 $\omega$ 1I(Angew Chem.Intl.Ed.Engl.(1994)33:183-186)；达内霉素、达内霉素A；二膦酸盐如氯膦酸盐；埃斯佩拉霉素；以及新制癌菌素发色团和相关色素蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素(authramycin)、重氮丝氨酸、博莱霉素、放线菌素C、卡拉比星(carabycin)、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素(chromomycinis)、放线菌素D、道诺霉素、地托比星、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉并-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星、依索比星、伊达比星、奈莫柔比星、麻西罗霉素、丝裂霉素如丝裂霉素C、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑菌素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星；抗代谢物如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU)；叶酸类似物如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙；嘌呤类似物如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤；嘧啶类似物如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、二脱氧尿苷、去氧氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷；雄激素如卡普睾酮、屈他雄酮丙酸酯、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯；抗肾激素类(anti-adrenal)如氨鲁米特、米托坦、曲洛司坦；叶酸补充剂如亚叶酸；醋葡醛内酯；醛磷酰胺糖苷；氨基乙酰丙酸；恩尿嘧啶；安吡啶；贝拉布昔(bestrabucil)；比生群；依达曲沙；地佛法明；秋水仙胺；地吡醌；依氟鸟氨酸；依利醋铵；埃博霉素；依托格鲁；硝酸镓；羟基脲；香菇多糖(lentinan)；氯尼达明(lonidainine)；类美登醇(maytansinoid)如美登素和安丝菌素；米托胍脲；米托蒽醌；莫皮达明(mopidanmol)；根瘤菌剂(nitraerine)；喷司他丁；苯来美特(phenamet)；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙基酰肼；甲基苄肼；PSK®多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,OR)；雷佐生；根霉素；西佐喃；锗螺胺；细交链孢菌酮酸；三亚胺醌；2,2',2''-三氯三乙胺；单端孢霉烯类(尤其是T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A和蛇形菌素(anguidine))；乌拉坦；长春地辛；达卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴卫矛醇；哌泊溴烷；加西托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷("Ara-C")；环磷酰胺；噻替派；6-巯鸟嘌呤；巯基嘌呤；甲氨蝶呤；铂类似物如顺铂和卡铂；长春花碱；依托泊苷(VP-16)；异环磷酰胺；米托蒽醌；长春新碱；长春瑞滨(NAVELBINE®)；诺消灵(novantrone)；替尼泊苷；依达曲沙；道诺霉素；氨基蝶呤；卡培他滨(XELODA®,Roche)；伊班膦酸盐；CPT-11；拓扑异构酶抑制剂RFS 2000；二氟甲基鸟氨酸(DMF0)；类维生素A如维甲酸；以及任何前述项的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[1865] 在“化学治疗剂”的定义中还包括：(i) 抗激素剂，其用于调节或抑制对肿瘤的激素作用如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM)，包括，例如，它莫西芬(包括NOLVADEX®；枸橼酸他莫昔芬)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奥那司酮和FARESTON®(柠檬酸托瑞米芬)；(ii) 抑制芳香酶的芳香酶抑制剂，其在肾上腺中调节雌激素的产生，例如，4(5)-咪唑、氨鲁米特、MEGASE®(醋酸甲地孕酮)、AROMASIN®(依西美坦；Pfizer)、福司曲星(formestanie)、法倔唑、RIVISOR®(伏氯唑)、FEMARA®(来曲唑；Novartis)以及ARIMIDEX®(阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；以及曲沙他滨(1,3-二氧戊

环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂如MEK抑制剂(WO2007/044515); (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义寡核苷酸, 尤其是在涉及异常细胞增殖的信号传导通路中抑制基因表达的那些反义寡核苷酸, 例如, PKC- $\alpha$ 、Raf和H-Ras, 如奥利默森(oblimersen) (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) 核酶如VEGF表达抑制剂(例如, ANGIOZYME®) 和HER2表达抑制剂; (viii) 疫苗如基因疗法疫苗, 例如, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®和VAXID®; PROLEUKIN® rIL-2; 拓扑异构酶1抑制剂如LURTOTECAN®; ABARELIX®rmRH; (ix) 抗血管生成剂如贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech); 以及任何前述项的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[1866] 在“化学治疗剂”的定义中还包括治疗性抗体如阿仑单抗(CamPATH)、贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech); 西妥昔单抗(ERBITUX®, Imclone); 帕尼单抗(VECTIBIX®, Amgen)、利妥昔单抗(RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec)、奥法木单抗(ARZERRA®, GSK)、帕妥珠单抗(PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、托西莫单抗(Bexxar, Corixa) 以及抗体药物缀合物、吉妥珠单抗、奥佐米星(MYLOTARG®, Wyeth)。

[1867] 与本发明的缀合物组合的具有作为化学治疗剂的治疗潜力的人源化单克隆抗体包括: 阿仑珠单抗、阿泊珠单抗、阿塞珠单抗、那他珠单抗、巴品珠单抗、贝伐珠单抗、莫比伐单抗、莫坎妥珠单抗、西利珠单抗、赛妥珠单抗、cidfusituzumab、cidtuzumab、达利珠单抗、依库珠单抗、依法珠单抗、依帕珠单抗、厄利珠单抗、非维珠单抗、芳妥珠单抗、吉妥珠单抗、奥唑米星、奥英妥珠单抗、伊匹单抗、拉贝珠单抗、林妥珠单抗、马妥珠单抗、美泊利单抗、莫维珠单抗、motovizumab、那他珠单抗、尼妥珠单抗、nolovizumab、numavizumab、奥瑞珠单抗、奥马珠单抗、帕利珠单抗、帕考珠单抗、pecfusituzumab、pectuzumab、帕妥珠单抗、培克珠单抗、ralivizumab、雷珠单抗、reslivizumab、瑞利珠单抗、resyvizumab、罗维珠单抗、卢利珠单抗、西罗珠单抗、西利珠单抗、索土珠单抗、替他珠单抗、他度珠单抗、他利珠单抗、特非珠单抗、托珠单抗、托利珠单抗、曲妥珠单抗、西莫白介素单抗、tucusatuzumab、umavizumab、乌珠单抗和维西珠单抗。

[1868] 根据本发明并且根据本发明使用的药物组合物, 除活性成分(即缀合物化合物)之外, 还可以包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域技术人员众所周知的其他材料。所述物质应为无毒的并且应不干扰活性成分的功效。载体或其他材料的确切性质将取决于施用途径, 所述施用途径可以是口服、或通过注射, 例如皮肤、皮下、或静脉内注射。

[1869] 用于口服施用的药物组合物可以是片剂、胶囊剂、粉剂或液体形式。片剂可以包含固体载体或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体如水、石油、动物油或植物油、矿物油或合成油。可包含生理盐水溶液、葡萄糖或其他糖溶液或二醇类如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇。胶囊剂可以包含固体载体如明胶。

[1870] 对于静脉内、皮肤或皮下注射、或在痛苦部位处的注射, 活性成分将具有肠胃外可接受的水性溶液的形式, 所述水性溶液是无热原的并具有适宜的pH、等渗性和稳定性。本领域的相关技术人员使用例如等渗媒介物如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液完全能够制备合适的溶液。根据需要, 可以包含防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂。

[1871] 制剂

[1872] 虽然可以单独地使用(例如,施用)缀合物化合物,但通常优选的是,它呈现为组合物或制剂。

[1873] 在一个实施方案中,组合物是药物组合物(例如,制剂(formulation)、制剂(preparation)、药剂),其包含如本文所描述的缀合物化合物和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[1874] 在一个实施方案中,组合物是药物组合物,其包含如本文所描述的至少一种缀合物化合物和本领域技术人员熟知的一种或多种其他药学上可接受的成分,所述药学上可接受的成分包括但不限于药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂、填充剂、缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂、润滑剂、稳定剂、增溶剂、表面活性剂(例如,润湿剂)、掩蔽剂、着色剂、增香剂以及甜味剂。

[1875] 在一个实施方案中,组合物还包含其他活性剂,例如,其他治疗剂或预防剂。

[1876] 在标准的制药教科书中可以找到合适的载体、稀释剂、赋形剂等。参见,例如, Handbook of Pharmaceutical Additives,第2版(M.Ash和I.Ash编),2001(Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA)、Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版, Lippincott, Williams & Wilkins 出版,2000;以及 Handbook of Pharmaceutical Excipients,第2版,1994。

[1877] 本发明的另一方面涉及制备药物组合物的方法,所述方法包括混合至少一种 [ $^{11}\text{C}$ ] 放射性标记缀合物或缀合物样化合物(如本文所定义)、以及本领域技术人员众所周知的一种或多种其他药学上可接受的成分,例如,载体、稀释剂、赋形剂等。如果配制成离散单位(例如,片剂等),则每个单位含有预定量(剂量)的活性化合物。

[1878] 如本文所用的术语“药学上可接受的”涉及在合理医学判断范围内适用于与所考虑的受试者(例如,人)的组织接触地使用而没有过量毒性、刺激性、过敏反应或其他问题或并发症、与合理的利益/风险比相称的化合物、成分、材料、组合物、剂型等。每种载体、稀释剂、赋形剂等在与制剂的其他成分相容的含义上也必须为“可接受的”。

[1879] 制剂可通过药学领域中熟知的任何方法来制备。所述方法包括使活性化合物与构成一种或多种辅助成分的载体结合的步骤。一般来讲,通过以下方式来制备制剂:使活性化合物与载体(例如,液体载体、细分固体载体等)均匀且紧密地缔合在一起,并且然后将产品成形(如果需要的话)。

[1880] 可以制备用于提供快速或缓慢释放;立即、延迟、定时或持续释放;或其组合的制剂。

[1881] 适用于胃肠外施用(例如,通过注射)的制剂包括水性或非水性的、等渗的、无热原的、无菌液体(例如,溶液、悬浮液),其中溶解、悬浮或以其他方式(例如,在脂质体或其他微颗粒中)提供活性成分。这样的液体可以另外包含其他药学上可接受的成分,诸如抗氧化剂、缓冲剂、防腐剂、稳定剂、抑菌剂、悬浮剂、增稠剂以及溶质,所述药学上可接受的成分使制剂与预期接受者的血液(或其他相关体液)等渗。赋形剂的实例包括,例如,水、醇、多元醇、甘油、植物油等。用于此类制剂的合适的等渗载体的实例包括氯化钠注射液、林格氏溶液或乳酸林格氏注射液。通常,液体中活性成分的浓度为约1ng/ml至约10 $\mu\text{g}$ /ml,例如约10ng/ml至约1 $\mu\text{g}$ /ml。制剂可存在于单位剂量或多剂量密封容器中,例如,安瓿和小瓶,并且可存储于冷冻干燥(冻干)条件下,只需要在使用前即时添加无菌液体载体,例如注射用水。

临时注射溶液和悬浮液可由无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[1882] 剂量

[1883] 本领域的技术人员应认识到,缀合物化合物和包含缀合物化合物的组合物的适当剂量可在各个患者之间不同。确定最优剂量一般将涉及在治疗益处的水平和任何风险或有害副作用之间进行平衡。所选剂量水平将取决于各种因素,包括但不限于具体化合物的活性、施用途径、施用时间、化合物的排泄速率、治疗持续时间、组合使用的其他药物、化合物和/或材料,病状的严重性以及患者的种类、性别、年龄、体重、病状、一般健康状况和以前病史。化合物的量和施用途径将最终由医师、兽医或临床医生酌定,但是总体上将剂量选择成在作用部位获得局部浓度,其实现所需效果而不导致大致上有害或有毒的副作用。

[1884] 施用可在整个治疗过程中以一次剂量、连续或间歇地(例如在适当的时间间隔下,以分剂量)实现。确定最有效施用方式和剂量的方法为本领域技术人员熟知并且将随着用于治疗制剂、治疗目的、所治疗的靶细胞和所治疗的受试者而变化。单次或多次施用可根据由治疗医师、兽医或临床医生选择的剂量水平和模式来执行。

[1885] 一般来讲,活性化合物的合适剂量在约100ng至约25mg(更通常地为约1 $\mu$ g至约10mg)/千克受试者体重/天。当活性化合物为盐、酯、酰胺、前药等时,施用量基于母体化合物来计算,因此待使用的实际重量成比例增加。

[1886] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用至人类患者:约100mg,每日3次。

[1887] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用至人类患者:约150mg,每日2次。

[1888] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将活性化合物施用至人类患者:约200mg,每日2次。

[1889] 然而,在一个实施方案中,根据以下剂量方案将缀合物化合物施用至人类患者:约50或约75mg,每日3次或4次。

[1890] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将缀合物化合物施用至人类患者:约100或约125mg,每日2次。

[1891] 上文描述的剂量可以适用于缀合物(包括PBD部分和与抗体的接头)或适用于有效量的提供的PBD化合物,例如在接头的切割以后可释放的化合物的量。

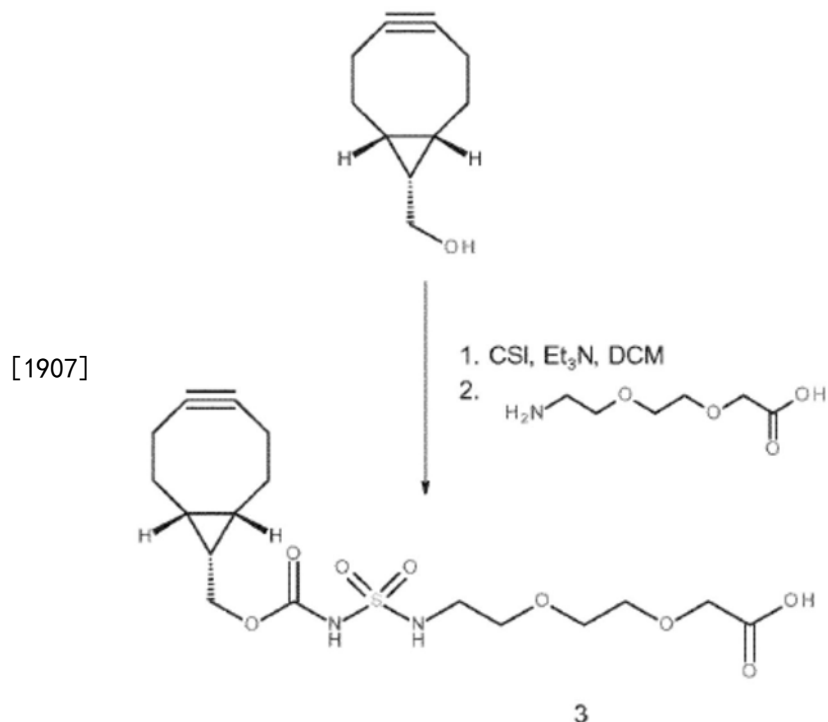
[1892] 为预防或治疗疾病,本发明的ADC的适当剂量将取决于如上文定义的待治疗疾病的类型、疾病的严重性和病程、分子是出于预防还是治疗的目的施用、先前疗法、患者的病史和对抗体的反应,以及主治医师的判断。分子适合一次或经由一系列治疗对患者施用。取决于疾病的类型及严重性,约1 $\mu$ g/kg至15mg/kg(例如0.1mg/kg-20mg/kg)的分子可为用于向患者施用的初始候选剂量,无论例如通过一或多次分开施用或通过连续输注。取决于以上提及的因素,典型的每日剂量可能在约1 $\mu$ g/kg至100mg/kg或更高的范围内。待施用至患者的ADC的示例性剂量在约0.1mg/kg至约10mg/kg患者体重的范围内。对于历经若干天或更长时间的重复施用,取决于病状,治疗持续直到出现所需疾病症状抑制。示例性剂量方案包括施用约4mg/kg的初始负载剂量,接着每周、每两周、或每三周施用另外剂量的ADC的疗程。其他施用方案可能适用。此疗法的进展易于通过常规技术和测定来监测。

[1893] 治疗





## [1906] 中间体3的合成



[1908] 在N<sub>2</sub>气氛下将BCN醇 (0.384g, 2.55mmol) 在MeCN (25mL) 中的溶液冷却至0℃, 并逐滴添加氯磺酰基异氰酸酯 (CDI) (0.255mL, 415mg, 2.93mmol, 1.15当量)。搅拌15分钟后, 逐滴添加Et<sub>3</sub>N (1.42mL, 1.03g, 10.2mmol, 4当量) 并且再继续搅拌10分钟。接着, 添加2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙酸 (1.0g, 6.1mmol, 2.4当量) 在H<sub>2</sub>O (5mL) 中的溶液, 并且将反应混合物搅拌至室温, 持续2h。此后, 添加CHCl<sub>3</sub> (50mL) 和H<sub>2</sub>O (100mL), 并且将层分离。向分液漏斗中的水层添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100mL) 并在层的分离之前用1N HCl将pH调节至4。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×100mL) 萃取两次, 将有机层合并并干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、过滤并浓缩。在二氧化硅上通过瓶柱色谱纯化残余物, 用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的20% MeOH洗脱。得到为无色粘性蜡状物的0.42g (1.0mmol, 39%) 的3。

## [1909] 药物接头的合成

C[C@H]1C=C[C@@H]2C(=O)N(C1)C(=O)c3cc(OC)c(OCCCCCOc4cc(OC)c5c(c3)C(=O)N5[C@H]6C=C[C@@H](C6)C(=O)OC(=O)COC7=CC=C(NC(=O)C[C@H](C)NC(=O)C[C@H](C)NC(=O)OCC=O)C=C7)cc4)c2

[1910]

[illegible]C1=CC2=CC=CC=C2C1C3C(C=C3)C4C(C=C4)C5C(C=C5)C6C(C=C6)C7C(C=C7)C8C(C=C8)C9C(C=C9)C10C(C=C10)C11C(C=C11)C12C(C=C12)C13C(C=C13)C14C(C=C14)C15C(C=C15)C16C(C=C16)C17C(C=C17)C18C(C=C18)C19C(C=C19)C20C(C=C20)C21C(C=C21)C22C(C=C22)C23C(C=C23)C24C(C=C24)C25C(C=C25)C26C(C=C26)C27C(C=C27)C28C(C=C28)C29C(C=C29)C30C(C=C30)C31C(C=C31)C32C(C=C32)C33C(C=C33)C34C(C=C34)C35C(C=C35)C36C(C=C36)C37C(C=C37)C38C(C=C38)C39C(C=C39)C40C(C=C40)C41C(C=C41)C42C(C=C42)C43C(C=C43)C44C(C=C44)C45C(C=C45)C46C(C=C46)C47C(C=C47)C48C(C=C48)C49C(C=C49)C50C(C=C50)C51C(C=C51)C52C(C=C52)C53C(C=C53)C54C(C=C54)C55C(C=C55)C56C(C=C56)C57C(C=C57)C58C(C=C58)C59C(C=C59)C60C(C=C60)C61C(C=C61)C62C(C=C62)C63C(C=C63)C64C(C=C64)C65C(C=C65)C66C(C=C66)C67C(C=C67)C68C(C=C68)C69C(C=C69)C70C(C=C70)C71C(C=C71)C72C(C=C72)C73C(C=C73)C74C(C=C74)C75C(C=C75)C76C(C=C76)C77C(C=C77)C78C(C=C78)C79C(C=C79)C80C(C=C80)C81C(C=C81)C82C(C=C82)C83C(C=C83)C84C(C=C84)C85C(C=C85)C86C(C=C86)C87C(C=C87)C88C(C=C88)C89C(C=C89)C90C(C=C90)C91C(C=C91)C92C(C=C92)C93C(C=C93)C94C(C=C94)C95C(C=C95)C96C(C=C96)C97C(C=C97)C98C(C=C98)C99C(C=C99)C100C(C=C100)C101C(C=C101)C102C(C=C102)C103C(C=C103)C104C(C=C104)C105C(C=C105)C106C(C=C106)C107C(C=C107)C108C(C=C108)C109C(C=C109)C110C(C=C110)C111C(C=C111)C112C(C=C112)C113C(C=C113)C114C(C=C114)C115C(C=C115)C116C(C=C116)C117C(C=C117)C118C(C=C118)C119C(C=C119)C120C(C=C120)C121C(C=C121)C122C(C=C122)C123C(C=C123)C124C(C=C124)C125C(C=C125)C126C(C=C126)C127C(C=C127)C128C(C=C128)C129C(C=C129)C130C(C=C130)C131C(C=C131)C132C(C=C132)C133C(C=C133)C134C(C=C134)C135C(C=C135)C136C(C=C136)C137C(C=C137)C138C(C=C138)C139C(C=C139)C140C(C=C140)C141C(C=C141)C142C(C=C142)C143C(C=C143)C144C(C=C144)C145C(C=C145)C146C(C=C146)C147C(C=C147)C148C(C=C148)C149C(C=C149)C150C(C=C150)C151C(C=C151)C152C(C=C152)C153C(C=C153)C154C(C=C154)C155C(C=C155)C156C(C=C156)C157C(C=C157)C158C(C=C158)C159C(C=C159)C160C(C=C160)C161C(C=C161)C162C(C=C162)C163C(C=C163)C164C(C=C164)C165C(C=C165)C166C(C=C166)C167C(C=C167)C168C(C=C168)C169C(C=C169)C170C(C=C170)C171C(C=C171)C172C(C=C172)C173C(C=C173)C174C(C=C174)C175C(C=C175)C176C(C=C176)C177C(C=C177)C178C(C=C178)C179C(C=C179)C180C(C=C180)C181C(C=C181)C182C(C=C182)C183C(C=C183)C184C(C=C184)C185C(C=C185)C186C(C=C186)C187C(C=C187)C188C(C=C188)C189C(C=C189)C190C(C=C190)C191C(C=C191)C192C(C=C192)C193C(C=C193)C194C(C=C194)C195C(C=C195)C196C(C=C196)C197C(C=C197)C198C(C=C198)C199C(C=C199)C200C(C=C200)C201C(C=C201)C202C(C=C202)C203C(C=C203)C204C(C=C204)C205C(C=C205)C206C(C=C206)C207C(C=C207)C208C(C=C208)C209C(C=C209)C210C(C=C210)C211C(C=C211)C212C(C=C212)C213C(C=C213)C214C(C=C214)C215C(C=C215)C216C(C=C216)C217C(C=C217)C218C(C=C218)C219C(C=C219)C220C(C=C220)C221C(C=C221)C222C(C=C222)C223C(C=C223)C224C(C=C224)C225C(C=C225)C226C(C=C226)C227C(C=C227)C228C(C=C228)C229C(C=C229)C230C(C=C230)C231C(C=C231)C232C(C=C232)C233C(C=C233)C234C(C=C234)C235C(C=C235)C236C(C=C236)C237C(C=C237)C238C(C=C238)C239C(C=C239)C240C(C=C240)C241C(C=C241)C242C(C=C242)C243C(C=C243)C244C(C=C244)C245C(C=C245)C246C(C=C246)C247C(C=C247)C248C(C=C248)C249C(C=C249)C250C(C=C250)C251C(C=C251)C252C(C=C252)C253C(C=C253)C254C(C=C254)C255C(C=C255)C256C(C=C256)C257C(C=C257)C258C(C=C258)C259C(C=C259)C260C(C=C260)C261C(C=C261)C262C(C=C262)C263C(C=C263)C264C(C=C264)C265C(C=C265)C266C(C=C266)C267C(C=C267)C268C(C=C268)C269C(C=C269)C270C(C=C270)C271C(C=C271)C272C(C=C272)C273C(C=C273)C274C(C=C274)C275C(C=C275)C276C(C=C276)C277C(C=C277)C278C(C=C278)C279C(C=C279)C280C(C=C280)C281C(C=C281)C282C(C=C282)C283C(C=C283)C284C(C=C284)C285C(C=C285)C286C(C=C286)C287C(C=C287)C288C(C=C288)C289C(C=C289)C290C(C=C290)C291C(C=C291)C292C(C=C292)C293C(C=C293)C294C(C=C294)C295C(C=C295)C296C(C=C296)C297C(C=C297)C298C(C=C298)C299C(C=C299)C300C(C=C300)C301C(C=C301)C302C(C=C302)C303C(C=C303)C304C(C=C304)C305C(C=C305)C306C(C=C306)C307C(C=C307)C308C(C=C308)C309C(C=C309)C310C(C=C310)C311C(C=C311)C312C(C=C312)C313C(C=C313)C314C(C=C314)C315C(C=C315)C316C(C=C316)C317C(C=C317)C318C(C=C318)C319C(C=C319)C320C(C=C320)C321C(C=C321)C322C(C=C322)C323C(C=C323)C324C(C=C324)C325C(C=C325)C326C(C=C326)C327C(C=C327)C328C(C=C328)C329C(C=C329)C330C(C=C330)C331C(C=C331)C332C(C=C332)C333C(C=C333)C334C(C=C334)C335C(C=C335)C336C(C=C336)C337C(C=C337)C338C(C=C338)C339C(C=C339)C340C(C=C340)C341C(C=C341)C342C(C=C342)C343C(C=C343)C344C(C=C344)C345C(C=C345)C346C(C=C346)C347C(C=C347)C348C(C=C348)C349C(C=C349)C350C(C=C350)C351C(C=C351)C352C(C=C352)C353C(C=C353)C354C(C=C354)C355C(C=C355)C356C(C=C356)C357C(C=C357)C358C(C=C358)C359C(C=C359)C360C(C=C360)C361C(C=C361)C362C(C=C362)C363C(C=C363)C364C(C=C364)C365C(C=C365)C366C(C=C366)C367C(C=C367)C368C(C=C368)C369C(C=C369)C370C(C=C370)C371C(C=C371)C372C(C=C372)C373C(C=C373)C374C(C=C374)C375C(C=C375)C376C(C=C376)C377C(C=C377)C378C(C=C378)C379C(C=C379)C380C(C=C380)C381C(C=C381)C382C(C=C382)C383C(C=C383)C384C(C=C384)C385C(C=C385)C386C(C=C386)C387C(C=C387)C388C(C=C388)C389C(C=C389)C390C(C=C390)C391C(C=C391)C392C(C=C392

[1911]

Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 4 from compound 3. Compound 3 is a long-chain molecule containing a cyclooctatetraene derivative, a sulfonamide group, a polyether chain, and a p-aminobenzyl ester. Compound 4 is a dimer of compound 3, where the p-aminobenzyl ester of one molecule has reacted with the sulfonamide of another molecule, forming a new amide bond and a sulfonamide group.

[1912] 化合物1可如W02014/057074中所述进行合成-参见化合物22。

[1913] (a) 称取四三苯基膦钯 ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 4.8mg, 4.15 $\mu\text{mol}$ ) 并放置在惰性气氛下。通过将 $\text{N}_2$ 鼓泡通过溶液来使吡咯烷 (5.0 $\mu\text{L}$ , 4.3mg, 60 $\mu\text{mol}$ ) 在DCM (1mL) 中的溶液脱气。通过将 $\text{N}_2$ 鼓泡通过溶液来使1 (27mg, 24 $\mu\text{mol}$ ) 在DCM (6mL) 中的溶液脱气。在将 $\text{N}_2$ 鼓泡通过溶液的同时, 添加脱气的吡咯烷溶液。将称取的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 溶解在DCM (1mL) 中并添加0.9mL此溶液。在 $\text{N}_2$ 鼓泡50min后, 添加DCM (25mL) 并且将混合物用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25mL) 水溶液洗涤。分离后, 用DCM ( $2 \times 25\text{mL}$ ) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过RP-HPLC (在 $\text{H}_2\text{O}$  (0.1% 甲酸) 中的30-90% MeCN (0.1% 甲酸)) 纯化残余物。将合并的级分通过SPE ( $\text{HCO}_3^-$ ) 柱并浓缩。添加MeCN (50mL) 后, 再次将混合物浓缩。所得的残余物2用于下一步骤。

[1914] 可以通过LCMS分析监测反应的转化。柱: XBridge BEH C18 Intelligent Speed (IS) 柱, 130 $\text{\AA}$ , 3.5 $\mu\text{m}$  (4.6mm x 20mm)。流动相A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相B (0.1% 甲酸)。用PDA和ESI+进行检测。可以通过用MeCN稀释反应混合物来制备样品。

[1915] (b) 向以上残余物2在 $\text{CHCl}_3$  (5mL) 中的溶液中添加3 (15mg, 36 $\mu\text{mol}$ , 分子量418g/mol) 在 $\text{CHCl}_3$  (0.8mL) 中的溶液。将所得混合物添加到固体EDC.HCl (4.7mg, 25 $\mu\text{mol}$ ) 中, 添加 $\text{CHCl}_3$  (5mL) 并将混合物搅拌30分钟。添加DCM (30mL) 并且用水 (30mL) 洗涤所得的混合物。分离后, 用DCM (30mL) 萃取水层。将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。通过RP-HPLC (在 $\text{H}_2\text{O}$  (0.01% 甲酸) 中的30-90% MeCN (无酸)) 纯化残余物。在收集之前, 用5% 含水 ( $\text{NH}_4$ )  $\text{HCO}_3$  填充HPLC收集管。然后用DCM ( $3 \times 20\text{mL}$ ) 萃取合并的HPLC级分。将合并的有机层干燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 并浓缩。获得为浅黄色/白色油状物的产物4 (21mg, 16 $\mu\text{mol}$ , 分子量1323g/mol, 67%, 经两步)。

[1916] 可以通过LCMS分析监测反应的转化。柱: XBridge BEH C18 Intelligent Speed (IS) 柱, 130 $\text{\AA}$ , 3.5 $\mu\text{m}$  (4.6mm x 20mm)。流动相A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相B (0.1% 甲酸)。用PDA和ESI+进行检测。

[1917] 抗体修饰

[1918] 反应条件

[1919] 一锅聚糖重塑的反应条件是:

[1920] 15mg/ml 抗体 ( $\sim 0.1\text{mM}$ )

[1921] 来自化脓性链球菌的0.15mg/mL EndoSH (1% w/w)

[1922] 1.13mg/mL His-TnGalNAcT (7.5% w/w) 半乳糖-N-乙酰转移酶 (GalNAcT)

[1923] 2.5mM 6-N<sub>3</sub>GalNAc-UDP (25当量, 相比于IgG)

[1924] 10mM  $\text{MnCl}_2$

[1925] 25mM Tris HCl pH 8.0

[1926] 150mM NaCl

[1927] 在30 $^{\circ}\text{C}$ 下温育16小时

[1928] 这在抗体1和2上进行。

[1929] 程序

[1930] 此实施例的规模为25mg, 这可根据需要改变。各个组分按顺序添加并混合:

[1931] 106.5 $\mu\text{L}$  25mM Tris pH 8.0、150mM NaCl (获得1667 $\mu\text{L}$ 的最终体积)

[1932] 1mL的在25mM Tris pH 8.0、150mM NaCl中的25mg/mL 抗体

[1933] 71.4 $\mu\text{L}$ 的在25mM Tris pH 8.0中的3.5mg/mL EndoSH

[1934] 389 $\mu\text{L}$ 的在25mM Tris pH 8.0中的4.82mg/mL His-TnGalNAcT

- [1935] 16.7μL的在MQ中的1M  $\text{MnCl}_2$
- [1936] 83.4μL的在MQ中的0.1M 6- $\text{N}_3\text{GalNAc-UDP}$
- [1937] 此混合物置于30℃下大约16小时。可通过对样品进行MS分析来评估经修饰的半乳糖残基的完成。在蛋白A亲和纯化后,可将少量产物样品用DTT还原并且随后进行MS分析。成功转移反应的典型质谱显示形成了一种主要产物(总重链的90%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(Fuc)取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的±10%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(不具有岩藻糖)取代的Ab产生。
- [1938] 纯化程序
- [1939] 缓冲液
- [1940] 结合/洗涤缓冲液(TBS pH 7.5):
- [1941] 20mM Tris HCl pH 7.5
- [1942] 150mM NaCl
- [1943] 用于内毒素去除的洗涤缓冲液(TBS pH 7.5+Triton-X100):
- [1944] 20mM TrisHCl pH 7.5
- [1945] 150mM NaCl
- [1946] 0.2% Triton X-100
- [1947] 洗脱缓冲液:
- [1948] 0.1M甘氨酸pH 2.7
- [1949] CIP缓冲液:
- [1950] 0.5M NaOH
- [1951] 程序
- [1952] 1.使用以下缓冲液洗涤MabSelectSure 5mL柱(5mL/min),以便在应用样品前将柱清洁:
- [1953] 用至少5个柱体积(CV)的TBS pH 7.5洗涤柱
- [1954] 用15CV 0.5M NaOH洗涤柱
- [1955] 用5CV TBS pH 7.5洗涤柱
- [1956] 用5CV甘氨酸pH 2.7洗涤柱
- [1957] 用TBS pH 7.5洗涤柱,直到获得中性pH
- [1958] 2.通过离心(5min,4000g)或过滤(0.22或0.45μm过滤器)除去反应混合物中的沉淀
- [1959] 3.以2mL/min将样品上样并以5mL/min进行以下步骤:
- [1960] 用至少20CV TBS=0.2% Triton X-100洗涤
- [1961] 用至少20CV TBS洗涤
- [1962] 用0.1M甘氨酸pH 2.7洗脱
- [1963] 4.通过添加1/5体积的1M Tris-HCl pH 8.0并混合来立即中和级分
- [1964] 5.在4℃下用3x≥50体积的PBS pH 7.4透析样品(3x≥1小时)
- [1965] 6.使用旋转过滤装置将样品浓缩至~20mg/mL
- [1966] 4与修饰抗体缀合以产生ConjA和ConjB
- [1967] 反应条件

- [1968] 15mg/ml叠氮基修饰的抗体 (0.1M IgG)
- [1969] 0.5mM 4 (相比于IgG 5当量=2.5当量/叠氮化物)
- [1970] 10%DMF或25%丙二醇
- [1971] PBS pH7.4
- [1972] 程序
- [1973] 1.在PBS pH7中添加9体积的16.67mg/ml叠氮基修饰的抗体
- [1974] 2.添加1体积的在DMF中的5mM 4并立即混合。
- [1975] 3.温育过夜。
- [1976] 4.通过RP-HPLC和MS测量转化率。
- [1977]

缀合物	抗体
ConjA	1
ConjB	2

- [1978] ADC的纯化
- [1979] 样品制备
- [1980] 在上样到柱上之前,应满足以下要求:
- [1981] 有机溶剂 $\leq 5\%$
- [1982] 总样品体积 $\leq CV$ 的3% (对于Superdex 200 10/300GL, $\leq 720\mu\text{L}$ ,并且对于Superdex200HiLoad 26/600, $\leq 10\text{ml}$ )
- [1983] 无沉淀剂
- [1984] 可以使用以下程序完成以上要求:
- [1985] 用PBS pH7.4将样品稀释至 $\leq 5\%$ 的最终有机溶剂浓度
- [1986] 2.如果体积超过CV的3%,则使用Amicon Ultra离心过滤器 (MWCO 10kDa) 浓缩样品
- [1987] 3.通过离心除去可能的沉淀 (在台式离心机中,10min,13000rpm)
- [1988] 纯化
- [1989] 使用Superdex 200 10/300GL柱 ( $CV=23\text{ml}$ ,GE healthcare) 在Akta Purifier-10上进行纯化。以0.5ml/min的流速进行以下洗涤步骤:
- [1990] 用1CV水洗涤柱
- [1991] 用1CV 0.5M NaOH洗涤柱。
- [1992] 用PBS pH 7.4 (Sigma,D8537) 平衡柱,直到获得中性pH。
- [1993] 将样品与0.5ml/min PBS pH7.4一起注入并收集1ml级分 (总运行=1.5CV)。将单体级分汇集并在4℃下用3x 1L的配制缓冲液 (30mM组氨酸、200mM山梨糖醇、0.02% (w/v) tween-20, pH 6.0) 透析。使用0.22 $\mu\text{m}$ 过滤器对样品进行过滤灭菌,使用液氮快速冷冻并储存于-80℃。
- [1994] fabricator消化的样品的质谱分析显示出一种主要产物 (观察质量25691Da,总Fc/2片段的大约90%),其与缀合的Fc/2片段相对应。还原样品的RP-HPLC分析表明平均DAR为1.98。
- [1995] 聚糖重塑 (Ab3ADC,ConjC)

[1996] 抗体制备

[1997] 通过G25脱盐柱将大约60mg抗体3缓冲液交换到25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH8.0) 中;以6mg/mL将4x 2.5mL上样到4x PD10脱盐柱 (GE 17085101) 上。然后使用Vivaspin 20离心浓缩器 (Sigma Z614637) 将缓冲液交换的抗体浓缩到至少25mg/mL。使用1.5的消光系数,通过A280-320nm UV分析确认蛋白质浓度为28.4mg/mL。

[1998] 重塑反应

[1999] 在室温下在单锅反应中进行聚糖重塑过夜 (16小时)。按照下文详述的顺序添加溶液/试剂,制备以下反应混合物:

[2000]	溶液	体积(uL)	最终浓度
	25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)	663.8	NA
	在 25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)中的抗体 3	2000	15mg/mL
	在 25mM Tris/Cl (pH 8.0)中的 3.5 mg/mL EndoSH	165.7	1%(重量/重量)(w/w), 相对于 mAb
	在 25mM Tris/Cl (pH 8.0)中的 4.82mg/mL His-TnGalNAcT	902.5	7.5% w/w, 相对于 mAb
	在 MQ 水中的 1M MgCl <sub>2</sub>	38.7	10 mM
	在 MQ 水中的 0.1M 6-N <sub>3</sub> GalNAc-UDP	96	25 当量, 相对于 mAb

[2001] 蛋白A纯化程序

[2002] 蛋白A结合和洗脱在5mL HiTrap MabSelect Sure柱 (GE 11-0034-94) 上进行。使用AKTA Prime plus系统以240cm/h的流速进行所有色谱步骤。柱的制备和使用如下:

[2003]	溶液	柱体积(CV)	注释
	0.1M NaOH	3	消毒
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	10	平衡
	抗体样品	根据需要	上样
	0.4 M 磷酸钾、0.2% Triton 100 (pH 7.0)	20	洗涤/内毒素去除步骤
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	20	洗涤/Triton 去除步骤
	0.15 M 乙酸	根据需要	收集峰 0.1 至 0.1 AU

[2004]

[2005] 在蛋白A亲和纯化后,可将少量产物样品用DTT还原并且随后进行MS分析。成功转移反应的典型质谱显示形成了一种主要产物(总重链的90%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc (Fuc)取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的±10%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(不具有岩藻糖)取代的抗体产生。

[2006] 后蛋白A缓冲液交换

[2007] 然后将重塑且纯化的抗体3缓冲液交换到磷酸盐缓冲盐水(PBS)中并使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)浓缩至大约16.6mg/mL。将蛋白A洗脱液用PBS 1:1稀释,然后重新浓缩至原始体积并如此重复6次。最后将体积降低至目标值16-17mg/mL并从装置中回收样品。使用1.5的消光系数,通过A280-320nm UV分析确认蛋白质浓度为16.4mg/mL并回收总计2.7mL。

[2008] 4与修饰抗体缀合以产生ConjC

[2009] 反应条件

[2010] 2.7mL的16.4mg/mL叠氮基修饰的抗体3

[2011] 0.3mL的在二甲基乙酰胺中的10mM 4

[2012] 将反应物彻底混合并使其在室温下缀合过夜(16小时)。在最终纯化和配制之前,将缀合混合物通过0.2µm PVDF过滤器(Millipore SLGV033RS)过滤。

[2013] ConjC的纯化

[2014] 使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)纯化经过过滤的缀合混合物。将缀合混合物用30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0) 1:1稀释,并重新浓缩至原始体积。在从离心装置中回收经过纯化的ADC主体之前,将此重复12次。

[2015] 使用抗体的校准曲线通过定量SEC分析确定蛋白质浓度并且用另外的30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0)将缀合物稀释至大约5mg/mL。向来自30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0)中的1%原液的0.02%重量/体积(w/v)中添加Tween 20,并通过定量SEC分析重新测试浓度。取样用于测试并且将其余部分分成1mL等分试样并冷冻于-80℃。

[2016] 产物分析显示出以下特性:

[2017] 澄清、无色、无颗粒

[2018] 5.17[蛋白质],通过SEC获得

[2019] 1.87的平均DAR(通过RP色谱获得)

[2020] 0.09EU/mg内毒素

[2021] ≤4.5%游离药物-接头

[2022] pH 6.06

[2023] 聚糖重塑(Ab4ADC,ConjD)

[2024] 抗体制备

[2025] 将大约150mg的抗体4(大约25mL,6.13mg/mL,在PBS pH 7.4中)缓冲液交换到25mM Tris/Cl、150mM NaCl(pH 8.0)中并使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)浓缩至>25mg/mL。首先,将抗体浓缩至12mL,然后用25mM Tris/Cl、150mM NaCl(pH8.0) 1:1稀释,并且接着重新浓缩至12mL,重复此过程6次。最后,将缓冲液交换的原液进一步浓缩至6mL。使用1.5的消光系数通过A280-320nm UV分析确定蛋白质浓度并且接着用25mM Tris/Cl、150mM NaCl(pH 8.0)稀释至25mg/mL。

## [2026] 重塑反应

[2027] 在室温下在单锅反应中进行聚糖重塑过夜(16小时)。按照下文详述的顺序添加溶液/试剂,制备以下反应混合物:

[2028]	溶液	体积(uL)	最终浓度
	25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)	893	NA
	在 25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)中的抗体 4 mAb	6000	15mg/mL
	在 25mM Tris/Cl (pH 8.0)中的 3.5 mg/mL EndoSH	428.4	1% w/w, 相对于 mAb
	在 25mM Tris/Cl, pH 8.0 中的 4.82mg/mL His-TnGalNAcT	2330	7.5% w/w, 相对于 mAb
	在 MQ 水中的 1M MgCl <sub>2</sub>	100.2	10 mM
	在 MQ 水中的 0.1M 6-N3GalNAc-UDP	250	25 当量, 相对于 mAb

## [2029] 蛋白A纯化程序

[2030] 蛋白A结合和洗脱在4.7mL HiScreen MabSelect Sure柱(GE 28-9269-77)上进行。使用AKTA Prime plus系统以240cm/h的流速进行所有色谱步骤。柱的制备和使用如下:

[2031]	溶液	柱体积	注释
	0.1M NaOH	3	消毒
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	10	平衡
	抗体样品	根据需要	上样
	0.4 M 磷酸钾、0.2% Triton 100 (pH 7.0)	20	洗涤/内毒素去除步骤
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	20	洗涤/Triton 去除步骤
	0.15 M 乙酸	根据需要	收集峰 0.1 至 0.1 AU

[2032] 在蛋白A亲和纯化后,可将少量产物样品用DTT还原并且随后进行MS分析。成功转移反应的典型质谱显示形成了一种主要产物(总重链的90%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(Fuc)取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的±10%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc(不具有岩藻糖)取代的抗体产生。

## [2033] 后蛋白A缓冲液交换

[2034] 含有重塑/纯化的抗体4的蛋白A洗脱液通过以3.2%体积/体积(v/v)添加1.5M Tris碱进行pH调节,然后缓冲液交换到PBS中并使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)浓缩至≈17mg/mL。首先,将经过pH调节的汇集物1:1PBS稀释,然后重新浓缩至原始体积并将此过程重复6次。最后,将缓冲液交换的原液进一步浓缩至目标值≈17mg/mL。使



用1.5的消光系数,通过A280-320nm UV分析确认蛋白质浓度为16.5mg/mL;回收总计7.9mL,收率为88%。

[2035] 4与修饰抗体缀合以产生ConjD

[2036] 向7.9mL的16.5mg/mL修饰的抗体4中添加0.788mL的在DMF中的10mM PL1601 (10%最终v/v DMF)。将反应物彻底混合并使其在室温下缀合过夜 (16小时)。在最终纯化和配制之前,将缀合混合物通过0.22μm PES过滤器 (Millipore SLGV033RS) 过滤。

[2037] ConjD的纯化

[2038] 使用30kDa Pellicon 3膜以 $\approx 50\text{g}/\text{m}^2$ 的膜面积、 $5.0 \pm 0.25\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ 的错流、 $1.0 \pm 0.2$ 巴的TMP,通过恒容渗滤纯化经过过滤的缀合混合物并且将总计12渗滤体积缓冲液交换到PBS pH7.4中。从UFDF回收渗滤汇集物并通过0.22μm PES膜过滤器 (Millipore SLGV033RS) 过滤到无菌ependorf中。使用1.5的消光系数通过A280-320nm UV分析确定蛋白质浓度并且确定为4.9mg/mL。取样进行测试并且将其余部分储存于4℃。

[2039] 产物分析显示出以下特性:

[2040] 澄清、无色、无颗粒

[2041] 4.9mg/ml [蛋白质],通过A280/330nm光谱法获得

[2042] 1.9的平均DAR (通过RP色谱获得)

[2043] 0.07EU/mg内毒素

[2044] 3%游离药物-接头

[2045] 98.3%单体,通过六次排阻色谱法获得

[2046] 聚糖重塑 (抗体5ADC, ConjE)

[2047] 抗体制备

[2048] 通过G25脱盐柱将大约60mg抗体5缓冲液交换到25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH8.0) 中;以6mg/mL将4x 2.5mL上样到4x PD10脱盐柱 (GE 17085101) 上。然后使用Vivaspin 20离心浓缩器 (Sigma Z614637) 将缓冲液交换的抗体浓缩到至少25mg/mL。使用1.5的消光系数,通过A280-320nm UV分析确认蛋白质浓度。

[2049] 重塑反应

[2050] 在室温下在单锅反应中进行聚糖重塑过夜 (16小时)。按照下文详述的顺序添加溶液/试剂,制备以下反应混合物:

	溶液	体积(uL)	最终浓度
[2051]	25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)	663.8	NA
	在 25mM Tris/Cl、150mM NaCl (pH 8.0)中的抗体 5	2000	15mg/mL
	在 25mM Tris/Cl (pH 8.0)中的 3.5 mg/mL EndoSH	165.7	1% w/w, 相对于 mAb
	在 25mM Tris/Cl (pH 8.0)中的 4.82mg/mL His-TnGalNAcT	902.5	7.5% w/w, 相对于 mAb
	在 MQ 水中的 1M MgCl <sub>2</sub>	38.7	10 mM
	在 MQ 水中的 0.1M 6-N <sub>3</sub> GalNAc-UDP	96	25 当量, 相对于 mAb

[2052] 蛋白A纯化程序

[2053] 蛋白A结合和洗脱在5mL HiTrap MabSelect Sure柱(GE 11-0034-94)上进行。使用AKTA Prime plus系统以240cm/h的流速进行所有色谱步骤。柱的制备和使用如下:

	溶液	柱体积	注释
[2054]	0.1M NaOH	3	消毒
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	10	平衡
	抗体样品	根据需要	上样
	0.4 M 磷酸钾、0.2% Triton 100 (pH 7.0)	20	洗涤/内毒素去除步骤
	25mM Tris/Cl、25mM NaCl (pH 8.0)	20	洗涤/Triton 去除步骤
	0.15 M 乙酸	根据需要	收集峰 0.1 至 0.1 AU

[2056] 在蛋白A亲和纯化后,可将少量产物样品用DTT还原并且随后进行MS分析。成功转移反应的典型质谱显示形成了一种主要产物(总重链的90%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc (Fuc) 取代的Ab产生,以及一种次要产物(总重链的±10%),其由修饰的半乳糖转移至核心GlcNAc (不具有岩藻糖)取代的抗体产生。

[2057] 后蛋白A缓冲液交换

[2058] 然后将重塑且纯化的抗体5缓冲液交换到磷酸盐缓冲盐水(PBS)中并使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)浓缩至大约16.6mg/mL。将蛋白A洗脱液用PBS 1:1稀释,然后重新浓缩至原始体积并如此重复6次。最后将体积降低至目标值16-17mg/mL并从装置中回收样品。使用1.5的消光系数,通过A280-320nm UV分析确认蛋白质浓度。

[2059] 4与修饰抗体缀合以产生ConjE

[2060] 反应条件

[2061] 2.7mL的~15mg/mL叠氮基修饰的抗体5

[2062] 0.3mL的在二甲基乙酰胺中的10mM 4

[2063] 将反应物彻底混合并使其在室温下缀合过夜(16小时)。在最终纯化和配制之前,将缀合混合物通过0.2 $\mu$ m PVDF过滤器(Millipore SLGV033RS)过滤。

[2064] ConjE的纯化

[2065] 使用Vivaspin 20离心浓缩器(Sigma Z614637)纯化经过过滤的缀合混合物。将缀合混合物用30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0) 1:1稀释,并接着重新浓缩至原始体积。在从离心装置中回收经过纯化的ADC主体之前,将此重复12次。

[2066] 使用抗体的校准曲线通过定量SEC分析确定蛋白质浓度并且用另外的30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0)将缀合物稀释至大约5mg/mL。向来自30mM组氨酸HCl、200mM山梨糖醇(pH 6.0)中的1%原液的0.02%w/v中添加Tween 20,并通过定量SEC分析重新测试浓度。取样用于测试并且将其余部分分成1mL等分试样并冷冻于-80℃。

[2067] ConjA的体外细胞毒性

[2068] 从ATCC获得具有上文所用的抗体1的相应抗原的细胞。细胞培养基是补充有10% Gibco FBS的杜氏改良伊格尔培养基(Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM))。使细胞在37℃、5%CO<sub>2</sub>下在湿润的培养箱中生长。将细胞悬浮液分配到96孔平底板中(每孔104个细胞)。在细胞培养基中制备储备ADC的一组8x 10倍稀释液。将各ADC稀释液(50 $\mu$ l/孔)分配到96孔板的含有细胞悬浮液的4个重复孔中。通过仅添加相同体积的培养基来制备对照孔。温育96小时后,通过3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-5-(3-羧基甲氧基-苯基)-2-(4-磺苯基)-2H-四唑鎓(MTS)测定(Promega,目录号G5421)按照制造商的说明测量细胞活力。在490nm处测量吸光度。细胞存活率(%)计算自4个ADC处理孔中的平均吸光度,相比于4个对照孔中的平均吸光度(100%)。由3个重复实验的平均数据生成剂量反应曲线,并且通过使用Prism(GraphPad, San Diego, CA)将数据拟合至具有可变斜率的S型剂量-反应曲线来确定EC<sub>50</sub>值。误差条指示标准偏差(SD)。

[2069] 发现ConjA的EC<sub>50</sub>为0.0554 $\mu$ g/mL。

[2070] 抗原结合研究

[2071] 将Maxisorp板在+4℃下用与上文使用的抗体1对应的人抗原包被过夜(50ng/孔;在PBS中分批)。用SuperBlock缓冲液封闭非反应性位点(在+4℃或室温下过夜)。在样品缓冲液/PBS/Tween20中制备储备ADC的一组8x 3倍或5倍稀释液。将各ADC稀释液(60 $\mu$ l/孔)分配到包被板的4个重复孔中。通过添加相同体积的样品缓冲液/PBS/Tween20来制备对照孔。抗人 $\kappa$ IgG-辣根过氧化物酶(HRP)缀合物用作二抗(1:5000,室温下1小时)。用1步Ultra TMB-ELISA底物溶液(75 $\mu$ L/孔;室温下5分钟)检测HRP。用0.6M HCl(75 $\mu$ L/孔)终止底物反应。使用450nm过氧化物酶程序在Envision上在450nm下测量光密度。使用Prism(GraphPad, San Diego, CA)由3个重复实验的平均数据生成抗原结合曲线。图1示出所获得的结果,其中▲为ConjA。误差条指示平均值的标准误差(SEM)。ConjA与包被在板上的抗体的细胞外结构域以高亲和力结合。

[2072] 体内功效研究

[2073] 将 $5 \times 10^6$ 个携带上文使用的抗体1的相应抗原的肿瘤细胞皮下植入雌性无胸腺裸小鼠中。当肿瘤体积达到 $88-172\text{mm}^3$ 时,开始使用媒介物或测试项目的ADC给药。ConjA以 $1\text{mg/kg}$ 的剂量水平通过尾静脉注射静脉内(i.v.)施用一次。给药体积为 $10\text{mL/kg}$ 体重,并逐步升高至每一只动物的体重。在肿瘤体积达到 $1500\text{mm}^3$ 的终点体积或在研究结束时(以先到者为准)对动物实施安乐死。在研究期间监测动物体重、任何不利的体征、治疗相关的副作用和临床体征。为了计算组平均肿瘤体积,应用以下规则:当动物由于肿瘤尺寸退出研究时,所记录的该动物的最终肿瘤体积被包括在内,其中该数据用于计算后续时间点的平均体积。当一组中少于50%的动物保留在研究中时,肿瘤体积和体重值不用于计算组平均肿瘤体积/体重。Prism(GraphPad, San Diego, CA)用于图形表示和统计分析。图2示出所获得的结果,其中▲为ConjA,并且○是单独的媒介物。误差条指示SEM。

[2074] 单剂量的 $1\text{mg/kg}$ 的ConjA强烈抑制肿瘤生长,其中10/10小鼠在给药后60天是无肿瘤的。

[2075] 大鼠毒理学研究

[2076] 方法

[2077] 在单次静脉内剂量大鼠耐受性研究中评估ConjA。雄性sprague-dawley大鼠( $n=3/\text{组}$ )在第1天以3和 $6\text{mg/kg}$ 给药ConjA,在给药后第21天进行尸体剖检。通过用于临床病理学的生命取样(第8天和第21天的血液)和用于药代动力学的重复取样,频繁监测体重和食物消耗。在尸体剖检时,对选定的器官进行肉眼观察,称重并保留以用于可能的组织病理学。

[2078] ConjA在3和 $6\text{mg/kg}$ 下具有良好的临床耐受性。3和 $6\text{mg/kg}$ 组的体重增加分别减少11%和21%,与食物消耗减少一致。若干血液学参数在第8天减少,主要在 $6\text{mg/kg}$ 剂量组中(网织红细胞(-76%)、血红蛋白(-29%)、白血细胞(-66%)和血小板(-37%)),其中一些证据表明在第21天恢复。在尸体剖检时,在所有动物中观察到胸腺重量减少。因此,ConjA的最大耐受剂量(MTD)为 $6\text{mg/kg}$ 。

[2079] 体内功效研究

[2080] 在研究的第1天,雌性严重联合免疫缺陷小鼠(Fox Chase SCID®, CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCrl, Charles River)为十周龄,具有 $18.0\text{g}$ 至 $21.6\text{g}$ 的体重(BW)范围。在肿瘤植入当天,每只测试小鼠接受在右侧腹部皮下植入的 $5 \times 10^6$ 个SN12C细胞(在磷酸盐缓冲盐水中的50% Matrigel® Matrix(Corning®)中的 $0.1\text{mL}$ 细胞悬浮液)。该模型是异种移植模型,具有针对抗体1表达的高水平抗原表达(每个细胞~88,000个拷贝)。

[2081] 当平均尺寸接近 $100$ 至 $150\text{mm}^3$ 的目标范围时,监测肿瘤生长。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[2082] 肿瘤体积( $\text{mm}^3$ ) =  $w^2 \times l / 2$

[2083] 其中 $w$ =肿瘤的宽度并且 $l$ =肿瘤的长度,单位为 $\text{mm}$ 。可假设 $1\text{mg}$ 等于 $1\text{mm}^3$ 的肿瘤体积来估计肿瘤重量。

[2084] 肿瘤植入后二十五天,指定为研究的第1天,将动物分选成五组( $n=8$ ),其具有 $108$ 至 $172\text{mm}^3$ 的个体肿瘤体积且组平均肿瘤体积为 $120$ 至 $123\text{mm}^3$ 。在研究的第1天,在单次注射中在侧尾静脉中静脉内施用所有处理。给药体积为 $0.2\text{mL}/20\text{克体重}$ ( $10\text{mL/kg}$ ),并按比例缩放至每只动物的体重。使用卡尺每周两次测量肿瘤,并且当其肿瘤达到 $2000\text{mm}^3$ 的终点体积时

或在研究结束时(以先到者为准)对每只动物实施安乐死。研究在第60天结束。在1mg/kg的剂量下,ConjA在第60天研究结束时产生7/8完全应答者(CR)和6/8无瘤生存者(TFS)。

[2085] 图3示出所获得的结果,其中:

[2086] ○为单独媒介物;

[2087] ◇为以1mg/kg给药的ConjB;

[2088] □为以0.3mg/kg给药的ConjA;

[2089] △为以0.6mg/kg给药的ConjA;

[2090] ▽为以1mg/kg给药的ConjA。

[2091] 误差条指示SEM。

[2092] 体内功效研究-(Ab1阴性)

[2093] 在研究的第1天,雌性严重联合免疫缺陷小鼠(Fox Chase **SCID**®,CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCr1,Charles River)为九周龄,具有17.0至22.5g的体重(BW)范围。在肿瘤植入当天,每只测试小鼠接受在右侧腹部皮下植入的 $1 \times 10^7$ 个Karpas-299细胞(0.1mL在PBS中的细胞悬浮液)。

[2094] 当平均尺寸接近100至150mm<sup>3</sup>的目标范围时,监测肿瘤生长。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[2095] 肿瘤体积(mm<sup>3</sup>) =  $w^2 \times l / 2$

[2096] 其中w=肿瘤的宽度并且l=肿瘤的长度,单位为mm。可假设1mg等于1mm<sup>3</sup>的肿瘤体积来估计肿瘤重量。

[2097] 肿瘤植入后十天,指定为研究的第1天,将动物分选成四组,其具有108至126mm<sup>3</sup>的个体肿瘤体积且组平均肿瘤体积为113至117mm<sup>3</sup>。在研究的第1天,在单次注射中在侧尾静脉中静脉内施用所有处理。给药体积为0.2mL/20克体重(10mL/kg),并按比例缩放至每只动物的体重。使用卡尺每周两次测量肿瘤,并且当其肿瘤达到2000mm<sup>3</sup>的终点体积时或在研究结束时(以先到者为准)对每只动物实施安乐死。研究在第29天结束。

[2098] 图4示出所获得的结果,其中:

[2099] ○为单独媒介物;

[2100] □为以1mg/kg给药的ConjA。

[2101] 误差条指示SEM。

[2102] 体内功效研究-源自患者的异种移植(PDX)模型

[2103] 来自Charles River的雌性nu/nu小鼠(NU-Foxn1nu)为至少8周龄,在第0天的体重(BW)范围为22.0至30.0g。在植入当天,从裸小鼠中的异种移植物中获得肿瘤(其中细胞携带抗体1的相应抗原)片段。从供体小鼠中移除后,将肿瘤切割成片段(3-4mm边缘长度)并且放置在含有10%青霉素/链霉素的PBS中。受体动物通过吸入异氟烷被麻醉并在侧腹皮下接受单侧或双侧肿瘤植入物。

[2104] 当足够数量的动物中的植入物体积接近50至250mm<sup>3</sup>的目标范围时,对动物和肿瘤植入物进行监测。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[2105] 肿瘤体积(mm<sup>3</sup>) =  $w^2 \times l / 2$

[2106] 其中w=肿瘤的宽度并且l=肿瘤的长度,单位为mm。

[2107] 随机化当天被指定为实验的第0天。在实验的第1天,将携带皮下异种移植物的雌

性nu/nu小鼠(组平均肿瘤体积 $109.0\text{--}110.1\text{mm}^3$ )分组(每组 $n=8$ )并开始给药。给药体积为 $0.1\text{ml}/20\text{克体重}(5\text{ml}/\text{kg})$ ,并按比例缩放至每只动物的体重。在第1天,在单次注射中静脉内(i.v.)施用所有处理(qd x 1)。使用卡尺每周两次测量肿瘤,并且当其肿瘤达到 $2000\text{mm}^3$ 的终点体积时或在研究结束时(以先到者为准)对每只动物实施安乐死。研究在第42天结束。各单剂量的ConjA(0.3、0.6和 $1\text{mg}/\text{kg}$ )导致在研究结束时肿瘤的彻底根除。

[2108] 图5示出所获得的结果,其中:

[2109] ○为单独媒介物;

[2110] ◇为以 $1\text{mg}/\text{kg}$ 给药的ConjB;

[2111] □为以 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ 给药的ConjA;

[2112] △为以 $0.6\text{mg}/\text{kg}$ 给药的ConjA;

[2113] ▽为以 $1\text{mg}/\text{kg}$ 给药的ConjA。

[2114] 误差条指示SEM。竖直虚线指示给药开始(第1天)。

[2115] ConjC的体外细胞毒性

[2116] 将细胞C1或细胞C2(两者均表达抗体3的抗原)的烧瓶用胰蛋白酶处理,将释放的细胞洗涤并重悬于新鲜培养基中。通过与台盼蓝( $0.4\%$  (w/v) Sigma TB154) 1:1混合并用Luna II自动细胞计数器(Logos Biosystems)对透明/蓝色(活/死)细胞计数来确定细胞密度。将细胞悬浮液稀释至所需接种密度( $20 \times 10^4/\text{ml}$ ),分配到白色96孔平底微板( $50\mu\text{l}/\text{孔}$ )中并温育过夜。

[2117] 通过将过滤灭菌的ConjC稀释到相同的细胞培养基中来制备ConjC( $20\mu\text{g}/\text{ml}$ )的储备溶液( $1\text{ml}$ )。通过连续转移 $100\mu\text{l}$ 到 $900\mu\text{l}$ 的细胞培养基中,在无菌24孔板中制备储备ConjC的一组 $8 \times 10$ 倍稀释液。将各ConjC稀释液分配( $50\mu\text{l}/\text{孔}$ )到96孔板的含有细胞悬浮液的4个重复孔中。对照孔仅接受相同体积的培养基。

[2118] 在ConjC暴露期后,通过添加 $100\mu\text{l}/\text{孔}$ ,通过Promega CellTiter-Glo测量细胞活力,搅拌2分钟并使用发光方案在Envision上读取。使用Graphpad Prism软件分析数据。

[2119] 发现ConjC针对细胞C1的 $\text{EC}_{50}$ 为 $0.01765\mu\text{g}/\text{mL}$ 。ADC对照的 $\text{EC}_{50}$ 为 $0.5326\mu\text{g}/\text{mL}$ (参见图6A\*)。

[2120] 发现ConjC针对细胞C2的 $\text{EC}_{50}$ 为 $0.1565\mu\text{g}/\text{mL}$ 。ADC对照的 $\text{EC}_{50}$ 为 $5 \times 10^5\mu\text{g}/\text{mL}$ (参见图6B\*)。

[2121] \*在图6A和6B中,▼为ConjC并且●为ConjB)。

[2122] 使用ConjC进行的体内功效研究

[2123] 在源自患者的异种移植(PDX)模型中的体内抗肿瘤活性

[2124] 将种子肿瘤(其表达抗体3的抗原)在NOD/SCID小鼠中皮下复苏,并在植入前皮下保持在BALB/c裸小鼠中。当肿瘤体积达到 $700\text{--}1500\text{mm}^3$ 时,收集肿瘤并切成直径约 $2\text{--}3\text{mm}^3$ 的块。用冰冷的RPMI1640培养基(不含血清)洗涤肿瘤或肿瘤块,随后将其放置在冰冷的培养基中备用。

[2125] 在肿瘤植入前,用碘伏在右侧腹部对5至6周龄的雌性BALB/c裸小鼠的皮肤进行消毒。每只小鼠在没有麻醉的情况下,在右上腹部皮下接种肿瘤片段以用于肿瘤发展。

[2126] 在肿瘤接种后,每天检查动物的发病率和死亡率。通过卡尺每周两次在两个维度上测量肿瘤尺寸。肿瘤体积使用下式以 $\text{mm}^3$ 表示: $TV=0.5a \times b^2$ ,其中a和b分别是肿瘤的长径

和短径。

[2127] 在研究第12天,将小鼠随机分成5组,每组8只小鼠;整群的平均肿瘤体积为 $\sim 170\text{mm}^3$ 。在研究第13天(第1天,在图中用竖直虚线表示),对小鼠给药测试试剂。本研究中的测试小鼠在第1天接受单剂量的其分配的测试制品和剂量水平,并且此后监测肿瘤生长,直到第51天。

[2128] 结果在图7A中示出,其中:

[2129]  $\bigcirc$  = 媒介物, qdx1

[2130]  $\diamond$  = ConjB, 1mg/kg, qdx1

[2131]  $\square$  = ConjC, 0.1mg/kg, qdx1

[2132]  $\Delta$  = ConjC, 0.3mg/kg, qdx1

[2133]  $\blacktriangledown$  = ConjC, 1.0mg/kg, qdx1

[2134] 从图7A中清楚地看出,1.0mg/kg的ConjC导致肿瘤生长的最大减慢,接着是0.3mg/kg的ConjC。此外,在所测试的最高剂量下,ConjC导致3/8PR和2/8CR,而用媒介物或ConjB (1mg/kg,单剂量)处理的小鼠中没有任何一个具有任何PR、CR或TFS。

[2135] 在异种移植模型中的体内抗肿瘤活性

[2136] 雌性NOD-SCID小鼠在植入当天为六周龄。在对数期生长期间收获表达抗体3的抗原的细胞,并重悬于具有50%基质胶的磷酸盐缓冲盐水中。使用26G注射器,将100 $\mu\text{L}$  ( $3 \times 10^6$ 个细胞)细胞悬浮液混合物皮下注射到每只小鼠的右侧腹部中。每周两次检查动物的体重和肿瘤尺寸。使用数字卡尺测量肿瘤尺寸并根据以下表达式计算:

[2137] 肿瘤体积 ( $\text{mm}^3$ ) = (短轴) $^2 \times$  (长轴)  $\times \pi/6$

[2138] 癌细胞移植后18天,将肿瘤体积介于99.0 $\text{mm}^3$ 与155.2 $\text{mm}^3$ 之间(平均116.2 $\text{mm}^3$ )的50只小鼠分成5组(每组N=10)。在给药日,通过从尾静脉静脉内注射对测试受试者施用。研究的终点设定为每个肿瘤达到1000 $\text{mm}^3$ 的终点体积或研究结束(给药后60天)的时间,以先到者为准。

[2139] 结果在图7B中示出,其中:

[2140]  $\diamond$  = 媒介物, qdx1

[2141]  $\bigcirc$  = ConjB, 0.5mg/kg, qdx1

[2142]  $\square$  = ConjB, 1mg/kg, qdx1

[2143]  $\Delta$  = ConjC, 0.5mg/kg, qdx1

[2144]  $\blacktriangledown$  = ConjC, 1.0mg/kg, qdx1

[2145] 从图7B中清楚地看出,1.0mg/kg的ConjC导致肿瘤生长的最大减慢,接着是0.5mg/kg的ConjC。

[2146] 在源自人的异种移植模型中,与媒介物和同种型对照ADC处理的小鼠相比,0.5或1mg/kg的单剂量ConjC显示出剂量依赖性的抗肿瘤活性。

[2147] 在所测试的最高剂量下,ConjC在第60天研究结束时产生1/9部分应答者(PR)和4/9完全应答者(CR),其中一个是无瘤生存者(TFS)(由于与治疗无关的原因,此组中的初始10只动物中的一只被排除在最终数据之外)。

[2148] 大鼠毒理学研究

[2149] 方法

[2150] 在单次静脉内剂量大鼠耐受性研究中评估ConjC。雄性sprague-dawley大鼠 (n=3/组) 在第1天以5mg/kg给药,在给药后第21天进行尸体剖检。通过用于临床病理学的生命取样(第8天和第21天的血液)和用于药代动力学的重复取样,频繁监测体重和食物消耗。在尸体剖检时,对选定的器官进行肉眼观察,称重并保留以用于可能的组织病理学。

[2151] 结果

[2152] ConjC在5mg/kg下具有良好的临床耐受性,而没有明显的不良临床体征。体重增加减少,其中在研究结束时动物比对照组轻约15%。白血细胞计数在第8天减少(与并行对照相比,中性粒细胞减少约95%),有证据表明第22天恢复。

[2153] 总结论

[2154] ConjC很稳定,耐受性良好并且在大鼠中显示出有利的药代动力学特征,在5mg/kg时的半衰期为9天。这表明在大鼠中的MTD为至少5mg/kg或更高。

[2155] ConjD的体外细胞毒性

[2156] 将细胞D1或细胞D2(两者均表达抗体4的抗原)的烧瓶用胰蛋白酶处理,将释放的细胞洗涤并重悬于新鲜培养基中。通过与台盼蓝(0.4% (w/v) Sigma TB154) 1:1混合并用Luna II自动细胞计数器(Logos Biosystems)对透明/蓝色(活/死)细胞计数来确定细胞密度。将细胞悬浮液稀释至所需接种密度( $20 \times 10^4$ /ml),分配到白色96孔平底微板(50 $\mu$ l/孔)中并温育过夜。

[2157] 通过将过滤灭菌的ConjD稀释到相同的细胞培养基中来制备ConjD(20 $\mu$ g/ml)的储备溶液(1ml)。通过连续转移100 $\mu$ l到900 $\mu$ l的细胞培养基中,在无菌24孔板中制备储备ConjD的一组8x 10倍稀释液。将各ConjD稀释液分配(50 $\mu$ l/孔)到96孔板的含有细胞悬浮液的4个重复孔中。对照孔仅接受相同体积的培养基。

[2158] 在ConjD暴露期后,通过添加100 $\mu$ l/孔,通过Promega CellTiter-Glo测量细胞活力,搅拌2分钟并使用发光方案在Envision上读取。使用Graphpad Prism软件分析数据。

[2159] 发现ConjD针对细胞D1的EC<sub>50</sub>为0.0663 $\mu$ g/mL。未检出ADC对照的EC<sub>50</sub>(参见图8A\* )。

[2160] 发现ConjD针对细胞D2的EC<sub>50</sub>为0.226 $\mu$ g/mL。ADC对照的EC<sub>50</sub>再次未检出(参见图8B\* )。

[2161] \*在图8A和8B中,◆为ConjD并且●为ADC对照ConjB)。

[2162] ConjD的体内功效研究

[2163] 在研究的第1天,雌性无胸腺裸小鼠(Cr1:NU(Ncr)-Foxn1nu,Charles River)为八周龄,具有20.7-31.2g的体重(BW)范围。

[2164] 在植入当天,在对数期生长期间收获用于植入的肿瘤细胞(其表达抗体4的抗原)并且以 $5 \times 10^7$ 个细胞/mL重悬于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。将每只小鼠在右侧腹部皮下(s.c.)注射 $5 \times 10^6$ 个细胞(0.1mL细胞悬浮液)并且当其体积接近100至150mm<sup>3</sup>的目标范围时监测肿瘤。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[2165] 肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)= $w^2 \times l / 2$

[2166] 其中w=肿瘤的宽度并且l=肿瘤的长度,单位为mm。可假设1mg等于1mm<sup>3</sup>的肿瘤体积来估计肿瘤重量。

[2167] 肿瘤植入后十六天,指定为研究的第1天,将动物分选成组,每组由具有108至144mm<sup>3</sup>的单独肿瘤体积的8只小鼠组成并且组平均肿瘤体积为112.5-123.8mm<sup>3</sup>。在研究的第



1天,通过尾静脉注射以每20克体重0.2mL的给药体积(10mL/kg)(按比例缩放至每只动物的体重)静脉内(i.v.)单次注射(qd x 1)施用所有处理。使用卡尺每周两次测量肿瘤,并且当其肿瘤达到1500mm<sup>3</sup>的终点体积时或在研究结束时(以先到者为准)对每只动物实施安乐死。研究在第59天结束。

[2168] 结果在图9中示出,其中:

[2169] ○=媒介物,qdx1(上线)

[2170] □=ConjB,0.6mg/kg,qdx1

[2171] ○=ConjD,0.6mg/kg,qdx1(下线)

[2172] 从图9中清楚地看出,0.6mg/kg的ConjD导致肿瘤生长显著减慢。

[2173] ConjD在异种移植模型中的体内抗肿瘤活性

[2174] 在研究的第1天,雌性严重联合免疫缺陷小鼠(Fox Chase **SCID**®,CB17/Icr-Prkdcscid/IcrIcoCr1,Charles River)为九周龄,具有15.4至22.2g的体重(BW)范围。

[2175] 在肿瘤植入当天,每只测试小鼠接受在右侧腹部皮下植入的5x 10<sup>6</sup>个细胞(其表达抗体4的抗原)(在磷酸盐缓冲盐水中的50% **Matrigel**®Matrix(**Corning**®)中的0.1mL细胞悬浮液)。当平均尺寸接近100至150mm<sup>3</sup>的目标范围时,监测肿瘤生长。使用卡尺在两个维度上测量肿瘤,并且使用下式计算体积:

[2176] 肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)=w<sup>2</sup>x l/2

[2177] 其中w=肿瘤的宽度并且l=肿瘤的长度,单位为mm。可假设1mg等于1mm<sup>3</sup>的肿瘤体积来估计肿瘤重量。

[2178] 肿瘤植入后二十三天,指定为研究的第1天,将动物分选成九组(n=8),其具有108至172mm<sup>3</sup>的单独肿瘤体积且组平均肿瘤体积为129mm<sup>3</sup>。

[2179] 在研究的第1天,通过尾静脉注射以每20克体重0.2mL的给药体积(10mL/kg)(按比例缩放至每只动物的体重)静脉内(i.v.)单次注射(qd x 1)施用所有处理。使用卡尺每周两次测量肿瘤,并且当其肿瘤达到1000mm<sup>3</sup>的终点体积时或在研究结束时(以先到者为准)对每只动物实施安乐死。研究在第60天结束。

[2180] 数据在图10中示出,其中可以看出,ADC(ConjD)的施用以剂量依赖性方式减少肿瘤生长。

[2181] -----

[2182] 体外细胞毒性

[2183] 将表达抗体5的抗原的细胞的烧瓶用胰蛋白酶处理,将释放的细胞洗涤并重悬于新鲜培养基中。通过与台盼蓝(0.4%(w/v)Sigma TB154)1:1混合并用Luna II自动细胞计数器(Logos Biosystems)对透明/蓝色(活/死)细胞计数来确定细胞密度。将细胞悬浮液稀释至所需接种密度(20x 10<sup>4</sup>/ml),分配到白色96孔平底微板(50μl/孔)中并温育过夜。

[2184] 通过将过滤灭菌的ConjE稀释到相同的细胞培养基中来制备ConjE(20μg/ml)的储备溶液(1ml)。通过连续转移100μl到900μl的细胞培养基中,在无菌24孔板中制备储备ConjE的一组8x 10倍稀释液。将各ConjE稀释液分配(50μl/孔)到96孔板的含有细胞悬浮液的4个重复孔中。对照孔仅接受相同体积的培养基。

[2185] 在ConjE暴露期后,通过添加100μl/孔,通过Promega CellTiter-Glo测量细胞活力,搅拌2分钟并使用发光方案在Envision上读取。使用Graphpad Prism软件分析数据。

[2186] ConjE的体内功效研究

[2187] 在异种移植模型中的体内抗肿瘤活性

[2188] 将种子肿瘤(其表达抗体5的抗原)在NOD/SCID小鼠中皮下复苏,并在植入前皮下保持在BALB/c裸小鼠中。当肿瘤体积达到700-1500mm<sup>3</sup>时,收集肿瘤并切成直径约2-3mm<sup>3</sup>的块。用冰冷的RPMI1640培养基(不含血清)洗涤肿瘤或肿瘤块,随后将其放置在冰冷的培养基中备用。

[2189] 在肿瘤植入前,用碘伏在右侧腹部对5至6周龄的雌性BALB/c裸小鼠的皮肤进行消毒。每只小鼠在没有麻醉的情况下,在右上腹部皮下接种一个肿瘤片段以用于肿瘤发展。

[2190] 在肿瘤接种后,每天检查动物的发病率和死亡率。通过卡尺每周两次在两个维度上测量肿瘤尺寸。肿瘤体积使用下式以mm<sup>3</sup>表示:TV=0.5a×b<sup>2</sup>,其中a和b分别是肿瘤的长径和短径。

[2191] 在研究第12天,将小鼠随机分成5组,每组8只小鼠;整群的目标平均肿瘤起始体积为~170mm<sup>3</sup>。在研究第13天对小鼠给药测试试剂。本研究中的测试小鼠在第1天接受单剂量的其分配的测试制品和剂量水平,并且此后监测肿瘤生长,直到第51天。

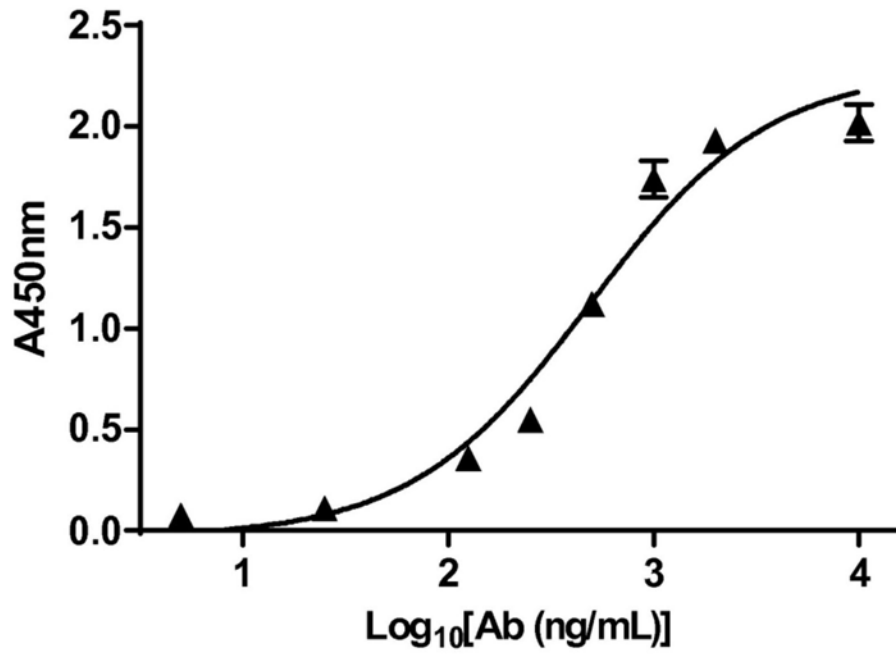


图1

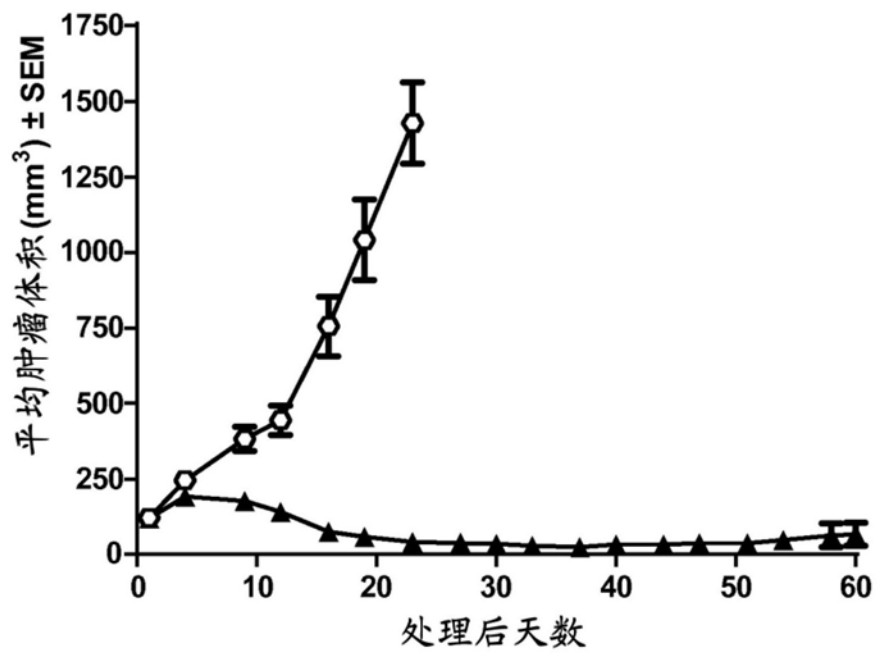


图2

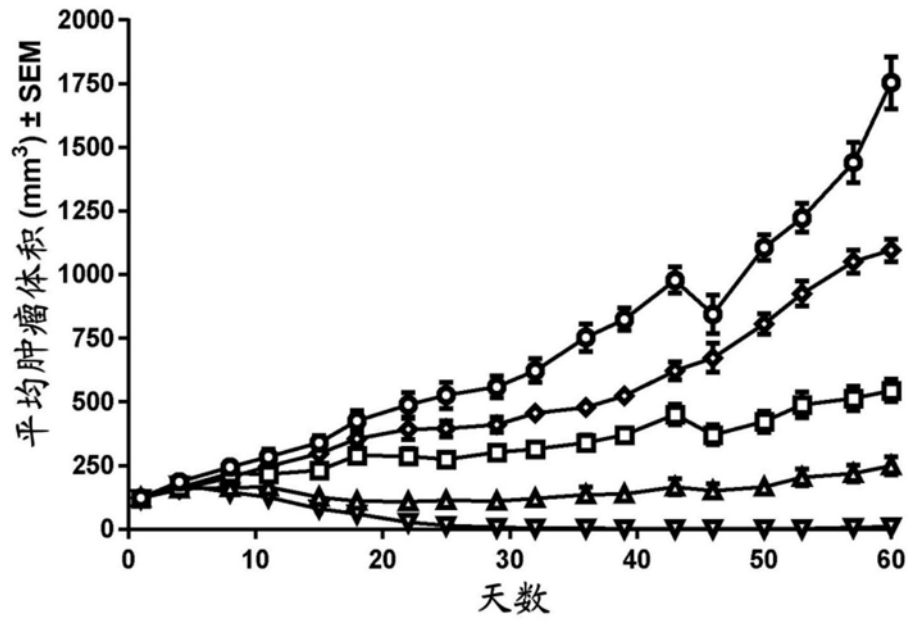


图3

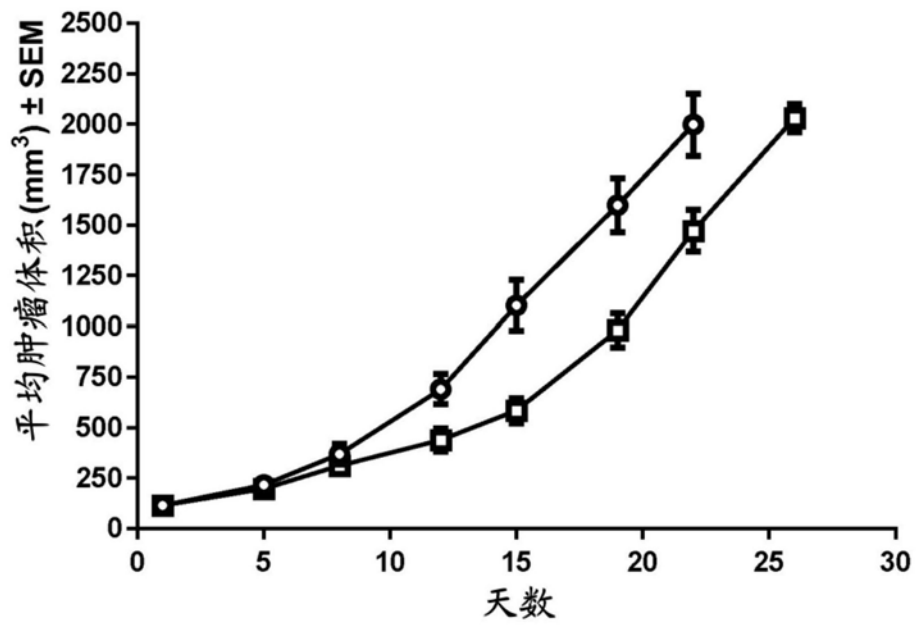


图4

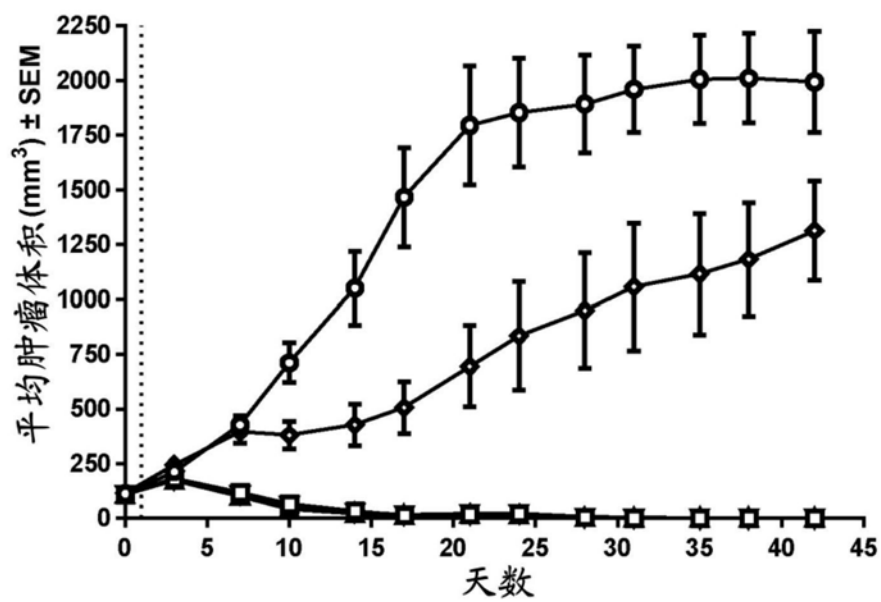


图5

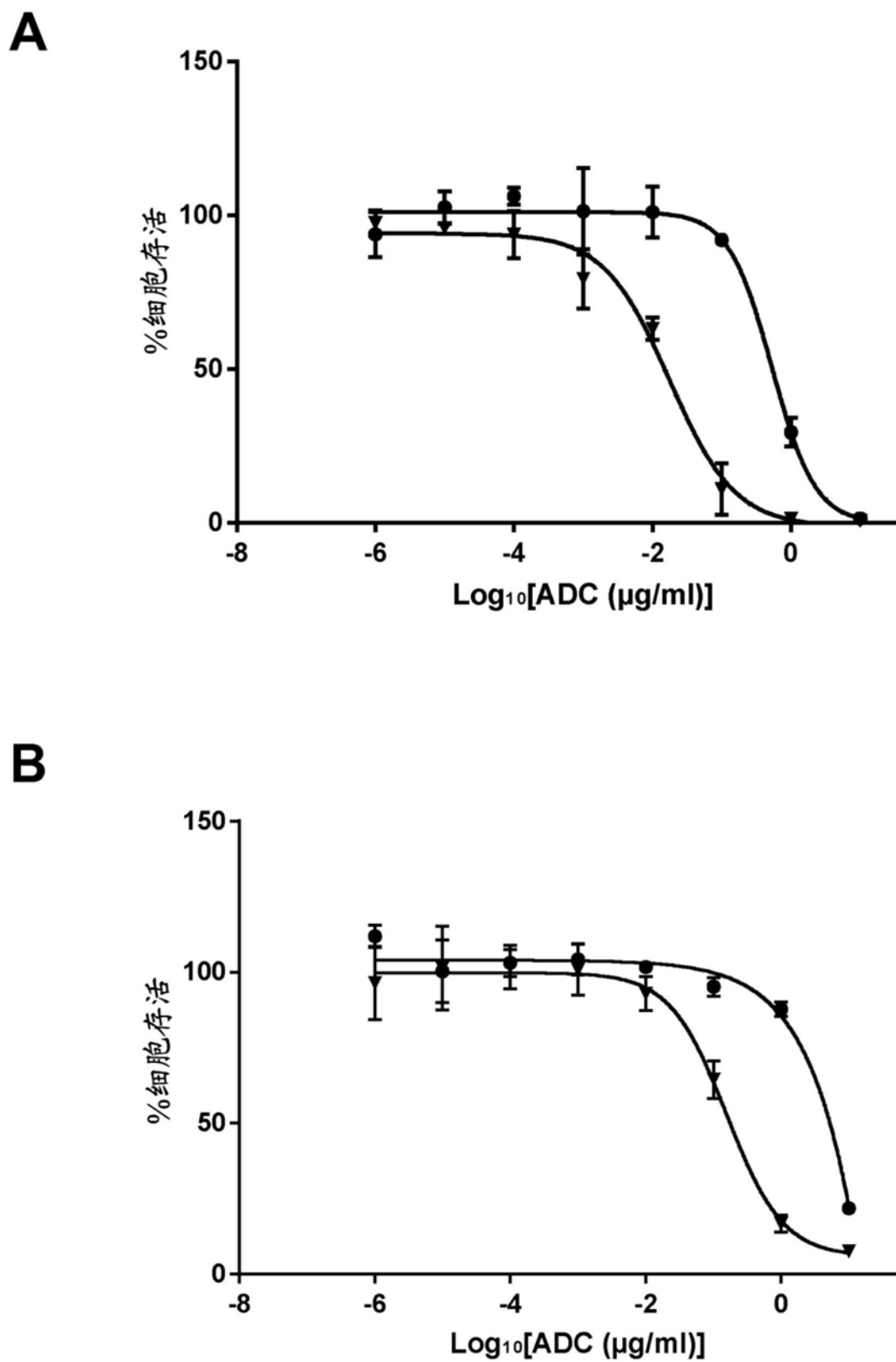


图6

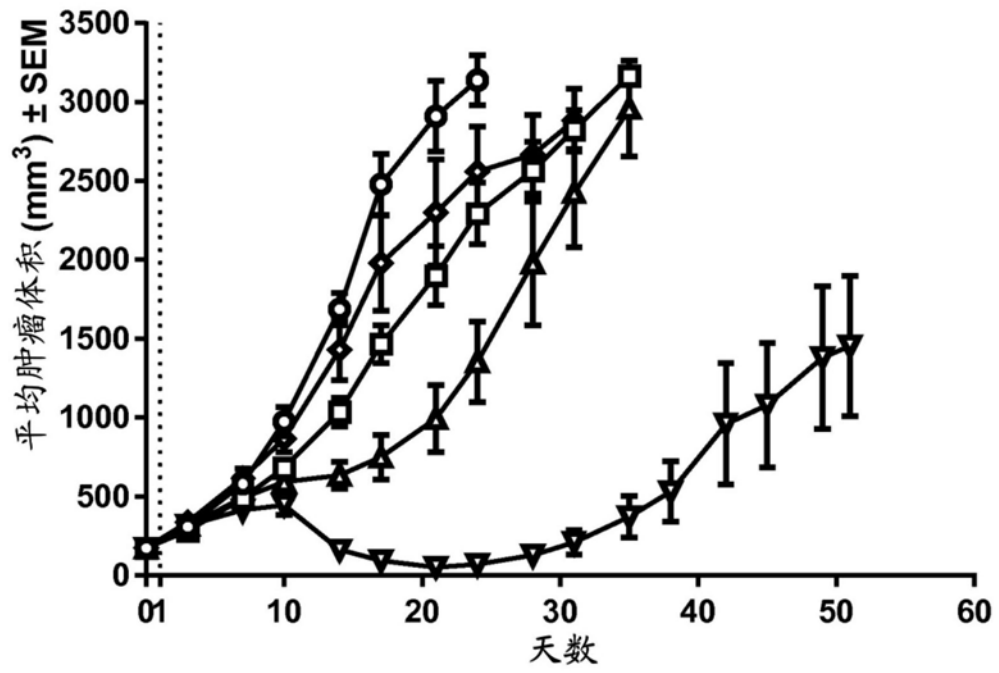
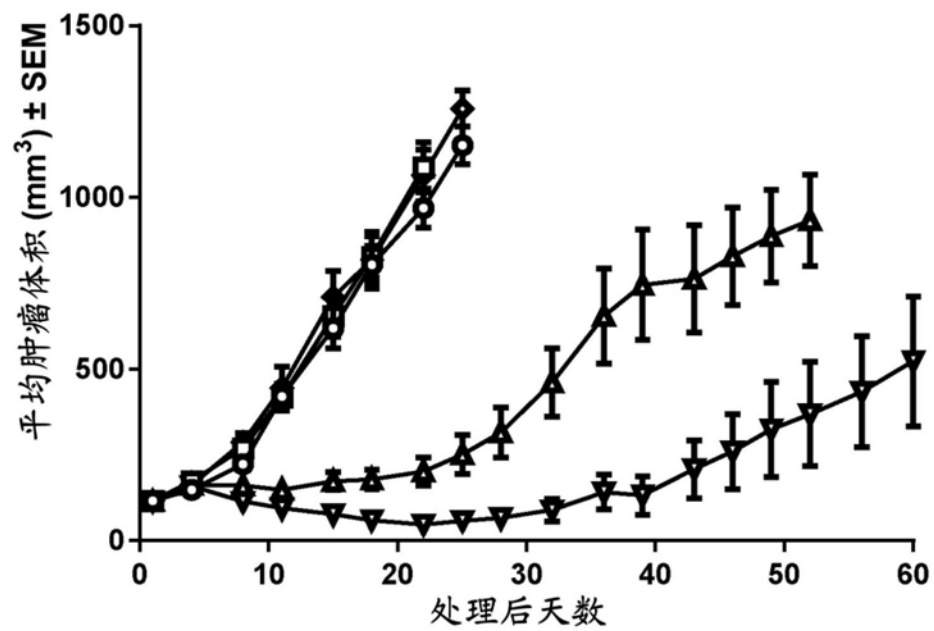
**A****B**

图7

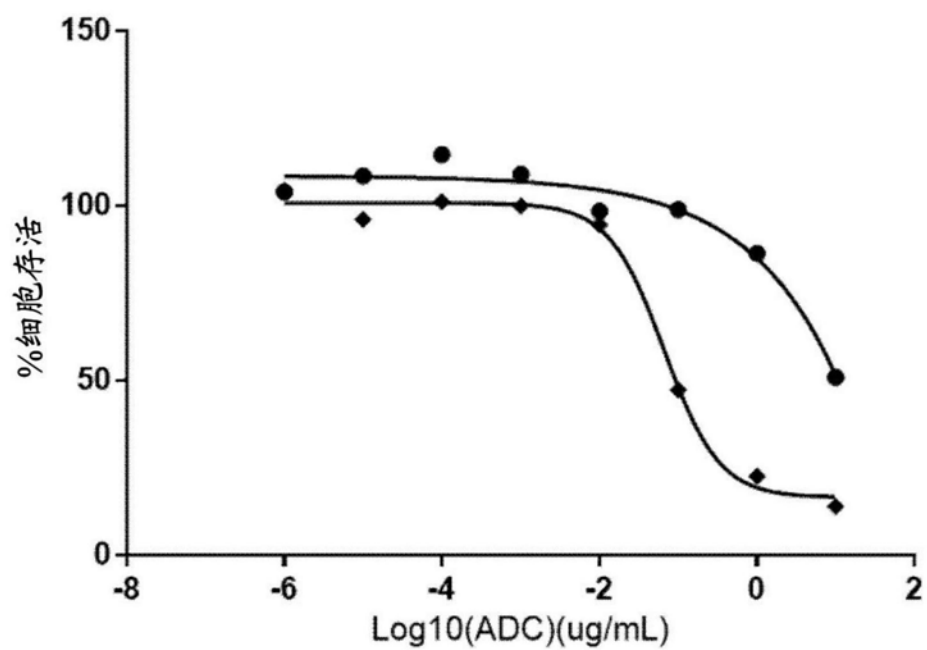
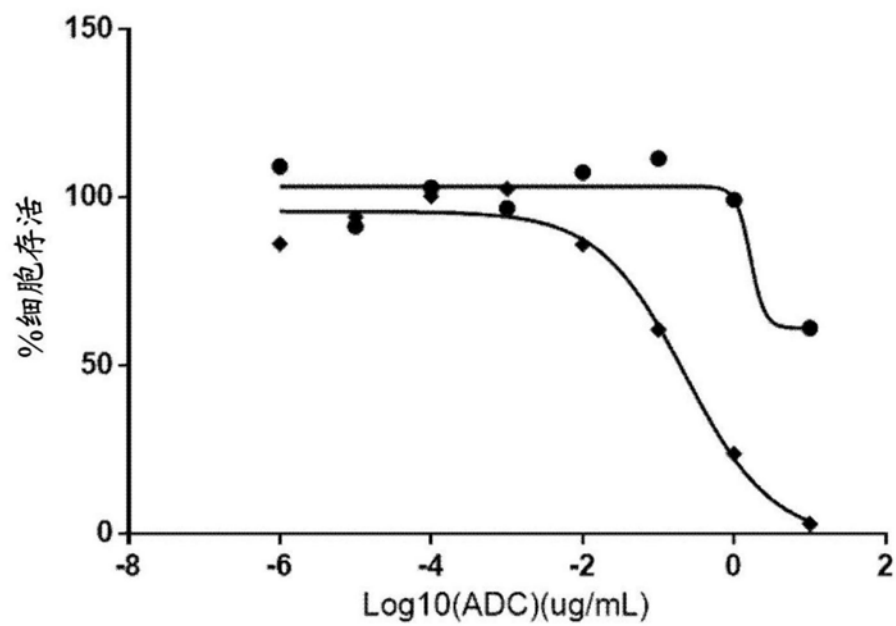
**A****B**

图8



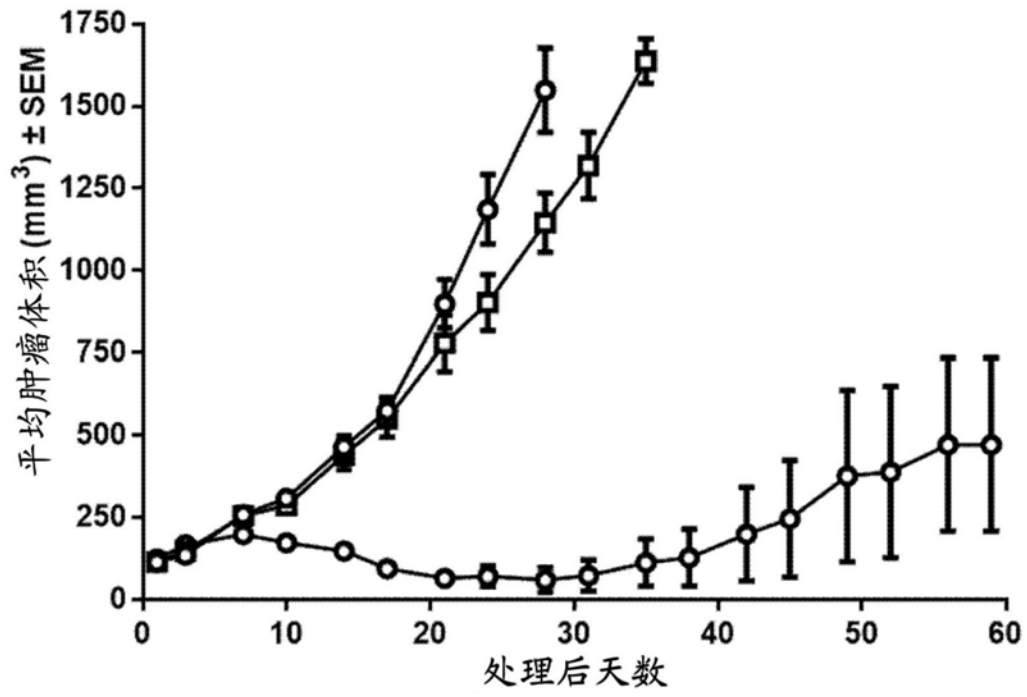


图9

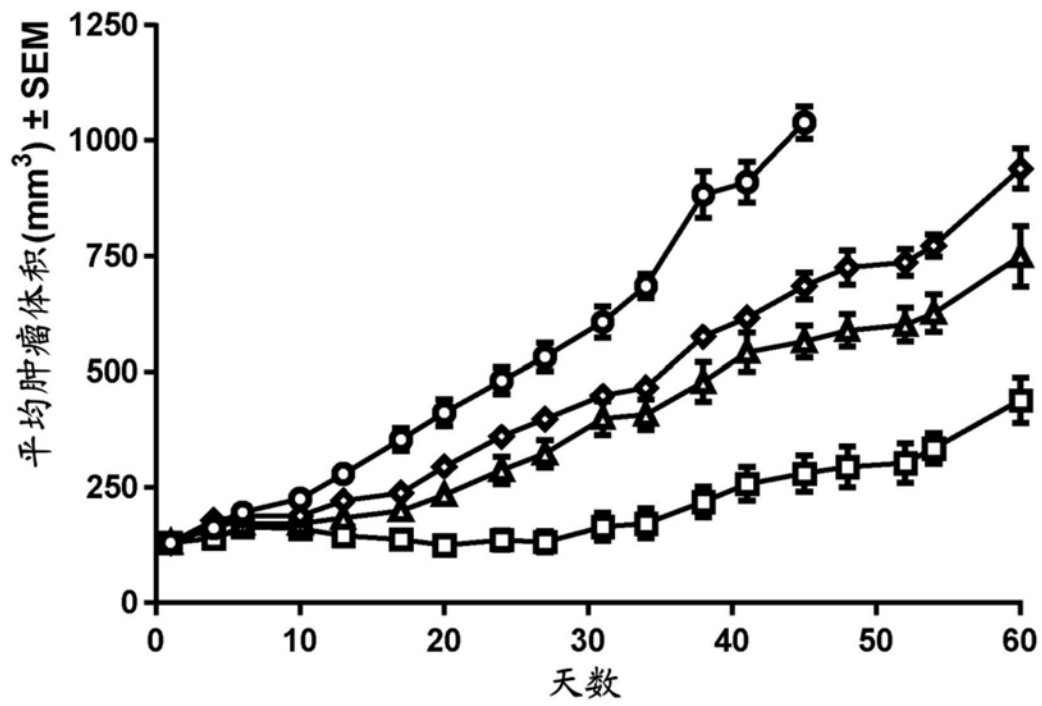


图10