



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0160664
(43) 공개일자 2024년11월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/10 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 51/1093 (2020.05)
A61K 45/06 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7036035(분할)
(22) 출원일자(국제) 2018년05월04일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2019-7036028
원출원일자(국제) 2018년05월04일
심사청구일자 2021년05월04일
- (85) 번역문제출일자 2024년10월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/031233
(87) 국제공개번호 WO 2018/204872
국제공개일자 2018년11월08일
- (30) 우선권주장
62/502,288 2017년05월05일 미국(US)
62/545,945 2017년08월15일 미국(US)

- (71) 출원인
센터 포 프로브 디벨롭먼트 앤드 커머셜라이제이션
캐나다, 엘8에스 4케이1 온타리오주, 해밀턴, 엔
알비-에이302, 메인 스트리트 웨스트 1280
- (72) 발명자
부락, 에릭 스티븐
캐나다 엔1에스 1씨5 온타리오주 캠브리지 제임스
스트리트 40
포브스, 존 리차드
캐나다 엘7엘 6티3 온타리오주 벌링턴 어빙 스트
리트 2210
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

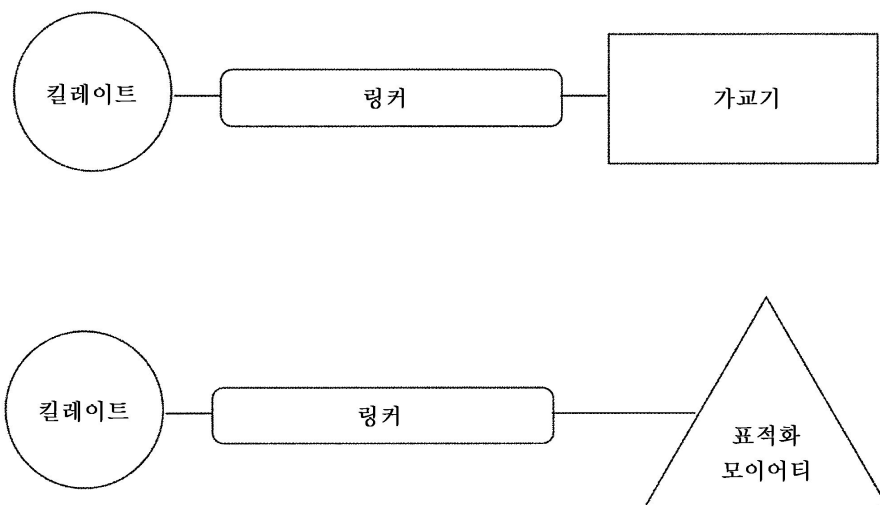
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 IGF-1R 모노클로날 항체 및 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물 및 치료 또는 표적화 모이어티를 포함하는 접합체, 그의 생산 방법, 및 그의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 치료 모이어티, 표적화 모이어티, 또는 가교기에 접합된 경우에 증가된 효력을 입증하고 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물의 배설을 증진시키는 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 및 그의 방사성면역접합체를 표적화하는 모노클로날 항체에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물; 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다. 또 다른 측면에서, 본 발명은 방사선 치료 계획 및/또는 방사선 치료를 필요로 하는 대상체에게 본 발명의 화합물 또는 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 방사선 치료 계획 및/또는 방사선 치료의 방법을 특색으로 한다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 51/1036 (2020.05)

A61K 51/1096 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2863 (2013.01)

(72) 발명자

모란, 매튜 데이비드 버

캐나다 엘5씨 3와이6 온타리오주 미시소가 루선 크
레센트 950

심스, 라이언 웨인

캐나다 엠8브이 3에이치6 온타리오주 토론토 써틴
쓰 스트리트 70

벨리언트, 존 피츠모리스

캐나다 엘9케이 1엔8 온타리오주 앤캐스터 홀크햄
애비뉴 15

다워시, 알라

캐나다 엔2이 0씨1 온타리오주 키치너 엘리자 애비
뉴 12

명세서

청구범위

청구항 1

화합물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 발명의 명칭이 "IGF-1R 모노클로날 항체 및 그의 용도"이고 2017년 5월 5일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/502,288, 및 발명의 명칭이 "IGF-1R 모노클로날 항체 및 그의 용도"이고 2017년 8월 15일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 62/545,945에 대한 우선권 및 그의 이익을 주장한다. 상기 출원 둘 다는 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0003] 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 (IGF-1R)는 암의 치료에서의 잠재적 치료 표적으로서 평가되어 왔다. 본 발명은 항체 단독의 것보다 실질적으로 더 낮은 용량에서 증진된 종양 효능을 생성하는 치료 방사성동위원소를 전달함으로써 IGF-1R을 사용하는 대안적 방법을 기재한다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 1. 국제공개공보 WO2015/073575호(2015. 05. 21.)

비특허문헌

[0005] (비특허문헌 0001) 1. Heskamp et al., J. Nucl. Med., 2010, 51(10), 1565-1572(2010. 09. 16.)

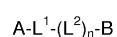
(비특허문헌 0002) 2. Soria et al., European Journal of Cancer, 2013, 49(8), 1799-1807(2013. 02. 26.)

(비특허문헌 0003) 3. Georger et al., European Journal of Cancer, 2010, 46(18), 3251-3262(2010. 06. 28.)

발명의 내용

[0006] 본 발명은 치료 모이어티, 표적화 모이어티, 또는 가교기에 접합된 경우에 증가된 효력을 입증하고 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물의 배설을 증진시키는 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 및 그의 방사성면역접합체를 표적화하는 모노클로날 항체에 관한 것이다.

[0007] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 하기 구조를 갖는 화합물을 특색으로 한다.



[0008] 화학식 I

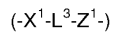
[0009] 여기서 A는 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물이고;

[0010] L^1 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0011] B는 치료 모이어티, 표적화 모이어티, 또는 가교기, 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0012] n은 1-5이고;

[0013] 각각의 L^2 는 독립적으로 하기 구조를 갖고:



[0014] 화학식 II

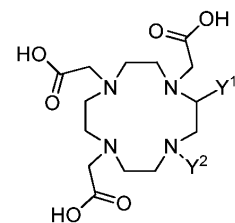
[0015] 여기서 X^1 은 $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, NR^1 이고, R^1 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고; L^3 은 임의로 치환된 C_1-C_{50} 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{50} 헤테로알킬 또는 C_5-C_{20} 폴리에틸렌 글리콜이고; Z^1 은 CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 이고 R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 피롤리딘-2,5-디온이다.

[0016] 일부 실시양태에서, 킬레이트화 모이어티는 DOTA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산), DOTMA

(1R,4R,7R,10R)- α , α' , α'' , α''' -테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산, DOTAM (1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸), DOTPA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라 프로피온산), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTA-GA 무수물 (2,2',2''-(10-(2,6-디옥소테트라히드로-2H-피란-3-일)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산, DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스폰산)), DOTMP (1,4,6,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라메틸렌 포스폰산, DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스폰산), CB-TE2A (1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2]헥사데칸-4,11-디아세트산), NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산), NOTP (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리(메틸렌 포스폰산), TETPA (1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라프로피온산), TETA (1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라아세트산), HEHA (1,4,7,10,13,16-헥사아자시클로헥사데칸-1,4,7,10,13,16-헥사아세트산), PEPA (1,4,7,10,13-펜타아자시클로펜타데칸-N,N',N'',N''',N''''-펜타아세트산), H₄옥타파 (N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산), H₂데드파 (1,2-[[6-(카르복시)-피리딘-2-일]-메틸아미노]에탄), H₆포스파 (N,N'-(메틸렌포스포네이트)-N,N'-[6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일]-메틸-1,2-디아미노에탄), TTHA (트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N''',N''''-헥사아세트산), DO2P (테트라아자시클로도데칸 디메탄포스폰산), HP-DO3A (히드록시프로필테트라아자시클로도데칸트리아세트산), EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산), 테페록사민, DTPA (디에틸렌트리아민펜타아세트산), DTPA-BMA (디에틸렌트리아민펜타아세트산-비스메틸아미드), HOPO (옥타덴테이트 히드록시피리디논), 또는 포르피린이다.

[0017] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 실시에서의 킬레이트화 모이어티의 사용이 본원에 개시된 특정 구조물로 제한되지 않으며, 오히려 다른 공지된 킬레이트화 모이어티를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 킬레이트화 모이어티는 하기 구조를 갖고:

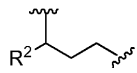


[0019]

[0020] 여기서 Y^1 은 $-CH_2OCH_2(L^2)_n-B$, $C=O(L^2)_n-B$, 또는 $C=S(L^2)_n-B$ 이고 Y^2 는 $-CH_2CO_2H$ 이고;

[0021] 여기서 Y^1 은 H이고, Y^2 는 $L^1-(L^2)_n-B$ 이다.

[0022] 일부 실시양태에서, L^1 은 하기 구조를 갖고:



화학식 III

[0023]

[0024] 여기서 R^2 는 임의로 치환된 수소 또는 $-CO_2H$ 이다.

[0025]

일부 실시양태에서, 금속은 영상화제 또는 치료제로서 사용하기 위한 Bi, Pb, Y, Mn, Cr, Fe, Co, Zn, Ni, Tc, In, Ga, Cu, Re, Sm, 란타나이드 또는 악티나이드로부터 선택될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물에 복합체화하기에 적합한 방사성핵종의 구체적 예는 ^{47}Sc , ^{55}Co , ^{60}Cu , ^{61}Cu , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{66}Ga , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^{82}Rb , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{97}Ru , ^{105}Rh , ^{109}Pd , ^{111}In , ^{117m}Sn , ^{149}Pm , ^{149}Tb , ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{199}Au , ^{201}Tl , ^{203}Pb , ^{212}Pb , ^{212}Bi , ^{213}Bi , ^{225}Ac , 및 ^{227}Th 를 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, B는 치료 모이어티 또는 표적화 모이어티이다.

[0027]

일부 실시양태에서, 치료 모이어티 또는 표적화 모이어티는 항체, 그의 항원 결합 단편 또는 다른 표적화 단백질 예컨대 나노바디, 아피바디, 및 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터의 컨센서스 서열이다.

[0028]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 (IGF-1R)에 특이적으로 결합하며, 예컨대 피기투무맙, 식수투무맙, 가니투맙, AVE1642 (인간화 EM164 및 huEM164로도 알려짐), BIIIB002, 로마투무맙, 및 테프로투무맙이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 AVE1642이다.

[0029]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 결합 단편은

[0030]

(a) 서열식별번호(SEQ ID NO): 1의 아미노산 서열을 포함하는 상보성 결정 영역 (CDR)-L1;

[0031]

(b) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0032]

(c) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3

[0033]

으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 또는 모든 3개의 CDR을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0034]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 결합 단편은

[0035]

(a) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0036]

(b) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0037]

(c) 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

[0038]

으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 또는 모든 3개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0039]

특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항체 결합 단편은

[0040]

(a) 서열식별번호: 1의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0041]

(b) 서열식별번호: 2의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2;

[0042]

(c) 서열식별번호: 3의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3;

[0043]

(d) 서열식별번호: 5의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0044]

(e) 서열식별번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2; 및

[0045]

(f) 서열식별번호: 7의 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3

[0046]

으로부터 선택되는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 모든 6개의 CDR을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

[0047]

다른 실시양태에서, 경쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 4의 아미노산 서열을 포함한다.

[0048] 일부 실시양태에서, 중쇄 가변 도메인은 서열식별번호: 8의 아미노산 서열을 포함한다.

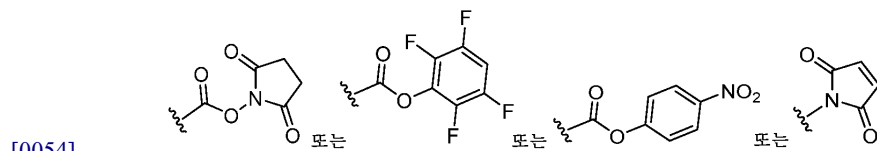
[0049] 일부 실시양태에서, 가교기는 아미노-반응성 가교기, 메티오닌-반응성 가교기, 티올-반응성 가교기, 또는 소르타제-매개 커플링 서열이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 아미노-반응성, 메티오닌-반응성, 또는 티올-반응성 가교기는 활성화된 에스테르 예컨대 히드록시숙신이미드 에스테르, N-히드록시술포숙신이미드, 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 에스테르, 4-니트로페놀 에스테르 또는 이미데이트, 무수물, 티올, 디설피드, 말레이미드, 아지드, 알킨, 스트레인드 알킨, 스트레인드 알켄, 할로겐, 술포네이트, 할로아세틸, 아민, 히드라지드, 디아지린, 포스핀, 테트라진, 이소티오시아네이트 또는 옥사지리딘을 포함한다.

[0051] 일부 실시양태에서, 소르타제 인식 서열은 말단 글리신-글리신-글리신 (GGG) 및/또는 LPTXG 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다.

[0052] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 실시에서의 가교기의 사용이 본원에 개시된 특정 구축물로 제한되지 않으며, 오히려 다른 공지된 가교기를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0053] 일부 실시양태에서, 가교기는



[0055] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

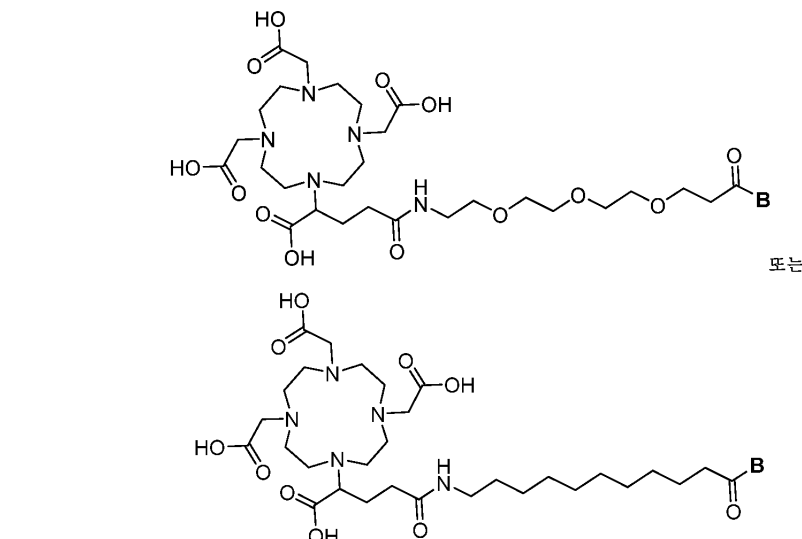
[0056] 일부 실시양태에서, Y^1 은 H이다.

[0057] 일부 실시양태에서, X^1 은 $C=O(NR^1)$ 이고 R^1 은 H이다.

[0058] 일부 실시양태에서, Z^1 은 $-CH_2$ 이다.

[0059] 일부 실시양태에서, L^2 는 1의 n 값을 갖는다.

[0060] 일부 실시양태에서, 화합물은



[0062] 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0063] 일부 실시양태에서, 금속은 방사성핵종이다.

[0064] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{111}In 이다.

- [0065] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{68}Ga 이다.
- [0066] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{86}Y 이다.
- [0067] 일부 실시양태에서, 금속은 베타-방출 방사성핵종이다.
- [0068] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{67}Cu , ^{177}Lu , 또는 ^{90}Y 이다.
- [0069] 일부 실시양태에서, 금속은 알파-방출 방사성핵종이다.
- [0070] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{227}Th 또는 그의 자손 (딸 동위원소)이다.
- [0071] 또 다른 측면에서, 본 발명은 상기 화합물 중 임의의 것 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 특색으로 한다.
- [0072] 또 다른 측면에서, 본 발명은 방사선 치료 계획 및/또는 방사선 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 화합물 또는 제약 조성물 중 임의의 것을 투여하는 것을 포함하는, 방사선 치료 계획 및/또는 방사선 치료의 방법을 특색으로 한다.
- [0073] 또 다른 측면에서, 본 발명은 암의 검출 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체에게 상기 화합물 또는 제약 조성물 중 임의의 것의 제1 용량을 방사선 치료 계획에 효과적인 양으로 투여하고, 이어서 상기 화합물 또는 제약 조성물 중 임의의 것의 후속 용량을 치료 유효량으로 투여하는 것을 포함하는, 암을 검출 및/또는 치료하는 방법을 특색으로 한다.
- [0074] 일부 실시양태에서, 제1 용량으로 투여되는 화합물 또는 조성물 및 제2 용량 또는 후속 용량으로 투여되는 화합물 또는 조성물은 동일하다.
- [0075] 일부 실시양태에서, 제1 용량으로 투여되는 화합물 또는 조성물 및 제2 용량 또는 후속 용량으로 투여되는 화합물 또는 조성물은 상이하다.
- [0076] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양 또는 혈액 (액상) 암이다.
- [0077] 일부 실시양태에서, 고형 종양 암은 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 유방 육종, 다발성 골수종 또는 급성 골수성 백혈병이다.
- [0078] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 항증식제, 방사선 증감제, 또는 면역조절제 또는 면역조정제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0079] 일부 실시양태에서, 상기 화합물 또는 그의 조성물 중 임의의 것 및 항증식제 또는 방사선 증감제는 서로 28일 내에 (예를 들어, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다.
- [0080] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 화합물 또는 그의 조성물 중 임의의 것 및 면역조절제 또는 면역조정제는 서로 90일 내에 (예를 들어, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다.
- [0081] 또 다른 측면에서, 본 발명은 방사성접합체 (예를 들어, 본원에 기재된 방사성접합체 중 임의의 것)를 제조하는 방법을 특색으로 한다. 방법은 (a) 이관능성 킬레이트를 생물학적 분자에 접합시키는 단계, (b) 단계 (a)에 의해 생산된 접합체를 정제하는 단계, 및 (c) 1종 이상의 방사성핵종 (예를 들어, 1종 이상의 Ac-225 방사성핵종)을 단계 (b)의 정제된 접합체로 35°C 미만 (예를 들어, $20\text{--}25^{\circ}\text{C}$)의 온도에서 킬레이트화시켜 방사성접합체 (예를 들어, 악티늄 방사성접합체)를 생산하는 단계를 포함한다.
- [0082] 일부 실시양태에서, 방사성접합체는 방사성면역접합체 (예를 들어, 본원에 기재된 방사성면역접합체 중 임의의 것)이다.
- [0083] 일부 실시양태에서, 접합 단계 (a)의 반응 혼합물의 pH는 6.4 미만 (예를 들어, 6.3, 6.2, 6.1, 6.0, 5.9 또는 5.8 또는 그 미만)이다.
- [0084] 일부 실시양태에서, 접합 단계 (c)의 반응 혼합물의 pH는 5.5 미만 (예를 들어, 5.4, 5.3, 5.2, 5.1 또는 5.0 또는 그 미만) 또는 7.0 초과 (예를 들어, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5 또는 그 초과)이다.
- [0085] 일부 실시양태에서, 접합 단계 (c)의 반응 혼합물의 온도는 $20\text{--}34^{\circ}\text{C}$ (예를 들어, 21°C , 22°C , 23°C , 24°C ,

25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃, 30℃, 31℃, 32℃, 33℃ 또는 34℃)이다.

[0086] 화학 용어:

[0087] 본원에 사용된 용어 "아실"은 본원에 정의된 바와 같은 카르보닐 기를 통해 모 분자 기에 부착된 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기 (예를 들어, 할로알킬 기)를 나타내며, 포르밀 (즉, 카르복시알데히드 기), 아세틸, 트리플루오로아세틸, 프로피오닐 및 부타노일 등에 의해 예시된다. 예시적인 비치환된 아실 기는 1 내지 7, 1 내지 11, 또는 1 내지 21개의 탄소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 알킬 기는 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1 내지 20개 탄소 (예를 들어, 1 내지 10 또는 1 내지 6개)의 직쇄 및 분지쇄 포화 기 둘 다를 포함한다. 알킬 기는 메틸, 에틸, n- 및 이소-프로필, n-, sec-, 이소- 및 tert-부틸, 네오펜틸 등에 의해 예시되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 (2개 이상의 탄소의 알킬 기의 경우에) 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C₁₋₆ 알콕시; (2) C₁₋₆ 알킬술포닐; (3) 본원에 정의된 바와 같은 아미노 (예를 들어, 비치환된 아미노 (즉, -NH₂) 또는 치환된 아미노 (즉, -N(R^{N1})₂, 여기서 R^{N1}은 아미노에 대해 정의된 바와 같음); (4) C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알콕시; (5) 아지도; (6) 할로; (7) (C₂₋₉ 헥테로시클릴)옥시; (8) O-보호기로 임의로 치환된 히드록시; (9) 니트로; (10) 옥소 (예를 들어, 카르복시알데히드 또는 아실); (11) C₁₋₇ 스피로시클릴; (12) 티오알콕시; (13) 티올; (14) O-보호기로 임의로 치환된 -CO₂R^{A'}, 여기서 R^{A'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c) C₆₋₁₀ 아릴, (d) 수소, (e) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, 여기서 각각의 R^{B'} 및 R^{C'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (16) -SO₂R^{D'}, 여기서 R^{D'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨; (17) -SO₂NR^{E'}R^{F'}, 여기서 각각의 R^{E'} 및 R^{F'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (18) -C(O)R^{G'}, 여기서 R^{G'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c) C₆₋₁₀ 아릴, (d) 수소, (e) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (19) -NR^{H'}C(O)R^{I'}, 여기서 R^{H'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{I'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b2) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c2) C₆₋₁₀ 아릴, (d2) 수소, (e2) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f2) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g2) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (20) -NR^{J'}C(O)R^{K'}, 여기서 R^{J'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a3) 수소 및 (b3) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{K'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a4) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b4) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c4) C₆₋₁₀ 아릴, (d4) 수소, (e4) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f4) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g4) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (21) -NR^{L'}C(O)R^{M'}, 여기서 R^{L'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a5) 수소 및 (b5) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{M'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a6) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b6) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c6) C₆₋₁₀ 아릴, (d6) 수소, (e6) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f6) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g6) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (22) -NR^{N'}C(O)R^{O'}, 여기서 R^{N'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a7) 수소 및 (b7) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{O'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a8) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b8) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c8) C₆₋₁₀ 아릴, (d8) 수소, (e8) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f8) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g8) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (23) -NR^{P'}C(O)R^{Q'}, 여기서 R^{P'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a9) 수소 및 (b9) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{Q'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a10) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b10) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c10) C₆₋₁₀ 아릴, (d10) 수소, (e10) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f10) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g10) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어

4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h2) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (20) -NR^{J'}C(O)OR^{K'}, 여기서 R^{J'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{K'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b2) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c2) C₆₋₁₀ 아릴, (d2) 수소, (e2) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f2) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g2) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h2) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C₁-알크아릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 치환기를 제공할 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "알킬렌" 및 접두어 "알크-"는 2개의 수소 원자의 제거에 의해 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 포화 2가 탄화수소 기를 나타내며, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 등에 의해 예시된다. 용어 "C_{x-y} 알킬렌" 및 접두어 "C_{x-y} 알크-"는 x 내지 y개의 탄소를 갖는 알킬렌 기를 나타낸다. x에 대한 예시적인 값은 1, 2, 3, 4, 5, 및 6이고, y에 대한 예시적인 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 또는 20이다 (예를 들어, C₁₋₆, C₁₋₁₀, C₂₋₂₀, C₂₋₆, C₂₋₁₀, 또는 C₂₋₂₀ 알킬렌). 일부 실시양태에서, 알킬렌은 알킬 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 달리 명시되지 않는 한 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 (예를 들어, 2 내지 6 또는 2 내지 10개의 탄소)의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내며, 에틸렌, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등에 의해 예시된다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체 둘 다를 포함한다. 알케닐 기는 본원에 정의된 바와 같은 아미노, 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴), 또는 본원에 기재된 예시적인 알킬 치환기 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 4, 2 내지 6, 또는 2 내지 10개의 탄소)의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내며, 에틸닐, 1-프로피닐 등에 의해 예시된다. 알킬닐 기는 본원에 정의된 바와 같은 아릴, 시클로알킬, 또는 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴), 또는 본원에 기재된 예시적인 알킬 치환기 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 -N(R^{N1})₂를 나타내며, 여기서 각각의 R^{N1}은 독립적으로 H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, N-보호기, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아릴, 알크아릴, 시클로알킬, 알크시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들어, O-보호기로 임의로 치환된 것, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것), 술폰알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 또는 본원에 기재된 다른 것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, O-보호기로 임의로 치환된 것, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것), 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴), 또는 알크헤테로시클릴 (예를 들어, 알크헤테로아릴)이고, 여기서 각각의 이들 언급된 R^{N1} 기는 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있거나; 또는 2개의 R^{N1}이 조합되어 헤테로시클릴 또는 N-보호기를 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2}는 독립적으로 H, 알킬 또는 아릴이다. 본 발명의 아미노 기는 비치환된 아미노 (즉, -NH₂) 또는 치환된 아미노 (즉 -N(R^{N1})₂)일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 아미노는 -NH₂ 또는 -NHR^{N1}이고, 여기서 R^{N1}은 독립적으로

OH, NO₂, NH₂, NR^{N2}₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, 알킬, 카르복시알킬, 술포알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸, 또는 본원에 기재된 다른 것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, t-부톡시카르보닐알킬) 또는 아릴이고, 각각의 R^{N2}는 H, C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬) 또는 C₆₋₁₀ 아릴일 수 있다.

[0093]

본원에 기재된 용어 "아미노산"은 측쇄, 아미노 기, 및 산 기 (예를 들어, -CO₂H의 카르복시 기 또는 -SO₃H의 술포 기)를 갖는 분자를 지칭하며, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기, 또는 산 기 (예를 들어, 측쇄)에 의해 모분자 기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 카르보닐 기에 의해 모분자 기에 부착되고, 여기서 측쇄 또는 아미노 기는 카르보닐 기에 부착된다. 예시적인 측쇄는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 알크아릴, 알크헤테로시클릴, 아미노알킬, 카르바모일알킬, 및 카르복시알킬을 포함한다. 예시적인 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 히드록시노르발린, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 노르발린, 오르니틴, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤리신, 셀레노시스테인, 세린, 타우린, 트레오닌, 트립토판, 티로신, 및 발린을 포함한다. 아미노산 기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 (2개 이상의 탄소의 아미노산 기의 경우에) 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C₁₋₆ 알콕시; (2) C₁₋₆ 알킬술피닐; (3) 본원에 정의된 바와 같은 아미노 (예를 들어, 비치환된 아미노 (즉, -NH₂) 또는 치환된 아미노 (즉, -N(R^{N1})₂, 여기서 R^{N1}은 아미노에 대해 정의된 바와 같음); (4) C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알콕시; (5) 아지도; (6) 할로; (7) (C₂₋₉ 헤테로시클릴)옥시; (8) 히드록시; (9) 니트로; (10) 옥소 (예를 들어, 카르복시알데히드 또는 아실); (11) C₁₋₇ 스피로시클릴; (12) 티오알콕시; (13) 티올; (14) -CO₂R^A, 여기서 R^A는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c) C₆₋₁₀ 아릴, (d) 수소, (e) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (15) -C(O)NR^{B'}R^{C'}, 여기서 각각의 R^{B'} 및 R^{C'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (16) -SO₂R^{D'}, 여기서 R^{D'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨; (17) -SO₂NR^{E'}R^{F'}, 여기서 각각의 R^{E'} 및 R^{F'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (18) -C(O)R^{G'}, 여기서 R^{G'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c) C₆₋₁₀ 아릴, (d) 수소, (e) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h) -NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (19) -NR^{H'}C(O)R^{I'}, 여기서 R^{H'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{I'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b2) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c2) C₆₋₁₀ 아릴, (d2) 수소, (e2) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f2) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g2) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임.

는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h2) $-(\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{NR}^{\text{N1}})$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; (20) $-(\text{NR}^{\text{J'}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{K'}})$, 여기서 R^{J'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬, 및 R^{K'}는 하기로 이루어진 군으로부터 선택됨: (a2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬), (b2) C₂₋₂₀ 알케닐 (예를 들어, C₂₋₆ 알케닐), (c2) C₆₋₁₀ 아릴, (d2) 수소, (e2) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, (f2) 아미노-C₁₋₂₀ 알킬, (g2) $-(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{OR}'$ 의 폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C₁₋₂₀ 알킬임, 및 (h2) $-(\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{NR}^{\text{N1}})$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C₁₋₆ 알킬임; 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0094]

본원에 사용된 용어 "아릴"은 1 또는 2개의 방향족 고리를 갖는 모노-, 비시클릭, 또는 멀티시클릭 카르보시클릭 고리계를 나타내며, 페닐, 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인테닐 등에 의해 예시되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C₁₋₇ 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술피닐-C₁₋₆ 알킬, 아미노-C₁₋₆ 알킬, 아지도-C₁₋₆ 알킬, (카르복시알데히드)-C₁₋₆ 알킬, 할로-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 니트로-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 티오알콕시-C₁₋₆ 알킬); (3) C₁₋₂₀ 알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C₁₋₆ 알킬술피닐; (5) C₆₋₁₀ 아릴; (6) 아미노; (7) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴; (8) 아지도; (9) C₃₋₈ 시클로알킬; (10) C₁₋₆ 알크-C₃₋₈ 시클로알킬; (11) 할로; (12) C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (13) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C₁₋₂₀ 티오알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 티오알콕시); (17) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^{\text{A'}}$, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, R^{A'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, (c) 수소, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (18) $-(\text{CH}_2)_q\text{CONR}^{\text{B' C'}}$, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{B'} 및 R^{C'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (19) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{R}^{\text{D'}}$, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{D'}는 (a) 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (c) 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (20) $-(\text{CH}_2)_q\text{SO}_2\text{NR}^{\text{E' F'}}$, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 각각의 R^{E'} 및 R^{F'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (21) 티올; (22) C₆₋₁₀ 아릴옥시; (23) C₃₋₈ 시클로알콕시; (24) C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알콕시; (25) C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (26) C₂₋₂₀ 알케닐; 및 (27) C₂₋₂₀ 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C₁-알크아릴 또는 C₁-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0095]

본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 기를 통해 모 분자 기에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₁₀ 알크-C₆₋₁₀ 아릴, 또는 C₁₋₂₀ 알크-C₆₋₁₀ 아릴)이다.

일부 실시양태에서, 알킬렌 및 아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 접두어 "알크-"가 선행하는 다른 기가 동일한 방식으로 정의되며, 여기서 "알크"는 달리 나타내지 않는 한 C₁₋₆ 알킬렌을 지칭하고, 첨부된 화학 구조는 본원에 정의된 바와 같다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 C(=O) 기를 나타내고, 이는 또한 C=O로서 나타내어질 수 있다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 -CO₂H를 의미한다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN 기를 나타낸다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 3 내지 8개의 탄소의 1가 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 탄화수소 기를 나타내며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비사이클헵틸 등에 의해 예시된다. 시클로알킬 기가 1개의 탄소-탄소 이중 결합 또는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 경우, 시클로알킬 기는 각각 "시클로알케닐" 또는 "시클로알키닐" 기로 지칭될 수 있다. 예시적인 시클로알케닐 및 시클로알키닐 기는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥시닐 등을 포함한다. 본 발명의 시클로알킬 기는 하기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C₁₋₇ 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술피닐-C₁₋₆ 알킬, 아미노-C₁₋₆ 알킬, 아지도-C₁₋₆ 알킬, (카르복시알데히드)-C₁₋₆ 알킬, 할로-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 니트로-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 티오알콕시-C₁₋₆ 알킬); (3) C₁₋₂₀ 알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C₁₋₆ 알킬술피닐; (5) C₆₋₁₀ 아릴; (6) 아미노; (7) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴; (8) 아지도; (9) C₃₋₈ 시클로알킬; (10) C₁₋₆ 알크-C₃₋₈ 시클로알킬; (11) 할로; (12) C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (13) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C₁₋₂₀ 티오알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 티오알콕시); (17) -(CH₂)_qCO₂R^{A'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, R^{A'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, (c) 수소, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (18) -(CH₂)_qCONR^{B'}R^{C'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{B'} 및 R^{C'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₆₋₁₀ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (19) -(CH₂)_qSO₂R^{D'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{D'}는 (a) C₆₋₁₀ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (20) -(CH₂)_pSO₂NR^{E'}R^{F'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 각각의 R^{E'} 및 R^{F'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₆₋₁₀ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (21) 티올; (22) C₆₋₁₀ 아릴옥시; (23) C₃₋₈ 시클로알콕시; (24) C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₆ 알콕시; (25) C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (26) 옥소; (27) C₂₋₂₀ 알케닐; 및 (28) C₂₋₂₀ 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C₁-알크아릴 또는 C₁-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니고 서로에 대해 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체"는 적어도 80% (즉, 한 거울상이성질체가 적어도 90% 및 다른 거울상이성질체가 최대 10%), 바람직하게는 적어도 90% 또는 보다 바람직하게는 적어도 98%의 광학 순도 또는 거울상이성질체 과잉률 (관련 기술분야에서의 표준 방법에 의해 결정된 바와 같음)을 갖는 본 발명의 화합물의 각각의 개별 광학 활성 형태를 의미한다.

[0102] 본원에 사용된 용어 "할로젠"은 브로민, 염소, 아이오딘, 또는 플루오린으로부터 선택되는 할로젠을 나타낸다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 구성성분 탄소 원자 중 1 또는 2개가 각각 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 구성성분 탄소 원자 중 1 또는 2개가 각각 질소, 산소 또는 황에 의해 대

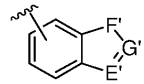
체된, 각각 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 및 알킬닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 및 헤테로알킬닐 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0104] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴의 하위세트를 나타내며, 이들은 방향족이다: 즉, 이들은 모노- 또는 멀티시클릭 고리계 내에 $4n+2$ 파이 전자를 함유한다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴 기는 1 내지 12개 (예를 들어, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 또는 2 내지 9개)의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 헤테로시클릴 기에 대해 정의된 바와 같이 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0105] 용어 "헤테로아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 기를 통해 모 분자 기에 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴알킬 기는 2 내지 32개의 탄소 (예를 들어, 2 내지 22, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 3 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13, 또는 2 내지 12개의 탄소, 예컨대 C_{1-6} 알킬- C_{1-12} 헤테로아릴, C_{1-10} 알킬- C_{1-12} 헤테로아릴, 또는 C_{1-20} 알킬- C_{1-12} 헤테로아릴)를 갖는다. 일부 실시양태에서, 알킬렌 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 1, 2, 3, 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알킬 기는 헤테로시클릴알킬 기의 하위세트이다.

[0106] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 달리 명시되지 않는 한 질소, 산소, 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타낸다. 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 예시적인 비치환된 헤테로시클릴 기는 1 내지 12개 (예를 들어, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10, 또는 2 내지 9개)의 탄소를 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 1개 이상의 탄소 및/또는 헤테로원자가 모노시클릭 고리의 2개의 비-인접한 구성원을 가교하는 것인 가교된 멀티시클릭 구조를 갖는 헤테로시클릭 화합물, 예를 들어 퀴놀리딘 기를 나타낸다. 용어 "헤테로시클릴"은 상기 헤테로시클릭 고리 중 임의의 것이 1, 2, 또는 3개의 카보시클릭 고리, 예를 들어, 아릴 고리, 시클로헥산 고리, 시클로헥센 고리, 시클로펜탄 고리, 시클로펜텐 고리, 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릭 고리, 예컨대 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐 등에 융합된 것인 비시클릭, 트리시클릭, 및 테트라시클릭 기를 포함한다. 융합된 헤테로시클릴의 예는 트로판 및 1,2,3,5,8,8a-헥사히드로인돌리진을 포함한다. 헤테로시클릭은 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리디릴, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 디히드로퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조사졸릴, 벤조티아디아졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸릴), 퓨리닐, 티아디아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴), 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 디히드로티에닐, 디히드로인돌릴, 디히드로퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 디히드로이소퀴놀릴, 피라닐, 디히드로피라닐, 디티아졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐 등 (그의 디히드로 및 테트라히드로 형태 포함)을 포함하고, 여기서 1개 이상의 이중 결합은 수소로 환원 및 대체된다. 또 다른 예시적인 헤테로시클릴은 2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-옥사졸릴; 2,3-디히드로-2-옥소-1H-이미다졸릴; 2,3,4,5-테트라히드로-5-옥소-1H-피라졸릴 (예를 들어, 2,3,4,5-테트라히드로-2-페닐-5-옥소-1H-피라졸릴); 2,3,4,5-테트라히드로-2,4-디옥소-1H-이미다졸릴 (예를 들어, 2,3,4,5-테트라히드로-2,4-디옥소-5-메틸-5-페닐-1H-이미다졸릴); 2,3-디히드로-2-티옥소-1,3,4-옥사디아졸릴 (예를 들어, 2,3-디히드로-2-티옥소-5-페닐-1,3,4-옥사디아졸릴); 4,5-디히드로-5-옥소-1H-트리아졸릴 (예를 들어, 4,5-디히드로-3-메틸-4-아미노 5-옥소-1H-트리아졸릴); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소피리디닐 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3,3-디에틸피리디닐); 2,6-디옥소-피페리디닐 (예를 들어, 2,6-디옥소-3-에틸-3-페닐피페리디닐); 1,6-디히드로-6-옥소피리디미닐; 1,6-디히드로-4-옥소피리미디닐 (예를 들어, 2-(메틸티오)-1,6-디히드로-4-옥소-5-메틸피리미딘-1-일); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소피리미디닐 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3-에틸피리미디닐); 1,6-디히드로-6-옥소-피리다지닐 (예를 들어, 1,6-디히드로-6-옥소-3-에틸피리다지닐); 1,6-디히드로-6-옥소-1,2,4-트리아지닐 (예를 들어, 1,6-디히드로-5-이소프로필-6-옥소-1,2,4-트리아지닐); 2,3-디히드로-2-옥소-1H-인돌릴 (예를 들어, 3,3-디메틸-2,3-디히드로-2-옥소-1H-인돌릴 및 2,3-디히드로-2-옥소-3,3'-스피로프로판-1H-인돌-1-일); 1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소-인돌릴; 1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소-인돌릴; 1H-벤조피라졸릴 (예를 들어, 1-(에톡시카르보닐)-1H-벤조피라졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-1H-벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 3-에틸-2,3-디히드

로-2-옥소-1H-벤즈이미다졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴 (예를 들어, 5-클로로-2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴; 2-옥소-2H-벤조피라닐; 1,4-벤조디옥사닐; 1,3-벤조디옥사닐; 2,3-디히드로-3-옥소, 4H-1,3-벤조티아지닐; 3,4-디히드로-4-옥소-3H-퀴나졸리닐 (예를 들어, 2-메틸-3,4-디히드로-4-옥소-3H-퀴나졸리닐); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3H-퀴나졸릴 (예를 들어, 1-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3H-퀴나졸릴); 1,2,3,6-테트라히드로-2,6-디옥소-7H-퓨리닐 (예를 들어, 1,2,3,6-테트라히드로-1,3-디메틸-2,6-디옥소-7H-퓨리닐); 1,2,3,6-테트라히드로-2,6-디옥소-1H-퓨리닐 (예를 들어, 1,2,3,6-테트라히드로-3,7-디메틸-2,6-디옥소-1H-퓨리닐); 2-옥소벤즈[c,d]인돌릴; 1,1-디옥소-2H-나프트[1,8-c,d]이소티아졸릴; 및 1,8-나프틸렌디카르복사미도를 포함한다. 추가의 헤테로시클릭은 3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-(2H)-일, 및 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일, 호모피페라지닐 (또는 디아제파닐), 테트라히드로피라닐, 디티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아조카닐, 옥세카닐, 및 티오카닐을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 또한 하기 화학식의 기를 포함하고



[0107] , 여기서

[0108] E'는 -N- 및 -CH-로 이루어진 군으로부터 선택되고; F'는 -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고; G'는 -CH- 및 -N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 언급된 헤테로시클릭 기 중 임의의 것은 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C₁₋₇ 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C₁₋₂₀ 알킬 (예를 들어, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알콕시-C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬술피닐-C₁₋₆ 알킬, 아미노-C₁₋₆ 알킬, 아지도-C₁₋₆ 알킬, (카르복시알데히드)-C₁₋₆ 알킬, 할로-C₁₋₆ 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C₁₋₆ 알킬, 니트로-C₁₋₆ 알킬, 또는 C₁₋₆ 티오알콕시-C₁₋₆ 알킬); (3) C₁₋₂₀ 알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C₁₋₆ 알킬술피닐; (5) C₆₋₁₀ 아릴; (6) 아미노; (7) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴; (8) 아지도; (9) C₃₋₈ 시클로알킬; (10) C₁₋₆ 알크-C₃₋₈ 시클로알킬; (11) 할로; (12) C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₂₋₁₂ 헤테로아릴); (13) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C₁₋₂₀ 티오알콕시 (예를 들어, C₁₋₆ 티오알콕시); (17) -(CH₂)_qCO₂R^{A'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, R^{A'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, (c) 수소, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (18) -(CH₂)_qCONR^{B'}R^{C'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{B'} 및 R^{C'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (19) -(CH₂)_qSO₂R^{D'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 R^{D'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (20) -(CH₂)_pSO₂NR^{E'}R^{F'}, 여기서 q는 0 내지 4의 정수이고 여기서 각각의 R^{E'} 및 R^{F'}는 독립적으로 (a) 수소, (b) C₁₋₆ 알킬, (c) C₆₋₁₀ 아릴, 및 (d) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨; (21) 티올; (22) C₆₋₁₀ 아릴옥시; (23) C₃₋₈ 시클로알콕시; (24) 아릴알콕시; (25) C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로시클릴 (예를 들어, C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (26) 옥소; (27) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릴)이미노; (28) C₂₋₂₀ 알케닐; 및 (29) C₂₋₂₀ 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C₁-알크아릴 또는 C₁-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 기를 나타낸다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 히드록실 기는 알킬에 대해 본원에 정의된 바와 같이 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 (예를 들어, 0-보호기)로 치환될 수 있다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 본 발명의 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 발명의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 가질 수 있고, 따라서, 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하 E/Z 이성질체) 또는 부분입체이성질체

(예를 들어, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)로서 존재할 수 있는 것으로 인식된다. 본 발명에 따르면, 본원에 도시된 화학 구조 및 따라서 본 발명의 화합물은 모든 상응하는 입체이성질체, 즉 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 라세미체 둘 다를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고정층 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 복합체로서의 결정화, 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "N-보호된 아미노"는 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 N-보호기가 부착된, 본원에 정의된 바와 같은 아미노 기를 지칭한다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "N-보호기"는 합성 절차 동안 목적하지 않은 반응에 대해 아미노 기를 보호하도록 의도된 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다. N-보호기는 아실, 아릴로일, 또는 카르바미 기 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일, 및 키랄 보조제 예컨대 보호된 또는 비보호된 D, L 또는 D, L-아미노산 예컨대 알라닌, 류신, 페닐알라닌 등; 술포닐-함유 기 예컨대 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등; 카르바메이트 형성 기 예컨대 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α, α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시 카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시 카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등, 알크아릴 기 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 포함한다. 바람직한 N-보호기는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐술포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc), 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "O-보호기"는 합성 절차 동안 목적하지 않은 반응에 대해 산소 함유 (예를 들어, 페놀, 히드록실 또는 카르보닐) 기를 보호하도록 의도된 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 O-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있고, 이는 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 O-보호기는 아실, 아릴로일, 또는 카르바미 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, t-부틸디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 이소부티릴, 페녹시아세틸, 4-이소프로필페녹시아세틸, 디메틸포름아미디노, 및 4-니트로벤조일; 알킬카르보닐 기, 예컨대 아실, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일 등; 임의로 치환된 아릴카르보닐 기, 예컨대 벤조일; 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸 (TOM), 트리이소프로필실릴 (TIPS) 등; 히드록실과의 에테르-형성 기, 예컨대 메틸, 메톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 벤질, p-메톡시벤질, 트리틸 등; 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-이소프로폭시카르보닐, n-부틸옥시카르보닐, 이소부틸옥시카르보닐, sec-부틸옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 2-에틸헥실옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐 등; 알콕시알콕시카르보닐 기, 예컨대 메톡시메톡시카르보닐, 에톡시메톡시카르보닐, 2-메톡시에톡시카르보닐, 2-에톡시에톡시카르보닐, 2-부톡시에톡시카르보닐, 2-메톡시에톡시메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 프로파르길옥시카르보닐, 2-부텐옥시카르보닐, 3-메틸-2-부텐옥시카르보닐 등; 할로알콕시카르보닐, 예컨대 2-클로로에톡시카르보닐, 2-클로로에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐 등; 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기, 예컨대 벤질알콕시카르보닐, p-메틸벤질알콕시카르보닐, p-메톡시벤질알콕시카르보닐, p-니트로벤질알콕시카르보닐, 2,4-디니트로벤질알콕시카르보닐, 3,5-디메틸벤질알콕시카르보닐, p-클로로벤질알콕시카르보닐, p-브로모벤질알콕시카르보닐, 플루오레닐메틸알콕시카르보닐 등; 및 임의로 치환된 아릴옥

시카르보닐 기, 예컨대 페녹시카르보닐, p-니트로페녹시카르보닐, o-니트로페녹시카르보닐, 2,4-디니트로페녹시카르보닐, p-메틸-페녹시카르보닐, m-메틸페녹시카르보닐, o-브로모페녹시카르보닐, 3,5-디메틸페녹시카르보닐, p-클로로페녹시카르보닐, 2-클로로-4-니트로페녹시-카르보닐 등); 치환된 알킬, 아릴, 및 알크아릴 에테르 (예를 들어, 트리틸; 메틸티오메틸; 메톡시메틸; 벤질옥시메틸; 실록시메틸; 2,2,2-트리클로로에톡시메틸; 테트라히드로피라닐; 테트라히드로푸라닐; 에톡시에틸; 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에틸; 2-트리메틸실릴에틸; t-부틸 에테르; p-클로로페닐, p-메톡시페닐, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질, 및 니트로벤질); 실릴 에테르 (예를 들어, 트리메틸실릴; 트리에틸실릴; 트리이소프로필실릴; 디메틸이소프로필실릴; t-부틸디메틸실릴; t-부틸디페닐실릴; 트리벤질실릴; 트리페닐실릴; 및 디페닐메틸실릴); 카르보네이트 (예를 들어, 메틸, 메톡시메틸, 9-플루오레닐메틸; 에틸; 2,2,2-트리클로로에틸; 2-(트리메틸실릴)에틸; 비닐, 알릴, 니트로페닐; 벤질; 메톡시벤질; 3,4-디메톡시벤질; 및 니트로벤질); 카르보닐-보호기 (예를 들어, 아세탈 및 케탈 기, 예컨대 디메틸 아세탈, 1,3-디옥솔란 등; 아실랄 기; 및 디티안 기, 예컨대 1,3-디티안, 1,3-디티올란 등); 카르복실산-보호기 (예를 들어, 에스테르 기, 예컨대 메틸 에스테르, 벤질 에스테르, t-부틸 에스테르, 오르토에스테르 등; 및 옥사졸린 기를 포함한다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O를 나타낸다.

[0116] 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 각각의 단량체 단위가 $-OCH_2CH_2-$ 로 이루어진 1개 이상의 단량체 단위로 구성된 알콕시쇄를 나타낸다. 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 또한 때때로 폴리에틸렌 옥사이드 (PEO) 또는 폴리옥시에틸렌 (POE)으로 지칭되고, 이들 용어는 본 발명의 목적을 위해 상호교환가능한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 구조 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}O-$ 를 가질 수 있고, 여기서 $s1$ 은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 $s2$ 및 $s3$ 은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이다. 폴리에틸렌 글리콜은 또한 $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}-$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것으로 간주될 수 있고, 여기서 $s1$ 은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 $s2$ 및 $s3$ 은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6, 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1} 은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0117] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 화합물이 보유할 수 있는 모든 가능한 상이한 이성질체뿐만 아니라 입체형태적 형태 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 기본 분자 구조의 모든 가능한 입체화학적 및 입체형태적 이성질체 형태, 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및/또는 이형태체를 지칭한다. 본 발명의 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 후자 모두는 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0118] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.

[0119] 본원에 사용된 용어 "티올"은 $-SH$ 기를 나타낸다.

[0120] 정의

[0121] 본원에 사용된 용어 "조합하여 투여된" 또는 "조합 투여"는 2종 이상의 작용제가 대상체에게 동시에, 또는 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 중첩이 존재할 수 있도록 하는 간격 내에 투여되는 것을 의미한다. 일부 실시양태에서, 이들은 서로 90일 내에 (예를 들어, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에), 28일 내에 (예를 들어, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1일 내에, 24시간 (예를 들어, 12, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1시간) 내에, 또는 약 60, 30, 15, 10, 5, 또는 1분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 작용제의 투여는 조합 (예를 들어, 상승작용적) 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접하여 이격된다.

[0122] 본원에 사용된 "항체"는 그의 아미노산 서열이 지정된 항원에 특이적으로 결합하는 이뮤노글로불린 및 그의 단편을 포함하는 것인 폴리펩티드, 또는 그의 단편을 지칭한다. 본 발명에 따른 항체는 임의의 유형 (예를 들어, IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM) 또는 하위유형 (예를 들어, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, 또는 IgG4)의 것일 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 항체의 특징적인 서열 또는 부분이 항체의 1개 이상의 영역 (예를 들어, 가변 영역, 초가변 영역, 불변 영역, 중쇄, 경쇄, 및 그의 조합)에서 발견되는 아미노산을 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 항체의 특징적인 서열 또는 부분이 1개 이상의 폴리펩티드쇄를 포함할 수 있고, 동일한 폴리펩티드쇄 또는 상이한 폴리펩티드쇄에서 발견되는 서열

요소를 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다.

- [0123] 본원에 사용된 "항원-결합 단편"은 모 항체의 결합 특징을 보유하는 항체의 부분을 지칭한다.
- [0124] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 용어 "이관능성 킬레이트" 또는 "이관능성 접합체"는 킬레이트화 기 또는 그의 금속 착물, 링커 기, 및 치료 모이어티, 표적화 모이어티, 또는 가교기를 함유하는 화합물을 지칭한다.
- [0125] 용어 "암"은 악성 신생물성 세포의 증식에 의해 유발되는 임의의 암, 예컨대 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병 및 림프종을 지칭한다. "고형 종양 암"은 조직의 비정상적 덩어리를 포함하는 암, 예를 들어, 육종, 암종 및 림프종이다. 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "혈액암" 또는 "액상 암"은 체액에 존재하는 암, 예를 들어, 림프종 및 백혈병이다.
- [0126] 본원에 사용된 용어 "킬레이트"는 2개 이상의 지점에서 중심 금속 또는 방사성금속 원자에 결합될 수 있는 유기 화합물 또는 그의 부분을 지칭한다.
- [0127] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 킬레이트화 기 또는 그의 금속 착물, 링커 기를 함유하고, 치료 모이어티, 표적화 모이어티, 또는 가교기를 임의로 함유하는 분자를 지칭한다.
- [0128] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도식된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체, 및 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0129] 본원에 기재된 화합물은 비대칭 (예를 들어, 1개 이상의 입체중심을 가짐)일 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 제조된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성질체가 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 개시내용에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되고 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.
- [0130] 본 개시내용의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 단일 결합의 인접한 이중 결합과의 스와핑 및 양성자의 병행 이동으로부터 생성된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락탐 쌍, 아마이드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로 시클릭계의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태, 예컨대, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성질체 형태는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 평형 상태 또는 입체적으로 고정될 수 있다.
- [0131] 본 명세서의 다양한 곳에서, 본 개시내용의 화합물의 치환기는 군으로 또는 범위로 개시된다. 구체적으로, 본 개시내용은 이러한 군 및 범위의 구성원 각각 및 그의 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 본원에서 형태 "임의로 치환된 X" (예를 들어, 임의로 치환된 알킬)의 어구는 "X, 여기서 X는 임의로 치환됨" (예를 들어, "알킬, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환됨")과 동등한 것으로 의도된다. 이는 특징부 "X" (예를 들어, 알킬) 그 자체가 임의적이라는 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0132] 본원에 사용된 "검출제"는 항원을 함유하는 세포의 위치를 찾아냄으로써 질환을 진단하는 데 유용한 분자 또는 원자를 지칭한다. 검출제를 사용하여 폴리펩티드를 표지하는 다양한 방법이 관련 기술분야에 공지되어 있다. 검출제의 예는 방사성동위원소 및 방사성핵종, 염료 (예컨대 비오틴-스트렙타비딘 복합체를 가짐), 조영제, 발광 작용제 (예를 들어, FITC, 로다민, 란타나이드 인광체, 시아닌, 및 근적외선 염료), 및 자성 작용제, 예컨대 가돌리늄 킬레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0133] 본원에 사용된 용어 "방사성핵종"은 방사성 붕괴를 겪을 수 있는 원자 (예를 들어, ³H, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸F, ³⁵S, ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, ²²⁹Th, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ^{117m}Sn, ²⁰¹Tl)를 지칭한다. 용어 방사성 핵종, 방사성동위원소 또는

방사성 동위원소가 또한 방사성핵종을 기재하기 위해 사용될 수 있다. 방사성핵종은 상기 기재된 바와 같은 검출체로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 알파-방출 방사성핵종일 수 있다.

- [0134] 본원에 사용된 용어 작용제 (예를 들어, 상기 접합체 중 임의의 것)의 "유효량"은 유의하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 가져오기에 충분한 양이고, 이에 따라, "유효량"은 적용되는 문맥에 따라 달라진다.
- [0135] 본원에 사용된 용어 "면역접합체"는 표적화 모이어티, 예컨대 항체, 나노바디, 아피바디, 또는 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터의 컨센서스 서열을 포함하는 접합체를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 면역접합체는 표적화 모이어티당 평균 적어도 0.10개 접합체 (예를 들어, 표적화 모이어티당 평균 적어도 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 2, 4, 5, 또는 8개 접합체)를 포함한다.
- [0136] 본원에 사용된 용어 "방사성접합체"는 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 예컨대 본원에 기재된 방사성동위원소 또는 방사성핵종 중 임의의 것을 포함하는 임의의 접합체를 지칭한다.
- [0137] 본원에 사용된 용어 "방사성면역접합체"는 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 예컨대 본원에 기재된 방사성동위원소 또는 방사성핵종 중 임의의 것을 포함하는 임의의 면역접합체를 지칭한다.
- [0138] 본원에 사용된 용어 "방사선면역요법"은 치료 효과를 생성하기 위해 방사성면역접합체를 사용하는 방법을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 방사선면역요법은 그를 필요로 하는 대상체에게 방사성면역접합체를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 방사성면역접합체의 투여는 대상체에서 치료 효과를 생성한다. 일부 실시양태에서, 방사선면역요법은 세포에 방사성면역접합체를 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 여기서 방사성면역접합체의 투여는 세포를 사멸시킨다. 여기서 방사선면역요법은 세포의 선택적 사멸을 수반하고, 일부 실시양태에서 세포는 암을 갖는 대상체에서의 암 세포이다.
- [0139] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 포유동물에서 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매된다. 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 경구 투여 용으로 (예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 껌, 또는 시럽); 국소 투여용으로 (예를 들어, 크림, 겔, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여용으로 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매 시스템 중에서); 또는 본원에 기재된 임의의 다른 제제로 제제화될 수 있다.
- [0140] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 환자에서 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물 이외의 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 부형제는 예를 들어, 부착방지제, 향산화제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 에몰리언트, 유화제, 충전제 (회석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 방사선보호제, 흡수제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제, 또는 수화된 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 아스코르브산, 히스티딘, 포스페이트 완충제, 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C, 및 크실리톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0141] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 또는 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 본원에 기재된 화합물의 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 및 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조될 수 있거나 또는 개별적으로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0142] 본 발명의 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있도록 이온화성 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 포함하는 산 부가염일 수 있거나, 또는 본 발명의 화합물의 산성 형태의 경우에 염은 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 빈번하게, 화합물은 제약상 허용되는 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 제약상 허용되는 염으로서 제조되거나 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 산 및 염기는 관련 기술분야에 널

리 공지되어 있으며, 예컨대 산 부가염을 형성하기 위한 염산, 황산, 브로민화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산 또는 타르타르산, 및 염기성 염을 형성하기 위한 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카페인, 다양한 아민이다. 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 확립되어 있다.

[0143] 대표적인 산 부가염은 특히 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은, 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온, 예컨대, 비제한적으로 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 및 에틸아민을 포함한다.

[0144] 본원에 사용된 용어 "치료 모이어티"는 치료 이익을 부여하는 임의의 분자 또는 분자의 임의의 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료 모이어티는 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어, 항체, 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 치료 모이어티는 소분자이다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "표적화 모이어티"는 주어진 표적에 결합하는 임의의 분자 또는 분자의 임의의 부분을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티는 단백질 또는 폴리펩티드 예컨대 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 나노바디, 아피바디, 또는 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터의 컨센서스 서열이다.

[0146] 본원에 사용된 용어 "가교기"는 공유 결합에 의해 2개 이상의 분자를 연결시킬 수 있는 임의의 반응성 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 가교기는 아미노-반응성 또는 티올-반응성 가교기이다. 일부 실시양태에서, 아미노-반응성 또는 티올-반응성 가교기는 활성화된 에스테르 예컨대 히드록시숙신이미드 에스테르, 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 에스테르, 4-니트로페놀 에스테르 또는 이미데이트, 무수물, 티올, 디술퍼드, 말레이미드, 아지드, 알킨, 스트레인드 알킨, 스트레인드 알켄, 할로젠, 술포네이트, 할로아세틸, 아민, 히드라지드, 디아지린, 포스핀, 테트라진, 이소티오시아네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가교기는 글리신-글리신-글리신 및/또는 류신-프롤린-(임의의 아미노산)-트레오닌-글리신일 수 있으며, 이들은 소르타제-매개 커플링 반응을 사용하여 표적화제를 링커와 커플링시키기 위한 인식 서열이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 실시에서의 가교기의 사용이 본원에 개시된 특정 구축물에 제한되지 않으며, 오히려 다른 공지된 가교기를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "폴리펩티드"는 펩티드 결합에 의해 서로 부착된 적어도 2개의 아미노산의 스트링을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 적어도 3-5개의 아미노산을 포함할 수 있으며, 이들 각각은 적어도 1개의 펩티드 결합에 의해 다른 것들에 부착된다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 폴리펩티드가 1개 이상의 "비-천연" 아미노산 또는 그 외에 폴리펩티드 쇠 내로 통합시킬 수 있는 다른 물질을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 폴리펩티드는 글리코실화될 수 있고, 예를 들어, 폴리펩티드는 1개 이상의 공유 연결된 당 모이어티를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 단일 "폴리펩티드" (예를 들어, 항체 폴리펩티드)는 2개 이상의 개별 폴리펩티드 쇠를 포함할 수 있으며, 이는 일부 경우에 예를 들어 1개 이상의 디술퍼드 결합 또는 다른 수단에 의해 서로 연결될 수 있다.

[0148] "대상체"는 인간 또는 비-인간 동물 (예를 들어, 포유동물)을 의미한다.

[0149] "실질적 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은 각각 참조 서열과 동일한 폴리펩티드 서열을 갖거나, 또는 2개의 서열을 최적으로 정렬한 경우에 각각 참조 서열 내의 상응하는 위치에서 동일한 아미노산 잔기를 명시된 백분율로 갖는 폴리펩티드 서열을 의미한다. 예를 들어, 참조 서열과 "실질적으로 동일한" 아미노산 서열은 참조 아미노산 서열과 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 갖는다. 폴리펩티드의 경우에, 비교 서열의 길이는 일반적으로 적어도 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 50, 75, 90, 100, 150, 200, 250, 300, 또는 350개의 인접 아미노산 (예를 들어, 전장 아미노산 서열)일 것이다. 서열 동일성은 디폴트 설정된 서열 분석 소프트웨어 (예를 들어, 53705 위스콘신 주 매디슨 유니버시티 애비뉴 1710 위스콘신 대학교 바이오테크놀로지 센터 제네틱스 컴퓨터 그룹의 서열 분석

소프트웨어 패키지)를 사용하여 측정될 수 있다. 이러한 소프트웨어는 다양한 치환, 결실 및 다른 변형에 상동성 정도를 할당함으로써 유사한 서열을 매칭시킬 수 있다.

[0150] 본원에서 사용되고, 관련 기술분야에서 널리 이해되는 바와 같이, 상태를 "치료하다" 또는 상태의 "치료" (예를 들어, 본원에 기재된 상태 예컨대 암)는 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 결과는 1종 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 호전; 질환, 장애, 또는 상태의 정도의 감소; 질환, 장애, 또는 상태의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태; 질환, 장애, 또는 상태의 확산을 방지하는 것; 질환, 장애, 또는 상태의 진행을 지연시키거나 늦추는 것; 질환, 장애, 또는 상태의 호전 또는 완화; 및 검출가능하거나 검출가능하지 않은 차도 (부분 또는 전체)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 질환, 장애, 또는 상태를 "완화시키는 것"은 치료 부재 하의 정도 또는 시간 경과와 비교하여 질환, 장애, 또는 상태의 정도 및/또는 목적하지 않은 임상 징후가 감소되고/거나 진행의 시간 경과가 늦춰지거나 연장된다는 것을 의미한다.

도면의 간단한 설명

[0151] 도 1은 킬레이트, 링커 및 가교기를 포함하는 접합체 (상부) 및 킬레이트, 링커 및 표적화 모이어티를 포함하는 접합체 (하부)의 일반 구조를 도시하는 개략도이다.

도 2는 이관능성 킬레이트, 4-{{11-옥소-11-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)운데실}카르바모일}-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 B)의 합성을 도시하는 개략도이다. 화합물 B의 합성은 실시예 3에 기재된다.

도 3은 이관능성 킬레이트 4-{{2-(2-(2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시}에톡시)에틸}카르바모일)-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 C)의 합성을 도시하는 개략도이다. 화합물 C의 합성은 실시예 4에 기재된다.

도 4는 CPM (용해물)/CPM (유출+재사용+용해물)으로서 결정된 3종의 이관능성 킬레이트화된 항체 (화합물 A, 화합물 B, 및 화합물 C)의 퍼센트 잔류를 도시하는 그래프이다. 사용된 잔류 검정은 실시예 6에 상세하게 기재된다.

도 5는 [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R과 비교하여 비-표적화된 인간 IgG 항체 접합체 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R, 및 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R의 대사 배설 프로파일을 도시하는 일련의 그래프이며, 그의 방법 및 결과는 실시예 9에 상세하게 기재된다.

도 6. CD-1 누드 마우스에서의 종 방사능의 혈액 약동학. 결과 및 방법은 실시예 9에 기재된다.

도 7. [²²⁵Ac]-HuMIGF-1R 화합물 (200 nCi 용량)의 치료 효능. 결과 및 방법은 실시예 10에 기재된다.

도 8은 [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGG와 비교하여 비-표적화된 인간 IgG 항체 접합체 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGG, 및 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGG의 대사 배설 프로파일을 도시하는 일련의 그래프이며, 그의 방법 및 결과는 실시예 14에 상세하게 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0152] 방사성표지된 표적화 모이어티 (방사성면역접합체로도 공지됨)는 관심 세포를 손상시키고 사멸시키는 방사성 페이로드를 전달하기 위해 질환 상태에서 상향조절되는 단백질 또는 수용체를 표적화하도록 설계된다 (방사선면역요법). 방사성 붕괴를 통해 이러한 페이로드를 전달하는 과정은 알파, 베타 또는 감마 입자, 또는 오거 전자를 생산하며 이는 DNA에 대한 직접적 효과 (예컨대 단일 또는 이중 가닥 DNA 파괴) 또는 간접적 효과 예컨대 방사선 자 또는 혼선 효과를 유발할 수 있다.

[0153] 방사성면역접합체는 전형적으로 생물학적 표적화 모이어티 (예를 들어, IGF-1R에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편), 방사성동위원소, 및 그 둘을 연결하는 분자를 함유한다. 이관능성 킬레이트가 표적 친화도를 유지하면서 구조적 변경이 최소가 되도록 생물학적 표적화 모이어티에 부가된 경우에 접합체가 형성된다. 방사성표지되면, 최종 방사성면역접합체가 형성된다.

- [0154] 이관능성 킬레이트는 구조적으로 킬레이트, 링커 및 가교기를 함유한다 (도 1). 새로운 이관능성 킬레이트를 개발하는 경우에, 분자의 킬레이트화 부분 주위에 대부분의 노력이 집중된다. 이관능성 킬레이트의 여러 예는 표적화된 모이어티에 접합된 다양한 시클릭 및 비-시클릭 구조로 기재되었다. [Bioconjugate Chem. 2000, 11, 510-519, Bioconjugate Chem.2012, 23, 1029-1039, Mol Imaging Biol (2011) 13:215-221, Bioconjugate Chem.2002, 13, 110-115]
- [0155] 안전하고 효과적인 방사성면역접합체를 개발하는 주요 인자 중 하나는 정상 조직에서 오프-타겟 독성을 최소화 하면서 효능을 최대화하는 것이다. 이러한 언급은 새로운 약물을 개발하는 코어 테넌트 중 하나이지만, 방사성면역치료제에의 적용은 새로운 과제를 제시한다. 방사성면역접합체는 치료 효능을 갖기 위해 치료 항체에서 필요한 것처럼 수용체를 차단하거나, 또는 항체 약물 접합체에서 요구되는 것처럼 세포내에서 세포독성 페이로드를 방출시킬 필요가 없다. 그러나, 독성 입자의 방출은 1차 (방사성) 붕괴의 결과로서 발생하고 투여 후에 신체 내부의 임의의 곳에서 무작위로 발생할 수 있는 사건이다. 방출이 발생하면, 오프-타겟 독성의 잠재력을 야기하는 방출의 범위 내에서 주위 세포에 손상이 발생할 수 있다. 따라서, 정상 조직에 대한 이러한 방출의 노출을 제한하는 것이 새로운 약물을 개발하기 위한 열쇠이다.
- [0156] 오프-타겟 노출을 감소시키기 위한 하나의 잠재적 방법은 신체로부터 (예를 들어, 신체 내의 정상 조직으로부터) 보다 효과적으로 방사능을 제거하는 것이다. 가장 명백한 메카니즘은 생물학적 표적화제의 클리어런스를 증가시키는 것이다. 이러한 접근법은 또한 생물학적 표적화제에 대해서는 잘 기재되지 않는 주제인 생물학적 표적화제의 반감기를 단축시키는 방식을 확인하는 것을 필요로 할 가능성이 있다. 메카니즘과 상관없이, 약물 클리어런스를 증가시키는 것은 또한, 약물을 신체로부터 보다 신속하게 제거하는 것이 작용 부위에서의 유효 농도를 낮출 것이고, 그에 따라 보다 높은 총 용량을 필요로 할 것이고 정상 조직에 대한 총 방사능 용량을 감소시키는 목적하는 결과를 달성하지 않을 것이라는 점에서 약역학/효능에 부정적인 영향을 미칠 것이다.
- [0157] 방사성 모이어티를 함유하는 분자의 부분의 대사를 가속하는 데 다른 노력이 집중되어 왔다. 이를 위해, "절단 가능한 링커"로 지칭되는 것을 사용하여 생물학적 표적화제로부터 방사능을 절단하는 속도를 증가시키는 데 어느 정도의 노력이 가해졌다. 그러나, 절단가능한 링커는 방사성면역접합체와 관련된 경우에는 상이한 의미로 사용되었다. 코넬리센(Cornelissen) 등은 이관능성 접합체를 환원된 시스테인을 통해 생물학적 표적화제에 부착시키는 것으로 절단가능한 링커를 기재하였으며, 다른 사람들은 방출을 위해 방사성면역접합체와 절단제/효소의 공-투여를 필요로 하는 효소-절단가능한 시스템의 사용을 기재하였다 [Mol Cancer Ther; 12(11) November 2013, Methods in Molecular Biology, 2009, 539, 191-211, Bioconjugate chemistry, Volume 14, Issue 5, p.927-33 (2003)]. 이들 방법은 시스테인 연결의 경우에 생물학적 표적화 모이어티의 성질을 바꾸거나, 또는 제공된 인용의 경우에 2종의 작용제의 투여를 필요로 하므로 약물 개발 관점 (효소 절단가능한 시스템)에서 실용적이지 않다.
- [0158] 본원에 기재된 실시양태의 초점은 이관능성 킬레이트의 링커 영역에 변형을 가함으로써 방사성면역접합체의 이화작용 및/또는 대사 후에 신체로부터 방사능을 보다 효과적으로 제거하는 데 맞추어 진다.
- [0159] 이는 특히 방사성면역접합체에 적용되는 경우에 링커의 생체내 영향을 기재하는 정보가 거의 존재하지 않는 것으로 보이기 때문에 신규한 접근법이다. 하나의 잠재적 이유는 방사성면역접합체의 이화작용/대사 후에, 방사성표지된 접합체가 신속 전신 제거를 겪을 것으로 예상될 것이라는 점이다. 상기 추정은 이관능성 킬레이트가 단독으로 투여된 경우에; 그러한 동일한 이관능성 킬레이트를 갖는 방사성면역접합체보다 혈류에서 더 빠르게 제거됨에 따라 경험적으로 진전되었다. 이들 데이터에 기초하여, 방사성면역접합체의 이화작용/대사 후에, 이관능성 킬레이트를 함유하는 대사물이 또한 신속하게 제거될 것으로 예상될 것이다.
- [0160] 그러나, 방사성표지된 접합체를 함유하는 대사물의 신속 클리어런스가 반드시 생체내에서 발생하지는 않는다. 하기 기재된 결과에 기초하여, 이관능성 킬레이트의 링커 영역은 방사성면역접합체의 전반적인 시험관내 특성 또는 생체내 약동학 및 약역학에 유해한 영향을 미치지 않으면서 방사성접합체의 이화작용 후에 신체로부터 방사능을 제거하는 데 직접적으로 영향을 미칠 수 있다. 상업적으로 입수가 가능한 특정 이관능성 킬레이트가 본원에 기재된 실시양태와 비교하여 신체로부터 총 방사능을 보다 느린 속도 및 보다 낮은 정도로 제거한다는 것을 입증하는 데이터가 하기에 제공된다.
- [0161] 실시예에 기재된 실시양태의 배설 프로파일은 예상외의 발견을 나타낸다. 이전에 보고된 바와 같이 (Quadri and Vriesendorp [Q. J. Nucl. Med. 1998, 42, 250-261]), 이관능성 킬레이트의 링커 영역에 대한 단순한 변형은 그의 소수성에 상관없이 방사능의 소변 배설에 영향을 미치지 않았다. 하기 제공된 결과는 소수성 및 친수성 링커 둘 다 배설 패턴에 영향을 미칠 수 있다는 것을 명확하게 나타낸다. 또한, 하기 실시예는 간담도 클

리어런스가 또한 배설에서 역할을 한다는 것을 입증한다.

[0162] 따라서, 본원에 기재된 실시양태를 통해, 생물학적 표적화 모이어티 또는 치료제에 부착된 경우에, 공개 도메인 내의 유사한 이관능성 킬레이트와 비교하여 무손상 분자의 약동학을 유지하면서 이화/대사 산물의 배설 정도를 증가시킴으로써 총 신체 방사능의 감소를 달성하는 이관능성 킬레이트가 확인되었다. 이러한 총 신체 방사능의 감소는 이화/대사 부산물의 클리어런스로 인한 것으로 결정되었고, 다른 시험관내 및 생체내 특성 예컨대 특이성 (시험관내 결합)의 정도, 세포 체류, 및 생체내 종양 흡수에 영향을 미치지 않는다. 전체가 취해진 경우에, 이들 실시양태는 온-타겟 활성을 유지하면서 방사능의 신체 부담을 감소시킴으로써 방사성면역접합체의 목적하는 특성을 달성한다.

[0163] 치료 모이어티 및 표적화 모이어티

[0164] 치료 또는 표적화 모이어티는 치료 이익을 부여하는 임의의 분자 또는 분자의 임의의 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 모이어티는 단백질 또는 폴리펩티드, 예를 들어, 항체, 그의 항원 결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 치료 모이어티는 소분자이다. 표적화 모이어티는 주어진 표적에 결합하는 임의의 분자 또는 분자의 임의의 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티는 단백질 또는 폴리펩티드 예컨대 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 나노바디, 아피바디, 및 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터 컨센서스 서열 (예를 들어, 센터린 또는 애드넥틴)이다.

[0165] 폴리펩티드

[0166] 폴리펩티드는 예를 들어 다양한 혈액 작용제 (예를 들어, 에리트로포이에틴, 혈액-응고 인자 등 포함), 인터페론, 콜로니 자극 인자, 항체, 효소 및 호르몬 중 임의의 것을 포함한다. 특정한 폴리펩티드의 정체는 본 개시 내용을 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 임의의 관심 폴리펩티드가 본 방법에서의 폴리펩티드일 수 있다.

[0167] 본원에 기재된 참조 폴리펩티드는 관심 표적에 결합하는 (예를 들어, 항원에 결합하는) 표적-결합 도메인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드, 예컨대 항체는 막횡단 폴리펩티드 (예를 들어, 수용체) 또는 리간드 (예를 들어, 성장 인자)에 결합할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩티드 (예를 들어, 항체)에 대한 예시적인 분자 표적 (예를 들어, 항원)은 CD 단백질 예컨대 CD2, CD3, CD4, CD8, CD11, CD19, CD20, CD22, CD25, CD33, CD34, CD40, CD52; ErbB 수용체 패밀리의 구성원 예컨대 EGF 수용체 (EGFR, HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) 또는 HER4 (ErbB4) 수용체; 대식세포 수용체 예컨대 CRIg; 종양 괴사 인자 예컨대 TNF α 또는 TRAIL/Apo-2; 세포 부착 분자 예컨대 LFA-1, Mac1, p150,95, VLA-4, ICAM-1, VCAM 및 α v β 3 인테그린 (그의 α 또는 β 서브유닛 포함) (예를 들어, 항-CD11a, 항-CD18 또는 항-CD11b 항체); 성장 인자 및 수용체 예컨대 EGF, FGFR (예를 들어, FGFR3) 및 VEGF; IgE; 시토키인 예컨대 IL1; 시토키인 수용체 예컨대 IL2 수용체; 혈액형 항원; f1k2/f1t3 수용체; 비만 (OB) 수용체; mpl 수용체; CTLA-4; 단백질 C; 뉴트로필린; 에프린 및 수용체; 네트린 및 수용체; 슬릿 및 수용체; 케모카인 및 케모카인 수용체 예컨대 CCL5, CCR4, CCR5; 아밀로이드 베타; 보체 인자, 예컨대 보체 인자 D; 지단백질, 예컨대 산화 LDL (oxLDL); 림프독소, 예컨대 림프독소 알파 (LTa)를 포함한다. 다른 분자 표적은 트윅(Tweak), B7RP-1, 전구단백질 컨버타제 서브틸리신/켄신 유형 9 (PCSK9), 스클레로스틴, c-kit, Tie-2, c-fms, 및 항-M1을 포함한다.

[0168] 항체

[0169] IgG 항체는 디설피드 결합에 의해 함께 연결된 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드 및 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드로 이루어진다. 각각의 쇠의 아미노 말단에 위치한 제1 도메인은 아미노산 서열이 가변되어 각각의 개별 항체에서 발견되는 항체 결합 특이성을 제공한다. 이들은 가변 중쇄 (VH) 및 가변 경쇄 (VL) 영역으로 알려져 있다. 각각의 쇠의 다른 도메인은 아미노산 서열이 비교적 불변이고 불변 중쇄 (CH) 및 불변 경쇄 (CL) 영역으로 알려져 있다. IgG 항체의 경우, 경쇄는 1개의 가변 영역 (VL) 및 1개의 불변 영역 (CL)을 포함한다. IgG 중쇄는 가변 영역 (VH), 제1 불변 영역 (CH1), 힌지 영역, 제2 불변 영역 (CH2), 및 제3 불변 영역 (CH3)을 포함한다. IgE 및 IgM 항체에서, 중쇄는 추가의 불변 영역 (CH4)을 포함한다.

[0170] 본원에 기재된 항체는 예를 들어, 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 다중특이적 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 낙타류 항체, 키메라 항체, 단일-쇄 Fv (scFv), 디설피드-연결된 Fv (sdFv), 및 항-이디오타입 (항-Id) 항체, 및 상기 중 임의의 것의 항원 결합 단편을 포함할 수 있다. 항체는 임의의 유형 (예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 부류 (예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위부류의 것일 수 있다.

[0171] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상

의 단편을 지칭한다. 용어 항체의 "항원 결합 단편" 내에 포괄되는 결합 단편의 예는 Fab 단편, F(ab')₂ 단편, Fd 단편, Fv 단편, scFv 단편, dAb 단편 (Ward et al., (1989) Nature 341:544-546), 및 단리된 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 수득될 수 있고, 단편은 무손상 항체에서와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0172] 본원에 기재된 항체 또는 단편은 항체의 합성에 대해 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 의해 생산될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed. 1988); Brinkman et al., 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50]; WO 92/22324; WO 98/46645 참조). 키메라 항체는 예를 들어 문헌 [Morrison, 1985, Science 229:1202]에 기재된 방법을 사용하여, 및 인간화 항체는 예를 들어 미국 특허 번호 6,180,370에 기재된 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0173] 본원에 기재된 추가의 항체는 예를 들어 문헌 [Segal et al., J. Immunol. Methods 248:1-6 (2001); 및 Tutt et al., J. Immunol. 147: 60 (1991)]에 기재된 바와 같은 이중특이적 항체 및 다가 항체이다.

[0174] 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-1R) 항체

[0175] 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체는 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-1) 및 2 (IGF-2)에 의해 활성화된 인간 세포의 표면 상에서 발견되는 막형단 단백질이다. 본 발명의 방사성면역접합체는 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 (IGF-1R)를 포함할 수 있다. 전형적인 종양유전자가 아니지만, IGF-1R은 암의 개시 및 진행을 촉진하여 유사분열 촉진 형질전환 및 형질전환된 표현형의 유지에서 결정적인 역할을 한다. IGF-1R은 유방암, 폐암 (예를 들어, 비소세포 폐암), 간암, 전립선암, 췌장암, 난소암, 결장암, 흑색종, 부신피질 암종, 및 다양한 유형의 육종을 포함한 다수의 흔한 암의 발생과 연관되었다. IGF-1R 신호전달은 종양 세포 증식 및 대사를 자극하고, 혈관신생을 지원하고, 아포토시스로부터의 보호를 부여한다. 이는 전이 인자 (예를 들어, HIF-1 의존성 저산소증 신호전달), 고정 비의존성 성장, 뿐만 아니라 혈관외유출 후 종양 전이의 성장 및 생존에 영향을 미친다. IGF-1R은 또한 치료 저항성 암 줄기 세포 집단의 발생, 유지 및 풍부화에 연루되었다.

[0176] 암에서 IGF-1R의 역할을 연루시키는 풍부한 데이터에도 불구하고, IGF-1R을 표적화하는 치료제는 아직 질환에 대한 유의한 영향을 입증하여야 한다. IGF-1/IR 신호전달 경로의 환자 확인, 복잡성 및 상호의존성, 및 다른 성장 호르몬 보상 메커니즘의 개발에 대한 적절한 바이오마커를 확인하지 못하는 것을 포함한 효능의 이러한 결여에 대해 많은 의견이 존재해 왔다 [Beckwith and Yee, Mol Endocrinol, November 2015, 29(11):1549-1557]. 그러나, 방사선면역요법은 암 세포 내부에 표적화된 방사성동위원소를 전달하기 위해 항체 촉발된 내재화 및 리소솜 분해를 겪는 IGF-1R의 능력을 이용함으로써 IGF-1 수용체를 과다발현하는 암을 치료하기 위한 실행가능한 메커니즘을 제공할 수 있다. IGF-1R 표적화된 방사성면역접합체의 내재화 및 리소솜 분해는 암 세포 내부에 전달된 방사성동위원소의 체류 시간을 연장시킴으로써 세포 사멸 방출이 발생할 잠재력을 최대화한다. 붕괴 해당 4개의 알파 입자를 생성하는 악티늄-225의 경우에, 세포 사멸은 세포당 전달된 방사성핵종의 최소 1개의 원자에 의해 달성될 수 있다 [Sgouros, et al. J Nucl Med. 2010, 51:311-2]. 알파 입자에 의한 직접적인 DNA 영향 및 파괴로 인한 세포 사멸은 표적화된 세포에서 또는 주어진 알파 입자 붕괴에 대한 2 또는 3개의 비-표적화된 세포의 반경에서 발생할 수 있다. 매우 높은 잠재적 항종양 효력을 가지는 것 이외에, IGF-1R 표적화된 방사성면역접합체는 이들이 치료 항체에서 필요한 것처럼 종양성 과정을 억제하기 위해 수용체에 대한 리간드 결합을 차단하는 것에 의존하지 않기 때문에 기계론적 저항성을 생성하지 않을 수 있다.

[0177] 여러 IGF-1R 항체가 다양한 유형의 암의 치료를 위해 개발 및 조사되었으며, 이는 피기투무맵, 식수투무맵, 가니투맵, AVE1642 (인간화 EM164 및 huEM164로도 알려짐), BIIB002, 로바투무맵 및 테프로투무맵을 포함한다. IGF-1R에 결합한 후, 이들 항체는 세포 내로 내재화되고 리소솜 효소에 의해 분해된다. 종양 세포 상의 과다발현 및 내재화의 조합은 정상 조직의 독성제에 대한 노출을 제한하면서 종양 부위에 직접적으로 검출제를 전달할 가능성을 제공한다.

[0178] AVE1642의 경쇄 가변 영역의 CDR은 하기 서열을 갖는다:

SEQ ID NO: 1 (CDR-L1) RSSQSIVHSNVNTYLE

SEQ ID NO: 2 (CDR-L2) KVSNRFS

SEQ ID NO: 3 (CDR-L3) FQGSHVPPT

[0179]

- [0180] AVE1642의 경쇄 가변 영역은 하기 서열을 갖는다:
- SEQ ID NO: 4
 DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQSIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYKVSNR
 SGVPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPTFGGGTKLEIKRTVAAPSV
 FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
- [0181]
- [0182] AVE1642의 중쇄 가변 영역의 CDR은 하기 서열을 갖는다:
- SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) SYWMH
 SEQ ID NO: 6 (CDR-H2) GEINPSNGRTNY NQKFQG
 SEQ ID NO: 7 (CDR-H3) GRPDYYGSSKWY FDV
- [0183]
- [0184] AVE1642의 중쇄 가변 영역은 하기 서열을 갖는다:
- SEQ ID NO: 8
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGEINPSNGRTNY
 NQKFQGGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGSSKWYFDVWGQGT
 TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
- [0185]
- [0186] 나노바디
- [0187] 나노바디는 단일 단량체 가변 항체 도메인으로 이루어진 항체 단편이다. 나노바디는 또한 단일-도메인 항체로 지칭될 수 있다. 항체와 같이, 나노바디는 특이적 항원에 선택적으로 결합한다. 나노바디는 중쇄 가변 도메인 또는 경쇄 도메인일 수 있다. 나노바디는 자연적으로 발생할 수 있거나 또는 생물학적 조작의 산물일 수 있다. 나노바디는 부위-지정 돌연변이유발 또는 돌연변이유발 스크리닝 (예를 들어, 파지 디스플레이, 효모 디스플레이, 박테리아 디스플레이, mRNA 디스플레이, 리보솜 디스플레이)에 의해 생물학적으로 조작될 수 있다.
- [0188] 아피바디
- [0189] 아피바디는 특이적 항원에 결합하도록 조작된 폴리펩티드 또는 단백질이다. 이에 따라, 아피바디는 항체의 특정 기능을 모방하는 것으로 간주될 수 있다. 아피바디는 스타필로코쿠스 단백질 A의 이뮤노글로불린-결합 영역 내 B-도메인의 조작된 변이체일 수 있다. 아피바디는 Z-도메인의 조작된 변이체, Fab 영역에 대한 보다 낮은 친화도를 갖는 B-도메인일 수 있다. 아피바디는 부위-지정 돌연변이유발 또는 돌연변이유발 스크리닝 (예를 들어, 파지 디스플레이, 효모 디스플레이, 박테리아 디스플레이, mRNA 디스플레이, 리보솜 디스플레이)에 의해 생물학적으로 조작될 수 있다.
- [0190] 다양한 상이한 단백질 (예를 들어 인슐린, 피브리노겐, 트랜스페린, 종양 괴사 인자- α , IL-8, gp120, CD28, 인간 혈청 알부민, IgA, IgE, IgM, HER2 및 EGFR)에 대한 특이적 결합을 나타내는 아피바디 분자가 생성되었으며, 이는 μM 내지 pM 범위 내의 친화도 (K_d)를 입증한다.
- [0191] 피브로넥틴 유형 III 도메인
- [0192] 피브로넥틴 유형 III 도메인은 매우 다양한 세포의 단백질에서 발견되는 진화론적으로 보존된 단백질 도메인이다. 피브로넥틴 유형 III 도메인은 특이적 항원에 선택적으로 결합할 수 있는 분자를 생산하기 위한 분자 스캐폴드로서 사용되었다. 선택적-결합을 위해 조작된 피브로넥틴 유형 III 도메인 (FN3)의 변이체는 또한 모노바디로 지칭될 수 있다. FN3 도메인은 부위-지정 돌연변이유발 또는 돌연변이유발 스크리닝 (예를 들어, CIS-디스플레이, 파지 디스플레이, 효모 디스플레이, 박테리아 디스플레이, mRNA 디스플레이, 리보솜 디스플레이)에 의해 생물학적으로 조작될 수 있다.
- [0193] 변형된 폴리펩티드
- [0194] 본 발명의 폴리펩티드는 변형된 아미노산 서열을 가질 수 있다. 변형된 폴리펩티드는 상응하는 참조 폴리펩티드와 실질적으로 동일할 수 있다 (예를 들어, 변형된 폴리펩티드의 아미노산 서열은 참조 폴리펩티드의 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일성을 가질 수 있음). 특정 실시양태에서, 변형은 목적하는 생물학적 활성 (예를 들어, IGF-1R에 대한 결합)을 유의하게 파괴하지 않는다. 변형은 원래 폴리펩티드의 생물학적 활성을 감소시킬 수 있거나 (예를 들어, 적어도 5%, 10%, 20%, 25%, 35%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 또는 95%만큼), 영향을 미치지 않을 수 있거나, 또는 증

가시킬 수 있다 (예를 들어, 적어도 5%, 10%, 25%, 50%, 100%, 200%, 500%, 또는 1000%만큼). 변형된 폴리펩티드는 폴리펩티드의 특성, 예컨대 생체내 안정성, 생체이용률, 독성, 면역학적 활성, 면역학적 정체성, 및 접합 특성을 가질 수 있거나 또는 최적화시킬 수 있다.

[0195] 변형은 자연적 과정, 예컨대 번역후 프로세싱에 의한 것들, 또는 관련 기술분야에 공지된 화학적 변형 기술에 의한 것들을 포함한다. 변형은 폴리펩티드 백본, 아미노산 측쇄 및 아미노- 또는 카르복시-말단을 포함하여, 폴리펩티드의 임의의 곳에서 발생할 수 있다. 동일한 유형의 변형이 주어진 폴리펩티드 내의 여러 부위에서 동일 또는 다양한 정도로 존재할 수 있고, 폴리펩티드는 하나 초과 유형의 변형을 함유할 수 있다. 폴리펩티드는 유비퀴틴화의 결과로서 분지될 수 있고, 이들은 분지화를 수반하거나 수반하지 않으면서 시클릭될 수 있다. 시클릭, 분지형, 및 분지형 시클릭 폴리펩티드는 번역후의 자연적 과정으로부터 생성될 수 있거나, 또는 합성적으로 제조될 수 있다. 다른 변형은 PEG화, 아세틸화, 아실화, 아세토미도메틸 (Acm) 기의 부가, ADP-리보실화, 알킬화, 아미드화, 비오틴화, 카르바모일화, 카르복시에틸화, 에스테르화, 플라빈에의 공유 부착, 헴 모이어티에의 공유 부착, 뉴클레오티드 또는 뉴클레오티드 유도체의 공유 부착, 약물의 공유 부착, 마커 (예를 들어, 형광 또는 방사성)의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스파티딜이노시톨의 공유 부착, 가교, 고리화, 디설피드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교의 형성, 시스틴의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복시화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 히드록실화, 아이오딘화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 아미노산의 단백질로의 전달-RNA 매개 부가 예컨대 아르기닐화 및 유비퀴틴화를 포함한다.

[0196] 변형된 폴리펩티드는 또한 폴리펩티드 서열 (예를 들어, 이러한 변화가 폴리펩티드의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않는 곳)에서의 아미노산 삽입, 결실, 또는 치환 (보존적 또는 비-보존적 (예를 들어, D-아미노산, 테스아미노산))을 포함할 수 있다. 특히, 본 발명의 폴리펩티드 중 임의의 것의 아미노 또는 카르복시-말단에 대한 1개 이상의 시스테인 잔기의 부가는 예를 들어 디설피드 결합에 의한 이들 폴리펩티드의 접합을 용이하게 할 수 있다. 예를 들어, 폴리펩티드는 아미노-말단에 단일 시스테인 잔기 또는 카르복시-말단에 단일 시스테인 잔기를 포함하도록 변형될 수 있다. 아미노산 치환은 보존적 (즉, 여기서 잔기는 동일한 일반적 유형 또는 군의 또 다른 것에 의해 대체됨) 또는 비-보존적 (즉, 여기서 잔기는 또 다른 유형의 아미노산에 의해 대체됨)일 수 있다. 또한, 자연 발생 아미노산이 비-자연 발생 아미노산 (즉, 비-자연 발생 보존적 아미노산 치환 또는 비-자연 발생 비-보존적 아미노산 치환)을 대체할 수 있다.

[0197] 합성적으로 제조된 폴리펩티드는 DNA에 의해 자연적으로 코딩되지 않은 아미노산 (예를 들어, 비-자연 발생 또는 비천연 아미노산)의 치환을 포함할 수 있다. 비-자연 발생 아미노산의 예는 D-아미노산, N-보호된 아미노산, 시스테인의 황 원자에 부착된 아세틸아미노메틸 기를 갖는 아미노산, PEG화 아미노산, n이 2-6인 화학식 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ 의 오메가 아미노산, 중성 비극성 아미노산, 예컨대 사르코신, t-부틸 알라닌, t-부틸 글리신, N-메틸 이소류신 및 노르류신을 포함한다. 페닐글리신은 Trp, Tyr, 또는 Phe를 대체할 수 있고; 시트룰린 및 메티오닌 술폭시드는 중성 비극성이고, 시스테인은 산성이고, 오르니틴은 염기성이다. 프롤린은 히드록시프롤린으로 치환되고 입체형태를 부여하는 특성을 보유할 수 있다.

[0198] 유사체는 치환 돌연변이유발에 의해 생성되고 원래 폴리펩티드의 생물학적 활성을 보유할 수 있다. "보존적 치환"으로서 확인된 치환의 예는 표 1에 제시된다. 이러한 치환이 목적하지 않은 변화를 생성하는 경우, 표 1에서 "예시적인 치환"으로 표시되거나 또는 아미노산 부류와 관련하여 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다른 유형의 치환이 도입되고 생성물이 스크리닝된다.

[0199] 표 1: 아미노산 치환

원래 잔기	예시적인 치환	보존적 치환
Ala (A)	Val, Leu, Ile	Val
Arg (R)	Lys, Gln, Asn	Lys
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg	Gln
Asp (D)	Glu	Glu
Cys (C)	Ser	Ser
Gln (Q)	Asn	Asn
Glu (E)	Asp	Asp
Gly (G)	Pro	Pro
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg	Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe, 노르류신	Leu
Leu (L)	노르류신, Ile, Val, Met, Ala, Phe	Ile
Lys (K)	Arg, Gln, Asn	Arg
Met (M)	Leu, Phe, Ile	Leu
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala	Leu
Pro (P)	Gly	Gly
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser	Phe
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala, 노르류신	Leu

[0200]

[0201]

기능 또는 면역학적 정체성의 실질적인 변형은, (a) 치환 영역 내 폴리펩티드 백본의 구조, 예를 들어 시트 또는 나선 입체형태, (b) 표적 부위의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 것에 대한 그의 효과가 유의하게 상이한 치환을 선택함으로써 달성된다.

[0202]

가교기

[0203]

가교기는 공유 결합에 의해 2개 이상의 분자를 연결시킬 수 있는 반응성 기이다. 가교기는 치료 또는 표적화 모이어티에 링커 및 킬레이트화 모이어티를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 가교기는 또한 생체내에서 표적에 링커 및 킬레이트화 모이어티를 부착시키는 데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 가교기는 아미노-반응성, 메티오닌 반응성 또는 티올-반응성 가교기 또는 소르타제-매개 커플링이다. 일부 실시양태에서, 아미노-반응성 또는 티올-반응성 가교기는 활성화된 에스테르 예컨대 히드록시숙신이미드 에스테르, 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 에스테르, 4-니트로페놀 에스테르 또는 이미데이트, 무수물, 티올, 디술피드, 말레이미드, 아지드, 알킨, 스트레인드 알킨, 스트레인드 알켄, 할로젠, 술포네이트, 할로아세틸, 아민, 히드라지드, 디아지린, 포스핀, 테트라진, 이소티오시아네이트 또는 옥사지리딘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 소르타제 인식 서열은 말단 글리신-글리신-글리신 (GGG) 및/또는 LPTXG 아미노산 서열로 구성될 수 있으며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명의 실시에서의 가교기의 사용이 본원에 개시된 특정 구조물로 제한되지 않으며, 오히려 다른 공지된 가교기를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0204]

검출제

[0205]

검출제는 폴리펩티드, 예를 들어, 항체 또는 그의 항원 결합 단편에 접합되어 투여되는 분자 또는 원자이고, 항원을 함유하는 세포의 위치를 찾아냄으로써 질환을 진단하는 것, 방사선 치료 계획, 또는 질환의 치료에 유용하다. 유용한 검출제는 방사성동위원소, 염료 (예컨대 비오틴-스트렙타비딘 복합체를 가짐), 조영제, 형광 화합물 또는 분자, 발광 작용제, 및 자기 공명 영상화 (MRI)를 위한 증진제 (예를 들어, 상자성 이온)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 검출제를 사용하여 폴리펩티드 성분을 로딩하기 위해 이것을 검출제 또는 다중 검출제가 부착된 링커를 갖는 시약과 반응시키는 것이 필요할 수 있다.

[0206]

방사성동위원소 및 방사성핵종

[0207]

검출제로서의 그의 유용성에 대해 관련 기술분야에 공지된 방사성동위원소 및 방사성핵종은 ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F ,

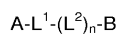
³⁵S, ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ⁸⁹Zr, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ⁹⁹Tc, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹³¹I, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁶Ho, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au, ²⁰³Pb, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²³Ra, ²²⁵Ac, ²²⁷Th, ²²⁹Th, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ^{117m}Sn, ²⁰¹Tl를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0208] 킬레이트화 모이어티

[0209] 검출제로서의 그의 유용성에 대해 관련 기술분야에 공지된 킬레이트화 모이어티는 DOTA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산), DOTMA (1R,4R,7R,10R)-α, α', α'', α'''-테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산, DOTAM (1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸), DOTPA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라 프로피온산), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTA-GA 무수물 (2,2',2''-(10-(2,6-디옥소테트라히드로-2H-피란-3-일)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산, DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스폰산)), DOTMP (1,4,6,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라메틸렌 포스폰산, DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스폰산), CB-TE2A (1,4,8,11-테트라아자비시클로[6.6.2]헥사데칸-4,11-디아세트산), NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산), NOTP (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리(메틸렌 포스폰산), TETPA (1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라프로피온산), TETA (1,4,8,11-테트라아자시클로테트라데칸-1,4,8,11-테트라 아세트산), HEHA (1,4,7,10,13,16-헥사아자시클로헥사데칸-1,4,7,10,13,16-헥사아세트산), PEPA (1,4,7,10,13-펜타아자시클로펜타데칸-N,N',N'',N'''-N'''-펜타아세트산), H₄옥타과 (N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산), H₂테드과 (1,2-[[6-(카르복시)-피리딘-2-일]-메틸아미노]에탄), H₆포스과 (N,N'-(메틸렌 포스포네이트)-N,N'-[6-(메톡시카르보닐)피리딘-2-일]-메틸-1,2-디아미노에탄), TTHA (트리에틸렌테트라민-N,N,N',N'',N'''-N'''-헥사아세트산), DO2P (테트라아자시클로도데칸 디메탄포스폰산), HP-DO3A (히드록시프로필테트라아자시클로도데칸트리아세트산), EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산), 테페록사민, DTPA (디에틸렌트리아민펜타아세트산), DTPA-BMA (디에틸렌트리아민펜타아세트산-비스메틸아미드), HOPO (옥타텐테이트 히드록시피리딘), 또는 포르피린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 킬레이트화 기는 금속, 예컨대 망가니즈, 철 및 가돌리늄, 및 동위원소 (예를 들어, 60 내지 4,000 keV의 일반적 에너지 범위 내의 동위원소), 예컨대 ⁴⁷Sc, ⁵⁵Co, ⁶⁰Cu, ⁶¹Cu, ⁶²Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu, ⁶⁶Ga, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga, ⁸²Rb, ⁸⁶Y, ⁸⁷Y, ⁹⁰Y, ⁹⁷Ru, ^{99m}Tc, ¹⁰⁵Rh, ¹⁰⁹Pd, ¹¹¹In, ^{117m}Sn, ¹⁴⁹Tb, ¹⁴⁹Pm, ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁹Au, ²⁰¹Tl, ²⁰³Pb, ²¹²Pb, ²¹²Bi, ²¹³Bi, ²²⁵Ac, 및 ²²⁷Th와의 금속 킬레이트 조합에 사용될 수 있다.

[0210] 링커

[0211] 본 발명의 링커는 화학식 I의 구조를 가질 수 있다.



화학식 I

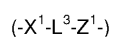
[0212] 여기서 A는 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물이고;

[0213] L¹은 임의로 치환된 C₁-C₆ 알킬, 치환된 C₁-C₆ 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0214] B는 치료 모이어티, 표적화 모이어티 또는 가교기, 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0215] n은 1-5이고;

[0216] 각각의 L²는 독립적으로 하기 구조를 갖고:



화학식 II

[0217] 여기서 X¹은 C=O(NR¹), C=S(NR¹), OC=O(NR¹), NR¹C=O(O), NR¹C=O(NR¹), -CH₂PhC=O(NR¹), -CH₂Ph(NH)C=S(NR¹), O,

NR^1 이고, R^1 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0220] L^3 은 임의로 치환된 C_1-C_{50} 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{50} 헤테로알킬 또는 C_5-C_{20} 폴리에틸렌 글리콜이고;

[0221] Z^1 은 CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 이고 R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 피롤리딘-2,5-디온이다.

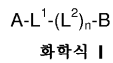
[0222] 본 발명의 접합체는 관련 기술분야에 공지된 것과 비교하여 함께 증가된 유효성을 생성하는 3개의 특징적인 모듈을 포함한다.

[0223] 1. 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물:

[0224] 검출제 (예를 들어, 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물)의 혼입을 위해 모듈 A가 포함된다. 금속 착물은 영상화 방사선택종을 포함할 수 있다.

[0225] 2. 링커:

[0226] 본 발명의 링커는 화학식 I의 하기 구조를 갖는다.



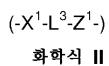
[0228] 여기서 A는 킬레이트화 모이어티 또는 그의 금속 착물이고;

[0229] L^1 은 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0230] B는 치료 모이어티, 표적화 모이어티 또는 가교기, 또는 그의 제약상 허용되는 염이고;

[0231] n은 1-5이고;

[0232] 각각의 L^2 는 독립적으로 하기 구조를 갖고:



[0234] 여기서 X^1 은 $C=O(NR^1)$, $C=S(NR^1)$, $OC=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $-CH_2PhC=O(NR^1)$, $-CH_2Ph(NH)C=S(NR^1)$, O, NR^1 이고, R^1 은 H 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 헤테로알킬, 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0235] L^3 은 임의로 치환된 C_1-C_{50} 알킬 또는 임의로 치환된 C_1-C_{50} 헤테로알킬 또는 C_5-C_{20} 폴리에틸렌 글리콜이고;

[0236] Z^1 은 CH_2 , $C=O$, $C=S$, $OC=O$, $NR^1C=O$, NR^1 이고 R^1 은 수소 또는 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬, 피롤리딘-2,5-디온이다.

[0237] 3. 치료 모이어티, 표적화 모이어티 또는 가교기:

[0238] 모듈 B는 치료 모이어티 (예를 들어, 항체, 항원 결합 단편), 표적화 모이어티 (예를 들어, 나노바디, 아피바디, 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터의 컨센서스 서열), 또는 가교기 (예를 들어, 아미노-반응성, 티올-반응성 가교기 또는 소르타제-매개 커플링)이다.

[0239] 투여 및 투여량

[0240] 본 발명은 또한 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 특색으로 한다. 조성물은 다양한 약물 전달 시스템에서 사용을 위해 제제화될 수 있다. 1종 이상의 생리학상 허용되는 부형제 또는 담체가 또한 적절한 제제를 위해 조성물 내에 포함될 수 있다. 본 발명에 사용하기에 적합한 제제는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985]에서 발견된다. 약물 전달 방법의 간략한 검토를 위해, 예를 들어, 문헌 [Langer (Science 249:1527-1533, 1990)]을 참조한다.

[0241] 제약 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 비경구, 비강내, 국소, 경구, 또는 국부 투여용으로, 예컨대

경피 수단에 의한 것으로 의도된다. 제약 조성물은 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해), 또는 경구 섭취에 의해, 또는 혈관 또는 암 상태에 의해 이환된 구역에의 국소 적용 또는 관절내 주사에 의해 투여될 수 있다. 추가의 투여 경로는 혈관내, 동맥내, 종양내, 복강내, 뇌실내, 경막외내, 뿐만 아니라 비강, 안부, 공막내, 안와내, 직장, 국소, 또는 에어로졸 흡입 투여를 포함한다. 지속 방출 투여는 또한 데포 주사 또는 침식성 이식물 또는 성분과 같은 수단에 의해 본 발명에 구체적으로 포함된다. 따라서, 본 발명은 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체, 예를 들어, 특히 물, 완충수, 염수, 또는 PBS 중에 용해 또는 현탁된 상기 언급된 작용제를 포함하는 비경구 투여를 위한 조성물을 제공한다. 조성물은 생리학적 조건에 근접하기 위해 요구되는 바와 같은 제약상 허용되는 보조 물질, 예컨대 특히 pH 조정제 및 완충제, 장성 조정제, 습윤제, 또는 세제를 함유할 수 있다. 본 발명은 또한 경구 전달을 위한 조성물을 제공하고, 이는 단위 투여 형태 예컨대 정제 또는 캡슐의 제제를 위한 불활성 성분 예컨대 결합제 또는 충전제를 함유할 수 있다. 게다가, 본 발명은 국부 투여를 위한 조성물을 제공하고, 이는 크림, 연고, 젤, 페이스트 또는 점안제의 제제를 위한 불활성 성분 예컨대 용매 또는 유화제를 함유할 수 있다.

[0242] 이들 조성물은 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균될 수 있거나 또는 멸균 여과될 수 있다. 생성된 수용액은 사용을 위해 그대로 또는 동결건조시켜 포장할 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 혼합한다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 6 내지 7, 예컨대 6 내지 6.5일 것이다. 생성된 고체 형태의 조성물은 각각 고정량의 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 함유하는 다수의 단일 용량 단위로, 예컨대 정제 또는 캡슐의 밀봉 포장으로 포장될 수 있다. 고체 형태의 조성물은 또한 탄력적인 양을 위한 용기 내에, 예컨대 국소로 적용가능한 크림 또는 연고용으로 설계된 찰 수 있는 튜브 내에 포장될 수 있다.

[0243] 유효량을 함유하는 조성물은 방사선 치료 계획, 진단 또는 치유적 치료를 위해 투여될 수 있다. 방사선 치료 계획 또는 진단 목적으로 투여되는 경우, 접합체는 대상체에게 진단 유효 용량 및/또는 치료 유효 용량을 결정하기 위해 효과적인 양으로 투여된다. 치료 용도에서, 조성물은 이미 상태 (예를 들어, 암)를 앓고 있는 대상체 (예를 들어, 인간)에게 장애 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 투여된다. 이러한 목적을 달성하기에 적절한 양은 질환 또는 의학적 상태와 연관된 적어도 1종의 증상을 실질적으로 개선시키기에 충분한 화합물의 양인 "치료 유효량"으로서 정의된다. 예를 들어, 암의 치료에서, 질환 또는 상태의 임의의 증상을 감소, 예방, 지연, 억제, 또는 정지시키는 작용제 또는 화합물이 치료상 효과적일 것이다. 작용제 또는 화합물의 치료 유효량은 질환 또는 상태를 치유하는 것은 요구되지 않으나 질환 또는 상태의 발병이 지연, 방해 또는 예방되거나, 또는 질환 또는 상태 증상이 호전되거나, 또는 질환 또는 상태의 기간이 바뀌거나, 또는, 예를 들어, 덜 심각하거나 또는 회복이 개체에서 가속화되도록 하는 질환 또는 상태에 대한 치료를 제공할 것이다. 본 발명의 접합체는 대상체에게 상기 접합체 또는 조성물 중 임의의 것의 제1 용량을 방사선 치료 계획에 효과적인 양으로 투여하고, 이어서 상기 접합체 또는 조성물 중 임의의 것의 제2 용량을 치료 유효량으로 투여함으로써 암의 치료에 사용될 수 있다.

[0244] 이들 사용에 효과적인 양은 질환 또는 상태의 중증도 및 대상체의 체중 및 일반적 상태에 따라 달라질 수 있다. 포유동물 (예를 들어, 인간)에 적용되는 본 발명의 방법에 사용되는 본 발명의 조성물의 치료 유효량은 포유동물의 연령, 체중 및 상태의 개별 차이를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 특정 접합체가 암 세포를 표적화하는 증진된 능력을 나타내고 잔류하기 때문에, 본 발명의 화합물의 투여량은 비접합된 작용제의 치료 효과에 요구되는 등가 용량보다 더 낮을 수 있다 (예를 들어, 그의 약 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.1% 이하). 본 발명의 작용제는 대상체 (예를 들어, 포유동물, 예컨대 인간)에게 치료되는 대상체에서 목적하는 결과를 생성하는 양인 유효량으로 투여된다. 치료 유효량은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 경험적으로 결정될 수 있다.

[0245] 유효량을 포함하는 본 발명의 조성물의 단일 또는 다중 투여는 치료하는 의사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다. 대상체에서의 질환 또는 상태의 중증도에 기초하여 용량 및 투여 스케줄이 결정 및 조정될 수 있고, 이는 임상이가 통상적으로 실시하는 방법 또는 본원에 기재된 것들에 따라 치료 과정에 걸쳐 모니터링될 수 있다.

[0246] 본 발명의 접합체는 치료 또는 요법의 통상적인 방법과 조합하여 사용될 수 있거나 또는 치료 또는 요법의 통상적인 방법과 별개로 사용될 수 있다.

[0247] 본 발명의 화합물이 다른 작용제와의 조합 요법으로 투여되는 경우, 이들은 개체에게 순차적으로 또는 공동으로

투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명에 따른 제약 조성물은 본원에 기재된 바와 같이 제약상 허용되는 부형제, 및 관련 기술분야에 공지된 또 다른 치료제 또는 예방제와 연합된 본 발명의 화합물의 조합으로 구성될 수 있다.

[0248] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "항증식제" 또는 "항증식성 작용제"는 표 2에 열거된 항증식제를 포함한 임의의 항암제를 의미하고, 이들 중 임의의 것은 본원에 열거된 의학적 상태를 치료하기 위해 본 발명의 접합체와 조합하여 사용될 수 있다. 항증식제는 또한 유기-백금 유도체, 나프토크논 및 벤조퀴논 유도체, 크리소판산 및 그의 안트라퀴논 유도체를 포함한다.

[0249] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "면역조절제" 또는 "면역조정제"는 표 2에 열거된 것들을 포함한 임의의 면역-조정제를 의미하고, 이들 중 임의의 것은 본원에 열거된 의학적 상태를 치료하기 위해 본 발명의 접합체와 조합하여 사용될 수 있다.

[0250] 본원에 사용된 "방사선 증감제"는 방사선 요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 임의의 작용제를 포함한다. 방사선 증감제는 5-플루오로우라실, 백금의 유사체 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 겐시타빈, EGFR 길항제 (예를 들어, 세툽시맙, 게피티닙), 파르네실트랜스퍼라제 억제제, COX-2 억제제, bFGF 길항제 및 VEGF 길항제를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

표 2		
알킬화제	부술판 다카르바진 이포스파미드 헥사메틸멜라민 티오테파 다카르바진 로무스틴 시클로포스파미드	클로람부설 프로카르바진 알트레타민 에스트라무스틴 포스페이트 멜로레타민 스트렙토조신 테모졸로미드 세무스틴
백금 작용제	스피로플라틴 테트라플라틴 오르마플라틴 이프로플라틴 피코플라틴 옥살리플라틴 카르보플라틴	로바플라틴 (아에테르나) 사트라플라틴 (존슨 매디) BBR-3464 (호프만-라 로슈) 미리플라틴 AP-5280 (엑세스) 시스플라틴
항대사물	아자시티딘 플록수리딘 2-클로로데옥시아테노신 6-메르캅토피루딘 6-티오구아닌 시타라빈 2-플루오로데옥시 시티딘 메토트렉세이트 토무렉스 플루다라빈 랄티트렉세드	트리메트렉세이트 테옥시코포르마이신 겐토스타틴 히드록시우레아 데시타빈 (슈퍼젠) 클로파라빈 (바이오엔비전) 이로풀벤 (MGI 파마) DMDC (호프만-라 로슈) 에티닐시티딘 (다이호) 겐시타빈 카페시타빈

[0251]

표 2		
토포이소머라제 억제제	암사크린 에피루비신 에토포시드 테니포시드 또는 미톡산트론 7-에틸-10-히드록시-캄프토테신 렉스라죽산 (토포타겟) 픽산트론 (노부스파마) 레베카마이신 유사체 (엑셀렉시스) BBR-3576 (노부스파마) 루비테칸 (슈퍼젠) 이리노테칸 (CPT-11) 토포테칸	엑사테칸 메실레이트 (다이이지) 퀴나메드 (캠제넥스) 기마테칸 (시그마-타우) 디플로모테칸 (부포-업센) TAS-103 (다이호) 엘사미트루신 (스펙트럼) 에노테카린 코시테칸 벨로테칸 히드록시캄프토테신 (SN-38)
항종양 항생제	발루비신 테라루비신 이다루비신 루비다존 플리카마이신 포르피로마이신 미톡산트론 (노반트론) 아모나피드	아조나피드 안트라피라졸 옥산트라졸 로속산트론 사바루비신 에피루비신 미톡산트론 독소루비신
항유사분열제	쿨키신 빈블라스틴 빈테신 돌라스타틴 10 (NC1) 리족신 (후지사와) 미보불린 (위너-램버트) 세마도린 (바스프) RPR 109831A (아벤티스) TXD 258 (아벤티스) 에포틸론 B (노파르티스) T 900607 (톨라릭) T 138067 (톨라릭) 크립토피신 52 (일라이 릴리) 빈플루닌 (파브르) 아우리스타틴 PE (테이코쿠 호르몬) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 탁소프렉신 (프로타르가) SB 408075 (글락소스미스클라인) 비노렐빈 트리코스타틴 A	E7010 (애보트) PG-TXL (셀 테라퓨틱스) IDN 5109 (바이엘) A 105972 (애보트) A 204197 (애보트) LU 223651 (바스프) D 24851 (아스타메디카) ER-86526 (에이사이) 콤브레타스타틴 A4 (BMS) 이소호모할리폰드린-B (파르마마르) ZD 6126 (아스트라제네카) AZ10992 (아사히) IDN-5109 (인테나) AVLB (프레시언트 뉴로파마) 아자에포틸론 B (BMS) BNP-7737 (바이오뉴메릭) CA-4 전구약물 (옥시진) 돌라스타틴-10 (NIH) CA-4 (옥시진) 도세탁셀 빈크리스틴 파클리탁셀
아로마타제 억제제	아미노글루테티미드 아타메스탄 (바이오메디신스) 레트로졸 아나스트라졸	YM-51 1 (야마노우치) 포르메스탄 엑세메스탄
티미딜레이트 신타제 억제제	페메트렉세드 (일라이 릴리) ZD-9331 (BTG)	놀라트렉세드 (엑시미아스) 코팩터(CoFactor) TM (바이오키스)

[0252]

표 2		
DNA 길항제	트라벡테딘 (파르마마르) 글루포스파미드 (백스터 인터내셔널) 알부민 + 32P (이소토프 솔루션즈) 티렉타신 (뉴바이오텍스)	에도트레오티드 (노파르티스) 마포스파미드 (백스터 인터내셔널) 아과지쿠온 (스펙트럼) 파마슈티칼스) 06 벤질 구아닌 (팔리켄트)
파르네실트랜스퍼라제 억제제	아르글라빈 (누온콜로지 랩스) 로나파르닙 (셰링-플라우) BAY-43-9006 (바이엘)	티피파르닙 (존슨 앤 존슨) 페릴릴 알콜 (DOR 바이오과마)
펩트 억제제	CBT-1 (CBA 파마) 타리퀴다르 (제노바) MS-209 (셰링 아게)	조수퀴다르 트리히드로클로라이드 (일라이 릴리) 비리코다르 디스티레이트 (버텍스)
히스톤 아세틸트랜스퍼라제 억제제	타세디날린 (화이자) SAHA (아본 파마) MS-275 (셰링 아게)	피발로일옥시메틸 부티레이트 (티탄) 렐시렐티드 (후지사와)
메탈로프로테이나제 억제제	네오바스타트 (아에테르나 레보리토리즈) 마리마스타트 (브리쉬 바이오테크)	CMT-3 (콜라게넥스) BMS-275291 (셀테크)
리보뉴클레오사이드 리덕타제 억제제	갈람 말톨레이트 (티탄) 트리아핀 (비온)	테자시타빈 (아벤티스) 디독스 (몰레칼스 포 헬스)
TNF 알파 효능제/길항제	비롤리진 (로루스 테라퓨틱스) CDC-394 (셀진)	레비미드 (셀진)
엔도텔린 A 수용체 길항제	아트라센탄 (애보트) ZD-4054 (아스트라제네카)	YM-598 (야마노우치)
레티노산 수용체 효능제	펜레티나이드 (존슨 앤 존슨) LGD-1550 (리간드)	알리트레티노인 (리간드)
면역조절제	인터페론 온코파지 (안티제닉스) GMK (프로제닉스) 선암종 백신 (바이오미라) CTP-37 (AVI 바이오과마) IRX-2 (이뮤노-Rx) PEP-005 (페플린 바이오테크) 신크로박스 백신 (CTL 이뮤노) 흑색종 백신 (CTL 이뮤노) p21 RAS 백신 (셀박스) MAGE-A3 (GSK) 니블루맘 (BMS) 아바타셉트 (BMS) 렘브톨리주맙 (미크)	렉소숨 요법 (아노시스) 켄트릭스 (오스트레일리아 캔서 테크놀로지) ISP-154 (트라젠) 암 백신 (인터셀) 노텔린 (바이오스타) BLP-25 (바이오미라) MGV (프로제닉스) β-알레틴 (도메타일) CLL 요법 (바스젠) 이펠리루맙 (BMS) CM-10 (cCam 바이오테라퓨틱스) 아테졸리주맙 (제넨테크)

[0253]

표 2		
호르몬제 및 항호르몬제	에스트로겐 결합형 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 클로르트리아니센 이테네스트롤 히드록시프로게스테론 카프로에이트 메드록시프로게스테론 테스토스테론 테스토스테론 프로피오네이트; 플루옥시메스테론 메틸테스토스테론 디에틸스테스테롤 메게스트롤 비칼루타미드 플루타미드 닐루타미드	렉사메타손 프레드니손 메틸프레드니솔론 프레드니솔론 아미노글루테티미드 류프롤리드 옥트레오티드 미토탄 P-04 (노보젠) 2-데복시에스트라디올 (엔터메드) 아르족시켄 (일라이 릴리) 타목시펜 토레모핀 고세렐린 류포렐린 비칼루타미드
광역학 작용제	탈라포르핀 (라이트 사이언시스) 테라루스 (테라테크놀로지스) 모텍사핀 가돌리늄 (과마사이클릭스)	Pd-박테리오페오프로비드 (에다) 루테튬 텍사퍼린 (과마사이클릭스) 히페리신
키나제 억제제	이마티닙 (노파르티스) 레플루노미드 (수젠/과마시아) ZD1839 (아스트라제네카) 에를로티닙 (온코진 사이언스) 카네르티닙 (화이자) 스쿠알라민 (제나에라) SU5416 (과마시아) SU6668 (과마시아) ZD4190 (아스트라제네카) ZD6474 (아스트라제네카) 바탈라닙 (노파르티스) PKI166 (노파르티스) GW2016 (글락소스미스클라인) EKB-509 (와이어쓰) 트라스투주맙 (제넨테크) OSI-774 (타르세바™) CI-1033 (화이자) SU11248 (과마시아) RH3 (요크 메디칼) 게니스테인 라디시놀 Met-MAb (로슈)	EKB-569 (와이어쓰) 카탈라이트 F (파르마마르) CEP-701 (세팔론) CEP-751 (세팔론) MLN518 (밀레니엄) PKC412 (노파르티스) 페녹소디올 (노보젠) C225 (임클론) rhu-Mab (제넨테크) MDX-H210 (메다렉스) 2C4 (제넨테크) MDX-447 (메다렉스) ABX-EGF (아브게넥스) IMC-1C11 (임클론) 티르포스틴 게피티닙 (이레사) PTK787 (노파르티스) EMD 72000 (머크) 에모딘 라디시놀 메무라페닙 (B-Raf 효소 억제제, 다이이치 산쿄)

[0254]

표 2	
SR-27897 (CCK A 억제제, 사노피-신텔라보) 톨클라레신 (시클릭 AMP 효능제, 리바팜) 알보시딕 (CDK 억제제, 아벤티스) CV-247 (COX-2 억제제, 아이비 메디칼) P54 (COX-2 억제제, 피토팜) 캡셀(CapCell)TM (CYP450 자극제, 바바리안 노르딕) GCS-100 (gal3 길항제, 글리코제네시스) G17DT 면역원 (가스트린 억제제, 아프론) 에파프록시알 (산소공급제, 알리오스 테라퓨틱스) PI-88 (해파라나제 억제제, 프로젠) 테스밀리펜 (히스타민 길항제, YM 바이오사이언시스) 히스타민 (히스타민 H2 수용체 효능제, 맥심) 티아조푸린 (IMPDH 억제제, 리바팜) 실렌기티드 (인테그린 길항제, 머크 카게아아) SR-31747 (IL-1 길항제, 사노피-신텔라보) CCI-779 (mTOR 키나제 억제제, 와이어쓰) 엑시술린드 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈) CP-461 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈) AG-2037 (GART 억제제, 화이자) WX-UK1 (플라스미노젠 활성화제 억제제, 월렉스) PBI-1402 (PMN 자극제, 프로메릭 라이프사이언시스) 보르테조미 (프로테아솜 억제제, 밀레니엄) SRL-172 (T 세포 자극제, SR 파마) TLK-286 (글루타티온 S 트랜스퍼라제 억제제, 텔릭) PT-100 (성장 인자 효능제, 포인트 테라퓨틱스) 미도스타우린 (PKC 억제제, 노파르티스) 브리오스타틴-1 (PKC 자극제, GPC 바이오테크) CDA-II (아포토시스 촉진제, 에버라이프) SDX-101 (아포토시스 촉진제, 살메덱스) 리복시딕 (CD20 항체, 제넨테크) 카르무스틴 미복산트론 블레오마이신 압신딘 크리소판산 세슘 옥시드 BRAF 억제제, PD-L1 억제제 MEK 억제제 베바시주담 혈관신생 억제제 다브라페넌	세플라토닌 (아포토시스 촉진제, 캠퍼넥스) BCX-1777 (PNP 억제제, 바이오크리스트) 란피르나제 (리보뉴클레아제 자극제, 알파셀) 갈라루비신 (RNA 합성 억제제, 동아) 티라파자민 (환원제, SRI 인터내셔널) N-아세틸시스테인 (환원제, 잠본) R-폴루르비프로렌 (NF-카파B 억제제, 양코르) 3CPA (NF-카파B 억제제, 액티브 바이오테크) 세오칼시톨 (비타민 D 수용체 효능제, 레오) 131-I-TM-601 (DNA 길항제, 트랜스몰레클라) 에플로르니틴 (ODC 억제제, 일렉스 온콜로지) 미노드론산 (과골세포 억제제, 야마노우치) 인디술람 (p53 자극제, 에이사이) 아플리딘 (PPT 억제제, 파르마마르) 겐투주담 (CD33 항체, 와이어쓰 에이어스트) PG2 (조혈 인핸서, 파마제네시스) 이뮤놀(Immunol)TM (트리클로산 구강 행균제, 엔도) 트리아세틸우리딘 (우리딘 전구약물, 웰스타트) SN-4071 (육종 작용제, 시그너처 바이오사이언스) 트랜스MID-107TM (면역독소, KS 바이오메덱스) PCK-3145 (아포토시스 촉진제, 프로시온) 도라나다졸 (아포토시스 촉진제, 플라) CHS-828 (세포독성제, 레오) 트랜스-레티노산 (분화제, NIH) MX6 (아포토시스 촉진제, 맥시아) 아포민 (아포토시스 촉진제, 일렉스 온콜로지) 우로시딘 (아포토시스 촉진제, 바이오니치) Ro-31-7453 (아포토시스 촉진제, 라 로슈) 브로스타리신 (아포토시스 촉진제, 파마시아) β-라파콘 겐로닌 카페스콜 카베울 카페인산 티르포스틴 AG PD-1 억제제 CTLA-4 억제제 소라페넌

[0255]

[0256] 하기 실시예는 대표적인 수의 접합체의 합성 및 암의 치료를 위한 이들 접합체의 사용을 예시하는 것으로 의도된다. 따라서, 실시예는 본 발명을 예시하나 이를 제한하지는 않는 것으로 의도된다. 구체적으로 예시되지 않은 추가의 화합물은 통상적인 방법을 본원에 기재된 방법과 조합하여 사용함으로써 합성될 수 있다.

[0257]

[0258]

[0259] 사용된 항체는 HuMIgG (알드리치, I4506) 및 HuMIGF-1R (AVE1642)이었다. 루테튬-177은 0.05 N 염산 용액 중 루테튬 클로라이드로서 퍼킨 엘머로부터 수령하였다.

[0260]

분석용 HPLC-MS를 워터스 액유티 바이너리 솔벤트 매니저, 워터스 액유티 샘플 매니저 (샘플을 10℃로 냉각시킴), 워터스 액유티 칼럼 매니저 (칼럼 온도 30℃), 워터스 액유티 포토다이오드 어레이 검출기 (254 nm 및 214 nm에서 모니터링함), 전기분무 이온화를 갖는 워터스 액유티 TQD 및 워터스 액유티 BEH C18, 2.1 x50 (1.7 μm) 칼럼으로 구성된 워터스 액유티 HPLC-MS 시스템을 사용하여 수행하였다. 정제용 HPLC를 워터스 1525 바이너리 HPLC 펌프, 워터스 2489 UV/가시광선 검출기 (254 nm 및 214 nm에서 모니터링함) 및 워터스 엑스브리지 정제용 페닐 또는 C18 19x100 mm (5 μm) 칼럼으로 구성된 워터스 HPLC 시스템을 사용하여 수행하였다.

[0261]

HPLC 용리 방법 1: 워터스 액유티 BEH C18 2.1x50 mm (1.7 μm) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세토니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량 = 0.3 mL/분; 초기 = 90% A, 3-3.5분 = 0% A, 4분 = 90% A, 5분 = 90% A.

[0262]

HPLC 용리 방법 2: 워터스 엑스브리지 정제용 페닐 19x100 mm (5 μm) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세토니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 80% A, 13분 = 0% A.

- [0263] HPLC 용리 방법 3: 워터스 액쿼티 BEH C18 2.1x50 mm (1.7 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량 = 0.3 mL/분; 초기 = 90% A, 8분 = 0% A, 10분 = 0% A, 11분 = 90% A, 12분 = 90% A.
- [0264] HPLC 용리 방법 4: 워터스 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19x100 mm (5 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 80% A, 3분 = 80% A, 13분 = 20% A, 18분 = 0% A.
- [0265] HPLC 용리 방법 5: 워터스 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19x100 mm (5 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 90% A, 3분 = 90% A, 13분 = 0% A, 20분 = 0% A.
- [0266] HPLC 용리 방법 6: 워터스 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19x100 mm (5 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 75% A, 13분 = 0% A, 15분 = 0% A.
- [0267] HPLC 용리 방법 7: 워터스 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19x100 mm (5 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 80% A, 12분 = 0% A, 15분 = 0% A.
- [0268] HPLC 용리 방법 8: 워터스 엑스브리지 정제용 C18 OBD 19x100 mm (5 μ m) 칼럼; 이동상 A: H₂O (0.1% v/v TFA); 이동상 B: 아세트니트릴 (0.1% v/v TFA); 유량: 10 mL/분; 초기 = 90% A, 12분 = 0% A, 15분 = 0% A.
- [0269] 분석용 크기배제 크로마토그래피 (SEC)를 워터스 1525 바이너리 HPLC 펌프, 워터스 2489 UV/가시광선 검출기 (280 nm에서 모니터링함), 바이오스캔 플로우 카운트 방사선검출기 (FC-3300) 및 도소 TSK겔 G3000SWx1, 7.8x300 mm 칼럼으로 구성된 워터스 시스템을 사용하여 수행하였다. 등용매 SEC 방법은 유량 = 1 mL/분이고, 이동상 0.1 M 포스페이트, 0.6M NaCl, 0.025% 아지드화나트륨, pH = 7을 가졌다.
- [0270] MALDI-MS (양이온)를 MALDI 브루커 울트라플렉스트립 분광계를 사용하여 수행하였다.
- [0271] 바이오스캔 AR-2000 영상화 스캐너로 수행되는 방사선 박층 크로마토그래피 (방사선TLC)는, 시트레이트 완충제 (0.1 M, pH 5.5)를 사용하여 iTLC-SG 유리 마이크로섬유 크로마토그래피 종이 (애질런트 테크놀로지스, SGI0001) 플레이트 상에서 수행하였다.
- [0272] 실시예 2. [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R (상업적 표준)의 합성
- [0273] 이관능성 킬레이트화제 2,2',2''-(10-(2,6-디옥소테트라히드로-2H-피란-3-일)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리일)트리아세트산 (DOTA-GA 무수물, 화합물 A)을 케마테크(CheMatech)로부터 취득하였다.
- [0274] 화합물 A (3.0 μ mol)를 아세트산나트륨 완충제 (0.228 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 A 용액의 분취물 (8 μ L, 106 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (6.7 nmol, AVE1642)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 (화합물 A)-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. SEC 체류 시간: 8.2분; MALDI-MS (양이온): (화합물 A)-HuMIGF-1R 실측치 m/z 151759; HuMIGF-1R 실측치 m/z 149835.
- [0275] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.1 mCi, 14 μ L)을 (화합물 A)-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μ L, 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μ g)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다. SEC 체류 시간: 8.1분; 방사선TLC 방사화학적 순도: 99%; 방사화학적 수율: 74%; 비활성: 8.2 mCi/mg.
- [0276] 실시예 3.
4-{{11-옥소-11-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)운데실}카르바모일}-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 B)의 합성
- [0277] 이관능성 킬레이트, 4-{{11-옥소-11-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)운데실}카르바모일}-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 B)을 도 2에 제공된 반응식에 따라 합성하였다. ACN (2.0 mL) 중 5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트

라아자시클로도데칸-1-일)펜탄산 (DOTA-GA-(tBu)₄, 50 mg, 0.07 mmol)의 용액에 DSC (50 mg, 0.21 mmol)에 이어서 피리딘 (0.20 mL, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 실온에서 11-아미노노테칸산 (70 mg, 0.36 mmol)에 이어서 PBS 용액 (1.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 시린지 필터로 여과하고, 직접 방법 6을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하여 중간체 2-A (71 mg, 74.8%)를 수득하였다.

[0278] ACN (1.0 mL) 중 중간체 2-A (40 mg, 0.03 mmol), TFP (90 mg, 0.54 mmol) 및 EDC (40 mg, 0.27 mmol)의 용액에 실온에서 피리딘 (0.05 mL, 50 mg, 0.62 mmol)을 첨가하였다. 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응물을 직접 방법 7을 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 바이오타지 V10 신속 증발기를 사용하여 농축시킨 후 중간체 2-B (33 mg, 82.5%)를 왁스로서 수득하였다.

[0279] 중간체 2-B (33 mg, 0.022 mmol)를 DCM / TFA (1.0 mL / 2.0 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 공기 스트림에 의해 농축시키고, 직접 방법 8을 사용하여 정제용-HPLC에 의해 정제하여, 농축 후에 화합물 B (14 mg, 50.0%)를 투명한 왁스로서 수득하였다. 분취물을 하기에 의해 분석하였다: HPLC-MS 용리 방법 3; 체류 시간: 4.15분; MS (양성 ESI): 실측치 m/z 808.1 [M+H]⁺; C₃₆H₅₄F₄N₅OH (계산치 808.8).

[0280] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 - 7.88 (m, 1 H), 7.82 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.78 (넓은 s, 4H), 3.43 (넓은 s, 12H), 3.08 (넓은 s, 4H), 3.00 (m, 3H), 2.93 (넓은 s, 3H), 2.77 (t, J= 7.2 Hz, 2H), 2.30 (넓은 s, 2H), 1.88 (넓은 s, 2H), 1.66 (p, J= 7.3 Hz, 2H), 1.36 (m, 4H), 1.32 - 1.20 (m, 9H).

[0281] 실시예 4. [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R의 합성

[0282] 화합물 B (0.7 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (69 μL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 B 용액의 분취물 (4 μL, 40 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (6.7 nmol)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 화합물 B-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 B-HuMIGF-1R: 실측치 m/z 152988 [M+H]⁺; HuMIGF-1R: 실측치 m/z 149835 [M+H]⁺.

[0283] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.15 mCi, 14 μL)을 화합물 B-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL, 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 75 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다. 방사선TLC 방사화학적 순도: 99%; 방사화학적 수율: 75%; 비활성: 11.9 mCi/mg.

[0284] 실시예 5. 4-{[2-(2-{2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시}에톡시)에틸]카르바모일}-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 C)의 합성

[0285] 이관능성 킬레이트, 4-{[2-(2-{2-[3-옥소-3-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)프로폭시]에톡시}에톡시)에틸]카르바모일}-2-[4,7,10-트리스(카르복시메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일]부탄산 (화합물 C)을 도 3에 제공된 반응식에 따라 합성하였다. ACN (8.0 mL) 중 5-(tert-부톡시)-5-옥소-4-(4,7,10-트리스(2-(tert-부톡시)-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)펜탄산 (DOTA-GA(tBu)₄, 100 mg, 0.143 mmol)의 용액에 DSC (73 mg, 0.285 mmol) 및 피리딘 (0.80 mL, 9.89 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 주위 온도에서 90분 동안 교반하였다. 이 용액을 100 mL 둥근 바닥 플라스크에 들은 아미노-PEG3-산 (DMF 1.2 mL 중 63 mg, 0.285 mmol)의 반응액에 첨가하였다. 주위 온도에서 4시간 후, 반응물을 공기의 스트림 하에 농축 건조시킴으로써 후 처리하였다. 조 물질을 HPLC 용리 방법 2 (20% ACN/H₂O 6 mL 중에 조 물질을 용해시킴)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 풀링하고, 진공 하에 농축시킨 다음, ACN (3 x 2 mL)으로 공증발시켰다. 중간체 1-A를 82% 수율로 수득하였다.

[0286] 중간체 1-A (82 mg, 60 μmol)가 들은 바이알에 ACN (2 mL), NEt₃ (50 μL, 360 μmol, 6 당량), HBTU (23 mg, 60 μmol, 1 당량) 및 TFP 용액 (50 mg, 300 μmol, 5 당량, ACN 250 μL 중에 용해시킴)을 첨가하였다. 생성된 투명한 용액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 공기 스트림 하에 용액을 농축 건조시킴

로써 후처리한 다음, ACN/H₂O (1:1, 3 mL 총)로 희석하고, 용리 방법 4를 사용하여 정제용 HPLC 상에서 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 폴링하고, 진공 하에 농축시킨 다음, ACN (3 x 2 mL)으로 공증발시켰다. 중간체 1-B를 투명한 잔류물 (67 mg, 74% 수율)로서 수득하였다.

[0287] 중간체 1-B (67 mg, 64 μ mol)가 들은 바이알에 DCM (2 mL) 및 TFA (2 mL)를 첨가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 TFA (2 mL)를 첨가하고, 반응물을 주위 온도에서 6시간 동안 교반하였다. 반응물을 공기 스트립 하에 농축 건조시키고, 조 생성물을 최종적으로 ACN/H₂O (10% ACN/H₂O 1 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, 조 반응 용액을 용리 방법 5를 사용하여 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 폴링하고, 동결시키고, 동결건조시켰다. 화합물 C를 백색 고체 (36 mg, 63% 수율)로서 수득하였다. 분취물을 하기에 의해 분석하였다: HPLC-MS 용리 방법 3; 체류 시간: 3.11분; MS (양성 ESI): 실측치 m/z 828.4 [M+H]⁺; C₃₄H₅₀F₄N₅O₁₄ (계산치 828.3).

[0288] ¹H NMR (DMSO-d₆, 600 MHz) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 3.77 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 8H), 3.44-3.38 (m, 10H), 3.23-3.08 (m, 11 H), 3.02 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 2.93 (넓은 s, 4H), 2.30 (넓은 s, 2H), 1.87 (넓은 s, 2H).

[0289] 실시예 6. [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R의 합성

[0290] 화합물 C (17.5 μ mol)를 아세트산나트륨 완충제 (1.32 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 C 용액의 분취물 (8 μ L, 91 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (13.4 nmol)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패킹된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 화합물 C-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 C-HuMIGF-1R 실측치 m/z 152166 [M+H]⁺; HuMIGF-1R 실측치 m/z 149724 [M+H]⁺.

[0291] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.6 mCi, 16 μ L)을 화합물 C-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μ L, 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 150 μ g)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도에서 20분 동안 인큐베이션하였다. [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R을 세파텍스 G-50 수지 패킹된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다. 방사선TLC 방사화학적 순도: 99%; 방사화학적 수율: 91%; 비활성: 15.6 mCi/mg.

[0292] 실시예 7. 포화 결합 실험

[0293] 포화 결합 실험은 다양한 농도에서의 방사성접합체의 평형에서 특이적 결합을 측정하여 K_d (평형에서 수용체 부위 절반에 결합하는 리간드 농도) 및 B_{max} (결합 부위의 최대 수)를 결정한다. 이러한 유형의 결합 검정에서, 총 및 비특이적 결합 둘 다를 측정하며, 여기서 수용체에 대한 특이적 결합은 차이를 감산함으로써 계산된다. 비특이적 결합은 전형적으로 본질적으로 모든 수용체에 결합하는 고정 농도의 HuMIGF-1R의 존재 하에 방사성접합체 결합을 측정함으로써 평가된다. 모든 수용체가 HuMIGF-1R에 의해 점유되기 때문에, 방사성접합체는 비특이적으로만 결합한다. K_d 및 B_{max} 값은 비선형 회귀 분석 및 컴퓨터 곡선 피팅에 의해 계산된다.

[0294] 본 검정의 목적은 이들 새로운 방사성접합체가 IGF-1R 발현 A431 세포주에서의 천연 항체와 일치하는 결합 특성을 유지하도록 하는 것이었다. 실험 시작 24시간 전에, 1.5x10⁵개의 A431 세포를 500 μ l 보충 배지 중에서 48-웰 마이크로플레이트에 시딩하였다. 방사성접합체를 결합 완충제 (PBS+0.5% BSA)를 사용하여 0.08nM 내지 40nM의 농도의 범위; 0.04 내지 20 nM의 최종 검정 농도로 희석하였다. 검정 시작시에, 배지를 흡인하고, 버리고, 500 μ l의 무혈청 DMEM을 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 배지를 각 웰로부터 흡인하고, 버렸다. 세포를 세척하고, 100 μ l의 결합 완충제 (총 결합) 또는 4 μ M 콜드-항체 (비-특이적 결합)를 지정된 웰에 첨가하였다. 플레이트를 온화하게 진탕시키면서 4°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 차단 단계 후, 100 μ l의 방사성접합체를 각 웰에 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 4°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 각 웰의 내용물을 흡인하고, 버렸다. 세포를 PBS로 2회 세척한 다음, 1% 트리톤-X-100으로 용해시켰다. 용해물을 카운팅 튜브로 옮기고, 위자드 1470 감마 카운터 상에서 방사성접합체 표준과 함께 구동시켜 각각의 용해물에 대한 방사능 함량 (분당 카운트 (CPM) 단위)을 결정하였다. 각 웰로부터의 남아있는 용해물 (25 μ l)을 96-웰 플레이트로 옮기고, 각각의 용해물의 단백질 함량을 표준 단백질 정량화 검정을 사용하여 결정하였다. 총, 비-특이적 및 특이적 리간드 결합 결정, 각각의 용해물 중 결합된

접합체의 질량은 용해물 CPM을 접합체 표준의 비활성을 사용하여 결합된 fmol로 전환시킨 다음, 각각의 용해물의 단백질 함량 (mg 단위)에 대해 결합된 fmol을 정규화시킴으로써 계산하였다. 특이적 결합은 총 결합에서 비-특이적 결합을 감산함으로써 결정하였다. 총, 특이적 및 비-특이적 결합 값 (fmol/mg) (y축)을 표 1에 제시된 바와 같이 접합체 농도 (nM, x축)에 대해 플롯팅하였다. K_d 및 B_{max} 는 단일-부위 쌍곡선 모델 (그래프 패드 프리즘 소프트웨어, 버전 7)에 특이적 결합 데이터를 곡선 피팅시킴으로써 유래하였다.

[0295] 결과는 결합 친화도가 링커에서의 변화를 통해 바뀌지 않았다는 것을 나타내었다. 또한, 이러한 변화는 표적에 대한 결합 및 특이성을 변경시키지 않았다.

[0296] 표 1

구축물	결합 친화도 (K_d)
[^{177}Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R	2.9 nM
[^{177}Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R	2.0 nM
[^{177}Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R	2.2 nM

[0297]

[0298] 실시예 8. 잔류 실험

[0299] 잔류 검정을 설계하여 방사성표지된-링커-항체 유도체의 세포 체류 정도를 결정하였다. 검정은 리간드에 결합된 경우에 내재화하는 IGF-1 수용체의 고유 능력 및 방사성표지된 화합물을 추적하는 능력에 좌우된다. 이러한 유형의 결합 실험에서, 불변량의 방사성접합체를 고정된 시간 기간 동안 IGF-1R 발현 세포주와 함께 인큐베이션한다. 인큐베이션 후, 세포를 약산 완충제로 스트립핑하여 임의의 외부 또는 막-결합된 방사성접합체를 제거한다. 새로운 배지를 재-적용하고, 세포를 다시 미리 결정된 양의 시간 동안 인큐베이션한다. 이 기간 동안 세포 과정은 방사성접합체를 분해하고 그에 의해 방사성 단편을 배양 배지 내로 다시 유출시키거나 또는 세포 내에 방사성 단편을 보유한다. 잔류는 내재화된 방사능의 양을 산 세척 후의 총 세포-연관 활성의 백분율로서 계산함으로써 결정된다.

[0300] A431 세포를 완전 배지 (DMEM) 중에서 2.5×10^5 개의 세포/웰의 농도로 24-웰 플레이트에 플레이팅하였다. 밤새 인큐베이션한 후, 세포를 무혈청 DMEM으로 옮기고, 37°C 에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 배지를 가만히 따르고, 플레이트를 멸균 PBS로 1회 세척하였다. 방사성접합체를 무혈청 DMEM 중에서 2nM의 농도로 희석하였다. 500 μL 의 방사성접합체를 각 웰에 로딩하고, 37°C 에서 4시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 플레이트를 즉시 얼음 상에 두고, 배지를 사전-라벨링된 (비-결합) 감마 카운팅 튜브에 버렸다. 세포를 완만하게 진탕시키면서 멸균 PBS로 1회 세척하고, (비-결합) 감마 튜브로 가만히 따랐다. 약산 세척 완충제 (pH 4.6, 500 μL)를 모든 웰에 첨가하였다. 플레이트를 4°C 에서 15분 동안 인큐베이션하고, 완충제를 사전-라벨링된 감마-카운팅 튜브 (막-결합) 내에 수집하였다. 1 ml의 가온된 무혈청 배지를 모든 웰에 첨가하고, 플레이트를 37°C 에서 0 및 24시간 동안 인큐베이션하였다. 규정된 인큐베이션 후, 플레이트를 얼음 상에 두고, 하기 방식으로 처리하였다. 배지를 가만히 따르고, 라벨링된 (유출) 감마 튜브 내에 수집하였다. 이어서, 플레이트를 1 ml 차가운 PBS로 1회 세척하고, 유출 튜브 내에 수집하였다. 산 세척 완충제 (pH 2.5, 500 μL)를 모든 웰에 첨가하고, 플레이트를 얼음 상에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 산 세척물 단편을 라벨링된 (재사용) 감마 튜브 내에 수집하였다. 세포를 300 μL 1% 트리톤 X-100으로 실온에서 30분 동안 용해시켰다. 250 μL 의 세포 용해물을 감마 카운팅 튜브로 옮기고, 10분 동안 카운팅하였다. 25 μL 의 세포 용해물 단편을 단백질 정량화 (피어스 BCA 단백질 검정)를 위해 96-웰 플레이트로 옮겼다. 퍼센트 잔류 (도 4)는 CPM (용해물)/CPM (유출+재사용+용해물)로서 결정되었다.

[0301] 시험관내 잔류 실험은 상이한 링커에 의한 접합이 세포 내재화 및 체류의 관점에서 효과적으로 동일한 방사성접합체를 생성한다는 것을 입증하며, 이는 모노클로날 항체의 이러한 특성이 접합을 통해 변경되지 않았다는 것을 나타낸다. 게다가, 이들 데이터는 방사성면역접합체가 첨부된 링커 구조와 상관없이 생체내 종양 세포 내로의 내재화 후 유사한 이화 분해를 겪을 가능성이 있다는 것을 나타낸다.

[0302] 실시예 9. HuMIGF-1R 화합물에 대한 약동학적 및 대사 연구 결과

[0303] 4 또는 5마리의 마우스 (정상 CD-1 또는 무흉선 CD-1 누드)의 군에게 대략 15 마이크로퀴리의 방사성표지된 시험 화합물을 정맥내로 주사하였다. 다양한 링커를 갖는 면역접합체를 합성하고, 루테튬-177로 방사성표지하였다. 약동학적 연구를 위해, 동물을 특정 시점에 희생시키고, 혈액 및 종양 (적용가능한 경우)을 총 방사능에

대해 분석하였다. 대사 연구를 위해, 동물을 최대 7일 동안 24시간마다 소변 및 대변을 수집하기 위해 대사 케이지에 위치시켰다 (케이지당 4-5마리). 소변 및 대변 샘플의 방사능 함량을 정량화하고, 중량에 기초한 총 소변 또는 대변 배출량으로 전환시켰다. 소변, 대변, 또는 총 배설 (소변 + 대변)에 대한 배설 프로파일을 시간 경과에 따른 누적 % 주사된 용량 (%ID)을 플롯팅함으로써 생성하였다.

[0304] [^{177}Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R, 및 [^{177}Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R의 대사 배설 프로파일을 [^{177}Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R과 비교하였다. 링커 유형이 화합물 배설의 경로, 속도, 및 정도에 영향을 미치지만 (도 5), 그것이 방사성 면역접합체와 연관된 총 방사능의 전반적 약동학에는 영향을 미치지 않았다는 것이 밝혀졌다 (도 6). [^{177}Lu]-화합물 A-HuMIGF-1R은 주사된 용량 (ID)의 단지 13%가 낮은 수준 소변 배설에 의해 7일에 걸쳐 제거되면서 천천히 배설되었다. 대조적으로, [^{177}Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R의 배설은 210% 증가를 생성하였고 [^{177}Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R 배설은 310% 더 높았다. 이러한 배설 순위는 가장 큰 정도의 배설을 생성한 화합물 C와 함께 시험된 여러 항체에 걸쳐 유사하였다. 또한, 화합물 B 및 C는 구분되게 상이한 배설 경로로 지시되었다; [^{177}Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R은 대변을 통해 우세하게 제거되었고 [^{177}Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R 제거는 소변과 대변 사이에서 대략 동등하게 분배되었다. 이러한 배설 패턴은 또한 시험된 여러 생물학적 표적화 벡터에 걸쳐 일치하였다.

[0305] 실시예 10. 방사선치료 효능

[0306] [^{225}Ac]-화합물 A-HuMIGF-1R, [^{225}Ac]-화합물 B-HuMIGF-1R, 및 [^{225}Ac]-화합물 C-HuMIGF-1R의 치료 효능을 HuMIGF-1R 단독 및 비히클 대조군과 비교하였다. 악티늄-225 (Ac-225) 방사성표지된 화합물의 합성 경로는 상응하는 Lu-177 유사체에 대한 것과 유사하였다. 치료 효능 연구는 IGF-1R 과다발현 결장암 세포주 Colo-205 (ATCC #CCL-222)를 사용하여 수행하였다. 5-7주령 암컷 Balb/c 무흉선 누드 마우스 (찰스 리버 레보리토리즈)에서 종양 이종이식편을 확립하였다. 이백만개 (2백만개)의 세포를 PBS 중에 50:50 v/v로 혼합하고, 매트릭셀 (백톤 디킨슨)을 각각의 동물의 넓적다리 위의 하부 우측 4분면에 피하로 주사하였다. 종양을 7-10일 동안 $\sim 200 \text{ mm}^3$ 의 초기 부피로 성장하도록 하였다. 종양 보유 동물 ($n = 4-8$ 마리)의 군에게 시험 물품 200 μL 를 외측 꼬리 정맥을 통해 정맥내로 주사하였다. Ac-225 방사성표지된 화합물 시험 물품을 20 mM 시트르산나트륨 pH 5.5, 0.82% NaCl, 및 0.01% 트윈-80 중에서 제제화하여 20 - 400 나노퀴리 (nCi)의 활성으로 투여하였다. 대조군으로서, 비-방사성표지된, 비-접합된 항체 (HuMIGF-1R)를 연구에서 시험된 악티늄-225 방사성면역접합체의 최고 방사능 용량에 상응하는 동등한 단백질 질량으로 투여하였다. 종양 측정을 버니어 캘리퍼스를 사용하여 2개 치수로 1주 2 - 3회 실시하였다. 종양 길이는 가장 긴 치수로서 규정하였고, 폭은 종양 길이에 수직으로 측정하였다. 동시에, 동물을 칭량하였다. 전반적 신체 상태 및 일반적 거동을 매일 평가하였다. 전형적 연구는 28일의 지속기간을 가졌다. 종양 부피 (mm^3)를 타원체로서 캘리퍼 측정하여 계산하였다: 종양 성장을 상대 종양 부피 (RTV)로서 표현하였고, 이는 제X일에 측정된 종양 부피를 투여 당일에 측정된 종양 부피로 나눈 것이다.

[0307] [^{225}Ac]-화합물 A-HuMIGF-1R, [^{225}Ac]-화합물 B-HuMIGF-1R, 및 [^{225}Ac]-화합물 C-HuMIGF-1R의 치료 효능은 모든 화합물에 걸쳐 효과적으로 동등하였고; 모든 악티늄-225-함유 방사성면역접합체는 비-방사성 HuMIGF-1R 대조군보다 더 높은 효능을 입증하였다.

[0308] 실시예 11. [^{177}Lu]-화합물 A-인간-IgG의 합성

[0309] 화합물 화합물 A (1.34 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (20 μL , pH 6.5) 중에 용해시키고, 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG 항체 (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 45분 후, 생성된 면역접합체를 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하였다. 항체 접합체 화합물 A-인간-IgG. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 A-인간-IgG: 실측치 m/z 150360 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 인간-IgG: 실측치 m/z 148339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0310] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.1 mCi, 5 μL)을 화합물 A-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 90 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 37°C에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{177}Lu]-화합물 A-인간-IgG를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다. 방사선TLC 방사화학적

순도: 98%; 방사화학적 수율: 45%; 비활성: 15.1 mCi/mg.

[0311] 실시예 12. [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-인간-IgG의 합성

[0312] 화합물 B (1.17 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (0.117 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 B 용액의 분취물 (2 μL, 10 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 사용된 인간 IgG 제제는 모든 IgG 이소형 (IgG1-4)의 정제된 혼합물로 이루어졌다. 주위 온도에서 1시간 후, 항체 접합체 생성물을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 화합물 A-인간-IgG를 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 B-인간-IgG 실측치 m/z 149949 [M+H]⁺; 인간-IgG 실측치 m/z 148540 [M+H]⁺.

[0313] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.1 mCi, 5 μL)을 화합물 B-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL, 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-인간-IgG를 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하고, 한외여과 (비바스핀, 10 kDa)에 의해 농축시켰다. 방사선TLC 방사화학적 순도: 98%; 방사화학적 수율: 51%; 비활성: 9.68 mCi/mg.

[0314] 실시예 13. [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-인간-IgG의 합성

[0315] 화합물 화합물 C (0.96 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (95 μL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 C 용액의 분취물 (2 μL, 20 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG 항체 (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체 생성물을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 화합물 C-인간-IgG를 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 C-인간-IgG: 실측치 m/z 150095 [M+H]⁺; 인간-IgG: 실측치 m/z 148540 [M+H]⁺.

[0316] 전형적인 반응으로서, Lu-177 (1.1 mCi, 5 μL)을 화합물 C-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL, 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 37°C에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-인간-IgG를 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하고, 한외여과 (비바스핀, 10 kDa)에 의해 농축시켰다. 방사선TLC 방사화학적 순도: 98%; 방사화학적 수율: 37%; 비활성: 9.99 mCi/mg.

[0317] 실시예 14. HuMIGG 기반 화합물에 대한 약동학적 및 대사 연구 결과

[0318] 비-표적화된 인간 IgG 항체를 대사 배설 연구에 사용하여, 링커 화합물 B 및 화합물 C와의 접합에 의해 지시된 방사능 배설 프로파일에서의 변경이 이들 발견은 HuMIGF-1R 항체에 제한되지 않는다는 것을 입증하는 일반적 과정이라는 것을 입증하였다. 약동학적 및 대사 연구는 이전에 기재된 HuMIGF-1R 항체 기반 화합물에 대해 기재된 바와 같이 [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGG, [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGG, 및 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGG를 사용하여 수행하였다.

[0319] 비-표적화된 인간 IgG 방사성면역접합체 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGG, 및 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGG의 대사 배설 프로파일을 [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGG와 비교하였다. HuMIGF-1R-기반 방사성면역접합체에 대해 기재된 바와 같이, 링커 유형이 화합물 배설의 경로, 속도, 및 정도에 영향을 미치지만 (도 8), 그것이 방사성면역접합체와 연관된 총 방사능의 전반적 약동학에는 영향을 미치지 않았다는 것이 밝혀졌다. 동일한 배설 순위가 HuMIGF-1R 기반 화합물에 대해 관찰된 바와 같이 HuMIGG-기반 화합물에 대해 관찰되었다; 즉 화합물 C-함유 방사성면역접합체는 가장 큰 정도의 배설을 생성하였다. [¹⁷⁷Lu]-화합물 A-HuMIGG는 주사된 용량 (ID)의 단지 13%가 낮은 수준 소변 배설에 의해 7일에 걸쳐 제거되면서 천천히 배설되었다. 대조적으로, [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGF-1R의 배설은 196% 증가를 생성하였고 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGF-1R 배설은 216% 더 높았다. 또한 화합물 B 및 C는 구분되게 상이한 배설 경로로 지시되었다. [¹⁷⁷Lu]-화합물 B-HuMIGG는 대변을 통해 우세하게 제거된 반면 [¹⁷⁷Lu]-화합물 C-HuMIGG 제거는 소변과 대변 사이에서 대략 동등하게 분배되었다. 이러한 대사 프로파일은 HuMIGF-1R 기반 화합물에 대해 근본적으로 동등하였으며, 이는 항체에 접합된 경우에 화합물 B 또는 화합물 C의 개선된 배설 프로파일이 일반적이고 재현가능한 효과라는 것을 입증한다.

- [0320] 실시예 15: [^{225}Ac]-화합물 A-인간-IgG의 합성
- [0321] 화합물 화합물 A (1.34 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (20 μL , pH 6.5) 중에 용해시키고, 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG 항체 (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 45분 후, 항체 접합체 생성물을 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하였다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 A-인간-IgG: 실측치 m/z 150360 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 인간-IgG: 실측치 m/z 148339 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0322] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.1 mCi, 5 μL)를 화합물 A-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 90 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25°C)에서 90분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{225}Ac]-화합물 A-인간-IgG를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다.
- [0323] 실시예 16. [^{225}Ac]-화합물 B-인간-IgG의 합성
- [0324] 화합물 화합물 B (1.17 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (0.117 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 B 용액의 분취물 (2 μL , 10 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 항체 접합체 생성물을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 항체 접합체 화합물 A-인간-IgG를 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 B-인간-IgG 실측치 m/z 149949 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 인간-IgG 실측치 m/z 148540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0325] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.1 mCi, 5 μL)를 화합물 B-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25°C)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{225}Ac]-화합물 B-인간-IgG를 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하고, 한외여과 (비바스핀, 10 kDa)에 의해 농축시켰다.
- [0326] 실시예 17. [^{225}Ac]-화합물 C-인간-IgG의 합성
- [0327] 화합물 화합물 C (0.96 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (95 μL , pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 C 용액의 분취물 (2 μL , 20 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 인간-IgG 항체 (6.7 nmol)를 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 항체 접합체 생성물을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 항체 접합체 화합물 C-인간-IgG를 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 C-인간-IgG: 실측치 m/z 150095 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 인간-IgG: 실측치 m/z 148540 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [0328] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.1 mCi, 5 μL)를 화합물 C-인간-IgG (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25°C)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{225}Ac]-화합물 C-인간-IgG를 HPLC SEC 칼럼 (1 mL/분, 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시킴)을 통해 정제하고, 한외여과 (비바스핀, 10 kDa)에 의해 농축시켰다.
- [0329] 실시예 18. [^{225}Ac]-화합물 A-HuMIGF-1R의 합성
- [0330] 화합물 A (3.0 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (0.228 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 A 용액의 분취물 (8 μL , 106 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (6.7 nmol, AVE1642)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 (화합물 A)-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. SEC 체류 시간: 8.2분; MALDI-MS (양이온): (화합물 A)-HuMIGF-1R 실측치 m/z 151759; HuMIGF-1R 실측치 m/z 149835.
- [0331] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.1 mCi, 14 μL)를 (화합물 A)-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 100 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25°C)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{225}Ac]-화합물 A-HuMIGF-

1R을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다.

[0332] 실시예 19. [^{225}Ac]-화합물 B-HuMIGF-1R의 합성

[0333] 화합물 B (0.7 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (69 μL , pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 B 용액의 분취물 (4 μL , 40 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (6.7 nmol)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 화합물 B-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 B-HuMIGF-1R: 실측치 m/z 152988 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HuMIGF-1R: 실측치 m/z 149835 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0334] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.15 mCi, 14 μL)를 화합물 B-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 75 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25 $^{\circ}\text{C}$)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 조 생성물, [^{225}Ac]-화합물 C-HuMIGF-1R을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다.

[0335] 실시예 20. [^{225}Ac]-화합물 C-HuMIGF-1R의 합성

[0336] 화합물 C (17.5 μmol)를 아세트산나트륨 완충제 (1.32 mL, pH 6.5) 중에 용해시켰다. 화합물 C 용액의 분취물 (8 μL , 91 nmol)을 중탄산염 완충제 (pH 8.5) 중 항체 HuMIGF-1R (13.4 nmol)을 함유하는 용액에 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 후, 생성된 면역접합체를 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 정제하였다. 면역접합체 화합물 C-HuMIGF-1R을 칼럼으로부터 아세테이트 완충제 (pH 6.5)로 용리시켰다. MALDI-TOF-MS (양이온): 화합물 C-HuMIGF-1R 실측치 m/z 152166 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HuMIGF-1R 실측치 m/z 149724 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

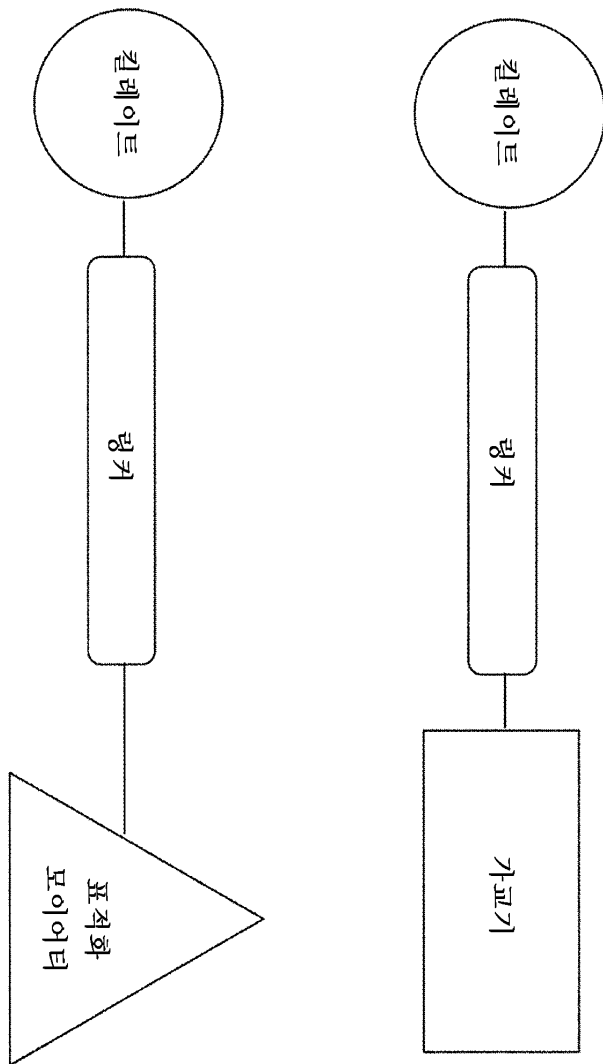
[0337] 전형적인 반응으로서, Ac-225 (1.6 mCi, 16 μL)를 화합물 C-HuMIGF-1R (아세테이트 완충제 (pH 6.5) 및 아스코르브산 (1 μL , 아세테이트 완충제 (pH 6.5) 중 0.1M) 중 150 μg)의 용액에 첨가하였다. 방사성표지 반응물을 주위 온도 (예를 들어, 20-25 $^{\circ}\text{C}$)에서 30분 동안 인큐베이션하였다. [^{225}Ac]-화합물 C-HuMIGF-1R을 세파텍스 G-50 수지 패키징된 칼럼을 통해 아세테이트 완충제 (pH 6.5, 1 mM 아스코르브산)로 용리시키면서 정제하였다.

[0338] 다른 실시양태

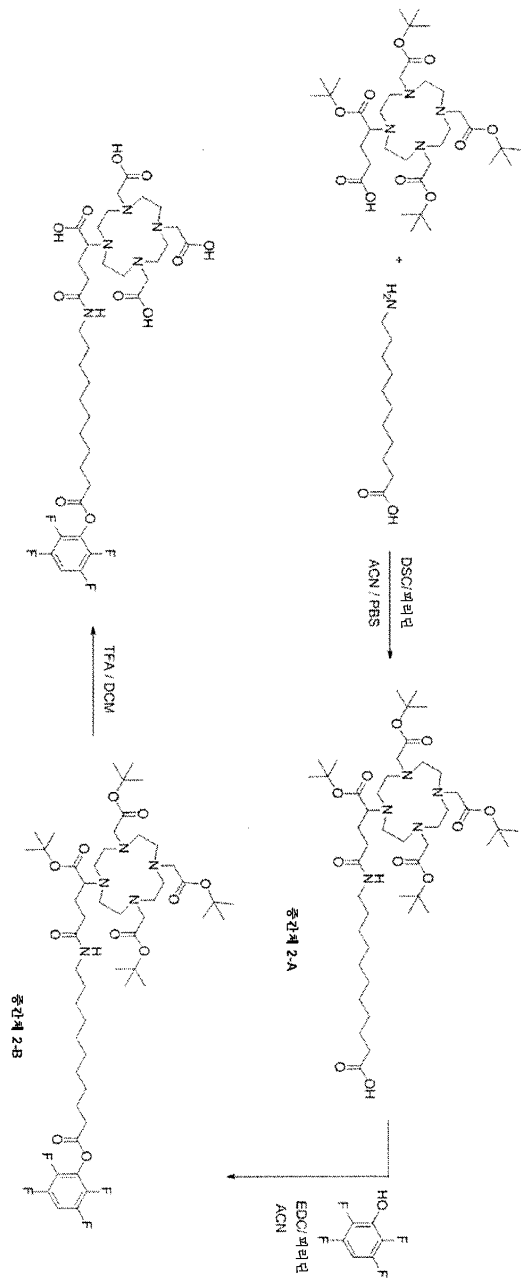
[0339] 본 발명은 그의 구체적 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 추가의 변형이 가능하며, 본 출원은 하기, 일반적으로, 본 발명의 원리의 임의의 변동, 사용 또는 적용을 포함하는 것으로 의도되고, 본 개시내용으로부터의 이러한 벗어남을 포함하는 것은 본 발명이 관련된 기술분야 내에서 공지된 또는 통상의 실시 내에 속하며, 상기 본원에 제시한 본질적인 특색에 적용될 수 있는 것으로 이해될 것이다.

도면

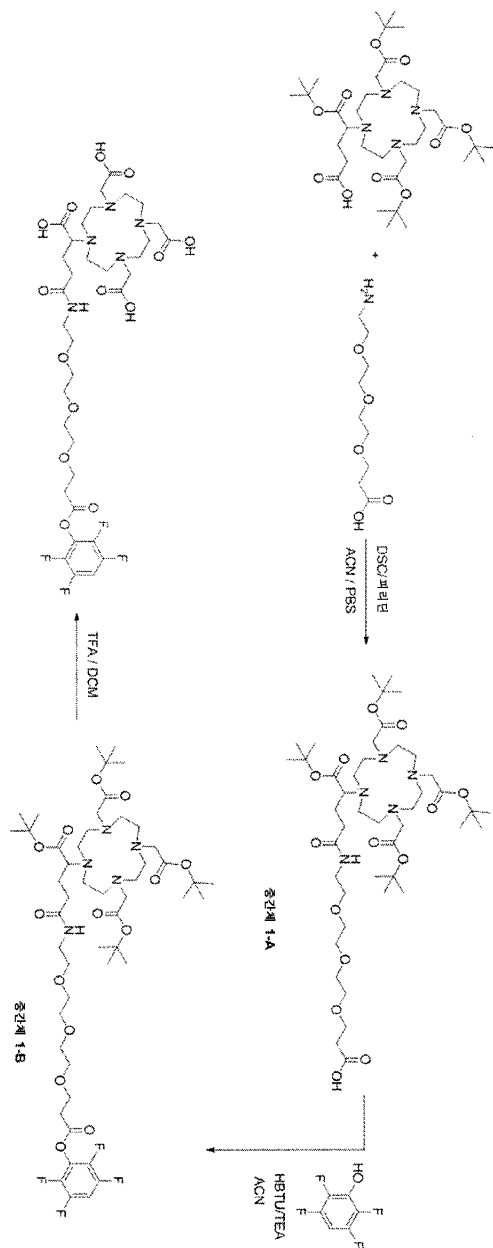
도면1



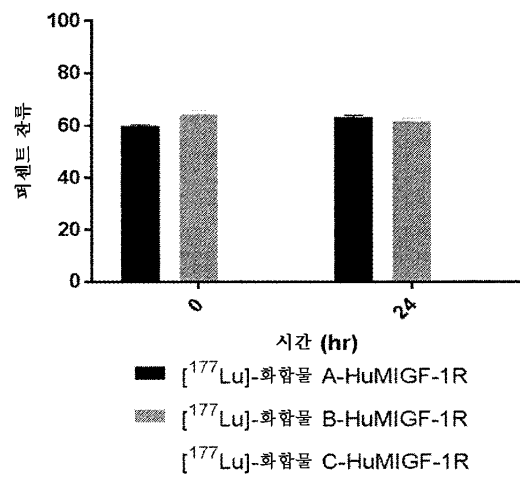
도면2



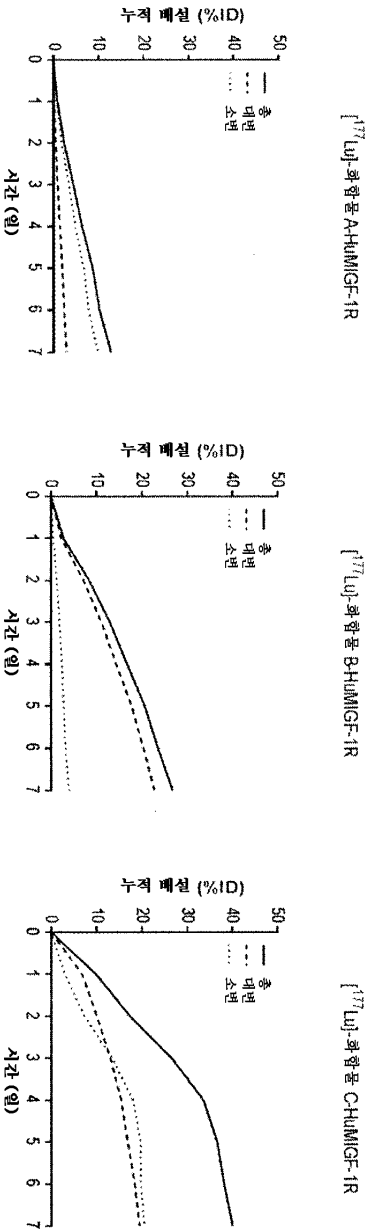
도면3



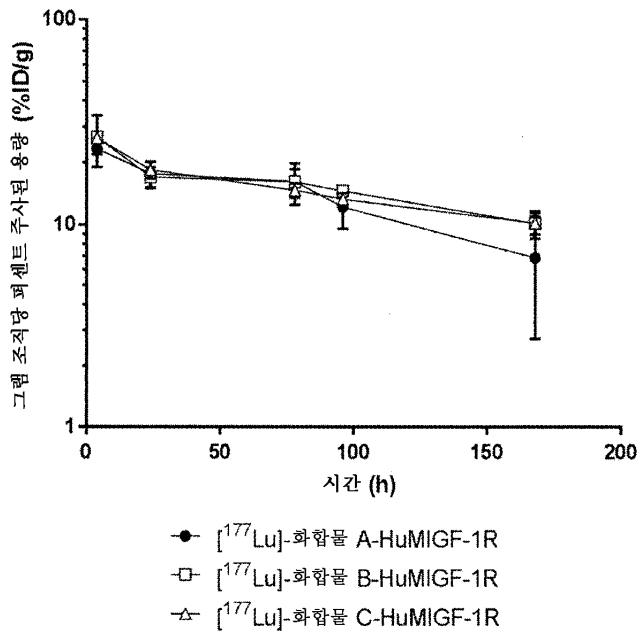
도면4



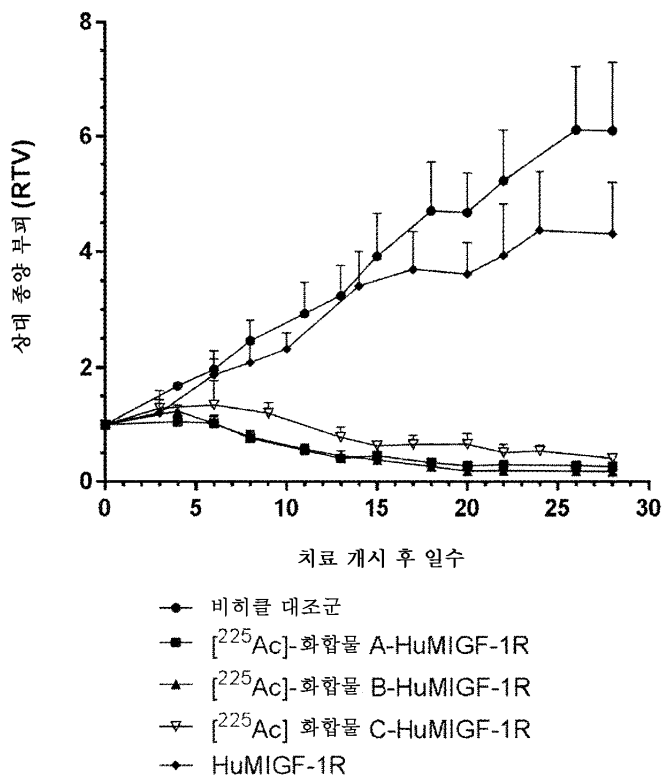
도면5



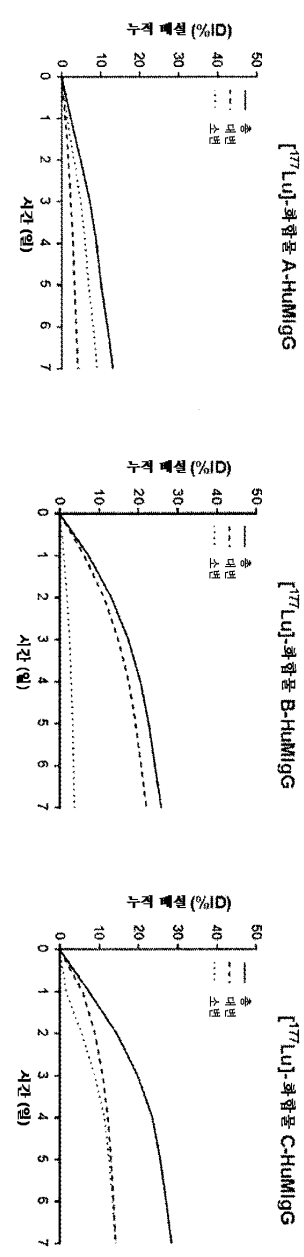
도면6



도면7



도면8



서열 목록

SEQUENCE LISTING

- <110> Fusion Pharmaceuticals Inc.
- <120> IGF-1R MONOCLONAL ANTIBODIES AND USES THEREOF
- <130> 50960-014003
- <140> US 15/678,027
- <141> 2017-08-15
- <150> US 62/502,288
- <151> 2017-05-05

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 1

Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu

1 5 10 15

<

210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 2

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 3

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 4

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 4

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly

1 5 10 15
 Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
 20 25 30
 Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
 35 40 45
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
 50 55 60
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile

 65 70 75 80
 Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
 85 90 95
 Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105 110
 Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
 115 120 125
 Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140
 Tyr Pro Arg Glu Ala Lys

145 150

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 5

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 6

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 6

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
1 5 10 15

Gln Gly

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 7

Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10 15

<210> 8

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 8

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Glu Ile Asn Pro Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe

85 90 95

Ala Arg Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp
100 105 110

Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys
115 120 125
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly
130 135 140
Gly Thr Ala Ala Leu Gly
145 150

<210> 9

<211> 673

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<400> 9

Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Asp Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Ile Val His Ser
20 25 30
Asn Val Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro

50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Arg Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Ile Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
85 90 95
Ser His Val Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

115 120 125
Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140
Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
 165 170 175
 Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
 180 185 190
 Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
 195 200 205
 Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys Gln Val Gln Leu Val
 210 215 220
 Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys Leu Ser
 225 230 235 240
 Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met His Trp Val
 245 250 255
 Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Glu Ile Asn Pro
 260 265 270
 Ser Asn Gly Arg Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Gln Gly Lys Ala Thr
 275 280 285
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
 290 295 300
 Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Phe Ala Arg Gly Arg Pro
 305 310 315 320
 Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly
 325 330 335
 Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe
 340 345 350
 Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
 355 360 365
 Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp
 370 375 380
 Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu
 385 390 395 400
 Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

405 410 415
 Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro
 420 425 430
 Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

 435 440 445
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 450 455 460
 Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser
 465 470 475 480
 Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
 485 490 495
 Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

 500 505 510
 Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
 515 520 525
 Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
 530 535 540
 Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

 565 570 575
 Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
 580 585 590
 Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
 595 600 605
 Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu
 610 615 620
 Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

 625 630 635 640
 Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu
 645 650 655

Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

660

665

670

Lys

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (4)..(4)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 10

Leu Pro Thr Xaa Gly

1 5

<210> 11

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Construct

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (3)..(3)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 11

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5