



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0021227
(43) 공개일자 2024년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/10 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/1096 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7000772
(22) 출원일자(국제) 2022년06월10일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년01월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/033058
(87) 국제공개번호 WO 2022/261467
국제공개일자 2022년12월15일
(30) 우선권주장
63/209,736 2021년06월11일 미국(US)

(71) 출원인
퓨전 파마슈티칼즈 인크.
캐나다 엘8피 0에이6 온타리오주 해밀턴 롱우드
로드 사우쓰 270
(72) 발명자
부락, 에릭 스티븐
캐나다 엔1에스 1씨5 온타리오 케임브리지 제임스
스트리트 40
메트칼프, 줄리
캐나다 엔3알1비4 온타리오 브랜트퍼드 포인트뷰
애비뉴 8
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상영

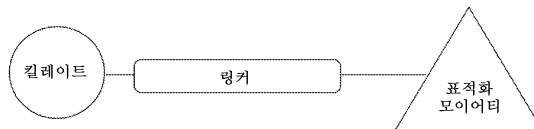
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 발명의 명칭 방사성면역접합체와 체크포인트 억제제의 조합 요법

(57) 요약

방사성면역접합체 및 1종 이상의 체크포인트 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 요법.

대표도 - 도8b



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 51/103 (2020.05)

A61P 35/00 (2018.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

그린슈타인, 나탈리

미국 98021 워싱턴 보셀 212쓰 플레이스 에스이
3630

후, 메이두오

캐나다 엘94 4와이4 온타리오 메이플 배서스트 스
트리트 10584

벨리언트, 존 피츠모리스

캐나다 엘9케이 1엔8 온타리오 앤캐스터 홀크햄 애
비뉴 15

명세서

청구범위

청구항 1

암을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서,

(i) 1종 이상의 체크포인트 억제제를 받았거나 또는 받고 있는 환자에게 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 투여하거나;

(ii) [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 받았거나 또는 받고 있는 환자에게 1종 이상의 체크포인트 억제제를 투여하거나; 또는

(iii) 환자에게 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 1종 이상의 체크포인트 억제제와 조합하여 투여하는 것을 포함하며,

여기서 [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 화학식: $\text{A-L}^1\text{-X-L}^2\text{-Z-B}$ 를 갖는 화합물로 킬레이트화된 ^{225}Ac 를 포함하고, 여기서

A는 DOTA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산), DOTMA (1R,4R,7R,10R)- $\alpha, \alpha', \alpha'', \alpha'''$ -테트라메틸-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산, DOTAM (1,4,7,10-테트라키스(카르바모일메틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스폰산)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스폰산)), NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산) 및 HP-DO3A (10-(2-히드록시프로필)-1,4,7-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산)로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트화 모이어티이고;

L^1 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 헤테로알킬이고;

X는 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ *, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})-$ *, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^1-$ *, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{O}-$ *, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{NR}^1-$ *, $-\text{CH}_2\text{-Ph-C}(\text{O})\text{NR}^1-$ *, $-\text{NR}^1\text{C}(\text{O})\text{-Ph-CH}_2-$ *, $-\text{O}-$ 또는 $-\text{NR}^1-$ 이고, 여기서 "*"는 L^2 에 대한 부착 지점을 나타내고, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

L^2 는 임의로 치환된 C_{1-50} 알킬 또는 C_{1-50} 헤테로알킬이고;

Z는 $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{OC}(\text{O})-\#$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\#$, $-\text{NR}^2\text{C}(\text{O})-\#$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^2-\#$ 또는 $-\text{NR}^2-$ 이고, 여기서 "#"는 B에 대한 부착 지점을 나타내고, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

B는 표적화 모이어티이고,

여기서 [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 상기 환자의 체중 기준 10 kBq 내지 400 kBq/kg의 선량으로 투여되거나 또는 1-30 MBq의 단위 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제를 받았거나 또는 받고 있는 환자에게 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 환자에게 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 1종 이상의 체크포인트 억제제와 조합하여 투여하는 것을

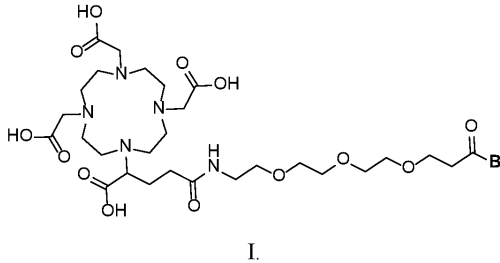
포함하는 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 킬레이트화 모이어티가 DOTA인 방법.

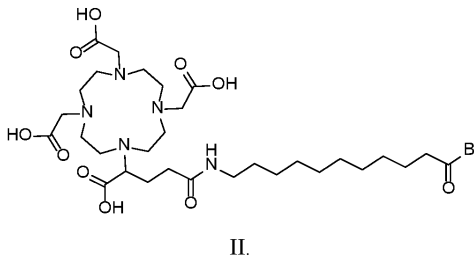
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 화학식 I에 의해 나타내어지는 것인 방법:



청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물이 화학식 II에 의해 나타내어지는 것인 방법:



청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 표적화 모이어티가 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, B가 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-1R) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 엔도시알린 (TEM-1) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3) 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, B가 피기투무맵, 식수투무맵, TAB-199, AVE1642, BIIB002, 로바투무맵 및 테프로투무맵 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 IGF-1R 항체 또는 그의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, B가 AVE1642 또는 그의 항원-결합 단편인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체가 상기 환자의 체중 기준 약 10 kBq 내지 약 200 kBq/kg의 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체가 상기 환자의 체중 기준 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg의 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합을 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제 둘 다를 포함하는 것인 방법.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, PD-1 억제제 또는 CTLA-4 억제제가 항체인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 보다 낮은 유효 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체가 보다 낮은 유효 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 PD-1 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 19

제13항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, PD-1 억제제가 펩티도모노클로날인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제 둘 다를 포함하며, 각각이 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제9항에 있어서, B가 AVE1642 또는 그의 항원-결합 단편이고, 1종 이상의 체크포인트 억제제가 펩티도모노클로날인 PD-1 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체가 상기 환자의 체중 기준 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg의 선량으로 투여되고, PD-1 억제제가 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 유잉 육종, 다발성 골수종 및 급성 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는 것인 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 환자가 IGF-1R을 발현하는 고형 종양을 갖는 것인 방법.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, B가 종양-연관 항원에 결합할 수 있고, 상기 투여로 인해 종양-연관 항원에 특이적인 CD8+ T 세포가 증가하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 투여로 인해 환자로부터의 샘플 내의 총 CD8+ T 세포 집단의 적어도 60%가 종양-연관 항원에 특이적인 것인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 샘플이 종양 샘플인 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2021년 6월 11일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/209,736을 우선권 주장하며, 이의 전체 내용은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 서열 목록

[0004] 본 명세서는 서열 목록 (2022년 6월 10일에 "FPI_021_Sequence_Listing.txt"라는 파일명의 .txt 파일로서 전자 제출됨)을 참조한다. .txt 파일은 2022년 6월 9일에 생성되었고, 크기가 19.2 킬로바이트이다. 서열 목록의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0005] 암 세포는 면역 감시를 회피하기 위해 T 세포 활성화의 억제를 포함한 다양한 메커니즘을 사용한다.

[0006] 포유동물 면역계는 정상 세포를 외래 세포와 구별하기 위해 체크포인트 분자에 의존한다. 특정 면역 세포 상에서 발현되는 체크포인트 분자는 면역 반응을 시작하기 위해 활성화 또는 불활성화될 필요가 있다. 체크포인트 단백질의 억제는 면역계의 활성화 증가를 유발한다.

[0007] 체크포인트 억제는 암에 대한 면역요법의 방법으로서 탐구되었다. 체크포인트 단백질의 억제는 T-세포를 활성화시키고, 이들이 암 세포를 공격하도록 할 수 있다. 그러나, 체크포인트 억제는 면역계가 신체 내의 일부 정상 세포를 공격하도록 할 수 있으며, 이는 심각한 부작용으로 이어질 수 있다. 추가로, 일부 체크포인트 억제제는 임상에서 단지 보통의 효능을 나타냈다. 개선된 암 치료에 대한 필요가 남아있다. 특히, 환자에서 독성을 증진시키지 않는 효능의 증가가 필요하다.

발명의 내용

[0008] 본 개시내용은 체크포인트 단백질의 억제와 암 세포에 대한 손상을 표적으로 하는 요법을 조합하는 것이 개선된 효능을 가지면서 덜 독성인 요법을 제공할 수 있다는 통찰을 포괄한다. 방사성 붕괴는 세포를 구성하는 생체분자에 직접적 물리적 손상 (예컨대 단일 또는 이중 가닥 DNA 파괴) 또는 간접적 손상 (예컨대 방관자 또는 십자포화 효과)을 유발할 수 있다. 본 개시내용은 암 세포에 표적화된 방사성면역접합체를 체크포인트 억제와 조합하여 종양에 대한 면역 반응을 유도하거나 개선시킨다. 일부 실시양태에서, 개시된 조합 요법은 암을 호전시키거나 치료한다.

[0009] 한 측면에서, 암을 갖는 환자를 치료하는 방법으로서, 환자에게 치료 유효량의 [²²⁵Ac]-방사성면역접합체를 투여하는 것을 포함하며, 상기 방사성면역접합체는 화학식: A-L¹-X-L²-Z-B를 갖는 화합물로 킬레이트화된 ²²⁵Ac를 포함하고,

[0010] 여기서 A는 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), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리스(2-아미노-

2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스폰산)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스폰산)), NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산) 및 HP-D03A (히드록시프로필 테트라아자시클로도데칸트리아세트산)로부터 선택된 킬레이트화 모이어티이고;

[0011] L^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 헤테로알킬이고;

[0012] X는 $C=O(NR^1)$, $NR^1C=O(O)$, $NR^1C=O(NR^1)$, $CH_2PhC=O(NR^1)$, O 또는 NR^1 이고, 각각의 R^1 은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0013] L^2 는 임의로 치환된 C_{1-50} 알킬 또는 C_{1-50} 헤테로알킬이고;

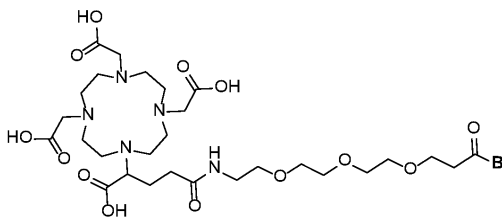
[0014] Z는 $C=O$, CH_2 , $OC=O$, $NR^2C=O$ 또는 NR^2 이고, 각각의 R^2 는 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0015] B는 표적화 모이어티이고,

[0016] 여기서 환자는 1종 이상의 체크포인트 억제제를 받았거나 또는 받고 있고, 여기서 [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 상기 환자의 체중 기준 약 10 kBq 내지 약 400 kBq/kg의 선량으로 투여되거나 또는 약 1-30 MBq의 단위 선량으로 투여되는 것인 방법이 제공된다.

[0017] 일부 실시양태에서, 상기 화합물은 DOTA인 킬레이트화 모이어티를 갖는다.

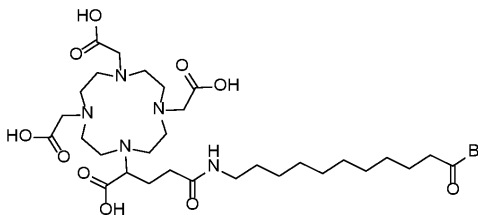
[0018] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 I을 갖는다:



I.

[0019]

[0020] 일부 실시양태에서, 화합물은 화학식 II를 갖는다:



II.

[0021]

[0022] 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함한다.

[0023] 일부 실시양태에서, B는 인슐린-유사 성장 인자 1 수용체 (IGF-1R) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 엔도시알린 (TEM-1) 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 또는 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3) 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0024] 일부 실시양태에서, B는 피기투무맙, 식수투무맙, TAB-199, AVE1642, BIIB002, 로바투무맙 및 테프로투무맙 및 그의 항원-결합 단편으로 이루어진 군으로부터 선택된 IGF-1R 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0025] 일부 실시양태에서, B는 AVE1642 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0026] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자의 체중 기준 약 10 kBq 내지 약 200 kBq/kg (예를 들어, 약 10 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 10 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 10 kBq 내지 약 100 kBq/kg, 약 30 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 30 kBq 내지 약 100 kBq/kg, 약 40 kBq 내지 약 120

kBq/kg, 약 40 kBq 내지 약 100 kBq/kg 또는 약 40 kBq 내지 약 80 kBq/kg)의 선량으로 투여된다.

- [0027] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 약 1-30 MBq (예를 들어, 약 2-25 MBq, 약 3-20 MBq, 약 5-15 MBq, 약 8-12 MBq 또는 약 10 MBq)의 단위 선량으로 투여된다.
- [0028] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제, CTLA-4 억제제 또는 그의 조합을 포함한다.
- [0029] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제 둘 다를 포함한다.
- [0030] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제 또는 CTLA-4 억제제는 항체이다.
- [0031] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 체크포인트 억제제는 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여되는 PD-1 억제제를 포함한다.
- [0032] 일부 실시양태에서, PD-1 억제제는 펌브롤리주맙이다.
- [0033] 일부 실시양태에서, 1종 이상의 체크포인트 억제제는 PD-1 억제제 및 CTLA-4 억제제 둘 다를 포함하며, 각각은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg (예를 들어, 약 6 mg/kg, 약 7 mg/kg, 약 8 mg/kg, 약 9 mg/kg, 약 10 mg/kg, 약 11 mg/kg, 약 12 mg/kg, 약 13 mg/kg 또는 약 14 mg/kg)의 용량으로 투여된다.
- [0034] 일부 실시양태에서, B는 AVE1642 또는 그의 항원-결합 단편이고, 1종 이상의 체크포인트 억제제는 펌브롤리주맙인 PD-1 억제제를 포함한다.
- [0035] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자의 체중 기준 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg의 선량으로 투여되고, PD-1 억제제는 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 용량으로 투여된다.
- [0036] 일부 실시양태에서, 환자는 유방암 (예를 들어, 삼중 음성 유방암 또는 TNBC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 유잉 육종, 다발성 골수종 및 급성 골수성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택된 암을 갖는다.
- [0037] 일부 실시양태에서, 환자는 IGF-1R을 발현하는 고형 종양을 갖는다.
- [0038] 일부 실시양태에서, B는 종양-연관 항원에 결합할 수 있고, 상기 투여로 인해 종양-연관 항원에 특이적인 CD8+ T 세포가 증가한다.
- [0039] 일부 실시양태에서, 상기 투여로 인해 환자로부터의 샘플 내의 총 CD8+ T 세포 집단의 적어도 60%가 종양-연관 항원에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 샘플이다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1은 다양한 체크포인트 억제제로의 처리 후의 CT26 동계 마우스 종양 모델에서의 상대 종양 부피를 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 비히클 대조군, 항-PD-1 이소형 대조군 (15 mg/kg), 항-PD-1 (5 mg/kg 또는 15 mg/kg), 항-CTLA-4 이소형 대조군 (15 mg/kg) 및 항-CTLA-4 (5 mg/kg 또는 15 mg/kg) 처리군에 대해 제시된다.
- 도 2는 CT-26 동계 마우스 종양 모델에서의 [^{177}Lu]-화합물 B 생체분포를 예시한다. 4시간, 24시간, 48시간, 96시간 및 168시간에서의 혈액, 골, 장, 신장 및 부신, 간 및 담낭, 폐, 비장, 종양, 및 소변 및 방광에서의 그램 당 주사된 용량의 백분율 (%ID)이 제시된다.
- 도 3은 면역결핍 마우스에 비해 면역적격 마우스에서의 [^{225}Ac]-화합물 C의 증진된 효능을 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 및 처리군 (50 nCi 또는 400 nCi [^{225}Ac]-화합물 C)에 대해 제시된다.
- 도 4a는 CT26 동계 마우스 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 C와 α-CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용을 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 (완충제) 및 처리군 (항-CTLA-4 (5 mg/kg), 항-PD-1 (5 mg/kg), 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-PD-1, 또는 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4 및 항-PD-1)에 대해 제시된다.

도 4b는 CT26 동계 마우스 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 D와 α -CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용을 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 (비히클 또는 콜드 인간 IGF-1R 항체) 및 처리군 (항-CTLA-4 (5 mg/kg), 항-PD-1 (5 mg/kg), 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-PD-1, 또는 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4 및 항-PD-1)에 대해 제시된다.

도 5는 CT26 재-챌린지 시 [^{225}Ac]-화합물 C 처리된 마우스에서의 보호 면역의 발생을 예시한다. 재-챌린지 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 및 처리군 ([^{225}Ac]-화합물 C, [^{225}Ac]-화합물 C와 항-PD-1, [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4, 또는 [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4 및 항-PD-1)에 대해 제시된다.

도 6은 [^{225}Ac]-화합물 C 처리 후 시토카인 반응 및 T-세포 동원을 평가하는 과정을 예시한다.

도 7은 "인간화" IGF-1R 모델 개발을 예시한다. 인간 IGF-1R 플라스미드로 안정하게 형질감염된 CT26 세포로부터의 샘플에서 hIGF-1R의 발현에 대해 프로빙된 웨스턴 블롯이 제시된다.

도 8a는 킬레이트, 링커 및 가교 기를 포함하는 이관능성 킬레이트의 일반적 구조를 도시하는 개략도이다. 도 8b는 킬레이트, 링커 및 표적화 모이어티를 포함하는 이관능성 접합체의 일반적 구조를 도시하는 개략도이다.

도 9a는 CT26 동계 마우스 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 D1과 α -CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용을 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 (비히클) 및 처리군 (200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D1, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D1과 항-PD-1, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D1과 항-CTLA-4, 또는 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 C와 항-CTLA-4 및 항-PD-1)에 대해 제시된다.

도 9b는 CT26 동계 마우스 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 D2와 α -CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용을 예시한다. 처리 개시 후 다양한 시점에서의 상대 종양 부피가 대조군 (비히클) 및 처리군 (200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D2, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D2와 항-PD-1, 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D2와 항-CTLA-4, 또는 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D2와 항-CTLA-4 및 항-PD-1)에 대해 제시된다.

도면이 반드시 축척에 맞게 그려진 것은 아니며, 또한 도면에서의 대상이 반드시 서로에 대한 관계에서 축척에 맞게 그려진 것도 아니라는 것이 이해될 것이다. 도면은 본원에 개시된 장치, 시스템 및 방법의 다양한 실시양태를 명확하게 하고 이해시키는 것으로 의도된 도시이다. 가능한 한, 도면 전체에 걸쳐 동일한 참조 번호가 동일 또는 같은 부분을 지칭하는 데 사용될 것이다. 더욱이, 도면은 어떠한 방식으로든 본 발명의 교시의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는다는 것이 인지될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0041] 본 개시내용은 [^{225}Ac]-방사성면역접합체 및 체크포인트 억제제를 사용하여 암에 대한 면역 반응을 유도하거나 개선시키기 위한 조합 요법에 관한 것이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법의 사용은 암의 치료 또는 호전을 유발한다.
- [0042] 일부 실시양태에서, 보다 낮은 유효 용량의 [^{225}Ac]-방사성면역접합체 및/또는 체크포인트 억제제가 사용된다.
- [0043] 방사성표지된 표적화 모이어티 (또한 방사성면역접합체로도 공지됨)는 질환 상태에서 상향조절되고/거나 이환 세포 (예를 들어, 종양 세포)에 특이적인 단백질 또는 수용체를 표적화하여 방사성 페이로드를 전달함으로써 관심 세포를 손상시키고 사멸시키도록 설계된다. 본원에 사용된 경우의 "방사성면역요법"은 방사성면역접합체, 예컨대 하기 기재된 것을 사용하여 치료 효과를 생성하는 방법을 지칭한다. 페이로드의 방사성 붕괴는 알파, 베타 또는 감마 입자 또는 오거(Auger) 전자를 생성하며, 이는 DNA에 대한 직접적 효과 (예컨대 단일 또는 이중 가닥 DNA 파괴) 또는 간접적 효과, 예컨대 방관자 또는 십자포화 효과를 유발할 수 있다.
- [0044] 방사성면역접합체는 전형적으로 표적화 모이어티 (예를 들어, 종양 상에서 또는 종양에 의해 발현되는 분자, 예를 들어 IGF-1R, FGFR3 또는 TEM-1/엔도시알린에 특이적으로 결합하는 항체 또는 그의 항원 결합 단편, 펩티드 또는 소분자), 킬레이트화 모이어티 또는 킬레이트화 모이어티의 금속 착물 (예를 들어, 방사성동위원소를 포함함), 및 링커를 함유한다. 접합체는 표적 친화도를 유지하면서 구조적 변경이 최소이도록 이관능성 킬레이트를

표적화 분자에 부가함으로써 형성될 수 있다. 방사성면역접합체는 이러한 접합체를 방사성표지함으로써 형성될 수 있다.

[0045] 이관능성 킬레이트는 구조적으로 킬레이트, 링커 및 가교 기를 함유한다. 이관능성 킬레이트의 여러 예는 표적화 모이어티에 접합된 다양한 시클릭 및 비-시클릭 구조로 기재되어 왔다. 문헌 [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].

[0046] 정의

[0047] 화학 용어

[0048] 본원에 사용된 용어 "아실"은 수소 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기 (예를 들어, 할로알킬 기)가 본원에 정의된 바와 같은 카르보닐 기를 통해 모 분자 기에 부착된 것을 나타내고, 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 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환된다.

[0049] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1 내지 20개 (예를 들어, 1 내지 10 또는 1 내지 6개) 탄소의 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 선택된 1, 2, 3개의 치환기로, 또는 2개 이상의 탄소의 알킬 기의 경우에는 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) 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 (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)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (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 (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 임

의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$ (여기서 $R^{H'}$ 는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{I'}$ 는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노- C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ 의 폴리에틸렌 글리콜 (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, R' 는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (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} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$ (여기서 $R^{J'}$ 는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{K'}$ 는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노- C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ 의 폴리에틸렌 글리콜 (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, R' 는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (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} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_1 -알크아릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 치환기를 제공할 수 있다.

[0050] 본원에 사용된 용어 "알킬렌" 및 접두어 "알크-"는 2개의 수소 원자의 제거에 의해 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 포화 2가 탄화수소 기를 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 등에 의해 예시된다. 용어 " C_{x-y} 알킬렌" 및 접두어 " C_{x-y} 알크-"는 x 내지 y 개의 탄소를 갖는 알킬렌 기를 나타낸다. x 에 대한 예시적인 값은 1, 2, 3, 4, 5 및 6이고, y 에 대한 예시적인 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20이다 (예를 들어, C_{1-6} , C_{1-10} , C_{2-20} , C_{2-6} , C_{2-10} 또는 C_{2-20} 알킬렌). 일부 실시양태에서, 알킬렌은 알킬 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0051] 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 나타내고, 에틸닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등에 의해 예시된다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체를 둘 다 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 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0052] 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 나타내고, 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 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0053] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-N(R^{N1})_2$ 를 나타내고, 여기서 각각의 R^{N1} 은 독립적으로 H, OH, NO_2 , $N(R^{N2})_2$, SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , N-보호기, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알콕시, 아릴, 알크아릴, 시클로알킬, 알크시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들어, O-보호기, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것으로 임의로 치환됨), 술폰알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 본원에 기재된 다른

것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, O-보호기, 예컨대 임의로 치환된 아틸알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것으로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아틸) 또는 알크헤테로시클릴 (예를 들어, 알크헤테로아틸)을 나타내고, 여기서 각각의 이들 언급된 R^{N1} 기는 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있거나; 또는 2개의 R^{N1} 은 조합되어 헤테로시클릴 또는 N-보호기를 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2} 는 독립적으로 H, 알킬 또는 아틸이다. 아미노 기는 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$) 기일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 아미노는 $-NH_2$ 또는 $-NHR^{N1}$ 이고, 여기서 R^{N1} 은 독립적으로 OH, NO_2 , NH_2 , NR^{N2}_2 , SO_2OR^{N2} , SO_2R^{N2} , SOR^{N2} , 알킬, 카르복시알킬, 술폰알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 본원에 기재된 다른 것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, t-부톡시카르보닐알킬) 또는 아틸이고, 각각의 R^{N2} 는 H, C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬) 또는 C_{6-10} 아틸일 수 있다.

[0054]

본원에 기재된 바와 같은 용어 "아미노산"은 측쇄, 아미노 기 및 산 기 (예를 들어, $-CO_2H$ 의 카르복시 기 또는 $-SO_3H$ 의 술폰 기)를 갖는 분자를 지칭하며, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기 또는 산 기 (예를 들어, 측쇄)에 의해 모 분자 기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 카르보닐 기에 의해 모 분자 기에 부착되며, 여기서 측쇄 또는 아미노 기는 카르보닐 기에 부착된다. 예시적인 측쇄는 임의로 치환된 알킬, 아틸, 헤테로시클릴, 알크아틸, 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 선택된 1, 2, 3개의 치환기로, 또는 2개 이상의 탄소의 아미노산 기의 경우에는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-6} 알콕시; (2) C_{1-6} 알킬술폰피닐; (3) 본원에 정의된 바와 같은 아미노 (예를 들어, 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$, 여기서 R^{N1} 은 아미노에 대해 정의된 바와 같음); (4) C_{6-10} 아틸- C_{1-6} 알콕시; (5) 아지도; (6) 할로; (7) $(C_{2-9}$ 헤테로시클릴)옥시; (8) 히드록시; (9) 니트로; (10) 옥소 (예를 들어, 카르복시알데히드 또는 아실); (11) C_{1-7} 스피로시클릴; (12) 티오알콕시; (13) 티올; (14) $-CO_2R^{A'}$ (여기서 $R^{A'}$ 는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아틸, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아틸, (f) 아미노- C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ 의 폴리에틸렌 글리콜 (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, R' 는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (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} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (15) $-C(O)NR^{B'}R^{C'}$ (여기서 각각의 $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$ 는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아틸 및 (d) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아틸로 이루어진 군으로부터 선택됨); (16) $-SO_2R^{D'}$ (여기서 $R^{D'}$ 는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아틸, (c) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아틸 및 (d) 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨); (17) $-SO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$ 는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아틸 및 (d) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아틸로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) $-C(O)R^{G'}$ (여기서 $R^{G'}$ 는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아틸, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크- C_{6-10} 아틸, (f) 아미노- C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$ 의 폴리에틸렌 글리콜 (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, R' 는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$ 의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 $s1$ 은 1 내

지 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)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) -NR^{H'}C(O)R^{I'} (여기서 R^{H'}는 (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{I'}는 (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)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) -NR^{J'}C(O)OR^{K'} (여기서 R^{J'}는 (a1) 수소 및 (b1) C₁₋₆ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{K'}는 (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)로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0055]

본원에 사용된 용어 "아릴"은 1 또는 2개의 방향족 고리를 갖는 모노-, 비시클릭 또는 멀티시클릭 카르보시클릭 고리계를 나타내고, 페닐, 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 등에 의해 예시되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 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) -(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, 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, R^{D'}는 (a) 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴 및 (c) 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) -(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'} (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 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 실시양태

에서, 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.

[0056] 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 아릴은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 접두어 "알크-"가 선행하는 다른 기는 동일한 방식으로 정의되며, 여기서 "알크"는 달리 나타내지 않는 한 C₁₋₆ 알킬렌을 지칭하고, 부착된 화학 구조는 본원에 정의된 바와 같다.

[0057] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 C(=O) 기를 나타내고, 이는 또한 C=O로서 나타내어질 수 있다.

[0058] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 -CO₂H를 의미한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN 기를 나타낸다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 3 내지 8개의 탄소의 1가 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 탄화수소 기를 나타내고, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비사이클헵틸 등에 의해 예시된다. 시클로알킬 기가 1개의 탄소-탄소 이중 결합 또는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 경우에, 시클로알킬 기는 각각 "시클로알케닐" 또는 "시클로알키닐" 기로 지칭될 수 있다. 예시적인 시클로알케닐 및 시클로알키닐 기는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥시닐 등을 포함한다. 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, 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, R^{D'}는 (a) C₆₋₁₀ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴 및 (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) -(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'} (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 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.

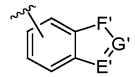
[0061] 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니고 서로에 대해 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체"는 적어도 80% (즉, 적어도 90%의 하나의 거울상이성질체 및 최대 10%의 다른 거울상이성질체), 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 98%의 광학 순도 또는 거울상이성질체 과잉물 (관련 기술분야의 표준 방법에 의해 결정됨)을 갖는 화합물의 각각의 개별 광학 활성 형태를 의미

한다.

- [0063] 본원에 사용된 용어 "할로젠"은 브로민, 염소, 아이오딘 또는 플루오린으로부터 선택된 할로젠을 나타낸다.
- [0064] 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 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알킬닐"은 구성성분 탄소 원자 중 1 또는 2개가 각각 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 각각 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 및 알킬닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 및 헤테로알킬닐 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.
- [0065] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴의 하위세트를 나타내며, 이들은 방향족이다: 즉, 이들은 모노- 또는 멀티시클릭 고리계 내에 $4n+2$ 개의 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 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.
- [0066] 본원에 사용된 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} 알크- C_{1-12} 헤테로아릴, C_{1-10} 알크- C_{1-12} 헤테로아릴 또는 C_{1-20} 알크- C_{1-12} 헤테로아릴)이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알킬 기는 헤테로시클릴알킬 기의 하위세트이다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 달리 명시되지 않는 한 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 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 헤테로시클릭 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-인접 구성원을 가교하는 것인 가교된 멀티시클릭 구조를 갖는 헤테로시클릭 화합물, 예를 들어 퀴누클리딘 기를 나타낸다. 용어 "헤테로시클릴"은 상기 임의의 헤테로시클릭 고리가 1, 2 또는 3개의 카르보시클릭 고리, 예를 들어 아릴 고리, 시클로헥산 고리, 시클로헥센 고리, 시클로펜텐 고리, 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릭 고리에 융합된 것인 비시클릭, 트리시클릭 및 테트라시클릭 기, 예컨대 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐 등을 포함한다. 융합된 헤테로시클릴의 예는 트로판 및 1,2,3,5,8,8a-헥사히드로인돌리진을 포함한다. 헤테로시클릭은 피롤릴, 피롤리딘, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 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, 벤즈 이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 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 포함하며, 여기서 1개 이상의 이중 결합은 수소로 환원 및 대체된다. 또 다른 예시적인 헤테로시클릴은 다음을 포함한다: 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-옥

소피리미디닐 (예를 들어, 2-(메틸티오)-1,6-디히드로-4-옥소-5-메틸피리미딘-1-일); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소소피리미디닐 (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-디히드로-2-옥소-1H-벤즈이미다졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤조사졸릴 (예를 들어, 5-클로로-2,3-디히드로-2-옥소-벤조사졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤조사졸릴; 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-나프틸렌디카르복사미도. 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 화학식을 갖는 기를 포함한다:



[0068] 여기서 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 임의의 헤테로시클릭 기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 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 헤테로시클릭 (예를 들어, C₂₋₁₂ 헤테로아릴); (13) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릭)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, 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, R^{D'}는 (a) C₁₋₆ 알킬, (b) C₆₋₁₀ 아릴 및 (c) C₁₋₆ 알크-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) -(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'} (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 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 헤테로시클릭 (예를 들어, C₁₋₆ 알크-C₁₋₁₂ 헤테로아릴); (26) 옥소; (27) (C₁₋₁₂ 헤테로시클릭)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-알크헤테로시클릭의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릭)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0069] 본원에 사용된 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 기를 나타낸다.

- [0070] 본원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 히드록실 기는 알킬에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 (예를 들어, 0-보호기)로 치환될 수 있다.
- [0071] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 가질 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하학적 E/Z이성질체) 또는 부분입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)로 존재할 수 있는 것으로 인식된다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 도시된 화학 구조는 모든 상응하는 입체이성질체, 즉 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 라세미체 둘 다를 포괄한다. 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 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 획득될 수 있다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "N-보호된 아미노"는 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 N-보호기가 부착된 본원에 정의된 바와 같은 아미노 기를 지칭한다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "N-보호기"는 합성 절차 동안 바람직하지 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 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. N-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바미일 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부틸릴, 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, 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등, 알코아릴 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.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "O-보호기"는 화학적 합성 동안 바람직하지 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 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 O-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바미일 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부틸릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, t-부틸디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 이소부틸릴, 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, 에톡시메

톡시카르보닐, 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 벤질옥시카르보닐, p-메틸벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2,4-디니트로벤질옥시카르보닐, 3,5-디메틸벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시-카르보닐, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 등; 및 임의로 치환된 아릴옥시카르보닐 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; 트리아이소프로필실릴; 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; 아실알 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.

[0075] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O를 나타낸다.

[0076] 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 각각 $-OCH_2CH_2-$ 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 개시내용의 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 있으며, 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 있으며, 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.

[0077] 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. 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 후자 모두는 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0078] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "티올"은 $-SH$ 기를 나타낸다.

[0080] 다른 용어

[0081] 본원에 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 문맥으로부터 달리 나타내거나 추론되지 않는 한, 언급된 정량적 값으로부터의 $\pm 10\%$ 변동을 지칭한다 (그리고 언급된 정량적 값 그 자체를 포함함). 예를 들어, 달리 언급되거나 문맥으로부터 추론되지 않는 한, 약 100 kBq/kg의 선량은 $100 \pm 10\%$ kBq/kg, 즉 90 kBq/kg 내지 110 kBq/kg의 선량 범위를 나타낸다.

[0082] 본원에 사용된 용어 "조합되어 투여되는", "조합 투여" 또는 "공-투여되는"은 2종 이상의 작용제가 대상체에게 동시에 또는 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 중첩이 있을 수 있는 간격 내에 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 조합되어 투여되는 2종 이상의 작용제는 함께 투여될 필요가 없다. 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 내에 (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 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접하게 이격된다.

- [0083] 본원에 사용된, 대상체에게 작용제를 "투여하는" 것은 상기 대상체의 세포를 작용제와 접촉시키는 것을 포함한다.
- [0084] 본원에 사용된 "항체"는 이뮤노글로불린 및 그의 단편을 포함한 그의 아미노산 서열이 지정된 항원에 특이적으로 결합하는 하는 것인 폴리펩티드 또는 그의 단편을 지칭한다. 항체는 임의의 유형 (예를 들어, IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM) 또는 하위유형 (예를 들어, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4)일 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 아미노산 서열을 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 더욱이, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 항체의 특징적인 서열 또는 부분이 1개 이상의 폴리펩티드 쇄를 포함할 수 있고, 동일한 폴리펩티드 쇄 또는 상이한 폴리펩티드 쇄에서 발견되는 서열 요소를 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다.
- [0085] 본원에 사용된 "항원-결합 단편"은 모 항체의 결합 특징을 보유하는 항체의 부분을 지칭한다.
- [0086] 본원에 사용된 용어 "이관능성 킬레이트"는 킬레이트, 링커 및 가교 기를 포함하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 도 8a를 참조한다. "가교 기"는 공유 결합에 의해 2개 이상의 분자를 연결할 수 있는, 예를 들어 이관능성 킬레이트와 표적화 모이어티를 연결할 수 있는 반응성 기이다.
- [0087] 본원에 사용된 용어 "이관능성 접합체"는 킬레이트 또는 그의 금속 착물, 링커 및 표적화 모이어티, 예를 들어 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 화합물을 지칭한다. 예를 들어, 도 8b를 참조한다.
- [0088] 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.
- [0089] "면역 체크포인트 억제제" 또는 "ICI"로도 또한 공지된 용어 "체크포인트 억제제"는 면역 체크포인트 단백질의 작용을 차단하는, 예를 들어 이러한 면역 체크포인트 단백질이 그의 파트너 단백질에 결합하는 것을 차단하는 작용제를 지칭한다.
- [0090] 본원에 사용된 용어 "킬레이트"는 2개 이상의 지점에서 중심 금속 또는 방사성금속 원자에 결합될 수 있는 유기 화합물 또는 그의 부분을 지칭한다.
- [0091] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 킬레이트화 기 또는 그의 금속 착물, 링커 기를 함유하고, 치료 모이어티, 표적화 모이어티 또는 가교 기를 임의로 함유하는 분자를 지칭한다.
- [0092] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체 및 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0093] 본원에 기재된 화합물은 비대칭일 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 입체중심을 가짐). 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 다수의 기하 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 개시내용에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있으며, 이는 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.
- [0094] 본 개시내용의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 단일 결합과 인접 이중 결합의 스와핑 및 이에 수반된 양성자의 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 헤테로시클릭계의 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 평형 상태로 존

재할 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정되어 있을 수 있다.

- [0095] 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 개시내용의 화합물의 치환기가 군 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. 그것은 특징부 "X" (예를 들어, 알킬) 그 자체가 임의적이라는 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0096] 본원에 사용된 용어 "가교 기"는 공유 결합에 의해 2개 이상의 분자를 연결시킬 수 있는 임의의 반응성 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 가교 기는 아미노-반응성 또는 티올-반응성 가교 기이다. 일부 실시양태에서, 아미노-반응성 또는 티올-반응성 가교 기는 활성화된 에스테르, 예컨대 히드록시숙신이미드 에스테르, 2,3,5,6-테트라플루오로페놀 에스테르, 4-니트로페놀 에스테르 또는 이미데이트, 무수물, 티올, 디설피드, 말레이미드, 아지드, 알킨, 스트레인드 알킨, 스트레인드 알켄, 할로젠, 술포네이트, 할로아세틸, 아민, 히드라지드, 디아지린, 포스핀, 테트라진, 이소티오시아네이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 가교 기는 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 가교 기의 사용이 본원에 개시된 특정 구축물에 제한되는 것이 아니라, 오히려 다른 공지된 가교 기를 포함할 수 있다는 것을 이해할 것이다.
- [0097] 본원에 사용된 용어 "감소시키다", "감소된", "증가시키다", "증가된" 또는 "감소", "감소된"은 (예를 들어, 치료 결과 또는 효과와 관련하여) 참조 수준에 비교한 의미를 갖는다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 실험 동물 모델 또는 임상 시험에서 대조군으로 상기 방법을 사용하여 결정된 수준이다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 치료 시작 전 또는 시작 시 동일한 대상체에서의 수준이다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 상기 치료 방법에 의해 치료되지 않는 집단에서의 평균 수준이다.
- [0098] 본원에 사용된 용어 작용제 (예를 들어, 상기 접합체 중 임의의 것)의 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 가져오기에 충분한 양이고, 이에 따라 "유효량"은 적용되는 문맥에 좌우된다.
- [0099] 본원에 사용된 용어 "면역접합체"는 표적화 모이어티 (예를 들어, 예컨대 항체, 나노바디, 아피바디, 피브로넥틴 유형 III 도메인으로부터의 컨센서스 서열, 펩티드 또는 소분자)를 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.
- [0100] 용어 "보다 낮은 유효 용량"은, 작용제 (예를 들어, 치료제)와 함께 존재하는 용어로서 사용된 경우에, 본 발명의 조합 요법에서 치료상 유효하고, 작용제가 참조 실험에서 단독요법으로서 사용된 경우에 또는 다른 치료 지침에 의해 치료상 유효한 것으로 결정된 용량보다 낮은 작용제의 투여량을 지칭한다.
- [0101] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 포유동물에서의 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매된다. 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 경구 투여용으로 (예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 겔캡 또는 시럽); 국소 투여용으로 (예를 들어, 크림, 겔, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여용으로 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매계 중의 것으로서); 또는 본원에 기재된 임의의 다른 제제로 제제화될 수 있다.
- [0102] 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, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄잉크, 방사선보호제, 흡수제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제 또는 수화용 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 카복시메틸 셀

룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0103] 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.

[0104] 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있도록 이온화성 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 수반하는 산 부가염일 수 있거나 또는 염은 화합물의 산성 형태의 경우에 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 널리 공지되어 있으며, 예컨대 산 부가염을 형성하기 위한 것으로 염산, 황산, 브로민화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산 또는 타르타르산 및 염기성 염을 형성하기 위한 것으로 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카페인, 다양한 아민이 있다. 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 확립되어 있다.

[0105] 대표적인 산 부가염은 특히 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0106] 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 그럼에도 불구하고 폴리펩티드 쇄 내로 통합될 수 있는 다른 엔티티를 포함할 수 있다는 것을 인지할 것이다. 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 쇄를 포함할 수 있으며, 이는 일부 경우에, 예를 들어 1개 이상의 디설피드 결합 또는 다른 수단에 의해 서로 연결될 수 있다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "방사성접합체"는 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 예컨대 본원에 기재된 방사성동위원소 또는 방사성핵종 중 임의의 것을 포함하는 임의의 접합체를 지칭한다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "방사성면역접합체"는 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 예컨대 본원에 기재된 방사성동위원소 또는 방사성핵종 중 임의의 것을 포함하는 임의의 면역접합체를 지칭한다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "방사선면역요법"은 방사성면역접합체를 사용하여 치료 효과를 생성하는 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 대상체 (예를 들어, 환자)에서의 암 세포이다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "방사성핵종"은 방사성 붕괴를 겪을 수 있는 원자 (예를 들어, ^3H , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{35}S , ^{47}Sc ,

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 기재하는 것으로 사용될 수 있다. 방사성핵종은 상기 기재된 바와 같은 검출제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 알파-방출 방사성핵종이다.

[0111] "대상체"는 인간 (예를 들어, 환자) 또는 비-인간 동물 (예를 들어, 포유동물)을 의미한다.

[0112] "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 서열에 대해 "실질적으로 동일한" 아미노산 서열은 참조 아미노산 서열에 대해 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 또는 100% 동일성을 갖는다. 폴리펩티드의 경우, 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, 예를 들어 디폴트 설정된 서열 분석 소프트웨어 (예를 들어, 53705 위스콘신주 매디슨 유니버시티 애비뉴 1710 유니버시티 오브 위스콘신 바이오오테크놀로지 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.

[0113] 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. 일부 실시양태에서, 표적화 모이어티는 펩티드 또는 소분자이다.

[0114] 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.

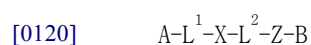
[0115] 본원에서 사용되고, 관련 기술분야에서 널리 이해되는 바와 같이, 상태 (예를 들어, 본원에 기재된 상태, 예컨대 암)를 "치료하다" 또는 이러한 상태의 "치료"는 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 결과는 검출가능하든 또는 검출가능하지 않든, 1종 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 호전; 질환, 장애 또는 상태의 정도의 감소; 질환, 장애 또는 상태의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태; 질환, 장애 또는 상태의 확산의 방지; 질환, 장애 또는 상태의 진행의 지연 또는 둔화; 질환, 장애 또는 상태의 호전 또는 완화; 및 관해 (부분적이든 또는 총체적이든)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 암 치료와 관련하여, "호전시키는" 것은, 예를 들어 전이 발생률의 감소, 종양 부피의 감소, 종양 혈관화의 감소 및/또는 종양 성장 속도의 감소를 포함할 수 있다. 질환, 장애 또는 상태를 "완화시키는" 것은 이러한 질환, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 치료 부재 하에서의 정도 또는 시간 경과와 비교하여 경감되고/거나 진행의 시간 경과가 둔화되거나 연장된다는 것을 의미한다.

[0116] 본원에 사용된 용어 "종양-연관 항원"은 정상 세포 상에서보다 유의하게 더 많은 양으로 종양 세포 상에 존재하는 항원을 의미한다.

[0117] 본원에 사용된 용어 "종양-특이적 항원"은 종양 세포 상에만 내인성으로 존재하는 항원을 지칭한다.

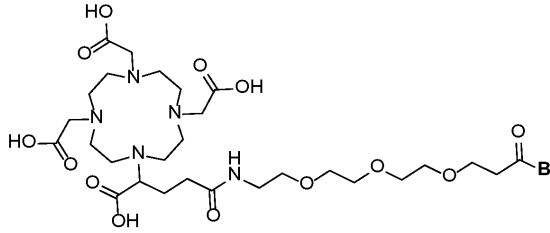
[0118] 방사성면역접합체

[0119] 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 방사성면역접합체는 일반적으로 하기 화학식을 갖는 화합물로 킬레이트화된 ²²⁵Ac를 포함하는 [²²⁵Ac]-방사성면역접합체를 지칭하며:



[0121] 여기서 각각의 가변기는 상기 발명의 내용 섹션에 정의된 바와 같다.

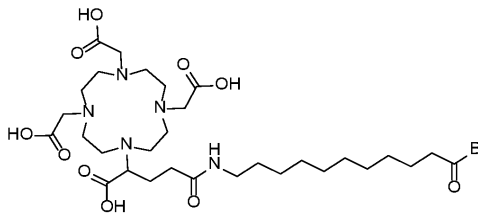
[0122] 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체는 하기 구조를 포함하며:



[0123]

[0124] 여기서 B는 표적화 모이어티 (예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 펩티드 또는 소분자)이다.

[0125] 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체는 하기 구조를 포함하며:



[0126]

[0127] 여기서 B는 표적화 모이어티 (예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 펩티드 또는 소분자)이다.

[0128] 항체 및 그의 항원-결합 단편

[0129] 항체는 전형적으로 디설피드 결합에 의해 함께 연결된 2개의 동일한 경쇄 폴리펩티드 및 2개의 동일한 중쇄 폴리펩티드 쇄를 포함한다. 각각의 쇄의 아미노 말단에 위치한 제1 도메인은 아미노산 서열이 가변적이어서, 각각의 개별 항체의 항체-결합 특이성을 제공한다. 이들은 가변 중쇄 (VH) 및 가변 경쇄 (VL) 영역으로 공지되어 있다. 각각의 쇄의 다른 도메인은 아미노산 서열이 비교적 불변이고, 불변 중쇄 (CH) 및 불변 경쇄 (CL) 영역으로 공지되어 있다. 경쇄는 전형적으로 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.

[0130] 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. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 인간화이다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 키메라이다. 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.

[0131] 본원에 사용된 용어 항체의 "항원 결합 단편"은 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 항체의 1개 이상의 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. 일부 실시양태에서, "항원 결합 단편"은 중쇄 가변 영역 및 경쇄 가변 영역을 포함한다. 이들 항체 단편은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술을 사용하여 획득될 수 있고, 단편은 무손상 항체와 동일한 방식으로 유용성에 대해 스크리닝될 수 있다.

[0132] 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 생산될 수 있고, 인간화 항체는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,180,370에 기재된 방법에 의해 생산될 수 있다.

[0133] 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.

[0134] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 적어도 100 kDa 크기, 예를 들어 적어도 150 kDa 크기,

적어도 200 kDa 크기, 적어도 250 kDa 크기 또는 적어도 300 kDa 크기이다.

[0135] 인슐린-유사 성장 인자 1 (IGF-1R) 항체

[0136] 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 막횡단 단백질이다. 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체는 인슐린-유사 성장 인자-1 수용체 (IGF-1R)에 대한 항체를 포함한다. 전형적 종양유전자는 아니지만, IGF-1R은 암의 개시 및 진행을 촉진하여, 유사분열촉진 형질전환 및 형질전환된 표현형의 유지에 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 전이성 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 연관되었다.

[0137] 암에서의 IGF-1R의 역할과 연관된 풍부한 데이터에도 불구하고, IGF-1R을 표적화하는 치료제는 아직 질환에 대한 유의한 영향을 입증하지 못했다. 이러한 효능 결여에 대하여, 환자 확인을 위한 적절한 바이오마커를 확인할 수 없는 것, IGF-1/IR 신호전달 경로의 복잡성과 상호의존성 및 다른 성장 호르몬 보상 메카니즘의 개발을 포함한 많은 추측이 존재해왔다 [Beckwith and Yee, Mol Endocrinol, November 2015, 29(11):1549-1557]. 그러나, 방사성면역요법은 IGF-1R이 항체 촉발된 내재화 및 리소솜 분해를 겪어 표적화 방사성동위원소를 암 세포 내부에 전달할 수 있다는 것을 이용함으로써, IGF-1 수용체를 과다발현하는 암을 치료하기 위한 실행가능한 메카니즘을 제공할 수 있다. IGF-1R 표적화 방사성면역접합체의 내재화 및 리소솜 분해는 암 세포 내부에서 전달된 방사성동위원소의 체류 시간을 연장시켜, 세포 사멸 방출이 발생할 가능성을 최대화한다. 붕괴 사슬당 4개의 알파 입자를 생성하는 악티늄-225의 경우에, 세포 사멸은 세포당 전달된 방사성핵종의 최소 1개 원자에 의해 달성될 수 있다 [Sgouros, et al. J Nucl Med. 2010, 51:311-2]. 알파 입자에 의한 직접적 DNA 영향 및 파괴로 인한 세포 사멸은 표적화 세포에서 발생할 수 있거나 또는 주어진 알파 입자 붕괴에 대한 2 또는 3개의 비-표적화 세포의 반경에서 발생할 수 있다. 매우 높은 잠재적 항종양 효력을 갖는 것에 추가로, IGF-1R 표적화 방사성면역접합체는 치료 항체에서 필요한 것처럼 종양성 과정을 억제하기 위해 수용체에 대한 리간드 결합을 차단하는 것에 의존하지 않기 때문에 기계론적 저항성을 생성하지 않을 수 있다.

[0138] 여러 IGF-1R 항체가 다양한 유형의 암의 치료를 위해 개발 및 조사되었으며, 이는 피기투무맵, 식수투무맵, TAB-199, AVE1642 (또한 인간화 EM164 및 huEM164로도 공지됨), BIIB002, 로바투무맵 및 테프로투무맵을 포함한다. IGF-1R에 결합한 후, 이들 항체는 세포 내로 내재화되고 리소솜 효소에 의해 분해된다. 종양 세포 상의 과다발현과 내재화의 조합은 정상 조직의 독성제에 대한 노출을 제한하면서 종양 부위에 직접적으로 검출제를 전달할 가능성을 제공한다.

[0139] 일부 실시양태에서, IGF-1R 항체 또는 그의 항체-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 하기 제시된 바와 같은 AVE1642의 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열(들)을 갖는 CDR 영역(들)을 포함한다:

[0140] AVE1642의 경쇄 가변 영역의 CDR은 하기 서열을 포함한다:

SEQ ID NO: 1 (CDR-L1) RSSQSIVHSNVNTYLE

SEQ ID NO: 2 (CDR-L2) KVSNRFS

SEQ ID NO: 3 (CDR-L3) FQGSHPPT

[0141]

[0142] 일부 실시양태에서, IGF-1R 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 AVE1642의 경쇄 가변 영역 (서열식별번호: 4) 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 AVE1642의 경쇄 가변 영역 (서열식별번호: 4)에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

- [0143] AVE1642의 경쇄 가변 영역은 하기 서열을 포함한다:
- SEQ ID NO: 4
 DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLIYK
 VSNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLE
- [0144] IKR
- [0145] 일부 실시양태에서, IGF-1R 항체 또는 그의 항체-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 하기 제시된 바와 같은 AVE1642의 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열(들)을 갖는 CDR 영역(들)을 포함한다:
- [0146] AVE1642의 중쇄 가변 영역의 CDR은 하기 서열을 포함한다:
- SEQ ID NO: 5 (CDR-H1) SYWMH
 SEQ ID NO: 6 (CDR-H2) EINPSNGRTNYNQKFQG
 SEQ ID NO: 7 (CDR-H3) GRPDYYGSSKWYFDV
- [0147]
- [0148] 일부 실시양태에서, IGF-1R 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 AVE1642의 중쇄 가변 영역 (서열식별번호: 8) 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 AVE1642의 중쇄 가변 영역 (서열식별번호: 8)에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:
- [0149] AVE1642의 중쇄 가변 영역은 하기 서열을 포함한다:
- SEQ ID NO: 8
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGGLWIGEIN
 PSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYG
 SSKWYFDVWGQGTTVTVSS
- [0150]
- [0151] AVE1642의 경쇄는 하기 서열을 포함한다:
- SEQ ID NO: 22
 DVVMTQTPLSLPVSLGDPASISCRSSQIVHSNVNTYLEWYLQKPGQSPRLLI
 YKVSNRFSGVDPDRFSGSGAGTDFTLRISRVEAEDLGIYYCFQGSHVPPTFGGGTKLEI
 KRTVAAPSV FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
- [0152]
- [0153] AVE1642의 중쇄는 하기 서열을 포함한다:
- SEQ ID NO: 23
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGGLWIG
 EINPSNGRTNYNQKFQGKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYFARGRPDYYGS
 SKWYFDVWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
- [0154]
- [0155] 엔도시알린 (TEM-1) 항체
- [0156] TEM-1 또는 CD-248로도 또한 공지된 엔도시알린은 종양-연관 내피 세포, 기질 세포 및 혈관주위세포에 의해 발현되는 항원이다.
- [0157] 엔도시알린 항체의 예는 hMP-E-8.3 (WO 2017/134234에 개시됨, 이의 전체 내용은 본원에 참조로 포함됨) 및 온특시주맵 (MORAb-004)을 포함한다.
- [0158] 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3) 항체
- [0159] 섬유모세포 성장 인자 수용체 3 (FGFR3)은 환경-의존성 방식으로 증식, 분화, 이동 및 생존을 포함한 광범위한 세포 과정을 조절함으로써 배아 발생, 조직 항상성 및 대사 동안 결정적인 역할을 한다. 이는 종종 구성적 활성화를 부여하는 돌연변이로 인해 많은 암 유형에서 과다발현된다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 제공된 방법은 FGFR3을 표적화하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 포함하는 [²²⁵Ac]-방사

성면역접합체를 사용한다.

- [0161] 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 아미노산 서열 변이체; 예를 들어, 인간 FGFR3 및/또는 돌연변이 FGFR3 (예컨대 암과 연관된 돌연변이 FGFR3)에 결합할 수 있는 변이체가 고려된다. 예를 들어, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 결합 친화도 및/또는 다른 생물학적 특성을 개선시키는 것이 바람직할 수 있다. 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 아미노산 서열 변이체는 항체 또는 그의 항원-결합 단편을 코딩하는 뉴클레오타이드 서열에 적절한 변형을 도입함으로써 또는 펩티드 합성에 의해 제조될 수 있다. 이러한 변형은, 예를 들어 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 아미노산 서열로부터의 결실 및/또는 그 내로의 삽입 및/또는 그 내의 잔기의 치환을 포함한다. 최종 구축물이 목적하는 특징, 예를 들어 항원 결합을 보유하는 한, 최종 구축물에 도달하기 위해 결실, 삽입 및 치환의 임의의 조합이 이루어질 수 있다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 억제 항체 (또한 "길항작용 항체"로도 불림) 또는 그의 항원-결합 단편이고, 예를 들어 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 본원에서 추가로 설명되는 바와 같이 표적 분자 (예를 들어, FGFR3)의 하나 이상의 기능을 적어도 부분적으로 억제한다.
- [0163] 억제 항체의 비제한적 예는 인간화 모노클로날 항체, 예컨대 MFGR1877S (CAS 번호 1312305-12-6; 제넨테크 (Genentech)) (인간 모노클로날 항체, 또한 보파타탐으로도 공지됨, 및 그의 동결건조 형태는 또한 B-701 또는 R3Mab로도 공지됨); PRO-001 (프로콘(Prochon)); PRO-007 (피브론(Fibron)); IMC-D11 (임클론(Imclone)); 및 AV-370 (아베오 파마슈티칼스(Aveo Pharmaceuticals))을 포함한다. (예를 들어, 미국 특허 번호 8,410,250; US 10,208,120; 및 국제 특허 공개 번호 WO2002102972A2, WO2002102973A2, WO2007144893A2, WO2010002862A2 및 WO2010048026A2 참조.)
- [0164] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 효능작용 항체 (또한 자극 항체로도 공지됨)이다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원 결합 단편은 효능작용성 또는 길항작용성이 아니거나 또는 효능작용성 또는 길항작용성인 것으로 특징화되지 않았다.
- [0166] 추가의 공지된 FGFR3 항체는, 예를 들어 마우스 모노클로날 항체, 예컨대, 예를 들어 제넨테크로부터의 1G6, 6G1 및 15B2 (예를 들어, US8,410,250 참조), B9 (Sc-13121) (산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology)), MAB766 (클론 136334) (알앤디 시스템즈(R&D systems)), MAB7661 (클론 136318) (알앤디 시스템즈) 및 OTI1B10 (오리진(OriGene)); 토끼 폴리클로날 항체, 예컨대, 예를 들어 ab10651 (앱캠(Abcam)); 및 토끼 모노클로날 항체, 예컨대 C51F2 (카탈로그 번호 4574) (셀 시그널링 테크놀로지(Cell Signaling Technology))를 포함한다.
- [0167] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 본원에 기재된 바와 같은 특이적 중쇄 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3을 포함한다. 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 상보성 결정 영역 (CDR)에는 프레임워크 영역이 플랭킹된다. 3개의 CDR을 함유하는 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 또는 경쇄는 전형적으로 4개의 프레임워크 영역을 함유한다.
- [0168] 일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항체-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 하기 제시된 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) CDR-H1, CDR-H2 및/또는 CDR-H3 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열(들)을 갖는 CDR 영역(들)을 포함한다:
- CDR-H1:
GFTFTSTGIS (SEQ ID NO: 9)
- CDR-H2:
GRIYPTSGSTNYADSV (SEQ ID NO: 10)
- CDR-H3:
TYGIYDLYVDYTEYVMDY (SEQ ID NO: 11) 또는
ARTYGIYDLYVDYTEYVMDY (SEQ ID NO: 12)
- [0169]
- [0170] 일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항체-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 하기 제시된 바와 같은 아미노산 서열을 갖는 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역 (CDR) CDR-L1, CDR-L2 및/또는 CDR-L3 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열(들)을 갖는 CDR 영역(들)을 포함한다:

CDR-L1:

RASQDVDTSLA (SEQ ID NO: 13)

CDR-L2:

SASFLYS (SEQ ID NO: 14)

CDR-L3:

QQSTGHPQT (SEQ ID NO: 15)

[0171]

[0172]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 변이 없이 서열식별번호: 9, 10, 11, 13, 14 및 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR 서열을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 9, 10 및 11의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 서열식별번호: 13, 14 및 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0173]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 임의의 변이 없이 서열식별번호: 9, 10, 12, 13, 14 및 15의 아미노산 서열을 갖는 CDR 서열을 갖는다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 서열식별번호: 9, 10 및 12의 아미노산 서열을 갖는 중쇄 상보성 결정 영역 CDR-H1, CDR-H2 및 CDR-H3 및 서열식별번호: 13, 14 및 15의 아미노산 서열을 갖는 경쇄 상보성 결정 영역 CDR-L1, CDR-L2 및 CDR-L3을 포함한다.

[0174]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 16의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 16에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT STGISWVRQA PGKGLEWVGR
IYPTSGSTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARTY
GIYDLYVDYT EYVMDYWGQG TLV (SEQ ID NO: 16)

[0175]

[0176]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 중쇄 가변 영역은 서열식별번호: 18의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 18에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFT STGISWVRQA PGKGLEWVGR
IYPTSGSTNY ADSVKGRFTI SADTSKNTAY LQMNSLRAED TAVYYCARAR
TYGIYDLYVD YTEYVMDYWG QGTLV (SEQ ID NO: 18)

[0177]

[0178]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체의 중쇄는 서열식별번호: 20의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 20에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함한다:

ASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL
TSGVHTFPAV LQSSGLYSLS SVVTPVSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVVK
KVEPKSCDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV
SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 20)

[0179]

[0180]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체의 중쇄는 서열식별번호: 24의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 갖는 서열 또는 서열식별번호: 24에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

TVSSASTKGP SVFPLAPSSK STSGGTAALG CLVKDYFPEP VTVSWNSGAL
TSGVHTFPAV LQSSGLYSL SSVTVPSSSL GTQTYICNVN HKPSNTKVDK
KVEPKSCDKT HTPPCPAPE LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNATKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNQV
SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 24)

[0181]

[0182]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 17의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 17에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQDVD TSLAWYQKP GKAPKLLIYS
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ STGHPQTFGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO: 17)

[0183]

[0184]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 단편의 경쇄 가변 영역은 서열식별번호: 19의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 19에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 포함한다:

DIQMTQSPSS LSASVGDRVIT ITCRASQDVD TSLAWYQKP GKAPKLLIYS
ASFLYSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ STGHPQTFGQ
GTKVEIK (SEQ ID NO: 19)

[0185]

[0186]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체의 경쇄는 서열식별번호: 21의 아미노산 서열 또는 그와 1, 2, 3 또는 4개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 21에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 97% 또는 적어도 99% 동일한 아미노산 서열을 갖는 불변 영역을 포함한다:

RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG
NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK
SFNRGEC (SEQ ID NO: 21)

[0187]

[0188]

일부 실시양태에서, FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 상보성 결정 영역 (CDR)을 포함한다:

[0189]

서열식별번호: 9의 아미노산 서열 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H1;

[0190]

서열식별번호: 10의 아미노산 서열 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H2;

[0191]

서열식별번호: 11 또는 12의 아미노산 서열 또는 서열식별번호: 11 또는 12와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-H3;

[0192]

서열식별번호: 13의 아미노산 서열 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L1;

[0193]

서열식별번호: 14의 아미노산 서열 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L2; 및

[0194]

서열식별번호: 15의 아미노산 서열 또는 그와 1 또는 2개의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함하는 CDR-L3.

[0195]

일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (i) 서열식별번호: 16 또는 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 17 또는 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.

- [0196] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (i) 서열식별번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 17의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0197] 일부 실시양태에서, 항체 또는 그의 항원-결합 단편은 (i) 서열식별번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인; 및 (ii) 서열식별번호: 19의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0198] 일부 실시양태에서, FGFR3 항체는 MFGR1877S (보파타맙)이다.
- [0199] 나노바디
- [0200] 나노바디는 단일 단량체 가변 항체 도메인으로 이루어진 항체 단편이다. 나노바디는 또한 단일-도메인 항체로도 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.
- [0201] 아피바디
- [0202] 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 내의 B-도메인의 조작된 변이체일 수 있다. 아피바디는 Fab 영역에 대해 보다 낮은 친화도를 갖는 B-도메인인 Z-도메인의 조작된 변이체일 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.
- [0203] 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 범위의 친화도 (K_d)를 나타낸다.
- [0204] 피브로넥틴 유형 III 도메인
- [0205] 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 모노바디로도 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.
- [0206] 변형된 폴리펩티드
- [0207] 본 개시내용에 따라 사용되는 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-1R 또는 엔도시알린에 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), 그에 영향을 미치지 않을 수 있거나, 또는 그를 증가시킬 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 동일성 및 접합 특성을 가질 수 있거나 또는 최적화시킬 수 있다.
- [0208] 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 포함한, 폴리펩티드의 임의의 곳에서 발생할 수 있다. 동일한 유형의 변형은 주어진 폴리펩티드 내의 여러 부위에서 동일하거나 다양한 정도로 존재할 수 있고, 폴리펩티드는 1종 초과 유형의 변형을 함유할 수 있다. 폴리펩티드는 유비퀴틴화의 결과로 분지화될 수 있고, 분지화가 있는 또는 없는 시클릭일 수 있다. 시클릭, 분지형 및 분지형 시클릭 폴리펩티드는 번역후 자연적 과정으로부터 생성될 수 있거나 또는 합성적으로 제조될 수 있다. 다른 변형은 PEG화, 아세틸화, 아실화, 아세토미도메틸 (Acm) 기의 부가, ADP-리보실화, 알킬화, 아미드화, 비오틴

화, 카르바모일화, 카르복시에틸화, 에스테르화, 플라빈에의 공유 부착, 헵 모이어티에의 공유 부착, 뉴클레오타이드 또는 뉴클레오타이드 유도체의 공유 부착, 약물의 공유 부착, 마커 (예를 들어, 형광 또는 방사성)의 공유 부착, 지질 또는 지질 유도체의 공유 부착, 포스포타이딘이노시톨의 공유 부착, 가교, 고리화, 디설피드 결합 형성, 탈메틸화, 공유 가교의 형성, 시스틴의 형성, 피로글루타메이트의 형성, 포르밀화, 감마-카르복실화, 글리코실화, GPI 앵커 형성, 히드록실화, 아이오딘화, 메틸화, 미리스토일화, 산화, 단백질분해 프로세싱, 인산화, 프레닐화, 라세미화, 셀레노일화, 황산화, 단백질에의 트랜스퍼-RNA 매개 아미노산 부가, 예컨대 아르기닐화 및 유비퀴틴화를 포함한다.

[0209] 변형된 폴리펩티드는 또한 폴리펩티드 서열에 아미노산 삽입, 결실 또는 치환 (보존적 또는 비-보존적) (예를 들어, D-아미노산, 데스아미노산)을 포함할 수 있다 (예를 들어, 여기서 이러한 변화는 폴리펩티드의 생물학적 활성을 실질적으로 변경시키지 않음). 특히, 폴리펩티드의 아미노 또는 카르복시-말단에의 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 잔기에 의해 대체됨) 또는 비-보존적 (즉, 여기서 잔기는 또 다른 유형의 아미노산에 의해 대체됨)일 수 있다. 추가로, 자연 발생 아미노산이 비-자연 발생 아미노산으로 치환될 수 있다 (즉, 비-자연 발생 보존적 아미노산 치환 또는 비-자연 발생 비-보존적 아미노산 치환).

[0210] 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, 화학식 $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$ (여기서 n 은 2-6임)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 치환시킬 수 있고; 시트룰린 및 메티오닌 술폭시드는 중성 비극성이고, 시스테인은 산성이고, 오르니틴은 염기성이다. 프롤린은 히드록시프롤린으로 치환되고 입체형태 부여 특성을 보유했을 수 있다.

[0211] 유사체는 치환 돌연변이유발에 의해 생성되고 원래 폴리펩티드의 생물학적 활성을 보유했을 수 있다. "보존적 치환"으로서 확인된 치환의 예가 표 1에 제시된다. 이러한 치환이 목적하지 않은 변화를 생성하는 경우에, 표 1에서 "예시적인 치환"으로 명명되거나 아미노산 부류와 관련하여 본원에 추가로 기재된 바와 같은 다른 유형의 치환이 도입되고 생성물이 스크리닝된다.

[0212] 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

[0213]

[0214] 기능 또는 면역학적 동일성의 실질적 변형은, (a) 치환 영역 내의 폴리펩티드 백본의 구조, 예를 들어 시트 또는 나선 입체형태, (b) 표적 부위에서의 분자의 전하 또는 소수성, 또는 (c) 측쇄의 벌크를 유지하는 것에 대한 그의 효과가 유의하게 상이한 치환을 선택함으로써 달성된다.

[0215] 킬레이트화 모이어티

[0216] 적합한 킬레이트화 모이어티의 예는 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-테트라프로피온산), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스포산)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스포산)), 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 포스포산)), 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), H₄옥타과 (N,N'-비스(6-카르복시-2-피리딜메틸)-에틸렌디아민-N,N'-디아세트산), H₂에드과 (1,2-[[6-(카르복시)-피리딘-2-일]-메틸아미노]에탄), H₆포스과 (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 디메탄포스포산), HP-DO3A (히드록시프로필테트라아자시클로도데칸트리아세트산), EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산), 데페록사민, DTPA (디에틸렌트리아민펜타아세트산), DTPA-BMA (디에틸렌트리아민펜타아세트산-비스메틸아미드), HOPO (옥타텐테이트 히드록시피리디논) 또는 포르피린을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0217]

바람직하게는, 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), DO3AM-아세트산 (2-(4,7,10-트리스(2-아미노-2-옥소에틸)-1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1-일)아세트산), DOTP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라(메틸렌 포스폰산)), DOTA-4AMP (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라키스(아세트아미도-메틸렌포스폰산)), NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난-1,4,7-트리아세트산) 및 HP-DO3A (10-(2-히드록시프로필)-1,4,7-테트라아자시클로도데칸-1,4,7-트리아세트산)로부터 선택된다.

[0218] 일부 실시양태에서, 킬레이트화 모이어티는 DOTA이다.

[0219] 일부 실시양태에서, 킬레이트화 모이어티는 검출제로서 유용하고, 따라서 이러한 검출가능한 킬레이트화 모이어티를 포함하는 방사성면역접합체는 진단제 또는 치료진단제로서 사용될 수 있다.

[0220] 링커

[0221] [^{225}Ac]-방사성면역접합체와 관련하여, 링커는 하기 화학식의 구조 내에 제시된 바와 같다:

[0222] $\text{A-L}^1\text{-X-L}^2\text{-Z-B}$

[0223] 여기서 링커는 전형적으로 $\text{-L}^1\text{-X-L}^2\text{-Z-}$ 를 포함하고, 여기서

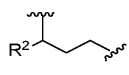
[0224] L^1 은 결합 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 헤테로알킬이고;

[0225] X는 $\text{-C(O)NR}^1\text{-*}$, $\text{-NR}^1\text{C(O)-*}$, $\text{-OC(O)NR}^1\text{-*}$, $\text{-NR}^1\text{C(O)O-*}$, $\text{-NR}^1\text{C(O)NR}^1\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-Ph-C(O)NR}^1\text{-*}$, $\text{-NR}^1\text{C(O)-Ph-CH}_2\text{-*}$, -O- 또는 $\text{-NR}^1\text{-}$ 이고, 여기서 "*"는 L^2 에 대한 부착 지점을 나타내고, 각각의 R^1 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0226] L^2 는 임의로 치환된 C_{1-50} 알킬 또는 C_{1-50} 헤테로알킬이고;

[0227] Z는 -C(O)- , $\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-OC(O)-\#}$, $\text{-C(O)O-\#}$, $\text{-NR}^2\text{C(O)-\#}$, $\text{-C(O)NR}^2\text{-\#}$ 또는 $\text{-NR}^2\text{-}$ 이고, 여기서 "\#"는 B에 대한 부착 지점을 나타내고, 각각의 R^2 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다.

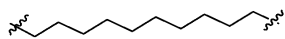
[0228] 일부 실시양태에서, L^1 은 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 예를 들어, L^1 은 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ 이다. 예를 들어, L^1 은 구조:



를 가지며, 여기서 R^2 는 수소 또는 $\text{-CO}_2\text{H}$ 이다.

[0229] 일부 실시양태에서, X는 $\text{-C(O)NR}^1\text{-*}$ 이며, "*"는 L^2 에 대한 부착 지점을 나타내고, R^1 은 H이다.

[0230] 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_{1-50} 알킬 (예를 들어, C_{1-40} 알킬, C_{1-30} 알킬, C_{1-20} 알킬, C_{2-18} 알킬, C_{3-16} 알킬, C_{4-14} 알킬, C_{5-12} 알킬, C_{6-10} 알킬, C_{8-10} 알킬 또는 C_{10} 알킬)이다. 예를 들어, L^2 는 하기 제시된 바와 같은 C_{10} 알킬이다:

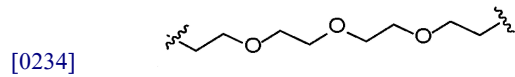


[0231]

[0232] 일부 실시양태에서, L^2 는 임의로 치환된 C_{1-50} 헤테로알킬 (예를 들어, C_{1-40} 헤테로알킬, C_{1-30} 헤테로알킬, C_{1-20} 헤테로알킬, C_{2-18} 헤테로알킬, C_{3-16} 헤테로알킬, C_{4-14} 헤테로알킬, C_{5-12} 헤테로알킬, C_{6-10} 헤테로알킬, C_{8-10} 헤테로알킬, C_4 헤테로알킬, C_6 헤테로알킬, C_8 헤테로알킬, C_{10} 헤테로알킬, C_{12} 헤테로알킬, C_{16} 헤테로알킬, C_{20} 헤테로알킬 또는 C_{24} 헤테로알킬)이다. 특정 실시양태에서, L^2 는 1-20개의 옥시에틸렌 ($\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$) 단위를 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티, 예를 들어 2개의 옥시에틸렌 단위 (PEG2), 3개의 옥시에틸렌 단위 (PEG3), 4개의 옥시에틸렌 단위 (PEG4), 5개의 옥시에틸렌 단위 (PEG5), 6개의 옥시에틸렌 단위 (PEG6), 7개의

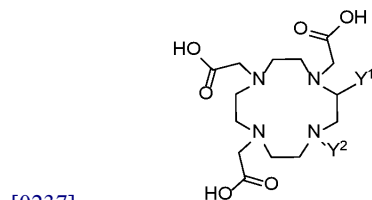
옥시에틸렌 단위 (PEG7), 8개의 옥시에틸렌 단위 (PEG8), 9개의 옥시에틸렌 단위 (PEG9), 10개의 옥시에틸렌 단위 (PEG10), 12개의 옥시에틸렌 단위 (PEG12), 14개의 옥시에틸렌 단위 (PEG14), 16개의 옥시에틸렌 단위 (PEG16) 또는 18개의 옥시에틸렌 단위 (PEG18)를 포함하는 PEG 모이어티를 포함하는 임의로 치환된 C₁₋₅₀ 헤테로알킬이다.

[0233] 특정 실시양태에서, L²는 1-20개의 옥시에틸렌 (-O-CH₂-CH₂-) 단위 또는 그의 부분을 포함하는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티를 포함하는 임의로 치환된 C₁₋₅₀ 헤테로알킬이다. 예를 들어, L²는 하기 제시된 바와 같은 PEG3을 포함하는 링커이다:



[0235] 일부 실시양태에서, Z는 -C(O)- 또는 -CH₂-이다. 일부 실시양태에서, Z는 -C(O)-이고, B로부터의 리신 잔기를 통한 B에 대한 접합 지점이다.

[0236] 특정 실시양태에서, 화학식 A-L¹-X-L²-Z-B는 하기 구조에 의해 나타내어질 수 있다:



[0238] 여기서 Y¹은 -CH₂OCH₂L²-B, C(O)L²-B 또는 C(S)L²-B이고, Y²는 -CH₂CO₂H이거나; 또는 Y¹은 H이고, Y²는 L¹-X-L²-B이다.

[0239] 체크포인트 억제제

[0240] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 방사성면역접합체와 공-투여된다. 일반적으로, 적합한 체크포인트 억제제는 면역 억제 체크포인트 단백질을 억제한다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 세포독성 T-림프구-연관 항원 4 (CTLA-4), 프로그램화된 사멸 1 (PD-1), 프로그램화된 사멸 리간드-1 (PD-L1), LAG-3, T 세포 이뮤노글로불린 3 (TIM-3) 및 킬러 이뮤노글로불린-유사 수용체 (KIR)로 이루어진 군으로부터 선택된 단백질을 억제한다.

[0241] 예를 들어, 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4, PD-1 또는 PD-L1에 결합할 수 있다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1과 PD-L1 사이의 상호작용을 방해한다 (예를 들어, 결합을 방해함).

[0242] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 소분자이다.

[0243] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 항체 또는 그의 항원-결합 단편, 예를 들어 모노클로날 항체이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 인간 또는 인간화 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 마우스 항체 또는 그의 항원-결합 단편이다.

[0244] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 CTLA-4 항체이다. CTLA-4 항체의 비제한적 예는 BMS-986218, BMS-986249, 이필리무맙, 트레멜리무맙 (이전에 티실리무맙, CP-675,206), MK-1308 및 REGN-4659를 포함한다. CTLA-4 항체의 추가의 예는 마우스 모노클로날 항체인 4F10-11이다.

[0245] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-1 항체이다. PD-1 항체의 비제한적 예는 캄렐리주맙, 세미플리맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 신털리맙, 티슬렐리주맙 및 토리팔리맙을 포함한다. PD-1 항체의 추가의 예는 마우스 모노클로날 항체인 RMP1-14이다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 펌브롤리주맙이다.

[0246] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 PD-L1 항체이다. PD-L1 항체의 비제한적 예는 아테졸리주맙, 아벨루맙 및 두르발루맙을 포함한다.

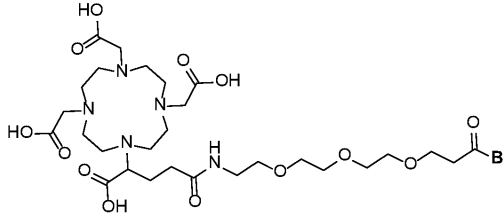
[0247] 일부 실시양태에서, 1종 초과 체크포인트 억제제의 조합이 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, CTLA-4

억제제 및 PD-1 또는 PD-L1 억제제 둘 다가 사용된다.

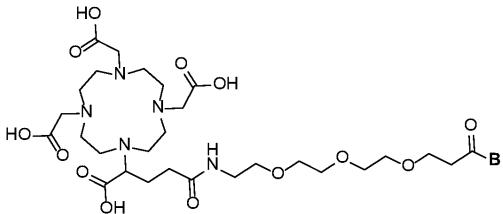
[0248] **조합 요법**

[0249] 상기 제공된 바와 같이, 본 개시내용은 암의 효과적인 치료를 위해 [^{225}Ac]-방사성면역접합체 및 1종 이상의 체크포인트 억제제를 특정 용량 수준으로 포함하는 조합 요법에 관한 것이다.

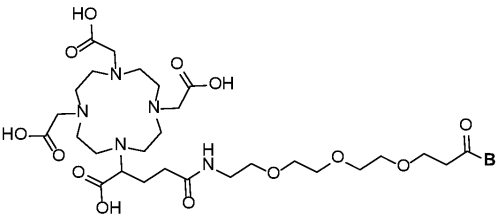
[0250] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 PD-1 억제제 또는 CTLA-4 억제제 및 하기 화합물 중 하나로 킬레이트화된 ^{225}Ac 를 포함하는 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 포함한다:



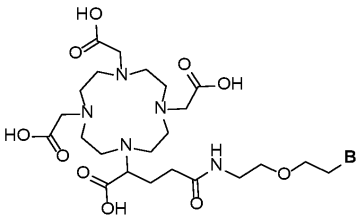
[0251] , B는 IGF-1R 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;



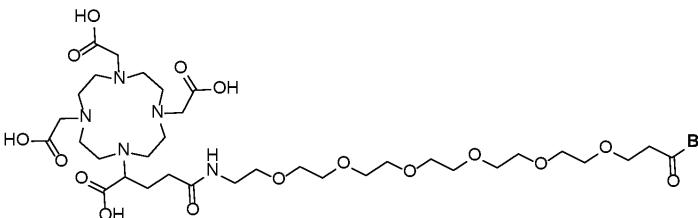
[0252] , B는 FGFR3 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;



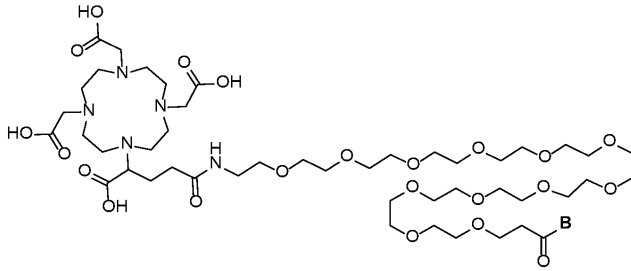
[0253] , B는 TEM-1 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;



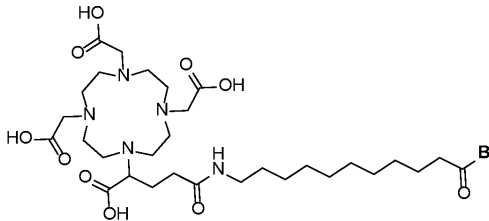
[0254] , B는 IGF-1R 항체, FGFR3 항체 또는 TEM-1 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;



[0255] , B는 IGF-1R 항체, FGFR3 항체 또는 TEM-1 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;

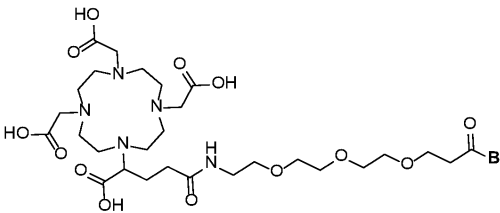


[0256] , B는 IGF-1R 항체, FGFR3 항체 또는 TEM-1 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임;



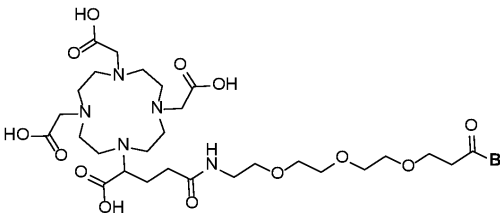
[0257] , B는 IGF-1R 항체, FGFR3 항체 또는 TEM-1 항체 또는 그의 항원-결합 도메인임.

[0258] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 PD-1 억제제 및 하기 화합물 중 하나로 킬레이트화된 ^{225}Ac 를 포함하는 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 포함한다:



[0259] , B는 TAB-199 또는 AVE1642임.

[0260] 일부 실시양태에서, 조합 요법은 펌브롤리주맵 및 하기 화합물로 킬레이트화된 ^{225}Ac 를 포함하는 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 포함한다:



[0261] , B는 AVE1642임.

[0262] 대상체

[0263] 일부 개시된 방법에서, 요법 (예를 들어, 치료제를 포함함)이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0264] 일부 실시양태에서, 대상체는 또 다른 요법을 받았거나 또는 받고 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 대상체는 방사성면역접합체를 받았거나 또는 받고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 체크포인트 억제제를 받았거나 또는 받고 있다.

[0265] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖거나 또는 암이 발생할 위험이 있다. 예를 들어, 대상체는 암으로 진단되었을 수 있다. 암은 원발성 암 또는 전이성 암일 수 있다. 대상체는 림프절 침범이 있거나 없고 전이가 있거나 없는 임의의 병기의 암, 예를 들어 I기, II기, III기 또는 IV기 암을 가질 수 있다. 제공된 조성물은 암의 추가의 성장을 예방 또는 감소시키고/거나 달리 암을 호전시킬 수 있다 (예를 들어, 전이를 예방 또는 감소시킬 수 있음). 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖지 않지만, 예를 들어 1종 이상의 위험 인자, 예컨대 환경적 노출의 존재, 1종 이상의 유전자 돌연변이 또는 변이체의 존재, 가족력 등으로 인해 암이 발생할 위험이 있는

것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암으로 진단되지 않았다.

[0266] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다.

[0267] 일부 실시양태에서, 고형 종양 암은 유방암 (예를 들어, TNBC), 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 자궁경부암, 자궁내막암, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 유잉 육종, 다발성 골수종 또는 급성 골수성 백혈병이다.

[0268] 일부 실시양태에서, 암은 비-고형 (예를 들어, 액상 (예를 들어, 혈액)) 암이다.

[0269] 투여 및 투여량

[0270] 유효 용량 및 보다 낮은 유효 용량

[0271] 본 개시내용은 각각의 치료제의 양이 그 자체로 치료상 유효할 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 조합 요법을 제공한다. 예를 들어, 제1 요법 및 제2 요법을 함께 장애, 예를 들어 암을 치료 또는 호전시키는 데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 요법 중 적어도 하나는 보다 낮은 유효 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 요법 둘 다는 보다 낮은 유효 용량으로 투여된다.

[0272] 일부 실시양태에서, 제1 요법은 방사성면역접합체를 포함하고, 제2 요법은 체크포인트 억제제를 포함한다.

[0273] 일부 실시양태에서, 제1 요법은 체크포인트 억제제를 포함하고, 제2 요법은 방사성면역접합체를 포함한다.

[0274] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 치료 조합은 장애 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 방식 (예를 들어, 투여량 및 시기)으로 대상체에게 투여된다. 단일 요법 ("단독요법")과 관련하여, 이러한 목적을 달성하기에 적절한 양은 질환 또는 의학적 상태와 연관된 적어도 1종의 증상을 실질적으로 개선시키기에 충분한 화합물의 양인 "치료 유효량"으로서 정의된다. "치료 유효량"은 전형적으로 치료제에 따라 달라진다. 공지된 치료제의 경우, 관련 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 그에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0275] 예를 들어, 암의 치료에서, 질환 또는 상태의 임의의 증상을 감소, 예방, 지연, 억제 또는 정지시키는 작용제 또는 화합물이 치료상 유효할 것이다. 작용제 또는 화합물의 치료 유효량은 질환 또는 상태를 치유하는 데 요구되지 않지만, 질환 또는 상태의 발병이 지연, 방해 또는 예방되거나, 또는 질환 또는 상태 증상이 호전되거나, 또는 질환 또는 상태의 기간이 변화되거나, 또는 예를 들어 덜 중중이거나, 또는 개체에서 회복이 가속화되도록 질환 또는 상태에 대한 치료를 제공할 것이다. 예를 들어, 치료는 암이 퇴행하도록 하거나 암의 성장을 둔화시키는 경우에 치료상 유효할 수 있다.

[0276] 이들 용도에 유효한 투여 요법 (예를 들어, 각각의 치료제의 양, 요법의 상대 시기 등)은 질환 또는 상태의 중증도 및 대상체의 체중 및 일반적 상태에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 적용되는 치료제를 포함하는 특정한 조성물의 치료 유효량은 포유동물의 연령, 체중 및 상태에서의 개별 차이를 고려하여 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 본 개시내용의 특정 접합체는 암 세포를 표적화하고 잔류하는 증진된 능력을 나타내기 때문에, 이들 화합물의 투여량은 비접합 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). 치료 유효량 및/또는 최적량은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 따라서, 보다 낮은 유효 용량은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0277] 본 발명의 방법을 실시하기 위해, [²²⁵Ac]-방사성면역접합체는 전형적으로 약 10 kBq 내지 약 400 kBq/kg의 선량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, [²²⁵Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자의 체중 기준 약 10 kBq 내지 약 200 kBq/kg (예를 들어, 약 10 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 10 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 10 kBq 내지 약 100 kBq/kg; 약 20 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 20 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 20 kBq 내지 약 100 kBq/kg; 약 30 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 30 kBq 내지 약 100 kBq/kg; 약 40 kBq 내지 약 150 kBq/kg, 약 40 kBq 내지 약 120 kBq/kg, 약 40 kBq 내지 약 100 kBq/kg 또는 약 40 kBq 내지 약 80 kBq/kg)의 선량으로 투여된다.

[0278] 일부 실시양태에서, [²²⁵Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자의 체중 기준 약 30 kBq 내지 약 120 kBq/kg (예를 들어

어, 약 35 kBq/kg, 약 40 kBq/kg, 약 45 kBq/kg, 약 50 kBq/kg, 약 55 kBq/kg, 약 60 kBq/kg, 약 65 kBq/kg, 약 70 kBq/kg, 약 75 kBq/kg, 약 80 kBq/kg, 약 85 kBq/kg, 약 90 kBq/kg, 약 95 kBq/kg, 약 100 kBq/kg, 약 105 kBq/kg, 약 110 kBq/kg 또는 약 115 kBq/kg)의 선량으로 투여된다.

- [0279] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 약 1-30 MBq (예를 들어, 약 1-25 MBq, 약 1-20 MBq, 약 1-15 MBq, 약 1-10 MBq; 약 2-25 MBq, 약 2-20 MBq, 약 2-15 MBq, 약 2-10 MBq; 약 3-25 MBq, 약 3-20 MBq, 약 3-15 MBq, 약 3-10 MBq; 약 5-25 MBq, 약 5-20 MBq, 약 5-15 MBq, 약 5-10 MBq)의 단위 선량으로 투여된다.
- [0280] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 약 5-15 MBq (예를 들어, 약 6 MBq, 약 7 MBq, 약 8 MBq, 약 9 MBq, 약 10 MBq, 약 11 MBq, 약 12 MBq, 약 13 MBq 또는 약 14 MBq)의 단위 선량으로 투여된다.
- [0281] 일부 실시양태에서, [^{225}Ac]-방사성면역접합체는 상기 환자에게 약 20-30 MBq (예를 들어, 약 21 MBq, 약 22 MBq, 약 23 MBq, 약 24 MBq, 약 25 MBq, 약 26 MBq, 약 27 MBq, 약 28 MBq 또는 약 29 MBq)의 단위 선량으로 투여된다.
- [0282] 조성물 (예를 들어, 치료제를 포함하는 제약 조성물)의 단일 또는 다중 투여는 치료 의사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다. 용량 및 투여 스케줄은 대상체에서의 질환 또는 상태의 중증도에 기초하여 결정되고 조정될 수 있으며, 이는 임상 의에 의해 통상적으로 실시되는 방법 또는 본원에 기재된 것들에 따라 치료 과정 전반에 걸쳐 모니터링될 수 있다.
- [0283] 일부 실시양태에서, 상기 기재된 단위 선량은 대상체 (예를 들어, 환자)에게 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다. 예를 들어, [^{225}Ac]-방사성면역접합체가 약 10-30 MBq의 단위 선량으로 투여되는 경우에, 이는 환자에게 1일에 약 20 MBq 내지 약 60 MBq의 총 선량으로 1일 2회 투여될 수 있다.
- [0284] 개시된 조합 요법 방법에서, 제1 및 제2 요법은 대상체에게 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 치료제를 포함하는 제1 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 제2 조성물은 대상체에게 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 제1 치료제 및 제2 치료제의 조합을 포함하는 조성물이 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0285] 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체는 단일 선량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체는 1회 초과로 투여된다. 방사성면역접합체가 1회 초과로 투여되는 경우에, 각각의 투여의 선량은 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0286] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 1회 초과, 예를 들어 적어도 2회, 적어도 3회 등으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 규칙적 또는 반-규칙적 스케줄에 따라 다수회, 예를 들어 대략 2주마다 1회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회 또는 1주 3회 초과로 투여된다. 체크포인트 억제제가 1회 초과로 투여되는 경우에, 각각의 투여의 용량은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, 체크포인트 억제제는 초기 투여량으로 투여될 수 있고, 이어서 체크포인트 억제제의 후속 투여량은 초기 투여량보다 더 높거나 더 낮을 수 있다.
- [0287] 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제의 제1 용량은 방사성면역접합체의 제1 선량과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제의 제1 용량은 방사성면역접합체의 제1 선량 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제의 제1 용량은 방사성면역접합체의 제1 선량 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, 체크포인트 억제제의 후속 용량이 투여된다.
- [0288] 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체 (또는 그의 조성물) 및 체크포인트 억제제 (또는 그의 조성물)는 서로 28일 내에 (예를 들어, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다.
- [0289] 일부 실시양태에서, 방사성면역접합체 (또는 그의 조성물) 및 체크포인트 억제제 (또는 그의 조성물)는 서로 90일 내에 (예를 들어, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다. 다양한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 방사성면역접합체와 동시에 투여된다. 다양한 실시양태에서, 체크포인트 억제제는 방사성면역접합체의 제1 투여 후에 다수회 투여된다.
- [0290] 일부 실시양태에서, 조성물 (예컨대 방사성면역접합체를 포함하는 조성물)은 방사선 치료 계획 또는 진단 목적

을 위해 투여된다. 방사선 치료 계획 또는 진단 목적을 위해 투여되는 경우에, 조성물은 진단 유효 용량으로 및/또는 치료 유효 용량을 결정하는 데 유효한 양으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 접합체 또는 그의 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)의 제1 용량은 방사선 치료 계획에 유효한 양으로 투여되고, 이어서 본원에 개시된 바와 같은 접합체 및 또 다른 치료제를 포함하는 조합 요법이 투여된다.

[0291] 1종 이상의 작용제 (예를 들어, 방사성면역접합체 및/또는 체크포인트 억제제)를 포함하는 제약 조성물은 개시된 방법 및 시스템에 따라 사용하기 위해 다양한 약물 전달 시스템으로 제제화될 수 있다. 1종 이상의 생리학상 허용되는 부형제 또는 담체가 적절한 제제를 위해 조성물 내에 또한 포함될 수 있다. 적합한 제제의 예는 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.

[0292] **제제**

[0293] 제약 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 비경구, 비강내, 국소, 경구 또는 국부 투여, 예컨대 경피 수단에 의한 투여용으로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해), 또는 경구 섭취에 의해, 또는 혈관 또는 암 상태에 의해 영향을 받는 영역에서의 국소 적용 또는 관절내 주사에 의해 투여될 수 있다. 추가의 투여 경로의 예는 혈관내, 동맥내, 종양내, 복강내, 뇌실내, 경막 외내, 뿐만 아니라 비강, 안구, 공막내, 안와내, 직장, 국소 또는 에어로졸 흡입 투여를 포함한다. 데포 주사 또는 침식성 이식물 또는 성분과 같은 수단에 의한 지속 방출 투여가 또한 구체적으로 고려된다. 적합한 조성물은 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체, 예를 들어 특히, 예를 들어 비경구 투여를 위한 물, 완충수, 염수 또는 PBS 중에 용해 또는 현탁된 작용제 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 화합물)를 포함하는 조성물을 포함한다. 조성물은 생리학적 조건에 근접하도록 제약상 허용되는 보조 물질, 예컨대 특히 pH 조정제 및 완충제, 장성 조정제, 습윤제 또는 세제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 전달을 위해 제제화되고; 예를 들어, 조성물은 단위 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 제제를 위한 불활성 성분, 예컨대 결합제 또는 충전제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국부 투여를 위해 제제화되고; 예를 들어, 조성물은 크림, 연고, 젤, 페이스트 또는 점안제의 제제를 위한 불활성 성분, 예컨대 용매 또는 유효제를 함유할 수 있다.

[0294] 조성물은, 예를 들어 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균되거나 또는 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 사용하기 위해 패키징될 수 있거나 또는 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 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. 일부 실시양태에서, 고체 형태의 조성물은 각각 고정량의 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 함유하는 다수의 단일 용량 단위로, 예컨대 정제 또는 캡슐의 밀봉된 패키지에 패키징된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태의 조성물은 유효적 양을 위한 용기, 예컨대 국소적으로 적용가능한 크림 또는 연고용으로 설계된 압착가능한 튜브에 패키징된다.

[0295] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 보다 낮은 유효 용량을 나타내는 양으로 포함하는 조성물이 제공된다.

[0296] **키트**

[0297] 일부 실시양태에서, (1) 본원에 기재된 바와 같은 [^{225}Ac]-방사성면역접합체를 포함하는 조성물 및 (2) 조성물을 체크포인트 억제제와 조합하여 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0298] 일부 실시양태에서, (1) 체크포인트 억제제를 포함하는 조성물 및 (2) 조성물을 본원에 기재된 바와 같은 [^{225}Ac]-방사성면역접합체와 조합하여 투여하는 것에 대한 지침서를 포함하는 키트가 제공된다.

[0299] **효과**

[0300] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 치료 효과를 생성한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 면역 반응을 포함하며, 예를 들어 면역 반응은 T 세포, 예를 들어 CD8+ (예를 들어, IFN γ -생산 CD8+ 세포) 및/또는 CD4+ 세포의 증가를 포함한다. 일부 실시양태에서, T 세포는 치료 또는 호전될 암 상에서 발현되는 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원에 특이적인 T 세포를 포함한다. 일부 실시양태에서, 비장에 비해 종양에서 T 세포의 증가가 관찰된다.

- [0301] 일부 실시양태에서, 투여 단계로 인해 포유동물의 샘플 내의 총 T 세포 집단의 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65% 또는 적어도 70%가 종양-연관 항원 또는 종양-특이적 항원에 특이적이다. 일부 실시양태에서, 샘플은 종양 샘플이다.
- [0302] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 종양 부피의 감소 (예를 들어, 적어도 부분적인 종양 퇴행), 안정한 종양 부피 또는 종양 부피의 감소된 증가 속도를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 재발 또는 전이의 감소된 발생률을 포함한다.
- [0303] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 종양 퇴행, 즉 종양 부피의 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 종양 퇴행은 치료 개시 전의 종양 부피의 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 종양 부피의 감소를 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 완전 종양 퇴행을 포함한다.
- [0304] 일부 실시양태에서, 종양 퇴행 (부분적이든 또는 완전하든)은 종양 부피가 일정 기간에 걸쳐 감소한 후에 실질적으로 다시 증가하지 않는다는 점에서 지속적이다. 일부 실시양태에서, 종양 퇴행은 치료 개시 후 적어도 5일, 적어도 10일, 적어도 15일, 적어도 20일, 적어도 23일, 적어도 25일, 적어도 26일, 적어도 27일, 적어도 28일, 적어도 29일 또는 적어도 30일의 기간에 걸쳐 지속적이다.
- [0305] **다른 작용제**
- [0306] 일부 실시양태에서, 개시된 방법은 항증식제, 방사선 증감제 또는 면역조절제 또는 면역조정제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0307] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "항증식제" 또는 "항증식성 작용제"는 표 2에 열거된 항증식제를 포함한 임의의 항암제를 의미하며, 이들 중 임의의 것은 상태 또는 장애를 치료하기 위한 방사성면역접합체와 조합되어 사용될 수 있다. 항증식제는 또한 유기-백금 유도체, 나프토크논 및 벤조퀴논 유도체, 크리스판산 및 그의 안트라퀴논 유도체를 포함한다.
- [0308] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "면역조절제" 또는 "면역조정제"는 표 2에 열거된 것들을 포함한 임의의 면역-조정제를 의미하며, 이들 중 임의의 것은 방사성면역접합체와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0309] 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.

[0310] 표 2

알킬화제	부술판 다카르바진 이포스파미드 헥사메틸멜라민 티오테과 다카르바진 로무스틴 시클로포스파미드	클로람부실 프로카르바진 알트레타민 에스트라무스틴 포스페이트 메클로레타민 스트렙토조신 테모졸로미드 세무스틴
백금 작용제	스피로플라틴 테트라플라틴 오르마플라틴 이프로플라틴 피코플라틴 옥살리플라틴 카르보플라틴	로마플라틴 (아에테르나) 사트라플라틴 (존슨 매티) BBR-3464 (호프만-라 로슈) 미리플라틴 AP-5280 (엑세스) 시스플라틴
항대사물	아자시티딘 플록수리딘 2-클로로데옥시아데노신 6-메르캅토피린 6-티오구아닌 시타라빈 2-플루오로데옥시 시티딘 메토트렉세이트 토무렉스 플루다라빈 랄티트렉세드	트리메트렉세이트 데옥시코포르마이신 펜토스타틴 히드록시우레아 데시타빈 (슈퍼젠) 클로파라빈 (바이오엔비전) 이로폴벤 (MGI 파마) DMDC (호프만-라 로슈) 에티닐시티딘 (다이호) 젬시타빈 카페시타빈
토포이소머라제 억제제	암사크린 에피루비신 에토포시드 테니포시드 또는 미톡산트론 7-에틸-10-히드록시- 캄프토테신 텍스라죽산 (토포타겟) 픽산트론 (노부스파마) 레베카마이신 유사체 (엑셀릭시스) BBR-3576 (노부스파마) 루비테칸 (슈퍼젠) 이리노테칸 (CPT-11) 토포테칸	엑사테칸 메실레이트 (다이이치) 퀴나메드 (캠제넥스) 기마테칸 (시그마-타우) 디폴로모테칸 (부포- 입센) TAS-103 (다이호) 엘사미트루신 (스펙트럼) 에도테카린 코시테칸 벨로테칸 히드록시캄프토테신 (SN- 38)

[0311]

항종양 항생제	발루비신 테라루비신 이다루비신 루비다존 플리카마이신 포르피로마이신 미톡산트론 (노반트론) 아모나피드	아조나피드 안트라피라졸 옥산트라졸 로속산트론 사바루비신 에피루비신 미톡산트론 독소루비신
항유사분열 작용제	콜키신 빈블라스틴 빈테신 돌라스타틴 10 (NCI) 리족신 (후지사와) 미보불린 (위너- 램버트) 세마도틴 (바스프) RPR 109881A (아벤티스) TXD 258 (아벤티스) 에포틸론 B (노파르티스) T 900607 (톨라릭) T 138067 (톨라릭) 크립토피신 52 (일라이 릴리) 빈플루딘 (파브르) 아우리스타틴 PE (테이코쿠 호르몬) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 탁소프랙신 (프로타르가) SB 408075 (글락소스미스클라인) 비노렐빈 트리코스타틴 A	E7010 (에보트) PG-TXL (셀 테라퓨틱스) IDN 5109 (바이엘) A 105972 (에보트) A 204197 (에보트) LU 223651 (바스프) D 24851 (아스타 메디카) ER-86526 (에이사이) 콤프레타스타틴 A4 (BMS) 이소호모할리콘드린-B (파르마마르) ZD 6126 (아스트라제네카) AZ10992 (아사히) IDN-5109 (인테나) AVLB (프레션트 뉴로파마) 아자에포틸론 B (BMS) BNP-7787 (바이오뉴메릭) CA-4 전구약물 (옥시진) 돌라스타틴-10 (NIH) CA-4 (옥시진) 도세탁셀 빈크리스틴 파클리탁셀
아로마타제 억제제	아미노글루테티미드 아타메스탄 (바이오메디신즈) 레트로졸 아나스트라졸	YM-511 (야마노우치) 포르메스탄 엑세메스탄
티미딜레이트 신타제 억제제	페메트랙세드 (일라이 릴리) ZD-9331 (BTG)	놀라트랙세드 (엑시미아스) 코팩터™ (바이오키즈)
DNA 길항제	트라벡테딘 (파르마마르) 글루포스파미드 (백스터 인터내셔널) 알부민 + 32P (아이소토프 솔루션즈) 티벡타신 (뉴바이오텍스)	에도트레오티드 (노파르티스) 마포스파미드 (백스터 인터내셔널) 아파지쿠온 (스펙트럼 파마슈티칼스) O6 벤질 구아닌 (팔리젠트)

[0312]

파르네실트랜스퍼라제 억제제	아르글라빈 (누온콜로지 랩스) 로나파르닙 (쉐링-플라우) BAY-43-9006 (바이엘)	티피파르닙 (존슨 앤 존슨) 페릴릴 알콜 (DOR 바이오 파마)
펩프 억제제	CBT-1 (CBA 파마) 타리퀴다르 (제노바) MS-209 (쉐링 아게)	조수퀴다르 트리히드로클로라이드 (일라이 릴리) 비리코다르 디스티레이트 (버텍스)
히스톤 아세틸트랜스퍼라제 억제제	타세디달린 (화이자) SAHA (아톤 파마) MS-275 (쉐링 아게)	피말로일옥시메틸 부티레이트 (티탄) 탐시캅티드 (후지사와)
메탈로프로테이나제 억제제	네오마스타트 (아에테르나 레보러토리즈) 마리마스타트 (브리티쉬 바이오 테크)	CMT-3 (콜라제넥스) BMS-275291 (셀테크)
리보뉴클레오시드 리덕타제 억제제	갈륨 말톨레이트 (티탄) 트리아핀 (비온)	테자시타빈 (아벤터스) 디독스 (볼레쿨즈 포 헬스)
TNF 알파 효능제/길항제	비롤리진 (로루스 테라퓨틱스) CDC-394 (셀진)	레블리미드 (셀진)
엔도텔린 A 수용체 길항제	아트라센탄 (에보트) ZD-4054 (아스트라제네카)	YM-598 (야마노우치)
레티노산 수용체 효능제	펜테티니드 (존슨 앤 존슨) LGD-1550 (리간드)	알리트레티노인 (리간드)
면역조절제	인터페론 온코파지 (안티제닉스) GMK (프로제닉스) 선암종 백신 (바이오미라) CTP-37 (AVI 바이오 파마) IRX-2 (이뮤노-Rx) PEP-005 (페플린 바이오 테크) 싱크로박스 백신 (CTL 이뮤노) 흑색종 백신 (CTL 이뮤노) p21 RAS 백신 (겔박스) MAGE-A3 (GSK) 니블루맵 (BMS) 아바타셀트 (BMS) 렘브롤리주맵 (머크)	백소숨 요법 (아노시스) 펜트릭스 (오스트레일리안 캔서 테크놀로지) ISF-154 (트라젠) 암 백신 (인터셀) 노렐린 (바이오스타) BLP-25 (바이오미라) MGV (프로제닉스) β-알레틴 (도브테일) CLL 요법 (바소겐) 이필리무맵 (BMS), CM-10 (시캠) 바이오 테라퓨틱스) 아테졸리주맵 (제넨테크)

[0313]

호르몬 및 항호르몬 작용제	에스트로겐 결합형 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 클로르트리아니센 디엔에스트롤 히드록시프로게스테론 카프로에이트 메드록시프로게스테론 테스토스테론 테스토스테론 프로피오네이트; 플루옥시메스테론 메틸테스토스테론 디에틸stil베스트롤 메게스트롤 비칼루타미드 플루타미드 닐루타미드	텍사메타손 프레드니손 메틸프레드니솔론 프레드니솔론 아미노글루테티미드 류프롤리드 옥트레오티드 미토탄 P-04 (노보젠) 2-메톡시에스트라디올 (엔터메드) 아르족시펜 (일라이 릴리) 타목시펜 토레모핀 고세렐린 류프로렐린 비칼루타미드
광역학 작용제	탈라포르핀 (라이트 사이언시스) 테라록스 (테라테크놀로지스) 모텍사핀 가돌리늄 (파마사이클릭스)	Pd-박테리오페오포르비드 (에다) 모텍사핀 루테튬 히페리신
키나제 억제제	이마티닙 (노파르티스) 레플루노미드 (수젠/파마시아) ZD1839 (아스트라제네카) 에를로티닙 (온코진 사이언스) 카네르티닙 (화이자) 스쿠알라민 (제넨테크) SU5416 (파마시아) SU6668 (파마시아) ZD4190 (아스트라제네카) ZD6474 (아스트라제네카) 바탈라닙 (노파르티스) PKI166 (노파르티스) GW2016 (글락소스미스클라인) EKB-509 (와이어쓰) 트라스투주맙 (제넨테크) OSI-774 (타르세바™) CI-1033 (화이자) SU11248 (파마시아) RH3 (요크 메디칼) 게니스테인 라디시놀 Met-MAb (로슈)	EKB-569 (와이어쓰) 카할라이드 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 (아브게닉스) IMC-1C11 (임클론) 티르포스틴 게피티닙 (이레사) PTK787 (노파르티스) EMD 72000 (머크) 에모딘 라디시놀 베무라페닙 (B-Raf 효소 억제제, 다이이치 산쿄)

[0314]

SR-27897 (CCK A 억제제, 사노피-신텔라보)	세플라토닌 (아포토시스 촉진제, 캠프렉스)
토클라테신 (시클릭 AMP 효능제, 리바팜)	BCX-1777 (PNP 억제제, 바이오크리스트)
알보시딕 (CDK 억제제, 아벤티스)	란피르나제 (리보뉴클레아제 자극제, 알파셀)
CV-247 (COX-2 억제제, 아이비 메디칼)	갈라루비신 (RNA 합성 억제제, 동-아)
P54 (COX-2 억제제, 피토팜)	티라파자민 (환원제, SRI 인터내셔널)
캠셀™ (CYP450 자극제, 바바리안 노르딕)	N-아세틸시스테인 (환원제, 잠본)
GCS-100 (gal3 길항제, 글리코제네시스)	R-플루르비프로펜 (NF-카파B 억제제, 양코르)
G17DT 면역원 (가스트린 억제제, 아프톤)	3CPA (NF-카파B 억제제, 액티브 바이오테크)
에파프록시탈 (산소생성제, 알로스 테라퓨틱스)	세오칼시톨 (비타민 D 수용체 효능제, 레오)
PI-88 (헤파라나제 억제제, 프로젠)	131-I-TM-601 (DNA 길항제, 트랜스몰레cula)
테스밀리펜 (히스타민 길항제, YM 바이오사이언시스)	에플로르니틴 (ODC 억제제, 일렉스 온콜로지)
히스타민 (히스타민 H2 수용체 효능제, 맥심)	미노드론산 (파골세포 억제제, 야마노우치)
티아조푸린 (IMPDH 억제제, 리바팜)	인디술람 (p53 자극제, 에이사이)
실렌기터드 (인테그린 길항제, 머크 카게아아)	아플리딘 (PPT 억제제, 파르마마르)
SR-31747 (IL-1 길항제, 사노피-신텔라보)	캠투주맙 (CD33 항제, 와이어스 에이어스트)
CCI-779 (mTOR 키나제 억제제, 와이어스)	PG2 (조혈 증진제, 파마제네시스)
엑시술린드 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈)	이뮤놀™ (트리클로산 오랄 린스, 엔도)
CP-461 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈)	트리아세틸우리딘 (우리딘 전구약물, 웰스타트)
AG-2037 (GARFT 억제제, 화이자)	SN-4071 (육종 작용제, 시그너처 바이오사이언스)
WX-UK1 (플라스미노겐 활성화제 억제제, 일렉스)	트랜스MID-107™ (면역독소, KS 바이오메딕스)
PBI-1402 (PMN 자극제, 프로메딕 라이프사이언시스)	PCK-3145 (아포토시스 촉진제, 프로시온)
보르테조밋 (프로테아솜 억제제, 밀레니엄)	도라니다졸 (아포토시스 촉진제, 플라)
SRL-172 (T 세포 자극제, SR 파마)	CHS-828 (세포독성제, 레오)
TLK-286 (글루타타온 S 트랜스퍼라제 억제제, 텔릭)	트랜스-레티노산 (분화제, NIH)
PT-100 (성장 인자 효능제, 포인트 테라퓨틱스)	MX6 (아포토시스 촉진제, MAXIA)
미도스타우린 (PKC 억제제, 노파르티스)	아포민 (아포토시스 촉진제, 일렉스 온콜로지)
브리오스타틴-1 (PKC 자극제, GPC 바이오테크)	우로시딘 (아포토시스 촉진제, 바이오니제)
CDA-II (아포토시스 촉진제, 에버라이프)	Ro-31-7453 (아포토시스 촉진제, 라 로슈)
SDX-101 (아포토시스 촉진제, 살메딕스)	브로스탈리신 (아포토시스 촉진제, 파마시아)
리북시맙 (CD20 항제, 제넨테크)	β-라파론
카르무스틴	겔로닌
미톡산트론	카페스톨
블레오마이신	카베울
암신티	카페인산
크리소판산	티르포스틴 AG
산화제습	PD-1 억제제
BRAF 억제제	CTLA-4 억제제
PD-L1 억제제	소라페닙
MEK 억제제	
베바시주맙	
혈관신생 억제제	
다브라페닙	

[0315]

[0316]

실시예

[0317]

실시예 1. CT-26 동계 모델에서의 체크포인트 억제제의 단일 작용제 효능이 관찰되었다.

[0318]

뮤린 결장 암종 모델인 CT-26 모델에서 2종의 체크포인트 억제제 (PD-1 및 CTLA-4)의 단일 작용제 효능 연구를 수행하였다. 이들 암종은 α-PD-1 mAb에 부분적으로 감수성이고 α-CTLA-4 mAb에 감수성인 것으로 공지되어 있다. 마우스에게 5 또는 15 mg/kg i.p.의 α-PD-1 mAb 또는 α-CTLA-4 mAb를 i.p. 주사하였다. α-PD-1 mAb 군에는 4주 동안 1주 2회 투여하였다. α-CTLA-4 mAb 군에는 3일 간격으로 1일 3회만 투여하였다. 이 모델에 대해 예상된 바와 같이 CTLA-4 처리는 PD-1 처리보다 더 효과적이었다. 둘 다의 처리군에서, 5 mg/kg이 종양 성장을 손상시키기 위한 가장 효과적인 용량인 것으로 보였다. 도 1을 참조한다. 또한 면역조직화학 및 유동 세포측정법 기술을 사용하여, 상이한 처리 후의 CD8+/CD4+ T 세포 동원을 측정하였다.

[0319]

실시예 2. 마우스 암 모델을 생성하기 위한 hIGF-1R 발현 CT26 클론의 선택

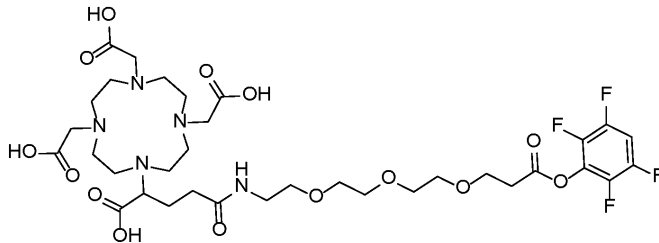
[0320]

CT26 세포를 인간 IGF-1R 플라스미드로 안정하게 형질감염시켰다. hIGF-1R 발현 클론의 선택을 위해 hIGF-1R의 존재에 대해 웨스턴 블롯 분석을 수행하였다. 도 7을 참조한다. 최상의 클론을 시험관내 및 생체내 특징 물다에 기초하여 선택하였다. 생성된 세포주를 마우스 내로 이종이식하여 [²²⁵Ac]-화합물 D (화합물 A1과 접합되고 [²²⁵Ac]로 방사성표지된 TAB-199; 실시예 5-B 참조) 및/또는 다른 방사성면역접합체 (예를 들어, AVE1642를 포함하는 접합체) 및 면역 체크포인트 억제제와의 추가의 상승작용을 시험하기 위한 마우스 모델을 생성하였다

(하기에 추가로 기재된 바와 같음).

[0321] 실시예 3. CT-26 동계 모델에서의 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B 생체분포

[0322] IGF-1R에 대한 무린 모노클로날 항체인 MAB391 (예를 들어, 문헌 [F. J. Calzone et al., PLoS One. 2013; 8(2): e55135] 참조)을 화합물 A1 (하기 제시된 구조에 의해 나타내어지는 이관능성 킬레이트)과 접합시키고, 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 Lu-177로 방사성표지하여 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B를 형성하였다.



화합물 A1

[0324] CT-26 동계 모델을 사용하여 생체내에서 항원 발현 마우스 IGF-1R 과다발현 종양을 표적화하는 [¹⁷⁷Lu]-화합물 B의 능력을 입증하였다. 종양 흡수는 주사 24-96시간 후에 15-17% 주사된 용량/g (ID/g)에서 안정하였다. 도 2를 참조한다.

[0325] 실시예 4. 면역결핍 마우스에 비해 면역적격 마우스에서의 [²²⁵Ac]-화합물 C의 증진된 효능

[0326] IGF-1R에 대한 무린 모노클로날 항체인 MAB391을 화합물 A1과 접합시키고, 표준 기술을 사용하여 [²²⁵Ac]로 방사성표지하여 [²²⁵Ac]-화합물 C를 형성하였다. 92.5 kBq/kg 또는 740 kBq/kg (50 nCi 또는 400 nCi) 선량의 [²²⁵Ac]-화합물 C를 사용하여 면역적격 및 면역결핍 마우스에서의 [²²⁵Ac]-화합물 C의 효능 연구를 수행하였다. [²²⁵Ac]-화합물 C는 면역계가 없는 마우스에 비해 무손상 면역계가 있는 마우스에서 종양 부피를 감소시키는 데 증진된 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 도 3을 참조한다.

[0327] 주목할 것은, 마우스에서의 50 nCi의 선량은 92.5 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 7 MBq와 동가이고 (인간 동가 용량); 마우스에서의 400 nCi의 선량은 740 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 55 MBq와 동가이다 (인간 동가 용량).

[0328] 실시예 5-A. CT26 동계 마우스 모델에서의 [²²⁵Ac]-화합물 C와 α-CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용.

[0329] CT26 마우스 모델에서 상대 종양 부피에 대한 [²²⁵Ac]-화합물 C (실시예 4에 기재된 바와 같음) 및 체크포인트 억제제인 α-CTLA-4 및 α-PD-1 항체의 효과를 시험하기 위해 생체내 상승작용 연구를 수행하였다. CTLA-4 억제제 단독 또는 PD-1 억제제 단독으로 처리된 마우스는 비히클 대조군과 비교하였을 때 상대 종양 부피의 보통의 감소를 나타냈다. 370 kBq/kg (또는 200 nCi) 선량의 [²²⁵Ac]-화합물 C로 처리된 마우스는 비히클 대조군 또는 CTLA-4 억제제 또는 PD-1 억제제 단독이 투여된 군에 비해 종양 부피의 보다 큰 감소를 나타냈다. 그러나, [²²⁵Ac]-화합물 C를 370 kBq/kg 선량으로 CTLA-4 또는 PD-1 또는 이들 둘 다와 공-투여한 경우에, 상승작용적 효과가 관찰되었다 - 공-투여는 [²²⁵Ac]-화합물 C로의 처리와 비교하였을 때 또는 CTLA-4 억제제 또는 PD-1 억제제 단독으로의 처리와 비교하였을 때 유의하게 더 적은 종양 부피를 생성하였다. 도 4a를 참조한다.

[0330] 주목할 것은, 마우스에서의 200 nCi의 선량은 370 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 28 MBq와 동가이다 (인간 동가 용량).

[0331] 실시예 5-B. CT26 동계 마우스 모델에서의 [²²⁵Ac]-화합물 D와 α-CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용.

[0332] IGF-1R에 대한 인간 모노클로날 항체인 TAB-199 (예를 들어, <https://www.antibodypedia.com/gene/4140/IGF1R/antibody/2726933/TAB-199> 참조)를 화합물 A1과 접합시키고,

관련 기술분야에 공지된 표준 기술을 사용하여 [^{225}Ac]로 방사성표지하여 [^{225}Ac]-화합물 D를 형성하였다.

[0333] CT26 마우스 모델에서 상대 종양 부피에 대한 [^{225}Ac]-화합물 D 및 체크포인트 억제제인 α -CTLA-4 및 α -PD-1 항체의 효과를 시험하기 위해 생체내 상승작용 연구를 수행하였다. 370 kBq/kg (또는 200 nCi)의 선량의 [^{225}Ac]-화합물 D로 처리된 마우스는 단지 일시적 종양 퇴행, 이어서 종양 재성장을 나타냈다. 그러나, [^{225}Ac]-화합물 D를 370 kBq/kg으로 CTLA-4 또는 PD-1 또는 이들 둘 다와 공-투여한 경우에, 지속적인 종양 퇴행을 나타내는 상승작용적 효과가 관찰되었다 - 공-투여는 [^{225}Ac]-화합물 D로의 처리와 비교하였을 때 유의하게 더 적은 종양 부피를 생성하였다. 도 4b를 참조한다.

[0334] 주목할 것은, 마우스에서의 200 nCi의 선량은 370 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 28 MBq와 동가이다 (인간 등가 용량).

[0335] 처리 개시 2일 전 및 처리 개시 12일 후에 체크포인트 억제제의 존재 또는 부재 하에 200 nCi [^{225}Ac]-화합물 D로 처리된 마우스로부터 혈액 샘플을 수집하고, 이뮤노SEQ 기술을 사용하여 T 세포 수용체 레퍼토리의 분석을 수행하였다 (예를 들어, 문헌 [Wolf K, DiPaolo D., Immunosequencing: accelerating discovery in immunology and medicine. Curr Trends Immunol 2016;17:85-93; Liu X, Wu J. History, applications, and challenges of immune repertoire research. Cell Biol Toxicol 2018;34(6):441-57] 참조). 결과는 [^{225}Ac]-화합물 D로의 처리가 면역접합체-유도된 면역 활성화를 시사하는 보다 많은 클론 T 세포 반응을 유도하였다는 것을 시사하였다.

[0336] **실시예 6. CT26 재-챌린지 시 [^{225}Ac]-화합물 C 재처리된 마우스에서의 보호 면역의 발생**

[0337] CT26 재-챌린지 시 [^{225}Ac]-화합물 C 처리된 마우스에서의 보호 면역의 발생을 시험하기 위해 재-챌린지 실험을 수행하였다. 마우스는 이전에 [^{225}Ac]-화합물 C 단독으로 또는 α -CTLA-4 또는 α -PD-1 항체와의 조합으로 처리되었다. 나이브 마우스를 대조군으로서 사용하였다. 이전에 [^{225}Ac]-화합물 C +/- 항-CTLA-4 또는 항-PD-1 항체로 처리된 모든 마우스는 종양 챌린지로부터 보호되었으며, 이는 보호 T 세포 면역의 발생을 시사한다. 도 5를 참조한다.

[0338] **실시예 7. [^{225}Ac]-화합물 C 처리 후 시토카인 반응 및 T-세포 동원**

[0339] [^{225}Ac]-화합물 C 처리 후 시토카인 반응 및 T-세포 동원을 측정하였다. 마우스에게 1×10^6 개 CT26 세포를 접종하였다. 이어서, 마우스를 [^{225}Ac]-화합물 C, 비접합 MAB391 항체 또는 비히클로 처리하였다. 종양, 비장 및 혈장으로부터의 샘플을 24, 48 또는 72시간에 시토카인의 존재에 대해 분석하였다. 면역조직화학을 위해 72시간, 5일 및 8일에 종양 및 비장으로부터 추가의 샘플을 취하여 상이한 T-세포 유형의 존재를 평가하였다. 최종적으로, 8일에, 종양-침윤 림프구를 추출하고, 분리하고, 유동 세포측정법을 사용하여 정량화하였다. 도 6을 참조한다.

[0340] 하기 표 3에 제시된 바와 같이, 비접합 MAB391 항체와 비교하여 [^{225}Ac]-화합물 C로 처리된 종양에서 시토카인 발현의 변화가 관찰되었다:

표 3. 시토카인 발현 변화

종양 시토카인 (72h)	배수 변화 ([²²⁵ Ac]-화합물 C:MAB391)	기능
IL-1Ra	2.0	IL-1b의 염증유발 작용을 억제함
CXCL10	2.7	T 세포, NK 세포, 단핵구/대식세포 및 수지상 세포의 화학유인
CXCL11	1.9	활성화된 T 세포의 화학유인
TIMP-1	1.8	MMP의 억제제
MCP-1	0.2	단핵구/대식세포의 화학유인
CCL12	0.2	호산구, 단핵구 및 림프구의 화학유인
CCL3	0.4	백혈구의 동원 및 활성화

실시예 8. 조합 요법은 비장 및 종양 자체 둘 다에서 증가된 종양-연관 항원-특이적 CD8+ T 세포를 생성한다.

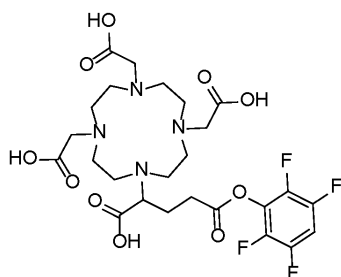
[²²⁵Ac]-화합물 D (실시예 5-B 참조)는 악티늄-225 (²²⁵Ac)로 표지된 인간 모노클로날 IGF-1R 항체 TAB-199를 포함하는 방사성면역접합체이다. [²²⁵Ac]-화합물 D 및 체크포인트 억제제 (α-PD-1, α-CTLA-4 또는 α-PD-1 및 α-CTLA-4 둘 다)를 사용한 조합을 CT26 동계 마우스 모델에서 시험하였다. 마우스를 초기 종양 접종 후 제28일에 CT26 세포로 재-challenge하였다.

CD8+ 및 CD4+ T 세포 집단을 재-challenge 후 비장 및 종양 둘 다에서 평가하였다. [²²⁵Ac]-화합물 D 및 체크포인트 억제제로 처리된 마우스에서, 비장 및 종양 둘 다는 CD8+ T-세포의 존재를 나타냈다. 중요하게는, 대조군에 비해 종양에서 CD8+ T-세포 빈도의 증가가 관찰되었다. 이들 결과는 이들 조합 치료가 치료상 유효한 CD8+ T 세포의 개선된 수준을 유도한다는 것을 시사한다.

MHC 부류 I 사랑체 검정을 사용하여 항원-특이적 T-세포를 검출하고 계수하였다. 이 검정에서, CT26 세포에 특이적인 에피토프를 제시하는 MHC I 분자는 비오틴으로 표지된다. 스트렙타비딘의 존재 하에, 이들 MHC I 분자는 사랑체화된다. CD26 에피토프에 특이적인 CD8+ T 세포는 그의 T-세포 수용체가 사랑체 내의 MHC I/CT26 에피토프 복합체에 결합할 때 표지된다. 사랑체 분석에 기초하여, CD8+ T 세포의 대략 35%, 62% 및 75%가 각각 [²²⁵Ac]-화합물 D/α-CTLA-4, [²²⁵Ac]-화합물 D/α-PD-1 및 [²²⁵Ac]-화합물 D/α-CTLA-4/α-PD-1로 처리된 마우스에서 항원-특이적이었다.

실시예 9. CT26 동계 마우스 모델에서의 [²²⁵Ac]-화합물 D1과 α-CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용.

TAB-199를 화합물 A2 (하기 제시된 구조에 의해 나타내어지는 이관능성 킬레이트)와 접합시키고, 관련 기술분야에 공지된 표준 기술을 사용하여 [²²⁵Ac]로 방사성표지하여 [²²⁵Ac]-화합물 D1을 형성하였다.



화합물 A2

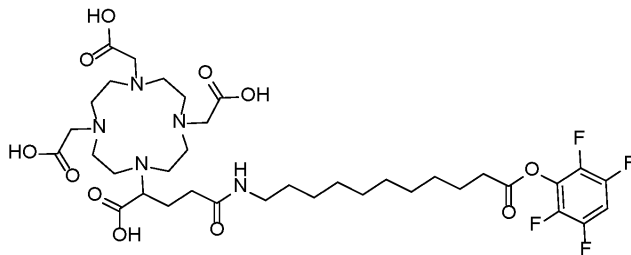
CT26 마우스 모델에서 상대 종양 부피에 대한 [²²⁵Ac]-화합물 D1 및 체크포인트 억제제인 α-CTLA-4 및 α-PD-1

항체의 효과를 시험하기 위해 생체내 상승작용 연구를 수행하였다. 370 kBq/kg (또는 200 nCi)의 선량의 [²²⁵Ac]-화합물 D1로 처리된 마우스는 단지 일시적 종양 퇴행, 이어서 종양 재성장을 나타냈다. 그러나, [²²⁵Ac]-화합물 D1을 370 kBq/kg으로 CTLA-4 또는 PD-1 또는 이들 둘 다와 공-투여한 경우에, 지속적인 종양 퇴행을 나타내는 상승작용적 효과가 관찰되었다 - 공-투여는 [²²⁵Ac]-화합물 D1로의 처리와 비교하였을 때 유의하게 더 적은 종양 부피를 생성하였다. 도 9a를 참조한다.

[0351] 주목할 것은, 마우스에서의 200 nCi의 선량은 370 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 28 MBq와 동가이다 (인간 동가 용량).

[0352] **실시예 10. CT26 동계 마우스 모델에서의 [²²⁵Ac]-화합물 D2와 α-CTLA-4/PD-1 처리 사이의 상승작용.**

[0353] TAB-199를 화합물 A3 (하기 제시된 구조에 의해 나타내어지는 이관능성 킬레이트)와 접합시키고, 관련 기술분야에 공지된 표준 기술을 사용하여 [²²⁵Ac]로 방사성표지하여 [²²⁵Ac]-화합물 D2를 형성하였다.



화합물 A3

[0354]

[0355] CT26 마우스 모델에서 상대 종양 부피에 대한 [²²⁵Ac]-화합물 D2 및 체크포인트 억제제인 α-CTLA-4 및 α-PD-1 항체의 효과를 시험하기 위해 생체내 상승작용 연구를 수행하였다. 370 kBq/kg (또는 200 nCi)의 선량의 [²²⁵Ac]-화합물 D2로 처리된 마우스는 단지 일시적 종양 퇴행, 이어서 종양 재성장을 나타냈다. 그러나, [²²⁵Ac]-화합물 D2를 370 kBq/kg으로 CTLA-4 또는 PD-1 및 CTLA-4의 조합과 공-투여한 경우에, 지속적인 종양 퇴행을 나타내는 상승작용적 효과가 관찰되었다 - 공-투여는 [²²⁵Ac]-화합물 D2로의 처리와 비교하였을 때 유의하게 더 적은 종양 부피를 생성하였다. 도 9b를 참조한다.

[0356] 주목할 것은, 마우스에서의 200 nCi의 선량은 370 kBq/kg에 상응하며, 이는 인간에서의 약 28 MBq와 동가이다 (인간 동가 용량).

[0357] **실시예 11. AVE1642를 포함하는 [²²⁵Ac]-표지된 접합체와의 조합 요법의 효과.**

[0358] AVE1642 (인간화 모노클로날 IGF-1R 항체)를 이관능성 킬레이트, 예컨대 화합물 A1, 화합물 A2 또는 화합물 A3과 접합시킨 다음 [²²⁵Ac]로 방사성표지함으로써 제조될 수 있는 AVE1642를 포함하는 [²²⁵Ac]-표지된 방사성면역 접합체를 실시예 4-9에 기재된 것과 유사한 프로토콜을 사용하여 체크포인트 억제제 (예를 들어, CTLA-4 항체 및/또는 PD-1 항체)와 조합하여 시험할 수 있다. 예를 들어, 종양 부피, 동물 생존, 시토카인 발현, T-세포 면역 (예를 들어, 종양-연관 항원-특이적 CD8+ T 세포의 존재, 양 및/또는 기능) 및 종양 재-챌린지에 대한 보호에 대한 효과를 조합 요법 군과 단독요법 치료 및/또는 대조군 사이에서 비교할 수 있다.

[0359] **실시예 12. FGFR3-표적화 모이어티를 포함하는 [²²⁵Ac]-표지된 접합체와의 조합 요법의 효과.**

[0360] FGFR3-표적화 모이어티 (예를 들어, FGFR3 항체 또는 그의 단편 또는 소분자)를 이관능성 킬레이트, 예컨대 화합물 A1, 화합물 A2 또는 화합물 A3과 접합시킨 다음 [²²⁵Ac]로 방사성표지함으로써 제조될 수 있는 FGFR3-표적화 모이어티를 포함하는 [²²⁵Ac]-표지된 접합체를 FGFR3-변경된 암에 대한 마우스 모델을 사용하여 실시예 4-9에 기재된 것과 유사한 실험을 사용하여 체크포인트 억제제 (예를 들어, CTLA-4 항체 및/또는 PD-1 항체)와 조합하여 시험할 수 있다. 예를 들어, 종양 부피, 동물 생존, 시토카인 발현, T-세포 면역 (예를 들어, 종양-연관 항원-특이적 CD8+ T 세포의 존재, 양 및/또는 기능) 및 종양 재-챌린지에 대한 보호에 대한 효과를 조합 요법 군

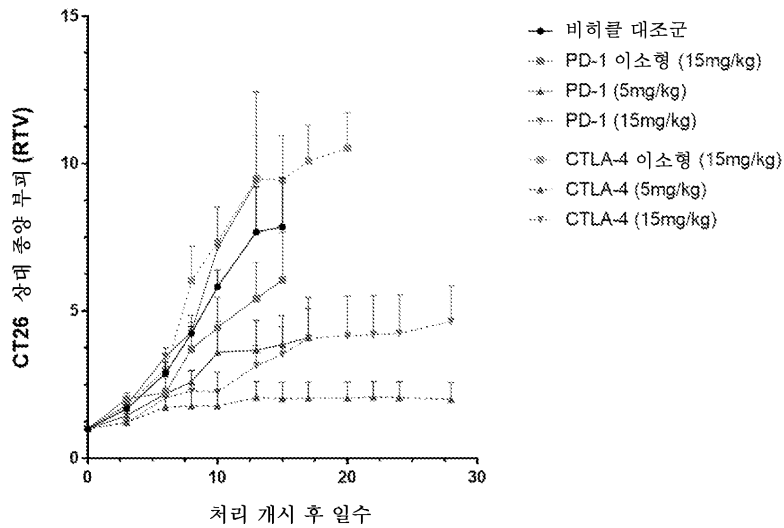
과 단독요법 치료 및/또는 대조군 사이에서 비교할 수 있다.

[0361] **등가물/ 다른 실시양태**

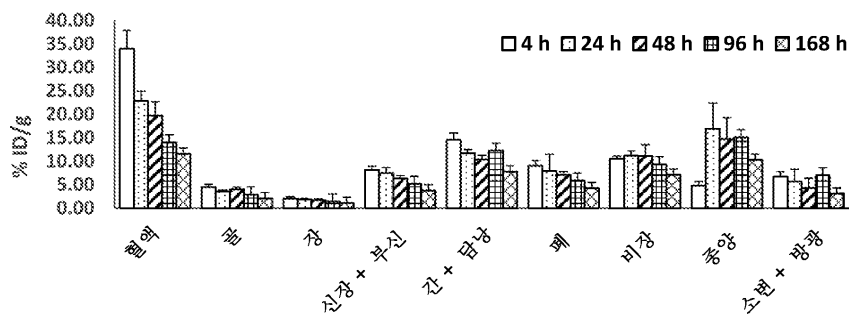
[0362] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용에 지나지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

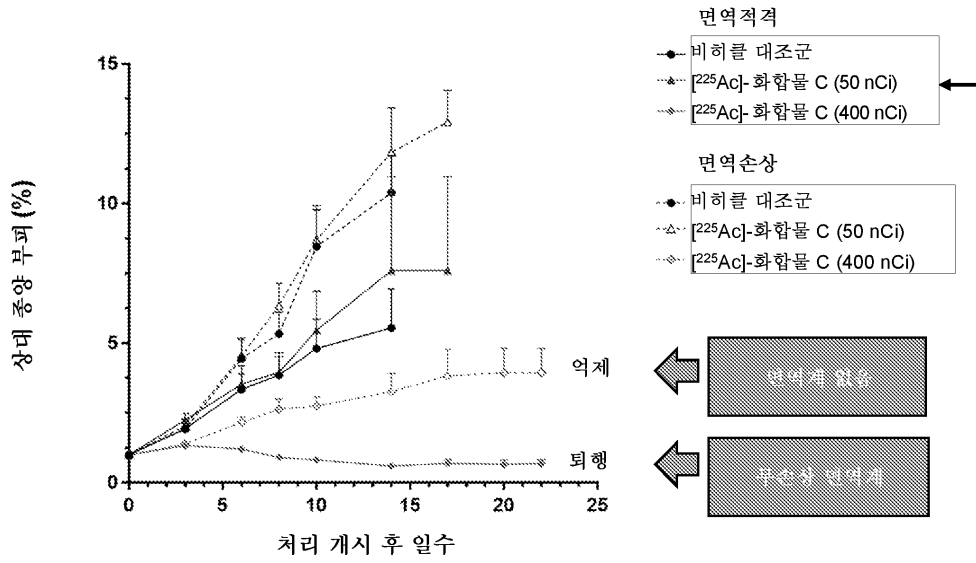
도면1



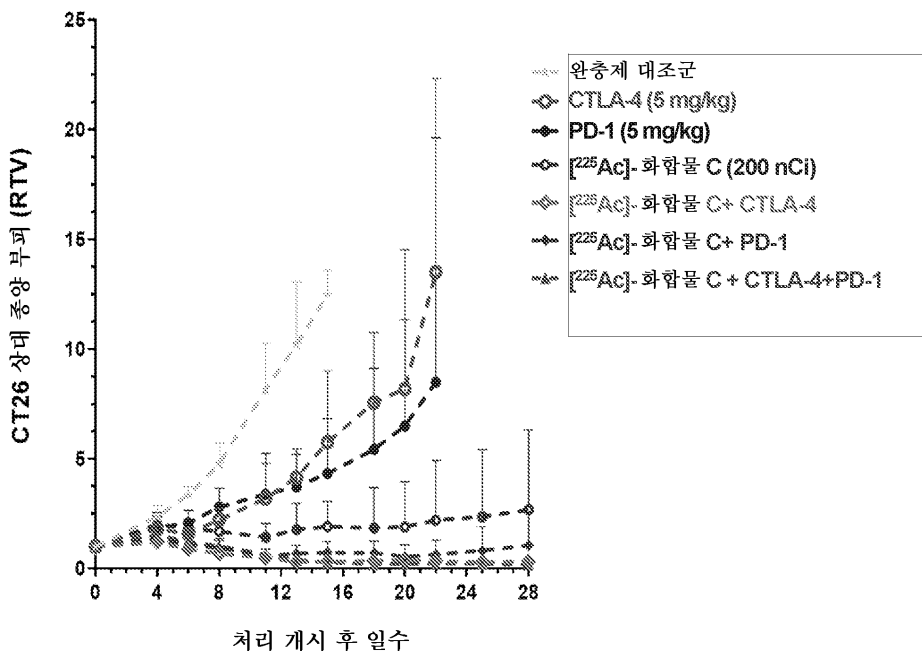
도면2



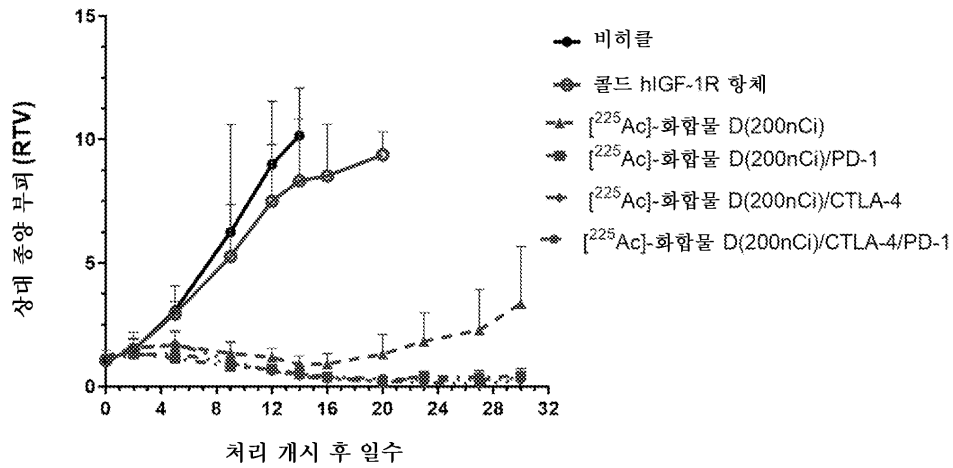
도면3



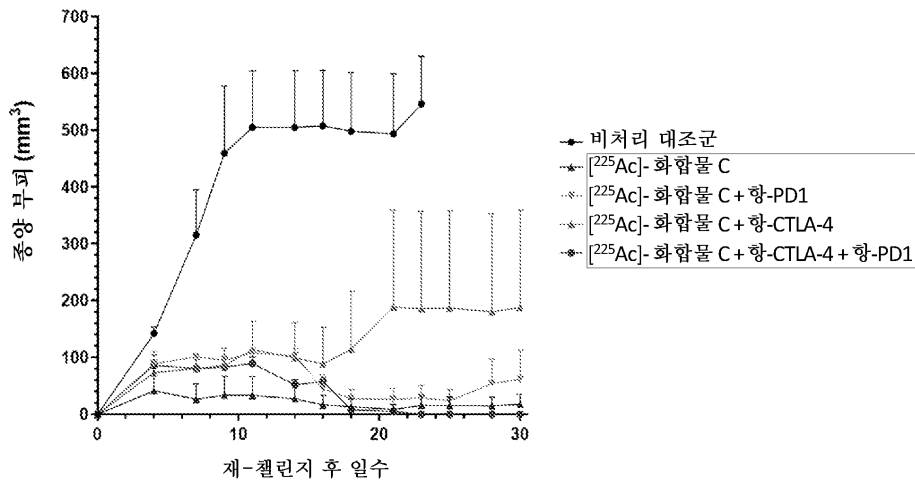
도면4a



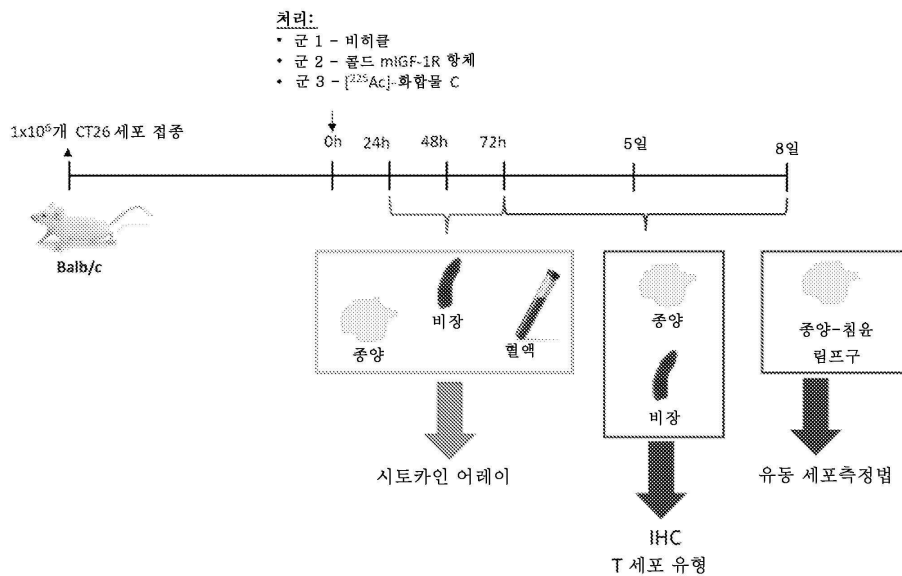
도면4b



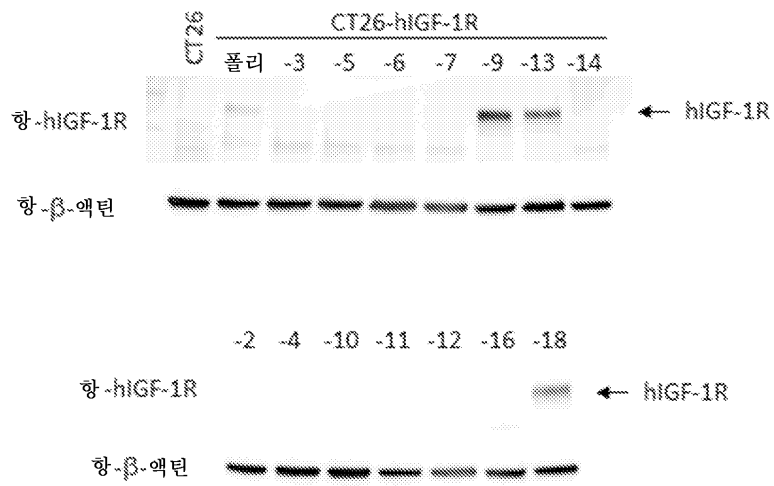
도면5



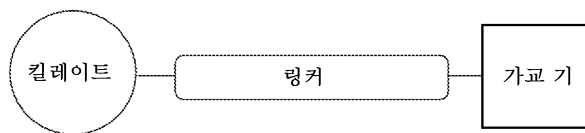
도면6



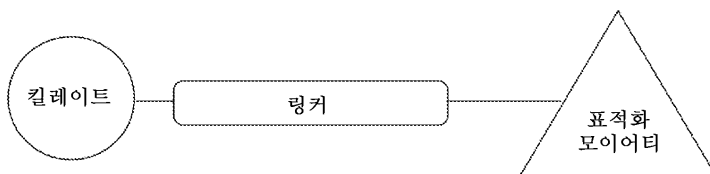
도면7



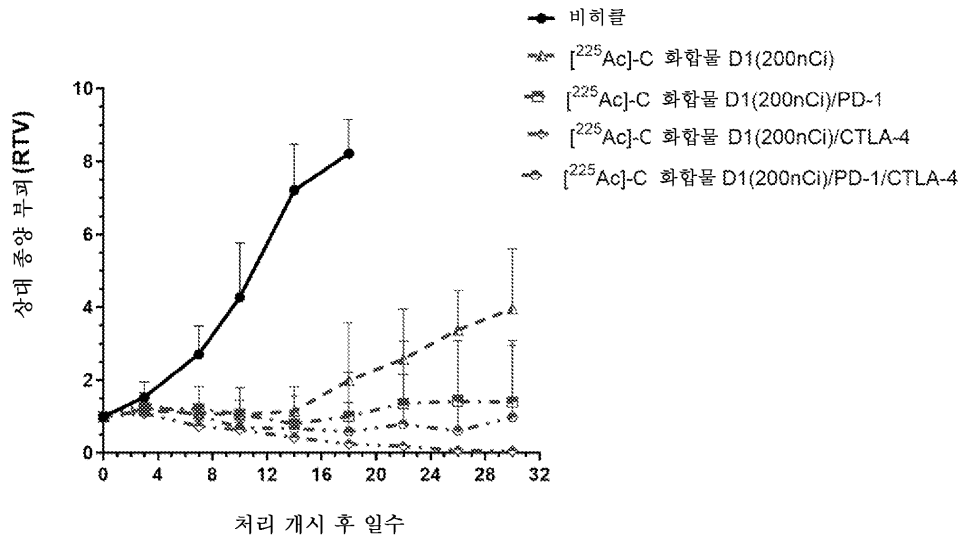
도면8a



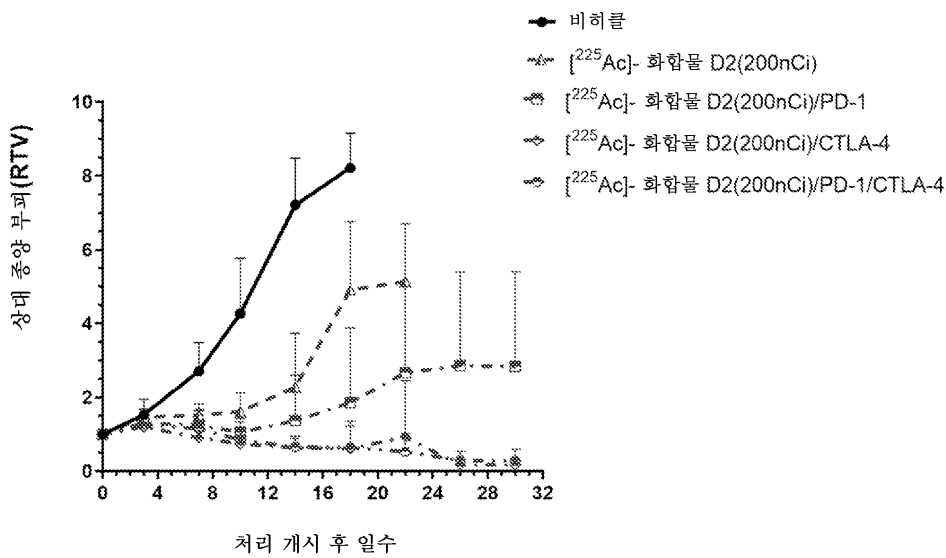
도면8b



도면9a



도면9b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Fusion Pharmaceuticals Inc.

<120> RADIOIMMUNOCONJUGATES AND CHECKPOINT INHIBITOR COMBINATION THERAPY

<130> FPI-021

<150> 63/209736

<151> 2021-06-11

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1 of AVE1642

<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> CDR-L2 of AVE1642

<400> 2

Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3 of AVE1642

<400> 3

Phe Gln Gly Ser His Val Pro Pro Thr

1 5

<210> 4

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable region of AVE1642

<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

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1 of AVE1642

<400> 5

Ser Tyr Trp Met His

1 5

<210> 6

<211>

> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2 of AVE1642

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 of AVE1642

<400> 7

Gly Arg Pro Asp Tyr Tyr Gly Ser Ser Lys Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10 15

<210> 8

<211> 124

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable region of AVE1642

<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

115 120

<210> 9

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H1 of FGFR3 antibody

<400> 9

Gly Phe Thr Phe Thr Ser Thr Gly Ile Ser

1 5 10

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H2 of FGFR3 antibody

<400> 10

Gly Arg Ile Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

<210> 11

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 of FGFR3 antibody

<400> 11

Thr Tyr Gly Ile Tyr Asp Leu Tyr Val Asp Tyr Thr Glu Tyr Val Met

1 5 10 15

Asp Tyr

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-H3 of FGFR3 antibody

<400> 12

Ala Arg Thr Tyr Gly Ile Tyr Asp Leu Tyr Val Asp Tyr Thr Glu Tyr

1 5 10 15

Val Met Asp Tyr

<210> 13

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L1 of FGFR3 antibody

<400> 13

Arg Ala Ser Gln Asp Val Asp Thr Ser Leu Ala

1 5 10

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L2 of FGFR3 antibody

<400> 14

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 15

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> CDR-L3 of FGFR3 antibody

<400>

> 15

Gln Gln Ser Thr Gly His Pro Gln Thr

1 5

<210> 16

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable region of FGFR3 antibody

<400> 16

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Thr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Thr Tyr Gly Ile Tyr Asp Leu Tyr Val Asp Tyr Thr Glu Tyr

100 105 110

Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120

<210> 17

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable region of FGFR3 antibody

<400> 17

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asp Thr Ser

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Lys Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Gly His Pro Gln

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 18

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain variable region of FGFR3 antibody

<400> 18

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Ser Thr

20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Thr Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Ala Arg Thr Tyr Gly Ile Tyr Asp Leu Tyr Val Asp Tyr Thr

100 105 110

Glu Tyr Val Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

115 120 125

<210> 19

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain variable region of FGFR3 antibody

<400> 19

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asp Thr Ser

20 25 30
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Thr Gly His Pro Gln

85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 20

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody heavy chain constant region

<400> 20

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Antibody light chain constant region

<400> 21

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu

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

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

<210> 22

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Light chain fragment of AVE1642

<400> 22

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> 23

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Heavy chain fragment of AVE1642

<400> 23

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> 24
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Heavy chain fragment of FGFR3 antibody
<400> 24

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

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

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

130 135 140
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
145 150 155 160
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
165 170 175

Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val

180 185 190

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

195 200 205

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

210 215 220

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

225 230 235 240

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

245 250 255

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

260 265 270

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

275 280 285

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

290 295 300

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

305 310 315 320

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

325 330