



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2020-0018503  
(43) 공개일자 2020년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 39/00 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 403/14 (2013.01)  
A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7038580  
(22) 출원일자(국제) 2018년05월30일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2019년12월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/IB2018/053839  
(87) 국제공개번호 WO 2018/220546  
국제공개일자 2018년12월06일

(30) 우선권주장  
PCT/CN2017/086624 2017년05월31일 중국(CN)

(71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 4002 바젤  
팔로바이오파마, 에스.엘.  
스페인 바르셀로나 이-08302 마타로 오피시나 1  
플란타 4 32 아베니다 어니스트 루치 3 테크노캠  
퍼스 마타로

(72) 발명자  
추이, 카이  
중국 215537 지양수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼  
트 존 리버사이드 인터스트리얼 파크 퉁리안 로드  
#18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티  
디. 내  
쿵, 웨이융  
중국 215527 지양수 창수 창수 이코노믹 디벨롭먼  
트 존 리버사이드 인터스트리얼 파크 퉁리안 로드  
#18 수조우 노바티스 파마 테크놀로지 코., 엘티  
디. 내  
카스트로-팔로미노 라리아, 홀리오 세자르  
스페인 08302 마타로 바르셀로나 티씨엠2-0207 아  
베니다 어니스트 루치 32 팔로바이오파마  
에스.엘. 내

(74) 대리인  
양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 및 새로운 염의 결정질 형태

**(57) 요약**

본 발명은 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태 및 이의 염의 다양한 결정질 형태, 및 조성물 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 결정질 형태는 또한, 물을 함유한다("수화물"). 이들 물질은 암종, 구체적으로 폐암 및 보다 구체적으로 비-소세포 폐암을 포함한 다양한 질병의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07K 16/2818* (2013.01)

*A61K 2039/505* (2013.01)

*A61K 2039/545* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

*C07B 2200/13* (2013.01)

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

약 22°C의 온도에서 1.5418Å의 파장으로 CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 경우, ° 2 $\theta$ 의 관점에서 9.4 ± 0.2 ° 2 $\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 특징으로 하는, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 설페이트 염의 결정질 형태.

**청구항 2**

약 22°C의 온도에서 1.5418Å의 파장으로 CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 경우, 8.2 ± 0.2 ° 2 $\theta$ 에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 특징으로 하는, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태.

**청구항 3**

제2항에 있어서,

약 22°C의 온도에서 1.5418Å의 파장으로 CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절 패턴이 24.9 ± 0.2 ° 2 $\theta$ , 25.7 ± 0.2 ° 2 $\theta$  및 26.5 ± 0.2 ° 2 $\theta$ 로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 피크를 추가로 포함하는, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태.

**청구항 4**

제3항에 있어서,

약 22°C의 온도에서 1.5418Å의 파장으로 CuK $\alpha$  방사선을 사용하여 측정되는 경우, X-선 분말 회절 패턴이 16.4 ± 0.2 ° 2 $\theta$ , 30.8 ± 0.2 ° 2 $\theta$  및 11.5 ± 0.2 ° 2 $\theta$ 로부터 선택되는 하나 이상의 추가의 피크를 추가로 포함하는, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태.

**청구항 5**

제2항, 제3항 또는 제4항에 있어서,

상기 결정질 형태가 형태 F인, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태.

**청구항 6**

제5항에 있어서,

상기 형태 F는 실질적으로 순수한 상인, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 8**

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태를 포함하고, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 9**

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태를 포함하고, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 비정질 형태 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염을 추가로 포함하는, 약제학적 조성물.

**청구항 10**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 결정질 형태 및 하나 이상의 면역치료제를 포함하는, 약제학적 조합물.

**청구항 11**

치료를 필요로 하는 대상체의 암을 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 결정질 형태, 또는 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 단독으로, 또는 하나 이상의 면역치료제와 조합하여 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 12**

암 치료를 위한, 단독으로 또는 하나 이상의 면역치료제와 조합하는, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태의 용도.

**청구항 13**

암 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태, 또는 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물.

**청구항 14**

암 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 결정질 형태 및 하나 이상의 면역치료제의 조합물.

**청구항 15**

치료를 필요로 하는 대상체에서 아데노신 A2a 수용체를 억제하는 방법으로서, 대상체에게 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따른 치료적 유효량의 결정질 형태, 또는 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 16**

제11항에 따른 방법, 제12항에 따른 용도, 제13항에 따른 용도를 위한 결정질 형태, 또는 제14항에 따른 용도를 위한 조합물로서, 상기 암은 폐암, 흑색종, 신장암, 간암, 골수종, 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 두경부암, 항문암, 위-식도암, 갑상선암, 자궁경부암, 림프세포증식 질환 또는 혈액암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 백혈병으로부터 선택되는, 방법, 용도, 결정질 형태, 또는 조합물.

**청구항 17**

제16항에 있어서,  
상기 암은 암종, 특히 폐암 및 더욱 구체적으로 비-소세포 폐암인, 방법, 용도, 또는 조합물.

**청구항 18**

제11항, 제16항 또는 제17항의 방법, 제12항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도, 또는 제14항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도를 위한 조합물로서, 하나 이상의 면역치료제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 19**

제11항, 제16항 또는 제17항의 방법, 제12항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도, 또는 제14항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도를 위한 조합물로서, 상기 면역치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택되는, 방법, 용도 또는 조합물: 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, AMP-514(MEDI0680-Medimmune), MPDL3280A(Genentech Roche), MEDI4736, MSB0010718C(Merck Serono), YW243.55.S70 및 MDX-1105.

**청구항 20**

제11항, 제16항 또는 제17항의 방법, 제12항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도, 또는 제14항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도를 위한 조합물로서, 상기 면역치료제가 항-PD-1 항체인, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 21**

제20항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체는 하기를 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물:

(a) 서열 번호: 4의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 13의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 14의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 15의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

(b) 서열 번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 10의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 11의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 12의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

(c) 서열 번호: 41의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 13의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 14의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 15의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

(d) 서열 번호: 41의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 10의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 11의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 12의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

**청구항 22**

제20항에 있어서,

상기 항-PD-1은 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 23**

제20항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 24**

제20항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 25**

제20항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 26**

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체 분자는 3주에 1회 약 300 mg의 용량으로 투여되는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 27**

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 항-PD-1 항체 분자는 4주에 1회 약 400 mg의 용량으로 투여되는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 28**

제11항, 제16항 또는 제17항의 방법, 제12항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도, 또는 제14항, 제16항 또는 제17항에 따른 용도를 위한 조합물로서, 상기 면역치료제가 항-PD-L1 항체인, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

상기 항 PD-L1 항체 분자는 하기를 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물:

- (a) 서열 번호: 47의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- (b) 서열 번호: 44의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 49의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 50의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 51의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- (c) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- (d) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 49의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 50의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 51의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

**청구항 30**

제28항에 있어서,

상기 항 PD-L1 항체 분자는 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함하는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 31**

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

면역치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 2가지 이상의 상이한 조성물 형태로 개별적으로 투여되는, 방법, 용도 또는 조합물.

**청구항 32**

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 면역치료제는 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태 또는 설페이트 염의 결정질 형태와 동시에, 그 전에, 또는 이후에 투여되는, 방법, 용도 또는 조합물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

본 발명은 일반적으로 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 및 새로운 염의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한 일반적으로 상기 결정질 형태를 포함하는 약제학적 조성물, 및 특정 암의 치료에 상기 결정질 형태를 사용하는 방법, 및 상기 결정질 형태를 얻는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0001]

[0002] 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민은 2011년 3월 29일자로 출원된 W02011/121418에 처음으로 개시되어 있으며, 하기 화학식 I의 구조를 갖는 아데노신 2a 수용체 억제제이고, 상기 문헌은 그 전체가 참고로 포함된다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 화학식 I의 화합물은 아데노신 A2a 수용체의 활성 억제와 관련된 다양한 질병 상태의 치료에 유용하다. 이와 같이, 따라서 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 폐암, 흑색종, 신장암, 간암, 골수종, 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 두경부암, 항문암, 위-식도암, 갑상선암, 자궁경부암, 림프세포증식 질환 또는 혈액암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 백혈병을 포함하는 특정 암의 치료에 유용하다. 추가적으로, 화학식 I의 화합물은 또한 신경퇴행성 질환, 예컨대 파킨슨 병, 헌팅턴 병 또는 알츠하이머 병, 신경정신병적 장애 및 기능장애, 예컨대 우울증, 주간 과다 졸림증, 하지 불안 증후군, 주의력 결핍 과잉행동 장애 및 인지 피로의 치료에 유용하다.

[0006] 특정 약물의 활성 약제학적 성분(API)의 고상 형태는 종종 약물의 제조 용이성, 흡습성, 안정성, 용해도, 저장 안정성, 제형화 용이성, 위장액내 용해 속도 및 생체내 생체이용률의 중요한 결정인자인 것으로 잘 알려져 있다. 동일한 물질 조성이 상이한 격자 배열로 결정화되어 특정 결정질 형태에 대해 특정한 상이한 열역학적 특성 및 안정성을 초래하는 경우에, 결정질 형태가 발생한다. 결정질 형태는 또한 동일한 화합물의 상이한 수화물 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 어떤 형태가 바람직한 지를 결정함에 있어서, 형태의 수많은 특성들이 비교되고 다수의 물리적 특성 변수에 기초하여 바람직한 형태가 선택된다. 제조 용이성, 안정성 등과 같은 특정 양태가 중요한 것으로 간주되는 일부 환경에서는 하나의 형태가 바람직할 수 있다는 것이 전적으로 가능하다. 다른 상황에서, 더 큰 용해 속도 및/또는 우수한 생체이용률을 위해 상이한 형태가 바람직할 수 있다. 특정 화합물 또는 화합물의 염이 다형체를 형성할 것인지, 이러한 다형체가 치료용 조성물에 상업적으로 사용하기에 적합한 것인지 또는 어떤 다형체가 이러한 바람직한 특성을 나타낼지 여부는 아직 예측할 수 없다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

#### 과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 하이드로클로라이드 염의 결정질 형태를 제공한다. 특정 실시형태에서, 하이드로클로라이드 염은 물(본 명세서에서 수화물로 지칭됨)을 추가로 포함한다. 본 발명은 또한 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 설페이트 염 및 2 메실레이트 염 형태의 결정질 형태를 제공한다. 본 발명은 유리 형태(또는 비염 형태)의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 2개의 결정질 형태를 또한 제공한다. 이들 결정질 형태의 실시형태는 본 명세서에서 형태 A, 형태 B, 형태 C, 형태 D, 형태 E, 형태 F 및 형태 G로 지칭되는 형태를 포함한다. 소정의 형태를 식별하기 위하여 본 설명에 사용된 명칭, 예컨대, "형태 A" 등은 비슷하거나 동일한 물리적 및 화학적 특징을 공유하는 임의의 기타 물질과 관련하여 제한적인 것으로 간주되어서는 안 되고, 오히려 이러한 명칭은 본 설명에서도 제시된 특성화 정보에 따라 해석되어야 하는 식별자에 불과하다고 이해되어야 한다.

#### 도면의 간단한 설명

[0008] 도 1은 본 명세서에서 형태 A로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 2는 본 명세서에서 형태 A로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 3은 본 명세서에서 형태 B로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 4는 본 명세서에서 형태 B로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 5는 본 명세서에서 형태 C로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 설페이트 염에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 6은 본 명세서에서 형태 C로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 설페이트 염에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 7은 본 명세서에서 형태 D로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 1)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 8은 본 명세서에서 형태 D로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 1)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 9는 본 명세서에서 형태 E로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 2)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 10은 본 명세서에서 형태 E로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 2)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 11은 본 명세서에서 형태 F로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 1)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 12는 본 명세서에서 형태 F로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 1)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

도 13은 본 명세서에서 형태 G로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 2)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공하며, X축에 2θ도(2-세타) 및 Y축에 상대 강도를 나타낸다.

도 14는 본 명세서에서 형태 G로 지칭되는 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 2)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다.

형태 A 내지 G 각각에 대한 XRPD 피크의 보다 상세한 목록은 각각 하기 표 1 내지 7에 제시되어 있으며, 여기서 % 상대 강도( $I/I_0 \times 100$ )도 제공된다. X-선 분말 회절 스펙트럼 또는 패턴에서, 예를 들어 기기 변화(기기 간의 차이 포함)의 결과로서 2θ도(° 2세타)로 측정된 값에 고유한 변동성이 있음을 이해해야 한다. 따라서, XRPD 피크 측정에서 최대 ± 0.2° 2θ의 변동성이 존재하지만, 이러한 피크 값은 여전히 본원에 기재된 결정질 물질의 특정 고체 상태 형태를 나타내는 것으로 간주될 것이다. 또한, XRPD 실험 및 DSC/TGA 실험으로부터의 다른 측정 값, 예컨대 상대 강도 및 수분 함량은 예를 들어 샘플 준비 및/또는 저장 및/또는 환경 조건의 결과에 따라 변할 수 있지만, 측정된 값은 여전히 본원에 기술된 결정질 물질의 특정 고체 형태를 나타내는 것으로 간주될 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0009] 본 발명은 본원에 기술되고 특징화된 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(화학식 I의 화합물)의 다양한 염의 결정질 형태에 관한 것이다. 본 발명은 또한, 본원에 기술되고 특징화된 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 다양한 결정질 형태에 관한 것이다.

[0010] 실시형태 1에서, 본 발명은 ° 2θ의 관점에서, 10.0 ± 0.2 ° 2θ에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(형태 A)의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은 29.1 ± 0.2 ° 2θ, 28.5 ± 0.2 ° 2θ 및 20.8 ± 0.2 ° 2θ로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표

적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는  $25.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $15.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 1에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.

[0011] 또 다른 실시형태에서, 모노-하이드로클로라이드 수화물 형태는 약  $25^\circ\text{C}$ 의 온도 및  $1.54184\text{\AA}$ 의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된  $10.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $28.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $29.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.7 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의  $2\theta$  값( $\text{CuK}\alpha \lambda=1.54184\text{\AA}$ )을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0012] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 형태 A의 수분 함량은 약 3.0% 내지 약 5.0%의 범위일 수 있고, 여전히 상기 기재된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 일 수화물인 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 형태 A의 수분 함량은 4.87%이다.

[0013] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는  $300.87 \text{ J/g}$ 의 엔탈피  $\Delta H$ (탈수에 상응함)로 약  $78.16^\circ\text{C}$ 에서 시작하는 흡열 피크 및  $86.83 \text{ J/g}$ 의 엔탈피  $\Delta H$ (용융에 상응함)로 약  $212.48^\circ\text{C}$ 에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.

[0014] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 2에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.

[0015] 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 도 2에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은  $88^\circ\text{C}$ 에서 약 14.9%이다.

[0016] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 A는 실질적으로 순수한 상이다.

[0017] 실시형태 2에서, 본 발명은  $2\theta$ 의 관점에서,  $26.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(형태 B)의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은  $9.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $22.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $28.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $30.6 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는  $22.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $27.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $27.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 일수화물 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 2에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.

[0018] 실시형태 2의 또 다른 양태에서, 디-하이드로클로라이드 수화물 형태는 약  $25^\circ\text{C}$ 의 온도 및  $1.54184\text{\AA}$ 의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된  $9.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $27.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $27.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $28.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.6 \pm 0.2^\circ$  및  $34.8 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의  $2\theta$  값( $\text{CuK}\alpha \lambda=1.54184\text{\AA}$ )을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.

[0019] 실시형태 2의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 일수화물 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. 형태 B의 수분 함량은 약 3.0% 내지 약 5.0%의 범위일 수 있고, 여전히 상기 기재된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 일 수화물인 것으로 간주됨을 이해해야 한다. 형태 B의 수분 함량은 4.5%이다.

[0020] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는  $399.81 \text{ J/g}$ 의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약  $78.92^\circ\text{C}$ 에서 시작하는 흡열 피크 및  $81.06 \text{ J/g}$ 의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약  $212.18^\circ\text{C}$

에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.

- [0021] 실시형태 2의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 4에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0022] 실시형태 2의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염의 결정질 형태는 도 4에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 96°C에서 약 24.4%이다.
- [0023] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 B는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0024] 실시형태 3에서, 본 발명은 ° 2θ의 관점에서,  $9.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(형태 C)의 설페이트 염의 결정질 형태를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은  $23.2 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $24.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $26.8 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태는  $12.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $17.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $26.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 3에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0025] 실시형태 3의 또 다른 양태에서, 설페이트 형태는 약 25°C의 온도 및 1.54184Å의 x-선 파장(λ)에서 측정된  $9.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $12.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.8 \pm 0.2^\circ$ , 및  $29.9 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ=1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0026] 실시형태 3의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0027] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 설페이트 염의 결정질 형태는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태는 117.42 J/g의 엔탈피 ΔH로 약 188.44°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0028] 실시형태 3의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태는 실질적으로 도 6에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0029] 실시형태 3의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 설페이트 염의 결정질 형태는 도 6에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 166°C에서 0.4%이다.
- [0030] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 C는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0031] 실시형태 4에서, 본 발명은 ° 2θ의 관점에서,  $24.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염의 결정질 형태(변형물 1=형태 D)를 제공한다. 실시형태 4의 또 다른 양태에서, XRPD 패턴은  $20.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ , 및  $10.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1(변형물 1이라고도 함)에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2 또는 3개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1은  $17.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ ,  $26.4 \pm 0.2^\circ 2\theta$  및  $33.3 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 4에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0032] 실시형태 4의 또 다른 양태에서, 메실레이트 형태는 약 25°C의 온도 및 1.54184Å의 x-선 파장(λ)에서 측정된  $9.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $17.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $20.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.4 \pm 0.2^\circ$ , 및  $33.3 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2θ 값(CuKα λ=1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을

특징으로 한다.

- [0033] 실시형태 4의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1은 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0034] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염의 결정질 형태 1(변형물 1이라고도 함)은 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태는 122.19 J/g의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약 177.10°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0035] 실시형태 4의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1은 실질적으로 도 8에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0036] 실시형태 4의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 1은 도 8에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 157°C에서 약 1.7%이다.
- [0037] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 D는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0038] 실시형태 5에서, 본 발명은 ° 2 $\theta$ 의 관점에서,  $26.6 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염의 결정질 형태(변형물 2=형태 E)를 제공한다. 실시형태 5의 또 다른 양태에서, XRPD 패턴은  $22.1 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $23.4 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $16.6 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2는  $9.0 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $21.0 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $24.1 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $29.9 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 5에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0039] 실시형태 5의 또 다른 양태에서, 메실레이트 형태는 약 25°C의 온도 및 1.54184Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된  $9.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $22.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $23.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.0 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $26.7 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $29.9 \pm 0.2^\circ$  로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2 $\theta$  값(CuK $\alpha$   $\lambda$  = 1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0040] 실시형태 5의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2는 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0041] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염의 결정질 형태 2는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태는 113.21 J/g의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약 168.84°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0042] 실시형태 5의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2는 실질적으로 도 10에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0043] 실시형태 5의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염의 결정질 형태 2는 도 10에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 150°C에서 약 0.7%이다.
- [0044] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 E는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0045] 실시형태 6에서, 본 발명은 ° 2 $\theta$ 의 관점에서,  $8.2 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 유리 형태의 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(변형물 1=형태 F)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은  $24.9 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $25.7 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $26.5 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1(변형물 1이라고도 함)에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1은  $11.5 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $16.4 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $30.8 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수

있는 XRPD 패턴을 갖는다, 및. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 6에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.

- [0046] 실시형태 6의 또 다른 양태에서, 유리 형태의 결정질 형태 1은 약 25°C의 온도 및 1.54184Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된  $8.2 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.5 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $18.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.7 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $26.5 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $30.8 \pm 0.2^\circ$  로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2 $\theta$  값(CuK  $\alpha$   $\lambda$ =1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0047] 실시형태 6의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1은 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0048] 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태 1은 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1은 104.22 J/g의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약 212.62°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0049] 실시형태 6의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1은 실질적으로 도 12에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0050] 실시형태 6의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 1은 도 12에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 190°C에서 약 0.6%이다.
- [0051] 또 다른 실시형태에서, 결정질 형태 F는 실질적으로 순수한 상이다.
- [0052] 실시형태 7에서, 본 발명은  $^\circ$  2 $\theta$ 의 관점에서,  $21.8 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 에서 대표적인 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 갖는 유리 형태의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(변형물 2=형태 G)를 제공한다. 또 다른 실시형태에서, XRPD 패턴은  $8.3 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $25.2 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $26.8 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함한다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2(변형물 2라고도 함)에 대한 XRPD 패턴은 상기 1, 2, 3 또는 4개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2는  $14.0 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ ,  $16.7 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$  및  $30.7 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로부터 선택된 하나 이상의 추가의 대표적인 피크를 추가로 포함할 수 있는 XRPD 패턴을 갖는다. 따라서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2에 대한 XRPD 패턴은 상기 개시된 또는 표 7에 개시된 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 대표적인 피크를 포함할 수 있다.
- [0053] 실시형태 7의 또 다른 양태에서, 유리 형태의 결정질 형태 2는 약 25°C의 온도 및 1.54184Å의 x-선 파장( $\lambda$ )에서 측정된  $8.3 \pm 0.2^\circ$ ,  $10.4 \pm 0.2^\circ$ ,  $14.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $16.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $21.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $24.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $25.1 \pm 0.2^\circ$ ,  $26.8 \pm 0.2^\circ$ ,  $30.7 \pm 0.2^\circ$ ,  $32.8 \pm 0.2^\circ$ , 및  $42.5 \pm 0.2^\circ$  2 $\theta$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2 $\theta$  값(CuK  $\alpha$   $\lambda$ =1.54184Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 한다.
- [0054] 실시형태 7의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2는 실질적으로 도 13에 도시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다.
- [0055] 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 결정질 형태 2는 열적으로 특성화될 수 있다. 일 실시형태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2는 14.84 J/g의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약 202.95°C에서 시작하는 흡열 피크 및 91.99 J/g의 엔탈피  $\Delta H$ 로 약 212.96°C에서 시작하는 흡열 피크를 포함하는 시차 열중량 프로파일을 갖는다.
- [0056] 실시형태 7의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2는 실질적으로 도 14에 도시된 바와 같은 DSC 써모그램을 갖는다. 수화물 형태는 기구 파라미터에 따라, (피크 모양 및 프로파일의 관점에서) 상이한 써모그램을 생성할 수 있어서, 동일한 물질이 데이터가 2개의 상이한 기구에서 생성될 때 서로 실질적으로 다르게 보이는 써모그램을 가질 수 있음을 이해해야 한다.
- [0057] 실시형태 7의 또 다른 양태에서, 화학식 I의 화합물의 유리 형태의 결정질 형태 2는 도 14에 도시된 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는다. TGA에 의한 중량 손실은 190°C에서 약 1.06%이다.
- [0058] 실시형태 8에서, 본 발명은 치료적 유효량의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G 중 어느 하나), 및 적어

도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 특정 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 F, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 실시형태 8의 또 다른 양태에서, 본 발명은 실질적으로 순수한 상으로 결정질 형태 F를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 본 발명은 결정질 형태 F를 포함하고, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 적어도 하나의 다른 고상 형태를 추가로 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이다. 본 실시형태의 일 양태에서, 다른 고상 형태는 결정질 형태 G이다. 또 다른 실시형태에서, 다른 고상 형태는 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 비정질 형태이다. 추가의 실시형태에서, 비정질 형태는 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 비-염(유리 염기)이다.

- [0059] 실시형태 9에서, 본 발명은 치료적 유효량의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(형태 A 내지 G 중 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F), 및 하나 이상의 면역치료제를 포함하는 조합물, 특히 약제학적 조합물에 관한 것이다.
- [0060] 실시형태 10에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체의 암을 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은, 치료적 유효량의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G의 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F), 또는 실시형태 8에 따른 약제학적 조성물을 단독으로, 또는 하나 이상의 면역치료제와 조합하여, 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0061] 실시형태 11에서, 본 발명은 암 치료를 위한, 단독으로 또는 하나 이상의 면역치료제와 조합한, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G의 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F)의 용도, 또는 실시형태 8에 따른 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0062] 실시형태 12에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G의 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F), 또는 실시형태 8에 따른 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0063] 실시형태 13에서, 본 발명은 암 치료에 사용하기 위한, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G의 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F), 및 하나 이상의 면역치료제의 조합물에 관한 것이다.
- [0064] 실시형태 14에서, 본 발명은 치료를 필요로 하는 대상체에서 아데노신 A2a 수용체를 억제하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은, 치료적 유효량의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(실시형태 1 내지 7 및 이의 임의의 하위 실시형태 중 어느 하나에 따른 형태 A 내지 G의 임의의 하나, 바람직하게는 형태 F), 또는 실시형태 8에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0065] 실시형태 15에서, 본 발명은 실시형태 10에 따른 방법, 실시형태 11에 따른 용도, 실시형태 12에 따른 용도를 위한 화합물, 또는 실시형태 13에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 암은 폐암, 흑색종, 신장암, 간암, 골수종, 전립선암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 두경부암, 항문암, 위-식도암, 갑상선암, 자궁경부암, 림프세포증식 질환 또는 혈액암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 백혈병으로부터 선택된다.
- [0066] 실시형태 16에서, 본 발명은 실시형태 15의 방법, 결정질 형태 또는 이의 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 암은 암종, 특히 폐암 및 더욱 구체적으로 비-소세포 폐암이다.
- [0067] 실시형태 17에서, 본 발명은 실시형태 10, 15 또는 16의 방법, 실시형태 11, 15 또는 16에 따른 용도, 또는 실시형태 13, 15 또는 16에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 하나 이상의 면역치료제는 항-CTLA4 항체, 항-PD-1 항체 및 항-PD-L1 항체로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0068] 실시형태 18에서, 본 발명은 실시형태 10, 15 또는 16의 방법, 실시형태 11, 15 또는 16에 따른 용도, 또는 실시형태 13, 15 또는 16에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 면역치료제는 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 이필리무맙, 트레멜리무맙, 니볼루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙(CT-011), AMP-224, AMP-514(MEDI0680-Medimmune), MPDL3280A(Genentech Roche), MEDI4736, MSB0010718C(Merck Serono), YW243.55.S70 및 MDX-1105.
- [0069] 실시형태 19에서, 본 발명은 실시형태 10, 15 또는 16의 방법, 실시형태 11, 15 또는 16에 따른 용도, 또는 실

시형태 13, 15 또는 16에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 면역치료제는 항-PD-1 항체이다.

- [0070] 실시형태 19A에서, 본 발명은 실시형태 10, 15 또는 16의 방법, 실시형태 11, 15 또는 16에 따른 용도, 또는 실시형태 13, 15 또는 16에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 면역치료제는 니블루맙, 펌브롤리주맙, 피딜리주맙, MEDI0680(AMP514 Medimmune), AMP224(Medimmune), 및 US 2015/0210769)에 기재된 항체로부터 선택되는 항-PD-1 항체이다.
- [0071] 실시형태 20에서, 본 발명은 실시형태 19에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체는 하기를 포함한다:
- [0072] (a) 서열 번호: 4의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 13의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 14의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 15의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);
- [0073] (b) 서열 번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 10의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 11의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 12의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0074] (c) 서열 번호: 41의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 5의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 13의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 14의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 15의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0075] (d) 서열 번호: 41의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 10의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 11의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 12의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0076] 실시형태 21에서, 본 발명은 실시형태 19에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1은 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0077] 실시형태 22에서, 본 발명은 실시형태 19에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0078] 실시형태 23에서, 본 발명은 실시형태 19에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.
- [0079] 실시형태 24에서, 본 발명은 실시형태 19에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.
- [0080] 실시형태 25에서, 본 발명은 실시형태 19 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체 분자는 3주에 1회 약 300 mg의 용량으로 투여된다.
- [0081] 실시형태 26에서, 본 발명은 실시형태 19 내지 24 중 어느 하나에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항-PD-1 항체 분자는 4주에 1회 약 400 mg의 용량으로 투여된다.
- [0082] 실시형태 27에서, 본 발명은 실시형태 10, 15 또는 16의 방법, 실시형태 11, 15 또는 16에 따른 용도, 또는 실시형태 13, 15 또는 16에 따른 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 면역치료제는 항-PD-L1 항체이다.
- [0083] 실시형태 27A에서, 본 발명은 실시형태 27에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항 PD-L1 항체 분자는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, MDX-1105 및 US 2016/0108123에 기재된 항 PD-L1 항체로부터 선택된다.
- [0084] 실시형태 28에서, 본 발명은 실시형태 27에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항 PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:
- [0085] (a) 서열 번호: 47의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호:

53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

- [0086] (b) 서열 번호: 44의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 49의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 50의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 51의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;
- [0087] (c) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는
- [0088] (d) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 49의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 50의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 51의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.
- [0089] 실시형태 29에서, 본 발명은 실시형태 27에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 항 PD-L1 항체 분자는 서열 번호: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 서열 번호: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다.
- [0090] 실시형태 30에서, 본 발명은 실시형태 17 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 면역치료제는 단일 조성물로 함께 투여되거나 2가지 이상의 상이한 조성물 형태로 개별적으로 투여된다.
- [0091] 실시형태 31에서, 본 발명은 실시형태 17 내지 29 중 어느 하나에 따른 방법, 용도 또는 용도를 위한 조합물에 관한 것으로서, 상기 면역치료제는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민의 결정질 형태와 동시에, 그 전에, 또는 이후에 투여된다.
- [0092] 본 명세서에 기재된 결정질 형태는 유리한 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 선택 기준은 독성학적 고려사항, 결정성, 단형성, 용점, 흡습성, 벌크 안정성, 부형제와의 양립성, 수용액의 pH, 물 및 수성 매질에서의 용해도, 형태학, 취급 및 다형성 거동이다. 유리 형태 F는 우수한 거동들을 입증하였다.
- [0093] 본 명세서에 논의된 바와 같이, 결정질 형태 F 및 결정질 형태를 포함하는, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태의 2개의 결정질 형태가 확인되었다. 확인된 상이한 유리 형태 중에서, 결정질 형태 F는 다른 유리 형태 G와 비교하여 보다 열역학적으로 안정하다.
- [0094] 변형물 F와 변형물 G의 1:1 혼합물을 사용한 경쟁적 슬러리 실험이 실온에서 수행되었다. 변형물 F와 변형물 G의 혼합물은 5일 동안 평형 후에 변형물 F로 완전히 전환되었다. 용융시에 변형물 G는 변형물 F로 재결정화되어, 형태 F가 형태 G보다 더 안정적임을 나타낸다.
- [0095] 또한, 결정질 형태 F는 결정질 형태 G보다 우수한 화학적 안정성 특성을 갖는 것으로 나타났다. 특히, 형태 F는 주위 상대 습도(RH)에서 80°C에서 1주일 동안 노출될 때 벌크에서 물리적 및 화학적으로 안정한 것으로 나타났다. 구체적으로, 결정질 형태 F 약물 물질의 분석은 이러한 조건 하에서 형태 F 물질의 1% 미만의 분해가 있었음을 나타냈다. 형태 F는 또한, 주위 상대 습도에서 50°C에서 뿐만 아니라 75% 상대 습도에서 50°C에서 1 내지 2주 동안 벌크에서 물리적 및 화학적으로 안정한 것으로 입증되었다. 구체적으로, 결정질 형태 F 약물 물질의 분석은 두 조건 세트 모두에서 형태 F 물질의 1% 미만의 분해가 있었음을 나타냈다. 또한, 형태 F는 가벼운 스트레스 노출 하에 물리적 및 화학적으로 안정하였다.
- [0096] pH 안정성 연구에서, 형태 F의 0.1% 현탁액/용액은 1% 분해를 초래한 pH 1.2를 제외하고 50°C에서 1주일 동안 다양한 pH의 완충 용액에서 0.5% 미만 분해되는 것으로 나타났다. 또한, 형태 F는 유기 용매에서의 안정성 측면에서 설페이트 형태 C보다 우수한 특성을 나타낸다. 따라서, 결정질 형태 F는 용액 및 고체 상태 모두에서 화학적 안정성을 나타내었다.
- [0097] 결정질 형태 F는 다른 개시된 결정질 형태 A-E 및 G보다 우수한 열 안정성 특성을 갖는 것으로 나타났다. 220°C (용융)로 가열하고 나서, 30°C로 냉각한 후, 결정질 형태 F는 변하지 않은 채로 유지되었다. 가열 및 냉각시 결정질 형태의 안정성을 연구하기 위해 XRPD를 수행하였으며, 결과는 일부 피크가 고온에서 이동된 것을 제외하고는 형태 변화를 나타내지 않았다.
- [0098] 결정질 형태 F는 다른 개시된 결정질 형태(A-E 및 G)보다 우수한 물리적 안정성 특성을 갖는 것으로 나타났다. 0.8 cm 직경의 디스크로 0.5톤에서 5분 동안 압축한 후 XRPD에 의해 형태 F의 결정도를 평가하였다. XRPD는 압

축 후 형태 변화가 없었음을 나타냈다.

- [0099] 결정질 형태 F의 물리적 안정성은 또한 과립화 시뮬레이션 실험에서 평가되었다. 이들 실험에서, 고체가 충분히 습윤될 때까지 과립화 용매를 결정질 형태 F에 적가하였다. 그후 상기 혼합물을 각 첨가 사이에 실온(2~3분 동안 25℃)에서 모르타르/막자로 분쇄하였다. (분쇄 후) 물질의 결정도를 XRPD 및 DSC에 의해 재평가하였다. 과립화 용매로서 물 또는 에탄올을 사용하는 상기 조건 하에서, XRPD 결과는 형태 변화가 없음을 나타냈다.
- [0100] 유리 형태 F 및 설페이트 형태 C는 모두 4개의 선택된 부형제, 즉 1. 젤라틴, 2 HPMC, 3 습식 과립화 혼합물[MCC PH101(45%); 락토오스 일수화물(44%); PVP K30(4%), 크로스포비돈 XL(5%), 에어로실(0.5%); Mg-스테아레이트(1.5%) 및 20% w/w 물이 혼합물에 첨가됨] 및 4. 건조 블렌드 혼합물[락토오스 USP(73%), 전분 1500(20%), 익스플로탭(Explotab)(5wt%), 에어로실(0.5wt%); Mg-스테아레이트(1.5wt%)]과 50℃/75%RH 하에 혼합할때, 약 1% 분해가 관찰되었으며, 우수한 안정성을 나타냈다.
- [0101] 결정질 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(형태 F)은 주로 고결정성 물질로서 존재한다.
- [0102] 결정질 형태 F는 비-흡습성이다. 10%RH, dm/dt=0.002%/분의 단계로 25℃에서 DVS(동적 증기 흡착) 기기, 50%-90%-0%(주기 1) 및 0%-90%-50%(주기 2) 상대 습도(RH)에 기록된 수분 흡착-탈착 등온선은 결정질 형태 F가 0.2% 미만 수분을 최대 90% 상대 습도까지 흡수함을 보여주었다.
- [0103] 형태 F는 습도에 노출시 상 변화가 거의 없거나 전혀 없음을 나타낸다.
- [0104] 형태 F는 모든 시험된 배지에서 약 0.1 mg/mL의 생체-관련 배지 및 pH 1 내지 pH 10에 걸친 수성 완충액에서의 용해도를 나타낸다.
- [0105] 유리 형태 F는 0.01N HCl pH=2(0.0115 mg/cm<sup>2</sup>/분), 아세테이트 완충액 pH 4.7(0.0085 mg/cm<sup>2</sup>/분) 및 포스페이트 완충액 pH 6.8(0.0084 mg/cm<sup>2</sup>/분)에서의 느린 고유 용해를 나타냈다.
- [0106] 상대 습도가 70% 이상일 때, 설페이트 염 형태 C는 매우 흡습성이다.
- [0107] 설페이트 염(형태 C)의 고유 용해 속도는 0.01N HCl pH=2(0.0592 mg/cm<sup>2</sup>/분), 아세테이트 완충액 pH 4.7(0.0264 mg/cm<sup>2</sup>/분) 및 포스페이트 완충액 pH 6.8(0.0277 mg/cm<sup>2</sup>/분)에서 유리 형태 F의 고유 용해 속도보다 약간 더 큰 것으로 추가로 결정되었다.
- [0108] 설페이트 염(형태 C)은 더 우수한 형태를 나타내고 따라서 유통성을 개선하지만, 수성 매질에서 해리되기 때문에 유리 형태 F보다 더 나은 용해성을 나타내지 않는다.
- [0109] **정의**
- [0110] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약" 및 "실질적으로"는 흡열, 흡열 피크, 발열, 기준선 이동 등과 같은 특징과 관련하여 이들의 값이 변할 수 있음을 나타낸다. X-선 회절 피크 위치와 관련하여, "약" 또는 "실질적으로"는 전형적인 피크 위치 및 강도 변동이 고려됨을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 피크 위치(2θ)가 전형적으로 0.2° 만큼의 어느 정도의 장치간 변동성을 보일 것임을 인정할 것이다. 종종, 변동성은 장치 교정 차이에 따라 0.2° 보다 높을 수 있을 것이다. 추가로, 당업자는 상대적 피크 강도가 장치간 변동성뿐만 아니라 결정화도, 신호 배향, 제조된 샘플 표면, 및 당업자에게 알려진 다른 인자에 기인한 변동성을 보일 것이고, 정성적 척도로만 간주되어야 할 것임을 인정할 것이다. DSC의 경우, 관찰된 온도는 온도 변화 속도와 샘플 준비 기술 및 사용된 특정 기기에 따라 달라질 것이다. 따라서, DSC/TGA 써모그램과 관련하여 본원에 보고된 흡열/용융점 값은 ± 2℃ 변할 수 있다(그리고, 여전히 본원에 기술된 특정 결정질 형태의 특성인 것으로 간주될 수 있다). 예를 들어, 중량 퍼센트(중량%)와 같은 다른 특징의 맥락에서 사용될 때 용어 "약"은 ± 3%의 분산을 나타낸다.
- [0111] 본원에 사용된 "다형체"는 동일한 화학 조성을 갖지만 결정을 형성하는 분자, 원자 및/또는 이온의 공간 배열이 상이한 결정질 형태를 지칭한다.
- [0112] 본원에 사용된 "용매화물"은 결정질 격자 구조에 포함된 용매 또는 용매들의 분자를 추가로 포함하는 결정질 형태의 분자, 원자 및/또는 이온을 지칭한다. 용매화물 중의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-정렬된 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 비화학량론적 양의 용매 분자를 갖는 용매화물은 용매화물로부터 용매의 부분 손실로 인해 발생할 수 있다. 대안적으로, 용매화물은 둘 이상의 분자를 포함하거나 결정질 격자 구조 내에 이량체 또는 올리고머로서 발생할 수 있

다.

- [0113] 본 설명에 사용되는 "비정질"은 결정질이 아닌 분자, 원자 및/또는 이온의 고체 형태를 지칭한다. 비정질 고체는 명확한 X-선 회절 패턴을 나타내지 않는다.
- [0114] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "실질적으로 순수한 상"은 화학식 I의 화합물의 임의의 결정질 형태와 관련하여 사용될 때, 무수 기준으로 화합물의 중량을 기준으로 하여, 화학식 I의 화합물의 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 약 99 중량% 초과를 포함하고 약 100 중량%를 포함하는, 약 90 중량% 초과와 상 순도를 갖는 화합물을 의미한다. 본 명세서에서 용어 "순수한 상" 또는 "상 순도"는 화학식 I의 화합물의 특정 고상 형태와 관련하여 상 균질성을 지칭하며, 반드시 그 효과에 대한 명확한 언급이 없는 높은 수준의 화학적 순도를 의미하지는 않는다. 상 순도는 당 업계에 공지된 하나 이상의 접근법을 사용하여, 예를 들어 외부 표준 방법을 통해, 특정 스펙트럼의 서로 다른 상에 기인한 라인(피크) 특성들의 직접적인 비교, 또는 내부 표준 방법을 통해 정량적 상 분석을 수행하기 위해 당 업계에 공지된 방법에 따라, 예를 들어 XRPD를 사용하여 결정될 수 있다. 그러나, 상 순도의 XRPD 정량화는 비정질 물질의 존재에 의해 복잡해질 수 있다. 따라서, 상 순도를 결정하는데 유용한 다른 방법은 예를 들어 고체 상태 NMR 분광법, 라만 및/또는 적외선 분광법을 포함한다. 당업자는 이러한 방법 및 상 순도를 결정하기 위해 이러한 추가적(또는 대안적인) 방법을 어떻게 이용하는지를 쉽게 이해할 것이다.
- [0115] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "실질적으로 화학적으로 순수한"은 화학식 I의 화합물의 임의의 결정질 형태와 관련하여 사용될 때, 염의 중량을 기준으로 하여(무수 기준), 화학식 I의 화합물의 약 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 및 약 99 중량% 초과를 포함하고 약 100 중량%를 포함하는, 약 90 중량% 초과와 화학적 순도를 갖는 화합물을 의미한다. 나머지 물질은 일반적으로 다른 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 다른 입체이성질체, 반응 불순물, 출발 물질, 시약, 부산물 및/또는 특정 결정질 형태의 제조 및/또는 단리 및/또는 정제로부터 발생하는 다른 가공 불순물을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 당 업계에 공지된 표준 방법 및 일반적으로 허용되는 방법에 의해 측정된 바와 같이 약 90 중량% 초과와 화학적 순도를 갖는 것으로 결정되고, 약 10 중량% 미만의 나머지가 화학식 I의 화합물의 다른 입체이성질체, 반응 불순물, 출발 물질, 시약, 부산물 및/또는 가공 불순물과 같은 다른 물질을 구성하는 경우, 실질적으로 화학적으로 순수한 것으로 간주될 수 있다. 화학적 순도는 당 업계에 공지된 방법, 예를 들어 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), LC-MS(액체 크로마토그래피 - 질량 분석), 핵 자기 공명(NMR) 분광법 또는 적외선 분광법에 따라 결정될 수 있다. 당업자는 이러한 방법 및 화학적 순도를 결정하기 위해 이러한 추가적(또는 대안적인) 방법을 어떻게 이용하는지를 쉽게 이해할 것이다.
- [0116] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이란 용어는 대상체에서 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제를 유도하거나, 증상을 경감시키거나, 병태를 완화시키거나, 질병의 진행을 늦추거나 지연시킬 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 하나의 비-제한적 실시형태에서, 용어 "치료적 유효량"은 대상체에 투여될 때 (1) (i) 아데노신 A2a 수용체에 의해 매개되는, 또는 (ii) 아데노신 또는 아데노신 A2a 수용체의 활성과 관련된, 또는 (iii) 아데노신 A2a 수용체의 (정상 또는 비정상) 활성을 특징으로 하는 질환 또는 장애, 또는 병태를 적어도 부분적으로 경감, 억제 및/또는 개선하거나; 또는 (2) 아데노신 A2a 수용체의 활성을 감소 또는 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다. 또 다른 비-제한적인 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 세포, 또는 조직, 또는 비-세포 생물학적 물질 또는 배지에 투여될 때, 아데노신 A2a 수용체의 활성을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하거나; 아데노신 A2a 수용체의 발현을 적어도 부분적으로 감소시키거나 억제하는데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 지칭한다.
- [0117] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체"는 동물을 지칭한다. 바람직하게는, 동물은 포유류이다. 대상체는 예를 들어, 영장류(예컨대, 인간), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 랫트, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 바람직한 실시형태에서, 대상체는 인간이다.
- [0118] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 본 발명의 내용에서 (특히 청구항의 문맥에서) 사용된 단수 형태 및 유사한 용어는 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한 또는 문맥에 의해 명확하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0119] 본 명세서에 기재된 모든 방법은 본 명세서에 달리 나타내지 않거나 문맥에 의해 달리 명백히 모순되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 설명에 제공된 모든 예, 또는 예시적인 언어(예를 들어, "~와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 설명하고자 한 것으로, 달리 청구된 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.
- [0120] 본 명세서에 사용된 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의

감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기저 활성의 유의미한 감소를 지칭한다.

- [0121] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애와 관련하여 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 일 실시 형태에서 질환 또는 장애를 개선시키는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상들 중 적어도 하나의 발생을 늦추거나 저지하거나 감소시키는 것)을 지칭한다. 또 다른 실시 형태에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체가 식별하지 못할 수도 있는 것을 비롯하여 적어도 하나의 신체 파라미터를 완화시키거나 개선시키는 것을 지칭한다. 또 다른 구현예에서, "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 물리적으로(예를 들어, 식별가능한 증상의 안정화), 생리적으로(예를 들어, 물리적 매개변수의 안정화) 또는 둘 모두로 질환 또는 장애를 조절하는 것을 지칭한다. 일 실시형태에서, "치료하다" 또는 "치료하는"은 질환 또는 장애의 진행을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0122] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애를 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"이라는 용어는 질환 또는 장애의 예방적 처치; 또는 질환 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.
- [0123] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "암"은 신체의 다른 부위로 침투하거나 퍼질 가능성이 있는 비정상적인 세포 성장과 관련된 질환 그룹을 지칭하는데 사용된다. 암은 종양 세포가 닳아서 종양의 기원으로 추정되는 세포의 유형에 따라 분류된다. 이 유형에는 암종, 육종, 림프종 및 백혈병, 생식 세포 종양 및 모세포종이 포함된다.
- [0124] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 암종은 상피 세포로부터 유래된 암을 지칭하는데 사용된다. 이 그룹에는 특히 고령자에서 가장 흔한 다수의 암이 포함되며, 유방, 전립선, 폐, 췌장 및 결장에서 발생하는 거의 모든 암이 포함된다.
- [0125] 예를 들어, 용어 "암"은 고형 종양, 혈액 암(예를 들어, 백혈병, 림프종, 골수종, 예를 들어, 다발성 골수종) 및 전이성 병변을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 일 실시형태에서, 암은 고형 종양이다. 고형 종양의 예는 악성종양, 예를 들어 육종 및 암종, 예를 들어 다양한 장기 시스템의 선암종, 예컨대 폐, 유방, 난소, 림프구, 위장(예를 들어, 결장), 항문, 생식기 및 비뇨 생식 기관(예를 들어, 신장, 요로 상피, 방광 세포, 전립선), 인두, CNS(예를 들어 뇌, 신경 또는 신경 교세포), 두경부, 피부(예를 들어, 흑색종), 췌장의 선암종 뿐만 아니라 악성종양, 예컨대 결장암, 직장 암, 신장 세포 암종, 간암, 비-소세포 폐암, 소장 암 및 식도암을 포함하는 선암종을 포함한다. 암은 조기, 중기, 후기 또는 전이성 암일 수 있다.
- [0126] 일 실시형태에서, 암은 폐암(예를 들어, 비-소세포 폐암(NSCLC)(예를 들어, 편평 및/또는 비-편평 조직학을 갖는 NSCLC 또는 NSCLC 선암종)), 흑색종(예를 들어, 진행성 흑색종), 신장 암(예컨대, 신장 세포 암종), 간암, 골수종(예를 들어, 다발성 골수종), 전립선 암, 유방암(예를 들어, 에스트로겐 수용체, 프로게스테론 수용체 또는 Her2/neu 중 하나, 둘 또는 모두를 발현하지 않는 유방암, 예를 들어 삼중 음성 유방암), 결장 직장암, 췌장암, 두경부암(예를 들어, 두경부 편평 세포암종(HNSCC)), 항문암, 위-식도 암, 갑상선암, 자궁 경부암, 림프 증식성 질환(예를 들어, 이식 후 림프 증식성 질환) 또는 혈액 암, T-세포 림프종, B-세포 림프종, 비-호지킨 림프종 또는 백혈병(예를 들어, 골수성 백혈병 또는 림프성 백혈병)으로부터 선택된다.
- [0127] 또 다른 실시형태에서, 암은 예를 들어, 본 명세서에 기재된 암, 예컨대 폐암(편평상피암), 폐암(선암종), 두경부암, 자궁경부암(편평상피암), 위암, 갑상선암, 흑색종, 비인두암(예를 들어, 분화 또는 미분화 전이 또는 국소 재발 비인두 암종), 또는 유방암일 수 있다.
- [0128] 또 다른 실시형태에서, 암은 암종(예를 들어, 진행성 또는 전이성 암종), 흑색종 또는 폐암종, 예를 들어 비-소세포 폐암종으로부터 선택된다.
- [0129] 일 실시형태에서, 암은 폐암, 예를 들어 비-소세포 폐암 또는 소세포 폐암이다.
- [0130] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 폐암(폐의 암종 또는 폐암종으로도 알려져 있음)은 폐 조직에서 조절되지 않는 세포 성장을 특징으로 하는 악성 폐 종양을 지칭하는데 사용된다.
- [0131] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 비-소세포 폐암종(NSCLC)은 소세포 폐암종(SCLC) 이외의 임의의 유형의 폐암을 지칭하는데 사용된다.
- [0132] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 면역요법 치료는 종양 세포의 면역-매개된 파괴를 유도하도록 지정된 광범위한 종류의 요법을 나타낸다. 상기 요법에서 면역치료제가 사용된다.
- [0133] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 면역치료제는 암의 면역요법 치료를 수행하는데 유용한 화합물, 예컨대 항

-CTLA4 항체, 예컨대 이필리무맙 및 트레멜리무맙, 항-PD-1 항체 예컨대 MDX-1106, MK3475, CT-011, AMP-224 또는 WO2015/112900에 기재된 항-PD-1 항체 분자; 및 항-PD-L1 항체 예컨대 MEDI4736, MDX-1105 또는 US 2016/0108123에 기재된 항-PD-L1 항체로 구성된 군으로부터 선택된 제제를 지칭한다.

[0134] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "예정사 1" 또는 "PD-1"은 아이소폼, 포유동물, 예를 들어 인간 PD-1, 인간 PD-1의 중 상동체 및 PD-1과 적어도 하나의 공통의 에피토프를 포함하는 유사체를 포함한다. PD-1, 예를 들어 인간 PD-1의 아미노산 서열은 해당 분야, 예를 들어 문헌[Shinohara T 등 (1994) *게놈학(Genomics)* 23(3):704-6]; 문헌[Finger LR, 등 *유전자(Gene)*(1997) 197(1-2):177-87]에 공지되어 있다.

[0135] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "예정사 리간드 1" 또는 "PD-L1"은 아이소폼, 포유동물, 예를 들어 인간 PD-L1, 인간 PD-1의 중 상동체 및 PD-L1과 적어도 하나의 공통의 에피토프를 포함하는 유사체를 포함한다. PD-L1, 예를 들어 인간 PD-1의 아미노산 서열은 해당 분야, 예를 들어 문헌[Dong 등. (1999) *Nat Med.* 5(12):1365-9]; 문헌[Freeman 등 (2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34]에 공지되어 있다.

[0136] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "조합물"은 하나의 단위 투여형의 고정 조합물, 또는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 독립적으로 동시에, 또는 특히 시간 간격으로 조합 파트너가 협동적, 예를 들어 상승적 효과를 나타낼 수 있는 경우 이들 시간 간격 내에 개별적으로, 투여될 수 있는 조합 투여를 지칭한다. 단일 성분들은 하나의 키트로 또는 개별적으로 패키징될 수 있다. 성분들(예를 들어 분말 또는 액체) 중 하나 또는 둘 다는 투여 전에 목적하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다.

[0137] 본원에 사용된 용어 "동시-투여" 또는 "조합 투여" 등에는 선택된 조합 파트너를 그를 필요로 하는 단일 대상체(예를 들어 환자)에게 투여하는 것을 포괄하려고 하며, 작용제가 반드시 동일한 투여 경로에 의해 또는 동시에 투여되지는 않는 것인 치료 요법을 포함하고자 한다.

[0138] 용어 "약제학적 조합물" 및 "조합 생성물"은 상호교환적으로 사용되며, 하나의 단위 투여형의 고정된 조합물 또는 비고정 조합 또는 병용 투여를 위한 부품 키트를 지칭하며, 여기서 2종 이상의 치료제가 시간 간격 내에 개별적으로 또는 동시에 독립적으로 투여될 수 있고, 특히 이러한 시간 간격은 조합 파트너가 협동적, 예컨대 상승적 효과를 나타낼 수 있게 한다. 용어 "고정 조합물"은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 둘 다 단일 엔티티 또는 투여 형태로 환자에게 동시에 투여되는 것을 의미한다. 용어 "비-고정 조합물"은 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 조합 파트너(즉, 면역치료제)가 둘 다 개별 엔티티로서 동시에, 공동으로, 또는 특정 시간 제한을 두지 않고 순차적으로 환자에게 투여되는 것을 의미하며, 여기서 이러한 투여는 환자의 신체에서 치료적 유효 수준의 2가지 화합물을 제공한다. 후자는 또한 각테일 요법, 예를 들어 3가지 이상의 치료제의 투여에 적용된다. 바람직한 실시형태에서, 약제학적 조합물은 비-고정 조합물이다.

[0139] 용어 "병용 요법"은 본 명세서에 기술된 암을 치료하기 위한 2종 이상의 치료제의 투여를 지칭한다. 이러한 투여는 이들 치료제를 실질적으로 동시에, 예컨대 고정된 비율의 유효 성분을 갖는 단일한 캡슐로 동시-투여하는 것을 포괄한다. 대안적으로, 상기 투여는 각각의 유효 성분을 위한 다수의 또는 개별적인 컨테이너(예를 들어, 정제, 캡슐, 분말 및 액체)에서의 동시-투여를 포함한다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 추가적으로, 이러한 투여는 또한 대략 동일한 시간에 또는 상이한 시간에 각 유형의 치료제를 순차적인 방식으로 사용하는 것을 포괄한다. 어느 경우든, 치료 계획은 본 명세서에 기술된 병태 또는 장애를 치료하는데 있어서 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0140] *약제학적 조성물, 조합, 투여 형태 및 투여*

[0141] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태는 단독으로 사용될 수 있거나 또한 적어도 하나의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하며, 종종 둘 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 일부 적합한 부형제가 본 명세서에 개시되어 있다. 본 출원의 의도 및 범위를 벗어나지 않으면서 당 업계에 공지된 다른 부형제가 사용될 수 있다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는 약제학적 조성물을 사용한다. 약제학적 조성물은 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 형태(캡슐, 정제, 환제, 과립제, 산제 또는 좌제를 제한 없이 포함함), 또는 액체 형태(용액, 현탁액 또는 에멀전을 제한 없이 포함함)로 만들어질 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균과 같은 통상적인 약제학적 조작용을 거칠 수 있고/있거나 통상의 불활성 희석제, 운환제, 담체 또는 완충제 뿐만 아니라 보조제, 예컨대 용매, 방부제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 증량제 등을 함유할

수 있다.

- [0143] 전형적으로, 약제학적 조성물은 유효 성분을 하기와 같은 적어도 하나의 부형제와 함께 포함하는 정제 또는 캡슐이다:
- [0144] a) 희석제, 예컨대, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신;
- [0145] b) 윤활제, 예컨대, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 또한, 정제용
- [0146] c) 결합제, 예를 들어 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 원하는 경우
- [0147] d) 담체, 예컨대 캡티솔, PEG, 글리세린, 사이클로텍스트린 등과 같은 공-용매 물질을 함유하는 수성 비히클;
- [0148] e) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는
- [0149] f) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료.
- [0150] 정제는 당해 분야에 공지된 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다. 바람직하게는, 화합물 또는 조성물은, 예를 들어 정제 또는 캡슐과 같은 경구 투여를 위해 제조되고, 선택적으로 단위 용량의 약제학적 생성물을 저장 및/또는 분배하기에 적합한 다-용량 형태로 포장된다. 적합한 포장의 예는 완전 밀봉된 호일, 단위 용량 용기(예컨대, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0151] 정제는 유효 성분을 정제의 제조에 적합한 약학적으로 허용가능한 무독성 부형제와의 혼합물로 함유할 수 있다. 이러한 부형제는 예를 들어 비활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 코팅하지 않거나 또는 공지된 기술에 의해 코팅하여 위장관에서의 봉해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공한다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 재료가 사용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은, 유효 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 유효 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.
- [0152] 본 발명은 추가로 유효 성분으로서 본 개시 내용의 화합물을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 제형을 제공하는데, 물은 특정 화합물의 분해를 촉진할 수 있기 때문이다.
- [0153] 본 발명의 무수 약제학적 조성물 및 제형은 무수 또는 낮은 수분 함유 성분을 사용하여, 그리고 낮은 수분 또는 낮은 습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 바람직하게는, 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 완전 밀봉된 포일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0154] 본 발명은 추가로, 유효 성분으로서의 본 발명의 화합물이 분해되는 속도를 감소시키는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에서 "안정화제"로서 언급되는 이러한 물질은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제, 또는 염 완충제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0155] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 조합물은 약 50 내지 70 kg의 대상체의 경우, 약 1 내지 1000 mg의 유효 성분(들), 또는 약 1 내지 500 mg 또는 약 1 내지 250 mg 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 약 1 내지 50 mg의 유효 성분의 단위 투여량으로 존재할 수 있다. 화합물, 약제학적 조성물 또는 이들의 조합물의 치료적 유효 투여량은 대상체의 중, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료되는 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 따라 정해진다. 통상의 지식을 가진 의사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 예방, 치료 또는 이의 진행의 저해에 필요한 각각의 유효 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0156] 위에 언급된 투여량 특성은 유리하게도 포유동물, 예컨대, 마우스, 랫트, 개, 원숭이 또는 분리된 기관, 조직 및 이의 표본을 이용한 시험관내 및 생체내 시험에서 증명할 수 있다. 본 발명의 화합물은 시험관내에서 용액, 예를 들어 바람직하게는, 수성 용액의 형태로, 및 생체내에서 장용으로, 비경구적으로, 유리하게는 정맥내로, 예를 들어 현탁액 또는 수성 용액으로 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약  $10^{-3}$ 몰 내지  $10^{-9}$ 몰 농도의 범위일 수 있다. 생체내에서 치료적으로 유효한 양은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg 또는 약 1 내지 100

mg/kg의 범위일 수 있다.

- [0157] 다른 실시형태에서, 상기 실시형태에 따른 적어도 하나의 화합물 및 적어도 하나의 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0158] 본 명세서에 기재된 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태는 또한 활성 약제학적 성분(API)뿐만 아니라 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고 인간 대상체에게 투여하기에 적합한 제형을 제조하기 위한 물질로서 유용하다. 일부 실시형태에서, 상기 제형들은 약제학적 생성물, 예를 들어 고체 경구 투여 형태, 예컨대 정제 및/또는 캡슐일 것이다. 이들 제형의 제조에서, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태는 임의의 충분한 양으로 검출되지 않는 경우일 수 있다. 예를 들어, 물과 같은 용매의 존재하에 API의 용해를 촉진시키기에 충분한 양으로 결정질 API가 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제와 접촉하여 결정질 특성이 상실되어, 최종 의약품에는 없게 되는 경우가 그러하다.
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 당업자에게 공지된 바와 같은, 일체의 용매, 담체, 희석제, 분산 매질, 코팅제, 계면활성제, 산화방지제, 보존제(예를 들어, 항균제, 항진균제, 산화방지제), 등장화제, 흡수 지연제, 염, 약물 안정제, 결합제, 첨가제, 증량제, 붕해제, 활택제, 감미제, 착향제, 염료 등 및 이들의 조합을 포함한다(예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329] 참조). 통상적인 부형제가 유효 성분과 양립한다면, 임의의 치료 또는 약제학적 조성물에서 임의의 통상적인 부형제의 사용이 본 출원에 의해 고려된다는 것을 이해해야 한다.
- [0160] 따라서, 본 발명의 실시형태에서, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(형태 A 내지 G 중 임의의 것)가 실질적으로 순수한 상의 형태로 제공된다. 실질적으로 순수한 상의 형태의 이러한 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태(형태 A 내지 G 중 임의의 것)는 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있는 약제학적 조성물을 제조하는데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 결정질 형태는 약제학적 조성물에서 그의 결정성을 보유하지 않을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 결정질 형태 A, B, C, D, E, F 또는 G는 예를 들어, 분무 건조 또는 습식 과립화를 포함하는 약제학적 조성물을 제조하는 공정에 사용될 수 있고; 따라서, 결정질 형태 A, B, C, D, E, F 또는 G는 생성된 약제학적 조성물에서 거의 또는 전혀 검출되지 않을 것으로 예상된다. 본 명세서에 사용된 용어 "접촉하는"은 약제학적 조성물 또는 약제학적 생성물의 제조 방법의 결과로서 API의 결정성이 유지되거나 API의 결정성이 손실되는, 본원에 기술된 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 조합하는 방법을 명시적으로 포함함을 이해해야 한다.
- [0161] **치료 키트**
- [0162] 일 구현예에서, 본 발명은 둘 이상의 개별적인 약제학적 조성물을 포함하는 키트를 제공하며, 이 중 적어도 하나는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(형태 A 내지 G 중 임의의 하나)를 함유한다. 일 구현예에서, 키트는 상기 조성물들을 개별적으로 보유하는 수단, 예컨대 용기, 분할 병 또는 분할 호일 패키지를 포함한다. 이러한 키트의 예로는 정제, 캡슐 등의 포장에 통상적으로 사용되는 블리스터 팩(blisters pack)이 있다.
- [0163] 본 발명의 키트는 상이한 투여 형태, 예를 들어, 경구 및 비경구 투여 형태를 투여하기 위해, 상이한 투여 간격으로 개별적인 조성물을 투여하기 위해, 또는 개별적인 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응성을 돕기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침을 포함한다.
- [0164] 본 발명의 조합 요법에서, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(즉, 형태 A 내지 G 중 임의의 하나) 및 다른 면역치료제는 동일하거나 상이한 제조자에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 나아가, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 제품을 배포하기 이전에(예를 들어 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우에); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 지도 하에); (iii) 환자 자신에 의해, 예를 들어 화학식 I의 화합물의 결정질 형태 및 다른 치료제를 순차적으로 투여하는 동안, 병용 요법으로 합해질 수 있다.
- [0165] 따라서, 본 발명은 암을 치료하기 위한 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 결정질 형태(형태 A 내지 G 중 임의의 하나)의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 다른 면역 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 면역치료제의 용도를 제공하며, 여기서 약제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여된다.
- [0166] 본 발명은 또한 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태(즉, 형태 A 내지 G 중 임의의 하나)를 제공하며, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 다른 면역 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된

다. 본 발명은 또한 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 면역치료제를 제공하며, 다른 면역치료제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태를 제공하며, 화학식 I의 화합물의 결정질 형태는 다른 면역치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 또 다른 면역치료제를 제공하며, 다른 치료제는 화학식 I의 화합물의 결정질 형태와 함께 투여된다.

[0167] 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 화학식 I의 화합물의 결정질 형태의 용도를 제공하며, 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 또 다른 면역치료제로 치료되었다. 본 발명은 또한 암을 치료하기 위한 또 다른 면역치료제의 용도를 제공하며, 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 화학식 I의 화합물의 결정질 형태로 치료되었다.

[0168] **병용 요법**

[0169] 일 실시형태에서, 약제학적 조합물(또는 조합 생성물)은 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 결정질 형태, 및 항-CTLA4 항체, 예컨대 이필리무맙 및 트레벨리무맙, 항-PD-1 항체, 예컨대 MDX-1106(니볼루맙), MK3475(펙브롤리주맙), CT-011(피딜리주맙), AMP-224, AMP-514(MEDI0680 Medimmune) 또는 WO2015/112900(US2015/0210769)에 기재된 항-PD-1 항체 분자; 및 항-PD-L1 항체, 예컨대 MPDL3280A, MEDI4736, MSB0010718C(Merck Sorono), YW243.55.S70, MDX-1105 또는 표제 "PD-L1에 대한 항체 분자 및 이의 용도"의 2015년 10월 13일자로 출원된 US 2016/0108123호에 기재된 항-PD-L1 항체 분자로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 면역치료제를 포함한다.

[0170] 조합 생성물의 성분은 동일한 제형, 또는 개별적인 제형으로 존재한다.

[0171] 바람직한 실시형태에서, 조합 생성물은 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 결정질 형태, 및 암의 치료, 특히 암의 면역치료 요법에 유용한 하나 이상의 면역치료제를 포함하며, 상기 제제는 항-PD-1 항체, 예컨대 MDX-1106, MK3475, CT-011, AMP-224 또는 WO2015/112900(US2015/0210769)에 기재된 항-PD-1 항체 분자; 및 항-PD-L1 항체, 예컨대 MPDL3280A, MEDI4736, MDX-1105 또는 US 2016/0108123에 개시된 항-PD-L1 항체 분자로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0172] 항 PD-1 항체 분자의 예

[0173] 바람직한 실시형태에서, 상기 조합 생성물은 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 결정질 형태 및 항-PD-1 항체 분자, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다.

[0174] PD-1은 예를 들어 활성화된 CD4<sup>+</sup> 및 CD8<sup>+</sup> T 세포, T<sub>reg</sub> 및 B 세포 상에서 발현되는 CD28/CTLA-4 과 구성원이다. 그것은 효과기 T 세포 신호전달 및 기능을 음성으로 조절한다. PD-1은 중앙-침윤 T 세포 상에서 유도되며, 기능적 소진 또는 기능이상을 초래할 수 있다(문헌[Keir 등. (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll 등 (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). PD-1은 그의 2개의 리간드, 예정사-리간드 1(PD-L1) 또는 예정사-리간드 2(PD-L2) 중 어느 하나로의 결합시에 공동억제 신호를 전달한다. PD-L1은 T 세포, 자연 살해(NK) 세포, 대식 세포, 수지상 세포(DC), B 세포, 상피 세포, 혈관 내피 세포 및 많은 유형의 중앙을 포함하는 다수의 세포 유형 상에서 발현된다. 쥐 및 인간 중앙 상에서의 PD-L1의 높은 발현은 다양한 암에서의 불량한 임상 결과와 연관되어 왔다(문헌[Keir 등 (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll 등 (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). PD-L2는 수지상 세포, 대식세포 및 일부 중앙 상에서 발현된다. PD-1 경로의 차단은 암 면역요법을 위해 예비-임상적으로, 그리고 임상적으로 입증되었다. 예비임상 및 임상 연구 둘 모두에 의해, 항-PD-1 차단이 효과기 T 세포의 활성을 복구시킬 수 있으며, 강력한 항-중앙 반응을 초래하는 것이 입증되었다. 예를 들어 PD-1 경로의 차단은 소진된/기능이상 효과기 T 세포 기능(예를 들어 증식, IFN-g 분비 또는 세포용해 기능)을 복구시키고/거나 T<sub>reg</sub> 세포 기능을 억제할 수 있다(문헌[Keir 등 (2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704; Pardoll 등 (2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64). PD-1 경로의 차단은 항체, 이의 항원 결합 단편, 면역 부착소(immunoadhesin), 융합 단백질, 또는 PD-1, PD-L1 및/또는 PD-L2의 올리고펩타이드에 의해 수행될 수 있다.

[0175] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 항-PD-1 항체 분자이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 전문이 참조로 포함되는 표제 "Pd-1에 대한 항체 분자 및 이의 용도"의 2015년 7월 30일자 공개된 US 2015/0210769호에 기재된 바와 같은 항-PD-1 항체 분자이다.

[0176] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 표 A에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부

터의 (예를 들어, 표 A에 개시된 BAP049-클론-E 또는 BAP049-클론-B의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열로부터)의, 또는 표 A에 개시된 뉴클레오타이드 서열에 의해 코딩된 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 상보성 결정 영역(CDR)(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 Kabat 정의(예를 들어, 표 A에 제시된 바와 같음)에 따른다. 일부 실시형태에서, CDR은 Chothia 정의(예를 들어, 표 A에 제시된 바와 같음)에 따른다. 일부 실시형태에서, CDR은 Kabat 및 Chothia 둘다의 CDR 정의(예를 들어, 표 A에 제시된 바와 같음)에 따른다. 일 실시형태에서, VH CDR1의 Kabat 및 Chothia CDR의 조합은 아미노산 서열 GYFTTYWMH(서열 번호: 41)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 표 A에 나타내거나, 표 A에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환(예를 들어, 보존적 아미노산 치환) 또는 결실을 갖는다.

[0177] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 1의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 2의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 3의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 10의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 11의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 12의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL)을 포함하며, 각각은 표 A에 개시되어 있다.

[0178] 일 실시형태에서, 항체 분자는 서열 번호: 24의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VHCDR1, 서열 번호: 25의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VHCDR2, 및 서열 번호: 26의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VHCDR3을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 29의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VLCDR1, 서열 번호: 30의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VLCDR2, 및 서열 번호: 31의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VLCDR3을 포함하는 VL을 포함하며, 각각은 표 A에 개시되어 있다.

[0179] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 6의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 6과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 20의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 20과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 16의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 16과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 6의 아미노산 서열을 포함하는 VH 및 서열 번호: 16의 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0180] 일 실시형태에서, 항체 분자는 서열 번호: 7의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호: 7과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VH를 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 서열 번호: 21 또는 17의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호: 21 또는 17과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 VL을 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 SEQ ID NO: 7의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VH 및 SEQ ID NO: 21 또는 17의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 VL을 포함한다.

[0181] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 8의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 8과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 중쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 22의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 22와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 18의 아미노산 서열, 또는 서열 번호: 18과 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 22의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 서열 번호: 8의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 서열 번호: 18의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0182] 일 실시형태에서, 항체 분자는 서열 번호: 9의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호: 9와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 중쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 서열 번호: 23 또는 19의 뉴클레오타이드 서열, 또는 서열 번호: 23 또는 19와 적어도 85%, 90%, 95%, 또는 99% 이상 동일한 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화된 경쇄를 포함한다. 일 실시형태에서, 항체 분자는 SEQ ID NO: 9의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 중쇄 및 SEQ ID NO: 23 또는 19의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 경쇄를 포함한다.

[0183] 본 명세서에 기술된 항체 분자는 전체가 참고 문헌으로 포함된 US 2015/0210769에 기재된 벡터, 숙주 세포 및 방법에 의해 제조될 수 있다.

- [0184] 정의
- [0185] VH 및 VL 영역은 "상보성 결정 영역"(CDR)으로 불리는 초가변성의 영역들로 세분될 수 있으며, 이들 사이에는 "프레임워크 영역"(FR 또는 FW)으로 불리는 더 보존된 영역들이 산재되어 있다.
- [0186] 프레임워크 영역 및 CDR의 범위는 다수의 방법에 의해 정확하게 정의되어 있다(문헌[Kabat, E. A., 등. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242]; 문헌[Chothia, C. 등 (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917]; 및 Oxford Molecular's AbM 항체 모델링 소프트웨어에 의해 사용된 AbM 정의 참조. 일반적으로, 예를 들어 문헌 [*Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: Antibody Engineering Lab Manual(Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)]을 참조한다.
- [0187] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "상보성 결정 영역" 및 "CDR"은 항원 특이성 및 결합 친화성을 부여하는 항체 가변 영역 내의 아미노산의 서열을 지칭한다. 일반적으로, 각각의 중쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(HCDR1, HCDR2, HCDR3)이 있고, 각각의 경쇄 가변 영역 내에 3개의 CDR(LCDR1, LCDR2, LCDR3)이 있다.
- [0188] 주어진 CDR의 정확한 아미노산 서열 경계는 문헌 [Kabat 등. (1991), "sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)("Kabat" 넘버링 체계), 문헌[Al-Lazikani *et al.*, (1997) *JMB* 273,927-948]("Chothia" 넘버링 체계)에 기재된 것들을 포함하는 잘 알려진 여러 방법들을 사용하여 측정될 수 있다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "Chothia" 번호 체계에 따라 정의된 CDR은 또한 때때로 "초가변 루프"로 지칭된다.
- [0189] 예를 들어, Kabat에 따르면, 중쇄 가변 도메인(VH) 내의 CDR 아미노산 잔기는 31~35(HCDR1), 50~65(HCDR2), 및 95~102(HCDR3)로 넘버링되고; 경쇄 가변 도메인(VL) 내의 CDR 아미노산 잔기는 24~34(LCDR1), 50~56(LCDR2), 및 89~97(LCDR3)로 넘버링된다. Chothia에 따르면, VH 내의 CDR 아미노산은 26~32(HCDR1), 52~56(HCDR2), 및 95~102(HCDR3)로 넘버링되고; VL 내의 아미노산 잔기는 26~32(LCDR1), 50~52(LCDR2), 및 91~96(LCDR3)으로 넘버링된다. Kabat 및 Chothia 둘 모두의 CDR 정의를 조합함으로써, CDR은 인간 VH 내의 아미노산 잔기 26~35(HCDR1), 50~65(HCDR2), 및 95~102(HCDR3) 및 인간 VL 내의 아미노산 잔기 24~34(LCDR1), 50~56(LCDR2), 및 89~97(LCDR3)로 이루어진다.
- [0190] 일반적으로, 구체적으로 지시되지 않는 한, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 표 A에 기재된 하나 이상의 Kabat CDR 및/또는 Chothia CDR의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 하기 정의들은 표 A에 기재된 항-PD-1 항체 분자: Kabat 및 Chothia 둘 모두의 조합된 CDR 정의에 따른 HCDR1, 및 Kabat의 CDR 정의에 따른 HCCDR 2~3 및 LCCDR 1~3에 대해 사용된다. 모든 정의 하에서, 각각의 VH 및 VL은 통상적으로, 아미노-말단에서 카르복시-말단으로 하기 순서대로 배열된 3개의 CDR 및 4개의 FR을 포함한다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.
- [0191] 서열 간의 상동성 또는 서열 동일성(이 용어들은 본원에서 상호호환적으로 사용됨)의 계산은 하기와 같이 수행된다.
- [0192] 2개의 아미노산 서열 또는 2개의 핵산 서열의 동일성 백분율을 결정하기 위해, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예를 들어, 최적 정렬을 위해 갭이 제1 및 제2 아미노산 또는 핵산 서열 중 하나 또는 둘 모두에 도입될 수 있으며, 비-상동 서열은 비교 목적으로 무시될 수 있다). 바람직한 실시형태에서, 비교 목적을 위해 정렬된 기준 서열의 길이는 기준 서열의 길이의 적어도 30%, 바람직하게는 적어도 40%, 더욱 바람직하게는 적어도 50%, 60%, 및 더욱 바람직하게는 적어도 70%, 80%, 90%, 100%이다. 그리고나서, 상응하는 아미노산 위치 또는 뉴클레오타이드 위치의 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드가 비교된다. 제1 서열의 위치가 제2 서열의 상응하는 위치와 동일한 아미노산 잔기 또는 뉴클레오타이드에 의해 점유될 때, 분자는 그 위치에서 동일하다(본원에서 사용되는 바와 같이, 아미노산 또는 핵산 "동일성"은 아미노산 또는 핵산 "상동성"과 동등함).
- [0193] 2개의 서열들 사이에서 동일성 백분율은 서열에 의해 공유되는 동일한 위치의 수의 함수로서, 갭의 수 및 각각의 갭의 길이를 고려하며, 이들은 2개 서열의 최적의 정렬을 위해 도입될 필요가 있다.
- [0194] 2개 서열들 사이에서 서열의 비교 및 동일성 백분율의 결정은 수학적 알고리즘을 사용하여 달성될 수 있다. 바람직한 추가의 실시형태에서, 두 아미노산 서열들 사이의 동일성(%)은 문헌[Needleman and Wunsch((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453]의 알고리즘을 이용하여 결정되며, 이는 블라섬(Blossum) 62 행렬 또는 PAM250 행렬, 및 갭 가중치 16, 14, 12, 10, 8, 6 또는 4 및 길이 가중치 1, 2, 3, 4, 5 또는 6을 사용하여, GCG 소프트웨어

패키지(www.gcg.com에서 이용 가능함) 내의 GAP 프로그램 내로 혼입된 것이다. 또 다른 바람직한 실시형태에서, 2개의 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 백분율은 NWSgapdna.CMP 매트릭스 및 40, 50, 60, 70 또는 80의 갭 가중치 및 1, 2, 3, 4, 5 또는 6의 길이 가중치를 사용하여 GCG 소프트웨어 패키지의 GAP 프로그램(www.gcg.com에서 이용 가능함)을 사용하여 결정된다. 특히 바람직한 파라미터 세트(및 달리 지정되지 않으면 사용될 파라미터)는 갭 페널티 12, 갭 확장 페널티 4, 및 프레임이동 갭 페널티 5를 갖는 블로섬 62 점수 매트릭스이다.

[0195] 2개의 아미노산 또는 뉴클레오타이드 서열 사이의 동일성 백분율은 PAM120 가중 잔기 표, 갭 길이 페널티 12 및 갭 페널티 4를 사용하는, ALIGN 프로그램(버전 2.0)에 통합된 문헌[E. Meyers and W. Miller, ((1989) CABIOS, 4:11-17)]의 알고리즘을 사용하여 결정될 수 있다.

[0196] 본 명세서에 기재된 핵산 및 단백질 서열은 예를 들어 다른 계열 구성원 또는 관련 서열을 식별하기 위해 공개 데이터베이스에 대한 검색을 수행하기 위한 "쿼리 서열"로서 사용될 수 있다. 이러한 검색은 문헌[Altschul, 등. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램(버전 2.0)을 사용하여 수행할 수 있다. BLAST 뉴클레오타이드 검색은 NBLAST 프로그램, 스코어 = 100, 워드길이 = 12로 수행되어 본 발명의 핵산 분자와 상동인 뉴클레오타이드 서열을 획득할 수 있다. BLAST 단백질 검색은 XBLAST 프로그램, 스코어 = 50, 워드길이 = 3으로 수행되어 본 발명의 단백질 분자와 상동인 아미노산 서열을 획득할 수 있다. 비교 목적을 위한 갭 정렬을 얻기 위해, 문헌[Altschul 등, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 기술된 바와 같이, Gapped BLAST가 이용될 수 있다. BLAST 및 Gapped BLAST 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)의 기본 파라미터가 사용될 수 있다. www.ncbi.nlm.nih.gov를 참조한다.

[0197] "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기로 대체되는 것이다. 유사한 측쇄를 갖는 아미노산 잔기의 계열이 해당 분야에서 정의되어 있다. 이들 패밀리에는 염기성 측쇄(예를 들어, 리신, 아르기닌, 히스티딘), 산성 측쇄(예를 들어, 아스파르트산, 글루탐산), 하전되지 않은 극성 측쇄(예를 들어, 글리신, 아스파라긴, 글루타민, 세린, 트레오닌, 티로신, 시스테인), 비극성 측쇄(예를 들어, 알라닌, 발린, 류신, 이소류신, 프롤린, 페닐알라닌, 메티오닌, 트립토판), 베타-분지형 측쇄(예를 들어, 트레오닌, 발린, 이소류신) 및 방향족 측쇄(예를 들어, 티로신, 페닐알라닌, 트립토판, 히스티딘)를 갖는 아미노산을 포함한다.

[0198] [표 A]

예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열

<b>BAP049- 클론 -B HC</b>		
서열 번호 : 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
서열 번호 : 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
서열 번호 : 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
서열 번호 : 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
서열 번호 : 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
서열 번호 : 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
서열 번호 : 6	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YFTTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDYAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS
서열 번호 : 7	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC GCCGAAGTGAAGAAGCCCGCGAG TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT

[0199]

		TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGC
서열 번호 : 8	HC	EVQLVQSGAEVKKKPGESLRISCKGSG YFTTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWT TGTGAYWGQTTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTQVVDVSDQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
서열 번호 : 9	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC GCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAG TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT

[0200]

	GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGCCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGG CTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCA CGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCAATCGAAGTA CGGCCACCGTGCCCGCCTGTCCC GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCTCG ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCACAACGCC AAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG TCCGTGCTGACGGTGTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACC ATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTG CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT AAGAACCAAGTTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA ACGGCCAGCCGAAAACAACACTACA AGACCACCCCTCCGGTGTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCTCTACTC
--	--

[0201]

		GCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAG CTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
<b>BAP049- 클론 -B LC</b>		
서열 번호 : 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
서열 번호 : 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
서열 번호 : 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
서열 번호 : 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
서열 번호 : 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열 번호 : 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
서열 번호 : 16	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSDFT FTISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
서열 번호 : 17	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTACCC GCTACCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTCCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열 번호 : 18	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSDFT FTISLQPEDATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSTYLS STLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC

[0202]

		GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCAGGATATCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTT ATCTTCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACTTCTACC CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC
서열 번호: 19	DNA LC	
<b>BAP049- 클론 -E HC</b>		
서열 번호: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
서열 번호: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
서열 번호: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
서열 번호: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
서열 번호: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
서열 번호: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
서열 번호: 6	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS

[0203]

<p>서열 번호 : 7</p>	<p>DNA VH</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC                  GCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAG                  TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT                  TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT                  GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA                  CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG                  GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG                  GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA                  AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG                  ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT                  GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA                  GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT                  AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC                  TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG                  ACCGTGTCTAGC</p>
<p>서열 번호 : 8</p>	<p>HC</p>	<p>EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG                  YFTTTYWMHWVRQATGQGLEWMG                  NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS                  TSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWT                  TGTGAYWGQTTVTVSSASTKGPSV                  FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP                  EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS                  SGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV                  DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP                  APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP                  EVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDG                  VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL                  TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS                  SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE                  MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE                  SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS                  RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL                  HNHYTQKSLSLSLG</p>
<p>서열 번호 : 9</p>	<p>DNA HC</p>	<p>GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC                  GCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAG                  TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT                  TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT                  GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA                  CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG                  GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG</p>

[0204]

	<p>GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGCCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGG CTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCA CGGTGCCCTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGA CCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT GGACAAGCGCGTCAATCGAAGTA CGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCT GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT CGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCC CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGC ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC GTGGACGTGTCACAGGAAGATCCG GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG GATGGCGTCGAGGTGCACAACGCC AAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG TCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACC ATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTG CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT AAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA</p>
--	--

[0205]

		ACGGCCAGCCGGAAAACA ACTACA AGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTTCTCTACTC GCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAG CTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG CACAACCACTACACTCAGAAGTCC CTGTCCCTCTCCCTGGGA
<b>BAP049- 클론 -E LC</b>		
서열 번호 : 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
서열 번호 : 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
서열 번호 : 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
서열 번호 : 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
서열 번호 : 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열 번호 : 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
서열 번호 : 20	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSDFT FTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK
서열 번호 : 21	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGATAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGA ACTTCCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAG CCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG
서열 번호 : 22	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSDFT FTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK

[0206]

		VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTYS LSSTLTLTKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
서열 번호 : 23	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAACTTCCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAG CCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTCACTATCT CTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTC ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT ACAGCCTGAGCAGCACCTGACCC TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG AGTGC
<b>BAP049-클론 -B HC</b>		
서열 번호 : 24 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
서열 번호 : 25 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGC TCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAG AAT
서열 번호 : 26 (Kabat)	HCDR3	TGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
서열 번호 : 27 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
서열 번호 : 28 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
서열 번호 : 26 (Chothia)	HCDR3	TGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

[0207]

<b>BAP049- 클론 -B LC</b>		
서열 번호 : 29 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGAT AGCGGTAATCAGAAGAAGAACTTCCTG ACC
서열 번호 : 30 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA CAGAACGACTATAGCTACCCCTAC ACC
서열 번호 : 31 (Kabat)	LCDR3	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAAGAACTTC
서열 번호 : 32 (Chothia)	LCDR1	TGGGCCTCT
서열 번호 : 33 (Chothia)	LCDR2	GACTATAGCTACCCCTAC
서열 번호 : 34 (Chothia)	LCDR3	
<b>BAP049- 클론 -E HC</b>		
서열 번호 : 24 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC AATATCTACCCCGGCACCGGCGGC TCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAG AAT
서열 번호 : 25 (Kabat)	HCDR2	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
서열 번호 : 26 (Kabat)	HCDR3	GGCTACACCTTCACTACCTAC
서열 번호 : 27 (Chothia)	HCDR1	TACCCCGGCACCGGCGGC
서열 번호 : 28 (Chothia)	HCDR2	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
서열 번호 : 26 (Chothia)	HCDR3	
<b>BAP049- 클론 -E LC</b>		
서열 번호 : 29 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGAT AGCGGTAATCAGAAGAAGAACTTCCTG ACC
서열 번호 : 30 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA CAGAACGACTATAGCTACCCCTAC ACC
서열 번호 : 31 (Kabat)	LCDR3	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAAGAACTTC
서열 번호 : 32 (Chothia)	LCDR1	TGGGCCTCT
서열 번호 : 33 (Chothia)	LCDR2	GACTATAGCTACCCCTAC
서열 번호 : 34 (Chothia)	LCDR3	

[0208]

[0209]

다른 예시적인 PD-1 억제제

[0210]

일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 니볼루맵(Bristol-Myers Squibb)이며, 또한 MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 또는 OPDIVO®로도 알려져 있다. 니볼루맵(클론 5C4) 및 다른 항-PD-1 항체는 그들의 전문이 참조로 포함되는 US 제8,008,449호 및 WO 2006/121168호에 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 표 B에 개시된 니볼루맵의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0211]

일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 펨브롤리주맵(Merck & Co)이며, 또한 램브롤리주맵, MK-3475, MK03475, SCH-900475, 또는 KEYTRUDA®로도 알려져 있다. 펨브롤리주맵 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌[Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, US 제8,354,509호, 및 WO 2009/114335에 개시되어 있으며, 이들의 전문이 참조로 포함된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 표 B에 개시된 펨브롤리주맵의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0212]

일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 CT-011로도 알려져 있는 피딜리주맵(CureTech)이다. 피딜리주맵 및 다른 항-PD-1 항체는 문헌[Rosenblatt, J. *et al.* (2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18], US 제7,695,715호, US 제7,332,582호 및 US 제8,686,119호에 개시되어 있으며, 이들의 전문이 참조로 포함된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 예를 들어, 표 B에 개시된 피딜리주맵의 CDR 서열(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0213]

일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 AMP-514로도 알려져 있는 MEDI0680(Medimmune)이다. MEDI0680 및 다른 항-PD-1 항체는 전문이 참조로 포함되는 US 제9,205,148호 및 WO 2012/145493호에 개시되어 있다. 일 실시형태

에서, 항-PD-1 항체 분자는 MEDI0680의 CDR 서열 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR 서열), 중쇄 또는 경쇄 가변 영역 서열, 또는 중쇄 또는 경쇄 서열 중 하나 이상을 포함한다.

[0214] 추가의 알려져 있는 항-PD-1 항체는 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 WO 2015/112800호, WO 2016/092419호, WO 2015/085847호, WO 2014/179664호, WO 2014/194302호, WO 2014/209804호, WO 2015/200119호, US 제 8,735,553호, US 제7,488,802호, US 제8,927,697호, US 제8,993,731호 및 US 제9,102,727호에 기재된 것들을 포함한다.

[0215] 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 본원에 기재된 항-PD-1 항체 중 하나와 동일한, PD-1 상의 에피토프에 결합하기 위해 경쟁하고/거나 이에 결합하는 항체이다.

[0216] 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 예를 들어 전문이 참조로 포함되는 US 제8,907,053호에 기재된 바와 같이, PD-1 신호전달 경로를 억제하는 펩타이드이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 면역부착소(예를 들어, 불변 영역(예를 들어, 면역글로불린 서열의 Fc 영역)에 융합된 PD-L1 또는 PD-L2의 세포외 또는 PD-1 결합 부분을 포함하는 면역부착소)이다. 일 실시형태에서, PD-1 억제제는 AMP-224(예를 들어, 전문이 참조로 포함되는 WO 2010/027827 및 WO 2011/066342에 개시된, B7-DCIg(Amplimmune))이다.

[0217] [표 B]

다른 예시적인 항-PD-1 항체 분자의 아미노산 서열

니블루맵		
서열 번호 : 35	HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKAS GITFSNSGMHWVRQAPGKLEWVA VIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATN DDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEF LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPETC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHY TQKSLSLSLGK
서열 번호 : 36	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQ SVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS NRATGIPARFSGSGSGTDFLTISSLE PEDFAVYYCQSSNWPRTFGQGTKV EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ SGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

[0218]

<p>웹브롤리주맵</p> <p>서열 번호 : 37</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKAS  GYTFTNYMYWVRQAPGQGLEWM  GGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTTDS  STTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARR  DYRFDMGFYWGQGTTVTVSSAST  KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV  KDYPPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP  AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKT  YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP  CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL  MISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN  WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY  RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVS  NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT  LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD  IAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD  GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCS  VMHEALHNHYTQKSLSLSLGK</p>
<p>서열 번호 : 38</p>	<p>LC</p>	<p>EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASK  GVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLI  YLASYLESGVPARFSGSGSDFTLTI  SSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGG  TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG  TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN  ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSST  LTLISKADYKHKVYACEVTHQGLSS  PVTKSFNRGEC</p>
<p>피딜리주맵</p> <p>서열 번호 : 39</p>	<p>HC</p>	<p>QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKAS  GYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQWM  GWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDL  SVNTAYLQITSLTAEDTGMVFCVVRV  GYDALDYWGQGLVTVSSASTKGPS  VFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF  PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ  SSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNV  NHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCP  PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS  RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV</p>

[0219]

		DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
서열 번호: 40	LC	EIVLTQSPSSLSASVGDRTITCSARS SVSYMHWFQKPGKAPKLWIYRTS NLASGVPSRFGSGSGTSYCLTINSLQ PEDFATYYCQQRSSFPLTFGGGTKLE IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC

[0220]

[0221]

항 PD-L1 항체 분자의 예

[0222]

일 실시형태에서, 상기 조합 생성물은 실시형태 1 내지 7 중 어느 하나에 따른 결정질 형태 및 항-PD-L1 항체 분자, 예컨대 본 명세서에 기재된 것들을 포함한다.

[0223]

예정사 리간드 1(PD-L1)은 면역억제 수용체 예정사 1(PD-1)에 대한 리간드로서 기재되어 있다. Pd-1에 대한 PD-L1의 결합으로 인해, T 세포 수용체-매개된 림프구 증식 및 사이토카인 분비의 억제가 유도된다(Freeman 등 (2000) *J Exp Med* 192:1027-34). 따라서, PD-L1의 차단은 항 종양 면역의 증진을 유도할 수 있다.

[0224]

여러 세포 유형은 PD-L1을 발현한다. 예를 들어 PD-L1은 활성화된 T 세포, 수지상 세포(DC), 자연 살해(NK) 세포, 대식세포, B 세포, 단핵구 및 혈관 내피 세포에서 발현된다. PD-L1은 인간 폐암, 난소암 및 결장암을 포함하는 많은 암 및 다양한 골수종에서 발현된다(Iwai 등 (2002) *PNAS* 99:12293-7; Ohigashi 등 (2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53; Okazaki 등 (2007) *Intern. Immun.* 19:813-24]; Thompson 등 2006 *Cancer Res.* 66:3381-5). PD-L1 발현은 신장암, 난소암, 방광암, 유방암, 위암 및 췌장암을 포함하는 다양한 유형의 암에서 불리한 예후와 강한 상관 관계가 있다.

[0225]

많은 종양 침윤 T 림프구는 정상 조직의 T 림프구 및 말초 혈액 T 림프구와 비교하여 PD-1을 우세하게 발현한다. 이는 종양-반응성 T 세포에서 PD-1의 상향-조절이 손상된 항종양 면역 반응의 원인이 될 수 있음을 나타낸다(Ahmadzadeh 등 (2009) *Blood* 114:1537-44). 따라서, PD-1 발현 T 세포와 상호작용하는 PD-L1 발현 종양 세포에 의해 매개되는 PD-L1 신호전달은 T 세포 활성화의 감쇠 및 면역 감시의 회피를 유도할 수 있다(Sharpe 등 (2002) *Nat Rev Immunol.* 2:116-26]; Keir 등 (2008) *Annu Rev Immunol.* 26:677-704). PD-1 차단은 효과기 T 세포의 강화된 동원에 의해 면역원성이 낮은 종양 세포의 혈행 전파를 억제할 수 있다(Iwai 등 (2005) *Int. Immunol.* 17:133-144).

[0226]

항-PD-L1은 예를 들어 PD-1 및 B7-1과의 억제성 상호작용을 차단함으로써 T-세포 면역을 증진시킬 수 있다. 항-PD-1은 또한 PD-L2/PD-1을 통한 면역 조절을 허용할 수 있다. PD-1과 B7-1은 모두 T 세포, B 세포, DC 및 대식 세포에서 발현되며, 이 세포 유형에서 B7-1과 PD-L1 사이의 양방향 상호작용이 가능하다. 비-조혈 세포상의 PD-L1은 T 세포 상의 PD-1 뿐만 아니라 B7-1과 상호작용할 수 있다.

[0227]

일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C, 또는 MDX-1105로부터 선택된다.

[0228]

일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 MSB0010718C이다. MSB0010718C(A09-246-2로도 지칭됨; Merck Serono)는 PD-L1에 결합하는 모노클로날 항체이다. MSB0010718C 및 다른 인간화 항-PD-L1 항체는 W02013/079174호에 개시되어 있으며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다. MSB0010718C의 중쇄 및 경쇄 아미노산 서열은 적어도 하기를 포함한다:

- [0229] 중쇄(WO2013/079174에 개시된 바와 같은 서열 번호: 24)  
 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF  
 YADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLVTVS
- [0230] S (서열 번호: 42)
- [0231] 경쇄(WO2013/079174에 개시된 바와 같은 서열 번호: 25)  
 QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN  
 RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL (서열  
 번호 : 43)
- [0232]
- [0233] 일 실시형태에서, PD-L1 억제제는 YW243.55.S70이다. YW243.55.S70 항체는 WO 2010/077634에 기재된 항-PD-L1(각각 서열 번호: 20 및 21에 나타난 중쇄 및 경쇄 가변 영역 서열)이며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다.
- [0234] 일 실시형태에서, PD-L1 억제제는 MDX-1105이다. BMS-936559로도 알려져 있는 MDX-1105는 WO2007/005874호에 개시된 항-PD-L1 항체이며, 본원에 개시된 서열(또는 이와 실질적으로 동일하거나 유사한 서열, 예를 들어 특정된 서열과 적어도 85%, 90%, 95% 이상 동일한 서열)을 갖는다.
- [0235] 일 실시형태에서, PD-L1 억제제는 MDPL3280A(Genentech/Roche)이다. MDPL3280A는 PD-L1에 결합하는 인간 Fc 최적화된 IgG1 모노클로날 항체이다. MDPL3280A 및 PD-L1에 대한 다른 인간 모노클로날 항체는 US 7,943,743호 및 US 출원 공개 20120039906호에 개시되어 있다.
- [0236] 또 다른 실시형태에서, PD-L1 억제제는 전문이 참조로 포함되는 표제 "PD-L1에 대한 항체 분자 및 이의 용도"의 2015년 10월 13일자 공개된 US 2016/0108123호에 개시된 항-PD-L1 항체 분자이다.
- [0237] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 임의의 것의 아미노산 서열을 포함하거나; 또는 US 2016/0108123호의 표 1에 기재된 바와 같거나 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 적어도 하나 또는 두개의 중쇄 가변 도메인(선택적으로 불변 영역 포함), 적어도 하나 또는 두개의 경쇄 가변 도메인(선택적으로 불변 영역 포함), 또는 둘다, 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어, 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.
- [0238] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 임의의 것으로부터 선택되거나; US 2016/0108123호의 표 1에 기재된 바와 같거나, 또는 US 2016/0108123호의 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 항체의 중쇄 가변 영역 및/또는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 상보성 결정 영역(CDR); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일한) 서열을 포함한다.
- [0239] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 US 2016/0108123호의 표 1에 나타나 있거나, US 2016/0108123호의 표 1에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 US 2016/0108123호의 표 1에 나타나거나, US 2016/0108123호의 표 1에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.
- [0240] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 US 2016/0108123호의 표 1에 나타나거나, 표 1에 나타난 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은

US 2016/0108123호의 표 1에 나타내거나, US 2016/0108123호의 표 1에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다. 특정 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 경쇄 CDR 내의 치환, 예를 들어 경쇄의 CDR1, CDR2 및/또는 CDR3 내의 하나 이상의 치환을 포함한다.

[0241] 또 다른 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 US 2016/0108123호의 표 1에 나타내거나, 표 1에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 CDR(또는 집합적으로 모든 CDR)을 포함한다. 일 실시형태에서, CDR 중 하나 이상(또는 집합적으로 모든 CDR)은 US 2016/0108123호의 표 1에 나타내거나, US 2016/0108123호의 표 1에 나타낸 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 아미노산 서열에 비하여, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 이상의 변경, 예를 들어 아미노산 치환 또는 결실을 갖는다.

[0242] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 본원에 기재된 항체, 예를 들어 Kabat 및 Chothia 정의에 따른 BAP058-hum01, BAP058-hum02, BAP058-hum03, BAP058-hum04, BAP058-hum05, BAP058-hum06, BAP058-hum07, BAP058-hum08, BAP058-hum09, BAP058-hum10, BAP058-hum11, BAP058-hum12, BAP058-hum13, BAP058-hum14, BAP058-hum15, BAP058-hum16, BAP058-hum17, BAP058-클론-K, BAP058-클론-L, BAP058-클론-M, BAP058-클론-N, 또는 BAP058-클론-O 중 임의의 것으로부터 선택되거나; 또는 US 2016/0108123호의 표 1의 뉴클레오타이드 서열에 의해 암호화되는 항체의 중쇄 가변 영역으로부터의 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프(예를 들어 US 2016/0108123호의 표 1에 기재된 Kabat 및 Chothia 정의에 따른 적어도 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프); 또는 상기 서열 중 임의의 것과 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 80%, 85%, 90%, 92%, 95%, 97%, 98%, 99% 이상 동일할) 서열; 또는 US 2016/0108123호의 표 1에 나타낸 Kabat 및/또는 Chothia에 따른 1, 2 또는 3개의 CDR 또는 추가변 루프에 비하여, 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는 서열을 포함한다.

[0243] 일 실시형태에서, 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어, US 2016/0108123의 표 1에 개시된 바와 같이, Kabat *et al.*에 따른 VH CDR1 ((1991), "Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD) 또는 Chothia *et al.*에 따른 VH 추가변 루프 1 ((1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817), 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, VH CDR1의 Kabat 및 Chothia CDR의 조합은 아미노산 서열 GYTFYSWYMY(서열 번호: 63) 또는 이와 실질적으로 동일한(예를 들어 적어도 하나의 아미노산 변경을 갖지만, 2, 3 또는 4개 이하의 변경(예를 들어 치환, 결실 또는 삽입, 예를 들어 보존적 치환)을 갖는) 아미노산 서열을 포함한다. 항-PD-L1 항체 분자는 예를 들어, US 2016/0108123의 표 1에 개시된 바와 같이, 예를 들어 Kabat 등에 따른 VH CDR 2~3 및 Kabat 등에 따른 VL CDR 1~3을 추가로 포함할 수 있다.

[0244] 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항 PD-L1 항체 분자는 하기를 포함한다:

[0245] (a) 서열 번호: 47의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 영역(VH); 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 영역(VL);

[0246] (b) 서열 번호: 44의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 49의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 50의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 51의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL;

[0247] (c) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 48의 VHCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL; 또는

[0248] (d) 서열 번호: 63의 VHCDR1 아미노산 서열; 서열 번호: 45의 VHCDR2 아미노산 서열; 및 서열 번호: 46의 VHCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VH; 및 서열 번호: 52의 VLCDR1 아미노산 서열, 서열 번호: 53의 VLCDR2 아미노산 서열, 및 서열 번호: 54의 VLCDR3 아미노산 서열을 포함하는 VL.

[0249] 이전 실시형태의 일 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 분자는 SEQ ID NO: 55의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 가변 도메인 및 SEQ ID NO: 58의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄 가변 도메인을 포함한다. 이전 실시형태의 일 양태에서, 본 발명에 사용하기 위한 항-PD-L1 항체 분자는 SEQ ID NO: 62의 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 및 SEQ ID NO: 60의 아미노산 서열을 포함하는 경쇄를 포함한다.

[0250]

[표 C]

인간화된 항-PD-L1 mAb BAP058-hum013에 대한 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열. 중쇄 및 경쇄 CDR, 중쇄 및 경쇄 가변 영역, 및 중쇄 및 경쇄의 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열이 제시된다.

<b>BAP058-hum13-HC</b>		
서열 번호 : 63 (조합된 Chothia 및 Kabat )	HCDR1	GYTFTSYWMY
서열 번호 : 44 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
서열 번호 : 45 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFN
서열 번호 : 46 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

[0251]

서열 번호 : 47 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
서열 번호 : 48 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
서열 번호 : 46 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
서열 번호 : 55	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYT FTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNS GSTKYNEKFNRFISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSS
서열 번호 : 56	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCT GAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGT GAAAATCTCCTGCAAGGTTTCTGGCTA CACCTCACCAGTTACTGGATGTA CTG GGTGCACAGGCTCGTGGACAACGCCT TGAGTGGATAGGTAGGATTGATCCTAA TAGTGGGAGTACTAAGTACAATGAGAA GTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAG AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGG ACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGG ACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA CCGTGTCCTCC
서열 번호 : 62	중쇄	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYT FTSYWMYWVRQARGQRLEWIGRIDPNS GSTKYNEKFNRFISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSS LGTKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTL

[0252]

		<p>MISRTPEVTCVVVDVVSQEDPEVQFNWYV                  DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT                  VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT                  ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV                  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY                  KTTTPVLDSGDGSFFLYSRLTVDKSRWQE                  GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK</p>
<p>서열 번호: 57</p>	<p>DNA                  중쇄</p>	<p>GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGGGGCT                  GAGGTGAAGAAGCCTGGGGCTACAGT                  GAAAATCTCCTGCAAGTTTCTGGCTA                  CACCTCACCAGTTACTGGATGTA                  GGTGCGACAGGCTCGTGGACAACGCCT                  TGAGTGGATAGGTAGGATTGATCCTAA                  TAGTGGGAGTACTAAGTACAATGAGAA                  GTTCAAGAACAGATTACCATCTCCAG                  AGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCT                  TCAAATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG                  ACACGGCCGTGTATTACTGTGCAAGGG                  ACTATAGAAAGGGGCTCTATGCTATGG                  ACTACTGGGGCCAGGGCACCACCGTGA                  CCGTGTCTCCGCTTCCACCAAGGGCC                  CATCCGTCTCCCCCTGGCGCCCTGCTC                  CAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGC                  CCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTT                  CCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGTTGAA                  CTCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCA                  CACCTCCCAGGCTGTCTACAGTCTCA                  GACTTACTCCCTCAGCAGCGTGGTG                  ACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACG                  AAGACCTACACCTGCAACGTAGATCAC                  AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAA</p>

[0253]

		GAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCC ATGCCACCGTGCCAGCACCTGAGTT CCTGGGGGGACCATCAGTCTCCTGTT CCCCCAAACCCAAGGACACTCTCAT GATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACGTG CGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAG ACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACG TGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCA AGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTC CTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTG AACGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGT GTCCAACAAAGGCCTCCCGTCTCCAT CGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAG GGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACA CCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGA CCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCC TGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACA ACTACAAGACCACG CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCC TTCTTCTCTACAGCAGGCTAACCGTG GACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAA TGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAG GCTCTGCACAACCACTACACACAGAAG AGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA
<b>BAP058-hum13-LC</b>		
서열 번호 : 49 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
서열 번호 : 50 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
서열 번호 : 51 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
서열 번호 : 52 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA

[0254]

서열 번호 : 53 (Chothia)	LCDR2	WAS
서열 번호 : 54 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
서열 번호 : 58	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDV GTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAEDAATY YCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
서열 번호 : 59	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG TCACCATCACTTGCAAGGCCAGTCAGG ATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACC TGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC TCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGC ACACTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGT GCAGTGGATCTGGGACAGATTCACCT TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGT ATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGCC AAGGGACCAAGGTGGAATCAAA
서열 번호 : 60	경쇄	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQDV GTAVAWYLQKPGQSPQLLIYWASTRHT GVPSRFSGSGSGTDFFTISSLEAEDAATY YCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH QGLSSPVTKSFNRGEC
서열 번호 : 61	DNA 경쇄	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAG TCACCATCACTTGCAAGGCCAGTCAGG ATGTGGGTACTGCTGTAGCCTGGTACC TGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGC

[0255]

		TCCTGATCTATTGGGCATCCACCCGGC ACACTGGGGTCCCCTCGAGGTTCAAGT GCAGTGGATCTGGGACAGATTTACCT TTACCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAG ATGCTGCAACATATTACTGTCAGCAGT ATAACAGCTATCCTCTCACGTTCCGGC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCT TCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAAT CTGGAAGTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCT GAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAA AGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCT CCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGT CACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCA CCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGC TGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACAC AAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCAT CAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAG AGCTTCAACAGGGGAGAGTGT
--	--	--

[0256]

[0257]

면역치료제의 투여량 및 투여.

[0258]

면역치료제(예컨대 항-PD-1 항체 분자 또는 항-PD-L1 분자 항체)는 전신적으로(예를 들어, 경구, 비경구, 피하, 정맥내, 직장내, 근육내, 복강내, 비강내, 경피, 또는 흡입 또는 공동내 투여), 국소 투여, 또는 점막, 예컨대 코, 목 및 기관지로의 도포에 의해 대상체에게 투여될 수 있다.

[0259]

면역치료제(예를 들어, 항-PD-1 항체 분자 또는 항 PD-L1 항체 분자)의 투여량 및 치료 요법은 숙련자에 의해 결정될 수 있다. 특정 구현예에서, 면역치료제(예를 들어, 항-PD-1 항체 분자)는 약 1 내지 30 mg/kg, 예를 들어 약 5 내지 25 mg/kg, 약 10 내지 20 mg/kg, 약 1 내지 5 mg/kg, 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 주사에 의해(예를 들어, 피하 또는 정맥내) 투여된다. 투여 스케줄은, 예를 들어 주 1회 내지 매 2주, 3주, 또는 4주마다 1회로 다양할 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 10 내지 20 mg/kg의 용량으로 격주 투여된다. 또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 1 내지 10 mg/Kg, 또는 약 1 내지 5 mg/Kg 또는 약 3 mg/kg의 용량으로 4주마다 투여된다.

[0260]

예를 들어, 항-PD-1 항체 분자는 균일 또는 고정 용량으로 투여 또는 사용된다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 200 mg 내지 500 mg, 예를 들어 약 250 mg 내지 450 mg, 약 300 mg 내지 400 mg, 약 250 mg 내지 350 mg, 약 350 mg 내지 450 mg, 또는 약 300 mg 또는 약 400 mg의 용량(예를 들어, 균일 용량)으로 주사에 의해(예를 들어, 피하 또는 정맥내) 투여된다. 투여 스케줄(예를 들어, 균일 투여 스케줄)은, 예를 들어 주 1회 내지 매 2주, 3주, 4주, 5주, 또는 6주마다 1회로 다양할 수 있다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 400 mg의 용량으로 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 3주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 일 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 용량으로 3주마다 1회 투여된다.

[0261]

또 다른 실시형태에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg 내지 400 mg의 균일 용량으로 3주마다 1회 또는 4주마다 1회 투여된다. 본 실시형태의 서브셋에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 400 mg의 균일 용량으로 4주마다 1회 투여된다. 본 실시형태의 또 다른 서브셋에서, 항-PD-1 항체 분자는 약 300 mg의 균일 용량으로 3주마다 1회 투여된다.

[0262]

**결정질 형태의 제조**

[0263]

결정질 형태는 예를 들어, 적합한 용매로부터의 결정화 또는 재결정화, 승화, 용융물로부터의 성장, 다른 상으

로부터의 고체 상태 변형, 초입계 유체로부터의 결정화 및 제트 분무를 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 용매 혼합물로부터의 결정질 형태의 결정화 또는 재결정화를 위한 기술에는 예를 들어, 용매의 증발, 용매 혼합물 온도의 감소, 분자 및/또는 염의 과포화 용매 혼합물에 대한 결정 시딩(seeding), 용매 혼합물의 동결 건조 및 용매 혼합물에 대한 역용매(반용매)의 첨가가 포함된다. 본 명세서에 기재된 결정질 형태를 제조하는 예시적인 방법은 하기에 상세히 설명되어 있다.

[0264] 다형체를 포함하는 약물의 결정, 제조 방법 및 약물 결정의 특성화는 문헌[*Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2<sup>nd</sup> Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)]에 논의되어 있다.

[0265] 용매를 사용하는 결정화 기술의 경우, 용매의 선택은 전형적으로 화합물의 용해도, 결정화 기술 및 용매의 증기압과 같은 하나 이상의 인자에 달려 있다. 용매의 조합이 사용될 수 있는데, 예를 들어, 화합물을 제1 용매에 용해시켜 용액을 제공하고, 이어서 역용매를 첨가하여 용액에서의 화합물의 용해도를 감소시켜 결정의 형성을 제공할 수 있다. 역용매는 화합물이 낮은 용해도를 갖는 용매이다.

[0266] 결정을 제조하는 하나의 방법에서, 화합물은 적합한 용매 중에 현탁 및/또는 교반되어 슬러리를 제공하는데, 이 슬러리는 용해를 촉진시키기 위하여 가열될 수 있다. 본 설명에서 사용되는 용어 "슬러리"는 주어진 온도에서 화합물과 용매의 불균질 혼합물을 제공하기 위하여 추가적인 양의 화합물을 함유할 수도 있는 화합물의 포화 용액을 의미한다. 이는 현탁액이라고도 할 수 있다.

[0267] 결정화를 촉진하기 위하여, 임의의 결정화 혼합물에 시드 결정(seed crystal)이 첨가될 수 있다. 시딩은 특정 다형체의 성장을 조절하기 위하여 또는 결정질 생성물의 입자 크기 분포를 조절하기 위하여 사용될 수 있다. 따라서, 필요한 시드의 양의 계산은 예를 들어 문헌 [Programmed Cooling of Batch Crystallizers," J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369-377]에 기재된 바와 같이, 사용가능한 시드의 크기 및 평균 생성물 입자의 원하는 크기에 의존한다. 일반적으로, 배치에서 결정의 성장을 효과적으로 조절하기 위해서는 작은 크기의 시드가 필요하다. 작은 크기의 시드는 큰 결정의 체질, 밀링 또는 미분화에 의해, 또는 용액의 미세결정화에 의해 생성될 수 있다. 결정의 밀링 또는 미분화가 원하는 결정 형태로부터 어떠한 결정성의 변화(즉, 비정질 또는 또 다른 다형체로의 변화)도 초래하지 않도록 주의를 기울여야 한다.

[0268] 냉각된 결정화 혼합물은 진공 하에서 여과될 수 있고, 분리된 고체는 저온의 재결정화 용매와 같은 적합한 용매로 세척되어, 질소 퍼지 하에서 건조되어 원하는 결정질 형태를 제공할 수 있다. 분리된 고체는 생성물의 바람직한 결정질 형태의 형성을 확인하기 위하여 고체 상태 핵 자기 공명, 시차 주사 열량계, x선 분말 회절 등과 같은 적합한 분광 또는 분석 기술에 의해 분석될 수 있다. 생성된 결정질 형태는 전형적으로는 본래 결정화 절차에 사용된 화합물의 중량 기준 약 70중량% 분리 수율을 초과하며, 바람직하게는 90중량% 분리 수율을 초과하는 양으로 생산된다. 생성물은 필요에 따라 생성물의 덩어리 제거를 위하여 공분쇄되거나 또는 체 스크린으로 통과될 수 있다.

[0269] 대안적으로, 결정질 형태는 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민을 제조하기 위한 최종 공정의 반응 매질로부터 직접 제조될 수 있다. 이는 예를 들어, 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 또는 이의 염이 결정화될 수 있는 용매 또는 용매 혼합물을 최종 공정 단계에서 사용함으로써 달성될 수 있다. 또한, 결정질 형태는 증류 또는 용매 첨가 기술에 의해 수득될 수 있다.

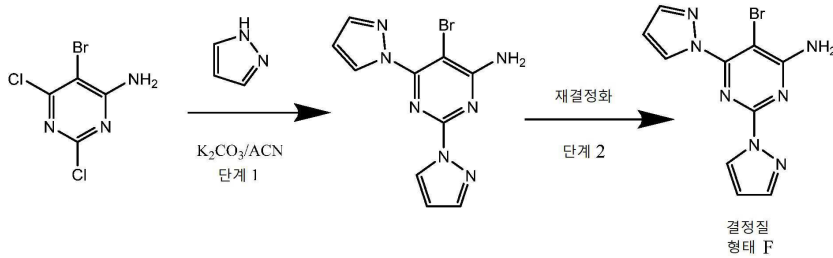
[0270] 이하에 간략하게 설명된 방법들 이외에도, 다양한 분석 방법들이 본 명세서에 기재된 임의의 물질들의 특성화를 위해 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 하기 비-제한적인 예는 본 개시내용을 예시한다.

[0271] **실시예**

[0272] 본 명세서에 기재된 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 다양한 결정질 형태는 하기와 같이 제조하였다. 본 실시예들은 예시적인 것이며, 이들 재료들은 본 명세서에 기재된 다른 방법에 따라 또는 당 업계에 공지된 방법을 통해 제조될 수 있음을 이해해야 한다.

[0273] **(형태 F) 유리 형태 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(변형물 1)**

[0274] 단리 후 XRPD에 의해 고체를 분석하였다.



[0275]

[0276] 단계 1의 절차

[0277] 반응기에, 피라졸(252 g, 9.0당량), 아세토니트릴(5L) 및 탄산칼륨(860 g, 3.02당량)을 충전하였다. 혼합물을 65~75℃에서 30분 동안 가열하였다. 5-브로모-2,6-디클로로피리미딘-4-아민(500 g, 1.0당량)을 N<sub>2</sub> 보호 하에 첨가한 경우, 반응 혼합물을 35~45℃로 냉각시켰다. 생성된 혼합물을 72~78℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 40~50℃로 냉각시키고, HPLC 분석에 의해 완료된 것으로 간주하였다. 물(20.2 kg)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 온도를 2시간 동안 20℃에서 제어하였다. 미정제 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물(5.0 kg)로 세척하였다. 미정제 물질을 50~60℃에서 1시간 동안 아세토니트릴(0.8 kg) 및 물(4 kg)로 슬러리화하였다. 여과하고, 물(2.0 kg)로 세척하여 습윤 케이크를 수득하였다. 습윤 케이크를 47℃에서 아세토니트릴(153.0 kg) 및 물(2.3 kg)에 용해시키고, 활성탄(0.075 kg)을 첨가하였다. 혼합물을 42~52℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 미세결정질 셀룰로오스를 통해 고체를 여과제거하였다. 남은 총 부피가 약 2.7 L이 될 때까지 55℃에서 진공 하에 여액을 농축시켰다. 물(4.0 kg)을 용액에 첨가하였다. 남은 총 부피가 약 6.0 L이 될 때까지 55℃에서 진공 하에 혼합물을 농축시켰다. 혼합물에 아세토니트릴(0.4 kg) 및 공정 수(4.0 kg)를 첨가하였다. 그리고, 온도를 47℃에서 3시간 동안, 및 20℃에서 2시간 동안 순차적으로 제어하였다. 생성물을 여과에 의해 수집하고, 공정 수(1.5 kg)로 세척하였다. 습윤 케이크를 50℃에서 20시간 동안 진공 하에 건조시켜, 450 g의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(71.2% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[0278] 단계 1의 대안적인 과정:

[0279] 반응기에 5-브로모-2,6-디클로로피리미딘-4-아민(50 g, 1.0당량), 피라졸(126.1 g, 9당량) 및 DMSO(350 mL)을 충전하였다. 혼합물에 KOH(26 g, 2.25당량)를 35℃ 미만으로 유지된 내부 온도로 충전하였다. 재킷 온도를 조절함으로써 내부 온도를 35℃ 미만으로 유지하면서 반응물을 추가 30분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 35℃에서 2시간 동안 교반한 후, 50℃에서 3시간 동안 교반하고, HPLC 분석에 의해 완료된 것으로 간주하였다. 혼합물에, 0.5% KOH 용액(60 mL)을 50℃에서 적가하였다. 용액을 45℃로 냉각시키고, 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 시드(0.02 g)를 첨가하고, 30분 동안 숙성시켰다. 현탁액에, 내부 온도를 45℃로 유지하면서 2시간에 걸쳐 540 mL 0.5% KOH를 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 현탁액을 90분에 걸쳐 23℃로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 200 mL H<sub>2</sub>O로 세정하고, 60℃에서 16시간 동안 완전 진공 오븐에서 건조시켜 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(89.8% 수율) 56.6 g을 백색 고체로서 수득하였다.

[0280] 단계 2: 재결정화 과정:

[0281] 반응기에 상기 단계로부터의 미정제 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(5 g), 메탄올(140 g, 28X) 및 물(20 g, 4X)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 가열하여 투명한 용액을 수득하고, 여과하였다. 여액을 진공하에 약 110 g(22X)의 총 중량으로 농축시켰다. 모든 고체가 용해될 때까지 현탁액을 가열하여 환류시켰다. 용액을 1시간에 걸쳐 42℃로 천천히 냉각시켰다. 고체가 침전되었다. 물(160 g, 32X)을 42℃에서 천천히 첨가하였다. 2시간 동안 교반하고, 20℃로 냉각시켰다. 교반하면서 20℃에서 2시간 동안 유지한 후, 생성물을 여과에 의해 수집하고, 물(6 g)로 세척하였다. 습윤 케이크를 55℃에서 20시간 동안 진공 하에 건조시켜, 4.55 g의 결정질 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(91% 수율)을 수득하였다. 고체의 다형체를 XRPD로 특성화하였다. 도 11, 표 6(형태 F).

[0282] (형태 A) 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염

[0283] 1 mL 아세토니트릴 중 50 mg(0.1633 mmol)의 5-브로모-2,6-디(1H-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민(형태 F)의 현탁액에 27.2 μL HCl 수용액(6M, 0.1633 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2시간 내에 실온으로 냉각시키고, 교반을 추가 1시간 동안 유지시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 실

온에서 밤새 건조하였다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아 모노-하이드로클로라이드 수화물을 결정질 형태 A로서 수득하였다. 단리 후, 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0284] **(형태 B) 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 디-하이드로클로라이드 수화물 염**

[0285] 1 mL 에틸 아세테이트 중 50 mg(0.1633 mmol)의 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)- 피리미딘-4-아민(형태 F)의 현탁액에 54.5 uL HCl 수용액(6M, 0.3266 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2시간 내에 실온으로 냉각시키고, 교반을 추가 1시간 동안 유지시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 실온에서 밤새 건조하였다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민 디-하이드로클로라이드 수화물을 결정질 형태 B로서 수득하였다. 단리 후, 고체를 XRPD에 의해 분석하였다.

[0286] **(형태 C) 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 설레이트 염**

[0287] 50℃에서 60 mL 아세톤 중 3.06 g(10 mmol)의 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)- 피리미딘-4-아민(형태 F)의 현탁액에 1.83 mL(6 mol/L, 11 mmol) 황산 수용액을 서서히 첨가하였다.

[0288] 생성된 혼합물을 50℃에서 10시간 동안 교반한 후, 5시간 이내에 25℃로 냉각시키고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인 여과를 통해 분리하고, 진공하에 40℃에서 4시간 동안 건조시켰다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민 설레이트 염(2.5g, 6.2mmol)을 황색 결정질 고체(형태 C)(62% 수율)로서 수득하였다. 단리 후 XRPD에 의해 고체를 분석하였다.

[0289] **(형태 D) 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염**

[0290] 1 mL 이소-프로필 아세테이트 중 50 mg(0.1633 mmol)의 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)- 피리미딘-4-아민(형태 F)의 현탁액에 메탄설폰산(0.1633 mmol) IPAc 용액을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2시간 내에 실온으로 냉각시키고, 교반을 추가 1시간 동안 유지시켰다. 고체를 진공 여과로 수집하고, 실온에서 밤새 건조하였다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민 메실레이트 염을 결정질 백색 고체(형태 D)로서 수득하였다. 단리 후 XRPD에 의해 고체를 분석하였다.

[0291] **(형태 E) 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 메실레이트 염**

[0292] 1 mL 아세톤 중 50 mg(0.1633 mmol)의 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)- 피리미딘-4-아민(형태 F)의 현탁액에 메탄설폰산(0.1633 mmol) 아세톤 용액을 적가하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 2시간 내에 실온으로 냉각시키고, 교반을 추가 1시간 동안 유지시켰다. 생성된 고체를 진공 여과로 수집하고, 실온에서 밤새 건조하였다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민 메실레이트 염을 결정질 백색 고체(형태 E)로서 수득하였다. 단리 후 XRPD에 의해 고체를 분석하였다.

[0293] **(형태 G) 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)피리미딘-4-아민의 유리 형태(변형물 2)**

[0294] 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민(형태 F)(300 mg)의 포화 에탄올 용액을 60℃에서 제조한 다음, 이지-맥스(easy-max)에서 400r/초 교반 속도로 수시간 동안 4℃로 신속하게 냉각시켰다. 생성된 고체를 진공 여과를 통해 수집하고, 실온에서 밤새 건조하였다. 5-브로모-2,6-디(1*H*-피라졸-1-일)-피리미딘-4-아민의 유리 형태(변형물 2)를 결정질 백색 고체(형태 G)로서 42% 수율로 수득하였다. 단리 후 XRPD에 의해 고체를 분석하였다.

[0295] 분말 X-선 회절

[0296] Bruker™ D8 Discover 회절측정기를 이용하여 X선 분말 회절(XRPD) 데이터를 수득하였다. 이 방법은 하기에 요약되어 있다:

XRPD	
기기	XYZ 스테이지를 갖춘 Bruker D8 Discover
검출기	제어기 19" 포함 VANTEC-500
방사선	CuK $\alpha$ $\lambda$ = (0.15406 nm)
X선 발생기 전력	40 kV, 1 mA(마이크로 소스)
스텝 사이즈, 해상도	0.02도
측정 슬라이스	0.3 mm 및 0.2 mm
스캔 범위	4° 내지 45° (2세타 값)
스캔 시간	2분
X선 광학	Cu용 I $\mu$ s MONTEL 광학
소스 슬릿	고정됨, 1 mm
검출기 거리	약 30 cm

[0297]

[0298]

[표 1]

형태 A에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 ( $2\theta$ )	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
10.045	8.799	100.00	2436.91
15.605	5.674	18.40	448.40
19.609	4.523	6.25	152.27
20.796	4.268	21.18	516.18
22.588	3.933	15.30	372.87
24.455	3.637	9.79	238.61
24.501	3.630	10.64	259.17
25.290	3.519	18.82	458.67
26.520	3.358	5.23	127.39
28.529	3.126	20.89	509.13
29.097	3.066	30.91	753.18
30.723	2.908	13.08	318.75
33.459	2.676	6.12	149.18

[0299]

[0300] [표 2]

형태 B에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
7.803	11.321	12.25	91.72
8.225	10.742	5.81	43.48
9.569	9.235	38.43	287.72
14.437	6.130	11.24	84.15
14.891	5.944	8.37	62.65
16.126	5.492	16.34	122.33
19.350	4.583	13.30	99.61
21.512	4.127	14.57	109.10
22.110	4.017	85.16	637.67
22.369	3.971	30.47	228.17
23.113	3.845	17.02	127.47
23.134	3.842	17.22	128.93
24.260	3.666	12.74	95.42
26.435	3.369	100.00	748.79
27.384	3.254	34.63	259.30
27.951	3.190	29.22	218.80
28.440	3.136	47.62	356.55
29.749	3.001	10.75	80.48
30.653	2.914	37.99	284.43
31.710	2.819	7.40	55.43
34.761	2.579	14.83	111.03
35.529	2.525	9.77	73.17
39.179	2.297	8.89	66.56

[0301]

[0302] [표 3]

형태 C에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
9.406	9.395	100.00	1251.30
12.291	7.196	32.11	401.76
12.722	6.953	19.50	244.04
17.124	5.174	37.36	467.54
18.811	4.714	12.49	156.34
19.323	4.590	14.78	184.98
20.498	4.329	17.70	221.53
23.237	3.825	70.62	883.63
24.843	3.581	55.71	697.07
26.063	3.416	27.38	342.63
26.465	3.365	32.55	407.35
26.820	3.321	92.28	1154.66
29.916	2.984	22.10	276.54
31.739	2.817	16.38	204.98
44.701	2.026	10.29	128.79

[0303]

[0304] [표 4]

형태 D에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
9.092	9.719	4.98	67.76
10.132	8.723	15.25	207.61
17.925	4.945	11.28	153.59
20.282	4.375	18.02	245.40
24.005	3.704	100.00	1361.52
25.025	3.555	5.77	78.53
26.427	3.370	10.79	146.84
33.355	2.684	12.52	170.50

[0305]

[0306] [표 5]

형태 E에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
9.055	9.758	19.44	139.69
16.606	5.334	34.78	249.84
18.024	4.918	13.69	98.34
21.045	4.218	27.71	199.08
22.075	4.024	41.39	297.37
23.447	3.791	34.55	248.21
24.089	3.691	20.97	150.64
25.031	3.555	15.49	111.25
26.669	3.340	100.00	718.44
29.899	2.986	17.59	126.34

[0307]

[0308] [표 6]

형태 F에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
8.212	10.758	100.00	2929.96
8.463	10.440	4.58	134.11
11.512	7.681	9.24	270.69
12.079	7.322	4.00	117.10
12.140	7.285	2.91	85.26
16.403	5.400	18.10	530.40
16.928	5.233	8.92	261.31
18.076	4.904	8.88	260.30
18.930	4.684	6.76	197.96
23.008	3.862	5.46	160.05
24.200	3.675	7.31	214.19
24.957	3.565	20.47	599.90
25.662	3.469	25.22	738.79
25.748	3.457	30.82	902.92
26.550	3.355	28.17	825.48
27.851	3.201	8.17	239.45
30.820	2.899	10.56	309.47
34.738	2.580	7.01	205.34

[0309]

[0310] [표 7]

형태 G에 대한 X-선 분말 회절 데이터

각도 (°2θ)	d 값 (Å)	상대 강도 (%)	강도
8.334	10.601	69.72	2025.02
10.405	8.495	16.42	476.97
14.034	6.305	24.70	717.44
16.671	5.313	26.31	764.23
20.365	4.357	6.10	177.13
20.838	4.260	5.48	159.14
21.815	4.071	100.00	2904.53
24.650	3.609	11.86	344.60
25.164	3.536	79.43	2307.10
26.774	3.327	46.46	1349.57
28.759	3.102	5.30	153.82
30.689	2.911	16.17	469.55
32.864	2.723	12.43	360.90
34.693	2.584	4.52	131.33
36.671	2.449	8.06	234.05
41.283	2.185	7.96	231.32
42.552	2.123	18.79	545.88

[0311]

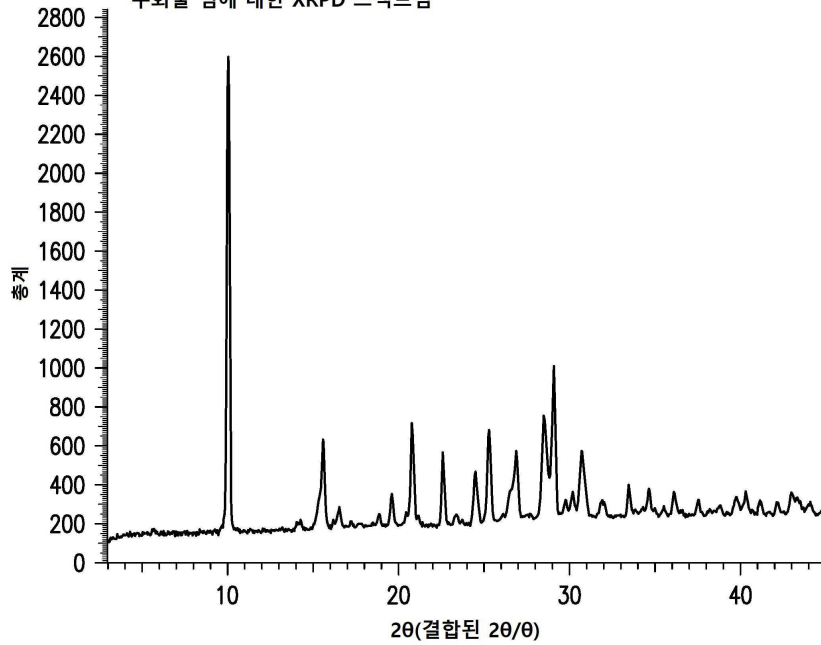
[0312] 열 분석(TA):

- [0313] TA 기기 디스커버리(DSC) 및 열중량 분석(TGA)을 사용하여 결정질 형태를 분석하였다: 알루미늄 팬(T150603)을 갖는 디스커버리(DSC) 및 디스커버리(TGA); 가열 속도 10°C/분, 온도 범위: 30 내지 300°C.
- [0314] DSC:
- [0315] 시험 물질 10 mg을 핀홀이 장착된 폐쇄형 샘플 팬으로 정확하게 칭량한다. 비어있는 샘플 팬을 참조로 사용한다. DSC 써모그램은 다음과 같이 기록된다: 장치의 온도를 약 30°C로 조정하고, 20 mL/분의 질소 흐름 하에 300°C까지 10°C/분의 가열 속도로 가열한다. 기기는 적어도 99.9999% 순수한 인듐으로 온도 및 엔탈피에 대해 보정한다. 이 방법으로 측정된 샘플 온도의 정확도는 약 ±1°C 이내이고, 용해열은 약 ±5%의 상대 오차 이내에서 측정될 수 있다.
- [0316] TGA:
- [0317] 시험 물질 10 mg을 개방형 샘플 팬으로 정확하게 칭량한다. TGA 써모그램을 하기와 같이 기록한다: 샘플을 노에 로딩하고, 20 mL/분의 질소 흐름 하에 10°C/분의 가열 속도로 300°C까지 가열한다. 기기는 니켈로 온도에 대하여 교정하고, 100 mg 표준으로 중량에 대하여 교정한다.
- [0318] 결정질 형태 A, B, C, D, E, F 및 G를 사용하여 생성된 예시적인 DSC/TGA 트레이스가 도 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 14에 각각 도시되어 있다.
- [0319] 형태 A: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 78.16^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 300.87 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 14.91%의 작은 초기 중량 손실; 및  $T_{\text{onset}} = 212.48^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 86.83 \text{ J/g}$ .
- [0320] 형태 B: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 78.92^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 399.81 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 24.47%의 작은 초기 중량 손실; 및  $T_{\text{onset}} = 212.18^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 81.02 \text{ J/g}$ .
- [0321] 형태 C: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 188.44^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 117.42 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 0.38%의 작은 초기 중량 손실.
- [0322] 형태 D: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 177.11^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 122.19 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 1.72%의 작은 초기 중량 손실. 형태 E: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 188.44^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 117.4 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 0.69%의 작은 초기 중량 손실.
- [0323] 형태 F: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 212.63^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 104.22 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 0.59%의 작은 초기 중량 손실.
- [0324] 형태 G: 용융 흡열:  $T_{\text{onset}} = 202.95^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 14.84 \text{ J/g}$ ; 용융 개시 전에 1.06%의 작은 초기 중량 손실; 및  $T_{\text{onset}} = 212.96^{\circ}\text{C}$ ,  $\Delta H = 91.99 \text{ J/g}$ .

도면

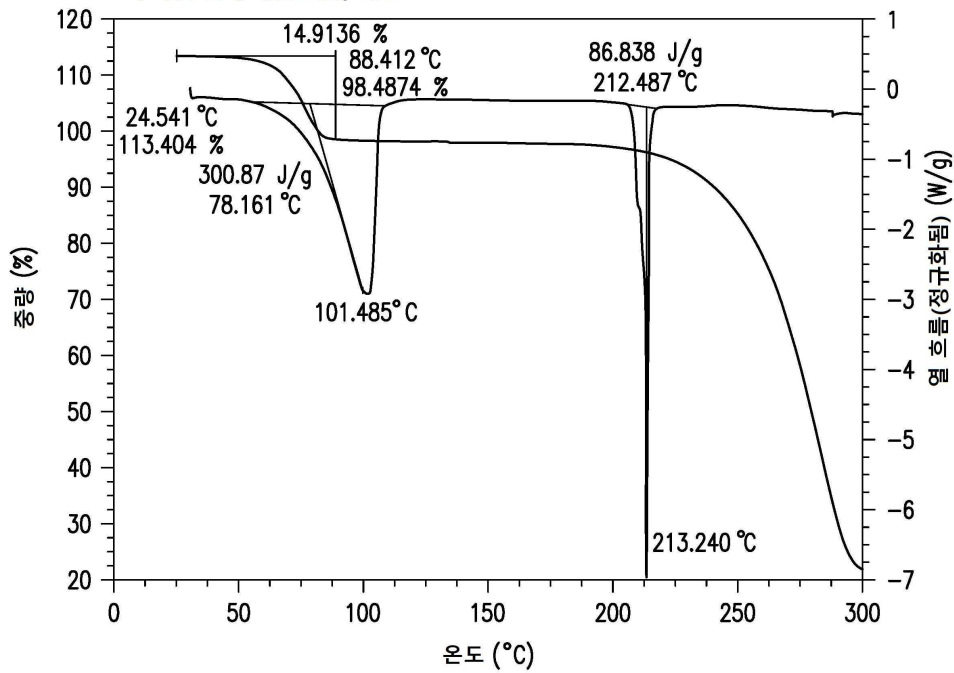
도면1

본 명세서에서 형태 A로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 XRPD 스펙트럼



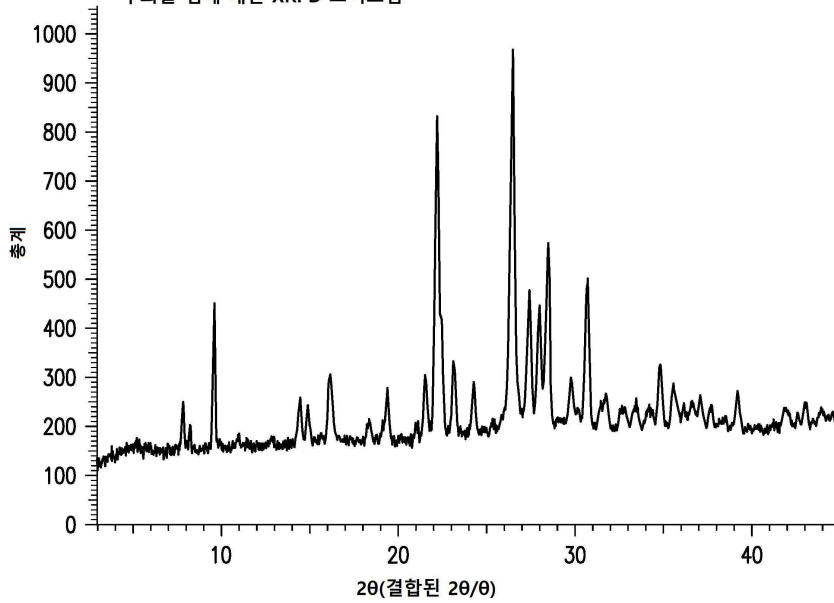
도면2

본 명세서에서 형태 A로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 모노-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 DSC/TGA



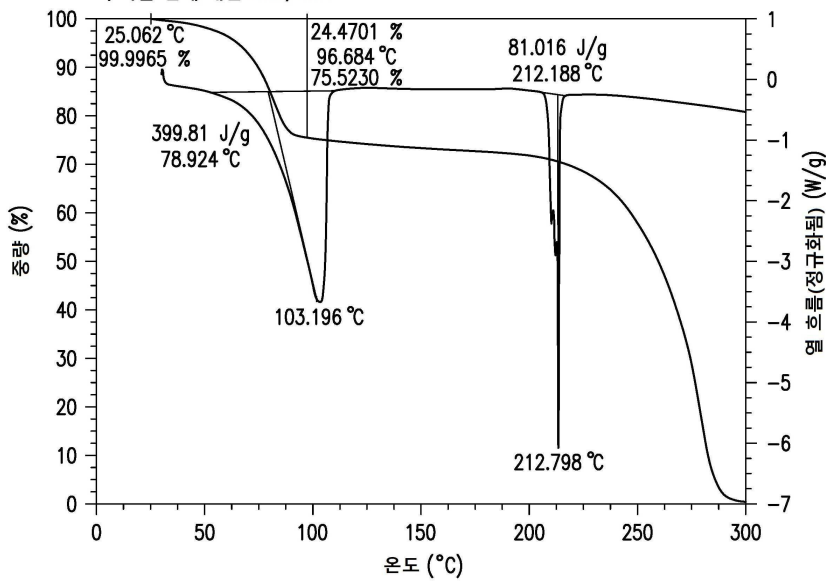
도면3

본 명세서에서 형태 B로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 XRPD 스펙트럼

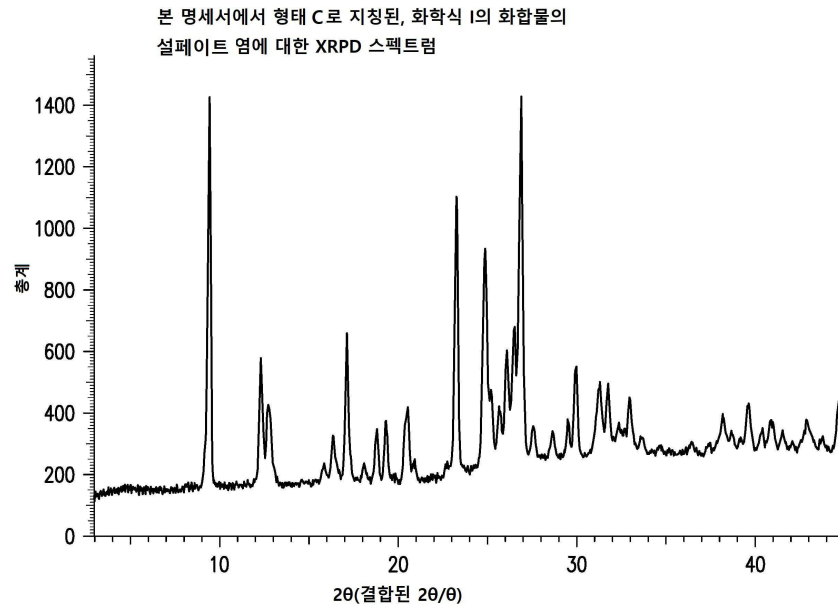


도면4

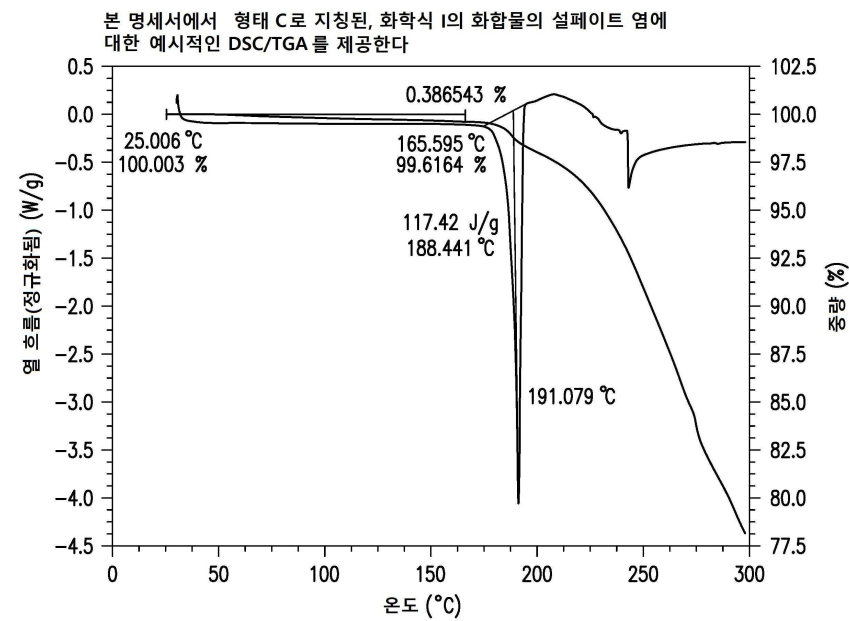
본 명세서에서 형태 B로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 디-하이드로클로라이드 수화물 염에 대한 DSC/TGA



도면5

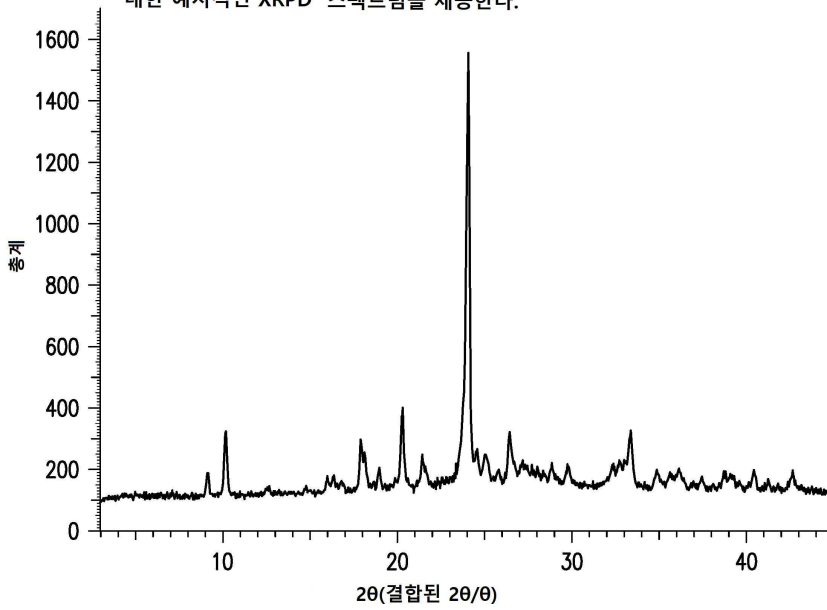


도면6



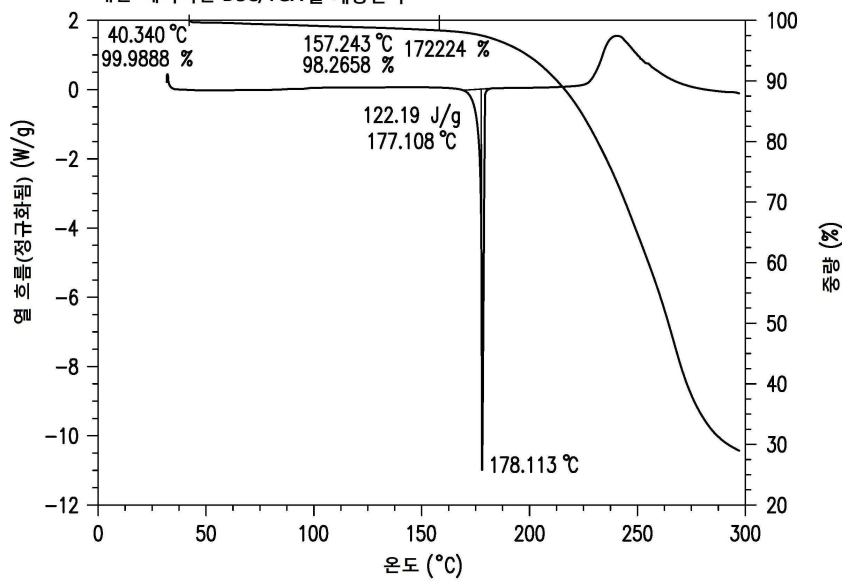
도면7

본 명세서에서 형태 D로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 1)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다.

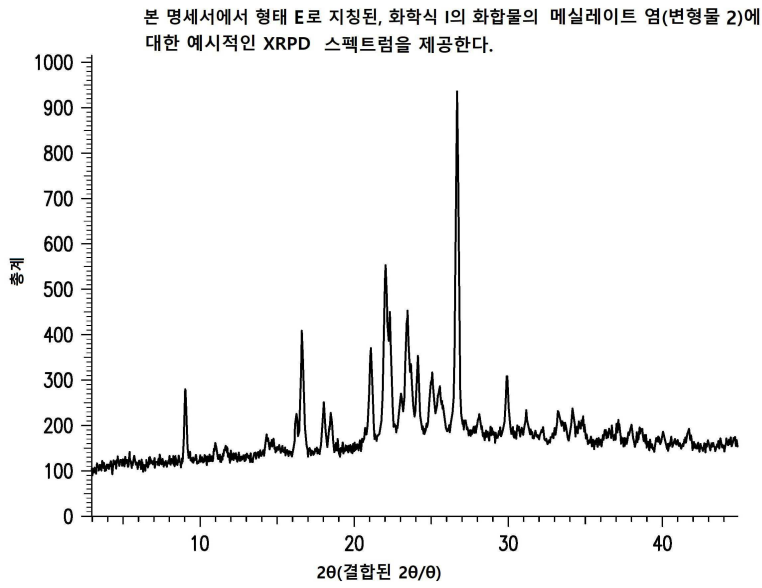


도면8

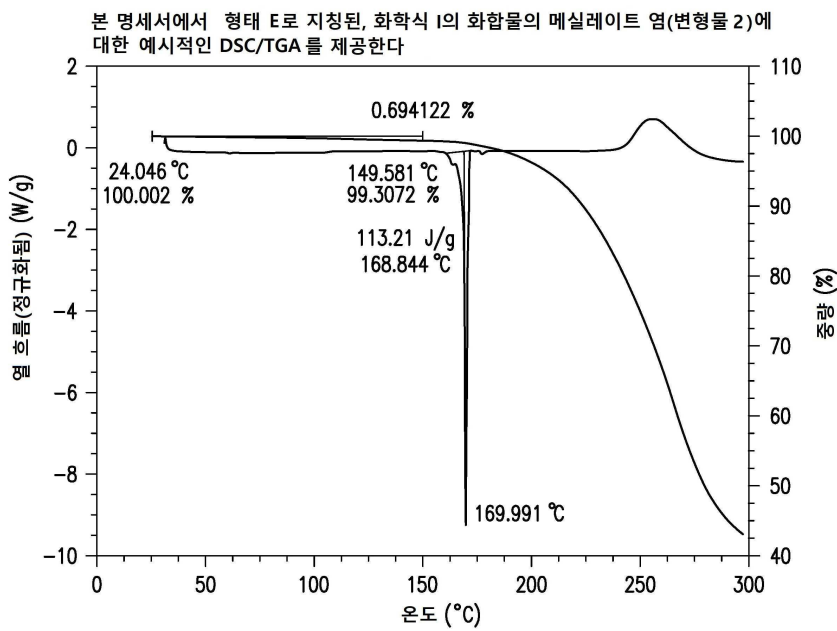
본 명세서에서 형태 D로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 메실레이트 염(변형물 1)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다



도면9

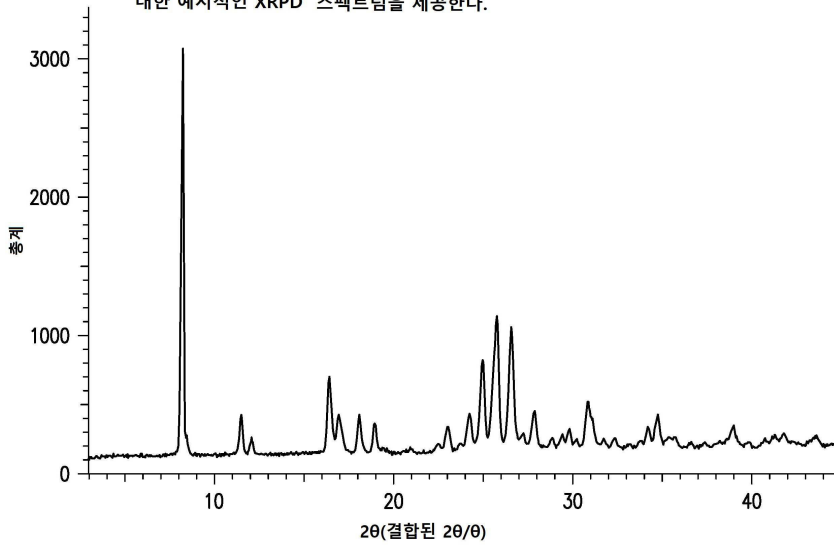


도면10



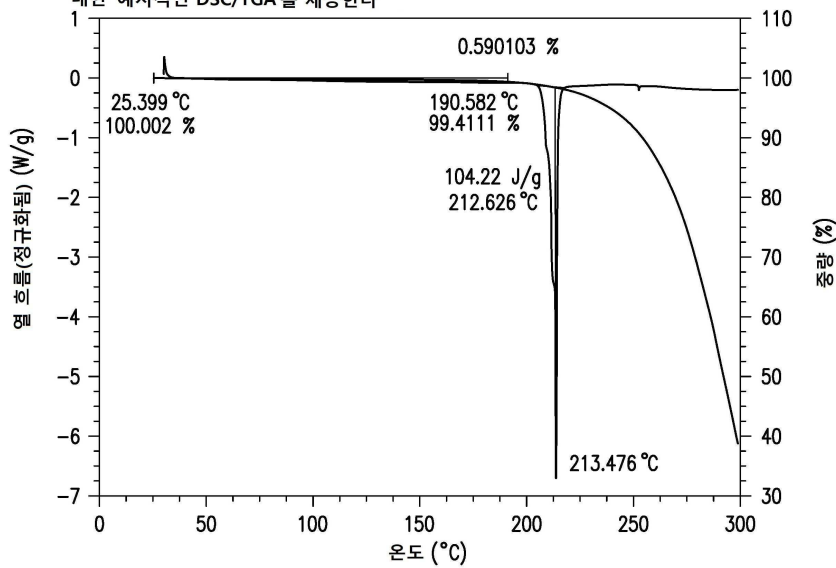
도면11

본 명세서에서 형태 F로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 1)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다.



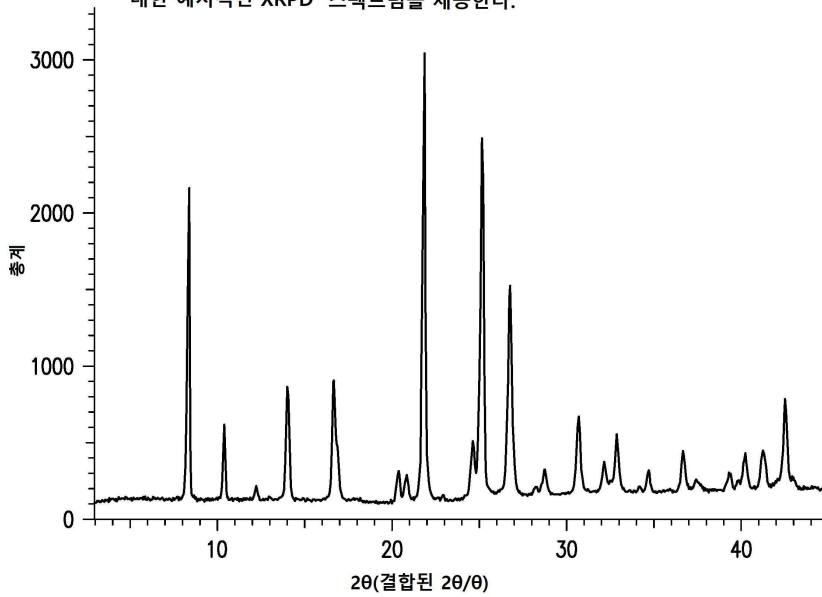
도면12

본 명세서에서 형태 F로 지칭된, 화학식 I의 화합물의 유리 형태(변형물 1)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다



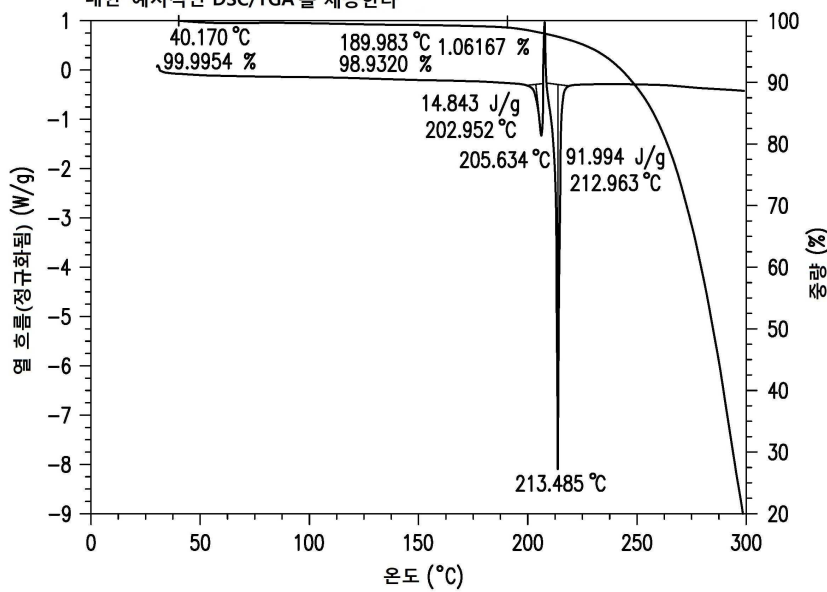
도면13

본 명세서에서 형태 G로 지칭된, 화학식 1의 화합물의 유리 형태(변형물 2)에 대한 예시적인 XRPD 스펙트럼을 제공한다.



도면14

본 명세서에서 형태 G로 지칭된, 화학식 1의 화합물의 유리 형태(변형물 2)에 대한 예시적인 DSC/TGA를 제공한다



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> NOVARTIS AG

<120> CRYSTALLINE FORMS OF 5-BROMO-2,6-DI(1H-PYRAZOL-1-YL)  
PYRIMIDIN-4-AMINE AND NEW SALTS

<130> PAT057643

<140><141><150> PCT/CN2017/086624

<151> 2017-05-31

<160> 63

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 1

Thr Tyr Trp Met His

1                    5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 2

Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys

1                    5                    10                    15

Asn

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 3

Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr

1                    5

<210> 4

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 4

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

1                    5

<210> 5

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 5

Tyr Pro Gly Thr Gly Gly

1                    5

<210> 6

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 6

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr

20                    25                    30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35                    40                    45

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe

50                    55                    60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr



Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe  
 50 55 60  
 Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr  
 65 70 75 80  
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr  
 100 105 110  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
 115 120 125  
 Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
 130 135 140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
 165 170 175  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
 180 185 190  
 Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn  
 195 200 205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro  
 210 215 220  
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val  
 245 250 255  
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe  
 260 265 270  
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro  
 275 280 285  
 Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr

290 295 300  
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

305 310 315 320  
 Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

325 330 335  
 Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln

340 345 350  
 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

355 360 365  
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

370 375 380  
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

385 390 395 400  
 Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

405 410 415  
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

420 425 430  
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly

435 440

<210> 9

<211> 1329

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 9

gaggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc cggcgagtc actgagaatt 60  
 agctgtaaag gttcaggcta caccttcaact acctactgga tgcactgggt cgccaggct 120  
 accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctacccg gcaccggcgg ctctaacttc 180  
 gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240  
 atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtaagc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360  
 aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct ttagccgga gactagcga atccaccgt 420  
 gccctcggt gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480  
 ggagccctga cctccggagt gcacacctic cccgtgtgc tgcagagctc gggctgtac 540  
 tcgtgtcgt cgggtgtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600  
 aacgtggacc acaagcttc caactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660  
 ccaccgtgcc cgccttgc cgcgccggag ttctcggcg gtcctcgggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780  
 gtggacgtgt cacaggaaga tccggagggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840  
 gtgcacaacg ccaaaacaa gccgaggag gagcagttca actccactta ccgctcgtg 900  
 tccgtctga cgggtctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtaca gtgcaaagtg 960  
 tccaacaagg gacttcctag ctcaatcga aagaccatct cgaaagcaa gggacagccc 1020  
 cgggaacccc aagtgtatc cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080  
 tcattgactt gccttctgaa gggcttctac ccacggata tcgccgtgga atgggagtc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc accctccgg tgctggactc agacggatcc 1200  
 ttcttctct actcgggt gaccgtgat aagacagat ggcaggagg aaatgtgttc 1260  
 agctgttctg tgatgatga agcctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtcctc 1320  
 tcctggga 1329

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu

1 5 10 15

Thr

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 11

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1                    5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 12

Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

1                    5

<

210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 13

Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe

1                    5                    10

<210> 14

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 14

Trp Ala Ser

1

<210> 15

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 15

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr

1                    5

<210> 16

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 16

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

35                    40                    45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65                    70                    75                    80

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85                    90                    95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100                    105                    110

Lys

<210> 17

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polynucleotide

<400> 17

```

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca      60
ctgagctgta aatctagta gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc      120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga      180
gaatcaggcg tgcctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact      240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgtc acctactact gtcagaacga ctatagctac      300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggct gagattaag      339
    
```

<210> 18

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
polypeptide

<400> 18

```

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1           5           10          15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
           20           25           30

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
    
```

100 105 110  
 Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp  
 115 120 125  
 Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn  
 130 135 140  
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu  
 145 150 155 160

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

<210> 19

<211

> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 19

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60  
 ctgagctgta aatctagica gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120  
 tggatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180  
 gaatcaggcg tgcctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttact 240  
 atcttagcc tgcagcccga ggatatcgtc acctactact gtcagaacga ctatagctac 300  
  
 ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtgc cgctcccagc 360  
 gtgttcatt tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420  
 ctgctgaaca acttctacc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgcctg 480  
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540  
 ctgagcagca ccctgacct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600

gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 20

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 20

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

                  20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

                  35                    40                    45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

                  50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65                    70                    75                    80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

                  85                    90                    95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

                  100                    105                    110

Lys

<210> 21

<211> 339

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 21

gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120  
 tggatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180  
 gaatcaggcg tgcctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240  
 atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300  
 ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 22

<211> 220

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 22

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1                    5                    10                    15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser

20                    25                    30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln

35                    40                    45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val

50                    55                    60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

65                    70                    75                    80

Ile Ser Ser Leu Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn

85                    90                    95

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

100                    105                    110

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

115                    120                    125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

130                    135                    140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

145                    150                    155                    160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp  
 165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr  
 180 185 190

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser  
 195 200 205

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215 220

<210> 23

<211> 660

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polynucleotide

<400

> 23

gagatcgtcc tgactcagtc acccgtacc ctgagcctga gccctggcga ggggctaca 60  
 ctgagctgta aatctagta gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120  
 tggatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180  
 gaatcaggcg tgcctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcaact 240  
 atctctagcc tggaaagcca ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300  
 ccctacact tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360  
 gtgttcattc tccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420

ctgctgaaca acttctacc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgcctg 480  
 cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540  
 ctgagcagca cctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600  
 gaggtgacc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 24

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 oligonucleotide

<400> 24	
acctactgga tgcac	15
<210> 25	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 25	
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agttaaagaa t	51
<210> 26	
<211> 24	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 26	
tggactaccg gcacaggcgc ctac	24
<210> 27	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 27	
ggctacacct tcactaccta c	21
<210> 28	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic oligonucleotide	
<400> 28	

taccccgca ccggcggc 18

<210> 29

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 29

aaatctagtc agtcactgct ggatagcggc aatcagaaga acttctgac c 51

<210> 30

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 30

tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 31

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 31

cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 32

<211> 39

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 32

agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 33

<211> 9

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 33

tgggcctct

9

<210> 34

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

oligonucleotide

<400> 34

gactatagct acccctac

18

<210> 35

<211> 440

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 35

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

1                    5                    10                    15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50                    55                    60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Phe

65                    70                    75                    80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys  
 85 90 95  
 Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser  
 100 105 110  
 Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser  
 115 120 125  
 Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp  
 130 135 140  
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr  
 165 170 175  
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys  
 180 185 190  
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp  
 195 200 205  
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala  
 210 215 220  
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro  
 225 230 235 240  
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val  
 245 250 255  
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val  
 260 265 270  
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln  
 275 280 285  
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln  
 290 295 300  
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly  
 305 310 315 320  
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

325 330 335  
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr

340 345 350  
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

355 360 365  
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

370 375 380  
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

385 390 395 400  
 Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe

405 410 415  
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

420 425 430  
 Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys

435 440

<210> 36

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr  
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

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





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

290 295 300

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

305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

<210> 38

<211> 218

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 38

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser

20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro  
 35 40 45  
 Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala  
 50 55 60  
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg  
 85 90 95  
 Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg  
 100 105 110  
 Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln  
 115 120 125  
 Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr  
 130 135 140  
 Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr  
 165 170 175  
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys  
 180 185 190  
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro  
 195 200 205  
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210 215

<210> 39

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 39

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala

1                    5                    10                    15  
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr  
                          20                    25                    30  
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met  
                          35                    40                    45  
  
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe  
                          50                    55                    60  
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr  
 65                    70                    75                    80  
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys  
                          85                    90                    95  
 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu  
                          100                    105                    110  
  
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu  
                          115                    120                    125  
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys  
                          130                    135                    140  
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser  
 145                    150                    155                    160  
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser  
                          165                    170                    175  
  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser  
                          180                    185                    190  
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn  
                          195                    200                    205  
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His  
                          210                    215                    220  
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val  
 225                    230                    235                    240  
  
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr  
                          245                    250                    255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu  
 260 265 270

Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys  
 275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser  
 290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys  
 305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile  
 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro  
 340 345 350

Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys  
 435 440 445

<210> 40

<211> 213

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 polypeptide

<400> 40

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly

1                    5                    10                    15  
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met  
                          20                    25                    30  
  
 His Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Trp Ile Tyr  
                          35                    40                    45  
 Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser  
                          50                    55                    60  
 Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu  
 65                    70                    75                    80  
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr  
                          85                    90                    95  
  
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro  
                          100                    105                    110  
 Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr  
                          115                    120                    125  
 Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys  
                          130                    135                    140  
 Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu  
 145                    150                    155                    160  
  
 Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser  
                          165                    170                    175  
 Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala  
                          180                    185                    190  
 Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe  
                          195                    200                    205  
  
 Asn Arg Gly Glu Cys  
                          210  
 <210> 41  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence  
 <220><223

> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 41

Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His

1                    5                    10

<210> 42

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 42

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Ser Tyr

20                    25                    30

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

35                    40                    45

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Lys Gly

50                    55                    60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

65                    70                    75                    80

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

85                    90                    95

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100                    105                    110

Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 43

<211> 110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 43

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln

1                    5                    10                    15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr

                  20                    25                    30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu

                  35                    40                    45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe

                  50                    55                    60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu

65                    70                    75                    80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser

                  85                    90                    95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

                  100                    105                    110

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 44

Ser Tyr Trp Met Tyr

1                    5

<210> 45

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 45

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

1                    5                    10                    15

Asn

<210> 46

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 46

Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr

1                    5                    10

<210> 47

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 47

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

1                    5

<210> 48

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 48

Asp Pro Asn Ser Gly Ser

1                    5

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 49

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1                    5                    10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 50

Trp Ala Ser Thr Arg His Thr

1                    5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 51

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1                    5

<210> 52

<211> 7

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
peptide

<400> 52

Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

1                    5

<210> 53

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 53

Trp Ala Ser

1

<210> 54

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 54

Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

1                    5

<210> 55

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1                    5                    10                    15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20                    25                    30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35                    40                    45

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

50                    55                    60



cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aaggactat 300  
 agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360  
 gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420  
 agcacagccg ccctgggctg cctggtaag gactacttcc ccgaaccggt gacggigtgc 480  
 tggaaactcag ggcacctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtctca 540  
 ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600

tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660  
 aaatatggtc ccccatgccc accgtgcca gcacctgagt tcttgggggg accatcagtc 720  
 ttctgttcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780  
 tgcgtggtgg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggtcc agttcaactg gtacgtggat 840  
 ggcgtggagg tgataatgc caagacaaag ccgctggagg agcagttcaa cagcacgtac 900  
 cgtgtggtca gcgtcctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960  
 tgcaaggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020

gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgcccccat cccaggagga gatgaccaag 1080  
 aaccaggtca gcctgacctg cctggtaaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140  
 tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgcctcccgt gctggactcc 1200  
 gacggctcct tcttctcta cagcaggcta accgtggaca agagcaggtg gcaggagggg 1260  
 aatgtcttct catgctcctg gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320  
 ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 58

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 58

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala

65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 59

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 59

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60  
 atcacttgca aggccagtc ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120  
 gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccacc ggcacactgg ggtcccctcg 180  
 aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240  
 gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300  
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 60

<211> 214

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile  
 35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly  
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala  
 65 70 75 80

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu  
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala  
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly  
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala  
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln  
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser  
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr  
 180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser  
 195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys  
 210

<210> 61

<211> 642

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polynucleotide

<400> 61

gccatccagt tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgca aggccagtc ggatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120

gggcagtctc cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtccccteg 180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacggtg gctgcacat ctgtcttcat ctcccgcca 360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggtg gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgctt gcgaagtcac ccatcagggc 600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

<210> 62

<211> 447

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu 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 Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln



Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu  
 355 360 365  
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn  
 370 375 380  
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser  
 385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg  
 405 410 415  
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu  
 420 425 430  
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys  
 435 440 445

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic  
 peptide

<400> 63

Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr  
 1 5 10