



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년07월20일
(11) 등록번호 10-1641345
(24) 등록일자 2016년07월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/395 (2006.01) A61K 31/7064 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7008660
(22) 출원일자(국제) 2008년10월08일
심사청구일자 2013년09월26일
- (85) 번역문제출일자 2010년04월20일
(65) 공개번호 10-2010-0087288
(43) 공개일자 2010년08월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/079224
(87) 국제공개번호 WO 2009/048967
국제공개일자 2009년04월16일
- (30) 우선권주장
60/979,594 2007년10월12일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
Blood Rev. 21(5): 233-243(2007. 9.)*
Bioconjug. Chem. 17(1): 114-124(2006. 1.~2.)*
Blood. 102(4): 1458-1465(2003. 8. 15.)
US20040018194 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
시애틀 지네틱스, 인크.
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이. 21823
- (72) 발명자
오프라조그루 예조겔린
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이.21823 시애틀 지네틱스, 인크.
시버스 에릭
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이.21823 시애틀 지네틱스, 인크.
거버 한스 피터
미국 98021 워싱턴주 보텔 30번 드라이브
에스.이.21823 시애틀 지네틱스, 인크.
- (74) 대리인
한라특허법인(유한)

전체 청구항 수 : 총 15 항

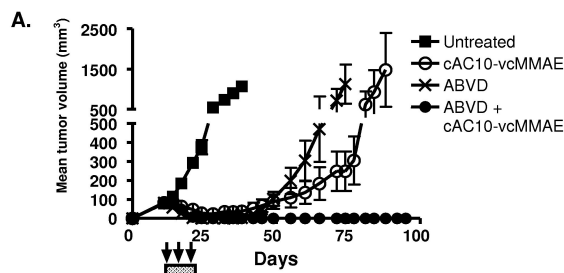
심사관 : 조경주

(54) 발명의 명칭 항체-약물 접합체를 이용한 병용 요법

(57) 요약

화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물 모두를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 호지킨 림프종의 치료를 위한 방법이 제공된다.

대표도 - 도1a



(30) 우선권주장

61/027,668 2008년02월11일 미국(US)

61/040,641 2008년03월28일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

항체-약물 접합체 화합물을 포함하는 호지킨 림프종 치료용 약학 조성물에 있어서,
 상기 항체-약물 접합체는 아우리스타틴 화합물에 접합되고 AC10의 6개 CDRs 모두를 포함하는 항-CD30 항체이고,
 상기 아우리스타틴 화합물은
 세포 내 조건 하에서 절단될 수 있는 링커를 통해 상기 항체에 접합되고, 이러한 링커의 절단은 세포 내 환경에서 상기 항체로부터 아우리스타틴 화합물을 분비하도록 하는 모노메틸 아우리스타틴 E(MMAE), 또는
 모노메틸 아우리스타틴 F(MMAF)이며,
 상기 호지킨 림프종 치료용 약학 조성물은
 (i)젬시타빈, 또는 (ii)독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진 을 사용하는 화학치료 요법과 함께 사용하는 호지킨 림프종 치료용 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학치료 요법은 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 사용하는 약학 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 치료 주기에 거쳐 전달되는 것으로, 치료 주기에 걸친 총 용량이 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg인 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 치료 주기는 3주 또는 4주인 약학 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 용량당 대상 체중의 0.2 mg/kg 내지 1.2 mg/kg의 용량 범위로 투여하는 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 화학치료 요법은 젬시타빈을 사용하는 약학 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 항체-약물 접합체 화합물은 치료 주기에 거쳐 전달되는 것으로, 치료 주기에 걸친 총 용량이 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 부가적인 항암제 없이 3주 또는 4주의 치료 주기 동안 화학치료 요법과 함께 사용되는 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 재발성 또는 불응성 호지킨 림프종을 치료하는 약학 조성물.

청구항 10

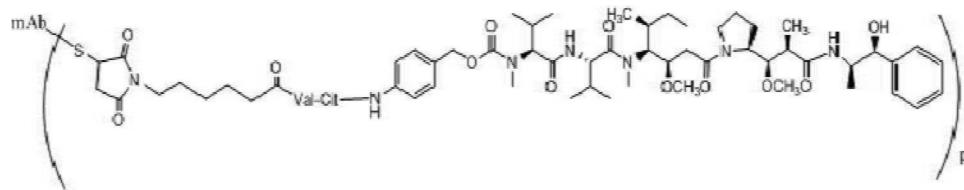
제9항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 2 이상의 치료 주기 동안 투여되는 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 아우리스타틴 화합물은 세포 내 조건 하에서 절단될 수 있는 링커를 통해 항-CD30 항체에 접합된 모노메틸 아우리스타틴 E로, 그러한 링커의 절단은 세포 내 환경에서 항체로부터 아우리스타틴 화합물을 분비하도록 하는 약학 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 다음의 구조식을 갖는 약학 조성물.



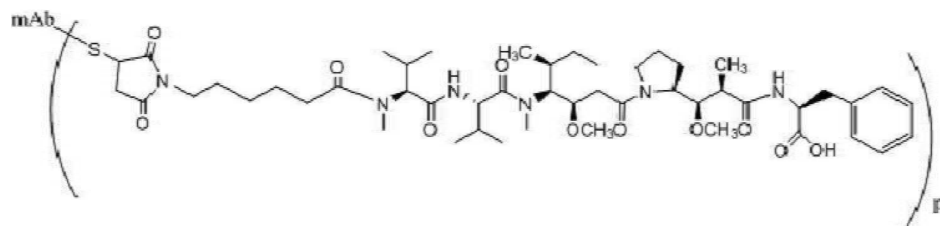
상기 구조식에서 mAb-s-는 항-CD30 항체를 나타내고, p는 1 내지 10 범위이다.

청구항 13

제10항에 있어서, 아우리스타틴화합물은 세포내 조건 하에서 절단 되지 않는 링커를 통해 항-CD30 항체에 접합되고 아우리스타틴 화합물이 항체 분해에 의해 분비되는 약학 조성물.

청구항 14

제10항에 있어서, 항체-약물 접합체 화합물은 다음의 구조식을 갖는 약학 조성물.



상기 구조식에서 mAb-s-는 항-CD30 항체를 나타내고, p는 1 내지 10 범위이다.

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 항-CD30 항체가 키메라 AC10 항체인 약학 조성물.

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은, 특히, 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물 모두를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 호지킨 림프종의 치료를 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 연속성
- [0003] 본 출원은 그의 명세서가 그 전체로 본 명세서에 참고로 포함되는, 2007년 12월 10일자로 출원된 미국 가특허 출원 60/979,594호; 2008년 11월 2일자로 출원된 미국 가특허 출원 제60/027,668호; 및 2008년 3월 28일자로 출원된 미국 가특허 출원 제61,040,641호의 이익을 주장한다.
- [0004] 배경기술
- [0005] 호지킨 림프종(HL)은 악성 호지킨-리이드-스테른베르그(Hodgkin-Reed-Sternberg, HRS) 세포의 존재에 의해 병리학적으로 정의되는 림프 조직의 종양이다. HRS 세포에 의해 발견되는 특징적인 표면 항원이 CD30이다. 미국 및 캐나다에서 대략 8,000개의 신규 HL 사례가 매년 진단되고 있다. 지난 반세기에 걸친 HL에 대해 병용된 화학요법 및 방사선요법의 사용에 있어서의 진보는 대략 70%의 지속적인 완화율을 나타내었다. 그러나, 이러한 다중-제제 요법은 환자에게 2차 악성종양, 심장 질환, 및 불임을 비롯한 상당한 이환율을 부여한다. 또한, HL을 나타내는 환자의 대략 30%는 초기 요법에 불응성이 되거나 재발될 것이다. 구제 화학치료 요법 및 자가 줄기세포 이식(ASCT)은 이러한 환자들에게 2차적인 선택이지만, 이들 모두는 상당한 이환율과 연관되어 있고 장기간의 질환 조절에 한계가 있다. ASCT 이후 재발하거나 구제 요법에 부적당한 환자는 매우 나쁜 예후를 갖는다. 현재, 이러한 환자들을 위한 잘 견디지고(well-tolerated), 효과적인 치료 선택이 부족한 실정이다.
- [0006] 단독으로 또는 기타 화학요법과 병용하여, 젬시타빈이 전- 및 후-ASCT 환경에서 평가되었다. 이식 천연 환경에서, 젬시타빈으로 치료된 재발성 또는 불응성 HL 환자는 39%의 반응율을 얻는다(Santoro 등, J Clin Oncol 2000 18(13):2615-9). 대부분의 환자가 이전의 자가 또는 동종 이식을 받았던 재발성/불응성 환경에서, 젬시타빈 반응율은 감소하고(22%) 요법의 혈액 독성은 1000 mg/m²으로의 용량 감소를 필요로 한다(Venkatesh 등, Clin lymphoma 2004 5(2):110-5). 젬시타빈, 비노렐빈 및 폐결화 리포솜 독소루비신(GVD)을 사용하는 병용 요법은 재발성/불응성 HL에 유망한 효과를 입증하였다. 70%의 전체 반응율이 전- 및 후-ASCT 환자의 병용 분석에서 관찰되었지만, 전-ASCT 집단에서의 점막염 및 후-ASCT 집단에서의 열성 호중성백혈구감소증의 독성을 제한하는 용량을 갖는다(Bartlett 등, CALGB 59804 Ann Onco, 2007 18(6):1071-9). 각각 이식 천연 및 후-ASCT인 환자의 단지 32% 및 26%만이 전체 용량에서 예정대로 모든 용량을 투여받을 수 있었다. 표준 화학요법에 반응하지 않거나 재발하는 환자를 위해, 유일하게 가능한 치유 요법은 줄기세포 이식과 병용하는 고-용량 화학요법이다. 이 치료는 또한 상당한 이환율 및 치사율과 연관되어 있고, 5-년 생존율이 50% 이하이다. 따라서, HL을 앓고 있는 환자들에게 충족되지 않은 의학적 요구가 계속되고 있다. 본 발명은 이 요구 및 기타 요구를 달성한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명은, 특히, 호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 2개의 상이한 종류의 항암 화합물, 항체-약물 접합체 화합물 및 화학요법제를 이용한 병용 요법이 HL을 앓고 있는 대상에 대한 치료적 이익을 향상시킬 수 있음을 발견하였다. 구체적으로, 본 발명은 젬시타빈 또는 ABVD 요법 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체를 이용한 병용 요법이 HL의 치료에 상승적인 치료 효과를 제공함을 발견하였다. 본 발명의 출원 이전에는, 화학요법제 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체가 HL의 치료에 상승적 효과를 갖는다고 기대할 수 없었다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명은 특히, 젠시타빈 또는 ABVD 요법 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체를 이용한 병용 요법이 HL의 치료에 상승적인 치료 효과를 제공한다는 발견을 근거로 한다.
- [0009] 일 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 젠시타빈 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젠시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0010] 다른 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 젠시타빈 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 필수적으로 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젠시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0011] 항체-약물 접합체 화합물은 전형적으로 치료 주기에 걸쳐서 전달된다. 치료 주기는 임의의 적합한 길이의 시간일 수 있다. 일 태양에서, 이는 3주 또는 4주이다.
- [0012] 대상에게서 호지킨 림프종의 치료를 위한 젠시타빈을 이용한 병용 요법으로 투여되는 약물의 제조에 있어서 항체-약물 접합체 화합물의 용도가 또한 본 발명에 의해 제공된다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젠시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0013] 일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진(ABVD)을 포함하는 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0014] 다른 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 필수적으로 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적인 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0015] 항체-약물 접합체 화합물은 전형적으로 치료 주기에 걸쳐 전달된다. 치료 주기는 임의의 적합한 길이의 시간일 수 있다. 일 태양에서, 이는 3주 또는 4주이다.
- [0016] 대상에게서 호지킨 림프종의 치료를 위해 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법을 이용한 병용 요법에 투여되는 약물의 제조에 있어서 항체-약물 접합체 화합물의 용도가 또한 본 발명에 의해 제공된다. 항체-약물 접합체 화합물 및 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적인 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.

발명의 효과

- [0017] 본 발명은 젠시타빈 또는 ABVD 요법 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체를 이용한 병용 요법이 HL의 치료에 상승적인 치료 효과를 제공한다는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0018] 도 1a: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 ABVD와 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(9-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 및/또는 ABVD: 아드리아마이신(1 mg/kg, q4dx3, i.v.), 블레오마이신(7.5 u/kg, q4dx3, i.p.), 빈블라스틴(0.015 mg/kg, q4dx3, i.p.), 및 다카

르바진(20 mg/kg, q3dx4, i.p.)을 투여하였다.

도 1b: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 ABVD와 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(9-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 및/또는 ABVD: 아드리아마이신(0.75 mg/kg, q4dx3, i.v.), 블레오마이신(6 u/kg, q4dx3, i.p.), 빈블라스틴(0.01 mg/kg, q4dx3, i.p.), 및 다카르바진(15 mg/kg, q3dx4, i.p.)을 투여하였다.

도 2a: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 잼시타빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(9-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 잼시타빈(120 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 또는 cAC10-vcMMAE과 잼시타빈의 병용 처리를 투여하였다.

도 2b: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 잼시타빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 잼시타빈(120 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 또는 cAC10-vcMMAE과 잼시타빈의 병용 처리를 투여하였다.

도 3a: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 GVD와 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(8-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, GVD 단독, 또는 cAC10-vcMMAE와 GVD의 병용 처리를 투여하였다. GVD의 처리 일정은 was 60 mg/kg q4dx3 ip의 잼시타빈, 2 mg/kg q5dx3 ip의 비노렐빈, 및 1.5 mg/kg q4dx3 iv의 독소루비신이였다.

도 3b: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 GVD와 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(8-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, GVD 단독, 또는 cAC10-vcMMAE와 GVD의 병용 처리를 투여하였다. GVD의 처리 일정은 60 mg/kg q4dx3 ip의 잼시타빈, 2 mg/kg q5dx3 ip의 비노렐빈, 및 1.5 mg/kg q4dx3 iv의 독소루비신이였다.

도 4a: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 비노렐빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 비노렐빈 단독(4 mg/kg q5dx3), 또는 cAC10-vcMMAE와 비노렐빈의 병용 처리를 투여하였다.

도 4b: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 비노렐빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 비노렐빈 단독(4 mg/kg q5dx3), 또는 cAC10-vcMMAE와 비노렐빈의 병용 처리를 투여하였다.

도 5a: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 독소루비신과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 독소루비신 단독(3 mg/kg q4dx3), 또는 cAC10-vcMMAE와 독소루비신과의 병용 처리를 투여하였다.

도 5b: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 독소루비신과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 독소루비신 단독(1.5 mg/kg q4dx3), 또는 cAC10-vcMMAE와 독소루비신과의 병용 처리를 투여하였다.

도 6: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 빈블라스틴과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(5-10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm³일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 빈블라스틴 단독(0/1 mg/kg

q4dx3), 또는 cAC10-vcMMAE와 빈블라스틴과의 병용 처리를 투여하였다.

도 7: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-vcMMAE 단독 또는 젬시타빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(6-8/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm^3 일 때 cAC10-vcMMAE(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 젬시타빈(120 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 또는 cAC10-vcMMAE와 젬시타빈과의 병용 처리를 투여하였다.

도 8: SCID 마우스에서 피하 L540cy HL 종양에 대한 cAC10-mcMMAF 단독 또는 젬시타빈과 병용의 항종양 활성. SCID 마우스의 오른쪽 옆구리에 L540cy HL 세포를 이식하였다. 마우스의 군들(10/군)은 비처리하거나 종양 크기가 평균하여 대략 100 mm^3 일 때 cAC10-mcMMAF(1 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 젬시타빈(120 mg/kg, q4dx3, ip) 단독, 또는 cAC10-mcMMAF와 젬시타빈과의 병용 처리를 투여하였다.

도 9: cAC10-vc MMAE를 위한 변경된 용량 일정. cAC10-vcMMAE의 총량은 3 mg/kg으로 일정하게 유지하였고 용량은 다양한 일정으로 분할하였다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019]

A. 일반적 서론

[0020]

본 발명은, 특히, 호지킨 림프종을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 2개의 상이한 종류의 항암 화합물, 항체-약물 접합체 화합물 및 화학요법제를 이용한 병용 요법이 HL을 앓고 있는 대상에 대한 치료적 이익을 향상시킬 수 있음을 발견하였다. 구체적으로, 본 발명은 젬시타빈 또는 ABVD 요법 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체를 이용한 병용 요법이 HL의 치료에 상승적인 치료 효과를 제공함을 발견하였다. 본 발명의 출현 이전에는, 화학요법제 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체가 HL의 치료에 상승적 효과를 갖는다고 기대할 수 없었다.

[0021]

명세서의 정확성을 위해, 그리고 제한으로서가 아닌, 발명의 상세한 설명은 하기와 같은 세부항목으로 나뉜다.

[0022]

B. 요약

[0023]

본 발명은 특히, 젬시타빈 또는 ABVD 요법 및 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체를 이용한 병용 요법이 HL의 치료에 상승적인 치료 효과를 제공한다는 발견을 근거로 한다.

[0024]

일 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법이 제공된다. 본 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 젬시타빈 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젬시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.

[0025]

다른 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 젬시타빈 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 필수적으로 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젬시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.

[0026]

항체-약물 접합체 화합물은 전형적으로 치료 주기에 걸쳐서 전달된다. 치료 주기는 임의의 적합한 길이의 시간일 수 있다. 일 태양에서, 이는 3주 또는 4주이다.

[0027]

대상에게서 호지킨 림프종의 치료를 위한 젬시타빈을 이용한 병용 요법으로 투여되는 약물의 제조에 있어서 항체-약물 접합체 화합물의 용도가 또한 본 발명에 의해 제공된다. 항체-약물 접합체 화합물 및 젬시타빈의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.

[0028]

일 실시형태에서, 본 발명의 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진(ABVD)을 포함하는 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.

- [0029] 다른 실시형태에서, 대상에게서 호지킨 림프종을 치료하는 방법은 이를 필요로 하는 대상에게 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물을 투여하는 것을 필수적으로 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물 및 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적인 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0030] 항체-약물 접합체 화합물은 전형적으로 치료 주기에 걸쳐 전달된다. 치료 주기는 임의의 적합한 길이의 시간일 수 있다. 일 태양에서, 이는 3주 또는 4주이다.
- [0031] 대상에게서 호지킨 림프종의 치료를 위해 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진을 포함하는 화학치료 요법을 이용한 병용 요법에 투여되는 약물의 제조에 있어서 항체-약물 접합체 화합물의 용도가 또한 본 발명에 의해 제공된다. 항체-약물 접합체 화합물 및 화학치료 요법의 투여는 환자에게 호지킨 림프종의 치료에 상승적인 효과를 제공한다. 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물에 접합된 항-CD30 항체이다.
- [0032] C. 정의 및 약어
- [0033] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 기술된 방법 및 조성물이 속하는 당해 분야의 숙련자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 하기 용어 및 문구는 달리 특정되지 않는 한 이들에게 지정된 의미를 갖는다.
- [0034] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "억제하다" 또는 "의 억제"는 측정가능한 양만큼의 감소 또는 완전히 방해하는 것을 의미한다.
- [0035] 본 명세서에 사용된 바와 같이 과도기적 문구 "필수적으로 포함하는"은 특정된 활성 제제 또는 시기 및 특정된 활성 제제의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않는 그러한 부가적인 활성 제제 및 시기에 대한 청구항의 범위를 제한한다.
- [0036] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "제제"는 예를 들어, 제약학적, 치료적 또는 약리학적 화합물을 포함하는, 요소, 화합물, 또는 분자 단위(molecular entity)를 의미한다. 제제는 천연 또는 합성 또는 이들의 조합일 수 있다. "치료적 항암제"는 단독 또는 다른 제제와 병용하여 암세포에 치료적(예를 들어, 유익한) 효과를 발휘하는 제제이다. 전형적으로, 본 명세서에 기술된 방법 및 조성물에 따라 유용한 치료적 항암제는 표적 세포에 세포독성 및/또는 세포증식억제 효과를 발휘하는 것들이다.
- [0037] 세포에 대한 제제의 효과와 관련하여 "세포독성 효과"는 세포의 사멸을 의미한다. "세포증식억제 효과"는 세포 증식의 억제를 의미한다.
- [0038] "세포독성 제제"는 세포에 대해 세포독성 또는 세포증식억제 효과를 가져, 세포 집단 내에서 각각 세포를 고갈 시키거나 세포의 성장을 억제하는 제제를 의미한다.
- [0039] CD30-발현 세포에 대한 항-CD30-항체-약물 접합체의 효과와 관련하여 용어 "고갈하다"는 CD30-발현 세포의 감소 또는 제거를 지칭한다.
- [0040] 용어 "특이적 결합" 및 "특이적으로 결합하다"는 항-CD30 항체가 매우 선택적인 방식으로, 그의 대응하는 표적, CD30과 반응하고 많은 다른 항원과는 반응하지 않는 것을 의미한다. 전형적으로, 항-CD30 항체는 적어도 약 1×10^{-7} M, 및 바람직하게는 10^{-8} M 내지 10^{-9} M, 10^{-10} M, 10^{-11} M, 또는 10^{-12} M의 친화성으로 결합한다.
- [0041] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "항체"는 (a) 특정 항원(예를 들어, CD30)에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 포함하는, 면역글로불린 폴리펩티드 및 면역글로불린 폴리펩티드의 면역학적으로 활성인 일부분, 즉, 면역글로불린 패밀리의 폴리펩티드, 또는 그의 절편, 또는 (b) 항원(예를 들어, CD30)에 면역특이적으로 결합하는 이러한 면역글로불린 폴리펩티드 또는 절편의 보존적으로 치환된 유도체를 지칭한다. 항체는, 예를 들어, 문헌[Harlow & Lane, Antibodies: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1988)]에 일반적으로 기술된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항체"는 이중 분자의 공유 부착에 의해, 예를 들어, 이중 폴리펩티드의 부착에 의해, 또는 항체 등과 일반적으로 관련되지 않은 글리코실화 또는 인산화에 의해 개질된 항체를 포함한다.
- [0042] 용어 "단일클론 항체"는, 그것이 생산된 방법이 아닌, 임의의 진행 또는 원핵 세포 클론, 또는 파아지 클론을

포함하는 단일 세포 클론으로부터 유래하는 항체를 지칭한다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "단일클론 항체"는 하이브리도마 기술을 통해 생산된 항체로 한정되지 않는다.

[0043] 2 이상의 핵산 또는 폴리펩티드 서열과 관련하여 용어 "동일한" 또는 "비율 동일성"은 동일하거나 최대 대응을 위해 비교되고 정렬될 때 동일한 염기 또는 아미노산 잔기의 특정된 비율을 갖는 2 이상의 서열 또는 하부서열을 지칭한다. 비율 동일성을 결정하기 위해, 서열은 최적의 비교 목적을 위해 정렬된다(예를 들어, 갭이 제2 아미노산 또는 핵산 서열과의 최적 정렬을 위해 제1 아미노산 또는 핵산 서열의 서열 내에 도입될 수 있다). 이어서 대응하는 아미노산 위치 또는 염기 위치에서 아미노산 잔기 또는 염기가 비교된다. 제1 서열 내 위치가 제2 서열 내 대응하는 위치에서와 동일한 아미노산 잔기 또는 염기로 점유된다면, 그렇다면 이 분자들은 그 위치에서 동일하다. 2개 서열 사이의 비율 동일성은 서열들에 의해 공유된 동일한 위치의 개수의 함수이다(즉, % 동일성 = 동일한 위치의 #/위치의 총 # (예를 들어, 중복 위치) x 100). 특정 실시형태에서, 2개 서열은 동일한 길이이다.

[0044] 2개 핵산 또는 폴리펩티드와 관련하여 용어 "실질적으로 동일한"은 적어도 70% 또는 적어도 75% 동일성; 더욱 전형적으로 적어도 80% 또는 적어도 85% 동일성; 및 더욱 더 전형적으로 적어도 90%, 적어도 95%, 또는 적어도 98% 동일성(개시된 방법의 하나를 사용하여 결정되는 바와 같음)을 갖는 2개 이상의 서열 또는 하부서열을 지칭한다.

[0045] 2개 이상의 폴리펩티드 서열과 관련하여 "유사성" 또는 "비율 유사성"은 아래에 개시된 방법의 하나를 이용해 측정되는 바와 같이, 최대 대응을 위해 비교되고 정렬될 때 동일하거나 보존적으로 치환되는 아미노산 잔기의 특정된 비율을 갖는 2개 이상의 서열 또는 하부서열을 지칭한다. 예시로서, 제1 서열에 포함된 개수와 동일한 개수의 아미노산과 비교될 때, 또는 당해 분야에 공지된 컴퓨터 유사성 프로그램에 의해 정렬된 폴리펩티드의 정렬과 비교할 때(하기 참조), 제2 아미노산 서열에 대해, 제1 아미노산 서열이 적어도 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 또는 심지어 95% 동일하거나 보존적으로 치환될 때, 제1 아미노산 서열은 제2 아미노산 서열과 유사한 것으로 간주될 수 있다.

[0046] 폴리펩티드 서열과 관련하여 용어 "실질적 유사성" 또는 "실질적 유사성"은 폴리펩티드 영역이 참조 서열에 대해 적어도 70%, 전형적으로 적어도 80%, 더욱 전형적으로 적어도 85%, 및 더욱 더 전형적으로 적어도 90% 또는 적어도 95% 서열 유사성을 갖는 서열을 갖는 것을 나타낸다. 예를 들어, 폴리펩티드는 예를 들어, 2개 펩티드가 하나 이상의 보존적 치환에 의해 구분되는 경우 제2 폴리펩티드에 실질적으로 유사하다.

[0047] 2개 서열 사이의 비율 동일성 또는 비율 유사성의 결정은 수학적 알고리즘을 이용해 달성될 수 있다. 2개 서열의 비교를 위해 사용되는 수학적 알고리즘의 바람직한, 비-제한적인 예시는 문헌[Karlin 및 Altschul, 1993, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877]에서와 같이 변경된, 문헌[Karlin 및 Altschul, 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 문헌[Altschul, 등, 1990, J. Mol. Biol. 215:403-410]의 NBLAST 및 XBLAST 프로그램 내로 도입된다. BLAST 염기 조사는 관심 단백질을 암호화하는 핵산에 동종인 염기 서열을 얻기 위해 NBLAST 프로그램, 점수 = 100, 단어길이 = 12를 이용해 수행될 수 있다. BLAST 단백질 조사는 관심 단백질에 동종인 아미노산 서열을 얻기 위해 XBLAST 프로그램, 점수 = 50, 단어길이 = 3를 이용해 수행될 수 있다. 비교 목적을 위한 갭트(gapped) 정렬을 얻기 위해, 갭트 BLAST가 문헌[Altschul 등, 1997, Nucleic Acids Res. 25:3389-3402]에 개시된 바와 같이 사용될 수 있다. 대안적으로, PSI-Blast는 분자들(Id.) 사이의 긴밀하지 못한 관계를 검출하는 반복된 조사를 수행하는데 사용될 수 있다. BLAST, 갭트 BLAST, 및 PSI-Blast 프로그램을 이용할 때, 각 프로그램의 디폴트 매개변수(예를 들어, XBLAST 및 NBLAST)가 사용될 수 있다(예를 들어, 인터넷 웹 사이트 주소: www.ncbi.nlm.nih.gov. 참고). 서열의 비교에 사용되는 수학적 알고리즘의 다른 바람직한, 비-제한적인 예시는 문헌[Myers 및 Miller, CABIOS(1989)]의 알고리즘이다. 이러한 알고리즘은 GC8 서열 정렬 소프트웨어 패키지의 일부인 ALIGN 프로그램(버전 2.0) 내로 도입된다. 아미노산 서열을 비교하기 위해 ALIGN 프로그램을 이용할 때, PAM 120 중량 잔기 테이블, 12의 갭 길이 벌점, 및 4의 갭 벌점이 사용될 수 있다. 서열 분석을 위한 부가적인 알고리즘이 당해 분야에 공지되어 있고 문헌[Torellis 및 Robotti, 1994, Comput. Appl. Biosci. 10:3-5]에 기술된 바와 같은 ADVANCE 및 ADAM; 및 문헌[Pearson 및 Lipman, 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444-8]에 기술된 FASTA를 포함한다. FASTA 내에서, ktup는 조사의 민감도 및 속도를 설정하는 제어 옵션이다. 만약 ktup = 2라면, 비교되는 2개 서열 내 유사한 영역이 정렬된 잔기의 쌍을 조사함으로써 비교된다; 만약 ktup = 1이라면, 단일 정렬된 아미노산이 조사되고, ktup는 단백질 서열에 대해 2 또는 1로, DNA 서열에 대해 1 내지 6으로 설정될 수 있다. 만약 ktup가 특정되지 않았다면 디폴트는 단백질에 대해 2이고 DNA에 대해 6이다. FASTA 매개변수의 더욱 상세한 설명을 위해, 예를 들어, 그의 내용이 참고로 본 명세서에 포함되는, bioweb.pasteur.fr/doc8/man/man/fasta.1.html#sect2를 참고

하시오.

- [0048] 대안적으로, 단백질 서열 정렬은 문헌[Higgins 등, 1996, 방법 Enzymol. 266:383-402]에 기술된 바와 같은, CLUSTAL W 알고리즘을 이용해 수행될 수 있다.
- [0049] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환의 임상적 또는 진단적 증상의 감소 또는 제거에 의해 입증되는 바와 같은, HL의 진행을 지연시키고, 정지시키거나 역전시키는 것을 지칭한다. 치료는 예를 들어, 증상의 중증도, 증상의 개수, 또는 재발 빈도의 감소, 예를 들어, 종양 성장의 억제, 종양 성장의 정지, 또는 이미 존재하는 종양의 퇴행을 포함할 수 있다.
- [0050] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "항암제"는 대상에게서 암의 진행을 지연시키고, 정지시키거나 역전시키는 임의의 제제를 지칭한다. 예를 들어, 항암제는 종양 성장을 억제하고, 종양 성장을 정지시키고/시키거나 이미 존재하는 종양의 퇴행을 유발하는 제제이다. 예를 들어 염증, 체중 감소, 및 전신 권태를 포함하는 암과 관련된 증상을 치료하기 위해 암이 있는 대상에게 투여되는 항-염증성 제제 또는 기타 제제는 항암제로 간주되지 않는다.
- [0051] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "약학적으로 허용가능한"은 건실한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알러지 반응, 또는 합당한 유익/유해 비율에 적합한 기타 문제점 또는 합병증 없이 인류 또는 동물의 조직에 접촉하기에 적합한 그러한 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭한다. 용어 "약학적으로 호환가능한 성분"은 항체-약물 접합체 화합물과 함께 투여되는 약학적으로 허용가능한 희석제, 항원보강제, 부형제, 또는 비히클을 지칭한다.
- [0052] 본 명세서에 사용된 바와 같이 병용 요법과 관련하여 용어 "치료적으로 효과적인 양"은 병용 효과가 요구되는 생물학적 또는 의학적 반응을 촉발하도록, 즉, 발생을 억제하거나 호지킨 림프종의 하나 이상의 임상적 또는 진단적 증상을 완화하도록 함께 취해지는 제제의 병용의 양을 의미한다. 예를 들어, 본 명세서에 사용된 바와 같이 병용 요법과 관련하여 "치료적으로 효과적인 양"은 치료 주기 동안에 동일하거나 상이한 일자에, 연속적으로 또는 동시에, 함께 투여될 때, 치료적으로 효과적이고 상승적인 병용 효과를 갖는 항체-약물 접합체 화합물의 양 및 화학요법 약물(들)의 양일 것이다. 또한, 상기에 예시된 바와 같이, 치료적으로 효과적인 양을 이용한 병용 요법의 경우에, 항체-약물 접합체 화합물의 양 및/또는 화학요법 약물(들)의 양은 개별적으로 치료적으로 효과적이거나 효과적이지 않을 수 있음이 당해 분야의 숙련자에 의해 이해될 것이다.
- [0053] 약어 "MMAE"는 모노메틸 아우리스타틴 E를 지칭한다.
- [0054] 약어 "MMAF"는 도발린-발린-돌라이아이스류우신-돌라프로인-페닐알라닌(dovaline-valine-dolaisoleucine-dolaproine-phenylalanine)을 지칭한다.
- [0055] 약어 "fk" 및 "phe-lys"는 다이펩티드 페닐알라닌-라이신을 지칭한다.
- [0056] 약어 "vc" 및 "val-cit"는 다이펩티드 발린-시트룰린을 지칭한다.
- [0057] 용어 "화합물"은 화학적 화합물 그 자체뿐만 아니라, 명백하게 언급되는지 여부에 상관없이, 그리고 문맥이 하기가 배제되는 것을 명확히 하지 않는 한: 이러한 형태가 혼합물의 일부분이거나 단독일 수 있는 다형성 형태를 포함하는, 화합물의 무정형 및 결정성 형태; 전형적으로 본 명세서에 제공되는 구조 내에 나타나는 형태인, 화합물의 유리산 및 유리 염기 형태; 광학 이성체, 및 호변 이성체를 지칭하는, 화합물의 이성체로, 광학 이성체는 거울상체 및 부분입체이성체, 키랄 이성체 및 비-키랄 이성체를 포함하고, 광학 이성체는 라세믹 및 비-라세믹 혼합물을 포함하는 광학 이성체뿐만 아니라 분리된 광학 이성체를 포함함; 이성체는 분리된 형태이거나 하나 이상의 다른 이성체와의 혼합물일 수 있음; 중수소- 및 트리튬-함유 화합물, 및 치료적으로- 및 진단적으로-효과적인 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 동위원소를 포함하는 화합물을 포함하는 화합물의 동위원소; 이량체, 삼량체 형태 등을 포함하는, 화합물의 다중결합 형태; 산 부가염 및 염기 부가염을 포함하고, 바람직하게는 약학적으로 허용가능한 염, 유기 반대이온 및 약물 반대이온을 갖는 염을 포함하고, 양성이온 형태를 포함하는, 화합물의 염으로, 만약 화합물이 둘 이상의 반대이온과 관련된다면, 둘 이상의 반대이온은 동일하거나 다를 수 있음; 및 반응매화물, 단용매화물, 이용매화물 등을 포함하고, 유기 용매화물 및 약물 용매화물을 포함하고, 상기 약물 용매화물이 수화물을 포함하는, 화합물의 용매화물; 만약 화합물이 둘 이상의 용매 분자와 관련된다면, 둘 이상의 용매 분자는 동일하거나 다를 수 있음을 지칭하고 포함한다. 일부 사례에서, 본 발명의 화합물에 대해 본 명세서에서 이루어진 참조는 상기 형태들, 예를 들어, 염 및/또는 용매화물의 하나에 대한 명백한 참조를 포함할 것이지만, 이 참조는 단지 강조를 위한 것이고, 상기에 정의된 바와 같은 상기 형태들의 다른 것들을 배

제하는 것으로 해석되지 않는다.

[0058] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 염"은 모 화합물이 그의 산 또는 염기 염을 제조함에 의해 개질되는 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예시에는 아민과 같은 염기성 잔기의 광물 또는 유기산 염; 카르복실산과 같은 산성 염의 알칼리 또는 유기 염; 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 약학적으로 허용가능한 염에는 비독성 약물산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4차 암모늄이 포함된다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염에는 염산, 브롬화 수소산, 황산, 설파산, 인산, 질산과 같은 약물산으로부터 유래하는 것들; 및 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 스테아르산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모인산(pamoic), 말레산, 하이드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 에탄다이설폰산, 옥살산, 이세티온산, 등과 같은 유기산으로부터 제조된 염이 포함된다. 이들 생리학적으로 허용가능한 염은 당해 분야의 공지된 방법에 의해, 예를 들어, 유리 아민 염기를 과량의 산과 함께 수성 알코올 내에 용해시키거나, 유리 카르복실산을 수산화물과 같은 알칼리 금속 염기로, 또는 아민으로 중화 시킴으로써 제조될 수 있다.

[0059] 달리 지시되지 않는 한, 용어 "알킬"은 약 1개 내지 약 20개 탄소 원자(및 그 안에 탄소 원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 탄화수소를 지칭하고, 약 1개 내지 약 8개 탄소 원자가 바람직하다. 알킬 기의 예시는 메틸, 에틸, w-프로필, 아이소-프로필, w-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸, w-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, w-헥실, w-헵틸, w-옥틸, n-노닐, w-데실, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-다이메틸-2-부틸, 및 3,3-다이메틸-2-부틸이다.

[0060] 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 알킬 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, -할로젠, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₂-C₈ 알케닐), -O-(C₂-C₈ 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -SR', -SO₃R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, =O, -N₃, -NH₂, -NH(R'), -N(R')₂ 및 -CN을 포함하는, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1개 내지 3개 기(및 할로젠으로부터 선택되는 임의의 부가적인 치환체)로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'은 -H, -C₁-C₈ 알킬, -C₂-C₈ 알케닐, -C₂-C₈ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 상기 -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₂-C₈ 알케닐), -O-(C₂-C₈ 알키닐), -아릴, -C₁-C₈ 알킬, -C₂-C₈ 알케닐, 및 -C₂-C₈ 알키닐 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, -C₁-C₈ 알킬, -C₂-C₈ 알케닐, -C₂-C₈ 알키닐, -할로젠, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₂-C₈ 알케닐), -O-(C₂-C₈ 알키닐), -아릴, -C(O)R", -OC(O)R", -C(O)OR", -C(O)NH₂, -C(O)NHR", -C(O)N(R")₂, -NHC(O)R", -SR", -SO₃R", -S(O)₂R", -S(O)R", -OH, -N₃, -NH₂, -NH(R"), -N(R")₂ 및 -CN을 포함하는 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R"은 독립적으로 -H, -C₁-C₈ 알킬, -C₂-C₈ 알케닐, -C₂-C₈ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택된다.

[0061] 달리 지시되지 않는 한, 용어 "알케닐" 및 "알키닐"은 약 2개 내지 약 20개 탄소 원자(및 그 안에 탄소 원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)를 갖는 직쇄 또는 분지된 탄소 사슬을 지칭하고, 약 2개 내지 약 8개 탄소 원자가 바람직하다. 알케닐 사슬은 그의 사슬 내에 적어도 하나의 이중 결합을 갖고 알키닐 사슬은 사슬 내에 적어도 하나의 삼중 결합을 갖는다. 알케닐 기의 예시에는 에틸렌 또는 비닐, 알릴, -1-부테닐, -2-부테닐, -아이소부틸레닐, -1-펜테닐, -2-펜테닐, -3-메틸-1-부테닐, -2-메틸-2-부테닐, 및 -2,3-다이메틸-2-부테닐이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 알키닐 기의 예시에는 아세틸렌성, 프로파르길, 아세틸레닐, 프로피닐, -1-부티닐, -2-부티닐, -1-펜티닐, -2-펜티닐, 및 3-메틸-1 부티닐이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0062] 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 알케닐 및 알키닐 기는 이들로 한정되는 것은 아니지만, -할로젠, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₂-C₈ 알케닐), -O-(C₂-C₈ 알키닐), -아릴, -C(O)R', -OC(O)R', -C(O)OR', -C(O)NH₂, -C(O)NHR', -C(O)N(R')₂, -NHC(O)R', -SR', -SO₃R', -S(O)₂R', -S(O)R', -OH, =O, -N₃, -NH₂, -NH(R')¹, -N(R')₂ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1개 내지 3개 기(및 할로젠으로부터 선택되는 임의의 부가적인 치환체)로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 -H, -C₁-C₈ 알킬, -C₂-C₈ 알케닐, -C₂-C₈ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택되고 상기 -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₂-C₈ 알케닐), -O-(C₂-C₈

알킬닐), -아릴, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R$ ", $-OC(O)R$ ", $-C(O)OR$ ", $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$ ", $-C(O)N(R)_2$, $-NHC(O)R$ ", $-SR$ ", $-SO_3R$ ", $-S(O)_2R$ ", $-S(O)R$ ", $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R)$ ", $-N(R)_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 치환체로 임의로 추가로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R"은 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택된다.

[0063]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "알킬렌"은 약 1개 내지 약 20개 탄소 원자(및 그 안에 탄소 원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)를 갖는 포화된 직쇄 또는 분지된 사슬 탄화수소 라디칼을 지칭하고, 약 1개 내지 약 8개 탄소 원자가 바람직하고 모 알칸의 동일하거나 다른 2개 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 2개의 1가 라디칼 중심을 갖는다. 전형적인 알킬렌에는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데칼렌, 1,4-사이클로헥실렌, 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 알킬렌 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $=O$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1개 내지 3개 기(및 할로젠으로부터 선택되는 임의의 부가적인 치환체)로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택되고 상기 $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, 및 C_2-C_8 알키닐 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R$ ", $-OC(O)R$ ", $-C(O)OR$ ", $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$ ", $-C(O)N(R)_2$, $-NHC(O)R$ ", $-SR$ ", $-SO_3R$ ", $-S(O)_2R$ ", $-S(O)R$ ", $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R)$ ", $-N(R)_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R"은 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택된다.

[0064]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "알케닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 임의로 치환된 알킬렌 기를 지칭한다. 예시적인 알케닐렌 기에는, 예를 들어, 에테닐렌($-CH=CH-$) 및 프로페닐렌($-CH=CHCH_2-$)이 포함된다.

[0065]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "알키닐렌"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 임의의 치환된 알킬렌을 지칭한다. 예시적인 알키닐렌 기에는 예를 들어, 아세틸렌($-C\equiv C-$), 프로파르길($-CH_2C\equiv C-$), 및 4-펜티닐($-CH_2CH_2CH_2C\equiv CH-$)이 포함된다.

[0066]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "아릴"은 모 방향족 고리 시스템의 단일 탄소 원자로부터 1개 수소 원자의 제거에 의해 유도되는 6개 내지 20개 탄소 원자(및 그 안에 탄소 원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)의 1가 방향족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 일부 아릴 기는 "Ar"로서 예시적인 구조 내에 표시된다. 전형적 아릴 기에는 벤젠으로부터 유래하는 라디칼, 치환된 벤젠, 페닐, 나프탈렌, 안트라센, 바이페닐, 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

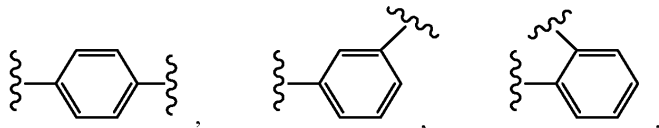
[0067]

단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 아릴 기는 이들로 한정되는 것은 아니지만, -할로젠, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의, 바람직하게는 1개 내지 5개, 또는 심지어 1개 내지 2개 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'은 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택되고 상기 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), 및 아릴 기는 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R$ ", $-OC(O)R$ ", $-C(O)OR$ ", $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR$ ", $-C(O)N(R)_2$, $-NHC(O)R$ ", $-SR$ ", $-SO_3R$ ", $-S(O)_2R$ ", $-S(O)R$ ", $-OH$,

$-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R''은 독립적으로 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 선택된다.

[0068]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "아릴렌"은 이가(즉, 모 방향족 고리 시스템의 동일하거나 다른 2개 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유도됨)이고 예시적인 아릴 기로서 페닐을 갖는 하기 구조 내에 나타나는 바와 같이 오르토, 메타, 또는 파라 형상일 수 있는 임의의 치환된 아릴 기를 지칭한다:



[0069]

[0070]

전형적 $-(C_1-C_8 \text{ 알킬렌})\text{아릴}$, $-(C_2-C_8 \text{ 알케닐렌})\text{아릴}$, 및 $-(C_2-C_8 \text{ 알키닐렌})\text{아릴}$ 기에는 벤질, 2-페닐에탄-1-일, 2-페닐에탄-1-일, 나프틸메틸, 2-나프틸에탄-1-일, 2-나프틸에탄-1-일, 나프토펜질, 2-나프토펜에탄-1-일 등이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0071]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클"은 3개 내지 14개 고리 원자(또한 고리 부로도 언급됨)를 갖는 단환, 이환, 또는 다환 고리 시스템을 지칭하는데, 여기서 적어도 하나의 고리 내 적어도 하나의 고리 원자는 N, O, P, 또는 S로부터 선택되는 헤테로원자(및 그 안에 탄소 원자 및 헤테로원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)이다. 헤테로사이클은 N, O, P, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1개 내지 4개 헤테로원자 고리를 가질 수 있다. 헤테로사이클 내 하나 이상의 N, C, 또는 S 원자는 산화될 수 있다. 단환 헤테로사이클은 바람직하게는 3개 내지 7개 고리 부(예를 들어, N, O, P, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 2개 내지 6개 탄소 원자 및 1개 내지 3개 헤테로원자)를 갖고, 이환 헤테로사이클은 바람직하게는 5개 내지 10개 고리 부(예를 들어, N, O, P, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 4개 내지 9개 탄소 원자 및 1개 내지 3개 헤테로원자)를 갖는다. 헤테로원자를 포함하는 고리는 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 달리 지시되지 않는 한, 헤테로사이클은 안정한 구조를 초래하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 부속(pendant) 기에 부착된다.

[0072]

헤테로사이클은 문헌[Paquette, "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry"(W.A. Benjamin, New York, 1968), in particular, Chapters 1, 3, 4, 6, 7, and 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs"(John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular, Volumes 13, 14, 16, 19, and 28; 및 J. Am. Chem. Soc. 82:5566(1960)]에 기술된다.

[0073]

달리 지시되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클로"는 이가(즉, 모 헤테로사이클릭 고리 시스템의 동일하거나 다른 2개 탄소 원자로부터 2개 수소 원자의 제거에 의해 유도됨)인 상기에 정의된 바와 같은 임의로 치환된 헤테로사이클 기를 지칭한다.

[0074]

"헤테로사이클" 기의 예시에는 한 예로서 한정이 아닌 피리딘, 다이하이드로피리딘, 테트라하이드로피리딘(피페리딘), 티아졸릴, 피리미디닐, 퓨라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 벤조퓨라닐, 티아나프탈레닐, 인돌릴, 인돌레닐, 퀴놀리닐, 아이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 피페리디닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 2-피롤리도닐, 피롤리닐, 테트라하이드로퓨라닐, 비스-테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로피라닐, 비스-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로아이소퀴놀리닐, 데카하이드로퀴놀리닐, 옥타하이드로아이소퀴놀리닐, 아조시닐, 트리아지닐, 6H-1,2,5-티아다이하지닐, 2H,6H-1,5,2-다이티아지닐, 티에닐, 티안트레닐, 피라닐, 아이소벤조퓨라닐, 크로메닐, 크산테닐, 페노크산티닐, 2H-피롤릴, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 아이소인돌릴, 3H-인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 4H-퀴놀리지닐, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프테리디닐, 4H-카르바졸릴, 카르바졸릴, β -카르볼리닐, 페날트리디닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 퓨라자닐, 펜옥사지닐, 아이소크로마닐, 크로마닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피페라지닐, 인돌리닐, 아이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 옥사졸리디닐, 벤조트리아졸릴, 벤즈아이속사졸릴, 옥스인돌릴, 벤조크사졸리닐, 및 이사티노일이 포함된다. 바람직한 "헤테로사이클" 기에는 벤조퓨라닐, 벤조티오펜, 인돌릴, 벤조피라졸릴, 코우마리닐, 아이소퀴놀리닐, 피롤릴, 티오펜, 퓨라닐, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 피리디닐, 피리도닐, 피라지닐, 피리다지닐, 아이소티아졸릴, 아이속사졸릴 및 테트라졸릴이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0075]

단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 헤테로사이클 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$

알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1개 내지 2개 기로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R' 은 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고 상기 $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 및 아릴 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 은 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 아릴로부터 선택된다.

[0076] 일 예로서 한정이 아닌, 탄소-결합된 헤테로사이클은 하기 위치에 결합될 수 있다: 피리딘의 위치 2, 3, 4, 5, 또는 6; 피리다진의 위치 3, 4, 5, 또는 6; 피리미딘의 위치 2, 4, 5, 또는 6; 피라진의 위치 2, 3, 5, 또는 6; 퓨란, 테트라하이드로퓨란, 티오푸란, 티오펜, 피롤 또는 테트라하이드로피롤의 위치 2, 3, 4, 또는 5; 옥사졸, 이미다졸 또는 티아졸의 위치 2, 4, 또는 5; 아이소옥사졸, 피라졸, 또는 아이소티아졸의 위치 3, 4, 또는 5; 아지리딘의 위치 2 또는 3; 아제티딘의 위치 2, 3, 또는 4; 퀴놀린의 위치 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8; 또는 아이소퀴놀린의 위치 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8. 더욱 더 전형적으로, 탄소 결합된 헤테로사이클에는 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 5-피리딜, 6-피리딜, 3-피리다지닐, 4-피리다지닐, 5-피리다지닐, 6-피리다지닐, 2-피리미디닐, 4-피리미디닐, 5-피리미디닐, 6-피리미디닐, 2-피라지닐, 3-피라지닐, 5-피라지닐, 6-피라지닐, 2-티아졸릴, 4-티아졸릴, 또는 5-티아졸릴이 포함된다.

[0077] 일 예로서 한정이 아닌, 질소 결합된 헤테로사이클은 아지리딘, 아제티딘, 피롤, 피롤리딘, 2-피롤린, 3-피롤린, 이미다졸, 이미다졸리딘, 2-이미다졸린, 3-이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 2-피라졸린, 3-피라졸린, 피페리딘, 피페라진, 인돌, 인돌린, 또는 1H-인다졸의 위치 1; 아이소인돌, 또는 아이소인돌린의 위치 2; 모르폴린의 위치 4; 및 카르바졸, 또는 β -카르볼린의 위치 9에 결합될 수 있다. 더욱 더 전형적으로, 질소 결합된 헤테로사이클에는 1-아지리딜, 1-아제테딜, 1-피롤릴, 1-이미다졸릴, 1-피라졸릴, 및 1-피페리디닐이 포함된다.

[0078] 달리 지시되지 않는 한, 용어 "카르보사이클"은 3개 내지 14개 고리 원자(및 그 안에 탄소 원자의 범위 및 특정 개수의 모든 조합 및 하부조합)를 갖고 모든 고리 원자가 탄소 원자인 포화 또는 불포화된 비-방향족 단환, 이환, 또는 다환 고리 시스템을 지칭한다. 단환 카르보사이클은 바람직하게는 3개 내지 6개 고리 원자, 더욱 더 바람직하게는 5개 또는 6개 고리 원자를 갖는다. 이환 카르보사이클은 바람직하게는 예를 들어, 바이사이클로 [4,5], [5,5], [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되는, 7개 내지 12개 고리 원자, 또는 바이사이클로 [5,6] 또는 [6,6] 시스템으로 배열되는 9개 또는 10개 고리 원자를 갖는다. 용어 "카르보사이클"에는 예를 들어, 아릴 고리에 융합된 단환 카르보사이클 고리(예를 들어, 벤젠 고리에 융합된 단환 카르보사이클 고리)가 포함된다. 카르보사이클은 바람직하게는 3개 내지 8개 탄소 고리 원자를 갖는다.

[0079] 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 카르보사이클 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, -할로젠, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $=O$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN을 포함하는, 예를 들어, 하나 이상의 기, 바람직하게는 1개 또는 2개 기(및 할로젠으로부터 선택되는 임의의 부가적인 치환체)로 임의로 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R' 은 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고 상기 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, 및 아릴 기는, 이들로 한정되는 것은 아니지만, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8 \text{ 알킬})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알케닐})$, $-O-(C_2-C_8 \text{ 알키닐})$, -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN을 포함하는, 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 은 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택된다.

- [0080] 단환 카르보사이클릭 치환체의 예시에는 -사이클로프로필, -사이클로부틸, -사이클로펜틸, -1-사이클로펜트-1-에닐, -1-사이클로펜트-2-에닐, -1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, -1-사이클로헥스-1-에닐, -1-사이클로헥스-2-에닐, -1-사이클로헥스-3-에닐, -사이클로헥틸, -사이클로옥틸, -1,3-사이클로헥사디에닐, -1,4-사이클로헥사디에닐, -1,3-사이클로헥타디에닐, -1,3,5-사이클로헥타트리에닐, 및 사이클로옥타디에닐이 포함된다.
- [0081] 단독으로 사용되든지 다른 기의 일부분으로 사용되든지 상관없이, "카르보사이클로"는 이가(즉, 모 카르보사이클릭 고리 시스템의 동일하거나 다른 2개 탄소 원자의 제거에 의해 유도됨)인 상기에서 정의된 바와 같은 임의로 치환된 카르보사이클 기를 지칭한다.
- [0082] 임의의 변수가 임의의 구성요소 또는 임의의 방식에서 1회 이상 야기될 때, 각 발생에서 그의 정의는 그 밖의 모든 것들에서 그의 정의와 독립적이다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 초래하는 경우에만 가능하다.
- [0083] 문맥에 의해 달리 지시되지 않는 한, 하이픈(-)은 부속 분자에의 부착 지점을 나타낸다. 따라서, 용어 "-(C₁-C₈ 알킬렌)아틸" 또는 "-C₁-C₈ 알킬렌(아틸)"은 본 명세서에 정의된 바와 같은 C₁-C₈ 알킬렌 라디칼을 지칭하는데, 알킬렌 라디칼은 알킬렌 라디칼의 임의의 탄소 원자에서 부속 분자에 부착되고 알킬렌 라디칼의 탄소 원자에 결합된 수소 원자의 하나는 본 명세서에 정의된 바와 같은 아틸 라디칼로 대체된다.
- [0084] 특정 기가 "치환될" 때, 이 기는 치환체의 목록으로부터 독립적으로 선택되는, 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1개 내지 5개 치환체, 더욱 바람직하게는 1개 내지 3개 치환체, 가장 바람직하게는 1개 내지 2개 치환체를 가질 수 있다. 그러나, 이 기는 일반적으로 할로젠으로부터 선택되는 임의의 개수의 치환체를 가질 수 있다. 치환되는 기는 그렇게 지시된다.
- [0085] 분자 내 특정 위치에서 임의의 치환 또는 변수의 정의는 그 분자 내 다른 위치에서 그의 정의와 독립적인 것으로 의도된다. 본 발명의 화합물에 대한 치환체 및 치환 양상은 화학적으로 안정하고 본 명세서에 개시된 그러한 방법뿐 아니라 당해 분야에 공지된 기술에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화합물을 제공하기 위해 당해 분야의 숙련자에 의해 선택될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0086] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 보호기는 다기능성 화합물 내 1개의 반응성 부위를, 일시적으로 또는 영구적으로, 선택적으로 차단하는 기를 지칭한다. 본 발명에 사용하기에 적합한 하이드록시-보호기는 약학적으로 허용 가능하고 화합물을 활성화시키기 위해 대상에게 투여 후 모 화합물로부터 절단될 필요가 있거나 그렇지 않을 수 있다. 절단은 체내에서 정상적인 대사 과정을 통해서이다. 하이드록시 보호기는 당해 분야에 잘 알려져 있는데, 그 전체로 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함되는 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis by T. W. Greene and P. G. M. Wuts(John Wiley & sons, 3rd Edition)]을 참고하고, 예를 들어, 에테르(예를 들어, 예를 들어, 다이알킬실릴에테르, 트라이알킬실릴에테르, 다이알킬알콕실릴에테르를 포함하는 알킬 에테르 및 실릴 에테르) 에스테르, 카보네이트, 카르바메이트, 설포네이트, 및 포스페이트 보호기가 포함된다. 하이드록시 보호기의 예시에는 메틸 에테르; 메톡시메틸 에테르, 메틸티오메틸 에테르, (페닐다이메틸실릴)메톡시메틸 에테르, 벤질옥시메틸 에테르, p-메톡시벤질옥시메틸 에테르, p-니트로벤질옥시메틸 에테르, o-니트로벤질옥시메틸 에테르, (4-메톡시펜옥시)메틸 에테르, 구아니아콜메틸 에테르, t-부톡시메틸 에테르, 4-펜테닐옥시메틸 에테르, 실록시메틸 에테르, 2-메톡시에톡시메틸 에테르, 2,2,2-트라이클로로에톡시메틸 에테르, 비스(2-클로로에톡시)메틸 에테르, 2-(트라이메틸실릴)에톡시메틸 에테르, 메톡시메틸 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르, 1-메톡시사이클로헥실 에테르, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 에테르, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 에테르 S, S-다이옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일 에테르, 1-(2-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일 에테르, 1,4-다이옥산-2-일 에테르, 테트라하이드로푸라닐 에테르, 테트라하이드로티오푸라닐 에테르; 치환된 에틸 에테르, 예컨대 1-에톡시에틸 에테르, 1-(2-클로로에톡시)에틸 에테르, 1-[2-(트라이메틸실릴)에톡시]에틸 에테르, 1-메틸-1-메톡시에틸 에테르, 1-메틸-1-벤질옥시에틸 에테르, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸 에테르, 1-메틸-1-펜옥시에틸 에테르, 2-트라이메틸실릴 에테르, t-부틸 에테르, 알릴 에테르, 프로파르길 에테르, p-클로로페닐 에테르, p-메톡시페닐 에테르, 벤질 에테르, p-메톡시벤질 에테르 3,4-다이메톡시벤질 에테르, 트라이메틸실릴 에테르, 트라이에틸실릴 에테르, 트라이프로필실릴 에테르, 다이메틸아이소프로필실릴 에테르, 다이에틸아이소프로필실릴 에테르, 다이메틸헥실실릴 에테르, t-부틸다이메틸실릴 에테르, 다이페닐메틸실릴 에테르, 벤조일포르메이트 에스테르, 아세테이트 에스테르, 클로로아세테이트 에스테르, 다이클로로아세테이트 에스테르, 트라이클로로아세테이트 에스테르, 트라이플루오로아세테이트 에스테르, 메톡시아세테이트 에스테르, 트라이페닐메톡시아세테이트 에스테르, 페닐아세테이트 에스테르, 벤조에이트 에스테르, 알킬 메틸 카보네이트, 알킬 9-플루오레닐메틸 카보네이트, 알킬 에틸 카보네이트, 알킬

2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트, 1,1-다이메틸-2,2,2-트라이클로로에틸 카보네이트, 알킬설포네이트, 메탄설포네이트, 벤질설포네이트, 토실레이트, 메틸렌 아세탈, 에틸리텐 아세탈, 및 t-부틸메틸리텐 케탈이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 바람직한 보호기는 화학식 $-R^a$, $-\text{Si}(R^a)(R^a)(R^a)$, $-\text{C}(\text{O})R^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(R^a)$, $-\text{S}(\text{O})_2R^a$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, 및 $\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{OR}^a$ 에 의해 표시되는데, 여기서 R^a 는 C_1 - C_{20} 알킬, C_2 - C_{20} 알케닐, C_1 - C_{20} 알킬렌(카르보사이클), C_2 - C_{20} 알케닐렌(카르보사이클), C_2 - C_{20} 알킬닐렌(카르보사이클), C_6 - C_{10} 아릴, C_1 - C_{20} 알킬렌(아릴), C_2 - C_{20} 알케닐렌(아릴), C_2 - C_{20} 알킬닐렌(아릴), C_1 - C_{20} 알킬렌(헤테로사이클), C_2 - C_{20} 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 C_2 - C_{20} 알킬닐렌(헤테로사이클)이고 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알킬닐렌 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된다. A1, A2, A3, 및 A4는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0087] D. 항체-약물 접합체

[0088] 본 명세서에 기술된 방법은 HL의 치료를 위한 병용 요법에서 항체-약물 접합체 화합물의 사용을 포함한다. 환자에 사용하기 위한 항체-약물 접합체 화합물은 약물 모이어티에 연결된, 항-CD30 항체, 즉, CD30에 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다. 약물 모이어티는 미세관 동력학 및 핵 및 세포 분열을 방해하는 것으로 나타났고 항암 활성을 갖는 아우리스타틴의 일부이다. 본 발명의 아우리스타틴은 튜블린에 결합하여 HL 세포주, 예를 들어, L540cy 세포주에 세포독성 또는 세포증식억제 효과를 발휘한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 아우리스타틴 약물은 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 아우리스타틴 화합물을 분비하도록, 세포내 조건 하에서 절단가능한 링커를 통해 항-CD30 항체에 접합된다. 또 다른 실시형태에서, 링커 단위는 절단가능하지 않고 약물은 항체 분해에 의해 분비된다.

[0089] 아우리스타틴 또는 결과 항체-약물 접합체가 HL 세포주에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 발휘하는지 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있는 수많은 다양한 분석이 있다. 아우리스타틴 또는 결과 항체-약물 접합체가 HL 세포주에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 발휘하는지 여부를 결정하기 위한 일 예시에서, 티미딘 도입 분석이 사용된다. 예를 들어, 96-웰 플레이트에 5,000 세포/웰 밀도로 HL 세포를 72-시간 기간 동안 배양하고 72-시간 기간의 최종 8시간 동안에 $0.5 \mu\text{Ci}$ 의 ^3H -티미딘에 노출시키고, 배양 세포 내로의 ^3H -티미딘의 도입을 아우리스타틴 또는 항체 약물 접합체의 존재 또는 부재 하에서 결정한다. 만약 배양 세포가 동일한 조건이지만 아우리스타틴 또는 항체 약물 접합체와는 접촉하지 않은 동일한 세포주의 세포와 비교하여 감소된 ^3H -티미딘 도입을 갖는다면, 아우리스타틴 또는 결과 항체-약물 접합체는 HL 세포주에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 갖는다.

[0090] 세포독성을 결정하기 위해, 괴사 또는 세포자멸(프로그램화 세포 사멸)이 측정될 수 있다. 괴사는 전형적으로 원형질막의 증가된 투과성; 세포의 팽창, 및 원형질막의 파열에 의해 수반된다. 세포자멸은 전형적으로 막 수포형성(blebbing), 세포질 응축, 및 내인성 엔도뉴클리아제의 활성화를 특징으로 한다. HL 세포에 대한 임의의 이러한 효과의 결정은 아우리스타틴 또는 항체-약물 접합체가 HL의 치료 또는 예방에 유용함을 나타낸다.

[0091] 다른 예시에서, 아우리스타틴 또는 결과 항체-약물 접합체가 HL 세포주에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 발휘하는지를 결정하기 위해, 세포 생존율은 세포 내 뉴트랄 레드, 트립판 블루, 또는 ALAMAR™ 블루(예를 들어, 문헌[Page 등, 1993, Int'l. J. of Oncology 3:473-476] 참고)와 같은 염료의 유입을 결정함으로써 측정된다. 이러한 분석에서, 염료를 함유하는 배지에 세포를 배양하고, 세포를 세척하고, 염료의 세포내 유입을 나타내는 잔존하는 염료를 분광광도계적으로 측정한다. 단백질-결합 염료 설포로다민 B(SRB)가 또한 세포독성을 측정하기 위해 사용될 수 있다(Skehan 등, 1990, J. Nat'l Cancer Inst. 82: 1107-12). 바람직한 항체 약물 접합체에는 호지킨 림프종 세포주, 예를 들어, L540cy 세포주에 대해 1000 ng/ml 이하, 바람직하게는 500 ng/ml 이하, 더욱 바람직하게는 100 ng/ml 이하, 더욱 가장 바람직하게는 50 이하 또는 심지어 10 ng/ml 이하의 IC_{50} 값(50% 세포 사멸을 제공하는 mAB 농도로 정의됨)을 갖는 것들이 포함된다.

- [0092] 화합물이 튜블린에 결합하는지 여부를 결정하는 방법은 당해 분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Muller 등, Anal. Chem 2006, 78, 4390-4397; Hamel 등, Molecular Pharmacology, 1995 47: 965-976; 및 Hamel 등, The Journal of Biological Chemistry, 1990 265:28, 17141-17149]을 참고하시오. 본 발명의 목적을 위해, 튜블린에 대한 화합물의 상대적 친화도가 결정될 수 있다. 본 발명의 바람직한 아우리스타틴은 튜블린에 대한 MMAE의 결합 친화도보다 10배 낮은 수준(더 약한 친화도) 내지 튜블린에 대한 MMAE의 결합 친화도보다 10배, 20배 또는 심지어 100배 높은 수준(더 강한 친화도)의 범위의 친화도로 튜블린에 결합한다.
- [0093] E. 젬시타빈
- [0094] 본 발명의 일부 방법은 호지킨 림프종의 치료를 위해 항체-약물 접합체 화합물 및 젬시타빈을 투여하는 것을 포함한다.
- [0095] 젬시타빈, 4-아미노-1-[(2R,4R,5R)-3,3-다이플루오로-4-하이드록시-5-(하이드록시메틸)옥솔란-2-일]피리미딘-2-원은 엘리 릴리 앤드 컴퍼니(Eli Lilly and Company)에 의해 표지명 GEMZARTM으로 현재 시판되고 있다. 시타라빈의 유사체인, 젬시타빈은 HL에서 넓은 스펙트럼의 활성을 나타내는 것으로 밝혀진 피리미딘 항대사산물이다.
- [0096] 본 발명은 항체-약물 접합체 화합물, 젬시타빈 및 임의의 하나 이상의 부가적인 제제, 예를 들어, 화학요법제를 포함하는 항암제를 이용한 병용 요법을 포함한다. 예를 들어, 비노렐빈, 텍사메타손, 시스플라틴, 및 폐길화 리포솜 독소루비신을 포함하는 독소루비신의 하나 이상이 병용 요법(예를 들어, GVD 요법)의 일부로 투여될 수 있다. 그러나, 일부 실시형태에서, 젬시타빈은 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부분으로 투여되는 유일한 화학요법제일 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 요법의 1회 이상의 주기 동안에, 젬시타빈은 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부분으로 투여되는 유일한 화학요법제일 것이다. 일부 실시형태에서, 젬시타빈은 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부분으로 투여되는 유일한 항암제일 것이다. 특정 실시형태에서, 독소루비신, 또는, 더욱 구체적으로, 폐길화 리포솜 독소루비신은 병용 요법으로부터 특이적으로 배제될 것이다. 일부 실시형태에서, 비노렐빈 및 독소루비신, 또는 비노렐빈 및 폐길화 리포솜 독소루비신은 병용 요법으로부터 배제될 것이다.
- [0097] F. 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진 요법
- [0098] 본 발명의 방법은 호지킨 림프종의 치료를 위한 병용 요법으로 항체-약물 접합체 화합물 및 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진의 화학치료 요법을 투여하는 것을 포함한다. 일반적으로 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진은 ABVD로 언급되는 화학치료 요법에서 함께 투여된다.
- [0099] ABVD 화학치료 요법은 현재 HL의 제1선 치료에서 표준 진료인 것으로 간주된다. ABVD 화학치료 요법은 전형적으로 4주 치료 주기에서 매 2주마다 환자에게 투여된다. 전형적으로, 4주 간격의 1일 및 15일째에, 환자를 25 mg/m² 독소루비신, 10 U/m² 블레오마이신, 6 mg/m² 빈블라스틴, 및 375 mg/m² 다카르바진으로 처리한다.
- [0100] 본 발명은 항체-약물 접합체 화합물, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진(예를 들어, ABVD 요법) 및 임의로 하나 이상의 부가적인 제제, 예를 들어, 화학요법제를 포함하는 항암제를 이용한 병용 요법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 그러나, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진은 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부로 투여되는 유일한 화학요법제일 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 요법의 1회 이상 주기 동안, ABVD 요법은 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부로 투여되는 유일한 화학치료 요법일 것이다. 일부 실시형태에서, ABVD 요법은 요법 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 병용 요법의 일부로 투여되는 유일한 항암제일 것이다. 특정 실시형태에서, 독소루비신은 병용 요법으로부터 특이적으로 배제될 것이고 화학요법제는 블레오마이신, 빈블라스틴, 및 다카르바진을 포함할 것이다.
- [0101] G. 상승작용
- [0102] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물 및 화학요법 약물(들)을 이용한 요법은 환자에게서 호지킨 림프종의 치료에 있어 상승적 효과를 제공한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 제제의 병용 효과의 기술과 관련하여 사용될 때 용어 "상승작용" 또는 "상승적 효과"는 개별적 제제의 효과의 합으로부터 예상되는 효과보다 큰 병용의 임의의 측정된 효과를 의미한다. 따라서, 본 발명은 동일한 투여 및 투약 요법 하에서 항체-

약물 접합체 화합물 및 화학요법 약물(들) 모두로 치료된 대상이 항체-약물 접합체 화합물 단독 또는 화학요법 약물(들) 단독으로 치료된 대상보다 현저히 나은 치료 결과를 갖는 실시형태를 포함한다. 본 발명은 동일한 투여 및 투약 요법 하에서 항체-약물 접합체 화합물 단독 및 화학치료 요법 단독으로의 치료 효과의 합으로부터 예측되는 더 나은 치료 결과를 갖는 실시형태를 포함한다.

[0103] 이러한 상승작용을 결정하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 일 예시로서, 동계(syngeneic)(동일한 유전자 라인) 종양을 공여자 동물로부터 수집하고, 분해하고, 계수한 후, 동계(동일한 균주) 숙주 마우스로 다시 주입한다. 항암제 병용을 전형적으로 후일 시점(들)에 복막내, 정맥내로 주사하거나 경구 경로로 투여하고, 종양 성장률 및/또는 생존을 비처리 대조군 및 하나의 요법에만 노출된 대조군과 비교하여 결정한다. 성장률은 전형적으로 동물의 전방 옆구리에서 종양 성장에 대해 측정되고, 종양 길이의 수직 직경은 총 종양 질량 또는 부피의 평가로 해석된다. 이어서 미리 결정된 질량에 도달하는 시간(예를 들어, 종양이 3배가 되는데 걸리는 시간 또는 종양이 4배가 되는데 걸리는 시간)을 대조군 동물에서 동일한 종양 성장에 요구되는 시간과 비교한다. 만약 병용 요법으로 처리된 동물에 대해 미리 결정된 질량에 도달하는 시간이 요법 "A"로 처리된 동물 및 요법 "B"로 처리된 동물(즉, 각각의 단독 요법)에 대해 미리 결정된 질량에 도달하는 시간을 더한 것으로부터 얻어진 값보다 더 크다면, 병용 요법은 상승적 효과를 제공하는 것으로 말할 수 있다. 다른 예시에서, 병용 요법으로 처리된 동물에 대해 미리 결정된 질량에 도달하는 시간이 요법 "A"로 처리된 동물 및 요법 "B"로 처리된 동물에 대해 미리 결정된 질량에 도달하는 시간을 더한 것으로부터 얻어진 값보다 더 작을 수 있지만; 개별적인 제제의 효과의 합으로부터 예측되는 것보다 큰 병용의 다른 측정된 효과가 병용 요법이 상승적인 것으로 동정/결정하는데 충분하다. 예를 들어, 만약 병용 요법으로 처리된 동물에 대한 내구성 반응(durable response)의 개수가 각각의 처리 약물(arm) 단독에서의 내구성 반응의 개수의 합보다 많다면, 병용 요법은 상승적 효과를 제공한다. 내구성 반응(DR)은 동물에서 측정성 종양의 부재로서 정의된다.

[0104] H. 투여

[0105] 항체-약물 접합체 및 켄시타빈 또는 항체-약물 접합체 및 ABVD 요법은 이들이 환자에게서 HL의 치료에 있어 상승적 효과를 제공하는 그러한 방식으로 투여된다. 투여는 투여가 요구되는 치료 효과, 즉, 상승작용을 제공한다면 임의의 적합한 수단에 의해 이루어질 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물 및 켄시타빈 또는 항체-약물 접합체 화합물 및 ABVD 요법은 동일한 주기의 요법, 예를 들어 1회 주기의 요법을, 예를 들어 3주 또는 4주의 기간 동안에 투여하고, 항체-약물 접합체 화합물 및 특정된 화학요법 약물(들) 모두를 대상에게 투여한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물의 투여는 켄시타빈 또는 ABVD 요법을 이용한 치료에 암성(cancerous) 세포를 감작시키는 그러한 시간, 즉, 연속적으로, 예를 들어, 화학요법 치료 직전에, 예를 들어, 화학요법 치료 전 2시간 이내에 이루어질 것이다.

[0106] HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 용량은 또한 투여 빈도에 좌우될 것이다. 본 발명은 치료 주기 동안에 1회의 항체-약물 접합체 화합물 전달 또는 분할 전달을 고려한다.

[0107] 본 발명은 항체-약물 접합체 화합물이 용량당 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 용량당 대상 체중의 0.2 mg/kg 내지 1.8 mg/kg, 용량당 대상 체중의 0.2 mg/kg 내지 1.2 mg/kg, 용량당 대상 체중의 0.4 mg/kg 내지 1 mg/kg, 용량당 대상 체중의 1.0 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 및 용량당 대상 체중의 0.5 mg/kg 내지 1 mg/kg의 용량 범위로 투여될 것인 실시형태를 포함한다. 다른 범위는 이들이 요구되는 결과를 나타내는 한 본 발명에 포함된다.

[0108] 본 발명은 HL 환자에게 투여되는, 항체-약물 접합체 화합물의 총 용량이 치료 주기, 예를 들어 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 예를 들어, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg일 것인 치료 일정을 포함한다. 일부 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는, 항체-약물 접합체 화합물의 총 용량은 치료 주기, 예를 들어 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 예를 들어 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg, 또는 더욱 약 1.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 치료 주기, 예를 들어 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 대상 체중의 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 또는 약 3.8 mg/kg

일 것이다. 본 발명은 1회 이상의 치료 주기, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 치료 주기 동안에 약물의 투여를 고려한다. 일부 실시형태에서, 1회 이상의 치료 주기 사이에는 휴지기가 있을 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 치료 주기가 아닌, 제2 및 제3 치료 주기 사이에 휴지기가 있을 것이다. 다른 실시형태에서, 제2 및 제3 치료 주기가 아닌 제1 및 제2 치료 주기 사이에 휴지기가 있을 수 있다. 투약 일정은 예를 들어, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 일정 중에 1회, 예를 들어, 21일 주기의 1일째에, 치료 주기 동안 2회, 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에, 및 치료 주기 동안 3회, 예를 들어, 28일 주기의 1일, 8일 및 15일째에 투여하는 것을 포함한다. 기타 투약 일정이 본 발명에 포함된다.

[0109] 본 발명은 항체-약물 접합체 화합물이 치료 주기 동안, 예를 들어, 3주 또는 4주 기간 동안에 1회 투여되는 치료 일정을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체는 3주 또는 4주 치료 주기의 3주차에, 예를 들어, 3주 또는 4주 주기의 21일째에 투여될 것이다. 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체는 3주 또는 4주 치료 주기의 1일째, 또는 3주 또는 4주 치료 주기의 임의의 다른 날짜에 투여될 것이다. 일부 이러한 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 용량은 전형적으로 치료 주기, 예를 들어, 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 예를 들어, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg일 것이다. 더욱 전형적으로, 용량은 치료 주기, 예를 들어 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 1.5 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 또는 1.5 mg/kg 내지 2 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 총 용량은 치료 주기, 예를 들어, 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 예를 들어 대상 체중의 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg, 또는 더욱 약 1.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 치료 주기, 예를 들어, 3주 또는 4주 기간에 걸쳐서 대상체중의 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 또는 약 3.8 mg/kg일 것이다.

[0110] 다른 실시형태에서 항체-약물 접합체 화합물은 치료 주기 동안에 1회 이상 투여될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물은 3주 또는 4주 치료 주기 내에서 3회 연속된 주 동안에 투여될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물은 각각의 28일 치료 주기의 1일, 8일 및 15일째에 투여될 것이다. 일부 이러한 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 용량은 치료 주기에 걸쳐서 예를 들어, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg일 수 있다. 일부 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 총 용량은 치료 주기에 걸쳐서 예를 들어 대상 체중의 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg, 또는 더욱 약 1.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 치료 주기에 걸쳐서 대상 체중의 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 약 3.8 mg/kg, 약 3.9 mg/kg 또는 약 4.0 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 일반적으로 각각의 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 0.1 내지 5 mg/kg, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 더욱 더 전형적으로, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 1.8 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 1.2 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 1 mg/kg, 0.4 mg/kg 내지 1 mg/kg, 또는 0.4 mg/kg 내지 0.8 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 각각의 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 대상 체중의 약 0.2 mg/kg, 약 0.3 mg/kg, 약 0.4 mg/kg, 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 또는 약 1.5 mg/kg일 것이다.

[0111] 더욱 다른 실시형태에서 항체-약물 접합체 화합물은 4주 치료 주기에서 매 2주마다 투여될 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물은 각각의 28일 치료 주기의 1일 및 15일째에 투여될 것이다. 일부 이러한 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 용량은, 예를 들어 치료 주기에 걸쳐서 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 4 mg/kg, 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 또는 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg일 수 있다. 일부 실시형태에서, HL 환자에게 투여되는 항체-약물 접합체 화합물의 총 용

량은, 예를 들어 치료 주기에 걸쳐서 대상 체중의 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 4 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 3.2 mg/kg, 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg, 또는 심지어 약 1.5 mg/kg 내지 약 3 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 치료 주기에 걸쳐서 대상 체중의 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 약 1.8 mg/kg, 약 1.9 mg/kg, 약 2 mg/kg, 약 2.1 mg/kg, 약 2.2 mg/kg, 약 2.3 mg/kg, 약 2.4 mg/kg, 약 2.5 mg/kg, 약 2.6 mg/kg, 약 2.7 mg/kg, 약 2.8 mg/kg, 약 2.9 mg/kg, 약 3 mg/kg, 약 3.1 mg/kg, 약 3.2 mg/kg, 약 3.3 mg/kg, 약 3.4 mg/kg, 약 3.5 mg/kg, 약 3.6 mg/kg, 약 3.7 mg/kg, 또는 약 3.8 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물의 용량은 일반적으로 각각의 28일 주기의 1일 및 15일째에 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 5 mg/kg, 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 3.2 mg/kg, 더욱 전형적으로 대상 체중의 0.1 mg/kg 내지 2.7 mg/kg, 더욱 더 전형적으로 대상 체중의 0.2 mg/kg 내지 1.8 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 1.2 mg/kg, 0.2 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 1 mg/kg 내지 1.5 mg/kg, 또는 0.5 내지 1.2 mg/kg일 것이다. 일부 실시형태에서, 용량은 각각의 28일 주기의 1일 및 15일째에 대상 체중의 약 0.5 mg/kg, 약 0.6 mg/kg, 약 0.7 mg/kg, 약 0.8 mg/kg, 약 0.9 mg/kg, 약 1.0 mg/kg, 약 1.1 mg/kg, 약 1.2 mg/kg, 약 1.3 mg/kg, 약 1.4 mg/kg, 약 1.5 mg/kg, 약 1.6 mg/kg, 약 1.7 mg/kg, 또는 약 1.8 mg/kg 일 것이다.

[0112] 요구되는 치료 효과를 제공하는 기타 항체-약물 접합체 화합물 용량 또는 투여 빈도가 본 발명에 사용하기에 적합하다는 것이 당해 분야의 숙련자에게 용이하게 자명할 것이다.

[0113] 항체-약물 접합체 화합물 및 켄시타빈의 투여는 투여가 요구되는 치료 효과를 제공한다면 동일하거나 상이한 일자에 이루어질 수 있다. 본 발명은, 예를 들어, 켄시타빈이 4주 치료 주기 내 3회 연속된 주 동안 매주, 예를 들어, 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 투여되는 실시형태를 포함한다. 본 발명은, 예를 들어, 켄시타빈이 4주 치료 주기 내 2회, 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에 투여되는 실시형태를 포함한다. 본 발명은, 예를 들어, 켄시타빈이 3주 치료 주기 내 2회, 예를 들어, 21일 주기의 1일, 8일 또는 15일째에 투여되는 실시형태를 포함한다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물 및 켄시타빈의 투여는 동일한 일자, 예를 들어, 4주 주기의 1일, 8일, 및 15일째 또는 4주 주기의 1일 및 15일째에 이루어질 수 있다. 본 발명의 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물 및 켄시타빈의 투여는 동일하고/하거나 다른 일자에 투여될 것이고, 예를 들어, 항체-약물 접합체는 21일 주기의 1일째에 투여될 것이고 켄시타빈은 21일 주기의 1일 및 8일째 또는 1일 및 15일째에 투여될 것이다. 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물 및 켄시타빈은 동일한 일자에 투여될 것이고 켄시타빈은 항체-약물 접합체의 투여의 종료 이후에 투여될 것이고, 예를 들어, 켄시타빈은 항체-약물 접합체의 투여 이후 2시간 이내, 예를 들어, 항체-약물 접합체의 투여 이후 30분에 투여될 것이다. 대안적인 치료 일정이 이들이 요구되는 결과를 나타내는 한 본 발명에 포함된다.

[0114] 일부 실시형태에서, 켄시타빈은 이러한 용량이 요구되는 치료 효과를 제공한다면 HL의 치료를 위해 현재 당해 분야에 지시된 수준으로 또는 HL의 치료를 위해 현재 당해 분야에 지시된 것들보다 더 낮거나 더 높은 수준으로 투여될 것이다. 본 발명의 실시형태는, 예를 들어, 켄시타빈 요법이 약 MTD, 최대 내약 용량(maximum tolerated dose)으로 투여되는 것들이 포함된다. 본 발명의 실시형태는 켄시타빈이 각 투여에서 약 100 mg/m^2 내지 약 2000 mg/m^2 , 약 500 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 약 500 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 , 또는 약 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 용량 범위로 투여되는 것들이 포함된다. 특히 바람직한 실시형태에서, 켄시타빈은 각 투여에서 약 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 , 또는 각 투여에서 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 용량 범위로 투여된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 켄시타빈은 28일 치료 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 또는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 용량 범위로 투여될 것이다. 일부 실시형태에서, 켄시타빈은 28일 치료 주기의 1일 및 15일째에 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 또는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 용량 범위로 투여될 것이다. 일부 실시형태에서, 켄시타빈은 21일 치료 주기의 1일 및 8일째 또는 1일 및 15일째에 750 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 또는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 용량 범위로 투여될 것이다. 본 발명은 1회 이상의 치료 주기, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 치료 주기 동안의 켄시타빈의 투여를 고려한다. 본 발명의 실시형태는 켄시타빈이 30분에 걸쳐 IV 주입에 의해 투여되는 것들이 포함된다. 특정 실시형태에서 약 1000 mg/m^2 이 각각의 28일 치료 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 30분에 걸쳐서 IV 주입에 의해 전달된다. 투여가 요구되는 치료 효과, 즉 상승작용을 제공한다면, 켄시타빈을 이용한 치료를 위해

본 명세서에 지시된 임의의 용량 범위가 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 치료를 위해 본 명세서에 지시된 용량 범위와 병용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0115] 본 발명의 일부 특히 바람직한 예시에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 이 투약 일정과 상관없이, 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로, 예를 들어, 치료 주기 동안 각 켄시타빈 투여에 약 800 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 바람직하게는 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기 동안에 1-3회) 동안 각 켄시타빈 투여에 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 으로 켄시타빈을 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg , 약 1.5 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg , 또는 심지어 약 1.8 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg 의 총 범위로 21일 또는 28일 치료 주기에 걸쳐서 투여하는 것을 포함한다.

[0116] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로, 예를 들어, 치료 주기 동안 각 켄시타빈 투여에 약 800 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 바람직하게는 치료 주기(예를 들어, 치료 주기 동안에 1-3회) 동안 각 켄시타빈 투여에 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 으로 켄시타빈을 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 1회 대상 체중의 약 0.5 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 또는 더욱 더 바람직하게는 약 1.0 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 켄시타빈을 21일 치료 주기의 1일 및 8일째 또는 1일 또는 15일째에 약 800 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 바람직하게는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 범위로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 3주 치료 주기 동안에 1회(예를 들어, 21일 치료 주기의 1일째) 대상 체중의 약 0.5 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg , 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 또는 약 1.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0117] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 켄시타빈 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로, 예를 들어, 치료 주기 동안에 각 켄시타빈 투여에서 약 800 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 바람직하게는 치료 주기(예를 들어, 치료 주기 동안 1-3회) 동안에 각 켄시타빈 투여에서 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 으로 켄시타빈을 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 3회 각 투여에서 약 0.4 mg/kg 내지 약 2 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 켄시타빈을 28일 주기의 1일, 8일, 및 15일째에 각 투여에서 약 800 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 , 바람직하게는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 으로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 28일 주기의 1일, 8일 및 15일째에 각 투여에서 대상 체중의 약 0.4 mg/kg 내지 약 2 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 대상 체중의 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0118] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 켄시타빈을 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로, 예를 들어, 치료 주기 동안에 각 켄시타빈 투여에서 약 800 mg/m^2 내지 약 1500 mg/m^2 , 바람직하게는 치료 주기(예를 들어, 치료 주기 동안 1-3회) 동안에 각 켄시타빈 투여에서 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 으로 투여하는 것을 병용하는, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 2회 각 투여에서 약 0.4 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 켄시타빈을 28일 주기의 1일, 8일 및 15일째에 각 투여에서 약 800 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 , 바람직하게는 약 1000 mg/m^2 내지 약 1250 mg/m^2 의 범위로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 28일 주기의 1일 및 15일째에 각 투여에서 대상 체중의 약 0.4 mg/kg 내지 약 2

mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 대상 체중의 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0119] 치료가 항체-약물 접합체 화합물 및 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진 또는 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진(ABVD)을 포함하는 화학치료 요법의 투여를 포함하는 본 발명의 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물의 투여는 이 투여가 요구되는 치료 효과를 제공한다면 화학치료 요법의 투여와 동일하거나 다른 일자에 이루어질 수 있다. 본 발명은, 예를 들어, 화학치료 요법이 4주 주기의 1일 및 15일째에 투여되는 실시형태를 포함한다. 특정 실시형태에서, 화학치료 요법 및 항체-약물 접합체 화합물 모두는 4주 주기의 1일 및 15일째에 투여된다. 다른 실시형태에서, 화학치료 요법은 4주 주기의 1일 및 15일째에 투여될 것이고 항체-약물 접합체 화합물은 4주 주기의 1일, 8일 및 15일째, 또는 3주 또는 4주기의 1일째에 투여될 것이다. 기타 투여 일정이 본 발명에 포함된다. 호지킨 림프종의 치료를 위한 화학치료 요법으로 약물, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진 또는 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 투여하는 방법이 알려져 있다. 전형적으로, 이 투여는 28일 주기의 1일 및 15일째로, 독소루비신은 25 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 블레오마이신은 10 U/m^2 의 용량으로 투여되고, 빈블라스틴은 6 mg/m^2 의 용량으로 투여되고, 다카르바진은 375 mg/m^2 의 용량으로 투여된다. 본 발명의 실시형태는 약물이 HL의 치료를 위해 현재 당해 분야에 지시된 수준으로 투여되는 것들이 포함된다. 본 발명의 실시형태는 약물이 투여가 요구되는 치료 효과를 제공한다면 HL의 치료를 위해 현재 당해 분야에 지시된 것보다 더 낮거나 더 높은 수준으로 투여되는 것들이 포함된다.

[0120] 특정 사례에서, 용량 수준은 부가적인 치료제와 병용될 때 감소할 수 있다. 본 발명의 실시형태는, 예를 들어, ABVD 요법이 약 MTD, 최대 내약 용량으로 투여되는 것들이 포함된다. 특정 실시형태에서, 투여가 요구되는 치료 효과를 제공한다면, 독소루비신은, 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에, 각 투여에서 $0-35 \text{ mg/m}^2$, $10-30 \text{ mg/m}^2$ 또는 $10-25 \text{ mg/m}^2$ 의 범위로 투여되고; 블레오마이신은 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에 2 내지 15 U/m^2 , 5 내지 15 U/m^2 , 또는 5 내지 10 U/m^2 의 범위로 투여되고, 빈블라스틴은 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에 $1-8 \text{ mg/m}^2$, $2-6 \text{ mg/m}^2$ 또는 $3-6 \text{ mg/m}^2$ 의 범위로 투여되고, 다카르바진은 예를 들어, 28일 주기의 1일 및 15일째에 각 투여에서 $100-450 \text{ mg/m}^2$, $150-375 \text{ mg/m}^2$, $200-375 \text{ mg/m}^2$ 또는 $300-375 \text{ mg/m}^2$ 의 범위로 투여된다. 본 발명은 1회 이상의 치료 주기, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 그 이상의 치료 주기 동안에 ABVD 요법의 투여를 고려한다. 투여가 요구되는 치료 효과를 제공한다면, 독소루비신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진을 이용한 치료를 위해 본 명세서에 지시된 임의의 용량 범위가 항체-약물 접합체 화합물을 이용한 치료를 위해 본 명세서에 지시된 임의의 용량 범위와 병용될 수 있음이 이해될 것이다.

[0121] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, 이 투약 일정과는 상관없이, ABVD를 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 21일 또는 28일 치료 주기에 걸쳐서 약 0.5 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 4 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg , 약 1.5 mg/kg 내지 약 3.5 mg/kg 또는 심지어 약 1.8 mg/kg 내지 약 2.5 mg/kg 의 총 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0122] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, ABVD를 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 1회 대상 체중의 약 0.5 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 2 mg/kg , 약 0.6 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 0.8 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg , 약 1 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 약 1.5 mg/kg 내지 약 2.7 mg/kg , 또는 더욱 더 바람직하게는 약 1.0 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 또는 약 1.5 mg/kg 내지 약 2 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0123] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, ABVD를 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 3회 각 투여에서 약 0.4 mg/kg 내지 약 2 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg 의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0124] 본 발명의 일부 특히 바람직한 실시형태에서, 치료제들의 상승작용적 양의 투여는, ABVD를 당해 분야에 공지된 표준 투약 일정으로 투여하는 것과 병용하여, 항체 약물 접합체 화합물을 치료 주기(예를 들어, 21일 또는 28일 치료 주기) 동안에 2회 각 투여에서 약 0.4 mg/kg 내지 약 2.0 mg/kg , 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.8 mg/kg , 약

0.4 mg/kg 내지 약 1 mg/kg, 약 0.4 mg/kg 내지 약 1.5 mg/kg의 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0125] I. 약학적 조성물

[0126] 다양한 전달 시스템이 알려져 있고 항체-약물 접합체 화합물 및 화학요법제를 투여하는데 사용될 수 있다. 도입 방법에는 진피내, 근육내, 복막내, 정맥내, 및 피하 경로가 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 투여는, 예를 들어 주입 또는 일시 주사(bolus injection)에 의해서일 수 있다. 특정 바람직한 실시형태에서, 화학요법제 및 항체-약물 접합체 화합물의 투여는 주입에 의해서이다.

[0127] 항체-약물 접합체 화합물 및 화학요법제는 하나 이상의 약학적으로 호환가능한 성분을 포함하는 약학적 조성물로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 전형적으로 하나 이상의 약학적 담체(예를 들어, 멸균액, 예컨대 물 및 석유, 동물, 식물 또는 합성 기원의 것들, 예컨대 낙화생유, 대두유, 광물유, 참기름 등을 포함하는 오일)를 포함한다. 물은 약학적 조성물이 정맥내로 투여될 때 더욱 전형적인 담체이다. 식염 용액 및 수성 텍스트로스와 및 글리세롤 용액이 또한 특히 주사가 용액을 위한 액체 담체로 사용될 수 있다. 적합한 약학적 부형제가 당해 분야에 알려져 있다. 요구된다면, 조성물은 또한 소량의 습윤제 또는 유화제, 또는 pH 완충제를 포함할 수 있다. 적합한 약학적 담체의 예시는 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin]에 기술된다. 제형은 투여 방식에 대응한다.

[0128] 전형적 실시형태에서, 약학적 조성물은 인류에게 정맥내 투여에 적당한 약학적 조성물로서 통상적 과정에 따라 제형화된다. 전형적으로, 정맥내 투여를 위한 조성물은 멸균 등장성 수성 완충액 중의 용액이다. 필요한 경우에, 약학적 조성물은 또한 주사 부위에서의 통증을 완화하기 위해 안정화제 및 리도카인과 같은 국소 마취제를 포함할 수 있다. 일반적으로, 성분들은 단위 용량 형태, 예를 들어, 활성 제제의 양을 표시하는 앰플 또는 사셰(sachette)와 같은 밀봉한 용기 내 건조 동결 분말 또는 무수 농축물과 별개로 또는 이와 혼합되어 공급된다. 약학적 조성물이 주입에 의해 투여되는 것인 경우, 이는 예를 들어, 멸균 약학적 등급의 물 또는 식염수를 포함하는 주입 병을 이용해 분배될 수 있다. 약학적 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 주사용 멸균수 또는 식염수의 앰플이, 예를 들어 성분들이 투여 전에 혼합될 수 있도록 제공될 수 있다.

[0129] J. 대상

[0130] 본 발명의 방법은 호지킨 림프종의 치료를 위해 대상에게 병용 요법을 투여하는 것을 포함한다.

[0131] 본 발명의 방법으로 치료되는 대상은 호지킨 림프종으로 진단되었거나 호지킨 림프종을 갖는다고 의심되는 대상들이다. 진단은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어, 림프절 생검을 포함하는 방법에 의해서일 수 있다. 호지킨 림프종이 진단된 후, 요구된다면, 대상은 공지된 분류 계획의 하나를 이용하여 질환의 시기에 따라 분류될 수 있다. 코츠월드 단계화 분류 계획(Cotswolds staging classification scheme)이 이러한 분류 계획의 하나이다. 간략히 설명하면, 시기 I은 단일 림프절 영역 또는 림프구 구조의 연루를 특징으로 할 수 있고; 시기 II는 횡격막의 동일한 측면 위에 둘 이상의 림프절 영역 또는 림프절 구조의 연루를 특징으로 할 수 있고; 시기 III은 횡격막의 양쪽 측면 모두에 림프절 영역 또는 림프절 구조의 연루를 특징으로 할 수 있고; 시기 IV는 림프절 연루와 함께 또는 연루 없이, 지정된 E를 벗어나는 하나 이상의 림프절 이외(extranodal) 장기 또는 조직의 확산 또는 파종성(disseminated) 연루를 특징으로 할 수 있다. 지정 E는 동일한 해부적 정도의 결절 질환에 적합한 방사선조사 분야 내에 포함될 수 있는 림프절 이외 접촉성 확대(contiguous extension)를 지칭한다. 시기 I 또는 II에서 대상은 특정 임상적 특징의 존재 또는 부재에 따라서 호의적이거나 호의적이지 않은 예후를 가질 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 초기 질환을 갖는 대상은 시기 I 또는 II로 분류되는 반면 진행기 질환을 갖는 대상은 시기 III 또는 IV로 분류된다. 본 발명의 방법은 진행기 질환을 갖는 환자를 포함하여 질환의 4 시기 중의 임의의 하나로 분류되는 대상을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0132] 본 발명의 방법은 새로 진단되고 이전에 HL에 대해 치료받은 적이 없는 대상을 치료하는 것을 포함한다.

[0133] 본 발명의 방법은 또한 불응성 및/또는 재발성 호지킨 림프종을 갖는 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다.

[0134] 불응성 호지킨 림프종을 갖는 대상은 HL에 대한 요법에 반응하지 않는 대상으로, 즉, 이 대상은 요법에도 불구하고 질환 진행을 계속 경험하게 된다.

[0135] 재발성 호지킨 림프종을 갖는 대상은 일 시점에서 HL에 대한 요법에 반응하지만, 반응 이후에 질환의 재발 또는

추가적인 진행을 갖는 대상이다.

[0136] 본 발명의 방법은 또한 호지킨 림프종을 위한 제1선 화학치료 요법으로 이전에 치료되었던 대상 또는 제1선 화학치료 요법 및/또는 구제 화학치료 요법 모두로 치료되었던 대상을 치료하는 것을 포함한다. 호지킨 림프종을 위한 제1선 화학치료 요법에는, 예를 들어, ABVD 요법(Bonadonna 및 Santoro, Cancer Treat Rev 1982;9:21-35), BEACOPP 요법(Diehl 등, N Engl J Med 2003;348:2386-2395), 단계적으로 확대되는 BEACOPP 요법(Diehl 등, N Engl J Med 2003;348:2386-2395), MOPP 요법(Devita 등, Ann Inter Med 1970;73:881-895), 및 스탠포드 V 요법(Horning 등, J Clin Oncol 2000;18:972-980)이 포함된다. 구제 화학치료 요법에는, 예를 들어, ESHAP 요법(Aparicio 등, Ann Oncol 1999; 10:593-595), 변경된 스탠포드 V 요법(Aviles 등, Med Oncol 2001;18:261-267), GDP 요법(Baetz 등, Ann Oncol 2003; 14: 1762-1767), 미니-빔(Mini-Beam) 요법(Colwill 등, J Clin Oncol 1995; 13:396-402, Fernandez-Jimenez 등, Haematologica 1999;84:1007-1011), MIME 요법(Enblad 등, Eur J Haematol 1998;60:166-171), MINE 요법(Ferre 등, Ann Oncol 1995;6:543-549), IEE 요법(Jackson 등, Leuk Lymphoma 2000;37:561-570), DHAP 요법(Josting 등, Ann Oncol 2002; 13: 1628-1635), ICE 요법(Moskowitz 등, Semin Oncol 2004;31(suppl):54-59), IIVP 요법(Oyan 등, Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11:688-697), IVE 요법(Proctor 등, Eur J Haematol 2001;64(suppl):28-32), VIP 요법(Ribrag 등, Bone Marrow Transplant 1998;21:969-974), ASHAP 요법(Rodriguez 등, Blood 1999;93:3632-3636), 텍사-빔(Dexa-BEAM) 요법(Schmitz 등, Lancet 2002;359:2065-2071), CEP 요법(Szanto 등, Oncology 1991;48:456-458), CN30P 요법(Walewski 등, Med Oncol. 2000; 17: 195-202), 및 MVC 요법(Wiernik 등, Cancer J Sci Am 1998;4:254-260)이 포함된다.

[0137] 본 발명의 방법은 또한 이전에 줄기세포 이식을 받았던 대상을 치료하는 것을 포함한다.

[0138] K. 항-CD30 항체

[0139] 본 조성물 및 방법에 따라 사용하기에 적합한 항-CD30 항체는 CD30 항원에 특이적으로 결합하는 임의의 항체를 포함한다. 항-CD30 항체는 바람직하게는 단일클론이고, 예를 들어, 키메라(예를 들어, 인간 불변 영역 및 마우스 가변 영역을 갖는), 인간화, 또는 인간 항체; 단일 사슬 항체; 등을 포함할 수 있다. 면역글로불린 분자는 면역글로불린 분자의 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 종류(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 아강(subclass)일 수 있다.

[0140] 특정 실시형태에서, 항체는 항원-결합 항체 절편, 예컨대, 예를 들어, Fab, F(ab')₂, Fd 사슬, 단일-사슬 Fv(scFv), 단일-사슬 항체, 이황화-연결 Fv(sdFv), V_L 또는 V_H 도메인을 포함하는 절편, 또는 Fab 발현 라이브리기에 의해 생산되는 절편, 또는 상기 항체의 임의의 CD30-결합 절편이다. 단일-사슬 항체를 포함하는 항원-결합 항체 절편은 가변 영역(들)을 단독으로 또는 하기의 전체 또는 일부분과 병용하여 포함할 수 있다: 경첩 부위, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인. 또한, 항원-결합 절편은 가변 영역(들)과 경첩 부위, CH1, CH2, CH3 및 CL 도메인의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 전형적으로, 항체는 인간, 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트), 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니피그, 낙타, 말, 또는 닭일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "인간" 항체는 인간 면역글로불린의 아미노산 서열을 갖는 항체로, 인간 면역글로불린 라이브러리로부터, 인간 B 세포로부터, 또는 하나 이상의 인간 면역글로불린을 위해 형질전환된 동물(예를 들어, 미국특허 제5,939,598호 및 제6,111,166호 참고)로부터 분리된 항체를 포함한다.

[0141] 항체는 단일특이성, 이중특이성, 삼중특이성, 또는 그 이상의 다중특이성일 수 있다(예를 들어, PCT 국제특허 공개 제WO 93/17715호; 제WO 92/08802호; 제WO 91/00360호; 및 제WO 92/05793호; Tutt 등, 1991, J Immunol 147:60-69; 미국특허 제4,474,893호; 제4,714,681호; 제4,925,648호; 제5,573,920호; 및 제5,601,819호; Kostelny 등, 1992, J Immunol 148:1547-1553 참고).

[0142] 예시적인 항-CD30 항체에는 인간화 또는 키메라 AC10 또는 HeFi-1 항체가 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 따라서, 예시적인 항-CD30 항체는 생쥐 HeFi-1의 하나 이상의 CDRs(서열번호: 20, 서열번호: 22; 서열번호: 24; 서열번호: 28, 서열번호: 30 또는 서열번호: 32) 또는 생쥐 AC10(서열번호: 4; 서열번호: 6; 서열번호: 8; 서열번호: 12; 서열번호: 14; 또는 서열번호: 16)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항-CD30 항체는 생쥐 HeFi-1의 하나 또는 하나 이상의 가변 영역(서열번호: 18 또는 서열번호: 26) 또는 생쥐 AC10(서열번호: 2 또는 서열번호: 10)을 포함한다. 각각의 서열번호가 대응하는 AC10 또는 HeFi-1의 영역을 나타내는 표가 하기에 제시된다:

[0143] 표 1

Table 1

MOLECULE	NUCLEOTIDE OR AMINO ACID	SEQ ID NO
AC10 Heavy Chain Variable Region	Nucleotide	1
AC10 Heavy Chain Variable Region	Amino Acid	2
AC10 Heavy Chain-CDR1(H1)	Nucleotide	3
AC 10 Heavy Chain-CDR1(H1)	Amino Acid	4
AC 10 Heavy Chain-CDR2(H2)	Nucleotide	5
AC 10 Heavy Chain-CDR2(H2)	Amino Acid	6
AC 10 Heavy Chain-CDR3(H3)	Nucleotide	7

[0144]

AC 10 Heavy Chain-CDR3(H3)	Amino Acid	8
AC 10 Light Chain Variable Region	Nucleotide	9
AC 10 Light Chain Variable Region	Amino Acid	10
AC 10 Light Chain-CDR1(L1)	Nucleotide	11
AC 10 Light Chain-CDR1(L1)	Amino Acid	12
AC 10 Light Chain-CDR2(L2)	Nucleotide	13
AC 10 Light Chain-CDR2(L2)	Amino Acid	14
AC 10 Light Chain-CDR3(L3)	Nucleotide	15
AC 10 Light Chain-CDR3(L3)	Amino Acid	16
HeFi-1 Heavy Chain Variable Region	Nucleotide	17
HeFi-1 Heavy Chain Variable Region	Amino Acid	18
HeFi-1 Heavy Chain-CDR1(H1)	Nucleotide	19
HeFi-1 Heavy Chain-CDR1(H1)	Amino Acid	20
HeFi-1 Heavy Chain-CDR2(H2)	Nucleotide	21
HeFi-1 Heavy Chain-CDR2(H2)	Amino Acid	22
HeFi-1 Heavy Chain-CDR3(H3)	Nucleotide	23
HeFi-1 Heavy Chain-CDR3(H3)	Amino Acid	24
HeFi-1 Light Chain Variable Region	Nucleotide	25
HeFi-1 Light Chain Variable Region	Amino Acid	26
HeFi-1 Light Chain-CDR1(L1)	Nucleotide	27
HeFi-1 Light Chain-CDR1(L1)	Amino Acid	28
HeFi-1 Light Chain-CDR2(L2)	Nucleotide	29
HeFi-1 Light Chain-CDR2(L2)	Amino Acid	30
HeFi-1 Light Chain-CDR3(L3)	Nucleotide	31
HeFi-1 Light Chain-CDR3(L3)	Amino Acid	32
Human gamma I constant region	Amino Acid	33
Human kappa constant region	Amino Acid	34

[0145]

[0146]

예시적인 항-CD30 항체는 AC10 및 HeFi-1의 기능적 유사체 또는 동족체를 포함한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 이 문맥에서 용어 "기능성"은 AC10 및 HeFi-1의 기능적 유사체 또는 동족체가 CD30에 결합할 수 있는 것을 나타낸다.

[0147]

일부 실시형태에서, 항-CD30 항체는 CD30에 면역특이적으로 결합할 뿐만 아니라 HL 내 악성 세포에 세포증식억제 및/또는 세포독성 효과를 발휘할 수 있고, 이때 세포증식억제 또는 세포독성 효과는 보체-비의존적이고 (i) 세포증식억제 또는 세포독성 제제에의 접합 및 (ii) 효과기 세포의 부재 하에서 달성될 수 있다.

[0148]

항-CD30 항체는 이들이 포함하는 특정 CDRs와 관련하여 기재되거나 기술될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 AC10 및/또는 HeFi-1의 CDRs를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 AC10 또는 HeFi-1의 키메라 또는 인간화 형태이다. 본 발명은 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 가변 도메인은 (a) 한 세트의 3개 CDRs(상기 세트의 CDRs는 생쥐 단일클론 항체 AC10 또는 HeFi-1 유래임), 및 (b) 한 세트의 4개 기본틀 영역(상기 세트의 기본틀 영역은 각각 생쥐 단일클론 항체 AC10 또는 HeFi-1 내 한 세트의 기본틀 영역과 다르고, 상기 항체는 면역특이적으로 CD30에 결합함)을 포함한다.

- [0149] 특정 실시형태에서, 본 발명은 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 가변 도메인은 (a) 한 세트의 3개 CDRs(상기 세트의 CDRs는 서열번호: 4, 6, 또는 8을 포함하거나 서열번호: 4, 6, 또는 8에 개시된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함함) 및 (b) 한 세트의 4개 기본틀 영역(상기 세트의 기본틀 영역은 생쥐 단일클론 항체 AC10 내 한 세트의 기본틀 영역과 다르고, 상기 항체는 면역특이적으로 CD30에 결합함)을 포함한다.
- [0150] 특정 실시형태에서, 본 발명은 중쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 가변 도메인은 (a) 한 세트의 3개 CDRs(상기 세트의 CDRs는 서열번호: 20, 22 또는 24를 포함하거나 서열번호: 20, 22, 또는 24에 개시된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함함) 및 (b) 한 세트의 4개 기본틀 영역(상기 세트의 기본틀 영역은 생쥐 단일클론 항체 HeFi-1 내 한 세트의 기본틀 영역과 다르고, 상기 항체는 면역특이적으로 CD30에 결합함)을 포함한다.
- [0151] 특정 실시형태에서, 본 발명은 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 가변 도메인은 (a) 한 세트의 3개 CDRs(상기 세트의 CDRs는 서열번호: 12, 14 또는 16을 포함하거나 서열번호: 12, 14, 또는 16에 개시된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함함), 및 (b) 한 세트의 4개 기본틀 영역(상기 세트의 기본틀 영역은 생쥐 단일클론 항체 AC10 내 한 세트의 기본틀 영역과 다르고, 상기 항체는 면역특이적으로 CD30에 결합함)을 포함한다.
- [0152] 특정 실시형태에서, 본 발명은 경쇄 가변 도메인을 포함하는 항체를 포함하고, 상기 가변 도메인은 (a) 한 세트의 3개 CDRs(상기 세트의 CDRs는 서열번호: 28, 30, 또는 32를 포함하거나 서열번호: 28, 30, 또는 32에 개시된 아미노산 서열과 실질적으로 동일한 아미노산 서열을 포함함), 및 (b) 한 세트의 4개 기본틀 영역(상기 세트의 기본틀 영역은 생쥐 단일클론 항체 HeFi-1 내 한 세트의 기본틀 영역과 다르고, 상기 항체는 면역특이적으로 CD30에 결합함)을 포함한다.
- [0153] 본 발명은 키메라 AC10 항체가 서열번호: 2에 개시된 중쇄 가변 영역, 서열번호: 10에 개시된 경쇄 가변 영역, 서열번호: 33 또는 서열번호: 33의 아미노산 1 내지 329에 개시된 인간 감마 I 불변 영역 및 서열번호: 34에 개시된 인간 카파 불변 영역을 포함하는 실시형태를 포함한다.
- [0154] 부가적으로, 항체는 또한 이들의 일차 구조와 관련해 기재되고 기술될 수 있다. 생쥐 AC10 또는 HeFi-1의 가변 영역에 대해 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 및 가장 바람직하게는 적어도 98% 동일성(당해 분야에 공지되고 본 명세서에 기술된 방법을 이용해 계산됨)을 갖는 항-CD30 항체가 또한 본 발명에 포함된다. 본 발명의 항체는 또한 CD30에 대한 이들의 결합 친화도와 관련하여 기재되고 기술될 수 있다. 바람직한 결합 친화도는 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M, 10^{-8} M, 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M, 또는 10^{-15} M 이하의 해리 상수 또는 Kd를 갖는 것들이 포함된다.
- [0155] 항체는, 예를 들어 CD30 항원을 이용한 친화 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항체는 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70% 또는 적어도 80% 순수하다. 다른 실시형태에서, 항체는 85% 이상 순수, 90% 이상 순수, 95% 이상 순수 또는 99% 이상 순수하다.
- [0156] 항체는 또한, 예를 들어, 부착이 항체가 CD30에 결합하는 것을 방해하지 않도록 항체에 임의의 유형의 분자의 부착에 의해 변경되는 항체를 포함한다. 예를 들어, 한정을 위해서가 아닌, 용어 "항체"는, 예를 들어, 공지된 보호기/차단기에 의한 글리코실화, 탈글리코실화, 아세틸화, 폐길화, 인산화, 아미드화, 유도체화, 세포 리간드 또는 다른 단백질 등과의 연결에 의해 변경된 항체를 포함한다. 임의의 수많은 화학적 변경이, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포밀화, 튜니카마이신의 대사적 합성, 등을 포함하는, 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다.
- [0157] 본 발명의 항체는 당해 분야에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 형성될 수 있다. CD30에 대한 다클론 항체는 당해 분야에 잘 알려진 다양한 과정에 의해 생산될 수 있다. 예를 들어, CD30은 단백질에 특이적인 다클론 항체를 포함하는 혈청의 생산을 유도하기 위해, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 토끼, 마우스, 랫트 등을 포함하는 다양한 숙주 동물에 투여될 수 있다. 다양한 항원보강제는 숙주 종류에 따라서, 면역학적 반응을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.
- [0158] 단일클론 항체는 하이브리도마, 재조합, 및 파아지 디스플레이 기술, 또는 이들의 조합의 사용을 포함하는 당해 분야에 공지된 매우 다양한 기술을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 단일클론 항체는 당해 분야에 공지된

것들을 포함하는 하이브리도마 기술을 이용해 생산될 수 있고, 예를 들어, 문헌[Harlow 등, Antibodies: A Laboratory Manual, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2nd ed., 1988); Hammerling, 등, in: Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas 563-681(Elsevier, N.Y., 1981)(상기 참조는 그 전체로서 참고로 포함됨)]에 교시된다.

[0159] 하이브리도마 기술을 이용하여 특이적 항체를 생산하고 스크리닝하는 방법은 통상적이고 당해 분야에 잘 알려져 있다. 비-제한적인 예시로서, 마우스를 CD30 또는 CD30을 발현하는 세포 또는 이의 절편 또는 유도체로 면역접종할 수 있다. 일단 면역반응이 검출되면, 예를 들어, CD30에 특이적인 항체가 마우스 혈청에서 검출되면, 마우스 비장을 적출하고 비장세포(splenocytes)를 분리한다. 이어서 비장세포를 임의의 적합한 골수종 세포, 예를 들어 미국 메릴랜드 락빌 소재의 미국표준균주협회(American Type Culture Collection, Rockville, MD, ATCC)로부터 입수가 가능한 세포주 SP20 유래 세포에 공지된 기술에 의해 융합시킨다. 하이브리도마를 선발하고 제한 희석법(limited dilution)을 이용해 클로닝한다. 이어서 하이브리도마 클론을 CD30에 결합할 수 있는 항체를 분비하는 세포에 대해 당해 분야에 공지된 방법으로 분석한다. 일반적으로 높은 수준의 항체를 포함하는, 복수액이 마우스에 양성 하이브리도마 클론을 주사함으로써 형성될 수 있다.

[0160] 따라서, 본 발명은 항체를 분비하는 하이브리도마 세포를 배양하는 것을 포함하는 방법에 의해 생산된 항체뿐만 아니라 단일클론 항체를 형성하는 방법을 제공하는데, 바람직하게는, 하이브리도마는 본 발명의 항원으로 면역접종된 마우스로부터 분리된 비장세포를 골수종 세포에 융합시킨 후 CD30에 결합할 수 있는 항체를 분비하는 하이브리도마 클론을 형성하는 하이브리도마를 스크리닝하여 형성된다.

[0161] 특이적 에피토프를 인식하는 항체 절편은 공지된 기술에 의해 형성될 수 있다. 예를 들어, Fab 및 F(ab')₂ 절편은 파파인(Fab 절편을 생성하기 위한) 또는 펩신(F(ab')₂ 절편을 생성하기 위한)과 같은 효소를 사용하여, 면역글로불린 분자의 단백분해 절단에 의해 생산될 수 있다. F(ab')₂ 절편은 가변 영역, 경쇄 불변 영역 및 중쇄의 CH1 도메인을 포함한다.

[0162] 항체는 또한 당해 분야에 공지된 다양한 파아지 디스플레이 방법을 이용하여 형성될 수 있다. 파아지 디스플레이 방법에서, 기능성 항체 도메인은 이들을 암호화하는 핵산 서열을 운반하는 파아지 입자의 표면에 표시된다. 특정 실시형태에서, 이러한 파아지는 레퍼토리 또는 복합 항체 라이브러리(예를 들어, 인간 또는 생쥐)로부터 발현된 항원 결합 도메인을 표시하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, V_H 및 V_L 도메인을 암호화하는 DNA 서열은 동물 cDNA 라이브러리(예를 들어, 림프구 조직의 인간 또는 생쥐 cDNA 라이브러리)로부터 증폭된다. V_H 및 V_L 도메인을 암호화하는 DNA는 PCR에 의해 scFv 링커와 함께 제조합되고 파아지미드 벡터(예를 들어, pCANTAB 6 또는 pComb 3 HSS) 내로 클로닝된다. 이 벡터를 *E. coli*에 전기천공하고 *E. coli*를 헬퍼 파아지로 감염시킨다. 이들 방법에 사용된 파아지는 전형적으로 파아지 유전자 III 또는 유전자 VIII 단백질에 제조합적으로 융합된 Fab, Fv 또는 이황화 안정화 Fv 항체(dsFv) 도메인을 갖는 파아지로부터 발현된 fd 및 M13 결합 도메인을 포함하는 선형 파아지이다. CD30 또는 AC10 또는 HeFi-1 가변 영역에 결합하는 항원 결합 도메인을 발현하는 파아지는 선발되어, 예를 들어, 고체 표면 또는 비드에 결합되거나 포획된 항원 또는 항원 결합을 이용하여, 항원으로 동정될 수 있다. 본 발명의 항체를 제조하는데 사용될 수 있는 파아지 디스플레이 방법의 예시에는, 이들 각각이 그 전체가 참고로서 본 명세서에 포함되는, 문헌[Brinkman 등, 1995, J. Immunol. Methods 182:41-50; Ames 등, 1995, J. Immunol. Methods 184:177-186; Kettleborough 등, 1994, Eur. J. Immunol. 24:952-958; Persic 등, 1997, Gene 187:9-18; Burton 등, 1994, Advances in Immunology, 191-280]; PCT 국제특허 출원 제PCT/GB91/01134호; PCT 국제특허 공개 제WO 90/02809호; 제WO 91/10737호; 제WO 92/01047호; 제WO 92/18619호; 제WO 93/1 1236호; 제WO 95/15982호; 제WO 95/20401호; 및 미국특허 제5,698,426호; 제5,223,409호; 제5,403,484호; 제5,580,717호; 제5,427,908호; 제5,750,753호; 제5,821,047호; 제5,571,698호; 제5,427,908호; 제5,516,637호; 제5,780,225호; 제5,658,727호; 제5,733,743호 및 제5,969,108호에 개시된 것들이 포함된다.

[0163] 상기 참조에 기술된 바와 같이, 파아지 선별 후, 파아지로부터 항체 암호화 영역은 분리되고 인간 항체, 또는 임의의 다른 요구되는 항원 결합 절편을 포함하는, 전체 항체를 형성하기 위해 사용되고, 예를 들어, 하기에 상세히 설명되는 바와 같이, 포유동물 세포, 곤충 세포, 식물 세포, 효모, 및 세균을 포함하는 임의의 요구되는 숙주에서 발현될 수 있다. 예를 들어, Fab, Fab' 및 F(ab')₂ 절편을 제조합적으로 생산하는 기술이 또한 PCT 국제특허 공개 제WO 92/22324호; 문헌[Mullinax 등, Biotechnology 1992, 12(6):864-869; 및 Sawai 등, 1995, AJRI 34:26-34; 및 Better 등, 1988, Science 240:1041-1043(상기 참조는 그 전체가 참고로서 포함됨)]에 기술된 것들과 같이 당해 분야에 공지된 방법을 이용하여 사용될 수 있다.

- [0164] 단일-사슬 Fvs 및 항체를 생산하는데 사용될 수 있는 기술의 예시에는 미국특허 제4,946,778호 및 제5,258,498호; 문헌[Huston 등, 1991, Method in Enzymology 203:46-88; Shu 등, 1993, PNAS 90:7995-7999; 및 Skerra 등, 1988, Science 240:1038-1040]에 기술된 것들이 포함된다. 인간에서 항체의 생체내 사용 및 생체의 증식 또는 세포독성 분석을 포함하는, 일부 사용을 위해, 키메라, 인간화, 또는 인간 항체를 사용하는 것이 바람직하다. 키메라 항체는 생쥐 단일클론 항체로부터 유래한 가변 영역 및 인간 면역글로불린 불변 영역을 갖는 항체와 같이 항체의 상이한 부분이 상이한 동물 종으로부터 유래하는 분자이다. 키메라 항체를 생산하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는, 예를 들어, 문헌[Morrison, Science, 1985, 229:1202; Oi 등, 1986, Biotechnology 4:214; Gillies 등, 1989, J. Immunol. Methods 125:191-202]; 미국특허 제5,807,715호; 제4,816,567호; 및 제4,816,397호를 참고하십시오. 인간화 항체는 비-인간 종 유래 하나 이상의 CDRs 및 인간 면역글로불린 분자 유래 기본틀 및 불변 영역을 갖는 요구되는 항원에 결합하는 비-인간 종 항체 유래 항체 분자이다. 종종, 인간 기본틀 영역 내 기본틀 잔기는 항원 결합을 변경, 바람직하게는 향상시키기 위해 CDR 공여 항체 유래 대응하는 잔기로 치환될 것이다. 이들 기본틀 치환은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들어 항원 결합에 중요한 기본틀 잔기를 동정하기 위한 CDR 및 기본틀 잔기의 상호작용의 모델링 및 특정 위치에서 비정상적 기본틀 잔기를 동정하기 위한 서열 비교에 의해 확인된다(예를 들어, 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는, Queen 등, 미국특허 제5,585,089호; 문헌[Riechmann 등, 1988, Nature 332:323] 참고). 항체는 당해 분야에 공지된 다양한 기술, 예를 들어, CDR-이식(유럽특허 제239,400호; PCT 국제특허 공개 제WO 91/09967호; 미국특허 제5,225,539호; 제5,530,101호; 및 제5,585,089호), 베니어링(veneeding) 또는 연마(resurfacing)(유럽특허 제592,106호; 유럽특허 제519,596호; 문헌[Padlan, Molecular Immunology, 1991, 28(4/5):489-498; Studnicka 등, 1994, Protein Engineering 7(6):805-814; Roguska. 등, 1994, PNAS 91:969-973]), 및 사슬 셔플링(shuffling)(미국특허 제5,565,332호)을 이용하여 인간화될 수 있다.
- [0165] 완전한 인간 항체는 인간 환자의 치료적 처리에 특히 바람직하다. 인간 항체는 인간 면역글로불린 서열로부터 유래하는 항체 라이브러리를 사용하는 상기에 기술된 파아지 디스플레이 방법을 포함하는 당해 분야의 공지된 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다. 또한, 이들 각각이 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는, 미국특허 제4,444,887호 및 제4,716,111호; 및 PCT 국제특허 공개 제WO 98/46645호, 제WO 98/50433호, 제WO 98/24893호, 제WO 98/16654호, 제WO 96/34096호, 제WO 96/33735호, 및 제WO 91/10741호를 참고하십시오.
- [0166] 인간 항체는 또한 인간 면역글로불린 유전자를 발현하는 형질전환 마우스를 이용해 생산될 수 있다. 인간 항체를 생산하는 이 기술의 개요를 위해, 문헌[Lonberg 및 Huszar, 1995, Int. Rev. Immunol. J.3:65-93]을 참고하십시오. 인간 항체 및 인간 단일클론 항체를 생산하는 기술 및 이러한 항체를 생산하는 프로토콜의 상세한 설명을 위해, 그 전체가 참고로 본 명세서에 포함되는, 예를 들어, PCT 국제특허 공개 제WO 98/24893호; 제WO 92/01047호; 제WO 96/34096호; 제WO 96/33735호; 유럽특허 제0 598 877호; 미국특허 제5,413,923호; 제5,625,126호; 제5,633,425호; 제5,569,825호; 제5,661,016호; 제5,545,806호; 제5,814,318호; 제5,885,793호; 제5,916,771호; 및 제5,939,598호를 참고하십시오. 또한, 암젠(Amgen., Thousand Oaks, CA) 및 메타렉스(Medarex, Princeton, NJ)와 같은 회사들이 상기에 기술된 것과 유사한 기술을 사용하여 선별된 항원에 대해 지시된 인간 항체를 제공하는데 고용될 수 있다.
- [0167] 선별된 에피토프를 인식하는 완전한 인간 항체는 "가이드화 선별(guided selection)"로 언급되는 기술을 이용하여 형성될 수 있다. 이 접근법에서 선별된 비-인간 단일클론 항체, 예를 들어, 마우스 항체는 동일한 에피토프를 인식하는 완전한 인간 항체의 선별을 인도하기 위해 사용된다(Jespersen 등, 1994, Bio/Technology 12:899-903).
- [0168] 본 발명에 사용하기 위한 항체에는 키메라 및 인간화 HeFi-1 뿐만 아니라 키메라 및 인간화 AC10가 포함된다. 본 발명에 사용하기 위한 항체에는 경쟁적 결합을 결정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 결정되는 바와 같은 CD30에 대한 생쥐 AC10 또는 HeFi-1의 결합을 경쟁적으로 억제하는 것들이 포함된다. 예를 들어, 항체는 CD30에 대한 AC10 또는 HeFi-1의 결합을 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 심지어 적어도 95% 억제할 수 있다. 경쟁적 결합 분석의 일 예시는 증가하는 양의 비표지된 CD30의 존재 하에서 표지된 CD30(예를 들어, ³H 또는 ¹²⁵I)과 관심 항체의 인큐베이션, 및 표지된 CD30에 결합된 항체의 검출을 포함하는 방사성면역분석이다. 이어서 CD30에 대한 항체의 친화도 및 결합 오프-율(binding off-rates)이 스캐차드 플롯(Scatchard plot) 분석에 의한 데이터로부터 결정될 수 있다. 제2 항체(예컨대 AC10 또는 HeFi-1)와의 경쟁이 또한 방사성면역분석을 이용해 결정될 수 있다. 이 경우에, CD30을 증가하는 양의 비표지된 제2 항체의 존재 하에서 표지된 화합물(예를 들어, ³H 또는 ¹²⁵I)에 접합된 관심 항체와 인

큐베이션한다. 본 발명에 사용하기 위한 항체는 또한 CD30에 특이적으로 결합하는 키메라 또는 인간화 AC10 또는 HeFi-1 이외의 항체를 포함한다.

- [0169] 생체내에서 단백질 상호작용을 검출하는 일 방법인, 투-하이브리드 시스템(two-hybrid systme)은 한정에 의해서가 아닌 단지 예시 목적으로 상세히 기술된다. 이 시스템의 일 버전이 기술되었고(Chien 등, 1991, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88:9578-9582) 클론테크(Clontech, Palo Alto, CA)로부터 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0170] 일단 CD30-결합 단백질이 동정되면, 요구되는 경우, HL 세포에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 촉발하는 그의 능력(단독으로 또는 다량체화되거나 이량체 또는 다량체 도메인에 융합될 때)을 HL 세포주, 예컨대 L428, L450, HLLm2 또는 KM-H2의 배양액을 이 단백질과 접촉시킴으로써 결정할 수 있다. 배양 조건은 가장 바람직하게는 약 0.33 cm²의 배양 영역 내 약 5,000개 세포, 및 대략 72 시간의 접촉 기간이다. 이어서 배양액을 72시간 기간의 최종 8시간 동안에 0.5 μ Ci의 ³H-티미딘에 노출시키고 배양액의 세포 내로의 ³H-티미딘의 도입을 측정한다. 만약 배양액의 세포가 동일한 조건 하에서 배양되지만 단백질과 접촉하지 않은 동일한 세포주의 세포와 비교하여 감소된 ³H-티미딘 도입을 갖는다면 단백질은 HL 세포주에 세포증식억제 또는 세포독성 효과를 갖는다. 수많은 기타 세포독성 분석법이 당해 분야의 당업자에게 알려져 있다. 이들 중 임의의 하나가 본 발명에 사용될 수 있다.
- [0171] 본 발명에 유용한 항-CD30 항체는 단백질의 합성을 위해 당해 분야에 공지된 임의의 방법에 의해, 전형적으로, 예를 들어, 재조합 발현 기술에 의해 생산될 수 있다. CD30에 결합하여 CD30-발현 세포의 증식을 격감시키거나 억제하는 항체 또는 그의 유도체의 재조합 발현은 항체 또는 그의 유도체를 암호화하는 핵산을 포함하는 발현 벡터의 제작을 포함할 수 있다. 일단 이러한 단백질을 암호화하는 핵산이 입수되었다면, 이 단백질 분자의 생산을 위한 벡터는 당해 분야에 공지된 기술을 이용하여 재조합 DNA 기술에 의해 생산할 수 있다. 표준 기술, 예컨대, 예를 들어, 문헌[Sambrook and Russell, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y., 3rd ed., 2001); Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual(Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2nd ed., 1989); Short Protocols in Molecular Biology(Ausubel 등, John Wiley & Sons, New York, 4th ed., 1999); 및 Glick & Pasternak, Molecular Biotechnology: Principles and Applications of Recombinant DNA(ASM Press, Washington, D.C., 2nd ed., 1998)]에 기술된 것들이 재조합 핵산 방법, 핵산 합성, 세포 배양, 형질전이 유전자 도입, 및 재조합 단백질 발현을 위해 사용될 수 있다.
- [0172] 예를 들어, 항-CD30 항체의 재조합 발현을 위해, 발현 벡터는 프로모터에 작동적으로 연결된 그의 중쇄 또는 경쇄, 또는 중쇄 또는 경쇄 가변 도메인을 암호화할 수 있다. 발현 벡터는 예를 들어, 항체 분자의 불변 영역(예를 들어, PCT 국제특허 공개 제WO 86/05807호; PCT 국제특허 공개 제WO 89/01036호; 및 미국특허 제5,122,464호 참고)을 암호화하는 염기서열을 포함할 수 있고, 항체의 가변 도메인이 전체 중쇄 또는 경쇄의 발현을 위해 이러한 벡터 내로 클로닝될 수 있다. 발현 벡터를 통상적인 기술에 의해 숙주 세포에 전달하고, 이어서 형질감염된 세포를 항-CD30 항체를 생산하기 위해 통상적인 기술에 따라 배양한다. 이중-사슬된 항체의 발현을 위한 전형적 실시형태에서, 중쇄 및 경쇄 모두를 암호화하는 벡터가 전체 면역글로불린 분자의 발현을 위해 숙주 세포 내에서 동시-발현될 수 있다.
- [0173] 다양한 원핵 및 진핵 숙주-발현 벡터 시스템이 항-CD30 항체 또는 그의 유도체를 발현하기 위해 사용될 수 있다. 전형적으로, 진핵 세포가, 특히 전체 재조합 항-CD30 항체 분자를 위해, 재조합 단백질의 발현을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 중국 햄스터 난소 세포(CHO)와 같은 포유동물 세포가, 인간 사이토메갈로바이러스 유래 주요 즉시 초기 유전자 프로모터 요소와 같은 벡터와 함께, 항-CD30 항체의 생산에 효과적인 발현 시스템이다(예를 들어, 문헌[Foecking 등, 1986, 유전자 45:101; Cockett 등, 1990, Bio/Technology 8:2] 참고). 항-CD30 항체가 또한 CHEF 시스템을 사용해 발현될 수 있다(예를 들어, 미국특허 제5,888,809호 참고).
- [0174] 기타 숙주-발현 시스템에는, 예를 들어, 세균 세포 내 플라스미드-계 발현 시스템(예를 들어, 문헌[Ruther 등, 1983, EMBO 1,2:1791; Inouye & Inouye, 1985, Nucleic Acid Res. 13:3101-3109; Van Heeke & Schuster, 1989, J. Biol. Chem. 24:5503-5509] 참고); 예를 들어, 스포토프테라 푸루지페르다(Spodoptera frugiperda) 세포 내 나비목 유충 핵다각체병 바이러스(Autographa californica nuclear polyhedrosis virus, AcNPV) 발현 벡터의 사용과 같은 곤충 시스템; 및 예를 들어, 아데노바이러스-계 시스템과 같은 포유동물 세포 내 바이러스-계 발현 시스템(예를 들어, 문헌[Logan & Shenk, 1984, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:355-359; Bittner 등, 1987, Methods in Enzymol. 153:51-544] 참고)이 포함된다.

- [0175] 또한, 숙주 세포 균주는 관심 서열의 발현을 조절하거나, 요구되는 특이적 방식으로 유전자 산물을 변경하고 가공하기 위해 선택될 수 있다. 적합한 세포주 또는 숙주 시스템이 발현된 외래 단백질의 정확한 변경 및 가공(예를 들어, 글리코실화, 인산화, 및 절단)을 보장하도록 선택될 수 있다. 이를 위해, 일차 전사체 및 유전자 산물의 적당한 가공을 위한 세포성 기구를 보유하는 진핵 숙주 세포가 사용될 수 있다. 이러한 포유동물 숙주 세포에는, 예를 들어, CHO(예를 들어, DG44 및 CHO-S), VERO, BHK, HeLa, COS, MDCK, 293, 3T3, 및 W138이 포함된다.
- [0176] 안정한 발현 시스템이 전형적으로 재조합 항-CD30 항체의 장기간, 고-수율 생산을 위해 사용된다. 예를 들어, 항-CD30 항체 또는 그의 유도체를 안정적으로 발현하는 세포주는 적합한 발현 조절 요소(예를 들어, 프로모터, 인핸서, 서열, 전사 종결자, 폴리아데닐화 자리) 및 선별 배지에서 형질감염된 세포의 성장 이후의 선별가능 마커에 의해 제어되는 DNA와 함께 숙주 세포의 형질감염에 의해 조작될 수 있다. 선별가능 마커는 선별에 내성을 부여하고 세포가 이들의 염색체 내로 DNA를 통합하게 하여 그 결과로 세포주 내에 클로닝되고 증식하는 병소를 형성하도록 성장하게 한다. 예를 들어, 각각 tk^{-} , $hgprt^{-}$ 또는 $aprt^{-}$ 세포에서 사용될 수 있는, 허피스 심플렉스 티미딘 키나제, 하이포크산틴 구아닌 포스포라이보실트랜스퍼라제(hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase), 및 아데닌 포스포라이보실트랜스퍼라제 유전자(adenine phosphoribosyltransferase genes)를 포함하는 수많은 선별 시스템이 사용될 수 있다. 또한, 항대사산물 내성이 하기 유전자들을 위한 선별의 근거로 사용될 수 있다: 메토타렉세이트에 내성을 부여하는 *dhfr*; 미코페놀산에 내성을 부여하는 *gpt*; 아미노글리코시드 G418에 내성을 부여하는 *neo*; 및 하이그로마이신에 내성을 부여하는 *hygro*. 재조합 DNA 기술의 당해 분야에서 통상적으로 알려진 방법이 요구되는 재조합 클론을 선별하도록 일반적으로 적용될 수 있고, 이러한 방법, 예를 들어, 문헌[Current Protocols in Molecular Biology(Ausubel 등. eds., John Wiley & Sons, N.Y., 1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual(Stockton Press, N. Y., 1990); Current Protocols in Human Genetics(Dracopoli 등. eds., John Wiley & Sons, N.Y., 1994, Chapters 12 and 13); 및 Colberre-Garapin 등, 1981, J. Mol. Biol. 150:1]에 기술된다.
- [0177] 일단 항-CD30 항체가 생산되었다면(예를 들어, 동물, 화학적 합성, 또는 재조합 발현에 의해), 이는 단백질의 정제를 위한 임의의 적합한 방법에 의해, 예를 들어, 크로마토그래피(예를 들어, 이온 교환 또는 친화 크로마토그래피(예컨대, 예를 들어, 천연 Fc 영역을 갖는 항체의 정제를 위한 단백질 A 크로마토그래피), 원심분리, 감별 용해도(differential solubility)에 의해, 또는 단백질의 정제를 위한 임의의 기타 기술에 의해 정제될 수 있다. 항-CD30 항체는, 예를 들어, 친화 크로마토그래피에 의한 정제를 용이하게 하기 위해 펩티드와 같은 마커 서열에 융합될 수 있다. 적합한 마커 아미노산 서열에는, 예를 들어, 헥사-히스티딘 펩티드, 예컨대 pQE 벡터(QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311)에 제공되는 표지, 및 인플루엔자 헤마글루티닌 단백질 유래 에피토프에 상응하는(Wilson 등, 1984, Cell 37:767), "HA" 표지, 및 "flag" 표지가 포함된다.
- [0178] L. 항체-약물 접합체 단위
- [0179] 본 명세서에 기술된 방법은 (a) CD30에 특이적으로 결합하고 (b) 아우리스타틴 화합물에 접합된 항체의 용도를 포함한다. 항체-약물 접합체 화합물은 적어도 하나의 약물 단위에 공유적으로 연결된 항-CD30 항체를 포함하고, 여기서 약물 단위는 아우리스타틴 화합물이다. 본 약물 단위는 직접적으로 또는 링커 단위(-LU-)를 통해 공유적으로 연결될 수 있다.
- [0180] 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:
- [0181] $L-(LU-D)_p$ (I)
- [0182] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;
- [0183] 상기에서:
- [0184] L은 항체 단위, 즉, 항-CD30 항체(항-CD30 항체 절편을 포함)이고,
- [0185] (LU-D)는 링커 단위-약물 단위 모이어티이고, 여기서:
- [0186] LU-는 링커 단위이고,

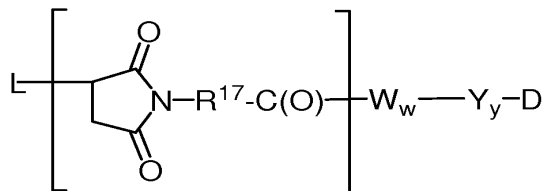
- [0187] -D는 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 아우리스타틴 화합물이고;
- [0188] p는 1 내지 약 20의 정수이다.
- [0189] 일부 실시형태에서, p는 1 내지 약 10, 1 내지 약 9, 1 내지 약 8, 1 내지 약 7, 1 내지 약 6, 1 내지 약 5, 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 약 2이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 약 10, 2 내지 약 9, 2 내지 약 8, 2 내지 약 7, 2 내지 약 6, 2 내지 약 5, 2 내지 약 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 실시형태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, p는 2 또는 4이다.
- [0190] 일부 실시형태에서, 항체-약물 접합체 화합물은 하기 화학식을 갖는다:
- [0191] $L-(A_a-W_w-Y_y-D)_p$ (II)
- [0192] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물;
- [0193] 상기에서:
- [0194] L은 항체 단위, 즉, 항-CD30 항체(항-CD30 항체 절편 포함)이고;
- [0195] $-A_a-W_w-Y_y-$ 는 링커 단위(LU)이고, 여기서:
- [0196] -A-는 스트레처(Stretcher) 단위이고,
- [0197] a는 0 또는 1이고,
- [0198] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이고,
- [0199] w는 0 내지 12의 정수이고,
- [0200] -Y-는 자가-희생적 스페이서(self-immolative 스페이서) 단위이고,
- [0201] y는 0, 1 또는 2이고;
- [0202] -D는 표적 세포에 대해 세포증식억제 또는 세포독성 활성을 갖는 아우리스타틴 화합물이고;
- [0203] p는 1 내지 약 20의 정수이다.
- [0204] 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, 만약 w가 1 내지 12라면, 그러면 y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 0이고, y는 0이고, a는 1이다. 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, p는 1 내지 약 10, 1 내지 약 9, 1 내지 약 8, 1 내지 약 7, 1 내지 약 6, 1 내지 약 5, 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 약 8, 2 내지 약 7, 2 내지 약 6, 2 내지 약 5, 2 내지 약 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 실시형태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, p는 2 또는 4이다.
- [0205] 약물 부하는 분자 내 항체당 약물 분자의 평균 개수, p로 표시된다. 약물 부하는 항체당 1 내지 20 약물(D)의 범위일 수 있다. 접합 반응의 제조 시 항체당 약물의 평균 개수는 질량 분광법, ELISA 분석법, 및 HPLC와 같은 통상적인 수단에 의해 특정될 수 있다. p와 관련하여 항체-약물 접합체의 정량적 분포가 또한 결정될 수 있다. 일부 사례에서, p가 기타 약물 부하와 함께 항체-약물-접합체 유래의 특정 값인 균질한 항체-약물-접합체의 분리, 정제, 및 특정 분석은 역상 HPLC 또는 전기영동과 같은 수단에 의해 달성될 수 있다. 예시적인 실시형태에서, p는 2 내지 8이다.
- [0206] 이들 단위의 각각은 본 명세서에서 더욱 상세히 기술된다.
- [0207] 링커 단위
- [0208] 전형적으로, 항체-약물 접합체 화합물은 아우리스타틴 화합물과 항-CD30 항체 사이에 링커 영역을 포함한다. "링커 단위"(LU)는 항체-약물 접합체 화합물을 형성하기 위해 약물 단위와 항체 단위를 연결하는데 사용될 수 있는 이기능성 화합물이다. 일부 실시형태에서, 링커는 링커의 절단이 세포내 환경에서 항체로부터 아우리스타틴 화합물을 분비하도록, 세포내 조건 하에서 절단가능하다.

- [0209] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 링커는 세포내 환경 내(예를 들어, 라이소솜 또는 엔도솜 또는 소포 내)에 존재하는 절단 제제에 의해 절단가능하다. 링커는, 예를 들어, 이들로 한정되는 것은 아니지만, 리소솜 또는 엔도솜 단백질분해효소를 포함하는, 세포내 펩티다제 또는 단백질분해효소 효소에 의해 절단되는 펩티딜 링커일 수 있다. 전형적으로, 펩티딜 링커는 적어도 2개 아미노산 길이 또는 적어도 3개 아미노산 길이이다. 절단 제제는, 이들 모두 표적 세포 내에서 활성 약물의 분비로 인한 다이펩티드 약물 유도체를 가수분해하는 것으로 알려져 있는, 카텡신(cathepsins) B 및 D 플라스민(plasmin)을 포함할 수 있다(예를 들어, 문헌[Dubowchik 및 Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123] 참고). CD30-발현 세포 내에 존재하는 효소에 의해 절단될 수 있는 펩티딜 링커가 가장 전형적이다. 예를 들어, 티올-의존성 단백질분해효소 카텡신-B에 의해 절단가능하고, 암성 조직 내에서 높은 고도로 발현되는, 펩티딜 링커가 사용될 수 있다(예를 들어, Phe-Leu 또는 a Gly-Phe-Leu-Gly 링커). 기타 이러한 링커가, 예를 들어, 미국특허 제6,214,345호에 기술된다. 특정 실시형태에서, 세포내 단백질분해효소에 의해 절단가능한 펩티딜 링커는 Val-Cit 링커 또는 Phe-Lys 링커(예를 들어, val-cit 링커와 독소루비신의 합성을 기술하는 미국특허 제6,214,345호 참고)이다. 치료제의 세포내 단백질분해 분비를 이용한 일 이점은 제제가 접합될 때 전형적으로 약화되고 접합체의 혈청 안정성이 전형적으로 높다는 것이다.
- [0210] 다른 실시형태에서, 절단가능 링커는 pH-민감성, 즉, 특정 pH 값에서의 가수분해에 민감하다. 전형적으로, pH-민감성 링커는 산성 조건 하에서 가수분해가능하다. 예를 들어, 리소솜(예를 들어, 하이드라존, 세미카르바존, 티오세미카르바존, 사스-아코니틴산 아마이드, 오르토에스테르, 아세탈, 케탈, 또는 등) 내에서 가수분해가능한 산-불안정 링커가 사용될 수 있다(예를 들어, 미국특허 제5,122,368호; 제5,824,805호; 제5,622,929호; 문헌[Dubowchik 및 Walker, 1999, Pharm. Therapeutics 83:67-123; Neville 등, 1989, Biol. Chem. 264:14653-14661] 참고). 이러한 링커는 중성 pH 조건, 예컨대 혈액 내 조건에서는 상대적으로 안정하지만, 리소솜의 근접 pH인, pH 5.5 또는 5.0 이하에서는 불안정하다. 특정 실시형태에서, 가수분해가능 링커는 티오에테르 링커(예컨대, 예를 들어, 아실하이드라존(acylhydrazone) 결합에 의해 치료제에 부착된 티오에테르)이다(예를 들어, 미국특허 제5,622,929호 참고).
- [0211] 더욱 다른 실시형태에서, 링커는 환원 조건(예를 들어, 이황화 링커) 하에서 절단가능하다. 예를 들어, SATA(N-석시니미딜-S-아세틸티오아세테이트), SPDP(N-석시니미딜-3-(2-피리딜다이티오)프로피오네이트), SPDB(N-석시니미딜-3-(2-피리딜다이티오)부티레이트) 및 SMPT(N-석시니미딜-옥시카르보닐-알파-메틸-알파-(2-피리딜-다이티오)톨루엔), SPDB 및 SMPT를 이용하여 형성될 수 있는 것들을 포함하는 다양한 이황화 링커는 당해 분야에 알려져 있다(예를 들어, 문헌[Thorpe 등, 1987, Cancer Res. 47:5924-5931; Wawrzynczak 등, In Immuno Conjugates: Antibody Conjugates in Radioimagery and Therapy of Cancer(C. W. Vogel ed., Oxford U. Press, 1987] 참고. 또한 미국특허 제4,880,935호 참고).
- [0212] 더욱 다른 특정 실시형태에서, 링커는 말로네이트(malonate) 링커(Johnson 등, 1995, Anticancer Res. 15:1387-93), 말레이미도벤조일 링커(Lau 등, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1299-1304), 또는 3'-N-아마이드 동중체(Lau 등, 1995, Bioorg-Med-Chem. 3(10):1305-12)이다.
- [0213] 더욱 다른 실시형태에서, 링커 단위는 절단가능하지 않고 약물은 항체 분해에 의해 분비된다(그 전체가 모든 목적을 위해 본 명세서에 참고로 포함되는 미국특허 공개 제20050238649호).
- [0214] 전형적으로, 링커는 세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 링커와 관련하여 "세포외 환경에 실질적으로 민감하지 않은"은 항체-약물 접합체 화합물의 시료 내에서 링커의 약 20% 이하, 전형적으로 약 15% 이하, 더욱 전형적으로 약 10% 이하, 및 더욱 더 전형적으로 약 5% 이하, 약 3% 이하, 또는 약 1% 이하가 항체-약물 접합체 화합물이 세포외 환경(예를 들어, 혈장) 내에 존재할 때 절단된다. 링커가 세포외 환경에 실질적으로 민감한지 여부는, 예를 들어, 혈장과 항체-약물 접합체 화합물을 지정된 시간의 기간 동안(예를 들어, 2, 4, 8, 16, 또는 24시간) 인큐베이션 한 후 혈장 내에 존재하는 유리 약물의 양을 정량함으로써 결정될 수 있다.
- [0215] 다른, 비-상호 배타적인 실시형태에서, 링커는 세포 내재화(cellular internalization)를 촉진한다. 특정 실시형태에서, 링커는 치료제에 접합될 때(즉, 본 명세서에 기술된 바와 같이 항체-약물 접합체 화합물의 링커-치료제 모이어티의 환경 내) 세포 내재화를 촉진한다. 더욱 다른 실시형태에서, 링커는 아우리스타틴 화합물 및 항-CD30 항체 모두에 접합될 때 세포 내재화를 촉진한다.
- [0216] 본 발명의 조성물 및 방법에 사용될 수 있는 다양한 링커가, 예를 들어, PCT 국제특허 공개 제WO 2004-010957호, 미국특허 공개 제20060074008호, 미국특허 공개 제20050238649호, 및 미국특허 공개 제

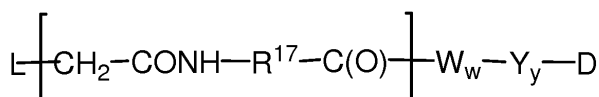
20060024317호(이들 각각이 그 전체로 모든 목적에 대해 본 명세서에 참고로서 포함됨)에 기술된다.

- [0217] 일부 실시형태에서, 링커 단위는 하기 화학식을 갖는다:
- [0218] $-A_a-W_w-Y_y-$
- [0219] 상기에서:
- [0220] -A-는 스트레처 단위이고,
- [0221] a는 0 또는 1이고,
- [0222] 각각의 -W-는 독립적으로 아미노산 단위이고,
- [0223] w는 0 내지 12의 정수이고,
- [0224] -Y-는 자가-희생적 스페이서 단위이고,
- [0225] y는 0, 1 또는 2이다.
- [0226] 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0, 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, 만약 w가 1 내지 12라면, 그러면 y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, w는 2 내지 12이고 y는 1 또는 2이다. 일부 실시형태에서, a는 0 또는 1이고, w는 0 또는 1이고, y는 0 또는 1이다. 일부 실시형태에서, p는 1 내지 약 10, 1 내지 약 9, 1 내지 약 8, 1 내지 약 7, 1 내지 약 6, 1 내지 약 5, 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2의 범위이다. 일부 실시형태에서, p는 2 내지 약 8, 2 내지 약 7, 2 내지 약 6, 2 내지 약 5, 2 내지 약 4 또는 2 내지 3의 범위이다. 다른 실시형태에서, p는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6이다. 일부 실시형태에서, p는 2 또는 4이다.
- [0227] 스트레처 단위
- [0228] 존재한다면, 스트레처 단위(A)는 항체 단위를, 존재한다면, 아미노산 단위(-W-)에, 존재한다면, 스페이서 단위(-Y-)에; 또는 약물 단위(-D)에 연결할 수 있다. 천연적으로 또는 화학적 조작에 의해, 항-CD30 항체 상에 존재할 수 있는 유용한 기능성 기에는 설프하이드릴, 아미노, 하이드록실, 탄수화물의 아노머(anomeric) 하이드록실 기, 및 카르복실이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 적합한 기능성 기는 설프하이드릴 및 아미노이다. 설프하이드릴 기는 항-CD30 항체의 분자내 이황화 결합의 환원에 의해 형성될 수 있다. 대안적으로, 설프하이드릴 기는 항-CD30 항체의 라이신 모이어티의 아미노 기와 2-이미노티올란(트라우트 시약) 또는 기타 설프하이드릴 형성 시약의 반응에 의해 형성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 항-CD30 항체는 재조합 항체이고 하나 이상의 라이신을 운반하도록 조작된다. 특정 다른 실시형태에서, 재조합 항-CD30 항체는 부가적인 설프하이드릴 기, 예를 들어, 부가적인 시스테인을 운반하도록 조작된다.
- [0229] 일부 실시형태에서, 스트레처 단위는 항체 단위의 황 원자와 함께 결합을 형성한다. 황 원자는 항체의 설프하이드릴 기로부터 유래할 수 있다. 이 실시형태의 대표적인 스트레처 단위는 화학식 IIIa 및 IIIb의 꺾쇠 괄호 내에 표시되고, 여기서 L-, -W-, -Y-, -D, w 및 y는 상기에 정의된 바와 같고, R₁₇은 -C₁-C₁₀ 알킬렌-, -C₁-C₁₀ 알케닐렌-, -C₁-C₁₀ 알킬닐렌-, -카르보사이클로-, -0-(C₁-C₈ 알킬렌)-, 0-(C₁-C₈ 알케닐렌)-, -0-(C₁-C₈ 알킬닐렌)-, -아릴렌-, -C₁-C₁₀ 알킬렌-아릴렌-, -C₂-C₁₀ 알케닐렌-아릴렌-, -C₂-C₁₀ 알킬닐렌-아릴렌-, -아릴렌-C₂-C₁₀ 알킬렌-, -아릴렌-C₂-C₁₀ 알케닐렌-, -아릴렌-C₂-C₁₀ 알킬닐렌-, -C₁-C₁₀ 알킬렌-(카르보사이클로)-, -C₂-C₁₀ 알케닐렌-(카르보사이클로)-, -C₂-C₁₀ 알킬닐렌-(카르보사이클로)-, -(카르보사이클로)-C₂-C₁₀ 알킬렌-, -(카르보사이클로)-C₂-C₁₀ 알케닐렌-, -(카르보사이클로)-C₂-C₁₀ 알킬닐렌, 헤테로사이클로-, -C₂-C₁₀ 알킬렌-(헤테로사이클로)-, -C₂-C₁₀ 알케닐렌-(헤테로사이클로)-, -C₂-C₁₀ 알킬닐렌-(헤테로사이클로)-, -(헤테로사이클로)-C₂-C₁₀ 알킬렌-, -(헤테로사이클로)-C₂-C₁₀ 알케닐렌-, -(헤테로사이클로)-C₂-C₁₀ 알킬닐렌-, -(CH₂CH₂O)_r-, 또는 -(CH₂CH₂O)_r-CH₂-로부터 선택되고, r은 1-10 범위의 정수이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알킬닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알킬닐렌, 아릴, 카르보사이클, 카르보사이클로, 헤테로사이클로, 및 아릴렌 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 임의로 치환된다. 알킬렌, 알케닐렌, 알킬닐렌 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 예를 들어, A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있고; 카르보사

이클로 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있고; 아릴렌 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있고; 헤테로사이클로 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환될 수 있다. A1, A2, A3, 및 A4는 본 명세서에 정의된 바와 같다. 특별히 지시되지 않는 경우에도 1개 내지 20개 약물 모이어티가 항체(p = 1-20)에 연결될 수 있는 모든 예시적인 실시형태로부터 이해되는 것이다.

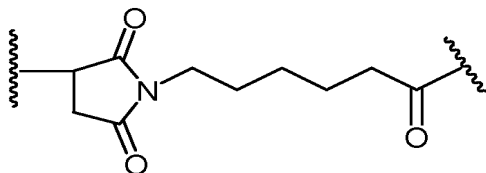


[0230] IIIa



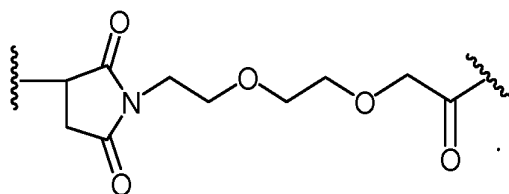
[0231] IIIb

[0232] 예시적인 스트레처 단위는 R^{17} 이 $-(\text{CH}_2)_5-$ 인 화학식 IIIa이다:



[0233]

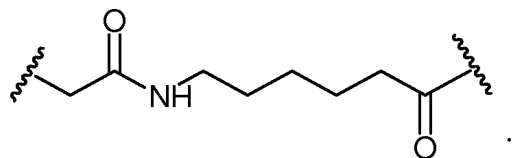
[0234] 다른 예시적인 스트레처 단위는 R^{17} 이 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_r-\text{CH}_2-$ 이고; r은 2인 화학식 IIIa이다:



[0235]

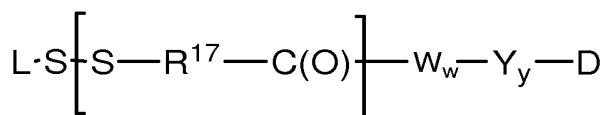
[0236] 예시적인 스트레처 단위는 R^{17} 이 -아릴렌- 또는 아릴렌- C_1 - C_{10} 알킬렌-인 화학식 IIIa이다. 일부 실시형태에서, 아릴 기는 비치환된 페닐 기이다.

[0237] 더욱 다른 예시적인 스트레처 단위는 R^{17} 이 $-(\text{CH}_2)_5-$ 인 화학식 IIIb이다:



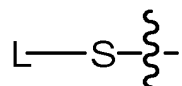
[0238]

[0239] 특정 실시형태에서, 스트레처 단위는 항체 단위의 황 원자와 스트레처 단위의 황 원자 사이의 이황화 결합을 통해 항체 단위에 연결된다. 이 실시형태의 대표적인 스트레처 단위는 화학식 IV의 꺾쇠 괄호 내에 표시되고, 여기서 R^{17} 은 L-, -W-, -Y-, -D이고, w 및 y는 상기에 정의된 바와 같다.

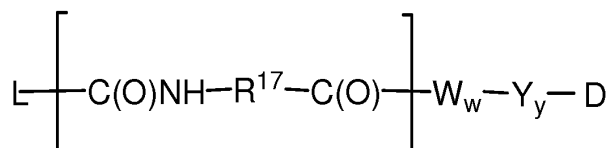


IV

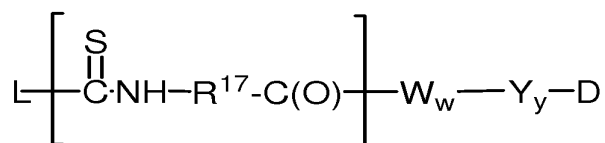
[0241] 본 출원 전체에서, 하기 화학식에서 S 모이어티는 달리 지시되지 않는 한, 항체 단위의 황 원자를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다.



[0243] 더욱 다른 실시형태에서, 스트레처는 항체의 일차 또는 이차 아미노기와 함께 결합을 형성할 수 있는 반응성 부위를 포함한다. 이들 반응성 부위의 예시에는 석시니미드 에스테르, 4-니트로페닐 에스테르, 펩타플루오로페닐 에스테르, 테트라플루오로페닐 에스테르와 같은 활성화 에스테르, 무수화물, 산 염화물, 설폰일 클로라이드, 아이소시아네이트 및 아이소티오시아네이트가 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 이 실시형태의 대표적인 스트레처 단위는 화학식 Va 및 Vb의 꺾쇠 괄호 내에 표시되고, 여기서 $-R^{17}-$, L-, $-W-$, $-Y-$, -D, w 및 y는 상기에 정의된 바와 같다;

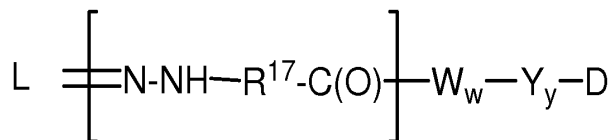


Va

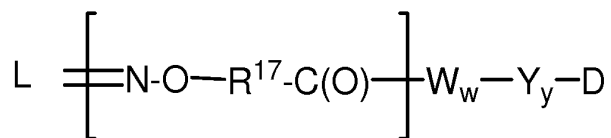


Vb

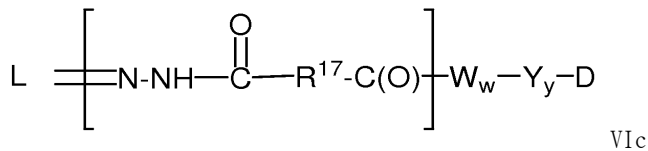
[0246] 일부 실시형태에서, 스트레처는 항체에 존재할 수 있는 변경된 탄수화물(-CHO)의 기에 반응성인 반응성 부위를 포함한다. 예를 들어, 탄수화물은 소듐 페리오데이트와 같은 시약을 사용하여 약간 산화될 수 있고 산화된 탄수화물의 결과(-CHO) 단위는 하이드라지드, 옥심, 일차 또는 이차 아민, 하이드라진, 티오세미카르바존, 하이드라진 카르복실레이트, 및 문헌[Kaneko 등, 1991, Bioconjugate Chem. 2:133-41]에 기술된 것들과 같은 아릴하이드라지드와 같은 기능성기를 포함하는 스트레처와 함께 응축될 수 있다. 이 실시형태의 대표적인 스트레처 단위는 화학식 VIa, VIb, 및 VIc의 꺾쇠 괄호 내에 표시되고, 여기서 $-R^{17}-$, L-, $-W-$, $-Y-$, -D, w 및 y는 정의된 바와 같다:



VIa



VIb

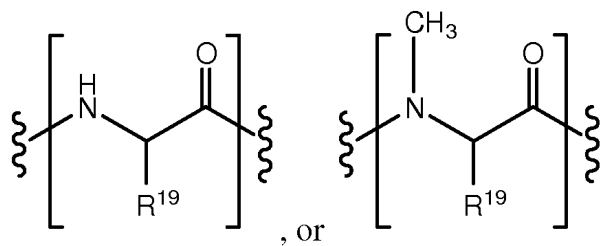


[0249]

[0250] 아미노산 단위

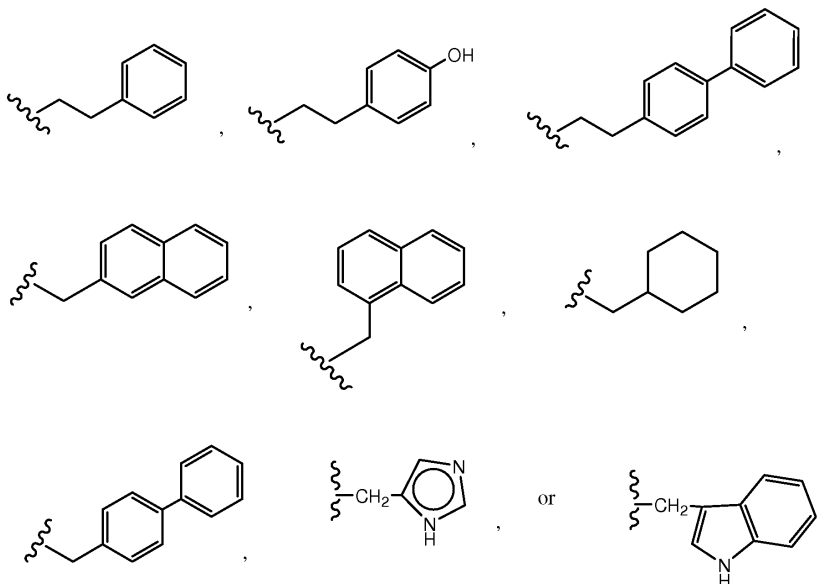
[0251] 존재할 때, 아미노산 단위(-W-)는 만약 스페이서 단위가 존재한다면 스트레처 단위를 스페이서 단위에 연결하고, 만약 스페이서 단위가 존재하지 않는다면 스트레처 단위를 약물 모이어티에 연결하고, 만약 스트레처 단위 및 스페이서 단위가 존재하지 않는다면, 항체 단위를 약물 단위에 연결한다.

[0252] 존재할 때, W_w-는 모노펩티드, 다이펩티드, 트라이펩티드, 테트라펩티드, 펜타펩티드, 헥사펩티드, 헵타펩티드, 옥타펩티드, 노나펩티드, 데카펩티드, 운데카펩티드 또는 도데카펩티드 단위이다. 각각의 -W- 단위는 꺾쇠 괄호 내에 하기에 지시된 화학식을 독립적으로 갖고, w는 0 내지 12의 정수이다:



[0253]

[0254] 상기에서 R¹⁹는 수소, 메틸, 아이소프로필, 아이소부틸, sec-부틸, 벤질, p-하이드록시벤질, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -CH₂CH₂SCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -(CH₂)₃NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₃NH₂, -(CH₂)₃NHCOCH₃, -(CH₂)₃NHCHO, -(CH₂)₄NHC(=NH)NH₂, -(CH₂)₄NH₂, -(CH₂)₄NHCOCH₃, -(CH₂)₄NHCHO, -(CH₂)₃NHCONH₂, -(CH₂)₄NHCONH₂, -CH₂CH₂CH(OH)CH₂NH₂, 2-피리딜메틸-, 3-피리딜메틸-, 4-피리딜메틸-, 페닐, 사이클로헥실,

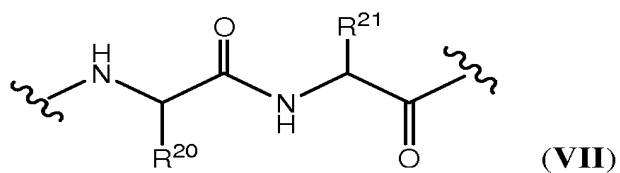


[0255]

이다.

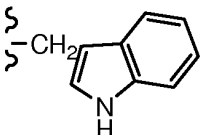
[0256] 일부 실시형태에서, 아미노산 단위는 약물 단위(-D)를 유리시키기 위해 암 또는 종양-관련 단백질분해효소를 비롯한 하나 이상의 효소에 의해 효소적으로 절단될 수 있고, 이는 일 실시형태에서 약물(D)을 제공하기 위한 분비 시 생체내에서 양자화된다.

[0257] 특정 실시형태에서, 아미노산 단위는 중성 아미노산을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 아미노산 단위는 비-중성 아미노산을 포함할 수 있다. 예시적인 W_w 단위는 화학식(VII)-(IX)으로 표시된다:

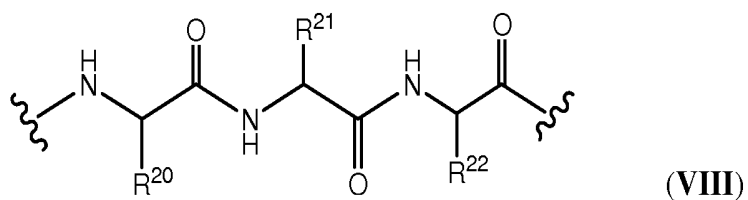


[0258]

[0259] 상기에서 R^{20} 및 R^{21} 은 하기와 같다:

R^{20}	R^{21}
Benzyl	$(CH_2)_4NH_2$;
methyl	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropyl	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
benzyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
isobutyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
sec-butyl	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
	$(CH_2)_3NHCONH_2$;
benzyl	methyl;
benzyl	$(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$;

[0260]

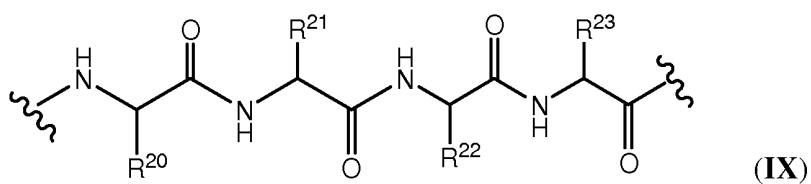


[0261]

[0262] 상기에서 R^{20} , R^{21} 및 R^{22} 는 하기와 같다:

R^{20}	R^{21}	R^{22}
benzyl	benzyl	$(CH_2)_4NH_2$;
isopropyl	benzyl	$(CH_2)_4NH_2$; and
H	benzyl	$(CH_2)_4NH_2$;

[0263]



[0264]

[0265] 상기에서 R^{20} , R^{21} , R^{22} 및 R^{23} 은 하기와 같다:

$\underline{R^{20}}$	$\underline{R^{21}}$	$\underline{R^{22}}$	$\underline{R^{23}}$
H	benzyl	isobutyl	H; and
methyl	isobutyl	methyl	isobutyl.

[0266]

[0267] 예시적인 아미노산 단위에는, 이로 한정되는 것은 아니지만, 화학식 VII의 단위가 포함된다: 여기서 R^{20} 은 벤질이고 R^{21} 은 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고; R^{20} 은 아이소프로필이고 R^{21} 은 $-(CH_2)_4NH_2$ 이고; 또는 R^{20} 은 아이소프로필이고 R^{21} 은 $-(CH_2)_3NHCONH_2$ 이다. 다른 예시적인 아미노산 단위는 R^{20} 이 벤질이고, R^{21} 이 벤질이고, R^{22} 가 $-(CH_2)_4NH_2$ 인 화학식 VIII의 단위이다.

[0268] 유용한 $-W-$ 단위는 특정 효소, 예를 들어, 종양-관련 단백분해효소에 의한 효소적 절단을 위해 이들의 민감성을 고안하고 최적화할 수 있다. 일 실시형태에서, $-W-$ 단위는 그의 절단이 카텝신 B, C 및 D, 또는 플라스민 단백분해효소에 의해 촉매되는 것이다.

[0269] 일 실시형태에서, $-W-$ 는 다이펩티드, 트라이펩티드, 테트라펩티드 또는 펩타펩티드이다. R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 또는 R^{23} 이 수소 이외일 때, R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 또는 R^{23} 이 부착되는 탄소 원자는 키랄이다.

[0270] R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} 또는 R^{23} 이 부착되는 각각의 탄소 원자는 독립적으로 (S) 또는 (R) 형상이다.

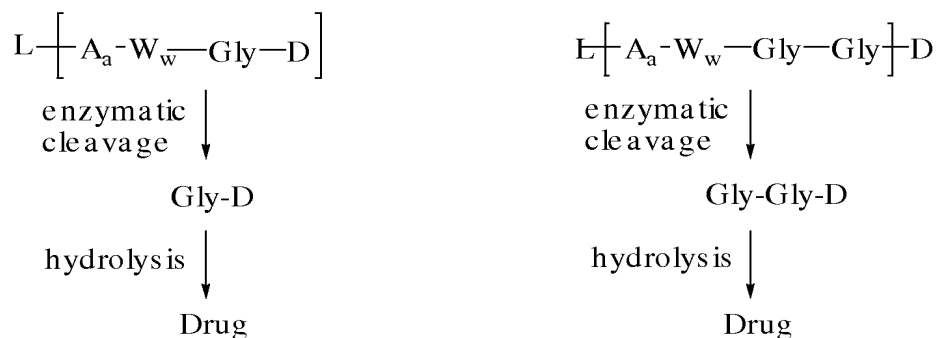
[0271] 아미노산 단위의 일 태양에서, 아미노산 단위는 발린-시트룰린(즉, vc 또는 val-cit)이다. 다른 태양에서, 아미노산 단위는 페닐알라닌-라이신(즉, fk)이다. 아미노산 단위의 더욱 다른 태양에서, 아미노산 단위는 N-메틸 발린-시트룰린이다. 더욱 다른 태양에서, 아미노산 단위는 5-아미노발레르산, 호모 페닐알라닌 라이신, 테트라 아이소퀴놀린카르복실레이트 라이신, 사이클로헥실알라닌 라이신, 아이소네페코트산(sonepecotic acid) 라이신, 베타-알라닌 라이신, 글리신 세린 발린 글루타민 및 아이소네페코트산이다.

[0272] 스페이서 단위

[0273] 존재할 때, 스페이서 단위($-Y-$)는 아미노산 단위가 존재할 때 약물 단위에 아미노산 단위를 연결한다. 대안적으로, 스페이서 단위는 아미노산 단위가 존재하지 않을 때 약물 단위에 스트레처 단위를 연결한다. 스페이서 단위는 또한 아미노산 단위 및 스트레처 단위가 모두 존재하지 않을 때 항체 단위에 약물 단위를 연결한다.

[0274] 스페이서 단위는 2개 일반적인 유형이 있다: 비 자가-희생적 또는 자가-희생적. 비 자가-희생적 스페이서 단위는 스페이서 단위의 일부 또는 전부가 항체 약물 접합체로부터 아미노산 단위의, 특히 효소적, 절단 후의 약물 모이어티에 결합된 상태는 잔존하는 것이다. 비 자가-희생적 스페이서 단위의 예시에는 (글리신-글리신) 스페이서 단위 및 글리신 스페이서 단위(모두 반응식 1에 표시됨)(하기)가 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 글리신-글리신 스페이서 단위 또는 글리신 스페이서 단위를 포함하는 접합체가 효소(예를 들어, 종양-세포 관련 단백분해효소, 암-세포 관련 단백분해효소 또는 림프구-관련 단백분해효소)를 통한 효소적 절단을 거치게 될 때, 글리신-글리신-약물 모이어티 또는 글리신-약물 모이어티가 $L-A_n-W-$ 로부터 절단된다. 일 실시형태에서, 독립적인 가수분해 반응이 표적 세포 내에서 일어나면서, 글리신-약물 모이어티 결합을 절단하고 약물을 유리시킨다.

[0275] 반응식 1



[0276]

[0277] 일부 실시형태에서, 비 자가-희생적인 스페이서 단위(-Y-)는 -Gly-이다. 일부 실시형태에서, 비 자가-희생적인 스페이서 단위(-Y-)는 -Gly-Gly-이다.

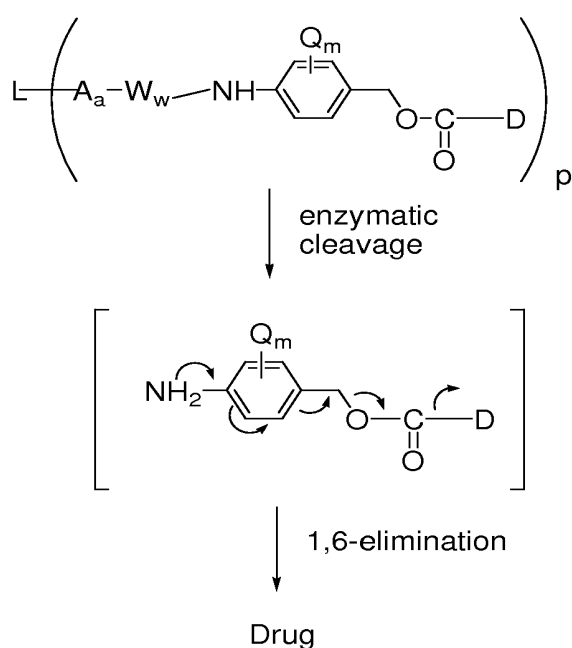
[0278] 일 실시형태에서, 약물-링커 접합체는 스페이서 단위가 존재하지 않을 때(y=0) 제공되고, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물.

[0279] 대안적으로, 자가-희생적 스페이서 단위를 포함하는 접합체는 -D를 분비할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "자가-희생적 스페이서"는 2개 간격진(spaced) 화학적 모이어티를 함께 안정한 삼자간(tripartite) 분자로 공유적으로 연결할 수 있는 이기능성 화학적 모이어티를 지칭한다. 이는 만약 제1 모이어티에 대한 그의 결합이 절단된다면 제2 화학적 모이어티로부터 자발적으로 분리될 것이다.

[0280] 일부 실시형태에서, -Y_y-는 그의 페닐렌 부분이 Q_m으로 치환되는 p-아미노벤질 알코올(PAB) 단위(반응식 2 및 3 참고)이고, 여기서 Q는 -C₁-C₈ 알킬, -C₁-C₈ 알케닐, -C₁-C₈ 알키닐, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₁-C₈ 알케닐), -O-(C₁-C₈ 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -사이아노이고; m은 0-4 범위의 정수이다.

[0281] 일부 실시형태에서, -Y-는 PAB 기의 아미노 질소 원자를 통해 -W_w-에 연결되고, 카보네이트, 카르바메이트 또는 에테르 기를 통해 -D에 직접적으로 연결되는 PAB 기이다. 임의의 특정 이온 또는 기작에 구속되지 않으면서, 반응식 2는 문헌[Toki 등, 2002, J. Org. Chem. 67:1866-1872]에 기술된 바와 같이 카르바메이트 또는 카보네이트 기를 통해 -D에 직접적으로 부착되는 PAB 기의 약물 분비의 가능한 기작을 묘사한다.

[0282] 반응식 2

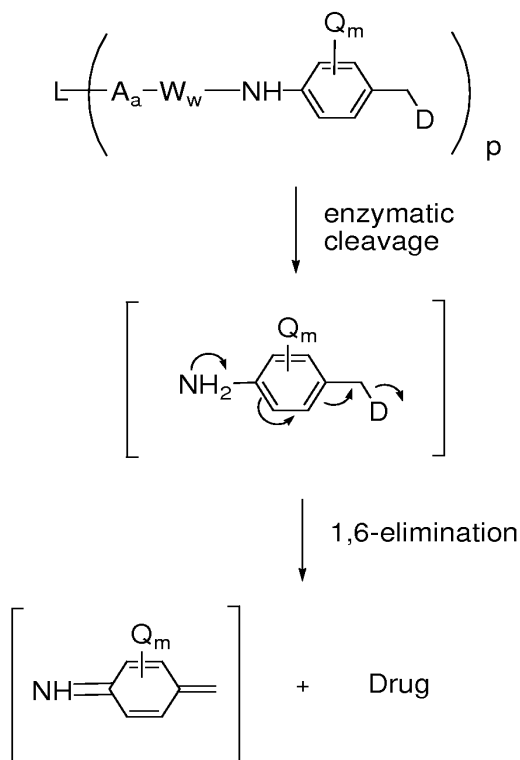


[0283]

[0284] 반응식 2에서, Q는 -C₁-C₈ 알킬, -C₁-C₈ 알케닐, -C₁-C₈ 알키닐, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₁-C₈ 알케닐), -O-(C₁-C₈ 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -사이아노이고; m은 0-4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20 범위이다.

[0285] 임의의 특정 이론 또는 기작에 구속되지 않으면서, 반응식 3은 에테르 또는 아민 연결을 통해 -D에 직접적으로 부착되는 PAB 기의 약물 분비의 가능한 기작을 묘사하고, 여기서 D는 약물 단위의 일부분인 산소 또는 질소 기를 포함한다.

[0286] 반응식 3



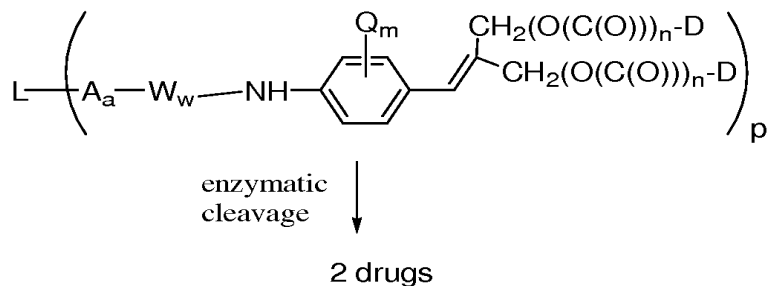
[0287]

[0288] 반응식 3에서, Q는 -C₁-C₈ 알킬, -C₁-C₈ 알케닐, -C₁-C₈ 알키닐, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₁-C₈ 알케닐), -O-(C₁-C₈ 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -사이아노이고; m은 0-4 범위의 정수이고; p는 1 내지 약 20 범위이다.

[0289] 자가-희생적 스페이서의 다른 예시에는 2-아미노이미다졸-5-메탄올 유도체(Hay 등, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9:2237) 및 오르토 또는 파라-아미노벤질아세탈과 같은 PAB와 전기적으로 유사한 방향족 화합물이 포함되지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 스페이서는 치환 및 비치환된 A-아미노부티르산 아마이드(Rodrigues 등, 1995, Chemistry Biology 2:223), 적절히 치환된 바이사이클로[2.2.1] 및 바이사이클로[2.2.2] 고리 시스템(Storm 등, 1972, J. Amer. Chem. Soc. 94:5815) 및 2-아미노페닐프로피온산 아마이드(Amsberry 등, 1990, J. Org. Chem. 55:5867)와 같은 아마이드 결합 가수분해 시 결정화를 거치는데 사용될 수 있다. 글리신의 α-위치에 치환된 아민-함유 약물의 제거(Kingsbury 등, 1984, J. Med. Chem. 27:1447)가 또한 자가-희생적 스페이서의 예시이다.

[0290] 일 실시형태에서, 스페이서 단위는 반응식 4에 묘사된 바와 같은 분지된 비스(하이드록시메틸)-스티렌(BHMS) 단위로, 이는 다중 약물을 통합하고 분비하는데 사용될 수 있다.

[0291] 반응식 4

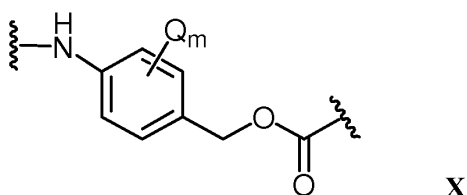


[0292]

[0293] 반응식 4에서, Q는 -C₁-C₈ 알킬, -C₁-C₈ 알케닐, -C₁-C₈ 알키닐, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₁-C₈ 알케닐), -O-(C₁-C₈ 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -사이아노이고; m은 0-4 범위의 정수이고; n은 0 또는 1이고; p는 1 내지 약 20 범위이다.

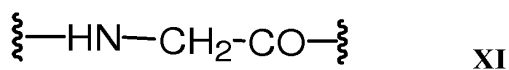
[0294] 일부 실시형태에서, -D 모이어티들은 동일하다. 더욱 다른 실시형태에서, -D 모이어티들은 상이하다.

[0295] 일 태양에서, 스페이서 단위(-Y_y-)는 화학식(X)-(XII)로 표시된다:

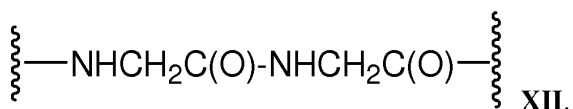


[0296]

[0297] 상기에서 Q는 -C₁-C₈ 알킬, -C₁-C₈ 알케닐, -C₁-C₈ 알키닐, -O-(C₁-C₈ 알킬), -O-(C₁-C₈ 알케닐), -O-(C₁-C₈ 알키닐), -할로젠, -니트로 또는 -사이아노이고; m은 0-4 범위의 정수이다;

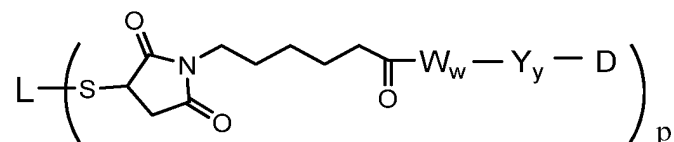


[0298] 그리고,



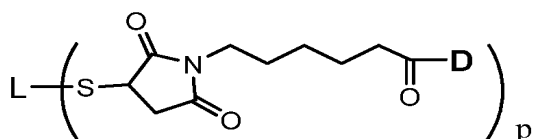
[0299]

[0300] 항체-약물 접합체 화합물을 포함하는 화학식 I 및 II의 실시형태는 하기를 포함할 수 있다:



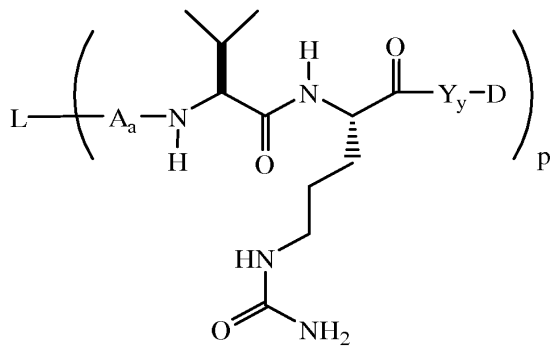
[0301]

[0302] 상기에서 w 및 y는 각각 0, 1 또는 2이고,

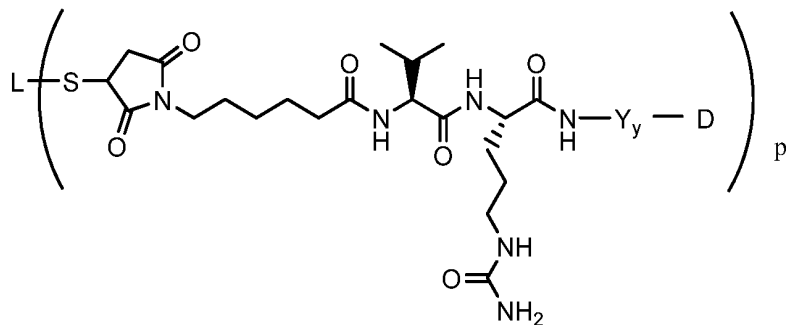


[0303]

[0304] 상기에서 w 및 y는 각각 0이다.

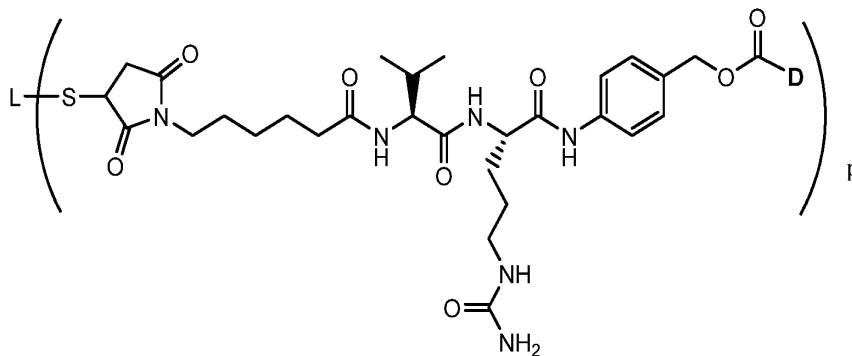


[0305]



, and

[0306]



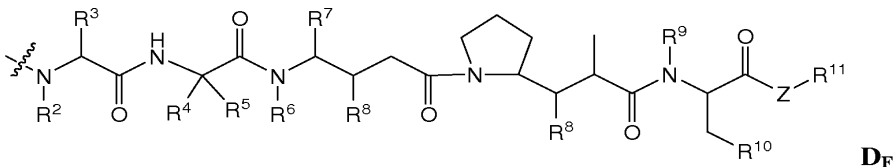
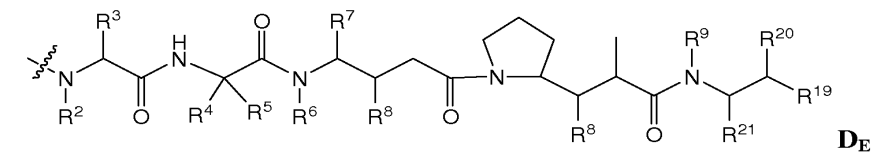
[0307]

[0308] 약물 단위

[0309] D는 스페이서 단위와, 아미노산 단위와, 스트레처 단위와 또는 항체 단위와 결합을 형성할 수 있는 원자를 갖는 아우리스타틴 약물 화합물이다. 일부 실시형태에서, 약물 단위 D는 스페이서 단위와 결합을 형성할 수 있는 N-말단 질소 원자를 갖는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "약물 단위" 및 "약물 모이어티"는 동의어이고 상호교환적으로 사용되고 아우리스타틴 약물 단위 또는 모이어티를 지칭한다.

[0310] 특정 바람직한 실시형태에서, 아우리스타틴 약물 단위는 아우리스타틴 E 또는 그의 유도체이다. 따라서, 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "아우리스타틴"은 아우리스타틴 유도체를 포함하는 것을 의미한다. 예시적인 아우리스타틴 유도체의 합성 및 구조는 이들 각각이 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함되는, 미국특허 출원 공개 제2003-0083263호, 제2005-0238649호 및 제2005-0009751호; 국제특허 공개 제WO 04/010957호, 국제특허 공개 제WO 02/088172호, 및 미국특허 제6,323,315호; 제6,239,104호; 제6,034,065호; 제5,780,588호; 제5,665,860호; 제5,663,149호; 제5,635,483호; 제5,599,902호; 제5,554,725호; 제5,530,097호; 제5,521,284호; 제5,504,191호; 제5,410,024호; 제5,138,036호; 제5,076,973호; 제4,986,988호; 제4,978,744호; 제4,879,278호; 제4,816,444호; 및 제4,486,414호에 기술된다.

[0311] 일부 실시형태에서, -D는 화학식 D_E 또는 D_F의 아우리스타틴이다:



[0312]

[0313] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태; 여기서, 각 위치에서 독립적으로: 파선은 결합을 나타내고;

[0314] R₂은 -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고;

[0315] R³은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, 카르보사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(카르보사이클), -아릴, -C₁-C₂₀ 알킬렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(아릴), -헤테로사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(헤테로사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐렌(헤테로사이클)이고;

[0316] R⁴은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, 카르보사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(카르보사이클), -아릴, -C₂-C₂₀ 알킬렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(아릴), -헤테로사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(헤테로사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐렌(헤테로사이클)이고;

[0317] R⁵은 -H 또는 -C₁-C₈ 알킬이고; 또는 R⁴ 및 R⁵은 카르보사이클릭 고리를 함께 형성하고 화학식 -(CR^aR^b)_s-를 가지며, 여기서 R^a 및 R^b는 독립적으로 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, 또는 카르보사이클이고 s는 2, 3, 4, 5 또는 6이고,

[0318] R⁶은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고;

[0319] R⁷은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, -카르보사이클, -C₁-C₈ 알킬렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(카르보사이클), 아릴, -C₁-C₂₀ 알킬렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(아릴), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(아릴), 헤테로사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(헤테로사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐렌(헤테로사이클)이고; 각각의 R⁸은 독립적으로 -H, -OH, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, -O-(C₁-C₂₀ 알킬), -O-(C₂-C₂₀ 알케닐), -O-(C₁-C₂₀ 알키닐), 또는 -카르보사이클이고;

[0320] R⁹은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고;

[0321] R¹⁹은 -아릴, -헤테로사이클, 또는 -카르보사이클이고;

[0322] R²⁰은 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, -카르보사이클, -O-(C₁-C₂₀ 알킬), -O-(C₂-C₂₀ 알케닐), -O-(C₂-C₂₀ 알키닐), 또는 OR¹⁸이고, 여기서 OR이 =O을 나타내는 경우 R¹⁸은 -H, 하이드록실 보호 기, 또는 직접

결합이고;

[0323] R^{21} 은 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐, -아릴, -헤테로사이클, 또는 -카르보사이클이고;

[0324] R^{10} 은 -아릴 또는 -헤테로사이클이고;

[0325] Z는 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^{12}-$ 이고, 여기서 R^{12} 는 $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고;

[0326] R^{11} 은 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, -아릴, -헤테로사이클, $-(R^{13}O)_m-R^{14}$, 또는 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$ 이고;

[0327] m은 1-1000 범위의 정수이고;

[0328] R^{13} 은 $-C_2-C_{20}$ 알킬렌, $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌이고;

[0329] R^{14} 는 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고;

[0330] R^{15} 의 각 출현이 독립적으로 -H, -COOH, $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$, $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 알킬, $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알키닐이고;

[0331] R^{16} 의 각 출현이 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐 또는 $-(CH_2)_n-COOH$ 이고;

[0332] n은 0 내지 6 범위의 정수이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카르보사이클, 및 헤테로사이클 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, 임의로 치환된다.

[0333] 화학식 D_E 또는 D_F의 아우리스타틴에는

[0334] R^2 가 $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고, 이들 각각이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0335] R^3 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_2-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0336] R^4 가 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의

기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0337] R^5 가 -H 또는 $-C_1-C_8$ 알킬이고; 또는 R^4 및 R^5 는 카르보사이클릭 고리를 함께 형성하고 화학식 $-(CR^a R^b)_s-$ 를 가지며, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 카르보사이클이고, s는 2, 3, 4, 5 또는 6이고;

[0338] R^6 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0339] R^7 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0340] 각각의 R^8 이 독립적으로 -H, -OH, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, $-O-(C_1-C_{20}$ 알킬), $-O-(C_2-C_{20}$ 알케닐), $-O-(C_1-C_{20}$ 알키닐), 또는 카르보사이클이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고 상기 카르보사이클은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0341] R^9 가 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0342] R^{19} 이 -아릴, -헤테로사이클, 또는 -카르보사이클이고; 상기 카르보사이클 라디칼은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0343] R^{20} 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, -카르보사이클, -OH, $-O-(C_1-C_{20}$ 알킬), $-O-(C_2-C_{20}$ 알케닐), $-O-(C_2-C_{20}$ 알키닐) 또는 OR^{18} 로부터 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0344] OR은 =O를 나타내는 경우 R^{18} 이 -H, 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;

[0345] R^{21} 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 또는 -카르보사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0346] R^{10} 이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 아릴, 또는 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클이고;

[0347] Z가 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^{12}$ 이고, 여기서 R^{12} 가 $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고, 이들

각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0348] R^{11} 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, -아릴, -헤테로사이클, $-(R^{13}O)_m-R^{14}$, 또는 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$ 이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 A3로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; m은 1-1000 범위의 정수이고;

[0349] R^{13} 이 $-C_2-C_{20}$ 알킬렌, $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌이고, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0350] R^{14} 가 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0351] R^{15} 의 각 출현이 독립적으로 -H, $-COOH$, $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$, $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 알킬, $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0352] R^{16} 의 각 출현이 독립적으로 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐 또는 $-(CH_2)_n-COOH$ 이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0353] n이 0 내지 6 범위의 정수이고;

[0354] A1이 할로젠, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $=O$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN이고, 각각의 R' 이 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, 및 $-C_2-C_8$ 알키닐 기가 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 이 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0355] A2가 -할로젠, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $=O$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN이고, 여기서 각각의 R' 이 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고 여기서 상기 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, 및 아릴 기가 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 이 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 -아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0356] A3이 -할로젠, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8)$ 알킬, $-O-(C_2-C_8)$ 알케닐, $-O-(C_2-C_8)$ 알키닐, -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$,

$-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $-NO_2$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN 이고, 여기서 각각의 R' 이 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고 여기서 상기 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), 및 아릴 기가 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 이 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고;

[0357] A4가 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)OR'$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR'$, $-C(O)N(R')_2$, $-NHC(O)R'$, $-SR'$, $-SO_3R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)R'$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R')$, $-N(R')_2$ 및 CN 이고, 여기서 각각의 R' 이 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되고 여기서 상기 $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 및 아릴 기가 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, -할로젠, $-O-(C_1-C_8$ 알킬), $-O-(C_2-C_8$ 알케닐), $-O-(C_2-C_8$ 알키닐), -아릴, $-C(O)R''$, $-OC(O)R''$, $-C(O)OR''$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHR''$, $-C(O)N(R'')_2$, $-NHC(O)R''$, $-SR''$, $-SO_3R''$, $-S(O)_2R''$, $-S(O)R''$, $-OH$, $-N_3$, $-NH_2$, $-NH(R'')$, $-N(R'')_2$ 및 CN 으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 추가 치환될 수 있고, 여기서 각각의 R'' 이 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 아릴로부터 독립적으로 선택되는 것들;

[0358] 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0359] 화학식 D₆의 아우리스타틴에는 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카르보사이클, 및 헤테로사이클 라디칼이 비치환된 것들이 포함된다.

[0360] 화학식 D₆의 아우리스타틴에는 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 의 기가 비치환되고 R^{19} , R^{20} 및 R^{21} 의 기가 본 명세서에 기술된 바와 같이 임의로 치환된 것들이 포함된다.

[0361] 화학식 D₆의 아우리스타틴에는

[0362] R^2 가 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 C_1-C_{20} 알킬이고;

[0363] R^3 및 R^7 이 $-H$, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0364] R^4 가 $-H$, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사

이클)이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0365] R^5 가 -H 또는 $-C_1-C_8$ 알킬이고; 또는 R^4 및 R^5 가 카르보사이클릭 고리를 함께 형성하고 화학식 $-(CR^aR^b)_s-$ 을 가지며 여기서 R^a 및 R^b 가 -H, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 또는 카르보사이클로부터 독립적으로 선택되고, s가 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택되고;

[0366] R^6 이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 $-C_1-C_{20}$ 알킬이고;

[0367] 각각의 R^8 이 -OH, $-O-(C_1-C_{20}$ 알킬), $-O-(C_2-C_{20}$ 알케닐), 또는 $-O-(C_2-C_{20}$ 알키닐)으로부터 독립적으로 선택되고 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0368] R^9 가 -수소 또는 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 $-C_1-C_{20}$ 알킬이고;

[0369] R^{19} 이 아릴, 헤테로사이클, 또는 카르보사이클이고; 여기서 상기 카르보사이클 라디칼은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0370] R^{20} 이 OR^{18} 이고; 여기서 OR^{18} 이 =O을 나타내는 경우 R^{18} 이 -H, 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;

[0371] R^{21} 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 또는 -카르보사이클로부터 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; A1, A2, A3, 및 A4는 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들;

[0372] 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0373] 화학식 D₆의 아우리스타틴에는

[0374] R^2 가 $-C_1-C_8$ 알킬이고;

[0375] R^3 , R^4 및 R^7 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼이 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0376] R^5 가 -수소이고;

- [0377] R^6 이 $-C_1-C_8$ 알킬이고;
- [0378] 각각의 R^8 이 $-OH$, $-O-(C_1-C_{20}$ 알킬), $-O-(C_2-C_{20}$ 알케닐), 또는 $-O-(C_2-C_{20}$ 알키닐)로부터 독립적으로 선택되고 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0379] R^9 가 $-수소$ 또는 $-C_1-C_8$ 알킬이고;
- [0380] R^{19} 가 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0381] R^{20} 이 OR^{18} 이고; 여기서 OR 이 $=O$ 를 나타내는 경우 R^{20} 이 H , 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;
- [0382] R^{21} 이 $-H$, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 또는 $-카르보사이클$ 로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0383] A1, A2, A3, 및 A4는 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들;
- [0384] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.
- [0385] 화학식 D_E의 아우리스타틴에는
- [0386] R^2 가 메틸이고;
- [0387] R^3 이 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_8$ 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0388] R^4 가 $-H$, $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐, $-C_2-C_8$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_8$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_8$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_8$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_1-C_8$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_8$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_8$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클)이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고; 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0389] R^5 가 H 이고; $\#$
- [0390] R^6 이 메틸이고;
- [0391] R^7 이 $-C_1-C_8$ 알킬, $-C_2-C_8$ 알케닐 또는 $-C_2-C_8$ 알키닐이고;
- [0392] 각각의 R^8 이 메톡시이고;
- [0393] R^9 가 $-수소$ 또는 $-C_1-C_8$ 알킬이고;
- [0394] R^{19} 가 페닐이고;
- [0395] R^{20} 이 OR^{18} 이고; 여기서 OR^{18} 이 $=O$ 인 경우에 R^{18} 이 $-H$, 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;
- [0396] R^{21} 이 메틸이고;
- [0397] A1, A2, 및 A3은 본 명세서에 정의된 것과 같은 것들;

- [0398] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.
- [0399] 화학식 D_e의 아우리스타틴에는
- [0400] R²가 메틸이고;
- [0401] R³이 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0402] R⁴가 C₁-C₅ 알킬이고;
- [0403] R⁵가 H이고;
- [0404] R⁶이 메틸이고;
- [0405] R⁷이 아이소프로필 또는 sec-부틸이고;
- [0406] R⁸이 메톡시이고;
- [0407] R⁹가 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;
- [0408] R¹⁹가 페닐이고;
- [0409] R²⁰이 OR¹⁸이고; 여기서 OR¹⁸이 =O를 나타내는 경우 R¹⁸이 H, 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;
- [0410] R²¹이 메틸인 것들;
- [0411] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.
- [0412] 화학식 D_e의 아우리스타틴에는
- [0413] R²가 메틸 또는 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0414] R³이 H 또는 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0415] R⁴가 C₁-C₅ 알킬이고;
- [0416] R⁵가 H이고;
- [0417] R⁶이 C₁-C₃ 알킬이고;
- [0418] R⁷이 C₁-C₅ 알킬이고;
- [0419] R⁸이 C₁-C₃ 알콕시이고;
- [0420] R⁹가 수소 또는 C₁-C₈ 알킬이고;
- [0421] R¹⁹가 페닐이고;
- [0422] R²⁰이 OR¹⁸이고; 여기서 OR¹⁸이 =O를 나타내는 경우 R¹⁸이 H, 하이드록실 보호기, 또는 직접 결합이고;
- [0423] R²¹이 C₁-C₃ 알킬인 것들;
- [0424] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

- [0425] 화학식 D₆의 아우리스타틴에는
- [0426] R²가 -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐로, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0427] R³, R⁴, 및 R⁷이 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, 단환 C₃-C₆ 카르보사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(단환 C₃-C₆ 카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(단환 C₃-C₆ 카르보사이클), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(단환 C₃-C₆ 카르보사이클), C₆-C₁₀ 아릴, -C₁-C₂₀ 알킬렌(C₆-C₁₀ 아릴), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(C₆-C₁₀ 아릴), -C₂-C₂₀ 알키닐렌(C₆-C₁₀ 아릴), -헤테로사이클, -C₁-C₂₀ 알킬렌(헤테로사이클), -C₂-C₂₀ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐렌(헤테로사이클)로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0428] R⁵가 -H이고;
- [0429] R⁶이 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0430] 각각의 R⁸이 -H, -OH, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, -O-(C₁-C₂₀ 알킬), -O-(C₂-C₂₀ 알케닐), -O-(C₁-C₂₀ 알키닐), 또는 카르보사이클로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 알킬, 알케닐, 및 알키닐 라디칼은, 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이, A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고 상기 카르보사이클은 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0431] R⁹가 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0432] R¹⁰이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이고;
- [0433] Z가 -O-, -S-, -NH-, 또는 -NR¹²이고, 여기서 R¹²는 -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0434] R¹¹이 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, -C₂-C₂₀ 알키닐, -아릴, -헤테로사이클, -(R¹³O)_m-R¹⁴, 또는 -(R¹³O)_m-CH(R¹⁵)₂이고, 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0435] m이 1-1000 범위의 정수이고;
- [0436] R¹³이 -C₂-C₂₀ 알킬렌, -C₂-C₂₀ 알케닐렌, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐렌으로, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0437] R¹⁴가 -H, -C₁-C₂₀ 알킬, -C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -C₂-C₂₀ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;
- [0438] R¹⁵의 각 출현이 독립적으로 -H, -COOH, -(CH₂)_n-N(R¹⁶)₂, -(CH₂)_n-SO₃H, -(CH₂)_n-SO₃-C₁-C₂₀ 알킬, -(CH₂)_n-SO₃-C₂-C₂₀ 알케닐, 또는 -(CH₂)_n-SO₃-C₂-C₂₀ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적

으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0439] R^{16} 의 각 출현이 독립적으로 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐 또는 $-(CH_2)_n-COOH$ 이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0440] n이 0 내지 6 범위의 정수이고;

[0441] A1, A2, A3, 및 A4가 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들;

[0442] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0443] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는

[0444] R^2 가 메틸이고;

[0445] R^3 , R^4 , 및 R^7 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, 단환 C_3-C_6 카르보사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(단환 C_3-C_6 카르보사이클), $-C_6-C_{10}$ 아릴, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(C_6-C_{10} 아릴), $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(C_6-C_{10} 아릴), -헤테로사이클, $-C_1-C_{20}$ 알킬렌(헤테로사이클), $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌(헤테로사이클), 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌(헤테로사이클)로부터 독립적으로 선택되고; 여기서 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 및 알키닐렌 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 카르보사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A2로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클 라디칼은 단독이든지 다른 기의 일부분이든지 상관없이 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0446] R^5 가 -H이고;

[0447] R^6 이 메틸이고;

[0448] 각각의 R^8 이 메톡시이고;

[0449] R^9 가 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고; 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0450] R^{10} 이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 아릴, 또는 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 헤테로사이클이고;

[0451] Z가 -O-, -S-, -NH-, 또는 $-NR^{12}-$ 이고, 여기서 R^{12} 는 $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0452] R^{11} 이 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐, -아릴, -헤테로사이클, $-(R^{13}O)_m-R^{14}$, 또는 $-(R^{13}O)_m-CH(R^{15})_2$ 이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 아릴 라디칼은 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클은 A4로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0453] m이 1-1000 범위의 정수이고;

[0454] R^{13} 이 $-C_2-C_{20}$ 알킬렌, $-C_2-C_{20}$ 알케닐렌, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐렌으로, 이들 각각은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0455] R^{14} 가 -H, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-C_2-C_{20}$ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은

A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0456] R^{15} 의 각 출현이 독립적으로 $-H$, $-COOH$, $-(CH_2)_n-N(R^{16})_2$, $-(CH_2)_n-SO_3H$, $-(CH_2)_n-SO_3-C_1-C_{20}$ 알킬, $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알케닐, 또는 $-(CH_2)_n-SO_3-C_2-C_{20}$ 알키닐이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0457] R^{16} 의 각 출현이 독립적으로 $-H$, $-C_1-C_{20}$ 알킬, $-C_2-C_{20}$ 알케닐, $-C_2-C_{20}$ 알키닐 또는 $-(CH_2)_n-COOH$ 이고 여기서 상기 알킬, 알케닐 및 알키닐 라디칼은 A1로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환되고;

[0458] n 이 0 내지 6 범위의 정수이고;

[0459] A1, A2, A3, 및 A4가 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들;

[0460] 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0461] 특정한 이들 실시형태에서, R^{10} 이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이다.

[0462] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , 및 R^9 기가 비치환되고 R^{10} 및 R^{11} 의 기가 본 명세서에 기술된 바와 같이 치환된 것들이 포함된다.

[0463] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 알킬렌, 알케닐렌, 알키닐렌, 아릴, 카르보사이클, 및 헤테로사이클 라디칼이 비치환된 것들이 포함된다.

[0464] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는

[0465] R^2 가 C_1-C_3 알킬이고; R^3 이 H 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^4 가 C_1-C_5 알킬이고; R^5 가 H이고; R^6 이 C_1-C_3 알킬이고; R^7 이 C_1-C_5 알킬이고; R^8 이 C_1-C_3 알콕시이고; R^9 가 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^{10} 이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이고; Z가 O, S, 또는 NH이고; R^{11} 및 A3이 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0466] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는

[0467] R^2 가 메틸이고; R^3 이 H 또는 C_1-C_3 알킬이고; R^4 가 C_1-C_5 알킬이고; R^5 가 H이고; R^6 이 메틸이고; R^7 이 아이소프로필 또는 sec-부틸이고; R^8 이 메톡시이고; R^9 가 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^{10} 이 A3으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 기로 임의로 치환된 페닐이고; Z가 O, S, 또는 NH이고; R^{11} 및 A3이 본 명세서에 정의된 바와 같은 것들; 또는 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0468] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는

[0469] R^2 가 메틸이고; R^3 이 H 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^4 가 C_1-C_5 알킬이고; R^5 가 H이고; R^6 이 메틸이고; R^7 이 아이소프로필 또는 sec-부틸이고; R^8 이 메톡시이고; R^9 가 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^{10} 이 페닐이고; Z가 O 또는 NH이고 R^{11} 이 본 명세서에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 수소인 것들; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0470] 화학식 D_f의 아우리스타틴에는

[0471] R^2 가 C_1-C_8 알킬이고; R^3 이 H 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^4 가 C_1-C_5 알킬이고; R^5 가 H이고; R^6 이 C_1-C_8 알킬이고; R^7 이 C_1-C_5 알킬이고; R^8 이 C_1-C_8 알콕시이고; R^9 가 수소 또는 C_1-C_8 알킬이고; R^{10} 이 페닐이고; Z가 O 또는 NH이고 R^{11} 이 본 명세서에 정의된 바와 같은, 바람직하게는 수소인 것들; 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 형태가 포함된다.

[0472] 화학식 D_E 또는 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R₃, R₄ 및 R₇이 독립적으로 아이소프로필 또는 sec-부틸이고 R⁵가 -H인 것들이 포함된다. 예시적인 실시형태에서, R³ 및 R⁴는 각각 아이소프로필이고, R⁵는 H이고, R⁷은 sec-부틸이다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0473] 화학식 D_E 또는 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R² 및 R⁶가 각각 메틸이고, R⁹가 H인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0474] 화학식 D_E 또는 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R⁸의 각 출현이 -OCH₃인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0475] 화학식 D_E 또는 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R³ 및 R⁴가 각각 아이소프로필이고, R² 및 R⁶이 각각 메틸이고, R⁵가 H이고, R⁷이 sec-부틸이고, R⁸의 각 출현이 -OCH₃이고, R⁹가 H인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0476] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 Z가 -O- 또는 -NH-인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0477] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R¹⁰이 아릴인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0478] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 R¹⁰이 -페닐인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0479] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 Z가 -O-이고, R¹¹이 H, 메틸 또는 t-부틸인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

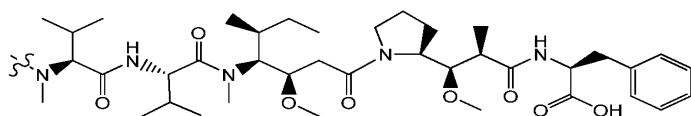
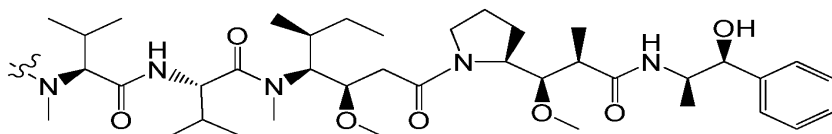
[0480] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 Z가 -NH이고, R¹¹이 -CH(R¹⁵)₂이고, 여기서 R¹⁵가 -(CH₂)_n-N(R¹⁶)₂이고, R¹⁶이 -C₁-C₈ 알킬 또는 -(CH₂)_n-COOH인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

[0481] 화학식 D_F의 아우리스타틴에는 Z가 -NH이고, R¹¹이 -CH(R¹⁵)₂이고, 여기서 R¹⁵가 -(CH₂)_n-SO₃H인 것들이 포함된다. 나머지 치환체는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

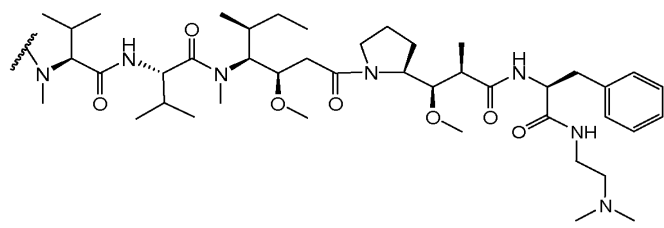
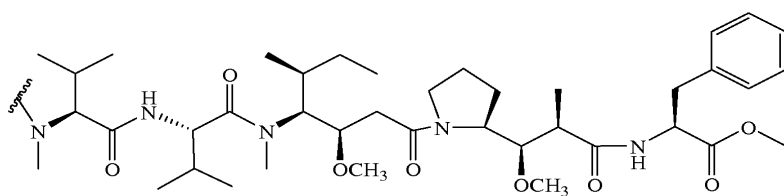
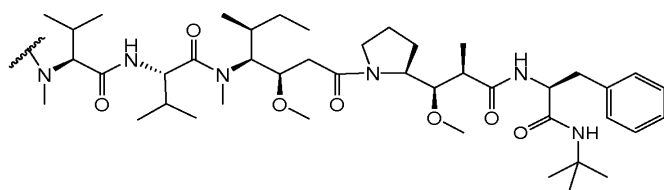
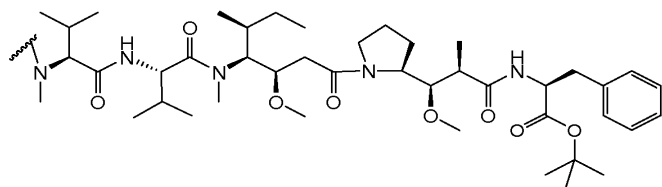
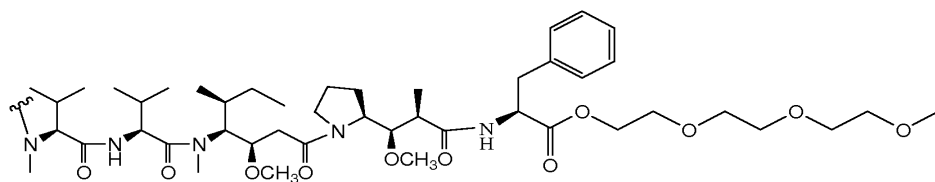
[0482] 바람직한 실시형태에서, D가 화학식 D_E의 아우리스타틴일 때, w는 1 내지 12, 바람직하게는 2 내지 12 범위의 정수이고, y는 1 또는 2이고, a는 바람직하게는 1이다.

[0483] 일부 실시형태에서, D가 화학식 D_F의 아우리스타틴일 때, a는 1이고 w 및 y는 0이다.

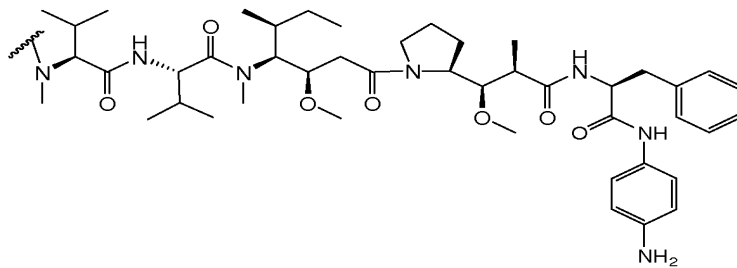
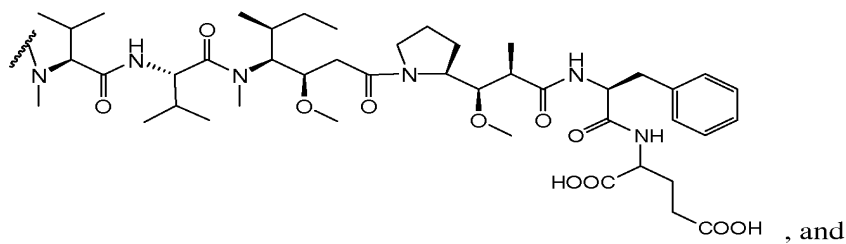
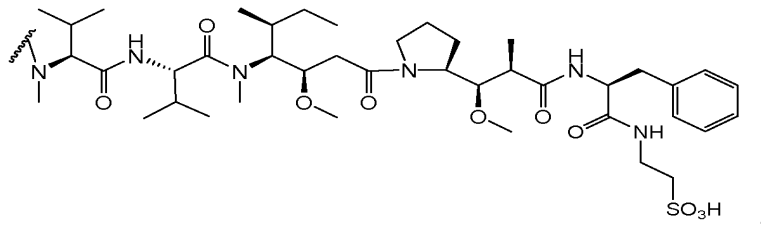
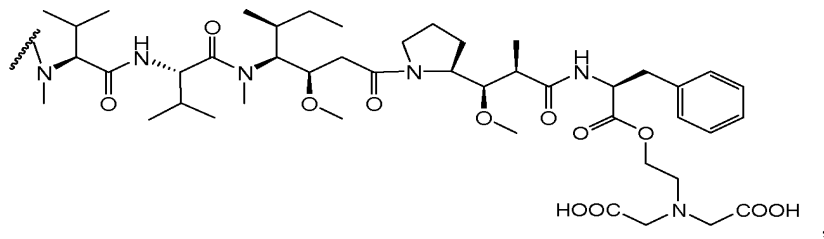
[0484] 예시적인 약물 단위(-D)는 하기 구조를 갖는 약물 단위:



[0485]



[0486]



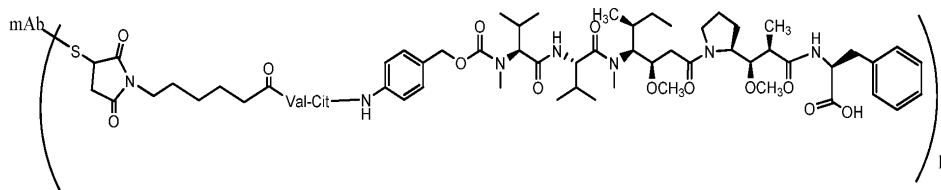
[0487]

[0488] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함한다.

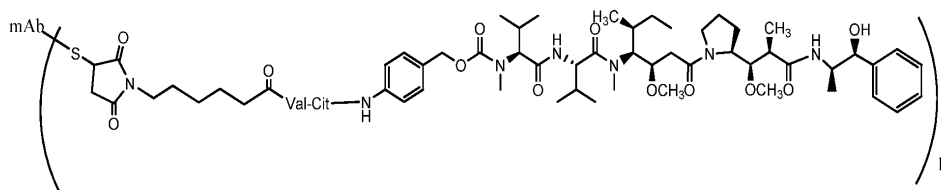
[0489] 일 태양에서, 친수성 기, 예컨대 이들로 한정되는 것은 아니지만, 메틸렌 글리콜 에스테르(TEG)는 R¹¹에서 약물 단위에 부착될 수 있다. 이론에 구속되지 않으면서, 친수성 기는 약물 단위의 내재화 및 비-응집을 보조한다.

[0490] 일부 실시형태에서, 약물 단위는 Tzt-1027이 아니다. 일부 실시형태에서, 약물 단위는 아우리스타틴 E, 돌라스 타틴 10, 또는 아우리스타틴 PE가 아니다.

[0491] 예시적인 항체-약물 접합체 화합물은 "mAb-s-"가 항-CD30 항체를 나타내는 하기 구조를 갖는다:

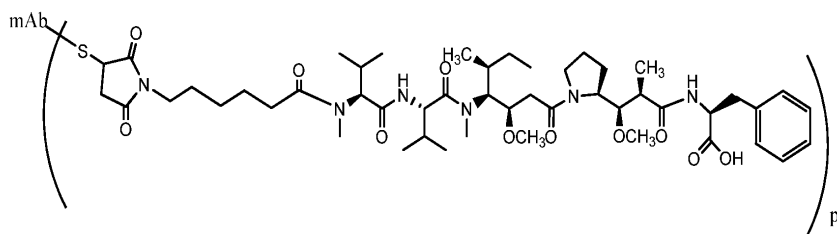


L-MC-vc-PAB-MMAF



L-MC-vc-PAB-MMAE

or



L-MC-MMAF

[0492]

[0493] 상기에서 Val은 발린이고, Cit는 시트룰린이다.

[0494] 항체 단위

[0495] 항체 단위(L)는 링커 단위 또는 약물 단위의 기능성 기와 결합을 형성할 수 있는 적어도 하나의 기능성 기를 갖는다. 자연적으로, 화학적 조작을 통해 또는 공학을 통해, 항체 단위에 존재할 수 있는 유용한 기능성 기에는 설프하이드릴(-SH), 아미노, 하이드록실, 카르복시, 탄수화물의 아노머 하이드록실 기, 및 카르복실이 포함되지만, 이들로 한정되는 것은 아니다. 일부 실시형태에서, 항체 단위 기능성 기는 설프하이드릴 기이다. 설프하이드릴 기는 전형적으로 용매 접근가능(solvent accessible) 설프하이드릴 기, 예컨대 시스테인 잔기 상의 용매 접근가능 설프하이드릴 기이다. 설프하이드릴 기는 항체의 분자내 또는 분자간 이황화 결합에 의해 형성될 수 있다. 설프하이드릴 기는 또는 2-이미노티올란(트라우트 시약) 또는 다른 설프하이드릴 형성 시약을 사용하여 항체의 라이신 모이어티의 아미노 기의 반응에 의해 형성될 수 있다.

[0496] 일부 실시형태에서, 하나 이상의 설프하이드릴 기는 예컨대 아미노산 치환에 의해 항체 내로 조작된다. 예를 들어, 설프하이드릴 기는 항체 단위 내로 도입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 설프하이드릴 기는 세린 또는 트레오닌의 시스테인 잔기로의 아미노산 치환, 및/또는 항체 단위 내로의 시스테인 잔기의 부가(조작된 시스템

인 잔기)에 의해 도입된다. 일부 실시형태에서, 시스템인 잔기는 내부, 즉, 항체 모이어티의 N-말단 또는 C-말단에 위치하지 않는 시스템인 잔기이다.

[0497] 항체 단위에 부착된 약물 또는 링커 단위-약물 단위의 개수를 제어하기 위해, 하나 이상의 시스템인 잔기가 아미노산 치환에 의해 제거될 수 있다. 예를 들어, 면역글로불린 경첩 부위 내 용매 접근가능 시스템인 잔기의 개수는 시스템인의 세린 잔기로의 아미노산 치환에 의해 감소될 수 있다.

[0498] 일부 실시형태에서, 항체 단위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8 용매-접근가능 시스템인 잔기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체 단위는 2 또는 4 용매-접근가능 시스템인 잔기를 포함한다.

[0499] 본 발명은 또한 HL 치료를 위한 키트를 제공한다. 본 키트는 (a) 항체-약물 접합체를 포함하는 용기 및 (b) 화학요법 약물을 포함하는 하나 이상의 부가적인 용기를 포함할 수 있다. 이러한 키트는, 요구된다면, 당해 분야의 숙련자에게 용이하게 자명한 바와 같이, 하나 이상의 다양한 통상적인 약학적 키트 구성요소, 예컨대, 예를 들어, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 함유 용기, 부가적인 용기 등을 추가로 포함할 수 있다. 투여되는 구성요소의 양, 투여를 위한 안내, 및/또는 구성요소들을 혼합하는 것에 대한 안내를 나타내는, 삽입물 또는 표지로서, 인쇄된 지침서가 또한 키트 내에 포함될 수 있다.

[0500] 본 발명은 본 명세서에 기술된 특정 실시형태에 의한 범주로 제한되지 않는다. 본 명세서에 기술된 것들에 더하여 발명의 다양한 변경은 전술한 기술 및 첨부된 도면으로부터 당해 분야의 숙련자에게 자명할 것이다. 이러한 변경은 첨부된 청구범위의 범주 내에 포함되는 것으로 의도된다.

[0501] 상기에 언급된 모든 간행물 및 특허 문서는 각각이 개별적으로 나타내는 바와 동일한 정도로 모든 목적을 위해 그 전체가 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0502] 본 발명은 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 실시예에 의해 추가로 기술된다.

[0503] 실시예

[0504] 실시예 1: HL 치료를 위한 항체-약물 접합체 cAC10-vcMMAE(cAC10-MC-vc-PAB-MMAE)와 화학치료 요법의 병용

[0505] cAC10-vcMMAE 치료와 젤시타빈 또는 ABVD 또는 기타 화학치료 요법을 병용하는 효과를 L540cy 종양 모델에서 연구하였다(Francisco 등, Blood 2003; 102: 1458-146). ABVD 및 젤시타빈의 최대 내약 용량(MTD)을 결정하기 위해, 증가하는 양의 약물로 처리되는 SCID 마우스의 체중을 매일 평가하였다. MTD를 정의하는 기준은 전체 처리에 이은 2주 회복 기간 동안에 체중에 있어 > 20% 감소 또는 다른 징후의 이환율이었다. 종양이 4배가 되거나 3배가 되는 시간을 종말점까지의 시간(time to endpoint, TTE)으로 선택하였고, 이는 각 실험 동물로부터의 각 개별적인 종양 성장 데이터 세트에 대한 비-선형 회귀 분석을 이용하여 결정하였다. 종양이 4배가 되는 시간을 처리의 개시 시점에서 종양 부피를 기준으로 계산하였다. 종말점에 도달하지 않은 동물은 연구의 최종일과 동일한 TTE 값으로 지정하였다. % TGD(종양 성장 지연)는 수학적식을 사용하여 결정되는, 대조군 처리 종양에 대해 TTE에 도달하는데 있어서의 지연을 나타낸다:

[0506] $\% TGD = [(T-C)/C] \times 100$

[0507] 상기에서, T 및 C는 치료의 개시를 1일째로 이용하여, TTE에 도달하는데 걸리는, 처리군 및 대조군 그룹에 대한 날짜(일)로 나타낸 정중 시간(median times)이다.

[0508] 통계학적 분석 및 그래프 발표는 윈도우즈 3.03 소프트웨어용 프리즘(GraphPad) 소프트웨어를 이용해 수행되었다. 정중 종양 성장 곡선은 시간의 함수로서 그룹 중앙 종양 부피를 나타낸다. 로그랭크 검사(Logrank test)를 $0.01 < P < 0.05$ 에서 유의성(*), 및 $P < 0.01$ 에서 높은 유의성(**)으로 간주되는 차이를 갖는, 처리군과 대조군 종양 그룹의 TTE 사이의 차이점의 유의성을 분석하기 위해 사용하였다. cAC10-vcMMAE를 위한 1 mg/kg, q4dx3 처리 일정을 q4dx4 일정에서의 최대 치료 효과를 입증하는 이전의 보고서를 기준으로 선발하였다.

[0509] L540cy 종양 보유 마우스에의 ABVD 또는 cAC10-vcMMAE 단독 투여는 대조군 처리에 비해 종양 퇴행 및 유의미한 종양 성장 지연을 유도하였다(도 1A). 그러나, 결국 종양은 진행하였다. cAC10-vcMMAE 단일요법으로 처리된 동물에서 4/9 내구성 종양 퇴행 및 ABVD 단일요법으로 처리된 동물에서 0/9 내구성 반응을 보였다. 반대로, cAC10-vcMMAE와 ABVD의 병용은 모든 실험 동물에서 내구성 종양 퇴행(9/9 내구성 반응)(도 1A) 및 각 처리 약물 단독에 비해 종양 성장 지연에 있어서의 통계적으로 유의미한 증가를 나타내었다. 유사하게, 처리가 300 mm³ 종양 부피에서 개시되었을 때, 병용 요법으로 처리된 동물에서 TGD에 있어 유의미한 증가 및 50% 내구성 반응

(5/10 동물)을 나타낸 반면(도 1B), cAC10-vcMMAE 단일요법으로 처리된 동물에서는 2/10 내구성 반응을 나타내었고, ABVD 단일요법으로 처리된 동물에서는 내구성 반응을 나타내지 않았다. ABVD 요법을 위한 용량이 로우-바 모델(low-bar model)에 비해 하이-바 모델(high-bar model)에서 25% 감소하였음을 주목해야 한다.

[0510] 병용 처리에 의해 유도된 종양 성장의 지연은 각각의 개별적인 처리 약물 단독에 비해 상당히 유의미하였다(표 1). 병용 그룹에서 체중 손실 또는 이환율에 있어서 어떠한 유의미한 차이도 나타나지 않았는데, 이는 상당한 내약성을 암시한다(결과를 나타내지 않음).

표 1

처리	정중 TGD (도 1A) (4배가 되는 일자)	정중 TGD (도 1B) (3배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제 (p 값)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	63	41	p=0.0101	p=0.05
ABVD	38.4	22.5	p<0.0001	p=0.001
cAC10-vcMMAE + ABVD	>80.5*	61.5		

[0512] *실험을 종결하였다. 이 시점에서, 모든 동물에서 내구성 종양 퇴행이 나타났다.

[0513] 이어서, cAC10-vcMMAE와 잼시타빈을 병용하는 효과를 연구하였다. 이 목적을 위해, 마우스에 L540cy 종양을 이식하고, 단독 또는 병용하여, cAC10-vcMMAE 및 잼시타빈으로 처리하였다. 단일 약물 처리가 종양 성장 및 일 내구성 반응에 유의미한 지연을 야기하는 반면, cAC10-vcMMAE와 잼시타빈의 병용은 항-종양 반응을 증강시켰고 내구성 반응은 모든 동물에서 발견되었다(5/5, 도 2A). 병용 처리군에서 향상된 효능이 또한 약물 투여가 종양이 실질적으로 더 큰 크기(300 mm³, 도 2B)에 도달할 때 이루어진 경우에 주목되었다. 종양의 면역조직학적 분석은 ABVD 또는 잼시타빈으로 처리된 종양에서 CD30 발현 수준의 유의미한 변화를 나타내지 않았고, 표적 유전자 발현에 대한 약물 간섭을 배제하였다(결과를 나타내지 않음). ABVD 실험과 유사하게, 잼시타빈과의 병용처리는 종양 성장에 유의미한 지연을 초래하였고, 이는 첨가물 이상이었고(표 2) 내구성 반응을 유도하였다. 병용 그룹에서 체중 손실 또는 이환율에 있어서 어떠한 유의미한 차이도 나타나지 않았는데, 이는 상당한 내약성을 암시한다(결과를 나타내지 않음).

표 2

처리	정중 TGD (도 2A) (4배가 되는 일자)	정중 TGD (도 2B) (3배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제 (p 값)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	34	39.5	p=0.0088	p=0.0375
잼시타빈	5	15.5	p<0.0024	p=0.0154
cAC10-vcMMAE + 잼시타빈	>75	>75		

[0515] 하기 도 7 및 표 3에 설명된 제2 연구에서, 7/8 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 및 잼시타빈의 병용 처리에서 관찰된 반면, 1/7 내구성 반응은 cAC10-vcMMAE으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었고 1/6 내구성 반응은 잼시타빈으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다.

표 3

처리	정중 TGD (도 7) (4배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제
cAC10-vcMMAE	78.01	p=0.0037
잼시타빈	42	p=0.0021
cAC10-vcMMAE + 잼시타빈	>100*	

[0517] *실험을 종결하였다. 이 시점에서, 7/8 동물에서 내구성 종양 퇴행이 나타났다.

[0518] cAC10-vcMMAE와 GVD를 병용하는 효과를 연구하였다. 이 목적을 위해, 마우스에 L540cy 종양을 이식하고, 단독으로 또는 병용하여, cAC10-vcMMAE 및 GVD로 처리하였다. 처리는 수행되었던 2개 별개의 실험에 대해 100 mm³ 종양 부피에서 개시하였다(3A 및 3B). 제1 실험에서, 6/9 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 4/9 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/9 내구성 반응이 GVD로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다. 제2 실험에서, 7/7 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 0/7 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/7 내구성 반응이 GVD로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다.

표 4

처리	정중 TGD (도 3A) (4배가 되는 일자)	정중 TGD (도 3B) (4배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제 (p 값)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	84.6	54.7	p=0.5089	p=0.0004
GVD	33.2	34.4	p<0.0001	p<0.0005
cAC10-vcMMAE + GVD	>77	>107		

[0520] cAC10-vcMMAE와 비노렐빈을 병용하는 효과를 연구하였다. 이 목적을 위해, 마우스에 L540cy 종양을 이식하고 단독으로 또는 병용하여, cAC10-vcMMAE 및 비노렐빈으로 처리하였다. 처리를 수행되었던 2개 별개의 실험에 대해 100 mm³ 종양 부피에서 개시하였다(4A 및 4B). 제1 실험에서, 1/6 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 1/6 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/6 내구성 반응이 비노렐빈으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다. 제2 실험에서, 6/10 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 4/10 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/9 내구성 반응이 비노렐빈으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다.

표 5

처리	정중 TGD (도 4A) (4배가 되는 일자)	정중 TGD (도 4B) (4배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제 (p 값)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	64	78.8	p=0.4500	p=0.3769
비노렐빈	28	34.4	p<0.0004	p<0.0001
cAC10-vcMMAE + 비노렐빈	71	>78		

[0522] cAC10-vcMMAE와 독소루비신을 병용하는 효과를 연구하였다. 이 목적을 위해, 마우스에 L540cy 종양을 이식하고, 단독으로 또는 병용하여, cAC10-vcMMAE 및 독소루비신으로 처리하였다. 처리를 수행되었던 2개 별개의 실험에 대해 100 mm³ 종양 부피에서 개시하였다(5A 및 5B). 제1 실험에서, 0/4 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 1/6 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/3 내구성 반응이 독소루비신으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다. 제2 실험에서, 7/10 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 4/10 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/9 내구성 반응이 독소루비신으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다.

표 6

처리	정중 TGD (도 5A) (4배가 되는 일자)	정중 TGD (도 5B) (4배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제 (p 값)	
			(A)	(B)
cAC10-vcMMAE	64	78.7	p=0.0140	p=0.0762
독소루비신	32	27.2	p<0.0067	p<0.0001
cAC10-vcMMAE + 독소루비신	52	>78		

[0524] cAC10-vcMMAE와 빈블라스틴을 병용하는 효과를 연구하였다. 이 목적을 위해, 마우스에 L540cy 종양을 이식하고, 단독으로 또는 병용하여, cAC10-vcMMAE 및 빈블라스틴으로 처리하였다. 처리를 300 mm³ 종양 부피에서 개시하였다(6). 0/10 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 1/8 내구성 반응이 cAC10-vcMMAE 처리 단독에서 관찰되었고 0/10 내구성 반응이 빈블라스틴으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다.

표 7

[0525]

처리	정중 TGD (도 6) (3배가 되는 일자)	병용 대 단일 제제
cAC10-vcMMAE	45.9	p=0.5970
빈블라스틴	30.93	p<0.0001
cAC10-vcMMAE + 빈블라스틴	55.7	

[0526]

실시예 2: HL 치료를 위한 항체-약물 접합체 cAC10-mcMMAF와 젬시타빈의 병용

[0527]

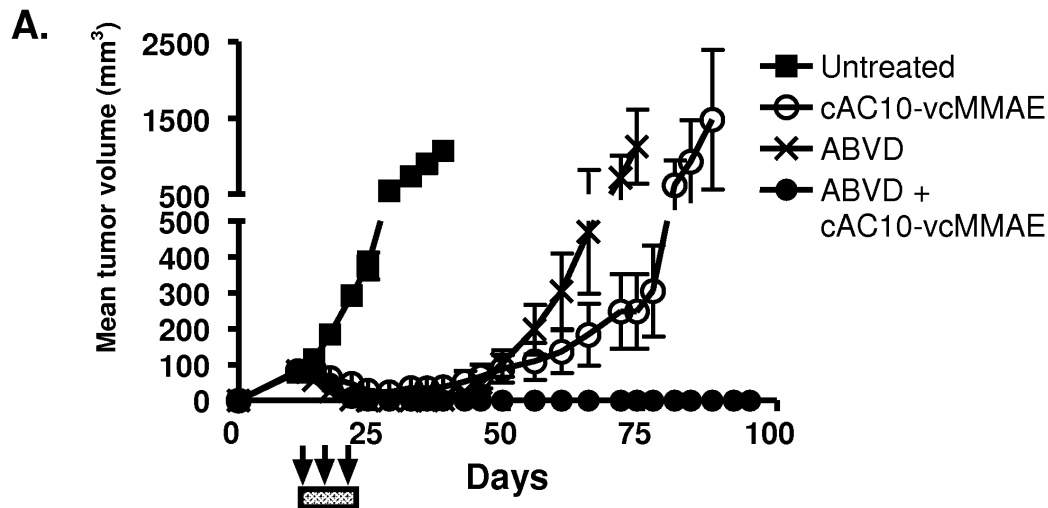
cAC10-mcMMAF 처리와 젬시타빈을 병용하는 효과를 cAC10-vcMMAE를 이용한 실험과 동일한 방식으로 연구하였다. cAC10-mcMMAF를 위해 1 mg/kg, q4dx3 처리 일정을 선발하였다.

[0528]

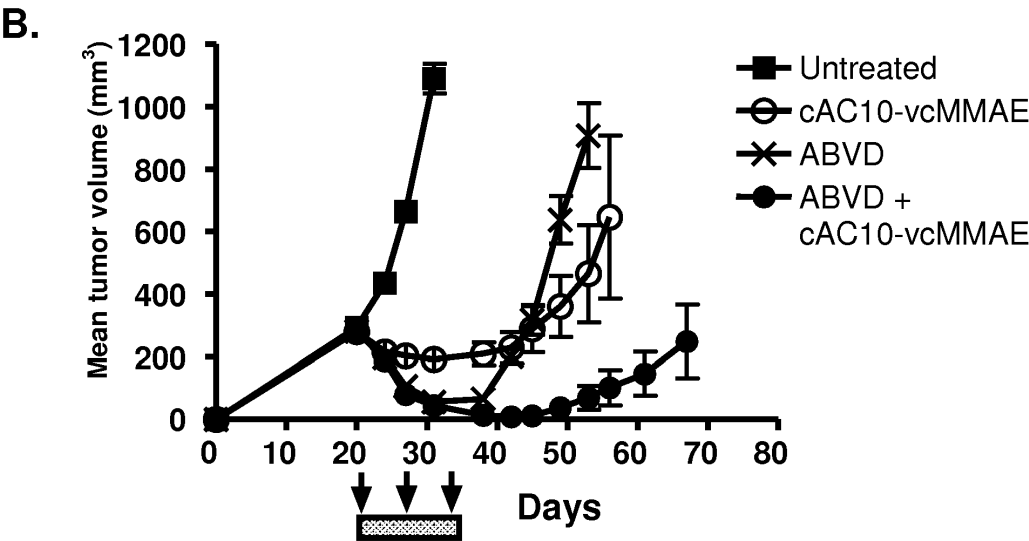
실험 51일째에, 9/10 내구성 반응이 병용 요법에서 관찰된 반면, 0/10 내구성 반응은 cAC10-mcMMAF 처리 단독에서 관찰되었고 0/10 내구성 반응은 젬시타빈으로의 단일 약물 처리에서 관찰되었다. 본 실험은 51일째 중이며 아직 완료되지 않았다.

도면

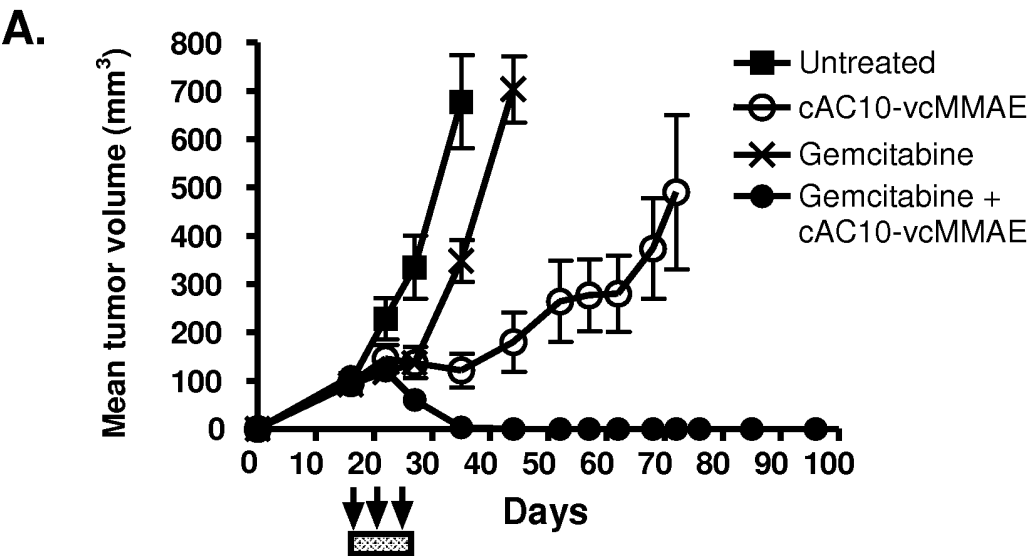
도면1a



도면1b

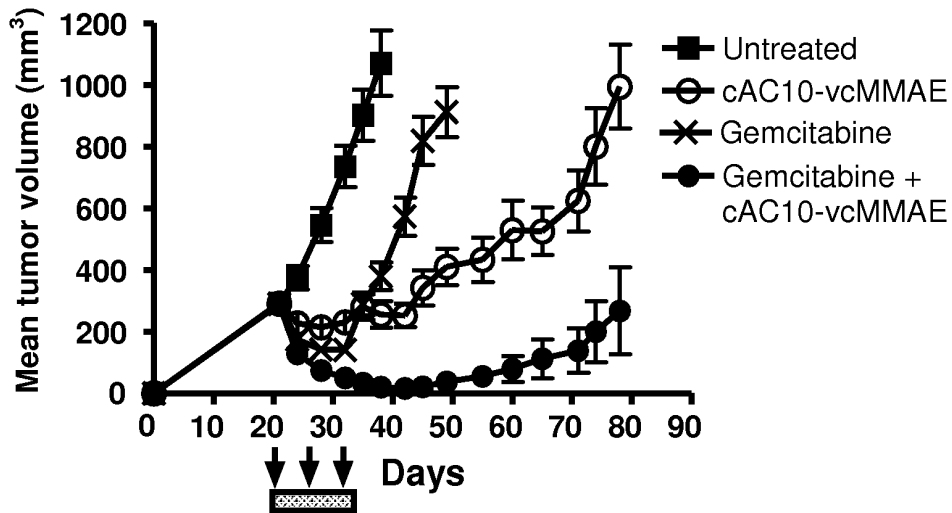


도면2a



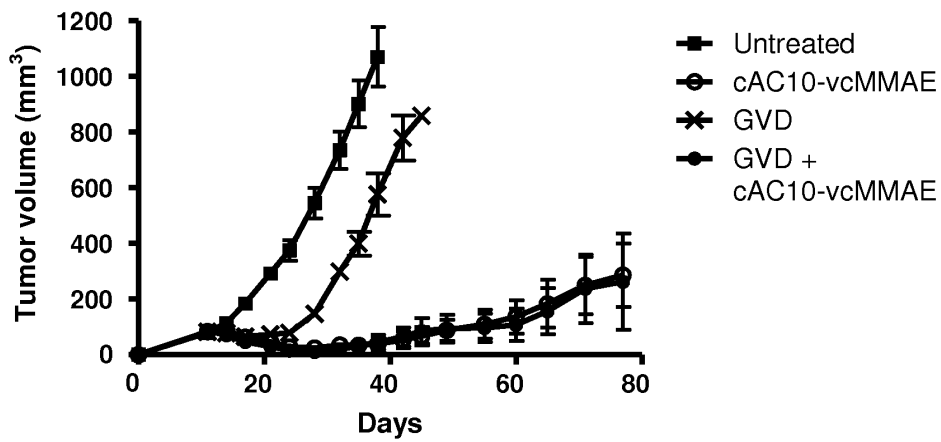
도면2b

B.



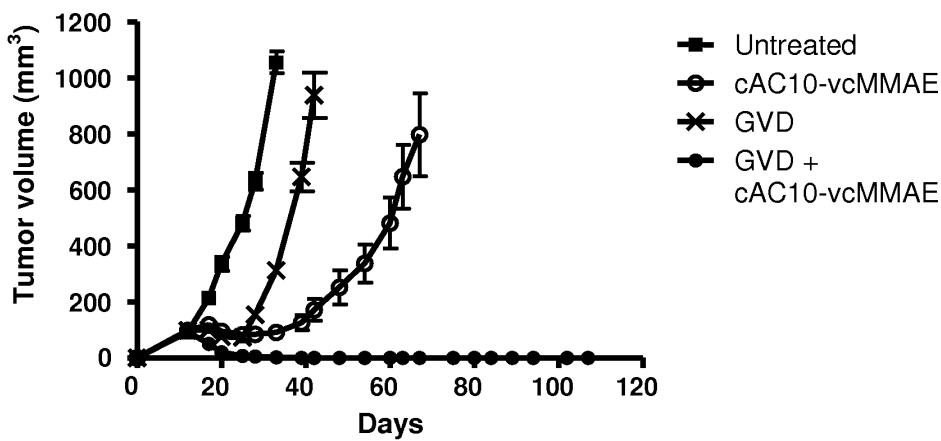
도면3a

A.

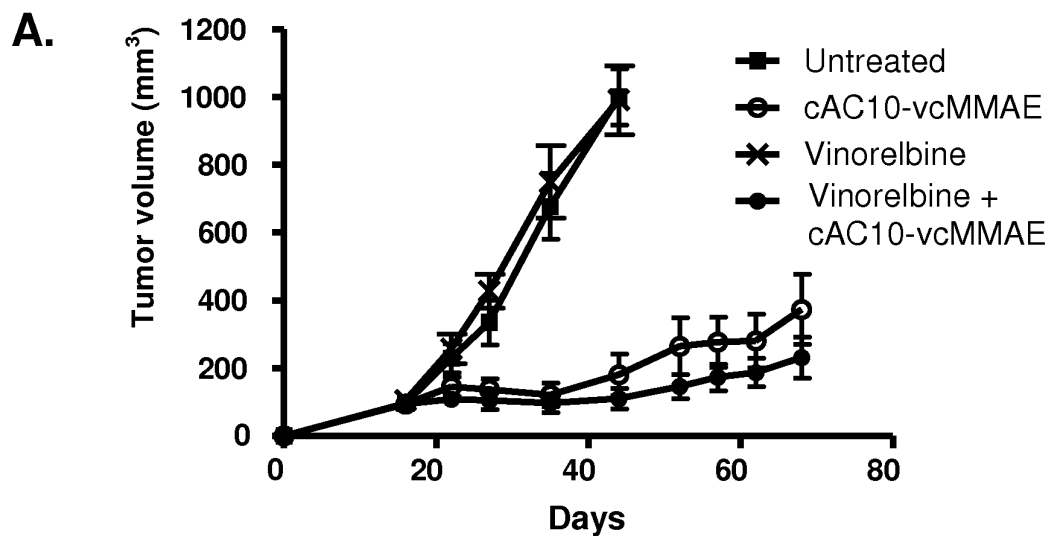


도면3b

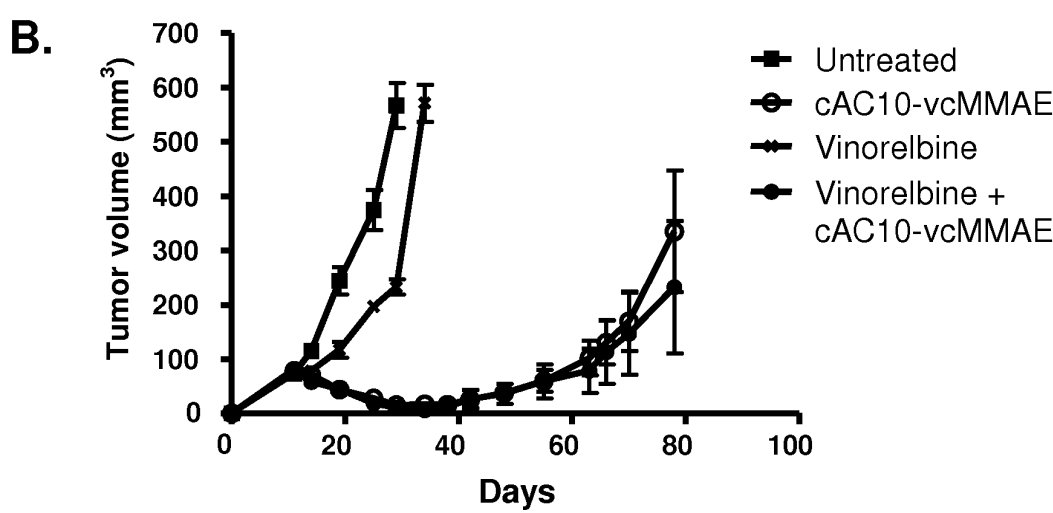
B.



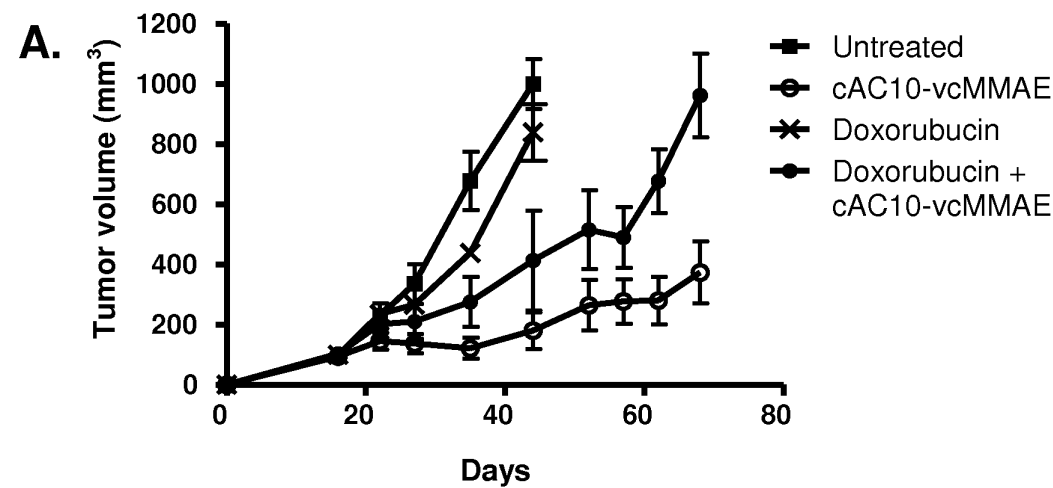
도면4a



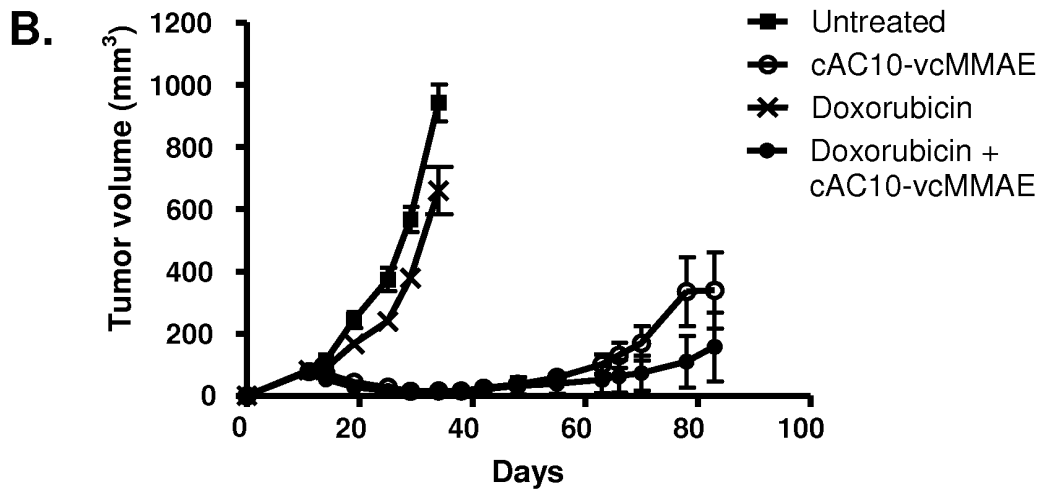
도면4b



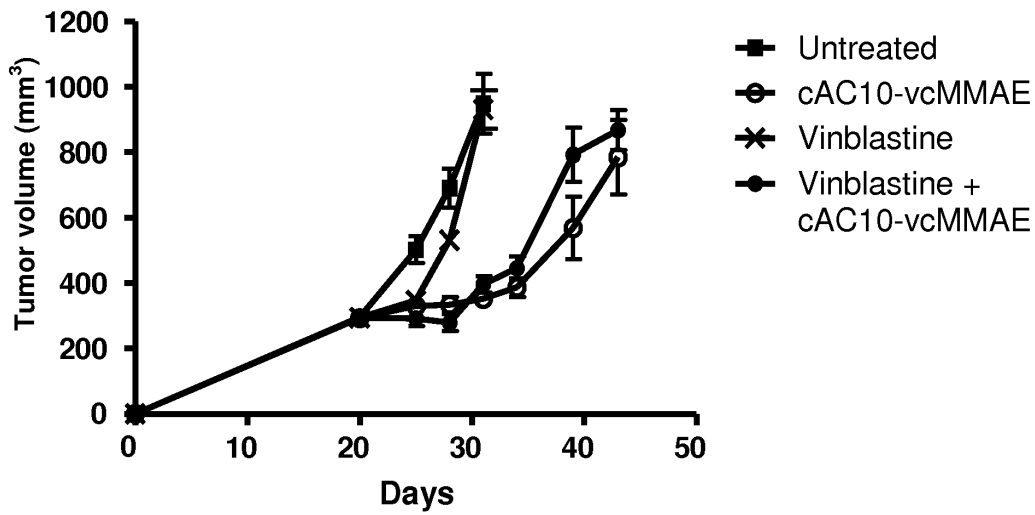
도면5a



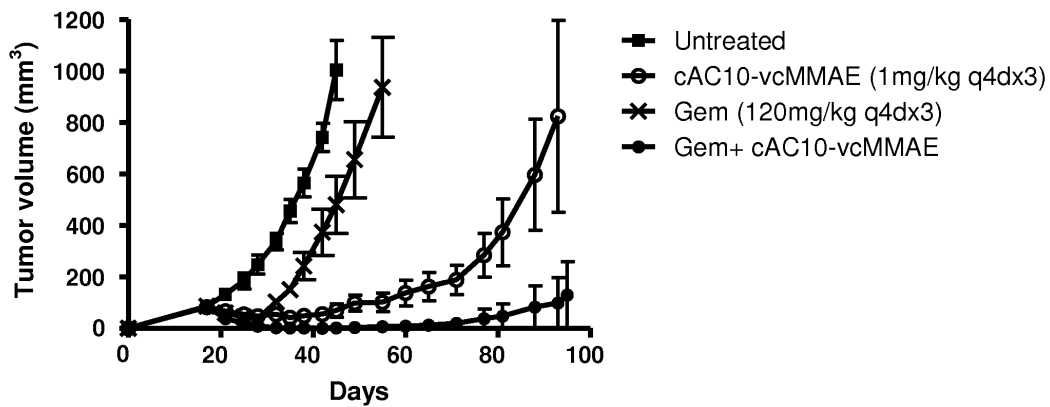
도면5b



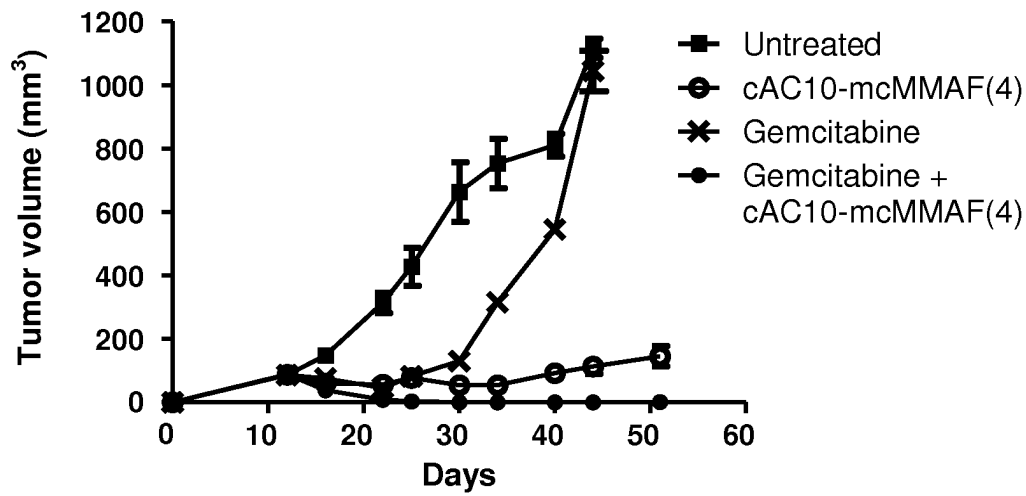
도면6



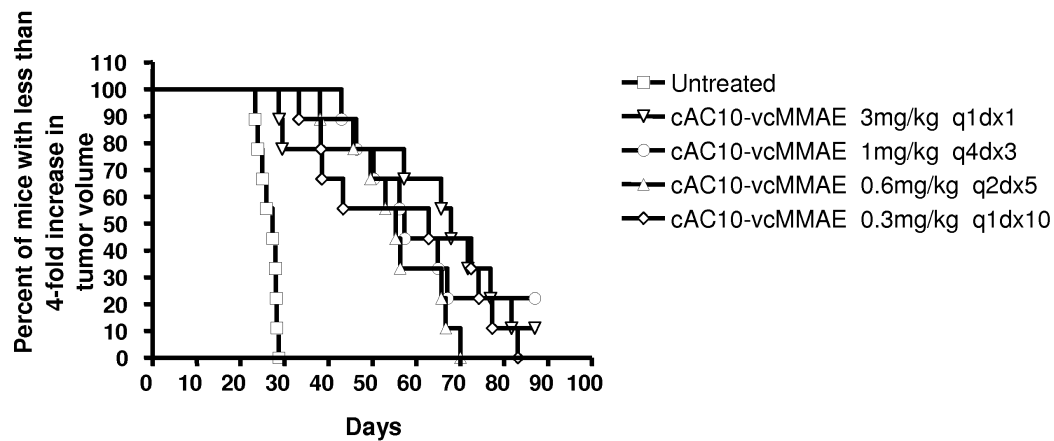
도면7



도면8



도면9



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Seattle Genetics, Inc.

Gruyters, Ezogelin

Sievers, Eric

Gerber, Hans-Peter

<120> Combination Therapy With Antibody-Drug Conjugates

<130> 0030-00513PC

<150> US 60/979,594

<151> 2007-10-12

<150> US 61/027,668

<151> 2008-02-11

<150> US 61/040,641

<151> 2008-03-28

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 351

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(351)

<

400> 1

cag atc cag ctg cag cag tct gga cct gag gtg gtg aag cct ggg gct 48

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

1 5 10 15

tca gtg aag ata tcc tgc aag gct tct ggc tac acc ttc act gac tac 96

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

20 25 30

tat ata acc tgg gtg aag cag aag cct gga cag gga ctt gag tgg att 144

Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

gga tgg att tat cct gga agc ggt aat act aag tac aat gag aag ttc 192

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

50 55 60

aag ggc aag gcc aca ttg act gta gac aca tcc tcc agc aca gcc ttc 240

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

65 70 75 80

atg cag ctc agc agc ctg aca tct gag gac act gct gtc tat ttc tgt 288

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

85 90 95

gcg aac tat ggt aac tac tgg ttt gct tac tgg ggc caa ggg act cag 336

Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln

100	105	110	
gtc act gtc tct gca			351
Val Thr Val Ser Ala			
115			
<210> 2			
<211> 117			
<212> PRT			
<213> Mus musculus			
<400> 2			
Gln Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Val Val Lys Pro Gly Ala			
1	5	10	15
Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr			
20	25	30	
Tyr Ile Thr Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile			
35	40	45	
Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe			
50	55	60	
Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Phe			
65	70	75	80
Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Asn Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln			
100	105	110	
Val Thr Val Ser Ala			
115			
<210> 3			
<211> 15			
<212> DNA			
<213> Mus musculus			
<400> 3			
gactactata taacc			15
<210> 4			

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 4

Asp Tyr Tyr Ile Thr

1 5

<210> 5

<211> 51

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 5

tggatttattc ctggaagcgg taatactaag tacaatgaga agttcaaggg c 51

<210> 6

<211> 17

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 6

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

1 5 10 15

Gly

<210> 7

<211> 24

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 7

tatggtaact actggtttgc ttac 24

<210> 8

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 8

Tyr Gly Asn Tyr Trp Phe Ala Tyr

1 5

<210> 9

<211

> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 9

gac att gtg ctg acc caa tct cca gct tct ttg gct gtg tct cta ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tcc tgc aag gcc agc caa agt gtt gat ttt gat 96

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

20 25 30

ggt gat agt tat atg aac tgg tac caa cag aaa cca gga cag cca ccc 144

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

aaa gtc ctc atc tat gct gca tcc aat cta gaa tct ggg atc cca gcc 192

Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

agg ttt agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

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

65 70 75 80

cct gtg gag gag gag gat gct gca acc tat tac tgt cag caa agt aat 288

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

85 90 95

gag gat ccg tgg acg ttc ggt gga ggc acc aag ctg gaa atc aaa 333

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 10

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 10

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro

35 40 45

Lys Val Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105 110

<210> 11

<211> 45

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 11

aaggccagcc aaagtgttga ttttgatggt gatagttata tgaac 45

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Phe Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn

1 5 10 15

<210> 13

<211> 21

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 13
gctgcatcca atctagaatc t 21
<210> 14
<211> 7

<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 14
Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5
<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Mus musculus
<400> 15
cagcaaagta atgaggatcc gtggacg 27
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 16
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Trp Thr
1 5
<210> 17
<211> 375
<212> DNA
<213> Mus musculus
<220><221> CDS
<222> (1)..(375)
<400> 17

gag gtg aag ctg gtg gag tct gga gga ggc ttg gta cag cct ggg ggt 48
Glu Val Lys Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
tct ctg aga ctc tcc tgt gca act tct ggg ttc acc ttc agt gat tac 96

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Thr Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 tat atg aac tgg gtc cgc cag cct cca gga aag gct ctt gag tgg ttg 144

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 ggt ttt att aga aac aaa gct aat ggt tac aca aca gag ttc agt gca 192

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Phe Ser Ala
 50 55 60
 tct gtg atg ggt cgg ttc acc atc tcc aga gat gat tcc caa agc atc 240

Ser Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile

65 70 75 80
 ctc tat ctt cag atg aac acc ctg aga gct gag gac agt gcc act tat 288
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr

85 90 95
 tac tgt gca aga gat ccc ccc tat ggt aac ccc cat tat tat gct atg 336
 Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met

100 105 110
 gac tac tgg ggt caa gga acc tca gtc acc gtc tcc tca 375
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 18

<211> 125

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu

35 40 45

Gly Phe Ile Arg Asn Lys Ala Asn Gly Tyr Thr Thr Glu Phe Ser Ala
 50 55 60
 Ser Val Met Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Gln Ser Ile
 65 70 75 80
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Thr Leu Arg Ala Glu Asp Ser Ala Thr Tyr
 85 90 95

Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 19
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 19

gattactata tgaac 15

<210> 20
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 20

Asp Tyr Tyr Met Asn
 1 5
 <210> 21

<211> 57
 <212> DNA
 <213> Mus musculus
 <400> 21

tttattagaa acaaagctaa tggttacaca acagagtcca gtgcatctgt gatgggt 57

<210> 22
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Mus musculus

<400> 22

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

1 5 10 15

Val Met Gly

<210> 23

<211> 42

<212> DNA

<213> Mus musculus

<400> 23

gatccccct atggtaaccc ccattattat gctatggact ac 42

<210> 24

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 24

Asp Pro Pro Tyr Gly Asn Pro His Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 25

<211> 333

<212> DNA

<213> Mus musculus

<220><221> CDS

<222> (1)..(333)

<400> 25

gac att gtg ctg acc cag tct cct gct tcc tta gct gtt tct ctg ggg 48

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

1 5 10 15

cag agg gcc acc atc tca tgc agg gcc agc aaa agt gtc agt gca tct 96

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

20 25 30

ggc tat aat tat atg cac tgg tac caa cag aaa gca ggg cag cca ccc 144

Gly Tyr Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro

35 40 45
aaa ctc ctc atc cat ctt gca tcc aac cta gaa tct ggg gtc cct gcc 192

Lys Leu Leu Ile His Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
agg ttc agt ggc agt ggg tct ggg aca gac ttc acc ctc aac atc cat 240

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80
cct gtg gag gag gag gat gct tca acc tat tac tgt cag cac agt ggg 288
Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Gly

85 90 95
gag ctt cca ttc acg ttc ggc tgc ggg aca aag ttg gaa ata aaa 333
Glu Leu Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 26

<211> 111

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 26

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

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser
20 25 30

Gly Tyr Asn Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Ala Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile His Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ser Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Gly
85 90 95

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

	100	105	110	
<210>	27			
<211>	45			
<212>	DNA			
<213>	Mus musculus			
<400>	27			
	agggccagca aaagtgtcag tgcacctggc tataattata tgcac			45
<210>	28			
<211>	15			
<212>	PRT			
<213>	Mus musculus			
<400>	28			
	Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Ala Ser Gly Tyr Asn Tyr Met His			
	1	5	10	15
<210>	29			
<211>	21			
<212>	DNA			
<213>	Mus musculus			
<400>	29			
	cttgcatcca acctagaatc t			21
<210>	30			
<211>	7			
<212>	PRT			
<213>	Mus musculus			
<400>	30			
	Leu Ala Ser Asn Leu Glu Ser			
	1	5		
<210>	31			
<211>	27			
<212>	DNA			
<213>	Mus musculus			
<400>	31			
	cagcacagtg gggagcttcc attcacg			27
<210>	32			

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 32

Gln His Ser Gly Glu Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 33

<211> 330

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu

225 230 235 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 34

<211> 106

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 34

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
35 40 45
Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
50 55 60
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
65 70 75 80
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
85 90 95
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105