

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0038928

(43) 공개일자 2024년03월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 31/16* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *C07K 16/10* (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 47/6803 (2023.08)
A61K 47/6841 (2017.08)

(21) 출원번호 10-2023-7044149

(22) 출원일자(국제) 2022년07월28일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년12월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/038723

(87) 국제공개번호 WO 2023/009754
 국제공개일자 2023년02월02일

(30) 우선권주장
 63/226,713 2021년07월28일 미국(US)

(71) 출원인
 리제너론 파마슈티칼스 인코포레이티드
 미합중국 뉴욕주 10591 타리타운 올드 소우 밀 리
 버 로드 777

(72) 발명자
 니콜리 토마스
 미국, 뉴욕 10965, 펄 리버, 236 엔. 링컨 스트리
 트

(74) 대리인
 특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 98 항

(54) 발명의 명칭 **단백질-항바이러스 화합물 접합체****(57) 요약**

인플루엔자와 관련된 질환 및 장애의 치료를 위한 화합물, 예를 들면, VX-787 및 이의 유도체, 및 이의 단백질 (예컨대, 항체) 및 접합체, 조성물, 및 방법이 본원에 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61P 31/16 (2018.01)

C07D 471/04 (2022.08)

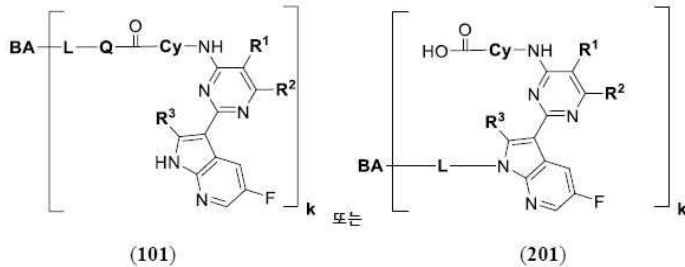
C07K 16/1018 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

다음의 화학식에 따른 약물 접합체(drug conjugate), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서,

BA는 결합제이고;

R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환(cyclizing)되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된(fused) 5원의 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^3 은 H 또는 HO-CH_2 -이고;

Cy는 브릿지된(bridged) 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고;

Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, Q는 -O-NH-이고;

L은 링커(linker)이고;

k는 1 내지 30의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 101에 따른, 약물 접합체.

청구항 3

제2항에 있어서, R^3 이 HO-CH_2 -인, 약물 접합체.

청구항 4

제2항에 있어서, R^3 이 H이고 Q가 -O-NH-인, 약물 접합체.

청구항 5

제1항에 있어서, 화학식 201에 따른, 약물 접합체.

청구항 6

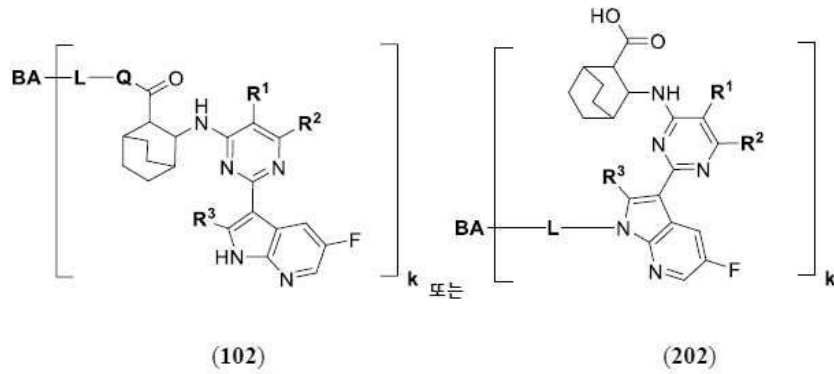
제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 F이고 R^2 가 H인, 약물 접합체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, Cy가 브릿지된 6-원의 사이클로알킬인, 약물 접합체.

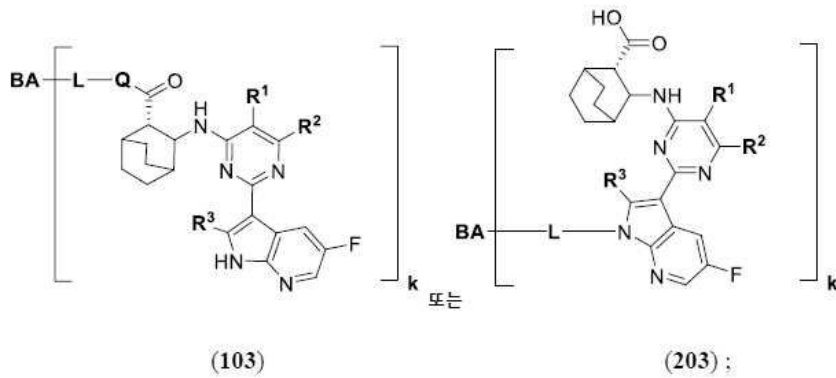
청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



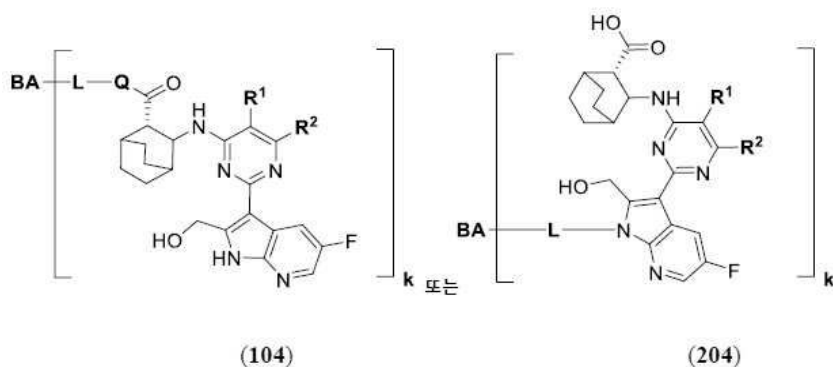
청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



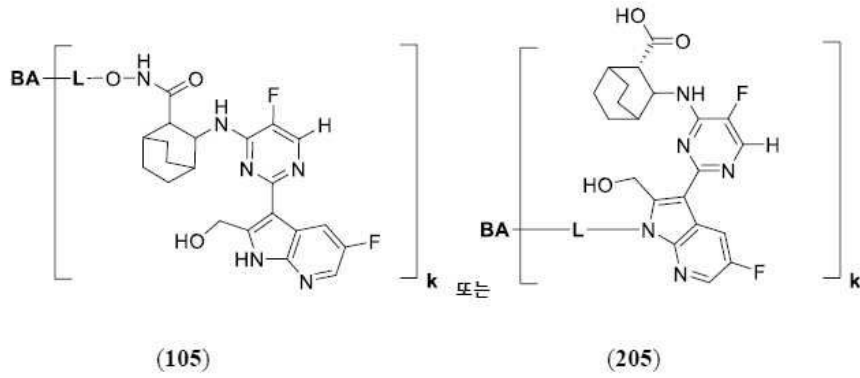
청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



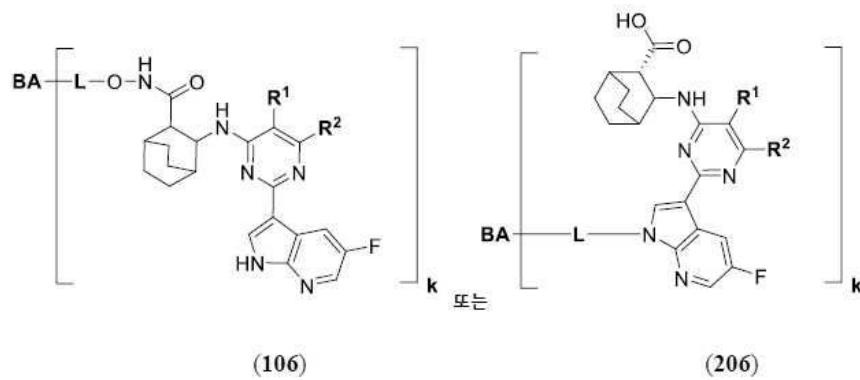
청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



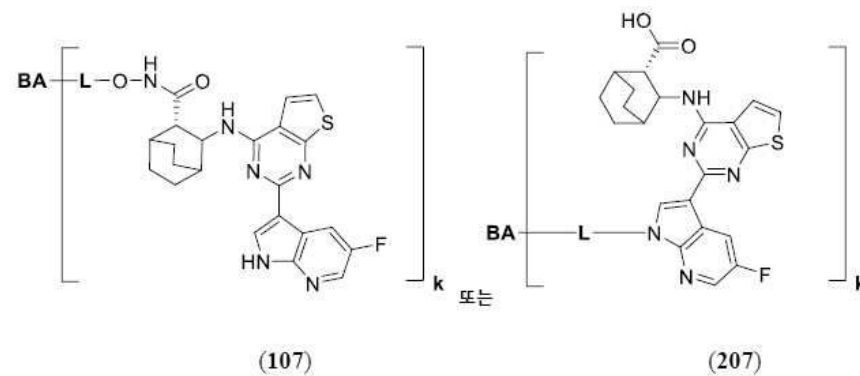
청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



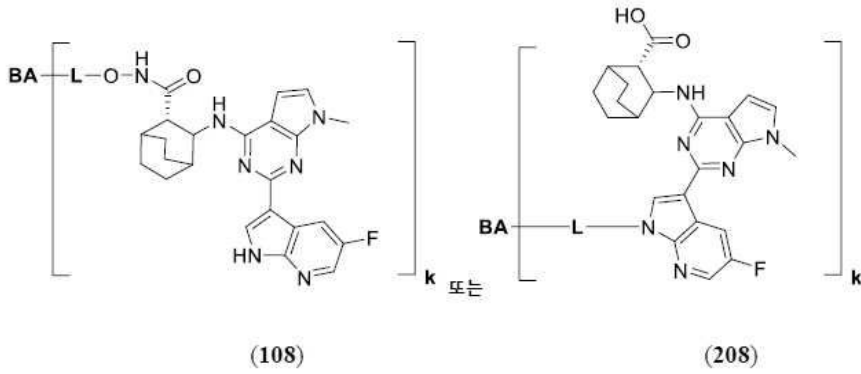
청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



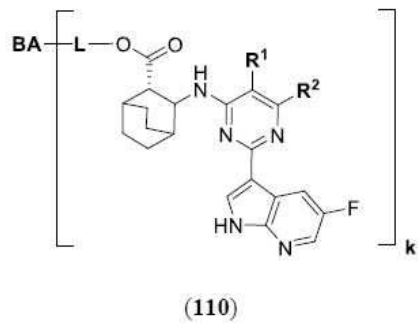
청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



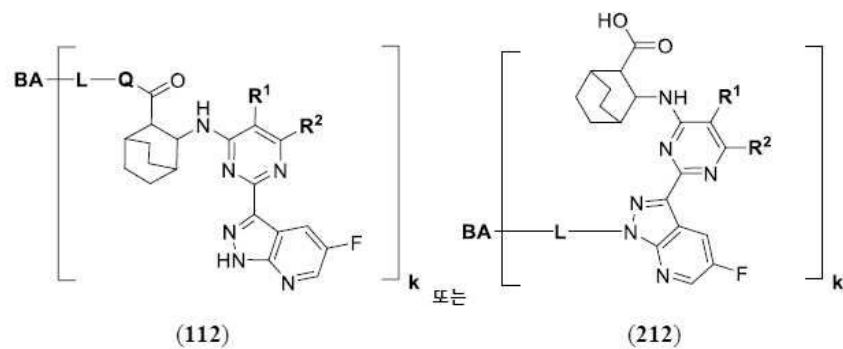
청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



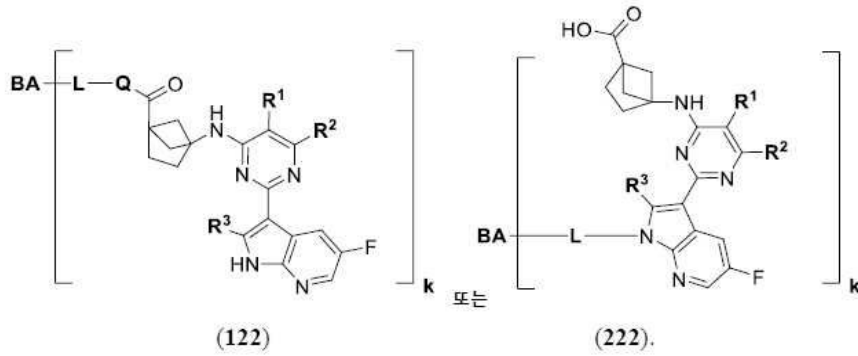
청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



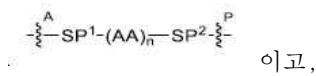
청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 다음 화학식에 따른, 약물 접합체:



청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, L이:



여기서:

SP¹은 스페이서(spacer)이고;

SP²는 스페이서이고;

는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

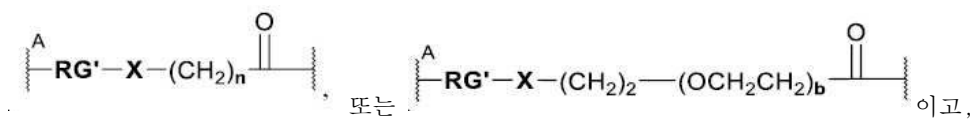
는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

각각의 AA는 아미노산 잔기이고;

n은 0 내지 10의 정수이다.

청구항 19

제18항에 있어서, SP¹ 스페이서가:



여기서:

X는 부재하거나 또는 -N(H)-이고;

RG'는 반응성 그룹 RG와 결합제의 반응 후 반응성 그룹 잔기, 예를 들면, -NH-, -CONH-, 말레이미드 잔기, 클릭 잔기(click residue), 또는 디엘스-알더 잔기(Diels-Alder residue)이고;

는 결합제에 대한 결합이고;

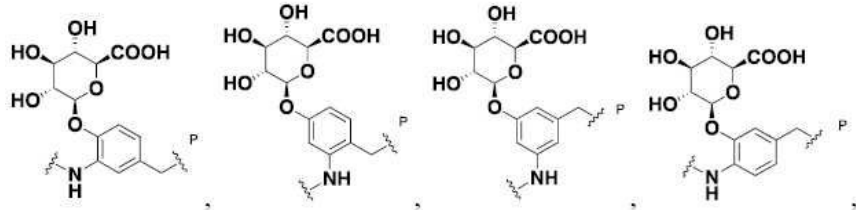
는 (AA)_n에 대한 결합이고;

n은 0 내지 10의 정수이고;

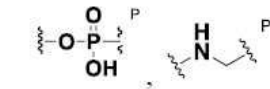
b는, 독립적으로 1 내지 92의 정수이다.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, SP^2 스페이서가 $-NH-(p-C_6H_4)-CH_2-$, $-NH-(p-C_6H_4)-CH_2OC(O)-$, $-NH-(p-C_6H_4)-$



$CH(CH_3)-O-$,



, 및 이의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약물 접합체.

청구항 21

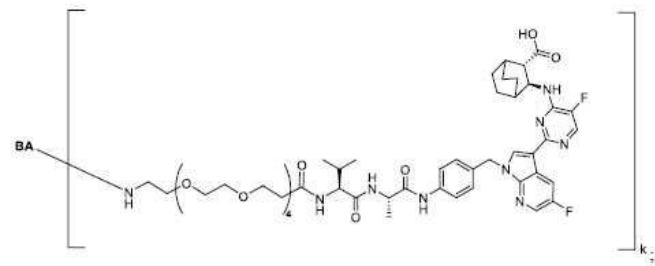
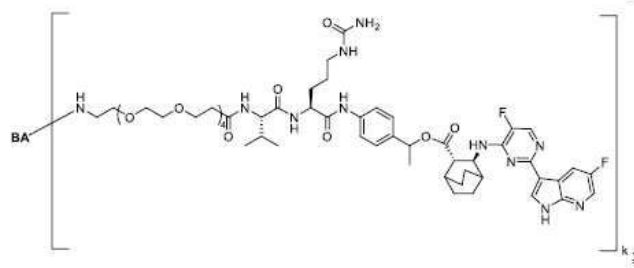
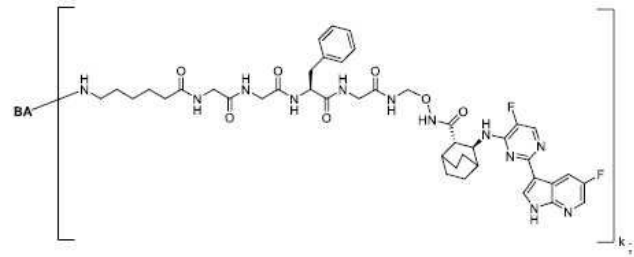
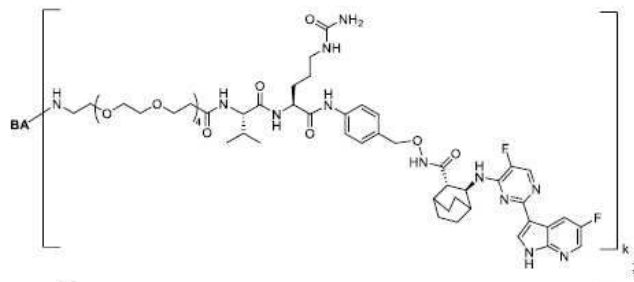
제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, $(AA)_n$ 가 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 발린-알라닌, 알라닌-발린, 발린-글리신, 글리신-발린, 글루타메이트-발린-시트룰린, 글루타민-발린-시트룰린, 또는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신인, 약물 접합체.

청구항 22

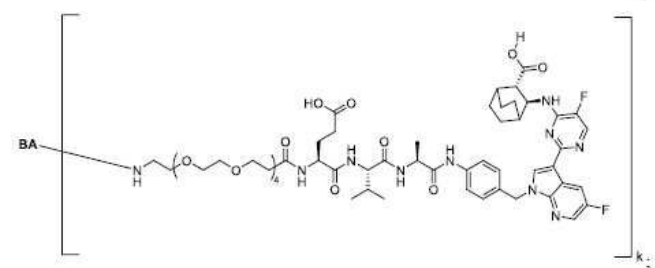
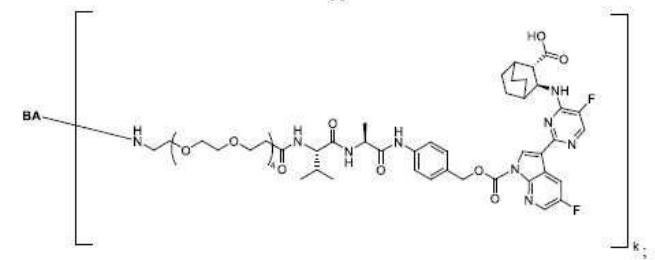
제18항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, $(AA)_n-SP^2$ 가 발린-시트룰린-PABC, 시트룰린-발린-PABC, 글루타메이트-발린-시트룰린-PABC, 글루타민-발린-시트룰린-PABC, 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신- $N(H)-CH_2-$, 발린-알라닌-PABC, 발린-시트룰린- $NH-(p-C_6H_4)-CH_2-$, 발린-시트룰린- $NH-(p-C_6H_4)-CH(CH_3)O-$, 발린-알라닌- $NH-(p-C_6H_4)-CH_2-$, 또는 발린-알라닌- $NH-(p-C_6H_4)-CH_2OC(O)-$ 로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약물 접합체.

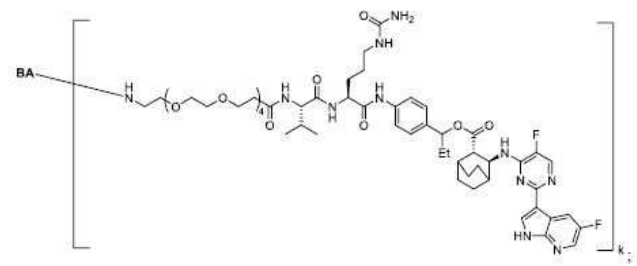
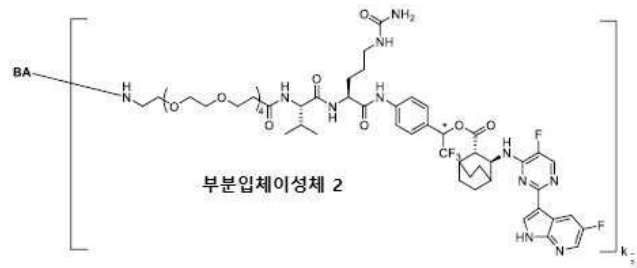
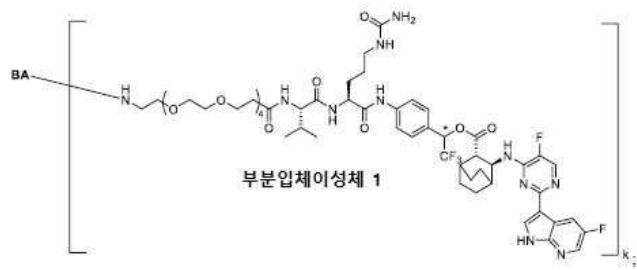
청구항 23

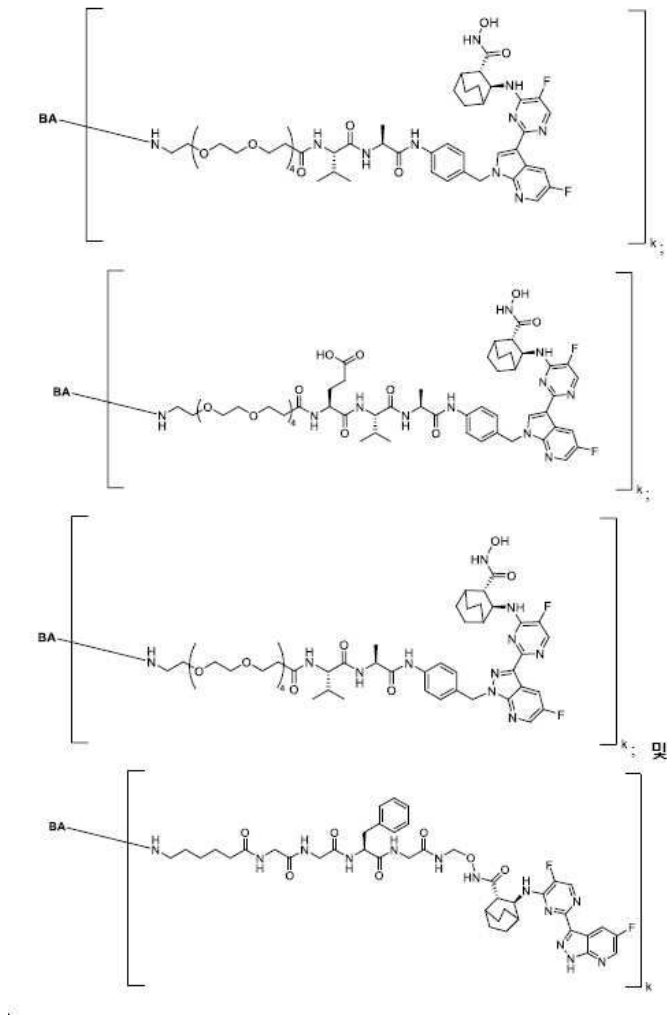
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



및







상기 화학식에서,

BA는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고;

k는 1 내지 30의 정수이다.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약물 접합체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약물 접합체.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약물 접합체.

청구항 27

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 A 그룹 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체-약물 접합체 또는 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 H1 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체-약

물 접합체 또는 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 A 그룹 2 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체-약물 접합체 또는 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 H3 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체-약물 접합체 또는 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항-인플루엔자 B 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 항체-약물 접합체 또는 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체가 폴리머라제 기본 단백질 2(polymerase basic protein 2; PB2) 및/또는 폴리머라제 기본 단백질 1(polymerase basic protein 1; PB1)에 결합하여 이를 억제하는, 항체-약물 접합체.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 접합(conjugation)을 위한 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 약물 접합체 또는 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 접합을 위한 적어도 2, 3, 또는 4개의 글루타민 잔기를 포함하는, 항체 또는 이의 항원-결합 단편인, 접합체 또는 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 EU 번호 매김 시스템(numbering system)에서 2개의 Q295 잔기에 존재하고; **k**는 2인, 접합체 또는 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 EU 번호 매김 시스템에서 2개의 Q295 잔기에 및 2개의 N297Q 잔기에 존재하고; **k**는 4인, 접합체 또는 화합물.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 항체 중쇄를 포함하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 중쇄의 C-말단에 존재하고; **k**는 2인, 약물 접합체 또는 화합물.

청구항 38

제29항에 있어서, 접합이 항체 중쇄의 C-말단에서 글루타민을 통하는, 약물 접합체 또는 화합물.

청구항 39

제29항에 있어서, 접합이 항체 중쇄의 C-말단에서 LLQGA 서열 내 글루타민을 통하는, 약물 접합체 또는 화합물.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCVR의 3개의 LCDR; 및 서열 번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCVR의 3개의 HCDR을 포함하는, 항체-약물 접합체.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 항체 또는 이의 항원 결합 단편이 서열 번호: 26에 제시된 아미노산 서열을 추가로 포함하는 LCVR; 및 서열 번호: 18에 제시된 아미노산 서열을 추가로 포함하는 HCVR을 포함하는, 항체-약물 접합체.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 항체가

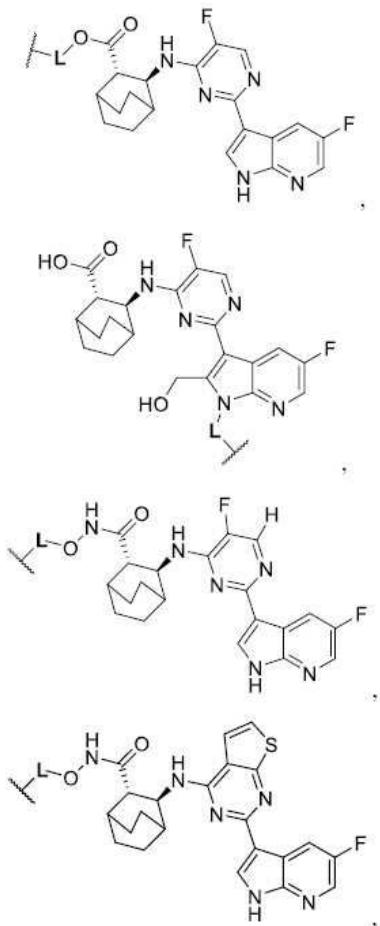
- 서열 번호: 20의 아미노산 서열을 포함하는 HCDR1;
- 서열 번호: 22에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR2;
- 서열 번호: 24에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 HCDR3;
- 서열 번호: 28에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR1;
- 서열 번호: 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR2; 및
- 서열 번호: 32에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 LCDR3을 포함하는, 항체-약물 접합체.

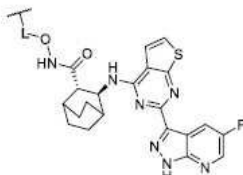
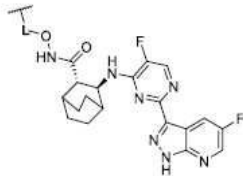
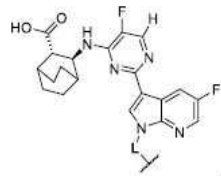
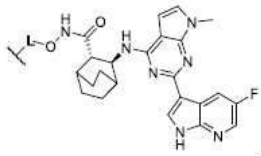
청구항 43

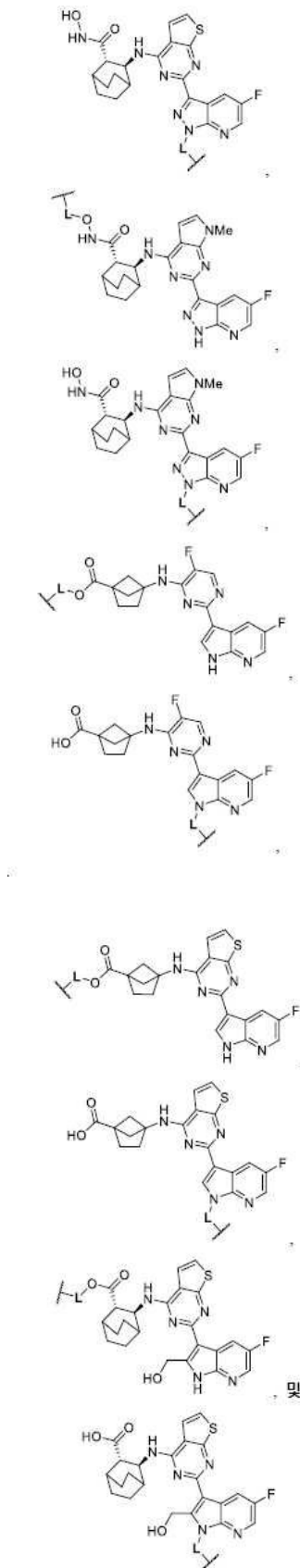
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, **BA**가 mAb11729인, 약물 접합체 또는 화합물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 다음으로부터 선택된 구조를 갖는, 항체-약물 접합체:







상기식에서,

 는 BA에 대한 연결(linkage)을 나타낸다.

청구항 45

제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체 또는 화합물, 및 약제학적으로 허용되는 부형제(excipient), 담체, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 46

제45항에 있어서, 약제학적 조성물이 경구, 정맥내, 복강내, 흡입, 및 비강내로 이루어진 그룹으로부터 선택된 투여용으로 제형화되는, 약제학적 조성물.

청구항 47

대상체(subject)에게 유효량의 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 감염과 관련된 질환, 장애, 또는 상태(condition)를 치료, 예방, 감소, 또는 억제하기 위한 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 감염이 바이러스 감염인, 방법.

청구항 49

제47항에 있어서, 감염이 인플루엔자 바이러스 감염인, 방법.

청구항 50

제47항에 있어서, 감염이 인플루엔자 A 바이러스 감염인, 방법.

청구항 51

제47항에 있어서, 감염이 인플루엔자 B 바이러스 감염인, 방법.

청구항 52

제47항에 있어서, 감염이 인플루엔자 A 바이러스 감염 및 인플루엔자 B 바이러스 감염인, 방법.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 투여된 경우 화합물의 부작용이, 비교가능한 대상체에 대한 접합되지 않은 항바이러스 화합물의 투여와 비교하여 감소되는, 방법.

청구항 54

대상체에게 유효량의 제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 따른 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 인플루엔자 감염을 치료, 예방, 감소, 또는 억제하기 위한 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A 바이러스 감염에 의해 유발되는, 방법.

청구항 56

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A 그룹 1 바이러스에 의해 유발되는, 방법.

청구항 57

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A H1 바이러스에 의해 유발되는, 방법.

청구항 58

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A 그룹 2 바이러스에 의해 유발되는, 방법.

청구항 59

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A H3 바이러스에 의해 유발되는, 방법.

청구항 60

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 공지되지 않은 또는 측정되지 않은 인플루엔자 바이러스에 의해 유발되는, 방법.

청구항 61

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 B 바이러스 감염에 의해 유발되는, 방법.

청구항 62

제54항에 있어서, 인플루엔자 감염이 인플루엔자 A 바이러스 감염 및 인플루엔자 B 바이러스 감염에 의해 유발되는, 방법.

청구항 63

제54항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물이 보충적 치료제(supplementary therapeutic agent)와 함께 투여되는, 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 보충적 치료제가 항-바이러스 약물, 소염 약물, 인플루엔자 HA에 특이적으로 결합하는 항체, 인플루엔자에 대한 백신, 식이 보충물(dietary supplement), 및 인플루엔자 감염을 치료하기 위한 일시적인 치료요법(palliative therapy)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 65

제63항에 있어서, 소염 약물이 코르티코스테로이드 및 비-스테로이드성 소염 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

청구항 66

제63항에 있어서, 식이 보충물이 항-산화제인, 방법.

청구항 67

제63항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 보충적 치료제가 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물로서 상이한 투여 경로를 통해 투여되는, 방법.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 보충적 치료제가 경구적으로 투여되는, 방법.

청구항 69

제63항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 항-바이러스 약물이 오셀타미비르(oseltamivir)인, 방법.

청구항 70

제69항에 있어서, 오셀타미비르가 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 투여 전에 투여되는, 방법.

청구항 71

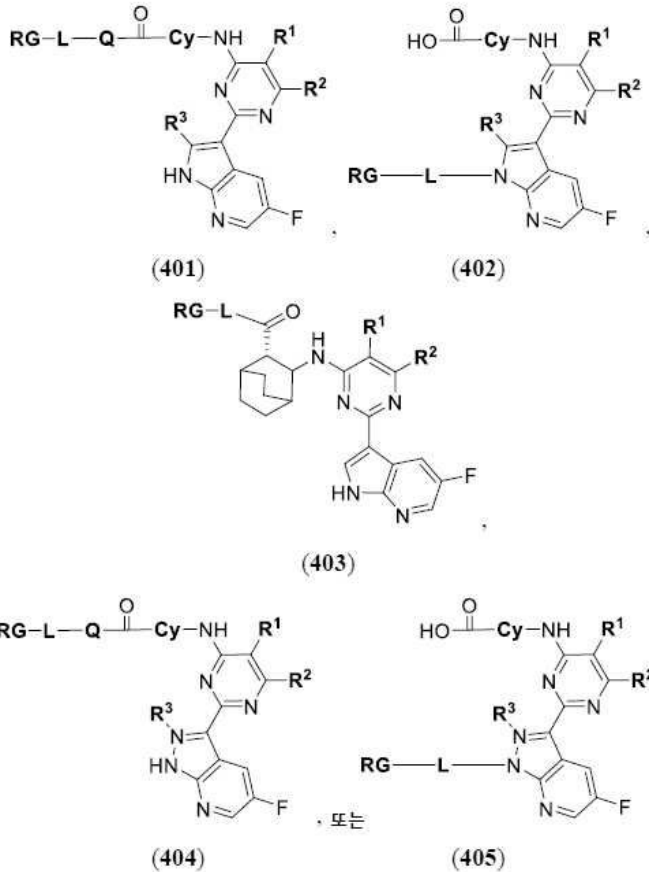
제69항에 있어서, 오셀타미비르가 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 동시에 투여되는, 방법.

청구항 72

제67항에 있어서, 오셀타미비르가 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 투여 후에 투여되는, 방법.

청구항 73

다음의 구조를 갖는 링커-항바이러스 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서,

L은 링커이고;

RG는 반응성 모이어티(moiety), 예를 들면, $-NH_2$, NHS 에스테르, 말레이미드 잔기, 아지드, 알킨, 구속된 알킨 (strained alkyne), 디엔, 또는 디에노필이고;

R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환되는, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고;

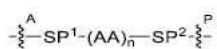
R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고;

Q는 $-O-$ 또는 $-O-NH-$ 이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, Q는 $-O-NH-$ 이고;

Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이다.

청구항 74

제73항에 있어서, L이 하기와 같은, 링커-페이로드(linker-payload):



여기서:

SP^1 은 스페이서이고;

SP^2 는 스페이서이고;

는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

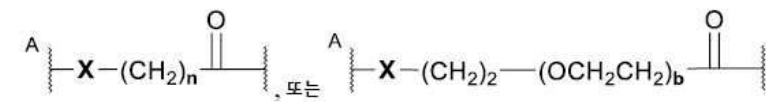
는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

각각의 AA는 아미노산 잔기이고;

n은 0 내지 10의 정수이다.

청구항 75

제73항 또는 제74항에 있어서, SP^1 스페이서가 하기와 같은, 링커-페이로드:



여기서:

X는 부재하거나 또는 -N(H)-이고;

는 결합제에 대한 결합이고;

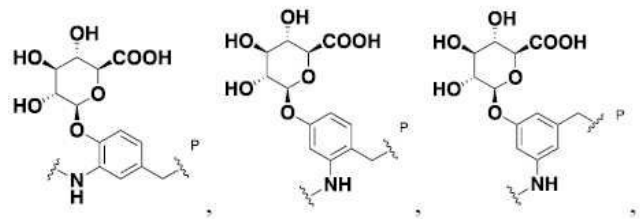
는 (AA)_n에 대한 결합이고;

n은 0 내지 10의 정수이고;

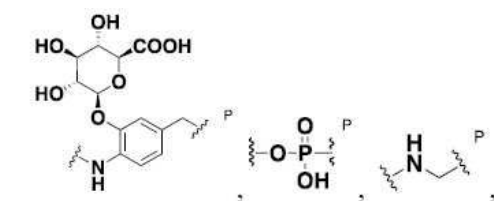
b는, 독립적으로, 1 내지 92의 정수이다.

청구항 76

제73항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, SP^2 스페이서가 -NH-(*p*-C₆H₄)-CH₂-, -NH-(*p*-C₆H₄)-CH₂OC(O)-, -NH-



(*p*-C₆H₄)-CH(CH₃)-O-,



및 이의 임의의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 링커-페이로드.

청구항 77

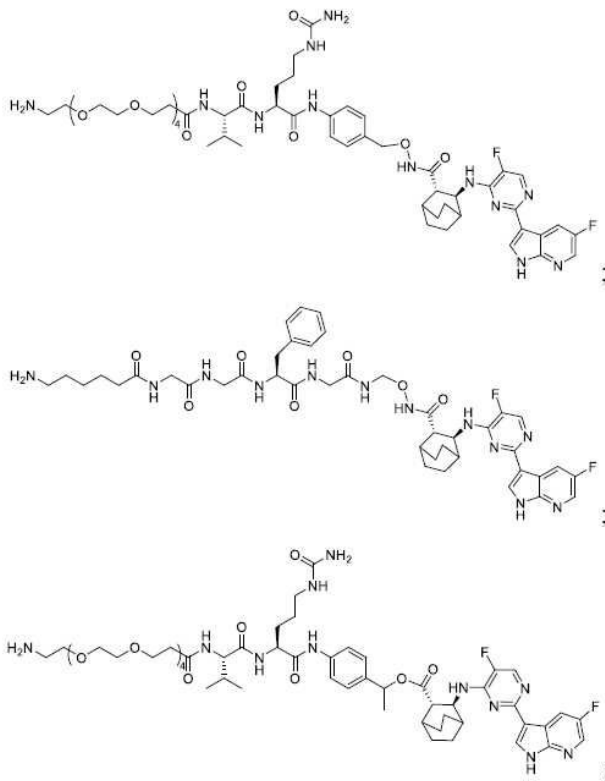
제73항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, (AA)_n가 발린-시트룰린, 시트룰린-발린, 발린-알라닌, 알라닌-발린, 발린-글리신, 글리신-발린, 글루타메이트-발린-시트룰린, 글루타민-발린-시트룰린, 및 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 링커-페이로드.

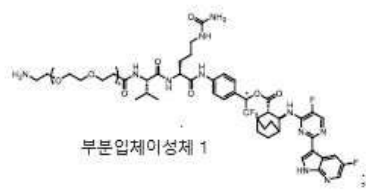
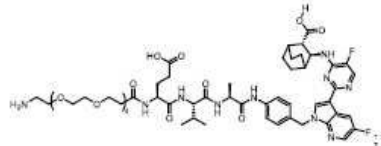
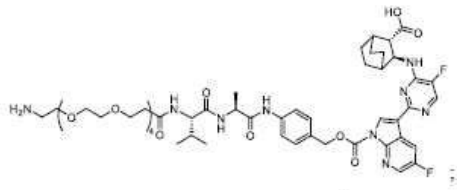
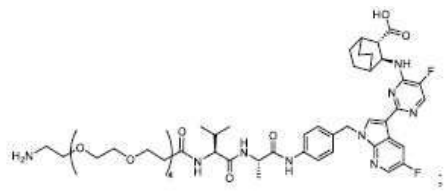
청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, (AA)_n-SP²는 발린-시트룰린-PABC, 시트룰린-발린-PABC, 글루타메이트-발린-시트룰린-PABC, 글루타민-발린-시트룰린-PABC, 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신-N(H)-CH₂-, 발린-알라닌-PABC, 발린-시트룰린-NH-(p-C₆H₄)-CH₂-, 발린-시트룰린-NH-(p-C₆H₄)-CH(CH₃)O-, 발린-알라닌-NH-(p-C₆H₄)-CH₂-, 및 발린-알라닌-NH-(p-C₆H₄)-CH₂OC(O)-으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 링커-페이로드.

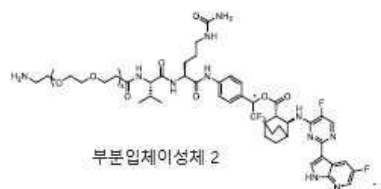
청구항 79

제73항에 있어서,

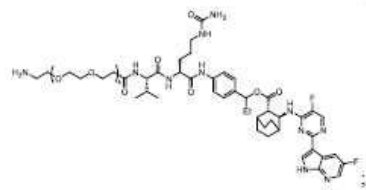


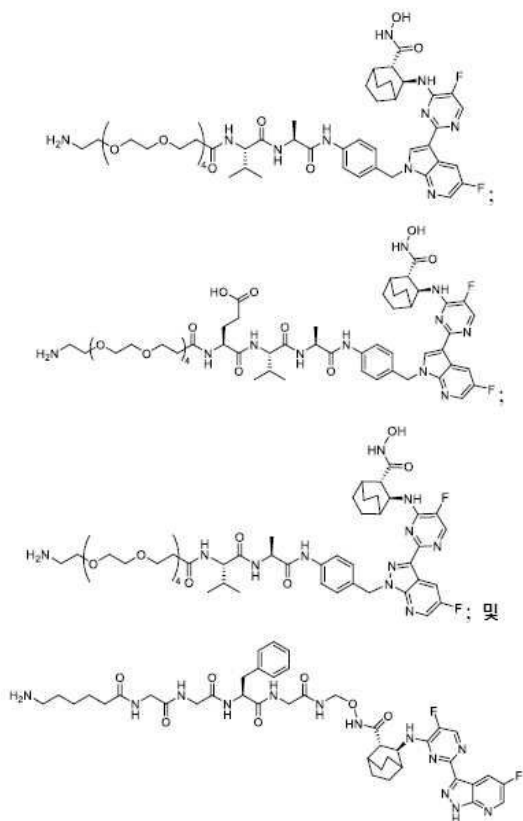


부분입제이성체 1



부분입제이성체 2





로 이루어진 그룹으로부터 선택된, 링커-페이로드 화합물.

청구항 80

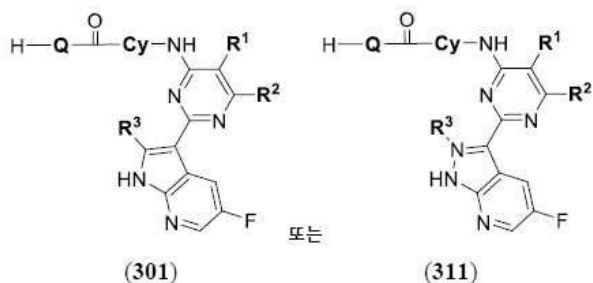
항체, 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체로서, 여기서 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 제73항 내지 제79항 중 어느 한 항에 따른 화합물에 접합되는, 항체-약물 접합체.

청구항 81

결합제를 제73항 내지 제80항 중 어느 한 항에 따른 링커-항바이러스 화합물과 접촉시키는 단계를 포함하여, 항체-약물 결합제를 제조하는 방법.

청구항 82

하기 화학식에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 화학식에서,

R^1 는 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환되는, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환, 예를 들면 $-C=CH-S-$ 또는 $-C=CH-NMe-$ 을 형성하고;

R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고;

Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고;

Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다.

청구항 83

제82항에 있어서, R^3 이 HO-CH₂-인, 화합물.

청구항 84

제82항에 있어서, R^3 이 H이고 Q가 -O-NH-인, 화합물.

청구항 85

제82항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 F이고 R^2 가 H인, 화합물.

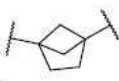
청구항 86

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Cy가 브릿지된 6-원의 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 87

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Cy가  인, 화합물.

청구항 88

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, Cy가  이고 Q가 -O-인, 화합물.

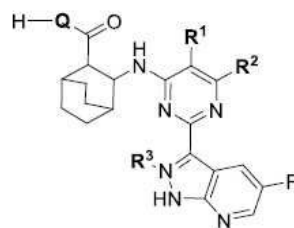
청구항 89



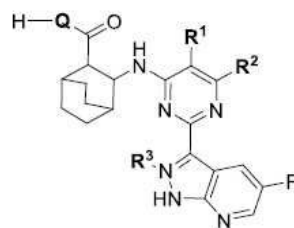
(302)

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식:  에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 90



(312)

제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식:  에 따른 화합물 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염.

청구항 91



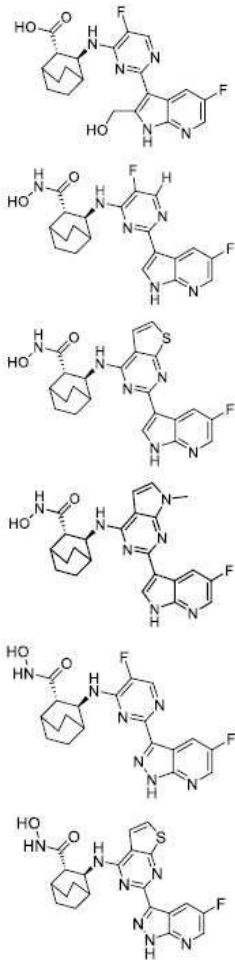
(321)

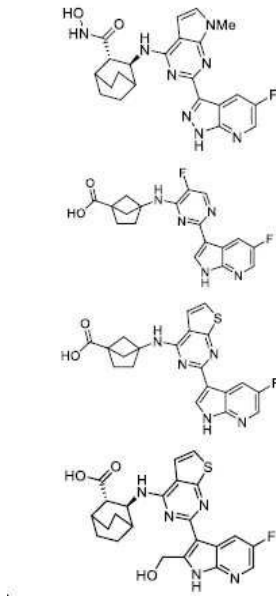
제82항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식: .
약제학적으로 허용되는 염.

에 따른 화합물 또는 이의

청구항 92

하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염:





청구항 93

제82항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 94

이를 필요로 하는 대상체에게 제82항 내지 제92항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 제91항에 따른 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제93항 중 어느 한 항에 따른 치료 방법.

청구항 95

치료에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제94항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물.

청구항 96

이를 필요로 하는 대상체에서 인플루엔자 감염의 치료에 사용하기 위한, 제1항 내지 제95항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물.

청구항 97

의약(medicament)의 제조 시 사용하기 위한, 제1항 내지 제96항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 용도.

청구항 98

이를 필요로 하는 대상체에서 인플루엔자 감염의 치료용 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제97항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 조성물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 정부 라이선스 권리

[0002] 본 발명은 미국 보건 복지부(U.S. Department of Health and Human Services)에 의해 부여된, 계약 HHS0100201700020C 하의 정부 지원으로 이루어졌다. 정부는 본 발명에 대한 특정 권리를 갖는다.

[0003] 관련 출원에 대한 전후 참고

[0004] 본 출원은 2021년 7월 28일자로 출원된 미국 가특허원 제63/226,713호의 이익을 청구하고, 이의 내용은 이의 전

문이 본원에 참고로 포함된다.

분야

항바이러스 화합물(antiviral compound) 및 이의 단백질 접합체(protein conjugate), 및 항바이러스 화합물, 및 이의 단백질 접합체를 투여함을 포함하여, 다양한 질환, 장애, 및 상태(condition)를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

인플루엔자(influenza)는 고 전염성 질환(contagious disease)이고, 이는 오랜 역사를 통해 대유행(pandemics), 유행(epidemics), 재유행(resurgence), 및 재발(outbreak)을 반복하는 특징이 있다. 매년 예방접종 노력에도 불구하고, 인플루엔자 감염은 상당한 이환율(morbidity) 및 사망률(mortality)을 야기한다.

인플루엔자 바이러스는 주요 유형, A, B, 및 C로 이루어진다. 인플루엔자 A 바이러스는 바이러스 부착 및 숙주 세포내로의 도입에 요구되는, 표면 당단백질, 당단백질 헤마글루티닌(hemagglutinin; HA) 및 뉴라미니다제(NA)를 암호화하는 2개의 유전자의 항원 영역 내 대립형질 변이를 기반으로 아형(subtype)으로 분류될 수 있다.

헤마글루티닌은 2개의 구조 도메인, 즉 수용체-결합 부위(이는 흔한 항원 드리프트(antigenic drift)에 속한다) 및 줄기 영역(stem region)(인플루엔자 바이러스의 다양한 균주 중에서 보다 보존됨)으로 이루어진 구형 헤드 도메인(globular head domain)을 함유하는 삼량체 당단백질이다. HA 단백질은 전구체(HA0)로서 합성되며, 이는 단백질분해 공정을 겪어서 2개의 소단위(subunit)(HA1 및 HA2)를 생산하고, 이는 서로 연합하여 줄기/구형 헤드 구조(globular head structure)를 형성한다. HA1 펩타이드는 바이러스가 세포 표면에 부착하는 것에 관여한다. HA2 펩타이드는 엔도솜(endosome)에서 바이러스 및 세포 막의 융합(fusion)을 매개하는 줄기-유사 구조를 형성하여, 리보핵단백질 복합체가 세포질 내로 방출되도록 한다.

현재, 이의 헤마글루티닌 단백질에 의해 정의된 18개의 서브형(subtype)(H1 내지 H18)이 존재한다. 18개의 HA는 2개 그룹으로 분류될 수 있다. 그룹 1은 H1, H2, H5, H6, H8, H9, H11, H12, H13, H16, H17, 및 H18 서브형으로 이루어져 있고, 그룹 2는 H3, H4, H7, H10, H14, 및 H15 서브형(subtype)을 포함한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

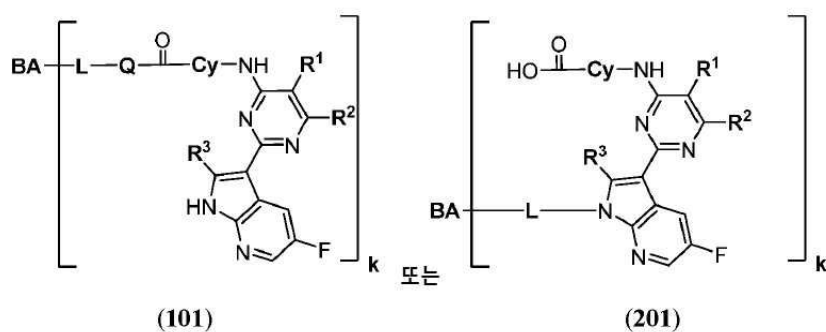
수십년의 연구에도 불구하고, 인플루엔자 A 바이러스 감염을 광범위하게 중화시키거나 억제하거나, 또는 인플루엔자 A 바이러스에 의해 유발된 질환을 약화시키는(attenuate) 시판된 항체 또는 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate; ADC)가 존재하지 않는다. 따라서, 다수의 인플루엔자 A 바이러스의 서브형을 중화시키고 인플루엔자 A 감염의 방지 또는 치료요법을 위한 의약(medicament)으로서 사용될 수 있는 신규한 항체 및 ADC를 확인할 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

요약

예를 들면, 항바이러스 치료에 유용한 화합물이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 화합물은 VX-787 및 이의 유도체를 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 페이로드(payload)(예컨대, 항바이러스 화합물), 링커-페이로드(linker-payload)(예컨대, 링커-항바이러스 화합물), 및/또는 화합물에 결합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하는 항체-약물 접합체가 본원에 제공된다.

[0014] 특정의 구현예에서, 다음의 구조를 갖는 화합물이 제공된다:

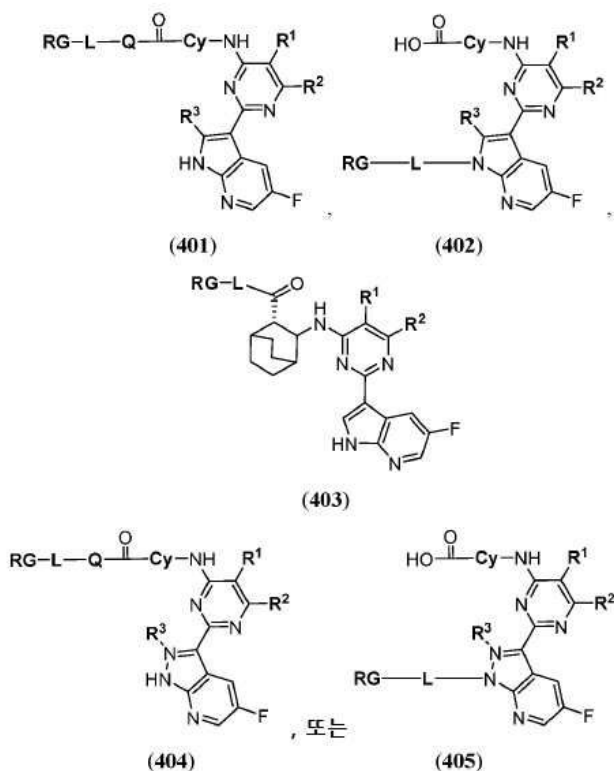


[0015]

[0016] 상기식에서, L은 링커이고; BA는 결합제이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환(cyclizing)되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Cy는 브릿지된 (bridged) 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고;

[0017] Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R³이 H인 경우, Q는 -O-NH-이고; k는 1 내지 30의 정수이다.

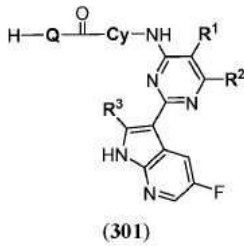
[0018] 특정의 구현예에서, 다음의 화학식을 갖는 링커-페이로드(예컨대, 링커-항바이러스 화합물), 또는 이의 약제학적 용도로 허용되는 염이 제공된다:



[0019]

[0020] 상기식에서, L은 링커이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; RG는 반응성 모이어티(reactive moiety)이다.

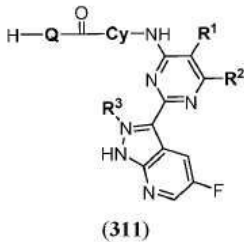
[0021] 특정의 구현예에서, 다음의 화학식을 갖는 화합물이 제공된다:



[0022]

[0023] 상기식에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5원의 헤테로아릴을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고; **Cy**는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; **Q**는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, **Q**는 -O-NH-이다.

[0024] 특정의 구현예에서, 다음의 화학식을 갖는 화합물이 제공된다:



[0025]

[0026] 상기식에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고; **Cy**는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; **Q**는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, **Q**는 -O-NH-이다.

[0027] 다른 구현예에서, 본원에 기술된 페이로드 또는 화합물, 링커-페이로드, 또는 항체-약물 접합체, 및 조성물을 제조하기 위한 방법이 본원에 제시된다.

[0028] 다른 구현예에서, 대상체(subject)에게 유효량의 본원에 기술된 바와 같은 페이로드(예컨대, 항바이러스 화합물), 링커-페이로드(예컨대, 링커-항바이러스 화합물), 항체-약물 접합체, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 본원에 기술된 바와 같은 감염과 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료, 예방, 감소, 또는 억제를 위한 방법이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 치료에서 사용하기 위한 본원에 기술된 화합물 또는 조성물이 제공된다. 특정의 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 인플루엔자 감염의 치료에 사용하기 위한 본원에 기술된 화합물 또는 조성물이 제공된다. 특정의 구현예에서, 의학의 제조를 위한 본원에 기술된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다. 특정의 구현예에서, 이를 필요로 하는 대상체에서 인플루엔자 감염의 치료용 의학의 제조를 위한 본원에 기술된 화합물 또는 조성물의 용도가 제공된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 예시적인 구현예의 설명

[0030] 대상체에서 예를 들면, 인플루엔자 감염을 치료하기 위한 화합물, 조성물, 및 방법이 본원에 제공된다.

[0031] 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 어떠한 방법 및 물질도 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본 명세서에 언급된 모든 특허, 특허권 및 비-특허 공보는 이의 전문을 참고로 본원에 포함된다.

[0032] 정의

[0033] 본원에 제공된 화합물을 지칭하는 경우, 다음의 용어는 달리 나타내지 않는 한 다음의 의미를 갖는다. 달리 정의하지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 당해 분야의 통상의 기술자에 의해 일반적으로

이해된 바와 동일한 의미를 갖는다. 본원에 제공된 용어에 대한 다수의 정의가 존재하는 경우, 달리 기술되지 않는 한 이러한 용어가 우선한다.

- [0034] "인플루엔자 HA"로도 불리우는 어구 "인플루엔자 헤마글루티닌"은 인플루엔자 비리온(virion)의 표면에서 발견된 삼량체 당단백질이고, 이는 바이러스 부착(-2,3- 및 -2,6-시알산에 대한 HA1 결합을 통해) 및 숙주 세포 내로의 도입(구조적 변화를 통해)을 매개한다. HA는 2개의 구조 도메인: 수용체 결합 부위를 함유하는 구형 헤드 도메인(globular head domain)(고 빈도의 항원성 돌연변이에 속함) 및 줄기 영역(인플루엔자 바이러스의 다양한 균주 중에서 보다 보존됨)으로 구성되어 있다. 인플루엔자 HA는 서로 연합되어 줄기/구형 헤드 구조를 형성하는 2개의 소단위(HA1 및 HA2) 생산하기 위한 단백질분해 공정을 겪는 전구체로서 합성된다. 바이러스 HA는 바이러스에서 가장 가변성인 항원이지만(18개의 서브형은 2개의 그룹으로 분류될 수 있다), 줄기(HA2)는 각각의 그룹 내에서 고도로 보존되어 있다.
- [0035] 전체-길이 인플루엔자 HA의 아미노산 서열은 GenBank에 수탁 번호 FJ966082.1로서 제공된 인플루엔자 분리체 H1N1 A/California/04/2009의 아미노산 서열에 의해 예시된다. 어구 "인플루엔자-HA"는 또한 상이한 인플루엔자 단리체, 예컨대, GQ149237.1, NC_002017, KM972981.1 등으로부터 단리된 인플루엔자 HA의 단백질 변이체를 포함한다. 어구 "인플루엔자-HA"는 또한 재조합 인플루엔자 HA 또는 이의 단편을 포함한다. 어구는 또한 예를 들면, 히스티딘 태그, 마우스 또는 사람 Fc에 커플링된 인플루엔자 HA 또는 이의 단편, 또는 신호 서열을 포함한다.
- [0036] "flu"로서도 특성화된 본원에 사용된 바와 같은 어구 "인플루엔자 감염"은 인플루엔자 바이러스에 의해 유발된 중급 급성 질병을 지칭한다. 어구는 호흡기 감염 및 고열(high fever), 두통(headache), 일반적인 쭉심(general ache) 및 통증(pain), 피로(fatigue) 및 약화(weakness), 일부 예에서, 극심한 피로(extreme exhaustion), 코막힘(stuffy nose), 재채기(sneezing), 인후통(sore throat), 가슴 불편함(chest discomfort), 기침(cough), 호흡 곤란(shortness of breath), 기관지염(bronchitis), 폐렴(pneumonia), 및 종종 사례에서 사망을 포함하는 증상을 포함한다.
- [0037] 본원에 사용된 바와 같은, "알킬"은 1가 및 포화된 탄화수소 라디칼 모이어티(moiety)를 지칭한다. 알킬은 임의 치환되고 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알킬일 수 있다. 알킬은 탄소수가 1 내지 20인 라디칼, 즉, C₁₋₂₀ 알킬; 탄소수가 1 내지 12인 라디칼, 즉, C₁₋₁₂ 알킬; 탄소수가 1 내지 8인 라디칼, 즉, C₁₋₈ 알킬; 탄소수가 1 내지 6인 라디칼, 즉, C₁₋₆ 알킬; 및 탄소수가 1 내지 3인 라디칼, 즉, C₁₋₃ 알킬을 지칭한다. 알킬 모이어티의 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *n*-부틸, *s*-부틸, *t*-부틸, *i*-부틸, 펜틸 모이어티, 헥실 모이어티, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 펜틸 모이어티는 *n*-펜틸 및 *i*-펜틸을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헥실 모이어티는 *n*-헥실을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0038] 본원에 사용된 바와 같은, "알킬렌"은 2가 알킬 그룹을 지칭한다. 달리 명시하지 않는 한, 알킬렌은 1 내지 20개의 탄소 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬렌 그룹은 알킬에 대해 본원에 기술된 바와 같이 임의 치환된다. 일부 구현예에서, 알킬렌은 비치환된다.
- [0039] 이의 입체화학을 명시하지 않고 아미노산 또는 아미노산 잔기의 지정은 아미노산의 L-형태, 아미노산의 D-형태, 또는 이의 라세미 혼합물을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0040] 본원에 사용된 바와 같은, "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은, 알킬을 지칭하고, 여기서 알킬은 할로젠, 예를 들면, 불소(F), 염소(Cl), 브로민(Br), 또는 요오드(I)로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다. 할로알킬의 예는 -CF₃, -CH₂CF₃, -CCl₂F, 및 -CCl₃를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0041] 본원에 사용된 바와 같은, "알케닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 비-방향족 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 1가의 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알케닐은 임의 치환되고 직쇄, 측쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알케닐은 탄소수가 2 내지 20인 라디칼, 즉, C₂₋₂₀ 알케닐; 탄소수 2 내지 12의 라디칼, 즉, C₂₋₁₂ 알케닐; 탄소수 2 내지 8의 라디칼, 즉, C₂₋₈ 알케닐; 탄소수 2 내지 6의 라디칼, 즉, C₂₋₆ 알케닐; 및 탄소수 2 내지 4의 라디칼, 즉, C₂₋₄ 알케닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알케닐 모이어티의 예는 비닐, 프로페닐, 부테닐, 및 사이클로헥세닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.
- [0042] 본원에 사용된 바와 같은, "알키닐"은 적어도 2개의 탄소 원자 및 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는

1가의 탄화수소 라디칼 모이어티를 지칭한다. 알킬닐은 임의 치환되고 직쇄, 특쇄, 또는 사이클릭일 수 있다. 알킬닐은 탄소수 2 내지 20의 라디칼, 즉, C_{2-20} 알킬닐; 탄소수 2 내지 12의 라디칼, 즉, C_{2-12} 알킬닐; 탄소수 2 내지 8의 라디칼, 즉, C_{2-8} 알킬닐; 탄소수 2 내지 6의 라디칼, 즉, C_{2-6} 알킬닐; 및 탄소수 2 내지 4의 라디칼, 즉, C_{2-4} 알킬닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 알킬닐 모이어티의 예는 에틸닐, 프로피닐, 및 부틸닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0043] 본원에 사용된 바와 같은, "알콕시"는 탄화수소가 산소 원자에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 산소 원자 상에 배치된 1가 및 포화된 탄화수소 라디칼 모이어티, 예컨대, 에톡시의 경우 CH_3CH_2-O 를 지칭한다. 알콕시 치환체는 이들이 알콕시 치환체의 산소 원자를 통해 치환되는 화합물에 결합한다. 알콕시는 임의 치환되고 직쇄, 특쇄, 또는 사이클릭, 즉, 사이클로알콕시일 수 있다. 알콕시는 탄소수가 1 내지 20인 것, 즉, C_{1-20} 알콕시; 탄소수 1 내지 12의 것, 즉, C_{1-12} 알콕시; 탄소수 1 내지 8의 것, 즉, C_{1-8} 알콕시; 탄소수 1 내지 6의 것, 즉, C_{1-6} 알콕시; 및 탄소수 1 내지 3의 것, 즉, C_{1-3} 알콕시일 수 있다. 알콕시 모이어티의 예는 메톡시, 에톡시, *n*-프로폭시, *i*-프로폭시, *n*-부톡시, *s*-부톡시, *t*-부톡시, *i*-부톡시, 펜톡시 모이어티, 헥소시 모이어티, 사이클로프로폭시, 사이클로부톡시, 사이클로펜톡시, 및 사이클로헥소시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0044] 본원에 사용된 바와 같은, "할로알콕시"는 상기 정의된 바와 같은 알콕시를 지칭하고, 여기서 알콕시는 할로젠, 예컨대, F, Cl, Br, 또는 I로부터 선택된 적어도 하나의 치환체를 포함한다.

[0045] 본원에 사용된 바와 같은, "아릴"은 환 원자가 탄소 원자인 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭한다. 아릴은 임의 치환되고 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴 모이어티의 예는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-20} 아릴; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-15} 아릴, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자, 즉, C_{6-10} 아릴을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴 모이어티의 예는 페닐, 나프틸, 플루오레닐, 아줄레닐, 안트릴, 페난트릴, 및 피레닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

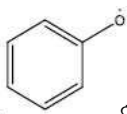
[0046] 본원에 사용된 바와 같은, "아릴알킬"은 알킬 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하고, 여기서 알킬 화합물은 방향족 치환체로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 알킬 그룹에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 알킬 그룹 상에 위치한다. 아릴알킬 그룹은 알킬 그룹을 통해 나타난 화학 구조에 결합한다. 아릴알킬은 구조,

예컨대, $B-\dot{C}H_2$, $B-\dot{C}H_2CH_2$, $B-CH_2CH_2\dot{C}H$, $B-CH(CH_3)CH_2\dot{C}H$, 또는 $B-CH_2CH_2CH_2\dot{C}H_2$ 로 나타낼 수 있고, 여기서 B는 방향족 모이어티, 예컨대, 아릴 또는 페닐이다. 아릴알킬은 임의 치환되는데, 즉, 아릴 그룹 및/또는 알킬 그룹은 본원에 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 아릴알킬의 예는 벤질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같은, "알킬아릴"은 아릴 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하고, 여기서 아릴 화합물은 알킬 치환체로 치환되는데, 즉, 아릴 화합물은 알킬 그룹에 대한 단일 결합을 포함하고 여기서 라디칼은 아릴 그룹 상에 배치된다. 알킬아릴 그룹은 나타난 화학 구조에 아릴 그룹을 통해 결합한다. 알킬아릴은 구조, 예

컨대, $\dot{B}$, $\dot{B}-CH_2$, $\dot{B}-CH_2CH_2$, $\dot{B}-CH(CH_3)CH_2$, 또는 $\dot{B}-CH_2CH_2CH_2$ 로 나타낼 수 있고, 여기서 B는 방향족 모이어티, 예컨대, 페닐이다. 알킬아릴은 임의 치환되는데, 즉, 아릴 그룹 및/또는 알킬 그룹은 본원에 개시된 바와 같이 치환될 수 있다. 알킬아릴의 예는 톨루일을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같은, "아릴옥시"는 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하고 여기서 환 원자는 탄소 원자이고 여기서 환은 산소 라디칼로 치환되는데, 즉, 방향족 화합물은 산소 원자에 대한 단일 결합을 포

함하고 여기서 라디칼은 산소 원자 상에 배치되는데, 예컨대, 페녹시의 경우 이다. 아릴옥시 치환체는 이것이 이러한 산소 원자를 통해 치환되는 화합물에 결합한다. 아릴옥시는 임의 치환된다. 아릴옥시는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{6-20} 아릴옥시; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 라디칼, 즉, C_{6-15}

아릴옥시, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자, 즉, C_{6-10} 아릴옥시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 아릴옥시 모이어티의 예는 페녹시, 나프톡시, 및 안트톡시를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같은, "아릴렌"은 방향족 화합물의 2가 모이어티를 지칭하고 여기서 환 원자는 탄소 원자만이다. 아릴렌은 임의 치환되고 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭, 예컨대, 비사이클릭 또는 트리사이클릭일 수 있다. 아릴렌 모이어티의 예는 6 내지 20개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-20} 아릴렌; 6 내지 15개의 환 탄소 원자를 갖는 것, 즉, C_{6-15} 아릴렌, 및 6 내지 10개의 환 탄소 원자, 즉, C_{6-10} 아릴렌을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알케닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알케닐을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로알키닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 알키닐을 지칭한다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐은 임의 치환된다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 아미노알킬, 설포닐알킬, 및 설피닐알킬을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로알킬 모이어티의 예는 또한 메틸아미노, 메틸설포닐, 및 메틸설피닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴"은 방향족 화합물의 라디칼인 1가 모이어티를 지칭하고 여기서 환 원자는 탄소 원자 및 적어도 하나의 산소, 황, 질소, 또는 인 원자를 함유한다. 헤테로아릴 모이어티의 예는 5 내지 20개의 환 원자; 및 5 내지 10개의 환 원자를 갖는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로아릴은 임의 치환된다.

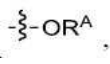
[0052] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로아릴렌"은 2가 헤테로아릴을 지칭하고 여기서 방향족 환의 하나 이상의 환 원자는 산소, 황, 질소, 또는 인 원자로 대체된다. 헤테로아릴렌은 임의 치환된다.

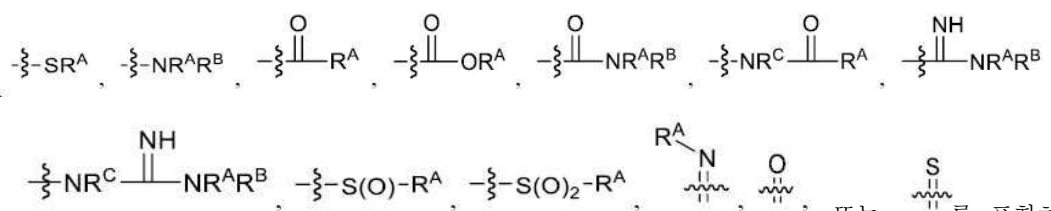
[0053] 본원에 사용된 바와 같은, "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체된 사이클로알킬을 지칭한다. 적합한 헤테로원자는 질소, 산소, 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 헤테로사이클로알킬은 임의 치환된다. 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 디옥솔라닐, 디티올라닐, 옥사닐, 또는 티아닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같은, "루이스 산"은 고립 전자쌍(electron lone pair)을 수용하는 분자 또는 이온을 지칭한다. 본원에 기술된 방법에 사용된 루이스산은 양성자 이외의 것이다. 루이스산은 비-금속산, 금속 산, 경질 루이스산(hard Lewis acid), 및 연질 루이스산(soft Lewis acid)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 루이스산은 알루미늄, 붕소, 철, 주석, 티탄, 마그네슘, 구리, 안티모니, 인, 은, 이테르븀, 스칸디움, 니켈, 및 아연을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 루이스산은 $AlBr_3$, $AlCl_3$, BCl_3 , 보론 트리클로라이드 메틸 설파이드, BF_3 , 보론 트리플루오라이드 메틸 에테레이트, 보론 트리플루오라이드 메틸 설파이드, 보론 트리플루오라이드 테트라하이드로푸란, 디사이클로헥실보론 트리플루오로메탄설포네이트, 브롬화철(III), 염화철(III), 염화주석(IV), 염화티탄(IV), 티탄(IV) 이소프로폭사이드, $Cu(OTf)_2$, $CuCl_2$, $CuBr_2$, 염화아연, 알킬알루미늄 할라이드(R_nAlX_{3-n} , 여기서 R은 하이드로카빌이다), $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$, $Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Sn(OTf)_2$, $Ni(OTf)_2$, 및 $Mg(OTf)_2$ 를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같은, " π -함유 헤테로사이클로알킬"은 사이클로알킬이고 여기서 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 대체되고 적어도 하나의 대체하는 헤테로원자는 질소 원자이다. 질소 외에 적합한 헤테로원자는 산소 및 황 원자를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. π -함유 헤테로사이클로알킬은 임의 치환된다. π -함유 헤테로사이클로알킬 모이어티의 예는 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 또는 티아졸리디닐을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같은, "임의 치환된"은, 라디칼 모이어티, 예를 들면, 임의 치환된 알킬을 기술하는데 사용된 경우, 이러한 모이어티는 하나 이상의 치환체에 임의 결합된다. 이러한 치환체의 예는 할로, 시아노, 니트로, 아미노, 하이드록실, 임의 치환된 할로알킬, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 아지도, 에폭시, 임의 치환

된 헤테로아릴, 임의 치환된 헤테로사이클로알킬, 



지 않고, 여기서 R^A , R^B , 및 R^C 는, 독립적으로 각각의 발생 시, 수소 원자, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴, 알킬아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로사이클로알킬이거나, 또는 R^A 및 R^B 는 이것이 결합된 원자와 함께 포화되거나 불포화된 카보사이클릭 환을 형성하고, 여기서 환은 임의의 치환되고, 여기서 하나 이상의 환 원자는 헤테로원자로 임의의 대체된다. 특정의 구현예에서, 라디칼 모이어티가 임의의 치환된 헤테로아릴, 임의의 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의의 치환된 포화되거나 불포화된 카보사이클릭 환으로 임의의 치환된 경우, 이들이 치환된 경우, 임의의 치환된 헤테로아릴, 임의의 치환된 헤테로사이클로알킬, 또는 임의의 치환된 포화되거나 불포화된 카보사이클릭 환 상의 치환체는 임의의 치환체로 추가로 임의의 치환된 치환체로 치환되지 않는다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 그룹이 임의의 치환된 경우, 그룹에 결합된 치환체는 달리 명시되지 않는 한, 비치환된다.

[0057]

달리 기술하지 않는 한, 본원에 나타난 구조는 또한 구조의 모든 이성체(예컨대, 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하(또는 구조)) 형태, 예를 들면, 각각의 비대칭 중심에 대한 (*R*)- 및 (*S*)- 구조, (*Z*)- 및 (*E*)- 이중 구조 이성체, 및 (*Z*)- 및 (*E*)- 구조 이성체를 포함함을 의미한다. 따라서, 본 발명의 단일 입체화학 이성체뿐만 아니라 거울상이성체, 부분입체이성체, 및 기하(또는 구조) 혼합물은 설명의 영역 내에 있다. 대안적으로, 본원에 사용된 바와 같은, "거울상이성체 과량(enantiomeric excess; ee)"은 예를 들면, 단일 입체생성 중심(stereogenic center)을 함유하는 키랄 물질의 순도를 설명하는 무차원 몰 비(dimensionless mol ratio)를 지칭한다. 예를 들면, 0의 거울상이성체 과량은 라세미(예컨대, 거울상이성체의 50:50 혼합물, 또는 다른 것보다 과량이 아닌 1개의 거울상이성체)를 나타낼 수 있다. 추가의 예로서, 99의 거울상이성체 과량은 거의 입체순수한 거울상이성체 화합물(즉, 다른 것보다 큰 가량의 하나의 거울상이성체)을 나타낼 수 있다. 거울상이성체 과량의 퍼센트는, % ee = $([(R)\text{-화합물}] - [(S)\text{-화합물}]) / ([(R)\text{-화합물}] + [(S)\text{-화합물}]) \times 100$ (여기서 (*R*)-화합물 > (*S*)-화합물이다); 또는 % ee = $([(S)\text{-화합물}] - [(R)\text{-화합물}]) / ([(S)\text{-화합물}] + [(R)\text{-화합물}]) \times 100$ (여기서 (*S*)-화합물 > (*R*)-화합물이다)이다. 더욱이, 본원에 사용된 바와 같은, "부분입체이성체 과량(diastereomeric excess; de)"은 하나 이상의 입체생성 중심을 함유하는 키랄 물질의 순도를 설명하는 무차원 몰 비를 지칭한다. 예를 들면, 0의 부분입체이성체 과량은 부분입체이성체의 등몰 혼합물을 나타낼 수 있다. 추가의 예로서, 99의 부분입체이성체 과량은 거의 입체순수한 부분입체이성체 화합물(즉, 다른 것보다 큰 과량의 하나의 부분입체이성체)을 나타낼 수 있다. 부분입체이성체 과량은 ee에 대해 유사한 방법을 통해 계산될 수 있다. 숙련가에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, de는 일반적으로 de 퍼센트(% de)로 보고된다. % de는 % ee와 유사한 방식으로 계산될 수 있다.

[0058]

본원에 사용된 바와 같은, "결합제"는 주어진 결합 파트너, 예컨대, 항원에 대한 특이성으로 결합할 수 있는, 단백질, 또는 이의 단편을 지칭한다.

[0059]

본원에 사용된 바와 같은, "링커"는 본원에 기술된 하나 이상의 화합물, 예를 들면, 페이로드(payload) 또는 항바이러스 화합물 및 향상제(enhancement agent)에 결합제를 공유결합으로 연결(link)시키거나, 공유결합으로 연결시킬 수 있는(예컨대, 반응성 그룹을 통해), 2가, 3가, 또는 다가 모이어티를 지칭한다.

[0060]

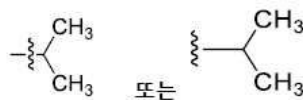
본원에 사용된 바와 같은, "아미드 합성 조건"은 예컨대, 카복실산, 활성화된 카복실산, 또는 아실 할라이드와 아민의 반응에 의해, 아미드를 형성시키기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 일부 예에서, 아미드 합성 조건은 카복실산과 아민 사이에 아미드 결합을 형성시키기에 적합한 반응 조건을 지칭한다. 일부 이러한 예에서, 카복실산은 활성화된 카복실산으로 먼저 전환된 후 활성화된 카복실산은 아민과 반응하여 아미드를 형성한다. 아미드를 형성시키기에 적합한 조건은 카복실산과 아민 사이를 반응시키는 시약을 활용하는 것, 예를 들면, 그러나 이에 한정되지 않는 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 디이소프로필카르보디이미드(DIC), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBOP), (7-아자벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyAOP), 브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(PyBrOP), 0-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU), 0-(벤조트리아졸-1-일)-*N,N,N',N'*-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트(TBTU), 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1*H*-1,2,3-트리아졸로[4,5-*b*]피리딘 3-옥사

이드 헥사플루오로포스페이트(HATU), N-에톡시카보닐-2-에톡시-1,2-디하이드로퀴놀린(EEDQ), N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDC), 2-클로로-1,3-디메틸이미다졸리디늄 헥사플루오로포스페이트(CIP), 2-클로로-4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진(CDMT), 카보닐다이미다졸(CDI), 및 1-시아노-2-에톡시-2-옥시에틸리텐아미노옥시)디메틸아미노-모르폴리노-카르베늄 헥사플루오로포스페이트(COMU)를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 예에서, 카복실산은 활성화된 카복실산 에스테르로 먼저 전환시킨 후 활성화된 카복실산 에스테르를 아민으로 처리함으로써 아마이드 결합을 형성한다. 특정의 구현예에서, 카복실산은 시약으로 처리한다. 시약은 카복실산을 탈양성자화시킴으로써 카복실산을 활성화시킨 다음 양성자화된 시약 상에 탈양성자화된 카복실산에 의한 친핵성 공격의 결과로서 탈양성자화된 카복실산과의 생성물 복합체를 형성한다. 특정의 카복실산의 활성화된 카복실산 에스테르는 후속적으로 이것이 활성화되기 전의 카복실산보다 아민에 의한 친핵성 공격에 대해 더 민감하다. 이는 아마이드 결합 형성을 야기한다. 따라서, 카복실산은 활성화된 것으로 기술된다. 예시적인 시약은 DCC 및 DIC를 포함한다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "잔기"는 화학적 반응 후 남아있는 화합물 내 화학적 모이어티를 지칭한다. 예를 들면, 용어 "아미노산 잔기" 또는 "N-알킬 아미노산 잔기"는 적합한 커플링 파트너에 대한 아미노산 또는 N-알킬 아미노산의 아마이드 커플링 또는 펩타이드 커플링의 생성물을 지칭하고; 여기서, 예를 들면, 물 분자는 아미노산 또는 N-알킬아미노산의 아마이드 또는 펩타이드 커플링 후 배출되어, 이의 내부에 혼합된 아미노산 잔기 또는 N-알킬 아미노산을 갖는 생성물을 생성한다.

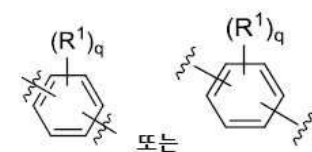
[0062] 본원에 사용된 바와 같은, "구성적 이성체"는 동일한 분자식을 가지지만, 분자가 정렬되는 방식으로부터 생성된 상이한 화학 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 예시적인 구성적 이성체는 n-프로필 및 이소프로필; n-부틸, 2-부틸, 및 3-부틸; 및 n-펜틸, 이소펜틸, 및 네오펀틸 등을 포함한다.

[0063] 특정의 그룹, 모이어티, 및 원자는 이를 통해 그룹, 모이어티, 치환체, 원자가 결합된 원자를 나타내기 위해 결

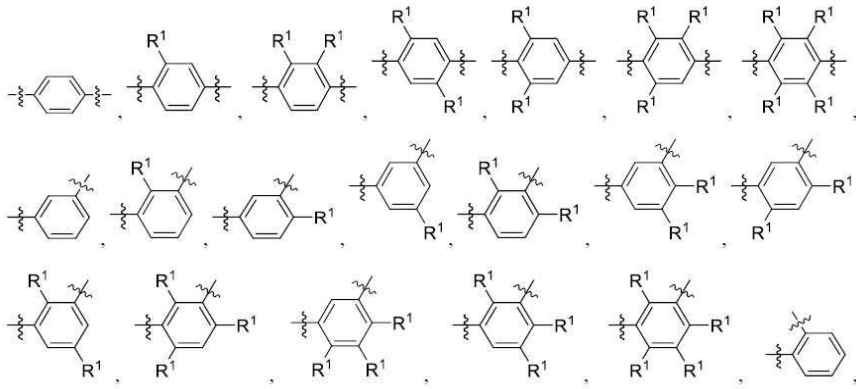


합 또는 결합들과 교차하는 파선으로 표시된다. 예를 들면, 으로 나타낸 이소프

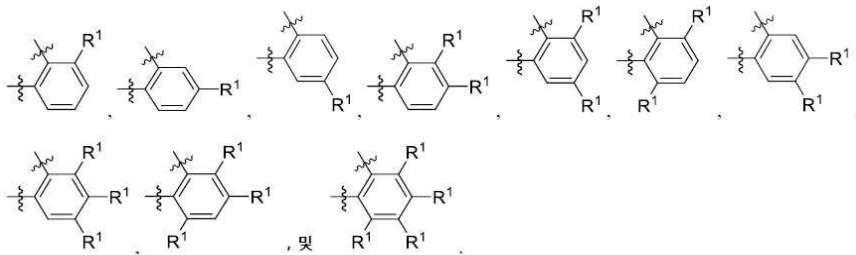
로필 그룹으로 치환된 페닐그룹은 의 구조를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같은, 환 원자 사이의 결합을 통해 사이클릭 그룹(예컨대, 방향족, 헤테로방향족, 융합된 환, 및 포화되거나 불포화된 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬)에 결합된 치환체를 나타내는 예시는 달리 명시하지 않는 한, 사이클릭 그룹이 본원에 설정되거나 본 개시내용이 속한 분야에 공지된 기술에 따라 사이클릭 그룹 내의 임의의 환 위치 또는 융합된 환 그룹 내의 임의의 환 상의 치환체로 치환될 수 있음을 의미한다. 예를 들면, 그룹,



(여기서 아래첨자 q는 0 내지 4의 정수이고, 여기서 치환체 R¹의 위치는 일반적으로 기술되는데, 즉, 결합된 선 구조, 즉, 특정의 환 탄소 원자의 임의의 수직에 직접 부착되지 않는다)는 다음의, 그룹의 비-제한적인 예를 포함하고, 여기서 치환체 R¹은 특정의 환 탄소 원자에 결합된다:



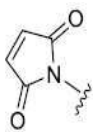
[0064]



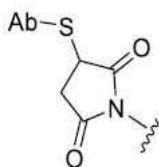
[0065]

[0066]

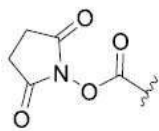
본원에 사용된 바와 같은, 어구 "반응성 링커", 또는 약어 "RL"은 예를 들면, $RG-SP-$ 로 나타낸, 반응성 그룹("RG") 및 스페이스(spacer) 그룹("SP")을 포함하는 1가 그룹을 지칭하고, 여기서 RG는 반응성 그룹이고 SP는 스페이스 그룹이다. 본원에 기술된 바와 같이, 반응성 링커는 하나 이상의 반응성 그룹 및 하나 이상의 스페이스 그룹을 포함할 수 있다. 스페이스 그룹은 반응성 그룹을 다른 그룹, 예를 들면, 페이로드(예컨대, 항바이러스 화합물)에 브릿지(bridge)하는 임의의 2가 모이어티이다. 반응성 링커(RL)는, 이것이 결합된 페이로드(예컨대, 항바이러스 화합물)과 함께 본원에 기술된 항체 접합체의 제조를 위한 합성 전구체로서 유용한 중간체("링커-페이로드"(LP))(예컨대, 링커-항바이러스 화합물))을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은, 페이로드는 항바이러스 화합물일 수 있고 이러한 항바이러스 화합물을 혼입시키는 링커-페이로드는 "링커-항바이러스 화합물"로서 지칭될 수 있다. 반응성 링커는 반응성 그룹을 포함하고, 이는 다른 그룹, 예를 들면, 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 부위와 반응할 수 있는 기능성 그룹 또는 모이어티이다. 반응성 그룹과 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응으로부터 생성된 모이어티는, 연결 그룹과 함께, 본원에 기술된, 접합체의 "결합제 링커(binding agent linker)"("BL") 부위를 포함한다. 특징의 구현예에서, "반응성 그룹"은 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스테인 또는 라이신 잔기와 반응하는 작용 그룹 또는 모이어티(예컨대, 말레이미드 또는 *N*-하이드록시석신이미드(NHS) 에스테르)이다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대,



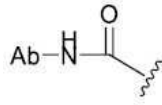
이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 시스테인 잔기와 반응하여, 이에 대한 탄소-황 결합,



예컨대, 을 형성하고, 여기서 **Ab**는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 S는 이를 통해 기능성 그룹이 **Ab**에 결합하는 시스테인 잔기 상의 S 원자를 지칭한다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹,



예컨대, 이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 라이신 잔기와 반응하여, 이에 대한 아

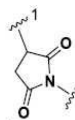


미드 결합, 예컨대,  를 형성하고, 여기서 **Ab**는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 NH는 이를 통해 작용 그룹이 **Ab**에 결합하는 라이신 측쇄 잔기 상의 NH 원자를 지칭한다. 일부 예에서, 반응성 그룹은 작용 그룹, 예컨대, $-NH_2$ 이고, 이는 항체 또는 이의 항원-결합 단편 상의 라이신 잔기와 반응하여, 이에 대한 아마이드 결합, 예컨대, $-NH-$ 를 형성하고, 여기서 **Ab**는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭하고 NH는 이를 통해 작용 그룹이 **Ab**에 결합하는 라이신 측쇄 상의 NH 원자를 지칭한다. 특징의 구현예에서, 반응물은 효소 촉매 분해된다. 특징의 구현예에서, 반응은 트랜스글루타미나제에 의해 촉매된다.

[0067] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "생분해가능한 모이어티(biodegradable moiety)"는 생체 내(in vivo)에서 통상의 생물학적 공정에 의해 신체로부터 청소(clearing)될 수 있는 무-독성의, 생체적합성 구성성분으로 분해되는 모이어티를 지칭한다. 일부 구현예에서, 생분해가능한 모이어티는 약 90일 이하, 약 60일 이하, 또는 약 30일 이하의 기간에 걸쳐 생체 내에서 완전하게 또는 실질적으로 분해되며, 여기서 분해 정도는 생분해가능한 모이어티의 질량 손실 퍼센트(percent mass loss)를 기반으로 하고, 여기서 완전한 분해는 100% 질량 손실에 상응한다. 예시적인 생분해가능한 모이어티는, 제한 없이, 지방족 폴리에스테르, 예를 들면, 폴리(ϵ -카프롤락톤)(PCL), 폴리(3-하이드록시부티레이트)(PHB), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산)(PLA) 및 글리콜산과의 이의 공중합체(즉, 폴리(D,L-락타이드-코글리콜리드)(PLGA)(Vert M, Schwach G, Engel R and Coudane J (1998)

[0068] J Control Release 53(1-3):85-92; Jain R A (2000) Biomaterials 21(23):2475-2490; Uhrich K E, Cannizzaro S M, Langer R S and Shakesheff K M (1999) Chemical Reviews 99(11): 3181-3198; 및 Park T G (1995) Biomaterials 16(15):1123-1130, 이들 각각은 이의 전문이 참고로 본원에 포함된다)를 포함한다.

[0069] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "결합제 링커" 또는 "BL"은 결합제(예컨대, 항체 또는 이의 항원-결합 단편)을 본원에 설정된 페이로드 화합물(예컨대, VX-787 및 이의 유도체) 및 임의로, 하나 이상의 측쇄 화합물과 연결(link), 접속(connect) 또는 결합시키는 임의의 2가, 3가, 또는 다가의 그룹 또는 모이어티를 지칭한다. 일반적으로, 본원에 기술된 항체 접합체에 대한 적합한 결합제 링커는 항체 접합체의 순환하는 반감기를 이용하기에 충분히 안정하고, 동시에, 접합체의 항원-매개된 내재화 후 이의 페이로드를 방출할 수 있는 것이다. 링커는 절단가능하거나 또는 절단가능하지 않을 수 있다. 절단가능한 링커는 다음의 내재화 후 세포내 물질대사, 예컨대, 가수분해, 환원, 또는 효소 반응을 통한 절단에 의해 절단되는 링커이다. 절단가능하지 않은 링커는 내재화 후 항체의 라이소솜 분해를 통해 부착된 페이로드를 방출하는 링커이다. 적합한 링커는 산-불안정한 링커, 가수분해적으로 불안정한 링커, 효소적으로 절단가능한 링커, 환원에 불안정한 링커, 자가-부동의 링커(self-immolative linker), 및 절단가능하지 않은 링커를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 적합한 링커는 또한 펩타이드, 글루쿠로니드, 석신이미드-티오에테르, 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 단위, 하이드라존, 말-카프로일 단위, 디펩타이드 단위, 발린-시트룰린 단위, 및 파라-아미노벤질옥시카보닐(PABC), 파라-아미노벤질(PAB) 단위이거나 이를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 결합제 링커(BL)은 반응성 링커(RL)의 반응성 그룹(RG)과 결합제, 예컨대, 항체, 변형된 항체, 또는 이의 항원 결합 단편의 반응성 부위의 반응에 의해 형성된 모이어티를 포함한다.



[0070] 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티:  를 포함하고, 여기서  는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 시스템



인에 대한 결합이다. 일부 예에서, BL은 다음의 모이어티:  를 포함하고, 여기서  는 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 라이신에 대한 결합이다.

[0071] 일부 구현예에서, 결합제는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 항체는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 형태일 수 있다.

[0072] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "항체"는 특수한 항원에 특이적으로 결합하거나 이와 상호작용하는 적어도 하나의 상보성 결정 영역(complementarity determining region; CDR))을 포함하는 임의의 항원-결합 분자또는 분자 복합체를 지칭한다. 용어 "항체"는 4개의 폴리펩타이드 쇄, 즉, 이황화물 결합에 의해 내부-연결된 2개의 중쇄

(H) 및 2개의 경쇄(L), 뿐만 아니라 이의 다량체(예컨대, IgM) 또는 이의 항원-결합 단편을 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역(본원에서 HCVR 또는 V_H 로서 약술됨) 및 중쇄 불변 영역을 포함한다. 중쇄 불변 영역은 3개의 도메인, C_H1 , C_H2 , 및 C_H3 을 포함한다. 각각의 경쇄는 경쇄 가변 영역(본원에서 LCVR 또는 V_L 로서 약술됨) 및 경쇄 불변 영역을 포함한다. 경쇄 불변 영역은 1개의 도메인(C_L1)을 포함한다. V_H 및 V_L 영역은 골격 영역(framework region; FR)으로 명명된, 보다 보존된 영역으로 배치된, 상보성 결정 영역(CDR)으로 명명된, 초가변성의 영역으로 추가로 구분될 수 있다. 각각의 V_H 및 V_L 은 다음의 순서로 아미노-말단으로부터 카복시-말단까지 정렬된, 3개의 CDR 및 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본원에 개시된 상이한 구현예에서, 본원의 화합물에 적합한 항체(또는 이의 항원-결합 부위)의 FR은 사람 배선(germline) 서열과 동일할 수 있거나, 또는 천연적으로 또는 인공적으로 변형될 수 있다. 아미노산 컨센서스 서열(amino acid consensus sequence)은 2개 이상의 CDR의 사이드-바이-사이드분석(side-by-side analysis)을 기반으로 정의될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "항체"는 또한 완전 항체 분자의 항원-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, 용어 항체의 "항원-결합 도메인" 또는 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하는, 효소적으로 수득가능한, 합성, 또는 유전적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다. 특정의 구현예에서, 용어 "항원-결합 단편"은 다중-특이적인 항원-결합 분자의 폴리펩타이드 단편을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 항체의 "항원-결합 단편", 또는 "항체 단편"은 항원, 예를 들면, 인플루엔자 HA에 결합하는 능력을 보유한 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원-결합 단편은 임의의 적합한, 표준 기술(들), 예를 들면, 단백질분해성 분해 또는 항체 가변 및 임의로 불변 도메인을 암호화하는 DAN의 조작 및 발현을 포함하는 재조합 유전 가공 기술(들)과 같은 임의의 적합한 표준 기술(들)을 사용하여 예컨대, 완전한 항체 분자로부터 유도할 수 있다. 이러한 DNA는 공지되어 있고/있거나 예컨대, 시판 공급원, DNA 라이브러리(예컨대, 파아지-항체 아리브러리 포함)로부터 용이하게 이용가능하거나, 또는 합성될 수 있다. DNA는 서열분석되거나 화학적으로 또는 분자 생물학 기술을 사용함으로써 조작되어, 예를 들면, 하나 이상의 가변 및/또는 불변 도메인을 적합한 구조로 정렬하거나, 코돈을 도입하거나, 시스테인 잔기를 생성하거나, 아미노산을 변형, 첨가 또는 결실시킬 수 있다. 항원-결합 단편의 비-제한적인 예는: (i) Fab 단편; (ii) F(ab')₂ 단편; (iii) Fd 단편; (iv) Fv 단편; (v) 단일-쇄 Fv(scFv) 분자; (vi) dAb 단편; 및 (vii) 항체의 초가변 영역(예컨대, CDR을 함유하는 단편, 또는 단리된 CDR, 예를 들면, CDR3 펩타이드), 또는 구속된(constrained) FR3-CDR3-FR4 펩타이드를 모사하는 아미노산 잔기로 이루어진 최소의 인식 단위를 포함한다. 다른 가공된 분자, 예를 들면, 도메인-특이적인 항체, 단일 도메인 항체, 도메인-결실된 항체, 키메라 항체, CDR-그래프트된 항체, 디아보디(diabody), 트리아보디(triabody), 테트라보디(tetrabody), 미니보디(minibody), 나노보디(nanobody)(예컨대, 1가 나노보디, 2가 나노보디 등), 소 모듈러 면역약제(small modular immunopharmaceutical; SMIP), 및 상어 가변 IgNAR 도메인이 또한 본원에 사용된 바와 같은, 표현 "항원-결합 단편" 내에 포함된다. 항체의 항원-결합 단편은 전형적으로 적어도 하나의 가변 도메인을 포함할 것이다. 가변 도메인은 임의의 크기 또는 아미노산 조성일 수 있고 일반적으로 하나 이상의 골격 서열에 인접한 또는 이와 프레임 내(in frame)에 있는 적어도 하나의 CDR을 포함할 것이다. V_L 도메인과 연합된 V_H 도메인을 갖는 항원-결합 단편에서, V_H 및 V_L 도메인은 임의의 적합한 정렬에서 서로와 관련하여 위치할 수 있다. 예를 들면, 가변 영역은 이량체일 수 있고 V_H - V_H , V_H - V_L , 또는 V_L - V_L 이량체를 함유한다. 대안적으로, 항체의 항원-결합 단편은 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인을 함유할 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체의 항원-결합 단편은 적어도 하나의 불변 도메인에 공유결합으로 연결된 적어도 하나의 가변 도메인을 함유할 수 있다. 본 개시내용의 항원-결합 단편 내에서 발견될 수 있는 가변 및 불변 도메인의 예시적인 구조는: (i) V_H - C_H1 ; (ii) V_H - C_H2 ; (iii) V_H - C_H3 ; (iv) V_H - C_H1 - C_H2 ; (v) V_H - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (vi) V_H - C_H2 - C_H3 ; (vii) V_H - C_L ; (viii) V_L - C_H1 ; (ix) V_L - C_H2 ; (x) V_L - C_H3 ; (xi) V_L - C_H1 - C_H2 ; (xii) V_L - C_H1 - C_H2 - C_H3 ; (xiii) V_L - C_H2 - C_H3 ; 및 (xiv) V_L - C_L 을 포함한다. 가변 및 불변 도메인의 임의의 구조, 예를 들면, 상기 나열된 임의의 예시적인 구조에서, 가변 및 불변 도메인은 서로에 대해 직접 연결될 수 있거나 전체 또는 부분적인 힌지 또는 링커 영역에 의해 연결될 수 있다. 힌지 영역은 단일 폴리펩타이드 분자 내에 인접한 가변 및/또는 불변 도메인 사이에 유연성(flexible) 또는 반-유연성 연결을 생성하는 적어도 2개(예컨대, 5, 10, 15, 20, 40, 60개 이상)의 아미노산으로 이루어진다. 더욱이, 본원의 항체의 항원-결합 단편은 하나의 다른 및/또는 하나 이상의 단량체성 V_H 또는 V_L 도메인과 비-공유결합성 연합으로 상기 나열된 임의의 가변 및 불변 도메인 구조(예컨대, 이화합물 결합(들)에 의한)의 단독-이량체 또는 헤테로-이량체(또는 다른 다량체)를 포함할 수 있다. 전체 항체 분자를 사용하므로, 항원-결합 단편은 일특이적 또는 다특이적(예컨대, 이특이적)일 수 있다. 항체의 다특이적 항원-결합 단편은 적어도 2개의 상이한 가변 도메인을

포함할 것이고, 여기서 각각의 가변 도메인은 별개의 항원에 또는 동일한 항원의 상이한 에피토프에 특이적으로 결합할 수 있다. 임의의 다특이적 항체 포맷, 예를 들면, 본원에 개시된 예시적인 이특이적 항체 포맷을 당해 분야에서 이용가능한 통상의 기술을 사용하여 본 개시내용의 항체의 항원-결합 단편의 문맥에서 사용하기 위해 채택할 수 있다. 본원에 기술된 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 항체는 사람 항체이다.

[0073] 하나 이상의 CDR 잔기의 치환 또는 하나 이상의 CDR의 제외(omission)가 또한 가능하다. 항체는 과학 문헌에 기술되어 있고 여기서 1 또는 2개의 CDR이 결합을 위해 분배될 수 있다. 파들란(Padlan) 등의 문헌(1995 FASEB J. 9:133-139)은 항체와 이의 항원 사이의 접촉 영역을, 공지된 결정 구조를 기반으로 분석하였고, CDR 잔기의 단지 약 1/15 내지 1/3이 실제적으로 항원과 접촉한다고 결론지었다. 파들란 등은 또한 많은 항체를 발견하였고 여기서 1개 또는 2개의 CDR은 항원과 접촉된 아미노산을 가지지 않았다(참고: 또한, Vajdos *et al.* 2002 J Mol Biol 320:415-428).

[0074] 항원과 접촉하지 않는 CDR 잔기는 앞서의 연구를 기반으로(예를 들면, CDRH2 내 잔기 H60-H65은 흔히 요구되지 않는다), 초티아(Chothia) CDR 외부의 카바트(Kabat) CDR의 영역으로부터, 분자 모델링 및/또는 실험적으로 확인할 수 있다. CDR 또는 이의 잔기(들)이 제외된 경우, 이는 일반적으로 다른 사람 항체 서열 내 상응하는 위치를 점유하는 아미노산 또는 이러한 서열의 컨센서스로 치환된다. CDR 내 치환을 위한 위치 및 치환될 아미노산은 또한 실험적으로 선택될 수 있다. 실험적 치환은 보존적 또는 비-보존적 치환일 수 있다.

[0075] 본원에 개시된 완전한 사람(fully human) 항-인플루엔자-HA 모노클로날 항체는 상응하는 배선 서열과 비교한 것으로서 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 골격 및/또는 CDR 영역 내 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들면, 공공의 항체 서열 데이터베이스로부터 이용가능한 배선 서열과 비교함으로써 용이하게 추정할 수 있다. 본 개시내용은 항체, 및 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 이는 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래되고, 여기서 하나 이상의 골격 및/또는 CDR 영역 내 하나 이상의 아미노산은 이로부터 항체가 유도되는 배선 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 다른 사람 배선 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 배선 잔기(들)의 보존적인 아미노산 치환으로 돌연변이될 수 있다(이러한 서열 변화는 본원에서 총괄적으로 "배선 돌연변이"로서 지칭된다). 당해 분야의 통상의 숙련가는, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터 출발하여, 하나 이상하나 이상의 개개 배선 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 다수의 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다. 특정의 구현예에서, 내 골격 및/또는 CDR 잔기 모두는 이로부터 항체가 유래된 원래의 배선 서열에서 발견된 잔기로 역 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 특정의 잔기 만이 원래의 배선 서열, 예컨대, FR1의 처음 8개 아미노산 내 또는 FR4의 마지막 8개 아미노산 내에서 발견된 돌연변이된 잔기 만으로, 또는 CDR1, CDR2, 또는 CDR3 내에 발견된 돌연변이된 잔기 만으로 역 돌연변이된다. 다른 구현예에서, 골격 및/또는 CDR 잔기(들) 중 하나 이상은 상이한 배선 서열(즉, 이로부터 항체가 원래 유래된 배선 서열과는 상이한 배선 서열)의 상응하는 잔기(들)로 돌연변이된다. 더욱이, 본 개시내용의 항체는 골격 및/또는 CDR 영역 내에 2개 이상의 배선 돌연변이의 임의의 조합을 함유할 수 있는데, 예컨대, 여기서 특정의 개개 잔기는 특수한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이되는 반면 원래의 배선 서열과는 상이한 특정의 다른 잔기는 유지되거나 또는 상이한 배선 서열의 상응하는 잔기로 돌연변이된다. 수득되면, 하나 이상의 배선 돌연변이를 함유하는 항체 및 항원-결합 단편을 하나 이상의 목적한 특성, 예를 들면, 증진된 결합 특이성, 증가된 결합 친화성, 증진되거나 향상된 길항적(antagonistic) 또는 효능적(agonistic) 생물학적 특성(이러한 경우가 존재할 수 있는 경우), 감소된 면역원성 등에 대해 용이하게 시험할 수 있다. 이러한 일반적인 방식으로 수득된 항체 및 항원-결합 단편은 본 개시내용에 포함된다.

[0076] 본 개시내용은 또한 하나 이상의 보존적 치환을 갖는 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것의 변이체를 포함하는 완전한 사람 항-인플루엔자-HA 모노클로날 항체를 포함한다. 예를 들면, 본 개시내용은 본원에 개시된 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열 중 어느 것과 관련하여 예컨대, 10개 이하, 8개 이하, 6개 이하, 4개 이하 등의 보존된 아미노산 치환을 지닌 HCVR, LCVR, 및/또는 CDR 아미노산 서열을 갖는 항-인플루엔자-HA 항체를 포함한다.

[0077] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 사람 mAb는 예를 들면, CDR 및 특히 CDR3에서 사람 배선 면역글로불린 서열(예컨대, 시험관 내(in vitro)에서 랜덤(random) 또는 부위-특이적인 돌연변이유발에 의해 또는 생체 내(in vivo)에서 체세포 돌연변이에 의해 유도된 돌연변이)에 의해 암호화되지 않은 아미노산 잔기를 포함할 수 있다. 그러나, 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사람 항체"는 다른 포유동물 종(예컨대, 마우스)의 배선으로부터 유래된 CDR 서열이 사람 FR 서열로 이식된 mAb를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어는 비-사람 포유동물, 또는 비-사람 포유동물의 세포 내에서 재조합적으로 생산된 항체를 포함한다. 용어는 사람 대상체로

부터 단리되거나 또는 사람 대상체에서 생성된 항체를 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 용어는 천연적으로 발생하는, 변형되지 않은 살아있는 유기체 내에서 변형없이 또는 사람 개입/조작없이 일반적으로 존재하는 천연적으로 발생하는 항체를 포함하지 않는다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "재조합"은 예컨대, DNA 스플라이싱(splicing) 및 전이유전자 발현(transgenic expression)을 포함하는 재조합 DNA 기술로서 당해 분야에 공지된 기술 또는 방법에 의해 생성되거나, 발현되거나, 단리되거나, 또는 수득된 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 지칭한다. 용어는 비-사람 포유동물(예를 들면, 전이유전자성 비-사람 포유동물(예컨대, 유전자이식 마우스), 또는 세포(예컨대, CHO 세포) 발현 시스템에서 발현된, 또는 재조합 조합 사람 항체 라이브러리로부터 단리된 항체를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 어구 "재조합 사람 항체"는 재조합 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 또는 단리된, 모든 사람 항체, 예를 들면, 숙주 세포 내로 형질감염된 재조합 발현 벡터를 사용하여 발현된 항체, 사람 면역글로불린 유전자에 대해 유전자이식된 동물(예컨대, 마우스)로부터 단리된 항체(참고: 예컨대, Taylor *et al.* (1992) Nucl. Acids Res. 20:6287-6295) 또는 사람 면역글로불린 유전자 서열의 다른 DNA 서열로의 스플라이싱(splicing)을 포함하는 임의의 다른 수단에 의해 제조되거나, 발현되거나, 생성되거나, 또는 단리된 항체를 포함하는 것으로 의도된다. 이러한 재조합 사람 항체는 사람 배선 면역글로불린 서열로부터 유래된 가변 및 불변 영역을 갖는다. 그러나, 특정의 구현예에서, 이러한 재조합 사람 항체는 시험관 내 돌연변이유발(또는, 사람 Ig 서열에 대해 전이유전자성 동물이 사용된 경우, 생체 내 체세포 돌연변이유발)에 적용됨으로써 재조합 항체의 V_H 및 V_L 영역의 아미노산 서열은 사람 배선 V_H 및 V_L 서열로부터 유래되고 이와 관련되지만, 생체 내에서 사람 항체 배선 레퍼토리 내에 천연적으로 존재하지 않을 수 있는 서열이다. 사람 항체는 힌지 이종성(hinge heterogeneity)과 연합된 2개의 형태로 존재할 수 있다. 하나의 형태에서, 면역글로불린 분자는 대략 150 내지 160 kDa의 안정적인 4개의 쇠 작제물을 포함하고, 여기서 이량체는 쇠간 중쇄 이황화물 결합에 의해 함께 유지된다. 제2 형태에서, 이량체는 쇠간 이황화물 결합을 통해 연결되지 않고 약 공유결합된 경쇄 및 중쇄(반-항체)로 구성된 75 내지 80 kDa의 분자가 형성된다. 이러한 형태는 친화성 정제 후에도, 분리하기에 극도로 어렵다. 다양한 완전한 IgG 동형에서 제2 형태의 외관의 빈도는 항체의 힌지 영역 동형과 연합된 구조적 차이에 기인하지만, 이에 제한되지 않는다. 사람 IgG4 힌지의 힌지 영역 내 단일 아미노산 치환은 제2 형태의 외관을 사람 IgG1 동형을 사용하여 전형적으로 관찰된 수준으로 유의적으로 감소시킬 수 있다(Angal *et al.* (1993) Molecular Immunology 30:105). 본 개시내용은 예를 들면, 목적인 항체 형태의 수율을 증진시키기 위해, 생산 시, 바람직할 수 있는 힌지, C_H2 , 또는 C_H3 내 하나 이상의 돌연변이를 갖는 항체를 포함한다.

[0079] 본원에 사용된 바와 같은, "단리된 항체"는 상이한 항원성 특이성을 갖는 다른 항체(Ab)가 실질적으로 없는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다(예컨대, 인플루엔자-HA에 특이적으로 결합하는 단리된 항체, 또는 이의 단편은 인플루엔자-HA 외에 다른 항원에 특이적으로 결합하는 Ab를 실질적으로 포함하지 않는다). 본원에 기술된 항체는 단리된 항체일 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "단리된 항체"는 이의 천연 환경의 적어도 하나의 구성성분으로부터 확인되고 분리 및/또는 회수된 항체를 추가로 지칭한다. 예를 들면, 유기체의 적어도 하나의 구성성분으로부터, 또는 항체가 천연적으로 존재하거나 천연적으로 생산된 조직 또는 세포로부터 분리되거나 제거된 항체는 본 개시내용의 목적을 위한 "단리된 항체"이다. 단리된 항체는 또한 재조합 세포 내에서 반응계 내(*in situ*) 항체를 포함한다. 단리된 항체는 적어도 하나의 정제 또는 단리된 단계에 속한 항체이다. 특정의 구현예에 따라서, 단리된 항체는 다른 세포 물질 및/또는 화학물질을 실질적으로 포함하지 않을 수 있다. 본원에 사용된 항체는 이로부터 항체가 유래된 상응하는 배선 서열과 비교하여 중쇄 및 경쇄 가변 도메인의 골격 및/또는 CDR 영역 내에 하나 이상의 아미노산 치환, 삽입, 및/또는 결실을 포함할 수 있다. 이러한 돌연변이는 본원에 개시된 아미노산 서열을 예를 들면, 공공의 항체 서열 데이터베이스로부터 이용가능한 배선 서열과 비교함으로써 용이하게 추정할 수 있다. 본 개시내용은 항체, 및 이의 하원-결합 단편을 포함하고, 이는 본원에 개시된 임의의 아미노산 서열로부터 유래되고, 여기서 하나 이상의 골격 및/또는 CDR 영역 내 하나 이상의 아미노산은 이로부터 항체가 유래된 배선 서열의 상응하는 잔기(들)로, 또는 상응하는 배선 잔기(들)의 보존적 아미노산 치환으로 돌연변이된다(이러한 서열 변화는 본원에서 총괄적으로 "배선 돌연변이"로서 지칭된다). 당해 분야의 통상의 기술자는, 본원에 개시된 중쇄 및 경쇄 가변 영역으로부터 출발하여, 하나 이상의 개개 배선 돌연변이 또는 이의 조합을 포함하는 다수의 항체 및 항원-결합 단편을 용이하게 생산할 수 있다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같은 "차단 항체", "중화 항체" 또는 "길항제 항체"는 항원에 대한 이의 결합이 항원과 연합된 적어도 하나의 생물학적 활성의 억제를 야기하는 항체를 지칭하는 것으로 의도된다. 예를 들면, 본 개시내용의 항체 또는 항체-약물 접합체는 숙주 세포에 대한 인플루엔자 부착, 또는 숙주 세포 내로의 도입을 방지 또

는 차단할 수 있다. 또한, "중화 항체"는 숙주 내에서 감염을 개시하고/하거나 영구화시키는 변원체의 능력을 중화, 즉, 방지, 억제, 감소, 지연, 또는 방해할 수 있는 것이다. 이러한 항체 또는 항원-약물 접합체는, 인플루엔자 HA에 대한 결합을 통해 중화 능력을 지닌 경우, "인플루엔자-HA 활성을 중화시키는 항체"로서 지칭될 수 있다. 용어 "중화 항체" 및 "중화시키는 항체" 또는 "중화시키는 항체들"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다. 이러한 항체는 적절한 제형화시, 또는 활성 예방접종과 연합하여, 또는 진단 도구로서, 다른 항-바이러스제와 함께 예방제 또는 치료제로서 단독으로 또는 함께 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은, "항-인플루엔자 항체"는 항원(예컨대, HA)에 대한 이의 결합이 인플루엔자 바이러스와 연합된 적어도 하나의 생물학적 활성을 야기하는 항체를 지칭할 수 있다.

[0081] 용어 "에피토프(epitope)"는 파라토프(paratope)로서 공지된 항체 분자의 가변 영역 내 특이적인 항원-결합 부위와 상호작용하는 항원 결정인자를 지칭한다. 단일 항원은 하나 이상의 에피토프를 가질 수 있다. 따라서, 상이한 항체는 항원 상의 상이한 부위에 결합할 수 있고 상이한 생물학적 효과를 가질 수 있다. 용어 "에피토프"는 또한 이에 대해 B 및/또는 T 세포가 반응하는 부위를 지칭한다. 이는 또한 항체에 결합된 항원의 영역을 지칭한다. B-세포 에피토프는 단백질의 3차 폴딩(tertiary folding)에 의해 병치된 연속 아미노산 또는 비연속 아미노산 둘 다를로부터 형성될 수 있다. 연속 아미노산으로부터 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매에 대한 노출시 보유되는 반면, 3차 폴딩에 의해 형성된 에피토프는 전형적으로 변성 용매를 사용한 처리 시 상실된다. 에피토프는 전형적으로 유일한 공간 구조 내에서 적어도 3개, 및 보다 일반적으로 적어도 5개 또는 8 내지 10개의 아미노산을 포함한다. 에피토프는 구조적 또는 기능적인 것으로 정의될 수 있다. 기능적 에피토프는 일반적으로 구조적 에피토프의 서브세트(subset)이고 상호작용의 친화성에 직접적으로 기여하는 잔기를 갖는다. 에피토프는 또한 구조적일 수 있는데, 즉, 비-선형 아미노산으로 구성될 수 있다. 특정의 구현예에서, 에피토프는 분자의 화학적으로 활성인 표면 그룹화인 결정인자, 예를 들면, 아미노산, 당 측쇄, 포스포릴 그룹, 또는 설포닐 그룹을 포함할 수 있고, 특정의 구현예에서, 특이적인 3-차원 구조적 특성 및/또는 특이적인 전하 특성을 가질 수 있다.

[0082] 용어 "표면 플라스몬 공명"은 예를 들면, BIACORE™ 시스템(Pharmacia Biosensor AB, 스웨덴 업살라 및 뉴저지주 피츠카타웨이 소재)을 사용하여, 바이온 센서 매트릭스 내에서 단백질 농도내 변경의 검출에 의해 실시간 생물분자 상호작용의 분석을 허용하는 광학 현상을 지칭한다.

[0083] 생물-층 간섭법(Bio-layer interferometry)은 생물분자 상호작용을 측정하기 위한 표지가 없는 기술(label-free technology)이다. 이는 2개의 표면: 생물센서 팁 상의 고정된 단백질의 층, 및 내부 참고 층으로부터 반영된 백색 광의 간섭 패턴을 분석하는 광학 분석 기술이다. 생물센서 칩에 결합된 분자의 수에 있어서의 임의의 변화는 실시간으로 측정될 수 있는 간섭 패턴에서의 이동(shift)을 유발한다(Abdiche, Y.N., et al. Analytical Biochemistry, (2008), 377(2), 209-217). 특정의 구현예에서, "실시간 생물-층 간섭 기반 생물센서(Octet HTX 검정)"를 사용하여 특정의 항-인플루엔자 HA 항체의 결합 특성을 평가하였다.

[0084] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 " K_D "는 특수한 항체-항원 상호작용의 평형 해리 상수를 지칭한다.

[0085] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "교차-경쟁하다"는 항원에 결합하여 다른 항체 또는 이의 항원-결합 단편의 결합을 억제 또는 차단하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 의미한다. 어구는 또한 배향 둘 다에서 2개의 항체, 즉, 제2의 항체에 결합하여 이의 결합을 차단하는 제1 항체 또는 이의 역 사이의 경쟁을 포함한다. 특정의 구현예에서, 제1 항체 및 제2 항체는 동일한 에피토프에 결합할 수 있다. 대안적으로, 제1 및 제2 항체는 상이하지 않지만, 오버래핑된(overlapping) 에피토프에 결합함으로써 하나의 결합이 예컨대, 입체적 방해(steric hindrance)에 의해 제1 항체의 결합을 억제하거나 차단할 수 있도록 한다. 항체 사이의 교차-경쟁은 당해 분야에 공지된 방법, 예를 들면, 실시간, 표지가 없는 생물-층 간섭법 검정(real-time, label-free bio-layer interferometry assay)에 의해 측정될 수 있다. 2개의 항체 사이의 교차-경쟁은 자가-자가 결합(self-self binding)으로 인해 배경 미만인 제2 항체의 결합으로 표현될 수 있다(여기서 제1 및 제2의 항체는 동일한 항체이다). 2개의 항체 사이의 교차-경쟁은 예를 들면, 기본선 자가-자가 배경 결합 미만인 제2 항체의 결합 %로서 나타낼 수 있다(여기서 제1 및 제2 항체는 동일한 항체이다).

[0086] 핵산 또는 이의 단편을 지칭하는 경우, 용어 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 동일한"은, 적절한 뉴클레오타이드 삽입 또는 다른 핵산(또는 이의 상보성 가닥)과 함께 최적으로 정렬된 경우, 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된, WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 논의된 바와 같은, 서열 동일성의 임의의 잘-공지된 알고리즘, 예를 들면, FASTA, BLAST, 또는 GAP에 의해 측정된 바와 같이, 뉴클레오타이드 염기의 적어도 약 90%, 및 보다 바람직하게는 적어도 약 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99%의 뉴클레오타이드 서열 동일성이

존재함을 나타낸다. 참고 핵산 분자에 대해 실질적인 동일성을 갖는 핵산 분자는 특정의 예에서, 참고 핵산 분자에 의해 암호화된 폴리펩타이드와 실질적으로 유사한 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 암호화할 수 있다.

[0087] 폴리펩타이드에 적용된 바와 같은, 어구 "실질적인 동일성" 또는 "실질적으로 유사한"은 2개의 펩타이드 서열이, 예를 들면, 디폴트 갭 중량(default gap weight)을 사용하는 프로그램 GAP 또는 BESTFIT에 의해 최적으로 정렬되는 경우, 적어도 90% 서열 동일성, 심지어 보다 바람직하게는 적어도 95%, 98%, 또는 99% 서열 동일성을 공유함을 의미한다. 바람직하게는, 동일하지 않은 잔기 위치는 보존적 아미노산 치환에 의해 상이하다. "보존적 아미노산 치환"은 아미노산 잔기가 유사한 화학적 특성(예컨대, 전하 또는 소수성)을 지닌 측쇄(R 그룹)를 갖는 다른 아미노산 잔기로 치환된 것이다. 일반적으로, 보존적 아미노산 치환은 단백질의 기능적 특성을 실질적으로 변화시키지 않을 것이다. 2개 이상의 아미노산 서열이 보존적 치환에 의해 서로로부터 상이한 경우에, 유사성 퍼센트 또는 정도는 치환의 보존적 특성에 대해 교정하도록 상향으로 조정될 수 있다. 이러한 조정을 이루기 위한 수단은 당해 분야의 숙련자에게 잘 공지되어 있다(참고: 예컨대, Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307- 331). 유사한 화학적 특성을 지닌 측쇄를 갖는 아미노산의 그룹의 예는 1) 지방족 측쇄: 글리신, 알라닌, 발린, 루이신 및 이소루이신; 2) 지방족-하이드록실 측쇄: 세린 및 트레오닌; 3) 아미드-함유 측쇄: 아스파라긴 및 글루타민; 4) 방향족 측쇄: 페닐알라닌, 타이로신 및 트립토판; 5) 염기성 측쇄: 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘; 6) 산성 측쇄: 아스파르테이트 및 글루타메이트; 및 7) 황-함유 측쇄: 시스테인 및 메티오닌을 포함한다. 바람직한 보존적 아미노산 치환 그룹은 발린-루이신-이소루이신, 페닐알라닌-타이로신, 라이신--아르기닌, 알라닌-발린, 글루타메이트-아스파르테이트, 및 아스파라긴-글루타민이다. 대안적으로, 보존적 대체는 문헌: Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256: 1443 45에 개시된 PAM250 로그-유도 매트릭스(log-likelihood matrix)에서 양성 값을 갖는 임의의 전하이다. "중간의 보존적" 대체는 PAM250 로그-유도 매트릭스에서 비음성 값을 갖는 임의의 변화이다.

[0088] 폴리펩타이드에 대한 서열 유사성은 전형적으로 서열 분석 소프트웨어를 사용하여 측정한다. 단백질 분석 소프트웨어는 다양한 치환, 결실, 및 다른 변형, 예를 들면, 보존적 아미노산 치환에 대해 지정된 유사성의 척도를 사용하여 유사한 서열을 매치시킨다. 예를 들면, GCG 소프트웨어는 프로그램, 예를 들면, 디폴트 매개변수를 사용하여 밀접하게 관련된 폴리펩타이드, 예를 들면, 유기체의 상이한 종으로부터의 상동성 폴리펩타이드 사이 또는 야생형 단백질과 이의 돌연변이체 사이의 서열 상동성 또는 서열 동일성을 측정할 수 있는 GAP 또는 BESTFIT을 함유한다. 예컨대, GCG 버전 6.1을 참고한다. 폴리펩타이드 서열은 또한 디폴트 또는 추천된 매개변수; GCG 버전 6.1의 프로그램을 사용하여 비교할 수 있다. FASTA(예컨대, FASTA2 및 FASTA3)은 질의와 조사 서열 사이의 가장 우수산 오버랩의 영역의 정렬 및 서열 동일성 퍼센트를 제공한다(Pearson (2000) 상기 참고). 서열은 또한 12의 갭 오픈 패널티(gap open penalty) 및 2의 갭 연장 패널티(gap extension penalty)를 지닌 아핀 갭 조사(affin gap search), 및 62의 블로섬 매트릭스(BLOSUM matrix)를 사용하는 스미쓰-워터만 상동성 조사 알고리즘(Smith-Waterman homology search algorithm)을 사용하여 비교할 수 있다. 본 발명의 서열을 상이한 유기체로부터의 거대 수의 서열을 함유하는 데이터베이스와 비교하는 경우 다른 바람직한 알고리즘은 디폴트 매개변수를 사용하는 컴퓨터 프로그램 BLAST, 특히 BLASTP 또는 TBLASTN이다. 예컨대, 문헌: Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 and (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402를 참고한다.

[0089] 어구 "치료학적 유효량"은 이를 위해 이것이 투여되는 목적인 효과를 생산하는 양을 지칭한다. 정확한 양은 치료의 목적에 의존할 것이고, 공지된 기술(참고: 예를 들면, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*)을 사용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 추정가능할 것이다.

[0090] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "대상체(subject)"는 질환 또는 장애, 예를 들면, 바이러스 감염의 개선, 방지 및/또는 치료가 요구되는, 동물, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 사람을 지칭한다. 대상체는 인플루엔자 감염을 가질 수 있거나 인플루엔자 바이러스 감염으로 진행되는 성향을 갖는다. "인플루엔자 바이러스 감염으로 진행될 성향이 있는" 대상체, 또는 "인플루엔자 바이러그 감염에 걸린 위험이 상승될 수 있는" 대상체는 자가면역 질환(autoimmune disease)으로 인하여 면역약화된(compromised) 면역계를 지닌 대상체, 면역억제 치료 요법(예컨대, 기관 이식 후)을 사용하는 대상체, 백혈 세포를 고갈시키거나 파괴하는 빈혈(anemia)의 특정 형태인, 사람 면역결핍 증후군(human immunodeficiency syndrome; HIV) 또는 후천성 면역 결핍증 증후군(acquired immune deficiency syndrome; AIDS)의 피해를 입은 개인, 조사 또는 화학치료요법을 제공받는 개인, 또는 염증 장애(inflammatory disorder)의 피해를 입은 개인이다. 또한, 매우 어리거나 늙은 연령의 대상체는 위험이 증가되어 있다. 감염된 개인과 물리적 접촉하거나 밀접한 물리적 근접성이 있는 임의의 개인은 인플루엔자 바이러스 감염으로 진행될 위험이 증가되어 있다. 더욱이, 대상체는 질환의 발발에 대한 근접성으로 인해 인플루엔자 감

염과 접촉 위험이 있는데, 예컨대, 대상체는 인구가 조밀한 도시 또는 인플루엔자 바이러스의 감염이 확인되거나 감염된 것으로 추측된 대상체와, 또는 직장 선택으로 매우 근접하게 거주하는데, 예컨대, 병원 근무자, 약제 연구원, 감염된 지역으로의 여행자, 또는 빈번한 승객이다.

[0091] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 치료제, 예를 들면, 개시된 항체를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 인한 인플루엔자 감염의 적어도 하나의 증상 또는 징조의 중증도의 감소 또는 개선을 지칭한다. 용어는 질환의 진행의 억제 또는 감염의 악화를 포함한다. 용어는 또한 질환의 긍정적인 예후를 포함하는데, 즉, 대상체는 감염이 없을 수 있거나 치료제, 예를 들면, 개시된 항체 또는 항체-약물 접합체의 투여시 바이러스 역가가 감소되거나 없을 수 있다. 치료제는 대상체에게 치료학적 용량에서 투여될 수 있다.

[0092] 용어 "방지하다", "방지하는", 또는 "방지"는 개시된 항체 또는 항체-약물 접합체의 투여 시 인플루엔자 감염의 만연 또는 인플루엔자 감염의 임의의 증상 또는 징조의 억제를 지칭한다. 용어는 바이러스에 노출되거나 인플루엔자 감염을 가질 위험이 있는 대상체에서 감염의 확산의 방지를 포함한다.

[0093] 본원에 사용된 바와 같은 "보호 효과"는 항-바이러스제, 또는 항체, 예를 들면, 본원에 개시된 항-인플루엔자-HA 항체, 또는 항체-약물 접합체가 다음 중 어느 하나 이상을 입증할 수 있는지의 여부를 측정하기 위한 당해 분야에 공지된 임의의 표준 과정에 의해 입증할 수 있다: 예컨대, 감염체에 대한 노출 후 생존의 증가; 바이러스 부하(viral load)의 감소, 또는 감염체와 관련된 적어도 하나의 증상의 개선.

[0094] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "항바이러스 약물", "항-바이러스", "항바이러스 화합물", 및 "항-바이러스 화합물"은 대상체에서 바이러스 감염(예컨대, 인플루엔자 감염)을 치료, 방지, 또는 개선시키는데 사용된 항-감염 약물 또는 치료요법에 적용된다. 용어 "항-바이러스 약물"(또는 이의 유사어 "항바이러스 약물", "항-바이러스 화합물", 및 "항바이러스 화합물")은 TAMIFLU®(오셀타미비르(Oseltamivir)), RELENZA®(나나미비르), 리바비린, 또는 인터페론-알파2b를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 항-바이러스 약물은 인플루엔자 억제제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같은, "인플루엔자 억제제"는 인플루엔자 바이러스 감염을 억제하는데 사용된 약물을 지칭하고, 오셀타미비르를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 본원에 사용된 바와 같은, 폴리머라제 억제제는 핵산 폴리머라제, 예를 들면, 인플루엔자 폴리머라제의 억제제를 지칭할 수 있다. 예시적인 폴리머라제 억제제는 VX-787이다. 어떠한 특수한 이론에 얽매일 필요없이, 인플루엔자 억제제는 인플루엔자 바이러스 자체를 표적화하거나 또는 인플루엔자 바이러스에 의해 표적화될 수 있는 숙주 세포를 표적화함으로써 기능할 수 있다. 예를 들면, 숙주 세포를 표적화하는 인플루엔자 억제제는 세포 내에서 해독을 억제함으로써, 바이러스 복제를 감소시킬 수 있다.

[0095] 어구 "특이적으로 결합하다", 또는 "에 특이적으로 결합하다" 등은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 생리학적 조건 하에서 비교적 안정한 항원과 함께 복합체를 형성함을 의미한다. 특이적인 결합은 적어도 약 1×10^{-8} M 이하(예컨대, 보다 작은 K_D 는 보다 강력한 결합을 나타낸다)의 평형 해리상수에 의해 특성화될 수 있다. 2개의 분자가 특이적으로 결합하는지의 여부를 측정하기 위한 방법은 당해 분야에 잘 알려져 있고 예를 들면, 평형 투석, 표면 플라즈몬 공명 등을 포함한다. 본원에 기술된 바와 같이, 항체는 Octet® HTX 바이오센서에서 실시간, 표지 유리된 생물-층 간섭법 검정(real-time, label free bio-layer interferometry assay)에 의해 확인되었고, 이는 인플루엔자-HA에 특이적으로 결합한다. 더욱이, 인플루엔자-HA 및 하나 이상의 추가의 항원 내 하나의 도메인에 결합하는 다-특이적 항체 또는 인플루엔자-HA의 2개의 상이한 영역에 결합하는 이-특이적인 항체는 그럼에도 불구하고 본원에 사용된 바와 같이 "특이적으로 결합하는" 항체로 고려된다. 중화 항체 외에, HA에 특이적으로 결합하지만, 비-중화성인 항체를 또한 본 개시내용의 영역 내에서 사용하여 항체-약물 접합체를 생성시킬 수 있다. 이러한 항체는 예를 들면, 페이로드(payload)를 인플루엔자-감염된 세포에 전달하는데 기능할 수 있다.

[0096] 용어 "고 친화성" 항체는 실시간, 표지가 없는 생물-층 간섭법 검정, 예컨대, Octet® HTX 바이오센서에 의해, 또는 표면 플라즈몬 공명, 예컨대, BIACORE™에 의해, 또는 용액-친화성 ELISA에 의해 측정된 바와 같이, 적어도 10^{-8} M; 바람직하게는 10^{-9} M; 보다 바람직하게는 10^{-10} M, 심지어 보다 바람직하게는 10^{-11} M, 심지어 보다 바람직하게는 10^{-12} M의, K_D 로 나타낸 인플루엔자-HA에 대한 결합 친화성을 갖는 mAb를 지칭한다.

[0097] 어구 또는 용어 "속도 저하 속도(slow off rate)", " K_{off} ," 또는 " k_d "는 실시간, 표지가 없는 생물-층 간섭법 검정, 예컨대, Octet® HTX 바이오센서에 의해, 또는 표면 플라즈몬 공명, 예컨대, BIACORE™에 의해 측정된 바와

같이, $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ 이하, 바람직하게는 $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ 이하의 속도 상수를 지닌, 인플루엔자-HA로부터 해리되는 항체를 지칭한다.

[0098] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 항체의 "항원-결합 도메인" 또는 "항원-결합 부위", 항체의 "항원-결합 단편" 등은 항원에 특이적으로 결합하여 복합체를 형성하는 임의의 천연적으로 발생하거나, 효소적으로 수득가능하거나, 합성, 또는 유전적으로 가공된 폴리펩타이드 또는 당단백질을 포함한다.

[0099] 구체적인 구현예에서, 본 개시내용의 항체 또는 항체 단편은 모이어티, 예를 들면, 리간드 또는 치료학적 모이어티("항체-약물 접합체" 또는 "면역접합체"), 예를 들면, 항-바이러스 약물, 링커-페이로드, 예를 들면, 항-바이러스 약물, 제2의 항-인플루엔자 항체, 또는 인플루엔자-HA에 의해 유발된 감염을 치료하는데 유용한 임의의 다른 치료학적 모이어티에 접합될 수 있다.

[0100] 본원에 사용된 바와 같은, "순차적으로 투여되는"은 화합물의 각각의 용량이 대상체에게 상이한 시점, 예컨대, 예정된 간격(예컨대, 시간, 일, 주, 또는 개월)으로 분리된 상이한 일에 투여됨을 의미한다.

[0101] 어구 "초기 용량", "제2 용량", 및 "제3 용량"은 본원에 기술된 화합물의 투여의 일시적인 순서를 지칭한다. 따라서, "초기 용량"은 치료 요법의 시작시에 투여되는 용량(또한 "기본선 용량(baseline dose)"으로 지칭됨)이고; "제2 용량"은 초기 용량 후 투여되는 용량이고; "제3 용량"은 제2 용량 후에 투여되는 용량이다. 초기, 제2, 및 제3 용량은 모두 본원에 기술된 화합물의 동일한 양을 포함하지만, 일반적으로 투여 빈도의 측면에서 서로 상이할 수 있다.

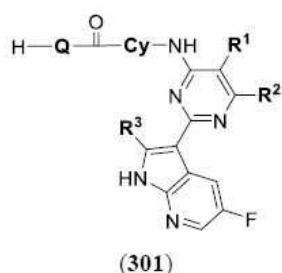
[0102] 본원에 사용된 바와 같은, 어구 "직전 용량(immediately preceding dose)"은 다수 투여의 순서에서, 개입 용량 없이 순서의 바로 다음 용량의 투여 전에 환자에게 투여되는 화합물의 용량을 의미한다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "페이로드(payload)"는 임의로 항체 또는 이의 항원-결합 단편에, 직접적으로 또는 링커를 통해 접합된 소 분자 활성 성분(예컨대, 항바이러스 화합물)을 지칭하고, 이는 목적한 생물학적 효과(예컨대, 인플루엔자 바이러스 감염 또는 복제의 억제)를 제공한다. 페이로드는 2,000 Da 이하, 1,500 Da 이하, 또는 900 Da 이하일 수 있다.

[0104] 화합물 또는 페이로드

[0105] 항바이러스 화합물 또는 페이로드가 본원에 제공된다. 임의의 특수한 작동 이론에 얽매이지 않고, 항바이러스 화합물은 VX-787 및 이의 유도체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 항바이러스 화합물은 접합체의 부분으로서 세포에 전달될 수 있다. 특정의 구현예에서, 항바이러스 화합물은 표적, 예를 들면, 표적 세포에서 또는 내에서, VX-787 및 이의 유도체 각각의 임의의 활성을 수행할 수 있다.

[0106] 특정의 구현예에서, 화학식 301의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시되어 있다:

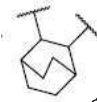


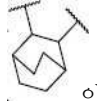
[0107]

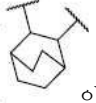
[0108] 화학식 301에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 HO-CH_2 -이고; **Cy**는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; **Q**는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, **Q**는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 HO-CH_2 -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 **Q**는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서

폐환된다. 특정의 구현예에서, **Cy**는 브릿지된 6-원의 사이클로알킬이다. 특정의 구현예에서, **Cy**는  이

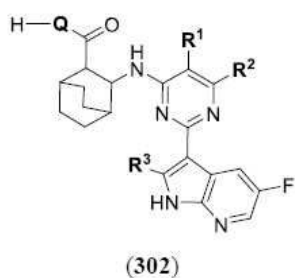
다. 특정의 구현예에서, **Cy**는  이다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹은 F이고;

R²는 H이다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹은 F이고; **R**²는 H이고; **Cy**는  이다. 특

정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-S-로서 폐환되고; **Cy**는  이다. 특정의

구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-NMe-로서 폐환되고; **Cy**는  이다.

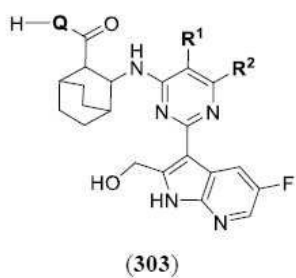
[0109] 특정의 구현예에서, 화학식 302의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시되어 있다:



[0110]

[0111] 화학식 302에서, **R**¹은 F이고 **R**²는 H이거나; 또는 **R**¹ 및 **R**²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; **R**³은 H 또는 HO-CH₂-이고; **Q**는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 **R**³이 H인 경우, **Q**는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, **R**³은 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고 **Q**는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, **R**¹은 F이고 **R**²는 H이다. 특정의 구현예에서, **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹은 F이고; **R**²는 H이다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, **R**³은 H이고; **Q**는 -O-NH-이고; **R**¹ 및 **R**²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

[0112] 특정의 구현예에서, 화학식 303의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시되어 있다:

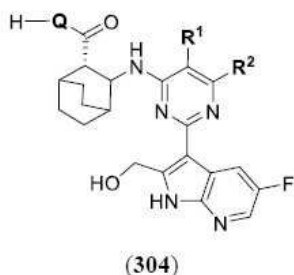


[0113]

[0114] 화학식 303에서, **R**¹은 F이고 **R**²는 H이거나; 또는 **R**¹ 및 **R**²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테

로아릴을 형성하고; Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 -O-NH-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다.

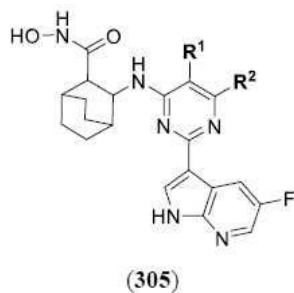
[0115] 특정의 구현예에서, 화학식 304의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0116]

[0117] 화학식 304에서, R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 -O-NH-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다.

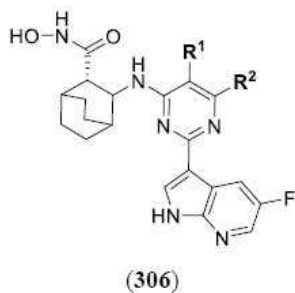
[0118] 특정의 구현예에서, 화학식 305의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0119]

[0120] 화학식 305에서, R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

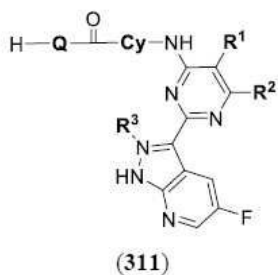
[0121] 특정의 구현예에서, 화학식 306의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0122]

[0123] 화학식 306에서, R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

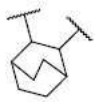
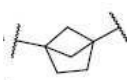
[0124] 특정의 구현예에서, 화학식 311의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



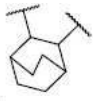
[0125]

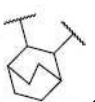
[0126]

화학식 311에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2$ -이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 $HO-CH_2$ -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Cy는 브릿지된 6-원의 사이클로알킬이다. 특정의 구현예에서, Cy

는  이다. 특정의 구현예에서, Cy는  이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는

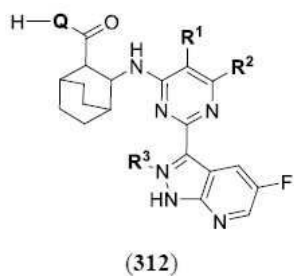
H이고; Cy는  이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서

폐환되고; Cy는  이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐

환되고; Cy는  이다.

[0127]

특정의 구현예에서, 화학식 312의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



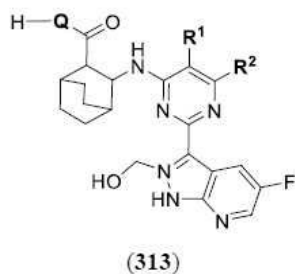
[0128]

[0129]

화학식 312에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2$ -이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 $HO-CH_2$ -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정

의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q 는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

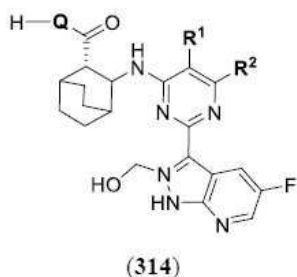
[0130] 특정의 구현예에서, 화학식 313의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0131]

[0132] 화학식 313에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q 는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q 는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다.

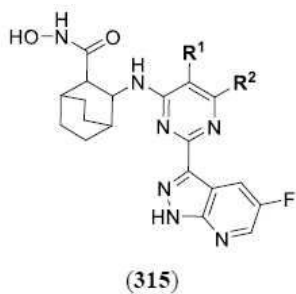
[0133] 특정의 구현예에서, 화학식 314를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0134]

[0135] 화학식 314에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q 는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q 는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다.

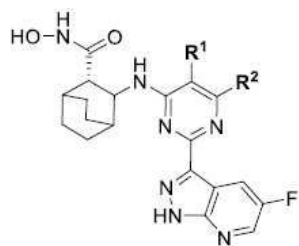
[0136] 특정의 구현예에서, 화학식 315의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0137]

[0138] 화학식 315에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

[0139] 특정의 구현예에서, 화학식 316을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



(316)

[0140]

[0141] 화학식 306에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

[0142] 특정의 구현예에서, 화학식 321을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



(321)

[0143]

[0144] 화학식 321에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; Q는 $-O-$ 또는 $-O-NH-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 $HO-CH_2-$ 이고 Q는 $-O-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 Q는 $-O-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

[0145] 특정의 구현예에서, 화학식 322의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

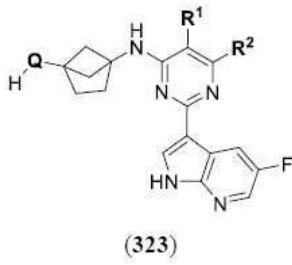


(322)

[0146]

[0147] 화학식 322에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q는 $-O-NH-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-O-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다.

[0148] 특정의 구현예에서, 화학식 323의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



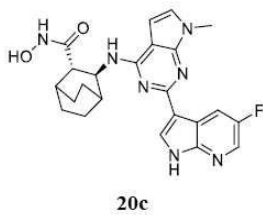
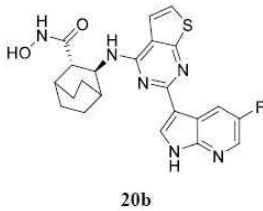
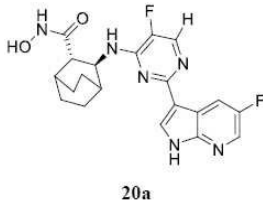
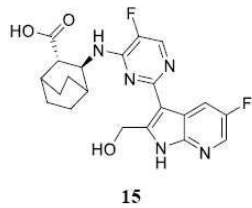
[0149]

[0150]

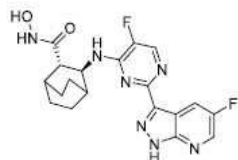
화학식 323에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-O-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다.

[0151]

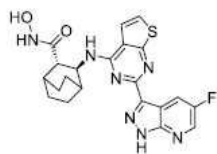
특정의 구현예에서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



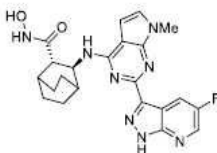
[0152]



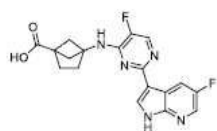
57



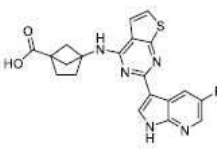
62



99



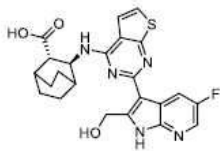
113



117

[0153]

.



120

[0154]

.

[0155]

결합제

[0156]

본 개시내용에 제공된 임의의 접합제에 대한 적합한 결합제는 항체, 바이러스 수용체, 또는 임의의 다른 세포 결합 또는 펩타이드 결합 분자 또는 물질을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 인플루엔자 HA의 전체 길이 아미노산 서열은 GenBank에 수탁 번호 ACP44150.1로서 나타나 있다.

[0157]

적합한 결합제는 인플루엔자 바이러스 단백질, 예를 들면, 표면 단백질 헤마글루티닌(hemagglutinin; HA), 뉴라미니다제(neuraminidase; NA), 및 매트릭스-2(Matrix-2; M2)에 특이적으로 결합하는 항체(예컨대, 완전한 사람 항체) 및 이의 항원-결합 단편이다. 일부 구현예에서, 이러한 결합제는 인플루엔자 바이러스와 숙주 세포의 상호작용을 조절한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 성숙한 헤마글루티닌에 결합한다. 일부 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 HAO 헤마글루티닌 전구체 단백질에 결합한다. 항-인플루엔자 HA 항체는 인플루엔자 바이러스 HA에 고 친화성으로 결합할 수 있다. 특정의 구현예에서, 본원의 항체는 차단 항체이고 여기서 항체는 인플루엔자 HA에 결합하여 바이러스의 숙주 세포에 대한 부착 및/또는 숙주 세포 내로의 도입을 차단한다. 일부 구현예에서, 본원의 차단 항체는 인플루엔자 바이러스의 세포에 대한 결합을 차단할 수 있고 따라서 숙주 세포의 바이러스 감염성을 억제 또는 중화시킬 수 있다. 일부 구현예에서, 차단 항체는 인플루엔자 바이러스 감염을 앓는 대상체를 치료하는데 유용할 수 있다. 항체는 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 경우 대상체에서 인플루엔자와 같은 바이러스에 의한 감염을 감소시킬 수 있다. 이는 대상체에서 바이러스 부하를 감소시키는데 사용될 수 있다. 이는 단독으로 또는 바이러스 감염을 치료하기 위해 당해 분야에 공지된 다른 치료학적 모이어티 또는 양상(modality)와 함께 사용될 수 있다. 특정의 구현예에서, 이러한 항체는 바이러스 HA의 줄기 영역(stem region), 바이러스 HA의 헤드 영역(head region), 또는 둘 다 내의 에피토프에 결합

할 수 있다. 더욱이, 확인된 항체는 예방적으로(감염 전에) 사용되어 감염으로부터 포유동물을 보호할 수 있거나, 치료학적으로(감염이 확립된 후에) 사용되어 이미 확립된 감염을 개선시키거나, 또는 감염과 관련된 적어도 하나의 증상을 개선시킬 수 있다.

- [0158] 특정의 구현예에서, 항체는 1차 면역원, 예를 들면, 전체 길이의 인플루엔자 HA 또는 인플루엔자 HA의 재조합체 형태 또는 이의 단편으로 면역화시킨 다음 2차 면역원으로, 또는 인플루엔자 HA의 면역원적으로 활성인 단편으로 면역화시킨 마우스로부터 수득한다. 특정의 구현예에서, 항체는 인플루엔자 백신 조성물로 면역화시킨 다음 하나 이상의 재조합적으로 생산된 HA 펩타이드로 부스터 면역화(booster immunization)시킨 마우스로부터 수득한다. 특정의 구현예에서, 항체는 사람으로부터 수득된다. 특정의 구현예에서, 항체는 포유동물(예컨대, 비-사람 포유동물)로부터 수득된다. 특정의 구현예에서, 항체는 비-사람 영장류로부터 수득된다.
- [0159] 면역원은 인플루엔자 HA의 생물학적으로 활성인 및/또는 면역원성인 단편 또는 이의 활성 단편을 암호화하는 DNA일 수 있다. 단편은 HA 단백질의 줄기 영역(참고: Sui *et al.* Nature Struct. and Mol. Biol. Published online 22 Feb. 2009; Pages 1 -9), HA 단백질의 헤드 영역, 또는 이의 조합으로부터 유래될 수 있다.
- [0160] 펩타이드는 담체 분자, 예를 들면, 키홀 림펫 헤모시아닌(keyhole limpet hemocyanin; KLH)에 태깅(tagging)하거나 접합시킬 목적을 위한 특정 잔기의 첨가 또는 치환을 포함하도록 변형시킬 수 있다. 예를 들면, 시스테인을 펩타이드의 N-말단 또는 C-말단에 가할 수 있거나, 또는 링커 서열을 가하여 예를 들면, 면역화를 위해 KLH에 접합시키기 위한 펩타이드를 제조할 수 있다.
- [0161] 본원의 특정의 항-인플루엔자 항체, 항-인플루엔자-HA 항체, 또는 ADC는 항예를 들면, 시험관 내 또는 생체 내 검정에 의해 측정된 바와 같이, 인플루엔자-HA에 결합하여 이의 활성을 중화시킬 수 있는 항바이러스 활성을 갖는다. 본원의 특정의 항-인플루엔자 항체, 항-인플루엔자-HA 항체, 또는 ADC는 시험관 내 또는 생체 내 검정에 의해 측정된 바와 같이, HA에 결합할 수 있지만 중화 활성을 가지지 않는다. 인플루엔자-HA에 결합하고 따라서 바이러스의 숙주 세포 내로의 부착 및/또는 도입에 이은 바이러스 감염의 활성을 중화시키는 본원의 항체 또는 ADC의 능력은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 표준 방법, 예를 들면, 본원에 기술된 바와 같은, 결합 검정, 또는 활성 검정을 사용하여 측정할 수 있다.
- [0162] 인플루엔자-HA에 대해 특이적인 항체 또는 ADC는 추가의 표지 또는 모이어티를 함유하지 않을 수 있거나, 이는 N-말단 또는 C-말단 표지 또는 모이어티를 함유할 수 있다. 일 구현예에서, 표지 또는 모이어티는 바이오틴이다. 결합 검정에서, 표지(어떠한 것이든)의 위치는 펩타이드가 결합된 표면에 대해 펩타이드의 배향을 결정할 수 있다. 예를 들면, 표면이 아비딘으로 코팅된 경우, N-말단 바이오틴을 함유하는 펩타이드는 펩타이드의 C-말단 부위가 표면에서 멀리 위치하도록 배향될 것이다. 일 구현예에서, 표지는 방사성 핵종(radionuclide), 형광성 염료, 또는 MRI-검출가능한 표지일 수 있다. 특정의 구현예에서, 이러한 표지된 항체는 진단 검정, 예를 들면, 영상화 검정에 사용될 수 있다.
- [0163] 특정의 구현예에서, 항체는 경쇄를 포함한다. 특정의 구현예에서, 경쇄는 카파 경쇄를 포함한다. 특정의 구현예에서, 경쇄는 람다 경쇄를 포함한다. 특정의 구현예에서, 항체는 중쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgA이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgD이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgE이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgG이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgM이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgG1이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgG2이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgG3이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgG4이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgA1이다. 일부 구현예에서, 중쇄는 IgA2이다.
- [0164] 일부 구현예에서, 항체는 항체 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fv 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fab 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 F(ab')₂ 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 Fab' 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 scFv(sFv) 단편이다. 일부 구현예에서, 항체 단편은 scFv-Fc 단편이다.
- [0165] 일부 구현예에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 폴리클로날 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 제1의 항원-결합 도메인, 및 제2의 항원-결합 도메인을 포함하는 이특이적 항체이다.
- [0166] 일부 구현예에서, 항체는 키메라 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 사람화된 항체이다. 일부 구현예에서, 항체는 사람 항체이다.
- [0167] 특정의 구현예에서, 항체는 EU 번호매김 시스템(numbering system)에서 295번의 하나 이상의 중쇄 위치에서 글루타민 잔기를 포함한다. 본 개시내용에서, 이러한 위치는 글루타민 295, 또는 Gln295, 또는 Q295로서 지칭된다. 숙련가는 이것이 많은 항체의 야생형 서열에서 보존된 글루타민 잔기임을 인식할 것이다. 잔기 Q295

의 확인은 표준 서열 정렬 도구, 예를 들면, 본원에 기술된 것을 사용하여 용이하게 달성할 수 있다. 다른 유용한 구현예에서, 항체를 가공하여 글루타민 잔기를 포함시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체는 하나 이상의 N297Q 돌연변이를 포함한다. 항체 서열을 변형시켜 글루타민 잔기를 포함시키는 기술은 당해 분야의 숙련자의 기술 내에 있다(참고: 예컨대, Ausubel *et al.* *Current Protoc. Mol. Biol.*). 일 구현예에서, 항체는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그, 예컨대, 트랜스글루타미나제 인식 서열 또는 펜타펩타이드 태그를 추가로 포함하고, 여기서 펩타이드 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다.

[0168] 사람 항체의 제조

[0169] 유전자이식 마우스에서 사람 항체를 생산하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있다. 임의의 이러한 방법을 본 개시내용의 문맥에서 사용하여 인플루엔자-HA에 특이적으로 결합하는 사람 항체를 제조할 수 있다. 다음 중 어느 하나를 포함하는 면역원을 사용하여 인플루엔자 HA에 대한 항체를 생성시킬 수 있다. 특정의 구현예에서, 본원의 항체는 전체 길이의, 천연 인플루엔자 HA(참고: 예컨대, GenBank accession number FJ966082.1), 살아있는 약화된(attenuated) 또는 불활성화도니 바이러스로, 또는 단백질 또는 이의 단편을 암호화하는 DNA로 면역화시킨 마우스로부터 수득된다. 대안적으로, 인플루엔자-HA 단백질 또는 이의 단편은 표준 생화학적 기술을 사용하여 생산하고 변형시켜 면역원으로서 사용할 수 있다. 일 구현예에서, 면역원은 제조합적으로 생산된 인플루엔자-HA 단백질 또는 이의 단편이다. 본원의 특정의 구현예에서, 면역원은 인플루엔자 바이러스 백신일 수 있다. 특정의 구현예에서, 하나 이상의 부스터 주사를 투여할 수 있다. 특정의 구현예에서, 부스터 주사는 하나 이상의 인플루엔자 바이러스 균주, 또는 이러한 균주, 예컨대, see Protein Sciences H1 A/New Caledonia/20/1999, H5 A/Indonesia/05/2005, H3 A/Victoria/361/2011, H7 A/Netherlands/219/2003, 또는 H9 A/Hong Kong/1073/1988, 또는 the 인플루엔자 B virus strains B/Victoria/2/87, B/Nanchang/3451/93, B/Singapore/11/1994, B/Florida/4/2006, 또는 B/Yamagata/16/88로부터 유래된 헤마글루티닌을 포함할 수 있다. 특정의 구현예에서, 부스터 주사는 인플루엔자 균주의 1:1 혼합물, 또는 균주로부터 유래된 헤마글루티닌의 1:1 혼합물을 함유할 수 있다. 특정의 구현예에서, 면역원은 이. 콜라이(E. coli) 또는 임의의 다른 진핵 또는 포유동물 세포, 예를 들면, 차이니즈 햄스터 난소(Chinese hamster ovary; CHO) 세포 또는 인플루엔자 바이러스 자체 내에서 발현된 재조합 인플루엔자 HA 펩타이드일 수 있다.

[0170] 모노클로날 항체를 생성하기 위한 VELOCIMMUNE® 기술(참고: 예컨대, US 6,596,541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE®) 또는 임의의 다른 공지된 방법을 사용하여, 사람 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 인플루엔자-HA에 대한 고 친화성 키메라 항체를 초기에 단리한다. VELOCIMMUNE® 기술은 마우스가 항원성 자극에 대한 반응시 사람 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 포함하는 항체를 생산하도록 내인성의 마우스 불변 영역 유전자자리(locus)에 작동적으로 연결된 사람 중쇄 및 경쇄 가변 영역을 포함하는 게놈을 갖는 유전자이식 마우스의 생성을 포함한다. 항체의 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA를 단리하고 사람 중쇄 및 경쇄 불변 영역을 암호화하는 DNA에 작동적으로 연결시킨다. 이후에, DNA를 완전한 사람 항체를 발현할 수 있는 세포 내에서 발현시킨다.

[0171] 일반적으로, VELOCIMMUNE® 마우스를 목적인 항원으로 챌린지하고, 림프 세포(예를 들면, B-세포)를 항체를 발현하는 마우스로부터 회수한다. 림프 세포를 골수 세포주와 융합시켜 영구증식하는(immortal) 하이브리도마 세포주를 제조하고 이러한 하이브리도마 세포주를 스크리닝하고 선택하여 목적인 항원에 대해 특이적인 항체를 생산하는 하이브리도마 세포주를 확인한다. 중쇄 및 경쇄의 가변 영역을 암호화하는 DNA를 단리하고 중쇄 및 경쇄의 목적인 동형(isotype) 불변 영역에 연결한다. 이러한 항체 단백질은 세포, 예를 들면, CHO 세포 내에서 생산할 수 있다. 대안적으로, 항원-특이적인 키메라 항체 또는 경쇄 및 중쇄의 가변 도메인을 암호화하는 DNA를 항원-특이적인 림프구로부터 직접 단리할 수 있다.

[0172] 초기에, 사람 가변 영역 및 마우스 불변 영역을 갖는 고 친화성 키메라 항체를 단리한다. 이들 각각이 이의 전문으로 참고로 포함된, WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 기술된 바와 같이, 항체를 목적인 특성, 예를 들면, 친화성, 선택성, 에피토프 등에 대해 특성화하고 선택한다. 마우스 불변 영역을 목적인 사람 불변 영역으로 대체하여 본원의 완전한 사람 항체, 예를 들면, 야생형 또는 변형된 IgG1 또는 IgG4를 생성한다. 선택된 불변 영역은 특정 용도에 따라 변할 수 있지만, 고 친화성 항원-결합 및 표적 특이성 특성은 가변 영역에 있다.

[0173] 생물등가물(Bioequivalent)

[0174] 본원의 항-인플루엔자-HA 항체 및 항체 단편은 목적인 항체의 것으로부터 변하지만, 인플루엔자 HA에 결합하는 능력을 보유하는 아미노산 서열을 갖는 단백질을 포함한다. 이러한 변이체 항체 및 항체 단편은 모 서열과 비교

하는 경우 아미노산의 하나 이상의 첨가, 결실, 또는 치환을 포함하지만, 목적한 항체의 것과 필수적으로 등가인 생물학적 활성을 나타낸다. 유사하게, 본 개시내용의 항체-암호화 DNA 서열은 개시된 서열과 비교하는 경우 하나 이상의 첨가, 결실, 또는 치환을 함유하지만 본원의 항체 또는 항체 단편과 필수적으로 생물등가인 항체 또는 항체 단편을 암호화하는 서열을 포함한다. 다른 생물등가의 항-인플루엔자-HA 항체 및 항체 단편은 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 기술되어 있고, 이들 각각은 이의 전문이 참고로 포함된다.

[0175] 항체의 생물학적 특성

[0176] 일반적으로, 본원의 항체는 인플루엔자 HA에 결합함으로써 기능한다. 예를 들면, 실시간 생물-층 간섭계 기반 바이오센서(real-time bio-layer interferometer based biosensor)(Octet HTX 검정), 또는 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 것으로서, 인플루엔자 HA에(예컨대, 25℃ 또는 37℃에서) 10 nM 미만의 의 K_D 로 결합하는 항체 및 항체의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 예컨대, 이들 각각이 이의 전문으로 참고로 포함된, WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 기술된 바와 같은 검정 양식을 사용하여, 표면 플라스몬 공명, 또는 실질적으로 유사한 검정에 의해 측정된 것으로서, 인플루엔자-HA에 약 5 nM 미만, 약 2 nM 미만, 약 1 nM 미만, 약 500 pM 미만, 250 pM 미만, 또는 100 pM 미만의 K_D 로 결합한다.

[0177] 결합 활성을 측정하기 위한 비-제한적인, 예시적인 시험관 내 검정은 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 3에 나열되어 있다. WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1 실시예 3에서, 인플루엔자-HA에 대한 항-인플루엔자-HA 항체의 결합 친화성 및 해리 상수는 실시간 생물-층 간섭계 기반 바이오센서(Octet HTX 검정)로 측정한다. WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 4 및 5에서는, 중화 검정을 사용하여 인플루엔자 바이러스의 다양한 그룹 1 균주의 감염성을 측정한다. WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 6에서는, 특정 항체가 시험관 내에서 바이러스-감염된 세포의 상보체 의존성 세포독성(complement dependent cytotoxicity; CDC)을 매개함을 나타내었다. WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953의 실시예 7 및 10은 본 개시내용의 특정의 항체가 예방학적으로 또는 치료학적으로 투여된 경우 생체 내에서 인플루엔자 A 감염을 중화할 수 있음을 입증한다.

[0178] 또한 예컨대, 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 정의된 바와 같은 검정 포맷, 또는 실질적으로 유사한 검정을 사용하여, 25℃에서 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 것으로서, 약 100분 초과인 해리 반감기(dissociative half-life; t_½)로 인플루엔자 HA에 결합하는 항체 및 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 특정의 구현예에서, 본원의 항체 또는 항원-결합 단편은 예컨대, 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에 정의된 바와 같은 검정 포맷(예컨대, mAb-포획(capture) 또는 항원-포획 포맷), 또는 실질적으로 유사한 검정을 사용하여, 25℃에서 표면 플라스몬 공명에 의해 측정된 것으로서, 약 200분 초과, 약 300분 초과, 약 400분 초과, 약 500분 초과, 약 600분 초과, 약 700분 초과, 약 800분 초과, 약 900분 초과, 또는 약 1000 분 초과의 t_½로 인플루엔자 HA에 결합한다. 일 구현예에서, 본원의 항체 및 항원-결합 단편은 인플루엔자 HA에 약 300분 초과인 해리 반감기(t_½)로 결합한다. 일 구현예에서, 본원의 항체는 원숭이 및 마우스에서 시험한 경우, 대조군 I mAb로 지정된 비교인자 항체와 비교하여 해리 반감기에서 약 1.5 내지 2배 증가를 제공한다.

[0179] 또한, 이의 숙주 세포에 대해 인플루엔자 바이러스의 감염성을 중화시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 항체는 다양한 대표적인 그룹 1 인플루엔자 바이러스(H1N1 A/Puerto Rico/08/1934; H5N1 A/Vietnam/1203/2004; H1N1 A California/07/2009; H1N1 A/Wisconsin/1933; H1N1 A/Brisbane/59/1997, H9N2 A Hong Kong/33982/2009, H13N6 a/gull/Maryand/704/1977 and H16N3 A/shorebird/Delaware/172/2006)에 대해 예컨대, 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 4 및 5에 나타난 바와 같은 미세중화 검정(microneutralization assay), 또는 실질적으로 유사한 검정에서 약 1.6 nM 내지 약 130 nM의 IC₅₀의 중화 잠재능을 나타낸다. 일 구현예에서, 이의 숙주 세포에 대한 인플루엔자 바이러스의 감염성을 중화시키는 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 130 nM 미만의 IC₅₀의 중화 잠재능을 나타낸다.

[0180] 또한 감염된 세포의 상보체 의존성 세포독성을 약 20 nM 내지 약 66 nM 범위의 EC₅₀로 매개하는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공된다(참고: 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된 WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 6). 일 구현예에서, 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 감염된 세포의 상보체-의존성 세포독성을 66 nM 미만의 EC₅₀로 매개한다.

- [0181] 대조군 항체와 비교하여, 생체 내에서 인플루엔자 A 감염의 보호, 또는 중화에서 증가를 입증하는 항-인플루엔자-A HA 항체가 본원에 기술되어 있다. 특정의 항체는 예방학적으로(감염 전) 또는 치료학적으로(감염 후) 투여한 경우 중화를 나타낸다; 참고: 이들 각각이 이의 전문으로 본원에 포함된, WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1의 실시예 7.
- [0182] 일 구현예에서, 인플루엔자 HA에 특이적으로 결합하는 단리된 재조합 항체 또는 이의 항원-결합 단편이 본원에 제공되고, 여기서 항체 또는 이의 단편은 다음 특성 중 2개 이상을 나타낸다: (a) 이는 완전한 사람 모노클로날 항체이거나; (b) 이는 표면 플라스몬 공명 검정에서 측정된 것으로서 인플루엔자 HA에 10^{-9} M 미만의 해리 상수 (K_D)로 결합하거나; (c) 이는 약 370분 내지 1000분 초과 범위의 해리 반감기($t_{1/2}$)를 입증하거나; (d) 이는 약 1.6 nM 내지 약 130 nM의 범위의 IC_{50} 로 H1N1, H5N1, H9N2, H13N6, 및 H16N3으로부터 선택된 그룹 1 인플루엔자 A 바이러스의 중화를 입증하거나; (e) 이는 인플루엔자 바이러스 감염된 세포의 상보체 매개된 분해를 약 20 nM 내지 약 66 nM의 EC_{50} 로 입증하거나; 또는 (f) 이는 바이러스 켈린지 전 또는 후에 투여된 경우 인플루엔자 바이러스 감염의 동물 모델에서 증가된 생존에 의해 측정된 바와 같은, 보호를 입증한다.
- [0183] 본원의 항체는 전술한 생물학적 특성 중 2개 이상, 또는 이의 임의의 조합을 지닐 수 있다. 본원의 항체의 다른 생물학적 특성은 본원의 작업 실시예를 포함하는 본 개시내용의 고찰로부터 당해 분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다.
- [0184] 중쇄 및 경쇄 가변 영역 아미노산 및 뉴클레오타이드 서열
- [0185] 일부 구현예에서, 링커-페이로드(linker-payload) 또는 페이로드(payload)에 접합된 항체, 또는 이의 항원-결합 단편은 인플루엔자 HA를 표적화하는 항체일 수 있다. 예시적인 인플루엔자 HA 항체는 예를 들면, WO 2016/100807 또는 US 2016/0176953 A1에서 찾을 수 있고, 이들 각각은 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 HA 항체는 서열 번호: 20을 포함하는 중쇄 상보성 결정 영역(HCDR)-1; 서열 번호: 22를 포함하는 HCDR2; 서열 번호: 24를 포함하는 HCDR3; 서열 번호: 28을 포함하는 경쇄 상보성 결정 영역(LCDR)-1; 서열 번호: 30을 포함하는 LCDR2; 및 서열 번호: 32를 포함하는 LCDR3을 포함한다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 HA 항체는 서열 번호: 18을 포함하는 중쇄 가변 영역(HCVR) 및 서열 번호: 26을 포함하는 경쇄 가변 영역(LCVR)을 포함한다. 임의의 앞서의 구현예에서, 인플루엔자 HA 항체는 부위-지시된 돌연변이유발에 의해 글루타민 잔기를 불능의 항체 기능 또는 결합없이 부위에 삽입시킴으로써 제조할 수 있다. 예를 들면, 임의의 앞서의 구현예에서, 인플루엔자 HA 항체는 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이를 포함할 수 있다. N297Q 돌연변이를 갖는 이러한 항체는 또한 이의 가변 영역 내에 하나 이상의 천연적으로 발생하는 글루타민 잔기를 함유할 수 있고, 이는 트랜스글루타미나제에 접근가능하므로 페이로드 또는 링커-페이로드에 접합될 수 있다. 일 구현예에서, 항체는 HCVR을 포함하고 HCVR의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 HCVR을 포함하고 HCVR의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함하고, 여기서 펩타이드 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다. 일 구현예에서, 항체는 2개의 HCVR을 포함하고 각각의 HCVR의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체는 2개의 HCVR을 포함하고 HCVR의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함하고, 여기서 펩타이드 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다.
- [0186] 표 1은 선택된 항-인플루엔자 HA 항체의 중쇄 및 경쇄 가변 영역 및 CDR의 아미노산 서열 확인인자를 나타낸다. 상응하는 핵산 서열 확인인자는 표 2에 나타나 있다.

[0187] [표 1]

아미노산 서열 확인인자

서열 번호:								
항체 정의	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
mAb11723	2	4	6	8	10	12	14	16
mAb11729	18	20	22	24	26	28	30	32
mAb11820	34	36	38	40	42	44	46	48
mAb11829	50	52	54	56	58	60	62	64
mAb11829*	50	52	54	56	66	68	70	72
mAb11829	50	52	54	56	58	60	62	64
mAb11830	74	76	78	80	82	84	86	88
mAb11830*	74	76	78	80	66	68	70	72
mAb11903	90	92	94	96	98	100	102	104
mAb14571	106	108	110	112	114	116	118	120
mAb14571	106	108	110	112	114	116	118	120
mAb11704	122	124	126	128	130	132	134	136
mAb11711	138	140	142	144	146	148	150	152
mAb11714	154	156	158	160	162	164	166	168
mAb11717	170	172	174	176	178	180	182	184
mAb11724	186	188	190	192	194	196	198	200
mAb11727	202	204	206	208	210	212	214	216
mAb11730*	218	220	222	224	226	228	230	232
mAb11731*	234	236	238	240	66	68	70	72
mAb11734*	242	244	246	248	66	68	70	72
mAb11736*	250	252	254	256	66	68	70	72
mAb11742*	258	260	262	264	66	68	70	72
mAb11744*	266	268	270	272	66	68	70	72
mAb11745*	274	276	278	280	66	68	70	72
mAb11747*	282	284	286	288	66	68	70	72
mAb11748*	290	292	294	296	66	68	70	72
mAb5385	298	299	300	301	302	303	304	305

* mAb 는 불변 영역 내에 하나 이상의 돌연변이를 함유한다.

[0188]

[0189] [표 2]

핵산 서열 확인인자

서열 번호:								
항체 정의	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
mAb11723	1	3	5	7	9	11	13	15
mAb11729	17	19	21	23	25	27	29	31
mAb11820	33	35	37	39	41	43	45	47
mAb11829	49	51	53	55	57	59	61	63
mAb11829*	49	51	53	55	65	67	69	71
mAb11829	49	51	53	55	57	59	61	63
mAb11830	73	75	77	79	81	83	85	87
mAb11830*	73	75	77	79	65	67	69	71
mAb11903	89	91	93	95	97	99	101	103
mAb14571	105	107	109	111	113	115	117	119
mAb14571	105	107	109	111	113	115	117	119
mAb11704	121	123	125	127	129	131	133	135
mAb11711	137	139	141	143	145	147	149	151
mAb11714	153	155	157	159	161	163	165	167
mAb11717	169	171	173	175	177	179	181	183
mAb11724	185	187	189	191	193	195	197	199
mAb11727	201	203	205	207	209	211	213	215
mAb11730*	217	219	221	223	225	227	229	231
mAb11731*	233	235	237	239	65	67	69	71
mAb11734*	241	243	245	247	65	67	69	71
mAb11736*	249	251	253	255	65	67	69	71
mAb11742*	257	259	261	263	65	67	69	71
mAb11744*	265	267	269	271	65	67	69	71
mAb11745*	273	275	277	279	65	67	69	71
mAb11747*	281	283	285	287	65	67	69	71
mAb11748*	289	291	293	295	65	67	69	71

* mAb 는 불변 영역 내에 하나 이상의 돌연변이를 함유한다.

[0190]

[0191] 결합제 링커는 결합제, 예컨대, 항체 또는 항원-결합 분자에 항체 또는 항원-결합 분자 내 특수한 아미노산에서의 부착을 통해 결합될 수 있다. 본 개시내용의 이러한 구현예의 맥락에서 사용될 수 있는 예시적인 아미노산 부착은 예컨대, 라이신(참고: 예컨대, US 5,208,020; US 2010/0129314; Hollander *et al.*, *Bioconjugate Chem.*, 2008, 19:358-361; WO 2005/089808; US 5,714,586; US 2013/0101546; 및 US 2012/0585592), 시스테인(참고: 예컨대, US 2007/0258987; WO 2013/055993; WO 2013/055990; WO 2013/053873; WO 2013/053872; WO

2011/130598; US 2013/0101546; 및 US 7,750,116), 셀레노시스테인(참고: 예컨대, WO 2008/122039; 및 Hofer *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2008, 105:12451-12456), 포르밀 글리신(참고: 예컨대, Carrico *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, 2007, 3:321-322; Agarwal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 2013, 110:46-51, 및 Rabuka *et al.*, *Nat. Protocols*, 2012, 10:1052-1067), 비-천연 아미노산(참고: 예컨대, WO 2013/068874, 및 WO 2012/166559), 및 산성 아미노산(참고: 예컨대, WO 2012/05982)을 포함한다. 링커는 또한 항원-결합 단백질에 탄수화물에 대한 부착을 통해 접합될 수 있다(참고: 예컨대, US 2008/0305497, WO 2014/065661, Ryan *et al.*, *Food & Agriculture Immunol.*, 2001, 13:127-130, 및 Jeger *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2010, 49:9995-9997).

[0192] 일부 예에서, 결합체는 항체 또는 항원 결합 분자이고, 항체는 링커에 라이신 잔기를 통해 결합된다. 일부 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 링커에 시스테인 잔기, 라이신 잔기, 또는 글루타민 잔기를 통해 결합된다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 링커에 시스테인 잔기를 통해 결합된다. 특정의 구현예에서, 링커 말레이미드 모이어티는 항체 시스테인 잔기에 결합한다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 링커에 라이신 잔기를 통해 결합된다. 특정의 구현예에서, 링커 N-하이드록시석신아미드 모이어티는 항체 라이신 잔기에 결합하여 아미드 연결을 형성한다.

[0193] 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 링커에 글루타민 잔기를 통해 결합한다(참고: 예컨대, Jeger *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2010, 49:9995-9997 및 Demmler *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2014, 25:569-578). 글루타민 잔기를 포함하는 항체는 천연 공급원으로부터 분리되거나 하나 이상의 글루타민 잔기를 포함하도록 가공할 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 돌연변이, 예를 들면, 삽입 또는 결실에 의해 가공하여 트랜스글루타미나제를 통해 반응을 촉진할 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 가공하여 하나 이상의 글리코실화 부위를 제거한다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 가공하여 하나 이상의 글루타민 잔기를 가할 수 있다. 특정의 구현예에서, 글루타민 잔기는 본원에 기술한 바와 같이, TGase 인식 태그 내에 가한다. 글루타민 잔기를 항체 폴리펩타이드 쇠(글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자) 내로 가공하기 위한 기술은 당해 분야의 숙련자의 기술 내에 있다. 특정의 구현예에서, 항체는 아글리코실화된다.

[0194] 특정의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 적어도 하나의 폴리펩타이드 쇠 서열 내에 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함한다. 특정의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 포함하고, 각각은 1개의 Gln295 또는 Q295 잔기를 지닌다. 추가의 구현예에서, 항체 또는 글루타미닐-변형된 항체 또는 항원 결합 분자는 중쇄 295 보다 다른 부위에 하나 이상의 글루타민 잔기를 포함한다. 본원에 기술된 N297Q 돌연변이(들)를 지닌 본 단면의 항체가 본원에 포함된다. 특정의 구현예에서, 글루타민 잔기는 중쇄 C-말단에 가해진다.

[0195] 특정의 구현예에서, 글루타민은 글루타민-함유 태그(예컨대, 글루타민-함유 펩타이드 태그, Q-태그 또는 TGase 인식 태그)로 가공된 폴리펩타이드이다. 용어 "TGase 인식 태그" 또는 "Q-Tag"는 적합한 조건 하에서, 폴리펩타이드 서열 내로 혼입된 경우 글루타민 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 지칭하고 트랜스글루타미나제("TGase")에 의해 인식되고 아미노산 서열 내 아미노산 측쇄와 반응성 그룹 사이의 반응을 통해 TGase에 의한 교차-연결을 초래한다. 인식 태그는 폴리펩타이드 내에 천연적으로 존재하지 않는 펩타이드 서열일 수 있다. 특정의 구현예에서, TGase 인지 태그는 적어도 하나의 글루타민을 포함한다. 특정의 구현예에서, TGase 인식 태그는 아미노산 서열 XXQX를 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산(예컨대, 통상의 아미노산 Leu, Ala, Gly, Ser, Val, Phe, Tyr, His, Arg, Asn, Glu, Asp, Cys, Gln, Ile, Met, Pro, Thr, Lys, 또는 Trp 또는 비통상적인 아미노산)이다. 특정의 구현예에서, TGase 인식 태그는 LLQGG, LLQG, LSLSQG, GGGLLQGG, GLLQG, LLQ, GSPLAQSHGG, GLLQGGG, GLLQGG, GLLQ, LLQLLQGA, LLQGA, LLQYQGA, LLQSG, LLQYQG, LLQLLQG, SLLQG, LLQLQ, LLQLLQ, 및 LLQGR로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들면, 이의 전체 내용이 본원에 포함된 WO2012059882를 참고한다.

[0196] 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 TGase 인식 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 TGase 인식 태그를 추가로 포함하고, 여기서 TGase 인식 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다. 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 항체 중쇄를 포함하고 각각의 항체 중쇄의 C-말단에서 TGase 인식 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 항체 중쇄를 포함하고 각각의 항체 중쇄의 C-말단에서 TGase 인식 태그를 추가로 포함하고, 여기서 TGase 인식 태그는 펩타이드 서열 LLQGA이다.

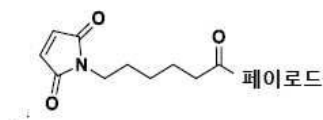
[0197] 항체, 또는 항원 결합 분자는 또한 하나 이상의 글루타민 잔기에서 트랜스글루타미나제를 통해 변형될 수 있다 (참고: 예컨대, Jeger *et al.*, *Angew Chem Int Ed Engl.*, 2010, 49:9995-9997 및 Dennler *et al.*, *Bioconjugate Chem.* 2014, 25:569-578). 예를 들면, 트랜스글루타미나제의 존재하에서, 항체의 하나 이상의 글루타민 잔기를 1차 아민 화합물에 커플링하여 링커-페이로드 상의 반응성 그룹과 반응할 수 있는 모이어티를 제공한다. 특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 디엔 또는 디에노필을 제공한다. 특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 디엔 또는 디에노필을 제공하고, 링커-페이로드는 디엘-알더 반응(Diels-Alder reaction)을 통해 접합을 위한 상보성 디에노필 또는 디엔 각각을 제공한다. 특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 아지도 그룹을 제공한다. 특정의 구현예에서, 1차 아민 화합물은 아지도 그룹을 제공하고 링커-페이로드는 클릭 반응(click reaction)을 통해 상보성 알킨을 제공한다.

[0198] 링커

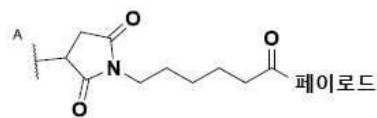
[0199] 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 접합체의 링커 L 부위는 모이어티, 예를 들면, 2가 모이어티이고, 이는 결합체를 본원에 기술된 페이로드 화합물에 공유결합으로 연결시킨다. 다른 예에서, 링커 L은 본원에 기술된 페이로드 화합물에 결합체를 공유결합으로 연결시키는 3가 또는 다가 모이어티이다. 적합한 링커는 예를 들면, 문헌: *Antibody-Drug Conjugates and Immunotoxins*; Phillips, G. L., Ed.; Springer Verlag: New York, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Ducry, L., Ed.; Humana Press, 2013; *Antibody-Drug Conjugates*; Wang, J., Shen, W.-C., 및 Zaro, J. L., Eds.; Springer International Publishing, 2015에서 찾을 수 있고, 각각의 내용은 이의 전문으로 참고에 의해 본원에 포함된다. 특정의 구현예에서, 본원에 기술된 링커-페이로드의 링커 L 부위는 결합체를 본원에 기술된 페이로드 화합물에 2가로 및 공유결합으로 연결시킬 수 있는, 본원에 기술된 페이로드 화합물에 공유 연결된 모이어티이다. 다른 예에서, 본원에 기술된 링커-페이로드의 링커 L 부위는 본원에 기술된 페이로드에 공유결합으로 연결된 모이어티이고 3가 또는 다가 모이어티로서, 결합체를 본원에 기술된 페이로드 화합물에 공유결합으로 연결시킬 수 있다. 페이로드 화합물은 상기 화학식 301-306, 15, 20a, 2b, 및 20c의 화합물을 포함하고, 링커 L에 대한 결합 또는 이의 혼입 후 이의 잔기는 링커-페이로드이다. 링커-페이로드는 결합체, 예를 들면, 항체 또는 이의 항원 결합 단편에 추가로 결합시켜 항체-약물 접합체를 형성시킬 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 페이로드 모이어티의 특정의 작용 그룹이 링커 및/또는 결합체에 연결시키기에 편리함을 인식할 것이다. 예를 들면, 특정의 구현예에서, 링커는 부재하고 페이로드는 결합체에 직접 결합도니다. 다른 구현예에서, 페이로드는 카복실산을 포함하고 결합체는 라이신을 포함하고, 여기서 각각의 카복실산 및 라이신은 아마이드 결합 형성에 관여하여 페이로드 잔기를 결합체 잔기에 직접 결합시킨다. 페이로드 작용 그룹은 카복실산(예컨대, VX-787 및 이의 유도체에서와 같이 L에 대한 연결시 에스테르의 형태), 하이드록삼산, 및 환 질소를 추가로 포함한다.

[0200] 특정의 구현예에서, 링커는 생리학적 조건에서 안정하다. 특정의 구현예에서, 링커는 절단가능하고, 예를 들면, 효소의 존재하에서 또는 특수한 Ph 범위 또는 값에서 적어도 페이로드 부위를 방출할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 효소-절단가능한 모이어티를 포함한다. 예시적인 효소-절단가능한 모이어티는 펩타이드 결합, 에스테르 연결, 하이드라존, 및 디설파이드 연결을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 링커는 카텝신-절단가능한 링커를 포함한다.

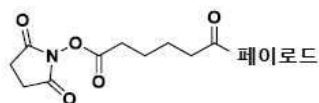
[0201] 일부 구현예에서, 링커는 비-절단가능한 모이어티를 포함한다. 일부 구현예에서, 비-절단가능한 링커는



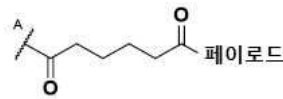
또는 이의 잔기로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 비-절단가능한 링커-페이로드



잔기는 , 또는 이의 레지오이성체(regioisomer)이다. 일부 구현예에서,



비-절단가능한 링커는 또는 이의 잔기로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 비-절



단가능한 링커-페이로드 잔기는 , 또는 이의 레지오이성체이다. 일 구현예에서, 링커는 말레이미드 사이클로헥산 카복실레이트 또는 4-(*N*-말레이미도메틸)사이클로헥산카복실산(MCC)이다.

구조에서, 는 결합체에 대한 결합을 나타낸다. 구조에서, 일부 예에서, 는 예를 들면, 하나 이상의 결합체 글루타민과 아민 작용성을 갖는 하나 이상의 링커 또는 링커-페이로드의 반응으로부터 생성되는 아마이드를

나타낸다. 구조에서, 일부 예에서, 는 예를 들면, 디엔 또는 디에노필 작용성을 갖는 결합체와 상보성 디에노필 또는 디엔 작용성 각각을 갖는 링커-페이로드의 반응으로부터 생성되는 디엘스-알더 잔기(Diels-Alder

residue)를 나타낸다. 구조에서, 일부 예에서, 는 예를 들면, 아지드 또는 알킨 작용성을 갖는 결합체와 상보성 알킨 또는 아지드 작용성을 갖는 링커-페이로드의 반응으로부터 생성된 클릭 화학 잔기(click chemistry

residue)를 나타낸다. 구조에서, 다른 예에서, 는 예를 들면, 하나 이상의 결합체 시스테인과 말레이미드 작용성을 갖는 하나 이상의 링커 또는 링커-페이로드의 마이클 부가 반응(Michael addition reaction)을 통한

반응으로부터 생성된 2가 디설파이드를 나타낸다. 구조에서, 다른 예에서, 는 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 결합체 라이신과 활성화되거나 활성화되지 않은 카복실 작용성을 갖는 하나 이상의 링커 또는 링커-페이로드의 반응으로부터 생성된 아마이드 결합을 나타낸다. 일 구현예에

서, 는 예를 들면, 당해 분야의 숙련가에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 하나 이상의 결합체 라이신과 활성화된 카복실 작용성을 갖는 하나 이상의 링커 또는 링커-페이로드의 반응으로부터 생성된 아마이드 결합을 나타낸다.

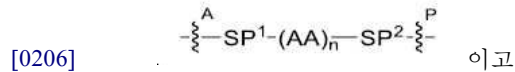
[0202] 일부 구현예에서, 적합한 링커는 단일 결합체, 예컨대, 항체의 2개의 시스테인 잔기에 화학적으로 결합된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 링커는 접합 공정의 결과로서 파괴된 항체의 디설파이드 결합을 모사하도록 제공될 수 있다.

[0203] 일부 구현예에서, 링커는 하나 이상의 산을 포함한다. 적합한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성, 비-단백질생성, 및 L- 또는 D- α -아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 알라닌, 발린, 글리신, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 임의의 조합(예컨대, 디펩타이드, 트립토판, 올리고펩타이드, 폴리펩타이드 등)을 포함한다. 특정의 구현예에서, 아미노산의 하나 이상의 측쇄는 하기 기술된 측쇄 그룹에 연결된다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 발린 및 시트룰린(예컨대, 2가의 -Val-Cit- 또는 2가의 -VCit-)을 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 알라닌 및 알라닌, 또는 2가의 -AA-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 글루탐산 및 알라닌, 또는 -EA-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 글루탐산 및 글리신, 또는 -EG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 글리신 및 글리신, 또는 -GG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 글루타민, 발린, 및 시트룰린, 또는 -Q-V-Cit- 또는 -QVCit-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 글루탐산, 발린, 및 시트룰린, 또는 -E-V-Cit- 또는 -EVCit-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -GGGG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -GGGGG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -GGGGK-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -GFGG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 GGFG-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 라이신, 발린, 및 시트룰린, 또는 -KVCit-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -KVA-를 포함하거나 이로 이루어진 펩타이드이다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노산 -VA-를 포함하거나 이로

이루어진 펩타이드이다. 본 절, 및 본 개시내용 전체에서의 임의의 구현예에서, 표준 3-문자 또는 1-문자 아미노산 정의가 당해 분야의 숙련가에 의해 인식될 수 있는 바와 같이 사용된다. 예시적인 1-문자 아미노산 정의는 글리신의 경우 G, 라이신의 경우 K, 세린의 경우 S, 발린의 경우 V, 알라닌의 경우 A, 및 페닐알라닌의 경우 F를 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 링커는 자가-희생 그룹(self-immolative group)을 포함한다. 자가-희생 그룹은 숙련가에게 공지된 임의의 이러한 그룹일 수 있다. 특수한 구현예에서, 자가-희생 그룹은 *p*-아미노벤질(PAB), 또는 이의 유도체이다. 유용한 유도체는 *p*-아미노벤질옥시카보닐(PABC)을 포함한다. 숙련가는 자가-희생 그룹이 페이로드로부터 링커의 나머지 원자를 방출하는 화학 반응을 수행할 수 있음을 인식할 것이다.

[0205] 일부 구현예에서, 링커는:



[0207] 여기서:

[0208] SP^1 은 스페이서이고;

[0209] SP^2 는 스페이서이고;

[0210] $\overset{\text{A}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}$ 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0211] $\overset{\text{P}}{\underset{\text{---}}{\text{---}}}$ 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0212] 각각의 AA는 아미노산 잔기이고;

[0213] n은 0 내지 10의 정수이다.

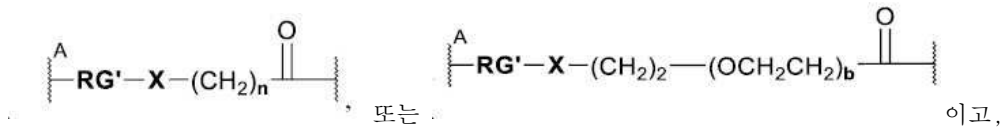
[0214] SP^1 스페이서는 $(\text{AA})_n$ 모이어티 또는 잔기를 결합제(BA) 또는 BA에 결합된 반응성 그룹 잔기를 연결시키는 모이어티이다. 적합한 SP^1 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에테르, 또는 둘 다를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 스페이서의 끝, 예를 들면, BA 또는 AA에 결합된 스페이서의 부위는 항체 또는 AA를 접합체의 화학적 합성 동안 스페이서에 커플링시킬 목적을 위해 사용된 반응성 모이어티로부터 유도된 모이어티일 수 있다. 특정의 구현예에서, n은 0, 1, 2, 3, 또는 4(즉, n이 0인 경우, AA는 부재한다)이다. 특수한 구현예에서, n은 2이다. 특수한 구현예에서, n은 3이다. 특수한 구현예에서, n은 4이다. 특정의 구현예에서, SP^1 은 부재한다. 특정의 구현예에서, SP^2 는 부재한다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 은 부재한다.

[0215] 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 알킬렌을 포함한다. 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 C₅₋₇ 알킬렌을 포함한다.

일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 폴리에테르를 포함한다. 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는 에틸렌 옥사이드의 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함한다. 폴리에틸렌 글리콜의 중합체 단위는 일반적으로 $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p-$ 로서 나타내고, 여기서 p는 1 내지 100의 정수일 수 있다. 예를 들면, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2-$ 는 또한 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 또는 PEG₂로 나타낼 수 있다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₂이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₃이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₄이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₅이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₆이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₇이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₈이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₉이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₀이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₁이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₂이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₃이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₄이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₅이다. 특정의 구현예에서, 폴리에틸렌 글리콜은 PEG₁₆이다. 특정의

[illegible]

일부 구현예에서, SP^1 스페이서는:



여기서:

X는 부재하거나 또는 -N(H)-이고;

RG'는 반응성 그룹 RG와 결합제의 반응 후 반응성 그룹 잔기이고;

$\left[\text{A} - \text{RG}' - \text{X} - (\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O}) \right]_n$ 는 결합제에 대한 결합이고;

$\left[\text{A} - \text{RG}' - \text{X} - (\text{CH}_2)_2 - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_b - \text{C}(=\text{O}) \right]_b$ 는 (AA)_n에 대한 결합이고;

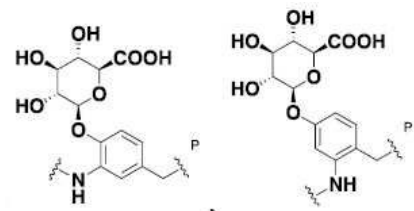
n은 0 내지 10의 정수이고;

b는, 독립적으로, 1 내지 92의 정수이다.

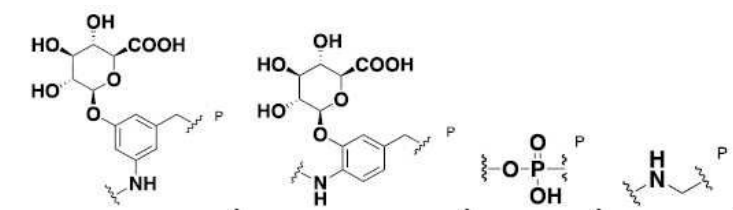
반응성 그룹 RG는 결합제에 대한 하나 이상의 결합을 형성할 수 있는 당해 분야의 숙련자에게 공지된 임의의 반응성 그룹일 수 있다. 반응성 그룹 RG는 결합제와 반응(예컨대, 이의 글루타민, 시스테인, 또는 라이신 잔기에서, 또는 디엔 또는 디에노필 모이어티 또는 아지드 모이어티에서 항체와 반응, 예를 들면, 하나 이상의 글루타민 잔기에서; 또는 아미노 모이어티에서 PEG-N₃ 작용화된 항체와 반응, 예를 들면, 하나 이상의 글루타민 잔기에서 PEG-NH₂ 작용화된 항체와 반응)함으로써 본원에 기술된 항체-약물 접합체를 형성할 수 있는 이의 구조내 부위를 포함하는 모이어티이다. 결합제에 대한 접합 후, 반응성 그룹은 반응성 그룹 잔기(RG')가 된다. 예시적인 반응성 그룹은 결합제와 반응할 수 있는, 아미노, 할로아세틸, 이소티오시아네이트, 석신이미드, N-하이드록시석신이미드, 또는 말레이미드 부위를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

SP² 스페이서는, 존재하는 경우, (AA)_n 모이어티를 페이로드에 연결시키는 모이어티이다. 적합한 스페이서는 SP¹ 스페이서와 같은 상기 기술된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 추가로 적합한 SP² 스페이서는 알킬렌 또는 폴리에테르, 또는 둘 다를 포함하는 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. SP² 스페이서의 말단, 예를 들면, 페이로드 또는 AA에 직접 결합된 스페이서의 부위는 페이로드 또는 AA를 접합체의 화학적 합성 동안 SP² 스페이서에 커플링시킬 목적을 위해 사용된 반응성 모이어티로부터 유도된 모이어티일 수 있다. 일부 예에서, SP² 스페이서의 끝, 예를 들면, 페이로드 또는 AA에 직접 결합된 SP² 스페이서의 부위는 페이로드 또는 AA를 접합체의 화학적 합성 동안 스페이서에 커플링시킬 목적을 위해 사용된 반응성 모이어티의 잔기이다.

일부 구현예에서, SP² 스페이서는, 존재하는 경우, -NH-(p-C₆H₄)-CH₂-, -NH-(p-C₆H₄)-CH₂OC(O)-, NH-(p-C₆H₄)-



CH(CH₃)O-, 아미노산, 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드



및 이의 임의의 조합으로 이루어진 그룹

로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 각각의 $\text{---}\overset{\text{P}}{\text{---}}$ 는 페이로드에 결합하고, 각각의 $\text{---}\overset{\text{P}}{\text{---}}$ 는 $(\text{AA})_n$ 에 결합하거나 n 이 0인 경우 부재한다.

[0228]

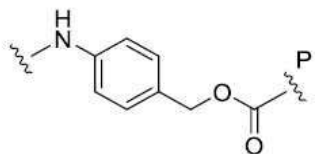
상기 화학식에서, 각각의 $(\text{AA})_n$ 는 아미노산이거나, 또는 임의로, p -아미노벤질옥시카보닐 잔기(PABC)이다. n 은 0일 수 있고; 그럴 경우, $(\text{AA})_n$ 는 부재한다. PABC가 존재하는 경우, 바람직하게는 단지 1개의 PABC가 존재한다. 바람직하게는, PABC 잔기는, 존재하는 경우, 페이로드에 인접한 $(\text{AA})_n$ 그룹 내 말단 AA에 결합한다. 각각의 AA에 대한 적합한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성, 비-단백질생성, 및 L- 또는 D- α -아미노산이다. 일부 구현예에서, AA는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 임의의 조합(예컨대, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 올리고펩타이드 등)을 포함한다. 특정의 구현예에서, 아미노산의 하나 이상의 측쇄는 하기 기술된 측쇄 그룹에 연결된다. 일부 구현예에서, n 은 2이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 시트룰린-발린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 글리신-발린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 발린-시트룰린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 시트룰린-발린-PABC이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 는 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, n 은 4이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(\text{AA})_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린-PABC이다.

[0229]

특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-시트룰린-PABC이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 시트룰린-발린-PABC이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 글루타메이트-발린-시트룰린-PABC이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 글루타민-발린-시트룰린-PABC이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신-N(H)-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-알라닌-PABC이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-시트룰린-NH-(p -C₆H₄)-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-시트룰린-NH-(p -C₆H₄)-CH(CH₃)O-이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-알라닌-NH-(p -C₆H₄)-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, $(\text{AA})_n\text{---SP}^2$ 는 발린-알라닌-NH-(p -C₆H₄)-CH₂OC(O)-이다.

[0230]

숙련가는 PABC를 다음의 구조를 지닌 p -아미노벤질옥시카보닐의 잔기로서 인식될 것이다:



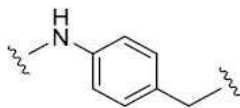
[0231]

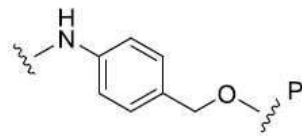
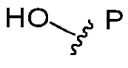
[0232]

PABC 잔기는 시험관 내 및 생체 내에서 특정의 링커의 절단을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 특정의

구현예에서, PABC의 절단 시, 카복실레이트 또는 카복실산 모이어티(즉, 각각 $\text{---}\overset{\ominus}{\text{O}}\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\overset{\text{P}}{\text{---}}$ 또는 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{---}\text{OH}\text{---}\overset{\text{P}}{\text{---}}$)

는 항바이러스 화합물 또는 페이로드의 나머지와 함께 완전하게 남는다. 특정의 구현예에서, 각각의 는 항바이러스 화합물(예컨대, 페이로드)의 나머지에 대한 결합이다. 숙련가는 PAB를 *p*-아미노벤질의 2가 잔기(즉,

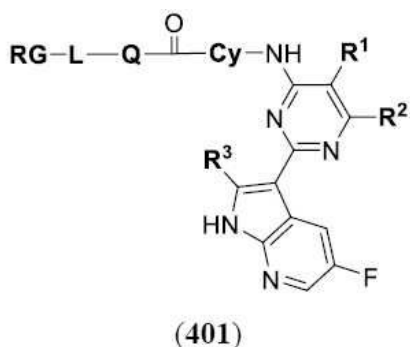
)로서 인식할 것이다. 특정의 구현예에서, PAB 잔기는 시험관 내 및 생체 내에서, 특정의 링커의 절단을 촉진시키는 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 특정의 구현예에서,

의 절단 시, 알콕사이드 또는 하이드록실 모이어티(즉, 각각  또는 )는 항바이러스 화합물(예컨대, 페이로드)의 나머지와 함께 완전하게 남는다. 특정의 구현예에서, 각각의 는 항바이러스 화합물 또는 페이로드의 나머지에 대한 결합이다.

[0233] 링커-페이로드

[0234] 특정의 구현예에서, 링커-페이로드는 링커에 결합된, 상기 화학식 301 내지 306, 15, 20a, 20b, 및 20c 중 임의의 하나 이상에 포함된 임의의 특정 화합물 또는 페이로드를 포함하고, 여기서 본원에 기술된 링커(들)는 본원에 기술된 항체 또는 이의 항원 결합 단편과 반응성인 모이어티를 포함한다. 특수한 구현예에서, 링커는 상기 화학식 301 내지 306, 15, 20a, 20b, 및 20c 중 임의의 하나 이상 내의 카복실, 하이드록삼산, 또는 환 질소에 결합된다.

[0235] 특정의 구현예에서, 화학식 401의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시되어 있다:



[0236]

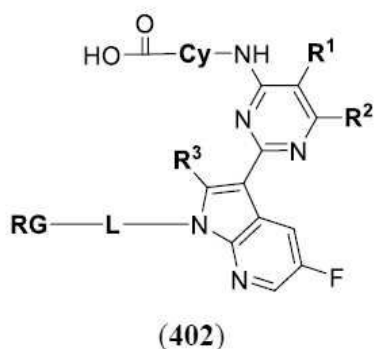
[0237] 화학식 401에서, L은 링커이고; RG는 반응성 모이어티이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R³이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, L은 본원에 기술된 임의의 링커이다. 특정의 구현예에서, RG는 본원에 기술된 임의의 반응성 그룹이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서



폐환된다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Cy는 이다. 특정의 구현예에서, RG는 -NH₂, 말레이미드, NHS 에스테르, 알킨, 구속된(strained) 알킨, 디엔, 및 디에노필로

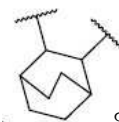
이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, RG 는 $-NH_2$ 이다.

[0238] 특정의 구현예에서, 화학식 402의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



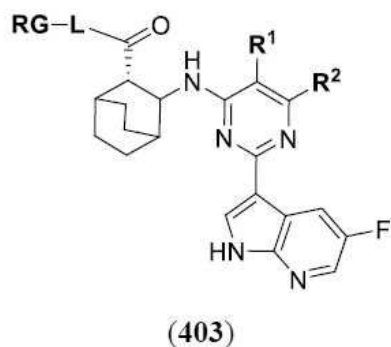
[0239]

[0240] 화학식 402에서, L 은 링커이고; RG 는 반응성 모이어티이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고; Cy 는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이다. 특정의 구현예에서, L 은 본원에 기술된 임의의 링커이다. 특정의 구현예에서, RG 는 본원에 기술된 임의의 반응성 그룹이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현



예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이고 Cy 는 이다. 특정의 구현예에서, RG 는 $-NH_2$, 말레이미드, NHS 에스테르, 알킨, 구속된 알킨, 디엔, 및 디에노필로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, RG 는 $-NH_2$ 이다.

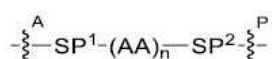
[0241] 특정의 구현예에서, 화학식 403의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제시된다:



[0242]

[0243] 화학식 403에서, L 은 링커이고; RG 는 반응성 모이어티이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Cy 는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이다. 특정의 구현예에서, RG 는 $-NH_2$, 말레이미드, NHS 에스테르, 알킨, 구속된 알킨, 디엔, 및 디에노필로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, RG 는 $-NH_2$ 이다.

[0244] 일부 구현예에서, 링커 L 은



[0245] 이고:

[0246] 여기서:

[0247] SP^1 은 스페이서이고;

[0248] SP^2 은 스페이서이고;

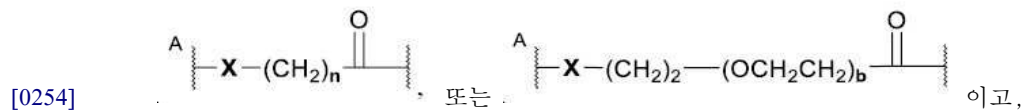
[0249] 는 결합제에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0250] 는 페이로드에 대한 하나 이상의 결합이고;

[0251] 각각의 AA는 아미노산 잔기이고;

[0252] n은 0 내지 10의 정수이다.

[0253] SP^1 스페이서는 상기 기술되어 있다. 일부 구현예에서, SP^1 스페이서는:



[0255] 여기서:

[0256] X는 부재하거나 또는 -N(H)-이고;

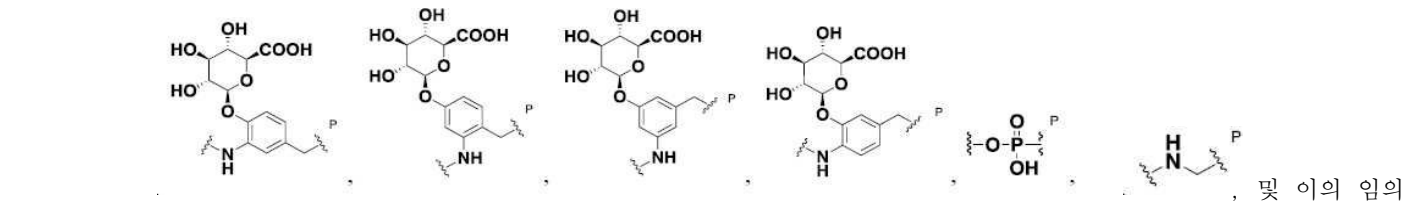
[0257] 는 결합제에 대한 결합이고;

[0258] 는 (AA)_n에 대한 결합이고;

[0259] n은 0 내지 10의 정수이고;

[0260] b는, 독립적으로 1 내지 92의 정수이다.

[0261] SP^2 스페이서는 상기 기술되어 있다. 일부 구현예에서, SP^2 스페이서는, 존재하는 경우, -NH-(*p*-C₆H₄)-CH₂-, -NH-(*p*-C₆H₄)-CH₂OC(O)-, NH-(*p*-C₆H₄)-CH(CH₃)O-, 아미노산, 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드



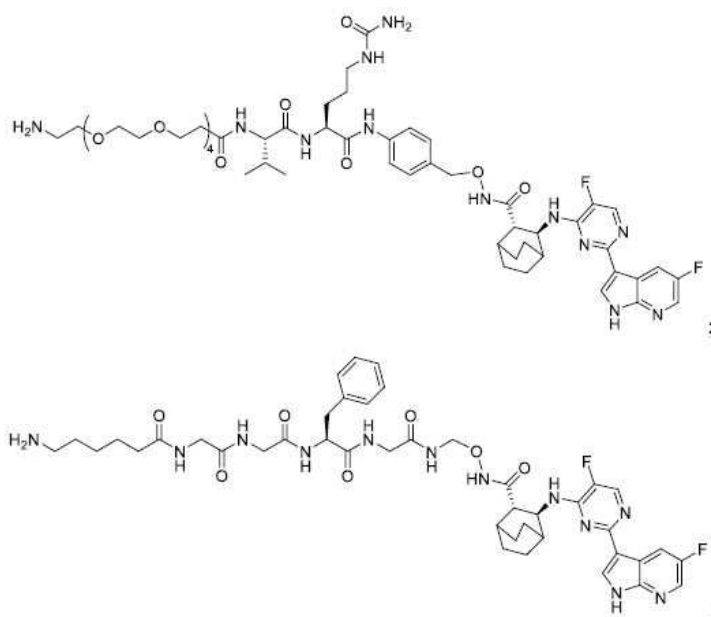
의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특정의 구현예에서, 각각의 는 페이로드에 대한 결합이고, 각각의 는 (AA)_n에 대한 결합이거나 n이 0인 경우 부재한다.

[0262] 상기 화학식에서, 각각의 (AA)_n는 아미노산 또는, 임의로 *p*-아미노벤질옥시카보닐 잔기 (PABC)이다. n은 0일 수 있고; 이 경우, (AA)_n는 부재한다. PABC가 존재한 경우, 바람직하게는 단지 1개의 PABC가 존재한다. 바람직하게는, PABC 잔기는, 존재한 경우, 페이로드에 인접한 (AA)_n 그룹 내 말단 AA에 결합된다. 각각의 AA에 대한 적합한 아미노산은 천연, 비-천연, 표준, 비-표준, 단백질생성, 비-단백질생성, 및 L- 또는 D-α-아미노산이다. 일부 구현예에서, AA는 알라닌, 발린, 루이신, 이소루이신, 메티오닌, 트립토판, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 시스테인, 타이로신, 아스파라긴, 글루타민, 아스파르트산, 글루탐산, 라이신, 아르기닌, 히스티딘, 또는 시트룰린, 이의 유도체, 또는 이의 임의의 조합(예컨대, 디펩타이드, 트리펩타이드, 및 올리고펩타이드 등)을 포함한다. 특정의 구현예에서, 아미노산의 하나 이상의 측쇄는 하기 기술된 측쇄 그룹에 연결된다. 일부 구현예에서, n은 2이다. 일부 구현예에서, (AA)_n은 발린-시스틀린이다. 일부 구현예에서, (AA)_n은 시트룰린-발린이다.

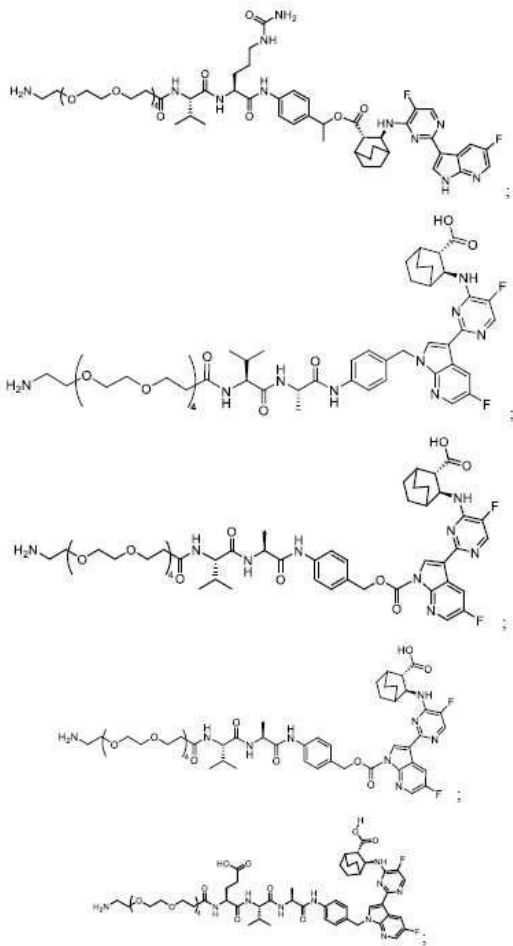
일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 알라닌-발린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 발린-글리신이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글리신-발린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글리신-글리신-페닐알라닌-글리신이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 발린-시트룰린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 시트룰린-발린-PABC이다. 일부 구현예에서, n 은 3이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 라이신-발린-알라닌이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 라이신-발린-시트룰린이다. 일부 구현예에서, n 은 4이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타메이트-발린-시트룰린-PABC이다. 일부 구현예에서, $(AA)_n$ 은 글루타민-발린-시트룰린-PABC이다.

[0263]

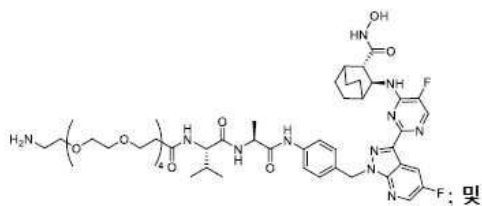
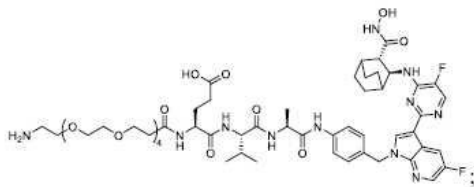
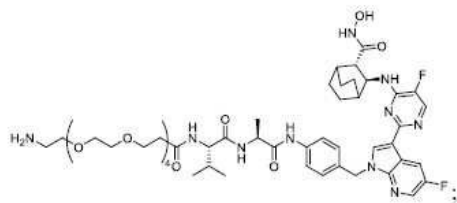
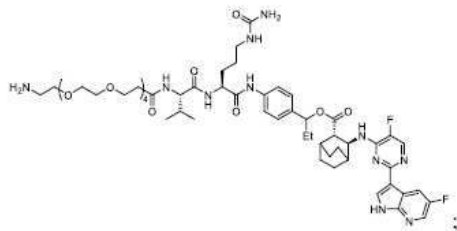
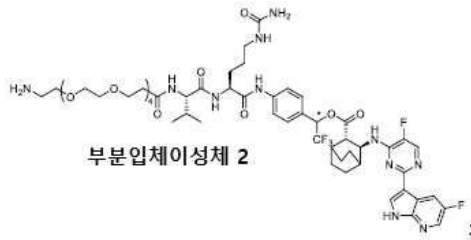
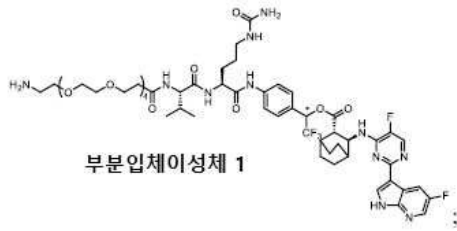
특정의 구현예에서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물(링커-페이로드를 통해)이 본원에 제공된다:



[0264]



[0265]



[0266]

[0267]

[0268]

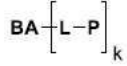
[0269]

접합체/항체 약물 접합체(ADC)

인플루엔자 바이러스 감염을 치료하기 위한, 치료학적 모이어티, 예를 들면, 독소이드 또는 항바이러스 약물에 접합된 사람 항-인플루엔자-HA 모노클로날 항체(예컨대, ADC)가 본원에 제공된다. 항체가 이의 표적에 결합할 수 있는 한, 이는 항체를 따라 어떠한 위치에서도 치료제에 연결될 수 있다. 일 구현예에서, 치료제는 인플루엔자-HA 또는 이의 ADC에 대한 제2의 상이한 항체일 수 있다. 특정의 구현예에서, 항체는 바이러스적으로 감염된 세포에 대해 특이적인 제제에 접합될 수 있다. 항-인플루엔자-HA 항체에 접합될 수 있는 치료학적 모이어티의

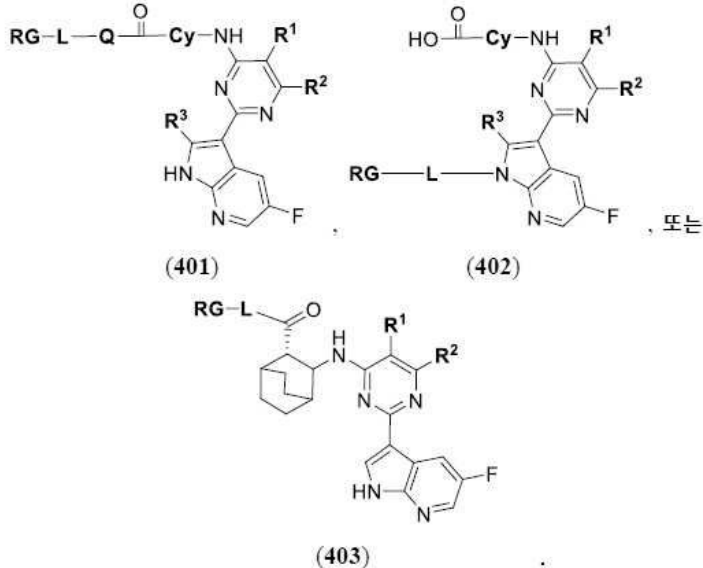
유형은 치료될 상태 및 달성될 목적인 치료학적 효과를 고려할 것이다. 특정의 구현예에서, 항체, 또는 이의 항원 결합 단편이 본원에 제공되고, 여기서 본원에 기술된 바와 같은 화학식 I 및/또는 II의 하나 이상의 화합물에 접합된다. 일 구현예에서, 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편은 각각 본원에 개시된 이의 각각의 구현예 중 어느 것에 기술된 바와 같이, 링커를 통해 페이로드에 접합된다.

일 구현예에서, 항체-약물 접합체는 다음의 구조를 갖는다:

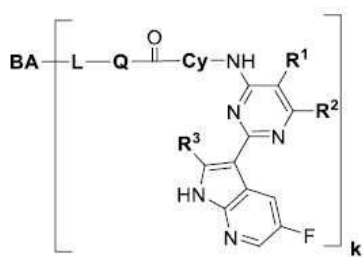


상기식에서, BA는 항-인플루엔자 결합체이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; P는 본원에 기술된 바와 같은 항바이러스 화합물 또는 페이로드이다. 특정의 구현예에서, BA는 Ab, 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 일 구현예에서, Ab는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; P는 인플루엔자 억제제이다. 일 구현예에서, Ab는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; P는 폴리머라제 억제제이다. 일 구현예에서, Ab는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; P는 VX-787, 이의 유도체, 또는 이의 잔기이다. 일 구현예에서, Ab는 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원 결합 단편이고; P는 항바이러스 화합물이다. 일 구현예에서, Ab는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; P는 항바이러스 화합물이다. 일 구현예에서, Ab는 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; P는 인플루엔자 억제제이다. 일 구현예에서, Ab는 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; P는 폴리머라제 억제제이다. 당해 절에서의 임의의 구현예에서, Ab는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편 또는 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서, 항체는 상기 기술된 바와 같은 301, 401, 402, 또는 403에 따른 화합물에 접합된다. 일 구현예에서, Ab는 항-헤마글루티닌 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; P는 VX-787, 이의 유도체, 또는 이의 잔기이다. 본 절의 임의의 구현예에서, k는 0 내지 30의 정수이다.

특정의 구현예에서, ADC가 본원에 제공되고, 여기서 항체 또는 이의 항원 결합 단편은 본원에 기술된 바와 같은 다음의 화학식 중 어느 것의 링커-페이로드 화합물 또는 이의 염에 접합된다:

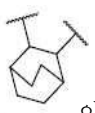


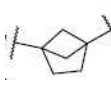
특정의 구현예에서, 화학식 101에 따른 AD 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

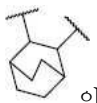


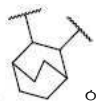
(101)

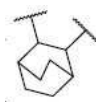
화학식 101에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 HO-CH_2 -이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 HO-CH_2 -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환된다. 특정

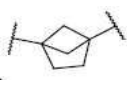
의 구현예에서, Cy는 브릿지된 6-원의 사이클로알킬이다. 특정의 구현예에서, Cy는 이다. 특정의 구현

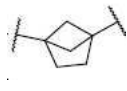
예에서, Cy는 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정

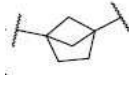
의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이고; Cy는 이다. 특정의 구현예에서,

R^3 은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환되고; Cy는 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은

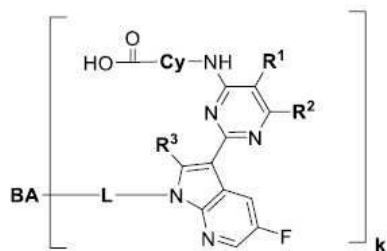
H이고; Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환되고; Cy는 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이

고; Q는 -O-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이고; Cy는 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-이

고; R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환되고; Cy는 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 -O-이고; R^1

및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환되고; Cy는 이다.

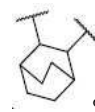
특정의 구현예에서, 화학식 201에 따른 AD 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(201)

화학식 201에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R¹는 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Cy는 브릿지된 5 또는 6원의 사이클로알킬이고, 여기서 브릿지는 메틸렌 또는 에틸렌이다. 특정의 구현예에서, R³은 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는

H이다. 특정의 구현예에서, Cy는 브릿지된 6-원의 사이클로알킬이다. 특정의 구현예에서, Cy는

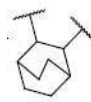


특정의 구현예에서, Cy는



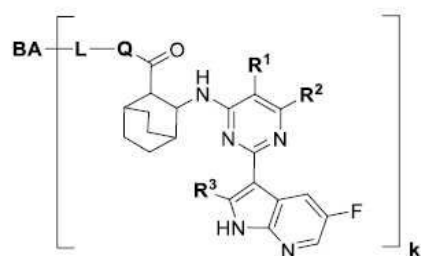
이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; R¹은 F이고; R²는 H이다. 특정의 구

현예에서, R³은 H이고; R¹은 F이고; R²는 H이고; Cy는



이다.

특정의 구현예에서, 화학식 102에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:

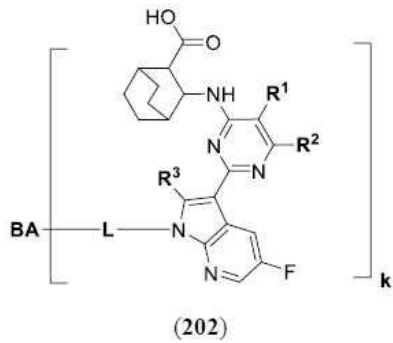


(102)

화학식 102에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R³이 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R³은 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다.

특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

특정의 구현예에서, 화학식 202에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



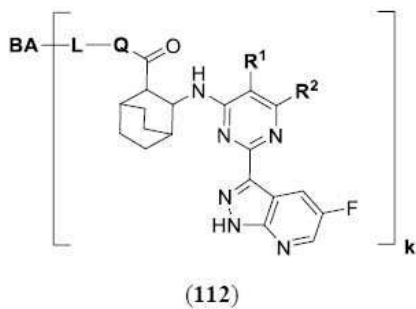
[0285]

[0286]

화학식 202에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합체이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 HO-CH_2 -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 HO-CH_2 -이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환된다.

[0287]

특정의 구현예에서, 화학식 112에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



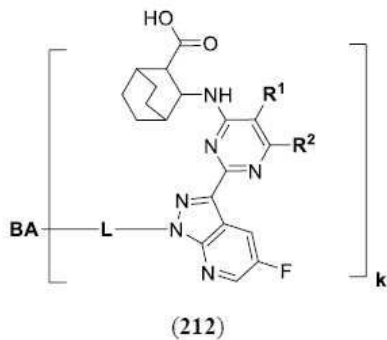
[0288]

[0289]

화학식 112에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합체이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q는 $-\text{O}-$ 또는 $-\text{O-NH}-$ 이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O}-$ 이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O-NH}-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이고. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O}-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O-NH}-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O-NH}-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-S}-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Q는 $-\text{O-NH}-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-\text{C}=\text{CH-NMe}-$ 로서 폐환된다.

[0290]

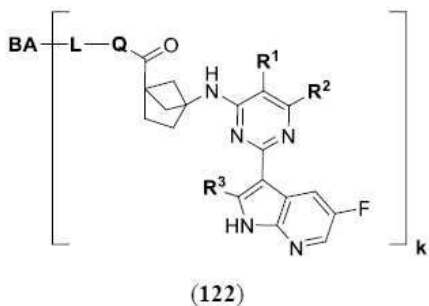
특정의 구현예에서, 화학식 202에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0291]

[0292] 화학식 212에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

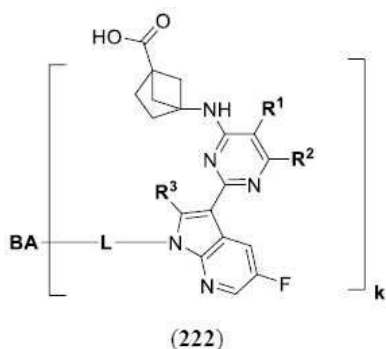
[0293] 특정의 구현예에서, 화학식 102에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0294]

[0295] 화학식 122에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이고; Q는 $-O-$ 또는 $-O-NH-$ 이고; 여기서 R^3 이 H인 경우, Q는 $-O-NH-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 $HO-CH_2-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고 Q는 $-O-NH-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; Q는 $-O-NH-$ 이고; R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

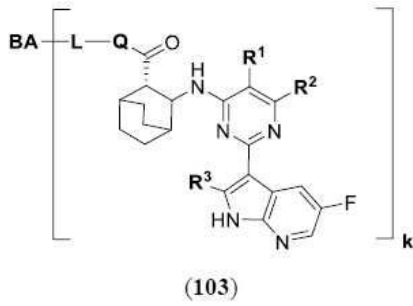
[0296] 특정의 구현예에서, 화학식 202에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0297]

[0298] 화학식 222에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R^3 은 H 또는 $HO-CH_2-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^3 은 $HO-CH_2-$ 이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^3 은 H이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다.

[0299] 특정의 구현예에서, 화학식 103에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



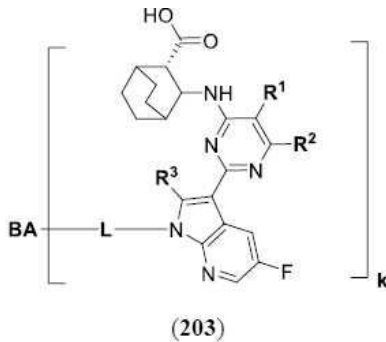
[0300]

[0301]

화학식 103에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이고; 여기서 R³가 H인 경우, Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R³은 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고 Q는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹은 F이고; R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹ 및 R²는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; Q는 -O-NH-이고; R¹ 및 R²는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

[0302]

특정의 구현예에서, 화학식 203에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



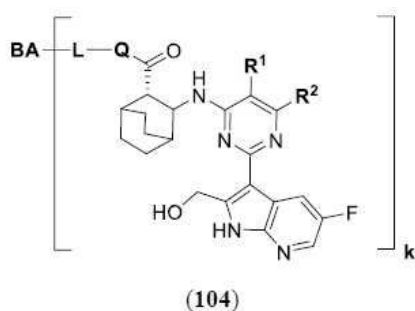
[0303]

[0304]

화학식 203에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R¹은 F이고 R²는 H이거나; 또는 R¹ 및 R²는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; R³은 H 또는 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, R³은 HO-CH₂-이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이다. 특정의 구현예에서, R¹은 F이고 R²는 H이다. 특정의 구현예에서, R³은 H이고; R¹은 F이고; R²는 H이다.

[0305]

특정의 구현예에서, 화학식 104에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



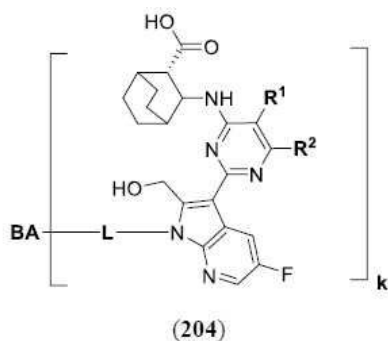
[0306]

[0307]

화학식 104에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R¹은 F이

고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Q는 -O-NH-이고; R^1 은 F이고; R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 -C=CH-S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, Q는 -O-NH-이고; R^1 및 R^2 는 -C=CH-NMe-로서 폐환된다.

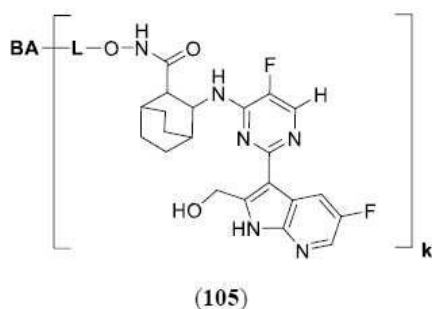
[0308] 특정의 구현예에서, 화학식 204에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0309]

[0310] 화학식 204에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나, 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다.

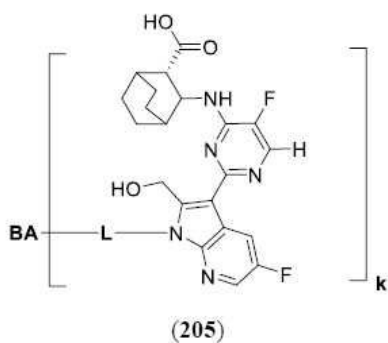
[0311] 특정의 구현예에서, 화학식 105에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0312]

[0313] 화학식 105에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

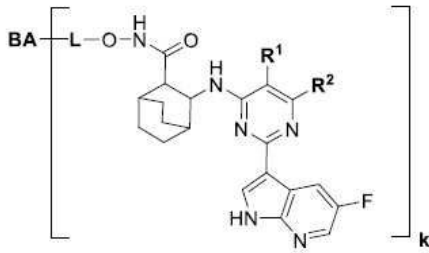
[0314] 특정의 구현예에서, 화학식 205에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



[0315]

[0316] 화학식 205에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

[0317] 특정의 구현예에서, 화학식 106에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(106)

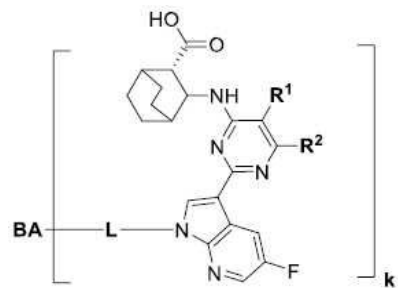
[0318]

[0319]

화학식 106에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-S-$ 로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

[0320]

특정의 구현예에서, 화학식 206에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(206)

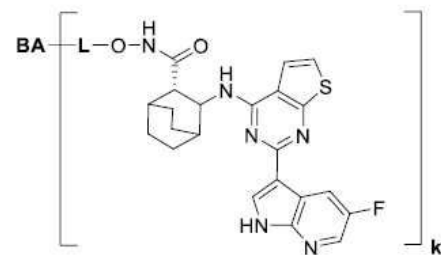
[0321]

[0322]

화학식 206에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성한다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다.

[0323]

특정의 구현예에서, 화학식 107에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



(107)

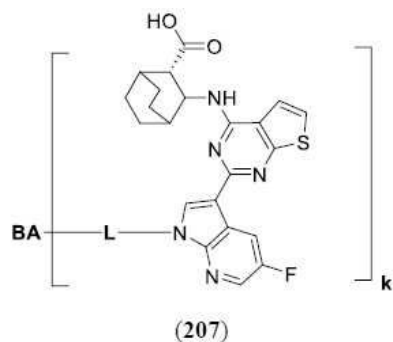
[0324]

[0325]

화학식 107에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

[0326]

특정의 구현예에서, 화학식 207에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



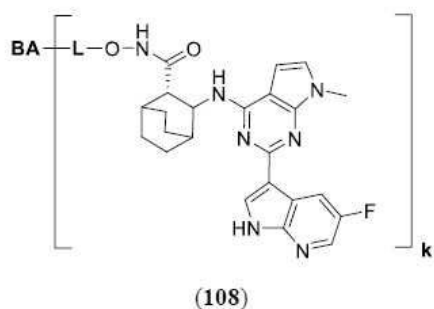
[0327]

[0328]

[0329]

화학식 207에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

특정의 구현예에서, 화학식 108에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



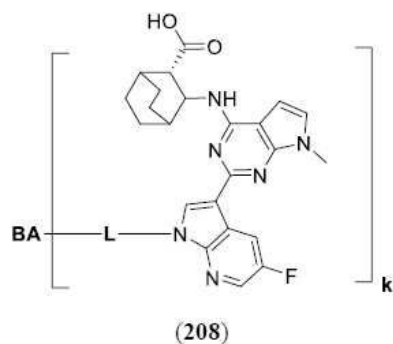
[0330]

[0331]

[0332]

화학식 105에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

특정의 구현예에서, 화학식 208에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



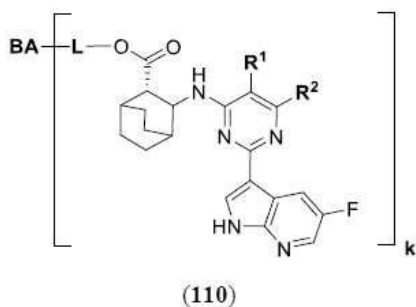
[0333]

[0334]

[0335]

화학식 208에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이다.

특정의 구현예에서, 화학식 110에 따른 ADC 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공된다:



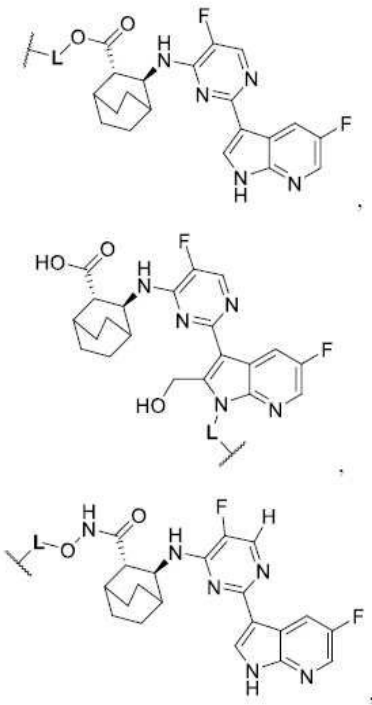
[0336]

[0337]

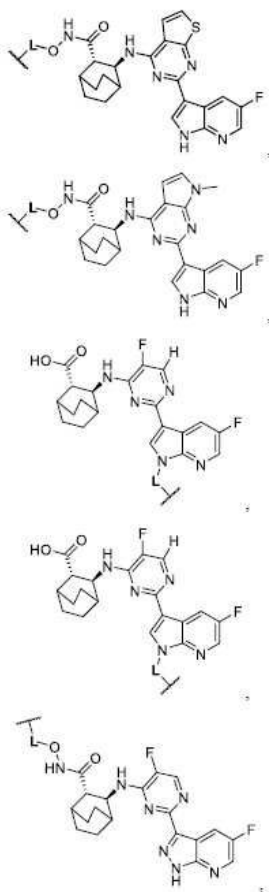
화학식 110에서, BA는 본원에 기술된 바와 같은 결합제이고; L은 본원에 기술된 바와 같은 링커이고; R^1 은 F이고 R^2 는 H이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 폐환되어, 메틸로 임의 치환된, 융합된 5-원의 헤테로아릴 환을 형성하고; Q는 -O- 또는 -O-NH-이다. 특정의 구현예에서, R^1 은 F이고 R^2 는 H이다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 -C=CH-

S-로서 폐환된다. 특정의 구현예에서, R^1 및 R^2 는 $-C=CH-NMe-$ 로서 폐환된다.

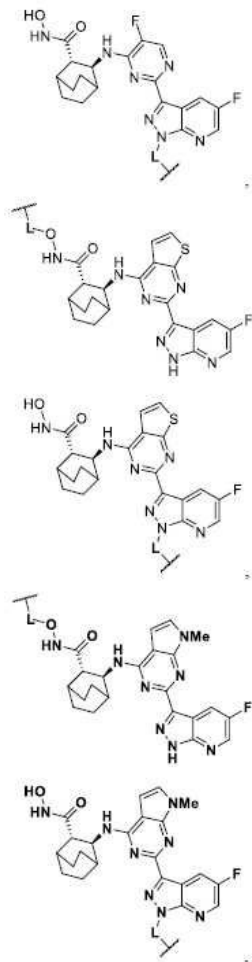
[0338] 특정의 구현예에서, 다음의 구조를 갖는 ADC 화합물이 본원에 제공된다:



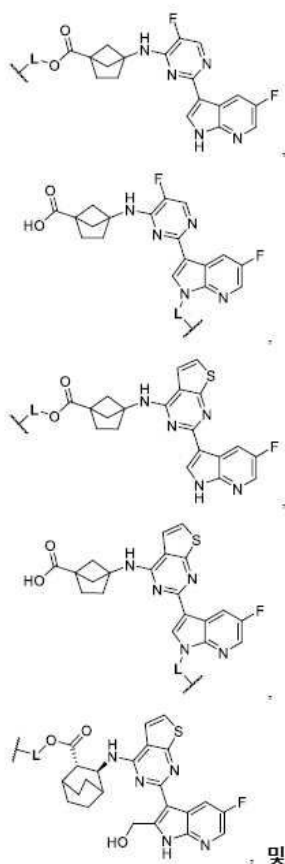
[0339]



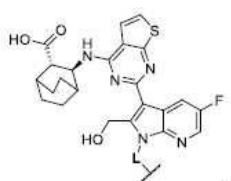
[0340]



[0341]



[0342]



[0343]

[0344]

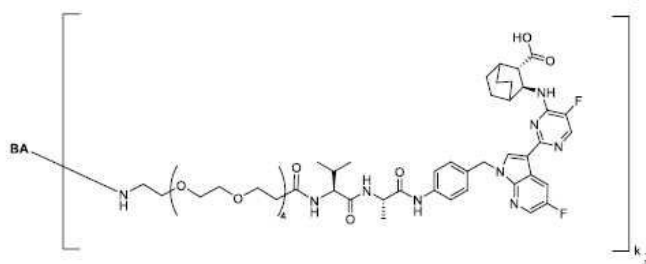
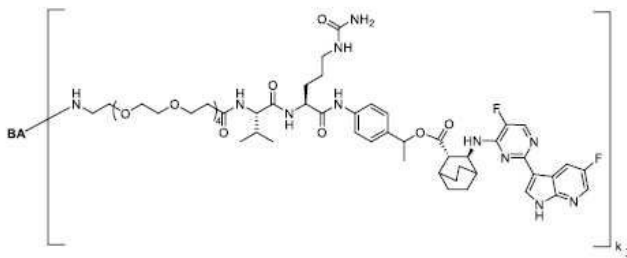
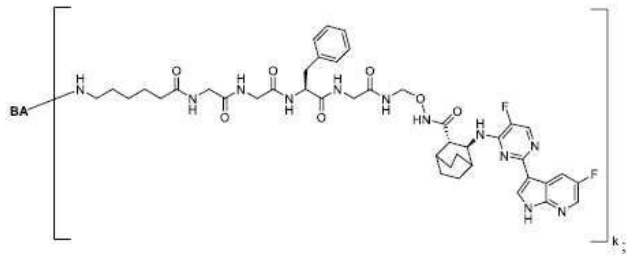
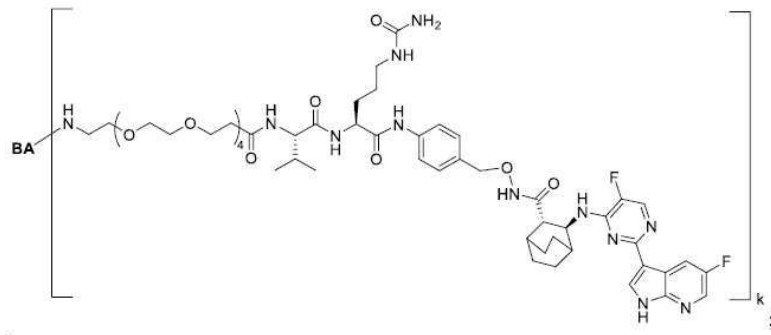
여기서  는 BA에 대한 연결을 나타낸다.

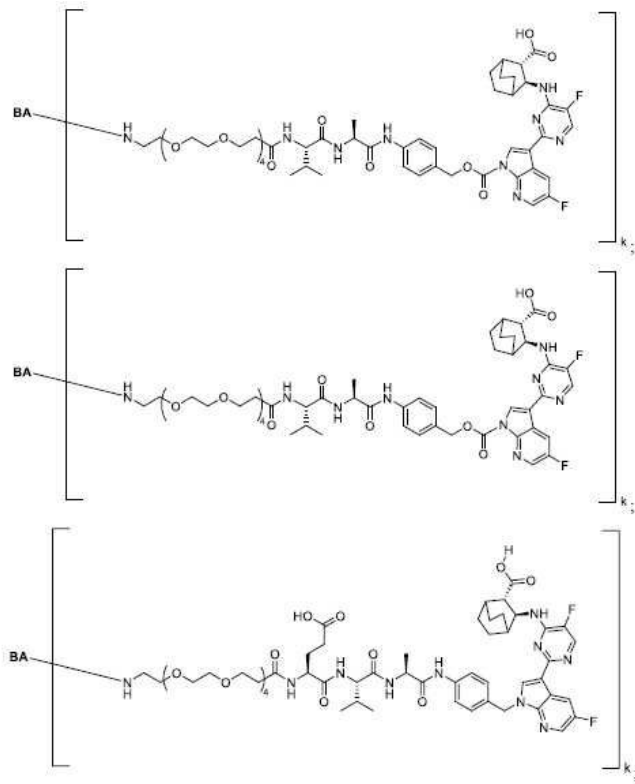
[0345]

화학식 101 내지 108의 특정의 구현예에서, **k**는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 특정의 구현예에서, **k**는 1 내지 2, 1 내지 3, 2 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 4, 또는 1 내지 4의 범위이다. 특정의 구현예에서, 상기와 같이 **-L-BA**에 접합된 화합물은 상기 기술된 바와 같이, 화학식 301 내지 306, 15, 20a, 20b, 및 20c의 하나 이상의 화합물을 포함하고, 여기서 **BA**는 결합제이고; **L**은 링커이고; **k**는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 특정의 구현예에서, 상기와 같이 **-L-BA**에 접합된 화합물은 상기 기술된 바와 같이, 화학식 301 내지 306, 15, 20a, 20b, 및 20c의 하나 이상의 화합물을 포함하고, 여기서 **BA**는 결합제이고 **L**은 링커이고, **k**는 1 내지 2, 1 내지 3, 2 내지 3, 2 내지 4, 3 내지 4, 또는 1 내지 4의 범위이다.

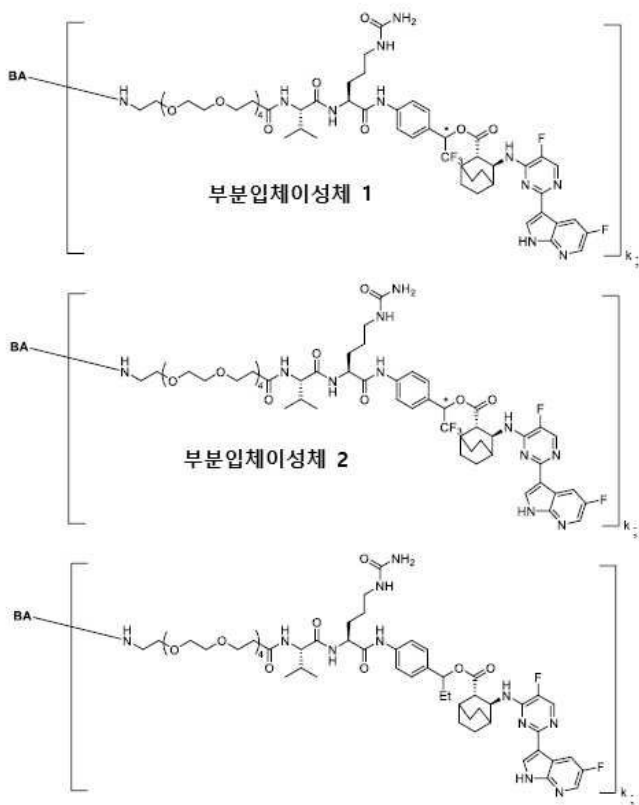
[0346]

일 구현예에서, 다음으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 ADC 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 본원에 제공되고:

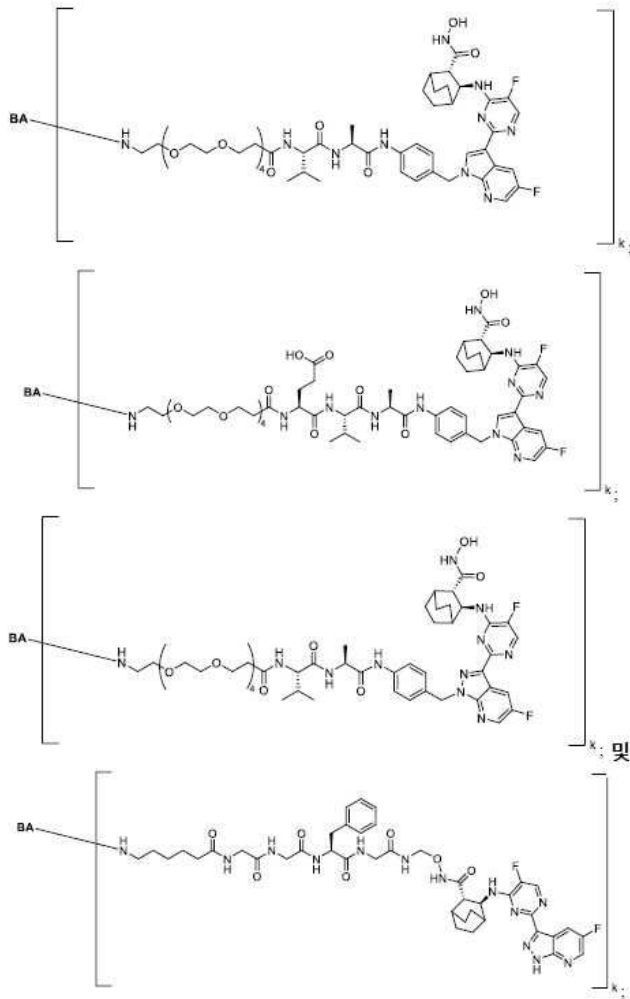




[0349]



[0350]



[0351]

[0352]

상기식에서, **BA**는 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고; **k**는 0 내지 30의 정수이다. 특정의 구현예에서, **k**는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 또는 10이다. 특정의 구현예에서, **k**는 1 내지 2, 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 1 내지 6, 1 내지 7, 1 내지 8, 1 내지 9, 1 내지 10, 2 내지 3, 2 내지 4, 2 내지 5, 2 내지 6, 2 내지 7, 2 내지 8, 2 내지 9, 2 내지 10, 3 내지 4, 3 내지 5, 3 내지 6, 3 내지 7, 3 내지 8, 3 내지 9, 3 내지 10, 4 내지 5, 4 내지 6, 4 내지 7, 4 내지 8, 4 내지 9, 4 내지 10, 5 내지 6, 5 내지 7, 5 내지 8, 5 내지 9, 5 내지 10, 6 내지 7, 6 내지 8, 6 내지 9, 6 내지 10, 7 내지 8, 7 내지 9, 7 내지 10, 8 내지 9, 8 내지 10, 또는 9 내지 10의 범위이다. 본 절에서 임의의 구현예에서, **k**가 1 초과인 경우, **BA**는 페이로드 및/또는 링커-페이로드에 대한 접합을 위한 하나 이상의 글루타민 잔기를 포함하는 것으로 고려된다. 예를 들면, 상기 ADC 묘사는 1 이상의 약물:항체 비(drug:antibody ratio; DAR)를 고려하고 여기서 **BA**의 하나 이상의 글루타민 잔기는 페이로드 및/또는 링커-페이로드(예컨대, **k**가 ≥ 1 인 경우)를 수용한다. **BA**로부터 -NH-까지의 결합은 링커-페이로드(L-P)로부터 **BA**의 트랜스글루타민화된 글루타민 잔기까지 결합 각각을 포함한다. 따라서, **BA**의 트랜스글루타민화된 글루타민 잔기로부터의 질소는 **BA**가 하나 이상의 페이로드 및/또는 링커-페이로드와 접합될 수 있음을 나타내기 위해 그려진 괄호 안에 있다(예컨대, DAR ≥ 1 을 지닌 **BA**). 일 구현예에서, **BA**는 본원에 기술된 바와 같은 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다.

[0353]

본원에 기술된 특정의 ADC 구현예에서, **BA**는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 사용된 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 사용된 적어도 2개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 사용된 적어도 3개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 사용된 적어도 4개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 이용가능한 적어도 하나의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타

미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 이용가능한 적어도 2개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 이용가능한 적어도 3개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 접합에 이용가능한 적어도 4개의 글루타민 잔기를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 2개의 Q295 잔기에 존재하고; **k**는 2이다. 일 구현예에서, **BA**는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 EU 번호매김 시스템에서 2개의 Q295 잔기에 존재한다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 중쇄의 C-말단에 존재하고; **k**는 2이다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 글루타민을 통한다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 글루타민을 통하고, **k**는 2이다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 항체 중쇄의 C-말단에서 LLQGA 서열 내 글루타민을 통한다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 항체 중쇄의 C-말단에서 LLQGA 서열 내 글루타민을 통하고; **k**는 2이다. 일 구현예에서, **BA**는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 2개의 Q295 잔기 및 2개의 N297Q 잔기에 존재하고; **k**는 4이다. 일 구현예에서, **BA**는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 EU 번호매김 시스템에서 2개의 Q295 잔기 및 2개의 N297Q 잔기에 존재하고; **k**는 4이다. 일 구현예에서, **BA**는 본원에 기술된 바와 같은, mAb11729이다.

[0354]

일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 중쇄의 C-말단에 존재하고; **DAR**은 a) 약 2.0이거나; b) 0 보다 크거나 약 12.0 이하이거나; c) 약 0.5 내지 약 8.0이거나; d) 약 0.5 내지 약 6.0이거나; e) 약 1.0 내지 약 4.0이거나; f) 약 1.0 또는 약 2.0이거나; g) 약 1.0이거나; 또는 h) 약 2.0이다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 글루타민을 통한다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 글루타민을 통하고; **DAR**은 a) 약 2.0이거나; b) 0보다 크거나 약 12.0이하이거나; c) 약 0.5 내지 약 8.0이거나; d) 약 0.5 내지 약 6.0이거나; e) 약 1.0 내지 약 4.0이거나; f) 약 1.0 또는 약 2.0이거나; g) 약 1.0이거나; 또는 h) 약 2.0이다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 항체 중쇄의 C-말단에서 LLQGA 서열 내 글루타민을 통한다. 일 구현예에서, **BA**는 항체 중쇄를 포함하는 트랜스글루타미나제-변형된 항체 또는 이의 항원-결합 단편이고, 여기서 접합은 항체 중쇄의 C-말단에서 LLQGA 서열 내 글루타민을 통하고; **DAR**은 a) 약 2.0이거나; b) 0 보다 크거나 약 12.0 이하이거나; c) 약 0.5 내지 약 8.0이거나; d) 약 0.5 내지 약 6.0이거나; e) 약 1.0 내지 약 4.0이거나; f) 약 1.0 또는 약 2.0이거나; g) 약 1.0이거나; 또는 h) 약 2.0이다. 일 구현예에서, **BA**는 본원에 기술된 바와 같은, mAb11729이다.

[0355]

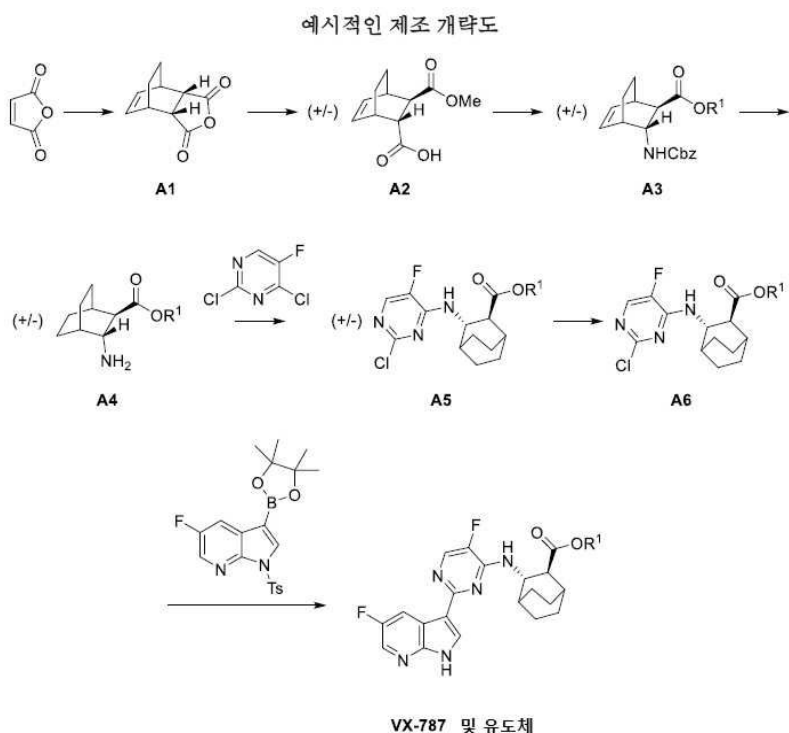
본원에 기술된 특정의 ADC 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 A 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 A 그룹 1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 H1 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 A 그룹 2 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 H3 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, **BA**는 항-인플루엔자 B 항체 또는 이의 항원-결합 단편이다. 일 구현예에서, ADC는 링커를 통해 페이로드에 접합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 폴리머라제 기본 단백질 2(PB2) 및/또는 폴리머라제 기본 단백질 1(PB1)에 결합하고/하거나 이를 억제한다. 일 구현예에서, ADC는 링커를 통해 페이로드에 접합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 폴리머라제 기본 단백질 2(PB2)(VX-787)에 ELISA에 의해 측정된 것으로서 적어도 4.0×10^{-9} M, 적어도 3.5×10^{-9} M, 또는 적어도 3.0×10^{-9} M의 친화성을 결합하여 이를 억제한다. 일 구현예에서, ADC는 링커를 통해 페이로드에 접합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 폴리머라제 기본 단백질 1(PB1)에 ELISA에 의해 측정된 것으로서 적어도 4.0×10^{-9} M, 적어도 3.5×10^{-9} M, 또는 적어도 3.0×10^{-9} M의 친화성으로 결합하여 이를 억제한다. 일 구현예에서, ADC는 링커를 통해 페이로드에 접합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 폴리머라제 기본 단백질 2(PB2)에 ImmunoSpot® 분석에 의해

측정된 것으로서 적어도 2.5×10^{-9} M, 적어도 2.0×10^{-9} M, 또는 적어도 1.5×10^{-9} M의 IC_{50} 으로 결합하여 이를 억제한다. 일 구현예에서, ADC는 링커를 통해 페이로드에 접합된 항-인플루엔자 항체 또는 이의 항원-결합 단편을 포함하고, 여기서 항체-약물 접합체는 폴리머라제 기본 단백질 1(PB1)에 ImmunoSpot® 분석에 의해 측정된 것으로서 적어도 2.5×10^{-9} M, 적어도 2.0×10^{-9} M, 또는 적어도 1.5×10^{-9} M의 IC_{50} 으로 결합하여 이를 억제한다.

[0356] 화합물 또는 페이로드, 및 링커-페이로드를 제조하는 방법

[0357] 본원에 제공된 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 명백한 임의의 방법에 의해 제조, 단리, 또는 수득할 수 있다. 예시적인 제조 방법은 하기 실시예에 상세히 기술되어 있다. 특정의 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 반응식 A 내지 C에 따라 일반적으로 제조될 수 있다:

[0358] [반응식 A]

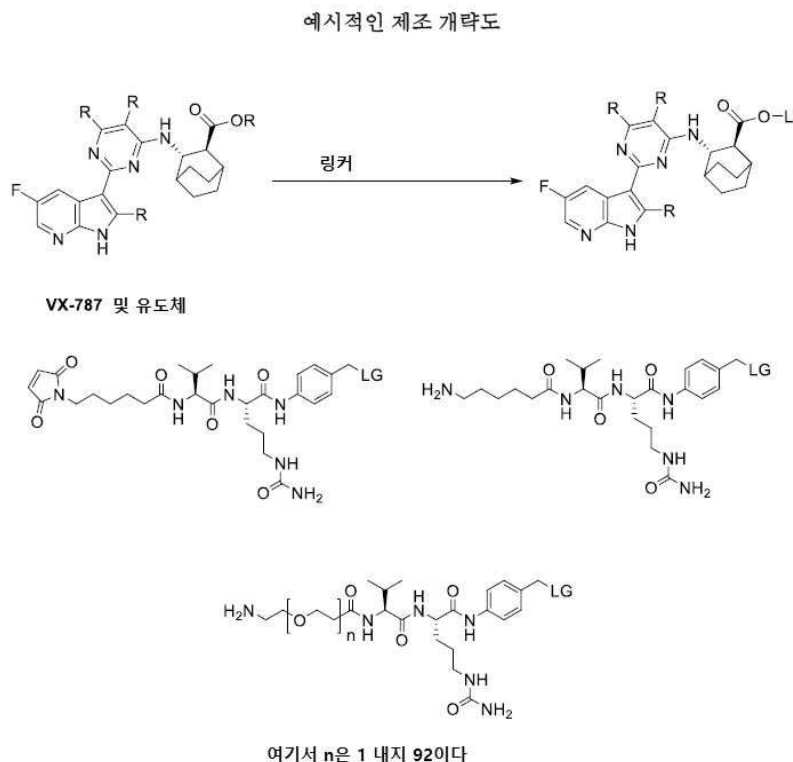


[0359]

[0360] 상기 예시적인 제조 개략도 A에서(참고: *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6668), R^1 은 화학식 101 내지 108, 301 내지 306, 및 401 내지 403의 문맥에 기술되어 있다. 반응식 A에서, 말레산 무수물 및 1,3-사이클로헥사디엔을 사용한 디엘스-알더 사이클로부가반응에 따라, 엔도-A1을 염기성 조건 하에 교반하여 에피머화된 트랜스-A2를 제공할 수 있다. 쿠르티우스 재정렬(curtius rearrangement) 및 벤질 알코올을 사용한 트랩핑(trapping)으로 A3을 제공한다. 수소화는 A4를 제공한다. 2,4-디클로로피리미딘을 사용한 처리 및 키랄 분리로 A6을 중간체 A5를 통해 제공한다. 치환된 아자인돌 보로네이트 에스테르와의 스즈키 커플링(Suzuki coupling)에 이은, 탈보호로, VX-787 및 이의 유도체를 포함하는 화학식 301 내지 306의 화합물을 수득한다.

[0361] 본원에 기술된 링커-페이로드는 일반적으로 반응식 C에 나타낸 바와 같은 일련의 커플링 단계에 의해 합성될 수 있다:

[0362] [반응식 C]



[0363]

[0364] 상기 예시적인 제조 반응식 C에서, 각각의 R 은 본원에 기술된 바와 같다. 반응식 C에서, VX-787 및 이의 유도체는 이탈 그룹(LG)을 지닌 링커로 처리하여 화학식 401 내지 403에 따른 링커-페이로드를 제공한다(예컨대, 링커-(VX-787)).

[0365] 본원에 기술된 접합체는 본원에 기술된 링커-페이로드를 결합체, 예를 들면, 본원에 기술된 항체와 표준 접합 조건 하에 커플링시켜 합성할 수 있다(참고: 예컨대, Doronina *et al.* *Nature Biotechnology* **2003**, *21*, 778, 이는 이의 전문으로 본원에 참고로 포함된다). 결합체가 항체인 경우, 항체는 링커의 하나 이상의 글루타민, 시스테인, 또는 라이신 잔기를 통해 링커-페이로드에 커플링될 수 있다. 링커-페이로드는 예를 들면, 항체와 적합한 반응성 모이어티, 예를 들면, 아미노 그룹으로 적합한 반응 조건(참고: 예컨대, 본원의 실시예) 하에 트랜스글루타미나제 효소의 존재하에 처리함으로써 글루타민 잔기에 커플링시킬 수 있다. 링커-페이로드는 예를 들면, 항체를 항체의 이황화물 결합을 절단시키기 위한, 환원제, 예를 들면, 디티오프라이트에 적용시키고, 환원된 항체를 예를 들면, 겔 여과에 의해 정제하고, 후속적으로 항체를 적합한 반응성 모이어티, 예를 들면, 말레이미도 그룹을 함유하는 링커-페이로드로 처리함으로써 시스테인 잔기에 커플링시킬 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 반응성 그룹, 예를 들면, 활성화된 에스테르 또는 산 할라이드 그룹을 함유하는 링커-페이로드는 항체의 라이신 잔기에 커플링시킬 수 있다. 적합한 용매는 물, DMA, DMF, 및 DMSO를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 접합체는 공지된 단백질 기술, 예를 들면, 크기 배제 크로마토그래피, 투석, 및 한외여과(ultrafiltration)/디아필트레이션(diafiltration)을 사용하여 정제할 수 있다.

[0366] 결합체, 예를 들면 항체를 디엘스-알더 화학 반응을 통해 접합시킬 수 있다. 디엘스-알더 반응의 일부 구현예에서, 링커-페이로드는 반응성 그룹, 예를 들면, 디엔가 디엘스-알더 반응을 겪을 수 있는 디에노필을 포함한다. 디엘스-알더 반응의 일부 구현예에서, 링커-페이로드는 반응성 그룹, 예를 들면, 디에노필과의 디엘스-알더 반응을 겪을 수 있는 디엔을 포함한다. 결합체, 예를 들면, 항체는 또한 클릭 화학 반응을 통해 접합시킬 수 있다. 상기 클릭 화학 반응의 일부 구현예에서, 링커-페이로드는 반응성 그룹, 예를 들면, 아지드와의 레지오이성체성 1,3-사이클로부가 반응을 겪을 수 있는 알킨을 포함한다. 이러한 적합한 반응성 그룹은 상기 기술되어 있다.

[0367] 특정의 구현예에서, 항체는 예를 들면, 디엔-폴리에틸렌 그룹 또는 아지드-폴리에틸렌 그룹으로 기능화된다. 특정의 구현예에서, 이러한 기능화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기, 예를 들면, C-말단 TGase 인식 태그를 지닌 항체를 1차 아민 화합물로 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에 처리함으로써 유도된다. 특정의 구현예에

서, 이러한 기능화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기, 예를 들면, 측쇄 Gln295를 지닌 항체를 1차 아민 화합물과 효소 트랜스글루타미나제로 처리함으로써 유도된다. 특정의 구현예에서, 이러한 기능화된 항체는 적어도 하나의 글루타민 잔기, 예를 들면, 중쇄 Gln297를 갖는 항체를 1차 아민 화합물로 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 처리함으로써 유도된다. 이러한 항체는 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 이러한 기능화된 항체는 적어도 2개의 글루타민 잔기, 예를 들면, 중쇄 Gln295를 갖는 항체를 1차 아민 화합물로 효소 트랜스글루타미나제의 존재하에서 처리함으로써 유도된다. 이러한 항체는 Asn297Gln(N297Q) 돌연변이체를 포함한다. 특정의 구현예에서, 항체는 총 2개 또는 총 4개의 글루타민 잔기에 대해 본 절에서 기술된 바와 같은 2개의 중쇄를 갖는다.

[0368] 일 구현예에서, 기능화된 항체 또는 항원 결합 분자는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 기능화된 항체 또는 항원 결합 분자는 항체 중쇄를 포함하고 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함하고, 여기서 펩타이드 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다. 구현예에서, 기능화된 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 항체 중쇄를 포함하고 각각의 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 기능화된 항체 또는 항원 결합 분자는 2개의 항체 중쇄를 포함하고 각각의 항체 중쇄의 C-말단에서 펩타이드 태그를 추가로 포함하고, 여기서 펩타이드 태그는 펜타펩타이드 서열 LLQGA이다.

[0369] 특정의 구현예에서, 항체는 각각의 중쇄에 1개씩, 2개의 글루타민 잔기를 포함한다. 특수한 구현예에서, 항체는 각각의 중쇄에 Q295 잔기를 포함한다. 추가의 구현예에서, 항체는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8개 이상의 글루타민 잔기를 포함한다. 이러한 글루타민 잔기는 중쇄, 경쇄, 또는 중쇄와 경쇄 둘 다에 존재할 수 있다. 이러한 글루타민 잔기는 야생형 잔기, 또는 가공된 잔기일 수 있다. 항체는 표준 기술에 따라 제조될 수 있다.

[0370] 숙련가는 중쇄 서열 내 잔기 Q295 근처의 잔기 N297에서 흔히 글리코실화된다. 따라서, 잔기 N297에서 글리코실화는 잔기 Q295에서 트랜스글루타미나제를 방해할 수 있다(Dennler *et al.*, 상기 참고). 따라서, 유리한 구현예에서, 항체는 글리코실화되지 않는다. 특정의 구현예에서, 항체는 데글리코실화(deglycosylation)되거나 아글리코실화(aglycosylation)된다. 특수한 구현예에서, 항체 중쇄는 N297 돌연변이를 갖는다. 대안적으로 말해서, 항체는 위치 297에서 아스파라긴 잔기를 더 이상 가지지 않도록 돌연변이된다. 특수한 구현예에서, 항체 중쇄는 N297Q 돌연변이를 갖는다. 이러한 항체는 부위-지시된 돌연변이 유발에 의해 글리코실화 서열을 제거하거나 장애를 입힘으로써 또는 부위-지시된 돌연변이에 의해 임의의 방해하는 글리코실화 부위 또는 임의의 다른 방해 구조로부터 떨어진 부위에 글루타민 잔기를 삽입함으로써 제조할 수 있다. 이러한 항체는 또한 천연 또는 인공 공급원으로부터 분리할 수 있다.

[0371] 트랜스글루타미나제는 당해 분야의 숙련가에 의해 적합한 것으로 고려된 임의의 트랜스글루타미나제일 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 링커-페이로드 화합물 상의 유리 아미노 그룹과 글루타민 잔기의 측쇄 상의 아실 그룹 사이의 이소펩타이드 결합의 형성을 촉매하는 효소이다. 트랜스글루타미나제는 또한 단백질-글루타민-γ-글루타밀트랜스퍼라제로 공지되어 있다. 특수한 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 EC 2.3.2.13으로서 분류된다. 트랜스글루타미나제는 적합한 것으로 고려된 임의의 공급원으로부터 기원할 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 미생물성이다. 유용한 트랜스글루타미나제는 스트렙토마이세스 모바라엔세(*Streptomyces mobaraense*), 스트렙토마이세스 신나모에움(*Streptomyces cinnamoneum*), 스트렙토마이세스 그리세오-카르네움(*Streptomyces griseo-carneum*), 스트렙토마이세스 라벤둘라에(*Streptomyces lavendulae*), 및 바실러스 서브틸리스(*Bacillus subtilis*)로부터 분리되었다. 비-미생물성 트랜스글루타미나제, 예를 들면, 포유동물 트랜스글루타미나제, 예를 들면, 보조인자와 조합된 비-미생물 트랜스글루타미나제를 또한 사용할 수 있다. 특정의 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 임의의 기술에 의해 생산될 수 있거나 숙련가에 의해 적합한 것으로 고려된 임의의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 특수한 구현예에서, 트랜스글루타미나제는 시판 공급원으로부터 수득된다.

[0372] 약제학적 조성물 및 치료 방법

[0373] 치료학적 또는 예방학적 유효량 또는 본원에 개시된 화합물 중 하나 이상, 예를 들면, 본원에 제공된 화학식의 화합물 중 하나 이상을 투여하는 단계를 포함하는, 질환, 상태, 또는 장애의 치료 및 방지 방법이 본원에 제공된다. 질환, 장애, 및/또는 상태는 본원에 기술된 바와 같은 바이러스 감염과 관련된 것을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0374] 본원에 기술된 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 추가의(보충적) 치료제와 함께 투여될 수 있다. 하나 이상의 추가의 치료제는 본원에 기술된 화합물의 투여 직전에, 이와 동시에, 또는 투여 직후에 투여될 수 있다. 본

개시내용은 또한 하나 이상의 추가의 치료제와 조합된 본원에 기술된 화합물 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이러한 조합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 치료 방법을 포함한다.

[0375] 적합한 추가의 치료제는 항-바이러스 약물, 예를 들면, 제2의 항바이러스 약물 또는 페이로드, 자가면역 치료제, 호르몬, 생물제(biologic), 또는 모노클로날 항체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 보충적 치료제(supplementary therapeutic agent)는 항-바이러스 약물, 소염 약물(예컨대, 코르티코스테로이드 또는 비-스테로이드성 소염 약물), 인플루엔자 HA에 특이적으로 결합하는 항체, 인플루엔자에 대한 백신, 식이 보충물(dietary supplement)(예컨대, 항-산화제), 및 인플루엔자 감염을 치료하기 위한 일시적인 치료요법(palliative therapy)으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다. 일 구현예에서, 소염 약물은 코르티코스테로이드 및 항-스테로이드성 소염 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 식이 보충물은 항-산화제이다. 적합한 치료제는 또한 본원에 제시된 항바이러스 화합물 또는 페이로드의 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 보충적 치료제는 본원에 기술된 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물로서 상이한 투여 경로를 통해 투여된다. 예를 들면, 보충적 치료제는 경구적으로 투여될 수 있다. 보충적 치료제로서 투여될 예시적인 항-바이러스 약물은 오셀타미비르이다. 일부 구현예에서, 오셀타미비르는 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 투여 전에 투여된다. 일부 구현예에서, 오셀타미비르는 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물과 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, 오셀타미비르는 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물의 투여 후에 투여된다. 일부 구현예에서, 항-바이러스 약물은 항-인플루엔자 A 약물 또는 항-인플루엔자 B 약물(예컨대, 항체 또는 이의 항원-결합 부위), 예를 들면, 인플루엔자 A HA에 특이적으로 결합하는 항체 또는 인플루엔자 B HA에 특이적으로 결합하는 항체이다.

[0376] 본원에 기술된 방법의 일부 구현예에서, 본원에 기술된 화합물의 다중 용량(또는 본원에 기술된 화합물 및 본원에 언급된 추가의 치료제 중 어느 것을 포함하는 약제학적 조성물)은 대상체에게 정의된 기간에 걸쳐 투여될 수 있다. 본 개시내용의 구현예에 따른 방법은 대상체에게 다수 용량의 본원에 기술된 화합물을 순차적으로 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시내용은 환자에게 본원에 기술된 화합물의 초기 용량에 이어, 하나 이상의 제2 용량의 화합물, 및 임의로 이어서 하나 이상의 제3 용량의 화합물을 순차적으로 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 본 개시내용의 화합물의 예시적인 용량은 50 mg/kg, 49 mg/kg, 48 mg/kg, 47 mg/kg, 46 mg/kg, 45 mg/kg, 44 mg/kg, 43 mg/kg, 42 mg/kg, 41 mg/kg, 40 mg/kg, 39 mg/kg, 38 mg/kg, 37 mg/kg, 36 mg/kg, 35 mg/kg, 34 mg/kg, 33 mg/kg, 32 mg/kg, 31 mg/kg, 30 mg/kg, 29 mg/kg, 28 mg/kg, 27 mg/kg, 26 mg/kg, 25 mg/kg, 24 mg/kg, 23 mg/kg, 22 mg/kg, 21 mg/kg, 20 mg/kg, 19 mg/kg, 18 mg/kg, 17 mg/kg, 16 mg/kg, 15 mg/kg, 14 mg/kg, 13 mg/kg, 12 mg/kg, 11 mg/kg, 10 mg/kg, 9 mg/kg, 8 mg/kg, 7 mg/kg, 6 mg/kg, 5 mg/kg, 4 mg/kg, 3 mg/kg, 2 mg/kg, 1 mg/kg, 0.9 mg/kg, 0.8 mg/kg, 0.7 mg/kg, 0.6 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.4 mg/kg, 0.3 mg/kg, 0.2 mg/kg, 0.1 mg/kg, 및 0.05 mg/kg를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0377] 특정의 구현예에서, 초기, 제2, 및/또는 제3의 용량에 포함된 화합물의 양은 치료 과정 동안 서로 변환다(예컨대, 적절하게 상향 또는 하향 조절된다). 특정의 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 또는 5회)의 용량을 "로딩 용량(loading dose)"으로서 치료 요법의 시작시에 투여된 후 덜 빈번한 기준으로 투여된 후속적인 용량(예컨대, "유지 용량(maintenance dose)")으로 투여된다.

[0378] 본 개시내용의 특정의 예시적인 구현예에서, 각각의 제2 및/또는 제3의 용량은 선행 용량 직후 1 내지 26(예컨대, 1, 1½, 2, 2½, 3, 3½, 4, 4½, 5, 5½, 6, 6½, 7, 7½, 8, 8½, 9, 9½, 10, 10½, 11, 11½, 12, 12½, 13, 13½, 14, 14½, 15, 15½, 16, 16½, 17, 17½, 18, 18½, 19, 19½, 20, 20½, 21, 21½, 22, 22½, 23, 23½, 24, 24½, 25, 25½, 26, 26½ 이상)주 췌에 투여된다.

[0379] 본 개시내용의 구현예에 따른 방법은 환자에게 화합물의 임의의 수의 제2 및/또는 제3 용량을 투여하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정의 구현예에서, 단지 하나의 제2 용량이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제2 용량을 환자에게 투여한다. 특정의 구현예에서, 단일의 제3 용량 만이 환자에게 투여된다. 다른 구현예에서, 2회 이상(예컨대, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8회 이상)의 제3 용량이 환자에게 투여된다. 투여 요법은 특수한 대상체의 생애에 걸쳐서 또는 이러한 치료가 더 이상 치료학적으로 필요하지 않거나 유리하지 않을 때까지 무한으로 수행될 수 있다.

[0380] 다수의 제2 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제2 용량은 다른 제2 용량과 동일한 빈도로 투여될 수 있다. 예를 들면, 각각의 제2 용량은 환자에게 선행 용량 직후에 1 내지 2주 또는 1 내지 2개월 췌에 투여될 수 있다. 유사하게, 다수의 제3 용량을 포함하는 구현예에서, 각각의 제3 용량은 다른 제3 용량과 동일한 빈도로 투여될

수 있다. 예를 들면, 각각의 제3 용량은 환자에게 선행 용량 직후에 2 내지 12주제에 투여될 수 있다. 본 개시 내용의 특징의 구현예에서, 제2 및/또는 제3 용량이 환자에게 투여되는 빈도는 치료 요법의 과정에 걸쳐 변할 수 있다. 투여 빈도는 또한 임상 시험 후 개개 환자의 요구에 따라 주치의에 의해 치료 과정동안 조절될 수 있다.

[0381] 본 개시내용은 투여 요법을 포함하고 여기서 2 내지 6회의 로딩 용량은 환자에게 제2의 빈도(예컨대, 주당 1회, 2주당 1회, 3주당 1회, 1개월당 1회, 2개월당 1회 등)로 투여된 후, 2회 이상의 유지 용량이 덜 빈번한 기준으로 환자에게 투여된다. 예를 들면, 본 개시내용의 당해 구현예에 따라서, 로딩 용량이 1개월당 1회의 빈도로 투여된 경우, 유지 용량은 6주당 1회, 2개월당 1회, 3개월당 1회 등으로 환자에게 투여될 수 있다.

[0382] 본 개시내용은 본원에 기술된 화합물 및/또는 접합체, 예컨대, 화학식 101 내지 403의 화합물의 항체-약물 접합체의 약제학적 조성물, 예컨대, 본원에 기술된 화합물, 이의 염, 입체이성체, 레지오이성체, 다형체(polymorph), 및 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 및/또는 부형제(excipient)를 포함하는 조성물을 포함한다. 적합한 담체, 희석제, 및/또는 부형제의 예는 적절한 조성물 pH의 유지를 위한 완충제(예컨대, 시트레이트 완충제, 석시네이트 완충제, 아세테이트 완충제, 포스페이트 완충제, 락테이트 완충제, 옥살레이트 완충제 등), 담체 단백질(예컨대, 사람 혈청 알부민), 염수, 폴리올(예컨대, 트레할로스, 슈크로스, 크릴리톨, 소르비톨 등), 계면활성제(예컨대, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리옥살레이트 등), 향미생물제, 및 향산화제를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0383] 특징의 구현예에서, 화합물 또는 이의 페이로드, 링커-페이로드, ADC, 또는 조성물은 대안적인 투여 경로를 통해 제공될 수 있다. 특징의 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 피하, 피내, 근육내, 경구, 정맥내, 복강내, 흡입, 및 비강내의 그룹으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 경구이다. 일 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 비경구이다. 일 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 복강내이다. 일 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 흡입이다. 일 구현예에서, 조성물(들)에 대한 투여 경로는 비강내이다.

[0384] 일부 예에서, 대상체에게 유효량 또는 치료학적 유효량의 화학식 101 내지 403의 화합물, 본원에 기술된 링커-페이로드, 및/또는 본원에 기술된 ACD, 이의 조합물, 또는 이의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 감염과 관련된 질환, 장애, 또는 상태를 치료, 예방, 감소, 또는 억제하는 방법이 본원에 제시되어 있다. 일부 구현예에서, 감염은 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 감염은 인플루엔자 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염이다. 일부 구현예에서, 감염은 인플루엔자 B 바이러스이다. 일부 구현예에서, 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염 및 인플루엔자 B 바이러스 감염이다. 특징의 구현예에서, 대상체에게 접합되지 않은 페이로드의 투여와 관련된 부작용은, 비교가능한 대상체에 대한 접합된 페이로드 또는 ADC의 투여와 비교하는 경우 감소된다.

[0385] 본원에 개시된 화합물은 또한 대상체에게 유효량의 본원에 기술된 항체-약물 접합체, 화합물, 또는 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함하여, 대상체에서 인플루엔자 감염을 치료, 예방, 감소, 또는 억제하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A 그룹 1 바이러스에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A H1 바이러스에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A 그룹 2 바이러스에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A H3 바이러스에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 공지되지 않거나 또는 측정되지 않은 인플루엔자 바이러스에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 B 바이러스 감염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염 및 인플루엔자 B 바이러스 감염에 의해 유발된다. 일부 구현예에서, 인플루엔자 감염은 인플루엔자 A 바이러스 감염, 인플루엔자 A 그룹 1 감염, 인플루엔자 A H1 감염, 인플루엔자 A 그룹 2 감염, 인플루엔자 A H3 감염, 공지되지 않거나 측정되지 않은 인플루엔자 바이러스, 인플루엔자 B 바이러스 감염, 또는 이의 임의의 조합에 의해 유발된다.

[0386] **실시예**

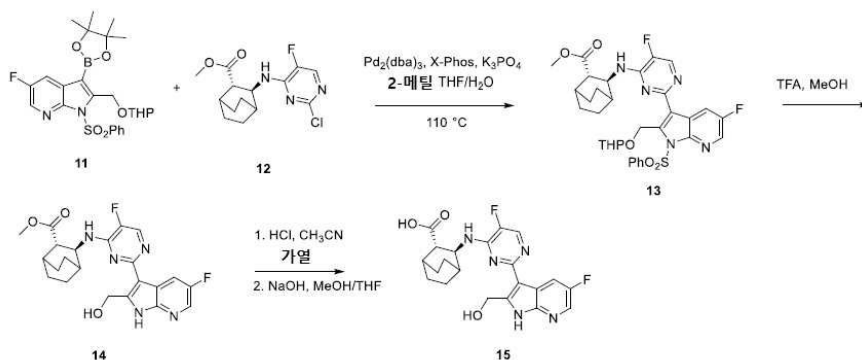
[0387] VX-787 유도체 또는 이의 접합체를 투여하는 단계를 포함하여, 질환, 장애, 및 상태를 치료하기 위한 VX-787 유도체, 이의 단백질 접합체, 및 질환, 장애, 및 상태를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다.

[0388] **실시예 1: 링커-페이로드 합성**

[0389] 페이로드, 링커-페이로드, 및 접합체를 하기 나타낸 바와 같이 합성하였다. 사용된 용매는 자체로서 사용되고

Sigma Aldrich 또는 Fisher Scientific으로부터 구입하였다. ^1H 스펙트럼은 Varian Inova 300 MHz 및 500 MHz NMR 장치에 기록하였다. 화학적 이동(δ)은 분석에 사용된 NMR 용매와 관련하여 ppm으로 기록하고 s - 단일선, d - 이중선, t - 삼중선, q - 사중선, dd - 이중선의 이중선(doublet of doublet), dt - 삼중선의 이중선(doublet of triplet), dq - 사중선의 이중선(doublet of quartet), 및 m - 다중선으로 보고하였다. 커플링 상수(J)는 헤르츠(Hz)로 보고하였다. 크로마토그래피 순도는 Agilent 1100, 1260 Infinity에서 6130 Quadrupole LC/MS, 또는 1200 시리즈 LC/MS 시스템으로 Chromolith[®] FastGradient RP-18e 분석 컬럼(50×2 mm, Merck KGaA, P/N 1.52007.0001) 및 다음의 분석 HPLC 방법을 사용하여 측정하였다: 주입 용적 2 내지 10 mL; 유동 속도 1 mL/min; 5-95% 4분에 걸쳐 물 중 아세토니트릴; $\lambda = 254$ nm에서 Agilent 다이오드 배열 검출기(diode array detector); 실온. 저 해상도 질량 분광법(low resolution mass spectrometry)을 Agilent 시스템에서 전기분무 이온화 공급원을 사용하여 수행하고 단일 4중극(single quadrupole) 또는 이온 트랩 질량 검출기(ion trap mass detector)로 분석하였다.

1.1 반응식 1

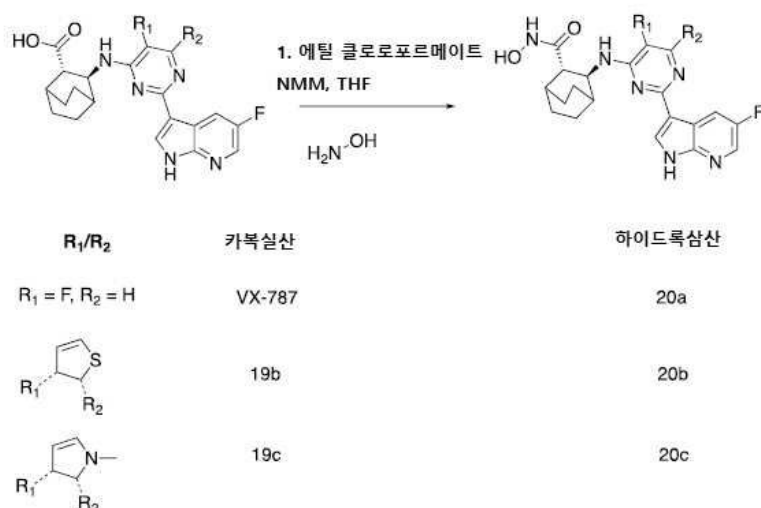


화합물 11을 *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2017, 8, 261-265로부터의 문헌 과정에 따라 제조하였다.

화합물 13: 2-메틸 THF(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 화합물 11(50 mg, 0.096 mmol) 및 화합물 12(25 mg, 0.08 mmol)의 용액에, K_3PO_4 (3 mg, 0.0144 mmol)를 가하였다. 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징한 다음, X-phos(4.5 mg, 0.0096 mmol) 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.8 mg, 0.002 mmol)를 가하고, 반응물을 110°C 까지 9시간 동안 가열하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(2 mL)로 희석시키고 셀라이트의 플러그를 통해 여과한 다음, 농축시켰다. 잔사를 24 g 실리카 금 컬럼 상에서 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 농축시켜 화합물 13을 회백색 고체(10 mg, 20%)로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_6\text{S}$ 에 대한 계산치, 667.2; 실측치 668.2 (M+H).

화합물 15: MeOH(2 mL) 중 화합물 13(10 mg, 0.015 mmol)의 용액에 TFA(1.5 mL)를 가하고 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하여 화합물 14를 수득하고, 이를 아세토니트릴(1 mL) 속에 용해하였다. 수득되는 용액에 디옥산(22.5 μL , 0.09 mmol) 중 4 M HCl 용액에 가하고 혼합물을 70°C 까지 30분 동안 가열하였다. 휘발물을 다시 감압하에 제거하고 잔사를 1:1 THF/MeOH(1 mL) 속에 용해하였다. 당해 용액에 2 N 수성 NaOH(0.2 mL)를 가하고 반응물을 30°C 까지 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 pH 4 내지 5로 2 N HCl을 사용하여 산성화하였다. 수성 층을 경사제거하고, 유기 층을 농축 건조시킨 다음 30 g C18 Aq 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/ H_2O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결 건조시켜 화합물 15(3.5 mg, 54%)를 솜털모양의 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ 에 대한 계산치 429.2; 실측치 430.1 (M+H). ^1H NMR (500 MHz; $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.15 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 10.1$, 2.9 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 2H), 7.55-7.54 (m, 1H), 5.05 (q, $J = 15.5$ Hz, 2H), 4.72-4.70 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.59-1.46 (m, 3H), 1.43-1.33 (m, 2H).

[0395] 1.2 반응식 2



[0396]

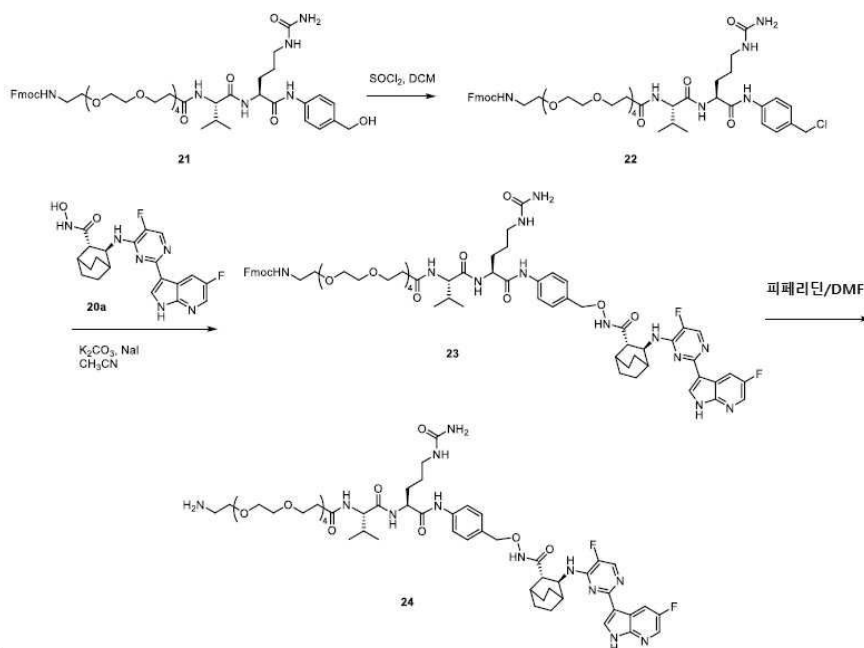
[0397] 화합물 19b 및 19c를 다음의 *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, 162, 249-265에 기술된 과정에 의해 제조하였다. 하이드록실아민 하이드로클로라이드를 MeOH 속에서 KOH에 의해 사용 전을 기준으로 유리시켰다.

[0398] 상응하는 카복실산으로부터 하이드록삼산 유도체를 제조하기 위한 일반적인 과정: 화합물 20a: 무수 THF 중 VX-787(19a, 10 mg, 0.025 mmol)의 혼합물에 0℃에서, N-메틸모르폴린(NMM)(8 μL, 0.075 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트(3 μL, 0.03 mmol)를 가하였다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후 MeOH(20 μL, 과량) 중 새로이 제조된 하이드록실아민 용액을 가하였다. 반응물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음 주위 온도로 가온하고 휘발물을 감압 하에 제거하였다. 잔사를 15.5 g C18 Aq 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% HOAc를 지님)로 정제 하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 20a(6.2 mg, 60%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): 에 대한 계산치 C₂₀H₂₀F₂N₆O₂, 414.2; 실측치 415.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 12.22 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.82 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.88-1.68 (m, 7H), 1.60-1.54 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.35 (t, J = 11.6 Hz, 2H).

[0399] 화합물 20b를 화합물 19b로부터 동일한 일반적인 과정을 사용하여 제조하였다. 수율 = 솜털 모양의 백색 고체로서 28%. MS (ESI, pos.): C₂₂H₂₁FN₆O₂S에 대한 계산치, 452.1; 실측치 453.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 12.24 (s, 1H), 10.44 (s, 1H), 8.69-8.66 (m, 2H), 8.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.01 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.96-1.73 (m, 7H), 1.60-1.59 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.41-1.37 (m, 2H).

[0400] 화합물 20c를 화합물 19c로부터 동일한 일반적인 과정을 사용하여 제조하였다. 수율 = 담황색 고체로서 44%. MS (ESI, pos.): C₂₃H₂₄FN₇O₂에 대한 계산치, 449.20; 실측치 450.15 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): δ 8.82 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 9.6, 2.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 6.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.45 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.05-1.78 (m, 6H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H).

[0401] 1.3 반응식 3



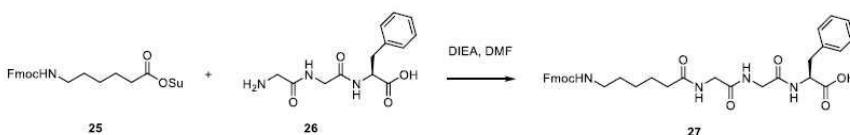
[0402]

[0403] 화합물 **22**: 무수 DCM(5 mL) 중 Fmoc-PEG-8-Val-Cit-PAB-OH(**21**, 120 mg, 0.117 mmol)의 용액에, 티오닐 클로라이드(10 μ L, 0.128 mmol)를 가하고 반응물을 20분 동안 교반하였다. 반응물을 농축시키고, DMSO(1 mL) 속에 용해하고, Teledyne ISCO 상에서 30 g의 C18 Aq 컬럼을 사용하여 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05%의 AcOH를 가짐)으로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **22**(90 mg, 74%)를 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): 에 대한 계산치 C₅₂H₇₅ClN₆O₁₄, 1042.5; 실측치 1043.4 (M+H).

[0404] 화합물 **23**: 무수 아세트니트릴(4 mL) 중 화합물 **20a**(8 mg, 0.019 mmol) 및 화합물 **22**(20 mg, 0.019 mmol)의 용액에 요오드화나트륨(5.8 mg, 0.038 mmol) 및 탄산칼륨(5.2 mg, 0.038 mmol)을 가하였다. 반응물을 50℃까지 4 시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축시켰다. 잔사를 Teledyne ISCO 상에서 50 g C18 Aq 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)의 구배 용출을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **23**(10 mg, 37%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₂₂H₉₄F₂N₁₂O₁₆에 대한 계산치, 1420.7; 실측치 1421.6 (M+H).

[0405] 화합물 **24**: DMF(0.6 mL) 중 화합물 **23**(10 mg, 0.007 mmol)의 용액에 DMF(0.3 mL) 중 5%의 피페리딘 용액을 가하고 반응물을 45분 동안 교반하고 Gemini 30 x 150 mm 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)의 구배 용출로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **24** (5.3 mg, 63%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₅₇H₈₄F₂N₁₂O₁₄에 대한 계산치, 1198.6; 실측치 1199.6 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.8, 2.8 Hz, 1H), 8.27–8.23 (m, 2H), 8.12 (dd, J = 15.1, 5.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.82 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 3.61–3.44 (m, 32H), 3.06–2.86 (m, 6H), 1.96–1.90 (m, 4H), 1.87–1.77 (m, 3H), 1.72–1.67 (m, 4H), 1.58–1.57 (m, 3H), 1.47–1.34 (m, 5H), 0.83 (dd, J = 16.1, 6.8 Hz, 6H).

[0406] 1.4 반응식 4



[0407]

[0409]

1.5 반응식 5



[0412]

[0413]

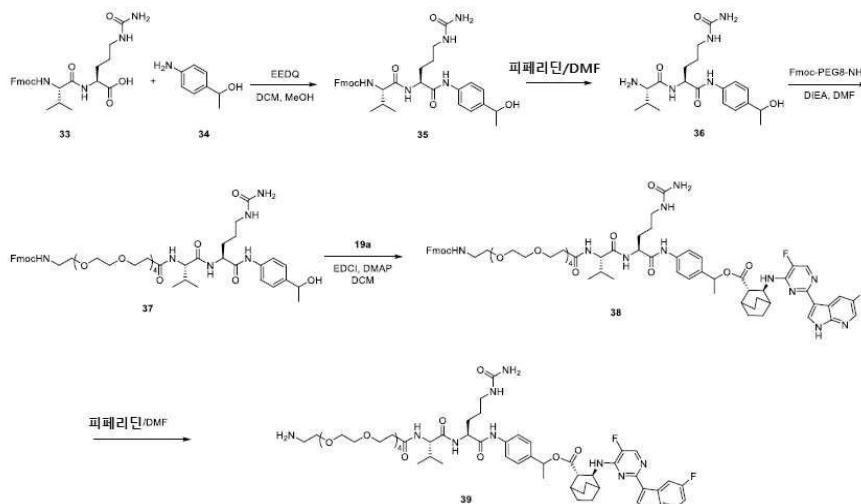
[0414]

– 92 –

875.4 (M+H). ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 8.53-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.75-4.71 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 3.74 (dt, J = 17.9, 9.5 Hz, 3H), 3.68-3.63 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 3H), 2.79-2.74 (m, 1H), 2.12 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 1.83-1.70 (m, 9H), 1.57 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.48-1.45 (m, 3H), 1.34 (t, J = 8.8 Hz, 4H), 1.24 (dd, J = 14.2, 8.2 Hz, 2H).

[0415]

1.6 반응식 6



[0416]

[0417]

화합물 35: DCM(4.5 mL) 및 MeOH(2 mL) 중 Fmoc-Val-Cit-OH(**33**, 497 mg, 1.0 mmol) 및 1-(4-아미노페닐)에탄-1-올(**34**, 274 mg, 2.0 mmol)의 용액에 EEDQ(495 mg, 2.0 mmol)를 가하고 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물이 검이 되면, 여기에 DCM(4.5 mL) 및 MeOH(2 mL)를 가하였다. 수득되는 혼합물을 밤새 교반한 다음 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 디에틸 에테르(5 mL), 에틸 아세테이트(5 mL) 및 디에틸 에테르(5 mL)로 일련 회석한 다음, 고 진공에서 건조시켜 화합물 **35**(585 mg, 95%)를 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$ 에 대한 계산치, 615.3; 실측치 616.3 (M+H).

[0418]

화합물 36: DMF(1 mL) 중 화합물 **35**(150 mg, 0.244 mmol)의 용액에 DMF(1 mL) 중 5% 피페리딘 용액을 가하였다. 반응물을 45분 동안 실온에서 교반한 다음 Teledyne ISCO 50 g C18 Aq 컬럼에 주입하고 5 내지 95%의 MeCN/ H_2O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **36**(103 mg, 94%)을 이의 아세트산 염으로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_4$ 에 대한 계산치, 393.2; 실측치 394.3.

[0419]

화합물 37: DMF 중 화합물 **36**(45 mg, 0.1 mmol) 및 Fmoc-아미노 PEG8-NHS 에스테르(91 mg, 0.12 mmol)의 용액에 DIEA(21 μL , 0.12 mmol)를 가하고 반응물을 40분 동안 실온에서 교반하였다. 혼합물을 Teledyne ISCO 50 g C18 Aq 컬럼에 주입하고 5 내지 95%의 MeCN/ H_2O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)으로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **37**(103 mg, 99%)을 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{53}\text{H}_{78}\text{N}_6\text{O}_{15}$ 에 대한 계산치, 1038.6; 실측치 1039.5 (M+H).

[0420]

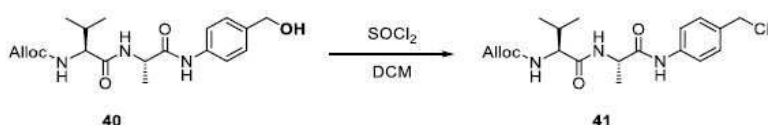
화합물 38: 화합물 **37**(25 mg, 0.024 mmol)의 DCM(4 mL) 용액에 VX-787(**19a**, 11.5 mg, 0.028 mmol), EDCI(7.0 mg, 0.036 mmol) 및 DMAP(1.2 mg, 0.009 mmol)를 가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고 Teledyne ISCO 50 g C18 Aq 컬럼에 주입하고 5 내지 95%의 MeCN/ H_2O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **38**(9.8 mg, 29%)을 수득하였다. MS (ESI, pos.): $\text{C}_{73}\text{H}_{95}\text{F}_2\text{N}_{11}\text{O}_{16}$ 에 대한 계산치, 1419.7; 실측치 1420.7 (M+H).

[0421]

화합물 39: DMF(0.8 mL) 중 화합물 **38**(9.8 mg, 0.007 mmol)의 용액에 DMF(0.5 mL) 중 피페리딘의 5% 용액을 가하고 반응물을 40분 동안 실온에서 교반하였다. 생성물을 Gemini 30 x 150 mm 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/ H_2O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜

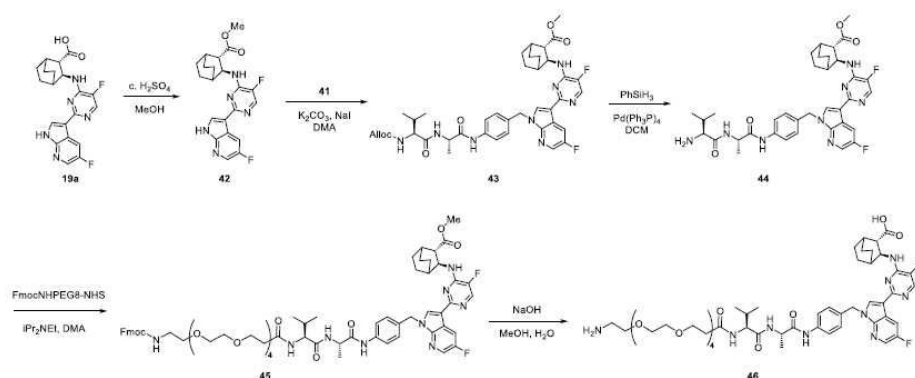
화합물 **39**의 부분입체이성체의 혼합물(2.6 mg, 54%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{85}F_{21}N_{11}O_{14}$ 에 대한 계산치, 1197.6; 실측치 1198.6 (M+H). ^1H NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 9.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.49-8.46 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 3H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 12.1, 8.7 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 9.3 Hz, 1H), 6.02 (dt, J = 1.2, 0.6 Hz, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.75 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.57 (m, 3H), 3.48 (m, 30H), 2.63 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.37 (m, 4H), 1.97-1.89 (m, 4H), 1.72 (m, 6H), 1.59-1.48 (m, 4H), 1.35 (dd, J = 25.5, 6.5 Hz, 6H), 0.83 (ddd, J = 14.4, 6.7, 3.5 Hz, 6H).

1.7 반응식 7



화합물 **41**: 무수 DCM(1.5 mL) 중 Alloc-Val-Ala-PAB-OH(**40**, 50 mg, 0.132 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에서 티오닐 클로라이드(85 μ L, 1.17 mmol)를 가하였다. 수득되는 현탁액을 실온에서 3.5시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 무수 DCM(1 mL)을 잔사에 가하고 혼합물을 진공하에 다시 농축시켜 화합물 **41**을 백색 고체로서 수득하고, 이를 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): $C_{19}H_{26}ClN_3O_4$ 에 대한 계산치, 395.2; 실측치 396.2 (M+H).

1.8 반응식 8



화합물 **42**: 무수 MeOH(0.5 mL) 중 화합물 **19a**(30 mg, 0.075 mmol)의 현탁액을 농 H_2SO_4 (2 μ L)로 처리하고 2일 동안 교반하고, 이 시점에 반응은 완료되지 않았다. 추가의 MeOH(0.3 mL) 및 H_2SO_4 (10 μ L)를 가하고 반응물을 50°C에서 2일 동안 교반하였고, 이 시점에서 반응물은 용액으로 되었고 LCMS는 출발하는 산의 완전한 소비를 나타내었다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(10 mL)와 희석된 수성 $NaHCO_3$ (5 mL) 사이에 완전히 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트의 2개의 5-mL 부위로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 **42**(31 mg, quant.)를 담황색 고체로서 수득하고, 이를 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): $C_{21}H_{21}F_2N_5O_2$ 에 대한 계산치, 413.2; 실측치 414.5 (M+H).

화합물 **43**: 무수 DMA(0.1 mL) 중 화합물 **41**(4 mg, 0.0109 mmol) 및 화합물 **42**(5 mg, 0.0121 mmol)의 혼합물에 분말화된 K_2CO_3 (5 mg, 0.0362 mmol) 및 NaI(2 mg, 0.0133 mmol)를 가하였다. 수득되는 황색 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 5.5 g C18AQ 컬럼 상에서 크로마토그래피하고, H_2O 중 5 내지 100%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)으로 용출시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **43**(4 mg, 48%)을 백색의 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. MS $C_{40}H_{46}F_2N_8O_6$ 에 대한 계산치, 772.4; 실측치 773.4 (M+H).

화합물 **45**: 무수 DCM(1.5 mL) 중 화합물 **43**(14 mg, 0.0181 mmol)의 용액에 아르곤 하에 $Pd(PPh_3)_4$ (7 mg, 0.00606 mmol) 및 $PhSiH_3$ (4.5 μ L, 0.0362 mmol)를 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 무수 DMA(200 μ L) 속에 용해하고 DMA(400 μ L) 중 Fmoc-amido-PEG8-NHS 에스테르(20 mg, 0.063 mmol)의 용액을 가하였다. 수득되는 용액에 DIEA를 가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다

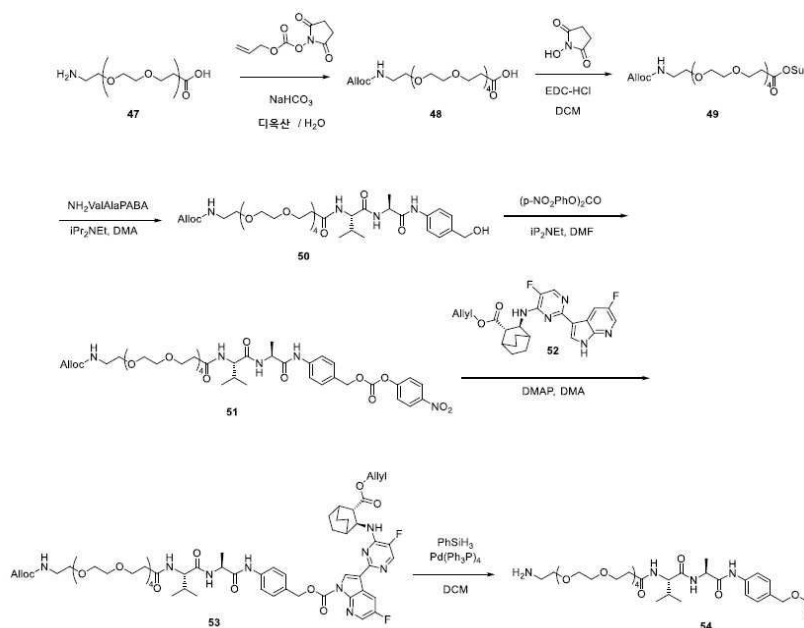
음 5.5 g C18Aq 컬럼 상에서 크로마토그래피하고, H₂O 중 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)으로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **45**(11 mg, 2개의 단계 동안 47%)를 백색의 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. MS C₇₀H₈₉F₂N₉O₁₅에 대한 계산치, 1333.6; 실측치 1334.6 (M+H).

[0430]

화합물 **46**: 80%의 MeOH-H₂O(0.65 mL) 중 NaOH의 0.3 M 용액 중 화합물 **45**(13 mg, 0.00974 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 0.2 N HCl을 사용하여 pH 6이 되도록 하였다. 휘발물을 감압하에 제거하고 잔사를 DMSO 속에 용해하고 크로마토그래피로 5.5 g의 C18Aq 컬럼 상에서 정제하고, H₂O 중 10 내지 60% MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 사용)으로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **46**(4 mg, 38%)을 백색의 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₅₄H₇₇F₂N₉O₁₃에 대한 계산치, 1097.6; 실측치 1098.5 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.49 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 15 Hz, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.58-3.44 (m, 28H, partially obscured by residual H₂O), 2.68 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 2H) 2.02-1.86 (m, 4H), 1.80-1.74 (m, 1H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 3H), 1.26 (d, J = 7 Hz, 3H), 1.24-1.19 (m, 1H), 0.84 (d, J = 7 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7 Hz, 3H).

[0431]

1.9 반응식 9



[0432]

[0433]

화합물 **48**: 1:1 THF/H₂O(0.60 mL) 중 아미노-PEG8 산(**47**, 53 mg, 0.120 mmol) 및 NaHCO₃(20 mg, 0.328 mmol)의 혼합물에 THF(0.20 mL) 중 Alloc-NHS 에스테르(32 mg, 0.161 mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음 에틸 아세테이트(5 mL) 및 포화된 수성 NaHCO₃ 용액(2 mL)으로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 층을 3개의 3-mL 부위의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 **48**을 무색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): 에 대한 계산치 C₂₃H₄₃NO₁₂, 525.3; 실측치 526.3 (M+H).

[0434]

화합물 **49**: 무수 DCM(1 mL) 중 **48**(0.12 mmol) 및 N-하이드록시석신이미드(16 mg, 0.14 mmol)의 용액에 EDC-HCl(34 mg, 0.177 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 24시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 일부 산이 남아있음을 나타내었다. 추가의 N-하이드록시석신이미드(5 mg, 0.043 mmol) 및 EDC-HCl(4 mg, 0.021 mmol)을 가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 15.5 g의 C18Aq 컬럼 상에서 크로마토그래피하여 H₂O 중 5 내지 100%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)으로 용출시켰다. 목적한

생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **49**(55 mg, 2개의 단계에 걸쳐서 73%)를 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{27}H_{46}N_2O_{14}$ 에 대한 계산치, 622.3; 실측치 623.3 (M+H).

[0435] 화합물 **50**: 8 mL의 유리 바이알에 Val-Ala-PAB-OH(10 mg, 0.0303 mmol)를 충전시켰다. 무수 DMA(0.50 mL) 및 DIEA(7.5 μ L, 0.043 mmol) 중 화합물 **49**(25 mg, 0.0401)의 용액을 가하였다. 반응물을 실온에서 2.25시간 동안 교반한 다음 15.5 g의 C18Aq 컬럼 상에 로딩하고 H₂O 중 0 내지 100%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)로 용출시켰다. 목적한 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 화합물 **50**(18 mg, 75%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{38}H_{64}N_4O_{14}$ 에 대한 계산치, 800.4; 실측치 801.3 (M+H).

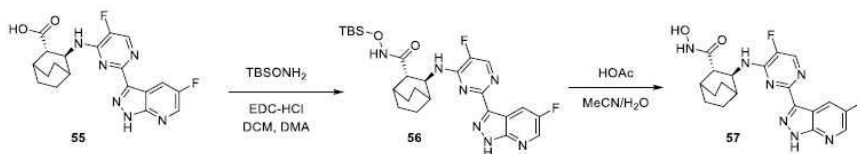
[0436] 화합물 **51**: 무수 DMF(175 μ L) 중 **50**(14 mg, 0.0175 mmol)의 용액에 DIEA(4.6 μ L, 0.0264 mmol)에 이어 비스-PNP 카보네이트(10.6 mg, 0.0348 mmol)를 가하였다. 담황색 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고 포화된 수성 KHSO₄ 용액(3 mL)으로 세척하였다. 수성 층을 2개의 3-mL 부위의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 1:1 H₂O/염수(3 mL)에 이어 염수(3 mL)로 세척한 다음, Na₂SO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고, 진공 속에서 농축시켜 무색 오일을 수득하였다. 4 g의 SiO₂ 상에서 크로마토그래피하여, 헥산 중 에틸 아세테이트(0 내지 100%)로 용출시킴으로써 화합물 **51**(13 mg, 76%)을 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{45}H_{67}N_5O_{18}$ 에 대한 계산치, 965.5; 실측치 966.3 (M+H).

[0437] 화합물 **52**: 알릴 알코올(1.5 mL) 중 VX-787(**19a**, 50 mg, 0.125 mmol)의 혼합물에 농 H₂SO₄(25 μ L, 0.45 mmol)를 가하였다. 수득되는 현탁액을 65 °C에서 6.5시간 동안 가열한 후 실온에서 밤새 교반하도록 하였다. 수득되는 용액을 진공 속에서 ~0.5 mL로 농축시키고 포화된 수성 NaHCO₃ 용액으로 처리하여 pH 7 내지 8이 되도록 하였다. 혼합물을 진공 속에서 농축시켜 검 고체(gummy solid)를 수득하였다. 50 g의 C18Aq 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, H₂O 중 0 내지 100%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)으로 용출시키고 생성물-함유 분획을 동결건조시켜 화합물 **52**(41 mg, 75%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{23}H_{23}F_2N_5O_2$ 에 대한 계산치, 439.18; 실측치 440.1 (M+H).

[0438] 화합물 **53**: 8 mL의 바이알에 화합물 **51**(13 mg, 0.0134 mmol) 및 화합물 **52**(6.5 mg, 0.0148 mmol)를 충전시켰다. 바이알에 무수 DMA(150 μ L)에 이어서, DMAP(2 mg, 0.0164 mmol)를 가하였다. 담황색 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음 15.5 g의 C18Aq 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, H₂O 중 5 내지 100%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc를 지님)으로 용출시켰다. 생성물-함유 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **53**(12 mg, 71%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{62}H_{85}F_2N_9O_{17}$ 에 대한 계산치, 1265; 실측치 1266.6 (M+H).

[0439] 화합물 **54**: 무수 DCM(0.74 mL) 중 화합물 **53**(9.4 mg, 0.0074 mmol)의 용액에 아르곤 하에 Pd(Ph₃P)₄(4.1 mg, 0.0036 mmol) 및 PhSiH₃(2.8 μ L, 0.022 mmol)를 가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 농축시켰다. Gemini 30 x 150 mm 제조 HPLC 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, H₂O 중 5 내지 95%의 MeCN(각각 10 mM NH₄OAc를 함유함)으로 용출시킴으로써 2 mg(23%)의 화합물 **54**를 아세테이트 염으로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{55}H_{77}F_2N_9O_{15}$ 에 대한 계산치, 1141.6; 실측치 1142.5 (M+H). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) ??* 8.98 (dd, *J* = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.53 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.69-3.57 (m, 30H), 3.07 (t, *J* = 4.88 Hz, 2H), 2.56-2.58 (m, 2H), 2.50 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 2.12-2.16 (m, 1H), 2.12 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.9 (s, 5H) 1.74-1.84 (m, 3H), 1.56-1.64 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 2H) overlapping with 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

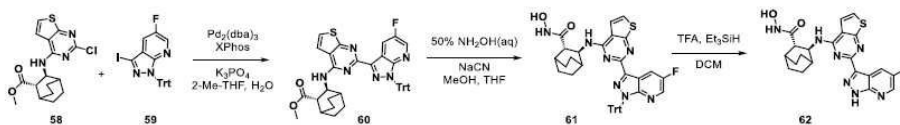
1.10 반응식 10



화합물 55를 *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 261-265에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

화합물 57: DCM(650 μ L) 중 화합물 55(13 mg, 0.032 mmol), O-[3급-부틸(디메틸)실릴]하이드록실아민(TBSONH₂, 8.3 mg, 0.056 mmol), 및 DMAP(0.90 mg, 0.0074 mmol)의 0°C의 현탁액에 EDC-HCl(7.4 mg, 0.039 mmol)을 가하였다. 수득되는 백색 현탁액을 실온으로 가온시키고 밤새 교반하였다. 반응은 이 시간에 완료되지 않았다. 3 mg의 추가의 TBSONH₂ 및 2 mg의 추가의 EDC-HCl를 반응물에 가하고 실온에서 1시간 20분 동안 교반을 지속하였고, 이 시점에서 LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응물을 진공 하에 농축시켰다. 화합물 56 및 화합물 57의 수득되는 혼합물에 MeCN(300 μ L), 물(300 μ L), 및 아세트산(60 μ L)을 가하였다. LCMS가 중간체 화합물 56의 목적인 하이드록실산(57)으로의 완전한 전환을 나타낼 때까지, 반응물을 실온에서 교반하였다. 반응물을 진공 하에 농축시켜 MeCN을 제거하였다. 수득되는 슬러리를 DMF 속에 용해하고 15.5 g의 C18AQ ISCO RediSep 컬럼 상에 로딩하였다. H₂O 중 5 내지 40%의 MeCN과 0.05% HOAc 둘 다로 구배 용출시키고 순수한 분획을 동결건조시켜 화합물 57(5.0 mg, 36%)을 백색의 양털같은 고체(white flocculent solid)로서 수득하였다. MS (ESI, pos.) C₁₉H₁₉F₂N₇O₂에 대한 계산치, 415.16; 실측치, 416.2 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; CD₃OD)은 25°C에서 92/6/2 비의 3개의 회전 이성체(rotamer) 또는 호변 이성체(tautomer)를 나타내었다: δ 8.68 (dd, J = 2.1, 8.4, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.11 (d, J = 3.8 Hz, 0.94H), 8.08 (d, J = 3.9, 0.06H), 5.13 (d, J = 5.8, 0.06H), 5.05 (d, J = 6.9 Hz, 0.92H), 4.90 (d, J = 8.1, 0.02H), 2.76 (d, J = 7.8, 0.06H), 2.54 (d, J = 6.8 Hz, 0.94H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.92-1.81 (m, 3H), 1.74-1.67 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 2H).

1.11 반응식 11



화합물 58을 *European Journal of Medicinal Chemistry* 2019, *162*, 249-265에 기술된 방법에 따라 제조하였다.

화합물 59를 *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 261-265에 기술된 바와 같이 제조하였다.

화합물 60: 자기 교반기가 장착된 10-mL의 극초단파 바이알에 화합물 58(22 mg, 0.0625 mmol), 화합물 59(50 mg, 0.0989 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(3.0 mg, 0.00328 mmol), 및 X-Phos(3.0 mg, 0.00629 mmol)를 충전시켰다. 바이알을 크립프 톱(crimp top)으로 마개를 막고 아르곤으로 5분 동안 퍼징하였다. 2-메틸-THF(1 mL, 아르곤으로 30분 동안 퍼징시킴)를 가한 다음, 물 중 인산삼칼륨(40 mg, 0.188 mmol)의 용액(0.2 mL, 아르곤으로 30분 동안 퍼징시킴)을 가하고 교반을 개시하였다. 아르곤 풍선(argon balloon)을 제거하고, 바이알을 예비-가열된 100°C 오일 욕 속에 두었다. 반응물을 이러한 온도에서 3시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시켰다. LCMS는 출발 물질(58)의 완전한 소비를 나타내었다. 수성 층을 제거하고 Na₂SO₄를 남아있는 유기 용액에 가하였다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성물을 4 g의 SiO₂ Gold ISCO Redisep 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, 5 내지 40% EtOAc-hex로 용출시키고, 생성물이 용출될 때까지 40%로 유지시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 농축시켜 화합물 60(50 mg, 0.0720 mmol, quant.)을 황색 발포체/유리같은 겔(glassy solid)으로 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): C₄₁H₃₅FN₆O₂S에 대한 계산치, 694.25; 실측치, 695.60 (M+H).

화합물 61: 메탄올(300 μ L) 중 화합물 60(15 mg, 0.0216 mmol)의 용액에 50% 수성 하이드록실아민 용액(300 μ L, 4.54 mmol) 및 시안화나트륨(1 mg, 0.0204 mmol)을 가하였다. 수득되는 현탁액에 THF(300 μ L)를 가하였

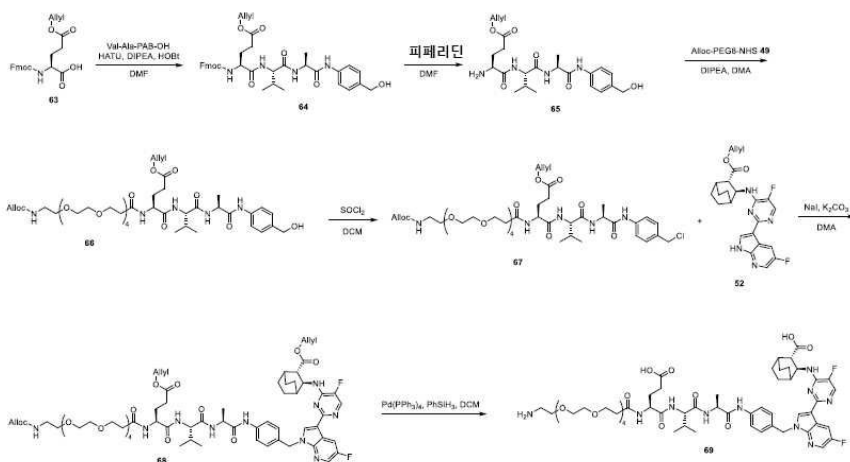
다. 수득되는 선명한 용액을 실온에서 4일 동안 교반한 다음 농축시켜 유기물을 제거하였다. 수득되는 현탁액을 DMF 속에 용해하고 15.5 g C18Aq ISCO 컬럼 상에 로딩하였다. H₂O 중 50 내지 90% MeCN과 개질제로서 0.05% HOAc를 사용하여 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고 동결건조시켜, 화합물 **61**(10.7 mg, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₄₀H₃₄FN₇O₂S에 대한 계산치, 695.25; 실측치 696.20 (M+H).

[0450]

화합물 **62**: DCM(400 μ L) 중 화합물 **61**(10 mg, 0.0144 mmol)의 용액에 트리에틸실란(23 μ L, 0.144 mmol) 및 트리플루오로아세트산(22 μ L, 0.287 mmol)을 가하였다. 수득되는 황색 용액을 실온에서 90분 동안 교반한 다음 진공 하에 농축시켰다. 잔사에 2 mL의 DCM을 가하고 용액을 다시 농축시켰다. DCM 처리를 2회 이상 반복하여, 백색 고체를 수득하였다. 생성물을 15.5 g의 C18Aq ISCO RediSep 컬럼 상에서 크로마토그래피하여, H₂O 중 10 내지 45% MeCN과 0.05% HOAc 둘 다로 용출시켰다. 생성물이 용출을 끝낼 때까지 45%의 MeCN에서 유지시켰다. 순수한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 동결건조시켰다. 수득되는 고체를 약간의 H₂O를 함유하는 MeCN 속에 현탁시키고, 동결시키고, 다시 동결건조시켜 5.0 mg(76%)의 화합물 **62**를 백색의 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. UPLC에 의한 순도 >99%. MS (ESI, pos) C₂₁H₂₀FN₇O₂S에 대한 계산치, 453.14; 실측치 454.81 (M+H). ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD)은 25°C에서 45/40/15의 비의 3개의 회전이성체 또는 호변이성체의 혼합물을 나타내었다: δ 8.92–8.80 (m, 1H), 8.58–8.52 (m, 1H), 7.73 (d, *J* = 6.0, 0.55H), 7.68 (d, *J* = 6.0, 0.45H) 7.47 (d, *J* = 6.4, 0.45H), 7.45 (d, *J* = 6.0, 0.40H), 7.43 (d, *J* = 6.4, 0.15H), 5.27 (br d, *J* = 5.9, 0.40H), 5.17 (br d, *J* = 7.3, 0.15H), 5.11 (br d, *J* = 6.7, 0.45H), 2.83 (br d, *J* = 7.8, 0.55H), 2.63 (br d, *J* = 6.4, 0.45h), 2.29–1.97 (m, 4H), 1.97–1.86 (m, 2H), 1.85–1.40 (m, 4H).

[0451]

1.12 반응식 12



[0452]

[0453]

화합물 **64**: Fmoc-Glu(OAllyl)-OH **63**(3.5 g, 8.548 mmol)을 HATU(3.25 g, 8.548 mmol) 및 HOBt(1.16 g, 8.548 mmol)와 DMF(37 mL) 속에서 합하였다. 당해 혼합물에 DIEA(3 mL, 17.097 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 5 분 동안 실온에서 교반한 후, Val-Ala-PAB-OH(3 g, 10.258 mmol)를 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 냉 DI 물수에 이어서 염수로 세척하였다. 유기 층을 MgSO₄ 위에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사 점성 오일을 Et₂O로 초음파처리하여 생성물을 침전시켰다. 혼합물을 밤새 교반하고 여과하여 화합물 **64**를 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₃₈H₄₄N₄O₈에 대한 계산치, 684.32; 실측치 685.35 (M+H).

[0454]

화합물 **65**: 20 mL의 바이알에, 화합물 **64**(266 mg, 0.388 mmol)를 DMF(2 mL) 중 5%의 피페리딘 용액에 용해하였다. 반응물을 실온에서 75분 동안 교반하고, 50 g C18 Aq 컬럼 상에서 정제하고, 0 내지 30%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 **65**(145 mg, 81% 수율)를 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₂₃H₃₄N₄O₆에 대한 계산치, 462.25; 실측치 463.2 (M+H).

[0455]

화합물 **66**: DIEA(63 μ L, 0.361 mmol)를 무수 DMA(5 mL) 중 화합물 **65**(145 mg, 0.313 mmol) 및 Alloc-아미도-PEG8-NHS-에스테르 **49**(150 mg, 0.241 mmol)의 용액에 가하고, 수득되는 용액을 1시간 동안 실온에서

교반하였다. 반응물을 50 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 정제하고 0 내지 80%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 **66**(130 mg, 56% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₄₆H₇₅N₅O₁₇에 대한 계산치, 969.52; 실측치 970.69 (M+H).

[0456]

화합물 **67**: DCM(2.5 mL) 중 화합물 **66**(130 mg, 0.134 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(29 μ L, 0.402 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 농축시키고 4 g의 SiO₂ 금 컬럼 상에서 정제하여 DCM 중 0 내지 20%의 MeOH로 용출시킴으로써 화합물 **67**(76 mg, 57% 수율)을 무색 겔로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₄₆H₇₄ClN₅O₁₆에 대한 계산치, 987.48; 실측치 989.46 (M+H).

[0457]

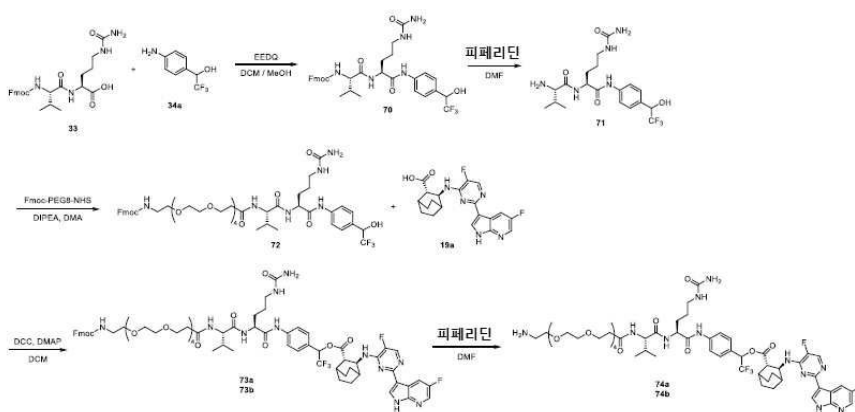
화합물 **68**: VX-787 알릴 에스테르 **52**(30 mg, 0.068 mmol), 화합물 **67**(74.2 mg, 0.075 mmol), K₂CO₃(28.3 mg, 0.205 mmol) 및 요오드화나트륨(8.9 mg, 0.075 mmol)을 DMA(1.5 mL) 속에서 합하였다. 수득되는 용액을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 15.5 g의 C18 Aq 컬럼 상에 로딩하고 0 내지 95%의 MeCN/H₂O (둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 **68**(60 mg, 63% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₆₉H₉₆F₂N₁₀O₁₈에 대한 계산치, 1390.69; 실측치 1391.5 (M+H).

[0458]

화합물 **69**: 무수 DCM(4 mL) 중 화합물 **68**(60 mg, 0.043 mmol)의 용액에 아르곤 하에 Pd(Ph₃P)₄(24.9 mg, 0.022 mmol), PhSiH₃(16 μ L, 0.129 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 15.5 g의 C18 Aq 컬럼 상에 로딩하고 0 내지 60%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 표제 화합물 **69**(25 mg, 47% 수율)을 수득하였다. 정제를 동결건조된 고체 상에서 Gemini 30 x 150 mm 제조 HPLC 컬럼 상에서 반복하여, 0 내지 60%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시킴으로써 화합물 **69**(11.2 mg, 21%)를 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₅₉H₈₄F₂N₁₀O₁₆에 대한 계산치, 1226.60; 실측치 1227.5 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 9.98 (s, 1H), 8.51 (dd, *J* = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.69 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.24 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.0, 6.5 Hz, 1H), 3.62-3.54 (m, 6H), 3.48-3.45 (m, 30H), 2.77 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.74-2.73 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.62-1.32 (m, 5H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.82 (dd, *J* = 19.0, 6.5 Hz, 6H).

[0459]

1.13 반응식 13



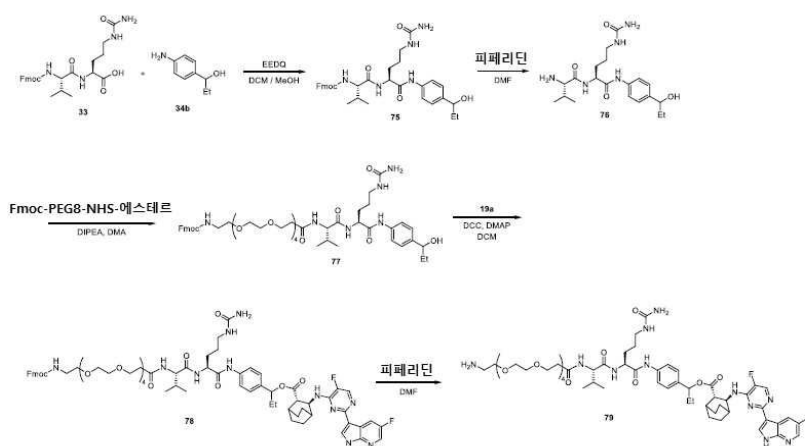
[0460]

[0461]

화합물 **70**: 100 mg 규모로 화합물 **35**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **70**을 Fmoc-Val-Cit-OH **33** 및 1-(4-아미노페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄-1-올 **34a**로부터 제조하였다. 105 mg(78% 수율)의 생성물을 단리하였다. MS (ESI, pos.): C₃₄H₃₈F₃N₅O₆에 대한 계산치, 669.28; 실측치 670.38 (M+H).

- [0462] 화합물 **71**: 100 mg 규모로 화합물 **36**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **71**을 화합물 **70**으로부터 제조하였다. 55 mg(82% 수율)의 생성물을 단리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{19}H_{28}F_3N_5O_4$ 에 대한 계산치, 447.21; 실측치 448.24 (M+H).
- [0463] 화합물 **72**: 125 mg 규모로 화합물 **37**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **72**를 화합물 **71**로부터 제조하였다. 159 mg(89% 수율)의 생성물을 단리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{53}H_{75}F_3N_6O_{15}$ 에 대한 계산치, 1092.52; 실측치 1093.63 (M+H).
- [0464] 화합물 **73**: 화합물 **72**(151 mg, 0.138 mmol)의 DCM 용액에, VX-787 **19a**(50 mg, 0.125 mmol) 및 DMAP(3.1 mg, 0.025 mmol)를 가하였다. DCM(0.125 mL, 0.188 mmol) 중 DCC의 1 M 용액을 적가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축시키고 100 g C18 Aq 컬럼 상에서 정제하여 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 개질인자로서 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **73**(102 mg, 50%)을 회백색 솜털모양의 고체로서 수득하였다. 단리된 생성물을 Gemini 30x150 mm 컬럼이 장착된 Teledyne ISCO 상에서 추가로 정제하여 0 내지 90% MeCN/H₂O(둘 다 개질인자로서 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 2개의 별개의 부분입체이성체성의 순수한 **73a**(25 mg, 25%, 제1의 용출 생성물) 및 **73b**(30 mg, 29%, 이후의 용출생성물)을 회백색의 솜털모양 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{73}H_{92}F_5N_{11}O_{16}$ 에 대한 계산치, 1473.66; 실측치 1474.7 (M+H).
- [0465] 화합물 **74a**: 25 mg 규모로 화합물 **39**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **74a**를 화합물 **73a**로부터 제조하였다. 16.0 mg(75% 수율)의 생성물을 단리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{82}F_5N_{11}O_{14}$ 에 대한 계산치, 1251.60; 실측치 1252.5 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ 10.09 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 10.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.18-8.17 (m, 2H), 8.14-8.13 (m, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.00-5.96 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.38-4.34 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.61-3.57 (m, 4H), 3.50-3.47 (m, 30H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 4H), 1.72-1.50 (m, 3H), 1.49-1.25 (m, 5H), 0.85 (dd, *J* = 15.5, 6.5 Hz, 6H).
- [0466] 화합물 **74b**: 30 mg 규모로 화합물 **39**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **74b**를 화합물 **73b**로부터 제조하였다. 17.3 mg(68% 수율)의 생성물을 단리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{82}F_5N_{11}O_{14}$ 에 대한 계산치, 1251.60; 실측치 1252.5 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-*d*₆): δ 10.06 (s, 1H), 8.44 (dd, *J* = 10.0 Hz, 2.5 Hz, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 8.18-8.12 (m, 3H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.00-5.97 (m, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 4.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.62-3.55 (m, 4H), 3.53-3.46 (m, 30H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.39-2.37 (m, 1H), 2.12-2.07 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 5H), 1.71-1.63 (m, 3H), 1.61-1.33 (m, 5H), 0.83 (dd, *J* = 14.5, 6.5 Hz, 6H).

[0467] 1.14 반응식 14



[0468]

[0469] 화합물 75: 500 mg 규모로 화합물 35에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 75를 Fmoc-Val-Cit-OH 33 및 1-(4-아미노페닐)프로판-1-올 34b로부터 제조하였다. 489 mg(77% 수율)의 생성물을 담황색 고체로서 분리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{35}H_{43}N_5O_6$ 에 대한 계산치, 629.32; 실측치 630.23 (M+H).

[0470]

화합물 76: 400 mg 규모로 화합물 36에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 76을 화합물 75로부터 제조하였다. 147 mg(52% 수율)의 생성물을 회백색 솜털모양의 고체로서 분리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{20}H_{33}N_5O_4$ 에 대한 계산치, 407.25; 실측치 408.20 (M+H).

[0471]

화합물 77: 211 mg 규모로 화합물 37에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 77을 화합물 76으로부터 제조하였다. 217 mg(74% 수율)의 생성물을 회백색 솜털모양의 고체로서 분리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{54}H_{80}N_6O_{15}$ 에 대한 계산치, 1052.57; 실측치 1053.74 (M+H).

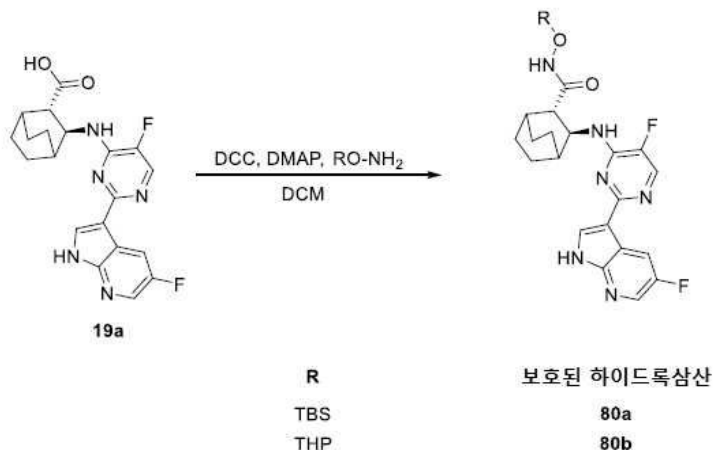
[0472]

화합물 78: 75 mg 규모로 화합물 37에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 78을 화합물 77로부터 제조하였다. 112.5 mg(38% 수율)의 생성물을 부분입체이성체의 혼합물로서 분리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{74}H_{97}F_2N_{11}O_{16}$ 에 대한 계산치, 1433.71; 실측치 1435.56 (M+H).

[0473]

화합물 79: 25 mg 규모로 화합물 39에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 79를 화합물 78로부터 제조하였다. 16.0 mg(75% 수율)의 생성물을 분리하였다. MS (ESI, pos.): $C_{59}H_{87}F_2N_{11}O_{14}$ 에 대한 계산치, 1211.64; 실측치 1212.6 (M+H). ^1H -NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 9.95 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 9.5 Hz, 2.5 Hz, 1H), 8.33–8.24 (m, 1H), 8.21–8.15 (m, 1H), 8.14–8.09 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65–7.59 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.02–5.96 (m, 1H), 5.59–5.51 (m, 1H), 5.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.84–4.76 (m, 1H), 4.37–4.31 (m, 2H), 4.21 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.61–3.56 (m, 4H), 3.52–3.45 (m, 30H), 3.01–2.90 (m, 2H), 2.65–2.60 (m, 2H), 2.41–2.34 (m, 2H), 2.09–1.88 (m, 4H), 1.85–1.71 (m, 4H), 1.56–1.21 (m, 8H), 0.83 (dd, J = 14.5, 7.0 Hz, 6H), 0.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 0.68 (t, J = 7.5 Hz, 1H).

[0474] 1.15 반응식 15

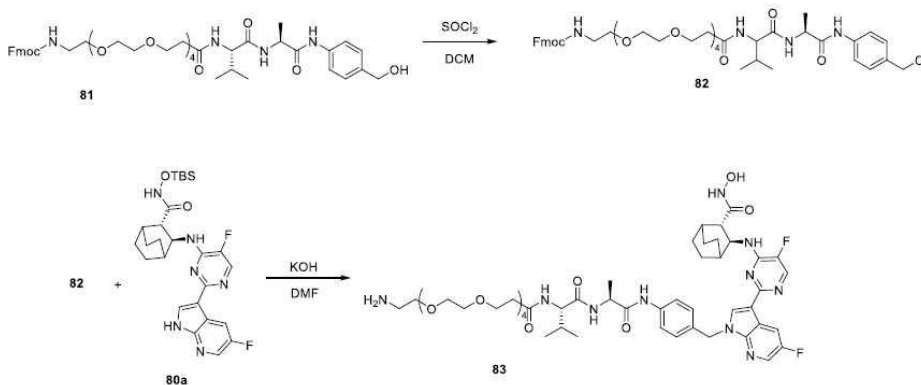


[0475]

[0476] 상응하는 카복실산으로부터 보호된 하이드록삼산 유도체를 제조하기 위한 일반적인 과정: 화합물 **80a**: 디클로로메탄(250 μ L, 0.376 mmol) 중 DCC의 실온의 1 M 용액을 무수 디클로로메탄(8 mL) 중 VX-787(100 mg, 0.250 mmol), *O*-(3급-부틸디메틸실릴)하이드록실아민(TBSONH₂, 44.3 mg, 0.300 mmol) 및 DMAP(3 mg, 0.025 mmol)의 현탁액에 실온에서 적가하였다. 휘발물을 진공 속에서 제거하고 에틸 아세테이트를 가하였다. 용액을 0°C로 냉각시키고, 침전물을 여과하였다. 여액을 농축시키고 50 g C18 Aq 컬럼 상에서 정제하여 0 내지 100%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고 동결건조시켜 화합물 **80**(62 mg, 39%)을 솜털모양의 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₂₆H₃₄F₂N₆O₂Si에 대한 계산치, 528.25; 실측치 529.80 (M+H).

[0477] 화합물 **80b**: 100 mg 규모로 화합물 **80a**에 대해서와 동일한 방법을 사용하여, 화합물 **80b**를 *O*-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)하이드록실아민(THPONH₂)으로부터 제조하였다. 111 mg(89% 수율)의 생성물을 회백색 솜털 모양의 고체로서 단리하였다. MS (ESI, pos.): C₂₅H₂₈F₂N₆O₃에 대한 계산치, 498.22; 실측치 499.75 (M+H).

[0478] 1.16 반응식 16



[0479]

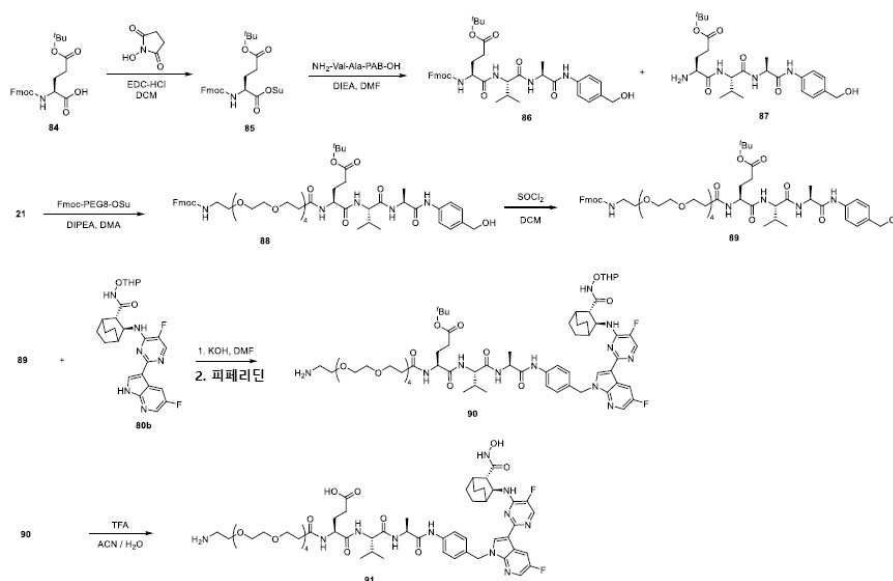
[0480] 화합물 **82**: DCM(1.9 mL) 중 화합물 **81**(91.5 mg, 0.097 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(21 μ L, 0.292 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 진공 속에서 농축시켰다. 수성 DCM(2 mL)을 잔사에 가하고 혼합물을 진공 속에서 다시 농축시켜 화합물 **82**(92 mg, 99% 수율)를 담황색 겔로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): C₄₉H₆₉C₁N₄O₁₃에 대한 계산치, 956.45; 실측치 958.38 (M+H).

[0481] 화합물 **83**: DMF(1.1 mL) 중 **80a**(30 mg, 0.057 mmol)의 용액에, KOH(3.8 mg, 0.068 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 0°C에서 30분 동안 교반한 후, 화합물 **82**(59.8 mg, 0.062 mmol)을 가하였다. 알킬화된 화합물이 LCMS에 따라 완전히 탈보호될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 조 반응물을 50 g의 C18 Aq 컬럼

에서 정제하고 0 내지 65%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 **83**을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. 정제를 동결건조된 고체 상에서 Gemini 30 x 150 mm 제조 HPLC 컬럼에서 정제하고, 0 내지 50%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켜 화합물 **83**(5.9 mg, 9%)을 무색 겔로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₅₄H₇₈F₂N₁₀O₁₃에 대한 계산치, 1112.57; 실측치 1113.5 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 9.98-9.97 (m, 1H), 8.83-8.81 (m, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 8.52-8.49 (m, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.17-4.10 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.65-3.55 (m, 6 H), 3.53-3.34 (m, 33H), 2.63-2.62 (m, 2H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.48-1.22 (m, 14H), 0.85-0.82 (m, 6H).

[0482]

1.17 반응식 17



[0483]

[0484]

화합물 **85**: 무수 DCM(20 mL) 중 Fmoc-Glu(OtBu)-OH **84**(1 g, 2.35 mmol) 및 N-하이드록시석신이미드(324.6 mg, 2.82 mmol)의 용액에 EDC-HCl(675.8 mg, 0.177 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 19시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 일부 산이 남았음을 나타내었다. 추가의 N-하이드록시석신이미드(324.6 mg, 2.82 mmol) 및 EDC-HCl(675.8 mg, 0.177 mmol)을 가하였다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 40 g의 SiO₂ 급 컬럼에서 정제하고, DCM 중 0 내지 10%의 MeOH로 용출시켰다. 목적한 생성물을 함유하는 분획을 합하고 농축시켜 화합물 **85**(1.01 g, 82%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): C₂₈H₃₀N₂O₈에 대한 계산치, 522.2; 실측치 545.30 (M+Na).

[0485]

화합물 **86** 및 **87**: 무수 DMF(8.3 mL) 중 화합물 **85**(1 g, 1.914 mmol) 및 Val-Ala-PAB-OH(673.7 mg, 2.296 mmol)의 용액에, DIEA(0.67 mL, 3.827 mmol)를 가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 100 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 정제하여 H₂O 중 0 내지 80%의 MeCN(둘 다 0.05% HOAc로)으로 용출시켰다. 목적한 생성물을 함유하는 분획을 동결건조시켜 화합물 **86**(262.5 mg, 20%) 및 화합물 **87**(441 mg, 48%)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. 화합물 **86**: MS (ESI, pos.): C₃₉H₄₈N₄O₈에 대한 계산치, 700.35; 실측치 701.53 (M+H). 화합물 **87**: MS (ESI, pos.): C₂₄H₃₈N₄O₆에 대한 계산치, 478.28; 실측치 479.43 (M+H).

[0486]

화합물 **88**: DIEA(50 μL, 0.288 mmol)를 무수 DMA(4 mL) 중 화합물 **87**(119.4 mg, 0.249 mmol) 및 Fmoc-아미도-PEG8-NHS-에스테르(146 mg, 0.192 mmol)의 용액에 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 반응물을 150 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 정제하고 0 내지 80%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 **88**(149 mg, 72% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체

로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{85}N_5O_{17}$ 에 대한 계산치, 1123.59; 실측치 1124.69 (M+H).

[0487]

화합물 **89**: DCM(2.7 mL) 중 화합물 **88**(149 mg, 0.133 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드(29 μ L, 0.398 mmol)를 가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음 진공 속에서 농축시켰다. 무수 DCM(2 mL)을 잔사에 가하고 혼합물을 진공 속에서 다시 농축시켜 화합물 **89**(143 mg, 94% 수율)를 무색 겔로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 정제없이 사용하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{84}ClN_5O_{16}$ 에 대한 계산치, 1141.56; 실측치 1142.66 (M+H).

[0488]

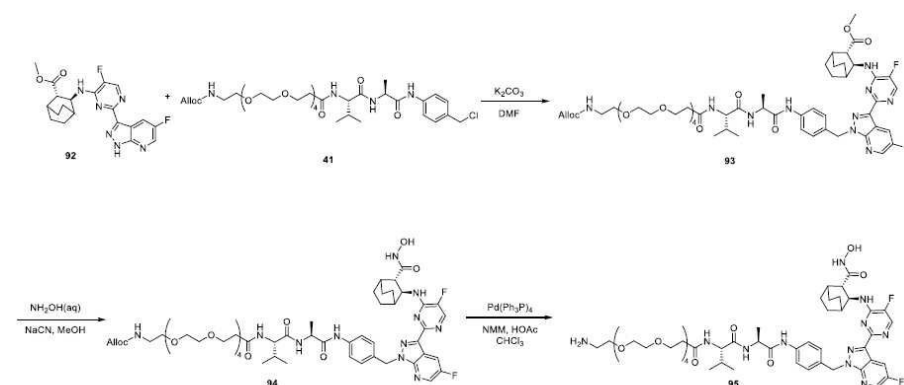
화합물 **90**: DMF(0.72 mL) 중 **80b**(18 mg, 0.036 mmol)의 용액에, KOH(6.1 mg, 0.108 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 30분 동안 교반한 후, 화합물 **89**(45 mg, 0.040 mmol)를 가하였다. 알킬화된 생성물이 LCMS에 따라 주요 생성물로서 관찰될 때까지 반응 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 이후에, 피페리딘(9 μ L)을 가하고 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 조 반응물을 5.5 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 정제하고 0 내지 80% MeCN/H₂O(둘 다 0.05% TFA를 가짐)로 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 **90**(25 mg, 50% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{68}H_{101}F_2N_{11}O_{17}$ 에 대한 계산치, 1381.73; 실측치 1382.85 (M+H).

[0489]

화합물 **91**: MeCN(0.181 mL) 및 H₂O(0.181 mL) 중 **90**(25 mg, 0.018 mmol)의 용액에, TFA(0.138 mL, 1.809 mmol)를 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 조 반응물을 5.5 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 정제하고 0 내지 80%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% TFA를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 **91**을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. 정제를 동결건조된 고체에서 Gemini 30 x 150 mm 제조 HPLC 컬럼 상에서 정제하고, 0 내지 60%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% TFA를 가짐)로 용출시켜 화합물 **91**(5.3 mg, 24% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{59}H_{85}F_2N_{11}O_{16}$ 에 대한 계산치, 1241.61; 실측치 1242.6 (M+H). ¹H-NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 9.89 (br, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 8.28-8.24 (m, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.55-6.46 (m, 1H), 4.86-4.81 (m, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.22-4.18 (m, 1H), 3.60-3.39 (m, 35H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.00-1.31 (m, 13H), 1.29-1.26 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 6H).

[0490]

1.18 반응식 18



[0491]

[0492]

화합물 **92**를 *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8, 261-265에 기술된 방법을 채택함으로써 제조하였다.

[0493]

화합물 **93**: 무수 4 mL의 바이알에 메틸 화합물 **92**(20 mg, 0.048 mmol), AllocNHPEG8-Val-Ala-PAB-Cl(**41**, 48 mg, 0.059 mmol), 탄산칼륨(20 mg, 0.145 mmol), 및 요오드하나트륨(4.0 mg, 0.027 mmol)을 충전하였다. 무수 DMA(0.5 mL)를 가하였다. 수득되는 연어색 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50 g의 C18Aq ISCO 컬럼 상에 직접 로딩하였다. H₂O 중 10 내지 100% MeCN과 0.05%의 HOAc 개질화제로 용출시켰다. 가장 선명한 생성물-함유 분획을 합하고 동결건조시켜 40 mg의 N-알킬화된 레지오이성체의 혼합물을 수득하였다. 이성체를 Gemini 30 x 150 mm 제조 HPLC 컬럼에서 정제하고, H₂O 중 30 내지 55%의 MeCN과 개질화제로서 10 mM NH₄OAc를 사용하여 용출시켰다. 후에 용출되는 피크의 순수한 분획(주요 이성체)을 합하고 동결건조시켜 화합물

93(11 mg, 19%)을 회백색의 솜털모양의 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{58}H_{82}F_2N_{10}O_{15}$ 에 대한 계산치, 1196.59; 실측치, 1197.5 (M+H).

[0494]

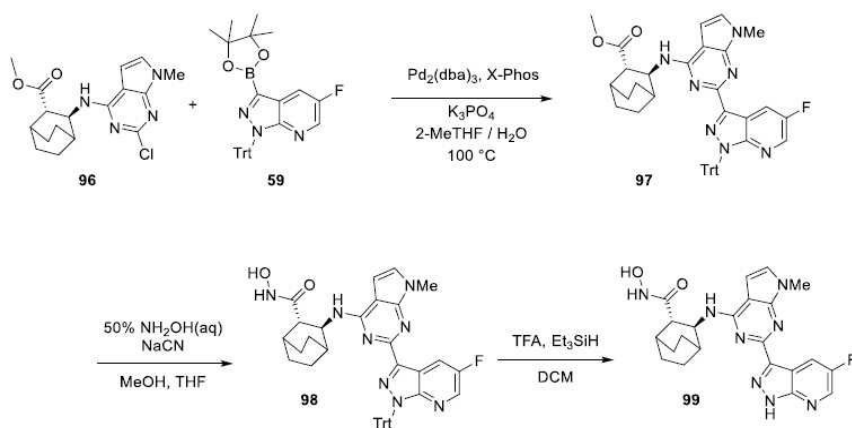
화합물 **94**: 메탄올(110 μ L) 중 화합물 **93**(10 mg, 0.00835 mmol)의 용액에 50% 수성 하이드록실아민 용액(110 μ L, 1.67 mmol) 및 시안화나트륨(1 mg, 0.0204 mmol)을 가하였다. 수득되는 약간 혼탁한 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. MeOH를 감압하에 제거하였다. 남아있는 수용액을 5.5 g C18Aq 컬럼 상에 로딩하고, 바이알을 DMF로 세정하였다. H_2O 중 10 내지 60%의 MeCN과 개질화제로서 0.05% HOAc로 용출시켰다. LCMS에 의한 순도가 >95%인 분획을 합하고 동결건조시켜 화합물 **94**(8.8 mg, 88%)를 회백색의 솜털모양의 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{57}H_{81}F_2N_{11}O_{15}$ 에 대한 계산치, 1197.59; 실측치, 1198.5 (M+H).

[0495]

화합물 **95**: 화합물 **94**(5.0 mg, 0.00417 mmol)를 함유하는 바이알을 아르곤으로 퍼징하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)(5.0 mg, 0.00433 mmol)을 함유하는 별개의 바이알을 아르곤으로 퍼징하였다. 당해 바이알에 아르곤의 스트림으로 10분 동안 탈-산소화시킨 200 μ L의 $CHCl_3$ /HOAc/NMM의 37/2/1 용액을 가하였다. 혼합물을 교반하여 촉매를 용해하였다. 촉매 용액을 주사기로 기질을 함유하는 바이알에 아르곤 하에 가하였다. 촉매 바이알을 추가의 100 μ L의 용매로 세정하고 세정액을 반응물에 가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 반응물을 진공 하에 농축시키고 크로마토그래피로 5.5 g의 C18Aq ISCO RediSep 컬럼 상에서 정제하여, H_2O 중 5 내지 40%의 MeCN과 0.05% HOAc 둘 다로 용출시켰다. 생성물 및 Ph_3PO 가 완전히 용출될 때까지 40% MeCN에서 유지시켰다. 생성물-함유 분획을 동결건조시켜 불순물로서 Ph_3PO 를 함유한 6 mg의 황색 고체를 수득하였다. 생성물을 30 x 150 mm Gemini 제조 HPLC 컬럼 상에서 정제하여, H_2O 중 10 내지 95%의 MeCN과 0.05% HOAc 둘 다로 용출시켰다. 생성물-함유 분획을 동결건조시켜 화합물 **95**(1.6 mg, 34%)를 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{53}H_{77}F_2N_{11}O_{13}$ 에 대한 계산치, 1113.57; 실측치 1114.6 (M+H).

[0496]

1.19 반응식 19



[0497]

[0498]

화합물 **97**을 화합물 **60**에 대해 기술된 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 46 mg의 화합물 **96**으로부터 95 mg(quant.)의 화합물 **97**을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{42}H_{38}FN_7O_2$ 에 대한 계산치, 691.31; 실측치 692.30 (M+H).

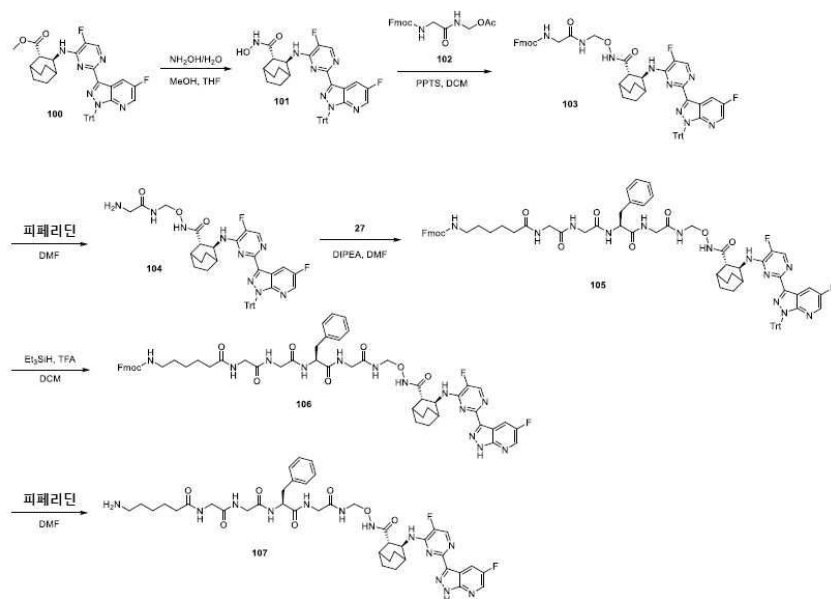
[0499]

화합물 **98**을 화합물 **61**에 대해서와 동일한 과정에 따라 제조하였다. 20 mg의 화합물 **97**을 12.3 mg(61%)의 화합물 **98**로부터 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, po.): $C_{41}H_{37}FN_8O_2$ 에 대한 계산치, 692.30; 실측치, 693.40 (M+H).

[0500]

화합물 **99**를 화합물 **62**에 대해 기술된 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 11 mg의 화합물 **98**로부터 2 mg(28%)의 화합물 **99**를 담황색 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. MS (ESI, po.) $C_{22}H_{23}FN_8O$ 에 대한 계산치, 450.19; 실측치 451.50 (M+H).

[0501] 반응식 20



[0502]

[0503] 화합물 101을 화합물 61에 대해 기술된 바와 동일한 방법에 따라 제조하였다. 100 mg의 화합물 100으로부터 75 mg(75%)의 화합물 101을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{38}H_{33}F_2N_7O_2$ 에 대한 계산치, 657.27; 실측치, 658.47 (M+H), 680.42 (M+Na).

[0504] (2-(((9H-플루오렌-9-일)메톡시)카보닐)아미노)아세트아미도)메틸 아세테이트(102)를 *Tetrahedron* 2018, 74, 1951-1956으로부터의 과정에 따라 제조하였다.

[0505] 화합물 103: 무수 DCM(2.8 mL) 중 화합물 102(24.6 mg, 0.067 mmol) 및 화합물 101(22 mg, 0.033 mmol)의 용액에 피리디늄 *p*-톨루엔설포네이트(PPTS, 16.8 mg, 0.067 mmol)를 가하였다. 수득되는 용액을 40°C에서 16시간 동안 교반하고, 이 시점에서 LCMS는 일부 하이드록삼산이 남아있음을 나타내었다. 추가의 화합물 102(24.6 mg, 0.067 mmol) 및 PPTS(16.8 mg, 0.067 mmol)를 가하였다. 40°C에서 24시간 동안 교반한 후, 반응물을 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 5.5 g C18 Aq 컬럼 상에서 정제하여 0 내지 100%의 MeCN/H₂O(둘 다 10 mM NH₄OAc를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 진공건조시켜 화합물 103(22 mg, 68% 수율)을 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{56}H_{49}F_2N_9O_5$ 에 대한 계산치, 965.38; 실측치 966.86 (M+H).

[0506] 화합물 104: 20 mL의 바이알에, 화합물 103(22 mg, 0.023 mmol)을 DMF(0.12 mL) 중 5% 피페리딘 용액에 용해하고, 수득되는 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 5.5 g의 C18 Aq 컬럼에서 정제하여 0 내지 100%의 MeCN/H₂O(둘 다 10 mM NH₄OAc를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 104(15 mg, 89% 수율)를 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{41}H_{39}F_2N_9O_3$ 에 대한 계산치, 743.82; 실측치 744.65 (M+H).

[0507] 화합물 105: 화합물 104(15 mg, 0.020 mmol)를 DMF(0.67 mL) 중 Fmoc-Cap-Gly-Gly-Phe-OH 27(12.4 mg, 0.020 mmol), HATU(7.7 mg, 0.020 mmol) 및 HOAt(2.7 mg, 8.548 mmol)와 합하였다. 당해 혼합물에 DIEA(7 μ L, 0.040 mmol)를 가하고, 수득되는 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 5.5 g의 C18 Aq 컬럼에서 정제하여 0 내지 100%의 MeCN/H₂O(둘 다 10 mM NH₄OAc를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 105(15 mg, 56% 수율)를 솜털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{75}H_{73}F_2N_{13}O_9$ 에 대한 계산치, 1339.58; 실측치 1341.28 (M+H).

[0508] 화합물 106: DCM(1 mL) 중 화합물 105(15 mg, 0.0111 mmol)의 용액에 트리에틸실란(17.9 μ L, 0.112 mmol) 및 트리플루오로아세트산(22 μ L, 0.224 mmol)을 가하였다. 수득되는 용액을 실온에서 20시간 동안 교반한 다음 진공 속에서 농축시켰다. 반응물을 5.5 g C18 Aq 컬럼에서 정제하여 0 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 10 mM NH₄OAc를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 106(9 mg, 73% 수율)을 솜털 모

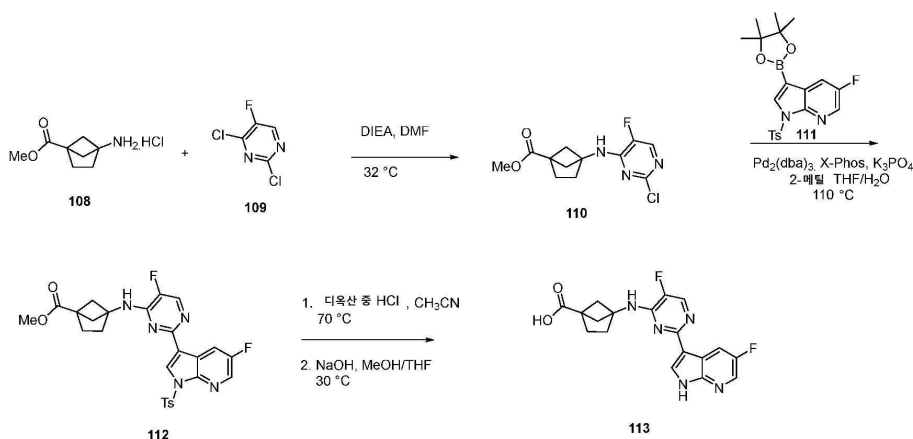
양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{56}H_{61}F_2N_{13}O_9$ 에 대한 계산치, 1097.47; 실측치 1099.24 (M+H).

[0509]

화합물 **107**: 20 mL의 바이알에, 화합물 **106**(9 mg, 0.008 mmol)을 DMF(0.82 mL) 중 5%의 피페리딘 용액에 용해하고, 수득되는 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 5.5 g의 C18 Aq 컬럼에서 용출시켜 0 내지 50%의 MeCN/H₂O(둘 다 10 mM NH₄OAc를 가짐)로 용출시켰다. 순수한 분획을 합하고, 동결시키고, 동결건조시켜 화합물 **107**(4 mg, 56% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{41}H_{51}F_2N_{13}O_7$ 에 대한 계산치, 875.40; 실측치 877.07 (M+H).

[0510]

반응식 21



[0511]

[0512]

화합물 **110**: DCM(2 mL) 중 메틸 4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(**108**, 19.1 mg, 0.1 mmol) 및 2,4-디클로로-5-플루오로피리미딘(**109**, 20 mg, 0.12 mmol)의 용액에, DIEA(38 μ L, 0.22 mmol)를 가하였다. 반응물을 32°C까지 16시간 동안 가열한 다음 휘발물을 감압하에 제거하였다. 잔사를 4 g의 실리카 겔 컬럼에서 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 화합물 **110**(22 mg, 77%)을 회백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{12}H_{13}ClFN_3O_2$ 에 대한 계산치, 285.1; 실측치 286.1 (M+H).

[0513]

화합물 **111**을 *Journal of Medicinal Chemistry* (2014), 57(15), 6668-6678에 기술된 문헌 과정을 채택함으로써 제조하였다.

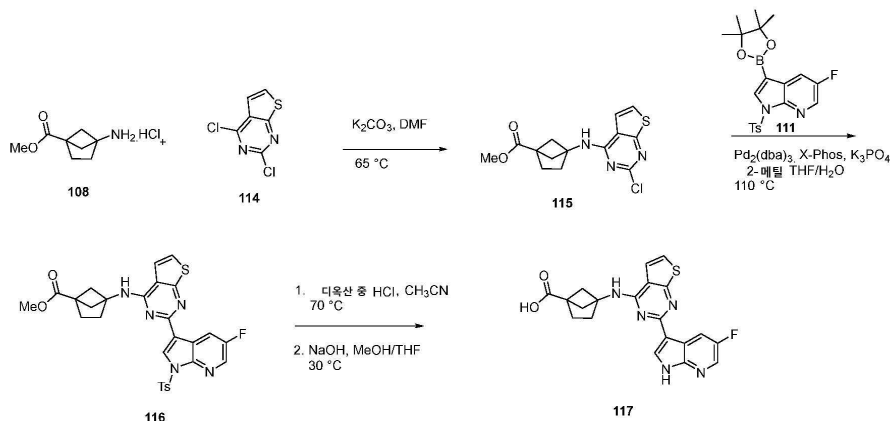
[0514]

화합물 **112**: 2-메틸 THF(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 화합물 **110**(22 mg, 0.077 mmol), 화합물 **111**(38.5 mg, 0.092 mmol) 및 K₃PO₄(2.9 mg, 0.014 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. X-Phos(4.4 mg, 0.009 mmol) 및 Pd₂(dba)₃(1.8 mg, 0.002 mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 110°C로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석하고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과기 케이크를 에틸 아세테이트(3 mL)로 세정하고, 합한 여액을 농축시켰다. 12 g의 실리카 겔 컬럼을 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 화합물 **112**(30 mg, 72%)를 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{26}H_{23}F_2N_5O_4S$ 에 대한 계산치, 539.1; 실측치 540.1 (M+H).

[0515]

화합물 **113**: 아세토니트릴(0.5 mL) 중 화합물 **112**(30 mg, 0.056 mmol)의 용액에, 디옥산(83 μ L, 0.344 mmol) 중 4 M HCl을 가하였다. 70°C에서 18시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 휘발물을 진공 속에서 제거하였다. 잔사를 1:1의 THF/MeOH(1 mL) 혼합물에 용해하고 2 N 수성 수산화나트륨(167 μ L, 0.344 mmol)을 가하였다. 30°C에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl을 가함으로써 pH 4 내지 5로 산성화하고, 2-메틸 THF(5 mL)로 희석하였다. 염수(1 mL)를 가하고, 수성 층을 경사제거하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔사를 30 g의 C18 Aq 컬럼 상에서 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 진공건조시켜 화합물 **113**(11.2 mg, 54%)을 회백색 솜털 모양의 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{18}H_{15}F_2N_5O_2$ 에 대한 계산치, 371.1; 실측치 372.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 12.26 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.43 (dd, J = 9.8, 2.9 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 2.20 (s, 2H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 4H).

[0516] 1.20 반응식 22



[0517]

[0518] 화합물 **115**: DMF(1 mL) 중 메틸 4-아미노비사이클로[2.1.1]헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드(**108**, 19.1 mg, 0.1 mmol) 및 2,4-디클로로티오펜[2,3-d]피리미딘(**114**, 28.6 mg, 0.13 mmol)의 용액에, 탄산칼륨(42 mg, 0.3 mmol)을 가하고 혼합물을 65℃로 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물(10 mL) 및 포화된 수성 염화암모늄 용액(5 mL)으로 희석시키고 에틸 아세테이트(3 x 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고 진공 속에서 농축시켰다. 잔사를 4 g의 실리카 금 컬럼에서 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물 **115**(27.6 mg, 85%)를 희백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{14}H_{14}ClFN_3O_2S$ 에 대한 계산치, 323.0; 실측치 324.1 (M+H).

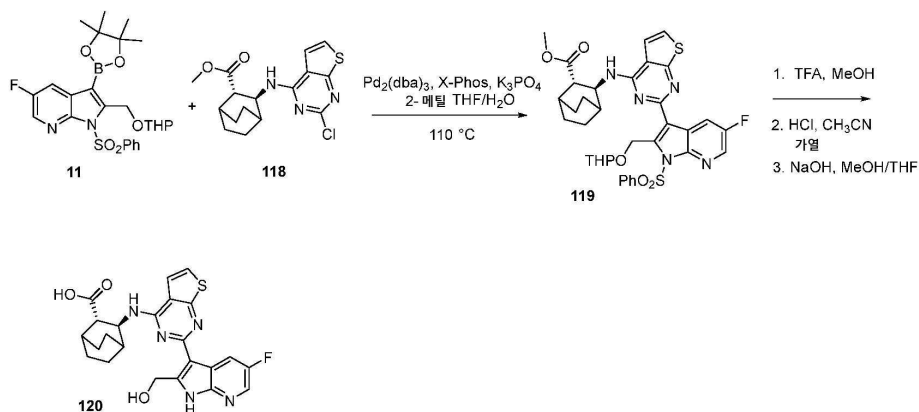
[0519]

화합물 **116**: 2-메틸 THF(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 화합물 **115**(27.5 mg, 0.085 mmol), 화합물 **111**(42.4 mg, 0.102 mmol) 및 K_3PO_4 (3.3 mg, 0.015 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 퍼징하였다. X-Phos(4.9 mg, 0.0102 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (2.0 mg, 0.0021 mmol)를 가하고 수득되는 혼합물을 110℃로 6시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트(5 mL)로 희석시키고 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과기 케이크를 에틸 아세테이트(3 mL)로 세정하였다. 여액을 농축시키고 4 g의 실리카 금 컬럼에서 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 정제함으로써 표제 화합물 **116**(20 mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{28}H_{24}FN_5O_4S_2$ 에 대한 계산치, 577.1; 실측치 578.1 (M+H).

[0520]

화합물 **117**: 아세토니트릴(0.5 mL) 중 화합물 **116**(20 mg, 0.035 mmol)의 용액에 디옥산(53 μ L, 0.21 mmol) 중 4 M HCl을 가하였다. 혼합물을 70℃로 8시간 동안 가열한 다음 실온으로 냉각시키고 휘발물을 진공 속에서 제거하였다. 잔사를 1:1의 THF/MeOH(1 mL) 속에 용해하고 2 N 수성 수산화나트륨(105 μ L, 0.21 mmol)을 가하였다. 혼합물을 30℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 1 N HCl을 가하여 pH 4 내지 5로 산성화하고 2-메틸 THF(5 mL)로 희석하였다. 염수(1 mL)를 가하고, 수성 층을 경사제거하였다. 유기 층을 농축시키고, 잔사를 30 x 150 mm Gemini 컬럼에서 5 내지 95%의 MeCN/H₂O(둘 다 0.05% AcOH를 가짐)을 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고 진공건조시켜 표제 화합물 **117**(5 mg, 35%)을 숨털 모양의 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI, pos.): $C_{20}H_{16}FN_5O_2S$ 에 대한 계산치, 409.1; 실측치 410.1 (M+H). ¹H NMR (500 MHz; DMSO-d₆): δ 12.29 (s, 1H), 8.55 (dd, J = 9.7, 2.9 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 1H), 8.23-8.22 (m, 2H), 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.14 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 2H), 1.95-1.92 (m, 4H).

[0521] 1.21 반응식 23



[0522]

[0523] 화합물 119를 화합물 13에 대해 사용된 바와 동일한 일반적인 과정을 사용하여 제조하였다. 수율 = 30%. MS (ESI, pos.): $C_{35}H_{36}FN_5O_6S_2$ 에 대한 계산치, 705.2; 실측치 706.2 (M+H).

[0524] 화합물 120을 화합물 15에 대해 사용된 바와 동일한 일반적인 과정을 사용하여 제조하였다. 수율 = 3개 단계에 걸쳐서 38%. MS (ESI, pos.): $C_{23}H_{22}FN_5O_3S$ 에 대한 계산치, 467.1; 실측치 468.1 (M+H). ^1H -NMR (500 MHz; DMSO- d_6): δ 12.14 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 10.0, 2.9 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.8, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.18 (q, J = 13.4 Hz, 2H), 4.86 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.98 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 1.90–1.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.62–1.40 (m, 6H).

[0525] 화합물 표

화합물 번호	구조
19a2	
15	
20a	
20b	
20c	

[0526]

화합물 번호	구조
24	
32	
39	
46	
54	
57	
62	

[0527]

화합물 번호	구조
69	
74a	
74b	
79	
83	
91	

[0528]

화합물 번호	구조
95	
99	
107	
113	
117	
120	

[0529]

[0530]

[0531]

[0532]

실시예 2: 항-헤마글루티닌 비-세포독성 항체 약물 접합체 합성

항-헤마글루티닌 비-세포독성 항체 약물 접합체를 하기 기술된 바와 같이 합성하였다.

항-헤마글루티닌(항-HA) 모노클로날 항체 mAb11729를 돌연변이시켜 컨센서스 LLQGA 펜타펩타이드 서열을 중쇄의

C-말단에서 도입시켰다. 중쇄의 C-말단에서 동일한 컨센서스 서열을 함유하는 비-HA 결합 mAb(감염성 질환과 관련되지 않는 면역학적 항원으로부터 유래됨)를 비-결합 동형 대조군으로서 사용하였다. 돌연변이는 항체가 중쇄(각각의 중쇄 중 하나)에서 2의 최대 로딩으로 효소적으로 접합되도록 하였다.

[0533]

중쇄 부위의 C-말단에서 접합 부위를 지닌 항체를 PBS pH 7.4 속에서 1 mg/mL에서 접합시켰다. 링커 페이로드 화합물을 항체보다 10 내지 40배의 몰 과량으로 가하고 효소 반응을 항체 mg 당 14 단위의 세균 트랜스글루타미나제(Zedira, T1001)를 가함으로써 개시하고 37°C에서 16시간 동안 항온처리하였다. 접합체를 단백질 A 크로마토그래피(Pierce 단백질 A 컬럼, ThermoScientific, 생성물 번호 20356)로 정제하였다. 접합체를 페이로드:항체 비(DAR)의 측정을 위해 Waters Acquity UPLC를 사용하여 ESI-MS로 분석하였다. 크로마토그래피 분리를 C4 컬럼(2.1 X 50 mm ACQUITY UPLC BEH 단백질 C4, 1.7 μ m, 300 Å)에서 10분 구배(이동 상 B의 분:퍼센트; 0:10%, 1:10%, 5:90%, 7:90%, 7.2:10%, 10:10%)로 달성하였다. 이동 상 A는 수 중 0.1% 포름산이고, 이동 상 B는 아세트오니트릴 중 0.1% 포름산이다. 유동 속도를 0.3 mL/min로 설정하였다. 검출기 TOF 스캔을 m/z 500-4500로부터 나열된 바와 같은 주요 매개변수(모세관 전압 3.0 kV; 샘플링 콘(Sampling Cone) 80V; 100V에서 공급원 오프셋(Offset); 공급원 온도 150°C; 탈용매화 450°C; 콘 가스(Cone gas) 0 L/hr; 탈용매화 가스 800 L/hr)로 설정하였다. 스펙트럼을 MassLynx 소프트웨어 내에서 MaxEnt 기능을 사용하여 분리하였다(deconvolute). 크기-배제 HPLC는 모든 접합체가 >92% 단량체성임을 확인하였다(표 1). 이러한 과정은 하기 표에 나열된 약물 대 항체 비를 지닌 mAb11729-HC-Cterm-링커 페이로드 및 동형 대조군-HC-Cterm-링커 페이로드 접합체를 생산하였다:

항체 약물 접합체	약물 대 항체 비 (DAR, ESI-MS)	순도 (SEC에 의해)
11729-HC-Cterm-24	1.6	>96%
동형 대조군-HC-Cterm-24	1.7	>95%
11729-HC-Cterm-32	1.1	>96%
동형 대조군-HC-Cterm-32	1.2	>97%
11729-HC-Cterm-39	2.0	>97%
동형 대조군-HC-Cterm-39	2.0	>97%
11729-HC-Cterm-46	2.0	>99%
동형 대조군-HC-Cterm-46	2.0	>99%
11729-HC-Cterm-69	1.8	>99%
동형 대조군-HC-Cterm-69	1.9	>98%
11729-HC-Cterm-79	2.0	>96%
동형 대조군-HC-Cterm-79	2.0	>95%
11729-HC-Cterm-74b	2.0	>99%
동형 대조군-HC-Cterm-74b	2.0	>99%

[0534]

실시예 2: 항-헤마글루티닌 ADC 활성

[0535]

mAb 11729는 그룹 1 인플루엔자 HA 분자의 줄기 도메인에 결합하는 모노클로날 항체이고, 시험관 내에서 H1N1에 대해 항바이러스 활성을 나타낸다. VX-787 및 이러한 분자의 유도체를 mAb 11729에 접합시켰다. 이러한 접합체 뿐만 아니라 유리 페이로드를 항-인플루엔자 활성에 대해 검정하였다.

[0537]

항바이러스 효능을 시험하기 위해, mAb 11729 및 ADCs mAb 11729-HC-Cterm-24, mAb 11729-HC-Cterm-32, mAb 11729-HC-Cterm-39, mAb 11729-HC-Cterm-46, mAb 11729-HC-Cterm-69, mAb 11729-HC-Cterm-74b, mAb 11729-HC-Cterm-79를 인플루엔자 바이러스에 의한 세포의 감염을 억제하는 이의 능력에 대해 검정한다.

[0538]

MDCK London 세포(MDCK London cell; IRR)를 20,000개의 세포/웰에서 100 μ L의 성장 배지(1%의 피루브산나트륨, 10% 태아 소 혈청 및 0.5% 겐타미신; Life Technologies) 속에 96-웰 플레이트 내에서 씨딩(seeding)하였다. 세포를 37°C 및 5% CO₂에서 24시간 동안 항온처리하였다. 다음날에, 모든 항체를 트립신 감염 배지(1%의 피루브산나트륨, 0.21%의 저 IgG BSA 용액, TPCK-처리된 1 mg/mL의 트립신 및 0.5% 겐타마이신을 함유하는 DMEM; Sigma, Life Technologies) 속에서 3440 nM의 출발 농도로 희석하고 1:3으로 0.02 nM의 최종 농도까지 1:3으로 적정하였다. 유리 페이로드를 동일한 감염 배지 속에서 6880 nM의 출발 농도로 희석시키고 0.04 nM의 최종 농도로 1:3으로 적정하였다. 이를 감염시키는 세포 내에서 GFP를 발현시키도록 가공된 H1N1 A/Puerto Rico/08/1934 인플루엔자 바이러스("H1N1 A/Puerto Rico/08/1934-GFP")를 트립신 감염 배지(Life Technologies) 속에서 1의 MOI로 희석시키고 희석된 항체, ADC, 또는 페이로드를 사용하여 1:1로 혼합하였다. 성장 배지를 씨딩된 96-웰 플레이트로부터 제거하고 바이러스-항체, 바이러스-ADC, 또는 바이러스-소 분자 혼합물을 세포에 웰당 100 μ L

에서 가하였다. 플레이트를 약하게 탭핑(tapping)하고 20시간 동안 37℃ 5% CO₂로 되돌렸다. 후속적으로, 플레이트를 PBS로 세척하고 50 μL의 PBS로 오버레이(overlay)하였다. 플레이트를 GFP 신호에 대해 Molecular Devices Spectramax i3x 플레이트 판독기 상에서 판독하였다.

[0539] VX-787 유도체 **15**, **20a**, **20b**, 및 **20c**는 항바이러스 활성을 나타내었다. VX-787 링커-페이로드 **24**, **32**, **39**, 및 **46**에 접합된 항-HA 항체는 접합되지 않은 항체와 비교하여 인플루엔자 A에 대해 향상된 항-바이러스 잠재능을 나타내었다.

VX-787 ADC의 항-바이러스 활성:

화합물	IC ₅₀ (M)	
	mAb11729	mAb11729-HC-CTAG-MX
24	1.037E-08	2.531E-09
32	1.738E-08	4.41E-09
46	9.728E-08	3.001E-09
39	4.133E-08	1.4E-09
69	5.135E-08	3.189E-09
74b	5.135E-08	3.402E-10
79	5.135E-08	1.922E-10

VX-787 유리 페이로드의 항바이러스 활성:

	IC ₅₀ (M)
15	2.397E-07
20a	3.77E-09
20b	9.64E-09
20c	1.38E-08
57	2E-09
62	2.19E-09

[0540]

서열 목록

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
Lisa Purcell Ngambo
Jonathan Viau
William Olson

<120> Human Antibodies to Influenza
Hemagglutinin

<130> 10119US01
<140> US 14/974,361
<141> 2015-12-18

<150> 62/094752
<151> 2014-12-19

<150> 62/152122
<151> 2015-04-24

<160> 6328

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
<211> 375
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 1
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagag gatgggaggg atcatcccta tctttggtag agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggtcag agtcaagatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctgg gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagggaag 300
gatttttatg gttcggggag ttattataac ctctttgact actggggcca gggaaacctg 360
gtcacctgct cctca 375

<210> 2
<211> 125
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Arg Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

[0541]

Met Glu Leu Gly Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Lys Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Leu Phe
 100 105 110
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 3
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 3
 ggaggcacct tcaagcaacta tgct 24

<210> 4
 <211> 8
 <212> PPT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 4
 Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
 1 5

<210> 5
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 5
 atcatcccta tcttttggtac agca 24

<210> 6
 <211> 8
 <212> PPT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 6
 Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
 1 5

<210> 7
 <211> 54
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

[0542]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 7
gcgagaggga aggtatttcta tgggttcgggg agttattata acctctttga ctac      54

<210> 8
<211> 18
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 9
Ala Arg Gly Lys Asp Phe Tyr Gly Ser Gly Ser Tyr Tyr Asn Leu Phe
1           5           10           15
Asp Tyr

<210> 9
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccctccacc ctgtctgcat ctgtaggaga catagtccac 60
atcacttgcc gggccagtcg gagtattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tacaagtggt ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttactcttca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttttta ctgccaacac tataatactt attcgtggac gttcgggcaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a      321

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1           5           10           15
Asp Ile Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20           25           30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35           40           45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50           55           60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65           70           75           80
Asp Asp Phe Ala Thr Phe Tyr Cys Gln His Tyr Asn Thr Tyr Ser Trp
85           90           95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100          105

```

[0543]

```

<210> 11
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 11
cagaggtatta gtagctgg                18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 12
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1                5

<210> 13
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 13
aaggcgcttc                9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 14
Lys Ala Ser
1

<210> 15
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 15
caacactata atacttattc gtggacg        27

<210> 16

```

[0544]

```

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 16
Gln His Tyr Asn Thr Tyr Ser Trp Thr
1 5

<210> 17
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 17
caggtgcagc tgggtgcagc tggggctgag gtgaagaagt ctgggtccctc ggtgaaggtc 60
tccgtcaagg cttctggagg cacttcagc agctatgcta ttagctgggt gcgccaggcc 120
cctggacaag ggccttgagt gatgggaggg atccatcccta tttctggtag accaagttat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcacgatt accacggagc aatccacgag cacagtttac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaagac acggccgtgt attactgtgc gagacagcag 300
cccgctacc agtacaatat ggcgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctctcca 360

<210> 18
<211> 120
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 18
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Ser Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Pro Ser Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Gln Pro Val Tyr Gln Tyr Asn Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 19
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

[0545]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 19
ggaggcacct tcagcagcta tgct
24

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 20
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 21
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 21
atcatcccta tttttggtac acca
24

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 22
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Pro
1 5

<210> 23
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 23
gcgagacagc agcccgctca ccagtacaat atggacgtc
39

<210> 24
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0546]

```

<400> 24
Ala Arg Gln Gln Pro Val Tyr Gln Tyr Asn Met Asp Val
1      5      10

<210> 25
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 25
gacatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtcg gggcattaga aataatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
ctgaaagccc ctaagcgctt gatctatgct gctgccagtt tgcaaatggg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcaactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa tataataatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                                     321

<210> 26
<211> 107
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 26
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asn
20      25      30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Leu Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35      40      45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp
85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100      105

<210> 27
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 27
cagggcatta gaaataat                                     18

<210> 28
<211> 6
<212> PRI

```

[0547]

```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 28
Gln Gly Ile Arg Asn Asn
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 29
gctgcgtcc
9

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 30
Ala Ala Ser
1

<210> 31
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 31
ctacaatata ataattaccg gtggacg
27

<210> 32
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 32
Leu Gln Tyr Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 33
<211> 366
<212> DNA

```

[0548]

```

<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 33
caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgaa gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
tcctgcacag cttctggagg caccttcaac agctatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120
ctcggacaag ggcttgagtg gatgggaggc atcatccta tctttgctac aabaaacttc 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accctggacg aatccacgaa cacagcttac 240
atggagctga ccagcttgag atctgaggac acggccggct attactgtgc aagggggggg 300
tggtataact ggccagtacgt ggggtcttgac tcttggggcc aagggaccac ggtcacctgc 360
tcctca 366

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 34
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Ala Thr Thr Asn Phe Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ser Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Thr Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Trp Tyr Asn Trp Gln Tyr Val Gly Phe Asp Ser Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 35
ggaggcacct tcaacagcta tgct 24

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 36

```

[0549]

```

Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr Ala
1      5

<210> 37
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 37
atcatccctta tctttgctac aaca                24

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 38
Ile Ile Pro Ile Phe Ala Thr Thr
1      5

<210> 39
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 39
gcaagggggg gttggtataa ctggcagtag gtgggggttg actcc                45

<210> 40
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 40
Ala Arg Gly Gly Trp Tyr Asn Trp Gln Tyr Val Gly Phe Asp Ser
1      5              10      15

<210> 41
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 41

```

[0550]

```

gacatccaga tgacccagtc tctttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtggcc 60
atcacttgcc gggccagtcg gacttattagt acctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccttca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcaggct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaagaag tataatagta attcgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggatatcaa a 321

```

<210> 42
<211> 107
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

<400> 42
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Thr Trp
20     25     30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
65     70     75     80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Asn Ser Trp
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100    105

```

<210> 43
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

<400> 43
cagagtatta gtacctgg 18

```

<210> 44
<211> 6
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

<400> 44
Gln Ser Ile Ser Thr Trp
1      5

```

<210> 45
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

[0551]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 45
aaggcggtcc
9

<210> 46
<211> 3
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 46
Lys Ala Ser
1

<210> 47
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 47
caaaagtata atagtaatto gtggacg
27

<210> 48
<211> 9
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 48
Gln Lys Tyr Asn Ser Asn Ser Trp Thr
1 5

<210> 49
<211> 360
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 49
caggtccacc tgggtcagtc tgggcccagag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tccgtcaagg cttctggagt caacttcato agtcacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggtctgaatg ggtgggagga atcactcgta tctttggtac aacaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgggt acaacggaca aatccacgaa cacagttcac 240
atggaaattg gcagactgag atctgaggac acggccattt attactgtgc gcgaggtgag 300
acctactacy agggaaactt tgactctctg ggccagggaa ccttggccac cgtctctcca 360

<210> 50

```

[0552]

<211> 120
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <223> synthetic
 <400> 50
 Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Val Thr Phe Ile Ser His
 20 25 30
 Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Val Thr Thr Asp Lys Ser Thr Asn Thr Val Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Glu Thr Tyr Tyr Glu Gly Asn Phe Asp Phe Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 51
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 51
 ggagtcacct tcacacgtca tgct 24

<210> 52
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 52
 Gly Val Thr Phe Ile Ser His Ala
 1 5

<210> 53
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 53
 atcatcgcta tctttggtac aaca 24

[0553]

```

<210> 54
<211> 8
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 54
Ile Ile Ala Ile Phe Gly Thr Thr
1 5

<210> 55
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 55
gcgcgaggtg agacctacta cgagggaac tttgacttc 39

<210> 56
<211> 13
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 56
Ala Arg Gly Glu Thr Tyr Tyr Glu Gly Asn Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 57
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 57
gtcatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcaactggcc ggccagtcga gagcgttagg agtaatttaa attggtatca gcagacacca 120
gggaaagccc ctaggctcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaatggg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccattcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat cacttcggc 300
caaggagacac gactggagat taaa 324

<210> 58
<211> 108
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0554]

```

<400> 58
Val Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Asn
20     25     30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro
85     90     95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100    105

```

```

<210> 59
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 59
cagagcggtta ggagtaat
18

```

```

<210> 60
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 60
Gln Ser Val Arg Ser Asn
1      5

```

```

<210> 61
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 61
gtgtgcatcc
9

```

```

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 62

```

[0555]

```

Ala Ala Ser
1

<210> 63
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 63
caacagaggtt acagtacccc tccgatcacc 30

<210> 64
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 64
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 65
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 65
gacatccaga tgacccagtc tccatccctc ctgtctgcac ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcattccagtt tgcaaaagtgg ggtcccgtca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccacacagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagta cccctccgat cactttcgcc 300
caaggggcac gactggagat taaa 324

<210> 66
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 66
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

```

[0556]

```

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

<210> 67
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 67
cagagcatta gcagctat
18

<210> 68
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 68
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 69
<211> 8
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 69
gctgcatcc
9

<210> 70
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 70
Ala Ala Ser
1

<210> 71
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

[0557]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 71
caacagagtt acagtacccc tccgatccac
30

<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 72
Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Pro Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 73
<211> 369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 73
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaggaagc ctgggtccctc ggtgaaggtc 60
tccgtgcaagc cttctggagg aaccttcacc ggccatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaagc gcccttgagtg gatgggaggg gtccgtcccta tctttgggtc agcaaaactac 180
gcacagaagc tccagggcag agtcacgatg aacctggacg aatccacgag tacagcctac 240
atggacctga gcagcctgag atctgaggac acgcccgttt attattgtgt gagagatccg 300
ggcaactcgg gatactacta ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac caccgtccac 360
gtctctctca 369

<210> 74
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 74
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Thr Gly His
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Val Val Pro Ile Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Met Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Arg Asp Pro Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

```

[0558]

```

<210> 75
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 75
ggaggaacct tcacgggcca tgct                24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 76
Gly Gly Thr Phe Thr Gly His Ala
1          5

<210> 77
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 77
gtcgtcccta tcttgggttc agca                24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 78
Val Val Pro Ile Phe Gly Ser Ala
1          5

<210> 79
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 79
gtgagagatc cgggcaactc gggatactac tactacggta tggacgtc                48

```

[0559]

```

<210> 80
<211> 16
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 80
Val Arg Asp Pro Gly Asn Ser Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1      5      10      15

<210> 81
<211> 324
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 81
gacatccaga tgaccacagtc tccatctctcc ctgtcttgcac ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtcg gacattatgc agctatttaa attggtttca gcagaaacca 120
gggaagccgc ctaagctcct gatctatact gcctccagtt tgcagaagtg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat ttcaactctca ccatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agttacagtt cccctccgat cacttcgggc 300
caaggagcac gatggagat taaa                                     324

<210> 82
<211> 108
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20      25      30
Leu Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35      40      45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro
85      90      95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100     105

<210> 83
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0560]

```

<400> 83
cagagcatta gcagctat 18

<210> 84
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 84
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 85
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 85
actgcattcc 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 86
Thr Ala Ser
1

<210> 87
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 87
caacagagtt acagttcccc tccgatcacc 30

<210> 88
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 88

```

[0561]

```

Gln Gln Ser Tyr Ser Ser Pro Pro Ile Thr
1      5      10

<210> 89
<211> 369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 89
cagggtccacc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcgtc ggtgaaggtc 60
tccctgcaagg cttctggagg cactctcagc acctatgcta tcacctgggt gcgacaggcc 120
cttggacaag ggcttgagtg gataggaggg atcagccgtt tctttgggtc agcaaaactac 180
gcacagaagt ttcagggcag agtcacaatt accacggagc aatccacgaa cacagcctac 240
atggaactaa gcagcctgag atctgaggac acggccgtat attattgtgc gagagatcct 300
ggaacacagg gctattattt ttacgggtatg gacgtctggg gccaaaggac caggtccacc 360
gtctctctca

<210> 90
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 90
Gln Val His Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr
20      25      30
Ala Ile Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Gly Gly Ile Ser Arg Phe Phe Gly Ser Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Asn Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Asp Pro Gly Asn Thr Gly Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
100      105      110
Irp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120

<210> 91
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 91
ggaggcacct tcagcaccta tgct

24

<210> 92
<211> 8

```

[0562]

```

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 92
Gly Gly Thr Phe Ser Thr Tyr Ala
1           5

<210> 93
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 93
atcagccggtt tctttgggttc agca                24

<210> 94
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 94
Ile Ser Arg Phe Phe Gly Ser Ala
1           5

<210> 95
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 95
gcgagagatc ctggaacac ggcctattat ttttacggta tggacgtc        48

<210> 96
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 96
Ala Arg Asp Pro Gly Asn Thr Gly Tyr Tyr Phe Tyr Gly Met Asp Val
1           5           10           15

<210> 97
<211> 324

```

[0563]

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 97
gacatccaga tgacccagtc tccatctctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggcattagc agctatttaa attggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcattccagtt tgcacagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggtgc tgggacagat tccactctca ccacacagag tctgcacact 240
gaagattttg caacttacta ctgtcaacag agtaagagta attctccgat cacttcggc 300
caagggecac gactggagat taaa 324

<210> 98
<211> 108
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 98
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys Ser Asn Ser Pro
85 90 95
Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 99
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 99
cagagcatta gcagctat 18

<210> 100
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 100
Gln Ser Ile Ser Ser Tyr
1 5

```

[0564]

```

<210> 101
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 101
ggtgcatcc 9

<210> 102
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 102
Gly Ala Ser
1

<210> 103
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 103
caacagagta agagtaattc tcgatcacc 30

<210> 104
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 104
Gln Gln Ser Lys Ser Asn Ser Pro Ile Thr
1 5 10

<210> 105
<211> 369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 105
caggtccagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtctctc ggtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctctggagg cacccttcac accatgcta tcagctgggt ggcacaggcc 120

```

[0565]

```

cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggt gtcaccccta tctttggtag tccaaggtac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg attccacgac cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgacgac acggccgtgt attattgtgc gacaaggagc 300
agctcgtctc cctattatta ctacgggatg gacgtctggg gccaaaggac caggttcacc 360
gtccctca 369

<210> 106
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 106
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Val Ile Pro Ile Phe Gly Thr Pro Arg Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Asp Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Arg Ser Ser Ser Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 107
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 107
ggaggcacct tcacaccta tgct 24

<210> 108
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 108
Gly Gly Thr Phe Ile Thr Tyr Ala
1 5

<210> 109
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

[0566]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 109
gtcaccacctt tctttgggtac tcca                24

<210> 110
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 110
Val Ile Pro Ile Phe Gly Thr Pro
1             5

<210> 111
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 111
gcgacaagga gcagctcgtc tccctattat tactacggta tggacgtc                48

<210> 112
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 112
Ala Thr Arg Ser Ser Ser Pro Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1             5             10             15

<210> 113
<211> 336
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 113
gatattgtga tgaccacagac tccactctcc tcaactgtca ccttgggaca gccggcctcc 60
atctctctgca ggtctagtc aagcctcgta cacagtgtatg gaaacacctt tttgagttgg 120
cttcagcaga ggcacaggcca gcctccaaga ctctaatctt ataagatttc taacoggttc 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggga cagatttccac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aagctgagga tgtcgggatt tattactgca ttcaagctac acaatttccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                336

<210> 114

```

[0567]

```

<211> 112
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 114
Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser Pro Val Thr Leu Gly
1      5      10      15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20      25      30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35      40      45
Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Lys Ile Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
50      55      60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65      70      75
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Ile Gln Ala
85      90      95
Thr Gln Phe Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100     105     110

<210> 115
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 115
caaagccttcg tacacagtga tggaaacacc tat
33

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 116
Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1      5      10

<210> 117
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 117
aagattttct
9

<210> 118
<211> 3

```

[0568]

```

<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 118
Lys Ile Ser
1

<210> 119
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 119
attcaagcta cacaatttcc gtacact 27

<210> 120
<211> 9
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 120
Ile Gln Ala Thr Gln Phe Pro Tyr Thr
1 5

<210> 121
<211> 372
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 121
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgacggtc 60
tccctgcaagg cttctggata cacccttcacc aattatgata tcaactgggt gcgacaggcc 120
actggacaag gacttgagtg gttgggatgg atgagcccta acagtggtaa caaaggctat 180
gcacagaagt tccagggcag agtctccatg actttgaata ccgccttaag cacagcctac 240
atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatgggat 300
tgtagtgatg ccagttgcta tcccgatgct tttgatatct ggggccaagg gacaatggtc 360
accgtctctt ca 372

<210> 122
<211> 124
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 122

```

[0569]

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Thr Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Asp Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Trp Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Lys Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Ser Met Thr Leu Asn Thr Ala Leu Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Trp Tyr Cys Ser Asp Ala Ser Cys Tyr Pro Asp Ala Phe Asp
 100 105 110
 Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 123
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 123
 ggatacacact tcaccaatta tgat 24

<210> 124
 <211> 8
 <212> FRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 124
 Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Asp
 1 5

<210> 125
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 125
 atgagcccta acagtggtaa caaa 24

<210> 126
 <211> 8
 <212> FRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

[0570]

```

<400> 126
Met Ser Pro Asn Ser Gly Asn Lys
1 5

<210> 127
<211> 51
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 127
gcgagatggg attgtagtga tgccagttgc tatcccgatg cttttgatat c 51

<210> 128
<211> 17
<212> PPT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 128
Ala Arg Trp Tyr Cys Ser Asp Ala Ser Cys Tyr Pro Asp Ala Phe Asp
1 5 10 15
Ile

<210> 129
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtca ggatttttcc gactggttag cctgggtatca gcagaaacct 120
gggaaagccc ctgagctccc gatctatgct acatccagtt tgcatactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg ccagtggatc tgggacagat ttcactctca ccacagcac cctgcagcct 240
gaagattttg ctacttacta ttgtctacag gctaacaaatt tcccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 130
<211> 107
<212> PPT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Phe Ser Asp Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Glu Leu Leu Ile

```

[0571]

```

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

```

<210> 131
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 131
 caggattttt cagactgg 18

<210> 132
 <211> 6
 <212> FRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 132
 Gln Asp Phe Ser Asp Trp
 1 5

<210> 133
 <211> 9
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 133
 gctacatcc 9

<210> 134
 <211> 3
 <212> FRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 134
 Ala Thr Ser
 1

<210> 135
 <211> 27

[0572]

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 135
ctacaggcta acaatttccc gctcact
27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 136
Leu Gln Ala Asn Asn Phe Pro Leu Thr
1 5

<210> 137
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 137
cagggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggcccagc ctgggaggtc cctgagagctc 60
tcctgtgcag cctctgggaat cactttcaat aactatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggcctggagtc ggtggcattt atttcagatg aagggaagaaa taaacactat 180
ggagacttcg tgaagggtcg attcaccatc gacagagaca attccaagaa cacactgtat 240
ctgcaaatga atagcctgag agctgaggac acggctgtat attactgtgc gaaatcgggg 300
gataaatgga atcaccacta cgggtttggc gtctgggggc aagggaaccac ggtcacccgc 360
tcctca 366

<210> 138
<211> 122
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 138
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Ala Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Ser Asp Glu Gly Arg Asn Lys His Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Asp Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Leu Gly Asp Asn Arg Asn His His Tyr Gly Leu Asp Val Trp

```

[0573]

```

      100      105      110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
      115      120

<210> 139
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 139
ggaatcacct tcaataacta tggc                24

<210> 140
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 140
Gly Ile Thr Phe Asn Asn Tyr Gly
1           5

<210> 141
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 141
atttcagatg aaggaagaaa taaa                24

<210> 142
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 142
Ile Ser Asp Glu Gly Arg Asn Lys
1           5

<210> 143
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0574]

```

<400> 143
gcgaaattgg gggataatag gaatcaccac tacggtttgg acgtc 45

<210> 144
<211> 15
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 144
Ala Lys Leu Gly Asp Asn Arg Asn His His Tyr Gly Leu Asp Val
1 5 10 15

<210> 145
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 145
gacatccagt tgacccagtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtcg gggcattacc aattatttag ctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctgctctcct gatctatgct gcattccact tgc aaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggaca tgggacagaa ttcactctca cagtccagcg cctgcagcct 240
gaagatcttg taacttatta ctgtcaacag tttatagtt acccgatcac ctccggccaa 300
gggacacgac tggagattaa a 321

<210> 146
<211> 107
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 146
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Thr Asn Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Ser Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly His Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Val Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Val Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 147
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

[0575]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 147
cagggcatta ccaattat
18

<210> 148
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 148
Gln Gly Ile Thr Asn Tyr
1 5

<210> 149
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 149
gctgcatcc
9

<210> 150
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 150
Ala Ala Ser
1

<210> 151
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 151
caacagttta atagttaccc gatcacc
27

<210> 152
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>

```

[0576]

```

<223> synthetic
<400> 152
Gln Gln Phe Asn Ser Tyr Pro Ile Thr
1 5

<210> 153
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 153
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccctc ggtgaaggtc 60
tctgttaagg ctcttgaggg cacttcagc aactatgata tcagctgggt gcgacaggcc 120
cttgacaag gacttgagtg gatgggaggg atcatcccca tcattggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt acaacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatccg 300
ggtatagcag tggctggttc gagctttgac tactggggcc agggaaacct ggtcacctgc 360
tcctca 366

<210> 154
<211> 122
<212> PPT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 154
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Asp Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Ile Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Pro Gly Ile Ala Val Ala Gly Ser Ser Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 155
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 155
ggaggcacct tcagcaacta tgat

```

24

[0577]

```

<210> 156
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 156
Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Asp
1           5

<210> 157
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 157
atcatcccca tcattggtac agca                24

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 158
Ile Ile Pro Ile Ile Gly Thr Ala
1           5

<210> 159
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 159
gcgagagatc cgggtatagc agtggctggt tcgagctttg actac        45

<210> 160
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 160
Ala Arg Asp Pro Gly Ile Ala Val Ala Gly Ser Ser Phe Asp Tyr
1           5           10           15

```

[0578]

```

<210> 161
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 161
gccatccaga tgacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60
atcaacttgcc gggcaagtcg gggcattaga catgatttag gctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcacccaatt tacaaagcgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatt tggcacagat ttcactctca ccacacagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt accctgggac gttgggcccc 300
gggaccaagg tggaaatcaa a                               321

<210> 162
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 162
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg His Asp
20     25     30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35     40     45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg
85     90     95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100    105

<210> 163
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 163
cagggcatta gacatgat                               18

<210> 164
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0579]

<400> 164
Gln Gly Ile Arg His Asp
1 S

<210> 165
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 165
gctgcaccc 9

<210> 166
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 166
Ala Ala Ser
1

<210> 167
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 167
ctacaagatt acaattaccc tgggacg 27

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 168
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Arg Thr
1 S

<210> 169
<211> 348
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

[0580]

```

<400> 169
caggtgcagc tgggtgcagc tggggctgag gtgaggacgc ctgggtccctc ggtgaaggtc 60
tcctgcgaag cttctggagg caccctcagc agctatgctg tcacctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg ctcctccctt tctttgggtc agcaactac 180
gcacagagat tccagggcag agtctcgatt accacggacg aatccacgaa catagcctac 240
ttggagctga gcagcctgag atccgaggac tgggccgttt attactgtgc gagagggcgg 300
aacttcggtg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcctca 348

```

```

<210> 170
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 170
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Arg Thr Pro Gly Ser
1          5          10          15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20          25          30
Ala Val Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35          40          45
Gly Gly Leu Ile Pro Phe Phe Gly Pro Ala Asn Tyr Ala Gln Arg Phe
50          55          60
Gln Gly Arg Val Ser Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Asn Ile Ala Tyr
65          70          75          80
Leu Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85          90          95
Ala Arg Gly Arg Asn Phe Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100          105          110
Thr Val Ser Ser
115

```

```

<210> 171
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 171
ggaggcacct tcagcagcta tgct 24

```

```

<210> 172
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 172
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1          5

```

```

<210> 173
<211> 24

```

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 173
ctcatccctt tctttggtcc agca 24

<210> 174
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 174
Leu Ile Pro Phe Phe Gly Pro Ala
1 5

<210> 175
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 175
gcgagagggc ggaacttcgg tgactac 27

<210> 176
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 176
Ala Arg Gly Arg Asn Phe Gly Asp Tyr
1 8

<210> 177
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccatccctca ctgtctgcat ctataggaga cagagtcacc 60
atcacttgctc gggcgagtcg ggcatttagc aattatttag cctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagtcc ctaagtccct gatctatgct gcattccaatt tgcgaagtgg ggtcccatca 180
aagttcagcg gcagtggtac tgggacagat ttcactctca ccatcagtac cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgccaacag tatagttagtt atccattcac tttcggtcct 300
gggaccaaag tggatccaa a 321

```

[0582]

```

<210> 178
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20     25     30
Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Ser Leu Ile
35     40     45
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Lys Phe Ser Gly
50     55     60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Thr Leu Gln Pro
65     70     75     80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe
85     90     95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100    105

```

```

<210> 179
<211> 13
<212> TMA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 179
caggacatta gcaattat
18

```

```

<210> 180
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 180
Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
1      5

```

```

<210> 181
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 181
gctgcatcc
9

```

[0583]

```

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 182
Ala Ala Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 183
caacagtata gtagttatcc attcact
27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 184
Gln Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Phe Thr
1 5

<210> 185
<211> 351
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 185
cagggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
tcctgcgaag cttctggagg caccttcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
ctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccta tctttggtag aacaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggagc aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccctgt attactgtgc gagaaggcac 300
ggatatactt ttgactactg gggccaggga accctgggtc ccgtctcttc a 351

<210> 186
<211> 117
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0584]

```

<400> 186
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20      25      30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35      40      45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Arg His Gly Ile Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100      105      110
Val Thr Val Ser Ser
115

```

```

<210> 187
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 187
ggaggcacct tcagcagcta tgct
24

```

```

<210> 188
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 188
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1      5

```

```

<210> 189
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 189
atcatcccta tctttgggtac aaca
24

```

```

<210> 190
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

[0585]

```

<400> 190
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr
1 5

<210> 191
<211> 30
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 191
gcgagaaggc acggtatata ctttgactac 30

<210> 192
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 192
Ala Arg Arg His Gly Ile Ser Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 193
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 193
gacatccaga tgacccagtc tccatccctc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
gtcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttgg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgccc gatctatgct gcattccagtt tgcagaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacag cataatagtt atccgtggac gttcggccta 300
gggacccaag tggaaatcaa a 321

<210> 194
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 194
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Val Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

```

[0586]

```

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

```

```

<210> 195
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 195
cagggcatta gaaatgat
18

```

```

<210> 196
<211> 6
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 196
Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1      5

```

```

<210> 197
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 197
gctgcatcc
9

```

```

<210> 198
<211> 3
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic

```

```

<400> 198
Ala Ala Ser
1

```

```

<210> 199
<211> 27
<212> DNA

```

[0587]

```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 199
ctacagcata atagtatccc gtggacg
27

<210> 200
<211> 9
<212> PRI
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 200
Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 201
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 201
caggtgcagc tgggtcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caacttcagc agctatacta tcagctgggt tgcacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcagcccta tctttggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggrag agtcacgatt accacggagc aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggcctgtt attactgtgc gagagagctc 300
ccgtataact ggaacccaaa atacttccag tattgggggc agggcacctc ggtcacctgc 360
tcttcca 366

<210> 202
<211> 122
<212> PRI
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 202
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ser Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Gln Lys Tyr Phe Gln Tyr Trp
100 105 110

```

[0588]

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
116 120

<210> 203
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 203
ggaggcaccct ccagcagcta tact 24

<210> 204
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 204
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Thr
1 5

<210> 205
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 205
atcagcccta tctttggcac agca 24

<210> 206
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 206
Ile Ser Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 207
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 207

[0589]

```

gcgagagagat ccccgataaa ctggaaccaa aaatacttcc agtat      45

<210> 208
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 208
Ala Arg Glu Ser Pro Tyr Asn Trp Asn Gln Lys Tyr Phe Gln Tyr
 1          5          10          15

<210> 209
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 208
gacatccaga tgaccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtcg gactattagt agctgggttg cctgggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcttct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggtatc tgggaacagaa ttcaactctca ccacagcag cctgcagcct 240
gatgatcttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attcgtacac tttggccag 300
gggacccaagc tggagatcaa a                               321

<210> 210
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 210
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1          5          10          15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 20          25          30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35          40          45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50          55          60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65          70          75          80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr
 85          90          95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100          105

<210> 211
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

[0590]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 211
cagagtgatta gtagctgg
18

<210> 212
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 212
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 213
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 213
aaggcgtct
9

<210> 214
<211> 3
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 214
Lys Ala Ser
1

<210> 215
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 215
caacagtata atagttatcc gtacact
27

<210> 216
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0591]

```

<400> 216
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Ser Tyr Thr
1 5

<210> 217
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 217
caggtccagc tgggtccagc tgggtctgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cgtctggagg gacccctcagc ccttatgctg tcagctgggt ggcacaggcc 120
cttggaacagg ggtctgagtg gatggggggg atcatcccta tctttggtac aacaaaatac 180
gcacaggagt tccagggtcag agtcacgttt tccacgggac agtccacgag cacagcctac 240
atggagctga acagcctgcy atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacaatgg 300
actatgacta gaacccctgga ttttgacatc tggggccagg gaacccctgt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 218
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 218
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Leu Ser Leu Tyr
20 25 30
Ala Val Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Gln Glu Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Phe Ser Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Asn Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gln Trp Thr Met Thr Arg Thr Leu Asp Phe Asp Ile Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 219
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 219
ggagggaacc tcagccctcta tgct
24

```

[0592]

```

<210> 220
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 220
Gly Gly Thr Leu Ser Leu Tyr Ala
1          5

<210> 221
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 221
atcatcccta tcttgggtac aaca                24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 222
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr
1          5

<210> 223
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 223
gcgagacaat ggactatgac tagaaccttg gatttggaca tc                42

<210> 224
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 224
Ala Arg Gln Trp Thr Met Thr Arg Thr Leu Asp Phe Asp Ile
1          5          10

```

[0593]

```

<210> 225
<211> 321
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 225
gacatccaga tgaacccagtc tccatccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcactttgcc ggacaagttca gggcattaga aatgatttag gctgggtatca gcagaacctg 120
gggaaaagccc ctaagcgccct gatctatggt gcattccagtt tgcataagtcg ggtcccatca 180
agattccagcg gcagtcggatc cgggacagaa ttcatcttca caaccagcag cctgcagcct 240
gaagatctttg caagttatta ctgtctacaa cataataatt atccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagc tggaaatcaa a 321

<210> 226
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 226
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 227
<211> 18
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 227
cagggcatta gaaatgat 18

<210> 228
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 228

```

[0594]

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 229
<211> 9
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 229
gggtgcaccc

9

<210> 230
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 230
Gly Ala Ser
1

<210> 231
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 231
ctacaacata ataattatcc gtggagc

27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 232
Leu Gln His Asn Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 233
<211> 369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 233

[0595]

```

cagggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tccctgtgtag cctccggatt caccctcagt gtctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg gtctggactg ggtggcagtc atatcaaatg atggaagtta taaatactat 180
gcggactccg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacggtgtat 240
ctgcaaatga acagcccgag aggtgaggac acggctatatt attactgtgc gaaaaggaaat 300
gaatggggagc tagaggaata ctacggtatg gacgtctggg gccaaaggac cacggtcacc 360
gtctctctca

```

<210> 234
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

```

<400> 234
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr
20      25      30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35      40      45
Ala Val Ile Ser Asn Asp Gly Ser Tyr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Gly Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Arg Asn Glu Trp Glu Leu Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
100      105      110
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115      120

```

<210> 235
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

```

<400> 235
ggattcacct tcagtgtcta tggc
24

```

<210> 236
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

```

<400> 236
Gly Phe Thr Phe Ser Val Tyr Gly
1      5

```

<210> 237
 <211> 24

```

<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 237
atatcaaatg atggaagtta taaa                24

<210> 238
<211> 8
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 238
Ile Ser Asn Asp Gly Ser Tyr Lys
1                5

<210> 239
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 239
gcgaaaagga atgaatggga gctagaggaa tactacggta tggacgtc                48

<210> 240
<211> 16
<212> PRI
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 240
Ala Lys Arg Asn Glu Trp Glu Leu Glu Glu Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1                5                10                15

<210> 241
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 241
gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggagga ttggtacagt ctggagggtc cctgagactc 60
tccctgtgtag cctcgggatt caccctcaat aattatgaga tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggtcggagtg gatcttcatac attgatatta atggttgaag taccatctac 180
tatgcagact ctgtgaaggc cggattccacc atctccagag acaatgccaa gaagtcactg 240
tatctgcasa tgaacagcct gagagccgag gacacggcta ttactactg tgcgagcgcc 300
tttgggtcgg gtggttttct ttttgactat tggggccagg gaacctggt cactgtctcc 360

```

[0597]

```

tca
363
<210> 242
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 242
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ser Gly Gly
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20      25      30
Glu Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35      40      45
Ser Tyr Ile Asp Ile Asn Gly Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser
50      55      60
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Ser Leu
65      70      75      80
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr
85      90      95
Cys Ala Ser Ala Phe Gly Ser Gly Gly Phe Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100      105      110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115      120

<210> 243
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 243
ggattcacct tcaataatta tgag
24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Glu
1      5

<210> 245
<211> 27
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0598]

```

<400> 245
attgatatta atggtggaag taccatc
27

<210> 246
<211> 9
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 246
Ile Asp Ile Asn Gly Gly Ser Thr Ile
1 5

<210> 247
<211> 39
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 247
gcgagcgccct ttggttcggg tggttttctt ttgactat
39

<210> 248
<211> 13
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 248
Ala Ser Ala Phe Gly Ser Gly Gly Phe Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 249
<211> 366
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 249
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggatgtc cctgagactc 60
tcccttatag cgtctggatt cactttcagt gactatgtca tacactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggtctggagtg ggtggcaatt atatggtatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactctg tgaagggtcg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cagctgtgat 240
cttgaaatga atagactgag agtcgaggac acggctgtgt ttactgtgc gaggggtctg 300
gggatcgaag attacaatta cggtatggac gtctgggggc aagggaaccac ggtcacccgc 360
tcccca
366

<210> 250
<211> 122
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

```

[0599]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 250
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Met
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20      25      30
Val Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ala Ile Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Glu Met Asn Arg Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Phe Tyr Cys
85      90      95
Ala Arg Gly Leu Gly Ile Glu Asp Tyr Asn Tyr Gly Met Asp Val Trp
100     105     110
Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115     120

<210> 251
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 251
ggattcacct tcagtgacct tggc
24

<210> 252
<211> 8
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 252
Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr Val
1      5

<210> 253
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 253
atatggtatg atggaagtaa taaa
24

<210> 254
<211> 8
<212> FRT

```

[0600]

```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 254
Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 255
<211> 45
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 255
gcgagggggtc tggggatcga agattacaat tacggtatgg acgtc 45

<210> 256
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 256
Ala Arg Gly Leu Gly Ile Glu Asp Tyr Asn Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 257
<211> 357
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 257
gaggtgcagc tgggtgcagtc tggagcagag gtgaaaaagc ccgggggagtc tctgaagatc 60
tccctgaagg gttctggata cagctttacc agctactgga tcggctgggt gcgccagatg 120
cccggaag gcttggagtg gatggggatc atctatcctg gtgactcga taccagatac 180
agcccgctct tccaaggcca ggtcaccatc tcagccgaca agtcacacag caccgcttac 240
ctgcagtgga gcagcccgaa ggccctggac accgccaagt attactgtgc gagacactgg 300
accgacgagg atgcttttga tatctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcttca 357

<210> 258
<211> 119
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 258
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

```

[0601]

```

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr
    20          25          30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
    35          40          45
Gly Ile Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
    50          55          60
Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
    65          70          75          80
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
    85          90          95
Ala Arg His Trp Thr Asp Glu Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
    100         105         110
Thr Met Val Thr Val Ser Ser
    115

```

```

<210> 259
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic
<400> 259
ggatacagct ttaccagcta ctgg

```

24

```

<210> 260
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic
<400> 260
Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr Trp
1          5

```

```

<210> 261
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic
<400> 261
atctatcctg gtgactctga tacc

```

24

```

<210> 262
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> synthetic
<400> 262
Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Asp Thr

```

[0602]

```

1           5

<210> 263
<211> 36
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 263
gcgagacact ggaccgacga ggatgctttt gatata           36

<210> 264
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 264
Ala Arg His Trp Thr Asp Glu Asp Ala Phe Asp Ile
1           5           10

<210> 265
<211> 369
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 265
cagggtccagc tgggtgcagtc tgggactgag gtgaagaagc ctgggtcttc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcggc agttatccta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgggtac agcaaaactcc 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aacccacgag cacagccttc 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagaccgtat 300
tacgatattt tgactgacta ctacggtatg gacgtctggg gtcaagggac cacggtcacc 360
gtctctctca           369

<210> 266
<211> 123
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Thr Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr
20           25           30
Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Ser Ala Gln Lys Phe
50           55           60

```

[0603]

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

<210> 267
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 267
 ggaggcacct tcggcagtta tcct 24

<210> 268
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 268
 Gly Gly Thr Phe Gly Ser Tyr Pro
 1 5

<210> 269
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 269
 atcatcccta tctttggtac agca 24

<210> 270
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> synthetic

<400> 270
 Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
 1 5

<210> 271
 <211> 48
 <212> DNA

[0604]

```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 271
gcgagaccgt attacgatat ttgactgac tactacggta tggacgtc 48
<210> 272
<211> 16
<212> PRI
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 272
Ala Arg Pro Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Asp Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15
<210> 273
<211> 354
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 273
caggtccagc tgggtccagc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccctc ggtgaaggctc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccctcagc agctatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggtctgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttgggtac agcaaatcac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggagctga gcagctcgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gacagaaggg 300
tacaactgga actatgacta ttggggccag ggaacccctg ccacgtctc ctca 354
<210> 274
<211> 118
<212> PRI
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 274
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Thr Glu Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser

```

[0605]

115

<210> 275
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 275
ggaggcacct tcagcagcta tgct 24

<210> 276
<211> 8
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 276
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 277
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 277
atcatcccta tctttggtag agca 24

<210> 278
<211> 8
<212> FRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 278
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1 5

<210> 279
<211> 33
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 279
gagacagaag ggtacaactg gaattatgac tat 33

[0606]

```

<210> 280
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 280
Ala Thr Glu Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Asp Tyr
1           5           10

<210> 281
<211> 363
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 281
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtccctc ggtgaaggtc 60
tctgtgcaagg ctctgtggagg caccttcagc agctatgtta tcacctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgautg gatgggaggg atcatcccta tctttggtac agcaaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt accacggacg aatccacgag cacagcctac 240
atggacctga gcagcctgag atctgaggac accgctcttt attattgtgc gagaaggagg 300
tctaaactggg gatcttcatgc ttttgataac tggggccaag ggacaatggc caccgtctct 360
tca 363

<210> 282
<211> 121
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20           25           30
Val Ile Thr Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35           40           45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50           55           60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Thr Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65           70           75           80
Met Asp Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Phe Tyr Tyr Cys
85           90           95
Ala Arg Arg Arg Ser Asn Trp Gly Ser His Ala Phe Asp Ile Trp Gly
100          105          110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115          120

<210> 283
<211> 24
<212> DNA

```

[0607]

```

<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 283
ggaggcacct tcagcagcta tggt                24
<210> 284
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 284
Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Val
1          5
<210> 285
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 285
atcatcccta tctttggtag agca                24
<210> 286
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 286
Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala
1          5
<210> 287
<211> 42
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220>
<223> synthetic
<400> 287
gcgagaagga ggtctaaactg gggatctcat gcttttgata to                42
<210> 288
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

[0608]

```

<220>
<223> synthetic

<400> 288
Ala Arg Arg Arg Ser Asn Trp Gly Ser His Ala Phe Asp Ile
1      5      10

<210> 289
<211> 387
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 289
gaagtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggaat cacccttggat gattatgccca tgtactgggt cgggcaagct 120
ccaggggaagg gctctggagtg ggtctcaggt attagtggga atagtggtag catagggtat 180
gctggactctg tgaaggggcgg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttgt attattgtgc aaaagataag 300
gggtattacg atattttgac tggagattac tactactact acggtatgga cgtctggggc 360
caagggacca cggtcaccgt ctctcca 387

<210> 290
<211> 129
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 290
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1      5      10      15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr
20      25      30
Ala Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35      40      45
Ser Gly Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50      55      60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65      70      75      80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85      90      95
Ala Lys Asp Lys Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Tyr Tyr Tyr
100      105      110
Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
115      120      125
Ser

<210> 291
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

```

[0609]

```

<400> 291
ggaatcaccct ttgatgatta tgcc
24

<210> 292
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 292
Gly Ile Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 293
<211> 24
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 293
attagttgga atagtggttag cata
24

<210> 294
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 294
Ile Ser Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 295
<211> 66
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 295
gcaaaagata aggggtatta cgatattttg actggagatt actactacta ctacgggtatg 60
gacgtc 66

<210> 296
<211> 22
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> synthetic

<400> 296
Ala Lys Asp Lys Gly Tyr Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asp Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Tyr Tyr Gly Met Asp Val
20

mAb5385

HCVR
QVQLVQSGAEVKKPGASVTVSCQVSGYILTSYGLSWVRQAPGQGLEWVGWINTYDGQTKYVK
KFQGRVIMTIHTGTNTAYMEMKSLRSDDTAVVYCARVEGVRGVMGFHYYPMDVWGQGTMTV
SS

HCDR1
GYTLTSYG

HCDR2
INTYDGQT

HCDR3
ARVEGVRGVMGFHYYPMDV

LCVR
QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYAVHWYQQLPGTAPKLLISGNSNRPSGVDP
RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYQSYDSSLGSGSVFGGGKLTIVL

LCDR1
SSNIGAGYA

LCDR2
GNS

LCDR3
QSYDSSLGSGSV

```

[0610]

[0611]