



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I814725 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 09 月 11 日

(21)申請案號：107118638

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 05 月 31 日

(51)Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/05/31

世界智慧財產權組織

PCT/CN2017/086624

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

西班牙商派洛拜爾佛瑪公司 (西班牙) PALOBIOFARMA S.L. (ES)

西班牙

(72)發明人：卡斯裘－帕羅米諾 拉里亞 朱里歐 希薩 CASTRO-PALOMINO LARIA, JULIO CESAR (ES)；崔凱 CUI, KAI (CN)；孔維勇 KONG, WEIYONG (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2011121418A1

WO 2017025918A1

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：14 共 137 頁

(54)名稱

5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及新穎鹽類之結晶型

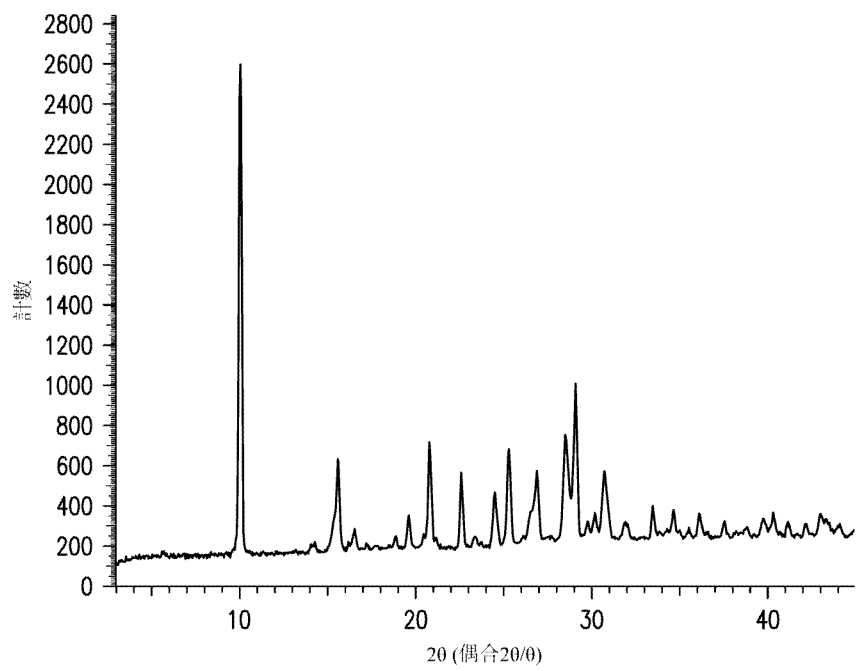
(57)摘要

本申請案係關於 5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及其鹽之各種結晶型，以及使用其之組合物及方法。在一些實施例中，該等結晶型亦含有水(「水合物」)。該等物質可用於治療多種疾病，包括癌(carcinoma)、特定而言肺癌，且更特定而言非小細胞肺癌。

This application relates to various crystalline forms of 5-bromo-2,6-di(1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-amine and salt thereof, as well as compositions and methods of using the same. In some embodiments the crystalline forms also contain water ("hydrates"). These materials are useful in the treatment of various diseases, including carcinomas, specifically lung cancer and more specifically non-small cell lung cancer.

指定代表圖：

式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式A)之XRPD光譜



【圖1】



I814725

【發明摘要】

【中文發明名稱】

5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及新穎鹽類之結晶型

【英文發明名稱】

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

【中文】

本申請案係關於5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及其鹽之各種結晶型，以及使用其之組合物及方法。在一些實施例中，該等結晶型亦含有水(「水合物」)。該等物質可用於治療多種疾病，包括癌(carcinoma)、特定而言肺癌，且更特定而言非小細胞肺癌。

【英文】

This application relates to various crystalline forms of 5-bromo-2,6-di(1*H*-pyrazol-1-yl)pyrimidin-4-amine and salt thereof, as well as compositions and methods of using the same. In some embodiments the crystalline forms also contain water (“hydrates”). These materials are useful in the treatment of various diseases, including carcinomas, specifically lung cancer and more specifically non-small cell lung cancer.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及新穎鹽類之結晶型

【英文發明名稱】

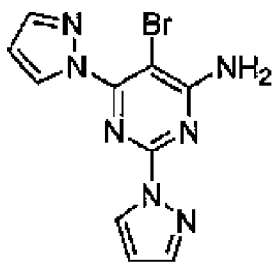
CRYSTALLINE FORMS OF 5-BROMO-2,6-DI(1*H*-PYRAZOL-1-YL) PYRIMIDIN-4-AMINE AND NEW SALTS

【技術領域】

【0001】 本揭示內容概言之係關於5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及新穎鹽類之結晶型。本揭示內容概言之亦係關於包含該等結晶型之醫藥組合物，以及使用該等結晶型治療特定癌症之方法及獲得此等結晶型之方法。

【先前技術】

【0002】 5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺首次揭示於2011年3月29日提出申請之WO2011/121418 (其全文以引用方式併入本文中)中，且係具有式I結構之腺苷2a受體抑制劑：



式I。

【0003】 式I化合物可用於治療與抑制腺苷A2a受體之活性相關之多種疾病狀態。照此，式I化合物因此可用於治療某些癌症，包括(例如)肺癌、黑色素瘤、胃癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃食道癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、淋巴球增生性

疾病或血液癌、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或白血病。此外，式I化合物亦可用於治療神經退化疾病(例如帕金森氏病(Parkinson's disease)、亨庭頓氏病(Huntington's disease)或阿茲海默氏病(Alzheimer disease))、神經精神病症及功能障礙(例如抑鬱症、日間過度嗜睡、不寧腿症候群、注意力缺失過動病症及認知疲勞)。

【0004】 眾所周知，特定藥物之活性醫藥成分(API)之固態形式通常係藥物易於製備、吸濕性、穩定性、溶解性、儲存穩定性、易於調配、在胃腸液中之溶解速率及活體內生物利用度之重要決定因素。結晶型出現在物質之相同組合物以不同晶格配置結晶之情形下，此產生針對特定結晶型之不同的熱力學性質及穩定性。結晶型亦可包括同一化合物之不同水合物或溶劑合物。在確定何種形式較佳時，比較多種形式之眾多種性質且基於多個物理性質變量選擇較佳形式。在認為某些態樣(例如易於製備、穩定性等)關鍵之一些情況下，一種形式可較佳係完全可能的。在其他情形下，對於較大溶解率及/或優異生物利用度，不同之形式可較佳。尚不可預測特定化合物或化合物之鹽是否將形成多形體，任何此等多形體是否將適用於治療組合物之商業用途，或將顯示此等期望性質之多形體。

【發明內容】

【0005】 本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺鹽酸鹽之結晶型。在特定實施例中，鹽酸鹽進一步包括水(在本文中稱為水合物)。

【0006】 本揭示內容亦提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺硫酸鹽及2種甲磺酸鹽形式之結晶型。

【0007】 本揭示內容進一步提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺呈其游離形式(或非鹽形式)之兩種結晶型。該等結晶型之實施例包括在本文中稱為形式A、形式B、形式C、形式D、形式E、形式F及形式G之彼等形式。本文用於鑑別具體形式(例如「形式A」等)之名稱不應認為限制具有相似或一致物理及化學特性之任何其他物質，而應理解該等名稱僅為應根據本文中亦呈現之表徵資訊解釋之標識符。

【圖式簡單說明】

【0008】

圖1提供式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式A)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖2提供式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式A)之說明性DSC/TGA。

圖3提供式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式B)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖4提供式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式B)之說明性DSC/TGA。

圖5提供式I化合物之硫酸鹽(在本文中稱為形式C)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖6提供式I化合物之硫酸鹽(在本文中稱為形式C)之說明性DSC/TGA。

圖7提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形1)(在本文中稱為形式D)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖8提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形1)(在本文中稱為形式D)之說明性

DSC/TGA。

圖9提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形2)(在本文中稱為形式E)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖10提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形2)(在本文中稱為形式E)之說明性DSC/TGA。

圖11提供式I化合物之游離形式(變形1)(在本文中稱為形式F)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖12提供式I化合物之游離形式(變形1)(在本文中稱為形式F)之說明性DSC/TGA。

圖13提供式I化合物之游離形式(變形2)(在本文中稱為形式G)之說明性XRPD光譜，其顯示X軸上之度 2θ (2-theta)及Y軸上之相對強度。

圖14提供式I化合物之游離形式(變形2)(在本文中稱為形式G)之說明性DSC/TGA。

形式A直至形式G中每一者之XRPD峰之更詳細列表分別列示於下文表1直至表7中，其中亦提供相對強度% ($I/I_0 \times 100$)。應理解，在X-射線粉末繞射譜或圖案中，由於(例如)儀器偏差(包括儀器之間之差異)，以度 2θ ($^\circ 2\theta$)量測之值存在固有可變性。因此，應理解XRPD峰量測值中存在高達 ± 0.2 $^\circ 2\theta$ 之可變性，然而仍將認為此等峰值代表本文所述結晶物質之特定固態形式。亦應理解，來自XRPD實驗及DSC/TGA實驗之其他量測值(例如相對強度及水含量)可因(例如)試樣製備及/或儲存及/或環境條件而改變，然而仍將認為量測值代表本文所述結晶物質之特定固態形式。

【實施方式】

【0009】 本發明係關於本文所闡述並表徵之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-

基)嘧啶-4-胺(式I化合物)之多種鹽之結晶型。本發明亦係關於本文所闡述並表徵之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之多種結晶型。

【0010】 在實施例1中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之單鹽酸鹽水合物鹽(形式A)之結晶型，其具有包含以 $^{\circ}2\theta$ 計在 10.0 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在另一實施例中，XRPD圖案進一步包含選自 29.1 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 28.5 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 20.8 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之一或多個額外代表性峰。因此，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有如下XRPD圖案，其可進一步包括選自 25.3 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 15.6 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之一或多個額外代表性峰。因此，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表1中所揭示之代表性峰。

【0011】 在另一實施例中，單鹽酸鹽水合物形式之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25 $^{\circ}\text{C}$ 之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之 2θ 值($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.54184$ Å)： $10.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $15.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $20.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $22.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $28.5 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $29.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.7 \pm 0.2^{\circ}$ 。

【0012】 在又一實施例中，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有實質上如圖1中所顯示之XRPD圖案。應理解，形式A之水含量可在約3.0%至約5.0%之範圍內，且仍認為其係具有包含一、二、三、四、五或六個上文所述代表性峰之XRPD圖案之單水合物。形式A之水含量為4.87%。

【0013】 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之單鹽酸鹽水合物鹽

之結晶型可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有差示熱重曲線，其包含在約78.16°C 開始且焓 ΔH 為300.87 J/g (對應於去水)之吸熱峰及在約212.48°C 開始且焓 ΔH 為86.83 J/g (對應於熔融)之吸熱峰。

【0014】 在另一實施例中，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有實質上如圖2中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0015】 在另一實施例中，式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有實質上與圖2中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在88°C 下，TGA之重量損失係約14.9%。

【0016】 在另一實施例中，結晶型A為實質上相純的。

【0017】 在實施例2中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之二鹽酸鹽水合物鹽(形式B)之結晶型，其具有包含以 $^{\circ}2\theta$ 計在 26.4 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在另一實施例中，XRPD圖案進一步包含選自 9.6 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 22.1 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 28.4 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 30.6 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之一或多個額外代表性峰。因此，式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有如下XRPD圖案，其可進一步包括一或多個選自 22.4 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 27.4 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 27.9 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之二鹽酸鹽單水合物鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示

或表2中所揭示之代表性峰。

【0018】在實施例2之另一態樣中，二鹽酸鹽水合物形式之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之2 θ 值(CuK α λ = 1.54184 Å)：9.6±0.2°、16.1±0.2°、21.5±0.2°、22.1±0.2°、22.4±0.2°、23.1±0.2°、26.4±0.2°、27.4±0.2°、27.9±0.2°、28.4±0.2°、30.6±0.2°及34.8±0.2°。

【0019】在實施例2之又一態樣中，式I化合物之二鹽酸鹽單水合物鹽之結晶型具有實質上如圖3中所顯示之XRPD圖案。應理解，形式B之水含量可在約3.0%至約5.0%之範圍內且仍將認為其係具有包含一、二、三、四、五或六個上文所述之代表性峰之XRPD圖案之單水合物。形式B之水含量係4.5%。

【0020】5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有差示熱重曲線，其包含在約78.92°C開始且焓 ΔH 為399.81 J/g之吸熱峰及在約212.18°C開始且焓 ΔH 為81.06 J/g之吸熱峰。

【0021】在實施例2之另一態樣中，式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有實質上如圖4中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0022】在實施例2之另一態樣中，式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽之結晶型具有實質上與圖4中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在96°C

下，TGA之重量損失係約24.4%。

【0023】 在另一實施例中，結晶型B為實質上相純的。

【0024】 在實施例3中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之硫酸鹽(形式C)之結晶型，其具有包含以 $^{\circ}2\theta$ 計在 $9.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在另一實施例中，XRPD圖案進一步包含一或多個選自 $23.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 及 $26.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之硫酸鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之硫酸鹽之結晶型具有如下XRPD圖案，其可進一步包括一或多個選自 $12.3 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $17.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $26.5 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 及 $26.1 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之硫酸鹽之結晶型之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表3中所揭示之代表性峰。

【0025】 在實施例3之另一態樣中，硫酸鹽形式之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之 2θ 值(CuK α λ =1.54184 Å)： $9.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $12.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $17.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $23.2 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.8 \pm 0.2^{\circ}$ 及 $29.9 \pm 0.2^{\circ}$ 。

【0026】 在實施例3之又一態樣中，式I化合物之硫酸鹽之結晶型具有實質上如圖5中所顯示之XRPD圖案。

【0027】 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺之硫酸鹽之結晶型可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之硫酸鹽之結晶型具有包含在約188.44°C開始且焓 ΔH 為117.42 J/g之吸熱峰之差示熱重曲線。

【0028】 在實施例3之另一態樣中，式I化合物之硫酸鹽之結晶型具

有實質上如圖6中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0029】在實施例3之另一態樣中，式I化合物之硫酸鹽之結晶型具有實質上與圖6中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在166°C下，TGA之重量損失係0.4%。

【0030】在另一實施例中，結晶型C為實質上相純的。

【0031】在實施例4中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之甲磺酸鹽之結晶型(變形1=形式D)，其具有包含以 2θ 計在 $24.0 \pm 0.2^\circ$ 處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在實施例4之另一態樣中，XRPD圖案進一步包含一或多個選自 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 及 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1 (亦稱為變形1)之XRPD圖案可包含一、二或三個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1具有如下XRPD圖案，其可進一步包括一或多個選自 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 及 $33.3 \pm 0.2^\circ$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表4中所揭示之代表性峰。

【0032】在實施例4之另一態樣中，甲磺酸鹽形式之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之 2θ 值(CuK α λ = 1.54184 Å)： $9.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $10.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $17.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $20.3 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $25.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $26.4 \pm 0.2^\circ$ 及 $33.3 \pm 0.2^\circ$ 。

【0033】在實施例4之又一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1

具有實質上如圖7中所顯示之XRPD圖案。

【0034】 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺之甲磺酸鹽之結晶型1 (亦稱為變形1)可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型具有包含在約177.10°C開始且焓 ΔH 為122.19 J/g之吸熱峰之差示熱重曲線。

【0035】 在實施例4之另一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1具有實質上如圖8中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0036】 在實施例4之另一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型1具有實質上與圖8中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在157°C下，TGA之重量損失係約1.7%。

【0037】 在另一實施例中，結晶型D為實質上相純的。

【0038】 在實施例5中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之甲磺酸鹽之結晶型(變形2=形式E)，其具有包含以 $^{\circ}2\theta$ 計在 26.6 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在實施例5之另一態樣中，XRPD圖案進一步包含一或多個選自 22.1 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 23.4 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 16.6 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2具有如下XRPD圖案，其可進一步包括一或多個選自 9.0 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 21.0 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 24.1 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 29.9 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2

之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表5中所揭示之代表性峰。

【0039】在實施例5之另一態樣中，甲磺酸鹽形式之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之選自由以下組成之群之四個或更多個 2θ 值($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.54184$ Å)：9.0±0.2°、16.6±0.2°、18.0±0.2°、21.0±0.2°、22.1±0.2°、23.4±0.2°、24.1±0.2°、25.0±0.2 °2 θ 、26.7±0.2 °2 θ 及29.9±0.2°。

【0040】在實施例5之又一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2具有實質上如圖9中所顯示之XRPD圖案。

【0041】5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘓啶-4-胺之甲磺酸鹽之結晶型2可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型具有包含在約168.84°C開始且焓 ΔH 為113.21 J/g之吸熱峰之差示熱重曲線。

【0042】在實施例5之另一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2具有實質上如圖10中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0043】在實施例5之另一態樣中，式I化合物之甲磺酸鹽之結晶型2具有實質上與圖10中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在150°C下，TGA之重量損失係約0.7%。

【0044】在另一實施例中，結晶型E為實質上相純的。

【0045】在實施例6中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘓啶-4-胺呈其游離形式之結晶型(變形1=形式F)，其具有包含以°2 θ 計在

8.2 ± 0.2 °2θ處之代表性峰之X-射線粉末繞射(XRPD)圖案。在另一實施例中，XRPD圖案進一步包含一或多個選自24.9 ± 0.2 °2θ、25.7 ± 0.2 °2θ及26.5 ± 0.2 °2θ之額外代表性峰。因此，式I化合物之游離形式之結晶型1 (亦稱為變形1)之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之游離形式之結晶型1具有XRPD圖案，其可進一步包括一或多個選自11.5 ± 0.2 °2θ、16.4 ± 0.2 °2θ及30.8 ± 0.2 °2θ之額外代表性峰。因此，式I化合物之游離形式之結晶型1之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表6中所揭示之代表性峰。

【0046】 在實施例6之另一態樣中，游離形式之結晶型1之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長λ下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之2θ值(CuK α λ=1.54184 Å)：8.2±0.2°、11.5±0.2°、16.4±0.2°、16.9±0.2°、18.1±0.2°、24.9±0.2°、25.6±0.2°、25.7 ± 0.2 °2θ、26.5 ± 0.2 °2θ及30.8 ± 0.2°。

【0047】 在實施例6之又一態樣中，式I化合物之游離形式之結晶型1具有實質上如圖11中所顯示之XRPD圖案。

【0048】 5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘓啶-4-胺之游離形式之結晶型1可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之游離形式之結晶型1具有包含在約212.62°C開始且焓Δ*H*為104.22 J/g之吸熱峰之差示熱重曲線。

【0049】 在實施例6之另一態樣中，式I化合物之游離形式之結晶型1具有實質上如圖12中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0050】在實施例6之另一態樣中，式I化合物之游離形式之結晶型1具有實質上與圖12中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在190°C下，TGA之重量損失係約0.6%。

【0051】在另一實施例中，結晶型F為實質上相純的。

【0052】在實施例7中，本揭示內容提供5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺呈其游離形式之結晶型(變形2=形式G)，其具有包含以 $^{\circ}2\theta$ 計在 21.8 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 處之代表性峰之X射線粉末繞射(XRPD)圖案。在另一實施例中，XRPD圖案進一步包含一或多個選自 8.3 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 25.2 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 26.8 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰。因此，式I化合物之游離形式之結晶型2 (亦稱為變形2)之XRPD圖案可包含一、二、三或四個上述代表性峰。在另一實施例中，式I化合物之游離形式之結晶型2具有可進一步包括一或多個選自 14.0 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 、 16.7 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 及 30.7 ± 0.2 $^{\circ}2\theta$ 之額外代表性峰之XRPD圖案。因此，式I化合物之游離形式之結晶型2之XRPD圖案可包含一、二、三、四、五或六個上文所揭示或表7中所揭示之代表性峰。

【0053】在實施例7之另一態樣中，游離形式之結晶型2之特徵在於x射線粉末繞射圖案包含在約25°C之溫度下及1.54184 Å之x射線波長 λ 下量測之四個或更多個選自由以下組成之群之 2θ 值(CuK α $\lambda=1.54184$ Å)： $8.3 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $10.4 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $14.0 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $16.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $21.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $24.6 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $25.1 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $26.8 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $30.7 \pm 0.2^{\circ}$ 、 $32.8 \pm 0.2^{\circ}$ 及 $42.5 \pm 0.2^{\circ} 2\theta$ 。

【0054】在實施例7之又一實施例中，式I化合物之游離形式之結晶型2具有實質上如圖13中所顯示之XRPD圖案。

【0055】5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺之游離形式之結晶型2可以熱方式表徵。在一個實施例中，式I化合物之游離形式2之結晶型具

有差示熱重曲線，其包含在約202.95°C開始且焓 ΔH 為14.84 J/g之吸熱峰及在約212.96°C開始且焓 ΔH 為91.99 J/g之吸熱峰。

【0056】在實施例7之另一態樣中，式I化合物之游離形式之結晶型2具有實質上如圖14中所顯示之DSC溫度記錄圖。應理解，水合形式可根據儀器參數產生不同的溫度記錄圖(在峰形及曲線方面)，因此在兩個不同儀器上生成數據時，相同物質可具有看起來實質上不同於彼此之溫度記錄圖。

【0057】在實施例7之另一態樣中，式I化合物之游離形式之結晶型2具有實質上與圖14中所顯示者相同之熱重分析(TGA)圖。在190°C下，TGA之重量損失係約1.06%。

【0058】在實施例8中，本發明係關於醫藥組合物，其包含治療有效量之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者)及至少一種醫藥上可接受之賦形劑。在具體實施例中，本發明係關於包含結晶型F及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。在實施例8之又一態樣中，本發明係關於包含呈實質上純相之結晶型F之醫藥組合物。在又一實施例中，本發明係關於包含結晶型F且進一步包含5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之至少一種另一固態形式之醫藥調配物。在此實施例之一個態樣中，另一固態形式係結晶型G。在另一實施例中，另一固態形式係5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之非晶型。在另一實施例中，非晶型係5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之非鹽類(游離鹼)。

【0059】在實施例9中，本發明係關於組合、特定而言醫藥組合，其包含治療有效量之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(形式A

至G中之任一者，較佳地形式F)及一或多種免疫治療劑。

【0060】在實施例10中，本發明係關於治療有需要之個體之癌症之方法，該方法包含：向有需要之個體投與治療有效量之單獨5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者，較佳地形式F)或如實施例8之醫藥組合物或與一或多種免疫治療劑之組合。

【0061】在實施例11中，本發明係關於5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者，較佳地形式F)之用途或如實施例8之醫藥組合物之用途，其單獨或與一或多種免疫治療劑組合用於治療癌症。

【0062】在實施例12中，本發明係關於5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者，較佳地形式F)或如實施例8之醫藥組合物，其用於治療癌症。

【0063】在實施例13中，本發明係關於5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者，較佳地形式F)與一或多種免疫治療劑之組合，其用於治療癌症。

【0064】在實施例14中，本發明係關於抑制有需要之個體之腺苷A2a受體之方法，其包含：向個體投與治療有效量之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(如實施例1至7及其任何子實施例中任一者之形式A至G中之任一者，較佳地形式F)或如實施例8之醫藥組合物。

【0065】在實施例15中，本發明係關於如實施例10之方法、如實施

例11之用途、如實施例12使用之化合物或如實施例13使用之組合，其中癌症選自：肺癌、黑色素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃食道癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、淋巴球增生性疾病或血液癌、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或白血病。

【0066】在實施例16中，本發明係關於如實施例15之方法、用途、結晶型或使用之組合，其中癌症係癌(carcinoma)、特定而言肺癌且更特定而言非小細胞肺癌。

【0067】在實施例17中，本發明係關於實施例10、15或16之方法、如實施例11、15或16之用途或如實施例13、15或16使用之組合，其中一或多種免疫治療劑選自由以下組成之群：抗CTLA4抗體、抗PD-1抗體及抗PD-L1抗體。

【0068】在實施例18中，本發明係關於實施例10、15或16之方法、如實施例11、15或16之用途或如實施例13、15或16使用之組合，其中免疫治療劑選自由以下組成之群：伊匹單抗(Ipilimumab)、曲美目單抗(Tremelimumab)、尼沃魯單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、匹利珠單抗(Pidilizumab, CT-011)、AMP-224、AMP-514 (MEDI0680-Medimmune)、MPDL3280A (Genentech Roche)、MEDI4736、MSB0010718C (Merck Serono)、YW243.55.S70及MDX-1105。

【0069】在實施例19中，本發明係關於實施例10、15或16之方法、如實施例11、15或16之用途或如實施例13、15或16使用之組合，其中免疫治療劑係抗PD-1抗體。

【0070】在實施例19A中，本發明係關於實施例10、15或16之方法、如實施例11、15或16之用途或如實施例13、15或16使用之組合，其中免疫治療劑係選自尼沃魯單抗、派姆單抗、匹利珠單抗、MEDI0680 (AMP514 Medimmune)、AMP224 (Medimmune)及US 2015/0210769中所述抗體之抗PD-1抗體。

【0071】在實施例20中，本發明係關於如實施例19之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體包含：

(a)重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 4之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 15之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO: 1之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 41之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 15之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 41之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO:

11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之VLCDR3胺基酸序列。

【0072】 在實施例21中，本發明係關於如實施例19之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之VL。

【0073】 在實施例22中，本發明係關於如實施例19之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈。

【0074】 在實施例23中，本發明係關於如實施例19之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之VL。

【0075】 在實施例24中，本發明係關於如實施例19之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之輕鏈。

【0076】 在實施例25中，本發明係關於如實施例19-24中之任一者之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每三週一次投與。

【0077】 在實施例26中，本發明係關於如實施例19-24中之任一者之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每四週一次投與。

【0078】 在實施例27中，本發明係關於如實施例10、15或16之方法、如實施例11、15或16之用途或如實施例13、15或16使用之組合，其中免疫治療劑係抗PD-L1抗體。

【0079】 在實施例27A中，本發明係關於如實施例27之方法、用途

或使用之組合，其中抗PD-L1抗體分子選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C、MDX-1105及US 2016/0108123中所述之抗PD-L1抗體。

【0080】在實施例28中，本發明係關於如實施例27之方法、用途或使用之組合，其中抗PD-L1抗體分子包含：

(a)重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 47之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO: 44之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 49之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 50之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 51之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 49之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 50之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 51之VLCDR3胺基酸序列。

【0081】在實施例29中，本發明係關於如實施例27之方法、用途或

使用之組合，其中抗PD-L1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之輕鏈可變結構域。

【0082】 在實施例30中，本發明係關於如實施例17-29中任一者之方法、用途或使用之組合，其中免疫治療劑係以單一組合物一起投與或以兩種或更多種不同組合物形式分開投與。

【0083】 在實施例31中，本發明係關於如實施例17-29中任一者之方法、用途或使用之組合，其中免疫治療劑係與5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型同時、在其之前或在其之後投與。

【0084】 已發現本文所述之結晶型具有有利的性質。選擇準則係毒物學考慮因素、結晶性、單型性、熔點、吸濕性、整體穩定性、與賦形劑之相容性、水溶液之pH、在水及水性介質中之溶解度、形態、處置及多型性行為。游離形式F已展現優異行為。

【0085】 鑑別5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之兩種結晶型，其包括如本文所論述之結晶型F及結晶型G。在所鑑別不同的游離形式中，結晶型F與另一游離形式G相比在熱力學上更穩定。

【0086】 在室溫下實施使用修飾F及修飾G之1:1混合物之競爭性漿液實驗。修飾F及修飾G之混合物在平衡5天後完全轉化為修飾F。修飾G在熔融時再結晶為修飾F，由此指示形式F較形式G更穩定。

【0087】 此外，結晶型F經顯示具有較結晶型G更佳之化學穩定性質。具體而言，形式F經顯示在80°C下且在環境相對濕度(RH)下暴露一週時整體在物理及化學上穩定。特定而言，結晶型F原料藥之分析指示，形式F物質在該等條件下具有小於1%之降解。亦證明在50°C下且在環境相對

濕度下以及在50°C下且在75%相對濕度下，形式F整體在物理及化學上穩定一至兩週。特定而言，結晶型F原料藥之分析指示，形式F物質在兩組條件下具有小於1%之降解。此外，形式F在光脅迫暴露下係物理及化學上穩定的。

【0088】在pH穩定性研究中，形式F之0.1%懸浮液/溶液在50°C下在不同pH之緩衝溶液中顯示小於0.5%之降解保持一週，但pH 1.2除外，此情形下產生1%之降解。另外，形式F就在有機溶劑中之穩定性而言顯示優於硫酸鹽形式C之性質。因此，結晶型F已顯示在溶液及固態二者中之化學穩定性。

【0089】結晶型F經顯示具有較其他所揭示之結晶型A-E及G更佳之熱穩定性質。在加熱至220°C(熔融)然後冷卻至30°C後，結晶型F保持不變。實施XRPD以研究在加熱及冷卻時結晶型之穩定性，且除在高溫下移動之一些峰以外結果並未指示形式變化。

【0090】結晶型F經顯示具有較其他所揭示之結晶型(A-E及G)更佳之物理穩定性質。利用0.8 cm直徑之盤以0.5噸壓縮5分鐘後，藉由XRPD評估形式F之結晶度。XRPD指示在壓縮後無形式變化。

【0091】亦在粒化模擬實驗中評估結晶型F之物理穩定性。在該等實驗中，將粒化溶劑逐滴添加至結晶型F，直至固體經充分潤濕為止。然後在每次添加中間，在室溫(25°C下2-3分鐘)下以研鉢/研杵研磨混合物。藉由XRPD及DSC再評估物質(研磨後)之結晶度。在使用水或乙醇作為粒化溶劑之上文所提及之條件下，XRPD結果指示無形式變化。

【0092】在50°C/75%RH下，游離形式F及硫酸鹽形式C二者在與四種所選之賦形劑摻和時皆展現良好穩定性，該四種所選賦形劑係：1.明

膠、2 HPMC、3濕粒化混合物[MCC PH101 (45%)；乳糖單水合物(44%)；PVP K30 (4%)、交聚維酮XL (5%)、Aerosil (0.5%)；硬脂酸鎂(1.5%)及添加至混合物之20% w/w水)]及4乾摻和混合物[乳糖USP (73%)、澱粉1500 (20%)、Explotab (5 wt%)、Aerosil (0.5 wt%)；硬脂酸鎂(1.5wt)]，其中觀察到約1%之降解。

【0093】結晶5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(形式F)主要以高度結晶之物質形式存在。

【0094】結晶型F不吸濕。在25°C下以10%RH之步長、 $dm/dt=0.002\%/min$ 在50%-90%-0% (循環1)及0%-90%-50% (循環2)相對濕度(RH)下，在DVS (動態蒸氣吸附)儀器上記錄之水吸附-解吸等溫線顯示，結晶型F在高達90%之相對濕度下吸收小於0.2%之水分。

【0095】形式F在暴露於濕度時幾乎不顯示相變化。

【0096】形式F在pH 1至pH 10之水性緩衝液中及生物相關介質中顯示在所有測試介質中約0.1 mg/mL之溶解度。

【0097】游離形式F在0.01N HCl pH=2 ($0.0115\text{ mg/cm}^2/min$)、乙酸鹽緩衝液pH 4.7 ($0.0085\text{ mg/cm}^2/min$)及磷酸鹽緩衝液pH 6.8 ($0.0084\text{ mg/cm}^2/min$)中顯示慢的固有溶解。

【0098】硫酸鹽形式C在相對濕度高於70%時極具吸濕性。

【0099】進一步測定，在0.01N HCl pH=2 ($0.0592\text{ mg/cm}^2/min$)、乙酸鹽緩衝液pH 4.7 ($0.0264\text{ mg/cm}^2/min$)及磷酸鹽緩衝液pH 6.8 ($0.0277\text{ mg/cm}^2/min$)中，硫酸鹽(形式C)之固有溶解率略高於游離形式F之固有溶解率。

【0100】硫酸鹽(形式C)顯示更佳形態且因此改良流動性，但並未顯

示任何較游離形式F更佳之溶解性，此乃因其在水性介質中解離。

【0101】

定義

如本文所用之術語「約」及「實質上」指示對於諸如吸熱、吸熱峰、放熱、基線移動等特徵而言，其值可變化。關於X射線繞射峰位置，「約」或「實質上」意指將典型峰位置及強度可變性考慮在內。舉例而言，熟習此項技術者將瞭解，峰位置(2 θ)將顯示一些裝置間之可變性，其通常多達0.2°。偶爾，可變性可高於0.2°，此端視裝置校正差異而定。此外，熟習此項技術者將瞭解，相對峰強度將顯示裝置間之可變性以及由結晶度、較佳定向、所製備之試樣表面及熟習此項技術者已知之其他因素所致之可變性，且應僅視為定性量測。對於DSC而言，所觀察到溫度之變化將端視溫度變化之速率以及試樣製備技術及所採用之特定儀器而定。因此，本文關於DSC/TGA溫度記錄圖所報告之吸熱/熔點值可變化 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ （且仍視為本文所述特定結晶型之特性）。當在其他特徵(例如重量百分比(重量%))之情況下使用時，術語「約」指示 $\pm 3\%$ 之差異。

【0102】如本文所用之「多形體」係指具有相同化學組成但形成晶體之分子、原子及/或離子之空間排列不同之結晶型。

【0103】如本文所用之「溶劑合物」係指分子、原子及/或離子之結晶型，其進一步包含納入結晶晶格結構中之溶劑分子。溶劑合物中之溶劑分子可以規則排列及/或無序排列存在。溶劑合物可包含化學計量或非化學計量之溶劑分子。舉例而言，具有非化學計算量之溶劑分子之溶劑合物可因溶劑自溶劑合物中之部分損失引起。或者，溶劑合物可以包含多於一種分子之二聚體或寡聚物形式或在結晶晶格結構內存在。

【0104】如本文所用之「非晶形」係指非結晶之分子、原子及/或離子之固體形式。非晶形固體不顯示明確的X射線繞射圖。

【0105】如本文所用，「實質上相純」在關於式I化合物之任何結晶型使用時，意指基於化合物在無水基礎上之重量，化合物之相純度高於約90重量%、包括高於約90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%及約99重量%，且亦包括等於約100重量%之式I化合物。本文中之術語「相純」或「相純度」係指關於式I化合物之特定固態形式之相均質性，且在對此方面無明確陳述之情形下未必暗指高度化學純度。相純度可根據業內已知之方法(例如使用XRPD)來測定，以使用一或多種業內已知之方式做定量相分析，該等方式為(例如)經由外標準法、直接比較歸因於特定光譜中不同相之線(峰)特徵或經由內標準方法。然而，相純度之XRPD量化可因非晶形物質之存在而變複雜。因此，可用於測定相純度之其他方法包括(例如)固態NMR光譜術、拉曼(Raman)及/或紅外光譜術。熟習此項技術者將容易地理解該等方法及如何採用該等額外(或替代)方法以測定相純度。

【0106】如本文所用之「實質上化學上純的」在提及式I化合物之任何結晶型使用時，意指基於鹽之重量(以無水為基準)，化合物具有大於約90重量%、包括大於約90重量%、91重量%、92重量%、93重量%、94重量%、95重量%、96重量%、97重量%、98重量%及約99重量%之化學純度，且亦包括等於約100重量%之式I化合物。剩餘物質通常包含其他化合物，例如式I化合物之其他立體異構物、反應雜質、起始物質、試劑、副產物及/或來源於特定結晶型之製備及/或分離及/或純化之其他處理雜質。舉例而言，若已測定式I化合物之結晶型具有大於約90重量%之化學純度

(如藉由業內已知之標準及通常接受之方法所量測)，則可認為其實質上為化學上純的，其中小於約10重量%之剩餘者構成其他物質，例如式I化合物之其他立體異構物、反應雜質、起始物質、試劑、副產物及/或處理雜質。化學純度可根據業內已知之方法測定，例如高效液相層析(HPLC)、LC-MS (液相層析-質譜)、核磁共振(NMR)光譜術或紅外光譜術。熟習此項技術者將容易地理解該等方法及如何採用該等額外(或替代)方法來測定化學純度。

【0107】 術語本發明化合物之「治療有效量」係指將在個體中引起生物或醫學反應(例如，降低或抑制酶或蛋白活性)或改善症狀、減輕病況或減緩或延遲疾病進展等之本發明化合物之量。在一個非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與個體時對以下有效之本發明化合物之量：(1)至少部分地減輕、抑制及/或改善(i)由腺苷A2a受體介導，或(ii)與腺苷或腺苷A2a受體相關，或(iii)特徵為腺苷A2a受體之活性(正常或異常)之病況或病症或疾病；或(2)降低或抑制腺苷A2a受體之活性。在另一非限制性實施例中，術語「治療有效量」係指當投與細胞、或組織或非細胞生物物質、或培養基時有效地至少部分地降低或抑制腺苷A2a受體之活性；或至少部分降低或抑制腺苷A2a受體之表現之本發明化合物之量。

【0108】 如本文所用之術語「個體」係指動物。較佳地，該動物係哺乳動物。個體係指(例如)靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠、魚、鳥及諸如此類。在較佳實施例中，個體係人。

【0109】 除非本文另外指示或上下文明顯矛盾，否則如本文所用之術語「一(a、an)」、「該」及在本發明上下文(尤其在申請專利範圍之上下

文)中使用之類似術語皆應解釋為覆蓋單數及複數二者。

【0110】 除非本文另有說明或上下文另外明顯矛盾，否則本文所述之所有方法皆可以任何適宜順序實施。除非另外主張，否則本文所提供之任何及所有實例或實例性語言(例如「例如」)之使用僅意欲用於更好地闡明本發明且並不對本發明範圍加以限制。

【0111】 如本文所用之術語「抑制(inhibit、inhibition或inhibiting)」係指減少或阻抑給定病況、症狀或病症或疾病，或顯著減小生物活性或過程之基線活性。

【0112】 如本文所用之術語「治療(treat、treating或treatment)」任何疾病或病症在一個實施例中係指改善疾病或病症(即，減慢或停止或降低疾病或其臨床症狀中之至少一種之發展)。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指減輕或改善至少一個物理參數，其包括患者不可識別之彼等。在另一實施例中，「治療(treat、treating或treatment)」係指在身體方面(例如可識別症狀之穩定)、在生理方面(例如物理參數之穩定)或兩方面調節疾病或病症。在一個實施例中，「治療(treat或treating)」係指延遲疾病或病症之進展。

【0113】 如本文所用之術語「預防(prevent、preventing或prevention)」任何疾病或病症係指疾病或病症之預防性治療；或延遲疾病或病症之發作。

【0114】 如本文件中所用之術語「癌症」用於指定一組疾病，其涉及具有侵襲或擴散至身體其他部分之潛力之異常細胞生長。癌症係按類似腫瘤細胞之細胞類型分類且因此假定其為腫瘤之起源。該等類型包括癌、肉瘤、淋巴瘤及白血病、生殖細胞瘤及胚細胞瘤。

【0115】如本文件中所用之術語癌用於指定源自上皮細胞之癌症。此組包括許多尤其在老年人中最常見的癌症且包括幾乎所有在乳房、前列腺、肺、胰臟及結腸中罹患之彼等。

【0116】舉例而言，術語「癌症」包括(但不限於)實體腫瘤、血液癌(例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤)及轉移性病灶。在一個實施例中，癌症係實體腫瘤。實體腫瘤之實例包括惡性腫瘤，例如肉瘤及癌，例如多個器官系統之腺癌，例如影響肺、乳房、卵巢、淋巴、胃腸(例如結腸)、肛門、生殖器及泌尿生殖道(例如腎、尿路上皮、膀胱細胞、前列腺)、咽、CNS (例如腦、神經或神經膠細胞)、頭及頸、皮膚(例如黑色素瘤)及胰臟之彼等以及包括惡性腫瘤之腺癌，例如結腸癌、直腸癌、腎細胞癌、肝癌、非小細胞肺癌、小腸癌及食道癌。癌症可為早期、中期、晚期或轉移性癌症。

【0117】在一個實施例中，癌症選自肺癌(例如非小細胞肺癌(NSCLC) (例如具有鱗狀及/或非鱗狀組織學之NSCLC或NSCLC腺癌))、黑色素瘤(例如晚期黑色素瘤)、腎癌(例如腎細胞癌)、肝癌、骨髓瘤(例如多發性骨髓瘤)、前列腺癌、乳癌(例如不表現雌激素受體、助孕酮受體或Her2/neu中之一者、兩者或全部之乳癌，例如三陰性乳癌)、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌(例如頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)、肛門癌、胃食道癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、淋巴球增生性疾病(例如移植後淋巴球增生性疾病)或血液癌、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤或白血病(例如骨髓性白血病或淋巴性白血病)。

【0118】在另一實施例中，癌症可係(例如)本文所述之癌症，例如肺癌(鱗狀)、肺癌(腺癌)、頭頸癌、子宮頸癌(鱗狀)、胃癌、甲狀腺癌、

黑色素瘤、鼻咽癌(例如分化或未分化之轉移或局部復發之鼻咽癌)或乳癌。

【0119】 在另一實施例中，癌症係選自癌(例如晚期或轉移癌)、黑色素瘤或肺癌(例如非小細胞肺癌)。

【0120】 在一個實施例中，癌症係肺癌，例如非小細胞肺癌或小細胞肺癌。

【0121】 如本文件中所用之術語肺癌(lung cancer，亦稱為肺癌(carcinoma of the lung或pulmonary carcinoma))用於指定惡性肺腫瘤，其特徵在於肺組織中不受控之細胞生長。

【0122】 如本文件中所用之術語非小細胞肺癌(NSCLC)用於指定除小細胞肺癌(SCLC)以外之任何類型之肺癌。

【0123】 如本文件中所用之術語免疫治療性治療係指經指定引發免疫介導之腫瘤細胞破壞之廣泛類型之療法。在該等療法中使用免疫治療劑。

【0124】 如本文件中所用之術語免疫治療劑係指可用於實施癌症之免疫治療性治療之化合物，例如選自由以下組成之群之藥劑：抗CTLA4抗體(例如伊匹單抗及曲美目單抗)、抗PD-1抗體(例如MDX-1106、MK3475、CT-011、AMP-224)或如WO2015/112900中所述之抗PD-1抗體分子；及抗PD-L1抗體(例如MEDI4736、MDX-1105)或US 2016/0108123中所述之抗PD-L1抗體。

【0125】 如本文所用之術語「程式化死亡1」或「PD-1」包括哺乳動物同種型，例如人類PD-1、人類PD-1之物種同系物及包含至少一個與PD-1之共有表位之類似物。PD-1 (例如人類PD-1)之胺基酸序列為業內已

知，例如Shinohara T等人，(1994) *Genomics* 23(3):704-6；Finger LR等人，*Gene* (1997) 197(1-2):177-87。

【0126】如本文所用之術語「程式化死亡配體1」或「PD-L1」包括哺乳動物同種型，例如人類PD-L1、人類PD-1之物種同系物及包含至少一個與PD-L1之共有表位之類似物。PD-L1 (例如人類PD-1)之胺基酸序列為業內已知，例如Dong等人，(1999) *Nat Med.* 5(12):1365-9；Freeman等人，(2000) *J Exp Med.* 192(7):1027-34)。

【0127】如本文所用之術語「組合」係指呈一種劑量單位形式之固定組合或組合投與，其中式I化合物之結晶型及組合配偶體(即免疫治療劑)可同時獨立地投與或在時間間隔內分開投與，尤其在該等時間間隔容許組合配偶體顯示合作、例如協同效應之情形下。單一組分可以套組包裝或分開包裝。在投與之前，可將一或兩種組分(例如粉末或液體)復原或稀釋至期望之劑量。

【0128】如本文所用之術語「共投與」或「組合投與」或「組合使用」或諸如此類意指涵蓋向有需要之單一個體(例如患者)投與所選之組合配偶體，且意欲包括不必以相同投與途徑或同時投與藥劑之治療方案。

【0129】術語「醫藥組合」及「組合產品」可互換使用且係指呈一種劑量單位形式之固定組合或非固定組合或組合投與之部分之套組，其中兩種或更多種治療劑可同時獨立地投與或在時間間隔內分開投與，尤其在該等時間間隔使得組合配偶體顯示合作、例如協同效應之情形下。術語「固定組合」意指將式I化合物之結晶型及組合配偶體(即免疫治療劑)二者以單一實體或劑量之形式同時投與患者。術語「不固定組合」意指將式I化合物之結晶型及組合配偶體(即免疫治療劑)二者以單獨實體形式同

時、並行或依序投與給患者而無特定時間限制，其中此投與在患者體內提供治療有效量之兩種化合物。後者亦適用於雞尾酒療法，例如投與三種或更多種治療劑。在較佳實施例中，醫藥組合係非固定組合。

【0130】 術語「組合療法」係指投與兩種或更多種治療劑以治療如本揭示中所述之癌症。此投與涵蓋該等治療劑以實質上同時之方式、例如在具有活性成分之固定比率之單一膠囊中共投與。或者，此投與涵蓋各活性成分於多個或各別容器(例如錠劑、膠囊、粉末及液體)中共投與。可在投與前將粉末及/或液體復原或稀釋至期望劑量。另外，此投與亦涵蓋以依序方式在大約相同時間或在不同時間使用各類型之治療劑。在任一情形下，治療方案將在治療本文所述之病況或病症時提供藥物組合之有益效應。

【0131】

醫藥組合物、組合、劑量及投與

在一些實施例中，本文所述之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型可單獨使用或可調配為醫藥組合物，其亦含有至少一種醫藥上可接受之賦形劑且通常含有至少兩種或更多種醫藥上可接受之賦形劑。本文中揭示一些適宜賦形劑。在不偏離本申請案之意圖及範圍之情形下，可使用業內已知之其他賦形劑。

【0132】 在一些實施例中，本發明利用包含本發明化合物及醫藥上可接受之賦形劑之醫藥組合物。醫藥組合物可經調配用於特定投與途徑，例如經口投與、非經腸投與及直腸投與等。此外，本發明之醫藥組合物可製成固體形式(包括(但不限於)膠囊、錠劑、丸劑、顆粒、粉末或栓劑)或液體形式(包括(但不限於)溶液、懸浮液或乳液)。醫藥組合物可經習用醫

藥操作(例如滅菌)及/或可含有習用惰性稀釋劑、潤滑劑、載劑或緩衝劑以及佐劑(例如溶劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑及增積劑等)。

【0133】通常，醫藥組合物係包含活性成分連同至少一種諸如以下之賦形劑之錠劑或膠囊：

a)稀釋劑，例如乳糖、右旋醣、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纖維素及/或甘胺酸；

b)潤滑劑，例如二氧化矽、滑石粉、硬脂酸、其鎂或鈣鹽及/或聚乙二醇；對錠劑而言，亦包含

c)黏合劑，例如矽酸鎂鋁、澱粉糊劑、明膠、黃蓍膠、甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉及/或聚乙烯吡咯啉酮(若需要)；

d)載劑，例如含有共溶物質(例如captisol、PEG、甘油、環糊精或諸如此類)之水性媒劑；

e)崩解劑，例如澱粉、瓊脂、海藻酸或其鈉鹽或泡騰混合物；及/或

f)吸收劑、著色劑、矯味劑及甜味劑。

【0134】錠劑可根據業內已知之方法經膜包衣或腸溶包衣。

【0135】較佳地，舉例而言製備化合物或組合物用於經口投與(例如錠劑或膠囊)，且視情況以適於儲存及/或分配單位劑量之醫藥產品之多劑量格式包裝。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、單位劑量容器(例如，小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

【0136】錠劑可含有活性成分與適於製造錠劑之無毒醫藥上可接受賦形劑之混合物。例如，該等賦形劑為惰性稀釋劑，例如碳酸鈣、碳酸鈉、乳糖、磷酸鈣或磷酸鈉；粒化劑及崩解劑，例如玉米澱粉或海藻酸；黏合劑，例如澱粉、明膠或阿拉伯樹膠；及潤滑劑，例如硬脂酸鎂、硬脂

酸或滑石粉。該等錠劑係無包衣或藉由已知技術包衣以延遲在胃腸道中之崩解及吸收，並藉此提供較長時段之持續作用。舉例而言，可採用諸如單硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯等延時物質。用於經口使用之調配物可呈現為硬明膠膠囊形式，其中將活性成分與惰性固體稀釋劑(例如，碳酸鈣、磷酸鈣或高嶺土)混合；或其可為軟明膠膠囊形式，其中將活性成分與水或油介質(例如，花生油、液體石蠟或橄欖油)混合。

【0137】 本發明進一步提供包括本發明化合物作為活性成分之無水醫藥組合物及劑型，此乃因水可促使某些化合物降解。

【0138】 可使用無水或含低水分之成分及低水分或低濕度條件下製備本發明之無水醫藥組合物及劑型。無水醫藥組合物可經製備及儲存以維持其無水性質。因此，較佳使用已知防止暴露於水之物質包裝無水組合物，使得其可納入適宜配方套組中。適宜包裝之實例包括(但不限於)氣密性密封箔、塑膠、單位劑量容器(例如小瓶)、泡罩包裝及條帶包裝。

【0139】 本發明進一步提供包含一或多種可降低作為活性成分之本發明化合物分解速率之試劑的醫藥組合物及劑型。本文中稱為「穩定劑」之此等試劑包括(但不限於)抗氧化劑(例如抗壞血酸)、pH緩衝液或鹽緩衝劑等。

【0140】 本發明之醫藥組合物或組合對於約50 kg-70 kg之個體可呈約1-1000 mg活性成分、或約1-500 mg、或約1-250 mg、或約1-150 mg、或約0.5-100 mg、或約1-50 mg活性成分之單位劑量。化合物、醫藥組合物或其組合之治療有效劑量端視個體種類、體重、年齡及個體病況、所治療病症或病狀或其嚴重程度而定。一般熟練內科醫師、臨床醫師或獸醫可容易地確定預防、治療或抑制病症或疾病進展所需之各活性成分之有效

量。

【0141】 上文所引用之劑量性質可有利地使用哺乳動物(例如小鼠、大鼠、狗、猴)或離體器官、組織及其製劑在活體外及活體內測試中證實。本發明化合物可在活體外以溶液(例如較佳地水溶液)形式及在活體內以經腸、非經腸、有利地靜脈內方式(例如以懸浮液形式或在水溶液中)應用。活體外劑量可在約 10^{-3} 莫耳濃度與 10^{-9} 莫耳濃度之間之範圍內。活體內之治療有效量可端視投與途徑在約0.1 mg/kg-500 mg/kg或約1 mg/kg-100 mg/kg之間之範圍內。

【0142】 在其他實施例中提供醫藥組合物，其包含至少一種如上文實施例之化合物及至少一種載劑。

【0143】 本文所述之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型亦可用作活性醫藥成分(API)以及用於製備調配物之物質，該等調配物納入一或多種醫藥上可接受之賦形劑且適於投與人類個體。在一些實施例中，該等調配物將為醫藥產品，例如固體經口劑型，例如錠劑及/或膠囊。在該等調配物之製備中，情況可為5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型在任何充足量下皆不可檢測。情況係如此：其中結晶API與一或多種醫藥上可接受之賦形劑在足以促進API溶解之量之溶劑(例如水)存在下接觸，使得其結晶特徵失去且因此不存在於最終醫藥產品中。

【0144】 如本文所用之術語「醫藥上可接受之賦形劑」包括如熟習此項技術者已知之任一及所有溶劑、載劑、稀釋劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑(例如，抗細菌劑、抗真菌劑、抗氧化劑)、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、藥物穩定劑、黏合劑、添加劑、增積劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、矯味劑、染料及諸如此類及其組合(參見(例如)

Remington's Pharmaceutical Sciences，第18版，Mack Printing Company，1990，第1289-1329頁)。應理解，除非習用賦形劑與活性成分不可相容，否則本申請案涵蓋在任何治療或醫藥組合物中使用任何習用賦形劑。

【0145】因此，在本揭示內容之實施例中，5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型(形式A至G中之任一者)係以實質上相純形式提供。呈實質上相純形式之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺(形式A至G中之任一者)之此結晶型可用於製備醫藥組合物，該醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥上可接受之賦形劑。在一些實施例中，5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之結晶型可不在醫藥組合物中保持其結晶度。舉例而言，在一些實施例中，結晶型A、B、C、D、E、F或G可用於製備醫藥組合物之製程，該製程(例如)涉及噴霧乾燥或濕法粒化；因此預計在所得醫藥組合物中將幾乎檢測不到結晶型A、B、C、D、E、F或G。應理解，如本文所用之術語「接觸」明確包括將本文所述式I化合物之結晶型組合之方法，其中由於製備醫藥組合物或醫藥產品之製程維持API之結晶度或失去API結晶度。

【0146】

治療套組

在一個實施例中，本發明提供包含兩種或更多種單獨醫藥組合物之套組，其中至少一種醫藥組合物含有式(I)化合物之結晶型(形式A至G中之任一者)。在一個實施例中，該套組包含分開保留該等組合物之構件，例如容器、分開式瓶或分開式箔包。此一套組之實例係如包裝錠劑、膠囊及諸如此類通常使用之泡罩包裝。

【0147】本發明之套組可用於投與不同劑型(例如，經口及非經腸)，用於以不同劑量間隔投與單獨組合物，或用於相互滴定分析單獨組合物。為有助於順應性，本發明之套組通常包含關於投與之說明書。

【0148】在本發明之組合療法中，式(I)化合物之結晶型(即形式A直至G中之任一者)及另一免疫治療劑可由相同或不同製造商製造及/或調配。此外，可將式(I)化合物之結晶型及另一治療劑在以下情形中一起提供於組合療法中：(i)在向醫師發佈組合產品之前(例如在包含式(I)化合物之結晶型及另一治療劑之套組之情形下)；(ii)在即將投與之前由醫師本身實施(或在醫師指導下)；(iii)在(例如)依序投與式(I)化合物之結晶型及另一治療劑期間由患者本身實施。

【0149】因此，本發明提供如實施例1至7中任一者之結晶型(形式A至G中之任一者)之用途，其用於治療癌症，其中製備藥劑用於與另一免疫治療劑一起投與。本發明亦提供免疫治療劑治療癌症之用途，其中該藥劑係與式(I)化合物之結晶型一起投與。

【0150】本發明亦提供式(I)化合物之結晶型(即形式A至G中之任一者)，其用於治療癌症之方法中，其中製備式(I)化合物之結晶型用於與另一免疫治療劑一起投與。本發明亦提供另一種免疫治療劑，其用於治療癌症之方法中，其中製備另一種免疫治療劑用於與式(I)化合物之結晶型一起投與。本發明亦提供式(I)化合物之結晶型，其用於治療癌症之方法中，其中式(I)化合物之結晶型係與另一免疫治療劑一起投與。本發明亦提供另一免疫治療劑，其用於治療癌症之方法中，其中另一治療劑係與式(I)化合物之結晶型一起投與。

【0151】本發明亦提供式(I)化合物之結晶型之用途，其用於治療癌

症，其中患者先前(例如在24小時內)已經另一種免疫治療劑治療。本發明亦提供另一免疫治療劑治療癌症之用途，其中患者先前(例如在24小時內)已經式(I)化合物之結晶型治療。

【0152】

組合療法：

在一個實施例中，醫藥組合(或組合產品)包含如實施例1至7中任一者之結晶型及一或多種選自由以下組成之群之免疫治療劑：抗CTLA4抗體(例如伊匹單抗及曲美目單抗)、抗PD-1抗體(例如MDX-1106 (尼沃魯單抗)、MK3475 (派姆單抗)、CT-011 (匹利珠單抗)、AMP-224、AMP-514 (MEDI0680 Medimmune)或如WO2015/112900 (US2015/0210769)中所述之抗PD-1抗體分子；及抗PD-L1抗體，例如MPDL3280A、MEDI4736、MSB0010718C (Merck Sorono)、YW243.55.S70、MDX-1105或如2015年10月13日提出申請之標題為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之US 2016/0108123中所揭示之抗PD-L1抗體分子。

【0153】 組合產品之組分在相同調配物中或在單獨調配物中。

【0154】 在較佳實施例中，組合產品包含如實施例1至7中任一者之結晶型及一或多種可用於治療癌症、尤其用於癌症之免疫治療性治療之免疫治療劑，此藥劑選自由以下組成之群：抗PD-1PD-1抗體，例如MDX-1106、MK3475、CT-011、AMP-224或如WO2015/112900 (US2015/0210769)中所述之抗PD-1抗體分子；及抗PD-L1抗體，例如MPDL3280A、MEDI4736、MDX-1105或US 2016/0108123中所揭示之抗PD-L1抗體分子。

【0155】

抗PD-1抗體分子之實例

在較佳實施例中，組合產品包含如實施例1至7中任一者之結晶型及諸如本文所述之彼等之抗PD-1抗體分子。

【0156】 PD-1係(例如)在活化CD4⁺及CD8⁺T細胞、T_{regs}及B細胞上表現之CD28/CTLA-4家族成員。其負面地調節效應物T細胞信號傳導及功能。PD-1係在腫瘤浸潤之T細胞上經誘導，且可導致功能衰竭或功能障礙(Keir等人，(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704；Pardoll等人，(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。PD-1在結合至其兩種配體(程式化死亡-配體1 (PD-L1)或程式化死亡-配體2 (PD-L2))中之任一者時遞送協同抑制信號。PD-L1在多種細胞類型上表現，該等細胞包括T細胞、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、樹突細胞(DC)、B細胞、上皮細胞、血管內皮細胞以及許多類型之腫瘤。PD-L1在鼠類及人類腫瘤上之高度表現與多種癌症之差的臨床結果相關聯(Keir等人，(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704；Pardoll等人，(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。PD-L2在樹突細胞、巨噬細胞及一些腫瘤上表現。已在臨床前及臨床上驗證了阻斷PD-1路徑用於癌症免疫療法。臨床前及臨床研究二者已證實抗PD-1阻斷可恢復效應物T細胞之活性並產生穩健的抗腫瘤反應。舉例而言，阻斷PD-1路徑可恢復衰竭的/功能障礙的效應物T細胞功能(例如增殖、IFN- γ 分泌或細胞溶解功能)及/或抑制T_{reg}細胞功能(Keir等人，(2008) *Annu. Rev. Immunol.* 26:677-704；Pardoll等人，(2012) *Nat Rev Cancer* 12(4):252-64)。阻斷PD-1路徑可利用抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或PD-1、PD-L1及/或PD-L2之寡肽實現。

【0157】 在一個實施例中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子。在一個實施例中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子，如US 2015/0210769中所述，該US 2015/0210769於2015年7月30日公開，標題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」，全文以引用方式併入本文中。

【0158】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含至少一、二、三、四、五或六個來自重鏈及輕鏈可變區之互補決定區(CDR) (或共同地所有CDR)，該重鏈及輕鏈可變區包含表A中顯示之胺基酸序列(例如來自表A中所揭示之BAP049-純系-E或BAP049-純系-B之重鏈及輕鏈可變區序列)或由表A中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列。在一些實施例中，CDR係根據Kabat定義(例如，如表A中所列)。在一些實施例中，CDR係根據Chothia定義(例如，如表A中所列)。在一些實施例中，CDR係根據Kabat及Chothia二者之組合CDR定義(例如，如表A中所列)。在一個實施例中，VH CDR1之Kabat及Chothia CDR之組合包含胺基酸序列GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 41)。在一個實施例中，一或多個CDR (或全部地所有CDR)具有一、二、三、四、五、六或更多種變化，例如胺基酸取代(例如保守胺基酸取代)或相對於表A中顯示之胺基酸序列或由表A中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之缺失。

【0159】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 1之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之VLCDR3胺基酸序列，其各自揭示於表A中。

【0160】 在一個實施例中，抗體分子包含VH，其包含由SEQ ID NO: 24之核苷酸序列編碼之VHCDR1、由SEQ ID NO: 25之核苷酸序列編碼之VHCDR2及由SEQ ID NO: 26之核苷酸序列編碼之VHCDR3；及VL，其包含由SEQ ID NO: 29之核苷酸序列編碼之VLCDR1、由SEQ ID NO: 30之核苷酸序列編碼之VLCDR2及由SEQ ID NO: 31之核苷酸序列編碼之VLCDR3，其各自揭示於表A中。

【0161】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VH，其包含SEQ ID NO: 6之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 6至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VL，其包含SEQ ID NO: 20之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 20至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含VL，其包含SEQ ID NO: 16之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 16至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之VL。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之VL。

【0162】 在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 7之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 7至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之核苷酸序列編碼之VH。在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 21或17之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 21或17至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之核苷酸序列編碼之VL。在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 7之核苷酸序列編碼之VH及由SEQ ID NO: 21或

17之核苷酸序列編碼之VL。

【0163】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含重鏈，其包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 8至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈，其包含SEQ ID NO: 22之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 22至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含輕鏈，其包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列或與SEQ ID NO: 18至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之胺基酸序列。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 22之胺基酸序列之輕鏈。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 18之胺基酸序列之輕鏈。

【0164】 在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 9之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 9至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之核苷酸序列編碼之重鏈。在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 23或19之核苷酸序列或與SEQ ID NO: 23或19至少85%、90%、95%或99%一致或更高一致性之核苷酸序列編碼之輕鏈。在一個實施例中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 9之核苷酸序列編碼之重鏈及由SEQ ID NO: 23或19之核苷酸序列編碼之輕鏈。

【0165】 本文所述之抗體分子可由US 2015/0210769 (其全文以引用方式併入本文中)中所述之載體、宿主細胞及方法製得。

【0166】

定義

VH及VL區可細分成超變區(稱為「互補決定區」(CDR))，其散佈有更保守之區域(稱為「框架區」(FR或FW))。

【0167】 框架區及CDR之範圍藉由多種方法準確地界定(參見Kabat, E. A.等人，(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，美國衛生及公共服務部(U.S. Department of Health and Human Services)，NIH出版號91-3242；Chothia, C.等人，(1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917；及Oxford Molecular's AbM抗體建模軟體所用之AbM定義。通常參見(例如) *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.*，Antibody Engineering Lab Manual (編輯：Duebel, S.及Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。

【0168】 如本文所用之術語「互補決定區」及「CDR」係指抗體可變區內賦予抗原特異性及結合親和力之胺基酸序列。一般而言，在每一重鏈可變區中存在三個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3)，且在每一輕鏈可變區中存在三個CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

【0169】 給定CDR之準確胺基酸序列邊界可使用許多熟知方案中之任一者來測定，包括由以下所述之彼等：Kabat等人，(1991)，「*Sequences of Proteins of Immunological Interest*」，第5版，Public Health Service，國立衛生研究院(National Institutes of Health)，Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人，(1997) *JMB* 273,927-948 (「Chothia」編號方案)。如本文所用，根據「Chothia」編號方案定義之CDR有時亦稱為「超變環」。

【0170】 舉例而言，在Kabat下，重鏈可變結構域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；

且輕鏈可變結構域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。在Chothia下，VH中之CDR胺基酸編號為26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且VL中之胺基酸殘基編號為26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)。藉由組合Kabat及Chothia二者之CDR定義，CDR係由人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)以及人類VL中之胺基酸殘基24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)組成。

【0171】 通常，除非明確指示，否則抗PD-1抗體分子可包括(例如)表A中所述之一或多個Kabat CDR及/或Chothia CDR之任一組合。在一個實施例中，對表A中所述之抗PD-1抗體分子使用以下定義：HCDR1係根據Kabat及Chothia二者之組合CDR定義，且HCCDR 2-3及LCCDR 1-3係根據Kabat之CDR定義。在所有定義下，各VH及VL通常包括三個CDR及四個FR，其自胺基末端至羧基末端按下列順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

【0172】 如下計算序列之間之同源性或序列一致性(該等術語在本文中可互換使用)。

【0173】 為確定兩條胺基酸序列或兩個核酸序列之一致性%，出於最佳比較之目的比對該等序列(例如，可將空位引入第一及第二胺基酸或核酸序列中之一或兩者中用於最佳比對，且可出於比較目的忽視非同源序列)。在較佳實施例中，出於比較目的比對之參考序列之長度佔參考序列長度之至少30%，較佳至少40%，更佳至少50%、60%，且甚至更佳至少70%、80%、90%、100%。然後比較相應胺基酸位置或核苷酸位置處的胺基酸殘基或核苷酸。當佔據第一序列中之位置的胺基酸殘基或核苷酸與

佔據第二序列中的相應位置之胺基酸殘基或核苷酸相同時，該等分子在該位置一致(如本文所用之胺基酸或核酸「一致性」等效於胺基酸或核酸「同源性」)。

【0174】兩個序列之間之一致性%隨該等序列共享之一致位置數而變化，其中考慮到為達成兩個序列之最佳比對而需要引入之空位數及每一空位之長度。

【0175】兩條序列之間之序列比較及同源性%之測定可使用數學算法來完成。在較佳實施例中，兩條胺基酸序列之間之一致性%係使用已納入GCG軟體包(在www.gcg.com上獲得)中之GAP程式中之Needleman及Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol.* 48:444-453)算法、使用Blossum 62矩陣或PAM250矩陣，以及16、14、12、10、8、6或4之空位權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來測定。在另一較佳實施例中，兩條核苷酸序列之間之一致性%係使用GCG軟體包(在www.gcg.com上獲得)中之GAP程式、使用NWSgapdna.CMP矩陣以及40、50、60、70或80之空位權重及1、2、3、4、5或6之長度權重來測定。尤佳參數集合(及除非另有規定否則應使用者)係Blossum 62評分矩陣，其中空位罰分為12、空位延伸罰分為4且移碼空位罰分為5。

【0176】兩條胺基酸或核苷酸序列之間之一致性%可使用已納入ALIGN程式(2.0版)中之E. Meyers及W. Miller ((1989) *CABIOS*, 4:11-17)算法、使用PAM120權重殘基表、12之空位長度罰分及4之空位罰分來測定。

【0177】可使用本文所述之核酸及蛋白質序列作為「詢問序列」來實施針對公共數據庫之檢索，以例如鑒定其他家族成員或相關序列。此等

檢索可使用Altschul等人，(1990) *J. Mol. Biol.* 215:403-10之NBLAST及XBLAST程式(2.0版)來實施。BLAST核苷酸檢索可利用NBLAST程式、評分= 100、字長= 12來實施，以獲得與本發明之核酸分子同源之核苷酸序列。BLAST蛋白質檢索可使用XBLAST程式、評分= 50、字長= 3來實施，以獲得與本發明之蛋白質分子同源之胺基酸序列。為獲得空位比對用於比較目的，可使用Gapped BLAST，如Altschul等人(1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402中所述。在使用BLAST及Gapped BLAST程式時，可使用各別程式(例如XBLAST及NBLAST)之默認參數。參見 www.ncbi.nlm.nih.gov。

【0178】「保守胺基酸取代」係其中胺基酸殘基經具有類似側鏈之胺基酸殘基替代之取代。業內已定義具有類似側鏈之胺基酸殘基家族。該等家族包括具有以下側鏈之胺基酸：鹼性側鏈(例如，離胺酸、精胺酸、組胺酸)、酸性側鏈(例如，天冬胺酸、麩胺酸)、不帶電荷之極性側鏈(例如，甘胺酸、天冬醯胺、麩醯胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、半胱胺酸)、非極性側鏈(例如，丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸)、 β -具支鏈側鏈(例如，蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸)及芳香族側鏈(例如，酪胺酸、苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸)。

表A. 實例性抗PD-1抗體分子之胺基酸及核苷酸序列

BAP049-純系-B HC

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG

SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKG SGYTFTTYWMHWVRQATGQGLE WMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY YCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 6	VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGG CGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGC GAGTCACTGAGAATTAGCTGTAA AGGTTCAAGGCTACACCTTCACTA CCTACTGGATGCACTGGGTCCGC CAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGA GTGGATGGGTAATATCTACCCCG GCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC GAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC TATCACCGCCGATAAGTCTACTA GCACCGCCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGC CGTCTACTACTGCACTAGGTGGA CTACCGGCACAGGCGCCTACTGG GGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGC
SEQ ID NO: 7	DNA VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKG SGYTFTTYWMHWVRQATGQGLE WMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY YCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 8	HC	

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGG
CGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGC
GAGTCACTGAGAATTAGCTGTAA
AGG TTCAGGCTACACCTTCACTA
CCTACTGGATGCACTGGGTCCGC
CAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGA
GTGGATGGGTAATATCTACCCCG
GCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC
GAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC
TATCACCGCCGATAAGTCTACTA
GCACCGCCTATATGGAAGTGTCT
AGCCTGAGATCAGAGGACACCGC
CGTCTACTACTGCACTAGGTGGA
CTACCGGCACAGGCGCCTACTGG
GGTCAAGGCACTACCGTGACCGT
GTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCC
CGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTT
GTAGCCGGAGCACTAGCGAATCC
ACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT
CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG
TGACCGTGTCTTGGAACAGCGGA
GCCCTGACCTCCGGAGTGACAC
CTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCT
CCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG
GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAG
CCTGGGTACCAAGACCTACACTT
GCAACGTGGACCACAAGCCTTCC
AACACTAAGGTGGACAAGCGCGT
CGAATCGAAGTACGGCCCACCGT
GCCCGCCTTGTCGCGCGCCGGAG
TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT
CTGTTCCCACCGAAGCCCAAGGA
CACTTTGATGATTTCCCGCACCCC
TGAAGTGACATGCGTGGTCGTGG
ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG
GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGA
TGGCGTCGAGGTGCACAACGCCA
AAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA
GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGT
GTCCGTGCTGACGGTGCTGCATC
AGGACTGGCTGAACGGGAAGGA
GTACAAGTGCAAAGTGTTCAACA
AGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA
AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGG

SEQ ID NO: 9

DNA HC

ACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT
ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA
GAAATGACTAAGAACCAAGTCTC
ATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCT
TCTACCCATCGGATATCGCCGTG
GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCC
GGAAAACAACCTACAAGACCACCC
CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA
TCCTTCTCCTCTACTCGCGGCTG
ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCA
GGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTT
CTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC
AACCCTACACTCAGAAGTCCCT
GTCCCTCTCCCTGGGA

BAP049-純系-B LC

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

SEQ ID NO: 16	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSS QSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKA PKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLQPEDIATYYCQNDYS YPYTFGQGGTKVEIK
---------------	----	--

SEQ ID NO: 17	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACC CGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA TAGCGGTAATCAGAAGAAGTCC TGACCTGGTATCAGCAGAAGCCC GGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGAT CTACTGGGCCTCTACTAGAGAAT CAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGC GGTAGCGGTAGTGGCACCGACTT CACCTTCACTATCTCTAGCCTGCA GCCCCGAGGATATCGCTACCTACT ACTGTCAGAACGACTATAGCTAC
---------------	--------	--

SEQ ID NO: 18

LC

CCCTACACCTTCGGTCAAGGCAC
TAAGGTCGAGATTAAG

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSS
QSLDSDGNQKNFLTWYQQKPGKA
PKLLIWASTRESGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISLQPEDATYYCQNDYS
YPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKSTYSLSSLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

SEQ ID NO: 19

DNA LC

GAGATCGTCCTGACTCAGTCACC
CGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG
GCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT
AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA
TAGCGGTAATCAGAAGAAGCTTCC
TGACCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGAT
CTACTGGGCCTCTACTAGAGAAT
CAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGC
GGTAGCGGTAGTGGCACCGACTT
CACCTTCACTATCTCTAGCCTGCA
GCCCCGAGGATATCGCTACCTACT
ACTGTCAGAACGACTATAGCTAC
CCCTACACCTTCGGTCAAGGCAC
TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGG
TGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCT
TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG
AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT
GTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG
CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC
ACCGAGCAGGACAGCAAGGACT
CCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA
CGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT
GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG
TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT
CAACAGGGGCGAGTGTC

BAP049-純系-E HC

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 6	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKG SGYTFTTYWMHWVRQATGQGLE WMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY YCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
		GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGG CGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGC GAGTCACTGAGAATTAGCTGTAA AGGTCAGGCTACACCTTCACTA CCTACTGGATGCACTGGGTCCGC CAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGA GTGGATGGGTAATATCTACCCCG GCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC GAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC TATCACCGCCGATAAGTCTACTA GCACCGCCTATATGGAAGTGTCT AGCCTGAGATCAGAGGACACCGC CGTCTACTACTGCACTAGGTGGA CTACCGGCACAGGCGCCTACTGG GGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGC
SEQ ID NO: 7	DNA VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKG SGYTFTTYWMHWVRQATGQGLE WMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVY YCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVKDKR VESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTK
SEQ ID NO: 8	HC	

PREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWL
NGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV
SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSLG

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGG
CGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGC
GAGTCACTGAGAATTAGCTGTAA
AGGTTCAAGGCTACACCTTCACTA
CCTACTGGATGCACTGGGTCCGC
CAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGA
GTGGATGGGTAATATCTACCCCG
GCACCGGCGGCTCTAACTTCGAC
GAGAAGTTTAAGAATAGAGTGAC
TATCACCGCCGATAAGTCTACTA
GCACCGCCTATATGGAAGTGTCT
AGCCTGAGATCAGAGGACACCGC
CGTCTACTACTGCACTAGGTGGA
CTACCGGCACAGGCGCCTACTGG
GGTCAAGGCACTACCGTGACCGT
GTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCC
CGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTT
GTAGCCGGAGCACTAGCGAATCC
ACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT
CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG
TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGA
GCCCTGACCTCCGGAGTGACAC
CTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCT
CCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCG
GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAG
CCTGGGTACCAAGACCTACACTT
GCAACGTGGACCACAAGCCTTCC
AACACTAAGGTGGACAAGCGCGT
CGAATCGAAGTACGGCCCACCGT
GCCCCGCTTGTCCCGCGCCGGAG
TTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTT
CTGTTCCCAACCGAAGCCCAAGGA
CACTTTGATGATTTCCCGCACCCC
TGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGG
ACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG
GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGA

SEQ ID NO: 9

DNA HC

TGGCGTCGAGGTGCACAACGCCA
AAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA
GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGT
GTCCGTGCTGACGGTGCTGCATC
AGGACTGGCTGAACGGGAAGGA
GTACAAGTGCAAAGTGTCCAACA
AGGGACTTCCTAGCTCAATCGAA
AAGACCATCTCGAAAGCCAAGGG
ACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGT
ATACCCTGCCACCGAGCCAGGAA
GAAATGACTAAGAACCAAGTCTC
ATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCT
TCTACCCATCGGATATCGCCGTG
GAATGGGAGTCCAACGGCCAGCC
GGAAAACAACCTACAAGACCACCC
CTCCGGTGCTGGACTCAGACGGA
TCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTG
ACCGTGGATAAGAGCAGATGGCA
GGAGGGAAATGTGTTCACTGTT
CTGTGATGCATGAAGCCCTGCAC
AACCCTACACTCAGAAGTCCCT
GTCCCTCTCCCTGGGA

BAP049-純系-E LC

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 12 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 15 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY

SEQ ID NO: 20	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSS QSLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQA PRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSG TDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS YPYTFGQGTKVEIK
---------------	----	---

SEQ ID NO: 21	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACC CGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG GCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA TAGCGGTAATCAGAAGAAGTCC
---------------	--------	--

SEQ ID NO: 22

LC

TGACCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGTCAAGCCCCTAGACTGCTGAT
CTACTGGGCCTCTACTAGAGAAT
CAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGC
GGTAGCGGTAGTGGCACCGACTT
CACCTTCACTATCTCTAGCCTGGA
AGCCGAGGACGCCGCTACCTACT
ACTGTCAGAACGACTATAGCTAC
CCCTACACCTTCGGTCAAGGCAC
TAAGGTCGAGATTAAG

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSS
QSLDSGNQKNFLTWYQQKPGQA
PRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSG
TDFTFTISSLEAEDAATYYCQNDYS
YPYTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE
QDSKDYSLSSLTLSKADYEKH
KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE
C

SEQ ID NO: 23

DNA LC

GAGATCGTCCTGACTCAGTCACC
CGCTACCCTGAGCCTGAGCCCTG
GCGAGCGGGCTACACTGAGCTGT
AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA
TAGCGGTAATCAGAAGAACTTCC
TGACCTGGTATCAGCAGAAGCCC
GGTCAAGCCCCTAGACTGCTGAT
CTACTGGGCCTCTACTAGAGAAT
CAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGC
GGTAGCGGTAGTGGCACCGACTT
CACCTTCACTATCTCTAGCCTGGA
AGCCGAGGACGCCGCTACCTACT
ACTGTCAGAACGACTATAGCTAC
CCCTACACCTTCGGTCAAGGCAC
TAAGGTCGAGATTAAGCGTACGG
TGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCT
TCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTG
AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGT
GTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG
AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAG
CGGCAACAGCCAGGAGAGCGTC
ACCGAGCAGGACAGCAAGGACT

CCACCTACAGCCTGAGCAGCACC
CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTA
CGAGAAGCATAAGGTGTACGCCT
GCGAGGTGACCCACCAGGGCCTG
TCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTT
CAACAGGGGGCGAGTGC

BAP049-純系-B HC

SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCCGGCACCGGCGG CTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAAT
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	HCDR2	TGGACTACCGGCACAGGGCGCCTA C
SEQ ID NO: 26 (Kabat)	HCDR3	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR1	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR2	TGGACTACCGGCACAGGGCGCCTA C
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR3	

BAP049-純系-B LC

		AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA TAGCGGTAATCAGAAGAACTTCC TGACC
SEQ ID NO: 29 (Kabat)	LCDR1	
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
		CAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACC
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR3	
		AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 32 (Chothia)	LCDR1	
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

BAP049-純系-E HC

SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
		AATATCTACCCCGGCACCGGCGG CTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAAT
SEQ ID NO: 25 (Kabat)	HCDR2	

SEQ ID NO: 26 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGGCGCCTA C
SEQ ID NO: 27 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 28 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGGCGCCTA C
BAP049-純系-E LC		
SEQ ID NO: 29 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGA TAGCGGTAATCAGAAGAACTTCC TGACC
SEQ ID NO: 30 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTA CACC
SEQ ID NO: 32 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGG TAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

【0179】

其他實例性PD-1抑制劑

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係尼沃魯單抗(Bristol-Myers Squibb)，其亦稱為MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或歐普迪沃® (OPDIVO®)。尼沃魯單抗(純系5C4)及其他抗PD-1抗體揭示於US 8,008,449及WO 2006/121168中，其全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含尼沃魯單抗之一或多個CDR序列(或全部地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列，例如如表B中所揭示。

【0180】 在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係派姆單抗(Merck & Co)，其亦稱為蘭布魯珠單抗(Lambrolizumab)、MK-3475、MK03475、

SCH-900475或KEYTRUDA®。派姆單抗及其他抗PD-1抗體揭示於Hamid, O.等人，(2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, US 8,354,509及WO 2009/114335中，其全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含派姆單抗之一或多個CDR序列(或全部地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列，例如如表B中所揭示。

【0181】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係匹利珠單抗(CureTech)，其亦稱為CT-011。匹利珠單抗及其他抗PD-1抗體揭示於Rosenblatt, J.等人，(2011) *J Immunotherapy* 34(5): 409-18、US 7,695,715、US 7,332,582及US 8,686,119中，其全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含匹利珠單抗之一或多個CDR序列(或全部地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列，例如如表B中所揭示。

【0182】在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係MEDI0680(Medimmune)，其亦稱為AMP-514。MEDI0680及其他抗PD-1抗體揭示於US 9,205,148及WO 2012/145493中，其全文以引用方式併入本文中。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子包含MEDI0680之一或多個CDR序列(或全部地所有CDR序列)、重鏈或輕鏈可變區序列或重鏈或輕鏈序列。

【0183】其他已知抗PD-1抗體包括(例如) WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US 8,735,553、US 7,488,802、US 8,927,697、US 8,993,731及US 9,102,727中所述之彼等，其全文以引用方式併入本文中。

【0184】 在一個實施例中，抗PD-1抗體係與本文所述抗PD-1抗體中之一者競爭結合及/或結合至PD-1上之相同表位之抗體。

【0185】 在一個實施例中，PD-1抑制劑係抑制PD-1信號傳導路徑之肽，例如如全文以引用方式併入本文中之US 8,907,053中所述。在一個實施例中，PD-1抑制劑係免疫黏附素(例如，包含融合至恆定區(例如，免疫球蛋白序列之Fc區)之PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分的免疫黏附素)。在一個實施例中，PD-1抑制劑係AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune)，例如全文以引用方式併入本文中之WO 2010/027827及WO 2011/066342中所揭示)。

表B. 其他實例性抗PD-1抗體分子之胺基酸序列

尼沃魯單抗

SEQ ID NO: 35	HC	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCK ASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFT ISRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAV YYCATNDDYWGGQGLVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCL VKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLG TKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVES KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQPE DPEVRFNWFYVDGVEVHNAKTKPR EEQFNSTYRVVSVLTVQLQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAK GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTV DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSLGK
		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS QSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTIS
SEQ ID NO: 36	LC	

派姆單抗

SLEPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 37

HC

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCK
ASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLE
WMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVT
LTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAV
YYCARRDYRFDMGFDYWGQGT
VTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE
STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG
ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
TVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTK
VDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGP
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES
NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY
SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLGLGK

SEQ ID NO: 38

LC

匹利珠單抗

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRAS
KGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPR
LLIYLAstyleSGVparfsgsgsgtd
FTLTisslePEDFAVYYCQHsrdLP
LTFGGGTkVEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAK
VQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS
KDSTYSLSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 39

HC

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKA
SGYTFTNYGMNWVRQAPGQGLQ
WMGWINTDSGESTYAEEFKGRFV
FSLDTSVNTAYLQITSLTAEDTGM
YFCVRVGYDALDYWGQGTlVTVS

SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKR
VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS
VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVTV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA
KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK
NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS
KLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSAR
SSVSYMHWFQQKPGKAPKLWIYR
TSNLAGVPSRFSGSGSGTSYCLTI
NSLQPEDFATYYCQQRSSFPLTFGG
GTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL
KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV
THQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 40 LC

【0186】

抗PD-L1抗體分子之實例

在一個實施例中，組合產品包含如實施例1至7中任一者之結晶型及諸如本文所述之彼等之抗PD-L1抗體分子。

【0187】 已將程式化死亡配體1 (PD-L1)闡述為免疫抑制性受體程式化死亡1 (PD-1)之配體。使PD-L1結合至PD-1導致抑制T細胞受體介導之淋巴球增殖及細胞介素分泌(Freeman等人，(2000) *J Exp Med* 192:1027-34)。因此，阻斷PD-L1可導致抗腫瘤免疫性之增強。

【0188】 若干種細胞類型表現PD-L1。舉例而言，PD-L1在活化T細胞、樹突細胞(DC)、自然殺手(NK)細胞、巨噬細胞、B細胞、單核球及血管內皮細胞上表現。PD-L1在許多癌症中表現，包括人類肺、卵巢及結腸

癌及多種骨髓瘤(Iwai等人(2002) *PNAS* 99:12293-7 ; Ohigashi等人(2005) *Clin Cancer Res* 11:2947-53 ; Okazaki等 人(2007) *Intern. Immun.* 19:813-24 ; Thompson等人(2006) *Cancer Res.*66:3381-5)。PD-L1表現與多類癌症(包括腎癌、卵巢癌、膀胱癌、乳房癌、胃癌及胰臟癌)中之不利的預後顯著相關。

【0189】許多腫瘤浸潤T淋巴球與正常組織中之T淋巴球及外周血T淋巴球相比主要表現PD-1。此指示，上調腫瘤-反應性T細胞上之PD-1可促進受損之抗腫瘤免疫反應(Ahmadzadeh等人，(2009) *Blood* 114:1537-44)。因此，由表現PD-L1之腫瘤細胞與表現PD-1之T細胞相互作用所介導之PD-L1信號傳導可導致T細胞活化之減弱及免疫監督之逃避(Sharpe等人 (2002) *Nat Rev Immunol.* 2:116-26 ; Keir等人 (2008) *Annu Rev Immunol.* 26:677-704)。PD-1阻斷可藉由增強效應物T細胞之招募來抑制不良免疫原性腫瘤細胞之血原性擴散(Iwai等人(2005) *Int. Immunol.* 17:133-144)。

【0190】抗PD-L1可(例如)藉助阻斷其與PD-1及B7-1二者之抑制性相互作用增強T細胞免疫性。抗PD-1亦可容許經由PD-L2/PD-1進行免疫調節。PD-1及B7-1二者皆在T細胞、B細胞、DC及巨噬細胞上表現，此為該等細胞類型上B7-1與PD-L1之間之雙向相互作用提供可能性。非造血細胞上之PD-L1可與T細胞上之B7-1以及PD-1相互作用。

【0191】在一些實施例中，抗PD-L1抗體分子選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。

【0192】在一些實施例中，抗PD-L1抗體係MSB0010718C。MSB0010718C (亦稱為A09-246-2 ; Merck Serono)係結合至PD-L1之單

株抗體。MSB0010718C及其他人類化抗PD-L1抗體揭示於WO2013/079174中且具有本文中所揭示之序列(或與其實質上一致或類似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%一致或更高一致性之序列)。MSB0010718C之重鏈及輕鏈胺基酸序列包括至少以下各項：

重鏈(SEQ ID NO: 24，如WO2013/079174中所揭示)

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGK
GLEWVSSIYPSSGGITFYADKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTA
VYYCARIKLGT VTTVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 42)

輕鏈(SEQ ID NO: 25，如WO2013/079174中所揭示)

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGK
APKLMIYDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSS
YTSSSTRVFGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 43)

【0193】在一個實施例中，PD-L1抑制劑係YW243.55.S70。YW243.55.S70抗體係WO 2010/077634中所述之抗PD-L1 (分別為SEQ ID No. 20及SEQ ID No. 21中所顯示之重鏈及輕鏈可變區序列)，且具有其中所揭示之序列(或與其實質上一致或類似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%一致或更高一致性之序列)。

【0194】在一個實施例中，PD-L1抑制劑係MDX-1105。亦稱為BMS-936559之MDX-1105係WO2007/005874中所述之抗PD-L1抗體，且具有其中所揭示之序列(或與其實質上一致或類似之序列，例如與指定序列至少85%、90%、95%一致或更高一致性之序列)。

【0195】在一個實施例中，PD-L1抑制劑係MDPL3280A (Genentech / Roche)。MDPL3280A係結合至PD-L1之人類Fc最佳化IgG1

單株抗體。MDPL3280A及針對PD-L1之其他人類單株抗體揭示於美國專利第7,943,743號及美國公開案第20120039906號中。

【0196】在另一實施例中，PD-L1抑制劑係於2015年10月13日提出申請且標題為「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」之US 2016/0108123 (其全文以引用方式併入本文)中所揭示之抗PD-L1抗體分子。

【0197】在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子包括至少一個或兩個重鏈可變結構域(視情況包括恆定區)、至少一個或兩個輕鏈可變結構域(視情況包括恆定區)或二者，其包含以下任一者之胺基酸序列：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-純 系-K、BAP058-純 系-L、BAP058-純 系-M、BAP058-純系-N或BAP058-純系-O；或如US 2016/0108123之表1中所述或由表1中之核苷酸序列編碼之胺基酸序列；或實質上與前述序列中之任一者一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%一致性或更高)之序列。

【0198】在又一實施例中，抗PD-L1抗體分子包括來自本文所述抗體之重鏈可變區及/或輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)，例如選自以下任一者之抗體：BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-

hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-純系-K、BAP058-純系-L、BAP058-純系-M、BAP058-純系-N或BAP058-純系-O；或如US 2016/0108123之表1中所述，或由US 2016/0108123之表1中之核苷酸序列所編碼；或實質上與前述序列中之任一者一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致性)之序列。

【0199】 在又一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自重鏈可變區之CDR (或全部所有CDR)，該重鏈可變區包含US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由US 2016/0108123之表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列。在一個實施例中，該一或多個CDR (或全部所有CDR)相對於US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由US 2016/0108123之表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，具有一、二、三、四、五、六或更多種變化，例如胺基酸取代或缺失。

【0200】 在另一實施例中，抗PD-L1抗體分子包括至少一個、兩個或三個來自輕鏈可變區之CDR (或全部所有CDR)，該輕鏈可變區包含US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列。在一個實施例中，該一或多個CDR (或全部所有CDR)相對於US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由US 2016/0108123之表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，具有一、二、三、四、五、六或更多種變化，例如胺基酸取代或缺失。在某些實施例中，抗PD-L1抗體分子包括輕鏈CDR中之取代，例如輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。

【0201】 在另一個實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個來自重鏈及輕鏈可變區之CDR (或全部所有CDR)，該重鏈及輕鏈可變區包含US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由US 2016/0108123之表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列。在一個實施例中，該一或多個CDR (或全部所有CDR)相對於US 2016/0108123之表1中顯示之胺基酸序列或由US 2016/0108123之表1中顯示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列，具有一、二、三、四、五、六或更多種變化，例如胺基酸取代或缺失。

【0202】 在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子包括來自本文所述抗體之重鏈可變區之至少一、二或三個CDR或超變環，例如選自以下任一者之抗體：根據Kabat及Chothia定義之BAP058-hum01、BAP058-hum02、BAP058-hum03、BAP058-hum04、BAP058-hum05、BAP058-hum06、BAP058-hum07、BAP058-hum08、BAP058-hum09、BAP058-hum10、BAP058-hum11、BAP058-hum12、BAP058-hum13、BAP058-hum14、BAP058-hum15、BAP058-hum16、BAP058-hum17、BAP058-純系-K、BAP058-純系-L、BAP058-純系-M、BAP058-純系-N或BAP058-純系-O (例如根據Kabat及Chothia定義之至少一個、兩個或三個CDR或超變環，如US 2016/0108123之表1中所陳列)；或由US 2016/0108123之表1中之核苷酸序列編碼；或與前述序列中之任一者實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或更高一致性)之序列；或相對於US 2016/0108123之表1中所顯示根據Kabat及/或Chothia之一、二或三個CDR或超變環，其具有至少一種胺基酸改變，但不超過兩種、三種或四種改變(例如取代、缺失或插入，例如保守取代)。

【0203】 在一個實施例中，抗PD-L1抗體分子可包括VH CDR1 (其係根據Kabat等人((1991), 「Sequences of Proteins of Immunological Interest」, 第5版, Public Health Service, 國立衛生研究院, Bethesda, MD))或VH超變環1 (其係根據Chothia等人(1992) *J. Mol. Biol.* 227:799-817)或其組合，例如如US 2016/0108123之表1中所顯示。在一個實施例中，VH CDR1之Kabat及Chothia CDR之組合包含胺基酸序列GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 63)或與其實質上一致之胺基酸序列(例如具有至少一種胺基酸改變，但不超過兩種、三種或四種改變(例如取代、缺失或插入，例如保守取代))。抗PD-L1抗體分子可進一步包括(例如)根據Kabat等人之VH CDR 2-3及根據Kabat等人之VL CDR 1-3，例如如US 2016/0108123之表1中所顯示。

【0204】 在較佳實施例中，用於本發明之抗PD-L1抗體分子包含：

(a)重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 47之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO: 44之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 49之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 50之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 51之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序

列；及VL，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列；SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列；及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列。

【0205】 在前述實施例之一個態樣中，用於本發明之抗PD-L1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之重鏈可變結構域及包括SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之輕鏈可變結構域。

【0206】 在前述實施例之一個態樣中，用於本發明之抗PD-L1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 62之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 60之胺基酸序列之輕鏈。

【0207】 表C.人類化抗PD-L1 mAb BAP058-hum013之胺基酸及核苷酸序列。顯示重鏈及輕鏈CDR、重鏈及輕鏈可變區以及重鏈及輕鏈之胺基酸及核苷酸序列。

表C：

BAP058-hum13-HC		
SEQ ID NO: 63 (Chothia及Kabat組合)	HCDR1	GYTFTSYWMY
SEQ ID NO: 44 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 46 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY

SEQ ID NO: 55	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGYTFTSYWMYWVRQARGQRLE WIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSS
SEQ ID NO: 56	DNA VH	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGG GGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CTACAGTGAAAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGT TACTGGATGTACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAAT AGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTCACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TGTATTACTGTGCAAGGGGACTAT AGAAAGGGGCTCTATGCTATGGA CTACTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGTCCTCC
SEQ ID NO: 62	重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKV SGYTFTSYWMYWVRQARGQRLE WIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARDYRKGLYAMDYWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSEST AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVD KRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQFNSTYRVSVLTVTLHQD WLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHLEAH NHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 57	DNA重鏈	GAGGTCCAGCTGGTACAGTCTGG

		GGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGG CTACAGTGAAAATCTCCTGCAAG GTTTCTGGCTACACCTTCACCAGT TACTGGATGTACTGGGTGCGACA GGCTCGTGGACAACGCCTTGAGT GGATAGGTAGGATTGATCCTAAT AGTGGGAGTACTAAGTACAATGA GAAGTTCAAGAACAGATTACCA TCTCCAGAGACAATTCCAAGAAC ACGCTGTATCTTCAAATGAACAG CCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TGTATTACTGTGCAAGGGACTAT AGAAAGGGGCTCTATGCTATGGA CTACTGGGGCCAGGGCACCACCG TGACCGTGTCTCCTCCGCTTCCACCA AGGGCCCATCCGTCTTCCCCCTG GCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTC CGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCGGTGACGGTGTCTGTGGAA CTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCG TGCACACCTTCCCGGCTGTCCTAC AGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC AGCAGCTTGGGCACGAAGACCTA CACCTGCAACGTAGATCACAAGC CCAGCAACACCAAGGTGGACAAG AGAGTTGAGTCCAAATATGGTCC CCCATGCCCACCGTGCCCAGCAC CTGAGTTCCTGGGGGGGACCATCA GTCTTCCTGTTCCCCCCTAAACCC AAGGACACTCTCATGATCTCCCG GACCCCTGAGGTACAGTGCGTGG TGGTGGACGTGAGCCAGGAAGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTA CGTGGATGGCGTGGAGGTGCATA ATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA GGAGCAGTTCAACAGCACGTACC GTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTC CTGCACCAGGACTGGCTGAACGG CAAGGAGTACAAGTGCAAGGTGT CCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAGC CAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCAC
--	--	--

		AGGTGTACACCCTGCCCCCATCC CAGGAGGAGATGACCAAGAACC AGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTC AAAGGCTTCTACCCCAGCGACAT CGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG GGCAGCCGGAGAACAACACTACAA GACCACGCCTCCCGTGCTGGACT CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA GCAGGCTAACCGTGGACAAGAGC AGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTT CTCATGCTCCGTGATGCATGAGG CTCTGCACAACCACTACACACAG AAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGT AAA
BAP058-hum13-LC		
SEQ ID NO: 49 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 52 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 58	VL	AIQLTQSPSSLASVGDRTITCKA SQDVGTA VAWYLQKPGQSPQLLIY WASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTF GQGTKVEIK
SEQ ID NO: 59	DNA VL	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCC ATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACT GCTGTAGCCTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCC TGATCTATTGGGCATCCACCCGG CACACTGGGGTCCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACA TATTACTGTCAGCAGTATAACAG CTATCCTCTCACGTTCCGGCCAAG

		GGACCAAGGTGGAAATCAAA
SEQ ID NO: 60	輕鏈	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKA SQDVGTAVAWYLQKPGQSPQLLIY WASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTF TISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 61	DNA輕鏈	GCCATCCAGTTGACCCAGTCTCC ATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGG AGACAGAGTCACCATCACTTGCA AGGCCAGTCAGGATGTGGGTACT GCTGTAGCCTGGTACCTGCAGAA GCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCC TGATCTATTGGGCATCCACCCGG CACACTGGGGTCCCCTCGAGGTT CAGTGGCAGTGGATCTGGGACAG ATTCACCTTTACCATCAGTAGCC TGGAAGCTGAAGATGCTGCAACA TATTACTGTCAGCAGTATAACAG CTATCCTCTCACGTTCCGGCCAAG GGACCAAGGTGGAAATCAAACGT ACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTC ATCTTCCCGCCATCTGATGAGCA GTTGAAATCTGGAACTGCCTCTG TTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCT ATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAG TGGAAGGTGGATAACGCCCTCCA ATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTG TCACAGAGCAGGACAGCAAGGA CAGCACCTACAGCCTCAGCAGCA CCCTGACGCTGAGCAAAGCAGAC TACGAGAAACACAAAGTCTACGC CTGCGAAGTCACCCATCAGGGCC TGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT

【0208】

免疫治療劑之劑量及投與.

免疫治療劑(例如抗PD-1抗體分子或抗PD-L1分子抗體)可以下列方式投與個體：以全身性方式(例如，經口、非經腸、皮下、靜脈內、經直腸、肌內、腹膜內、鼻內、經皮或藉由吸入或腔內安裝)、經局部或藉由施加至黏膜，例如鼻、喉及支氣管。

【0209】 免疫治療劑(例如抗PD-1抗體分子或抗PD-L1抗體分子)之劑量及治療方案可由熟習此項技術者來確定。在某些實施例中，免疫治療劑(例如抗PD-1抗體分子)係以下列劑量藉由注射(例如，皮下或靜脈內注射)來投與：約1 mg/kg至30 mg/kg，例如約5 mg/kg至25 mg/kg、約10 mg/kg至20 mg/kg、約1 mg/kg至5 mg/kg或約3 mg/kg。投藥時間表可自例如每週一次至每2週、3週或4週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約10 mg/kg至20 mg/kg之劑量每隔一週投與。在另一實施例中，抗PD-1抗體分子係以每4週約1 mg/Kg至10 mg/Kg或約1 mg/Kg至5 mg/Kg或約3 mg/kg之劑量投與。

【0210】 舉例而言，抗PD-1抗體分子係以均一或固定劑量投與或使用。在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係以約200 mg至500 mg、例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg或約300 mg或約400 mg之劑量(例如均一劑量)藉由注射(例如皮下或靜脈內注射)投與。投藥時間表(例如均一投藥時間表)可自(例如)一週一次至每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg至400 mg之劑量每三週一次或每四週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每三週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg/kg之劑量每四週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每四週一次投與。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每三週一次投與。

【0211】 在另一實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg至400 mg之均一劑量每三週一次或每四週一次投與。在此實施例之亞組中，抗PD-1抗體分子係以每四週約400 mg之均一劑量投與。在此實施例之另一亞組中，抗PD-1抗體分子係以每三週約300 mg之均一劑量投與。

【0212】

結晶型之製備

結晶型可藉由多種方法來製備，包括(例如)自適宜溶劑結晶或重結晶、昇華、自熔體生長、自另一相固態轉變、自超臨界流體結晶及噴射噴霧。自溶劑混合物結晶或重結晶結晶型之技術包括(例如)蒸發溶劑、降低溶劑混合物之溫度、對分子及/或鹽之過飽和溶劑混合物進行晶體播種、冷凍乾燥溶劑混合物及將反溶劑(反萃溶劑)添加至溶劑混合物。製備本文所述之結晶型之實例性方法在下文中詳細陳述。

【0213】 藥物之晶體(包括多形體)、製備方法及藥物晶體之表徵論述於*Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn、R.R. Pfeiffer及J.G. Stowell，第2版，SSCI, West Lafayette, Indiana (1999)中。

【0214】 對於採用溶劑之結晶技術而言，溶劑之選擇通常係端視一或多種因素而定，例如化合物之溶解度、結晶技術及溶劑之蒸氣壓力。可採用溶劑之組合，例如可將化合物溶解於第一種溶劑中以供應溶液，隨後添加反溶劑以降低溶液中化合物之溶解度並供應晶體。反溶劑係化合物在其中具有低溶解度之溶劑。

【0215】 在一種製備晶體之方法中，將化合物在適宜溶劑中懸浮及/

或攪拌以供應漿液，其可經加熱以促進溶解。如本文所用之術語「漿液」意指化合物之飽和溶液，其亦可含有額外量之化合物以在給定溫度下供應化合物及溶劑之不勻混合物。此亦可稱為懸浮液。

【0216】晶種可添加至任何結晶混合物以促進結晶。可採用種晶以控制特定多形體之生長或控制結晶產物之粒徑分佈。因此，所需晶種之量之計算端視可得晶種之大小及平均產物顆粒之期望大小而定，如(例如)「Programmed Cooling of Batch Crystallizers,」 J.W. Mullin及J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971,26, 369-377中所述。一般而言，需要較小晶種以有效地控制批次中晶體之生長。較小晶種可藉由篩分、碾磨或微粒化大晶體或藉由微結晶溶液來生成。應注意，碾磨或微粒化晶體不導致期望晶體形式之結晶度的任何變化(即，變為非晶形或另一多形體)。

【0217】冷卻之結晶混合物可在真空下過濾，且經分離之固體可用適宜溶劑(例如冷的重結晶溶劑)洗滌，並在氮吹掃下乾燥以供應期望之結晶型。經分離之固體可藉由適宜光譜學或分析技術(例如固態核磁共振、差示掃描量熱法、x-射線粉末繞射或諸如此類)來分析，以確保形成產物之較佳結晶型。所得結晶型通常係以基於結晶程序中最初所用化合物之重量，大於約70重量%分離產率、較佳大於90重量%分離產率之量產生。若需要，可將產物共碾磨或使其通過網篩以將產物去團塊。

【0218】或者，結晶型可直接自製備5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之最終製程之反應介質來製備。此可(例如)藉由在最終製程步驟中採用溶劑或溶劑之混合物(5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺或其鹽可自其結晶)來達成。另外，結晶型可藉由蒸餾或溶劑添加技術獲得。

【0219】應理解，除下文所簡述之方法以外，可使用多種分析方法

來表徵本文所述之任一物質。

【0220】 以下非限制性實例說明本揭示內容。

【0221】

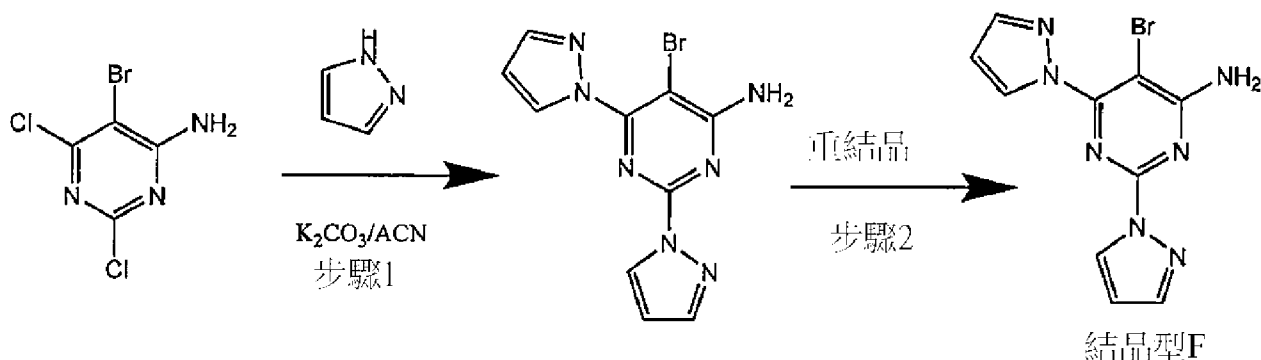
實例

本文所述之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之多種結晶型製備如下。應理解，該等實例具說明性且該等物質可根據本文所述之其他方法或經由業內已知之方法來製備。

【0222】

(形式F)游離形式5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(變形1)

在分離後藉由XRPD分析固體。



【0223】

步驟1之程序

向反應器中裝填吡唑(252 g, 9.0 eq.)、乙腈(5 L)及碳酸鉀(860 g, 3.02 eq.)。將混合物在65-75℃下加熱30分鐘。將反應混合物冷卻至35-45℃，此時在 N_2 保護下添加5-溴-2,6-二氯嘧啶-4-胺(500 g, 1.0 eq.)。將所得混合物在72-78℃下加熱24 h。將反應混合物冷卻至40-50℃且藉由HPLC分析認為完成。經2小時之時段添加水(20.2 kg)。將溫度控制在20℃下保持2小時。藉由過濾收集粗產物並用水(5.0 kg)洗滌。在50-60℃下

利用乙腈(0.8 kg)及水(4 kg)將粗物質漿化1小時。藉由過濾獲得濕餅並用水(2.0 kg)洗滌。在47°C下，將濕餅溶解於乙腈(153.0 kg)及水(2.3 kg)中並添加活性碳(0.075 kg)。將混合物於42-52°C下攪拌1.5小時。藉助微晶纖維素過濾出固體。將濾液在真空下且在55°C下濃縮，直至剩餘之總體積為約2.7 L為止。將水(4.0 kg)添加至溶液。將混合物在真空下且在55°C下濃縮，直至剩餘之總體積為約6.0 L為止。向混合物添加乙腈(0.4 kg)及製程用水(4.0 kg)。且依序將溫度控制在47°C下保持3小時並控制在20°C下保持2小時。藉由過濾收集產物並用製程用水(1.5 kg)洗滌。在50°C下將濕餅在真空下乾燥20小時，以得到450 g呈灰白色固體形式之5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(71.2%產率)。

【0224】

步驟1之替代程序：

向反應器中裝填5-溴-2,6-二氯嘧啶-4-胺(50 g, 1.0 eq.)、吡唑(126.1 g, 9 eq.)及DMSO (350 mL)。向混合物中裝填KOH (26 g, 2.25 eq.)，其中將內部溫度保持在35°C以下。將反應物攪拌額外30 min，其中藉由調整夾套溫度將內部溫度維持在35°C以下。然後在35°C下將反應物攪拌2 hr，隨後在50°C下攪拌3 hr且藉由HPLC分析認為完成。在50°C下向混合物中逐滴添加0.5% KOH溶液(60 mL)。將溶液冷卻至45°C，添加5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺晶種(0.02 g)並老化30 min。經2 hr向懸浮液中添加540 mL 0.5% KOH，其中將內部溫度保持在45°C下。在完成添加時，經90 min將懸浮液冷卻至23°C。藉由過濾收集固體，利用200 mL H₂O沖洗並在60°C下之全真空烘箱中乾燥16 hr，以得到56.6 g呈白色固體形式之5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺(89.8%產率)。

【0225】**步驟2：重結晶程序：**

向反應器中添加來自上述步驟之粗5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺(5 g)、甲醇(140 g, 28×)及水(20 g, 4×)。在50℃下加熱混合物以獲得澄清溶液並過濾。將濾液在真空下濃縮至約110 g (22×)之總重量。將懸浮液加熱至回流直至所有固體溶解為止。經1 h時段將溶液緩慢冷卻至42℃。沈澱出固體。在42℃下緩慢添加水(160 g, 32×)。攪拌2小時並冷卻至20℃。在攪拌下在20℃下保持2小時後，藉由過濾收集產物並用水(6 g)洗滌。在55℃下將濕餅在真空下乾燥20小時，以得到4.55 g結晶5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺(91%產率)。利用XRPD表徵固體之多形體，圖11，表6 (形式F)。

【0226】**(形式A) 5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之單鹽酸鹽水合物鹽**

向50 mg (0.1633 mmol) 5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)於1 mL乙腈中之懸浮液逐滴添加27.2 uL HCl水溶液(6 M, 0.1633 mmol)。將混合物在50℃下攪拌20小時。將混合物在2小時內冷卻至室溫並將攪拌再保持1小時。利用真空過濾收集固體並在室溫下乾燥過夜。獲得呈結晶型A形式之5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺單鹽酸鹽水合物。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0227】**(形式B) 5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之二鹽酸鹽水合物鹽**

向50 mg (0.1633 mmol) 5-溴-2,6-二(1H-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)於1 mL乙酸乙酯中之懸浮液逐滴添加54.5 uL HCl水溶液(6 M, 0.3266

mmol)。將混合物在50℃下攪拌20小時。在2小時內將混合物冷卻至室溫並將攪拌再維持1小時。利用真空過濾收集固體並在室溫下乾燥過夜。獲得呈結晶型B形式之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺二鹽酸鹽水合物。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0228】

(形式C) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之硫酸鹽

在50℃下，向3.06 g (10 mmol) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)於60 mL丙酮中之懸浮液逐步添加1.83 mL (6 mol/L, 11 mmol) 硫酸水溶液。將所得混合物在50℃下攪拌10小時，然後在5小時內冷卻至25℃並再攪拌1小時。經由抽吸過濾分離固體並在真空下且在40℃下乾燥4小時。獲得呈黃色結晶固體(形式C)之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺硫酸鹽(2.5 g, 6.2 mmol) (62%產率)。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0229】

(形式D) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之甲磺酸鹽

向50 mg (0.1633 mmol) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)於1 mL乙酸異丙酯中之懸浮液逐滴添加甲磺酸(0.1633 mmol) IPAc溶液。將混合物於25℃下攪拌20小時。在2小時內將混合物冷卻至室溫並將攪拌再維持1小時。利用真空過濾收集固體並在室溫下乾燥過夜。獲得呈結晶白色固體(形式D)之5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)-嘧啶-4-胺甲磺酸鹽。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0230】

(形式E) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之甲磺酸鹽

向50 mg (0.1633 mmol) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)於1 mL丙酮中之懸浮液逐滴添加甲磺酸(0.1633 mmol)丙酮溶液。將混合物於25℃下攪拌20小時。在2小時內將混合物冷卻至室溫並將攪拌再維持1小時。利用真空過濾收集固體並在室溫下乾燥過夜。獲得呈結晶白色固體(形式E)之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘧啶-4-胺甲磺酸鹽。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0231】

(形式G) 5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式(變形2)

在60℃下製備5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘧啶-4-胺(形式F)之飽和乙醇溶液(300 mg)，然後於easy-max中以400 r/s之攪拌速度快速冷卻至4℃保持若干小時。經由真空過濾收集所得固體並在室溫下乾燥過夜。以42%產率獲得呈結晶白色固體(形式G)之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)-嘧啶-4-胺(變形2)之游離形式。在分離後藉由XRPD分析固體。

【0232】

粉末X射線繞射

使用Brucker™ D8 Discover繞射儀獲得X-射線粉末繞射(XRPD)數據。方法概述於下文中：

XRPD	
儀器	具有XYZ載台之Bruker D8 Discover
檢測器	VANTEC-500，包括控制器19”
輻射	CuKα (0.15406 nm)
X射線發生器功率	40 kV, 1 mA (微源)
步長，解析度	0.02度
量測切片	0.3 mm及0.2 mm
掃描範圍	4°至45° (2θ值)

掃描時間	2 min
X射線光學	Cu之I _μ s MONTEL光學
光源狹縫	固定，1 mm
檢測器距離	~30 cm

表1

形式A之X-射線粉末繞射數據

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

表2

形式B之X-射線粉末繞射數據

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
7.803	11.321	12.25	91.72
8.225	10.742	5.81	43.48
9.569	9.235	38.43	287.72
14.437	6.130	11.24	84.15
14.891	5.944	8.37	62.65
16.126	5.492	16.34	122.33

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
19.350	4.583	13.30	99.61
21.512	4.127	14.57	109.10
22.110	4.017	85.16	637.67
22.369	3.971	30.47	228.17
23.113	3.845	17.02	127.47
23.134	3.842	17.22	128.93
24.260	3.666	12.74	95.42
26.435	3.369	100.00	748.79
27.384	3.254	34.63	259.30
27.951	3.190	29.22	218.80
28.440	3.136	47.62	356.55
29.749	3.001	10.75	80.48
30.653	2.914	37.99	284.43
31.710	2.819	7.40	55.43
34.761	2.579	14.83	111.03
35.529	2.525	9.77	73.17
39.179	2.297	8.89	66.56

表3
形式C之X-射線粉末繞射數據

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
9.406	9.395	100.00	1251.30
12.291	7.196	32.11	401.76
12.722	6.953	19.50	244.04
17.124	5.174	37.36	467.54
18.811	4.714	12.49	156.34
19.323	4.590	14.78	184.98
20.498	4.329	17.70	221.53
23.237	3.825	70.62	883.63

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
24.843	3.581	55.71	697.07
26.063	3.416	27.38	342.63
26.465	3.365	32.55	407.35
26.820	3.321	92.28	1154.66
29.916	2.984	22.10	276.54
31.739	2.817	16.38	204.98
44.701	2.026	10.29	128.79

表4
形式D之X-射線粉末繞射數據

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

表5
形式E之X-射線粉末繞射數據

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
9.055	9.758	19.44	139.69
16.606	5.334	34.78	249.84
18.024	4.918	13.69	98.34
21.045	4.218	27.71	199.08
22.075	4.024	41.39	297.37
23.447	3.791	34.55	248.21

角(°2θ)	d值(Å)	相對強度(%)	強度
24.089	3.691	20.97	150.64
25.031	3.555	15.49	111.25
26.669	3.340	100.00	718.44
29.899	2.986	17.59	126.34

表6
形式F之X-射線粉末繞射數據

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

表7
形式G之X-射線粉末繞射數據

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

【0233】

熱分析(TA)：

使用 TA 儀器 Discovery (DSC) 及熱重分析(TGA) 分析結晶型：Discovery (DSC)及Discovery (TGA)，具有鋁盤(T150603)；加熱速率10 °C/min，溫度範圍：30°C 至300°C。

【0234】

DSC：

準確稱重10 mg測試物質至具有針孔之封閉試樣盤中。使用空試樣盤作為參照。DSC溫度記錄圖記錄如下：將裝置之溫度調整至約30°C 並在20 mL/min之氮流下，以10°C/min之加熱速率加熱至300°C。利用至少

99.9999%純之鋼校準儀器之溫度及焓。利用此方法量測試樣溫度之準確度在約 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 內，且融合之熱可在約 $\pm 5\%$ 之相對誤差內量測。

【0235】

TGA：

準確稱重10 mg測試物質至敞口試樣盤中。TGA溫度記錄圖係如下記錄：將試樣加載至爐中，並在20 mL/min之氮流下，以 $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 之加熱速率加熱至 300°C 。

【0236】 利用鎳校準儀器之溫度並利用100 mg標準物校準重量。

【0237】 使用結晶型A、B、C、D、E、F及G生成之說明性DSC/TGA跡線分別顯示於圖2、4、6、8、10、12及14中。

【0238】 形式A：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 78.16^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 300.87 \text{ J/g}$ ；在熔融開始前有14.91%之小起始重量損失；且 $T_{\text{開始}} = 212.48^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 86.83 \text{ J/g}$ 。

【0239】 形式B：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 78.92^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 399.81 \text{ J/g}$ ；在熔融開始前有24.47%之小起始重量損失；且 $T_{\text{開始}} = 212.18^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 81.02 \text{ J/g}$ 。

【0240】 形式C：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 188.44^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 117.42 \text{ J/g}$ ；在熔融開始前有0.38%之小起始重量損失。

【0241】 形式D：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 177.11^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 122.19 \text{ J/g}$ ；在熔融開始前有1.72%之小起始重量損失。

【0242】 形式E：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 188.44^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 117.4 \text{ J/g}$ ；在熔融開始前有0.69%之小起始重量損失。

【0243】 形式F：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 212.63^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 104.22 \text{ J/g}$ ；

在熔融開始前有0.59%之小起始重量損失。

【0244】 形式G：熔融吸熱： $T_{\text{開始}} = 202.95^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 14.84\text{J/g}$ ；在熔融開始前有1.06%之小起始重量損失；且 $T_{\text{開始}} = 212.96^{\circ}\text{C}$ ， $\Delta H = 91.99\text{J/g}$ 。

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司
西班牙商派洛拜爾佛瑪公司

<120> 5-溴-2,6-二(1H-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺及新穎鹽類之結晶型

<130> PAT057643

<140>
<141>

<150> PCT/CN2017/086624
<151> 2017-05-31

<160> 63

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 1
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 2
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 3
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 4

<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 4
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 5
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 5
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 6
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 6
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 7
gagggtgcagc tgggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120
accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300
accggcacag gcgcctactg ggggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 8
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 8
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

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

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

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

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

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

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

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

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

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 9
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 9
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60
agctgtaaag gttcaggcta caccctcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120
accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180
gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240
atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300
accggcacag gcgcctactg ggggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360
aaggggcccg cggigtcccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgt 420
gccctcggtt gcctgggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480
ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgtgtgtc tgcagagctc cgggctgtac 540
tcgctgtcgt cgggtggtcac ggtgccctca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600
aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660
ccaccgtgcc cgccttgttc cgcgcgggag ttccctcgcg gtccctcggt ctttctgttc 720
ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tccgcaccc ctgaagtac atgcgtggtc 780
gtggacgtgt cacaggaaga tccggagggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840
gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900
tccgtgtcga cgggtgtgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960
tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020
cgggaacccc aagtgtatc cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080
tcattgactt gccttgtgaa gggctttctac ccacgcgata tcgccgtgga atgggagtc 1140
aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgcctggactc agacggatcc 1200
ttcttctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260
agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga

1329

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 10
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 11
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 11
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 12
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 12
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 13
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 14
Trp Ala Ser
1

<210> 15
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 15
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 16
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 16
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 17

<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 17
gagatcg tcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtc gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaagggtc gagattaag 339

<210> 18
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 18
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

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

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

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

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

<210> 19
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 19
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgtcg gatagcggta atcagaagaa cttectgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggg agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcatct tcccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc cggggaggcc aagggtgcagt ggaagggtga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccttgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 20
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 20
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 21
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 21
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa ctctctgacc 120
tggtatcagc agaagcccggt tcaagccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccctcact 240
atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 22
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 22
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

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

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

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

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

<210> 23
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 23
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa ctctctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg tcaagcccct agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tgggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcgggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacgggtggc cgctcccagc 360
gtgttcattct tcccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtgggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aagggtgcagt ggaagggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccttgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 24
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 24
acctactgga tgcac 15

<210> 25
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 25
aatatctacc ccggcaccgg cggtcttaac ttgcagcaga agtttaagaa t 51

<210> 26
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 26
tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 27
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 27
ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 28 <211> 18 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸 <400> 28 taccccgga ccggcggc	18
<210> 29 <211> 51 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸 <400> 29 aaatctagtc agtcactgct ggatagcggc aatcagaaga acttcctgac c	51
<210> 30 <211> 21 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸 <400> 30 tgggcctcta ctagagaatc a	21
<210> 31 <211> 27 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸 <400> 31 cagaacgact atagctaccc ctacacc	27
<210> 32 <211> 39 <212> DNA <213> 人工序列 <220> <223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸 <400> 32 agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc	39

<210> 33
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 33
tgggcctct 9

<210> 34
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成寡核苷酸

<400> 34
gactatagct acccctac 18

<210> 35
<211> 440
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 35
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Asp Cys Lys Ala Ser Gly Ile Thr Phe Ser Asn Ser
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Arg Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Thr Asn Asp Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
100 105 110

Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser
115 120 125

Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp
 130 135 140
 Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr
 145 150 155 160
 Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr
 165 170 175
 Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys
 180 185 190
 Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp
 195 200 205
 Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 210 215 220
 Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 225 230 235 240
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 245 250 255
 Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val
 260 265 270
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 275 280 285
 Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 290 295 300
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly
 305 310 315 320
 Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 325 330 335
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr
 340 345 350
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 355 360 365
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 370 375 380
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 385 390 395 400

Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe
405 410 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
420 425 430

Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 36
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ser Asn Trp Pro Arg
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 37
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

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

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

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

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
 210 215 220
 Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
 225 230 235 240
 Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
 245 250 255
 Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
 260 265 270
 Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
 275 280 285
 Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
 290 295 300
 Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
 305 310 315 320
 Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
 325 330 335
 Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
 340 345 350
 Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
 355 360 365
 Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
 370 375 380
 Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
 385 390 395 400
 Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
 405 410 415
 Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
 420 425 430
 His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
 435 440 445

<210> 38
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 38
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

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

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

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

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

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

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

<210> 39
 <211> 447
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 39
 Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ser Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Gln Trp Met
 35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Thr Asp Ser Gly Glu Ser Thr Tyr Ala Glu Glu Phe
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Val Phe Ser Leu Asp Thr Ser Val Asn Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Ile Thr Ser Leu Thr Ala Glu Asp Thr Gly Met Tyr Phe Cys
 85 90 95
 Val Arg Val Gly Tyr Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100 105 110
 Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu
 115 120 125
 Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys
 130 135 140
 Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
 145 150 155 160
 Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
 165 170 175
 Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
 180 185 190
 Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn
 195 200 205
 Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
 210 215 220
 Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val

[illegible]

<210>	40
<211>	213
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 40
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Arg Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Arg Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Cys Leu Thr Ile Asn Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Ser Phe Pro Leu Thr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 41
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 41
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

<210> 42
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 42
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Lys Gly
50 55 60
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95
Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 43
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 43
Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30
Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45
Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
100 105 110

<210> 44
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 44
Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5

<210> 45
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 45
Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 46
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 46
Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 47
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

peptide

<400> 47
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 48
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 48
Asp Pro Asn Ser Gly Ser
1 5

<210> 49
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 49
Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala
1 5 10

<210> 50
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 50
Trp Ala Ser Thr Arg His Thr
1 5

<210> 51
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 51
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 52
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 52
Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
1 5

<210> 53
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 53
Trp Ala Ser
1

<210> 54
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 54
Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
1 5

<210> 55
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 55
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Thr Val Lys Ile Ser Cys Lys Val Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 56
<211> 360
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 56
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcttgcaagg tttctggcta caccctcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360

<210> 57
<211> 1341
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 57
gaggtccagc tggtacagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggctac agtgaaaatc 60
tcttgcaagg tttctggcta caccctcacc agttactgga tgtactgggt gcgacaggct 120
cgtggacaac gccttgagtg gataggtagg attgataccta atagtgggag tactaagtac 180
aatgagaagt tcaagaacag attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
cttcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagggactat 300
agaaaggggc tctatgctat ggactactgg ggccagggca ccaccgtgac cgtgtcctcc 360
gcttccacca agggcccatc cgtcttcccc ctggcgccct gctccaggag cacctccgag 420
agcacagccg ccttgggctg ccttggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg 480
tggaactcag gcgcccctgac cagcggcgctg cacacattcc cggctgtcct acagtctctca 540
ggactctact ccttcagcag cgttggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacgaagacc 600
tacacctgca acgtagatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagtcc 660

aaatatggtc ccccatgccc accgtgccca gcacctgagt tcctgggggg accatcagtc 720
ttctctgtcc ccccaaaacc caaggacact ctcatgatct cccggacccc tgaggtcacg 780
tgcgtggagg tggacgtgag ccaggaagac cccgaggacc agtcaactg gtacgtggat 840
ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag ccgcgggagg agcagttcaa cagcacgtac 900
cgtgtgggtca ggcctctcac cgtcctgcac caggactggc tgaacggcaa ggagtacaag 960
tgcaagggtgt ccaacaaagg cctcccgtcc tccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa 1020
gggcagcccc gagagccaca ggtgtacacc ctgccccat cccaggagga gatgaccaag 1080
aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa ggcttctacc ccagcgacat cgccgtggag 1140
tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac tacaagacca cgccctccgt gctggactcc 1200
gacggctcct tcttctctca cagcaggcta accgtggaca agagcagggtg gcaggagggg 1260
aatgtcttct catgtccgt gatgcatgag gctctgcaca accactacac acagaagagc 1320
ctctccctgt ctctgggtaa a 1341

<210> 58
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 58
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 59
<211> 321
<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 59
gccatccagt tgaccacagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgca aggccagtc ggaatgtgggt actgctgtag cctggtacct gcagaagcca 120
gggcagtcct cacagctcct gatctattgg gcatccaccc ggcacactgg ggtcccctcg 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcaccttta ccatcagtag cctggaagct 240
gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 60

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 60
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Ala
65 70 75 80
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145150155160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165170175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180185190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195200205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 61
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多核苷酸

<400> 61

gccatccagt tgaccacgtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc60

atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggtagct gcagaagcca120

gggcagtcct cacagctcct gatctattgg gcatccaccg ggcacactgg ggtcccctcg180

aggttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttacacctta ccatcagtag cctggaagct240

gaagatgctg caacatatta ctgtcagcag tataacagct atcctctcac gttcggccaa300

gggaccaagg tggaaatcaa acgtacgggt gctgcacat ctgtcttcat ctcccccca360

tctgatgagc agttgaaatc tggaaactgc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat420

cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag480

gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg540

ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc600

ctgagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt642

<210> 62
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成多肽

<400> 62

Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
151015

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

20	25	30
Trp Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Arg Gly Gln Arg Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Arg Ile Asp Pro Asn Ser Gly Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe		
50	55	60
Lys Asn Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr		
65	70	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Asp Tyr Arg Lys Gly Leu Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
100	105	110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
115	120	125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
130	135	140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
145	150	155
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
210	215	220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
225	230	235
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
245	250	255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
260	265	270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
275	280	285

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 63
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之說明：合成肽

<400> 63
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr Trp Met Tyr
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之硫酸鹽之結晶型，其特徵在於在使用波長1.5418 Å之CuK α 輻射且在約22°C之溫度量測時，X-射線粉末繞射(XRPD)圖譜包含，以 $^{\circ}2\theta$ 表示，在 $9.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $23.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 及 $26.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之峰。

【第2項】

一種5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之結晶型，其特徵在於在使用波長1.5418 Å之CuK α 輻射且在約22°C之溫度量測時，X-射線粉末繞射(XRPD)圖譜包含，以 $^{\circ}2\theta$ 表示，在 $8.2 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $24.9 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $25.7 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 及 $26.5 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之峰。

【第3項】

如請求項2之結晶型，其中在使用波長1.5418 Å之CuK α 輻射且在約22°C之溫度量測時，該X射線粉末繞射圖譜包含一或多個選自 $16.4 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 、 $30.8 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 及 $11.5 \pm 0.2^{\circ}2\theta$ 之峰。

【第4項】

如請求項2或3之結晶型，其中該結晶型係形式F。

【第5項】

如請求項4之結晶型，其中該形式F為實質上相純的。

【第6項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項1至5中任一項之結晶型及醫藥上可接受之賦形劑。

【第7項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項2至4中任一項之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之結晶型且進一步包含5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之至少一種其他固態形式。

【第8項】

一種醫藥組合物，其包含如請求項2至4中任一項之5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式之結晶型且進一步包含5-溴-2,6-二(1*H*-吡唑-1-基)嘧啶-4-胺或其醫藥上可接受之鹽之非晶型。

【第9項】

一種醫藥組合，其包含治療有效量之如請求項1至5中任一項之結晶型及一或多種免疫治療劑。

【第10項】

一種如請求項1至5中任一項之結晶型或如請求項6至8中任一項之醫藥組合物或如請求項9之醫藥組合之用途，其用於製造供治療癌症之藥劑。

【第11項】

一種如請求項1至5中任一項之結晶型或如請求項6至8中任一項之醫藥組合物之用途，其用於製造供抑制腺苷A2a受體之藥劑。

【第12項】

如請求項10之用途，其中該癌症選自肺癌、黑色素瘤、腎癌、肝癌、骨髓瘤、前列腺癌、乳癌、結腸直腸癌、胰臟癌、頭頸癌、肛門癌、胃食道癌、甲狀腺癌、子宮頸癌、淋巴球增生性疾病或血液癌、T細胞淋巴瘤、B細胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma)或白血病。

【第13項】

如請求項12之用途，其中該癌症係肺癌。

【第14項】

如請求項13之用途，其中該肺癌係非小細胞肺癌。

【第15項】

如請求項10之用途，其中一或多種免疫治療劑選自由以下組成之群：抗CTLA4抗體、抗PD-1抗體及抗PD-L1抗體。

【第16項】

如請求項10之用途，其中該免疫治療劑選自由以下組成之群：伊匹單抗 (Ipilimumab)、曲美目單抗 (Tremelimumab)、尼沃魯單抗 (Nivolumab)、派姆單抗 (Pembrolizumab)、匹利珠單抗 (Pidilizumab, CT-011)、AMP-224、AMP-514 (MEDI0680-Medimmune)、MPDL3280A (阿替利珠單抗 (Atezolizumab))、MEDI4736、MSB0010718C (艾維路單抗 (Avelumab))、YW243.55.S70 及 MDX-1105。

【第17項】

如請求項10之用途，其中該免疫治療劑係抗PD-1抗體。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體包含：

(a)重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 4之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 15之

VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO: 1之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 41之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 15之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 41之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之VLCDR3胺基酸序列。

【第19項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 20之胺基酸序列之VL。

【第20項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO:8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO:22之胺基酸序列之輕鏈。

【第21項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之VH及包括SEQ ID NO: 16之胺基酸序列之VL。

【第22項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體包含包括SEQ ID NO:8之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO:18之胺基酸序列之輕鏈。

【第23項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每三週一次投與。

【第24項】

如請求項17之用途，其中該抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每四週一次投與。

【第25項】

如請求項10之用途，其中該免疫治療劑係抗PD-L1抗體。

【第26項】

如請求項25之用途，其中該抗PD-L1抗體分子包含：

(a) 重鏈可變區(VH)，其包含SEQ ID NO: 47之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及輕鏈可變區(VL)，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；

(b) VH，其包含SEQ ID NO: 44之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 49之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 50之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 51之VLCDR3胺基酸序列；

(c) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 48之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序

列；及VL，其包含SEQ ID NO: 52之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 53之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 54之VLCDR3胺基酸序列；或

(d) VH，其包含SEQ ID NO: 63之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 45之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 46之VHCDR3胺基酸序列；及VL，其包含SEQ ID NO: 49之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 50之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 51之VLCDR3胺基酸序列。

【第27項】

如請求項25之用途，其中該抗PD-L1抗體分子包含包括SEQ ID NO: 55之胺基酸序列之重鏈可變結構域，及包括SEQ ID NO: 58之胺基酸序列之輕鏈可變結構域。

【第28項】

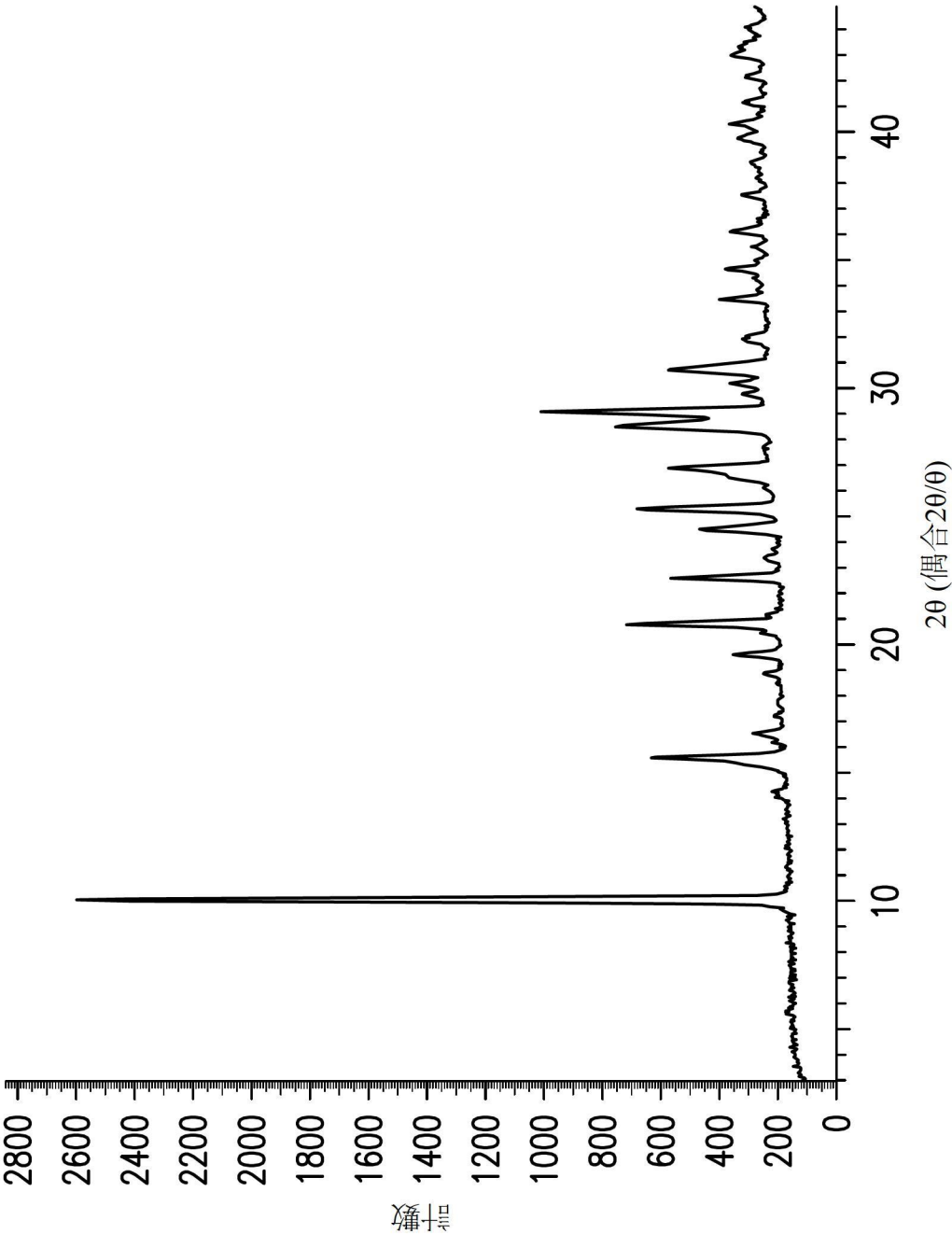
如請求項15之用途，其中免疫治療劑係以單一組合物一起投與，或以兩種或更多種不同組合物形式分開投與。

【第29項】

如請求項15之用途，其中該免疫治療劑係與5-溴-2,6-二(1*H*-吡啶-1-基)嘧啶-4-胺之游離形式或硫酸鹽之結晶型同時、之前或之後投與。

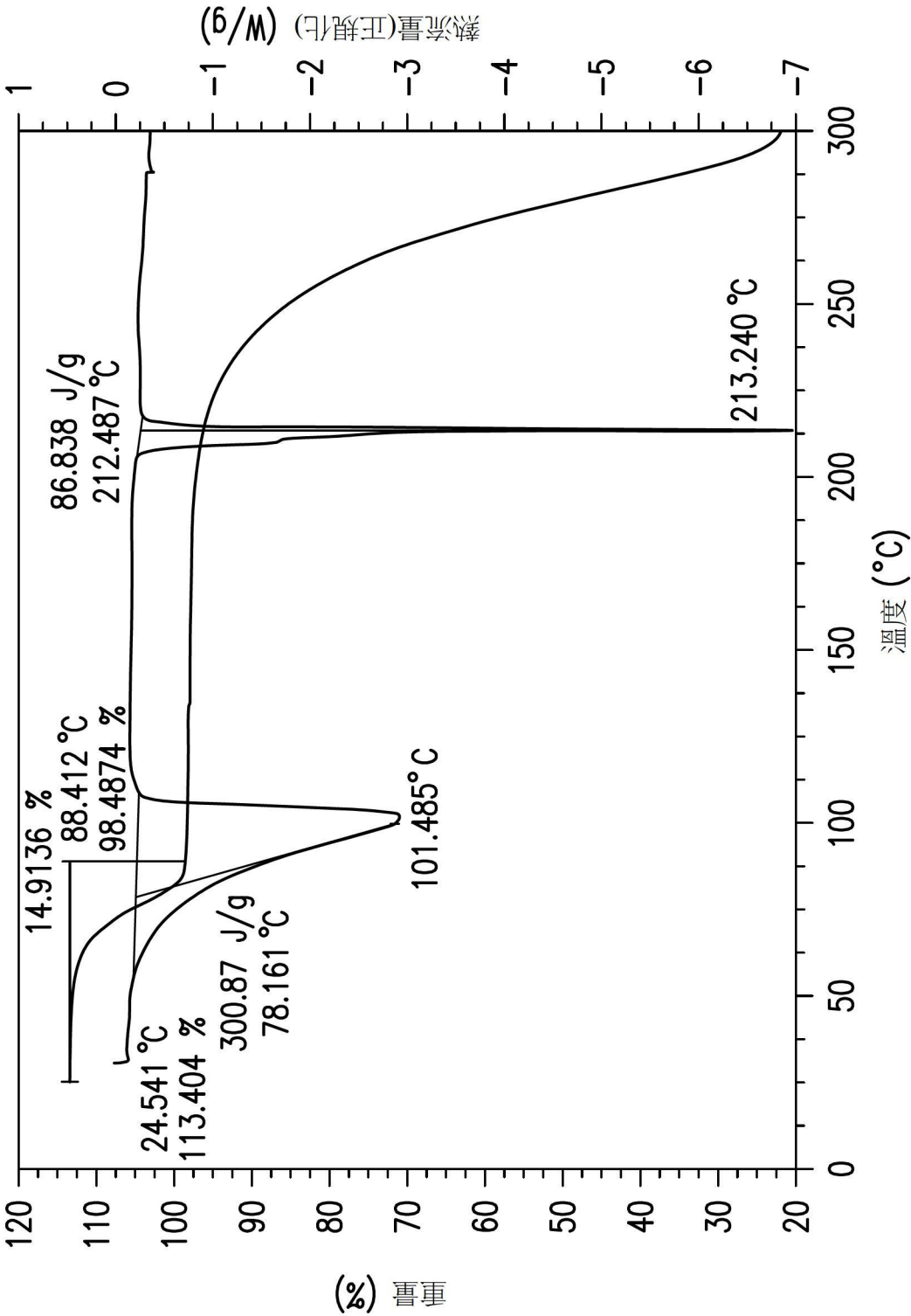
【發明圖式】

式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式A)之XRPD光譜



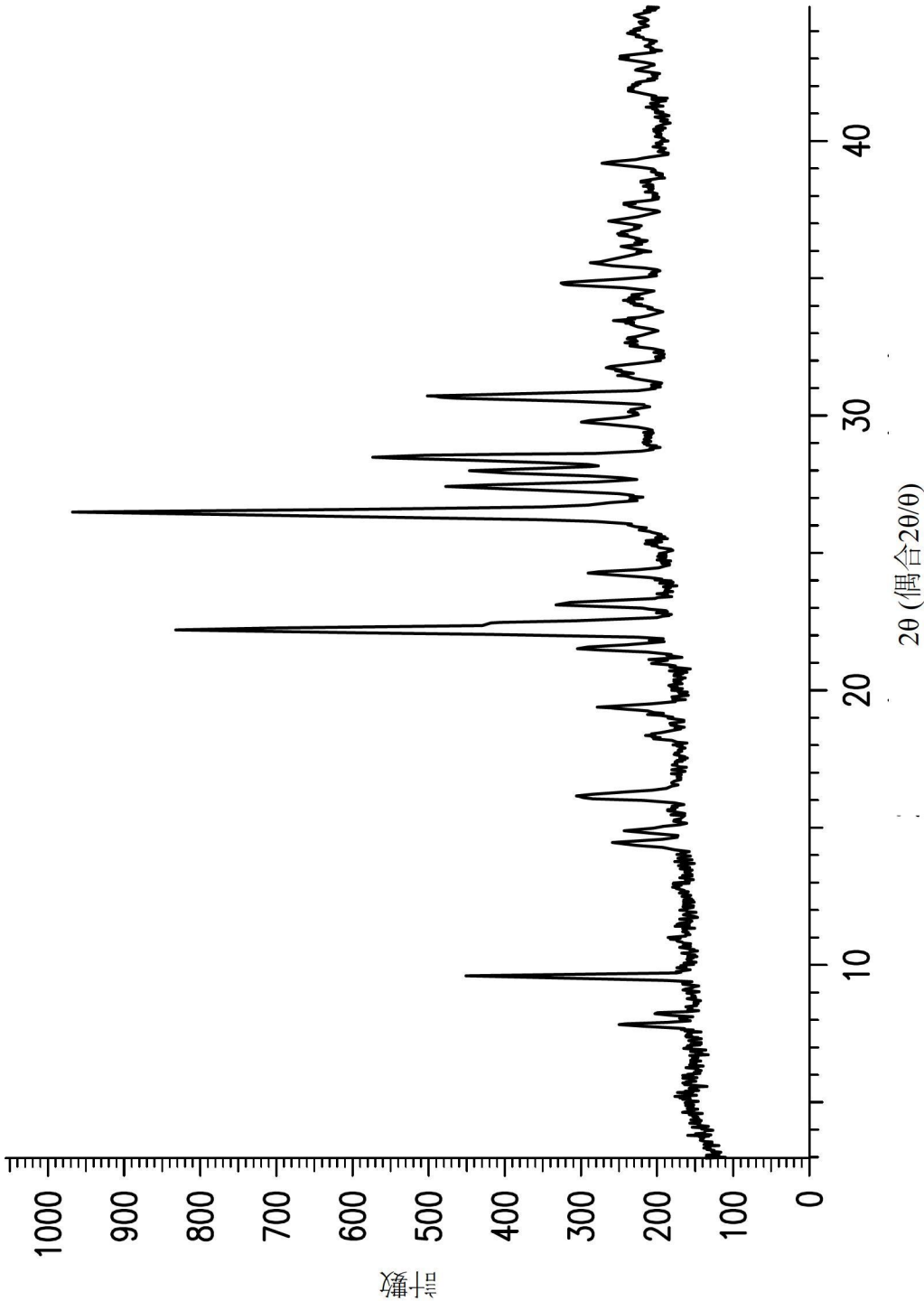
【圖1】

式I化合物之單鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式A)之DSC/TGA



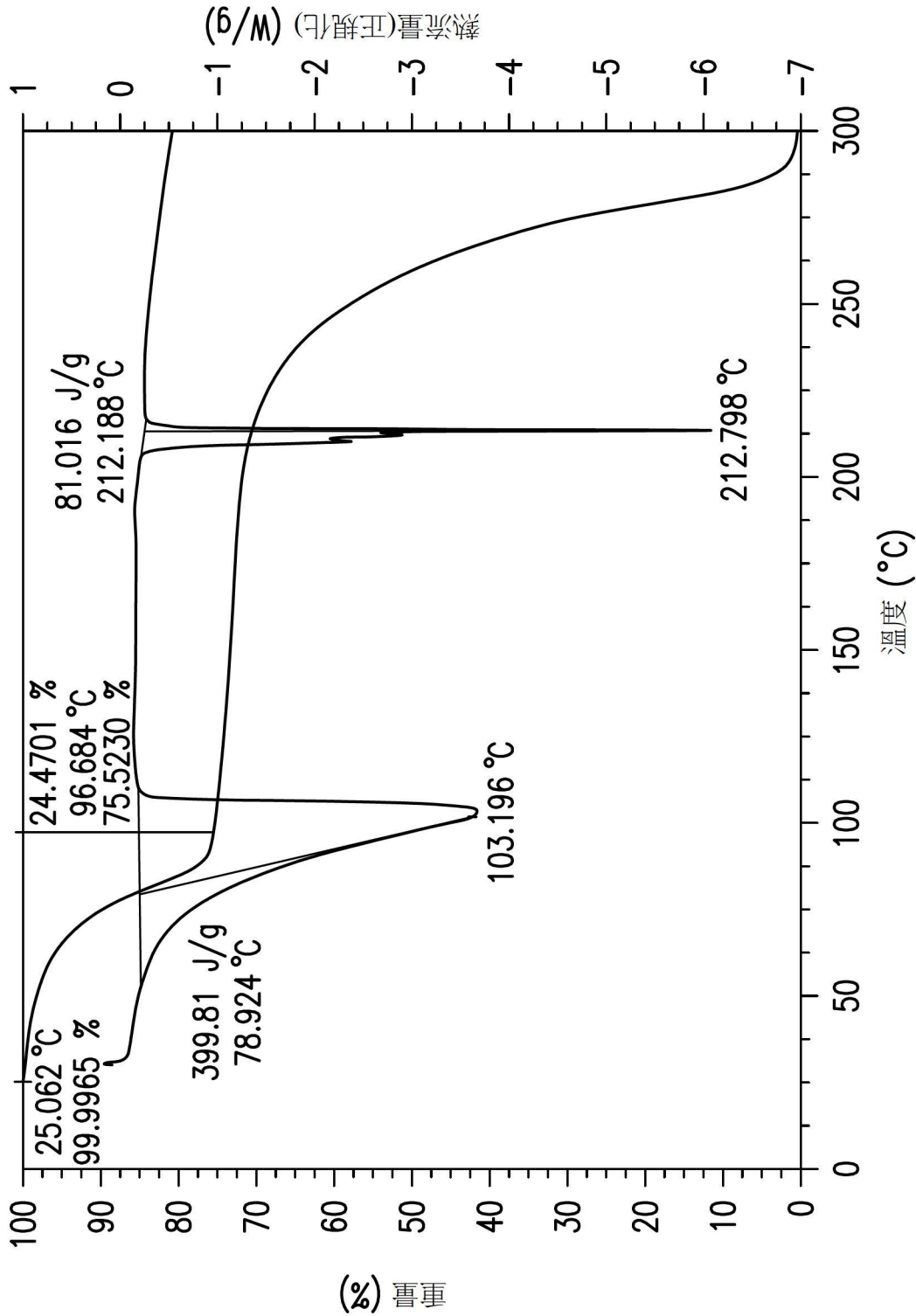
【圖2】

式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式B)之XRPD光譜



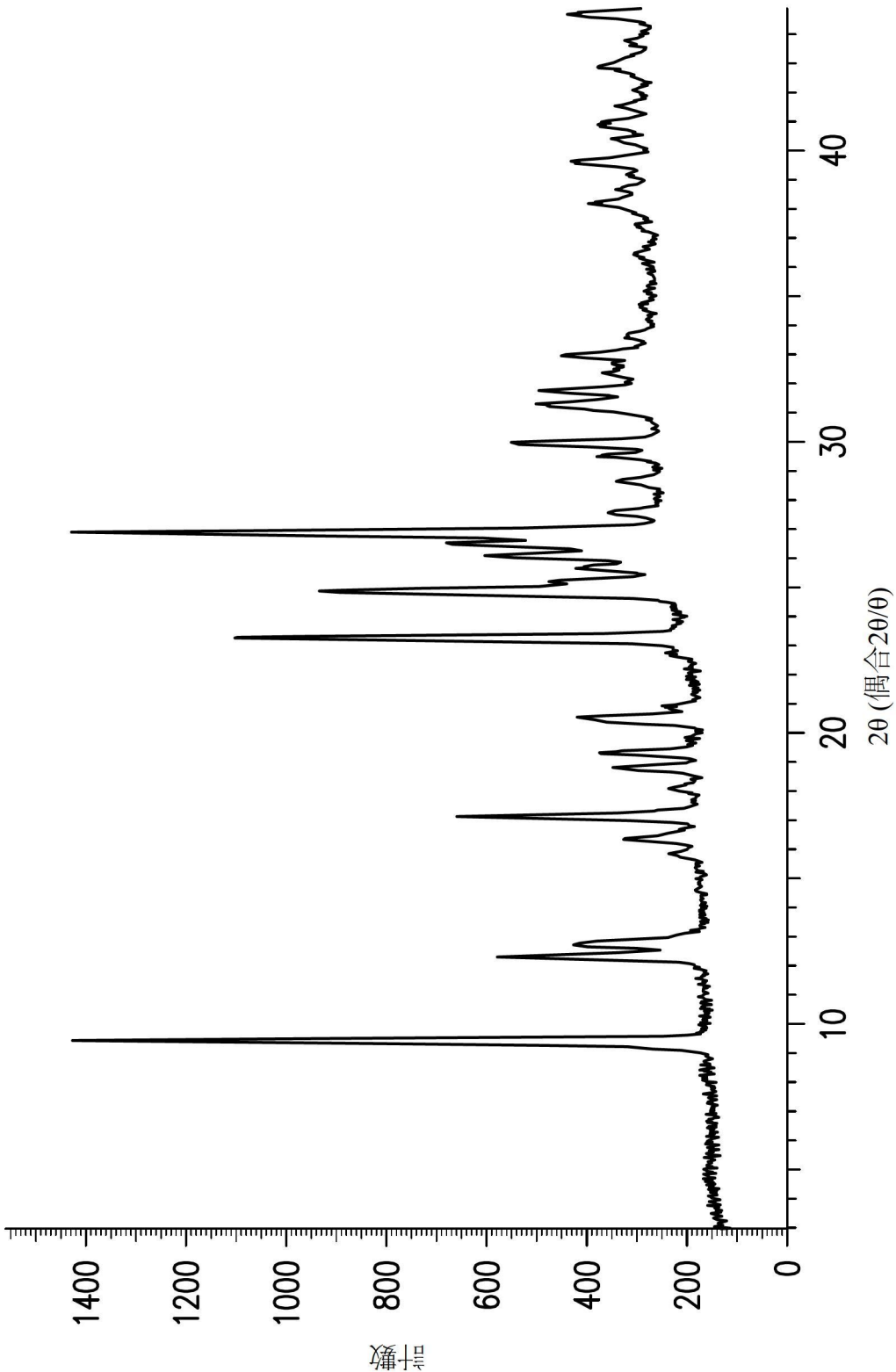
【圖3】

式I化合物之二鹽酸鹽水合物鹽(在本文中稱為形式B)之DSC/TGA



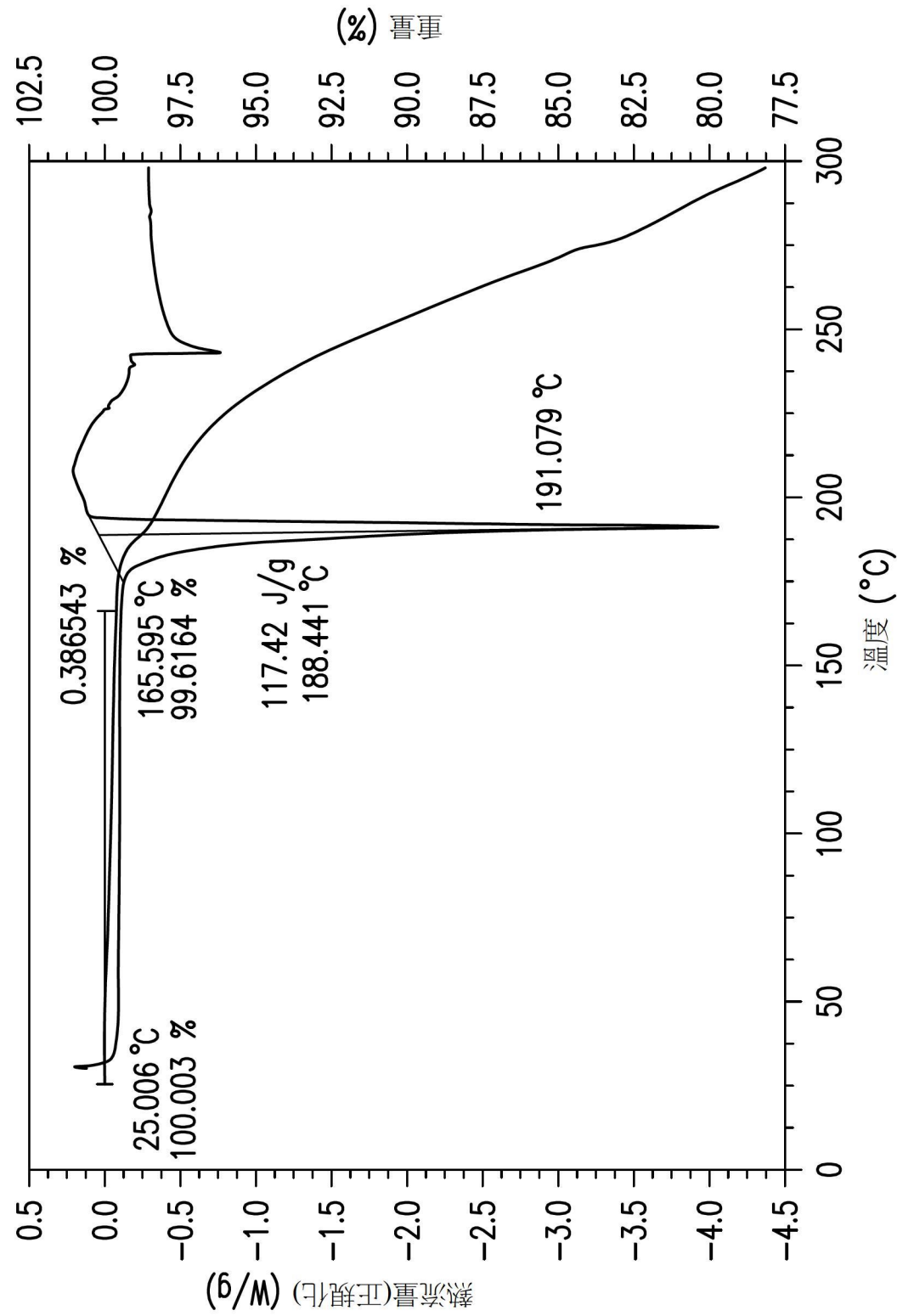
【圖4】

式I化合物之硫酸鹽(在本文中稱為形式C)之XRPD光譜



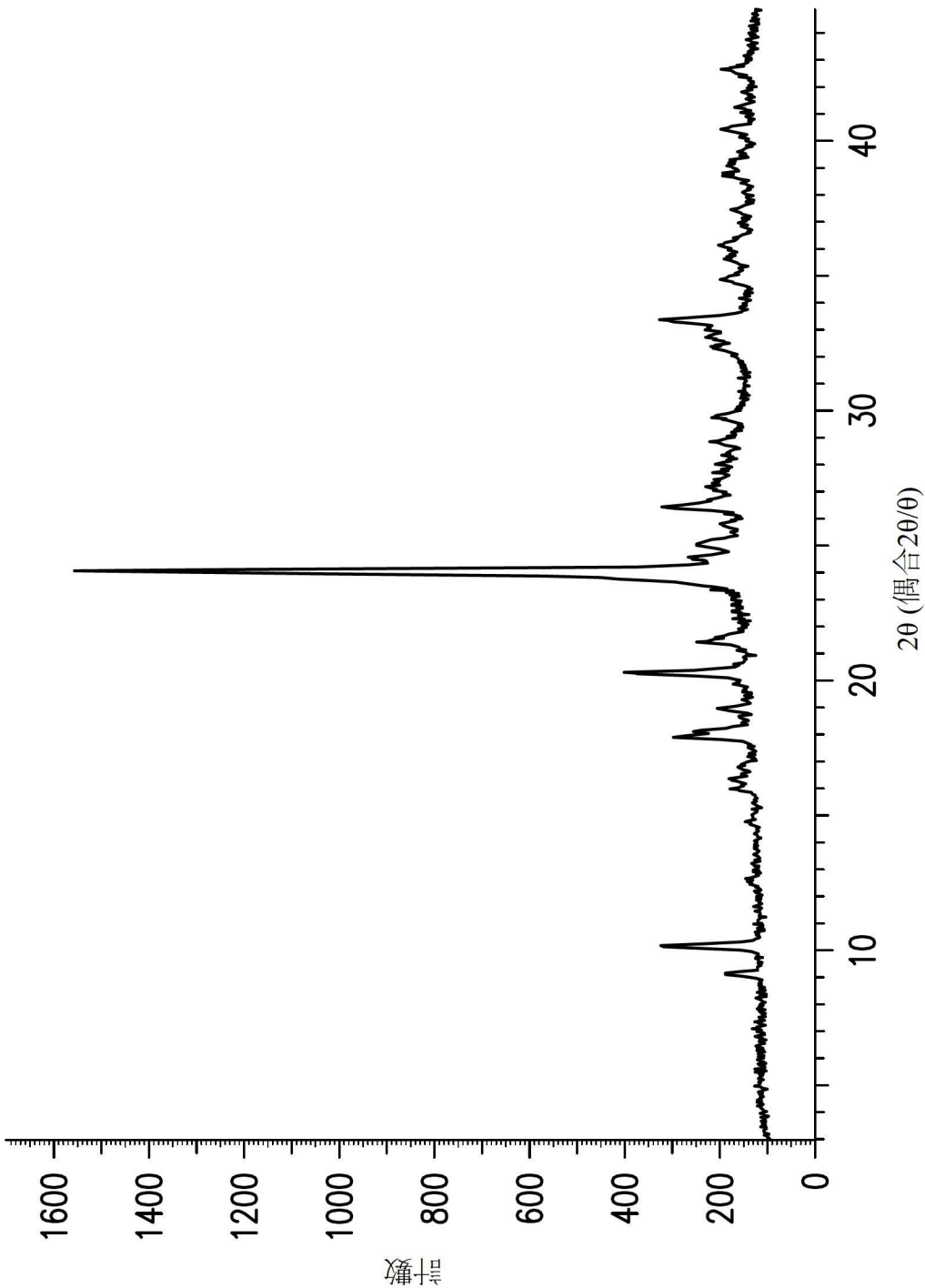
【圖5】

提供式I化合物之硫酸鹽(在本文中稱為形式C)之說明性DSC/TGA



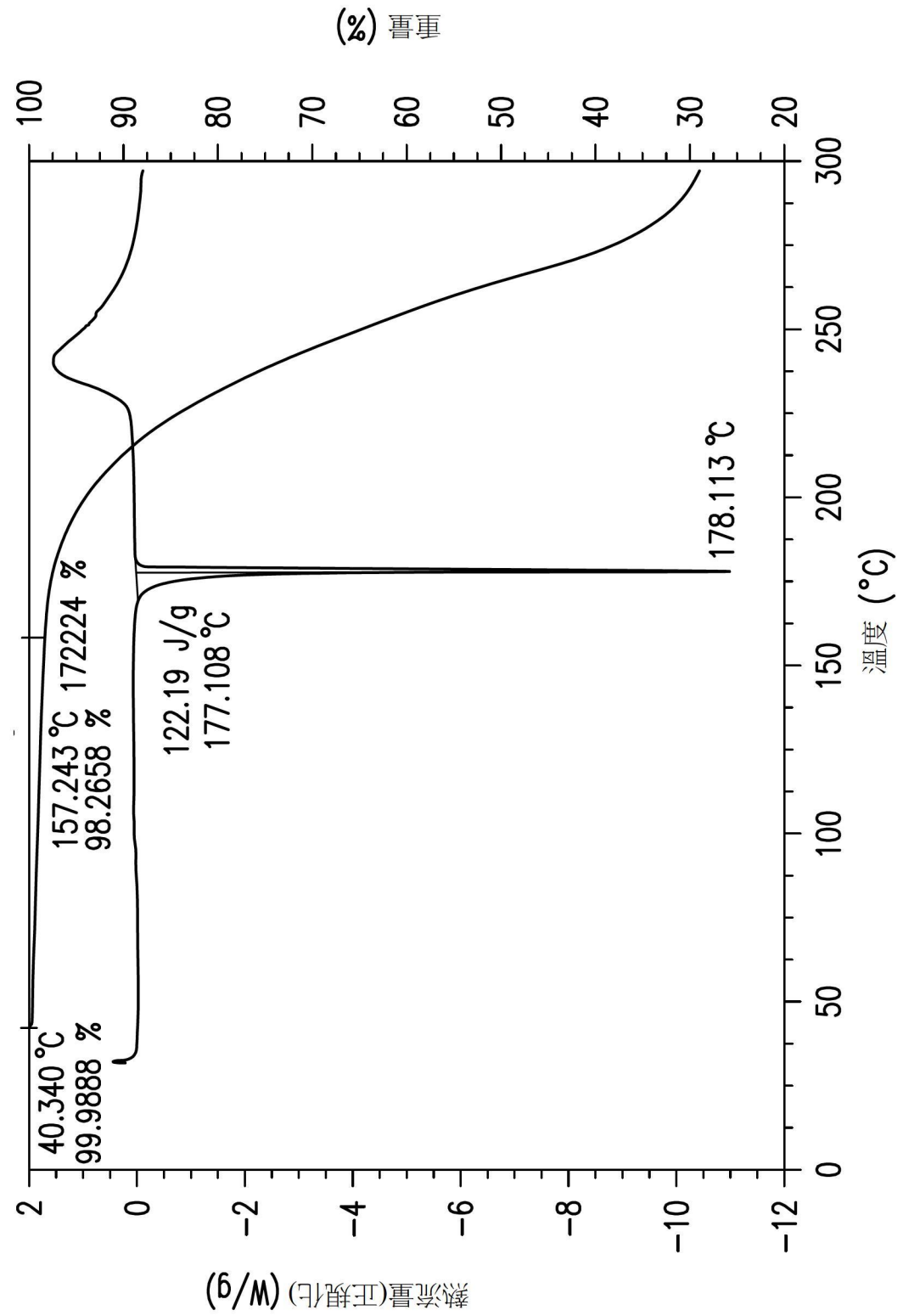
【圖6】

提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形1)(在本文中稱為形式D)之說明性XRPD光譜



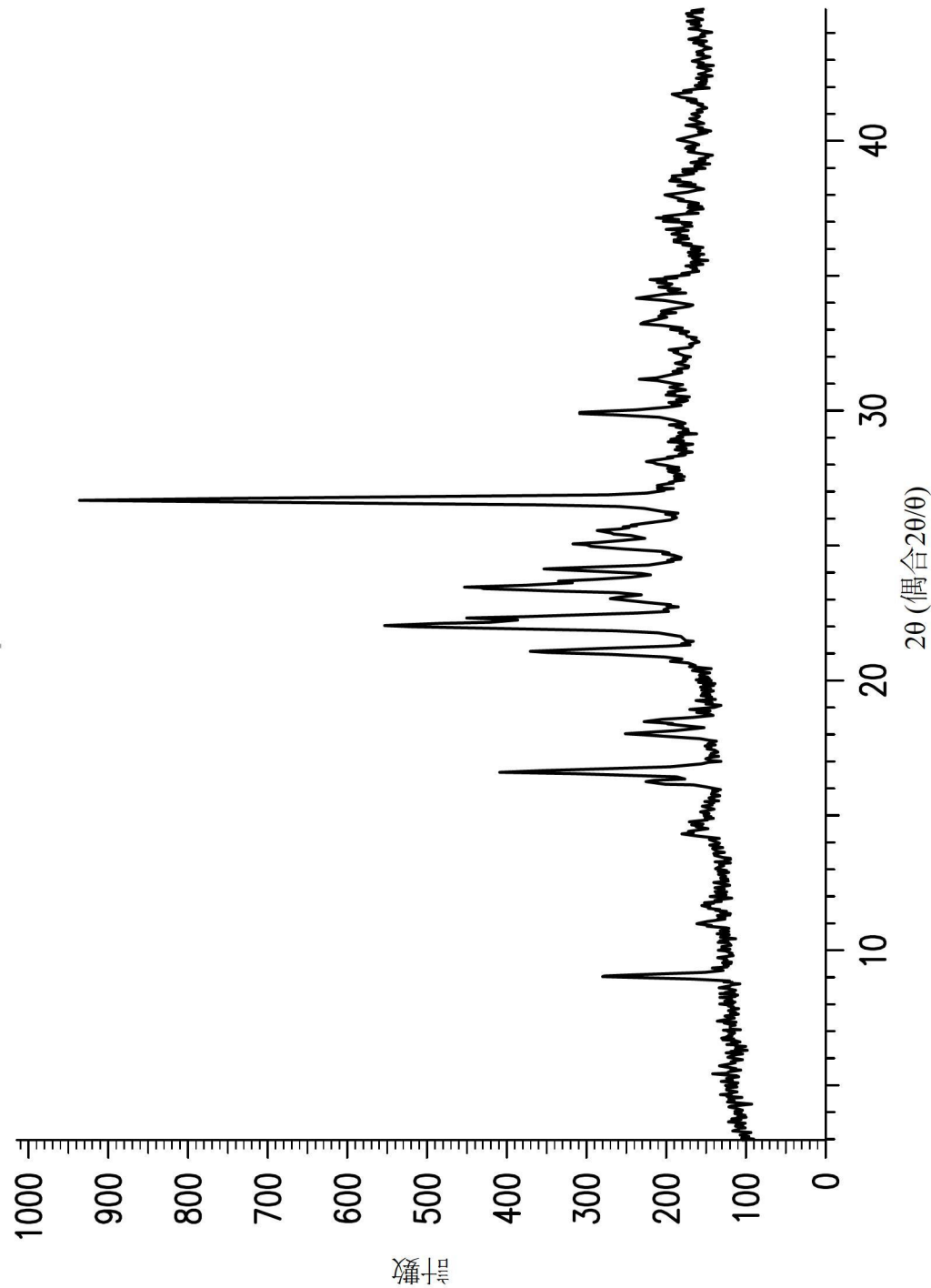
【圖7】

提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形I) (在本文中稱為形式D)之說明性DSC/TGA

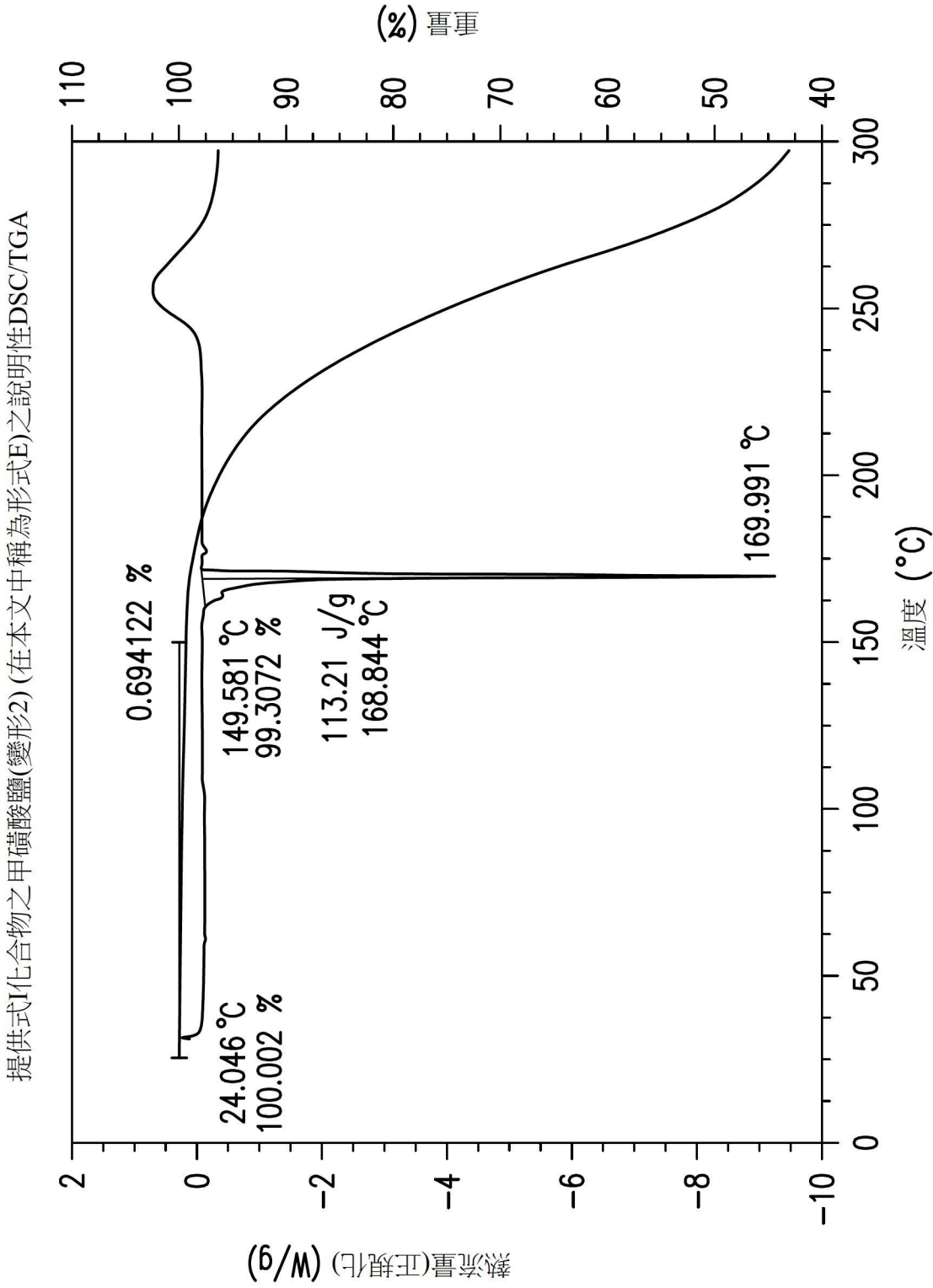


【圖8】

提供式I化合物之甲磺酸鹽(變形2)(在本文中稱為形式E)之說明性XRPD光譜

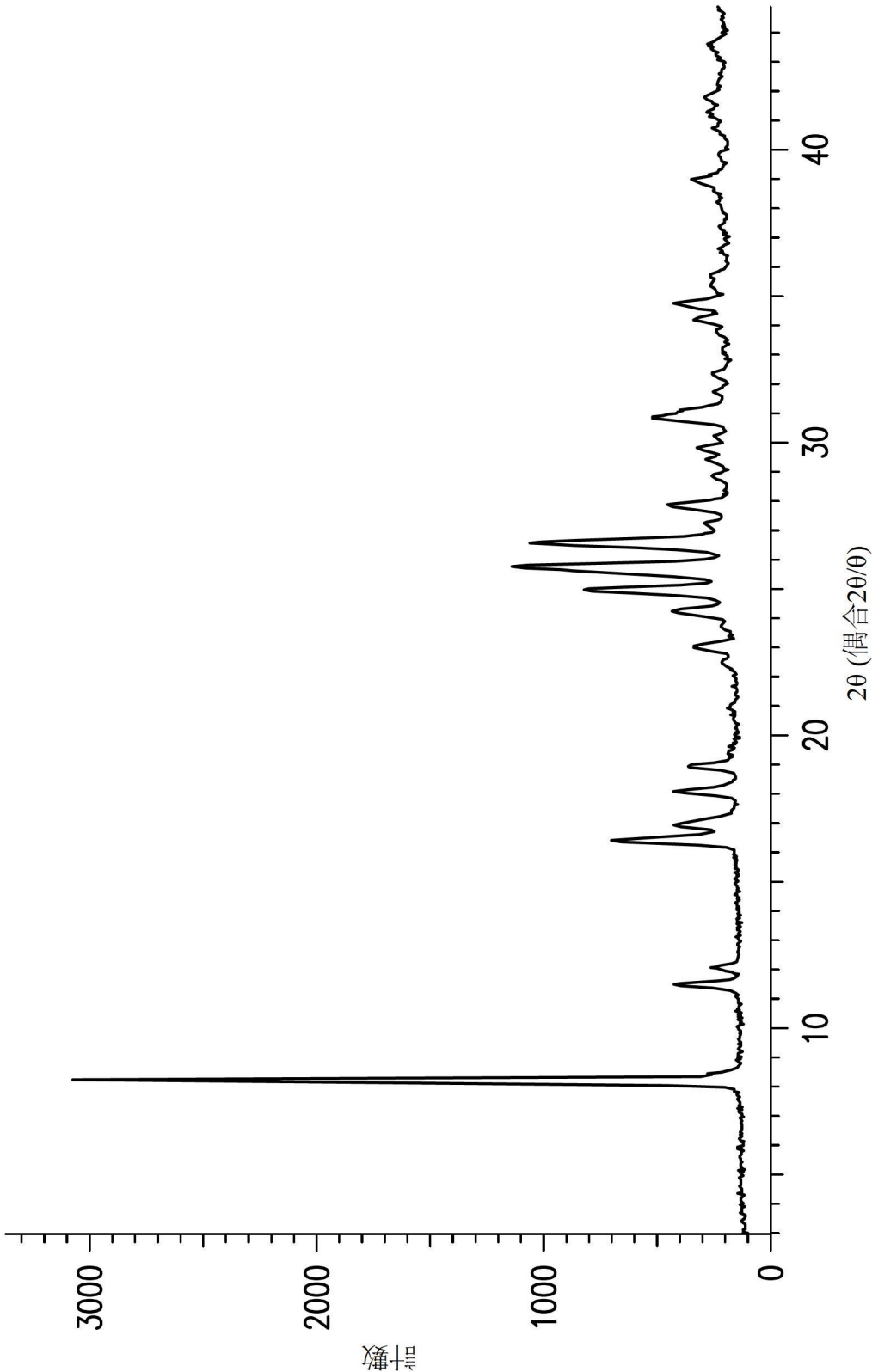


【圖9】



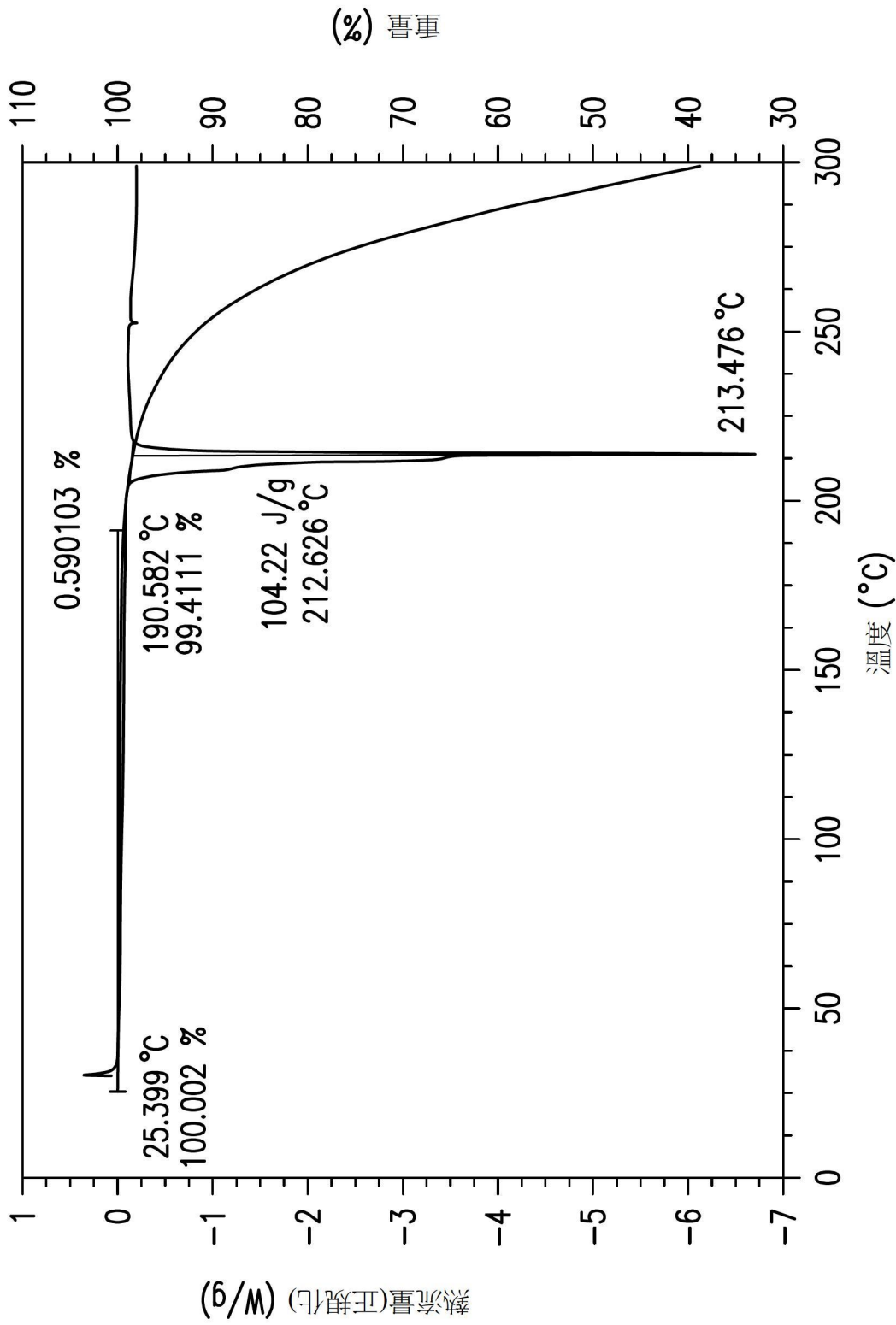
【圖10】

提供式I化合物之游離形式(變形1)(在本文中稱為形式F)之說明性XRPD光譜



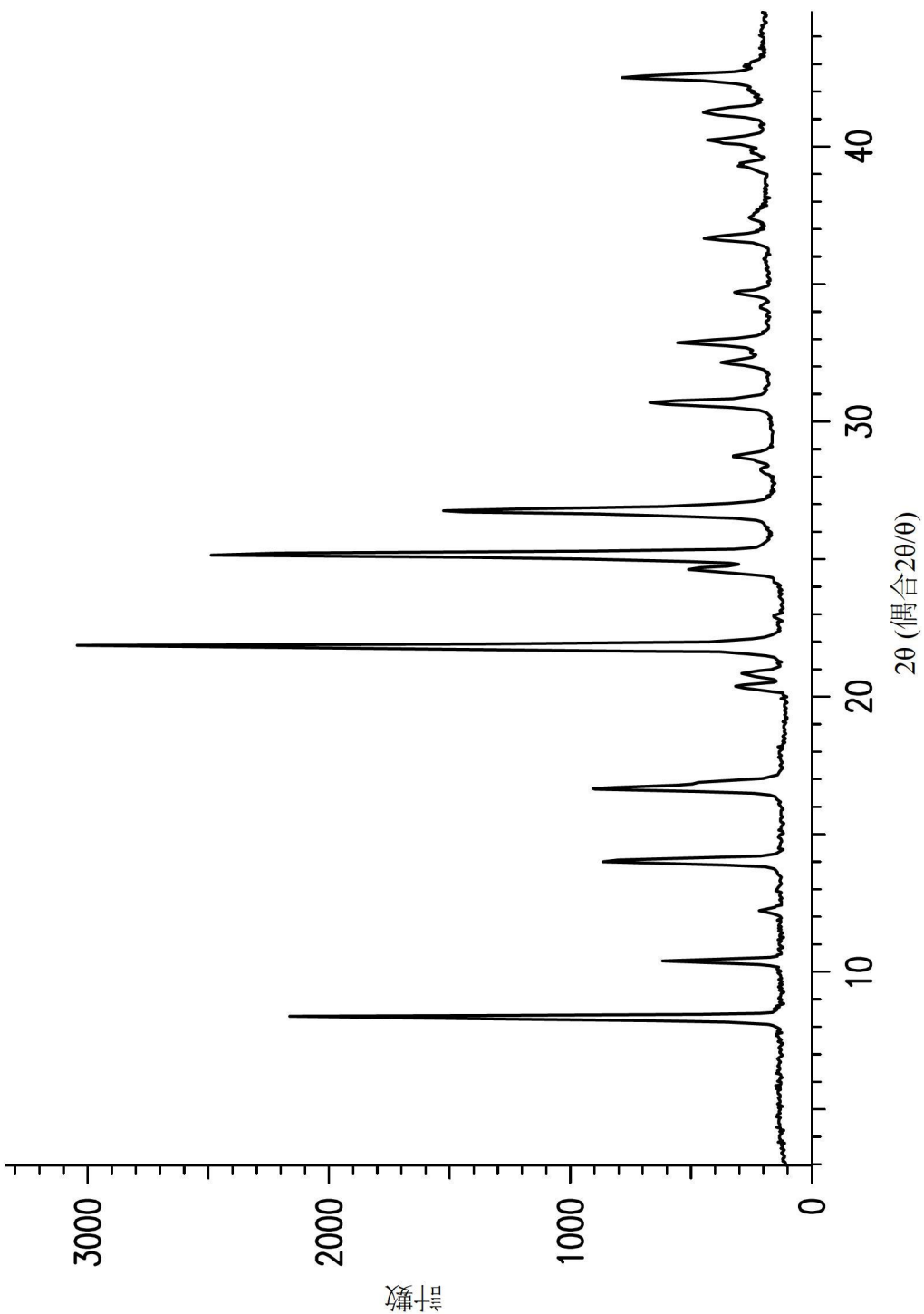
【圖11】

提供式I化合物之游離形式(變形1) (在本文中稱為形式F)之說明性DSC/TGA



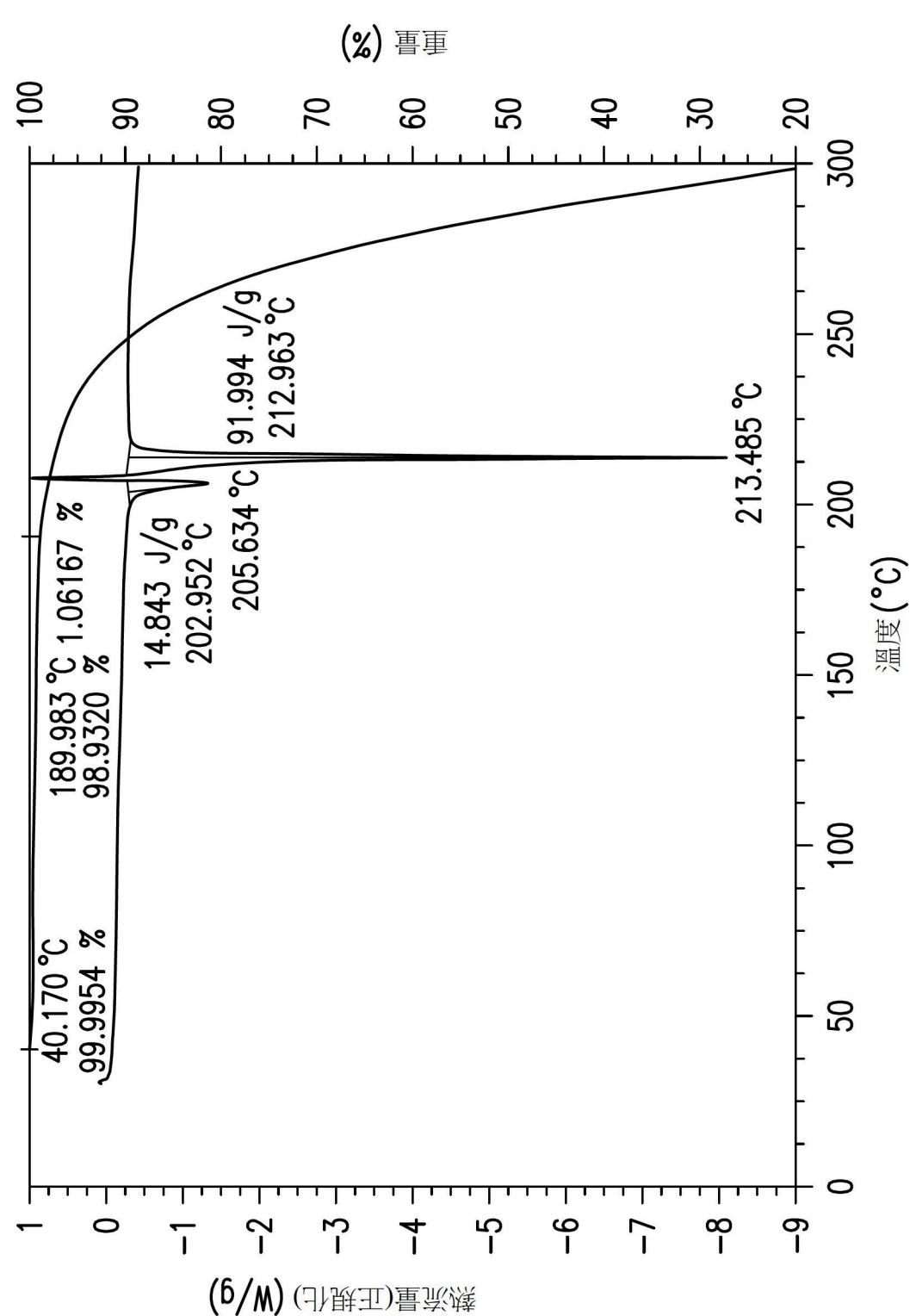
【圖12】

提供式I化合物之游離形式(變形2) (在本文中稱為形式G)之說明性XRPD光譜



【圖13】

提供式I化合物之游離形式(變形2)(在本文中稱為形式G)之說明性DSC/TGA



【圖14】