(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-521316
(P2024-521316A)
(43)公表日　令和6年5月31日(2024.5.31)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	CSP	4C076
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	140	4C084
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		4C086
C07D 475/04	*(2006.01)*	C07D	475/04		
C07D 491/22	*(2006.01)*	C07D	491/22		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全105頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-572689(P2023-572689)
(86)(22)出願日　令和4年6月8日(2022.6.8)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月25日(2023.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/032707
(87)国際公開番号　WO2022/261235
(87)国際公開日　令和4年12月15日(2022.12.15)
(31)優先権主張番号　63/208,923
(32)優先日　令和3年6月9日(2021.6.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　519006414
クリネティックス ファーマシューティカルズ，インク．
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード １０２２２ ビルディング ナンバー２
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　ストラザーズ，アール．，スコット
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード １０２２２ ビルディング ナンバー２
(72)発明者　ジャオ，ジェン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　非ペプチド標的治療薬及びその使用

(57)【要約】
【解決手段】
細胞表面ペプチド及びタンパク質Ｇタンパク質共役受容体を発現する腫瘍細胞を標的とする非ペプチド薬物複合体（ＮＰＤＣ）、並びにがんの治療及び／又は診断におけるそれらの使用が本明細書に記載される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
【数１】
ＮＰ－Ｌ－Ｑ
式（Ｉ）

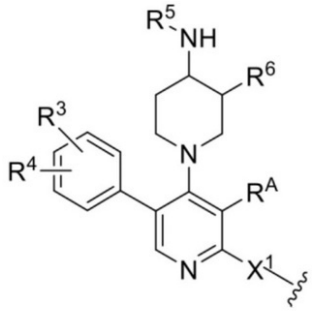
式中、
（ａ）ＮＰが、腫瘍細胞において発現されたＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、
（ｂ）化学療法剤を含むペイロード部分（Ｑ）、及び
（ｃ）前記非ペプチドリガンドＮＰと前記ペイロード部分Ｑとを共有結合しているリンカー（Ｌ）であって、
前記リンカーＬが、前記ＧＰＣＲへのＮＰの結合を可能にする位置でＮＰに結合している、リンカー（Ｌ）であり、
哺乳動物への投与時に、前記式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩が、前記ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を標的とする、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記ＧＰＣＲが、ペプチドＧＰＣＲであり、前記ペプチドＧＰＣＲに対する天然リガンドが、内因性ペプチド若しくはタンパク質ホルモン又はケモカインである、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
前記ＧＰＣＲが、ペプチドＧＰＣＲであり、前記ペプチドＧＰＣＲに対する天然リガンドが、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、アミリン、アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）、カルシトニン、コレシストキニン（ＣＣＫ）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン（ＧＨ）、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、インスリン、レプチン、メラニン細胞刺激ホルモン（ＭＳＨ）、オキシトシン、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）、チロトロピン放出ホルモン（ＴＲＨ）、バソプレシン、又は血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）であるペプチド又はタンパク質ホルモンである、請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
前記ＧＰＣＲが、アンギオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレシストキニン受容体、コルチコトロピン放出因子（ｃｏｒｔｉｃｏｔｒｏｐｉｃ－ｒｅｌｅａｓｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ）受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジンＵ受容体、ニューロペプチドＦＦ／ＡＦ受容体、ニューロペプチドＳ受容体、ニューロペプチドＷ／Ｂ受容体、ニューロペプチドＹ受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチシン（ｐｒｏｋｉｎｅｔｉｃｉｎ）受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、ＱＲＦＰ受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、チロトロピン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレシン及びオキシトシン受容体、又はＶＩＰ及びＰＡＣＡＰ受容体である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
ＮＰが、腫瘍細胞において発現されたソマトスタチン受容体に結合する非ペプチドリガンドであり、ＮＰが、４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフ又は４－［（４αＳ，８αＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル］－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフを含

む非ペプチドリガンドであり、－Ｌ－Ｑが、前記ピリジンの２位でＮＰに結合している、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項６】

ＮＰが、式（ＩＩ）の構造であって、

【化１】

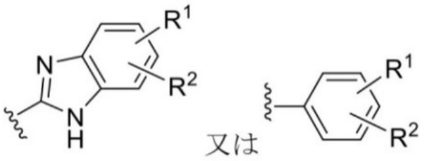


式（ＩＩ）

式中、

R^Aが、

【化２】



又は

であり、

各R^1、R^2、R^3及びR^4が、独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換C_1－C_4アルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4フルオロアルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4ヘテロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^7）$_2$、又は－ＯR^7であり、

R^5が、水素、又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルであり、

R^6が、水素、－ＯR^7、－Ｎ（R^7）$_2$、－ＣＮ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、若しくはC_1－C_6フルオロアルキルであるか、

又はR^5及びR^6が、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、

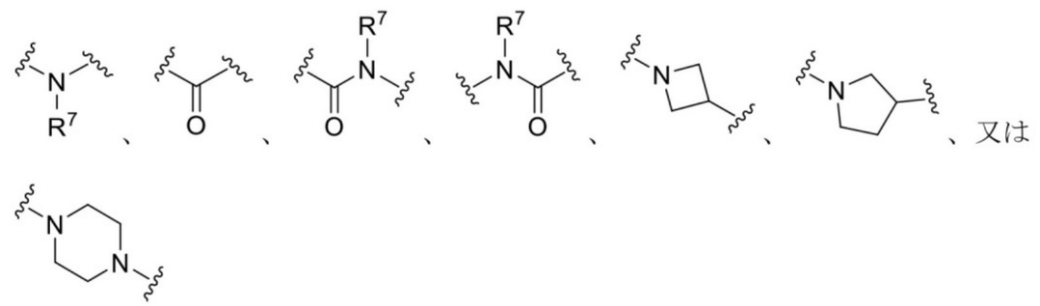
X^1が、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^7）Ｃ（＝Ｏ）－、又は複素環であり、

各R^7が、独立して、水素又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルである、式（ＩＩ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

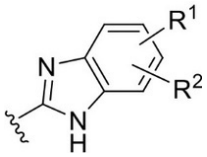
X^1が、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、

【化３】

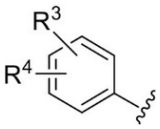


である、請求項６に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

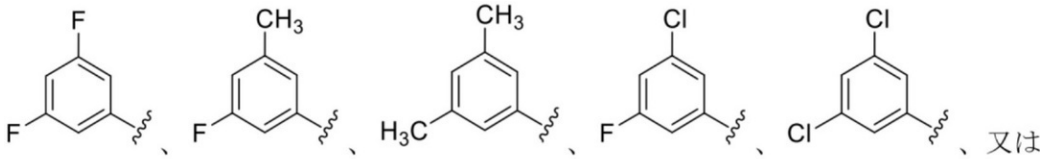
【請求項８】
R^Aが、
【化４】



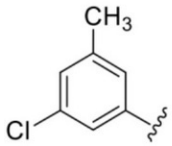
であり、
各R^1、R^2、R^3及びR^4が、独立して、水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1－C_4アルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^7）$_2$、又は－ＯR^7であり、
R^5が、水素であり、R^6が、水素若しくは－ＯR^7であるか、又は
R^5及びR^6が、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、
各R^7が、独立して、水素、－CH_3、又は－CH_2CH_3である、請求項６若しくは７に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
【化５】



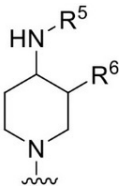
が、
【化６】



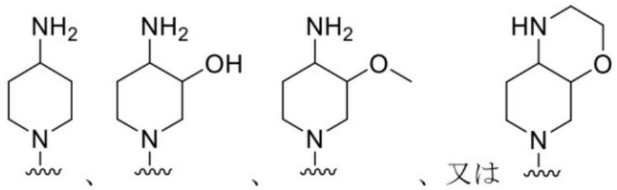
、又は



であり、
【化７】



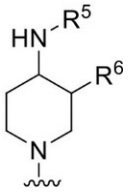
が、
【化８】



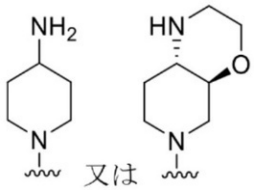
、又は

である、請求項６～８のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

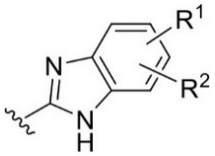
【請求項１０】
【化９】



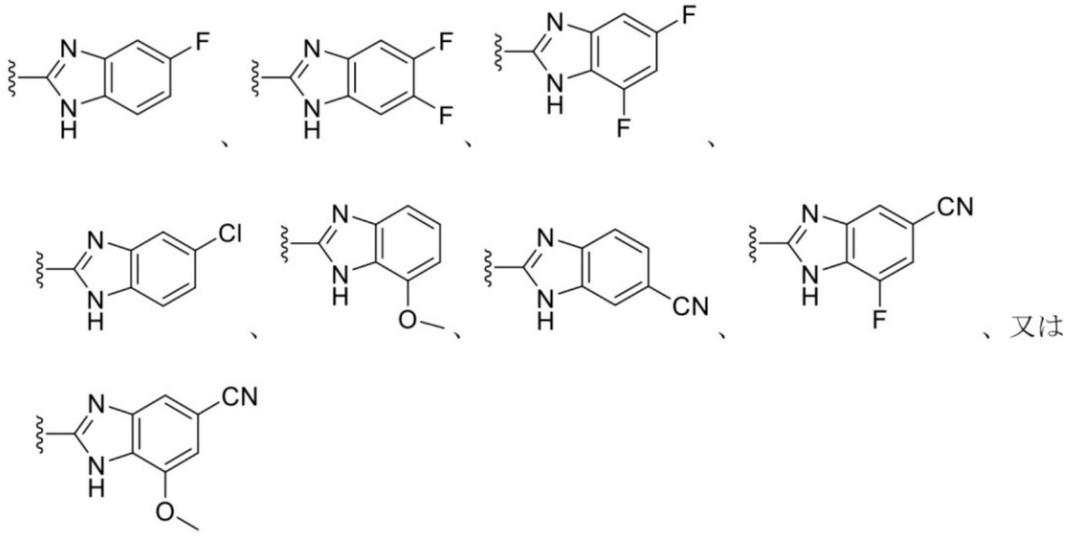
が、
【化１０】



であり、
【化１１】

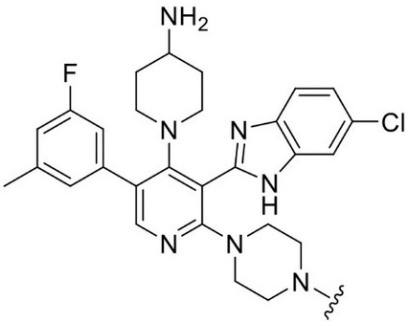


が、
【化１２】

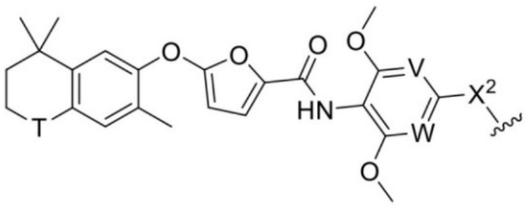


である、請求項６～９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
前記ＧＰＣＲが、ソマトスタチン２型受容体（ＳＳＴＲ２）であり、ＮＰが、以下の構造を有する、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【化１３】



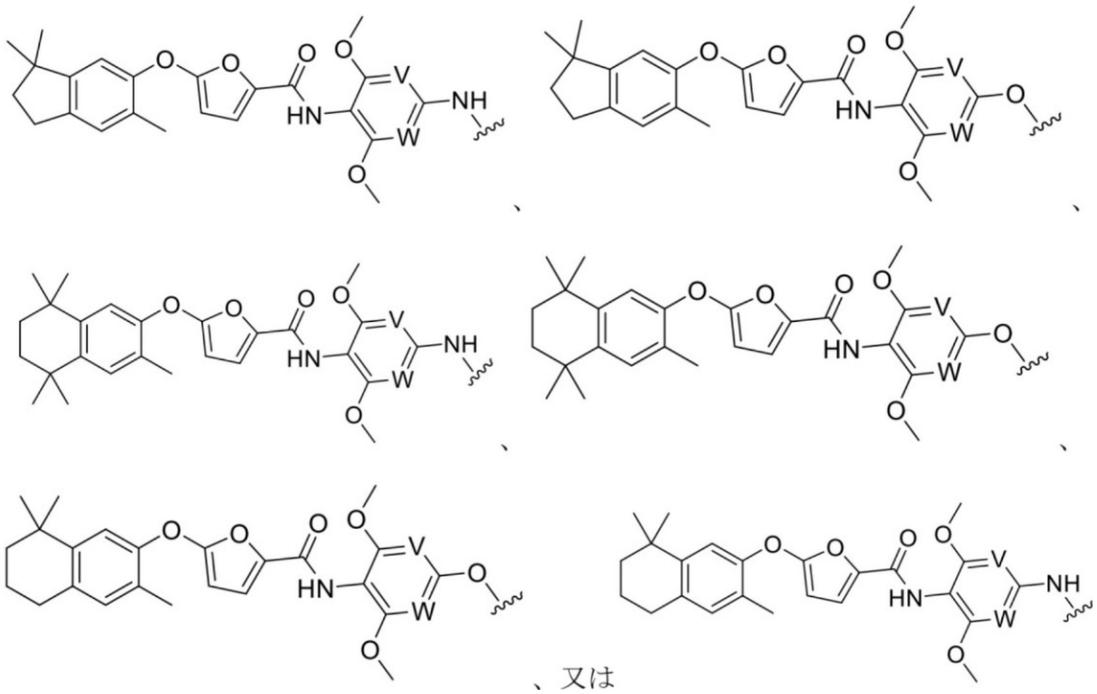
【請求項１２】
ＮＰが、腫瘍細胞において発現されたゴナドトロピン放出ホルモン受容体（ＧｎＲＨＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、ＮＰが、Ｎ－｛４，６－ジメトキシ－ピリミジン－５－イル｝－５－［３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］－２－フラミド構造モチーフ、Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）－２－フラミド（ｆｕｒａｍｉｄｅ）構造モチーフ、又はＮ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）フラン－２－カルボキサミド構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１３】
ＮＰが、式（Ｘ）の構造であって、
【化１４】



式（Ｘ）

式中、
Ｖが、ＣＨ又はＮであり、Ｗが、ＣＨ又はＮであり、
Ｔが、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、又は－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－であり、
Ｘ^{2}が、非存在、－Ｏ－、又は－Ｎ（Ｒ^7）－であり、
Ｒ^{7}が、水素、又は置換若しくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、式（Ｘ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する、請求項１～４若しくは１２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
前記ＧＰＣＲが、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰが、以下の構造：

【化１５】



のうちの１つを有する、請求項１３に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

Ｑが、細胞毒性薬物、キナーゼ阻害剤、又は両方である化学療法剤を含み、

Ｌが、非切断可能なリンカー又は切断可能なリンカーである、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１６】

前記切断可能なリンカーが、酸感受性リンカー、プロテアーゼ感受性リンカー、又はグルタチオン感受性リンカーである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

Ｑが、前記ＧＰＣＲを発現する前記腫瘍細胞の細胞外環境における細胞外タンパク質に対するリガンドである化学療法剤を含む、請求項１５又は１６に記載の化合物。

【請求項１８】

Ｑが、抗有糸分裂薬、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせである細胞毒性薬物を含む、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項１９】

Ｑが、抗有糸分裂薬である細胞毒性薬物を含み、前記抗有糸分裂薬が、メイタンシノイド、タキサン、オーリスタチン、アルカロイド、チューブリシン（ｔｕｂｕｌｙｓｉｎ）、又はエポチロンであり、

ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせが、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ複製阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、又は細胞毒性抗生物質である、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の化合物。

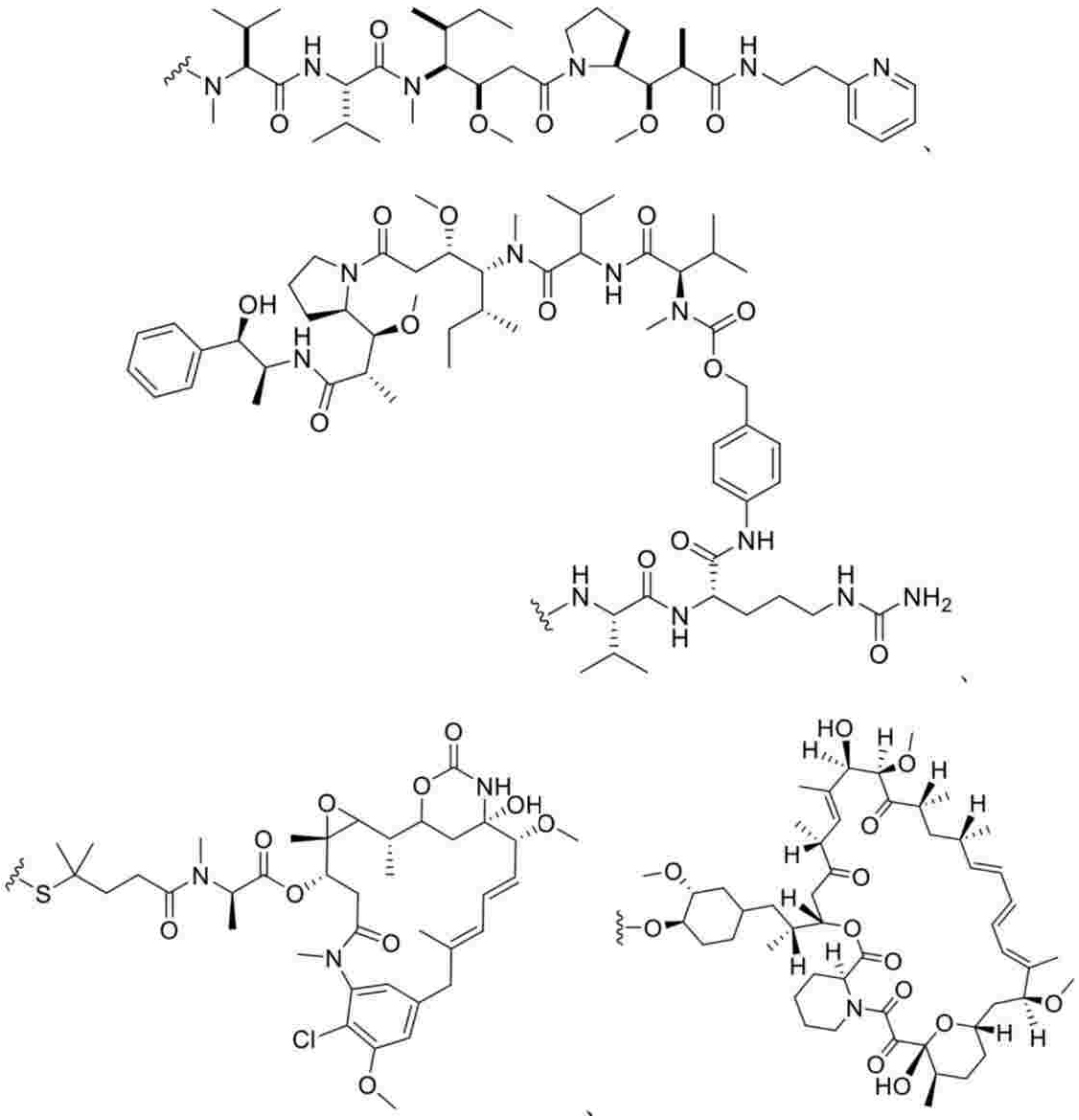
【請求項２０】

Ｑが、細胞質チロシンキナーゼ（ＣＴＫ）、セリン／スレオニンキナーゼ（Ｓ／Ｔキナーゼ）、脂質キナーゼ（ＬＫ）、又は受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）の阻害剤であるキナーゼ阻害剤を含む、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の化合物。

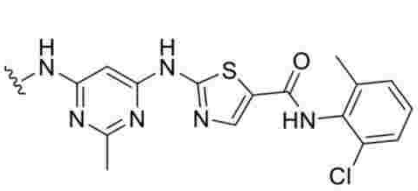
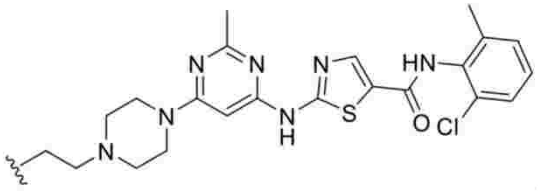
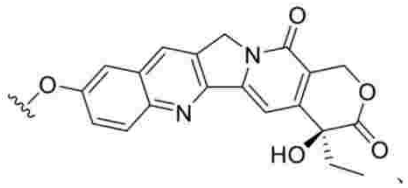
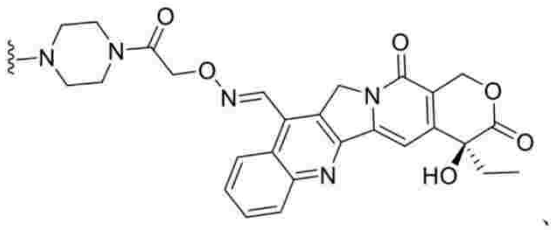
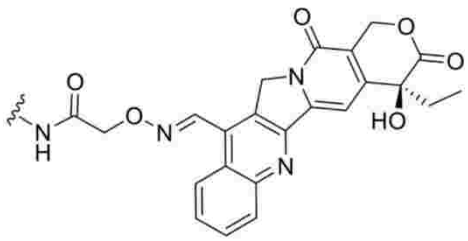
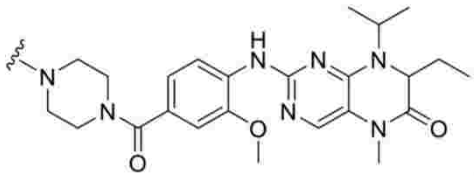
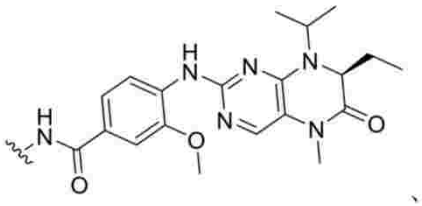
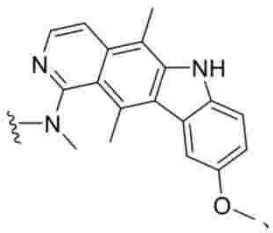
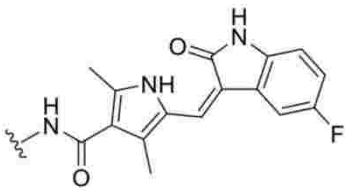
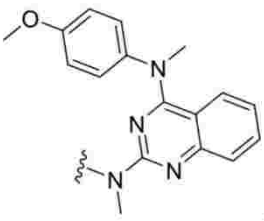
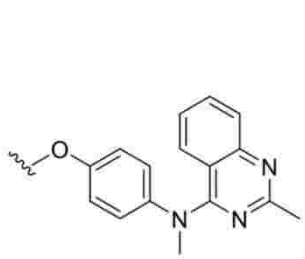
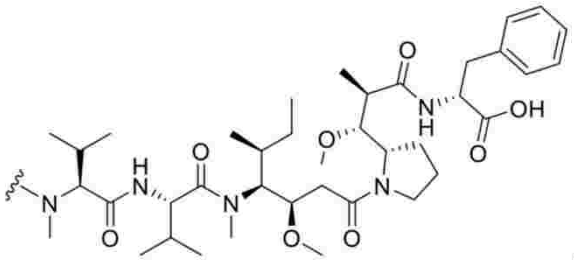
【請求項２１】

Ｑが、

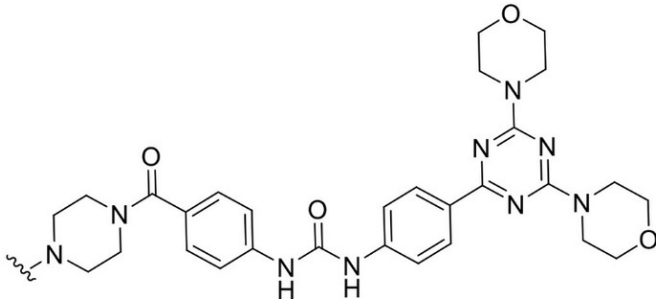
【化１６－１】



【化１６－２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、又は

【化１６－３】



である、請求項１５～１７のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

Ｌが、非存在であるか、又は１つ以上のアミノ酸、ＰＥＧ基、－L^1－、－L^2－、－L^3－、－L^4－、－L^5－、－L^1－L^2－、－L^1－L^2－L^3－、－L^1－L^2－L^3－L^4－、－L^2－L^3－L^4－L^5－、－L^2－L^3－L^4－、－L^3－L^4－L^5－、－L^1－L^2－L^3－L^4－L^5－、若しくはそれらの組み合わせを含み、

各L^1が、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、非置換若しくは置換ヘテロアルキレン、非置換若しくは置換アルケニレン、非置換若しくは置換アルキニレン、非置換若しくは置換シクロアルキレン、非置換若しくは置換ヘテロシクロアルキレン、非置換若しくは置換アリーレン、非置換若しくは置換ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－（CH_2）$_q$－、－（CH_2）$_p$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－、－（CH_2）$_p$－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_p$－、－（CH_2）$_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（CH_2）$_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_p$－であり、各ｐが、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、

各L^2が、独立して、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＣＨ（＝Ｎ）－、－ＣＨ（＝Ｎ－ＮＨ）－、－ＣＣＨ$_3$（＝Ｎ）－、－ＣＣＨ$_3$（＝Ｎ－ＮＨ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－（CH_2）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2CH_2X）$_p$－、又は－（CH_2CH_2X）$_p$－であり、各ｐが、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、

各L^3が、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、非置換若しくは置換ヘテロアルキレン、非置換若しくは置換アルケニレン、非置換若しくは置換アルキニレン、非置換若しくは置換シクロアルキレン、非置換若しくは置換ヘテロシクロアルキレン、非置換若しくは置換アリーレン、非置換若しくは置換ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－（CH_2）$_q$－、－（CH_2CH_2X）$_q$－、又は－（XCH_2CH_2）$_q$－であり、各ｑが、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、

各L^4が、独立して、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－であり、

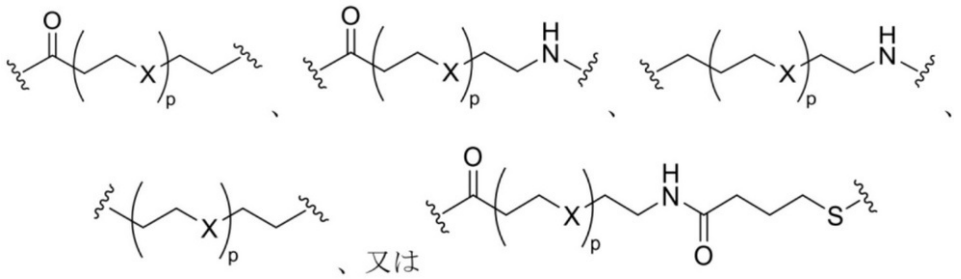
各L^5が、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、又は非置換若しくは置換ヘテロアルキレンであり、

各Ｘが、独立して、Ｏ、Ｓ、及びNR^Xから選択され、各R^Xが、独立して、水素、C_1－C_4アルキル及び－CH_2CO_2Hから選択される、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項２３】

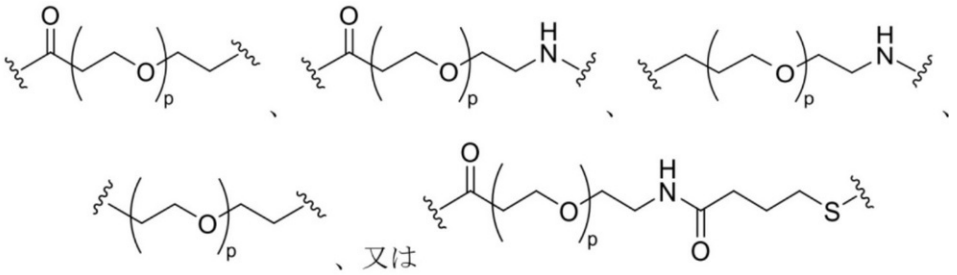
Ｌが、

【化１７】

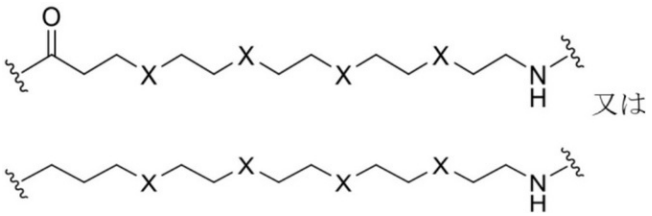


、又は

であり、
各ｐが、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、及びＮＲ^{X}から選択され、各Ｒ^{X}が、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル及び－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈから選択される、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
Ｌが、
【化１８】

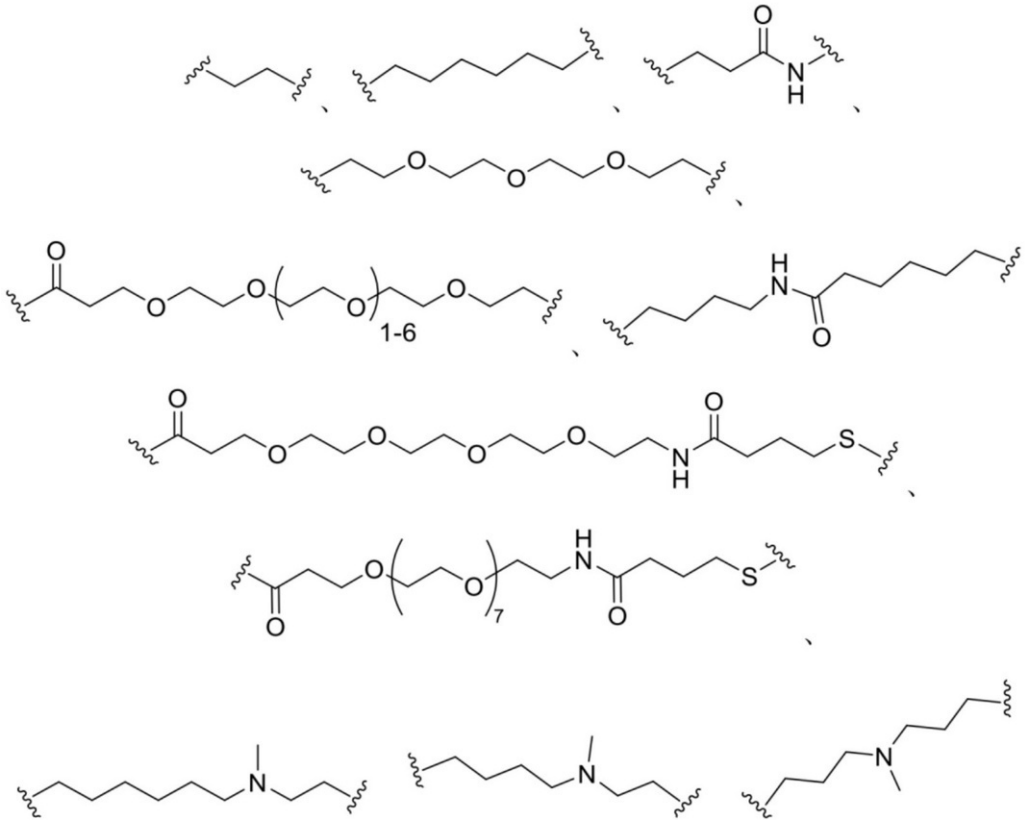


であり、
各ｐが、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
Ｌが、
【化１９】

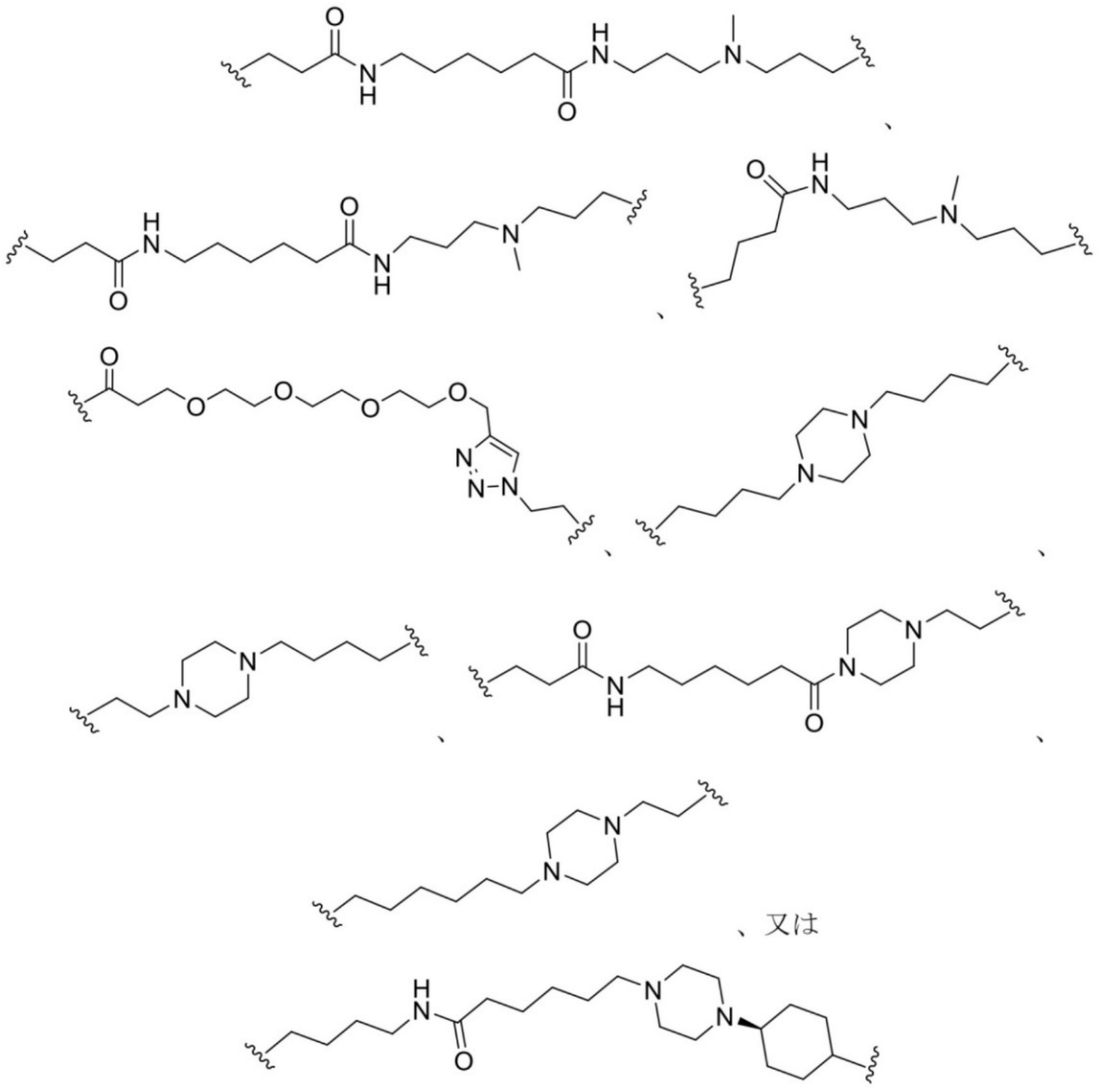


であり、
各Ｘが、独立して、Ｏ、及びＮＲ^{X}から選択され、各Ｒ^{X}が、独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル及び－ＣＨ$_{2}$ＣＯ$_{2}$Ｈから選択される、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
Ｌが、

【化２０－１】



【化２０－２】



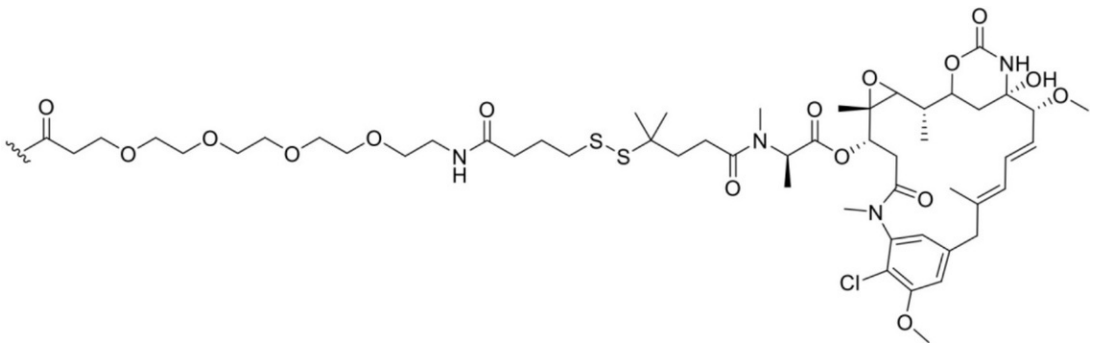
、又は

である、請求項１５～２１のいずれか一項に記載の化合物。

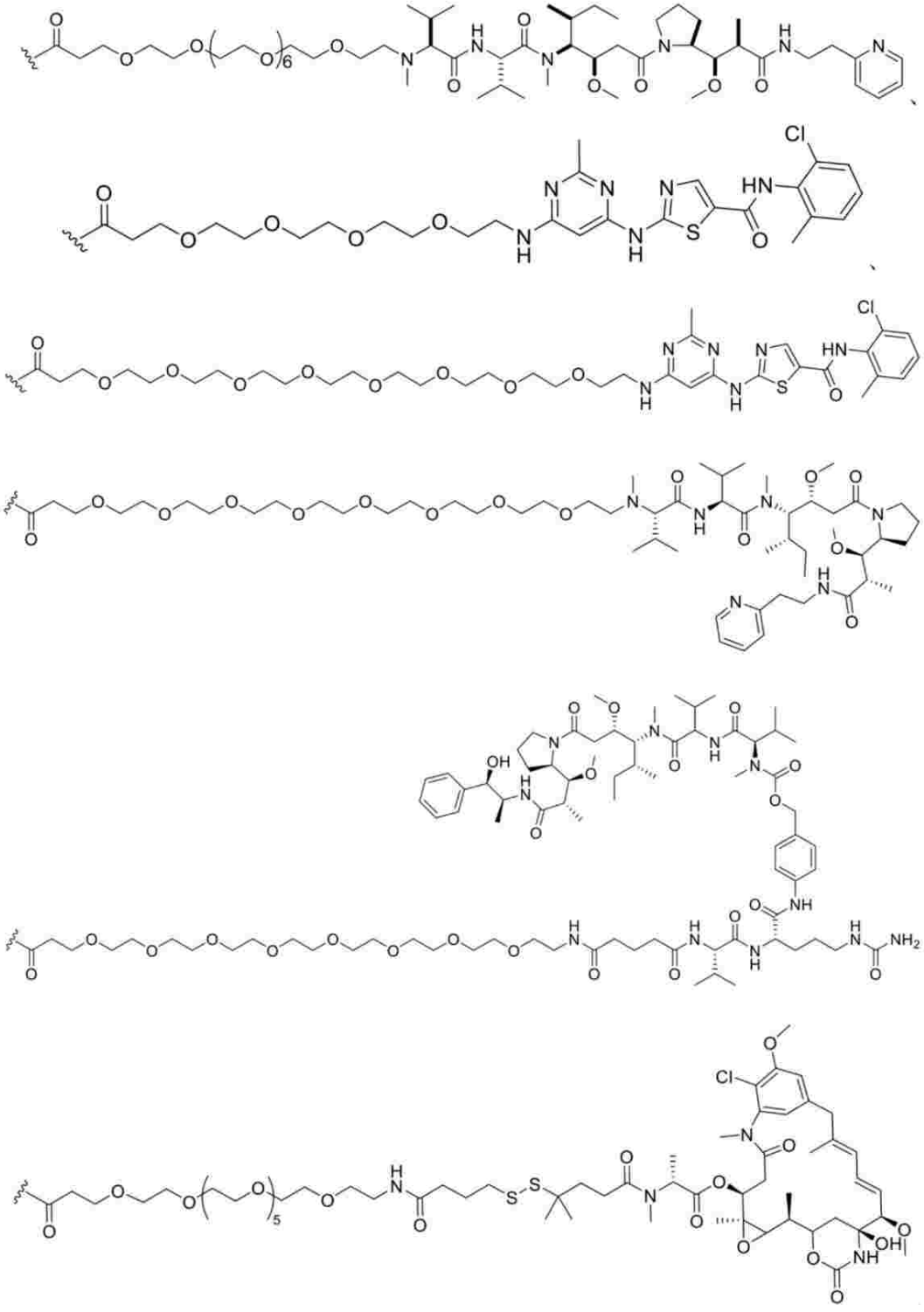
【請求項２７】

－Ｌ－Ｑが、

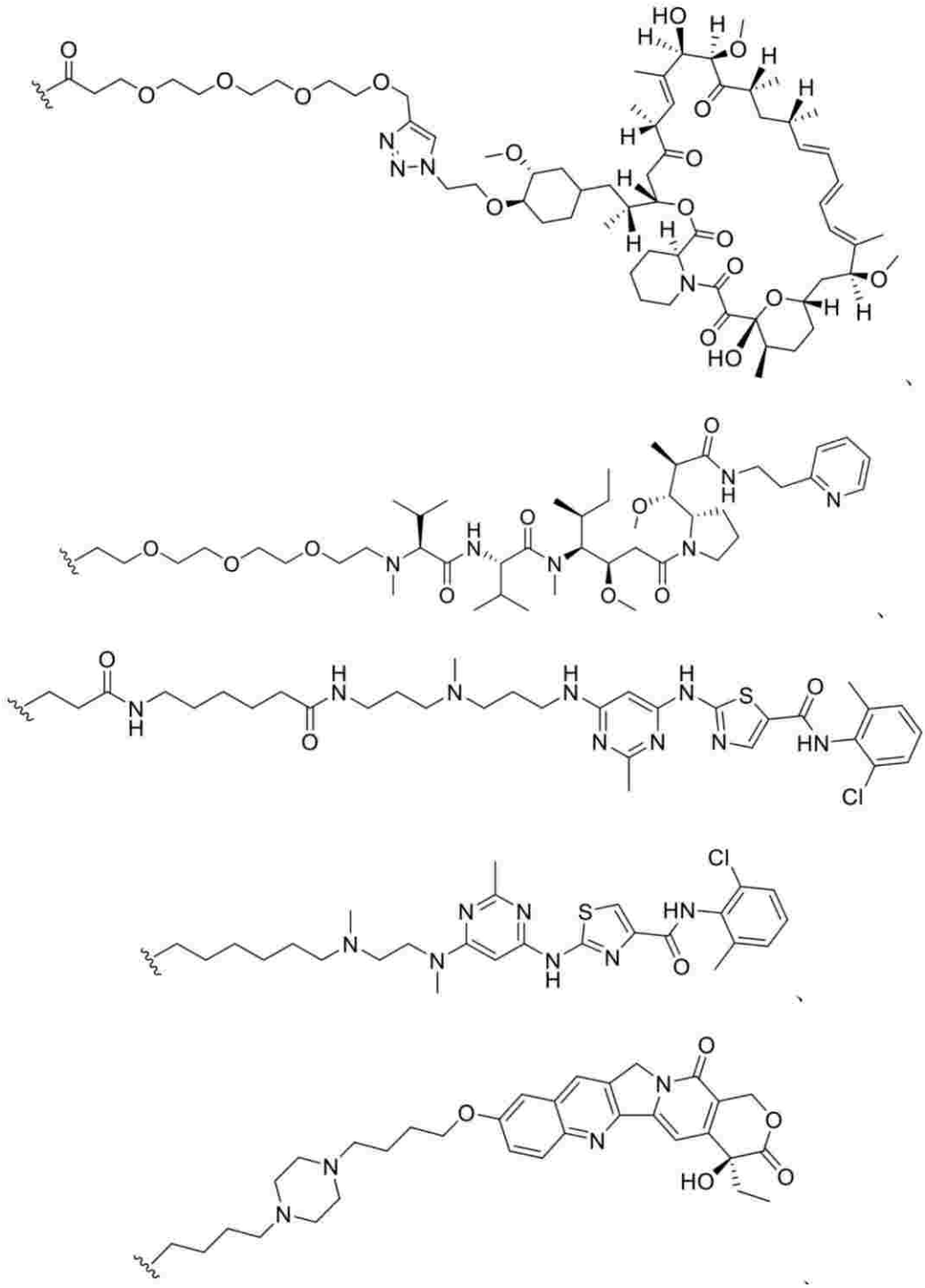
【化２１－１】



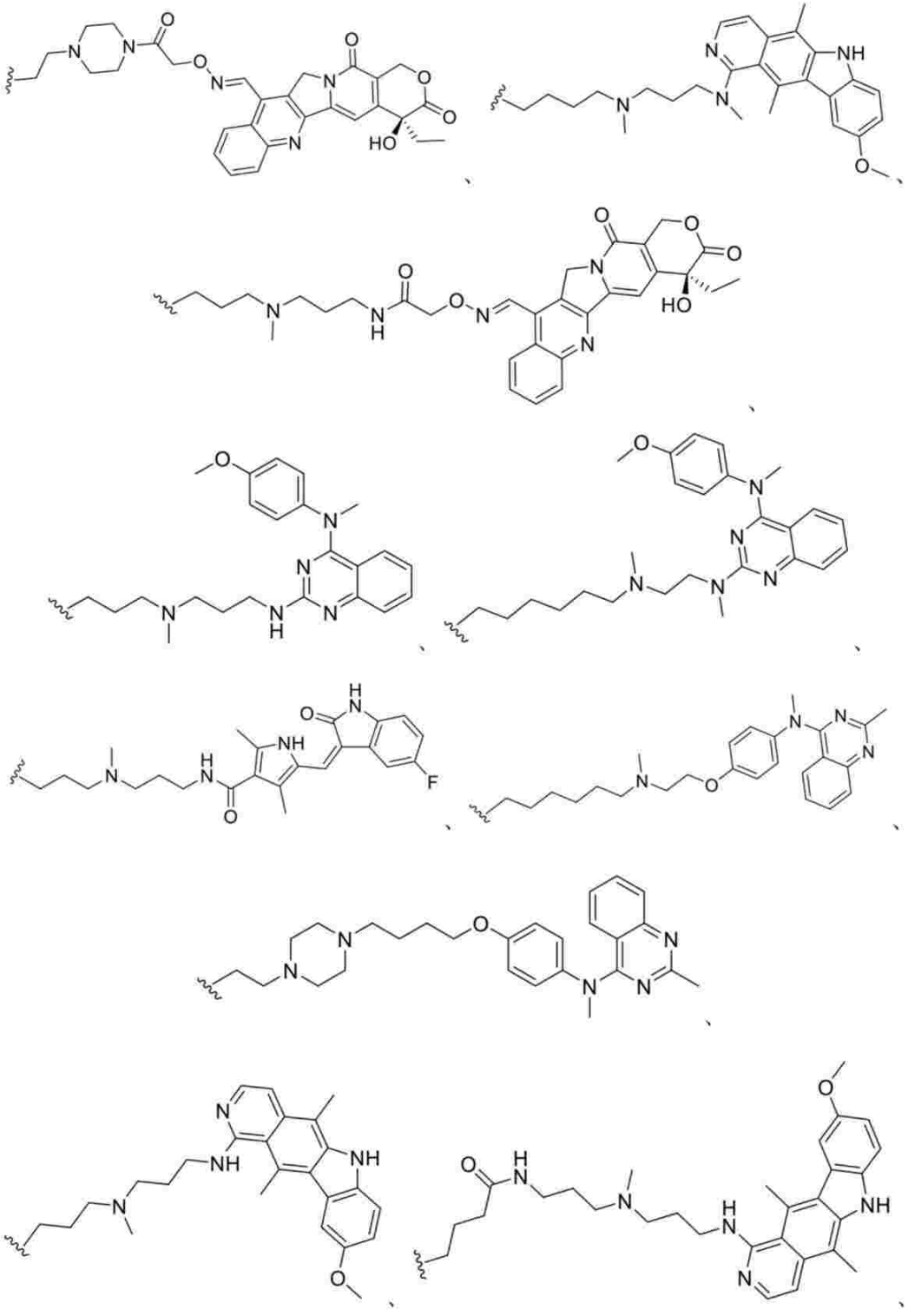
【化２１－２】



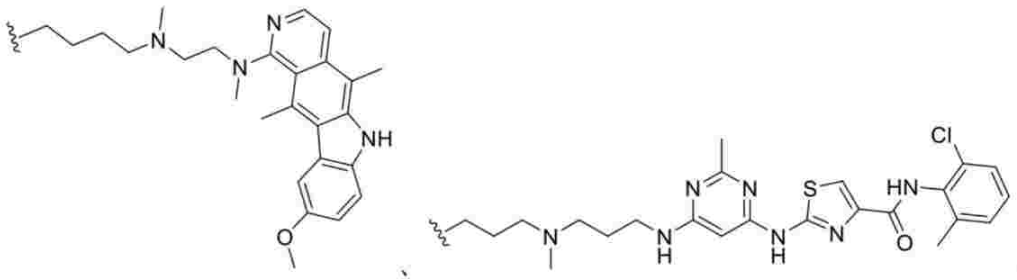
【化２１－３】

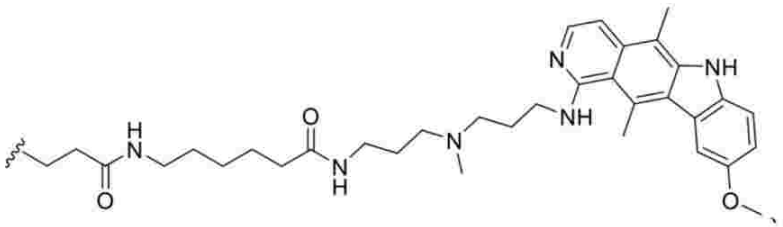


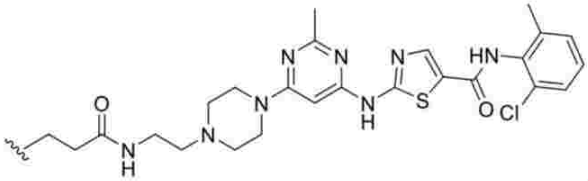
【化２１－４】

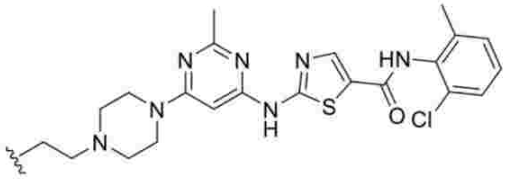


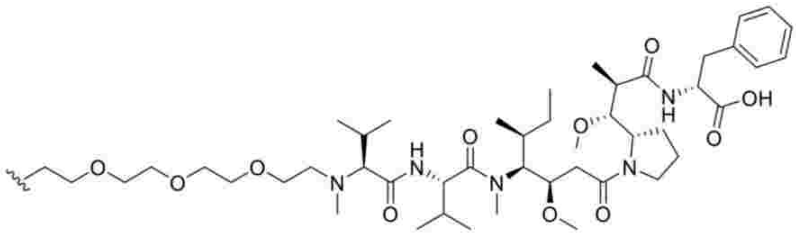
【化２１－５】

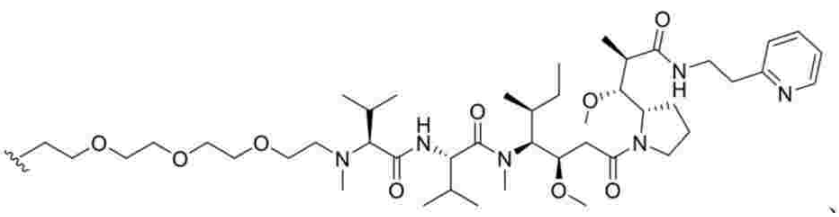




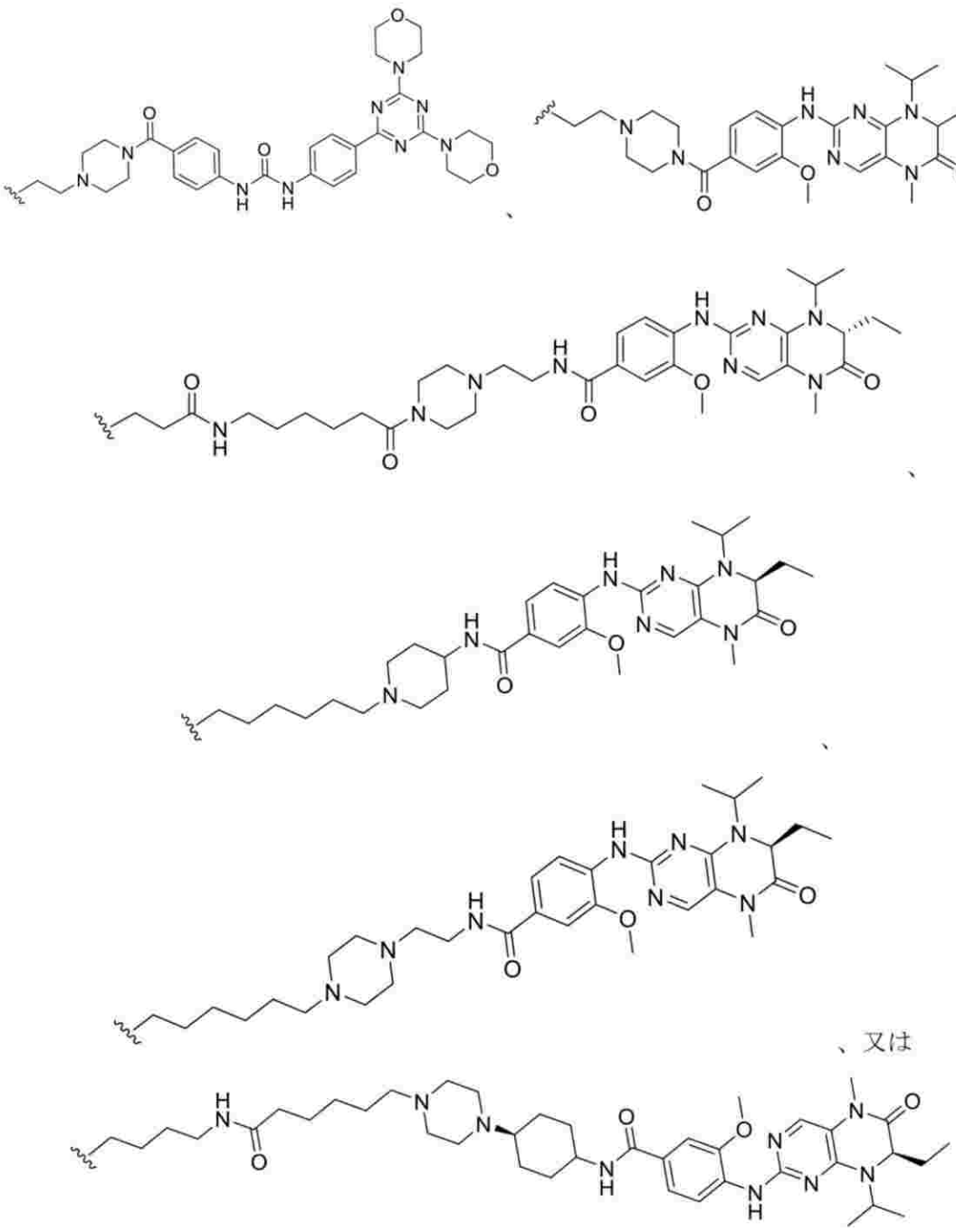








【化２１－６】

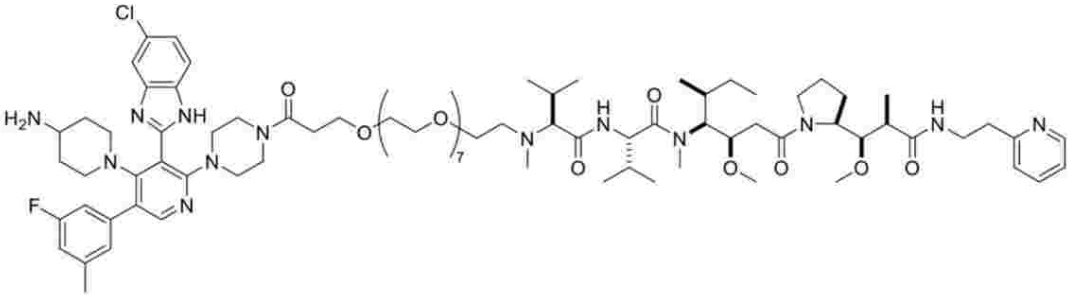


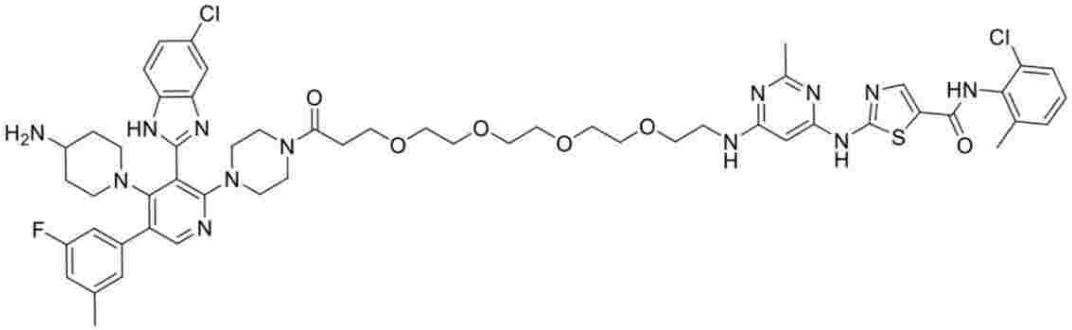
である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

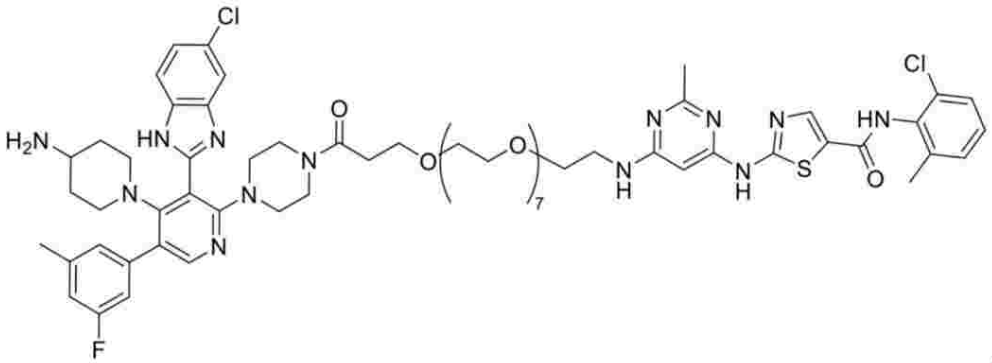
【請求項２８】

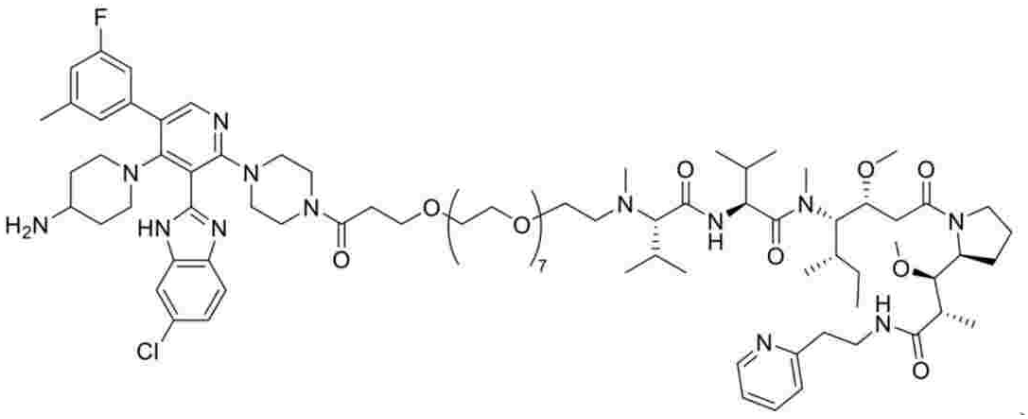
前記化合物が、以下の構造：

【化２２－１】

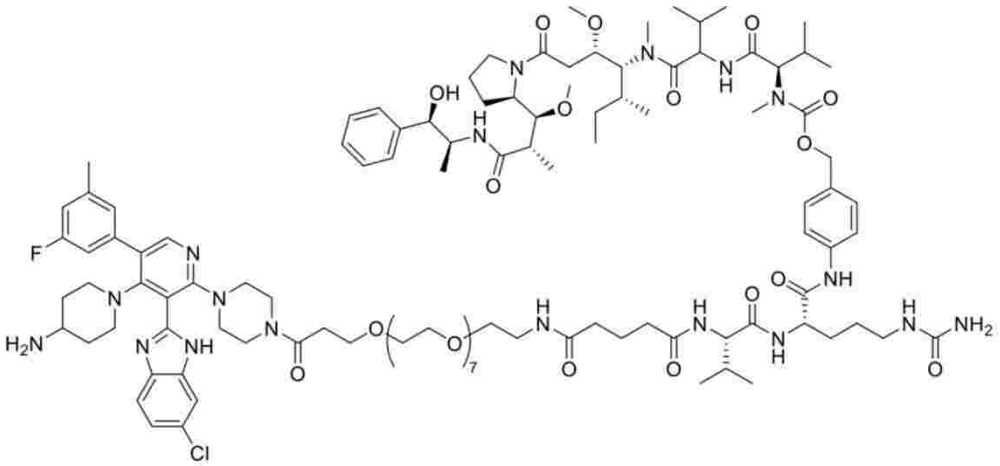


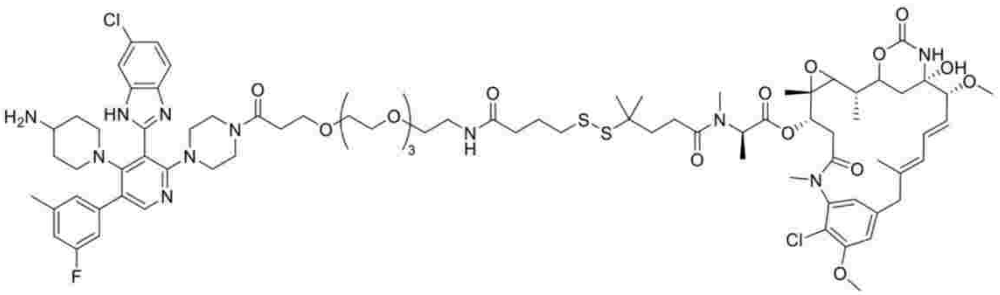


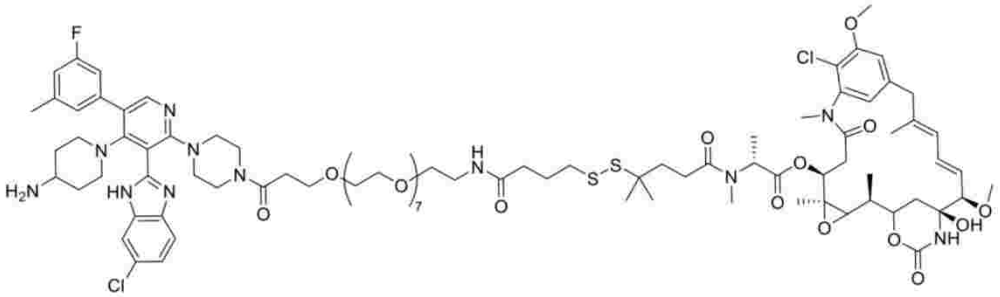




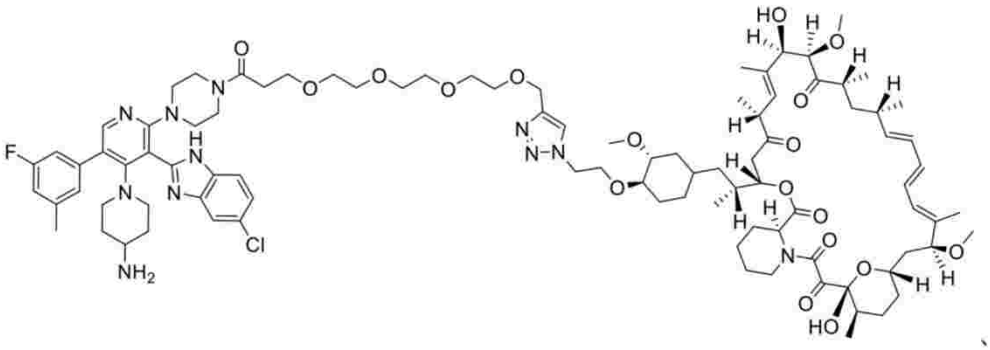
【化２２－２】







若しくは

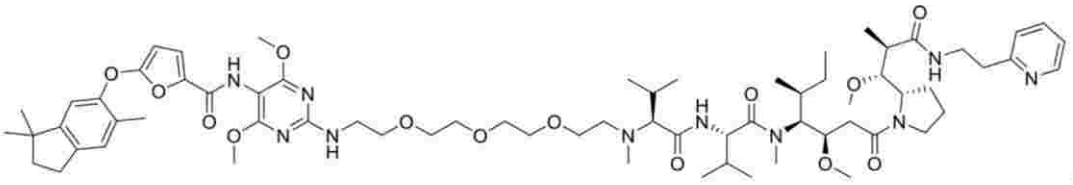


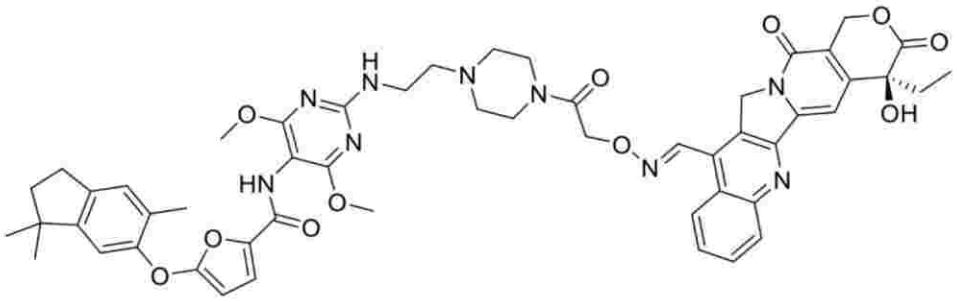
又はその薬学的に許容される塩のうちの１つを有する、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

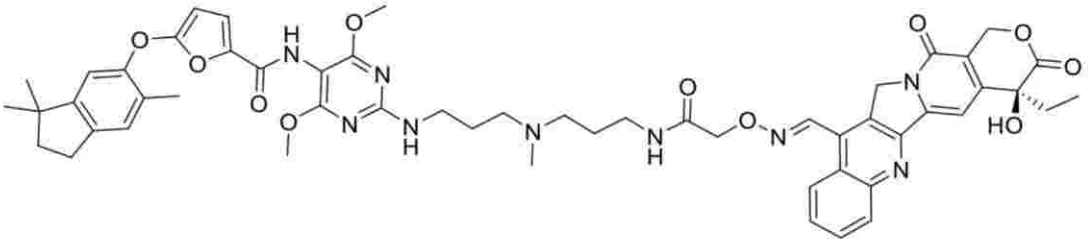
【請求項２９】

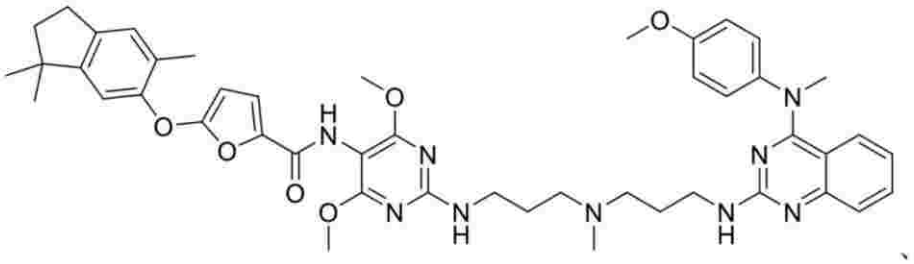
前記化合物が、以下の構造：

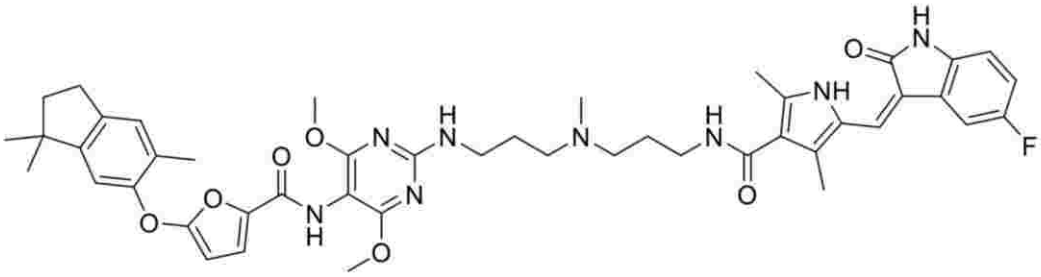
【化２３－１】



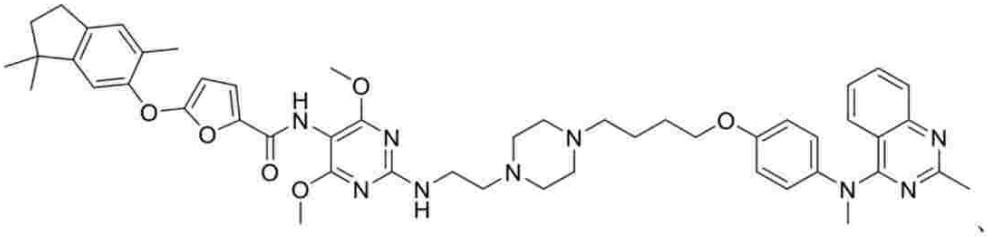


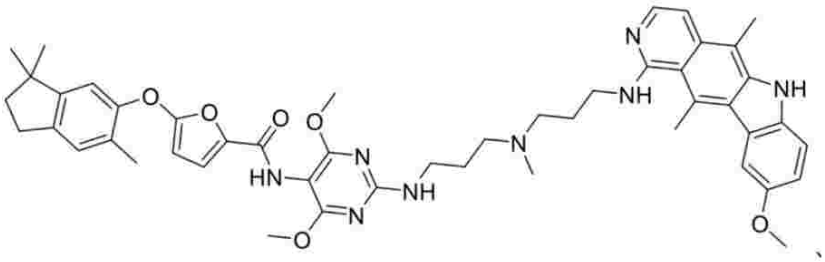


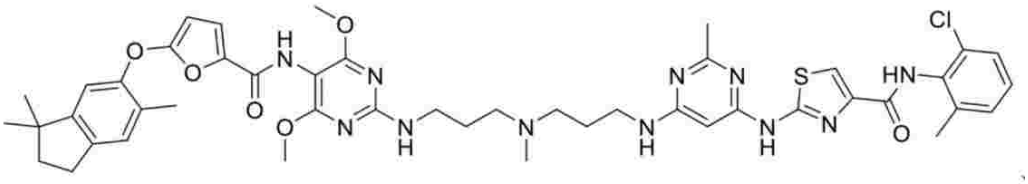


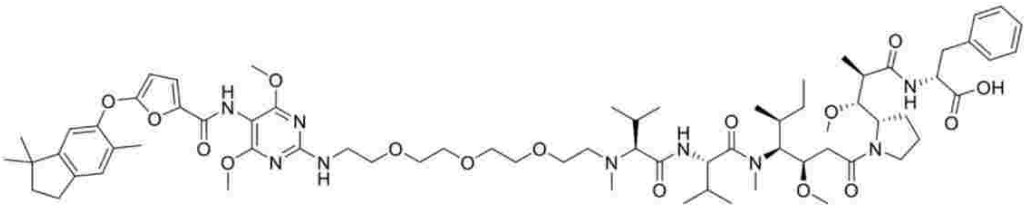


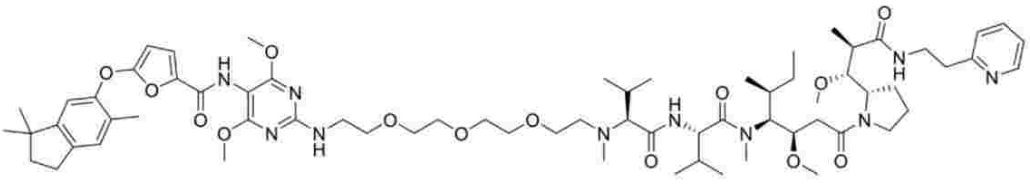
【化２３－２】

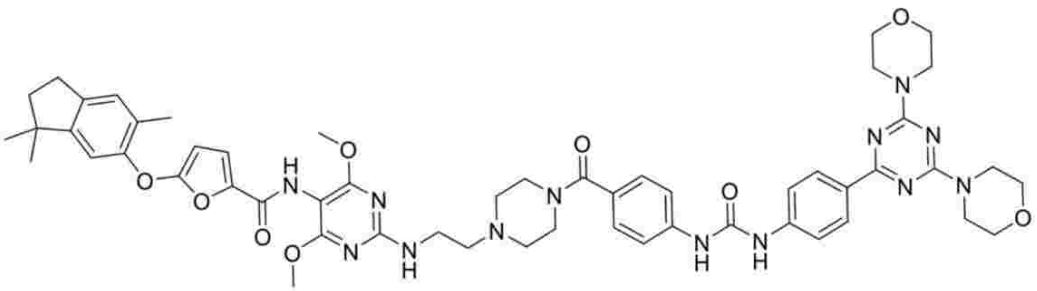




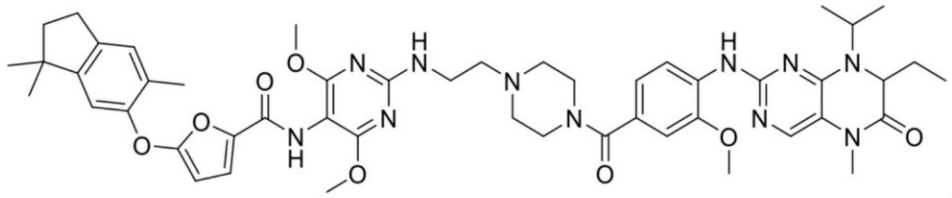


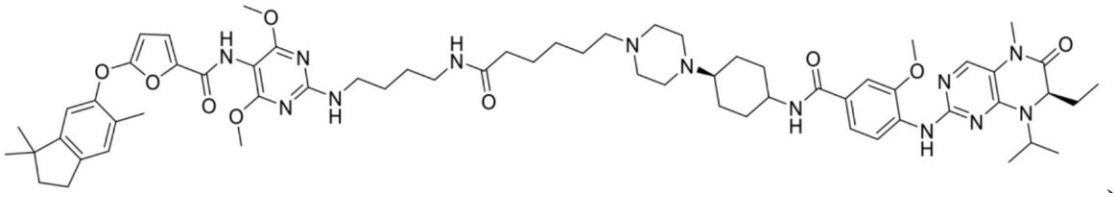






【化２３－３】





又はその薬学的に許容される塩のうちの１つを有する、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項３１】

前記薬学的組成物が、静脈内投与によって哺乳動物に投与するために製剤化される、請求項３０に記載の薬学的組成物。

【請求項３２】

がんの治療のための方法であって、有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の請求項３０若しくは３１に記載の薬学的組成物を、がんを有する哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項３３】

化学療法剤で腫瘍を治療するための方法であって、有効量の請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は有効量の請求項３０若しくは３１に記載の薬学的組成物を、腫瘍を有する哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項３４】

前記哺乳動物が、肛門がん、膀胱がん、腸がん、脳がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、心臓がん、腎臓がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、子宮がん、リンパ腫、卵巣がん、膵臓がん、又は前立腺がんを有する、請求項３２又は３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記哺乳動物が、内分泌がんを有する、請求項３２又は３３に記載の方法。

【請求項３６】

前記内分泌がんが、副腎腫瘍、神経内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、又は甲状腺腫瘍である、請求項３５に記載の方法。

【請求項３７】

前記哺乳動物が、神経内分泌腫瘍を有する、請求項３２又は３３に記載の方法。

【請求項３８】

前記哺乳動物が、ソマトスタチン受容体陽性膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）を有する、請求項３２又は３３に記載の方法。

【請求項３９】

前記腫瘍が、腺腫を含む、請求項３３に記載の方法。

【請求項４０】

前記腺腫が、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、乳房、虫垂、気管支管、前立腺、皮脂腺、又は唾液腺の腺腫である、請求項３９に記載の方法。

【請求項４１】

哺乳動物における腫瘍に対する化学療法剤の送達を標的とする方法であって、式（Ｉ）の化合物であって、

【数２】

ＮＰ－Ｌ－Ｑ

式（Ｉ）

式中、

（ａ）ＮＰが、腫瘍細胞において発現されたＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、

（ｂ）化学療法剤を含むペイロード部分（Ｑ）、及び

（ｃ）前記非ペプチド小分子リガンドＮＰと前記ペイロード部分Ｑとを共有結合しているリンカー（Ｌ）である、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、腫瘍を有する哺乳動物に投与することを含む、方法。

【請求項４２】

前記式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩が、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩である、請求項４１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

相互参照

本出願は、２０２１年６月９日に出願された米国仮特許出願第６３／２０８，９２３号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に取り込まれる。

【０００２】

非ペプチド薬物複合体（ＮＰＤＣ）及びがん治療薬、診断薬、又は両方としてそのような薬物複合体を使用する方法が本明細書に記載される。

【背景技術】

【０００３】

新生物は、細胞の異常な増殖であり、ヒトにおいて罹患率及び死亡率を含む甚大な医学的負担を引き起こす。新生物は、悪性特徴を示さず、一般的に危険になる可能性が低い（例えば、腺腫）良性又は非がん性新生物を含み、悪性新生物は、遺伝子変異、正常機能の喪失、急速な分裂、及び他の組織への転移（浸潤）能力、並びに挙動が不明又は未知の新生物などの特徴を示す。悪性新生物（すなわち、がん性固形腫瘍）は、先進工業国における主な死因である。良性腺腫を含む非がん性新生物もまた、著しい罹患率及び死亡率を引き起こし得る。標準治療は、腫瘍増殖阻害、更には腫瘍除去において有意な効果を達成することができるが、適用される薬物は、健康な組織よりも悪性組織に対してわずかな選択性のみを示し、それらの重篤な副作用は、それらの有効性及び使用を制限する。健康な組織に影響を及ぼすことなく腫瘍細胞を特異的に標的とすることは、効果的な固形腫瘍療法に対する主な望みである。細胞表面受容体の３つの主要なクラスの１つとして、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）は、腫瘍細胞において、多くの場合、過剰発現され、選択的腫瘍療法のための有望な標的と考えられている。細胞表面受容体を標的とするペプチド－薬物複合体（ＰＤＣ）治療薬で達成された進歩にもかかわらず、大きな固形腫瘍を貫通することができないこと、プロテアーゼ及びペプチダーゼに対する不安定性、好ましくない吸収、分布、代謝、及び排出（ＡＤＭＥ）特性、並びに製造上の課題など、ペプチド及びタンパク質に基づく標的治療薬によって課される制限を克服する治療薬及び診断薬が非常に必要である。好適な薬物カーゴ又はペイロードに複合体した非ペプチドリガンドは、新規クラスの選択的がん治療薬又は診断薬を表す。

【発明の概要】

【０００４】

非ペプチド薬物複合体及び腫瘍の治療におけるそれらの使用が本明細書に記載される。

本開示は、腫瘍の治療のための代替及び改善された方法を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される非ペプチド薬物複合体は、狭い治療指標を有する従来の療法よりも腫瘍細胞を標的とするための改善された方法を提供する。

【０００５】

一態様において、式（Ｉ）の化合物であって、

【０００６】

【数１】

ＮＰ－Ｌ－Ｑ

式（Ｉ）

式中、

（ａ）ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、

（ｂ）化学療法剤を含むペイロード部分（Ｑ）、及び

（ｃ）非ペプチドリガンドＮＰとペイロード部分Ｑとを共有結合しているリンカー（Ｌ）であって、

リンカーＬが、ペプチド又はタンパク質ＧＰＣＲへのＮＰの結合を可能にする位置でＮＰに結合している、リンカー（Ｌ）であり、哺乳動物への投与時に、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を標的とする、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩が本明細書に記載される。

【０００７】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、内因性ペプチド又はタンパク質リガンドの受容体である。いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、内因性ペプチド若しくはタンパク質ホルモン又はケモカインに対する受容体である。

【０００８】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、アミリン、アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）、カルシトニン、コレシストキニン（ＣＣＫ）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン（ＧＨ）、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、インスリン、レプチン、メラニン細胞刺激ホルモン（ＭＳＨ）、オキシトシン、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）、チロトロピン放出ホルモン（ＴＲＨ）、バソプレシン、又は血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）である内因性ペプチド又はタンパク質ホルモンを認識するＧＰＣＲに結合する小分子である。いくつかの実施形態において、ＮＰは、ＧＰＣＲがニューロテンシンに結合しないという条件で、内因性ペプチド又はタンパク質ホルモンを認識するＧＰＣＲに結合する。

【０００９】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、化学誘引物質ＧＰＣＲである。いくつかの実施形態において、化学誘引物質ＧＰＣＲは、ホルミルペプチド受容体（ＦＰＲ１、ＦＰＲ２、又はＦＰＲ３）、血小板活性化因子受容体（ＰＡＦＲ）、活性化補体成分５ａ受容体（Ｃ５ａＲ）である古典的ＧＰＣＲ、又はＣＣケモカイン（β－ケモカイン）、ＣＸＣケモカイン（α－ケモカイン）、Ｃケモカイン（γケモカイン）、若しくはＣ×３Ｃケモカイン（ｄ－ケモカイン）に結合するケモカインＧＰＣＲである。

【００１０】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、アンギオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレシストキニン受容体、コルチコトロピン放出因子（ｃｏｒｔｉｃｏｔｒｏｐｉｃ－ｒｅｌｅａｓｉｎｇ　ｆａｃｔｏｒ）受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジンＵ受容体、ニューロ

ペプチドＦＦ／ＡＦ受容体、ニューロペプチドＳ受容体、ニューロペプチドＷ／Ｂ受容体、ニューロペプチドＹ受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチシン（ｐｒｏｋｉｎｅｔｉｃｉｎ）受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、ＱＲＦＰ受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、チロトロピン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレシン及びオキシトシン受容体、ＶＩＰ、又はＰＡＣＡＰ受容体である。

【００１１】

別の態様において、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における腫瘍の治療のための方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞を含む組織は、ＧＰＣＲを発現しないか、又は腫瘍細胞よりも低い発現レベルであるＧＰＣＲを発現する非腫瘍細胞も含む。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、ＧＰＣＲを過剰発現する。いくつかの実施形態において、腫瘍の腫瘍細胞において発現されたＧＰＣＲは、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩によって標的とされる。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、固形腫瘍、腺腫、肉腫、がん腫、又はリンパ腫の細胞である。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、新生物の細胞である。

【００１２】

いくつかの実施形態において、良性又は悪性の新生物は、細胞起源の種類に基づいており、固形腫瘍、腺腫、肉腫、がん腫、又はリンパ腫を含む。いくつかの実施形態において、悪性新生物を有する哺乳動物は、肛門がん、膀胱がん、腸がん、脳がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、心臓がん、腎臓がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、子宮がん、リンパ腫、卵巣がん、膵臓がん、又は前立腺がんを有する。

【００１３】

いくつかの実施形態において、固形腫瘍は、内分泌腫瘍（すなわち、起源の内分泌腫瘍）である。いくつかの実施形態において、内分泌腫瘍は、副腎腫瘍、神経内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、又は甲状腺がんである。いくつかの実施形態において、腫瘍は、神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、腫瘍は、ソマトスタチン受容体陽性膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）を含む。

【００１４】

いくつかの実施形態において、良性新生物を有する哺乳動物は、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、乳房、虫垂、気管支管、前立腺、皮脂腺、又は唾液腺の腺腫を有する。

【００１５】

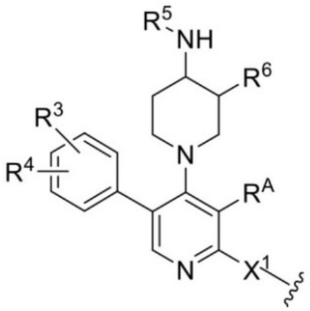
いくつかの実施形態において、ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたソマトスタチン受容体に結合する非ペプチドリガンドであり、ＮＰは、４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフ又は４－［（４αＳ，８αＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル］－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドであり、－Ｌ－Ｑは、ピリジンの２位でＮＰに結合している。

【００１６】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、式（ＩＩ）の構造であって、

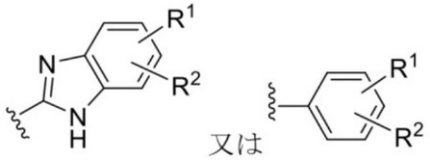
【００１７】

【化１】



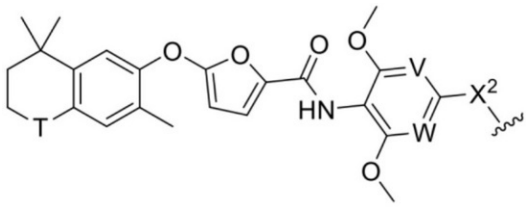
式（ＩＩ）

式中、
R^Aは、
【００１８】
【化２】



であり、
各R^1、R^2、R^3及びR^4は、独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換C_1－C_4アルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4フルオロアルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4ヘテロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^7）$_2$、又は－ＯR^7であり、
R^5は、水素、又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルであり、
R^6は、水素、－ＯR^7、－Ｎ（R^7）$_2$、－ＣＮ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、若しくはC_1－C_6フルオロアルキルであるか、
又はR^5及びR^6は、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、
X^1は、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^7）Ｃ（＝Ｏ）－、又は複素環であり、
各R^7は、独立して、水素又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルである、式（ＩＩ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。
【００１９】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたゴナドトロピン放出ホルモン受容体（ＧｎＲＨＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、ＮＰは、Ｎ－｛４，６－ジメトキシ－ピリミジン－５－イル｝－５－［３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル］オキシ］－２－フラミド（ｆｕｒａｍｉｄｅ）構造モチーフ、Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）－２－フラミド構造モチーフ、又はＮ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）フラン－２－カルボキサミド構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。
【００２０】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、式（Ｘ）の構造であって、
【００２１】

【化３】



式（Ｘ）

式中、
Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮであり、
Ｔは、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、又は－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－であり、
Ｘ^{2}は、非存在、－Ｏ－、又は－Ｎ（Ｒ^7）－であり、
Ｒ^{7}は、水素、又は置換若しくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、式（Ｘ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。

【００２２】
更に別の態様において、哺乳動物における腫瘍細胞に対する化学療法剤の送達を標的とする方法が本明細書に記載され、式（Ｉ）の化合物であって、

【００２３】
【数２】

ＮＰ－Ｌ－Ｑ

式（Ｉ）

式中、
（ａ）ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、
（ｂ）化学療法剤を含むペイロード部分（Ｑ）、及び
（ｃ）非ペプチドリガンドＮＰとペイロード部分Ｑとを共有結合しているリンカー（Ｌ）である、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、腫瘍を有する哺乳動物に投与することを含む。

【００２４】
いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、標的ＧＰＣＲを発現しないか、又は腫瘍細胞における発現レベル未満のレベルで標的ＧＰＣＲを発現する非腫瘍細胞を含む組織及び／又は臓器に存在する。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、ＧＰＣＲを過剰発現する。いくつかの実施形態において、腫瘍細胞は、式（Ｉ）の化合物によって標的とされたＧＰＣＲを過剰発現する。

【００２５】
いくつかの実施形態において、Ｌは、非切断可能なリンカー又は切断可能なリンカーである。

【００２６】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたＧＰＣＲに結合する非ペプチドリガンドであり、ＧＰＣＲは、内因性ペプチド又はタンパク質ホルモンの受容体であり、腫瘍細胞は、新生物、固形腫瘍、腺腫、肉腫、がん腫、又はリンパ腫の腫瘍細胞であり、Ｑは、細胞毒性薬物、キナーゼ阻害剤、又は両方である化学療法剤を含み、Ｌは、任意選択で、非切断可能なリンカー又は切断可能なリンカーである。いくつかの実施形態において、任意選択の切断可能なリンカーは、酸感受性リンカー、プロテアーゼ感受性リンカー、又はグルタチオン感受性リンカーである。

【００２７】
いくつかの実施形態において、Ｑは、ＧＰＣＲ発現腫瘍細胞の細胞外環境における細胞外タンパク質に対するリガンドである化学療法剤を含む。いくつかの実施形態において、

Ｑは、抗有糸分裂薬、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせである細胞毒性薬物を含む。いくつかの実施形態において、Ｑは、抗有糸分裂薬である細胞毒性薬物を含み、抗有糸分裂薬は、メイタンシノイド、タキサン、オーリスタチン、アルカロイド、チューブリシン（ｔｕｂｕｌｙｓｉｎ）、又はエポチロンであり、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせは、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ複製阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞毒性抗生物質である。いくつかの実施形態において、Ｑは、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせである細胞毒性薬物を含み、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせは、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ複製阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、又は細胞毒性抗生物質である。いくつかの実施形態において、Ｑは、細胞質チロシンキナーゼ（ＣＴＫ）、セリン／スレオニンキナーゼ（Ｓ／Ｔキナーゼ）、脂質キナーゼ（ＬＫ）、又は受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）の阻害剤であるキナーゼ阻害剤を含む。

【００２８】

別の態様において、がんの治療のための方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む有効量の薬学的組成物を、がんを有する哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に記載される。

【００２９】

別の態様において、化学療法剤で腫瘍を治療するための方法であって、有効量の式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、又は式（Ｉ）の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩を含む有効量の薬学的組成物を、腫瘍を有する哺乳動物に投与することを含む、方法が本明細書に記載される。

【００３０】

いくつかの実施形態において、哺乳動物は、肛門がん、膀胱がん、腸がん、脳がん、乳がん、結腸がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃がん、心臓がん、腎臓がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、子宮がん、リンパ腫、卵巣がん、膵臓がん、又は前立腺がんを有する。

【００３１】

いくつかの実施形態において、哺乳動物は、内分泌がんを有する。いくつかの実施形態において、内分泌がんは、副腎腫瘍、神経内分泌腫瘍、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍、又は甲状腺腫瘍である。

【００３２】

いくつかの実施形態において、哺乳動物は、神経内分泌腫瘍を有する。

【００３３】

いくつかの実施形態において、哺乳動物は、ソマトスタチン受容体陽性膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）を有する。

【００３４】

いくつかの実施形態において、腫瘍は、腺腫を含む。いくつかの実施形態において、腺腫は、結腸、腎臓、副腎、甲状腺、下垂体、副甲状腺、肝臓、乳房、虫垂、気管支管、前立腺、皮脂腺、又は唾液腺の腺腫である。

【００３５】

本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは溶媒和物、及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物も本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、静脈内投与、皮下投与、又は経口投与によって哺乳動物に投与するために製剤化される。

【００３６】

本明細書に開示される実施形態のいずれかにおいて、哺乳動物は、ヒトである。

【００３７】

本明細書に記載の化合物、方法及び組成物の他の目的、特徴及び利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、本開示の主旨及び範囲内の様々な変更及

び修正は、この詳細な説明から当業者に明白になるため、詳細な説明及び特定の実施形態は、特定の実施形態を示すが、例示としてのみ与えられることを理解されたい。

【発明を実施するための形態】

【００３８】

がんは、いくつかの細胞がその成長及び複製の制御において遺伝的変化を受け、制御不能な成長及び拡散をもたらす疾患であり、世界的に主要な死因のうちの１つである。一般的な種類のがんとしては、固形腫瘍（典型的には臓器に由来するがん）、がん腫（臓器を並べた皮膚又は組織に由来するがん）、肉腫（骨などの結合組織のがん）、白血病（骨髄のがん）、並びにリンパ腫及び骨髄腫（免疫系のがん）が挙げられる。新生物は、良性（すなわち、悪性特徴を示さず、腺腫などの危険になる可能性が一般的に低い）、悪性（すなわち、遺伝子変異、正常機能の喪失、急速な分裂、及び他の組織への転移（浸潤）などの特徴を示す）、及び不確実又は未知の挙動であり得る固形腫瘍をもたらす細胞の異常な増殖である。新生物の最先端の治療は、外科的処置、化学療法、及び放射線療法の組み合わせによって達成される。外科的処置は、いくつかの条件下では治癒することができるが、多くの場合、複数の介入、並びに放射線及び化学療法との併用を必要とする。化学療法は、多くの場合、がんとの闘いにおいて強力な武器であることが証明されており、更なる最適化が必要である。化学療法は、典型的には、強力な細胞毒性薬物の全身投与によって行われるが、これらの化合物は、腫瘍選択性を欠き、したがって、体内の健康な細胞も死滅させる。得られた非特異的毒性は、他の細胞よりも特異的にがん細胞を標的としない化学療法の重篤な副作用の原因である。放射線療法は、細胞を殺すための高エネルギー放射線の使用である。放射線源は、外部ビーム放射線（外部源を使用して適用される）、内部放射線（標的細胞の近くに放射性物質を配置する）、又は放射性物質の全身投与からの放射線療法であり得る。化学療法と同様に、多くの放射線療法の選択肢はまた、薬物分子又は放射性核種による標的腫瘍療法の最終目標を達成するために必要な腫瘍細胞同定特性を欠いている。

【００３９】

選択された細胞においてのみ治療効果を達成するために、健康な細胞とは異なる、有意に過剰発現された細胞表面受容体などの新生物を選択的に識別する特性を利用するＮＰＤＣの設計が本明細書に記載される。様々な細胞表面ＧＰＣＲを過剰発現する新生物は、本明細書に記載されるＮＰＤＣで能動的に標的とされ、それによって、抗がん剤又は放射性核種を悪性細胞に選択的に送達する。

【００４０】

ＧＰＣＲは、一体型膜受容体の大規模かつ多様な群であり、その結果、体内の全ての細胞型で発現される。ＧＰＣＲの機能は、光、ペプチド、脂質、糖及びタンパク質を含むがこれらに限定されない細胞外のシグナルの宿主を検出し、シグナルを膜に伝達して細胞内応答に変換することである。これらの重要な作用のために、ＧＰＣＲスーパーファミリーは、このクラスを標的とする多数の承認された治療薬によって強調されているように、薬物標的の最大かつ最も重要なファミリーである。ＧＰＣＲは、一般的に抗原性が低く、抗体ベースの戦略の標的として困難である。多くのＧＰＣＲについて、タンパク質集団の大部分は、任意の所与の時点で細胞内区画に存在し、抗体又はペプチドにアクセス可能な細胞表面結合部位の総数を減少させる。

【００４１】

多くのＧＰＣＲ、特に、ケモカインなどの内因性ペプチド及び内因性タンパク質を認識するＧＰＣＲは、それらの制限された生理学的発現及び特に難治性がんにおける頻繁な過剰発現のため、好適な薬物カーゴ又はペイロードを有するＮＰＤＣにとって理想的である（Ｒｅｕｂｉ ｅｔ ａｌ，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ Ｏｆ Ｎｕｃｌｅａｒ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｖｏｌ．５８，Ｎｏ．９（Ｓｕｐｐｌ．２），１０Ｓ－１５Ｓ）。多くのヒト腫瘍は、異なるＧＰＣＲを過剰発現し、多くの場合、他の組織よりも有意に高い密度で発現する。例えば、膵消化管（ＧＥＰ）神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）は、ソマトスタチン受容体、すなわち、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ３、及びＳＳＴＲ５を過剰発現する。他のペプチド

受容体は、インクレチン受容体グルカゴン様ペプチド１（ＧＬＰ－１）、グルコース依存性インスリン分泌性ポリペプチド（ＧＩＰ）受容体、及びコレシストキニン（ＣＣＫ）受容体（ＣＣＫ１及びＣＣＫ２サブタイプ）などのＮＥＴにおいて過剰発現される。甲状腺髄様がん（ＭＴＣ）は、ＣＣＫ２受容体及びＧＩＰ受容体を過剰発現する。乳がんは、ガストリン放出ペプチド（ＧＲＰ）受容体、ニューロペプチドＹ（ＮＰＹ）受容体のＹ１サブタイプ、ＳＳＴＲ２、及びＣＸＣＲ４を過剰発現する。新生物における複雑なＧＰＣＲ過剰発現プロファイルに起因して、複数の受容体を同時に標的とすることは、不均一性、耐性、及び疾患進行中の表現型の変化などの問題に対処することができ、これらは多くの現在の治療選択肢を妨げている。

【００４２】

現在入手可能なほとんどのＧＰＣＲを標的とする薬物は、天然リガンドが、ヒスタミン、アドレナリン、及び神経伝達物質などの小分子である受容体に作用する。天然リガンドがペプチド又はタンパク質であるＧＰＣＲを標的とする薬物は、典型的には、ペプチド又はタンパク質でもある。

【００４３】

ペプチドは、ほとんどの組織に存在するタンパク質分解酵素及びペプチダーゼに本質的に感受性があり、意図された受容体に対してもはや顕著な親和性を持たない複数の断片に急速に分解される。ペプチドを安定化する方法がある（例えば、ペプチド模倣構造を組み込むか、又はペプチド骨格により安定したＤアミノ酸を使用する）が、そのような変異は、親和性及び／又は選択性の喪失をもたらし得、物理化学的特性（例えば、不十分な溶解性及び凝集する傾向）に悪影響を及ぼし得る。加えて、ペプチドは、治療効果を隠し、安全性評価に影響を与えることによって、発達の後期段階を複雑にする望ましくない免疫原性応答を引き起こし得る。

【００４４】

ペプチドリガンドが細胞毒性ペイロードに連結される場合、得られた複合体は、多くの場合、血漿中で急速に分解され、腫瘍及び正常組織の両方に非特異的に結合し得る細胞毒性ペプチド断片を生成する。ペプチド薬物複合体（ＰＤＣ）及び抗体薬物複合体（ＡＤＣ）のそのような早期分解は、標的腫瘍に分布する細胞毒性ペイロードの量を減少させ、治療有効性を低下させ、場合によっては毒性を増加させる。加えて、ペプチドは、腎臓を介して排泄される可能性が最も高く、これは、それらの用途を制限し得る。いくつかのペプチドベースの治療薬の顕著な腎臓取り込みは、それらの日常的な使用を制限している。

【００４５】

ケモカインＧＰＣＲなどのペプチドＧＰＣＲ及びタンパク質ＧＰＣＲに結合する高親和性の小分子リガンドが記載されており、細胞透過性であり、小胞体及びエンドソーム内の受容体の集団にアクセスすることができる。非ペプチド小分子の分子量が低いため、ペプチド及び抗体に基づく高分子量複合体と比較して、血管透過性及び腫瘍浸透性が改善されるべきである。多くの場合、小分子非ペプチドリガンドの結合親和性は、ＦＤＡ承認抗体の結合親和性を数桁上回る。

【００４６】

非ペプチド薬物複合体（ＮＰＤＣ）を本明細書において提供する。小分子であるＮＰＤＣの非ペプチドリガンドがＧＰＣＲに結合するとき、それはＧＰＣＲの細胞外ループに埋め込まれ、ＮＰＤＣの複合体された薬物カーゴ又はペイロード部分を細胞外空間に向けたままにする。複合薬物カーゴ又はペイロード部分は、非ペプチドリガンドのＧＰＣＲへの結合親和性に影響しない方法で非ペプチドリガンドに連結される。複合薬物カーゴ又はペイロード部分は、安定なリンカー又は切断可能なリンカーを使用して非ペプチドリガンドに連結される化学療法剤を含む。

【００４７】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲのための徐々に解離する非ペプチドリガンドは、標的組織が全身循環からクリアされた後も治療有効濃度を長く維持することができ、その結果、それらの循環血漿濃度と比較して、治療ウィンドウが改善され、作用持続時間が

延長される。いくつかの実施形態において、受容体停留時間の同様の最適化は、腫瘍特異的細胞内輸送に頼ることなく、腫瘍内の毒素複合体の局所濃度を増加させるか、又は腫瘍停留時間を延長するための選択的腫瘍標的機構として使用され得る。標的組織中のＧＰＣＲリガンドの濃度のこの同じ原理は、ＰＥＴ標識又は放射性リガンドイメージング研究が、受容体発現の定義された領域を視覚化することを可能にする。複合体が安定して連結されている場合、非選択的遊離毒素の放出を回避することができ、最初に細胞毒性標的を「逃す」複合体は、更なる試みのために腫瘍内に保持することができる。いくつかの実施形態において、非ペプチド小分子ＧＰＣＲリガンドへの好適なペイロード（例えば、毒素）のカップリングは、がん組織への細胞毒性複合体の標的化のための改善された方法を提供する。

【００４８】

いくつかの実施形態において、内在化されるＧＰＣＲに対する非ペプチドリガンドは、内在化を増加させ、細胞内保持を改善するように最適化される。

【００４９】

非ペプチド低分子薬物複合体（ＮＰＤＣ）

一態様において、非ペプチド薬物複合体（ＮＰＤＣ）が本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、ＮＰＤＣは、式（Ｉ）の構造を有する化合物であって、

【００５０】

【数３】

ＮＰ－Ｌ－Ｑ

式（Ｉ）

式中、

（ａ）ＮＰは、腫瘍細胞において発現されたＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）に結合する非ペプチドリガンドであり、

（ｂ）化学療法剤を含むペイロード部分（Ｑ）、及び

（ｃ）非ペプチド小分子リガンドＮＰとペイロード部分Ｑとを共有結合しているリンカー（Ｌ）である、化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、

リンカーＬは、ペプチド又はタンパク質ＧＰＣＲへのＮＰの結合を可能にする位置でＮＰに結合し、がんを有する哺乳動物への投与時に、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含む組織を標的とする。

【００５１】

標的組織及び受容体

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、標的ＧＰＣＲ受容体に対する活性を示す。いくつかの実施形態において、活性は、機能活性である。いくつかの実施形態において、活性は、結合親和性である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、標的ＧＰＣＲ受容体に対する機能活性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、そのような結合活性又は機能活性を測定する好適なインビトロアッセイにおいて測定されるように、１００ｎＭ未満の結合親和性又は機能活性を有する標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機能活性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、そのような結合活性又は機能活性を測定する好適なインビトロアッセイにおいて測定されるように、１００ｎＭ未満の結合親和性又は機能活性を有する標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機能活性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、そのような結合活性を測定する好適なインビトロアッセイにおいて測定されるように、１０ｎＭ未満の結合親和性を有する標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機能活性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、そのような結合活性を測定する好適なインビトロアッセイにおいて測定されるように、５ｎＭ未満の結合親和性又は機能活性を有する標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機

能活性を示す。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、そのような結合活性又は機能活性を測定する好適なインビトロアッセイにおいて測定されるように、１ｎＭ未満の結合親和性又は機能活性を有する標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機能活性を示す。

【００５２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、非標的受容体に対する結合親和性又は機能活性よりも少なくとも１０倍、少なくとも５０倍、少なくとも１００倍、少なくとも２００倍、少なくとも５００倍、又は少なくとも１０００倍高い、標的ＧＰＣＲ受容体に対する結合親和性又は機能活性を有する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、１つのＧＰＣＲに対して選択的である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、ＧＰＣＲの１つのファミリー（例えば、ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ３、ＳＳＴＲ４、ＳＳＴＲ５を含む受容体のソマトスタチンファミリー）に対して選択的である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、ＧＰＣＲのファミリー内の１つのＧＰＣＲに対して選択的である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、任意の他のＧＰＣＲに対するその結合親和性又は機能活性よりも少なくとも１０倍高いＧＰＣＲに対する結合親和性又は機能活性を有する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、１つ以上のＧＰＣＲに対する結合親和性又は機能活性を有する。

【００５３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、肝臓ミクロソーム酵素の存在下で安定である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、プロテアーゼの存在下で安定である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、血漿中で安定である。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、血漿中で安定であり、任意選択で、腫瘍細胞において発現されたＧＰＣＲに結合した後、腫瘍細胞内に内在化される。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、任意選択的に切断可能なリンカーＬを含み、血漿中で安定であり、任意選択でがん細胞表面ペプチドＧＰＣＲ又はタンパク質ＧＰＣＲに結合した後に腫瘍細胞内に内在化され、リンカーＬは、細胞内に切断されてペイロード又は薬物カーゴ部分部分（Ｑ）を放出する。いくつかの実施形態において、リンカーＬは、腫瘍細胞内のペイロード又は薬物カーゴ部分部分（Ｑ）の制御放出を促進する。

【００５４】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、標的ＧＰＣＲを発現する腫瘍組織中に優先的に蓄積する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を欠く組織又は臓器と比較して、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含む組織又は臓器に優先的に蓄積する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を欠く組織又は臓器と比較して、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含む組織又は臓器において少なくとも１倍、少なくとも２倍、３倍、少なくとも４倍、少なくとも５倍、又は５倍を超えて優先的に蓄積する。化合物は、腎臓及び肝臓を含むが、これらに限定されない、治療薬の代謝及び／又は排泄に関与する特定の組織及び臓器に蓄積し得ることを理解されたい。

【００５５】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物によって標的とされたＧＰＣＲは、腫瘍細胞内又は腫瘍細胞によってより高いレベル及び／又はより高い濃度で発現され、並びに非腫瘍細胞内又は非腫瘍細胞によって実質的に低いレベルで発現される。

【００５６】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物によって標的とされたＧＰＣＲは、通常ＧＰＣＲを発現しない組織及び／又は臓器内の腫瘍細胞において発現される。

【００５７】

いくつかの実施形態において、ＮＰが２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシン、又は９－アミノ－ビシクロ〔３．３．１〕ノナン－９－カルボン酸である非天然アミノ酸残基を含まないという条件で、ＮＰは、腫瘍細胞内で発現されたＧＰＣＲに結合する。

【００５８】
いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、内因性ペプチド又は内因性タンパク質リガンドに対する受容体であり、内因性ペプチド又は内因性タンパク質リガンドは、ペプチド若しくはタンパク質ホルモン又はケモカインである。
【００５９】
ペプチドＧＰＣＲ
ペプチドホルモンは、主に脳、腸、内分泌系で調節機能を果たす。これらのペプチドは生物学において重要であるが、悪性腫瘍において、多くの場合、過剰発現されるため、それらの受容体は臨床的にますます重要になっている。多くの場合、これらのペプチド受容体は、新生物に隣接する正常組織及び／又はその起源の正常組織におけるそれらの発現と比較して、がん細胞において過剰発現される。異なるレベルの受容体発現は、腫瘍細胞におけるペプチドホルモン受容体リガンド複合体の高い取り込みを可能にするが、細胞におけるそのような複合体のなし又は低い取り込みは、受容体を発現しない。したがって、複合体の一部として取り付けられた細胞毒性ペイロードは、最小限の毒性を引き起こしながら、腫瘍細胞を死滅させることができる。この特徴は、ペプチドホルモンリガンド放射性核種複合体が、受容体標的イメージング及び療法を行うことを可能にする。
【００６０】
多数のホルモン活性化ＧＰＣＲは、ホルモン依存性及び独立性腫瘍において過剰発現され、多様ながん細胞において関連する生物学的効果を媒介する複数の形質導入経路を誘発する。例えば、ＲｈｏＡ依存性シグナル伝達を活性化するＧαｑ及び／又はＧα１３を介して、ブラジキニン（ＢＫ）受容体が前立腺がんにおいて過剰発現され、細胞増殖を媒介する。
【００６１】
ＧＰＣＲファミリーメンバーの中で、ゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）受容体は、がん治療の臨床実践において十分に確立された標的である。ＧｎＲＨ受容体は、下垂体及び正常末梢組織だけでなく、黒色腫、前立腺及び子宮内膜がん、平滑筋腫、平滑筋肉腫、乳がん、絨毛腫、卵巣の上皮及び間質腫瘍などの様々な腫瘍細胞においても発現する。卵巣がん、前立腺がん、乳がん、及び肺がんを含むいくつかのヒト腫瘍タイプは、周囲の非悪性細胞に対してこの受容体を過剰発現するか、又は一意に発現する。ＧｎＲＨ受容体を発現するがん細胞に細胞毒性剤を直接運ぶＧｎＲＨ類似体（例えば、［Ｄ－Ｌｙｓ６］ＧｎＲＨアゴニストに結合したドキソルビシンから作製された複合体）が記載されており、インビトロ及び異種移植されたヌードマウスにおいて、乳がん、卵巣がん及び子宮内膜がん細胞の増殖を低減することが示されている。
【００６２】
ソマトスタチン受容体（ＳＳＴＲ）のクラスは、神経、下垂体、腎臓、肺、及び免疫細胞を含む体内の異なる組織で広く発現される５つのメンバー（ＳＳＴＲ１～５）からなる。それらの天然リガンドは、２つの活性アイソフォーム、ＳＳＴ－１４及びＳＳＴ－２８で生じるニューロペプチドソマトスタチン（ＳＳＴ）である。両方のアイソフォームは、それらの受容体と組み合わせて、阻害ホルモンとして作用する。ＳＳＴＲ／ＳＳＴ軸の重要な生理学的機能は、例えば、成長ホルモンの放出の阻害である。ＳＳＴＲ、特にＳＳＴＲサブタイプ２は、多くの腫瘍細胞及び腫瘍血管において高度に発現されることが見出される。ＳＳＴＲ、特にＳＳＴＲ２の過剰発現は、様々な神経内分泌腫瘍、並びに乳がん、卵巣がん、及び肺がんなどの他の腫瘍で見出されている。薬物送達のためのＳＳＴＲ２の標的化は、オクトレオテート、オクトレオチド、及びランレオチドなどの安定化された環式ソマトスタチン類似体を使用することによって達成されている。例えば、ＤＯＴＡキレート剤をオクトレオチド（ＤＯＴＡ－ＴＡＴＥ、ＤＯＴＡ－（Ｔｙｒ^{3}）－オクトレオチドとしても知られる）に共有結合させることにより、ソマトスタチン受容体を発現する腫瘍細胞への放射性核種の送達を標的とすることが可能になった。^{177}Ｌｕ　ＤＯＴＡ－ＴＡＴＥ療法は、ソマトスタチン受容体を標的とするペプチド受容体放射性核種療法（ＰＲＲＴ）の一形態であり、標的薬物送達の一形態である。

【００６３】
ボンベシン（Ｂｎ）受容体ファミリーは、３つのメンバー、すなわち、中枢神経系（ＣＮＳ）において発現されるが、消化管などの末梢においても発現されるＢＢ１、ＢＢ２、及びＢＢ３受容体からなる。それらは、細胞に対する自己分泌成長作用及び強力なＣＮＳ効果を含む、多数の生理学的機能を媒介する。ＢＢ１に対する天然ペプチドリガンドはニューロメジンＢであり、ＢＢ２に対する天然ペプチドリガンドはガストリン放出ペプチドであり、一方でＢＢ３はオーファン受容体であると考えられている。Ｂｎ受容体の上方調節は、様々ながんサブタイプにおいて見出され、特にＢＢ２は、乳がん、前立腺がん、小細胞肺がん、及び膵臓がんなどの腫瘍において非常に過剰発現される。薬物送達のためのＢｎ受容体を標的とすることは、典型的には、例えば、ペプチド［ｄ－Ｔｙｒ６、β－Ａｌａ１１、Ｐｈｅ１３、Ｎｌｅ１４］－Ｂｎ（６－１４）を含むＢｎ類似体の使用を中心としている。

【００６４】
結腸、乳房、及び内分泌腫瘍などの様々ながんにおいて過剰発現される血管作動性腸管ペプチド（ＶＩＰ）受容体１及び２。天然リガンドＶＩＰ及びその類似体を、薬物複合体の調製のために調査する。

【００６５】
コレシストキニン２受容体（ＣＣＫ２Ｒ）は、甲状腺、肺、膵臓、肝臓、及び消化管の様々ながんで過剰発現される。薬物送達のためのこの受容体の標的化は、典型的には、その天然ペプチドリガンドコレシストキニン及びガストリンの類似体の使用に関する。

【００６６】
メラノコルチン受容体１（ＭＣ１Ｒ）は、悪性黒色腫において上方制御されることが見出された。この系の薬物複合体の生成のために、天然ＭＣ１Ｒリガンドα－ＭＳＨの短縮ペプチド類似体、例えば、アゴニストＮＡＰａｍｉｄｅは、送達剤としての可能性を有する。

【００６７】
グレリン受容体（ＧｈｒＲ）は、成長ホルモン分泌促進因子受容体１ａ（ＧＨＳＲ１ａ）とも呼ばれ、クラスＡのＧＰＣＲである。脳、特に視床下部で広く発現されるが、海馬及び下垂体でも広く発現される。更に、ＧｈｒＲは、肝臓、心臓、膵臓、甲状腺、卵巣、精巣などを含む様々な末梢組織で発現することが見出された。ＧｈｒＲの天然リガンドは、２８－アミノ酸ペプチドであるペプチドホルモングレリンである。ＧｈｒＲへのリガンド結合は、受容体のＴＭらせんによって作製された空洞のかなり深部に生じる。グレリン／ＧｈｒＲ軸は、食物摂取、エネルギーホメオスタシスの調節、様々なホルモン（例えば、成長ホルモン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン）の放出、及び報酬探索行動などの多数の生理学的機能の役割を果たす。ＧｈｒＲは、膨大な数の異なるがんサブタイプに存在する。ＧｈｒＲの発現は、下垂体腺腫、甲状腺、乳房、肺、精巣、卵巣、前立腺、膵臓、胃、及び結腸直腸がん、並びに星細胞腫において記載された。

【００６８】
ヒトＹ１受容体（ｈＹ１Ｒ）は、ヒトにおけるＹ受容体ファミリー由来のクラスＡ　ＧＰＣＲであり、主にＣＮＳ、例えば、視床下部で発現するが、心臓、肺、又は平滑筋を含む末梢組織でも見出される。ｈＹ１Ｒの他に、３つの他のＹ受容体、すなわちＹ２受容体（ｈＹ２Ｒ）、Ｙ４受容体（ｈＹ４Ｒ）、及びＹ５受容体（ｈＹ５Ｒ）がヒトにおいて発現される。これらの受容体は、ニューロペプチドＹ（ＮＰＹ）、ペプチドＹＹ（ＰＹＹ）、及びヒト膵臓ポリペプチド（ｈＰＰ）からなるペプチドホルモンのニューロペプチドＹファミリーによって結合及び活性化される。ＮＰＹは、哺乳動物ＣＮＳにおいて最も豊富なペプチドホルモンであることが見出された。内因性ＮＰＹは、３６－アミノ酸ペプチドであり、可撓性Ｎ末端、Ｃ末端両親媒性α－ヘリックス、及びアミド化Ｃ末端からなる。特定の腫瘍組織における存在は、ｈＹ１Ｒを抗がん剤送達に対して標的にする。ｈＹ１ＲとｈＹ２Ｒの発現は、卵巣性索間質腫瘍、腎芽腫、消化管間質腫瘍、及び精巣腫瘍において記載されている。ｈＹ１Ｒの唯一の発現は、副腎皮質腫瘍及び腎細胞がんにおいて観察

された。ｈＹ１Ｒの高発現は、ユーイング肉腫腫瘍、乳がん腫瘍、及び乳がん由来の転移においても決定された。対照的に、周囲の非腫瘍性乳房組織において、ｈＹ２Ｒの発現が主に観察された。したがって、乳房組織の新生物形質転換中のＹ受容体発現パターンのこのスイッチは、ｈＹ１Ｒを優先するリガンドを送達剤として使用するときに、乳房腫瘍にシャトルする特定の薬物を可能にする。

【００６９】

Ｏｐｒｈａｎ　ＧＰＣＲは、多様な要因による過剰発現及び／又は上方制御に基づいて、がんの発症及び進行に関連付けられている。例えば、オーファンＧタンパク質共役受容体ＧＰＲ４９の上昇した発現は、基底細胞がんの形成及び増殖に関与したが、ＧＰＲ１８は、黒色腫転移に関連することが見出された。肺、子宮頸部、皮膚、膀胱、精巣、頭頸部扁平上皮細胞がんにおいて、高レベルのＧＰＲ８７が検出された。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「ペプチドＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）」は、ペプチドリガンドの結合部位であるＧＰＣＲを意味する。ペプチドＧＰＣＲに対する天然リガンドは、ペプチドリガンドである。

【００７１】

本明細書で使用される場合、「タンパク質Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）」は、タンパク質リガンドの結合部位であるＧＰＣＲを意味する。タンパク質ＧＰＣＲに対する天然リガンドは、タンパク質リガンドである。

【００７２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物のＮＰは、副腎皮質刺激ホルモン（ＡＣＴＨ）、アミリン、アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）、カルシトニン、コレシストキニン（ＣＣＫ）、ガストリン、グレリン、グルカゴン、成長ホルモン、卵胞刺激ホルモン（ＦＳＨ）、インスリン、レプチン、メラニン細胞刺激ホルモン（ＭＳＨ）、オキシトシン、副甲状腺ホルモン（ＰＴＨ）、プロラクチン、レニン、ソマトスタチン、甲状腺刺激ホルモン（ＴＳＨ）、チロトロピン放出ホルモン（ＴＲＨ）、バソプレシン、又は血管作動性腸管ペプチドであるペプチド又はタンパク質ホルモンにも結合するＧＰＣＲに結合する。

【００７３】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、ＧＰＣＲがニューロテンシンに結合しないという条件で、ＧＰＣＲに結合する。

【００７４】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、アンギオテンシン受容体、アペリン受容体、ボンベシン受容体、ブラジキニン受容体、カルシトニン受容体、ケモカイン受容体、コレシストキニン受容体、コルチコトロピン放出因子受容体、ガラニン受容体、グレリン受容体、グルカゴン受容体、糖タンパク質ホルモン受容体、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体、キスペプチン受容体、メラノコルチン受容体、モチリン受容体、ニューロメジンＵ受容体、ニューロペプチドＦＦ／ＡＦ受容体、ニューロペプチドＳ受容体、ニューロペプチドＷ／Ｂ受容体、ニューロペプチドＹ受容体、オピオイド受容体、オレキシン受容体、副甲状腺ホルモン受容体、プロキネチシン受容体、プロラクチン放出ペプチド受容体、ＱＲＦＰ受容体、リラキシンファミリーペプチド受容体、ソマトスタチン受容体、タキキニン受容体、チロトロピン放出ホルモン受容体、ウロテンシン受容体、バソプレシン及びオキシトシン受容体、ＶＩＰ及びＰＡＣＡＰ受容体、又はそれらの組み合わせである。

【００７５】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、以下の受容体のファミリーのうちの１つのメンバーである：アンギオテンシン受容体（例えば、ＡＧＴＲ１、ＡＧＴＲ２）、アペリン受容体（ＡＰＬＮＲ）、ボンベシン受容体（ＢＢ１／ＮＭＢＲ、ＢＢ２／ＧＲＰＲ、ＢＲＳ３）、ブラジキニン受容体（ＢＤＫＲＢ１、ＢＤＫＲＢ２）、カルシトニン受容体（例えば、ＣＡＬＣＲ、ＣＡＬＣＲＬ）、ケモカイン受容体（例えば、ＣＣＲ１－１０、ＣＸＣＲ１－６など）、コレシストキニン受容体（ＣＣＫＡＲ、ＣＣＫＢＲ）、コルチコト

ロピン放出因子受容体（ＣＲＨＲ１、ＣＲＨＲ２）、ガラニン受容体（ＧＡＬＲ１－３）、グレリン受容体（ＧＨＳＲ）、グルカゴン受容体ファミリー（例えば、ＧＨＲＨＲ、ＧＩＰＲ、ＧＬＰ１Ｒ、ＧＬＰ２Ｒ、ＧＣＧＲ、ＳＣＴＲ）、糖タンパク質ホルモン受容体（ＦＳＨＲ、ＬＨＣＧＲ、ＴＳＨＲ）、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（ＧＮＲＨＲ、ＧＮＲＨＲ２）、キスペプチン受容体（ＫＩＳＳ１Ｒ）、メラノコルチン受容体（ＭＣ１－５Ｒ）、モチリン受容体（ＭＬＮＲ）、ニューロメジンＵ受容体（ＮＭＵＲ１、ＮＭＵＲ１－２）、ニューロペプチドＦＦ／ＡＦ受容体（ＮＰＦＦＲ１、ＮＰＦＦＲ２）、ニューロペプチドＳ受容体（ＮＰＳＲ１）、ニューロペプチドＷ／Ｂ受容体（ＮＰＢＷＲ１、ＮＰＢＷＲ２）、ニューロペプチドＹ受容体（ＮＰＹ１－６Ｒ）、オピオイド受容体（ＯＰＲＤ１、ＯＰＲＫ１、ＯＰＲＭ１）、オレキシン受容体（ＨＣＲＴＲ１、ＨＣＲＴＲ２）、副甲状腺ホルモン受容体（ＰＴＨ１Ｒ、ＰＴＨ２Ｒ）、プロキネシチン受容体（ＰＲＯＫＲ１、ＰＲＯＫＲ２）、プロラクチン放出ペプチド受容体（ＰＲＬＲＨＲ）、ＱＲＦＰ受容体（ＱＲＦＰＲ）、リラキシンファミリーペプチド受容体（ＲＸＦＰ１－４）、ソマトスタチン受容体（ＳＳＴＲ１－５）、タキキニン受容体（ＴＡＣＲ１－３）、チロトロピン放出ホルモン受容体（ＴＲＨＲ１、ＴＲＨＲ２）、ウロテンシン受容体（ＵＴＳ２Ｒ）、バソプレシン及びオキシトシン受容体（ＡＶＰＲ１Ａ、ＡＶＰＲ１Ｂ、ＡＶＰＲ２、ＯＸＴＲ）、又はＶＩＰ及びＰＡＣＡＰ受容体（ＡＤＣＹＡＰ１Ｒ１、ＶＩＰＲ１、ＶＩＰＲ２）。

【００７６】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、以下の受容体ファミリーのうちの１つのメンバーである：アンギオテンシン受容体（例えば、ＡＧＴＲ１、ＡＧＴＲ２）、アペリン受容体（ＡＰＬＮＲ）、ボンベシン受容体（ＢＢ１／ＮＭＢＲ、ＢＢ２／ＧＲＰＲ）、ブラジキニン受容体（ＢＤＫＲＢ１、ＢＤＫＲＢ２）、グレリン受容体（ＧＨＳＲ）、糖タンパク質ホルモン受容体（ＦＳＨＲ、ＬＨＣＧＲ）、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（ＧＮＲＨＲ）、キスペプチン受容体（ＫＩＳＳ１Ｒ）メラノコルチン受容体ファミリー（ＭＣ１Ｒ、ＭＣ２Ｒ、ＭＣ３Ｒ、ＭＣ４Ｒ、ＭＣ５Ｒ）、ニューロペプチドＹ受容体（ＮＰＹ１）、ニューロテンシン受容体（ＮＴＳＲ１）、副甲状腺ホルモン受容体（ＰＴＨ１Ｒ）、プロラクチン放出ペプチド受容体（ＰＲＬＨＲ）、ソマトスタチン受容体ファミリー（ＳＳＴＲ１、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ２、ＳＳＴＲ４、ＳＳＴＲ５）、チロトロピン放出ホルモン（ＴＲＨＲ１、ＴＲＨＲ２）、又はＶＩＰ及びＰＡＣＡＰ受容体（ＡＤＣＹＡＰ１Ｒ１、ＶＩＰＲ１、ＶＩＰＲ２）。

【００７７】

化学誘引物質ＧＰＣＲ

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、化学誘引物質ＧＰＣＲである。いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ホルミルペプチド受容体（ＦＰＲ１、ＦＰＲ２、又はＦＰＲ３）、血小板活性化因子受容体（ＰＡＦＲ）、活性化補体成分５ａ受容体（Ｃ５ａＲ）である古典的ＧＰＣＲ、又はＣＣケモカイン（β－ケモカイン）、ＣＸＣケモカイン（α－ケモカイン）、Ｃケモカイン（γケモカイン）、若しくはＣ×３Ｃケモカイン（ｄ－ケモカイン）に結合するケモカインＧＰＣＲである化学誘引物質ＧＰＣＲである。

【００７８】

血液及びリンパ管を介して特定の臓器に優先的に転移する腫瘍細胞は、がんの根絶に大きな課題を提示する。腫瘍転移に密接に関連するＧＰＣＲの１つのファミリーは、ケモカイン受容体である。ケモカインは、腫瘍周辺領域の微小環境への自己分泌又はパラクリン様式のいずれかでの局所放出後、腫瘍の近傍及び環境におけるがん細胞の運動性及び生存を増強する。これらの中には、転移性がん細胞ホーミング、並びにがん細胞の成長及び生存に関与するケモカイン、例えば、ケモカイン受容体ＣＣＲ７及びＣＣＲ１０が含まれる。腫瘍環境における局所的なケモカイン生成は、マクロファージ及び白血球をリクルートすることができ、マクロファージ及び白血球は、次いで、マトリックスメタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）の放出を誘導し、腫瘍細胞の生存、成長、及び浸潤を促進し、サイトカインリッチ微小環境を改善することができる。ＣＸＣＲ４は、がん転移を駆動する十分に文書

化されたケモカイン受容体である。更に、肺、骨髄、リンパ節、及び肝臓を含む最も頻繁な転移部位の細胞は、ケモカインリガンドＣＸＣＬ１２／ＳＤＦ－１を発現する。

【００７９】

腫瘍細胞は、高レベルのＣＸＣＲ４を頻繁に発現し、細胞の成長、生存、及び移動能力を促進する。例えば、ＣＸＣＲ４は、正常な乳房組織には見られないが、乳がん細胞においてむしろ過剰発現され、ＣＸＣＲ４を阻害することによって、乳がん転移の顕著な阻害が達成される。しかしながら、ＣＸＣＲ４阻害剤による治療は、ＣＸＣＲ４阻害が骨髄からの前駆細胞／幹細胞の動員を誘導するため、注意が必要である。低酸素によって活性化される低酸素誘導因子－１（ＨＩＦ－１α）は、ＣＸＣＲ４転写を増加させる。非常に攻撃的な基底様乳がん細胞において、ＣＸＣＲ４はまた、Ｇα１３タンパク質が大きく上方調節されるときにＧα１２／１３に結合し得、その結果、Ｇα１２／１３－ＲｈｏＡ依存性の様式でリンパ管及び部位特異的転移を介して拡散を促進する。この分子機構は、ＰＡＲ及びＬＰＡを介して同様に媒介され、これらの全てが転移の予防及び治療のための可能な標的として機能し得る。

【００８０】

【表１－１】

ケモカイン GPCR

受容体	発現	機能
CCR1	単球、好中球、T リンパ球、樹状細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CCR2	単球、好塩基球、T リンパ球、樹状細胞、NK 細胞、内皮細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CCR3	好酸球、好塩基球、Th2 リンパ球、肥満細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移
CCR4	マクロファージ、単球、好塩基球、T 及び B リンパ球、樹状細胞、NK 細胞、肥満細胞、血小板、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CCR5	マクロファージ、T リンパ球、樹状細胞、NK 細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CCR6	好中球、T 及び B リンパ球、樹状細胞、いくつかの組織の上皮細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移
CCR7	T 及び B リンパ球、樹状細胞腫瘍細胞	リンパ組織の走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移
CCR8	マクロファージ、Th2 リンパ球、内皮細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の転移
CCR9	T リンパ球腫瘍細胞	小腸特異的走化性及び活性化、腫瘍増殖、転移、いくつかの腫瘍における腫瘍転移の阻害
CCR10	T リンパ球腫瘍細胞	皮膚特異的走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CXCR1	好中球、多形核白血球、内皮細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CXCR2	好中球、好塩基球、T リンパ球、乏突起膠細胞、内皮細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生
CXCR3	マクロファージ、T リンパ球、NK 細胞、NKT 細胞、内皮細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化 2 つの変異体 CXCR3-A 及び CXCR3-B は、腫瘍進行において反対の機能を有する

【００８１】

【表１－２】

受容体	発現	機能
CXCR4	多数の細胞型: 造血細胞及び幹細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化維持の幹表現型腫瘍の増殖、転移、血管新生
CXCR5	T及びBリンパ球腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、いくつかの腫瘍における腫瘍転移の阻害
CXCR6	T及びBリンパ球、NK細胞、NKT細胞、形質細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生、いくつかの腫瘍における腫瘍遊走の阻害
CXCR7	T及びBリンパ球、樹状細胞、内皮細胞、胎児肝細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、血管新生、CXCR4を補助して腫瘍進行を調節する
CX3CR1	単球、T及びBリンパ球、肥満細胞、樹状細胞、NK細胞腫瘍細胞	走化性及び活性化腫瘍の増殖、転移、いくつかの腫瘍における腫瘍浸潤の阻害
XCR1	好中球、Tリンパ球、樹状細胞、腫瘍細胞	走化性及び活性化

【００８２】

固形腫瘍：良性及び／又は悪性新生物（がん）

一態様において、式（Ｉ）の化合物は、良性及び／又は悪性新生物（固形腫瘍）を治療するために使用され、新生物は、細胞表面ＧＰＣＲを過剰発現する細胞を含む。

【００８３】

本明細書で使用される「新生物」という用語は、無制御の方法で増殖し得、転移（拡散）する能力を有し得る細胞の異常な増殖を指す。

【００８４】

新生物には、転移の有無にかかわらず、疾患の任意の段階における固形腫瘍、腺腫、がん腫、肉腫、白血病、及びリンパ腫が含まれる。

【００８５】

固形腫瘍は、通常、嚢胞又は液体領域を含まない異常な組織塊である。固形腫瘍は、良性（がんではない）又は悪性（がん）であり得る。異なる種類の固形腫瘍は、それらを形成する細胞の種類によって命名される。固形腫瘍の例は、肉腫、がん腫、及びリンパ腫である。白血病（血液のがん）は、一般に、固形腫瘍を形成しない。

【００８６】

固形腫瘍は、典型的には、膀胱、腸、脳、乳房、子宮内膜、心臓、腎臓、肺、肝臓、子宮、卵巣、膵臓又は他の内分泌臓器（甲状腺）、及び前立腺などの臓器に由来するがんである。

【００８７】

腺腫は、がんではない腫瘍である。上皮組織の腺様細胞（臓器、腺、及び体内の他の構造を覆う組織の薄層）から始まる。腺腫は、副腎、下垂体、甲状腺、前立腺、及び他のものを含む多くの腺臓器から成長することができる。時間の経過とともに、腺腫は、悪性になる可能性があり、その時点で腺がんと呼ばれる。良性であっても、他の構造を圧縮し（質量効果）、調節されていない、フィードバックに依存しない方法で大量のホルモンを産生し（副腫瘍症候群を引き起こす）、重篤な健康合併症を引き起こす可能性がある。

【００８８】

腺腫は、典型的には、結腸（例えば、悪性になり、結腸がんにつながる傾向を有する腺

腫性ポリープ）、腎臓（例えば、腎臓腺腫は、腎臓がんへの前駆病変であり得る）、副腎（例えば、副腎腺腫、コルチゾールなどのいくつかの分泌ホルモン、クッシング症候群を引き起こす、コーン症候群を引き起こすアルドステロン、又は高アンドロゲン症を引き起こすアンドロゲン）、甲状腺（例えば、甲状腺腺腫）、下垂体（例えば、プロラクチノーマなどの下垂体腺腫）、副甲状腺（例えば、副甲状腺の腺腫は、不適切に大量の副甲状腺ホルモンを分泌し、それによって原発性副甲状腺機能亢進症を引き起こす可能性がある）、肝臓（例えば、肝細胞腺腫）、乳房（例えば、線維性腺腫）、虫垂体（例えば、嚢状腺腫）、気管支（例えば、気管支腺腫は腫瘍随伴症候群の一種であるカルチノイド症候群を引き起こす可能性がある）、前立腺（例えば、前立腺腺腫）、皮脂腺（例えば、副甲状腺腺腫）、及び唾液腺に見られる。

【００８９】

転移は、多くの場合、リンパ系又は血流を介して、悪性細胞が体の新しい領域に拡散することである。転移性腫瘍は、原発部位から、又はそれが始まった場所から身体の様々な領域に広がっている腫瘍である。転移性腫瘍は、細胞表面ＧＰＣＲを発現する悪性細胞を含む。

【００９０】

拡散した細胞から形成された腫瘍は、二次腫瘍と呼ばれる。腫瘍は、局所転移と呼ばれる原発部位の近くの領域、又は遠隔転移と呼ばれるより遠い身体の部分に広がっている可能性がある。

【００９１】

いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、原発性又は転移性腫瘍である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、結腸直腸がん、胃がん、小腸がん、又は食道がんなどの胃腸起源の原発腫瘍又は転移性腫瘍である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、膵臓の原発性又は転移性腫瘍である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、扁平上皮がん、腺扁平上皮がん、又は腺がんなどの肺の原発性又は転移性腫瘍である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、原発性又は転移性の神経外胚葉腫瘍、例えば、褐色細胞腫又は傍神経節腫である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、原発性又は転移性気管支肺腫瘍又は胃腸神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態において、治療される腫瘍は、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含み、腫瘍は、直腸又は結腸の原発性又は転移性腫瘍である。

【００９２】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、平滑筋肉腫又は横紋筋肉腫などの肉腫を治療するために使用される。

【００９３】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、腺腫を治療するために使用される。

【００９４】

別の態様において、本明細書に開示される非ペプチド標的治療薬をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるがんを治療するための方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、がんは１つ以上のペプチドホルモンＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態において、がんは、１つ以上のＧＰＣＲを過剰発現する腫瘍細胞を含む。いくつかの実施形態において、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、がん腫、又はリンパ腫を含む。いくつかの実施形態において、がんは、神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、がんは、インスリノーマを含む。いくつかの実施形態において、がんは、ペプチドホルモンＧＰＣＲ陽性（例えば、ソマトスタチン受容体陽性）膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）を含む。

【００９５】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物を腫瘍患者に投与する。いくつかの実施形態において、腫瘍患者は、がん腫、肉腫、原発性腫瘍、転移性腫瘍、固形腫瘍、非固形腫瘍、血液腫瘍、白血病又はリンパ腫と診断されている。
【００９６】
がん腫としては、食道がん、肝細胞がん、基底細胞がん（皮膚がんの一形態）、扁平上皮がん（様々な組織）、膀胱がん（移行細胞がん（膀胱の悪性新生物）を含む）、気管支がん、結腸がん、結腸直腸がん、胃がん、肺の小細胞がん及び非小細胞がんを含む肺がん、副腎皮質がん、甲状腺がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、腺がん、汗腺がん、皮脂腺がん、乳頭がん、乳頭腺がん、嚢胞腺がん、髄性がん、腎細胞がん、非浸潤性乳管がん又は胆管がん絨毛がん、セミノーマ、胚性がん、ウィルム腫瘍、子宮頸がん、子宮体がん、精巣がん、骨原性がん、上皮がん、並びに上咽頭がんなどが挙げられるが、これらに限定されない。
【００９７】
肉腫としては、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、脊索腫、骨原性肉腫、骨肉腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、及び他の軟組織肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。
【００９８】
固形腫瘍としては、神経膠腫、星細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽腫、及び網膜芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。良性固形腫瘍としては、腺腫が挙げられる。
【００９９】
白血病としては、ａ）慢性骨髄増殖性症候群（多能性造血幹細胞の腫瘍性障害）、ｂ）急性骨髄性白血病（多能性造血幹細胞又は系譜が制限された造血細胞の腫瘍性形質転換、ｃ）慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ、免疫学的に未熟で機能的に不完全な小リンパ球のクローン増殖）Ｂ細胞ＣＬＬ、Ｔ細胞ＣＬＬ前リンパ球白血病、及び有毛細胞白血病を含む、並びにｄ）急性リンパ芽球性白血病（リンパ芽球の蓄積を特徴とする）が挙げられるが、これらに限定されない。リンパ腫としては、Ｂ細胞リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫）、ホジキンリンパ腫などが挙げられるが、これらに限定されない。
【０１００】
原発性及び転移性腫瘍としては、例えば、肺がん（肺腺がん、扁平上皮がん、大細胞がん、細気管支肺胞上皮がん、非小細胞がん、小細胞がん、中皮腫を含むがこれらに限定されない）、乳がん（導管がん、小葉がん、炎症性乳がん、透明細胞がん、粘液がんを含むがこれらに限定されない）、結腸直腸がん（結腸がん、直腸がんを含むがこれらに限定されない）、肛門がん、膵臓がん（膵臓腺がん、膵島細胞がん、神経内分泌腫瘍を含むがこれらに限定されない）、前立腺がん、卵巣がん（漿液性腫瘍、子宮内膜様腫瘍及び粘液性嚢腺がん、性腺帯間質腫瘍を含む卵巣上皮がん又は表面上皮間質腫瘍を含むがこれらに限定されない）、肝臓及び胆管がん（肝細胞がん、胆管がん、血管がんを含むがこれらに限定されない）、食道がん（食道腺がん及び扁平上皮がんを含むがこれらに限定されない）、非ホジキンリンパ腫、膀胱がん、子宮がん（子宮内膜腺がん、子宮内膜乳頭漿液性がん、子宮内膜透明細胞がん、子宮肉腫及び子宮筋肉腫、混合軟骨腫瘍を含むがこれらに限定されない）、神経膠腫、神経膠芽腫、髄芽腫、及び他の脳腫瘍、腎臓がん（腎細胞がん、透明細胞がん、ウィルム腫瘍）、頭頸部がん（扁平上皮がんを含むがこれらに限定されない）、胃がん（胃腺がん、胃腸間質腫瘍を含むがこれらに限定されない）、多発性骨髄腫、精巣がん、生殖細胞腫瘍、神経内分泌腫瘍、子宮頸がん、胃腸管、乳房、及び他の臓器のカルチノイド、並びにシグネットリング細胞がんが挙げられる。
【０１０１】
細胞毒性ペイロード／薬物を含むペイロード部分（Ｑ）
いくつかの実施形態において、Ｑは、化学療法薬を含む。

【０１０２】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、固形腫瘍、腺腫、肉腫、がん腫、又はリンパ腫の腫瘍細胞内で発現されたＧＰＣＲに結合する非ペプチドリガンドであり、Ｑは、細胞毒性薬物、キナーゼ阻害剤、又は両方である化学療法剤を含み、Ｌは、腫瘍細胞中又は腫瘍細胞内で発現されたＧＰＣＲの近くで切断される任意選択の非切断可能なリンカー又は任意選択の切断可能なリンカーである。
【０１０３】
いくつかの実施形態において、任意選択の切断可能なリンカーは、ｐＨ感受性リンカー、酸化還元感受性リンカー、又は酵素的に切断可能なリンカーであり、酵素的に切断可能なリンカーは、腫瘍細胞において発現されたＧＰＣＲを含む組織において発現されるエステラーゼ、プロテアーゼ又はペプチダーゼによって切断される。
【０１０４】
いくつかの実施形態において、Ｑは、ＧＰＣＲを発現する腫瘍細胞の細胞外環境における細胞外タンパク質に対するリガンドである化学療法剤を含む。
【０１０５】
いくつかの実施形態において、Ｑは、抗有糸分裂薬、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせである細胞毒性薬物を含む。
【０１０６】
いくつかの実施形態において、Ｑは、抗有糸分裂薬である細胞毒性薬物を含み、抗有糸分裂薬は、メイタンシノイド、タキサン、オーリスタチン、アルカロイド、チューブリシン、又はエポチロンである。
【０１０７】
いくつかの実施形態において、Ｑは、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤それらの組み合わせである細胞毒性薬物を含み、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせは、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ複製阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞毒性抗生物質である。
【０１０８】
いくつかの実施形態において、Ｑは、細胞質チロシンキナーゼ（ＣＴＫ）、セリン／スレオニンキナーゼ（Ｓ／Ｔキナーゼ）、脂質キナーゼ（ＬＫ）、又は受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）の阻害剤であるキナーゼ阻害剤を含む。
【０１０９】
いくつかの実施形態において、Ｑは、抗有糸分裂薬、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせである細胞毒性薬物を含む。いくつかの実施形態において、Ｑは、抗有糸分裂薬である細胞毒性薬物を含み、抗有糸分裂薬は、メイタンシノイド、タキサン、オーリスタチン、アルカロイド、チューブリシン、又はエポチロンである。いくつかの実施形態において、メイタンシノイドは、メルタンシン又はエムタンシンであり、タキサンは、パクリタキセル又はドセタキセルであり、アルカロイドは、エリプチシン又はビンカアルカロイドであり、エポチロンは、エポチロンＡ、エポチロンＢ、エポチロンＣ、エポチロンＤ、エポチロンＥ、エポチロンＦ、又はウチデロンであり、オーリスタチンは、モノメチルオーリスタチンＥ又はモノメチルオーリスタチンＦである。
【０１１０】
いくつかの実施形態において、ビンカアルカロイドは、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、又はビンフルニンである。
【０１１１】
いくつかの実施形態において、ＤＮＡ損傷剤、転写阻害剤、又はそれらの組み合わせは、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤、ＤＮＡ複製阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、細胞毒性抗生物質である。
【０１１２】
いくつかの実施形態において、ＤＮＡポリメラーゼ阻害剤は、アミヘリン、アフィディコリン、シタラビン、ヴェルノレピンであり、ＤＮＡ複製阻害剤は、アルトレタミン、ブ

レオマイシン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、エリプチシン、エストラマスチン、ミトブロニトール、マイトマイシン、ミトシン、ピンヤンマイシン、ピカマイシン、プリカマイシン、又はテモゾロミドであり、トポイソメラーゼ阻害剤は、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、メルバロン、又はアクラルビシンであり、細胞毒性抗生物質は、アントラサイクリン、ブレオマイシン、マイトマイシン、又はアクチノマイシンである。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、アントラサイクリンは、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクラルビシン、又はミトキサントロンであり、マイトマイシンは、マイトマイシンＡ、マイトマイシンＢ、又はマイトマイシンＣである。

【０１１４】

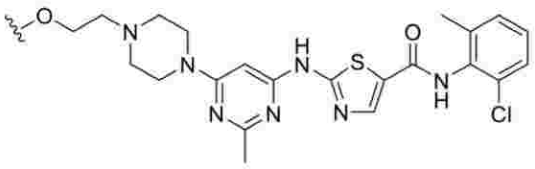
いくつかの実施形態において、細胞毒性薬物は、アクチノマイシン、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アルトレタミン、アムサクリン、アナストロゾール、アザシチジン、アザチオプリン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボツリヌス毒素、ブスルファン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロランブシル、クロラムフェニコール、クロルメチン塩酸塩、シクロスポリン、シドホビル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クロランブシル、クリサンタスパーゼ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダナゾール、ダサチニブ、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デニルイキン、ジエノストロール、ジエチルスチルベストロール、ジノプロストン、ドセタキセル、ドキソルビシン、デュタステリド、エピルビシン、エストラジオール、エストラムスチンリン酸ナトリウム、エストロゲンプロゲスチンの組み合わせ、複合体されたエストロゲン、エストロゲンエステル化、エストロン、エストロピペート、エトポシド、エキセメスタン、フィナステリド、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ガンシクロビル、ゲムシタビン、イブリツモマブチウセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシラート、イリノテカン塩酸塩、レフルノミド、レトロゾール、酢酸ロイプロレリン、ロムスチン、リンフォグロブリン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メセナ、メトトレキサート、メチルテストステロン、ミフェプリストン、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン塩酸塩、ミコフェノール酸モフェチル、ナファレリン、ナタリズマブ、ニルタミド、エストロゲン、オキサリプラチン、オキシトシン（シントシノン及びシントメトリンを含む）、パクリタキセル、ペメトレキセド二ナトリウム、ペンタミジンイセチオネート、ペントスタチン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピリトレキシムイセチオナート、プリカマイシン、ポドフリロックス、プレドニムスチン、プロカルバジン、プロゲステロン含有生成物、プロゲスチン、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、リバビリン、リツキシマブ、シロリムス、ストレプトゾシン、タクロリムス、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、サイモグロブリン、チオグアニン、トポテカン、トレミフェンシトラート、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、トレチノイン、トリフルリジン、トリメトレキサートグルクロネート、トリプトレリン、ウラムスチン、バルガンシクロビル、バルルビシン、ビダラビン、硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビンタルトラート、及びジドブジンから選択される。

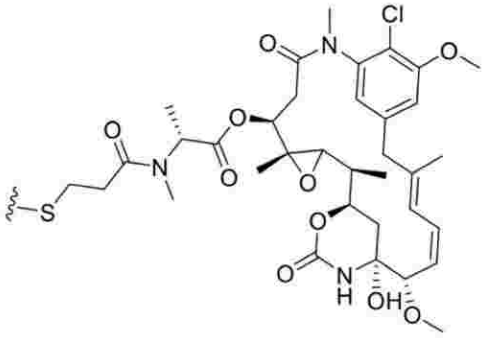
【０１１５】

いくつかの実施形態において、Ｑは、以下を含む。

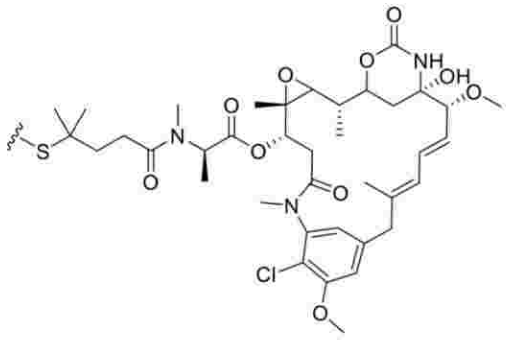
【０１１６】

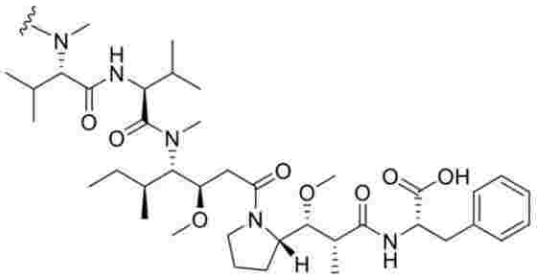
【表２】



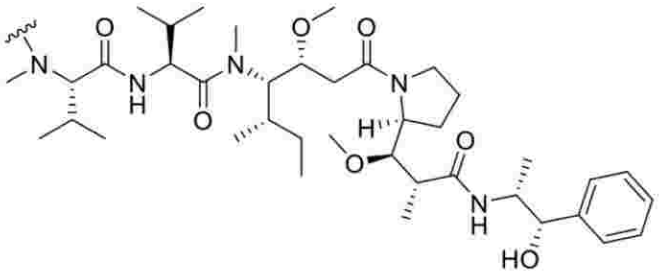


（ダサチニブ）　　（メルタンシン）



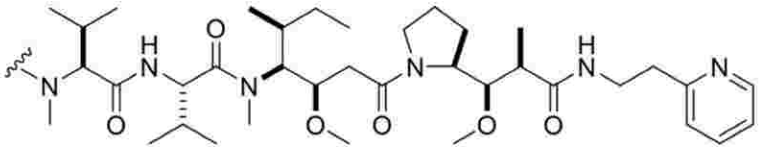


、　　（モノメチルオーリスタチンＦ）、



（モノメチルオーリスタチンＥ）、

又は



【０１１７】

いくつかの実施形態において、Ｑは、キナーゼ阻害剤を含む。いくつかの実施形態において、Ｑは、細胞質チロシンキナーゼ（ＣＴＫ）、セリン／スレオニンキナーゼ（Ｓ／Ｔキナーゼ）、脂質キナーゼ（ＬＫ）、又は受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）の阻害剤であるキナーゼ阻害剤を含む。

【０１１８】

いくつかの実施形態において、細胞質チロシンキナーゼ（ＣＴＫ）は、スフィンゴシンキナーゼ１（ＳＫ１）、又はホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）である。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、セリン／トレオニンキナーゼ（Ｓ／Ｔキナーゼ）は、プ

ロテインキナーゼＣｉ（ＰＫＣｉ）、ラパマイシンの哺乳動物標的（ｍＴＯＲ）、サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）、運動失調性毛細血管拡張症（ＡＴＭ）、プロテインキナーゼＢ（Ａｋｔ）、リボソームプロテインＳ６キナーゼ（Ｓ６Ｋ）、セリン／トレオニンキナーゼ１１又は肝キナーゼＢ１（ＳＴＫ１１／ＬＫＢ１）、ポロ様キナーゼ（ＰＬＫ）、Ｂ－Ｒａｆプロト－腫瘍遺伝子（ｂ－Ｒａｆ）、オーロラキナーゼＡ＆Ｂ（Ａｕｒ　Ａ＆Ｂ）、マイトジェン活性化プロテイン（ＭＡＰ）キナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰ３Ｋ）、又はマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ（ＭＥＫ）である。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、脂質キナーゼ（ＬＫ）は、原がん遺伝子チロシンプロテインキナーゼＳｒｃ（ｃ－ＳＲＣ）、ｃ－Ｙｅｓ原がん遺伝子（ｃ－ＹＥＳ）、Ａｂｅｌｓｏｎマウス白血病ウイルスがん遺伝子ホモログ１（Ａｂｌ）、又はＪａｎｕｓキナーゼ２（ＪＡＫ－２）である。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）は、Ｒｅｃｅｐｔｅｕｒ　ｄ’Ｏｒｉｇｉｎｅ　Ｎａｎｔａｉｓ（ＲＯＮ）、線維芽細胞成長因子受容体（ＦＧＦＲ）、ｃ－ＭＥＴ原がん遺伝子（ｃ－Ｍｅｔ）、ｃ－ＲＥＴ原がん遺伝子（ｃ－Ｒｅｔ）、インスリン様成長因子１受容体（ＩＧＦ－ＩＲ）、表皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）、血小板由来成長因子受容体α（ＰＤＧＦＲ－α）、原がん遺伝子ｃ－Ｋｉｔ又は肥満／幹細胞成長因子受容体（ｃ－Ｋｉｔ）、Ｆｍｓ様チロシンキナーゼ３、４（Ｆｌｔ３、Ｆｌｔ－４）、血小板由来成長因子受容体β（ＰＤＧＦＲ－β）、非分化性リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）、ヒト表皮成長因子受容体－２（ＨＥＲ－２）、又はブルートンのチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）である。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、Ｑは、アカラブルチニブ、アファチニブ、アレクチニブ、アキシチニブ、ブリガチニブ、ボスチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダサチニブ、ダブラフェニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ニロチニブ、ニンテダニブ、オシメルチニブ、パルボシクリブ、パゾパニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、リボシクリブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、又はザヌブルチニブを含む。

【０１２３】

リンカー

いくつかの実施形態において、リンカーは所定の長さを有し、それによってＮＰとＱとを連結する一方で、それらの間に適切な距離を可能にする。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、リンカーは、可塑性である。いくつかの実施形態において、リンカーは、剛性である。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、リンカーは、直鎖構造を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、非直鎖構造を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、分枝構造を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、環式構造を含む。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、リンカーは、１つ以上の直鎖構造、１つ以上の非直鎖構造、１つ以上の分枝構造、１つ以上の環式構造、１つ以上の可塑性部分、１つ以上の剛性部分、又はそれらの組み合わせを含む。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、リンカーは、１つ以上のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、１～３、１～５、１～１０、５～１０、又は５～２０個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーの１つ以上のアミノ酸は、非天然アミノ酸である。

【０１２８】
いくつかの実施形態において、リンカーは、ペプチド結合を含む。ペプチド結合は、Ｌ－アミノ酸及び／又はＤ－アミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、免疫原性及びバックグラウンドペプチダーゼ又はプロテアーゼによる非特異的切断を最小限に抑えるために、Ｄ－アミノ酸が好ましい。オリゴ－Ｄ－アルギニン配列の細胞取り込みは、オリゴ－Ｌ－アルギニンの取り込みと同等であるか、又はそれよりも良好であることが知られている。

【０１２９】
いくつかの実施形態において、リンカーは、１～１００個の原子、１～５０個の原子、１～３０個の原子、１～２０個の原子、１～１５個の原子、１～１０個の原子、又は１～５個の原子の長さを有する。いくつかの実施形態において、リンカーは、１～１０個の原子の長さを有する。いくつかの実施形態において、リンカーは、１～２０個の原子の長さを有する。

【０１３０】
いくつかの実施形態において、リンカーは、可撓性及び／又は剛性領域を含むことができる。例示的な可撓性リンカー領域としては、Ｇｌｙ及びＳｅｒ残基（「ＧＳ」リンカー）、グリシン残基、アルキレン鎖、ＰＥＧ鎖などを含むものが挙げられる。例示的な剛性リンカー領域としては、アルファヘリックス形成配列、プロリンが豊富な配列、並びに二重結合及び／又は三重結合が豊富な領域を含むものが挙げられる。

【０１３１】
いくつかの実施形態において、リンカーは、切断可能である。いくつかの実施形態において、リンカーは、特定の条件、又は特定の環境、そのような条件、又はそのような標的細胞、組織、又は領域の近くの環境の存在下で切断するように設計される。切断可能なリンカーは、細胞毒性薬物の選択的放出のために、細胞の細胞質区画の固有の特性に依存する。そのようなリンカーとしては、主に、低ｐＨ（酸不安定性リンカー）又は還元環境（ジスルフィドリンカー）に応答する化学的に切断可能なリンカー、及び特定のリソソーム酵素（ペプチドリンカー又はβ－グルクロニドリンカー）の作用を受けやすい酵素的に切断可能なリンカーが挙げられる。

【０１３２】
いくつかの実施形態において、リンカーは、生理学的条件下で切断可能である。いくつかの実施形態において、リンカーは、細胞内条件下で切断可能である。いくつかの実施形態において、リンカーは、化学的に切断可能である。いくつかの実施形態において、リンカーは、酵素的に切断可能である。いくつかの実施形態において、リンカーは、ｐＨ感受性、すなわち特定のｐＨ値での加水分解に感受性である。例えば、ｐＨ感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解可能であり得る。例えば、リンカーは、リソソーム内で加水分解可能な酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シスアコニットアミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど）であり得る。そのようなリンカーは、血液中のものなどの中性ｐＨ条件下では比較的安定であり得るが、ｐＨ６．５～４．５、リソソーム及び／又はエンドソームのおおよそのｐＨなどのｐＨ７．０未満では不安定である。

【０１３３】
いくつかの実施形態において、リンカーは、ジスルフィド結合のうちの１つ以上を含む。

【０１３４】
いくつかの実施形態において、リンカーは、がん細胞及びがん性組織などの低酸素症に罹患している組織内又はその付近で切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、ジスルフィド結合を含む。いくつかの実施形態において、ジスルフィド結合を含むリンカーは、低酸素領域において優先的に切断される。低酸素症は、がん細胞に放射線及び化学療法に対する耐性を高め、血管新生を開始させると考えられている。例えば、漏出性又は壊死性細胞の存在下で低酸素環境では、遊離チオール及び他の還元剤が細胞外で利用

可能になるが、通常、細胞外環境を酸化させ続けるO_2は、定義上枯渇している。いくつかの実施形態において、酸化還元バランスのこのシフトは、リンカー内のジスルフィド結合の還元及び切断を促進する。チオール－ジスルフィド平衡を利用するジスルフィド結合に加えて、ヒドロキノンに還元されたときに崩壊するキノンを含む結合は、低酸素環境で切断されるように設計されたリンカーで使用される。

【０１３５】

いくつかの実施形態において、リンカーは、リソソーム又はエンドソームプロテアーゼを含むがこれらに限定されない細胞内ペプチダーゼ又はプロテアーゼ酵素によって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、グリコシダーゼ、例えばグルクロニダーゼによって切断される。Ｖａｌ－Ｃｉｔ及びＰｈｅ－Ｌｙｓなどの小さいペプチド配列は、ＡＤＣのリンカーとして開発されている。これらのバイペプチドリンカーは、血清中で良好な安定性を示すが、内在化後、カテプシンＢなどの特定のリソソームプロテアーゼによって認識され、急速に加水分解され得る。β－グルクロニドリンカーは、豊富なリソソーム酵素β－グルクロニダーゼによって容易に切断され得、活性薬物の容易かつ選択的放出を促進する。他の実施形態において、リンカーは、切断不可能である。

【０１３６】

いくつかの実施形態において、リンカーは、プロテアーゼ、マトリックスメタロプロテアーゼ、セリンプロテアーゼ、又はそれらの組み合わせによって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、還元剤によって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、酸化剤又は酸化ストレスによって切断される。

【０１３７】

いくつかの実施形態において、リンカーは、ＭＭＰによって切断される。マトリックスメタロプロテイナーゼ（ＭＭＰ）の加水分解活性は、転移性腫瘍細胞の侵襲的移動に関与している。いくつかの実施形態において、リンカーは、メタロプロテイナーゼ酵素ＭＭＰ－２、ＭＭＰ－９、又はＭＭＰ－７（がん及び炎症に関与するＭＭＰ）によって切断されるアミノ酸配列ＰＬＧ－Ｃ（Ｍｅ）－ＡＧ、ＰＬＧＬＡＧを含む。

【０１３８】

いくつかの実施形態において、リンカーは、がん細胞の近くに見られ得るように、タンパク質分解酵素又は還元環境によって切断される。そのような環境、又はそのような酵素は、典型的には、正常な細胞の近くには見られない。

【０１３９】

いくつかの実施形態において、リンカーは、トロンビン及びカテプシンを含むがこれらに限定されないセリンプロテアーゼによって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、カテプシンＫ、カテプシンＳ、カテプシンＤ、カテプシンＥ、カテプシンＷ、カテプシンＦ、カテプシンＡ、カテプシンＣ、カテプシンＨ、カテプシンＺ、又はそれらの任意の組み合わせによって切断される。いくつかの実施形態において、リンカーは、カテプシンＫ及び／又はカテプシンＳによって切断される。

【０１４０】

いくつかの実施形態において、リンカーは、壊死性環境において切断される。壊死は、多くの場合、リンカーの切断を誘発するために使用され得る酵素又は他の細胞含有物の放出をもたらす。いくつかの実施形態において、リンカーの切断は、壊死酵素によって（例えば、カルパインによって）生じる。

【０１４１】

本明細書に記載の化合物におけるリンカー及びそれらの使用に関する更なる詳細については、Ｗｕ，Ａ．Ｍ．；Ｓｅｎｔｅｒ，Ｐ．Ｄ．Ａｒｍｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ｐｒｏｓｐｅｃｔｓ ａｎｄ ｃｈａｌｌｅｎｇｅｓ ｆｏｒ ｉｍｍｕｎｏｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ．Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌ．２００５，２３（９）：１１３７－１１４６；Ｂｅｃｋ，Ａ．；ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ ｎｅｘｔ ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ ｏｆ ａｎｔｉｂｏｄｙ－ｄｒｕｇ ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｃｏｍｅｓ ｏｆ ａｇｅ．Ｄｉｓｃｏｖ．Ｍｅｄ．２０１０，１０（５３）：３２９－３３９；Ｎｏｌｔｉｎｇ，Ｂ．；ｅ

t a l . L i n k e r t e c h n o l o g i e s f o r a n t i b o d y － d r u g c o n j u g a t e s . M e t h o d s . M o l . B i o l . ２０１３，１０４５：７１－１００；J a i n , N . ；e t a l . C u r r e n t A D C l i n k e r c h e m i s t r y . P h a r m . R e s . ２０１５，３２：３５２６－３５４０；M c C o m b s , J . R . ；O w e n , S . C . A n t i b o d y d r u g c o n j u g a t e s : d e s i g n a n d s e l e c t i o n o f l i n k e r , p a y l o a d a n d c o n j u g a t i o n c h e m i s t r y . A A P S J . ２０１５，１７（２）：３３９－３５１；J u n L u , e t a l . , L i n k e r s H a v i n g a C r u c i a l R o l e i n A n t i b o d y － D r u g C o n j u g a t e s , I n t J M o l S c i . ２０１６ A p r ；１７（４）：５６１を参照し、そのようなリンカーの開示については、それらの各々は参照により組み込まれる。

【０１４２】

いくつかの実施形態において、切断不可能なリンカーは、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換シクロアルキレン、非置換又は置換ヘテロシクロアルキレン、非置換又は置換アリーレン、及び非置換又は置換ヘテロアリーレンのうちの１つ以上を含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、Ｌは、切断可能なリンカー、又は非切断可能なリンカーが存在しない。いくつかの実施形態において、Ｌは、非存在であるか、又は１つ以上のアミノ酸、ＰＥＧ基、－L^1－、－L^1－L^2－、－L^1－L^2－L^3－、－L^1－L^2－L^3－L^4－、－L^1－L^2－L^3－L^4－L^5－、－L^2－、－L^2－L^3－、－L^2－L^3－L^4－、－L^2－L^3－L^4－L^5－、－L^3－、－L^3－L^4－、－L^3－L^4－L^5－、－L^4－、－L^4－L^5－、－L^5－、－L^1－L^2－L^3－L^4－L^5－、若しくはそれらの組み合わせを含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、Ｌは、非存在であるか、又は１つ以上のアミノ酸、ＰＥＧ基、－L^1－、－L^2－、－L^3－、－L^4－、－L^5－、－L^1－L^2－L^3－L^4－L^5－、若しくはそれらの組み合わせを含む。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、各L^1は、独立して、非存在、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換ヘテロアルキレン、非置換又は置換アルケニレン、非置換又は置換アルキニレン、非置換又は置換シクロアルキレン、非置換又は置換ヘテロシクロアルキレン、非置換又は置換アリーレン、非置換又は置換ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－$(CH_2)_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_p$－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_p$－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_p$－であり、各ｐは、独立して、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。いくつかの実施形態において、各L^1は、独立して、非存在、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換ヘテロアルキレン、非置換又は置換単環式シクロアルキレン、非置換又は置換単環式ヘテロシクロアルキレン、非置換又は置換フェニレン、非置換又は置換単環式ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－$(CH_2)_q$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_p$－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）－$(CH_2)_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_p$－、－$(CH_2)_p$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_p$－であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、各L^2は、独立して、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（＝Ｏ）－、－$S(=O)_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＣＨ（＝Ｎ）－、－ＣＨ（＝Ｎ－ＮＨ）－、－ＣＣ

Ｈ$_3$（＝Ｎ）－、－ＣＣＨ$_3$（＝Ｎ－ＮＨ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｘ）$_p$－、又は－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｘ）$_p$－であり、ｐは、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｘは、独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮＲ^{X}から選択され、Ｒ^{X}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態において、各Ｌ^{2}は、独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$－、又は－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$－であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、各Ｌ^{3}は、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、非置換若しくは置換ヘテロアルキレン、非置換若しくは置換アルケニレン、非置換若しくは置換アルキニレン、非置換若しくは置換シクロアルキレン、非置換若しくは置換ヘテロシクロアルキレン、非置換若しくは置換アリーレン、非置換若しくは置換ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－（ＣＨ$_2$）$_q$－、－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｘ）$_q$－、又は－（ＸＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_q$－であり、各ｑは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｘは、独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮＲ^{X}から選択され、Ｒ^{X}は、水素又はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルである。いくつかの実施形態において、各Ｌ^{3}は、独立して、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換ヘテロアルキレン、－（ＣＨ$_2$）$_q$－であり、各ｑは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、各Ｌ^{4}は、独立して、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＮＨ－、－ＣＨ（ＯＨ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（＝Ｏ）－、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）ＮＨ－、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）Ｏ－である。いくつかの実施形態において、各Ｌ^{4}は、独立して、非存在、－ＮＨ－である。

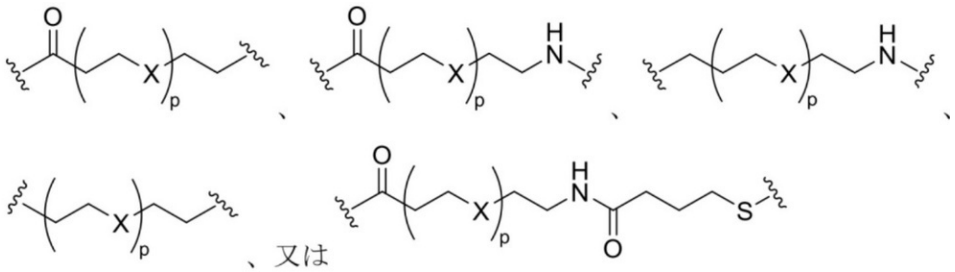
【０１４９】

いくつかの実施形態において、各Ｌ^{5}は、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、又は非置換若しくは置換ヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態において、各Ｌ^{5}は、独立して、非存在又は非置換若しくは置換アルキレンである。

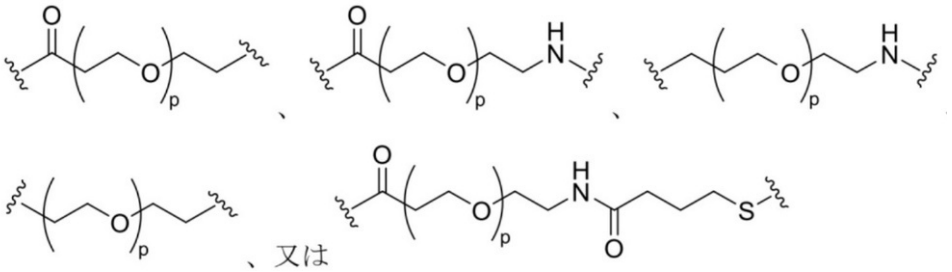
【０１５０】

いくつかの実施形態において、Ｌは、非存在、又は－Ｌ^1－、－Ｌ^2－、－Ｌ^3－、－Ｌ^4－、－Ｌ^5－、－Ｌ^1－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｌ^5－、若しくはそれらの組み合わせであるリンカーである。いくつかの実施形態において、Ｌは、非存在又は－Ｌ^1－、－Ｌ^2－、－Ｌ^3－、－Ｌ^4－、－Ｌ^5－、－Ｌ^1－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｌ^5－、若しくはそれらの組み合わせであるリンカーであり、各Ｌ^{1}は、独立して、非存在、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換ヘテロアルキレン、非置換又は置換アルケニレン、非置換又は置換アルキニレン、非置換又は置換単環式シクロアルキレン、非置換又は置換単環式ヘテロシクロアルキレン、非置換又は置換フェニレン、非置換又は置換単環式ヘテロアリーレン、１つ以上のアミノ酸、－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_p$－であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｌ^{2}は、独立して、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－（ＣＨ$_2$）$_p$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$－、又は－（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_p$－であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｌ^{3}は、独立して、非置換又は置換アルキレン、非置換又は置換ヘテロアルキレン、－（ＣＨ$_2$）$_q$－であり、各ｑは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｌ^{4}は、独立して、非存在、－ＮＨ－であり、各Ｌ^{5}は、独立して、非存在、非置換若しくは置換アルキレン、又は非置換若しくは置換

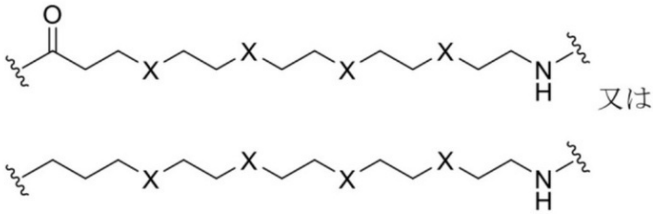
ヘテロアルキレンである。
【０１５１】
いくつかの実施形態において、－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｌ^{5}－は、
【０１５２】
【化４】



であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｘは、独立して、Ｏ又はＮＲ^{X}であり、Ｒ^{X}は、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルである。
【０１５３】
いくつかの実施形態において、－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｌ^{5}－は、
【０１５４】
【化５】

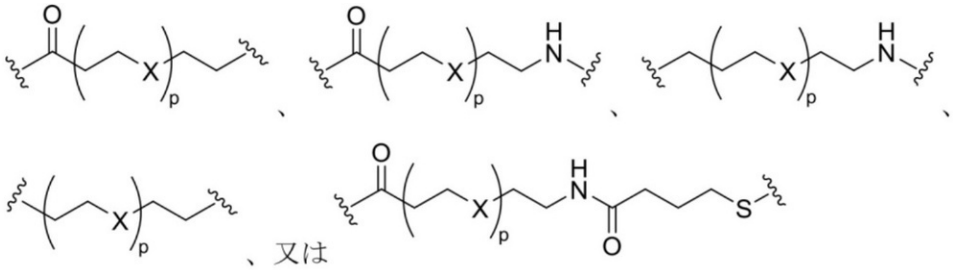


であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。
【０１５５】
いくつかの実施形態において、－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｌ^{5}－は、
【０１５６】
【化６】



であり、各Ｘは、独立してＯ又はＮＲ^{X}であり、Ｒ^{X}は、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルである。
【０１５７】
いくつかの実施形態において、Ｌは、
【０１５８】

【化７】



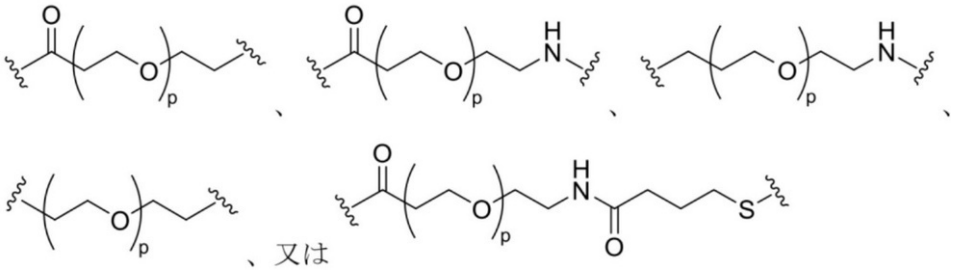
であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２であり、各Ｘは、独立して、Ｏ又はＮＲ^{X}であり、Ｒ^{X}は、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルである。

【０１５９】

いくつかの実施形態において、Ｌは、

【０１６０】

【化８】



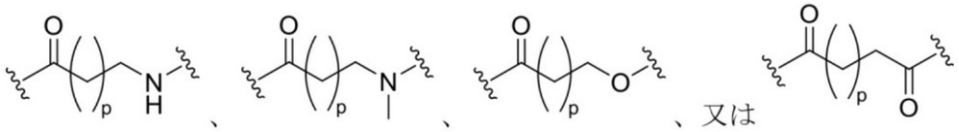
であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

【０１６１】

いくつかの実施形態において、Ｌは、

【０１６２】

【化９】



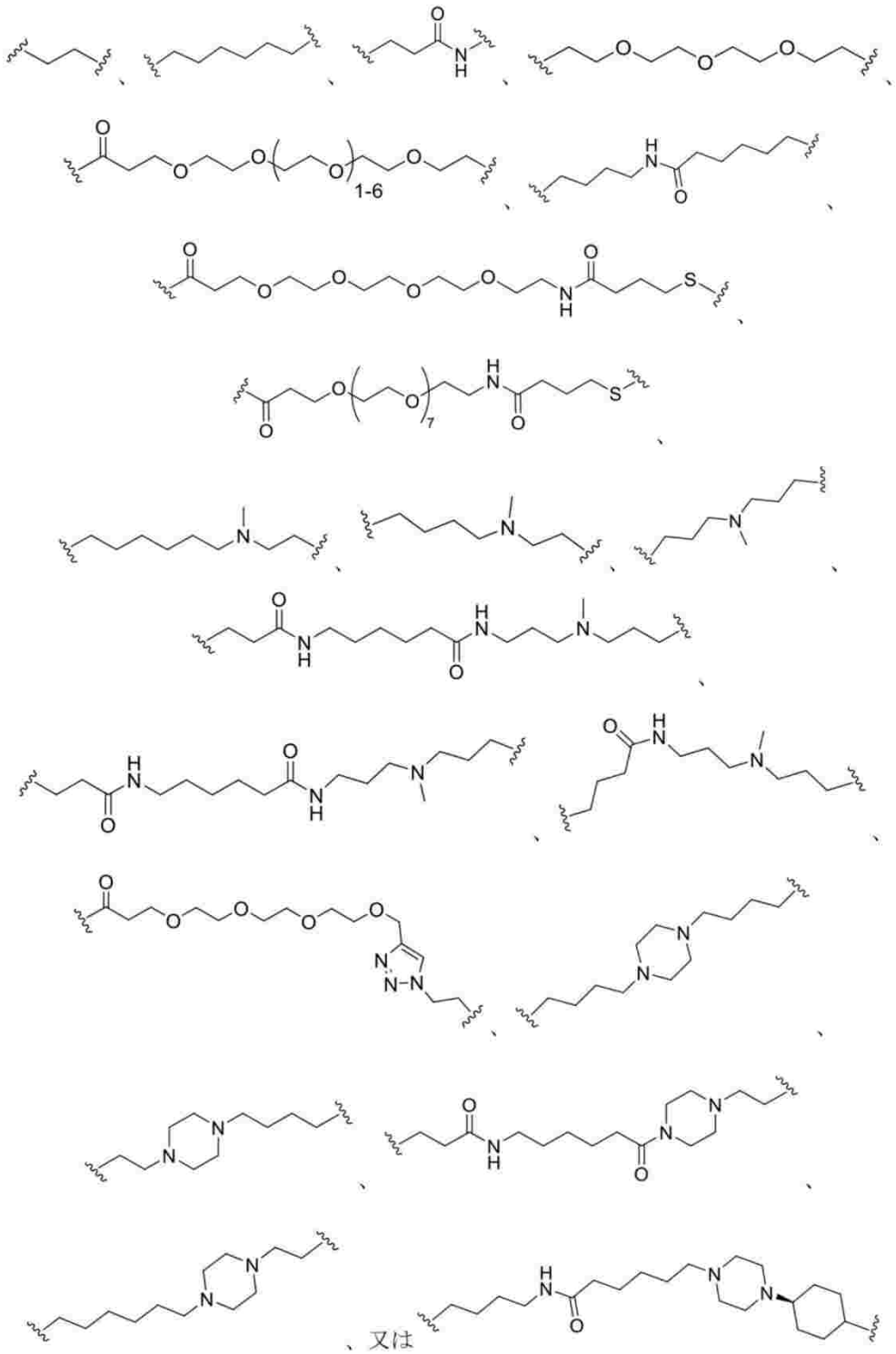
であり、各ｐは、独立して、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、又は１２である。

【０１６３】

いくつかの実施形態において、Ｌは、

【０１６４】

【化１０】



である。

【０１６５】

いくつかの実施形態において、リンカーは、クリック化学残基を含む。いくつかの実施形態において、リンカーは、クリック化学を介して、非ペプチドリガンド、金属キレート剤、又は両方に結合される。例えば、いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、リンカーのアルキン部分と反応するアジド基を含む。別の例では、いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、リンカーのアジドと反応するアルキン基を含む。金属キレート剤及びリンカーは、同様に結合することができる。いくつかの実施形態において、リンカーは、アジド部分、アルキン部分、又は両方を含む。いくつかの実施形態にお

いて、リンカーは、トリアゾール部分を含む。

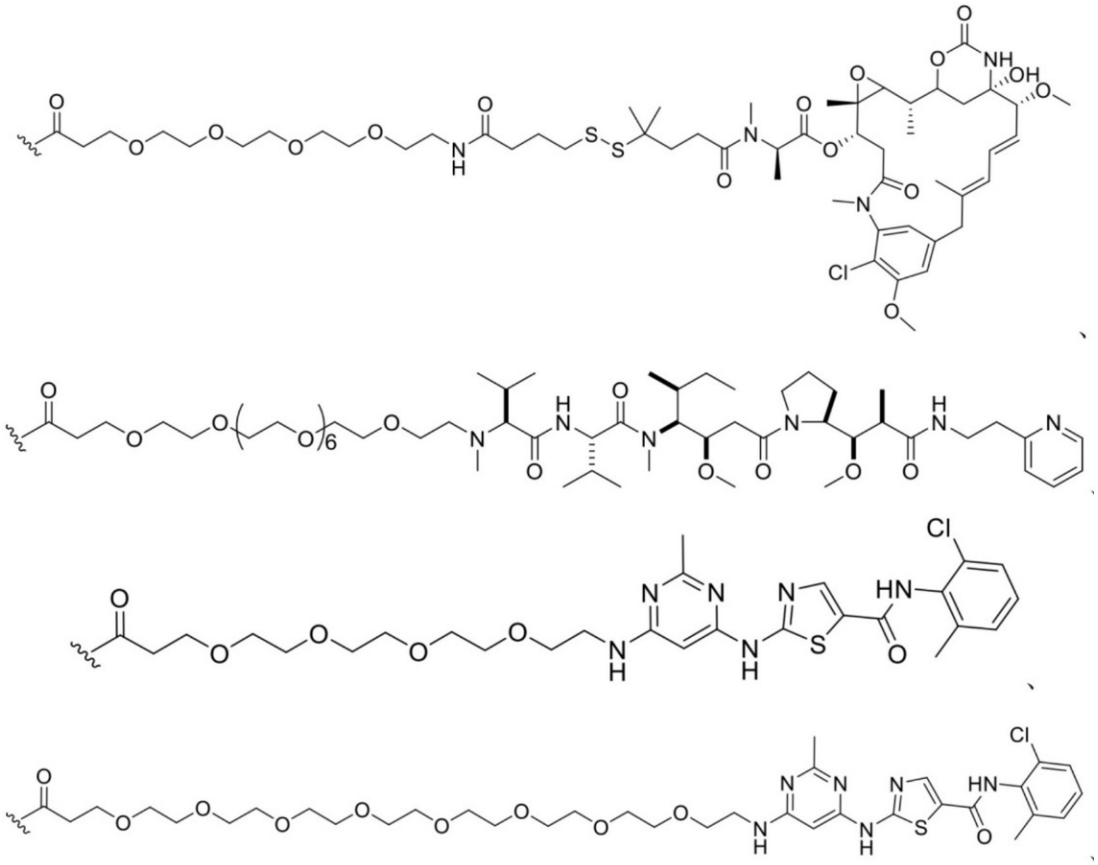
【０１６６】

代表的なリンカー及びペイロード部分

いくつかの実施形態において、－Ｌ－Ｑは、

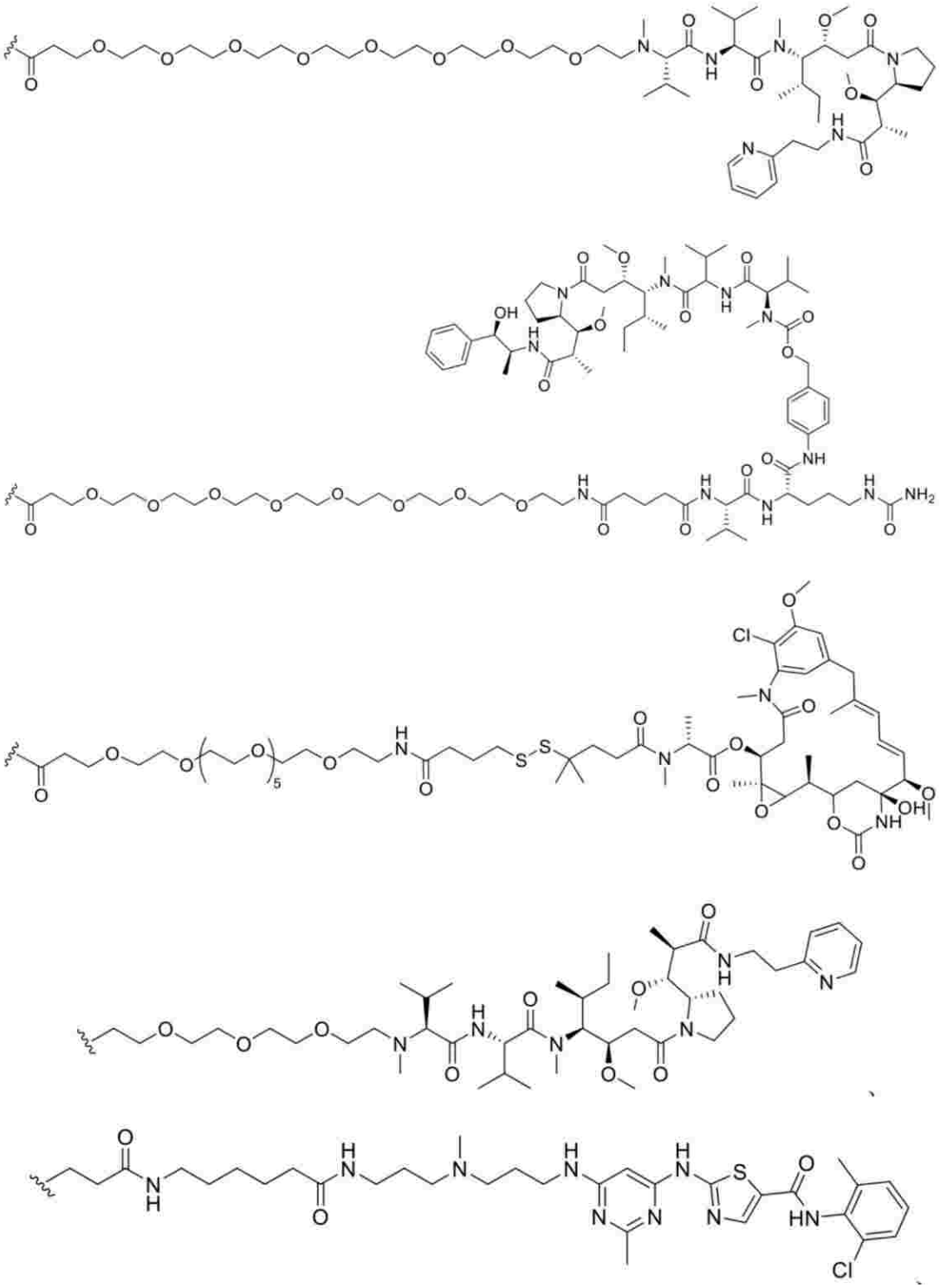
【０１６７】

【化１１－１】



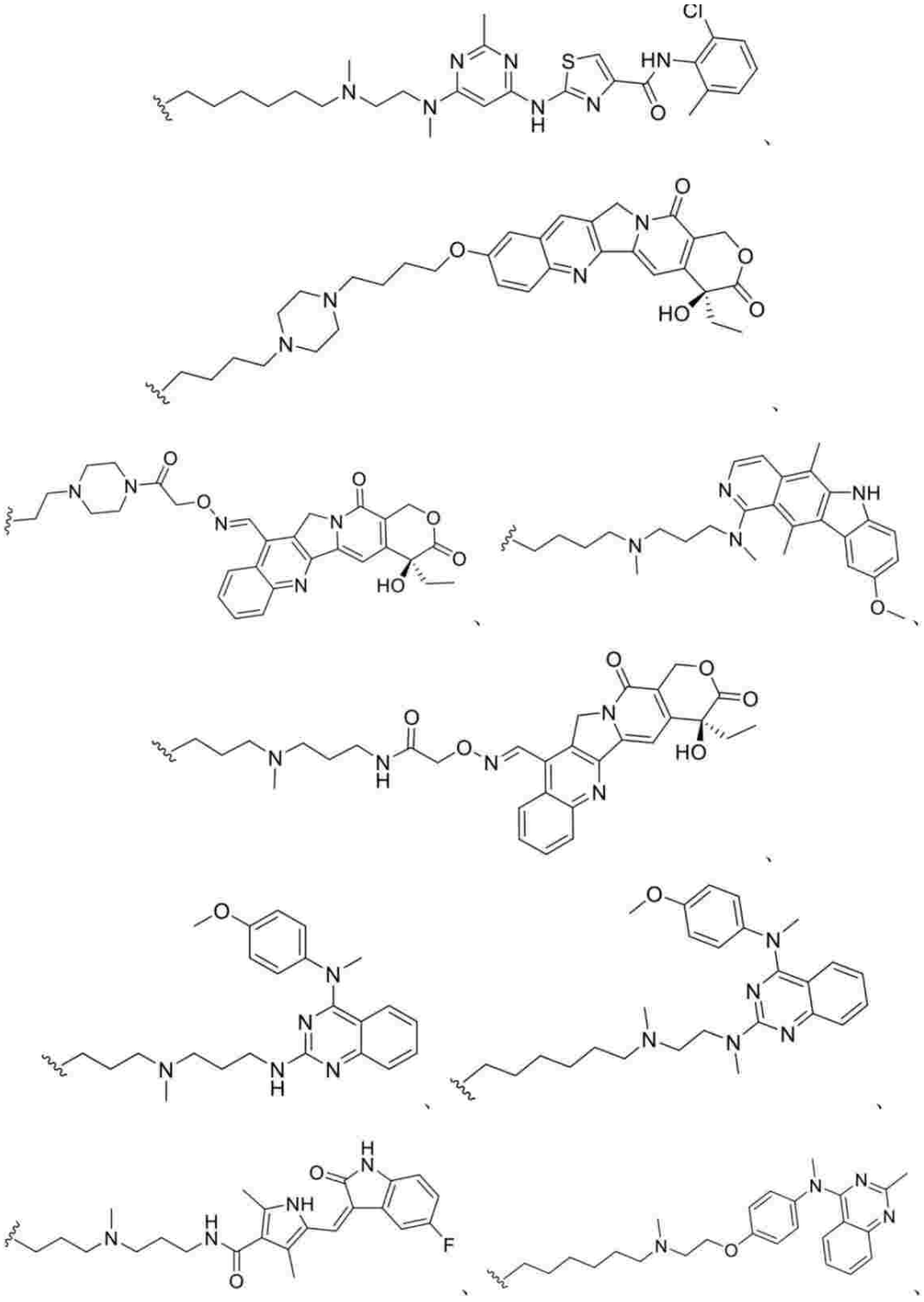
【０１６８】

【化１１－２】



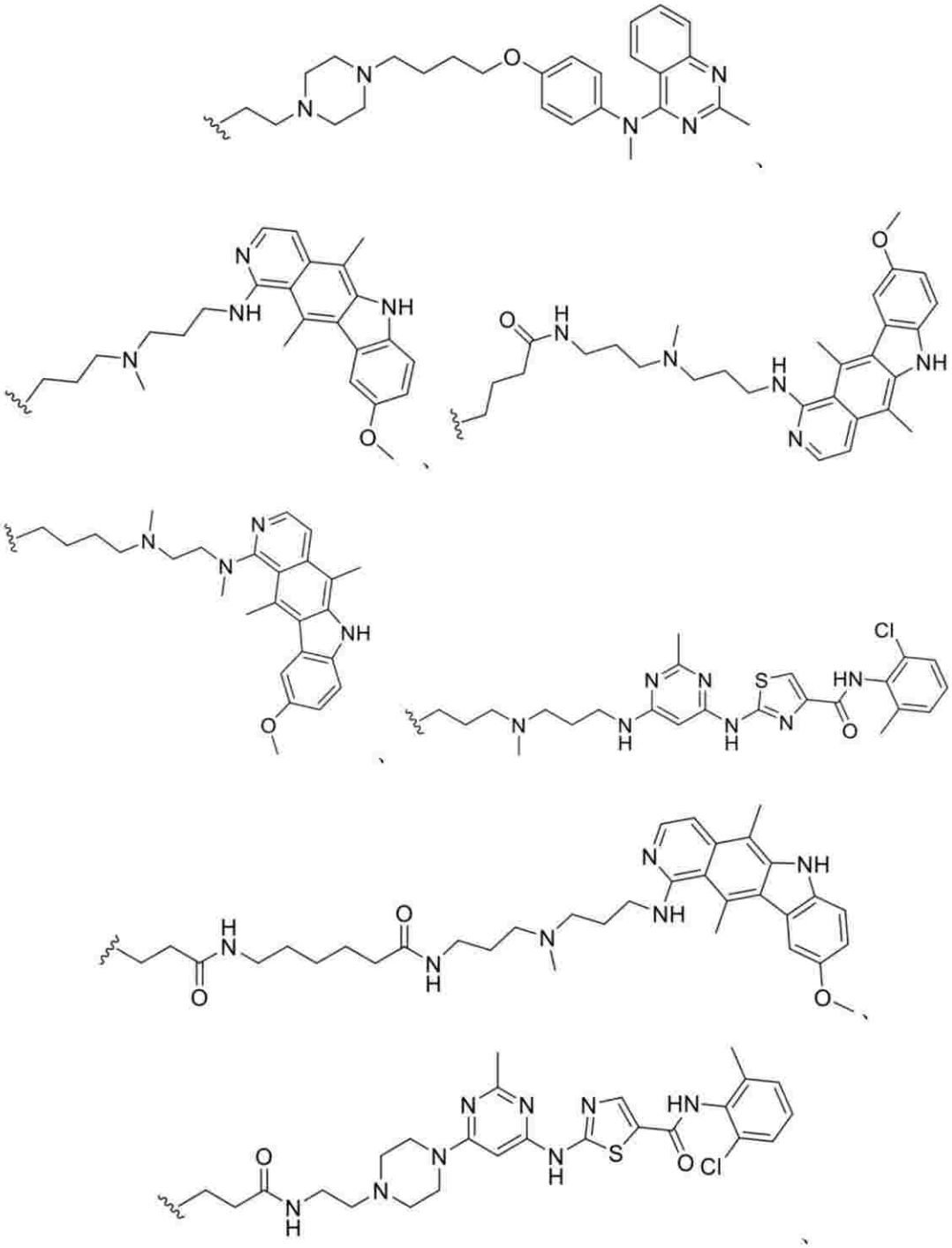
【０１６９】

【化１１－３】



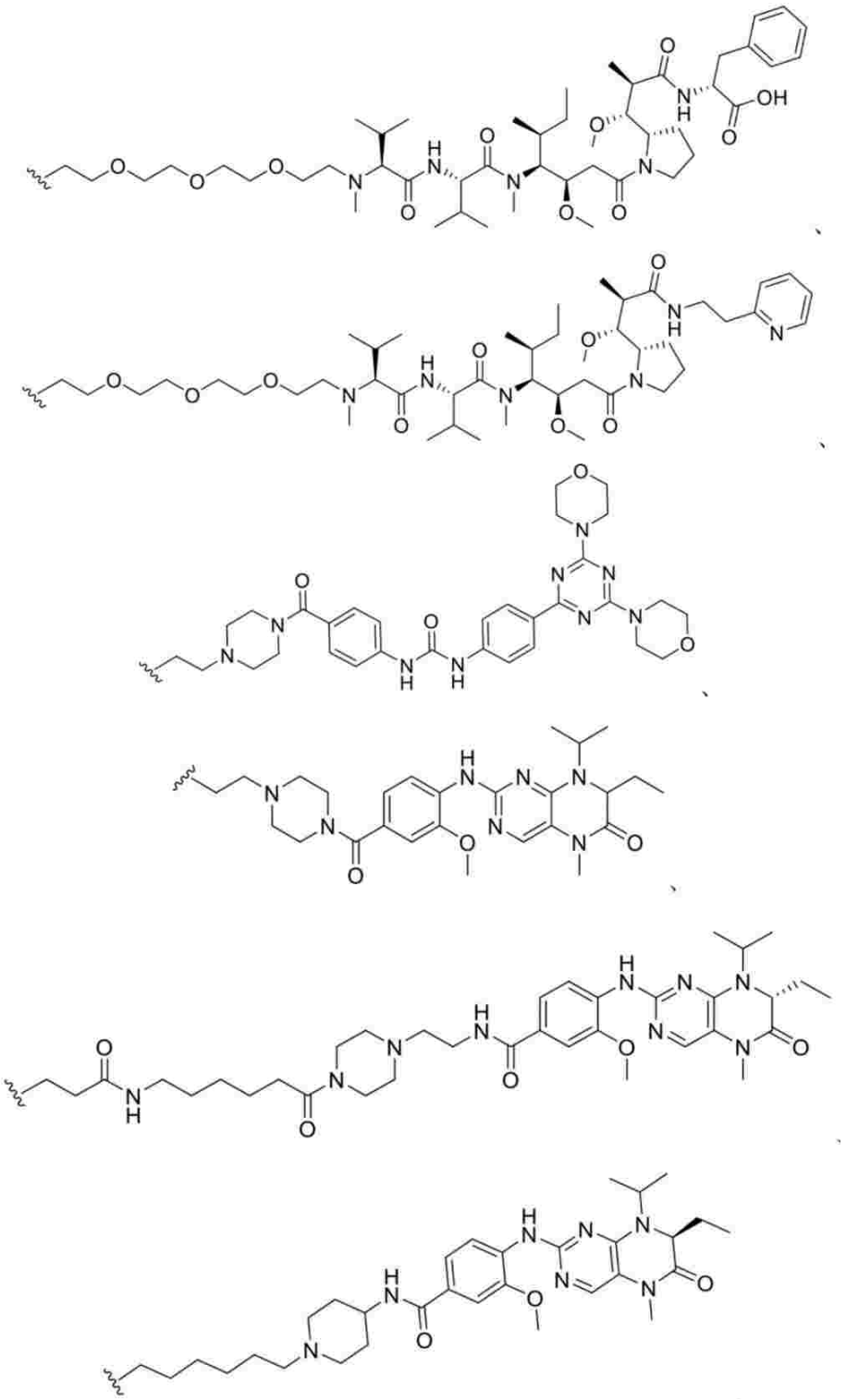
【０１７０】

【化１１－４】



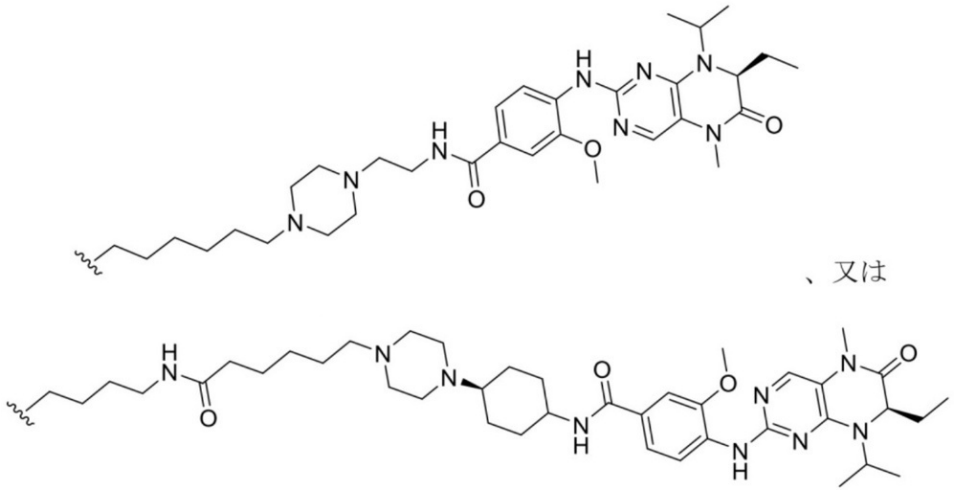
【０１７１】

【化１１－５】



【０１７２】

【化１１－６】



、又は

である。

【０１７３】

代表的な非ペプチド小分子薬物複合体（ＮＰＤＣ）

本明細書で使用される場合、「非ペプチドリガンド」は、小分子である化合物を意味する。本明細書で使用される場合、「非ペプチドリガンド」は、分子量＜９００ダルトンの小分子である化合物を意味する。非ペプチドリガンドは、ペプチド結合によって連結されたアミノ酸の鎖に由来しない。非ペプチドリガンドは、オリゴペプチド（例えば、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド）ではない。核酸、タンパク質、多糖類などの大きな構造は、小分子ではない。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、ソマトスタチン受容体を発現する腫瘍細胞に結合する非ペプチドリガンドである。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、ソマトスタチン受容体に対する非ペプチドリガンドであり、ＮＰは、米国特許第１０，６９６，６８９号、米国特許公開第２０２０／００１０４５３号に記載される化合物であり、そのような化合物についてはその各々は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、米国特許第１０，６９６，６８９号の式（Ｉ）、（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩｂ）、（ＩＩｃ）、（ＩＩｄ）、（ＩＩＩ）、（ＩＩＩａ）、（ＩＩＩｂ）、（ＩＩＩｃ）又は（ＩＩＩｄ）のうちのいずれか１つに記載される化合物である。いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、ＵＳ１０，６９６，６８９の表１、表２、又は表３に記載される化合物である。いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、ＵＳ２０２０／００１０４５３の式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＶＩ）、（ＶＩＩ）、（ＶＩＩＩ）、（ＩＸ）、（Ｘ）、又は（ＸＩ）に記載される化合物である。いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、国際特許出願公開第２０１８／１７０２８４号の表１、表２、表３、又は表４に記載される化合物である。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、非ペプチドリガンドは、ＵＳ９６４３９５１、ＵＳ９６３０９７６、ＵＳ２０２０／０００８１６に記載される化合物であり、そのような化合物についてはその各々は参照により本明細書に組み込まれる。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフ又は４－［（４αＳ，８αＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル］－５－（フェニル）ピリジ

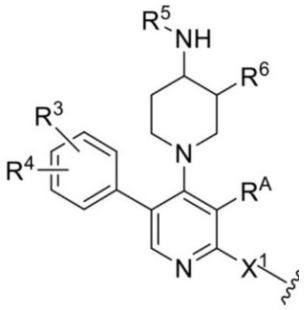
ン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。いくつかの実施形態において、ＮＰは、４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフ又は４－［（４αＳ，８αＳ）－オクタヒドロ－１Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］［１，４］オキサジン－６－イル］－５－（フェニル）ピリジン構造モチーフを含む非ペプチドリガンドであり、－Ｌ－Ｑは、ピリジンの２位でＮＰに結合している。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、式（ＩＩ）の構造であって、

【０１７９】

【化１２】



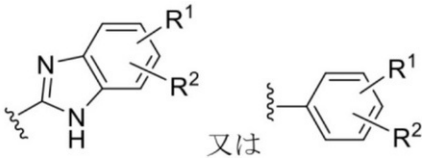
式（ＩＩ）

式中、

R^Aは、

【０１８０】

【化１３】



であり、

各R^1、R^2、R^3及びR^4は、独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換C_1－C_4アルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4フルオロアルキル、置換若しくは非置換C_1－C_4ヘテロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^7）$_2$、又は－ＯR^7であり、

R^5は、水素、又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルであり、

R^6は、水素、－ＯR^7、－Ｎ（R^7）$_2$、－ＣＮ、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、若しくはC_1－C_6フルオロアルキルであるか、

又はR^5及びR^6は、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、

X^1は、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^7）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（R^7）Ｃ（＝Ｏ）－、又は複素環であり、

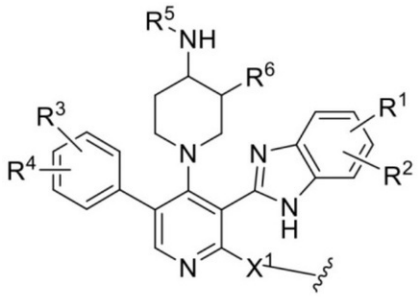
各R^7は、独立して、水素又は置換若しくは非置換C_1－C_6アルキルである、式（ＩＩ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、ＮＰは、式（ＩＩＩ）の構造であって、

【０１８２】

【化１４】



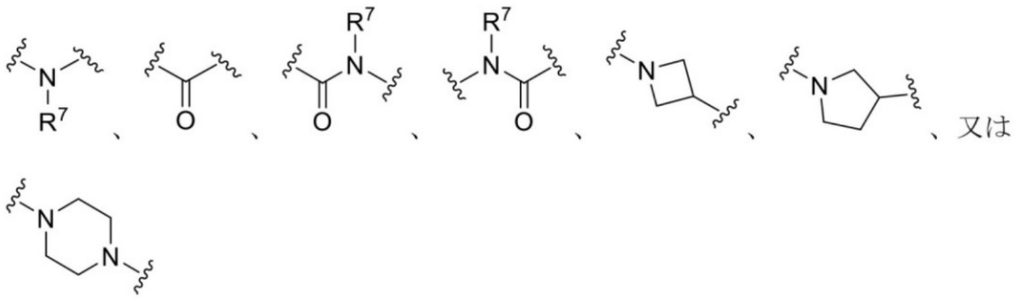
式（ＩＩＩ）

式中、
各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、独立して、水素、ハロゲン、置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$フルオロアルキル、置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$ヘテロアルキル、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、又は－ＯＲ^{7}であり、
Ｒ^{5}は、水素、又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルであり、
Ｒ^{6}は、水素、－ＯＲ^{7}、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、－ＣＮ、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、若しくはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$フルオロアルキルであるか、
又はＲ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、
Ｘ^{1}は、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－、又は複素環であり、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである、式（ＩＩ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。

【０１８３】
いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{7}）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－Ｎ（Ｒ^{7}）Ｃ（＝Ｏ）－、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、又はピペラジンである。

【０１８４】
いくつかの実施形態において、Ｘ^{1}は、非存在、－Ｏ－、－Ｓ－、

【０１８５】
【化１５】

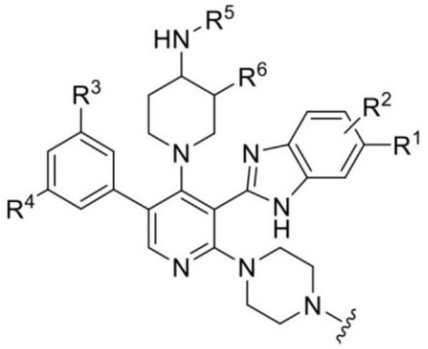


である。

【０１８６】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、式（ＩＶ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。

【０１８７】

【化１６】



式（ＩＶ）

【０１８８】

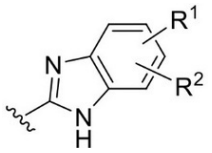
いくつかの実施形態において、各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、独立して、水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{7}）$_{2}$、又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルである。いくつかの実施形態において、各各Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、独立して、水素、Ｆ、Ｃｌ、‐ＣＨ$_{3}$、‐ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、又は‐ＯＣＨ$_{3}$である。いくつかの実施形態において、Ｒ^{5}は、水素であり、Ｒ^{6}は、水素、－ＯＨ、若しくは－ＯＣＨ$_{3}$であるか、又はＲ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成する。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{7}は、独立して、水素又は置換若しくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{7}は、独立して、水素又はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルである。いくつかの実施形態において、各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、又は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、

【０１９０】

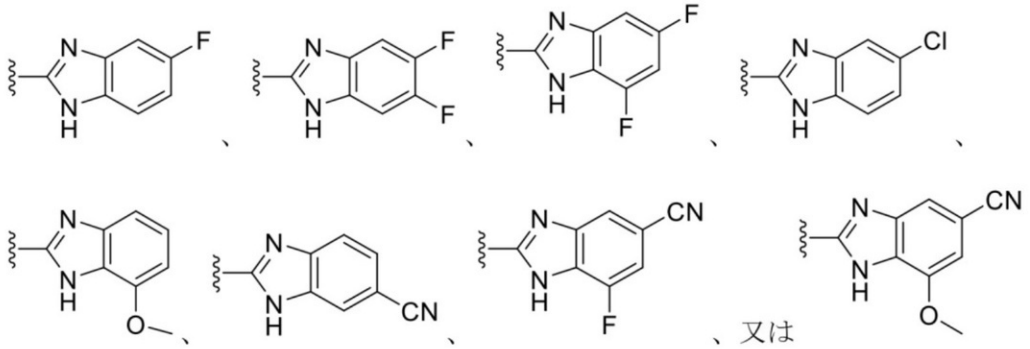
【化１７】



は

【０１９１】

【化１８】



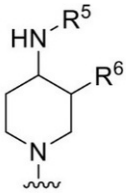
である。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、

【０１９３】

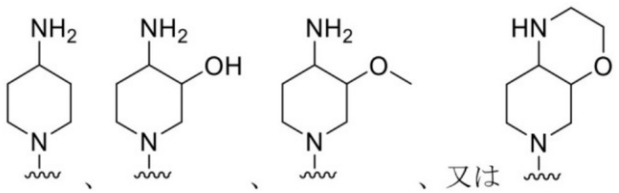
【化１９】



は、

【０１９４】

【化２０】



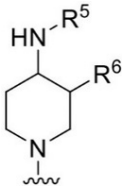
である。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、

【０１９６】

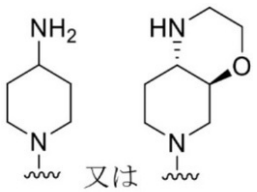
【化２１】



は、

【０１９７】

【化２２】



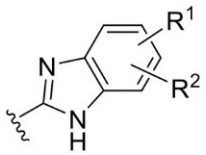
である。

【０１９８】

いくつかの実施形態において、R^Aは、

【０１９９】

【化２３】

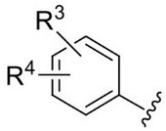


であり、

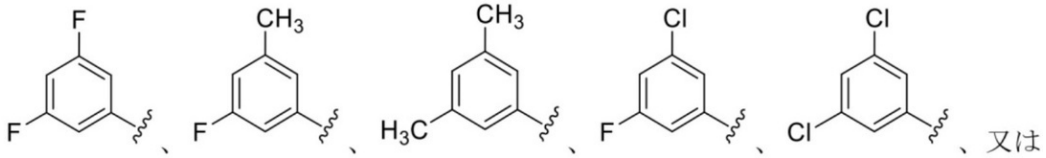
各R^1、R^2、R^3及びR^4は、独立して、水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、C_1－C_4アルキル、－ＣＮ、－Ｎ（R^7）$_2$、又は－OR^7であり、

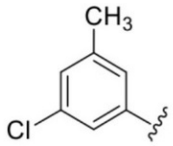
R^5は、水素であり、R^6は、水素若しくは－OR^7であるか、又は

Ｒ^{5}及びＲ^{6}は、それらが結合している中間原子と一緒になってモルホリンを形成し、
各Ｒ^{7}は、独立して、水素、－ＣＨ$_{3}$、又は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。
【０２００】
いくつかの実施形態において、
【０２０１】
【化２４】

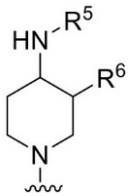


は、
【０２０２】
【化２５】

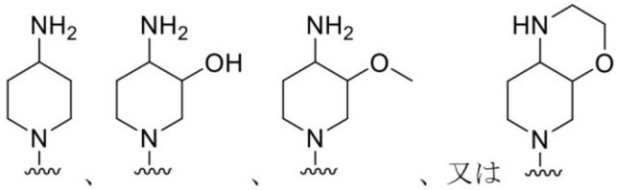




であり、
【０２０３】
【化２６】

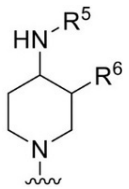


は、
【０２０４】
【化２７】



である。
【０２０５】
いくつかの実施形態において、
【０２０６】

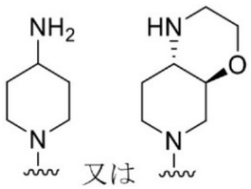
【化２８】



は、

【０２０７】

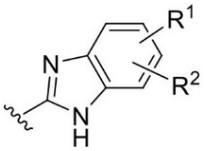
【化２９】



であり、

【０２０８】

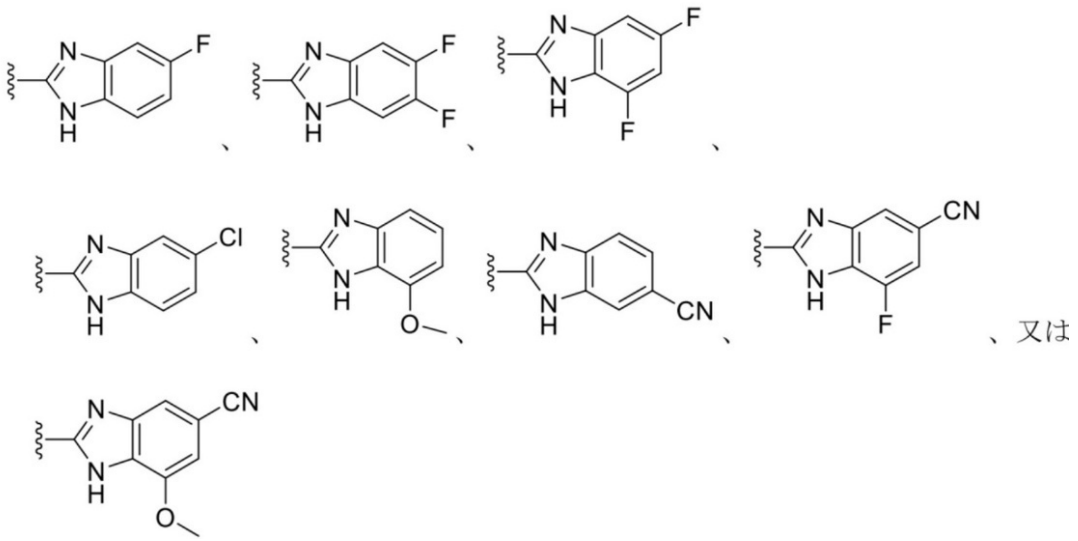
【化３０】



は、

【０２０９】

【化３１】



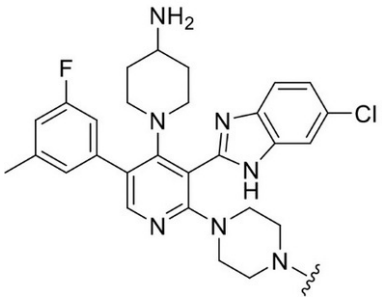
である。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ソマトスタチン２型受容体（ＳＳＴＲ２）であり、ＮＰは、以下の構造を有する。

【０２１１】

【化３２】

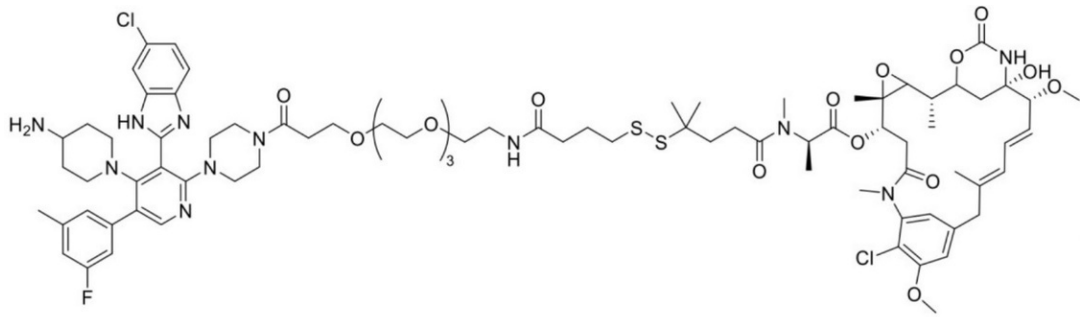


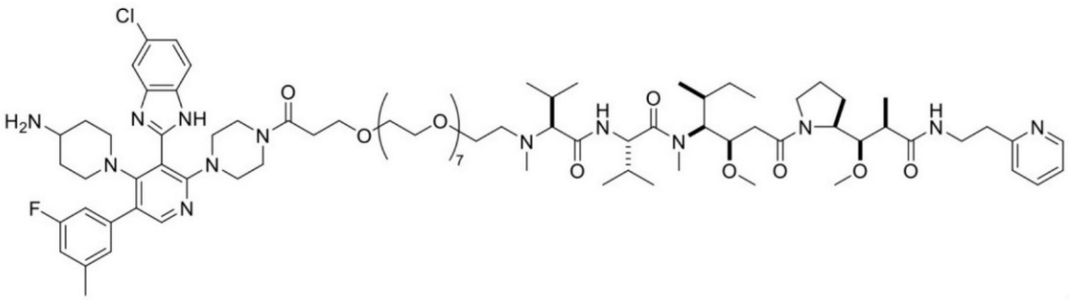
【０２１２】

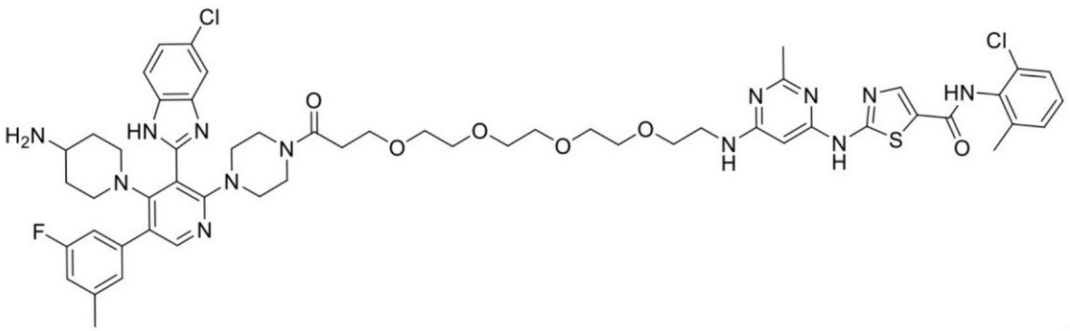
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造のうちの１つを有する。

【０２１３】

【化３３－１】

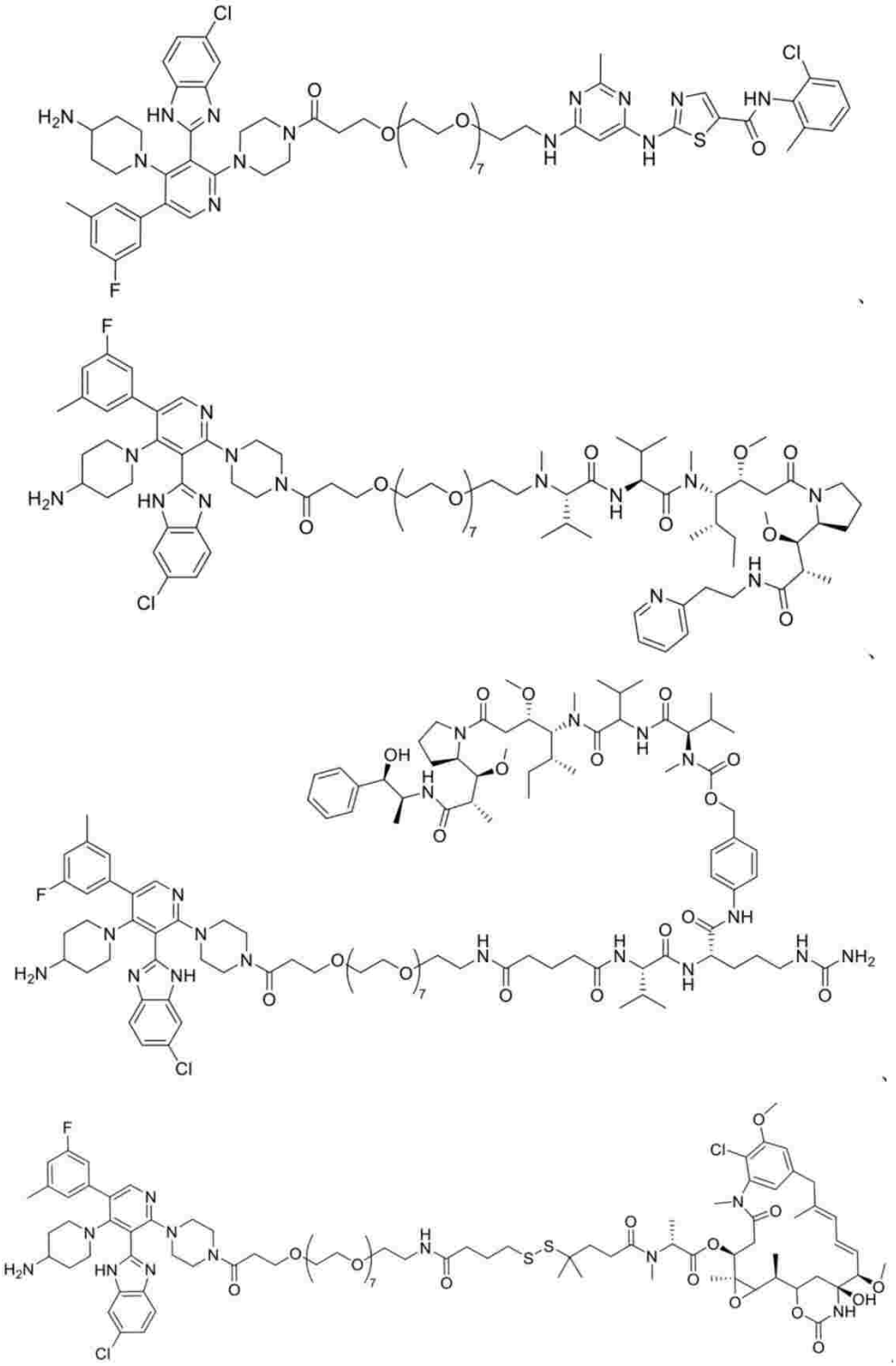






【０２１４】

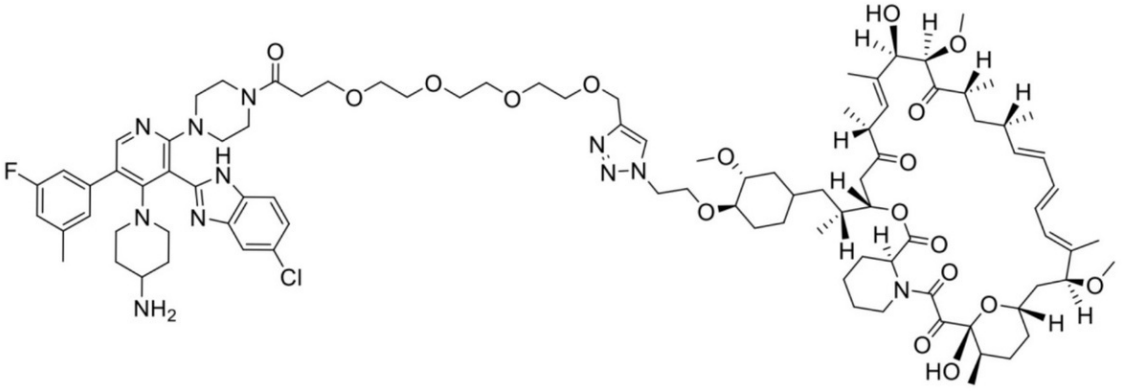
【化３３－２】



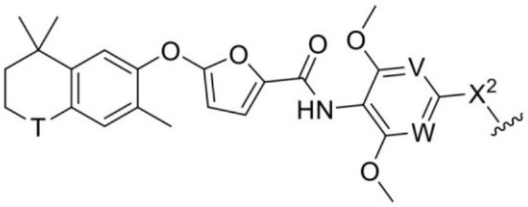
【０２１５】

【化３３－３】

又は



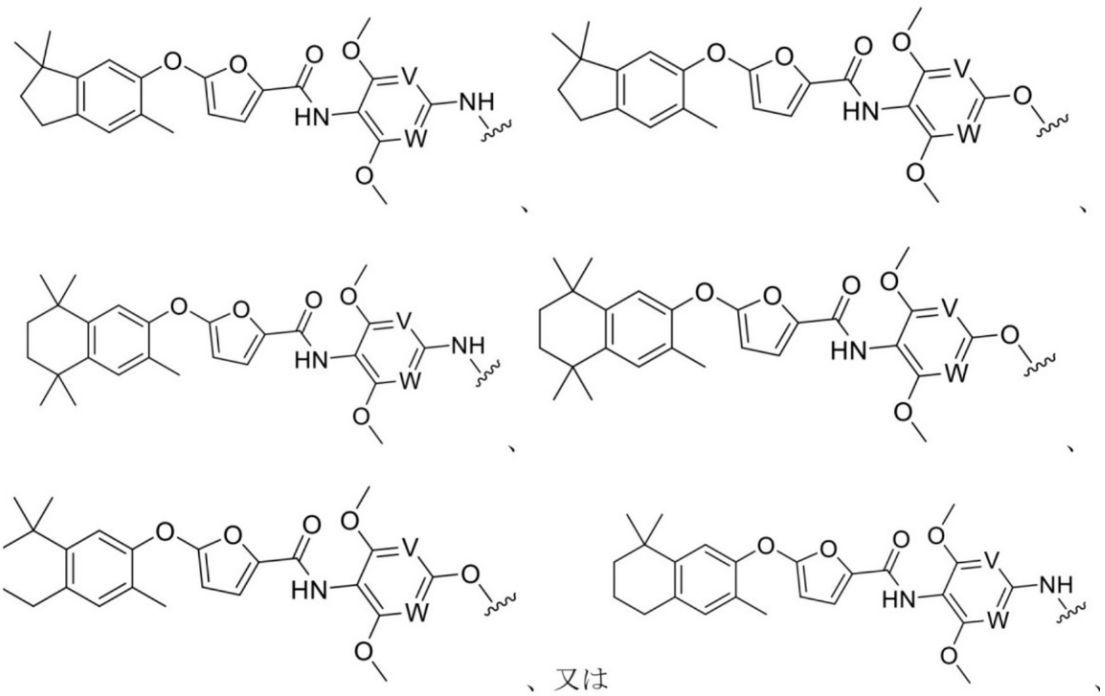
【０２１６】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、ゴナドトロピン放出ホルモン受容体（ＧｎＲＨＲ）を発現する腫瘍細胞に結合する非ペプチドリガンドである。
【０２１７】
いくつかの実施形態において、ＮＰは、Ｎ－｛４，６－ジメトキシ－２－アミノピリミジン－５－イル｝－５－［３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］－２－フラミド構造モチーフ、Ｎ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）－２－フラミド構造モチーフ、又はＮ－（４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－（（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ）フラン－２－カルボキサミド構造モチーフを含む非ペプチドリガンドである。
【０２１８】
いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、式（Ｘ）の構造であって、
【０２１９】
【化３４】



式（Ｘ）

式中、
Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮであり、
Ｔは、非存在、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－、又は－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－であり、
Ｘ^{2}は、非存在、－Ｏ－、又は－Ｎ（Ｒ^7）－であり、
Ｒ^{7}は、水素、又は置換若しくは非置換Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、式（Ｘ）の構造、又はその薬学的に許容される塩若しくは薬学的に許容される溶媒和物を有する。
【０２２０】
いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造のうちの１つを有する：
【０２２１】

【化３５】



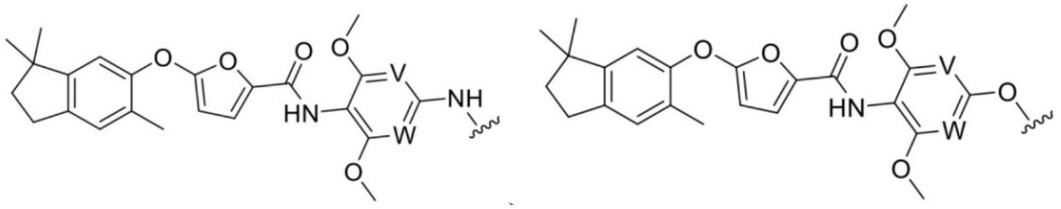
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２２２】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造のうちの１つを有する：

【０２２３】

【化３６】



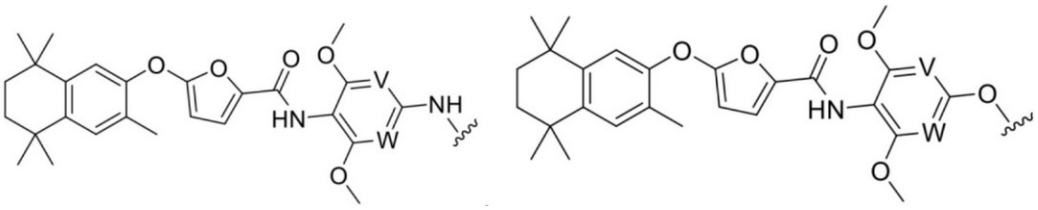
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２２４】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造のうちの１つを有する：

【０２２５】

【化３７】



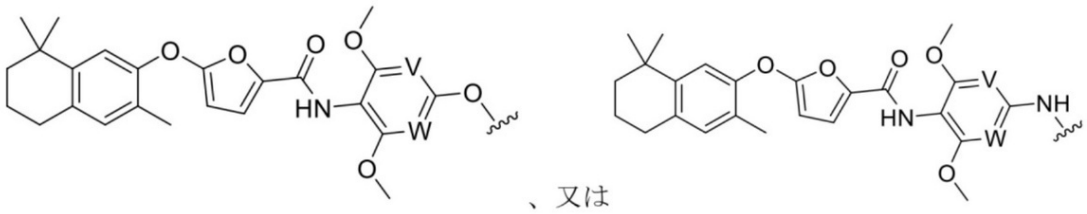
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２２６】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造のうちの１つを有する：

【０２２７】

【化３８】



、又は

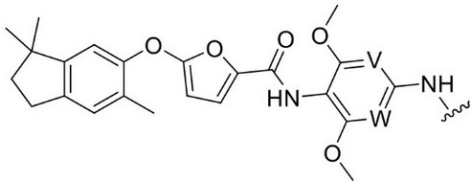
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２２８】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造を有する：

【０２２９】

【化３９】



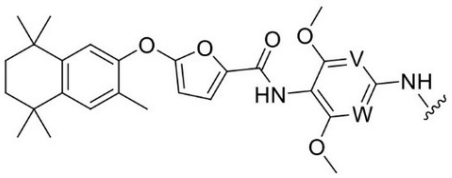
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２３０】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造を有する：

【０２３１】

【化４０】



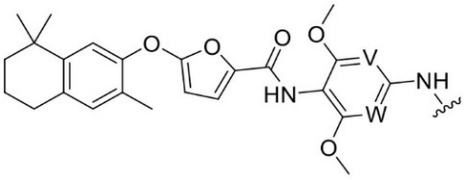
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

【０２３２】

いくつかの実施形態において、ＧＰＣＲは、ＧｎＲＨＲであり、ＮＰは、以下の構造を有する：

【０２３３】

【化４１】



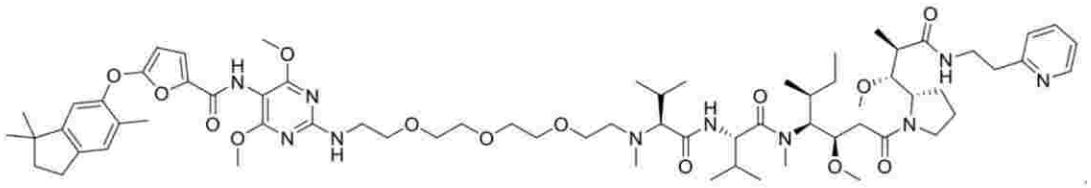
式中、Ｖは、ＣＨ又はＮであり、Ｗは、ＣＨ又はＮである。

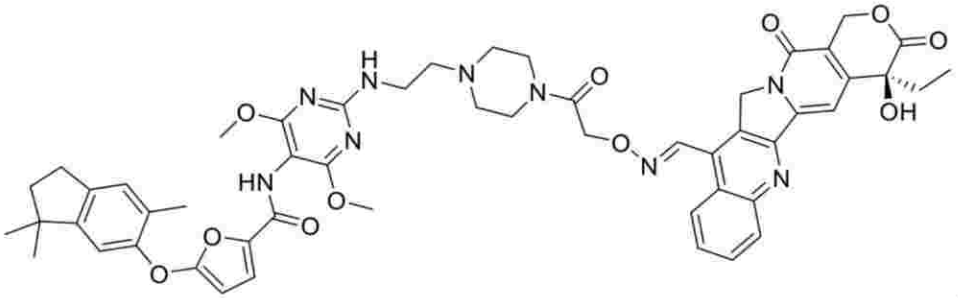
【０２３４】

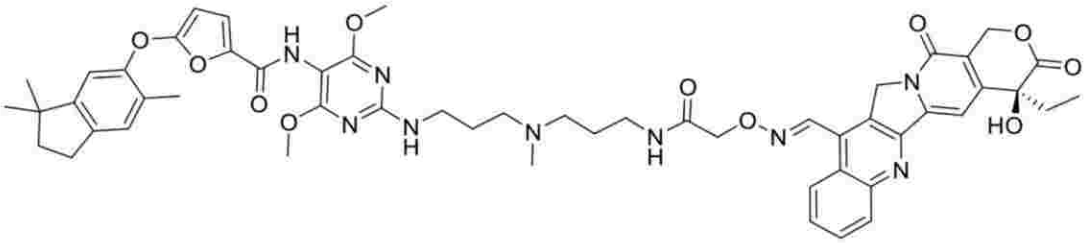
いくつかの実施形態において、化合物は、以下の構造のうちの１つを有する。

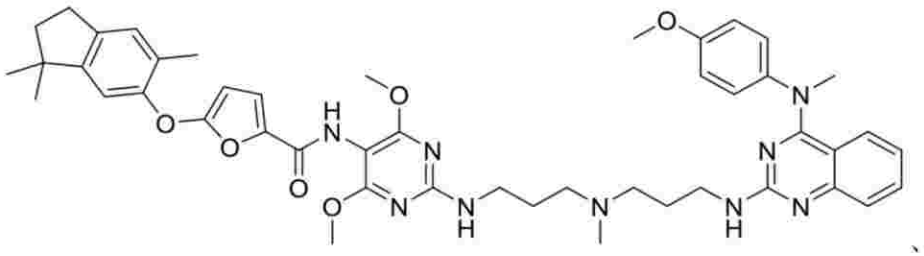
【０２３５】

【化４２－１】



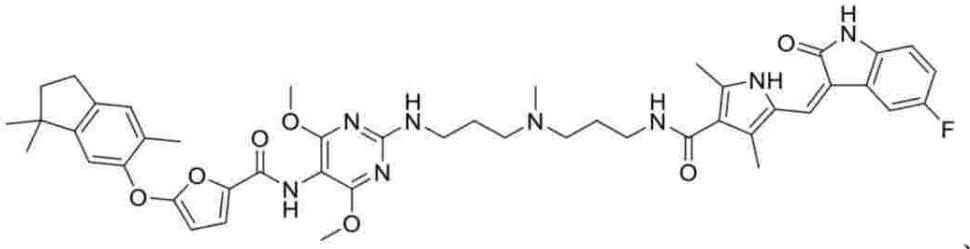


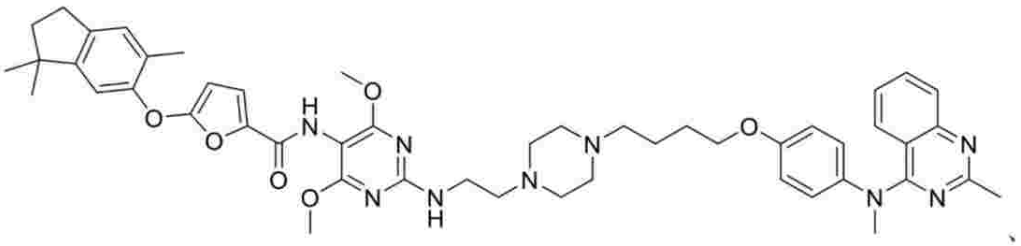


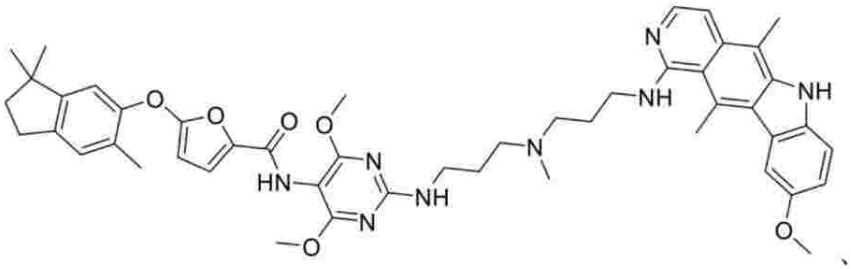


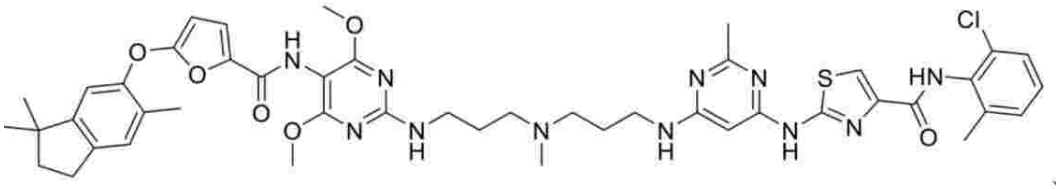
【０２３６】

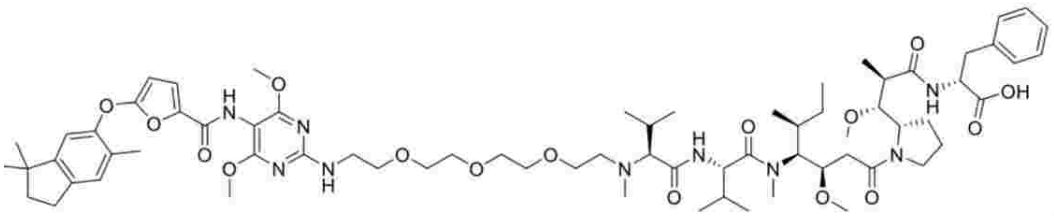
【化４２－２】

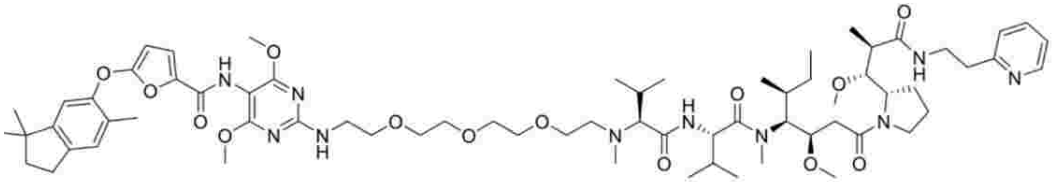






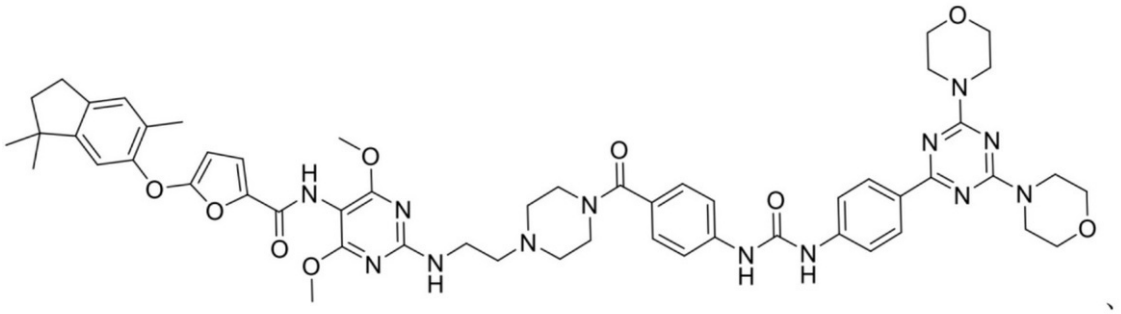




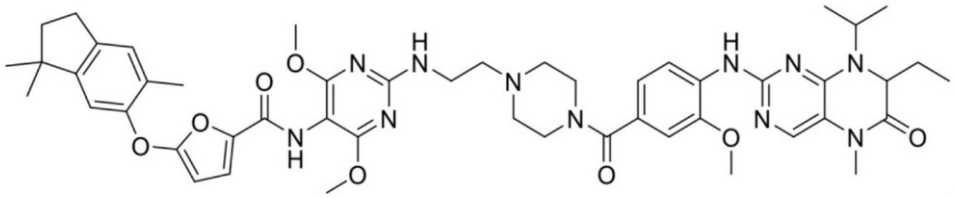


【０２３７】

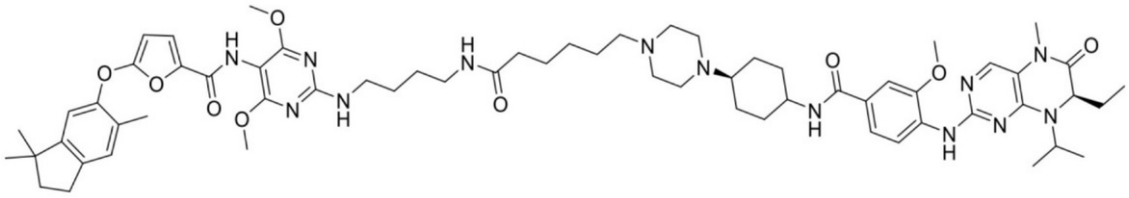
【化４２－３】



、



、又は



【０２３８】
様々な変数について上述した基の任意の組み合わせが本明細書で企図される。本明細書全体を通して、基及びその置換基は、安定な部分及び化合物を提供するために当業者によって選択される。
【０２３９】
化合物の合成
本明細書に記載の化合物は、標準的な合成技術を使用して、又は本明細書に記載の方法と組み合わせて当該技術分野で既知の方法を使用して合成される。
【０２４０】
別段の指示がない限り、質量分析の従来の方法、ＮＭＲ、ＨＰＬＣが用いられる。
【０２４１】
化合物は、例えば、Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，６ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．に記載されるものなどの標準有機化学技法を使用して調製される。本明細書に記載される合成変換のための代替反応条件は、溶媒、反応温度、反応時間、並びに異なる化学試薬及び他の反応条件の変動などを用いてもよい。
【０２４２】
一態様において、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される塩の形態である。加えて、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒とともに、非溶媒和及び溶媒和形態で存在することができる。本明細書に提示される化合物の溶媒和形態もまた、本明細書に開示されると考えられる。
【０２４３】
「薬学的に許容される塩」という用語は、好適なアニオンと組み合わせた治療活性剤のカチオン形態、又は代替的な実施形態において、好適なカチオンと組み合わせた治療活性剤のアニオン形態からなる治療活性剤の形態を指す。薬学的塩のハンドブック：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｏｎ ｏｆ Ｐｕｒｅ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｗｉｌｅｙ

－ＶＣＨ ２００２．Ｓ．Ｍ．Ｂｅｒｇｅ，Ｌ．Ｄ．Ｂｉｇｈｌｅｙ，Ｄ．Ｃ．Ｍｏｎｋｈｏｕｓｅ，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．１９７７，６６，１－１９．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ ａｎｄ Ｕｓｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ／Ｚｕｒｉｃｈ：Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ／ＶＨＣＡ，２００２。薬学的塩は、典型的には、非イオン性種よりも胃及び腸液においてより可溶性であり、より迅速に可溶性であり、したがって、固体剤形において有用である。更に、それらの溶解度は多くの場合、ｐＨの関数であるため、消化管の一方又は他方の部分での選択的溶解が可能であり、この能力は、遅延放出及び持続放出挙動の一態様として操作することができる。また、塩形成分子は中性形態と平衡状態にあり得るため、生体膜を通過する通過を調整することができる。

【０２４４】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、式（Ｉ）の化合物を酸と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物（すなわち遊離塩基形態）は、塩基性であり、有機酸又は無機酸と反応する。無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、及びメタリン酸が挙げられるが、これらに限定されない。有機酸としては、１－ヒドロキシ－２－ナフト酸、２，２－ジクロロ酢酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、２－オキソグルタル酸、４－アセトアミド安息香酸、４－アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、アスコルビン酸（Ｌ）、アスパラギン酸（Ｌ）、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンフォル酸（＋）、カンフォル－１０－スルホン酸（＋）、カプリン酸（デカン酸）、カプリン酸（ヘキサン酸）、カプリン酸（オクタン酸）、炭酸、肉桂酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシルスルホン酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクタル酸、ゲンチス酸、グルコヘプトン酸（Ｄ）、グルコン酸（Ｄ）、グルクロン酸（Ｄ）、グルタミン酸、グルタル酸、グリセリンホリン酸、グリコール酸、ヒフリン酸、イソリン酸、イソブチル酸、乳酸（ＤＬ）、乳酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸（－Ｌ）、マロン酸、マンデル酸（ＤＬ）、メタンスルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ニコチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸（－Ｌ）、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸（＋Ｌ）、チオシアン酸、トルエンスルホン酸（ｐ）、及びウンデシレン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２４５】

いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、塩化物塩、硫酸塩、臭化物塩、メシル酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩又はリン酸塩として調製される。

【０２４６】

いくつかの実施形態において、薬学的に許容される塩は、式（Ｉ）の化合物を塩基と反応させることによって得られる。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は酸性であり、塩基と反応する。そのような状況では、式（Ｉ）の化合物の酸性プロトンは、金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、又はアルミニウムイオンに置き換えられる。いくつかの場合では、本明細書に記載の化合物は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、メグルミン、Ｎ－メチルグルカミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基と配位するがこれらに限定されない。他の場合において、本明細書に記載の化合物は、限定されないが、アルギニン、リジンなどのアミノ酸と塩を形成する。酸性プロトンを含む化合物と塩を形成するために使用される許容される無機塩基としては、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書に提供される化合物は、ナトリウム塩、カルシウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、メグルミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩又はアンモニウム塩として調製される。

【０２４７】
薬学的に許容される塩への言及は、溶媒添加形態を含むことが理解されるべきである。いくつかの実施形態において、溶媒和物は、化学量論的量又は非化学量論的量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒による結晶化のプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水であるときに形成され、アルコラートは溶媒がアルコールであるときに形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に便利に調製又は形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、任意選択で、非溶媒和及び溶媒和形態で存在する。
【０２４８】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物の有機ラジカル（例えば、アルキル基、芳香族環）上の部位は、重水素化される。
【０２４９】
いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、１つ以上の立体中心を有し、各立体中心は、Ｒ又はＳ配置のいずれかにおいて独立して存在する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、Ｒ配置に存在する。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、Ｓ配置に存在する。本明細書に提示される化合物には、全てのジアステレオマー、個々のエナンチオマー、アトロプ異性体、及びエピマー形態、並びにそれらの適切な混合物が含まれる。本明細書に提供される化合物及び方法には、全てのシス、トランス、シン、アンチ、エントゲン（Ｅ）、及びツサメン（Ｚ）異性体、並びにそれらの適切な混合物が含まれる。
【０２５０】
必要に応じて、キラルクロマトグラフィーカラムによる立体選択的合成及び／又は立体異性体の分離、又は非キラル若しくはキラルクロマトグラフィーカラムによるジアステレオマーの分離、又は適切な溶媒若しくは溶媒の混合物中での結晶化及び再結晶化などの方法によって、個々の立体異性体が得られる。ある特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分解剤と反応させてジアステレオマー化合物／塩の対を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋な個々の鏡像異性体を回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態において、個々の鏡像異性体の分解は、本明細書に記載の化合物の共有結合ジアステレオマー誘導体を使用して行われる。別の実施形態において、ジアステレオマーは、溶解度の違いに基づいて分離／分解技術によって分離される。他の実施形態において、立体異性体の分離は、クロマトグラフィーによって、又は形成ジアステレオマー塩によって行われ、再結晶化、又はクロマトグラフィー、又はそれらの任意の組み合わせによって分離される。Ｊｅａｎ Ｊａｃｑｕｅｓ，Ａｎｄｒｅ Ｃｏｌｌｅｔ，Ｓａｍｕｅｌ Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，“Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ”，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ Ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，１９８１。いくつかの実施形態において、立体異性体は、立体選択的合成によって得られる。
【０２５１】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、プロドラッグとして調製される。「プロドラッグ」とは、インビボで親薬物に変換される薬剤を指す。プロドラッグは、場合によっては、親薬物よりも投与が容易であるため、多くの場合、有用である。それらは、例えば、親がそうではないのに対し、経口投与によって生物学的に利用可能である。更に又は代替的に、プロドラッグはまた、親薬物よりも薬学的組成物中で改善された溶解性を有する。いくつかの実施形態において、プロドラッグの設計は、有効な水溶性を増加させる。例えば、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ａ．Ｅｄ．，Ｅｌｓｅｖｉｅｗ，１９８５ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ，Ｗｉｄｄｅｒ，Ｋ．ｅｔ ａｌ．，Ｅｄ．；Ａｃａｄｅｍｉｃ，１９８５，ｖｏｌ．４２，ｐ．３０９－３９６；Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．“Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ”ｉｎ Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｋｒｏｓｇａａｒｄ－Ｌａｒ

ｓｅｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｅｄ．，１９９１，Ｃｈａｐｔｅｒ ５，ｐ．１１３－１９１；ａｎｄ Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，Ｈ．，Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗ，１９９２，８，１－３８を参照し、その各々は参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５２】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物が代謝されるときに形成されるその化合物の誘導体である。本明細書で使用される「代謝される」という用語は、特定の物質が生物によって変化するプロセス（加水分解反応及び酵素によって触媒される反応を含むがこれらに限定されない）の合計を指す。したがって、酵素は、化合物に対して特異的な構造変化を生じ得る。例えば、ウリジン二リン酸グルクロニル転移酵素が、活性化グルクロン酸分子の芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフヒドリル基への転移を触媒する間、シトクロムＰ４５０は、様々な酸化及び還元反応を触媒する。本明細書に開示される化合物の代謝物は、任意選択で、宿主への化合物の投与及び宿主からの組織試料の分析、又はインビトロでの肝細胞との化合物のインキュベーション及び得られた化合物の分析のいずれかによって同定される。

【０２５３】

薬学的組成物

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、薬学的組成物に製剤化される。薬学的組成物は、薬学的に使用される調製物への活性化合物の処理を容易にする１つ以上の薬学的に許容される不活性成分を使用して、従来の方法で製剤化される。適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。本明細書に記載される薬学的組成物の概要は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，Ｎｉｎｅｔｅｅｎｔｈ Ｅｄ（Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．：Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）；Ｈｏｏｖｅｒ，Ｊｏｈｎ Ｅ．，Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ １９７５；Ｌｉｂｅｒｍａｎ，Ｈ．Ａ．ａｎｄ Ｌａｃｈｍａｎ，Ｌ．，Ｅｄｓ．，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｃｋｅｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９８０、及びＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｓｅｖｅｎｔｈ Ｅｄ．（Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ１９９９）に見出され、そのような開示について参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、薬学的組成物中で、単独で、又は薬学的に許容される担体、賦形剤、若しくは希釈剤と組み合わせて投与される。本明細書に記載の化合物及び組成物の投与は、化合物を作用部位に送達することを可能にする任意の方法によって行うことができる。これらの方法としては、腸管経路（経口を含む）による送達、及び非経口経路（注射又は注入、及び皮下を含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２５５】

いくつかの実施形態において、経口投与に好適な薬学的組成物は、それぞれ所定量の活性成分を含有するカプセル、カシェット又は錠剤などの別個の単位として、粉末若しくは顆粒として、水性液体若しくは非水性液体中の溶液若しくは懸濁液として、又は水中油型液体エマルション若しくは油中水型液体エマルションとして提示される。

【０２５６】

いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、注射、例えば、ボーラス注射又は連続注入による非経口投与のために製剤化される。注射用製剤は、単位剤形、例えば、アンプル又は複数回投与容器において、添加された防腐剤とともに提示されてもよい。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁液、溶液又はエマルションのような形態をとり得、懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤などの製剤剤を含有し得る。組成物は、単位用量又は複数回

投与容器、例えば、密封されたアンプル及びバイアルに提示され得、使用の直前に、無菌液体担体、例えば、生理食塩水又は無菌発熱性物質を含まない水の添加のみを必要とする、粉末形態又は凍結乾燥（凍結乾燥）状態で保管され得る。

【０２５７】

治療方法

いくつかの実施形態において、方法は、治療有効量の式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、薬学的組成物中に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、がんを有する。いくつかの実施形態において、がんは、固形腫瘍又は血液がんである。いくつかの実施形態において、対象は、非がん性腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、腺腫を有する。

【０２５８】

実施形態において、治療は、対象の腫瘍の増殖を低減又は阻害する、転移性病変の数又はサイズを低減する、腫瘍負荷を低減する、原発腫瘍負荷を低減する、浸潤性を低減する、生存時間を延長する、又は生活の質を維持若しくは改善する、又はそれらの組み合わせに十分である。

【０２５９】

いくつかの実施形態において、腫瘍細胞を死滅させるための方法であって、腫瘍細胞を式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と接触させることを含む、方法が本明細書に提供される。

【０２６０】

一態様において、がんを治療するための方法及び組成物が本明細書に提供される。がんには、例えば、胃腸がん（例えば、胃がん、食道がん、膵臓がん、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、又は結腸がん）、肺がん、甲状腺がん、皮膚がん（例えば、黒色腫）、口腔がん、尿路がん（例えば、膀胱がん又は腎臓がん）、血液がん（例えば、骨髄腫又は白血病）又は前立腺がんなどの転移を含む組織及び臓器がん発生が含まれる。いくつかの実施形態において、本開示は、有効量の本明細書に開示される非ペプチド標的治療化合物を対象に投与することによって、胃腸がんの治療を必要とする対象において胃腸がんを治療するための方法及び組成物を提供する。本開示の方法に従って治療することができる胃腸がんの非限定的な例としては、胃がん、食道がん、膵臓がん、肺がん（小細胞肺がん及び／又は非小細胞肺がん）、結腸直腸がん、腸がん、肛門がん、肝がん、胆嚢がん、又は結腸がんが挙げられる。いくつかの実施形態において、がんは、ホドキンリンパ腫又はＢ細胞リンパ腫である。

【０２６１】

一態様において、腺腫を治療するための方法及び組成物が本明細書に提供される。

【０２６２】

一態様において、がんを発現するペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体を治療するための方法及び組成物が本明細書に提供される。いくつかの実施形態において、治療されるペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、結腸直腸がん、胃がん、小腸がん、又は食道がんなどの胃腸起源の原発性又は転移性がんである。いくつかの実施形態において、治療されるペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、原発性又は転移性膵臓がんである。いくつかの実施形態において、治療されるペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、扁平上皮がん、腺扁平上皮がん、又は腺がんなどの原発性又は転移性肺がんである。いくつかの実施形態において、治療されるペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、平滑筋肉腫又は横紋筋肉腫などの肉腫である。いくつかの実施形態において、治療されるペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、原発性又は転移性神経外胚葉腫瘍、例えば、褐色細胞腫又は傍神経節腫である。いくつかの実施形態において、ペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体発現がんは、原発性若しくは転移性気管支肺腫瘍又は胃腸神経内分泌腫瘍である。いくつかの実施形態において、がんは、結腸直腸がんである。

【０２６３】
別の態様において、本明細書に開示される非ペプチド標的治療化合物をそれを必要とする哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるがんを治療するための方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、がんは、１つ以上のペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体を発現する。いくつかの実施形態において、がんは、ペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体陽性がんを含む。いくつかの実施形態において、がんは、固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、がんは、肉腫、がん腫、又はリンパ腫を含む。いくつかの実施形態において、がんは、神経内分泌腫瘍を含む。いくつかの実施形態において、がんは、インスリノーマを含む。いくつかの実施形態において、がんは、ペプチドホルモンＧタンパク質共役受容体陽性（例えば、ソマトスタチン受容体陽性）膵消化管神経内分泌腫瘍（ＧＥＰ－ＮＥＴ）を含む。

【０２６４】
投与及び治療レジメンの方法
一実施形態において、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、哺乳動物の腫瘍の治療のための薬剤の調製に使用する。そのような治療を必要とする哺乳動物における本明細書に記載の疾患又は状態のうちのいずれかを治療するための方法は、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ、又は薬学的に許容される溶媒和物を含む薬学的組成物を、治療有効量で当該哺乳動物に投与することを含む。

【０２６５】
ある特定の実施形態において、本明細書に記載の化合物を含有する組成物は、診断及び／又は治療処置のために投与される。

【０２６６】
そのような量に対応する所与の薬剤の量は、特定の複合体、治療される特定のがん又は腫瘍（及びその重症度）、治療を必要とする対象又は宿主の同一性（例えば、体重、性別）などの因子に応じて変化するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の複合体、投与経路、治療される状態、及び治療される対象又は宿主を含む、症例を取り巻く特定の状況に従って決定される。最適用量は、一般に、実験モデル及び／又は臨床試験を使用して決定される。最適用量は、対象の体重、体重、又は血液量に依存する。

【０２６７】
そのような治療レジメンの毒性及び治療有効性は、LD_{50}及びED_{50}の決定を含むがこれらに限定されない、細胞培養物又は実験動物における標準的な薬学的手順によって決定される。毒性作用と治療効果との間の用量比は、治療指数であり、LD_{50}とED_{50}との間の比率として表される。ある特定の実施形態において、細胞培養アッセイ及び動物研究から得られるデータは、ヒトを含む哺乳動物で使用するための治療上有効な１日用量範囲及び／又は治療上有効な単位剤形量を製剤化する際に使用される。

【０２６８】
投与される複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物及び／又は薬学的組成物の量は、特定の対象の治療有効量を送達するのに十分であり得る。いくつかの実施形態において、複合投与量は、体重１ｋｇ当たり約０．１ｐｇ～約５０ｍｇ、体重１ｋｇ当たり１μｇ～約５０ｍｇ、又は体重１ｋｇ当たり約０．１～約１０ｍｇである。また、治療上有効な投与量は、医師の裁量で決定することができる。単なる例として、本明細書に記載の疾患を治療する方法のための、本明細書に記載の複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の用量は、用量当たりの対象の約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ体重である。いくつかの実施形態において、記載された方法のための、本明細書に記載の複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の用量は、治療される対象に対して１用量当たり約０．００１ｍｇ～約１０００ｍｇである。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、約０．０１ｍｇ～約５００ｍｇ、約０．０１ｍｇ～約１００ｍｇ、又は約０．０１ｍｇ～約５０ｍｇの用量で対象に投与される。

【０２６９】
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の複合体又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、約０．０１ピコモル～約１モル、約０．１ピコモル～約０．１モル、約１ナノモル～約０．１モル、又は約０．０１マイクロモル～約０．１ミリモルの用量で対象に投与される。
【０２７０】
いくつかの実施形態において、用量は、１日に１回、週に１～３回、月に１～４回、又は年に１～１２回投与される。
【０２７１】
前述の態様のいずれかにおいて、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩の有効量が、（ａ）哺乳動物に全身投与され、かつ／又は（ｂ）哺乳動物に経口投与され、かつ／又は（ｃ）哺乳動物に静脈内投与され、かつ／又は（ｄ）哺乳動物に注射によって投与される更なる実施形態がある。
【０２７２】
併用治療
ある特定の事例では、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩を、１つ以上の他の治療薬と組み合わせて投与することが適切である。
【０２７３】
一実施形態において、本明細書に記載の化合物のうちの１つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強される（すなわち、アジュバント自体は最小限の治療上の利益を有するが、別の治療薬と組み合わせることにより、患者に対する全体的な治療上の利益が増強される）。又は、いくつかの実施形態において、患者によって経験される利益は、治療上の利益も有する別の薬剤（治療レジメンも含む）を用いて本明細書に記載の化合物の１つを投与することによって増加される。
【０２７４】
いずれの場合も、治療されている疾患、障害又は状態にかかわらず、患者によって経験される全体的な利益は、単に２つの治療剤の相加的であるか、又は患者は相乗的利益を経験する。
【０２７５】
特定の用語
特に明記しない限り、本出願で使用される以下の用語は、以下に示される定義を有する。「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語、並びに「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｅ）」、「～を含む（ｉｎｃｌｕｄｅｓ）」及び「含まれる（ｉｎｃｌｕｄｅｄ）」という他の形態は、限定的ではない。本明細書で使用されるセクションの見出しは、単に構成目的のためであり、記載される主題を限定するものとして解釈されるべきではない。
【０２７６】
本明細書で使用される場合、C_1-C_xは、C_1-C_2、C_1-C_3．．．C_1-C_xを含む。単なる例として、「C_1-C_6」と示される基は、部分に１～６個の炭素原子、すなわち、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、又は４個の炭素原子を含有する基が存在することを示す。したがって、単なる例として、「C_1-C_4アルキル」は、アルキル基中に１～４個の炭素原子が存在することを示し、すなわち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔ－ブチルの中から選択される。
【０２７７】
「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は、分枝鎖又は直鎖である。いくつかの実施形態において、「アルキル」基は、１～１０個の炭素原子、すなわち、C_1-C_{10}アルキルを有する。本明細書に現れるときはいつでも、「１～１０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「１～１０個の炭素原子」は、アルキル基が１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子などまでからなり、１０個の炭素原子を含むことを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない「アルキル」と

いう用語の出現も包含する。いくつかの実施形態において、アルキルは、C_1－C_6アルキルである。一態様において、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、又はｔ－ブチルである。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、又はヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【０２７８】

「アルキレン」基は、二価アルキルラジカルを指す。上記の一価アルキル基のいずれも、アルキルから第２の水素原子を抽出することによってアルキレンであり得る。いくつかの実施形態において、アルキレンは、C_1－C_6アルキレンである。他の実施形態において、アルキレンは、C_1－C_4アルキレンである。典型的なアルキレン基としては、－CH_2－、－CH_2CH_2－、－$CH_2CH_2CH_2$－、－$CH_2CH_2CH_2CH_2$－などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、アルキレンは、－CH_2－である。

【０２７９】

「アルコキシ」基は、（アルキル）Ｏ－基を指し、アルキルは、本明細書で定義されるとおりである。

【０２８０】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一実施形態において、アルケニル基は、式－Ｃ（Ｒ）＝CR_2を有し、式中、Ｒは、同じであっても異なっていてもよいアルケニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態において、Ｒは、Ｈ又はアルキルである。いくつかの実施形態において、アルケニルは、エテニル（すなわち、ビニル）、プロペニル（すなわち、アリル）、ブテニル、ペンテニル、ペンタジエニルなどから選択される。アルケニル基の非限定的な例としては、－CH＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－CH＝$CHCH_3$、－Ｃ（CH_3）＝$CHCH_3$、及び－CH_2CH＝CH_2が挙げられる。

【０２８１】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合が存在するアルキル基のタイプを指す。一実施形態において、アルケニル基は、式－Ｃ≡Ｃ－Ｒを有し、式中、Ｒは、アルキニル基の残りの部分を指す。いくつかの実施形態において、Ｒは、Ｈ又はアルキルである。いくつかの実施形態において、アルキニルは、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどから選択される。アルキニル基の非限定的な例としては、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡CCH_3－Ｃ≡CCH_2CH_3、－CH_2C≡ＣＨが挙げられる。

【０２８２】

「ヘテロアルキル」という用語は、アルキルの１つ以上の骨格原子が炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、－ＮＨ－、－Ｎ（アルキル）－、硫黄、又はそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りに結合される。一態様において、ヘテロアルキルは、C_1－C_6ヘテロアルキルである。

【０２８３】

「炭素環式」又は「炭素環式」という用語は、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である環又は環系を指す。したがって、この用語は、環主鎖が炭素とは異なる少なくとも１つの原子を含有する「複素環式」環又は「複素環」から炭素環を区別する。いくつかの実施形態において、二環式炭素環の２つの環のうちの少なくとも１つは、芳香族である。いくつかの実施形態において、二環式炭素環の両方の環は、芳香族である。炭素環には、アリール及びシクロアルキルが含まれる。

【０２８４】

本明細書で使用される場合、「アリール」という用語は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香族環を指す。一態様において、アリールは、フェニル又はナフチルであ

る。いくつかの実施形態において、アリールは、フェニルである。いくつかの実施形態において、アリールは、フェニル、ナフチル、インダニル、インデニル、又はテトラヒドロナフチルである。いくつかの実施形態において、アリールは、C_6-C_{10}アリールである。構造に応じて、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル（すなわち、アリーレン基）である。

【０２８５】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）の各々が炭素原子である、単環式又は多環式脂肪族、非芳香族ラジカルを指す。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、スピロ環式又は架橋化合物である。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、任意選択で、芳香環と縮合され、結合点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。シクロアルキル基は、３～１０個の環原子を有する基を含む。いくつかの実施形態において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ［２．２］ペンチル、ノルボルニル及びビシクロ［１．１．１］ペンチルの中から選択される。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、C_3-C_6シクロアルキルである。いくつかの実施形態において、シクロアルキルは、C_3-C_4シクロアルキルである。

【０２８６】

「ハロ」又は代替的に、「ハロゲン」又は「ハロゲン化物」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。いくつかの実施形態において、ハロは、フルオロ、クロロ、又はブロモである。

【０２８７】

「フルオロアルキル」という用語は、１つ以上の水素原子がフッ素原子によって置き換えられているアルキルを指す。一態様において、フルオロアルキルは、C_1-C_6フルオロアルキルである。

【０２８８】

「複素環」又は「複素環式」という用語は、環内に１～４個のヘテロ原子を含有する複素芳香族環（ヘテロアリールとしても知られる）及びヘテロシクロアルキル環を指し、環内の各ヘテロ原子は、Ｏ、Ｓ、及びＮから選択され、各複素環式基は、その環系に３～１０個の原子を有し、任意の環が２つの隣接するＯ又はＳ原子を含有しないという条件付きである。非芳香族複素環式基（ヘテロシクロアルキルとしても知られる）は、その環系に３～１０個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、その環系に５～１０個の原子を有する環を含む。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、１，２，３，６－テトラヒドロピリジニル、ピロリン－２－イル、ピロリン－３－イル、インドリニル、２Ｈ－ピラニル、４Ｈ－ピラニル、ジオキサニル、１，３－ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、３Ｈ－インドリル、インドリン－２－オニル、イソインドリン－１－オニル、イソインドリン－１，３－ジオニル、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オニル、イソインドリン－１，３－ジチオニル、ベンゾ［ｄ］オキサゾール－２（３Ｈ）－オニル、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オニル、ベンゾ［ｄ］チアゾール－２（３Ｈ）－オニル、及びキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリ

ル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。前述の基は、可能である場合、Ｃ結合（又はＣ連結）又はＮ結合のいずれかである。例えば、ピロールに由来する基は、ピロール－１－イル（Ｎ－結合）又はピロール－３－イル（Ｃ－結合）の両方を含む。更に、イミダゾールに由来する基としては、イミダゾール－１－イル又はイミダゾール－３－イル（両方ともＮ結合）又はイミダゾール－２－イル、イミダゾール－４－イル又はイミダゾール－５－イル（全てＣ結合）が挙げられる。複素環式基は、ベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、任意選択で、ピロリジン－２－オンなどの１つ又は２つのオキソ（＝Ｏ）部分で置換される。いくつかの実施形態において、二環式複素環の２つの環のうちの少なくとも１つは、芳香族である。いくつかの実施形態において、二環式複素環の両方の環は、芳香族である。

【０２８９】

「ヘテロアリール」又は代替的に、「ヘテロ芳香族」という用語は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１つ以上の環ヘテロ原子を含むアリール基を指す。ヘテロアリール基の例示的な例としては、単環式ヘテロアリール及び二環式ヘテロアリールが挙げられる。単環式ヘテロアリールとしては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、及びフラザニルが挙げられる。単環式ヘテロアリールとしては、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、１，８－ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられる。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、環中に０～４個のＮ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、環中に１～４個のＮ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、環中に０～４個のＮ原子、０～１個のＯ原子、及び０～１個のＳ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、環中に１～４個のＮ原子、０～１個のＯ原子、及び０～１個のＳ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロアリールは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{9}$ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、単環式ヘテロアリールは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{5}$ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、単環式ヘテロアリールは、５員又は６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、二環式ヘテロアリールは、$Ｃ_{6}$－$Ｃ_{9}$ヘテロアリールである。

【０２９０】

「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、アリール又はヘテロアリールと融合される。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン－２－オニル、ピロリジン－２，５－ジチオニル、ピロリジン－２，５－ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン－２－オニル、又はチアゾリジン－２－オニルである。一態様において、ヘテロシクロアルキルは、$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{10}$ヘテロシクロアルキルである。別の態様において、ヘテロシクロアルキルは、$Ｃ_{4}$－$Ｃ_{10}$ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、単環式又は二環式である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、単環式であり、３、４、５、６、７、又は８員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、単環式であり、３、４、５、又は６員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキ

ルは、単環式であり、３又は４員環である。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環中に０～２個のＮ原子を含む。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環中に０～２個のＮ原子、０～２個のＯ原子、及び０～１個のＳ原子を含む。

【０２９１】

「結合」又は「単結合」という用語は、２つの原子間の化学結合、又は結合によって連結された原子がより大きな下部構造の一部であると見なされる場合の２つの部分を指す。一態様において、本明細書に記載の基が結合である場合、参照基は存在せず、それによって、残りの識別された基の間に結合が形成されることを可能にする。

【０２９２】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分は、多くの場合、分子に埋め込まれたか、又は分子に付加された化学物質であると認識される。

【０２９３】

「任意選択で置換された」又は「置換された」という用語は、参照基が、任意選択で、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（アルキル）、－Ｎ（アルキル）$_2$、－ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、及びアリールスルホンから個別かつ独立して選択される１つ以上の追加の基で置換されることを意味する。いくつかの他の実施形態おいて、任意選択の置換基は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＯＨ、－ＣＯ$_2$Ｈ、－ＣＯ$_2$（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）$_2$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$ヘテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$フルオロアルコキシ、－ＳＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－Ｓ（＝Ｏ）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、及び－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択される。いくつかの実施形態において、任意選択の置換基は、独立して、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_2$、－ＯＨ、－ＮＨ（ＣＨ$_3$）、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、及び－ＯＣＦ$_3$から選択される。いくつかの実施形態において、置換基は、前述の基のうちの１つ又は２つで置換される。いくつかの実施形態において、脂肪族炭素原子（非環式又は環式）上の任意選択の置換基は、オキソ（＝Ｏ）を含む。

【０２９４】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、標的の活性を変化させるように、標的の活性を直接的又は間接的に相互作用させることを意味し、これには、単なる例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、又は標的の活性を延長することが含まれる。

【０２９５】

本明細書で使用される「調節物質」という用語は、標的と直接的又は間接的に相互作用する分子を指す。相互作用としては、アゴニスト、部分アゴニスト、逆アゴニスト、アンタゴニスト、デグラダー、又はそれらの組み合わせの相互作用が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、調節物質は、アゴニストである。

【０２９６】

「投与する」、「投与すること」、「投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、所望の生物学的作用部位への化合物又は組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法としては、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内、又は注入を含む）が挙げられるが、これらに限定されな

い。当業者は、本明細書に記載の化合物及び方法とともに用いることができる投与技術に精通している。

【０２９７】

「同時投与」などの用語は、本明細書で使用される場合、選択された治療剤の単一の患者への投与を包含することを意味し、薬剤が同じ若しくは異なる投与経路によって、又は同じ若しくは異なる時間に投与される治療レジメンを含むことを意図する。

【０２９８】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、投与される薬剤又は化合物の十分な量を指し、これは、治療される疾患又は状態の症状のうちの１つ以上をある程度緩和する。その結果は、疾患の徴候、症状、又は原因の軽減及び／若しくは緩和、又は生体系の任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療的使用のための「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少をもたらすために必要な、本明細書に開示される化合物を含む組成物の量である。任意の個々の症例における適切な「有効な」量は、任意選択で、用量漸増研究などの技法を使用して決定される。

【０２９９】

本明細書で使用される「強化する」又は「強化」という用語は、所望の効果の効力又は持続時間のいずれかを増加又は延長することを意味する。したがって、治療剤の効果を増強することに関して、「増強」という用語は、効力又は持続時間のいずれかで、系に対する他の治療剤の効果を増加又は延長する能力を指す。本明細書で使用される「増強有効量」は、所望の系における別の治療薬の効果を増強するのに十分な量を指す。

【０３００】

本明細書で使用される「薬学的組み合わせ」という用語は、２つ以上の活性成分の混合又は組み合わせから生じる生成物を意味し、活性成分の固定及び非固定の組み合わせの両方を含む。「固定組み合わせ」という用語は、活性成分、例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び補助剤の両方が、単一の実体又は投与量の形態で同時に患者に投与されることを意味する。「非固定組み合わせ」という用語は、有効成分、例えば、式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、及び補助剤が、特定の介在する時間制限なしに、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、又は連続して、別個の実体として患者に投与されることを意味し、そのような投与は、患者の体内の２つの化合物の有効なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、３つ以上の有効成分の投与にも適用される。

【０３０１】

「製品」及び「キット」という用語は、同義語として使用される。

【０３０２】

「対象」又は「患者」という用語は、哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、哺乳動物クラスの任意のメンバー、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、並びに他の類人猿及びサル種、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜（ｆａｒｍ ａｎｉｍａｌｓ）、ウサギ、イヌ、及びネコなどの家畜（ｄｏｍｅｓｔｉｃ ａｎｉｍａｌｓ）、ラット、マウス、並びにモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物が挙げられるが、これらに限定されない。一態様において、哺乳動物は、ヒトである。

【０３０３】

「治療する」、「治療すること」、又は「治療」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患又は状態の少なくとも１つの症状を改善、軽減、若しくは改善すること、追加の症状を予防すること、疾患若しくは状態を阻害すること、例えば、疾患若しくは状態の発症を阻止すること、疾患若しくは状態を軽減すること、疾患若しくは状態の退行を引き起こすこと、疾患若しくは状態によって引き起こされる状態を軽減すること、又は予防的及び／若しくは治療的にのいずれかで疾患若しくは状態の症状を停止することを含む。

【実施例】

【０３０４】

以下の実施例は、例示的な目的のためにのみ提供され、本明細書に提供される特許請求

の範囲を限定するものではない。

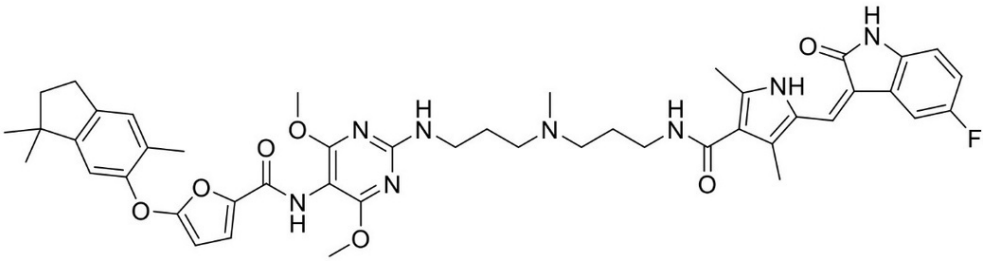
【０３０５】

化合物の合成

実施例１．Ｎ－［３－（｛３－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］プロピル｝（メチル）アミノ）プロピル］－５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（化合物１）

【０３０６】

【化４３】



工程１－１、５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸の調製：５－フルオロインドリン－２－オン（１５１ｍｇ、１．０当量、１．０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．０ｍＬ）に、５－ホルミル－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（１６７ｍｇ、１．０当量、１．０ｍｍｏｌ）及びピロリジン（０．５０ｍＬ、６．０当量、６．１ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を６５℃で３時間加熱した。反応粗製物を酸性化し、水で希釈した。得られた懸濁液を濾過し、濾液を水及びヘキサンで洗浄した。残りの固体を収集し、真空下で乾燥させて、粗製５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（２１３ｍｇ、７１％）を得た。この材料を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【０３０７】

工程１－２、Ｎ－［２－（｛３－［（３－アミノプロピル）（メチル）アミノ］プロピル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミドの調製：Ｎ－（２－クロロ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（２２９ｍｇ、１．０当量、０．５０ｍｍｌ）のＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）溶液に、Ｎ１－（３－アミノプロピル）－Ｎ１－メチルプロパン－１，３－ジアミン（２８９ｍｇ、４．０当量、２．０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１１５℃で３時間加熱した。反応粗製物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製Ｎ－［２－（｛３－［（３－アミノプロピル）（メチル）アミノ］プロピル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（２７２ｍｇ、９８％）を無色の油として得た。この材料を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【０３０８】

工程１－３、Ｎ－［３－（｛３－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］プロピル｝（メチル）アミノ）プロピル］－５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミドの調製：

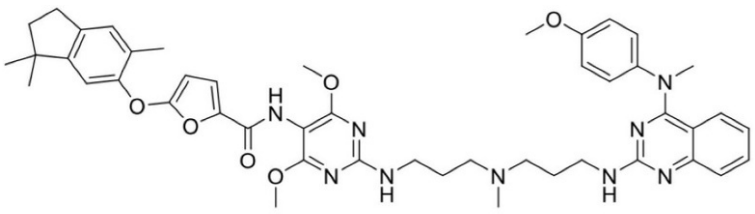
５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸（３０ｍｇ、１．０当量、０．１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（３５μＬ、２．０当量、０．２０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキソフルホスフェート（ＨＢＴＵ）（７６ｍｇ、２．０当量、０．２０ｍｍｏｌ）及びＮ－［２－（｛３－［（３－アミノプロピル）（メチル）アミノ］プロピル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（５６ｍｇ、１．０当量、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブライン（ｂｉｎｅ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残りの残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／NH_4OH（２０／１／０．５）で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、Ｎ－［３－（｛３－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］プロピル｝（メチル）アミノ）プロピル］－５－｛［（３Ｚ）－５－フルオロ－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インドール－３－イリデン］メチル｝－２，４－ジメチル－１Ｈ－ピロール－３－カルボキサミド（１２ｍｇ、１４％）を得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８４９．５。

【０３０９】

以下の複合体を、異なる工程で適切な置換試薬及び基質を用いて実施例１と同様に調製し、それらは、適切な試薬を用いた周知の化学を介した追加の官能基修飾を必要とし得る。

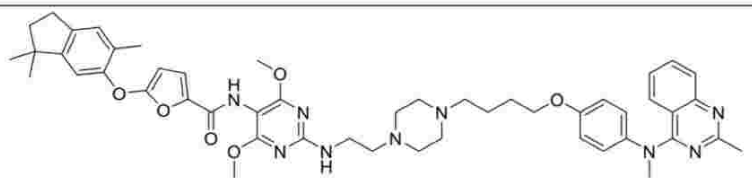
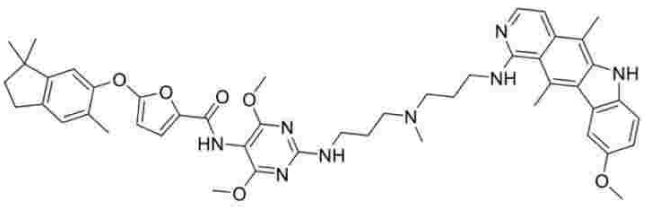
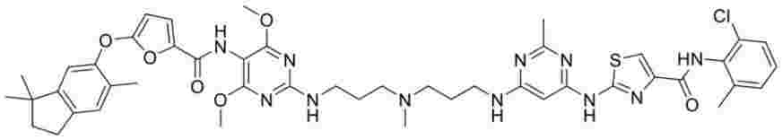
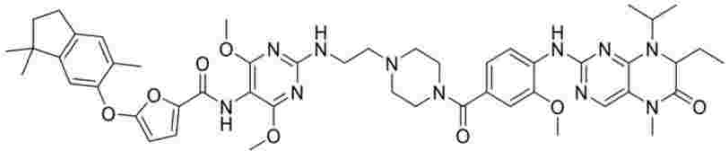
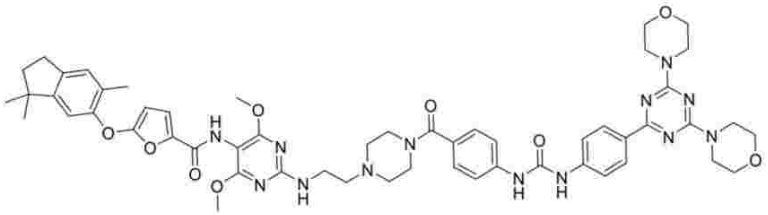
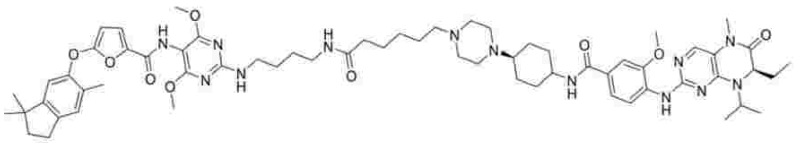
【０３１０】

【表３－１】

化合物	MS
 (化合物 2)	$(M+H)^+$=830.5

【０３１１】

【表３－２】

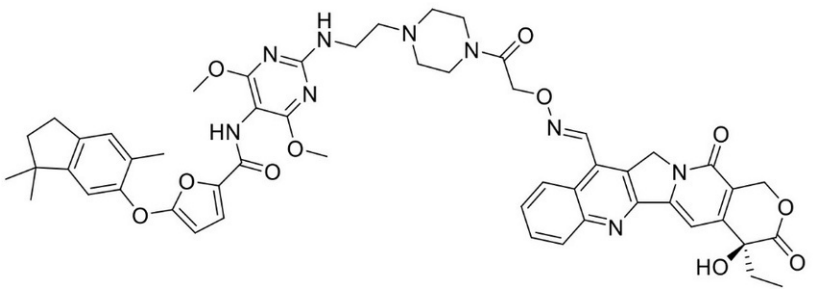
化合物	MS
 (化合物 3)	$(1/2M+H)^+$=435.8
 (化合物 4)	$(1/2M+H)^+$=421.4
 (化合物 5)	$(M+H)^+$=961.2
 (化合物 6)	$(M+H)^+$=932.3
 (化合物 7)	$(M+H)^+$=1038.5
 (化合物 8)	$(M+H)^+$=1170.6

【０３１２】

実施例２．Ｎ－［２－（｛２－［４－（２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（化合物９）

【０３１３】

【化４４】



工程２－１、ｔｅｒｔ－ブチル４－｛２－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］エチル｝ピペラジン－１－カルボキシレートの調製：Ｎ－（２－クロロ－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル）－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（４５７ｍｇ、１．０当量、１．０ｍｍｌ）のＤＭＳＯ（２．０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－アミノエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２３０ｍｇ、１．０当量、１．０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１．７４ｍＬ、１０当量、１０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１２０℃で８時間撹拌した。反応粗製物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残りの残渣を、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（０～５％）で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－｛２－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］エチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート（５６０ｍｇ、８６％）を得た。

【０３１４】

工程２－２、Ｎ－（４，６－ジメトキシ－２－｛［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミドの調製：ｔｅｒｔ－ブチル４－｛２－［（４，６－ジメトキシ－５－｛５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－アミド｝ピリミジン－２－イル）アミノ］エチル｝ピペラジン－１－カルボキシレート（５６０ｍｇ、１．０当量、０．８６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３．０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１．５ｍＬ、２３．０当量、１９．７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で２４時間撹拌した。反応粗製物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和K_2CO_3で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、粗製Ｎ－（４，６－ジメトキシ－２－｛［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（３００ｍｇ、６３％）を得た。この材料を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【０３１５】

工程２－３、２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝酢酸の調製：（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}，０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－カルバルデヒド（１８８ｍｇ、１．０当量、０．５０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、２－（アミノキシ）酢酸（５５ｍｇ、１．０当量、０．５０ｍｍｏｌ）及び酢酸（１．０ｍｍＬ）のＨＣｌ塩を添加した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。

得られた懸濁液を濾過し、濾液を酢酸エチル／ヘキサン（１：９）で数回洗浄した。残りの固体を真空下で乾燥させて、粗製の２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝酢酸（４３ｍｇ、２０％）を得た。この材料を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【０３１６】

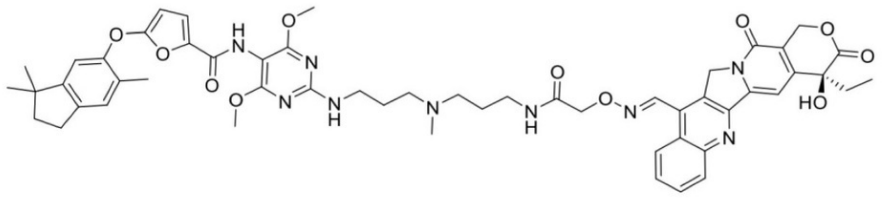
工程２－４、Ｎ－［２－（｛２－［４－（２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミドの調製：粗製２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝酢酸（２２ｍｇ、１．０当量、０．０５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１８μＬ、２．０当量、０．１０ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウムヘキソフルホスフェート（ＨＢＴＵ）（３８ｍｇ、２．０当量、０．１０ｍｍｏｌ）及び粗製Ｎ－（４，６－ジメトキシ－２－｛［２－（ピペラジン－１－イル）エチル］アミノ｝ピリミジン－５－イル）－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（２７ｍｇ、１．０当量、０．０５０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブライン（ｂｉｎｅ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残りの残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０／１）で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、Ｎ－［２－（｛２－［４－（２－｛［（Ｅ）－｛［（１９Ｓ）－１９－エチル－１９－ヒドロキシ－１４，１８－ジオキソ－１７－オキサ－３，１３－ジアザペンタシクロ［１１．８．０．０^{2}，^{11}．０^{4}，^{9}．０^{15}，^{20}］ヘニコサ－１（２１），２（１１），３，５，７，９，１５（２０）－ヘプタエン－１０－イル］メチリデン｝アミノ］オキシ｝アセチル）ピペラジン－１－イル］エチル｝アミノ）－４，６－ジメトキシピリミジン－５－イル］－５－［（３，３，６－トリメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）オキシ］フラン－２－カルボキサミド（２２ｍｇ、４４％）を得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９８２．６。

【０３１７】

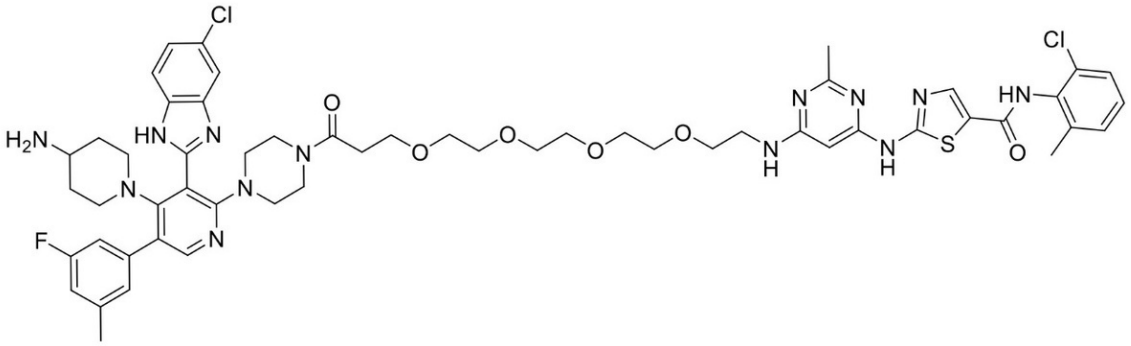
以下の化合物を、異なる工程で適切な置換試薬及び基質を用いて実施例２と同様に調製し、それらは、適切な試薬を用いた周知の化学を介した追加の官能基修飾を必要とし得る。

【０３１８】

【表４】

	MS
 (化合物 10)	$(M+H)^+$=999.5

【０３１９】
実施例３．２－｛［６－（１６－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１－アザヘキサデカン－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（化合物１１）
【０３２０】
【化４５】



工程３－１、ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オートの調製：２－［（６－クロロ－２－メチルピリミジン－４－イル）アミノ］－Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（７８ｍｇ、１．０当量、０．２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル１－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オート（９６ｍｇ、１．５当量、０．３０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（０．３０ｍＬ、８．６当量、１．７３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１３０℃で８時間加熱した。反応粗製物を、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）（５～５０％）で溶出するＣ１８逆相によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和$NaHCO_3$（３ｍＬ）で中和し、固体ＮａＣｌ（５ｇ）を添加し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オート（１２０ｍｇ、８８％）を得た。
【０３２１】
工程３－２、１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］ア

ミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイック酸の調製：ｔｅｒｔ－ブチル１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オート（１２０ｍｇ、１．０当量、０．１７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２．０ｍＬ）溶液に、トリエチルシラン（０．２５ｍＬ、１０当量、１．７ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．４８ｍＬ、４０当量、０．８ｍＬ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応粗製物を濃縮し、ＭＴＢＥを添加した。上層のエーテル層をデカントし、残りの残渣を真空下で乾燥させて、１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイック酸（９０ｍｇ、７２％）の粗ＴＦＡ塩を得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６２３．４。

【０３２２】

工程３－３、ベンジルＮ－｛１－［３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－２－［４－（１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカノイル）ピペラジン－１－イル］－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメートの調製：１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－オイック酸（４０ｍｇ、１．０当量、０．０６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（６７μＬ、６．０当量、０．３８ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロリン酸（ＨＡＴＵ）（４９ｍｇ、２．０当量、０．１２８ｍｍｏｌ）及び（ベンジルＮ－｛１－［３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－２－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（５０ｍｇ、１．１当量、０．０７７ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応粗製物を、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）（５～５０％）で溶出するＣ１８逆相によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３ｍＬ）で中和し、固体ＮａＣｌ（５ｇ）を添加し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベンジルＮ－｛１－［３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－２－［４－（１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカノイル）ピペラジン－１－イル］－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（４５ｍｇ、５６％）を得た。ＭＳ（１／２Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６３０．７。

【０３２３】

工程３－４、２－｛［６－（１６－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１－アザヘキサデカン－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミドの調製：ベンジルＮ－｛１－［３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－２－［４－（１－｛［６－（｛５－［（２－クロロ－６－メチルフェニル）カルバモイル］－１，３－チアゾール－２－イル｝アミノ）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカノイル）ピペラジン－１－イル］－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピ

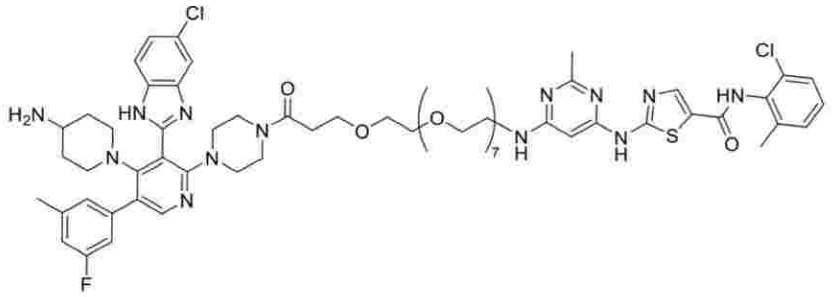
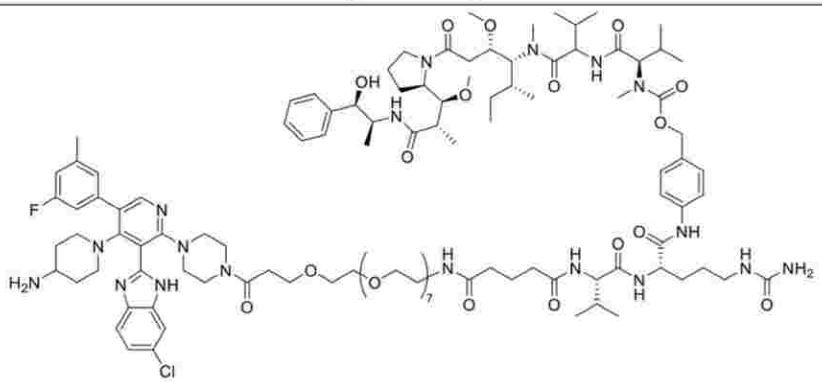
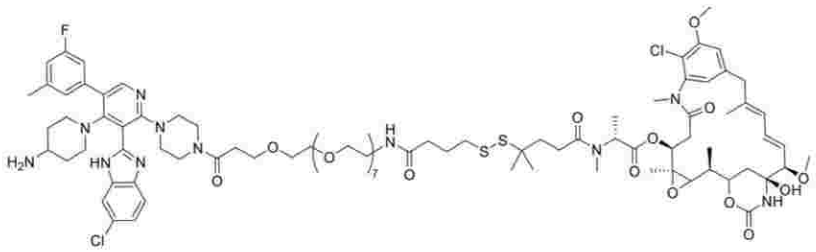
リジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（４５ｍｇ、１．０当量、０．０３６ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（１．０ｍＬ）溶液に、チオアニソール（６０μＬ）を添加した。得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。反応粗製物を、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）（５～５０％）で溶出するＣ１８逆相によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３ｍＬ）で中和し、固体ＮａＣｌ（５ｇ）を添加し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、エチルエーテル（０．１ｍＬ、２．０Ｎ）中のＨＣｌで濃縮して、２－｛［６－（１６－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－１６－オキソ－４，７，１０，１３－テトラオキサ－１－アザヘキサデカン－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イル］アミノ｝－Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－１，３－チアゾール－５－カルボキサミド（１５ｍｇ、２８％）のＨＣｌ塩を得た。ＭＳ（１／２Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６３．０。

【０３２４】

以下の化合物を、異なる工程で適切な置換試薬及び基質を用いて実施例３と同様に調製し、それらは、適切な試薬を用いた周知の化学を介した追加の官能基修飾を必要とし得る。

【０３２５】

【表５】

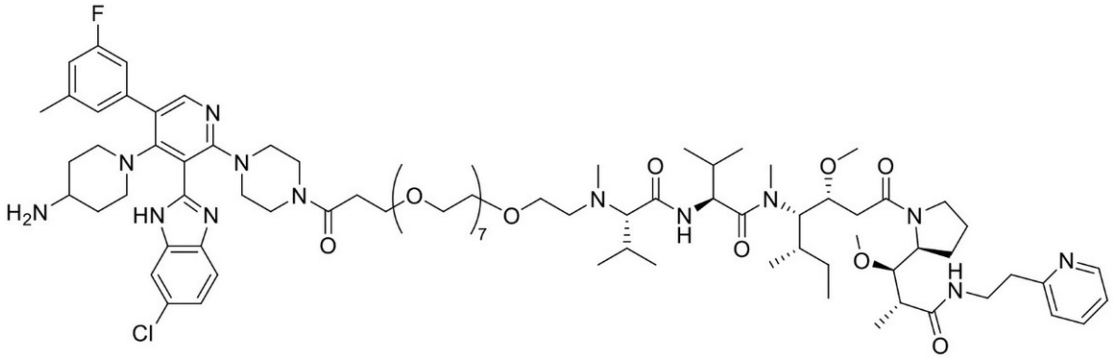
化合物	MS
 (化合物 12)	$(1/2M+H)^+$=651.1
 (化合物 13)	$(M+H)^+$=2164.0
 (化合物 14)	$(M+H)^+$=1823.2

【０３２６】

実施例４．（２Ｓ）－３０－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］－３－メチル－３０－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキサ－３－アザトリアコンタンアミド（化合物１７）

【０３２７】

【化４６】



工程４－１、ベンジルＮ－｛１－［３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－２－｛４－［（１Ｓ）－１－｛［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］カルバモイル｝－２－メチル－１－（プロパン－２－イル）－５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－オクタオキサ－２－アザノナコサノイル］ピペラジン－１－イル｝ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメートの調製：（２９Ｓ）－２９｛［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ、４Ｓ、５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ、２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］カルバモイル｝－２８，３０－ジメチル－４，７，１０，１３，１６，１９，２２，２５－オクタオキサ－２８－アザヘントリアコンタン酸（１２ｍｇ、１．０当量、０．０１０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）（１０μＬ、５当量、０．０５０ｍｍｏｌ）、１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロリン酸（ＨＡＴＵ）（８．０ｍｇ、２．０当量、０．０２０ｍｍｏｌ）及び（ベンジルＮ－｛１－［３－（５－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－２－（ピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（１２ｍｇ、２．０当量、０．０２０ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を周囲温度で１時間撹拌した。反応粗製物を、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）（５～５０％）で溶出するＣ１８逆相によって精製した。純粋な画分を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３ｍＬ）で中和し、固体ＮａＣｌ（５ｇ）を添加し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を組み合わせ、ＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ベンジルＮ－｛１－［３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－２－｛４－［（１Ｓ）－１－｛［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］カルバモイル｝－２－メチル－１－（プロパン－２－イル）－５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－オクタオキサ－２－アザノナコサノイル］ピペラジン－１－イル｝ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（１０ｍｇ、５７％）を得た。ＭＳ（１／２Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８７６．１。

【０３２８】

工程４－２、（２Ｓ）－３０－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－

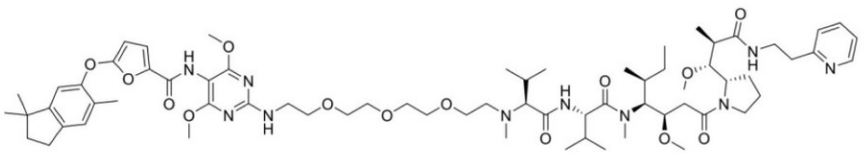
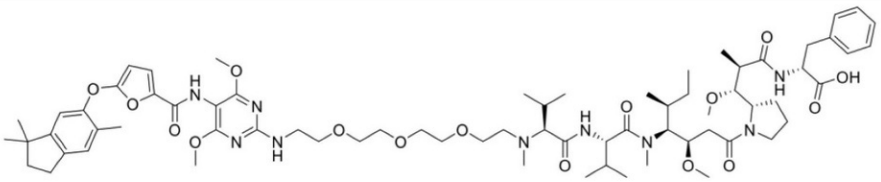
５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］－３－メチル－３０－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキサ－３－アザトリアコンタンアミドの調製：ベンジルＮ－｛１－［３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）－２－｛４－［（１Ｓ）－１－｛［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］カルバモイル｝－２－メチル－１－（プロパン－２－イル）－５，８，１１，１４，１７，２０，２３，２６－オクタオキサ－２－アザノナコサノイル］ピペラジン－１－イル｝ピリジン－４－イル］ピペリジン－４－イル｝カルバメート（１０ｍｇ、１．０当量、０．００５７ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（０．５０ｍＬ）の溶液に、チオアニソール（２０μＬ）を添加した。得られた混合物を６０℃で１時間加熱した。反応粗製物を、ＭｅＣＮ（０．１％ＴＦＡ）／水（０．１％ＴＦＡ）（５～５０％）で溶出するＣ１８逆相によって精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、（２Ｓ）－３０－｛４－［４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－（６－クロロ－１Ｈ－１，３－ベンゾジアゾール－２－イル）－５－（３－フルオロ－５－メチルフェニル）ピリジン－２－イル］ピペラジン－１－イル｝－Ｎ－［（１Ｓ）－１－｛［（３Ｒ，４Ｓ，５Ｓ）－３－メトキシ－１－［（２Ｓ）－２－［（１Ｒ，２Ｒ）－１－メトキシ－２－メチル－２－｛［２－（ピリジン－２－イル）エチル］カルバモイル｝エチル］ピロリジン－１－イル］－５－メチル－１－オキソヘプタン－４－イル］（メチル）カルバモイル｝－２－メチルプロピル］－３－メチル－３０－オキソ－２－（プロパン－２－イル）－６，９，１２，１５，１８，２１，２４，２７－オクタオキサ－３－アザトリアコンタンアミド（６．６ｍｇ、７２％）のＴＦＡ塩を得た。ＭＳ（１／２Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８０８．４。

【０３２９】

以下の化合物を、異なる工程で適切な置換試薬及び基質、並びに、周知の化学を介して、必要に応じて適切な試薬を用いて追加の官能基修飾を用いて実施例４と同様に調製した。

【０３３０】

【表６】

化合物	MS
 (化合物 18)	$(M+H)^+$=1286.2
 (化合物 19)	$(M+H)^+$=1329.2

【０３３１】

実施例Ａ－１：非経口薬学的組成物

注射（皮下、静脈内）による投与に好適な非経口薬学的組成物を調製するために、０．００１～５００ｍｇの化合物の式（Ｉ）、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を滅菌水に溶解させ、次いで１０ｍＬの０．９％の滅菌生理食塩水と混合する。ｐＨを調節するために、任意選択で好適な緩衝液、並びに任意に好適な酸又は塩基を添加する。混合物は、注射による投与に好適な単位剤形に組み込まれる。

【０３３２】

生物学の実施例

実施例Ｂ－１：ＳＳＴＲアッセイ

ＳＳＴＲ２アゴニストに対する機能アッセイ

一般的な概要：５つのＳＳＴＲサブタイプは全て、アゴニストによって活性化されたときに細胞内環式ＡＭＰ（ｃＡＭＰ）の減少をもたらすＧｉカップリングＧタンパク質カップリング受容体（ＧＰＣＲ）である。したがって、細胞内ｃＡＭＰレベルの測定は、本発明の化合物がＳＳＴＲサブタイプのアゴニストであるかどうかを評価するために使用することができる（Ｊｏｈｎ Ｋｅｌｌｙ，Ｔｒｏｙ Ｓｔｅｖｅｎｓ，Ｗ．Ｊｏｓｅｐｈ Ｔｈｏｍｐｓｏｎ，ａｎｄ Ｒｏｌａｎｄ Ｓｅｉｆｅｒｔ，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ，２００５，２．２．１－２．２）。細胞内ｃＡＭＰアッセイの一例を以下に記載する。

【０３３３】

ｃＡＭＰアッセイプロトコル

アッセイの４日前に、ヒトソマトスタチン受容体サブタイプ２を安定して発現する５，０００個のチャイニーズハムスター卵巣細胞（ＣＨＯ－Ｋ１、ＡＴＣＣ＃ＣＣＬ－６１）を、１０％ドナーウシ血清（Ｇｅｍｉｎｉ Ｂｉｏ－Ｐｒｏｄｕｃｔｓ＃１００－５０６）、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００ｕｇ／ｍＬのストレプトマイシン、２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｇｅｍｉｎｉ Ｂｉｏ－Ｐｒｏｄｕｃｔｓ＃４００－１１０）、及び０．２ｍｇ／ｍＬのハイグロマイシンＢ（ＧｏｌｄＢｉｏ＃３１２８２－０４－９）を補充したＨａｍ’ｓ Ｆ１２増殖培地（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ＃１０－０８０－ＣＭ）中の９６ウェルの組織培養処理プレートの各ウェルに配置する。細胞を３７℃、５％CO_2、及び９５％の湿度で培養する。アッセイの当日、培地を吸引し、細胞を、アッセイ緩衝液［ｌｘ Ｈａｎｋ ’ｓ Ｂａｌａｎｃｅｄ Ｓａｌｔ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ ＃ＳＨ３０５８８０２）、０．５ｍＭのＨＥＰＥＳ ｐＨ７．４、０．

１％のウシ血清アルブミン、０．２ｍＭの３－イソブチル－１－メチルキサンチン（ＩＢＭＸ、ＶＷＲ　＃２００００２－７９０）］中の本発明の化合物の様々な希釈液とともに、５０μＬの１．６μＭのＮＫＨ４７７（Ｓｉｇｍａ　＃Ｎ３２９０）で処理する。細胞を、２０分間、３７℃でインキュベートする（本発明の化合物の最終濃度は、典型的には、０～１０，０００ｎＭである）。細胞を５０μＬの溶解緩衝液（ＨＲＴＦ　ｃＡＭＰキット、Ｃｉｓｂｉｏ）で処理する。溶解物を３８４ウェルプレートに移し、ｃＡＭＰ検出及び可視化抗体を添加し、室温で１～２４時間インキュベートする。時間分解蛍光信号は、Ｔｅｃａｎ　Ｍ１０００Ｐｒｏマルチプレートリーダーで読み取る。細胞内ｃＡＭＰ濃度は、標準曲線への回帰によって計算され、本発明の化合物の濃度に対してプロットされ、化合物のEC_{50}は、標準方法を使用して計算される。全てのデータ操作は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖ８（ＧｒａｐｈＰａｄ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）にある。

【０３３４】

実施例Ｂ－２：ＧｎＲＨＲアッセイ

ＧｎＲＨＲに対する機能アッセイ

一般的な概要：ＧｎＲＨＲは、ホスファチジルイノシトール－カルシウム第二メッセンジャー系を活性化することによってＧｎＲＨホプルモンの作用を媒介する$G_{q/11}$共役受容体である。ＧｎＲＨＲの活性化は、本発明の化合物によるアゴニスト活性（ＩＰ－ｏｎｅの増加）又はアンタゴニスト活性（ＩＰ－Ｏｎｅの蓄積の遮断）の尺度として特徴付けることができるＩＰ－３の安定した代謝物であるイノシトールモノホスフェートの蓄積を誘導する。ＧｎＲＨＲアンタゴニストを特徴付けるために使用される細胞内ＩＰ－Ｏｎｅアッセイの一例を以下に記載する。

【０３３５】

ＩＰ－ｏｎｅアッセイプロトコル

アッセイの２４時間前に、テトラサイクリンで誘導したときに機能的なヒトＧｎＲＨ受容体を安定的に発現する３０，０００個のＦｌｐＩｎ　Ｔ－Ｒｅｘ２９３細胞（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ＃Ｒ７８００７）を、ＦｌｐＩｎ　Ｔ－Ｒｅｘ２９３増殖培地［１０％のウシ胎児血清（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｂｉｏ－Ｐｒｏｄｕｃｔｓ＃９００－２０８）、１００Ｕ／ｍＬのペニシリン、１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシン、２ｍＭのＬ－グルタミン（Ｇｅｍｉｎｉ　Ｂｉｏ－Ｐｒｏｄｕｃｔｓ＃４００－１１０）］及び５０ｎｇ／ｍＬのテトラサイクリンヒドロコロール（Ｓｉｇｍａ、Ｔ７６６０）を補充したＤＭＥＭ（Ｃｏｒｎｉｎｇ＃１０－０１３－ＣＭ）中の９６ウェル組織培養処理プレートに配置した。細胞を３７℃、５％CO_2、及び９５％湿度で培養した。アッセイの日に、増殖培地を廃棄し、細胞を、様々な濃度のアッセイ緩衝液中の固定化合物［１０ｍＭのＨＥＰＥＳ（Ｂｉｏｐｉｏｎｅｅｒ　カタログ番号Ｃ０１１３）ｐＨ７．４、１ｍＭの$CaCl_2$（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ＢＰ５１０－１００）、０．５ｍＭの$MgCl_2$（Ｓｉｇｍａ　Ｍ８２６６－１００Ｇ）、４．２ｍＭのＫＣｌ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｐ３３０－５００）、１４６ｍＭのＮａＣｌ（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ＃ＳＯ１５５）、５．５ｍＭのグルコース（Ｓｉｇｍａ　Ｇ７５２８）、５０ｍＭのＬｉＣｌ（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｌ１２１－１００）、０．１％のウシ血清アルブミン（Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　カタログ番号ＢＰ１６００）］の存在下で５０μＬの用量応答曲線のＧｎＲＨ（Ｂａｃｈｅｍ　＃４０３３０１３）で処理し、３７℃で１時間インキュベートした（ＧｎＲＨの最終濃度は０～２５０ｎＭであり、化合物の最終濃度は０～１０，０００ｎＭの範囲であった）。細胞を溶解するために、処理の上に５０μＬの溶解緩衝液（ＨＲＴＦ　ＩＰ－ｏｎｅキット、Ｃｉｓｂｉｏ）を添加した。溶解物を３８４ウェルプレートに移し、ＩＰ－ｏｎｅ検出及び可視化抗体を添加し、室温で１～２４時間インキュベートした。時間分解蛍光信号は、Ｔｅｃａｎ　Ｍ１０００Ｐｒｏ（Ｔｅｃａｎ）マルチプレートリーダーで読み取った。細胞内ＩＰ－ｏｎｅ濃度を標準曲線への回帰によって計算し、様々な濃度のアンタゴニストの存在下でのＧｎＲＨアゴニストの濃度と比較してプロットし、化合物のK_Bを標準曲線適合法を使用して計算した。全てのデータ操作は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　ｖ８（ＧｒａｐｈＰａ

ｄ，Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用して行った。

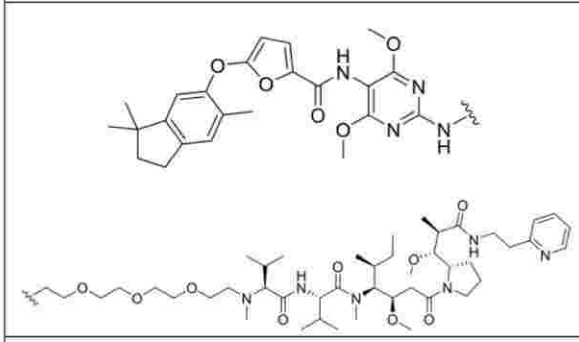
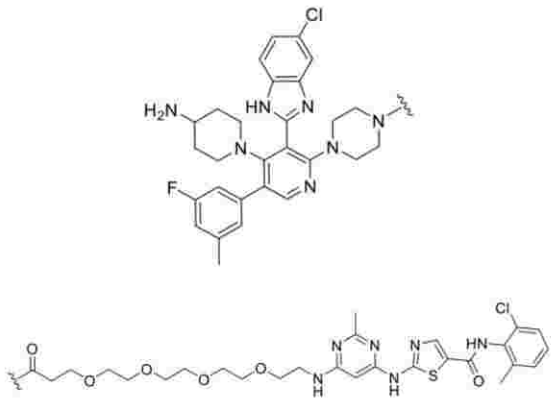
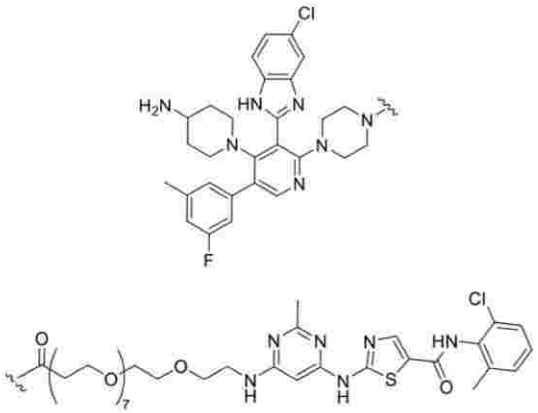
【０３３６】

化合物の例示的な生物学的活性は、以下の表に示される。

【０３３７】

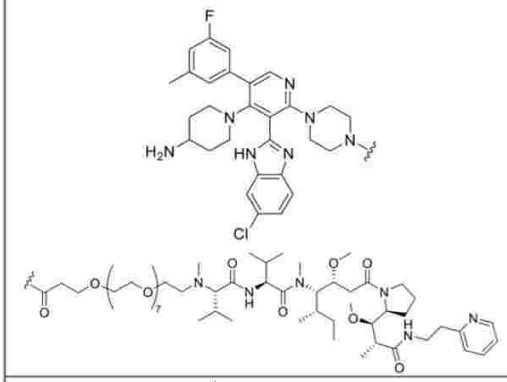
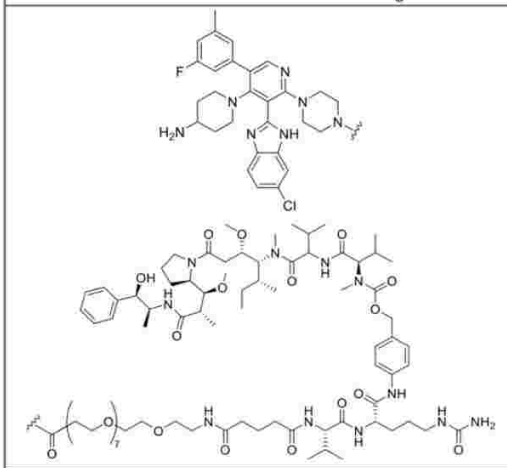
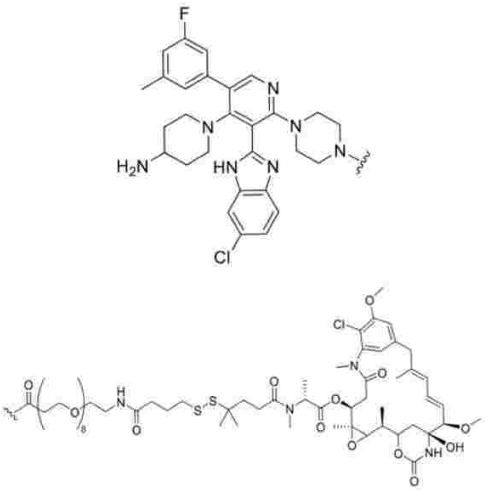
【表７－１】

表Ｂ：代表的な活性

化合物	ペプチドGPCR	ペイロード	NPリガンド活性 EC_{50}	複合体活性 (EC_{50})
	GnRH	オーリスタチン		4.1 nM
	SST2	ダサチニブ	8.7 nM	0.091 nM
	SST2	ダサチニブ	8.7 nM	0.048 nM

【０３３８】

【表７－２】

化合物	ペプチドGPCR	ペイロード	NPリガンド活性 EC_{50}	複合体活性 (EC_{50})
	SST2	オーリスタチン	8.7 nM	1.6 nM
	SST2	オーリスタチン	8.7 nM	1.5 nM
	SST2	DM-4	8.7 nM	0.74 nM

【０３３９】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示的な目的のみのためであり、当業者に提案される様々な修正又は変更は、本出願の趣旨及び範囲並びに添付の特許請求の範囲に含まれるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/032707

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/54(2017.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **C07D 405/12**(2006.01)i; **C07D 405/14**(2006.01)i; **C07D 487/04**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 47/54(2017.01); A61K 31/395(2006.01); A61K 31/403(2006.01); A61K 31/4545(2006.01); A61K 38/12(2006.01); A61K 39/395(2006.01); C07D 277/56(2006.01); C07D 401/14(2006.01); C07K 16/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, Caplus) & Keywords: non-peptide ligand, G protein-coupled receptor(GPCR), payload, linker, tumor cell, target

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009-0324620 A1 (FUSELIER, J. A. et al.) 31 December 2009 (2009-12-31) claim 115; paragraphs [0007], [0012]-[0014], [0031], [0032], [0049], [0052], [0053], [0055], [0059], [0060], [0072], [0075], [0087], [0091], [0092]	1-4
A	US 2010-0092496 A1 (BOYD, S. E. et al.) 15 April 2010 (2010-04-15) claim 1; paragraphs [0014], [0016]-[0036], [0205], [0366]	1-4
A	US 2009-0041791 A1 (FENG, B.) 12 February 2009 (2009-02-12) claims 1, 4; paragraphs [0014]-[0025], [0185]	1-4
A	LI, H. et al., "Discovery of a novel, orally active, small molecule gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor antagonist", Journal of medicinal chemistry, 2006, Vol. 49, No. 11, pp. 3362-3367 the whole document	1-4
A	WO 2018-170284 A1 (CRINETICS PHARMACEUTICALS, INC.) 20 September 2018 (2018-09-20) the whole document	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 September 2022	**26 September 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/032707

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **32-42**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 32-42 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods (PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv)).

2. ☑ Claims Nos.: **7, 14, 16, 31, 36, 39, 40**
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 7, 14, 16, 31, 36, 39 and 40 are regarded to be unclear because they refer to claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).

3. ☑ Claims Nos.: **5, 6, 8-13, 15, 17-30, 32-35, 37, 38, 42**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/032707

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2009-0324620 A1	31 December 2009	AT 455561 T	15 February 2010
		AU 2003-220011 A1	16 September 2003
		AU 2003-220011 B2	29 May 2008
		BR 0308090 A	11 April 2006
		CA 2476182 A1	12 September 2003
		CN 102133407 A	27 July 2011
		CN 1649625 A	03 August 2005
		CO 5611160 A2	28 February 2006
		DK 1487493 T3	25 May 2010
		EP 1487493 A2	22 December 2004
		EP 1487493 B1	20 January 2010
		ES 2339934 T3	27 May 2010
		IS 7431 A	31 August 2004
		JP 2006-510571 A	30 March 2006
		JP 4477881 B2	09 June 2010
		KR 10-1003622 B1	24 December 2010
		KR 10-2004-0088568 A	16 October 2004
		MX PA04008419 A	26 November 2004
		NO 20044039 L	29 September 2004
		NZ 534719 A	29 February 2008
		PL 373567 A1	05 September 2005
		US 2006-0009622 A1	12 January 2006
		US 7771727 B2	10 August 2010
		WO 03-074551 A2	12 September 2003
		WO 03-074551 A3	25 March 2004
		WO 0307-4551 A8	03 November 2005
		ZA 200406614 B	28 June 2006
US 2010-0092496 A1	15 April 2010	AT 524473 T	15 September 2011
		AU 2005-244980 A1	01 December 2005
		AU 2005-244980 B2	15 September 2011
		AU 2006-315252 A1	24 May 2007
		BR PI0510909 A2	16 December 2008
		CA 2564076 A1	01 December 2005
		CA 2564076 C	18 February 2014
		CA 2603860 A1	19 October 2006
		CA 2627190 A1	24 May 2007
		CN 1997402 A	11 July 2007
		CN 1997402 B	02 April 2014
		EP 1747021 A2	31 January 2007
		EP 1747021 B1	09 September 2015
		EP 1865991 A2	19 December 2007
		EP 1948242 A2	30 July 2008
		EP 1948242 B1	14 September 2011
		EP 1948242 B9	08 February 2012
		ES 2371191 T3	28 December 2011
		IL 179077 A	31 October 2011
		JP 2007-538099 A	27 December 2007
		JP 2008-535845 A	04 September 2008
		JP 4806680 B2	02 November 2011
		KR 10-1079023 B1	01 November 2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/032707

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				KR	10-2007-0048138	A	08 May 2007
				MX	PA06013413	A	23 January 2007
				NO	20065881	L	13 February 2007
				NZ	550934	A	28 May 2010
				RU	2006144958	A	27 June 2008
				RU	2402548	C2	27 October 2010
				UA	85716	C2	25 February 2009
				US	2006-0004081	A1	05 January 2006
				US	2006-0024317	A1	02 February 2006
				US	2006-0247295	A1	02 November 2006
				US	2008-0293800	A1	27 November 2008
				US	7517903	B2	14 April 2009
				US	7691962	B2	06 April 2010
				US	7714016	B2	11 May 2010
				US	7968586	B2	28 June 2011
				US	8399403	B2	19 March 2013
				WO	2005-112919	A2	01 December 2005
				WO	2005-112919	A3	01 February 2007
				WO	2006-110476	A2	19 October 2006
				WO	2006-110476	A3	07 September 2007
				WO	2007-059404	A2	24 May 2007
				WO	2007-059404	A3	09 August 2007
				ZA	200609483	B	30 January 2008
US	2009-0041791	A1	12 February 2009	AU	2005-216251	A1	09 September 2005
				AU	2005-216251	B2	10 March 2011
				CA	2556752	A1	09 September 2005
				CA	2556752	C	02 February 2016
				EP	1718667	A2	08 November 2006
				EP	1718667	B1	09 January 2013
				JP	2007-527421	A	27 September 2007
				JP	5064037	B2	31 October 2012
				US	2005-0256030	A1	17 November 2005
				US	2010-0273843	A1	28 October 2010
				US	7375078	B2	20 May 2008
				US	7754681	B2	13 July 2010
				US	7989434	B2	02 August 2011
				WO	2005-082023	A2	09 September 2005
				WO	2005-082023	A3	22 December 2005
WO	2018-170284	A1	20 September 2018	AU	2018-234806	A1	03 October 2019
				BR	112019019168	A2	14 April 2020
				CA	3056131	A1	20 September 2018
				CN	110650951	A	03 January 2020
				EA	201992083	A1	18 March 2020
				EP	3596062	A1	22 January 2020
				JP	2020-511452	A	16 April 2020
				KR	10-2019-0121404	A	25 October 2019
				MX	2019010949	A	24 October 2019
				SG	11201908512	A	30 October 2019
				TW	201840550	A	16 November 2018
				US	11072598	B2	27 July 2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2022/032707

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 2020-0010453 A1	09 January 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 498/18 (2006.01)		C07D	498/18	
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/506	
A61K 31/517(2006.01)		A61K	31/517	
A61K 31/519(2006.01)		A61K	31/519	
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	
A61K 31/537(2006.01)		A61K	31/537	
A61K 38/07 (2006.01)		A61K	38/07	
A61K 47/54 (2017.01)		A61K	47/54	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード １０２２２ ビルディング ナンバー２

(72)発明者 ヂュ，ユンフェイ

アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ バーンズ・キャニオン・ロード １０２２２ ビルディング ナンバー２

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 BB13 CC27 EE59

4C084 AA02 AA07 BA01 BA09 BA10 BA16 BA23 BA32 CA59 MA66 NA13 NA14 ZB261 ZB262

4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 BC73 BC82 CB05 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 MA66 NA13 NA14 ZB26