



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119110805 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 10

(21) 申请号 202280090496.9

J • E • V • 巴哈干

(22) 申请日 2022.12.09

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

(30) 优先权数据

专利代理师 陈樱樱

63/288,498 2021.12.10 US

63/321,968 2022.03.21 US

63/353,275 2022.06.17 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.07.30

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/052358 2022.12.09

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/107674 EN 2023.06.15

(71) 申请人 利帝卡治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 R • 摩尔塔达 D • T • 科恩

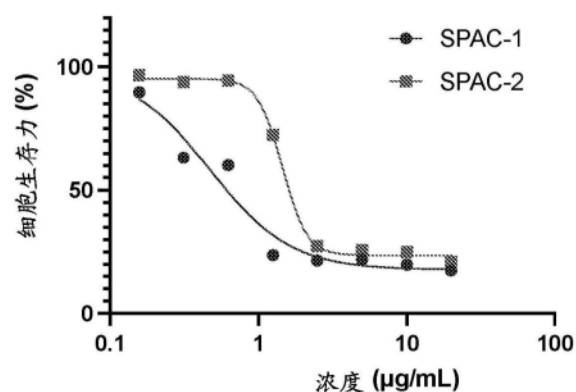
权利要求书12页 说明书118页 附图5页

(54) 发明名称

钉合肽-抗体偶联物 (SPAC) 及其用途

(57) 摘要

本文提供了钉合肽-抗体偶联物 (SPAC), 其包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽经由接头偶联至所述抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中, 本文提供的SPAC可以用于以相对高的选择性和相对低的脱靶毒性将钉合肽递送至细胞 (例如, 癌细胞)。本文还提供了包含本文描述的SPAC的药物组合物和试剂盒、使用它们的方法 (例如, 在受试者中治疗癌症和/或抑制肿瘤生长) 以及制备它们的方法。



1. 一种钉合肽-抗体偶联物 (SPAC), 其包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。
2. 权利要求1所述的SPAC, 其中所述抗体是单克隆抗体 (mAb) 或其抗原结合片段。
3. 权利要求1或2所述的SPAC, 其中所述抗体是抗癌抗体或其抗原结合片段。
4. 权利要求1-3中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体或其抗原结合片段针对在癌细胞上表达的靶抗原。
5. 权利要求1-4中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体是针对人表皮生长因子受体2 (HER2) 的抗体或其抗原结合片段。
6. 权利要求5所述的SPAC, 其中所述抗体是曲妥珠单抗。
7. 权利要求5所述的SPAC, 其中所述抗体是帕妥珠单抗。
8. 权利要求1-4中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体是针对CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、Nectin-4或TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。
9. 权利要求1-4中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。
10. 权利要求1-4中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体是针对CD38的抗体或其抗原结合片段。
11. 权利要求10所述的SPAC, 其中所述抗体是达雷妥尤单抗。
12. 权利要求1-11中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体是抗体-药物偶联物 (ADC) 或其抗原结合片段。
13. 权利要求12所述的SPAC, 其中所述抗体是恩美曲妥珠单抗。
14. 权利要求1-13中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合抗癌肽。
15. 权利要求1-14中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合抗微生物肽 (StAMP)。
16. 权利要求1-15中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是单钉合、双钉合或缝合肽。
17. 权利要求1-16中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 的抑制剂。
18. 权利要求1-17中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白的抑制剂。
19. 权利要求18所述的SPAC, 其中所述钉合肽是BCL-x_L、BCL-2、BCL-W和/或MCL1的抑制剂。
20. 权利要求19所述的SPAC, 其中所述钉合肽是MCL1抑制剂。
21. 权利要求1-20中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白效应物的活化剂。
22. 权利要求21所述的SPAC, 其中所述钉合肽是BAX、BAK或BOK的活化剂。
23. 权利要求1-22中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合BCL-2相互作用的细胞死亡介质因子 (BIM) 肽。
24. 权利要求1-23中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是SAHB_{A1}或BIM SAHB_{A2}。
25. 权利要求1-17中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽是β-连环蛋白抑制剂。
26. 权利要求25所述的SPAC, 其中所述钉合肽是Wnt/β-连环蛋白信号传递的抑制剂。

27. 权利要求1-17中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽是MDM2抑制剂。
28. 权利要求27所述的SPAC,其中所述钉合肽抑制MDM2与p53的结合。
29. 权利要求27或28所述的SPAC,其中所述钉合肽是ALRN-6924、ATSP-7041或ATSP 7041Cba10L。
30. 权利要求27或28所述的SPAC,其中所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐。
31. 权利要求1-30中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽触发癌细胞死亡。
32. 权利要求1-17中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽。
33. 权利要求32所述的SPAC,其中所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽II肽。
34. 权利要求33所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ (SEQ ID NO:1),
或其药学上可接受的盐,其中:
X¹、X²、X³和X⁴是氨基酸;
X¹和X²经由交联连接,且X³和X⁴经由交联连接;且
所述氨基酸序列包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的包括端值的0至9个氨基酸置换。
35. 权利要求34所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO:2),
或其药学上可接受的盐,其中所述氨基酸序列包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的包括端值的0至11个氨基酸置换。
36. 权利要求35所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² Dap K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO:48),
或其药学上可接受的盐。
37. 权利要求35所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G Dap F X² Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X³ V G E X⁴ A Dap Dap (SEQ ID NO:26), G X¹ G K F X² K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO:5), G X¹ G K F X² H K K K K F G K A X³ V F E X⁴ A K K (SEQ ID NO:23), G X¹ G Dab F X² Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X³ V G E X⁴ A Dab Dab (SEQ ID NO:24),
或其药学上可接受的盐。
38. 权利要求1-17中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽是钉合Esculentin肽。
39. 权利要求38所述的SPAC,其中所述钉合肽是钉合esculentin-1A肽。
40. 权利要求39所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO:73),
及其药学上可接受的盐,其中:
X¹、X²、X³和X⁴是氨基酸;
X¹和X²经由交联连接,且X³和X⁴经由交联连接;且
所述氨基酸序列包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的包括端值的0至9个氨基酸置换。
41. 权利要求40所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ F S K X² K G K K

I K N L L X³ S G L X⁴ G (SEQ ID NO:105),

及其药学上可接受的盐,其中:

X¹、X²、X³和X⁴是氨基酸;

X¹和X²经由交联连接,且X³和X⁴经由交联连接;且

所述氨基酸序列任选地包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的包括端值的0至8个氨基酸置换。

42. 权利要求40所述的SPAC,其中所述钉合肽包含SEQ ID NO:73或其药学上可接受的盐。

43. 权利要求41所述的SPAC,其中所述钉合肽包含SEQ ID NO:105或其药学上可接受的盐。

44. 权利要求41所述的SPAC,其中所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ F S K X² K G K I K N L L X³ S G L X⁴ K G G E (SEQ ID NO:113), 或其药学上可接受的盐。

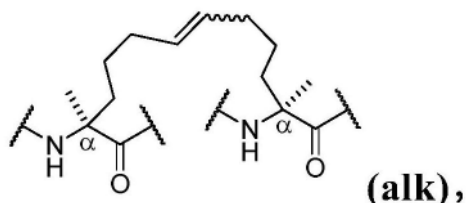
45. 权利要求1-44中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽是 α 螺旋肽。

46. 权利要求1-45中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽的长度为100个氨基酸或更少。

47. 权利要求1-46中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽的长度为30个氨基酸或更少。

48. 权利要求1-47中的任一项所述的SPAC,其中所述钉合肽偶联至一个或多个钉合肽。

49. 权利要求36所述的SPAC,其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:48,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由下式的交联连接:



其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

50. 权利要求37所述的SPAC,其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:26,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由下式(alk)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

51. 权利要求42所述的SPAC,其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:73,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由下式(alk)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

52. 权利要求43所述的SPAC,其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:105,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由下式(alk)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

53. 权利要求44所述的SPAC,其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:113,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由下式(alk)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

54. 权利要求1-53中的任一项所述的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至所述钉合肽的N-端。

55. 权利要求1-53中的任一项所述的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段经由赖氨酸残基偶联至所述钉合肽的C-端。

56. 权利要求1-55中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽偶联至所述抗体或其抗原结合片段的半胱氨酸残基。

57. 权利要求1-55中的任一项所述的SPAC, 其中所述钉合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基而偶联。

58. 权利要求1-57中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体或其抗原结合片段经由接头偶联至所述钉合肽。

59. 权利要求58所述的偶联物, 其中所述接头包含任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基、任选地被取代的亚杂烷基、任选地被取代的亚杂烯基、任选地被取代的亚杂炔基、任选地被取代的亚碳环基、任选地被取代的亚杂环基、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基、任选地被取代的亚酰基或它们的任何组合。

60. 权利要求58或59所述的SPAC, 其中所述接头是可切割的接头。

61. 权利要求58-60中的任一项所述的SPAC, 其中所述接头是pH可切割的或通过蛋白酶、酯酶或细胞内二硫化物还原可切割的。

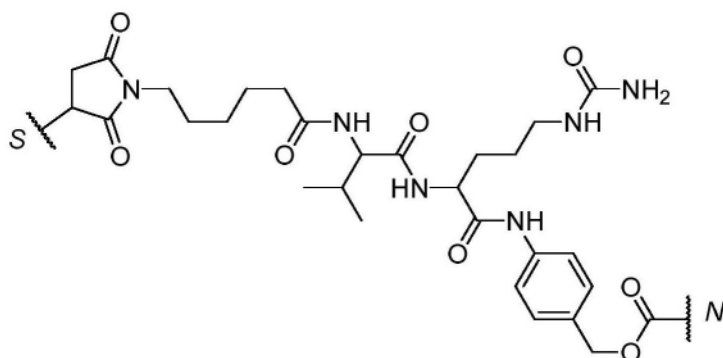
62. 权利要求61所述的SPAC, 其中所述接头是通过蛋白酶可切割的。

63. 权利要求58-62中的任一项所述的SPAC, 其中所述接头是肽接头。

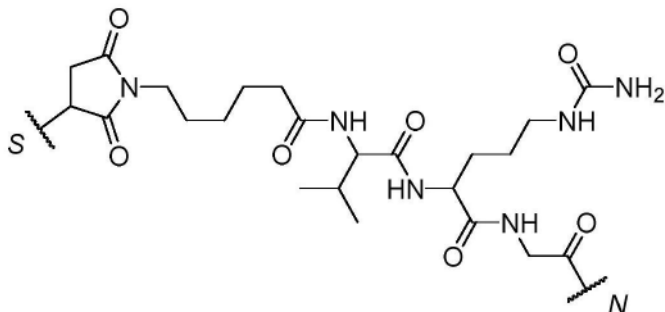
64. 权利要求63所述的SPAC, 其中所述肽接头包含-Y^AY^BY^CY^D- (SEQ ID NO:159), 其中Y^A是甘氨酸、谷氨酸, 或者不存在; Y^B是缬氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、酪氨酸或甘氨酸; Y^C是瓜氨酸、精氨酸、赖氨酸、丙氨酸或甘氨酸; 且Y^D是甘氨酸, 或者不存在。

65. 权利要求64所述的SPAC, 其中所述肽接头包含-缬氨酸-瓜氨酸-。

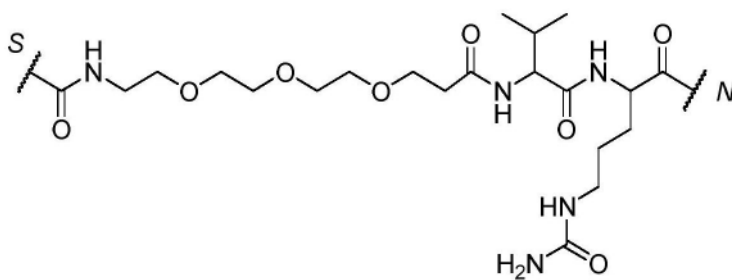
66. 权利要求58-65中的任一项所述的SPAC, 其中所述接头具有下式之一:



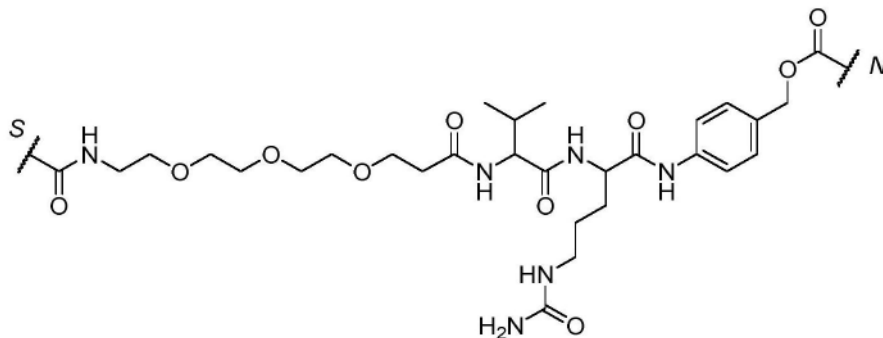
(马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),



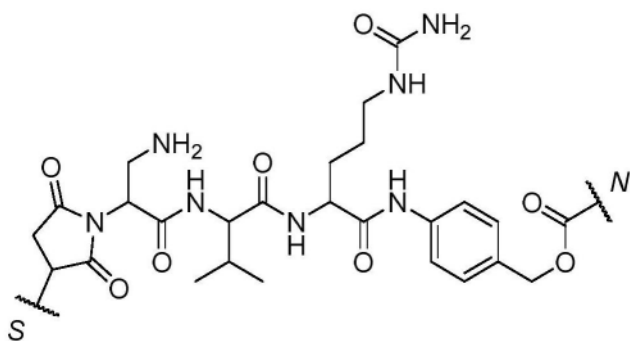
(马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸),



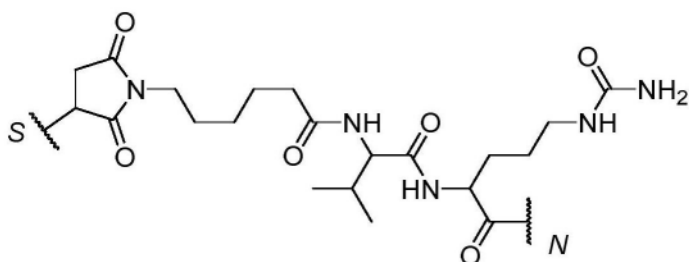
(碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸),



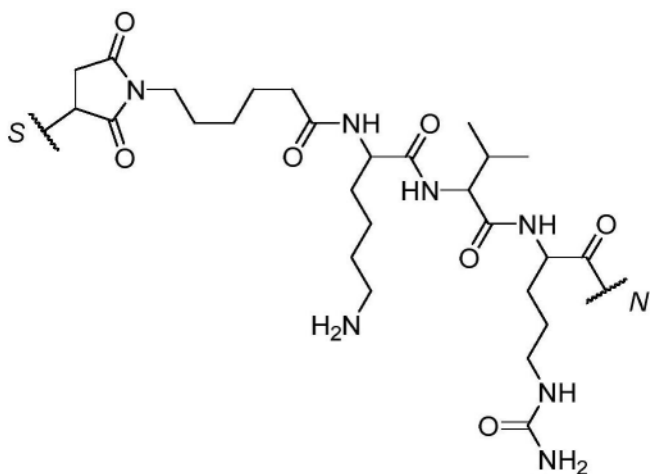
(碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),



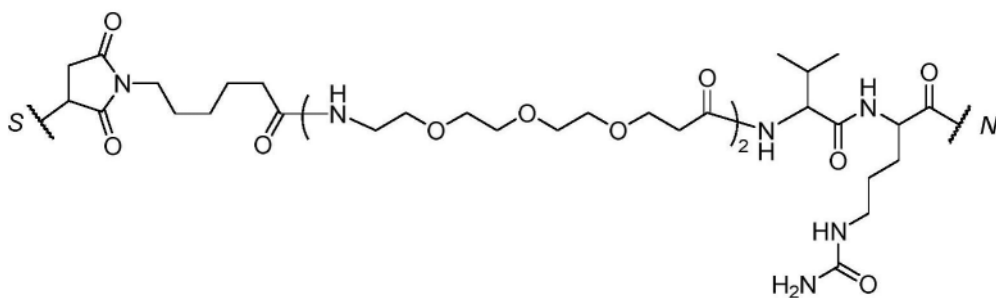
(马来酰亚胺-2,3-二氨基丙酸酯-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),



(马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸),



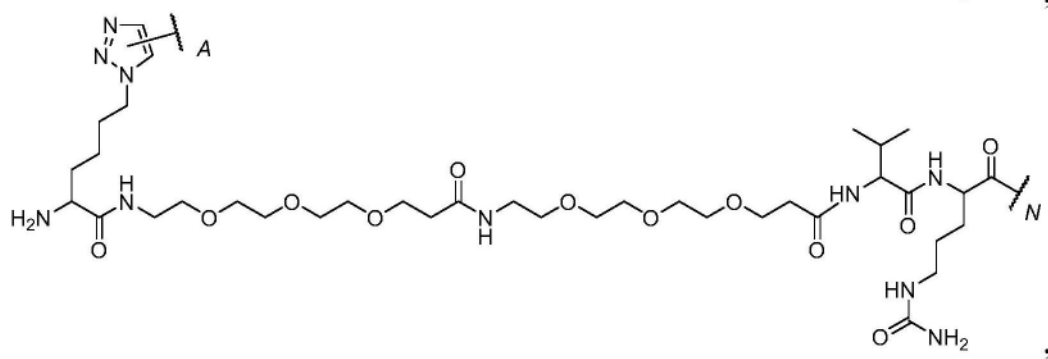
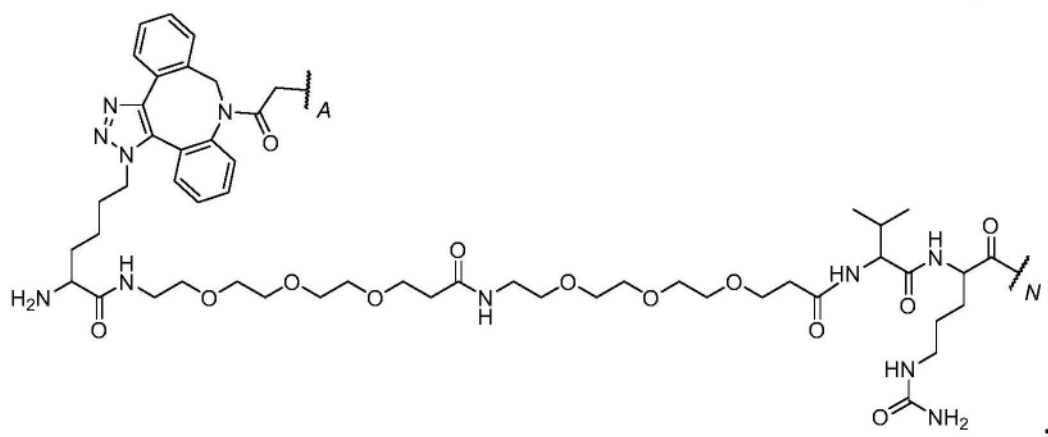
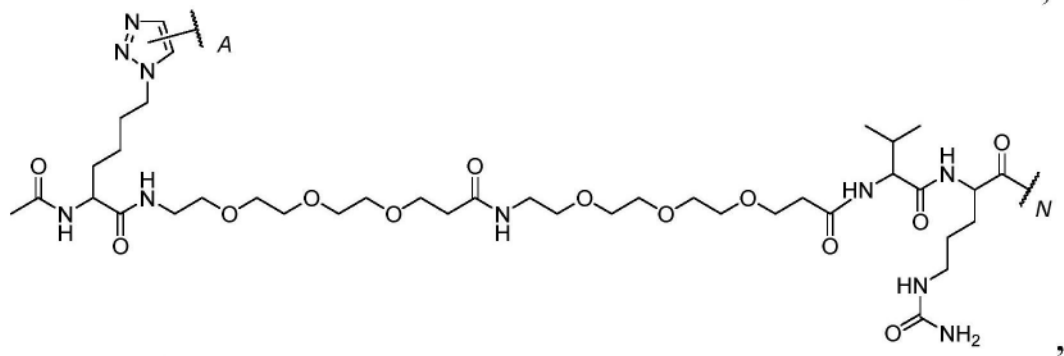
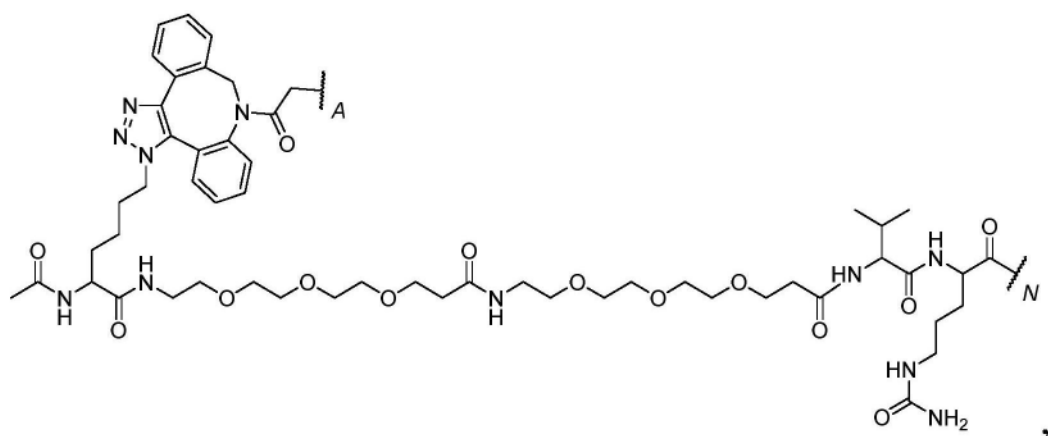
(马来酰亚胺-己酸-赖氨酸-缬氨酸-瓜氨酸), 或

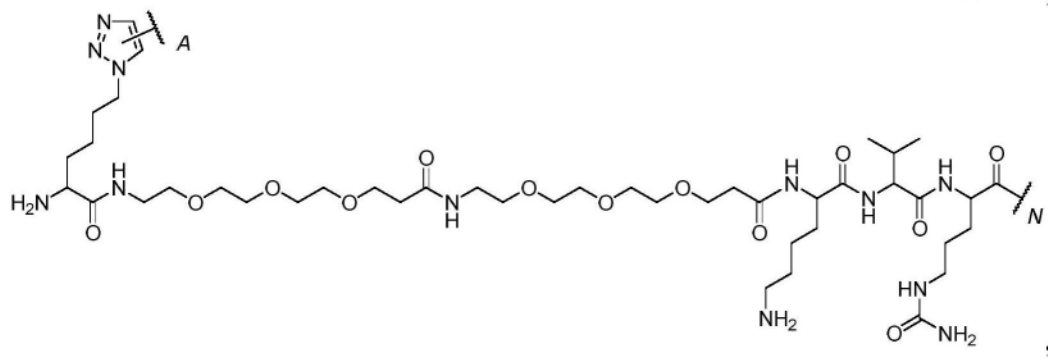
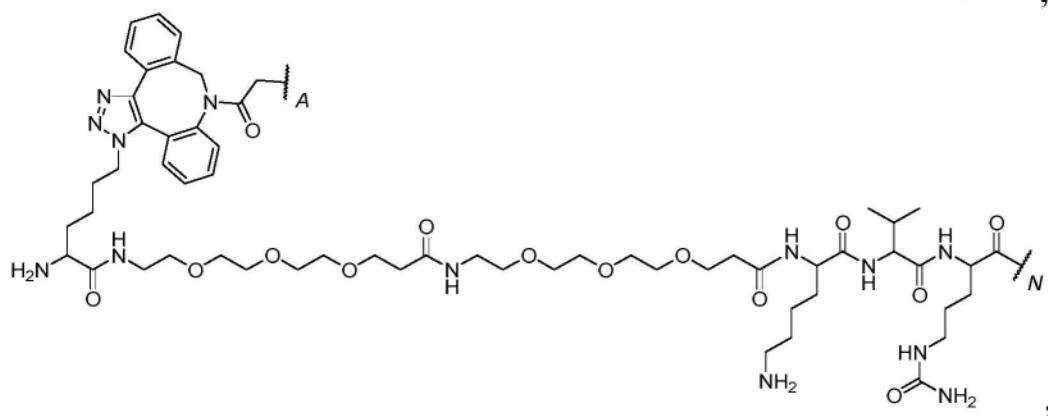
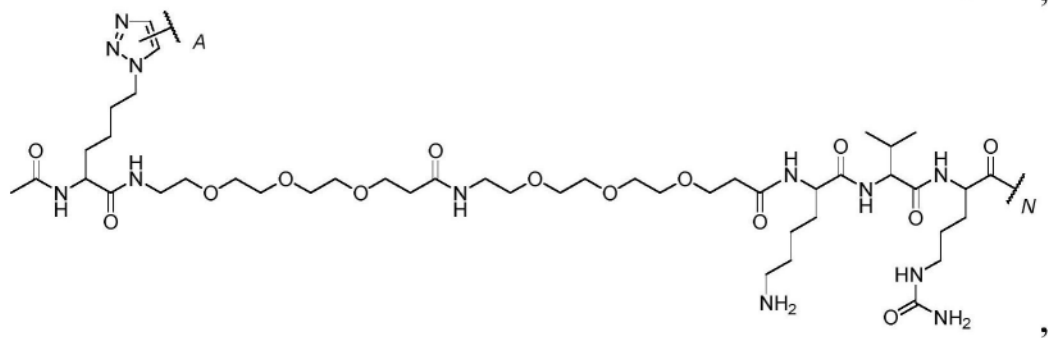
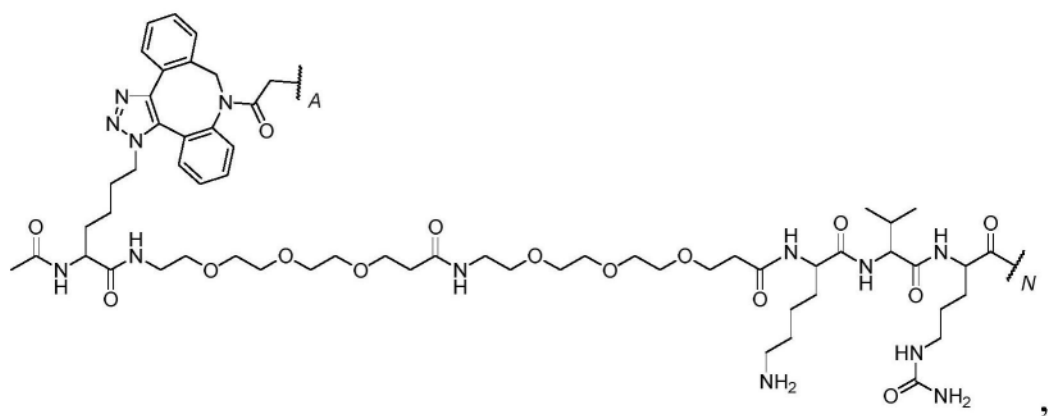


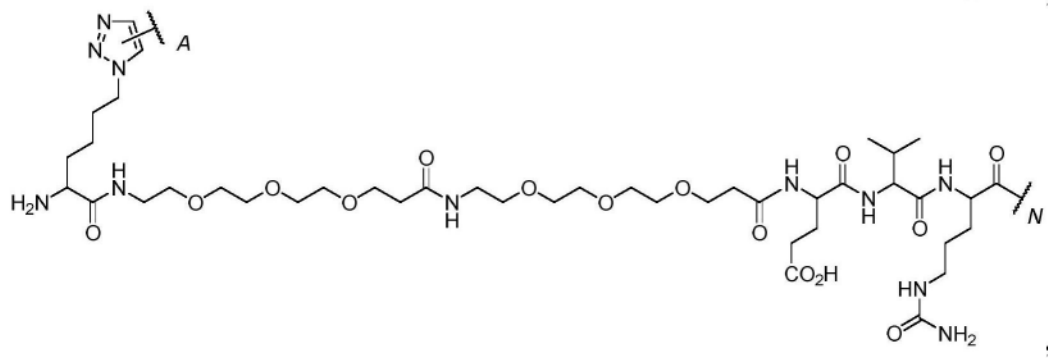
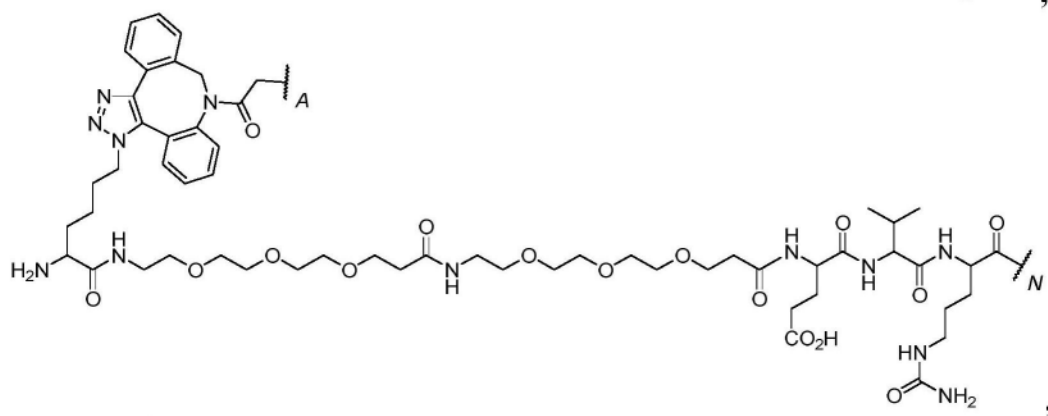
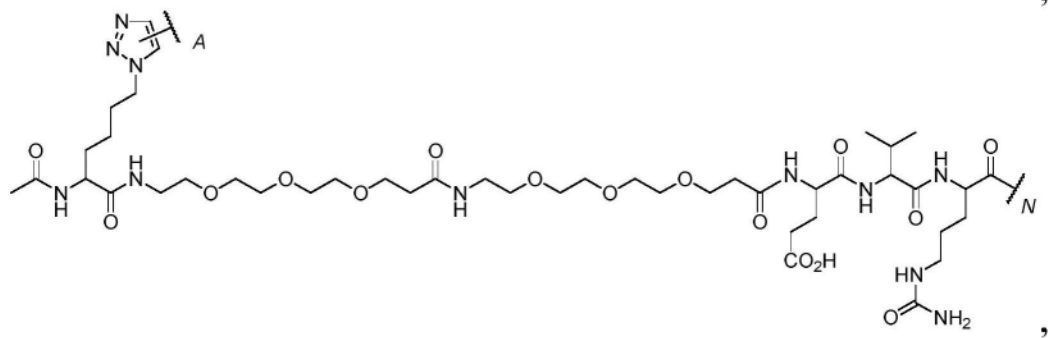
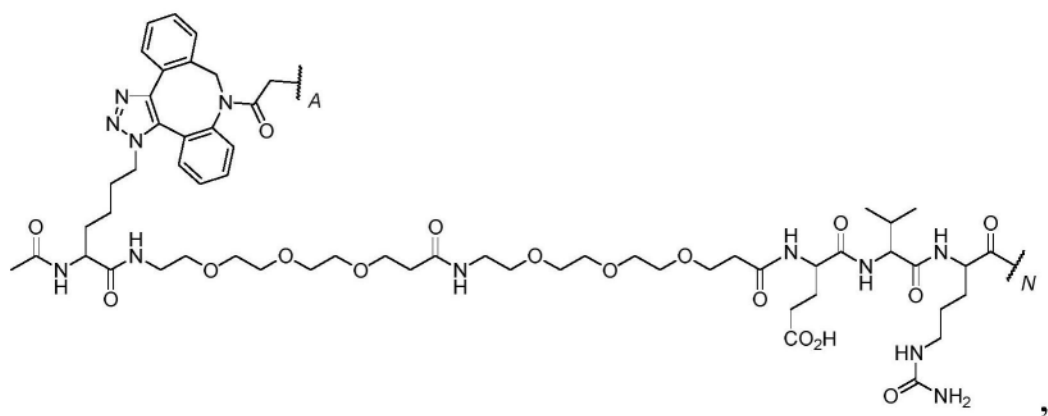
(马来酰亚胺-己酸-(PEG3)-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸);

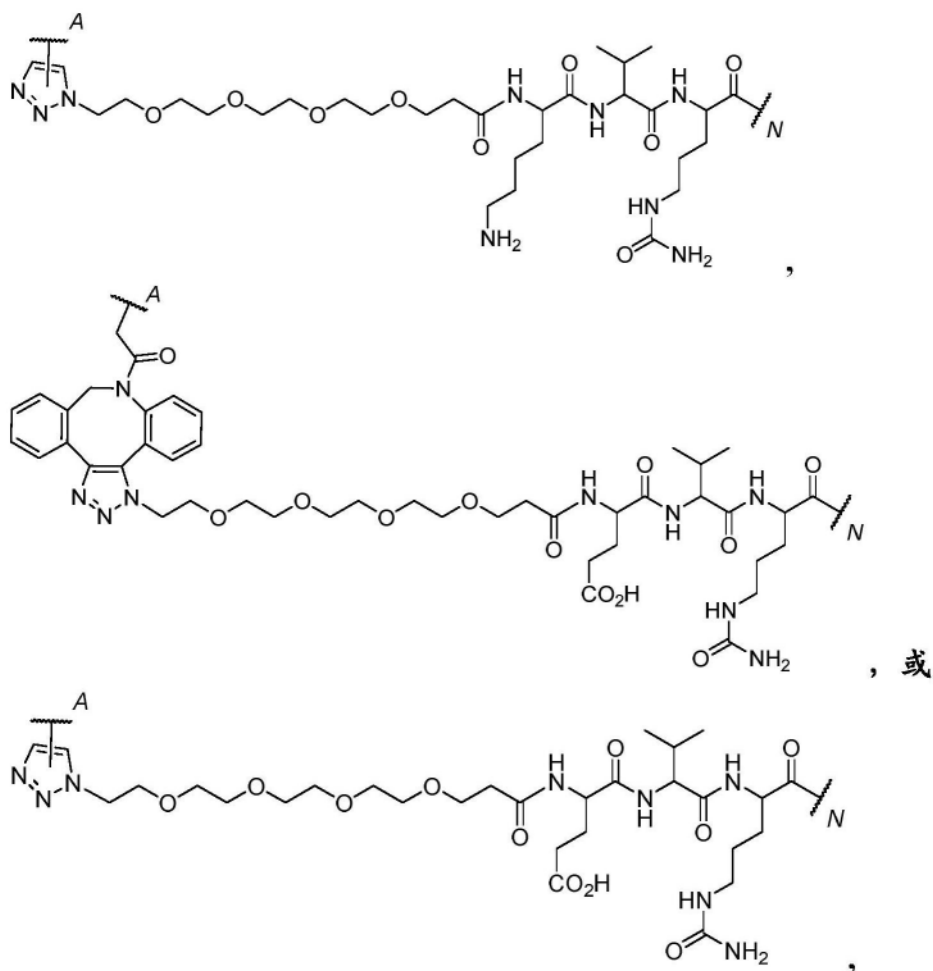
其中S表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点;N表示与所述钉合肽的N-端的连接点。

67. 权利要求58-65中的任一项所述的SPAC, 其中所述接头包含下式之一:









其中A表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点；N表示与所述钉合肽的N-端的连接点。

68. 权利要求1-67中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至2个或更多个钉合肽。

69. 权利要求1-68中的任一项所述的SPAC, 其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至包括端值的2-10个钉合肽。

70. 权利要求1-69中的任一项所述的SPAC, 所述SPAC包含约1:8的抗体或其抗原结合片段: 钉合肽比率。

71. 一种药物组合物, 其包含权利要求1-70中的任一项所述的SPAC和药学上可接受的载体。

72. 一种在受试者中治疗增殖性疾病的方法, 所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-70中的任一项所述的SPAC或其药物组合物。

73. 权利要求72所述的方法, 其中所述增殖性疾病是癌症。

74. 权利要求73所述的方法, 其中所述癌症是HER2-阳性的癌症。

75. 权利要求73或74所述的方法, 其中所述癌症是结直肠癌、乳癌、胃癌、卵巢癌或食管癌。

76. 权利要求73-75中的任一项所述的方法, 其中所述癌症是HER2-阳性的乳癌。

77. 权利要求73所述的方法, 其中所述癌症表达CD38。

78. 权利要求73或77所述的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。
79. 一种在受试者中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用权利要求1-70中的任一项所述的SPAC或其药物组合物。
80. 一种将钉合肽递送至细胞的方法,所述方法包括使所述细胞与权利要求1-70中的任一项所述的SPAC或其药物组合物接触。
81. 权利要求80所述的方法,其中所述细胞是癌细胞。
82. 权利要求80或81所述的方法,其中与对应的未偶联的钉合肽相比,所述钉合肽具有改善的细胞摄取。
83. 一种触发癌细胞死亡的方法,所述方法包括使所述癌细胞与权利要求1-70中的任一项所述的SPAC或其药物组合物接触。
84. 权利要求83所述的方法,其用于在有非癌细胞存在下选择性地杀死癌细胞。
85. 权利要求80-84中的任一项所述的方法,其中所述细胞是在体外。
86. 权利要求80-84中的任一项所述的方法,其中所述细胞是在受试者体内。
87. 前述权利要求中的任一项所述的方法,其中静脉内地施用所述SPAC。
88. 前述权利要求中的任一项所述的方法,其中所述受试者是人。
89. 用于用在前述权利要求中的任一项所述的方法中的权利要求1-70中的任一项所述的SPAC。
90. 权利要求1-70中的任一项所述的SPAC用于制备药物的用途。
91. 一种试剂盒,其包含权利要求1-70中的任一项所述的SPAC或其药物组合物和任选的使用说明书。

钉合肽-抗体偶联物 (SPAC) 及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请在35U.S.C. §119(e) 下要求2021年12月10日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.63/288,498、2022年3月21日提交的U.S.S.N.63/321,968和2022年6月17日提交的U.S.S.N.63/353,275的优先权,其整个内容通过引用并入本文。

[0003] 背景

[0004] 抗体-药物偶联物 (ADC) 是一类可以将高度细胞毒性的有效负载 (payload) 直接携带到细胞 (例如,癌细胞) 中的独特肿瘤药物。精准医疗的这种进步已经使得先前具有非常狭窄的治疗窗口的非常有效的化疗剂的使用成为可能。ADC描述于例如Drago等人,Nature Reviews Clinical Oncology,2021,第18卷,327-344;Baah等人,Molecules,2021,26(10),2943;Khongorzul等人,Mol.Cancer Res.,2020,18(1):3-19;和Beck等人,Nature Reviews Drug Discovery,2017,第16卷,315-337。

[0005] 令人感兴趣的是,由于其负载 (cargo) 的高效能,ADC可以用于治疗已经用其它化疗剂 (包括同一治疗类别的化疗剂) 和甚至相同的未偶联的抗体大量预处理过的癌症患者。但是,尽管该领域取得了重大进展,但ADC的某些关键缺陷 (liabilities) 仍需解决。这些问题中的一个,是由于例如接头 (linker) 不稳定性,ADC负载具有非特异性毒性。由于这些负载往往具有高细胞毒性,当它们在无意中被释放到肿瘤细胞外时可以损伤健康组织。解决该问题的努力主要集中于创建具有更高稳定性和释放选择性的新接头。

[0006] 发明概述

[0007] 本文描述了一类新型治疗剂,其解决了当前抗体-药物偶联物 (ADC) 的许多问题,并且将有效负载扩展到当前的高细胞毒性剂之外。依赖于一类被称为钉合肽 (stapled peptide) 的独特肽,本文描述的偶联物具有独特优势,而没有当前ADC的许多缺陷。

[0008] 钉合肽是包含至少两个通过交联 (即“钉合”) 连接的非天然氨基酸的合成肽。例如,钉合肽可以包含至少两个通过易位而环化形成内部烃交联 (即,“烃钉合”) 的非天然含烯烃氨基酸。这种环化或“钉合”的过程可以帮助肽折叠成 α 螺旋构型或其它二级结构,从而重新获得蛋白结构的自然三维取向以模拟其生物学功能。钉合肽技术的例子可以参见,例如,2017年1月5日公开的国际PCT申请公开号W0 2017/004591、2019年1月24日公开的W0 2019/018499和2021年6月24日公开的W0 2021/126827,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。也参见,例如,Mourtada等人,Nature Biotechnology,2019,第37卷,1186-1197,其整个内容通过引用并入本文。

[0009] 自21世纪初其开发以来,钉合肽已经被证明能够在细胞外和在细胞内破坏蛋白-蛋白相互作用 (PPI)。目前,Aileron Therapeutics拥有一种钉合肽药物候选物ALRN-6924,其在2期临床试验中作为预防化疗法诱导的嗜中性粒细胞减少症的预防性治疗。尽管钉合肽本身是有前途的治疗剂,但某些开发工作面临的挑战是不能在细胞内递送钉合肽而不引发脱靶细胞的裂解。这是因为许多钉合肽已经表现出低细胞渗透性。

[0010] 但是,在抗体偶联物的背景下,某些钉合肽的低细胞渗透性可以是一种优势 (asset),而不是缺陷。通过将钉合肽与抗体或其抗原结合片段偶联,可以利用偶联物的内

化将负载/有效负载(即, 钉合肽)递送到细胞中, 其否则在细胞外将无活性或具有低活性。类似地, 抗体在受体阳性细胞的质膜处聚集有效负荷的能力可能允许否则会非特异性地裂解的钉合肽的靶向递送。在这些系统中利用钉合肽的独特性质允许递送具有高效能的治疗剂, 但不产生先前ADC的脱靶毒性。

[0011] 本文提供了钉合肽-抗体偶联物(SPAC), 其包含与抗体或其抗原结合片段偶联的钉合肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽通过接头与抗体或其抗原结合片段偶联。在某些实施方案中, 本文提供的SPAC可以用于以相对高的选择性和/或相对低的脱靶毒性将钉合肽递送至细胞(例如, 癌细胞、细菌细胞)。

[0012] 本文提供的SPAC包含抗体或其抗原结合片段。抗体(包括完整抗体和抗原结合片段)、其变体和衍生物包括、但不限于多克隆、单克隆、多特异性、人、人源化、灵长类源化或嵌合抗体、异源偶联物抗体(例如, 二、三和四特异性抗体、双体、三体和四体)、单结构域抗体(sdAb)、表位结合片段(例如, Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、Fv、单链Fv(scFv)、rlgG、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)、含有VL或VH结构域的片段、由Fab表达文库产生的片段)和抗-独特型(抗-Id)抗体。Fab和F(ab')₂片段例如缺少完整抗体的Fc片段。偶联物的抗体分子可以属于免疫球蛋白分子的任何类型(例如, IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别(例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类。

[0013] 在某些实施方案中, 所述抗体是单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。在某些实施方案中, 所述抗体是抗癌抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中, 所述抗体或其抗原结合片段针对在癌细胞上表达的靶抗原(例如, 在癌细胞上特异性表达)。在某些实施方案中, 所述抗体是本文描述的抗体或其抗原结合片段的同源物。

[0014] 在某些实施方案中, 所述抗体是抗体-药物偶联物(ADC)或其抗原结合片段。在这样的实施方案中, 所述SPAC包含与双重有效负载偶联的抗体或其抗原结合片段: (i) 钉合肽或其药学上可接受的盐; 和(ii) 第二种药剂(即, 抗体-药物偶联物的“药物”组分)。

[0015] SPAC的钉合肽组分可以是任何钉合肽(例如, 任何单钉合肽、双钉合肽、多钉合肽或缝合肽(stitched peptide))。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合抗癌肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合抗微生物肽(StAMP)。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽(例如, 钉合爪蟾抗菌肽II肽)。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合Esculentin肽(例如, 钉合Esculentin-1A肽)。

[0016] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是蛋白-蛋白相互作用(PPI)的抑制剂。在某些实施方案中, 所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白(例如, BCL-x_L、BCL-2、BCL-W或MCL1)的抑制剂。在某些实施方案中, 所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白效应物(例如, BAX、BAK或BOK)的活化剂。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合BCL-2相互作用的细胞死亡介质因子(BIM)肽(stapled BCL-2-interacting mediator of cell death(BIM)peptide)。在某些实施方案中, 所述钉合肽是β-连环蛋白抑制剂(例如, Wnt/β-连环蛋白信号传递的抑制剂)。在某些实施方案中, 所述钉合肽是MDM2和/或MDMX抑制剂(例如, 抑制MDM2和/或MDMX与p53的结合)。本文提供了钉合肽的其它例子。

[0017] 在某些实施方案中, 所述抗体或其抗原结合片段直接偶联至钉合肽(例如, 经由键)。在某些实施方案中, 所述抗体或其抗原结合片段经由接头偶联至钉合肽。在某些实施方案中, 所述接头是可切割(cleavable)的接头(例如, pH可切割的接头, 或通过蛋白酶、酯

酶或细胞内二硫化物还原可切割的接头)。在某些实施方案中,所述接头是肽接头(例如,可切割的肽接头)。

[0018] 本文还提供了药物组合物,其包含本文提供的SPAC和药学上可接受的载体。在某些实施方案中,所述药物组合物包含治疗有效量的本文提供的SPAC(例如,用于在受试者中治疗癌症或抑制肿瘤生长)。

[0019] 本文提供的钉合-肽抗体偶联物(SPAC)可以将生物活性的钉合肽递送至细胞(例如,癌细胞、细菌细胞),并因此可用于治疗和/或预防各种疾病(例如,增殖性疾病诸如癌症、感染性疾病)。本文提供的方法包括:

[0020] (i) 治疗和/或预防受试者中的疾病的方法,包括向所述受试者施用治疗和/或预防有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物。在某些实施方案中,所述疾病是增殖性疾病(例如,癌症);

[0021] (ii) 治疗受试者中的癌症的方法,包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物;

[0022] (iii) 抑制受试者中的肿瘤生长的方法,包括向所述受试者施用有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物;

[0023] (iv) 将钉合肽递送到细胞中的方法,包括使细胞与本文提供的SPAC或其药物组合物接触。在某些实施方案中,所述细胞是癌细胞。在某些实施方案中,将所述钉合肽递送给体外细胞。在某些实施方案中,将所述钉合肽递送给体内细胞(即,在受试者中);和

[0024] (v) 触发癌细胞死亡的方法,包括使癌细胞与有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物接触。在某些实施方案中,将所述钉合肽递送给体外细胞。在某些实施方案中,将所述钉合肽递送给体内细胞(即,在受试者中)。

[0025] (vi) 治疗和/或预防受试者中的感染性疾病(例如,细菌感染)的方法,包括向所述受试者施用有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物;

[0026] (vii) 杀死细菌和/或抑制细菌生长的方法,包括使细菌与有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物接触;

[0027] 本文还提供了本文描述的SPAC及其药物组合物,用于本文描述的任何方法中。在另一个方面,本文提供了本文描述的SPAC及其药物组合物用于制备药物的用途。

[0028] 在另一个方面,本文提供了包含本文提供的SPAC或其药物组合物的试剂盒。本文描述的试剂盒可以包括单次剂量或多次剂量的SPAC或其药物组合物。本文描述的试剂盒可用于本文提供的任何方法或用途,并且任选地进一步包含关于使用该试剂盒的说明书(例如,关于使用在试剂盒中包含的SPAC或组合物的说明书)。

[0029] 本文还提供了制备本文描述的SPAC的方法。

[0030] 本发明的某些实施方案的细节在某些实施方案的详细描述中进行了阐述,如下所述。本发明的其它特征、目的和优点将从定义、实施例、附图和权利要求中显而易见。

[0031] 定义

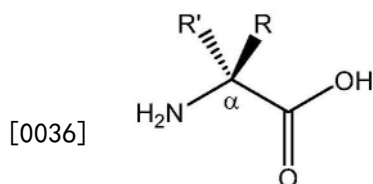
[0032] 一般定义

[0033] 以下定义是在本申请中使用的一般术语。

[0034] 术语“肽”和“多肽”互换使用并表示通过肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物。所述术语还包括蛋白,并表示任何大小、结构或功能的肽、多肽和蛋白。通常,肽将是至少三

个氨基酸长度,或至少本文提供的氨基酸序列所需的长度。肽可以表示单个肽或肽的集合。本文提供的肽可以包括任意组合的天然氨基酸和/或非天然氨基酸(即,在自然界中不存在但可以掺入肽链中的化合物)。在肽中的一个或多个氨基酸可以被修饰,例如通过添加化学实体诸如碳水化合物基团、羟基基团、磷酸酯基团、法呢基基团、异法呢基基团、脂肪酸基团、用于偶联或官能化的接头或其它修饰。肽可能是天然存在的肽或蛋白的片段或修饰版本。肽可以是天然存在的、重组的、合成的或这些的任意组合。

[0035] 术语“氨基酸”表示含有氨基基团和羧基基团的分子。氨基酸包括 α -氨基酸,其通用结构如下所示。本文所提及的每种氨基酸可以通过1至4个字母代码表示(例如,R和Arg代表L-精氨酸,hArg代表L-高精氨酸)。



α -氨基酸

[0037] 合适的氨基酸包括、但不限于天然的 α -氨基酸诸如在肽中发现的20种常见的天然存在的 α -氨基酸的D-和L-异构体(例如,A、R、N、C、D、Q、E、G、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、V,如下面所提供),和非天然的 α -氨基酸。

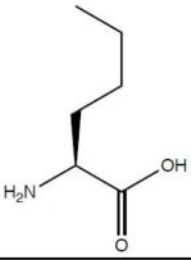
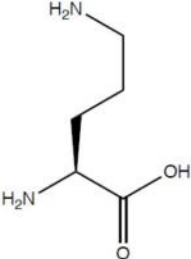
[0038] 示例性的天然 α -氨基酸(在括号中提供单字母代码)包括L-丙氨酸(A)、L-精氨酸(R)、L-天冬酰胺(N)、L-天冬氨酸(D)、L-半胱氨酸(C)、L-谷氨酸(E)、L-谷氨酰胺(Q)、甘氨酸(G)、L-组氨酸(H)、L-异亮氨酸(I)、L-亮氨酸(L)、L-赖氨酸(K)、L-甲硫氨酸(M)、L-苯丙氨酸(F)、L-脯氨酸(P)、L-丝氨酸(S)、L-苏氨酸(T)、L-色氨酸(W)、L-酪氨酸(Y)和L-缬氨酸(V)。

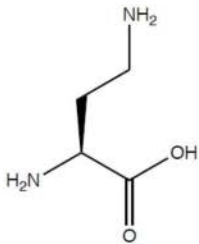
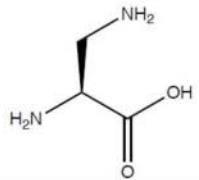
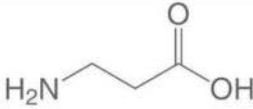
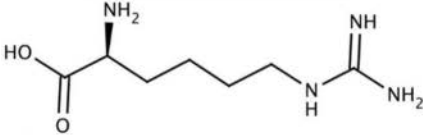
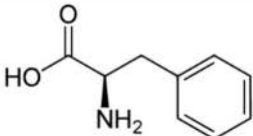
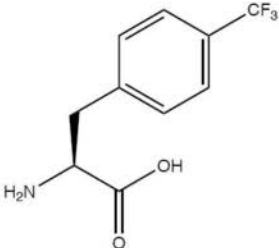
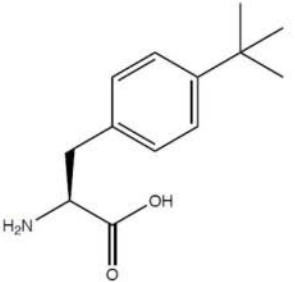
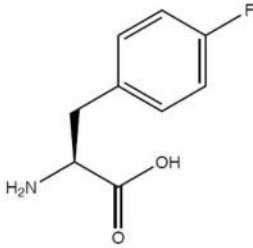
[0039] 示例性的非天然 α -氨基酸包括D-精氨酸、D-天冬酰胺、D-天冬氨酸、D-半胱氨酸、D-谷氨酸、D-谷氨酰胺、D-组氨酸、D-异亮氨酸、D-亮氨酸、D-赖氨酸、D-甲硫氨酸、D-苯丙氨酸、D-脯氨酸、D-丝氨酸、D-苏氨酸、D-色氨酸、D-酪氨酸、D-缬氨酸、Di-乙烷基、 α -甲基-丙氨酸(Aib)、 α -甲基-精氨酸、 α -甲基-天冬酰胺、 α -甲基-天冬氨酸、 α -甲基-半胱氨酸、 α -甲基-谷氨酸、 α -甲基-谷氨酰胺、 α -甲基-组氨酸、 α -甲基-异亮氨酸、 α -甲基-亮氨酸、 α -甲基-赖氨酸、 α -甲基-甲硫氨酸、 α -甲基-苯丙氨酸、 α -甲基-脯氨酸、 α -甲基-丝氨酸、 α -甲基-苏氨酸、 α -甲基-色氨酸、 α -甲基-酪氨酸、 α -甲基-缬氨酸、正亮氨酸和末端不饱和的 α -氨基酸。存在许多已知的非天然氨基酸,其中任一种可以被包含在本公开内容的肽中。参见例如,S.Hunt, The Non-Protein Amino Acids: In Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids, G.C.Barrett编, Chapman和Hall, 1985。非天然的氨基酸也包括包含氮取代基的氨基酸。

[0040] 下表1提供了本文提及的某些氨基酸(以名称、结构和1至4字母代码表示)。

[0041] 表1. 某些氨基酸

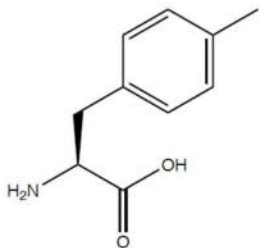
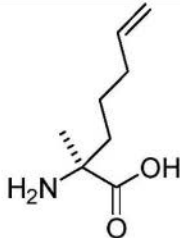
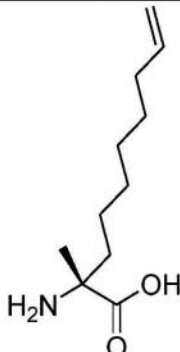
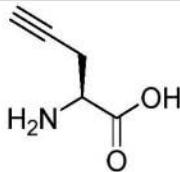
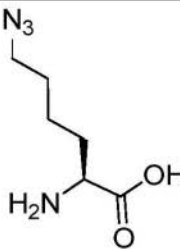
[0042]

名称	代码	结构
L-正亮氨酸	B	
L-鸟氨酸	Orn	

L-二氨基丁酸	Dab	
L-二氨基丙酸	Dap	
β -丙氨酸	β Ala	
L-高精氨酸	hArg	
D-苯丙氨酸	F ¹	
L-4-三氟甲基苯丙氨酸	F ²	
L-4-叔丁基苯丙氨酸	F ³	
L-4-氟苯丙氨酸	F ⁴	

[0043]

[0044]

L-4-甲基苯丙氨酸	F ⁵	
S-2-(4'-戊烯基)丙氨酸	S ⁵	
R-2-(7'-辛烯基)丙氨酸	R ⁸	
L-炔丙基甘氨酸	J	
L-叠氮基赖氨酸	Azi	

[0045] 当参考氨基酸序列使用时,术语“氨基酸置换”表示氨基酸序列中的氨基酸被不同的氨基酸替换(例如,被天然或非天然氨基酸替换)。本文提供的氨基酸序列可以包含或包括一个或多个氨基酸置换。特定氨基酸置换用肽测序领域中常用的口语命名法来表示,以表示氨基酸序列变化。例如,当参考SEQ ID NO:2(下文)时,“在H7处的氨基酸置换”表示在氨基酸序列的位置7处的组氨酸(H)被不同的氨基酸(例如,除组氨酸以外的天然或非天然氨基酸)替换。并且,例如,当参考SEQ ID NO:2时,氨基酸置换“H7K”表示将SEQ ID NO:2的氨基酸序列中位置7处的组氨酸(H)替换为赖氨酸(K),得到由SEQ ID NO:3表示的氨基酸序列(下文)。

[0046]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	位置编号
G	X ¹	G	K	F	X ²	H	S	K	K	K	F	G	K	A	X ³	V	G	E	X ⁴	A	K	K	SEQ ID NO:2
G	X ¹	G	K	F	X ²	K	S	K	K	K	F	G	K	A	X ³	V	G	E	X ⁴	A	K	K	SEQ ID NO:3

[0047] 当参考氨基酸序列使用时,术语“氨基酸添加”表示将氨基酸(例如,天然或非天然氨基酸)插入在氨基酸序列的两个氨基酸之间,或添加在序列的任一端。标准口语命名法用于代表特定氨基酸添加(例如,当参考SEQ ID NO:2时,G3_K4insX”表示假定的氨基酸X插入在氨基酸序列的氨基酸G3和K4之间)。在某些实施方案中,本文的氨基酸序列可以包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸添加。

[0048] 当参考氨基酸序列使用时,术语“氨基酸缺失”表示从氨基酸序列中删除氨基酸序列的氨基酸。标准口语命名法用于代表特定氨基酸缺失(例如,当参考SEQ ID NO:2时,“G1del”表示氨基酸G1从序列中删除)。在某些实施方案中,本文的氨基酸序列可以包含0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氨基酸缺失。

[0049] 本文中使用的术语“盐”表示任何和所有的盐,并且涵盖药学上可接受的盐。盐包括由酸和碱的中和反应产生的离子化合物。盐由一种或多种阳离子(带正电荷的离子)和一种或多种阴离子(负离子)组成,因此所述盐呈电中性(没有净电荷)。本发明的肽的盐包括源自无机和有机酸和碱的盐。酸加成盐的例子是氨基与以下酸形成的盐:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸,诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者通过使用本领域已知的其它方法诸如离子交换。其它盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐、马尿酸盐等。衍生自适当碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它盐包括使用抗衡离子诸如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的铵、季铵和胺阳离子。

[0050] 术语“药学上可接受的盐”表示这样的盐:其在合理的医学判断范围内,适合用于接触人类和低等动物的组织,而没有不适当的毒性、刺激、变应性应答等,并且与合理的收益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域众所周知的。例如,Berge等人在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19(通过引用并入本文)中详细描述了药学上可接受的盐。本发明的肽的药学上可接受的盐包括由合适的无机和有机酸和碱衍生出的盐。药学上可接受的无毒的酸加成盐的例子是氨基与以下酸形成的盐:无机酸,诸如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸,或有机酸,诸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸,或者通过使用本领域已知的其它方法诸如离子交换。其它药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥

珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。从适当的碱衍生出的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等。其它药理学上可接受的盐包括,在适当时,使用抗衡离子诸如卤素离子、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵和胺阳离子。

[0051] 贯穿本公开内容,对“钉合肽”的提及意图涵盖包含本文提供的任何氨基酸序列的肽(包括任何公开的氨基酸置换、添加、缺失和/或修饰),以及其药理学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、同位素标记的衍生物、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶和前药。

[0052] 术语“组合物”和“制剂”互换使用。

[0053] 考虑向其施用的“受试者”表示人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童或青少年)或成人受试者(例如,青年人、中年人或老年人))或非人动物。在某些实施方案中,所述非人动物是哺乳动物(例如,灵长类动物(例如,食蟹猴或恒河猴)、商业相关的哺乳动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或禽类(例如,商业相关的禽类,诸如鸡、鸭、鹅或火鸡))。在某些实施方案中,所述非人动物是鱼、爬行动物或两栖动物。所述非人动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。所述非人动物可以是转基因的动物或遗传工程改造的动物。术语“患者”表示需要治疗疾病的人受试者。

[0054] 术语“生物样品”表示任何样品,包括组织样品(诸如组织切片和组织的针吸活检样品);细胞样品(例如,细胞学涂片(诸如巴氏涂片或血液涂片)或通过显微切割获得的细胞样品);整个生物体的样品(诸如酵母或细菌的样品);或细胞级分、片段或细胞器(诸如通过裂解细胞并通过离心或其它方式分离其组分而获得)。生物样品的其它例子包括血液、血清、尿、精液、粪便物、脑脊液、间隙液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如,通过手术活检或针吸活检获得)、乳头抽吸物、奶汁、阴道流体、唾液、拭子(诸如口腔拭子)或含有来自第一生物样品的生物分子的任何材料。

[0055] 术语“施用”表示在受试者体内或体表植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其它方式引入本文描述的肽或其组合物。

[0056] 术语“治疗”表示逆转、缓解本文所述疾病、延迟其发作或抑制其进展。在某些实施方案中,可以在疾病的一种或多种征象或症状已经出现或已经被观察到之后施用治疗。在其它实施方案中,可以在没有疾病的征象或症状的情况下施用治疗。例如,可以在症状出现之前对易感受试者施用治疗(例如,考虑到症状史和/或考虑到向病原体的暴露)。在症状已经消退后也可继续治疗,例如,以延迟或防止复发。

[0057] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”互换使用。

[0058] 本文描述的SPAC的“有效量”表示足以引发期望的生物学应答的量。本文描述的SPAC的有效量可以随诸如以下因素变化:期望的生物学终点,副作用、疾病或障碍的严重程度,特定肽的身份、药代动力学和药效动力学,所治疗的病症,施用的模式、途径和期望或所需的频率,受试者的物种、年龄和健康或总体状况。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防性治疗。在某些实施方案中,有效量是在单次剂量中的本文描述的SPAC的量。在某些实施方案中,有效量是在多次剂量中的本文描述的SPAC的总量。

[0059] 本文描述的SPAC的“治疗有效量”是足以在病症的治疗中提供治疗益处或延迟或

减轻一种或多种与病症有关的症状的量。SPAC的治疗有效量是指,单独地或与其它疗法联合使用时,在病症的治疗中提供治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可以包括这样的量:其改善总体治疗,减少或避免病症的症状、征象或原因,和/或增强另一种治疗剂的治疗效果。

[0060] 本文描述的SPAC的“预防有效量”是足以预防病症或一种或多种与病症有关的症状或阻止它的复发的量。SPAC的预防有效量是指,单独地或与其它药剂联合使用时,在病症的预防中提供预防益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可以包括这样的量:其改善所有预防,或增强其它预防剂的预防效力。

[0061] 术语“预防”表示对目前没有患疾病且过去没有患疾病但具有发生疾病的风险的受试者或者过去患疾病、目前没有患疾病但具有疾病复发(regression)的风险的受试者的预防性治疗。在某些实施方案中,所述受试者具有比群体中的平均健康成员更高的发生疾病的风险或更高的疾病复发的风险。

[0062] 化学定义

[0063] 在下面更详细地描述了具体官能团和化学术语的定义。根据元素周期表(Periodic Table of the Elements,CAS版本,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面)来鉴定化学元素,且具体官能团一般如本文所述进行定义。另外,有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性被描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Michael B.Smith,March's Advanced Organic Chemistry,第7版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2013;Richard C.Larock,Comprehensive Organic Transformations,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2018;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0064] 本文描述的肽可以包含一个或多个不对称中心,并因此可以以各种立体异构形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文描述的肽可以是各对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者可以是立体异构体的混合物的形式,所述混合物包括外消旋混合物以及富含一种或多种立体异构体的混合物。通过本领域技术人员已知的方法,可以从混合物中分离出异构体,所述方法包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐的形成和结晶;或者可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,S.H.,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖作为基本上不含其它异构体的各异构体的肽,和可替换地作为各种异构体的混合物的肽。

[0065] 在式中,键为单键,短划线---为单键或不存在,且键或为单键或双键。此外,键或为双键或三键。

[0066] 除非另外提供,否则本文描绘的式和结构包括不包括同位素富集的原子的肽,并且也包括包括同位素富集的原子的肽(“同位素标记的衍生物”)。例如,具有本发明结构但氢被氘或氚替换、¹⁹F被¹⁸F替换、或碳被¹³C-或¹⁴C-富集的碳替换的肽,是在本公开内容的范

围内。这样的肽可用作例如生物学测定中的分析工具或探针。术语“同位素”表示特定化学元素的变体,使得虽然给定元素的所有同位素在该元素的每个原子中具有相同数目的质子,但那些同位素在中子数目上不同。

[0067] 当列出值的范围(“范围”)时,它涵盖了在该范围内的每个值和子范围。除非另外提供,否则范围包括在范围两端的值。例如,“C₁₋₆烷基”涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆烷基。

[0068] 短语“至少一个实例”的使用表示1、2、3、4个或更多个实例,但也涵盖范围,例如,从1至4、从1至3、从1至2、从2至4、从2至3或从3至4个实例(包括端值)。

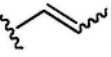
[0069] “非氢基团”表示针对非氢的特定变量定义的任何基团。

[0070] 术语“脂族”表示烷基、烯基、炔基和碳环基团。同样,术语“杂脂族”表示杂烷基、杂烯基、杂炔基和杂环基团。

[0071] 术语“烷基”表示具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基的残基(“C₁₋₂₀烷基”)。在某些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基基团的例子包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如,正丙基、异丙基)、丁基(C₄) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如,正戊基、3-戊烷基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁烷基、叔戊基)和己基(C₆) (例如,正己基)。烷基基团的另外例子包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)、正十二烷基(C₁₂)等。

[0072] 术语“卤代烷基”是被取代的烷基基团,其中一个或多个氢原子独立地被卤素(例如,氟、溴、氯或碘)替换。“全卤代烷基”是卤代烷基的子集,并表示这样的烷基基团:其中所有氢原子都独立地被卤素(例如,氟、溴、氯或碘)替换。在某些实施方案中,所述卤代烷基部分具有1至20个碳原子(“C₁₋₂₀卤代烷基”)。在某些实施方案中,所有卤代烷基氢原子都独立地被氟替换以提供“全氟烷基”基团。在某些实施方案中,所有卤代烷基氢原子都独立地被氯替换以提供“全氯烷基”基团。卤代烷基基团的例子包括-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFC1₂、-CF₂Cl等。

[0073] 术语“杂烷基”表示这样的烷基基团:其进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子),所述杂原子位于母链内(例如,插入在母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处。在某些实施方案中,杂烷基基团表示在母链内具有1至20个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂₀烷基”)。

[0074] 术语“烯基”表示具有1至20个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)的直链或支链烃基的残基。在某些实施方案中,烯基基团具有1至20个碳原子(“C₁₋₂₀烯基”)。一个或多个碳-碳双键可以是内部的(诸如在2-丁烯基中)或末端的(诸如在1-丁烯基中)。在烯基基团中,未指定其立体化学的C=C双键(例如,-CH=CHCH₃或)可以处于(E)-或(Z)-构型。

[0075] 术语“杂烯基”表示烯基基团,其进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子),所述杂原子位于母链内(例如,插入在母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处。在某些实施方案中,杂烯基基团表示在母链内具有1至20个碳原子、至少一个双键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₁₋₂₀烯基”)。

[0076] 术语“炔基”表示具有1至20个碳原子和一个或多个碳-碳三键(例如,1、2、3或4个三键)的直链或支链烃基的残基(“C₁₋₂₀炔基”)。所述一个或多个碳-碳三键可以是内部的

(诸如在2-丁炔基中)或末端的(诸如在1-丁炔基中)。

[0077] 术语“杂炔基”表示炔基基团,其进一步包括至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子),所述杂原子位于母链内(例如,插入在母链的相邻碳原子之间)和/或位于母链的一个或多个末端位置处。在某些实施方案中,杂炔基基团表示在母链内具有1至20个碳原子、至少一个三键和1个或多个杂原子的基团(“杂C₁₋₂₀炔基”)。

[0078] 术语“碳环基”或“碳环的”表示在非芳族环系统中具有3至14个环碳原子(“C₃₋₁₄碳环基”)和0个杂原子的非芳族环状烃基的残基。在某些实施方案中,碳环基基团具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基基团包括环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。如前述例子所示,在某些实施方案中,所述碳环基基团是单环的(“单环的碳环基”)或多环的(例如,含有稠合、桥连或螺环系统诸如二环系统(“二环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”)),并且可以是饱和的或者可以含有一个或多个碳-碳双键或三键。“碳环基”还包括这样的环系统:其中如上定义的碳环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点是在碳环基环上,并且在这样的情况下,碳的数目继续表示碳环的环系统中碳的数目。

[0079] 术语“杂环基”或“杂环的”表示具有环碳原子和1至4个环杂原子的3-14元非芳族环系统的残基,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基基团中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。在某些实施方案中,所述杂环基是被取代的或未被取代的3-至7元单环杂环基,其中在杂环系统中的1、2或3个原子独立地是氧、氮或硫,只要化合价允许。杂环基基团可以是单环的(“单环的杂环基”)或多环的(例如,稠合、桥连或螺环系统诸如二环系统(“二环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”)),并且可以是饱和的或者可以含有一个或多个碳-碳双键或三键。杂环基多环环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括这样的环系统:其中如上定义的杂环基环与一个或多个碳环基基团稠合,其中连接点是在碳环基或杂环基环上;或如下的环系统:其中如上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中连接点是在杂环基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂环基环系统中环成员的数目。

[0080] 术语“芳基”表示单环或多环(例如,二环或三环)4n+2芳族环系统(例如,在环状阵列中共享6、10或14个 π 电子)的残基,其中在芳族环系统中具有6-14个环碳原子和零个杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在某些实施方案中,芳基基团具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在某些实施方案中,芳基基团具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基诸如1-萘基和2-萘基)。在某些实施方案中,芳基基团具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括这样的环系统:其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中残基或连接点是在芳基环上,并且在这样的情况下,碳原子的数目继续表示芳基环系统中碳原子的数目。

[0081] 术语“杂芳基”表示5-14元单环或多环(例如,二环,三环)4n+2芳族环系统(例如,在环状阵列中共享6、10或14个 π 电子)的残基,其中在芳族环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中每个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在某些实施方案中,所述杂芳基是被取代的或未被取代的5或6元单环杂芳基,其中杂芳基环系统中的1、2、3或4

个原子独立地是氧、氮或硫。在某些实施方案中,所述杂芳基是被取代的或未被取代的9或10元二环杂芳基,其中杂芳基环系统中的1、2、3或4个原子独立地是氧、氮或硫。在含有一个或多个氮原子的杂芳基基团中,连接点可以是碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基多环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”包括这样的环系统:其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基基团稠合,其中连接点是在杂芳基环上,并且在这样的情况下,环成员的数目继续表示杂芳基环系统中环成员的数目。“杂芳基”还包括这样的环系统:其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基基团稠合,其中连接点是在芳基或杂芳基环上,并在这样的情况下,环成员的数目表示稠合多环(芳基/杂芳基)环系统中环成员的数目。其中一个环不含有杂原子(例如,吡啶基、喹啉基、呋唑基等)的多环杂芳基基团,连接点可以是在任一个环(例如,带有杂原子的环或不含杂原子的环)上。

[0082] 向基团添加后缀“-ene”指示该基团是二价部分,例如,亚烷基是烷基的二价部分,亚烯基是烯基的二价部分,亚炔基是炔基的二价部分,亚杂烷基是杂烷基的二价部分,亚杂烯基是杂烯基的二价部分,亚杂炔基是杂炔基的二价部分,亚碳环基是碳环基的二价部分,亚杂环基是杂环基的二价部分,亚芳基是芳基的二价部分,和亚杂芳基是杂芳基的二价部分。

[0083] 除非另有明确提供,否则化学部分任选地被取代。术语“任选地被取代”表示被取代的或未被取代的。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基、杂芳基、酰基基团任选地被取代。一般而言,当提及化学基团时,术语“被取代”意味着在该基团上存在的至少一个氢被允许的取代基替换,例如,在取代后产生稳定化合物的取代基,例如,不会自发地经历转化(诸如通过重排、环化、消除或其它反应)的化合物。除非另有说明,否则“取代的”基团具有在该基团的一个或多个可取代的位置处的取代基,并且当任何给定的结构中的一个以上位置被取代时,所述取代基在每个位置是相同或不同的。本发明不以任何方式受本文描述的示例性取代基限制。

[0084] 示例性的取代基包括、但不限于卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SCN、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₂₀烷基、C₁₋₂₀全卤代烷基、C₁₋₂₀烯基、C₁₋₂₀炔基、杂C₁₋₂₀烷基、杂C₁₋₂₀烯基、杂C₁₋₂₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基;其中X⁻是抗衡离子;

[0085] 或者在一个碳原子上的两个偕氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替换;

[0086] 其中:

[0087] R^{aa} 的每个实例独立地选自 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 全卤代烷基、 C_{1-20} 烯基、 C_{1-20} 炔基、杂 C_{1-20} 烷基、杂 C_{1-20} 烯基、杂 C_{1-20} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或两个 R^{aa} 基团连接以形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环;

[0088] R^{bb} 的每个实例独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 全卤代烷基、 C_{1-20} 烯基、 C_{1-20} 炔基、杂 C_{1-20} 烷基、杂 C_{1-20} 烯基、杂 C_{1-20} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或两个 R^{bb} 基团连接以形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环;

[0089] R^{cc} 的每个实例独立地选自氢、 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 全卤代烷基、 C_{1-20} 烯基、 C_{1-20} 炔基、杂 C_{1-20} 烷基、杂 C_{1-20} 烯基、杂 C_{1-20} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14 元杂环基、 C_{6-14} 芳基和 5-14 元杂芳基, 或两个 R^{cc} 基团连接以形成 3-14 元杂环基或 5-14 元杂芳基环; 且每个 X 是抗衡离子。

[0090] 在某些实施方案中, 每个取代基独立地是卤素、被取代的 (例如, 被一个或多个卤素取代) 或未被取代的 C_{1-6} 烷基、 $-OR^{aa}$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 或 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 。

[0091] 术语“卤”或“卤素”表示氟(氟、 $-F$)、氯(氯、 $-Cl$)、溴(溴、 $-Br$)或碘(碘、 $-I$)。

[0092] 术语“羟基”(“hydroxyl”或“hydroxy”)表示基团 $-OH$ 。术语“被取代的羟基”通过延伸表示其中直接连接到母体分子的氧原子被氢以外的基团取代的羟基基团, 并且包括选自以下的基团: $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3X^-$ 、 $-OP(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(OR^{cc})_3X^-$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-OP(=O)(N(R^{bb}))_2$, 其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义。

[0093] 术语“硫醇”或“硫基(thio)”表示基团 $-SH$ 。术语“被取代的硫醇”或“被取代的硫基(thio)”通过延伸表示其中直接连接到母体分子的硫原子被氢以外的基团取代的硫醇基团, 并且包括选自以下的基团: $-SR^{aa}$ 、 $-S-SR^{cc}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)OR^{aa}$ 、 $-SC(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)N(R^{bb})_2$ 和 $-SC(=O)R^{aa}$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义。

[0094] 术语“氨基”表示基团 $-NH_2$ 。术语“被取代的氨基”通过延伸表示单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基。在某些实施方案中, 所述“被取代的氨基”是单取代的氨基或二取代的氨基基团。术语“单取代的氨基”表示其中直接连接到母体分子的氮原子被一个氢和一个非氢基团取代的氨基基团, 并且包括选自以下的基团: $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHCO_2R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NHSO_2R^{aa}$ 、 $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-NHP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义, 且其中基团 $-NH(R^{bb})$ 的 R^{bb} 不是氢。术语“二取代的氨基”表示其中直接连接到母体分子的氮原子被两个非氢基团取代的氨基基团, 并且包括选自以下的基团: $-N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中定义, 前提条件是, 直接连接到母体分子的氮原子不被氢取代。术语“三取代的氨基”

表示其中直接连接到母体分子的氮原子被三个基团取代的氨基基团,并且包括选自以下的基团: $-N(R^{bb})_3$ 和 $-N(R^{bb})_3^+X^-$,其中 R^{bb} 和 X^- 如本文中定义。

[0095] 术语“酰基”表示具有通式 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)OR^{aa}$ 、 $-C(=O)-O-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=S)R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 和 $-C(=S)S(R^{aa})$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})SR^{aa}$ 和 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 的基团,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文中定义。示例性的酰基基团包括醛($-CHO$)、羧酸($-CO_2H$)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脒。

[0096] “抗衡离子”或“阴离子型抗衡离子”是与带正电荷的基团相结合以维持电子中性的带负电荷的基团。阴离子型抗衡离子可以是单价的(例如,包括一个形式负电荷)。阴离子型抗衡离子也可以是多价的(例如,包括超过一个形式负电荷),诸如二价或三价。示例性的抗衡离子包括卤素离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根、葡萄糖酸根等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 和碳硼烷阴离子(例如, $CB_{11}H_{12}^-$ 或 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)。可以多价的示例性抗衡离子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子(例如,酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡萄糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等)和碳硼烷。

[0097] 这些和其它示例性取代基更详细地描述于详细描述、实施例、附图和权利要求书中。本发明不以任何方式受限于取代基的上述示例性列表。

[0098] 附图简述

[0099] 被纳入并构成本说明书的一部分的附图示出了本发明的几个实施方案,并与说明书一起提供了本发明的非限制性实施例。

[0100] 图1A-1B显示了抗-HER2 SPAC在乳癌细胞系中的细胞毒性。图1A显示了抗-HER2 SPAC (SPAC 1和SPAC 2)在具有高HER2表达(HER2+++)的BT-474细胞系中的细胞毒性。图1B显示了抗-HER2SPAC (SPAC 1和SPAC 2)在具有低HER2表达(HER2+)的MCF7细胞系中的细胞毒性。

[0101] 图2显示了抗-CD38 SPAC (SPAC 3)在CD38+多发性骨髓瘤细胞系RPMI 8226中的细胞毒性。

[0102] 图3显示了在两种CD38+多发性骨髓瘤细胞系(NCI-H929和RPMI 8226)中用包含钉合MCL-1抑制剂肽的抗-CD38 SPAC (SPAC 11)抑制细胞增殖。

[0103] 图4显示了在CD38+多发性骨髓瘤细胞系(RPMI 8226)中用包含钉合MDM2抑制剂肽的抗-CD38 SPAC (SPAC 8)抑制细胞增殖。

[0104] 图5显示了在CD38+多发性骨髓瘤细胞系(RPMI 8226)中用包含钉合 β -连环蛋白抑制剂肽的抗-CD38 SPAC (SPAC 16)抑制细胞增殖。

[0105] 图6A-6B显示了在HER2-低p53 WT乳癌细胞系(MCF7) (图6A)和HER2+++p53 mut乳癌细胞系(SK-BR-3) (图6B)中与传统的ADC(恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine))相比包含钉合MDM2抑制剂肽的抗-HER2 SPAC (SPAC 7)的活性。

[0106] 图7A显示了包含SEQ ID NO:73的钉合肽在乳癌细胞系中的细胞毒性活性。图7B显

示了包含SEQ ID NO:24的钉合肽在乳癌细胞系中的细胞毒性活性。

[0107] 某些实施方案的详细描述

[0108] 本文提供了钉合肽-抗体偶联物 (SPAC), 其包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽经由接头偶联至抗体或其抗原结合片段。本文还提供了包含本文提供的SPAC的药物组合物和试剂盒, 制备本文提供的SPAC的方法, 以及在受试者中使用本文提供的SPAC的方法 (例如, 用于治疗疾病 (例如, 癌症), 将钉合肽递送至受试者的细胞 (例如, 癌细胞) 的方法, 等)。

[0109] 钉合肽-抗体偶联物 (SPAC)

[0110] 本公开内容提供了钉合肽-抗体偶联物 (SPAC), 其包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽经由接头 (例如, 可切割的接头) 偶联至抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中, 所述抗体或其抗原结合片段是抗癌抗体或其抗原结合片段; 且所述钉合肽是钉合抗癌肽。

[0111] 抗体和抗原结合片段

[0112] 本文提供的钉合肽-抗体偶联物 (SPAC) 包含抗体或其抗原结合片段。本文中使用的术语“抗体”表示这样的分子: 其与特定抗原特异性地结合或与特定抗原发生免疫学反应, 并且至少包括重链的可变结构域, 并且通常至少包括免疫球蛋白的重链和轻链的可变结构域。除非另外指出, 否则术语“抗体” (Ab) 意在包括完整 (整个) 分子以及能够特异性地结合靶抗原的抗体片段 (例如, Fab和F(ab')₂片段)。抗体 (包括完整抗体和抗原结合片段)、其变体和衍生物包括、但不限于多克隆的、单克隆的、多特异性的、人的、人源化的、灵长类源化的或嵌合的抗体、异源偶联物抗体 (例如, 二-、三-和四-特异性抗体、双体、三体和四体)、单结构域抗体 (sdAb)、表位结合片段 (例如, Fab、Fab' 和F(ab')₂、Fd、Fv、单链Fv (scFv)、rIgG、单链抗体、二硫键连接的Fv (sdFv)、含有V_L或V_H结构域的片段、由Fab表达文库产生的片段) 和抗-独特型 (抗-Id) 抗体。例如, Fab和F(ab')₂片段缺少完整抗体的Fc片段。偶联物的抗体分子可以属于免疫球蛋白分子的任何类型 (例如, IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY)、类别 (例如, IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2) 或亚类。

[0113] 本文中使用的术语“抗原结合片段”表示保留特异性地结合靶抗原的能力的免疫球蛋白的一个或多个片段。免疫球蛋白的抗原结合功能可以由全长抗体的片段来实现。所述抗体片段可以是例如Fab、F(ab')₂、scFv、SMIP、双体、三抗体、亲和体、纳米抗体、适配体或结构域抗体。术语抗体的“抗原结合片段”所涵盖的结合片段的例子包括、但不限于: (i) Fab片段, 由V_L、V_H、C_L和C_H1结构域组成的单价片段; (ii) F(ab')₂片段, 含有两个通过铰链区的二硫键连接的Fab片段的二价片段; (iii) 由V_H和C_H1结构域组成的Fd片段; (iv) 由抗体的单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段; (v) 包括V_H和V_L结构域的dAb (Ward等人, Nature, 1989, 341, 544-546); (vi) 由V_H结构域组成的dAb片段; (vii) 由V_H或V_L结构域组成的dAb; (viii) 分离的互补性决定区 (CDR); 和 (ix) 两个或更多个分离的CDR的组合, 其可以任选地通过接头 (例如, 合成接头) 连接。此外, 尽管Fv片段的两个结构域 (V_L和V_H) 由分开的基因编码, 但它们可以使用重组方法通过接头连接起来, 所述接头使它们能够形成单个蛋白链, 其中V_L和V_H区域配对以形成单价分子 (被称作单链Fv (scFv))。这些抗体片段 (即, “抗原结合片段”) 可以使用本领域技术人员已知的常规技术获得, 并且可以按照与完整抗体相同的方式筛选所述片段的效用。抗原结合片段可以通过重组DNA技术、完整免疫球蛋白的酶促或化学裂解来产

生,或者在某些情况下,通过本领域已知的化学肽合成程序来产生。

[0114] 本文描述的抗体可以是鼠、大鼠、人或任何其它来源(包括嵌合的或人源化的抗体及其片段)。本文描述的任何抗体可以是单克隆的或多克隆的。“单克隆抗体”表示同质抗体群体,且“多克隆抗体”表示异质抗体群体。这两个术语不限制抗体的来源或其制造方式。

[0115] 在某些实施方案中,所述抗体是单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是完整的(即,整个)mAb。在某些实施方案中,所述抗体是mAb的抗原结合片段。单克隆抗体(mAb)的例子(包括通用名、商业名称、已知靶抗原和示例性用途)提供在下面表2中。下面列出的mAb的治疗应用不限于所提供的特定已知靶抗原和示例性用途。

[0116] 表2. 单克隆抗体(mAb)的例子

[0117]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
3F8		GD2 神经节苷脂	神经母细胞瘤
阿巴伏单抗		CA-125	卵巢癌
阿昔单抗	ReoPro	CD41 (整联蛋白 α -IIb)	血小板聚集抑制剂
阿比妥珠单抗		CD51	癌症
阿泽奇单抗		白介素 13	
阿利鲁单抗		整联蛋白 $\alpha_4 \beta_7$	炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病
阿克托舒单抗		艰难梭菌 (<i>Clostridium difficile</i>)	艰难梭菌结肠炎
阿达木单抗	Humira	TNF- α	类风湿性关节炎、克罗恩氏病、斑块状银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、青少年特发性关节炎、新生儿溶血病
阿德木单抗		EpCAM	前列腺和乳癌
阿杜那单抗	Aduhelm	β -淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
阿法库单抗		IL17A 和 IL17F	多发性硬化
阿非莫单抗		TNF- α	脓毒症
阿拉赛珠单抗		VEGFR2	癌症

[0118]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
阿仑珠单抗	Lemtrada, Campath	CD52	多发性硬化
阿利西尤单抗	Praluent	PCSK9	高胆固醇血症
阿妥莫单抗	Hybri-ceaker (喷替酸阿妥莫单抗)	癌胚抗原(CEA)	结直肠癌
阿麦妥单抗		间皮素	癌症
埃万妥单抗	Rybrevant	表皮生长因子受体(EGFR), cMet	非小细胞肺癌(NSCLC)
安那莫单抗		肿瘤相关的糖蛋白 72 (TAG-72)	非小细胞肺癌
安德利昔单抗		明胶酶 B	胃癌、胃食管癌
阿奈妥单抗		间皮素(MSLN)	癌症
阿尼鲁单抗	Saphnelo	干扰素 α/β 受体	系统性红斑狼疮
安舒韦单抗	Ebanga	埃博拉病毒糖蛋白	埃博拉病毒
安芦组单抗		IL-13	哮喘
阿泊珠单抗		HLA-DR	血液学癌症
阿普卢妥单抗		FGFR2	
阿西莫单抗	CEA-Scan	癌胚抗原(CEA)	胃肠癌
阿伐苏单抗 (Ascrinvacumab)		激活素受体样激酶 1	癌症
阿塞珠单抗		L- 选择蛋白 (CD62L)	严重损伤的患者
阿特朱单抗	Tecentriq	PD-L1	膀胱癌、非小细胞肺癌和三阴性乳癌
阿度尤单抗		金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) α 毒素	
阿替奴单抗		RTN4	
阿替韦单抗			扎伊尔埃博拉病毒(埃博拉病毒)
阿托木单抗		恒河猴因子	新生儿溶血病

[0119]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
阿维鲁单抗	Bavencio	PD-L1	泌尿道上皮癌和梅克尔细胞癌
阿妥昔珠单抗		CD319	癌症
Bamlanivimab		SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
巴匹珠单抗		β 淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
巴利昔单抗	Simulect	CD25 (IL-2 受体的 α 链)	器官移植排斥的预防
巴维昔单抗		磷脂酰丝氨酸	癌症、病毒感染
BCD-100		PD-1	黑素瘤
贝妥莫单抗	LymphoScan	CD22	非霍奇金淋巴瘤(检测)
贝戈洛单抗		DPP4	
贝兰妥单抗	Blenrep (Belantamab mafodotin)	B- 细胞成熟抗原 (BCMA)	多发性骨髓瘤
贝利木单抗	Benlysta	B- 细胞活化因子 (BAFF)	没有肾或 CNS 受累的系统性红斑狼疮
贝玛妥珠单抗		FGFR2	胃癌或胃食管连接部腺癌
贝那利珠单抗	Fasenra	CD125	哮喘
贝度尤单抗		金黄色葡萄球菌 (<i>Staphylococcus aureus</i>) 双组分杀白细胞素	
贝迈奇单抗	Xilonix	IL1A	结直肠癌
Bersanlimab		ICAM-1	
柏替木单抗		CCL11 (嗜酸性粒细胞趋化因子-1)	重度变应性障碍
贝索单抗	Scintimun	癌胚抗原(CEA)相关的抗原	炎症性病变和转移灶(检测)
贝伐珠单抗	安维汀	VEGF	结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、胶质母细胞瘤和卵巢癌

[0120]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
Bezlotoxumab	Zinplava	艰难梭菌 (<i>Clostridium difficile</i>)	艰难梭菌结肠炎
比西单抗	FibriScint	纤维蛋白 II、 β 链	血栓栓塞(诊断)
比玛卢单抗		ACVR2B	肌肉生长抑制素抑制剂
比美吉珠单抗	Bimzelx	IL17A、IL17F、IL17AF	银屑病
泊特埃单抗		血清淀粉样蛋白 A 蛋白	淀粉样变性病
比伐珠单抗		CD44 v6	鳞状细胞癌
布来鲁单抗		CD40	器官移植排斥
兰妥莫单抗	Blincyto	CD19	前-B 急性成淋巴细胞性白血病(ALL) (CD19+)
布隆妥维单抗	Blontress	CD20	
布索组单抗		SOST	骨质疏松症
伯考赛珠单抗		PCSK9	血脂异常
布雷库单抗		IL23	克罗恩氏病
本妥昔单抗	Adcentris (维布妥昔单抗)	CD30 (TNFRSF8)	霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤
布雷奴单抗		IL-12, IL-23	银屑病、类风湿性关节炎、炎性肠病、多发性硬化
布罗达单抗	Siliq	IL-17	斑块状银屑病
布洛赛珠单抗	Beovu	血管内皮生长因子 A (VEGFA)	湿性年龄相关性黄斑变性
布隆妥珠单抗		Notch 1	癌症
布洛舒单抗	Crysvita	FGF 23	X-连锁的低磷血症
卡比利珠单抗		CSF1R	转移性胰腺癌
卡利尤单抗		CD25 (IL-2 受体的 α 链)	B-细胞霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓样白血病

[0121]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
卡瑞利珠单抗		PD-1	肝细胞癌
卡那奴单抗	Ilaris	IL-1	冷吡啉相关的周期性综合征
美坎珠单抗		CanAg (MUC1 的一种糖型)	癌症
卡拉西单抗	Cablivi	VWF	血栓性血小板减少性紫癜、血栓形成
Casirivimab		SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
卡罗单抗	Prostascint	谷氨酸羧肽酶 II	前列腺癌
卡芦单抗		MCP-1	肿瘤学/免疫适应症
卡罗妥昔单抗		内皮糖蛋白	血管肉瘤
卡妥索单抗	Removab	EpCAM, CD3	卵巢癌、恶性腹水、胃癌
cBR96		Lewis-Y 抗原	癌症
西利珠单抗		CD4	器官移植排斥的预防、自身免疫性疾病的治疗
西米普利单抗	Libtayo	PD-1	皮肤鳞状细胞癌
瑟妥珠单抗		IL2	癌症
塞妥珠单抗	Cimzia (Certolizumab pegol)	TNF- α	克罗恩氏病、类风湿性关节炎、中轴型脊柱关节炎、银屑病关节炎
西利单抗		PD-1	癌症
西妥昔单抗	Erbix	表皮生长因子受体 (EGFR)	结直肠癌以及头和颈鳞状细胞癌
赛必妥单抗		CEACAM5	癌症
西妥珠单抗		ROR1	慢性淋巴细胞性白血病
泊西他组单抗		EpCAM	卵巢癌和其它实体瘤
西妥木单抗		IGF-1 受体(CD221)	实体瘤
克拉扎珠单抗		白介素 6 (IL-6)	类风湿性关节炎

[0122]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
克立昔单抗		CD4	类风湿性关节炎
克利妥珠单抗	hPAM4-Cide (Clivatuzumab tetraxetan)	MUC1	胰腺癌
考曲妥珠单抗		磷脂酰肌醇蛋白聚糖 3	癌症
考非妥珠单抗		PTK7	癌症
考妥昔单抗		CD19	癌症
可那木单抗		TRAIL-R2	癌症
康赛珠单抗		组织因子途径抑制剂(TFPI)	出血
考韦昔单抗	ZMapp	埃博拉病毒糖蛋白	埃博拉病毒
克瑞组单抗		1-40- β -淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
立赞利珠单抗	Adakveo	P-选择蛋白	镰状细胞病
克罗特度单抗		胰高血糖素受体(GCGR)	糖尿病
CR6261		甲型流感血凝素	感染性疾病/甲型流感
古妥珠单抗		CD70	癌症
达西珠单抗		CD40	血液学癌症
达克珠单抗	Zenapax	CD25 (IL-2 受体的 α 链)	器官移植排斥的预防、多发性硬化
达罗托组单抗		IGF-1 受体(CD221)	癌症
达匹利珠单抗		CD154 (CD40L)	
达雷妥尤单抗 (daratumumab)	Darzalex	CD38	多发性骨髓瘤
德屈库单抗		IL-13	
登西珠单抗		DLL4	癌症
地宁妥珠单抗		CD19	癌症

[0123]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
地舒单抗	Prolia	RANKL	骨质疏松症、骨转移灶
迪妥昔珠单抗		EGFR	胶质母细胞瘤
地洛妥单抗		组蛋白复合物	复发性多形性胶质母细胞瘤
地莫单抗		B-淋巴瘤细胞	淋巴瘤
迪扎米珠单抗		血清淀粉样蛋白 P 组分	
地努妥昔单抗	Unituxin	GD2 神经节苷脂	神经母细胞瘤
地努妥昔单抗 β	Qarziba	GD2 神经节苷脂	神经母细胞瘤
地利伏单抗		血凝素	甲型流感
多玛洛珠单抗		GDF-8	迪谢内肌营养不良
Dorlimomab			
多塔利单抗	Jemperli	PD-1	子宫内膜癌
曲齐妥单抗		DR5	癌症
DS-8201		HER2	胃癌或胃食管连接部腺癌
度戈妥珠单抗		ERBB3 (HER3)	睾丸癌
度匹鲁单抗	Dupixent	IL-4R α	特应性皮炎、哮喘、鼻息肉
德瓦鲁单抗	Imfinzi	PD-L1	膀胱癌
度司妥单抗		ILGF2	B-细胞恶性肿瘤
度妥昔珠单抗		CD19, CD3E	癌症
依美昔单抗		GD3 神经节苷脂	恶性黑素瘤
依库珠单抗	Soliris	C5	阵发性夜间血红蛋白尿、非典型溶血性尿毒症综合征
埃巴单抗		内毒素	由革兰氏阴性细菌造成的脓毒症
依屈洛单抗	Panorex	EpCAM	结直肠癌
依法珠单抗	Raptiva	LFA-1 (CD11a)	银屑病

[0124]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
依芬古单抗	Mycograb	Hsp90	侵袭性假丝酵母属感染
埃迪鲁单抗		干扰素 γ -诱导的蛋白	克罗恩氏病、溃疡性结肠炎
依来努单抗		排斥导向分子 A (RGMA)	脊髓损伤和多发性硬化
依更妥单抗		ERBB3 (HER3)	癌症
依洛珠单抗	Empliciti	SLAMF7	多发性骨髓瘤
艾西莫单抗		IL-6	
依米妥珠单抗		CSF1R	癌症
依玛鲁单抗	Gamifant	干扰素 γ	噬血细胞性淋巴组织细胞增多症
依玛妥珠单抗		hHGFR	癌症
艾美赛珠单抗	Hemlibra	活化的 F9, F10	血友病 A
Enapotamab		AXL	癌症
依那妥组单抗		TWEAK 受体	癌症
恩诺单抗	Padcev (Enfortumab vedotin)	Nectin-4	膀胱癌
恩莫单抗		ICAM-1 (CD54)	
依诺妥珠单抗		CD276	癌症
依诺凯组单抗		IL9	哮喘
依诺苏单抗		DLL4	
恩妥昔单抗		MUC5AC	癌症
艾可瑞妥单抗		CD3, CD20	B-细胞淋巴瘤
依匹莫单抗		上皮唾蛋白	
依帕珠单抗		CD22	癌症、系统性红斑狼疮 (SLE)
依普奈珠单抗	Vyepti	降钙素基因相关的	偏头痛

[0125]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗		肽	
厄瑞努单抗	Aimovig	降钙素基因相关的肽受体(CGRP)	偏头痛
厄利珠单抗		ITGB2 (CD18)	心脏病发作、中风、创伤性休克
厄马索单抗	Rexomun	HER2/neu、CD3	乳癌
埃达珠单抗	Abegrin	整联蛋白 $\alpha_v\beta_3$	黑素瘤、前列腺癌、卵巢癌等
埃特司韦单抗		SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
艾替利单抗		TIGIT	
依曲利组单抗		整联蛋白 β_7	炎性肠病
依维苏单抗	Evkeeza	血管生成素 3	血脂异常
依洛尤单抗	Repatha	PCSK9	高胆固醇血症
艾韦单抗		乙型肝炎表面抗原	乙型肝炎
法索单抗	NeutroSpec	CD15	阑尾炎
法拉莫单抗		干扰素受体	
法瑞西单抗		VEGF-A 和 Ang-2	血管生成、眼血管疾病
法利珠单抗		叶酸受体 1	卵巢癌
法司努单抗		神经生长因子 (HNGF)	急性坐骨神经疼痛
FBTA05	Lymphomun	CD20	慢性淋巴细胞性白血病
泛维珠单抗		呼吸道合胞体病毒	呼吸道合胞体病毒感染
非扎奴单抗		IL-22	类风湿性关节炎、银屑病
Fibatuzumab		ephrin 受体 A3	
非拉妥组单抗		肝细胞生长因子 (HGF)	癌症
芬妥木单抗		IGF-1 受体(CD221)	肾上腺皮质癌、非小细胞肺癌等
非利伏单抗		甲型流感病毒血凝素	

[0126]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
法兰妥单抗		TYRP1 (糖蛋白 75)	黑素瘤
夫来库单抗		IL 20	类风湿性关节炎
伏妥珠单抗		IL 3 受体	血液学恶性肿瘤
芳妥珠单抗	HuZAF	IFN- γ	克罗恩氏病
福雷芦单抗		CD3 ϵ	
福拉韦单抗		狂犬病病毒糖蛋白	狂犬病(预防)
瑞玛奈珠单抗	Ajovy	降钙素基因相关的肽 α 和 β	偏头痛
夫苏木单抗		TGF- β	特发性肺纤维化、局灶性节段性肾小球硬化症、癌症
弗洛西单抗		PCSK9	高胆固醇血症
夫卢维单抗		神经生长因子 (NGF)	
福拉奴单抗		神经生长因子 (NGF)	疼痛
伏妥昔单抗		表皮生长因子受体 (EGFR)	癌症
伽奈珠单抗	Emgality	降钙素	偏头痛
加利昔单抗		CD80	B-细胞淋巴瘤
甘妥单抗		HER2/neu	癌症
加尼妥单抗		IGF-1 受体(CD221)	癌症
更汀芦单抗		β 淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
伽妥珠单抗		MUC1	癌症
加维莫单抗		CD147 (basigin)	移植物抗宿主病
格迪伏单抗		血凝素 HA	
吉妥珠单抗	Mylotarg (Gemtuzumab ozogamicin)	CD33	急性髓性白血病
吉伏组单抗		IL-1 β	糖尿病
吉维单抗		PCDC1	
瑾司鲁单抗		CSF2	类风湿性关节炎
吉瑞昔单抗	Rencarex	碳酸酐酶 9 (CA-IX)	透明细胞肾细胞癌
格巴妥木单		GPNMB	黑素瘤、乳癌

[0127]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗			
戈利木单抗	Simponi	TNF- α	类风湿性关节炎、银屑病关节炎、强直性脊柱炎
戈利昔单抗		CD23 (IgE 受体)	变应性哮喘
Gosuranema b		tau 蛋白	进行性核上性麻痹
古塞库单抗	Tremfya	IL23	银屑病
伊利尤单抗		BAFF-R	自身免疫性肝炎
伊巴珠单抗	Trogarzo	CD4	HIV 感染
信迪利单抗		PD-1	鳞状细胞非小细胞肺癌
替伊莫单抗	Zevalin (Ibritumomab tiuxetan)	CD20	非霍奇金淋巴瘤
艾芦库单抗		VEGFR-1	癌症等
艾达赛珠单抗	Praxbind	达比加群 (dabigatran)	达比加群的抗凝血作用的逆转
Ifabotuzuma b		EPHA3	多形性胶质母细胞瘤
伊戈伏单抗	Indimacis-125	CA-125	卵巢癌
Iladatuzuma b		CD79B	癌症
伊玛鲁单抗		巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)	癌症
伊普利单抗		黑素瘤细胞粘附分子(MCAM)	
英西单抗	Myoscint	心脏肌球蛋白	心脏成像
依米得韦单抗		SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
伊马曲单抗		表皮生长因子受体(EGFR)	癌症
Inclacumab		选择蛋白 P	心血管疾病
英达妥昔单抗		SDC1	癌症
英度妥单抗		GUCY2C	癌症
伊奈利珠单抗	Uplizna	CD19	癌症、系统性硬化症、多发

[0128]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗			性硬化
英夫利昔单抗	Remicade	TNF- α	类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、银屑病关节炎、银屑病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎
英妥木单抗		CD51	实体瘤(前列腺癌、黑素瘤)
伊诺莫单抗		CD25 (IL-2 受体的 α 链)	移植物抗宿主病
伊珠单抗	Besponsa (Inotuzumab ozogamicin)	CD22	急性成淋巴细胞性白血病 (ALL)
伊匹木单抗	Yervoy	CD152、CTLA-4	黑素瘤和肾细胞癌
Iomab-B		CD45	骨髓的消融
伊妥木单抗		CD30 (TNFRSF8)	霍奇金淋巴瘤
伊沙妥昔单抗 (isatuximab)	Sarclisa	CD38	多发性骨髓瘤
伊卡利单抗		CD40	
艾司妥单抗		IGF1R, CD221	晚期实体瘤
伊利组单抗	Alzumab	CD6	银屑病
伊珠单抗	Taltz	IL 17A	自身免疫性疾病
凯利昔单抗		CD4	慢性哮喘
拉贝珠单抗	CEA-Cide	癌胚抗原(CEA)	结直肠癌
拉妥珠单抗		CSF1, 巨噬细胞集落刺激因子 (MCSF)	癌症
Ladiratuzumab		LIV-1	癌症
Lampalizumab		补体因子 D (CFD)	继发于年龄相关性黄斑变性的地图样萎缩
拉那利尤单抗	Takhzyro	激肽释放酶	血管性水肿
兰洛珠单抗		GDF-8	肌肉萎缩障碍
拉妥昔单抗		表皮生长因子受体 (EGFR)	
拉韦昔单抗		埃博拉病毒糖蛋白	埃博拉病毒

[0129]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
来金珠单抗		IL-13	哮喘
来马索单抗		NCA-90 (粒细胞抗原)	诊断剂
Lendalizumab		C5	
伦韦单抗		乙型肝炎表面抗原	乙型肝炎
仑兹鲁单抗		CSF2	慢性髓单核细胞性白血病和青少年髓单核细胞性白血病
乐德木单抗		TGF β 2	青光眼外科手术以后瘢痕形成的减少
Leronlimab		CCR5	乳癌、HIV
来索伏单抗		血凝素 HA	
来利珠单抗		与活化蛋白有关的肿瘤坏死因子 (TRAP)	炎性疾病
来沙木单抗		TRAIL-R2	癌症
利韦单抗		乙型肝炎表面抗原	乙型肝炎
利法妥珠单抗		磷酸钠协同转运蛋白 (phosphate-sodium co-transporter)	癌症
利格利珠单抗		IGHE	重度哮喘和慢性自发性荨麻疹
朗妥昔单抗	Zynlonta (Loncastuximab tesirine)	CD19	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤
罗妥昔珠单抗		表皮生长受体因子 (EGFR), ERBB1 HER1	癌症
利洛托单抗		CD37	癌症
林妥珠单抗		CD33	癌症
利瑞鲁单抗		KIR2D	实体癌和血液学癌症
洛迪赛珠单抗		PCSK9	高胆固醇血症
洛吉维单抗	Cytoint	<i>Canis lupus familiaris</i> IL31	狗中特应性皮炎的临床征象

[0130]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
洛沃妥珠单抗		CD56	癌症
鲁卡木单抗		CD40	多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤
鲁利珠单抗		CD28	自身免疫性疾病
鲁昔单抗		CD23 (IgE 受体)	慢性淋巴细胞性白血病
鲁妥珠单抗		ERBB3 (HER3)	癌症
鲁帕妥单抗			
鲁帕妥单抗		LYPD3	
鲁吉珠单抗		白介素 1 α	
玛替韦单抗			扎伊尔埃博拉病毒(埃博拉病毒)
马帕木单抗		TRAIL-R1	癌症
玛格妥昔单抗	Margenza	HER2	乳癌
马塔西单抗		组织因子途径抑制剂(TFPI)	血友病出血(bleeding with hemophilia)
马司莫单抗		T-细胞受体	
玛弗利木单抗		GMCSF 受体 α -链	类风湿性关节炎
马妥珠单抗		表皮生长因子受体(EGFR)	结直肠癌、肺癌和胃癌
美泊珠单抗	Bosatria	IL-5	哮喘和白细胞疾病
美替木单抗		TGF β 1	全身性硬皮病
米拉珠单抗		CD74	多发性骨髓瘤和其它血液学恶性肿瘤
明瑞莫单抗		TAG-72	肿瘤检测和疗法
米吉珠单抗		IL23A	银屑病
索星-米妥昔单抗		叶酸受体 α	卵巢癌
米妥莫单抗		GD3 神经节苷脂	小细胞肺癌
扎妥昔单抗		EGFR 细胞外结构域 III	癌症
莫格利珠单抗	Poteligeo	CCR4	皮肤 T-细胞淋巴瘤

[0131]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗			
莫那利珠单抗		NKG2A	类风湿性关节炎、妇科恶性肿瘤和其它癌症
莫罗木单抗		恒河猴因子	
莫妥珠单抗		CD3E、MS4A1、CD20	癌症
莫维珠单抗	Numax	呼吸道合胞体病毒	呼吸道合胞体病毒(预防)
莫塞妥莫单抗	Lumoxiti (Moxetumoma b pasudotox)	CD22	毛细胞白血病
莫罗单抗 - CD3	Orthoclone OKT3	CD3	器官移植排斥的预防
Nacolomab		C242 抗原	结直肠癌
那美芦单抗		CSF2	
那普妥莫单抗		5T4	非小细胞肺癌、肾细胞癌
那妥昔单抗		CD37	
那呐妥单抗		MST1R (又 名 RON)	癌症
那他珠单抗	Tysabri	整联蛋白 α_4	多发性硬化、克罗恩氏病
那赛昔珠单抗		DLL4 和 VEGFA	癌症
那韦伏单抗		甲型流感病毒血凝素 HA	
那昔妥单抗	Danyelza	c-Met, GD2	神经母细胞瘤
奈巴库单抗		内毒素	脓毒症
奈昔木单抗	Portrazza	表皮生长因子受体 (EGFR)	非小细胞肺癌
奈莫利珠单抗		IL31RA	湿疹
NEOD001		淀粉样蛋白	原发性全身性淀粉样变性 病
奈瑞莫单抗		TNF- α	
奈伐苏单抗		血管生成素 2	癌症
尼塔奇单抗	Efleira	白介素 17A	斑块状银屑病

[0132]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
尼妥珠单抗	BioMab-EGFR, Theracim, Theraloc	表皮生长因子受体 (EGFR)	鳞状细胞癌、头颈癌、鼻咽癌、神经胶质瘤
尼塞韦单抗		RSV 融合糖蛋白	呼吸道合胞体病毒
纳武单抗	Opdivo	PD-1	黑素瘤、肺癌和肾癌
若莫单抗	Verluma (Nofetumoma b merpentan)		癌症
奥托萨昔单抗	Anthim	炭疽芽孢杆菌 (<i>Bacillus anthracis</i>) 炭疽	炭疽芽孢杆菌孢子
阿托珠单抗	Gazyva	CD20	慢性淋巴细胞性白血病
奥卡妥珠单抗		CD20	癌症
奥瑞珠单抗	Ocrevus	CD20	多发性硬化
奥西韦单抗			扎伊尔埃博拉病毒(埃博拉病毒)
奥度莫单抗		LFA-1 (CD11a)	器官移植排斥、免疫学疾病的预防
奥法木单抗	Arzerra, Kesimpta	CD20	慢性淋巴细胞性白血病、多发性硬化
奥拉单抗	Lartruvo	PDGFR α	肉瘤
奥来鲁单抗		5'-核苷酸酶	胰腺癌和结直肠癌
奥仑达利珠单抗		互补物 C5a	系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、急性移植物抗宿主病
奥洛组单抗		IL6	类风湿性关节炎
奥马珠单抗	Xolair	IgE Fc 区	变应性哮喘
Omburtama b		CD276	癌症
OMS721		MASP-2	非典型溶血性尿毒症综合征
奥那妥组单抗		人散射因子受体激酶	癌症
昂妥昔单抗		TEM1	癌症

[0133]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
奥瓦利单抗		VISTA (蛋白) (VSIR)	
奥匹努单抗		LINGO-1	多发性硬化
Oportuzumab	Vicinium (Oportuzumab monatox)	EpCAM	膀胱癌
奥戈伏单抗	OvaRex	CA-125	卵巢癌
奥替苏单抗		oxLDL	
奥昔珠单抗		CD3	1 型糖尿病
Otilimab		GMCSF	骨关节炎、类风湿性关节炎
奥乐妥珠单抗		CD37	癌症
奥塞芦单抗		OX-40	哮喘
奥扎奈珠单抗		NOGO-A	ALS 和多发性硬化
奥利组单抗		TNF- α	炎症
帕昔单抗		脂磷壁酸	脓毒症(葡萄球菌)
帕利珠单抗	Synagis, Abbosynagis	呼吸道合胞体病毒的 F 蛋白	呼吸道合胞体病毒(预防)
潘瑞鲁单抗		结缔组织生长因子 (CTGF)	特发性肺纤维化(IPF)、胰腺癌
帕木单抗	Vectibix	表皮生长因子受体 (EGFR)	结直肠癌
Pankomab		MUC1 的肿瘤特异性糖基化	卵巢癌
帕诺库单抗		铜绿假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	铜绿假单胞菌感染
帕萨妥珠单抗		EGFL7	癌症
帕考珠单抗		IL-4	哮喘
帕妥昔珠单抗		叶酸水解酶	癌症
帕利珠单抗		淋巴毒素 α (LTA)	TNF
帕曲妥单抗		ERBB3 (HER3)	癌症

[0134]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
PDR001		PD-1	黑素瘤
派姆单抗	Keytruda	PD-1	黑素瘤和其它癌症
Pemtumoma b	Theragyn	MUC1	癌症
派安普利单抗		PD-1	癌症
珀雷吉珠单抗		IL 17A	关节炎
帕妥珠单抗	Perjeta	HER2	乳癌
培克珠单抗		C5	心脏外科手术的副作用的减少
皮地利珠单抗		PD-1	癌症和感染性疾病
匹那妥珠单抗		CD22	癌症
平安单抗		腺癌抗原	腺癌
普拉鲁单抗		人 TNF	疼痛和炎症性疾病
普瑞鲁单抗		人 TNF	
洛扎利珠单抗		CCR2	糖尿病性肾病和动静脉移植植物通畅
珀伽利珠单抗		肿瘤坏死因子受体 (TNFR)超家族成员 4	
泊洛妥珠单抗	Polivy (Polatuzumab vedotin)	CD79B	B-细胞淋巴瘤
泊奈珠单抗		人 β -淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
珀韦昔单抗		扎伊尔埃博拉病毒糖蛋白	埃博拉病毒疾病
Prasinezuma b		α -突触核蛋白	帕金森病
Prezalizuma b		可诱导的 T-细胞共刺激性的配体 (ICOSL)	
普立昔单抗		CD4	克罗恩氏病、多发性硬化
瑞托萨昔单		大肠杆菌志贺毒素	

[0135]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗		1 型	
普立木单抗		波形蛋白	脑癌
PRO 140		CCR5	HIV 感染
奎利珠单抗		IGHE	哮喘
雷妥莫单抗	Vaxira	NGNA 神经节苷脂	非小细胞肺癌
雷曲妥单抗		纤连蛋白外结构域-B	癌症
雷韦单抗		狂犬病病毒糖蛋白	狂犬病(预防)
雷泮赛珠单抗		PCSK9	血脂异常
雷莫芦单抗	Cyramza	VEGFR2	胃癌
雷奈维单抗		NGF	狗骨关节炎
雷珠单抗	Lucentis	VEGF-A	黄斑变性(湿形式)
雷昔库单抗		炭疽毒素、保护性抗原	炭疽(预防和治疗)
Ravagalima b		CD40	克罗恩氏病
雷夫利珠单抗	Ultomiris	C5	阵发性夜间血红蛋白尿、非典型溶血性尿毒症综合征
瑞法奈珠单抗		髓磷脂相关的糖蛋白	中风后运动功能的恢复
瑞加韦单抗		巨细胞病毒糖蛋白 B	巨细胞病毒感染
Regdanvima b	Regkirona	SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
瑞拉利单抗		LAG3	黑素瘤
壬托鲁单抗		白介素 17 α 、TNF	
瑞利珠单抗	Cinqair	IL-5	气道、皮肤和胃肠道的炎症
利妥木单抗		肝细胞生长因子(HGF)	实体瘤
利努苏单抗		血小板-衍生的生长因子受体 β	新生血管年龄相关性黄斑变性

[0136]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
瑞莎珠单抗	Skyrizi	IL23A	克罗恩氏病、银屑病、银屑病关节炎和哮喘
利妥昔单抗	MabThera, Rituxan	CD20	B-细胞淋巴瘤
利伐巴珠单抗		铜绿假单胞菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) III 型分泌系统	
罗妥木单抗		IGF-1 受体 (CD221)	癌症
Rmab	RabiShield	狂犬病病毒 G 糖蛋白	狂犬病的暴露后预防
罗来度单抗		RHD (基因) (RHD)	Rh 疾病
若奇单抗		白介素 13	
罗莫单抗	Evenity	硬骨素	骨质疏松症
罗利珠单抗		IFN- α	系统性红斑狼疮
洛曼妥珠单抗		根板 (root plate) 特异性的脊椎蛋白 3	癌症
洛伐妥珠单抗		DLL3	小细胞肺癌
罗维珠单抗	LeukArrest	CD11、CD18	失血性休克等
洛利昔珠单抗		FCGRT	免疫性血小板减少性紫癜 (ITP)、重症肌无力
芦利珠单抗	Antova	CD154 (CD40L)	风湿性疾病
SA237		IL-6R	视神经脊髓炎和视神经脊髓炎谱群障碍
沙西妥珠单抗	Trodelvy (戈沙妥珠单抗)	TROP-2	三阴性乳癌
沙马组单抗		CD200	癌症
沙马妥单抗		LRRC15	癌症
沙利鲁单抗	Kevzara	IL6	类风湿性关节炎、强直性脊柱炎
萨特利珠单抗	Enspryng	IL6 受体	视神经脊髓炎
沙妥莫单抗		TAG-72	癌症
苏金单抗	Cosentyx	IL 17A	葡萄膜炎、类风湿性关节

[0137]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
			炎银屑病
塞鲁单抗		CD40	
瑟瑞妥单抗		ERBB3 (HER3)	癌症
瑟托萨昔单抗		大肠杆菌志贺毒素 2 型	
Setrusumab		硬骨素(SOST)	
司韦单抗		巨细胞病毒	巨细胞病毒感染
西罗珠单抗		FAP (基因) (FAP)	癌症
SGN-CD19A		CD19	急性成淋巴细胞性白血病和 B-细胞非霍奇金淋巴瘤
SHP647		粘膜地址素细胞粘附分子	克罗恩氏病
西法木单抗		IFN- α	系统性红斑狼疮(SLE)、皮炎、多发性肌炎
司妥昔单抗	Sylvant	IL-6	癌症
辛妥珠单抗		LOXL2	纤维化
西利珠单抗		CD2	银屑病、移植物抗宿主病(预防)
斯妥尤单抗		SLITRK6	癌症
西鲁库单抗		IL-6	类风湿性关节炎
索非妥珠单抗		CA-125	卵巢癌
苏兰珠单抗		β 淀粉样蛋白	阿尔茨海默氏病
索利托单抗		EpCAM	胃肠癌、肺癌和其它癌症
Sonepcizumab		鞘氨醇-1-磷酸	脉络膜和视网膜新生血管形成
松妥珠单抗		上皮唾蛋白(episialin)	
Sotrovimab	Xevudy	SARS-CoV-2 的刺突蛋白受体结合结构域(RBD)	冠状病毒疾病 2019 (COVID-19)
斯巴达珠单抗		PDCD1、CD279	黑素瘤
司他芦单抗		肌肉生长抑制素	肌营养不良

[0138]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
硫索单抗	LeukoScan	NCA-90 (粒细胞抗原)	骨髓炎
舒他伏单抗		RSVFR	接受医学治疗的下呼吸道疾病 (medically attended lower respiratory disease)
舒利单抗		C1s	冷凝集素疾病
舒维组单抗		HIV-1	病毒感染
苏托舒单抗		金黄色葡萄球菌 α 毒素	医院性肺炎
他贝芦单抗		B- 细胞活化因子 (BAFF)	B-细胞癌
他珠单抗	AFP-Cide (Tacatuzumab tetraxetan)	甲胎蛋白	癌症
他度珠单抗		整联蛋白 $\alpha_{IIb}\beta_3$	经皮冠状动脉介入治疗
他法西他单抗	Monjuvi	CD19	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤
塔妥珠单抗		CD123	白血病
他利珠单抗		IgE	变态反应
塔奎妥单抗		GPRC5D、CD3	复发性或难治性多发性骨髓瘤
坦妥维单抗	Tactress	CD52	
他尼珠单抗		神经生长因子 (NGF)	疼痛
他利妥莫单抗		CD19	癌症
他瑞妥单抗		Notch 受体	癌症
他利昔珠单抗		CD134	癌症
特立妥单抗		B- 细胞成熟抗原 (BCMA)、CD3	复发性或难治性多发性骨髓瘤
替非珠单抗	Aurexis	凝聚因子 A	金黄色葡萄球菌感染
阿替莫单抗			
特立妥珠单抗		HGFR	癌症
特立妥珠单		HGFR	癌症

[0139]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗			
替妥莫单抗		腱糖蛋白 C	癌症
替奈昔单抗		CD40	自身免疫性疾病和器官移植排斥的预防
替利珠单抗		CD3	1 型糖尿病
Tepoditamab		树突细胞相关的凝集素 2	癌症
替妥木单抗	Tepezza	IGF-1 受体(CD221)	甲状腺性眼疾病
特度鲁单抗		C5	
Tetulomab		CD37	癌症
特折鲁单抗		胸腺基质淋巴细胞生成素(TSLP)	哮喘、特应性皮炎
TGN1412		CD28	慢性淋巴细胞性白血病、类风湿性关节炎
替布利珠单抗		B- 细胞活化因子(BAFF)	自身免疫障碍
替曲吉珠单抗	Ilumya	IL23	免疫学上介导的炎症性障碍
替加珠单抗		TRAIL-R2	癌症
替米妥珠单抗		HER2	癌症
替莫鲁单抗		AOC3	
替瑞利尤单抗			
Tiragotumab		TIGIT	癌症
替雷利珠单抗		PCDC1, CD279	非小细胞肺癌
替索单抗	Tivdak (Tisotumab vedotin)	凝血因子 III	子宫颈癌
TNX-650		IL-13	霍奇金淋巴瘤
托珠单抗	Actemra, RoActemra	IL-6 受体	类风湿性关节炎
托木妥昔单抗		表皮生长因子受体(EGFR)、HER1	癌症

[0140]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
托利珠单抗		CD154 (CD40L)	类风湿性关节炎、狼疮肾炎等
特瑞普利单抗	Tuoyi	PD-1	癌症
托萨托舒单抗		金黄色葡萄球菌	
托西莫单抗	Bexxar	CD20	非霍奇金淋巴瘤
托维妥单抗		PDGFRA	癌症
曲罗芦单抗	Adtralza	IL-13	特应性皮炎
曲妥珠单抗	Herceptin 、 Kadcyla (Trastuzumab duocarmazine) 、 Kadcyla (Trastuzumab emtansine)	HER2	乳癌
TRBS07	Ektomab	GD2 神经节苷脂	黑素瘤
曲利组单抗		CD4	
曲美木单抗		CTLA-4	非小细胞肺癌、头颈癌、泌尿道上皮癌
曲戈卢单抗		生长分化因子 8	由骨科废用和少肌症引起的肌肉萎缩 (muscle atrophy due to orthopedic disuse and sarcopenia)
西莫白介素单抗		EpCAM	癌症
妥韦单抗		乙型肝炎病毒	慢性乙型肝炎
乌妥昔单抗		MS4A1	多发性硬化、慢性淋巴细胞性白血病
乌洛鲁单抗		CXCR4 (CD184)	血液学恶性肿瘤
乌瑞鲁单抗		4-1BB (CD137)	癌症
乌珠单抗		大肠杆菌	由大肠杆菌造成的腹泻
乌司奴单抗	Stelara	IL-12, IL-23	多发性硬化、银屑病、银屑病关节炎
乌托鲁单抗		4-1BB (CD137)	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤
伐达妥昔单		CD33	急性髓样白血病

[0141]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
抗			
Vanalimab		CD40	
万多妥珠单抗		STEAP1	癌症
万替妥单抗		卷曲受体	癌症
伐努赛珠单抗		血管生成素 2	癌症
伐利昔单抗		AOC3 (VAP-1)	
伐利苏单抗		VEGF-A	血管生成
伐立鲁单抗		CD27	实体瘤和血液学恶性肿瘤
伐利组单抗		ITGA2 (CD49b)	
维多珠单抗	Entyvio	整联蛋白 $\alpha_4 \beta_7$	克罗恩氏病、溃疡性结肠炎
维妥珠单抗		CD20	非霍奇金淋巴瘤
维帕莫单抗		AOC3 (VAP-1)	炎症
维森库单抗		NRP1	实体恶性肿瘤
维西珠单抗	Nuvion	CD3	克罗恩氏病、溃疡性结肠炎
沃巴利珠单抗		IL6R	炎症性自身免疫性疾病
伏洛昔单抗		整联蛋白 $\alpha_5 \beta_1$	实体瘤
珀伽利珠单抗		CD134	癌症
伏派利单抗		CD278, 又名 ICOS	
沃瑟妥珠单抗		CD70	癌症
伏妥莫单抗	HumaSPECT	肿瘤抗原 CTAA16.88	结直肠肿瘤
伏那吉珠单抗		白介素 17 α	
珍妥珠单抗		IGF1、IGF2	
XMAB-5574		CD19	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤
扎芦木单抗		表皮生长因子受体 (EGFR)	头和颈的鳞状细胞癌

[0142]

通用名	商业名称	已知靶抗原	示例性用途
扎木单抗		CD4	类风湿性关节炎、银屑病、T-细胞淋巴瘤
Zatuximab		HER1	癌症
泽妥珠单抗		ERBB3、HER3	癌症
齐拉木单抗		CD147 (basigin)	
佐妥昔单抗		密封蛋白 18 异形体 2	胃癌、胃肠腺癌和胰腺癌
Zolimomab		CD5	系统性红斑狼疮、移植物抗宿主病

[0143] 在某些实施方案中,所述抗体是抗癌抗体或其抗原结合片段。本文中使用的“抗癌抗体”表示这样的抗体:其靶向在癌细胞上表达的抗原(例如,癌症相关的抗原或癌症特异性抗原),可以抑制癌症或肿瘤的生长,和/或可以触发癌细胞死亡。在某些实施方案中,所述抗体是抗癌mAb或其抗原结合片段。下表3提供了抗癌mAb的例子(包括通用名、已知靶抗原和示例性用途)。上表2提供了抗癌mAb的其它非限制性例子。下面列出的抗癌mAb的治疗用途不限于特定的已知靶抗原和所提供的示例性用途。

[0144] 表3.抗癌单克隆抗体(mAb)的例子

[0145]

通用名	已知靶抗原	示例性用途
阿特朱单抗	PD-L1	膀胱癌、非小细胞肺癌和三阴性乳癌
阿维鲁单抗	PD-L1	泌尿道上皮癌和梅克尔细胞癌
贝伐珠单抗	VEGF	结直肠癌、非小细胞肺癌、肾癌、胶质母细胞瘤和卵巢癌
西米普利单抗	PD-1	皮肤鳞状细胞癌
西妥昔单抗	EGFR	结直肠癌以及头和颈鳞状细胞癌
达雷妥尤单抗	CD38	多发性骨髓瘤
地努妥昔单抗	GD2	神经母细胞瘤
德瓦鲁单抗	PD-L1	膀胱癌
依洛珠单抗	SLAMF7	多发性骨髓瘤
伊匹木单抗	CTLA-4	黑素瘤和肾细胞癌

[0146]

通用名	已知靶抗原	示例性用途
伊沙妥昔单抗	CD38	多发性骨髓瘤
莫格利珠单抗	CCR4	皮肤 T-细胞淋巴瘤
奈昔木单抗	EGFR	非小细胞肺癌
纳武单抗	PD-1	黑素瘤、肺癌和肾癌
阿托珠单抗	CD20	慢性淋巴细胞性白血病
奥法木单抗	CD20	慢性淋巴细胞性白血病
奥拉单抗	PDGFR α	肉瘤
帕木单抗	EGFR	结直肠癌
派姆单抗	PD-1	黑素瘤和其它癌症
帕妥珠单抗	HER2	乳癌
雷莫芦单抗	VEGFR2	胃癌
利妥昔单抗	CD20	B-细胞淋巴瘤
曲妥珠单抗	HER2	乳癌
吉妥珠单抗	CD33	急性髓样白血病
本妥昔单抗	CD30	霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤
伊珠单抗	CD22	急性成淋巴细胞性白血病
泊洛妥珠单抗	CD79B	B-细胞淋巴瘤
恩诺单抗	Nectin-4	膀胱癌
沙西妥珠单抗	TROP2	三阴性乳癌
莫塞妥莫单抗	CD22	毛细胞白血病
替伊莫单抗	CD20	非霍奇金淋巴瘤
托西莫单抗	CD20	非霍奇金淋巴瘤
兰妥莫单抗	CD19, CD3	急性成淋巴细胞性白血病
替索单抗	组织因子	子宫颈癌
埃万妥单抗	EGFR, cMET	非小细胞肺癌
朗妥昔单抗	CD19	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤
多塔利单抗	PD-1	子宫内膜癌
玛格妥昔单抗	HER2	乳癌
那昔妥单抗	GD2	神经母细胞瘤
贝兰妥单抗	BCMA	多发性骨髓瘤
他法西他单抗	CD19	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤

[0147] 在某些实施方案中,所述抗体是本文提供的抗体的同源物,或其抗原结合片段。本文中使用的术语“同源物”表示这样的抗体:其具有与所公开的抗体相似的氨基酸组成或序

列,从而允许不会对抗体的发挥其正常功能(例如,结合靶抗原)的能力产生不利影响的变化。同源物可以具有与公开的抗体相同、更短或更长的长度。同源物可以与所公开的抗体的氨基酸序列具有至少约60%(例如,至少约60%、至少约62%、至少约64%、至少约66%、至少约68%、至少约70%、至少约72%、至少约74%、至少约76%、至少约78%、至少约80%、至少约82%、至少约84%、至少约86%、至少约88%、至少约90%、至少约92%、至少约94%、至少约96%、至少约98%或至少约99%)序列同一性(即,同源性)。同源物可以是例如通过删除、添加、突变或置换一个或多个氨基酸残基而修饰的抗体序列。

[0148] 在某些实施方案中,所述抗体是曲妥珠单抗的同源物或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是达雷妥尤单抗的同源物或其抗原结合片段。

[0149] 本文未公开和/或本领域尚未知晓的抗体可以用在本文提供的SPAC中。

[0150] 在某些实施方案中,所述抗体是抗体-药物偶联物(ADC)或其抗原结合片段。在这样的实施方案中,所述SPAC包含偶联至(i) 钕合肽或其药学上可接受的盐和(ii) 第二种药剂(即,ADC的“药物”组分)的抗体或其抗原结合片段。换言之,本文提供的SPAC可以包含两个或更多个独特有效负载,所述有效负载可以选自不同类别的药剂(例如,具有不同的作用机制)。例如,本文提供的SPAC可以包含偶联至恩美曲妥珠单抗的抗癌钕合肽或其药学上可接受的盐(即,偶联至(i) 抗癌钕合肽或其药学上可接受的盐和(ii) emtansine的曲妥珠单抗)。下表8提供了抗体-药物偶联物(ADC)的例子(包括通用名、商业名称和示例性用途)。这些ADC中的任一种可以偶联至钕合肽或其药学上可接受的盐以形成本文提供的SPAC。下列ADC的治疗用途不限于特定的已知靶抗原和所提供的示例性用途。

[0151] 表8. 抗体-药物偶联物(ADC)的例子

通用名	示例性用途	商业名称
吉妥珠单抗奥佐米星	急性髓性白血病(AML)	Mylotarg
维布妥昔单抗	霍奇金淋巴瘤(HL)和全身性间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)	Adcetris
恩美曲妥珠单抗	乳癌(例如, HER2-阳性的转移性乳癌)	Kadcyla
奥英妥珠单抗	急性成淋巴细胞性白血病(ALL)	Besponsa
Polatuzumab vedotin	弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL)	Polivy
[0152] Enfortumab vedotin	泌尿道上皮癌	Padcev
Trastuzumab deruxtecan	乳癌(例如, HER2-阳性的转移性乳癌)	Enhertu
戈沙妥珠单抗	乳癌(例如, 转移性的三阴性乳癌)	Trodelvy
Belantamab mafodotin	多发性骨髓瘤	Blenrep
莫塞妥莫单抗	毛细胞白血病(HCL)	Lumoxiti
替朗妥昔单抗	大 B 细胞性淋巴瘤(包括弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL)、由低等级淋巴瘤引起的DLBCL 和高等级 B-细胞淋巴瘤)	Zynlonta
Tisotumab vedotin-tftv	宫颈癌	Tivdak

[0153] 本文中使用的“抗原”表示被抗体靶向并与抗体结合的药剂。在某些情况下,抗原

触发免疫系统以产生针对抗原的抗体,这就是所谓的免疫应答。在某些实施方案中,抗原在细胞中或在细胞(例如,癌细胞)的表面上表达。在某些实施方案中,本文描述的抗体是针对分化群(CD)抗原(例如,CD2、CD3、CD4、CD5、CD6、CD8、CD11、CD11a(LFA-1)、CD15、CD18(ITGB2)、CD19、CD20(MS4A1)、CD22、CD23、CD25、CD27、CD28、CD30、CD33、CD37、CD38、CD40、CD41、CD44、CD49b(ITGA2)、CD51、CD52、CD54(ICAM-1)、CD56、CD62L、CD70、CD74、CD79B、CD80、CD125、CD140a、CD142、CD147、CD152(CTLA4)、CD154、CD200、CD221、CD240D、CD248、CD257(BAFF)、CD274(PD-L1)、CD276、CD279(PD-1))的抗体。抗原的其它例子(即,本文描述的抗体可以针对的抗原)包括、但不限于糖蛋白(例如,TROP2、TPBG、EpCAM、CEA、gpA33、粘蛋白、TAG-72、CA-IX、CA-125(MUC16)、PSMA、内皮糖蛋白、纤连蛋白、MUC1、粘蛋白CanAg、狂犬病病毒糖蛋白)、糖脂(例如,神经节苷脂(例如,GD2、GD3、GM2)、髓磷脂相关的糖蛋白、TAG-72、TN-C、TYRP1)、碳水化合物(例如,Lewis-Y²)、叶酸结合蛋白(例如,叶酸受体1、叶酸受体 α)、血管靶标(例如,VEGF、VEGFR、 α V β 3、 α 5 β 1、VAP-1、VEGF-A、VEGFR-1、VEGFR-2)、生长因子(例如,HGF、IGF-1、NGF、HNGF、TGF- β 、TGF- β 1、TGF- β 2、EGFL7、GDF-8)、生长因子受体(例如,EGFR/ERBB1/HER1、ERBB2/HER2、ERBB3/HER3、HGFR/c-Met、HGFR、HHGFR、IGF-1受体、PDGF-R α 、PDGF-R β 、EphA3、TRAIL-R1、TRAIL-R2(DR5)、RANKL)、间质和细胞外基质抗原(例如,FAP、Tensacin)、激活素受体(例如,ACVR2B)、激活素受体样激酶(例如,激活素受体样激酶2)、血管生成素(例如,血管生成素-2、血管生成素-3)、干扰素(例如,INF- α 、INF- β 、INF- γ)、白介素(例如,IL 17A、IL 17F、IL20、IL-12、IL-23、IL-13、IL-17、IL-1 β 、IL-22、IL-4、IL-5、IL-6、IL-6受体、IL-2、IL-23A、IL-31RA、IL-4、IL-6、IL-9、ILGF2)、整联蛋白(例如, α ₄ β ₇、 α ₅ β ₁、 α ₇ β ₇、 α _{IIb} β ₃、 α _v β ₃)、补体组分(例如,C5、CFD)、趋化因子(例如,CCL11、CCL2(MCP-1))、趋化因子受体(例如,CCR2、CCR4、CCR5)、Notch受体(例如,Notch1、NRP1)、毒力因子(例如,C1fA)、集落刺激因子(例如,CSF2)、集落刺激因子受体(例如,CSF1R)、 δ 样配体(例如,DLL3、DLL4)、脂多糖(例如,内毒素)、人白细胞抗原(例如,HLA-DR)、热激蛋白(例如,Hsp90)、SLAM蛋白(例如,SLAMF7)、组织因子途径抑制剂、肿瘤坏死因子(例如,TNF- α)、肿瘤坏死因子受体(TNFR超家族成员4)、巨噬细胞迁移抑制因子(microphage migration inhibitory factor)、恒河猴因子、神经突生长晕抑制剂、甲胎蛋白、 β 淀粉样蛋白、癌胚抗原(CEA)、调节神经细胞凋亡的蛋白酶1、Ch4D5、CLDN18.2、LOXL2、MSLN、NCA-90、PCSK9、硬骨素、多配体聚糖1、STEAP1、TSLP、TWEAK受体、肿瘤抗原CTAA16.88、nectin-4和TM4SF1。已知抗原的其它例子可以参见例如上面表2和表3。

[0154] 在某些实施方案中,所述抗体针对在癌细胞上表达的抗原。在癌细胞上表达的不同类别的抗原包括:(i)“癌症相关的抗原”(CAA),即在癌细胞上表达的抗原,其也可以存在于正常细胞上;(ii)“癌症特异性的抗原”(CSA),即在癌细胞上表达但在正常细胞上不存在的抗原;(iii)“肿瘤相关的抗原”(TAA),即在实体肿瘤细胞上表达的抗原,其也可以存在于正常细胞上;和(iv)“肿瘤特异性的抗原”(TSA),即在实体肿瘤细胞上表达但在正常细胞上不存在的抗原。在某些实施方案中,所述抗体针对癌症相关的抗原。在某些实施方案中,所述抗体针对癌症特异性的抗原。在某些实施方案中,所述抗体针对肿瘤相关的抗原。在某些实施方案中,所述抗体针对肿瘤特异性的抗原。

[0155] 在某些实施方案中,所述抗体针对生长因子受体(例如,EGFR/ERBB1/HER1、ERBB2/HER2、ERBB3/HER3、HGFR/c-Met、HGFR、HHGFR、IGF-1受体、PDGF-R α 、PDGF-R β 、EphA3、TRAIL-

R1、TRAIL-R2 (DR5)、RANKL)。在某些实施方案中,所述抗体是针对人表皮生长因子受体2 (HER2)的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是针对HER2的mAb或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是曲妥珠单抗。在某些实施方案中,抗体是帕妥珠单抗。在某些实施方案中,所述抗体是玛格妥昔单抗。

[0156] 在某些实施方案中,所述抗体是针对CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b或Nectin-4的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是针对CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b或Nectin-4的mAb或其抗原结合片段。

[0157] 在某些实施方案中,所述抗体是针对CD38的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是针对CD38的mAb或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是达雷妥尤单抗。在某些实施方案中,所述抗体是伊沙妥昔单抗。

[0158] TM4SF1-靶向抗体

[0159] TM4SF1(跨膜-4L Six家族成员1)是最初在许多人上皮肿瘤细胞上发现的膜糖蛋白。在癌细胞中,已知TM4SF1支持生长、侵袭和转移,并且因此是癌症的治疗靶标。参见,例如,**Hellström**等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,1986,83(18),7059-7063;Kao等人,Clin.Cancer Res.,2003,9(7),2807-2816;Gao等人,Cell,2016,166(1),47-62;Shih等人,Cancer Res.,2009,69(8),3272-3277;Lin等人,Angiogenesis,2014,17(4),897-907;和Zukauskas等人,Angiogenesis,2011,14(3),345-354,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

[0160] 在某些实施方案中,本文提供的SPAC包含针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体是针对TM4SF1的mAb或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段靶向癌细胞的细胞核(例如,靶向癌细胞细胞核中的抗原)。在某些实施方案中,所述抗体能够被内化到癌细胞的细胞核中。

[0161] 针对TM4SF1的抗体描述于,例如,Sciuto等人,Biochem Biophys Res.Comm.,2015,465(3),338-43;和Visintin等人,Mol.Cancer.Ther.,2015,14(8),1868-1876中。在某些实施方案中,所述抗体是在以下文献中公开的抗体:2020年9月3日公开的W0 2020/176794;2021年11月4日公开的W0 2021/222783;2021年9月30日公开的W0 2021/195598;2019年3月7日公开的W0 2019/046338;或2019年12月19日公开的W0 2019/241430,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

[0162] 钉合肽

[0163] 本文描述的钉合肽-抗体偶联物(SPAC)包含偶联至抗体的钉合肽。术语“钉合”和“交联”互换使用并表示其中两个氨基酸(即“交联氨基酸”)经由内部交联(即,“钉合”)连接以形成大环的肽。术语“交联”和“钉合”互换使用并表示除肽主链之外的共价连接部分,其连接一对交联的氨基酸以形成大环。

[0164] 钉合肽技术描述于例如美国专利号7,192,713、7,786,072、8,895,699、9,505,801、9,951,099和10,487,110中,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。钉合肽技术的其它例子可以参见,例如,2017年1月5日公开的国际PCT申请公开号W0 2017/004591、2019年1月24日公开的W0 2019/018499、2021年6月24日公开的W0 2021/126827、2014年4月3日公开的W0 2014/052647、2014年10月2日公开的W0 2014/159969、2011年1月20日公开的W0 2011/008260、2009年10月15日公开的W0 2009/126292、2013年8月22日公开的W0 2013/

123266和2021年9月23日公开的W0 2021/188659,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。也参见,例如,Mourtada等人,Nature Biotechnology,2019,第37卷,1186-1197。

[0165] 本公开内容的钉合肽包括(i)“单钉合”肽,即包括一个连接两个交联氨基酸的内部交联的肽;(ii)“双钉合”肽,即包括两个内部交联的肽,每个内部交联连接不同的交联氨基酸对;和(iii)“缝合”肽,即包括至少两个串联钉合物(即,附接到相同交联氨基酸的钉合物)的肽。钉合肽可以包括超过两个交联(即,多钉合),其中缝合构型具有任意数目的钉合。

[0166] 在某些实施方案中,交联连接至交联氨基酸的 α 位置。在某些实施方案中,交联氨基酸被氨基酸序列中的3个氨基酸隔开,从而形成“i+4交联”。在某些实施方案中,交联氨基酸被氨基酸序列中的4个氨基酸隔开,从而形成“i+5交联”。在某些实施方案中,交联氨基酸被氨基酸序列中的6个氨基酸隔开,从而形成“i+7交联”。在某些实施方案中,交联氨基酸被氨基酸序列中的7个氨基酸隔开,从而形成“i+8交联”。

[0167] 将肽钉合(例如,交联)可以稳定肽的二级结构(例如, α 螺旋二级结构)。在某些实施方案中,本文提供的钉合肽的一个或多个交联使该肽的 α 螺旋稳定。在某些实施方案中,与相应的未钉合的(例如,未交联的)肽相比,肽具有增加的 α 螺旋性。

[0168] 钉合肽可以通过维持 α 螺旋结构表现出 α 螺旋稳定性(通过圆二色性或NMR测量)。例如,在某些实施方案中,所述钉合肽表现出与相应的未钉合肽相比至少1.1、1.2、1.25、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.75、1.8、1.9或2倍的 α 螺旋度增加(例如,通过圆二色性或NMR确定)。在某些实施方案中,与相应的未钉合肽相比,本文提供的钉合肽可以表现出约10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100% α 螺旋度(例如,通过圆二色性或NMR确定)

[0169] 钉合肽可以具有任何长度。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为100个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为90个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为80个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为70个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为60个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为50个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为45个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为40个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为35个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为30个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为25个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为20个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽的长度为19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40个氨基酸或更少。在某些实施方案中,所述钉合肽至少是本文提供的氨基酸序列的长度。在某些实施方案中,所述钉合肽是本文提供的任何氨基酸序列的长度。

[0170] 在某些实施方案中,所述钉合肽偶联至一个或多个钉合肽(例如,经由接头,诸如可切割的接头)。在某些实施方案中,所述钉合肽是两个或更多个钉合肽的串的一部分,所述钉合肽以线性或非线性方式彼此连接(例如,经由接头,诸如可切割的接头)。

[0171] 在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽。本文中使用的“钉合抗癌肽”(也被称作“钉合溶瘤肽”)表示具有抗癌活性的肽的钉合变体(即,能够引发癌细胞死亡和/或抑制癌症或肿瘤生长的肽)。在某些实施方案中,所述钉合肽引发癌细胞死亡。钉合抗癌肽(即,钉合溶瘤肽)的例子可以参见2021年6月24日公开的国际PCT申请公开号W0 2021/

126827 (其整个内容通过引用并入本文), 其中任一种可以用作本文提供的SPAC的钉合肽组分。

[0172] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合抗微生物肽 (StAMP)。本文中使用的“钉合抗微生物肽”表示具有抗微生物 (例如, 抗细菌) 活性的肽的钉合变体。StAMP的例子可以参见2017年1月5日公开的国际PCT申请公开号WO 2017/004591和2019年1月24日公开的WO 2019/018499 (它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文), 其中任一种可以用作本文提供的SPAC的钉合肽组分。钉合肽可以具有抗癌和抗微生物活性。

[0173] 蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 的钉合肽抑制剂

[0174] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 的抑制剂。在某些实施方案中, 所述PPI与癌症形成和/或增殖有关。参见, 例如, Wang等人, *Chem. Sci.*, 2021, 12, 5977; Ali等人, *Computational and Structural Biotechnology, Journal*, 2019, 第17卷, 263-281; Iyer, *Current Medicinal Chemistry*, 2016, 第23卷, 第27期, 第3025-3043页; 和 Jamieson等人, *Reports in Organic Chemistry*, 2015, 5, 65-74, 它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

[0175] 钉合BCL-2家族成员蛋白抑制剂

[0176] 例如, 在某些实施方案中, 所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白 (例如, BCL-xL、BCL-2、BCL-W或MCL1) 的抑制剂。在某些实施方案中, 所述钉合肽是MCL-1抑制剂 (例如, MCL-1SAHB_A, MCL-1SAHB_B, MCL-1SAHB_C, MCL-1SAHB_D, MCL-1SAHB_E)。在某些实施方案中, 所述钉合肽是BFL-1抑制剂。参见, 例如, Huhn等人, *Cell Chem. Biol.*, 2016, 23 (9) : 1123-1134, 其整个内容通过引用并入本文。

[0177] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是MCL-1SAHB_D, 其描述于, 例如, Stewart等人, *Nat. Chem. Biol.*, 2010, 6 (8) : 595-601, 其整个内容通过引用并入本文。MCL-1SAHB_D包含以下氨基酸序列:

[0178] KALETLRVGDGVXRNHXTAF (SEQ ID NO:148),

[0179] 其中两个X经由交联alk连接。

[0180] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白效应物 (例如, BAX、BAK或BOK) 的活化剂。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合BH3肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合BCL-2相互作用的细胞死亡介质因子 (BIM) 肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽是BIM SAHB_{A1}或BIM SAHB_{A2}。参见, 例如, Walensky等人, *Science*, 2004, 305 (5689) : 1466-1470; Walensky等人, *Mol. Cell.*, 2006, 24 (2) : 199-210; Gavathiotis等人, *Nature*, 2008, 455 (7216) : 1076-1081; Araghi等人, *PNAS*, 2018, 115 (5) , E886-E895, 它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。也参见, 例如, 2010年6月17日公开的国际PCT申请公开号WO 2010/068684、2016年9月22日公开的WO 2016/149613和2017年5月4日公开的WO 2017/075349, 它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。在某些实施方案中, 所述钉合肽是BID SAHB_A。参见, 例如, Walensky等人, *Molecular Cell*, 2006, 第24卷, 199-210。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合PUMA肽。参见, 例如, Edwards等人, *Chemistry&Biology*, 2013, 第20卷, 888-902。

[0181] 钉合 β -连环蛋白抑制剂

[0182] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是 β -连环蛋白抑制剂。在某些实施方案中, 所述钉

合肽是Wnt/ β -连环蛋白信号传递的抑制剂。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合BCL9肽。参见,例如,Takada等人,Sci. Transl. Med. 2012, 4(148):148ra117,第1-19页;Grossman等人,PNAS, 2012, 109(44), 17942-17947;和Liao等人,Cell Discovery, 2020, 6, 第35期,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。也参见,例如,2012年3月29日公开的国际PCT申请公开号W0 2012/040459、2012年10月18日公开的W0 2012/142604、2019年3月14日公开的W0 2019/051327和2020年2月7日公开的W0 2020/041270,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

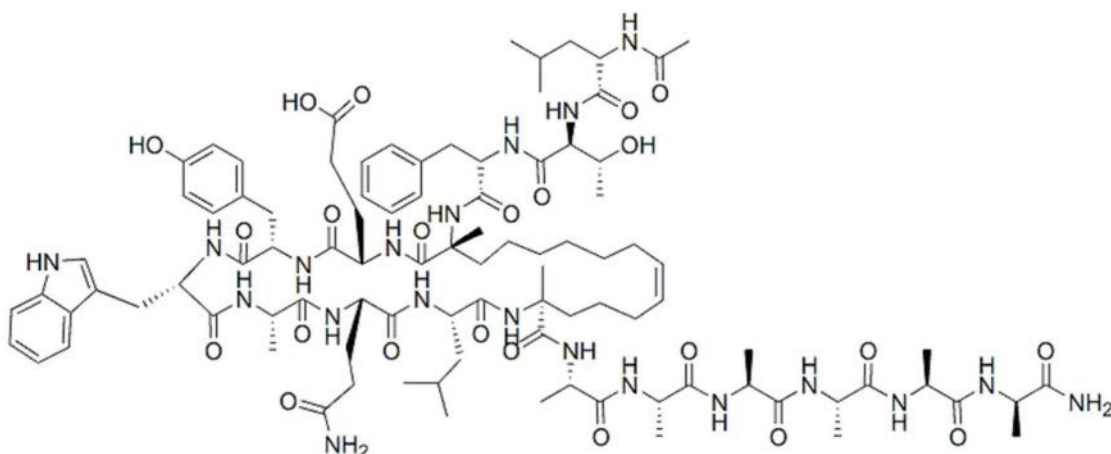
[0183] 例如,在某些实施方案中,所述钉合肽是xStAx-34,其描述于,例如,Grossman等人,PNAS, 2012, 109(44), 17942-17947,其整个内容通过引用并入本文。xStAx-34包含以下氨基酸序列:RWPQXILDHXHVRVWR (SEQ ID NO:149),其中两个X经由交联alk连接。

[0184] 例如,在某些实施方案中,所述钉合肽是SAH-BCL9_b,其描述于,例如,Takada等人,Sci. Transl. Med. 2012, 4(148):148ra117,第1-19页,其整个内容通过引用并入本文。SAH-BCL9_b包含以下氨基酸序列:LSQEQLHRERSLXTLRXIQRBLF (SEQ ID NO:150),其中两个X经由交联alk连接。

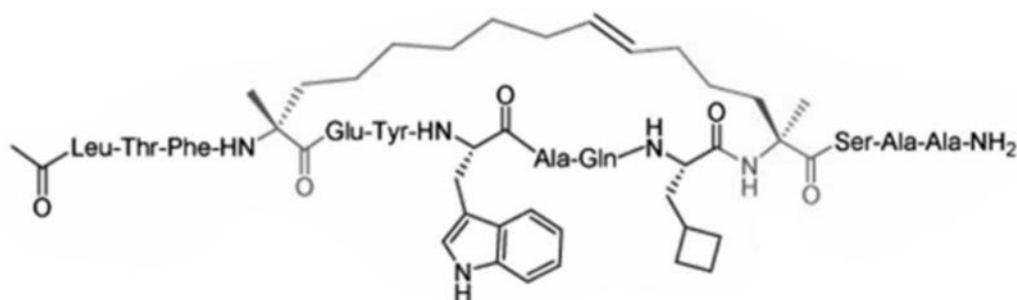
[0185] 钉合MDM2/MDMX抑制剂

[0186] 在某些实施方案中,所述钉合肽是MDM2和/或MDMX抑制剂。在某些实施方案中,所述钉合肽是MDM2抑制剂。在某些实施方案中,所述钉合肽是MDMX抑制剂。在某些实施方案中,所述钉合肽抑制MDM2与p53的结合。在某些实施方案中,所述钉合肽抑制MDMX与p53的结合。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合p53肽。参见,例如,Verdine等人,J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 2456-2457;Bernal等人,Cancer Cell, 2010, 18(5):411-422;Chang等人,PNAS, 2013, 110(36), E3445-E3454。参见,例如,2021年11月4日公开的国际PCT申请公开号W0 2021/222243、2017年9月28日公开的W0 2017/165617、2008年8月7日公开的W0 2008/095063、2009年10月15日公开的W0 2009/126292和2013年8月22日公开的W0 2013/123266,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。参见,例如,美国专利号7,192,713、7,786,072、8,895,699、9,505,801、9,951,099和10,487,110,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。在某些实施方案中,所述钉合肽是ALRN-6924或ATSP-7041。参见,例如,Ye Che,Methods Mol. Biol., 2019, 2001, 97-106;和Chang等人,PNAS, 2013, 110(36), E3445-E3454,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

[0187] ALRN-6924和ATSP-7041的结构显示在下面:



[0188]

(ALRN-6924; SEQ ID NO: 151)**(ATSP-7041; SEQ ID NO: 152).**

[0189] 在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041,其中环丁基丙氨酸氨基酸(Cba)被亮氨酸(L)置换(即,具有Cba10L氨基酸置换的SEQ ID NO:152)(在本文中被称作“ATSP-7041Cba10L”)。在某些实施方案中,所述钉合肽包含以下氨基酸序列之一(其中两个X是经由交联连接的氨基酸):

[0190] LTFXEYWAQLXSAA (SEQ ID NO:161),

[0191] LTFXEYWAQLXSAAGGG (SEQ ID NO:162),

[0192] LTFXEYWAQLXSAA-PEG3 (SEQ ID NO:163),

[0193] 或其药学上可接受的盐。

[0194] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含以下氨基酸序列之一(其中R⁸和S⁵连接在一起以形成交联alk2):

[0195] LTFR⁸EYWAQLS⁵SAA-NH₂ (SEQ ID NO:164),

[0196] LTFR⁸EYWAQLS⁵SAAGGG-NH₂ (SEQ ID NO:165),

[0197] LTFR⁸EYWAQLS⁵SAA-PEG3-NH₂ (SEQ ID NO:166),

[0198] 或其药学上可接受的盐。

[0199] 钉合爪蟾抗菌肽

[0200] 在某些实施方案中,所述钉合肽是基于爪蟾抗菌肽(例如,爪蟾抗菌肽II)的氨基酸序列。所述爪蟾抗菌肽是最初在非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)中发现的一类抗微生物肽(AMP)。所述肽是阳离子的,通常在水中缺乏稳定的构象,但在膜中形成两亲性 α 螺旋。众所周知,它们会破坏多种细胞(包括细菌、原生动物和真菌)的细胞膜。已经报道,它们还具有抗癌活性。下面提供了被称为“爪蟾抗菌肽I”和“爪蟾抗菌肽II”的肽的氨基酸序列。

[0201] 爪蟾抗菌肽I: GIGKFLHSAGKFGKAFVGEIMKS (SEQ ID NO:153) 爪蟾抗菌肽II: GIGKFLHSAKKFGKAFVGEIMNS (SEQ ID NO:154)

[0202] 钉合爪蟾抗菌肽的例子可以参见2017年1月5日公开的国际PCT申请公开号W0 2017/004591、2019年1月24日公开的W0 2019/018499和2021年6月24日公开的W0 2021/126827 (它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文), 其中任一种可以用作本文提供的SPAC的钉合肽组分。也参见, 例如, 2021年3月12日提交的美国临时申请U.S.S.N.63/160, 245, 其整个内容通过引用并入本文。也参见, 例如, Mourtada等人, Nature Biotechnology, 2019, 第37卷, 1186-1197, 其整个内容通过引用并入本文。

[0203] 在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽。在某些实施方案中, 所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽II肽。

[0204] 在某些实施方案中, 所述钉合肽包含氨基酸序列: $G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4$ (SEQ ID NO:1),

[0205] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0206] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸 (即, 交联氨基酸);

[0207] X^1 和 X^2 经由交联连接, 且 X^3 和 X^4 经由交联连接; 且

[0208] 所述氨基酸序列包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至9个氨基酸置换 (包括端值)。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含7个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含8个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含9个氨基酸置换。

[0209] 在某些实施方案中, 所述钉合肽包含氨基酸序列: $G X^1 G K F X^2 H S K K K F G K A X^3 V G E X^4 A K K$ (SEQ ID NO:2),

[0210] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0211] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸 (即, 交联氨基酸);

[0212] X^1 和 X^2 经由交联连接, 且 X^3 和 X^4 经由交联连接; 所述氨基酸序列包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至11个氨基酸置换 (包括端值)。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含7个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含8个氨基酸置换。在某些实施方案中, 所述氨基酸序列包含9个氨基酸置换。

[0213] 在某些实施方案中, 钉合肽或其药学上可接受的盐包含以下氨基酸序列之一:

GX¹GK F X²K S K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 3),
GX¹GK F X²H K K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 4),
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 5),
GX¹GS F X²H K K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 6),
GX¹GK F X²H N K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 7),
GX¹GK F X²H Q K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 8),
GX¹GK F X²H T K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 9),
GX¹GK F X²H Y K K K F GK AX³VG EX⁴AK K (SEQ ID NO: 10),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VW EX⁴AK K (SEQ ID NO: 11),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VV EX⁴AK K (SEQ ID NO: 12),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VL EX⁴AK K (SEQ ID NO: 13),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VY EX⁴AK K (SEQ ID NO: 14),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VF EX⁴AK K (SEQ ID NO: 15),
[0214] GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VT EX⁴AK K (SEQ ID NO: 16),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VG DX⁴AK K (SEQ ID NO: 17),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VG QX⁴AK K (SEQ ID NO: 18),
GX¹GK F X²H S K K K F GK AX³VG NX⁴AK K (SEQ ID NO: 19),
GX¹GK F X²K S K K K F GK AX³VV EX⁴AK K (SEQ ID NO: 20),
GX¹GK F X²K S K K K F GK AX³VF EX⁴AK K (SEQ ID NO: 21),
GX¹GK F X²H K K K K F GK AX³VV EX⁴AK K (SEQ ID NO: 22),
GX¹GK F X²H K K K K F GK AX³VF EX⁴AK K (SEQ ID NO: 23),
GX¹GDabF X²DabDabDabDabDabF GDabAX³VG EX⁴ADabDab(SEQ ID NO: 24),
GX¹GOrnF X²OrnOrnOrnOrnOrnF GOrnAX³VG EX⁴AOrnOrn(SEQ ID NO: 25),
GX¹GDapF X²DapDapDapDapDapF GDapAX³VG EX⁴ADapDap(SEQ ID NO: 26),
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VG EX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 27),
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VG EX⁴AK(SEQ ID NO: 28),
GX¹GK F¹X²H K K K K F¹GK AX³VV EX⁴AK K (SEQ ID NO: 29),

GX¹GK F⁴X²H K K K K F⁴GK AX³VVEX⁴AK K (SEQ ID NO: 30),
 GX¹GK F⁵X²H K K K K F⁵GK AX³VVEX⁴AK K (SEQ ID NO: 31),
 GX¹GK F²X²H K K K K F²GK AX³VVEX⁴AK K (SEQ ID NO: 32),
 GX¹GK F³X²H K K K K F³GK AX³VVEX⁴AK K (SEQ ID NO: 33),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VVEX⁴AK K GGE (SEQ ID NO: 34),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VFEX⁴AK K GGE (SEQ ID NO: 35),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VF¹EX⁴AK K GGE (SEQ ID NO: 36),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VF²EX⁴AK K GGE (SEQ ID NO: 37),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VF³EX⁴AK K GGE (SEQ ID NO: 38),
 GX¹GDabF X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 39),
 GX¹GK F X²K DabK K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 40),
 GX¹GK F X²K K K K K F GDabAX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 41),
 GX¹GK F X²K K DapK K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 42),
 GX¹GK F X²DabK K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 43),
 [0215] GX¹GK F X²K K DabK K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 44),
 GX¹GK F X²K K K DabK F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 45),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴ADabK (SEQ ID NO: 46),
 GX¹GDapF X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 47),
 GX¹GK F X²DapK K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 48),
 GX¹GK F X²K DapK K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 49),
 GX¹GK F X²K K K DapK F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 50),
 GX¹GK F X²K K K K DapF GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 51),
 GX¹GK F X²K K K K K F GDapAX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 52),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴ADapK (SEQ ID NO: 53),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK Dap (SEQ ID NO: 54),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GE (SEQ ID NO: 55),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGGE (SEQ ID NO: 56),
 GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGEE (SEQ ID NO: 57),
 GX¹GDapF X²DapDapDapDapDapF GDapAX³VGEX⁴ADapDapG (SEQ ID NO: 167),

GX¹GK F X²K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGQ(SEQ ID NO: 168),
GX¹GDapF X²DapDapDapDapDapF GDapAX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 169),
GX¹GK F X²DabK K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 170),
GX¹GK F X²DapK K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 171),
GX¹GK F X²K K DapK K F GK AX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 172),
GX¹GK F X²DapK DapK K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 173),
GX¹GK F X²DapK DapK K F GK AX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 174),
J X¹GDapF X²DapDapDapDapDapF GDapAX³VGEX⁴ADapDap(SEQ ID NO: 175),
GX¹GK F X²DapS K K K F GK AX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 176),
 [0216] **GX¹GK F X²DapK K K K F SK AX³VGEX⁴AK K** (SEQ ID NO: 177),
GX¹GK F X²DapK K K K F GK SX³VGEX⁴AK K (SEQ ID NO: 178),
GX¹GK F X²DapK K K K F GK AX³VS EX⁴AK K (SEQ ID NO: 179),
GX¹GK F X²DapK K K K F GK AX³VGEX⁴SK K (SEQ ID NO: 180),
GX¹GK F X²K S K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 181),
GX¹GK F X²K K K K K F SK AX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 182),
GX¹GK F X²K K K K K F GK SX³VGEX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 183),
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VS EX⁴AK K GGE(SEQ ID NO: 184),
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴SK K GGE(SEQ ID NO: 185), 或
GX¹GK F X²K K K K K F GK AX³VGEX⁴AK K GGEJ(SEQ ID NO: 186).

[0217] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:1-57和167-186之一或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:1-57和167-186之一或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:1-57和167-186之一或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由交联(alk)彼此连接。

[0218] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² Dap K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K(SEQ ID NO:48),

[0219] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:48,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由式(a1k)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

[0220] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G Dap F X² Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X³ V G E X⁴ A Dap Dap(SEQ ID NO:26),

[0221] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:26,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由式(a1k)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

[0222] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² K K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K(SEQ ID NO:5),

[0223] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:5,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由式(a1k)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

[0224] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G K F X² H K K K K F G K A X³ V F E X⁴ A K K(SEQ ID NO:23),

[0225] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:23,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由式(a1k)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。

[0226] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:G X¹ G Dab F X² Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X³ V G E X⁴ A Dab Dab(SEQ ID NO:24),

[0227] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:24,其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由式(a1k)的交联连接;且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,本文提供的钉合肽或其药学上可接受的盐包含以下氨基酸序列之一:

W X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 58),

G X¹ W K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 59),

[0228] G X¹ G W F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 60),

G X¹ G K W X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 61),

G X¹ G K F X² W S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 62),

G X¹ G K F X² H W K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 63),

G X¹ G K F X² H S K K K W W K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 64),

G X¹ G K F X² H S K K K F G K W X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 65),

G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ W G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 66),

[0229] G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V W E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 67),

G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G W X⁴ A K K (SEQ ID NO: 68),

G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K W (SEQ ID NO: 69),

G X¹ G K F X² H S K K K W G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 70), 或

G X¹ G K F X² H S K K K F W K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 71).

[0230] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:58-71之一或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:58-71之一或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:58-71之一或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由交联(a1k)彼此连接。

[0231] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含以下氨基酸序列:G X¹ G K F X² K K K K K X³ V G E X⁴ A K K(SEQ ID NO:72),

[0232] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0233] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸(即,交联氨基酸);

[0234] X^1 和 X^2 经由交联连接,且 X^3 和 X^4 经由交联连接;且

[0235] 所述氨基酸序列任选地包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至5个氨基酸置换(包括端值)。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。

[0236] 在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐包含SEQ ID NO:72。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:72或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:72或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:72或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由交联(alk)彼此连接。

[0237] 钉合Esculentin肽

[0238] 在某些实施方案中,所述钉合肽是基于Esculentin肽(例如,Esculentin-1A)的氨基酸序列。Esculentins是最初在多种青蛙和蟾蜍的皮肤分泌物中发现的一类具有抗菌和抗真菌活性的细胞毒性肽。Esculentin-1A是最初从青蛙皮分离出的一种特殊抗微生物肽(AMP)。Esculentin肽还可以具有抗癌活性。下面提供了被称为“Esculentin-1A”的肽的氨基酸序列。在某些实施方案中,钉合肽是基于SEQ ID NO:155的氨基酸1-21。

GIFSKLAGKKIKNLLISGLKNVG

[0239] Esculentin-1A: (SEQ ID NO:155)

KEVGMDVVRTGIDIAGCKIKGEC

[0240] 在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合Esculentin肽。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合Esculentin-1A肽。钉合Esculentin肽的例子可以参见,例如,2021年5月7日提交的美国临时申请U.S.S.N.63/185,641和2021年5月7日提交的63/185,673(它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文),其中任一种可以用作本文提供的SPAC的钉合肽组分。也参见,例如,Mourtada,等人,Nature Biotechnology,2019,第37卷,1186-1197,其整个内容通过引用并入本文。

[0241] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:

[0242] $G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L X^3 I S G X^4 K G$ (SEQ ID NO:73),

[0243] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0244] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸(即,交联氨基酸);

[0245] X^1 和 X^2 经由交联连接,且 X^3 和 X^4 经由交联连接;且

[0246] 所述氨基酸序列包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至9个氨基酸置换(包括端值)。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含7个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含8个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含9个氨基酸置换。

[0247] 在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐包含以下氨基酸序列之一:

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 74),

GX¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S K X⁴ K G (SEQ ID NO: 75),

GX¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K K (SEQ ID NO: 76),

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S K X⁴ K G (SEQ ID NO: 77),

GX¹ K V K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 78),

GX¹ K S K X² K V K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 79),

GX¹ K S K X² K G K K V K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 80),

[0248] **GX¹ K S K X² A G K K L K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 81),**

GX¹ F S K X² A G K K I K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 82),

GX¹ K S K X² A G K K I K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 83),

GX¹ K S K X² A G K K L K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 84),

GX¹ F S K X² A G K K L K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 85),

GX¹ F S Dab X² Dab G Dab Dab I Dab N L X³ I S G X⁴ Dab G (SEQ ID NO: 86),

GX¹ F S Orn X² Orn G Orn Orn I Orn N L X³ I S G X⁴ Orn G (SEQ ID NO: 87),

GX¹ F S Dap X² Dap G Dap Dap I Dap N L X³ I S G X⁴ Dap G (SEQ ID NO: 88),

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 89),

GX¹ K S K X² K G K K F³ K N L X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 90),

GX¹ K S K X² K G K K I K N F³ X³ I S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 91),

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ F³ S G X⁴ K N (SEQ ID NO: 92),

[0249] **GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S V X⁴ K N (SEQ ID NO: 93),**

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S F X⁴ K N (SEQ ID NO: 94),

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S F X⁴ K N E (SEQ ID NO: 95), 或

GX¹ K S K X² K G K K I K N L X³ I S F X⁴ K N G G G E (SEQ ID NO: 96).

[0250] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73-96之一或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73-96之一或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73-96之一或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由交联(alk)彼此连接。

[0251] 在某些实施方案中,所述钉合肽或其药学上可接受的盐包含SEQ ID NO:73。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某

些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:73或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由交联(alk)彼此连接。

[0252] 在某些实施方案中,本文提供的钉合肽或其药学上可接受的盐包含以下氨基酸序列之一:

K X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 97),
G X¹ F K K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 98),
G X¹ F S K X² K K K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 99),
[0253] **G X¹ F S K X² K G K K K K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 100),**
G X¹ F S K X² K G K K I K K L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 101),
G X¹ F S K X² K G K K I K N K X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 102),
G X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ K S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 103), 或
[0254] **G X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I K G X⁴ K G (SEQ ID NO: 104).**

[0255] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:97-104之一或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:97-104之一或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:97-104之一或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化;且其中X¹和X²、以及X³和X⁴经由交联(alk)彼此连接。

[0256] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含氨基酸序列:

[0257] **G X¹ F S K X² K G K K I K N L L X³ S G L X⁴ G (SEQ ID NO: 105),**

[0258] 及其药学上可接受的盐,其中:

[0259] X¹、X²、X³和X⁴是氨基酸(即,交联氨基酸);

[0260] X¹和X²经由交联连接,且X³和X⁴经由交联连接;且

[0261] 所述氨基酸序列任选地包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的0至8个氨基酸置换(包括端值)。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含7个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含8个氨基酸置换。

[0262] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含以下氨基酸序列之一:

G X¹ F S K X² K G K K I K N X³ L I S X⁴ L K G (SEQ ID NO: 106),
G X¹ F S K X² K G K K I K X³ L L I X⁴ G L K G (SEQ ID NO: 107),
[0263] **G X¹ F S K X² K G K K X³ K N L X⁴ I S G L K G (SEQ ID NO: 108),**
G I F S K L X¹ G K K X² K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 109),
G X¹ F S K X² K G K K X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 110),

[0264] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0265] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸(即,交联氨基酸);

[0266] X^1 和 X^2 经由交联连接,且 X^3 和 X^4 经由交联连接;且

[0267] 所述氨基酸序列任选地包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至8个氨基酸置换(包括端值)。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含7个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含8个氨基酸置换。

[0268] 在某些实施方案中,所述钌合肽或其药学上可接受的盐包含以下氨基酸序列之一:

G X¹ F S K X² K G K K I K N L L X³ S G K X⁴ G (SEQ ID NO: 111),

[0269] **G X¹ F S K X² K G K K I K N L L X³ S G L X⁴ K (SEQ ID NO: 112),**

G X¹ F S K X² K G K K I K N L L X³ S G L X⁴ K G G E (SEQ ID NO: 113), 或

G I F S K L X¹ G K K X² K N L K I S G L K G (SEQ ID NO: 114).

[0270] 在某些实施方案中,所述钌合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:105-114之一。在某些实施方案中,钌合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:105-114之一,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,钌合肽或其药学上可接受的盐具有SEQ ID NO:105-114之一,其中所述C-端被-NH₂酰胺化;且其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由交联(alk)彼此连接。

[0271] 在某些实施方案中,所述钌合肽或其药学上可接受的盐包含SEQ ID NO:105。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:105或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:105或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:105或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由交联(alk)彼此连接。

[0272] 在某些实施方案中,所述钌合肽包含氨基酸序列:

[0273] **G X¹ F S K X² K G K K I K N L L X³ S G L X⁴ K G G E (SEQ ID NO:113),**

[0274] 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:113或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:113或其药学上可接受的盐,其中所述C-端被-NH₂酰胺化。在某些实施方案中,所述钌合肽具有SEQ ID NO:113或其药学上可接受的盐,其中所述肽的C-端被-NH₂酰胺化;且其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由交联(alk)彼此连接。

[0275] 在某些实施方案中,所述钌合肽包含以下氨基酸序列之一:

[0276]

X¹ I F S X² L A G K K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 115),
G X¹ F S K X² A G K K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 116),
G I X¹ S K L X² G K K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 117),
G I F X¹ K L A X² K K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 118),
G I F S X¹ L A G X² K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 119),
G I F S K X¹ A G K X² I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 120),
G I F S K L X¹ G K K X² K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 121),
G I F S K L A X¹ K K I X² N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 122),
G I F S K L A G X¹ K I K X² L L I S G L K G (SEQ ID NO: 123),
G I F S K L A G K X¹ I K N X² L I S G L K G (SEQ ID NO: 124),
G I F S K L A G K K X¹ K N L X² I S G L K G (SEQ ID NO: 125),
G I F S K L A G K K I X¹ N L L X² S G L K G (SEQ ID NO: 126),
G I F S K L A G K K I K X¹ L L I X² G L K G (SEQ ID NO: 127),
G I F S K L A G K K I K N X¹ L I S X² L K G (SEQ ID NO: 128),
G I F S K L A G K K I K N L X¹ I S G X² K G (SEQ ID NO: 129),
G I F S K L A G K K I K N L L X¹ S G L X² G (SEQ ID NO: 130),

G I F S K L A G K K I K N L L I X¹ G L K X² (SEQ ID NO: 131),
 X¹ I F S K L A X² K K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 132),
 G X¹ F S K L A G X² K I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 133),
 G I X¹ S K L A G K X² I K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 134),
 G I F X¹ K L A G K K X² K N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 135),
 G I F S X¹ L A G K K I X² N L L I S G L K G (SEQ ID NO: 136),
 G I F S K X¹ A G K K I K X² L L I S G L K G (SEQ ID NO: 137),
 G I F S K L A X¹ K K I K N L X² I S G L K G (SEQ ID NO: 138),
 [0277] G I F S K L A G X¹ K I K N L L X² S G L K G (SEQ ID NO: 139),
 G I F S K L A G K X¹ I K N L L I X² G L K G (SEQ ID NO: 140),
 G I F S K L A G K K X¹ K N L L I S X² L K G (SEQ ID NO: 141),
 G I F S K L A G K K I X¹ N L L I S G X² K G (SEQ ID NO: 142),
 G I F S K L A G K K I K X¹ L L I S G L X² G (SEQ ID NO: 143),
 G I F S K L A G K K I K N X¹ L I S G L K X² (SEQ ID NO: 144),
 G I F S K L X¹ G K K I K N X² L I S G L K G (SEQ ID NO: 145),
 G I F S K L X¹ G K K X² K N L L I X³ G L K X⁴ (SEQ ID NO: 146),
 G I F S K L X¹ G K K X² K N L L I S G L K G G G (SEQ ID NO: 147),

[0278] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0279] X¹和X²是氨基酸(即,交联氨基酸);

[0280] 其中所述氨基酸序列包括在除了X¹和X²以外的位置处的0至6个氨基酸置换(包括端值)。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含0个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含1个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含2个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含3个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含4个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含5个氨基酸置换。在某些实施方案中,所述氨基酸序列包含6个氨基酸置换。在某些实施方案中,X¹和X²经由二硫交联(例如,(mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb)、(hfb))连接。

[0281] 在某些实施方案中,所述钉合肽是以下之一或其药学上可接受的盐:

StAMP #	序列	SEQ ID NO:	X ¹ -X ² 交联	C-端
E2	GIFS ¹ KLX ¹ GK ¹ KX ² KNLLISGLKG	121	mxy	-NH ₂
E3	GIFS ¹ KLX ¹ GK ¹ KX ² KNLLISGLKG	121	pxy	-NH ₂
E4	GIFS ¹ KLX ¹ GK ¹ KX ² KNLLISGLKG	121	but	-NH ₂
E91	GIFS ¹ KLX ¹ GK ¹ KX ² KNLLISGLKG	121	mxy	-CO ₂ H
E92	GIFS ¹ KLX ¹ GK ¹ KX ² KNLLISGLKG ¹ GG	147	mxy	-CO ₂ H

[0283] 在某些实施方案中,所述钉合肽是以下之一或其药学上可接受的盐:

StAMP #	序列																SEQ ID NO:	X ¹ -X ² 交联	C-端					
E1	G	I	X ¹	S	K	L	X ²	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	117	but	-NH ₂
E2	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	121	mxy	-NH ₂
E3	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	121	pxy	-NH ₂
E4	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	121	but	-NH ₂
E5	G	I	F	X ¹	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	118	mxy	-NH ₂
E6	G	I	F	X ¹	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	118	pxy	-NH ₂
E7	G	I	F	X ¹	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	118	but	-NH ₂
E8	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	120	pxy	-NH ₂
E9	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	120	but	-NH ₂
E10	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	122	mxy	-NH ₂
E11	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	122	pxy	-NH ₂
E12	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	122	but	-NH ₂
E13	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	123	pxy	-NH ₂
E14	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	124	mxy	-NH ₂
E15	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	124	pxy	-NH ₂

[0284]

[0285]

E16	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	124	but	-NH ₂
E17	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	125	mxy	-NH ₂
E18	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	125	pxy	-NH ₂
E19	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	125	but	-NH ₂
E20	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	X ¹	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	126	mxy	-NH ₂
E21	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	X ¹	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	126	pxy	-NH ₂
E22	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	X ¹	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	126	but	-NH ₂
E23	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	X ²	G	L	K	G	127	mxy	-NH ₂
E24	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	X ²	G	L	K	G	127	pxy	-NH ₂
E25	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	X ²	G	L	K	G	127	but	-NH ₂
E26	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	X ²	L	K	G	128	mxy	-NH ₂
E27	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	X ²	L	K	G	128	pxy	-NH ₂
E28	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	X ²	L	K	G	128	but	-NH ₂
E29	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	X ¹	I	S	G	X ²	K	G	129	mxy	-NH ₂
E30	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	X ¹	I	S	G	X ²	K	G	129	pxy	-NH ₂
E31	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	X ¹	I	S	G	X ²	K	G	129	but	-NH ₂
E32	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	X ¹	S	G	L	X ²	G	130	mxy	-NH ₂
E33	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	X ¹	S	G	L	X ²	G	130	pxy	-NH ₂
E34	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	X ¹	S	G	L	X ²	G	130	but	-NH ₂
E35	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	X ¹	G	L	K	X ²	131	but	-NH ₂
E36	X ¹	I	F	S	X ²	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	115	mxy	-NH ₂
E37	X ¹	I	F	S	X ²	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	115	pxy	-NH ₂
E38	X ¹	I	F	S	X ²	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	115	but	-NH ₂
E39	G	I	X ¹	S	K	L	X ²	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	117	mxy	-NH ₂
E40	G	I	X ¹	S	K	L	X ²	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	117	pxy	-NH ₂
E41	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	120	mxy	-NH ₂
E42	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	123	mxy	-NH ₂
E43	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	123	but	-NH ₂

[0286]

E44	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	X ¹	G	L	K	X ²	131	mxy	-NH ₂
E45	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	X ¹	G	L	K	X ²	131	pxy	-NH ₂
E46	G	X ¹	F	S	K	X ²	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	116	mxy	-NH ₂
E47	G	X ¹	F	S	K	X ²	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	116	pxy	-NH ₂
E48	G	X ¹	F	S	K	X ²	A	G	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	116	but	-NH ₂

[0287] 在某些实施方案中,所述钉合肽是以下之一或其药学上可接受的盐:

[0288]

StAMP #	序列																				SEQ ID NO:	X ¹ -X ² 交联	C-端	
E49	X ¹	I	F	S	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	132	bbp	-NH ₂
E50	X ¹	I	F	S	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	132	bbn	-NH ₂
E51	X ¹	I	F	S	K	L	A	X ²	K	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	132	bbf	-NH ₂
E52	G	X ¹	F	S	K	L	A	G	X ²	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	133	bbn	-NH ₂
E53	G	X ¹	F	S	K	L	A	G	X ²	K	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	133	bbf	-NH ₂
E54	G	I	X ¹	S	K	L	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	134	bbp	-NH ₂
E55	G	I	X ¹	S	K	L	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	134	bbn	-NH ₂
E56	G	I	X ¹	S	K	L	A	G	K	X ²	I	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	134	bbf	-NH ₂
E57	G	I	F	X ¹	K	L	A	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	135	bbp	-NH ₂
E58	G	I	F	X ¹	K	L	A	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	135	bbn	-NH ₂
E59	G	I	F	X ¹	K	L	A	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	S	G	L	K	G	135	bbf	-NH ₂
E60	G	I	F	S	X ¹	L	A	G	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	136	bbp	-NH ₂
E61	G	I	F	S	X ¹	L	A	G	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	136	bbf	-NH ₂
E62	G	I	F	S	X ¹	L	A	G	K	K	I	X ²	N	L	L	I	S	G	L	K	G	136	bbn	-NH ₂
E63	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	137	bbp	-NH ₂
E64	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	137	bbn	-NH ₂
E65	G	I	F	S	K	X ¹	A	G	K	K	I	K	X ²	L	L	I	S	G	L	K	G	137	bbf	-NH ₂
E66	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	138	bbp	-NH ₂

[0289]

E67	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	138	bbn	-NH ₂
E68	G	I	F	S	K	L	A	X ¹	K	K	I	K	N	L	X ²	I	S	G	L	K	G	138	bbf	-NH ₂
E69	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	139	bbn	-NH ₂
E70	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	139	bbf	-NH ₂
E71	G	I	F	S	K	L	A	G	X ¹	K	I	K	N	L	L	X ²	S	G	L	K	G	139	bbp	-NH ₂
E72	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	L	L	I	X ²	G	L	K	G	140	bbp	-NH ₂
E73	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	L	L	I	X ²	G	L	K	G	140	bbn	-NH ₂
E74	G	I	F	S	K	L	A	G	K	X ¹	I	K	N	L	L	I	X ²	G	L	K	G	140	bbf	-NH ₂
E75	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	L	I	S	X ²	L	K	G	141	bbn	-NH ₂
E76	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	L	I	S	X ²	L	K	G	141	bbf	-NH ₂
E77	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	X ¹	K	N	L	L	I	S	X ²	L	K	G	141	bbp	-NH ₂
E78	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	X ¹	N	L	L	I	S	G	X ²	K	G	142	bbn	-NH ₂
E79	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	X ¹	N	L	L	I	S	G	X ²	K	G	142	bbf	-NH ₂
E80	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	C	N	L	L	I	S	G	C	K	G	142	bbp	-NH ₂
E81	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	S	G	L	X ²	G	143	bbp	-NH ₂
E82	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	S	G	L	X ²	G	143	bbn	-NH ₂
E83	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	X ¹	L	L	I	S	G	L	X ²	G	143	bbf	-NH ₂
E84	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	G	L	K	X ²	144	bbp	-NH ₂
E85	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	G	L	K	X ²	144	bbn	-NH ₂
E86	G	I	F	S	K	L	A	G	K	K	I	K	N	X ¹	L	I	S	G	L	K	X ²	144	bbf	-NH ₂
E87	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	145	bbn	-NH ₂
E88	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	145	bbf	-NH ₂
E89	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	I	K	N	X ²	L	I	S	G	L	K	G	145	bbp	-NH ₂

[0290] 在某些实施方案中,所述钉合肽是以下或其药学上可接受的盐:

[0291]

StAMP #	序列	SEQ ID NO:	X ¹ -X ² 和 X ³ -X ⁴ 交联	C-端
---------	----	------------	--	-----

[0292]

E90	G	I	F	S	K	L	X ¹	G	K	K	X ²	K	N	L	L	I	X ³	G	L	K	X ⁴	146	pxy	-NH ₂
-----	---	---	---	---	---	---	----------------	---	---	---	----------------	---	---	---	---	---	----------------	---	---	---	----------------	-----	-----	------------------

[0293] 钉合肽交联

[0294] 如本文描述的,钉合肽包含交联(例如,钉合),其中每个交联连接两个氨基酸(即,交联氨基酸)以形成大环。在某些实施方案中,当氨基酸序列(例如,本文提供的SEQ ID NO: 1-147)包含X¹和X²时,X¹和X²是经由交联连接的交联氨基酸。同样,在某些实施方案中,当氨

氨基酸序列(例如,本文提供的SEQ ID NO:1-147)包含 X^3 和 X^4 时, X^3 和 X^4 是经由交联连接的交联氨基酸。以下描述钉合肽交联的某些实施方案适用于本文描述的所有钉合肽,包括本文描述的所有氨基酸序列(例如,SEQ ID NO:1-147)及其变体。

[0295] 在某些实施方案中,所述交联独立地连接至交联氨基酸的 α 位置(例如, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 的 α 位置)。在某些实施方案中,所述交联独立地连接至交联氨基酸的 α 位置(例如, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4),并且所述交联氨基酸独立地是 α , α -二取代的氨基酸。

[0296] 在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**5Å**至约**35Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**5Å**至约**25Å**(包括端值)(例如,在i+4个交联的情况下)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**6Å**至约**22Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**7Å**至约**20Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**8Å**至约**18Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**9Å**至约**17Å**(包括端值)。每个交联的长度独立地是约**10Å**至约**16Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**11Å**至约**15Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**12Å**至约**14Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或**25Å**。

[0297] 在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**15Å**至约**35Å**(包括端值)(例如,在i+7个交联的情况下)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**17Å**至约**33Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**19Å**至约**31Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**20Å**至约**30Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**22Å**至约**29Å**(包括端值)。每个交联的长度独立地是约**24Å**至约**28Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约**25Å**至约**27Å**(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度独立地是约15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34或**35Å**。

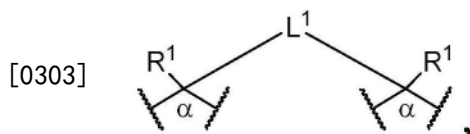
[0298] 在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于5至25个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24或25个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。

[0299] 在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于5至20个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于5至15个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于5至13个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于6至12个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于7至11个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于8至10个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。

[0300] 在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于10至20个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于11至19个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于12至18个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于13至17个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。在某些实施方案中,每个交联的长度大约等于14至16个碳-碳和/或碳-硫键的长度(包括端值)。

[0301] 在某些实施方案中,至少一个交联跨越肽的 α 螺旋的至少一个转角。在某些实施方案中,每个交联跨越肽的 α 螺旋的至少一个转角。在某些实施方案中,至少一个交联跨越肽的 α 螺旋的一个转角。在某些实施方案中,每个交联跨越肽的 α 螺旋的一个转角。

[0302] 在某些实施方案中,每对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地通过交联连接以形成下式:



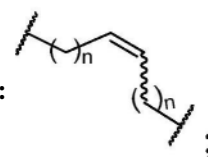
[0304] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳; L^1 是交联;且 R^1 的每个实例独立地是氢或任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。

[0305] 在某些实施方案中,每个交联(例如, L^1)独立地是任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基、任选地被取代的亚杂烷基、任选地被取代的亚杂烯基、任选地被取代的亚杂炔基、任选地被取代的亚碳环基、任选地被取代的亚杂环基、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基、任选地被取代的亚酰基(acylene)或它们的任何组合。

[0306] 在某些实施方案中,每个交联(例如, L^1)独立地是烃交联。为了本公开内容的目的,“烃交联”是由任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基和它们的组合组成的交联。

[0307] 在某些实施方案中,每个交联(例如, L^1)独立地是任选地被取代的亚烯基(例如,

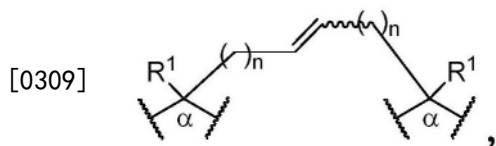
未被取代的亚烯基)。在某些实施方案中,每个交联独立地具有下式:



其中每

个 n 独立地是1-10的整数(包括端值)。在某些实施方案中,同一交联上的两个 n 的总和是6。

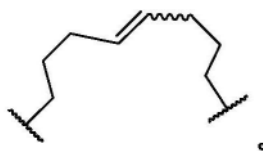
[0308] 在某些实施方案中,所述交联氨基酸(例如, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4)独立地是 α , α -二取代的氨基酸。例如,在某些实施方案中,每对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地通过交联连接以形成下式:



[0310] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳;且其中 R^1 的每个实例独立地是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中,同一交联上的两个 n 的总和是6。

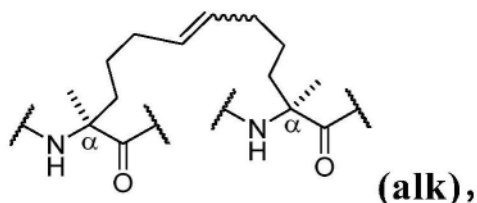
[0311] 例如,在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地具有下式:

[0312]



[0313] 例如,在某些实施方案中,一对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地经由交联连接以形成下式:

[0314]



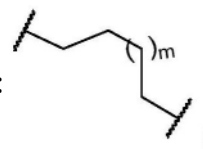
[0315] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳。

[0316] 在某些实施方案中, X^1 和 X^2 连接以形成式(alk)。

[0317] 在某些实施方案中, X^3 和 X^4 连接以形成式(alk)。

[0318] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地是任选地被取代的亚烷基(例如,未被

取代的亚烷基)。在某些实施方案中,每个交联独立地具有下式:

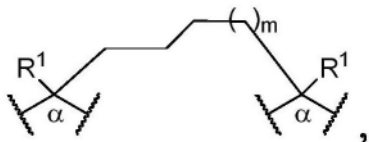


其中 m 是1-

20的整数(包括端值)。在某些实施方案中, m 是6。

[0319] 在某些实施方案中,一对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地通过交联连接以形成下式:

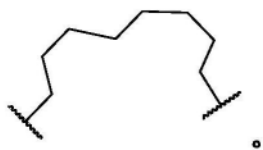
[0320]



[0321] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳;且其中 R^1 的每个实例独立地是任选地被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, m 是6。

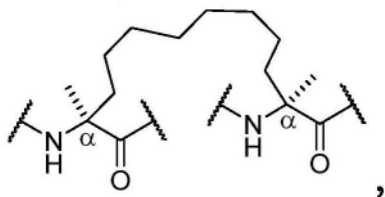
[0322] 例如,在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地具有下式:

[0323]



[0324] 例如,在某些实施方案中,一对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)经由交联连接,以形成下式:

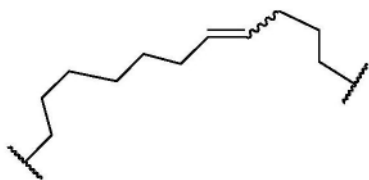
[0325]



[0326] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳。

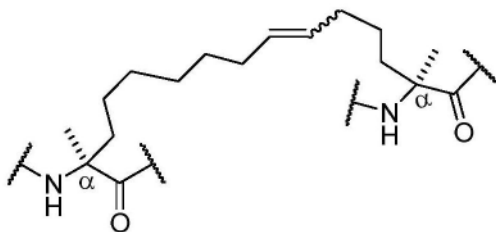
[0327] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地具有下式:

[0328]



[0329] 例如,在某些实施方案中,一对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地经由交联连接以形成下式:

[0330]



(alk2),

[0331] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳。

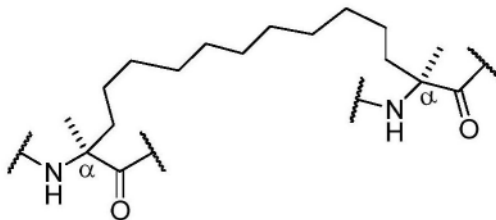
[0332] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地具有下式:

[0333]



[0334] 例如,在某些实施方案中,一对交联氨基酸(例如, X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4)独立地经由交联连接以形成下式:

[0335]



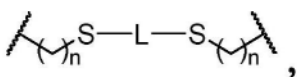
,

[0336] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳。

[0337] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地是任选地被取代的亚炔基(例如,未被取代的亚炔基)。

[0338] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地是二硫交联。为了本公开内容的目的,“二硫交联”(即,“二硫钉合”)是包含两个硫醚(即,两个-S-基团)的交联。在某些实施方案中,交联独立地是下式的二硫交联:

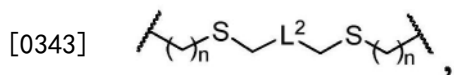
[0339]



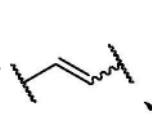
[0340] 其中每个n独立地是1-10的整数(包括端值);且

[0341] L是任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基、任选地被取代的亚杂烷基、任选地被取代的亚杂烯基、任选地被取代的亚杂炔基、任选地被取代的亚碳环基、任选地被取代的亚杂环基、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基、任选地被取代的亚酰基或它们的任何组合。在某些实施方案中,n的每个实例是1。在某些实施方案中,n的每个实例是2。

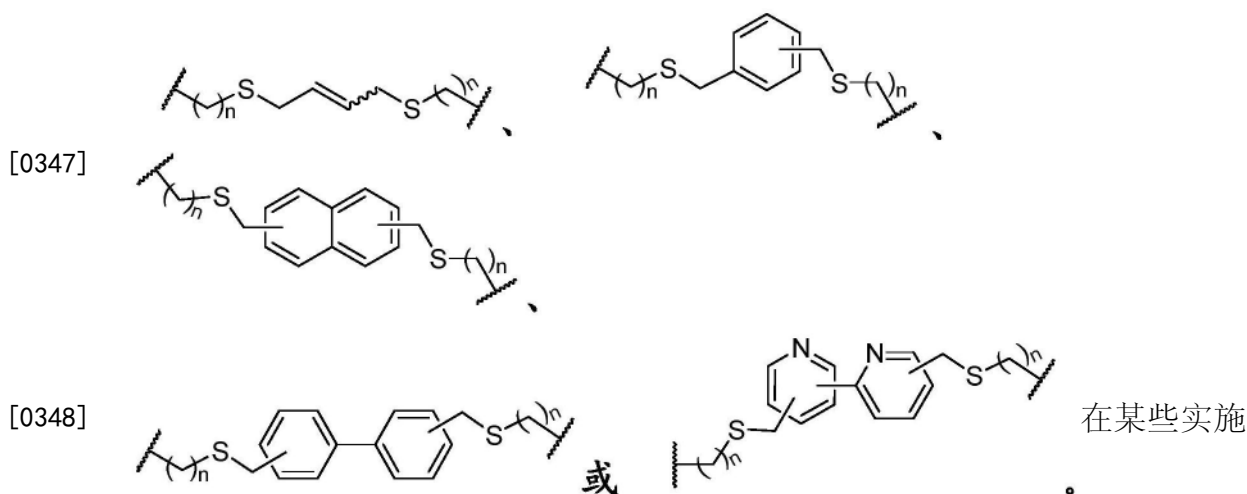
[0342] 在某些实施方案中,交联独立地是下式的二硫交联:



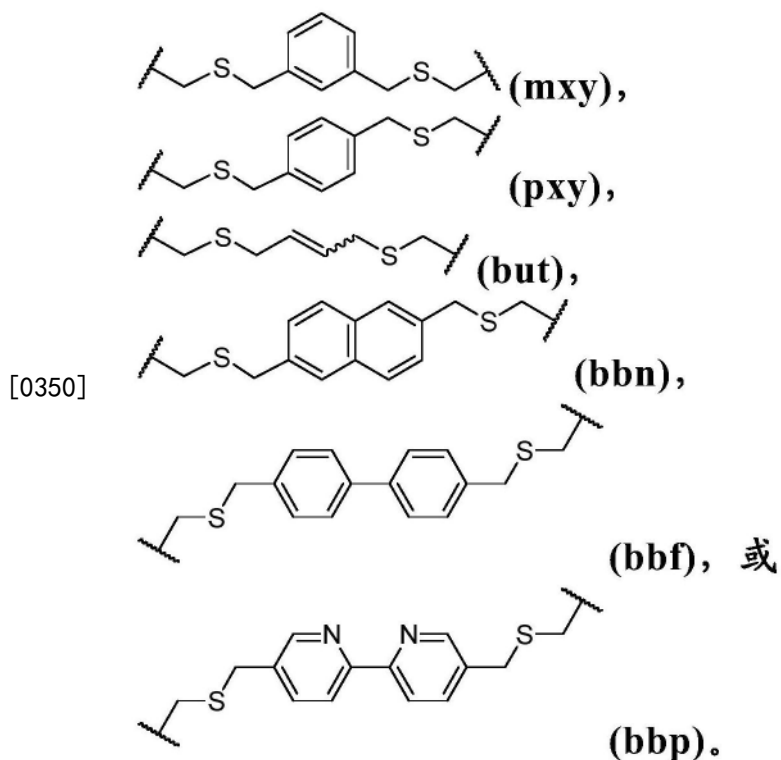
[0344] 其中每个n独立地是1-10的整数(包括端值);且

[0345] L^2 是任选地被取代的亚烷基、、、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基或-A¹-A¹-;其中A¹的每个实例独立地是任选地被取代的亚芳基或任选地被取代的亚杂芳基。在某些实施方案中,n的每个实例是1。在某些实施方案中,n的每个实例是2。

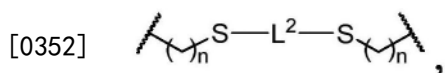
[0346] 在某些实施方案中,交联独立地是下式之一的二硫交联:



[0349] 例如,在某些实施方案中,交联独立地是下式之一的二硫交联:



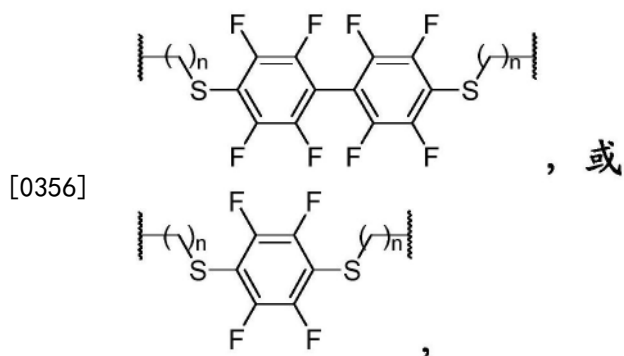
[0351] 在其它实施方案中,交联独立地是下式的二硫交联:



[0353] 其中每个n独立地是1-10的整数(包括端值);

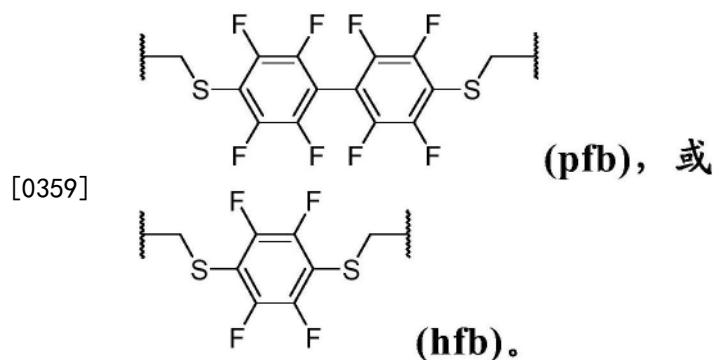
[0354] L^2 是任选地被取代的芳族环(例如,多卤代的芳基或杂芳基环)或 $-A^1-A^1-$;其中 A^1 的每个实例独立地是任选地被取代的芳族环(例如,多卤代的芳基或杂芳基环)。在某些实施方案中,n的每个实例是1。在某些实施方案中,n的每个实例是2。

[0355] 在某些实施方案中,交联独立地是下式之一的二硫交联:

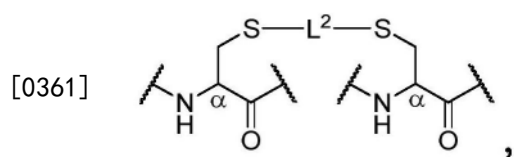


[0357] 其中每个n独立地是1-10的整数(包括端值)。在某些实施方案中,n的每个实例是1。在某些实施方案中,n的每个实例是2。

[0358] 例如,在某些实施方案中,交联独立地具有下式之一:



[0360] 为了本公开内容的目的,本文引用的特定交联 (mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb) 和 (hfb) 通过交联肽的两个半胱氨酸 (C) 残基而形成。换言之,本文提供的包含 (mxy)、(pxy)、(but)、(bbn)、(bbf)、(bbp)、(pfb) 和/或 (hfb) 交联的肽或其药学上可接受的盐包括经由二硫交联连接以形成下式的每对交联氨基酸 (例如, X^1 和 X^2 、 X^3 和 X^4) :

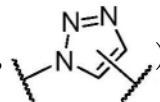


[0362] 其中每个 α 代表二硫交联的氨基酸 (例如, X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4) 的 α 位置,并且 L^2 如下表4所示。

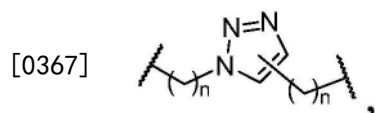
[0363] 表4. 某些二硫交联

[0364]

二硫交联	L^2
mxy	
pxy	
but	
bbn	
bbf	
bbp	
pfb	
hfb	

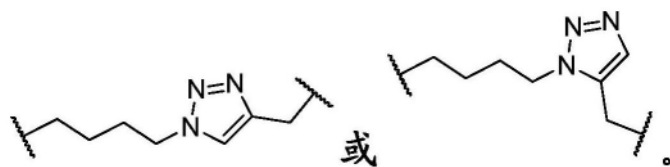
[0365] 在某些实施方案中,交联(例如, L^1)独立地是亚三唑基交联。为了本公开内容的目的,“亚三唑基交联”是被至少一个亚三唑基部分(例如,)中断的交联。

[0366] 在某些实施方案中,交联独立地是下式的亚三唑基交联:



[0368] 其中每个n独立地是1-10的整数(包括端值)。在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是5。

[0369] 例如,在某些实施方案中,交联独立地是下式之一的亚三唑基交联:



[0370] n和 R^1 的下述实施方案适用于本文提供的所有通式和亚属,以及本文提供的所有钉合肽和未钉合肽。

[0371] 在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是3-9的整数(包括端值)。在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是4-8的整数(包括端值)。在某些实施方案中,同一

交联上的两个n的总和是5-7的整数(包括端值)。在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是5。在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是6。在某些实施方案中,同一交联上的两个n的总和是7。

[0372] 在某些实施方案中,n的至少一个实例是1。在某些实施方案中,n的至少一个实例是2。在某些实施方案中,n的至少一个实例是3。在某些实施方案中,n的至少一个实例是4。在某些实施方案中,n的至少一个实例是5。在某些实施方案中,n的至少一个实例是6。在某些实施方案中,n的至少一个实例是7。在某些实施方案中,n的至少一个实例是8。在某些实施方案中,n的至少一个实例是9。在某些实施方案中,n的至少一个实例是10。

[0373] 在某些实施方案中,m是3-9的整数(包括端值)。在某些实施方案中,m是4-8的整数(包括端值)。在某些实施方案中,m是5-7的整数(包括端值)。在某些实施方案中,m是5。在某些实施方案中,m是6。在某些实施方案中,m是7。

[0374] 在某些实施方案中, R^1 的至少一个实例是氢。在某些实施方案中, R^1 的每个实例是氢。在某些实施方案中, R^1 的至少一个实例是未被取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个实例是未被取代的 C_{1-3} 烷基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个实例是甲基。在某些实施方案中, R^1 的每个实例是甲基。

[0375] 在本文中在变量的任何定义中列出的化学基团列表包括作为任何单个基团或列出的基团的组合的该变量的定义。在本文中列出的变量的一个实施方案包括作为任何单个实施方案或与任何其它实施方案或其部分组合的该实施方案。在本文中一个实施方案的列举包括该实施方案作为任何单个实施方案或与任何其它实施方案或其部分组合。

[0376] 肽C-端修饰

[0377] 钉合肽可以在肽的任何位置包含一个或多个另外修饰(例如,在氨基酸的侧链上、在氨基酸的 α 碳上、在肽氮上、在C-端、在N-端,等等)。钉合肽可以包含对多肽的C-端和/或N-端的修饰。在某些实施方案中,钉合肽包含修饰的C-端。本文描述了C-端修饰的例子。

[0378] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含酰胺化的C-端。传统上,肽在C-端包含羧基基团($-C(=O)OH$)。所述钉合肽可以在C-端包含酰胺(例如, $-C(=O)NR_2$,其中所述基团 NR_2 是 NH_2 、单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基),被称作“酰胺化的C-端”。例如,“C-端被 $-NH_2$ 酰胺化”的肽在C-端包含基团 $-C(=O)NH_2$,而不是羧基($-C(=O)OH$)。酰胺化的C-端还可以通过氨基酸序列的末端包括 $-NR_2$ (例如, $-NH_2$)来表示。

[0379] 钉合肽也可以在C-端用氨基酸、肽或蛋白酰胺化。所述氨基酸、肽或蛋白可以是天然的或非天然的。在某些实施方案中,所述钉合肽包含与C-端偶联的肽。在某些实施方案中,所述肽是2至6个氨基酸长度(包括端值)并且包含选自G、E、S、A和K的氨基酸。

[0380] 在某些实施方案中,所述肽是2至6个氨基酸长度(包括端值)并且包含选自G、E和S的氨基酸。在某些实施方案中,所述肽是2至6个氨基酸长度(包括端值)并且包含选自G和E的氨基酸。在某些实施方案中,所述肽是2个氨基酸长度并且包含选自G和E的氨基酸。在某些实施方案中,所述肽是3个氨基酸长度并且包含选自G和E的氨基酸。在某些实施方案中,所述肽是4个氨基酸长度并且包含选自G和E的氨基酸。可以偶联至所述钉合肽的C-端的肽的非限制性例子如下:

[0381] GE,

[0382] AG,

[0383] AA,

[0384] GG,

[0385] GGE,

[0386] GGS,

[0387] GGG,

[0388] GGK,

[0389] GGQ,

[0390] GGGC (SEQ ID NO:187) ,

[0391] GGGE (SEQ ID NO:156) ,

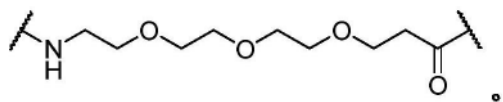
[0392] GGEE (SEQ ID NO:157), 或

[0393] GGS GGS (SEQ ID NO:158)。

[0394] 钆合肽也可以包含偶联至所述肽的C-端的小分子、亲脂基团或聚合物。

[0395] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含偶联至所述肽的C-端的亲脂基团。在某些实施方案中,所述亲脂基团是脂质或脂肪酸。在某些实施方案中,所述亲脂基团是炔链。

[0396] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含偶联至所述肽的C-端的聚合物。在某些实施方案中,所述聚合物是聚醚,例如,聚乙二醇(PEG)。在某些实施方案中,所述聚合物是PEG。在某些实施方案中,所述聚合物是PEG3。如本文描述的,PEG3具有下式:



[0397] 在某些实施方案中,所述钉合肽在C-端被下式的基团酰胺化: $-\text{NH}-(\text{PEG})-\text{CONH}_2$, 其中PEG是聚乙二醇。在某些实施方案中,所述钉合肽在C-端被下式的基团酰胺化: $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{1-20}\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 。在某些实施方案中,所述钉合肽在C-端被下式之一的基团酰胺化: $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_3-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 或 $-\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_5-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 。

[0398] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含偶联至所述肽的C-端的小分子。在某些实施方案中,所述小分子是抗癌剂。

[0399] 接头和偶联

[0400] 如本文描述的,本文提供的SPAC包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段偶联至所述钉合肽的N-端。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段偶联至所述钉合肽的C-端。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段偶联至所述钉合肽上的内部位置(例如,所述钉合肽的氨基酸残基或交联)。

[0401] 在某些实施方案中,所述钌合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的硫醇而偶联。在某些实施方案中,所述钌合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的半胱氨酸残基而偶联。在某些实施方案中,所述钌合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的胺而偶联。在某些实施方案中,所述钌合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基而偶联。

[0402] 在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段直接地(例如,经由键)偶联至所述钌合肽。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段经由接头偶联至所述钌合肽。本文中使用的“接头”表示将所述抗体或其抗原结合片段连接到钌合肽的部分,不要与连接钌

合肽的氨基酸的一个或多个“交联”混淆。

[0403] 在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基、任选地被取代的亚杂烷基、任选地被取代的亚杂烯基、任选地被取代的亚杂炔基、任选地被取代的亚碳环基、任选地被取代的亚杂环基、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基、任选地被取代的亚酰基或它们的任何组合。

[0404] 在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚烷基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚烯基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚炔基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚杂烷基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚杂烯基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚杂炔基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚碳环基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚杂环基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚芳基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚杂芳基。在某些实施方案中,所述接头包含任选地被取代的亚酰基。

[0405] 在某些实施方案中,所述接头是可切割的接头。本文中使用的“可切割的接头”表示在生理条件下能够切割的接头。在某些实施方案中,所述接头可通过pH切割或者通过蛋白酶、酯酶或细胞内二硫化物还原而切割。在某些实施方案中,所述接头可被蛋白酶切割。参见,例如,Bargh等人,Chem.Soc.Rev.2019,48(16),4361-4374;Zheng Su等人,“Antibody-drug conjugates:Recent advances in linker chemistry”,Acta Pharmaceutica Sinica B,2021;和Leriche等人,Bioorganic&Medicinal Chemistry,2012,第20卷,571-582,它们中的每篇的整个内容通过引用并入本文。

[0406] 在某些实施方案中,所述接头是肽接头。在某些实施方案中,所述接头是可切割的肽接头。本文中使用的“肽接头”表示包含两个或更多个经由肽键连接的氨基酸的接头。在某些实施方案中,所述肽接头包含-Y^AY^BY^CY^D-(SEQ ID NO:159),其中:

[0407] Y^A是甘氨酸、谷氨酸,或者不存在;

[0408] Y^B是缬氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、酪氨酸或甘氨酸;

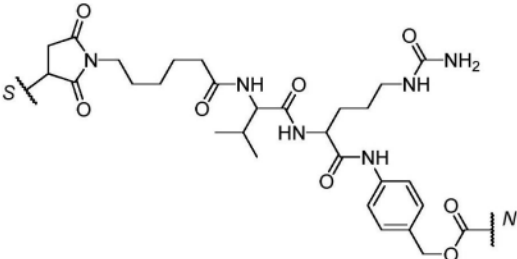
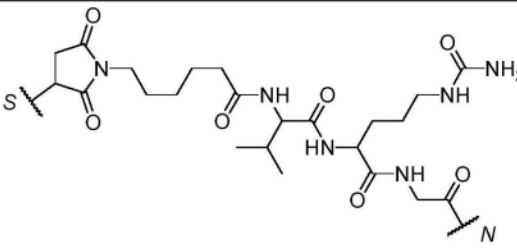
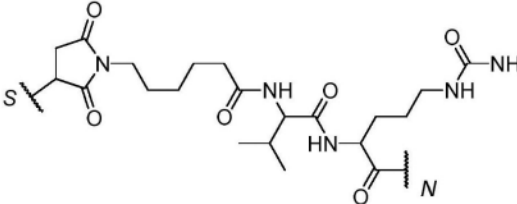
[0409] Y^C是瓜氨酸、精氨酸、赖氨酸、丙氨酸或甘氨酸;且

[0410] Y^D是甘氨酸,或者不存在。

[0411] 在某些实施方案中,所述肽接头包含-GGFG-(SEQ ID NO:160)。在某些实施方案中,所述肽接头包含-GGG-。在某些实施方案中,所述肽接头包含-EVC-。参见,例如,Anami等人,Nature Communications,2018,9,2512,其整个内容通过引用并入本文。

[0412] 在某些实施方案中,所述肽接头包含-缬氨酸-瓜氨酸-(即,-V-C-)。下表5显示了这样的接头的非限制性例子,以连接试剂和相应的所得接头结构表示。

[0413] 表5. 接头和连接试剂的例子

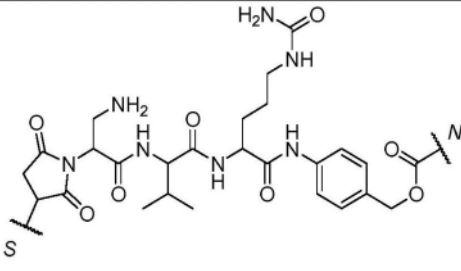
接头编号	接头结构*	示例性的连接试剂
L1	 (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基)	马来酰亚胺基己酰基-L-缬氨酸-L-瓜氨酸-对氨基苄基对硝基苄基碳酸酯 (Mc-Val-Cit-PABC-PNP)
L2	 (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸)	马来酰亚胺基己酰基-L-缬氨酸-L-瓜氨酸-甘氨酸 (Mc-Val-Cit-Gly)
L3	 (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸)	马来酰亚胺基己酰基-L-缬氨酸-L-瓜氨酸 (Mc-Val-Cit)

[0414]

[0415]

接头编号	接头结构*	示例性的连接试剂
L4	(马来酰亚胺-己酸-赖氨酸-缬氨酸-瓜氨酸)	马来酰亚胺基己酰基-L-赖氨酸-L-缬氨酸-L-瓜氨酸 (Mc-Lys-Val-Cit)
L5	(马来酰亚胺-己酸-(PEG3)-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸)	马来酰亚胺基己酰基-(PEG3)-(PEG3)-L-缬氨酸-L-瓜氨酸 (Mc-(PEG3)-(PEG3)-Val-Cit)
L6	(碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸)	碘乙酰胺-(PEG3)-L-缬氨酸-L-瓜氨酸 (IAA-(PEG3)-Val-Cit)
L7	(碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基)	碘乙酰胺-(PEG3)-L-缬氨酸-L-瓜氨酸-对氨基苄基对硝基苄基碳酸酯 (IAA-(PEG3)-Val-Cit-PABC-PNP)

[0416]

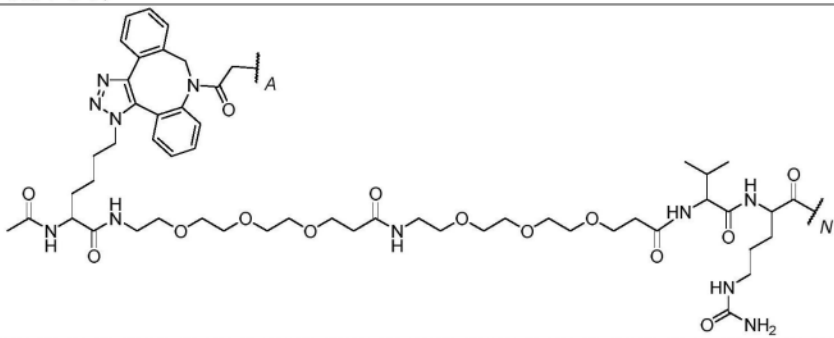
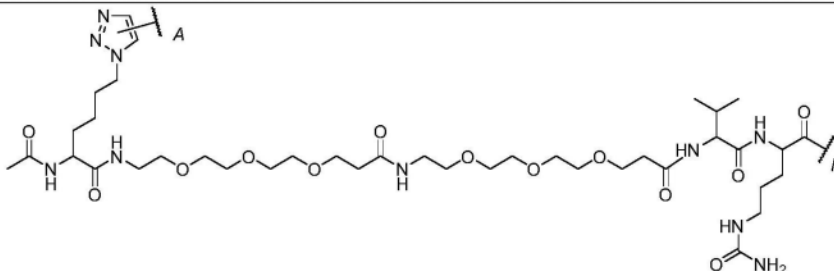
接头编号	接头结构*	示例性的连接试剂
L8	 (马来酰亚胺-2,3-二氨基丙酸酯-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基)	马来酰亚胺基-L-2,3-二氨基丙酸酯-L-缬氨酸-L-瓜氨酸-对氨基苄基对硝基苄基碳酸酯

[0417] *在结构中,S表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点;N表示与所述钉合肽的N-端的连接点。

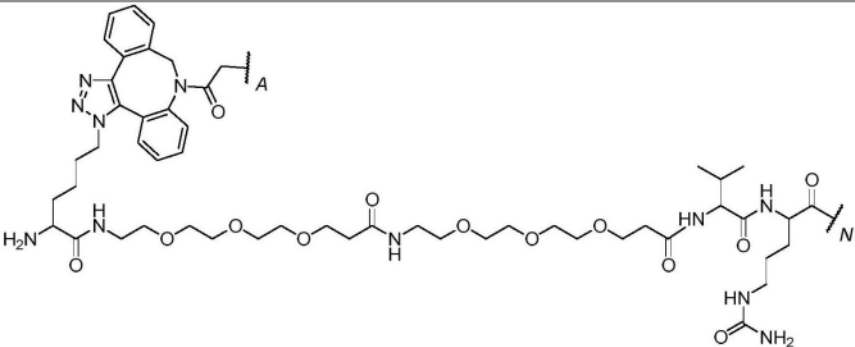
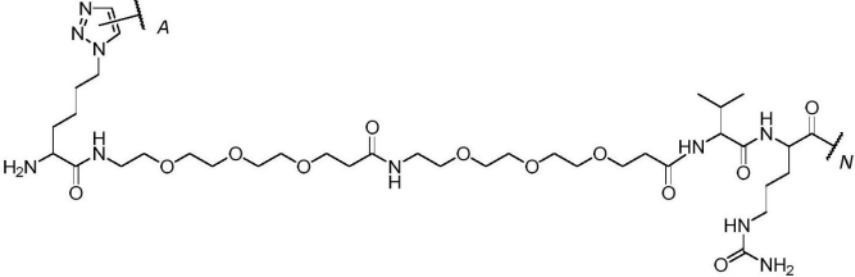
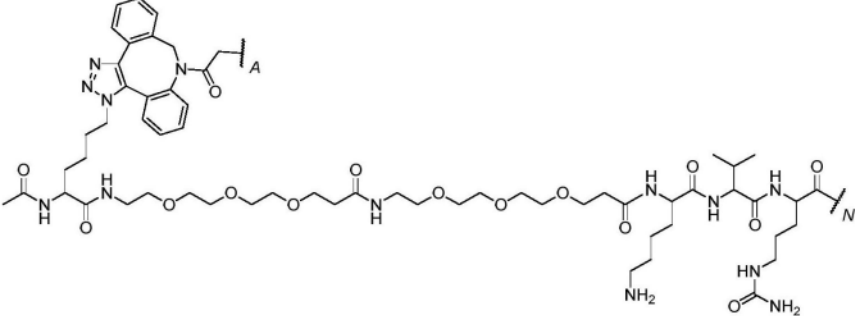
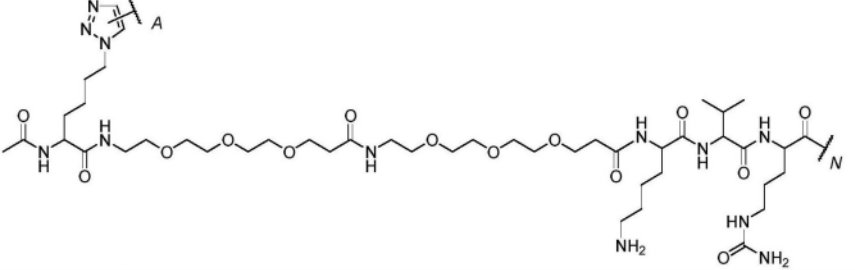
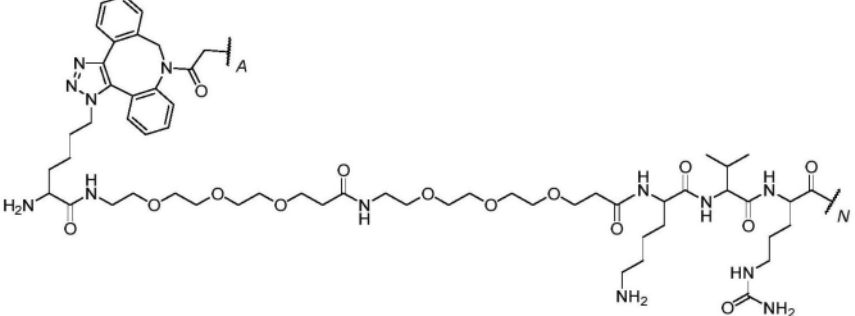
[0418] 在某些实施方案中,所述接头包含亚三唑基部分。如本文描述的,包含亚三唑基部分的接头可以通过叠氮化物-炔烃环加成反应形成。含三唑的接头的非限制性例子如下表9所示。

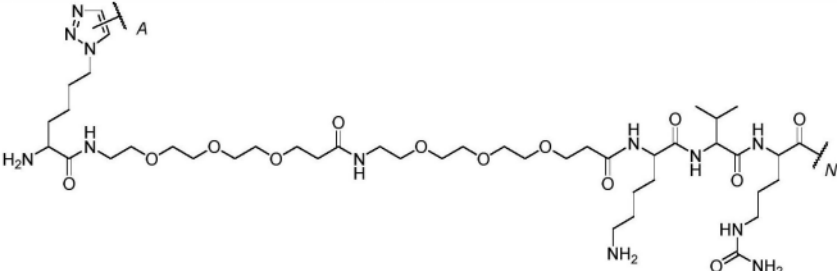
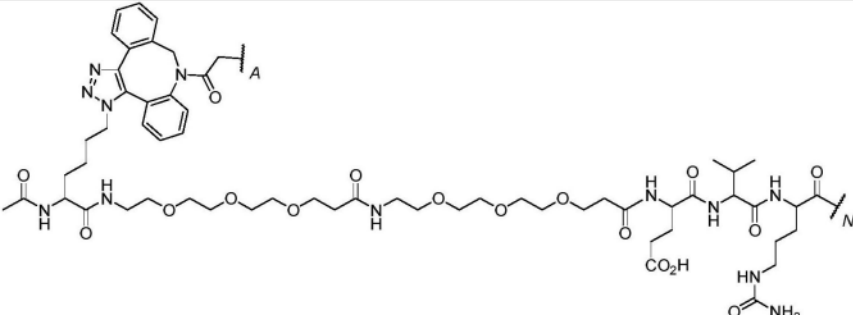
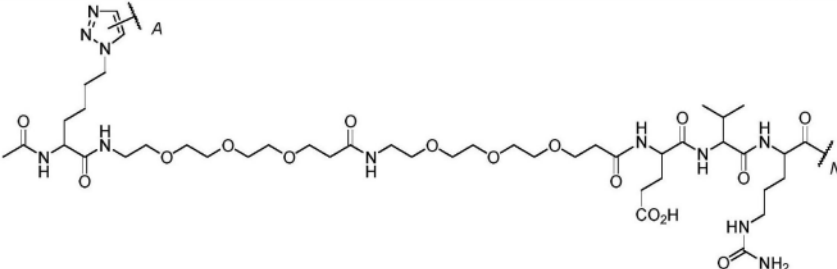
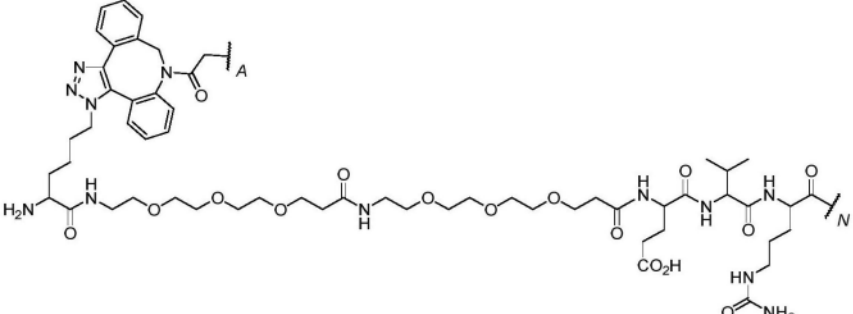
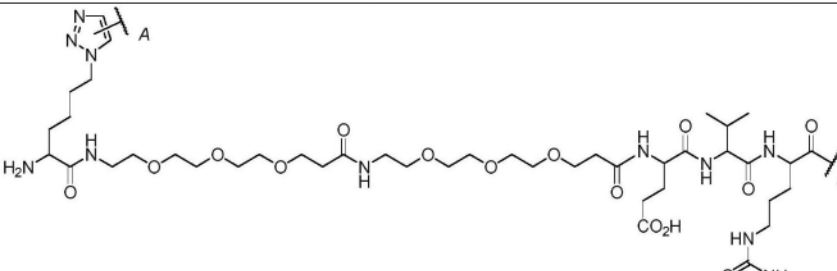
[0419] 表9.含亚三唑基接头的例子

[0420]

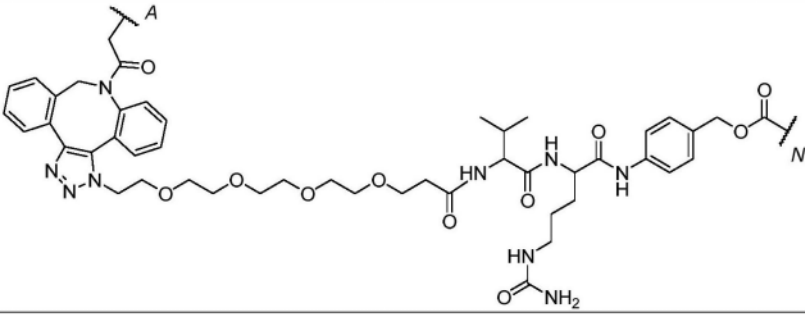
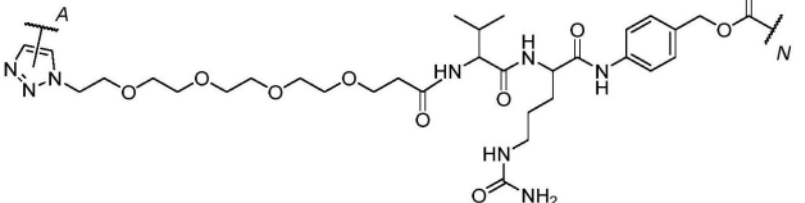
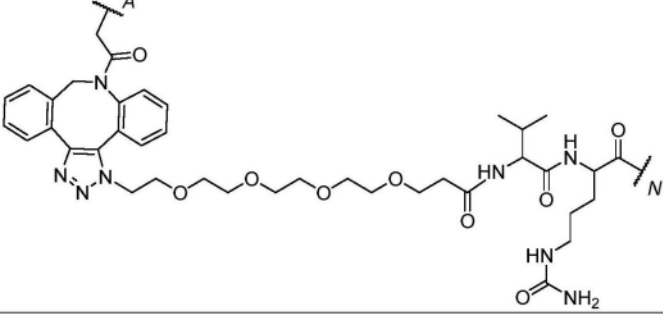
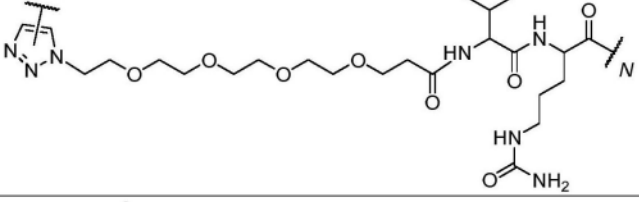
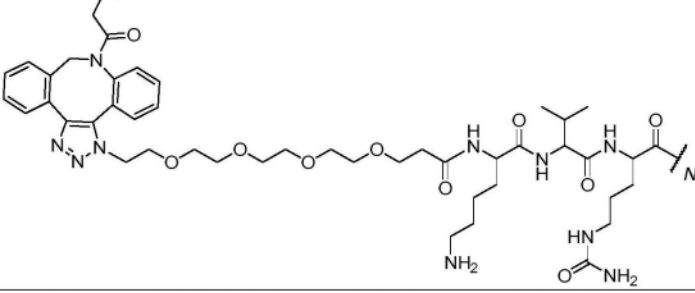
接头编号	接头结构*
A1	
A2	

[0421]

接头编号	接头结构*
A3	
A4	
A5	
A6	
A7	

接头编号	接头结构*
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	

[0422]

接头编号	接头结构*
A13	
A14	
A15	
A16	
A17	

[0423]

[0424]

接头编号	接头结构*
A18	
A19	
A20	

[0425] *在结构中,A表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点;N表示与所述钉合肽的N-端的连接点

[0426] 在某些实施方案中,本文提供的SPAC包括偶联至所述抗体或其抗原结合片段的1个钉合肽(即,1:1钉合肽:抗体比率)。在某些实施方案中,2个或更多个钉合肽偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,2:1钉合肽:抗体比率或更大)。在某些实施方案中,1至20个钉合肽(包括端值)偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,1:1至20:1钉合肽:抗体比率(包括端值))。在某些实施方案中,2至20个钉合肽(包括端值)偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,2:1至20:1钉合肽:抗体比率(包括端值))。在某些实施方案中,1至10个钉合肽(包括端值)偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,1:1至10:1钉合肽:抗体比率(包括端值))。在某些实施方案中,2至10个钉合肽(包括端值)偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,2:1至10:1钉合肽:抗体比率(包括端值))。在某些实施方案中,5至10个钉合肽(包括端值)偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,1:1至10:1钉合肽:抗体比率(包括端值))。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段偶联至1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20个钉合肽。在某些实施方案中,约8个钉合肽偶联至所述抗体或其抗原结合片段(即,8:1钉合肽:抗体比率)。在某些实施方案中,所述钉合肽是相同的或不同的,以任意组合。

[0427] 另外的实施方案

[0428] 下面(包括在表6中)提供了SPAC的另外实施方案和实施例。

[0429] 在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽;且所述抗体

是曲妥珠单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽是钉合抗癌肽;且所述抗体是达雷妥尤单抗。

[0430] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:48或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:26或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:5或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。

[0431] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:48或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:26或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:5或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。

[0432] 在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:26或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗(例如,下表6中的SPAC 1)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:26或其药学上可接受的盐;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗(例如,下表6中的SPAC 17和SPAC 18)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:48或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗(例如,下表6中的SPAC 2)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:26或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗(例如,下表6中的SPAC 3)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:48或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗(例如,下表6中的SPAC 4)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:5或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗(例如,下表6中的SPAC 5)。在某些实施方案中,所述钉合肽具有SEQ ID NO:5或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗(例如,下表6中的SPAC 6)。

[0433] 表6.SPAC的例子

[0434]

SPAC 编号	钉合肽 SEQ ID NO.	X ¹ -X ² 交联	X ³ -X ⁴ 交联	钉合肽 C-端	接头编号	抗体
1	26	alk	alk	-NH ₂	L1	曲妥珠单抗
2	48	alk	alk	-NH ₂	L1	曲妥珠单抗
3	26	alk	alk	-NH ₂	L1	达雷妥尤单抗
4	48	alk	alk	-NH ₂	L1	达雷妥尤单抗
5	5	alk	alk	-NH ₂	L1	曲妥珠单抗
6	5	alk	alk	-NH ₂	L1	达雷妥尤单抗
17	26	alk	alk	-NH ₂	L1	恩美曲妥珠单抗
18	26	alk	alk	-NH ₂	L5	恩美曲妥

[0435]

						珠单抗
--	--	--	--	--	--	-----

[0436] 下面(包括在表7中)提供了SPAC的另外实施方案和实施例。

[0437] 在某些实施方案中,所述钉合肽是MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041或其药学上可接受的盐;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗。

[0438] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041Cba10L或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041Cba10L或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗(例如,下表7中的SPAC 7)。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041Cba10L或其药学上可接受的盐;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗(例如,下表7中的SPAC 9)。

[0439] 在某些实施方案中,所述钉合肽是MDM2抑制剂或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽ATSP-7041或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗。

[0440] 在某些实施方案中,所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗。在某些实施方案中,所述钉合肽是ATSP-7041Cba10L或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽ATSP-7041Cba10L或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗(例如,下表7中的SPAC 8)。

[0441] 在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1抑制剂;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1SAHB₉或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1SAHB₉或其药学上可接受的盐;且所述抗体是曲妥珠单抗(例如,下表7中的SPAC 10)。在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1SAHB₉或其药学上可接受的盐;且所述抗体是恩美曲妥珠单抗(例如,下表7中的SPAC 12)。

[0442] 在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1抑制剂;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1SAHB₉或其药学上可接受的盐;且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是MCL-1SAHB₉或其药学上可接受的盐;且所述抗体是达雷妥尤单抗(例如,下表7中的SPAC 11)。

[0443] 在某些实施方案中,所述钉合肽是 β -连环蛋白抑制剂;且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述钉合肽是SAH-BCL9_B或其药学上可接

受的盐；且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽是SAH-BCL9_B或其药学上可接受的盐；且所述抗体是曲妥珠单抗（例如，下表7中的SPAC 13）。

[0444] 在某些实施方案中，所述钉合肽是β-连环蛋白抑制剂；且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽是SAH-BCL9_B或其药学上可接受的盐；且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽是SAH-BCL9_B或其药学上可接受的盐；且所述抗体是达雷妥尤单抗（例如，下表7中的SPAC 14）。

[0445] 在某些实施方案中，所述钉合肽是xStAx-34或其药学上可接受的盐；且所述抗体是针对HER2的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽是xStAx-34或其药学上可接受的盐；且所述抗体是曲妥珠单抗（例如，下表7中的SPAC 15）。

[0446] 在某些实施方案中，所述钉合肽是xStAx-34或其药学上可接受的盐；且所述抗体是针对CD38的mAb抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽是xStAx-34或其药学上可接受的盐；且所述抗体是达雷妥尤单抗（例如，下表7中的SPAC 16）。

[0447] 表7.SPAC的另外例子

[0448]

SPAC编号	钉合肽	接头编号	抗体
7	ATSP-7041Cba10L	L3	曲妥珠单抗
8	ATSP-7041Cba10L	L3	达雷妥尤单抗
9	ATSP-7041Cba10L	L3	恩美曲妥珠单抗
10	MCL-1SAHB _D	L2	曲妥珠单抗
11	MCL-1SAHB _D	L2	达雷妥尤单抗
12	MCL-1SAHB _D	L2	恩美曲妥珠单抗
13	SAH-BCL9 _B	L2	曲妥珠单抗
14	SAH-BCL9 _B	L2	达雷妥尤单抗
15	xStAx-34	L2	曲妥珠单抗
16	xStAx-34	L2	达雷妥尤单抗

[0449] 在某些实施方案中，所述钉合肽是MDM2抑制剂；且所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐；且所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽具有SEQ ID NO:164-166中的任一个或其药学上可接受的盐；且所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中，所述钉合肽具有SEQ ID NO:164-166中的任一个或其药学上可接受的盐；所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段；且接头包含A1-A20中的任一个。

[0450] 制备钉合肽-抗体偶联物（SPAC）的方法

[0451] 本文还提供了制备本文描述的钉合肽-抗体偶联物（SPAC）的方法。在某些实施方案中，使用连接试剂将钉合肽偶联至抗体或其抗原结合片段。本文中使用的“连接试剂”表示包含两个反应部分的分子，其中一个部分能够与抗体上的反应部分反应以形成至少一个共价键，且另一个能够与钉合肽上的反应部分反应以形成至少一个共价键。

[0452] 例如，连接试剂可以包含 (i) 能够与抗体的硫醇（例如，半胱氨酸残基）或胺（例如，

赖氨酸残基)反应的部分;和(ii)能够与钉合肽的N-端胺反应的部分。例如,连接试剂可以包含(i)马来酰亚胺或碘乙酰胺(例如,能够与抗体的硫醇(例如,半胱氨酸残基)或胺(例如,赖氨酸残基)反应);和(ii)羧酸或酯(例如,能够与钉合肽的N-端胺反应)。表5提供了连接试剂的非限制性例子。

[0453] 在某些实施方案中,一种用于制备本文描述的钉合肽-抗体偶联物(SPAC)的方法包括以下步骤:

[0454] (a)在足以将连接试剂与钉合肽偶联的条件下使钉合肽与连接试剂接触,从而形成钉合肽-连接试剂中间体;和

[0455] (b)在足以将钉合肽-连接试剂中间体与抗体或其抗原结合片段偶联的条件下使钉合肽-连接试剂中间体与抗体或其抗原结合片段接触,从而形成钉合肽-抗体偶联物(SPAC)。

[0456] 在某些实施方案中,一种用于制备本文描述的钉合肽-抗体偶联物(SPAC)的方法包括以下步骤:

[0457] (a)在足以将连接试剂与抗体或其抗原结合片段偶联的条件下使抗体或其抗原结合片段与连接试剂接触,从而形成抗体-连接试剂中间体;和

[0458] (b)在足以将抗体-连接试剂中间体与钉合肽偶联的条件下使抗体-连接试剂中间体与钉合肽接触,从而形成钉合肽-抗体偶联物(SPAC)。

[0459] 在其它实施方案中,一种用于制备本文描述的钉合肽-抗体偶联物(SPAC)的方法包括以下步骤:在足以在第一反应部分和第二反应部分之间形成至少一个共价键的条件下,使包含第一反应部分的钉合肽与包含第二反应部分的抗体或其抗原结合片段接触,从而形成SPAC。在某些实施方案中,所述第一反应部分和第二反应部分是“点击化学”手柄,其能够彼此反应以在其间形成一个或多个共价键。

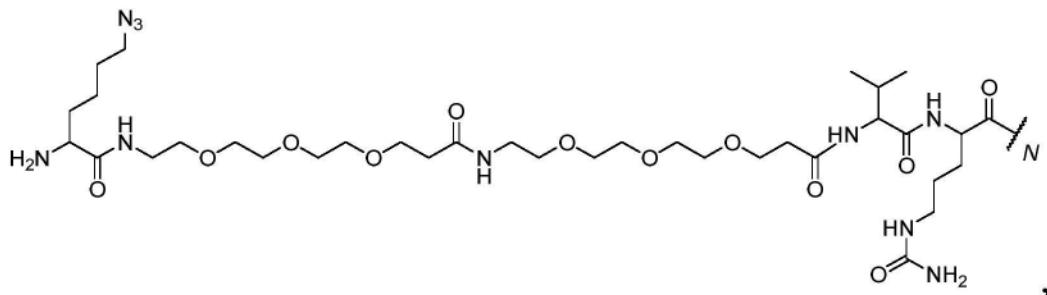
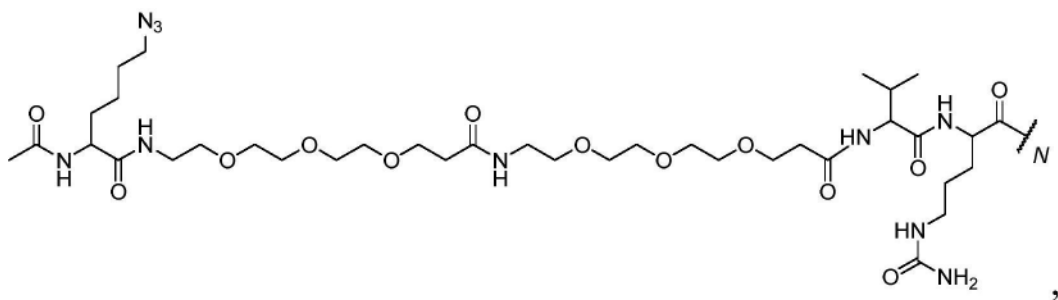
[0460] “点击化学”是Sharpless于2001年介绍的一种化学方案,并描述了被定制成通过将小单元连接在一起来快速地且可靠地生成物质的化学方法。参见,例如,Kolb,Finn和Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40:2004-2021;Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60:384-395。示例性的偶联反应(其中一些可以归类为“点击化学”)包括、但不限于从活化的酸或酰卤形成酯、硫代酸酯、酰胺(例如,诸如肽偶联);亲核置换反应(例如,诸如卤化物的亲核置换或应变环系统的开环);叠氮化物-炔烃Huisgen环加成;硫醇-炔加成;亚胺形成;迈克尔加成(例如,马来酰亚胺加成);以及狄尔斯-阿尔德反应(例如,四嗪[4+2]环加成)。炔烃-叠氮化物反应的例子可以参见,例如,Kolb,Finn和Sharpless *Angewandte Chemie International Edition* (2001) 40:2004-2021;Kolb和Sharpless, *Drug Discov Today* (2003) 24:1128-1137;和Evans, *Australian Journal of Chemistry* (2007) 60:384-395。

[0461] 在某些实施方案中,所述第一反应部分是叠氮化物;且第二反应部分是炔烃。在某些实施方案中,所述第一反应部分是炔烃且所述第二反应部分是叠氮化物。

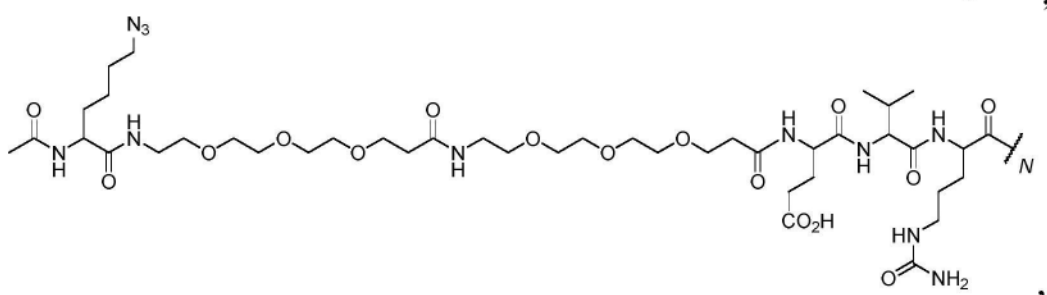
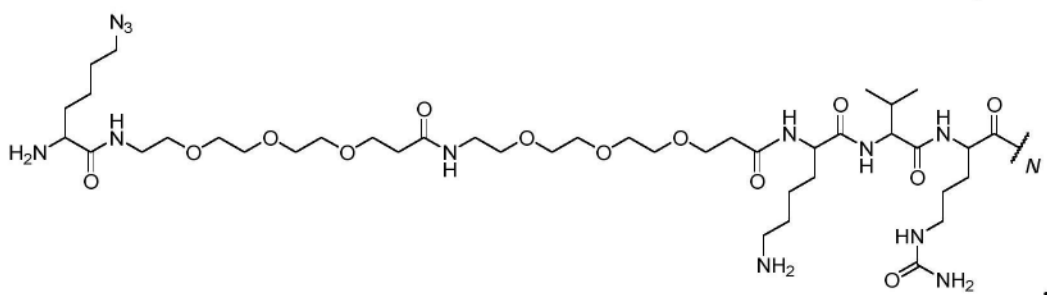
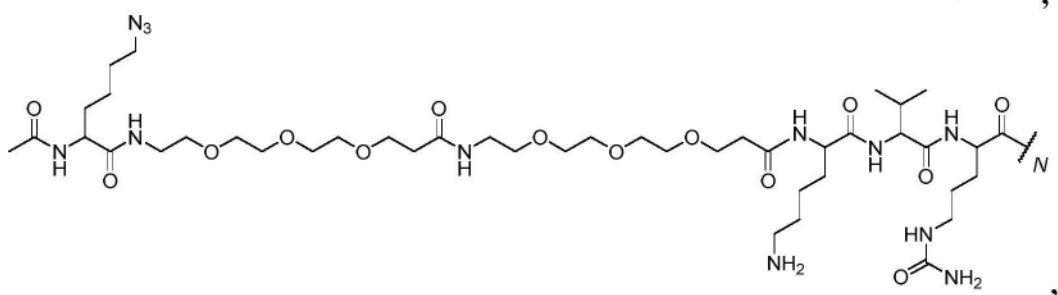
[0462] 例如,一种用于制备本文描述的钉合肽-抗体偶联物(SPAC)的方法包括以下步骤:在足以形成含亚三唑基接头的条件下,使包含叠氮化物的钉合肽与包含炔烃的抗体或其抗原结合片段接触,从而形成SPAC。

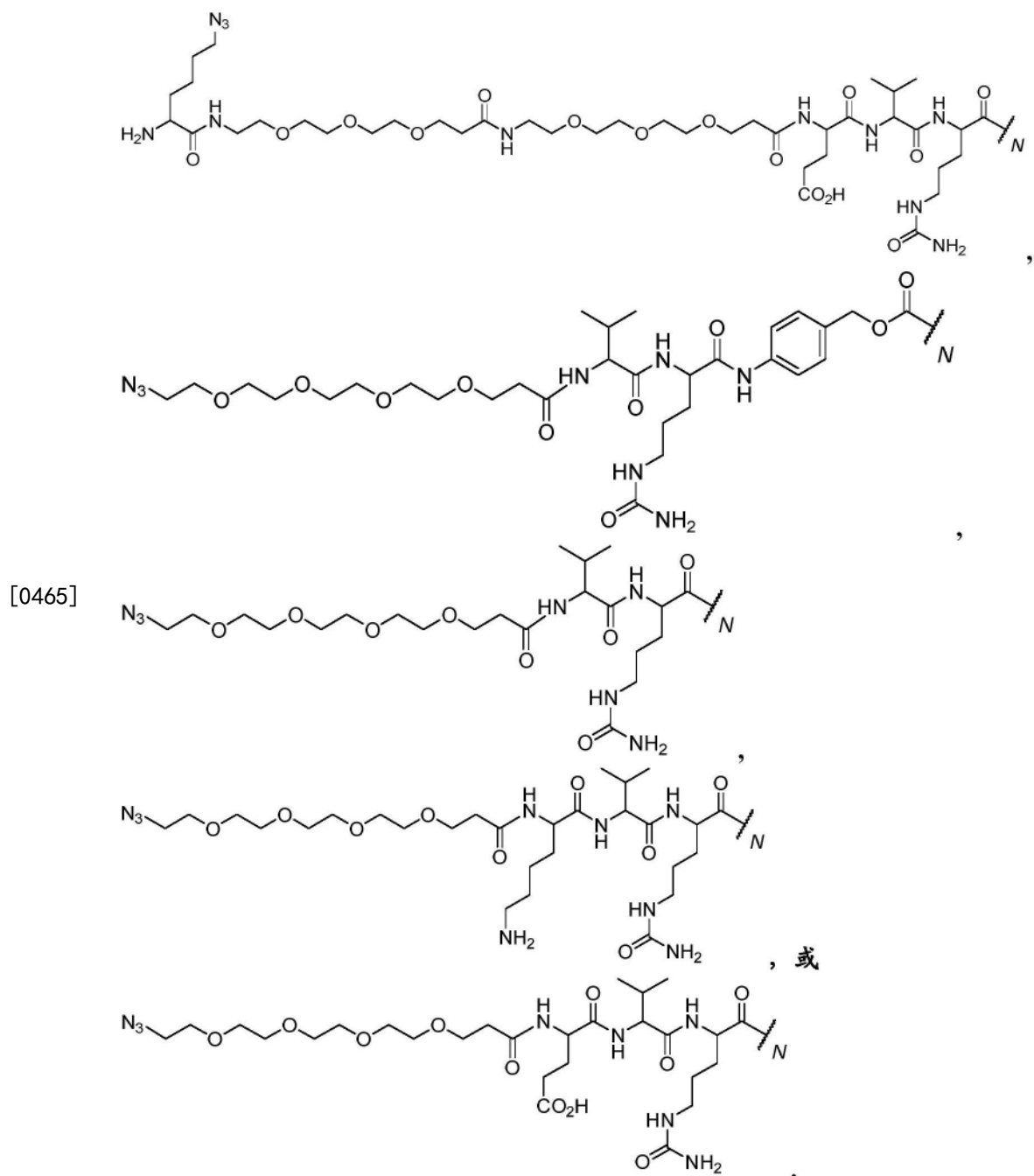
[0463] 在某些实施方案中,包含叠氮化物的钉合肽包含下式之一(例如,以形成接头A1-

A20中的任一个)：

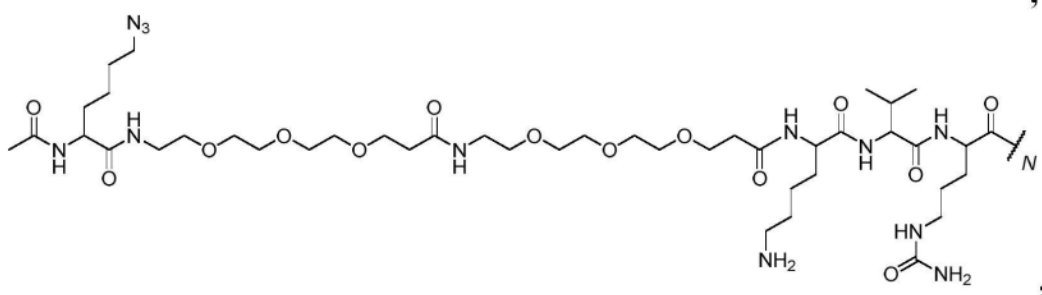
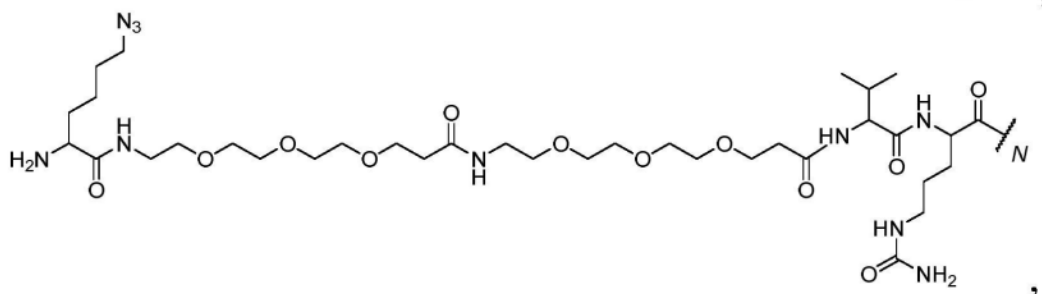
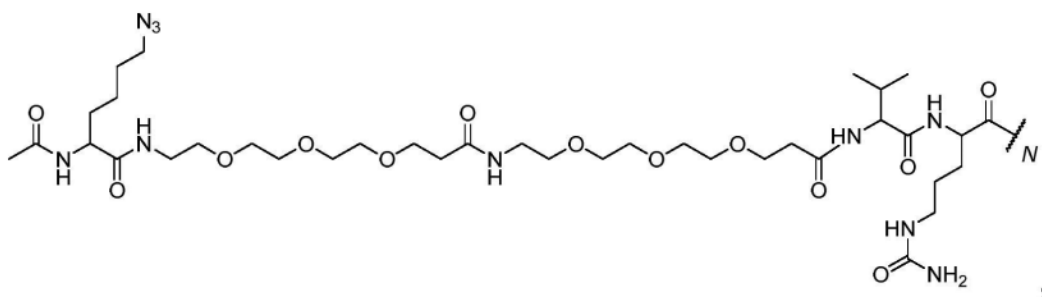


[0464]

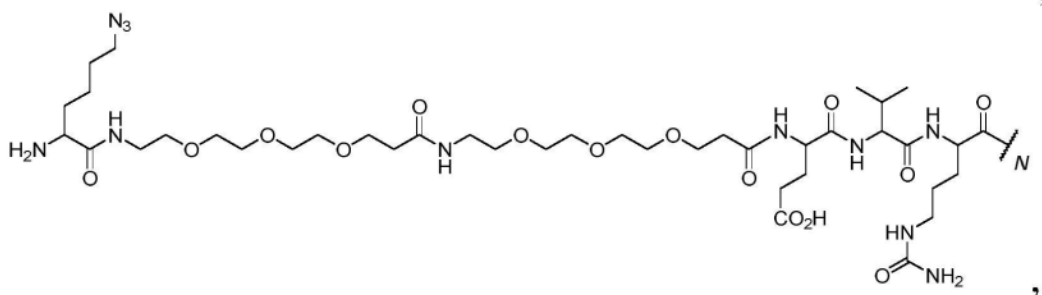
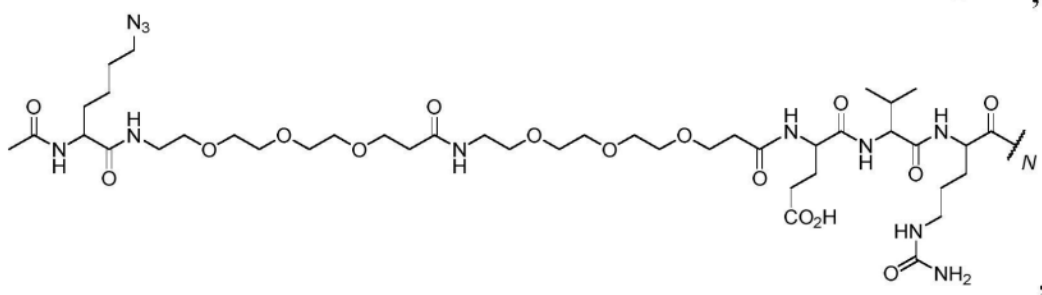
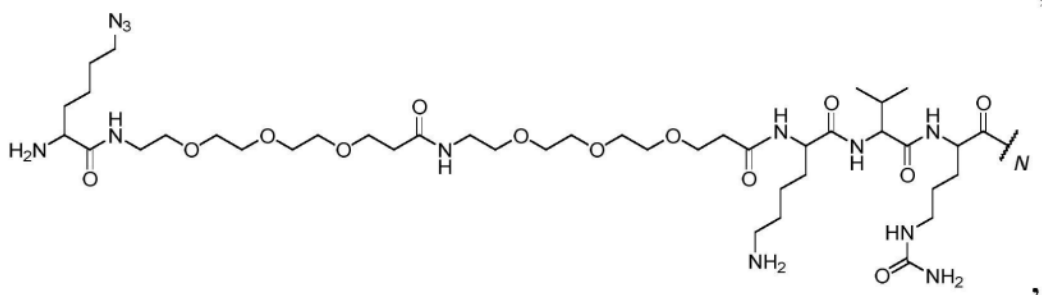


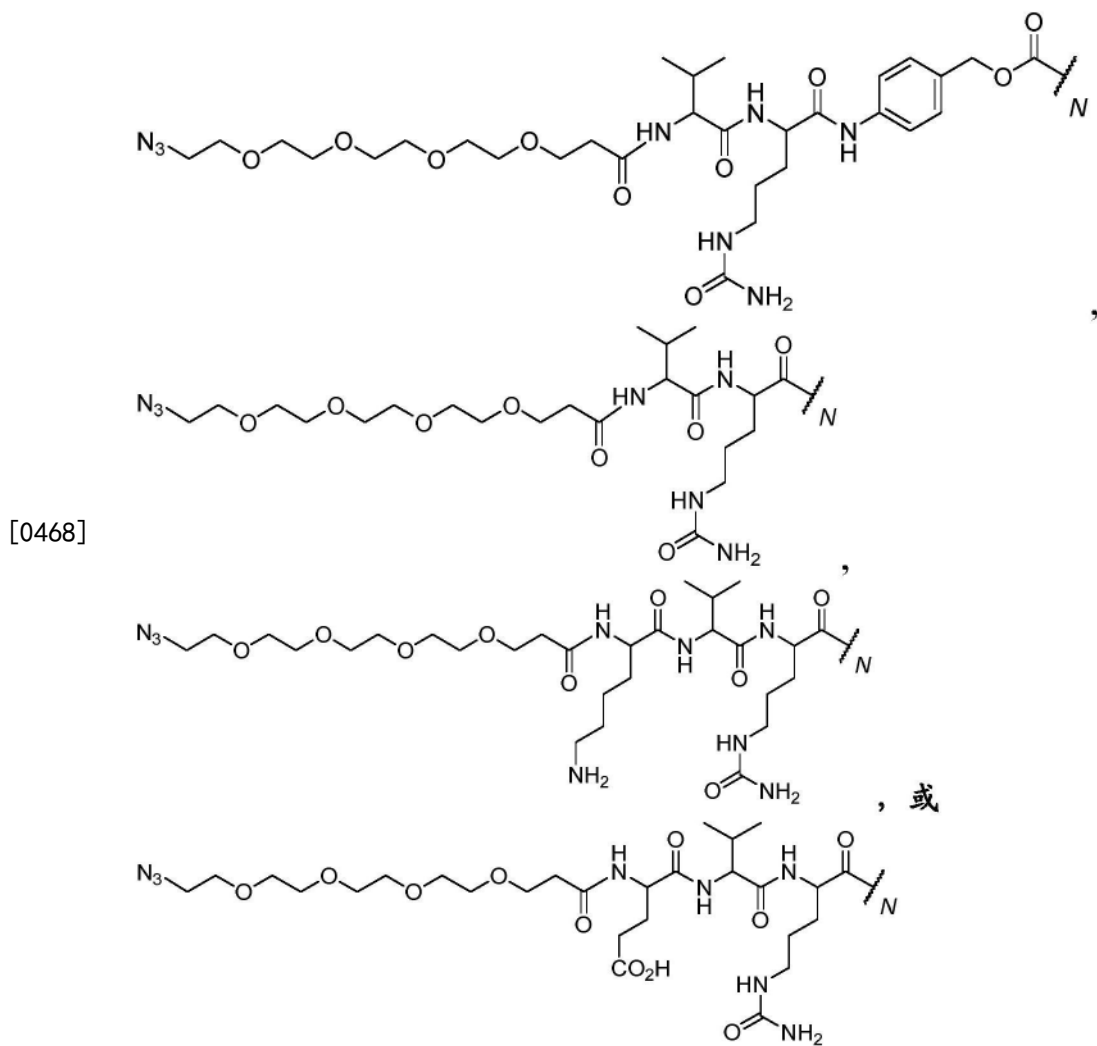


[0466] 本文提供了钆合肽,其包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;并且进一步包含叠氮化物。例如,本文提供了钆合肽,其包含SEQ ID NO:161-166中的任一个或其药学上可接受的盐;并且进一步在氨基酸序列的N-端包含下式之一:

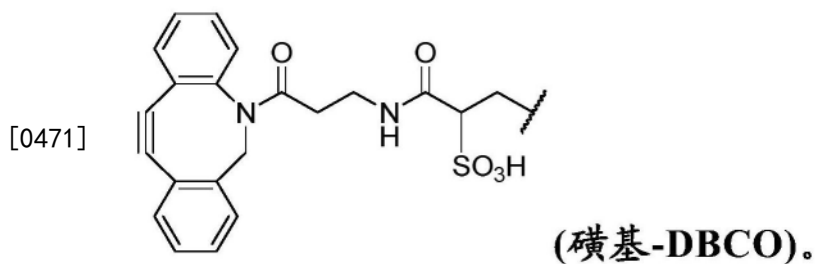
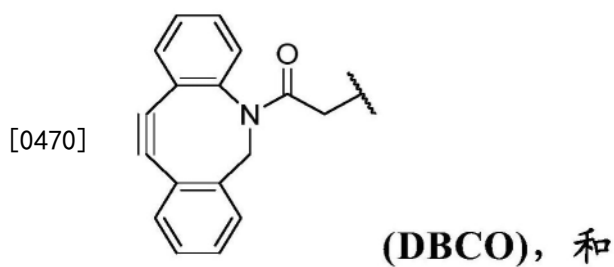


[0467]





[0469] 在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含末端炔烃(例如,用于与叠氮化物进行铜促进的环加成)。在某些实施方案中,所述抗体或其抗原结合片段包含环状炔烃(例如,用于与叠氮化物进行应变促进的(例如,无铜)环加成)。环状炔烃部分的非限制性例子包括DBCO和磺基-DBCO:



[0472] 药物组合物、试剂盒和施用

[0473] 本公开内容提供了包含本文公开的SPAC的药物组合物。所述药物组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体/赋形剂。在某些实施方案中,本文描述的SPAC以有效量提供于药物组合物中。在某些实施方案中,所述有效量是治疗有效量(例如,用于治疗受试者中的癌症和/或抑制受试者中的肿瘤生长)。在某些实施方案中,所述有效量是预防有效量。

[0474] 本文描述的药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法来制备。一般而言,这样的制备方法包括使本文描述的SPAC(即“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或多种其它辅助成分(accessory ingredients)结合,并然后,如果必要和/或需要的话,将产品成形和/或包装成期望的单次剂量或多次剂量单位。

[0475] 药物组合物可以散装、作为单一单位剂量和/或作为多个单一单位剂量进行制备、包装和/或销售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量通常等于将施用给受试者的活性成分的剂量和/或这样的剂量的方便分数,诸如这样的剂量的一半或三分之一。

[0476] 本文描述的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何另外成分的相对量将变化,这取决于所治疗的受试者的身份、大小和/或病症,并且进一步取决于要施用所述组合物的途径。所述组合物可以包含0.1%至100% (w/w) 活性成分。所述组合物可以包含0.1%至50% (w/w) 活性成分。

[0477] 用于制备所提供的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂诸如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、矫味剂和芳香剂也可以存在于所述组合物中。

[0478] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干燥的淀粉、玉米淀粉、糖粉、及其混合物。

[0479] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘渣、琼脂、皂粘土、纤维素和木材制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联的聚(乙烯基吡咯烷酮)(交聚维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联的羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、不溶于水的淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物、及其混合物。

[0480] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然的乳化剂(例如,阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶质粘土(例如,皂粘土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如,硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、单硬脂酸三乙酸甘油酯、二硬脂酸乙二醇酯、单硬脂酸甘油酯和单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维质衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(吐温® 20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(吐温® 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(吐温® 80)、脱

水山梨糖醇单棕榈酸酯 (**Span**[®] 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯 (**Span**[®] 60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯 (**Span**[®] 65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯 (**Span**[®] 80)、聚氧乙烯酯 (例如, 聚氧乙烯单硬脂酸酯 (**Myrj**[®] 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化的蓖麻油、聚氧亚甲基硬脂酸酯和 **Solutol**[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯 (例如, **Cremophor**[®])、聚氧乙烯醚 (例如, 聚氧乙烯月桂基醚 (**Brij**[®] 30))、聚(乙烷基-吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯、月桂基硫酸钠、**Pluronic**[®] F-68、泊洛沙姆 P-188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0481] 示例性的粘合剂包括淀粉 (例如, 玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖 (例如, 蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、拉克替醇、甘露醇等)、天然的和合成的树胶 (例如, 阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔提取物、潘瓦尔胶 (panwar gum)、印度胶、伊莎贝果壳的粘液 (mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、醋酸纤维素、聚(乙烷基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝 (**Veegum**[®]) 和落叶松阿拉伯半聚乳糖 (larch arabogalactan))、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡类、水、醇和/或其混合物。

[0482] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、醇防腐剂、酸性防腐剂和其它防腐剂。在某些实施方案中, 所述防腐剂是抗氧化剂。在其它实施方案中, 所述防腐剂是螯合剂。

[0483] 示例性的抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟茴香醚、丁羟甲苯、单硫代甘油、偏亚硫酸氢钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠和亚硫酸钠。

[0484] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸 (EDTA) 以及它的盐和水合物 (例如, 乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸以及它的盐和水合物 (例如, 柠檬酸一水合物)、富马酸以及它的盐和水合物、苹果酸以及它的盐和水合物、磷酸以及它的盐和水合物、和酒石酸以及它的盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴胺、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯基乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0485] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0486] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、三氯叔丁醇、羟基苯甲酸盐和苯基乙醇。

[0487] 示例性的酸防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0488] 其它防腐剂包括生育酚、醋酸生育酚酯、deteroxime mesylate、西曲溴胺、丁基化

羟基茴香醚 (BHA)、丁羟甲苯 (BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠 (SLS)、月桂基醚硫酸钠 (SLES)、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钾、偏亚硫酸氢钾、**Glydant**[®]Plus、**Phenonip**[®]、对羟基苯甲酸甲酯、**Germall**[®] 115、**Germaben**[®] II、**Neolone**[®]、**Kathon**[®] 和 **Euxyl**[®]。

[0489] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡萄糖酸钙、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、醋酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原的水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇、及其混合物。

[0490] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、硅石、滑石、麦芽、山嵛酸甘油酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠、及其混合物。

[0491] 示例性的天然油包括扁桃油、杏仁油、鳄梨油、巴巴苏油、香柠檬油、黑加仑籽油、琉璃苣油、杜松油、甘菊油、芥花油、葛缕子油、棕榈蜡油、蓖麻油、肉桂油、可可脂油、椰子油、鳕鱼肝油、咖啡油、玉米油、棉籽油、鹌鹑油、桉树油、月见草油、鱼油、亚麻籽油、香叶醇油、葫芦油、葡萄籽油、榛子油、海索草油、肉豆蔻酸异丙酯油、霍霍巴油、夏威夷核果油、杂薰衣草油、薰衣草油、柠檬油、山鸡椒油、澳洲坚果油、锦葵油、芒果籽油、白池花籽油、水貂油、肉豆蔻油、橄榄油、橙油、橙连鳍鲑油、棕榈油、棕榈仁油、桃仁油、花生油、罂粟籽油、南瓜子油、油菜籽油、米糠油、迷迭香油、红花油、檀香油、sasquana油、香薄荷油、沙棘油、芝麻油、乳木果油、硅油、大豆油、向日葵油、茶树油、小茴油、tsubaki油、岩兰草油、胡桃油和小麦胚芽油。示例性的合成油包括、但不限于硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯 (caprylic triglyceride)、癸酸甘油三酯 (capric triglyceride)、环甲硅油、癸二酸二乙酯、聚二甲基硅氧烷360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二醇、油醇、硅油、及其混合物。

[0492] 在某些实施方案中,所述制剂包含聚合物赋形剂。在某些实施方案中,所述制剂包含聚醚。在某些实施方案中,所述制剂包含聚乙二醇 (PEG) (例如,PEG200、PEG300、PEG400等)。

[0493] 用于胃肠外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液和混悬液。除了活性成分以外,液体剂型还可以包含在本领域中常用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、增溶剂和乳化剂诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油 (例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、及其混合物。在某些用于胃肠外施用的实施方案中,将本文描述的偶联物与增溶剂诸如**Cremophor**[®]、醇、油、改性油、二醇类、聚山梨酯、环糊精、聚合物、及其混合物混合。

[0494] 根据已知的技术,使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,可以配制可注射制剂,例如,无菌的可注射的水性或油性混悬液。无菌的可注射制品可以是在无毒的胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳液,例如,作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的媒介物和溶剂包括水、林格氏溶液 (美国药典) 和等渗的氯化钠溶液。

此外,无菌的不挥发性油通常被用作溶剂或助悬介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸被用在可注射制剂的制备中。在某些实施方案中,所述载体是缓冲的水溶液。

[0495] 可以将可注射制剂灭菌,例如通过穿过细菌截留滤器进行过滤,或通过掺入无菌固体组合物形式的灭菌剂,所述灭菌剂可以在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌的可注射的介质中。

[0496] 尽管本文中提供的药物组合物的描述主要针对适合施用给人类的药物组合物,但是技术人员会理解,这样的组合物通常适合于施用给所有种类的动物。对适合施用给人类的药物组合物进行修改以便使所述组合物适合施用给各种动物是被充分理解的,并且具有普通技术的兽医药理学家可以通过普通实验来设计和/或执行这样的修改。

[0497] 本文提供的SPAC通常以剂量单位形式配制,以便于施用和剂量均匀。但是,应当理解,本文所述组合物的每日总用量将由医师在合理的医学判断范围内决定。对于任何特定受试者或生物体而言,具体的治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和障碍的严重程度;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;受试者的年龄、体重、总体健康、性别和饮食;所采用的具体活性成分的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物;和医学领域中众所周知的类似因素。

[0498] 本文提供的SPAC和组合物可以通过任何途径施用,所述途径包括胃肠外、肠内(例如,口服)、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、真皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、粘膜、鼻、含服、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾剂、鼻腔喷雾剂和/或气雾剂。具体考虑的途径是静脉内施用(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供应的区域施用、和/或直接施用至受影响的部位。一般而言,最适当的施用途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性)和/或受试者的状况(例如,受试者是否能够耐受某种施用途径)。

[0499] 达到有效量所需的SPAC的确切量将随受试者不同而变化,取决于例如受试者的物种、年龄和总体状况、副作用或障碍的严重程度、特定SPAC的身份、施用模式等。有效量可以被包括在单次剂量(例如,单次口服剂量)或多次剂量(例如,多次口服剂量)中。在某些实施方案中,当将多次剂量施用给受试者或者应用于组织或细胞时,多次剂量中的任何两个剂量包括不同或基本上相同的量的本文描述的SPAC。在某些实施方案中,当将多次剂量施用给受试者或者应用于组织或细胞时,将多次剂量施用给受试者或者将多次剂量应用于组织或细胞的频率为每天三剂、每天两剂、每天一剂、每隔一天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周剂、每三周一剂或每四周剂。在某些实施方案中,当将多次剂量施用给受试者或者应用于组织或细胞时,多次剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年,或受试者、组织或细胞的一生。在某些实施方案中,多次剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,多次剂量的第一剂和最后一剂之间的持续时间为受试者、组织或细胞的一生。

[0500] 本文描述的剂量范围为向成年人施用所提供的药物组合物提供了指导。要施用给

例如儿童或青少年的量可以由医学从业人员或本领域技术人员确定,并且可以比施用给成年人的量低或相等。

[0501] 如本文描述的SPAC或组合物可以与一种或多种另外的药学试剂(例如,治疗和/或预防活性剂)联合施用。所述SPAC或组合物可以与另外的药学试剂联合施用,所述另外的药学试剂改善其活性(例如,在有此需要的受试者中治疗疾病、在有此需要的受试者中预防疾病、在有此需要的受试者中降低发生疾病的风险的活性(例如,效能和/或效力))、改善生物利用度、改善安全性、降低抗药性、降低和/或改变代谢、抑制排泄、和/或改变在受试者或细胞中的分布。还应当理解,所使用的疗法可以实现针对相同病症的预期效果,和/或它可以实现不同的效果。在某些实施方案中,本文描述的包括本文描述的SPAC和另外的药学试剂的药物组合物表现出协同作用,所述协同作用不存在于包括SPAC和另外的药学试剂之一但不包括两者的药物组合物中。在某些实施方案中,所述另外的药学试剂实现针对相同障碍的预期效果。在某些实施方案中,所述另外的药学试剂实现不同的效果。

[0502] 所述SPAC或组合物可以与一种或多种另外的药学试剂同时、在其之前或之后施用,其可用作例如联合疗法。药学试剂包括治疗活性剂。药学试剂还包括预防活性剂。药学试剂包括小有机分子诸如药物化合物(例如,根据联邦管理法规(CFR)中规定,由美国食品和药品管理局批准用于人或兽医学应用的化合物)、SPAC、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成的SPAC或蛋白、与蛋白连接的小分子(small molecules linked to proteins)、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。

[0503] 所述另外的药学试剂包括、但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、甾体类或非甾体类抗炎剂(NSAID)、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管剂、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗变应剂、避孕剂、止痛剂、麻醉剂、抗凝剂、酶抑制剂、甾体类试剂、甾体类或抗组胺剂、抗原、疫苗、抗体、解充血剂、镇静剂、阿片样物质、镇痛剂、解热剂、激素和前列腺素。

[0504] 在某些实施方案中,所述另外的药学试剂是抗癌剂。“抗癌剂”涵盖生物治疗抗癌剂以及化学治疗剂。

[0505] 示例性的生物治疗抗癌剂包括、但不限于干扰素、细胞因子(例如,肿瘤坏死因子、干扰素 α 、干扰素 γ)、疫苗、造血生长因子、单克隆血清疗法、免疫刺激剂和/或免疫调节剂(例如,IL-1、2、4、6或12)、免疫细胞生长因子(例如,GM-CSF)和抗体(例如Herceptin(曲妥珠单抗)、T-DM1、AVASTIN(贝伐珠单抗)、ERBITUX(西妥昔单抗)、Vectibix(帕木单抗)、Rituxan(利妥昔单抗)、Bexxar(托西莫单抗)、以及在表2中所列的那些)。

[0506] 示例性的化学治疗剂包括、但不限于抗雌激素(例如他莫昔芬、雷洛昔芬和甲地孕酮)、LHRH激动剂(例如戈舍瑞林和亮丙瑞林)、抗雄激素(例如氟他胺和比卡鲁胺)、光动力学疗法(例如vertoporphin(BPD-MA)、酞菁、光敏剂Pc4和脱甲氧基-竹红菌素A(2BA-2-DMHA))、氮芥(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、曲磷胺、苯丁酸氮芥、雌莫司汀和美法仑)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(BCNU)和洛莫司汀(CCNU))、烷基磺酸酯(例如白消安和曲奥舒凡)、三氮烯(例如达卡巴嗪、替莫唑胺)、含铂化合物(例如顺铂、卡铂、奥沙利铂)、长春花生物碱(例如长春新碱、长春碱、长春地辛和长春瑞滨)、紫杉烷类(例如紫杉醇或紫杉醇等同物诸如纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇(Abraxane)、二十二碳六烯酸结合的紫杉醇(DHA-紫杉醇、Taxoprexin)、聚谷氨酸结合的紫杉醇(PG-紫杉醇、紫杉醇poliglumex、CT-2103、XYOTAX)、

肿瘤活化的前药 (TAP) ANG1005 (结合至三个紫杉醇分子的Angiopep-2)、紫杉醇-EC-1 (结合至erbB2-识别肽EC-1的紫杉醇) 和葡萄糖偶联的紫杉醇例如2'-紫杉醇甲基2-吡喃型葡萄糖基琥珀酸酯;多西他赛、泰素)、epipodophyllins (例如依托泊苷、磷酸依托泊苷、替尼泊苷、托泊替康、9-氨基喜树碱、camptothecin、伊立替康、克立那托 (crisnatol)、丝裂霉素C)、抗代谢药、DHFR抑制剂 (例如甲氨蝶呤、二氯甲氨蝶呤、三甲曲沙、依达曲沙)、IMP脱氢酶抑制剂 (例如霉酚酸、噻唑呋林 (tiazofurin)、利巴韦林和EICAR)、核糖核苷酸还原酶抑制剂 (例如羟基脲和去铁胺)、尿嘧啶类似物 (例如5-氟尿嘧啶 (5-FU)、氟尿苷、去氧氟尿苷、雷替曲塞 (ratitrexed)、替加氟-尿嘧啶、卡培他滨)、胞嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷 (ara C)、胞嘧啶阿糖胞苷和氟达拉滨)、嘌呤类似物 (例如巯基嘌呤和硫鸟嘌呤)、维生素D3类似物 (例如EB 1089、CB 1093和KH 1060)、异戊二烯化抑制剂 (例如洛伐他汀)、多巴胺能神经毒素 (例如1-甲基-4-苯基吡啶鎓离子)、细胞周期抑制剂 (例如星形孢菌素)、放线菌素 (例如放线菌素D、更生霉素)、博来霉素 (例如博来霉素A2、博来霉素B2、培洛霉素)、蒽环霉素 (例如柔红霉素、多柔比星、聚乙二醇化的脂质体多柔比星、伊达比星、表柔比星、吡柔比星、佐柔比星、米托蒽醌)、MDR抑制剂 (例如维拉帕米)、Ca²⁺ATP酶抑制剂 (例如毒胡萝卜内酯)、伊马替尼、沙利度胺、来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂 (例如,阿昔替尼 (AG013736)、波舒替尼 (SKI-606)、西地尼布 (RECENTINTM、AZD2171)、达沙替尼 (**SPRYCEL®**、BMS-354825)、厄洛替尼 (**TARCEVA®**)、吉非替尼 (**IRESSA®**)、伊马替尼 (**Gleevec®**、CGP57148B、STI-571)、拉帕替尼 (**TYKERB®**、**TYVERB®**)、来妥替尼 (CEP-701)、奈拉替尼 (HKI-272)、尼洛替尼 (**TASIGNA®**)、司马尼布 (司马沙尼、SU5416)、舒尼替尼 (**SUTENT®**、SU11248)、托西尼布 (**PALLADIA®**)、凡他尼布 (**ZACTIMA®**、ZD6474)、伐拉尼布 (PTK787、PTK/ZK)、曲妥珠单抗 (**HERCEPTIN®**)、贝伐珠单抗 (**安维汀®**)、利妥昔单抗 (**RITUXAN®**)、西妥昔单抗 (**AVASTIN®**)、帕木单抗 (**VECTIBIX®**)、雷珠单抗 (**Lucentis®**)、尼洛替尼 (**TASIGNA®**)、索拉非尼 (**NEXAVAR®**)、依维莫司 (**AFINITOR®**)、阿仑珠单抗 (**CAMPATH®**)、吉妥珠单抗奥佐米星 (**MYLOTARG®**)、坦罗莫司 (**TORISEL®**)、ENMD-2076、PCI-32765、AC220、多韦替尼乳酸盐 (TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992 (TOVOKTM)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (**VARGATEF®**)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、替沃扎尼 (AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647和/或XL228)、蛋白酶体抑制剂 (例如,硼替佐米 (万珂))、mTOR抑制剂 (例如,雷帕霉素、坦罗莫司 (CCI-779)、依维莫司 (RAD-001)、地磷莫司、AP23573 (Ariad)、AZD8055 (AstraZeneca)、BEZ235 (Novartis)、BGT226 (Novartis)、XL765 (Sanofi Aventis)、PF-4691502 (Pfizer)、GDC0980 (Genetech)、SF1126 (Semafoe) 和OSI-027 (OSI))、奥利美生、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴肼、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱、普卡霉素、天冬酰胺酶、氨基蝶呤、甲氨蝶呤、泊非霉素、美法仑、异长春碱、环氧长春碱、苯丁酸氮芥、曲贝替定、丙卡巴肼、圆皮海绵内酯、洋红霉素、氨基蝶呤和六甲基三聚氰胺。

[0507] 每种另外的药学试剂可以按照针对该药学试剂确定的剂量和/或时间表来施用。所述另外的药学试剂还可以彼此一起施用和/或与本文描述的SPAC或组合物一起以单次剂量或组合物施用,或者以不同的剂量或组合物分别施用。要在方案中采用的特定组合将考虑本文描述的SPAC与另外的药学试剂的相容性和/或要实现的期望治疗和/或预防效果。一般而言,预期组合中另外的药学试剂的使用水平不超过其单独使用的水平。在某些实施方案中,相联合使用的水平将比单独使用的水平低。

[0508] 在某些实施方案中,与一种或多种不同的治疗方式(诸如辐射疗法或外科手术)联合使用SPAC。

[0509] 本公开内容还涵盖试剂盒(例如,药物包)。所提供的试剂盒可以包含本文描述的药物组合物或SPAC和容器(例如,管形瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器包或其它合适的容器)。在某些实施方案中,所提供的试剂盒可以任选地进一步包括第二容器,其包含用于稀释或悬浮本文描述的药物组合物或SPAC的药物赋形剂。在某些实施方案中,将在第一容器和第二容器中提供的本文描述的药物组合物或SPAC组合以形成一个单位剂型。因此,在一个方面,提供了包括第一容器的试剂盒,所述第一容器包含本文描述的SPAC或药物组合物。在某些实施方案中,所述试剂盒可用于在有此需要的受试者中治疗疾病(例如,癌症)。在某些实施方案中,所述试剂盒可用于在有此需要的受试者中预防疾病。

[0510] 在某些实施方案中,本文描述的试剂盒进一步包括关于使用所述试剂盒的说明书。本文描述的试剂盒还可能包括管理机构诸如美国食品和药品管理局(FDA)所要求的信息。在某些实施方案中,在试剂盒中包含的信息是处方信息。在某些实施方案中,所述试剂盒提供关于在有此需要的受试者中治疗疾病(例如,癌症)的说明书。在某些实施方案中,所述试剂盒提供关于在有此需要的受试者中预防疾病(例如,癌症)的说明书。本文描述的试剂盒可以包括一种或多种本文描述的另外的药学试剂作为单独的组合物。

[0511] 治疗方法和用途

[0512] 本文提供的钉合-肽抗体偶联物(SPAC)可以将生物活性的钉合肽递送至细胞,并因此可用于治疗和/或预防疾病(例如,增殖性疾病(例如,癌症)、感染性疾病)。

[0513] 本文提供了在受试者中治疗和/或预防疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗和/或预防有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物。本文还提供了用于在受试者中治疗和/或预防疾病的SPAC及其药物组合物。本文还提供了SPAC及其药物组合物用于制备药物的用途。在某些实施方案中,所述疾病是增殖性疾病(例如,癌症)、感染性疾病(例如,细菌感染)、炎性疾病或自身免疫性疾病。

[0514] 在某些实施方案中,所述疾病是增殖性疾病(例如,癌症)。本文提供了在受试者中治疗增殖性疾病(例如,癌症)的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物。本文还提供了用于在受试者中治疗增殖性疾病(例如,癌症)的SPAC及其药物组合物。本文还提供了SPAC及其药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗增殖性疾病(例如,癌症)。在某些实施方案中,所述增殖性疾病是癌症。

[0515] “增殖性疾病”表示由于细胞增殖的异常生长或延伸而发生的疾病(参见,例如, Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可能与以下相关: (1) 正常静止细胞的病理性增殖; (2) 细胞从其正常位置的病理性迁移(例如,赘生性细胞的转移); (3) 蛋白水解酶诸如基质金属蛋白酶(例如,

胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶)的病理性表达;或(4)在增殖性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管生成。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性赘生物”)、良性赘生物、血管生成、炎症性疾病和自身免疫性疾病。

[0516] 术语“血管生成”表示从既存血管形成新血管的生理过程。血管生成不同于血管发生,血管发生是从中胚层细胞前体从头形成内皮细胞的过程。发育中的胚胎中的第一根血管通过血管发生而形成,此后血管生成负责在正常或异常发育过程中的大部分血管生长。血管生成是在生长和发育中、以及在伤口愈合中和在肉芽组织形成中的重要过程。但是,血管生成也是肿瘤从良性状态转变为恶性状态中的基本步骤,因此在癌症的治疗中需要使用血管生成抑制剂。血管生成可能受到血管生成蛋白诸如生长因子(例如,VEGF)的化学刺激。“病理性血管生成”表示异常的(例如,过度的或不足的)血管生成,其造成疾病和/或与疾病相关。

[0517] 术语“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换地使用并表示异常的组织块,其中所述块的生长超过正常组织的生长且与正常组织的生长不协调。根据以下特征,赘生物或肿瘤可以是“良性的”或“恶性的”:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速率、局部侵袭和转移。“良性赘生物”通常分化良好,具有比恶性赘生物更慢的特征性生长,并且保持局限于起源部位。此外,良性赘生物不具有浸润、侵袭或转移到远部位的能力。示例性的良性赘生物包括、但不限于脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在某些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能会发展为恶性赘生物,这可能是由于肿瘤的赘生性细胞亚群中的另外基因变化,并且这些肿瘤被称作“恶化前赘生物”。一种示例性的恶化前赘生物是畸胎瘤。相反,“恶性赘生物”通常分化较差(间变),并且具有特征性快速生长,伴有周围组织的进行性浸润、侵袭和破坏。此外,恶性赘生物通常具有转移到远部位的能力。术语“转移”、“转移性”或“转移”表示癌细胞从原发或原始肿瘤扩散或迁移到另一个器官或组织,并且通常可通过原发或原始肿瘤的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”的存在来识别,而不可通过继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞团”的存在来识别。

[0518] 术语“癌症”表示一类以不受控制地增殖并具有浸润和破坏正常身体组织的能力的异常细胞的发育为特征的疾病。在某些实施方案中,所述癌症是实体瘤。在某些实施方案中,所述癌症是造血系统癌症(即,血液学癌症)。

[0519] 在某些实施方案中,所述癌症是造血系统癌症(例如,白血病(例如,急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B-细胞ALL、T-细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B-细胞AML、T-细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B-细胞CML、T-细胞CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B-细胞CLL、T-细胞CLL));淋巴瘤(例如,霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B-细胞HL、T-细胞HL))、非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B-细胞NHL诸如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞性淋巴瘤))、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如,粘膜相关淋巴样组织(MALT)淋巴瘤、结节边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤(即,瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症)、毛细胞白血病(HCL)、成免疫细胞的大细胞淋巴瘤、前体B-成淋巴细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、T-细胞NHL诸如前体T-成淋巴细胞性淋巴瘤/白血病、周围T-细胞淋巴瘤

(PTCL) (例如,皮肤T-细胞淋巴瘤(CTCL) (例如,蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征))、血管免疫母细胞的T-细胞淋巴瘤、结节外的天然杀伤T-细胞淋巴瘤、肠病变型T-细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T-细胞淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤);重链病(例如, α 链疾病、 γ 链疾病、 μ 链疾病);骨髓增生性障碍(MPD) (例如,真性红细胞增多症(PV)、特发性血小板增多症(ET)、原因不明的髓样化生(AMM)又名骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性嗜中性粒细胞性白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));多发性骨髓瘤(MM);浆细胞瘤形成;家族性高嗜酸性粒细胞增多症;炎症性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变性)。在某些实施方案中,所述癌症是白血病。在某些实施方案中,所述癌症是急性成淋巴细胞性白血病(ALL)。在某些实施方案中,所述癌症是早期T-细胞前体(ETP)-急性成淋巴细胞性白血病(ALL)。

[0520] 在某些实施方案中,所述癌症是肌肉骨骼癌症(例如,骨癌(例如,骨肉瘤、骨样骨瘤、恶性纤维组织细胞瘤、尤因肉瘤、脊索瘤、恶性巨细胞瘤脊索瘤、软骨肉瘤、骨软骨瘤、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨髓增生异常综合征(MDS))、肌癌(例如,横纹肌肉瘤、横纹肌瘤)、结缔组织癌、滑膜瘤)。

[0521] 在某些实施方案中,所述癌症是神经系统癌症(例如,脑癌(例如,星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(即,松果体瘤)、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤、颅咽管瘤)、脊髓癌症、神经纤维瘤(例如,1型或2型神经纤维瘤病(NF)、神经鞘瘤病)、神经母细胞瘤、原发性神经外胚层瘤(PNT)、脑膜癌(例如,脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、颅骨癌症、听神经瘤、室管膜瘤、血管母细胞瘤、眼癌(例如,眼内黑色素瘤、视网膜母细胞瘤))。在某些实施方案中,要治疗的疾病是脑肿瘤。在某些实施方案中,所述疾病是多形性黄色星形细胞瘤(pleomorphic xenoanthrocytoma,PXA)。在某些实施方案中,所述疾病是儿科多形性黄色星形细胞瘤(PXA)。

[0522] 在某些实施方案中,所述癌症选自内分泌/外分泌癌症(例如,甲状腺癌(例如,乳头状甲状腺癌、滤泡甲状腺癌;甲状腺髓样癌、2A型多发性内分泌瘤病、2B型多发性内分泌瘤病、家族性髓样甲状腺癌、嗜铬细胞瘤、副神经节瘤)、胰腺癌(例如,胰腺腺癌、导管内乳头状粘液赘生物(IPMN)、胰岛细胞肿瘤、导管腺癌、胰岛素瘤、胰高血糖素瘤、舒血管肠肽瘤)、肾上腺癌、神经内分泌癌(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤)、皮脂腺癌、汗腺癌)。在某些实施方案中,所述癌症是汗腺癌症(例如,汗腺癌)。

[0523] 在某些实施方案中,所述癌症是肝癌(例如,肝细胞癌(HCC) (例如,肝细胞癌、肝胚细胞瘤、肝细胞腺瘤)、恶性肝细胞瘤、血管瘤、胆管癌(biliary cancer) (例如,胆管癌(cholangiocarcinoma)))。

[0524] 在某些实施方案中,所述癌症是头颈癌(例如,头和颈的鳞状细胞癌(SCCHN)、腺样囊性癌)。在某些实施方案中,所述癌症是口癌(例如,口腔癌、唇癌、舌癌、口腔癌、咽癌、下咽癌(例如,咽下癌)、喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌)、唾液腺癌)。在某些实施方案中,所述癌症是食管癌(例如,食管鳞状细胞癌、食管腺癌、Barrett氏腺癌、食管平滑肌肉瘤)。

[0525] 在某些实施方案中,所述癌症是胃肠癌(例如,肛门癌、结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌)、胆囊癌、胃癌(例如,胃癌(例如,胃腺癌))、胃肠道间质瘤(GIST)、小

肠癌(例如,阑尾癌、小肠癌,例如,小肠腺癌)、小肠癌、大肠癌、大肠癌)。

[0526] 在某些实施方案中,所述癌症是心血管癌症(例如,原发性心脏肿瘤、血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤)、内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)、心脏粘液瘤、心脏横纹肌瘤)。

[0527] 在某些实施方案中,所述癌症是肺癌(例如,支气管癌(例如,支气管原癌、支气管腺瘤)、肺泡癌、间皮瘤、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌、软骨错构瘤、乳头状腺瘤)。

[0528] 在某些实施方案中,所述癌症是生殖泌尿道癌(例如,膀胱癌(例如,泌尿道上皮癌)、尿道癌、肾癌(例如,肾母细胞瘤,又名威尔曼瘤、肾细胞癌)、睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌)、生殖细胞癌、前列腺癌(例如,前列腺腺瘤)、阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特氏病))。

[0529] 在某些实施方案中,所述癌症是妇科癌症(例如,子宫内膜癌(例如,子宫癌(例如,子宫肉瘤、绒毛膜癌)、子宫内膜癌)、子宫颈癌(例如,宫颈腺癌)、卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎性癌、卵巢腺瘤)、生殖细胞癌、外阴癌(例如,外阴的佩吉特氏病)、阴道癌、输卵管癌)。

[0530] 在某些实施方案中,所述癌症是乳癌(例如,乳房的腺癌、乳房的乳头癌、乳腺癌、乳房的髓样癌、三阴性乳癌、HER-2阳性的乳癌、HER2-阴性的乳癌)。

[0531] 在某些实施方案中,所述癌症是皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑素瘤、基底细胞癌(BCC)、皮肤纤维瘤)。

[0532] 在某些实施方案中,所述癌症是软组织癌(例如,上皮内赘生物、上皮癌、上皮肉瘤、腺瘤、腺瘤、纤维肉瘤、纤维瘤、脂肉瘤、脂肪瘤、粘液瘤、畸胎瘤)。

[0533] 在某些实施方案中,所述癌症是罕见癌症。术语“罕见癌症”表示在相对小数目的患者中发生的癌症。罕见癌症包括、但不限于肉瘤(例如,软组织肉瘤、脂肉瘤、子宫肉瘤、平滑肌肉瘤、粘液纤维肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、尤因肉瘤、滑膜肉瘤、横纹肌肉瘤、内膜肉瘤)、恶性淋巴瘤、胸腺癌症(例如,胸腺瘤)、间皮瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、神经内分泌癌、眼癌、脑肿瘤、骨软组织肿瘤、皮肤癌和生殖细胞瘤。

[0534] 在某些实施方案中,所述癌症是乳癌、胃癌、卵巢癌或食管癌。在某些实施方案中,所述癌症是乳癌。在某些实施方案中,所述癌症是胃癌。在某些实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在某些实施方案中,所述癌症是食管癌。在某些实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤或结直肠癌。在某些实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,所述癌症是白血病。在某些实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在某些实施方案中,所述癌症是结直肠癌。

[0535] 在某些实施方案中,所述癌症是HER2-阳性的癌症。在某些实施方案中,所述癌症是HER2-阳性的癌症,并且SPAC的抗体组分是针对HER2的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述癌症是HER2-阳性的癌症;SPAC的抗体组分是针对HER2的抗体或其抗原结合片段;并且所述钉合肽是钉合抗癌肽。在某些实施方案中,所述HER2-阳性的癌症是乳癌、胃癌、卵巢癌或食管癌。在某些实施方案中,所述HER2-阳性的癌症是HER2-阳性的乳癌。在某些实施方案中,所述针对HER2的抗体是曲妥珠单抗或帕妥珠单抗。本文提供了针对HER2的抗体的其它例子。

[0536] 在某些实施方案中,所述癌症表达选自CD38、CD33、CD22、TR0P2、CD30、CD79b和Nectin-4的抗原。在某些实施方案中,所述癌症表达所述抗原并且SPAC的抗体组分是针对所述抗原的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述癌症表达所述抗原;SPAC的抗体组分是针对所述抗原的抗体或其抗原结合片段;并且所述钉合肽是钉合抗癌肽。

[0537] 在某些实施方案中,所述癌症表达CD38。在某些实施方案中,所述癌症表达CD38并且SPAC的抗体组分是针对CD38的抗体或其抗原结合片段。在某些实施方案中,所述癌症表达CD38;SPAC的抗体组分是针对CD38的抗体或其抗原结合片段;并且所述钉合肽是钉合抗癌肽。在某些实施方案中,所述表达CD38的癌症是多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤或结直肠癌。在某些实施方案中,所述针对HER2的抗体是达雷妥尤单抗。本文提供了针对CD38的抗体的其它例子。

[0538] 此外,本文提供了在受试者中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物。本文还提供了用于在受试者中抑制肿瘤生长的SPAC及其药物组合物。本文还提供了本文提供的SPAC、及其药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于抑制肿瘤生长。所述肿瘤可以表达本文描述的任何抗原(例如,HER2、CD38、CD33、CD22、TR0P2、CD30、CD79b、Nectin-4)。

[0539] 本文中使用的术语“抑制”在肿瘤生长的上下文中,例如,表示降低肿瘤的生长速率(即降低肿瘤细胞的增殖速率)。在某些实施方案中,该术语表示肿瘤生长速率降低到统计上显著低于初始速率(例如,在施用或应用本文提供的SPAC之前的肿瘤生长速率)的水平。在某些实施方案中,该术语表示肿瘤生长速率降低到为初始速率(例如,在施用或应用本文提供的SPAC之前的肿瘤生长速率)的小于75%、小于50%、小于40%、小于30%、小于25%、小于20%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%、小于0.5%、小于0.1%、小于0.01%、小于0.001%或小于0.0001%的速率。

[0540] 在某些实施方案中,治疗癌症和/或抑制肿瘤生长可以导致肿瘤的大小或体积的减小。例如,在治疗之后,肿瘤大小相对于其在治疗之前的大小减小5%或更大(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。通过任何可再现的测量方式,可以测量肿瘤的大小。肿瘤的大小可以测量为肿瘤的直径或通过任何可再现的测量方式来测量。在某些实施方案中,肿瘤大小相对于其在治疗之前的大小减小至少25%。

[0541] 在某些实施方案中,治疗癌症和/或抑制肿瘤生长可以进一步导致肿瘤数目的减少。例如,在治疗之后,肿瘤数目与治疗之前的数目相比减少5%或更大(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。通过任何可再现的测量方式,可以测量肿瘤的数目。通过计数肉眼可见的肿瘤或以特定放大倍数(例如,2x、3x、4x、5x、10x或50x),可以测量肿瘤的数目。

[0542] 在某些实施方案中,治疗癌症可以导致在远离原发肿瘤部位的其它组织或器官中的转移性结节的数目的减少。例如,在治疗之后,转移性结节的数目相对于治疗前的数目减少5%或更大(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更大)。通过任何可再现的测量方式,可以测量转移性结节的数目。通过计数肉眼可见的转移性结节或以特定放大倍数(例如,2x、10x或50x),可以测量转移性结节的数目。

[0543] 在某些实施方案中,与未经治疗的受试者群体相比,治疗癌症可以导致根据本公

开内容治疗的受试者群体的平均存活时间的增加。例如,平均存活时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。通过任何可再现的方式,可以测量群体的平均存活时间的增加。可以测量群体的平均存活时间的增加,例如,通过计算群体在开始用本公开内容的化合物治疗之后的平均存活长度。也可以测量群体的平均存活时间的增加,例如,通过计算群体在用本公开内容的化合物的第一轮治疗完成之后的平均存活长度。

[0544] 在某些实施方案中,与未治疗的群体相比,治疗癌症还可以导致治疗的受试者群体的死亡率的降低。例如,死亡率降低超过2%(例如,超过5%、10%或25%)。通过任何可再现的方式,可以测量治疗的受试者群体的死亡率的降低,例如,通过计算在开始用本公开内容的化合物治疗之后,群体在每单位时间内疾病相关死亡的平均数目。也可以测量群体死亡率的降低,例如,通过计算群体在用本公开内容的化合物完成第一轮治疗之后在每单位时间内疾病相关死亡的平均数目。

[0545] 在某些实施方案中,治疗癌症还可以导致与未治疗的群体相比经治疗的受试者群体的平均无进展存活时间增加。例如,平均无进展存活时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。通过任何可再现的方式,可以测量群体的平均无进展存活时间的增加。可以测量群体的平均无进展存活时间的增加,例如,通过计算群体在开始用本公开内容的化合物治疗之后平均无进展存活期长度。还可以测量群体的平均无进展存活时间的增加,例如,通过计算群体在用本公开内容的化合物完成第一轮治疗之后平均无进展存活期长度。本文中使用的“无进展存活期”表示在用药或治疗期间和之后正在治疗的疾病(例如,癌症)没有发生恶化的时间的长度。

[0546] 本文还提供了将钉合肽递送进细胞中的方法,所述方法包括使细胞与本文提供的SPAC或其药物组合物接触。在某些实施方案中,所述细胞是癌细胞。在某些实施方案中,与相应的未偶联的钉合肽相比,所述钉合肽具有改善的细胞摄取。在某些实施方案中,所述钉合肽被递送给体外细胞。在某些实施方案中,所述钉合肽被递送给体内细胞(即,在受试者中)。在某些实施方案中,所述钉合肽被递送给生物样品的细胞。

[0547] 本文还提供了触发癌细胞死亡的方法,所述方法包括使癌细胞与有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物接触。在某些实施方案中,所述方法是选择性地触发癌细胞死亡(即,选择性地杀死癌细胞)的方法。在某些实施方案中,本文提供的SPAC对癌细胞具有选择性细胞毒性。在某些实施方案中,所述细胞在体外接触。在某些实施方案中,所述细胞在体内(即,在受试者中)接触。在某些实施方案中,所述细胞在生物样品中接触。

[0548] 如果本文描述的SPAC触发一类细胞的细胞死亡程度比另一类细胞更大,则它“选择性地”触发一类细胞而非另一类细胞的死亡(例如,选择性地触发癌细胞死亡而非非癌细胞死亡)。如果本文描述的SPAC触发癌细胞死亡的程度大于非癌细胞死亡,则它“选择性地”触发癌细胞死亡。如果本文描述的肽对癌细胞的毒性(例如,通过裂解、杀死、促进细胞凋亡或以其它方式损害)大于对非癌细胞的毒性,则所述肽相对于非癌细胞对癌细胞具有“选择性”细胞毒性。在某些实施方案中,在前述实施方案中的任一个中的选择性是至少1.1倍、至少1.5倍、2倍、至少3倍、至少5倍、至少10倍、至少30倍、至少50倍、至少100倍、至少300倍、至少500倍、至少1,000倍、至少3,000倍、至少5,000倍、至少10,000倍、至少30,000倍、至少50,000倍或至少100,000倍。在某些实施方案中,所述选择性是不超过100,000倍、不超过10,000倍、不超过1,000倍、不超过100倍、不超过10倍或不超过2倍。上述范围的组合(例如,至

少2倍并且不超过10,000倍)也是在本公开内容的范围内。

[0549] 如本文描述的,所述细胞可以是癌细胞。在某些实施方案中,所述细胞是乳癌(例如,BT-474、SK-BR-3、MCF-7)、卵巢癌(例如,SK-OV-3)、食管癌(例如,OE19、KYSE-410)、胃癌(例如,NCI-N87)、多发性骨髓瘤(例如,NCIH929、RMP1 8226)、结直肠癌(例如,HCT-116、COLO-678)、淋巴瘤(例如,DAUDI)或ALL(例如,DND41)细胞。

[0550] 本文还提供了在受试者中治疗和/或预防感染性疾病(例如,细菌感染)的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本文提供的SPAC或其药物组合物。本文还提供了用于在受试者中治疗和/或预防感染性疾病(例如,细菌感染)的SPAC及其药物组合物。本文还提供了SPAC及其药物组合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and/或预防感染性疾病(例如,细菌感染)。在某些实施方案中,所述感染性疾病是细菌感染。在某些实施方案中,所述细菌感染是抗生素抗性的细菌感染。

[0551] 本文还提供了杀死细菌(例如,革兰氏阴性和/或革兰氏阳性细菌)和/或抑制其生长的方法,所述方法包括使细菌(例如,体外或体内)与本文提供的SPAC或其药物组合物接触。

[0552] “感染性疾病”表示由病原体(即,病原性微生物)造成的任何疾病。感染性疾病可以由细菌、病毒、寄生虫或真菌造成。感染性疾病可以是微生物感染。“微生物感染”表示被微生物(诸如真菌、细菌或病毒)感染。各种细菌感染包括、但不限于皮肤感染(例如,细菌性蜂窝织炎、伤口感染)、胃肠感染、咽喉感染(例如,链球菌性咽喉炎(strep throat))、泌尿道感染(UTI)、泌尿生殖系统感染、性传播疾病(例如,淋病、衣原体、梅毒)、肺感染(例如,肺炎、肺炎球菌性肺炎、结核病、百日咳)、食物中毒、脓毒症、细菌性脑膜炎、莱姆病、霍乱、肉毒中毒、破伤风、炭疽、血液感染和全身感染。在某些实施方案中,所述微生物感染是被细菌感染,即,“细菌感染”。在某些实施方案中,所述细菌是革兰氏阴性细菌。在某些实施方案中,所述细菌是革兰氏阳性细菌。

[0553] “革兰氏阴性细菌”最初通过其不保留革兰氏染色的能力而定义;但是,此后革兰氏阴性细菌被进一步定义为通常具有含薄肽聚糖层的细胞壁并且具有外部脂质膜的细菌。“革兰氏阳性细菌”是在革兰氏染色试验中呈现结晶紫色的细菌,并且通常具有包含厚肽聚糖层并且没有外部脂质膜的细胞壁。

[0554] 本文中使用的“抗生素抗性的细菌感染”是由抗生素抗性的细菌造成的细菌感染。当细菌进化出保护其免受抗生素影响的机制时,就会出现“抗生素抗性”。对多种抗微生物剂具有抗性的微生物被称作“多药抗性的”(MDR)。在某些实施方案中,本文的方法用于治疗多药抗性的细菌感染。在某些实施方案中,本文的方法用于杀死多药抗性的细菌和/或抑制其生长。

实施例

[0555] 一般方法

[0556] 固相肽合成:使用基于Fmoc的固相肽合成法合成抗微生物肽和它们的钉合衍生物。为了达到i+4钉合长度,在三个残基的两侧(flanking three residues)使用了 α -甲基, α -烯基氨基酸。对于钉合反应,将溶解在二氯乙烷中的Grubbs第一代钉催化剂加入仍在树脂上的肽中。为了确保最大转化,进行了三到五轮的钉合。在钉合后,将适当的马来酰亚胺

接头偶联到N-端,并使用三氟乙酸将接头-肽从树脂切下,然后使用己烷:乙醚(1:1)混合物沉淀,并在之后使用制备型HPLC纯化。使用UHPLC/MS系统评估最终接头-肽的纯度表征。

[0557] 细胞培养:细胞系维持在适当的培养基中,所述培养基补充胎牛血清至10%的最终浓度。

[0558] 72小时细胞毒性测定:将细胞以96孔形式铺板,并在温育24小时后,然后将来自1mg/mL储备物的SPAC的系列稀释液或媒介物加入细胞中,最终体积为100 μ l。在37 $^{\circ}$ C温育72小时后,将100 μ l的**CellTiter-Glo[®]**试剂加入细胞中,并将平板在室温温育15分钟。然后在微量培养板读数器上测量发光。

[0559] 实施例1:SPAC的制备

[0560] 肽偶联方案:(1)使用固相合成法制备钉合肽;(2)在树脂上,向N-端脱保护的钉合肽添加连接试剂。例如,可以使用6-马来酰亚胺基己酰基-Val-Cit-对氨基苯甲酰基碳酸酯-4-硝基苯基酯(Mc-Val-Cit-PABC-PNP);(3)从树脂切割并通过HPLC纯化;(4)在单独批中,使用TCEP还原抗体(参见下文方案);(5)将钉合肽与抗体偶联;(6)使用N-乙酰半胱氨酸淬灭未反应的肽;和(7)通过盐交换纯化。

[0561] 抗体偶联方案:(1)按照以下方案将抗体缓冲液交换到PBS-E(pH6-8)中:(a)将生产商提供的21mg/mL抗体溶液稀释至PBS-E(pH 6-8)中的1mg/mL,(b)通过使用旋转柱离心除去加载的缓冲液。添加更多的PBS-E并通过进一步离心进行平衡,(c)添加抗体溶液(1mg/mL),离心,收集流出物,(d)测量洗脱液中的抗体浓度,和(e)按照生产商的说明书使用超滤装置以将抗体浓度提高至10mg/mL;(2)用TCEP还原抗体;(3)通过在室温共温育来偶联肽;(4)用n-乙酰半胱氨酸淬灭反应;和(5)纯化。

[0562] 实施例2:抗-HER2 SPAC的细胞毒性

[0563] 抗-HER2 SPAC 1和SPAC 2(参见表6)对具有相对低和相对高的HER2表达的乳癌细胞具有细胞毒性。参见图1A-1B。SPAC 1和SPAC 2在具有高HER2表达(HER2+++)的BT-474细胞系中表现出细胞毒性(图1A)。SPAC 1和SPAC 2在具有低HER2表达(HER2+)的MCF7细胞系中也表现出细胞毒性(图1B)。

[0564] 实施例3:抗-CD38 SPAC的细胞毒性

[0565] 抗-CD38 SPAC 3(参见表6)对CD38+多发性骨髓瘤细胞具有细胞毒性。参见图2。SPAC 3在CD38+多发性骨髓瘤细胞系RPMI 8226中显示出细胞毒性。

[0566] 实施例4:包含PPI抑制剂的抗-CD38 SPAC的抗增殖活性

[0567] 使用抗-CD38 SPAC来递送多种钉合肽蛋白-蛋白相互作用(PPI)抑制剂(例如,MCL-1抑制剂、MDM2抑制剂、 β -连环蛋白抑制剂)以抑制癌细胞的增殖。如在图3-5中所示,SPAC 8、11和16(参见表7)(各自包含抗-CD38抗体达雷妥尤单抗)抑制多发性骨髓瘤细胞的增殖。

[0568] 实施例5:包含PPI抑制剂的抗-HER2 SPAC的选择性

[0569] 如在图6A-6B中所示,SPAC可以具有高度选择性,这在尝试避免与传统ADC相关的在靶毒性(on-target toxicity)时是有益的。SPAC还可以通过利用癌基因成瘾(oncogene addiction)来克服低受体表达。图6A显示了在HER2-低细胞系MCF7中的结果,MCF7具有野生型(wt)p53状态并因此对MDM2抑制敏感。恩美曲妥珠单抗(一种传统的ADC)在该细胞系中没有显示出活性,而本文提供的包含MDM2抑制剂的SPAC 7(参见表7)显示出抗增殖活性。图6B

显示了在高度表达HER2但具有突变的p53并因此对MDM2抑制不敏感的细胞系中的结果。在这种情况下,传统的ADC恩美曲妥珠单抗在相对低的浓度显示出效力,而SPAC 7(参见表7)需要相对高的浓度。这些数据证实了SPAC的选择性。这些数据也证实,在靶毒性不太可能发生,因为对于毒性而言,可能需要高抗体浓度和高于在正常组织中的受体表达。

[0570] 另外的实施方案

[0571] 本公开内容的另外实施方案由以下编号的段落指示:

[0572] 1.一种钉合肽-抗体偶联物(SPAC),其包含偶联至抗体或其抗原结合片段的钉合肽。

[0573] 2.段落1的SPAC,其中所述抗体是单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段。

[0574] 3.段落1或2的SPAC,其中所述抗体是抗癌抗体或其抗原结合片段。

[0575] 4.段落1-3中的任一段的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段针对在癌细胞上表达的靶抗原。

[0576] 5.段落1-4中的任一段的SPAC,其中所述抗体是针对人表皮生长因子受体2(HER2)的抗体或其抗原结合片段。

[0577] 6.段落5的SPAC,其中所述抗体是曲妥珠单抗。

[0578] 7.段落5的SPAC,其中所述抗体是帕妥珠单抗。

[0579] 8.段落1-4中的任一段的SPAC,其中所述抗体是针对CD38、CD33、CD22、TROP2、CD30、CD79b、Nectin-4或TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。

[0580] 9.段落1-4中的任一段的SPAC,其中所述抗体是针对TM4SF1的抗体或其抗原结合片段。

[0581] 10.段落1-4中的任一段的SPAC,其中所述抗体是针对CD38的抗体或其抗原结合片段。

[0582] 11.段落10的SPAC,其中所述抗体是达雷妥尤单抗。

[0583] 12.段落1-11中的任一段的SPAC,其中所述抗体是抗体-药物偶联物(ADC)或其抗原结合片段。

[0584] 13.段落12的SPAC,其中所述抗体是恩美曲妥珠单抗。

[0585] 14.段落1-13中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是钉合抗癌肽。

[0586] 15.段落1-14中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是钉合抗微生物肽(StAMP)。

[0587] 16.段落1-15中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是单钉合、双钉合或缝合肽。

[0588] 17.段落1-16中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是蛋白-蛋白相互作用(PPI)的抑制剂。

[0589] 18.段落1-17中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白的抑制剂。

[0590] 19.段落18的SPAC,其中所述钉合肽是BCL-x_L、BCL-2、BCL-W和/或MCL1的抑制剂。

[0591] 20.段落19的SPAC,其中所述钉合肽是MCL1抑制剂。

[0592] 21.段落1-20中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是BCL-2家族成员蛋白效应物的活化剂。

[0593] 22.段落21的SPAC,其中所述钉合肽是BAX、BAK或BOK的活化剂。

[0594] 23.段落1-22中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽是钉合BCL-2相互作用的细胞死

亡介质因子 (BIM) 肽。

[0595] 24. 段落1-23中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽是SAHB_{A1}或BIM SAHB_{A2}。

[0596] 25. 段落1-17中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽是β-连环蛋白抑制剂。

[0597] 26. 段落25的SPAC, 其中所述钉合肽是Wnt/β-连环蛋白信号传递的抑制剂。

[0598] 27. 段落1-17中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽是MDM2抑制剂。

[0599] 28. 段落27的SPAC, 其中所述钉合肽抑制MDM2与p53的结合。

[0600] 29. 段落27或28的SPAC, 其中所述钉合肽是ALRN-6924、ATSP-7041或ATSP 7041Cba10L。

[0601] 30. 段落27或28的SPAC, 其中所述钉合肽包含SEQ ID NO: 161-166中的任一个或其药学上可接受的盐。

[0602] 31. 段落1-30中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽触发癌细胞死亡。

[0603] 32. 段落1-17中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽。

[0604] 33. 段落32的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合爪蟾抗菌肽II肽。

[0605] 34. 段落33的SPAC, 其中所述钉合肽包含氨基酸序列: G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ (SEQ ID NO: 1),

[0606] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0607] X¹、X²、X³和X⁴是氨基酸;

[0608] X¹和X²经由交联连接, 且X³和X⁴经由交联连接; 且

[0609] 所述氨基酸序列包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的0至9个氨基酸置换(包括端值)。

[0610] 35. 段落34的SPAC, 其中所述钉合肽包含氨基酸序列: G X¹ G K F X² H S K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 2),

[0611] 或其药学上可接受的盐, 其中所述氨基酸序列包括在除了X¹、X²、X³和X⁴以外的位置处的0至11个氨基酸置换(包括端值)。

[0612] 36. 段落35的SPAC, 其中所述钉合肽包含氨基酸序列: G X¹ G K F X² Dap K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 48),

[0613] 或其药学上可接受的盐。

[0614] 37. 段落35的SPAC, 其中所述钉合肽包含氨基酸序列:

G X¹ G Dap F X² Dap Dap Dap Dap Dap F G Dap A X³ V G E X⁴ A Dap Dap (SEQ ID NO: 26),

[0615] **G X¹ G K F X² K K K K K F G K A X³ V G E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 5),**

G X¹ G K F X² H K K K K F G K A X³ V F E X⁴ A K K (SEQ ID NO: 23),

G X¹ G Dab F X² Dab Dab Dab Dab Dab F G Dab A X³ V G E X⁴ A Dab Dab (SEQ ID NO: 24),

[0616] 或其药学上可接受的盐。

[0617] 38. 段落1-17中的任一段的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合Esculentin肽。

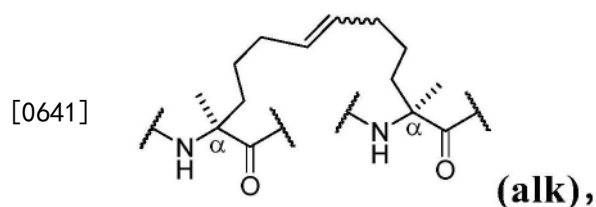
[0618] 39. 段落38的SPAC, 其中所述钉合肽是钉合esculentin-1A肽。

[0619] 40. 段落39的SPAC, 其中所述钉合肽包含氨基酸序列:

[0620] G X¹ F S K X² K G K K I K N L X³ I S G X⁴ K G (SEQ ID NO: 73),

[0621] 及其药学上可接受的盐, 其中:

- [0622] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸；
- [0623] X^1 和 X^2 经由交联连接，且 X^3 和 X^4 经由交联连接；且
- [0624] 所述氨基酸序列包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至9个氨基酸置换(包括端值)。
- [0625] 41.段落40的SPAC，其中所述钉合肽包含氨基酸序列：
- [0626] G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 G (SEQ ID NO:105)，
- [0627] 及其药学上可接受的盐，其中：
- [0628] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 是氨基酸；
- [0629] X^1 和 X^2 经由交联连接，且 X^3 和 X^4 经由交联连接；且
- [0630] 所述氨基酸序列任选地包括在除了 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 以外的位置处的0至8个氨基酸置换(包括端值)。
- [0631] 42.段落40的SPAC，其中所述钉合肽包含SEQ ID NO:73或其药学上可接受的盐。
- [0632] 43.段落41的SPAC，其中所述钉合肽包含SEQ ID NO:105或其药学上可接受的盐。
- [0633] 44.段落41的SPAC，其中所述钉合肽包含氨基酸序列：
- [0634] G X^1 F S K X^2 K G K K I K N L L X^3 S G L X^4 K G G E (SEQ ID NO:113)，
- [0635] 或其药学上可接受的盐。
- [0636] 45.段落1-44中的任一段的SPAC，其中所述钉合肽是 α 螺旋肽。
- [0637] 46.段落1-45中的任一段的SPAC，其中所述钉合肽的长度是100个氨基酸或更少。
- [0638] 47.段落1-46中的任一段的SPAC，其中所述钉合肽的长度是30个氨基酸或更少。
- [0639] 48.段落1-47中的任一段的SPAC，其中所述钉合肽偶联至一个或多个钉合肽。
- [0640] 49.段落36的SPAC，其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:48，其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由下式的交联连接：



- [0642] 其中 α 表示交联氨基酸的 α -碳；且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。
- [0643] 50.段落37的SPAC，其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:26，其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由下式(alk)的交联连接；且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。
- [0644] 51.段落42的SPAC，其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:73，其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由下式(alk)的交联连接；且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。
- [0645] 52.段落43的SPAC，其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:105，其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由下式(alk)的交联连接；且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。
- [0646] 53.段落44的SPAC，其中所述钉合肽具有SEQ ID NO:113，其中 X^1 和 X^2 、以及 X^3 和 X^4 经由下式(alk)的交联连接；且其中所述钉合肽的C-端被-NH₂酰胺化。
- [0647] 54.段落1-53中的任一段的SPAC，其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至所述钉合肽的N-端。
- [0648] 55.段落1-53中的任一段的SPAC，其中所述抗体或其抗原结合片段经由赖氨酸残

基偶联至所述钉合肽的C-端。

[0649] 56.段落1-55中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽偶联至所述抗体或其抗原结合片段的半胱氨酸残基。

[0650] 57.段落1-55中的任一段的SPAC,其中所述钉合肽通过所述抗体或其抗原结合片段的赖氨酸残基而偶联。

[0651] 58.段落1-57中的任一段的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段经由接头偶联至所述钉合肽。

[0652] 59.段落58的偶联物,其中所述接头包含任选地被取代的亚烷基、任选地被取代的亚烯基、任选地被取代的亚炔基、任选地被取代的亚杂烷基、任选地被取代的亚杂烯基、任选地被取代的亚杂炔基、任选地被取代的亚碳环基、任选地被取代的亚杂环基、任选地被取代的亚芳基、任选地被取代的亚杂芳基、任选地被取代的亚酰基或它们的任何组合。

[0653] 60.段落58或59的SPAC,其中所述接头是可切割的接头。

[0654] 61.段落58-60中的任一段的SPAC,其中所述接头是pH可切割的,或通过蛋白酶、酯酶或细胞内二硫化物还原可切割的。

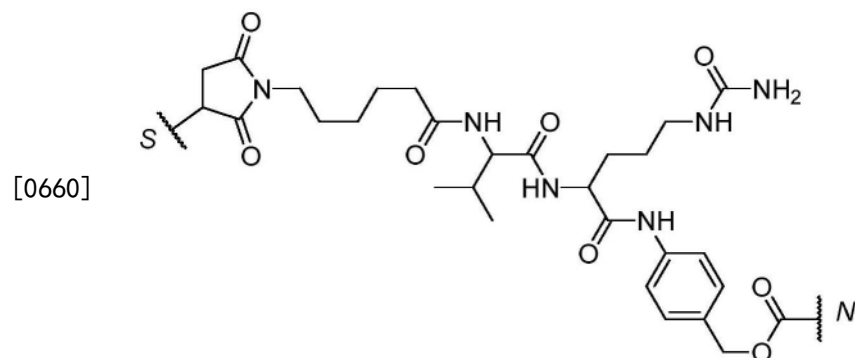
[0655] 62.段落61的SPAC,其中所述接头是通过蛋白酶可切割的。

[0656] 63.段落58-62中的任一段的SPAC,其中所述接头是肽接头。

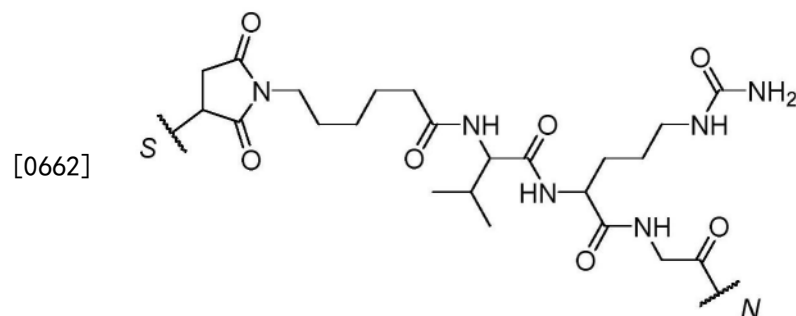
[0657] 64.段落63的SPAC,其中所述肽接头包含 $-Y^A Y^B Y^C Y^D-$ (SEQ ID NO:159),其中 Y^A 是甘氨酸、谷氨酸,或者不存在; Y^B 是缬氨酸、苯丙氨酸、丙氨酸、酪氨酸或甘氨酸; Y^C 是瓜氨酸、精氨酸、赖氨酸、丙氨酸或甘氨酸;且 Y^D 是甘氨酸,或者不存在。

[0658] 65.段落64的SPAC,其中所述肽接头包含-缬氨酸-瓜氨酸-。

[0659] 66.段落58-65中的任一段的SPAC,其中所述接头具有下式之一:

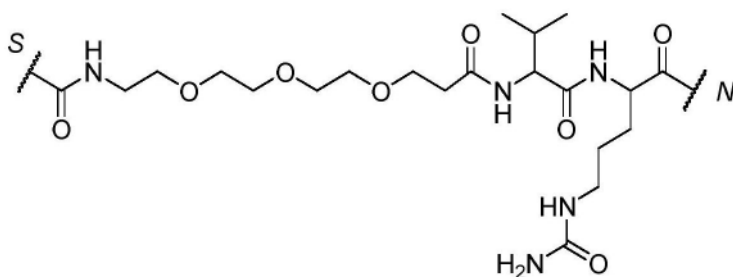


[0661] (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),



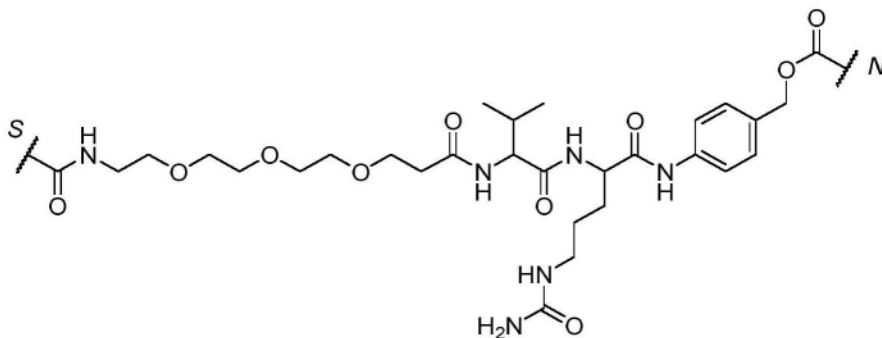
[0663] (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸-甘氨酸),

[0664]



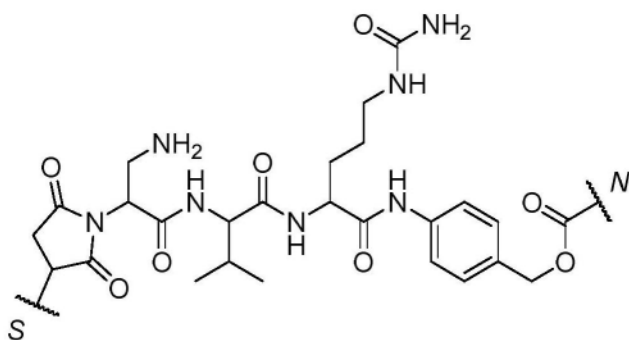
[0665] (碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸),

[0666]



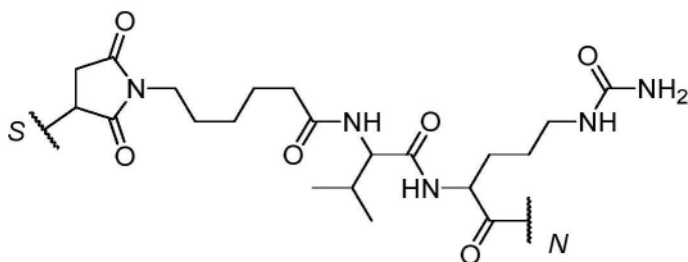
[0667] (碘乙酰胺-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),

[0668]

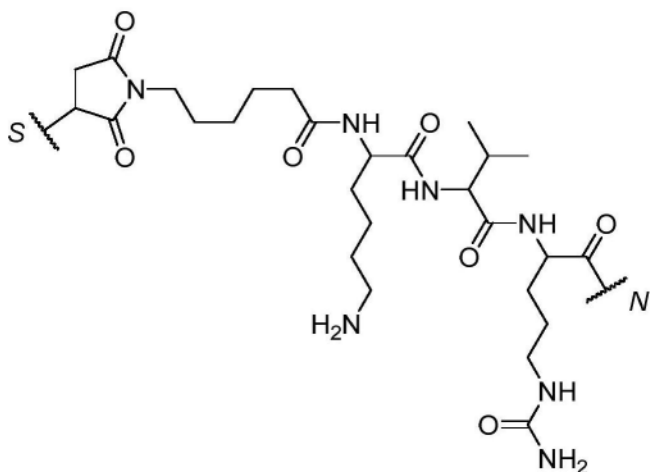


[0669] (马来酰亚胺-2,3-二氨基丙酸酯-缬氨酸-瓜氨酸-对氨基苄基),

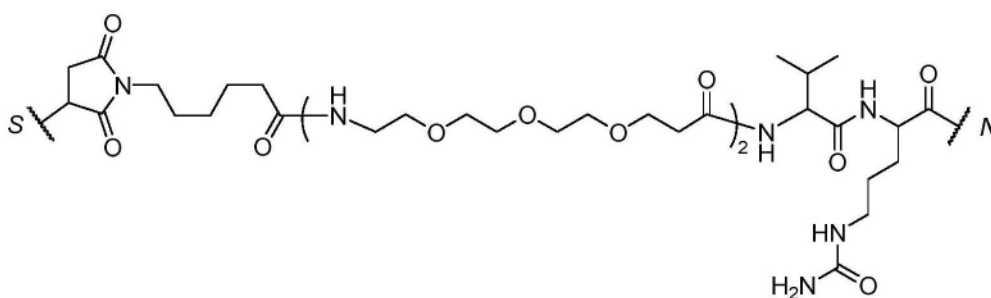
[0670]



[0671] (马来酰亚胺-己酸-缬氨酸-瓜氨酸),



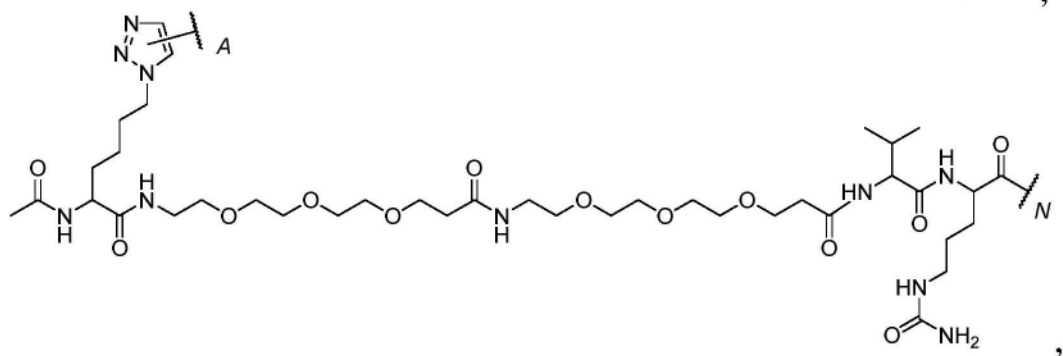
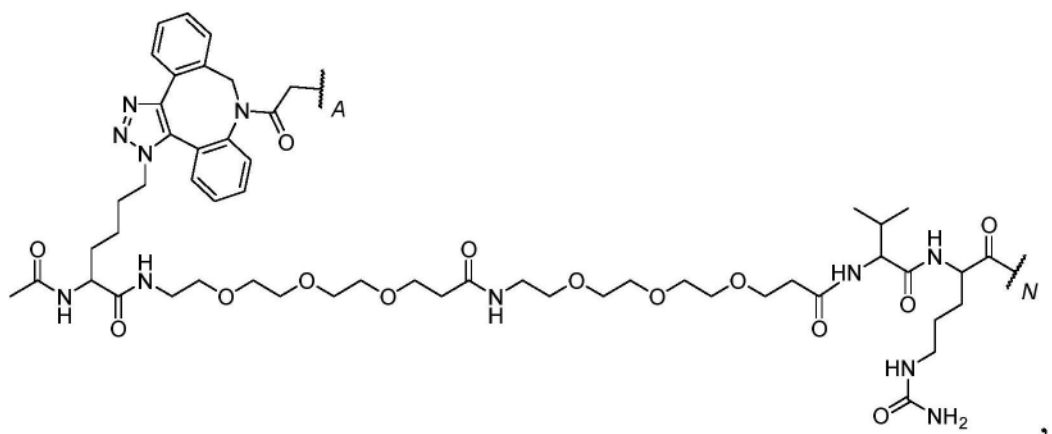
[0673] (马来酰亚胺-己酸-赖氨酸-缬氨酸-瓜氨酸), 或



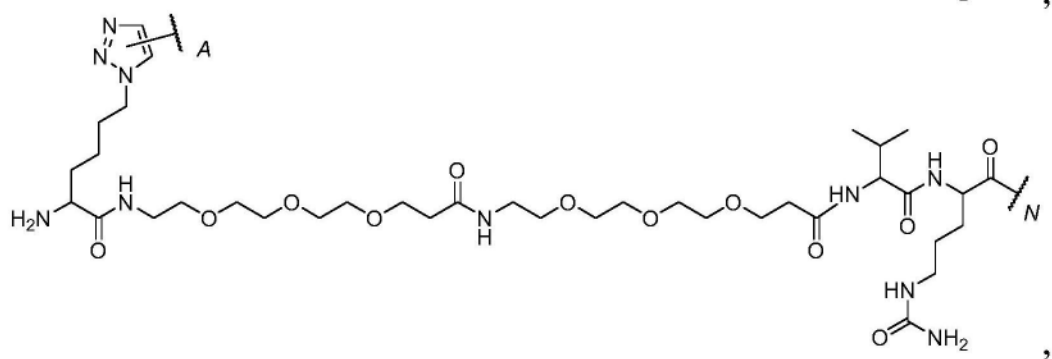
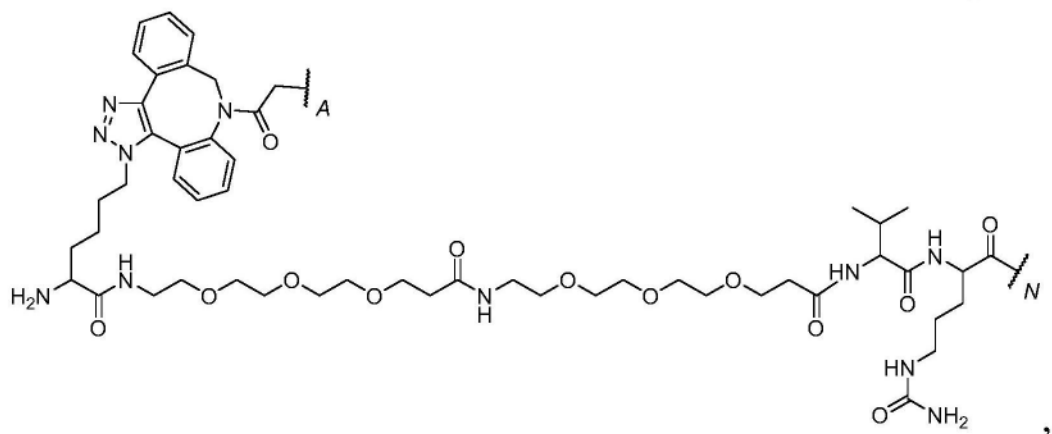
[0675] (马来酰亚胺-己酸-(PEG3)-(PEG3)-缬氨酸-瓜氨酸);

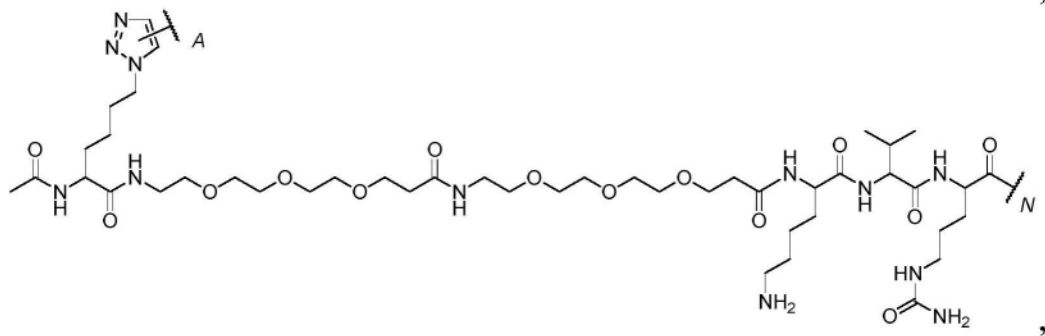
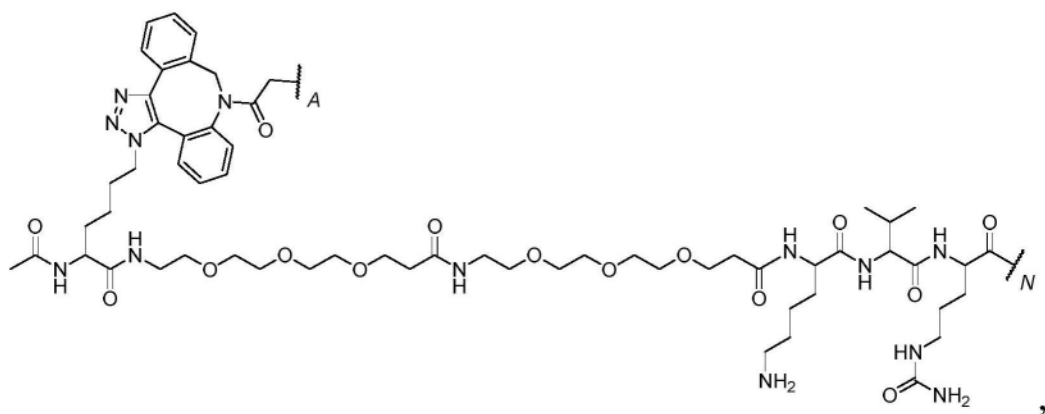
[0676] 其中S表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点;N表示与所述钉合肽的N-端的连接点。

[0677] 67.段落58-65中的任一段的SPAC,其中所述接头包含下式之一:

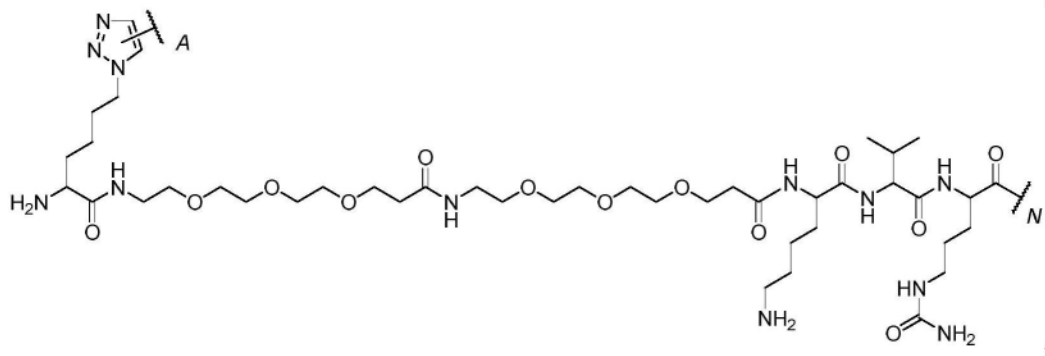
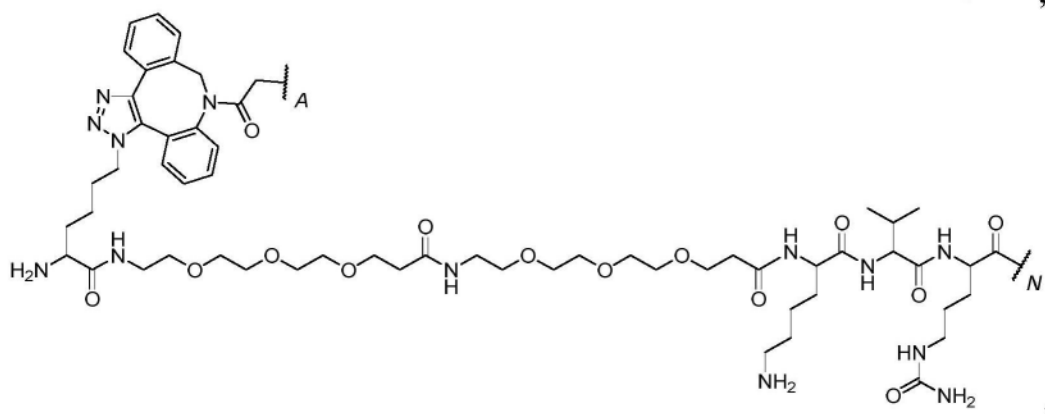


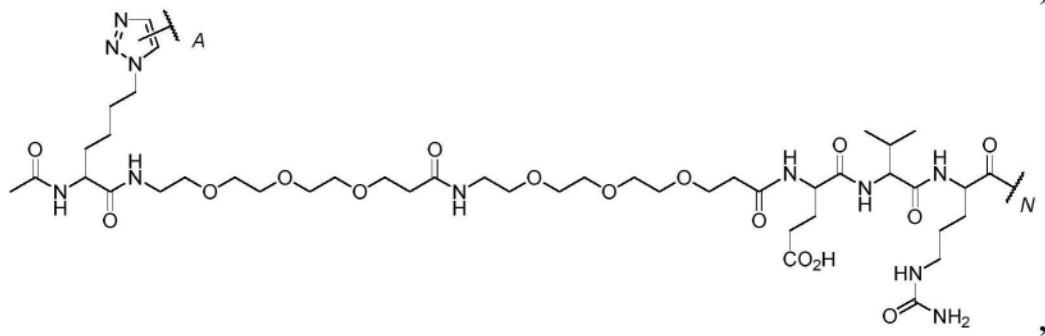
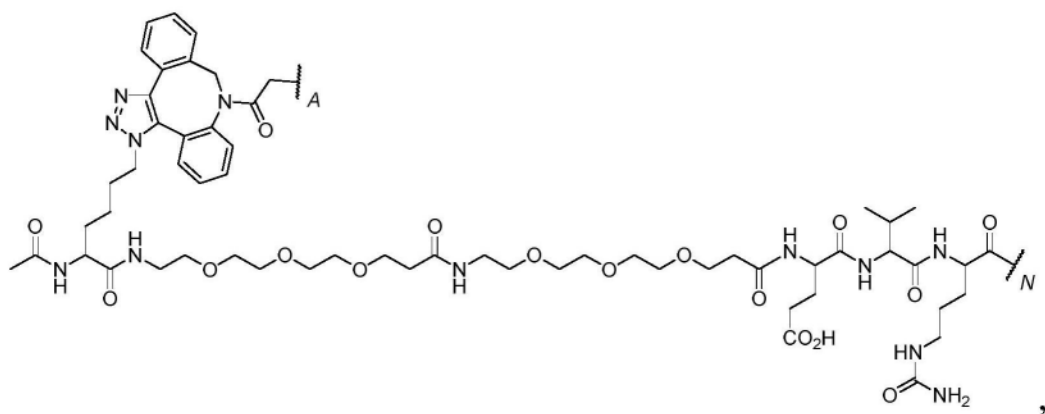
[0678]



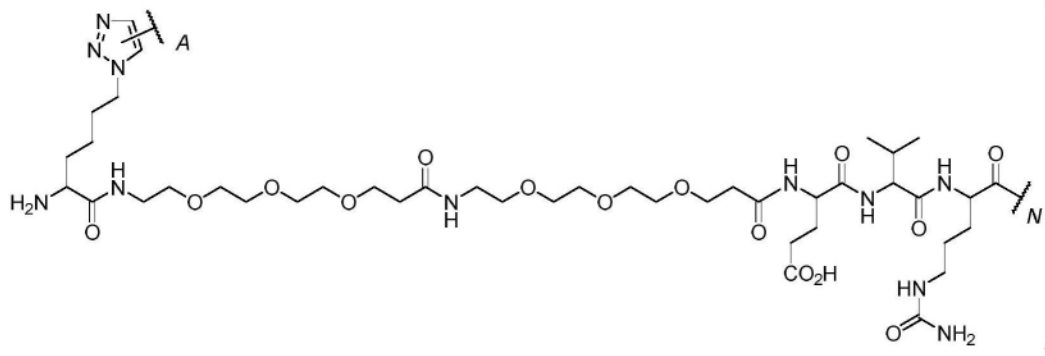
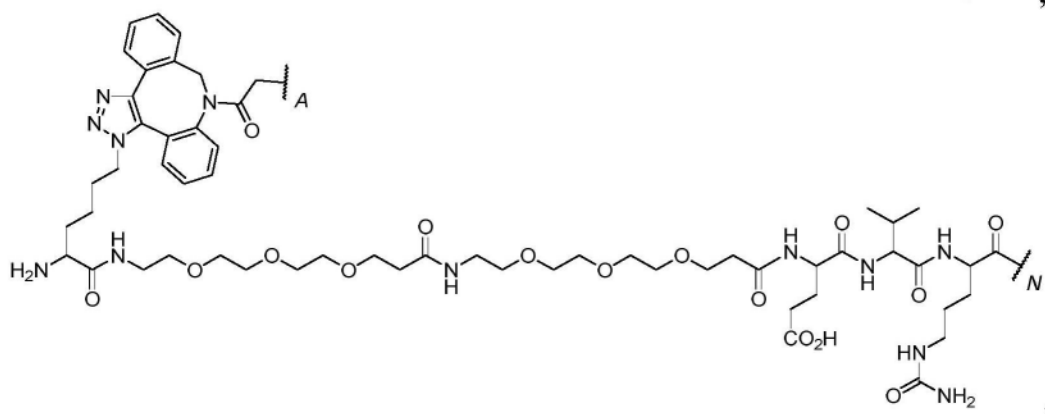


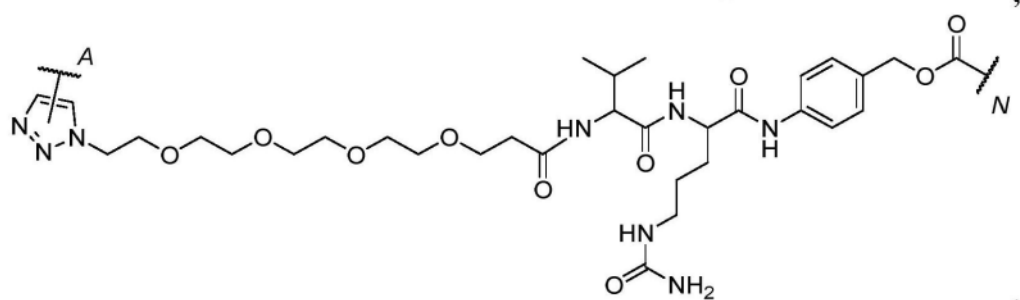
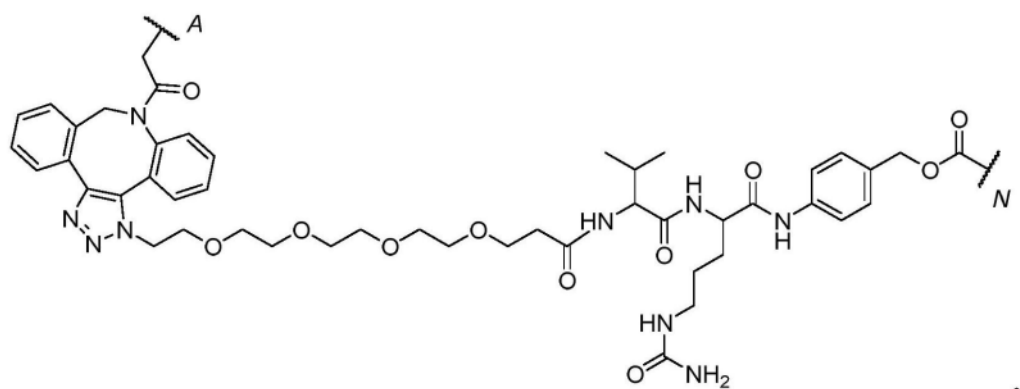
[0679]



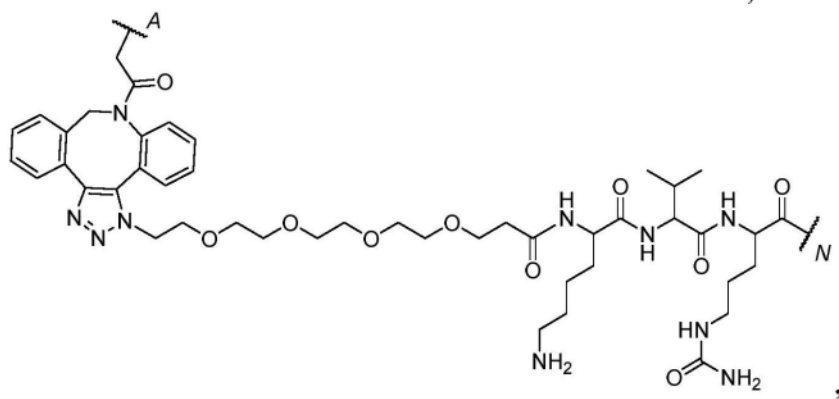
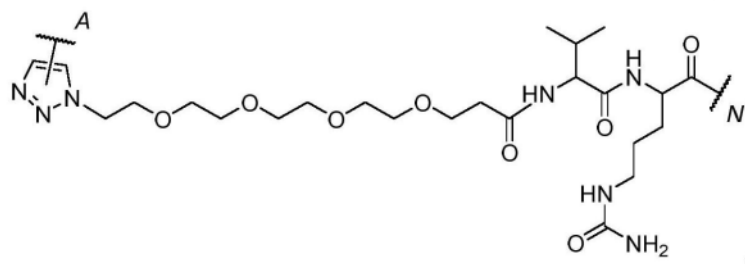
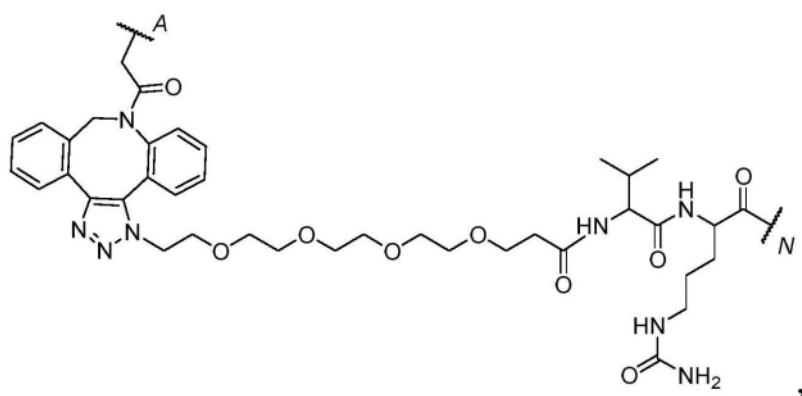


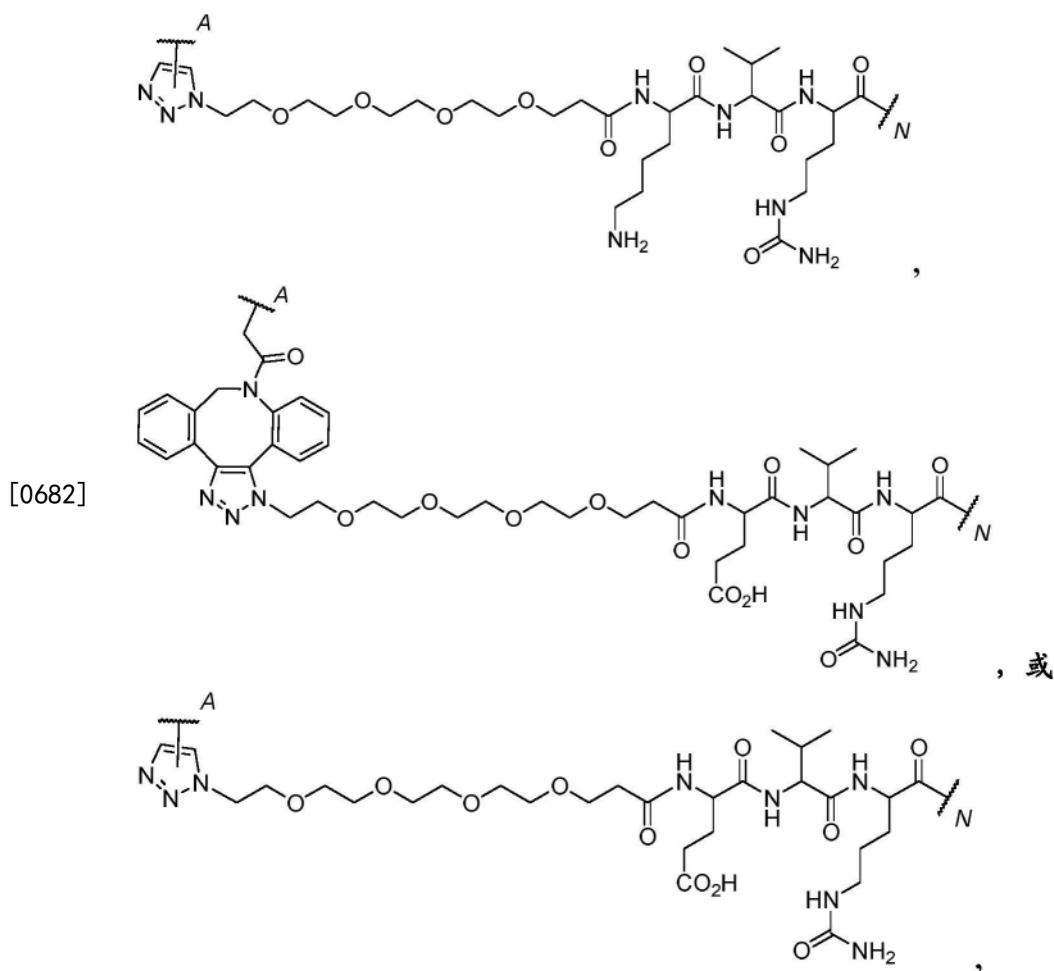
[0680]





[0681]





[0683] 其中A表示与所述抗体或其抗原结合片段的连接点；N表示与所述钉合肽的N-端的连接点

[0684] 68.段落1-67中的任一端的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至2个或更多个钉合肽。

[0685] 69.段落1-68中的任一端的SPAC,其中所述抗体或其抗原结合片段偶联至2-10个钉合肽,包括端值。

[0686] 70.段落1-69中的任一端的SPAC,所述SPAC包含约1:8的抗体或其抗原结合片段:钉合肽比率。

[0687] 71.一种药物组合物,其包含段落1-70中的任一端的SPAC和药学上可接受的载体。

[0688] 72.一种在受试者中治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向所述受试者施用段落1-70中的任一端的SPAC或其药物组合物。

[0689] 73.段落72的方法,其中所述增殖性疾病是癌症。

[0690] 74.段落73的方法,其中所述癌症是HER2-阳性的癌症。

[0691] 75.段落73或74的方法,其中所述癌症是结直肠癌、乳癌、胃癌、卵巢癌或食管癌。

[0692] 76.段落73-75中的任一的方法,其中所述癌症是HER2-阳性的乳癌。

[0693] 77.段落73的方法,其中所述癌症表达CD38。

[0694] 78.段落73或77的方法,其中所述癌症是多发性骨髓瘤、白血病或淋巴瘤。

[0695] 79.一种在受试者中抑制肿瘤生长的方法,所述方法包括向所述受试者施用段落

1-70中的任一段的SPAC或其药物组合物。

[0696] 80.一种将钉合肽递送至细胞的方法,所述方法包括使所述细胞与段落1-70中的任一段的SPAC或其药物组合物接触。

[0697] 81.段落80的方法,其中所述细胞是癌细胞。

[0698] 82.段落80或81的方法,其中与对应的未偶联的钉合肽相比,所述钉合肽具有改善的细胞摄取。

[0699] 83.一种触发癌细胞死亡的方法,所述方法包括使所述癌细胞与段落1-70中的任一段的SPAC或其药物组合物接触。

[0700] 84.段落83的方法,其用于在有非癌细胞存在下选择性地杀死癌细胞。

[0701] 85.段落80-84中的任一段的方法,其中所述细胞是在体外。

[0702] 86.段落80-84中的任一段的方法,其中所述细胞是在受试者体内。

[0703] 87.前述段落中的任一段的方法,其中静脉内地施用所述SPAC。

[0704] 88.前述段落中的任一段的方法,其中所述受试者是人。

[0705] 89.段落1-70中的任一段的SPAC,其用于用在前述段落中的任一段的方法中。

[0706] 90.段落1-70中的任一段的SPAC用于制备药物的用途。

[0707] 91.一种试剂盒,其包含段落1-70中的任一段的SPAC或其药物组合物和任选的使用说明书。

[0708] 等同方案和范围

[0709] 在权利要求中,除非指示相反情形或以其它方式从上下文显而易见,否则冠词诸如“一个/种(a/an)”和“所述(the)”可以是指一个/种或超过一个/种。除非指示相反情形或以其它方式从上下文显而易见,否则如果组成员中的一个、超过一个或所有成员存在于指定的产品或过程中、在指定的产品或过程中使用、或以其它方式与指定的产品或过程相关,认为满足在一组的一个或多个成员之间包括“或”的权利要求或描述。本公开内容包括这样的实施方案:其中所述组中的恰好一个成员存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其它方式与给定产品或方法相关。本公开内容包括这样的实施方案:其中所述组成员中的超过一个或全部都存在于给定产品或方法中、用于给定产品或方法中或者以其它方式与给定产品或方法相关。

[0710] 此外,本公开内容涵盖其中将来自一项或多项所列权利要求的一个或多个限定、要素、条款和描述性术语引入另一项权利要求中的所有变体、组合和排列。例如,从属于另一项权利要求的任何权利要求可以修改为包括在从属于同一基本权利要求的任何其它权利要求中发现的一个或多个限定。在将要素呈现为列表的情况下,例如,以马库什群组格式,还公开了要素的每个亚组,并且可以从群组中移除任何要素。应当理解,一般而言,在本公开内容或本公开内容的方面被称为包含特定要素和/或特征的情况下,本公开内容的某些实施方案或本公开内容的方面由这样的要素和/或特征组成,或基本上由这样的要素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案并未在本文中用这种话具体阐述。

[0711] 还应注意,术语“包含”和“含有”意图是开放的,并且允许包括另外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非另外指示或以其它方式从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,表示为范围的值可以假设在本公开内容的不同实施方案中在所述范围内的任何具体值或子范围,其精确至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文另

外清楚地指明。

[0712] 本申请涉及各种已授权的专利、公开的专利申请、期刊文章和其它出版物,它们都通过引用并入本文。如果任何并入的参考文献与本说明书之间存在冲突,则以说明书为准。此外,落入现有技术内的本公开内容的任何特定实施方案可以明确地从任何一项或多项权利要求中排除。因为这样的实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使在本文中沒有明确阐述排除,它们也可以被排除。本公开内容的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术存在相关。

[0713] 本领域技术人员会认识到或仅仅使用例行实验就能够确定本文描述的具体实施方案的许多等同方案。本文描述的本实施方案的范围无意限于以上描述,而是如所附权利要求所述。本领域普通技术人员将理解,在不脱离如以下权利要求所限定的本公开内容的精神或范围的情况下,可以做出对本说明书的各种变化和修改。

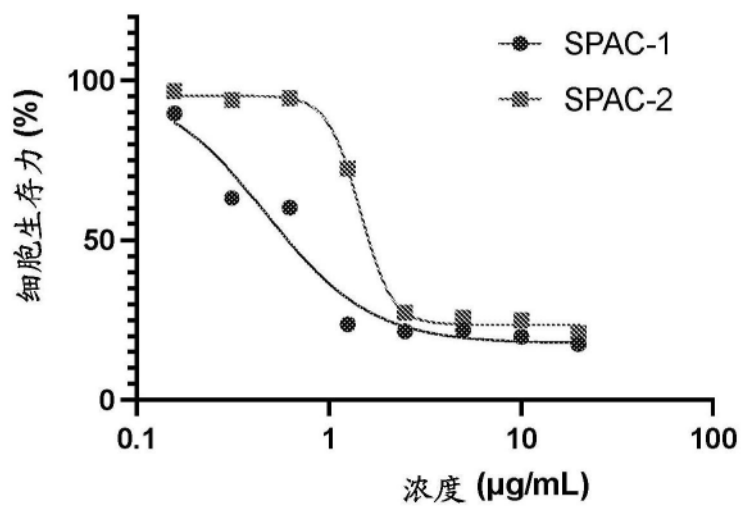


图1A

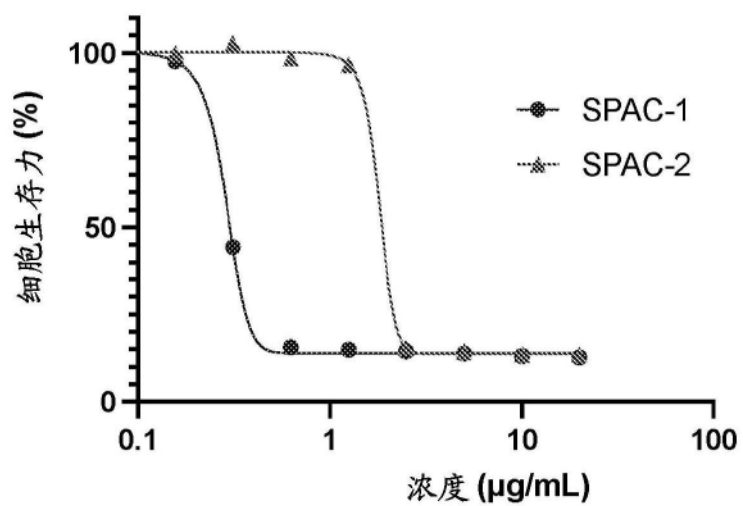


图1B

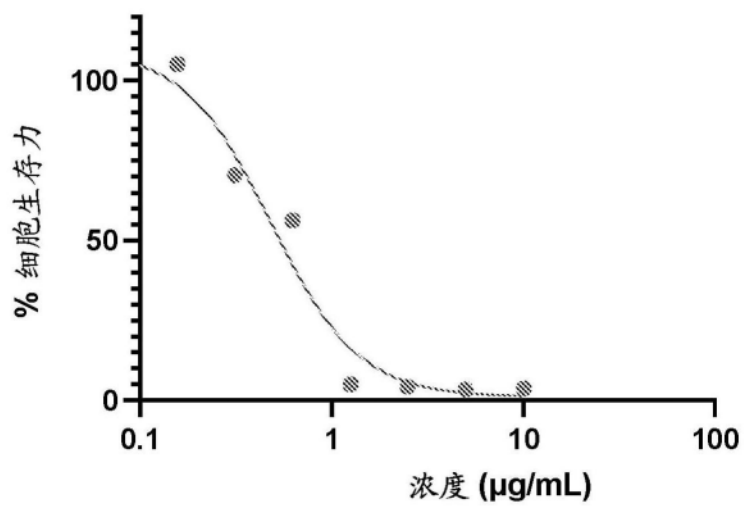


图2

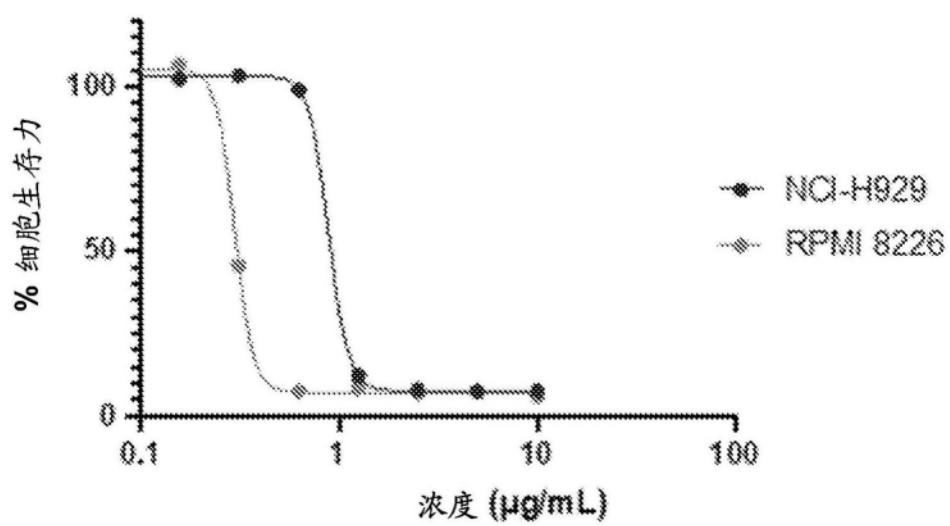


图3

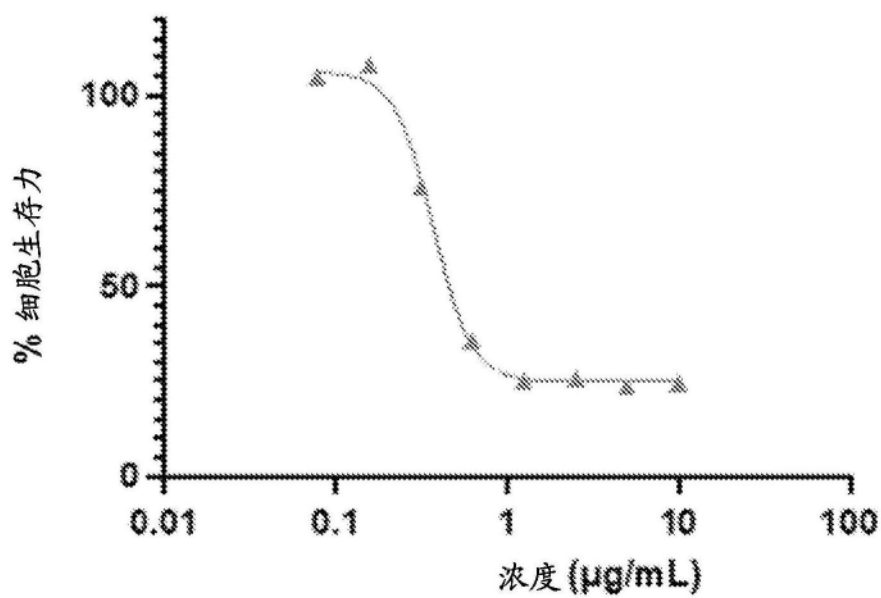


图4

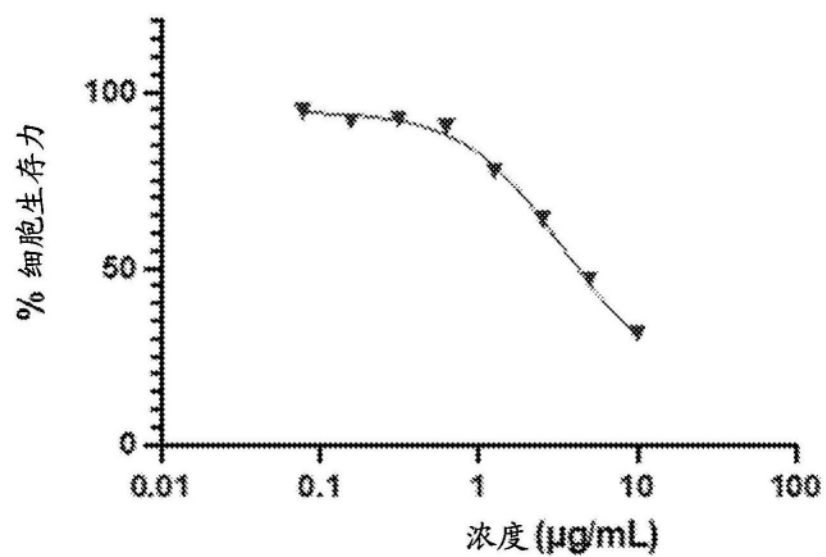


图5

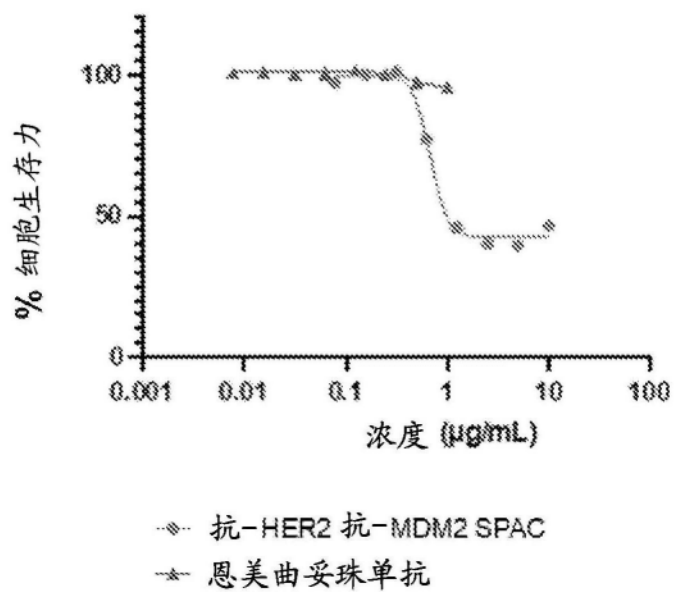


图6A

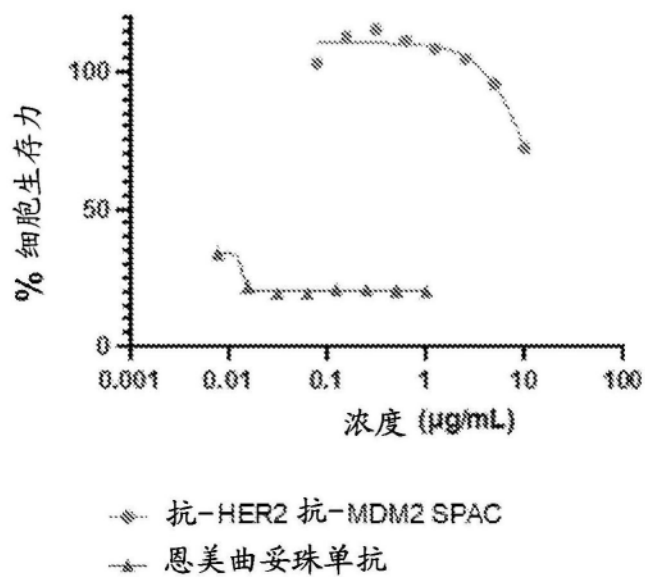


图6B

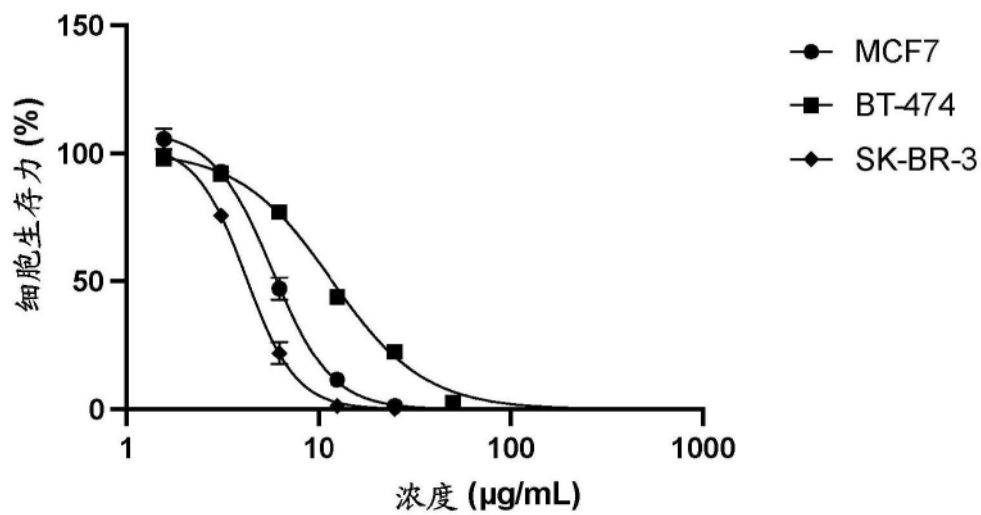


图7A

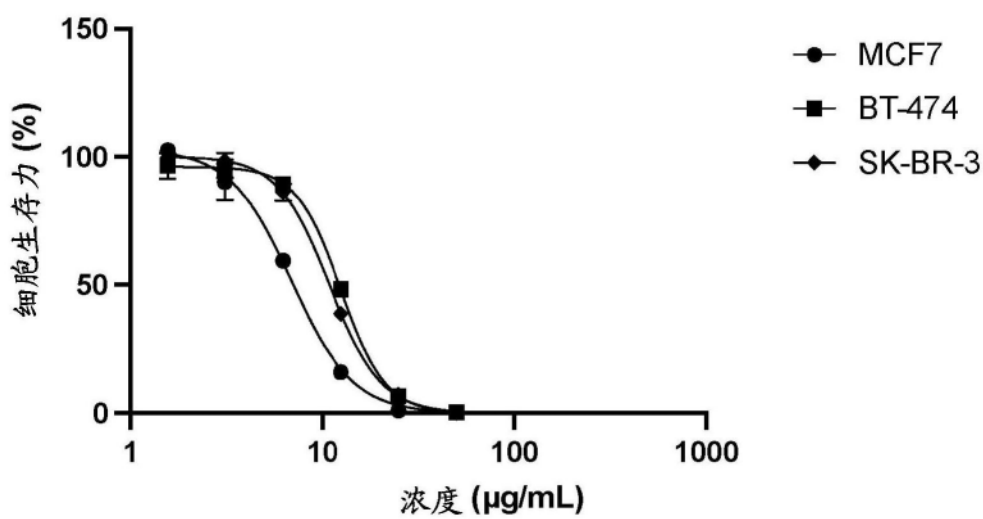


图7B