

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-551539

(P2023-551539A)

(43)公表日 令和5年12月8日(2023.12.8)

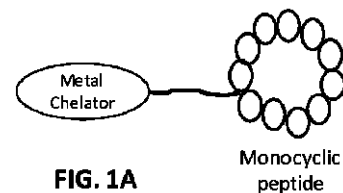
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	7/00 (2006.01)	C 0 7 K	7/00	Z N A	4 C 0 7 6
C 0 7 K	14/00 (2006.01)	C 0 7 K	14/00		4 C 0 8 5
A 6 1 K	47/64 (2017.01)	A 6 1 K	47/64		4 C 0 8 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 H 0 4 5
A 6 1 K	33/24 (2019.01)	A 6 1 K	33/24		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全160頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-533236(P2023-533236)	(71)出願人	523200608		
(86)(22)出願日	令和3年11月30日(2021.11.30)		レイゼビオ, インク.		
(85)翻訳文提出日	令和5年7月14日(2023.7.14)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/061186		ニア州 サンディエゴ モアハウス・ドラ		
(87)国際公開番号	WO2022/115778		イブ 5 5 0 5 スイート 3 0 0		
(87)国際公開日	令和4年6月2日(2022.6.2)	(74)代理人	110003797		
(31)優先権主張番号	63/119,555		弁理士法人清原国際特許事務所		
(32)優先日	令和2年11月30日(2020.11.30)	(72)発明者	チャーリーチ, デボラ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		ニア州 サンディエゴ モアハウス・ドラ		
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(	(72)発明者	リウ, チュインディエ		
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A		アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル		
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		ニア州 サンディエゴ モアハウス・ドラ		
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,		イブ 5 5 0 5 スイート 3 0 0		
	最終頁に続く		最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 放射性医薬品コンジュゲート組成物及びその使用

(57)【要約】

【解決手段】本明細書では、放射性医薬品コンジュゲート組成物及びその使用が提供される。一態様では、5～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートが、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、非ジスルフィド結合によって環化される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、非ジスルフィド結合を含まない。単環式ペプチドは、細胞上の構造と結合するように構成され得る。更に、本明細書では、記載されたコンジュゲート及び組成物を投与することによってがんを治療する方法が提供される。

【選択図】図1 A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

コンジュゲートであって、

- a) 5～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドを含む標的部分と、
- b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、
- c) 前記金属キレート剤に結合した、アルファ粒子放出型放射性核種と、を含むが、ただし、前記単環式ペプチドは、ジスルフィド結合を含まない、コンジュゲート。

【請求項 2】

前記アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225、アスタチン-211、トリウム-227、又はラジウム-223である、請求項1に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 3】

前記アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225である、請求項1又は2に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

前記単環式ペプチドは、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸残基からなる、請求項1～3のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

前記単環式ペプチドは、5、6、7、8、9、10、11、又は12個のアミノ酸残基からなる、請求項1～3のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

前記標的部分は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、eph関連チロシンキナーゼ受容体(TKR)、又はトランスポータータンパク質に結合する、請求項1～5のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 7】

前記標的部分は、膜貫通型糖タンパク質に結合する、請求項1～5のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

前記標的部分は、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2(Trop-2)、葉酸受容体1(FOLR1)、ネクチン細胞接着分子4(ネクチン-4)、がん胎児抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)、メソセリン、EPH受容体A2(EPHA2)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2(Trop-2)、ソマトスタチン受容体2型(SSTR2)、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、デルタ様3(DLL3)、線維芽細胞活性化タンパク質α(FAP-α)、B7-H4、腫瘍内皮マーカー8(TEM8)、NaPi2b、クローディン18.2、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG72)、又はCD70に結合する、請求項1～5のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 9】

前記標的部分は、がん胎児タンパク質、腫瘍表面マーカー、受容体タンパク質、リガンドタンパク質、細胞接着タンパク質、又は免疫調節タンパク質に結合する、請求項1～5のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 10】

コンジュゲートであって、

- a) 細胞表面タンパク質に結合する環状結合ペプチドであって、前記環状結合ペプチドは、非ジスルフィド結合によって環化され、5～40個のアミノ酸残基からなる、環状結合ペプチドと、
- b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、を含み、
- c) 前記細胞表面タンパク質は、膜貫通型糖タンパク質である、コンジュゲート。

【請求項 11】

前記膜貫通型糖タンパク質は、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2(Trop-2)、ソマトスタチン受容体2型(SSTR

50

2)、又は炭酸脱水酵素 I X (C A I X) である、請求項 10 に記載のコンジュゲート。

【請求項 12】

コンジュゲートであって、

a) 細胞表面タンパク質に結合する結合ペプチドと、

b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、

c) 前記結合ペプチドを前記金属キレート剤に共有結合させるリンカーと、を含み、

前記細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、トランスポーター受容体、又はチロシンキナーゼ受容体 (T K R) である、コンジュゲート。

【請求項 13】

前記結合ペプチドは、環状ペプチドである、請求項 12 に記載のコンジュゲート。

【請求項 14】

前記コンジュゲートは、前記金属キレート剤に結合したアルファ粒子放出型放射性核種を更に含む、請求項 10 ~ 13 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 15】

前記細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 16】

前記がん胎児抗原は、がん胎児抗原 (C E A) 又は α -胎児タンパク質 (A F P) である、請求項 15 に記載のコンジュゲート。

【請求項 17】

前記がん胎児抗原は、がん胎児抗原関連細胞接着分子 5 (C E A C A M 5) である、請求項 15 に記載のコンジュゲート。

【請求項 18】

前記がん胎児抗原は、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2 (T r o p - 2) である、請求項 15 に記載のコンジュゲート。

【請求項 19】

前記細胞表面タンパク質は、e p h 関連タイトジャンクションタンパク質である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 20】

前記タイトジャンクションタンパク質は、クローディン (例えば、クローディン 2、3、4、7、8、12、15、又は 18 など)、オクルディン、オリゴデンドロサイト特異的タンパク質 (O S P)、末梢ミエリンタンパク質 (P M P)、又は接合部接着分子である、請求項 19 に記載のコンジュゲート。

【請求項 21】

前記細胞表面タンパク質は、接着タンパク質である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 22】

前記接着タンパク質は、ネクチン細胞接着分子 4 (ネクチン 4) である、請求項 21 に記載のコンジュゲート。

【請求項 23】

前記接着タンパク質は、インテグリン、カドヘリン、セレクチン、及び免疫グロブリン様細胞接着分子から選択される、請求項 21 に記載のコンジュゲート。

【請求項 24】

前記細胞表面タンパク質は、チロシンキナーゼ受容体 (T K R) である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 25】

前記チロシンキナーゼ受容体は、e p h 関連チロシンキナーゼ受容体である、請求項 24 に記載のコンジュゲート。

【請求項 26】

10

20

30

40

50

前記 e p h 関連チロシンキナーゼ受容体は、エフリン A 受容体又はエフリン B 受容体である、請求項 25 に記載のコンジュゲート。

【請求項 27】

前記 E p h 受容体は、E p h 受容体 A 2 (E P H A 2) である、請求項 26 に記載のコンジュゲート。

【請求項 28】

前記チロシンキナーゼ受容体は、上皮成長因子受容体 (E G F R)、線維芽細胞成長因子受容体 (F G F R)、血管内皮成長因子受容体 (V E G F R)、E r b B 受容体、R E T 受容体、又はディスコイジンドメイン受容体 (D D R) である、請求項 24 に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 29】

前記 E r b B 受容体は、H e r 2 受容体である、請求項 28 に記載のコンジュゲート。

【請求項 30】

前記細胞表面タンパク質は、輸送受容体である、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 31】

前記輸送受容体は、葉酸受容体 1 (F O L R 1) である、請求項 30 に記載のコンジュゲート。

【請求項 32】

前記結合ペプチドは、5 ~ 40 個のアミノ酸残基からなる、請求項 10 ~ 31 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項 33】

前記結合ペプチドは、5 ~ 20 個のアミノ酸残基からなる、請求項 10 ~ 31 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 34】

前記結合ペプチドは、5 ~ 15 個のアミノ酸残基からなる、請求項 10 ~ 31 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 35】

前記結合ペプチドは、5 ~ 14 個のアミノ酸残基からなる、請求項 10 ~ 31 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 36】

前記結合ペプチドは、単環式ペプチドである、請求項 10 ~ 35 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 37】

前記環状ペプチドは、ペプチド結合、アルキル結合、アルケニル結合、エステル結合、チオエステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、リン酸エーテル結合、アゾ結合、C - N - C 結合、C = N - C 結合、C = N - O 結合、アミド結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、アミン結合、又はチオアミド結合によって環化されている、請求項 1 ~ 11 又は請求項 13 ~ 36 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 38】

前記環状ペプチドは、チオエーテル結合によって環化されている、請求項 37 に記載のコンジュゲート。

【請求項 39】

前記環状ペプチドは、オキシム環化又はシステインとハロアシルとの間の環化を介して環化されている、請求項 1 ~ 11 又は請求項 13 ~ 36 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 40】

前記環状ペプチドは、N 末端にクロロアセチル基を含み、C 末端に C y s を有し、それらの間のチオエーテル結合を介して環化されている、請求項 1 ~ 11 又は請求項 13 ~ 3

50

6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

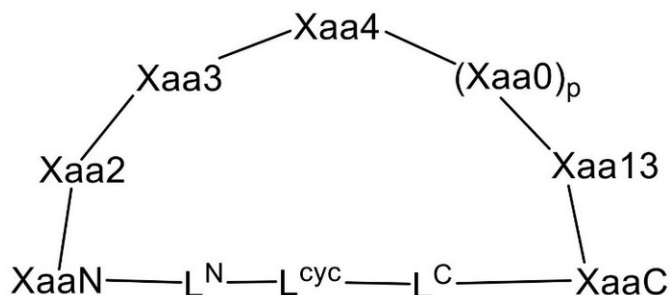
【請求項 4 1】

コンジュゲートであって、

(i) 式 (I I I) の構造を有する環状ペプチドを含む標的部分と、

(i i) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、を含み

【化 1】



式 (III) (金属キレート剤への結合点は示されていない)

10

(式中、

X a a N、X a a 2、X a a 3、X a a 4、X a a 0、X a a 1 3、及び X a a C のそれぞれは、独立して、アミノ酸残基であり、

p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり、

前記環状ペプチド中のアミノ酸残基のそれぞれは、ペプチド結合により接合されているが、ただし、X a a N 及び X a a C は、 $-L^N-L^{cyc}-L^C-$ を介して接続され、

L^N 及び L^C は、それぞれ独立して、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、又は結合であり、前記アルキレン又は前記ヘテロアルキレンは、任意選択的に置換され、

L^{cyc} は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-スクシンイミド-S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-$ 、及び $-C(=O)-CH_2-O-$ から選択される構造を含む閉環基である)、

前記環状ペプチドは、単環式であり、ジスルフィド結合を含まない、コンジュゲート。

30

【請求項 4 2】

L^N 及び L^C は、それぞれ独立して、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、又は結合であり、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び前記 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンは、それぞれ、1 つ以上の R^{10} で、任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-P(=O)(R^b)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール、及び前記ヘテロアリールは、任意選択的にかつ独立して、1 つ以上の R^{10a} で置換されているか、

40

又は、同じ原子上の 2 つの R^{10} が一体となってオキソを形成するか、

又は、同じ原子上の 2 つの R^{10} が一体となって、シクロアルキルもしくはヘテロシ

50

クロアルキルを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換されているか、

又は、異なる原子上の2つの R^{10} が一体となって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、もしくはヘテロアリアルを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換され、

各 R^{10a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、もしくはヘテロアリアルであり、

各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（アリアル）、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリアル）であり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリアル、及び前記ヘテロアリアルは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、2つの R^a は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^b は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（アリアル）、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリアル）であり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリアル、及び前記ヘテロアリアルは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、2つの R^b は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（アリアル）、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリアル）であり、前記アルキル、前記アルケニル、前記アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリアル、及び前記ヘテロアリアルは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、 R^c 及び R^d は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、

又は、同じ原子上の2つの R は、オキソを形成する、請求項41に記載のコンジュゲート。

【請求項43】

L^N 及び L^C は、それぞれ結合である、請求項41に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 4】

前記コンジュゲートは、前記金属キレート剤と結合したアルファ粒子放出型放射性核種を含む、請求項 4 1～4 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 5】

前記アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225である、請求項 4 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 6】

閉環基は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、スクシンイミド- $S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-$ 、又は $-C(=O)-CH_2-O-$ である、請求項 4 1～4 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 4 7】

前記閉環基は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ である、請求項 4 1～4 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 8】

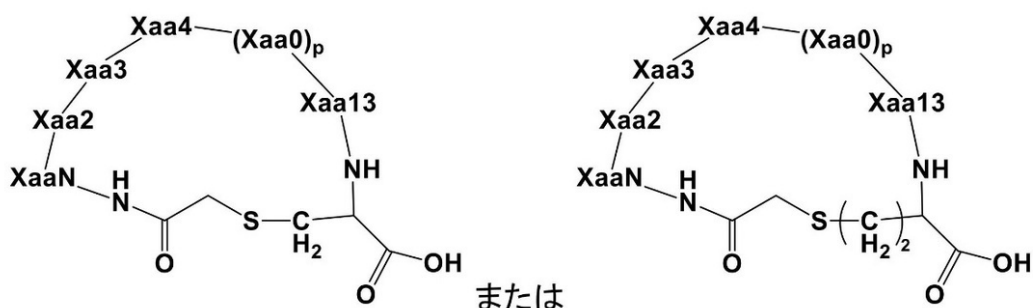
前記アミノ酸のそれぞれは、天然アミノ酸又は表 4 A～表 4 G のアミノ酸から独立して選択される、請求項 4 1～4 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 9】

前記単環式ペプチドは、

【化 2】

20



(キレート剤への結合点は示されていない)

30

の構造を有する、請求項 4 1～4 8 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 0】

前記コンジュゲートは、以下の、

- 固相ペプチド合成により前記ペプチド配列を合成する工程、
- 分子内非ペプチド結合を形成することにより前記ペプチドを環化する工程、
- 前記金属キレート剤を前記ペプチドに結合させる工程、及び
- 任意選択的に、前記コンジュゲートを放射性核種で標識する工程のうちの 1 つ以上によって調製される、請求項 1～4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 1】

前記ペプチド配列を合成する工程は、保護された形態で前記ペプチド配列を合成することと、脱保護反応を行うことと、を含む、請求項 5 0 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 2】

前記ペプチドを環化する工程は、前記ペプチドの N 末端と C 末端との間に、非ペプチド結合を形成することを含む、請求項 5 0 又は 5 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 3】

前記ペプチドを環化する工程は、前記ペプチドの N 末端と、システイン又はホモシステインとの間に非ペプチド結合を形成することを含む、請求項 5 0 又は 5 1 に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 4】

50

前記ペプチドを環化する工程は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-スクシンイミド-S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-$ 、及び $-C(=O)-CH_2-O-$ から選択される閉環基を形成することを含む、請求項50～53のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項55】

前記ペプチドは、 -3 、 -2 、 -1 、 0 、又は $+1$ の実効電荷を有する、請求項41～54のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項56】

前記金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、Happya、H4octox、H4octapa、 $p-NO_2-Bn-neunpa$ 、又はNOTPを含む、請求項1～55のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項57】

前記金属キレート剤は、DOTAである、請求項56に記載のコンジュゲート。

【請求項58】

前記コンジュゲートは、前記環状ペプチドを前記金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む、請求項1～11又は請求項32～57のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【請求項59】

前記リンカーは、1つ以上のリシン残基を含む、請求項12～58のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項60】

前記リンカーは、リシン残基である、請求項12～58のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項61】

前記リンカーは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールのうちの1つ以上を含む、請求項12～58のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項62】

前記リンカーは、前記ペプチドのN末端を介して、前記結合ペプチド又は前記単環式ペプチドに結合している、請求項12～61のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項63】

前記リンカーは、前記ペプチドのC末端を介して、前記結合ペプチド又は前記単環式ペプチドに結合している、請求項12～61のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項64】

前記リンカーは、前記ペプチドの非末端アミノ酸を介して、前記結合ペプチド又は前記単環式ペプチドに結合している、請求項12～61のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項65】

前記環状ペプチドは、リンカーを用いずに共有結合を介して、前記金属キレート剤に直接結合している、請求項1～11又は請求項32～57のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項66】

前記コンジュゲートは、2つ以上の金属キレート剤を含む、請求項1～65のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項67】

前記コンジュゲートは、前記金属キレート剤に結合した2つの放射性核種を含む、請求項66に記載のコンジュゲート。

50

【請求項 68】

前記コンジュゲートは、ラットにおける排出半減期が、約 1 ～ 120 時間である、請求項 1 ～ 67 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 69】

前記コンジュゲートは、ラットにおける排出半減期が、約 2 ～ 8 時間である、請求項 1 ～ 67 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 70】

前記コンジュゲートは、腫瘍を有する対象に投与された場合、前記腫瘍内で約 4 ～ 7 日の滞留時間を有する、請求項 1 ～ 69 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 71】

HSA-HPLC 法によって測定されるとき、前記コンジュゲート又は前記ペプチドの 2 % ～ 99 % は、インビトロでヒト血清アルブミン (HSA) に結合している、請求項 1 ～ 70 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 72】

HSA-HPLC 法により測定されるとき、前記コンジュゲート又は前記ペプチドの約 40 % ～ 約 80 % は、インビトロで HSA に結合している、請求項 71 に記載のコンジュゲート。

【請求項 73】

請求項 1 から 71 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、薬学的に許容される賦形剤又は担体と、を含む、医薬組成物。

【請求項 74】

前記医薬組成物は、静脈内投与用に製剤化される、請求項 73 に記載の医薬組成物。

【請求項 75】

がんを治療する必要がある対象のがんを治療する方法であって、前記対象に請求項 1 ～ 71 のいずれか一項に記載のコンジュゲート又は請求項 73 もしくは 74 に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020 年 11 月 30 日に提出された米国特許仮出願第 63 / 119, 555 号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII フォーマットで電子的に提出された配列表を含み、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。2021 年 11 月 23 日に作成された上記の ASCII コピーは、59541-707_601_SL.txt という名前で、サイズは 5, 686 バイトである。

【背景技術】

【0003】

米国では、がんは 65 歳未満の主な死因であり、2018 年にはがんが全死亡者の約 21 % を占めた。体外照射療法などの従来の放射線療法は、がんと診断された患者の標準治療として、数十年にわたって使用されてきた。一部の患者は体外照射療法に好ましい反応を示すが、他の多くの患者はそのようには反応しない。更に、転移及び循環性腫瘍細胞は、標準治療後の血流又は体液中に広がり、残留し、治療への抵抗性をもたらす可能性がある。体のさまざまな部分にがん細胞が存在すると、従来の放射線療法の治療効果が低下してしまう。したがって、標的放射線治療のための戦略が開発されており、所望の親和性、安定性、及び実施プロフィールを有する標的放射線治療の必要性が依然として存在する。

【発明の概要】

【0004】

一態様では、本開示は、単環式ペプチドなどのペプチドと、金属キレート剤と、任意選択的にリンカーと、任意選択的に、金属キレート剤に結合した ^{225}Ac などの、アルファ線放射性核種と、を含む放射性医薬品コンジュゲートに関する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、5～40、10～20、又は10～15のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、L-システインによって形成されるような典型的なジスルフィド結合を含まないか、又はそれによって環化されない。本開示のコンジュゲートは、既存の放射性医薬品に勝るいくつかの利点を提供する。例えば、ペプチド内のアミノ酸残基の数と種類を調整して好適なものにすることによって、ペプチドの安定性、受容体結合、腫瘍浸透、及び排出プロファイルの最適なバランスを達成することができる。従来、放射性医薬品は、受容体を標的とするために、小分子又は抗体を利用する。小分子リガンドは、標的特異性が低い傾向がある一方で、抗体ベースのコンジュゲートは、腫瘍への浸透性が低い。更に、小分子リガンドベースのコンジュゲートの排出半減期は、非常に短くなる傾向があり、抗体ベースのコンジュゲートの排出半減期は、長すぎる場合がある。本開示により、ペプチド（大環状ペプチドなど）ベースのコンジュゲートが、放射性医薬品に理想的であることが明らかになる。いくつかの実施形態では、本開示のコンジュゲートは、安定性及び他の特性の点で、既存の環状ペプチドベースのコンジュゲート（DOTA-ATATEなど）よりも優れている可能性がある。別の実施形態では、ジスルフィド結合を有するペプチドは、還元反応を受けやすい可能性があり、不安定化を引き起こし、その後、ジスルフィド結合を含むペプチドの代謝が起こる可能性がある。したがって、場合によっては、ジスルフィド結合によって環化されてはいないペプチドを含むコンジュゲートは、ジスルフィド架橋ペプチドを含む対応するコンジュゲートよりも、タンパク質分解性、熱、及びpHに関して安定性が高い。得られたコンジュゲートは、より最適な薬力学的プロファイルを有し、したがって、より最適な薬理学的プロファイルを有する。

10

20

30

40

50

【0005】

一態様では、5～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、任意選択的に放射性核種と、を含むコンジュゲートが、本明細書に開示される。一態様では、5～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、任意選択的に放射性核種と、を含むコンジュゲートが、本明細書に開示される。一態様では、非ジスルフィド結合によって環化されている、5～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートが、本明細書に開示される。一態様では、6～40個のアミノ酸残基の単環式ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、を含むが、ただし、単環式ペプチドは、ジスルフィド結合を含まない、コンジュゲートが、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、5～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、10～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、5、6、7、8、又は9個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、細胞上の構造に結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、 ^{225}Ac を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、 ^{177}Lu を含む。

【0006】

一態様では、細胞表面タンパク質に結合し、非ジスルフィド結合によって環化され、5～40個のアミノ酸残基からなる環状結合ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートであって、細胞表面タンパク質は、膜貫通型糖タンパク質である、コンジュゲートが、本明細書に開示される。一態様では、細胞表面タンパク質に結合する結合ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、結合ペプチドを金属キレート剤に共有結合させるリンカーと、を含むコンジュゲートであって、細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、トランスポーター受容体、又はチロシンキナーゼ受容体（TK

R)である、コンジュゲートが、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、ペプチドは5～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは10～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、細胞上の構造に結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、 ^{225}Ac を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、 ^{177}Lu を含む。

【0007】

一態様では、5～40アミノ酸残基の単環式ペプチドを含む標的部分と、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、金属キレート剤に結合したアルファ粒子放出型放射性核種と、を含むコンジュゲートであって、単環式ペプチドは、ジスルフィド結合を含まない、コンジュゲートが、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225、アスタチン-211、トリウム-227、又はラジウム-223である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225である。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、5、6、7、8、9、10、11、又は12個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、標的部分は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、eph関連チロシンキナーゼ受容体(TKR)、又はトランスポータータンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、標的部分は、膜貫通型糖タンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、標的部分は、前立腺特異的膜抗原(PSMA)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2(Trop-2)、葉酸受容体1(FOLR1)、ネクチン細胞接着分子4(ネクチン-4)、がん胎児抗原関連細胞接着分子5(CEACAM5)、メソセリン、EPH受容体A2(EPHA2)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2(Trop-2)、ソマトスタチン受容体2型(SSTR2)、炭酸脱水酵素IX(CAIX)、デルタ様3(DLL3)、線維芽細胞活性化タンパク質 α (FAP- α)、B7-H4、腫瘍内皮マーカー8(TEM8)、NaPi2b、クロロディン18.2、腫瘍関連糖タンパク質72(TAG72)、又はCD70に結合する。いくつかの実施形態では、標的部分は、がん胎児タンパク質、腫瘍表面マーカー、受容体タンパク質、リガンドタンパク質、細胞接着タンパク質、又は免疫調節タンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、ペプチド結合、アルキル結合、アルケニル結合、エステル結合、チオエステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、リン酸エーテル結合、アゾ結合、C-N-C結合、C=N-C結合、C=N-O結合、アミド結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、アミン結合、又はチオアミド結合によって環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、チオエーテル結合によって環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、オキシム環化、又はシステインとハロアシルとの間の環化を介して環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、N末端にクロロアセチル基を含み、C末端にCysを有し、それらの間のチオエーテル結合を介して環化される。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H4pypa、H4octox、H4octapa、p-NO₂-Bn-neunpa、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、リンカーなしで共有結合を介して直接金属キレート剤に結合される。

【0008】

一態様では、細胞表面タンパク質に結合し、非ジスルフィド結合によって環化され、5～40個のアミノ酸残基からなる環状結合ペプチドと、放射性核種に結合するように構成

された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートであって、細胞表面タンパク質は、膜貫通糖型タンパク質である、コンジュゲートが、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、膜貫通型糖タンパク質は、前立腺特異的膜抗原（PSMA）、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2（Trop-2）、ソマトスタチン受容体2型（SSTR2）、又は炭酸脱水酵素IX（CAIX）である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiamSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H4pyra、H4octox、H4octapa、p-NO₂-Bn-neunpa、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む。

10

【0009】

一態様では、細胞表面タンパク質に結合する結合ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、結合ペプチドを金属キレート剤に共有結合させるリンカーと、を含むコンジュゲートであって、細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、トランスポーター受容体、又はチロシンキナーゼ受容体（TKR）である、コンジュゲートが、本明細書に開示される。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、環状ペプチドである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合したアルファ粒子放出型放射性核種を更に含む。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、がん胎児抗原（CEA）又は α -胎児タンパク質（AFP）である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、がん胎児抗原関連細胞接着分子5（CEACAM5）である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー2（Trop-2）である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、eph関連タイトジャンクションタンパク質である。いくつかの実施形態では、タイトジャンクションタンパク質は、クローディン（例えば、クローディン2、3、4、7、8、12、15、もしくは18など）、オクルディン、オリゴデンドロサイト特異的タンパク質（OSP）、末梢ミエリタンパク質（PMP）、又は接合部接着分子である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、接着タンパク質である。いくつかの実施形態では、接着タンパク質は、ネクチン細胞接着分子4（ネクチン4）である。いくつかの実施形態では、接着タンパク質は、インテグリン、カドヘリン、セレクチン、及び免疫グロブリン様細胞接着分子から選択される。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、チロシンキナーゼ受容体（TKR）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ受容体は、eph関連チロシンキナーゼ受容体である。いくつかの実施形態では、eph関連チロシンキナーゼ受容体は、エフリンA受容体又はエフリンB受容体である。いくつかの実施形態では、Eph受容体は、EPH受容体A2（EPHA2）である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ受容体は、上皮成長因子受容体（EGFR）、線維芽細胞成長因子受容体（FGFR）、血管内皮成長因子受容体（VEGFR）、ErbB受容体、RET受容体、又はディスコイジンドメイン受容体（DDR）である。いくつかの実施形態では、ErbB受容体は、Her2受容体である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、輸送受容体である。いくつかの実施形態では、輸送受容体は、葉酸受容体1（FOLR1）である。

20

30

40

【0010】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の結合ペプチドは、5～40個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、5～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、5～14個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、7～14個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、10～14個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、5、6、7、8、9、10、11、又は12個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、単環式ペプチドである。い

50

くつかの実施形態では、環状ペプチドは、ペプチド結合、アルキル結合、アルケニル結合、エステル結合、チオエステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、リン酸エーテル結合、アゾ結合、C-N-C結合、C=N-C結合、C=N-O結合、アミド結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、アミン結合、又はチオアミド結合によって環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、チオエーテル結合によって環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、オキシム環化、又はシステインとハロアシルとの間の環化を介して環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、N末端にクロロアセチル基を含み、C末端にCysを有し、それらの間のチオエーテル結合を介して環化される。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H4pypa、H4octox、H4octapa、p-NO₂-Bn-neunpa、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1つ以上のリシン(lysine)残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシン残基である。いくつかの実施形態では、リンカーは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールのうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのN末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのC末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドの非末端アミノ酸を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、リンカーなしで共有結合を介して直接金属キレート剤に結合される。

10

20

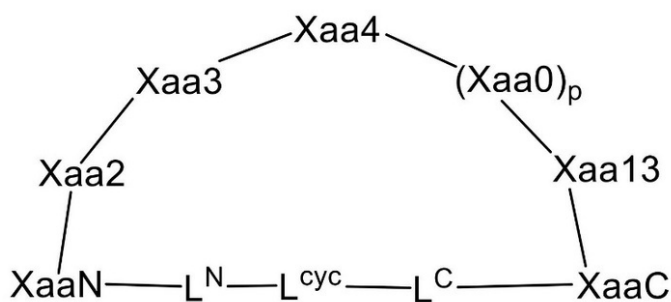
【0011】

一態様では、式(III)の構造を有する環状ペプチドと、放射性核種に結合するように構成された金属キレート剤と、を含む標的部分を含むコンジュゲートが、本明細書に開示される

【0012】

30

【化1】



40

式(III) (金属キレート剤への結合点は示されていない)

(式中、

XaaN、Xaa2、Xaa3、Xaa4、Xaa0、Xaa13、及びXaaCのそれぞれは、独立して、アミノ酸残基であり、

pは、0、1、2、3、4、5、6、7、又は8であり、

環状ペプチド中のアミノ酸残基のそれぞれは、ペプチド結合により接合されているが、ただし、XaaNとXaaCは、-L^N-L^{cyc}-L^C-を介して接続され、

L^N及びL^Cは、それぞれ独立して、任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、

50

任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、又は結合であり、アルキレン又はヘテロアルキレンは、任意選択的に置換され、

$L^C Y^C$ は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-スクシンイミド-S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-$ 、及び $-C(=O)-CH_2-O-$ から選択される構造を含む閉環基であり、

環状ペプチドは、単環式であり、ジスルフィド結合を含まない)。いくつかの実施形態では、 L^N 及び L^C は、それぞれ独立して、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、又は結合であり、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンはそれぞれ、1つ以上の R^{10} で、任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-P(=O)(R^b)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択的に

かつ独立して、1つ以上の R^{10a} で置換されているか、

又は、同じ原子上の2つの R^{10} が一体となってオキソを形成するか、

又は、同じ原子上の2つの R^{10} が一体となって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換されているか、

又は、異なる原子上の2つの R^{10} が一体となって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換され、

各 R^{10a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、

各 R^a は、独立して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（アリール）、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、2つの R^a は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

各 R^a は、独立して、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（アリール）、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R で任

10

20

30

40

50

意選択的に置換されているか、

又は、2つのR^bは、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上のRで任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

R^c及びR^dは、それぞれ独立して、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、C₁～C₆ヘテロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₁～C₆アルキル（シクロアルキル）、C₁～C₆アルキル（ヘテロシクロアルキル）、C₁～C₆アルキル（アリール）、もしくはC₁～C₆アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上のRで任意選択的に置換されているか、

10

又は、R^c及びR^dは、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上のRで任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

各Rは、独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-OCH₃、-S(=O)CH₃、-S(=O)₂CH₃、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NHCH₃、-S(=O)₂N(CH₃)₂、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-C(=O)CH₃、-C(=O)OH、-C(=O)OCH₃、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₁～C₆アミノアルキル、及びC₁～C₆ヘテロアルキルであるか、

20

又は、同じ原子上の2つのRは、オキソを形成する)。

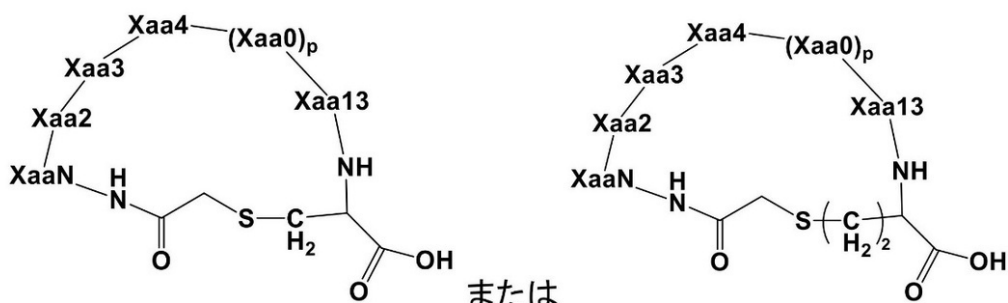
【0013】

いくつかの実施形態では、L^N及びL^Cは、それぞれ結合である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合したアルファ粒子放出型放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225である。いくつかの実施形態では、閉環基は、-C(=O)-CH₂-S-、-C(=O)-CH₂-NH-、又は-C(=O)-CH₂-O-である。いくつかの実施形態では、閉環基は、-C(=O)-CH₂-S-である。いくつかの実施形態では、アミノ酸のそれぞれは、天然アミノ酸、又は表4A～表4Gのアミノ酸から、独立して選択される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、

30

【0014】

【化2】



40

(キレート剤への結合点は示されていない)

の構造を有する。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H₄pypa、H₄octox、H₄octapa、p-NO₂-Bn-neunpa、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、

50

1つ以上のリシン残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシン残基である。いくつかの実施形態では、リンカーは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールのうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのN末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのC末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドの非末端アミノ酸を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、リンカーなしで共有結合を介して直接金属キレート剤に結合される。

10

【0015】

一態様では、以下の、

- a) 固相ペプチド合成によりペプチド配列を合成する工程、
- b) 分子内非ペプチド結合を形成することによりペプチドを環化する工程、
- c) 金属キレート剤をペプチドに結合させる工程、及び
- d) 任意選択的に、コンジュゲートを放射性核種で標識する工程のうちの1つ以上によって調製されるコンジュゲートが、本明細書で開示される。

いくつかの実施形態では、ペプチド配列を合成する工程は、保護された形態でペプチド配列を合成することと、脱保護反応を行うことと、を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、ペプチドのN末端とC末端との間に、非ペプチド結合を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、ペプチドのN末端と、システイン又はホモシステインとの間に、非ペプチド結合を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-NH-$ 、 $-スクシンイミド-S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-$ 、及び $-C(=O)-CH_2-O-$ から選択される閉環基を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、 -3 、 -2 、 -1 、 0 、又は $+1$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DOTAGA、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4AMP、H4pyra、H4octox、H4octapa、 $p-NO_2-Bn-neunpa$ 、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤と共有結合させるリンカーを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1つ以上のリシン残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシン残基である。いくつかの実施形態では、リンカーは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールのうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのN末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドのC末端を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドの非末端アミノ酸を介して、結合ペプチド又は単環式ペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、リンカーなしで共有結合を介して直接金属キレート剤に結合される。

20

30

40

【0016】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、2つ以上の金属キレート剤を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合した2つの放射性核種を含む。

【0017】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、ラットにおいて約1～120時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される

50

コンジュゲートは、ラットにおいて約 2 ～ 8 時間の排出半減期を有する。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるコンジュゲートは、腫瘍を有する対象に投与された場合、腫瘍内で約 4 ～ 7 日の滞留時間を有する。

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、H S A - H P L C 法によって測定されるように、本明細書に開示されるコンジュゲート又はペプチドの 2 % ～ 9 9 % は、インビトロでヒト血清アルブミン (H S A) に結合する。いくつかの実施形態では、H S A - H P L C 法によって測定されるように、コンジュゲート又はペプチドの約 4 0 % ～ 約 8 0 % は、インビトロで H S A に結合する。

10

【 0 0 2 0 】

一態様では、本明細書に記載のコンジュゲート及び薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む医薬組成物が、本明細書に開示される。

【 0 0 2 1 】

一態様では、それを必要とする対象におけるがんの治療方法であって、本明細書に記載のコンジュゲート又は本明細書に記載の医薬組成物を、その対象に投与することを含む、治療方法が、本明細書に開示される。

【 0 0 2 2 】

参照による組み込み

本明細書で言及されるすべての出版物、特許、及び特許出願は、本明細書で特定される特定の目的のために、参照により本明細書に組み込まれる。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 3 】

本開示の新規な特徴は、添付の特許請求の範囲に詳細に記載される。本開示の特徴及び利点については、本開示の原理が利用される例示的な実施形態を説明する以下の詳細な説明、及び添付の図面 (「図 (f i g u r e 及び F I G .) 」 と呼ばれる) を参照することによって、より良い理解が得られるであろう。

【図 1 A】本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す図である。11 個のアミノ酸残基の単環式ペプチド、リンカー、及び金属キレート剤を含むコンジュゲートを示す図である。

30

【図 1 B】本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す図である。12 個のアミノ酸残基の単環式ペプチド、リンカー、金属キレート剤、及び金属キレート剤に結合した 2 2 5 - A c を含むコンジュゲートを示す図である。

【図 1 C】本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す図である。金属キレート剤に直接結合した、12 個のアミノ酸残基の単環式ペプチドを含むコンジュゲートを示す図である。

【図 1 D】本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す図である。3 つのモチーフを有するリンカー、金属キレート剤、及び 2 つのペプチドを含むコンジュゲートを示す図である。

【図 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

40

【図 3 - 1】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 3 - 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 4 - 1】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 4 - 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 5 - 1】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 5 - 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 6 - 1】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 6 - 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 7 - 1】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 7 - 2】代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

50

【図 8-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 8-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 9】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 10-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 10-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 10-3】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 11-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 11-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 12】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 13-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

10

【図 13-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 14-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 14-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 15-1】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 15-2】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 16】 代表的な金属キレート剤の構造を示す図である。

【図 17A】 C末端システイン残基を含む、12個のアミノ酸の環状ペプチドを含む、本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す図である。

【図 17B】 C末端システイン残基を含む、9個のアミノ酸の環状ペプチドを含む、本開示の例示的なコンジュゲートの構造を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0024】

以下の説明及び実施例は、本開示の実施形態を詳細に説明する。本開示は、本明細書に記載される特定の実施形態に限定されず、したがって変更することができることを理解されたい。当業者であれば、本開示には多数の変形形態及び修正形態があり、それらは本開示の範囲内に包含されることを認識するであろう。

【0025】

本開示の様々な特徴は、単一の実施形態に関連して説明され得るが、それらの特徴は、個別に、又は任意の好適な組み合わせで提供されてもよい。逆に、本開示は、明確にするために本明細書では別々の実施形態に関連して説明される場合があるが、本開示は、単一の実施形態で実装することもできる。

30

【0026】

本明細書で使用されているセクションの見出しは、整理のみを目的としており、説明されている主題を限定するものとして解釈されるべきではない。

【0027】

すべての用語は、当業者によって理解されるものとして理解されるように意図されている。他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が関係する技術分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。

【0028】

以下の定義は当該技術分野における定義を補足するものであり、本出願を対象としたものであり、関連又は無関係の事例、例えば、共有特許又は出願に帰属されるものではない。本明細書に記載のものと類似又は等価の任意の方法及び材料を、本開示の試験の実施に使用することができるが、好ましい材料及び方法を本明細書に記載する。したがって、本明細書で使用する用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図したものではない。

40

【0029】

I. 定義

本明細書及び添付の請求項で使用される場合、特に断りのない限り、以下の用語は、以下に示す意味を有する。

【0030】

50

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「その(the)」は、文脈上明らかに別段の指示がない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「1つの薬剤」への言及には、複数のそのような薬剤が含まれ、「その細胞」への言及には、1つ以上の細胞（又は複数の細胞）及び当業者に公知のその等価物などへの言及が含まれる。分子量などの物理的特性、又は化学式などの化学的特性について範囲が本明細書で使用される場合、範囲及びその範囲中の特定の実施形態のすべての組み合わせ及び部分組み合わせが含まれることが意図される。

【0031】

「約」又は「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値の許容誤差範囲内を意味することができ、これは、値がどのように測定又は決定されるか、すなわち測定システムの限界に部分的に依存して変化するであろう。例えば、「約」は、当技術分野の慣例に従って、1又は1超の標準偏差以内を意味し得る。あるいは、「約」は、所与の値の最大20%、最大15%、最大10%、最大5%、又は最大1%の範囲を意味することもできる。あるいは、特に生物学的システム又はプロセスに関して、この用語は、値のある倍数以内、5倍以内、又は2倍以内を意味することができる。

【0032】

「含む(comprising)」という用語（及び「含む(comprise)」又は「含む(comprises)」又は「有する(having)」又は「含む(including)」などの関連用語）は、他の特定の実施形態、例えば、物質の任意の組成、組成物、方法、プロセスなどの実施形態を排除することを意図するものではないが、記載される特徴「からなる(consist of)」又は「本質的に(記載される特徴から)なる(consist essentially of)」はそのような排除を意図する。

【0033】

「アミノ」とは、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0034】

「シアノ」とは、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0035】

「ニトロ」とは、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0036】

「オキソ」とは、 $=O$ ラジカルを指す。

【0037】

「イミノ」とは、 $=N-H$ ラジカルを指す。

【0038】

「オキシモ」とは、 $=N-OH$ ラジカルを指す。

【0039】

「ヒドラジノ」とは、 $=N-NH_2$ ラジカルを指す。

【0040】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」とは、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0041】

「ヒドロキシアミノ」とは、 $-NH-OH$ ラジカルを指す。

【0042】

「アシル」は、置換又は無置換のアルキルカルボニル、置換又は無置換のアルケニルカルボニル、置換又は無置換のアルキニルカルボニル、置換又は無置換のシクロアルキルカルボニル、置換又は無置換のヘテロシクロアルキルカルボニル、置換又は無置換のアリールカルボニル、置換又は無置換のヘテロアリールカルボニル、アミド、又はエステルを指し、カルボニル基のカルボニル原子は、結合点である。本明細書において特に断りのない限り、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アルキニルカルボニル基、シクロアルキルカルボニル基、アミド基、又はエステル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。

【0043】

「アルキル」とは、任意選択的に置換された直鎖、又は任意選択的に置換された分枝鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。アルキル基は、1～約20個の炭素原子、1～約10個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子を有することができる。例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-1-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-アミル、及びヘキシル、並びに、ヘプチル、オクチルなどのより長鎖のアルキル基が挙げられる、これらに限定されない。本明細書に「C₁～C₆アルキル」などの数値範囲が出現するときは常に、そのC₁～C₆アルキルは、アルキル基が1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子から構成されることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルは、C₁～C₁₀アルキル、C₁～C₉アルキル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₇アルキル、C₁～C₆アルキル、C₁～C₅アルキル、C₁～C₄アルキル、C₁～C₃アルキル、C₁～C₂アルキル、又はC₁アルキルである。本明細書において特に明記しない限り、アルキル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、-NO₂、又は-C≡CHで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、又は-OMeで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

10

20

【0044】

「アルキレン」とは、直鎖又は分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書において特に明記しない限り、アルキレン基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、-OMe、-NH₂、又は-NO₂で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、-CN、-CF₃、-OH、又は-OMeで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキレンは、-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, 又は-CH₂CH(CH₃)CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは-CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは、-CH₂CH₂-である。いくつかの実施形態では、アルキレンは、-CH₂CH₂CH₂-である。

30

40

【0045】

「アルケニル」とは、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する、任意選択的に置換された直鎖又は任意選択的に置換された分枝鎖の炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルケニル基は、2～約10個の炭素原子、又は2～約6個の炭素原子を有する。このアルケニル基は、二重結合（複数可）に関してシス配置又はトランス配置のいずれかであり得るが、両方の異性体を含むと理解されるべきである。例としては、エテニル(-CH=CH₂)、1-プロペニル(-CH₂CH=CH₂)、イソプロペニル[-C(CH₃)=CH₂]、ブテニル、1,3-ブタジエニルなどが挙げられるが、それらに限定されない。本明細書に「C₂～C₆アルケニル」などの数値範囲が出現するときは

50

常に、その $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、アルケニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子から構成され得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルケニル」の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルケニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_9$ アルケニル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_7$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_5$ アルケニル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_2 \sim C_3$ アルケニル、又は C_2 アルケニルである。本明細書において特に明記しない限り、アルケニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

10

20

30

40

50

【0046】

「アルケニレン」又は「アルケニレン鎖」という用語は、分子の残りの部分をラジカル基に連結する少なくとも1つの炭素-炭素二重結合が存在する、任意選択的に置換された直鎖又は分枝鎖の二価炭化水素鎖を指す。いくつかの実施形態では、アルケニレンは、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、又は $-CH=CHCH_2-$ である。いくつかの実施形態では、アルケニレンは $-CH=CH-$ である。いくつかの実施形態では、アルケニレンは、 $-CH_2CH=CH-$ である。いくつかの実施形態では、アルケニレンは、 $-CH=CHCH_2-$ である。

【0047】

「アルキニル」とは、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、任意選択的に置換された直鎖又は任意選択的に置換された分枝鎖の炭化水素モノラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキニル基は、2～約10個の炭素原子、より好ましくは2～約6個の炭素原子を有する。例としては、エチニル、2-プロピニル、2-ブチニル、1,3-ブタジイニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に「 $C_2 \sim C_6$ アルキニル」などの数値範囲が出現するときは常に、その $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、アルキニル基が2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、又は6個の炭素原子から構成され得ることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキニル」の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキニルは、 $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル、 $C_2 \sim C_9$ アルキニル、 $C_2 \sim C_8$ アルキニル、 $C_2 \sim C_7$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_5$ アルキニル、 $C_2 \sim C_4$ アルキニル、 $C_2 \sim C_3$ アルキニル、又は C_2 アルキニルである。本明細書において特に明記しない限り、アルキニル基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。「アルケニレン」という用語は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する、任意選択的に置換された直鎖又は任意選択的に置換された分枝鎖の二価炭化水素を指す。

【0048】

「アルキルアミノ」とは、式 $-N(R_a)_2$ (式中、 R_a は、定義したアルキルラジカルであるか、又は2つの R_a は、窒素原子と一体となって、置換又は非置換の $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル環を形成することができる) のラジカルを指す。本明細書において特に明記しない限り、アルキルアミノ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘ

テロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

【0049】

「アルコキシ」とは、式 $-OR_a$ （式中、 R_a は、定義したアルキルラジカルである）のラジカルを指す。本明細書において特に明記しない限り、アルコキシ基は、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換され得る。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

10

【0050】

「アミノアルキル」とは、1つ以上のアミンによって置換されている、上で定義したようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1個のアミンで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3個のアミンで置換されている。ヒドロキシアルキルとしては、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、又はアミノペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルは、アミノメチルである。

20

【0051】

「アリール」という用語は、環を形成する各原子が炭素原子である、少なくとも1つの芳香環を含むラジカルを指す。アリール基は、任意選択的に置換され得る。アリール基の例としては、フェニル及びナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。構造に応じて、アリール基は、モノラジカル又はジラジカル（すなわち、アリーレン基）であり得る。本明細書において特に明記しない限り、「アリール」という用語又は（「アラルキル」中などの）接頭辞「ar-」は、任意選択的に置換されているアリールラジカルを含むことを意味する。いくつかの実施形態では、アリール基は、本明細書で定義される部分的に還元されたシクロアルキル基（例えば、1,2-ジヒドロナフタレン）を含む。いくつかの実施形態では、アリール基は、本明細書で定義される完全に還元されたシクロアルキル基（例えば、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン）を含む。アリールがシクロアルキル基を含む場合、アリールは、芳香環炭素原子を介して分子の残りの部分に結合する。アリールラジカルは、単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式、又は四環式）の環系であり得るが、それは、縮合、スピロ、又は架橋された環系を含み得る。本明細書において特に断りのない限り、アリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アミノアルキル、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリール、 $-S(O)_2NH-C_1\sim C_6$ アルキルなどで任意選択的に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ 、 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 、又は $-S(O)_2NHC(CH_3)_3$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、アリールは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、又はヘテロアルキルで置換されており、各アルキ

30

40

50

ル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、ヘテロアルキルは、独立して、非置換であるか、又はハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、もしくは $-NO_2$ で置換されている。

【0052】

「シクロアルキル」という用語は、環を形成する原子（すなわち、骨格原子）のそれぞれが炭素原子である、単環式又は多環式の非芳香族ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、飽和又は部分的に不飽和である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、スピロ環状化合物又は架橋化合物である。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、芳香環と縮合している（この場合、シクロアルキルは、非芳香環炭素原子を介して結合している）。シクロアルキル基には、3～10個の環原子を有する基が挙げられる。代表的なシクロアルキルとしては、3～10個の炭素原子、3～8個の炭素原子、3～6個の炭素原子、又は3～5個の炭素原子を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。単環式シクロアルキルラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロペンチルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロペンテニル又はシクロヘキセニルである。いくつかの実施形態では、単環式シクロアルキルは、シクロペンテニルである。多環式ラジカルとしては、例えば、アダマンチル、1,2-ジヒドロナフタレニル、1,4-ジヒドロナフタレニル、テトライニル、デカリニル、3,4-ジヒドロナフタレニル-1(2H)-オン、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニル、及びビシクル[1.1.1]ペンチルが挙げられる。本明細書において特に明記しない限り、シクロアルキル基は、任意選択的に置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルとしては、3～15個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル)、3～10個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_8$ シクロアルキル)、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_6$ シクロアルキル)、3～5個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_5$ シクロアルキル)、又は3～4個の炭素原子を有するシクロアルキル($C_3 \sim C_4$ シクロアルキル)が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、三員から六員のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、五員から六員のシクロアルキルである。単環式シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキル又は炭素環には、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサシ、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、及びビシクロ[3.3.2]デカン、及び7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルが挙げられる。部分飽和シクロアルキルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、及びシクロオクテニルが挙げられる。本明細書において特に明記しない限り、シクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

【0053】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロ又はクロロである。いくつかの実施形態では、

10

20

30

40

50

ハロゲンは、フルオロである。

【0054】

「ハロアルキル」とは、1個以上のハロゲンによって置換されている、上で定義したようなアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、又は3個のハロゲンで置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルは、1、2、3、4、5、又は6個のハロゲンで置換されている。ハロアルキルとしては、例えば、ヨードアルキル、ブromoアルキル、クロロアルキル、及びフルオロアルキルが挙げられ得る。例えば、「フルオロアルキル」は、上で定義した1個以上のフルオロラジカルによって置換された、上で定義したアルキルラジカル、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどを指す。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上で定義したように任意選択的に置換される。

10

【0055】

「ヘテロアルキル」とは、アルキルの1個以上の骨格原子が、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、又はそれらの組み合わせから選択されるアルキル基を指す。ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で分子の残りの部分に結合する。一態様では、ヘテロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルであり、ヘテロアルキルは、1～6個の炭素原子及び炭素以外の1個以上の原子、例えば、酸素、窒素（例えば、 $-NH-$ 、 $-N(アルキル)-$ ）、硫黄、又はそれらの組み合わせから構成され、ヘテロアルキルは、ヘテロアルキルの炭素原子で、分子の残りの部分に結合している。このようなヘテロアルキルの例は、例えば、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(アルキル)-CH_2-$ 、 $-CH_2-N(アリール)-CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 、又は $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ である。本明細書において特に明記しない限り、ヘテロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキルは、ハロゲンで、任意選択的に置換されている。

20

30

【0056】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、少なくとも1個のヘテロ環原子、例えば、窒素、酸素、及び硫黄から選択されるヘテロ原子を含む、シクロアルキル基を指す。本明細書において特に別段の記載がない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系（アリール環又はヘテロアリール環と縮合する場合、ヘテロシクロアルキルは、非芳香族環原子を介して結合する）又は架橋環系を含み得る、単環式又は二環式の環系であってもよい。ヘテロシクロアルキルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄原子は、任意選択的に酸化されていてもよい。窒素原子は、任意選択的に四級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的又は完全に飽和している。ヘテロシクロアルキルラジカルの例には、ジオキサニル、チエニル[1, 3]ジチアニル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、デカヒドロキノリル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアアゾリジニル、イソオキサアゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサアゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語には、炭水化

40

50

物のすべての環形態も含まれ、単糖、二糖、及びオリゴ糖を含むが、これらに限定されない。特に断りのない限り、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～12個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素と、1又は2個のN原子と、を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～10個の炭素と、3又は4個のN原子と、を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～12個の炭素と、0～2個のN原子と、0～2個のO原子と、0～2個のP原子と、0～1個のS原子と、を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、環内に2～12個の炭素と、1～3個のN原子と、0～1個のO原子と、及び0～1個のS原子と、を有する。ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキルの炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する（ヘテロ原子を含む）原子（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないということが理解される。本明細書において特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えば、オキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

10

20

【0057】

「ヘテロアリール」は、炭素原子（複数可）と、窒素、酸素、リン、及び硫黄からなる群から選択される1個以上の環ヘテロ原子と、少なくとも1つの芳香環と、を含む環系ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、単環式、二環式、又は多環式である。単環式ヘテロアリールの具体例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサアゾリル、チアアゾリル、オキサアゾリル、イソチアアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられる。単環式ヘテロアリールの具体例としては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサアゾリル、チアアゾリル、オキサアゾリル、イソチアアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、及びフラザニルが挙げられる。二環式ヘテロアリールの具体例としては、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、及びプテリジンが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、チアアゾリル、チエニル、チアジアゾリル又はフリルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環内に0～6個のN原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環内に1～4個のN原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環内に4～6個のN原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環内に0～4個のN原子と、0～1個のO原子と、0～1個のP原子と、0～1個のS原子と、を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、環内に1～4個のN原子と、0～1個のO原子と、0～1個のS原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_9$ ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式ヘテロアリールは、 $C_1 \sim C_5$ ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、単環式

30

40

50

ヘテロアリールは、五員又は六員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、二環式ヘテロアリールは、 $C_6 \sim C_9$ ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、本明細書で定義される、部分的に還元されたシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基（例えば、7, 8-ジヒドロキノリン）を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、本明細書で定義される、完全に還元されたシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基（例えば、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン）を含む。ヘテロアリールがシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキル基を含む場合、ヘテロアリールは、ヘテロ芳香環の炭素原子又はヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合する。ヘテロアリールラジカルは、単環式又は多環式（例えば、二環式、三環式、又は四環式）環系であり得るが、それは縮合、スピロ、又は架橋環系を含み得る。本明細書において特に明記しない限り、ヘテロアリールは、例えば、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NO_2$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、又は $-OMe$ で任意選択的に置換されている。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択的に置換されている。

10

【0058】

「部分」という用語は、分子の特定のセグメント又は官能基を指す。化学部分は、多くの場合、分子に埋め込まれた、又は分子に付加された化学的実体として認識される。

20

【0059】

本明細書で使用される「治療する」、「予防する」、「改善する」、及び「阻害する」という用語、並びにそれらに由来する用語は、必ずしも100%又は完全な治療、予防、改善、又は阻害を意味するものではない。むしろ、当業者であれば潜在的な利益又は治療効果があると認識する、様々な程度の治療、予防、改善、及び阻害が存在する。この点において、開示された方法は、哺乳動物における障害の、任意の量の任意のレベルの治療、予防、改善、又は阻害を提供することができる。例えば、障害（その症状又は状態を含む）は、例えば、約100%、約90%、約80%、約70%、約60%、約50%、約40%、約30%、約20%、又は約10%軽減され得る。更に、本明細書に開示される方法によって提供される治療、予防、改善、又は阻害には、障害、例えば、がん又は炎症性疾患の1つ以上の状態又は症状の治療、予防、改善、又は阻害が含まれ得る。本明細書で使用される場合、「治療する」には、障害に関連する任意の症状又は他の悪影響の発生又は再発の頻度、又は重症度、並びに／又は関連する副作用を軽減することを指す、「緩和する」の概念が含まれる。「治療する」という用語は、患者の特定の疾患又は障害の重症度を軽減すること、又はその再発を遅らせること、例えば、疾患に罹患していた患者の寛解期間を延長することを指す、「管理する」の概念も包含する。

30

【0060】

特定の実施形態では、疾患又は障害に関連して用いる「防止する」又は「防止すること」という用語は、統計サンプルにおいて、未治療の対照サンプルと比較して、治療されたサンプルにおいて、障害又は状態の発生を減少させるか、又は未治療の対照サンプルと比較して、障害又は状態の1つ以上の症状の発症を遅らせるか、又は重症度を軽減する化合物を指し得る。

40

【0061】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、所望の治療結果を達成するために必要な、服用量及び期間で有効な量を指す。組成物の治療有効量は、個体の状態、年齢、性別、体重、個体の所望の反応を引き出すタンパク質の能力などの要因に応じて、変動し得る。治療有効量はまた、治療に有益な効果を有するであろう組成物の毒性又は有害な影響を超える量であり得る。

【0062】

50

「任意選択の」又は「任意選択的に」という用語は、その後に説明される事象又は状況が発生する場合も発生しない場合もあり、その説明には、その事象又は状況が発生する場合と発生しない場合が含まれることを意味する。例えば、「任意選択的に置換されたアルキル」は、上で定義した「アルキル」又は「置換されたアルキル」のいずれかを意味する。更に、任意選択的に置換された基は、非置換（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ）であっても、完全置換（例えば、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ）であっても、一置換（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）であっても、又は完全置換と一置換との間のどこかのレベルでの置換（例えば、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CFHCHF}_2$ など）であってもよい。

【0063】

本明細書で使用される「置換基」という用語は、指定された原子位置で置換されるコア分子の原子上の位置変数を意味し、指定された原子の通常の原子価を超えず、置換によって安定した化合物が得られる限りにおいて、指定された原子上の1個以上の水素を置き換える。置換基及び／又は変数の組み合わせは、その組み合わせによって安定な化合物が得られる場合にのみ許可される。当業者は、本明細書に記載又は図示されるようには満たされていないと思われる原子価を有する任意の炭素及びヘテロ原子は、記載又は図示される原子価を満たすのに十分な数の水素原子（複数可）を有すると想定されることに留意すべきである。特定の場合には、結合点として二重結合（例えば、「オキソ」又は「 $=\text{O}$ 」）を有する1個以上の置換基が、置換基群内で本明細書に記載、表示又は列挙される場合があるが、その構造は、コア構造への接続点として、単結合のみを示す場合がある。当業者であれば、単結合のみが示されているが、それらの置換基には二重結合が意図されていることを理解するであろう。

【0064】

「任意選択的に置換されている」又は「置換された」という用語は、参照される基が、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ （アルキル）、 $-\text{N}$ （アルキル）₂、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ （アルキル）、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ （アルキル）₂、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}$ （アルキル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}$ （アルキル）₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、及びアリールスルホンから個別かつ独立して選択される1個以上の追加の基（複数可）で、任意選択的に置換されていることを意味する。いくつかの他の実施形態では、任意選択の置換基は、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ （ CH_3 ）、 $-\text{N}$ （ CH_3 ）₂、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ （ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}$ （ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$ （ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）₂、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}$ （ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}$ （ $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル）₂、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ フルオロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ ヘテロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ フルオロアルコキシ、 $-\text{SC}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、 $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、及び $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルから独立して選択される。いくつかの実施形態では、任意選択の置換基は、D、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}$ （ CH_3 ）、 $-\text{N}$ （ CH_3 ）₂、 $-\text{NH}$ （シクロプロピル）、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、及び $-\text{OCF}_3$ から独立して選択される。いくつかの実施形態では、置換された基は、前述の基のうちの1つ又は2つで置換されている。いくつかの実施形態では、（非環式又は環式の）脂肪族炭素原子上の任意選択的置換基には、オキソ（ $=\text{O}$ ）が含まれる。置換基の数を示す場合、「1個以上」という用語は、1個の置換基から可能な最大数の置換、すなわち、1個の水素の置換から、すべての水素の置換基による置換までを意味する。

【0065】

「非置換」という用語は、特定の基が置換基を持たないことを意味する。

【0066】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される特定の化合物は、互変異性形態で存在する可能性があり、化合物のそのような互変異性形態は、すべて本開示の範囲内である。

【0067】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての立体化学的形態、すなわち各不斉中心のR配置及びS配置を含むことも意味する。したがって、本発明の化合物の、単一の立体化学異性体、並びにエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

【0068】

本明細書で使用される用語「ペプチド」は、2つ以上のアミノ酸を含む化合物を指す。本明細書に記載されるペプチドは、1つ以上の非天然アミノ酸を含むことができる。「ペプチド」という用語は、ペプチドミメティックも包含する。本発明において、「アミノ酸」という用語は、最も広い意味で使用され、天然アミノ酸だけでなく、その誘導体及び人工アミノ酸も含まれる。例えば、「アミノ酸」という用語は、非天然アミノ酸を包含する。

10

【0069】

本明細書において使用される場合、用語「非天然アミノ酸」は、タンパク質中に天然に存在する20種類のアミノ酸以外のアミノ酸を指す。

【0070】

本明細書で使用される「タンパク質」という用語は、ポリペプチド（すなわち、ペプチド結合によって互いに連結された少なくとも3個のアミノ酸の列）を指す。タンパク質は、アミノ酸以外の部分（例えば、糖タンパク質、プロテオグリカンなどであり得る）を含むことができ、かつ／又は別の方法で処理もしくは修飾することができる。タンパク質は、細胞によって産生されるかつ／又は細胞内で活性な（シグナル配列の有無にかかわらず）、完全なポリペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、タンパク質は、細胞によって産生されるかつ／又は細胞内で活性なポリペプチドなどの、特徴的な部分であるか又はそれを含む。タンパク質には複数のポリペプチド鎖を含むことができる。例えば、ポリペプチド鎖は、1つ以上のジスルフィド結合によって連結され得るか、又は他の手段によって結合され得る。

20

【0071】

「ペプチドミメティック」又は「ミメティック」という用語は、ペプチド又はタンパク質の生物学的活性を模倣するが、化学的性質においてもはや全体としてはペプチドではない生物学的に活性な化合物を指し、例えば、それらは非ペプチド結合（すなわち、アミノ酸間のアミド結合以外の結合）を含有し得る。本明細書で使用する場合、ペプチドミメティックという用語は、疑似ペプチド、半ペプチド、及びペプトイドなど、性質的にもはや完全にはペプチドではない分子を含む広い意味で使用される。完全に又は部分的に非ペプチドであっても、本明細書に記載のペプチドミメティックは、ペプチドミメティックの基礎となる対象アミノ酸配列又は対象分子における活性基の三次元配置に非常に類似した、反応性化学部分の空間配置を提供することができる。この類似した活性部位の幾何学的配置の結果として、ペプチドミメティックは、対象実体の生物学的活性と同様の影響を、生物学的システムに与えることができる。

30

【0072】

いくつかの実施形態では、ペプチドミメティックは、三次元形状及び生物学的活性の両方において、ペプチドミメティックが基づく対象アミノ酸配列又は対象分子と実質的に類似している。ペプチドを構造的に修飾してペプチドミメティックを作製する方法の例には、特にN末端において、活性に悪影響を与えることなくタンパク質分解の安定性を向上させることができるD-アミノ酸残基構造をもたらし骨格キラル中心の反転が含まれる。一例は、論文“*T r i t i a t e d D - a l a 1 - P e p t i d e T B i n d i n g*”, *S m i t h C . S . e t a l . , D r u g D e v e l o p m e n t R e s . , 1 5 , p p . 3 7 1 - 3 7 9 (1 9 8 8)*に記載されている。第2の方法は、NからCへの鎖間イミド及びラクタムなど、安定性のために環状構造を変更することである（E d e

40

50

et al. in Smith and Rivier (Eds.) "Peptides: Chemistry and Biology", Escom, Leiden (1991), pp. 268-270)。この一例は、米国特許第4457489号に開示されているような、立体構造的に制限されたチモペンチン様化合物で提供される。第3の方法は、対象実体中のペプチド結合を、タンパク質分解に対する耐性を与える疑似ペプチド結合で置き換えることである。

【0073】

本明細書で提供される範囲は、その範囲内のすべての値の省略形であると理解される。例えば、1～50の範囲には、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、又は50からなる群からの任意の数値、数値の組み合わせ、又はサブ範囲、及び前述の整数の間にあるすべての小数値、例えば、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9などが含まれると理解される。サブ範囲に関しては、範囲のいずれかの端点から広がる「ネストされたサブ範囲」が特に考慮される。例えば、1～50の例示的な範囲のネストされたサブ範囲は、一方向に、1～10、1～20、1～30、及び1～40、又は反対方向に、50～40、50～30、50～20、及び50～10を含むことができる。

【0074】

本明細書で使用される場合、 $C_1 \sim C_x$ (又は $C_1 \sim x$) には、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3 \dots C_1 \sim C_x$ が含まれる。あくまでも例として、「 $C_1 \sim C_4$ 」として示される基は、その部分に1～4個の炭素原子があること、すなわち、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、又は4個の炭素原子を含む基を示す。したがって、あくまでも例として、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」は、アルキル基中に1～4個の炭素原子があること、すなわち、アルキル基が、メチル、エチル、プロピル、i s o -プロピル、n -ブチル、i s o -ブチル、s e c -ブチル、t -ブチルから選択されることを示す。また、一例として、 $C_0 \sim C_2$ アルキレンには、直接結合、 $-CH_2-$ 結合、及び $-CH_2CH_2-$ 結合が挙げられる。

【0075】

本明細書において使用される「環化された」又は「環化」という用語は、1つのペプチド内で少なくとも1アミノ酸だけ離間した2つのアミノ酸が、直接的に結合又は間接的に互いに結合して、分子内に環状構造を形成することを意味する。場合によっては、2つのアミノ酸は、リンカーなどを介して結合する。

【0076】

「対象」又は「患者」という用語は、哺乳類を包含する。哺乳類の例には、哺乳類のあらゆるメンバー、例えば、ヒト、チンパンジーなどの非ヒト霊長類、及び他の類人猿及びサル種；ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタなどの家畜；ウサギ、イヌ、ネコなどの家庭内の動物；ラット、マウス及びモルモットなどのげっ歯類を含む実験動物などが挙げられるが、これらに限定されない。一態様では、哺乳動物は、イヌ又はネコなどの伴侶動物である。一態様では、哺乳動物は、ヒトである。

【0077】

本明細書で使用される「治療有効量」という用語は、所望の治療結果を達成するために必要な、服用量で有効な量を指す。組成物の治療有効量は、個体の状態（例えば、年齢、性別、及び体重）、放射性医薬品コンジュゲート、及び投与方法（例えば、経口又は非経口）などの要因に応じて、変動し得る。

【0078】

II. 放射性医薬品コンジュゲート

本明細書では、放射性医薬品コンジュゲート及びコンジュゲートを含む医薬組成物が提供される。コンジュゲート及び組成物は、がんの治療に有用であり得る。コンジュゲート

及び組成物はまた、疾患の画像化及び診断にも有用であり得る。

【0079】

一態様では、ペプチドと、放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。ペプチドは環式でも非環式でもよく、単環式、二環式、又は多環式でもよい。一態様では、環状ペプチドと、放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤と、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、ペプチド（環状ペプチドなど）は、標的に結合するように構成される。本明細書に記載のコンジュゲートは、ペプチドを金属キレート剤に共有結合させるリンカーを、更に含むことができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合した ^{225}Ac などの放射性核種を含む。

10

【0080】

いくつかの実施形態では、(a) 単環式ペプチドを含む標的部分、及び(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、(a) 単環式ペプチド、及び(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、(a) 単環式ペプチドを含む標的部分、及び(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、(a) 単環式ペプチド、及び(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、非ジスルフィド結合によって環化される。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、ジスルフィド結合を含まない。いくつかの実施形態では、単環式ペプチドは、7~40個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、(a) 細胞表面タンパク質又はタンパク質コンジュゲートに結合する環状結合ペプチド、及び(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、環状結合ペプチドは、非ジスルフィド結合によって環化されており、7~40個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、(a) 細胞表面タンパク質に結合する結合ペプチド、(b) 放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤、及び(c) 結合ペプチドを金属キレート剤に共有結合させるリンカー、を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、トランスポーター受容体、又はチロシンキナーゼ受容体(TKR)である。本明細書に記載されるコンジュゲートは、環状ペプチドを金属キレート剤に共有結合するリンカーを、更に含むことができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合した ^{225}Ac などの放射性核種を含む。本明細書に記載のコンジュゲートの例示的な構成を、図1A~図1Dに示す。

20

30

【0081】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、2つ以上のペプチド（すなわち、第1のペプチド、第2のペプチドなど）を含む。例えば、コンジュゲートは、2つの異なるペプチドを含むことができ、両方のペプチドは、同じ結合部位又は異なる結合部位のいずれかで、同じ標的に結合するように構成されている。別の例として、コンジュゲートは、2つの異なるペプチドを含むことができ、その2つのペプチドは、異なる標的に結合するように構成されている。更に別の例として、コンジュゲートは、2つの同一のペプチドを含むことができる。

40

【0082】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、所定の排出プロファイルを有するように設計される。排出プロファイルは、ペプチドの配列及び長さ、リンカーの特性、放射性核種の種類などを調整することによって設計することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの排出半減期は、約30分~120時間である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約1~120時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、少なくとも15分、30分、1時間、2時間、3

50

時間、4時間、5時間、7時間、10時間、11時間、12時間、13時間、14時間、15時間、16時間、17時間、18時間、19時間、20時間、21時間、22時間、23時間、又は24時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、最大120時間、80時間、70時間、60時間、50時間、40時間、30時間、24時間、12時間、10時間、又は5時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約2～24時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約3～9時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約2～12時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約2～8時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約2～5時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、約3～4時間の排出半減期を有する。いくつかの実施形態では、排出半減期は、ラットで測定される。いくつかの実施形態では、排出半減期は、ヒトで測定される。

10

【0083】

本明細書に記載のコンジュゲートは、対象の腫瘍組織及び非腫瘍組織において、排出半減期を有し得る。腫瘍における排出半減期は、非腫瘍流出物 (non-tumor issue) における排出半減期と同じである場合もあれば、異なる場合もあり得る (より長い場合もより短い場合もあり得る)。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるコンジュゲートの排出半減期は、約3時間～14日、約2～10日、約7～10日、又は約4～7日である。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるコンジュゲートの排出半減期は、14日を超える。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織におけるコンジュゲートの排出半減期は、約1時間～14日、約12時間～2日、約1日～3日、約2～10日、約7～10日、又は約4～7日である。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるコンジュゲートの排出半減期は、対象の非腫瘍組織におけるコンジュゲートの排出半減期の少なくとも1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、又は5.0倍である。

20

【0084】

本明細書で使用される場合、「排出半減期」は、投与後の最大濃度から最大濃度の半分になるまでにかかる時間を指し得る。いくつかの実施形態では、排出半減期は、静脈内投与後に決定される。いくつかの実施形態では、排出半減期は、生体系における非放射性薬の半減期である生物学的半減期として測定される。いくつかの実施形態では、排出半減期は、放射性核種の半減期を考慮した、生体システムにおける放射性医薬品の半減期である有効半減期として測定される。

30

【0085】

本明細書に記載のコンジュゲートは、対象の腫瘍組織又は非腫瘍組織において記載の時間積分活量係数 (すなわち、

【0086】

【数1】

$$\tilde{a}$$

40

) を有し得る。本明細書で使用される場合、

【0087】

【数2】

$$\tilde{a}$$

は、単位投与活性当たりの用量積分期間にわたって、ソース組織内で生じる核形質転換の累積数を表す。コンジュゲートの

【0088】

50

【数 3】

 $\tilde{a}$

値は、コンジュゲート内のペプチドの修飾、例えば、ペプチドのアミノ酸配列及び長さを変更することによって調整することができる。

【0089】

【数 4】

 $\tilde{a}$

10

値は、当技術分野で公知の方法を使用して決定することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるコンジュゲートの

【0090】

【数 5】

 $\tilde{a}$

20

値は、約 6 時間～14 日である。いくつかの実施形態では、腫瘍における

【0091】

【数 6】

 $\tilde{a}$

値は、約 2～10 日である。いくつかの実施形態では、腫瘍における

【0092】

【数 7】

 $\tilde{a}$

30

値は、約 4～7 日である。いくつかの実施形態では、腫瘍における

【0093】

【数 8】

 $\tilde{a}$

40

値は、約 7～10 日である。いくつかの実施形態では、腫瘍における

【0094】

【数 9】

 $\tilde{a}$

値は、約 1 日、2 日、3 日、又は 4 日から、約 5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、

50

11日、又は12日までである。いくつかの実施形態では、腫瘍における
【0095】
【数10】

ã

値は、約3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、又は12日である。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織におけるコンジュゲートの
【0096】
【数11】

10

ã

値は、約6時間～14日である。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織における
【0097】
【数12】

20

ã

値は、約2～10日である。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織における
【0098】
【数13】

ã

値は、約4～7日である。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織における
【0099】
【数14】

30

ã

値は、約7～10日である。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織における
【0100】
【数15】

40

ã

値は、約1日、2日、3日、又は4日から、約5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、又は12日までである。いくつかの実施形態では、非腫瘍組織における、
【0101】
【数16】

ã

50

値は、約 3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、又は 12 日である。腫瘍におけるコンジュゲートの

【0102】

【数17】

ã

値は、対象の非腫瘍組織におけるコンジュゲートの

【0103】

【数18】

ã

10

値と同じであり得る。腫瘍におけるコンジュゲートの

【0104】

【数19】

ã

20

値は、対象の非腫瘍組織におけるコンジュゲートの

【0105】

【数20】

ã

値よりも長くても短くてもよい。いくつかの実施形態では、腫瘍におけるコンジュゲートの

【0106】

【数21】

ã

30

値は、対象の非腫瘍組織におけるコンジュゲートの

【0107】

【数22】

ã

40

値の少なくとも 1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、2.0、2.5、3.0、4.0、又は 5.0 倍である。

【0108】

本明細書に記載のコンジュゲートは、対象の器官において

【0109】

【数23】

50

ã

値を有することができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、対象の腎臓において最大 2 4 時間の

【 0 1 1 0 】

【 数 2 4 】

ã

10

値を有する。いくつかの実施形態では、対象の腎臓におけるコンジュゲートの

【 0 1 1 1 】

【 数 2 5 】

ã

値は、最大 1 8 時間、1 5 時間、1 2 時間、1 0 時間、8 時間、6 時間、又は 5 時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓におけるコンジュゲートの

20

【 0 1 1 2 】

【 数 2 6 】

ã

値は、約 3 0 分～約 2 4 時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓におけるコンジュゲートの

30

【 0 1 1 3 】

【 数 2 7 】

ã

値は、約 2 ～ 2 4 時間である。いくつかの実施形態では、対象の腎臓におけるコンジュゲートの

40

【 0 1 1 4 】

【 数 2 8 】

ã

値は、2 4 時間を超える。いくつかの実施形態では、対象の肝臓におけるコンジュゲートの

【 0 1 1 5 】

【 数 2 9 】

ã

50

値は、最大 24 時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓におけるコンジュゲートの

【0116】

【数30】

$\tilde{a}$

値は、最大 18 時間、15 時間、12 時間、10 時間、8 時間、6 時間、又は 5 時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓におけるコンジュゲートの

【0117】

【数31】

$\tilde{a}$

値は、約 30 分～約 24 時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓におけるコンジュゲートの

【0118】

【数32】

$\tilde{a}$

値は、約 2～24 時間である。いくつかの実施形態では、対象の肝臓におけるコンジュゲートの

【0119】

【数33】

$\tilde{a}$

値は、24 時間を超える。

【0120】

場合によっては、コンジュゲートの排出プロファイルは、コンジュゲートと、アルブミンなどの血漿タンパク質との間の、可逆的結合によって調整することができる。コンジュゲートと血漿タンパク質との間の好適な親和性により、血漿タンパク質をコンジュゲートのリザーバーとして利用することができ、高濃度でコンジュゲートを結合させて保存し、より低濃度でコンジュゲートを放出するため、排出プロファイルが改善される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートとヒト血清アルブミンとの間の解離定数 (K_d) は、ヒト血清条件中、室温下で測定して、最大 500 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 0.1 nM～約 1000 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、最大 100 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、最大 15 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 1 nM～約 10 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 10 nM～約 10 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 50 nM～約 1 μM である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 100 nM～約 10 μM である。

【0121】

ペプチドリガンド

一態様では、本明細書に記載のコンジュゲートは、ペプチド（例えば、結合ペプチド）を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、2つ以上のペプチドを含み、それ

10

20

30

40

50

らは同じであっても異なってもよい。ペプチドは、直鎖状でも環状でもよい。いくつかの実施形態では、ペプチドは、単環式である。ペプチドは、任意の好適な数のアミノ酸残基を含むことができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、5～50、6～40、7～30、8～25、12～25、又は9～20個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、7～14個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、9～16個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、11～14個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、10～15個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、12～15個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、13～14個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、9個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、10個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、11個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、12個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、13個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、14個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、15個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、16個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、9個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、10個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、11個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、12個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、13個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、14個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、15個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、16個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、10、11、12、13、14、又は15個のアミノ酸残基の単環式ペプチドを含む。本明細書に記載されるペプチドは、標的に結合する結合ペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、6～40個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、9～20個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、10～15個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、6～12個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、6～10個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、6～8個のアミノ酸残基からなる。いくつかの実施形態では、結合ペプチドは、単環式である。

10

20

30

40

50

【0122】

記載されたペプチドの分子量は、変動する可能性がある。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約0.1～約25 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約0.2～約20 kDa、約0.5～約15 kDa、約0.75～約10 kDa、約0.5～約10 kDa、約0.5～約5 kDa、約0.5～約2.5 kDa、約0.5～約2 kDa、約0.5～約1.5 kDa、約0.5～約1 kDa、約1～約10 kDa、約1～約5 kDa、約1～約2.5 kDa、約1～約2 kDa、約1～約1.5 kDa、約1～約1.25 kDa、又は約0.5～約1.25 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約0.5～5 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約0.5～2 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約0.75～1.75 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、約1～1.5 kDaの分子量を有する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、単環式である。

【0123】

本明細書に記載のペプチドは、環化され得る（すなわち、大環状化され得る）。環化は、あまり理想的ではないが、単一のジスルフィド結合を介して達成することができ、より理想的には、ペプチド結合、アルキル結合、アルケニル結合、エステル結合、チオエステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、リン酸エーテル結合、アゾ結合、C-S-C

結合、 $C-N-C$ 結合、 $C=N-C$ 結合、 $C=N-O$ 結合、アミド結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、アミン結合、チオアミド結合などを介して達成することができるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ペプチド結合、アルキル結合、アルケニル結合、エステル結合、チオエステル結合、エーテル結合、チオエーテル結合、リン酸エーテル結合、アゾ結合、 $C-N-C$ 結合、 $C=N-C$ 結合、 $C=N-O$ 結合、アミド結合、ラクタム架橋、カルバモイル結合、尿素結合、チオ尿素結合、アミン結合、又はチオアミド結合によって環化される、環状ペプチドである。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、チオエーテル結合によって環化される。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、オキシム環化反応を介して環化される。ペプチドの環化によりペプチド構造が安定化し、それによって標的に対する親和性が高まる場合がある。環化は、N 末端と C 末端との間で起こることがあり得るか、又は末端アミノ酸と非末端アミノ酸との間で起こることもあり得る。いくつかの実施形態では、環化は、2 つの非末端アミノ酸の間で起こる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、オキシム環化を介して環化される。いくつかの実施形態では、ペプチドは、システインとハロアシルとの間で環化される。いくつかの実施形態では、ペプチドは、N 末端にハロアセチル基（例えば、クロロアセチル又はブromoアセチル）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、C 末端にハロアセチル基（例えば、クロロアセチル又はブromoアセチル）を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、C 末端に Cys を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドは、N 末端に Cys を含む。いくつかの実施形態では、環化は、Cys とハロアセチル基との間のチオエーテル結合を介して起こる。いくつかの実施形態では、環化は、ペプチドの N 末端と C 末端との間で起こる。

10

20

【0124】

大環状化のためのアミノ酸としては、例えば、下記の官能基 A を有するアミノ酸、及び、対応する官能基 B を有するアミノ酸を用いることができる（表 1 を参照）。官能基 A 又は官能基 B のいずれかが N 末端側に位置してもよい。官能基 A を有するアミノ酸及び官能基 B を有するアミノ酸は、それぞれ、N 末端アミノ酸、C 末端アミノ酸、又は非末端アミノ酸であってもよい。いくつかの実施形態では、官能基 A を有するアミノ酸は、N 末端に配置される。いくつかの実施形態では、官能基 A を有するアミノ酸は、C 末端に配置される。いくつかの実施形態では、官能基 A を有するアミノ酸は、非末端アミノ酸に配置される。いくつかの実施形態では、官能基 B を有するアミノ酸は、N 末端に配置される。いくつかの実施形態では、官能基 B を有するアミノ酸は、C 末端に配置される。いくつかの実施形態では、官能基 B を有するアミノ酸は、非末端アミノ酸に配置される。

30

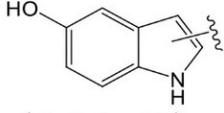
【0125】

40

50

【表 1】

表 1. 環化のための官能基

	官能基 A	官能基 B
(I)	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---CH}_2\text{---X}_1 \end{array}$ (I-A) X_1 は、Cl、Br、又はIなどのハロゲンである	HS--- (I-B)
(I I)	$\text{---C}\equiv\text{C---}$ (I I-A)	$\text{N}_3\text{---}$ (I I-B)
(I I I)	$\text{---Ar---CH}_2\text{NH}_2$ (I I I-A) Arは、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリールである	 (I I I-B)
(I V)	$\text{---C=C---CH}_2\text{---X}_1$ (I V-A) X_1 は、Cl、Br、又はIなどのハロゲンである	HS--- (I V-B)
(V)	$\text{---Ar---CH}_2\text{---X}_1$ (V-A) X_1 は、Cl、Br、Iなどのハロゲンである。Arは、置換又は非置換のアリール又はヘテロアリールである	HS--- (V-B)

【0126】

いくつかの実施形態では、アミノ酸 (I-A) として、例えば、クロロアセチル化アミノ酸を使用することができる。クロロアセチル化アミノ酸の例としては、N-クロロアセチル-L-アラニン、N-クロロアセチル-L-フェニルアラニン、N-クロロアセチル-L-チロシン、N-クロロアセチル-L-トリプトファン、N-3-(2-クロロアセトアミド)ベンゾイル-L-フェニルアラニン、N-3-(2-クロロアセトアミド)ベンゾイル-L-チロシン、N-3-(2-クロロアセトアミド)ベンゾイル-L-トリプトファン、β-N-クロロアセチル-L-ジアミノプロパン酸、γ-N-クロロアセチル-L-ジアミノ酪酸、σ-N-クロロアセチル-L-オルニチン、ε-N-クロロアセチル-L-リシン、N-3-クロロメチルベンゾイル-L-チロシン、及びN-3-クロロメチルベンゾイル-L-トリプトファン、並びにそれらに対応するD-アミノ酸誘導体 (例えば、N-クロロアセチル-D-アラニン、N-クロロアセチル-D-フェニルアラニン、N-クロロアセチル-D-チロシン、N-クロロアセチル-D-トリプトファン) が挙げられる。

【0127】

アミノ酸 (I-B) の例としては、システイン、ホモシステイン、メルカプトノルバリン、メルカプトノルロイシン、2-アミノ-7-メルカプトヘプタン酸、2-アミノ-8-メルカプトオクタン酸、これらのアミノ酸のSH基を保護し、次いで保護基を除去して得られるアミノ酸、及びこれらに対応するD-アミノ酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

環化法は、例えば、Kawakami, T. et al., Nature Chemical Biology 5, 888-890 (2009); Yamagishi, Y.

et al., ChemBioChem 10, 1469-1472 (2009); Sako, Y. et al., Journal of American Chemical Society 130, 7932-7934 (2008); 又は国際公開第2008/117833号に記載の方法によって実行され得る。

【0129】

いくつかの実施形態では、例えば、アミノ酸 (II-A) は、プロパルギルグリシン、ホモプロパルギルグリシン、2-アミノ-6-ヘプチン酸、2-アミノ-7-オクチン酸、及び2-アミノ-8-ノニン酸から選択され、使用することができる。更に、4-ペンチノイル化又は5-ヘキシノイル化されたアミノ酸も使用することができる。4-ペンチノイル化アミノ酸の例としては、N-(4-ペンテノイル)-L-アラニン、N-(4-ペンテノイル)-L-フェニルアラニン、N-(4-ペンテノイル)-L-チロシン、N-(4-ペンテノイル)-L-トリプトファン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-フェニルアラニン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-チロシン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-トリプトファン、 β -N-(4-ペンテノイル)-L-ジアミノプロパン酸、 γ -N-(4-ペンテノイル)-L-ジアミノ酪酸、 σ -N-(4-ペンテノイル)-L-オルニチン、及び ϵ -N-(4-ペンテノイル)-L-リシン、並びにそれらに対応するD-アミノ酸誘導体が挙げられる。

10

【0130】

いくつかの実施形態では、例えば、アミノ酸 (II-B) は、アジドアラニン、2-アミノ-4-アジドブタン酸、アジドプトノルバリン、アジドノルロイシン、2-アミノ-7-アジドヘプタン酸、及び2-アミノ-8-アジドオクタン酸から選択され、使用することができる。更に、アジドアセチル化又は3-アジドペンタノイル化されたアミノ酸も使用することができる。アジドアセチル化アミノ酸の例としては、N-アジドアセチル-L-アラニン、N-アジドアセチル-L-フェニルアラニン、N-アジドアセチル-L-チロシン、N-アジドアセチル-L-トリプトファン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-フェニルアラニン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-チロシン、N-3-(4-ペンチノイルアミド)ベンゾイル-L-トリプトファン、 β -N-アジドアセチル-L-ジアミノプロパン酸、 γ -N-アジドアセチル-L-ジアミノ酪酸、 α -N-アジドアセチル-L-オルニチン、及び ϵ -N-アジドアセチル-L-リシン、並びにそれらに対応するD-アミノ酸誘導体が挙げられる。

20

30

【0131】

環化方法は、例えば、Sako, Y. et al., Journal of American Chemical Society 130, 7932-7934 (2008) 又は国際公開第2008/117833号に記載の方法に従って行うことができる。

【0132】

アミノ酸 (III-A) の例としては、N-(4-アミノメチルベンゾイル)-フェニルアラニン (AMBF) 及び4-3-アミノメチルチロシンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0133】

アミノ酸 (III-B) の例としては、例えば、5-ヒドロキシトリプトファン (WH) が挙げられるが、これに限定されない。環化方法は、例えば、Yamagishi, Y. et al., ChemBioChem 10, 1469-1472 (2009) 又は国際公開第2008/117833号に記載の方法に従って実行することができる。

40

【0134】

アミノ酸 (IV-A) の例としては、例えば、2-アミノ-6-クロロヘキシン酸、2-アミノ-7-クロロヘプチン酸、及び2-アミノ-8-クロロオクチン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0135】

アミノ酸 (IV-B) の例としては、例えば、システイン、ホモシステイン、メルカプ

50

トノルバリン、メルカプトノルロイシン、2-アミノ-7-メルカプトヘプタン酸、及び2-アミノ-8-メルカプトオクタン酸、これらのアミノ酸のSH基を保護し、次いで保護基を除去して得られるアミノ酸、及びこれらに対応するD-アミノ酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。環化方法は、例えば、国際公開第2012/074129号に記載の方法に従って実行することができる。

【0136】

アミノ酸(V-A)の例としては、N-3-クロロメチルベンゾイル-L-フェニルアラニン、N-3-クロロメチルベンゾイル-L-チロシン、N-3-クロロメチルベンゾイル-L-トリプトファンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0137】

アミノ酸(V-B)の例としては、例えば、システイン、ホモシステイン、メルカプトノルバリン、メルカプトノルロイシン、2-アミノ-7-メルカプトヘプタン酸、及び2-アミノ-8-メルカプトオクタン酸、及びこれらのアミノ酸のSH基を保護し、次いで保護基を除去して得られるアミノ酸、及びこれらに対応するD-アミノ酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0138】

アミノ酸IA~VA及びIB~VBは、本明細書に記載の化学合成、又は翻訳及び合成による既知の方法でペプチドに導入することができる。いくつかの実施形態では、環化反応は、スルファニル基を含むアミノ酸、例えば、システイン、ホモシステイン、メルカプトノルバリン、メルカプトバリン、メルカプトノルロイシン、2-アミノ-7-メルカプトヘプタン酸、及び2-アミノ-8-メルカプトオクタン酸を使用して、チオエーテル結合を形成することを含む。

【0139】

本明細書に記載されるペプチドは、1つ以上の負に荷電したアミノ酸及び／又は1つ以上の正に荷電したアミノ酸を含むことができる。正に荷電したアミノ酸には、例えば、リシン、アルギニン、ヒスチジン、及び追加のアミン基を含むアミノ酸が挙げられる。正に荷電したアミノ酸は、1つ以上の環窒素原子を有する、ピリジン、イミダゾール、ピラゾール、又はトリアゾールなどの、ヘテロアリール置換を含むことができる。負に荷電したアミノ酸には、例えば、グルタミン酸などの、追加のカルボン酸基を含むアミノ酸が挙げられる。

【0140】

例えば、本明細書に記載されるペプチドは、式(I)：

Xaa1-Xaa2-Xaa3-Xaa4-Xaa5-Xaa6-Xaa7-Xaa8-Xaa9-Xaa10-Xaa11-Xaa12-Xaa13-Xaa14 (配列番号12)

式(I)

(式中、

Xaa1は、Fであり、

Xaa2は、I又はTであり、

Xaa3は、Dであり、

Xaa4は、Dであり、

Xaa5は、Yであり、

Xaa6は、Gであり、

Xaa7は、Iであり、

Xaa8は、Tであり、

Xaa9は、Dであり、

Xaa10は、Yであり、

Xaa11は、Dであり、

Xaa12は、A又はEであり、

Xaa13は、A、D、V、又はGであり、

10

20

30

40

50

X a a 1 4 は、C であり、X a a 1 ~ X a a 1 4 のそれぞれは、独立して、上で指定されたアミノ酸残基又はその誘導体である）により表される、大環状ペプチドを含み得る。

【0141】

一態様では、式 (I I)、

X a a N - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - X a a 5 - X a a 6 - X a a 7 - X a a 8 - X a a 9 - X a a 1 0 - X a a 1 1 - X a a 1 2 - X a a 1 3 - X a a C

式 (I I)

(式中、X a a N、X a a 2、X a a 3、X a a 4、X a a 5、及び X a a 6 のそれぞれは、独立して、アミノ酸残基であり、

X a a 7、X a a 8、X a a 9、X a a 1 0、X a a 1 1、X a a 1 2、X a a 1 3、及び X a a C のそれぞれは、独立して存在しないか、又はアミノ酸残基である) の構造を有する環状ペプチドが、本明細書で提供される。

10

【0142】

いくつかの実施形態では、式 (I I)、

X a a N - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - X a a 5 - X a a 6 - X a a 7 - X a a 8 - X a a 9 - X a a 1 0 - X a a 1 1 - X a a 1 2 - X a a 1 3 - X a a C

式 (I I)

(式中、

X a a N、X a a 2、X a a 3、X a a 4、X a a 5、及び X a a 6 のそれぞれは、独立してアミノ酸残基であり、

20

X a a 7、X a a 8、X a a 9、X a a 1 0、X a a 1 1、X a a 1 2、X a a 1 3、及び X a a C のそれぞれは、独立して存在しないか、又はアミノ酸残基であり、

環状ペプチドは、 $-(CH_2)_m-C(=O)-CH_2-S-(CH_2)_n-$ 、 $-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-CO-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-CH_2-$ ベンゼン $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m$ -トリアジン $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m$ -スクシンイミド $-S-(CH_2)_n-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-CH_2-$ 、及び $-C(=O)-CH_2-O-CH_2-$ から選択される閉環基を含み、m 及び n は、それぞれ独立して 0 又は 1 ~ 6 の整数である) の構造を有する環状ペプチドが、本明細書で提供される。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、m は、0 である。いくつかの実施形態では、m は、1 である。いくつかの実施形態では、m は、2 である。いくつかの実施形態では、m は、3 である。いくつかの実施形態では、m は、4 である。いくつかの実施形態では、m は、5 である。いくつかの実施形態では、m は、6 である。いくつかの実施形態では、n は、0 である。いくつかの実施形態では、n は、1 である。いくつかの実施形態では、n は、2 である。いくつかの実施形態では、n は、3 である。いくつかの実施形態では、n は、4 である。いくつかの実施形態では、n は、5 である。いくつかの実施形態では、n は、6 である。

40

【0144】

いくつかの実施形態では、閉環基は、環状ペプチドの環化によって形成される。閉環基は、X a a N と X a a C との間に結合を形成することによって形成することができる。閉環基は、ペプチドの N 末端と C 末端との間に結合を形成することによって形成できる。いくつかの実施形態では、式 (I I) の環状ペプチドは、 $-C(=O)-CH_2-S-$ の閉環基を含む。いくつかの実施形態では、閉環基 $-C(=O)-CH_2-S-$ は、X a a N とシステインとの間に形成され、X a a N は、クロロアセチル化されている。いくつかの実施形態では、システインは、環状ペプチドの C 末端に位置する。いくつかの実施形態では、システインは、環状ペプチドの C 末端から 3 アミノ酸以内に位置する。

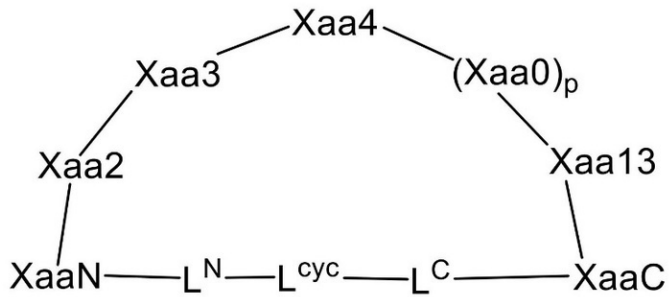
【0145】

50

一態様では、式 (I I I) :

【 0 1 4 6 】

【 化 3 】



式 (III)

(式中、

X a a N、X a a 2、X a a 3、X a a 4、X a a 0、X a a 1 3、及び X a a C のそれぞれは、独立してアミノ酸残基であり、

p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり、

環状ペプチド中のアミノ酸残基のそれぞれは、ペプチド結合により接合されているが、ただし、X a a N 及び X a a C は、 $-L^N-L^{cyc}-L^C-$ を介して接続されており、

L^N 及び L^C は、それぞれ独立して、任意選択的に置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、又は結合であり、

L^{cyc} は、閉環基であり、

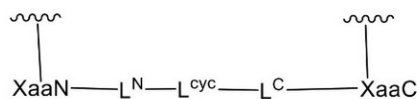
環状ペプチドは、単環式である) の構造を有する環状ペプチドが、本明細書で提供される。

【 0 1 4 7 】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 $-L^N-L^{cyc}-L^C-$ は、X a a N 及び X a a C の官能基を反応させることによって形成される。例えば、X a a N が $-C(=O)-CH_2-CH_2-$ で官能化されており、X a a C がシステインである場合、

【 0 1 4 8 】

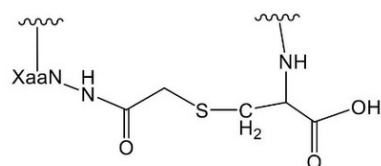
【 化 4 】



は、

【 0 1 4 9 】

【 化 5 】



であり得る。

【 0 1 5 0 】

式 (I I I) に記載されているように、ペプチド配列の環状部分のみが含まれる。いく

つかの実施形態では、式 (I I I) のペプチドを含むコンジュゲートは、環状構造の一部ではない、ペプチドの N 末端及び／又は C 末端に、アミノ酸残基を更に含み得る。いくつかの実施形態では、式 (I I I) のペプチドを含むコンジュゲートは、環状構造の一部ではない、X a a N に結合した 1 つ以上のアミノ酸残基を更に含み得る。いくつかの実施形態では、式 (I I I) のペプチドを含むコンジュゲートは、環状構造の一部ではない、X a a C に結合した 1 つ以上のアミノ酸残基を更に含み得る。

【0151】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 $-(X a a 0)_p-$ は、 $-X a a 5-X a a 6-X a a 7-X a a 8-X a a 9-X a a 10-X a a 11-X a a 12-$ であり、X a a 5、X a a 6、X a a 7、X a a 8、X a a 9、X a a 10、X a a 11、及び X a a 12 のそれぞれは、独立して、存在しないか又はアミノ酸残基である。

10

【0152】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、結合である。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、このアルキレンは、ハロゲン、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されている。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。

20

【0153】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^C は、結合である。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^C は、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、このアルキレンは、ハロゲン、 $-OH$ 、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキルから選択される 1 つ以上の置換基で任意選択的に置換されている。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^C は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。式 (I I I) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 L^C は、 $C_1 \sim C_3$ アルキレンである。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^C は、非置換 $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^C は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、又は $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ である。

30

【0154】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 L^N 及び L^C は、それぞれ独立して、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレン、もしくは結合であり、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキレンはそれぞれ、1 つ以上の R^{10} で任意選択的に置換され、

各 R^{10} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^b$ 、 $-OC(=O)NR^cR^d$ 、 $-SH$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(=O)R^a$ 、 $-S(=O)_2R^a$ 、 $-S(=O)_2NR^cR^d$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ 、 $-NR^bC(=O)R^a$ 、 $-NR^bC(=O)OR^b$ 、 $-NR^bS(=O)_2R^a$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $-Si(R^a)_3$ 、 $-P(=O)(R^b)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールであり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、任意選択的にかつ独立して、1 つ以上の R^{10a} で置換されているか、

40

又は、同じ原子上の 2 つの R^{10} が一体となってオキソを形成するか、

50

又は、同じ原子上の2つの R^{10} が一体となって、シクロアルキルもしくはヘテロシクロアルキルを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換されているか、

又は、異なる原子上の2つの R^{10} が一体となって、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、もしくはヘテロアリールを形成し、それぞれは、1つ以上の R^{10a} で任意選択的に置換され、

各 R^{10a} は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OR^a$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^b$ 、 $-C(=O)NR^cR^d$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、又はヘテロアリールであり、

10

各 R^a は、独立して、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（アリール）、もしくは $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、2つの R^a は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

20

各 R^a は、独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（アリール）、もしくは $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、2つの R^b は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

30

R^c 及び R^d は、それぞれ独立して、水素、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_1\sim C_6$ アルキル（シクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロアルキル）、 $C_1\sim C_6$ アルキル（アリール）、もしくは $C_1\sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは、独立して、1つ以上の R で任意選択的に置換されているか、

又は、 R^c 及び R^d は、それらが結合している原子と一体となって、1つ以上の R で任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し、

40

各 R は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-S(=O)CH_3$ 、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NHCH_3$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OCH_3$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ヒドロキシアルキル、 $C_1\sim C_6$ アミノアルキル、及び $C_1\sim C_6$ ヘテロアルキルであるか、

又は、同じ原子上の2つの R は、オキソを形成する。

【0155】

いくつかの実施形態では、式(I I)又は式(I I I)の X^a は、天然アミノ酸又

50

は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、表 4 A～表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a Nは、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a Nは、リシンである。

10

20

【0156】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 2は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、表 4 A～表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 2は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 2は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。

30

40

【0157】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 3は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、表 4 A～表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、表 4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3は、酸性アミノ酸、例えば、ア

50

スパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 3 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。

10

【0158】

いくつかの実施形態では、式（I I）又は式（I I I）のX a a 4 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、表4 A～表4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、表4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 4 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。

20

30

【0159】

いくつかの実施形態では、式（I I）又は式（I I I）のX a a 5 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、表4 A～表4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、表4 Gから選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、 -1 の電荷を

40

50

有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 5 は、存在しない。

【0160】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 6 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、アミド性 (アミド基を含む) アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、- 1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 6 は、存在しない。

【0161】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 7 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、アミド性 (アミド基を含む) アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、- 1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 7 は、存在しない。

【0162】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 8 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形

態では、X a a 8 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 8 は、存在しない。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 9 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 9 は、存在しない。

20

30

【0164】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 10 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 10 は、ヒドロキシル

40

50

アミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 0 は、存在しない。

【0165】

いくつかの実施形態では、式（I I）又は式（I I I）のX a a 1 1 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、表 4 A～表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 1 は、存在しない。

【0166】

いくつかの実施形態では、式（I I）又は式（I I I）のX a a 1 2 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、表 4 A～表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれら

10

20

30

40

50

の誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 2 は、存在しない。

【 0 1 6 7 】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a 1 3 は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、アミド性 (アミド基を含む) アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、- 1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。式 (I I) のいくつかの実施形態では、X a a 1 3 は、存在しない。

【 0 1 6 8 】

いくつかの実施形態では、式 (I I) 又は式 (I I I) の X a a C は、天然アミノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a C は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a C は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a C は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a C は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a C は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、ヒドロキシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、アミド性 (アミド基を含む) アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a C は、- 1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、+ 1 の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a C は、C y s である。いくつかの実施形態では、X a a C は、ホモシステインである。式 (I I) のいくつかの実施形態では、X a a C は、存在しない。

【 0 1 6 9 】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の X a a 0 のそれぞれは、独立して、天然アミ

ノ酸又は非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、表 4 A ~ 表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、表 4 G から選択される非天然アミノ酸である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、脂肪族アミノ酸、例えば、アラニン、グリシン、イソロイシン、ロイシン、プロリン、バリン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、芳香族アミノ酸、例えば、フェニルアラニン、トリプトファン、チロシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、酸性アミノ酸、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、塩基性アミノ酸、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、ヒドロキシシルアミノ酸、例えば、セリン、トレオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、硫黄含有アミノ酸、例えば、システイン、メチオニン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、アミド性（アミド基を含む）アミノ酸、例えば、アスパラギン、グルタミン、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、いかなる電荷も有していない。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、 -1 の電荷を有し、例えば、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はそれらの誘導体である。いくつかの実施形態では、X a a 0 は、 $+1$ の電荷を有し、例えば、アルギニン、ヒスチジン、リシン、又はそれらの誘導体である。

10

【0170】

20

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、p は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 である。いくつかの実施形態では、p は、0 である。いくつかの実施形態では、p は、1 である。いくつかの実施形態では、p は、2 である。いくつかの実施形態では、p は、3 である。いくつかの実施形態では、p は、4 である。いくつかの実施形態では、p は、5 である。いくつかの実施形態では、p は、6 である。いくつかの実施形態では、p は、7 である。いくつかの実施形態では、p は、8 である。

【0171】

いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I I)、又は式 (I I I) の環状ペプチドは、 $-3 \sim +1$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -3 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -2 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -1 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、0 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 $+1$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I I)、又は式 (I I I) の環状ペプチドは、最大 -4 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -4 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、式 (I)、式 (I I)、又は式 (I I I) の環状ペプチドは、少なくとも $+2$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 $+2$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 $+3$ の実効電荷を有する。実効電荷は、X a a 1 ~ X a a 1 4 アミノ酸のそれぞれ（又はペプチド内のアミノ酸のそれぞれ）の電荷を集計することによって決定できる。例えば、アスパラギン酸 (D) とグルタミン酸 (E) は、それぞれ -1 の電荷を持ち、リシン (K)、アルギニン (R) 及びヒスチジン (H) は、それぞれ $+1$ の電荷を持ち、残りの標準的なアミノ酸は、それぞれ 0 の電荷を有する。

30

40

【0172】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の環状ペプチドは、 $-3 \sim +1$ の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -3 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -2 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 -1 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、0 の実効電荷を有する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドは、 $+1$ の実効電荷を有する。実効電荷は、環状ペプチドの各アミノ酸の電荷を集計することによって決定できる。

【0173】

50

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される環状ペプチド（例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、又は式（ⅠⅠⅠ）の環状ペプチド）は、例えば、血漿タンパク質アルブミン結合（PPB）パーセンテージとして測定される所定の親和性で、血漿タンパク質に結合するように構成される。上記の結合率は、HSA-HPLC法（固定化ヒト血清アルブミン-HPLCによる、薬物タンパク質結合の測定）によって決定することができる。PPBは、HPLC（例えば、実施例B3）又は当技術分野で公知の他の適切な手段によって、インビトロで測定することができる。いくつかの実施形態では、実施例B3に記載の条件にしたがって、HPLCで測定すると、環状ペプチドの1%～99%が、インビトロでヒト血清アルブミン（HSA）に結合する。いくつかの実施形態では、HPLCにより測定した場合、環状ペプチドの約2%～約99%、約5%～約99%、約10%～約99%、約20%～約99%、約30%～約99%、約40%～約99%、50%～約99%、約60%～約99%、約70%～約99%、又は約80%～約99%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約10%～約95%が、インビトロでHSAに結合する（すなわち、約10%～約95%のPPB）。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約20%～約90%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約20%～約60%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約40%～約95%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約40%～約80%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約40%～約60%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約60%～約99%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約60%～約95%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約60%～約80%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約60%～約70%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約40%～約50%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約50%～約60%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約70%～約80%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約80%～約99%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、環状ペプチドの約80%～約85%が、インビトロでHSAに結合する。

10

20

30

【0174】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるコンジュゲート（例えば、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、又は式（ⅠⅠⅠ）の環状ペプチドを含むコンジュゲート）は、例えば、血漿タンパク質アルブミン結合（PPB）パーセンテージとして測定される所定の親和性で、血漿タンパク質に結合するように構成される。PPBは、HPLC（例えば、実施例B3）又は当技術分野で公知の他の適切な手段によって、インビトロで測定することができる。いくつかの実施形態では、実施例B3に記載の条件に従って、HPLCによって測定すると、コンジュゲートの1%～99%が、インビトロでヒト血清アルブミン（HSA）に結合する。いくつかの実施形態では、HPLCにより測定した場合、コンジュゲートの約2%～約99%、約5%～約99%、約10%～約99%、約20%～約99%、約30%～約99%、約40%～約99%、50%～約99%、約60%～約99%、約70%～約99%、又は約80%～約99%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約10%～約95%が、インビトロでHSAに結合する（すなわち、約10%～約95%のPPB）。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約20%～約90%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約20%～約60%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約40%～約95%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約40%～約80%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約40%～約60%が、インビトロでHSAに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約60%～約99%が

40

50

、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約60%～約95%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約60%～約80%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約60%～約70%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約40%～約50%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約50%～約60%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約70%～約80%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約80%～約99%が、インビトロでH S Aに結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの約80%～約85%が、インビトロでH S Aに結合する。

10

【0175】

いくつかの実施形態では、式(I)、式(II)、又は式(III)の環状ペプチドは、S-S結合を全く含まない。

【0176】

式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基Aと対応する官能基Bとを反応させることによって形成される。官能基Aは、アミノ酸X a a Nの一部であり得るか、又はX a a Nは、官能基Aで官能化することができる。官能基Bは、アミノ酸X a a Cの一部であり得るか、又はX a a Cは、官能基Bで官能化することができる。いくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基(I-A)と官能基(I-B)とを反応させることによって形成される基である。いくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基(II-A)と官能基(II-B)とを反応させることによって形成される基である。いくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基(III-A)と官能基(III-B)とを反応させることによって形成される基である。いくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基(IV-A)と官能基(IV-B)とを反応させることによって形成される基である。いくつかの実施形態では、L^CY^Cは、表1の官能基(V-A)と官能基(V-B)とを反応させることによって形成される基である。

20

【0177】

式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、L^CY^Cは、-C(=O)-CH₂-S-である。式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、X a a Cは、システインであり、X a a Nは、クロロアセチル化されており、L^N及びL^Cは、存在せず、L^CY^Cは、X a a N上の-C(=O)-CH₂Clをシステイン上の-SH基と反応させることによって形成される。

30

【0178】

式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、X a a Cは、システイン、ホモシステイン、リシン、ホモリシン、オルニチン、ジアミノブトリン酸(diaminobutric acid)、セリン、ホモセリン、トレオニン、又はホモトレオニンであり、X a a Nは、クロロアセチル化されており、L^CY^Cは、X a a N上の-C(=O)-CH₂ClをX a a Cの官能基(-SH、-NH₂、-OH、-COOHなど)と反応させることによって形成される、-C(=O)-CH₂-S-、-C(=O)-CH₂-NH-、又は-C(=O)-CH₂-O-である。いくつかの実施形態では、L^N及びL^Cは、存在しない(すなわち、結合)。

40

【0179】

式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、X a a Cは、アスパラギン酸、グルタミン酸、又はホモグルタミン酸であり、X a a Nは、-NH₂を含むか、又は-NH₂で官能化されており、L^CY^Cは、X a a N上の-NH₂をX a a Cの官能基-COOHと反応させることによって形成されるアミドである。

【0180】

式(III)の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、X a a Cは、リシン、ホモリシン、オルニチン、又はジアミノブトリン酸であり、X a a Nは、-COOHを含むか、又は-COOHで官能化されており、L^CY^Cは、X a a N上の-COOHをX a a Cの

50

官能基 $-NH_2$ と反応させることによって形成されるアミドである。

【0181】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、システイン又はホモシステインであり、 $XaaN$ は、 $-Br$ などのハロゲンを含むか、又はハロゲンで官能化されており、 L^CY^C は、 $XaaN$ 上の $-Br$ を $XaaC$ の官能基 $-SH$ と反応させることによって形成される $-S-$ である。

【0182】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アリル-グリシン又はホモアリル-グリシンであり、 $XaaN$ は、 $-CH=CH_2$ を含むか、又は $-CH=CH_2$ で官能化されており、 L^CY^C は、 $XaaN$ 上の $-CH=CH_2$ を $XaaC$ の官能基 $-CH=CH_2$ と反応させることによって形成される $-CH=CH_2-$ である。

10

【0183】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アスパラギン酸-4-セミアルデヒド又はグルタミン酸-5-セミアルデヒドであり、 $XaaN$ は、 $-NH_2$ を含むか、又は $-NH_2$ で官能化されており、 L^CY^C は、 $XaaN$ 上の $-NH_2$ を $XaaC$ の官能基 $-C(=O)$ と反応させることによって形成される $-NH-$ である。

【0184】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、1, 2-又は1, 3-又は1, 4-ビス-(プロモメチル)ベンゼンとコンジュゲートしたシステイン又はホモシステインであり、 $XaaN$ は、 $-SH$ を含むか、又は $-SH$ で官能化されており、 L^CY^C は、 $XaaN$ 上の $-SH$ を $XaaC$ の官能基と反応させることによって形成される $-S-CH_2-$ ベンゼン $-CH_2-S-$ である。

20

【0185】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アジドで官能化され、 $XaaN$ は、アルキンで官能化され、 L^CY^C はアジドとアルキンとの間のクリック反応によって形成されるトリアゾールである。式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アルキンで官能化され、 $XaaN$ は、アジドで官能化され、 L^CY^C は、アジドとアルキンとの間のクリック反応によって形成されるトリアゾールである。

【0186】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アジドで官能化され、 $XaaN$ は、アルケンで官能化され、 L^CY^C は、アジドとアルケンとの間の付加環化反応によって形成されるトリアゾリンである。式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、アルケンで官能化され (例えば、 $XaaC$ は、アルキニルグリシン、ホモアルキニルグリシンである)、 $XaaN$ は、アジドで官能化され、 L^CY^C は、アジドとアルケンとの間の付加環化反応によって形成されるトリアゾリンである。

30

【0187】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $XaaC$ は、システイン又はホモシステインであり、 $XaaN$ は、マレイミドを含むか、又はマレイミドで官能化されており、 L^CY^C は、 $XaaN$ 上の $-マレイミド$ を $XaaC$ の $-SH$ 基 $-CH=CH_2$ と反応させることによって形成される $-スクシンイミド-S-$ である。

40

【0188】

式 (III) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 L^CY^C は、表 2A の構造であり、 n は、0 であり、 m は、0 である。式 (II) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、閉環基は、表 2A の構造である。

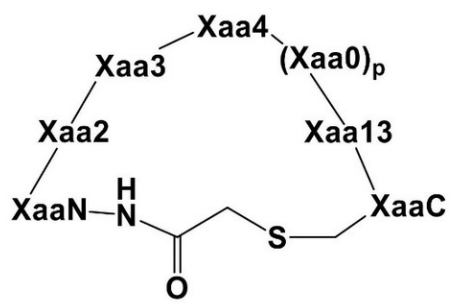
【0189】

例えば、式 (III) の環状ペプチドは、構造

【0190】

50

【化 6】



10

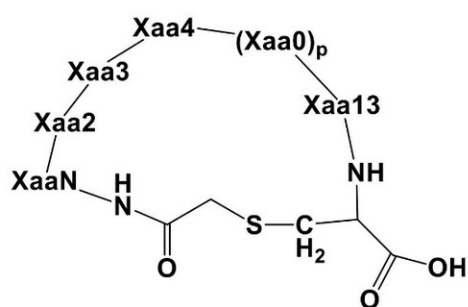
(式中、XaaCは、システインである)を有することができる。

【0191】

いくつかの実施形態では、式(III)の環状ペプチドは、構造

【0192】

【化 7】



20

を有することができる。

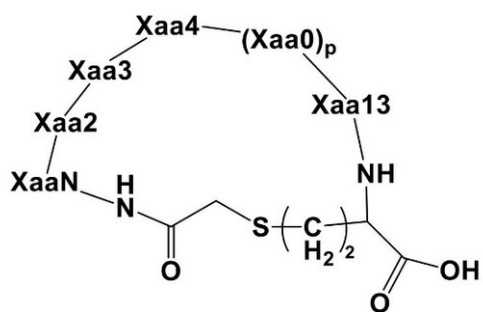
【0193】

いくつかの実施形態では、式(III)の環状ペプチドは、構造

30

【0194】

【化 8】



40

を有することができる。

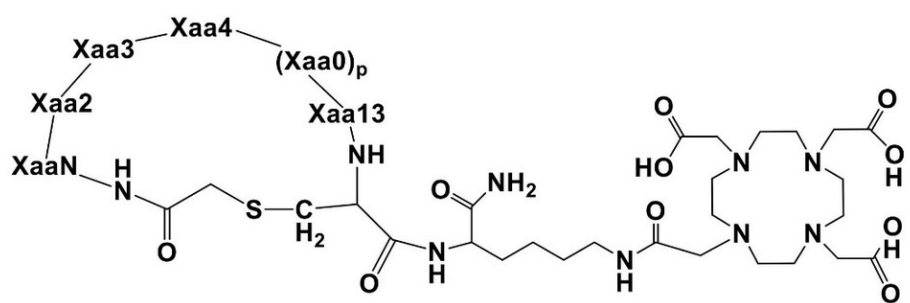
【0195】

いくつかの実施形態では、式(III)の環状ペプチドを含むコンジュゲートは、構造

【0196】

50

【化 9】



10

を有する。

【 0 1 9 7 】

式 (I I I) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $L^N-L^{CYC}-L^C$ は、 $-C(=O)-CH_2-S-$ 、 $-C(=O)-CH_2-S-CH_2-$ 、 $-C(=O)-CH_2-S-CH_2-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-CO-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CO-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-CH=CH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m-S-CH_2-$ ベンゼン $-CH_2-S-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m$ - トリアジン $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_m$ - スクシンイミド $-S-(CH_2)_n-$ 、 $-C(=O)-CH_2-NH-CH_2-$ 、又は $-C(=O)-CH_2-O-CH_2-$ であり、 m 及び n は、それぞれ独立して、0 であるか、又は 1 ~ 6 の整数である。式 (I I I) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 L^{CYC} は、表 2 A の基である。

20

【 0 1 9 8 】

式 (I I I) の環状ペプチドのいくつかの実施形態では、 $L^C Y^C$ は、表 2 B に示す $X a a N$ の官能基を $X a a C$ と、又は $X a a C$ の官能基と反応させることによって形成される。

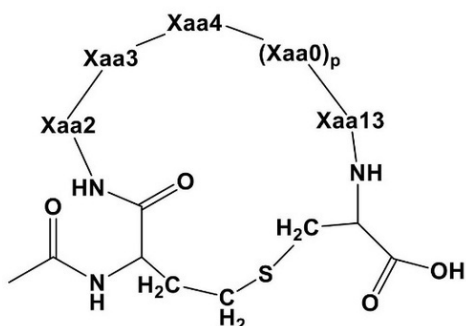
【 0 1 9 9 】

いくつかの実施形態では、式 (III) の環状ペプチドを含むコンジュゲートは、構造

30

【 0 2 0 0 】

【化 1 0】



40

(式中、 $X a a N$ の側鎖は、 $X a a C$ の側鎖にコンジュゲートしている)を有する。

【 0 2 0 1 】

【表 2】

表 2 A. 閉環基

(m及びnは、独立して、0又は1～6の整数である。)

$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-$
$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$
$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_2-\text{ベンゼン}-\text{CH}_2-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{トリアゾール}-(\text{CH}_2)_n-$
$-(\text{CH}_2)_m-\text{スクシンイミド}-\text{S}-(\text{CH}_2)_n-$
$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$
$-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$

10

【0202】

式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{C}}\text{Y}^{\text{C}}$ は、表 2 A の構造であり、m は、0 であり、n は、0 である。式 (I I I) のいくつかの実施形態では、 $\text{L}^{\text{C}}\text{Y}^{\text{C}}$ は、表 2 A の構造を含み、式中、m は、0 であり、n は、0 である。

20

【0203】

いくつかの実施形態では、m は、0 である。いくつかの実施形態では、m は、1 である。いくつかの実施形態では、m は、2 である。いくつかの実施形態では、m は、3 である。いくつかの実施形態では、m は、4 である。いくつかの実施形態では、m は、5 である。いくつかの実施形態では、m は、6 である。いくつかの実施形態では、n は、0 である。いくつかの実施形態では、n は、1 である。いくつかの実施形態では、n は、2 である。いくつかの実施形態では、n は、3 である。いくつかの実施形態では、n は、4 である。いくつかの実施形態では、n は、5 である。いくつかの実施形態では、n は、6 である。

30

【0204】

40

50

【表 3】

表 2 B. 閉環基の形成

X a a N の官能基	X a a C (又は X a a C の官能基)
$-C(=O)-CH_2C1$	システイン、ホモシステイン、リシン、ホモリシン、オルニチン、ジアミノブトリン酸、セリン、ホモセリン、トレオニン、ホモトレオニン
$-(CH_2)_n-NH_2$	アスパラギン酸、グルタミン酸、ホモグルタミン酸
$-(CH_2)_n-CO_2H$	リシン、ホモリシン、オルニチン、ジアミノブトリン酸、
$-(CH_2)_n-Br$	システイン、ホモシステイン
$-(CH_2)_n-CH=CH_2$	アリルグリシン、ホモアリルグリシン
$-(CH_2)_n-NH_2$	アスパラギン酸-4-セミアルデヒド、グルタミン酸-5-セミアルデヒド
$-(CH_2)_n-SH$	システイン、1, 2-又は1, 3-又は1, 4-ビス-(プロモメチル)ベンゼンとコンジュゲートしたホモシステイン
$-(CH_2)_n-アルキン$	X a a C は、アジドを側鎖に持つアミノ酸である
$-(CH_2)_n-N_3$	アルキニルグリシン、ホモアルキニルグリシン
$-(CH_2)_n-マレイミド$	システイン、ホモシステイン

10

20

【0205】

いくつかの実施形態では、式 (I I I) の環状ペプチドは、表 3 の化合物によって表すことができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤及び任意選択的にリンカーを更に含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、A c - 2 2 5 又はルテチウム - 1 7 7 などの放射性核種を更に含む。

【0206】

30

40

50

【表 4】

表 3. 例示的な環状ペプチド

化合物 番号	閉環基 (環化 後)	N-末端 (環化前)	ペプチド配列	配列 番号:	標的
P-0 1	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	AHYTAh pMe GWMe F RVRWYMe FC	1	ネクチン 4
P-0 2	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	Me FSWMe GYNYMe N a l l GWWC	2	ネクチン 4
P-1 0	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	ARLM e FDYDTMe YM e YWYC	3	FOLR 1
P-1 1	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	DRCh gMe FDF3CDT Me YMe YWYC	4	FOLR 1
P-1 2	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	DRCh gMe FDYDTMe YMe YWYC	5	FOLR 1
P-2 0	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	AIM e FYDDMe YYDM e YC	6	PSMA
P-2 1	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	WmB p hDVDSDC b a W mB p hDC	7	PSMA
P-2 2	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	Me FDDSVWDH p h YC	8	PSMA
P-3 0	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	d F3Py I L3PyMe AM e ASDMe YF I I C		E p h A 2
P-3 1	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	AVF3CYRGM e FTGW 6 CVM e GA h p C	9	E p h A 2
P-4 0	-C (=O) -C H ₂ -S-	-C (=O) -CH C ₂ H ₅	d ADB p h IYPAB p h S SE SMe FC		T r o p -2

10

20

30

40

50

【0207】

表 3 に記載されているように、ペプチド配列の環状部分のみが含まれている。いくつかの実施形態では、表 3 のペプチドのいずれか 1 つを含むコンジュゲートは、環状構造の一部ではない、ペプチドの N 末端及び／又は C 末端に、アミノ酸残基を更に含み得る。

【0208】

表 3 に示すように、略語には次の意味がある。

【0209】

小文字の d は、D-アミノ酸を意味し、例えば、d F は、d-フェニルアラニンを指す。

【0210】

Me は、メチル基を指し、例えば、Me G は、N-メチル-グリシンを表す。

【0211】

A h p は、2-アミノヘプタン酸を指す。

【0212】

N a l 1 は、1-ナフチルアラニン指す。

【0213】

C h g は、シクロヘキシルグリシン指す。

【0214】

F 3 C は、3-クロロフェニルアラニン指す。

【0215】

m B p h は、3-フェニルフェニルアラニン指す。

【0216】

C b a は、シクロブチルアラニン指す。

【0217】

H p h は、ホモフェニルアラニン指す。

【0218】

W 6 C は、6-クロロトリプタン指す。

【0219】

本明細書に記載されるペプチドは、ペプチドミメティックであり得る。例えば、ペプチドは、非ペプチド結合を含むことができ、また、ペプチドは、1つ以上の非天然アミノ酸を含むことができる。特に明記しない限り、本明細書に記載のペプチド中の各アミノ酸（天然アミノ酸のグリシンを除く）は、独立して、D型又はL型であり得る。D型及びL型の両方が、本開示に包含される。

10

20

【0220】

本開示において、アミノ酸という用語は、アミノ酸の誘導体を包含する。誘導体としては、例えば、細胞のDNAにコードされた生体物質が産生するタンパク質を構成する天然アミノ酸を改変して得られるアミノ酸が挙げられる。このような非天然アミノ酸の例としては、ヒドロキシル基が導入されたアミノ酸である、ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、アミノ基が導入されたアミノ酸である、ジアミノプロピオン酸が挙げられる。

【0221】

本明細書に記載されるペプチドは、N-置換アミノ酸を含むことができる。いくつかの実施形態では、N-置換アミノ酸は、トリプトファン、フェニルアラニン、チロシン、アルギニン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リシン、又はバリンの誘導体である。いくつかの実施形態では、N-置換は、N-メチル及びN-エチルなどのN-アルキルである。いくつかの実施形態では、N-置換は、N-フェニル又はN-ビフェニルなどのN-アリールである。いくつかの実施形態では、N-置換は、N-ピリジルなどのN-ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、N置換アミノ酸は、ペプチドのN末端にある。いくつかの実施形態では、N置換アミノ酸は、非末端アミノ酸である。

30

【0222】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるペプチドは、表4A～表4Gの1つ以上のアミノ酸を含む。

【0223】

40

50

【表 5】

表 4 A. N末端又はC末端のアミノ酸

N-クロロアセチル-L-アラニン	アセチル-L-アラニン
N-クロロアセチル-L-フェニルアラニン	アセチル-L-フェニルアラニン
N-クロロアセチル-L-フェニルアラニン	アセチル-L-チロシン
N-クロロアセチル-L-チロシン	アセチル-L-トリプトファン
N-クロロアセチル-L-トリプトファン	アセチル-D-アラニン
N-クロロアセチル-D-アラニン	アセチル-D-フェニルアラニン
N-クロロアセチル-D-フェニルアラニン	アセチル-D-チロシン
N-クロロアセチル-D-チロシン	アセチル-D-トリプトファン
N-クロロアセチル-D-トリプトファン	N-3-クロロメチルベンゾイル-L-チロシン
	N-3-クロロメチルベンゾイル-L-トリプトファン

10

20

【0224】

【表 6】

表 4 B. ペプチドと架橋結合するアミノ酸

N γ -(2-クロロアセチル)- α , γ -ジアミノブチル酸
N γ -(2-クロロアセチル)- α , γ -ジアミノプロパン酸

【0225】

【表 7】

表 4 C. D-アミノ酸

D-セリン
D-フェニルアラニン
D-チロシン
D-トリプトファン

30

【0226】

【表 8】

表 4 D. N-アルキルアミノ酸

N-アルキル-グリシン
N-アルキル-アラニン
N-アルキル-フェニルアラニン
N-アルキル-チロシン
N-アルキル-セリン
N-アルキル-ヒスチジン
N-アルキル-トリプトファン

40

50

【 0 2 2 7 】

表 1 D の例示的なアルキル基には、メチル基、エチル基、及びプロピル基が挙げられる。
。

【 0 2 2 8 】

【表 9】

表 4 E. ペプチドブロック

N-エチル-グリシン
N-n-プロピル-グリシン
N-n-ブチル-グリシン
N-n-ペンチル-グリシン
N-n-ヘキシル-グリシン
N-n-ヘプチル-グリシン
N-n-オクチル-グリシン
N-イソペンチル-グリシン
N-(2-フェニルエチル)-グリシン
N-(3-フェニルプロピル)-グリシン
N-[2-(p-ヒドロキシフェニル)エチル]-グリシン

10

20

【 0 2 2 9 】

【表 10】

表 4 F. 例示的な非天然アミノ酸

p-ビフェニルアラニン
p-トリフルオロメチルフェニルアラニン
p-アジドフェニルアラニン
p-ビオチニル-アミノフェニルアラニン
e-N-ビオチニル-リシン
e-N-アセチル-リシン
L-シトルリン
L-5-ヒドロキシトリプトファン
L-1, 2, 3, 4, -テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸
アミノイソ酪酸
N-メチル-アミノイソ酪酸
N-メチル-フェニルグリシン

30

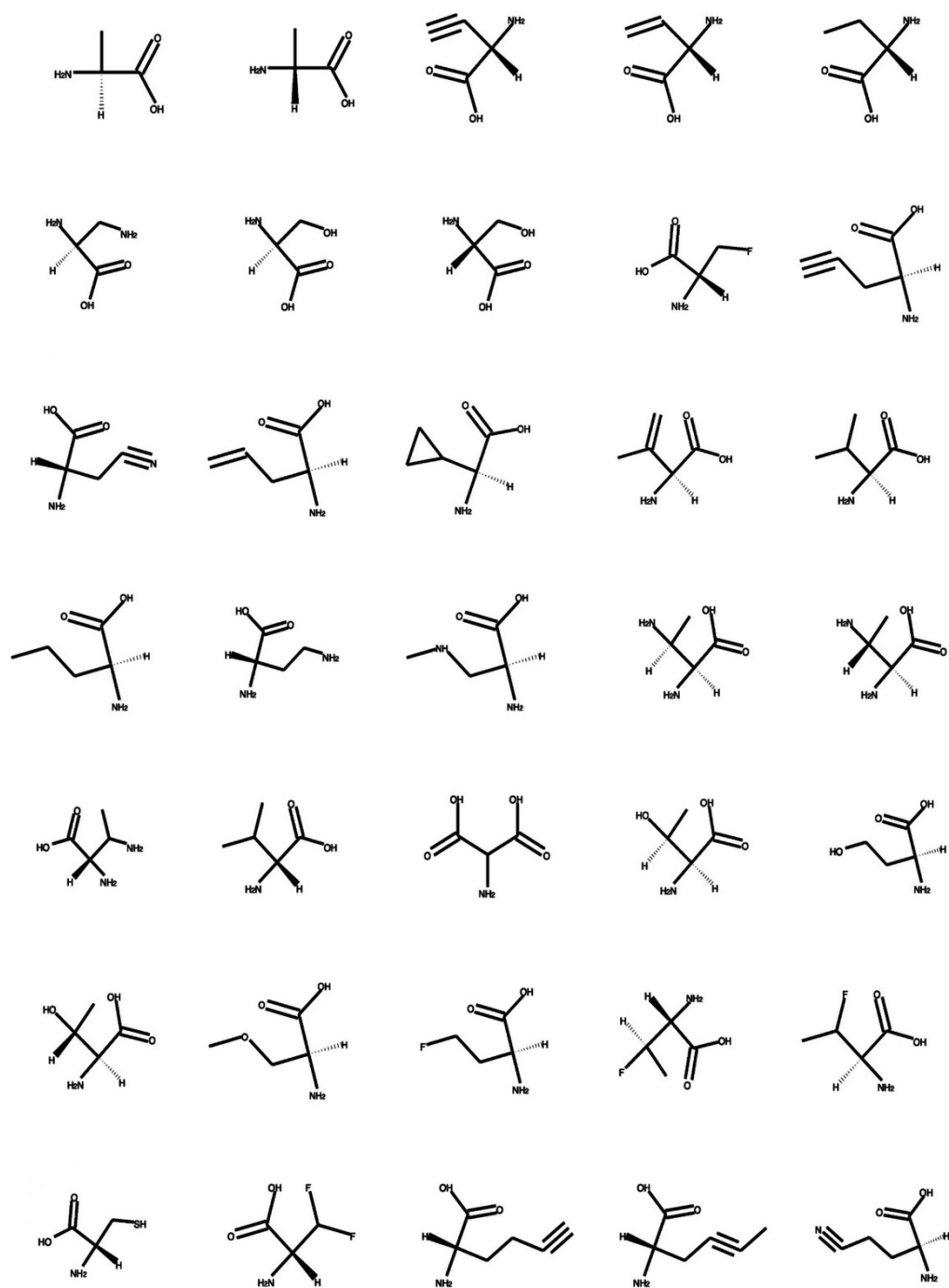
40

【 0 2 3 0 】

50

【表 1 1 - 1】

表 4 G. 本明細書に記載の環状ペプチドに組み込むことができるアミノ酸



【 0 2 3 1】

10

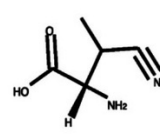
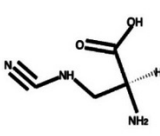
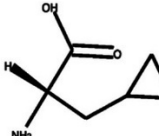
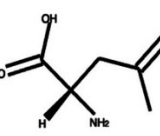
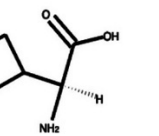
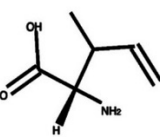
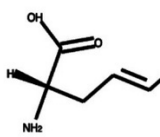
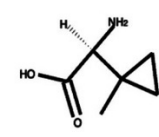
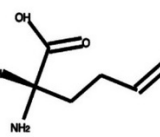
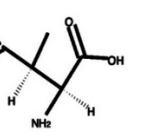
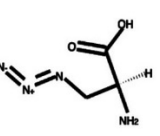
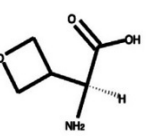
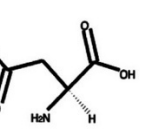
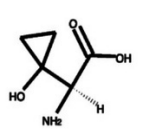
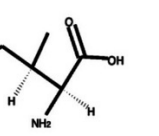
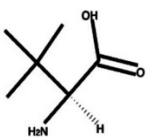
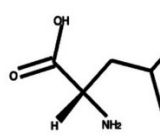
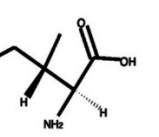
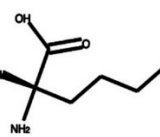
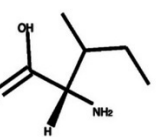
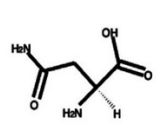
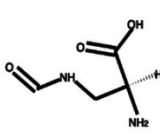
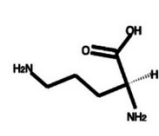
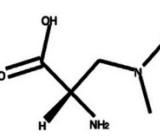
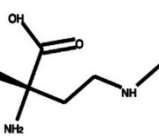
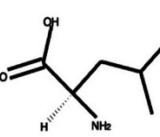
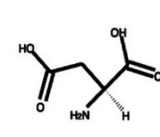
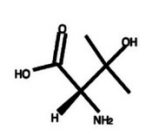
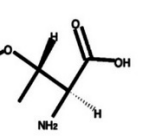
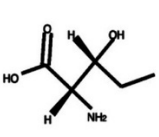
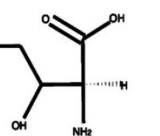
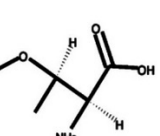
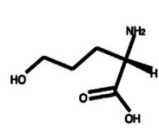
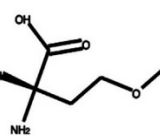
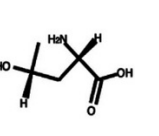
20

30

40

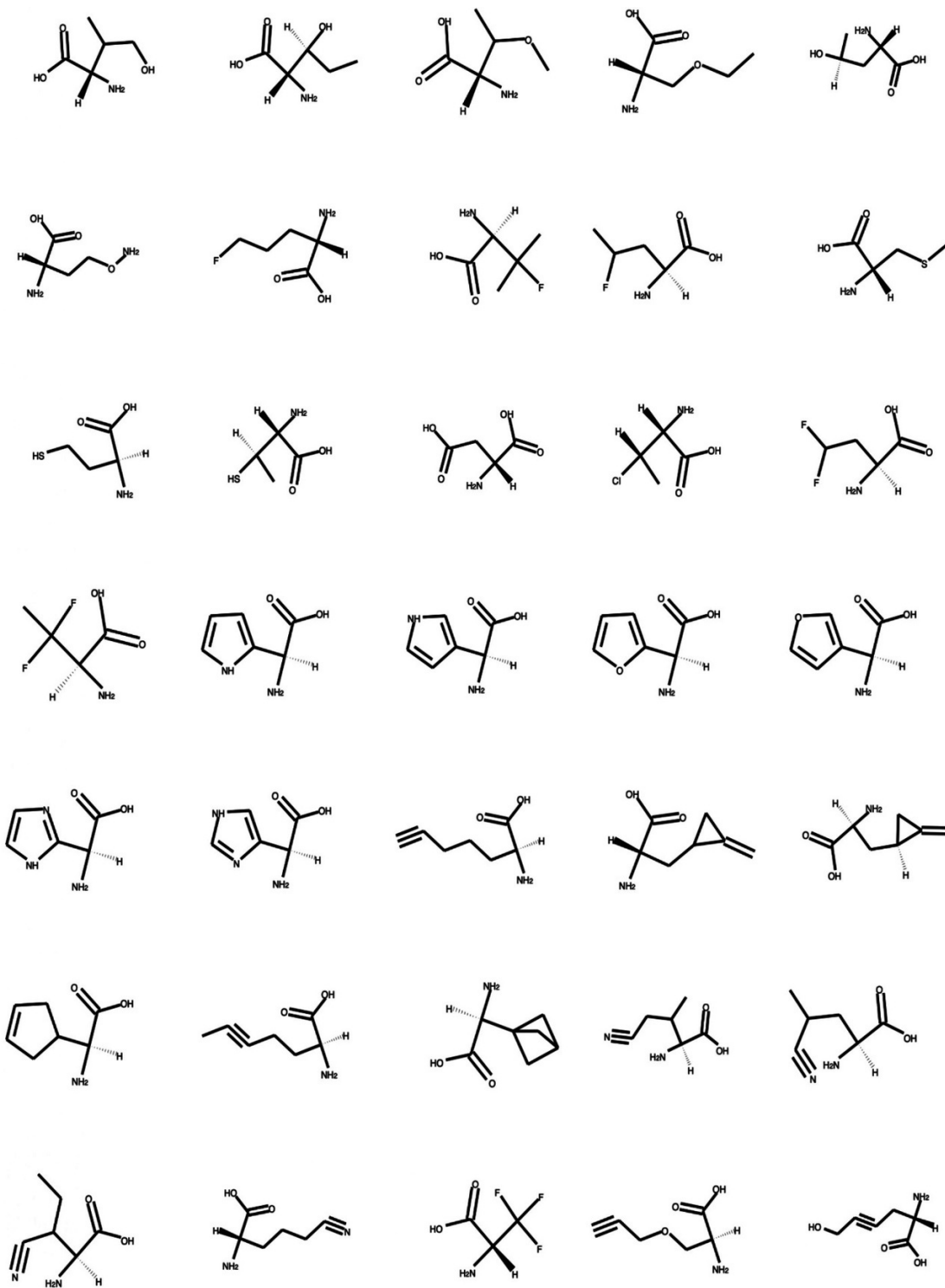
50

【表 1 1 - 2】

					
					10
					
					20
					
					30
					40

【0 2 3 2】

【表 1 1 - 3】



10

20

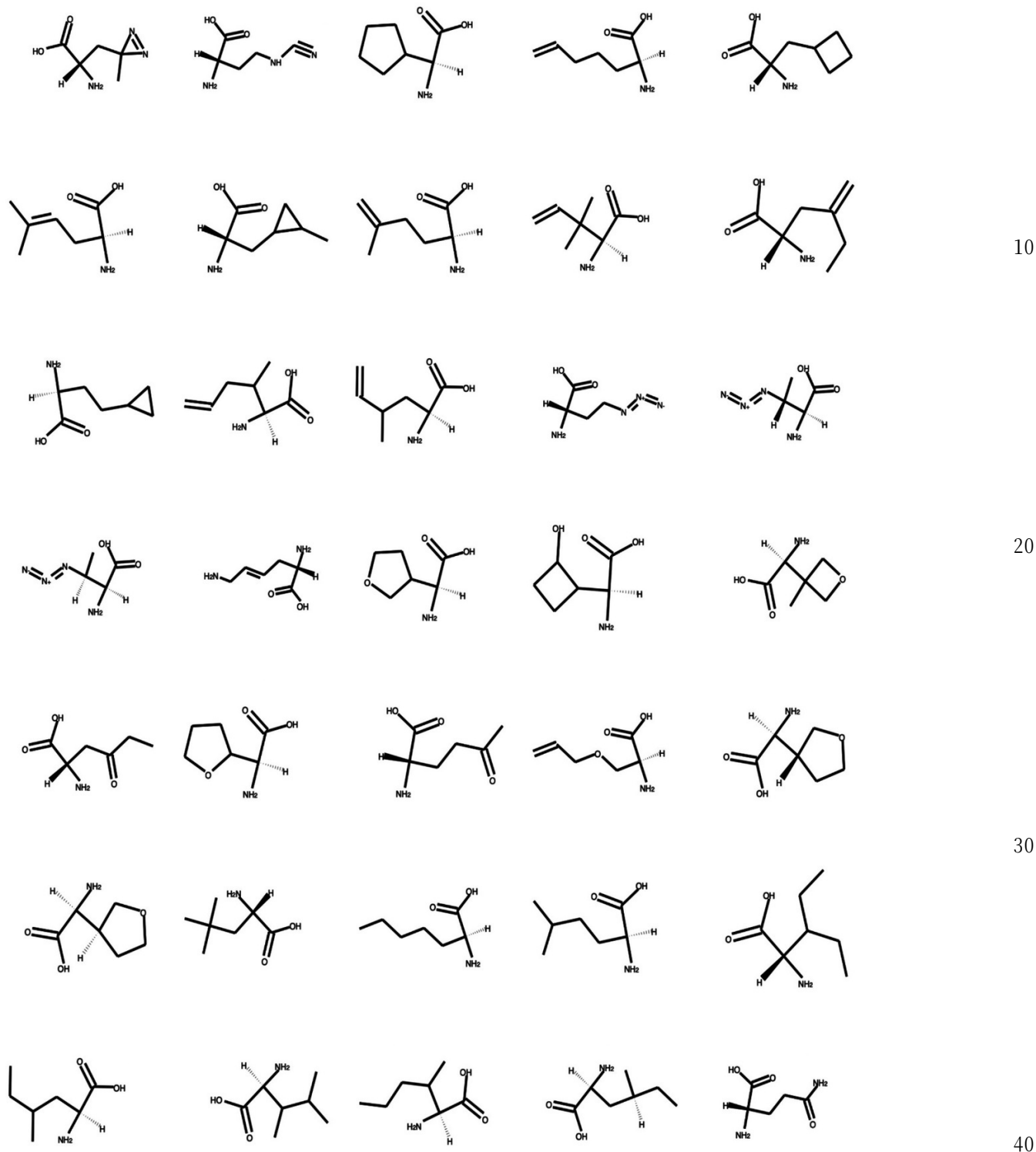
30

40

【0 2 3 3】

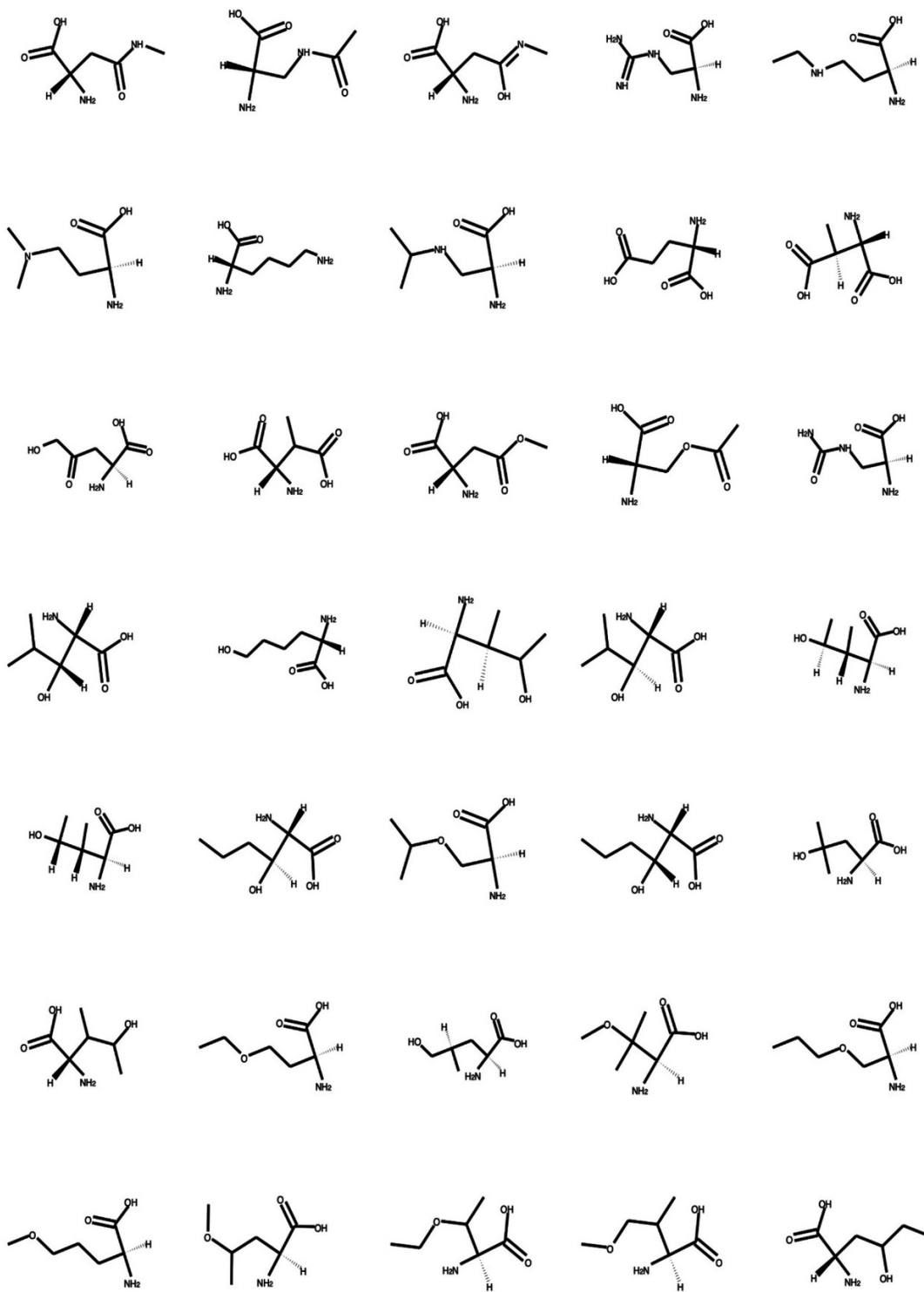
50

【表 1 1 - 4】



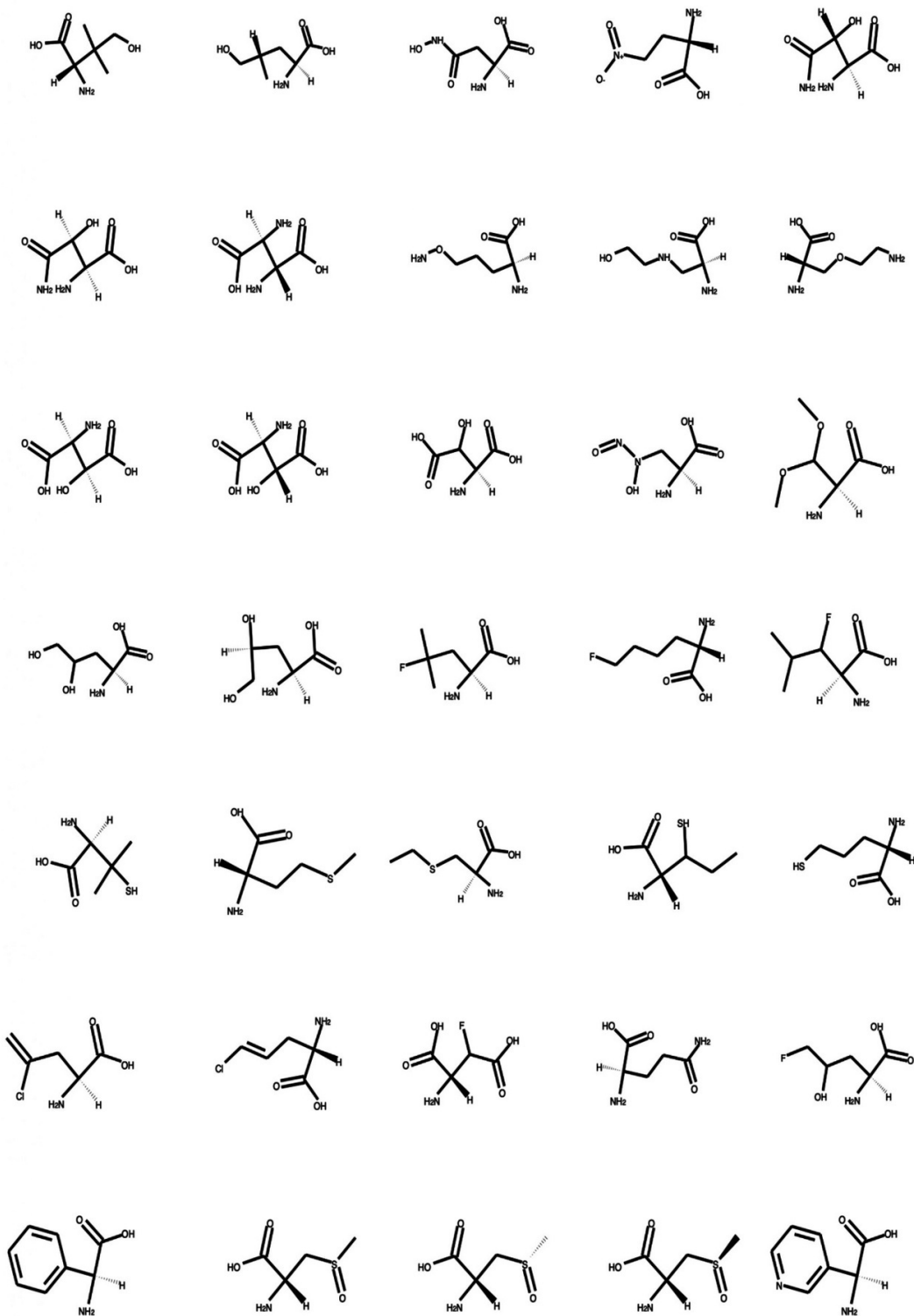
【0 2 3 4】

【表 11-5】



【0235】

【表 11-6】



10

20

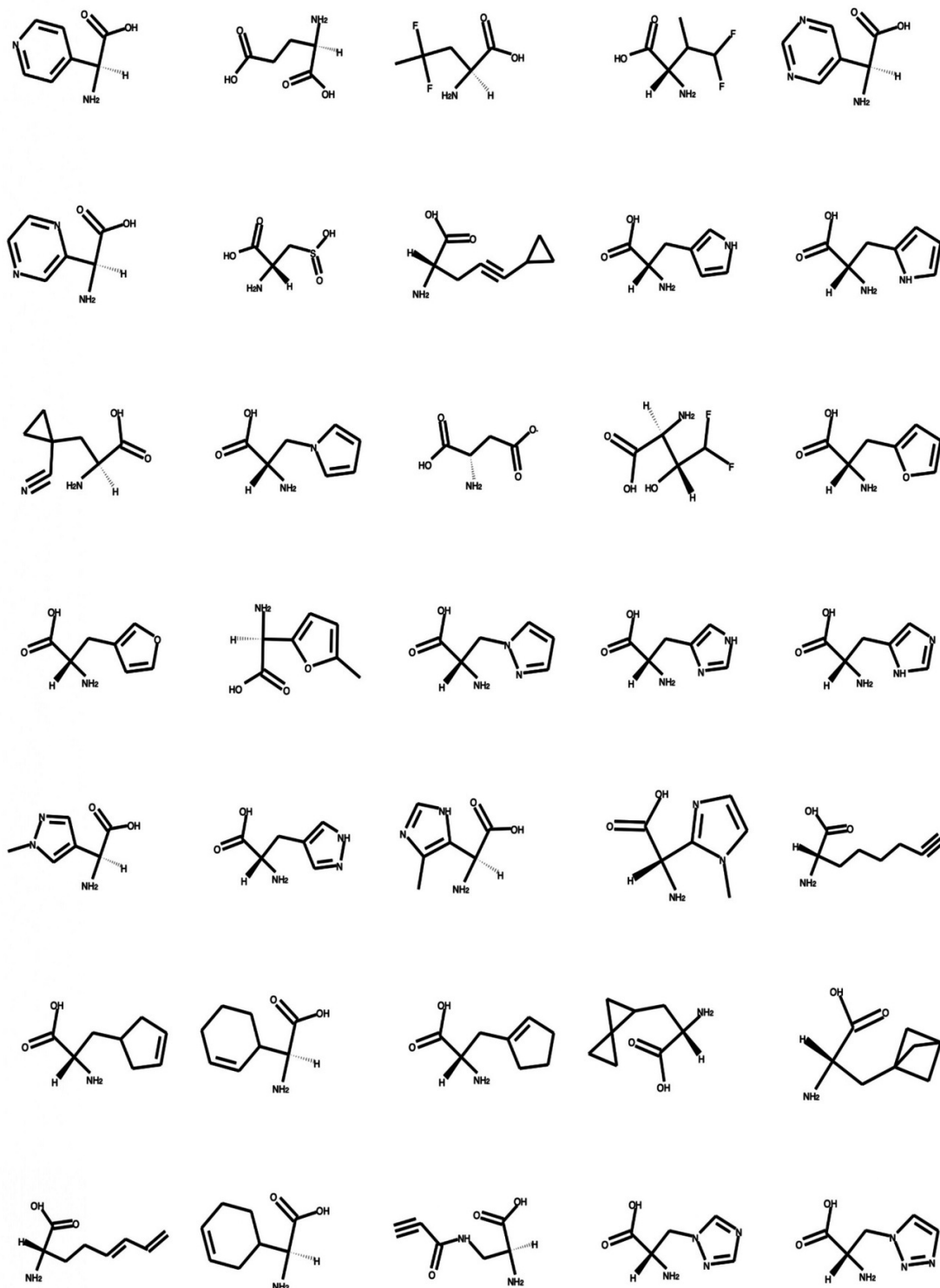
30

40

【0236】

50

【表 11-7】



10

20

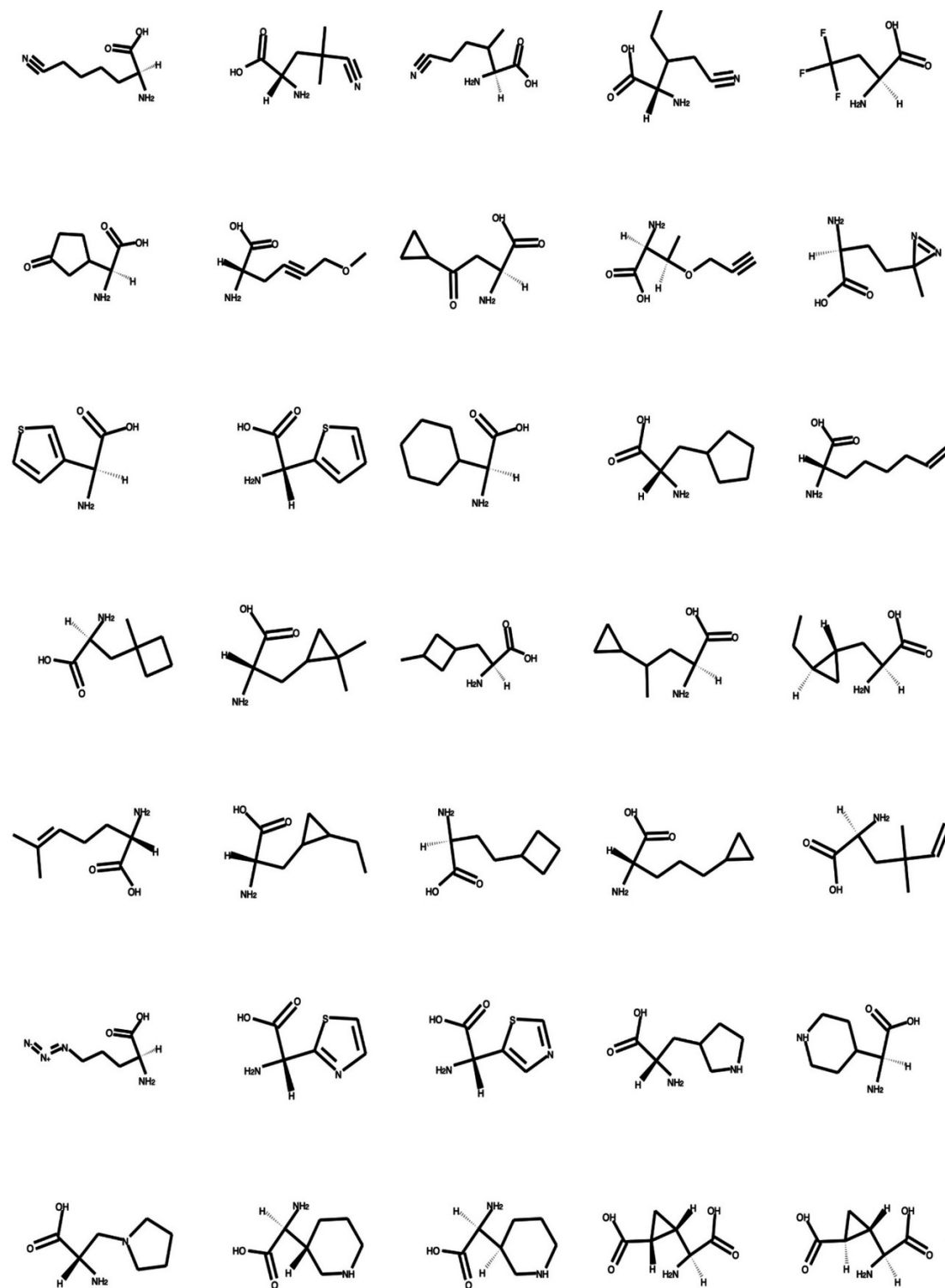
30

40

【0237】

50

【表 11-8】



【0238】

10

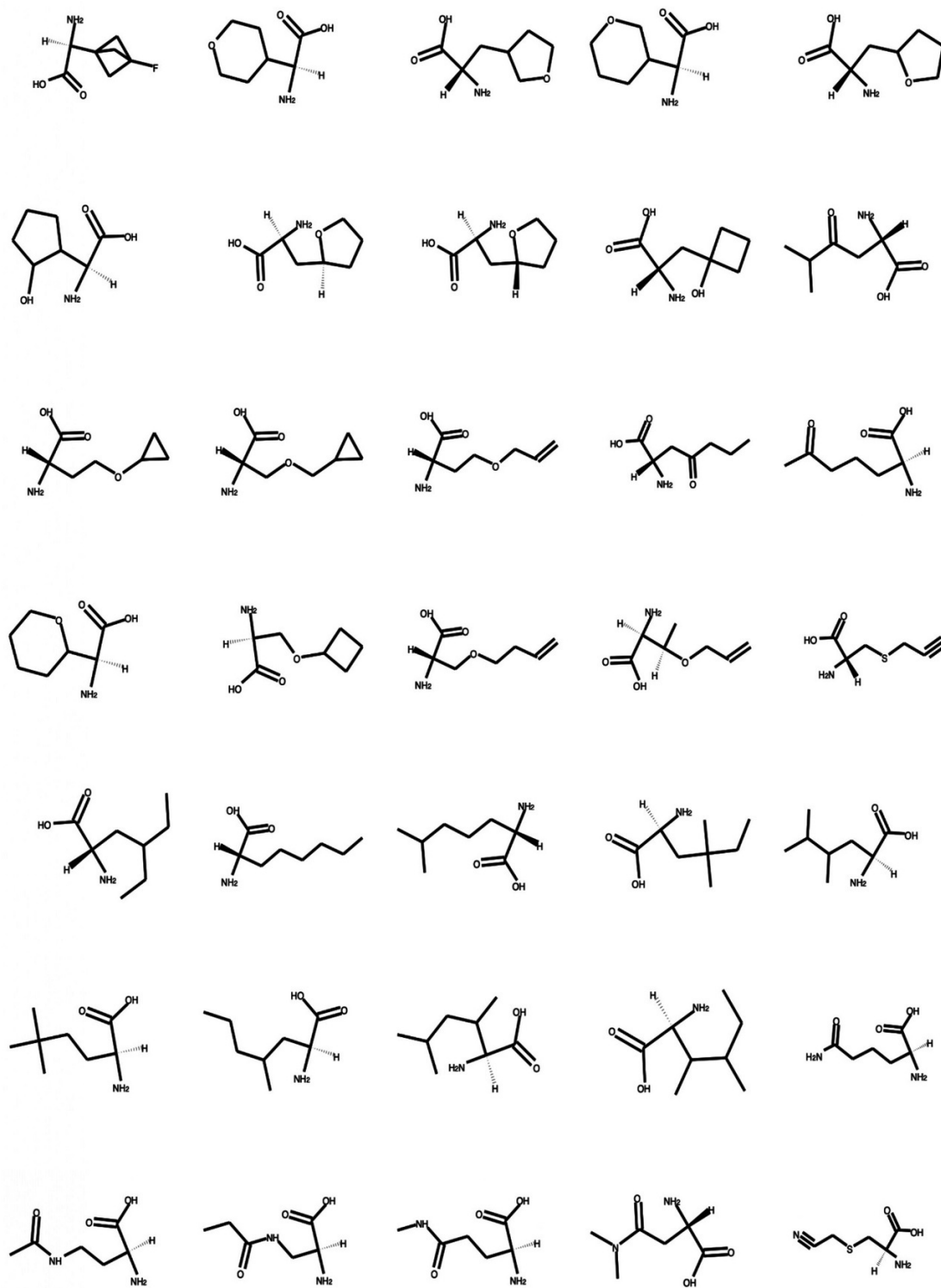
20

30

40

50

【表 11-9】



10

20

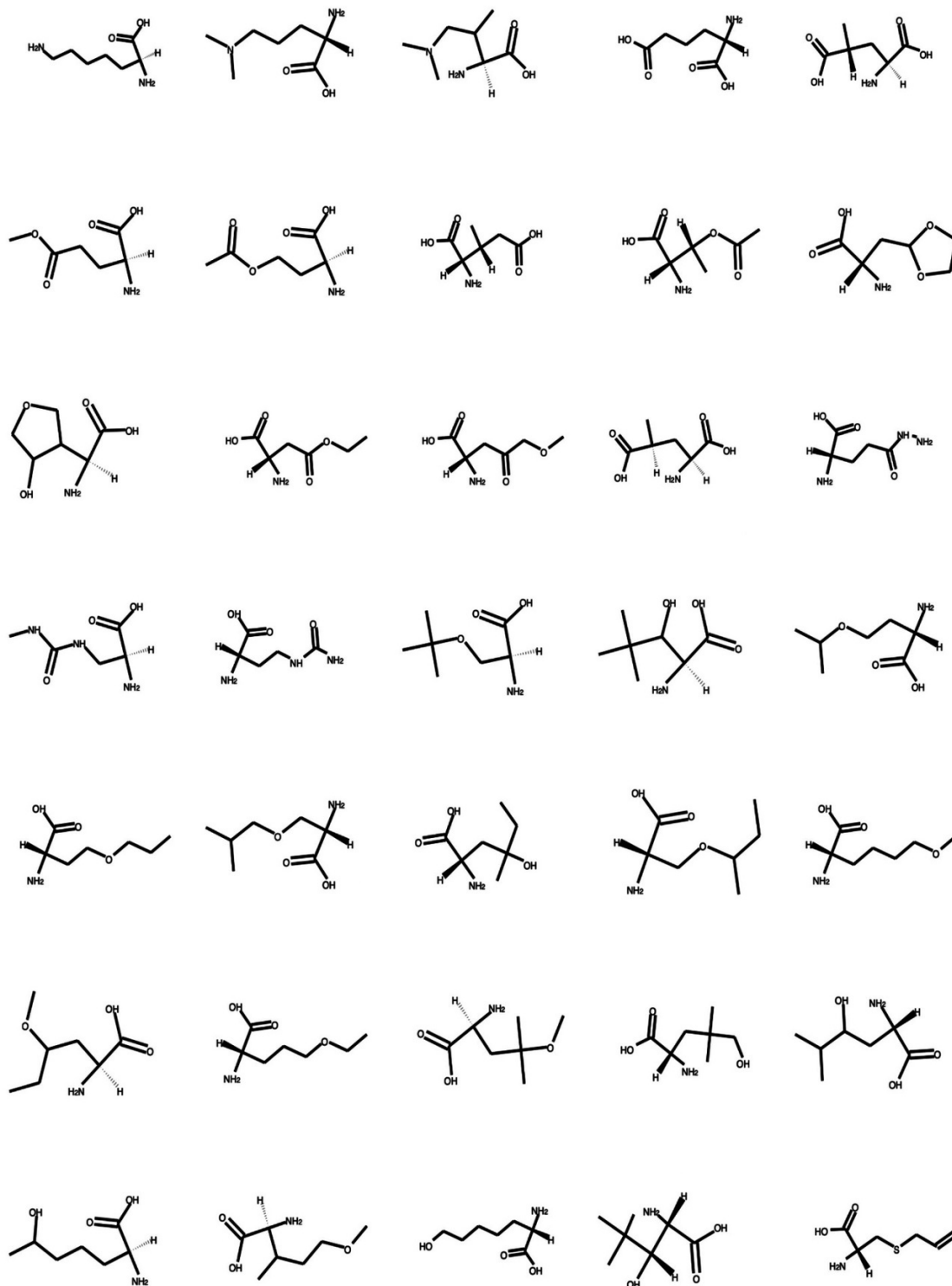
30

40

【0239】

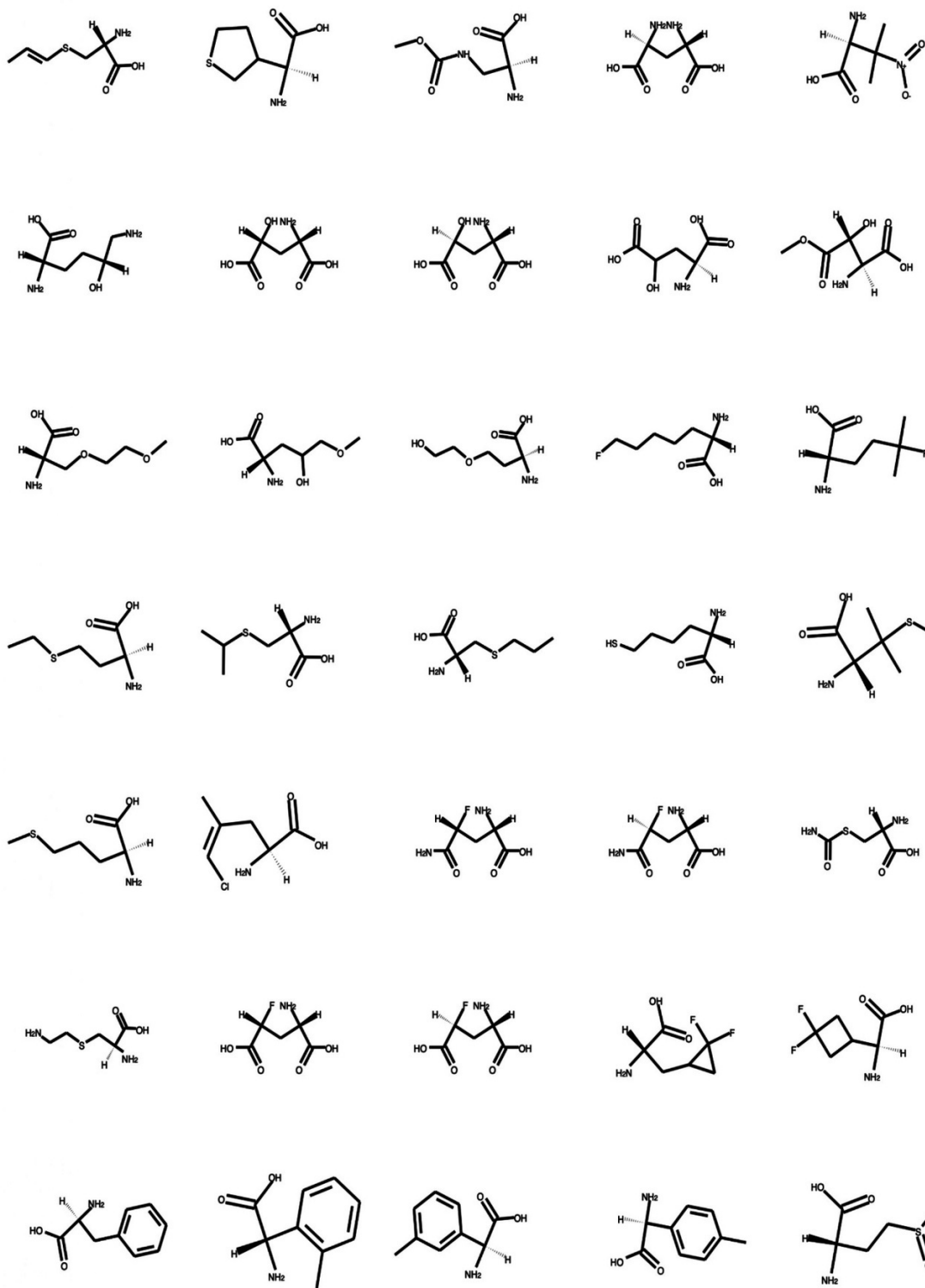
50

【表 11-10】



【0240】

【表 11-11】



10

20

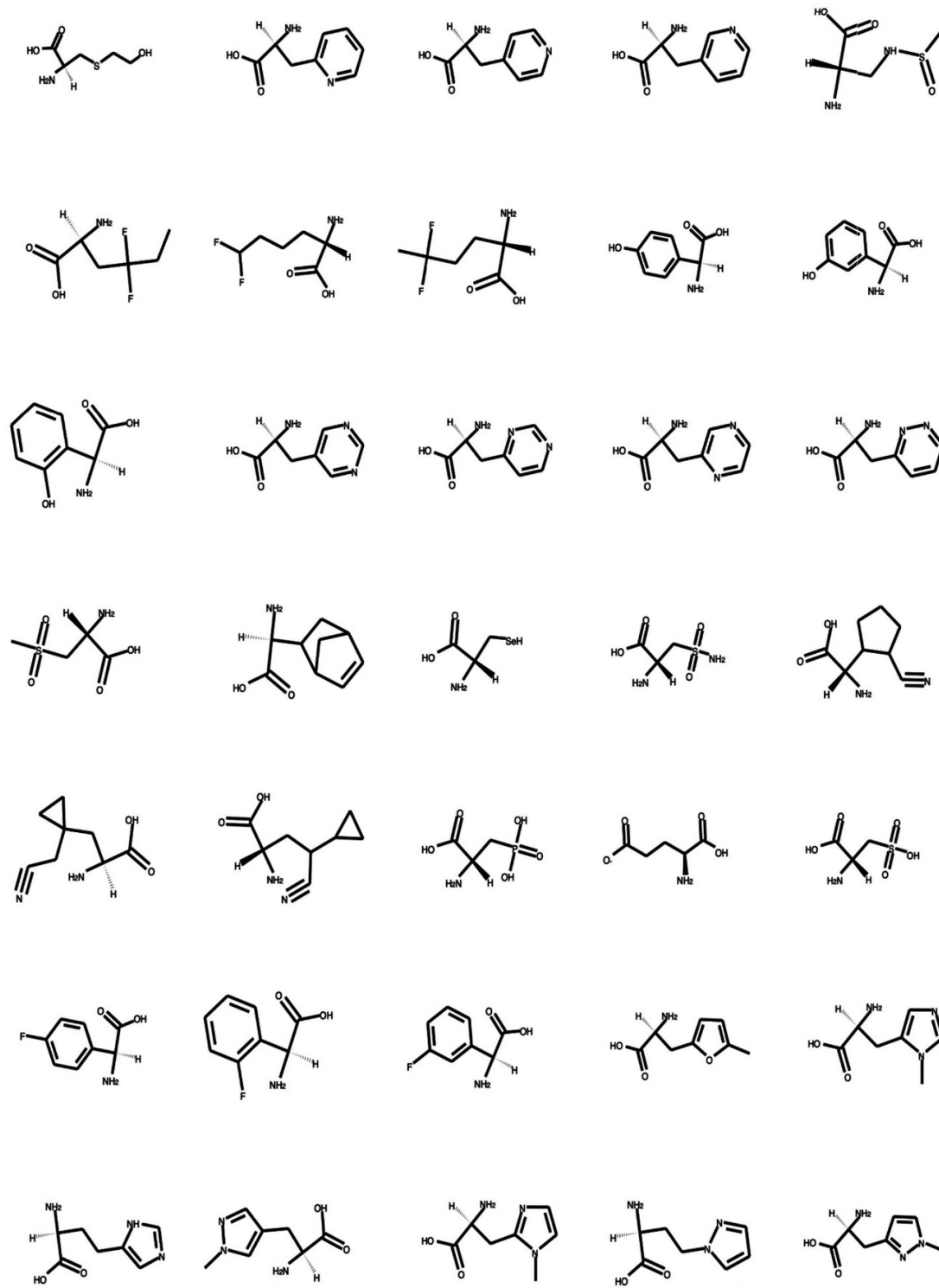
30

40

【0241】

50

【表 11-12】



10

20

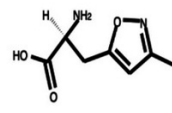
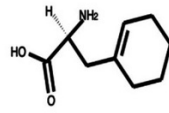
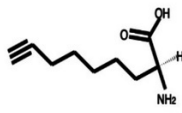
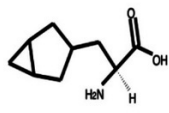
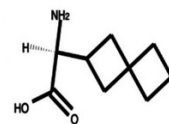
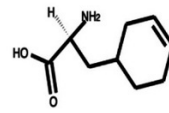
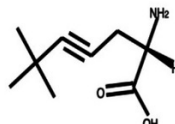
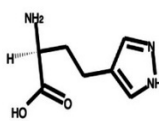
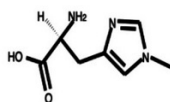
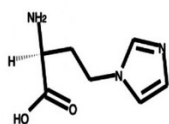
30

40

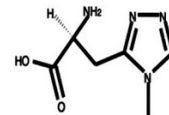
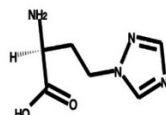
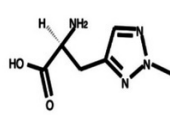
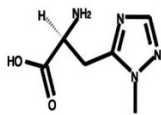
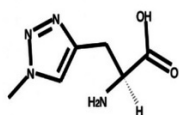
【0242】

50

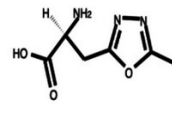
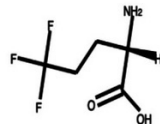
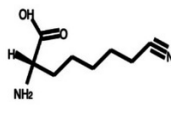
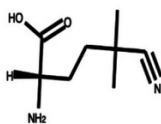
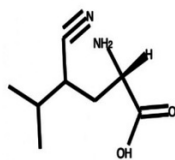
【表 1 1 - 1 3】



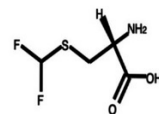
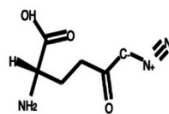
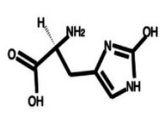
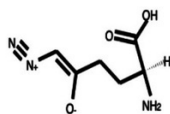
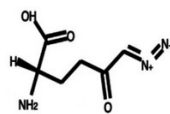
10



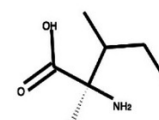
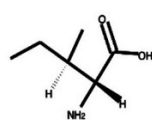
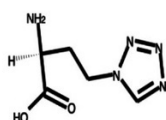
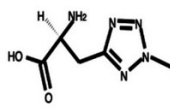
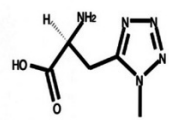
20



30



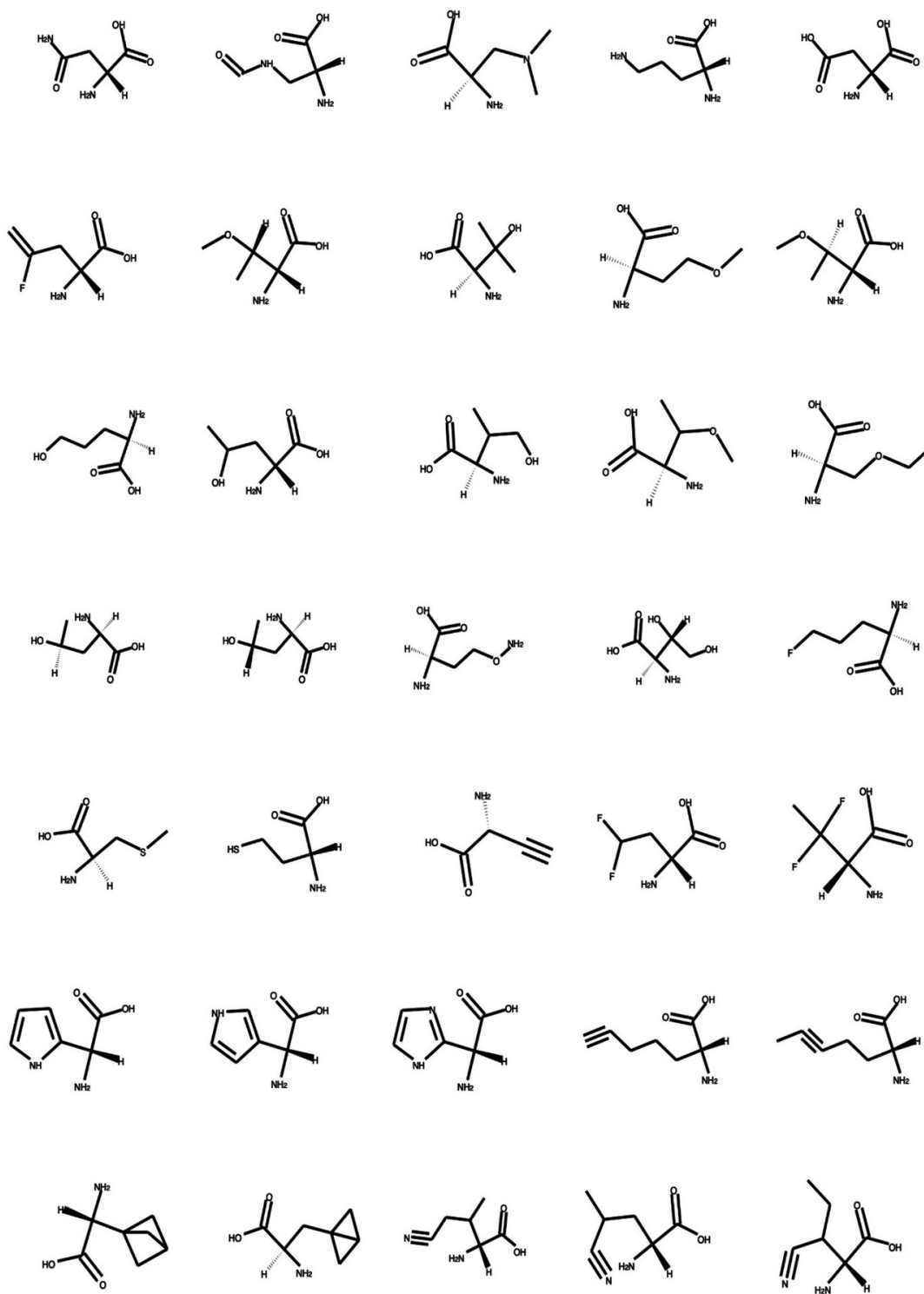
40



【 0 2 4 3】

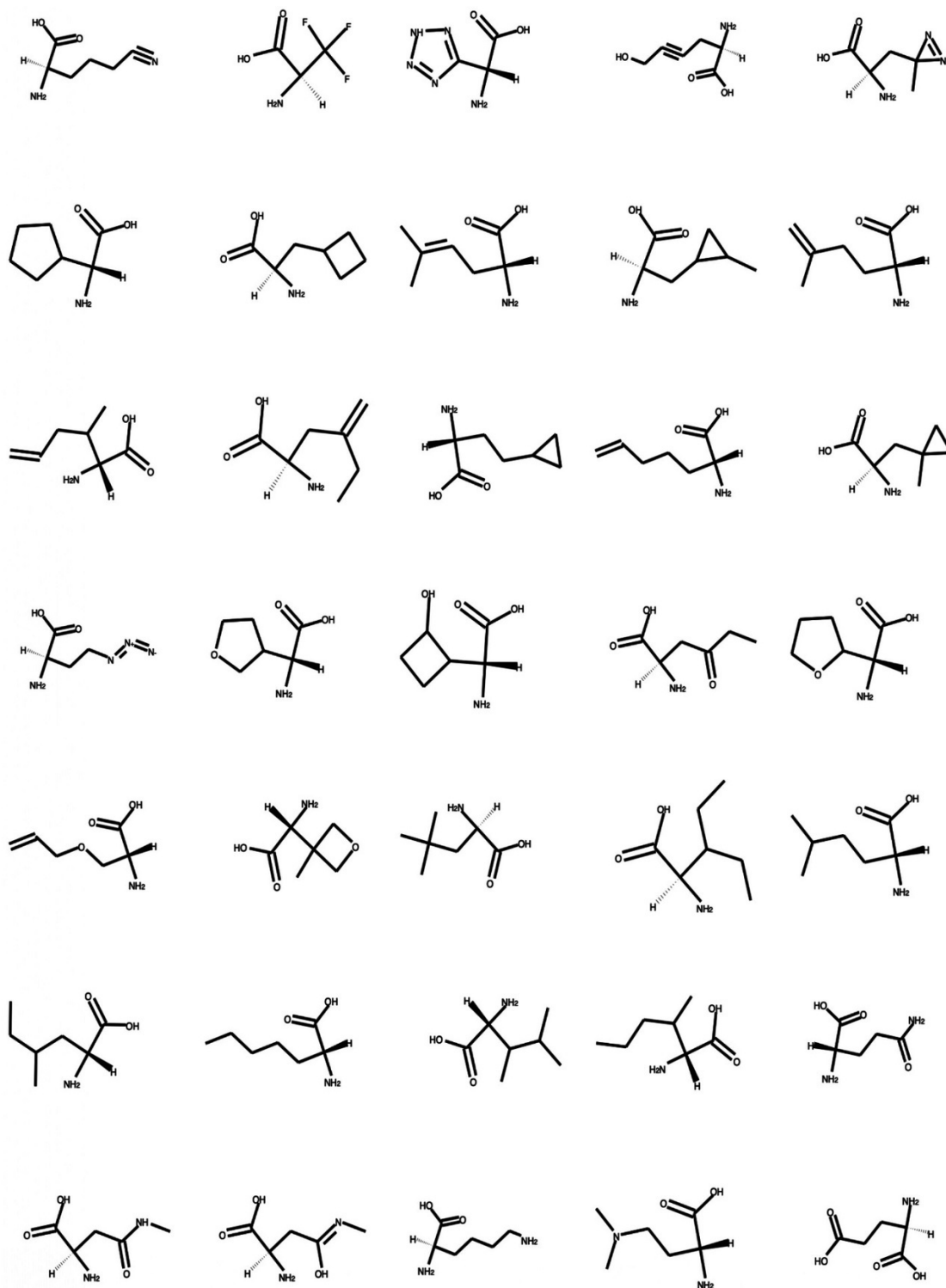
50

【表 1 1 - 1 4】



【0 2 4 4】

【表 11-15】



10

20

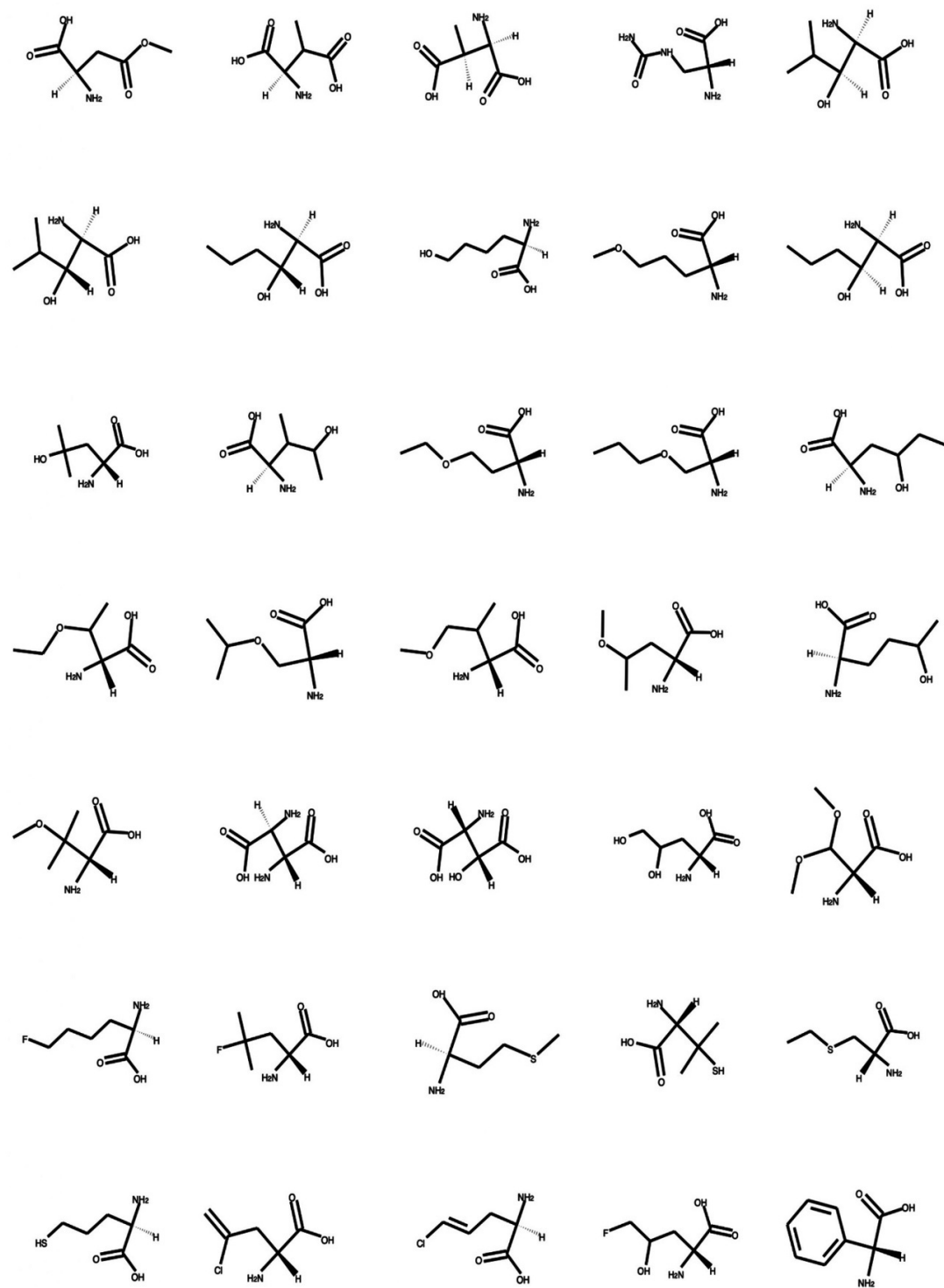
30

40

【0245】

50

【表 11-16】



10

20

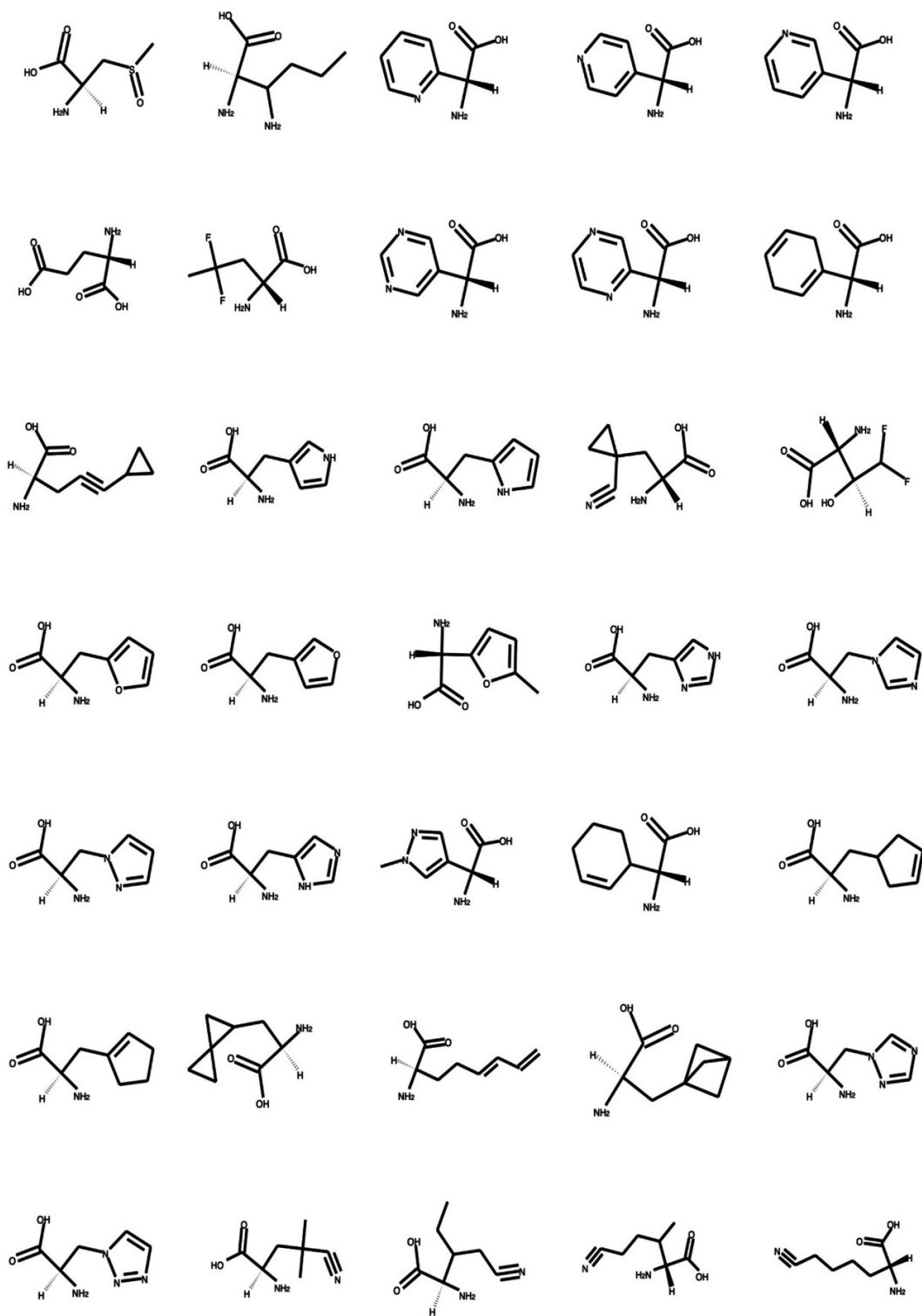
30

40

【0246】

50

【表 11-17】



10

20

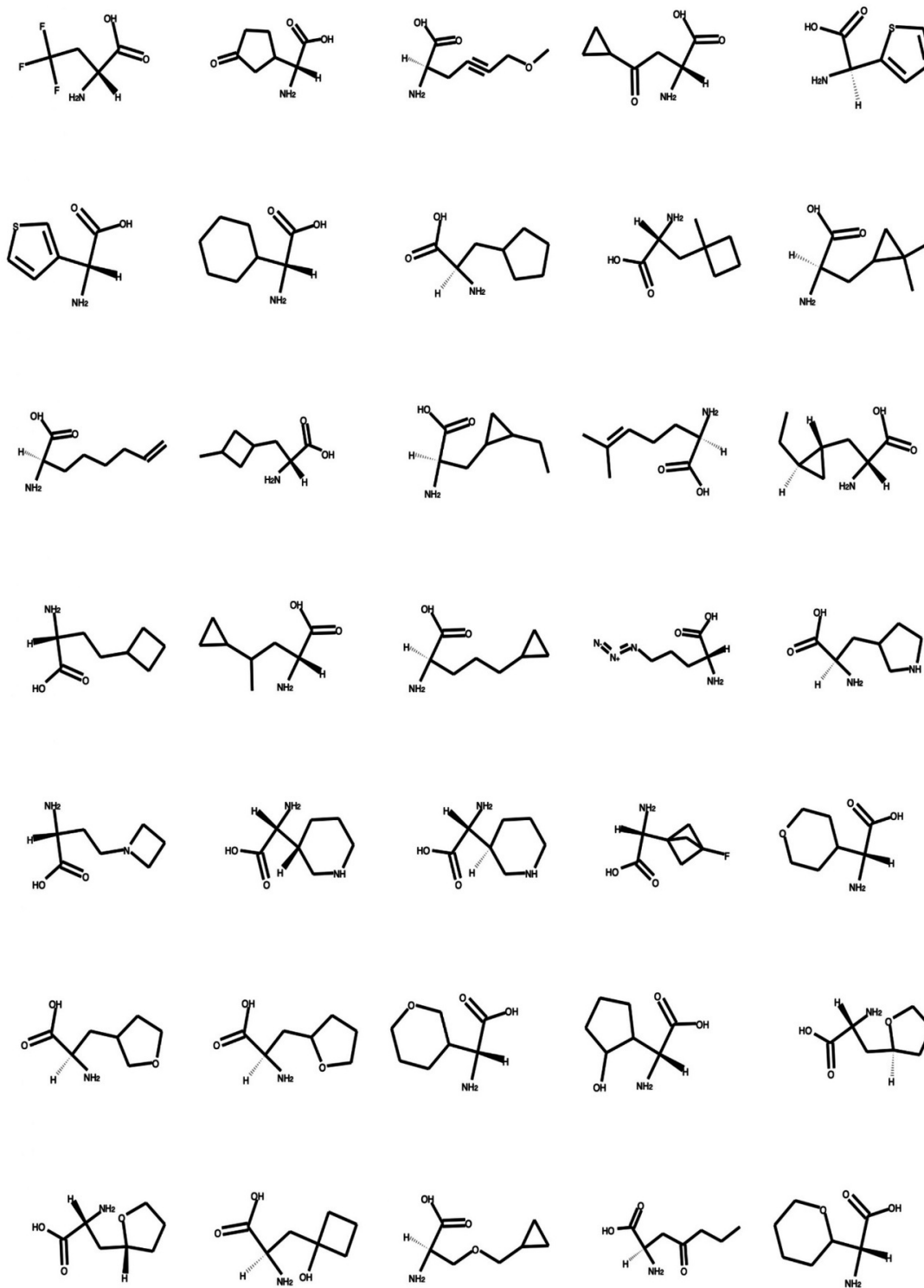
30

40

【0247】

50

【表 11-18】



10

20

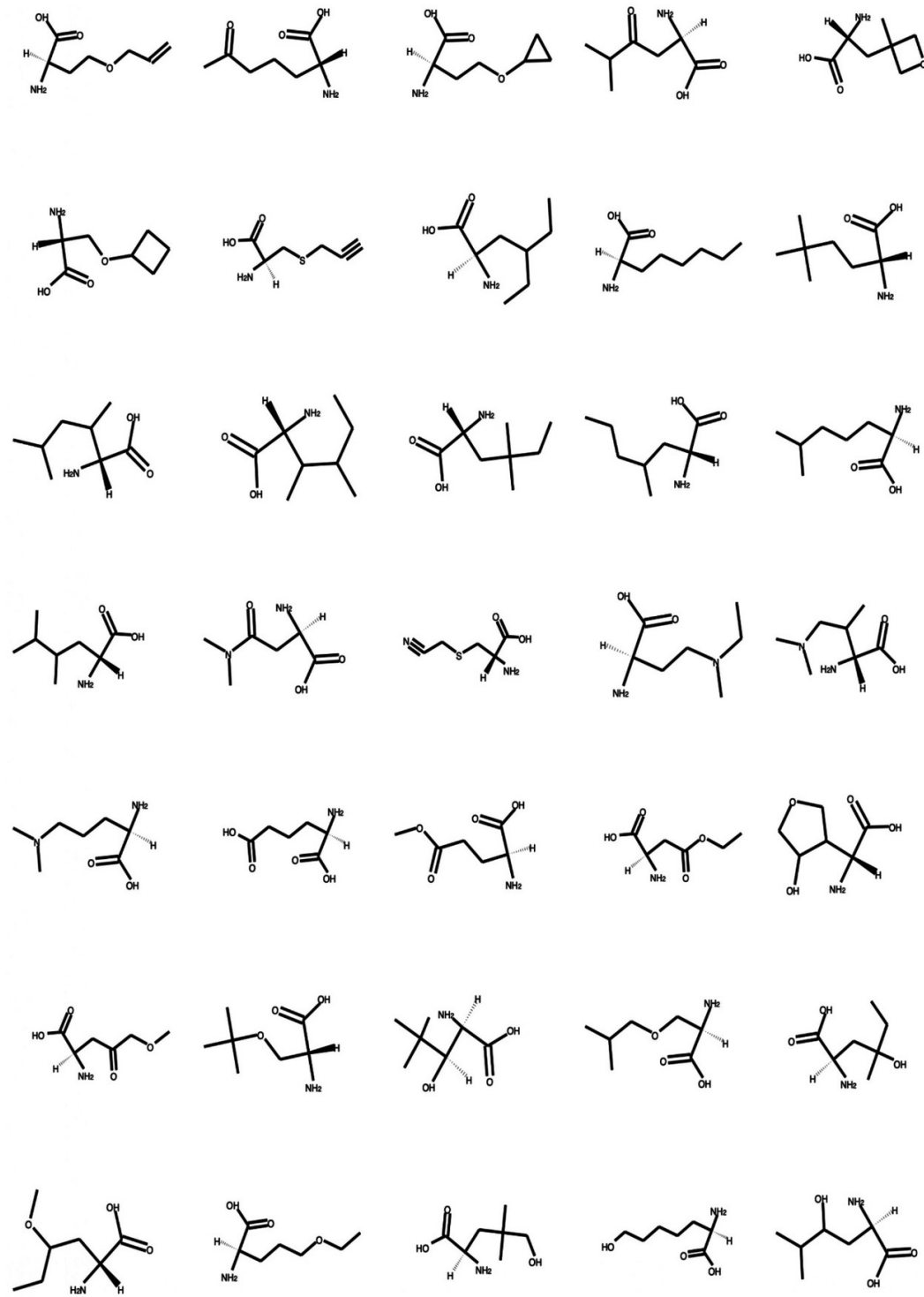
30

40

【0248】

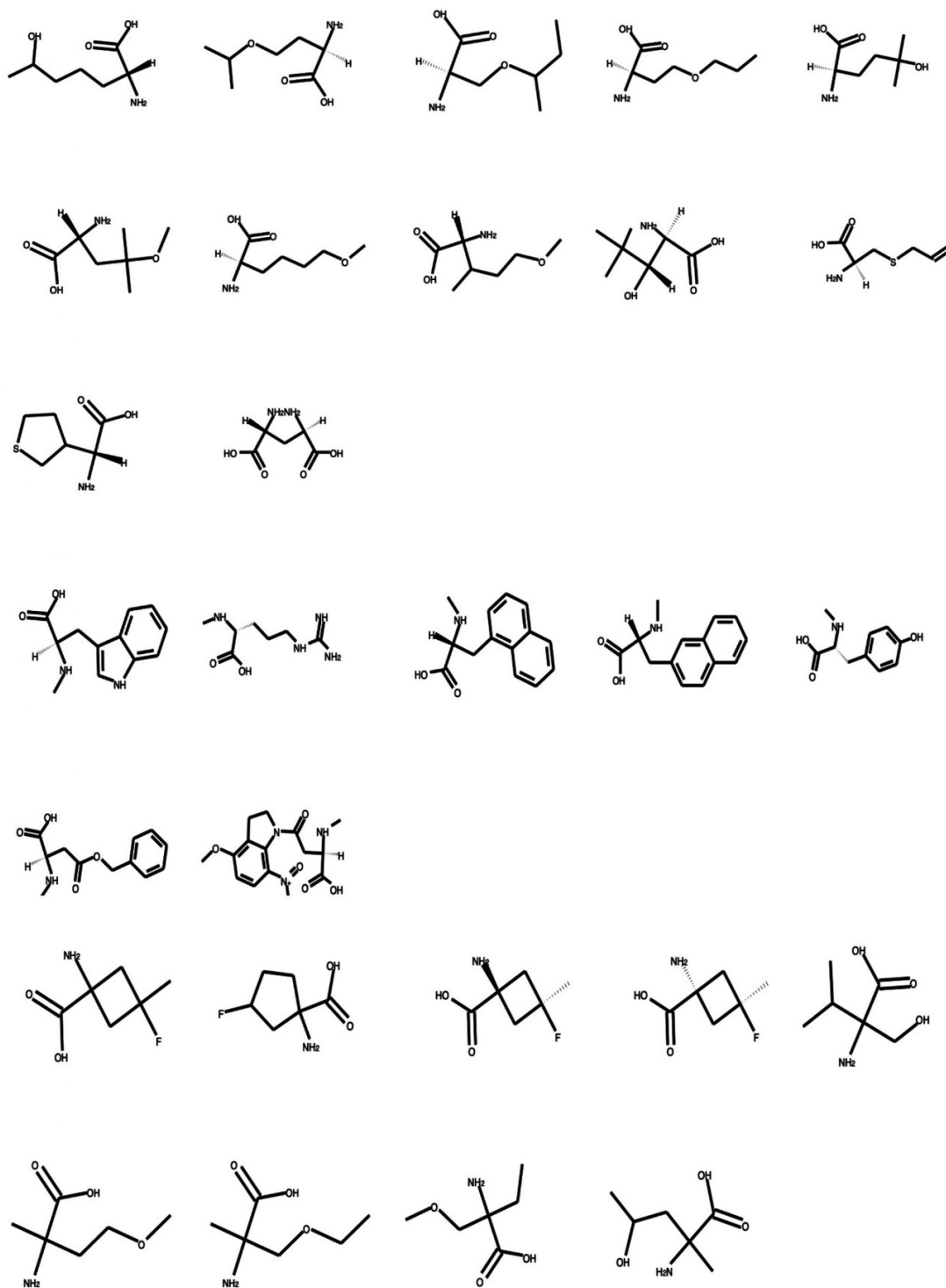
50

【表 11-19】



【0249】

【表 11-20】



10

20

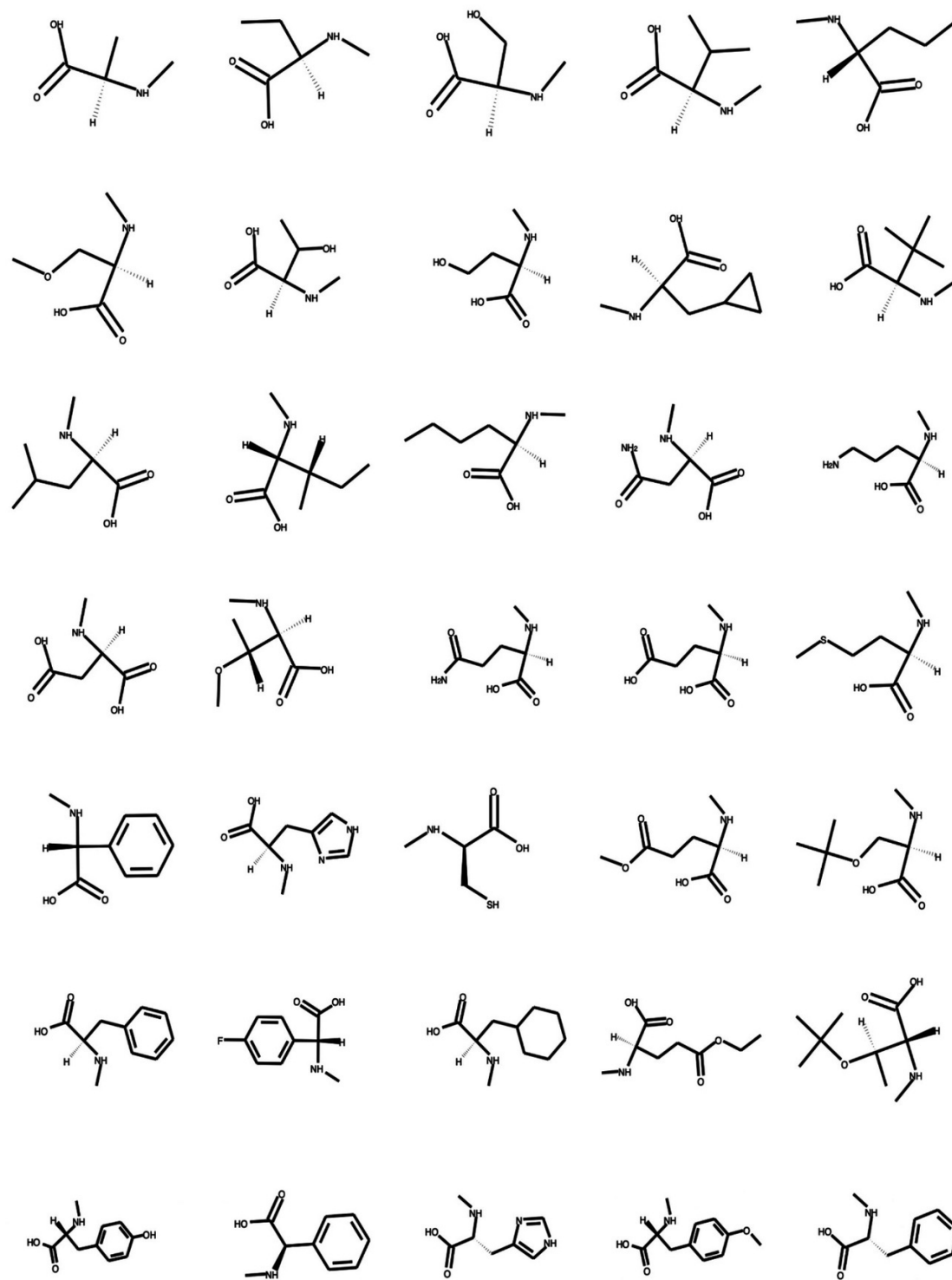
30

40

【0250】

50

【表 11-21】



【0251】

10

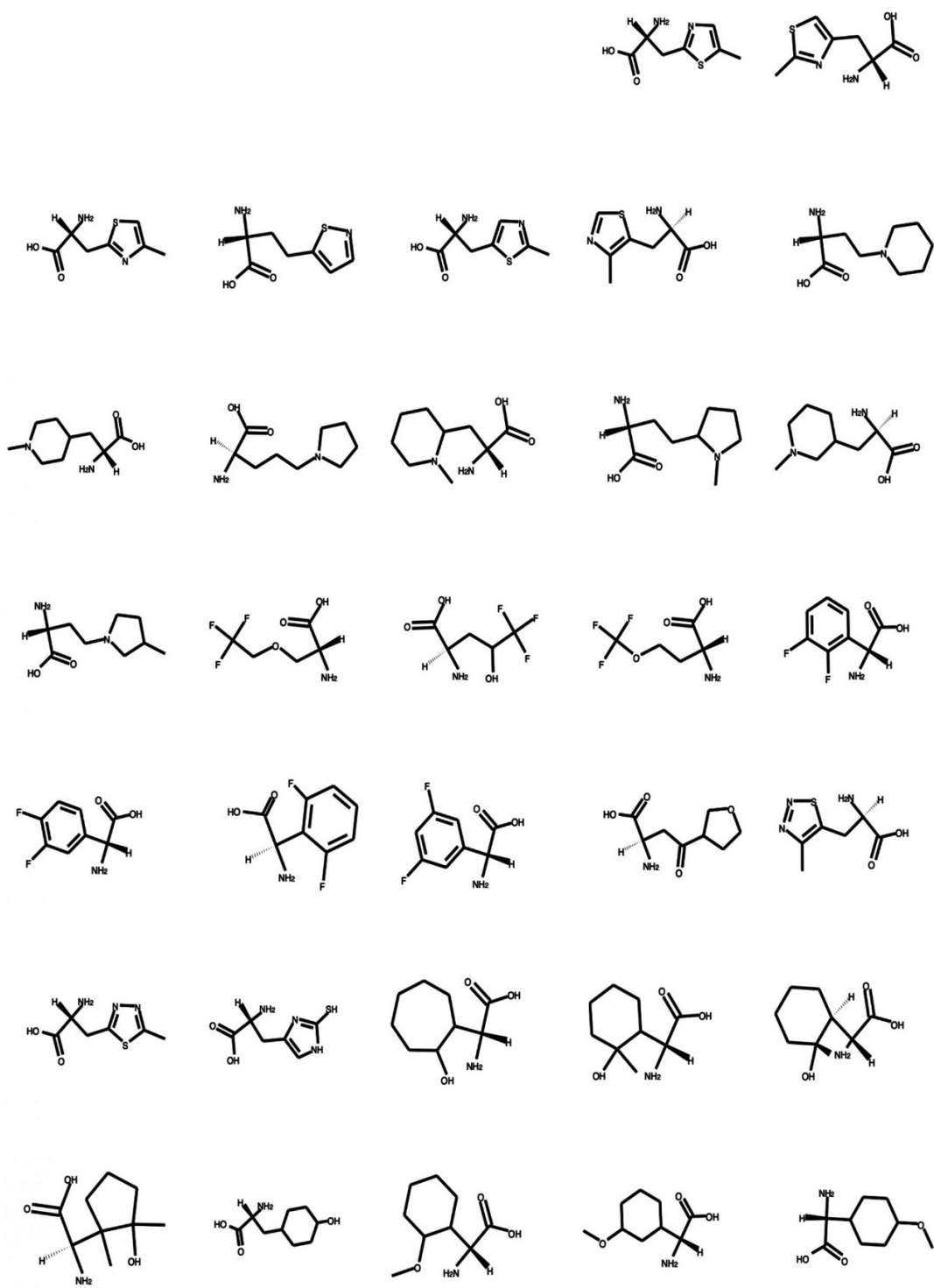
20

30

40

50

【表 1 1 - 2 2】



【 0 2 5 2】

10

20

30

40

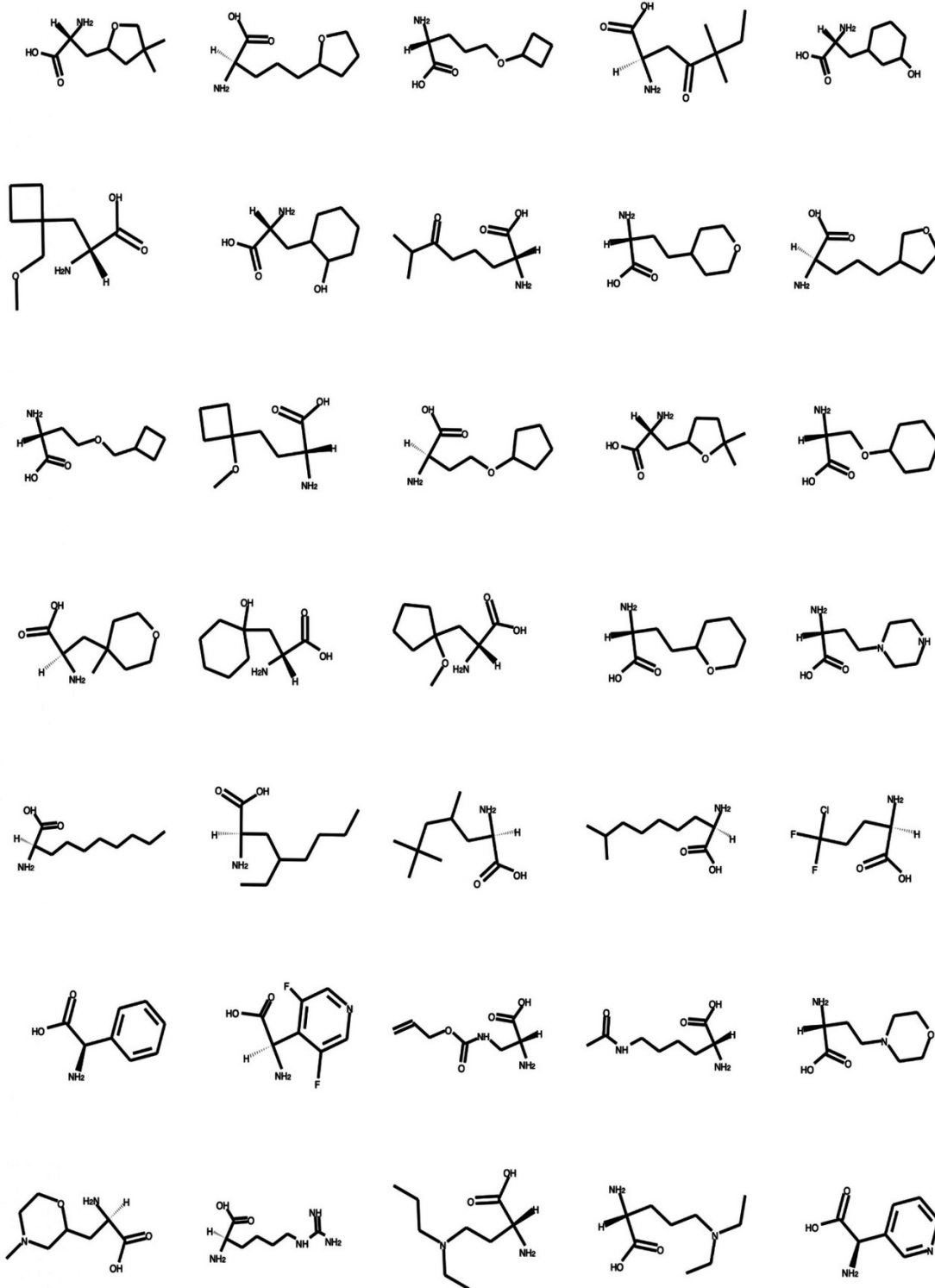
50

【表 1 1 - 2 3】

					10
					20
					30
					40

【 0 2 5 3】

【表 11 - 24】



10

20

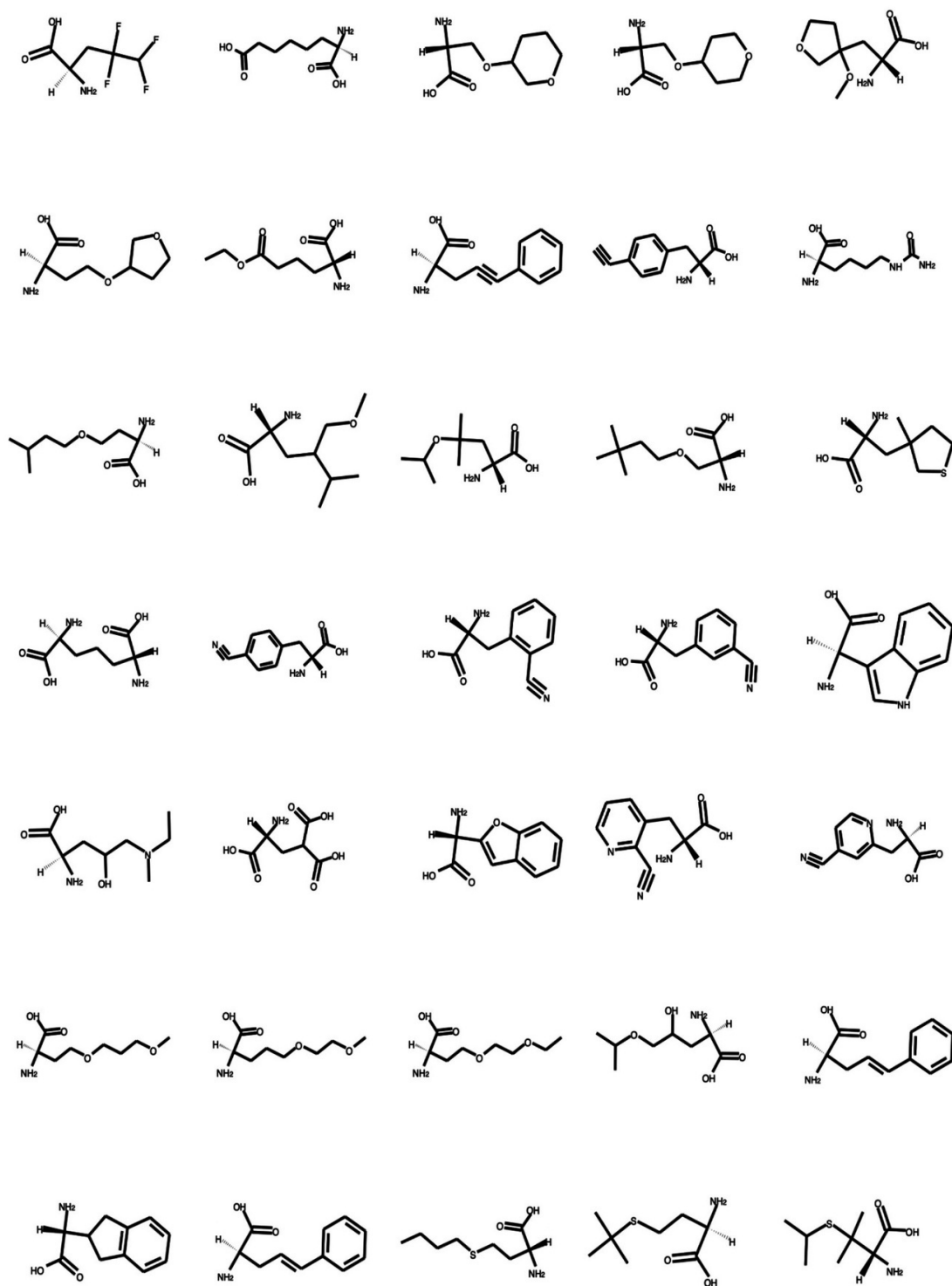
30

40

【0254】

50

【表 11-25】



10

20

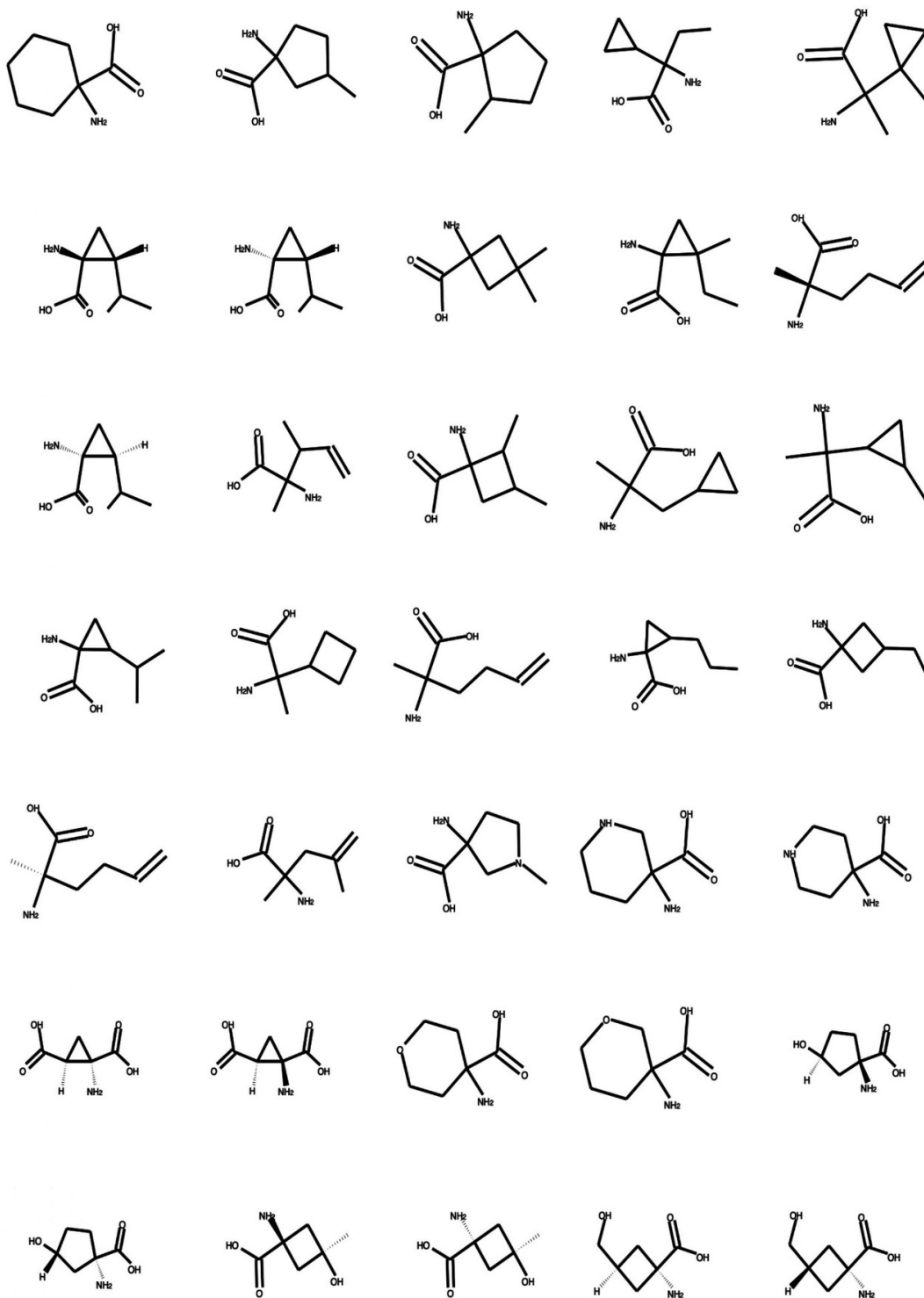
30

40

【0255】

50

【表 1 1 - 2 6】



10

20

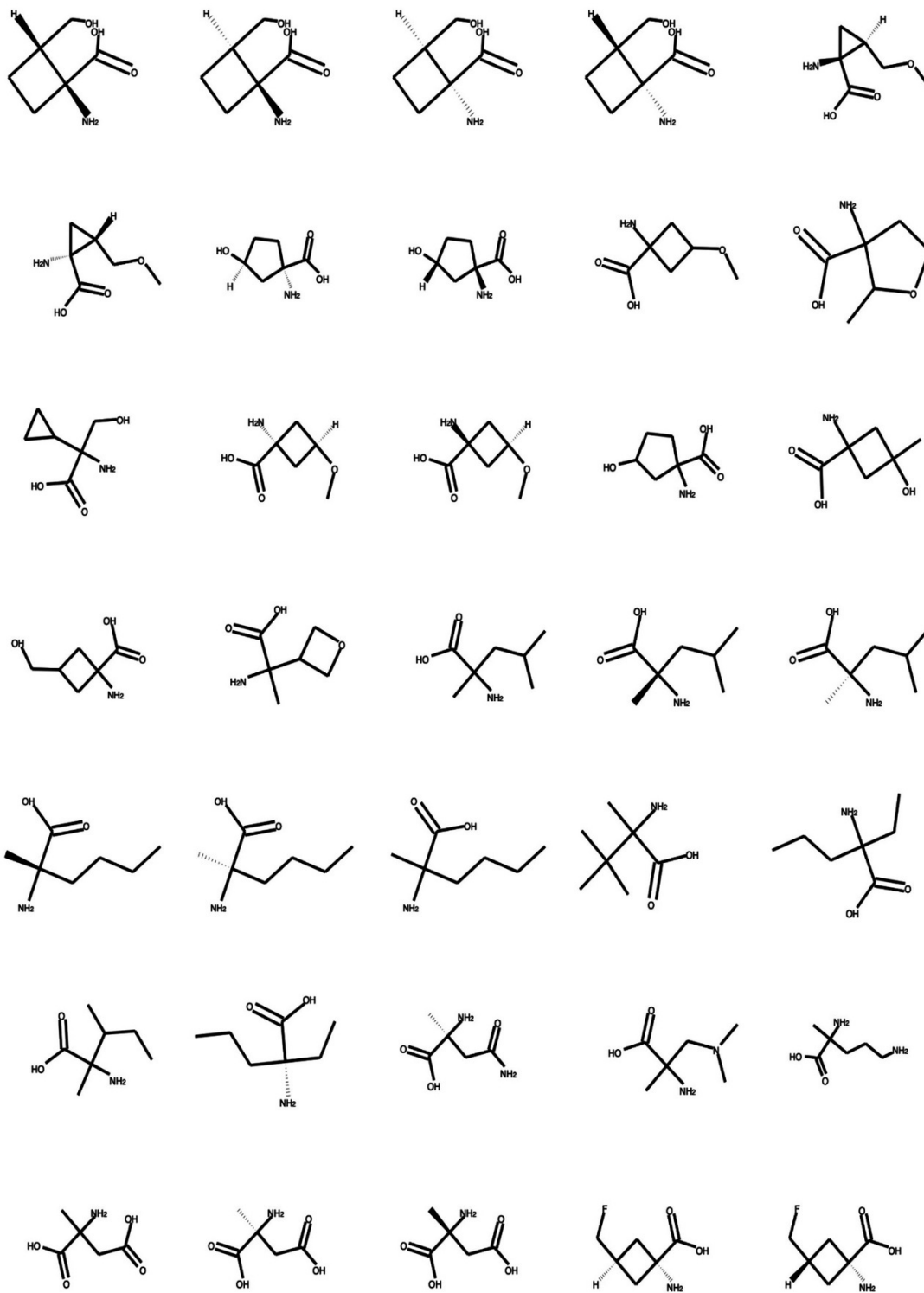
30

40

【0 2 5 6】

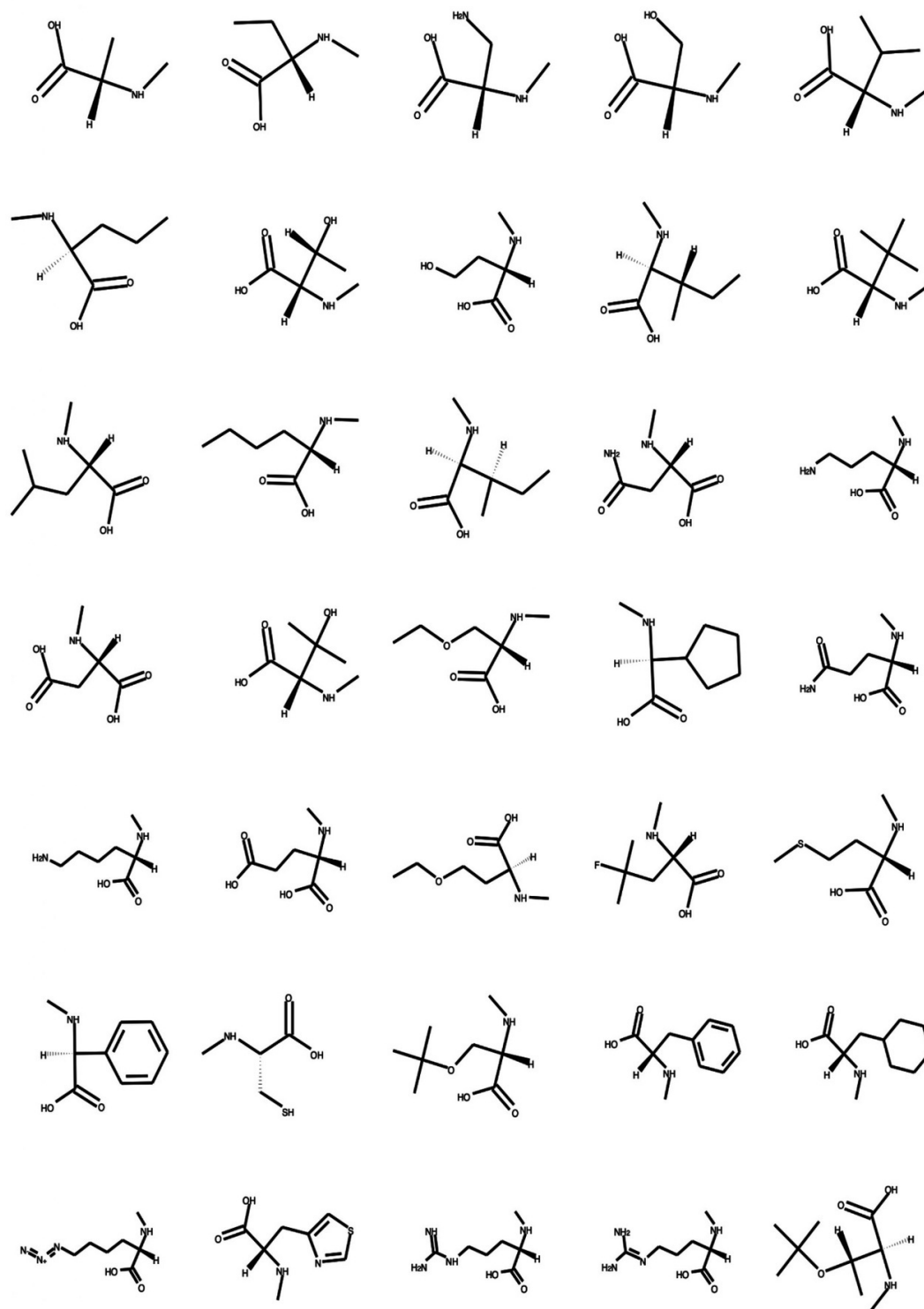
50

【表 11-27】



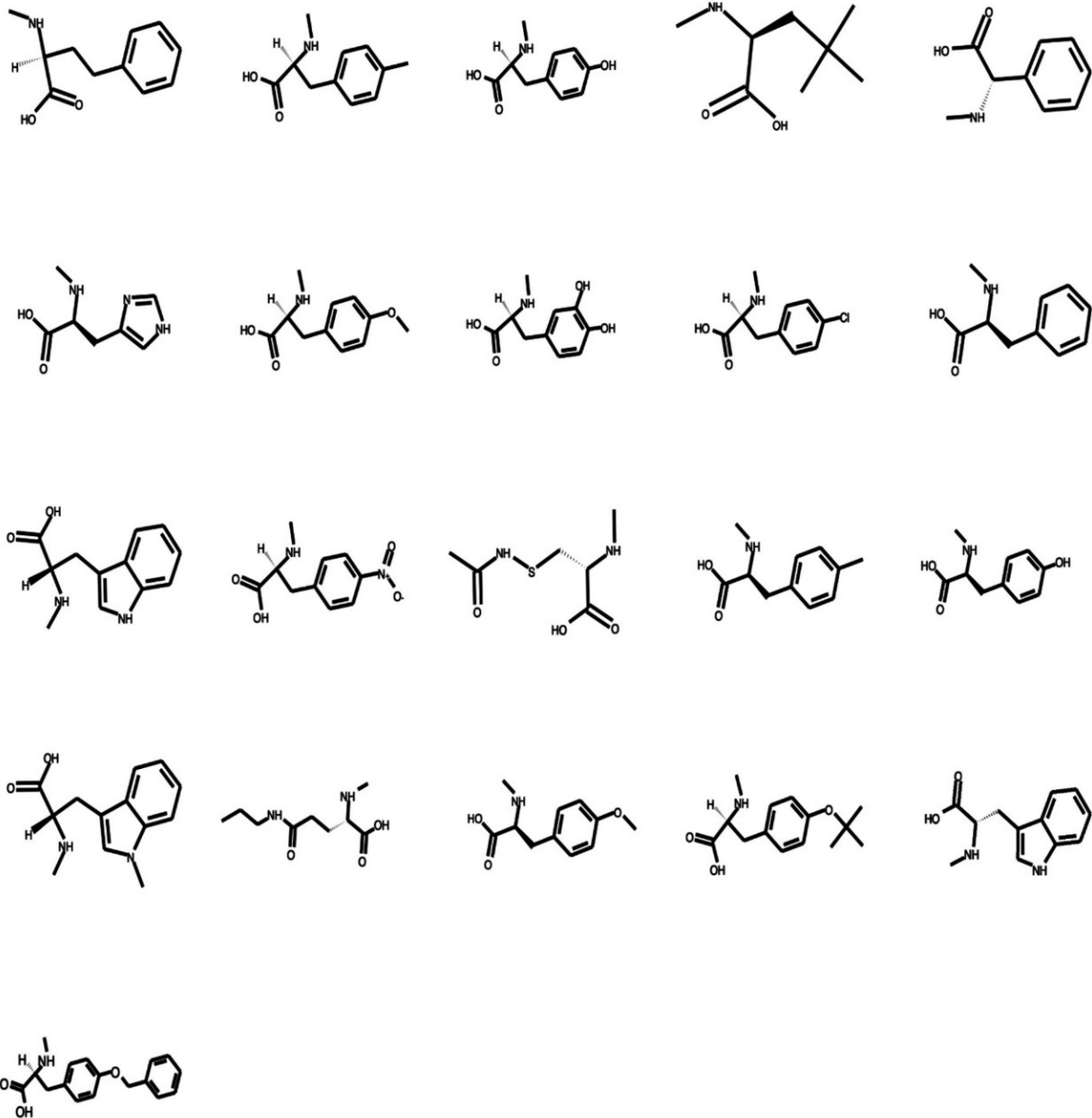
【0257】

【表 11-28】



【0258】

【表 1 1 - 2 9】



10

20

30

40

50

【0 2 5 9】

アミノ酸の例としては、天然タンパク質のL-アミノ酸、非天然アミノ酸、アミノ酸の特徴として当該技術分野で公知の性質を有する化学合成化合物が挙げられる。非天然アミノ酸の例としては、それぞれが天然アミノ酸の主鎖構造とは異なる主鎖構造を有する、 α 、 α -二置換アミノ酸（ α -メチルアラニンなど）、N-アルキル- α -アミノ酸、D-アミノ酸、 β -アミノ酸、及び α -ヒドロキシ酸、天然アミノ酸の側鎖構造とは異なる側鎖構造を有するアミノ酸（ノルロイシン、ホモヒスチジンなど）、その側鎖に追加のメチレンを有するアミノ酸（「ホモ」アミノ酸、ホモフェニルアラニン、ホモヒスチジンなど）、その側鎖のカルボン酸官能性アミノ基をスルホン酸基に置換して得られるアミノ酸（システイン酸など）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0 2 6 0】

本明細書に記載されるペプチドは、1つ以上の非天然アミノ酸を含むことができる。非天然アミノ酸としては、（1）発現後に修飾を受けたポリペプチド上のアミノ酸残基に対応するアミノ酸（例：リン酸化チロシン、アセチル化リシン、又はファルネシル化システイン）、（2）リボソーム上での発現には使用できないが天然に存在するアミノ酸、及び（3）天然に存在しない人工アミノ酸（非天然アミノ酸）が挙げられるが、これらに限定

されない。非天然アミノ酸の非限定的な例には、p-アセチル-L-フェニルアラニン、p-ヨード-L-フェニルアラニン、p-メトキシフェニルアラニン、O-メチル-L-チロシン、p-プロパルギルオキシフェニルアラニン、p-プロパルギル-L-フェニルアラニン、L-3-(2-ナフチル)アラニン、3-メチル-L-フェニルアラニン、O-4-アリル-L-チロシン、4-プロピル-L-チロシン、トリ-O-アセチル-GlcNAc p-セリン、L-ドーパ、フッ化フェニルアラニン、イソプロピル-L-フェニルアラニン、p-アジド-L-フェニルアラニン、p-アシル-L-フェニルアラニン、p-ベンゾイル-L-フェニルアラニン、ボロノフェニルアラニン、O-プロパルギルチロシン、L-ホスホセリン、ホスホチロシン、ホスホチロシン、p-プロモフェニルアラニン、セレノシステイン、p-アミノ-L-フェニルアラニン、イソプロピル-L-フェニルアラニン、及びアジド-リシン (AzK) が挙げられる。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸は、チロシニアミノ酸の非天然類似体、グルタミニアミノ酸の非天然類似体、フェニルアラニンアミノ酸の非天然類似体、アラニンアミノ酸の非天然類似体、セリンアミノ酸の非天然類似体、トレオニンアミノ酸の非天然類似体、アルキル、アリール、アシル、アジド、シアノ、ハロ、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドロキシル、アルケニル、アルキニル、エーテル、チオール、スルホニル、セレノ、エステル、チオ酸、ボラート、ボロン酸エステル、ホスホ、ホスホノ、ホスフィン、複素環、エノン、イミン、アルデヒド、ヒドロキシルアミン、ケト、もしくはアミノ置換アミノ酸、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、非天然アミノ酸は、光活性化可能な架橋剤を有するアミノ酸、スピン標識されたアミノ酸、蛍光アミノ酸、金属結合アミノ酸、金属含有アミノ酸、放射性アミノ酸、光ケージドアミノ酸及び／もしくは光異性化可能なアミノ酸、アミノ酸を含むビオチンもしくはビオチン類似体、ケト含有アミノ酸、ポリエチレングリコールもしくはポリエーテルを含むアミノ酸、重原子置換アミノ酸、化学的に切断可能もしくは光切断可能なアミノ酸、伸長した側鎖を持つアミノ酸、毒性基を含むアミノ酸、糖置換アミノ酸、炭素結合した糖含有アミノ酸、酸化還元活性アミノ酸、 α -ヒドロキシ含有酸、アミノチオ酸、 α , α -二置換アミノ酸、 β -アミノ酸、プロリンもしくはヒスチジン以外の環状アミノ酸、又は、フェニルアラニン、チロシン、もしくはトリプトファン以外の芳香族アミノ酸である。

10

20

【0261】

いくつかの実施形態では、ペプチドに組み込まれる非天然アミノ酸には、1) ヒドラジン、ヒドロキシルアミン、及びそれらの誘導体と特異的に反応することができる (パラ又はメタアセチル-L-フェニルアラニンに見られるような) ケトン官能基 (大腸菌の遺伝暗号へのケト官能基の追加。Wang L, Zhang Z, Brock A, Schultz P G. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003 Jan. 7; 100 (1): 56-61; *Bioorg Med Chem Lett*. 2006 Oct. 15; 16 (20): 5356-9. タンパク質へのジケトン含有アミノ酸の遺伝的導入。Zeng H, Xie J, Schultz P G)、2) 銅触媒による「クリックケミストリー」又は歪み促進型 (3+2) 環化付加を介してアルキンと反応して、対応するトリアゾールを形成することができる (p-アジド-L-フェニルアラニンに見られるような) アジド (大腸菌の遺伝暗号へのp-アジド-L-フェニルアラニンの追加。Chin J W, Santoro S W, Martin A B, King D S, Wang L, Schultz P G. *J Am Chem Soc*. 2002 Aug. 7; 124 (31): 9026-7; 出芽酵母の遺伝暗号への、新規反応性を持つアミノ酸の付加。Deiters A, Cropp T A, Mukherji M, Chin J W, Anderson J C, Schultz P G. *J Am Chem Soc*. 2003 Oct. 1; 125 (39): 11782-3)、又はシュタウディング-ライゲーション (p-アジドフェニルアラニンを含むタンパク質の選択的シュタウディング-修飾) を介してアリールホスフィンと反応することができ、Tsao M L, Tian F, Schultz P G. *ChemBiochem*. 2005 December; 6 (12): 2147-9)、対応するアミドを形成することができるアジド、

30

40

50

3) アジドと反応して対応するトリアゾールを形成することができるアルキン (大腸菌におけるタンパク質へのアルキンの生体内取り込み。Deiters A, Schultz P G. Bioorg Med Chem Lett. 2005 Mar. 1; 15 (5) : 1521-4)、4) 適切な間隔で配置されたヒドロキシル基を2つ以上含む化合物と特異的に反応することができるか、又はハロゲン化合物とパラジウム媒介カップリングを受けることができるボロン酸 (ボロン酸エステル) (Angew Chem Int Ed Engl. 2008; 47 (43) : 8220-3。遺伝的にコードされたボロン酸エステル含有アミノ酸、Brustad E, Bushey M L, Lee J W, Groff D, Liu W, Schultz P G)、及び5) 金属イオンを特異的に配位することができる、ビピリジルを持つアミノ酸を含む金属キレート形成アミノ酸 (Angew Chem Int Ed Engl. 2007; 46 (48) : 9239-42。遺伝的にコードされた二座の金属結合アミノ酸。Xie J, Liu W, Schultz P G) のうちの1つ以上が挙げられる。

10

【0262】

本発明のペプチドには、その様々な誘導体が含まれる。誘導体の例としては、C末端及び／又はN末端にアミド基、エステル基、又はカルボキシル基を有する誘導体が挙げられる。ペプチドの誘導体の追加的な例としては、リン酸化、メチル化、アセチル化、アデニル化、ADPリボシル化、もしくはグリコシル化などの修飾によって得られるペプチド、又は他のペプチドもしくはタンパク質と融合することによって得られる融合タンパク質が挙げられる。これらの誘導体は、当業者であれば公知の方法又はそれに準じた方法により調製することができる。

20

【0263】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチドは、塩基性アミノ酸を含む。塩基性アミノ酸の例としては、アルギニン、リシン、シトルリン、オルニチン、クレアチン、ヒスチジン、ジアミノブタン酸、ジアミノプロピオン酸が挙げられる。

【0264】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される配列のいずれかと90%以上の配列同一性を有するペプチドが本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、配列同一性は、少なくとも95%又は99%である。

【0265】

配列同一性パーセントは、コンピュータプログラム又は直接配列比較を使用して計算することができる。2つの配列間の同一性を決定するための好ましいコンピュータプログラム方法としては、GCGプログラムパッケージ、FASTA、BLASTP、及びTBLASTNが挙げられるが、これらに限定されない (例えば、D. W. Mount, 2001, Bioinformatics: Sequence and Genome Analysis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N. Y. を参照)。BLASTPプログラム及びTBLASTNプログラムは、NCBI及びその他のソースから公的に入手可能である。Smith Watermanアルゴリズムを使用して、同一性パーセントを決定することもできる。アミノ酸配列比較のパラメータの例には次のものが挙げられる。1) Needleman及びWunschのアルゴリズム (J. Mol. Biol., 48 : 443-453 (1970)) ; 2) Hentikoff及びHentikoffからのBLOSSUM62比較マトリクス (Proc. Nat. Acad. Sci. USA., 89 : 10915-10919 (1992)) ; 3) ギャップペナルティ=12 ; 及び4) ギャップ長ペナルティ=4。これらのパラメータを使用するのに役立つプログラムは、「gap」プログラムとして公的に入手可能である (Genetics Computer Group (Madison, Wis.))。前述のパラメータは、ポリペプチド比較のデフォルトのパラメータである (エンドギャップに対するペナルティはなし)。あるいは、ポリペプチド配列の同一性は、次の方程式を使用して計算することができる。パーセント同一性 : (同一残基数) / (アミノ酸残基のアラインメント長) × 100。この計

30

40

50

算では、アライメントの長さには内部ギャップが含まれるが、末端ギャップは含まれない。

【0266】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、二環式又は多環式である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、二環式ペプチドを含む。例示的な二環式ペプチドには、BT5528、BT1718、及びBT8009の二環式標的化ペプチドが挙げられる。例示的な二環式ペプチドは、米国特許出願公開第20180200378号、米国特許第10441663号、同第8680022(B2)号、米国特許出願公開第20180280525号、及び米国特許出願公開第20200215199号に記載されており、これらはそれぞれ、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0267】

いくつかの実施形態では、ペプチドは、ラッソペプチドである。ラッソペプチドは、合成されたもの又は細菌によって天然に生成されたものであり得、生物学的標的に関与するための機能性の3D配列を提供する、鎖が通り抜けた独特の投げ縄型フォールドを備えている。このラッソ構造により、親和性、安定性、強力な生物学的活性などの、有益な特性が可能になる。好適なラッソ構造は、アルゴリズムによって設計することができる。例示的なラッソペプチドは、Hegemann, J. D., et al., Lasso Peptides: An Intriguing Class of Bacterial Natural Products, Acc. Chem. Res., 2015, 48, 1909-1919; Tietz, J. I., et al., A new genome-mining tool redefines the lasso peptide biosynthetic landscape, Nature Chem Bio, 2017, 13, 470-478; DiCaprio, A. J., et al., Enzymatic Reconstitution and Biosynthetic Investigation of the Lasso Peptide Fusilassin, J. Am. Chem. Soc., 2019, 141, 290-297; Al Toma, R. S., et al., Site-Directed and Global Incorporation of Orthogonal and Isostructural Noncanonical Amino Acids into the Ribosomal Lasso Peptide Capistrin, ChemBioChem, 2015, 16, 503-509に提供されている。

20

30

【0268】

更なる例示的なペプチドとしては、BMS-753493、ソマトスタチン、オクトレオチド、オクトレオテート、ランレオチド、パシレオチド、JR-11、L-779, 976、BIM-23120、サトレオチド、デプレオチド、18F-KYNDRLPLY ISNP (配列番号10)、CaIX-P1、及びFAP-2286が挙げられる。

【0269】

本発明のペプチドには、その塩も含まれる。ペプチドの塩としては、生理学的に許容される塩基又は酸の塩が用いられる。例としては、無機酸 (塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸など) との付加塩、有機酸 (p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、p-ブロモフェニルスルホン酸、カルボン酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、又は酢酸)、無機塩基 (水酸化アンモニウム、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩、又は炭酸水素塩など)、及びアミノ酸との付加塩が挙げられる。

40

【0270】

本発明のペプチドは、公知のペプチドの調製方法、例えば、液相法、固相法、液相法と固相法とを組み合わせ用いたハイブリッド法などの化学合成法により、又は遺伝子組み換え法により調製することができる。

【0271】

固相法では、例えば、ヒドロキシル基含有樹脂のヒドロキシル基と、保護基で保護されたα-アミノ基を有する第1のアミノ酸 (通常、目的とするペプチドのC末端アミノ酸)

50

のカルボキシル基との間でエステル化反応を行うことができる。エステル化触媒としては、1-メシチレンスルホニル-3-ニトロ-1, 2, 4-トリアゾール (MSNT)、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、及びジイソプロピルカルボジイミド (DIPCDI) などの、脱水縮合剤を用いてもよい。次に、第1のアミノ酸のα-アミノ基の保護基を除去すると同時に、主鎖のカルボキシル基を除くすべての官能基が保護された第2のアミノ酸を添加して、カルボキシル基を活性化し、第1のアミノ酸と第2のアミノ酸とを互いに結合させる。次に、第2のアミノ酸のα-アミノ基を脱保護し、主鎖のカルボキシル基を除くすべての官能基が保護された第3のアミノ酸を添加し、カルボキシル基を活性化して、第2のアミノ酸と第3のアミノ酸とを互いに結合させる。以上の反応を繰り返すことにより、目的の長さのペプチドが合成される。次に、すべての官能基を脱保護する。固相合成用樹脂の例としては、Merrifield樹脂、MBHA樹脂、CI-Trt樹脂、SASRIN樹脂、Wang樹脂、Rinkアミド樹脂、HMFS樹脂、Amino-PEGA樹脂 (Merck)、HMPA-PEGA樹脂 (Merck) が挙げられる。これらの樹脂は、溶媒 (ジメチルホルムアミド (DMF)、2-プロパノール、塩化メチレンなど) で洗浄してから使用してもよい。ペプチド鎖は、TFA又はフッ化水素 (HF) などの酸で処理することによって、樹脂から切断することができる。

10

【0272】

α-アミノ基の保護基の例としては、ベンジルオキシカルボニル (Cbz又はZ) 基、tert-ブトキシカルボニル (Boc) 基、フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 基、ベンジル基、アリル基、アリルオキシカルボニル (Alloc) 基が挙げられる。Cbz基は、フッ化水素酸、水素化などを使用して脱保護することができる。Boc基は、トリフルオロ酢酸 (TFA) を使用して脱保護することができる。Fmoc基は、ピペリジンで処理することで脱保護することができる。α-カルボキシル基の保護には、メチルエステル、エチルエステル、ベンジルエステル、tert-ブチルエステル、シクロヘキシルエステルなどを用いることができる。アミノ酸の他の官能基としては、セリン又はトレオニンのヒドロキシル基を、ベンジル基又はtert-ブチル基で保護することができ、チロシンのヒドロキシル基を、2-ブロモベンジルオキシカルボニル基又はtert-ブチル基で保護することができる。リシン側鎖のアミノ基又はグルタミン酸もしくはアスパラギン酸のカルボキシル基は、α-アミノ基又はα-カルボキシル基と同様の方法で保護することができる。

20

30

【0273】

カルボキシル基は、縮合剤で活性化することができる。縮合剤の例としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCDI)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC又はWSC)、(1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム=ヘキサフルオロホスフェート (BOP)、及び1-[ビス (ジメチルアミノ) メチル]-1H-ベンゾトリアゾリウム-3-オキシド=ヘキサフルオロホスフェート (HBTU) が挙げられる。

【0274】

組換え法 (翻訳及び合成系) によるペプチドの調製は、本開示のペプチドをコードする核酸を用いて行うことができる。ペプチドをコードする核酸は、DNA又はRNAのいずれかであり得る。ペプチドをコードする核酸は、既知の方法により調製することができる。例えば、核酸は、自動合成器を使用して合成できる。このようにして得られたDNAは、ベクターに挿入するための制限酵素認識部位を有してもよく、得られるペプチド鎖を酵素により切断するためのアミノ酸配列をコードする塩基配列を有してもよい。得られたペプチドは、既知の方法又はそれに基いた方法により、遊離ペプチドからその塩に、又はその塩から遊離ペプチドに変換されてもよい。

40

【0275】

宿主由来のプロテアーゼによる分解を抑制するために、目的のペプチドを他のペプチドとのキメラペプチドとして発現させる、キメラタンパク質発現法を用いることができる

50

。この場合、核酸としては、目的とするペプチド及びそれに結合するペプチドをコードする核酸が用いられる。次に、本発明のペプチドをコードする核酸を用いて発現ベクターを調製する。核酸はそのまま、又は制限酵素で消化したリンカーを付加した後に、発現ベクターのプロモーターの下流に挿入することができる。ベクターの例としては、大腸菌由来のプラスミド（pBR322、pBR325、pUC12、pUC13、pUC18、pUC19、pUC118、及びpBluescript IIなど）、枯草菌由来のプラスミド（pUB110、pTP5、pC1912、pTP4、pE194、及びpC194など）、酵母由来プラスミド（pSH19、pSH15、YEp、YRp、Ylp、及びYACなど）、バクテリオファージ（eファージ及びM13ファージなど）、ウイルス（レトロウイルス、ワクシニアウイルス、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス（AAV））、カリフラワーモザイクウイルス、タバコモザイクウイルス、バキュロウイルス）、及びコスミドが挙げられる。プロモーターは、ホストの種類に応じて適宜選択することができる。ホストが動物細胞の場合には、例えば、SV40（シミアンウイルス40）由来のプロモーター又はCMV（サイトメガロウイルス）由来のプロモーターを用いることができる。ホストが大腸菌の場合には、trpプロモーター、T7プロモーター、lacプロモーターなどを用いることができる。発現ベクターには、DNA複製起点（ori）をコードする核酸、選択マーカー（抗生物質耐性、栄養要求性など）、エンハンサー、スプライシングシグナル、ポリアデニル化シグナル、タグ（FLAG、HA、GST、GFPなど）などが組み込まれていてもよい。

10

20

30

40

50

【0276】

次に、上記ベクターを用いて、適切なホスト細胞を形質転換する。ホストとしては、ベクターとの関係に応じて適宜選択することができ、例えば、大腸菌、枯草菌、バチルス属細菌、酵母、昆虫又は昆虫細胞、動物細胞を用いることができる。動物細胞の例としては、HEK293T細胞、CHO細胞、COS細胞、ミエローマ細胞、HeLa細胞、Vero細胞が挙げられる。形質転換は、ホストの種類に応じて、リポフェクション法、リン酸カルシウム法、エレクトロポレーション法、マイクロインジェクション法、パーティクルガン技術などの既知の方法で行うことができる。形質転換体を従来の方法に従って培養することにより、目的とするペプチドが発現される。形質転換体の培養物からのペプチドは、次のようにして精製することができる。培養した細胞を採取し、適切な緩衝液中に懸濁してから、超音波処理、凍結融解法などにより破碎し、得られた破碎物を、遠心分離又はろ過することにより粗抽出液を得る。培養液中にペプチドが分泌される場合には、上清を採取する。粗抽出液又は培養上清の精製も、既知の方法又はそれに基づく方法（例えば、塩析法、透析法、限外濾過法、ゲル濾過法、SDS-PAGE法、イオン交換クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相高速液体クロマトグラフィー）により行うことができる。

【0277】

翻訳及び合成のための系は、無細胞翻訳系であってもよい。無細胞翻訳系としては、例えば、リボソームタンパク質、アミノアシルtRNAシンテターゼ（ARS）、リボソームRNA、アミノ酸、rRNA、GTP、ATP、翻訳開始因子（IF）、伸長因子（EF）、終結因子（RF）、リボソーム再生因子（RRF）、及び翻訳に必要なその他の因子が挙げられ得る。発現効率を高めるために、大腸菌抽出物又は小麦ふすま抽出物を添加してもよい。更に、ウサギ赤血球抽出物又は昆虫細胞抽出物を添加してもよい。これらを含む系に対し、透析法により継続的にエネルギーを供給することで、数百 μg ～数 mg/mL のタンパク質を生産することが可能となる。この系には、DNAからの転写を行うためのRNAポリメラーゼが同時に含まれていてもよい。市販の無細胞翻訳系としては、Roche Diagnosticsの「RTS-100（商標）」又はPGI社のPURE SYSTEM（商標）などの大腸菌由来の系や、ZOEGENE又はCell-free Scienceの、小麦胚芽抽出物を用いた系を用いてもよい。無細胞翻訳系を用いることで、発現産物を精製することなく、高純度のペプチドを得ることができる。

【0278】

無細胞翻訳系では、天然のアミノアシル tRNA シンテターゼにより合成されるアミノアシル tRNA の代わりに、tRNA に所望のアミノ酸又はヒドロキシ酸を連結（アシル化）して得られる人工アミノアシル tRNA を用いることができる。このようなアミノアシル tRNA は、人工リボザイムを用いて合成することができる。このようなリボザイムの例としては、フレキシザイムが挙げられる（H. Murakami, A. Ohta, H. Ashigai, H. Suga (2006) Nature Methods 3, 357-359 “The flexizyme system: a highly flexible tRNA aminoacylation tool for the synthesis of nonnatural peptides”；国際公開第 2007/066627 号などを参照）。フレキシザイムとしては、元々の形態のフレキシザイム（Fx）のほかに、それぞれ元々のものを改変したジニトロベンジルフレキシザイム（dFx）、強化型フレキシザイム（eFx）、又はアミノフレキシザイム（aFx）もまた知られている。フレキシザイムを用いて調製した、所望のアミノ酸又はヒドロキシ酸を結合させた tRNA を用いることにより、所望のコドンと所望のアミノ酸又はヒドロキシ酸とを対応させながら、そのコドンを翻訳することができる。所望のアミノ酸としては、非標準アミノ酸を用いてもよい。例えば、上記の環化に必要な非天然アミノ酸を、この方法によりペプチドに導入することができる。例えば、化学的にアミノアシル化されたサプレッサー tRNA を使用してナンセンス変異が抑制される、インビトロシステムを使用することができる。ナンセンス変異を含むプラスミドの転写及び翻訳は、例えば、大腸菌 S30 抽出物並びに市販の酵素及び他の試薬を含む、無細胞系で行うことができる。ペプチドは、クロマトグラフィーによって精製することができる。別の例として、変異 mRNA 及び化学的にアミノアシル化されたサプレッサー tRNA のマイクロインジェクションによって、アフリカツメガエル卵母細胞内で翻訳を実行することができる。更に別の例として、大腸菌細胞は、置換される天然アミノ酸（例えば、フェニルアラニン）の非存在下、及び所望の非天然アミノ酸（複数可）（例えば、2-アザフェニルアラニン、3-アザフェニルアラニン、4-アザフェニルアラニン、又は 4-フルオロフェニルアラニン）の存在下で培養され得る。非天然アミノ酸は、対応する天然アミノ酸の代わりにペプチドに組み込むことができる。天然アミノ酸残基はまた、インビトロ化学修飾によって、非天然種に変換することもできる。化学修飾を部位特異的変異誘発と組み合わせ、置換の範囲を更に拡大することができる。

10

20

30

【0279】

本明細書に記載のペプチドはまた、化学合成によって（例えば、Solid Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, The Pierce Chemical Co., Rockford, Ill. (1984) に記載の方法によって）も生成することができる。タンパク質への修飾は、化学合成によっても行うことができる。

【0280】

標的

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、細胞上の構造、例えば、細胞表面タンパク質に結合する。この構造は、がん細胞などの罹患細胞上で過剰発現されるか又は選択的に発現されるタンパク質、ペプチド、又はグリカンであり得る。いくつかの実施形態では、構造は、タンパク質又はペプチドのアイソフォーム又はスプライシングバリエーションであり得る。いくつかの実施形態では、構造は、翻訳後に修飾されるタンパク質又はペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、構造は、タンパク質又はペプチドが由来する遺伝子の変異配列からのタンパク質又はペプチドであり得る。いくつかの実施形態では、構造は、タンパク質又はペプチドの断片又は切断された形態であり得る。この構造は、がん細胞などの罹患細胞上で発現されるグリカンであり得る。グリカンは、O-グリカン、N-グリカン、GSL-グリカン、糖脂質などであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチドは、がんグリカンエピトープを含むグリカンに結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、がん細胞に結合する。いく

40

50

つかの実施形態では、ペプチドは、腫瘍環境内の非がん細胞に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、がん胎児抗原、タイトジャンクションタンパク質、接着タンパク質、e p h 関連チロシンキナーゼ受容体 (TKR)、及び／又はトランスポータータンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、がん胎児抗原である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、がん胎児抗原 (CEA) 又は α -胎児タンパク質 (AFP) である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、がん胎児抗原関連細胞接着分子 5 (CEACAM5) である。いくつかの実施形態では、がん胎児抗原は、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2 (Trop-2) である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、e p h 関連タイトジャンクションタンパク質である。いくつかの実施形態では、タイトジャンクションタンパク質は、クローディン (例えば、クローディン 2、3、4、7、8、12、15、もしくは 18 など)、オクルディン、オリゴデンドロサイト特異的タンパク質 (OSP)、末梢ミエリンタンパク質 (PMP)、又は接合部接着分子である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、接着タンパク質である。いくつかの実施形態では、接着タンパク質は、ネクチン細胞接着分子 4 (ネクチン-4)、がん胎児抗原関連細胞接着分子 5 (CEACAM5)、メソテリン、又はエフリン受容体である。いくつかの実施形態では、接着タンパク質は、インテグリン、カドヘリン、セレクチン、及び免疫グロブリン様細胞接着分子から選択される。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、チロシンキナーゼ受容体 (TKR) である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ受容体は、e p h 関連チロシンキナーゼ受容体である。いくつかの実施形態では、e p h 関連チロシンキナーゼ受容体は、エフリン A 受容体又はエフリン B 受容体である。いくつかの実施形態では、E p h 受容体は、E P H 受容体 A 2 (EPHA2) である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ受容体は、上皮成長因子受容体 (EGFR)、線維芽細胞成長因子受容体 (FGFR)、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR)、E r b B 受容体、R E T 受容体、又はディスコイジンドメイン受容体 (DDR) である。いくつかの実施形態では、E r b B 受容体は、H e r 2 受容体である。いくつかの実施形態では、細胞表面タンパク質は、輸送受容体である。いくつかの実施形態では、輸送受容体は、葉酸受容体 1 (FOLR1) 又は N a P i 2 b である。

10

20

30

40

50

【0281】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、膜貫通型糖タンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、膜貫通型糖タンパク質は、前立腺特異的膜抗原 (PSMA)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2 (Trop-2)、ソマトスタチン受容体 2 型 (SSTR2)、又は炭酸脱水酵素 I X (CAIX) である。いくつかの実施形態では、ペプチドは、前立腺特異的膜抗原 (PSMA) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2 (Trop-2) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、葉酸受容体 1 (FOLR1) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ネクチン細胞接着分子 4 (ネクチン-4) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、がん胎児抗原関連細胞接着分子 5 (CEACAM5) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、E P H 受容体 A 2 (EPHA2) に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、メソテリン、E P H 受容体 A 2 (EPHA2)、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2 (Trop-2)、ソマトスタチン受容体 2 型 (SSTR2)、炭酸脱水酵素 I X (CAIX)、デルタ様 3 (DLL3)、線維芽細胞活性化タンパク質アルファ (FAP-アルファ)、B 7-H 4、腫瘍内皮マーカー 8 (TEM8)、N a P i 2 b、クローディン 18.2、腫瘍関連糖タンパク質 72 (TAG72)、又は C D 70 に結合する。

【0282】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、がん胎児抗原に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、C E A C A M 1 (CEA)、C E A C A M 5、C E A C A M 6、5 T 4 (TPBG)、A L P P L 2、D L K 1、

P L A C 1、S P A 1 7、及び A K A P 4 から選択される遺伝子によってコードされるがん胎児抗原に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、がん胎児抗原関連細胞接着分子 1、がん胎児抗原関連細胞接着分子 5、がん胎児抗原関連細胞接着分子 6、栄養芽細胞糖タンパク質、アルカリホスファターゼ（生殖細胞型）、タンパク質デルタホモログ 1、胎盤特異的タンパク質 1、精子表面タンパク質 S p 1 7、又は A - キナーゼアンカータンパク質 4 である、がん胎児抗原に結合する。

【0283】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、腫瘍表面マーカーに結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、A N K R D 3 0 A (N Y - B R - 1)、C 4 . 4 A、C S P G 4、C T A 1 6 . 8 8、G D 2、G P C 3、G P N M B、K A A G 1、L A M P - 1、P S C A、P S M A、T A G - 7 2、T R O P 2、及び C D 2 4 8 (T E M 1) から選択される遺伝子によってコードされる腫瘍表面マーカーに結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、アンキリンリピートドメイン含有タンパク質 3 0 A、ウロキナーゼ受容体のホモログ、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン 4、腫瘍関連抗原 1 6 . 8 8、ガングリオシド G D 2、グリピカン - 3、膜貫通型糖タンパク質 N M B、腎臓関連抗原 1、リソソーム関連膜糖タンパク質 1、前立腺幹細胞抗原、グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ 2、腫瘍関連糖タンパク質 7 2、腫瘍関連カルシウムシグナルトランスデューサー 2、及びエンドシアリンから選択される腫瘍表面マーカーに結合する。

【0284】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、受容体又はリガンドに結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、A M H R 2、A X L、c - M E T、C D 1 2 3 (I L 3 R a)、C D 1 4 2 (T F)、K I T、M E T、T D G F 1 (C R I P T O)、C S 1 (S L A M F 7)、D L L 3、D L L 4、D R 5 (T R A I L R 2)、E D N R B、E F N A 4、E G F R、E G F R v l l l l、E P H A 2、H E R 2 (E R B B 2)、E T B R、F G F R 2、F G F R 2 b、F G F R 3、F L T 3、F O L R 1、G C C (G U C Y 2 C)、G F R A 1、G R P R、H E R 3 (E R B B 3)、I G F 1 R、I L 1 3 R A 2、I L 1 R A P、I L 3 R A、K D R (V E G F R 2)、L I F、N O T C H 3、N T S R 1、P R L R、P T K 7、R O R 1、R O R 2、S O R T 1、T E N B 2 (T M E F F 2)、T F R 1、及び T M E F F 1 から選択される遺伝子によってコードされる受容体又はリガンドに結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、抗ミューラー管ホルモン 2 型受容体、チロシンプロテインキナーゼ受容体 U F O、肝細胞増殖因子受容体、インターロイキン 3 受容体サブユニット α、組織因子、マスト／幹細胞増殖因子受容体、肝細胞増殖因子受容体、奇形がん由来増殖因子 1、S L A M ファミリーメンバー 7、デルタ様タンパク質 3、デルタ様タンパク質 4、T N F 関連アポトーシス誘導リガンド受容体 2、エンドセリン受容体 B 型、エフリン A 4、上皮増殖因子受容体、上皮増殖因子受容体バリエント I I I、エフリンタイプ A 受容体 2、受容体チロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 2、エンドセリン B 受容体、線維芽細胞増殖因子受容体 2、線維芽細胞増殖因子受容体 2 のサブタイプ b、線維芽細胞増殖因子受容体 3、受容体型チロシンタンパク質キナーゼ F L T 3、葉酸受容体 α、グアニリルシクラーゼ C、G D N F ファミリー受容体 α - 1、ガストリン放出ペプチド受容体 G R P - R、受容体チロシンタンパク質キナーゼ e r b B - 3、インスリン様増殖因子 1 受容体、インターロイキン 1 3 受容体サブユニット α - 2、インターロイキン 1 受容体アクセサリタンパク質、インターロイキン 3 受容体サブユニット α、血管内皮増殖因子受容体 2、白血病抑制因子、神経原性遺伝子座ノッチホモログタンパク質 3、ニューロテンシン受容体タイプ 1、プロラクチン受容体、不活性チロシンタンパク質キナーゼ 7、不活性チロシンタンパク質キナーゼ膜貫通型受容体 R O R 1、チロシンタンパク質キナーゼ膜貫通型受容体 R O R 2、ソルチリン、トモレグリン - 2、トランスフェリン受容体タンパク質 1、及びトモレグリン - 1 から選択される受容体又はリガンドに結合する。

【0285】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、細胞接着タンパク質及びマトリックスタンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ADAM9、ALCAM、CDH6、CD105(ENG)、CD138(SDC1)、CD44、CD44v6、CD52、CD56(NCAM-1)、クローディン18.2、EPCAM(TROP1)、ITGAV、下記参照、L1CAM、LRRC15、LYPD3、MSLN(メソセリン)、MUC1、MUC16、MUC5AC、NCAM、ネクチン-4、NRXN1、CDH3(P-カドヘリン)、TEM8、及びTNCから選択される遺伝子によってコードされる細胞接着タンパク質及びマトリックスタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ディスインテグリン及びメタロプロテイナーゼドメイン含有タンパク質9、活性化白血球細胞接着分子、カドヘリン-6、エンドグリン、シンデカン-1、CD44抗原、CD44抗原バリエーション6、CAMPATH-1抗原、神経細胞接着分子1、クローディン-18スプライス2、上皮細胞接着分子、インテグリン α -V、インテグリン、神経細胞接着分子L1、ロイシンリッチリピート含有タンパク質15、Ly6/PLAURドメイン含有タンパク質3、メソテリン、ムチン-1、ムチン-16、ムチン-5AC、神経細胞接着分子、ネクチン-4、ニューレキシン-1、カドヘリン-3、炭疽毒素受容体1、及びテネイシンから選択される細胞接着タンパク質及びマトリックスタンパク質に結合する。

10

【0286】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、免疫調節タンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、B7H4(VTCN)、BCMA(TNFRSF17)、CD19、CD205(LY75)、CD206(MRC1)、CD22(Siglec2)、CD25(IL2RA)、CD274(PD-L1)、CD27L、CD3、CD30(TNFRSF8)、CD32a、CD33(SIGLEC3)、CD37(TSPAN26)、CD46(MCP)、CD70、CD74、CD79b、FCRL5、ICOS、LILRB4、LY6E、CD20(MS4A1)、NKG2D、TIM-1(HAVCR1)、CD137(4-1BB、TNFRSF9)、ULBP1、ULBP2、及びCD276(B7-H3)から選択される遺伝子によってコードされる免疫調節タンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、Vセットドメイン含有T細胞活性化阻害剤1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17、Bリンパ球抗原CD19、リンパ球抗原75、マクロファージマンノース受容体1、B細胞受容体CD22、インターロイキン2受容体サブユニット α 、プログラム細胞死1リガンド1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー7、T細胞表面糖タンパク質CD3、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8、低親和性免疫グロブリン γ Fc領域受容体Iia、骨髄性細胞表面抗原CD33、白血球抗原CD37、膜補因子タンパク質、CD70抗原、HLAクラスII組織適合性抗原 γ 鎖、B細胞抗原受容体コンジュゲート関連タンパク質 β 鎖、Fc受容体様タンパク質5、誘導性T細胞共刺激因子、白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリーBメンバー4、リンパ球抗原6E、Bリンパ球抗原CD20、NKG2-DタイプII膜内在性タンパク質、T細胞免疫グロブリン及びムチンドメイン1、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー9、UL16結合タンパク質1、UL16結合タンパク質2、並びにCD276抗原から選択される免疫調節タンパク質に結合する。

20

30

40

【0287】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、トランスポータータンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ASCT2(SLC1A5)、LIV1(SLC39A6)、NaPi2b、及びSLC44A4から選択される遺伝子によってコードされるトランスポータータンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、中性アミノ酸トランスポーターB、亜鉛トランスポーターZIP6、ナトリウム依存性リン酸輸送タンパク質2B、及びコリントランスポーター様タンパク質4から選択されるトランスポータータンパク質に結合する。

【0288】

50

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、膜酵素に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、A S P H、C A 6、C A 9 (C A I X)、C D 1 7 4 (F U T 1)、C D 3 8、C D S、E N P P 3、F A P、及びM M P 1 4 (M T 1 - M M P) から選択される遺伝子によってコードされる膜酵素に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、アスパルチル／アスパラギニルβ-ヒドロキシラーゼ、炭酸脱水酵素6、炭酸脱水酵素9、ガラクトシドα-(1, 2)-フコシルトランスフェラーゼ1、A D P-リボシルシクラーゼ／サイクリックA D P-リボースヒドロラーゼ1、ホスファチジン酸シチジリルトランスフェラーゼ1、エクトヌクレオチドピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼファミリーメンバー3、プロリルエンドペプチダーゼF A P、及びマトリックスメタロプロテイナーゼ-1 4から選択される膜酵素に結合する。

10

【0289】

本明細書に記載のペプチド又はそのペプチドを含むコンジュゲートは、マルチスパンタンパク質に結合することができる。いくつかの実施形態では、ペプチドは、S S T R 2、S T E A P 1、S E Z 6、及びS L I T R K 6から選択される遺伝子によってコードされるマルチスパンタンパク質に結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、ソマトスタチン受容体タイプ2、メタロレダクターゼS T E A P 1、発作タンパク質6ホモログ、並びにS L I T及びN T R K様タンパク質6から選択されるマルチスパンタンパク質に結合する。

20

【0290】

リンカー

本明細書に記載されるコンジュゲートは、1つ以上のリンカーを含むことができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、ペプチドを金属キレート剤と共有結合する。いくつかの実施形態では、ペプチドは、リンカーなしで金属キレート剤に直接結合する。

【0291】

リンカーは、1つ以上のアミノ酸残基を含むことができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1~3、1~5、1~10、5~10、又は5~20個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個のアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1~5個のアミノ酸残基を含む。例えば、リンカーは、K、K K、又はK K K配列などの1つ以上のリシン(K)残基を含むことができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシン又はその誘導体を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーの1つ以上のアミノ酸は、非天然アミノ酸である。

30

【0292】

本明細書に記載のリンカーは、ペプチドのN末端、ペプチドのC末端、もしくはペプチドの非末端アミノ酸に結合することができるか、又はリンカーは、上記の組み合わせを通じて、ペプチドに結合することができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、そのN末端を介してペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、そのC末端を介してペプチドに結合される。いくつかの実施形態では、リンカーは、非末端アミノ酸を介してペプチドに結合される。リンカーは、例えば、化学反応性基を介して、ペプチド、金属キレート剤に、又はその両方に結合することができる。例示的な化学反応性基としては、遊離アミノ、イミノ、ヒドロキシル、チオール、又はカルボキシル基(例えば、N末端もしくはC末端、1つ以上のリシン残基のεアミノ基、1つ以上のグルタミン酸残基もしくはアスパラギン酸残基の遊離カルボン酸基、又は1つ以上のシステイニル残基のスルフヒドリル基)が挙げられるが、これらに限定されない。リンカーがペプチドに結合する部位は、ペプチドの天然アミノ酸もしくは非天然アミノ酸であってもよく、かつ／又は、例えば、DNA組換え技術によって(例えば、システインもしくはプロテアーゼ切断部位をアミノ酸配列に導入することによって)、又はタンパク質生化学(例えば、還元、pH調整、もしくはタンパク質分解)によって、ペプチドに導入されてもよい。リンカーを結合するための例示的な方法としては、カルボジイミド反応、ジアルデヒド又はイミドエ

40

50

ステルなどの二官能性試薬を使用する反応、シッフ塩基反応、鈴木－宮浦クロスカップリング反応、カップリング剤としてのイソチオシアネート、及びクリックケミストリーが挙げられる。

【0293】

リンカーは、所定の長さを有することができ、それにより、金属キレート剤（及び任意選択的に放射性核種）とペプチドとを、その間に適切な距離を保ちながら連結することができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～100原子、1～60原子、1～30原子、1～15原子、1～10原子、1～5原子、又は2～20原子の長さを有する。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～10原子の長さを有する。

【0294】

リンカーは、柔軟な領域及び／又は剛直な領域を含むことができる。例示的な柔軟なリンカー領域としては、Gly残基及びSer残基（「GS」リンカー）、グリシン残基、アルキレン鎖、PEG鎖などを含むものが挙げられる。例示的な剛直なリンカー領域としては、 α ヘリックス形成配列（例えば、EAAAK（配列番号11））、プロリンがリッチな配列、並びに二重結合及び／又は三重結合がリッチな領域が挙げられる。

【0295】

リンカーは、リンカーの切断によりキレート剤及び放射性核種が細胞内環境に放出されるように、例えば、生理学的条件下、例えば、細胞内条件下で切断可能であり得る。リンカーは、例えば、リソソームプロテアーゼ又はエンドソームプロテアーゼが挙げられるが、これらに限定されない細胞内ペプチダーゼ又はプロテアーゼ酵素によって切断されるペプチジルリンカーであり得る。いくつかの実施形態では、ペプチジルリンカーは、少なくとも2アミノ酸長、又は少なくとも3アミノ酸長である。切断剤には、カテプシンB及びD、並びにプラスミンを挙げることができる。他の実施形態では、リンカーは、切断可能ではない。いくつかの実施形態では、リンカーは、pH感受性である、すなわち、特定のpH値での加水分解に対して感受性である。例えば、pH感受性リンカーは、酸性条件下で加水分解可能であり得る。例えば、リンカーは、リソソーム中で加水分解可能な酸不安定性リンカー（例えば、ヒドラゾン、セミカルバゾン、チオセミカルバゾン、シス－アコニット酸アミド、オルトエステル、アセタール、ケタールなど）であり得る。このようなリンカーは、血液中などの中性pH条件下では比較的安定であるが、リソソームのおおよそのpHである、pH5.5又は5.0未満では、不安定になる。いくつかの実施形態では、加水分解性リンカーは、チオエーテルリンカーである。

【0296】

いくつかの実施形態では、リンカーは、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のヘテロアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のヘテロシクロアルキル、置換又は非置換のアリール、及び置換又は非置換のヘテロアリールのうちの1つ以上を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、置換又は非置換のC₁～C₃₀アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、(－CH₂－CH₂－O－)₁～10などの、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0297】

10

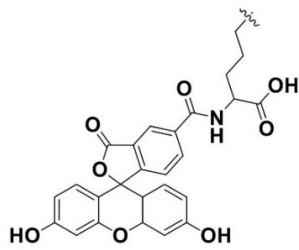
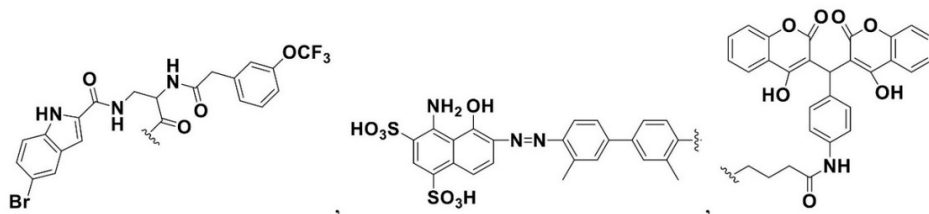
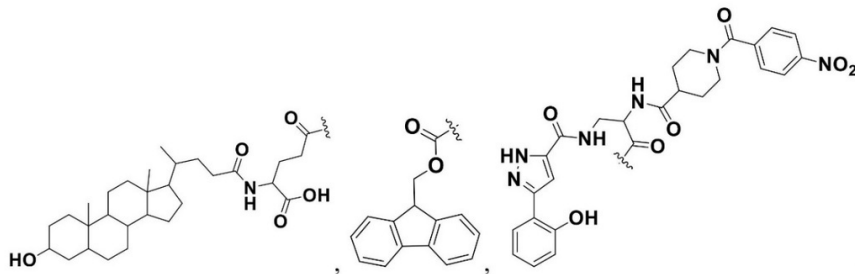
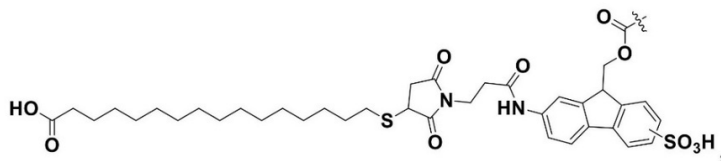
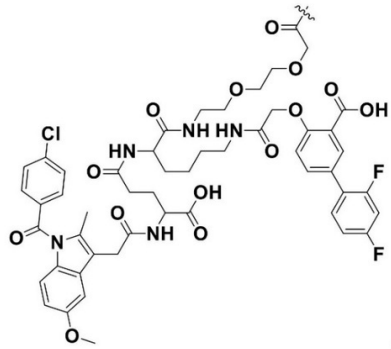
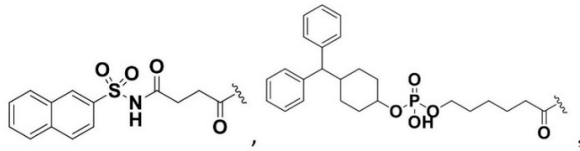
20

30

40

50

【化 1 1】



から選択される構造及びそれらのいずれか 1 つから誘導される構造を含む。

【0 2 9 8】

いくつかの実施形態では、リンカーは、クリックケミストリー残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、クリックケミストリーを介して、ペプチドに、金属キレート剤に結合されるか、又はその両方に結合され、それによってクリックケミストリー残基を形成する。例えば、ペプチドは、リンカーのアルキン部分と反応するアジド基を（N末端もしくはC末端に、又は非末端アミノ酸に）含むことができる。別の一例として、ペプチドは、リンカーのアジドと反応するアルキン基を（N末端もしくはC末端に、又は非末端アミノ酸に）含むことができる。金属キレート剤及びリンカーは、同様に結合することが

10

20

30

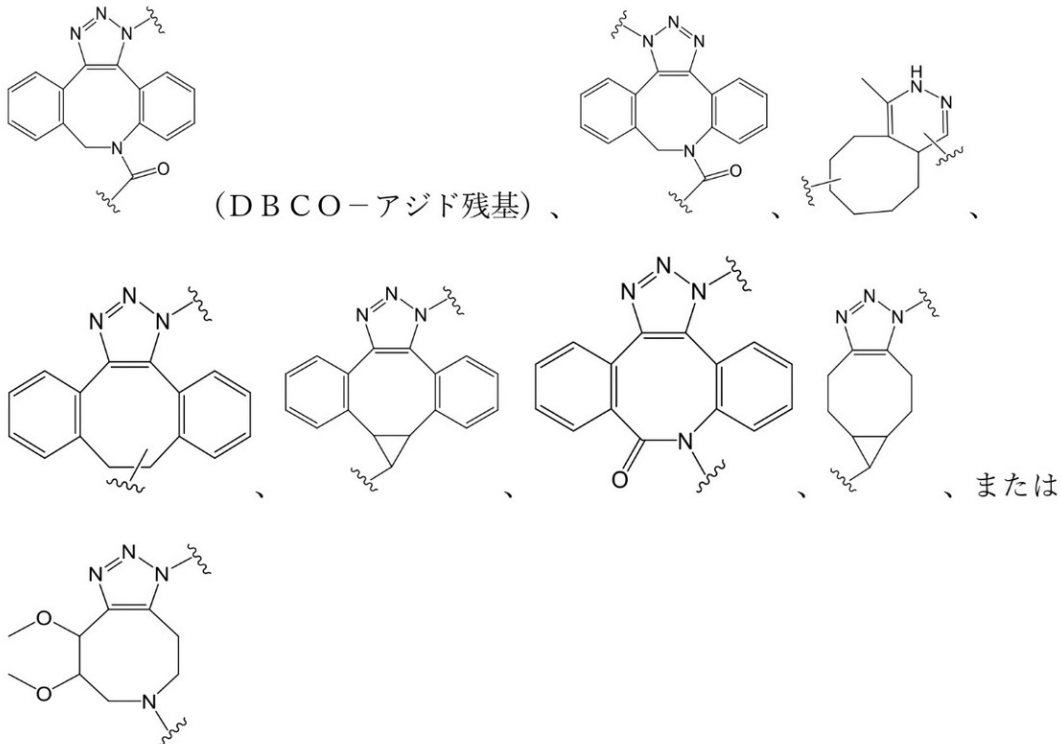
40

50

できる。いくつかの実施形態では、リンカーは、アジド部分、アルキン部分を含むか、又は両方を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、トリアゾールを含む。いくつかの実施形態では、クリックケミストリー残基は、

【0299】

【化12】



である。いくつかの実施形態では、クリックケミストリー残基は、DIBO-アジド残基、BARAC-アジド残基、DBCO-アジド残基、DIFO-アジド残基、COMBO-アジド残基、BCN-アジド残基、又はDIMAC-アジド残基である。いくつかの実施形態では、リンカーは、ニトロ双極付加環化の残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、テトラジンライゲーションの残基を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、クアドリシ克蘭ライゲーションの残基を含む。クリックケミストリー残基の例示的な基は、Hein et al., "Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences," Pharmaceutical Research volume 25, pages 2216-2230 (2008); Thirumurugan et al., "Click Chemistry for Drug Development and Diverse Chemical-Biology Applications," Chem. Rev. 2013, 113, 7, 4905-4979; 米国特許出願公開第20160107999 (A1) 号; 米国特許第10266502 (B2) 号; 及び米国特許出願公開第20190204330 (A1) 号に示されており、これらの文献は、それぞれの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0300】

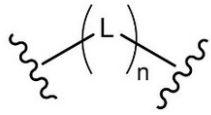
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるリンカーは、2つ以上のモチーフを含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のモチーフは、クリックケミストリーを介して結合され、クリックにより、リンカーにイン／リンカーからアウトすることができる。リンカー内の各モチーフは、独立した機能を持つことができる。例えば、リンカーは、血漿内半減期を調節するように機能するモチーフ、及び／又はペプチドと金属キレート剤との間のスペーサーとして機能するモチーフを含むことができる。

【0301】

いくつかの実施形態では、リンカーは、構造

【0302】

【化13】



式 (II-1)

(式中、各 L は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^{+-}$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=S)NR^L-$ 、 $-CR^L=N-$ 、 $-N=CR^L$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{30}$ アルキレン、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ アルケニレン、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ アルキニレン、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキレン、 $-(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-O-$ 、 $-O-(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-NR^L-$ 、 $-NR^L-(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-$ 、 $-(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-N(R^L)_2^{+-}$ 、 $-N(R^L)_2^{+-}(C_1 \sim C_{30}$ アルキレン) $-$ 、又はクリックケミストリー残基であり、

各 R^L は、独立して、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、又は置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

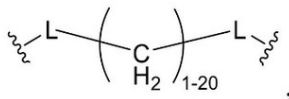
n は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は 15 である) を有する。

【0303】

いくつかの実施形態では、リンカーは、構造

【0304】

【化14】



を有する (式中、各 L は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^{+-}$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、又は $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ である)。

【0305】

いくつかの実施形態では、リンカーは、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{30}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、 $C_1 \sim C_8$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は $C_2 \sim C$

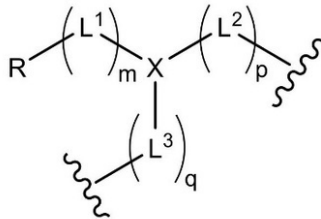
6 アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $C_2 \sim C_6$ アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $C_4 \sim C_6$ アルキレンを含む。

【0306】

いくつかの実施形態では、リンカーは、構造

【0307】

【化15】



式 (II-2)

(式中、各 L^1 、 L^2 、及び L^3 は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $=CH-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=S)NR^L-$ 、 $-CR^L=N-$ 、 $-N=CR^L$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{15}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{12}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換のヘテロアリール、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{30}$ アルキレン、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ アルケニレン、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ アルキニレン、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{30}$ ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{15}$ アリーレン、 $-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-O-$ 、 $-O-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-NR^L-$ 、 $-NR^L-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-$ 、 $-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-N(R^L)_2^+$ 、 $-N(R^L)_2^+-(C_1 \sim C_{30} \text{ アルキレン})-$ 、又はクリックケミストリー残基であり、

R は、水素、アジド、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、又は置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

R^L は、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_5$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、又は置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

X は、 N 又は CR^L であり、

m 、 p 、及び q は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は15である)を有する。

【0308】

いくつかの実施形態では、リンカーは構造

【0309】

10

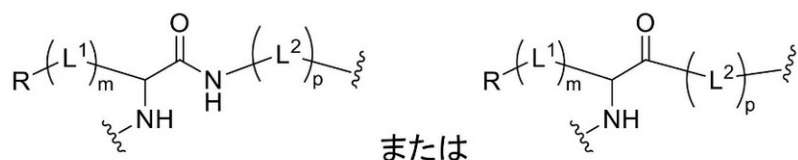
20

30

40

50

【化 1 6】



(式中、それぞれの L^1 及び L^2 は、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、又は $-(CHR^L-CHR^L-O)_1\sim 10-$ であり、

R^L は、水素、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_4$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_5$ アルキニル、置換もしくは非置換の $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、又は置換もしくは非置換の $C_2\sim C_7$ ヘテロシクロアルキルであり、

R は、水素、アジド、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_4$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_6$ アルケニル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_5$ アルキニル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_7$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、又は置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

m は、 $1\sim 10$ であり、 p は、 $0\sim 3$ である) を有する。

【0310】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_6$ アルキレン、又は $-(CH_2-CH_2-O)_1\sim 6-$ であり、

L^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_{20}$ アルキレン、又は $-(CH_2-CH_2-O)_1\sim 6-$ であり、

R^L は、水素、又は置換又は非置換の $C_1\sim C_4$ アルキルであり、

R は、水素、置換もしくは非置換の $C_1\sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3\sim C_{30}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2\sim C_{30}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、又は置換もしくは非置換のヘテロアリールであり、

m は、 $1\sim 10$ であり、 p は、 $0\sim 3$ である。

【0311】

いくつかの実施形態では、リンカーは、構造

【0312】

10

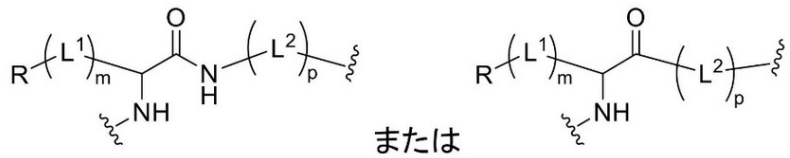
20

30

40

50

【化 1 7】



(式中、

L^2 は、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+-$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は $-(CH_2-CH_2-O)_{1 \sim 6}-$ であり、

L^1 は、 $-O-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-N(R^L)_2^+-$ 、 $-OP(=O)(OR^L)O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $=CH-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)-$ 、 $-OC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LC(=O)O-$ 、 $-NR^LC(=O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^L-$ 、 $-C(=O)NR^LS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NR^LC(=O)-$ 、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_{20}$ アルキレン、又は $-(CH_2-CH_2-O)_{1 \sim 6}-$ であり、

R^L は、水素、又は置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、

R は、水素、置換もしくは非置換の $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換もしくは非置換の $C_3 \sim C_{30}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_2 \sim C_{30}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、又は置換もしくは非置換の $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリールであり、

m は、1～4 であり、 p は、0～3 である) を有する。

【0313】

いくつかの実施形態では、 R は、水素、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換もしくは非置換の $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、又はステロールである。

【0314】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの L^1 は、非置換の $C_3 \sim C_{20}$ アルキレンである。

【0315】

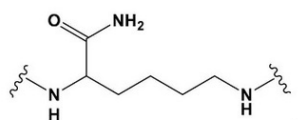
いくつかの実施形態では、リンカーは、置換もしくは非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換もしくは非置換の $C_5 \sim C_9$ ヘテロアリール、ステロール、スルホンアミド、リン酸エステル、ポリエチレングリコール、又は $C_3 \sim C_{20}$ アルキレン、又はアミノ酸残基のうちの 1 つ以上を含む。

【0316】

いくつかの実施形態では、リンカーは、

【0317】

【化 1 8】



10

20

30

40

50

である。いくつかの実施形態では、リンカーは、リシンであるか、又はリシンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $C_3 \sim C_9$ アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $C_2 \sim C_8$ アルキレンを含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、1～10個の繰り返しエチレングリコール単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、2～4個の繰り返しエチレングリコール単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、5～8個の繰り返しエチレングリコール単位を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_n - COOH$ を含み、 n は、1～12である。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_2 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_3 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_4 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_5 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_6 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_7 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_8 - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、 $NH_2 - (CH_2)_{10} - COOH$ を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、存在しない。

10

【0318】

いくつかの実施形態では、リンカーは、アルブミンなどの血漿タンパク質に可逆的に結合するように構成されている。いくつかの実施形態では、リンカーとヒト血清アルブミンとの間の解離定数 (K_d) は、ヒト血清条件において、室温で測定して、最大 $15 \mu M$ である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 $0.1 nM$ ～ 約 $10 \mu M$ である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 $10 nM$ ～ 約 $10 \mu M$ である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 $50 nM$ ～ 約 $1 \mu M$ である。いくつかの実施形態では、 K_d は、約 $100 nM$ ～ 約 $10 \mu M$ である。

20

【0319】

金属キレート剤

一態様では、放射性核種と結合するように構成された金属キレート剤を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。金属キレート剤は、放射性核種と結合するように構成された、コンジュゲートの部分を指し得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、2つ以上の独立した金属キレート剤、例えば、2、3、4、5つ又はそれより多くの金属キレート剤を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、2つの金属キレート剤を含み、それらは、同じであっても異なってもよい。金属キレート剤は、キレート剤の任意の好適な基／原子を介して、リンカー又はペプチドに結合することができる。

30

【0320】

いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、放射性原子に結合することができる。結合は、直接的であり得、例えば、金属キレート剤は、放射性原子との水素結合又は静電相互作用を形成することができる。結合は、間接的であり得、例えば、金属キレート剤は、放射性原子を含む分子に結合する。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、大環状分子を含むか、又は大環状分子である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、2, 2', 2'' - (1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトライル) 四酢酸 (DOTA) もしくは 1, 4, 7-トリアザシクロノナン-1, 4, 7-三酢酸 (NOTA) を含むか又はそれである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、大環状化合物を含み、大環状化合物は、例えば、O及び／又はN、DOTA、NOTA、1つ以上のアミン、1つ以上のエーテル、1つ以上のカルボン酸、EDTA、DTPA、TETA、DO3A、PCTA、又はデスフェリオキサミンを含む。

40

【0321】

いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、複数のアミンを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、4個以上のN、もしくは4個以上のカルボン酸基、又はそれらの組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、Sを含まない。い

50

くつかの実施形態では、金属キレート剤は、環を含む。いくつかの実施形態では、環は、O及び／又はNを含む。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、3個以上のN、もしくは3個以上のカルボン酸基、又はそれらの組み合わせを含む環である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、多座である。

【0322】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の金属キレート剤は、環状キレート剤を含む。例示的な環状キレート剤としては、AAZTA、BAT、BAT-TM、Crown、Cyclen、DO2A、CB-DO2A、DO3A、H3HP-DO3A、オキソ-DO3A、p-NH₂-Bn-オキソ-DO3A、DOTA、DOTA-3py、DOTA-PA、DOTA-GA、DOTA-4AMP、DOTA-2py、DOTA-1py、p-SCN-Bn-DOTA、CHX-A"-EDTA、MeO-DOTA-NCS、EDTA、DOTAMAP、DOTAGA、DOTAGA-無水物、DOTMA、DOTASA、DOTAM、DOTP、CB-Cyclam、TE2A、CB-TE2A、CB-TE2P、DM-TE2A、MM-TE2A、NOTA、NOTP、HEHA、HEHA-NCS、p-SCN-Bn-HEHA、DTPA、CHX-A"-DTPA、p-NH₂-Bn-CHX-A"-DTPA、p-SCN-DTPA、p-SCN-Bz-Mx-DTPA、1B4M-DTPA、p-SCN-Bn1B-DTPA、p-SCN-Bn-1B4M-DTPA、p-SCN-Bn-CHX-A"-DTPA、PEPA、p-SCN-Bn-PEPA、TETPA、DOTPA、DOTMP、DOTPM、t-Bu-カリックス[4]アレーン-テトラカルボン酸、macropa、macropa-NCS、macropid、H₃L¹、H₃L⁴、H₂azapa、H₅decapa、bispa²、H₄pyapa、H₄octapa、H₄CHXoctapa、p-SCN-Bn-H₄octapa、p-SCN-Bn-H₄octapa、TTHA、p-NO₂-Bn-neunpa、H₄octox、H₂macropa、H₂bispa²、H₄phospa、H₆phospa、p-SCN-Bn-H₆phospa、TETA、p-NO₂-Bn-TETA、TRAP、TPA、HBED、SHBED、HBED-CC、(HBED-CC)TFP、DMSA、DMPS、DHLA、リボ酸、TGA、BAL、ビス-チオセミナラバゾン、p-SCN-NOTA、nNOTA、NODAGA、CB-TE1A1P、3P-C-NETA-NCS、3P-C-DEPA、3P-C-DEPA-NCS、TCMC、PCTA、NODIA-Me、TACN、pycup1A1B、pycup2A、THP、DEDPA、H₂DEDPA、p-SCN-Bn-H₂DEDPA、p-SCN-Bn-TCMC、モテキサフィン、NTA、NOC、3P-C-NETA、p-NH₂-Bn-TE3A、SarAr、DiAmSar、SarAr-NCS、AmBaSar、BaBaSar、TACN-TM、CP256、C-NE3TA、C-NE3TA-NCS、NODASA、NETA-モノアミド、C-NETA、NOPO、BPCA、p-SCN-Bn-DFO、DFO-ChX-Mal、DFO、DFO-IAC、DFO-BAC、DiP-LICAM、EC、SBAD、BAPEN、TACHPYR、NEC-SP、L^{Py}、L1、L2、L3、及びEuK-106が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTA、TRITA、TETA、DOTA-MA、DO3A-HP、DOTMA、DOTA-pNB、DOTP、DOTMP、DOTEPE、DOTMPE、F-DOTPMPE、DOTPP、DOTBzP、DOTA-モノアミド、p-NCS-DOTA、p-NCS-PADOTA、BAT、DO3TMP-モノアミド、p-NCS-TRITA、NOTA、又はCHX-A"-DTPAである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の金属キレート剤は、非環式キレート剤を含む。例示的な非環式キレート剤としては、DTA、CyEDTA、EDTMP、DTPMP、DTPA、CyDTPA、Cy2DTPA、DTPA-MA、DTPA-BA、及びBOPAが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される金属キレート剤は、DOTA、DOTP、DOTMA、DOTAM、DTPA、NTA、EDTA、DO3A、DO2A、NOC、NOTA、TETA、TACN、DiAmSar、CB-Cyclam、CB-TE2A、DOTA-4A

10

20

30

40

50

MP、又はNOTPを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される金属キレート剤は、 H_4pypa 、 H_4octox 、 $H_4octapa$ 、 $p-NO_2-Bn-neunpa$ 、 $p-SCN-Bn-H_4neunpa$ 、TTHA、 $tBu_4pypa-C7-NHS$ 、 $H_4neunpa$ 、 $H_2macropa$ 、HP-DO3A、BT-DO3A、DO3A-Nprop、DO3AP、DO2A2P、DOA3P、DOTP、DOTPMB、DOTAMAE、DOTAMAP、DO3AM^{Bu}、DOTMA、TCE-DOTA、DEPA、PCTA、 $p-NO_2-Bn-PCTA$ 、 $p-NO_2-Bn-DOTA$ 、symPC2APA、symPCA2PA、asymPC2APA、asymPCA2PA、TRAP、AAZTA、DATA^m、THP、HEHA、又はHBEDを含む。

【0323】

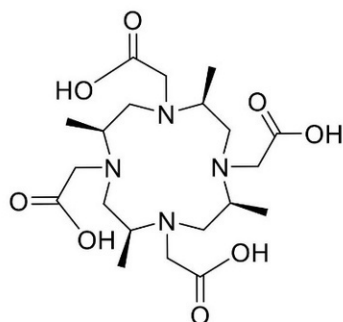
いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DO3Aである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、PEPAである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、EDTAである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、CHX-A"-DTPAである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、HEHAである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTMPである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、 $t-Bu$ -カリックス[4]アレーン-テトラカルボン酸である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、macropaである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、 $macropa-NCs$ である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、 H_4pypa である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、 $H_4octapa$ である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、 $H_4CHXoctapa$ である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTPである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、crownである。

【0324】

いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAである。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、DOTAのキラル誘導体である。例示的なキラルDOTAキレート剤は、Dai et al., Nature Communications (2018) 9:857に記載されている。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、2, 2', 2'', 2'''-(2S, 5S, 8S, 11S)-2, 5, 8, 11-テトラメチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトライル)四酢酸である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、構造

【0325】

【化19】



を有する。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、2, 2', 2'', 2'''-(2S, 5S, 8S, 11S)-2, 5, 8, 11-テトラエチル-1, 4, 7, 10-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10-テトライル)四酢酸である。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、構造

【0326】

10

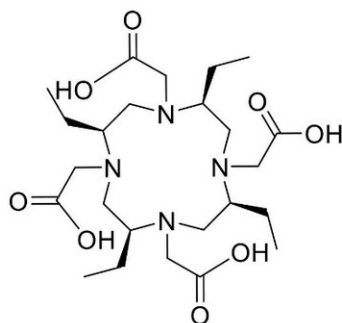
20

30

40

50

【化 2 0】



10

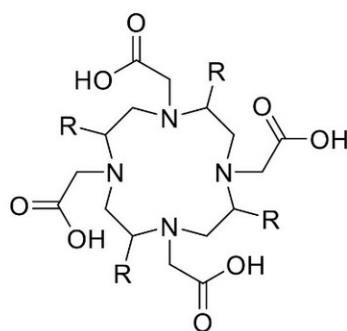
を有する。

【 0 3 2 7】

いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、構造

【 0 3 2 8】

【化 2 1】



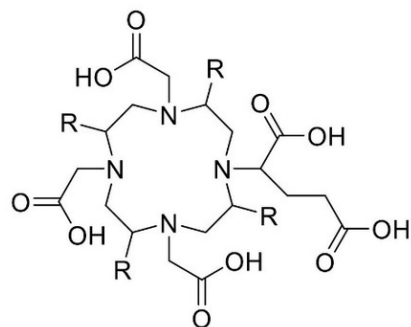
20

を有し、式中、各 R は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、又はアミノ酸側鎖から選択される。いくつかの実施形態では、金属キレート剤は、構造

30

【 0 3 2 9】

【化 2 2】



40

を有し、式中、各 R は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキルシクロアルキル、アルキルヘテロシクロアルキル、アルキルアリール、アルキルヘテロアリール、又はアミノ酸側鎖から選

50

択される。

【0330】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、DOTAを含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、 $p\text{-SCN-Bn-DOTA}$ 及び MeO-DOTA-NCS などの、DOTA誘導体を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、2つの独立した金属キレート剤を含み、少なくとも一方又は両方が、DOTAである。いくつかの例示的な金属キレート剤の構造を、図2～図16に示す（結合点は図示せず）。例示的な金属キレート剤は、国際公開第2012/174136号；米国特許出願第20130183235（A1）号；同20120219495（A1）号；Ramogida and et al., EJNMMI radiopharm. chem. 4, 21（2019）；Thiele et al., Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 2018；Li et al., Bioconjugate Chem. 2019, 30, 5, 1539-1553；及びBaranyai et al., Eur. J. Inorg. Chem. 36-56（2020）に更に記載されており、これらの文献は、それぞれの全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0331】

放射性核種

一態様では、放射性核種を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。一般に、治療用放射性医薬品に使用される放射性核種の種類は、がんの具体的な種類、標的部分の種類（例えば、結合ペプチド）などに合わせて適合させることができる。 α 崩壊を受ける放射性核種は、2個の中性子と2個の陽子で構成される粒子を生成し、 β 崩壊を受ける放射性核種は、その核から高エネルギーの電子を放出する。一部の放射性核種はまた、オージェを放出し得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、アルファ粒子放出型放射性核種を含む。アルファ線は、間接的なDNA損傷を介して一本鎖切断を引き起こすガンマ線及びベータ線と比較して、直接的で修復不可能な二本鎖DNA切断を引き起こす可能性がある。放射性医薬品コンジュゲートの設計ではまた、組織内のこれらの粒子の範囲と放射性核種の半減期も考慮することができる。以下の表5A及び表5Bは、例示的な放射性核種のいくつかの特性を示す。

20

【0332】

【表12】

30

表5A. 例示的な放射性核種

核種	放射	半減期（日）
アクチニウム-225 (Ac-225)	α	約10.0
ルテチウム (Lu-177)	β	約6.7
ラジウム-223	α	約11.4
ラジウム-224	α	約3.63
アスタチン-211	α	約0.3
イットリウム-90	β	約2.7
ヨウ素-131	β	約8
サマリウム-153	β	約1.9
鉛-212	β	約0.4
ビスマス-212	α	約0.04
トリウム-227	α	約18.7
テルビウム-149	α	約0.17

40

【0333】

50

【表 13】

表 5 B. 例示的な放射性核種

核種	半減期
ルテチウム-177 (Lu-177)	約 6.7 日
インジウム-111 (In-111)	約 2.8 日
ガリウム-68 (Ga-68)	約 68 分
銅-64 (Cu-64)	約 12.7 時間
ジルコニウム-89 (Zr-89)	約 78.4 時間
ヨウ素-124 (I-124)	約 4.2 日
セリウム-134 (Ce-134)	約 3.2 日
フッ素-18 (F-18)	約 110 分

10

20

【0334】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、1つ以上の独立した放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、2つの放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の放射性核種のそれぞれは、コンジュゲートの金属キレート剤に結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの2つの放射性核種は、同じ金属キレート剤に結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの2つの放射性核種は、2つの独立した金属キレート剤に結合する。いくつかの実施形態では、1つ以上の放射性核種のそれぞれは、アルファ粒子放出型放射性核種である。

【0335】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、アルファ粒子放出型放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225 (^{225}Ac)、アスタチン-211 (^{211}At)、ラジウム-223 (^{223}Ra)、ラジウム-224 (^{224}Ra)、ビスマス-213 (^{213}Bi)、テルビウム-149 (^{149}Tb)、又はトリウム-227 (^{227}Th) である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{225}Ac である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{213}Bi である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{212}Bi である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{212}Pb である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{224}Ra である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{223}Ra である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{227}Th である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{211}At である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、 ^{149}Tb である。いくつかの実施形態では、放射性核種は、ジルコニウム-89 (^{89}Zr) である。いくつかの実施形態では、放射性核種は、ジルコニウム-89 (^{89}Zr) である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、 ^{67}Cu 、 ^{64}Cu 、 ^{89}Zr 、 ^{90}Y 、 ^{109}Pd 、 ^{111}Ag 、 ^{149}Pm 、 ^{153}Sm 、 ^{166}Ho 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{67}Ga 、 ^{68}Ga 、 ^{111}In 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu 、 ^{186}Re 、 ^{188}Re 、 ^{197}Au 、 ^{198}Au 、 ^{199}Au 、 ^{105}Rh 、 ^{165}Ho 、 ^{161}Tb 、 ^{149}Pm 、 ^{44}Sc 、 ^{47}Sc 、 ^{70}As 、 ^{71}As 、 ^{72}As 、 ^{73}As 、 ^{74}As 、 ^{76}As 、 ^{77}As 、 ^{212}Pb 、 ^{212}Bi 、 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 ^{67}Ga 、

30

40

50

^{201}Tl 、 ^{123}I 、 ^{131}I 、 ^{160}Gd 、 ^{148}Nd 、 ^{89}Sr 、及び ^{211}At から選択される放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^{225}Ac である。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^{221}Fr 、 ^{217}At 、 ^{213}Bi 、 ^{213}Po 、 ^{209}Tl 、 ^{209}Pb 、又は ^{209}Bi などの、 ^{225}Ac の崩壊生成物である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、2つの ^{225}Ac 放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^{177}Lu である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、2つの ^{177}Lu 放射性核種を含む。

【0336】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合した、アルファ粒子放出型放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225、アスタチン-211、トリウム-227、又はラジウム-223である。いくつかの実施形態では、アルファ粒子放出型放射性核種は、アクチニウム-225である。

10

【0337】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤に結合した、ベータ粒子放出型放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、ベータ粒子放出型放射性核種は、ジルコニウム-89、イットリウム-90、ヨウ素-131、サマリウム-153、ルテチウム-177、又は鉛-212である。

【0338】

いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、ガンマ粒子放出型放射性核種を含む。いくつかの実施形態では、ガンマ粒子放出型放射性核種は、インジウム-111である。

20

【0339】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、いかなる放射性核種も含まない、すなわち非放射性コンジュゲートである。例えば、場合によっては、試験及び実験の目的で、放射性核種を代替物に置き換える（例えば、 ^{225}Ac をランタンに置き換える）ことができる。

非放射性薬物を含むコンジュゲート

【0340】

一態様では、ペプチド、非放射性薬物、及び任意選択的にリンカーを含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、金属キレート剤と、任意選択的に、金属キレート剤に結合した放射性核種と、を更に含む。ペプチドは環式でも非環式でもよく、単環式、二環式、又は多環式でもよい。一態様では、環状ペプチド及び非放射性薬物を含むコンジュゲートが、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、ペプチド（環状ペプチドなど）は、標的に結合するように構成される。本明細書に記載されるコンジュゲートは、リンカーを更に含むことができる。

30

【0341】

非放射性薬物は、毒素であり得る。いくつかの実施形態では、毒素は、シュードモナス外毒素（PE）、デブーガニン、ブーガニン、ジフテリア毒素（DT）、及びリシン（ricin）から選択される。非放射性薬剤は、化学療法剤であり得る。

【0342】

非放射性薬剤は、細胞傷害性薬剤であり得る。細胞毒性薬の例としては、アブリジン、アザリビン、アナストロゾール、アザシチジン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ブリオスタチン-1、ブスルファン、カリチアマイシン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、カルムスチン、セレブレックス、クロランブシル、シスプラチン、イリノテカン（CPT-11）、SN-38、カルボプラチン、クラドリビン、シクロホスホアミド、シタラビン、ダカルバジン、ドセタキセル、ダクチノマイシン、ダウノマイシングルクロニド、ダウノルビシン、デキサメタゾン、ジエチルスチルベストロール、ドキシソルビシン、2-ピロリノドキシソルビシン（2P-DOX）、シアノモルホリノドキシソルビシン、ドキシソルビシングルクロニド、エピルビシングルクロニド、エチニルエストラジオール、エストラムスチン、エトポシド、エトポシドグルクロニド、エトポシドリン酸、フロ

40

50

クスウリジン (F U d R)、3', 5'-O-ジオレオイル-F u d R (F U d R-d O)、フルダラビン、フルタミド、フルオロウラシル、フルオキシメステロン、ゲムシタビン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシ尿素、イダルビシン、イフォスファミド、L-アスパラギナーゼ、ロイコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メドロプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ミトキサントロン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトタン、酪酸フェニル、プレドニゾン、プロカルバジン、パクリタキセル、ペントスタチン、P S I-3 4 1、セムスチンストレプトゾシン、タモキシフェン、タキサン、タキソール、プロピオン酸テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、テニポシド、トポテカン、ウラシルマスタード、ベルケイド、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンクリスチン、リシン、アブリン、リボヌクレアーゼ、オンコナーゼ、r a p L R 1、D N a s e I、ブドウ球菌腸毒素A、ヤマゴボウ抗ウイルス剤タンパク質、ゲロニン、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素、シュードモナ内毒素、又はこれらの組み合わせが挙げられる。

10

【0343】

いくつかの実施形態では、非放射性薬物は、デュオカルマイシン及びその類似体、ドラスタチン、コンプレタスタチン、カリケアミシン、N-アセチル-カリケアマイシン (C M C)、カリケアマイシン誘導体、メイタンシン及びその類似体、D M-I、アウリスタチンE、アウリスタチンE B (A E B)、アウリスタチンE F P (A E F P)、モノメチルアウリスタチンE (M M A E)、モノメチルアウリスタチンF (M M A F)、チューブリン、ジソラゾール、エポチロン、パクリタキセル、ドセタキセル、トポテカン、エキノマイシン、エストラムスチン、セマドチン、エレウテロビン、メトプテリン、アクチノマイシン、ダウノルビシン、ダウノルビシンコンジュゲート、マイトマイシンC、マイトマイシンA、ビンクリスチン、レチノイン酸、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体、S N 3 8、メイタンシン、メイタンシノイド型の誘導体、D M 1、D M 4、T K 1、アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン二量体、メトトレキサート、イロメジン、アスピリン、I M I D、レナリドミド、ポマリドミドから選択される。

20

【0344】

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、1つ以上の二重結合を有する。本明細書に提示される化合物には、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン (E)、及びツザメン (Z) 異性体、並びにそれらの対応する混合物が含まれる。場合によっては、本明細書に記載の化合物は、1つ以上のキラル中心を有し、各中心は、R配置又はS配置で存在する。本明細書に記載される化合物には、ジアステレオマー形態、エナンチオマー形態、及びエピマー形態、並びにそれらの対応する混合物が含まれる。本明細書で提供される化合物及び方法のさらなる実施形態では、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互変換から得られるエナンチオマー及び／又はジアステレオ異性体の混合物が、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学活性分割剤と反応させて一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、解離性コンジュゲートが好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーどうしは、異なる物理的特性 (例えば、融点、沸点、溶解度、反応性など) を有し、これらの相違点を利用することによって分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度の違いに基づく分離／分割技術によって分離される。いくつかの実施形態では、次いで、光学的に純粋なエナンチオマーが、分割剤とともに回収される。

30

40

【0345】

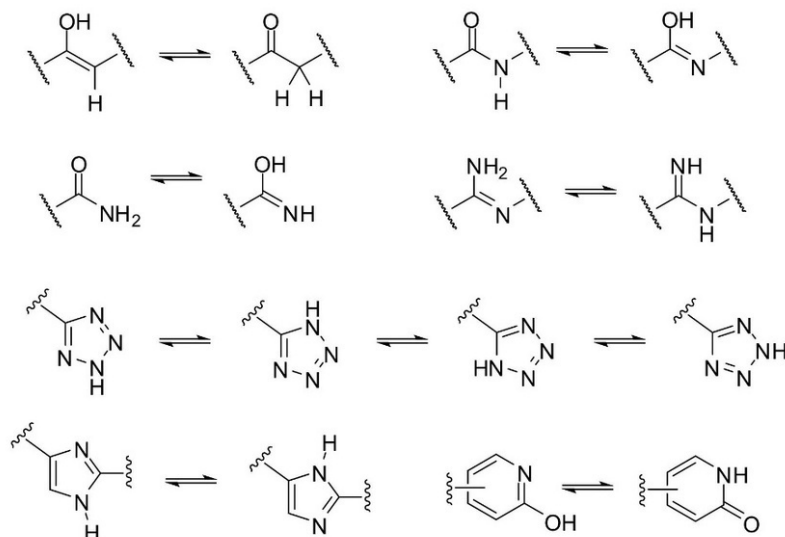
互変異性体

50

「互変異性体」とは、ある分子の1つの原子から同じ分子の別の原子への、プロトンの移動が可能な分子を指す。本明細書に提示される化合物は、特定の実施形態では、互変異性体として存在する。互変異性が可能な状況では、互変異性体の化学平衡が存在することとなる。互変異性体どうしの正確な比率は、いくつかの要因次第で異なっており、物理的状态、温度、溶媒、及びpHが挙げられる。互変異性平衡の例としては、以下が挙げられる。

【0346】

【化23】



10

20

【0347】

場合によっては、本明細書に開示される化合物は、互変異性形態で存在する。上記の化合物の構造は、明確にするために、1つの互変異性形態で示されている。もうひとつ別の互変異性体形態は、本開示に明示的に含まれる。

【0348】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法には、そのような同位体標識化合物を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法には、そのような同位体標識化合物を、医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物には、同位体標識化合物が含まれ、これらは、本明細書に記載のものと同一であるものの、1つ以上の原子が、自然界に通常見られる原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子で置換されている。本明細書に記載の化合物、又はその溶媒和物、又はその立体異性体に組み込むことができる同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、及び ^{36}Cl などの、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、及び塩化物イオンの同位体が挙げられる。前述の同位体及び／又は他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載の化合物、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、又は立体異性体は、本開示の範囲内である。特定の同位体標識化合物、 ^3H 及び ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、薬物及び／又は基質の組織内分布アッセイに有用である。トリチウム標識同位体、すなわち ^3H 同位体、及び炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、調製の容易さと検出可能性で注目に値する。更に、ジウムテリウム、すなわち ^2H などの重同位体、による置換は、代謝安定性の向上、例えば、生体内半減期の増加、又は必要用量の減少に起因する特定の治療上の利点を生み出す。いくつかの実施形態では、同位体標

30

40

50

識化合物又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくは立体異性体は、任意の好適な方法によって調製される。

【0349】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、他の手段によって標識され、発色団もしくは蛍光部分の使用、生物発光標識、又は化学発光標識が挙げられるが、これらに限定されない。

【0350】

薬学的に許容される塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、それらの薬学的に許容される塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法には、そのような薬学的に許容される塩を投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法には、そのような薬学的に許容される塩を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法が含まれる。本明細書で用いられる場合、「薬学的に許容される塩」とは、対象の治療目的に有用な化合物の任意の塩を指す。

【0351】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基又は塩基性基を有し、したがって、多数の無機塩基又は有機塩基、並びに無機酸及び有機酸のいずれかと反応して、薬学的に許容される塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離及び精製中に、その場で調製されるか、又は遊離形の精製化合物を好適な酸もしくは塩基と個別に反応させ、そのようにして形成された塩を単離することによって調製される。

【0352】

薬学的に許容される塩の例としては、本明細書に記載の化合物と鉱酸、有機酸、又は無機塩基との反応によって調製される塩が挙げられ、そのような塩としては、酢酸塩、アクリル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸水素塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1,4-二酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、リン酸二水素塩、ジニトロ安息香酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、 γ -ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、リン酸一水素塩、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルミン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオン酸塩、フタル酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、及びキシレンスルホン酸塩が挙げられる。

【0353】

更に、本明細書に記載の化合物は、遊離塩基形態の化合物を、薬学的に許容される無機酸又は有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容される塩として調製することができ、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などが挙げられ、有機酸としては、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン

酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、1, 2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、4-メチルピシクロ- [2. 2. 2] オクター-2-エン-1-カルボン酸、グルコヘプトン酸、4, 4'-メチレンビス-(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、3-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、及びムコン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0354】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容される金属カチオンの水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩、もしくは硫酸塩などの好適な塩基と反応するか、アンモニアと反応するか、又は薬学的に許容される有機第一級、第二級、第三級、もしくは第四級アミンと反応する。代表的な塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムなどのアルカリ塩又はアルカリ土類塩、並びにアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の具体例としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、 $N^+(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})_4$ などが挙げられる。

10

【0355】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとしては、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物には、それらが含む塩基性窒素含有基の四級化も含まれるということを理解されたい。いくつかの実施形態では、水溶性又は油溶性又は分散性の生成物が、そのような四級化によって得られる。

20

【0356】

溶媒和物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、溶媒和物として存在する。本開示は、そのような溶媒和物を投与することによって疾患を治療する方法を提供する。本開示は更に、そのような溶媒和物を医薬組成物として投与することによって疾患を治療する方法を提供する。

【0357】

溶媒和物は、化学量論的量又は非化学量論の量のいずれかの量の溶媒を含有し、いくつかの実施形態では、水、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。溶媒が水の場合には水和物が形成され、溶媒がアルコールの場合にはアルコール和物が形成される。好都合なことに、本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に調製又は形成することができる。更に、本明細書で提供される化合物は、非溶媒和形態でも溶媒和形態でも存在することができる。一般に、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的に関して、非溶媒和形態と同等であると考えられる。したがって、本開示の一態様は、例えば、熱重量分析 (TGA)、TGA-質量分析、TGA-赤外分光法、粉末X線回折 (PXRD)、カールフィッシャー滴定、高分解能X線回折などの、当該技術分野で公知の方法により単離され、特徴づけられ得る、本開示の化合物の水和物及び溶媒和物、並びに／又は本明細書において説明された、それらの薬学的に許容される塩に属する。

30

40

【0358】

化合物の調製

本明細書に記載の反応に使用される化合物は、市販の化学物質及び／又は化学文献に記載されている化合物から出発して、当業者には既知の有機合成技術に従って製造される。

「市販の化学物質」は、例えば、Acros Organics (Pittsburgh, PA)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI、Sigma Chemical及びFlukaを含む)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH, Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chem Service Inc. (West

50

Chester, PA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、Eastman Organic Chemicals, Eastman Kodak Company (Rochester, NY)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Spectrum Quality Product, Inc. (New Brunswick, NJ)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD)、及びWako Chemicals USA, Inc. (Richmond, VA)などの、標準的な商業ソースから入手できる。
【0359】

本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、又は調製を説明する論文への参照を提供する好適な参考書籍及び論文には、例えば、“Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., “Organic Functional Group Preparations,” 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, “Modern Synthetic Reactions”, 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, “Heterocyclic Chemistry”, 2nd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1992; J. March, “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure”, 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992、などが挙げられる。本明細書に記載の化合物の調製に有用な反応物の合成を詳述する、又は調製を説明する論文への参照を提供する好適な他の参考書籍及び論文には、例えば、Fuhrhop, J. and Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, Second, Revised and Enlarged Edition (1994) John Wiley & Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R. V. “Organic Chemistry, An Intermediate Text” (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. “Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations” 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. “Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure” 4th Edition (1992) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) “Modern Carbonyl Chemistry” (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. “Patai’s 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups” (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9

10

20

30

40

50

; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley & Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J. C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley & Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley & Sons, in over 55 volumes; and "Chemistry of Functional Groups" John Wiley & Sons, in 73 volumesなどが挙げられる。

10

【0360】

特定の反応物及び類似の反応物は、米国化学会のChemical Abstract Serviceによって作成された既知の化学物質のインデックスを通じて、任意選択的に識別される。このインデックスは、ほとんどの公共図書館及び大学図書館で、またオンラインでも利用可能である。既知ではあるがカタログで市販されていない化学物質は、任意選択的に、カスタム化学合成会社によって調製される。標準的な化学品供給会社（例えば、上記に挙げたもの）の多くが、カスタム合成サービスを提供している。本明細書に記載される化合物の薬学的塩の調製及び選択に関する参考文献は、P. H. Stahl & C. G. Wermuth "Handbook of Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002である。

20

【0361】

一態様では、環状ペプチド、金属キレート剤、任意選択的にリンカー、及び任意選択的に ^{177}Lu 又は ^{225}Ac などの放射性核種を含むコンジュゲートの製造方法が、本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、以下の、(a) 固相ペプチド合成によりペプチド配列を合成する工程、(b) 分子内非ペプチド結合を形成することによりペプチドを環化する工程、(c) 金属キレート剤をペプチドに結合させる工程、及び(d) 任意選択的にコンジュゲートを放射性核種で標識する工程、のうちの1つ以上によって調整される。いくつかの実施形態では、工程(a)、(b)、(c)、及び(d)は、記載された順序で実行される。いくつかの実施形態では、ペプチド配列を合成する工程は、保護された形態でペプチド配列を合成することと、脱保護反応を行うことと、を含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、ペプチドのN末端とC末端との間に、非ペプチド結合を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、ペプチドのN末端と、システイン又はホモシステインとの間に、非ペプチド結合を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{マレイミド}-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{O}-$ から選択される閉環基を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、表2Aの閉環基を形成することを含む。いくつかの実施形態では、ペプチドを環化する工程は、表2Bに記載される一対の官能基又はアミノ酸を反応させることを含む。いくつかの実施形態では、固相ペプチド合成を、当技術分野で公知の他の好適なペプチド合成方法で置き換えることができる。

30

40

【0362】

III. 医薬組成物

例えば、その薬学的に許容される塩又は溶媒和物を含む、本明細書に記載の放射性医薬品コンジュゲートは、それ自体を純粋な化学物質として投与することができるか、又は薬学的に許容される製剤の成分として投与することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、投与の経路の選択と標準的な薬学的実践とに基いて選

50

択された、薬学的に好適な又は許容される担体と組み合わせられ、そのような標準的な薬学的実践については、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)) に説明されている。本明細書に提供されるのは、本明細書に記載される少なくとも1つのコンジュゲート、又はその立体異性体、薬学的に許容される塩、アミド、エステル、溶媒和物、もしくはN-オキシドを、1つ以上の薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物である。担体（複数可）（又は賦形剤（複数可））は、担体が組成物の他の成分と適合し、組成物の受容者（すなわち、対象又は患者）に有害でない場合に、許容可能又は好適とされる。

【0363】

一態様では、本開示は、本明細書に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む、医薬組成物を提供する。特定の実施形態では、記載されるコンジュゲートは、他の有機小分子、例えば、合成方法の1つ以上の工程で生成される未反応の中間体又は合成副生成物を、約10%未満、約5%未満、又は約1%未満、又は約0.1%未満しか含まないという点で、実質的に純粋なものである。

【0364】

医薬組成物は、薬学的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤を含むことができる。薬学的に許容される担体の例としては、薬剤の投与法に適合した溶媒（水性又は非水性）、溶液、エマルジョン、分散媒、コーティング、等張剤及び吸収促進剤又は遅延剤が挙げられる。上述のような製剤は液体；乳濁液、懸濁液、シロップもしくはエリキシル剤、又は固体の形態；錠剤（コーティングあり又はコーティングなし）、カプセル（ハード又はソフト）、粉末、顆粒、結晶、又はマイクロビーズに含めることができる。補助成分（例えば、防腐剤、抗菌剤、抗ウイルス剤及び抗真菌剤）もまた組成物に組み込むことができる。医薬組成物は、特定の局所的又は全身的投与経路に適合するように製剤化することができる。したがって、医薬組成物には、特定の経路による投与に好適な担体、希釈剤、又は賦形剤が含まれる。

【0365】

本開示の化合物及び医薬組成物は、任意の好適な手段によって投与することができ、経口、局所（口腔及び舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、くも膜下腔内及び硬膜外及び鼻腔内が挙げられ、局所治療が必要な場合は、病変内投与も可能である。本明細書で使用される非経口という用語には、例えば、皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内、腹腔内、及び点滴技術などが含まれる。非経口という用語にはまた、目すなわち眼、硝子体内、頬内、経皮、鼻腔内への注射、頭蓋内及び硬膜内を含む脳への注射、足首、膝、腰、肩、肘、手首などを含む関節への注射、並びに座薬の形での注入も含まれる。特定の実施形態では、化合物及び／又は製剤は、経口投与される。特定の実施形態では、化合物及び／又は製剤は、全身投与によって投与される。特定の実施形態では、化合物及び／又は製剤は、非経口的に投与される。特定の実施形態では、化合物及び／又は製剤は、標的部位に局所的に投与される。

【0366】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート、又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び医薬組成物は、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、防腐剤、又は賦形剤などの他の化学成分を含み得る溶液として、非経口注射によって投与される。非経口注射は、急速大量注射又は持続注入用に製剤化できる。医薬組成物は、油性又は水性ビヒクル中の滅菌懸濁液、溶液又は乳濁液として非経口注射に好適な形態とすることができ、懸濁剤、安定剤又は分散剤などの製剤用薬剤を含有することができる。非経口投与のための医薬製剤には、水溶性形態の活性化合物の水溶液が挙げられる。非経口、皮内、又は皮下適用に使用される溶液又は懸濁液には、注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール又は他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコール又はメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコル

10

20

30

40

50

ビン酸、ゲンチジン酸、亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩などの緩衝液；ポリソルベート80などの界面活性剤；塩化ナトリウム又はブドウ糖などの浸透圧を調整するための薬剤、を含むことができる。pHは、塩酸又は水酸化ナトリウムなどの酸又は塩基で調整できる。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、還元剤を含む。還元剤の存在は、放射線分解の可能性を最小限に抑えるのに役立つ。いくつかの実施形態では、還元剤は、アスコルビン酸、ゲンチジン酸、チオ硫酸ナトリウム、クエン酸、酒石酸、又はそれらの組み合わせである。

【0367】

本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物は、標準的な技術に従って調製することができ、薬学的に許容される担体を更に含む。いくつかの実施形態では、生理食塩水を薬学的に許容される担体として使用することができる。他の好適な担体としては、例えば、水、緩衝水、0.9%等張食塩水、0.4%食塩水、0.3%グリシンなどが挙げられ、これらには、アルブミン、リポタンパク質、グロブリンなどの安定性を高めるための糖タンパク質が含まれる。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌することができる。得られた水溶液は、使用のためにパッケージ化してもよい、又は無菌条件下で濾過してから凍結乾燥してもよい。いくつかの実施形態では、凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌水溶液と混合される。組成物は、生理的条件下に近づけるために必要に応じて、薬学的に許容される補助物質を含むことができ、pH調整剤及び緩衝剤、張度調整剤など、例えば、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウム、ソルビタンモノラウリン酸、トリエタノールアミン-オレイン酸などが挙げられる。医薬組成物は、選択された特定の投与様式に応じた流体量、粘度、及び他のパラメータを含むがこれらに限定されない物理的特性にしたがって選択することができる。投与されるコンジュゲートの量は、使用される特定の標的部分、治療される疾患状態、送達される治療薬、及び臨床医の判断に依存し得る。

【0368】

医薬製剤中の本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の濃度は、変動し得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、医薬組成物中に、約0.05重量%～約1重量%、約1重量%～約2重量%、約2重量%～約5重量%、約5%～約10%、約10重量%～約30重量%、約30重量%～約50重量%、約50重量%～約75重量%、又は約75重量%～約99重量%の量で存在する。

【0369】

医薬組成物は、治療される疾患に適切な方法で投与される。適切な用量及び投与の好適な期間及び頻度は、対象の状態、対象の疾患の種類及び重症度、有効成分の特定の形態、並びに投与方法などの要因によって決定される。いくつかの実施形態では、適切な用量及び治療計画は、治療的及び／又は予防的利益（例えば、臨床転帰の改善）、又は症状の重症度の軽減をもたらすのに十分な量の組成物（複数可）を提供する。最適な用量は通常、実験モデル及び／又は臨床試験を使用して決定される。最適な用量は、対象の体質量、体重、血液量によって異なる。

【0370】

投与されるコンジュゲートもしくはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び／又は薬学的組成物の量は、特定の対象に治療上有効な用量を送達するのに十分な量であり得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲートの投与量は、体重1キログラム当たり約0.1pg～約50mg、体重1キログラム当たり1μg～約50mg、又は約0.1mg～約10mg/kg体重であり得る。治療上有効な用量はまた、医師の裁量で決定することもできる。あくまでも一例として、本明細書に記載の疾患を治療する方法のための本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量は、1回分の用量当たり対象の体重に対して約0.001mg/kg～約1mg/kgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法について、本明細書に記載のコン

10

20

30

40

50

ジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の用量は、治療される対象への1回分の用量当たり約0.001mg～約1000mgである。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01mg～約500mg、約0.01mg～約100mg、又は約0.01mg～約50mgの用量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01ピコモル～約1モル、約0.1ピコモル～約0.1モル、約1ナノモル～約0.1モル、又は約0.01マイクロモルから約0.1ミリモルの1回分の投与量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、約0.01Gbq～約1000Gbq、約0.5Gbq～約100Gbq、又は約1Gbq～約50Gbqの1回分の投与量で対象に投与される。いくつかの実施形態では、用量は、1日1回、週に1～3回、月に1～4回、又は年に1～12回で投与される。

10

【0371】

医薬製剤は、投与を容易にし、各回の投与量を均一にするために、単位剤形にパッケージ化することができる。単位剤形は、治療される対象に対する単位剤形として適した物理的に個別の単位を指す場合がある。各単位は、薬学的担体又は賦形剤と関連して所望の治療効果を生み出すように計算された、所定量の活性化合物を含む。

【0372】

IV. 治療方法

一態様では、本開示は、それを必要とする対象における疾患又は状態を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態では、本方法は、本明細書に記載のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいはそれらを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的及び／又は予防的利益を提供する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載の化合物又は医薬組成物を投与することを含む、方法が、本明細書に提供される。

20

【0373】

いくつかの実施形態では、本方法は、治療有効量のコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、薬学的組成物中で投与される。いくつかの実施形態では、対象は、がんを患っている。いくつかの実施形態では、がんは、固形腫瘍又は血液がんである。

30

【0374】

いくつかの実施形態では、細胞をコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と接触させることを含む、細胞を死滅させる方法が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、細胞は、本明細書に記載の受容体、例えば、PSMAを発現する。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、細胞上の構造に結合する。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、自然放射性崩壊によって多数のアルファ粒子を放出する。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、自然放射性崩壊によって多数のベータ粒子、ガンマ線、及び／又はオージェ電子を放出する。本明細書に記載のコンジュゲートは、放射線によって細胞を死滅させることができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、放射線によって直接細胞を死滅させる。いくつかの実施形態では、放射線は、細胞内に、酸化塩基、脱塩基部位、一本鎖切断、二本鎖切断、DNA架橋、染色体再配列、又はそれらの組み合わせを生じさせる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、二本鎖DNA切断を誘導することによって、細胞を死滅させる。いくつかの実施形態では、放出されたアルファ粒子は、細胞を死滅させるのに十分である。いくつかの実施形態では、放出されたアルファ粒子は、細胞増殖を停止させるのに十分である。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、遊離ヒドロキシルラジカルなどの活性酸素種(ROS)の生成を介して、間接的に細胞を

40

50

死滅させる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、1つ以上の異なる細胞から腫瘍抗原を放出することによって、間接的に細胞を死滅させ、ワクチン効果を発揮させることができる。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、アブスコパル効果によって細胞を死滅させる。いくつかの実施形態では、細胞は、がん細胞である。いくつかの実施形態では、本方法は、アルファ粒子放出型放射性核種を用いて細胞を死滅させることを含む。

【0375】

記載されたコンジュゲートは、細胞と接触した後、細胞によって細胞内移行され得る。上記の細胞内移行は、細胞受容体、細胞膜エンドサイトーシスなどによって媒介され得る。いくつかの実施形態では、がん細胞への急速な細胞内移行速度は、遅い排出速度を伴う場合に、治療上の利益を提供し得る。

10

【0376】

一態様では、開示されたコンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、腫瘍細胞をアブレーションすることによってがんを治療するように構成される。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、腫瘍細胞及び／又は周囲の間質の生物学的性質を調節しない。いくつかの実施形態では、コンジュゲート又はその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、免疫細胞を調節しない。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞のアブレーションは、下流の免疫学的カスケードをもたらし得る。

【0377】

本開示の方法によって治療されるがんの非限定的な例には、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓がん（例えば、明細胞がん）、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺がん）、膵臓がん、乳がん、結腸がん、肺がん（例えば、非小細胞肺がん）、食道がん、頭頸部扁平上皮がん、肝臓がん、卵巣がん、子宮頸がん、甲状腺がん、神経膠芽腫、神経膠腫、白血病、リンパ腫、その他の悪性腫瘍性新生物が挙げられ得る。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物で治療される対象又は対象の集団は、固形腫瘍を有する。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫、腎細胞がん、肺がん、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、結腸がん、胆嚢がん、喉頭がん、肝臓がん、甲状腺がん、胃がん、唾液腺がん、前立腺がん、膵臓がん、又はメルケル細胞がんである。いくつかの実施形態では、本開示の医薬組成物で治療される対象又は対象の集団は、血液がんを有する。いくつかの実施形態では、対象は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（「DLBCL」）、ホジキンリンパ腫（「HL」）、非ホジキンリンパ腫（「NHL」）、濾胞性リンパ腫（「FL」）、急性骨髄性白血病（「AML」）、又は多発性骨髄腫（「MM」）などの血液がんを有する。いくつかの実施形態では、治療される対象又は対象の集団は、卵巣がん、肺がん、及び黒色腫からなる群から選択されるがんを有する。

20

30

【0378】

いくつかの実施形態では、疾患又は症状を治療するための方法及び組成物が、本明細書で提供される。例示的な疾患又は状態には、本開示の治療方法を使用して増殖を阻害し得る、難治性又は再発性の悪性腫瘍が含まれる。いくつかの実施形態では、疾患又は状態は、がんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、頭頸部扁平上皮がん、非小細胞肺がん、肝細胞がん、結腸直腸がん、胃がん、黒色腫、又は進行がんである。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法によって治療されるがんは、がん腫、扁平上皮がん、腺がん、肉腫、子宮内膜がん、乳がん、卵巣がん、子宮頸がん、卵管がん、原発性腹膜がん、結腸がん、結腸直腸がん、肛門生殖器領域の扁平上皮がん、黒色腫、腎細胞がん、肺がん、非小細胞肺がん、肺扁平上皮がん、胃がん、膀胱がん、胆嚢がん、肝臓がん、甲状腺がん、喉頭がん、唾液腺がん、食道がん、頭頸部がん、神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部扁平上皮がん、前立腺がん、膵臓がん、中皮腫、肉腫、血液がん、白血病、リンパ腫、神経腫、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんには、例えば、がん腫、扁平上皮がん（例えば、子宮頸管、眼瞼、結膜、膺、肺、口腔、皮膚、膀胱、舌、喉頭、食道）、腺がん（例えば、

40

50

前立腺、小腸、子宮内膜、子宮頸管、大腸、肺、脾臓、食道、直腸、子宮、胃、乳腺、卵巣）が挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんには、肉腫（例えば、筋原性肉腫）、白血病、神経腫、黒色腫、及びリンパ腫が更に挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療されるがんは、乳がんである。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法によって治療されるがんは、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）である。いくつかの実施形態では、本開示の治療方法によって治療されるがんは、脾臓がんである。

【0379】

上述の治療方法に加えて、本明細書に記載の化合物及び組成物は、疾患の治療の画像化のために、かつ／又はその疾患の治療の一部として使用することができる。画像化のための用途、例えば、単光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）及び陽電子放出断層撮影法（PET）で用いられるコンジュゲートは、表5Bの同位体などの、画像化用同位体としての使用に好適な放射性核種を含むことができる。したがって、コンジュゲートは、コンパニオン診断薬として投与することができる。

【0380】

併用療法

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、単独で、又は1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて投与することができる。例えば、併用療法には、1つ以上の追加の治療薬、例えば、1つ以上の抗がん剤、例えば、細胞傷害性薬剤もしくは細胞増殖抑制剤、免疫チェックポイント阻害剤、ホルモン治療、ワクチン、及び／又は免疫療法と、同時製剤化される、かつ／又は同時投与される、本明細書に記載のコンジュゲートを含む組成物が含まれ得る。いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、外科手術、凍結手術、及び／又は化学療法を含む、他の治療法と組み合わせて投与される。このような併用療法は、投与される治療薬の用量をより少なくして有利に利用することができ、したがって、様々な単独療法に関連する、潜在的な毒性又は合併症を回避することができる。

【0381】

組み合わせて投与される場合、2つ（又はそれ以上）の異なる治療は、対象が障害に罹患している過程で対象に送達され得る。例えば、2つ以上の治療は、対象がその障害と診断された後、その障害が治癒又は解消される前に送達される。いくつかの実施形態では、第2の治療の送達が始まる時、一方の治療の送達はまだ行われているため、重複が存在する。これは、本明細書では「同時送達」又は「並行送達」と呼ばれることもある。いくつかの実施形態では、一方の治療の送達は、他方の治療の送達が始まる前に終了する。いずれかの場合のいくつかの実施形態において、治療は、併用投与によってより効果的となる。例えば、第2の治療は、次のような場合により効果的である。例えば、第2の治療が、より少ない量で同等の効果がみられる、又は第2の治療が、第1の治療が存在しない状態で投与された場合に見られるであろう程度よりも大きく症状を軽減する、又は第1の治療で同様の状況が見られる。いくつかの実施形態では、送達は、症状の軽減又は障害に関連する他のパラメータの軽減が、一方の治療が他方の非存在下で送達された場合に観察されるものよりも大きくなるような送達である。2つの治療の効果は、部分的に相加的になることもあれば、完全に相加的になることもあれば、又は相加性を超えることもある。送達は、送達された第1の治療の効果が、第2の治療が送達されたときに依然として検出可能であるようなものであり得る。

【0382】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、化学療法剤、例えば、DNA損傷化学療法剤と組み合わせて使用される。DNA損傷化学療法剤の非限定的な例としては、トポイソメラーゼⅠ阻害剤、トポイソメラーゼⅡ阻害剤；アルキル化剤；DNAインターカレーター；プレオマイシンなどのDNAインターカレーターかつフリーラジカル発生剤；並びにヌクレオシドミメティックが挙げられる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコンジュゲートは、腫瘍細胞の放射線療法に対する感受性を高める放射線増感剤と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載のコン

10

20

30

40

50

ジュゲートは、DNA 損傷修復阻害剤（又は DNA 損傷応答（DDR）阻害剤）と組み合わせて使用される。

【0383】

いくつかの実施形態では、対象は4～100歳である。いくつかの実施形態では、対象は、5歳～10歳、5歳～15歳、5歳～18歳、5歳～25歳、5歳～35歳、5歳～45歳、5歳～55歳、5歳～65歳、5歳～75歳、10歳～15歳、10歳～18歳、10歳～25歳、10歳～35歳、10歳～45歳、10歳～55歳、10歳～65歳、10歳～75歳、15歳～18歳、15歳～25歳、15歳～35歳、15歳～45歳、15歳～55歳、15歳～65歳、15歳～75歳、18歳～25歳、18歳～35歳、18歳～45歳、18歳～55歳、18歳～65歳、18歳～75歳、25歳～35歳、25歳～45歳、25歳～55歳、25歳～65歳、25歳～75歳、35歳～45歳、35歳～55歳、35歳～65歳、35歳～75歳、45歳～55歳、45歳～65歳、45歳～75歳、55歳～65歳、55歳～75歳、又は65歳～75歳である。いくつかの実施形態では、対象は少なくとも5、10、15、18、25、35、45、55、又は65歳である。いくつかの実施形態では、対象は最大10、15、18、25、35、45、55、65、又は75歳である。

10

【0384】

本開示及びその利点を詳細に説明してきたが、添付の特許請求の範囲に定義される本開示の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本明細書において様々な変更、置換及び修正を行うことができることを理解されたい。

20

【0385】

本開示を以下の実施例で更に説明するが、これらの実施例は、説明のみを目的としており、決して本開示を限定するものではない。

【実施例】

【0386】

A：化合物の合成

実施例 A1：ペプチド及びコンジュゲートの合成

【0387】

大環状ペプチドの直鎖前駆体は、標準的な Fmoc 固相合成法によって、C 末端がアミド化された状態で調製される。その N 末端は、クロロアセチル化されている。ペプチドは、濾過前に、トリフルオロ酢酸（TFA）切断カクテル（TFA／2，2'－（エチレンジオキシ）ジエタンチオール／トリイソプロピルシラン／H₂O（92.5：2.5：2.5：2.5））とインキュベートすることによって樹脂から切断され、真空中で濃縮し、氷冷ジエチルエーテルで沈殿させる。粗ペプチドをジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させ、DMSO に再懸濁させる。トリエチルアミンを使用して pH を 8 超に上げ、環化を可能にした。環化ペプチドは、HPLC により精製される。

30

【0388】

ペプチドは、金属キレート剤 DOTA と結合し、次に放射性核種又は代替物が DOTA でキレート化され、それによってコンジュゲートが生成される。

【0389】

40

実施例 A2：分析条件

【0390】

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析は、バイナリポンプ G7112A、マイクロ真空デガッサー、標準オートサンプラー ALS G7129A、サーモスタット付きカラムコンパートメント TCC G7116A、可変波長検出器 VWD G7114A を備えた Agilent 1260 シリーズで実行され、データは、Agilent Technologies 製の OpenLab CDS 2.2 ネットワークワークステーションソフトウェアによって分析される。HPLC 溶媒は、0.1% トリフルオロ酢酸を含む H₂O（移動相 A）及び 0.075% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル（移動相 B）から構成された。条件：Phenomenex Gemini-NX C-18（5

50

μm 、 $110\text{ \AA}$ 、 $4.6 \times 250\text{ mm}$) カラムを、流速 1.0 mL/分 で使用する。

【0391】

LCMS分析は、Agilent 1260 Infinity II HPLC及びMSD (G6135B) システムで、次の条件を使用して実行された：Luna C18 (2)－HSTカラム (逆相、 $50\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 、 $2.5\text{ }\mu\text{m}$)；カラム温度 40°C ；移動相A：0.05% TFAをドープした水、移動相B：0.0375% TFAをドープしたアセトニトリル；移動相A：Bは、95：5から5：95までの直線グラジエント、ただしグラジエントを95：5 (移動相A：B) で1分間保持した後、8分間かけて5：95 (A：B) までの直線グラジエントを行い、その後5：95 (A：B) で、3分間保持した；流速： 0.6 mL/分 ；UVフォトダイオードアレイで検出。

10

【0392】

実施例A3：C-40及びLu-C-40の合成

【0393】

コンジュゲートC-40には、表3の単環式ペプチドP-40が含まれている。

【0394】

固相ペプチド合成 (SPPS) は、窒素下の標準的な手動反応容器で実行された。Rink Amide-MBHA樹脂は、Sunresin New Materials Co. (中国) から購入した。Fmoc保護アミノ酸は、GL Biochem (中国) から購入した。HBTUとHATUは、Highfine Biotech Co. (中国) から購入した。ピペリジンは、Damao Chemical Reagent Factory (中国) から購入した。ペプチドとその誘導体は、Gilson GX-281分取HPLCシステムで、逆相C18カラム (Gemini、 $5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $110\text{ \AA}$ + Luna、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 、 $100\text{ \AA}$) を使用し、 30°C で精製した。HPLC溶媒は、0.075%トリフルオロ酢酸を含有する H_2O (移動相A) 及びアセトニトリル (移動相B) から構成された。

20

【0395】

実施例A3-1：ペプチジル樹脂1の合成

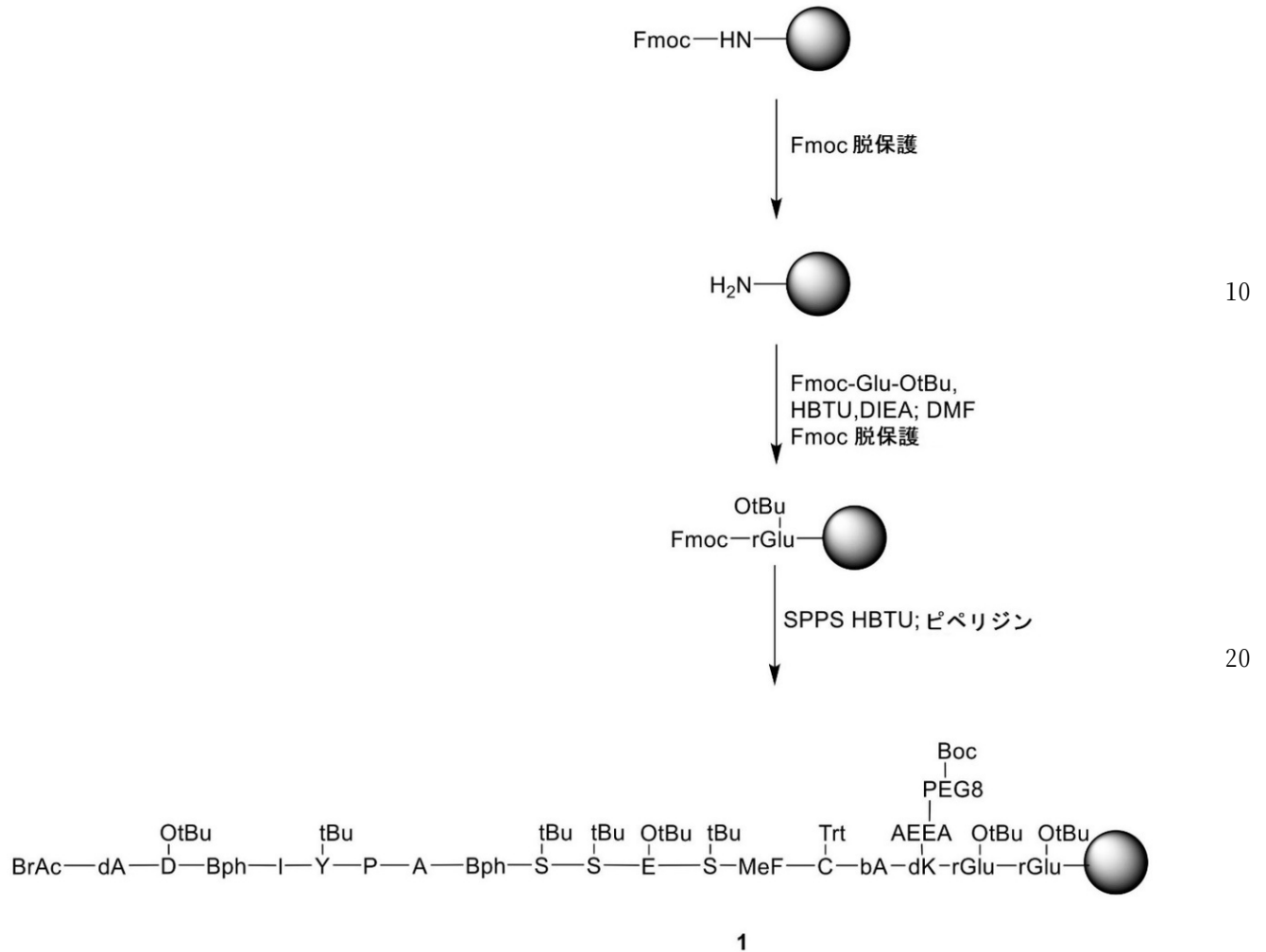
【0396】

30

40

50

【化 2 4】



【0397】

膨潤したRink Amide-MBHA樹脂（0.30 mmol、0.32 mmol / g、1.00 当量）に対して、DMF中の20%ピペリジンを用いて20分間攪拌することによりFmocを除去し、続いて濾過し、洗浄した。次いで、樹脂に、乾燥DMF中の、Fmoc-Glu-OtBu（0.39 g、0.9 mmol）、HBTU（0.32 g、0.85 mmol）及びDIEA（0.23 g、1.8 mmol）を加えた。混合物を窒素下で30分間攪拌した。反応液を濾過により除去した後、樹脂をDMF（10 mL）で3回洗浄した。Fmoc保護基を、DMF中20%ピペリジンと30分間攪拌して除去し、続いて濾過し、洗浄した。

【0398】

得られたアミノ酸は、乾燥DMF中の、Fmoc保護アミノ酸（3.00 当量）、HBTU（2.85 当量）、及びDIEA（6.00 当量）を使用し、30分間振とうしてカップリングされた。カップリング前にアミノ酸の事前活性化は行われなかった。アミノ酸カップリングの間に、DMF中20%ピペリジンを用いて30分間攪拌してFmoc保護基を除去し、続いて濾過及び洗浄した。Fmoc除去工程とアミノ酸カップリングの成功は、ニンヒドリンテストを使用して定性的にモニタリングされた。

【0399】

実施例A3-2：Lu-C-40の合成

【0400】

10

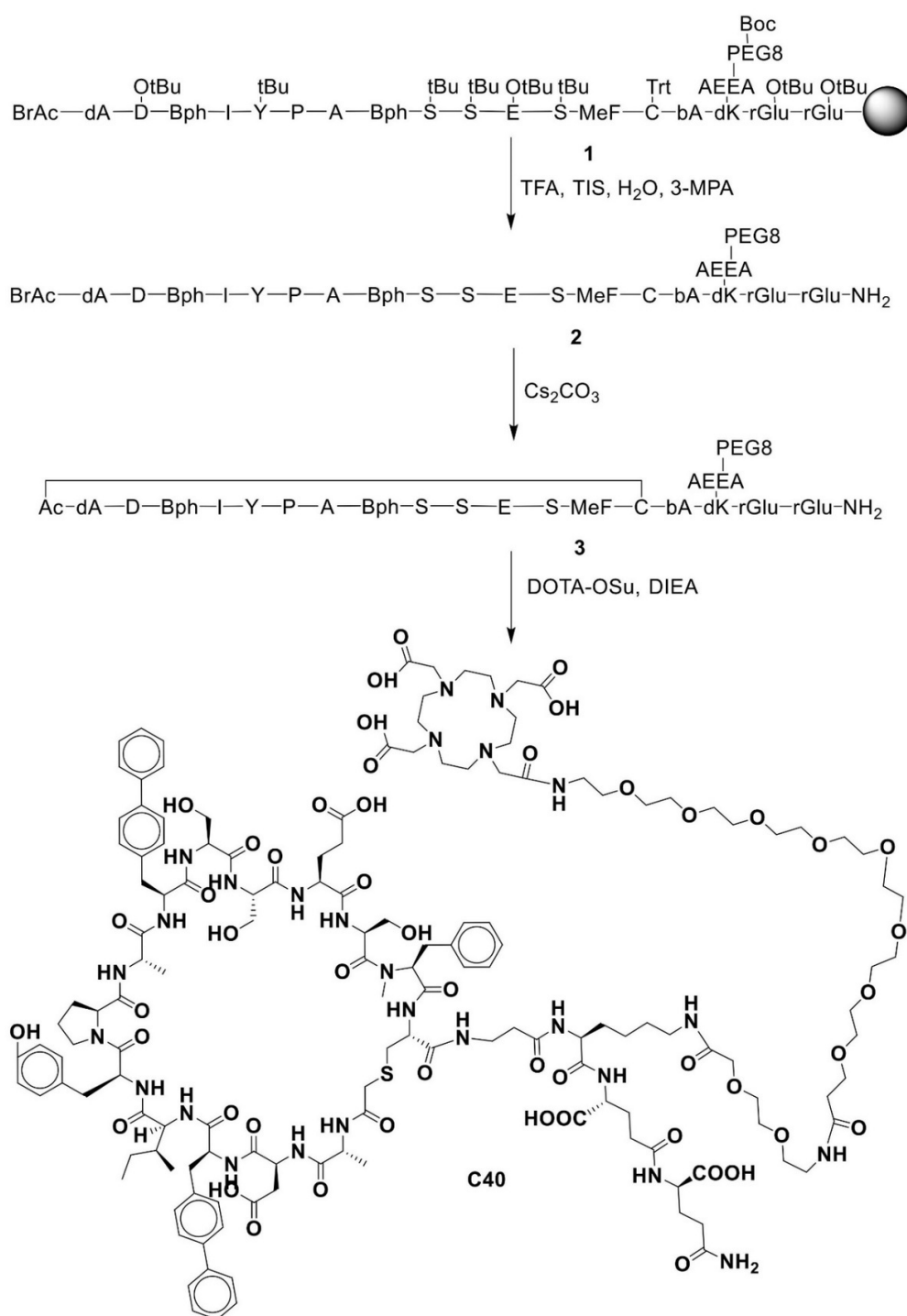
20

30

40

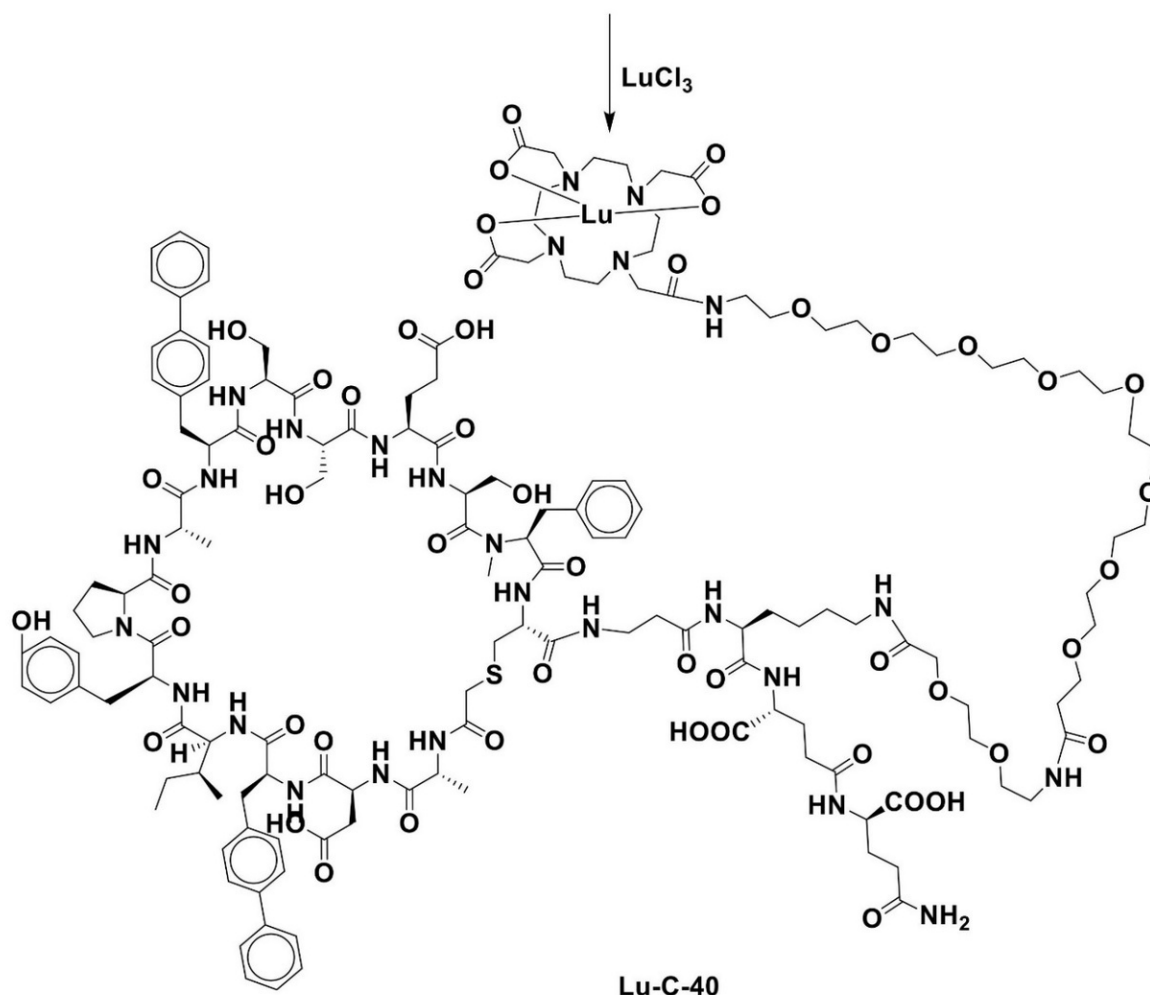
50

【化 2 5 - 1】



【 0 4 0 1】

【化 2 5 - 2】



10

20

【0402】

30

樹脂をMeOHで3回洗浄し、真空下で乾燥させた後、トリフルオロ酢酸／H₂O／トリイソプロピルシラン／3-メルカプトプロピオン酸（90：2.5：2.5：5.0）のカクテルを加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。冷イソプロピルエーテルを加えた。析出した粗直鎖ペプチド生成物-2を、濾過により集め、真空下で乾燥させた。

【0403】

40

ペプチド-2の環化：水（250mL）及びMeCN（150mL）中の粗生成物2（0.82g）の溶液に、Cs₂CO₃（3.0当量）を加えた。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、1.0N HClを使用して、溶液のpHを5.0に調整した。凍結乾燥後、粗生成物を分取HPLCにより精製して、ペプチド-3（120mg）を白色固体として得た。

【0404】

DMF（6mL）中のペプチド-3（120mg、1.0当量）の溶液に、DOTA-OSu（1.5当量）、DIEA（3.0当量）を添加した。得られた混合物を室温で0.5時間攪拌し、粗生成物を分取HPLCで精製して、C-40（78mg、純度95.05%）を白色固体として得た。

【0405】

Lu³⁺錯体形成：H₂O（2mL）及びMeCN（1mL）中のC-40（60mg、純度95.05%、1.0当量）の溶液に、LuCl₃（26.3mg、5.0当量）、次いで1M Na₂CO₃水溶液を添加して、pH=5~6に調整した。得られた混合

50

物を 40℃で 1 時間攪拌した。濾過後、粗生成物を分取 HPLC により精製して、Lu-C-40 (35.8 mg、純度 96.44%) を白色固体として得た。

【0406】

実施例 A 4：環状ペプチド環化の手順

【0407】

実施例 A 4-1：溶液中での α-ハロカルボニル-システイン環化

【0408】

一般的な手順では、一般式 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{XaaN}-\text{Xaa2}-\text{Xaa3}-\text{Xaa4}-(\text{Xaa0})_p-\text{Xaa12}-\text{XaaC}-\text{CH}_2-\text{SH}$ の直鎖ペプチドを水／アセトニトリルに溶解させる。混合物をアンモニア溶液で pH 8 に調整し、典型的には 16 時間攪拌する。ワークアップ後、一般式シクロ $[\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{XaaN}-\text{Xaa2}-\text{Xaa3}-\text{Xaa4}-(\text{Xaa0})_p-\text{Xaa13}-\text{XaaC}-\text{CH}_2-\text{S}]$ の粗ペプチドが得られる。このペプチドが完全に保護されている場合は、引き続き、好適な TFA 切断カクテルによる標準的な処理が行われる。最後に、得られた粗生成物を HPLC (例えば、C18 カラム；ISCO ACCQ；水中 3～60% アセトニトリル、修飾剤として 0.1% TFA を使用) により精製する。この手順では、ヘッドトウテールの環化を示す。しかしながら、側鎖環化 (ステーブル) は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。この手順は、システイン及びリシンの相同類似体に適用することができる。

【0409】

表 3 の環状ペプチドを含むコンジュゲートを、実施例 A 1 及び A 3 に従って合成し、Lu と錯体形成し、実施例 A 4-1 に記載の方法に従って環化した。選択したコンジュゲートの LCMS 特性を以下の表 6 に示す。

【0410】

10

20

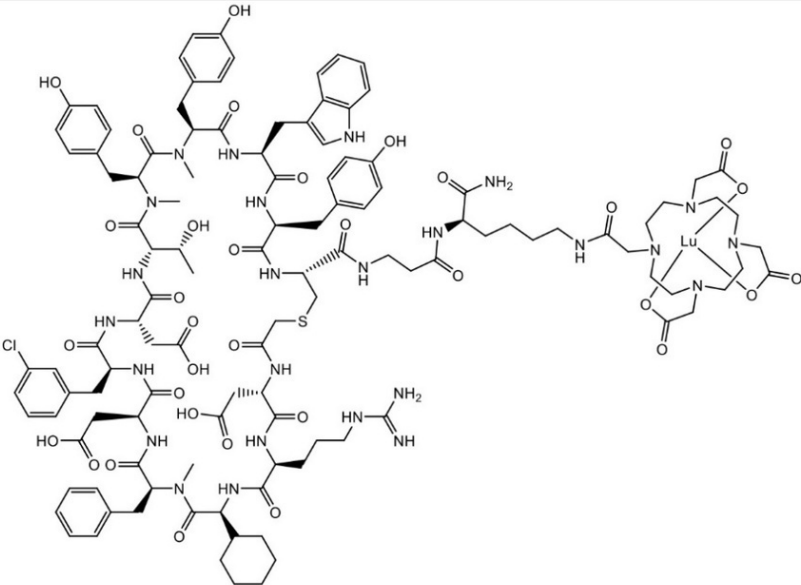
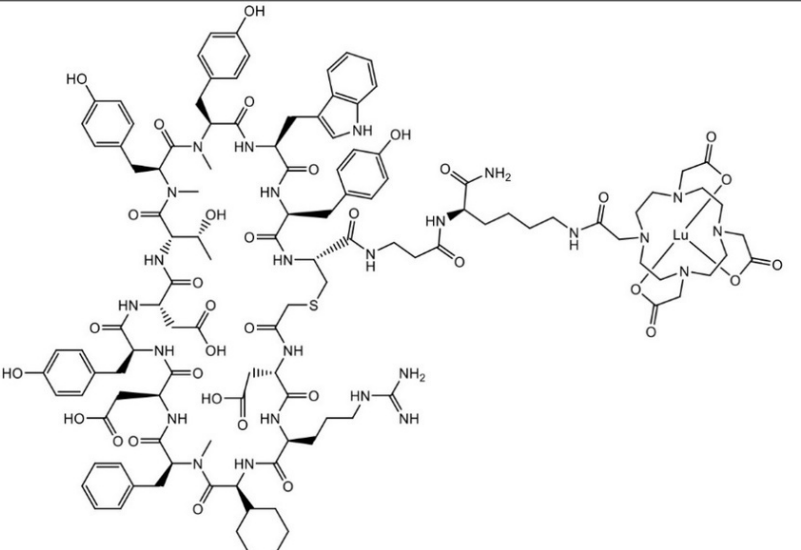
30

40

50

【表 1 4 - 1】

表 6. 本明細書に開示される選択された Lu 錯体化複合体の LCMS データ

化合物番号	化合物構造	C 1 8 保持時間 (分)	予想 質量 [M / 2 + 2 H] +	観測 質量
Lu-C-11		6. 1 2	1 3 5 4. 0	1 3 5 3. 6
Lu-C-12		5. 6 2	1 3 4 5. 0	1 3 4 4. 8

【0 4 1 1】

10

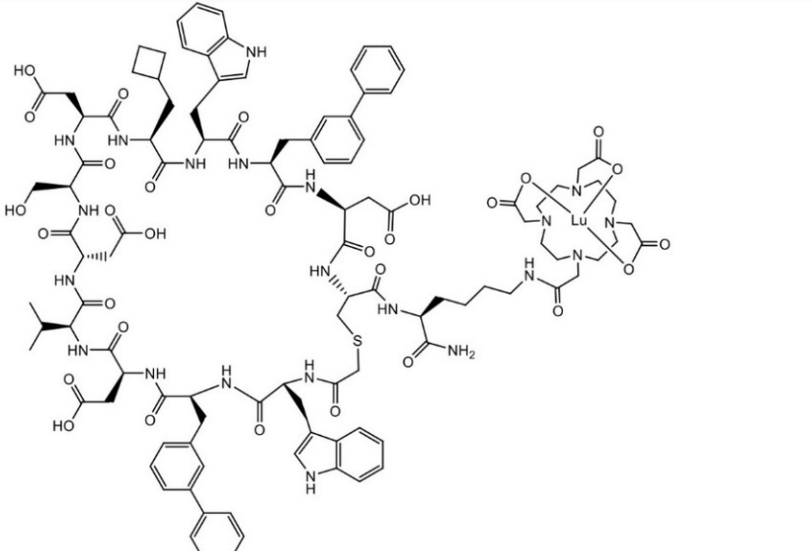
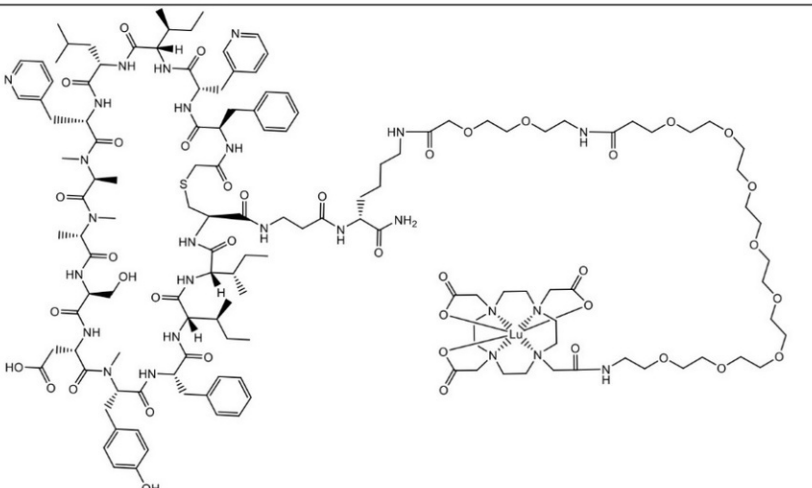
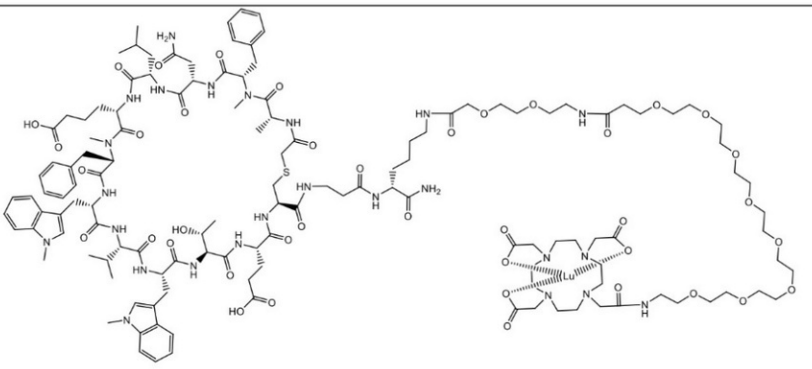
20

30

40

50

【表 1 4 - 2】

L u - C - 2 1		6. 2 9	1 2 1 9. 9	1 2 1 9. 4
L u - C - 3 0		5. 1 6	1 5 4 0. 7	1 5 4 0. 8
L u - C - 3 1		6. 4 5	1 4 9 1. 2	1 4 9 1. 0

【 0 4 1 2 】

10

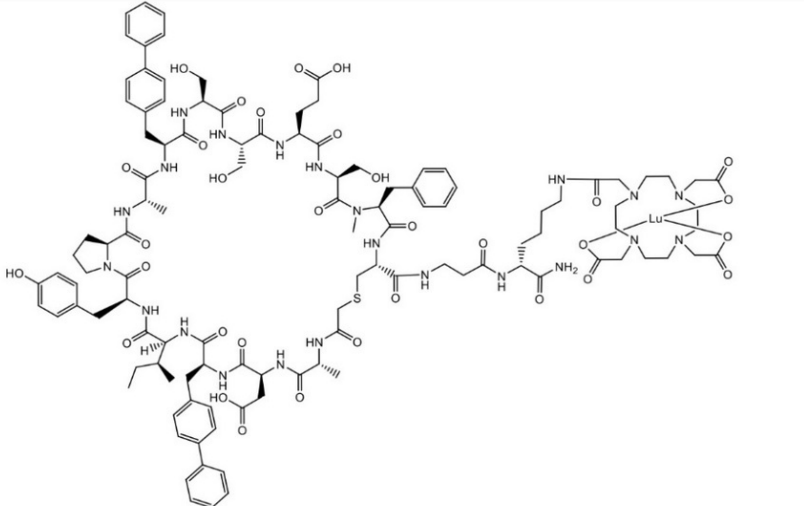
20

30

40

50

【表 1 4 - 3】

L u c - 4 1		6. 1 2	1 2 7 4. 5	1 2 7 4. 0
----------------------------	--	-----------	---------------------	---------------------

10

【0 4 1 3】

実施例 A 4 - 2 : 溶液中での α - ハロカルボニル - ホモシステイン環化

一般的な手順は、 α - ハロカルボニル - システイン環化と実質的に同じであるが、C 末端のシステインは、ホモシステインに置き換えられている。

20

【0 4 1 4】

実施例 A 4 - 3 : 固相上でのマクロラクタム化

一般的な手順では、一般式 $H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-(Wang \text{ 樹脂 })-OH$ の直鎖ペプチド (100 mg、0.25 mmol / g) を室温で 4 時間、DMF (1 mL) 中の TBTU (又は選択した他のカップリング試薬; 1 当量モル) 及び DIEA (又は選択した他の塩基; 2 当量モル) の溶液を用いて、ボルテックスする。環化後、樹脂を DMF (3 × 2 分) 及び DCM (2 × 2 分) で洗浄する。好適な TFA 切断カクテルを介して Wang 樹脂から切断した後、得られた環状ペプチド粗生成物を、HPLC によって精製する (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中 3 ~ 60 % アセトニトリル、修飾剤として 0.1 % TFA を使用)。この手順は、ヘッドトゥーテールの大環状化を示す。しかしながら、側鎖のラクタム化 (ステーブル) は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。この手順は、アスパラギン酸及びリシンの相同類似体に適用することができる。

30

場合によっては、この手順は、7 個以上のアミノ酸を有する環状ペプチドにより好適である。場合によっては、アミノ酸が 7 個未満の環状ペプチドの場合、環化試薬及び条件を慎重に選択する必要がある。

【0 4 1 5】

実施例 A 4 - 4 : 溶液中でのマクロラクタム化

一般的な手順では、一般式 $H-XaaN-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-XaaC-OH$ の直鎖状ペプチドを、具体的な配列に応じて、0.01 mM ~ 20 mM の範囲の濃度で DMF に溶解させる。直鎖状ペプチドの側鎖は、保護基によってマスクされている。この溶液に、DIPEA (又は選択した他の塩基、2.1 当量モル) 及び EDCI (又は選択した他のカップリング試薬、1.0 当量モル) を添加する。得られた混合物を室温 (又は選択した温度) で攪拌し、完了したら DMF を回転蒸発により濃縮させる。得られた粗物質を、任意選択的に DCM (又は EtOAc) に溶解させ、その DCM (又は EtOAc) 溶液を水で洗浄する。DCM (又は EtOAc) 層を濃縮し、高真空下で乾燥させる。ワークアップの有無にかかわらず、得られた環状ペプチド粗生成物を HPLC により精製する (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中 3 ~ 60 % アセトニトリル、修飾剤として 0.1 % TFA を使用)。この手順は、ヘッドトゥーテールの大環状化を示す。しかしながら、側鎖のラクタム化 (ステーブル) は、

40

50

保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。この手順は、アスパラギン酸及びリシンの相同類似体に適用することができる。

場合によっては、この手順は、7個以上のアミノ酸を有する環状ペプチドにより好適である。場合によっては、アミノ酸が7個未満の環状ペプチドの場合、環化試薬及び条件を慎重に選択する必要がある。

【0416】

実施例 A 4-5：固相上でのチオエーテルマクロラクタム化

一般的な手順では、一般式 $\text{Fmoc} - [(\text{ClCH}_2\text{CH}_2) - \text{XaaN}] - \text{Xaa2} - \text{Xaa3} - \text{Xaa4} - (\text{Xaa0})_p - \text{Xaa13} - \text{XaaC} - \text{CH}_2 - \text{SH} - (\text{樹脂})$ (100mg、0.25mmol/g) を DMF/H₂O (3:2) 中の 0.1M NaHCO₃ 中で連続的に振とうしながら、室温で72時間ボルテックスして環化を完了させる。直鎖状ペプチドの側鎖は、保護基によってマスクされている。好適な TFA 切断カクテルを介して樹脂から切断した後、得られた環状ペプチド粗生成物を HPLC によって精製する (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中3~60%アセトニトリル、修飾剤として0.1% TFA を使用)。この手順では、ヘッドトゥーテールの環化を示す。しかしながら、側鎖環化 (ステーブル) は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。この手順は、システイン及び C_β-ホモアラニンの相同類似体に適用することができる。

10

【0417】

実施例 A 4-6：溶液中でのチオエーテルマクロラクタム化

一般的な手順では、一般式 $\text{Fmoc} - [(\text{ClCH}_2\text{CH}_2) - \text{XaaN}] - \text{Xaa2} - \text{Xaa3} - \text{Xaa4} - (\text{Xaa0})_p - \text{Xaa13} - \text{XaaC} - \text{CH}_2 - \text{SH}$ の直鎖ペプチドを、1mg/mL のクロロペプチドと 10mg/mL の NaHCO₃ とを含むアセトニトリルと水との 1:1 混合物中で継続的に振とうする、室温でのボルテックスで環化を完了する。直鎖状ペプチドの側鎖は、保護基によってマスクされていないか、又は保護基によってマスクされている。マスクされている場合、追加の有機共溶媒 (例えば、THF、DMF など) の使用が必要になる場合がある。保護基の除去は、必要に応じて、好適な TFA 切断カクテルを用いた標準処理によって行われる。得られた環状ペプチド粗生成物を HPLC により精製する (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中3~95%アセトニトリル、修飾剤として0.1% TFA を使用)。この手順では、ヘッドトゥーテールの環化を示す。しかしながら、側鎖環化 (ステーブル) は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。この手順は、システイン及び C_β-ホモアラニンの相同類似体に適用することができる。

20

30

【0418】

実施例 A 4-7：溶液中での還元的アミノ化大環化

一般的な手順では、一般式 $\text{H} - \text{XaaN} - \text{Xaa2} - \text{Xaa3} - \text{Xaa4} - (\text{Xaa0})_p - \text{Xaa13} - \text{XaaC} - \text{CH}_2 - \text{CHO}$ の直鎖状グリシン系ペプチドを、NaOAc/AcOH 緩衝液 (0.4M、pH=5.5、又は他の最適な pH) 中に 1mM の濃度まで溶解させ、NaBH₃CN (10 当量モル) を添加する。直鎖状ペプチドの側鎖は、保護基によってマスクされていないか、又は保護基によってマスクされている。マスクされている場合、有機共溶媒 (例えば、THF、DMF など) の使用が必要になる場合がある。得られた溶液を室温で攪拌して完了させる。必要に応じて、保護基の除去を、好適な TFA 切断カクテルを用いた標準処理によって行う。反応物を適切なアリコートで、HPLC により精製して (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中3~95%アセトニトリル、修飾剤として0.1% TFA を使用)、ペプチド大環状分子を得る。この手順は、ホルミルグリシンの相同類似体に適用することができる。

40

【0419】

実施例 A 4-8：溶液中でのストレッカー大環状化

一般的な手順では、一般式 $\text{H} - \text{XaaN} - \text{Xaa2} - \text{Xaa3} - \text{Xaa4} - (\text{Xaa0})_p - \text{Xaa13} - \text{XaaC} - \text{CH}_2 - \text{CHO}$ の直鎖状グリシン系ペプチドを 1mM の濃

50

度まで水に溶解させ、KCN（1.2当量モル）を添加する。直鎖状ペプチドの側鎖は、保護基によってマスクされていないか、又は保護基によってマスクされている。マスクされている場合、有機共溶媒（例えば、THF、DMFなど）の使用が必要になる場合がある。得られた溶液を室温で攪拌して完了させる。必要に応じて、保護基の除去を、好適なTFA切断カクテルを用いた標準処理によって行う。反応物を適切なアリコートで、HPLCにより精製して（例えば、C18カラム；ISCO ACCQ；水中3～60%アセトニトリル、修飾剤として0.1%TFAを使用）、ペプチド大環状分子を得る。この手順は、ホルミルグリシンの相同類似体に適用することができる。

【0420】

実施例A4-9：樹脂上のグラブスメタセシス大環状化

一般的な手順では、22mLのCH₂Cl₂中の一般式H-[(-CH=CH₂)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(CH=CH₂)XaaC]-（樹脂）（300mg、0.20mmol/g）の完全に保護された直鎖状ビスアルケンペプチドを、グラブス触媒又はグラブス-ホベイダ触媒（例えば、1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン）ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム；0.5当量モル）の6mM CH₂Cl₂溶液に添加する。懸濁液を40℃に加熱し、穏やかに攪拌して完了させる。次いで、ビーズを濾過し、CH₂Cl₂、DMF、及びMeOHでそれぞれすすぎ、高真空下で乾燥させる。好適なTFA切断カクテルを介して樹脂から切断した後、得られた環状ペプチド粗生成物をHPLCによって精製する（例えば、C18カラム；ISCO ACCQ；水中3～60%アセトニトリル、修飾剤として0.1%TFAを使用）。この手順は、ヘッドトゥーテールの大環状化を示す。しかしながら、側鎖の環化（ステープル）は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。

【0421】

実施例A4-10：溶液中でのグラブスメタセシス大環状化

一般的な手順では、一般式H-[(-CH=CH₂)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[(CH=CH₂)XaaC]-OHの完全に保護された直鎖状ビスアルケンペプチドをDCM中に0.5mMの濃度まで溶解させ、グラブス触媒又はグラブス-ホベイダ触媒（例えば、1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン）ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム；0.3当量モル）の1.8mM CH₂Cl₂溶液に添加する。溶液を45℃で20時間攪拌する。得られた溶液を室温で攪拌して完了させる。好適なTFA切断カクテルによる保護基の切断後、ワークアップの有無にかかわらず、得られた環状ペプチド粗生成物をHPLCによって精製する（例：C18カラム；ISCO ACCQ；水中3～60%アセトニトリル）、修飾剤として0.1%TFAを使用）。この手順は、ヘッドトゥーテールの大環状化を示す。しかしながら、側鎖の環化（ステープル）は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。

【0422】

実施例A4-11：シュタウディング大環状化

一般的な手順では、一般式H-[(-N3)XaaN]-Xaa2-Xaa3-Xaa4-(Xaa0)p-Xaa13-[XaaC-SCH₂PH⁺Ph₂]の直鎖C末端チオエステル粗ペプチドを、7mM以下の濃度になるようにDMFに溶解させる。ジイソプロピルエチルアミン（2当量モル）を添加し、反応が完了するまで攪拌し、次いで真空技術により濃縮して残留物を得る。得られた環状ペプチド粗生成物をHPLCにより精製する（例えば、C18カラム；ISCO ACCQ；水中3～95%アセトニトリル、修飾剤として0.1%TFAを使用）。この手順では、ヘッドトゥーテールの環化を示す。しかしながら、側鎖からC末端への環化は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。

【0423】

実施例A4-12：CuAAC大環状化

一般的な手順では、一般式 $H - [(-N3) X a a N] - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - (X a a 0) p - X a a 1 3 - [(-C \equiv CH) X a a C] - OH$ 又は $H - [(-C \equiv CH) X a a N] - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - (X a a 0) p - X a a 1 3 - [(-N3) X a a C] - OH$ の直鎖アジド-アルキン末端ペプチドを、アセトニトリル中に 0.2 mM 以下の濃度になるように溶解させる。反応物を、Ar 又は N2 のバブリングにより 15 分間脱気する。ジイソプロピルエチルアミン (2 当量モル)、2, 6-ルチジン (2 当量モル)、トリス- (ベンジルトリアゾリルメチル) アミン (2 当量モル)、及びヨウ化銅 (I) (2 当量モル) を添加し、Ar バブリングを更に 5 分間継続する。次いで、反応物を不活性雰囲気下で完了するまで攪拌し、その後、真空技術により濃縮して残留物を得る。得られた環状ペプチド粗生成物を HPLC により精製する (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中 3~95% アセトニトリル、修飾剤として 0.1% TFA を使用)。この手順では、ヘッドトゥーテールの環化を示す。しかしながら、側鎖環化 (ステーブル) は、保護基の追加及び除去を慎重に計画することで導入することができる。このプロトコルは、完全に保護されたペプチド又は保護されていないペプチドに適用することができる。

10

【0424】

実施例 A4-13: 天然型化学的ライゲーション大環状化

一般的な手順では、一般式 $H - [(-CH_2SH) X a a N] - X a a 2 - X a a 3 - X a a 4 - (X a a 0) p - X a a 1 3 - X a a C - SR$ の直鎖 C 末端チオエステル粗ペプチドを、ライゲーション緩衝液 (6 M グアニジン-HCl、200 mM Na_2HPO_4 、pH 8.5) 中に、5 mM 以下の濃度になるように添加する。チオフェノールを 2 体積% として (例えば、100 μL のライゲーションに対して 2 μL のチオフェノール) ライゲーション混合物に添加し、混合物をかきならして乳化させる。1 M NaOH 又は 1 M HCl 溶液を使用して、pH を約 7.1 に調整する。反応全体を 0.05% TFA を含む H_2O 中の 50% MeCN の 10 ライゲーション反応容量で希釈することによって反応を停止させ、次いで TCEP (15 当量モル) を添加し、15 分間反応させる。反応物を適切なアリコートで、HPLC により精製して (例えば、C18 カラム; ISCO ACCQ; 水中 3~95% アセトニトリル、修飾剤として 0.1% TFA を使用)、ペプチド大環状分子を得る。このプロトコルは、一般的なプロトコルにしたがって、適切に修飾されたペプチドの STL (セリン/トレオニンライゲーション) の用途に適合させることができる。そのプロトコルは、=Front.Chem. 2:28.doi:10.3389/fchem.2014.00028 に記載されており、その全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

20

30

【0425】

実施例 A5: 177-ルテチウムキレートコンジュゲートの合成

式 (II) 又は式 (III) の構造を有するペプチドは、実施例 A1 及び A3 に従って合成され、実施例 A4 に従って環化される。ペプチドは、環状ペプチドの C 末端に結合するリンカーを任意選択的に介して、金属キレート剤 (例えば、DOTA 又は本明細書に記載の他のキレート剤) と結合され、それによって、環状ペプチド及び金属キレート剤を含むコンジュゲートが生成される。

40

【0426】

^{177}Lu 標識化の一般手順: HCl 中の $[^{177}Lu] LuCl_3$ (50 MBq) を、1.8 mL のエッペンドルフチューブ中の、NaOAc 緩衝液 (5% EtOH、0.25 M、pH 5.0~5.5、総量 120 μL) 中の DOTA 環状ペプチド構築物 (1 nmol) の混合物に添加する。得られた混合物をサーマルミキサー中、600 rpm の振とう速度、80°C で 15~30 分間加熱する。必要に応じて、混合物は、C8 カラムを使用して精製される。放射化学的純度は、radio-RP-HPLC 及び iTLC によって測定される。

【0427】

実施例 A6: 225-アクチニウムキレートコンジュゲートの合成

50

式 (I I) 又は式 (I I I) の構造を有するペプチドは、実施例 A 1 及び A 3 に従って合成され、実施例 A 4 に従って環化される。ペプチドは、環状ペプチドの C 末端に結合するリンカーを任意選択的に介して、金属キレート剤 (例えば、D O T A 又は本明細書に記載の他のキレート剤) と結合され、それによって、環状ペプチド及び金属キレート剤を含むコンジュゲートが生成される。

【0428】

^{225}Ac 標識化の一般手順: 1 mM H C L 中の ^{225}Ac A c (N O ₃) ₃ (50 k B q) を、1.8 mL のエッペンドルフチューブ中の、N a O A c 緩衝液 (100 μ L、0.4 M、p H 5.5 ~ 6.5) 中の D O T A 環状ペプチド構築物 (1 n m o l) の混合物に添加する。得られた混合物を、サーマルミキサー中、500 r p m の振とう速度、80 ~ 100 °C で 15 ~ 30 分間加熱する。放射化学的純度は、i T L C によって測定される。

10

【0429】

B: 生物学的アッセイ。

実施例 B 1. 雌 C D - 1 マウスにおけるインビボ薬物動態研究

この実験は、 ^{225}Ac などの放射性核種をランタンに置き換えた非放射性コンジュゲートを使用して行われる。(L a ³⁺)

L a ³⁺ 標識ペプチド代替物の薬物動態は、V i t a l R i v e r L a b o r a t o r y A n i m a l C o . , L t d . (北京、中国) から購入した雌 C D - 1 (I C R) マウスを使用して決定される。すべての動物実験は、N I H の「実験室の管理と使用に関するガイド」に概説されている最高の管理基準にしたがって行われる。P B S 中のペプチドのアリコート (10 mM、p H 7.4) をマウスに尾静脈から注射した (10 m g / k g、各試験化合物あたり 3 匹) 後、血液サンプルを、ヘパリン N a (3 μ L、1000 I . U . / m L) を含有する予冷管中に、5、30、60、及び 240 分時点でそれぞれ回収した。

20

【0430】

一般的なサンプル処理手順: 12 μ L の希釈 (30、60、及び 240 分時点の血液サンプルの場合は 10 倍の希釈率、5 分時点の血液サンプルの場合は 20 倍の希釈率) 血液サンプルのアリコート、キャリブレーション標準、希釈品質管理、シングルブランク又はダブルブランクサンプルが、低結合 96 ウェルプレートの個々のウェルに追加される。各サンプル (ダブルブランクを除く) は、120 μ L の、メタノール中 I S で、それぞれクエンチされる (ダブルブランクサンプルは、120 μ L の M e O H でクエンチされる)。得られた混合物を 800 r p m で 10 分間混合し、3220 g (4000 r p m) で、15 分間、4 °C で遠心分離する。上清のアリコート (50 μ L) を、清潔な低結合 96 ウェルプレートに移し、4 °C、3220 g (4000 r p m) で 5 分間遠心分離し、サンプルを L C - M S / M S 分析のために直接注入する。

30

【0431】

分析物は、A C Q U I T Y U P L C H S S T 3 カラム (100 Å、1.8 μ m、2.1 mm x 30 mm) を備えた S C I E X T r i p l e Q u a d 6500+ システムを使用した多重反応モニタリング法によって検出される。移動相 A は、0.1 % ギ酸及び 2 mM ギ酸アンモニウムを含む水 / アセトニトリル (95 / 5、v / v)。移動相 B は、0.1 % ギ酸及び 2 mM ギ酸アンモニウムを含むアセトニトリル / 水 (95 / 5、v / v)。又は、移動相 A は、0.1 % ギ酸を含む水。移動相 B は、0.1 % ギ酸を含むアセトニトリル。カラム温度: 60 °C。

40

【0432】

血漿濃度 - 時間データは、P h o e n i x W i n N o n l i n (バージョン 6.3、P h a r s i g h t C o r p . (M o u n t a i n V i e w , C A , U S A) を使用して、I V - 非コンパートメント薬物動態分析に供される。P K パラメータの取得には、線形 / 対数台形則が適用される。

【0433】

50

クリアランス、AUC (0 - inf)、及び排出半減期を含むコンジュゲートの薬物動態プロファイルが決定される。

【0434】

実施例B2：マウスにおける生体内分布研究

22Rv1異種移植片を有するマウスに、尾静脈を介して50～100 μ Ciの¹⁷⁷Lu標識ペプチドをボラス注射する。マウスを、麻酔下での側方胸部穿刺によって安楽死させ、注射の2時間後、24時間後に解剖する（時点当たりn=3）。各時点で安楽死の直前に、心臓穿刺によって血液を採取する。肝臓、心臓、腎臓、肺、筋肉、脾臓、唾液、腫瘍及び血液は、あらかじめ重量を量った20mLのガラス製シンチレーションバイアルに集められ、蓋がされ、Hidex自動ガンマカウンター（Hidex AMG）内に置かれて、計数され、重量が測定される。組織1グラムあたりの%注入量（ID）は、既知の活性の標準に対して計算される。

10

【0435】

実施例B3：コンジュゲート血漿タンパク質結合の測定

HSA-HPLC法（固定化ヒト血清アルブミン-HPLCによる薬物タンパク質結合の測定）。13分間のHPLC（ダイオードアレイ検出器を備えたThermo Vanquish Horizon）グラジエント法を使用し、化学的に結合したタンパク質固定相（ChiralPAK HSA HPLCカラム、50 x 4 mm）を使用して、新規化合物のHSA（ヒト血清アルブミン）結合を測定した。HSA結合値は、分子の校正セットからのデータを使用して平衡定数の対数に変換された、グラジエント保持時間から導かれた。キャリブレーション化合物の血漿結合パーセント値は、次の方程式を使用して線形自由エネルギー値に変換された： $\log K = \log [\%PPB / (101 - \%PPB)]$ 。実験からのグラジエント保持時間の対数値を、血漿に結合したパーセントの線形化した値に対してプロットした。傾き及び切片を使用して保持時間を線形自由エネルギー値（ $\log K$ ）に変換し、そこから推定タンパク質結合率（%）を、次の方程式を使用して計算した： $\text{パーセント結合率} = [(101 \cdot 10^{\log K}) / (1 + 10^{\log K})]$ 。水性移動相（A）は、50 mM酢酸アンモニウム溶液、pH 7.4であり、有機移動相（B）は、2-プロパノールであった。流速は、0.350 mL/分に設定し、注入量は、5 μ Lで、サンプルは、50:50の移動相中、0.5 mg/mLの濃度で調製された。初期LC条件は、室温で実施し、0%のBに設定し、8.5分間かけて50%のBまで上昇させ、その後1.5分間50%のBに保持した後、初期条件に戻り、カラムを2.5分間再平衡化した。クロマトグラムは、ダイオードアレイUV吸収検出器により、280 nmで記録された。

20

30

【0436】

表7の結合パーセント値は、次のように定義される：

90%がHSAに結合 < A ≤ 100%がHSAに結合、
70%がHSAに結合 < B ≤ 90%がHSAに結合、
20%がHSAに結合 < C ≤ 70%がHSAに結合、及び
0%がHSAに結合 < D ≤ 20%がHSAに結合。

【0437】

40

【表 15】

表 7. 本開示の化合物のパーセントHSA結合率

化合物	室温でのHSAへのパーセント結合率
P-10	A
P-11	A
P-12	A
P-21	A
P-30	B
P-31	B
P-40	A

10

【0438】

実施例 B 4：標的タンパク質に対するコンジュゲートの結合親和性の測定

【0439】

環状ペプチド及び環状ペプチドコンジュゲートを使用して、標的抗原への結合を測定した。金属キレート化部分の存在又は不存在は、本発明の環状ペプチド及びそれらの生物学的標的に影響を及ぼさない。

20

【0440】

実施例 B 4-1：FOLR1 へのペプチド結合

【0441】

ペプチド結合の分析には、SAチップ又はCAPチップのいずれかを利用するBiacore 8K機器を使用した。FOLR1-Fc-Avi (AcroBiosystems、F01-H82F9)を、PBS-P+緩衝液(20mMリン酸、2.7mM KCl、137mM NaCl、0.05% Tween-20、pH7.4)中で、ストレプトアビジン-ビオチン化学反応を利用して、25℃でチップ上に、500~2500RUのレベル(分析物の分子量に依存する)で固定した。この緩衝液中で、ペプチドの希釈系列を最終DMSO濃度1%、最高ペプチド濃度50又は100nM、及び更に8回の2倍希釈で調製した。SPR分析は、1%のDMSOランニングバッファーを含む、PBS-P+中で100μL/分の流速で、25℃で、シングルサイクルキネティクス法を使用して、120秒の結合及び10,000秒の解離で実行された。すべてのデータはBiacore Insight評価ソフトウェアバージョン3を使用して分析された。)データは、ラングミュア1:1結合モデルを使用してフィッティングされた。

30

【0442】

本開示のペプチドの K_d 値を以下の表8に示す。表中、 K_d は、 $0\text{ nM} < A \leq 10\text{ nM}$ である。

40

【0443】

50

【表 16】

表8. FOLR1へのペプチド結合

化合物	K _d (nM)
P-10	A
P-11	A
P-12	A

10

【0444】

実施例B4-2: PSMAへのペプチドの結合

【0445】

ペプチドの結合の分析には、SAチップを利用したBiacore 8K機器を使用した。His-Avi-PSMA (AcroBiosystems、PSA-H82Qb) は、HBS-P+緩衝液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05% Tween-20、pH7.4)中で、ストレプトアビジン-ビオチン化学反応を使用して、25℃で、チップ上に800~2200RU(分析物の分子量に依存)のレベルで固定化された。ペプチドの希釈系列を、最終DMSO濃度1%、最高ペプチド濃度10~100nMでこの緩衝液中で調製し、更に8回の2倍希釈を行った。SPR分析は、1%のDMSOランニングバッファーを含む、HBS-P+中で100μL/分の流速で、25℃で、シングルサイクルキネティクス法を使用して、120秒の結合及び10,000秒の解離で実行された。すべてのデータはBiacore Insight評価ソフトウェアバージョン3を使用して分析された。データは、ラングミュア1:1結合モデルを使用してフィッティングされた。

20

【0446】

本開示の化合物のK_d値を以下の表9に示す。表中、K_dは、0nM<A≤10nMである。

30

【0447】

【表17】

表9. PSMAへのペプチドの結合

化合物	K _d (nM)
P-21	A

【0448】

実施例B4-3: Trop-2へのコンジュゲートの結合

【0449】

ペプチドの結合の分析には、SMAPプローブを利用したGatorPrime機器を使用した。1μMのビオチン標識ペプチドを、ストレプトアビジン-ビオチン化学反応を使用して、HBS-P+緩衝液(10mM HEPES、150mM NaCl、0.05% Tween-20、pH7.4)中、25℃で、センサ上に固定した。Hisタグ付きTrop-2 (AcroBiosystems、TR2-H5223)の希釈系列を、最高ペプチド濃度100nM及び更に6回の3倍希釈で、この緩衝液中で調製した。BLI分析は、30℃で120秒の結合及び120秒の解離で実行された。すべてのデータはGatorLaunchソフトウェアを使用して分析された。データは、ラングミュア

40

50

1 : 1 結合モデルを使用してフィッティングされた。

【 0 4 5 0 】

本開示の化合物の K_d 値を以下の表 1 0 に示す。表中、 K_d は、 $0 \text{ nM} < A \leq 1 0 \text{ nM}$; $1 0 \text{ nM} < B \leq 1 0 0 0 \text{ nM}$ である。

【 0 4 5 1 】

【表 1 8】

表 1 0. T r o p - 2 への複合体の結合

化合物	K_d (nM)
C - 4 0	B

10

【 0 4 5 2 】

実施例 B 5 : 標的タンパク質を発現する細胞に対するコンジュゲートの結合親和性の決定

【 0 4 5 3 】

実施例 B 5 - 1 : F O L R 1 発現細胞へのコンジュゲートの結合

【 0 4 5 4 】

ペプチドを希釈する：

(1) 化合物を DMSO アリコートで $1 0 \text{ mM}$ ストックに再構成し、 $-8 0$ で保存した。
(2) 化合物希釈プレートを作製した：最初の希釈用量を作製し、必要に応じて DMSO 中で、更に連続希釈した

(3) $3 \mu\text{L}$ の希釈化合物を、 $9 7 \mu\text{L}$ の試験緩衝液（すなわち、h P l a s m a / P B S）に添加した（3 3 . 3 倍希釈）

(4) $1 0 \mu\text{L}$ の (3) を、9 6 ウェルプレート内の $9 0 \mu\text{L}$ の細胞に添加した（更に 1 0 倍希釈）

(5) 例：最初に検査する量が $1 \mu\text{M}$ の場合 $\Rightarrow$ $1 0 \text{ mM}$ ストック $1 \mu\text{L}$ を、 $2 9 \mu\text{L}$ の DMSO に加える $\Rightarrow$ 段階的 5 倍希釈を行う場合、最初の用量から $2 \mu\text{L}$ を、 $8 \mu\text{L}$ の DMSO に加え、この操作を最後の用量まで継続する $\Rightarrow$ $3 \mu\text{L}$ のすべての希釈化合物を $9 7 \mu\text{L}$ の h P l a s m a / P B S に入れる $\Rightarrow$ これらのうち $1 0 \mu\text{L}$ を、 $9 0 \mu\text{L}$ の細胞に入れる

20

30

【 0 4 5 5 】

F A C S 結合：

(1) P B S でフラスコ内の細胞を洗浄し、吸引する

(2) 2 ~ 3 m L の A c c u t a s e を追加し、細胞が剥がれるまで約 1 0 分間待つ

(3) 1 0 m L 培地に再び懸濁させ、生存率染色法を使用して、カウントする

(4) 細胞を 1 回、P B S で洗浄した

(5) 再懸濁させ、バルク生存率色素試験を Z o m b i e V i o l e t (1 : 1 0 0 0) で、室温にて 1 0 分間、暗所で実行した。P B S で 3 分間にわたって 1 6 0 0 R P M で洗浄する (3 回)

40

(6) F A C S プレートに播種した、5 0 ~ 1 0 0 , 0 0 0 細胞 / ウェル (h P l a s m a / P B S (S i g m a , P 9 5 2 3 - 5 M L)、使用前に h P l a s m a 粉末を 1 0 m L の P B S で再構成する)

(7) ペプチドの希釈液を加え、氷上で 5 0 分間インキュベートした

(8) P B S + h P l a s m a で、1 6 0 0 R P M で 3 分間洗浄を 3 回

(9) S A - 6 4 7 の希釈液 (1 : 1 0 0 0) を加え、氷上で 3 0 分間インキュベート

(1 0) P B S + h P l a s m a で、1 6 0 0 R P M で 3 分間洗浄を 3 回

(1 1) C y t o f l e x で読み取る (自動を使用してセルを探す。P B 4 5 0 及び A P C ベースラインを、1 0 0 0 未満又は 1 0 0 0 付近に維持する)

50

【0456】

本開示の化合物の EC_{50} 値を、以下の表 11 に示す。表中、 EC_{50} は、 $0 \text{ nM} < A \leq 100 \text{ nM}$ である。

【0457】

【表 19】

表 11. FOLR1 発現細胞 (IGROV1) に結合するペプチド

化合物	EC_{50} (nM)
P-10	A
P-11	A

10

【0458】

実施例 B5-2: PSMA 発現細胞へのコンジュゲートの結合

【0459】

ビオチン標識化合物

【0460】

LnCap 細胞、 2×10^6 細胞 / mL

20

【0461】

FACS バッファー = $1 \times \text{PBS} + 1\% \text{BSA}$

【0462】

SYTOX 生存率色素

(1) 細胞を PBS で 1 回洗浄した。

(2) 細胞を 5 mL の Accutase とともに 37 度で 2 ~ 5 分間インキュベートした。細胞の層が剥がれ落ちるまでフラスコをゆっくりと振る

(3) フラスコに 15 mL の PBS を加え、50 mL コニカルチューブに移した

(4) 1600 rpm で 3 分間スピンドウンした

(5) 2 mL の PBS に再懸濁させ、細胞数を計測した

30

(6) PBS で、細胞密度を、 2×10^6 細胞 / mL に調整し、その後、 $100 \mu\text{L}$ / ウェルをプレートに添加し、よく混合した

(7) 1600 rpm で 3 分間スピンドウンした

(8) $100 \mu\text{L}$ の化合物を各ウェルにそれぞれ添加する。PBS で段階希釈した化合物を調製、 $1 \mu\text{M} \sim 0.01 \text{ nM}$ 、1 : 3 希釈、10 ポイントの曲線

(9) 合計 50 分間インキュベートした

(10) ウェルを $150 \mu\text{L}$ の PBS で洗浄し、1600 rpm で 3 分間スピンドウンして廃棄した。

(11) SA-A647 を追加、FACS 緩衝液で 1 : 1000 希釈、 $100 \mu\text{L}$ / ウェルで、それぞれのウェルに添加した

40

(12) 氷上で 50 分間インキュベートした

(13) $200 \mu\text{L}$ の PBS で洗浄、1600 rpm で 3 分間スピンさせ、廃棄した

(14) $100 \mu\text{L}$ の SYTOX に再懸濁させ、FACS バッファーに 1 : 1000 倍で希釈した

(15) 取得

【0463】

本開示の化合物の EC_{50} 値を以下の表 12 に示す。表中、 EC_{50} は、 $0 \text{ nM} < A \leq 100 \text{ nM}$; $100 \text{ nM} < B \leq 1000 \text{ nM}$ である。

【0464】

50

【表 2 0】

表 1 2. P S M A 発現細胞 (L n C a p) へのペプチドの結合

化合物	E C ₅₀ (nM)
P-21	A
P-22	B

【0 4 6 5】

実施例 B 5-3 : T r o p-2 発現細胞へのコンジュゲートの結合

【0 4 6 6】

T r o p-2 発現細胞へのコンジュゲートの結合は、A 4 3 1 細胞を用いて実施例 A 5-2 にしたがって行った。本開示の化合物の E C₅₀ 値を以下の表 1 3 に示す。表中、E C₅₀ は、0 nM < A ≤ 1 0 0 nM である。

【0 4 6 7】

【表 2 1】

表 1 3. T r o p-2 発現細胞 (A 4 3 1) へのペプチドの結合

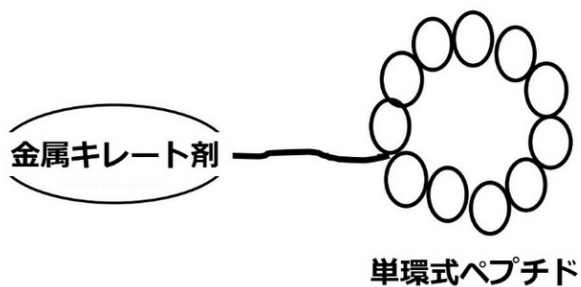
化合物	E C ₅₀ (nM)
P-40	A

【0 4 6 8】

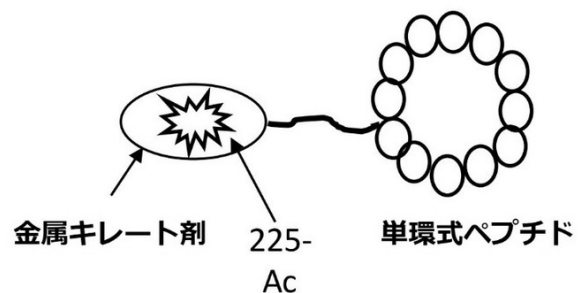
本明細書に記載される実施例及び実施形態は、例示のみを目的としており、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、本出願の趣旨及び範囲内及び添付の特許請求の範囲内に含まれるものとする。

【図面】

【図 1 A】



【図 1 B】



10

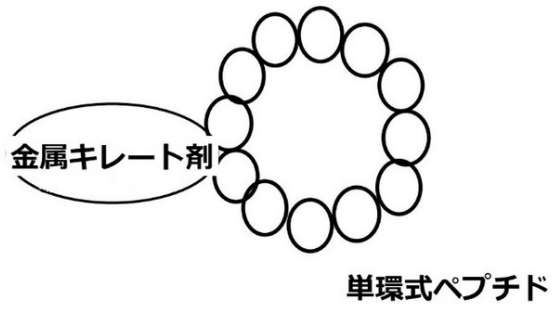
20

30

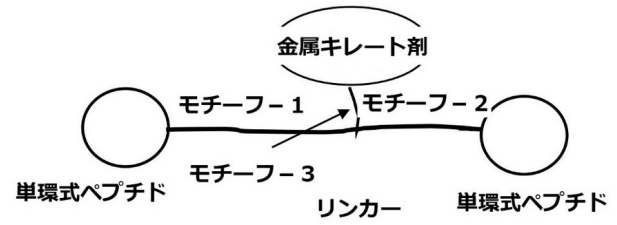
40

50

【図 1 C】

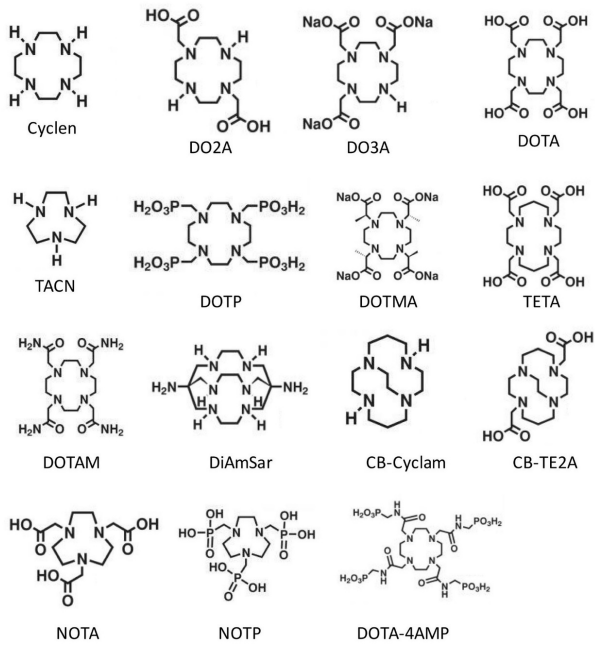


【図 1 D】

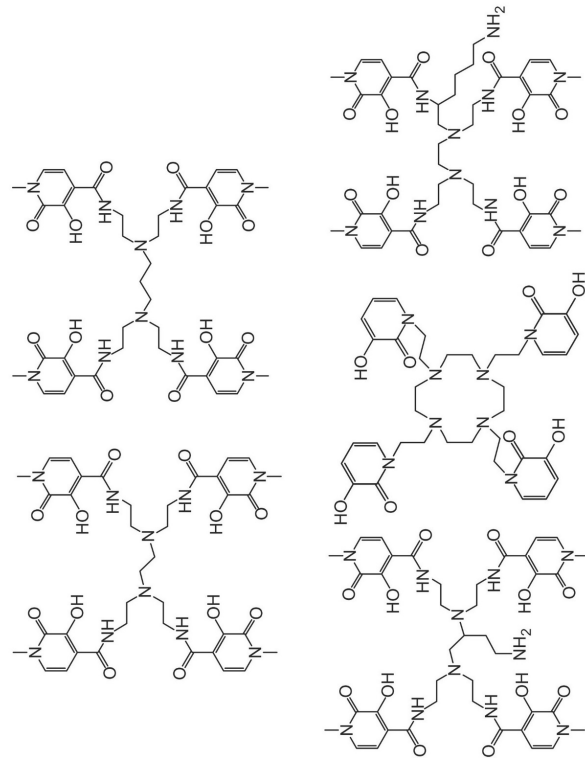


10

【図 2】



【図 3 - 1】



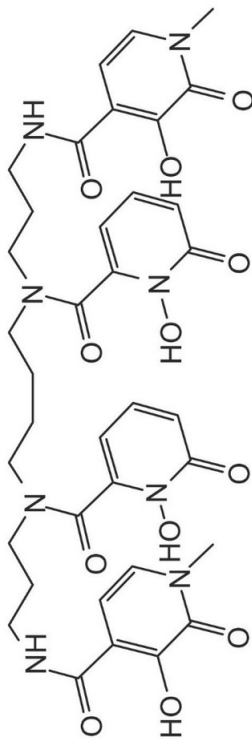
20

30

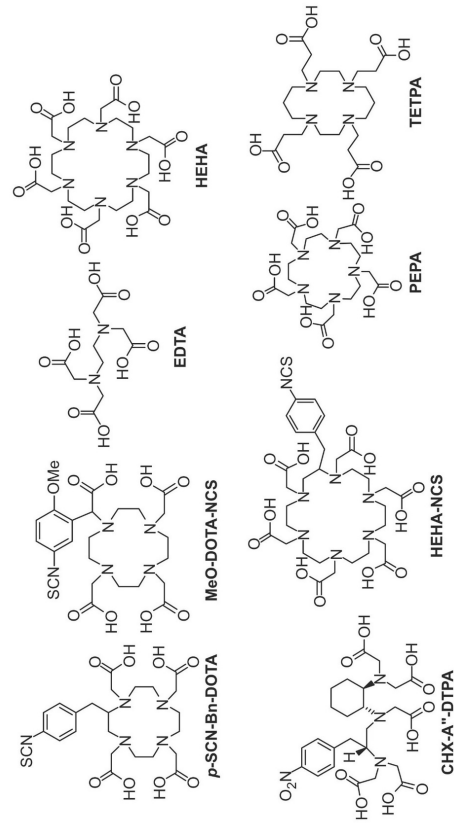
40

50

【図 3 - 2】



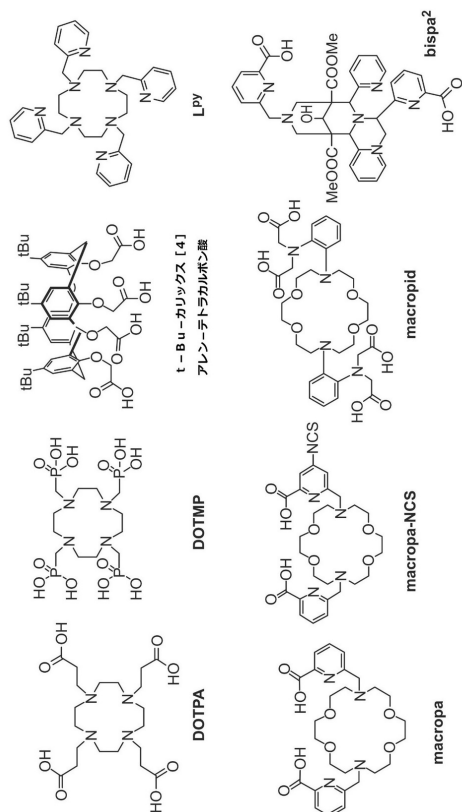
【図 4 - 1】



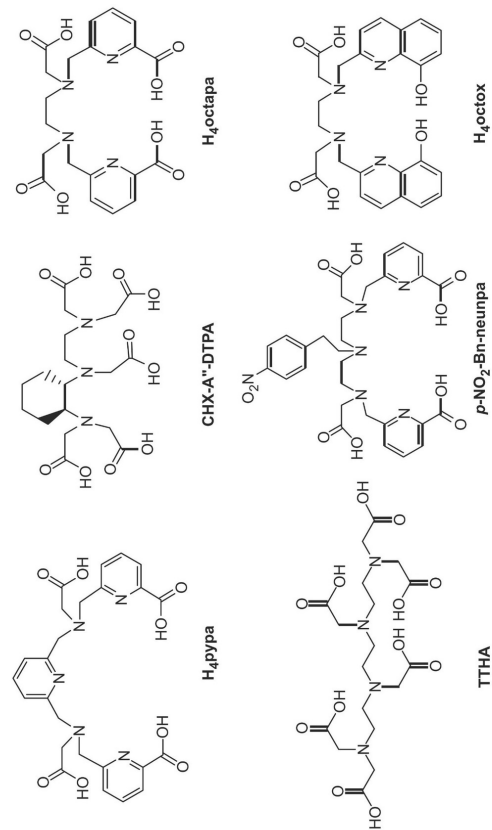
10

20

【図 4 - 2】



【図 5 - 1】

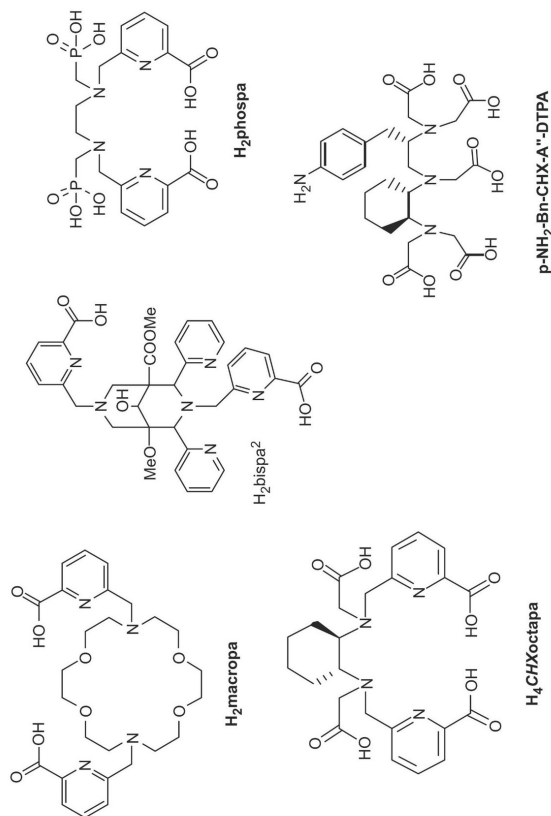


30

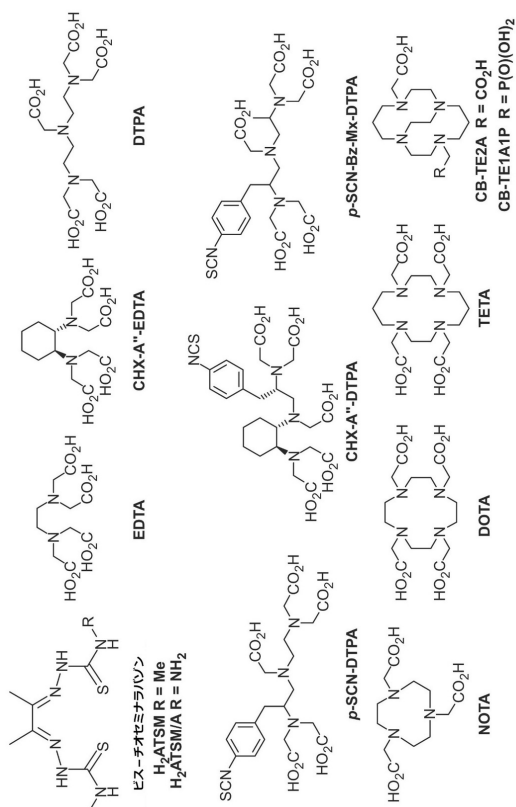
40

50

【図 5 - 2】



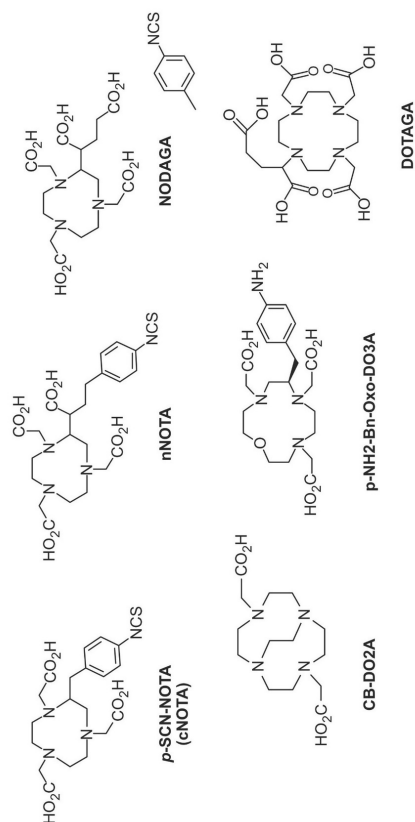
【図 6 - 1】



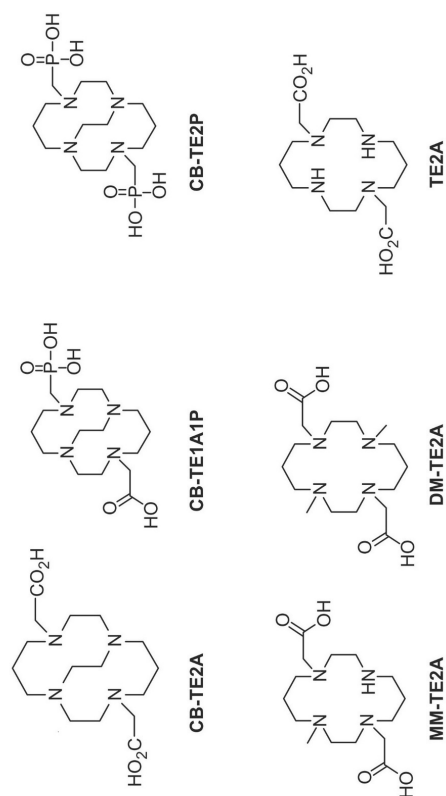
10

20

【図 6 - 2】



【図 7 - 1】

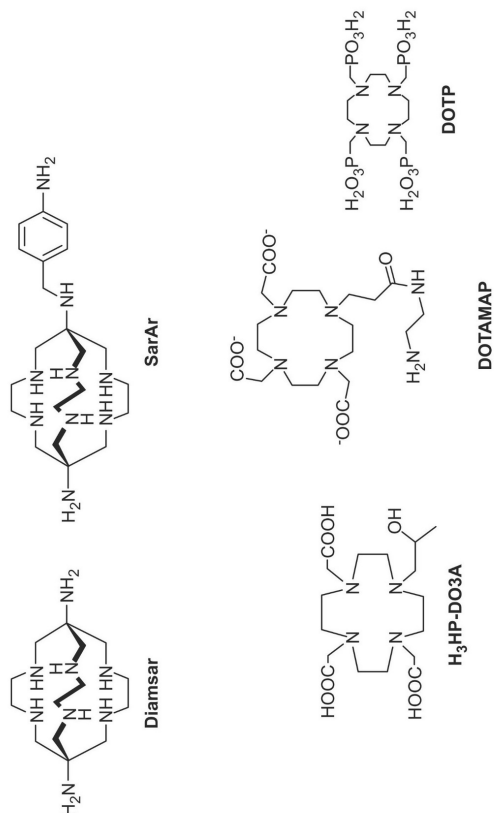


30

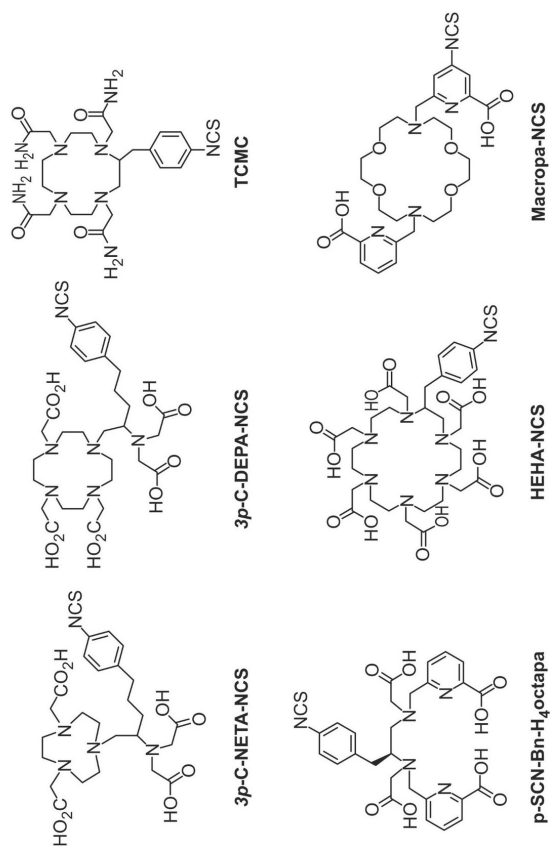
40

50

【図 7 - 2】



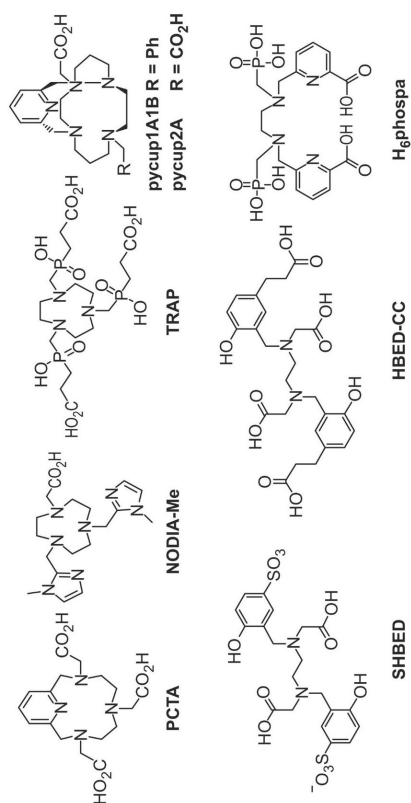
【図 8 - 1】



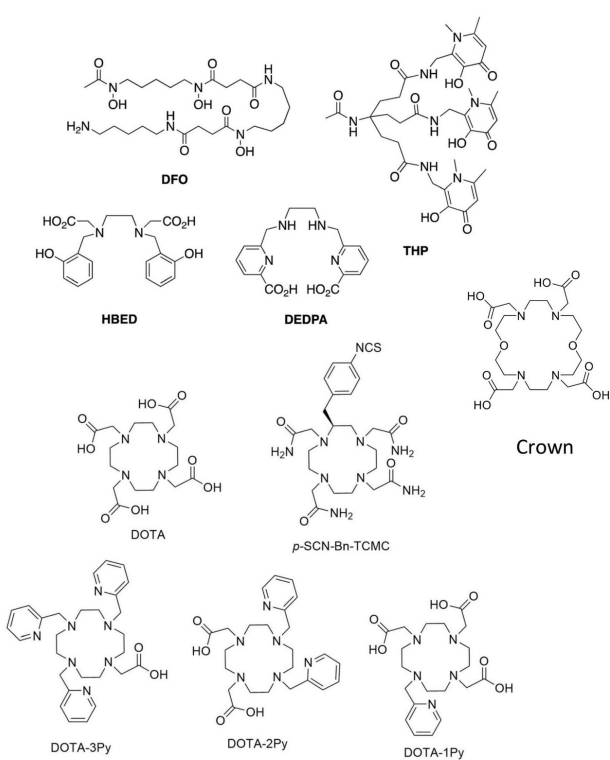
10

20

【図 8 - 2】



【図 9】

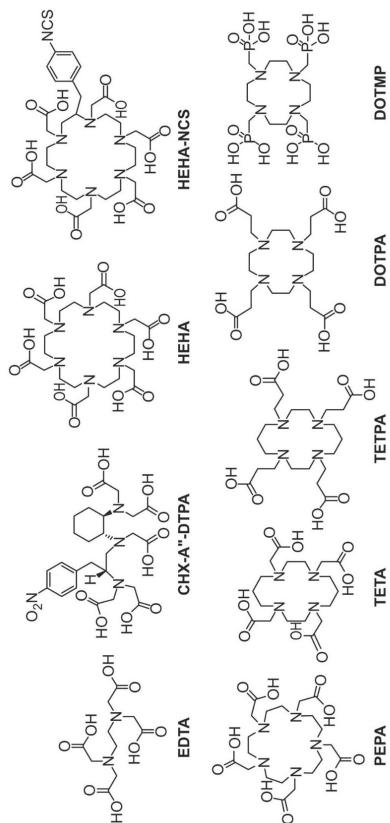


30

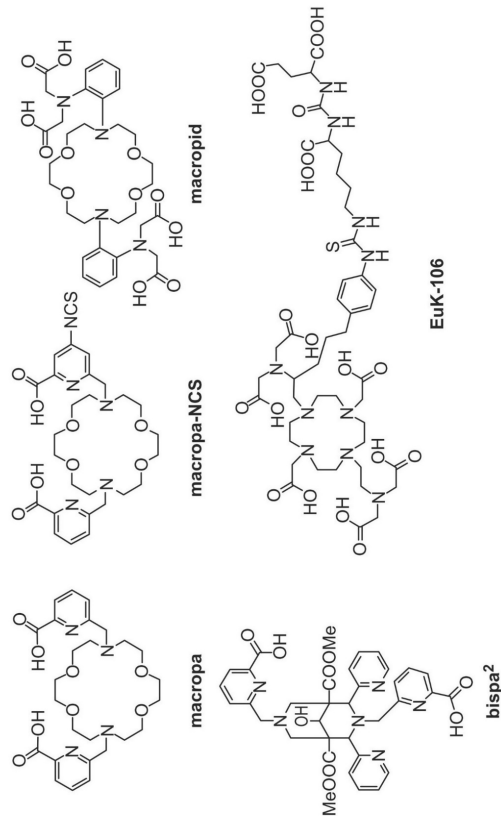
40

50

【図 10-1】



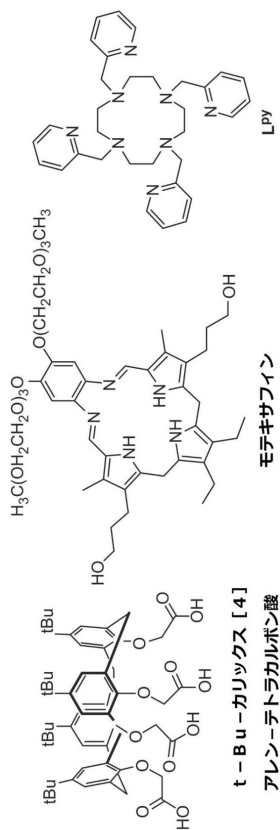
【図 10-2】



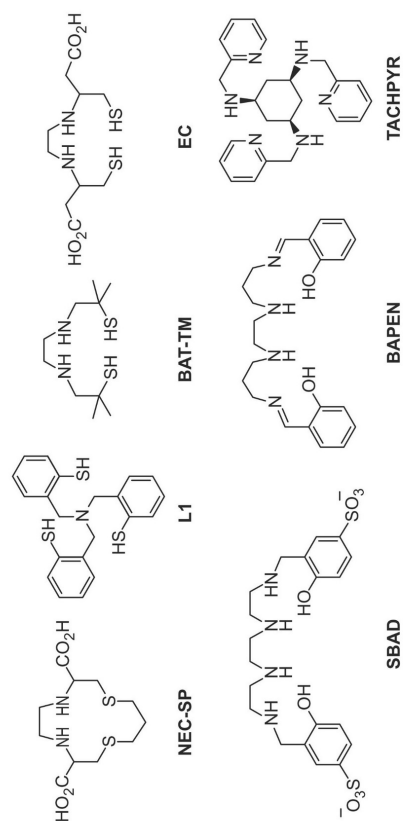
10

20

【図 10-3】



【図 11-1】

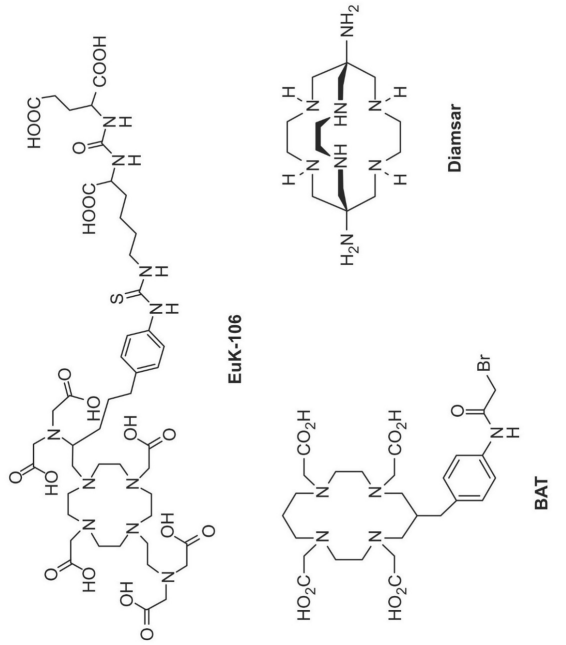


30

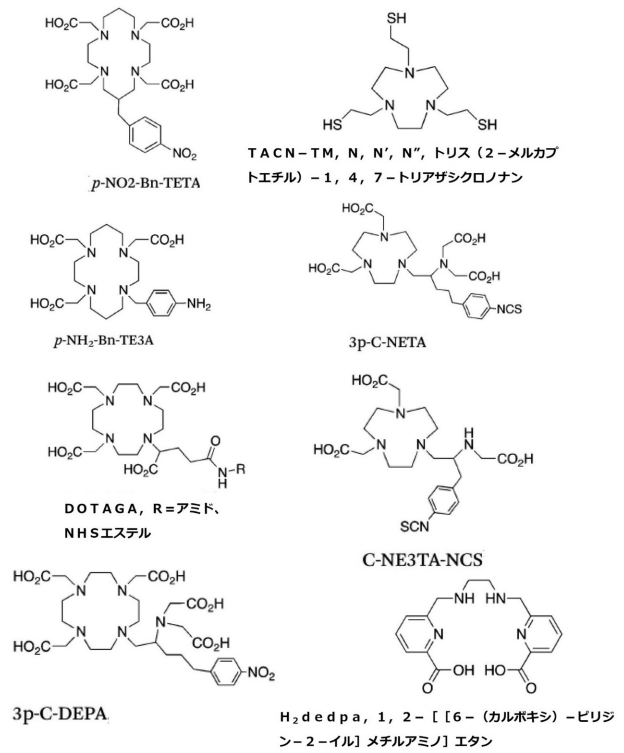
40

50

【図 11-2】



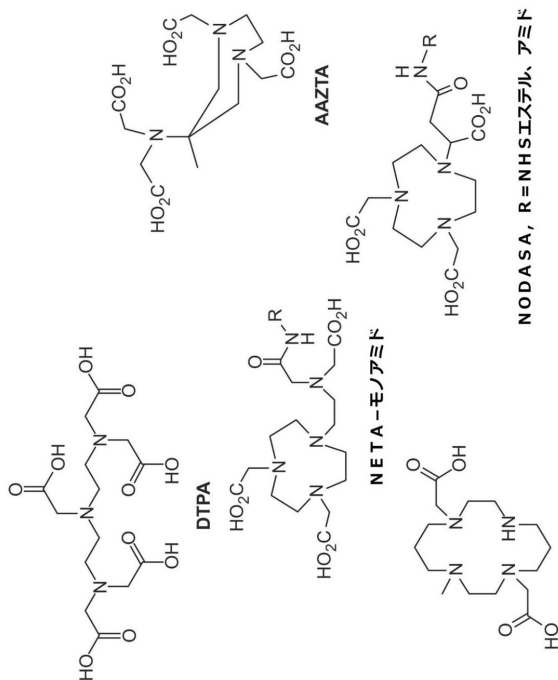
【図 12】



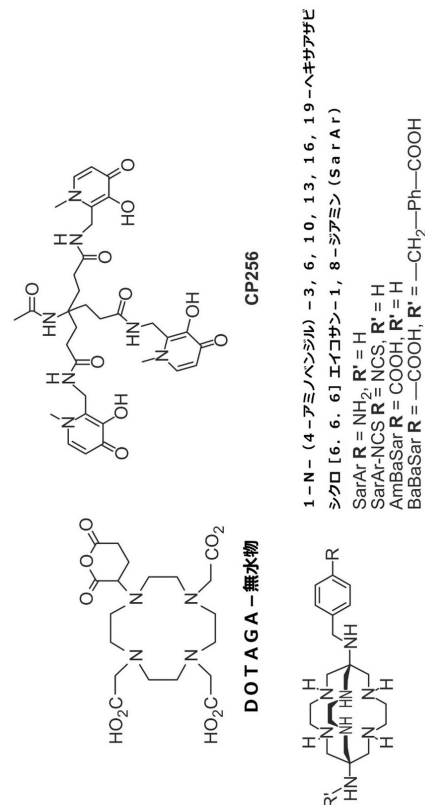
10

20

【図 13-1】



【図 13-2】

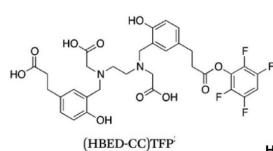


30

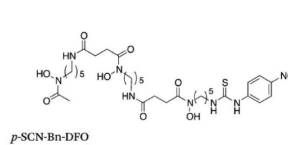
40

50

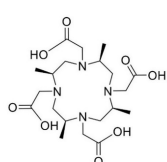
【図 16】



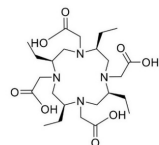
HEHA, 1, 4, 7, 10, 13, 16-ヘキサアザシクロ
ヘキサデカン-N, N', N'', N''', N''', N''''-六酢酸



二官能性誘導体 p-SCN-Bn-H₆phospa

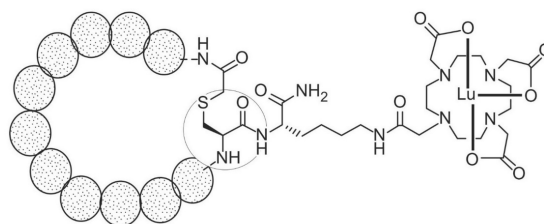


2, 2', 2'', 2'''-(2S, 5S, 8S, 11S)
-2, 5, 8, 11-テトラメチル-1, 4, 7, 10
-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10
-テトライル) 四酢酸



2, 2', 2'', 2'''-(2S, 5S, 8S, 11S)
-2, 5, 8, 11-テトラメチル-1, 4, 7, 10
-テトラアザシクロドデカン-1, 4, 7, 10
-テトライル) 四酢酸

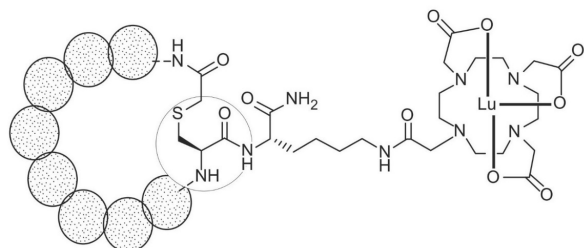
【図 17 A】



10

20

【図 17 B】



30

【配列表】

202355153900001.app

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61186

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC - C07K 7/64, A61K 51/08, A61P 35/00, A61P 9/10, C07K 7/08, A61K 38/10 (2022.01)

CPC - A61K 51/082, A61K 49/0052, C12N 15/1037, G01N 33/57434, C07K 2319/33

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

See Search History document

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

See Search History document

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

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 2018/0037608 A1 (TECHNISCHE UNIVERSITAET MUENCHEN) 8 February 2018 (08.02.2018) Abstract; claim 21; Claim 26; Claim 28; para [0002]; para [0171]; Figure 1; para [0245]	1-3, 41-45 ----- 10-11
Y	US 2017/0240596 A1 (CHENG et al.) 24 August 2017 (24.08.2017) Abstract; Claim 1; para [0000]	10-11

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

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"D" document cited by the applicant in the international application

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 April 2022

Date of mailing of the international search report

APR 28 2022

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Kari Rodriguez

Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61186

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

- a. ☒ forming part of the international application as filed:
 ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 ☐ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61186

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-9, 15-40, 46-75
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
---Please see continuation in first extra sheet -----

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
Claims 1-3, 10, 11, 41-45 limited to cell-surface protein prostate-specific membrane antigen (PMSA).

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61186

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-3, 10-14, 41-45, drawn to a radiopharmaceutical conjugate.

The radiopharmaceutical conjugate will be searched to the extent that the cell surface protein is the first mentioned, transmembrane glycoprotein (claim 10), prostate specific membrane antigen (PMSA)(claim 11). It is believed that claims 1-3, 10, 11, 41-45 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass cell surface protein PMSA. Additional cell-surface proteins will be searched upon payment of additional fees. Applicant must specify the claims that encompass any additional cell surface protein(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be: somatostatin receptor type 2 (SSTR2)(claims 1-3, 10, 11, 41-45).

The inventions listed as Group I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Among the inventions listed as Groups I+ are specific cell-surface protein targets recited therein. Each invention requires a specific cell-surface protein target not required by any other inventions.

Common Technical Feature:

1. A conjugate comprising:

- a) a targeting moiety that comprises a monocyclic peptide of 5 to 40 amino acid residues that binds to a cell surface protein;
- b) a metal chelator configured to bind with a radionuclide; and
- c) an alpha particle-emitting radionuclide bound to the metal chelator; provided that the monocyclic peptide does not comprise a disulfide bond.
- d) a linker that covalently attaches the binding peptide to the metal chelator

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is disclosed by US 2018/0037608 A1 to Technische Universität München (hereinafter "TUM").

As to the common technical feature, TUM discloses:

A conjugate comprising:

- a) a targeting moiety that comprises a monocyclic peptide of 5 to 40 amino acid residues (see figure 1 cyclopentapeptide in claim 21 for structure; claim 21: "21. A compound having a structure according to formula I" wherein Xaa1 is selected from the group consisting of iodo-substituted D- and L-Tyr or D- and L-Tyr, which is methyl-substituted at the aromatic ring, iodo-substituted or methyl-substituted D- and L- homotyrosine, iodo-substituted or methyl-substituted D- and L-Phe, iodo-substituted or methyl-substituted D- and L- p-OH-phenylglycine, and iodo-substituted or methyl-substituted D- or L-Trp; Xaa2 to Xaa4 are independently of each other a natural or unnatural amino acid, R is H or methyl, L is a linker moiety
- Ar is a spacer comprising an aromatic moiety and D comprises,
- i) a combination of an organic complexation agent and a radioactive or detectable label; or
- ii) a radioactive or detectable label, an organic complexation agent or an active substance";
- that binds to a cell surface protein (para [0002]: "The compounds of the invention are believed to be capable of binding to the seven trans-membrane G-protein coupled chemokine receptor CXCR4 with high affinity and are thus considered CXCR4 ligands");
- b) a metal chelator configured to bind with a radionuclide (28. The compound of claim 21, wherein D comprises i) an organic complexation agent selected from the group consisting of NODASA, NODAGA, TETA, TRITA, TRAP, DTPA, CHX-DTPA EDTA, CDTA, CPTA, DOTP, DOTPI, EGTA, HBED, TTHA, DTPA, DOTA, DOTAGA ... ii) a radionuclide selected from the group consisting of ... 225Ac (actinium-225)); and
- c) an alpha particle-emitting radionuclide bound to the metal chelator (claim 28; 225Ac); provided that the monocyclic peptide does not comprise a disulfide bond [note: Figure 1 does not indicate a disulfide bond or S-S, and there is no mention of disulfide bonds in all of TUM]
- d) a linker that covalently attaches the binding peptide to the metal chelator (para [0211]: "Preferably the linker L is a spacer comprising at least one structural unit having the formula --(C(R5R6))n-- wherein R5 and R6 are, independently from each other, a hydrogen or a residue selected from the group consisting of, optionally substituted, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, arylalkyl, and alkylaryl. More preferably R5 and R6 are, independently from each other, H or an alkyl group, most preferably, both R5 and R6 are H").

-----continued on next sheet-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/61186

Continuation of Box No. III. Observations where unity of invention is lacking.

—continued from previous sheet—

As the common technical feature was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a common special technical feature that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Group I+ inventions lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Item 4 (cont.): Claims 4-9, 15-40, 46-75 are dependent claims and are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 51/08 (2006.01)

F I

A 6 1 K 51/08

テーマコード (参考)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

(72)発明者 ソン, ケン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ モアハウス・ドライブ 5 5 0 5
スイート 3 0 0

(72)発明者 ノンコヴィッチ, アラン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ モアハウス・ドライブ 5 5 0 5
スイート 3 0 0

(72)発明者 コール, デレク

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州 サンディエゴ モアハウス・ドライブ 5 5 0 5
スイート 3 0 0

F ターム (参考)

4C076 AA95 BB13 CC27 EE41 EE59 FF68

4C085 JJ01 KA09 KA29 KB05 KB07 KB56

4C086 AA01 AA02 HA04 HA05 HA09 HA28 MA01 MA04 MA16 MA66
NA13 ZB26

4H045 AA10 AA20 AA30 BA10 BA30 BA71 EA20 FA34