202337451

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202337451 A

(43)公開日： 中華民國 112 (2023) 年 10 月 01 日

(21)申請案號：112103192 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 01 月 30 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/41 (2006.01)* *A61K51/04 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01) *A61K103/40 (2006.01)*

(30)優先權：2022/01/28 美國 63/304,178

(71)申請人：加拿大商融合製藥公司 (加拿大) FUSION PHARMACEUTICALS INC. (CA)
加拿大

(72)發明人：福伯斯 約翰 R FORBES, JOHN R. (CA)；穆罕默德 沙力穆拉 MAHAMMAD, SALEEMULLA (IN)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹；黃裕煦

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：4 共 0 頁

(54)名稱

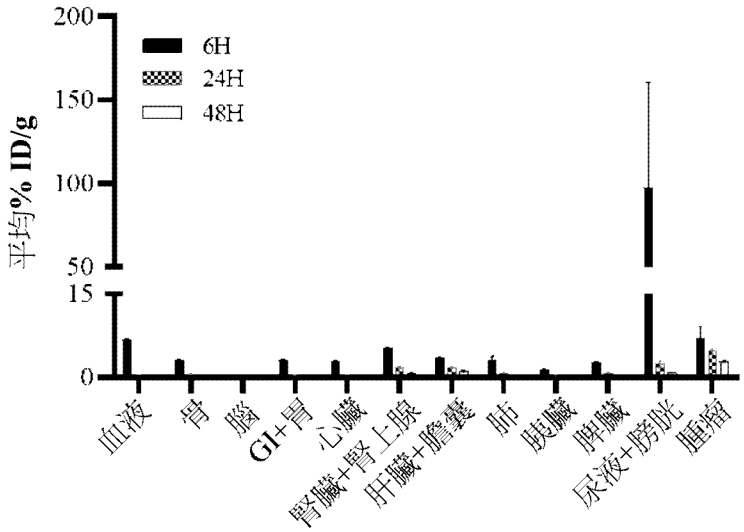
ＮＴＳＲ１靶向放射性藥物及ＤＮＡ損傷反應抑制劑之組合療法

(57)摘要

本發明係關於組合療法，其包含投與 NTSR1 靶向放射性藥物及 DNA 損傷反應抑制劑。

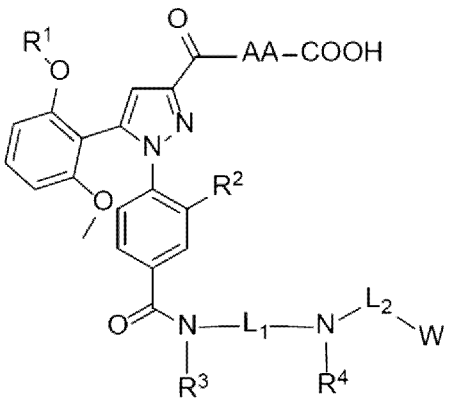
Combination therapies comprising administering NTSR1-targeted radiopharmaceuticals and DNA damage response inhibitors.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



(I)

2023專利申請：112103192
2023/7/19

[(發明摘要)]

[(中文發明名稱)]

NTSR1靶向放射性藥物及DNA損傷反應抑制劑之組合療法

[(英文發明名稱)]

NTSR1-TARGETED RADIOPHARMACEUTICALS AND DNA DAMAGE RESPONSE INHIBITOR COMBINATION THERAPY

[(中文)]

本發明係關於組合療法，其包含投與NTSR1靶向放射性藥物及DNA損傷反應抑制劑。

[(英文)]

Combination therapies comprising administering NTSR1-targeted radiopharmaceuticals and DNA damage response inhibitors.

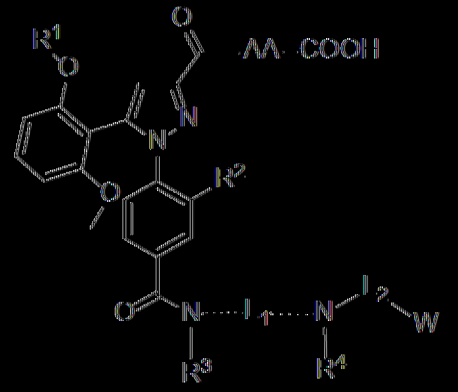
[(指定代表圖)]

圖1

[(代表圖之符號簡單說明)]

無

[(特徵化學式)]



(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

NTSR1靶向放射性藥物及DNA損傷反應抑制劑之組合療法

【英文發明名稱】

NTSR1-TARGETED RADIOPHARMACEUTICALS AND DNA DAMAGE RESPONSE INHIBITOR COMBINATION THERAPY

【技術領域】

【先前技術】

【0001】 DNA單股斷裂及雙股斷裂之出現有各種原因，包括細胞暴露於諸如放射性藥物之外源性DNA損傷劑，或由於包括BRCA、PTEN及ATR蛋白之路徑中之基因突變。此類DNA斷裂係經由多個路徑來修復且抑制此等修復路徑引起單股及/或雙股斷裂之累積(例如，PARP抑制(PARPi)或ATM抑制)。

【0002】 現有PARP抑制劑係經由PARP酶抑制活性之抑制劑及經由染色體內部之PARP蛋白的捕獲(「DNA捕獲」)兩者來起作用。具有BRCA及/或PTEN突變之腫瘤細胞對PARPi敏感，而ATR抑制(ATRi)導致雙股斷裂無法修復-且因此造成雙股斷裂之累積。同樣地，ATM抑制劑(ATMi)或DNA-PK抑制劑(DNA-PKi)或其他DNA修復路徑會引起細胞中DNA損傷之累積增加。腫瘤中之單股或雙股DNA斷裂的增加導致較高細胞死亡。已基於此機制研究DNA損傷修復抑制劑(DDRi)作為癌症治療劑。然而，在癌細胞中能夠進行DDRi單藥療法且亦存在於非癌性體細胞中之突變的存在會產生非所需之正常組織毒性。此外，許多DDRi僅在用作單藥療法時展現適當之活體內功效且其用途可受限於在DNA修復能力

之一些態樣中已存在缺陷之癌症類型(例如，用於治療BRCA1/2缺陷型癌症之PARPi)。

【0003】 因此，需要針對癌症之改良治療。特定言之，需要提昇功效而不增強患者中之毒性。

【發明內容】

【0004】 本發明涵蓋以下理解：以組合方式使用DNA損傷修復機制之抑制及使DNA斷裂特異性地靶向癌細胞(而非正常組織)之療法可產生具有改良功效之較佳療法。放射性衰變可對構成細胞之生物分子造成直接物理損傷(諸如單股或雙股DNA斷裂)或間接損傷(諸如旁觀者效應(by-stander effect)或交叉火力效應(crossfire effect))。將放射性同位素、放射性藥物遞送至癌細胞之藥物提供一種在抗癌治療作用下產生DNA損傷之機制。本發明提供將放射性藥物，特定言之基於小分子之放射性藥物與DDRi組合以治療或改善癌症之方法，該等基於小分子之放射性藥物靶向神經調壓素受體1 (NTSR1)陽性腫瘤且使用錒-225、鎦-177或其他適合之放射性核種以靶向癌細胞。

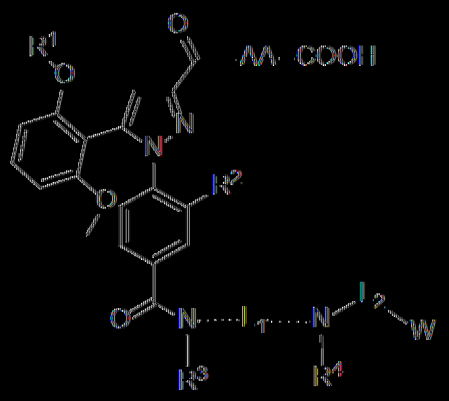
【0005】 更特定言之，提供治療或改善癌症之方法，該方法包含：

(i) 向哺乳動物投與放射性藥物，其中哺乳動物已接受或正接受DNA損傷反應抑制劑(DDRi)；

(ii) 向哺乳動物投與DDRi，其中哺乳動物已接受或正接受放射性藥物；或

(iii) 向哺乳動物投與DDRi，同時向該哺乳動物投與放射性藥物，

其中該放射性藥物在每次出現時包含與式I化合物螯合之放射性核種：



(I)，

其中

R^1係選自由氫、甲基及環內其中其組成之群；

AA-COOH為選自由2-胺基-2-金剛烷甲酸、環己基甘胺酸及9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸組成之群的胺基酸；

R^2係選自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基甲基、鹵素、硝基及三氟甲基組成之群；

R^3及R^4係各自獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

L_1為C_{2-5}雜烷基；

L_2為C_{2-20}雜烷基、C_{2-20}雜雜烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其組合，R為氫或C_{1-4}烷基；及

W為選自由以下組成之群的整合劑：DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC，

其中放射性核種係選自由以下組成之群：^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th。

[0006] 在一典實施例中，該方法包含向哺乳動物投與DDRi，其中哺乳動物已接受或正接受放射性藥物。

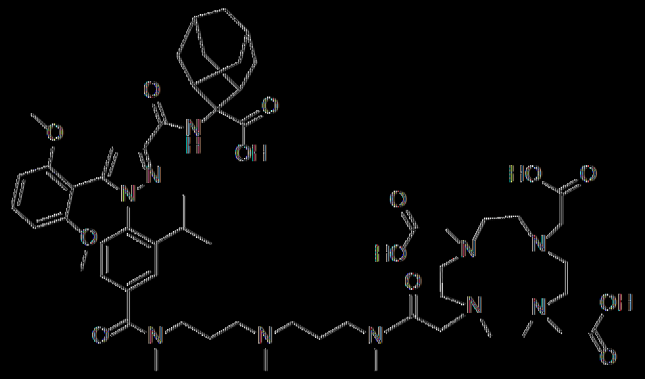
[0007] 在一典實施例中，該方法包含向哺乳動物投與放射性藥物，其中哺乳動物已接受或正接受一或多種DDRi。

[0008] 在一典實施例中，該方法包含向哺乳動物投與一或多種DDRi，同時向該哺乳動物投與放射性藥物。

[0009] 在一典實施例中，螯合劑係選自由DOTA、DOTA-GA、NOTA、NODA-GA及NODA-SA組成之群。

[0010] 在一典實施例中，螯合劑係選自由DTPA、EDTA、CDTA、DFO、BAT及HYNIC組成之群。

[0011] 在一典實施例中，該放射性藥物為包含與式I化合物螯合之^{225}Ac的^{225}Ac放射性藥物。例示性^{225}Ac放射性藥物包含與以下結構(化合物A)螯合之^{225}Ac：



化合物A。

[0012] 在一典實施例中，DDRi為PARP抑制劑。在某典實施例中，PARP抑制劑為小分子PARP抑制劑。在某典實施例中，小分子PARP抑制劑係選自由以下組成之群：尼帕利(niparib)、尼拉帕利(niraparib)、奧拉帕利(olaparib)、塔拉若帕利(talazoparib)、帕米帕利(pamiparib)、盧卡帕利(樟腦磺酸鹽) (rucaparib (camsylate))及維利帕利(veliparib)或其類似物。在某典實施例中，小分子PARP抑制劑為奧拉帕利或其類似物。

[0013] 在一典實施例中，DDRi為ATR或ATM抑制劑。在某典實

施例中，ATR或ATM抑制劑為小分子ATR或ATM抑制劑。在某些實施例中，小分子ATR或ATM抑制劑係選自由以下組成之群：AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620 (先前稱為VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821或其類似物。在某些實施例中，小分子ATR或ATM抑制劑為AZD1390、BAY-1895344或其類似物。

【0014】 在一些實施例中，DDRi為DNA蛋白激酶(DNA-PK)抑制劑、WEE1抑制劑、Chk1抑制劑或Chk2抑制劑。在某些實施例中，DDRi為選自由以下組成之群的DNA-PK抑制劑：AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441 (KU-57788)、PI-103、PIK-75 HCI、PP121及SF2523或其類似物。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑為AZD7648或其類似物。

【0015】 在一些實施例中，哺乳動物為人類。

【0016】 在一些實施例中，以低於1 MBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。

【0017】 在一些實施例中，以低於250 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。

【0018】 在一些實施例中，以低於100 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。

【0019】 在一些實施例中，以低於15 MBq之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。

【0020】 在一些實施例中，以低於10 MBq之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。

[0021] 在一典實施例中，以低於5 MBq之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。

[0022] 在一典實施例中，以約5 mg/kg至約30 mg/kg該哺乳動物體重之劑量投與該DDRi。

[0023] 在一典實施例中，以約25 mg/kg該哺乳動物體重之劑量投與該DDRi。

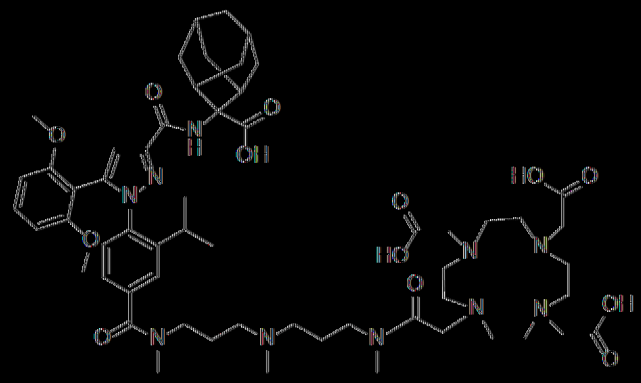
[0024] 在一典實施例中，癌症係選自由以下組成之群：大腸直腸癌、胰臟導管腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、前列腺癌、乳癌、腦脊髓膜癌、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胸膜間皮瘤、頭頸癌、胃腸道基質瘤、子宮平滑肌瘤、肉瘤、腎上腺皮質癌、神經內分泌癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病及皮膚T細胞淋巴瘤。

[0025] 在一典實施例中，該癌症為大腸直腸癌或胰臟導管腺癌。

[0026] 在一典實施例中，該投與使得腫瘤體積減小、腫瘤體積穩定或腫瘤體積增大之速率減小。

[0027] 在一典實施例中，該投與導致復發或癌轉移之發生率降低。

[0028] 在一典實施例中，該方法包含向哺乳動物投與DDRi，其中哺乳動物已接受或正接受^{225}Ac放射性藥物，該^{225}Ac放射性藥物包含與以下結構螯合之^{225}Ac：



，

其中DDRi為PARP抑制劑或ATR或ATM抑制劑，且其中以100至600 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。

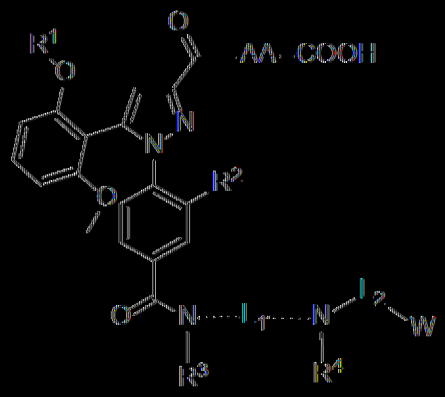
[0029] 本文亦提供一種式I化合物之用途，其係用於製造用以治療或改善有需要之個體中之癌症之方法的藥物，該方法包含：

(i) 向哺乳動物投與放射性藥物，其中哺乳動物已接受或正接受DNA損傷反應抑制劑(DDRi)；

(ii) 向哺乳動物投與DDRi，其中哺乳動物已接受或正接受放射性藥物；或

(iii) 向哺乳動物投與DDRi，同時向該哺乳動物投與放射性藥物，

其中式I化合物係由以下表示：



(I)，

其中

R^1係選自由氫、甲基及環內其中其組成之群；

AA-COOH為選自由2-胺基-2-金剛烷甲酸、環[3.3.1]壬烷甲胺酸及9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸組成之群的胺基酸；

R^2係選自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基甲基、鹵素、硝基及三氟甲基組成之群；

R^3及R^4係各自獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

L_1為C_{2-5}伸烷基；

L_2為C_{2-20}伸烷基、C_{2-20}伸雜烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其組合，R為氫或C_{1-4}烷基；及

W為選自由以下組成之群的螯合劑：DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC，

其中放射性核種係選自由以下組成之群：^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th；以及

其中該放射性藥物在每次出現時包含與式I化合物螯合之放射性核種。

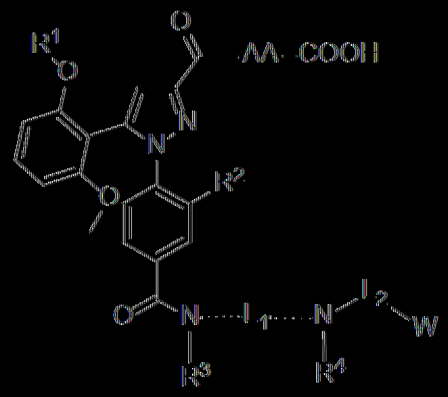
[0030] 在另一態樣中，本文提供一種式I化合物，其係用於治療或改善有需要之個體中之癌症，該用途包含：

(i)向哺乳動物投與放射性藥物，其中哺乳動物已接受或正接受DNA損傷反應抑制劑(DDRi)；

(ii)向哺乳動物投與DDRi，其中哺乳動物已接受或正接受放射性藥物；或

(iii)向哺乳動物投與DDRi，同時向該哺乳動物投與放射性藥物，

其中式I化合物係由以下表示：



(I)，

其中

R^1係選自由氫、甲基及環丙基甲基組成之群；

AA-COOH為選自由2-胺基-2-金剛烷甲酸、環己基甘胺酸及9-胺基-雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸組成之群的胺基酸；

R^2係選自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}環烷基、C_{3-8}環烷基甲基、鹵素、硝基及三氟甲基組成之群；

R^3及R^4係各自獨立地選自由氫及C_{1-4}烷基組成之群；

L_1為C_{2-5}亞烷基；

L_2為C_{2-20}亞烷基、C_{2-20}亞雜烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其組合，R為氫或C_{1-4}烷基；及

W為選自由以下組成之群的螯合劑：DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC；以及

其中該放射性藥物在每次出現時包含與式I化合物螯合之放射性核種，其中該放射性核種係選自由以下組成之群：^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th。

【圖式簡單說明】

【0031】

圖1繪示放射性藥物[^{177}Lu]-化合物A在CT-26-mNTSR1同基因型免疫活性小鼠模型中之生物分佈。

圖2繪示不同劑量下之放射性藥物[^{225}Ac]-化合物A在CT-26-mNTSR1異種移植模型中之活體內功效。

圖3繪示放射性藥物[^{225}Ac]-化合物A與奧拉帕尼之組合在CT-26-mNTSR1異種移植模型中增強之治療功效。

圖4繪示用[^{225}Ac]-化合物A與奧拉帕尼之組合治療之小鼠之總存活率的改善。

【實施方式】

相關申請案之相互參照

【0032】 本申請案主張2022年1月28日申請之美國臨時專利申請案第63/304,178號之權利，其全部內容以引用之方式併入本文中。

【0033】 本發明係關於組合療法，其係用於以組合方式使用某些放射性藥物及DNA損傷反應抑制劑來治療或改善癌症。特定言之，放射性藥物為靶向神經調壓素受體1 (NTSR1)之放射性核種螯合之小分子。

【0034】 NTSR1為結合神經傳遞素神經調壓素之跨膜受體(Vincent等人，*Trends Pharmacol. Sci.*，1999，*20*，302-309；Pelaprat，*Peptides*，2006，*27*，2476-2487)。NTSR1主要表現於中樞神經系統及腸道(平滑肌、黏膜及神經細胞)中。除中樞神經系統以外，NTSR1在哺乳動物身體及人體中，尤其在若干腫瘤適應症中之若干贅生性細胞上高度表現，而NTSR1在哺乳動物及人體之大部分其他組織中之表現不存在或低。參見例如，Bugni等人，*Int. J. Cancer*，2012，130,1798-1805；Wang等人，*Neuropeptides*，2011，*45*，151-156；及Taylor等人，*Prostate*，2012，*72*，523-32。

【0035】 此等表現NTSR1之腫瘤適應症包括(但不限於)胰臟導管腺癌、小細胞肺癌、前列腺癌、大腸直腸癌、乳癌、腦脊髓膜瘤、尤文氏肉瘤、胸膜間皮瘤、頭頸癌、非小細胞肺癌、胃腸道基質瘤、子宮平滑肌瘤

及皮膚T細胞淋巴瘤。表現NTSR1之腫瘤適應症的較佳群組為胰臟導管腺癌、小細胞肺癌、前列腺癌、大腸直腸癌、乳癌、腦脊髓膜瘤及尤文氏肉瘤。

【0036】 放射性標記之靶向部分(亦稱為放射性藥物)經設計以靶向蛋白質或受體(例如NTSR1)，該蛋白質或受體在疾病狀態中上調及/或對病變細胞(例如腫瘤細胞)具有特異性以遞送放射性有效負載來損傷及殺傷所關注之細胞。

【0037】

定義

化學術語

除非另外規定，否則如本文中所使用，術語「烷基」包括1至20 (例如1至10或1至6)個碳之直鏈及分支鏈飽和基團兩者。烷基係由甲基、乙基、正丙基及異丙基、正丁基、二級丁基、異丁基及三級丁基、新戊基及其類似基團例示，且可視情況經一個、兩個、三個或(在具有兩個或更多個碳之烷基的情況下)四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(1) C_{1-6}烷氧基；(2) C_{1-6}烷基亞磺醯基；(3)如本文中所定義之胺基(例如，未經取代之胺基(亦即$-NH_2$)或經取代之胺基(亦即$-N(R^{N1})_2$，其中R^{N1}係如本文中關於胺基所定義)；(4) C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基；(5)疊氮基；(6)鹵基；(7) (C_{2-9}雜環基)氧基；(8)視情況經*O*-保護基取代之羥基；(9)硝基；(10)側氧基(例如甲醛或醯基)；(11) C_{1-7}螺環基；(12)硫代烷氧基；(13)硫醇；(14) $-CO_2R^{A'}$，其視情況經*O*-保護基取代且其中$R^{A'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c) C_{6-10}芳基、(d)氫、(e) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)胺基-C_{1-20}烷基、(g) -

$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(15) -$C(O)NR^{B'}R^{C'}$，其中$R^{B'}$及$R^{C'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(16) -$SO_2R^{D'}$，其中$R^{D'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基、(c) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基及(d)羥基；(17) -$SO_2NR^{E'}R^{F'}$，其中$R^{E'}$及$R^{F'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18) -$C(O)R^{G'}$，其中$R^{G'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c) C_{6-10}芳基、(d)氫、(e) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)胺基-C_{1-20}烷基、(g) -$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(19) -$NR^{H'}C(O)R^{I'}$，其中$R^{H'}$係選自由以下組成之群：(a1)氫及(b1)C_{1-6}烷基，且$R^{I'}$係選自由以下組成之群：(a2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b2) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c2) C_{6-10}芳基、(d2)氫、(e2) C_{1-6}

烷-C_{6-10}芳基、(f2)胺基-C_{1-20}烷基、(g2) -$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h2) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(20) -$NR^{J'}C(O)OR^{K'}$，其中$R^{J'}$係選自由以下組成之群：(a1)氫及(b1)C_{1-6}烷基，且$R^{K'}$係選自由以下組成之群：(a2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b2) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c2) C_{6-10}芳基、(d2)氫、(e2) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)胺基-C_{1-20}烷基、(g2) -$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h2) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；以及(21)脒。在一些實施例中，此等基團中之各者可如本文所描述進一步經取代。舉例而言，C_1-烷芳基之伸烷基可進一步經側氧基取代以獲得各別芳醯基取代基。

【0038】 如本文中所使用，術語「伸烷基」、「亞烷基」及字首「烷-」表示藉由移除兩個氫原子而衍生自直鏈或分支鏈飽和烴之飽和二價烴基，且係由亞甲基、伸乙基、伸異丙基及其類似基團例示。術語「C_{x-y}烷基」、「C_{x-y}伸烷基」、「C_{x-y}亞烷基」及字首「C_{x-y}烷-」表示

具有x與y之間的碳的烷基或伸烷基。x之例示性值為1、2、3、4、5及6，且y之例示性值為2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18或20(例如C_{1-6}、C_{1-10}、C_{2-5}、C_{2-8}、C_{2-10}或C_{2-20}烷基或伸烷基)。在一些實施例中，伸烷基可進一步經1、2、3或4個如本文中關於烷基所定義之取代基取代。

【0039】 除非另外規定，否則如本文中所使用，術語「烯基」表示含有一或多個碳-碳雙鍵之2至20個碳(例如2至6個或2至10個碳)的單價直鏈或分支鏈基團，且係由乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及其類似基團例示。烯基包括順式及反式異構物兩者。烯基可視情況經1、2、3或4個獨立地選自如本文中所定義之胺基、芳基、環烷基或雜環基(例如雜芳基)之取代基或本文中所描述之例示性烷基取代基中之任一者取代。

【0040】 如本文中所使用，術語「炔基」表示含有碳-碳參鍵之2至20個碳原子(例如2至4個、2至6個或2至10個碳)的單價直鏈或分支鏈基團，且係由乙炔基、1-丙炔基及其類似基團例示。炔基可視情況經1、2、3或4個獨立地選自如本文中所定義之芳基、環烷基或雜環基(例如雜芳基)之取代基或本文中所描述之例示性烷基取代基中之任一者取代。

【0041】 如本文中所使用，術語「胺基」表示$-N(R^{N1})_2$，其中R^{N1}各自獨立地為H、OH、NO_2、$N(R^{N2})_2$、SO_2OR^{N2}、SO_2R^{N2}、SOR^{N2}、*N*-保護基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、烷芳基、環烷基、烷環烷基、羧基烷基(例如視情況經*O*-保護基取代，諸如視情況經取代之芳基烷氧基羰基或本文中所描述之任何基團)、磺基烷基、醯基(例如乙醯基、三氟乙醯基或本文中所描述之其他基團)、烷氧基羰基烷基(例如視情況經*O*-保護

基取代，諸如視情況經取代之芳基烷氧基羰基或本文中所描述之任何基團)、雜環基(例如雜芳基)或烷雜環基(例如烷雜芳基)，其中此等所列舉之R^{N1}基團中之各者可視情況經取代，如本文中關於各基團所定義；或兩個R^{N1}組合以形成雜環基或*N*-保護基，且其中R^{N2}各自獨立地為H、烷基或芳基。胺基可為未經取代之胺基(亦即-NH_2)或經取代之胺基(亦即-$N(R^{N1})_2$)。在較佳實施例中，胺基為-NH_2或-NHR^{N1}，其中R^{N1}獨立地為OH、NO_2、NH_2、NR^{N2}_2、SO_2OR^{N2}、SO_2R^{N2}、SOR^{N2}、烷基、羧基烷基、磺基烷基、醯基(例如乙醯基、三氟乙醯基或本文中所描述之其他醯基)、烷氧基羰基烷基(例如三級丁氧基羰基烷基)或芳基，且R^{N2}可各自為H、C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)或C_{6-10}芳基。

【0042】 如本文中所描述，術語「胺基酸」係指具有側鏈、胺基及酸基(例如-CO_2H之羧基或-SO_3H之磺酸基)之分子，其中胺基酸係藉由側鏈、胺基或酸基(例如側鏈)與母分子基團連接。在一些實施例中，胺基酸係藉由羰基與母分子基團連接，其中側鏈或胺基與羰基連接。例示性側鏈包括視情況經取代之烷基、芳基、雜環基、烷芳基、烷雜環基、胺基烷基、胺甲醯基烷基及羧基烷基。例示性胺基酸包括丙胺酸、精胺酸、天冬醯胺、天冬胺酸、半胱胺酸、麩胺酸、麩醯胺酸、甘胺酸、組胺酸、羥基正纈胺酸、異白胺酸、白胺酸、離胺酸、甲硫胺酸、正纈胺酸、鳥胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、吡咯離胺酸、硒半胱胺酸、絲胺酸、牛磺酸、蘇胺酸、色胺酸、酪胺酸及纈胺酸。胺基酸基團可視情況經一個、兩個、三個或(在具有兩個或更多個碳之胺基酸基團的情況下)四個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(1) C_{1-6}烷氧基；(2) C_{1-6}烷基亞磺醯基；(3)如本文中所定義之胺基(例如，未經取代之胺基(亦即-NH_2)或經取代之胺基(亦

即-N(R^{N1})$_2$，其中R^{N1}係如關於胺基所定義)；(4) C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基；(5)疊氮基；(6)鹵基；(7) (C_{2-9}雜環基)氧基；(8)羥基；(9)硝基；(10)側氧基(例如甲醛或醯基)；(11) C_{1-7}螺環基；(12)硫代烷氧基；(13)硫醇；(14) -$CO_2R^{A'}$，其中$R^{A'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c) C_{6-10}芳基、(d)氫、(e) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)胺基-C_{1-20}烷基、(g) -$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(15) -$C(O)NR^{B'}R^{C'}$，其中$R^{B'}$及$R^{C'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(16) -$SO_2R^{D'}$，其中$R^{D'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基、(c) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基及(d)羥基；(17) -$SO_2NR^{E'}R^{F'}$，其中$R^{E'}$及$R^{F'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18) -$C(O)R^{G'}$，其中$R^{G'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c) C_{6-10}芳基、(d)氫、(e) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)胺基-C_{1-20}烷基、(g) -$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h) -$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10

(例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$，其中$R^{H'}$係選自由以下組成之群：(a1)氫及(b1)C_{1-6}烷基，且$R^{I'}$係選自由以下組成之群：(a2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b2) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c2) C_{6-10}芳基、(d2)氫、(e2) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)胺基-C_{1-20}烷基、(g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；(20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$，其中$R^{J'}$係選自由以下組成之群：(a1)氫及(b1) C_{1-6}烷基，且$R^{K'}$係選自由以下組成之群：(a2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)、(b2) C_{2-20}烯基(例如C_{2-6}烯基)、(c2) C_{6-10}芳基、(d2)氫、(e2) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)胺基-C_{1-20}烷基、(g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$之聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R'為H或C_{1-20}烷基，及(h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基；以及(21)脒。在一些實施例中，此等基團中之各者可經本文所描述進一步被取代。

【0043】 如本文中所使用，術語「芳基」表示具有一個或兩個芳環之單環、雙環或多環碳環系統，且係由苯基、萘基、1,2-二氫萘基、1,2,3,4-四氫萘基、蒽基、菲基、茀基、二氫茚基、茚基及其類似基團例示，且可視情況經1、2、3、4或5個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(1) C_{1-7}醯基(例如甲醛)；(2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞磺醯基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、疊氮基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、鹵基-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羥基-C_{1-6}烷基、硝基-C_{1-6}烷基或C_{1-6}硫代烷氧基-C_{1-6}烷基)；(3) C_{1-20}烷氧基(例如C_{1-6}烷氧基，諸如全氟烷氧基)；(4) C_{1-6}烷基亞磺醯基；(5) C_{6-10}芳基；(6)胺基；(7) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(8)疊氮基；(9) C_{3-8}環烷基；(10) C_{1-6}烷-C_{3-8}環烷基；(11)鹵基；(12) C_{1-12}雜環基(例如C_{1-12}雜芳基)；(13) (C_{1-12}雜環基)氧基；(14)羥基；(15)硝基；(16) C_{1-20}硫代烷氧基(例如C_{1-6}硫代烷氧基)；(17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$，其中q為零至四之整數，且$R^{A'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基、(c)氫及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{D'}$係選自由以下組成之群：(a)烷基、(b) C_{6-10}芳基及(c)烷-C_{6-10}芳基；(20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(21)硫醇；(22) C_{6-10}芳基氧基；(23) C_{3-8}環烷氧基；(24) C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基；(25)C_{1-6}烷-C_{1-12}雜環基(例如C_{1-6}烷-C_{1-12}雜芳基)；(26) C_{2-20}烯基；以及(27) C_{2-20}炔基。在一些實施例中，此等基團中之各者可

如本文所描述進一步經取代。舉例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷雜環基之伸烷基可進一步經側氧基取代以獲得各別芳醯基及(雜環基)醯基取代基。

【0044】 如本文中所使用，術語「芳基烷基」係指經由如本文中所定義之伸烷基與母分子基團連接之如本文中所定義之芳基。例示性未經取代之芳基烷基具有7至30個碳(例如7至16或7至20個碳，諸如C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、C_{1-10}烷-C_{6-10}芳基或C_{1-20}烷-C_{6-10}芳基)。在一些實施例中，伸烷基及芳基可各自進一步經1、2、3或4個如本文中關於各別基團所定義之取代基取代。除非另外指示，否則前面有字首「烷-」之其他基團係以相同方式定義，其中「烷」係指C_{1-6}伸烷基，且所連接之化學結構係如本文中所定義。

【0045】 如本文中所使用，術語「羰基」表示C(O)基團，其亦可表示為C=O。

【0046】 如本文中所使用，術語「羧基」意謂-CO_2H。

【0047】 如本文中所使用，術語「氰基」表示-CN基團。

【0048】 除非另外規定，否則如本文中所使用，術語「環烷基」表示三至八個碳之單價飽和或不飽和非芳族環烴基，且係由環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、雙環庚基及其類似基團例示。當環烷基包括一個碳-碳雙鍵或一個碳-碳參鍵時，環烷基可分別稱為「環烯基」或「環炔基」。例示性環烯基及環炔基包括環戊烯基、環己烯基、環己炔基及其類似基團。環烷基可視情況經以下取代：(1) C_{1-7}醯基(例如甲醛)；(2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基亞磺醯基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、疊氮基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、鹵基-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羥基-C_{1-6}烷基、硝基-C_{1-6}烷基或C_{1-6}硫代烷氧基-C_{1-6}

烷基)；(3) C_{1-20}烷氧基(例如C_{1-6}烷氧基，諸如全氟烷氧基)；(4) C_{1-6}烷基亞磺醯基；(5) C_{6-10}芳基；(6)胺基；(7) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(8)疊氮基；(9) C_{3-8}環烷基；(10) C_{1-6}烷-C_{3-8}環烷基；(11)鹵基；(12) C_{1-12}雜環基(例如C_{1-12}雜芳基)；(13) (C_{1-12}雜環基)氧基；(14)羥基；(15)硝基；(16) C_{1-20}硫代烷氧基(例如C_{1-6}硫代烷氧基)；(17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$，其中q為零至四之整數，且$R^{A'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基、(c)氫及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{6-10}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{D'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{6-10}烷基、(b) C_{6-10}芳基及(c) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{6-10}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(21)硫醇；(22) C_{6-10}芳基氧基；(23) C_{3-8}環烷氧基；(24) C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基；(25)C_{1-6}烷-C_{1-12}雜環基(例如C_{1-6}烷-C_{1-12}雜芳基)；(26)側氧基；(27) C_{2-20}烯基；以及(28) C_{2-20}炔基。在一些實施例中，此等基團中之各者可如本文所描述進一步經取代。舉例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷雜環基之伸烷基可進一步經側氧基取代以獲得各別芳醯基及(雜環基)醯基取代基。

【0049】 如本文中所使用，術語「非鏡像異構物」意謂不為彼此之鏡像且不可彼此重疊之立體異構物。

【0050】 如本文中所使用，術語「鏡像異構物」意謂各個別光學活性形式之化合物，其具有至少80% (亦即至少90%之一種鏡像異構物及至多10%之另一鏡像異構物)、較佳至少90%且更佳至少98%之光學純度或鏡

像異構物過量(藉由此項技術中之標準方法所測定)。

【0051】 如本文中所使用，術語「鹵素」表示選自溴、氯、碘或氟之鹵素。

【0052】 如本文中所使用，術語「雜烷基」及「亞雜烷基」各自係指如本文所定義之烷基，其中組成碳原子中之一或兩者各自經氮、氧或硫置換。在一些實施例中，雜烷基可進一步經1、2、3或4個如本文中關於烷基所描述之取代基取代。如本文中所使用，術語「雜烯基」及「雜炔基」分別係指如本文中所定義之烯基及炔基，其中組成碳原子中之一或兩者各自經氮、氧或硫置換。在一些實施例中，雜烯基及雜炔基可進一步經1、2、3或4個如本文中關於烷基所描述之取代基取代。

【0053】 如本文中所使用，術語「雜芳基」表示如本文中所定義之雜環基之子組，其為芳族：亦即其在單環或多環環系統內含有4*n*+2個pi電子。例示性未經取代之雜芳基具有1至12 (例如1至11、1至10、1至9、2至12、2至11、2至10或2至9)個碳。在一些實施例中，雜芳基經1、2、3或4個如關於雜環基所定義之取代基取代。

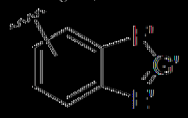
【0054】 術語「雜芳基烷基」係指經由如本文中所定義之伸烷基與母分子基團連接之如本文中所定義之雜芳基。例示性未經取代之雜芳基烷基具有2至32個碳(例如2至22個、2至18個、2至17個、2至16個、3至15個、2至14個、2至13個或2至12個碳，諸如C_{1-6}烷-C_{1-12}雜芳基、C_{1-10}烷-C_{1-12}雜芳基或C_{1-20}烷-C_{1-12}雜芳基)。在一些實施例中，伸烷基及雜芳基可各自進一步經1、2、3或4個如本文中關於各別基團所定義之取代基取代。雜芳基烷基為雜環基烷基之子組。

【0055】 除非另外規定，否則如本文中所使用，術語「雜環基」表

示含有一個、兩個、三個或四個獨立地選自由氮、氧及硫組成之群之雜原子的5員、6員或7員環。5員環具有零至兩個雙鍵，且6員及7員環具有零至三個雙鍵。例示性未經取代之雜環基具有1至12 (例如1至11、1至10、1至9、2至12、2至11、2至10，或2至9)個碳。術語「雜環基」亦表示具有一個橋接多環結構之雜環化合物，其中一或多個碳及/或雜原子橋接單環之兩個非鄰接成員，例如喔啶基。術語「雜環基」包括雙環、三環及四環基，其中以上雜環中之任一者稠合至一個、兩個或三個碳環，例如芳環、環己烷環、環己烯環、環戊烷環、環戊烯環，或另一單環雜環，諸如吲哚基、喹啉基、異喹啉基、四氫喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基及其類似基團。稠合雜環基之實例包含莨菪烷(tropanes)及1,2,3,5,8,8a-六氫吲哄(indolizine)。雜環基包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯啶基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、吡哄基、哌哄基、嗎啶基、嗒哄基、噁唑基、噁唑啶基、異噁唑基、異噁唑啶基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、異喹啉基、喹噁啉基、二氫喹噁啉基、喹唑啉基、啐啉基、呔哄基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑啶基、異噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基(例如1,2,3-噁二唑基)、嘌呤基、噻二唑基(例如1,2,3-噻二唑基)、四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、二氫吲哚基、二氫喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、二氫異喹啉基、哌喃基、二氫哌喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、異苯并呋喃基、苯并噻吩基，及其類似基團，包括其二氫及四氫形式，其中一或多個雙鍵經還原且經氫置換。其他例示性雜環基仍包括：2,3,4,5-四氫-2-側氧基(oxo)-噁唑

基；2,3-二氫-2-側氧基-1H-咪唑基；2,3,4,5-四氫-5-側氧基-1H-吡唑基(例如2,3,4,5-四氫-2-苯基-5-側氧基-1H-吡唑基)；2,3,4,5-四氫-2,4-二側氧基-1H-咪唑基(例如2,3,4,5-四氫-2,4-二側氧基-5-甲基-5-苯基-1H-咪唑基)；2,3-二氫-2-硫酮基(thioxo)-1,3,4-噁二唑基(例如2,3-二氫-2-硫酮基-5-苯基-1,3,4-噁二唑基)；4,5-二氫-5-側氧基-1*H*-三唑基(例如4,5-二氫-3-甲基-4-胺基5-側氧基-1*H*-三唑基)；1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基吡啶基(例如1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-3,3-二乙基吡啶基)；2,6-二側氧基-哌啶基(例如2,6-二側氧基-3-乙基-3-苯基哌啶基)；1,6-二氫-6-側氧基嘧啶基；1,6-二氫-4-側氧基嘧啶基(例如2-(甲硫基)-1,6-二氫-4-側氧基-5-甲基嘧啶-1-基)；1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基嘧啶基(例如1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-3-乙基嘧啶基)；1,6-二氫-6-側氧基-嗒哄基(例如1,6-二氫-6-側氧基-3-乙基嗒哄基)；1,6-二氫-6-側氧基-1,2,4-三哄基(例如1,6-二氫-5-異丙基-6-側氧基-1,2,4-三哄基)；2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-吲哚基(例如3,3-二甲基-2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-吲哚基及2,3-二氫-2-側氧基-3,3'-螺丙烷-1*H*-吲哚-1-基)；1,3-二氫-1-側氧基-2*H*-異-吲哚基；1,3-二氫-1,3-二側氧基-2*H*-異-吲哚基；1*H*-苯并吡唑基(例如1-(乙氧羰基)-1*H*-苯并吡唑基)；2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-苯并咪唑基(例如3-乙基-2,3-二氫-2-側氧基-1*H*-苯并咪唑基)；2,3-二氫-2-側氧基-苯并噁唑基(例如5-氯-2,3-二氫-2-側氧基-苯并噁唑基)；2,3-二氫-2-側氧基-苯并噁唑基；2-側氧基-2H-苯并哌喃基；1,4-苯并二噁烷基；1,3-苯并二噁烷基；2,3-二氫-3-側氧基,4*H*-1,3-苯并噻哄基；3,4-二氫-4-側氧基-3*H*-喹唑啉基(例如2-甲基-3,4-二氫-4-側氧基-3*H*-喹唑啉基)；1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-3*H*-喹唑啉基(例如1-乙基-1,2,3,4-四氫-2,4-二側氧基-3*H*-喹唑啉基)；1,2,3,6-四氫-2,6-二側氧基-7*H*-嘌呤基

(例如1,2,3,6-四氫-1,3-二甲基-2,6-二側氧基-7*H*-嘌呤基)；1,2,3,6-四氫-2,6-二側氧基-1*H*-嘌呤基(例如1,2,3,6-四氫-3,7-二甲基-2,6-二側氧基-1*H*-嘌呤基)；2-側氧基苯并[*c*,*d*]吲哚基；1,1-二側氧基-2*H*-萘[1,8-*c*,*d*]異噻唑基；以及1,8-伸萘二甲醯胺基。另外之雜環基包括3,3a,4,5,6,6a-六氫吡咯并[3,4-b]吡咯-(2*H*)-基及2,5-二氮雜雙環[2.2.1]庚烷-2-基、高哌啉基(或二氮雜環庚烷基(diazepanyl))、四氫哌喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻吩基、氧雜環庚烷基(oxepanyl)、硫雜環庚烷基(thiepanyl)、氮雜環辛烷基(azocanyl)、氧雜環辛烷基(oxecanyl)及硫雜環辛烷基(thiocanyl)。雜環基亦包括下式之基團



，其中

E'係選自由N及CH組成之群；F'係選自由N、CH、NH、CH_2、$NHC(O)$、NH、CH=N、CH_2NH、$C(O)NH$、CH=CH、CH_2、CH_2CH_2、CH_2O、OCH_2、O及S組成之群；且G'係選自由CH及N組成之群。本文中所提及之雜環基中之任一者可視情況經一個、兩個、三個、四個或五個獨立地選自由以下組成之群的取代基取代：(1) C_{1-7}醯基(例如甲醛)；(2) C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基磺醯基-C_{1-6}烷基、胺基-C_{1-6}烷基、單烷基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、鹵基-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羥基-C_{1-6}烷基、硝基-C_{1-6}烷基或C_{1-6}硫代烷氧基-C_{1-6}烷基)；(3) C_{1-20}烷氧基(例如C_{1-6}烷氧基，諸如全氟烷氧基)；(4) C_{1-6}烷基磺醯基；(5) C_{6-10}芳基；(6)胺基；(7) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(8)單烷基；(9) C_{3-8}環烷基；(10) C_{1-6}烷-C_{3-8}環烷基；(11)鹵基；(12) C_{1-12}雜環基(例如C_{2-12}雜芳基)；(13) (C_{1-12}雜環基)氧基；(14)羥基；(15)硝基；(16) C_{1-20}硫代烷氧基(例如C_{1-6}硫代烷氧基)；(17)

$(CH_2)_qCO_2R^{A'}$，其中q為零至四之整數，且$R^{A'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基、(c)氫及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18) -$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(19) -$(CH_2)_qSO_2R^{D'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{D'}$係選自由以下組成之群：(a) C_{1-6}烷基、(b) C_{6-10}芳基及(c) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(20) -$(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$，其中q為零至四之整數且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$中之各者係獨立地選自由以下組成之群：(a)氫、(b) C_{1-6}烷基、(c) C_{6-10}芳基及(d) C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(21)硫醇；(22) C_{6-10}芳基氧基；(23) C_{3-8}環烷氧基；(24)芳基烷氧基；(25) C_{1-6}烷-C_{1-12}雜環基(例如C_{1-6}烷-C_{1-12}雜芳基)；(26)側氧基；(27) (C_{1-12}雜環基)亞胺基；(28) C_{2-20}烯基；以及(29) C_{2-20}炔基。在一些實施例中，此等基團中之各者可如本文所描述進一步經取代。舉例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷雜環基之伸烷基可進一步經側氧基取代以獲得各別芳醯基及(雜環基)醯基取代基。

【0056】 如本文中所使用，術語「烴」表示僅由碳及氫原子組成之基團。

【0057】 如本文中所使用，術語「羥基」表示-OH基團。在一些實施例中，羥基可經1、2、3或4個如本文中關於烷基所定義之取代基(例如*O*-保護基)取代。

【0058】 如本文中所使用，術語「異構物」意謂任何化合物之任何互變異構物、立體異構物、鏡像異構物或非鏡像異構物。應認識到，化合物可具有一或多個對掌性中心及/或雙鍵，且因此以立體異構物之形式存在，諸如雙鍵異構物(亦即幾何E/Z異構物)或非鏡像異構物(例如鏡像異構

物(亦即(+)或(-))或順式/反式異構物)。除非另外指示，否則本文中所描繪之化學結構涵蓋所有對應之立體異構物，亦即立體異構純形式(例如幾何純、鏡像異構純或非鏡像異構純)以及鏡像異構及立體異構混合物，例如外消旋物兩者。通常可藉由熟知方法(諸如對掌性相氣相層析法、對掌性相高效液相層析法、使化合物結晶成對掌性鹽複合物或使化合物在對掌性溶劑中結晶)將化合物之鏡像異構及立體異構混合物拆分成其組分鏡像異構物或立體異構物。亦可藉由熟知的不對稱合成方法自立體異構性或鏡像異構性純中間產物、試劑及催化劑獲得鏡像異構物及立體異構物。

【0059】 如本文中所使用，術語「*N*-保護之胺基」係指一個或兩個如本文中所定義之*N*-保護基所連接之如本文中所定義之胺基。

【0060】 如本文中所使用，術語「*N*-保護基」表示在合成程序期間意欲保護胺基免於非所需反應之此等基團。常用之*N*-保護基揭示於Greene，「Protective Groups in Organic Synthesis」,第3版(John Wiley & Sons，New York，1999)中，其以引用之方式併入本文中。*N*-保護基包括醯基、芳醯基或胺甲醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、三級丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、苯二甲醯基、鄰-硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、4-硝基苯甲醯基，以及對掌性佐劑，諸如保護或無保護之D、L或D,L-胺基酸(諸如丙胺酸、白胺酸、苯丙胺酸及其類似胺基酸)；含有磺醯基之基團，諸如苯磺醯基、對-甲苯磺醯基及其類似基團；胺基甲酸酯形成基團，諸如苯甲氧羰基、對-氯苯甲氧羰基、對-甲氧基苯甲氧基羰基、對-硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、對-溴苯甲氧羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧羰基、3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、2,4-二甲氧

基苯甲氧羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苯甲氧羰基、 3,4,5-三甲氧基苯甲氧羰基、1-(對-聯苯基)-1-甲基乙氧羰基、α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苯甲氧羰基、二苯甲氧基羰基、三級丁氧基羰基、二異丙基甲氧羰基、異丙氧羰基、乙氧羰基、甲氧羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、芴基-9-甲氧羰基、環戊基氧基羰基、金剛烷氧羰基、環己氧羰基、苯硫基羰基及其類似基團，烷芳基(諸如苯甲基、三苯甲基、苯甲氧基甲基及其類似基團)以及矽烷基(諸如三甲基矽烷基及其類似基團)。較佳之*N*-保護基為甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、特戊醯基、三級丁基乙醯基、丙胺醯基、苯磺醯基、苯甲基、三級丁氧基羰基(Boc)及苯甲氧羰基(Cbz)。

【0061】 如本文中所使用，術語「*O*-保護基」表示在合成程序期間意欲保護含氧(例如苯酚、羥基或羰基)基團免於非所需反應之此等基團。常用之*O*-保護基揭示於Greene，「Protective Groups in Organic Synthesis」,第3版(John Wiley & Sons，New York，1999)中，其以引用之方式併入本文中。例示性*O*-保護基包括醯基、芳醯基或胺甲醯基，諸如甲醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基、三級丁基乙醯基、2-氯乙醯基、2-溴乙醯基、三氟乙醯基、三氯乙醯基、苯二甲醯基、鄰-硝基苯氧基乙醯基、α-氯丁醯基、苯甲醯基、4-氯苯甲醯基、4-溴苯甲醯基、三級丁基二甲基矽烷基、三-*異*-丙基矽烷基氧基甲基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、異丁醯基、苯氧基乙醯基、4-異丙基苯氧基乙醯基、二甲基亞胺甲基胺基及4-硝基苯甲醯基；烷基羰基，諸如醯基、乙醯基、丙醯基、特戊醯基及其類似基團；視情況經取代之芳基羰基，諸如苯甲醯基；矽烷基，諸如三甲基矽烷基(TMS)、三級丁基二甲基矽烷基(TBDMS)、三-異-丙基矽烷基氧基

甲基(TOM)、三異丙基矽烷基(TIPS)及其類似基團；具有羥基之醚形成基團，諸如甲基、甲氧基甲基、四氫哌喃基、苯甲基、對-甲氧基苯甲基、三苯甲基及其類似基團；烷氧基羰基，諸如甲氧羰基、乙氧羰基、異丙氧基羰基、正異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧羰基、二級丁氧基羰基、三級丁氧基羰基、2-乙基己氧基羰基、環己氧羰基、 甲氧基羰基及其類似基團；烷氧基烷氧基羰基，諸如甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-乙氧基乙氧基羰基、2-丁氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、炔丙氧基羰基、2-丁烯氧基羰基、3-甲基-2-丁烯氧基羰基及其類似基團；鹵基烷氧基羰基，諸如2-氯乙氧基羰基、2-氯乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基及其類似基團；視情況經取代之芳基烷氧基羰基，諸如苯甲氧羰基、對-甲基苯甲氧羰基、對-甲氧基苯甲氧基羰基、對-硝基苯甲氧基羰基、2,4-二硝基苯甲氧基羰基、3,5-二甲基苯甲氧基羰基、對-氯苯甲氧基羰基、對-溴苯甲氧基-羰基、茀基甲氧基羰基及其類似基團；以及視情況經取代之芳基氧基羰基，諸如苯氧基羰基、對-硝基苯氧基羰基、鄰-硝基苯氧基羰基、2,4-二硝基苯氧基羰基、對-甲基-苯氧基羰基、間-甲基苯氧基羰基、鄰-溴苯氧基羰基、3,5-二甲基苯氧基羰基、對-氯苯氧基羰基、2-氯-4-硝基苯氧基-羰基及其類似基團；經取代之烷基、芳基及烷芳基醚(例如，三苯甲基；甲硫基甲基；甲氧基甲基；苯甲氧基甲基；矽烷氧基甲基；2,2,2,-三氯乙氧基甲基；四氫哌喃基；四氫呋喃基；乙氧基乙基；1-[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]乙基；2-三甲基矽烷基乙基；三級丁基醚；對-氯苯基、對-甲氧基苯基、對-硝苯基、苯甲基、對-甲氧基苯甲基及硝基苯甲基)；矽烷基醚(例如，三甲基矽烷基；三乙基矽烷基；三異丙基矽烷基；二甲基

異丙基矽烷基；三級丁基二甲基矽烷基；三級丁基二苯基矽烷基；三苯甲基矽烷基；三苯基矽烷基；及二苯基甲基矽烷基)；碳酸酯(例如，甲基、甲氧基甲基、9-芴基甲基；乙基；2,2,2-三氯乙基；2-(三甲基矽烷基)乙基；乙烯基、烯丙基、硝苯基；苯甲基；甲氧基苯甲基；3,4-二甲氧基苯甲基；及硝基苯甲基)；羰基保護基(例如縮醛及縮酮基，諸如二甲基縮醛、1,3-二氧雜環戊烷及其類似基團；醯基縮醛(acylal)；以及二硫環己烷(dithiane)基，諸如1,3-二硫環己烷、1,3-二硫雜環戊烷(dithiolane)及其類似基團)；羧酸保護基(例如酯基，諸如甲酯、苯甲基酯、三級丁基酯、原酯及其類似基團)；以及噁唑啉基。

【0062】 如本文中所使用，術語「側氧基」表示=O。

【0063】 如本文中所使用，術語「聚乙二醇」表示包含一或多個單體單元之烷氧基鏈，各單體單元係由-OCH_2CH_2-組成。聚乙二醇(PEG)有時亦稱為聚環氧乙烷(PEO)或聚氧化乙烯(POE)，且出於本發明之目的，此等術語可視為可互換的。舉例而言，聚乙二醇可具有結構-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}O$-，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，且s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數。聚乙二醇亦可視為包括-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$-之胺基-聚乙二醇，其中s1為1至10 (例如1至6或1至4)之整數，且s2及s3中之各者獨立地為0至10 (例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)之整數，且R^{N1}各自獨立地為氫或視情況經取代之C_{1-6}烷基。

【0064】 如本文中所使用，術語「立體異構物」係指化合物(例如本文中所描述之任何化學式之化合物)可具有的所有可能之不同異構以及構

形形式，特定言之基本分子結構的所有可能之立體化學及構形異構形式、所有非鏡像異構物、鏡像異構物及/或構形異構物。一些化合物可以不同互變異構形式存在，所有該等不同互變異構形式均包括於本發明之範疇內。

【0065】 如本文中所使用，術語「磺醯基」表示-$S(O)_2$-基團。

【0066】 如本文中所使用，術語「硫醇」表示-SH基。

【0067】

生物術語

ATM表示共濟失調毛細血管擴張突變基因

ATR表示共濟失調毛細血管擴張及Rad3相關之基因

BRCA表示乳癌基因

Chk1表示檢查點激酶1

Chk2表示檢查點激酶2

DDR表示DNA損傷反應

DNA表示去氧核糖核酸

DNA-PK表示DNA依賴型蛋白激酶

NTSR1表示神經調壓素受體1

PARP表示聚ADP核糖聚合酶

PTEN表示染色體10上缺失之磷酸酶及張力蛋白同源物

WEE1表示WEE1 G2檢查點激酶

【0068】

其他術語

除非另外指示或自上下文推斷，否則如本文中所使用，術語「約」

或「大致」係指相對於所列舉之定量值之±10%變化(且包括所列舉之定量值本身)。舉例而言，除非另外說明或自上下文推斷，否則約100 kBq/kg之劑量指示100±10% kBq/kg (亦即90 kBq/kg至110 kBq/kg) (包括端點)之劑量範圍。

【0069】 如本文中所使用，術語「以組合方式投與」、「組合投與」或「共同投與」意謂同時或在一間隔內向個體投與兩種或更多種藥劑，從而使各藥劑對患者之作用可重疊。因此，以組合方式投與之兩種或更多種藥劑不必一起投與。在一些實施例中，彼等投與係在90天內(例如在80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2或1天內)、在28天內(例如在14、7、6、5、4、3、2或1天內)、在24小時(例如12、6、5、4、3、2或1小時)內，或在約60、30、15、10、5或1分鐘內。在一些實施例中，藥劑之投與相互間隔得足夠近，以便實現組合作用。

【0070】 如本文中所使用，向個體「投與」藥劑包括使該個體之細胞與藥劑接觸。

【0071】 術語「癌症」係指任何由惡性贅生性細胞增殖引起之癌症，諸如腫瘤、贅瘤、癌瘤、肉瘤、白血病及淋巴瘤。「實體腫瘤癌」為包含異常組織塊之癌症，例如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。如在本文中可互換地使用，「血液學癌症」或「液體癌」為存在於體液中之癌症，例如淋巴瘤及白血病。

【0072】 如本文中所使用，術語「螯合物」係指有機化合物或其部分，其可在兩個或更多個點處與中心金屬或放射性金屬原子結合。

【0073】 如本文中所使用，術語「結合物」係指含有螯合基或其金屬錯合物、連接基團且視情況含有治療部分或靶向部分之分子。

【0074】 如本文中所使用，術語「化合物」意謂包括所描繪之結構的所有立體異構物、幾何異構物及互變異構物。

【0075】 本文中所描述之化合物可為不對稱的(例如具有一或多個立體中心)。除非另外指示，否則意欲涵蓋所有立體異構物，諸如鏡像異構物及非鏡像異構物。含有經不對稱取代之碳原子的本發明之化合物可以光學活性或外消旋形式分離。如何自光學活性起始物質製備光學活性形式之方法為此項技術中已知的，諸如藉由解析外消旋混合物或藉由立體選擇性合成來製備。本文中所描述之化合物中亦可存在烯烴、C=N雙鍵及其類似物之許多幾何異構物，且所有此類穩定異構物均涵蓋於本發明中。描述本發明之化合物之順式及反式幾何異構物且可以異構物混合物形式或以分開之異構形式分離。

【0076】 本發明之化合物亦包括互變異構形式。互變異構形式係由單鍵與相鄰雙鍵之調換以及伴隨之質子遷移而產生。互變異構形式包括質子轉移互變異構物，其為具有相同經驗式及總電荷之異構質子化狀態。質子轉移互變異構物之實例包括酮-烯醇對、醯胺-亞胺酸對、內醯胺-內醯亞胺對、醯胺-亞胺酸對、烯胺-亞胺對及其中質子可佔據雜環系統之兩個或更多個位置的環狀形式，諸如1H-咪唑及3H-咪唑、1H-三唑、2H-三唑及4H-1,2,4-三唑、1H-異吲哚及2H-異吲哚以及1H-吡唑及2H-吡唑。互變異構形式可處於平衡狀態或藉由適當取代而在空間上鎖定為一種形式。

【0077】 在本說明書中之各個位置處，本發明之化合物的取代基係以群組或範圍形式揭示。特定言之，本發明意欲包括此類群組及範圍之成員中之各個及每一個個別子組合。舉例而言，術語「C_{1-6}烷基」尤其意欲個別地揭示甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基及C_6烷基。在本文

中，「視情況經取代之X」(例如視情況經取代之烷基)形式之片語意欲等效於「X，其中X視情況經取代」(例如「烷基，其中該烷基視情況經取代」)。其並不意欲意謂特徵「X」(例如烷基)本身為視情況存在的。

【0078】 如本文中所使用，術語「降低(decrease)」、「降低(decreased)」、「增加(increase)」、「增加(increased)」或「減少(reduction)」、「減少(reduced)」(例如，參考治療結果或作用)具有相對於參考水平之含義。在一些實施例中，參考水平為在實驗動物模型或臨床試驗中藉由使用該方法在對照下所確定之水平。在一些實施例中，參考水平為治療開始之前或開始時同一個體中之水平。在一些實施例中，參考水平為未藉由該治療方法治療之群體中之平均水平。

【0079】 如本文中所使用，術語藥劑(例如前述結合物中之任一者)之「有效量」為足以實現有益或所需結果(諸如臨床結果)之量，且因此「有效量」視應用其之情形而定。

【0080】 當作為與藥劑(例如治療劑)結合使用之術語時，術語「較低有效劑量」係指如下藥劑劑量，該藥劑劑量在本發明之組合療法中為治療有效的且比當藥劑在參考實驗中用作單藥療法時或藉助於其他治療指導已確定為治療有效之劑量低。

【0081】 如本文中所使用，術語「醫藥組合物」表示與醫藥學上可接受之賦形劑一起調配的含有本文中所描述之化合物的組合物。在一些實施例中，在政府監管機構之批准下製造或銷售醫藥組合物作為用於治療哺乳動物中之疾病的治療方案之部分。醫藥組合物可例如經調配用於以單位劑型(例如錠劑、膠囊、膠囊型錠劑、膠囊錠或糖漿)經口投與；用於外用投與(例如以乳膏、凝膠、乳液或軟膏形式)；用於靜脈內投與(例如以不

含粒子狀栓塞之無菌溶液形式及呈適合於靜脈內使用之溶劑系統形式)；或呈本文中所描述之任何其他調配物形式。

【0082】 如本文中所使用，「醫藥學上可接受之賦形劑」係指除本文中所描述之化合物以外且在患者中具有無毒性及無發炎性之特性的任何成分(例如，能夠使活性化合物懸浮或溶解之媒劑)。賦形劑可包括例如：抗黏劑、抗氧化劑、黏合劑、包衣、壓製助劑、崩解劑、染料(顏料)、潤膚劑、乳化劑、填充劑(稀釋劑)、成膜劑或包衣、調味劑、芳香劑、助滑劑(流動增強劑)、潤滑劑、防腐劑、印刷油墨、放射保護劑、吸附劑、懸浮或分散劑、甜味劑或水合之水。例示性賦形劑包括(但不限於)：抗壞血酸、組胺酸、磷酸鹽緩衝液、丁基化羥基甲苯(BHT)、碳酸鈣、磷酸鈣(二元)、硬脂酸鈣、交聯羧甲纖維素、交聯聚乙烯吡咯啶酮、檸檬酸、交聯聚維酮、半胱胺酸、乙基纖維素、明膠、羥丙基纖維素、羥丙基甲基纖維素、乳糖、硬脂酸鎂、麥芽糖醇、甘露糖醇、甲硫胺酸、甲基纖維素、對羥基苯甲酸甲酯、微晶纖維素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯啶酮、聚維酮、預膠凝化澱粉、對羥基苯甲酸丙酯、棕櫚酸視黃酯、蟲膠、二氧化矽、羧甲基纖維素鈉、檸檬酸鈉、羥基乙酸澱粉鈉、山梨糖醇、澱粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化鈦、維生素A、維生素E、維生素C及木糖醇。

【0083】 如本文中所使用，術語「醫藥學上可接受之鹽」表示在合理醫學判斷之範疇內適用於與人類及動物之組織接觸而無異常毒性、刺激或過敏反應之本文中所描述之化合物的彼等鹽。醫藥學上可接受之鹽為此項技術中熟知的。舉例而言，醫藥學上可接受之鹽描述於：Berge等人，*J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19，1977中及*Pharmaceutical Salts：*

Properties，*Selection*，*and Use*，(P.H. Stahl及C.G. Wermuth編)，Wiley-VCH，2008中。鹽可在本文中所描述之化合物之最終分離及純化期間現場製備，或藉由使游離鹼基與適合之有機酸反應來分離。

【0084】化合物可具有可電離基團，以便能夠以醫藥學上可接受之鹽形式製備。此等鹽可為涉及無機酸或有機酸之酸加成鹽，或在化合物之酸性形式的情況下，該等鹽可由無機鹼或有機鹼製備。通常，以製備為醫藥學上可接受之酸或鹼之加成產物的醫藥學上可接受之鹽形式製備或使用化合物。適合之醫藥學上可接受之酸及鹼為此項技術中熟知的，諸如用於形成酸加成鹽之鹽酸、硫酸、氫溴酸、乙酸、乳酸、檸檬酸或酒石酸，以及用於形成鹼性鹽之氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化銨、咖啡鹼、各種胺。用於製備適合之鹽的方法為此項技術中公認的。

【0085】代表性酸加成鹽包括乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、抗壞血酸鹽、天冬胺酸鹽、苯磺酸鹽、苯甲酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、檸檬酸鹽、環戊烷丙酸鹽、二葡糖酸鹽、十二烷基硫酸鹽、乙磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡庚糖酸鹽、甘油磷酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、氫溴酸鹽、鹽酸鹽、氫碘酸鹽、2-羥基-乙磺酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、月桂酸鹽、月桂基硫酸鹽、蘋果酸鹽、順丁烯二酸鹽、丙二酸鹽、甲烷磺酸鹽、2-萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、硝酸鹽、油酸鹽、草酸鹽、棕櫚酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、3-苯基丙酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、特戊酸鹽、丙酸鹽、硬脂酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫代氰酸鹽、甲苯磺酸鹽、十一烷酸鹽、戊酸鹽以及其他。代表性鹼金屬或鹼土金屬鹽包括鈉、鋰、鉀、鈣及鎂，以及無毒性銨、四級銨及胺陽離子，包括(但不限於)銨、四甲銨、四乙銨、甲胺、二

甲胺、三甲胺、三乙胺及乙胺。

【0086】 如本文中所使用，術語「放射性藥物」或「放射性結合物」係指包括放射性同位素或放射性核種(諸如本文中所描述之放射性同位素或放射性核種中之任一者)之任何化合物或結合物。

【0087】 如本文中所使用，術語「放射性核種」係指能夠進行放射性衰變之原子(例如^{3}H、^{14}C、^{15}N、^{18}F、^{35}S、^{47}Sc、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{67}Cu、^{75}Br、^{76}Br、^{77}Br、^{89}Zr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{97}Ru、^{99}Tc、^{99m}Tc、^{105}Rh、^{109}Pd、^{111}In、^{123}I、^{124}I、^{125}I、^{131}I、^{149}Pm、^{149}Tb、^{153}Sm、^{166}Ho、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{198}Au、^{199}Au、^{203}Pb、^{211}At、^{212}Pb、^{212}Bi、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{227}Th、^{229}Th、^{66}Ga、^{67}Ga、^{68}Ga、^{82}Rb、^{117m}Sn、^{201}Tl)。術語放射性核種(radioactive nuclide)、放射性同位素(radioisotope)或放射性同位素(radioactive isotope)亦可用於描述放射性核種(radionuclide)。放射性核種可用作偵測劑。在一些實施例中，放射性核種可為α-發射放射性核種。用於本發明之方法中之例示性放射性核種包括(但不限於) ^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th。

【0088】 如本文中所使用及如在此項技術中較好理解，「治療(to treat)」病況或病況(例如本文中所描述之病況，諸如癌症)之「治療(treatment)」為用於獲得有益或所需結果(諸如臨床結果)之方法。有益或所需結果可包括(但不限於)緩解或改善一或多種症狀或病況；減輕疾病、病症或病況之程度；使疾病、病症或病況之狀態穩定(亦即不惡化)；預防疾病、病症或病況之擴散；延遲或減緩疾病、病症或病況之進展；改善或緩和疾病、病症或病況；及緩解(無論部分或全部)，無論可偵測或不可偵

測。在癌症治療之情形下，「改善」可包括例如降低癌轉移之發生率、減小腫瘤體積、減少腫瘤血管形成及/或降低腫瘤生長速率。「緩和」疾病、病症或病況意謂與在不存在治療之情況下的程度或時程相比，疾病、病症或病況之程度及/或非所需之臨床表現減輕及/或進展之時程減緩或拉長。

【0089】

螯合劑

式I化合物包含螯合部分或螯合劑。例示性螯合劑包括(但不限於)DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC，其定義如下：

DOTA表示1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸，

DOTAGA表示1,4,7,10-四氮雜環十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸，

NOTA表示1,4,7-三氮雜環壬烷三乙酸，

DTPA表示二伸乙三胺五乙酸，

TETA表示1,4,8,11-四氮雜環十二烷-1,4,8,11-四乙酸，

EDTA表示乙二胺-N,N'-四乙酸，

NODAGA表示1,4,7-三氮雜環壬烷-N-戊二酸-N',N"-二乙酸，

NODASA表示1,4,7-三氮雜環壬烷-1-丁二酸-4,7-二乙酸，

TRITA表示1,4,7,10-四氮雜環十三烷-1,4,7,10-四乙酸，

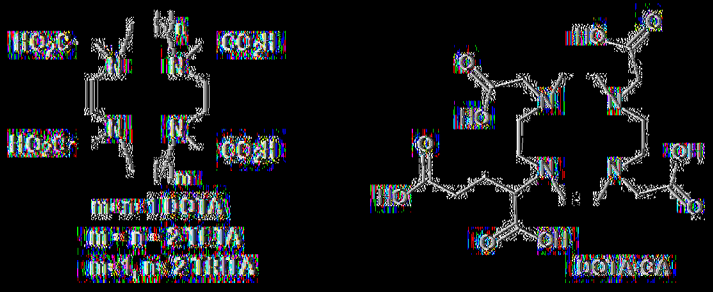
CDTA表示*反式*-1,2-二胺基環己烷-N,N,N',N'-四乙酸，

DFO表示甲磺酸去鐵胺(Desferal)或去鐵胺(Desferrioxamine)類型組之螯合劑，非限制性實例之化學名稱為N-[5-({3-[5-(乙醯基-羥基-胺基)-戊基胺基甲醯基]-丙醯基}-羥基-胺基)-戊基]-N'-(5-胺基-戊基)-N'-羥基-丁二醯胺，

BAT表示雙胺基-雙硫醇(Bisamino-bisthiol)組之螯合劑，非限制性實例之化學名稱為1-[2-(2-氨硫基-2-甲基-丙胺基)-乙胺基]-2-甲基-丙烷-2-硫醇，

HYNIC表示6-肼基-菸鹼酸，

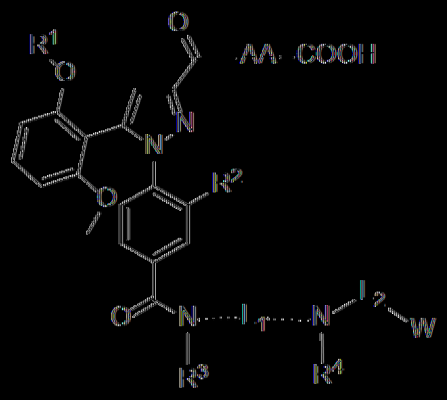
其中其化學結構如下：



[0090]

放射性藥物

適用於根據本發明使用之放射性藥物通常包含與式I化合物螯合之放射性核種，各變數如上文發明內容章節中所定義：



(I)。

[0091]

螯合部分

適合之螯合部分之實例包括(但不限於) DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTAGA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、NOTA (1,4,7-三氮雜環壬烷-三乙酸)、DTPA (二伸乙三胺五乙酸)、TETA (1,4,8,11-四氮雜環十四烷-1,4,8,11-四乙酸)、EDTA (乙二胺-N,N'-四乙酸)、NODAGA (1,4,7-三氮雜環壬烷-N-戊二酸-N',N"-二乙酸)、NODASA (1,4,7-三氮雜環壬烷-1-丁二酸-4,7-二乙酸)、TRITA (1,4,7,10-四氮雜環十三烷-1,4,7,10-四乙酸)、CDTA (反式-1,2-二胺基環己烷-N,N,N',N'-四乙酸)、DFO (甲磺酸去鐵胺或去鐵胺類型組之螯合劑，非限制性實例之化學名稱為N-[5-({3-[5-(乙醯基-羥基-胺基)-戊基胺基]-丙醯基}-羥基-胺基)-戊基]-N'-(5-胺基-戊基)-N'-羥基-丁二醯胺)、BAT (雙胺基-雙硫醇組之螯合劑，非限制性實例之化學名稱為1-[2-(2-氧硫基-2-甲基-丙胺基)-乙胺基]-2-甲基-丙烷-2-硫醇)及HYNIC (6-肼

基-菸鹼酸)。

【0092】 在一些實施例中，螯合部分為DOTA (1,4,7,10-四氮雜環十二烷-1,4,7,10-四乙酸)。

【0093】

放射性核種

本發明包括使用各自包含放射性核種之放射性藥物。適合之放射性核種之實例包括(但不限於) ^{47}Sc、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{66}Ga、^{67}Ga、^{67}Cu、^{68}Ga、^{69}Er、^{77}As、^{82}Rb、^{89}Zr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{97}Ru、^{99}Tc、^{99m}Tc、^{105}Rh、^{109}Pd、^{111}In、^{111}Ag、^{121}Sn、^{127}Te、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{149}Tb、^{151}Pm、^{159}Gd、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Yb、^{172}Tm、^{175}Yb、^{177}Lu、^{117m}Sn、^{177m}Sn、^{186}Re、^{188}Re、^{188}Rd、^{198}Au、^{199}Au、^{201}Tl、^{203}Pb、^{211}At、^{212}Pb、^{212}Bi、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac、^{227}Th及^{229}Th。

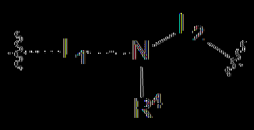
【0094】 在一些實施例中，放射性核種係選自由以下組成之群：^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th。

【0095】 在一些實施例中，放射性核種為α發射體，例如砈-211 (^{211}At)、鉍-212 (^{212}Bi)、鉍-213 (^{213}Bi)、錒-225 (^{225}Ac)、鐳-223 (^{223}Ra)、鉛-212 (^{212}Pb)、釷-227 (^{227}Th)或鋱-149 (^{149}Tb)。

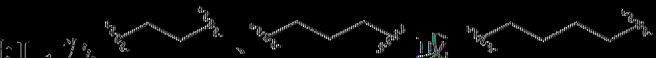
【0096】

連接子

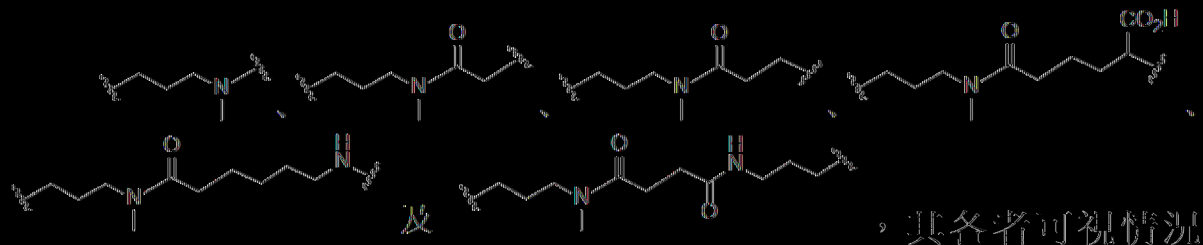
用於本發明之方法中之放射性藥物包含如展示於式I結構內之連接子，其包含L_1及L_2：



其中L_1為C_{2-5}雜烷基；L_2為C_{2-20}雜烷基、C_{2-20}雜雜烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其組合，R為氫或C_{1-4}烷基。

[0097] 例示性L_1為，其各者可視情況經本文中所描述之取代基取代。

[0098] L_2通常包含至少一個雜原子(例如O或N)、醯胺部分或兩者。例示性L_2包括(但不限於)以下：



，其各者可視情況經本文中所描述之取代基取代。

[0099]

DNA損傷及修復抑制劑(DDRi)

如本文中所揭示，術語「DNA損傷反應抑制劑」及「DNA損傷及修復抑制劑」可互換地使用。在各種實施例中，DNA損傷及修復抑制劑(DDRi)與放射性藥物共同投與。

[0100] DNA修復涉及修復DNA單股斷裂(例如PARP路徑)及雙股斷裂(例如BRCA及其他基因，諸如ATR/ATM)的多個分子路徑。PARP抑制(PARPi)導致單股斷裂無法修復，其進一步造成雙股斷裂。可獲得之PARP抑制劑係經由PARP酶抑制及DNA捕獲兩者起作用。具有BRCA及/或PTEN突變之腫瘤細胞對PARPi敏感。ATR抑制(ATRi)導致雙股斷裂無法修復　雙股斷裂之累積造成細胞死亡。此等抑制劑係藉由阻止同源重組及非同源末端接合機制來起作用。

【0101】 本發明係關於使用放射性藥物以及DNA損傷及修復抑制劑之組合療法。已發現，此類型之組合療法在癌症治療中，尤其在預期不會對DDRi有反應之癌症中產生出人意料的改善。

【0102】 在一些實施例中，DDRi為PARP抑制劑(PARPi)。在一些實施例中，PARPi係選自由以下組成之群：尼帕尼、尼拉帕尼、奧拉帕尼、帕米帕尼、盧卡帕尼(樟腦磺酸鹽)、塔拉若帕尼及維利帕尼或其類似物。在一些實施例中，PARPi為阿達替布(adavosertib)、AZD2811或其類似物。

【0103】 在一些實施例中，DDRi為ATM/ATR抑制劑。在一些實施例中，ATM/ATR抑制劑係選自由以下組成之群：AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620 (先前稱為VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821或其類似物。在某些實施例中，ATM/ATR抑制劑為AZD1390或其類似物。

【0104】 在一些實施例中，DDRi為WEE1抑制劑、Chk1抑制劑或Chk2抑制劑。WEE1抑制劑、Chk1抑制劑或Chk2抑制劑之實例包括該領域中已知的抑制劑。

【0105】 在一些實施例中，DDRi為DNA依賴型蛋白激酶(DNA-PK)抑制劑。DNA-PK抑制劑之非限制性實例包括(但不限於) AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441 (KU-57788)、PI-103、PIK-75 HCI、PP121、SF2523及其類似物。在某些實施例中，DNA-PK抑制劑為AZD7648或其類似物。

【0106】

個體

在一些所揭示之方法中，向個體投與療法(例如包含治療劑)。在一些實施例中，個體為哺乳動物，例如人類。

【0107】 在一些實施例中，個體已接受或正接受另一療法。舉例而言，在一些實施例中，個體已接受或正接受放射性藥物。在一些實施例中，個體已接受或正接受DDRi。

【0108】 在一些實施例中，個體患有癌症或處於發展癌症之風險中。舉例而言，個體可能已診斷出患有癌症。癌症可為原發性癌症或轉移性癌症。個體可患有任何階段之癌症，例如I期、II期、III期或IV期，具有或不具有淋巴結受累及具有或不具有癌轉移。所提供之組合物可防止或減少癌症之進一步生長及/或以其他方式改善癌症(例如防止或減少癌轉移)。在一些實施例中，個體未患癌症，但已確定處於罹患癌症之風險中，例如因為存在一或多種風險因素，諸如環境暴露、存在一或多種基因突變或變異體、家族病史等。在一些實施例中，個體尚未診斷出患有癌症。

【0109】 在一些實施例中，癌症為實體腫瘤。

【0110】 在一些實施例中，實體腫瘤癌為乳癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、胰臟癌、頭頸癌、前列腺癌、大腸直腸癌、肉瘤、腎上腺皮質癌、神經內分泌癌、尤文氏肉瘤、多發性骨髓瘤，或急性骨髓性白血病。

【0111】 在一些實施例中，癌症為非實體(例如液體(例如血液))癌症。

【0112】

投與及劑量

有效及較低有效劑量

本發明提供組合療法，其中各治療劑之量本身可治療有效或可不治療有效。舉例而言，提供包含投與第一療法及第二療法以一起有效治療或改善病症(例如癌症)之量的方法。在一些實施例中，以較低有效劑量向個體投與第一及第二療法中之至少一者。在一些實施例中，以較低有效劑量投與第一及第二療法兩者。

【0113】 在一些實施例中，第一療法包含放射性藥物且第二療法包含DDRi。

【0114】 在一些實施例中，第一療法包含DDRi且第二療法包含放射性藥物。

【0115】 在一些實施例中，如本文中所揭示之治療組合投與個體以足以治癒或至少部分地遏制病症及其併發症之症狀的方式(例如給藥量及時序)。在單一療法(「單藥療法」)之情況下，將足以實現此目的之量定義為「治療有效量」(化合物足以實質上改善至少一種與疾病或醫學病況相關症狀之量)。「治療有效量」通常視治療劑而變化。對於已知的治療劑，相關治療有效量可為熟習此項技術者已知或輕易地確定。

【0116】 舉例而言，在癌症治療中，減少、預防、延遲、抑制或遏制疾病或病況之任何症狀的藥劑或化合物為治療有效的。治療有效量之藥劑或化合物並不需要治癒疾病或病況，但應提供治療疾病或病況從而在個體中延遲、阻礙或預防該疾病或病況之發作，或改善該疾病或病況症狀，或改變該疾病或病況之時期，或例如嚴重程度減輕或恢復加快。舉例而言，若治療使得癌消退或癌生長減緩，則其可為治療有效的。

【0117】 對此等用途有效之給藥方案(例如各治療劑之量、療法之相對時序等)可視疾病或病況之嚴重程度以及個體之體重及整體狀態而定。

舉例而言，包含應用於哺乳動物(例如人類)之治療劑的特定組合物的治療有效量可由一般技術者在考慮哺乳動物之年齡、體重及病況之個體差異的情況下確定。由於本發明之某些結合物展現增強之靶向癌細胞及殘餘化之能力，此等化合物之劑量可低於(例如小於或等於約90%、75%、50%、40%、30%、20%、15%、12%、10%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%之)所需等效劑量以實現未結合藥劑之治療作用。治療有效及/或最佳量亦可由熟習此項技術者憑經驗確定。因此，較低有效劑量亦可由熟習此項技術者確定。

【0118】 可使用治療醫師所選擇之劑量水平及模式進行放射性藥物或組合物(例如包含治療劑或放射性藥物之醫藥組合物)之單次或多次投與。可基於個體之疾病或病況的嚴重程度來確定及調整劑量及投與時程，其在整個治療過程中可根據臨床醫師通常實踐之方法或本文中所描述之方法來監測。

【0119】 在所揭示之組合療法方法中，可依序或並行地向個體投與第一及第二療法。舉例而言，可依序或並行地向個體投與包含第一治療劑之第一組合物及包含第二治療劑之第二組合物。或者，可向個體投與包含第一治療劑及第二治療劑之組合的組合物。

【0120】 在一些實施例中，以單次劑量投與放射性藥物。在一些實施例中，投與放射性藥物超過一次，亦即多次劑量。當投與放射性藥物超過一次時，各次投與之劑量可相同或不同。

【0121】 在一些實施例中，以單次劑量投與DDRi。在一些實施例中，投與DDRi超過一次，例如至少兩次、至少三次等。在一些實施例中，根據常規或半常規時程投與DDRi多次，例如大致每兩週一次、一週

一次、一週兩次、一週三次或一週超過三次。當投與DDRi超過一次時，各次投與之劑量可相同或不同。舉例而言，可以初始劑量之量投與DDRi，且接著DDRi之後續劑量可高於或低於初始劑量之量。

【0122】在一些實施例中，DDRi之第一劑量係與放射性藥物之第一劑量同時投與。在一些實施例中，在放射性藥物之第一劑量之前投與DDRi之第一劑量。在一些實施例中，在放射性藥物之第一劑量之後投與DDRi之第一劑量。在一些實施例中，投與DDRi之後續劑量。

【0123】在一些實施例中，本發明提供包含以低於1 MBq/kg（例如，低於800 kBq/kg、低於600 kBq/kg、低於500 kBq/kg、低於400 kBq/kg、低於300 kBq/kg、低於250 kBq/kg、低於200 kBq/kg、低於150 kBq/kg、低於100 kBq/kg或低於50 kBq/kg)該哺乳動物體重之劑量向哺乳動物投與^{225}Ac放射性藥物之方法。可向哺乳動物多次投與劑量中之各者。

【0124】在某些實施例中，可以900 kBq/kg與800 kBq/kg之間、800 kBq/kg與700 kBq/kg之間、700 kBq/kg與600 kBq/kg之間、600 kBq/kg與500 kBq/kg之間、500 kBq/kg與400 kBq/kg之間、400 kBq/kg與300 kBq/kg之間、300 kBq/kg與200 kBq/kg之間、200 kBq/kg與100 kBq/kg之間或100 kBq/kg與50 kBq/kg之間的劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。可向哺乳動物多次投與劑量中之各者。

【0125】在某些實施例中，可以約2 MBq/kg、約1.9 MBq/kg、約1.8 MBq/kg、約1.7 MBq/kg、約1.6 MBq/kg、約1.5 MBq/kg、約1.4 MBq/kg、約1.3 MBq/kg、約1.2 MBq/kg、約1.1 MBq/kg、約1 MBq/kg、約0.9 MBq/kg、約0.8 MBq/kg、約0.7 MBq/kg、約0.6 MBq/kg、約0.5

MBq/kg、約0.4 MBq/kg、約0.3 MBq/kg、約0.2 MBq/kg、約0.1 MBq/kg或約0.05 MBq/kg之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。可向哺乳動物多次投與劑量中之各者。

【0126】在一些實施例中，以低於250 kBq/kg（例如約240 kBq/kg、約220 kBq/kg、約200 kBq/kg、約180 kBq/kg、約160 kBq/kg、約150 kBq/kg、約140 kBq/kg、約130 kBq/kg、約120 kBq/kg、約110 kBq/kg或約100 kBq/kg)該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。可向哺乳動物多次投與劑量中之各者。

【0127】在一些實施例中，以低於100 kBq/kg (例如約90 kBq/kg、約80 kBq/kg、約70 kBq/kg、約60 kBq/kg、約50 kBq/kg、約40 kBq/kg、約30 kBq/kg、約20 kBq/kg或約10 kBq/kg)該哺乳動物體重之劑量投與該^{225}Ac放射性藥物。可向哺乳動物多次投與劑量中之各者。

【0128】在一些實施例中，以低於15 MBq (例如約14 MBq、約13 MBq、約12 MBq、約11 MBq、約10 MBq、約9 MBq、約8 MBq、約7 MBq、約6 MBq、約5 MBq、約4 MBq、約3 MBq、約2 MBq、約1 MBq)之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。可多次向哺乳動物投與單位劑量中之各者。

【0129】在一些實施例中，以低於10 MBq之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。可多次向哺乳動物投與單位劑量中之各者。

【0130】在一些實施例中，以低於5 MBq之單位劑量向該哺乳動物投與該^{225}Ac放射性藥物。可多次向哺乳動物投與單位劑量中之各者。

【0131】在一些實施例中，放射性藥物(或其組合物)及DDRi (或其組合物)係在彼此投與之28天內(例如14、7、6、5、4、3、2或1天內)投

與。

【0132】 在一些實施例中，放射性藥物(或其組合物)及DDRi (或其組合物)係在彼此投與之90天內(例如80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2或1天內)投與。在各種實施例中，DDRi係與放射性藥物同時投與。在各種實施例中，在放射性藥物之第一次投與後多次投與DDRi。

【0133】 在一些實施例中，針對放射治療計劃或診斷目的投與組合物(諸如包含放射性藥物之組合物)。當出於放射治療計劃或診斷目的投與時，可以診斷有效劑量及/或有效確定治療有效劑量之量向個體投與組合物。在一些實施例中，以對放射治療計劃有效之量投與所揭示之結合物或其組合物(例如醫藥組合物)之第一劑量，隨後投與包括如本文中所揭示之結合物及另一治療劑的組合療法。

【0134】 可根據所揭示之方法及各種藥物遞送系統中之系統來調配包含一或多種藥劑(例如放射性藥物及/或DDRi)之醫藥組合物以便使用。為了適當調配，組合物中亦可包括一或多種生理學上可接受之賦形劑或載劑。適合之調配物之實例見於*Remington's Pharmaceutical Sciences*，Mack Publishing Company，Philadelphia，PA,第17版，1985中。對用於藥物遞送之方法的簡要綜述參見例如Langer (*Science* 249:1527-1533，1990)。

【0135】

調配物

醫藥組合物可經調配以用於非經腸、鼻內、外用、經口或局部投與，諸如藉由經皮方式用於預防性及/或治療性治療。醫藥組合物可非經

腸投與(例如藉由靜脈內、肌內或皮下注射)，或藉由口服攝取，或藉由外用施用或在受血管或癌症病況影響之區域處進行關節內注射。額外之投與途徑之實例包括血管內、動脈內、瘤內、腹膜內、心室內、硬膜內以及經鼻、經眼、鞏膜內、眶內、經直腸、外用或氣霧劑吸入投與。尤其亦涵蓋藉由諸如儲槽式注射液或可侵蝕植入物或組分之方式進行持續釋放投與。適合之組合物包括藥劑(例如本文中所揭示之化合物)溶解或懸浮於可接受之載劑(較佳水性載劑，例如水、緩衝之水、鹽水或PBS等)中的組合物，例如用於非經腸投與。組合物可含有醫藥學上可接受之輔助物質(諸如pH調節劑及緩衝劑、張力調節劑、濕潤劑或清潔劑等)以接近生理病況。在一些實施例中，組合物經調配以用於經口遞送；例如，組合物可含有惰性成分，諸如用於調配單位劑型(諸如錠劑或膠囊)之黏合劑或填充劑。在一些實施例中，組合物經調配以用於局部投與；例如，組合物可含有惰性成分，諸如用於調配乳膏、軟膏、凝膠、糊狀物或滴眼劑之溶劑或乳化劑。

【0136】 組合物可例如藉由習知滅菌技術滅菌或無菌過濾。水溶液可經封裝以按原樣使用或凍乾，經凍乾之製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。製劑之pH通常將在3與11之間，更佳在5與9之間或在6與8之間，且最佳在6與7之間，諸如6至6.5。在一些實施例中，呈固體形式之組合物係以多個單次劑量單位形式封裝，各單位含有固定量之上文所提及之一或多種藥劑，諸如以錠劑或膠囊之密封封裝形式。在一些實施例中，靈活量之呈固體形式之組合物封裝於容器中，諸如封裝於經設計以用於可外用施用之乳膏或軟膏的可擠壓管中。

【0137】

作用

在一些實施例中，本發明之方法產生治療作用。

【0138】 在一些實施例中，治療作用包含腫瘤體積減小、腫瘤體積穩定或腫瘤體積增大之速率減小。在一些實施例中，治療作用包含復發或癌轉移之發生率降低。

【0139】

其他藥劑

在一些實施例中，所揭示之方法進一步包括投與抗增生劑、放射敏化劑或免疫調控劑(immunoregulatory agent)或免疫調節劑(immunomodulatory agent)。

【0140】 如在本文中可互換地使用，「抗增生」或「抗增生劑」意謂任何抗癌劑，包括表1中所列舉之此等抗增生劑，其任一者可與放射性藥物組合使用以治療病況或病症。抗增生劑亦包括有機鉑衍生物、萘醌及苯醌衍生物、大黃根酸及其蒽醌衍生物。

【0141】 如在本文中可互換地使用，「免疫調控劑(immunoregulatory agent)」或「免疫調節劑(immunomodulatory agent)」意謂任何免疫調節劑，包括表1中所列舉之調節劑，其任一者可與本文中所提供之放射性藥物組合使用。

【0142】 如本文中所使用，「放射敏化劑」包括增加癌細胞對放射療法之敏感度的任何藥劑。放射敏化劑可包括(但不限於) 5-氟尿嘧啶、鉑(例如順鉑(cisplatin)、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin))之類似物、吉西他濱(gemcitabine)、EGFR拮抗劑(例如西妥昔單抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib))、法呢基轉移酶抑制劑、COX-2抑制劑、bFGF拮抗劑及VEGF拮抗劑。

表1		
烷基化劑	白消安(Busulfan) 達卡巴嗪(dacarbazine) 異環磷醯胺 六甲基三聚氰胺 噻替派(thiotepa) 達卡巴嗪 洛莫司汀(lomustine) 環磷醯胺	氮芥苯丁酸(Chlorambucil) 丙卡巴肼(procarbazine) 六甲蜜胺 雌莫司汀磷酸酯(estramustine phosphate) 甲基二(氯乙基)胺 鏈脲佐菌素(streptozocin) 替莫唑胺(temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
鉑劑	螺鉑(spiroplatin) 四鉑(tetraplatin) 奧馬鉑(ormaplatin) 異丙鉑(iproplatin) 吡鉑(picoplatin) 奧沙利鉑 卡鉑	洛鉑(lobaplatin) (Aeterna) 賽特鉑(satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) 米鉑(Miriplatin) AP-5280 (Access) 順鉑
抗代謝物	氮雜胞苷 氟尿苷 2-氯去氧腺苷 6-巰基嘌呤 6-硫代鳥嘌呤 阿糖胞苷 2-氟去氧胞苷 甲胺喋呤 拓優得(tomudex) 氟達拉濱(fludarabine) 雷替曲塞(raltitrexed)	三甲曲沙(trimetrexate) 去氧助間型黴素(deoxycoformycin) 噴司他丁(pentostatin) 羥基脲 地西他濱(decitabine) (SuperGen) 氯法拉濱(clofarabine) (Bioenvision) 伊洛福芬(irofulven) (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho) 吉西他濱 卡培他濱(capecitabine)
拓樸異構酶(topoisomerase)抑制劑	安吖啶(amsacrine) 表柔比星(epirubicin) 依託泊苷(etoposide) 替尼泊苷(teniposide)或米托蒽醌(mitoxantrone) 7-乙基-10-羥基-喜樹鹼 右雷佐生(dexrazoxanet) (TopoTarget) 匹蒽醌(pixantrone) (Novuspharma) 蝴蝶黴素(rebeccamycin)類似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate) (Daiichi) 曲馬德(quinamed) (ChemGenex) 吉馬替康(gimatecan) (Sigma-Tau) 二氟替康(diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙蘆星(elsamitrucin) (Spectrum) 艾特咔林(Edotecarin) 可司替康(Cositecan) 貝洛替康(Belotecan) 羥基喜樹鹼(SN-38)

表1		
	盧比替康(rubitecan) (SuperGen) 伊立替康(irinotecan) (CPT-11) 拓朴替康(topotecan)	
抗腫瘤抗生素	戊柔比星(valrubicin) 吡柔比星(therarubicin) 艾達黴素(idarubicin) 柔紅黴素苯腙(rubidazone) 普卡黴素(plicamycin) 泊非羅黴素(porfiromycin) 米托蒽醌(novantrone) 胺萘非特(amonafide)	阿那非德(azonafide) 蒽吡唑(anthrapyrazole) 吡咯蒽醌(oxantrazole) 洛索蒽醌(losoxantrone) 薩巴比星(Sabarubicin) 表柔比星 米托蒽醌 多柔比星(doxorubicin)
抗有絲分裂劑	秋水仙鹼(colchicine) 長春鹼(vinblastine) 長春地辛(vindesine) 海兔毒素10 (dolastatin 10) (NCI) 根瘤菌素(rhizoxin) (Fujisawa) 米伏布林(mivobulin) (Warner-Lambert) 西馬多丁(cemadotin) (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃坡黴素B (epothilone B) (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 念珠藻素52 (cryptophycin 52) (Eli Lilly) 長春氟寧(vinflunine) (Fabre) 奧瑞他汀PE (auristatin PE) (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 他克普辛(taxoprexin) (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) 長春瑞濱(Vinorelbine) 曲古抑菌素A (Trichostatin A)	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) 康普瑞汀A4 (combretastatin A4) (BMS) 異高軟海綿素-B (isohomohalichondrin-B) (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma) 氮雜埃坡黴素B (azaepothilone B) (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4前藥(OXiGENE) 海兔毒素-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE) 多西他賽(docetaxel) 長春新鹼(vincristine) 紫杉醇(paclitaxel)
芳香酶抑制劑	胺麩精 阿他美坦(atamestane) (BioMedicines) 來曲唑(letrozole) 阿那曲唑(anastrazole)	YM-511 (Yamanouchi) 福美司坦(formestane) 依西美坦(exemestane)

表1

胸苷酸合酶抑制劑	培美曲塞(pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	諾拉曲特(nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗劑	曲貝替定(trabectedin) (PharmaMar) 葡磷醯胺(glufosfamide) (Baxter International) 白蛋白+32P (Isotope Solutions) 賽美他欣(thymectacin) (NewBiotics)	艾多替德(edotreotide) (Novartis) 馬磷醯胺(mafosfamide) (Baxter International) 阿帕茲醌(apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6苯甲基鳥嘌呤(Paligent)
法呢基轉移酶抑制劑	阿格拉賓(arglabin) (NuOncology Labs) 洛那法尼(lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼(tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫蘇醇(perillyl alcohol) (DOR BioPharma)
泵抑制劑	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利奎達(tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	三鹽酸唑喹達(zosuquidar trihydrochloride) (Eli Lilly) 二檸檬酸比立考達(biricodar dicitrate) (Vertex)
組蛋白乙醯基轉移酶抑制劑	泰克地那林(tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸特戊醯氧甲酯(Titan) 酯肽(depsipeptide) (Fujisawa)
金屬蛋白酶抑制劑	新伐司他(Neovastat) (Aeterna Laboratories) 馬立馬司他(marimastat) (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
核糖核苷酸還原酶抑制劑	麥芽糖酸鎵(gallium maltolate) (Titan) 三安平(triapine) (Vion)	替紮他濱(tezacitabine) (Aventis) 地多西(didox) (Molecules for Health)
TNF α促效劑/拮抗劑	維力金(virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	雷維米德(revimid) (Celgene)
內皮素A受體拮抗劑	阿曲生坦(atrasentan) (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
視黃酸受體促效劑	非瑞替尼(fenretinide) (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利維甲酸(alitretinoin) (Ligand)

表1		
免疫調節劑	干擾素 奧克非格(oncophage) (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌瘤疫苗(Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) synchrovax疫苗(CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗(CTL Immuno) p21 RAS疫苗(GemVax) MAGE-A3 (GSK) 納武單抗(nivolumab) (BMS) 阿巴西普(abatacept) (BMS) 帕博利珠單抗(pembrolizumab) (Merck)	dexosome療法(Anosys) 芬瑞克斯(pentrix) (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) 諾瑞寧(norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-阿立辛(β-alethine) (Dovetail) CLL療法(Vasogen) 伊匹木單抗(Ipilimumab) (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) 阿特珠單抗(atezolizumab) (Genentech)
激素及抗激素劑	雌激素 結合之雌激素 乙炔基雌二醇 氯烯雌酚(chlortrianisen) 雙烯雌酚(idenestrol) 己酸羥孕酮 甲羥孕酮 睪固酮 丙酸睪固酮； 氟甲睪酮 甲基睪固酮 己烯雌酚(diethylstilbestrol) 甲地孕酮(megestrol) 比卡魯胺(bicalutamide) 氟他胺(flutamide) 尼魯米特(nilutamide)	地塞米松(dexamethasone) 普賴松(prednisone) 甲基普賴蘇穠 (methylprednisolone) 普賴蘇穠(prednisolone) 胺麩精 亮丙立德(leuprolide) 奧曲肽(octreotide) 米托坦(mitotane) P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇(EntreMed) 阿佐昔芬(arzoxifene) (Eli Lilly) 他莫昔芬(tamoxifen) 托莫芬(toremofine) 戈舍瑞林(goserelin) 亮丙瑞林(Leuporelin) 比卡魯胺
光動力劑	他拉泊芬(talaporfin) (Light Sciences) 塞拉克斯(Theralux) (Theratechnologies) 莫特沙芬釓(motexafin gadolinium) (Pharmacyclics)	Pd-細菌去鎂葉綠素(Pd-bacteriopheophorbide) (Yeda) 莫特沙芬鎦(Motexafin lutetium) 金絲桃素(hypericin)
激酶抑制劑	伊馬替尼(imatinib) (Novartis) 來氟米特(leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 厄洛替尼(erlotinib) (Oncogene	EKB-569 (Wyeth) 卡哈立德F (kahalide F) (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon)

表1

	Science) 卡奈替尼(canertinib) (Pfizer) 角鯊胺(squalamine) (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼(vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) 曲妥珠單抗(trastuzumab) (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) 金雀異黃酮(Genistein) 雷迪諾(Radicinol) Met-MAb (Roche)	MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥帝爾(Phenoxodiol) (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) 泰福斯汀(Tyrphostins) 吉非替尼(Gefitinib) (Iressa) PTK787 (Novartis) EMD 72000 (Merck) 大黃素(Emodin) 雷迪諾 維羅非尼(Vemurafenib) (B-Raf酶抑制劑，Daiichi Sankyo)
SR-27897 (CCK A抑制劑，Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(tocladesine) (環狀AMP促效劑，Ribapharm) 阿伏西地(alvocidib) (CDK抑制劑，Aventis) CV-247 (COX-2抑制劑，Ivy Medical) P54 (COX-2抑制劑，Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激劑，Bavarian Nordic) GCS-100 (gal3拮抗劑，GlycoGenesys) G17DT免疫原(胃泌素抑制劑，Aphton) 乙丙昔羅(efaproxiral) (氧合劑，Allos Therapeutics) PI-88 (肝素酶抑制劑，Progen) 替米利芬(tesmilifene) (組胺拮抗劑，YM BioSciences) 組胺(組胺H2受體促效劑，Maxim) 噻唑呋林(tiazofurin) (IMPDH抑制劑，Ribapharm) 西侖吉肽(cilengitide) (整合素拮抗劑，Merck KGaA) SR-31747 (IL-1拮抗劑，Sanofi-Synthelabo) CCI-779 (mTOR激酶抑制劑，Wyeth) 依昔舒林(exisulind) (PDE V抑制劑，Cell Pathways) CP-461 (PDE V抑制劑，Cell Pathways) AG-2037 (GARFT抑制劑，Pfizer) WX-UK1 (纖維蛋白溶酶原活化抑制劑，	西非拉寧(ceflatonin) (細胞凋亡促進劑，ChemGenex) BCX-1777 (PNP抑制劑，BioCryst) 豹蛙酶(ranpirnase) (核糖核酸酶刺激劑，Alfacell) 加柔比星(galarubicin) (RNA合成抑制劑，Dong-A) 替拉紮明(tirapazamine) (還原劑，SRI International) N-乙醯半胱胺酸(還原劑，Zambon) R-氟比洛芬(R-flurbiprofen) (NF-κB抑制劑，Encore) 3CPA (NF-κB抑制劑，Active Biotech) 西奧骨化醇(seocalcitol) (維生素D受體促效劑，Leo) 131-I-TM-601 (DNA拮抗劑，TransMolecular) 依氟鳥胺酸(eflornithine) (ODC抑制劑，ILEX Oncology) 米諾膦酸(minodronic acid) (破骨細胞抑制劑，Yamanouchi) 依地蘇蘭(indisulam) (p53刺激劑，Eisai) 阿匹立定(aplidine) (PPT抑制劑，PharmaMar) 吉妥珠單抗(gemtuzumab) (CD33抗體，Wyeth Ayerst) PG2 (血細胞生成強化劑，Pharmagenesis)

表1

Wilex) PBI-1402 (PMN刺激劑，ProMetic LifeSciences) 硼替佐米(bortezomib) (蛋白酶體抑制劑，Millennium) SRL-172 (T細胞刺激劑，SR Pharma) TLK-286 (麩胱甘肽S轉移酶抑制劑，Telik) PT-100 (生長因子促效劑，Point Therapeutics) 米哚妥林(midostaurin) (PKC抑制劑，Novartis) 苔蘚蟲素-1 (bryostatin-1) (PKC刺激劑，GPC Biotech) CDA-II (細胞凋亡促進劑，Everlife) SDX-101 (細胞凋亡促進劑，Salmedix) 利妥昔單抗(rituximab) (CD20抗體，Genentech) 卡莫司汀(carmustine) 米托蒽醌 博萊黴素(Bleomycin) 苦艾素(Absinthin) 大黃根酸(Chrysophanic acid) 氧化銫 BRAF抑制劑， PD-L1抑制劑 MEK抑制劑 貝伐單抗(bevacizumab) 血管生成抑制劑 達拉非尼(dabrafenib)	Immunol™ (三氯沙(triclosan)漱口水，Endo) 三乙醯基尿苷(尿苷前藥，Wellstat) SN-4071 (肉瘤劑，Signature BioScience) TransMID-107™ (免疫毒素，KS Biomedix) PCK-3145 (細胞凋亡促進劑，Procyon) 多拉噻唑(doranidazole) (細胞凋亡促進劑，Pola) CHS-828 (細胞毒性劑，Leo) 反式-視黃酸(分化劑，NIH) MX6 (細胞凋亡促進劑，MAXIA) 阿樸嗎啡(apomine) (細胞凋亡促進劑，ILEX Oncology) 優諾西丁(urocidin) (細胞凋亡促進劑，Bioniche) Ro-31-7453 (細胞凋亡促進劑，La Roche) 布洛利辛(brostallicin) (細胞凋亡促進劑，Pharmacia) β-拉帕酮(β-lapachone) 白樹毒素(gelonin) 咖啡醇(cafestol) 咖啡豆醇(kahweol) 咖啡酸(caffeic acid) 酪胺酸磷酸化抑制劑AG (Tyrphostin AG) PD-1抑制劑 CTLA-4抑制劑 索拉非尼(sorafenib)

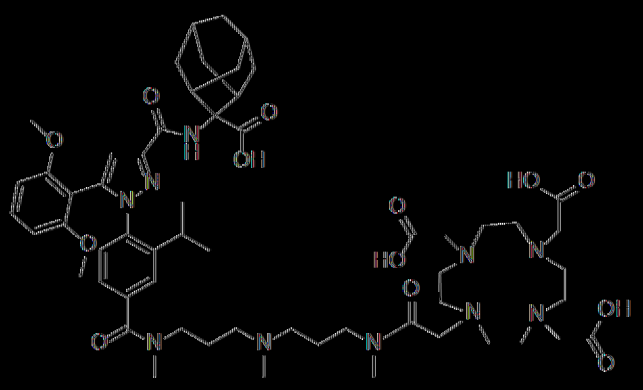
【0143】

實例

實例1.包含式I化合物之放射性藥物之合成

式I化合物為靶向NTSR1之小分子拮抗劑，其可用放射性核種(諸如鎦-177 (^{177}Lu)或錒-225 (^{225}Ac))進行放射性標記以形成放射性核種螯合之放射性藥物。式I化合物或其放射性核種螯合之放射性藥物的合成可參考美國專利第10,961,199 B2號。

【0144】 根據美國專利第10,961,199 B2號製備之以下例示性化合物(亦即化合物A)係用於下文實例2至5所提供之活體內研究中。



化合物A

[0145]

實例2. [^{177}Lu]-化合物A在CT-26-mNTSR1同基因型免疫活性小鼠模型中之生物分佈

使用此項技術中熟知的方法用Lu-177對式I化合物A進行放射性標記以形成[^{177}Lu]-化合物A。使用CT-26同基因型模型證實[^{177}Lu]-化合物A活體內靶向表現抗原之過度表現小鼠NTSR1之腫瘤的能力。IV注射後6至48小時，腫瘤吸收維持在7至2.85%注射劑量/g (ID/g)。參見圖1。

[0146]

實例3. [^{225}Ac]-化合物A在CT-26-mNTSR1異種移植模型中之單一藥劑功效

使用標準技術對式I化合物A進行放射性標記以形成[^{225}Ac]-化合物A。使用在0.185至5.555 MBq/kg (單次劑量，靜脈內)範圍內的各種劑量之[^{225}Ac]-化合物A在免疫活性小鼠中進行[^{225}Ac]-化合物A之功效研究。發現相對於未經標記之化合物A之功效，[^{225}Ac]-化合物A在攜帶CT-26-mNTSR1異種移植物之小鼠中具有增強之減小腫瘤體積的功效。參見圖2。

[0147]

實例4. [^{225}Ac]-化合物A及奧拉帕尼治療之組合在CT-26-mNTSR1異種移

植模型中產生增強之治療功效

進行活體內研究以測試[^{225}Ac]-化合物A(經實例3中所描述)與奧拉帕尼之組合在攜帶CT-26-mNTSR1腫瘤之小鼠中之作用。與對照小鼠相比，用0.555 MBq/kg之[^{225}Ac]-化合物A或50 mg/kg之奧拉帕尼治療之小鼠展示腫瘤生長之輕微或可忽略的減少。然而，與僅媒劑或單藥療法(僅[^{225}Ac]-化合物A或僅奧拉帕尼)治療組相比，當[^{225}Ac]-化合物A以0.555 MBq/kg之劑量(單次劑量，靜脈內)與奧拉帕尼(25 mg/kg QD；經口)共同投與時，觀測到增強之治療功效，包括腫瘤消退。參見**圖3**。

【0148】

實例5. [^{225}Ac]-化合物A治療之小鼠之總存活率的改善

進行活體內研究以測試[^{225}Ac]-化合物A(經實例3中所描述)及奧拉帕尼對CT-26-mNTSR1小鼠模型中之存活率的作用。與媒劑對照組、[^{225}Ac]-化合物A治療組或奧拉帕尼治療組相比，當[^{225}Ac]-化合物A以0.555 MBq/kg之劑量(單次劑量靜脈內)與奧拉帕尼(25 mg/kb，QD，經口)共同投與時，觀測到總存活率改善——共同投與導致存活率顯著改善。參見**圖4**。

【0149】

其他實施例

熟習此項技術者將認識到或能夠僅使用常規實驗來確定本文中所描述之特定實施例的許多等效物。此類等效物意欲由以下申請專利範圍涵蓋。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

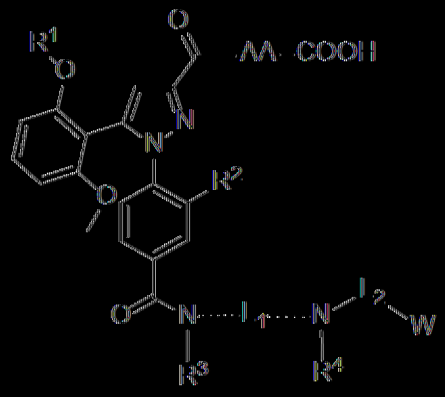
一種用於治療或改善癌症之方法，該方法包含：

(i) 向哺乳動物投與放射性藥物，其中該哺乳動物已接受或正接受DNA損傷反應抑制劑(DDRi)；

(ii) 向哺乳動物投與DDRi，其中該哺乳動物已接受或正接受放射性藥物；或

(iii) 向哺乳動物投與DDRi，同時向該哺乳動物投與放射性藥物，

其中該放射性藥物在每次出現時包含放射性核種與式I化合物螯合：



(I)，

其中

R^1係選自由氫、甲基及環內基甲基組成之群；

AA-COOH為選自由2-胺基-2-金剛烷甲酸、環己基甘胺酸及9-胺基雙環[3.3.1]壬烷-9-甲酸組成之群的胺基酸；

R^2係選自由(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)環烷基、(C_3-C_8)環烷基甲基、鹵素、硝基及三氟甲基組成之群；

R^3及R^4各自為且獨立地選自由氫及(C_1-C_4)烷基組成之群；

L_1為(C_2-C_5)亞烷基；

L_2為(C_2-C_{20})亞烷基、(C_2-C_{20})亞雜烷基(heteroalkylidene)、

(C=O)O、(C=O)NR或其組合，R為氫或(C1-C4)烷基；及

W為選自由以下組成之群的螯合劑：DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC，

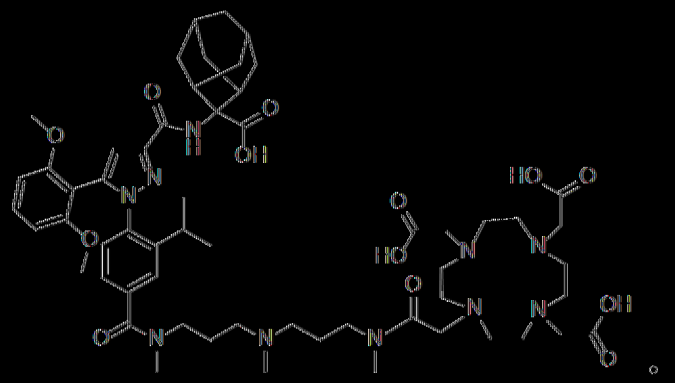
其中該放射性核種係選自由以下組成之群：^{64}Cu、^{67}Cu、^{68}Ga、^{90}Y、^{149}Tb、^{153}Sm、^{177}Lu、^{211}At、^{212}Bi、^{212}Pb、^{213}Bi、^{223}Ra、^{225}Ac及^{227}Th。

[請求項2]

如請求項1之方法，該方法包含向哺乳動物投與DDRi，其中該哺乳動物已接受或正接受放射性藥物。

[請求項3]

如請求項1或2之方法，其中該放射性藥物為包含^{225}Ac與以下結構螯合之^{225}Ac放射性藥物：



。

[請求項4]

如請求項1至3中任一項之方法，其中該DDRi為PARP抑制劑。

[請求項5]

如請求項4之方法，其中該PARP抑制劑為小分子PARP抑制劑。

[請求項6]

如請求項5之方法，其中該小分子PARP抑制劑係選自由以下組成之群：尼帕尼(niparib)、尼拉帕尼(niraparib)、奧拉帕尼(olaparib)、塔拉若帕尼(talazoparib)、帕米帕尼(pamiparib)、盧卡帕尼(rucaparib)(樟腦磺酸鹽) (camsylate)及維利帕尼(veliparib)，或其類似物。

【請求項7】

如請求項6之方法，其中該小分子PARP抑制劑為奧拉帕尼或其類似物。

【請求項8】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該DDRi為ATR或ATM抑制劑。

【請求項9】

如請求項8之方法，其中該ATR或ATM抑制劑為小分子ATR或ATM抑制劑。

【請求項10】

如請求項9之方法，其中該小分子ATR或ATM抑制劑係選自由以下組成之群：AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620 (先前稱為VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821，或其類似物。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中該小分子ATR或ATM抑制劑為AZD1390、BAY-1895344，或其類似物。

【請求項12】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該DDRi為DNA蛋白激酶(DNA-

PK)抑制劑、WEE1抑制劑、Chk1抑制劑或Chk2抑制劑。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該DDRi為選自由以下組成之群的DNA-PK抑制劑：AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441 (KU-57788)、PI-103、PIK-75 HCI、PP121及SF2523，或其類似物。

【請求項14】

如請求項13之方法，其中該DNA-PK抑制劑為AZD7648或其類似物。

【請求項15】

如前述請求項中任一項之方法，其中該哺乳動物為人類。

【請求項16】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於1 MBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與。

【請求項17】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於250 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與。

【請求項18】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於100 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與。

【請求項19】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於15 MBq之單位劑量投與該哺乳動物。

【請求項20】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於10 MBq之單位劑量投與該哺乳動物。

【請求項21】

如請求項3至15中任一項之方法，其中該^{225}Ac放射性藥物係以低於5 MBq之單位劑量投與該哺乳動物。

【請求項22】

如前述請求項中任一項之方法，其中該癌症選自由以下組成之群：大腸直腸癌、胰臟導管腺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、前列腺癌、乳癌、腦脊髓膜瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胸膜間皮瘤、頭頸癌、胃腸道基質瘤、子宮平滑肌瘤、肉瘤、腎上腺皮質癌、神經內分泌癌、多發性骨髓瘤、急性骨髓性白血病，及皮膚T細胞淋巴瘤。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該癌症為大腸直腸癌或胰臟導管腺癌。

【請求項24】

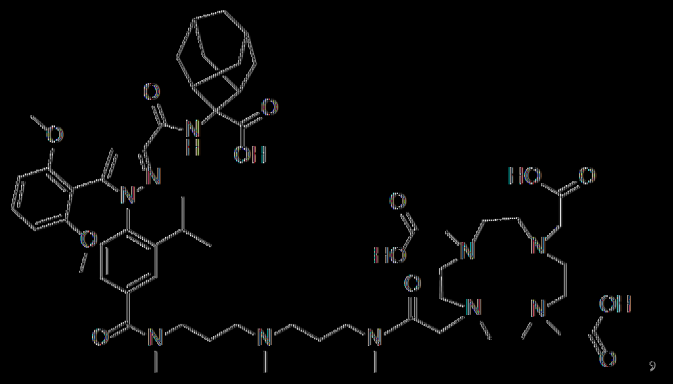
如前述請求項中任一項之方法，其中該投與導致腫瘤體積減小、腫瘤體積穩定，或腫瘤體積增大速率減小。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該投與使得復發或癌轉移之發生率降低。

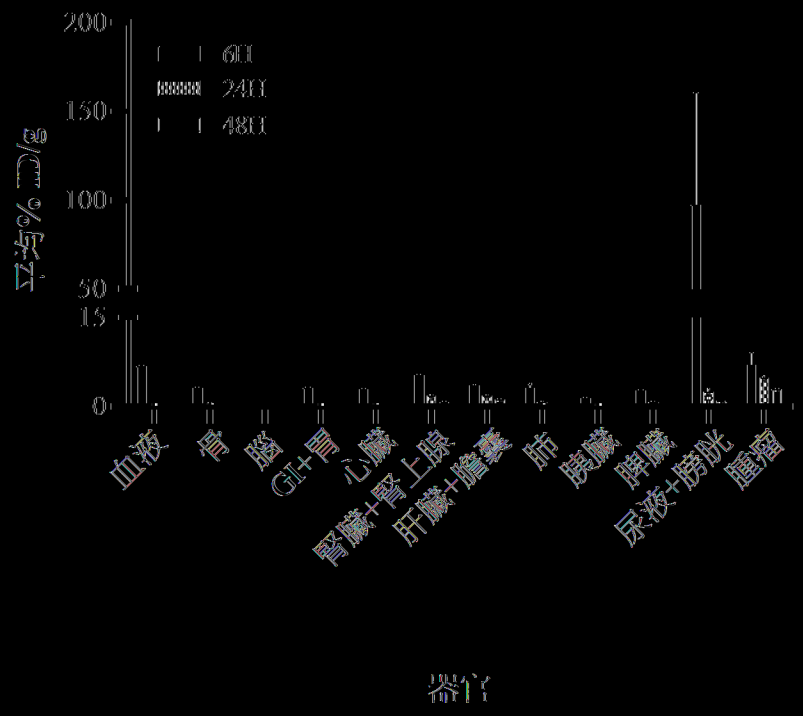
【請求項26】

如請求項1之方法，該方法包含向哺乳動物投與DDRi，其中該哺乳動物已接受或正接受^{225}Ac放射性藥物，該^{225}Ac放射性藥物包含^{225}Ac與以下結構螯合：

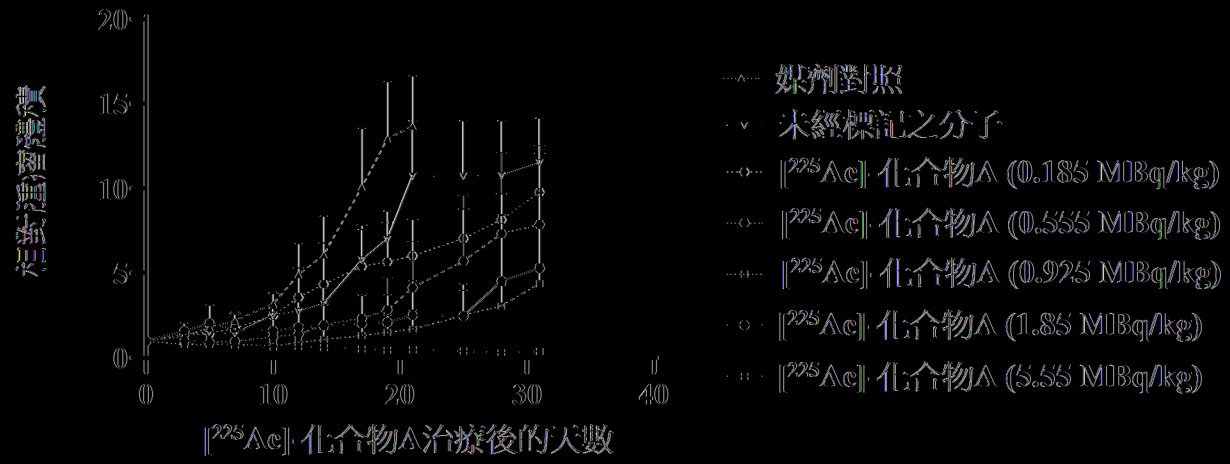


，

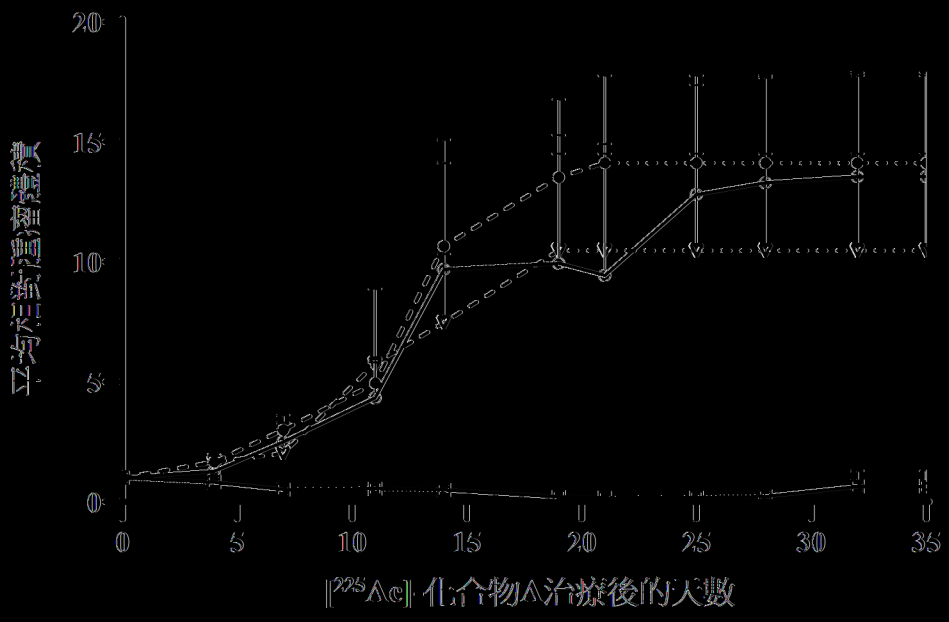
其中該DDRi為PARP抑制劑或ATR或ATM抑制劑，且其中該^{225}Ac放射性藥物係以100至600 kBq/kg該哺乳動物體重之劑量投與。


200
150
100
50
15
0
60
240
480
血液
骨
腦
GI+胃
心臟
腎臟+腎上腺
肝臟+膽囊
肺
胰臟
脾臟
尿液+膀胱
腫瘤
器官

(圖1)


20
15
10
5
0
0
10
20
30
40
[225Ac]-化合物A治療後的天數
媒劑對照
未經標記之分子
[225Ac]-化合物A (0.185 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (0.925 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (1.85 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (5.55 MBq/kg)

(圖2)



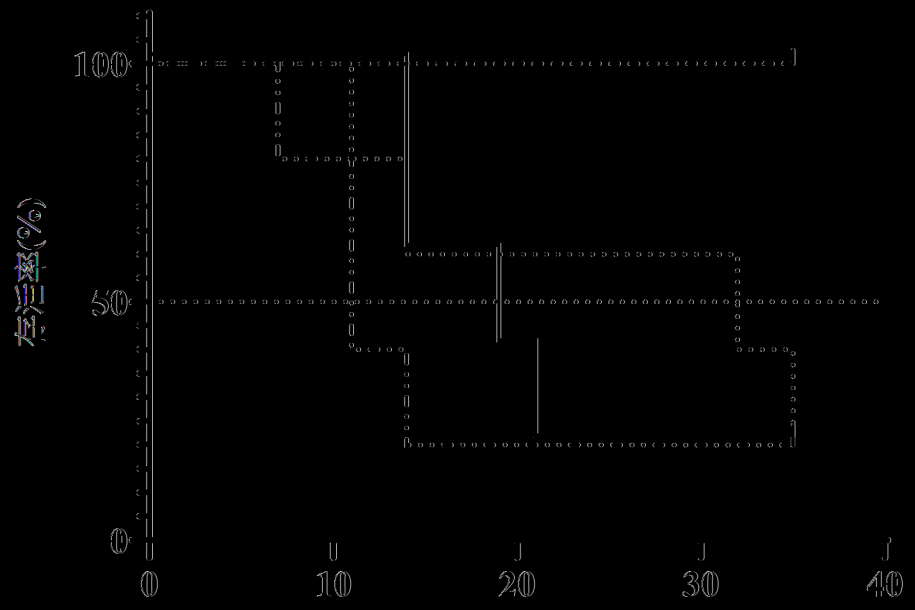
○ 對照

○ [225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)

□ [225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)+奧拉帕尼(25 mg/kg)

▽ 奧拉帕尼(50 mg/kg)

（圖3）



(1) 對照

(2) [225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)

(3) [225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)+奧拉帕尼(25 mg/kg)

(4) 奧拉帕尼(50 mg/kg)

(圖4)