(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0142499
(43) 공개일자 2024년09월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) *A61K 31/502* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0497 (2013.01)
A61K 31/502 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7028703
(22) 출원일자(국제) 2023년01월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2023/050108
(87) 국제공개번호 WO 2023/141717
국제공개일자 2023년08월03일
(30) 우선권주장
63/304,178 2022년01월28일 미국(US)

(71) 출원인
퓨전 파마슈티칼즈 인크.
캐나다 엘8피 0에이6 온타리오주 해밀턴 롱우드 로드 사우쓰 270
(72) 발명자
포브스, 존 알.
캐나다 엘7엘 6티3 온타리오 벌링턴 어빙 스트리트 2210
마함마드, 살리물라
캐나다 엘9케이 0에이치5 온타리오 앤캐스터 휘팅턴 드라이브 194
(74) 대리인
양영준, 이상영

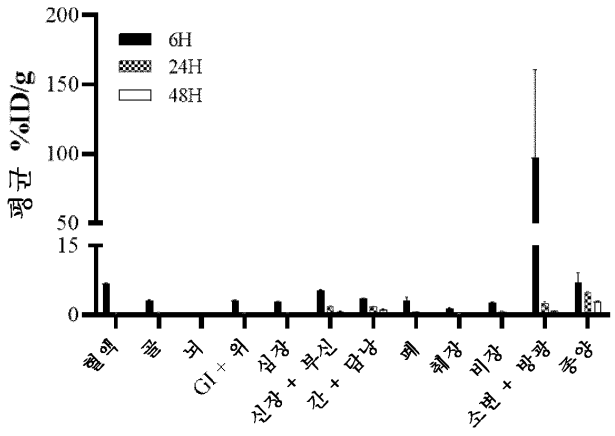
전체 청구항 수 : 총 26 항

(54) 발명의 명칭 **NTSR1-표적화 방사성제약 및 DNA 손상 반응 억제제 조합 요법**

(57) 요 약

포유동물에게 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함하는 NTSR-1 표적화 방사성제약 및 DNA 손상 반응 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 암을 치료 또는 호전시키는 방법.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 51/0453 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)

명 세 서

청구범위

청구항 1

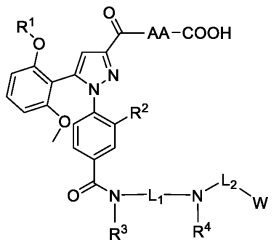
암을 치료 또는 호전시키는 방법으로서,

(i) DNA 손상 반응 억제제 (DDRi)를 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 방사성제약을 투여하거나;

(ii) 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하거나; 또는

(iii) 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것과 동시에 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,

여기서 각 경우에 상기 방사성제약은 하기 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함하고,



(I)

여기서

R^1은 수소, 메틸 및 시클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

AA-COOH는 2-아미노-2-아다만탄 카르복실산, 시클로헥실글리신 및 9-아미노-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

R^2는 (C_1-C_6)알킬, (C_3-C_8)시클로알킬, (C_3-C_8)시클로알킬메틸, 할로겐, 니트로 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4는 각각 및 독립적으로 수소 및 (C_1-C_4)알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L_1은 (C_2-C_5)알킬리덴이고;

L_2는 (C_2-C_{20})알킬리덴, (C_2-C_{20})헤테로알킬리덴, (C=O)O, (C=O)NR 또는 그의 조합이고, R은 수소 또는 (C_1-C_4)알킬이고;

W는 DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO 및 HYNIC로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트화제이고,

여기서 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

방법.

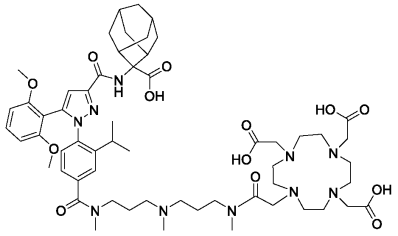
청구항 2

제1항에 있어서, 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방사성제약이 하기 구조로 킬레이트화된 ^{225}Ac를 포함하는 ^{225}Ac-방사성제약인

방법.



청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DDRi가 PARP 억제제인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, PARP 억제제가 소분자 PARP 억제제인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 소분자 PARP 억제제가 니파립, 니라파립, 올라파립, 탈라조파립, 파미파립, 루카파립 (캄실레이트) 및 벨리파립 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 소분자 PARP 억제제가 올라파립 또는 그의 유사체인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DDRi가 ATR 또는 ATM 억제제인 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, ATR 또는 ATM 억제제가 소분자 ATR 또는 ATM 억제제인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 소분자 ATR 또는 ATM 억제제가 AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (이전에 VE-922 또는 VX-970으로 공지됨), NU6027 및 VE-821 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 소분자 ATR 또는 ATM 억제제가 AZD1390, BAY-1895344 또는 그의 유사체인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, DDRi가 DNA-단백질 키나제 (DNA-PK) 억제제, WEE1 억제제, Chk1 억제제 또는 Chk2 억제제인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, DDRi가 AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCI, PP121 및 SF2523 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 DNA-PK 억제제인 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, DNA-PK 억제제가 AZD7648 또는 그의 유사체인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 포유동물이 인간인 방법.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물의 체중 기준 1 MBq/kg 미만의 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물의 체중 기준 250 kBq/kg 미만의 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물의 체중 기준 100 kBq/kg 미만의 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물에게 15 MBq 미만의 단위 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물에게 10 MBq 미만의 단위 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 21

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약이 상기 포유동물에게 5 MBq 미만의 단위 선량으로 투여되는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 암이 결장직장암, 췌장관 선암종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 전립선암, 유방암, 수막종, 유잉 육종, 흉막 중피종, 두경부암, 위장 기질 종양, 자궁 평활근종, 육종, 부신피질암종, 신경내분비암, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병 및 피부 T-세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 암이 결장직장암 또는 췌장관 선암종인 방법.

청구항 24

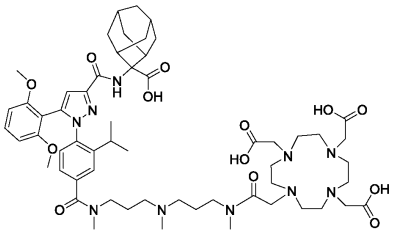
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여가 종양 부피의 감소, 안정한 종양 부피 또는 종양 부피의 증가 속도 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 투여가 재발 또는 전이의 발생률 감소를 유발하는 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 하기 구조로 킬레이트화된 ^{225}Ac를 포함하는 ^{225}Ac-방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,



여기서 DDRi는 PARP 억제제 또는 ATR 또는 ATM 억제제이고, 여기서 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 100-600 kBq/kg의 선량으로 투여되는 것인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2022년 1월 28일에 출원된 미국 특허 가출원 번호 63/304,178을 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] DNA 단일 가닥 파괴 및 이중 가닥 파괴는 DNA 손상 작용제, 예컨대 방사성제약의 외인성 공급원에 대한 세포 노출 또는 BRCA, PTEN 및 ATR 단백질을 포함하는 경로에서의 유전자 돌연변이로 인한 것을 비롯한 다양한 이유로 인해 발생한다. 이러한 DNA 파괴는 다중 경로를 통해 복구되고, 이들 복구 경로의 억제는 단일 및/또는 이중 가닥 파괴의 축적을 유발한다 (예를 들어, PARP 억제 (PARPi) 또는 ATM 억제).

[0004] 기존 PARP 억제제는 PARP 효소 억제 활성의 억제제 및 염색질 내부 PARP 단백질의 포획 ("DNA-포획") 둘 다를 통해 작용한다. BRCA 및/또는 PTEN 돌연변이를 갖는 종양 세포는 PARPi에 감수성이며, 한편 ATR 억제 (ATRi)는 이중 가닥 파괴의 복구 실패를 유발하고, 따라서 이중 가닥 파괴의 축적으로 이어진다. 마찬가지로, ATM (ATMi) 또는 DNA-PK(DNA-PKi) 또는 다른 DNA 복구 경로의 억제제가 세포에서 DNA 손상의 축적을 증가시킬 수 있다. 종양에서의 단일 또는 이중 가닥 DNA 파괴의 증가는 보다 높은 세포 사멸을 유발한다. DNA 손상 복구 억제제 (DDRi)는 이러한 메카니즘에 기초하여 암 치료제로서 조사되었다. 그러나, 암 세포에서 DDRi 단독요법을 가능하게 하는 돌연변이의 존재는 비-암성 체세포에서 또한 발견되어 바람직하지 않은 정상 조직 독성을 유발할 수 있다. 추가로, 많은 DDRi는 단독요법으로서 사용되는 경우에 생체내에서 단지 보통의 효능을 나타내었고, 그의 사용은 DNA 복구 능력의 일부 측면이 이미 결핍된 암 유형으로 제한될 수 있다 (예를 들어, BRCA1/2 결핍 암의 치료를 위한 PARPi).

[0005] 따라서, 암의 개선된 치료가 필요하다. 특히, 환자에서 독성을 증진시키지 않는 효능의 증가가 필요하다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 DNA 파괴를 암 세포 (정상 조직은 제외)에 특이적으로 표적화하는 요법과 조합하여 사용되는 DNA 손상 복구 메카니즘의 억제가 개선된 효능을 갖는 보다 우수한 요법을 유도할 수 있다는 통찰을 포괄한다. 방사성 붕괴는 세포를 구성하는 생체분자에 직접적 물리적 손상 (예컨대 단일 또는 이중 가닥 DNA 파괴) 또는 간접적 손상 (예컨대 방관자 또는 십자포화 효과)을 유발할 수 있다. 방사성동위원소, 방사성제약을 암 세포에 전달하는 약물은 항암 치료 효과를 갖는 DNA 손상을 생성하는 메카니즘을 제공한다. 본 개시내용은 방사성제약, 구체적으로 뉴로텐신 수용체 1 (NTSR1) 양성 종양을 표적화하고 악티늄-225, 루테튬-177 또는 다른 적합한 방사성핵종을 사용하여 암 세포를 표적화하는 소분자-기반 방사성제약을 DDRi와 조합하여 암을 치료 또는 호전시키는 방법을 제공한다.

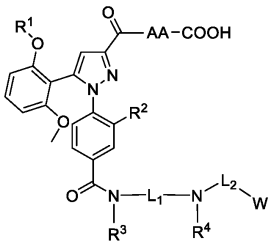
[0007] 보다 구체적으로, 암을 치료 또는 호전시키는 방법으로서,

[0008] (i) DNA 손상 반응 억제제 (DDRi)를 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 방사성제약을 투여하거나;

[0009] (ii) 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하거나; 또는

[0010] (iii) 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것과 동시에 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,

[0011] 여기서 각 경우에 상기 방사성제약은 하기 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함하고,



(I)

[0012]

[0013] 여기서

[0014] R^1은 수소, 메틸 및 시클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0015] AA-COOH는 2-아미노-2-아다만탄 카르복실산, 시클로헥실글리신 및 9-아미노-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

[0016] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬메틸, 할로겐, 니트로 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0017] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0018] L_1은 C_{2-5} 알킬리덴이고;

[0019] L_2는 C_{2-20} 알킬리덴, C_{2-20} 헤테로알킬리덴, (C=O)O, (C=O)NR 또는 그의 조합이고, R은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0020] W는 DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO 및 HYNIC로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트화제이고,

[0021] 여기서 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인

[0022] 방법이 제공된다.

[0023] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함한다.

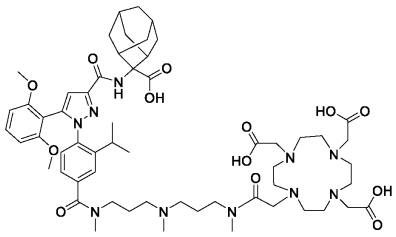
[0024] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 1종 이상의 DDRi를 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것을 포함한다.

[0025] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것과 동시에 포유동물에게 1종 이상의 DDRi를 투여하는 것을 포함한다.

[0026] 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 DOTA, DOTA-GA, NOTA, NODA-GA 및 NODA-SA로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 일부 실시양태에서, 킬레이트화제는 DTPA, EDTA, CDTA, DFO, BAT 및 HYNIC로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 일부 실시양태에서, 상기 방사성제약은 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 ^{225}Ac를 포함하는 ^{225}Ac-방사성제약이다. 예시적인 ^{225}Ac-방사성제약은 하기 구조 (화합물 A)로 킬레이트화된 ^{225}Ac를 포함한다.



화합물 A

[0029]

[0030] 일부 실시양태에서, DDRi는 PARP 억제제이다. 특정 실시양태에서, PARP 억제제는 소분자 PARP 억제제이다. 특정 실시양태에서, 소분자 PARP 억제제는 니파립, 니라파립, 올라파립, 탈라조파립, 파미파립, 루카파립 (캄실레이트) 및 벨리파립, 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 소분자 PARP 억제제는 올라파립 또는 그의 유사체이다.

[0031] 일부 실시양태에서, DDRi는 ATR 또는 ATM 억제제이다. 특정 실시양태에서, ATR 또는 ATM 억제제는 소분자 ATR 또는 ATM 억제제이다. 특정 실시양태에서, 소분자 ATR 또는 ATM 억제제는 AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (이전에 VE-922 또는 VX-970으로 공지됨), NU6027, 및 VE-821, 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 소분자 ATR 또는 ATM 억제제는 AZD1390, BAY-1895344 또는 그의 유사체이다.

[0032] 일부 실시양태에서, DDRi는 DNA-단백질 키나제 (DNA-PK) 억제제, WEE1 억제제, Chk1 억제제 또는 Chk2 억제제이다. 특정 실시양태에서, DDRi는 AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCl, PP121 및 SF2523 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된 DNA-PK 억제제이다. 특정 실시양태에서, DNA-PK 억제제는 AZD7648 또는 그의 유사체이다.

[0033] 일부 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0034] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 1 MBq/kg 미만의 선량으로 투여된다.

[0035] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 250 kBq/kg 미만의 선량으로 투여된다.

[0036] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 100 kBq/kg 미만의 선량으로 투여된다.

[0037] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 15 MBq 미만의 단위 선량으로 투여된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 10 MBq 미만의 단위 선량으로 투여된다.

[0039] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 5 MBq 미만의 단위 선량으로 투여된다.

[0040] 일부 실시양태에서, 상기 DDRi는 상기 포유동물의 체중 기준 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

[0041] 일부 실시양태에서, 상기 DDRi는 상기 포유동물의 체중 기준 약 25 mg/kg의 투여량으로 투여된다.

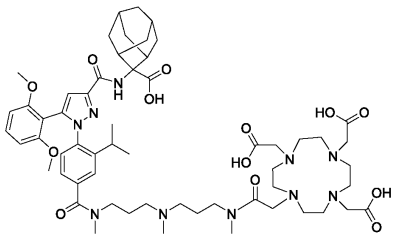
[0042] 일부 실시양태에서, 암은 결장직장암, 췌장관 선암종, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 전립선암, 유방암, 수막종, 유잉 육종, 흉막 중피종, 두경부암, 위장 기질 종양, 자궁 평활근종, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 다발성 골수종, 급성 골수성 백혈병 및 피부 T-세포 림프종으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0043] 일부 실시양태에서, 상기 암은 결장직장암 또는 췌장관 선암종이다.

[0044] 일부 실시양태에서, 상기 투여는 종양 부피의 감소, 안정한 종양 부피 또는 종양 부피의 증가 속도 감소를 유발한다.

[0045] 일부 실시양태에서, 상기 투여는 재발 또는 전이의 발생률 감소를 유발한다.

[0046] 일부 실시양태에서, 상기 방법은 하기 구조로 킬레이트화된 ^{225}Ac를 포함하는 ^{225}Ac-방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,



[0047]

[0048] 여기서 DDRi는 PARP 억제제 또는 ATR 또는 ATM 억제제이고, 여기서 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 100-600 kBq/kg의 선량으로 투여된다.

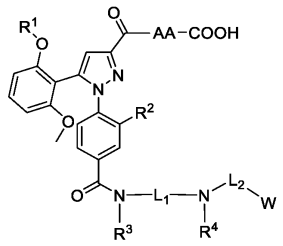
[0049] 또한, 암의 치료 또는 호전을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 호전시키는 방법을 위한 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물의 용도가 본원에 제공되며, 상기 방법은

[0050] (i) DNA 손상 반응 억제제 (DDRi)를 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 방사성제약을 투여하거나;

[0051] (ii) 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하거나; 또는

[0052] (iii) 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것과 동시에 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,

[0053] 여기서 화학식 I의 화합물은 하기에 의해 나타내어지고,



(I)

[0054]

[0055] 여기서

[0056] R^1은 수소, 메틸 및 시클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0057] AA-COOH는 2-아미노-2-아다만탄 카르복실산, 시클로헥실글리신 및 9-아미노-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

[0058] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬메틸, 할로겐, 니트로 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0059] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0060] L_1은 C_{2-5} 알킬리덴이고;

[0061] L_2는 C_{2-20} 알킬리덴, C_{2-20} 헤테로알킬리덴, (C=O)O, (C=O)NR 또는 그의 조합이고, R은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0062] W는 DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO 및 HYNIC로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트화제이고,

[0063] 여기서 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0064] 여기서 각 경우에 상기 방사성제약은 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함한다.

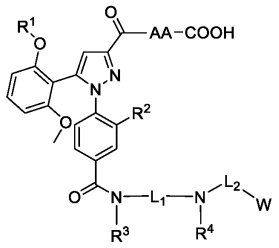
[0065] 또 다른 측면에서, 암의 치료 또는 호전을 필요로 하는 대상체에서 암을 치료 또는 호전시키는 데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물이 본원에 제공되며, 상기 사용은

[0066] (i) DNA 손상 반응 억제제 (DDRi)를 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 방사성제약을 투여하거나;

[0067] (ii) 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있는 포유동물에게 DDRi를 투여하거나; 또는

[0068] (iii) 포유동물에게 방사성제약을 투여하는 것과 동시에 포유동물에게 DDRi를 투여하는 것을 포함하며,

[0069] 여기서 화학식 I의 화합물은 하기에 의해 나타내어지고,



(I)

[0070]

[0071] 여기서

[0072] R^1은 수소, 메틸 및 시클로프로필메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0073] AA-COOH는 2-아미노-2-아다만탄 카르복실산, 시클로헥실글리신 및 9-아미노-비시클로[3.3.1]노난-9-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 아미노산이고;

[0074] R^2는 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, C_{3-8} 시클로알킬메틸, 할로겐, 니트로 및 트리플루오로메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0075] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0076] L_1은 C_{2-5} 알킬리덴이고;

[0077] L_2는 C_{2-20} 알킬리덴, C_{2-20} 헤테로알킬리덴, (C=O)O, (C=O)NR 또는 그의 조합이고, R은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0078] W는 DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO 및 HYNIC로 이루어진 군으로부터 선택된 킬레이트화제이고;

[0079] 여기서 각 경우에 상기 방사성제약은 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함하고, 여기서 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th로 이루어진 군으로부터 선택된다.

도면의 간단한 설명

[0080] 도 1은 CT-26-mNTSR1 동계 면역적격 마우스 모델에서의 방사성제약 [^{177}Lu]-화합물 A의 생체분포를 예시한다.

도 2는 CT-26-mNTSR1 이종이식 모델에서의 상이한 선량의 방사성제약 [^{225}Ac]-화합물 A의 생체내 효능을 예시한다.

도 3은 CT-26-mNTSR1 이종이식 모델에서의 방사성제약 [^{225}Ac]-화합물 A 및 올라파립의 조합으로부터의 증가된 치료 효능을 예시한다.

도 4는 [^{225}Ac]-화합물 A 및 올라파립의 조합으로 처리된 마우스에서의 전체 생존의 개선을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0081] 본 개시내용은 특정 방사성제약 및 DNA 손상 반응 억제제를 조합하여 사용하여 암을 치료 또는 호전시키기 위한 조합 요법에 관한 것이다. 특히, 방사성제약은 뉴로텐신 수용체 1 (NTSR1)을 표적화하는 방사성핵종-킬레이트화된 소분자이다.

[0082] NTSR1은 신경전달물질 뉴로텐신에 결합하는 막횡단 수용체이다 (문헌 [Vincent et al., Trends Pharmacol. Sci., 1999, 20, 302-309; Pelaprat, Peptides, 2006, 27, 2476-2487]). NTSR1은 중추 신경계 및 장 (평활근, 점막 및 신경 세포)에서 우세하게 발현된다. 중추 신경계 이외에, NTSR1은 포유동물 신체 및 인간 신체에서, 특히 여러 종양 적응증의 여러 신생물성 세포 상에서 고도로 발현되는 반면, 포유동물 및 인간 신체의 대부분의 다른 조직에서는 NTSR1의 발현이 존재하지 않거나 적다. 예를 들어, 문헌 [Bugni et al., Int. J. Cancer, 2012, 130,1798-1805; Wang et al., Neuropeptides, 2011, 45, 151-156]; 및 [Taylor et al., Prostate, 2012, 72, 523-32]을 참조한다.

[0083] 이들 NTSR1 발현 종양 적응증은 췌장관 선암종, 소세포 폐암, 전립선암, 결장직장암, 유방암, 수막종, 유잉 육종, 흉막 중피종, 두경부암, 비소세포 폐암, 위장 기질 종양, 자궁 평활근종 및 피부 T-세포 림프종을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. NTSR1 발현 종양 적응증의 바람직한 군은 췌장관 선암종, 소세포 폐암, 전립선암, 결장직장암, 유방암, 수막종 및 유잉 육종이다.

[0084] 방사성-표지된 표적화 모이어티 (또한 방사성제약으로도 공지됨)는 질환 상태에서 상향조절되고/거나 이환 세포 (예를 들어, 종양 세포)에 특이적인 단백질 또는 수용체 (예를 들어, NTSR1)를 표적화하여 방사성 페이로드를 전달함으로써 관심 세포를 손상시키고 사멸시키도록 설계된다.

[0085] **정의**

[0086] 화학 용어

[0087] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 달리 명시되지 않는 한 1 내지 20개 (예를 들어, 1 내지 10 또는 1 내지 6개) 탄소의 직쇄 및 분지쇄 포화 기 둘 다를 포함한다. 알킬 기는 메틸, 에틸, n- 및 이소-프로필, n-, sec-, 이소- 및 tert-부틸, 네오펜틸 등에 의해 예시되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3개의 치환기로, 또는 2개 이상의 탄소의 알킬 기의 경우에는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-6} 알콕시; (2) C_{1-6} 알킬술피닐; (3) 본원에 정의된 바와 같은 아미노 (예를 들어, 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$, 여기서 R^{N1}은 아미노에 대해 정의된 바와 같음); (4) C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시; (5) 아지도; (6) 할로; (7) (C_{2-9} 헤테로시클릴)옥시; (8) O-보호기로 임의로 치환된 히드록시; (9) 니트로; (10) 옥소 (예를 들어, 카르복시알데히드 또는 아실); (11) C_{1-7} 스피로시클릴; (12) 티오알콕시; (13) 티올; (14) O-보호기로 임의로 치환된 $-CO_2R^{A'}$ (여기서 $R^{A'}$는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아릴, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (15) $-C(O)NR^{B'}R^{C'}$ (여기서 각각의 $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (16) $-SO_2R^{D'}$ (여기서 $R^{D'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴, (c) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴 및 (d) 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨); (17) $-SO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) $-C(O)R^{G'}$ (여기서 $R^{G'}$는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아릴, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내

지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$ (여기서 $R^{H'}$는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{I'}$는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$ (여기서 $R^{J'}$는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{K'}$는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_1-알크아릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 치환기를 제공할 수 있다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "알킬렌", "알킬리덴" 및 접두어 "알크-"는 2개의 수소 원자의 제거에 의해 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소로부터 유래된 포화 2가 탄화수소 기를 나타내고, 메틸렌, 에틸렌, 이소프로필렌 등에 의해 예시된다. 용어 "C_{x-y} 알킬", "C_{x-y} 알킬렌", "C_{x-y} 알킬리덴" 및 접두어 "C_{x-y} 알크-"는 x 내지 y개의 탄소를 갖는 알킬 또는 알킬렌 기를 나타낸다. x에 대한 예시적인 값은 1, 2, 3, 4, 5 및 6이고, y에 대한 예시적인 값은 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18 또는 20이다 (예를 들어, C_{1-6}, C_{1-10}, C_{2-5}, C_{2-8}, C_{2-10} 또는 C_{2-20} 알킬 또는 알킬렌). 일부 실시양태에서, 알킬렌은 알킬 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 달리 명시되지 않는 한 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 (예를 들어, 2 내지 6 또는 2 내지 10개의 탄소)의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내고, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐 등에 의해 예시된다. 알케닐은 시스 및 트랜스 이성질체를 둘 다 포함한다. 알케닐 기는 본원에 정의된 바와 같은 아미노, 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴), 또는 본원에 기재된 예시적인 알킬 치환기 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0090] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 탄소-탄소 삼중 결합을 함유하는 2 내지 20개의 탄소 원자 (예를 들어, 2 내지 4, 2 내지 6 또는 2 내지 10개의 탄소)의 1가 직쇄 또는 분지쇄 기를 나타내고, 에티닐, 1-프로피닐 등에 의해 예시된다. 알키닐 기는 본원에 정의된 바와 같은 아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴), 또는 본원에 기재된 예시적인 알킬 치환기 중 임의의 것으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "아미노"는 $-N(R^{N1})_2$를 나타내고, 여기서 각각의 R^{N1}은 독립적으로 H, OH, NO_2, $N(R^{N2})_2$,

SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, N-보호기, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 아릴, 알크아릴, 시클로알킬, 알크시클로알킬, 카르복시알킬 (예를 들어, O-보호기, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것으로 임의로 치환됨), 술포알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 본원에 기재된 다른 것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, O-보호기, 예컨대 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기 또는 본원에 기재된 임의의 것으로 임의로 치환됨), 헤테로시클릴 (예를 들어, 헤테로아릴) 또는 알크헤테로시클릴 (예를 들어, 알크헤테로아릴)을 나타내고, 여기서 각각의 이들 언급된 R^{N1} 기는 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같이 임의로 치환될 수 있거나; 또는 2개의 R^{N1}은 조합되어 헤테로시클릴 또는 N-보호기를 형성하고, 여기서 각각의 R^{N2}는 독립적으로 H, 알킬 또는 아릴이다. 아미노 기는 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$) 기일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 아미노는 $-NH_2$ 또는 $-NHR^{N1}$이고, 여기서 R^{N1}은 독립적으로 OH, NO_2, NH_2, NR^{N2}_2, SO_2OR^{N2}, SO_2R^{N2}, SOR^{N2}, 알킬, 카르복시알킬, 술포알킬, 아실 (예를 들어, 아세틸, 트리플루오로아세틸 또는 본원에 기재된 다른 것), 알콕시카르보닐알킬 (예를 들어, t-부톡시카르보닐알킬) 또는 아릴이고, 각각의 R^{N2}는 H, C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬) 또는 C_{6-10} 아릴일 수 있다.

[0092] 본원에 기재된 바와 같은 용어 "아미노산"은 측쇄, 아미노 기 및 산 기 (예를 들어, $-CO_2H$의 카르복시 기 또는 $-SO_3H$의 술포 기)를 갖는 분자를 지칭하며, 여기서 아미노산은 측쇄, 아미노 기 또는 산 기 (예를 들어, 측쇄)에 의해 모 분자 기에 부착된다. 일부 실시양태에서, 아미노산은 카르보닐 기에 의해 모 분자 기에 부착되며, 여기서 측쇄 또는 아미노 기는 카르보닐 기에 부착된다. 예시적인 측쇄는 임의로 치환된 알킬, 아릴, 헤테로시클릴, 알크아릴, 알크헤테로시클릴, 아미노알킬, 카르바모일알킬 및 카르복시알킬을 포함한다. 예시적인 아미노산은 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글루탐산, 글루타민, 글리신, 히스티딘, 히드록시노르발린, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 노르발린, 오르니틴, 페닐알라닌, 프롤린, 피롤리신, 셀레노시스테인, 세린, 타우린, 트레오닌, 트립토판, 티로신 및 발린을 포함한다. 아미노산 기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3개의 치환기로, 또는 2개 이상의 탄소의 아미노산 기의 경우에는 4개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-6} 알콕시; (2) C_{1-6} 알킬술피닐; (3) 본원에 정의된 바와 같은 아미노 (예를 들어, 비치환된 아미노 (즉, $-NH_2$) 또는 치환된 아미노 (즉, $-N(R^{N1})_2$, 여기서 R^{N1}은 아미노에 대해 정의된 바와 같음); (4) C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시; (5) 아지도; (6) 할로; (7) (C_{2-9} 헤테로시클릴)옥시; (8) 히드록시; (9) 니트로; (10) 옥소 (예를 들어, 카르복시알데히드 또는 아실); (11) C_{1-7} 스피로시클릴; (12) 티오알콕시; (13) 티올; (14) $-CO_2R^{A'}$ (여기서 $R^{A'}$는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아릴, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (15) $-C(O)NR^{B'}R^{C'}$ (여기서 각각의 $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (16) $-SO_2R^{D'}$ (여기서 $R^{D'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴, (c) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴 및 (d) 히드록시로 이루어진 군으로부터 선택됨); (17) $-SO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) $-C(O)R^{G'}$ (여기서 $R^{G'}$는 (a) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c) C_{6-10} 아릴, (d) 수소, (e) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리

에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) $-NR^{H'}C(O)R^{I'}$ (여기서 $R^{H'}$는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{I'}$는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) $-NR^{J'}C(O)OR^{K'}$ (여기서 $R^{J'}$는 (a1) 수소 및 (b1) C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, $R^{K'}$는 (a2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬), (b2) C_{2-20} 알케닐 (예를 들어, C_{2-6} 알케닐), (c2) C_{6-10} 아릴, (d2) 수소, (e2) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, (f2) 아미노-C_{1-20} 알킬, (g2) $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$의 폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, R'는 H 또는 C_{1-20} 알킬임) 및 (h2) $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜 (여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬임)로 이루어진 군으로부터 선택됨); 및 (21) 아미딘. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

[0093] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 1 또는 2개의 방향족 고리를 갖는 모노-, 비시클릭 또는 멀티시클릭 카르보시클릭 고리계를 나타내고, 페닐, 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오레닐, 인다닐, 인데닐 등에 의해 예시되고, 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-7} 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술피닐-C_{1-6} 알킬, 아미노-C_{1-6} 알킬, 아지도-C_{1-6} 알킬, (카르복시알데히드)-C_{1-6} 알킬, 할로-C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C_{1-6} 알킬, 니트로-C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 티오알콕시-C_{1-6} 알킬); (3) C_{1-20} 알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C_{1-6} 알킬술피닐; (5) C_{6-10} 아릴; (6) 아미노; (7) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴; (8) 아지도; (9) C_{3-8} 시클로알킬; (10) C_{1-6} 알크-C_{3-8} 시클로알킬; (11) 할로; (12) C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{1-12} 헤테로아릴); (13) (C_{1-12} 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C_{1-20} 티오알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 티오알콕시); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{A'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴, (c) 수소 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{D'}$는 (a) 알킬, (b) C_{6-10} 아릴 및 (c) 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$

는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (21) 티올; (22) C_{6-10} 아릴옥시; (23) C_{3-8} 시클로알콕시; (24) C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시; (25) C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴); (26) C_{2-20} 알케닐; 및 (27) C_{2-20} 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_1-알크아릴 또는 C_1-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0094] 본원에 사용된 용어 "아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 기를 통해 모 분자 기에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 아릴 기를 나타낸다. 예시적인 비치환된 아릴알킬 기는 7 내지 30개의 탄소 (예를 들어, 7 내지 16 또는 7 내지 20개의 탄소, 예컨대 C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴, C_{1-10} 알크-C_{6-10} 아릴 또는 C_{1-20} 알크-C_{6-10} 아릴)이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌 및 아릴은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 접두어 "알크-"가 선행하는 다른 기는 동일한 방식으로 정의되며, 여기서 "알크"는 달리 나타내지 않는 한 C_{1-6} 알킬렌을 지칭하고, 부착된 화학 구조는 본원에 정의된 바와 같다.

[0095] 본원에 사용된 용어 "카르보닐"은 C(O) 기를 나타내고, 이는 또한 C=O로서 나타내어질 수 있다.

[0096] 본원에 사용된 용어 "카르복시"는 $-CO_2H$를 의미한다.

[0097] 본원에 사용된 용어 "시아노"는 -CN 기를 나타낸다.

[0098] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 달리 명시되지 않는 한 3 내지 8개의 탄소의 1가 포화 또는 불포화 비-방향족 시클릭 탄화수소 기를 나타내고, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 비사이클헵틸 등에 의해 예시된다. 시클로알킬 기가 1개의 탄소-탄소 이중 결합 또는 1개의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 경우에, 시클로알킬 기는 각각 "시클로알케닐" 또는 "시클로알키닐" 기로 지칭될 수 있다. 예시적인 시클로알케닐 및 시클로알키닐 기는 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥시닐 등을 포함한다. 시클로알킬 기는 하기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-7} 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술피닐-C_{1-6} 알킬, 아미노-C_{1-6} 알킬, 아지도-C_{1-6} 알킬, (카르복시알데히드)-C_{1-6} 알킬, 할로-C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C_{1-6} 알킬, 니트로-C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 티오알콕시-C_{1-6} 알킬); (3) C_{1-20} 알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C_{1-6} 알킬술피닐; (5) C_{6-10} 아릴; (6) 아미노; (7) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴; (8) 아지도; (9) C_{3-8} 시클로알킬; (10) C_{1-6} 알크-C_{3-8} 시클로알킬; (11) 할로; (12) C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{1-12} 헤테로아릴); (13) (C_{1-12} 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C_{1-20} 티오알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 티오알콕시); (17) $-(CH_2)_qCO_2R^{A'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{A'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴, (c) 수소 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) $-(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{6-10} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) $-(CH_2)_qSO_2R^{D'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{D'}$는 (a) C_{6-10} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴 및 (c) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) $-(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{6-10} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (21) 티올; (22) C_{6-10} 아릴옥시; (23) C_{3-8} 시클로알콕시; (24) C_{6-10} 아릴-C_{1-6} 알콕시; (25) C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴); (26) 옥소; (27) C_{2-20} 알케닐; 및 (28) C_{2-20} 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_1-알크아릴 또는 C_1-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공할 수 있다.

[0099] 본원에 사용된 용어 "부분입체이성질체"는 서로 거울상이 아니고 서로에 대해 비-중첩가능한 입체이성질체를 의미한다.

[0100] 본원에 사용된 용어 "거울상이성질체"는 적어도 80% (즉, 적어도 90%의 하나의 거울상이성질체 및 최대 10%의 다른 거울상이성질체), 바람직하게는 적어도 90%, 보다 바람직하게는 적어도 98%의 광학 순도 또는 거울상이성질체 과잉률 (관련 기술분야의 표준 방법에 의해 결정됨)을 갖는 화합물의 각각의 개별 광학 활성 형태를 의미한다.

[0101] 본원에 사용된 용어 "할로겐"은 브로민, 염소, 아이오딘 또는 플루오린으로부터 선택된 할로겐을 나타낸다.

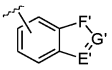
[0102] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬" 및 "헤테로알킬리덴"은 각각 구성성분 탄소 원자 중 1 또는 2개가 각각 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 용어 "헤테로알케닐" 및 "헤테로알키닐"은 구성성분 탄소 원자 중 1 또는 2개가 각각 질소, 산소 또는 황에 의해 대체된, 각각 본원에 정의된 바와 같은 알케닐 및 알키닐 기를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 헤테로알케닐 및 헤테로알키닐 기는 알킬 기에 대해 본원에 기재된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "헤테로아릴"은 본원에 정의된 바와 같은 헤테로시클릴의 하위세트를 나타내며, 이들은 방향족이다: 즉, 이들은 모노- 또는 멀티시클릭 고리계 내에 4n+2개의 파이 전자를 함유한다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴 기는 1 내지 12개 (예를 들어, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10 또는 2 내지 9개)의 탄소를 갖는다. 일부 실시양태에서, 헤테로아릴은 헤테로시클릴 기에 대해 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 치환된다.

[0104] 용어 "헤테로아릴알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬렌 기를 통해 모 분자 기에 부착된 본원에 정의된 바와 같은 헤테로아릴 기를 지칭한다. 예시적인 비치환된 헤테로아릴알킬 기는 2 내지 32개의 탄소 (예를 들어, 2 내지 22, 2 내지 18, 2 내지 17, 2 내지 16, 3 내지 15, 2 내지 14, 2 내지 13 또는 2 내지 12개의 탄소, 예컨대 C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴, C_{1-10} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴 또는 C_{1-20} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴)이다. 일부 실시양태에서, 알킬렌 및 헤테로아릴 각각은 각각의 기에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기로 추가로 치환될 수 있다. 헤테로아릴알킬 기는 헤테로시클릴알킬 기의 하위세트이다.

[0105] 본원에 사용된 용어 "헤테로시클릴"은 달리 명시되지 않는 한 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7-원 고리를 나타낸다. 5-원 고리는 0 내지 2개의 이중 결합을 갖고, 6- 및 7-원 고리는 0 내지 3개의 이중 결합을 갖는다. 예시적인 비치환된 헤테로시클릴 기는 1 내지 12개 (예를 들어, 1 내지 11, 1 내지 10, 1 내지 9, 2 내지 12, 2 내지 11, 2 내지 10 또는 2 내지 9개)의 탄소를 갖는다. 용어 "헤테로시클릴"은 또한 1개 이상의 탄소 및/또는 헤테로원자가 모노시클릭 고리의 2개의 비-인접 구성원을 가교하는 것인 가교된 멀티시클릭 구조를 갖는 헤테로시클릭 화합물, 예를 들어 퀴누클리디닐 기를 나타낸다. 용어 "헤테로시클릴"은 상기 임의의 헤테로시클릭 고리가 1, 2 또는 3개의 카르보시클릭 고리, 예를 들어 아릴 고리, 시클로헥산 고리, 시클로헥센 고리, 시클로펜탄 고리, 시클로펜텐 고리, 또는 또 다른 모노시클릭 헤테로시클릭 고리에 융합된 것인 비시클릭, 트리시클릭 및 테트라시클릭 기, 예컨대 인돌릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐 등을 포함한다. 융합된 헤테로시클릴의 예는 트로판 및 1,2,3,5,8,8a-헥사히드로인돌리진을 포함한다. 헤테로시클릭은 피롤릴, 피롤리닐, 피롤리디닐, 피라졸릴, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피리딜, 피페리디닐, 호모피페리디닐, 피라지닐, 피페라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 옥사졸릴, 옥사졸리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티아졸릴, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸리디닐, 인돌릴, 인다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 디히드로퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 프탈라지닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴, 벤조티아디아졸릴, 푸릴, 티에닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사디아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-옥사디아졸릴), 퓨리닐, 티아디아졸릴 (예를 들어, 1,2,3-티아디아졸릴), 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티에닐, 디히드로티에닐, 디히드로인돌릴, 디히드로퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 테트라히드로이소퀴놀릴, 디히드로이소퀴놀릴, 피라닐, 디히드로피라닐, 디티아졸릴, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤조티에닐 등 (그의 디히드로 및 테트라히드로 형태 포함)을 포함하며, 여기서 1개 이상의 이중 결합은 수소로 환원 및 대체된다. 또 다른 예시적인 헤테로시클릴은 다음을 포함한다: 2,3,4,5-테트라히드로-2-옥소-옥사졸릴; 2,3-디히드로-2-옥소-1H-이미다졸릴; 2,3,4,5-테트라히드로-5-옥소-1H-피라졸릴 (예를 들어, 2,3,4,5-테트라히드로-2-페닐-5-옥소-1H-피라졸릴); 2,3,4,5-테트라히드로-2,4-디옥소-1H-이미다졸릴 (예를 들어, 2,3,4,5-테트라히드로-2,4-디옥소-5-메틸-5-페닐-1H-이미다졸릴); 2,3-디히드로-2-티옥소-1,3,4-옥사디아졸릴 (예를 들어, 2,3-디히드로-2-티옥소-5-페닐-1,3,4-옥사디아졸릴); 4,5-디히드

로-5-옥소-1H-트리아졸릴 (예를 들어, 4,5-디히드로-3-메틸-4-아미노 5-옥소-1H-트리아졸릴); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소피리디닐 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3,3-디에틸피리디닐); 2,6-디옥소-피페리디닐 (예를 들어, 2,6-디옥소-3-에틸-3-페닐피페리디닐); 1,6-디히드로-6-옥소피리디미닐; 1,6-디히드로-4-옥소피리미디닐 (예를 들어, 2-(메틸티오)-1,6-디히드로-4-옥소-5-메틸피리미딘-1-일); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소피리미디닐 (예를 들어, 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3-에틸피리미디닐); 1,6-디히드로-6-옥소-피리다지닐 (예를 들어, 1,6-디히드로-6-옥소-3-에틸피리다지닐); 1,6-디히드로-6-옥소-1,2,4-트리아지닐 (예를 들어, 1,6-디히드로-5-이소프로필-6-옥소-1,2,4-트리아지닐); 2,3-디히드로-2-옥소-1H-인돌릴 (예를 들어, 3,3-디메틸-2,3-디히드로-2-옥소-1H-인돌릴 및 2,3-디히드로-2-옥소-3,3'-스피로프로판-1H-인돌-1-일); 1,3-디히드로-1-옥소-2H-이소-인돌릴; 1,3-디히드로-1,3-디옥소-2H-이소-인돌릴; 1H-벤조피라졸릴 (예를 들어, 1-(에톡시카르보닐)-1H-벤조피라졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-1H-벤즈이미다졸릴 (예를 들어, 3-에틸-2,3-디히드로-2-옥소-1H-벤즈이미다졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴 (예를 들어, 5-클로로-2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴); 2,3-디히드로-2-옥소-벤족사졸릴; 2-옥소-2H-벤조피라닐; 1,4-벤조디옥사닐; 1,3-벤조디옥사닐; 2,3-디히드로-3-옥소,4H-1,3-벤조티아지닐; 3,4-디히드로-4-옥소-3H-퀴나졸리닐 (예를 들어, 2-메틸-3,4-디히드로-4-옥소-3H-퀴나졸리닐); 1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3H-퀴나졸릴 (예를 들어, 1-에틸-1,2,3,4-테트라히드로-2,4-디옥소-3H-퀴나졸릴); 1,2,3,6-테트라히드로-2,6-디옥소-7H-퓨리닐 (예를 들어, 1,2,3,6-테트라히드로-1,3-디메틸-2,6-디옥소-7H-퓨리닐); 1,2,3,6-테트라히드로-2,6-디옥소-1H-퓨리닐 (예를 들어, 1,2,3,6-테트라히드로-3,7-디메틸-2,6-디옥소-1H-퓨리닐); 2-옥소벤즈[c,d]인돌릴; 1,1-디옥소-2H-나프트[1,8-c,d]이소티아졸릴; 및 1,8-나프틸렌디카르복스아미도. 추가의 헤테로시클릭은 3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-피롤로[3,4-b]피롤-(2H)-일 및 2,5-디아자비시클로[2.2.1]헵탄-2-일, 호모피페라지닐 (또는 디아제파닐), 테트라히드로피라닐, 디티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 옥세파닐, 티에파닐, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. 헤테로시클릭 기는 또한 하기 화학식을 갖는 기를 포함한다:

[0106] , 여기서 E'는 -N- 및 -CH-로 이루어진 군으로부터 선택되고; F'는 -N=CH-, -NH-CH_2-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH_2-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH_2O-, -OCH_2-, -O- 및 -S-로 이루어진 군으로부터 선택되고; G'는 -CH- 및 -N-으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본원에 언급된 임의의 헤테로시클릴 기는 하기로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 치환기로 임의로 치환될 수 있다: (1) C_{1-7} 아실 (예를 들어, 카르복시알데히드); (2) C_{1-20} 알킬 (예를 들어, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시-C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬술피닐-C_{1-6} 알킬, 아미노-C_{1-6} 알킬, 아지도-C_{1-6} 알킬, (카르복시알데히드)-C_{1-6} 알킬, 할로-C_{1-6} 알킬 (예를 들어, 퍼플루오로알킬), 히드록시-C_{1-6} 알킬, 니트로-C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 티오알콕시-C_{1-6} 알킬); (3) C_{1-20} 알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 알콕시, 예컨대 퍼플루오로알콕시); (4) C_{1-6} 알킬술피닐; (5) C_{6-10} 아릴; (6) 아미노; (7) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴; (8) 아지도; (9) C_{3-8} 시클로알킬; (10) C_{1-6} 알크-C_{3-8} 시클로알킬; (11) 할로; (12) C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{2-12} 헤테로아릴); (13) (C_{1-12} 헤테로시클릴)옥시; (14) 히드록시; (15) 니트로; (16) C_{1-20} 티오알콕시 (예를 들어, C_{1-6} 티오알콕시); (17) -$(CH_2)_qCO_2R^{A'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{A'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴, (c) 수소 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (18) -$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{B'}$ 및 $R^{C'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (19) -$(CH_2)_qSO_2R^{D'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, $R^{D'}$는 (a) C_{1-6} 알킬, (b) C_{6-10} 아릴 및 (c) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (20) -$(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$ (여기서 q는 0 내지 4의 정수이고, 각각의 $R^{E'}$ 및 $R^{F'}$는 독립적으로 (a) 수소, (b) C_{1-6} 알킬, (c) C_{6-10} 아릴 및 (d) C_{1-6} 알크-C_{6-10} 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨); (21) 티올; (22) C_{6-10} 아릴옥시; (23) C_{3-8} 시클로알콕시; (24) 아릴알콕시; (25) C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로시클릴 (예를 들어, C_{1-6} 알크-C_{1-12} 헤테로아릴); (26) 옥소; (27) (C_{1-12} 헤테로시클릴)이미노; (28) C_{2-20} 알케닐; 및 (29) C_{2-20} 알키닐. 일부 실시양태에서, 각각의 이들 기는 본원에 기재된 바와 같이 추가로 치환될 수 있다. 예를 들어, C_1-알크아릴 또는 C_1-알크헤테로시클릴의 알킬렌 기는 옥소 기로 추가로 치환되어 각각의 아릴로일 및 (헤테로시클릴)오일 치환기를 제공

할 수 있다.

[0107] 본원에 사용된 용어 "탄화수소"는 탄소 및 수소 원자로만 이루어진 기를 나타낸다.

[0108] 본원에 사용된 용어 "히드록실"은 -OH 기를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 히드록실 기는 알킬에 대해 본원에 정의된 바와 같은 1, 2, 3 또는 4개의 치환기 (예를 들어, O-보호기)로 치환될 수 있다.

[0109] 본원에 사용된 용어 "이성질체"는 임의의 화합물의 임의의 호변이성질체, 입체이성질체, 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체를 의미한다. 본 개시내용의 화합물은 1개 이상의 키랄 중심 및/또는 이중 결합을 가질 수 있고, 따라서 입체이성질체, 예컨대 이중-결합 이성질체 (즉, 기하학적 E/Z이성질체) 또는 부분입체이성질체 (예를 들어, 거울상이성질체 (즉, (+) 또는 (-)) 또는 시스/트랜스 이성질체)로 존재할 수 있는 것으로 인식된다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 도시된 화학 구조는 모든 상응하는 입체이성질체, 즉 입체이성질체적으로 순수한 형태 (예를 들어, 기하학적으로 순수한, 거울상이성질체적으로 순수한 또는 부분입체이성질체적으로 순수한 형태) 및 거울상이성질체 및 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 라세미체 둘 다를 포괄한다. 화합물의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 혼합물은 전형적으로 널리 공지된 방법, 예컨대 키랄-상 기체 크로마토그래피, 키랄-상 고성능 액체 크로마토그래피, 화합물의 키랄 염 복합체로서의 결정화 또는 키랄 용매 중 화합물의 결정화에 의해 그의 성분 거울상이성질체 또는 입체이성질체로 분해될 수 있다. 거울상이성질체 및 입체이성질체는 또한 널리 공지된 비대칭 합성 방법에 의해 입체이성질체적으로 또는 거울상이성질체적으로 순수한 중간체, 시약 및 촉매로부터 수득될 수 있다.

[0110] 본원에 사용된 용어 "N-보호된 아미노"는 본원에 정의된 바와 같은 1 또는 2개의 N-보호기가 부착된 본원에 정의된 바와 같은 아미노 기를 지칭한다.

[0111] 본원에 사용된 용어 "N-보호기"는 합성 절차 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 아미노 기를 보호하도록 의도된 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 N-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. N-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바밀 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, 4-니트로벤조일, 및 키랄 보조제, 예컨대 보호된 또는 비보호된 D, L 또는 D,L-아미노산, 예컨대 알라닌, 류신, 페닐알라닌 등; 술포닐-함유 기, 예컨대 벤젠술포닐, p-톨루엔술포닐 등; 카르바메이트 형성 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2-니트로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시카르보닐, 3,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 2,4-디메톡시벤질옥시카르보닐, 4-메톡시벤질옥시카르보닐, 2-니트로-4,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 3,4,5-트리메톡시벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐릴)-1-메틸에톡시카르보닐, α,α-디메틸-3,5-디메톡시벤질옥시카르보닐, 벤즈히드릴옥시 카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 이소프로필옥시카르보닐, 에톡시카르보닐, 메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐, 페녹시카르보닐, 4-니트로페녹시 카르보닐, 플루오레닐-9-메톡시카르보닐, 시클로펜틸옥시카르보닐, 아다만틸옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 페닐티오카르보닐 등, 알크아릴 기, 예컨대 벤질, 트리페닐메틸, 벤질옥시메틸 등 및 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 등을 포함한다. 바람직한 N-보호기는 포르밀, 아세틸, 벤조일, 피발로일, t-부틸아세틸, 알라닐, 페닐술포닐, 벤질, t-부틸옥시카르보닐 (Boc) 및 벤질옥시카르보닐 (Cbz)이다.

[0112] 본원에 사용된 용어 "O-보호기"는 화학적 합성 동안 바람직하지 않은 반응에 대해 산소 함유 (예를 들어, 페놀, 히드록실 또는 카르보닐) 기를 보호하도록 의도된 기를 나타낸다. 통상적으로 사용되는 O-보호기는 문헌 [Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition (John Wiley & Sons, New York, 1999)]에 개시되어 있으며, 이는 본원에 참조로 포함된다. 예시적인 O-보호기는 아실, 아릴로일 또는 카르바밀 기, 예컨대 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, t-부틸아세틸, 2-클로로아세틸, 2-브로모아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프탈릴, o-니트로페녹시아세틸, α-클로로부티릴, 벤조일, 4-클로로벤조일, 4-브로모벤조일, t-부틸디메틸실릴, 트리-이소-프로필실릴옥시메틸, 4,4'-디메톡시트리틸, 이소부티릴, 페녹시아세틸, 4-이소프로필페녹시아세틸, 디메틸포름아미디노 및 4-니트로벤조일; 알킬카르보닐 기, 예컨대 아실, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일 등; 임의로 치환된 아릴카르보닐 기, 예컨대 벤조일; 실릴 기, 예컨대 트리메틸실릴 (TMS), tert-부틸디메틸실릴 (TBDMS), 트리-이소-프로필실릴옥시메틸 (TOM), 트리이소프로필실릴 (TIPS) 등; 히드록실과의 에테르-형성 기, 예컨대 메틸, 메톡시메틸, 테트라히드로피라닐, 벤질, p-메톡시벤질, 트리틸 등; 알콕시카르보닐, 예컨대 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, n-이소프로폭시카르보닐, n-부틸옥

시카르보닐, 이소부틸옥시카르보닐, sec-부틸옥시카르보닐, t-부틸옥시카르보닐, 2-에틸헥실옥시카르보닐, 시클로헥실옥시카르보닐, 메틸옥시카르보닐 등; 알콕시알콕시카르보닐 기, 예컨대 메톡시메톡시카르보닐, 에톡시메톡시카르보닐, 2-메톡시에톡시카르보닐, 2-에톡시에톡시카르보닐, 2-부톡시에톡시카르보닐, 2-메톡시에톡시메톡시카르보닐, 알릴옥시카르보닐, 프로파르길옥시카르보닐, 2-부텐옥시카르보닐, 3-메틸-2-부텐옥시카르보닐 등; 할로알콕시카르보닐, 예컨대 2-클로로에톡시카르보닐, 2-클로로에톡시카르보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카르보닐 등; 임의로 치환된 아릴알콕시카르보닐 기, 예컨대 벤질옥시카르보닐, p-메틸벤질옥시카르보닐, p-메톡시벤질옥시카르보닐, p-니트로벤질옥시카르보닐, 2,4-디니트로벤질옥시카르보닐, 3,5-디메틸벤질옥시카르보닐, p-클로로벤질옥시카르보닐, p-브로모벤질옥시-카르보닐, 플루오레닐메틸옥시카르보닐 등; 및 임의로 치환된 아릴옥시카르보닐 기, 예컨대 페녹시카르보닐, p-니트로페녹시카르보닐, o-니트로페녹시카르보닐, 2,4-디니트로페녹시카르보닐, p-메틸-페녹시카르보닐, m-메틸페녹시카르보닐, o-브로모페녹시카르보닐, 3,5-디메틸페녹시카르보닐, p-클로로페녹시카르보닐, 2-클로로-4-니트로페녹시-카르보닐 등; 치환된 알킬, 아릴 및 알크아릴 에테르 (예를 들어, 트리틸; 메틸티오메틸; 메톡시메틸; 벤질옥시메틸; 실록시메틸; 2,2,2-트리클로로에톡시메틸; 테트라히드로피라닐; 테트라히드로푸라닐; 에톡시에틸; 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에틸; 2-트리메틸실릴에틸; t-부틸 에테르; p-클로로페닐, p-메톡시페닐, p-니트로페닐, 벤질, p-메톡시벤질 및 니트로벤질); 실릴 에테르 (예를 들어, 트리메틸실릴; 트리에틸실릴; 트리이소프로필실릴; 디메틸이소프로필실릴; t-부틸디메틸실릴; t-부틸디페닐실릴; 트리벤질실릴; 트리페닐실릴; 및 디페닐메틸실릴); 카르보네이트 (예를 들어, 메틸, 메톡시메틸, 9-플루오레닐메틸; 에틸; 2,2,2-트리클로로에틸; 2-(트리메틸실릴)에틸; 비닐, 알릴, 니트로페닐; 벤질; 메톡시벤질; 3,4-디메톡시벤질; 및 니트로벤질); 카르보닐-보호기 (예를 들어, 아세탈 및 케탈 기, 예컨대 디메틸 아세탈, 1,3-디옥솔란 등; 아실랄 기; 및 디티안 기, 예컨대 1,3-디티안, 1,3-디티올란 등); 카르복실산-보호기 (예를 들어, 에스테르 기, 예컨대 메틸 에스테르, 벤질 에스테르, t-부틸 에스테르, 오르토에스테르 등); 및 옥사졸린 기를 포함한다.

[0113] 본원에 사용된 용어 "옥소"는 =O를 나타낸다.

[0114] 본원에 사용된 용어 "폴리에틸렌 글리콜"은 각각 $-OCH_2CH_2-$로 이루어진 1개 이상의 단량체 단위로 구성된 알콕시 쇄를 나타낸다. 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 또한 때때로 폴리에틸렌 옥시드 (PEO) 또는 폴리옥시에틸렌 (POE)으로 지칭되고, 이들 용어는 본 개시내용의 목적을 위해 상호교환가능한 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜은 구조 $-(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}O-$를 가질 수 있으며, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이다. 폴리에틸렌 글리콜은 또한 $-NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}-$의 아미노-폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것으로 간주될 수 있으며, 여기서 s1은 1 내지 10 (예를 들어, 1 내지 6 또는 1 내지 4)의 정수이고, 각각의 s2 및 s3은 독립적으로 0 내지 10 (예를 들어, 0 내지 4, 0 내지 6, 1 내지 4, 1 내지 6 또는 1 내지 10)의 정수이고, 각각의 R^{N1}은 독립적으로 수소 또는 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

[0115] 본원에 사용된 용어 "입체이성질체"는 화합물이 보유할 수 있는 모든 가능한 상이한 이성질체뿐만 아니라 입체형태적 형태 (예를 들어, 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물), 특히 기본 분자 구조의 모든 가능한 입체화학적 및 입체형태적 이성질체 형태, 모든 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및/또는 이형태체를 지칭한다. 일부 화합물은 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 후자 모두는 본 개시내용의 범주 내에 포함된다.

[0116] 본원에 사용된 용어 "술포닐"은 $-S(O)_2-$ 기를 나타낸다.

[0117] 본원에 사용된 용어 "티올"은 -SH 기를 나타낸다.

[0118] 생물학적 용어

[0119] ATM은 돌연변이된 모세혈관확장성 운동실조를 나타낸다.

[0120] ATR은 모세혈관확장성 운동실조 및 Rad3-관련을 나타낸다.

[0121] BRCA는 유방암 유전자를 나타낸다.

[0122] Chk1은 체크포인트 키나제 1을 나타낸다.

[0123] Chk2는 체크포인트 키나제 2를 나타낸다.

[0124] DDR은 DNA 손상 반응을 나타낸다.

[0125] DNA는 데옥시리보핵산을 나타낸다.

[0126] DNA-PK는 DNA-의존성 단백질 키나제를 나타낸다.

[0127] NTSR1은 뉴로텐신 수용체 1을 나타낸다.

[0128] PARP는 폴리-ADP 리보스 폴리머라제를 나타낸다.

[0129] PTEN은 염색체 10 상에서 결실된 포스파타제 및 텐신 상동체를 나타낸다.

[0130] WEE1은 WEE1 G2 체크포인트 키나제를 나타낸다.

[0131] 다른 용어

[0132] 본원에 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 문맥으로부터 달리 나타내거나 추론되지 않는 한, 언급된 정량적 값으로부터의 ±10% 변동을 지칭한다 (그리고 언급된 정량적 값 그 자체를 포함함). 예를 들어, 달리 언급되거나 문맥으로부터 추론되지 않는 한, 약 100 kBq/kg의 선량은 100±10% kBq/kg, 즉 90 kBq/kg 내지 110 kBq/kg의 선량 범위를 나타낸다.

[0133] 본원에 사용된 용어 "조합되어 투여되는", "조합 투여" 또는 "공-투여되는"은 2종 이상의 작용제가 대상체에게 동시에 또는 환자에 대한 각각의 작용제의 효과의 중첩이 있을 수 있는 간격 내에 투여되는 것을 의미한다. 따라서, 조합되어 투여되는 2종 이상의 작용제는 함께 투여될 필요가 없다. 일부 실시양태에서, 이들은 서로 90일 내에 (예를 들어, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에), 28일 내에 (예를 들어, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에), 24시간 내에 (예를 들어, 12, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1시간 내에), 또는 약 60, 30, 15, 10, 5 또는 1분 내에 투여된다. 일부 실시양태에서, 작용제의 투여는 조합 효과가 달성되도록 함께 충분히 근접하게 이격된다.

[0134] 본원에 사용된, 대상체에게 작용제를 "투여하는" 것은 상기 대상체의 세포를 작용제와 접촉시키는 것을 포함한다.

[0135] 용어 "암"은 악성 신생물성 세포의 증식에 의해 유발되는 임의의 암, 예컨대 종양, 신생물, 암종, 육종, 백혈병 및 림프종을 지칭한다. "고형 종양 암"은 조직의 비정상적 덩어리를 포함하는 암, 예를 들어 육종, 암종 및 림프종이다. 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "혈액암" 또는 "액상 암"은 체액에 존재하는 암, 예를 들어 림프종 및 백혈병이다.

[0136] 본원에 사용된 용어 "킬레이트"는 2개 이상의 지점에서 중심 금속 또는 방사성금속 원자에 결합될 수 있는 유기 화합물 또는 그의 부분을 지칭한다.

[0137] 본원에 사용된 용어 "접합체"는 킬레이트화 기 또는 그의 금속 착물, 링커 기를 함유하고, 치료 모이어티 또는 표적화 모이어티를 임의로 함유하는 분자를 지칭한다.

[0138] 본원에 사용된 용어 "화합물"은 도시된 구조의 모든 입체이성질체, 기하 이성질체 및 호변이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0139] 본원에 기재된 화합물은 비대칭일 수 있다 (예를 들어, 1개 이상의 입체중심을 가짐). 달리 나타내지 않는 한, 모든 입체이성질체, 예컨대 거울상이성질체 및 부분입체이성질체가 의도된다. 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 개시내용의 화합물은 광학 활성 형태 또는 라세미 형태로 단리될 수 있다. 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 예컨대 라세미 혼합물의 분해에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 제조된다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 다수의 기하 이성질체가 또한 본원에 기재된 화합물에 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 개시내용에서 고려된다. 본 개시내용의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성질체가 기재되어 있으며, 이는 이성질체의 혼합물 또는 분리된 이성질체 형태로서 단리될 수 있다.

[0140] 본 개시내용의 화합물은 또한 호변이성질체 형태를 포함한다. 호변이성질체 형태는 단일 결합과 인접 이중 결합의 스와핑 및 이에 수반된 양성자의 이동으로부터 생성된다. 호변이성질체 형태는 동일한 실험식 및 총 전하를 갖는 이성질체 양성자화 상태인 양성자성 호변이성질체를 포함한다. 양성자성 호변이성질체의 예는 케톤 - 엔올 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 락탐 - 락팀 쌍, 아미드 - 이미드산 쌍, 엔아민 - 이민 쌍, 및 양성자가 헤테로시클릭계의 2개 이상의 위치를 점유할 수 있는 환상 형태, 예컨대 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-

1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸을 포함한다. 호변이성질체 형태는 평형 상태로 존재할 수 있거나 또는 적절한 치환에 의해 한 형태로 입체적으로 고정되어 있을 수 있다.

[0141] 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 개시내용의 화합물의 치환기가 군 또는 범위로 개시된다. 구체적으로, 본 개시내용은 이러한 군 및 범위의 구성원 각각 및 그의 모든 개별 하위조합을 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, 용어 "C_{1-6} 알킬"은 구체적으로 메틸, 에틸, C_3 알킬, C_4 알킬, C_5 알킬 및 C_6 알킬을 개별적으로 개시하는 것으로 의도된다. 본원에서 형태 "임의로 치환된 X" (예를 들어, 임의로 치환된 알킬)의 어구는 "X, 여기서 X는 임의로 치환됨" (예를 들어, "알킬, 여기서 상기 알킬은 임의로 치환됨")과 동등한 것으로 의도된다. 그것은 특징부 "X" (예를 들어, 알킬) 그 자체가 임의적이라는 것을 의미하는 것으로 의도되지 않는다.

[0142] 본원에 사용된 용어 "감소시키다", "감소된", "증가시키다", "증가된" 또는 "감소", "감소된"은 (예를 들어, 치료 결과 또는 효과와 관련하여) 참조 수준에 비교한 의미를 갖는다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 실험 동물 모델 또는 임상 시험에서 대조군으로 상기 방법을 사용하여 결정된 수준이다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 치료 시작 전 또는 시작 시 동일한 대상체에서의 수준이다. 일부 실시양태에서, 참조 수준은 상기 치료 방법에 의해 치료되지 않는 집단에서의 평균 수준이다.

[0143] 본원에 사용된 용어 작용제 (예를 들어, 상기 접합체 중 임의의 것)의 "유효량"은 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 가져오기에 충분한 양이고, 이에 따라 "유효량"은 적용되는 문맥에 좌우된다.

[0144] 용어 "보다 낮은 유효 용량"은, 작용제 (예를 들어, 치료제)와 함께 존재하는 용어로서 사용된 경우에, 본 발명의 조합 요법에서 치료상 유효하고, 작용제가 참조 실험에서 단독요법으로서 사용된 경우에 또는 다른 치료 지침에 의해 치료상 유효한 것으로 결정된 용량보다 낮은 작용제의 투여량을 지칭한다.

[0145] 본원에 사용된 용어 "제약 조성물"은 제약상 허용되는 부형제와 함께 제제화된 본원에 기재된 화합물을 함유하는 조성물을 나타낸다. 일부 실시양태에서, 제약 조성물은 포유동물에서의 질환의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인 하에 제조 또는 판매된다. 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여 형태의 경구 투여용으로 (예를 들어, 정제, 캡슐, 캐플릿, 겔캡 또는 시럽); 국소 투여용으로 (예를 들어, 크림, 겔, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여용으로 (예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서 및 정맥내 사용에 적합한 용매계 중의 것으로서); 또는 본원에 기재된 임의의 다른 제제로 제제화될 수 있다.

[0146] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 부형제"는 환자에서 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는, 본원에 기재된 화합물 이외의 임의의 성분 (예를 들어, 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있는 비히클)을 지칭한다. 부형제는, 예를 들어 부착방지제, 항산화제, 결합제, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료 (색소), 연화제, 유화제, 충전제 (희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 향미제, 향료, 활택제 (유동 증진제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 방사선보호제, 흡수제, 현탁화제 또는 분산제, 감미제 또는 수화용 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 아스코르브산, 히스티딘, 포스페이트 완충제, 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 탄산칼슘, 인산칼슘 (이염기성), 스테아르산칼슘, 크로스카르멜로스, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정질 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 쉘락, 이산화규소, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 시트르산나트륨, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소르비톨, 전분 (옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 활석, 이산화티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 크실리톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0147] 본원에 사용된 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극 또는 알레르기 반응 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 본원에 기재된 화합물의 염을 나타낸다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 제약상 허용되는 염은 문헌 [Berge et al., J. Pharmaceutical Sciences 66:1-19, 1977 및 Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Eds. P.H. Stahl and C.G. Wermuth), Wiley-VCH, 2008]에 기재되어 있다. 염은 본원에 기재된 화합물의 최종 단리 및 정제 동안 계내 제조될 수 있거나 또는 개별적으로 유리 염기 기를 적합한 유기 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0148] 화합물은 제약상 허용되는 염으로서 제조될 수 있도록 이온화성 기를 가질 수 있다. 이들 염은 무기 또는 유기 산을 수반하는 산 부가염일 수 있거나 또는 염은 화합물의 산성 형태의 경우에 무기 또는 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 빈번하게, 화합물은 제약상 허용되는 산 또는 염기의 부가 생성물로서 제조된 제약상 허용되는 염으로서 제조되거나 사용된다. 적합한 제약상 허용되는 산 및 염기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며,

예컨대 산 부가염을 형성하기 위한 것으로 염산, 황산, 브로민화수소산, 아세트산, 락트산, 시트르산 또는 타르타르산 및 염기성 염을 형성하기 위한 것으로 수산화칼륨, 수산화나트륨, 수산화암모늄, 카페인, 다양한 아민이 있다. 적절한 염의 제조 방법은 관련 기술분야에 널리 확립되어 있다.

[0149] 대표적인 산 부가염은 특히 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵토네이트, 헥사노에이트, 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘, 뿐만 아니라 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 및 에틸아민을 포함하나 이에 제한되지는 않는 비독성 암모늄, 4급 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0150] 본원에 사용된 용어 "방사성제약" 또는 "방사성접합체"는 방사성동위원소 또는 방사성핵종, 예컨대 본원에 기재된 방사성동위원소 또는 방사성핵종 중 임의의 것을 포함하는 임의의 화합물 또는 접합체를 지칭한다.

[0151] 본원에 사용된 용어 "방사성핵종"은 방사성 붕괴를 겪을 수 있는 원자 (예를 들어, ^{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)를 지칭한다. 용어 방사성 핵종, 방사성동위원소 또는 방사성 동위원소가 또한 방사성핵종을 기재하는 것으로 사용될 수 있다. 방사성핵종은 검출제로서 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 알파-방출 방사성핵종이다. 본 발명의 방법에 사용된 예시적인 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0152] 본원에서 사용되고, 관련 기술분야에서 널리 이해되는 바와 같이, 상태 (예를 들어, 본원에 기재된 상태, 예컨대 암)를 "치료하다" 또는 이러한 상태의 "치료"는 유익하거나 목적하는 결과, 예컨대 임상 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익하거나 목적하는 결과는 검출가능하든 또는 검출가능하지 않든, 1종 이상의 증상 또는 상태의 완화 또는 호전; 질환, 장애 또는 상태의 정도의 감소; 질환, 장애 또는 상태의 안정화된 (즉, 악화되지 않은) 상태; 질환, 장애 또는 상태의 확산의 방지; 질환, 장애 또는 상태의 진행의 지연 또는 둔화; 질환, 장애 또는 상태의 호전 또는 완화; 및 관해 (부분적이든 또는 총체적이든)를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다. 암 치료와 관련하여, "호전시키는" 것은, 예를 들어 전이 발생률의 감소, 종양 부피의 감소, 종양 혈관화의 감소 및/또는 종양 성장 속도의 감소를 포함할 수 있다. 질환, 장애 또는 상태를 "완화시키는" 것은 이러한 질환, 장애 또는 상태의 정도 및/또는 바람직하지 않은 임상 징후가 치료 부재 하에서의 정도 또는 시간 경과와 비교하여 경감되고/거나 진행의 시간 경과가 둔화되거나 연장된다는 것을 의미한다.

[0153] 킬레이트화제

[0154] 화학식 I의 화합물은 킬레이트화 모이어티 또는 킬레이트화제를 포함한다. 예시적인 킬레이트화제는 DOTA, DOTAGA, NOTA, DTPA, TETA, EDTA, NODAGA, NODASA, TRITA, CDTA, BAT, DFO 및 HYNIC를 포함하나, 이에 제한되지는 않으며, 이는 하기와 같이 정의된다:

[0155] DOTA는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산을 나타내고,

[0156] DOTAGA는 1,4,7,10-테트라아자시클로도데세칸,1-(글루타르산)-4,7,10-트리아세트산을 나타내고,

[0157] NOTA는 1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산을 나타내고,

[0158] DTPA는 디에틸렌트리아민펜타아세트산을 나타내고,

[0159] TETA는 1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산을 나타내고,

[0160] EDTA는 에틸렌디아민-N,N'-테트라아세트산을 나타내고,

[0161] NODAGA는 1,4,7-트리아자시클로노난-N-글루타르산-N',N"-디아세트산을 나타내고,

[0162] NODASA는 1,4,7-트리아자시클로노난-1-숙신산-4,7-디아세트산을 나타내고,

[0163] TRITA는 1,4,7,10 테트라아자시클로트리데칸-1,4,7,10-테트라아세트산을 나타내고,

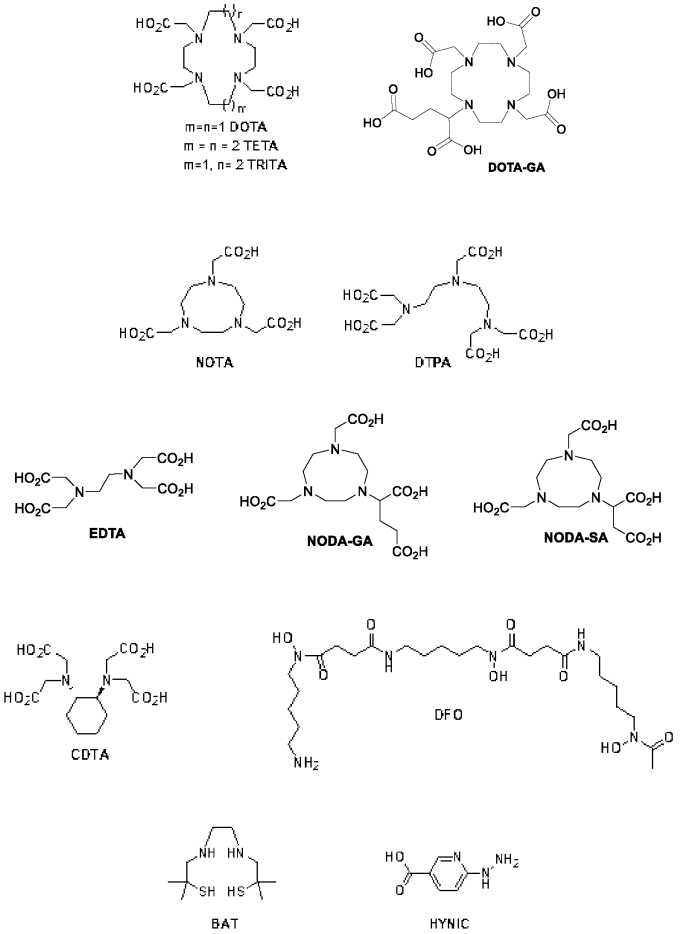
[0164] CDTA는 트랜스-1,2-디아미노시클로헥산-N,N,N',N'-테트라아세트산을 나타내고,

[0165] DFO는 데스페랄 또는 데스페리옥사민 유형 군의 킬레이트화제를 나타내고, 비제한적 예의 화학 명칭은 N-[5-({3-[5-(아세틸-히드록시-아미노)-펜틸카르바모일]-프로피오닐}-히드록시-아미노)-펜틸]-N'-(5-아미노-펜틸)-N'-히드록시-숙신아미드이고,

[0166] BAT는 비스아미노-비스티올 군의 킬레이트화제를 나타내고, 비제한적 예의 화학 명칭은 1-[2-(2-메르캅토-2-메틸-프로필아미노)-에틸아미노]-2-메틸-프로판-2-티올이고,

[0167] HYNIC는 6-히드라지노-니코틴산을 나타내고,

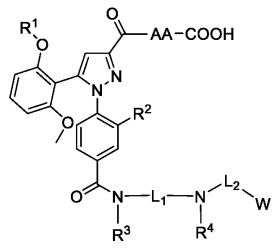
[0168] 그의 화학 구조는 하기와 같다:



[0169]

[0170] **방사성제약**

[0171] 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 방사성제약은 일반적으로 화학식 I의 화합물로 킬레이트화된 방사성핵종을 포함하며, 각각의 가변기는 상기 발명의 내용 섹션에 정의된 바와 같다.



(I)

[0172]

[0173] 킬레이트화 모이어티

[0174] 적합한 킬레이트화 모이어티의 예는 DOTA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산), DOTAGA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데세칸,1-(글루타르산)-4,7,10-트리아세트산, NOTA (1,4,7-트리아자시클로노난트리아세트산), DTPA (디에틸렌트리아민펜타아세트산), TETA (1,4,8,11-테트라아자시클로도데칸-1,4,8,11-테트라아세트산), EDTA (에틸렌디아민-N,N'-테트라아세트산), NODAGA (1,4,7-트리아자시클로노난-N-글루타르산-N',N"-디아세트산), NODASA (1,4,7-트리아자시클로노난-1-숙신산-4,7-디아세트산), TRITA (1,4,7,10 테트라아자시클로트리데칸-1,4,7,10-테트라아세트산), CDTA (트랜스-1,2-디아미노시클로헥산-N,N,N',N'-테트라아세트산), DFO (데스페랄 또는 데스페리옥사민 유형 군의 킬레이트화제, 비제한적 예의 화학 명칭은 N-[5-({3-[5-(아세틸-히드록시-아미노)-펜틸카르바모일]-프로피오닐}-히드록시-아미노)-펜틸]-N'-(5-아미노-펜틸)-N'-히드록시-숙신아미드), BAT (비스아미노-비스티올 군의 킬레이트화제, 비제한적 예의 화학 명칭은 1-[2-(2-메르캅토-2-메틸-프로필아미노)-에틸아미노]-2-메틸-프로판-2-티올)임), 및 HYNIC (6-히드라지노-니코틴산)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0175] 일부 실시양태에서, 킬레이트화 모이어티는 DOTA (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산)이다.

[0176] 방사성핵종

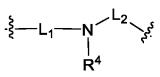
[0177] 본 개시내용은 각각 방사성핵종을 포함하는 방사성제약의 용도를 포함한다. 적합한 방사성핵종의 예는 ^{47}Sc, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{69}Er, ^{77}As, ^{82}Rb, ^{89}Zr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{97}Ru, ^{99}Tc, ^{99m}Tc, ^{105}Rh, ^{109}Pd, ^{111}In, ^{111}Ag, ^{121}Sn, ^{127}Te, ^{142}Pr, ^{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 및 ^{229}Th를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0178] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 ^{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 및 ^{227}Th로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] 일부 실시양태에서, 방사성핵종은 알파 방출체, 예를 들어 아스타틴-211 (^{211}At), 비스무트-212 (^{212}Bi), 비스무트-213 (^{213}Bi), 악티늄-225 (^{225}Ac), 라듐-223 (^{223}Ra), 납-212 (^{212}Pb), 토륨-227 (^{227}Th) 또는 테르븀-149 (^{149}Tb)이다.

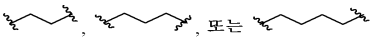
[0180] 링커

[0181] 본 개시내용의 방법에 사용된 방사성제약은 L_1 및 L_2를 포함하는 화학식 I의 구조 내에 나타낸 바와 같은 링커를 포함한다:

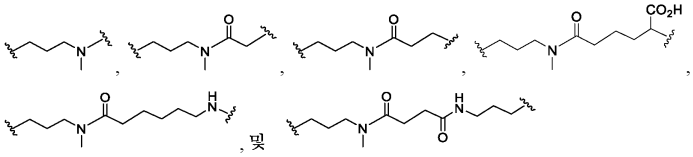


[0182]

[0183] 여기서 L_1은 C_{2-5} 알킬리덴이고; L_2는 C_{2-20} 알킬리덴, C_{2-20} 헤테로알킬리덴, (C=O)O, (C=O)NR 또는 그의 조합이고, R은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이다.

[0184] 예시적인 L_1은 , , 또는 이며, 이들 각각은 본원에 기재된 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0185] L_2는 전형적으로 적어도 1개의 헤테로원자 (예를 들어, O 또는 N), 아미드 모이어티, 또는 둘 다를 포함한다. 예시적인 L_2는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다:

[0186] , 및 (이들 각각은 본원에 기재된 치환기로 임의로 치환될 수 있음).

[0187] **DNA 손상 및 복구 억제제 (DDRi)**

[0188] 본원에 개시된 용어 "DNA 손상 반응 억제제" 및 "DNA 손상 및 복구 억제제"는 상호교환가능하게 사용된다. 다양한 실시양태에서, DNA 손상 및 복구 억제제 (DDRi)는 방사성제약과 공-투여된다.

[0189] DNA 복구는 DNA 단일 가닥 파괴 (예를 들어, PARP 경로) 및 이중 가닥 파괴 (예를 들어, BRCA 및 다른 유전자, 예컨대 ATR/ATM)를 복구하는 다중 분자 경로를 수반한다. PARP 억제 (PARPi)는 단일 가닥 파괴 복구의 실패를 유발하며, 이는 추가로 이중 가닥 파괴로 이어진다. 이용가능한 PARP 억제제는 PARP 효소 억제 및 DNA-포획 둘 다를 통해 작용한다. BRCA 및/또는 PTEN 돌연변이를 갖는 종양 세포는 PARPi에 감수성이다. ATR 억제 (ATRi)는 이중 가닥 파괴의 복구 실패를 유발하며 - 이중 가닥 파괴의 축적은 세포 사멸을 초래한다. 이들 억제제는 상동 재조합 및 비-상동 말단 연결 메카니즘을 방지함으로써 작용한다.

[0190] 본 개시내용은 방사성제약 및 DNA 손상 및 복구 억제제를 사용한 조합 요법에 관한 것이다. 이러한 유형의 조합 요법은 암의 치료에서, 특히 DDRi에 반응성일 것으로 예상되지 않은 암에서 예상외의 개선을 발생시키는 것으로 밝혀졌다.

[0191] 일부 실시양태에서, DDRi는 PARP 억제제 (PARPi)이다. 일부 실시양태에서, PARPi는 니파립, 니라파립, 올라파립, 파미파립, 루카파립 (캄실레이트), 탈라조파립 및 벨리파립 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, PARPi는 아다보세르팁, AZD2811 또는 그의 유사체이다.

[0192] 일부 실시양태에서, DDRi는 ATM/ATR 억제제이다. 일부 실시양태에서 ATM/ATR 억제제는 AZ20, AZD0156, AZD1390, AZD6738, BAY-1895344, EPT-46464, M3541, M4344, M6620 (이전에 VE-922 또는 VX-970으로 공지됨), NU6027 및 VE-821 또는 그의 유사체로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, ATM/ATR 억제제는 AZD1390 또는 그의 유사체이다.

[0193] 일부 실시양태에서, DDRi는 WEE1 억제제, Chk1 억제제 또는 Chk2 억제제이다. WEE1 억제제, Chk1 억제제 또는 Chk2 억제제의 예는 관련 기술분야에 공지된 것들을 포함한다.

[0194] 일부 실시양태에서, DDRi는 DNA-의존성 단백질 키나제 (DNA-PK) 억제제이다. DNA-PK 억제제의 비제한적 예는 AZD7648, KU-0060648, NU7026, NU7441 (KU-57788), PI-103, PIK-75 HCl, PP121, SF2523 및 그의 유사체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, DNA-PK 억제제는 AZD7648 또는 그의 유사체이다.

[0195] **대상체**

[0196] 일부 개시된 방법에서, 요법 (예를 들어, 치료제를 포함함)이 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0197] 일부 실시양태에서, 대상체는 또 다른 요법을 받았거나 또는 받고 있다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 대상체는 방사성제약을 받았거나 또는 받고 있다. 일부 실시양태에서, 대상체는 DDRi를 받았거나 또는 받고 있다.

[0198] 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖거나 또는 암이 발생할 위험이 있다. 예를 들어, 대상체는 암으로 진단되었을 수 있다. 암은 원발성 암 또는 전이성 암일 수 있다. 대상체는 림프절 침범이 있거나 없고 전이가 있거나 없는 임의의 병기의 암, 예를 들어, I기, II기, III기 또는 IV기 암을 가질 수 있다. 제공된 조성물은 암의 추가의 성장을 예방 또는 감소시키고/거나 달리 암을 호전시킬 수 있다 (예를 들어, 전이를 예방 또는

감소시킴). 일부 실시양태에서, 대상체는 암을 갖지 않지만, 예를 들어 1종 이상의 위험 인자, 예컨대 환경 노출의 존재, 1종 이상의 유전자 돌연변이 또는 변이체의 존재, 가족력 등으로 인해 암이 발생할 위험이 있는 것으로 결정되었다. 일부 실시양태에서, 대상체는 암으로 진단되지 않았다.

[0199] 일부 실시양태에서, 암은 고형 종양이다.

[0200] 일부 실시양태에서, 고형 종양 암은 유방암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 췌장암, 두경부암, 전립선암, 결장직장암, 육종, 부신피질 암종, 신경내분비암, 유잉 육종, 다발성 골수종 또는 급성 골수성 백혈병이다.

[0201] 일부 실시양태에서, 암은 비-고형 (예를 들어, 액상 (예를 들어, 혈액)) 암이다.

[0202] **투여 및 투여량**

[0203] 유효 용량 및 보다 낮은 유효 용량

[0204] 본 개시내용은 각각의 치료제의 양이 그 자체로 치료상 유효할 수 있거나 그렇지 않을 수 있는 조합 요법을 제공한다. 예를 들어, 제1 요법 및 제2 요법을 함께 장애, 예를 들어 암을 치료 또는 호전시키는 데 유효한 양으로 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 요법 중 적어도 하나는 보다 낮은 유효 용량으로 대상체에게 투여된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 요법 둘 다는 보다 낮은 유효 용량으로 투여된다.

[0205] 일부 실시양태에서, 제1 요법은 방사성제약을 포함하고, 제2 요법은 DDRi를 포함한다.

[0206] 일부 실시양태에서, 제1 요법은 DDRi를 포함하고, 제2 요법은 방사성제약을 포함한다.

[0207] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 치료 조합은 장애 및 그의 합병증의 증상을 치유하거나 또는 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 방식 (예를 들어, 투여량 및 시기)으로 대상체에게 투여된다. 단일 요법 ("단독요법")과 관련하여, 이러한 목적을 달성하기에 적절한 양은 질환 또는 의학적 상태와 연관된 적어도 1종의 증상을 실질적으로 개선시키기에 충분한 화합물의 양인 "치료 유효량"으로서 정의된다. "치료 유효량"은 전형적으로 치료제에 따라 달라진다. 공지된 치료제의 경우, 관련 치료 유효량은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있거나 또는 그에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0208] 예를 들어, 암의 치료에서, 질환 또는 상태의 임의의 증상을 감소, 예방, 지연, 억제 또는 정지시키는 작용제 또는 화합물이 치료상 유효할 것이다. 작용제 또는 화합물의 치료 유효량은 질환 또는 상태를 치유하는 데 요구되지 않지만, 질환 또는 상태의 발병이 지연, 방해 또는 예방되거나, 또는 질환 또는 상태 증상이 호전되거나, 또는 질환 또는 상태의 기간이 변화되거나, 또는 예를 들어 덜 중증이거나, 또는 개체에서 회복이 가속화되도록 질환 또는 상태에 대한 치료를 제공할 것이다. 예를 들어, 치료는 암이 퇴행하도록 하거나 암의 성장을 둔화시키는 경우에 치료상 유효할 수 있다.

[0209] 이들 용도에 유효한 투여 요법 (예를 들어, 각각의 치료제의 양, 요법의 상대 시기 등)은 질환 또는 상태의 중증도 및 대상체의 체중 및 일반적 상태에 좌우될 수 있다. 예를 들어, 포유동물 (예를 들어, 인간)에게 적용되는 치료제를 포함하는 특정한 조성물의 치료 유효량은 포유동물의 연령, 체중 및 상태에서의 개별 차이를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다. 본 개시내용의 특정 접합체는 암 세포를 표적화하고 잔류하는 증진된 능력을 나타내기 때문에, 이들 화합물의 투여량은 비접합 작용제의 치료 효과에 요구되는 등가 용량보다 더 낮을 수 있다 (예를 들어, 약 90%, 75%, 50%, 40%, 30%, 20%, 15%, 12%, 10%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5% 또는 0.1% 이하). 치료 유효량 및/또는 최적량은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 실험적으로 결정될 수 있다. 따라서, 보다 낮은 유효 용량은 또한 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.

[0210] 방사성제약 또는 조성물 (예를 들어, 치료제 또는 방사성제약을 포함하는 제약 조성물)의 단일 또는 다중 투여는 치료 의사에 의해 선택되는 용량 수준 및 패턴으로 수행될 수 있다. 용량 및 투여 스케줄은 대상체에서의 질환 또는 상태의 중증도에 기초하여 결정되고 조정될 수 있으며, 이는 임상의에 의해 통상적으로 실시되는 방법 또는 본원에 기재된 것들에 따라 치료 과정 전반에 걸쳐 모니터링될 수 있다.

[0211] 개시된 조합 요법 방법에서, 제1 및 제2 요법은 대상체에게 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제1 치료제를 포함하는 제1 조성물 및 제2 치료제를 포함하는 제2 조성물은 대상체에게 순차적으로 또는 공동으로 투여될 수 있다. 대안적으로, 제1 치료제 및 제2 치료제의 조합을 포함하는 조성물이 대상체에게 투여될 수 있다.

[0212] 일부 실시양태에서, 방사성제약은 단일 선량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, 방사성제약은 1회 초과, 즉 다중 선량으로 투여된다. 방사성제약이 1회 초과로 투여되는 경우에, 각각의 투여의 선량은 동일하거나 상이할 수 있다.

[0213] 일부 실시양태에서, DDRi는 단일 용량으로 투여된다. 일부 실시양태에서, DDRi는 1회 초과, 예를 들어 적어도 2회, 적어도 3회 등으로 투여된다. 일부 실시양태에서, DDRi는 규칙적 또는 반-규칙적 스케줄에 따라 다수회, 예를 들어 대략 2주마다 1회, 1주 1회, 1주 2회, 1주 3회 또는 1주 3회 초과로 투여된다. DDRi가 1회 초과로 투여되는 경우에, 각각의 투여의 용량은 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들어, DDRi는 초기 투여량으로 투여될 수 있고, 이어서 DDRi의 후속 투여량은 초기 투여량보다 더 높거나 낮을 수 있다.

[0214] 일부 실시양태에서, DDRi의 제1 용량은 방사성제약의 제1 선량과 동시에 투여된다. 일부 실시양태에서, DDRi의 제1 용량은 방사성제약의 제1 선량 전에 투여된다. 일부 실시양태에서, DDRi의 제1 용량은 방사성제약의 제1 선량 후에 투여된다. 일부 실시양태에서, DDRi의 후속 용량이 투여된다.

[0215] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 ^{225}Ac-방사성제약을 포유동물의 체중 기준 1 MBq/kg 미만 (예를 들어, 800 kBq/kg 미만, 600 kBq/kg 미만, 500 kBq/kg 미만, 400 kBq/kg 미만, 300 kBq/kg 미만, 250 kBq/kg 미만, 200 kBq/kg 미만, 150 kBq/kg 미만, 100 kBq/kg 미만 또는 50 kBq/kg 미만)의 선량으로 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 각각의 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0216] 특정 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 900 kBq/kg 내지 800 kBq/kg, 800 kBq/kg 내지 700 kBq/kg, 700 kBq/kg 내지 600 kBq/kg, 600 kBq/kg 내지 500 kBq/kg, 500 kBq/kg 내지 400 kBq/kg, 400 kBq/kg 내지 300 kBq/kg, 300 kBq/kg 내지 200 kBq/kg, 200 kBq/kg 내지 100 kBq/kg 또는 100 kBq/kg 내지 50 kBq/kg의 선량으로 투여될 수 있다. 각각의 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0217] 특정 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 약 2 MBq/kg, 약 1.9 MBq/kg, 약 1.8 MBq/kg, 약 1.7 MBq/kg, 약 1.6 MBq/kg, 약 1.5 MBq/kg, 약 1.4 MBq/kg, 약 1.3 MBq/kg, 약 1.2 MBq/kg, 약 1.1 MBq/kg, 약 1 MBq/kg, 약 0.9 MBq/kg, 약 0.8 MBq/kg, 약 0.7 MBq/kg, 약 0.6 MBq/kg, 약 0.5 MBq/kg, 약 0.4 MBq/kg, 약 0.3 MBq/kg, 약 0.2 MBq/kg, 약 0.1 MBq/kg, 또는 약 0.05 MBq/kg의 선량으로 투여될 수 있다. 각각의 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0218] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 250 kBq/kg 미만 (예를 들어, 약 240 kBq/kg, 약 220 kBq/kg, 약 200 kBq/kg, 약 180 kBq/kg, 약 160 kBq/kg, 약 150 kBq/kg, 약 140 kBq/kg, 약 130 kBq/kg, 약 120 kBq/kg, 약 110 kBq/kg, 또는 약 100 kBq/kg)의 선량으로 투여된다. 각각의 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0219] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물의 체중 기준 100 kBq/kg 미만 (예를 들어, 약 90 kBq/kg, 약 80 kBq/kg, 약 70 kBq/kg, 약 60 kBq/kg, 약 50 kBq/kg, 약 40 kBq/kg, 약 30 kBq/kg, 약 20 kBq/kg, 또는 약 10 kBq/kg)의 선량으로 투여된다. 각각의 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0220] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 15 MBq 미만 (예를 들어, 약 14 MBq, 약 13 MBq, 약 12 MBq, 약 11 MBq, 약 10 MBq, 약 9 MBq, 약 8 MBq, 약 7 MBq, 약 6 MBq, 약 5 MBq, 약 4 MBq, 약 3 MBq, 약 2 MBq, 약 1 MBq)의 단위 선량으로 투여된다. 각각의 단위 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0221] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 10 MBq 미만의 단위 선량으로 투여된다. 각각의 단위 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0222] 일부 실시양태에서, 상기 ^{225}Ac-방사성제약은 상기 포유동물에게 5 MBq 미만의 단위 선량으로 투여된다. 각각의 단위 선량은 포유동물에게 다수회 투여될 수 있다.

[0223] 일부 실시양태에서, 방사성제약 (또는 그의 조성물) 및 DDRi (또는 그의 조성물)는 서로 28일 내에 (예를 들어, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다.

[0224] 일부 실시양태에서, 방사성제약 (또는 그의 조성물) 및 DDRi (또는 그의 조성물)는 서로 90일 내에 (예를 들어, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5, 4, 3, 2 또는 1일 내에) 투여된다. 다양한 실시양태에서, DDRi는 방사성

제약과 동시에 투여된다. 다양한 실시양태에서, DDRi는 방사성제약의 제1 투여 후에 다수회 투여된다.

[0225] 일부 실시양태에서, 조성물 (예컨대 방사성제약을 포함하는 조성물)은 방사선 치료 계획 또는 진단 목적을 위해 투여된다. 방사선 치료 계획 또는 진단 목적을 위해 투여되는 경우에, 조성물은 진단 유효 용량으로 및/또는 치료 유효 용량을 결정하는 데 유효한 양으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 개시된 접합체 또는 그의 조성물 (예를 들어, 제약 조성물)의 제1 용량은 방사선 치료 계획에 유효한 양으로 투여되고, 이어서 본원에 개시된 바와 같은 접합체 및 또 다른 치료제를 포함하는 조합 요법이 투여된다.

[0226] 1종 이상의 작용제 (예를 들어, 방사성제약 및/또는 DDRi)를 포함하는 제약 조성물은 개시된 방법 및 시스템에 따라 사용하기 위해 다양한 약물 전달 시스템으로 제제화될 수 있다. 1종 이상의 생리학상 허용되는 부형제 또는 담체가 적절한 제제를 위해 조성물 내에 또한 포함될 수 있다. 적합한 제제의 예는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed., 1985]에서 발견된다. 약물 전달 방법의 간략한 검토를 위해, 예를 들어 문헌 [Langer (Science 249:1527-1533, 1990)]을 참조한다.

[0227] 제제

[0228] 제약 조성물은 예방적 및/또는 치유적 치료를 위해 비경구, 비강내, 국소, 경구 또는 국부 투여, 예컨대 경피 수단에 의한 투여용으로 제제화될 수 있다. 제약 조성물은 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 근육내 또는 피하 주사에 의해), 또는 경구 섭취에 의해, 또는 혈관 또는 암 상태에 의해 영향을 받는 영역에서의 국소 적용 또는 관절내 주사에 의해 투여될 수 있다. 추가의 투여 경로의 예는 혈관내, 동맥내, 종양내, 복강내, 뇌실내, 경막외내, 뿐만 아니라 비강, 안구, 공막내, 안와내, 직장, 국소 또는 에어로졸 흡입 투여를 포함한다. 데포 주사 또는 침식성 이식물 또는 성분과 같은 수단에 의한 지속 방출 투여가 또한 구체적으로 고려된다. 적합한 조성물은 허용되는 담체, 바람직하게는 수성 담체, 예를 들어 특히 예를 들어 비경구 투여를 위한 물, 완충수, 염수 또는 PBS 중에 용해 또는 현탁된 작용제 (예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 화합물)를 포함하는 조성물을 포함한다. 조성물은 생리학적 조건에 근접하도록 제약상 허용되는 보조 물질, 예컨대 특히 pH 조정제 및 완충제, 장성 조정제, 습윤제 또는 세제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 전달을 위해 제제화되고; 예를 들어, 조성물은 단위 투여 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐의 제제를 위한 불활성 성분, 예컨대 결합제 또는 충전제를 함유할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 국부 투여를 위해 제제화되고; 예를 들어, 조성물은 크림, 연고, 겔, 페이스트 또는 점안제의 제제를 위한 불활성 성분, 예컨대 용매 또는 유화제를 함유할 수 있다.

[0229] 조성물은, 예를 들어 통상적인 멸균 기술에 의해 멸균되거나, 또는 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 사용하기 위해 패키징될 수 있거나 또는 동결건조될 수 있고, 동결건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 조합된다. 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9 또는 6 내지 8, 가장 바람직하게는 6 내지 7, 예컨대 6 내지 6.5일 것이다. 일부 실시양태에서, 고체 형태의 조성물은 각각 고정량의 상기 언급된 작용제 또는 작용제들을 함유하는 다수의 단일 용량 단위로, 예컨대 정제 또는 캡슐의 밀봉된 패키지에 패키징된다. 일부 실시양태에서, 고체 형태의 조성물은 유동적 양을 위한 용기, 예컨대 국소적으로 적용가능한 크림 또는 연고용으로 설계된 압착가능한 튜브에 패키징된다.

[0230] **효과**

[0231] 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 방법은 치료 효과를 생성한다.

[0232] 일부 실시양태에서, 치료 효과는 종양 부피의 감소, 안정한 종양 부피 또는 종양 부피의 증가 속도 감소를 포함한다. 일부 실시양태에서, 치료 효과는 재발 또는 전이의 발생률 감소를 포함한다.

[0233] **다른 작용제**

[0234] 일부 실시양태에서, 개시된 방법은 항증식제, 방사선 증감제 또는 면역조절제 또는 면역조정제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0235] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "항증식제" 또는 "항증식성 작용제"는 표 1에 열거된 항증식제를 포함한 임의의 항암제를 의미하며, 이들 중 임의의 것은 상태 또는 장애를 치료하기 위해 방사성제약과 조합되어 사용될 수 있다. 항증식제는 또한 유기-백금 유도체, 나프토퀴논 및 벤조퀴논 유도체, 크리소판산 및 그의 안트라퀴논 유도체를 포함한다.

[0236] 본원에서 상호교환가능하게 사용된 "면역조절제" 또는 "면역조정제"는 표 1에 열거된 것들을 포함한 임의의 면

역-조정제를 의미하며, 이들 중 임의의 것은 본원에 제공된 방사성제약과 조합되어 사용될 수 있다.

[0237] 본원에 사용된 "방사선 증감제"는 방사선 요법에 대한 암 세포의 감수성을 증가시키는 임의의 작용제를 포함한다. 방사선 증감제는 5-플루오로우라실, 백금의 유사체 (예를 들어, 시스플라틴, 카르보플라틴, 옥살리플라틴), 겜시타빈, EGFR 길항제 (예를 들어, 세툭시맙, 게피티닙), 파르네실트랜스퍼라제 억제제, COX-2 억제제, bFGF 길항제 및 VEGF 길항제를 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

표 1

알킬화제	부술판 다카르바진 이포스파미드 헥사메틸멜라민 티오테파 다카르바진 로무스틴 시클로포스파미드	클로람부실 프로카르바진 알트레타민 에스트라무스틴 포스페이트 메클로레타민 스트렙토조신 테모졸로미드 세무스틴
백금 작용제	스피로플라틴 테트라플라틴 오르마플라틴 이프로플라틴 피코플라틴 옥살리플라틴 카르보플라틴	로바플라틴 (아에테르나) 사트라플라틴 (존슨 매티) BBR-3464 (호프만-라 로슈) 미리플라틴 AP-5280 (액세스) 시스플라틴
항대사물	아자시티딘 플록수리딘 2-클로로데옥시아데노신 6- 메르캅토퓨린 6-티오구아닌 시타라빈 2- 플루오로데옥시 시티딘 메토트렉세이트 토무덱스 플루다라빈 랄티트렉세드	트리메트렉세이트 데옥시코포르마이신 펜토스타틴 히드록시우레아 데시타빈 (슈퍼젠) 클로파라빈 (바이오엔비전) 이로풀벤 (MGI 파마) DMDC (호프만-라 로슈) 에티닐시티딘 (다이호) 겜시타빈 카페시타빈

[0238]

[0239]

표 1		
토포이소머라제 억제제	암사크린 에피루비신 에토포시드 테니포시드 또는 미톡산트론 7-에틸-10-히드록시- 캄프토테신 덱스라족산 (토포타겟) 픽산트론 (노부스파마) 레베카마이신 유사체 (엑셀릭시스) BBR-3576 (노부스파마) 루비테칸 (슈퍼젠) 이리노테칸 (CPT-11) 토포테칸	엑사테칸 메실레이트 (다이이치) 퀴나메드 (켐제넥스) 기마테칸 (시그마-타우) 디플로모테칸 (부포-입센) TAS-103 (다이호) 엘사미트루신 (스펙트럼) 에도테카린 코시테칸 벨로테칸 히드록시캄프토테신 (SN-38)
항종양 항생제	발루비신 테라루비신 이다루비신 루비다존 플리카마이신 포르피로마이신 미톡산트론 (노반트론) 아모나피드	아조나피드 안트라피라졸 옥산트라졸 로속산트론 사바루비신 에피루비신 미톡산트론 독소루비신

표 1

항유사분열 작용제	콜키신 빈블라스틴 빈데신 돌라스타틴 10 (NCI) 리족신 (후지사와) 미보불린 (워너-램버트) 세마도틴 (바스프) RPR 109881A (아벤티스) TXD 258 (아벤티스) 에포틸론 B (노파르티스) T 900607 (툴라릭) T 138067 (툴라릭) 크립토피신 52 (일라이 릴리) 빈플루닌 (파브르) 아우리스타틴 PE (테이코쿠 호르몬) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) 탁소프렉신 (프로타르가) SB 408075 (글락소스미스클라인) 비노렐빈 트리코스타틴 A	E7010 (애보트) PG-TXL (셀 테라퓨틱스) IDN 5109 (바이엘) A 105972 (애보트) A 204197 (애보트) LU 223651 (바스프) D 24851 (아스타 메디카) ER-86526 (에이사이) 콤브레타스타틴 A4 (BMS) 이소호모할리콘드린-B (파르마마르) ZD 6126 (아스트라제네카) AZ10992 (아사히) IDN-5109 (인데나) AVLB (프레션트 뉴로파마) 아자에포틸론 B (BMS) BNP-7787 (바이오뉴메릭) CA-4 전구약물 (옥시진) 돌라스타틴-10 (NIH) CA-4 (옥시진) 도세탁셀 빈크리스틴 파클리탁셀
아로마타제 억제제	아미노글루테티미드 아타메스탄 (바이오메디신즈) 레트로졸 아나스트라졸	YM-511 (야마노우치) 포르메스탄 엑세메스탄
티미딜레이트 신타제 억제제	페메트렉세드 (일라이 릴리) ZD-9331 (BTG)	놀라트렉세드 (엑시미아스) 코팩티™ (바이오키즈)
DNA 길항제	트라벡테딘 (파르마마르) 글루포스파미드 (백스터 인터내셔널) 알부민 + 32P (아이소토프 솔루션즈) 티멕타신 (뉴바이오틱스)	에도트레오티드 (노파르티스) 마포스파미드 (백스터 인터내셔널) 아파지쿠온 (스펙트럼 파마슈티칼스) O6 벤질 구아닌 (팔리젠트)

[0240]

표 1

파르네실트랜스퍼라제 억제제	아르글라빈 (누온콜로지 랩스) 로나파르닙 (쉐링-플라우) BAY-43-9006 (바이엘)	티피파르닙 (존슨 앤 존슨) 페릴릴 알콜 (DOR 바이오파마)
펌프 억제제	CBT-1 (CBA 파마) 타리퀴다르 (제노바) MS-209 (쉐링 아게)	조수퀴다르 트리히드로클로라이드 (일라이 릴리) 비리코다르 디시트레이트 (버텍스)
히스톤 아세틸트랜스퍼라제 억제제	타세디날린 (화이자) SAHA (아톤 파마) MS-275 (쉐링 아게)	피발로일옥시메틸 부티레이트 (티탄) 뎁시펩티드 (후지사와)
메탈로프로테이나제 억제제	네오마스타트 (아에테르나 래보러토리즈) 마리마스타트 (브리티쉬 바이오테크)	CMT-3 (콜라제넥스) BMS-275291 (셀테크)
리보뉴클레오시드 리덕타제 억제제	갈륨 말톨레이트 (티탄) 트리아핀 (비온)	테자시타빈 (아벤티스) 디독스 (몰레큘즈 포 헬스)
TNF 알파 효능제/길항제	비룰리진 (로루스 테라퓨틱스) CDC-394 (셀진)	레블리미드 (셀진)
엔도텔린 A 수용체 길항제	아트라센탄 (애보트) ZD-4054 (아스트라제네카)	YM-598 (야마노우치)
레티노산 수용체 효능제	펜레티니드 (존슨 앤 존슨) LGD-1550 (리간드)	알리트레티노인 (리간드)

[0241]

표 1

면역조정제	인터페론 온코파지 (안티제닉스) GMK (프로제닉스) 선암종 백신 (바이오미라) CTP-37 (AVI 바이오파마) IRX-2 (이뮤노-Rx) PEP-005 (페플린 바이오테크) 싱크로박스 백신 (CTL 이뮤노) 흑색종 백신 (CTL 이뮤노) p21 RAS 백신 (겜박스) MAGE-A3 (GSK) 니볼루맙 (BMS) 아바타셉트 (BMS) 펨브롤리주맙 (머크)	덱소솜 요법 (아노시스) 펜트릭스 (오스트레일리안 캔서 테크놀로지) ISF-154 (트라젠) 암 백신 (인터셀) 노렐린 (바이오스타) BLP-25 (바이오미라) MGV (프로제닉스) ß-알레틴 (도브테일) CLL 요법 (바소겐) 이필리무맙 (BMS), CM-10 (시캠 바이오테라퓨틱스) 아테졸리주맙 (제넨테크)
호르몬 및 항호르몬 작용제	에스트로겐 결합형 에스트로겐 에티닐 에스트라디올 클로르트리아니센 디엔에스트롤 히드록시프로게스테론 카프로에이트 메드록시프로게스테론 테스토스테론 테스토스테론 프로피오네이트; 플루옥시메스테론 메틸테스토스테론 디에틸스틸베스트롤 메게스트롤 비칼루타미드 플루타미드 닐루타미드	덱사메타손 프레드니손 메틸프레드니솔론 프레드니솔론 아미노글루테티미드 류프롤리드 옥트레오티드 미토탄 P-04 (노보젠) 2-메톡시에스트라디올 (엔터메드) 아르족시펜 (일라이 릴리) 타목시펜 토레모핀 고세렐린 류프로렐린 비칼루타미드

[0242]

[0243]

표 1		
광역학 작용제	탈라포르핀 (라이트 사이언시스) 테라룩스 (테라테크놀로지스) 모텍사핀 가돌리늄 (파마사이클릭스)	Pd-박테리오페오포르비드 (에다) 모텍사핀 루테튬 히페리신
키나제 억제제	이마티닙 (노파르티스) 레플루노미드 (수젠/파마시아) ZD1839 (아스트라제네카) 에를로티닙 (온코진 사이언스) 카네르티닙 (화이자) 스쿠알라민 (제나에라) SU5416 (파마시아) SU6668 (파마시아) ZD4190 (아스트라제네카) ZD6474 (아스트라제네카) 바탈라닙 (노파르티스) PKI166 (노파르티스) GW2016 (글락소스미스클라인) EKB-509 (와이어쓰) 트라스투주맙 (제넨테크) OSI-774 (타르세바™) CI-1033 (화이자) SU11248 (파마시아) RH3 (요크 메디칼) 게니스테인 라디시놀 Met-MAb (로슈)	EKB-569 (와이어쓰) 카할라이드 F (파르마마르) CEP-701 (세팔론) CEP-751 (세팔론) MLN518 (밀레니엄) PKC412 (노파르티스) 페녹소디올 (노보젠) C225 (임클론) rhu-Mab (제넨테크) MDX-H210 (메다렉스) 2C4 (제넨테크) MDX-447 (메다렉스) ABX-EGF (아브게닉스) IMC-1C11 (임클론) 티르포스틴 게피티닙 (이레사) PTK787 (노파르티스) EMD 72000 (머크) 에모딘 라디시놀 베무라페닙 (B-Raf 효소 억제제, 다이이치 산쿄)

표 1

SR-27897 (CCK A 억제제, 사노피-신텔라보)	세플라토닌 (아폽토시스 촉진제, 켐제넥스)
토클라데신 (시클릭 AMP 효능제, 리바팜)	BCX-1777 (PNP 억제제, 바이오크리스트)
알보시딥 (CDK 억제제, 아벤티스)	란피르나제 (리보뉴클레아제 자극제, 알파셀)
CV-247 (COX-2 억제제, 아이비 메디칼)	갈라루비신 (RNA 합성 억제제, 동-아)
P54 (COX-2 억제제, 피토팜)	티라파자민 (환원제, SRI 인터내셔널)
캡셀™ (CYP450 자극제, 바바리안 노르딕)	N-아세틸시스테인 (환원제, 잠본)
GCS-100 (gal3 길항제, 글리코제네시스)	R-플루르비프로펜 (NF-카파B 억제제, 앙코르)
G17DT 면역원 (가스트린 억제제, 아프톤)	3CPA (NF-카파B 억제제, 액티브 바이오테크)
에파프록시랄 (산소생성제, 알로스 테라퓨틱스)	세오칼시톨 (비타민 D 수용체 효능제, 레오)
PI-88 (헤파라나제 억제제, 프로젠)	131-I-TM-601 (DNA 길항제, 트랜스몰레큘라)
테스밀리펜 (히스타민 길항제, YM 바이오사이언시스)	에플로르니틴 (ODC 억제제, 일렉스 온콜로지)
히스타민 (히스타민 H2 수용체 효능제, 맥심)	미노드론산 (파골세포 억제제, 야마노우치)
티아조푸린 (IMPDH 억제제, 리바팜)	인디술람 (p53 자극제, 에이사이)
실렌기티드 (인테그린 길항제, 머크 카게아아)	아플리딘 (PPT 억제제, 파르마마르)
SR-31747 (IL-1 길항제, 사노피-신텔라보)	겜투주맙 (CD33 항체, 와이어쓰 에이어스트)
CCI-779 (mTOR 키나제 억제제, 와이어쓰)	PG2 (조혈 증진제, 파마제네시스)
엑시술린드 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈)	이뮤놀™ (트리클로산 오랄 린스, 엔도)
CP-461 (PDE V 억제제, 셀 패스웨이즈)	트리아세틸우리딘 (우리딘 전구약물, 웰스타트)
AG-2037 (GARFT 억제제, 화이자)	SN-4071 (육종 작용제, 시그너처 바이오사이언스)
WX-UK1 (플라스미노겐 활성화제 억제제, 윌렉스)	트랜스MID-107™ (면역독소, KS 바이오메딕스)
PBI-1402 (PMN 자극제, 프로메틱 라이프사이언시스)	PCK-3145 (아폽토시스 촉진제, 프로시온)
보르테조밉 (프로테아솜 억제제, 밀레니엄)	도라니다졸 (아폽토시스 촉진제, 폴라)
SRL-172 (T 세포 자극제, SR 파마)	CHS-828 (세포독성제, 레오)
TLK-286 (글루타티온 S 트랜스퍼라제 억제제, 텔릭)	트랜스-레티노산 (분화제, NIH)
PT-100 (성장 인자 효능제, 포인트 테라퓨틱스)	MX6 (아폽토시스 촉진제, MAXIA)
미도스타우린 (PKC 억제제, 노파르티스)	
브리오스타틴-1 (PKC 자극제, GPC 바이오테크)	
CDA-II (아폽토시스 촉진제, 에버라이프)	
SDX-101 (아폽토시스 촉진제, 살메딕스)	
리툭시맙 (CD20 항체, 제넨테크	
카르무스틴	
미톡산트론	
블레오마이신	
압신틴	
크리소판산	
산화세슘	

[0244]

표 1

BRAF 억제제, PD-L1 억제제 MEK 억제제 베바시주맙 혈관신생 억제제 다브라페닙	아포민 (아폽토시스 촉진제, 일렉스 온콜로지) 우로시딘 (아폽토시스 촉진제, 바이오니체) Ro-31-7453 (아폽토시스 촉진제, 라로슈) 브로스탈리신 (아폽토시스 촉진제, 파마시아) β-라파콘 겔로닌 카페스톨 카베올 카페인산 티르포스틴 AG PD-1 억제제 CTLA-4 억제제 소라페닙

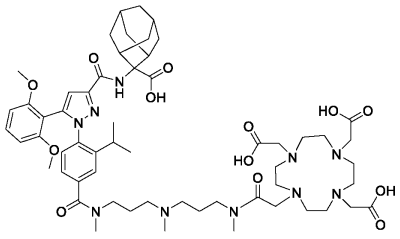
[0245]

[0246] **실시예**

[0247] 실시예 1. 화학식 I의 화합물을 포함하는 방사성제약의 합성

[0248] 화학식 I의 화합물은 NTSR1을 표적화하는 소분자 길항제이며, 이는 방사성핵종, 예컨대 루테튬-177 (^{177}Lu) 또는 악티늄-225 (^{225}Ac)로 방사성표지되어 방사성핵종-킬레이트화된 방사성제약을 형성할 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 그의 방사성핵종-킬레이트화된 방사성제약의 합성은 미국 특허 번호 10,961,199 B2를 참조할 수 있다.

[0249] 하기 예시적인 화합물, 즉, 미국 특허 번호 10,961,199 B2에 따라 제조된 화합물 A를 하기 실시예 2-5에 제공된 생체내 연구에 사용하였다.



화합물 A

[0250]

[0251] 실시예 2. CT-26-mNTSR1 동계 면역적격 마우스 모델에서의 [^{177}Lu]-화합물 A 생체분포

[0252] 화학식 I의 화합물 A를 관련 기술분야에 널리 공지된 방법을 사용하여 Lu-177로 방사성표지하여 [^{177}Lu]-화합물 A를 형성하였다. CT-26 동계 모델을 사용하여 생체내에서 항원 발현 마우스 NTSR1 과다발현 종양을 표적화하는 [^{177}Lu]-화합물 A의 능력을 입증하였다. 종양 흡수는 주사 6-48시간 후에 7-2.85% 주사된 용량/g (ID/g)에서 유지되었다. 도 1을 참조한다.

[0253] 실시예 3. CT-26-mNTSR1 이종이식 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 A의 단일 작용제 효능

[0254] 화학식 I의 화합물 A를 표준 기술을 사용하여 방사성표지하여 [^{225}Ac]-화합물 A를 형성하였다. 면역적격 마우스에서의 [^{225}Ac]-화합물 A의 효능 연구를 0.185 내지 5.555 MBq/kg 범위의 [^{225}Ac]-화합물 A의 다양한 용량 (단일-용량, 정맥내)을 사용하여 수행하였다. [^{225}Ac]-화합물 A는 콜드 화합물 A의 효능에 비해 CT-26-mNTSR1 이종이식편 보유 마우스에서 종양 부피를 감소시키는 데 증진된 효능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 도 2를 참조한다.

[0255] 실시예 4. CT-26-mNTSR1 이종이식 모델에서의 [^{225}Ac]-화합물 A 및 올라파립 치료의 조합은 증가된 치료 효능을 가져온다

[0256] CT-26-mNTSR1 종양 보유 마우스에서의 올라파립과 조합된 [^{225}Ac]-화합물 A (실시예 3에 기재된 바와 같음)의 효과를 시험하기 위해 생체내 연구를 수행하였다. [^{225}Ac]-화합물 A (0.555 MBq/kg) 또는 올라파립 (50 mg/kg)으로 처리된 마우스는 대조군 마우스와 비교하여 종양 성장의 약간의 또는 무시할만한 감소를 나타내었다. 그러나, [^{225}Ac]-화합물 A를 0.555 MBq/kg 용량 (단일 용량, 정맥내)으로 올라파립 (25mg/kg QD; 경구)과 공-투여한 경우에, 비히클 단독 또는 단독요법 ([^{225}Ac]-화합물 A 단독 또는 올라파립 단독) 치료군과 비교하여 종양 퇴행을 포함한 증가된 치료 효능이 관찰되었다. 도 3을 참조한다.

[0257] 실시예 5. [^{225}Ac]-화합물 A 처리된 마우스에서의 전체 생존의 개선

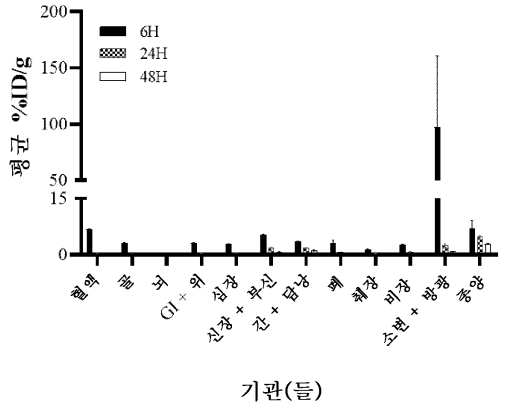
[0258] CT-26-mNTSR1 마우스 모델에서의 생존에 대한 [^{225}Ac]-화합물 A (실시예 3에 기재된 바와 같음) 및 올라파립의 효과를 시험하기 위해 생체내 연구를 수행하였다. [^{225}Ac]-화합물 A를 0.555 MBq/kg 용량 (단일-용량 정맥내)으로 올라파립 (25 mg/kb, QD, 경구)과 공-투여한 경우에, 개선된 전체 생존이 관찰되었고 - 공-투여는 비히클 대조군, [^{225}Ac]-화합물 A-처리군 또는 올라파립-처리군과 비교하여 유의하게 개선된 생존을 가져왔다. 도 4를 참조한다.

[0259] 다른 실시양태

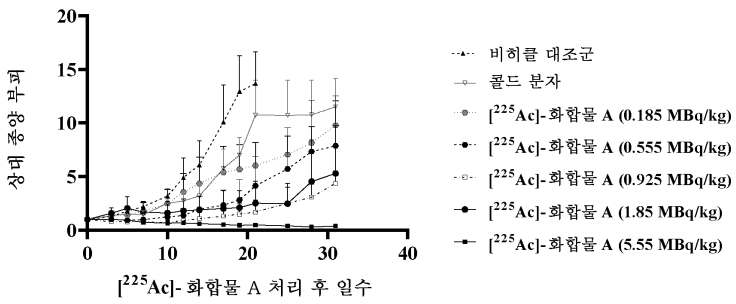
[0260] 관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용에 지나지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 하기 청구범위에 포괄되는 것으로 의도된다.

도면

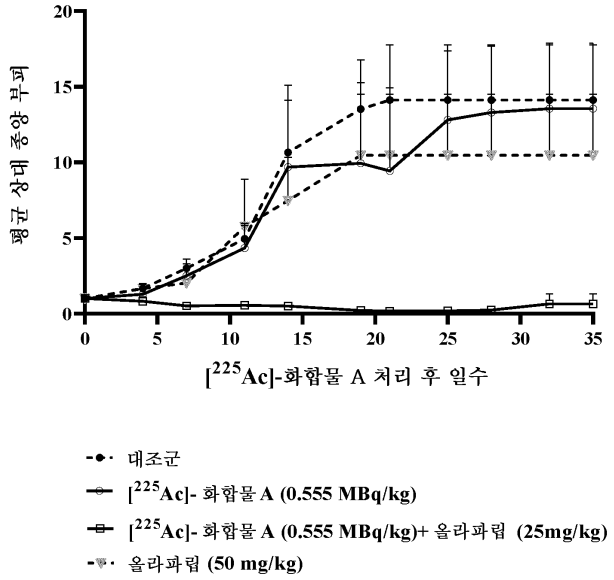
도면1



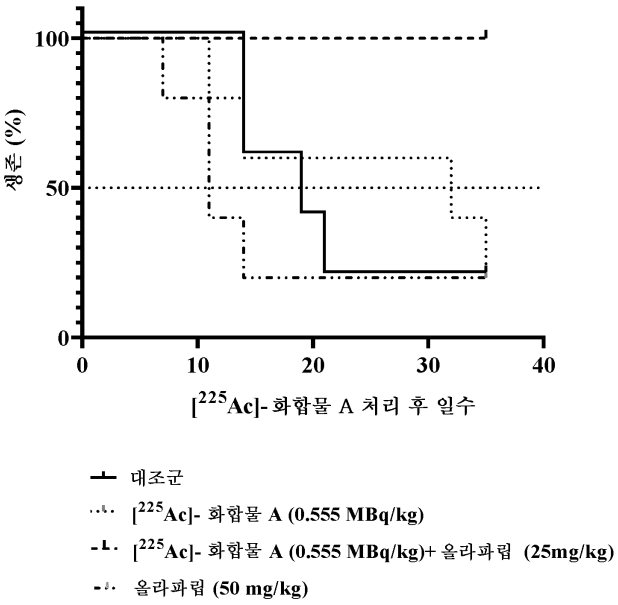
도면2



도면3


평균 상대 종양 부피
20
15
10
5
0
0
5
10
15
20
25
30
35
[225Ac]-화합물 A 처리 후 일수
대조군
[225Ac]- 화합물 A (0.555 MBq/kg)
[225Ac]- 화합물 A (0.555 MBq/kg)+ 올라파립 (25mg/kg)
올라파립 (50 mg/kg)

도면4


생존 (%)
100
50
0
0
10
20
30
40
[225Ac]- 화합물 A 처리 후 일수
대조군
[225Ac]- 화합물 A (0.555 MBq/kg)
[225Ac]- 화합물 A (0.555 MBq/kg)+ 올라파립 (25mg/kg)
올라파립 (50 mg/kg)