(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119136846 A
(43)申请公布日 2024.12.13

(21)申请号 202380029883.6
(22)申请日 2023.01.27
(30)优先权数据
63/304,178 2022.01.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.09.24
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2023/050108 2023.01.27
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/141717 EN 2023.08.03
(71)申请人 融合制药公司
地址 加拿大安大略省
(72)发明人 J·R·福布斯 S·马哈穆德
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 何伟
(51)Int.Cl.
A61K 51/04(2006.01)
A61K 31/444(2006.01)
A61K 31/502(2006.01)
A61K 31/519(2006.01)
A61K 31/5377(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

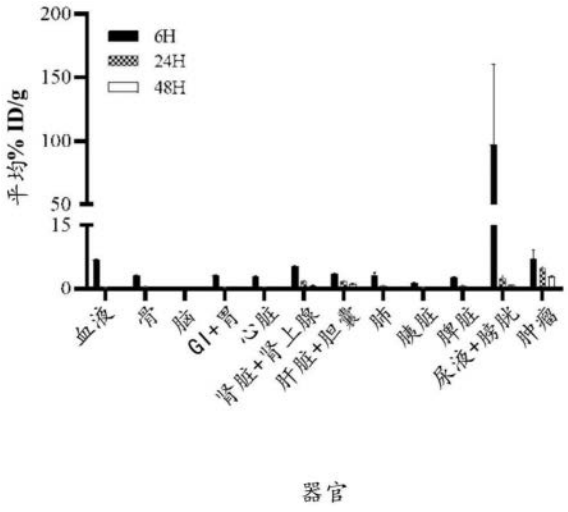
权利要求书3页 说明书36页 附图3页

(54)发明名称

NTSR1靶向放射性药物及DNA损伤反应抑制剂的组合疗法

(57)摘要

本发明涉及治疗或改善癌症的方法,包括向哺乳动物施用NTSR1靶向放射性药物和DNA损伤反应抑制剂,所述NTSR1靶向放射性药物包含与式I化合物螯合的放射性核素。



CN 119136846 A

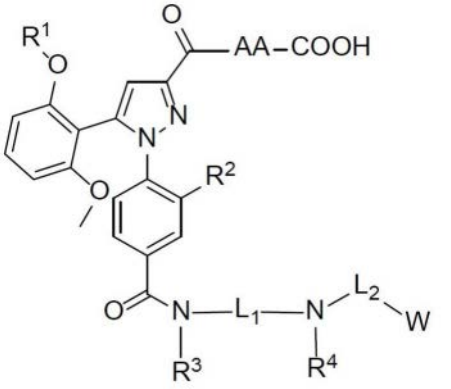
1.一种用于治疗或改善癌症的方法,该方法包含:

(i)向哺乳动物施用放射性药物,其中该哺乳动物已接受或正接受DNA损伤反应抑制剂(DDRi);

(ii)向哺乳动物施用DDRi,其中该哺乳动物已接受或正接受放射性药物;或

(iii)向哺乳动物施用DDRi,同时向该哺乳动物施用放射性药物,

其中该放射性药物在每次出现时包含与式I化合物螯合的放射性核素:



(I)　　,

其中

R^1是选自由氢、甲基及环丙基甲基组成的群组;

AA-COOH为选自由2-氨基-2-金刚烷甲酸、环已基甘氨酸及9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸组成的群组的氨基酸;

R^2是选自由(C_1-C_6)烷基、(C_3-C_8)环烷基、(C_3-C_8)环烷基甲基、卤素、硝基及三氟甲基组成的群组;

R^3及R^4各自为且独立地选自由氢及(C_1-C_4)烷基组成的群组;

L_1为(C_2-C_5)亚烷基;

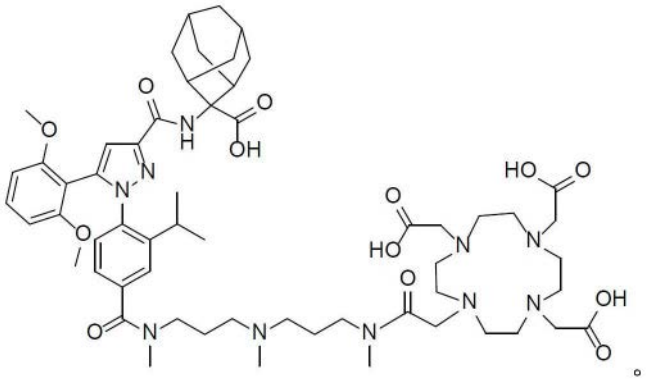
L_2为(C_2-C_{20})亚烷基、(C_2-C_{20})亚杂烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其组合,R为氢或(C_1-C_4)烷基;及

W为选自由以下组成的群组的螯合剂:DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC,

其中该放射性核素是选自由以下组成的群组:^{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。

2.如权利要求1的方法,该方法包含向哺乳动物施用DDRi,其中该哺乳动物已接受或正接受放射性药物。

3.如权利要求1或2的方法,其中该放射性药物为包含与以下结构螯合的^{225}Ac的^{225}Ac放射性药物:



4.如权利要求1至3中任一项的方法,其中该DDRi为PARP抑制剂。

5.如权利要求4的方法,其中该PARP抑制剂为小分子PARP抑制剂。

6.如权利要求5的方法,其中该小分子PARP抑制剂是选自由以下组成的群组:尼帕尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、塔拉若帕尼、帕米帕尼、卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)及维利帕尼,或其类似物。

7.如权利要求6的方法,其中该小分子PARP抑制剂为奥拉帕尼或其类似物。

8.如权利要求1至3中任一项的方法,其中该DDRi为ATR或ATM抑制剂。

9.如权利要求8的方法,其中该ATR或ATM抑制剂为小分子ATR或ATM抑制剂。

10.如权利要求9的方法,其中该小分子ATR或ATM抑制剂是选自由以下组成的群组:AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620(先前称为VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821,或其类似物。

11.如权利要求10的方法,其中该小分子ATR或ATM抑制剂为AZD1390、BAY-1895344,或其类似物。

12.如权利要求1至3中任一项的方法,其中该DDRi为DNA蛋白激酶(DNA-PK)抑制剂、WEE1抑制剂、Chk1抑制剂或Chk2抑制剂。

13.如权利要求12的方法,其中该DDRi为选自由以下组成的群组的DNA-PK抑制剂:AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441(KU-57788)、PI-103、PIK-75HCI、PP121及SF2523,或其类似物。

14.如权利要求13的方法,其中该DNA-PK抑制剂为AZD7648或其类似物。

15.如前述权利要求中任一项的方法,其中该哺乳动物为人类。

16.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于1MBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用。

17.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于250kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用。

18.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于100kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用。

19.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于15MBq的单位剂量施用于所述哺乳动物。

20.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于10MBq的单位剂量施用于所述哺乳动物。

21.如权利要求3至15中任一项的方法,其中所述^{225}Ac放射性药物以低于5MBq的单位剂

量施用于所述哺乳动物。

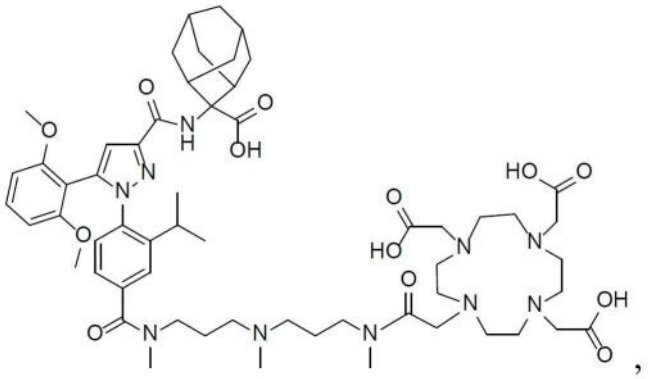
22.如前述权利要求中任一项的方法,其中该癌症选自由以下组成的群组:结肠直肠癌、胰脏导管腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑膜瘤、尤文氏肉瘤、胸膜间皮瘤、头颈癌、胃肠道间质瘤、子宫平滑肌瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、神经内分泌癌、多发性骨髓瘤、急性骨髓性白血病,及皮肤T细胞淋巴瘤。

23.如权利要求22的方法,其中该癌症为结肠直肠癌或胰脏导管腺癌。

24.如前述权利要求中任一项的方法,其中该施用导致肿瘤体积减小、肿瘤体积稳定,或肿瘤体积增大速率减小。

25.如权利要求24的方法,其中该施用使得复发或转移的发生率降低。

26.如权利要求1的方法,该方法包含向哺乳动物施用DDRi,其中该哺乳动物已接受或正接受^{225}Ac放射性药物,该^{225}Ac放射性药物包含与以下结构螯合的^{225}Ac:



其中该DDRi为PARP抑制剂或ATR或ATM抑制剂,且其中所述^{225}Ac放射性药物以100至600kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用。

NTSR1靶向放射性药物及DNA损伤反应抑制剂的组合疗法

[0001] 相关申请案的相互参照

[0002] 本申请案主张2022年1月28日申请的美国临时专利申请案第63/304,178号的权利,其全部内容以引用的方式并入本文中。

背景技术

[0003] DNA单股断裂及双股断裂的出现有各种原因,包括细胞暴露于诸如放射性药物的外源性DNA损伤剂,或由于包括BRCA、PTEN及ATR蛋白通路中的基因突变。此类DNA断裂系经由多个路径来修复且抑制这些修复路径引起单股及/或双股断裂的累积(例如,PARP抑制(PARPi)或ATM抑制)。

[0004] 现有PARP抑制剂是经由PARP酶抑制活性的抑制剂及经由染色体内部PARP蛋白的捕获(“DNA捕获”)两者来起作用。具有BRCA及/或PTEN突变的肿瘤细胞对PARPi敏感,而ATR抑制(ATRi)导致双股断裂无法修复-且因此造成双股断裂的累积。同样地,ATM抑制剂(ATMi)或DNA-PK抑制剂(DNA-PKi)或其他DNA修复路径会引起细胞中DNA损伤的累积增加。肿瘤中的单股或双股DNA断裂的增加导致较高细胞死亡。已基于此机制研究DNA损伤修复抑制剂(DDRi)作为癌症治疗剂。然而,在癌细胞中能够进行DDRi单药疗法且亦存在于非癌性体细胞中的突变的存在会产生非所需的正常组织毒性。此外,许多DDRi仅在用作单药疗法时展现适当的活体内效力且其用途可受限于在DNA修复能力的一些方面中已存在缺陷的癌症类型(例如,用于治疗BRCA1/2缺陷型癌症的PARPi)。

[0005] 因此,需要针对癌症的改良治疗。特定言之,需要提升效力而不增强患者中的毒性。

发明内容

[0006] 本发明涵盖以下理解:以组合方式使用DNA损伤修复机制的抑制及使DNA断裂特异性地靶向癌细胞(而非正常组织)的疗法可产生具有改良效力的较佳疗法。放射性衰变可对构成细胞的生物分子造成直接物理损伤(诸如单股或双股DNA断裂)或间接损伤(诸如旁观者效应(by-stander effect)或交叉火力效应(crossfire effect))。将放射性同位素、放射性药物递送至癌细胞的药物提供一种产生具有抗癌治疗作用的DNA损伤机制。本发明提供将放射性药物,具体是基于小分子的放射性药物与DDRi组合以治疗或改善癌症的方法,该等基于小分子的放射性药物靶向神经调压素受体1(NTSR1)阳性肿瘤且使用锕-225、镥-177或其他适合的放射性核素以靶向癌细胞。

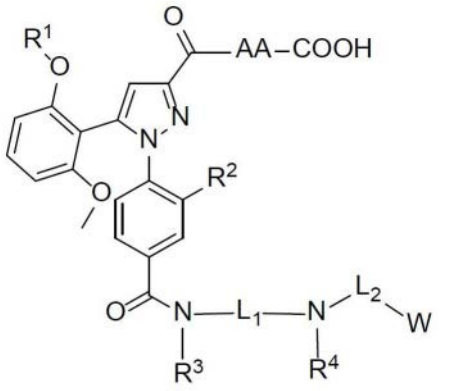
[0007] 更特定言之,本申请提供治疗或改善癌症的方法,该方法包含:

[0008] (i)向哺乳动物施用放射性药物,其中哺乳动物已接受或正接受DNA损伤反应抑制剂(DDRi);

[0009] (ii)向哺乳动物施用DDRi,其中哺乳动物已接受或正接受放射性药物;或

[0010] (iii)向哺乳动物施用DDRi,同时向该哺乳动物施用放射性药物,

[0011] 其中该放射性药物在每次出现时包含与式I化合物螯合的放射性核素:

[0012] 

(I) ,

[0013] 其中

[0014] R^1是选自由氢、甲基及环丙基甲基组成的群组;

[0015] AA-COOH为选自由2-氨基-2-金刚烷甲酸、环已基甘氨酸及9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸组成的群组的氨基酸;

[0016] R^2是选自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基甲基、卤素、硝基及三氟甲基组成的群组;

[0017] R^3及R^4各自独立地选自由氢及C_{1-4}烷基组成的群组;

[0018] L_1为C_{2-5}亚烷基;

[0019] L_2为C_{2-20}亚烷基、C_{2-20}亚杂烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其组合,R为氢或C_{1-4}烷基;及

[0020] W为选自由以下组成的群组的螯合剂:DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC,

[0021] 其中放射性核素是选自由以下组成的群组:^{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。

[0022] 在一些实施例中,该方法包含向哺乳动物施用DDRi,其中哺乳动物已接受或正接受放射性药物。

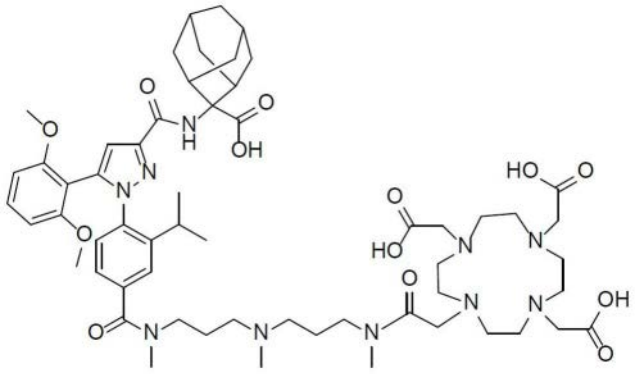
[0023] 在一些实施例中,该方法包含向哺乳动物施用放射性药物,其中哺乳动物已接受或正接受一或多种DDRi。

[0024] 在一些实施例中,该方法包含向哺乳动物施用一或多种DDRi,同时向该哺乳动物施用放射性药物。

[0025] 在一些实施例中,螯合剂是选自由DOTA、DOTA-GA、NOTA、NODA-GA及NODA-SA组成的群组。

[0026] 在一些实施例中,螯合剂是选自由DTPA、EDTA、CDTA、DFO、BAT及HYNIC组成的群组。

[0027] 在一些实施例中,该放射性药物为包含与式I化合物螯合的^{225}Ac的^{225}Ac放射性药物。例示性^{225}Ac放射性药物包含与以下结构(化合物A)螯合的^{225}Ac:

[0028] 

化合物A。

[0029] 在一些实施例中,DDRi为PARP抑制剂。在某些实施例中,PARP抑制剂为小分子PARP抑制剂。在某些实施例中,小分子PARP抑制剂是选自由以下组成的群组:尼帕尼(niparib)、尼拉帕尼(niraparib)、奥拉帕尼(olaparib)、塔拉若帕尼(talazoparib)、帕米帕尼(pamiparib)、卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)(rucaparib(camsylate))及维利帕尼(veliparib)或其类似物。在某些实施例中,小分子PARP抑制剂为奥拉帕尼或其类似物。

[0030] 在一些实施例中,DDRi为ATR或ATM抑制剂。在某些实施例中,ATR或ATM抑制剂为小分子ATR或ATM抑制剂。在某些实施例中,小分子ATR或ATM抑制剂是选自由以下组成的群组:AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620(先前称为VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821或其类似物。在某些实施例中,小分子ATR或ATM抑制剂为AZD1390、BAY-1895344或其类似物。

[0031] 在一些实施例中,DDRi为DNA蛋白激酶(DNA-PK)抑制剂、WEE1抑制剂、Chk1抑制剂或Chk2抑制剂。在某些实施例中,DDRi为选自由以下组成的群组的DNA-PK抑制剂:AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441(KU-57788)、PI-103、PIK-75HCI、PP121及SF2523或其类似物。在某些实施例中,DNA-PK抑制剂为AZD7648或其类似物。

[0032] 在一些实施例中,哺乳动物为人类。

[0033] 在一些实施例中,以低于1MBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。

[0034] 在一些实施例中,以低于250kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。

[0035] 在一些实施例中,以低于100kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。

[0036] 在一些实施例中,以低于15MBq的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。

[0037] 在一些实施例中,以低于10MBq的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。

[0038] 在一些实施例中,以低于5MBq的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。

[0039] 在一些实施例中,以约5mg/kg至约30mg/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该DDRi。

[0040] 在一些实施例中,以约25mg/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该DDRi。

[0041] 在一些实施例中,癌症是选自由以下组成的群组:结肠直肠癌、胰脏导管腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、前列腺癌、乳腺癌、脑膜瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胸膜间皮瘤、头颈癌、胃肠道间质瘤、子宫平滑肌瘤、肉瘤、肾上腺皮质癌、神经内分泌癌、多发性

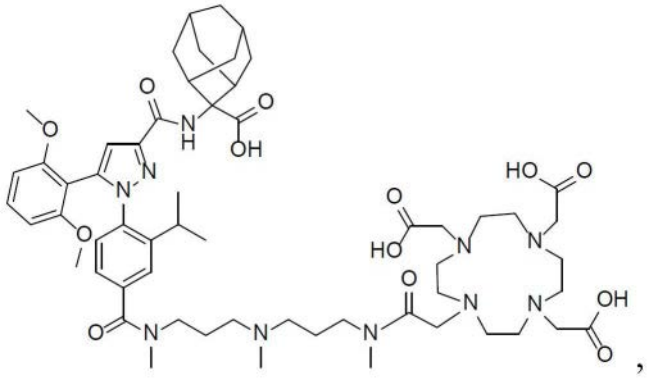
骨髓瘤、急性骨髓性白血病及皮肤T细胞淋巴瘤。

[0042] 在一些实施例中,该癌症为结肠直肠癌或胰脏导管腺癌。

[0043] 在一些实施例中,该施用使得肿瘤体积减小、肿瘤体积稳定或肿瘤体积增大的速率减小。

[0044] 在一些实施例中,该施用导致复发或转移的发生率降低。

[0045] 在一些实施例中,该方法包含向哺乳动物施用DDRi,其中哺乳动物已接受或正接受^{225}Ac放射性药物,该^{225}Ac放射性药物包含与以下结构螯合的^{225}Ac:

[0046] 

[0047] 其中DDRi为PARP抑制剂或ATR或ATM抑制剂,且其中以100至600kBq/kg所述哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。

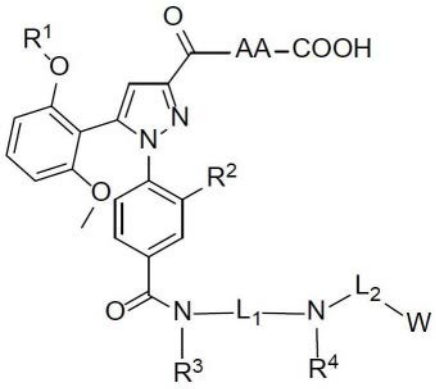
[0048] 本文亦提供一种式I化合物的用途,其用于制造用于治疗或改善有需要的个体中的癌症的方法的药物,该方法包括:

[0049] (i)向哺乳动物施用放射性药物,其中哺乳动物已接受或正接受DNA损伤反应抑制剂(DDRi);

[0050] (ii)向哺乳动物施用DDRi,其中哺乳动物已接受或正接受放射性药物;或

[0051] (iii)向哺乳动物施用DDRi,同时向该哺乳动物施用放射性药物,

[0052] 其中式I化合物由以下表示:

[0053] 

(I)

[0054] 其中

[0055] R^1是选自由氢、甲基及环丙基甲基组成的群组;

[0056] AA-COOH为选自由2-氨基-2-金刚烷甲酸、环己基甘氨酸及9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸组成的群组的氨基酸;

[0057] R^2是选自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基甲基、卤素、硝基及三氟甲基组成的群

组;

[0058] R^3及R^4系各自独立地选自由氢及C_{1-4}烷基组成的群组;

[0059] L_1为C_{2-5}亚烷基;

[0060] L_2为C_{2-20}亚烷基、C_{2-20}亚杂烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其组合,R为氢或C_{1-4}烷基;及

[0061] W为选自由以下组成的群组的螯合剂:DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC,

[0062] 其中放射性核素是选自由以下组成的群组:^{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

[0063] 其中该放射性药物在每次出现时包含与式I化合物螯合的放射性核素。

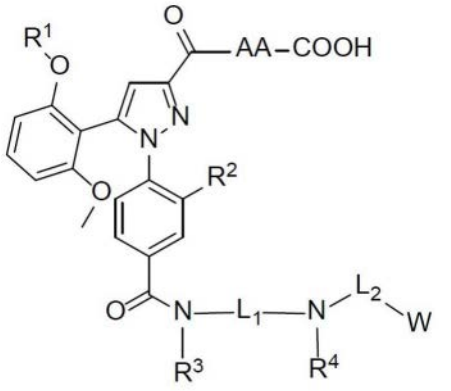
[0064] 在另一方面中,本文提供一种式I化合物,其用于治疗或改善有需要的个体中的癌症,该用途包括:

[0065] (i)向哺乳动物施用放射性药物,其中哺乳动物已接受或正接受DNA损伤反应抑制剂(DDRi);

[0066] (ii)向哺乳动物施用DDRi,其中哺乳动物已接受或正接受放射性药物;或

[0067] (iii)向哺乳动物施用DDRi,同时向该哺乳动物施用放射性药物,

[0068] 其中式I化合物由以下表示:

[0069] 

(I) ,

[0070] 其中

[0071] R^1是选自由氢、甲基及环丙基甲基组成的群组;

[0072] AA-COOH为选自由2-氨基-2-金刚烷甲酸、环己基甘氨酸及9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-甲酸组成的群组的氨基酸;

[0073] R^2是选自由C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{3-8}环烷基甲基、卤素、硝基及三氟甲基组成的群组;

[0074] R^3及R^4系各自独立地选自由氢及C_{1-4}烷基组成的群组;

[0075] L_1为C_{2-5}亚烷基;

[0076] L_2为C_{2-20}亚烷基、C_{2-20}亚杂烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其组合,R为氢或C_{1-4}烷基;及

[0077] W为选自由以下组成的群组的螯合剂:DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC;以及

[0078] 其中该放射性药物在每次出现时包含与式I化合物螯合的放射性核素,其中该放射性核素是选自由以下组成的群组:^{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。

附图说明

[0079] 图1绘示放射性药物[^{177}Lu]-化合物A在CT-26-mNTSR1同基因型免疫活性小鼠模型中的生物分布。

[0080] 图2绘示不同剂量下的放射性药物[^{225}Ac]-化合物A在CT-26-mNTSR1异种移植模型中的活体内效力。

[0081] 图3绘示放射性药物[225Ac]-化合物A与奥拉帕尼的组合在CT-26-mNTSR1异种移植模型中增强的治疗效力。

[0082] 图4绘示用[^{225}Ac]-化合物A与奥拉帕尼的组合治疗的小鼠的总存活率的改善。

[0083] 实施方式

[0084] 本发明涉及组合疗法,其用于以组合方式使用某些放射性药物及DNA损伤反应抑制剂来治疗或改善癌症。特定言之,放射性药物为靶向神经调压素受体1(NTSR1)的放射性核素螯合的小分子。

[0085] NTSR1为结合神经递质神经调压素的跨膜受体(Vincent等人,Trends Pharmacol.Sci.,1999,20,302-309;Pelaprat,Peptides,2006,27,2476-2487)。NTSR1主要表现于中枢神经系统及肠道(平滑肌、黏膜及神经细胞)中。除中枢神经系统以外,NTSR1在哺乳动物身体及人体中,尤其在若干肿瘤适应症中的若干赘生性细胞中高度表达,而NTSR1在哺乳动物及人体的大部分其他组织中不表达或表达低。参见例如,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。

[0086] 这些表达NTSR1的肿瘤适应症包括(但不限于)胰脏导管腺癌、小细胞肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、脑膜瘤、尤文氏肉瘤、胸膜间皮瘤、头颈癌、非小细胞肺癌、胃肠道间质瘤、子宫平滑肌瘤及皮肤T细胞淋巴瘤。表现NTSR1的肿瘤适应症的优选群组为胰脏导管腺癌、小细胞肺癌、前列腺癌、结肠直肠癌、乳腺癌、脑膜瘤及尤文氏肉瘤。

[0087] 放射性标记的靶向部分(亦称为放射性药物)经设计以靶向蛋白质或受体(例如NTSR1),该蛋白质或受体在疾病状态中上调及/或对病变细胞(例如肿瘤细胞)具有特异性以递送放射性有效负载来损伤及杀伤所关注的细胞。

[0088] 定义

[0089] 化学术语

[0090] 除非另外规定,否则如本文中所使用,术语“烷基”包括1至20(例如1至10或1至6)个碳的直链及分支链饱和基团两者。烷基由甲基、乙基、正丙基及异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基及叔丁基、新戊基及其类似基团例示,且可任选经一个、两个、三个或(在具有两个或更多个碳的烷基的情况下)四个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:(1)C_{1-6}烷氧基;(2)C_{1-6}烷基亚磺酰基;(3)如本文中所定义的氨基(例如,未经取代的氨基(亦即-NH_2)或经取代的氨基(亦即-N(R^{N1})$_2$,其中R^{N1}系如本文中关于氨基所定义);(4)C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基;(5)叠氮基;(6)卤代;(7)(C_{2-9}杂环基)氧基;(8)任选经O-保护基取代的羟基;(9)硝基;(10)氧代(例如甲醛或酰基);(11)C_{1-7}螺环基;(12)硫代烷氧基;(13)硫醇;(14)-$CO_2R^{A'}$,其任选经O-保护基取代且其中$R^{A'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)氨基-C_{1-20}烷基、(g)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(15)-C(O)$NR^{B'}R^{C'}$,其中$R^{B'}$及$R^{C'}$各自独立地选自由以下组成的群组:(a)氢、(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$R^{D'}$是选自由以下组成的群组:(a)C_{1-6}烷基、(b)C_{6-10}芳基、(c)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基及(d)羟基;(17)-$SO_2NR^{E'}R^{F'}$,其中$R^{E'}$及$R^{F'}$各自独立地选自由以下组成的群组:(a)氢、(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$R^{G'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)氨基-C_{1-20}烷基、(g)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(19)-$NR^{H'}C(O)R^{I'}$,其中$R^{H'}$是选自由以下组成的群组:(a1)氢及(b1)C_{1-6}烷基,且$R^{I'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e2)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)氨基-C_{1-20}烷基、(g2)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h2)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(20)-$NR^{J'}C(O)OR^{K'}$,其中$R^{J'}$是选自由以下组成的群组:(a1)氢及(b1)C_{1-6}烷基,且$R^{K'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e2)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)氨基-C_{1-20}烷基、(g2)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h2)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;以及(21)脒。在一些实施例中,这些基团各自可如本文所描述进一步经取代。举例而言,C_1-烷芳基的亚烷基可进一步经氧代取代以获得各自芳酰基取代基。

[0091] 如本文中所使用,术语“亚烷基(alkylene)”、“亚烷基(alkylidene)”及前缀“烷-”表示藉由移除两个氢原子而衍生自直链或分支链饱和烃的饱和二价烃基,且由亚甲基、亚乙基、亚异丙基及其类似基团例示。术语“C_{x-y}烷基”、“C_{x-y}亚烷基(alkylene)”、“C_{x-y}亚烷基(alkylidene)”及前缀“C_{x-y}烷-”表示具有x与y之间个的碳的烷基或亚烷基。X的例示性值为1、2、3、4、5及6,且y的例示性值为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}烷基或亚烷基)。在一些实施例中,亚烷基可进一步经1、2、3或4个如本

文中关于烷基所定义的取代基取代。

[0092] 除非另外规定,否则如本文中所使用,术语“烯基”表示含有一或多个碳-碳双键的2至20个碳(例如2至6个或2至10个碳)的单价直链或分支链基团,且由乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及其类似基团例示。烯基包括顺式及反式异构物两者。烯基可任选经1、2、3或4个独立地选自如本文中所定义的氨基、芳基、环烷基或杂环基(例如杂芳基)的取代基或本文中所描述的例示性烷基取代基中的任一者取代。

[0093] 如本文中所使用,术语“炔基”表示含有碳-碳叁键的2至20个碳原子(例如2至4个、2至6个或2至10个碳)的单价直链或分支链基团,且由乙炔基、1-丙炔基及其类似基团例示。炔基可任选经1、2、3或4个独立地选自如本文中所定义的芳基、环烷基或杂环基(例如杂芳基)的取代基或本文中所描述的例示性烷基取代基中的任一者取代。

[0094] 如本文中所使用,术语“氨基”表示-$N(R^{N1})_2$,其中R^{N1}各自独立地为H、OH、NO_2、$N(R^{N2})_2$、SO_2OR^{N2}、SO_2R^{N2}、SOR^{N2}、N-保护基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、烷芳基、环烷基、烷环烷基、羧基烷基(例如任选经O-保护基取代,诸如任选经取代的芳基烷氧基羰基或本文中所描述的任何基团)、磺基烷基、酰基(例如乙酰基、三氟乙酰基或本文中所描述的其他基团)、烷氧基羰基烷基(例如任选经O-保护基取代,诸如任选经取代的芳基烷氧基羰基或本文中所描述的任何基团)、杂环基(例如杂芳基)或烷杂环基(例如烷杂芳基),其中此等所列举的R^{N1}基团各自可任选经取代,如本文中关于各基团所定义;或两个R^{N1}组合以形成杂环基或N-保护基,且其中R^{N2}各自独立地为H、烷基或芳基。氨基可为未经取代的氨基(亦即-NH_2)或经取代的氨基(亦即-$N(R^{N1})_2$)。在优选优选实施例中,氨基为-NH_2或-NHR^{N1},其中R^{N1}独立地为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、酰基(例如乙酰基、三氟乙酰基或本文中所描述的其他酰基)、烷氧基羰基烷基(例如叔丁氧基羰基烷基)或芳基,且R^{N2}可各自为H、C_{1-20}烷基(例如C_{1-6}烷基)或C_{6-10}芳基。

[0095] 如本文中所描述,术语“氨基酸”指具有侧链、氨基及酸基(例如为-CO_2H的羧基或为-SO_3H的磺酸基)的分子,其中氨基酸藉由侧链、氨基或酸基(例如侧链)与母分子基团连接。在一些实施例中,氨基酸藉由羰基与母分子基团连接,其中侧链或氨基与羰基连接。例示性侧链包括任选经取代的烷基、芳基、杂环基、烷芳基、烷杂环基、氨基烷基、氨甲酰基烷基及羧基烷基。例示性氨基酸包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、羟基正缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代胱氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸及缬氨酸。氨基酸基团可任选经一个、两个、三个或(在具有两个或更多个碳的氨基酸基团的情况下)四个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:(1)C_{1-6}烷氧基;(2)C_{1-6}烷基亚磺酰基;(3)如本文中所定义的氨基(例如,未经取代的氨基(亦即-NH_2)或经取代的氨基(亦即-$N(R^{N1})_2$,其中R^{N1}如关于氨基所定义);(4)C_{6-10}芳基-C_{1-6}烷氧基;(5)叠氮基;(6)卤代;(7)(C_{2-9}杂环基)氧基;(8)羟基;(9)硝基;(10)氧代(例如甲醛或酰基);(11)C_{1-7}螺环基;(12)硫代烷氧基;(13)硫醇;(14)-$CO_2R^{A'}$,其中$R^{A'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)氨基-C_{1-20}烷基、(g)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1

为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(15)-C(O)$NR^{B'}R^{C'}$,其中$R^{B'}$及$R^{C'}$各自系独立地选自由以下组成的群组:(a)氢、(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$R^{D'}$是选自由以下组成的群组:(a)C_{1-6}烷基、(b)C_{6-10}芳基、(c)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基及(d)羟基;(17)-$SO_2NR^{E'}R^{F'}$,其中$R^{E'}$及$R^{F'}$各自独立地选自由以下组成的群组:(a)氢、(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$R^{G'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f)氨基-C_{1-20}烷基、(g)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}$OR'的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(19)-$NR^{H'}$C(O)$R^{I'}$,其中$R^{H'}$是选自由以下组成的群组:(a1)氢及(b1)C_{1-6}烷基,且$R^{I'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e2)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)氨基-C_{1-20}烷基、(g2)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}$OR'的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h2)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;(20)-$NR^{J'}$C(O)$OR^{K'}$,其中$R^{J'}$是选自由以下组成的群组:(a1)氢及(b1)C_{1-6}烷基,且$R^{K'}$是选自由以下组成的群组:(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)氢、(e2)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基、(f2)氨基-C_{1-20}烷基、(g2)为-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}$OR'的聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R'为H或C_{1-20}烷基,及(h2)为-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基;以及(21)脒。在一些实施例中,此等基团各自可经本文所描述进一步被取代。

[0096] 如本文中所使用,术语"芳基"表示具有一个或两个芳环的单环、双环或多环碳环系统,且由苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基、菲基、芴基、二氢茚基、茚满基及其类似基团例示,且可任选经1、2、3、4或5个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:(1)C_{1-7}酰基(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}烷基亚磺酰基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、叠氮基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羟基-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,诸如全氟烷氧基);(4)C_{1-6}烷基亚磺酰基;(5)C_{6-10}芳基;(6)氨基;(7)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基;(8)叠氮基;(9)C_{3-8}环烷基;(10)C_{1-6}烷-C_{3-8}环烷基;(11)卤代;(12)C_{1-12}杂环基(例如C_{1-12}杂芳基);(13)(C_{1-12}杂环基)氧基;(14)羟基;(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为零至四的整数,且$R^{A'}$是选自由以下组成的群组:(a)C_{1-6}烷基、(b)C_{6-10}芳基、(c)氢及(d)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基;(18)-$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$,其中q为零至四

的整数且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$系独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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为零至四的整数且其中$R^{D'}$是选自由以下组成的群组：(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为零至四的整数且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$各自独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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)$C_{3-8}$环烷氧基；(24)$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷氧基；(25)$C_{1-6}$烷-$C_{1-12}$杂环基(例如$C_{1-6}$烷-$C_{1-12}$杂芳基)；(26)$C_{2-20}$烯基；以及(27)$C_{2-20}$炔基。在一些实施例中，此等基团各自可如本文所描述进一步经取代。举例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷杂环基的亚烷基可进一步经氧代取代以分别获得芳酰基及(杂环基)酰基取代基。

[0097] 如本文中所使用，术语“芳基烷基”指经由如本文中所定义的亚烷基与母分子基团连接的如本文中所定义的芳基。例示性未经取代的芳基烷基具有7至30个碳(例如7至16或7至20个碳，诸如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)。在一些实施例中，亚烷基及芳基可各自进一步经1、2、3或4个如本文中关于各个基团所定义的取代基取代。除非另外指示，否则前面有前缀“烷-”的其他基团以相同方式定义，其中“烷”是指C_{1-6}亚烷基，且所连接的化学结构系如本文中所定义。

[0098] 如本文中所使用，术语“羰基”表示C(O)基团，其亦可表示为C=O。

[0099] 如本文中所使用，术语“羧基”意谓-CO_2H。

[0100] 如本文中所使用，术语“氰基”表示-CN基团。

[0101] 除非另外规定，否则如本文中所使用，术语“环烷基”表示三至八个碳的单价饱和或不饱和非芳族环烃基，且由环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环庚基及其类似基团例示。当环烷基包括一个碳-碳双键或一个碳-碳叁键时，环烷基可分别称为“环烯基”或“环炔基”。例示性环烯基及环炔基包括环戊烯基、环己烯基、环己炔基及其类似基团。环烷基可任选经以下取代：(1)C_{1-7}酰基(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}烷基亚磺酰基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、叠氮基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羟基-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，诸如全氟烷氧基)；(4)C_{1-6}烷基亚磺酰基；(5)C_{6-10}芳基；(6)氨基；(7)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(8)叠氮基；(9)C_{3-8}环烷基；(10)C_{1-6}烷-C_{3-8}环烷基；(11)卤代；(12)C_{1-12}杂环基(例如C_{1-12}杂芳基)；(13)(C_{1-12}杂环基)氧基；(14)羟基；(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为零至四的整数，且$R^{A'}$是选自由以下组成的群组：(a)C_{1-6}烷基、(b)C_{6-10}芳基、(c)氢及(d)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18)-$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$，其中q为零至四的整数且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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为零至四的整数且其中$R^{D'}$是选自由以下组成的群组：(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为零至四的整数且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$各自独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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)$C_{3-8}$环烷氧基；(24)$C_{6-10}$芳基-$C_{1-6}$烷氧基；(25)$C_{1-6}$烷-$C_{1-12}$杂环基(例如$C_{1-6}$烷-$C_{1-12}$杂芳基)；(26)氧代；(27)$C_{2-20}$烯基；以及(28)$C_{2-20}$炔基。在一些实施例中，此等基团各自可如本文所描述进一步经取代。举例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷杂环基的亚烷基可进一步经氧代取代以分别获得芳酰基及(杂环基)酰基取代基。

[0102] 如本文中所使用，术语“非对映异构体”意谓不为彼此的镜像且不可彼此重叠的立

体异构物。

[0103] 如本文中所使用,术语“对映异构体”意指每个单独的光学活性形式的化合物,其具有至少80%(亦即至少90%的一种对映异构体及至多10%的另一对映异构体)、优选至少90%且更优选至少98%的光学纯度或对映异构体过量(通过本领域的标准方法所测定)。

[0104] 如本文中所使用,术语“卤素”表示选自溴、氯、碘或氟的卤素。

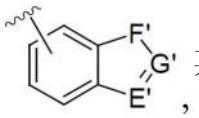
[0105] 如本文中所使用,术语“杂烷基”及“杂亚烷基”各自指如本文所定义的烷基,其中组成碳原子中的一或两者各自经氮、氧或硫置换。在一些实施例中,杂烷基可进一步经1、2、3或4个如本文中关于烷基所描述的取代基取代。如本文中所使用,术语“杂烯基”及“杂炔基”分别指如本文中所定义的烯基及炔基,其中组成碳原子中之一或两者各自经氮、氧或硫置换。在一些实施例中,杂烯基及杂炔基可进一步经1、2、3或4个如本文中关于烷基所描述的取代基取代。

[0106] 如本文中所使用,术语“杂芳基”表示如本文中所定义的杂环基的亚组,其为芳族的:亦即其在单环或多环环系统内含有4n+2个π电子。例示性未经取代的杂芳基具有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)个碳。在一些实施例中,杂芳基经1、2、3或4个如关于杂环基所定义的取代基取代。

[0107] 术语“杂芳基烷基”系指如本文中所定义的杂芳基经由如本文中所定义的亚烷基与母分子基团连接。例示性未经取代的杂芳基烷基具有2至32个碳(例如2至22个、2至18个、2至17个、2至16个、3至15个、2至14个、2至13个或2至12个碳,诸如C_{1-6}烷-C_{1-12}杂芳基、C_{1-10}烷-C_{1-12}杂芳基或C_{1-20}烷-C_{1-12}杂芳基)。在一些实施例中,亚烷基及杂芳基可各自进一步经1、2、3或4个如本文中关于各别基团所定义的取代基取代。杂芳基烷基为杂环基烷基的亚组。

[0108] 除非另外规定,否则如本文中所使用,术语“杂环基”表示含有一个、两个、三个或四个独立地选自由氮、氧及硫组成的群组的杂原子的5元、6元或7元环。5元环具有零至两个双键,且6元及7元环具有零至三个双键。例示性未经取代的杂环基具有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)个碳。术语“杂环基”亦表示具有桥接多环结构的杂环化合物,其中一或多个碳及/或杂原子桥接单环的两个非邻接成员,例如奎宁环基。术语“杂环基”包括双环、三环及四环基,其中以上杂环中的任一者稠合至一个、两个或三个碳环,例如芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一单环杂环,诸如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基及其类似基团。稠合杂环基的实例包含苊萘烷及1,2,3,5,8,8a-六氢吲嗪。杂环基包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、喹噁啉基、二氢喹噁啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、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、噻唑烷基、异噻唑基、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)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吲哚基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基及其类似基团,包括其二氢及四氢形式,其中一或多个双键经还原且经氢置换。其他例示性杂环基还包括:2,3,4,5-四氢-2-氧代-噁唑基;

2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑基;2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-吡唑基(例如,2,3,4,5-四氢-2-苯基-5-氧代-1H-吡唑基);2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-1H-咪唑基(例如,2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-5-甲基-5-苯基-1H-咪唑基);2,3-二氢-2-硫酮基-1,3,4-噁二唑基(例如,2,3-二氢-2-硫酮基-5-苯基-1,3,4-噁二唑基);4,5-二氢-5-氧代-1H-三唑基(例如,4,5-二氢-3-甲基-4-氨基-5-氧代-1H-三唑基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3,3-二乙基吡啶基);2,6-二氧代-哌啶基(例如,2,6-二氧代-3-乙基-3-苯基哌啶基);1,6-二氢-6-氧代嘧啶基;1,6-二氢-4-氧代嘧啶基(例如,2-(甲硫基)-1,6-二氢-4-氧代-5-甲基嘧啶-1-基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代嘧啶基(例如,1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3-乙基嘧啶基);1,6-二氢-6-氧代-哒嗪基(例如,1,6-二氢-6-氧代-3-乙基哒嗪基);1,6-二氢-6-氧代-1,2,4-三嗪基(例如,1,6-二氢-5-异丙基-6-氧代-1,2,4-三嗪基);2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基(例如,3,3-二甲基-2,3-二氢-2-氧代-1H-吲哚基及2,3-二氢-2-氧代-3,3'-螺丙烷-1H-吲哚-1-基);1,3-二氢-1-氧代-2H-异-吲哚基;1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异-吲哚基;1H-苯并吡唑基(例如,1-(乙氧羰基)-1H-苯并吡唑基);2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基(例如,3-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基(例如,5-氯-2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基;2-氧代-2H-苯并吡喃基;1,4-苯并二噁烷基;1,3-苯并二噁烷基;2,3-二氢-3-氧代-4H-1,3-苯并噻嗪基;3,4-二氢-4-氧代-3H-喹唑啉基(例如,2-甲基-3,4-二氢-4-氧代-3H-喹唑啉基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3H-喹唑啉基(例如,1-乙基-1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3H-喹唑啉基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-7H-嘌呤基(例如,1,2,3,6-四氢-1,3-二甲基-2,6-二氧代-7H-嘌呤基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-1H-嘌呤基(例如,1,2,3,6-四氢-3,7-二甲基-2,6-二氧代-1H-嘌呤基);2-氧代苯并[c,d]吲哚基;1,1-二氧代-2H-萘并[1,8-c,d]异噻唑基;以及1,8-亚萘基二甲酰胺基。额外的杂环基包括3,3a,4,5,6,6a-六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基及2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基、高哌嗪基(或二氮杂环庚烷基)、四氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基及硫杂环辛烷基。杂环基亦包括下式的基团

[0109] 

其中

[0110] E'是选自由-N-及-CH-组成的群组;F'是选自由-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-及-S-组成的群组;且G'是选自由-CH-及-N-组成的群组。本文中所提及的杂环基中的任一者可任选经一个、两个、三个、四个或五个独立地选自由以下组成的群组的取代基取代:(1)C_{1-7}酰基(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}烷基亚磺酰基-C_{1-6}烷基、氨基-C_{1-6}烷基、叠氮基-C_{1-6}烷基、(甲醛)-C_{1-6}烷基、卤代-C_{1-6}烷基(例如全氟烷基)、羟基-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,诸如全氟烷氧基);(4)C_{1-6}烷基亚磺酰基;(5)C_{6-10}芳基;(6)氨基;(7)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基;(8)叠氮基;(9)C_{3-8}环烷基;(10)C_{1-6}烷-C_{3-8}环烷基;(11)卤代;(12)C_{1-12}杂环基(例如C_{2-12}杂芳基);(13)(C_{1-12}杂环基)氧基;(14)羟基;(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为零至四的整数,且$R^{A'}$是选自由以下组成的群组:(a)C_{1-6}烷基、

(b)C_{6-10}芳基、(c)氢及(d)C_{1-6}烷-C_{6-10}芳基；(18)-$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$，其中q为零至四的整数且其中$R^{B'}$及$R^{C'}$系独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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为零至四的整数且其中$R^{D'}$是选自由以下组成的群组：(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为零至四的整数且其中$R^{E'}$及$R^{F'}$各自系独立地选自由以下组成的群组：(a)氢、(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}环烷氧基；(24)芳基烷氧基；(25)C_{1-6}烷-C_{1-12}杂环基(例如C_{1-6}烷-C_{1-12}杂芳基)；(26)氧代；(27)(C_{1-12}杂环基)亚氨基；(28)C_{2-20}烯基；以及(29)C_{2-20}炔基。在一些实施例中，此等基团各自可如本文所描述进一步经取代。举例而言，C_1-烷芳基或C_1-烷杂环基的亚烷基可进一步经氧代取代以分别获得芳酰基及(杂环基)酰基取代基。

[0111] 如本文中所使用，术语“烃”表示仅由碳及氢原子组成的基团。

[0112] 如本文中所使用，术语“羟基”表示-OH基团。在一些实施例中，羟基可经1、2、3或4个如本文中关于烷基所定义的取代基(例如O-保护基)取代。

[0113] 如本文中所使用，术语“异构体”意为任何化合物的任何互变异构体、立体异构体、对映异构体或非对映异构体。应认识到，化合物可具有一或多个对手性中心及/或双键，且因此以立体异构体的形式存在，诸如双键异构体(亦即几何E/Z异构体)或非异构体对映异构体(例如异构体对映异构体(亦即(+)或(-))或顺式/反式异构体)。除非另外指示，否则本文中所描绘的化学结构涵盖所有对应的立体异构体，亦即立体异构纯形式(例如几何纯、对映异构纯或非对映异构纯)以及对映异构及立体异构混合物，例如外消旋物两者。通常可通过熟知方法(诸如手性相气相层析法、手性相高效液相层析法、使化合物结晶成手性盐复合物或使化合物在手性溶剂中结晶)将化合物的对映异构及立体异构混合物拆分成其组分对映异构体对映异构体或立体异构体。亦可通过熟知的不对称合成方法自立体异构性或对映异构性纯中间产物、试剂及催化剂获得对映异构体及立体异构体。

[0114] 如本文中所使用，术语“N-保护的氨基”是指与一个或两个如本文中所定义的N-保护基所连接的如本文中所定义的胺基。

[0115] 如本文中所使用，术语“N-保护基”表示在合成程序期间意欲保护氨基免于发生非所需反应的那些基团。常用的N-保护基披露于Greene，“Protective Groups in Organic Synthesis”，第3版(John Wiley&Sons,New York,1999)中，其以引用的方式并入本文中。N-保护基包括酰基、芳酰基或氨基甲酰基，诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、特戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻-硝基苯氧基乙酰基、α-氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基，以及手性佐剂，诸如保护或无保护的D、L或D,L-氨基酸(诸如丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸及其类似氨基酸)；含有磺酰基的基团，诸如苯磺酰基、对-甲苯磺酰基及其类似基团；氨基甲酸酯形成基团，诸如苯甲氧羰基、对-氯苯甲氧羰基、对-甲氧基苯甲氧基羰基、对-硝基苯甲氧基羰基、2-硝基苯甲氧基羰基、对-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-(对-联苯基)-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、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧羰基、异丙氧羰基、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、环戊基氧基羰基、金刚烷氧羰基、环己氧羰基、苯硫基羰基及其类似基团，烷芳基(诸如苯甲基、三苯甲基、苯甲氧基甲基及其类似基团)以及硅烷基(诸如三甲基甲硅烷基及其类似基团)。优选的N-保护基为甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、特戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯磺酰基、苯甲基、叔丁氧基羰基(Boc)及苯甲氧羰基(Cbz)。

[0116] 如本文中所使用，术语“O-保护基”表示在合成程序期间意欲保护含氧(例如苯酚、羟基或羰基)基团免于发生非所需反应的那些基团。常用的O-保护基披露于Greene，“Protective Groups in Organic Synthesis”，第3版(John Wiley&Sons,New York,1999)中，其以引用的方式并入本文中。例示性O-保护基包括酰基、芳酰基或氨甲酰基，诸如甲酰基、乙酰基、丙酰基、特戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻-硝基苯氧基乙酰基、α-氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三-异-丙基甲硅烷基氧基甲基、4,4’-二甲氧基三苯甲基、异丁酰基、苯氧基乙酰基、4-异丙基苯氧基乙酰基、二甲基亚氨甲基氨基及4-硝基苯甲酰基；烷基羰基，诸如酰基、乙酰基、丙酰基、特戊酰基及其类似基团；任选经取代的芳基羰基，诸如苯甲酰基；甲硅烷基，诸如三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三-异-丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)及其类似基团；与羟基形成的醚的基团，诸如甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、苯甲基、对-甲氧基苯甲基、三苯甲基及其类似基团；烷氧基羰基，诸如甲氧羰基、乙氧羰基、异丙氧基羰基、正异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、2-乙基己氧基羰基、环己氧羰基、甲氧基羰基及其类似基团；烷氧基烷氧基羰基，诸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-丁烯氧基羰基及其类似基团；卤代烷氧基羰基，诸如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类似基团；任选经取代的芳基烷氧基羰基，诸如苯甲氧羰基、对-甲基苯甲氧羰基、对-甲氧基苯甲氧基羰基、对-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、对-氯苯甲氧基羰基、对-溴苯甲氧基-羰基、芴基甲氧基羰基及其类似基团；以及任选经取代的芳基氧基羰基，诸如苯氧基羰基、对-硝基苯氧基羰基、邻-硝基苯氧基羰基、2,4-二硝基苯氧基羰基、对-甲基-苯氧基羰基、间-甲基苯氧基羰基、邻-溴苯氧基羰基、3,5-二甲基苯氧基羰基、对-氯苯氧基羰基、2-氯-4-硝基苯氧基-羰基及其类似基团；经取代的烷基、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；硅烷氧基甲基；2,2,2,-三氯乙氧基甲基；四氢吡喃基；四氢呋喃基；乙氧基乙基；1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基；2-三甲基甲硅烷基乙基；叔丁基醚；对-氯苯基、对-甲氧基苯基、对-硝苯基、苯甲基、对-甲氧基苯甲基及硝基苯甲基)；甲硅烷基醚(例如，三甲基甲硅烷基；三乙基甲硅烷基；三异丙基甲硅烷基；二甲基异丙基甲硅烷基；叔丁基二甲基甲硅烷基；叔丁基二苯基甲硅烷基；三苯甲基甲硅烷基；三苯基甲硅烷基；及二苯基甲基甲硅烷基)；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-(三甲基甲硅烷基)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)；羰基保护基(例如缩醛及缩酮基，诸如二甲基缩醛、1,3-二氧杂环戊烷及其类似基团；乙酰缩醛；以及二噻烷基，诸如1,3-二噻烷、1,3-二硫杂环戊烷及其类似基团)；甲酸保护基(例如酯基，诸如甲酯、苯甲基酯、叔丁基酯、原酸酯及其类似基团)；以及噁唑啉基。

[0117] 如本文中所使用,术语“氧代”表示=O。

[0118] 如本文中所使用,术语“聚乙二醇”表示包含一或多个单体单元的烷氧基链,各单体单元由-OCH_2CH_2-组成。聚乙二醇(PEG)有时亦称为聚环氧乙烷(PEO)或聚氧化乙烯(POE),且出于本发明的目的,此等术语可视为可互换的。举例而言,聚乙二醇可具有结构-$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}O$-,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,且s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数。聚乙二醇亦可视为包括-$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$的氨基-聚乙二醇,其中s1为1至10(例如1至6或1至4)的整数,且s2及s3各自独立地为0至10(例如0至4、0至6、1至4、1至6或1至10)的整数,且R^{N1}各自独立地为氢或任选经取代的C_{1-6}烷基。

[0119] 如本文中所使用,术语“立体异构体”系指化合物(例如本文中所描述的任何化学式的化合物)可具有的所有可能的不同异构以及构型形式,特别是基本分子结构的所有可能的立体化学及构型异构形式、所有非对映异构体、对映异构体及/或构型异构体。一些化合物可以不同互变异构形式存在,所有所述不同互变异构形式均包括于本发明的范畴内。

[0120] 如本文中所使用,术语“磺酰基”表示-$S(O)_2$-基团。

[0121] 如本文中所使用,术语“硫醇”表示-SH基。

[0122] 生物术语

[0123] ATM表示共济失调毛细血管扩张突变基因

[0124] ATR表示共济失调毛细血管扩张及Rad3相关的基因

[0125] BRCA表示乳腺癌基因

[0126] Chk1表示检查点激酶1

[0127] Chk2表示检查点激酶2

[0128] DDR表示DNA损伤反应

[0129] DNA表示脱氧核糖核酸

[0130] DNA-PK表示DNA依赖型蛋白激酶

[0131] NTSR1表示神经调压素受体1

[0132] PARP表示聚ADP核糖聚合酶

[0133] PTEN表示染色体10上缺失的磷酸酶及张力蛋白同源物

[0134] WEE1表示WEE1 G2检查点激酶

[0135] 其他术语

[0136] 除非另外指示或自上下文推断,否则如本文中所使用,术语“约”或“大致”系指相对于所列举的定量值的±10%变化(且包括所列举的定量值本身)。举例而言,除非另外说明或自上下文推断,否则约100kBq/kg的剂量表示100±10%kBq/kg(亦即90kBq/kg至110kBq/kg)(包括端点)的剂量范围。

[0137] 如本文中所使用,术语“以组合方式施用”、“组合施用”或“共同施用”意谓同时或在一间隔内向受试者施用两种或更多种药剂,从而使各药剂对患者的作用可重叠。因此,以组合方式施用的两种或更多种药剂不必一起施用。在一些实施例中,其在彼此施用的90天内(例如80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2或1天内)、28天内(例如14、7、6、5、4、3、2或1天内)、24小时(例如12、6、5、4、3、2或1小时)内,或在约60、30、15、10、5或1分钟内施用。在一些实施例中,药剂的施用相互间隔得足够近,以便实现组合作用。

[0138] 如本文中所使用,向受试者“施用”药剂包括使该受试者的细胞与药剂接触。

[0139] 术语“癌症”是指任何由恶性赘生性细胞增殖引起的癌症,诸如肿瘤、赘瘤、癌瘤、肉瘤、白血病及淋巴瘤。“实体肿瘤癌”为包含异常组织块的癌症,例如肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。如在本文中可互换地使用,“血液学癌症”或“液体癌”为存在于体液中的癌症,例如淋巴瘤及白血病。

[0140] 如本文中所使用,术语“螯合物”系指有机化合物或其部分,其可在两个或更多个点处与中心金属或放射性金属原子结合。

[0141] 如本文中所使用,术语“缀合物”系指含有螯合基或其金属复合物、连接基团且任选含有治疗部分或靶向部分的分子。

[0142] 如本文中所使用,术语“化合物”意谓包括所描绘的结构的所有立体异构体、几何异构体及互变异构体。

[0143] 本文中所描述的化合物可为不对称的(例如具有一或多个立体中心)。除非另外指示,否则意欲涵盖所有立体异构体,诸如对映异构体及非对映异构体。含有经不对称取代的碳原子的本发明的化合物可以光学活性或外消旋形式分离。如何自光学活性起始物质制备光学活性形式的方法为本领域中已知的,诸如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成来制备。本文中所描述的化合物中亦可存在烯烃、C=N双键及其类似物的许多几何异构体,且所有此类稳定异构体均涵盖于本发明中。描述了本发明化合物的顺式及反式几何异构体且可以以异构体混合物形式或以分开的异构形式分离。

[0144] 本发明化合物亦包括互变异构形式。互变异构形式由单键与相邻双键的调换以及伴随的质子迁移而产生。互变异构形式包括质子转移互变异构体,其为具有相同经验式及总电荷的异构质子化状态。质子转移互变异构体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-亚氨酸对、内酰胺-内酰亚氨对、酰胺-亚氨酸对、烯胺-亚氨对及其中质子可占据杂环系统的两个或更多个位置的环状形式,诸如1H-咪唑及3H-咪唑、1H-三唑、2H-三唑及4H-1,2,4-三唑、1H-异吲哚及2H-异吲哚以及1H-吡唑及2H-吡唑。互变异构形式可处于平衡状态或通过适当取代而在空间上锁定为一种形式。

[0145] 在本说明书中的各个位置处,本发明的化合物的取代基是以群组或范围形式揭示。特定言之,本发明意欲包括此类群组及范围内成员中的各个及每一个单独子组合。举例而言,术语“C_{1-6}烷基”尤其意欲单独地披露甲基、乙基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基及C_6烷基。在本文中,“任选经取代的X”(例如任选经取代的烷基)形式的短语意欲等效于“X,其中X任选经取代”(例如“烷基,其中该烷基任选经取代”)。其并不意欲表示特征“X”(例如烷基)本身为任选存在的。

[0146] 如本文中所使用,术语“降低(decrease)”、“降低的(decreased)”、“增加(increase)”、“增加的(increased)”或“减少(reduction)”、“减少的(reduced)”(例如,参考治疗结果或作用)具有相对于参考水平的含义。在一些实施例中,参考水平为在实验动物模型或临床试验中通过使用该方法在对照下所确定的水平。在一些实施例中,参考水平为治疗开始之前或开始时同一受试者中的水平。在一些实施例中,参考水平为未通过该治疗方法治疗的群体中的平均水平。

[0147] 如本文中所使用,术语药剂(例如前述缀合物中的任一者)的“有效量”为足以实现有益或所需结果(诸如临床结果)的量,且因此“有效量”视应用其的情形而定。

[0148] 当作为与药剂(例如治疗剂)结合使用的术语时,术语“较低有效剂量”系指如下药剂剂量,该药剂剂量在本发明的组合疗法中为治疗有效的且比当药剂在参考实验中用作单药疗法时或借助于其他治疗指导已确定为治疗有效时的剂量低。

[0149] 如本文中所使用,术语“医药组合物”表示与医药学上可接受的赋形剂一起配制的含有本文中所描述的化合物的组合物。在一些实施例中,在政府监管机构批准下制造或销售医药组合物作为用于治疗哺乳动物中的疾病的治疗方案的部分。医药组合物可例如经配制用于以单位剂型(例如片剂、胶囊、胶囊型片剂、软胶囊(gelcap)或糖浆)经口施用;用于外用施用(例如以乳膏、凝胶、洗剂或软膏形式);用于静脉内施用(例如以不含粒子状栓塞的无菌溶液形式及呈适合于静脉内使用的溶剂系统形式);或呈本文中所描述的任何其他制剂形式。

[0150] 如本文中所使用,“医药学上可接受的赋形剂”是指除本文中所描述的化合物以外且在患者中具有无毒性及无性特性的任何成分(例如,能够使活性化合物悬浮或溶解的媒介物)。赋形剂可包括例如:抗黏剂、抗氧化剂、黏合剂、包衣剂、压制助剂、崩解剂、染料(颜料)、润肤剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣剂、调味剂、芳香剂、助滑剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、放射保护剂、吸附剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合用水。例示性赋形剂包括(但不限于):抗坏血酸、组氨酸、磷酸盐缓冲液、丁基化羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(二元)、硬脂酸钙、交联羧甲纤维素、交联聚乙烯吡咯啶酮、柠檬酸、交联聚维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮、预胶凝化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟基乙酸淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C及木糖醇。

[0151] 如本文中所使用,术语“医药学上可接受的盐”表示在合理医学判断的范畴内适用于与人类及动物的组织接触而无异常毒性、刺激或过敏反应的本文中所描述的化合物的那些盐。医药学上可接受的盐为本领域中熟知的。举例而言,医药学上可接受的盐描述于: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编),Wiley-VCH,2008中。盐可在本文中所描述的化合物的最终分离及纯化期间现场制备,或通过使游离碱基与适合的有机酸反应来分离。

[0152] 化合物可具有可电离基团,以便能够以医药学上可接受的盐形式制备。此等盐可为涉及无机酸或有机酸的酸加成盐,或在化合物的酸性形式的情况下,所述盐可由无机碱或有机碱制备。通常,以制备为医药学上可接受的酸或碱加成产物的医药学上可接受的盐形式制备或使用化合物。适合的医药学上可接受的酸及碱为本领域中熟知的,诸如用于形成酸加成盐的盐酸、硫酸、氢溴酸、乙酸、乳酸、柠檬酸或酒石酸,以及用于形成碱性盐的氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、咖啡碱、各种胺。用于制备适合盐的方法为本领域中公认的。

[0153] 代表性酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月

桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、顺丁烯二酸盐、丙二酸盐、甲烷磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟碱酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、丁二酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫代氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐以及其他。代表性碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙及镁,以及无毒性铵、四级铵及胺阳离子,包括(但不限于)铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺及乙胺。

[0154] 如本文中所使用,术语“放射性药物”或“放射性缀合物”系指包括放射性同位素或放射性核素(诸如本文中所描述的放射性同位素或放射性核素中的任一者)的任何化合物或缀合物。

[0155] 如本文中所使用,术语“放射性核素”系指能够进行放射性衰变的原子(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)。术语放射性核素有放射性的核素(radioactive nuclide)、放射性同位素(radioisotope)或有放射性的同位素(radioactive isotope)亦可用于描述放射性核素(radionuclide)。放射性核素可用作检测剂。在一些实施例中,放射性核素可为α-发射放射性核素。用于本发明的方法中的例示性放射性核素包括(但不限于)^{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。

[0156] 如本文中所使用及如在本领域中较好理解,“治疗(to treat)”病症或病症(例如本文中所描述的病症,诸如癌症)的“治疗(treatment)”为用于获得有益或所需结果(诸如临床结果)的方法。有益或所需结果可包括(但不限于)缓解或改善一种或多种症状或病症;减轻疾病、病症或病症的程度;使疾病、病症或病症的状态稳定(亦即不恶化);预防疾病、病症或病症的扩散;延迟或减缓疾病、病症或病症的进展;改善或缓和疾病、病症或病症;及缓解(无论部分或全部),无论可检测或不可检测。在癌症治疗的情形下,“改善”可包括例如降低癌转移的发生率、减小肿瘤体积、减少肿瘤血管形成及/或降低肿瘤生长速率。“缓和”疾病、病症或病症是指与在不存在治疗的情况下的程度或时程相比,疾病、病症或病症的程度及/或非所需的临床表现减轻及/或进展的时程减缓或拉长。

[0157] 螯合剂

[0158] 式I化合物包含螯合部分或螯合剂。例示性螯合剂包括(但不限于)DOTA、DOTAGA、NOTA、DTPA、TETA、EDTA、NODAGA、NODASA、TRITA、CDTA、BAT、DFO及HYNIC,其定义如下:

[0159] DOTA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸,

[0160] DOTAGA表示1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸,

[0161] NOTA表示1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸,

[0162] DTPA表示二亚乙三胺五乙酸,

[0163] TETA表示1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸,

[0164] EDTA表示乙二胺-N,N'-四乙酸,

[0165] NODAGA表示1,4,7-三氮杂环壬烷-N-戊二酸-N',N″-二乙酸,

[0166] NODASA表示1,4,7-三氮杂环壬烷-1-丁二酸-4,7-二乙酸,

[0167] TRITA表示1,4,7,10-四氮杂环十三烷-1,4,7,10-四乙酸,

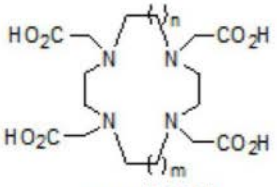
[0168] CDTA表示反式-1,2-二氨基环已烷-N,N,N',N'-四乙酸,

[0169] DFO表示甲磺酸去铁胺(Desferal)或脱铁胺(Desferrioxamine)类型组的螯合剂,非限制性实例的化学名称为N-[5-({3-[5-(乙酰基-羟基-氨基)-戊基氨基甲酰基]-丙酰基}-羟基-氨基)-戊基]-N'-(5-氨基-戊基)-N'-羟基-丁二酰胺,

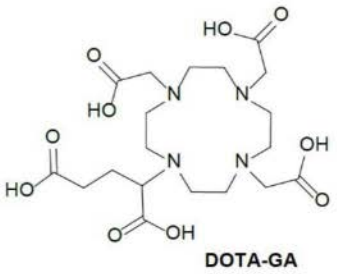
[0170] BAT表示双氨基-双硫醇(Bisamino-bisthiol)组的螯合剂,非限制性实例的化学名称为1-[2-(2-巯基-2-甲基-丙氨基)-乙氨基]-2-甲基-丙烷-2-硫醇,

[0171] HYNIC表示6-肼基-烟碱酸,

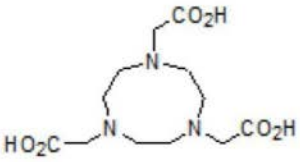
[0172] 且其中其化学结构如下:



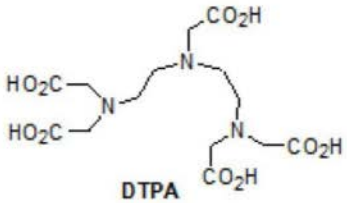
m=n=1 DOTA
m = n = 2 TETA
m=1, n= 2 TRITA



DOTA-GA

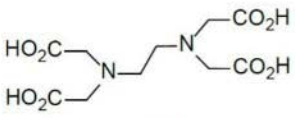


NOTA

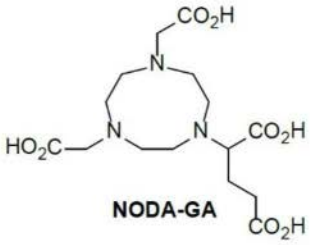


DTPA

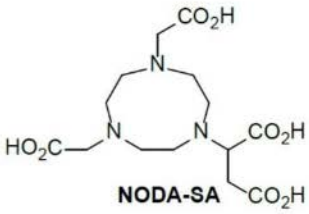
[0173]



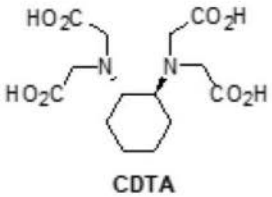
EDTA



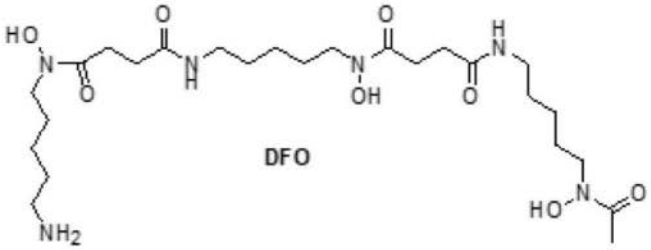
NODA-GA



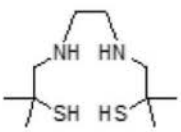
NODA-SA



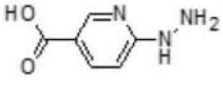
CDTA



DFO



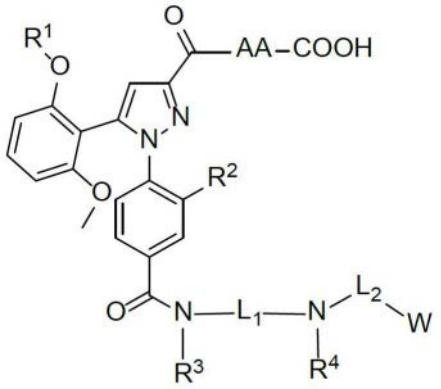
BAT



HYNIC

[0174] 放射性药物

[0175] 适用于根据本发明使用的放射性药物通常包含与式I化合物螯合的放射性核素，各变量如上文发明内容章节中所定义：

[0176] 

(I) 。

[0177] 螯合部分

[0178] 适合的螯合部分的实例包括(但不限于)DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)、DOTAGA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷,1-(戊二酸)-4,7,10-三乙酸)、NOTA(1,4,7-三氮杂环壬烷三乙酸)、DTPA(二亚乙三胺五乙酸)、TETA(1,4,8,11-四氮杂环十二烷-1,4,8,11-四乙酸)、EDTA(乙二胺-N,N'-四乙酸)、NODAGA(1,4,7-三氮杂环壬烷-N-戊二酸-N',N"-二乙酸)、NODASA(1,4,7-三氮杂环壬烷-1-丁二酸-4,7-二乙酸)、TRITA(1,4,7,10-四氮杂环十三烷-1,4,7,10-四乙酸)、CDTA(反式-1,2-二氨基环已烷-N,N,N',N'-四乙酸)、DFO(去铁胺或脱铁胺类型组的螯合剂,非限制性实例的化学名称为N-[5-({3-[5-(乙酰基-羟基-氨基)-戊基氨基甲酰基]-丙酰基}-羟基-氨基)-戊基]-N'-(5-氨基-戊基)-N'-羟基-丁二酰胺)、BAT(双氨基-双硫醇组的螯合剂,非限制性实例的化学名称为1-[2-(2-巯基-2-甲基-丙氨基)-乙氨基]-2-甲基-丙烷-2-硫醇)及HYNIC(6-肼基-烟碱酸)。

[0179] 在一些实施例中,螯合部分为DOTA(1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸)。

[0180] 放射性核素

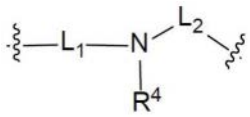
[0181] 本发明包括使用各自包含放射性核素的放射性药物。适合的放射性核素的实例包括(但不限于)^{47}Sc、^{55}Co、^{60}Cu、^{61}Cu、^{62}Cu、^{64}Cu、^{66}Ga、^{67}Ga、^{67}Cu、^{68}Ga、^{69}Er、^{77}As、^{82}Rb、^{89}Zr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{97}Ru、^{99}Tc、^{99m}Tc、^{105}Rh、^{109}Pd、^{111}In、^{111}Ag、^{121}Sn、^{127}Te、^{142}Pr、^{143}Pr、^{149}Pm、^{149}Tb、^{151}Pm、^{159}Gd、^{153}Sm、^{161}Tb、^{166}Dy、^{166}Ho、^{169}Yb、^{172}Tm、^{175}Yb、^{177}Lu、^{117}mSn、^{177}mSn、^{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。

[0182] 在一些实施例中,放射性核素是选自由以下组成的群组:^{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。

[0183] 在一些实施例中,放射性核素为α发射体,例如砹-211(^{211}At)、铋-212(^{212}Bi)、铋-213(^{213}Bi)、锕-225(^{225}Ac)、镭-223(^{223}Ra)、铅-212(^{212}Pb)、钍-227(^{227}Th)或铽-149(^{149}Tb)。

[0184] 连接基

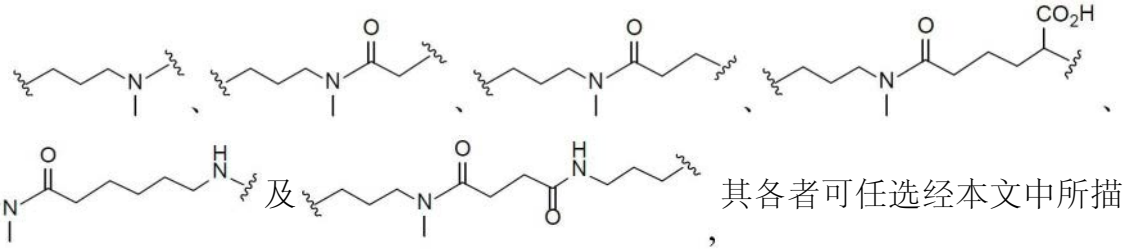
[0185] 用于本发明的方法中的放射性药物包含如展示于式I结构内的连接基,其包含L_1及L_2:

[0186] 

[0187] 其中L_1为C_{2-5}亚烷基;L_2为C_{2-20}亚烷基、C_{2-20}亚杂烷基、(C=O)O、(C=O)NR或其组合,R为氢或C_{1-4}烷基。

[0188] 例示性L_1为,其各者可任选经本文中所描述的取代基取代。

[0189] L_2通常包含至少一个杂原子(例如O或N)、酰胺部分或两者。例示性L_2包括(但不限于)以下:

[0190] ,其各者可任选经本文中所描述的取代基取代。

[0191] DNA损伤及修复抑制剂(DDRi)

[0192] 如本文中所揭示,术语"DNA损伤反应抑制剂"及"DNA损伤及修复抑制剂"可互换地使用。在各种实施例中,DNA损伤及修复抑制剂(DDRi)与放射性药物共同施用。

[0193] DNA修复涉及修复DNA单股断裂(例如PARP路径)及双股断裂(例如BRCA及其他基因,诸如ATR/ATM)的多个分子路径。PARP抑制(PARPi)导致单股断裂无法修复,其进一步造成双股断裂。可获得的PARP抑制剂经由PARP酶抑制及DNA捕获两者起作用。具有BRCA及/或PTEN突变的肿瘤细胞对PARPi敏感。ATR抑制(ATRi)导致双股断裂无法修复—双股断裂的累积造成细胞死亡。这些抑制剂通过阻止同源重组及非同源末端接合机制来起作用。

[0194] 本发明是关于使用放射性药物以及DNA损伤及修复抑制剂的组合疗法。已发现,此类型的组合疗法在癌症治疗中,尤其在预期不会对DDRi有反应的癌症中产生出人意料的改善。

[0195] 在一些实施例中,DDRi为PARP抑制剂(PARPi)。在一些实施例中,PARPi是选自由以下组成的群组:尼帕尼、尼拉帕尼、奥拉帕尼、帕米帕尼、卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)、塔拉若帕尼及维利帕尼或其类似物。在一些实施例中,PARPi为阿达替布(adavosertib)、AZD2811或其类似物。

[0196] 在一些实施例中,DDRi为ATM/ATR抑制剂。在一些实施例中,ATM/ATR抑制剂是选自由以下组成的群组:AZ20、AZD0156、AZD1390、AZD6738、BAY-1895344、EPT-46464、M3541、M4344、M6620(先前称为VE-922或VX-970)、NU6027及VE-821或其类似物。在某些实施例中,ATM/ATR抑制剂为AZD1390或其类似物。

[0197] 在一些实施例中,DDRi为WEE1抑制剂、Chk1抑制剂或Chk2抑制剂。WEE1抑制剂、Chk1抑制剂或Chk2抑制剂的实例包括该领域中已知的抑制剂。

[0198] 在一些实施例中,DDRi为DNA依赖型蛋白激酶(DNA-PK)抑制剂。DNA-PK抑制剂的非限制性实例包括(但不限于)AZD7648、KU-0060648、NU7026、NU7441(KU-57788)、PI-103、

PIK-75HCI、PP121、SF2523及其类似物。在某些实施例中,DNA-PK抑制剂为AZD7648或其类似物。

[0199] 受试者

[0200] 在一些所揭示的方法中,向受试者施用疗法(例如包含治疗剂)。在一些实施例中,受试者为哺乳动物,例如人类。

[0201] 在一些实施例中,受试者已接受或正接受另一疗法。举例而言,在一些实施例中,受试者已接受或正接受放射性药物。在一些实施例中,受试者已接受或正接受DDRi。

[0202] 在一些实施例中,受试者患有癌症或处于发展癌症的风险中。举例而言,受试者可能已诊断出患有癌症。癌症可为原发性癌症或转移性癌症。受试者可患有任何阶段的癌症,例如I期、II期、III期或IV期,具有或不具有淋巴结受累及具有或不具有癌转移。所提供的组合物可防止或减少癌症的进一步生长及/或以其他方式改善癌症(例如防止或减少癌转移)。在一些实施例中,受试者未患癌症,但已确定处于罹患癌症的风险中,例如因为存在一种或多种风险因素,诸如环境暴露、存在一种或多种基因突变或变异体、家族病史等。在一些实施例中,受试者尚未诊断出患有癌症。

[0203] 在一些实施例中,癌症为实体肿瘤。

[0204] 在一些实施例中,实体肿瘤癌为乳腺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胰脏癌、头颈癌、前列腺癌、结肠直肠癌、肉瘤、肾上腺皮质癌、神经内分泌癌、尤文氏肉瘤、多发性骨髓瘤或急性骨髓性白血病。

[0205] 在一些实施例中,癌症为非实体(例如,液体(例如血液学))癌症。

[0206] 施用及剂量

[0207] 有效及较低有效剂量

[0208] 本发明提供组合疗法,其中各治疗剂的量本身可为治疗有效的或可不为治疗有效的。举例而言,本发明提供的方法包括以一起有效治疗或改善病症(例如癌症)的量施用的第一疗法及第二疗法。在一些实施例中,以较低有效剂量向受试者施用第一及第二疗法中的至少一者。在一些实施例中,以较低有效剂量施用第一及第二疗法两者。

[0209] 在一些实施例中,第一疗法包含放射性药物且第二疗法包含DDRi。

[0210] 在一些实施例中,第一疗法包含DDRi且第二疗法包含放射性药物。

[0211] 在一些实施例中,以足以治愈或至少部分地遏制病症及其并发症的症状的方式(例如,给药量及时序)向受试者施用如本文中所揭示的治疗组合。在单一疗法(“单药疗法”)的情况下,将足以实现此目的的量定义为“治疗有效量”(足以实质上改善至少一种与疾病或医学病症相关的症状的化合物的量)。“治疗有效量”通常视治疗剂而变化。对于已知的治疗剂,相关治疗有效量可为本领域技术人员已知或容易地由本领域技术人员确定。

[0212] 举例而言,在癌症治疗中,减少、预防、延迟、抑制或遏制疾病或病症的任何症状的药剂或化合物将为治疗有效的。治疗有效量的药剂或化合物并不需要治愈疾病或病症,但应提供用于疾病或病症的治疗从而延迟、阻碍或预防该疾病或病症的发作,或改善该疾病或病症的症状,或改变该疾病或病症的时期或例如减轻严重程度或加快受试者中的恢复。举例而言,若治疗使得癌症消退或癌症生长减缓,则其可为治疗有效的。

[0213] 对此等用途有效的给药方案(例如各治疗剂的量、疗法的相对时序等)可视疾病或病症的严重程度以及受试者的体重及整体状态而定。举例而言,包含应用于哺乳动物(例如

人类)的治疗剂的特定组合物的治疗有效量可由一般技术者在考虑哺乳动物的年龄、体重及病症的受试者差异的情况下确定。由于本发明的某些缀合物针对展现增强的靶向癌细胞及残余化的能力,此等化合物的剂量可比未结合药剂实现治疗作用所需的等效剂量低(例如小于或等于约90%、75%、50%、40%、30%、20%、15%、12%、10%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.1%)。治疗有效及/或最佳量也可由熟习本领域的技术人员凭经验确定。因此,较低有效剂量也可由熟习本领域的技术人员确定。

[0214] 可使用治疗医师所选择的剂量水平及模式进行放射性药物或组合物(例如包含治疗剂或放射性药物的医药组合物)的单次或多次施用。可基于受试者的疾病或病症的严重程度来确定及调整剂量及施用方案,其在整个治疗过程中可根据临床医师通常实践的方法或本文中所描述的方法来监测。

[0215] 在所揭示的组合疗法方法中,可依序或并行地向受试者施用第一及第二疗法。举例而言,可依序或并行地向受试者施用包含第一治疗剂的第一组合物及包含第二治疗剂的第二组合物。或者,可向受试者施用包含第一治疗剂及第二治疗剂的组合的组合物。

[0216] 在一些实施例中,以单次剂量施用放射性药物。在一些实施例中,施用放射性药物超过一次,亦即多次剂量。当施用放射性药物超过一次时,各次施用的剂量可相同或不同。

[0217] 在一些实施例中,以单次剂量施用DDRi。在一些实施例中,施用DDRi超过一次,例如至少两次、至少三次等。在一些实施例中,根据常规或半常规时程施用DDRi多次,例如大致每两周一次、一周一次、一周两次、一周三次或一周超过三次。当施用DDRi超过一次时,各次施用的剂量可相同或不同。举例而言,可以初始剂量的量施用DDRi,且接下来DDRi的后续剂量可高于或低于初始剂量的量。

[0218] 在一些实施例中,DDRi的第一剂量与放射性药物的第一剂量同时施用。在一些实施例中,在放射性药物的第一剂量之前施用DDRi的第一剂量。在一些实施例中,在放射性药物的第一剂量之后施用DDRi的第一剂量。在一些实施例中,施用DDRi的后续剂量。

[0219] 在一些实施例中,本发明提供的方法包括以低于1MBq/kg(例如,低于800kBq/kg、低于600kBq/kg、低于500kBq/kg、低于400kBq/kg、低于300kBq/kg、低于250kBq/kg、低于200kBq/kg、低于150kBq/kg、低于100kBq/kg或低于50kBq/kg)哺乳动物体重的剂量向该哺乳动物施用^{225}Ac放射性药物。可向哺乳动物多次施用剂量中的每一个。

[0220] 在某些实施例中,可以900kBq/kg与800kBq/kg之间、800kBq/kg与700kBq/kg之间、700kBq/kg与600kBq/kg之间、600kBq/kg与500kBq/kg之间、500kBq/kg与400kBq/kg之间、400kBq/kg与300kBq/kg之间、300kBq/kg与200kBq/kg之间、200kBq/kg与100kBq/kg之间或100kBq/kg与50kBq/kg之间的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。可向哺乳动物多次施用剂量中的每一个。

[0221] 在某些实施例中,可以约2MBq/kg、约1.9MBq/kg、约1.8MBq/kg、约1.7MBq/kg、约1.6MBq/kg、约1.5MBq/kg、约1.4MBq/kg、约1.3MBq/kg、约1.2MBq/kg、约1.1MBq/kg、约1MBq/kg、约0.9MBq/kg、约0.8MBq/kg、约0.7MBq/kg、约0.6MBq/kg、约0.5MBq/kg、约0.4MBq/kg、约0.3MBq/kg、约0.2MBq/kg、约0.1MBq/kg或约0.05MBq/kg的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。可向哺乳动物多次施用剂量中的每一个。

[0222] 在一些实施例中,以低于250kBq/kg(例如约240kBq/kg、约220kBq/kg、约200kBq/kg、约180kBq/kg、约160kBq/kg、约150kBq/kg、约140kBq/kg、约130kBq/kg、约120kBq/kg、约

110kBq/kg或约100kBq/kg)该哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。可向哺乳动物多次施用剂量中的每一个。

[0223] 在一些实施例中,以低于100kBq/kg(例如约90kBq/kg、约80kBq/kg、约70kBq/kg、约60kBq/kg、约50kBq/kg、约40kBq/kg、约30kBq/kg、约20kBq/kg或约10kBq/kg)该哺乳动物体重的剂量施用该^{225}Ac放射性药物。可向哺乳动物多次施用剂量中的每一个。

[0224] 在一些实施例中,以低于15MBq(例如约14MBq、约13MBq、约12MBq、约11MBq、约10MBq、约9MBq、约8MBq、约7MBq、约6MBq、约5MBq、约4MBq、约3MBq、约2MBq、约1MBq)的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。可多次向哺乳动物施用单位剂量中的每一个。

[0225] 在一些实施例中,以低于10MBq的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。可多次向哺乳动物施用单位剂量中的每一个。

[0226] 在一些实施例中,以低于5MBq的单位剂量向该哺乳动物施用该^{225}Ac放射性药物。可多次向哺乳动物施用单位剂量中的每一个。

[0227] 在一些实施例中,放射性药物(或其组合物)及DDRi(或其组合物)系在彼此施用的28天内(例如14、7、6、5、4、3、2或1天内)施用。

[0228] 在一些实施例中,放射性药物(或其组合物)及DDRi(或其组合物)系在彼此施用的90天内(例如80、70、60、50、40、30、20、10、5、4、3、2或1天内)施用。在各种实施例中,DDRi与放射性药物同时施用。在各种实施例中,在放射性药物的第一次施用后多次施用DDRi。

[0229] 在一些实施例中,针对放射治疗计划或诊断目的施用组合物(诸如包含放射性药物的组合物)。当出于放射治疗计划或诊断目的施用时,可以诊断有效剂量及/或有效确定治疗有效剂量的量向受试者施用组合物。在一些实施例中,以对放射治疗计划有效的量施用所揭示的缀合物或其组合物(例如医药组合物)的第一剂量,随后施用包括如本文中所揭示的缀合物及另一治疗剂的组合疗法。

[0230] 可根据所揭示的方法及各种药物递送系统中的系统来配制包含一种或多种药剂(例如放射性药物及/或DDRi)的医药组合物以便使用。为了适当配制,组合物中亦可包括一种或多种生理学上可接受的赋形剂或载剂。适合的配制物的实例见于Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Philadelphia,PA,第17版,1985中。对用于药物递送的方法的简要综述参见例如Langer(Science 249:1527-1533,1990)。

[0231] 配制物

[0232] 医药组合物可经配制以用于非经肠、鼻内、外用、经口或局部施用,诸如通过经皮方式用于预防性及/或治疗性治疗。医药组合物可非经肠施用(例如通过静脉内、肌内或皮下注射),或通过口服摄取,或听过外用施用或在受血管或癌症病症影响的区域处进行关节内注射。额外的施用途径的实例包括血管内、动脉内、瘤内、腹膜内、心室内、硬膜内以及经鼻、经眼、巩膜内、眶内、经直肠、外用或气雾剂吸入施用。尤其亦涵盖通过诸如储库注射剂(depot injection)或可侵蚀植入物或组分的方式进行持续释放施用。适合的组合物包括包含溶解或悬浮于可接受的载剂(优选水性载剂,例如水、缓冲用水、生理盐水或PBS等)中的药剂(例如,如本文中所揭示的化合物)的组合物例如以用于非经肠施用。组合物可含有医药学上可接受的辅助物质(诸如pH调节剂及缓冲剂、张力调节剂、湿润剂或清洁剂等)以接近生理状况。在一些实施例中,组合物经配制以用于经口递送;例如,组合物可含有惰性成分,诸如用于配制单位剂型(诸如片剂或胶囊)的黏合剂或填充剂。在一些实施例中,组合

物经配制以用于局部施用;例如,组合物可含有惰性成分,诸如用于配制乳膏、软膏、凝胶、糊剂或滴眼剂的溶剂或乳化剂。

[0233] 组合物可例如通过已知的灭菌技术或无菌过滤来灭菌。水溶液可经封装以按原样使用或冻干,经冻干的制剂在施用之前与无菌水性载剂组合。制剂的pH通常将在3与11之间,更优选在5与9之间或在6与8之间,且最佳在6与7之间,诸如6至6.5。在一些实施例中,呈固体形式的组合物以多个单次剂量单位形式封装,各单位含有固定量的上文所提及的一种或多种药剂,诸如以锭剂或胶囊的密封封装形式。在一些实施例中,灵活量的呈固体形式的组合物封装于容器中,诸如封装于经设计以用于可外用施用的乳膏或软膏的可挤压管中。

[0234] 作用

[0235] 在一些实施例中,本发明的方法产生治疗作用。

[0236] 在一些实施例中,治疗作用包含肿瘤体积减小、肿瘤体积稳定或肿瘤体积增大的速率减小。在一些实施例中,治疗作用包括复发或转移的发生率降低。

[0237] 其他药剂

[0238] 在一些实施例中,所揭示的方法进一步包括施用抗增殖剂、放射敏化剂或免疫调控剂(immunoregulatory agent)或免疫调节剂(immunomodulatory agent)。

[0239] 如在本文中可互换地使用,“抗增殖”或“抗增殖剂”意谓任何抗癌剂,包括表1中所列举的那些抗增殖剂,其任一者可与放射性药物组合使用以治疗病症或病症。抗增殖剂亦包括有机铂衍生物、萘醌及苯醌衍生物、大黄根酸及其蒽醌衍生物。

[0240] 如在本文中可互换地使用,“免疫调控剂(immunoregulatory agent)”或“免疫调节剂(immunomodulatory agent)”意指任何免疫调节剂,包括表1中所列举的调节剂,其任一者可与本文中所提供的放射性药物组合使用。

[0241] 如本文中所使用,“放射敏化剂”包括增加癌细胞对放射疗法的敏感度的任何药剂。放射敏化剂可包括(但不限于)5-氟尿嘧啶、铂类似物(例如顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂(oxaliplatin))、吉西他滨(gemcitabine)、EGFR拮抗剂(例如西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib))、法呢基转移酶抑制剂、COX-2抑制剂、bFGF拮抗剂及VEGF拮抗剂。

[0242]

表1

烷基化剂	白消安(Busulfan)	氮芥苯丁酸(Chlorambucil)
	达卡巴嗪 (dacarbazine)	丙卡巴肼(procarbazine)
	异环磷酰胺	六甲蜜胺
	六甲蜜胺	雌莫司汀磷酸酯 (estramustine phosphate)
	噻替派(thiotepa)	氮芥
	达卡巴嗪	链脲菌素(streptozocin)

[0243]

表1

	洛莫司汀(lomustine) 环磷酰胺	替莫唑胺(temozolomide) 司莫司汀(Semustine)
铂剂	螺铂(spiroplatin) 四铂(tetraplatin) 奥马铂(ormaplatin) 异丙铂(iproplatin) 匹考铂(picoplatin) 奥沙利铂 卡铂	洛铂(lobaplatin) (Aeterna) 赛特铂(satraplatin) (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) 米立铂(Miriplatin) AP-5280 (Access) 顺铂
抗代谢物	阿扎胞苷 氟尿苷 2-氯脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫代鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 甲氨喋呤 托莫德克斯(tomudex) 氟达拉滨(fludarabine) 雷替曲塞(raltitrexed)	曲美布汀(trimetrexate) 脱氧助间型霉素 (deoxycoformycin) 喷司他丁(pentostatin) 羟基脲 地西他滨(decitabine) (SuperGen) 氯法拉滨(clofarabine) (Bioenvision) 伊洛福芬(irofulven) (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷(Taiho) 吉西他滨 卡培他滨(capecitabine)

[0244]

表1

拓朴异构酶(topoisomerase)抑制剂	安吖啶(amsacrine) 表柔比星(epirubicin) 依托泊苷(etoposide) 替尼泊苷(teniposide)或米托蒽醌(mitoxantrone) 7-乙基-10-羟基-喜树碱 右雷佐生(dexrazoxanet) (TopoTarget) 匹蒽醌(pixantrone) (Novuspharma) 瑞贝卡霉素(rebeccamycin)类似物(Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) 卢比替康(rubitecan) (SuperGen) 伊立替康(irinotecan) (CPT-11) 拓朴替康(topotecan)	甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate) (Daiichi) 曲马德(quinamed) (ChemGenex) 吉马替康(gimatecan) (Sigma-Tau) 二氟替康(diflomotecan) (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho) 依沙芦星(elsamitrucin) (Spectrum) 艾特咔林(Edotecarin) 可司替康(Cositecan) 贝洛替康(Belotecan) 羟基喜树碱(SN-38)
抗肿瘤抗生素	戊柔比星(valrubicin) 吡柔比星(therarubicin) 埃达霉素(idarubicin) 柔红霉素苯腙(rubidazone) 普卡霉素(plicamycin) 泊非罗霉素(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) 萨巴比星(Sabarubicin) 表柔比星 米托蒽醌 多柔比星(doxorubicin)

[0245]

表1

抗有丝分裂剂	秋水仙碱(colchicine)	E7010 (Abbott)
	长春碱(vinblastine)	PG-TXL (Cell Therapeutics)
	长春地辛(vindesine)	IDN 5109 (Bayer)
	海兔毒素10 (dolastatin 10)	A 105972 (Abbott)
	(NCI)	A 204197 (Abbott)
	根瘤菌素(rhizoxin)	LU 223651 (BASF)
	(Fujisawa)	D 24851 (ASTAMedica)
	米伏布尔(mivobulin)	ER-86526 (Eisai)
	(Warner-Lambert)	康普瑞汀A4 (combretastatin
	西马多丁(cemadotin) (BASF)	A4) (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	异高软海绵素-B
	TXD 258 (Aventis)	(isohomohalichondrin-B)
	埃坡霉素B (epothilone B)	(PharmaMar)
	(Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	T 138067 (Tularik)	IDN-5109 (Indena)
	念珠藻素52 (cryptophycin	AVLB (Prescient
	52) (Eli Lilly)	NeuroPharma)
	长春氟宁(vinflunine)	氮杂埃坡霉素B
	(Fabre)	(azaepothilone B) (BMS)
	奥瑞他汀PE (auristatin PE)	BNP-7787 (BioNumerik)
	(Teikoku Hormone)	CA-4前药(OXiGENE)
	BMS 247550 (BMS)	海兔毒素-10 (NIH)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4 (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	多西他赛(docetaxel)
	他克普辛(taxoprexin)	长春新碱(vincristine)
	(Protarga)	紫杉醇(paclitaxel)
	SB 408075	
	(GlaxoSmithKline)	

[0246]

表1		
	长春瑞滨(Vinorelbine) 曲古抑菌素A (Trichostatin A)	
芳香酶抑制剂	氨鲁米特 阿他美坦(atamestane) (BioMedicines) 来曲唑(letrozole) 阿那曲唑(anastrazole)	YM-511 (Yamanouchi) 福美司坦(formestane) 依西美坦(exemestane)
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞(pemetrexed) (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	诺拉曲特(nolatrexed) (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA拮抗剂	曲贝替定(trabectedin) (PharmaMar) 葡磷酰胺(glufosfamide) (Baxter International) 白蛋白+32P (Isotope Solutions) 赛美他欣(thymectacin) (NewBiotics)	艾多替德(edotreotide) (Novartis) 马磷酰胺(mafosfamide) (Baxter International) 阿帕兹醌(apaziquone) (Spectrum Pharmaceuticals) O6苯甲基鸟嘌呤(Paligent)
法呢基转移酶抑制剂	阿格拉宾(arglabin) (NuOncology Labs) 洛那法尼(lonafarnib) (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼(tipifarnib) (Johnson & Johnson) 紫苏醇(perillyl alcohol) (DOR BioPharma)

[0247]

表1

泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 塔利圭达(tariquidar) (Xenova) MS-209 (Schering AG)	三盐酸唑喹达(zosuquidar trihydrochloride) (Eli Lilly) 二柠檬酸比立考达(biricodar dicitrate) (Vertex)
组蛋白乙酰基转移酶抑制剂	泰克地那林(tacedinaline) (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸特戊酰氧甲酯(Titan) 酯肽(depsipeptide) (Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂	新伐司他(Neovastat) (Aeterna Laboratories) 马立马司他(marimastat) (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
核糖核苷酸还原酶抑制剂	麦芽糖酸镓(gallium maltolate) (Titan) 三安平(triapine) (Vion)	替扎他滨(tezacitabine) (Aventis) 地多西(didox) (Molecules for Health)
TNF α激动剂/拮抗剂	维力金(virulizin) (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	雷维米德(revimid) (Celgene)
内皮素A受体拮抗剂	阿曲生坦(atrasentan) (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激	非瑞替尼(fenretinide)	阿利维甲酸(alitretinoin)

[0248]

表1

动剂	(Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	(Ligand)
免疫调节剂	干扰素 奥克非格(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) 纳武单抗(nivolumab) (BMS) 阿巴西普(abatacept) (BMS) 帕博利珠单抗 (pembrolizumab) (Merck)	dexosome疗法(Anosys) 芬瑞克斯(pentrix) (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) 癌症疫苗(Intercell) 诺瑞宁(norelin) (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β-阿立辛(β-alethine) (Dovetail) CLL疗法(Vasogen) 伊匹木单抗(Ipilimumab) (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) 阿特珠单抗(atezolizumab) (Genentech)
激素及抗激素剂	雌激素 缀合的雌激素 乙炔基雌二醇 氯烯雌酚(chlortrianisen) 双烯雌酚(idenestrol) 己酸羟孕酮 甲羟孕酮	地塞米松(dexamethasone) 泼尼松(prednisone) 甲基泼尼松龙 (methylprednisolone) 泼尼松龙(prednisolone) 氨鲁米特 亮丙立德(leuprolide)

[0249]

表1

	睾固酮 丙酸睾固酮; 氟甲睾酮 甲基睾固酮 己烯雌酚(diethylstilbestrol) 甲地孕酮(megestrol) 比卡鲁胺(bicalutamide) 氟他胺(flutamide) 尼鲁米特(nilutamide)	奥曲肽(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) 比卡鲁胺
光动力剂	他拉泊芬(talaporfin) (Light Sciences) 塞拉克斯(Theralux) (Theratechnologies) 莫特沙芬钆(motexafin gadolinium) (Pharmacyclics)	Pd-细菌去镁叶绿素(Pd-bacteriopheophorbide) (Yeda) 莫特沙芬镥(Motexafin lutetium) 金丝桃素(hypericin)
激酶抑制剂	伊马替尼(imatinib) (Novartis) 来氟米特(leflunomide) (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 厄洛替尼(erlotinib) (Oncogene Science) 卡奈替尼(canertinib) (Pfizer) 角鲨胺(squalamine)	EKB-569 (Wyeth) 卡哈立德F (kahalide F) (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥帝尔(Phenoxodiol) (Novogen) C225 (ImClone)

[0250]

表1

	(Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼(vatalanib) (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) 曲妥珠单抗(trastuzumab) (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia) RH3 (York Medical) 金雀异黄酮(Genistein) 雷迪诺(Radicinol) Met-MAb (Roche)	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) 大黄素(Emodin) 雷迪诺 维罗非尼(Vemurafenib) (B-Raf酶抑制剂，Daiichi Sankyo)
SR-27897 (CCK A抑制剂，Sanofi-Synthelabo) 托拉地新(tocladesine) (环状AMP激动剂，Ribapharm) 阿伏西地(alvocidib) (CDK抑制剂，Aventis) CV-247 (COX-2抑制剂，Ivy Medical) P54 (COX-2抑制剂，Phytopharm) CapCell™ (CYP450刺激剂，Bavarian Nordic)	西非拉宁(ceflatonin) (细胞凋亡促进剂，ChemGenex) BCX-1777 (PNP抑制剂，BioCryst) 豹蛙酶(ranpirnase) (核糖核酸酶刺激剂，Alfacell) 加柔比星(galarubicin) (RNA合成抑制剂，Dong-A) 替拉扎明(tirapazamine) (还原剂，SRI International) N-乙酰半胱氨酸(还原剂，Zambon)	

[0251]

表1

GCS-100 (gal3拮抗剂，GlycoGenesys)	R-氟比洛芬(R-flurbiprofen) (NF-κB抑制剂，Encore)
G17DT免疫原(胃泌素抑制剂，Aphton)	3CPA (NF-κB抑制剂，Active Biotech)
乙丙昔罗(efaproxiral) (氧合剂，Allos Therapeutics)	西奥骨化醇(seocalcitol) (维生素D受体激动剂，Leo)
PI-88 (肝素酶抑制剂，Progen)	131-I-TM-601 (DNA拮抗剂，TransMolecular)
替米利芬(tesmilifene) (组胺拮抗剂，YM BioSciences)	依氟鸟氨酸(eflornithine) (ODC抑制剂，ILEX Oncology)
组胺(组胺H2受体激动剂，Maxim)	米诺膦酸(minodronic acid) (破骨细胞抑制剂，Yamanouchi)
噻唑呋林(tiazofurin) (IMPDH抑制剂，Ribapharm)	依地苏兰(indisulam) (p53刺激剂，Eisai)
西仑吉肽(cilengitide) (整合素拮抗剂，Merck KGaA)	阿匹立定(aplidine) (PPT抑制剂，PharmaMar)
SR-31747 (IL-1拮抗剂，Sanofi-Synthelabo)	吉妥珠单抗(gemtuzumab) (CD33抗体，Wyeth Ayerst)
CCI-779 (mTOR激酶抑制剂，Wyeth)	PG2 (血细胞生成强化剂，Pharmagenesis)
依昔舒林(exisulind) (PDE V抑制剂，Cell Pathways)	Immunol™ (三氯沙(triclosan)漱口水，Endo)
CP-461 (PDE V抑制剂，Cell Pathways)	三乙酰基尿苷(尿苷前药，Wellstat)
AG-2037 (GARFT抑制剂，Pfizer)	SN-4071 (肉瘤剂，Signature BioScience)
WX-UK1 (纤维蛋白溶酶原活化抑制剂，Wilex)	TransMID-107™ (免疫毒素，KS Biomedix)
PBI-1402 (PMN刺激剂，ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (细胞凋亡促进剂，Procyon)
硼替佐米(bortezomib) (蛋白酶体抑制剂，Millennium)	
SRL-172 (T细胞刺激剂，SR Pharma)	
TLK-286 (谷胱甘肽S转移酶抑制剂，Telik)	
PT-100 (生长因子激动剂，Point	

[0252]

表1

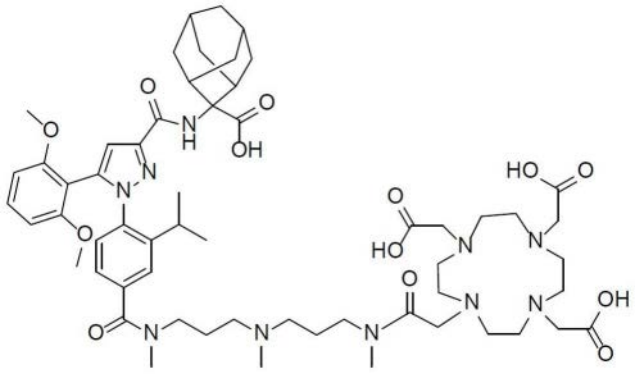
Therapeutics)	多拉哒唑(doranidazole) (细胞凋亡促进剂，Pola)
米哚妥林(midostaurin) (PKC抑制剂，Novartis)	CHS-828 (细胞毒性剂，Leo)
苔藓虫素-1 (bryostatin-1) (PKC刺激剂，GPC Biotech)	反式-视黄酸(分化剂，NIH)
CDA-II (细胞凋亡促进剂，Everlife)	MX6 (细胞凋亡促进剂，MAXIA)
SDX-101 (细胞凋亡促进剂，Salmedix)	阿朴吗啡(apomine) (细胞凋亡促进剂，ILEX Oncology)
利妥昔单抗(rituximab) (CD20抗体，Genentech)	优诺西丁(urocidin) (细胞凋亡促进剂，Bioniche)
卡莫司汀(carmustine)	Ro-31-7453 (细胞凋亡促进剂，La Roche)
米托蒽醌	
博莱霉素(Bleomycin)	布洛利辛(brostallicin) (细胞凋亡促进剂，Pharmacia)
苦艾素(Absinthin)	β-拉帕酮(β-lapachone)
大黄根酸(Chrysophanic acid)	白树毒素(gelonin)
氧化铯	咖啡醇(cafestol)
BRAF抑制剂，	咖啡豆醇(kahweol)
PD-L1抑制剂	咖啡酸(caffeic acid)
MEK抑制剂	酪氨酸磷酸化抑制剂AG (Tyrphostin AG)
贝伐单抗(bevacizumab)	PD-1抑制剂
血管生成抑制剂	CTLA-4抑制剂
达拉非尼(dabrafenib)	索拉非尼(sorafenib)

[0253] 实例

[0254] 实例1.包含式I化合物的放射性药物的合成

[0255] 式I化合物为靶向NTSR1的小分子拮抗剂,其可用放射性核素(诸如镥-177(^{177}Lu)或锕-225(^{225}Ac))进行放射性标记以形成放射性核素螯合的放射性药物。式I化合物或其放射性核素螯合的放射性药物的合成可参考美国专利第10,961,199B2号。

[0256] 根据美国专利第10,961,199B2号制备的以下例示性化合物(亦即化合物A)用于下文实例2至5所提供的活体内研究中。

[0257] 

化合物A

[0258] 实例2.[^{177}Lu]-化合物A在CT-26-mNTSR1同基因型免疫活性小鼠模型中的生物分布

[0259] 使用本领域熟知的方法用Lu-177对式I的化合物A进行放射性标记以形成[177Lu]-化合物A。使用CT-26同基因型模型证实[^{177}Lu]-化合物A在活体内靶向表达小鼠NTSR1过表达肿瘤的抗原的能力。自注射后6至48小时,肿瘤吸收维持在7至2.85％注射剂量/g(ID/g)。参见图1。

[0260] 实例3.[^{225}Ac]-化合物A在CT-26-mNTSR1异种移植模型中的单一药剂效力

[0261] 使用标准技术对式I化合物A进行放射性标记以形成[^{225}Ac]-化合物A。使用在0.185至5.555MBq/kg(单次剂量,静脉内)范围内的各种剂量的[^{225}Ac]-化合物A在免疫活性小鼠中进行[^{225}Ac]-化合物A的效力研究。发现相对于冷化合物A(cold Compound A)的效力,[^{225}Ac]-化合物A在携带CT-26-mNTSR1异种移植物的小鼠中减小肿瘤体积的效力增强。参见图2。

[0262] 实例4.[^{225}Ac]-化合物A及奥拉帕尼治疗的组合在CT-26-mNTSR1异种移植模型中产生增强的治疗效力

[0263] 进行活体内研究以测试[^{225}Ac]-化合物A(经实例3中所描述)与奥拉帕尼的组合在携带CT-26-mNTSR1肿瘤的小鼠中的作用。与对照小鼠相比,用0.555MBq/kg的[^{225}Ac]-化合物A或50mg/kg的奥拉帕尼治疗的小鼠展示的肿瘤生长减少是轻微或可忽略的。然而,与仅媒介物或单药疗法(仅[^{225}Ac]-化合物A或仅奥拉帕尼)治疗组相比,当[^{225}Ac]-化合物A以0.555MBq/kg的剂量(单次剂量,静脉内)与奥拉帕尼(25mg/kg QD;经口)共同施用时,观测到增强的治疗效力,包括肿瘤消退。参见图3。

[0264] 实例5.[^{225}Ac]-化合物A治疗的小鼠的总存活率的改善

[0265] 进行活体内研究以测试[^{225}Ac]-化合物A(经实例3中所描述)及奥拉帕尼对CT-26-mNTSR1小鼠模型中的存活率的作用。与媒介物对照组、[^{225}Ac]-化合物A治疗组或奥拉帕尼治疗组相比,当[^{225}Ac]-化合物A以0.555MBq/kg的剂量(单次剂量静脉内)与奥拉帕尼(25mg/kb,QD,经口)共同施用时,观测到总存活率改善——共同施用导致存活率显著改善。参见图4。

[0266] 其他实施例

[0267] 熟习本领域的人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文中所描述的特定实施例的许多等效技术方案。此类等效技术方案意欲由本申请权利要求所涵盖。

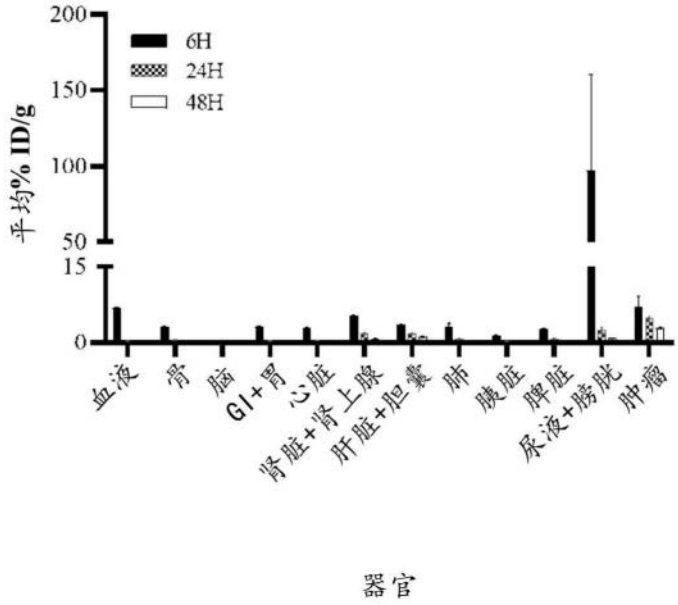

200
150
100
50
15
0
6H
24H
48H
平均% ID/g
血液
骨
脑
GI+胃
心脏
肾脏+肾上腺
肝脏+胆囊
肺
胰脏
脾脏
尿液+膀胱
肿瘤
器官

图1

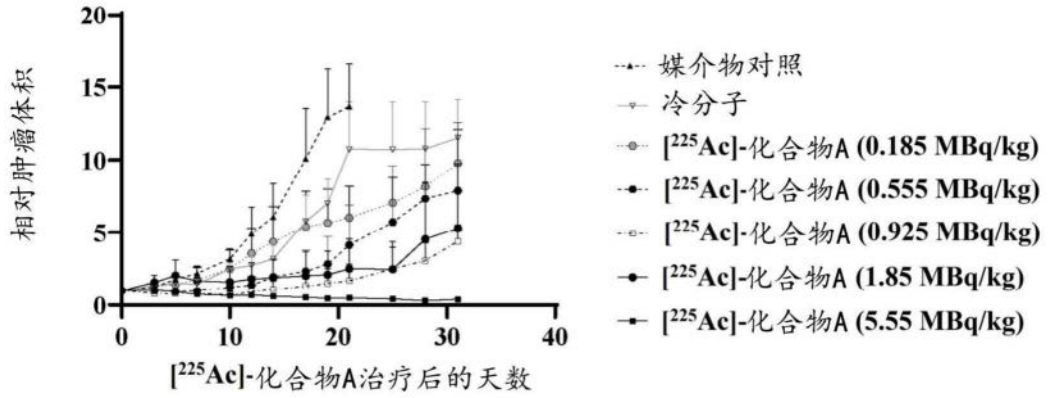

20
15
10
5
0
0
10
20
30
40
相对肿瘤体积
[225Ac]-化合物A治疗后的天数
媒介物对照
冷分子
[225Ac]-化合物A (0.185 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (0.925 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (1.85 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (5.55 MBq/kg)

图2

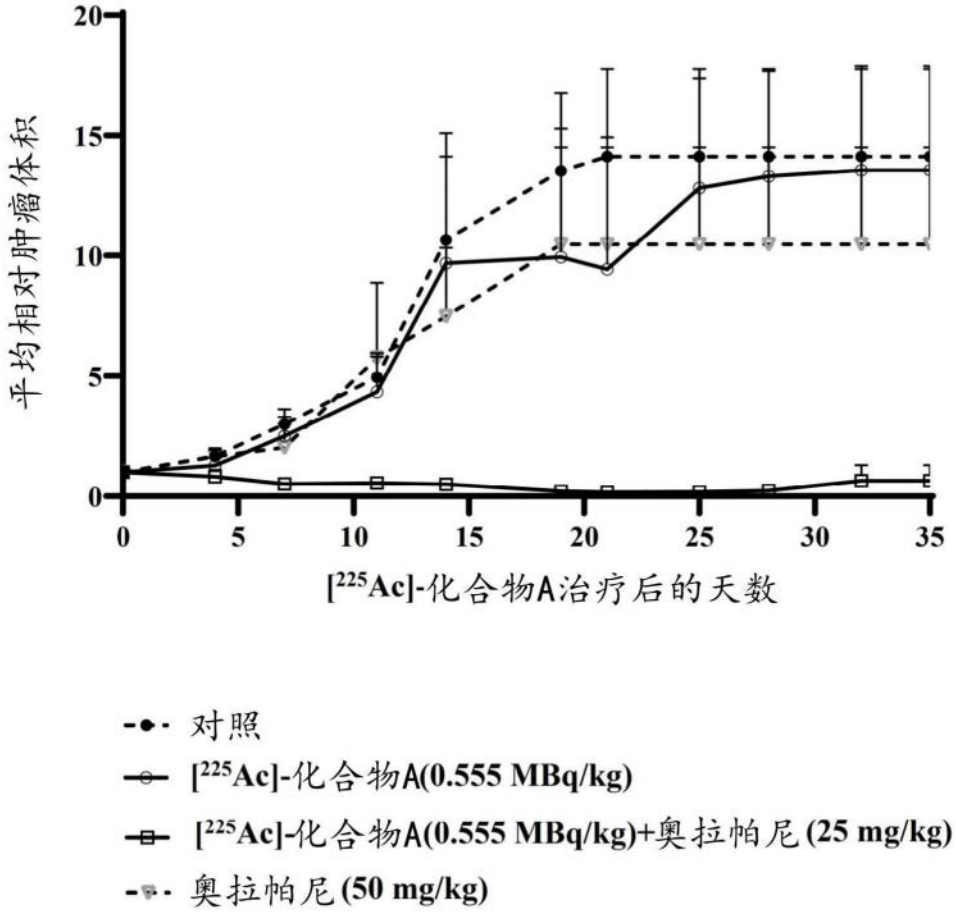

20
15
10
5
0
平均相对肿瘤体积
0
5
10
15
20
25
30
35
[225Ac]-化合物A治疗后的天数
对照
[225Ac]-化合物A(0.555 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A(0.555 MBq/kg)+奥拉帕尼(25 mg/kg)
奥拉帕尼(50 mg/kg)

图3

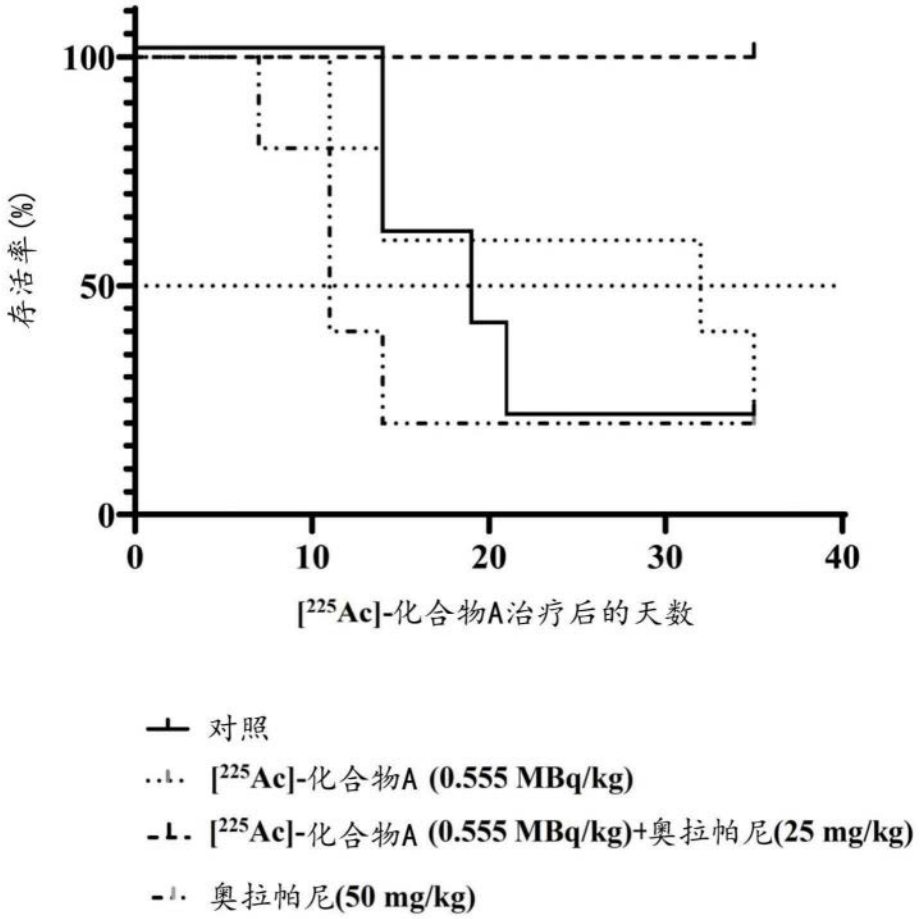

100
50
0
存活率(%)
0
10
20
30
40
[225Ac]-化合物A治疗后的天数
对照
[225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)
[225Ac]-化合物A (0.555 MBq/kg)+奥拉帕尼(25 mg/kg)
奥拉帕尼(50 mg/kg)

图4