



(21)申請案號：104122203

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 08 日

(51)Int. Cl.：

A61K45/06 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/07/09

中國大陸

201410325480.9

(71)申請人：上海博笛生物科技有限公司 (中國大陸) SHANGHAI BIRDIE BIOTECH, INC. (CN)

中國大陸

(72)發明人：李立新 LI, LIXIN (AU)

(74)代理人：文少華；鄭志玲

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：6 共 168 頁

(54)名稱

用於治療癌症的組合療法組合物及方法

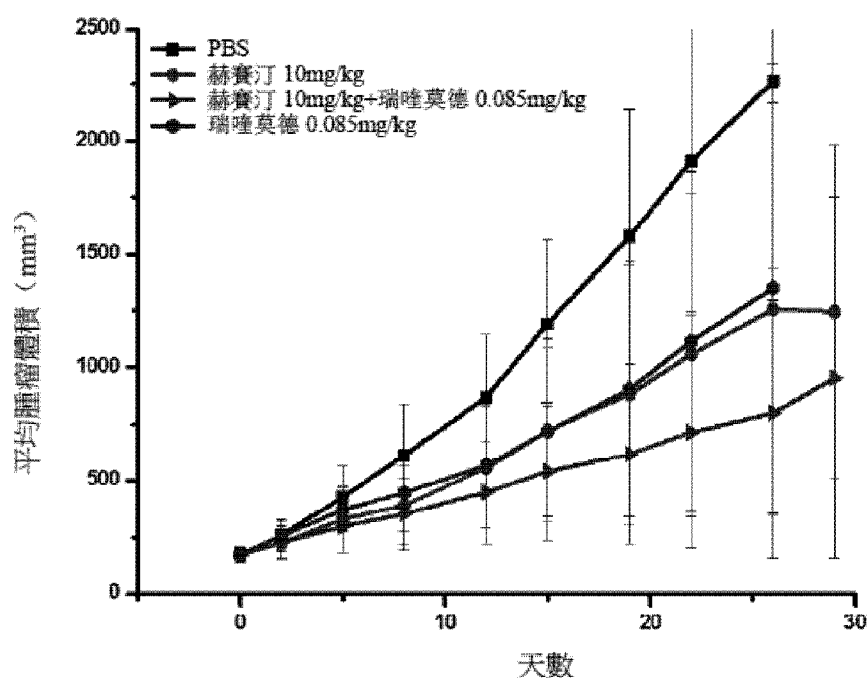
COMBINATION THERAPY COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCERS

(57)摘要

本發明係關於使用組合療法治療癌症的治療組合物及方法。

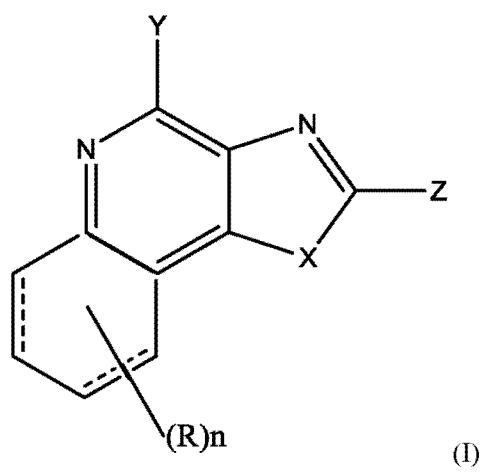
The present invention relates to therapeutic combinations and methods for treating cancers using combination therapy.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：



201628652

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的組合治療組合物及方法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY COMPOSITIONS AND

METHODS FOR TREATING CANCERS

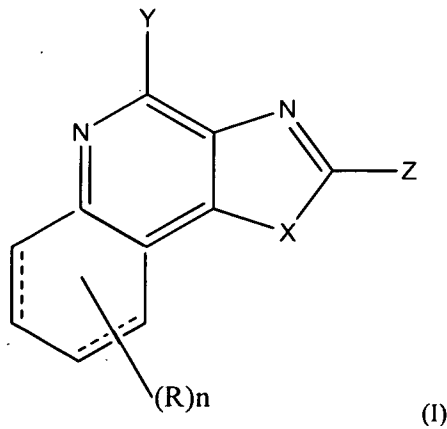
【中文】本發明係關於使用組合療法治療癌症的治療組合物及方法。

【英文】The present invention relates to therapeutic combinations and methods for treating cancers using combination therapy.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的組合治療組合物及方法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY COMPOSITIONS AND
METHODS FOR TREATING CANCERS

【相關申請案】

【0001】本申請主張2014年7月9日提出申請的中國專利第201410325480.9號申請案的權益及優先權，該中國專利申請案的全部內容在此通過引用併入本文。

【技術領域】

【0002】本發明係關於使用組合療法治療癌症的治療組合物及方法。。

【先前技術】

【0003】治療性抗體已用於臨床應用二十多年。目前已有十五種抗腫瘤抗體藥物用於臨床，這些藥物包括：美羅華(Rituxan (1997))，赫賽汀(Herceptin (1998))，Mylotarg (2000)，Campath (2001)，澤娃靈(2002)，Bexxer (2003)，阿瓦斯汀(2004)，愛必妥(2004)，維克替比(2006)；Arzerra (2009)；Benlysta (2011)；Yervoy (2011)；Adcetris (2011)；Perjeta (2012)；及Kadcyla (2013)。這些抗體主要靶向四種分子：EGFR、Her2、CD20及VEGF。

【0004】一般而言，治療性抗體通過三種機制（Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. (2012), 12 :278-87）殺傷腫瘤細胞：（1）抗體直接作用，亦即，阻斷或促效配體/受體訊號傳遞活性，誘導細胞凋亡並遞送藥物或細胞毒素劑。抗體受體活化活性可產生直接殺傷腫瘤細胞的作用。例如，一些抗體可與腫瘤細胞表面的受體結合，活化受體，導致細胞凋亡（例如，在粒線體中）。抗體還可通過受體拮抗活性

介導腫瘤細胞殺傷。例如，一些抗體可與細胞表面受體結合並阻斷二聚化作用、激酶活化作用以及下游訊號傳遞，從而抑制增殖並促進細胞凋亡。抗體與酶的結合可導致中和作用、訊號阻斷以及細胞死亡。(2) 免疫介導的細胞殺傷機制，該機制包括補體依賴性細胞毒性 (CDC)、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (ADCC)、T細胞功能調節，等等。免疫介導的腫瘤細胞殺傷可通過如下方式完成：誘導吞噬作用、活化補體、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性、通過單鏈可變片段 (scFv) 使基因修飾的T細胞靶定腫瘤，通過樹突細胞的抗體介導的抗原交叉呈遞活化T細胞、抑制T細胞抑制性受體（例如，細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4 (CTLA4)）。其中，抗體的Fc部分的特性對於CDC及ADCC介導的腫瘤細胞殺傷作用尤為重要。(3) 抗體對腫瘤脈管系統及基質的特異性效應，通過捕獲血管受體拮抗劑或配體誘導血管及基質細胞消融，包括：抑制基質細胞、將毒素遞送至基質細胞以及將毒素遞送至脈管系統 (Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 2012, 12 (4):278-87)。

【0005】治療性單株抗體藥物推進了抗癌藥物的研究及開發。然而，仍然存在一些問題需要進一步研究解決，例如，抗體的免疫原性、長期使用腫瘤靶標的耐受性以及單純地單一阻斷訊號傳遞路徑的長期作用。簡言之，大多數抗體難以實現對腫瘤細胞長期有效的抑制及殺傷作用。

【0006】抗體-藥物偶聯物將靶向功能與具有特定藥代動力學的小分子藥物結合。抗體-藥物偶聯物的結構是將具有靶向功能的單株抗體與具有特定藥理特性的化合物連接。該技術需要治療性抗體對靶標具有結合特異性，需要所述治療性抗體與具有治療作用或具有諸如細胞毒性的其他作用的分子偶聯。這種類型的抗體的作用受到許多因素的影響，例如，偶聯的抗體的胞吞作用，偶聯的穩定性以及毒素的釋放及殺傷活性。

【0007】抗體-藥物偶聯物具有直接及間接抗癌作用。抗體阻斷或活化配體/受體訊號傳遞，誘導細胞凋亡，並且同時抗體可直接或間接地向腫瘤細胞呈遞或遞送有效載荷藥物（例如，藥物、毒素、小干擾RNA或放射性同位素）。治療性抗體藥物偶聯物使用抗體及偶聯的藥物的雙重特性，第一，與靶分子特異性結合的結合功能，第二，抗體自身的腫瘤細胞殺傷功能，以及第三，偶聯的藥物的特定作用。目前使用的抗體-藥物偶聯藥物限於如何直接殺傷腫瘤細胞。然而，由於在抗體、連接體分子、毒素分子、偶聯方面的嚴格的技術要求以及能夠將毒素帶入腫瘤微環境內的分子有限，在實際的臨床研究中仍然存在一些難題。

【發明內容】

【0008】一般而言，本發明係關於用於治療癌症的治療組合物及方法。

【0009】在一方面，本發明提供一種藥物組合物，其包含：(i) 治療有效量的抗癌靶向治療劑；(ii) 能夠活化人類漿細胞樹突細胞、類髓樹突細胞、NK細胞或腫瘤細胞或其組合的治療有效量的免疫治療劑；以及任選地(iii) 一或多藥學上可接受的載體。

【0010】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑能夠特異性結合至腫瘤細胞或者相對於非腫瘤細胞能夠優先結合腫瘤細胞。在部分具體實施例中，所述腫瘤細胞為癌細胞、肉瘤細胞、淋巴瘤細胞、骨髓瘤細胞或中樞神經系統癌細胞。

【0011】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑能夠特異性結合至腫瘤抗原或者相對於非腫瘤抗原能夠優先結合至腫瘤抗原。

【0012】在部分具體實施例中，所述腫瘤抗原選自於由CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79及CD137所組成的群組。

【0013】在部分具體實施例中，所述腫瘤抗原選自於由4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, *BTLA*, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纖連蛋白, 葉酸鹽受體, 神經節苷酯 GM3, GD2, 糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整聯蛋白 α_v , 整聯蛋白 $\alpha_v\beta$, KIR, LAG-3, Lewis Y, 間皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 黏連蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSCA, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配體蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 髓生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3及其變體所組成的群組。

【0014】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含免疫球蛋白、蛋白質、肽、小分子、奈米粒子或核酸。

【0015】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含抗體或其功能片段。

【0016】在部分具體實施例中，所述抗體選自於由下列所組成的群組：美羅華（利妥昔單抗）、赫賽汀（曲妥珠單抗）、愛必妥（西妥昔單抗）、維克替比（帕尼單抗）、Arzerra（Ofatumumab）、Benlysta（貝利木單抗）、Yervoy（伊匹單抗）、Perjeta（帕妥珠單抗）、Tremelimumab、Opdivo（Nivolumab）、Dacetuzumab、Urelumab、MPDL3280A、Lambrolizumab、Blinatumomab、CT-011、MK-3475、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C及 margetuximab (MGAH22)。

【0017】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含Fab、Fab'、F(ab')₂、單結構域抗體、T與Abs二聚物、Fv、scFv、dsFv、ds-scFv、Fd、線性抗體、微小抗體、雙體抗體、雙特異性抗體片段、bibody、tribody、sc-雙體抗體、

$\kappa(\lambda)$ body、BiTE、DVD-Ig、SIP、SMIP、DART或者含有一或多CDR的抗體類似物。

【0018】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含VEGFR的ATWLPPR多肽、血小板反應蛋白-1模擬物、CDCRGDCFCG(環狀)多肽、SCH 221153片段、NCNGRC(環狀)多肽、CTTHWGFTLC多肽、CGNKRTRGC多肽(LyP-1)、奧曲肽、伐普肽、蘭樂肽、C-3940多肽、達必佳、利普安、諾雷德或西曲瑞克。

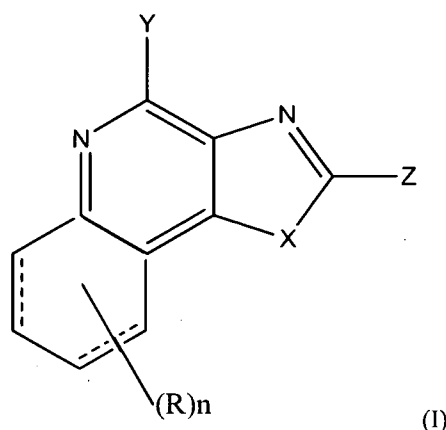
【0019】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含細胞外結構域(ECD)或PD-1、PDL-1、CTLA4、BTLA、KIR、TIM3、4-1BB、LAG3的可溶形式、全長的部分表面配體雙調蛋白、 β 動物纖維素、EGF、肝配蛋白、epigen、上皮調節蛋白、IGF、神經調節蛋白、TGF、TRAIL或VEGF。

【0020】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含奈米粒子或適體。

【0021】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑能夠特異性結合至人TLR7及/或TLR8。

【0022】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑包含：(a)單鏈RNA(ssRNA)，較佳為ORN02、ORN06、ssPoly(U)、ssRNA40、ssRNA41、ssRNA-DR或Poly(dT)；或者(b)受體配體類似物，較佳為CL075、CL097、CL264、CL307、Gardiquimod、洛索立賓、咪喹莫特或瑞喹莫德。

【0023】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑具有下式(I)的結構：



其中，虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵，

X 是 S 或 -NR_1 ， R_1 是 $\text{-W}_0\text{-W}_1\text{-W}_2\text{-W}_3\text{-W}_4$ ；

W_0 是化學鍵，烷基，烯基，炔基，烷氧基或-烷基-S-烷基--，

W_1 是化學鍵， -O- ，或 $\text{-NR}_2\text{-}$ ，其中， R_2 是氫，烷基或烯基，

W_2 是化學鍵， -O- ， -C(O)- ， -C(S)- 或 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ ，

W_3 是化學鍵， $\text{-NR}_3\text{-}$ ，其中， R_3 是氫，烷基或烯基，

W_4 為：氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，芳基，芳氧基，雜芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， -NH_2 ，硝基，--烷基-羥基，--烷基-芳基，--烷基-雜芳基，--烷基-雜環基， -O-R_4 ， -O-烷基-R_4 ， -烷基-O-R_4 ， -C(O)-R_4 ， -烷基-C(O)-R_4 ， -烷基-C(O)-O-R_4 ， -C(O)-O-R_4 ， -S-R_4 ， $\text{-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， -烷基-S-R_4 ， $\text{-烷基-S(O)}_2\text{-R}_4$ ， -NHR_4 ， $\text{-NR}_4\text{R}_4$ ， -NH-烷基-R_4 ，鹵素， -CN ， -NO_2 及 -SH ，其中， R_4 獨立地為：氫，烷基，烯基，--烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基；

Z 為：氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氰基，硝基， $\text{-N(R}_5)_2$ ， -烷氧基-烷基 ， -烷氧基-烯基 ， -C(O)-烷基 ， -C(O)-O-烷基 ， -O-C(O)-烷基 ， $\text{-C(O)-N(R}_5)_2$ ，芳基，雜芳基， -CO-芳基 及 -CO-雜芳基 ，其中， R_5 分別獨立地為：氫，烷基，鹵代烷基，--烷基-芳基或-烷基雜芳基；

R為：氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， $--NH_2$ ，硝基， $--$ 烷基-羥基， $--$ 烷基-芳基， $--$ 烷基-雜芳基， $--$ 烷基-雜環基， $--O-R_4$ ， $--O$ -烷基- R_4 ， $--$ 烷基- $O-R_4$ ， $--C(O)-R_4$ ， $--C(O)-NH-R_4$ ， $--C(O)-NR_4R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-O-R_4$ ， $--C(O)-O-R_4$ ， $--O-C(O)-R_4$ ， $--S-R_4$ ， $--C(O)-S-R_4$ ， $--S-C(O)-R_4$ ， $--S(O)_2-R_4$ ， $--NH-S(O)_2-R_4$ ， $--$ 烷基- $S-R_4$ ， $--$ 烷基- $S(O)_2-R_4$ ， $--NHR_4$ ， $--NR_4R_4$ ， $--NH$ -烷基- R_4 ，鹵素， $--CN$ 及 $--SH$ ，其中， R_4 獨立地為：氫，烷基，烯基，烷氧基， $--$ 烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基，或鹵代烷基；

n為0，1，2，3或4；

Y為 $-NR_6R_7$ ， $-CR_6R_7R_8$ 或 $-$ 烷基- NH_2 ，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基， $--NH_2$ ，鹵素， $--N(R_5)_2$ ， $--$ 烷氧基-烷基， $--$ 烷氧基-烯基， $--C(O)$ -烷基， $--C(O)-O$ -烷基， $--C(O)-N(R_5)_2$ ，芳基，雜芳基， $--CO$ -芳基及 $--CO$ -雜芳基，

其中， R_6 ， R_7 及 R_8 獨立地為：氫，烷基，烯基，烷氧基，烷基氨基，二烷基氨基，烷硫基，芳硫基， $--$ 烷基-羥基， $--$ 烷基- $C(O)-O-R_9$ ， $--$ 烷基- $C(O)-R_9$ 或 $--$ 烷基- $O-C(O)-R_9$ ，其中， R_5 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基， $--$ 烷基-芳基或 $--$ 烷基-雜芳基，其中， R_9 為氫，烷基，烯基，鹵素或鹵代烷基；並且

任選地，X及Z可一同形成5至9元環。

【0024】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑是選自下列的化合物：

2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺，

1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺，

4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇，

1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇,
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基-]甲磺醯胺,
4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹
啉-1-乙醇,

4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇,
1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹
啉-4-胺,

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基
脲,

N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨
基-4-甲基戊醯胺,

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙
氧基}乙基)-n'-苯基脲,

1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺,
1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺醯基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉
-4-胺,

N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧
基}乙基)-n'-環己基脲,

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙
基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲,

N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-2,2-二甲基丙基]
苯甲醯胺,

2-丁基-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺,

N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二
甲基乙基}-2-乙氧基乙醯胺,

1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-
基]-2-甲基丙-2-醇,

1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-
基]-2-甲基丙-2-醇,

N-{3-[4-氨基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑並
[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺醯胺,

1-[4-氨基-7-(5-羥基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]丙-1,2-二醇,

1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲,

1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-環戊基脲,

1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥基甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺,

4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺,

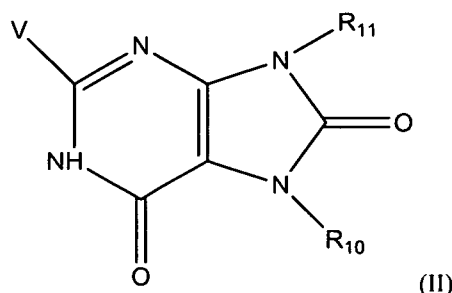
2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二胺,

1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺醯胺,

及
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲。

【0025】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑具有下式(II)的結構：



其中，V是 $-NR_6R_7$ ，其中， R_6 及 R_7 分別獨立地為氫，烷基，烯基，
烷氧基，烷基氨基，二烷基氨基，烷硫基，芳硫基，--烷基-羥基，--烷基

-C(O)-O-R₉, --烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉, 其中, R₉是氫, 烷基, 烯基, 鹵素或鹵代烷基;

R₁₀及R₁₁獨立地為氫, 烷基, 烯基, 芳基, 鹵代烷基, 雜芳基, 雜環基或環烷基, 它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基, 烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, 鹵素, --N(R₅)₂, --烷氧基-烷基, --烷氧基-烯基, --C(O)-烷基, --C(O)-O-烷基, --C(O)-N(R₅)₂, 芳基, 雜芳基, --CO-芳基, 以及-CO-雜芳基, 其中, R₅分別獨立地為氫, 烷基, 鹵代烷基, --烷基-芳基或-烷基-雜芳基。

【0026】在部分具體實施例中, 本發明的治療組合或藥物組合物更包含有效量的其他治療劑, 例如, 抗癌劑。

【0027】在部分具體實施例中, 所述抗癌劑為抗代謝藥物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GnRh調節劑或者其混合物。

【0028】在部分具體實施例中, 所述其他治療劑是化療劑, 選自於由下列所組成的群組: 它莫西芬 (tamoxifen), 雷洛昔芬 (raloxifene), 阿那曲唑 (anastrozole), 依西美坦 (exemestane), 來曲唑 (letrozole), imatinib, 紫杉醇, 環磷醯胺, 洛伐他汀 (lovastatin), minosine, 吉西他濱 (gemcitabine), 阿糖胞苷 (cytarabine), 5-氟尿嘧啶, 甲氨蝶呤, 多西他賽 (docetaxel), 戈舍瑞林 (goserelin), 長春新鹼, 長春鹼, 噻氮酯嗪唑 (nocodazole), 替尼泊苷 (teniposide), 依託泊苷 (etoposide), 吉西他濱, 埃博黴素, 長春瑞濱 (vinorelbine), 喜樹鹼, 道諾黴素 (daunorubicin), 放線菌素D, 米托蒽醌, 吡啶, 阿黴素, 表柔比星, 或去甲氧基柔紅黴素。

【0029】另一方面, 本發明提供一種在需要治療的個體中治療疾病狀態的方法, 所述方法包括將本文提供的治療組合或藥物組合物投予所述個體。

【0030】在部分具體實施例中，所述疾病狀態是腫瘤。在部分具體實施例中，所述疾病狀態包括異常細胞增殖。

【0031】在部分具體實施例中，所述異常細胞增殖包含癌前病變。在部分具體實施例中，所述異常增殖的細胞是癌細胞。

【0032】在部分具體實施例中，所述癌症選自於由下列所組成的群組：乳腺癌、結腸直腸癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、濾泡性淋巴瘤、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌及腎細胞癌。

【0033】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑的量能夠：

- (1) 在富集的人血 DC 中誘導 IFN- α ；
- (2) 在富集的人血 DC 中誘導 TNF- α ；及/或
- (3) 在富集的人血DC中誘導IL-12- α 。

【0034】在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑（例如，R848及其類似物）的口服製劑以如下劑量每週兩次投予所述個體，所述劑量為約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.001mg/kg至約0.02mg/kg、約0.002mg/kg至約0.02mg/kg、約0.003mg/kg至約0.02mg/kg、約0.004mg/kg至約0.02mg/kg、約0.005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.009mg/kg至約0.02mg/kg或約0.01mg/kg至約0.02mg/kg。

【0035】在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑（例如，R848及其類似物）的口服製劑以如下劑量每週兩次投予所述個體，所述劑量為小於或等於約0.005mg/kg、小於或等於約0.006mg/kg、小於或等於

約0.007mg/kg、小於或等於約0.008mg/kg、小於或等於約0.009mg/kg或者小於或等於約0.01mg/kg。

【0036】在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑（例如，R848及其類似物）的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予所述個體，所述劑量為約0.0005mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0007mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.015mg/kg、約0.001mg/kg至約0.015mg/kg、約0.002mg/kg至約0.015mg/kg、約0.003mg/kg至約0.015mg/kg、約0.004mg/kg至約0.015mg/kg、約0.005mg/kg至約0.015mg/kg或約0.006mg/kg至約0.015mg/kg。在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑（例如，R848及其類似物）的靜脈用製劑以約0.0008mg/kg至約0.0067mg/kg的劑量每週一次投予所述個體。

【0037】在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予所述個體，所述劑量為小於或等於約0.003mg/kg、小於或等於約0.004mg/kg、小於或等於約0.005mg/kg或者為約0.006mg/kg至約0.01mg/kg。

【0038】在部分具體實施例中，所述個體體內的免疫治療劑的局部濃度為約0.005 μ g/ml至約12 μ g/ml。

【0039】在部分具體實施例中，所述個體體內的免疫治療劑的局部濃度為約0.05 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.1 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.15 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.2 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.3 μ g/ml至約0.5 μ g/ml或者約0.4 μ g/ml至約0.5 μ g/ml。

【0040】又一方面，本發明提供一種試劑盒，其包含本文提供的治療組合，並且任選地包含使用說明。

【圖式簡單說明】

【0041】本發明的新特點在所附的申請專利範圍中具體說明。通過結合後面列舉的對例示性的具體實施例的詳細描述可更佳地理解本發明的特點及優勢，在例示性的具體實施例中使用了本發明的原理，並且例示性的具體實施例的附圖如下：

【0042】圖1A至圖1G顯示通過來自三位健康供體的富集的人DC對細胞激素產量的分析。富集的人DC接種於96孔平板中並用異源性未處理的（培養基）或處理的不同濃度的TLRL在37°C的培養箱中直接培養20小時至22小時。收集上清液並用ELISA分析人IFN- α ，IL-12（p70）及TNF- α 。資料以一式三份培養物的平均值 $\pm$ SD的形式表示。進行來自三位健康供體的三個獨立的實驗。A：TLRL誘導IFN- α 在來自供體1的富集的人血DC

（CD3+/CD19+/CD14+/CD16+）中的表現。B：實驗#2中，TLRL誘導IFN- α 在來自供體2的富集的人血DC中的表現。C：實驗#2中，TLRL誘導TNF- α 在來自供體2的富集的人血DC中的表現。D：實驗#2中，TLRL誘導IL-12在來自供體2的富集的人血DC中的表現。E：實驗#3中，TLRL誘導IFN- α 在來自供體3的富集的人血DC中的表現。F：實驗#3中，TLRL誘導TNF- α 在來自供體3的富集的人血DC中的表現。G：實驗#3中，TLRL誘導IL-12在來自供體3的富集的人血DC中的表現。

【0043】圖2顯示在PDX腫瘤模型（裸鼠）中瑞喹莫德與赫賽汀的組合治療具有比單獨的化合物更好的效果。該模型是表現Her2的PDX，實驗#1。

【0044】圖3顯示在PDX腫瘤模型（裸鼠）中瑞喹莫德與赫賽汀的組合治療具有比單獨的化合物更好的效果。該模型是對赫賽汀具有耐藥性的胃癌模型。

【0045】圖4顯示抗-neu與TLRL的組合治療協同增強對TUBO腫瘤模型的抗腫瘤作用。WT BALB/c 小鼠 (n=8/每組) 以s.c.的方式注射有 5×10^5 個TUBO細胞並在第13天、第16天、第20天及第24天用75 μ g 抗-neu抗體(克隆:7.16.4)單獨處理或與TLRL組合處理。每三天測量一次腫瘤體積及重量持續28天。

【0046】圖5顯示TLRL提高抗-neu對Babl/c小鼠體內的TUBO肺部腫瘤的治療效力。WT BALB/c 小鼠 (n=10/每組) 在小鼠尾部以i.v.的方式注射 4×10^5 個TUBO細胞並且在第12天 (q7d) 開始用100 μ g 抗-neu抗體 (克隆:7.16.4) 單獨處理、用TLRL單獨處理或用抗體結合不同劑量的TLRL組合處理，持續三次。觀察存活率、重量及每天的活動持續達100天。

【0047】圖6顯示注射TLRL之後IFN可誘導基因在小鼠PBMC中的表現。在不同的時間點從用TRIzol試劑冷凍保存的PBMC中分離RNA並且由定量RT-PCR確定IFN可誘導基因的相關表現。TLRL注射之後5個小時，隨時間檢測MX2基因 (6A)，並且在注射後兩小時，使用不同TLRL劑量測量MX2及ISG15基因 (6B)。各個值表示所顯示的IFN可誘導基因相對於管家基因肌動蛋白的mRNA表現。柱狀圖代表來自三個單獨的動物的數據。

** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

【具體實施例】

【0048】通過結合用於舉例說明的例示性應用，在下文中對本發明的多個方面進行描述。應當理解的是，列舉出許多具體的細節、關係以及方法來全面理解本發明。然而，本領域普通技術人員可容易地認可本發明可不按照具體細節中的一或多來實施或者可以其他方法來實施。本發明不受舉例說明的操作順序或事件的限制，因為，一些操作可以不同的順序進行及/或可同時與其他操作或事件一同進行。

【0049】進一步地，不是所有舉例說明的操作或事件都需要根據本發明的方法來實施。

【0050】本文所使用的的術語是僅僅是為了說明具體具體實施例，而無意限定本發明。除非另有明確說明，如本文所使用的的不指明具體數目的冠詞（“a”，“an”及“the”）意在包括複數形式。此外，在具體具體實施例部分及/或申請專利範圍中使用的術語「包括」（“including”，“include”）、「具有」（“having”，“has”，“with”）或其變體意在包括與術語「包含」（comprising）類似的方式。

【0051】術語「約」或「大約」是指由本領域普通技術人員測定的特定值在可接受的誤差範圍內，該誤差範圍部分取決於該值如何測量或確定，即，測量系統的限制。例如，「約」可意味著在本領域中每一操作在1個標準差範圍內或超過一個標準差。可選地，「約」可意味著達給定值的20%的範圍，較佳達給定值的10%的範圍，更佳地達給定值的5%的範圍，又更佳地達給定值的1%的範圍。可選地，尤其對於生物系統或過程而言，該術語可意味著在某個值的某個數量級範圍內，較佳在某個值的5倍範圍內，更佳地在某個值的2倍範圍內。在本申請及申請專利範圍中描述特定值的條件下，除非另有說明，應當假定術語「約」意味著在特定值的可接受的誤差範圍內。

釋義及縮寫

【0052】除非另有說明，本文所使用的的所有技術術語及科學術語通常具有與本發明所屬技術領域的普通技術人員通常理解的含義相同的含義。一般而言，本文所使用的的命名系統及細胞培養、分子遺傳學、有機化學及核酸化學以及雜交中的實驗操作是本領域熟知的且普遍使用的那些命名系

統及實驗操作。標準技術用於核酸及肽的合成。所述技術及操作通常根據本領域的常規方法及各種不同的常規參考文獻進行，本領域的常規方法及各種不同的常規參考文獻在本文中提供。本文所使用的命名系統及下面描述的分析化學及有機合成中的實驗操作是本領域熟知的且普遍使用的命名系統及實驗操作。標準技術或其改良用於化學合成及化學分析。

【0053】除非另有說明，術語「烷基」本身或作為另一取代基的一部分是指含有指定數目的碳原子（即， C_1-C_{10} 是指1至10個碳原子）的直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合，所述直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合可為完全飽和的、單不飽和的或多不飽和的並且可包括二價及多價自由基。飽和的烴自由基的實例包括但不限於如下基團，例如，甲基、乙基、*n*-丙基、異丙基、*n*-丁基、叔丁基、異丁基、仲丁基、環己基、(環己基)甲基、環丙基甲基、其同系物或異構體，例如，*n*-戊基、*n*-己基、*n*-庚基、*n*-辛基等等。不飽和烷基為具有一或多雙鍵或三鍵的烷基。不飽和烷基的實例包括但不限於：乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-異戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-丙炔基及3-丙炔基、3-丁炔基以及高級同系物及異構體。除非另有說明，術語「烷基」還意在包括下面更加詳細定義的那些烷基衍生物，例如，「雜烷基」。限定為烴基的烷基基團被稱為「均烷基」(homoalkyl)。

【0054】術語「亞烷基」本身或作為另一取代基的一部分是指從烴烴衍生得到的二價自由基，例如，但不限於： $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ，並且還包括下面如「雜亞烷基」所描述的那些基團。通常，烷基（或亞烷基）基團可具有1至24個碳原子，本發明中較佳地為具有10個或更少的碳原子的那些基團。

「低級烷基」或「低級亞烷基」是較短鏈烷基或亞烷基基團，通常具有8個或更少的碳原子。

【0055】術語「烷氧基」、「烷基氨基」及「烷硫基」（或硫代烷氧基）以其常規含義使用，並且分別是指通過氧原子、氨基基團或硫原子與分子的剩餘部分連接的那些烷基基團。

【0056】除非另有說明，術語「雜烷基」本身或與另一術語結合是指由所述數目的碳原子及至少一個選自O、N、Si及S的雜原子構成的、穩定的直鏈或支鏈或環狀烴自由基或者其組合，並且，其中，氮及硫原子可被任選地氧化並且氮雜原子可被任選地季銨化。雜原子O、N及S以及Si可位於雜烷基的任何內部位置或者位於烷基與分子的剩餘部分連接的位置。實例包括但不限於： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ， $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ， $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ， $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ，及 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。最多兩個雜原子可以連續，例如， $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 及 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。類似地，術語「雜亞烷基」本身或作為另一取代基的一部分是指從雜烷基衍生得到的二價自由基，例如但不限於： $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。對於雜亞烷基基團而言，雜原子還可佔據鏈端中的一個末端或者鏈端的兩個末端（例如，亞烷基氧、亞烷基二氧、亞烷基氨基、亞烷基二氨基，等等）。而且，對於亞烷基及雜亞烷基的連接基團而言，所寫的連接基團的分子式中的方向並不暗示連接基團的方向。例如，分子式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 代表 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 及 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。

【0057】一般而言，「醯基取代基」也選自上面列舉的基團。本文中所使用的術語「醯基取代基」是指連接至本發明的化合物的多環核心的基團且該基團滿足直接或間接地連接至本發明的化合物的多環核心的羰基碳的化合價。

【0058】除非另有說明，術語「環烷基」及「雜環烷基」本身或者與其他術語的組合分別表示「烷基」及「雜烷基」的環狀形式。此外，對於雜環烷基而言，雜原子可佔據雜環與分子的剩餘部分連接的位置。環烷基的實例包括但不限於：環戊基、環己基、1-環己烯基、3-環己烯基、環庚基，等等。雜環烷基的實例包括但不限於：1-(1,2,5,6-四氫吡啶基)、1-吡啶基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-嗎啉基、3-嗎啉基、四氫呋喃-2-基、四氫呋喃-3-基、四氫噻吩-2-基、四氫噻吩-3-基、1-吡嗪基、2-吡嗪基，等等。

【0059】除非另有說明，術語「鹵代」或「鹵素」本身或作為另一取代基的一部分是指氟、氯、溴或碘原子。此外，諸如「鹵代烷基」的術語意在包括單鹵代烷基及多鹵代烷基。例如，術語「鹵代(C₁-C₄)烷基」意在包括但不限於：三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯代丁基、3-溴代丙基，等等。

【0060】本文所使用的術語「鹵代烷基」是指被一或多本文所定義的鹵素基團取代的本文定義的烷基。鹵代烷基較佳地可為單鹵代烷基、二鹵代烷基或多鹵代烷基（包括全鹵代烷基）。單鹵代烷基在烷基基團中可具有一個碘、溴、氯或氟。二鹵代烷基及多鹵代烷基在烷基基團中可具有兩個或兩個以上相同的鹵素原子或不同的鹵素基團的組合。較佳地，多鹵代烷基包含多達12個，10個或8個，或6個，或4個，或3個，或2個鹵素基團。鹵代烷基的非限定性實例包括氟代甲基、二氟代甲基、三氟代甲基、氯代甲基、二氯代甲基、三氯代甲基、五氟代乙基、七氟代丙基、二氟代氯代甲基、二氯代氟代甲基、二氟代乙基、二氟代丙基、二氯代乙基及二氯代丙基。全鹵代烷基是指所有的氫原子均被鹵素原子取代的烷基。

【0061】本文所使用的術語「雜芳基」是指具有1至8個選自N、O、S或Se的雜原子的5元至14元單環或雙環或稠合的多環系統。較佳地，雜芳基為5元至10元環系統。典型的雜芳基基團包括2-噻吩基或3-噻吩基，2-呋喃基

或3-呋喃基，2-吡咯基或3-吡咯基，2-咪唑基、4-咪唑基或5-咪唑基，3-吡唑基、4-吡唑基或5-吡唑基，2-噁唑基、4-噁唑基或5-噁唑基，3-異噁唑基、4-異噁唑基或5-異噁唑基，2-惡唑基、4-惡唑基或5-惡唑基，3-異惡唑基、4-異惡唑基或5-異惡唑基，3-1,2,4-三唑基或5-1,2,4-三唑基，4-1,2,3-三唑基或5-1,2,3-三唑基，四唑基，2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基，3-噻嗪基或4-噻嗪基，3-吡嗪基、4-吡嗪基或5-吡嗪基，2-吡嗪基，2-嘧啶基、4-嘧啶基或5-嘧啶基。

【0062】術語「雜芳基」亦指雜芳香族環與一或多芳基環、環狀脂肪族環或雜環烷基環稠合的基團，其中，自由基或連接點位於雜芳香族環上。非限定性實例包括但不限於：1-中氮茛基（indoliziny），2-中氮茛基，3-中氮茛基，5-中氮茛基，6-中氮茛基，7-中氮茛基或8-中氮茛基，1-異吡啶基，3-異吡啶基，4-異吡啶基，5-異吡啶基，6-異吡啶基或7-異吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，5-吡啶基，6-吡啶基或7-吡啶基，2-吡啶基，3-吡啶基，4-吡啶基，5-吡啶基，6-吡啶基或7-吡啶基，2-噻吩基，4-噻吩基，5-噻吩基，6-噻吩基，7-噻吩基或8-噻吩基，1-喹啉基，2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基，6-喹啉基，7-喹啉基，8-喹啉基或9-喹啉基，2-喹啉基，3-喹啉基，4-喹啉基，5-喹啉基，6-喹啉基，7-喹啉基或8-喹啉基，1-異喹啉基，3-異喹啉基，4-異喹啉基，5-異喹啉基，6-異喹啉基，7-異喹啉基或8-異喹啉基，1-2,3-二氮雜萘基，4-2,3-二氮雜萘基，5-2,3-二氮雜萘基，6-2,3-二氮雜萘基，7-2,3-二氮雜萘基或8-2,3-二氮雜萘基，2-1,5-二氮雜萘基，3-1,5-二氮雜萘基，4-1,5-二氮雜萘基，5-1,5-二氮雜萘基或6-1,5-二氮雜萘基，2-喹啉基，3-喹啉基，5-喹啉基，6-喹啉基，7-喹啉基或8-喹啉基，3-噻吩基，4-噻吩基，5-噻吩基，6-噻吩基，7-噻吩基或8-噻吩基，2-蝶啶基，4-蝶啶基，6-蝶啶基或7-蝶啶基，1-4aH 吡啶基，2-4aH 吡啶基，3-4aH 吡啶基，4-4aH 吡啶基，5-4aH 吡啶基，6-4aH 吡啶基，

7-4aH 嘓唑基或8-4aH 嘓唑基, 1-嘓唑基, 2-嘓唑基, 3-嘓唑基, 4-嘓唑基, 5-嘓唑基, 6-嘓唑基, 7-嘓唑基或8-嘓唑基, 1-嘓啉基, 3-嘓啉基, 4-嘓啉基, 5-嘓啉基, 6-嘓啉基, 7-嘓啉基, 8-嘓啉基或9-嘓啉基, 1-菲啖基, 2-菲啖基, 3-菲啖基, 4-菲啖基, 6-菲啖基, 7-菲啖基, 8-菲啖基, 9-菲啖基或10-菲啖基, 1-吡啖基, 2-吡啖基, 3-吡啖基, 4-吡啖基, 5-吡啖基, 6-吡啖基, 7-吡啖基, 8-吡啖基或9-吡啖基, 1-蔡嵌二氮雜苯基, 2-蔡嵌二氮雜苯基, 4-蔡嵌二氮雜苯基, 5-蔡嵌二氮雜苯基, 6-蔡嵌二氮雜苯基, 7-蔡嵌二氮雜苯基, 8-蔡嵌二氮雜苯基或9-蔡嵌二氮雜苯基 (perimidinyl), 2-菲咯啉基, 3-菲咯啉基, 4-菲咯啉基, 5-菲咯啉基, 6-菲咯啉基, 8-菲咯啉基, 9-菲咯啉基或10-菲咯啉基, 1-吩噻基, 2-吩噻基, 3-吩噻基, 4-吩噻基, 6-吩噻基, 7-吩噻基, 8-吩噻基或9-吩噻基, 1-噻吩噻基, 2-噻吩噻基, 3-噻吩噻基, 4-噻吩噻基, 6-噻吩噻基, 7-噻吩噻基, 8-噻吩噻基, 9-噻吩噻基或10-噻吩噻基, 1-吩惡噻基, 2-吩惡噻基, 3-吩惡噻基, 4-吩惡噻基, 6-吩惡噻基, 7-吩惡噻基, 8-吩惡噻基, 9-吩惡噻基或10-吩惡噻基, 1-苯並異喹啉基, 3-苯並異喹啉基, 4-苯並異喹啉基, 5-苯並異喹啉基, 6-苯並異喹啉基, 7-苯並異喹啉基, 8-苯並異喹啉基, 9-苯並異喹啉基或10-苯並異喹啉基, 2-噻吩並[2,3-b]呋喃基, 3-噻吩並[2,3-b]呋喃基, 4-噻吩並[2,3-b]呋喃基或5-噻吩並[2,3-b]呋喃基, 2-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 3-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 5-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 6-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 7-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 8-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 9-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 10-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基或11-7H-吡嗪並[2,3-c]嘓唑基, 2-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 3-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 5-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 6-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基或7-2H-呋喃並[3,2-b]-吡喃基, 2-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基, 3-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基, 4-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基, 5-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基, 7-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基或8-5H-吡啖並[2,3-d]-o-惡噻基

基，1-1H-吡唑並[4,3-d]-惡唑基，3-1H-吡唑並[4,3-d]-惡唑基或5-1H-吡唑並[4,3-d]-惡唑基，2-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基，4-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基或5-4H-咪唑並[4,5-d]噻唑基，3-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基，5-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基或8-吡嗪並[2,3-d]噻嗪基，2-咪唑並[2,1-b]噻唑基，3-咪唑並[2,1-b]噻唑基，5-咪唑並[2,1-b]噻唑基或6-咪唑並[2,1-b]噻唑基，1-呋喃並[3,4-c]噌啉基，3-呋喃並[3,4-c]噌啉基，6-呋喃並[3,4-c]噌啉基，7-呋喃並[3,4-c]噌啉基，8-呋喃並[3,4-c]噌啉基或9-呋喃並[3,4-c]噌啉基，1-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，2-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，3-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，4-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，5-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，6-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，8-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，9-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，10-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基或11-4H-吡啶並[2,3-c]喹唑基，2-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基，3-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基，6-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基或7-咪唑並[1,2-b][1,2,4]三嗪基，7-苯並[b]噻吩基，2-苯並惡唑基，4-苯並惡唑基，5-苯並惡唑基，6-苯並惡唑基或7-苯並惡唑基，2-苯並咪唑基，4-苯並咪唑基，5-苯並咪唑基，6-苯並咪唑基或7-苯並咪唑基，2-苯並噻唑基，4-苯並噻唑基，4-苯並噻唑基，5-苯並噻唑基，6-苯並噻唑基或7-苯並噻唑基，1-苯並氧雜革基，2-苯並氧雜革基，4-苯並氧雜革基，5-苯並氧雜革基，6-苯並氧雜革基，7-苯並氧雜革基，8-苯並氧雜革基或9-苯並氧雜革基(benzoxapinyl)，2-苯並惡嗪基，4-苯並惡嗪基，5-苯並惡嗪基，6-苯並惡嗪基，7-苯並惡嗪基或8-苯並惡嗪基，1-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，2-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，3-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，5-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，6-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，7-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，8-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，9-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基，10-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基或11-1H-吡咯並[1,2-b][2]苯並氮雜革基(benzazapinyl)。典型的稠合

雜芳基基團包括但不限於：2-喹啉基, 3-喹啉基, 4-喹啉基, 5-喹啉基, 6-喹啉基, 7-喹啉基或8-喹啉基, 1-異喹啉基, 3-異喹啉基, 4-異喹啉基, 5-異喹啉基, 6-異喹啉基, 7-異喹啉基或8-異喹啉基, 2-吡啶基, 3-吡啶基, 4-吡啶基, 5-吡啶基, 6-吡啶基或7-吡啶基, 2-苯並[b]噻吩基, 3-苯並[b]噻吩基, 4-苯並[b]噻吩基, 5-苯並[b]噻吩基, 6-苯並[b]噻吩基或7-苯並[b]噻吩基, 2-苯並惡唑基, 4-苯並惡唑基, 5-苯並惡唑基, 6-苯並惡唑基或7-苯並惡唑基, 2-苯並咪唑基, 4-苯並咪唑基, 5-苯並咪唑基, 6-苯並咪唑基或7-苯並咪唑基, 2-苯並噻唑基, 4-苯並噻唑基, 5-苯並噻唑基, 6-苯並噻唑基或7-苯並噻唑基。

【0063】本文中所使用的術語「雜環基」或「雜環」是指被任選地取代的完全飽和的或不飽和的、芳香族的或非芳香族的環基團，例如，其為4元至7元單環系統，7元至12元雙環系統或者10元至15元三環系統，其在至少一個含有碳原子的環中具有至少一個雜原子。含有雜原子的雜環基團中的每一個環可具有選自氮原子、氧原子及硫原子的1個，2個或3個雜原子，其中，氮原子及硫原子還可被任選地氧化。雜環基團可在雜原子或碳原子處連接。

【0064】例示性的單環雜環基團包括：吡咯烷基、吡咯基、吡唑基、氧雜環丁烷基、吡唑啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、三唑基、惡唑基、惡唑烷基、異惡唑啉基、異惡唑基、噻唑基、噻二唑基、噻唑烷基、異噻唑基、異噻唑烷基、呋喃基、四氫呋喃基、噻吩基、惡二唑基、吡啶基、吡嗪基、2-氧代吡嗪基、2-氧代吡啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮雜卓基（2-oxoazepinyl）、氮雜卓基（azepinyl）、4-吡啶酮基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基、四氫吡喃基、嗎啉基、噻嗎啉基、噻嗎啉基亞砷、噻嗎啉基砷、1,3-二氧戊環及四氫-1,1-二氧代噻吩基、1,1,4-三氧代-1,2,5-噻二唑烷-2-基，等等。

【0065】例示性的雙環雜環基團包括：吡啶基、二氫吡啶基、苯並噻唑基、苯並惡嗪基、苯並惡唑基、苯並噻吩基、苯並噻嗪基、奎寧環基、喹啉基、四氫喹啉基、十氫喹啉基、異喹啉基、四氫異喹啉基、十氫異喹啉基、苯並咪唑基、苯並吡喃基、中氮茛基、苯並呋喃基、色酮基 (chromonyl)、香豆素基、苯並吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吡啶基、吡咯並吡啶基、呋喃並吡啶基 (例如，呋喃並[2,3-c]吡啶基、呋喃並[3,2-b]吡啶基或呋喃並[2,3-b]吡啶基)、二氫異吡啶基、1,3-二氧-1,3-二氫異吡啶-2-基、二氫噻唑基 (例如，3,4-二氫-4-氧代-噻唑基)、2,3-二氮雜萘基，等等。

【0066】例示性的三環雜環基團包括：喹啉基、二苯並氮雜卓基、二噻吩並氮雜卓基、苯並吡啶基、菲咯啉基、吡啶基、菲啶基、吩惡嗪基、吩噻嗪基、咕噸基、喹啉基，等等。

【0067】術語「雜環基」進一步是指被1個、2個或3個選自下列基團的取代基取代的如上所定義的雜環基團：

- (a) 烷基；
- (b) 羥基 (或者被保護的羥基)；
- (c) 鹵素；
- (d) 氧，即，=O；
- (e) 氨基，烷基氨基或二烷基氨基；
- (f) 烷氧基；
- (g) 環烷基；
- (h) 羧基；
- (i) 雜環氧基，其中，雜環氧基是指通過氧橋鍵連接的雜環基團；
- (j) 烷基-O-C(O)--；
- (k) 巯基；
- (l) 硝基；
- (m) 氰基；
- (n) 氨磺醯基或亞磺醯氨基；

- (o) 芳基；
- (p) 烷基-C(O)-O--；
- (q) 芳基-C(O)-O--；
- (r) 芳基-S--；
- (s) 芳氧基；
- (t) 烷基-S--；
- (u) 甲醯基，即，HC(O)--；
- (v) 氨基甲醯基；
- (w) 芳基-烷基--；以及
- (x) 被烷基、環烷基、烷氧基、羥基、氨基、烷基-C(O)-NH--、烷基氨基、二烷基氨基或鹵素取代的芳基。

【0068】本文所使用的術語「烯基」是指具有2個至20個碳原子且含有至少一個雙鍵的直鏈或支鏈烴基。所述烯基較佳地具有約2個至8個碳原子。

【0069】除非另有說明，術語「芳基」是指多不飽和芳香族烴取代基，其可為單環或多環（較佳地為1個環至3個環），其可為稠合的或共價連接的。術語「雜芳基」是指含有1個至4個選自N、O及S的雜原子的芳基基團（或芳環），其中，氮原子及硫原子可被任選地氧化並且氮原子可被任選地季銨化。雜芳基基團可通過雜原子連接至分子的剩餘部分。芳基及雜芳基的非限定性實例包括：苯基、1-萘基、2-萘基、4-聯苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-惡唑基、4-惡唑基、2-苯基-4-惡唑基、5-惡唑基、3-異惡唑基、4-異惡唑基、5-異惡唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯並噻唑基、嘌呤基、2-苯並咪唑基、5-吡嗪基、1-異喹啉基、5-異喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基及6-喹啉基。上述芳基及雜芳基環系統的每一個的取代基選自下述可接受的取代基基團。

【0070】為了簡潔起見，當與其他術語（例如，芳氧基、芳硫氧基、芳基烷基）組合使用時，術語「芳基」包括上述芳環及雜芳環。因此，術語「芳基烷基」意在包括其中芳基連接至烷基的那些自由基（例如，苄基、苯乙基、吡啶甲基，等等），所述烷基包括碳原子（例如，亞甲基）被例如氧原子取代的那些烷基（例如，苯氧基甲基、2-吡啶基氧甲基、3-(1-萘基氧)丙基，等等）。

【0071】上述術語（例如「烷基」、「雜烷基」、「芳基」及「雜芳基」）的每一個包括所指定的自由基的取代形式及未取代形式兩者。每種類型的自由基的較佳的取代基在下文提供。

【0072】烷基及雜烷基自由基（包括通常稱為亞烷基、烯基、雜亞烷基、雜烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、環烯基及雜環烯基的那些基團）的取代基通常分別被稱為「烷基取代基」及「雜烷基取代基」，並且它們可為選自下列多種基團中的一或多，但不限於下列基團： $-OR'$ ， $=O$ ， $=NR'$ ， $=N-OR'$ ， $-NR'R''$ ， $-SR'$ ，-鹵素， $-SiR'R''R'''$ ， $-OC(O)R'$ ， $-C(O)R'$ ， $-CO_2R'$ ， $-CONR'R''$ ， $-OC(O)NR'R''$ ， $-NR''C(O)R'$ ， $-NR'-C(O)NR''R'''$ ， $-NR''C(O)_2R'$ ， $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ ， $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ ， $-S(O)R'$ ， $-S(O)_2R'$ ， $-S(O)_2NR'R''$ ， $-NRSO_2R'$ ，-CN及 $-NO_2$ ，數量為0至 $(2m'+1)$ ，其中， m' 為該自由基的碳原子總數。 R' ， R'' ， R''' 及 R'''' 較佳地分別獨立地指氫、取代或未取代的雜烷基、取代或未取代的芳基（例如，被1個至3個鹵素取代的芳基），取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基，或者芳基烷基基團。例如，當本發明的化合物包括一個以上R基團時，R基團中的每一個獨立地選自各 R' ， R'' ， R''' 及 R'''' 基團（當存在這些基團中的一個以上時）。當 R' 及 R'' 連接至相同的氮原子時，它們可與氮原子結合形成5元環、6元環或7元環。例如， $-NR'R''$ 意在包括但不限於：1-吡咯烷基及4-嗎啉基。通過

以上對取代基的討論，本領域技術人員會理解的是，術語「烷基」意在包括如下基團：該基團包括連接至除了氫基團以外的基團的碳原子，例如，鹵代烷基（例如， $-\text{CF}_3$ 及 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ）及醯基（例如， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ，等等）。

【0073】類似於對於烷基自由基的取代基的描述，芳基取代基及雜芳基取代基通常被分別稱為「芳基取代基」及「雜芳基取代基」，並且為不同的，選自例如，鹵素， $-\text{OR}'$ ， $=\text{O}$ ， $=\text{NR}'$ ， $=\text{N}-\text{OR}'$ ， $-\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{SR}'$ ，-鹵素， $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{CO}_2\text{R}'$ ， $-\text{CONR}'\text{R}''$ ， $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$ ， $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}'')=\text{NR}'''$ ， $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ， $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ， $-\text{CN}$ 及 $-\text{NO}_2$ ， $-\text{R}'$ ， $-\text{N}_3$ ， $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ ，氟代(C_1 - C_4)烷氧基及氟代(C_1 - C_4)烷基，數量為0至芳香族環系統上開放的化合價的總數，並且其中， R' ， R'' ， R''' 及 R'''' 較佳地獨立地選自：氫、(C_1 - C_8)烷基及雜烷基、未取代的芳基及雜芳基，(未取代的芳基)-(C_1 - C_4)烷基以及(未取代的芳基)氧-(C_1 - C_4)烷基。例如，當本發明的化合物包含一個以上R基團時，R基團中的每一個獨立地選自各 R' ， R'' ， R''' 及 R'''' 基團（當存在這些基團中的一個以上時）。

【0074】芳環或雜芳環的相鄰原子上的芳基取代基中的兩個可任選地被通式 $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}-$ 的取代基取代，其中，T及U獨立地為 $-\text{NR}-$ ， $-\text{O}-$ ， $-\text{CRR}'$ -或單個化學鍵，並且q為0至3的整數。可選地，芳環或雜芳環的相鄰原子上的取代基中的兩個可任選地被通式 $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{B}-$ 的取代基取代，其中，A及B獨立地為 $-\text{CRR}'$ -， $-\text{O}-$ ， $-\text{NR}-$ ， $-\text{S}-$ ， $-\text{S}(\text{O})-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2-$ ， $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ -或單個化學鍵，並且r為1至4的整數。由此形成的新環中的單個化學鍵中的一個可被雙鍵任選地取代。可選地，芳基環或雜芳基環的相鄰原子上的取代基中的兩個可任選地被通式 $-(\text{CRR}')_s-\text{X}-(\text{CR}''\text{R}''')_d-$ 的取代基取代，其中，s及d

獨立地為0至3的整數，並且X為-O-，-NR'-，-S-，-S(O)-，-S(O)₂-，或-S(O)₂NR'-。取代基R, R', R''及R''' 較佳地獨立地選自氫或者取代或未取代的(C₁-C₆)烷基。

【0075】本文所使用的術語「雜原子」包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)及矽(Si)。

【0076】本文所使用的術語「芳氧基」是指-O-芳基及-O-雜芳基兩者，其中，芳基及雜芳基是本文所定義的。

【0077】本文所使用的術語「藥學上可接受的鹽」是指保持本發明的化合物的生物功效及性質的鹽，其不是生物學上不理想的，也不是其他不理想的。在許多情況下，本發明的化合物能夠通過存在的氨基及/或羧基或其類似基團（例如，苯酚或異脛肟酸（hydroxyamic acid））形成酸式鹽及/或鹼式鹽。藥學上可接受的酸加成鹽可通過無機酸及有機酸形成。可衍生形成鹽的無機酸包括，例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸，等等。可衍生形成鹽的有機酸包括，例如，醋酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、馬來酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸，等等。藥學上可接受的鹼加成鹽可通過無機鹼及有機鹼形成。可衍生形成鹽的無機鹼包括，例如，鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽、銨鹽、鈣鹽、鎂鹽、鐵鹽、鋅鹽、銅鹽、錳鹽、鋁鹽，等等，特別較佳地為銨鹽、鉀鹽、鈉鹽、鈣鹽及鎂鹽。可衍生形成鹽的有機鹼包括，例如，伯胺、仲胺及叔胺、取代的胺（包括天然生成的取代的胺）、環胺、鹼性離子交換樹脂，等等，尤其例如，異丙基胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺及乙醇胺。本發明的藥學上可接受的鹽可通過常規化學方法由母體化合物，鹼性基團或酸性基團合成。一般而言，這種鹽可通過這些化合物的游離酸形式與化學計量量的合適的鹼（例如，氫氧化

鈉，氫氧化鈣，氫氧化鎂或氫氧化鉀，碳酸鹽，碳酸氫鹽，等等）的反應來製備或者可通過這些化合物的游離鹼形式與化學計量量的合適的酸的反應來製備。這些反應通常在水或有機溶劑中進行，或者在水及有機溶劑的混合物中進行。通常，在實際應用中，非水性介質（例如，醚、乙酸乙酯、乙醇、異丙醇或乙腈）為較佳的。其他合適的鹽的列表可在例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第20版, Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) 中找到，該參考文獻通過引用併入本文。

【0078】本文所使用的的術語「藥學上可接受的載體/賦形劑」包括本領域普通技術人員已知的任何及所有溶劑、分散介質、包衣、表面活性劑、抗氧化劑、防腐劑（例如，抗菌劑、抗真菌劑）、等滲劑、吸收延遲劑、鹽、藥物、藥物穩定劑、結合劑、賦形劑、崩解劑、潤滑劑、甜味劑、調味劑、染料，等等，以及其組合（參見，例如，*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 第18版, Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329，該參考文獻通過引用併入本文）。除了迄今已知的與活性成分不相容的任何常規載體之外，上述藥學上可接受的載體/賦形劑可在治療組合物或藥物組合物中使用。

【0079】本文所使用的的術語「個體」是指動物。較佳地，所述動物為哺乳動物。個體亦指例如，靈長類動物（例如，人類），牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔子、大鼠、小鼠、魚、鳥，等等。在較佳具體實施例中，所述個體為人類。

【0080】本文所使用的的術語「治療組合」或「組合」是指一或多活性藥物（即，具有治療效用的化合物）的組合。典型地，本發明的治療組合中的每個化合物均存在於包含該化合物及藥學上可接受的載體的藥物組合物中。作為治療方案的一部分，本發明的治療組合中的各個化合物可同時投予或分開投予。

組合物

【0081】一般而言，本發明提供一種通過使用組合治療治療癌症的治療組合、藥物組合物及方法。更具體而言，將免疫療法（例如，使用類Toll受體配體“TLRL”活化先天性免疫中的DC並與獲得性免疫相關聯）及靶向療法（例如，抗腫瘤抗原的抗體，所述腫瘤抗原例如，Her-2或EGFR）組合用於治療諸如胃癌及肺癌的癌症。

【0082】在一方面，本發明提供一種治療組合或藥物組合物，其包含：（i）有效量的抗癌靶向治療劑；（ii）能夠活化人樹突細胞、NK細胞、單核細胞、巨噬細胞或腫瘤細胞或者其組合的有效量的免疫治療劑，以及任選地（iii）一或多藥學上可接受的載體。

【0083】治療組合可以單獨的藥物組合物的形式提供，以使靶向治療劑及免疫治療劑兩者可一同投予。在可選的具體實施例中，治療組合可使用多於一種藥物組合物來提供。在這樣的具體實施例中，靶向治療劑可配製於一種藥物組合物中並且免疫治療劑可配製於另一藥物組合物中，這樣，兩種組合物可分開投予，例如，在不同的時間，通過不同的投予途徑，等等。因此，有可能以不同的投予方案提供靶向治療劑及免疫治療劑。

【0084】除非另有說明，本發明的化合物可包括任何藥學上可接受的形式，包括任何異構體（例如，非對映異構體或對映異構體），鹽、溶劑化物、多晶型物，等等。具體而言，如果化合物是光學活性的，那麼該化合物可包括化合物的對映異構體中的每一個以及對映異構體的外消旋混合物。

【0085】一般而言，靶向治療劑及免疫治療劑不會彼此連接，例如，靶向治療劑與免疫治療劑不會通過共價連接體連接。

A. 靶向治療劑

【0086】一般而言，本文提供的組合物包含靶向治療劑。

【0087】本文的「靶向治療劑」是指特異性或選擇性結合靶分子、細胞、粒子、組織或聚集體的治療劑，所述靶分子、細胞、粒子、組織或聚集體被統稱為「靶標」或「標誌物」並在下文中詳細討論這些「靶標」或「標誌物」。

【0088】本文的「治療劑」是指具有治療作用，例如，具有緩解或治療癌症的作用的藥劑。

【0089】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含免疫球蛋白、蛋白質、肽、小分子、奈米粒子或核酸。

【0090】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含本文提供的抗體藥物偶聯物（ADC）。

【0091】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑包含免疫球蛋白、蛋白質或肽，但是不包含小分子。

【0092】在部分具體實施例中，所述靶向治療劑不是ADC。

【0093】諸如抗體（例如，嵌合抗體、人源化抗體及人抗體）的例示性的靶向治療劑是本領域已知的並且可不受限制地用於實施本發明。

【0094】在部分具體實施例中，靶向治療劑是抗體、抗體片段、雙特異性抗體或其他基於抗體的分子或化合物。

【0095】在部分具體實施例中，靶向治療劑是適體、高親及性多聚體（avimers）、受體結合配體、核酸、生物素-親及素結合對、結合肽或蛋白質，等等，上述靶向治療劑特異性結合至靶分子或優先結合至靶分子，並且具有諸如抗癌或抗腫瘤的治療作用。

【0096】本文的「靶標」或「標誌物」是指能夠特異性結合至特定靶向治療劑的任何實體，例如，Her2/Neu。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的細胞或組織類型特別相關。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的疾病狀態特別相關。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的發育階段特別相關。例如，細胞類型特異性標誌物在該細胞類型中的表現量通常是其在參考細胞群中的表現量的至少兩倍。在部分具體實施例中，所述細胞類型特異性標誌物的表現量是其在參考細胞群中的平均表現量的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或至少1,000倍。對細胞類型特異性標誌物的檢測或測量能夠使一種目標細胞類型或幾種目標細胞類型與許多其他細胞類型、大多數其他細胞類型或所有其他細胞類型相區別。在部分具體實施例中，靶標可包含本文所述的蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸。

【0097】本文的「特異性結合」或「優先結合」是指在兩個結合搭檔之間（例如，在靶向部分及其結合搭檔之間）的結合對兩個結合搭檔具有選擇性並且可從不想要的或非特異性相互作用中區分出來。例如，抗原結合部分結合特異性抗原決定簇的能力可通過酶聯免疫吸附分析法（ELISA）或其他本領域技術人員熟悉的技術（例如，表面等離子共振技術（在BIAcore儀器上分析）（Liljeblad等人, Glyco J 17, 323-329 (2000)）及傳統的結合分析（Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002)））測量。術語「抗-[抗原]抗體」及「結合[抗原]的抗體」是指能夠通過足夠的親合力結合各自的抗原的抗體，這樣，所述抗體用作靶向抗原的診斷劑及/或治療劑。在部分具體實施例中，抗-[抗原]抗體結合不相關的蛋白質的程度小於所測量（例如，通過放射性免疫分析（RIA））的抗體抗原結合程度的約10%。在部分具體實施例中，結合[抗原]的抗體的解離常數（KD）小於1 μ M、小於100 nM、小於

10 nM、小於1 nM、小於0.1 nM、小於0.01 nM或小於0.001 nM（例如， 10^{-8} M或更小，例如， 10^{-8} M至 10^{-13} M，例如， 10^{-9} M至 10^{-13} M）。應當理解的是，上述定義還可應用於與抗原結合的抗原結合部分。

【0098】在一些特定的具體實施例中，靶標為腫瘤標誌物。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為存在於腫瘤中的抗原，所述抗原不存在於正常器官、組織及/或細胞中。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為抗原，所述抗原在腫瘤中比在正常器官、組織及/或細胞中更加普遍。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為抗原，所述抗原在惡性癌症細胞中比在正常細胞中更加普遍。

【0099】本文的「腫瘤抗原」是指腫瘤細胞中產生的抗原性物質，即，該物質觸發宿主體內的免疫反應。體內的正常蛋白質由於自體耐受而不是抗原性的，所述自體耐受為如下過程：在該過程中，自身反應性的細胞毒性T淋巴細胞（CTL）及產生自身抗體的B淋巴細胞在初級淋巴組織（BM）中被「中心性地」剔除並在次級淋巴組織（產生T細胞的大多數胸腺及產生B細胞的脾/淋巴結）中被「周圍性地」剔除。因此，未暴露於免疫系統的任何蛋白質觸發免疫反應。這可包括與免疫系統完全隔絕的正常蛋白質、以極少的量正常生成的蛋白質、僅僅在某些發育階段正常生成的蛋白質或者結構由於突變而發生改變的蛋白質。

【0100】在部分具體實施例中，相對於在正常組織及/或細胞中的表現，靶標優先在腫瘤組織及/或細胞中的表現。

【0101】在本發明的部分具體實施例中，標誌物為腫瘤標誌物。所述標誌物可為多肽，所述多肽在分裂的細胞中的表現量比在未分裂的細胞中的表現量高。例如，Her-2/neu（也稱為ErbB-2）為EGF受體家族成員並在與乳腺癌相關的腫瘤細胞表面表現。另一實例為稱為F3的肽，該肽為用於將奈米粒子引向核仁蛋白的合適的靶向劑（Porkka et al., 2002, Proc. Natl. Acad.

Sci., USA, 99:7444; and Christian等人, 2003, J. Cell Biol., 163:871)。包含奈米粒子及A10適體(與PSMA特異性結合)的靶向粒子表現出能夠特異性且有效地將多西他賽遞送至前列腺癌腫瘤。

【0102】特異性靶向這些腫瘤靶標的抗體或其他藥物特異性地干擾並調節腫瘤細胞生物行為的訊號路徑，直接調節或阻斷訊號路徑，從而抑制腫瘤細胞生長或誘導細胞凋亡。迄今為止，已批准了幾十種靶向藥物用於實體瘤或血液系統惡性腫瘤的臨床研究及治療，並且已有多種用於血液系統惡性腫瘤的靶向藥物。

【0103】在部分具體實施例中，腫瘤抗原(或腫瘤靶標)選自於由下列所組成的群組：CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79及CD137。

【0104】在部分具體實施例中，腫瘤抗原(或腫瘤靶標)選自於由下列所組成的群組：4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, *BTLA*, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纖連蛋白, 葉酸鹽受體, 神經節苷酯GM3, GD2, 糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整聯蛋白 α_v , 整聯蛋白 $\alpha_v\beta$, KIR, LAG-3, Lewis Y抗原, 間皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 黏連蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配體蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 臍生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3及其變體。腫瘤抗原的變體包括本領域已知的及/或天然生成的各種不同的突變型或多態型。

【0105】在部分具體實施例中，靶向治療劑包含抗體或其功能片段。

【0106】本文所使用的「免疫球蛋白」或「抗體」是指全長（即，天然生成的或通過正常免疫球蛋白基因片段重組過程形成的）免疫球蛋白分子（例如，IgG抗體）或免疫球蛋白分子的免疫活性（即，特異性結合）部分，例如抗體片段。在所請求保護的範圍內，抗體或抗體片段可被偶聯或衍生化。這些抗體包括IgG1, IgG2a, IgG3, IgG4（以及IgG4亞型）及IgA同種型。

【0107】本文的術語「抗體」以其廣義使用並包含各種不同的抗體結構，包括但不限於：單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）及抗體片段，只要它們表現出期望的抗原結合活性並且包含免疫球蛋白的Fc區域或等同於該Fc區域的區域。本文中可互換使用的術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」是指具有與天然抗體結構基本類似的結構的抗體或者具有含本文定義的Fc區域的重鏈的抗體。

【0108】本文的「天然抗體」是指具有不同結構的天然生成的免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗體為約150,000道爾頓的異源四聚體醣蛋白，其由被二硫鍵連接的兩個相同的輕鏈及兩個相同的重鏈構成。從N端至C端，每一重鏈具有可變區（VH），也稱為可變重鏈結構域或重鏈可變結構域，重鏈之後為三個恆定結構域（CH1、CH2及CH3），也稱為重鏈恆定區。類似地，從N端至C端，每一輕鏈具有可變區（VL），也稱為可變輕鏈結構域或輕鏈可變結構域，輕鏈之後為恆定輕鏈結構域（CL），也稱為輕鏈恆定區。基於抗體恆定結構域的氨基酸序列，抗體的輕鏈可指定為兩種類型（稱為κ及λ）中的一種。

【0109】本文的「抗體片段」是指不同於完整抗體的分子，所述分子包含結合抗原的完整抗體的一部分，所述抗原與完整抗體結合。抗體片段的實例包括但不限於：Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂, 雙體抗體, 線性抗體, 單鏈抗體分子（例如，scFv）, 單結構域抗體及由抗體片段形成的多特異性抗體。

關於一些抗體片段的綜述請參見，Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)。

關於scFv片段的綜述請參見例如，Plickthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg及Moore編輯, Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994); 以及WO 93/16185; 及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於含有補救受體結合表位殘基且具有提高的體內半衰期的Fab及F(ab')₂片段的討論，請參見美國專利第5,869,046號。雙體抗體為可為二價的或雙特異性的具有兩個抗原結合位點的抗體片段。請參見例如，EP 404,097; WO 1993/01161; Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003); 及Hollinger等人, Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)。三體抗體及四體抗體也在Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)中描述。單結構域抗體為含有抗體的所有或一部分重鏈可變結構域或者含有抗體的所有或一部分輕鏈可變結構域的抗體片段。在部分具體實施例中，單結構域抗體為人單結構域抗體（Domantis, Inc., Waltham, MA; 參見例如，美國專利No. 6,248,516 B1）。抗體片段可通過各種不同的技術製備，所述技術包括但不限於：如本文描述的，完整抗體的蛋白水解消化以及通過重組宿主細胞（例如，大腸桿菌或噬菌體）生成。

【0110】 本文的「抗原結合結構域」是指包含與抗原的全部或一部分特異性結合且互補的區域的抗體的一部分。抗原結合結構域可通過例如，一或多抗體可變結構域（也稱為抗體可變區）來提供。具體而言，抗原結合結構域包含抗體輕鏈可變區（VL）及抗體重鏈可變區（VH）。

【0111】 本文的「可變區」或「可變結構域」是指涉及使抗體與抗原結合的抗體重鏈結構域或輕鏈結構域。天然抗體的重鏈及輕鏈的可變結構域（分別為VH及VL）通常具有類似的結構，其中，每一結構域包含四個保守的框架區（FR）及三個高變區（HVR）。參見例如，Kindt等人, Kuby Immunology,

第六版, W.H. Freeman and Co., 第91頁 (2007)。單個VH或VL結構域可足以帶來抗原結合特異性。

【0112】本文的「高變區」或「HVR」是指序列高度可變及/或形成結構限定的環（「高變環」）的抗體可變結構域的各個區域。一般而言，天然四鏈抗體包含六個HVR，三個在VH（H1、H2、H3）中，三個在VL（L1、L2、L3）中。HVR通常包含來自高變環的氨基酸殘基及/或來自互補決定區（CDR）的氨基酸殘基，後者具有最高的序列可變性及/或涉及抗原識別。除了VH中的CDR1，CDR通常包含形成高變環的氨基酸殘基。高變區（HVR）也被稱為「互補決定區（CDR）」並且與形成抗原結合區的可變區部分有關的這些術語在本文中互換使用。該特定區域已由Kabat等人, U.S. Dept. of Health and Human Services, Sequences of Proteins of Immunological Interest (1983)及Chothia等人, J Mol Biol 196:901-917 (1987)描述，其中，當彼此比較時，定義包括氨基酸殘基的重疊或子集。然而，關於抗體的CDR或其變體的任何定義的應用意在本文定義的及本文所使用的的術語的範圍內。包含特定CDR的確切的殘基數目隨CDR的序列及大小的不同而不同。在表示抗體的可變區氨基酸序列的條件下，本領域技術人員可常規確定哪些殘基包含特定CDR。

【0113】本發明的抗體可為嵌合抗體、人源化抗體、人抗體或抗體融合蛋白。

【0114】本文的「嵌合抗體」是指包含抗體重鏈及輕鏈兩者的可變結構域的重組蛋白質，所述可變結構域包括來源於一個物種的抗體（較佳為齧齒動物抗體，更較佳地為鼠科動物抗體）的互補決定區（CDR），而抗體分子的恆定結構域來源於人抗體的恆定結構域。對於獸醫應用而言，嵌合抗

體的恆定結構域可來源於其它物種的恆定結構域，所述其它物種例如，類人類靈長類動物、貓或狗。

【0115】本文的「人源化抗體」是指如下重組蛋白：在該重組蛋白中，來自於一個物種的抗體（例如，齧齒動物抗體）的CDR從齧齒動物抗體的可變重鏈及可變輕鏈轉移至人重鏈可變結構域及人輕鏈可變結構域中。抗體分子的恆定結構域來源於人抗體的恆定結構域。在部分具體實施例中，人源化抗體的框架區的特定殘基，尤其是接觸或靠近CDR序列的那些特定殘基，可被修飾，例如可被來自於原始齧齒動物、類人類靈長類動物的相應殘基或其他抗體代替。

【0116】本文的「人抗體」是指例如從轉基因小鼠中獲得的抗體，所述轉基因小鼠已被「改造」為回應抗原刺激生成特定的人抗體。在該技術中，人重鏈基因座及人輕鏈基因座的元件被引入來源於胚胎幹細胞系的小鼠品系中，所述胚胎幹細胞系包含內源性重鏈基因座及輕鏈基因座的靶向斷裂。轉基因小鼠可合成對人抗原具有特異性的人抗體，並且小鼠可用於生成分泌人抗體的雜交瘤。從轉基因小鼠中獲得人抗體的方法由Green等人, Nature Genet. 7: 13 (1994), Lonberg等人, Nature 368:856 (1994), Taylor等人, Int. Immun. 6:579 (1994) 描述。完全人抗體還可通過基因轉染法或染色體轉染法以及噬菌體展示技術來構建，所有這些方法為本領域已知的。請參見例如，McCafferty等人, Nature 348:552-553 (1990)，其中描述了通過來自於未免疫的供體的免疫球蛋白可變結構域基因譜系體外生成人抗體及其片段。在該技術中，抗體可變結構域基因框內克隆至絲狀噬菌體的主要或次要外殼蛋白基因中，並且在噬菌體顆粒的表面上展示為功能抗體片段。因為絲狀顆粒包含噬菌體基因組的單鏈DNA拷貝，基於抗體的功能性質的選擇還導致對編碼表現出那些性質的抗體的基因的選擇。通過該方式，噬菌

體模仿B細胞的一些性質。噬菌體展示可以多種形式進行，關於噬菌體展示的綜述請參見例如，Johnson及Chiswell, *Current Opinion in Structural Biology* 3:5564-571 (1993)。人抗體還可通過體外活化B細胞產生。請參見美國專利第5,567,610號及第5,229,275號，該美國專利的全部內容通過引用併入本文。

【0117】本文的「抗體融合蛋白」是指通過重組產生的抗原結合分子，其中，連接相同或不同的天然抗體、具有相同或不同特異性的單鏈抗體或抗體片段中的兩個或兩個以上。融合蛋白包含至少一個特異性結合位點。融合蛋白的化合價表示融合蛋白具有的與抗原或表位結合的結合臂或結合位點的總數，即，單價的、二價的、三價的或多價的。多價的抗體融合蛋白是指該抗體融合蛋白可利用多種與抗原結合的相互作用，因此增加與抗原或不同抗原結合的親合力。特異性表示抗體融合蛋白能夠與多少種不同類型的抗原或表位結合，即，單特異性、雙特異性、三特異性、多特異性。使用這些定義，天然抗體（例如，IgG）為二價的，因為其具有兩個結合臂，但是其為單特異性的，因為其結合一種類型的抗原或表位。單特異性多價融合蛋白具有一個以上用於相同抗原或表位的結合位點。例如，單特異性雙體抗體為具有兩個與相同的抗原反應的結合位點的融合蛋白。融合蛋白可包含不同抗體成分的多價或多特異性組合或同一抗體成分的多個拷貝。融合蛋白還可包含治療劑。

【0118】在部分具體實施例中，靶向部分包括probody，例如，美國專利US8,518,404; US8,513,390; 以及美國專利申請公開US 20120237977A1, US 20120149061A1, US 20130150558A1中所公開的那些，這些美國專利以及美國專利申請公開的全部內容通過引用併入本文。

【0119】Probody是單株抗體，在癌症微環境中所述單株抗體被選擇性地活化，使治療性抗體的活性聚焦於腫瘤並且不會影響健康組織。

【0120】一般而言，probody包括至少抗體或其抗體片段（統稱為“AB”），其能夠特異性結合靶標，其中，AB被遮蓋部分（MM）修飾。當AB被MM修飾且存在靶標時，AB與其靶標的特異性結合相對於未修飾的AB與MM的特異性結合或母體AB與靶標的特異性結合被降低或被抑制。MM與AB的解離常數（ K_d ）通常大於AB與靶標的 K_d 。當AB被MM修飾並且存在靶標時，AB與其靶標的特異性結合相對於未修飾的AB與MM的特異性結合或母體AB與靶標的特異性結合被降低或被抑制。當AB連接至MM或被MM修飾時，MM可「遮蓋」或降低或抑制AB與其靶標的特異性結合。當AB連接至MM或被MM修飾時，這種連接或修飾可影響降低或抑制AB與其靶標特異性結合的能力結構變化。

【0121】在部分具體實施例中，probody是可活化的抗體（AA），在該可活化的抗體中，被MM修飾的AB還可包括一或多可裂解的部分（CM）。這種AA表現出可活化地/可轉換地結合至AB的靶標。AA通常包括被遮蓋部分（MM）修飾或連接至遮蓋部分（MM）的抗體或抗體片段（AB）以及可修飾或可裂解部分（CM）。在部分具體實施例中，CM包含用作目標蛋白酶的基質的氨基酸序列。在其他具體實施例中，CM提供通過還原作用可裂解的半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵。在其他具體實施例中，CM提供通過光解作用可活化的光解基質。

【0122】AA的CM及AB可如下進行選擇：AB代表目標靶標的結合部分，CM代表與靶標共同定位於個體體內的治療位點的蛋白酶的基質。可選地或此外，CM是半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵，該二硫鍵的還原作用可導致該二硫鍵裂解。AA包括蛋白酶-可裂解CM或半胱氨酸-半胱氨酸二硫鍵中的至少一種，並且在部分具體實施例中，AA包括兩種類型的CM。可選地或進一步地，AA可包括由光源活化的、光致不穩定的基質。例如，在能夠裂解CM

中的某個位點的蛋白酶在治療位點的含靶標的組織（例如，患病組織，例如，接受治療的或診斷出的患病組織）中的水準相對於非治療位點的組織（例如，健康組織）中的水準相對較高的情況下，本文公開的AA具有特定的用途。例如，能夠還原CM中的某個位點的還原劑在治療或診斷位點的含靶標的組織中的水準相對於非治療或非診斷位點的組織中的水準相對較高。本文公開的AA還具有特定的用途，例如，在能夠光解CM中的某個位點的光源（例如，鐳射的方式）被引入治療或診斷位點的含靶標的組織中。

【0123】在部分具體實施例中，AA可提供降低的毒性及/或降低的不良副作用，如果AB沒有被遮蓋或抑制其與靶標的結合，那麼在非治療位點處AB的結合會產生毒性及/或不良副作用。在AA包含通過促進二硫鍵還原的還原劑可裂解的CM的情況下，當目標靶標存在於理想治療位點時，這些AA中的AB可選擇用於進行AB的活化，所述理想治療位點的特徵為還原劑水準升高，這樣，治療位點的環境的還原電位高於例如非治療位點的環境的還原電位。

【0124】一般而言，AA可通過選擇目標AB並且構建AA的剩餘部分來設計，這樣，當構象受到限制時，MM提供對AB的遮蓋或降低AB與其靶標的結合。結構設計標準要考慮到提供這種功能特性。

【0125】在部分具體實施例中，靶向治療劑為抗體或抗體片段，該靶向治療劑基於其對抗原的特異性進行選擇，所述抗原在目標靶細胞或靶標上表現。已鑑定出多種不同的腫瘤特異性抗原或其他疾病特異性抗原，並且那些抗原的抗體已用於或計畫用於治療這些腫瘤或其他疾病。本領域已知的抗體可用於本發明的化合物，尤其用於治療與靶抗原有關的疾病。可被本發明的靶向治療劑靶定的目標抗原（及其相關疾病）的實例包括：CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52,

CD56, CD70, CD79, CD137, 4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, *BTLA*, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纖維連蛋白, 葉酸鹽受體, 神經節苷酯GM3, GD2, 糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整聯蛋白 α_v , 整聯蛋白 $\alpha_v\beta$, KIR, LAG-3, Lewis Y, 間皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 黏連蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSCA, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配體蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 髓生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3。

【0126】在部分具體實施例中，抗體選自：美羅華（利妥昔單抗）、赫賽汀（曲妥珠單抗）、愛必妥（西妥昔單抗）、維克替比（帕尼單抗）、Arzerra（Ofatumumab）、Benlysta（貝利木單抗）、Yervoy（伊匹單抗）、Perjeta（帕妥珠單抗）、Tremelimumab、Opdivo（Nivolumab、ONO-4538、BMS-936558或MDX1106）、Dacetuzumab、Urelumab、MPDL3280A、Lambrolizumab及Blinatumomab、CT-011、Keytruda（pembrolizumab、MK-3475）、BMS-936559、MPDL3280A、MED14736或MSB0010718C。

【0127】美羅華（利妥昔單抗）為用於治療B細胞非霍奇金淋巴瘤的嵌合抗體。其作用於表現CD20抗原的B細胞表面，CD20抗原在90%的B細胞非霍奇金淋巴瘤上表現。美羅華與CD20結合，從而誘導B細胞通過CDC及ADCC溶解並且敏化對一些細胞毒性化療具有耐藥性的人淋巴細胞。

【0128】赫賽汀（曲妥珠單抗）為作用於Her2人表皮生長因子受體細胞外結構域的人源化單株抗體，Her2在25%至30%的乳腺癌中的表現。曲妥珠單抗被認為具有通過以下三方面的抗腫瘤作用：（1）下調Her2受體，抑制

Her2細胞內訊號傳遞通路以及誘導細胞凋亡；（2）使抗體依賴性ADCC及CDC與殺傷腫瘤細胞相關聯的免疫機制；（3）提高化療效果。

【0129】愛必妥（西妥昔單抗）為作用於表皮生長因子受體（EGFR）的嵌合抗體。愛必妥結合EGFR，從而抑制EGFR的訊號傳遞通路，影響細胞增殖、浸潤及轉移，以及血管生成。對EGFR訊號傳遞通路的抑制可提高化療藥物的療效及放療的療效。

【0130】阿瓦斯汀（貝伐單抗）為靶定血管內皮生長因子（VEGF）的人源化單株抗體。阿瓦斯汀與VEGFR的結合抑制VEGF及訊號傳遞，從而抑制了腫瘤血管生成。

【0131】目前正在研發的其他抗體也可用作靶向治療劑。例如，正在研發用於治療腫瘤的針對下列靶標的治療性單株抗體：CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79, CD137。並且也正在研發用於治療腫瘤的針對下列靶標的治療性單株抗體：4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, BTLA, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纖連蛋白, 葉酸鹽受體, 神經節苷酯GM3, GD2, 糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整聯蛋白 α_v , 整聯蛋白 $\alpha_v\beta$, KIR, LAG-3, Lewis, 間皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 黏連蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSCA, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配體蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 腱生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, 以及它們的變體。（Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody Therapy of Cancer. Nat Rev Cancer. 2012 Mar 22;12(4):278-87）。

【0132】在部分具體實施例中，靶向治療劑包含Fab，Fab’，F(ab’)2，單結構域抗體，T與Abs二聚物，Fv，scFv，dsFv，ds-scFv，Fd，線性抗體，微小抗體、雙體抗體、雙特異性抗體片段、bibody、tribody、sc-雙體抗體、κ(λ)body，BiTE，DVD-Ig，SIP，SMIP，DART，或者含有一或多CDR的抗體類似物。

【0133】下表顯示正在研究的各種不同的抗體結構及靶標：

表 1

抗體結構	例示性靶標
scFv	CC49, ERBB2, Le _v
雙體抗體	Le _v 及TAG-72
親合體（Affibody）	ERBB2
微小抗體	CEA, ERBB2
蛋白質-Fc	血管生成素1, 血管生成素2, VEGFR1, VEGFR2
完整IgG	CD20, CD33, EGFR, ERBB2, VEGF
IgE及IgM	GM2
藥物偶聯物	CD30, CD33及ERBB2
負載的奈米粒子	A33, EGFR及轉鐵蛋白
雙特異性	CD19-CD3, EPCAM-CD3, gp100-CD3

包含靶向部分的靶向治療劑

【0134】在一些方面，本發明的靶向治療劑包含靶向部分，例如，ADC。

【0135】本文的「靶向部分（TM）」或「靶向劑」是指特異性地或選擇性地與目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體結合的分子、複合物或聚集體，所述目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體通常稱為「靶標」或「標誌物」並且本文將進一步詳細討論這些目標分子、細胞、粒子、組織或聚集體。

【0136】在部分具體實施例中，靶向部分包含免疫球蛋白、蛋白質、肽、小分子、奈米粒子或核酸。

【0137】諸如抗體（例如，嵌合抗體、人源化抗體及人抗體）、受體的配體、植物凝集素及醣類以及一些酶的基質的例示性的靶向劑為本領域中已確認者並且不受限制地可用於實施本發明。其他靶向劑包括一類如下化合物：該化合物不包括特異性分子識別基序，該化合物包括將分子品質加至活化部分的奈米粒子、諸如聚(乙二醇)的大分子、多糖，以及聚氨基酸。額外的分子品質影響活化部分的藥代動力學，例如血清半衰期。

【0138】在部分具體實施例中，靶向部分為抗體，抗體片段，雙特異性抗體或其他基於抗體的分子或化合物。然而，靶向部分的其他實例為本領域已知的並且可使用靶向部分的其他實例，例如，適體、avimer、受體結合配體、核酸、生物素-親及素結合對、結合肽或蛋白質，等等。術語「靶向部分」及「結合部分」在本文中同義使用。

【0139】本文的「靶標」或「標誌物」是指能夠特異性結合特定的靶向部分的任何實體。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的細胞或組織類型特別相關。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的疾病狀態特別相關。在部分具體實施例中，靶標與一或多特定的發育階段特別相關。例如，細胞類型特異性標誌物在該細胞類型中的表現量通常是其在參考細胞群中的表現量的至少兩倍。在部分具體實施例中，細胞類型特異性標誌物的量是其在參考細胞群中的平均表現量的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或者至少1,000倍。細胞類型特異性標誌物的檢測或測量可將一種目標細胞類型或多種目標細胞類型與許多其他細胞類型、大多數其他細胞類型或所有其

他細胞類型區別開。在部分具體實施例中，靶標可包含本文所描述的蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸。

【0140】如果一種物質與核酸靶向部分特異性結合，那麼該物質可被認為是為了本文所述的目的而「被靶向的」。在部分具體實施例中，核酸靶向部分在嚴格條件下與靶標特異性結合。如果靶向部分與靶標特異性結合，那麼含有靶向部分的本發明的複合物或化合物被認為是「靶向的」，從而將整個複合物或化合物組合物遞送至特定的器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室。

【0141】在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含靶向部分，所述靶向部分特異性結合與器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關的一或多靶標（例如，抗原）。在部分具體實施例中，化合物包含靶向部分，所述靶向部分特異性結合與特定器官或器官系統有關的靶標。在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含核靶向部分，該核靶向部分特異性結合一或多細胞內靶標（例如，胞器、細胞內蛋白質）。在部分具體實施例中，化合物包含靶向部分，所述靶向部分特異性結合與病態的器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關的靶標。在部分具體實施例中，化合物包含靶向部分，所述靶向部分特異性結合與特定細胞類型（例如，內皮細胞、癌細胞、惡性癌細胞、前列腺癌細胞，等等）有關的靶標。

【0142】在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含靶向部分，所述靶向部分與對一或多特定組織類型（例如，肝臟組織及前列腺組織）具有特異性的靶標結合。在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含靶向部分，所述靶向部分與對一或多特定細胞類型（例如，T細胞及B細胞）具有特異性的靶標結合。在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含靶

向部分，所述靶向部分與對一或多特定疾病狀態（例如，腫瘤細胞及健康細胞）具有特異性的靶標結合。在部分具體實施例中，根據本發明的化合物包含靶向部分，所述靶向部分與對一或多特定發育階段（例如，幹細胞及分化的細胞）具有特異性的靶標結合。

【0143】在部分具體實施例中，靶標可為標誌物，所述標誌物僅僅或主要與一種或幾種細胞類型、一種或幾種疾病及/或一種或幾種發育階段有關。細胞類型特異性標誌物在該細胞類型中的表現量通常是其在參考細胞群中的表現量的至少兩倍，例如，所述參考細胞群可由含有幾乎等量的來自多種（例如，5-10種，或者更多）不同的組織或器官的細胞的混合物構成。在部分具體實施例中，細胞類型特異性標誌物的表現量是其在參考細胞群中的平均表現量的至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少6倍、至少7倍、至少8倍、至少9倍、至少10倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。細胞類型特異性標誌物的檢測及測量可將一種目標細胞類型或多種目標細胞類型與許多其他細胞類型、大多數其他細胞類型或所有其他細胞類型區別開。

【0144】在部分具體實施例中，靶標包含蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸。在部分具體實施例中，靶標包含蛋白質及/或其特徵部分，例如，腫瘤標誌物、整聯蛋白、細胞表面受體、跨膜蛋白、細胞間蛋白、離子通道、膜轉運蛋白、酶、抗體、嵌合蛋白、醣蛋白，等等。在部分具體實施例中，靶標包含碳水化合物及/或其特徵部分，例如，醣蛋白，糖（例如，單糖、二糖、多糖）、多糖包被（即，大多數真核細胞的外表面上富集碳水化合物的周圍區域），等等。在部分具體實施例中，靶標包含脂質及/或其特徵部分，例如，油、脂肪酸、甘油酯、激素、類固醇（例如，膽固醇、膽汁酸）、維生素（例如，維生素E）、磷脂、神經鞘脂、脂蛋白，等等。在部分具體實施例中，靶標包含核酸及/或其特徵部分，例如，DNA核酸、RNA

核酸、修飾的DNA核酸、修飾的RNA核酸、包括DNA、RNA、修飾的DNA及修飾的RNA的任何組合在內的核酸。

【0145】本領域已知多種標誌物。典型的標誌物包括細胞表面蛋白質，例如，受體。例示性的受體包括但不限於：轉鐵蛋白受體、LDL受體、生長因子受體（例如，表皮生長因子受體家族成員（例如，EGFR、Her2、Her3、Her4））或血管內皮生長因子受體、細胞激素受體、細胞黏附分子、整聯蛋白、選擇素及CD分子。所述標誌物可為僅僅存在於或大量存在於惡性腫瘤細胞上的分子，例如，腫瘤抗原。

【0146】在部分具體實施例中，所述靶向部分特異性結合腫瘤細胞，或者相對於非腫瘤細胞優先結合腫瘤細胞。

【0147】靶向部分與腫瘤細胞的結合可使用本領域已知的方法檢測。

【0148】在部分具體實施例中，所述腫瘤細胞為癌細胞、肉瘤細胞、淋巴瘤細胞、骨髓瘤細胞或中樞神經系統癌症細胞。

【0149】在部分具體實施例中，所述靶向部分能夠特異性結合腫瘤抗原，或者相對於非腫瘤抗原優先結合腫瘤抗原。

【0150】在一些特定的具體實施例中，靶標為腫瘤標誌物。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為存在於腫瘤中的抗原，所述抗原不存在於正常器官、組織及/或細胞中。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為抗原，所述抗原在腫瘤中比在正常器官、組織及/或細胞中更加普遍。在部分具體實施例中，腫瘤標誌物為抗原，所述抗原在惡性癌症細胞中比在正常細胞中更加普遍。

【0151】在部分具體實施例中，靶向部分包含葉酸或其衍生物。

【0152】近年來，關於葉酸的研究取得了很大進步。葉酸為一種細胞分裂必需的小分子維生素。腫瘤細胞分裂異常，葉酸鹽受體（FR）在腫瘤細胞表面高表現以捕獲足以支持細胞分裂的葉酸。

【0153】資料顯示FR在腫瘤細胞中的表現是其在正常細胞中的表現的20倍至200倍。FR在各種不同的惡性腫瘤中的表現率為：在卵巢癌中為82%，在非小細胞肺癌中為66%，在腎癌中為64%，在結腸癌中為34%，在乳腺癌中為29%（Xia W, Low PS. Late-targeted therapies for cancer. J Med Chem. 2010; 14; 53 (19):6811-24）。FA的表現率及上皮腫瘤浸潤及轉移的惡性程度正相關。FA通過FR介導的內吞作用進入細胞，並且FA通過其羧基基團與進入細胞的藥物形成FA複合物。在酸性（pH值為5）條件下，FR從FA中分離出來，並且FA將藥物釋放進入細胞質。

【0154】臨床上，此系統可用於遞送選擇性攻擊腫瘤細胞的藥物。葉酸具有小分子量，不具有免疫原性且具有高穩定性，並且葉酸的合成並不昂貴。更重要的是，藥物及載體之間的化學偶聯簡單，因此，使用FA作為靶向分子構建藥物遞送系統用於癌症治療已成為研究熱點。目前，臨床實驗中的EC145（FA化療藥物偶聯化合物）可有效攻擊癌細胞（Pribble P及Edelman MJ. EC145: a novel targeted agent for adenocarcinoma of the lung. Expert Opin. Investig. Drugs (2012) 21:755-761）。

【0155】在部分具體實施例中，靶向部分包含細胞外結構域（ECD）或PD-1, PDL-1, CTLA4, CD47, BTLA, KIR, TIM3, 4-1BB及LAG3的可溶形式，全長的部分表面配體雙調蛋白， β 動物纖維素，EGF，肝配蛋白，Epigen，上皮調節蛋白，IGF，神經調節蛋白，TGF，TRAIL或VEGF。

【0156】在部分具體實施例中，所述靶向部分包含Fab、Fab'、F(ab')₂、單結構域抗體、T及Abs二聚體、Fv、scFv、dsFv、ds-scFv、Fd、線性抗體、微小抗體、雙體抗體、雙特異性抗體片段、bobody、tribody、sc-雙體抗體、 $\kappa(\lambda)$ body、BiTE、DVD-Ig、SIP、SMIP、DART或者含有一或多CDR的抗體類似物。

【0157】在部分具體實施例中，靶向部分為抗體或抗體片段，該靶向部分基於其對抗原的特異性進行選擇，所述抗原在目標靶細胞或靶位點上表現。已鑑定出多種不同的腫瘤特異性抗原或其他疾病特異性抗原，並且那些抗原的抗體已用於或計畫用於治療這些腫瘤或其他疾病。本領域已知的抗體可用於本發明的化合物，尤其用於治療與靶抗原有關的疾病。可被本發明的抗體-連接體-藥物偶聯物靶定的目標抗原（及其相關疾病）的實例包括：CD2, CD19, CD20, CD22, CD27, CD33, CD37, CD38, CD40, CD44, CD47, CD52, CD56, CD70, CD79, CD137, 4-1BB, 5T4, AGS-5, AGS-16, 血管生成素2, B7.1, B7.2, B7DC, B7H1, B7H2, B7H3, BT-062, *BTLA*, CAIX, 癌胚抗原, CTLA4, Cripto, ED-B, ErbB1, ErbB2, ErbB3, ErbB4, EGFL7, EpCAM, EphA2, EphA3, EphB2, FAP, 纖連蛋白, 葉酸鹽受體, 神經節苷酯GM3, GD2, 糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR), gp100, gpA33, GPNMB, ICOS, IGF1R, 整聯蛋白 α_v , 整聯蛋白 $\alpha_v\beta$, KIR, LAG-3, Lewis Y, 間皮素, c-MET, MN碳酸酐酶IX, MUC1, MUC16, 黏連蛋白-4, NKGD2, NOTCH, OX40, OX40L, PD-1, PDL1, PSCA, PSMA, RANKL, ROR1, ROR2, SLC44A4, 多配體蛋白聚糖-1, TACI, TAG-72, 髓生蛋白, TIM3, TRAILR1, TRAILR2, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3。

【0158】在部分具體實施例中，靶向部分包含粒子（靶向粒子），較佳為奈米粒子，任選地為連接至靶向分子的靶向奈米粒子，所述靶向分子可特異性結合或優先結合靶標。在部分具體實施例中，靶向粒子本身引導本發明的化合物（例如，通過在腫瘤細胞或腫瘤組織中的富集），而無需與其連接額外的靶向分子。

【0159】本文的「奈米粒子」是指直徑小於1000 nm的任何粒子。在部分具體實施例中，治療劑及/或靶向分子可與聚合物基體結合。在部分具體實施

例中，靶向分子可與聚合物基體的表面共價結合。在部分具體實施例中，共價結合由連接體介導。在部分具體實施例中，治療劑可與聚合物基體表面結合，封裝在聚合物基體內，被聚合物基體包圍，及/或分散於整個聚合物基體。美國專利第8,246,968號，該美國專利的全部內容在此通過引用併入本文。

【0160】一般而言，本發明的奈米粒子包含任何類型的粒子。根據本發明可使用任何粒子。在部分具體實施例中，粒子是可生物降解的且生物相容的。一般而言，生物相容性物質對細胞無毒。在部分具體實施例中，如果將某種物質加至細胞中產生小於細胞死亡的某一閾值的結果，那麼認為該物質是生物相容的。在部分具體實施例中，如果將某種物質加至細胞中不誘導副作用，那麼認為該物質為生物相容的。一般而言，可生物降解的物質是經過治療相關時間段（例如，數周、數月或者數年）在生理學條件下發生分解的物質。在部分具體實施例中，可生物降解的物質為可通過細胞機制進行分解的物質。在部分具體實施例中，可生物降解的物質是可通過化學過程分解的物質。在部分具體實施例中，粒子是生物相容且可生物降解的物質。在部分具體實施例中，粒子是生物相容性物質，但不是可生物降解的物質。在部分具體實施例中，粒子是可生物降解的物質，但不是生物相容性物質。

【0161】在部分具體實施例中，粒子的細微性大於腎排泄極限（例如，直徑大於6 nm的粒子）。在部分具體實施例中，粒子大小為足以避免通過肝臟從血流中清除的大小（例如，直徑小於1000 nm的粒子）。一般而言，粒子的生理化學特性應當允許靶向粒子通過降低腎排泄及肝臟清除在血漿中長期循環。

【0162】通常，理想的是使用大小、形狀及/或組成相對均勻的粒子群，這樣，每一粒子具有類似的性質。例如，至少80%的粒子，至少90%的粒子或至少95%的粒子的直徑或最大大小為平均直徑或最大大小加減5%，10%或20%。在部分具體實施例中，粒子群的大小、形狀及/或組成可為不均一的。

【0163】 ζ (Zeta) 電位為粒子表面電位的測量值。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-50 mV至+50 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-25 mV至+25 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-10 mV至+10 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-5 mV至+5 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為0 mV至+50 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為0 mV至+25 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為0 mV至+10 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為0 mV至+5 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-50 mV至0 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-25 mV至0 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-10 mV至0 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位為-5 mV至0 mV。在部分具體實施例中，粒子的 ζ 電位基本為中性（即，約0 mV）。

【0164】根據本發明可使用多種不同的粒子。在部分具體實施例中，粒子為球形或類球形。在部分具體實施例中，粒子為球形或類球形。在部分具體實施例中，粒子為扁平的或板狀的。在部分具體實施例中，粒子為立方體或類立方體。在部分具體實施例中，粒子為卵形或橢圓形。在部分具體實施例中，粒子為圓柱形、圓錐形或金字塔形。

【0165】在部分具體實施例中，粒子為微粒子（例如，微球）。一般而言，「微粒子」是指直徑小於1000 μm 的任何粒子。在部分具體實施例中，粒子為微微型粒子（picoparticle）（例如，微微球體）。一般而言，「微微型

粒子”是指直徑小於1 nm的任何粒子。在部分具體實施例中，粒子為脂質體。在部分具體實施例中，粒子為膠束。

【0166】粒子可為實心的或中空的並且可包含一或多層（例如，奈米殼，奈米環）。在部分具體實施例中，每層相對於其他各層具有獨特的組成及獨特的性質。例如，粒子可具有核/殼結構，其中，核為一層，殼為另一層。粒子可包含多個不同的層。在部分具體實施例中，一層可為充分交聯的，另一層不充分交聯，等等。在部分具體實施例中，不同層中的一層，幾層或所有層可包含一或多待遞送的治療劑或診斷劑。在部分具體實施例中，一層包含待遞送的藥劑，另一層不含待遞送的藥劑，等等。在部分具體實施例中，每個單獨的層包含不同的待遞送的藥劑或藥劑的集合。

【0167】在部分具體實施例中，粒子為多孔的，其是指粒子包含孔或通道，所述孔或通道通常比粒子的大小小。例如，粒子可為多孔二氧化矽粒子，例如，介孔二氧化矽奈米粒子，或者粒子可具有介孔二氧化矽塗層（Lin等人, 2005, J. Am. Chem. Soc., 17:4570）。粒子可具有直徑為約1 nm至約50 nm的孔，例如，直徑為約1 nm至20 nm的孔。粒子體積的約10%至95%可由孔或通道內的空隙構成。

【0168】粒子可具有塗層。例如，如果粒子包含對細胞具有毒性的物質，那麼生物相容性塗層的使用可為有優勢的。合適的塗層物質包括但不限於：諸如牛血清白蛋白（BSA）的天然蛋白質、諸如聚乙二醇（PEG）或PEG衍生物的生物相容性親水聚合物、磷脂-(PEG)、二氧化矽、脂質、聚合物、諸如葡萄聚糖的碳水化合物、可與本發明的奈米粒子結合的其他奈米粒子，等等。塗層可通過諸如浸蘸、使用層-層技術、自組裝、共軛作用等的多種方式塗敷或組裝。自組裝是指自發地組裝成高級結構的過程，該過程依賴於高級結構的成分（例如，分子）彼此之間的自然吸引作用。該

過程通常基於大小、形狀、組成或化學性質通過分子的隨機運動及鍵的形成而發生。

【0169】聚合物的實例包括聚亞烷基（例如，聚乙烯），聚碳酸酯（例如，聚(1,3-二氧雜環己烷-2酮)），聚酐（例如，聚(癸二酸酐)），聚羧基酸（例如，聚(β -羥基鏈烷酸酯)），聚延胡索酸酯，聚己酸內酯，聚醯胺（例如，聚己內醯胺），聚縮醛樹脂，聚醚，聚酯（例如，聚乳酸，聚乙醇酸交酯），聚(原酸酯)，聚乙烯醇，聚氨基酯，聚磷腈，聚丙烯酸酯，聚甲基丙烯酸酯，聚氰基丙烯酸酯，聚脲，聚苯乙烯及聚胺。在部分具體實施例中，根據本發明的聚合物包括已由美國食品藥品管理局（FDA）根據21 C.F.R.

§177.2600批准用於人體的聚合物，包括但不限於：聚酯（例如，聚乳酸，聚乙醇酸，聚(乳酸-co-乙醇酸)），聚己酸內酯，聚戊內酯，聚(1,3-二氧雜環己烷-2酮)），聚酐（例如，聚(癸二酸酐)），聚醚（例如，聚乙二醇），聚氨基酯，聚甲基丙烯酸酯，聚丙烯酸酯及聚氰基丙烯酸酯。

【0170】在部分具體實施例中，粒子可為非聚合粒子（例如，金屬粒子，量子點，陶瓷粒子，含有無機材料的聚合物，骨衍生的材料，骨代用品，病毒粒子，等等）。在部分具體實施例中，待遞送的治療劑或診斷劑可與這樣的非聚合粒子的表面結合。在部分具體實施例中，非聚合粒子為非聚合成分的聚集體，例如，金屬原子（例如，金原子）的聚集體。在部分具體實施例中，待遞送的治療劑或診斷劑可與非聚合成分的聚集體的表面結合及/或封裝在非聚合成分的聚集體內、被非聚合成分的聚集體圍繞及/或分散於整個非聚合成分的聚集體。

【0171】粒子（例如，奈米粒子，微粒子）可使用本領域已知的任何方法製備。例如，粒子劑型可通過下列方法以及本領域普通技術人員熟知的其他方法形成：例如奈米沉澱，流動聚焦流體通道，噴霧乾燥，單乳液及雙

乳液溶劑蒸發，溶劑萃取，相分離，研磨，微乳液操作，微製造，奈米製造，犧牲層，簡單及複合凝聚。可選地或額外地，已經描述了用於單分散半導體奈米粒子，導電性奈米粒子，磁性奈米粒子，有機奈米粒子及其他奈米粒子的水性及有機溶劑合成方法（Pellegrino等人, 2005, *Small*, 1:48; Murray等人, 2000, *Ann. Rev. Mat. Sci.*, 30:545; 以及Trindade等人, 2001, *Chem. Mat.*, 13:3843）。

【0172】製備用於遞送封裝的藥劑的微粒子的方法在文獻中描述（參見，例如，Doubrow, 編輯, “Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy,” CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz等人, 1987, *J. Control. Release*, 5:13; Mathiowitz等人, 1987, *Reactive Polymers*, 8: 275;以及 Mathiowitz等人, 1988, *J. Appl. Polymer Sci.*, 35:755）。

【0173】在部分具體實施例中，靶向部分包含核酸靶向部分。

【0174】一般而言，核酸靶向部分是結合與器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關的成分（靶標）的任何多核苷酸。

【0175】在部分具體實施例中，核酸靶向部分為適體。

【0176】適體通常為與特定目標結構結合的多核苷酸，所述特定目標結構與特定器官、組織、細胞、細胞外基質成分及/或細胞內腔室有關。一般而言，適體的靶向功能基於適體的三維結構。在部分具體實施例中，適體與靶標的結合通常由適體及靶標兩者的二維及/或三維結構之間的相互作用介導。在部分具體實施例中，適體與靶標的結合不僅僅基於適體的基本序列，還取決於適體及/或靶標的三維結構。在部分具體實施例中，適體通過Watson-Crick互補鹼基配對與其靶標結合，所述Watson-Crick鹼基配對被破壞鹼基配對的結構（例如，髮夾環）阻礙。

【0177】在部分具體實施例中，核酸靶向部分為spiegelmers（PCT公開案WO 98/08856, WO 02/100442及WO 06/117217）。一般而言，spiegelmers為合成的鏡像核酸，其可特異性結合靶標（即，鏡像適體）。Spiegelmers可藉由如下的結構特徵來表徵：所述結構特徵使得它們不易受外切-核酸酶及內切-核酸酶的影響。

【0178】本領域普通技術人員會認可的是，根據本發明可使用任何能夠特異性結合靶標的核酸靶向部分（例如，適體或spiegelmers）。在部分具體實施例中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定與疾病、失調及/或病症有關的標誌物。在部分具體實施例中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定癌相關靶標。在部分具體實施例中，根據本發明待使用的核酸靶向部分可靶定腫瘤標誌物。使用根據本發明的核酸靶向部分可靶定任何類型的癌症標誌物及/或任何腫瘤標誌物。舉例而言，核酸靶向部分可靶定與前列腺癌、肺癌、乳腺癌、直腸結腸癌、膀胱癌、胰腺癌、子宮內膜癌、卵巢癌、骨癌、食管癌、肝癌、胃癌、腦腫瘤、皮膚黑色素瘤及/或白血病有關的標誌物。

【0179】本發明的核酸（包括核酸靶向部分及/或待遞送的功能性RNA，例如，RNAi-誘導物，核酶，tRNA，等等，下面進一步詳細描述）可根據任何可獲得的技術製備，包括但不限於：化學合成、酶合成、較長的前體的酶裂解或化學裂解，等等。合成RNA的方法為本領域已知的（參見例如，Gait, M. J. (編輯) *Oligonucleotide synthesis: a practical approach*, Oxford [Oxfordshire], Washington, D.C.: IRL Press, 1984;及Herdewijn, P. (編輯) *Oligonucleotide synthesis: methods and applications*, *Methods in molecular biology*, v. 288 (Clifton, N.J.) Totowa, N.J.: Humana Press, 2005)。

【0180】形成核酸靶向部分的核酸可包含天然生成的核苷，修飾的核苷，具有在一或多核苷之間插入的烴連接體（例如，亞烷基）或聚醚連接體（例如，PEG連接體）的天然生成的核苷，具有在一或多核苷之間插入的烴連接體或PEG連接體的修飾的核苷，或其組合。在部分具體實施例中，核酸靶向部分的核苷酸或修飾的核苷酸可被烴連接體或聚醚連接體取代，只要核酸靶向部分的結合親合力及選擇性基本不會由於取代（例如，核酸靶向部分對靶標的解離常數不應大於約 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ ）而降低。

【0181】本領域普通技術人員已知，根據本發明的核酸可包含天然生成的核酸中發現的全部類型的核苷酸或者可包括一或多核苷酸類似物或具有與天然生成的核酸的結構不同的結構。美國專利第6,403,779號、第6,399,754號、第6,225,460號、第6,127,533號、第6,031,086號、第6,005,087號、第5,977,089號，這些美國專利中的參考文獻公開了多種不同的具體核苷類似物及可使用的修飾。參見Crooke, S. (編輯) Antisense Drug Technology: Principles, Strategies, and Applications (第一版), Marcel Dekker; ISBN: 0824705661; 第一版(2001)以及其中的參考文獻。例如，2'-修飾包括鹵代、烷氧基及烯丙氧基。在部分具體實施例中，2'-OH基團被選自下列的基團取代：H，OR，R，鹵素，SH，SR，NH₂，NHR，NR₂或CN，其中，R為C₁-C₆烷基，烯基，或炔基，並且鹵素為F，Cl，Br或I。修飾的連接鍵的實例包括硫代磷酸酯及5'-N-亞磷醯胺連接鍵。

【0182】根據本發明，可使用包含多種不同的核苷酸類似物、修飾的骨架或非天然生成的核苷間連接鍵的核酸。本發明的核酸可包括天然核苷（即，腺苷、胸苷、鳥苷、胞苷、尿苷、去氧腺苷、去氧胸苷、去氧鳥苷、去氧胞苷）或修飾的核苷。修飾的核苷酸的實例包括鹼基修飾的核苷（例如，阿糖胞苷（aracytidine）、肌核苷、異鳥苷、水粉蕈素（nebularine）、假尿

苷、2,6-二氨基嘌呤、2-氨基嘌呤、2-硫代胸苷、3-脫氫-5-氮雜胞苷、2'-去氧尿苷、3-硝基吡咯、4-甲基吡咯、4-硫代尿苷、4-硫代胸苷、2-氨基腺苷、2-硫代胸苷、2-硫代尿苷、5-溴代胞苷、5-碘代尿苷、肌核苷、6-氮尿苷、6-氯代嘌呤、7-脫氫腺苷、7-脫氫鳥苷、8-氮雜腺苷、8-疊氮腺苷、苯並咪唑、M1-甲基腺苷、吡咯並嘧啶、2-氨基-6-氯代嘌呤、3-甲基腺苷、5-丙炔基胞苷、5-丙炔基尿苷、5-溴代尿苷、5-氟代尿苷、5-甲基胞苷、7-脫氫腺苷、7-脫氫鳥苷、8-氧腺苷、8-氧鳥苷、O(6)-甲基鳥嘌呤及2-硫代胞苷)，化學或生物修飾的鹼基（例如，甲基化的鹼基），修飾的醣類（例如，2'-氟代核糖、2'-氨基核糖、2'-疊氮核糖、2'-O-甲基核糖、L-對映異構體核糖阿糖及己糖），修飾的磷酸酯基團（例如，硫代磷酸酯及5'-N-亞磷醯胺連接鍵）以及其組合。用於核酸的化學合成的天然核苷酸單體及修飾的核苷酸單體易於獲得。在一些情況下，含有這些修飾的核酸相對於僅由天然生成的核苷酸構成的核酸表現出改善的性質。在部分具體實施例中，本文所述的核酸修飾被用於降低及/或防止核酸酶（例如，核酸外切酶，核酸內切酶，等等）消化。例如，核酸的結構可通過在一條鏈或兩條鏈的3'端包括核苷酸類似物以降低消化來穩定。

【0183】修飾的核酸不需要沿著分子的全長進行一致性修飾。不同的核苷酸修飾及/或骨架結構可存在於核酸的各個不同位置。本領域普通技術人員可理解的是，核苷酸類似物或其他修飾可位於使核酸的功能基本不受影響的核酸的任何位置。舉例而言，修飾可位於使核酸靶向部分特異性結合靶標的能力基本不受影響的核酸靶向部分的任何位置。修飾的區域可位於一條鏈或兩條鏈的5'端及/或3'端。例如，已使用如下修飾的核酸靶向部分：位於該修飾的核酸靶向部分中的兩條鏈中的任一條鏈的5'端及/或3'端處的大約1至5個殘基為核苷酸類似物及/或具有骨架修飾。所述修飾可為5'或3'

末端修飾。一條或兩條核酸鏈可包含至少50%未修飾的核苷酸，至少80%未修飾的核苷酸，至少90%未修飾的核苷酸或100%未修飾的核苷酸。

【0184】例如，根據本發明的核酸可包含對醣類、核苷或核苷間連接鍵的修飾，例如，美國專利申請公開第2003/0175950號, 第2004/0192626號, 第2004/0092470號, 第2005/0020525號以及第2005/0032733號中描述的那些。本發明包括具有本文所述的修飾中的任何一或多的任何核酸的應用。例如，已報導了多種末端偶聯物（例如，脂質（例如，膽固醇）、石膽酸、月桂酸（aluric acid）、長支鏈烷基）改善細胞攝取。例如，可使用本領域已知的任何合適的測試方法檢測類似物及修飾，從而選擇使治療劑或診斷劑的遞送得以改善、使核酸的靶向部分與靶標的特異性結合得以改善等等的那些類似物及修飾。在部分具體實施例中，根據本發明的核酸可包括一或多非天然核苷連接鍵。在部分具體實施例中，一或多位於核酸靶向部分的3'端、5'端或3'端及5'端這兩端的內在核苷酸被倒轉生成諸如3'-3'連接鍵或5'-5'連接鍵的連接鍵。

【0185】在部分具體實施例中，根據本發明的核酸不是合成的，其為已從其天然環境中分離出來的天然生成的實體。

【0186】可使用任何方法來設計新的核酸靶向部分（請參見例如下列美國專利：6,716,583; 6,465,189; 6,482,594; 6,458,543; 6,458,539; 6,376,190; 6,344,318; 6,242,246; 6,184,364; 6,001,577; 5,958,691; 5,874,218; 5,853,984; 5,843,732; 5,843,653; 5,817,785; 5,789,163; 5,763,177; 5,696,249; 5,660,985; 5,595,877; 5,567,588及5,270,163以及下列美國專利申請公開：2005/0069910, 2004/0072234, 2004/0043923, 2003/0087301, 2003/0054360及2002/0064780）。本發明提供一種用於設計新的核酸靶向部分的方法。本

發明還提供一種用於從候選核酸靶向部分的混合物中分離或鑑定新的核酸靶向部分的方法。

【0187】可設計及/或鑑定與蛋白質、碳水化合物、脂質及/或核酸結合的核酸靶向部分。在部分具體實施例中，核酸靶向部分可被設計及/或鑑定為在與蛋白質及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述蛋白質及/或其特徵部分例如，腫瘤標誌物、整合素、細胞表面受體、跨膜蛋白、細胞間蛋白質、離子通道、膜轉運蛋白、酶、抗體、嵌合蛋白，等等。在部分具體實施例中，核酸靶向部分可被設計及/或鑑定為在與碳水化合物及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述碳水化合物及/或其特徵部分例如，醣蛋白、醣類（例如，單糖、二糖及多糖）、多糖包被（即，大多數真核細胞的外表面上的碳水化合物富集的周圍區域），等等。在部分具體實施例中，核酸靶向部分可被設計及/或鑑定為在與脂質及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述脂質及/或其特徵部分例如，油、飽和脂肪酸、不飽和脂肪酸、甘油酯、激素、類固醇（例如，膽固醇、膽汁酸）、維生素（例如，維生素E）、磷脂、神經鞘脂、脂蛋白，等等。在部分具體實施例中，核酸靶向部分可被設計及/或鑑定為在與核酸及/或其特徵部分結合的本發明的複合物中使用，所述核酸及/或其特徵部分例如，DNA核酸、RNA核酸、修飾的DNA核酸、修飾的RNA核酸及包括DNA、RNA、修飾的DNA及修飾的RNA的任何組合的核酸，等等。

【0188】可使用任何可獲得的方法設計及/或鑑定核酸靶向部分（例如，適體或spiegelmer）。在部分具體實施例中，核酸靶向部分通過從候選的核酸混合物中鑑定核酸靶向部分來設計及/或鑑定。指數富集配體系統進化（SELEX）或其改良方法為從候選的核酸混合物中鑑定與靶標結合的核酸靶向部分的常用方法。

【0189】選擇性結合任何靶標的核酸靶向部分可通過SELEX方法或其改良方法分離，條件是所述靶標可用作SELEX方法中的靶標。

B. 免疫治療劑

【0190】一般而言，本發明的組合或組合物包含免疫治療劑。

【0191】本文的「免疫治療劑」是指能夠刺激或加強人體免疫系統或腫瘤細胞的化合物、分子或藥劑。免疫治療劑用於通過誘導、加強或抑制免疫反應治療疾病。本發明的免疫治療劑一般被設計為誘導或增強免疫反應，而不是抑制免疫反應。

【0192】一般而言，本發明的免疫治療劑直接或間接地作用於類Toll受體、類-核苷酸-寡聚結構域受體、類RIG-I受體、c型凝集素受體或胞質DNA感受器，或者其組合。具體而言，本發明的免疫治療劑能夠活化人類漿細胞樹突細胞、類髓樹突細胞、NK細胞或腫瘤細胞，或者其組合。

【0193】在部分具體實施例中，本發明的免疫治療劑活化人免疫細胞或腫瘤細胞，或者其組合，所述人免疫細胞包括但不限於：樹突細胞、巨噬細胞、單核細胞、類髓抑制細胞、NK細胞、B細胞、T細胞。

【0194】樹突細胞為最強的抗原呈遞細胞。樹突細胞在啟動先天性免疫反應及獲得性免疫反應中發揮主要作用。樹突細胞還在誘導及維持免疫耐受方面發揮關鍵作用。

【0195】本文的「樹突細胞（DC）」是指異質細胞群，其包括兩個主要的亞型，即類髓DC（mDC）及類漿細胞DC（pDC）（Steinman等人, 1979, J. Exp. Med., 149, 1-16）。這兩種血液DC亞組最初通過它們的CD11c（整合素補體受體）及CD123（IL-3R α ）的表現來區分。pDC及mDC群中的每一種構成人體內PBMC群的約0.2%至約0.6%。

【0196】本文的「pDC」是指類漿細胞樹突細胞，並且它們代表了在血液及周圍淋巴器官中發現的樹突細胞的亞型。這些細胞表現表面標誌物CD123、BDCA-2(CD303)及BDCA-4(CD304)及HLA-DR，但是不表現CD11c, CD14, CD3, CD20或CD56，這使pDC與一般樹突細胞、單核細胞、T細胞、B細胞及NK細胞得以區分。作為先天性免疫系統的成分，這些細胞表現細胞內類Toll受體7及9，這使病毒及細菌核酸能夠得到檢測，所述病毒及細菌核酸例如，ssRNA或CpG DNA基序。在刺激及隨後的活化之後，這些細胞產生大量I型干擾素（主要為IFN- α 及IFN- β ）及III型干擾素（例如，IFN- λ ），這兩種干擾素是介導多種作用的重要的多效性抗病毒化合物。通過產生大量I型干擾素、細胞激素及趨化因子，類漿細胞樹突細胞廣泛參與人體先天性免疫反應及獲得性免疫反應。它們可調節NK細胞、T細胞、B細胞及其他涉及免疫反應強度、持續期及反應模式的細胞，因此，它們在腫瘤、感染及自體免疫疾病中發揮非常重要的作用（Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol.* 2005; 23:275-306. Gilliet M, Cao W, Liu YJ. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol.* 2008 Aug; 8 (8) :594-606）。

【0197】本文的「mDC」是指類髓樹突細胞，並且它們表示血液及周圍淋巴器官中發現的循環樹突細胞的亞型。這些細胞表現表面標誌物CD11c, CD1a, HLA-DR以及BDCA-1 (CD1c)及BDCA-3 (CD141)中的任一種。它們不表現BDCA-2或CD123，這使mDC與pDC得以區分。mDC也不表現CD3, CD20或CD56。作為先天性免疫系統的成分，mDC表現類Toll受體（TLR），該受體包括TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6及TLR8，其使細菌及病毒成分能夠得到檢測。在刺激及隨後的活化之後，這些細胞為最有效的抗原

呈遞細胞，從而活化抗原特異性CD4及CD8 T細胞。此外，mDC具有產生大量IL-12及IL23的能力，這種能力對於誘導Th1介導的或Th17細胞介導的免疫非常重要。

【0198】研究發現許多實體瘤（例如，乳腺癌及頭頸癌，卵巢癌）中具有pDC的浸潤（Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N等人，Dendritic cell infiltration and prognosis of early stage breast cancer. Clin Cancer Res 2004; 10:7466-7474, Hartmann E, Wollenberg B, Rothenfusser S等人，Identification and functional analysis of tumor-infiltrating plasmacytoid dendritic cells in head and neck cancer. Cancer Res 2003; 63:6478-6487. Zou WP, Machelon V, Coulomb-L'Hermin A, 等人，Stromal-derived factor-1 in human tumors recruits and alters the function of plasmacytoid precursor dendritic cells. Nat Med 2001; 7:1339-1346），並且研究還發現由腫瘤細胞分泌的因子抑制DC成熟（Gabrilovich DI, Corak J, Ciernik IF等人，Decreased antigen presentation by dendritic cells in patients with breast cancer. Clin Cancer Res 1997; 3:483-490. Bell D, Chomarat P, Broyles D等人，In breast carcinoma tissue, immature dendritic cells reside within the tumor, whereas mature dendritic cells are located in peritumoral areas. J Exp Med 1999; 190:1417-1425. Menetrier-Caux C, Montmain G, Dieu MC等人，Inhibition of the differentiation of dendritic cells from CD34 (+) progenitors by tumor cells: role of interleukin-6 and macrophage colony-stimulating factor. Blood 1998; 92:4778-4791）。這些未成熟的DC細胞無法在提高抗腫瘤免疫方面發揮作用。相比之下，腫瘤微環境中的DC通過抑制抗腫瘤免疫及促進血管生成而促進腫瘤生長。有證據表明類Toll受體7激動劑咪喹莫特及類Toll受體9激動劑CpG藥物可刺激腫瘤微環境中的pDC，從而抑制腫瘤發展（Dummer R, Urosevic M, Kempf W等人，Imiquimod

in basal cell carcinoma: how does it work? Br J Dermatol 2003; 149:57-58.

Miller RL, Gerster JF, Owens ML等人，Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. Int J Immunopharmacol 1999; 21:1-14. Hofmann MA, Kors C, Audring H等人，Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. J Immunother 2008; 31:520-527)。

【0199】自然殺手（NK）細胞為一類細胞毒性淋巴細胞，其構成免疫系統的主要成分。NK細胞為由CD56或CD16的表現及T細胞受體（CD3）的缺乏界定的周圍血液淋巴細胞的一個亞型。所述自然殺手細胞以MHC非限制性方式識別並殺傷轉化的細胞系而無需引發。NK細胞在抑制腫瘤及防止細胞受到病毒感染方面發揮重要作用。NK細胞識別靶細胞並遞送足夠的訊號以觸發靶標溶解的過程由細胞表面上的大量抑制性受體及活化受體確定。將NK自身與改變的NK自身區分開涉及抑制性受體對MHC-1分子及諸如CD48及C1r-1b的非MHC配體的識別。感染的或損傷的細胞（改變的自身）的NK識別通過由各種活化受體（包括，NKG2D，Ly49H及NKp46/Ncr1）識別的應激誘導的配體（例如，MICA，MICB，Rael，H60，Mult1）或病毒編碼的配體（例如，m157，血凝素）調節。

【0200】NK細胞代表異體或自體幹細胞移植之後數月周圍血液中的主要類淋巴細胞，並且它們在這個時間段對病原體免疫發揮主要作用（Reittie等人(1989) Blood 73: 1351-1358; Lowdell等人(1998) Bone Marrow Transplant 21: 679-686)。NK細胞在移植、移植物抗宿主疾病、抗白血病活性及移植後感染方面的作用在如下文獻中回顧：Lowdell (2003) Transfusion Medicine 13:399-404。

【0201】人NK細胞通過天然細胞毒性及抗體依賴性細胞毒性（ADCC）介導腫瘤細胞的溶解及病毒感染的細胞的溶解。

【0202】人NK細胞由正向及負向細胞溶解訊號控制。負向（抑制性）訊號通過包含受體CD94/NKG2A的C-植物凝集素結構域及一些類殺傷免疫球蛋白受體（KIR）轉導。通過抑制性訊號對NK溶解的調節被稱為「自我缺失」假說，其中，特異性HLA（在靶細胞表面表現的I類等位基因）與NK細胞上的抑制性受體結合。腫瘤細胞及一些病毒感染的細胞（例如，CMV）上的HLA分子的下調使這種抑制降低至目標閾值以下並且如果靶細胞還攜帶NK引發及活化分子，那麼靶細胞可變得易受NK細胞介導的溶解影響。

TLR7、TLR8或TLR9激動劑可活化mDC及pDC兩者，從而生成I型IFN並表現諸如GITR配體的共刺激分子，隨後活化NK細胞，從而生成IFN- γ 並有效促進NK細胞殺傷功能。

【0203】抑制性受體歸為兩組，一組為稱為類殺傷免疫球蛋白受體（KIR）的Ig-超家族，另一組為植物凝集素家族（NKG2，在細胞表面與CD94形成二聚體）。KIR具有2個結構域的細胞外結構或3個結構域的細胞外結構並且與HLA-A、HLA-B或HLA-C結合。NKG2/CD94複合物結合HLA-E。

【0204】抑制性KIR具有多達4個細胞內結構域，所述結構域包含ITIM並且被表徵得最好的抑制性KIR為已知與HLA-C分子結合的KIR2DL1、KIR2DL2及KIR2DL3。KIR2DL2及KIR2DL3結合第一組HLA-C等位基因，而KIR2DL1結合第二組等位基因。一些白血病/淋巴瘤細胞表現第一組HLA-C等位基因及第二組HLA-C等位基因兩者並且已知這些白血病/淋巴瘤細胞為抗NK介導的細胞溶解的。

【0205】關於正向活化訊號，ADCC被認為是通過CD16介導的，並且已識別了大量導致天然細胞毒性的觸發受體，包括CD2, CD38, CD69, NKRP-I,

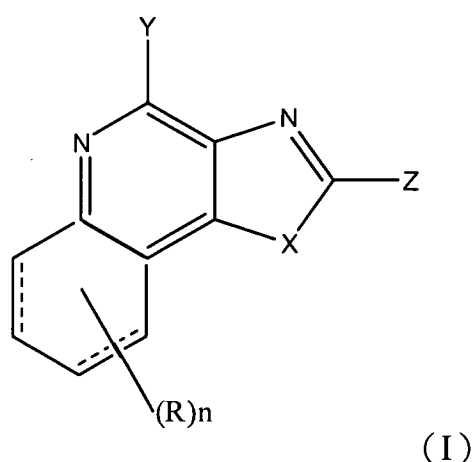
CD40, B7-2, NK-TR, NKp46, NKp30及NKp44。此外，帶有短胞漿內尾部的幾種KIR分子也為刺激性的。已知這些KIR（KIR2DS1, KIR2DS2及KIR2DS4）與HLA-C結合，它們的細胞外結構域與它們的相關抑制性KIR相同。活化KIR缺乏ITIM，反而與導致NK細胞活化的DAP12結合。控制抑制性KIR及活化KIR的表現的機制仍然還不清楚。

【0206】一些報導已描述了TLR在小鼠或人癌症或癌症細胞系中的表現。例如，TLR1至TLR6通過結腸、肺、前列腺及黑色素瘤小鼠腫瘤細胞系表現（Huang B等人, Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res.* 2005;65(12):5009–5014），TLR3在人乳腺癌細胞中的表現（Salaun B, Coste I, Rissoan MC, Lebecque SJ, Renno T. TLR3 can directly trigger apoptosis in human cancer cells. *J Immunol.* 2006;176(8):4894–4901），肝癌及胃癌細胞表現TLR2及TLR4（Huang B等人, *Listeria monocytogenes* promotes tumor growth via tumor cell toll-like receptor 2 signaling. *Cancer Res.* 2007;67(9):4346–4352），並且TLR9（Droemann D等人, Human lung cancer cells express functionally active Toll-like receptor 9. *Respir Res.* 2005;6:1）及TLR4（He W, Liu Q, Wang L, Chen W, Li N, Cao X. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance. *Mol Immunol.* 2007;44(11):2850–2859）通過人肺癌細胞表現。在人肺癌腫瘤細胞中發現TLR7及TLR8（Cherfils-Vicini J, Platonova S, Gillard M, Laurans L, Validire P, Caliandro R, Magdeleinat P, Mami-Chouaib F, Dieu-Nosjean MC, Fridman WH, Damotte D, Sautès-Fridman C, Cremer I. *J. Clin Invest.* 2010;120(4):1285–1297）。

【0207】TLR為感應微生物產物及/或啟動獲得性免疫反應的蛋白質家族。TLR活化樹突細胞(DC)。TLR為含有富含亮氨酸的重複單元胞外結構域、跨膜結構域及細胞內TIR(Toll/介白素受體)結構域的保守跨膜分子。TLR識別微生物中的不同結構，通常稱為「PAMP」(病原體相關分子模式)。與TLR結合的配體引起細胞內訊號路徑的級聯反應，該級聯反應誘導參與炎症及免疫的因子的生成。

【0208】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑為TLR7及/或TLR8激動劑。TLR7及TLR8在系統發育及結構上相關。TLR7由人pDC及B細胞選擇性表現。TLR8主要由mDC、單核細胞、巨噬細胞及骨髓抑制細胞表現。TLR7特異性激動劑活化類漿細胞DC(pDC)，從而生成大量I型IFN並且表現高水準的共刺激分子，所述共刺激分子促進T細胞、NK細胞、B細胞及mDC的活化。TLR8特異性激動劑活化類髓DC、單核細胞、巨噬細胞或類髓抑制細胞，從而生成大量I型IFN、IL-12及IL-23，並且表現高量的MHC I類分子、MHC II類分子及共刺激分子，所述MHC I類分子、MHC II類分子及共刺激分子促進抗原特異性CD4及CD8+T細胞的活化。

【0209】在部分具體實施例中，免疫治療劑是由下式(I)的結構表示的TLR7及/或TLR8激動劑或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物：



其中，虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵，

X 是 S 或-NR₁，R₁ 是-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄；

W₀是化學鍵，烷基，烯基，炔基，烷氧基或-烷基-S-烷基--，

W₁是化學鍵，--O--，或-NR₂--，其中，R₂是氫，烷基或烯基，

W₂是化學鍵，--O--，--C(O)--，--C(S)--或-S(O)₂--，

W₃是化學鍵，--NR₃--，其中，R₃是氫，烷基或烯基，

W₄是氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，芳基，芳氧基，

雜芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地

取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環

基，--NH₂，硝基，--烷基-羥基，--烷基-芳基，--烷基-雜芳基，--烷基-雜環

基，--O-R₄，--O-烷基-R₄，--烷基-O-R₄，--C(O)-R₄，--烷基-C(O)-R₄，--烷

基-C(O)-O-R₄，--C(O)-O-R₄，--S-R₄，--S(O)₂-R₄，--NH-S(O)₂-R₄，--烷基-S-R₄，

--烷基-S(O)₂-R₄，--NHR₄，--NR₄R₄，--NH-烷基-R₄，鹵素，--CN，--NO₂及-SH，

其中，R₄獨立地為氫，烷基，烯基，--烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基

或鹵代烷基；

Z 是氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，

雜環基，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：

羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氰基，

硝基，--N(R₅)₂，--烷氧基-烷基，--烷氧基-烯基，--C(O)-烷基，--C(O)-O-烷

基，--O-C(O)-烷基，--C(O)-N(R₅)₂，芳基，雜芳基，--CO-芳基及--CO-雜芳

基，其中，R₅分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基，--烷基-芳基或-烷基-雜芳

基；

R 為氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環

基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，

烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基，--NH₂，硝

基，--烷基-羥基，--烷基-芳基，--烷基-雜芳基，--烷基-雜環基，--O-R₄，--O-

烷基-R₄，--烷基-O-R₄，--C(O)-R₄，--C(O)-NH-R₄，--C(O)-NR₄R₄，--烷基

-C(O)-R₄, --烷基-C(O)-O-R₄, --C(O)-O-R₄, --O-C(O)-R₄, --S-R₄, --C(O)-S-R₄, --S-C(O)-R₄, --S(O)₂-R₄, --NH-S(O)₂-R₄, --烷基-S-R₄, --烷基-S(O)₂-R₄, --NHR₄, --NR₄R₄, --NH-烷基-R₄, 鹵素, --CN及-SH, 其中, R₄獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, --烷基-羥基, 芳基, 雜芳基, 雜環基, 或鹵代烷基;

n 為 0, 1, 2, 3 或 4;

Y 為-NR₆R₇, -CR₆R₇R₈或-烷基-NH₂, 它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基, 烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, --NH₂, 鹵素, --N(R₅)₂, --烷氧基-烷基, --烷氧基-烯基, --C(O)-烷基, --C(O)-O-烷基, --C(O)-N(R₅)₂, 芳基, 雜芳基, --CO-芳基及-CO-雜芳基,

其中, R₆, R₇及 R₈獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷硫基, 芳硫基, --烷基-羥基, --烷基-C(O)-O-R₉, --烷基-C(O)-R₉或-烷基-O-C(O)-R₉, 其中, R₅分別獨立地為氫, 烷基, 鹵代烷基, --烷基-芳基或-烷基-雜芳基, 其中, R₉為氫, 烷基, 烯基, 鹵素或鹵代烷基;

任選地, X及Z一同可形成5至9元環。

【0210】在部分具體實施例中, 通式(I)中的X為S。

【0211】在部分具體實施例中, 通式(I)中的X為-NR₁, R₁為烷基, --烷基-W₄, --烷基-O-W₄, --烷基-NH-C(O)-W₄, --烷氧基-NH-C(O)-W₄, --烷基-NH-C(O)-NH-W₄, --烷氧基-NH-C(O)-NH-W₄, --烷基-S(O)₂-W₄, 或--烷基-NH-C(S)-W₄, 其中, W₄為上面所定義的。

【0212】在部分具體實施例中, 通式(I)中的Z為氫、烷基、烷氧基、芳基、雜芳基、鹵代烷基, 它們中的每一個被一個至三個選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基、烷基、芳基、雜芳基、雜環基、氰基、--烷氧基-烷基、硝基及-N(R₅)₂, 其中, R₅分別獨立地為氫、烷基、鹵代烷基、--烷基-芳基或-烷基-雜芳基。

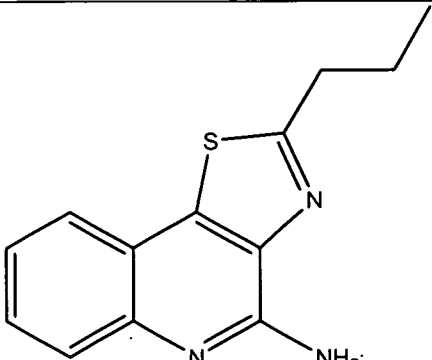
【0213】在部分具體實施例中，通式(I)中的Y為—NH₂，--烷基-NH₂，它們中的每一個被一個至三個選自烷基、烷氧基、烯基及炔基的取代基任選地取代。

【0214】在部分具體實施例中，通式(I)中的n為1或2。

【0215】在部分具體實施例中，通式(I)中的R為芳基或雜芳基，它們中的每一個被一個至三個選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，--烷基-羥基，--O-R₄，--O-烷基-R₄，--烷基-O-R₄，--C(O)-R₄，--C(O)-NH-R₄，--C(O)-NR₄R₄，--烷基-C(O)-R₄，--烷基-C(O)-O-R₄，--C(O)-O-R₄，--O-C(O)-R₄，--S-R₄，--C(O)-S-R₄，--S-C(O)-R₄，--S(O)₂-R₄，--NH-S(O)₂-R₄，--烷基-S-R₄，--烷基-S(O)₂-R₄，--NHR₄，--NR₄R₄，--NH-烷基-R₄，鹵素，--CN及-SH，其中，R₄獨立地為氫，烷基，烯基，烷氧基，--烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基。

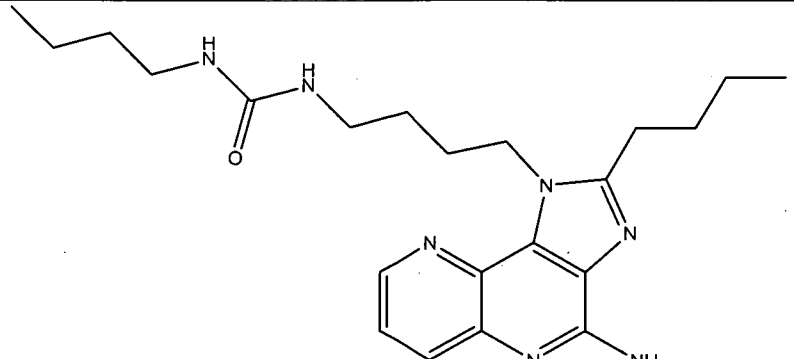
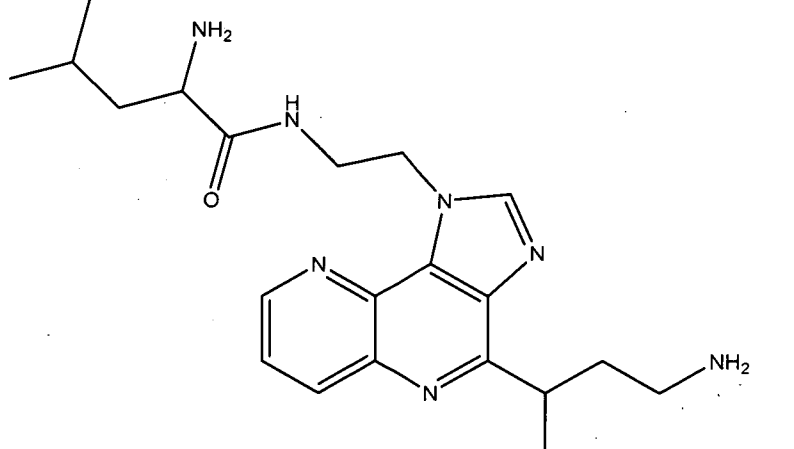
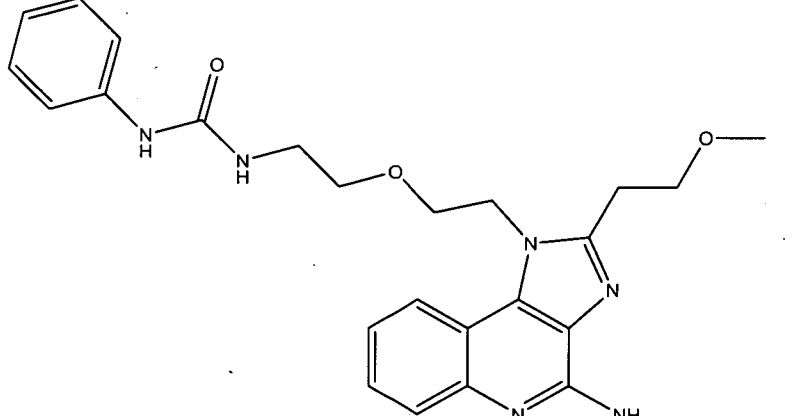
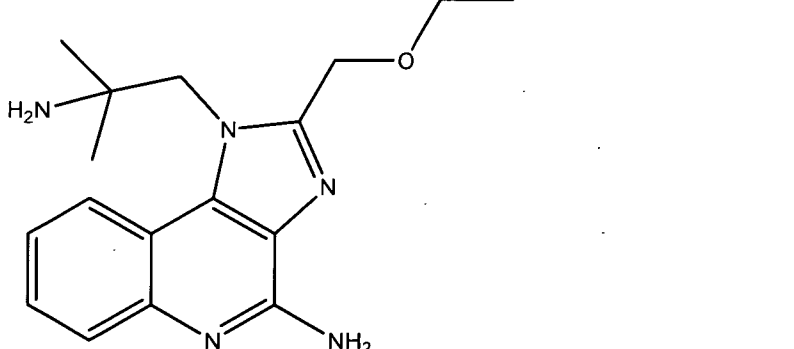
【0216】在部分具體實施例中，免疫治療劑是選自表2的TLR7及/或TLR8激動劑。表2中的化合物在下列參考文獻中詳細描述並表徵：US4,689,338, US5,389,640, US5,226,575, US6,110,929, US6,194,425, US5,352,784, US6,331,539, US5,482,936, US6,451,810, WO2002/46192, WO2002/46193, WO2002/46194, US2004/0014779 及 US2004/0162309。

表2：代表性的TLR7及/或TLR8激動劑

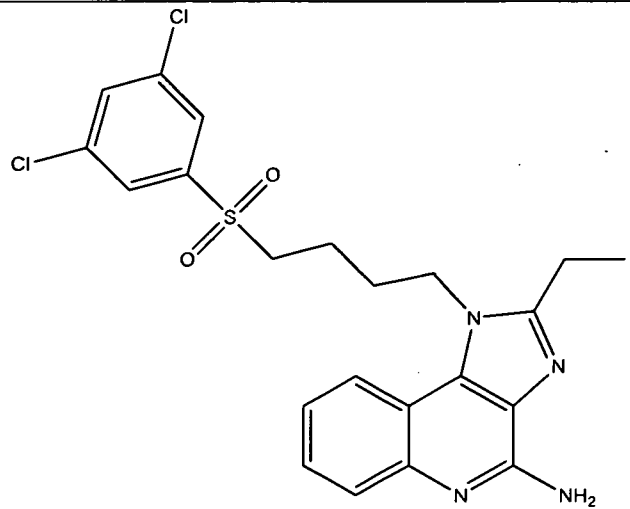
名稱	結構
2-丙基噻唑並[4,5-c]喹啉-4-胺 (CL075)	

1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑 並[4,5-c]喹啉-4-胺 (咪喹 莫特)	
4-氨基-2-(乙氧基甲 基)-a,a-二-甲基-1H-咪唑 並[4,5-c]喹啉-1-乙醇 (瑞 喹莫德)	
1-(4-氨基-2-乙基氨基甲 基咪唑並-[4,5-c]喹啉-1- 基)-2-甲基丙-2-醇 (噶德 莫特)	
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H- 咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基) 丁基]甲磺醯胺 (CM001)	

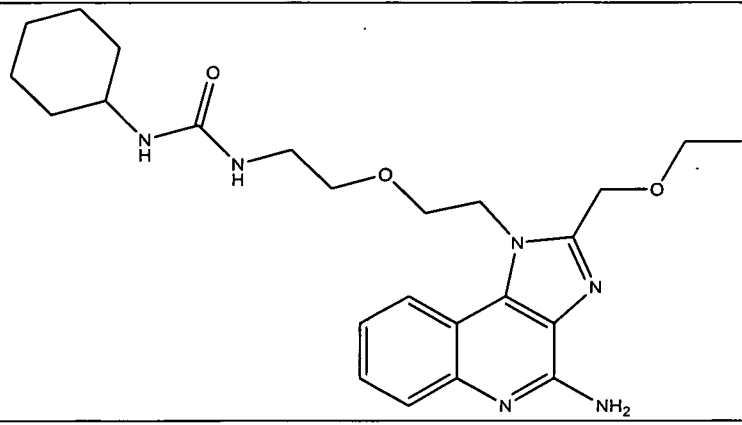
7-烯丙基-7,8-二氫-8-氧-鳥嘌呤核苷 (洛索立賓)	
4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6,7,8,9-四氫-1h-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇	
4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1h-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-乙醇	
1-(2-(3-(苄氧基)丙氧基)乙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5- c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基脲	
N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨基-4-甲基戊醯胺	
N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧基}乙基)-n'-苯基脲	
1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	

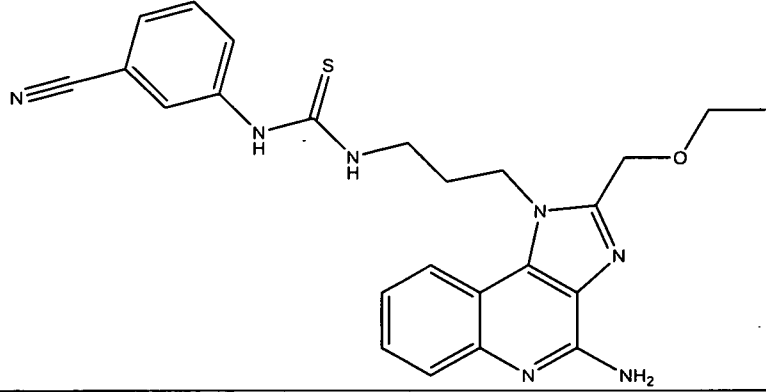
1-{4-[(3,5-二氯苯基)磺
醯基]丁基}-2-乙基-1H-
咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺



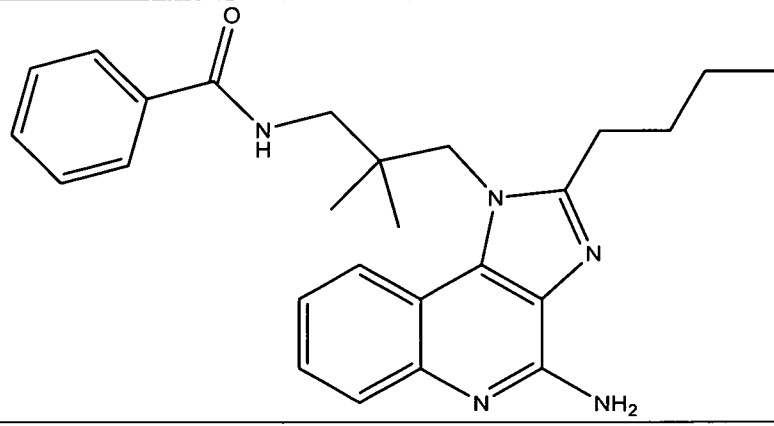
N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧
基甲基)-1H-咪唑並
[4,5-c]喹啉-1-基]乙氧
基}乙基)-n'-環己基脲

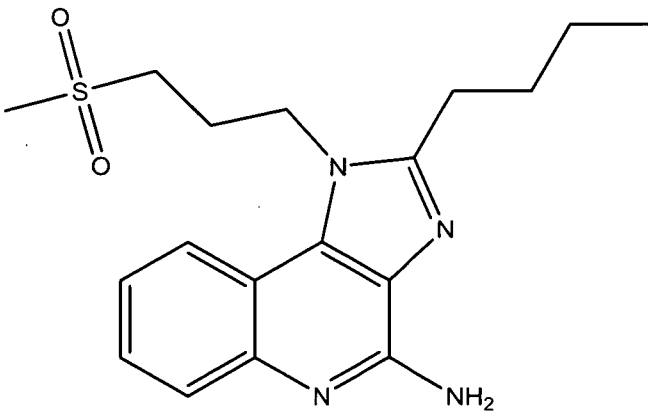
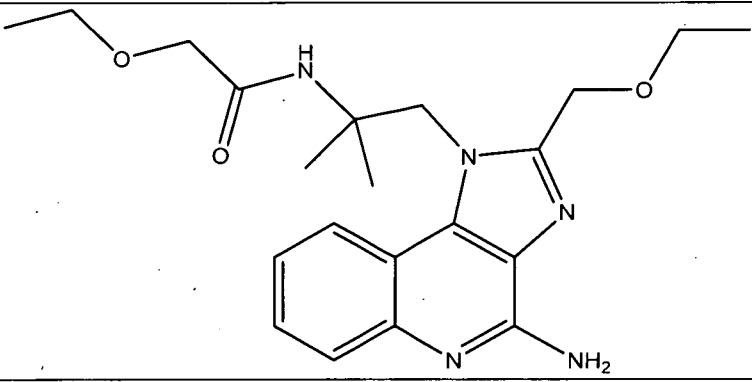
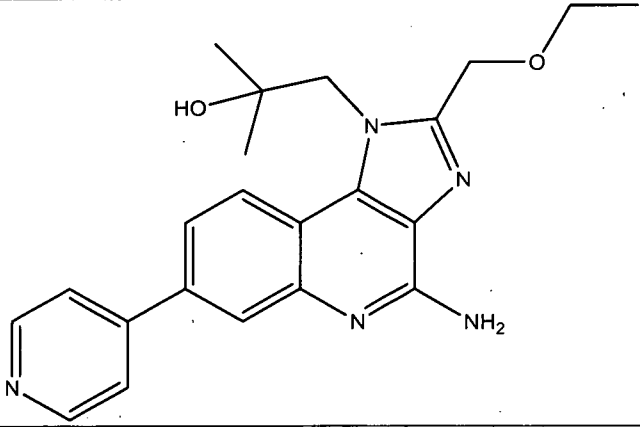
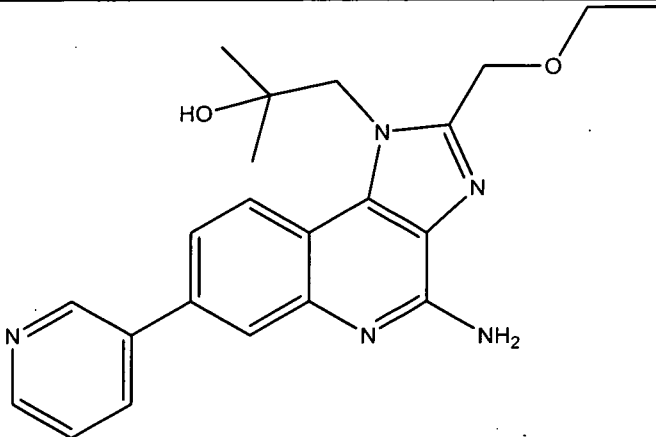


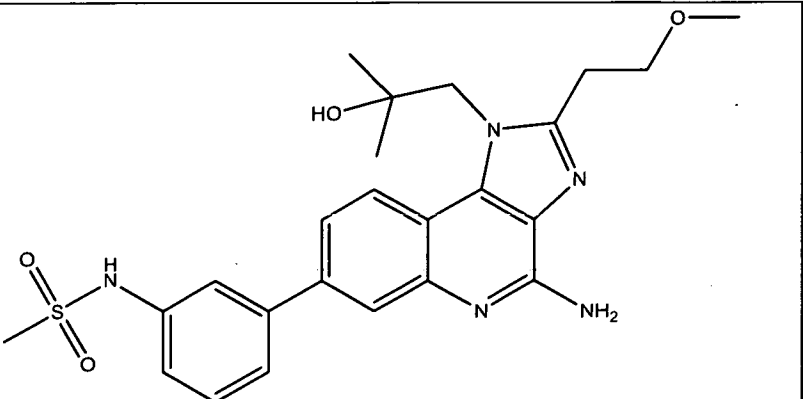
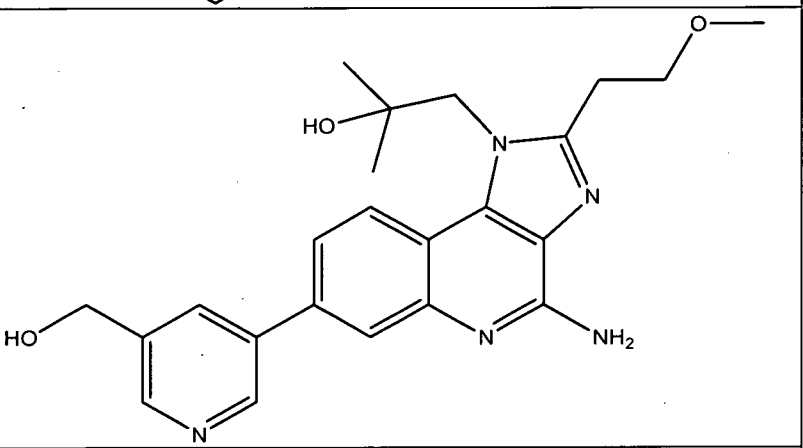
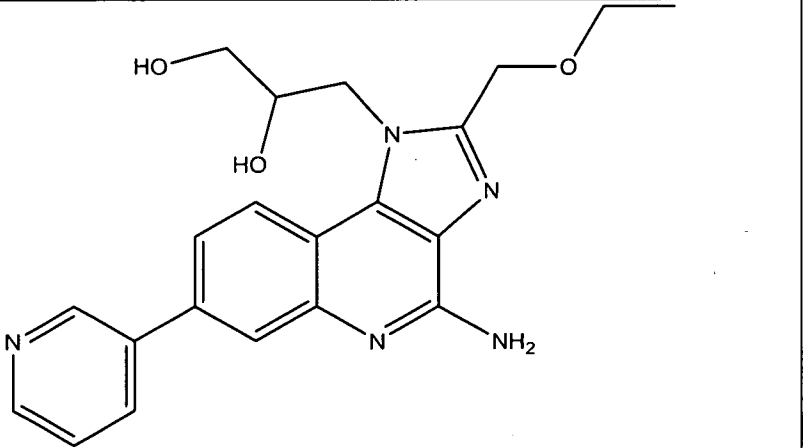
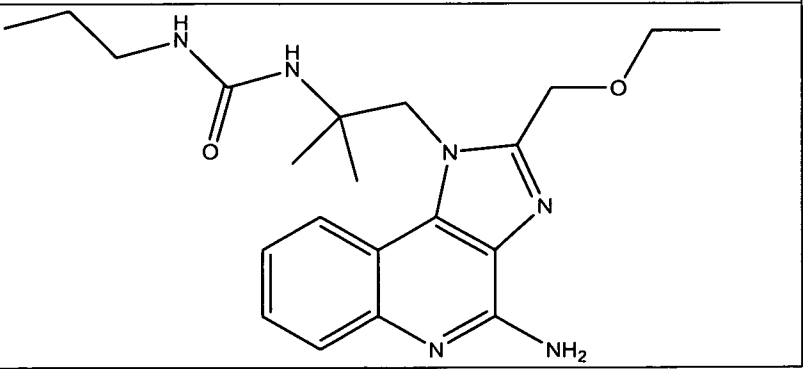
N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基
甲基)-1H-咪唑並[4,5- c]
喹啉-1-基]丙基}-n'-(3-氰
基苯基)硫脲



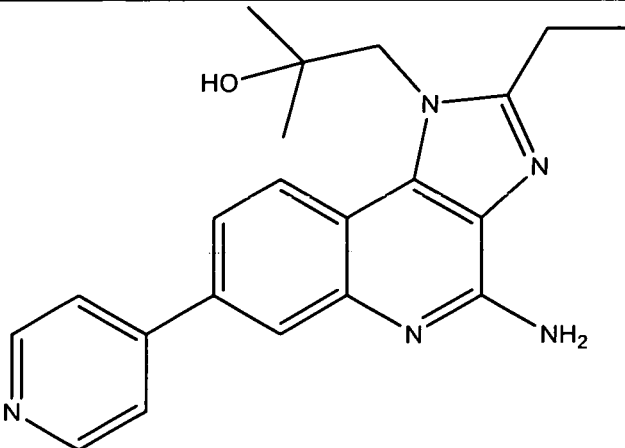
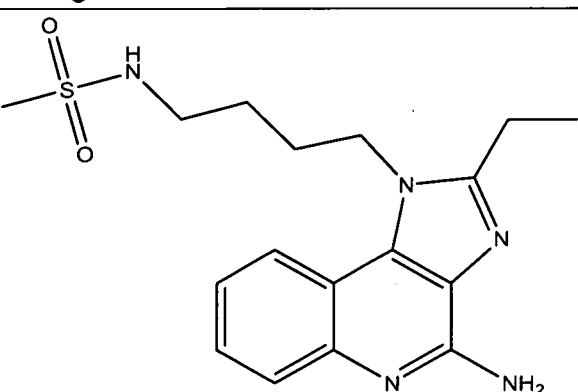
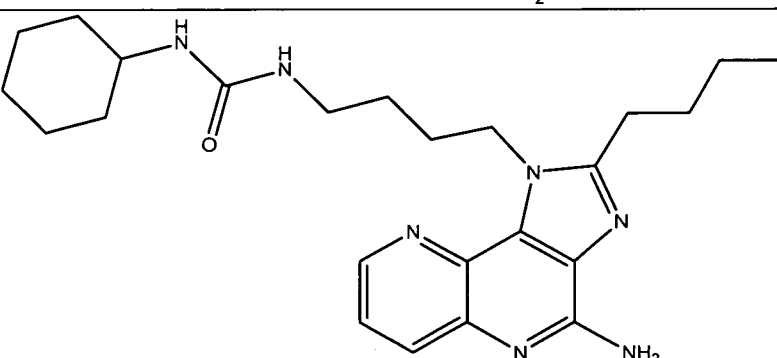
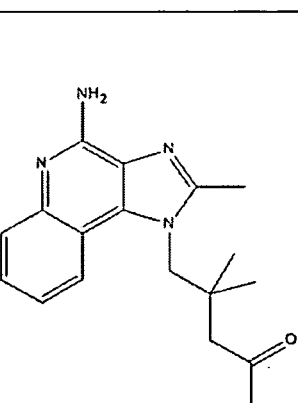
N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-
咪唑並[4,5-c]喹啉-1-
基)-2,2-二甲基丙基]苯
甲醯胺

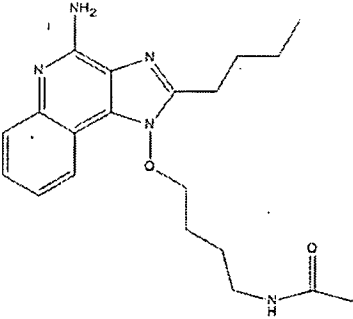
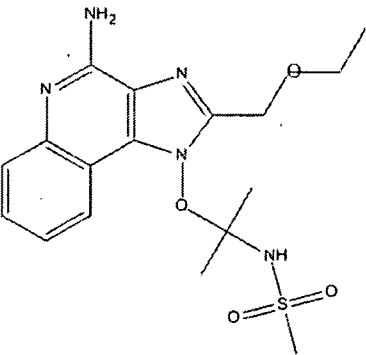
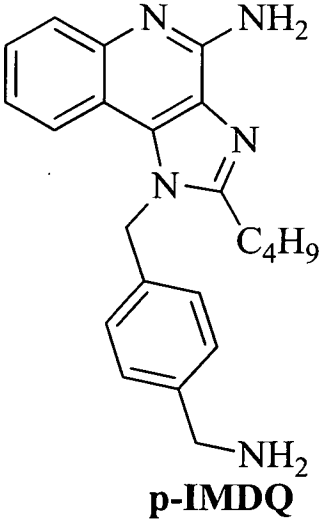


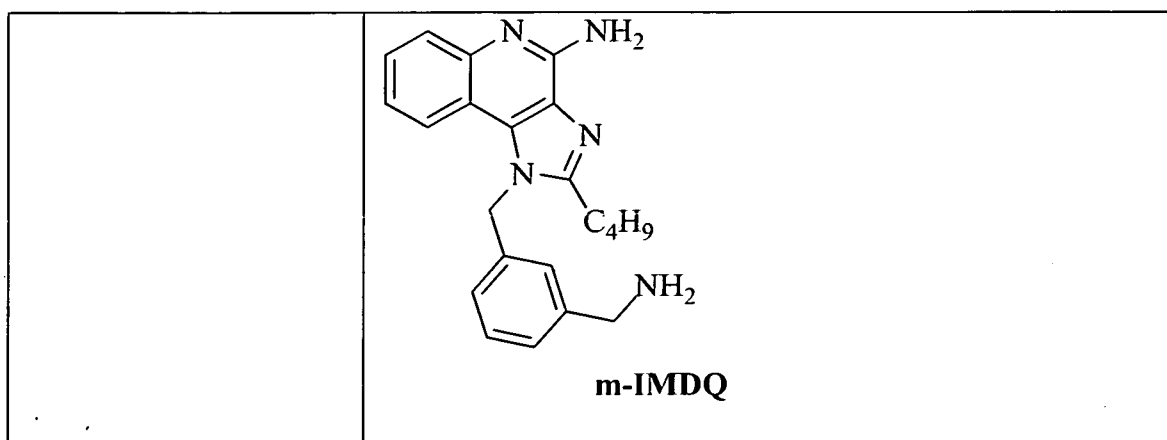
2-丁基-1-[3-(甲基磺酰基)丙基]-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	
N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基}-2-乙氧基乙酰胺	
1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	

N-{3-[4-氨基-1-(2-羟基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺酰胺	
1-[4-氨基-7-(5-羟甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]丙烷-1,2-二醇	
1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基)-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]-1,1-二甲基乙基]-3-丙基脲	

1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)-1,1-二甲基乙基]-3-環戊基脲	
1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺	
4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺	
2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二胺	

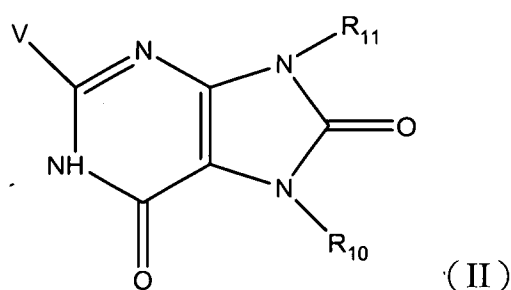
1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇	
N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺醯胺	
N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲	
3M-34240	
3M-052	

	
3M-854A	
	 p-IMDQ



【0217】較佳地，在部分具體實施例中，所述免疫治療劑為瑞喹莫德或咪喹莫特。

【0218】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑是下式(II)的結構所代表的TLR調節劑(例如，TLR7及/或TLR8激動劑)或其藥學上可接受的鹽或溶劑化物：

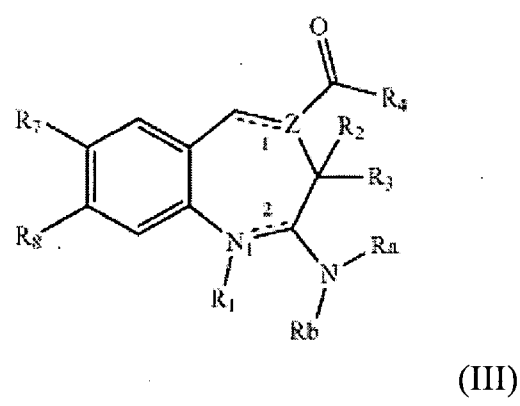


【0219】其中，V是 $-NR_6R_7$ ，其中， R_6 及 R_7 分別獨立地為氫，烷基，烯基，烷氧基，烷基氨基，二烷基氨基，烷硫基，芳硫基，--烷基-羥基，--烷基-C(O)-O- R_9 ，--烷基-C(O)- R_9 或-烷基-O-C(O)- R_9 ，其中， R_9 是氫，烷基，烯基，鹵素或鹵代烷基；

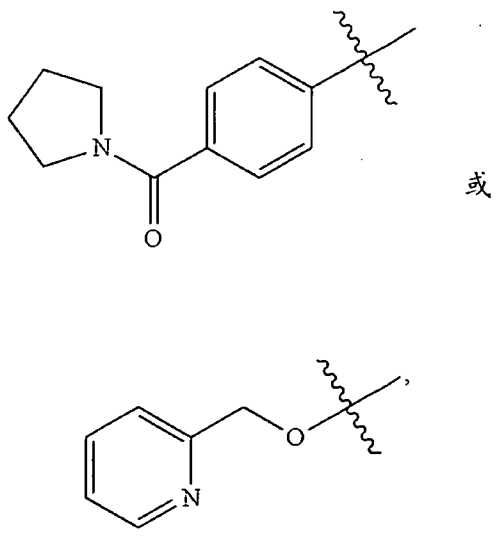
【0220】 R_{10} 及 R_{11} 獨立地為氫，烷基，烯基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基或環烷基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，鹵素，--N(R_5)₂，--烷氧基-烷基，--烷氧基-烯基，--C(O)-烷基，--C(O)-O-烷基，--C(O)-N(R_5)₂，芳基，雜芳

基，--CO-芳基，以及-CO-雜芳基，其中，R₅ 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基，--烷基-芳基或-烷基-雜芳基。

【0221】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑是下式（III）的結構所代表的TLR調節劑（例如，TLR7及/或TLR8激動劑）：



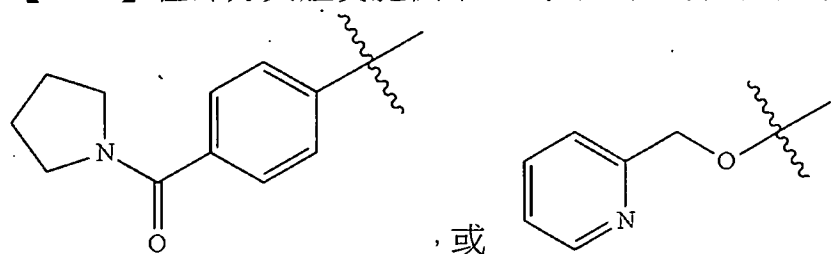
【0222】其中， $\equiv$ 是雙鍵或單鍵；R₂及R₃獨立地選自：H及低級烷基，或者，R₂及R₃連接形成具有3至7個環成員的飽和碳環；R₇及R₈中的一個是：



並且， R_7 及 R_8 中的另一個是氫； R_4 是 $-NR_cR_d$ 或 $-OR_{10}$ ； R_c 及 R_d 是低級烷基，其中，該烷基被一或多—OH任選地取代； R_{10} 是烷基，其中，該烷基被一或多—OH任選地取代； Z 是C， $\overset{1}{\text{---}}$ 是雙鍵，或者 Z 是N， $\overset{1}{\text{---}}$ 是單鍵； R_a 及 R_b 獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基及 R_e ，其中，所述烷基被一或多— OR_{10} 或 R_e 任選地取代， R_e 選自： $-NH_2$ ， $-NH(\text{烷基})$ 及 $-N(\text{烷基})_2$ ；當 $\overset{2}{\text{---}}$ 為雙鍵時， R_1 不存在，或者當 $\overset{2}{\text{---}}$ 為單鍵時， N_1-R_1 與 R_a 或 R_b 中的一個連接形成具有5至7個環成員的飽和的、部分不飽和的或者不飽和的雜環，並且 R_a 或 R_b 中的另一個可為氫或為了適應環不飽和度的需求而不存在；並且應用下列A至D中的至少一個：A) R_7 不是氫；B) R_8 不是氫且 R_a 及 R_b 中的至少一個不是氫；C) Z 是N；或D) N_1-R_1 與 R_a 或 R_b 中的一個連接形成具有5至7個環成員的飽和的、部分不飽和的，或不飽和的雜環。

US20140088085A1，其中公開的全部內容通過引用併入本文。

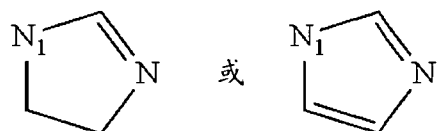
【0223】在部分具體實施例中，式(III)的化合物中的 R_7 是：



【0224】此外，在式(III)的化合物中， R_a 及 R_b 中的至少一個不是氫，或者，例如， R_a 及 R_b 中的一個是烷基， R_a 及 R_b 中的另一個是氫。而且，式(III)中的烷基被 R_e 取代。在不同的具體實施例中， R_a 及 R_b 兩者都是烷基，或者， R_a 及 R_b 中的一個是 R_e ， R_a 及 R_b 中的另一個是氫。例如，式(III)中的 R_8 不是氫。

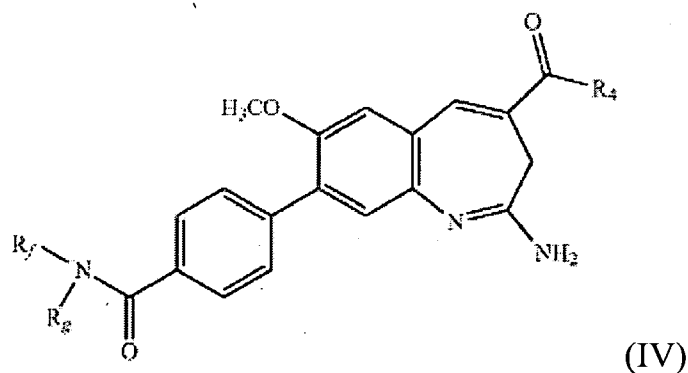
【0225】在一些可選的具體實施例中， N_1 及式(III)中的 R_a 或 R_b 中的一個連接形成具有5至7個環成員的飽和的、部分不飽和的或者不飽和的雜環，

並且， R_a 或 R_b 中的另一個是氫，或者，為了適應環不飽和度的需求而不存在，其中，所述環是五元環，或者，例如，所述環是：



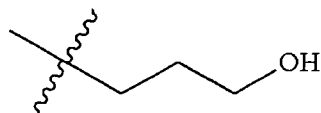
【0226】在部分具體實施例中，式(III)的化合物中的 R_2 及 R_3 中的至少一個不是氫，或者，例如， R_2 及 R_3 連接形成飽和碳環，其中，所述飽和碳環是環丙基。可選地，式(III)的化合物中的Z是N。

【0227】在部分具體實施例中，TLR激動劑或調節劑具有下式(IV)的結構：



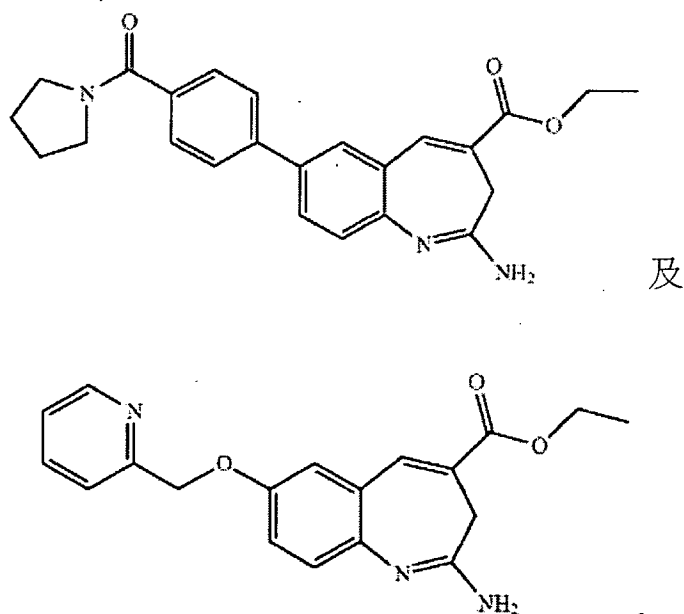
【0228】其中， R_4 選自： $-NR_cR_d$ 及 $-OR_{10}$ ； R_c 及 R_d 是低級烷基，其中，所述烷基被一或多 $-OH$ 任選地取代； R_{10} 是烷基，其中，所述烷基被一或多 $-OH$ 任選地取代； R_f 及 R_g 是低級烷基，或者， R_f 及 R_g 與連接於其上的氮原子一同形成具有4至6個環成員的飽和的雜環。例如，式(IV)的化合物中的 R_f 及 R_g 與連接於其上的氮原子一同形成飽和的雜環，其中，所述雜環是吡咯烷。

【0229】在一些可選的具體實施例中，式(III)或式(IV)中的 R_4 是 $-OR_{10}$ ，其中， R_{10} 是烷基或乙基。在另一具體實施例中，式(III)或式(IV)中的 R_4 是 $-NR_cR_d$ ，其中， R_c 及 R_d 均為烷基或均為丙基。而且，在部分具體實施例中， R_c 或 R_d 中的至少一個是被一個 $-OH$ 取代的烷基，並且， R_c 及 R_d 中的至少一個是：

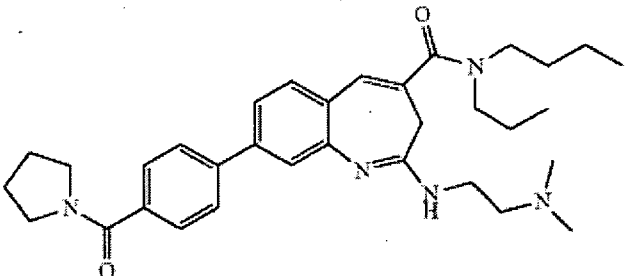
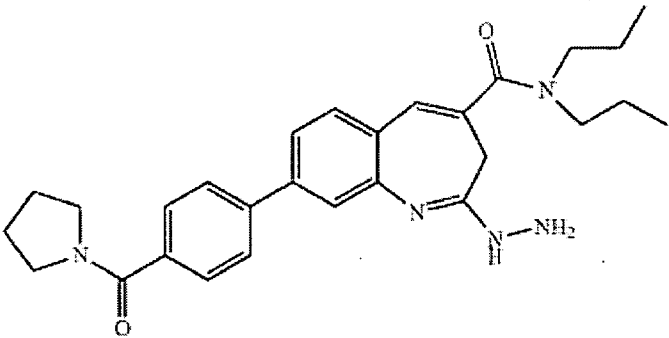


並且餘下的 R_c 或 R_d 是丙基。

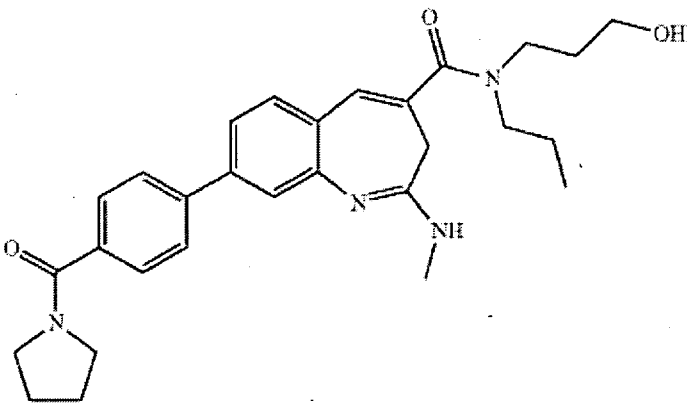
【0230】在一些可選的具體實施例中，TLR是選自以下的化合物：



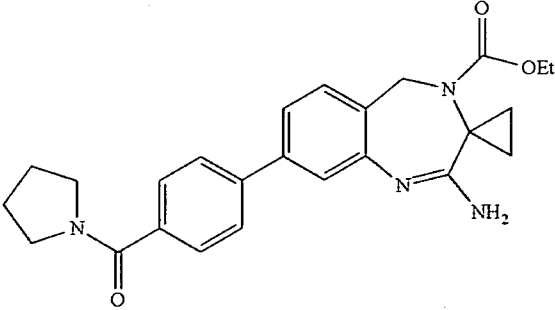
可選地，所述化合物選自：



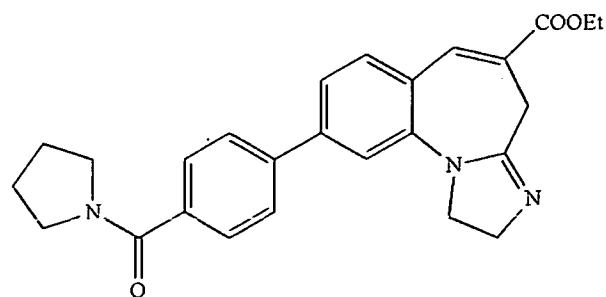
及



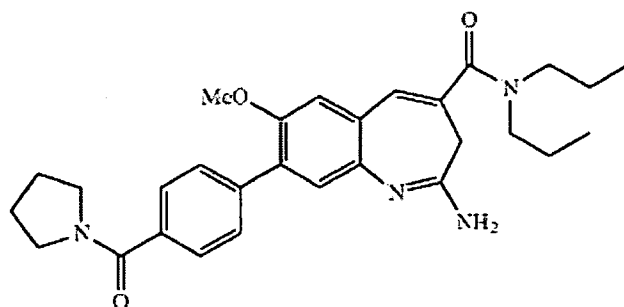
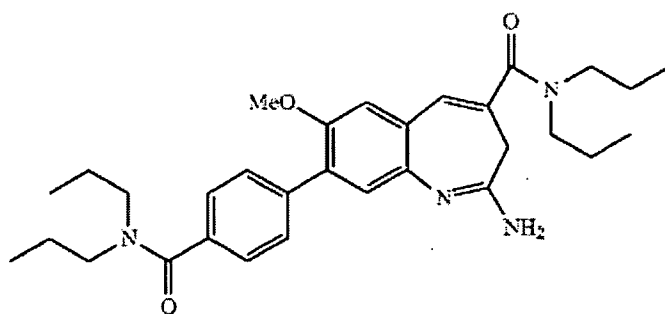
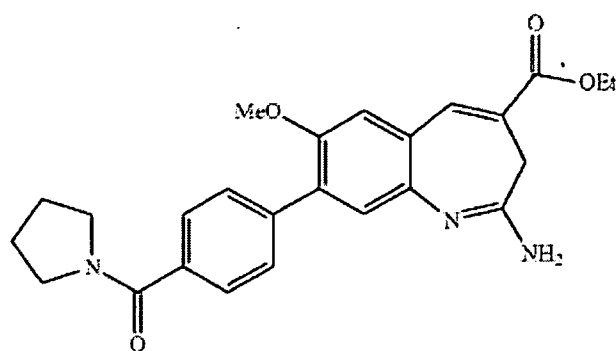
【0231】 在一些可選的具體實施例中，TLR激動劑化合物是：



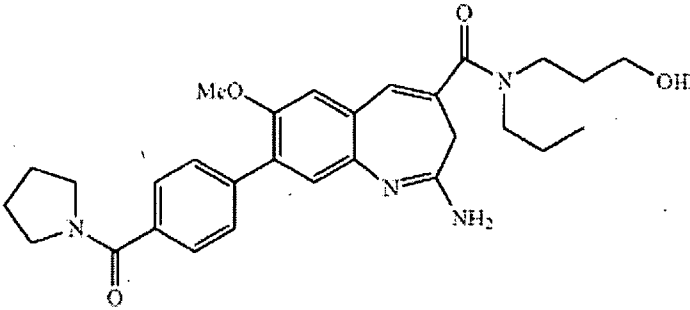
或



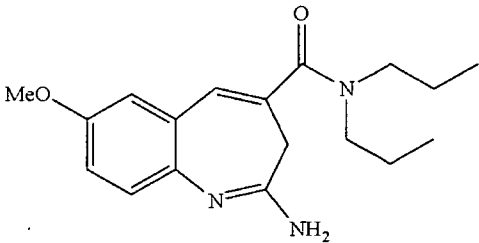
【0232】 在一些可選的具體實施例中，TLR激動劑是選自以下的化合物：



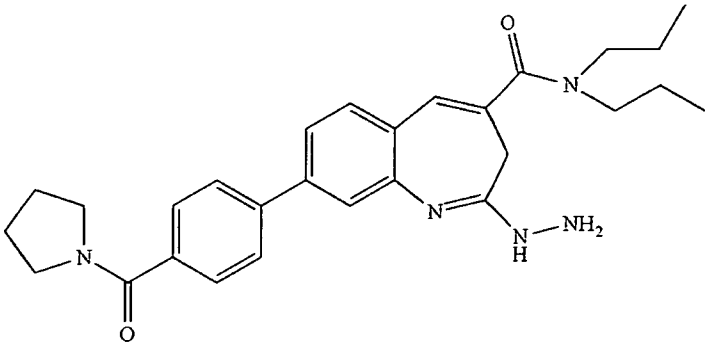
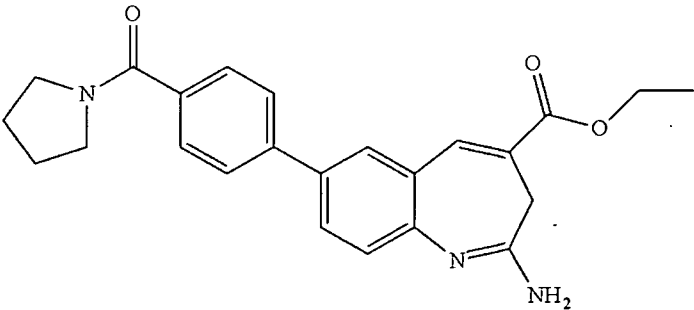
，及

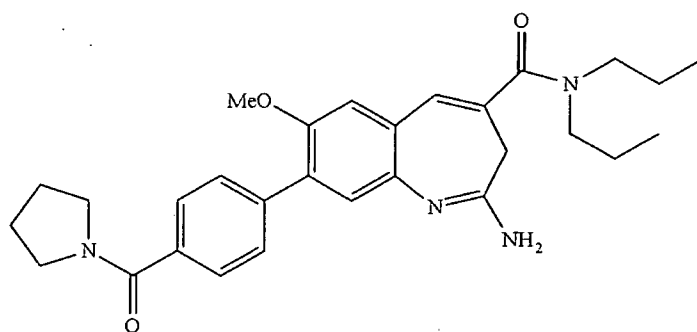
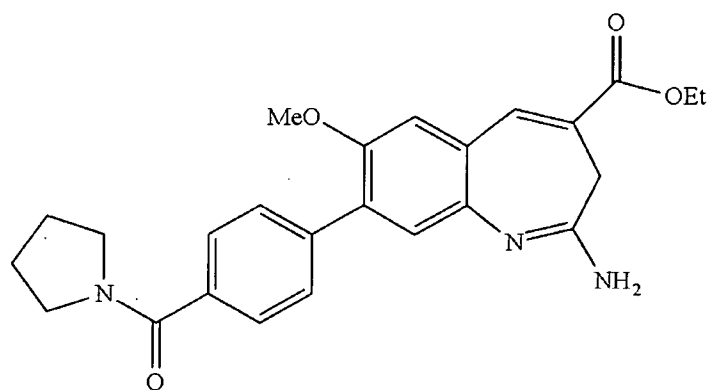
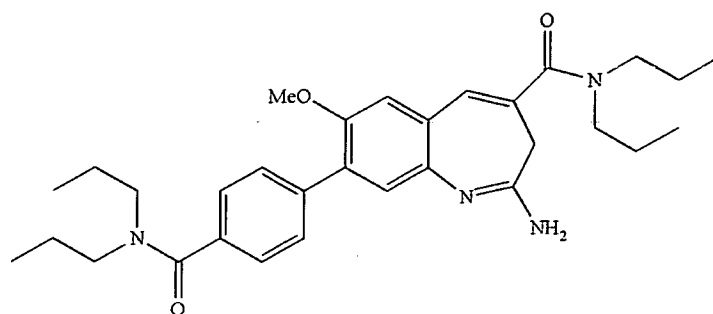


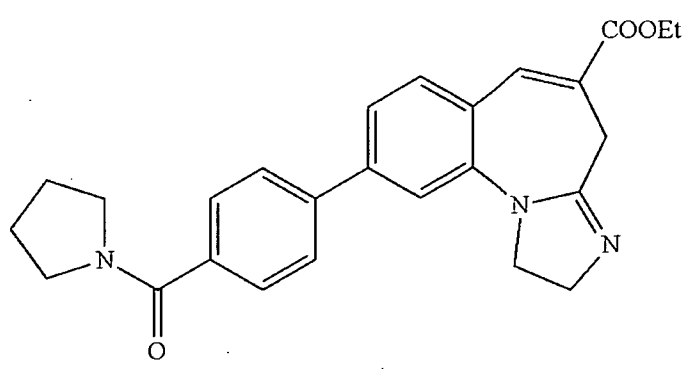
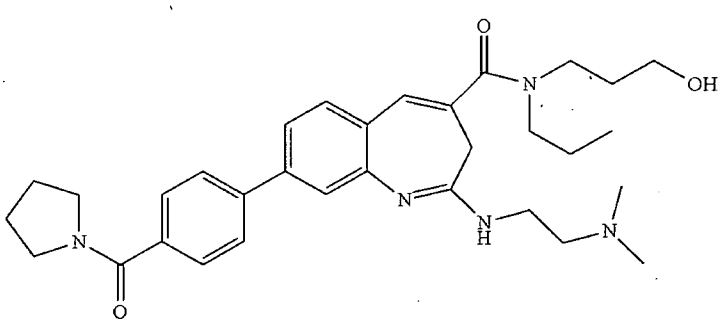
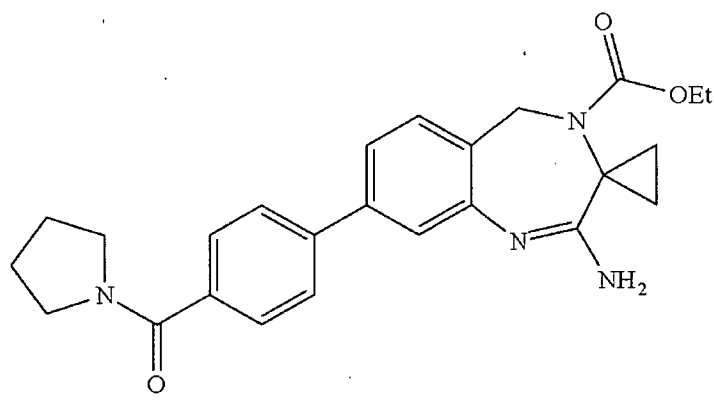
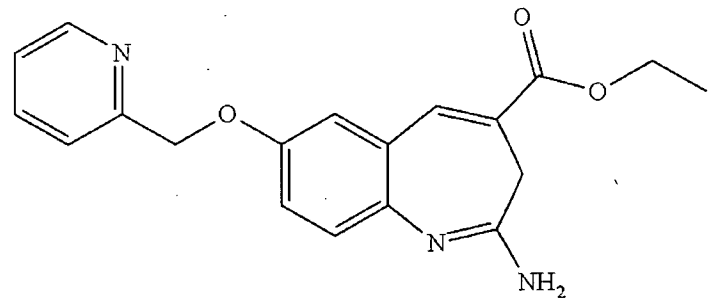
【0233】 在一些可選的具體實施例中，TLR激動劑是：

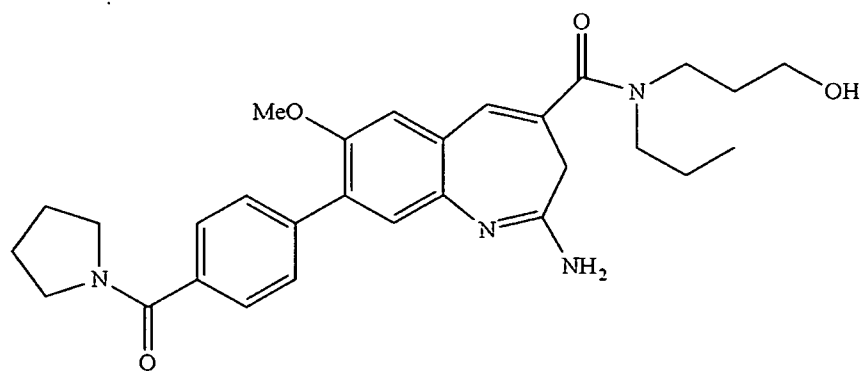
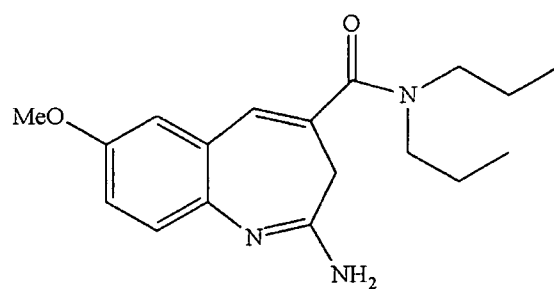
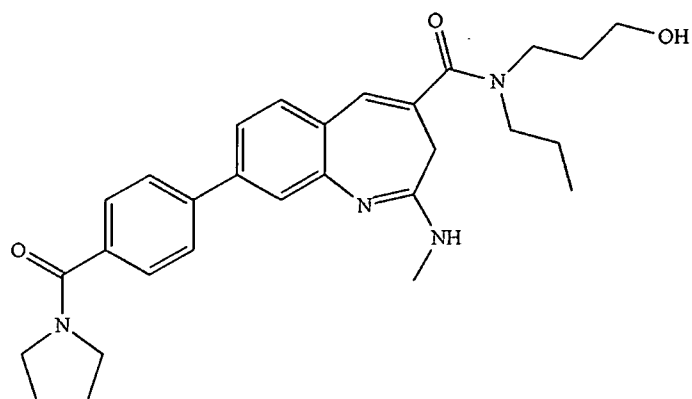


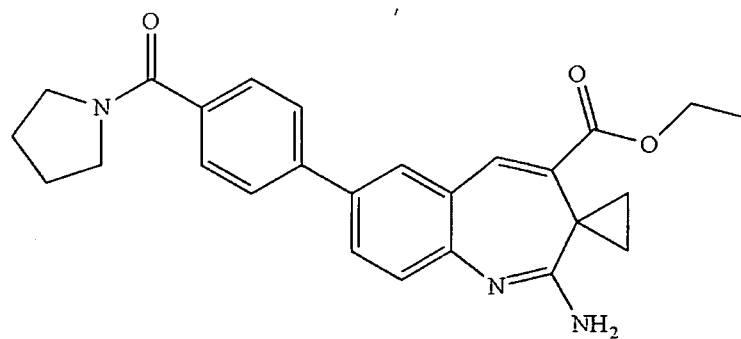
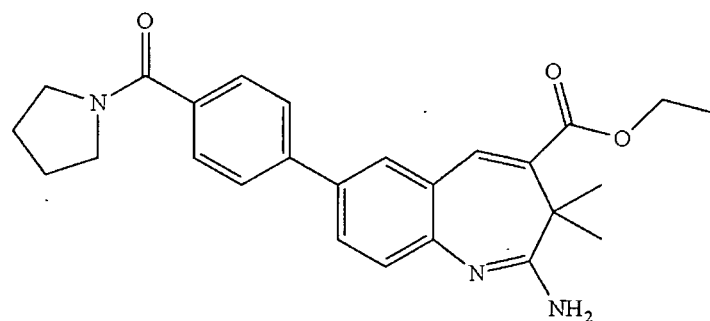
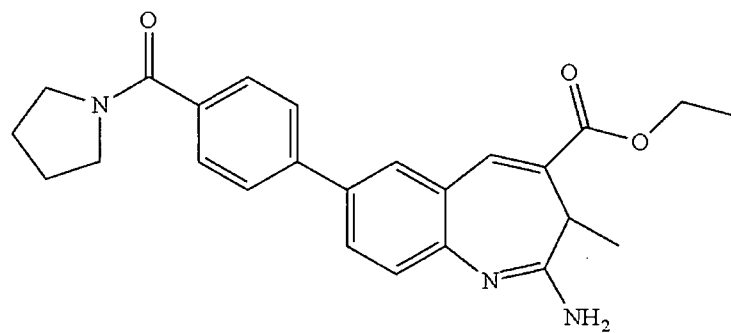
【0234】 在一些可選的具體實施例中，TLR激動劑是選自以下的化合物：

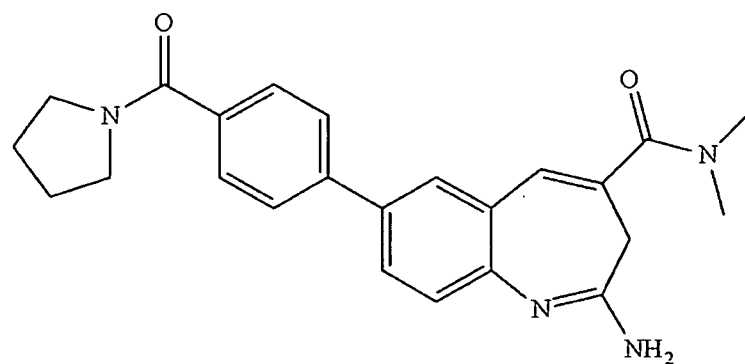
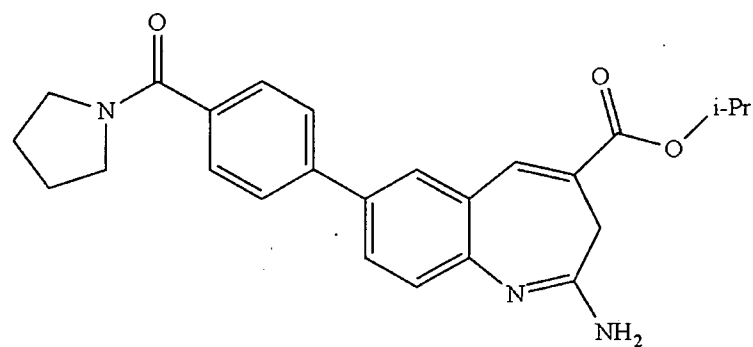
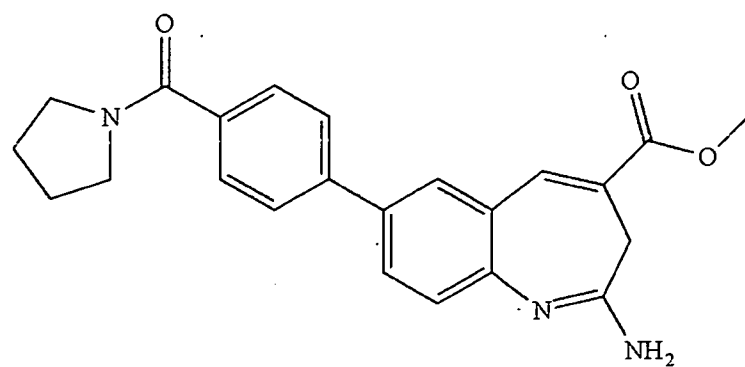


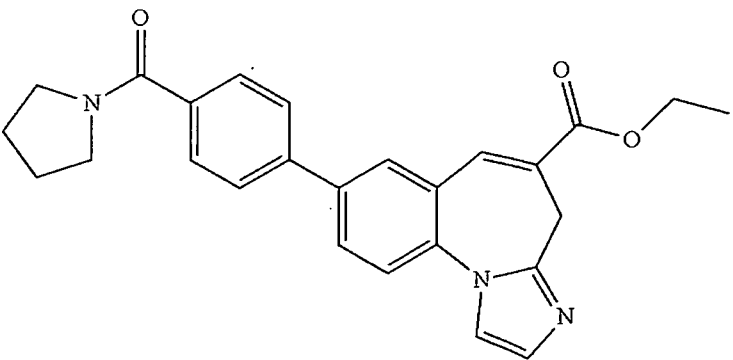
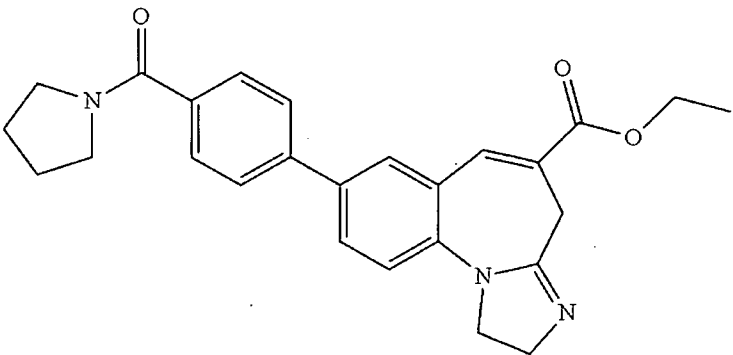
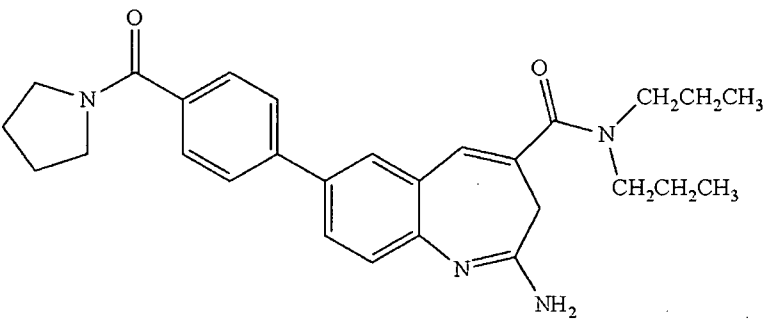


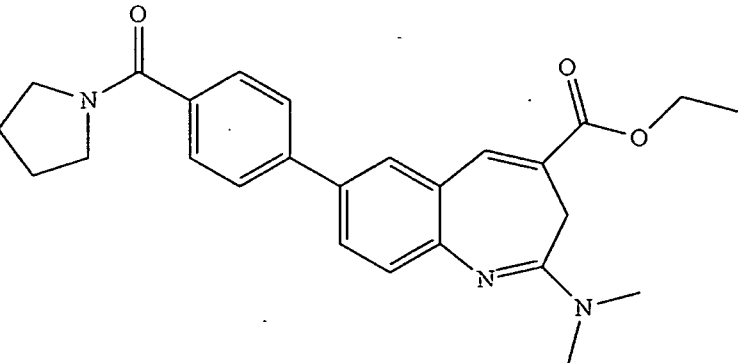
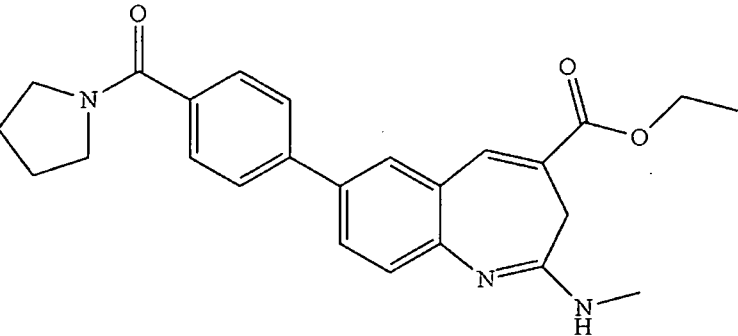
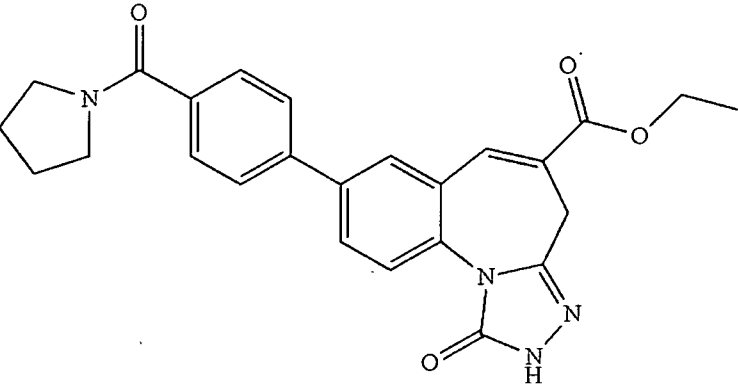
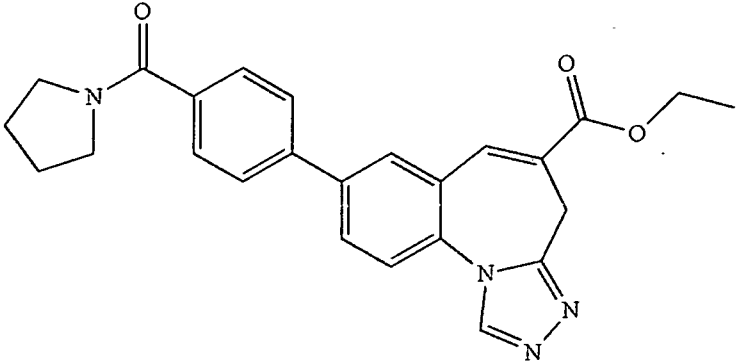


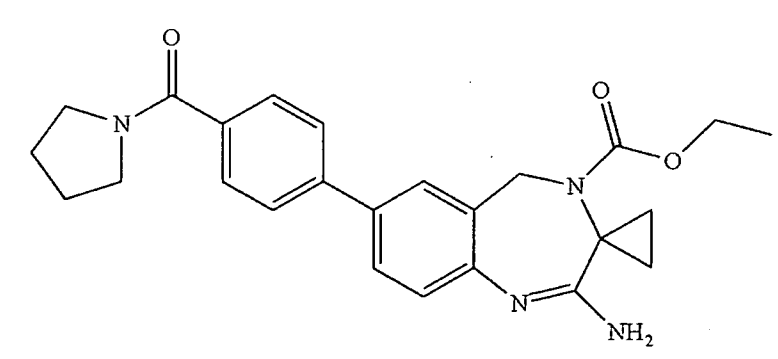
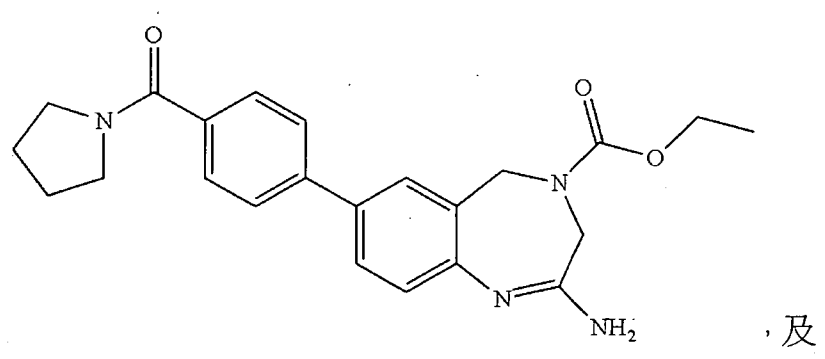
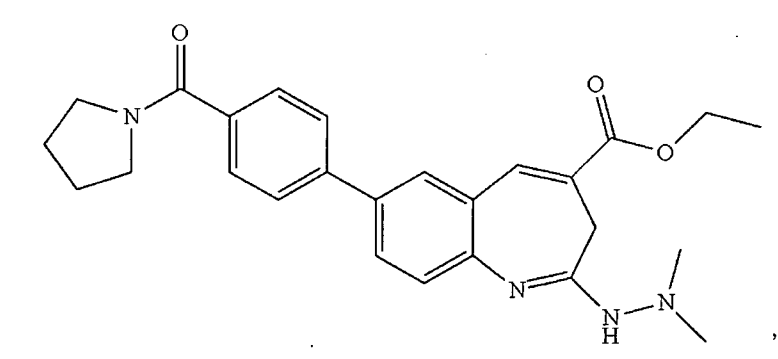
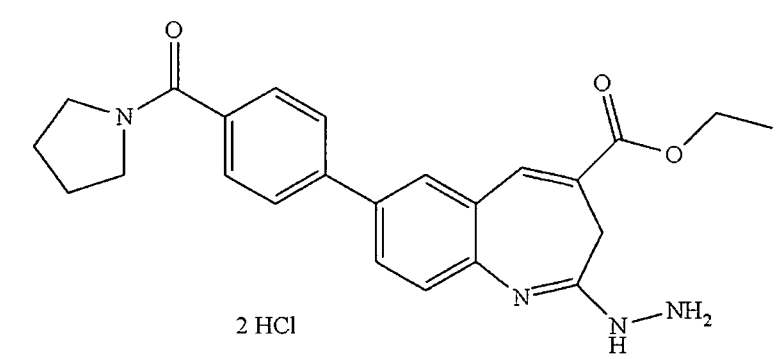


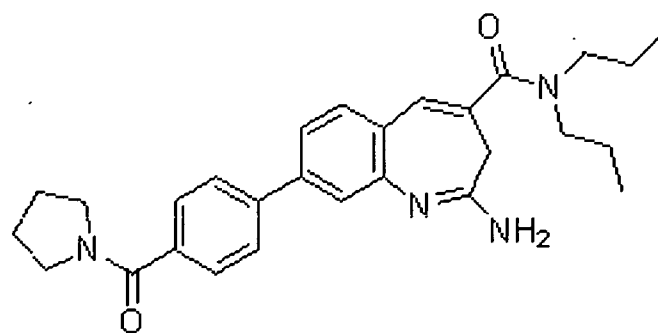






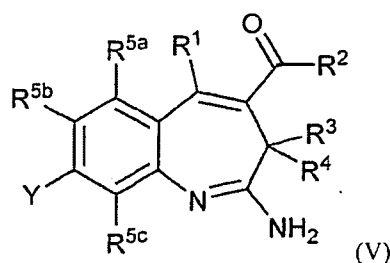






(VTX-2337)。

【0235】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑是下式（V）的結構所代表的TLR調節劑（例如，TLR7及/或TLR8激動劑）及其代謝物、溶劑化物、互變異構體及前藥：



其中，Y是 CF_2CF_3 ， $\text{CF}_2\text{CF}_2\text{R}^6$ 或芳基環或雜芳基環，其中，所述芳基環及所述雜芳基環被一或多基團取代，所述基團獨立地選自：烯基、炔基、Br、CN、OH、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 ，並且，其中，所述芳基環及所述雜芳基環進一步被一或多獨立地選自F、Cl、 CF_3 、 $\text{CF}_3\text{O-}$ 、 $\text{HCF}_2\text{O-}$ 、烷基、雜烷基及 ArO- 的基團任選地取代；

R^1 、 R^3 及 R^4 獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基

基及雜芳基被一或多基團任選地取代，所述基團獨立地選自：烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)氨基、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶及SO₂R⁶，

或，R³及R⁴與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的碳環，其中，所述碳環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)氨基、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶及SO₂R⁶的基團任選地取代；

R²及R⁸獨立地選自：H、OR⁶、NR⁶R⁷、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)氨基、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶及SO₂R⁶的基團任選地取代；

R^{5a}、R^{5b}及R^{5c}獨立地為：H、F、Cl、Br、I、OMe、CH₃、CH₂F、CHF₂或CF₃；以及

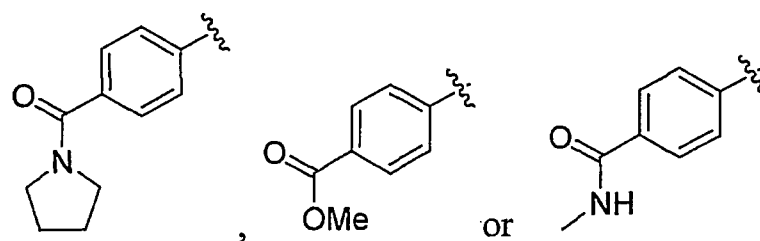
R⁶及R⁷獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)

氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

或， R^6 及 R^7 與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的雜環，其中，所述雜環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代。在部分具體實施例中， R^1 、 R^3 及 R^4 分別為氫。在部分具體實施例中， R^{5a} 、 R^{5b} 及 R^{5c} 分別為氫。WO 2007024612 A2公開的全部內容通過引用併入本文。

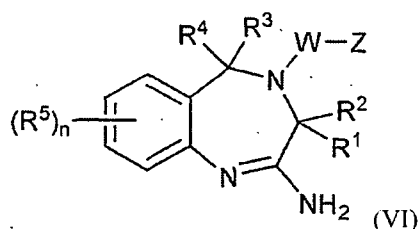
【0236】在式(V)的化合物的部分具體實施例中， R^2 是 OR^6 。在部分具體實施例中， R^6 是烷基，例如， (C_{1-4}) 烷基。在特定的具體實施例中， R^6 是乙基。

【0237】在式(V)的化合物的部分具體實施例中， R^2 是 NR^6R^7 。在部分具體實施例中， R^6 及 R^7 獨立地為H、烷基（例如， (C_{1-6}) 烷基）或雜烷基（例如， (C_{1-4}) 烷氧基 (C_{2-4}) 烷基）。在特定的具體實施例中， R^6 及 R^7 獨立地為H、乙基、丙基或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。在式(V)的化合物的部分具體實施例中，Y是芳基，例如，苯基。在部分具體實施例中，芳基被 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ 取代，例如，對- $\text{R}^8\text{C}(=\text{O})$ 苯基。在部分具體實施例中， R^8 是 OR^6 ， NR^6R^7 或雜環烷基。在部分具體實施例中， R^6 及 R^7 獨立地為H或烷基，例如， (C_{1-6}) 烷基。在一些其他具體實施例中， R^6 及 R^7 與連接於其上的氮原子一同形成4至6元氮雜環烷基環，例如，吡咯烷基。在部分具體實施例中，Y是：



【0238】在式(V)的化合物的部分具體實施例中，Y是 CF_2CF_3 。

【0239】在部分具體實施例中，免疫治療劑是下式(VI)的結構所代表的TLR調節劑(例如，TLR8激動劑)及其代謝物、溶劑化物、互變異構體以及藥學上可接受的前藥及鹽：



其中：Z是H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、 OR^6 或 NR^6R^7 ，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})\text{氨基}$ 、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O-}$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

R^1 、 R^2 、 R^3 及 R^4 獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基)氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

或， R^1 及 R^2 與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的碳環，其中，所述碳環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

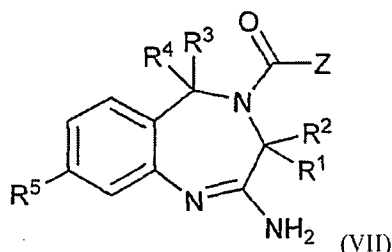
或， R^3 及 R^4 一同為氧；

R^5 獨立地選自：H、F、Cl、Br、I、OMe、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 及 CF_2CF_3 ；

R^6 及 R^7 獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

或， R^6 及 R^7 與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的雜環，其中，所述雜環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；並且， n 是0、1、2、3或4。WO2007040840A2，其公開的全部內容通過引用併入本文。

【0240】在部分具體實施例中，免疫治療劑是下式（VII）的結構所代表的TLR調節劑（例如，TLR8激動劑）及其代謝物、溶劑化物、互變異構體以及藥學上可接受的鹽及前藥：



其中：Z是H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、OR⁶或NR⁶R⁷，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)氨基、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶及SO₂R⁶的基團任選地取代；

R¹、R²、R³及R⁴獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆烷基)氨基、CH₃OCH₂O-、R⁶OC(=O)CH=CH₂-、NR⁶SO₂R⁷、SR⁶及SO₂R⁶的基團任選地取代；

或，R¹及R²與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的碳環，其中，所述碳環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、OR⁶、NR⁶R⁷、C(=O)R⁶、C(=O)OR⁶、OC(=O)R⁶、C(=O)NR⁶R⁷、(C₁-C₆

烷基)氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

或， R^3 及 R^4 一同為氧；

R^5 為H、F、Cl、Br、I、OMe、 CH_3 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 或 CF_2CF_3 ；

R^6 及 R^7 獨立地選自：H、烷基、烯基、炔基、雜烷基、環烷基、環烯基、雜環烷基、芳基及雜芳基，其中，所述烷基、所述烯基、所述炔基、所述雜烷基、所述環烷基、所述環烯基、所述雜環烷基、所述芳基及所述雜芳基被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；

或， R^6 及 R^7 與連接於其上的原子一同形成飽和的或部分不飽和的雜環，其中，所述雜環被一或多獨立地選自烷基、烯基、炔基、F、Cl、Br、I、CN、 OR^6 、 NR^6R^7 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 氨基、 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$ 、 $\text{R}^6\text{OC}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$ 、 SR^6 及 SO_2R^6 的基團任選地取代；並且，

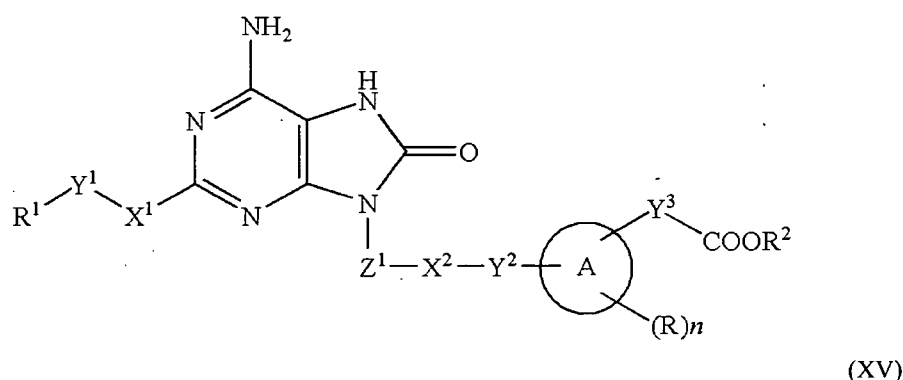
n 是0、1、2、3或4。

【0241】在部分具體實施例中， Z 是 OR^6 。在部分具體實施例中， R^6 是烷基，例如， (C_{1-6}) 烷基。在特定具體實施例中， R^6 是乙基、丙基、異丙基或異丁基。

【0242】在部分具體實施例中， Z 是 NR^6R^7 。在部分具體實施例中， R^6 及 R^7 獨立地為H或烷基，例如， (C_{1-6}) 烷基。在部分具體實施例中， R^6 及 R^7 是乙基。在部分具體實施例中， n 是0或1。

【0243】在部分具體實施例中， R^5 是 CF_2CF_3 。在部分具體實施例中， R^3 是H或烷基，例如， (C_{1-4}) 烷基，並且 R^4 是H。在部分具體實施例中，R是烷基，例如， (C_{1-4}) 烷基。在部分具體實施例中，R是甲基。在其他特定具體實施例中， R^3 是H。在部分具體實施例中，R是H或烷基，例如， (C_{1-4}) 烷基，並且R是H。在部分具體實施例中， R^1 是烷基。在部分具體實施例中， R^1 是甲基。在一些特定具體實施例中， R^1 是H。

【0244】在部分具體實施例中，活化部分是下式(XV)的結構所表示的TLR7及/或TLR8激動劑：



其中，環A代表6元至10元芳香碳環或5元至10元雜芳香環。

R代表鹵素原子、烷基、羥基烷基、鹵代烷基、烷氧基、羥基烷氧基、鹵代烷氧基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基或含有1至2個環雜原子的4元至7元環，所述1至2個環雜原子選自：1個至2個氮原子以及任選地0至1個氧原子或0至1個硫原子；

n代表0至2的整數，當n是2時，R可以相同或可以不同。

Z^1 代表取代的或未取代的亞烷基或取代的或未取代的環亞烷基基團；

X^2 代表氧原子、硫原子、 SO_2 、 NR^5 、 CO 、 $CONR^5$ 、 NR^5CO 、 SO_2NR^5 、 NR^5SO_2 、 NR^5CONR^6 或 NR^5CSNR^6 (其中, R^5 及 R^6 分別獨立地為氫原子、取代的或未取代的烷基, 或取代的或未取代的環烷基) ;

Y^1 、 Y^2 及 Y^3 分別獨立地代表單鍵或亞烷基 ;

X^1 代表氧原子、硫原子、 SO_2 、 NR^4 (其中, R^4 是氫原子或烷基) 或單鍵 ;

R^2 代表氫原子、取代的或未取代的烷基、取代的或未取代的烯基、取代的或未取代的炔基, 或者取代的或未取代的環烷基 ; 以及

R^1 代表氫原子、羥基、烷氧基、烷氧基羰基、鹵代烷基、鹵代烷氧基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的雜芳基, 或者取代的或未取代的環烷基。連接體連接至所述激動劑的可能的連接位點中的一個, 例如, 連接至 $-NH_2$ 。

【0245】在部分具體實施例中, R^1 代表氫、羥基或 C_1 - C_6 烷氧基、 C_2 - C_5 烷氧基羰基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基, 或 C_3 - C_8 環烷基, 這些基團中的每一個被一或多取代基任選地取代, 所述取代基獨立地選自: 鹵素、羥基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 鹵代烷氧基、 C_2 - C_5 烷氧基羰基、氨基 (NH_2)、(單)- C_1 - C_6 烷基氨基及(二)- C_1 - C_6 烷基氨基 ;

Y^1 代表單鍵或 C_1 - C_6 亞烷基 ;

X^1 代表單鍵、氧原子、硫原子、磺醯基 (SO_2) 或 NR^3 ;

Z^1 代表 C_2 - C_6 亞烷基或 C_3 - C_8 環亞烷基, 每個基團被至少一個羥基任選地取代 ;

X^2 代表 NR^4 ;

Y^2 代表單鍵或 C_1 - C_6 亞烷基 ;

Y^3 代表單鍵或 C_1 - C_6 亞烷基 ;

n 是整數 0、1 或 2 ;

R代表鹵素或C₁-C₆烷基、C₁-C₆羥基烷基、C₁-C₆鹵代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆羥基烷氧基、C₁-C₆鹵代烷氧基、氨基(NH₂)、(單)-C₁-C₆烷基氨基、(二)-C₁-C₆烷基氨基或含有環氮原子以及任選地一或多獨立地選自氮、氧及硫的其他雜原子的C₃-C₈飽和雜環，所述雜環被一或多獨立地選自鹵素、羥基、氧、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₅烷基羰基及C₂-C₅烷氧基羰基的取代基任選地取代；

R²代表氫或C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈環烷基，每個基團被一或多獨立地選自鹵素、羥基或C₁-C₆烷氧基、C₂-C₁₀酯氧基、氨基(NH₂)、(單)-C₁-C₆烷基氨基、(二)-C₁-C₆烷基氨基以及含有環氮原子及任選地一或多獨立地選自氮、氧及硫的其他雜原子的C₃-C₈飽和雜環的取代基任選地取代，其中，所述C₂-C₁₀酯氧基選自：C₂-C₅烷基羰氧基、C₂-C₅烯基羰氧基、C₂-C₅炔基羰氧基、C₆-C₉芳基羰氧基及C₅-C₉雜芳基羰氧基，所述酯氧基基團中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、羥基、C₁-C₃烷氧基及苯基的取代基任選地取代，條件是酯氧基中碳原子的總數不超過10；所述雜環被一或多獨立地選自鹵素、羥基、氧、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₂-C₅烷基羰基及C₂-C₅烷氧基羰基的取代基任選地取代；

R³代表氫或C₁-C₆烷基；

R⁴代表CO₂R⁵、SO₂R⁵、COR⁵、SO₂NR⁶R⁷及CONR⁶R⁷；

R⁵獨立地代表：

(i) 3元至8元雜環，其包含1個或2個選自環基團NR⁸、S(O)_m或氧的雜原子，所述3元至8元雜環被一或多獨立地選自鹵素、羥基或C₁-C₆烷基及C₁-C₆烷氧基的取代基任選地取代，或

(ii) C₆-C₁₀芳基或C₅-C₁₀雜芳基，兩者中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃鹵代烷基、羧基、S(O)_mR⁹、OR¹⁰、

CO_2R^{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{10}\text{CO}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^{10}\text{COR}^9$ 的取代基任選地取代，或

(iii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基或 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基，它們中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、 CN 、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 $\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{12}$ 、 OR^{13} 、 COR^{13} 、 CO_2R^{13} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{COR}^{12}$ 、 $\text{NR}^{13}\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基或雜環的取代基任選地取代，其中， $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基或雜環可被一或多獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基（被羥基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、二- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧 $\text{NHC}(\text{O})\text{-}$ 、二- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{NC}(\text{O})\text{-}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、吡咯烷基、吡咯烷基羰基、呋喃基、吡啶基、甲基吡啶基或苯基任選地取代）、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基（被苯基任選地取代）、鹵素、羥基、氰基、羧基、氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、二- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基氨基、 $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{NHC}(\text{O})\text{-}$ 、二- $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{NC}(\text{O})\text{-}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基羰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基磺醯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基氨基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基羰基甲基氨基、苯基（被羥基、氟或甲基任選地取代）、吡咯烷基、吡啶基、呋喃基、苯並噻唑基或嘧啶基的取代基任選地取代；

R^6 代表氫或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基或雜環，它們中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、羥基、氧、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、 OR^{15} 、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{15}$ 、 CO_2R^{16} 、 COR^{16} 、 $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{COR}^{17}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{CO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 或 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基或雜環的取代基任選地取代，其中， $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基或 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 雜芳基或雜環被一或多獨立地選自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 環烷基、鹵素、 $\text{S}(\text{O})_q\text{R}^{15}$ 、 CO_2R^{16} 、 COR^{16} 、羥基或氰基的取代基任選地取代；以及；

R^7 代表氫、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_3 - C_8 環烷基，它們中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、 C_3 - C_8 環烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或 C_5 - C_{10} 雜芳基、羧基、氰基、 OR^{15} 、羥基或 $NR^{18}R^{19}$ 的取代基任選地取代，或

R^6 及 R^7 與連接於其上的氮原子一同形成3元至8元飽和的或部分飽和的雜環，該雜環任選地還含有選自氮、 $S(O)_m$ 或氧的雜原子或雜基團，所述雜環可被一或多獨立地選自鹵素、羥基、羧基、氰基、 OR^{20} 、 $NR^{21}R^{22}$ 、 $S(O)_qR^{23}$ 、 COR^{24} 、 CO_2R^{24} 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $CONR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}COR^{25}$ 、 $NR^{24}CO_2R^{23}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}SO_2R^{23}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基、雜環、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_3 - C_8 環烷基的取代基任選地取代，其中， C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基、雜環、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_3 - C_8 環烷基被一或多獨立地選自鹵素、羥基、氧、氰基、 OR^{20} 、 $S(O)_qR^{23}$ 、 COR^{24} 、 CO_2R^{24} 、 $NR^{24}R^{25}$ 、 $CONR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}CO_2R^{23}$ 、 $NR^{24}COR^{25}$ 、 $SO_2NR^{24}R^{25}$ 、 $NR^{24}SO_2R^{23}$ 、雜環或 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基的取代基任選地取代，其中，雜環或 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基被一或多獨立地選自 C_1 - C_6 烷基、鹵素、羥基或氰基的取代基任選地取代；

R^8 代表氫、 CO_2R^{26} 、 COR^{26} 、 SO_2R^{26} 、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基，它們中的每一個可被一或多獨立地選自鹵素、羥基及 $NR^{27}R^{28}$ 的取代基任選地取代；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{26} 、 R^{27} 或 R^{28} 分別獨立地代表氫及 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

R^{24} 及 R^{25} 分別獨立地代表氫及 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；或

R^{24} 及 R^{25} 與連接於其上的氮原子一同形成3元至8元飽和的或部分飽和的雜環，該雜環任選地還含有選自氮、 $S(O)_m$ 或氧的其他雜原子或雜基團；

R^9 , R^{12} , R^{15} 及 R^{23} 代表 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_6 環烷基；

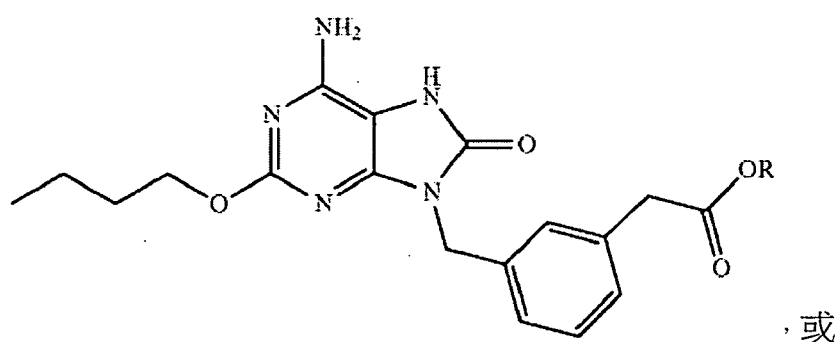
R^{13} 及 R^{14} 分別如 R^6 及 R^7 所定義的；

R^{20} 代表被一或多獨立地選自鹵素、羥基或 OR^{23} 的取代基任選地取代的 C_1 - C_6 烷基；

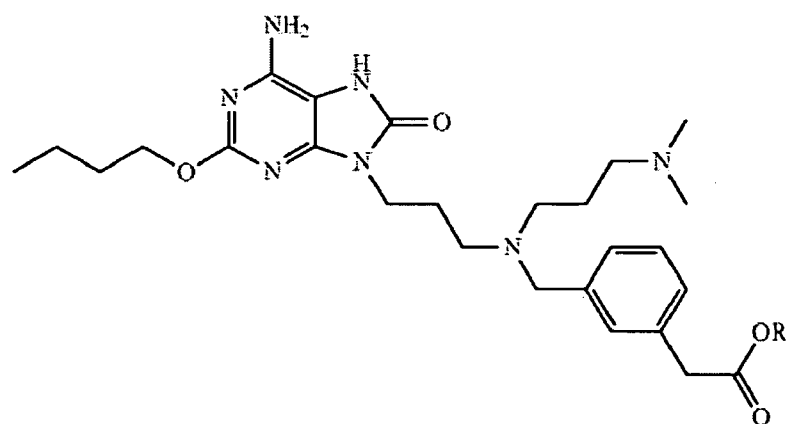
m 、 p 、 q 及 r 分別獨立地代表整數0、1或2；並且

A 代表 C_6 - C_{10} 芳基或 C_5 - C_{12} 雜芳基。參見WO2008004948A1, US8,138,172, 及US8,575,180，這些專利文獻的全部內容通過引用併入本文。

【0246】在部分具體實施例中，活化部分是具有下述結構的TLR7及/或TLR8激動劑：

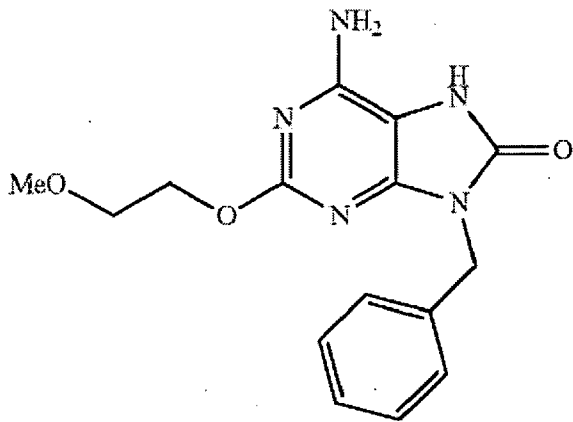


，或

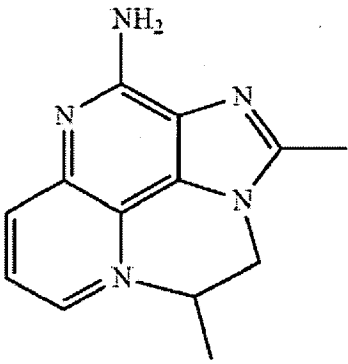


其中，R是Me或H。

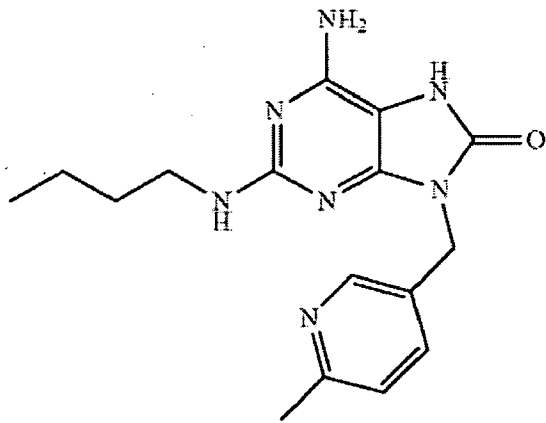
【0247】在部分具體實施例中，活化部分是具有下述結構的TLR7及/或TLR8
激動劑：



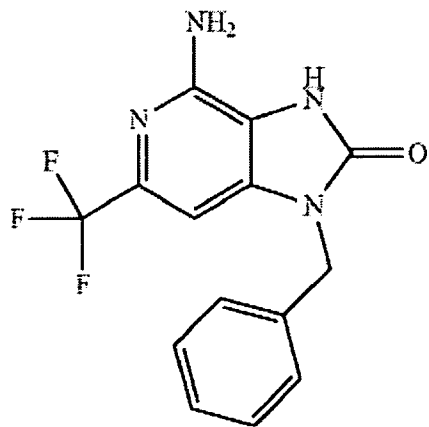
(SM-360320),

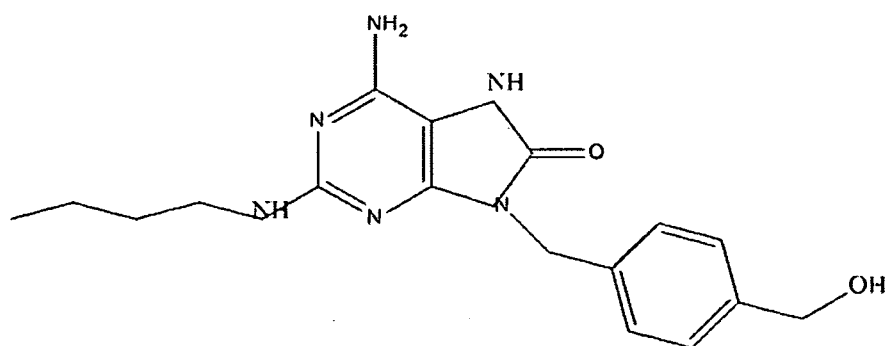
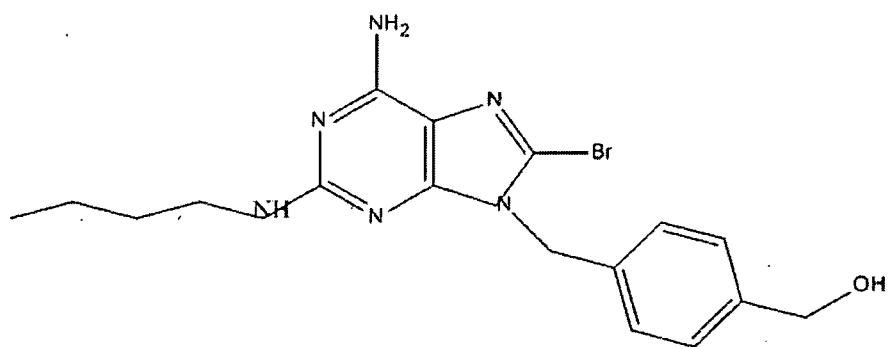
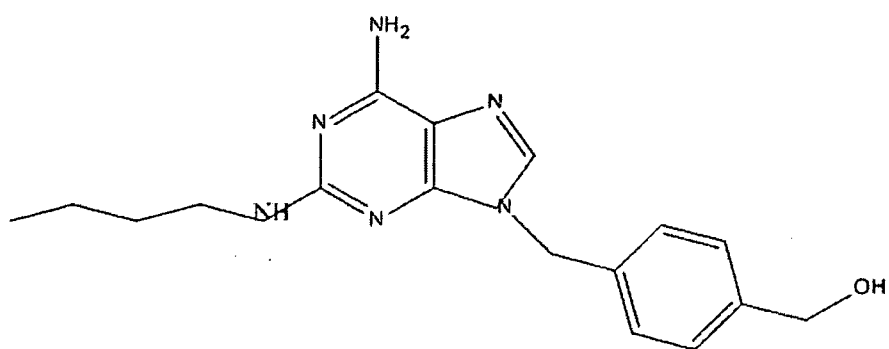
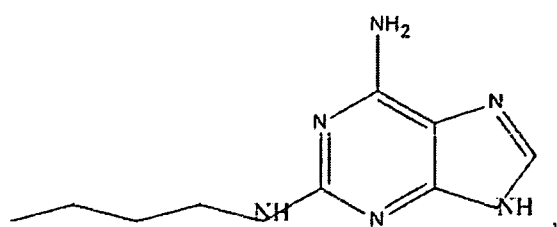


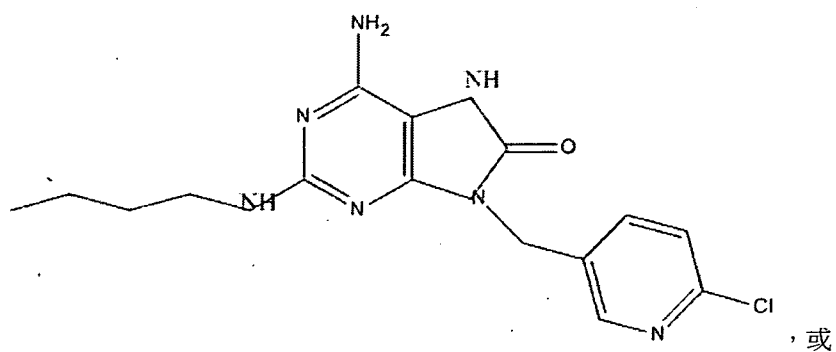
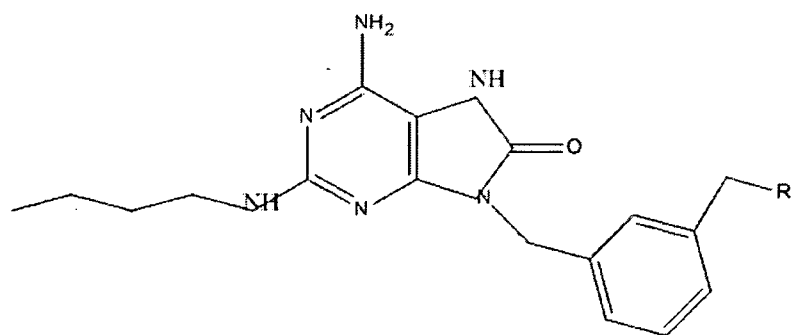
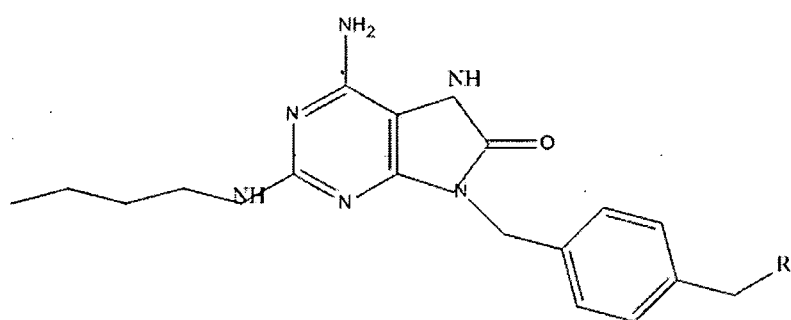
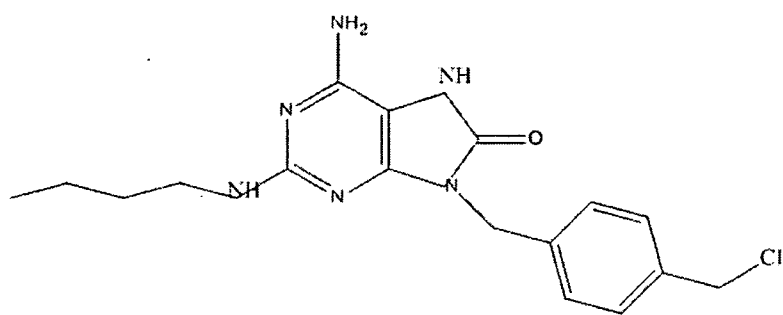
(SM-276001),

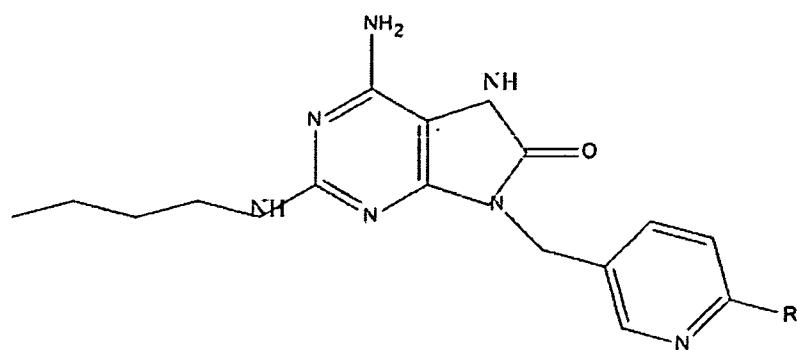


(PF-4171455),

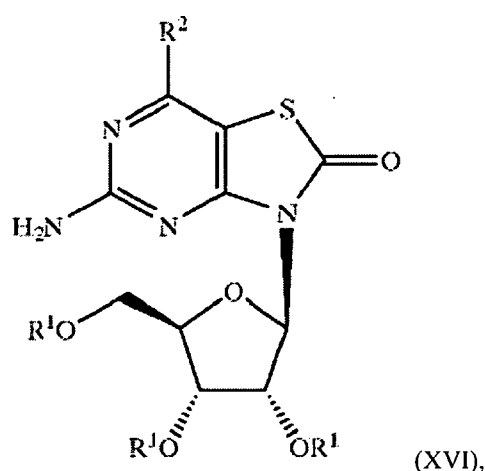








【0248】在部分具體實施例中，活化部分是具有下式 (XVI) 的結構的TLR7及/或TLR8激動劑：



其中， R^1 獨立地為H， $-C(O)R^3$ 或外消旋的氨基酸基團 $-C(O)CHNH_2R^4$ ，L-或D-氨基酸基團 $-C(O)CHNH_2R^4$ ，其中， R^3 是取代的或未取代的烷基，並且 R^4 是H，或取代的或未取代的烷基；

R^2 是H，O， OR^5 或 $N(R^6)_2$ ，其中， R^5 獨立地為H或烷基，並且，其中， R^6 獨立地為H，取代的或未取代的烷基，環烷基或者 R^6 與氮一同形成取代的或未取代的雜環烷基環，並且，其中，如果R是-OH，那麼R基團中的至少一個是外消旋的氨基酸基團 $-C(O)CHNH_2R^4$ ，L-或D-氨基酸基團

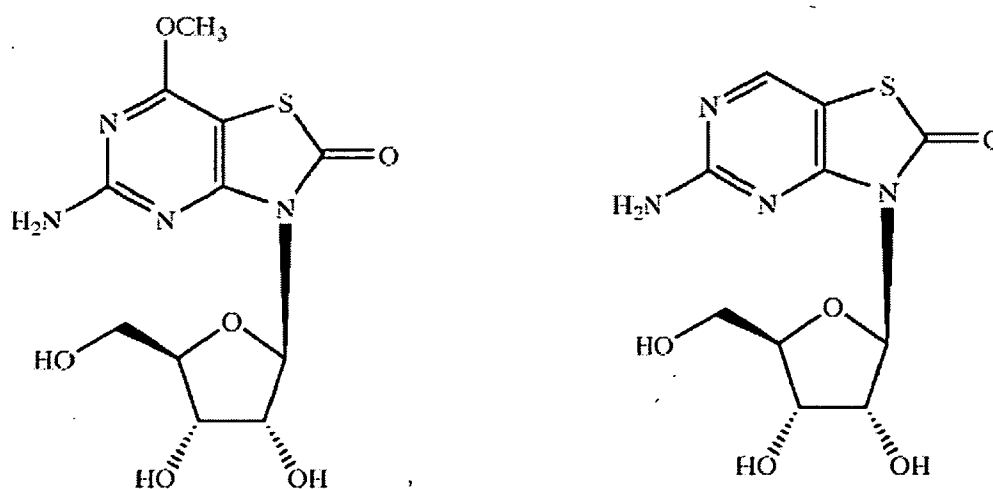
-C(O)CHNH₂R⁴。參見US6,924,271，該美國專利的全部內容通過引用併入本文。

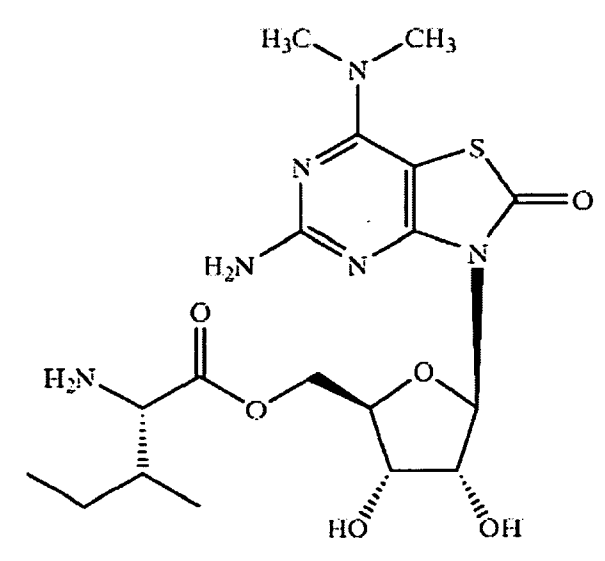
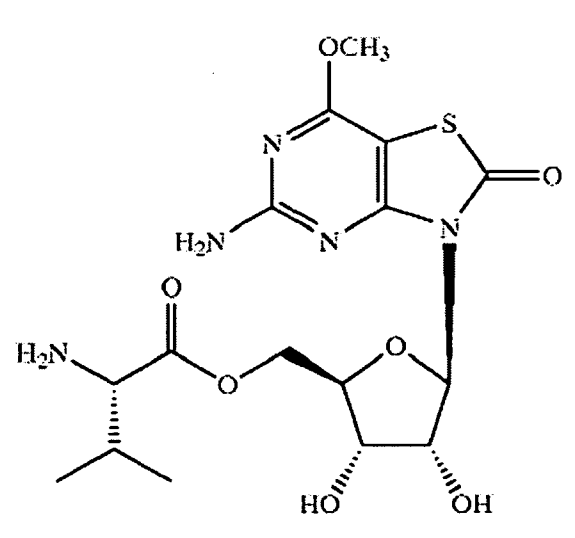
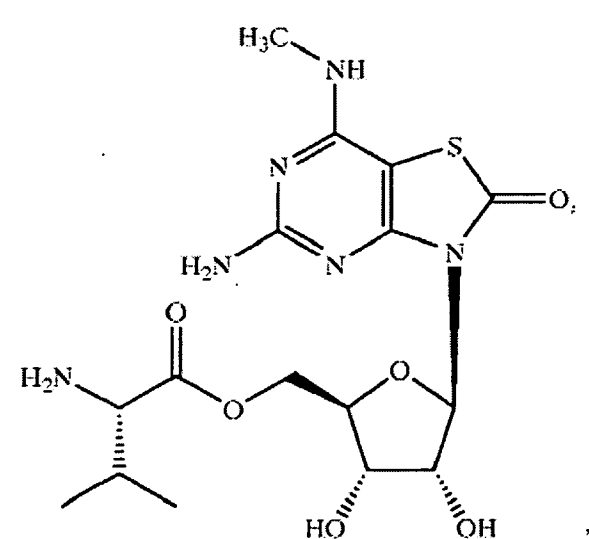
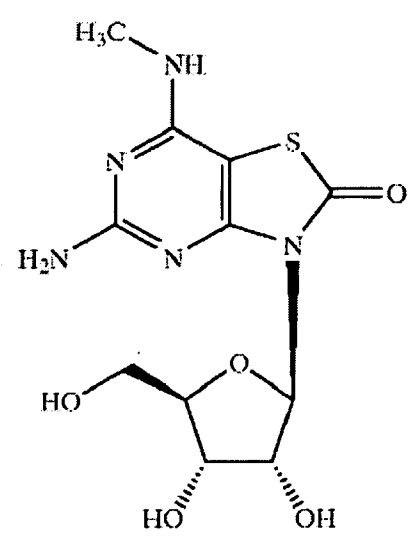
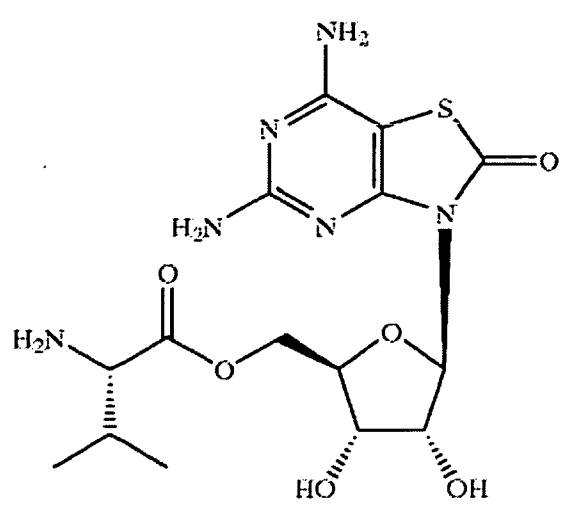
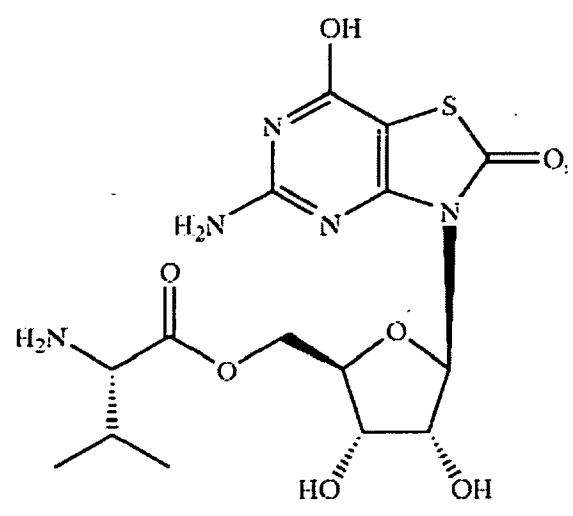
【0249】在部分具體實施例中，R¹基團中的至少一個是外消旋的氨基酸基團-C(O)CHNH₂R⁴，L-或D-氨基酸基團-C(O)CHNH₂R⁴，其中，R⁴是取代的或未取代的烷基，並且，其中，剩下的R¹基團是H，R²是OR⁵或N(R⁶)₂，其中，R⁵獨立地選自H或烷基，並且，其中，R獨立地為H、取代的或未取代的烷基、環烷基，或者R與氮一同形成取代的或未取代的雜環烷基環。

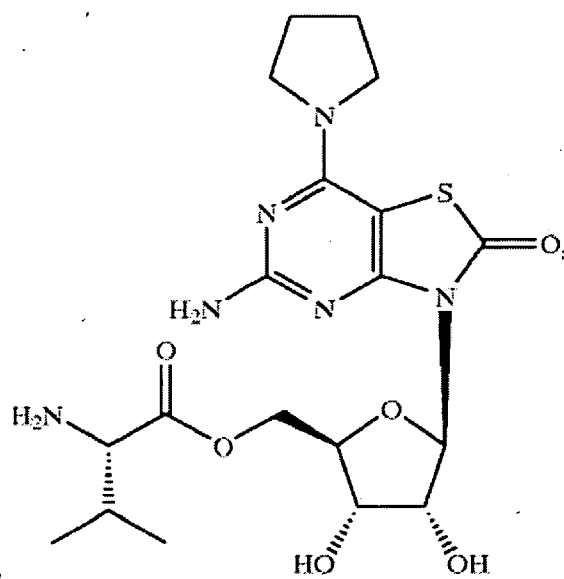
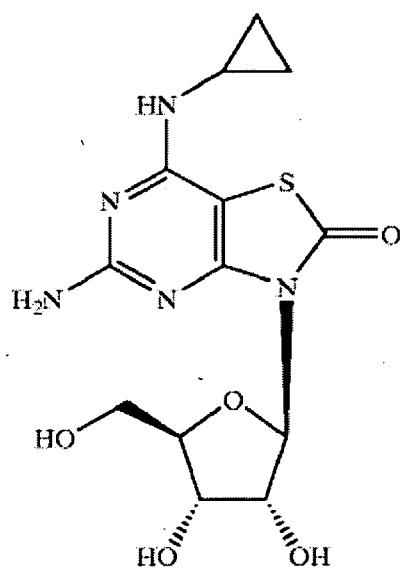
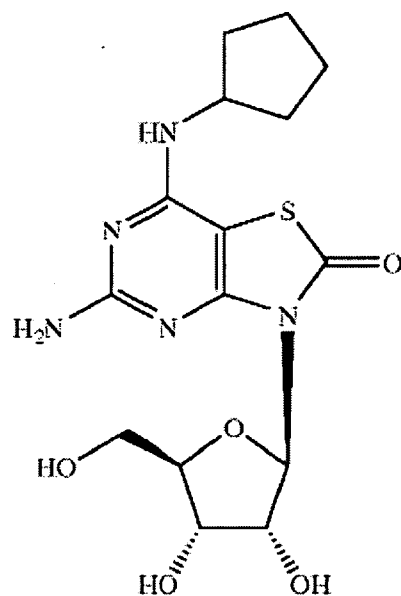
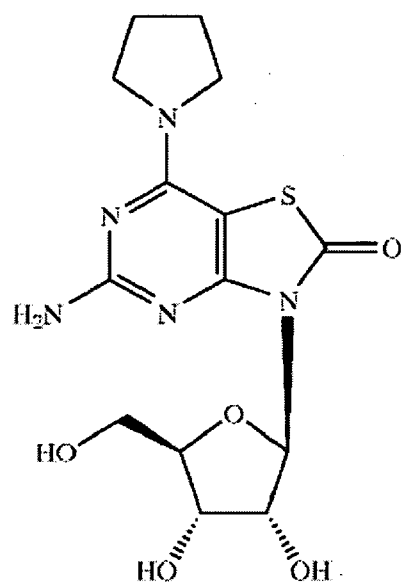
【0250】在部分具體實施例中，R¹基團中的至少一個是L-氨基酸基團-C(O)CHNH₂R⁴，其中，R⁴是取代的或未取代的烷基，並且，其中，剩下的R¹基團是H；R²是OR⁵或N(R⁶)₂，其中，R⁴是取代的烷基，並且，其中，R⁶獨立地為H或取代的或未取代的烷基。

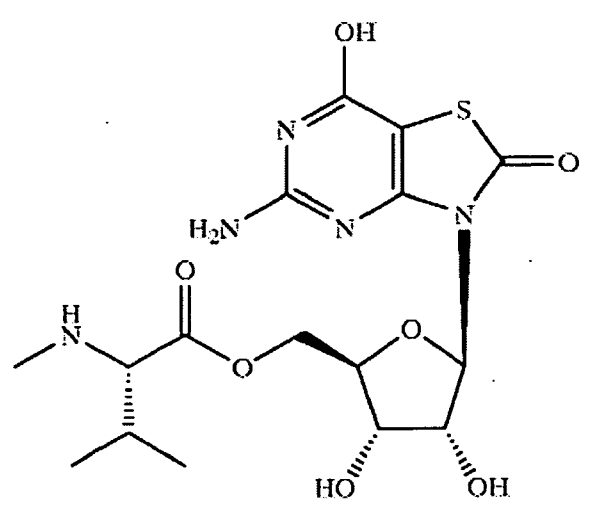
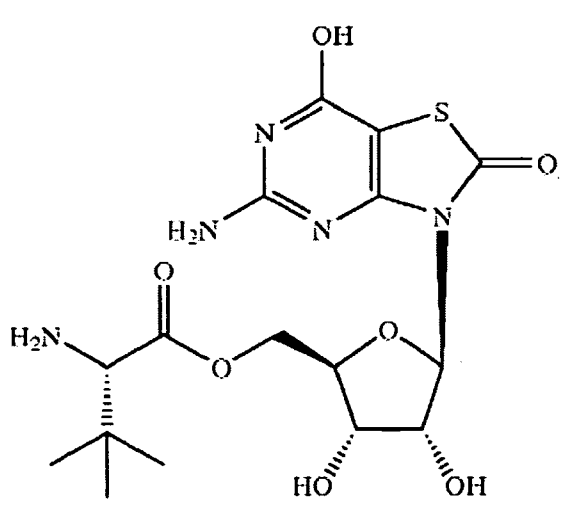
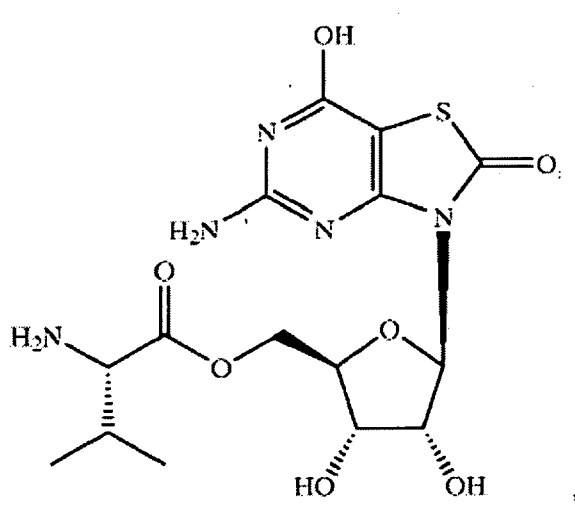
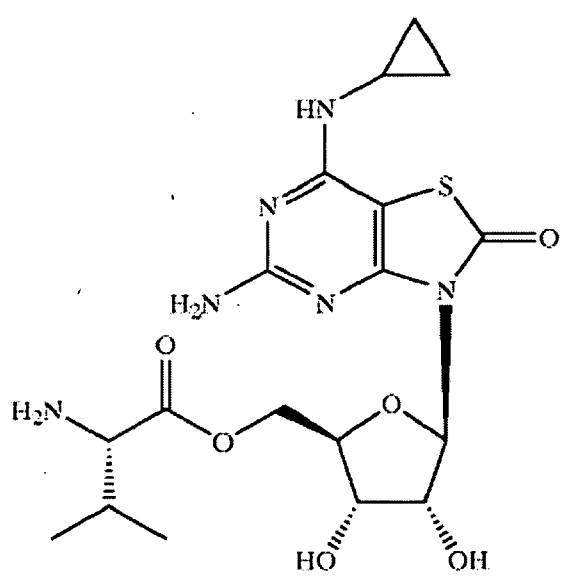
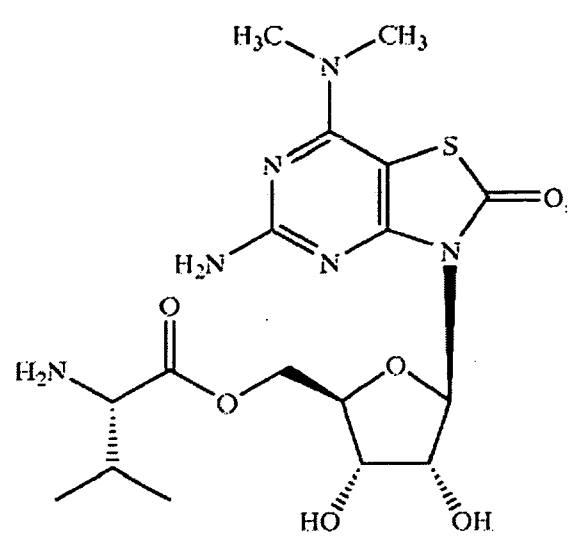
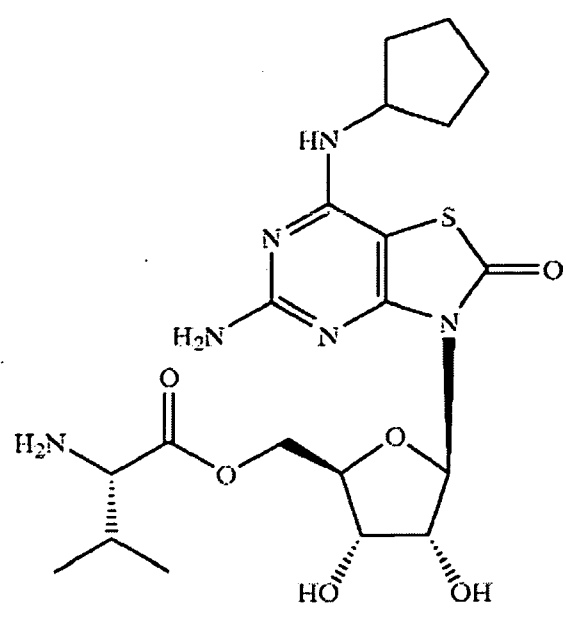
【0251】在部分具體實施例中，R¹基團中的至少一個是L-氨基酸基團-C(O)CHNH₂R⁴，其中，R⁴是-CH(CH₃)₂，並且，其中，剩下的R¹基團是H，並且R²是OH。

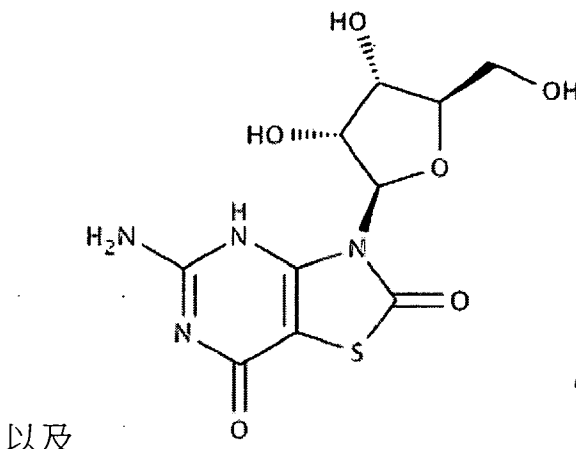
【0252】在部分具體實施例中，TLR7及/或TLR8激動劑選自下列化合物：





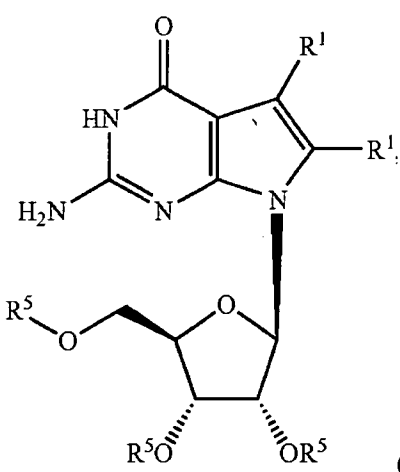




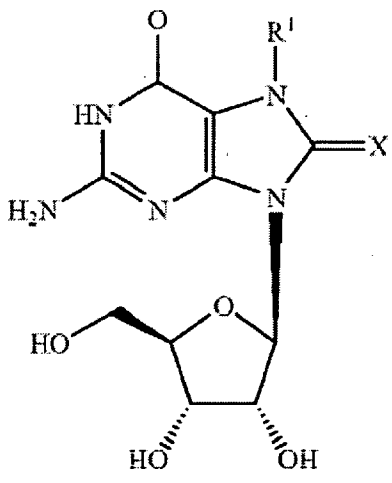


以及

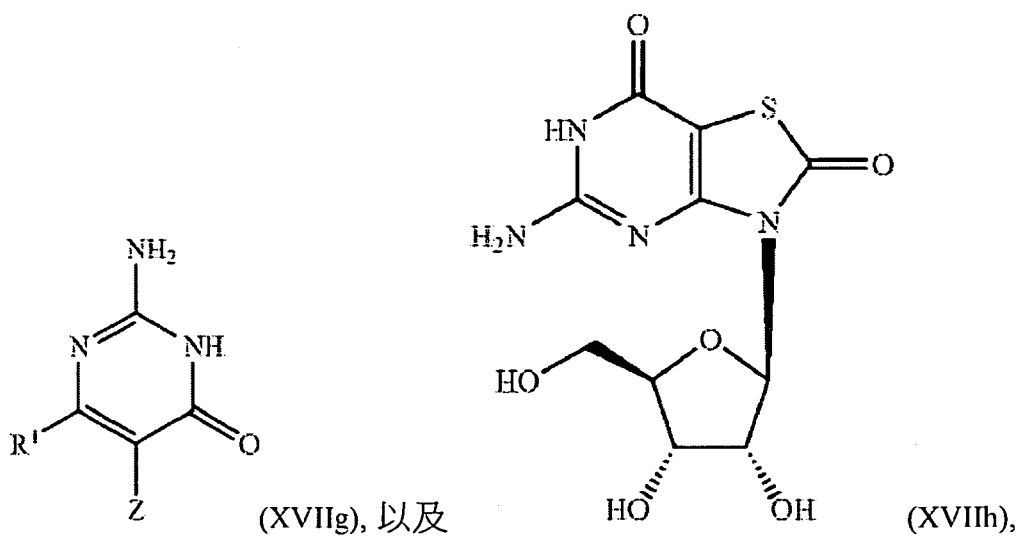
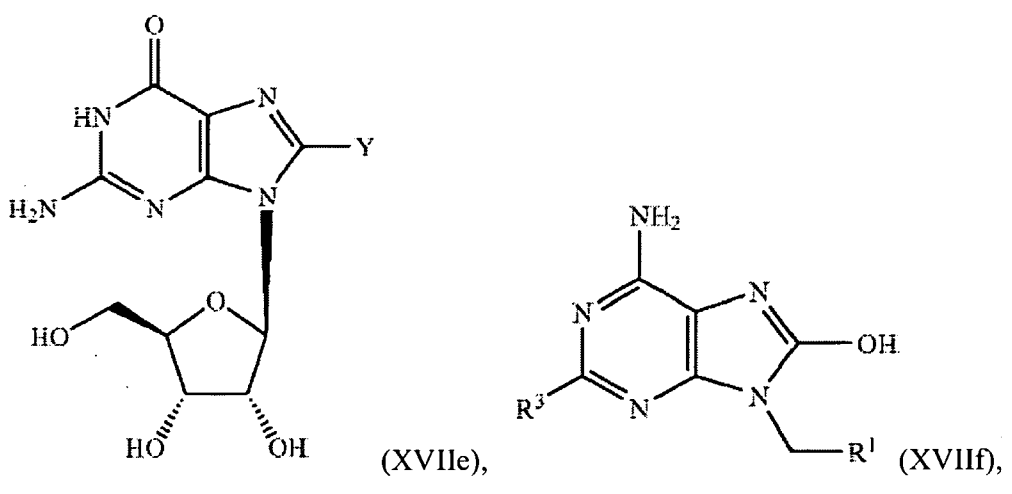
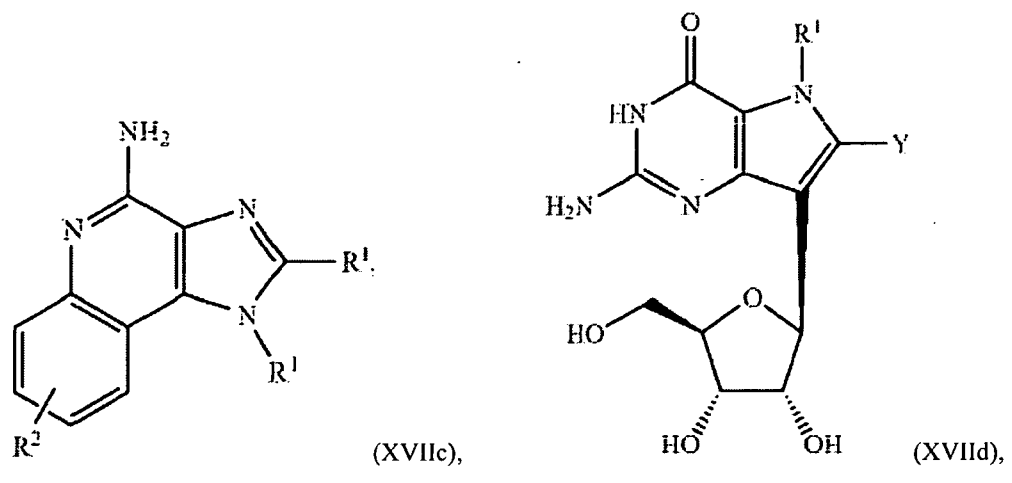
【0253】在部分具體實施例中，活化部分是具有下述結構的TLR7及/或TLR8
激動劑：



(XVIIa),



(XVIIb),



其中：

R^1 分別為 H 或取代的或未取代的烷基、烯基或炔基，或者取代的或未取代的芳基或雜芳基，在所述烷基、所述烯基或所述炔基中可插入一或多 O, S 或 N 雜原子；

R^2 是 H, OH, SH, 鹵素，或取代的或未取代的烷基、烯基或炔基，或取代的或未取代的-O-(烷基)，-O-(芳基)，-O-(雜芳基)，-S-(烷基)，-S-(芳基)，-S-(雜芳基)，芳基或雜芳基，在所述烷基，所述烯基或所述炔基中可插入一或多 O, S 或 N 雜原子；

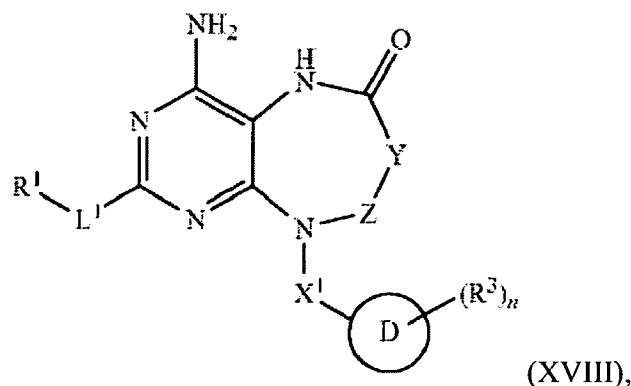
R^3 是 H, OH, 或 SH, 或取代的或未取代的烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，-O-(烷基)，-O-(芳基)，-O-(雜芳基)，-S-(烷基)，-S-(芳基)，-S-(雜芳基)，-NH(烷基)，-NH(芳基)，-NH(雜芳基)，-NH(R^4)(烷基)，-NH(R^4)(芳基)，或-NH(R^4)(雜芳基)，其中， R^4 是取代的或未取代的烷基；

X 是 O 或 S；

Y 是 H, 鹵素, OH, OR^4 , SH, SR^4 , 或取代的或未取代的烷基或芳基，以及

Z 是 H, 鹵素, OH, OR^4 , SH, 或 SR^4 。參見，US7,576,068，該美國專利的全部內容通過引用併入本文。

【0254】在部分具體實施例中，活化部分是具有下式 (XVIII) 的結構的 TLR7 及/或 TLR8 激動劑：



其中：

Y—Z

是—CR⁴R⁵—, —CR⁴R⁵—CR⁴R⁵—, —C(O)CR⁴R⁵—, —CR⁴R⁵C(O)—, —N R⁸C(O)—, —C(O)NR⁸—, —CR⁴R⁵S(O)₂—, 或—CR⁵=CR⁵—;

L¹

是—NR⁸—, —O—, —S—, —N(R⁸)C(O)—, —S(O)₂—, —S(O)—C(O)N(R⁸)—, —N(R⁸)S(O)₂—, —S(O)₂N(R⁸)— 或共價鍵;

R¹ 是烷基, 取代的烷基, 鹵代烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, 雜烷基, 取代的雜烷基, 碳環, 取代的碳環, 碳環烷基, 取代的碳環烷基, 雜環, 取代的雜環, 雜環烷基, 或取代的雜環烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 雜芳基烷基, 取代的雜芳基烷基, 碳環雜烷基, 取代的碳環雜烷基, 雜環雜烷基, 取代的雜環雜烷基, 芳基雜烷基, 取代的芳基雜烷基, 雜芳基雜烷基或取代的雜芳基雜烷基;

X¹ 是亞烷基, 取代的亞烷基, 雜亞烷基, 取代的雜亞烷基, 亞烯基, 取代的亞烯基、亞炔基、取代的亞炔基、碳環烯基、取代的碳環烯基、雜環烯基、取代的雜環烯基、—NR⁸—, —O—, —C(O)—, —S(O)—, S(O)₂—, 或化學鍵;

D 是碳環, 取代的碳環, 雜環或取代的雜環, 其中, 所述碳環、所述取代的碳環、所述雜環或所述取代的雜環是被一個或兩個-L²-NR⁶R⁷取代; 或

D 是雜環, 取代的雜環, 雜芳基或取代的雜芳基, 其中, 所述雜環, 所述取代的雜環, 所述雜芳基或所述取代的雜芳基包含一個至四個氮原子;

L² 分別獨立地為亞烷基, 取代的亞烷基, 雜亞烷基, 取代的雜亞烷基或共價鍵;

R³ 分別獨立地為鹵素, 氰基, 疊氨基, 硝基, 烷基, 取代的烷基, 經基, 氨基, 雜烷基, 取代的雜烷基, 烷氧基, 鹵代烷基, 鹵代烷氧基, —CHO, —C(O)OR⁸, —S(O)R⁸, —S(O)₂R⁸; —C(O)NR⁹R¹⁰, —N(R⁹)C(O)R⁸, 碳環, 取代的碳環, 碳環烷基, 取代的碳環烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, —S(O)₂NR⁹R¹⁰, —N(R⁹)S(O)₂R⁸, —N(R⁹)S(O)₂OR¹⁰, —OS(O)₂NR⁹R¹⁰;

n 是 0, 1, 2, 3, 4 或 5 ;

R^4 及 R^5 分別獨立地為 H, 烷基, 取代的烷基, 鹵代烷基, 雜烷基, 取代的雜烷基, 碳環, 取代的碳環, 碳環烷基, 取代的碳環烷基, 雜環, 取代的雜環, 雜環烷基, 取代的雜環烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 雜芳基烷基, 取代的雜芳基烷基, 碳環雜烷基, 取代的碳環雜烷基, 雜環雜烷基, 取代的雜環雜烷基, 芳基雜烷基, 取代的芳基雜烷基, 雜芳基雜烷基或取代的雜芳基雜烷基, 氰基, 疊氮基, OR^8 , $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$, 或 $-C(O)NR^9R^{10}$; 或

R^4 及 R^5 與連接於其上的碳一同形成碳環, 取代的碳環, 雜環或取代的雜環, 或

當 R^4 及 R^5 位於相同的碳原子上時, R^4 及 R^5 與連接於其上的碳一同形成 $-C(O)-$ 或 $-C(NR^8)-$; 或

位於相鄰碳原子上的兩個 R^4 或兩個 R^5 與連接於其上的碳一同形成 3 元至 6 元碳環, 取代的碳環, 雜環或取代的雜環;

R^6 及 R^7 分別獨立地為 H, 烷基, 取代的烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, 鹵代烷基, 雜烷基, 取代的雜烷基, 碳環, 取代的碳環, 碳環烷基, 取代的碳環烷基, 雜環, 取代的雜環, 雜環烷基, 取代的雜環烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 雜芳基烷基, 取代的雜芳基烷基, 碳環雜烷基, 取代的碳環雜烷基, 雜環雜烷基, 取代的雜環雜烷基, 芳基雜烷基, 取代的芳基雜烷基, 雜芳基雜烷基或取代的雜芳基雜烷基, $-C(O)H$, $-C(O)R^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, $-C(O)OR^8$, 或 $-C(O)NR^9R^{10}$, $S(O)_2NR^9R^{10}$; 或

R^6 及 R^7 與連接於其上的氮一同形成取代的或未取代的雜環, 該雜環可含有一或多選自 N, O, P 或 S 的額外的雜原子; 或

R^7 與 L^2 以及與其連接的 N 一同形成取代的或未取代的 3 元至 8 元雜環, 該雜環可含有一或多選自 N, O, S 或 P 的額外的雜原子;

R^8 是 H, 烷基, 取代的烷基, 鹵代烷基, 烯基, 取代的烯基, 炔基, 取代的炔基, 雜烷基, 取代的雜烷基, 碳環, 取代的碳環, 碳環烷基, 取代的碳環烷基, 雜環, 取代的雜環, 雜環烷基, 取代的雜環烷基, 芳基烷基, 取代的芳基烷基, 雜芳基烷基, 取代的雜芳基烷基, 碳環雜

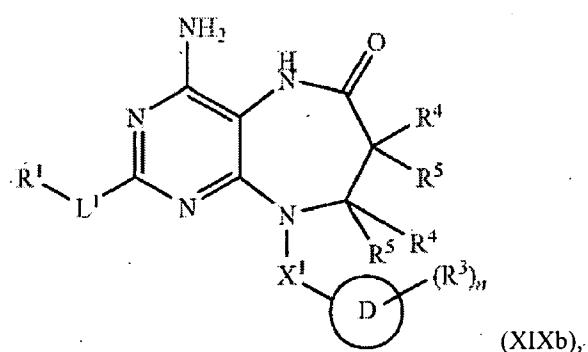
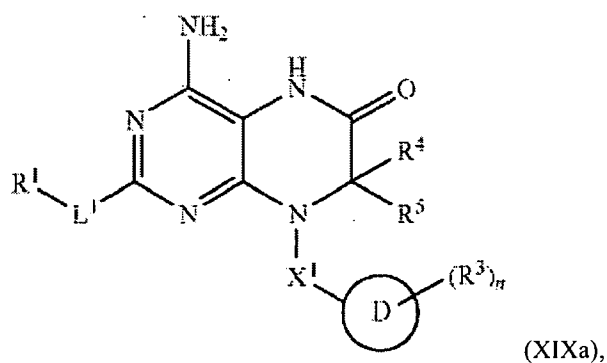
烷基，取代的碳環雜烷基，雜環雜烷基，取代的雜環雜烷基，芳基雜烷基，取代的芳基雜烷基，雜芳基雜烷基，或取代的雜芳基雜烷基；以及

R^9 及 R^{10} 分別獨立地為 H，烷基，取代的烷基，烯基，取代的烯基，炔基，取代的炔基，鹵代烷基，雜烷基，取代的雜烷基，碳環，取代的碳環，碳環烷基，取代的碳環烷基，雜環，取代的雜環，雜環烷基，取代的雜環烷基，芳基烷基，取代的芳基烷基，雜芳基烷基，取代的雜芳基烷基，碳環雜烷基，取代的碳環雜烷基，雜環雜烷基，取代的雜環雜烷基，芳基雜烷基，取代的芳基雜烷基，雜芳基雜烷基，或取代的雜芳基雜烷基；或

R^9 及 R^{10} 與鍵合於其上的氮一同形成取代的或未取代的雜環；

其中，每個取代的烷基，取代的烯基，取代的炔基，取代的雜烷基，取代的碳環，取代的碳環烷基，取代的雜環，取代的雜環烷基，取代的芳基烷基，取代的雜芳基烷基，取代的碳環雜烷基，取代的雜環雜烷基，取代的芳基雜烷基，取代的雜芳基雜烷基，取代的亞烷基，取代的雜亞烷基，取代的亞烯基，取代的亞炔基，取代的碳環烯基或取代的雜環烯基被一個至四個取代基獨立地取代，所述取代基選自：鹵素， $-R$ ， $-O^-$ ， $=O$ ， $-OR$ ， $-SR$ ， $-S^-$ ， $-NR_2$ ， $-N(+)R_3$ ， $=NR$ ， $-C$ (鹵素) $_3$ ， $-CR$ (鹵素) $_2$ ， $-CR_2$ (鹵素)， $-CN$ ， $-OCN$ ， $-SCN$ ， $-N=C=O$ ， $-NCS$ ， $-NO$ ， $-NO_2$ ， $=N_2$ ， $-N_3$ ， $-NRC(=O)R$ ， $-NRC(=O)OR$ ， $-NRC(=O)NRR$ ， $-C(=O)NRR$ ， $-C(=O)OR$ ， $-OC(=O)NRR$ ， $-OC(=O)OR$ ， $-C(=O)R$ ， $-S(=O)_2OR$ ， $-S(=O)_2R$ ， $-OS(=O)_2OR$ ， $-S(=O)_2NR$ ， $-S(=O)R$ ， $-NRS(=O)_2R$ ， $-NRS(=O)_2NRR$ ， $-NRS(=O)_2OR$ ， $-OP(=O)(OR)_2$ ， $-P(=O)(OR)_2$ ， $-P(O)(OR)(O)R$ ， $-C(=O)R$ ， $-C(=S)R$ ， $-C(=O)OR$ ， $-C(=S)OR$ ， $-C(=O)SR$ ， $-C(=S)SR$ ， $-C(=O)NRR$ ， $-C(=S)NRR$ ， $-C(=NR)NRR$ ，及 $-NRC(=NR)NRR$ ，其中， R 分別獨立地為 H，烷基，環烷基，芳基，芳基烷基或雜環。參見，US20100143301 A1，該美國專利的全部內容通過引用併入本文。

【0255】在部分具體實施例中，活化部分為具有下述結構的TLR7及/或TLR8激動劑：



其中：

L^1 是 $—NH—$ 或 $—O—$ ；

R^1 是烷基，取代的烷基，雜烷基，取代的雜烷基，雜環烷基，取代的雜環烷基，碳環烷基或取代的碳環烷基；

R^4 及 R^5 分別獨立地為 H 或 C_1-C_6 烷基，或者， R^4 及 R^5 與連接於其上的碳一同為 $—C(O)—$ ；

X^1 是 C_1-C_6 亞烷基， C_1-C_6 雜亞烷基，或 C_1-C_6 取代的雜亞烷基；

D 是苯基，聯苯基，吡啶基，其中，所述苯基，所述聯苯基或所述吡啶基被 $-L^2-NR^6R^7$ 取代；或

D 是吡啶基，嘧啶基，吡嗪基或 1,2,3,4-四氫異喹啉基；

n 是 0 或 1；

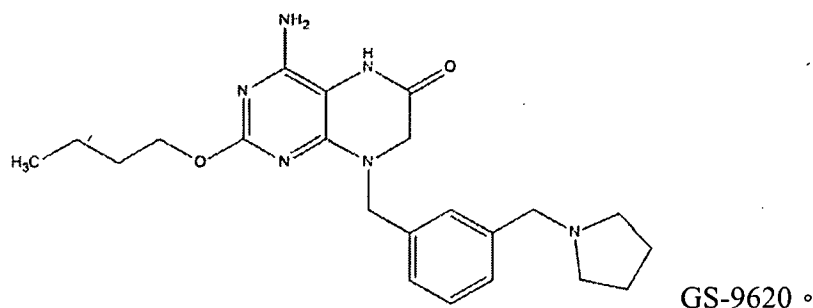
R^3 是鹵素，氰基，烷基，碳環，碳環烷基，鹵代烷基， $—C(O)OR^6$ ， $—C(O)NR^9R^{10}$ 或 $—CHO$ ；

L^2 是 C_1-C_6 亞烷基或共價鍵；

R^6 及 R^7 分別獨立地為H，烷基或雜芳基；或

R^6 及 R^7 與連接於其上的氮一同形成取代或未取代的包含0至2個選自N, O或S的雜原子的4元至6元雜環。

【0256】在部分具體實施例中，活化部分是具有下述結構的TLR7及/或TLR8激動劑：



C. 治療組合中的免疫治療劑的量

【0257】另一方面，本發明提供一種治療組合，其包含適於對諸如腫瘤及癌症的疾病進行組合治療的量的靶向治療劑及免疫治療劑。

【0258】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑的量：（1）能夠在富集的人血DC中誘導IFN- α ；（2）能夠在富集的人血DC中誘導TNF- α ；及/或（3）能夠在富集的人血DC中誘導IL-12- α 。

【0259】用於檢測免疫治療劑的活性的方法為：1）檢測免疫療法刺激的人樹突細胞中釋放的細胞激素的分析方法；2）檢測通過免疫療法提高的抗體依賴性細胞介導的細胞毒性的分析方法；3）免疫療法治療的腫瘤模型中的療效研究。

【0260】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）以如下量通過使用口服劑型或靜脈用劑型進行口服投予或靜脈內投予，所述量為使所述免疫治療劑的局部（例如，實體瘤的腫瘤位置或其附近）濃度為約0.005 μ g/ml至約1 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約2 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約3 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約4 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約5 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約6 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約7 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約8 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約9 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約10 μ g/ml、約0.005 μ g/ml至約11 μ g/ml或約0.005 μ g/ml至約12 μ g/ml（包括所有端點值）。

【0261】所述免疫治療劑的局部（例如，實體瘤的腫瘤位置或其附近）濃度可使用本領域已知的方法檢測，例如，測量組織或血清濃度。治療劑的局部有效濃度取決於其通過不同途徑的吸收、組織分佈及代謝過程，並且治療劑的血漿藥代動力學及組織濃度可使用本領域已知的方法進行常規測量。

【0262】在部分具體實施例中，所述免疫治療劑以如下量進行投予，所述量為使所述免疫治療劑的局部（例如，實體瘤的腫瘤位置或其附近）濃度為約0.05 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.1 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.15 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.2 μ g/ml至約0.5 μ m/ml、約0.3 μ g/ml至約0.5 μ g/ml或約0.4 μ g/ml至約0.5 μ g/ml（包括所有端點值）。

【0263】在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的口服製劑以如下劑量每週兩次投予個體，所述劑量為：約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.001mg/kg至約0.02mg/kg、約0.002mg/kg至約0.02mg/kg、約0.003mg/kg至約0.02mg/kg、約0.004mg/kg至約0.02mg/kg、約0.005mg/kg至

約0.02mg/kg、約0.006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.01mg/kg至約0.02mg/kg或約0.015mg/kg至約0.02mg/kg（包括所有端點值）。在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的口服製劑以如下劑量每週兩次投予個體，所述劑量為：約0.0005mg/kg至約0.0006mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0007mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0008mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0009mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.001mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.002mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.003mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.004mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.005mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.006mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.007mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.008mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.009mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.01mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg（包括所有端點值）。

【0264】在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的口服製劑以如下劑量每週兩次投予個體，所述劑量為：小於或等於約0.0005mg/kg、小於或等於約0.0006mg/kg、小於或等於約0.0007mg/kg、小於或等於約0.0008mg/kg、小於或等於約0.0009mg/kg、小於或等於約0.001mg/kg、小於或等於約0.002mg/kg、小於或等於約0.003mg/kg、小於或等於約0.004mg/kg、小於或等於約0.005mg/kg、小於或等於約0.006mg/kg、小於或等於約0.007mg/kg、小於或等於約0.008mg/kg、小於或等於約0.009mg/kg、小於或等於約0.01mg/kg。

【0265】在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予個體，所述劑量為：約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.02mg/kg、約

0.0007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.001mg/kg至約0.02mg/kg、約0.002mg/kg至約0.02mg/kg、約0.003mg/kg至約0.02mg/kg、約0.004mg/kg至約0.02mg/kg、約0.005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.01mg/kg至約0.02mg/kg或約0.015mg/kg至約0.02mg/kg（包括所有端點值）。在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予個體，所述劑量為：約0.0005mg/kg至約0.0006mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0007mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0008mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.0009mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.001mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.002mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.003mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.004mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.005mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.006mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.007mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.008mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.009mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.01mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg（包括所有端點值）。

【0266】在部分具體實施例中，所述方法包括將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的靜脈用製劑以約0.0008mg/kg至約0.0133mg/kg的劑量每週一次投予個體。

【0267】在部分具體實施例中，將包含所述免疫治療劑（例如，瑞喹莫德或其類似物）的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予個體，所述劑量為：小於或等於約0.003mg/kg、小於或等於約0.004mg/kg、小於或等於約0.005mg/kg或者為約0.006mg/kg至約0.01mg/kg。關於免疫治療劑的安全劑量請參見Jurk等人，Nature Immunology, Vol. 4, No.6''499 (2002)以及Pockros

等人，J. Hepatology, 47:174-182 (2007)。該參考文獻的全部內容通過引用併入本文。

III. 藥物製劑及投予方式

【0268】本發明還涉及包含本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽以及一或多藥學上可接受的載體的藥物製劑。

【0269】本文所述的化合物（例如，其加成鹽或水合物）以及藥學上可接受的載體可使用多種不同的投予模式或途徑遞送至患者。合適的投予途徑包括但不限於：吸入投予、透皮投予、口服投予、直腸投予、透過黏膜投予、腸道投予及腸胃外投予（包括肌肉內、皮下及靜脈注射）。較佳地，包含作為靶向部分的抗體或抗體片段的本發明的化合物以腸胃外的方式投予，更佳地，以靜脈注射方式投予。

【0270】本文所使用的術語「投予」意在包括直接及間接地將化合物遞送至期望的作用位點的所有方式。

【0271】本文所述的化合物或其藥學上可接受的鹽及/或其水合物可單獨投予，與本發明的其他化合物組合投予及/或與其他治療劑聯合以混合劑的形式投予。當然，對可與本發明的化合物組合投予的治療劑的選擇部分取決於治療中的病症。

【0272】例如，當向患有由依賴於自誘導物的生物體引起的疾病狀態的患者投予時，本發明的化合物可以混合劑的形式投予，所述混合劑含有用於治療疼痛、感染及其他症狀以及通常與疾病有關的副作用的藥劑。這些藥劑包括例如，鎮痛劑、抗生素，等等。

【0273】當向正在進行癌症治療的患者投予時，化合物可以混合劑的形式投予，所述混合劑包含抗癌劑及/或補充增效劑。所述化合物還可以含有治

療放療的副作用的藥劑的混合劑的形式投予，所述治療放療的副作用的藥劑例如，止吐藥，防輻射劑，等等。

【0274】可與本發明的化合物組合投予的補充增效劑包括例如，三環類抗抑鬱藥（例如，米帕明（imipramine）、地昔帕明（desipramine）、阿米替林（amitriptyline）、氯米帕明（clomipramine）、曲米帕明（trimipramine）、多塞平（doxepin）、去甲替林（nortriptyline）、普羅替林（protriptyline）、阿莫沙平（amoxapine）及馬普替林（maprotiline）），非三環類抗抑鬱藥（例如，舍曲林（sertraline）、曲唑酮（trazodone）及西酞普蘭（citalopram））， Ca^{2+} 拮抗劑（例如，維拉帕米（verapamil）、硝苯地平（nifedipine）、尼群地平（nitrendipine）及卡羅維林（caroverine）），兩性黴素，三苯乙醇類似物（例如，它莫昔芬（tamoxifen）），抗心律失常藥物（例如，奎尼丁（quinidine）），抗高血壓藥物（例如，利血平（reserpine）），硫醇消耗物（例如，丁硫氨酸及亞砷亞胺）以及甲醯四氫葉酸鈣。

【0275】本發明的活性化合物以本身的形式投予或者以藥物組合物的形式投予，在所述藥物組合物中，所述活性化合物與一或多藥學上可接受的載體、賦形劑或稀釋劑混合。根據本發明使用的藥物組合物通常使用一或多生理學可接受的載體以常規方式配製，所述生理學可接受的載體包含賦形劑及佐劑，所述生理學可接受的載體有利於將活性化合物加工成可在藥學上使用的製劑。合適的劑型取決於所選擇的投予途徑。

【0276】對於透過黏膜投予而言，在劑型中使用適於待穿透的屏障的滲透劑。這些滲透劑通常為本領域已知的。

【0277】對於口服投予而言，化合物易於通過將活性化合物與本領域已知的藥學上可接受的載體結合配製。這些載體能夠使本發明的化合物配製成由待治療的患者口服的片劑、藥丸、糖衣藥丸、膠囊、液體、凝膠、糖漿、

漿狀物及懸浮液。口服的藥物製劑可通過如下方式獲得：將固體賦形劑與活性劑化合物混合，任選地研磨得到的混合物，並對粒子混合物進行加工，如果想要得到片劑或糖衣片芯的話，需要在該過程之前加入合適的佐劑。具體而言，合適的賦形劑為填充劑（例如，包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇的糖），纖維素製劑（例如，玉米澱粉、小麥澱粉、大米澱粉、土豆澱粉、明膠、黃耆膠、甲基纖維素、羥丙基甲基纖維素、羧乙基纖維素鈉）及/或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）。如果需要的話，可加入崩解劑，例如，交聯的聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或海藻酸或其鹽（例如，海藻酸鈉）。

【0278】向糖衣片芯提供合適的包衣。為了實現這個目的，可使用濃縮的糖溶液，該溶液可任選地含有阿拉伯樹膠、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝膠、聚乙二醇及/或二氧化鈦、漆用溶液及合適的有機溶劑或溶劑混合物。可將染料或顏料加至片劑或糖衣藥丸包衣中，用於識別或表徵不同的活性化合物劑量組合。

【0279】可口服使用的藥物製劑包括由明膠製成的推合式膠囊及由明膠及增塑劑（例如，丙三醇或山梨糖醇）製成的軟的密封的膠囊。推合式膠囊可含有與諸如乳糖的填充劑、諸如澱粉的黏合劑及/或諸如滑石粉或硬脂酸鎂的潤滑劑及任選地穩定劑混合的活性成分。在軟膠囊中，活性化合物可溶解於或懸浮於合適的液體中，例如，脂肪油、液體石蠟或液體聚乙二醇。此外，可加入穩定劑。用於口服投予的所有劑型的劑量應當適於這種投予方式。

【0280】對於口腔投予而言，組合物可以通過常規方式配製的片劑或含片的形式投予。

【0281】對於吸入投予而言，根據本發明使用的化合物便於通過使用合適的推進劑（例如，二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳

或其他合適的氣體)以由加壓包或噴霧器提供的噴霧的形式遞送。在使用加壓噴霧的情況下，劑量單位可通過提供遞送計量的量的閥來確定。在吸入器或吹入器中使用的膠囊及藥筒(例如，明膠膠囊及藥筒)可被配製為含有化合物及合適粉末基體(例如，乳糖或澱粉)的粉末混合物的劑型。

【0282】化合物可被配製為通過注射(例如，快速注射或連續輸注)方式腸胃外投予的劑型。注射為本發明的組合物的較佳的投予方法。用於注射的劑型可以帶有添加的防腐劑的單位劑量形式提供，例如，以安瓶或多劑量容器的形式提供。組合物可採用諸如油性載體或水性載體中的懸浮液、溶液或乳液的形式並且可含有諸如懸浮劑、穩定劑及/或分散劑的調配劑(formulatory)，並且可加入例如交聯的聚乙烯吡咯烷酮、瓊脂或海藻酸或其鹽(例如，海藻酸鈉)。

【0283】用於腸胃外投予的藥物劑型包括水溶性形式的活性化合物的水溶液。此外，活性化合物的懸浮液可製備成合適的油性注射懸浮液。合適的親脂性溶劑或載體包括脂肪油(例如，芝麻油)或合成的脂肪酸酯(例如，油酸乙酯或甘油三酯)或脂質體。水性注射懸浮液可包含如下物質：該物質增加懸浮液的黏度，例如，羧甲基纖維素鈉、山梨糖醇或葡聚糖。任選地，懸浮液還可含有合適的穩定劑或藥劑，該穩定劑或藥劑增加化合物的溶解度，從而製備高度濃縮的溶液。對於注射而言，本發明的藥劑可被配製成水性溶液，較佳配製成生理相容性緩衝液(例如，Hanks溶液、林格氏溶液或生理鹽水緩衝液)。

【0284】可選地，活性成分可為使用前溶解於合適的載體中的粉末形式，所述合適的載體例如，無菌無熱原水。

【0285】化合物還可被配製成直腸用組合物，例如，栓劑或保留灌腸劑型，例如含有常規栓劑基體(例如可哥油或其他甘油酯)。

【0286】除了前述劑型之外，化合物還可被配製成長效製劑。這種長期起效的劑型可通過植入或經皮遞送（例如，皮下遞送或肌肉內遞送）、肌肉內注射或透皮貼劑投予。因此，例如，化合物可通過合適的聚合材料或疏水性材料（例如，可接受的油中的乳液）或離子交換樹脂配製或可將化合物配製成微溶衍生物，例如，配製成微溶的鹽。

【0287】藥物組合物還可包含合適的固體或凝膠相載體或賦形劑。這些載體或賦形劑的實例包括碳酸鈣、磷酸鈣、各種醣類、澱粉、纖維素衍生物、明膠及諸如聚乙二醇的聚合物。

【0288】較佳的藥物組合物為配製成注射劑型的組合物，例如，靜脈注射劑型，並且該較佳的藥物組合物包含基於總的100重量%的藥物組合物的約0.01重量%至約100重量%的本發明的化合物。藥物配體偶聯物可為抗體-細胞毒素偶聯物，其中，選擇靶向特定癌症的抗體。

【0289】在部分具體實施例中，本發明的藥物組合物更包含其他治療劑。

【0290】在部分具體實施例中，所述其他治療劑為抗癌劑。

【0291】在部分具體實施例中，其他抗癌劑選自：抗代謝藥物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GNRh調節劑或其混合物。

【0292】在部分具體實施例中，所述其他治療劑為化療劑。

【0293】本文的「化療劑」是指在治療癌症中有用的化學化合物。實例包括但不限於：吉西他濱（Gemcitabine），伊立替康（Irinotecan），阿黴素（Doxorubicin），5-氟尿嘧啶（5-Fluorouracil），阿糖胞苷（Cytosine arabinoside，“Ara-C”），環磷醯胺（Cyclophosphamide），塞替派（Thiotepa），白消安（Busulfan），細胞毒素，紫杉酚，甲氨蝶呤（Methotrexate），順鉑（Cisplatin），美法侖（Melphalan），長春鹼（Vinblastine）及卡鉑（Carboplatin）。

【0294】在部分具體實施例中，第二化療劑選自：他莫昔芬（tamoxifen），雷洛昔芬（raloxifene），阿那曲唑（anastrozole），依西美坦（exemestane），來曲唑（letrozole），伊馬替尼（imatinib），紫杉醇（paclitaxel），環磷醯胺（cyclophosphamide），洛伐他汀（lovastatin），含羞草素（minosine），吉西他濱（gemcitabine），阿糖胞苷（cytarabine），5-氟尿嘧啶，甲氨蝶呤，多西他賽（docetaxel），戈舍瑞林（goserelin），長春新鹼（vincristine），長春鹼（vinblastine），諾考達唑（nocodazole），替尼泊苷（teniposide），依託泊苷（etoposide），吉西他濱，埃博黴素（epothilone），長春瑞濱（vinorelbine），喜樹鹼（camptothecin），柔紅黴素（daunorubicin），放線菌素D（actinomycin D），米托蒽醌（mitoxantrone），吡啶（acridine），阿黴素（doxorubicin），表柔比星（epirubicin）或去甲氧基柔紅黴素（idarubicin）。

IV. 試劑盒

【0295】另一方面，本發明提供一種試劑盒，所述試劑盒包含本文提供的治療組合以及使用所述治療組合的說明書。所述試劑盒還包括容器及任選地一或多小瓶、測試管、燒瓶、瓶子或注射器。其他形式的試劑盒對於本領域技術人員而言是顯而易見的並且在本發明的範圍內。

V. 醫療用途

【0296】另一方面，本發明提供一種用於治療需要這種治療的個體體內的疾病狀態的方法，所述方法包括將治療組合或藥物組合物投予所述個體，所述治療組合或藥物組合物包含治療有效量的本發明的化合物或其藥學上可接受的鹽，以及藥學上可接受的載體。

【0297】除了上述組合物及構建體之外，本發明還提供本發明的組合的多種用途。本發明的組合的用途包括：殺死腫瘤細胞或癌細胞或者抑制腫瘤細胞或癌細胞的生長、增殖或複製，治療癌症、治療癌前症狀、預防腫瘤細胞或癌細胞繁殖、預防癌症、預防表現自體免疫抗體的細胞繁殖。這些用途包括將有效量的本發明的化合物投予有此需要的諸如哺乳動物或人類的動物。

【0298】本發明的組合可用於治療諸如人類的動物體內的疾病（例如，癌症）。本發明提供組合及其在治療腫瘤中的用途，所述用途包括以藥學上可接受的方式向個體提供藥學有效量的本發明的組合物。

【0299】本文的「癌症」是指人體內的病理狀態，其特徵為不受控制的細胞增殖。實例包括但不限於：癌症、淋巴瘤、母細胞瘤及白血病。癌症的更加具體的實例包括但不限於：肺（小細胞及非小細胞）癌、乳腺癌、前列腺癌、類癌性癌症、膀胱癌、胃癌、胰腺癌、肝癌（肝細胞癌）、肝母細胞瘤、結腸直腸癌、頭頸癌、鱗狀細胞癌、食管癌、卵巢癌、子宮癌、子宮內膜癌、間皮瘤、黑色素瘤、肉瘤、骨肉瘤、脂肪肉瘤、甲狀腺癌、硬纖維瘤、急性髓細胞白血病（AML）及慢性髓細胞白血病（CML）。

【0300】本文的「抑制」或「治療」是指降低、治療性及預防性治療，其中，目的是降低或預防指定的病理性失調或病症。在一個實施例中，投予本發明的化合物之後，癌症患者可經歷腫瘤大小減小。「治療」包括（1）抑制患有或表現出疾病的病理或症狀的個體體內的疾病；（2）緩解患有或表現出疾病的病理或症狀的個體體內的疾病；及/或（3）影響患有或表現出疾病的病理或症狀的個體或患者體內的疾病的任何可測量的降低。本發明的化合物在一定程度上可防止癌細胞生長及/或殺死癌細胞，在該程度上的本發明的化合物可為抑制細胞生長的及/或細胞毒性的。

【0301】本文的「治療有效量」是指有效「治療」個體或哺乳動物體內的失調的本文提供的化合物的量。在治療癌症的情況下，治療有效量的藥物可降低癌細胞的數目，使腫瘤大小減小，抑制癌細胞浸潤進入周圍器官，抑制腫瘤轉移，抑制腫瘤生長至某一程度，及/或一定程度地減輕與癌症相關的症狀中的一或多。

【0302】與一或多其他治療劑「組合」投予包括同時投予及以任何順序連續投予。本文所使用的術語「藥物組合」是指通過混合活性成分或組合活性成分得到的產品，並且包括活性成分的固定組合及非固定組合兩者。術語「固定組合」是指活性成分（例如通式（1）的化合物）及組合藥劑以單個實體或劑量同時投予於患者。術語「非固定組合」是指活性成分（例如通式（1）的化合物）及組合藥劑作為分開的實體同時或按順序（沒有特定的時間限制）投予於患者，這種投予向患者體內提供治療有效量的活性成分。後者還用於混合劑治療，例如，投予三種或三種以上活性成分。

【0303】在部分具體實施例中，所述疾病狀態為腫瘤或癌症。在部分具體實施例中，癌症或腫瘤選自：胃癌、結腸癌、直腸癌、肝癌、胰腺癌、肺癌、乳腺癌、子宮頸癌、子宮體癌、卵巢癌、睪丸癌、膀胱癌、腎癌、腦癌/中樞神經系統癌症、頭頸癌、咽喉癌、霍奇金氏疾病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、白血病、黑色素瘤、非黑色素瘤皮膚癌、急性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、尤因氏肉瘤、小細胞肺癌、絨毛膜上皮癌、橫紋肌肉瘤、Wilms腫瘤、神經母細胞瘤、多毛細胞白血病、口咽癌、食道癌、喉癌或淋巴瘤。

【0304】在部分具體實施例中，所述疾病狀態包括異常細胞增殖，例如癌前病變。

【0305】本發明尤其對於治療動物體內的癌症及抑制動物體內的腫瘤細胞或癌細胞的繁殖有用。癌症或癌前病症包括腫瘤、轉移或任何特徵為不受控制的細胞生長的疾病或失調，癌症或癌前病症可通過投予本發明的藥物-配體複合物來治療或預防。化合物將活化部分遞送至腫瘤細胞或癌細胞。在部分具體實施例中，靶向部分與癌細胞或腫瘤細胞相關抗原特異性結合。由於活化部分靠近配體，所以在內在化之後，活化部分可通過例如受體介導的內吞作用被攝取進入腫瘤細胞或癌細胞的內部。抗原可連接至腫瘤細胞或癌細胞或者可為與腫瘤細胞或癌細胞有關的細胞外基質蛋白質。一旦進入細胞內部，連接體以水解的方式裂解或被腫瘤細胞相關蛋白酶或癌細胞相關蛋白酶以酶的方式裂解，從而釋放活化部分。釋放的活化部分隨後自由擴散並誘導或提高免疫細胞或腫瘤細胞的免疫活性。在可選的具體實施例中，活化部分從化合物腫瘤微環境中裂解出來，隨後藥物滲入細胞。

【0306】可被本發明的化合物靶定的癌前症狀的代表性的實例包括：化生、增生、異常、結腸直腸息肉、光化性角化病、光化性唇炎、人乳頭瘤病毒、白斑、扁平苔蘚及博溫氏病。

【0307】可被本發明的化合物靶定的癌症或腫瘤的代表性實例包括：肺癌、結腸癌、前列腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、睪丸癌、中樞神經系統癌、腎臟癌、腎癌、胰腺癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、子宮頸癌及白血病。對於本領域普通技術人員來說明顯的是，可選擇使活化部分靶定待用藥物治療的腫瘤組織的在化合物中使用的特定靶向部分（即，選擇對腫瘤特異性抗原具有特異性的靶向劑）。這種靶向部分的實例是本領域已知的，實例包括用於治療乳腺癌的抗Her2，用於治療淋巴瘤的抗CD20，用

於治療前列腺癌的抗PSMA及用於治療淋巴瘤（包括非霍奇金淋巴瘤）的抗CD30。

【0308】在部分具體實施例中，異常增殖的細胞是癌細胞。

【0309】在部分具體實施例中，癌症選自：乳腺癌、結腸直腸癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、濾泡性淋巴瘤、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌及腎細胞癌。

【0310】在部分具體實施例中，本發明提供用於殺傷細胞的化合物。所述化合物以足以殺傷所述細胞的量投予細胞。在例示性的具體實施例中，所述化合物投予帶有所述細胞的個體。在另一例示性的具體實施例中，所述投予使腫瘤的生長延遲或停止，所述腫瘤包括所述細胞（例如，所述細胞可為腫瘤細胞）。對於延遲生長的投予而言，所述細胞的生長速度應當為比投予前的生長速度小至少10%。較佳地，生長速度會延遲至少20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或完全停止。

【0311】此外，本發明提供用作藥物的本發明的化合物或藥物組合物。本發明還提供用於殺傷腫瘤細胞或癌細胞、抑制或延遲腫瘤細胞或癌細胞的增殖或者用於治療涉及TLR7及/或TLR8的疾病的化合物或藥物組合物。

有效劑量

【0312】適用於本發明的藥物組合物包括包含治療有效量的活性成分的組合物，所述治療有效量即為有效實現期望目的的量。對特定應用有效的實際量將（尤其）取決於治療中的病症。有效量的確定恰好在本領域技術人員的能力範圍內（尤其是根據本文具體公開的內容）。

【0313】對於本文所述的任何化合物而言，治療有效量可最先通過細胞培養檢測法確定。目標血藥濃度為能夠抑制細胞生長或分裂的活性化合物的濃度。在較佳的具體實施例中，細胞活性的至少25%被抑制。能夠誘導至少約30%、50%、75%或甚至90%或者更高的細胞活性抑制的活性化合物的目標血藥濃度為目前較佳的。可監測患者體內的細胞活性抑制的百分數，從而評估所達到的血藥濃度的適當性，並且可上調或下調劑量以實現期望的抑制百分數。

【0314】如本領域已知的，用於人體的治療有效量還可通過動物模型來確定。例如，用於人體的劑量可被配製成實現已在動物體內發現的有效循環濃度。如上所述，人體內的劑量可通過監測細胞抑制及上調或下調劑量來調節。

【0315】治療有效劑量還可通過已知的表現出類似藥理學活性的化合物的人體資料來確定。所使用的劑量可基於與已知化合物比較的所投予的化合物的相對生物利用度及效力來調節。

【0316】基於上述方法及本領域熟知的其他方法為實現人體內的最大效力對劑量進行調節恰好在本領域普通技術人員的能力範圍內。

【0317】在局部投予的情況下，所投予的化合物的全身循環濃度不是特別重要。在這種情況下，投予化合物以達到在局部區域有效實現期望的結果的濃度。

【0318】本文公開的特定抗體的治療有效量還可作為與免疫治療劑的組合的成分投予，以單一混合物的形式投予或分開投予。在部分具體實施例中，治療有效量是消除或減小患者腫瘤負擔的量或者是預防或降低轉移的細胞的增殖的量。劑量可取決於多種參數，包括腫瘤本身的性質、患者的歷史、患者的情況、可能共同使用的其他溶瘤藥劑以及投予方法。投予方法包括

注射（例如，腸胃外注射、皮下注射、靜脈內注射、腹膜內注射，等等），對於注射而言，抗體被配製在無毒的藥物可接受的載體中，所述載體例如水、林格氏溶液、葡萄糖溶液、5%人血清白蛋白、不揮發的油、油酸乙酯或脂質體。典型的劑量可以是約0.01mg/kg至約20mg/kg，例如約0.1mg/kg至約10mg/kg。其他有效投予方法及有效劑量可通過常規實驗確定並且在本發明的範圍內。

【0319】當將藥劑用於組合治療時，所投予的藥劑（本文公開的）的治療有效量可隨所期望的效果以及待治療的個體而發生改變。例如，所述個體可以靜脈內的方式接受至少1mg/kg（例如，1mg/kg至20mg/kg，2.5mg/kg至10mg/kg，或3.75mg/kg至5mg/kg）的每種抗體藥劑。劑量可以分開的若干劑的形式（例如，每天2劑、3劑或4劑）投予，或者可以單一劑量投予。

【0320】在組合投予的方法中，藥劑可與在本發明中使用的抗體同時投予，或者藥劑可在本發明中使用的抗體的投予之前或之後投予。

【0321】對於其他投予模式而言，劑量及間隔可分開調節，從而提供對於治療中的特定臨床適應症有效的投予的化合物的血藥濃度。例如，在一種具體實施例中，根據本發明的化合物可以相對高的濃度每天多次投予。可選地，更加理想的是，以最小有效濃度投予本發明的化合物並且使用較低頻率的投予方案。這會提供與個體的疾病的嚴重程度相稱的治療方案。

【0322】使用本文的教導可安排有效的治療方案，而不導致較大的毒性，並且還完全有效地治療特定患者表現出的臨床症狀。這種安排應當包括通過考慮多種因素仔細選擇活性化合物，所述多種因素例如，化合物效力、相對生物利用度、患者體重、存在的不良副作用及其嚴重性、較佳的投予模式及所選擇的藥劑的毒性特徵。

【0323】雖然本文描述並顯示本發明的較佳的具體實施例，但是對於本領域技術人員而言顯而易見的是，這些具體實施例僅僅是舉例說明。本領域技術人員可對這些具體實施例作出多種改變、修改及替換，而不背離本發明。應當理解的是，本文所述的本發明的可選具體實施例可用於實踐本發明。通過所附的申請專利範圍來限定本發明的範圍，並且這些申請專利範圍範圍內的方法及結構及其等同物也被所附的申請專利範圍涵蓋。

實施例

【0324】本發明進一步通過下述實施例舉例說明，但本發明不限於此，下述實施例舉例說明本發明的化合物的製備方法。

實施例 1

【0325】從PBMC中富集人樹突細胞（DC）

【0326】通過Ficoll離心，由從健康的自願供體中獲得的血沉層製備人PBMC。通過使用負向消滅，由帶有來自人PBMC的抗CD3抗體、抗CD19抗體、抗CD20抗體、抗CD14抗體及抗CD16抗體的混合物的磁珠（Miltenyi Biotec Inc. San Diego, CA）富集樹突細胞。用山羊抗小鼠FITC（譜系）、HLA-DR-APCCy7、CD123-BV421及CD11C-APC對富集的DC進行染色。染色的細胞在BD LSR Fortessa（BD Biosciences）上進行分析。抗CD3單株抗體、抗CD4單株抗體、抗CD11C單株抗體、抗CD19單株抗體、抗CD14單株抗體、抗CD16單株抗體、抗CD123單株抗體購自BD Biosciences, CA或Biolegend, San Diego, CA。

【0327】對富集的人DC的刺激以及細胞激素的表現

【0328】將 $1-2 \times 10^5$ 富集的DC接種於100 μ l培養基中的96孔平板中，將100 μ l稀釋的刺激劑（包括TLRL）加至平板中並在37°C的培養器中培養20至22小時。收集上清液並通過ELISA（Mabtech AB, Sweden）分析人IFN- α ，IL-12(p70)及TNF- α 。

【0329】圖1A至圖1G顯示通過由來自三位健康供體的富集的人DC對細胞激素產量的分析。富集的人DC接種於96孔板中並在37°C培養器中用異源性未處理（培養基）的或處理的不同濃度的TLRL直接培養20至22小時。收集上清液並通過ELISA分析人IFN- α ，IL-12(p70)及TNF- α 。資料以一式三份的培養物的平均值 $\pm$ SD的形式表示。進行來自三位健康供體的三個單獨的實驗（供體1：圖1A，供體2：圖1B至圖1D；供體3：圖1E至圖1G）。

實施例 2

【0330】使用曲妥珠單抗與瑞喹莫德的組合治療進行體內腫瘤細胞殺傷試驗

【0331】對於源自患者的胃癌異種移植物（PDX）小鼠模型的研究而言，將6至8周齡的雌性Balb/c裸鼠（獲自SLAC, Shanghai, China）用於腫瘤碎片移植。根據實驗室動物護理及使用指南及動物護理及使用委員會（Institutional Animal Care and Use Committee）的規定，用正常裸鼠飲食飼養動物並且將動物養在SPF動物設施中。將大小為約15 mm³至30 mm³的患者STO#69（her2過表現）或STO#179（耐藥）胃腫瘤碎片（皮下）移植到Balb/c裸鼠的右側。

【0332】通過靜脈注射途徑投予與0.085 mg/kg或0.170 mg/kg的瑞喹莫德組合的10 mg/kg 抗體（QWKx4）。通過卡尺每週測量一次腫瘤以確定其皮下生長。用卡尺每週測量兩次腫瘤的二維大小。使用如下方程式計算腫瘤體

積：腫瘤體積=(長度×寬度²)×0.5。平均腫瘤體積或體重使用畫圖程式Prism 5 (GraphPad) 繪製。效力研究的終點設置在第一次治療後30天至45天或者當腫瘤大小達到2000 mm³以上時（無論哪個先達到）。如果小鼠失去超過20%的體重或者病得很重並且無法得到足夠的食物或水，那麼將其從研究中除去並實施安樂死。在終點收集小鼠的腫瘤，在液態N₂中半冷凍並在福馬林中半固定，用於製備FFPE組織。

【0333】圖2顯示瑞喹莫德在PDX her2過表現的胃癌模型中的治療效力。皮下帶有源自患者的胃部腫瘤的6-8周齡的雌性BALB/c nu/nu 裸鼠用結合了0.085mg/kg或0.170mg/kg的瑞喹莫德的10 mg/kg的抗體以靜脈注射方式處理，QWKx4（每組10只小鼠）。每週進行一次處理持續四周。資料表示平均腫瘤體積（平均值±SD）。腫瘤生長曲線在腫瘤大小達到2000mm³時停止。

【0334】圖3顯示瑞喹莫德在PDX耐藥性表現her2的胃部腫瘤模型中的治療效力。皮下帶有源自患者的胃部腫瘤的6-8周齡的雌性BALB/c nu/nu 裸鼠用結合了0.085mg/kg或0.170mg/kg的瑞喹莫德的10 mg/kg的抗體以靜脈注射方式處理，QWKx4（每組10只小鼠）。每週進行一次處理持續四周。資料表示平均腫瘤體積（平均值±SD）。腫瘤生長曲線在腫瘤大小達到2000mm³時停止。

實施例 3

【0335】使用抗-neu與TLRL組合治療在免疫感受態小鼠中的體內腫瘤細胞殺傷

【0336】所有BALB/c小鼠飼養在特定的無病原體條件下並且根據公共動物護理及使用委員會設定的動物實驗指南使用6-16周齡的BALB/c小鼠。所有實驗已由公共動物護理及使用委員會批准並且遵循相關監管標準。TUBO

(其是源自表現轉化大鼠neu的BALB-neuT Tg小鼠體內的自發性乳房腫瘤的細胞系)在5% CO₂中培養並且在體外在補充有10%熱滅活的胎牛血清(FBS)(Sigma), 10%NCTC109培養基, 2mmol/L L-穀氨醯胺, 0.1 mmol/L MEM非必需氨基酸, 100單位/mL青黴素及100μg/mL鏈黴素的DMEM中維持。抗-neu mAb 7.16.4 (BioXcell, NH) 識別大鼠neu的近膜區並且與4D5 (曲妥珠單抗的前體) 競爭以結合並抑制腫瘤生長。通過在1x胰蛋白酶EDTA中培養3-5分鐘從培養瓶中除去黏附的TUBO細胞。在1xPBS中洗滌細胞2-3次並且通過台盼藍排除進行計數。TUBO細胞(3-5x10⁵)被以s.c.的方式注射至6-8周齡的麻醉的小鼠背部。沿著三個正交軸(x, y及z)測量腫瘤體積並且計算腫瘤體積=(xyz)/2。用在500 μL 1xPBS中稀釋的100ug的抗-neu抗體(克隆: 7.16.4)或TLRL組合處理小鼠, 每週兩次。沿著腫瘤生長曲線圖的x-軸, 由不同的三角形表示注射時間點。

【0337】圖4顯示抗-neu及TLRL對TUBO腫瘤模型的協同增強抗腫瘤作用。WT BALB/c 小鼠(n=8/每組)通過s.c.方式注射有5x10⁵個TUBO細胞並且在第13天、第16天、第20天及第24天用75μg抗-neu抗體(克隆: 7.16.4)單獨處理或與TLRL組合處理上述小鼠。每三天一次測量腫瘤體積及重量持續28天。

【0338】在單獨的實驗中, 用1xPBS洗滌4x10⁴個TUBO細胞2-3次並且通過台盼藍排除法進行計數。隨後通過i.v.方法經由小鼠尾靜脈注射上述細胞, 確立腫瘤細胞轉移進入肺部。在注射上述細胞之後12天, 通過i.v.方法每週三次注射在500uL 1xPBS中稀釋的100 ug 抗-neu抗體(克隆: 7.16.4)或各種不同劑量的TLRL組合以對小鼠進行治療。

【0339】圖5A至圖5E顯示TLRL提高了抗-neu對Bab1/c小鼠體內的TUBO肺部腫瘤的治療效力。以i.v.方式將4x10⁵個TUBO細胞注入WT BALB/c小鼠

(n=10/每組)的小鼠尾部並且在第12天(q7d)開始用100μg 抗-neu抗體(克隆：7.16.4)單獨治療小鼠持續三次，用TLRL單獨治療小鼠持續三次，或者用與不同劑量的TLRL的抗體組合治療小鼠持續三次。觀察存活率、體重及每天的活動持續長達100天。

【0340】結果顯示，基於從小鼠體內及體外實驗資料轉化而來的劑量，人體內的每週有效劑量可以是0.0008mg/kg至0.0067mg/kg，其中，對0.1μg/劑，0.2μg/劑，0.4μg/劑，0.8μg/劑及1.6μg/劑進行了檢測。表3是轉化表格。

表 3

實驗中的每一劑的量	小鼠 (20g)	猴	人體
μ/劑 (i.v.)	mg/kg	mg/kg	mg/kg
0.1	0.0050	0.0013	0.0004
0.2	0.0100	0.0025	0.0008
0.4	0.0200	0.0050	0.0017
0.8	0.0400	0.0100	0.0033
1.6	0.0800	0.0200	0.0067
3.2	0.1600	0.0400	0.0133
6.4	0.3200	0.0800	0.0267

【0341】上述轉化基於如下假設：小鼠重量為20g（通常為20g至25g）。對於轉化的假設及常數而言，可參見Freireich EJ 等人, Quantitative Comparision of Toxicity of Anticancer Agents in Mouse, Rat, Dog, Monkey and Man, Cancer Chemother Rep 1966;50(4):219-244, 該參考文獻的全部內容通過引用併入本文。

實施例4

【0342】由TLRL通過IFN可誘導基因在小鼠PBMC中的表現檢測全身免疫活化

【0343】在所顯示的時間點向購自 Vital River 的6-8周齡的雌性Balb/c小鼠靜脈內注射TLRL，抽取小鼠血樣並且由qPCR檢測IFN可誘導基因。一旦確定了表現IFN可誘導基因的峰值時間，使用不同劑量的TLRL進行單獨的實驗。在所顯示的時間點，抽取小鼠血樣並且檢測IFN可誘導基因。進行定量即時PCR並且相對於兩種管家基因（肌動蛋白）的幾何平均值對基因表現資料進行標準化：

小鼠肌動蛋白 F：CATTGCTGACAGGATGCAGAAGG (SEQ ID NO.:1),
 小鼠肌動蛋白 R：TGCTGGAAGGTGGACAGTGAGG (SEQ ID NO.:2);
 小鼠 Inf-b: F：CTCCAGCACTGGGTGGAATG (SEQ ID NO.:3),
 小鼠 Inf-b R：AGTGGAGAGCAGTTGAGGAC (SEQ ID NO.:4);
 小鼠 Mx2: F：GTGGCAGAGGGAGAATGTCG (SEQ ID NO.:5),
 小鼠 Mx2 R：TAAACAGCATAACCTTTTGCGA (SEQ ID NO.:6);
 小鼠 Ifn-a: F：CCTGAGAGAGAAGAAACACAGCC (SEQ ID NO.:7),
 小鼠 Ifn-a R：GGCTCTCCAGACTTCTGCTCTG (SEQ ID NO.:8);
 小鼠 ISG15: F：CAGCAATGGCCTGGGACCTAA (SEQ ID NO.:9),
 小鼠 ISG15R：GGAAAGCCGGCACACCAATC (SEQ ID NO.:10)。

【0344】圖6A至圖6C顯示在TLRL注射之後IFN可誘導基因在小鼠PBMC中的表現。在不同的時間點從用TRIzol試劑冷凍保存的PBMC中分離RNA並且通過定量RT-PCR確定IFN可誘導基因的相對表現。在TLRL注射之後的5個小時時間過程中，隨時間檢測MX2基因（圖6A），並且在注射後兩個小時用不同劑量的TLRL測量MX2及ISG15基因（圖6B及圖6C）。各個值表示

所顯示的IFN可誘導基因相對於管家基因肌動蛋白的mRNA表現。柱狀圖代表來自三個單獨的動物的資料。 $**P < 0.01$; $***P < 0.001$ 。

統計學分析

【0345】所有比較的顯著性使用Student雙尾t檢驗計算，假設模擬組及樣品組之間的方差不相等，當 $p < 0.05$ 時認為結果是顯著的。參數之間的相關性使用斯皮爾曼秩相關檢驗評價， P 值 < 0.05 被認為是統計學上顯著的。

● 【符號說明】

無

● 【生物材料寄存】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】一種組合，其包含：

- (i) 有效量的抗癌靶向治療劑；以及
- (ii) 有效量的能夠活化人類漿細胞樹突細胞、類髓樹突細胞或NK細胞或其組合的免疫治療劑。

【第2項】如請求項1所述的組合，其中該靶向治療劑能夠特異性結合至腫瘤細胞或者相對於非腫瘤細胞能夠優先結合至腫瘤細胞。

【第3項】如請求項2所述的組合，其中該腫瘤細胞為癌細胞、肉瘤細胞、淋巴瘤細胞、骨髓瘤細胞或中樞神經系統癌症細胞。

【第4項】如請求項1至3中任一項所述的組合，其中該靶向治療劑能夠特異性結合腫瘤抗原或者相對於非腫瘤抗原能夠優先結合腫瘤抗原。

【第5項】如請求項4所述的組合，其中該腫瘤抗原選自於以下所組成的群組：CD2、CD19、CD20、CD22、CD27、CD33、CD37、CD38、CD40、CD44、CD47、CD52、CD56、CD70、CD79及CD137。

【第6項】如請求項4所述的組合，其中該腫瘤抗原選自於以下所組成的群組：4-1BB、5T4、AGS-5、AGS-16、血管生成素2、B7.1、B7.2、B7DC、B7H1、B7H2、B7H3、BT-062、BTLA、CAIX、癌胚抗原、CTLA4、Cripto、ED-B、ErbB1、ErbB2、ErbB3、ErbB4、EGFL7、EpCAM、EphA2、EphA3、EphB2、FAP、纖維蛋白、葉酸鹽受體、神經節苷酯GM3、GD2、糖皮質激素誘導的腫瘤壞死因子受體(GITR)、gp100、gpA33、GPNMB、ICOS、IGF1R、整聯蛋白 α v、整聯蛋白 α v β 、KIR、LAG-3、Lewis Y、間皮素、c-MET、MN碳酸酐酶IX、MUC1、MUC16、黏連蛋白-4、NKGD2、NOTCH、OX40、OX40L、PD-1、PDL1、PSCA、PSMA、RANKL、ROR1、ROR2、SLC44A4、多配

體蛋白聚糖-1、TACI、TAG-72、髓生蛋白、TIM3、TRAILR1、TRAILR2、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3及其變體。

【第7項】如請求項1至6中任一項所述的組合，其中該靶向治療劑包含免疫球蛋白、蛋白質、肽、小分子、奈米粒子或核酸。

【第8項】如請求項1至6中任一項所述的組合，其中該靶向治療劑包含抗體或其功能片段。

【第9項】如請求項8所述的組合，其中該抗體選自於以下所組成的群組：美羅華（利妥昔單抗）、赫賽汀（曲妥珠單抗）、愛必妥（西妥昔單抗）、維克替比（帕尼單抗）、Arzerra（Ofatumumab）、Benlysta（貝利木單抗）、Yervoy（伊匹單抗）、Perjeta（帕妥珠單抗）、Tremelimumab、Nivolumab、Dacetuzumab、Urelumab、MPDL3280A、Lambrolizumab、Blinatumomab、CT-011、MK-3475、BMS-936559、MED14736、MSB0010718C及margetuximab (MGAH22)。

【第10項】如請求項8所述的組合，其中該靶向治療劑包含Fab、Fab'、F(ab')₂、單結構域抗體、T與Abs二聚物、Fv、scFv、dsFv、ds-scFv、Fd、線性抗體、微小抗體、雙體抗體、雙特異性抗體片段、bibody、tribody、sc-雙體抗體、κ(λ)body、BiTE、DVD-Ig、SIP、SMIP、DART或者含有一或多CDR的抗體類似物。

【第11項】如請求項1所述的組合，其中該靶向治療劑包含VEGFR的ATWLPPR多肽、血小板反應蛋白-1模擬物、CDCRGDCFCG(環狀)多肽、SCH 221153片段、NCNGRC(環狀)多肽、CTTHWGFTLC多肽、CGNKRTRGC多肽(LyP-1)、奧曲肽、伐普肽、蘭樂肽、C-3940多肽、達必佳、利普安、諾雷德或西曲瑞克。

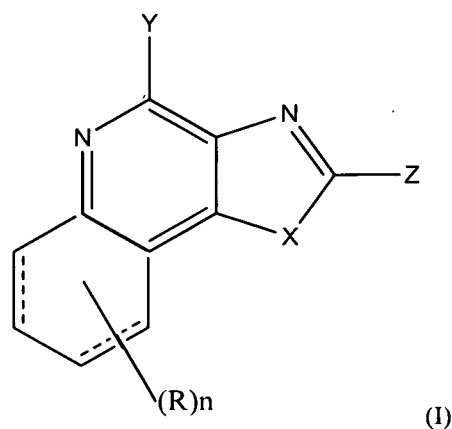
【第12項】如請求項1所述的組合，其中該靶向治療劑包含細胞外結構域(ECD)或PD-1、PDL-1、CTLA4、BTLA、KIR、TIM3、4-1BB、LAG3的可溶形式、全長的部分表面配體雙調蛋白、β動物纖維素、EGF、肝配蛋白、epigen、上皮調節蛋白、IGF、神經調節蛋白、TGF、TRAIL或VEGF。

【第13項】如請求項1所述的組合，其中該靶向治療劑包含奈米粒子或適體。

【第14項】如請求項1至13中任一項所述的組合，其中該免疫治療劑能夠特異性結合至人TLR7及/或TLR8。

【第15項】如請求項1至13中任一項所述的組合，其中該免疫治療劑包含：(a)單鏈RNA(ssRNA)，較佳為ORN02、ORN06、ssPoly(U)、ssRNA40、ssRNA41、ssRNA-DR或Poly(dT)；或者(b)受體配體類似物，較佳為CL075、CL097、CL264、CL307、Gardiquimod、洛索立賓、咪喹莫特或瑞喹莫德。

【第16項】如請求項1至13中任一項所述的組合，其中該免疫治療劑具有下式(I)⁰的結構：



其中虛線表示存在化學鍵或不存在化學鍵，

X是S或-NR₁，R₁是-W₀-W₁-W₂-W₃-W₄；

W₀是化學鍵，烷基，烯基，炔基，烷氧基或-烷基-S-烷基--，

W₁是化學鍵，--O--，或-NR₂--，其中R₂是氫，烷基或烯基，

W₂是化學鍵，--O--，--C(O)--，--C(S)--或-S(O)₂--，

W₃是化學鍵，--NR₃--，其中R₃是氫，烷基或烯基，

W₄為：氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，環烷基，芳基，芳氧基，

雜芳基或雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取

代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， $--NH_2$ ，硝基， $--$ 烷基-羥基， $--$ 烷基-芳基， $--$ 烷基-雜芳基， $--$ 烷基-雜環基， $--O-R_4$ ， $--O$ -烷基- R_4 ， $--$ 烷基- $O-R_4$ ， $--C(O)-R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-O-R_4$ ， $--C(O)-O-R_4$ ， $--S-R_4$ ， $--S(O)_2-R_4$ ， $--NH-S(O)_2-R_4$ ， $--$ 烷基- $S-R_4$ ， $--$ 烷基- $S(O)_2-R_4$ ， $--NHR_4$ ， $--NR_4R_4$ ， $--NH$ -烷基- R_4 ，鹵素， $--CN$ ， $--NO_2$ 及 $-SH$ ，其中 R_4 獨立地為：氫，烷基，烯基， $--$ 烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基或鹵代烷基；

Z 為：氫，烷基，烯基，炔基，烷氧基，芳基，鹵代烷基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，芳基，雜芳基，雜環基，鹵素，氰基，硝基， $--N(R_5)_2$ ， $--$ 烷氧基-烷基， $--$ 烷氧基-烯基， $--C(O)$ -烷基， $--C(O)-O$ -烷基， $--O-C(O)$ -烷基， $--C(O)-N(R_5)_2$ ，芳基，雜芳基， $--CO$ -芳基及 $-CO$ -雜芳基，其中 R_5 分別獨立地為：氫，烷基，鹵代烷基， $--$ 烷基-芳基或-烷基雜芳基；

R 為：氫，烷基，烷氧基，鹵代烷基，鹵素，芳基，雜芳基，雜環基，它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基，環烷基，芳基，雜芳基，雜環基， $--NH_2$ ，硝基， $--$ 烷基-羥基， $--$ 烷基-芳基， $--$ 烷基-雜芳基， $--$ 烷基-雜環基， $--O-R_4$ ， $--O$ -烷基- R_4 ， $--$ 烷基- $O-R_4$ ， $--C(O)-R_4$ ， $--C(O)-NH-R_4$ ， $--C(O)-NR_4R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-R_4$ ， $--$ 烷基- $C(O)-O-R_4$ ， $--C(O)-O-R_4$ ， $--O-C(O)-R_4$ ， $--S-R_4$ ， $--C(O)-S-R_4$ ， $--S-C(O)-R_4$ ， $--S(O)_2-R_4$ ， $--NH-S(O)_2-R_4$ ， $--$ 烷基- $S-R_4$ ， $--$ 烷基- $S(O)_2-R_4$ ， $--NHR_4$ ， $--NR_4R_4$ ， $--NH$ -烷基- R_4 ，鹵素， $--CN$ 及 $-SH$ ，其中 R_4 獨立地為：氫，烷基，烯基，烷氧基， $--$ 烷基-羥基，芳基，雜芳基，雜環基，或鹵代烷基；

n 為0，1，2，3或4；

Y 為 $-NR_6R_7$ ， $-CR_6R_7R_8$ 或 $-$ 烷基- NH_2 ，它們中的每一個可被一或多選自下列基團的取代基任選地取代：羥基，烷氧基，烷基，烯基，炔基， $--NH_2$ ，

鹵素， $--N(R_5)_2$ ， $--$ 烷氧基-烷基， $--$ 烷氧基-烯基， $--C(O)-$ 烷基， $--C(O)-O-$ 烷基， $--C(O)-N(R_5)_2$ ，芳基，雜芳基， $--CO-$ 芳基及 $--CO-$ 雜芳基，

其中 R_6 ， R_7 及 R_8 獨立地為：氫，烷基，烯基，烷氧基，烷基氨基，二烷基氨基，烷硫基，芳硫基， $--$ 烷基-羥基， $--$ 烷基- $C(O)-O-R_9$ ， $--$ 烷基- $C(O)-R_9$ 或 $--$ 烷基- $O-C(O)-R_9$ ，其中 R_5 分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基， $--$ 烷基-芳基或 $--$ 烷基-雜芳基，其中 R_9 為氫，烷基，烯基，鹵素或鹵代烷基；

任選地，X及Z一同形成5至9元環。

【第17項】如請求項16所述的組合，其中該免疫治療劑是選自於下列所組成的群組的化合物：

2-丙基噻唑並[4、5-c]喹啉-4-胺，

1-(2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-4-胺，

4-氨基-2-(乙氧基甲基)-a、a'-二-甲基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-乙醇，

1-(4-氨基-2-乙基氨基甲基咪唑並-[4、5-c]喹啉-1-基)-2-甲基丙-2-醇，

N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基)丁基]-甲磺醯胺，

4-氨基-2-乙氧基甲基-aa-二甲基-6、7、8、9-四氫-1H-咪唑並[4、5-c]

喹啉-1-乙醇，

4-氨基-aa-二甲基-2-甲氧基乙基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-乙醇，

1-{2-[3-(苄氧基)丙氧基]乙基}-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹

啉-4-胺，

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4、5-c])[1、5]萘啶-1-基)丁基]-n'-丁基

脲，

N1-[2-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4、5-c])[1、5]萘啶-1-基)乙基]-2-氨

基-4-甲基戊醯胺，

N-(2-{2-[4-氨基-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基]乙氧

基}乙基)-n'-苯基脲，

1-(2-氨基-2-甲基丙基)-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-4-胺，
1-{4-[(3、5-二氯苯基)磺醯基]丁基}-2-乙基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-4-
胺，

N-(2-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基]乙氧基}
乙基)-n'-環己基脲，

N-{3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基]丙
基}-n'-(3-氰基苯基)硫脲，

N-[3-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基)-2、2-二甲基丙基]
苯甲醯胺，

2-丁基-1-[3-(甲基磺醯基)丙基]-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-4-胺，

N-{2-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基]-1、1-二
甲基乙基}-2-乙氧基乙醯胺，

1-[4-氨基-2-乙氧基甲基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-
基]-2-甲基丙-2-醇，

1-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-
基]-2-甲基丙-2-醇，

N-{3-[4-氨基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-2-(甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4、
5-c]喹啉-7-基]苯基}甲磺醯胺，

1-[4-氨基-7-(5-羥基甲基吡啶-3-基)-2-(2-甲氧基乙基)-1H-咪唑並[4、
5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇，

3-[4-氨基-2-(乙氧基甲基)-7-(吡啶-3-基)-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基]
丙-1、2-二醇，

1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基)-1、1-二甲基
乙基]-3-丙基脲，

1-[2-(4-氨基-2-乙氧基甲基-1H-咪唑並[4、5-c]喹啉-1-基)-1、1-二甲基
乙基]-3-環戊基脲，

1-[(2,2-二甲基-1,3-二氧戊環-4-基)甲基]-2-(乙氧基甲基)-7-(4-羥基甲基苯基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-4-胺,

4-[4-氨基-2-乙氧基甲基-1-(2-羥基-2-甲基丙基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-7-基]-N-甲氧基-N-甲基苯甲醯胺,

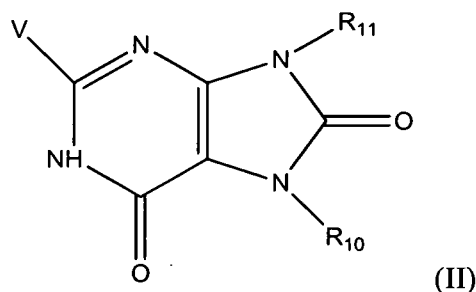
2-乙氧基甲基-N1-異丙基-6,7,8,9-四氫-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1,4-二胺,

1-[4-氨基-2-乙基-7-(吡啶-4-基)-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基]-2-甲基丙-2-醇,

N-[4-(4-氨基-2-乙基-1H-咪唑並[4,5-c]喹啉-1-基)丁基]甲磺醯胺, 以及

N-[4-(4-氨基-2-丁基-1H-咪唑並[4,5-c][1,5]萘啶-1-基)丁基]-n'-環己基脲。

【第18項】如請求項1至13中任一項所述的組合, 其中該免疫治療劑具有下式(II)的結構:



其中V是 $-NR_6R_7$, 其中 R_6 及 R_7 分別獨立地為氫, 烷基, 烯基, 烷氧基, 烷基氨基, 二烷基氨基, 烷硫基, 芳硫基, $--$ 烷基-羥基, $--$ 烷基-C(O)-O- R_9 , $--$ 烷基-C(O)- R_9 或 $--$ 烷基-O-C(O)- R_9 , 其中 R_9 是氫, 烷基, 烯基, 鹵素或鹵代烷基;

R_{10} 及 R_{11} 獨立地為氫, 烷基, 烯基, 芳基, 鹵代烷基, 雜芳基, 雜環基或環烷基, 它們中的每一個被一或多選自下列基團的取代基任選地取代: 羥基, 烷氧基, 烷基, 烯基, 炔基, 鹵素, $--N(R_5)_2$, $--$ 烷氧基-烷基, $--$ 烷氧基-烯基, $--C(O)$ -烷基, $--C(O)$ -O-烷基, $--C(O)$ - $N(R_5)_2$, 芳基, 雜芳基, $--CO$ -芳基,

以及-CO-雜芳基，其中R₅分別獨立地為氫，烷基，鹵代烷基，--烷基-芳基或-烷基-雜芳基。

【第19項】如請求項1至18中任一項所述的組合，其更包含有效量的其他治療劑。

【第20項】如請求項19所述的組合，其中該其他治療劑為抗癌劑。

【第21項】如請求項20所述的組合，其中該抗癌劑為抗代謝藥物、拓撲異構酶I及拓撲異構酶II的抑制劑、烷基化劑、微管抑制劑、抗雄性激素劑、GNRh調節劑或其混合物。

【第22項】如請求項21所述的組合，其中該其他治療劑為選自於下列所組成的群組的化療劑：它莫西芬（tamoxifen），雷洛昔芬（raloxifene）、阿那曲唑（anastrozole）、依西美坦（exemestane）、來曲唑（letrozole）、imatinib、紫杉醇、環磷醯胺、洛伐他汀（lovastatin）、minosine、吉西他濱（gemcitabine）、阿糖胞苷（cytarabine）、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、多西他賽（docetaxel）、戈舍瑞林（goserelin）、長春新鹼、長春鹼、噻氮酯噻唑（nocodazole）、替尼泊苷（teniposide）、依託泊苷（etoposide）、吉西他濱、埃博黴素、長春瑞濱（vinorelbine）、喜樹鹼、道諾黴素（daunorubicin）、放線菌素D、米托蒽醌、吡啶、阿黴素、表柔比星或去甲氧基柔紅黴素。

【第23項】如請求項1至22中任一項所述的組合，其中該免疫治療劑的量能夠：

- (1) 在富集的人血 DC 中誘導 IFN- α ；
- (2) 在富集的人血 DC 中誘導 TNF- α ；及/或
- (3) 在富集的人血 DC 中誘導 IL-12- α 。

【第24項】一種在需要治療的個體中治療疾病狀態的方法，該方法包括將請求項1至23中任一項所述的組合投予該個體。

【第25項】如請求項24所述的方法，其中該疾病狀態為腫瘤。

【第26項】如請求項24所述的方法，其中該疾病狀態包含異常細胞增殖。

【第27項】如請求項26所述的方法，其中該異常細胞增殖包含癌前病變。

【第28項】如請求項26所述的方法，其中該異常增殖的細胞為癌細胞。

【第29項】如請求項28所述的方法，其中該癌症選自於下列所組成的群組：乳腺癌、結腸直腸癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、子宮內膜癌、濾泡性淋巴瘤、胃癌、膠質母細胞瘤、頭頸癌、肝細胞癌、肺癌、黑色素瘤、多發性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌及腎細胞癌。

【第30項】如請求項24至29中任一項所述的方法，包括將包含該免疫治療劑的口服製劑以如下劑量每週兩次投予該個體，該劑量為約0.0005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.02mg/kg、約0.001mg/kg至約0.02mg/kg、約0.002mg/kg至約0.02mg/kg、約0.003mg/kg至約0.02mg/kg、約0.004mg/kg至約0.02mg/kg、約0.005mg/kg至約0.02mg/kg、約0.006mg/kg至約0.02mg/kg、約0.007mg/kg至約0.02mg/kg、約0.008mg/kg至約0.02mg/kg、約0.009mg/kg至約0.02mg/kg或約0.01mg/kg至約0.02mg/kg，包括所有端點值。

【第31項】如請求項24至29中任一項所述的方法，包括將包含該免疫治療劑的口服製劑以如下劑量每週兩次投予該個體，該劑量為小於或等於約0.0005mg/kg、小於或等於約0.0006mg/kg、小於或等於約0.0007mg/kg、小於或等於約0.0008mg/kg、小於或等於約0.0009mg/kg、小於或等於約0.001mg/kg、小於或等於約0.002mg/kg、小於或等於約0.003mg/kg、小於或等於約0.004mg/kg、小於或等於約0.005mg/kg、小於或等於約0.006mg/kg、小於或等於約0.007mg/kg、小於或等於約0.008mg/kg、小於或等於約0.009mg/kg或者小於或等於約0.01mg/kg。

【第32項】如請求項24至29中任一項所述的方法，包括將包含該免疫治療劑的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予該個體，該劑量為約0.0005mg/kg至約

0.015mg/kg、約0.0006mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0007mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0008mg/kg至約0.015mg/kg、約0.0009mg/kg至約0.015mg/kg、約0.001mg/kg至約0.015mg/kg、約0.002mg/kg至約0.015mg/kg、約0.003mg/kg至約0.015mg/kg、約0.004mg/kg至約0.015mg/kg、約0.005mg/kg至約0.015mg/kg或者約0.006mg/kg至約0.015mg/kg，包括所有端點值。

【第33項】如請求項24至29中任一項所述的方法，包括將包含該免疫治療劑的靜脈用製劑以如下劑量每週一次投予該個體，該劑量為小於或等於約0.003mg/kg、小於或等於約0.004mg/kg、小於或等於約0.005mg/kg或者為約0.006mg/kg至約0.01mg/kg。

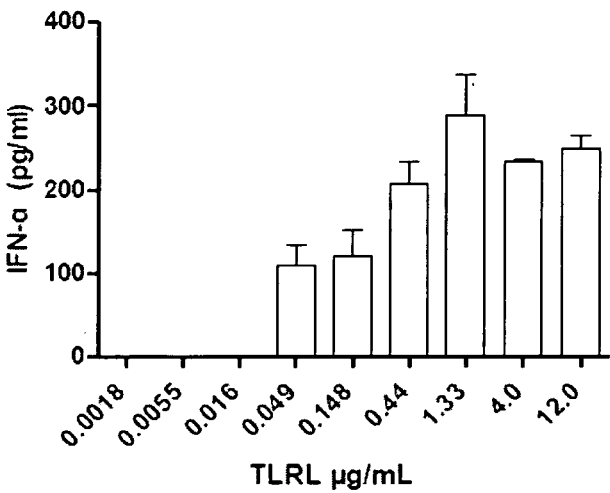
【第34項】如請求項24至33中任一項所述的方法，其中該個體體內的免疫治療劑的局部濃度為約0.005 μ g/ml至約12 μ g/ml。

【第35項】如請求項24至33中任一項所述的方法，其中該個體體內的免疫治療劑的局部濃度為約0.05 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.1 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.15 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.2 μ g/ml至約0.5 μ g/ml、約0.3 μ g/ml至約0.5 μ g/ml或者約0.4 μ g/ml至約0.5 μ g/ml。

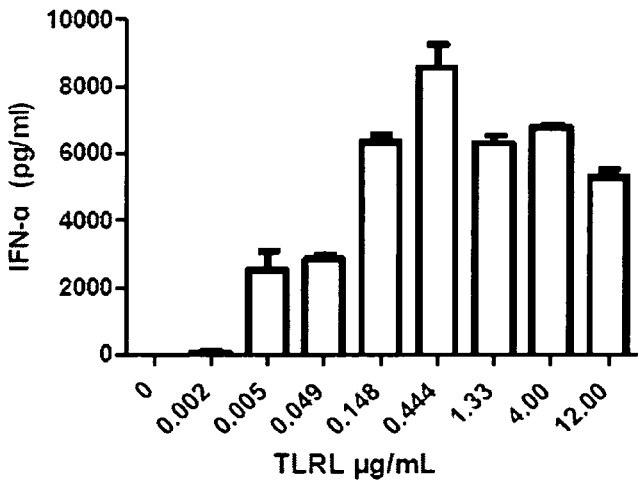
【第36項】一種試劑盒，其包含請求項1至23中任一項所述的組合。

【發明圖式】

A.

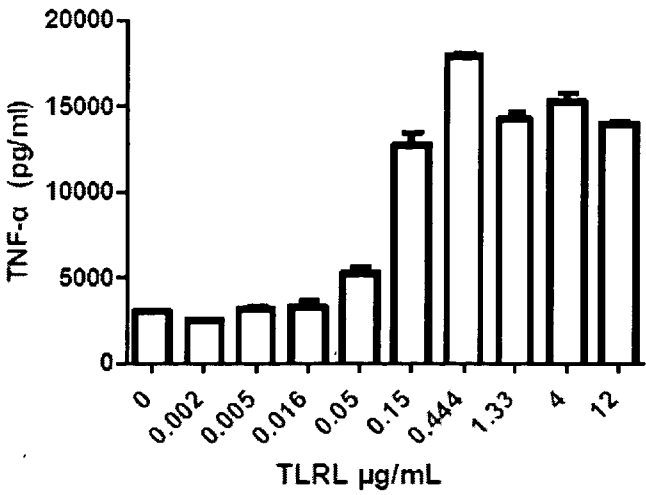


B

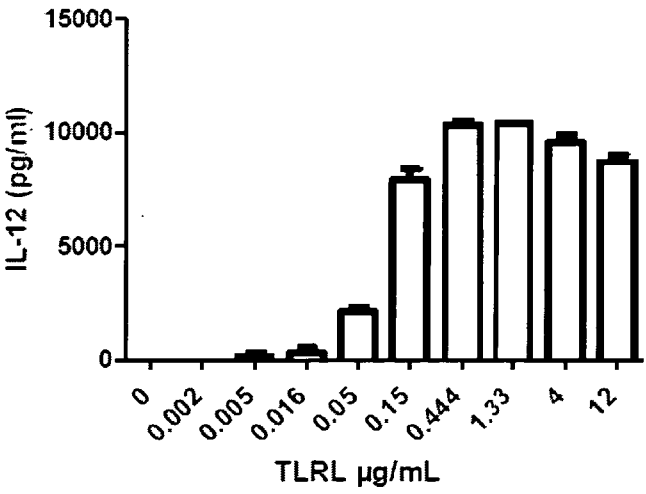


【圖1】

C.

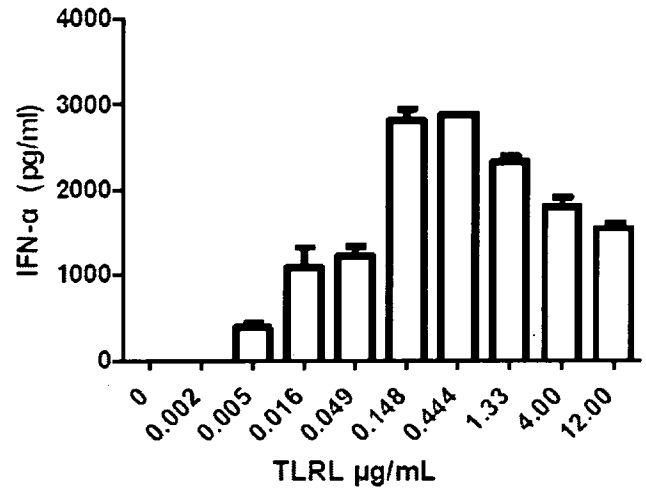


D.

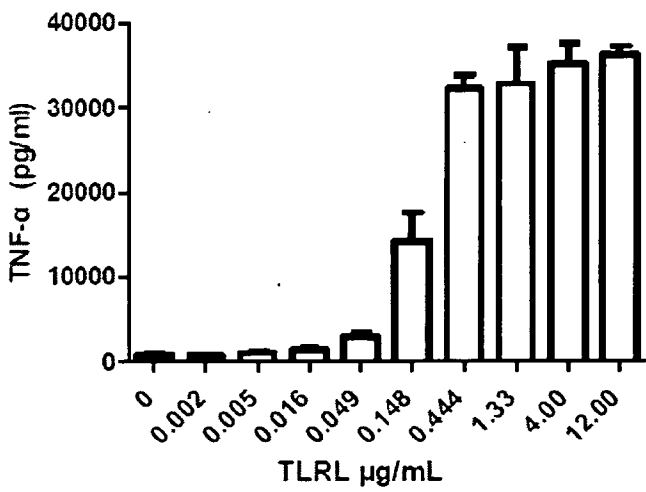


【圖1續】

E.

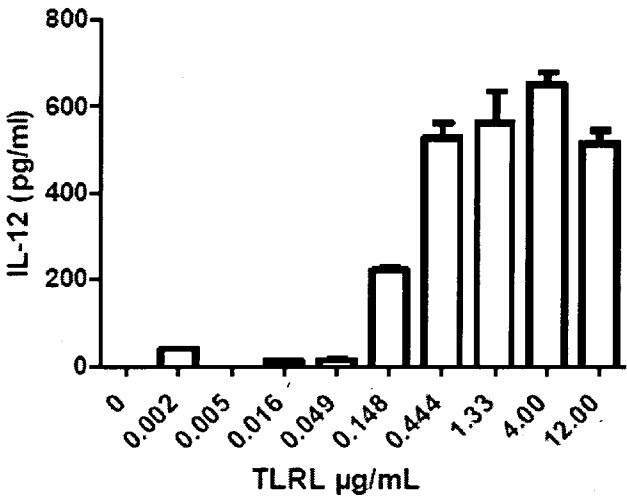


F.

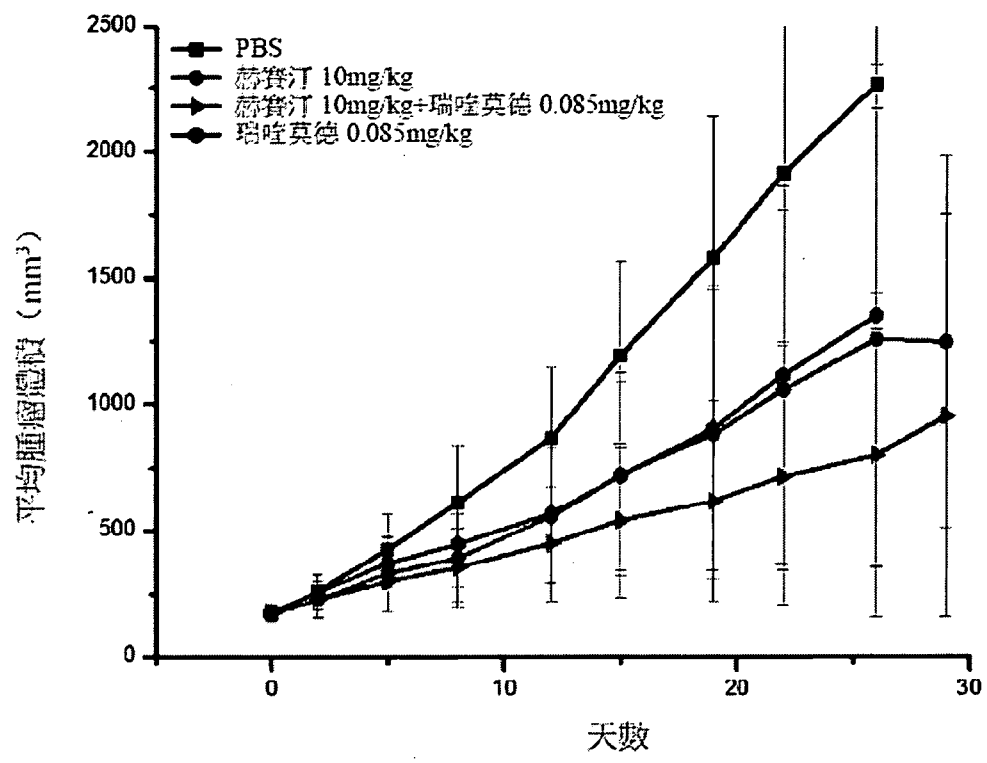


【圖1續】

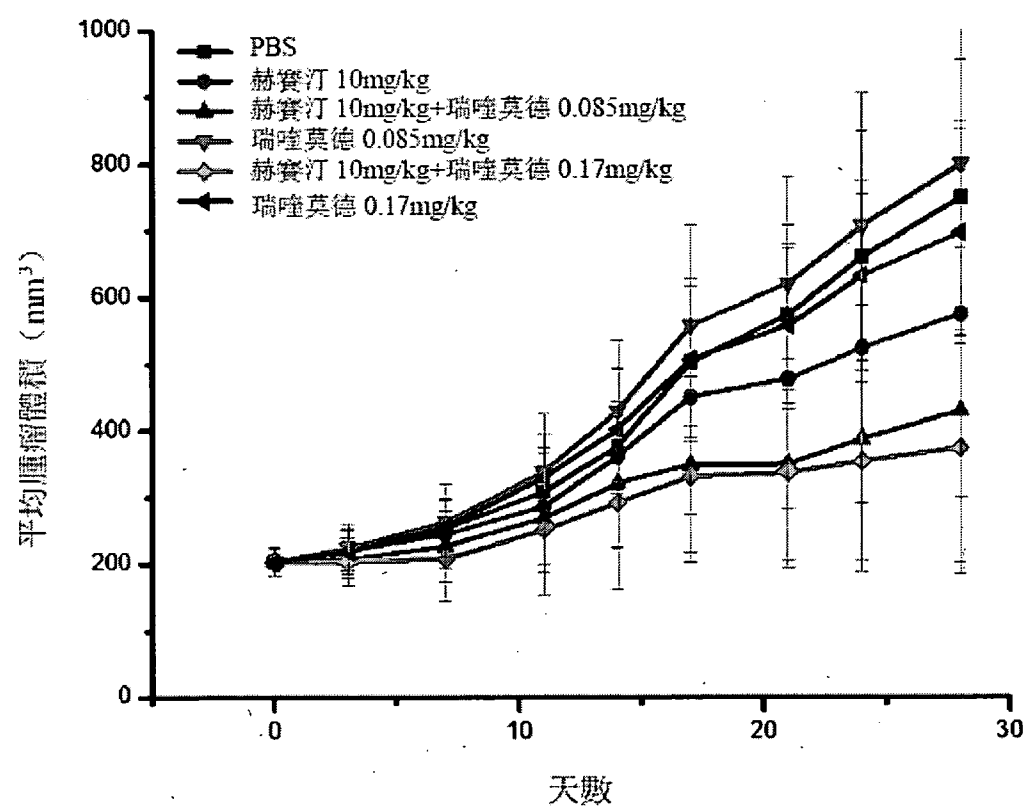
G.



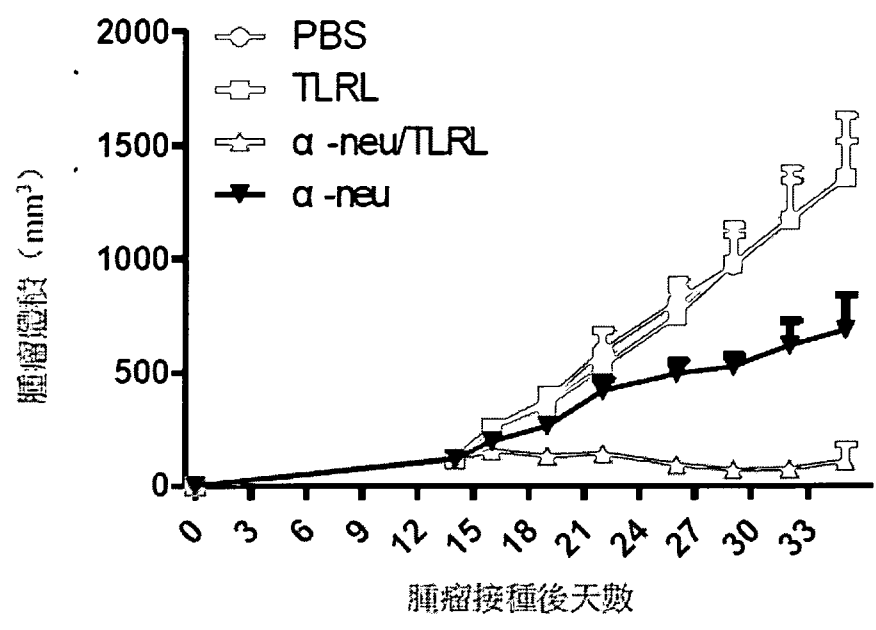
【圖1續】



【圖2】

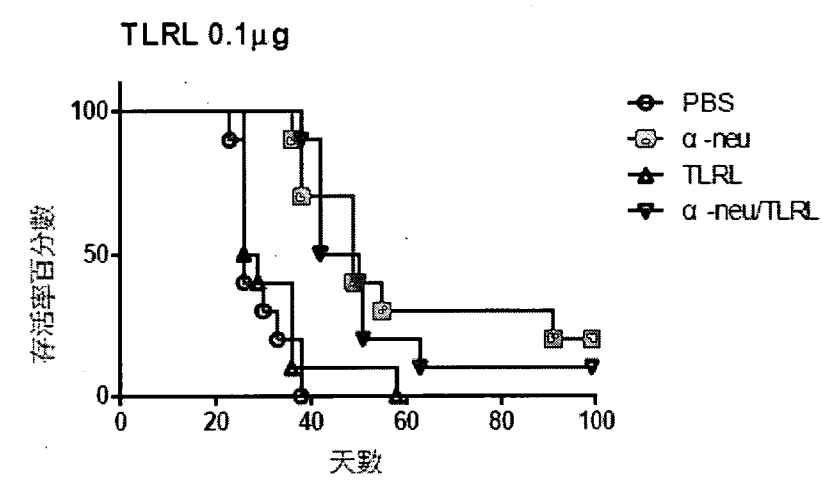


【圖3】

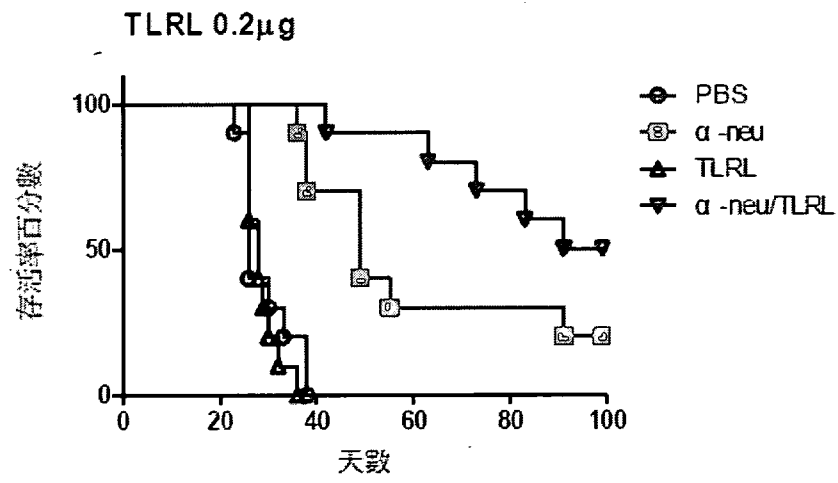


【圖4】

A.

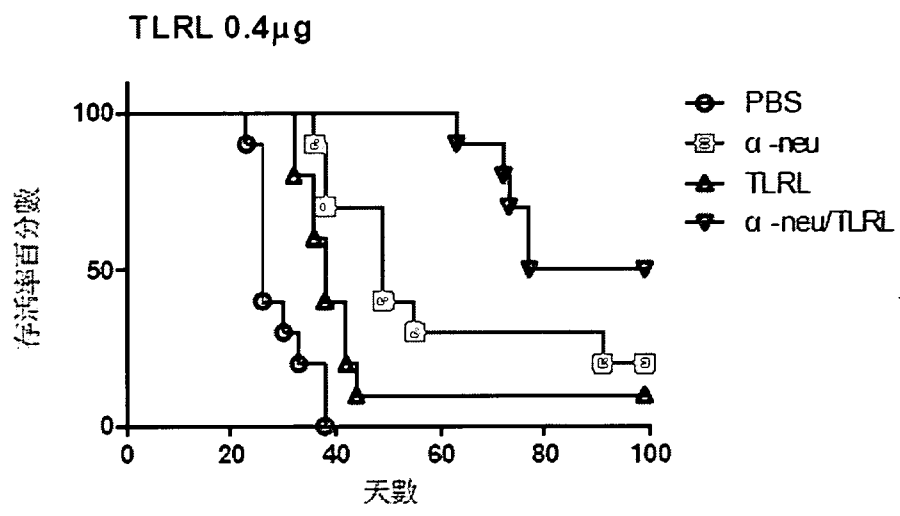


B.

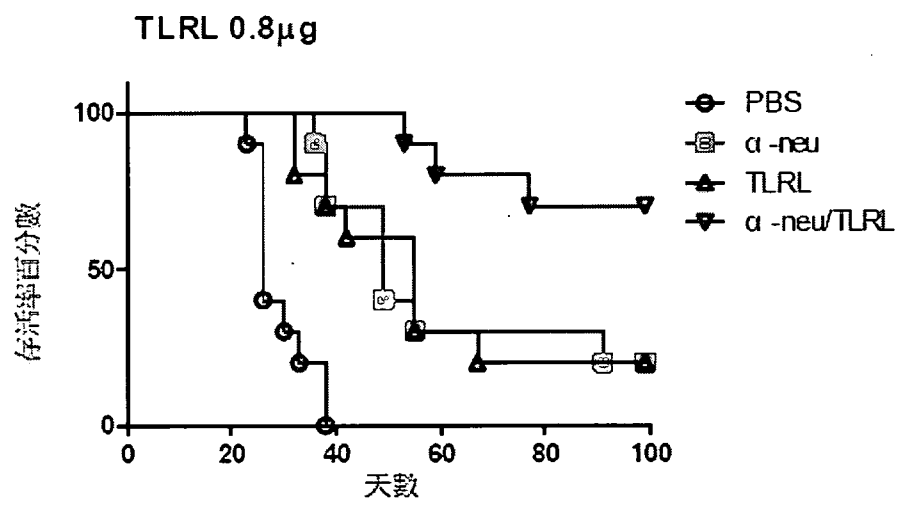


【圖5】

C.

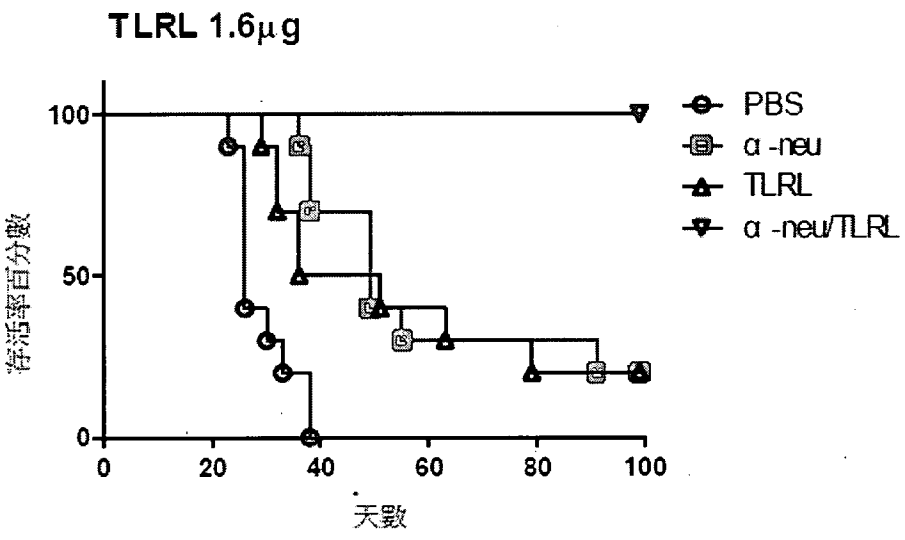


D.



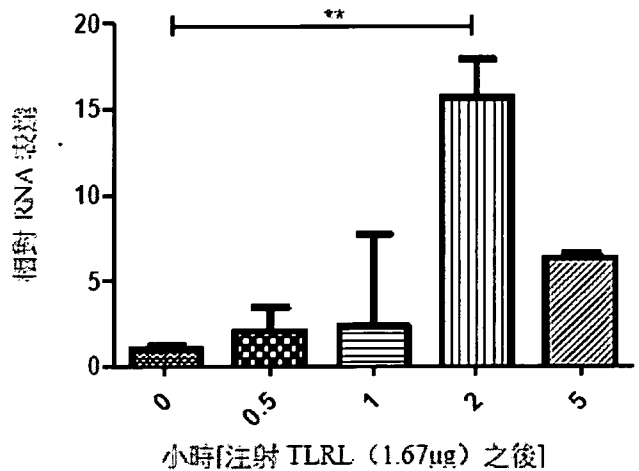
【圖5續】

E.

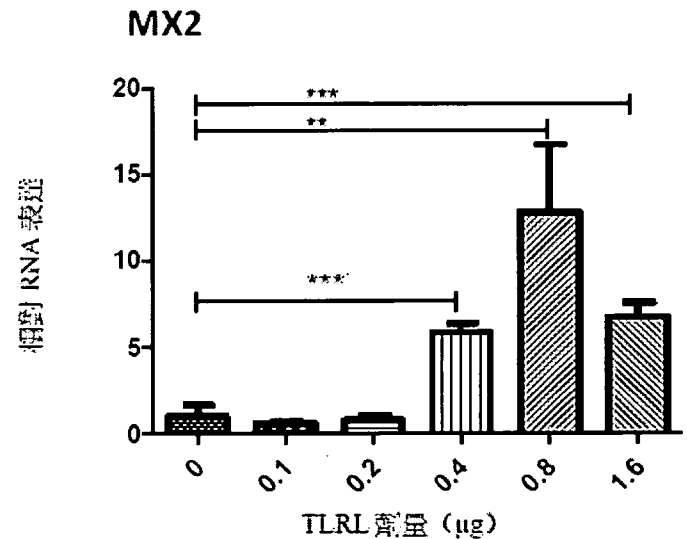


【圖5續】

A.

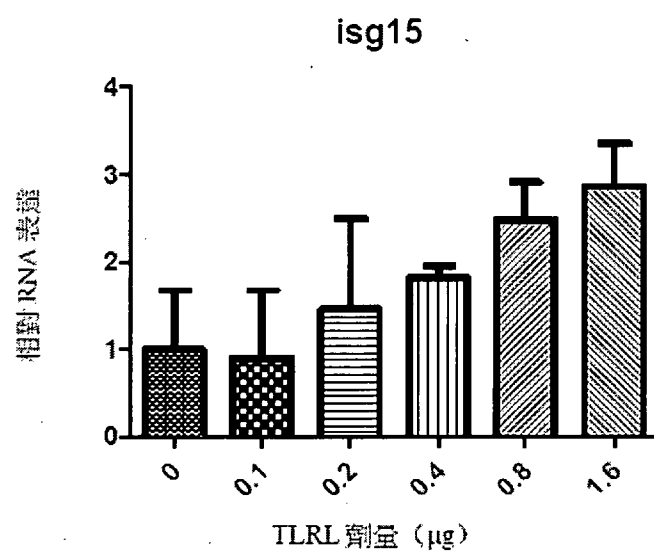


B.



【圖6】

C.



【圖6續】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的組合療法組合物及方法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATING CANCERS

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 39/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

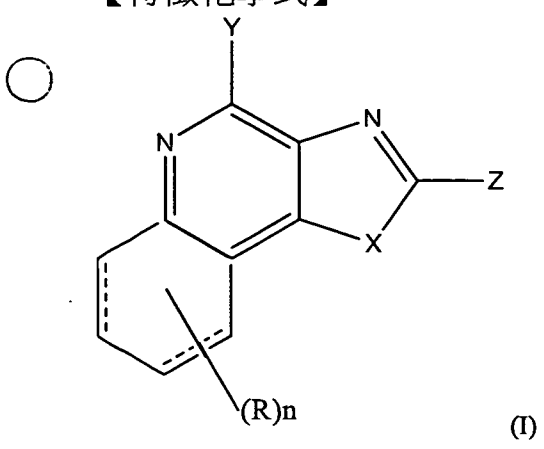
【中文】 本發明係關於使用組合療法治療癌症的治療組合物及方法。

○ 【英文】 The present invention relates to therapeutic combinations and methods for treating cancers using combination therapy.

【指定代表圖】 圖2

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 用於治療癌症的組合療法組合物及方法

【英文發明名稱】 COMBINATION THERAPY COMPOSITIONS AND
METHODS FOR TREATING CANCERS

【相關申請案】

【0001】本申請主張2014年7月9日提出申請的中國專利第201410325480.9號申請案的權益及優先權，該中國專利申請案的全部內容在此通過引用併入本文。

【技術領域】

【0002】本發明係關於使用組合療法治療癌症的治療組合物及方法。

【先前技術】

【0003】治療性抗體已用於臨床應用二十多年。目前已有十五種抗腫瘤抗體藥物用於臨床，這些藥物包括：美羅華(Rituxan (1997))，赫賽汀(Herceptin (1998))，Mylotarg (2000)，Campath (2001)，澤娃靈(2002)，Bexxer (2003)，阿瓦斯汀(2004)，愛必妥(2004)，維克替比(2006)；Arzerra (2009)；Benlysta (2011)；Yervoy (2011)；Adcetris (2011)；Perjeta (2012)；及Kadcyla (2013)。這些抗體主要靶向四種分子：EGFR、Her2、CD20及VEGF。

【0004】一般而言，治療性抗體通過三種機制（Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. (2012), 12 :278-87）殺傷腫瘤細胞：（1）抗體直接作用，亦即，阻斷或促效配體/受體訊號傳遞活性，誘導細胞凋亡並遞送藥物或細胞毒素劑。抗體受體活化活性可產生直接殺傷腫瘤細胞的作用。例如，一些抗體可與腫瘤細胞表面的受體結合，活化受體，導致細胞凋亡（例如，在粒線體中）。抗體還可通過受體拮抗活性

介導腫瘤細胞殺傷。例如，一些抗體可與細胞表面受體結合並阻斷二聚化作用、激酶活化作用以及下游訊號傳遞，從而抑制增殖並促進細胞凋亡。抗體與酶的結合可導致中和作用、訊號阻斷以及細胞死亡。(2) 免疫介導的細胞殺傷機制，該機制包括補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、T細胞功能調節，等等。免疫介導的腫瘤細胞殺傷可通過如下方式完成：誘導吞噬作用、活化補體、抗體依賴性細胞介導的細胞毒性、通過單鏈可變片段(scFv)使基因修飾的T細胞靶定腫瘤，通過樹突細胞的抗體介導的抗原交叉呈遞活化T細胞、抑制T細胞抑制性受體(例如，細胞毒性T淋巴細胞相關抗原4(CTLA4))。其中，抗體的Fc部分的特性對於CDC及ADCC介導的腫瘤細胞殺傷作用尤為重要。(3) 抗體對腫瘤脈管系統及基質的特異性效應，通過捕獲血管受體拮抗劑或配體誘導血管及基質細胞消融，包括：抑制基質細胞、將毒素遞送至基質細胞以及將毒素遞送至脈管系統(Scott AM, Wolchok JD, Old LJ. Antibody therapy of cancer. Nat Rev Cancer. 2012, 12 (4) :278-87)。

【0005】治療性單株抗體藥物推進了抗癌藥物的研究及開發。然而，仍然存在一些問題需要進一步研究解決，例如，抗體的免疫原性、長期使用腫瘤靶標的耐受性以及單純地單一阻斷訊號傳遞路徑的長期作用。簡言之，大多數抗體難以實現對腫瘤細胞長期有效的抑制及殺傷作用。

【0006】抗體-藥物偶聯物將靶向功能與具有特定藥代動力學的小分子藥物結合。抗體-藥物偶聯物的結構是將具有靶向功能的單株抗體與具有特定藥理特性的化合物連接。該技術需要治療性抗體對靶標具有結合特異性，需要所述治療性抗體與具有治療作用或具有諸如細胞毒性的其他作用的分子偶聯。這種類型的抗體的作用受到許多因素的影響，例如，偶聯的抗體的胞吞作用，偶聯的穩定性以及毒素的釋放及殺傷活性。