(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-503215
(P2025-503215A)
(43)公表日　令和7年1月30日(2025.1.30)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*51/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	51/04	１００	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/54 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/54		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/502 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/502		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/4745(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745		
Ａ６１Ｋ	*31/52 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/52		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全49頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-544710(P2024-544710)
(86)(22)出願日　令和5年1月27日(2023.1.27)
(85)翻訳文提出日　令和6年9月19日(2024.9.19)
(86)国際出願番号　PCT/CA2023/050108
(87)国際公開番号　WO2023/141717
(87)国際公開日　令和5年8月3日(2023.8.3)
(31)優先権主張番号　63/304,178
(32)優先日　令和4年1月28日(2022.1.28)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　519210572
フュージョン ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
Ｆｕｓｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ Ｉｎｃ．
カナダ国，オンタリオ州 エル８ピー ０エー６，ハミルトン ロングウッド ロード サウス ２７０
２７０ Ｌｏｎｇｗｏｏｄ Ｒｏａｄ Ｓｏｕｔｈ Ｈａｍｉｌｔｏｎ，Ｏｎｔａｒｉｏ Ｌ８Ｐ ０Ａ６，Ｃａｎａｄａ
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＮＴＳＲ１標的化放射性医薬品およびＤＮＡ損傷応答阻害剤併用療法

(57)【要約】
式Ｉの化合物にキレートされた放射性核種を含むＮＴＳＲ１標的化放射性医薬品およびＤＮＡ損傷応答阻害剤を哺乳動物に投与する工程を含む、がんを処置または改善するための方法。開示は、ＤＮＡ切断をがん細胞（正常組織ではない）に特異的に標的化する治療と組み合わせて使用されるＤＮＡ損傷修復機構の阻害が、改良された有効性を有するより良好な治療をもたらし得るという洞察を包含する。放射性崩壊は、細胞を構成する生体分子に対する直接的な物理的損傷（一本鎖または二本鎖ＤＮＡ切断など）または間接的な損傷（バイスタンダーまたはクロスファイア効果など）を引き起こし得る。放射性同位元素、放射性医薬品をがん細胞に送達する薬物は、抗がん治療的効果を有するＤＮＡ損傷を生成する機構を提供する。

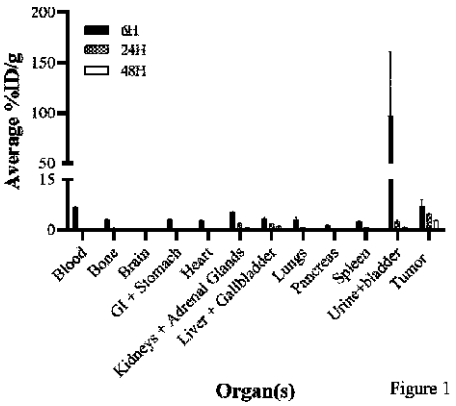
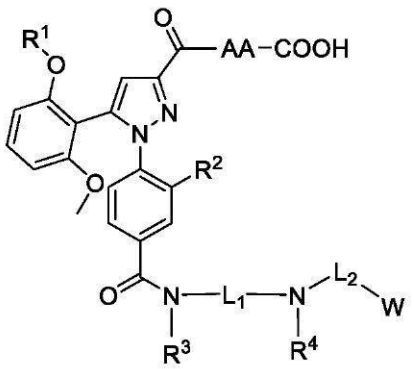


Figure 1

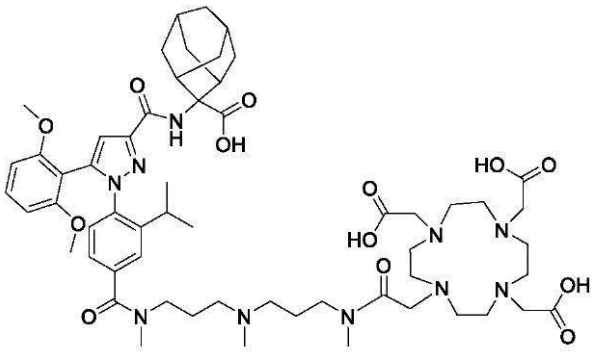
【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんを処置または改善するための方法であって、前記方法が
（ｉ）哺乳動物に放射性医薬品を投与する工程であって、前記哺乳動物がＤＮＡ損傷応答阻害剤（ＤＤＲｉ）を受けたことがあるか、または受けている、工程；
（ｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程であって、前記哺乳動物が放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている、工程；または
（ｉｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを、前記哺乳動物に放射性医薬品を投与するのと同時に投与する工程
を含み、
各出現において、前記放射性医薬品は、式Ｉの化合物：
【化１３】



(I)

によりキレートされた放射性核種を含み、
式中、
R^1は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
R^2は、（C_1－C_6）アルキル、（C_3－C_8）シクロアルキル、（C_3－C_8）シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
R^3およびR^4は、それぞれ独立して、水素および（C_1－C_4）アルキルからなる群から選択され；
L_1は、（C_2－C_5）アルキリデンであり；
L_2は、（C_2－C_{20}）アルキリデン、（C_2－C_{20}）ヘテロアルキリデン、（Ｃ＝Ｏ）Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ、またはこれらの組合せであり、Ｒは、水素または（C_1－C_4）アルキルであり；
Ｗは、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯ、およびＨＹＮＩＣからなる群から選択されるキレート化剤であり、
前記放射性核種は、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈからなる群から選択される、方法。
【請求項２】
前記方法が、哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程を含み、前記哺乳動物が放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記放射性医薬品が、以下の構造：

【化１４】



によりキレートされた^{225}Ａｃを含む^{225}Ａｃ放射性医薬品である、請求項１または２に記載の方法。

【請求項４】

前記ＤＤＲｉがＰＡＲＰ阻害剤である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５】

前記ＰＡＲＰ阻害剤が小分子ＰＡＲＰ阻害剤である、請求項４に記載の方法。

【請求項６】

前記小分子ＰＡＲＰ阻害剤が、ニパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（カンシル酸塩）、およびベリパリブ、またはこれらの類似体からなる群から選択される、請求項５に記載の方法。

【請求項７】

前記小分子ＰＡＲＰ阻害剤がオラパリブまたはその類似体である、請求項６に記載の方法。

【請求項８】

前記ＤＤＲｉがＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

【請求項９】

前記ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤が小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤である、請求項８に記載の方法。

【請求項１０】

前記小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤が、ＡＺ２０、ＡＺＤ０１５６、ＡＺＤ１３９０、ＡＺＤ６７３８、ＢＡＹ－１８９５３４４、ＥＰＴ－４６４６４、Ｍ３５４１、Ｍ４３４４、Ｍ６６２０（以前はＶＥ－９２２またはＶＸ－９７０として知られていた）、ＮＵ６０２７およびＶＥ－８２１、またはこれらの類似体からなる群から選択される、請求項９に記載の方法。

【請求項１１】

前記小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤が、ＡＺＤ１３９０、ＢＡＹ－１８９５３４４またはこれらの類似体である、請求項１０に記載の方法。

【請求項１２】

前記ＤＤＲｉが、ＤＮＡ－プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、またはＣｈｋ２阻害剤である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。

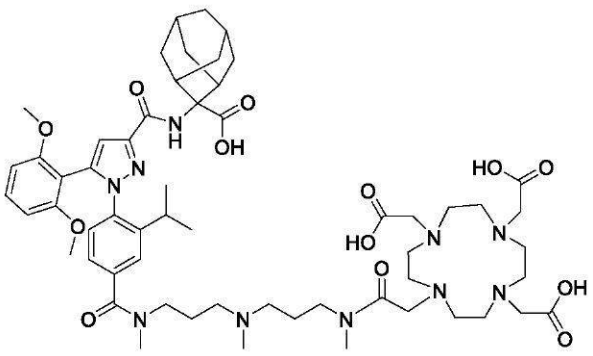
【請求項１３】

前記ＤＤＲｉが、ＡＺＤ７６４８、ＫＵ－００６０６４８、ＮＵ７０２６、ＮＵ７４４１（ＫＵ－５７７８８）、ＰＩ－１０３、ＰＩＫ－７５　ＨＣＩ、ＰＰ１２１およびＳＦ２５２３、またはこれらの類似体からなる群から選択されるＤＮＡ－ＰＫ阻害剤である、請求項１２に記載の方法。

【請求項１４】

前記ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤がＡＺＤ７６４８またはその類似体である、請求項１３に記載の

方法。
【請求項１５】
前記哺乳動物がヒトである、先行する請求項のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、前記哺乳動物の体重に対し１ＭＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、前記哺乳動物の体重に対し２５０ｋＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、前記哺乳動物の体重に対し１００ｋＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１９】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、１５ＭＢｑ未満の単位投薬量として前記哺乳動物に投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２０】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、１０ＭＢｑ未満の単位投薬量として前記哺乳動物に投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２１】
前記^{225}Ａｃ放射性医薬品が、５ＭＢｑ未満の単位投薬量として前記哺乳動物に投与される、請求項３～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２２】
前記がんが、結腸直腸がん、膵管腺癌、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、前立腺がん、乳がん、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部がん、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、および皮膚Ｔ細胞リンパ腫からなる群から選択される、先行する請求項のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんが結腸直腸がんまたは膵管腺癌である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記投与が、腫瘍体積の減少、安定な腫瘍体積、または腫瘍体積の増加率の低減をもたらす、先行する請求項のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２５】
前記投与が、再発または転移の発生率の減少をもたらす、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記方法が、ＤＤＲｉを哺乳動物に投与する工程を含み、前記哺乳動物が、以下の構造：
【化１５】



によりキレートされた^{225}Ａｃを含む^{225}Ａｃ放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けており、
前記ＤＤＲｉがＰＡＲＰ阻害剤またはＡＴＲもしくはＡＴＭ阻害剤であり、前記^{225}

Ａｃ放射性医薬品が、前記哺乳動物の体重に対し１００～６００ｋＢｑ／ｋｇの投薬量で投与される、請求項１に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

本出願は、２０２２年１月２８日に出願された米国仮特許出願第６３／３０４，１７８号の利益を主張し、この米国仮特許出願の内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

背景

ＤＮＡ一本鎖切断および二本鎖切断は、放射性医薬品などのＤＮＡ損傷剤の外因性源への細胞曝露を含む様々な理由で、またはＢＲＣＡ、ＰＴＥＮおよびＡＴＲタンパク質を含む経路における遺伝子変異に起因して起こる。そのようなＤＮＡ切断は、複数の経路を介して修復され、これらの修復経路の阻害は、一本鎖および／または二本鎖切断の蓄積をもたらす（例えば、ＰＡＲＰ阻害（ＰＡＲＰｉ）またはＡＴＭ阻害）。

【０００３】

既存のＰＡＲＰ阻害剤は、ＰＡＲＰ酵素阻害活性の両方の阻害剤を介し、かつクロマチン内部のＰＡＲＰタンパク質の捕捉（「ＤＮＡ捕捉」）を介して作用する。ＢＲＣＡおよび／またはＰＴＥＮ変異を有する腫瘍細胞はＰＡＲＰｉに感受性であるが、ＡＴＲ阻害（ＡＴＲｉ）は二本鎖切断を修復することができず、したがって二本鎖切断の蓄積をもたらす。同様に、ＡＴＭの阻害剤（ＡＴＭｉ）もしくはＤＮＡ－ＰＫの阻害剤（ＤＮＡ－ＰＫｉ）または他のＤＮＡ修復経路の阻害剤は、細胞におけるＤＮＡ損傷の蓄積の増加をもたらし得る。腫瘍における一本鎖または二本鎖ＤＮＡ切断の増加は、より高い細胞死をもたらす。ＤＮＡ損傷修復阻害剤（ＤＤＲｉ）は、この機構に基づくがん治療薬として研究されてきた。しかしながら、がん細胞においてＤＤＲｉ単剤療法を可能にし、非がん性体細胞にも見られる変異の存在は、望ましくない正常組織毒性をもたらし得る。さらに、多くのＤＤＲｉは、単剤療法として使用される場合、インビボで中程度の有効性しか示しておらず、それらの使用は、ＤＮＡ修復能力のある態様において既に欠損しているがんタイプに限定され得る（例えば、ＢＲＣＡ１／２欠損がんの処置のためのＰＡＲＰｉ）。

【０００４】

したがって、がんの改良された処置が必要とされている。特に、患者における毒性を増強しない有効性の増加が必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】

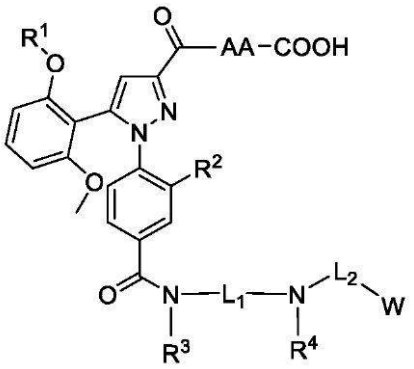
概要

本開示は、ＤＮＡ切断をがん細胞（正常組織ではない）に特異的に標的化する治療と組み合わせて使用されるＤＮＡ損傷修復機構の阻害が、改良された有効性を有するより良好な治療をもたらし得るという洞察を包含する。放射性崩壊は、細胞を構成する生体分子に対する直接的な物理的損傷（一本鎖または二本鎖ＤＮＡ切断など）または間接的な損傷（バイスタンダーまたはクロスファイア効果など）を引き起こし得る。放射性同位元素、放射性医薬品をがん細胞に送達する薬物は、抗がん治療的効果を有するＤＮＡ損傷を生成する機構を提供する。本開示は、放射性医薬品、具体的には、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）陽性腫瘍を標的とし、アクチニウム－２２５、ルテチウム－１７７または他の適切な放射性核種を使用してがん細胞を標的とする小分子ベースの放射性医薬品を、がんを処置または改善するためのＤＤＲｉと組み合わせる方法を提供する。

より具体的には、がんを処置または改善する方法であって、前記方法が、

（ｉ）哺乳動物に放射性医薬品を投与する工程であって、前記哺乳動物がＤＮＡ損傷応

答阻害剤（ＤＤＲｉ）を受けたことがあるか、または受けている、工程；
（ｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程であって、前記哺乳動物が放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている、工程；または
（ｉｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを、前記哺乳動物に放射性医薬品を投与するのと同時に投与する工程
を含み、
各出現において、上記放射性医薬品は、式Ｉの化合物：
【化１】



(I)

によりキレートされた放射性核種を含み、
式中、
Ｒ^{1}は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-8}$シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、それぞれ独立して、水素およびＣ$_{1-4}$アルキルからなる群から選択され；
Ｌ$_{1}$は、Ｃ$_{2-5}$アルキリデンであり；
Ｌ$_{2}$は、Ｃ$_{2-20}$アルキリデン、Ｃ$_{2-20}$ヘテロアルキリデン、（Ｃ＝Ｏ）Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ、またはこれらの組合せであり、Ｒは、水素またはＣ$_{1-4}$アルキルであり；
Ｗは、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯ、およびＨＹＮＩＣからなる群から選択されるキレート化剤であり、
放射性核種は、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈからなる群から選択される、方法が提供される。

【０００６】
いくつかの実施形態では、上記方法は、哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程を含み、前記哺乳動物は、放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている。

【０００７】
いくつかの実施形態では、上記方法は、哺乳動物に放射性医薬品を投与する工程を含み、前記哺乳動物は、１種または複数種のＤＤＲｉを受けたことがあるか、または受けている。

【０００８】
いくつかの実施形態では、上記方法は、哺乳動物に１種または複数種のＤＤＲｉを、前記哺乳動物に放射性医薬品を投与するのと同時に投与する工程を含む。

【０００９】

いくつかの実施形態では、キレート化剤は、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡ－ＧＡ、ＮＯＴＡ、ＮＯＤＡ－ＧＡおよびＮＯＤＡ－ＳＡからなる群から選択される。

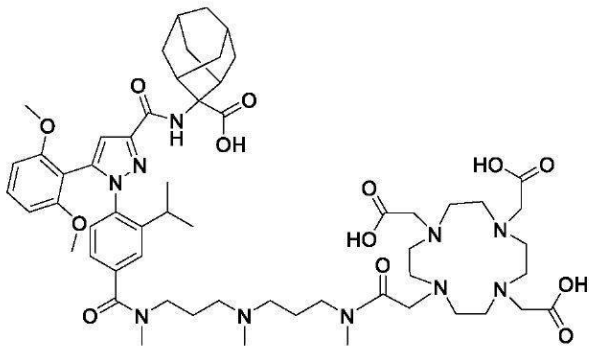
【００１０】

いくつかの実施形態では、キレート化剤は、ＤＴＰＡ、ＥＤＴＡ、ＣＤＴＡ、ＤＦＯ、ＢＡＴ、およびＨＹＮＩＣからなる群から選択される。

【００１１】

いくつかの実施形態では、上記放射性医薬品は、式Ｉの化合物によりキレートされた^{225}Ａｃを含む^{225}Ａｃ放射性医薬品である。例示的な^{225}Ａｃ放射性医薬品は、以下の構造（化合物Ａ）によりキレートされた^{225}Ａｃを含む。

【化２】



化合物Ａ

【００１２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＰＡＲＰ阻害剤である。特定の実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、小分子ＰＡＲＰ阻害剤である。特定の実施形態では、小分子ＰＡＲＰ阻害剤は、ニパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、タラゾパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（カンシル酸塩）、およびベリパリブ、またはこれらの類似体からなる群から選択される。特定の実施形態では、小分子ＰＡＲＰ阻害剤は、オラパリブまたはその類似体である。

【００１３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤である。特定の実施形態では、ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤は、小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤である。特定の実施形態では、小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤は、ＡＺ２０、ＡＺＤ０１５６、ＡＺＤ１３９０、ＡＺＤ６７３８、ＢＡＹ－１８９５３４４、ＥＰＴ－４６４６４、Ｍ３５４１、Ｍ４３４４、Ｍ６６２０（以前はＶＥ－９２２またはＶＸ－９７０として知られていた）、ＮＵ６０２７およびＶＥ－８２１、またはこれらの類似体からなる群から選択される。特定の実施形態では、小分子ＡＴＲまたはＡＴＭ阻害剤は、ＡＺＤ１３９０、ＢＡＹ－１８９５３４４またはこれらの類似体である。

【００１４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＤＮＡ－プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）阻害剤、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、またはＣｈｋ２阻害剤である。特定の実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＺＤ７６４８、ＫＵ－００６０６４８、ＮＵ７０２６、ＮＵ７４４１（ＫＵ－５７７８８）、ＰＩ－１０３、ＰＩＫ－７５　ＨＣＩ、ＰＰ１２１およびＳＦ２５２３、またはこれらの類似体からなる群から選択されるＤＮＡ－ＰＫ阻害剤である。特定の実施形態では、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤は、ＡＺＤ７６４８またはその類似体である。

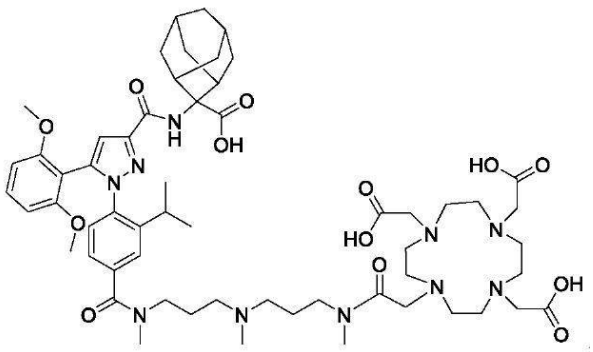
【００１５】

いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。

【００１６】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、上記哺乳動物の体重に対し１ＭＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される。

【００１７】
いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、上記哺乳動物の体重に対し２５０ｋＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される。
【００１８】
いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、上記哺乳動物の体重に対し１００ｋＢｑ／ｋｇ未満の投薬量で投与される。
【００１９】
いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、１５ＭＢｑ未満の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。
【００２０】
いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、１０ＭＢｑ未満の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。
【００２１】
いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、５ＭＢｑ未満の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。
【００２２】
いくつかの実施形態では、上記ＤＤＲｉは、上記哺乳動物の体重に対し約５ｍｇ／ｋｇ～約３０ｍｇ／ｋｇの投薬量で投与される。
【００２３】
いくつかの実施形態では、上記ＤＤＲｉは、上記哺乳動物の体重に対し約２５ｍｇ／ｋｇの投薬量で投与される。
【００２４】
いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸がん、膵管腺癌、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、前立腺がん、乳がん、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部がん、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、多発性骨髄腫、急性骨髄性白血病、および皮膚Ｔ細胞リンパ腫からなる群から選択される。
【００２５】
いくつかの実施形態では、上記がんは、結腸直腸がんまたは膵管腺癌である。
【００２６】
いくつかの実施形態では、上記投与は、腫瘍体積の減少、安定な腫瘍体積、または腫瘍体積の増加率の低減をもたらす。
【００２７】
いくつかの実施形態では、上記投与は、再発または転移の発生率の減少をもたらす。
【００２８】
いくつかの実施形態では、上記方法は、哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程を含み、哺乳動物は、以下の構造：
【化３】



によりキレートされた^{225}Ａｃを含む^{225}Ａｃ放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けており、
ＤＤＲｉは、ＰＡＲＰ阻害剤またはＡＴＲもしくはＡＴＭ阻害剤であり、前記^{225}Ａ

ｃ放射性医薬品は、前記哺乳動物の体重に対し１００～６００ｋＢｑ／ｋｇの投薬量で投与される。

がんの処置または改善を必要とする被験体においてがんを処置または改善する方法のための医薬を製造するための式Ｉの化合物の使用も本明細書において提供され、前記方法は、

（ｉ）哺乳動物に放射性医薬品を投与する工程であって、前記哺乳動物がＤＮＡ損傷応答阻害剤（ＤＤＲｉ）を受けたことがあるか、または受けている、工程；

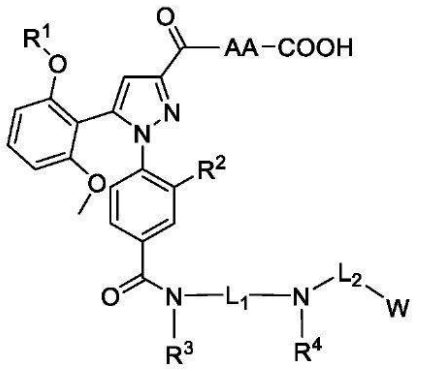
（ｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程であって、前記哺乳動物が放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている、工程；または

（ｉｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを、前記哺乳動物に放射性医薬品を投与するのと同時に投与する工程

を含み、

式Ｉの化合物は、

【化４】



(I)

によって表され、

式中、

R^1は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；

ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；

R^2は、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；

R^3およびR^4は、それぞれ独立して、水素およびC_{1-4}アルキルからなる群から選択され；

L_1は、C_{2-5}アルキリデンであり；

L_2は、C_{2-20}アルキリデン、C_{2-20}ヘテロアルキリデン、（Ｃ＝Ｏ）Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ、またはこれらの組合せであり、Ｒは、水素またはC_{1-4}アルキルであり；

Ｗは、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯ、およびＨＹＮＩＣからなる群から選択されるキレート化剤であり、

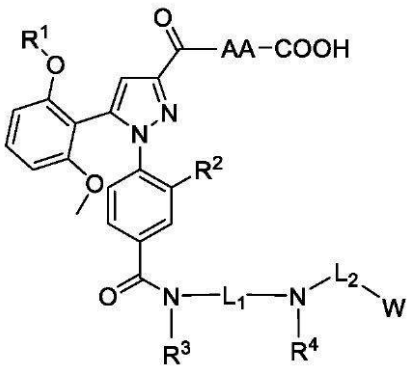
放射性核種は、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈからなる群から選択され；

各出現において、前記放射性医薬品は、式Ｉの化合物によりキレートされた放射性核種を含む。

【００２９】

別の態様では、がんの処置または改善を必要とする被験体においてがんを処置または改善するときに使用するための式Ｉの化合物が本明細書において提供され、前記使用は、

（ｉ）哺乳動物に放射性医薬品を投与する工程であって、前記哺乳動物がＤＮＡ損傷応答阻害剤（ＤＤＲｉ）を受けたことがあるか、または受けている、工程；
（ｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを投与する工程であって、前記哺乳動物が放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている、工程；または
（ｉｉｉ）哺乳動物にＤＤＲｉを、前記哺乳動物に放射性医薬品を投与するのと同時に投与する工程を含み、
式Ｉの化合物は、
【化５】



(I)

によって表され、
式中、
R^1は、水素、メチルおよびシクロプロピルメチルからなる群から選択され；
ＡＡ－ＣＯＯＨは、２－アミノ－２－アダマンタンカルボン酸、シクロヘキシルグリシンおよび９－アミノ－ビシクロ［３．３．１］ノナン－９－カルボン酸からなる群から選択されるアミノ酸であり；
R^2は、C_{1-6}アルキル、C_{3-8}シクロアルキル、C_{3-8}シクロアルキルメチル、ハロゲン、ニトロおよびトリフルオロメチルからなる群から選択され；
R^3およびR^4は、それぞれ独立して、水素およびC_{1-4}アルキルからなる群から選択され；
L_1は、C_{2-5}アルキリデンであり；
L_2は、C_{2-20}アルキリデン、C_{2-20}ヘテロアルキリデン、（Ｃ＝Ｏ）Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ、またはこれらの組合せであり、Ｒは、水素またはC_{1-4}アルキルであり；
Ｗは、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯ、およびＨＹＮＩＣからなる群から選択されるキレート化剤であり；
各出現において、前記放射性医薬品は、式Ｉの化合物によりキレートされた放射性核種を含み、放射性核種は、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈからなる群から選択される。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
【図１】図１は、ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１同系免疫適格性マウスモデルにおける放射性医薬品［^{177}Ｌｕ］－化合物Ａの体内分布を示す。
【００３１】
【図２】図２は、ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１異種移植モデルにおける異なる投薬量での放射性医薬品［^{225}Ａｃ］－化合物Ａのインビボ有効性を示す。
【００３２】
【図３】図３は、ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１異種移植モデルにおける放射性医薬品［^{225}Ａｃ］－化合物Ａとオラパリブとの組合せに由来する治療的有効性の増加を示す。

【００３３】
【図４】図４は、［^{225}Ａｃ］－化合物Ａとオラパリブとの組合せを用いて処置したマウスにおける全生存の改良を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
詳細な説明
本開示は、特定の放射性医薬品およびＤＮＡ損傷応答阻害剤を組み合わせて使用してがんを処置または改善するための併用療法に関する。特に、放射性医薬品は、ニューロテンシン受容体１（ＮＴＳＲ１）を標的とする、放射性核種がキレートされた小分子である。
【００３５】
ＮＴＳＲ１は、神経伝達物質ニューロテンシンに結合する膜貫通受容体である（Ｖｉｎｃｅｎｔ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｓｃｉ．，１９９９，２０，３０２－３０９；Ｐｅｌａｐｒａｔ，Ｐｅｐｔｉｄｅｓ，２００６，２７，２４７６－２４８７）。ＮＴＳＲ１は、主に中枢神経系および腸（平滑筋、粘膜および神経細胞）で発現する。中枢神経系とは別に、ＮＴＳＲ１は、哺乳動物の身体およびヒトの身体において、特にいくつかの腫瘍適応症におけるいくつかの新生物細胞において高度に発現するのに対して、哺乳動物およびヒトの身体のほとんどの他の組織におけるＮＴＳＲ１の発現は、存在しないか、または低いかのどちらかである。例えば、Ｂｕｇｎｉ ｅｔ ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ，２０１２，１３０，１７９８－１８０５；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｕｒｏｐｅｐｔｉｄｅｓ，２０１１，４５，１５１－１５６；およびＴａｙｌｏｒ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｓｔａｔｅ，２０１２，７２，５２３－３２を参照のこと。
【００３６】
これらのＮＴＳＲ１発現腫瘍適応症は、膵管腺癌、小細胞肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、乳がん、髄膜腫、ユーイング肉腫、胸膜中皮腫、頭頸部がん、非小細胞肺がん、消化管間質腫瘍、子宮平滑筋腫および皮膚Ｔ細胞リンパ腫を含むが、これらに限定されない。ＮＴＳＲ１発現腫瘍適応症の好ましい群は、膵管腺癌、小細胞肺がん、前立腺がん、結腸直腸がん、乳がん、髄膜腫およびユーイング肉腫である。
【００３７】
放射性標識標的化部分（放射性医薬品としても知られている）は、放射性ペイロードを送達して目的の細胞を損傷および死滅させるために、疾患状態で上方制御され、かつ／または病変細胞（例えば、腫瘍細胞）に特異的なタンパク質または受容体（例えば、ＮＴＳＲ１）を標的化するように設計されている。
定義
化学用語：
【００３８】
本明細書で使用される「アルキル」という用語は、特に明記しない限り、１～２０個の炭素（例えば、１～１０個または１～６個）の直鎖および分岐鎖の両方の飽和基を含む。アルキル基は、メチル、エチル、ｎ－プロピルおよびイソ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソ－ブチルおよびｔｅｒｔ－ブチル、ネオペンチルなどによって例示され、以下からなる群から独立して選択される１個、２個、３個の置換基で、あるいは２個またはそれを超える炭素を有するアルキル基の場合は４個の置換基で、必要に応じて置換されていてもよい：（１）C_{1-6}アルコキシ；（２）C_{1-6}アルキルスルフィニル；（３）本明細書で定義されるアミノ（例えば、非置換アミノ（すなわち、$-NH_2$）または置換アミノ（すなわち、$-N(R^{N1})_2$（ここで、R^{N1}はアミノについて定義されるとおりである））；（４）C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルコキシ；（５）アジド；（６）ハロ；（７）（C_{2-9}ヘテロシクリル）オキシ；（８）Ｏ保護基で必要に応じて置換されたヒドロキシ；（９）ニトロ；（１０）オキソ（例えば、カルボキシアルデヒドまたはアシル）；（１１）C_{1-7}スピロシクリル；（１２）チオアルコキシ；（１３）チオール；（１４）Ｏ保護基で必要に応じて置換された$-CO_2R^{A'}$（ここで、$R^{A'}$は、（ａ）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ）C_{2-20}アルケニル（

例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ）C_{6-10}アリール、（ｄ）水素、（ｅ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC_{1-20}アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ）－$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；（１５）－Ｃ（Ｏ）$NR^{B'}R^{C'}$（ここで、$R^{B'}$および$R^{C'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）C_{1-6}アルキル、（ｃ）C_{6-10}アリール、および（ｄ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から選択される）；（１６）－$SO_2R^{D'}$（ここで、$R^{D'}$は、（ａ）C_{1-6}アルキル、（ｂ）C_{6-10}アリール、（ｃ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、および（ｄ）ヒドロキシからなる群から選択される）；（１７）－$SO_2NR^{E'}R^{F'}$（ここで、$R^{E'}$および$R^{F'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）C_{1-6}アルキル、（ｃ）C_{6-10}アリールおよび（ｄ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から選択される）；（１８）－Ｃ（Ｏ）$R^{G'}$（ここで、$R^{G'}$は、（ａ）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ）C_{2-20}アルケニル（例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ）C_{6-10}アリール、（ｄ）水素、（ｅ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC1－20アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ）－$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；（１９）－$NR^{H'}C(O)R^{I'}$（ここで、$R^{H'}$は、（ａ１）水素および（ｂ１）C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、$R^{I'}$は、（ａ２）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ２）C_{2-20}アルケニル（例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ２）C_{6-10}アリール、（ｄ２）水素、（ｅ２）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ２）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ２）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC1－20アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ２）－$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；（２０）－$NR^{J'}C(O)OR^{K'}$（ここで、$R^{J'}$は、（ａ１）水素および（ｂ１）C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、$R^{K'}$は、（ａ２）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ２）C_{2-20}アルケニル（例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ２）C_{6-10}アリール、（ｄ２）水素、（ｅ２）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ２）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ２）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の

各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC1－20アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ２）－ＮＲN1（ＣＨ2）ｓ２（ＣＨ2ＣＨ2Ｏ）ｓ１（ＣＨ2）ｓ３ＮＲN1（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各ＲN1は、独立して、水素または必要に応じて置換されたＣ1－6アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；および（２１）アミジン。いくつかの実施形態では、これらの基の各々は、本明細書中に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、Ｃ1－アルカリールのアルキレン基をオキソ基でさらに置換して、それぞれのアリーロイル置換基を得ることができる。

【００３９】

本明細書で使用される「アルキレン」、「アルキリデン」という用語、および接頭辞「アルカ－」は、２個の水素原子の除去によって直鎖または分岐鎖飽和炭化水素から誘導される飽和二価炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、イソプロピレンなどによって例示される。用語「Ｃx－yアルキル」、「Ｃx－yアルキレン」、「Ｃx－yアルキリデン」および接頭辞「Ｃx－yアルカ－」は、ｘ～ｙ個の炭素を有するアルキル基またはアルキレン基を表す。ｘの例示的な値は、１、２、３、４、５、および６であり、ｙの例示的な値は、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４、１６、１８、または２０である（例えば、Ｃ1－6、Ｃ1－10、Ｃ2－5、Ｃ2－8、Ｃ2－10、もしくはＣ2－20アルキルまたはＣ1－6、Ｃ1－10、Ｃ2－5、Ｃ2－8、Ｃ2－10、もしくはＣ2－20アルキレン）。いくつかの実施形態では、アルキレンは、アルキル基について本明細書で定義される１、２、３または４個の置換基でさらに置換され得る。

【００４０】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、特に明記しない限り、１個またはそれを超える炭素－炭素二重結合を含有する２～２０個の炭素（例えば、２～６個または２～１０個の炭素）を有する一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニルなどによって例示される。アルケニルは、シスおよびトランス異性体の両方を含む。アルケニル基は、本明細書で定義されるアミノ、アリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）から独立して選択される１、２、３、または４個の置換基、または本明細書に記載される例示的なアルキル置換基のいずれかで必要に応じて置換されていてもよい。

【００４１】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、炭素－炭素三重結合を含有する２～２０個の炭素原子（例えば、２～４個、２～６個、または２～１０個の炭素）の一価の直鎖または分岐鎖基を表し、エチニル、１－プロピニルなどによって例示される。アルキニル基は、本明細書で定義されるアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）から独立して選択される１、２、３、または４個の置換基、または本明細書に記載される例示的なアルキル置換基のいずれかで必要に応じて置換されていてもよい。

【００４２】

本明細書で使用される「アミノ」という用語は、－Ｎ（ＲN1）2を表し、ここで、各ＲN1は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＮＯ2、Ｎ（ＲN2）2、ＳＯ2ＯＲN2、ＳＯ2ＲN2、ＳＯＲN2、Ｎ保護基、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリール、アルカリール（ａｌｋａｒｙｌ）、シクロアルキル、アルカシクロアルキル（ａｌｋｃｙｃｌｏａｌｋｙｌ）、カルボキシアルキル（例えば、Ｏ保護基で必要に応じて置換された、例えば必要に応じて置換されたアリールアルコキシカルボニル基または本明細書に記載されるいずれか）、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載される他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、Ｏ保護基で必要に応じて置換された、例えば必要に応じて置換されたアリールアルコキシカ

ルボニル基または本明細書に記載されるいずれか）、ヘテロシクリル（例えば、ヘテロアリール）またはアルカヘテロシクリル（ａｌｋｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｙｌ）（例えば、アルカヘテロアリール（ａｌｋｈｅｔｅｒｏａｒｙｌ））であり、これらの列挙されたＲ^{Ｎ１}基の各々は、各基について本明細書で定義されるように必要に応じて置換され得るか；または２つのＲ^{Ｎ１}が結合して、ヘテロシクリルまたはＮ保護基を形成し、ここで、各Ｒ^{Ｎ２}は、独立して、Ｈ、アルキルまたはアリールである。アミノ基は、非置換アミノ（すなわち、－ＮＨ$_{２}$）基または置換アミノ（すなわち、－Ｎ（Ｒ^{Ｎ１}）$_{２}$）基であり得る。好ましい実施形態では、アミノは、－ＮＨ$_{２}$または－ＮＨＲ^{Ｎ１}であり、ここで、Ｒ^{Ｎ１}は、独立して、ＯＨ、ＮＯ$_{２}$、ＮＨ$_{２}$、ＮＲ$^{Ｎ２}{}_{２}$、ＳＯ$_{２}$ＯＲ^{Ｎ２}、ＳＯ$_{２}$Ｒ^{Ｎ２}、ＳＯＲ^{Ｎ２}、アルキル、カルボキシアルキル、スルホアルキル、アシル（例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、または本明細書に記載の他のもの）、アルコキシカルボニルアルキル（例えば、ｔ－ブトキシカルボニルアルキル）またはアリールであり、各Ｒ^{Ｎ２}は、Ｈ、Ｃ$_{１－２０}$アルキル（例えば、Ｃ$_{１－６}$アルキル）またはＣ$_{６－１０}$アリールであり得る。

【００４３】

本明細書に記載の「アミノ酸」という用語は、側鎖、アミノ基、および酸基（例えば、－ＣＯ$_{２}$Ｈのカルボキシ基または－ＳＯ$_{３}$Ｈのスルホ基）を有する分子を指し、アミノ酸は、側鎖、アミノ基、または酸基（例えば、側鎖）によって親分子基に結合している。いくつかの実施形態では、アミノ酸はカルボニル基によって親分子基に結合しており、側鎖またはアミノ基はカルボニル基に結合している。例示的な側鎖としては、必要に応じて置換された、アルキル、アリール、ヘテロシクリル、アルカリール、アルカヘテロシクリル、アミノアルキル、カルバモイルアルキルおよびカルボキシアルキルが挙げられる。例示的なアミノ酸としては、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、ヒスチジン、ヒドロキシノルバリン、イソロイシン、ロイシン、リジン、メチオニン、ノルバリン、オルニチン、フェニルアラニン、プロリン、ピロリシン、セレノシステイン、セリン、タウリン、トレオニン、トリプトファン、チロシンおよびバリンが挙げられる。アミノ酸基は、以下からなる群から独立して選択される１個、２個、３個の置換基で、あるいは２個またはそれを超える炭素を有するアミノ酸基の場合は４個の置換基で、必要に応じて置換されていてもよい：（１）Ｃ$_{１－６}$アルコキシ；（２）Ｃ$_{１－６}$アルキルスルフィニル；（３）本明細書で定義されるアミノ（例えば、非置換アミノ（すなわち、－ＮＨ$_{２}$）または置換アミノ（すなわち、－Ｎ（Ｒ^{Ｎ１}）$_{２}$（ここで、Ｒ^{Ｎ１}はアミノについて定義されるとおりである））；（４）Ｃ$_{６－１０}$アリール－Ｃ$_{１－６}$アルコキシ；（５）アジド；（６）ハロ；（７）（Ｃ$_{２－９}$ヘテロシクリル）オキシ；（８）ヒドロキシ；（９）ニトロ；（１０）オキソ（例えば、カルボキシアルデヒドまたはアシル）；（１１）Ｃ$_{１－７}$スピロシクリル；（１２）チオアルコキシ；（１３）チオール；（１４）－ＣＯ$_{２}$Ｒ$^{Ａ'}$（ここで、Ｒ$^{Ａ'}$は、（ａ）Ｃ$_{１－２０}$アルキル（例えば、Ｃ$_{１－６}$アルキル）、（ｂ）Ｃ$_{２－２０}$アルケニル（例えば、Ｃ$_{２－６}$アルケニル）、（ｃ）Ｃ$_{６－１０}$アリール、（ｄ）水素、（ｅ）Ｃ$_{１－６}$アルカ－Ｃ$_{６－１０}$アリール、（ｆ）アミノ－Ｃ$_{１－２０}$アルキル、（ｇ）－（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ２}$（ＯＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ１}$（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ３}$ＯＲ’（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはＣ$_{１－２０}$アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ）－ＮＲ^{Ｎ１}（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ２}$（ＣＨ$_{２}$ＣＨ$_{２}$Ｏ）$_{ｓ１}$（ＣＨ$_{２}$）$_{ｓ３}$ＮＲ^{Ｎ１}（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各Ｒ^{Ｎ１}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたＣ$_{１－６}$アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；（１５）－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$^{Ｂ'}$Ｒ$^{Ｃ'}$（ここで、Ｒ$^{Ｂ'}$およびＲ$^{Ｃ'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）Ｃ$_{１－６}$アルキル、（ｃ）Ｃ$_{６－１０}$アリール、および（ｄ）Ｃ$_{１－６}$アルカ－Ｃ$_{６－１０}$アリールからなる群から選択され

る）；（１６）－$SO_2R^{D'}$（ここで、$R^{D'}$は、（ａ）C_{1-6}アルキル、（ｂ）C_{6-10}アリール、（ｃ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、および（ｄ）ヒドロキシからなる群から選択される）；（１７）－$SO_2NR^{E'}R^{F'}$（ここで、$R^{E'}$および$R^{F'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）C_{1-6}アルキル、（ｃ）C_{6-10}アリールおよび（ｄ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から選択される）；（１８）－Ｃ（Ｏ）$R^{G'}$（ここで、$R^{G'}$は、（ａ）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ）C_{2-20}アルケニル（例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ）C_{6-10}アリール、（ｄ）水素、（ｅ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC1－20アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ）－$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；（１９）－$NR^{H'}C(O)R^{I'}$（ここで、$R^{H'}$は、（ａ１）水素および（ｂ１）C_{1-6}アルキルからなる群から選択され、$R^{I'}$は、（ａ２）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル）、（ｂ２）C_{2-20}アルケニル（例えば、C_{2-6}アルケニル）、（ｃ２）C_{6-10}アリール、（ｄ２）水素、（ｅ２）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、（ｆ２）アミノ－C_{1-20}アルキル、（ｇ２）－$(CH_2)_{s2}(OCH_2CH_2)_{s1}(CH_2)_{s3}OR'$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、Ｒ’は、ＨまたはC1－20アルキルである）のポリエチレングリコール、および（ｈ２）－$NR^{N1}(CH_2)_{s2}(CH_2CH_2O)_{s1}(CH_2)_{s3}NR^{N1}$（ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各R^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC_{1-6}アルキルである）のアミノ－ポリエチレングリコールからなる群から選択される）；および（２１）アミジン。いくつかの実施形態では、これらの基の各々は、本明細書中に記載されるようにさらに置換され得る。

【００４４】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、１個または２個の芳香環を有する単環式、二環式、または多環式炭素環系を表し、フェニル、ナフチル、１，２－ジヒドロナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、

フルオレニル、インダニル、インデニルなどによって例示され、以下からなる群から独立して選択される１、２、３、４、または５個の置換基で必要に応じて置換されていてもよい：（１）C_{1-7}アシル（例えば、カルボキシアルデヒド）；（２）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルフィニル－C_{1-6}アルキル、アミノ－C_{1-6}アルキル、アジド－C_{1-6}アルキル、（カルボキシアルデヒド）－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルキル（例えば、パーフルオロアルキル）、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、ニトロ－C_{1-6}アルキル、またはC_{1-6}チオアルコキシ－C_{1-6}アルキル）；（３）C_{1-20}アルコキシ（例えば、C_{1-6}アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシ）；（４）C_{1-6}アルキルスルフィニル；（５）C_{6-10}アリール；（６）アミノ；（７）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール；（８）アジド；（９）C_{3-8}シクロアルキル；（１０）C_{1-6}アルカ－C_{3-8}シクロアルキル；（１１）ハロ；（１２）C_{1-12}ヘテロシクリル（例えば、C_{1-12}ヘテロアリール）；（１３）（C_{1-12}ヘテロシクリル）オキシ；（１４）ヒドロキシ；（１５）ニトロ；（１６）C_{1-20}チオアルコキシ（例えば、C_{1-6}チオアルコキシ）；（１７）－（CH_2）$_q$$CO_2R^{A'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{A'}$は、（ａ）$C_{1-6}$アルキル、（ｂ）$C_{6-10}$アリール、（ｃ）水素、および（ｄ）$C_{1-6}$アルカ－$C_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（１８）－（$CH_2$）$_q$$CONR^{B'}R^{C'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{B'}$および$R^{C'}$は、（ａ）水素、（ｂ）$C_{1-6}$アルキル、（ｃ）$C_{6-10}$アリール、および（ｄ）$C_{1-6}$アルカ－$C_{6-10}$アリールからなる群から独立して選択される）；（１９）－（CH_2）$_q$$SO_2R^{D'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{D'}$は、（ａ）アルキル、（ｂ）$C_{6-10}$アリール、および（ｃ）アルカ－$C_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（２０）－（$CH_2$）$_q$$SO_2NR^{E'}R^{F'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{E'}$および$R^{F'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）$C_{1-6}$アルキル、（ｃ）$C_{6-10}$アリール、および（ｄ）$C_{1-6}$アルカ－$C_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（２１）チオール；（２２）C_{6-10}アリールオキシ；（２３）C_{3-8}シクロアルコキシ；（２４）C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルコキシ；（２５）C_{1-6}アルカ－C_{1-12}ヘテロシクリル（例えば、C_{1-6}アルカ－C_{1-12}ヘテロアリール）；（２６）C_{2-20}アルケニル；および（２７）C_{2-20}アルキニル。いくつかの実施形態では、これらの基の各々は、本明細書中に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C_1－アルカリールまたはC_1－アルカヘテロシクリルのアルキレン基をオキソ基でさらに置換して、それぞれのアリーロイル置換基および（ヘテロシクリル）オイル置換基を得ることができる。

【００４５】

本明細書で使用される「アリールアルキル」という用語は、本明細書で定義されるようにアルキレン基を介して親分子基に結合した本明細書で定義されるアリール基を表す。例示的な非置換アリールアルキル基は、７～３０個の炭素（例えば、７～１６個または７～２０個の炭素、例えば、C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール、C_{1-10}アルカ－C_{6-10}アリールまたはC_{1-20}アルカ－C_{6-10}アリール）である。いくつかの実施形態では、アルキレンおよびアリールはそれぞれ、本明細書でそれぞれの基について定義される１、２、３または４個の置換基でさらに置換され得る。接頭辞「アルカ－」が先行する他の基も同様に定義され、「アルカ」は、特に断らない限り、C_{1-6}アルキレンを指し、結合した化学構造は本明細書で定義されるとおりである。

【００４６】

本明細書で使用される「カルボニル」という用語は、Ｃ（Ｏ）基を表し、Ｃ＝Ｏと表すこともできる。

【００４７】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、－CO_2Hを意味する。

【００４８】

本明細書で使用される「シアノ」という用語は、－ＣＮ基を表す。

【００４９】
本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、特に明記しない限り、３～８個の炭素の一価の飽和または不飽和非芳香族環状炭化水素基を表し、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、二環式ヘプチルなどにより例示される。シクロアルキル基が１個の炭素－炭素二重結合または１個の炭素－炭素三重結合を含む場合、シクロアルキル基はそれぞれ「シクロアルケニル」または「シクロアルキニル」基と呼ぶことができる。例示的なシクロアルケニルおよびシクロアルキニル基としては、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキシニルなどが挙げられる。シクロアルキル基は、（１）C_{1-7}アシル（例えば、カルボキシアルデヒド）；（２）C_{1-20}アルキル（例えば、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルキルスルフィニル－C_{1-6}アルキル、アミノ－C_{1-6}アルキル、アジド－C_{1-6}アルキル、（カルボキシアルデヒド）－C_{1-6}アルキル、ハロ－C_{1-6}アルキル（例えば、パーフルオロアルキル）、ヒドロキシ－C_{1-6}アルキル、ニトロ－C_{1-6}アルキル、またはC_{1-6}チオアルコキシ－C_{1-6}アルキル）；（３）C_{1-20}アルコキシ（例えば、C_{1-6}アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシ）；（４）C_{1-6}アルキルスルフィニル；（５）C_{6-10}アリール；（６）アミノ；（７）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリール；（８）アジド；（９）C_{3-8}シクロアルキル；（１０）C_{1-6}アルカ－C_{3-8}シクロアルキル；（１１）ハロ；（１２）C_{1-12}ヘテロシクリル（例えば、C_{1-12}ヘテロアリール）；（１３）（C_{1-12}ヘテロシクリル）オキシ；（１４）ヒドロキシ；（１５）ニトロ；（１６）C_{1-20}チオアルコキシ（例えば、C_{1-6}チオアルコキシ）；（１７）－$(CH_2)_qCO_2R^{A'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{A'}$は、（ａ）C_{1-6}アルキル、（ｂ）C_{6-10}アリール、（ｃ）水素、および（ｄ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から選択される）；（１８）－$(CH_2)_qCONR^{B'}R^{C'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{B'}$および$R^{C'}$は、（ａ）水素、（ｂ）C_{6-10}アルキル、（ｃ）C_{6-10}アリール、および（ｄ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から独立して選択される）；（１９）－$(CH_2)_qSO_2R^{D'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{D'}$は、（ａ）C_{6-10}アルキル、（ｂ）C_{6-10}アリール、および（ｃ）C_{1-6}アルカ－C_{6-10}アリールからなる群から選択される）；（２０）－$(CH_2)_qSO_2NR^{E'}R^{F'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、$R^{E'}$および$R^{F'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）$C_{6-10}$アルキル、（ｃ）$C_{6-10}$アリール、および（ｄ）$C_{1-6}$アルカ－$C_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（２１）チオール；（２２）C_{6-10}アリールオキシ；（２３）C_{3-8}シクロアルコキシ；（２４）C_{6-10}アリール－C_{1-6}アルコキシ；（２５）C_{1-6}アルカ－C_{1-12}ヘテロシクリル（例えば、C_{1-6}アルカ－C_{1-12}ヘテロアリール）；（２６）オキソ；（２７）C_{2-20}アルケニル；および（２８）C_{2-20}アルキニルで必要に応じて置換され得る。いくつかの実施形態では、これらの基の各々は、本明細書中に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、C_1－アルカリールまたはC_1－アルカヘテロシクリルのアルキレン基をオキソ基でさらに置換して、それぞれのアリーロイル置換基および（ヘテロシクリル）オイル置換基を得ることができる。

【００５０】
本明細書で使用される「ジアステレオマー」という用語は、互いに鏡像ではなく、互いに重ね合わせることができない立体異性体を意味する。

【００５１】
本明細書で使用される「エナンチオマー」という用語は、少なくとも８０％（すなわち、少なくとも９０％の一方のエナンチオマーおよび多くとも１０％の他方のエナンチオマー）、好ましくは少なくとも９０％、より好ましくは少なくとも９８％の光学純度またはエナンチオマー過剰率（当技術分野で標準的な方法によって決定される）を有する化合物の各々個別の光学活性形態を意味する。

【００５２】

本明細書で使用される「ハロゲン」という用語は、臭素、塩素、ヨウ素、またはフッ素から選択されるハロゲンを表す。

【００５３】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」および「ヘテロアルキリデン」という用語はそれぞれ、構成炭素原子の１個または２個がそれぞれ窒素、酸素、または硫黄で置き換えられている、本明細書で定義されるアルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルキル基は、アルキル基について本明細書中に記載されるような１、２、３または４個の置換基でさらに置換され得る。本明細書で使用される「ヘテロアルケニル」および「ヘテロアルキニル」という用語は、構成炭素原子の１個または２個がそれぞれ窒素、酸素または硫黄で置き換えられている、それぞれ本明細書で定義されるアルケニルおよびアルキニル基を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアルケニル基およびヘテロアルキニル基は、アルキル基について本明細書中に記載されるような１、２、３または４個の置換基でさらに置換され得る。

【００５４】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、芳香族である（すなわち、単環式環系または多環式環系内に４ｎ＋２個のπ電子を含む）、本明細書で定義されるヘテロシクリルのサブセットを表す。例示的な非置換ヘテロアリール基は、１～１２個（例えば、１～１１個、１～１０個、１～９個、２～１２個、２～１１個、２～１０個、または２～９個）の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ヘテロシクリル基について定義されるような１、２、３または４個の置換基で置換されている。

【００５５】

「ヘテロアリールアルキル」という用語は、本明細書で定義されるようにアルキレン基を介して親分子基に結合した本明細書で定義されるヘテロアリール基を指す。例示的な非置換ヘテロアリールアルキル基は、２～３２個の炭素（例えば、２～２２個、２～１８個、２～１７個、２～１６個、３～１５個、２～１４個、２～１３個または２～１２個の炭素、例えば、C_{1-6}アルカ－C_{1-12}ヘテロアリール、C_{1-10}アルカ－C_{1-12}ヘテロアリールまたはC_{1-20}アルカ－C_{1-12}ヘテロアリール）である。いくつかの実施形態では、アルキレンおよびヘテロアリールはそれぞれ、本明細書でそれぞれの基について定義される１、２、３または４個の置換基でさらに置換され得る。ヘテロアリールアルキル基は、ヘテロシクリルアルキル基のサブセットである。

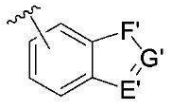
【００５６】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」という用語は、特に明記しない限り、窒素、酸素、および硫黄からなる群から独立して選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子を含有する５、６または７員環を表す。５員環は０～２個の二重結合を有し、６員環および７員環は０～３個の二重結合を有する。例示的な非置換ヘテロシクリル基は、１～１２個（例えば、１～１１個、１～１０個、１～９個、２～１２個、２～１１個、２～１０個、または２～９個）の炭素を有する。「ヘテロシクリル」という用語はまた、１個またはそれを超える炭素および／またはヘテロ原子が単環式環の２つの非隣接メンバーを架橋する架橋多環式構造を有する複素環式化合物（例えばキヌクリジニル基）を表す。「ヘテロシクリル」という用語は、上記複素環式環のいずれかが１、２、または３個の炭素環式環、例えばアリール環、シクロヘキサン環、シクロヘキセン環、シクロペンタン環、シクロペンテン環、または別の単環式複素環式環、例えばインドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニルなどと縮合している二環式、三環式、および四環式基を含む。縮合ヘテロシクリルの例としては、トロパンおよび１，２，３，５，８，８ａ－ヘキサヒドロインドリジンが挙げられる。複素環化合物は、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピリジル、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、インドリル、イ

ンダゾリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、ジヒドロキノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアジアゾリル、フリル、チエニル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル）、プリニル、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾリル）、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロキノリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロイソキノリル、ピラニル、ジヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ならびに、１個またはそれを超える二重結合が還元され、水素で置き換えられたこれらのジヒドロ形態およびテトラヒドロ形態を含めた類似物を含む。さらに他の例示的なヘテロシクリルとしては、２，３，４，５－テトラヒドロ－２－オキソ－オキサゾリル；２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－イミダゾリル；２，３，４，５－テトラヒドロ－５－オキソ－１Ｈ－ピラゾリル（例えば、２，３，４，５－テトラヒドロ－２－フェニル－５－オキソ－１Ｈ－ピラゾリル）；２，３，４，５－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－１Ｈ－イミダゾリル（例えば、２，３，４，５－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－５－メチル－５－フェニル－１Ｈ－イミダゾリル）；２，３－ジヒドロ－２－チオキソ－１，３，４－オキサジアゾリル（例えば、２，３－ジヒドロ－２－チオキソ－５－フェニル－１，３，４－オキサジアゾリル）；４，５－ジヒドロ－５－オキソ－１Ｈ－トリアゾリル（例えば、４，５－ジヒドロ－３－メチル－４－アミノ　５－オキソ－１Ｈ－トリアゾリル）；１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソピリジニル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－３，３－ジエチルピリジニル）；２，６－ジオキソ－ピペリジニル（例えば、２，６－ジオキソ－３－エチル－３－フェニルピペリジニル）；１，６－ジヒドロ－６－オキソピリジミニル；１，６－ジヒドロ－４－オキソピリミジニル（例えば、２－（メチルチオ）－１，６－ジヒドロ－４－オキソ－５－メチルピリミジン－１－イル）；１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソピリミジニル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－３－エチルピリミジニル）；１，６－ジヒドロ－６－オキソ－ピリダジニル（例えば、１，６－ジヒドロ－６－オキソ－３－エチルピリダジニル）；１，６－ジヒドロ－６－オキソ－１，２，４－トリアジニル（例えば、１，６－ジヒドロ－５－イソプロピル－６－オキソ－１，２，４－トリアジニル）；２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－インドリル（例えば、３，３－ジメチル２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－インドリルおよび２，３－ジヒドロ－２－オキソ－３，３’－スピロプロパン－１Ｈ－インドール－１－イル）；１，３－ジヒドロ－１－オキソ－２Ｈ－イソ－インドリル；１，３－ジヒドロ－１，３－ジオキソ－２Ｈ－イソ－インドリル；１Ｈ－ベンゾピラゾリル（例えば、１－（エトキシカルボニル）－１Ｈ－ベンゾピラゾリル）；２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾリル（例えば、３－エチル－２，３－ジヒドロ－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾイミダゾリル）；２，３－ジヒドロ－２－オキソ－ベンゾオキサゾリル（例えば、５－クロロ－２，３－ジヒドロ－２－オキソ－ベンゾオキサゾリル）；２，３－ジヒドロ－２－オキソ－ベンゾオキサゾリル；２－オキソ－２Ｈ－ベンゾピラニル；１，４－ベンゾジオキサニル；１，３－ベンゾジオキサニル；２，３－ジヒドロ－３－オキソ，４Ｈ－１，３－ベンゾチアジニル；３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３Ｈ－キナゾリニル（例えば、２－メチル－３，４－ジヒドロ－４－オキソ－３Ｈ－キナゾリニル）；１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－キナゾリル（例えば、１－エチル－１，２，３，４－テトラヒドロ－２，４－ジオキソ－３Ｈ－キナゾリル）；１，２，３，６－テトラヒドロ－２，６－ジオキソ－７Ｈ－プリニル（例えば、１，２，３，６－テトラヒドロ－１，３－ジメチル－２，６－ジオキソ－７Ｈ－プリニル）；１，２，３，６－テトラヒドロ－２，６－ジオキソ－１Ｈ－プリニル（例えば、１，２，３，６－テトラヒドロ－３，７－ジメチル－２，６－ジオキソ－１Ｈ－プリニル）；２－オキソベンゾ［ｃ，ｄ］インドリル；１，１－ジオキソ－２Ｈ－ナフト［１，８－ｃ，ｄ］イソチアゾリル；および１，８－ナフチレンジカルボキサミドが挙げられる。追加の複素環化合物

は、３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－（２Ｈ）－イルおよび２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、ホモピペラジニル（またはジアゼパニル）、テトラヒドロピラニル、ジチアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、オキセパニル、チエパニル、アゾカニル、オキセカニルおよびチオカニルを含む。複素環式基はまた、以下の式の基を含み：

【化６】



式中、

Ｅ’は、－Ｎ－および－ＣＨ－からなる群から選択され；Ｆ’は、－Ｎ＝ＣＨ－、－ＮＨ－ＣＨ$_2$－、－ＮＨ－Ｃ（Ｏ）－、－ＮＨ－、－ＣＨ＝Ｎ－、－ＣＨ$_2$－ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－Ｏ－および－Ｓ－からなる群から選択され；Ｇ’は、－ＣＨ－および－Ｎ－からなる群から選択される。本明細書で言及されるヘテロシクリル基のいずれも、以下からなる群から独立して選択される１、２、３、４または５個の置換基で必要に応じて置換されていてもよい：（１）Ｃ$_{1-7}$アシル（例えば、カルボキシアルデヒド）；（２）Ｃ$_{1-20}$アルキル（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アミノ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、アジド－Ｃ$_{1-6}$アルキル、（カルボキシアルデヒド）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えば、パーフルオロアルキル）、ヒドロキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、ニトロ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、またはＣ$_{1-6}$チオアルコキシ－Ｃ$_{1-6}$アルキル）；（３）Ｃ$_{1-20}$アルコキシ（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、例えばパーフルオロアルコキシ）；（４）Ｃ$_{1-6}$アルキルスルフィニル；（５）Ｃ$_{6-10}$アリール；（６）アミノ；（７）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{6-10}$アリール；（８）アジド；（９）Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル；（１０）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{3-8}$シクロアルキル；（１１）ハロ；（１２）Ｃ$_{1-12}$ヘテロシクリル（例えば、Ｃ$_{2-12}$ヘテロアリール）；（１３）（Ｃ$_{1-12}$ヘテロシクリル）オキシ；（１４）ヒドロキシ；（１５）ニトロ；（１６）Ｃ$_{1-20}$チオアルコキシ（例えば、Ｃ$_{1-6}$チオアルコキシ）；（１７）－（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯ$_2$Ｒ$^{A'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、Ｒ$^{A'}$は、（ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ｂ）Ｃ$_{6-10}$アリール、（ｃ）水素、および（ｄ）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（１８）－（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯＮＲ$^{B'}$Ｒ$^{C'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、Ｒ$^{B'}$およびＲ$^{C'}$は、（ａ）水素、（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ｃ）Ｃ$_{6-10}$アリール、および（ｄ）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{6-10}$アリールからなる群から独立して選択される）；（１９）－（ＣＨ$_2$）$_q$ＳＯ$_2$Ｒ$^{D'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、Ｒ$^{D'}$は、（ａ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ｂ）Ｃ$_{6-10}$アリール、および（ｃ）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（２０）－（ＣＨ$_2$）$_q$ＳＯ$_2$ＮＲ$^{E'}$Ｒ$^{F'}$（ここで、ｑは０～４の整数であり、Ｒ$^{E'}$およびＲ$^{F'}$の各々は、独立して、（ａ）水素、（ｂ）Ｃ$_{1-6}$アルキル、（ｃ）Ｃ$_{6-10}$アリール、および（ｄ）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{6-10}$アリールからなる群から選択される）；（２１）チオール；（２２）Ｃ$_{6-10}$アリールオキシ；（２３）Ｃ$_{3-8}$シクロアルコキシ；（２４）アリールアルコキシ；（２５）Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{1-12}$ヘテロシクリル（例えば、Ｃ$_{1-6}$アルカ－Ｃ$_{1-12}$ヘテロアリール）；（２６）オキソ；（２７）（Ｃ$_{1-12}$ヘテロシクリル）イミノ；（２８）Ｃ$_{2-20}$アルケニル；および（２９）Ｃ$_{2-20}$アルキニル。いくつかの実施形態では、これらの基の各々は、本明細書中に記載されるようにさらに置換され得る。例えば、Ｃ$_1$－アルカリールまたはＣ$_1$－アルカヘテロシクリルのアルキレン基をオキソ基でさらに置換して、それぞれのアリーロイル置換基および（ヘテロシクリル）オイル置換基を得ることができる。

【００５７】

本明細書で使用される「炭化水素」という用語は、炭素原子および水素原子のみからな

る基を表す。

【００５８】

本明細書で使用される「ヒドロキシル」という用語は、－ＯＨ基を表す。いくつかの実施形態では、ヒドロキシル基は、アルキルについて本明細書で定義される１、２、３、または４個の置換基（例えば、Ｏ保護基）で置換され得る。

【００５９】

本明細書で使用される「異性体」という用語は、任意の化合物の任意の互変異性体、立体異性体、エナンチオマー、またはジアステレオマーを意味する。化合物は、１個またはそれを超えるキラル中心および／または二重結合を有することができ、したがって、二重結合異性体（すなわち、幾何Ｅ／Ｚ異性体）またはジアステレオマー（例えば、エナンチオマー（すなわち、（＋）または（－））またはシス／トランス異性体）などの立体異性体として存在することが認識されている。特に断らない限り、本明細書に示される化学構造は、対応する立体異性体の全て、すなわち立体異性体として純粋な形態（例えば、幾何学的に純粋、エナンチオマーとして純粋、またはジアステレオマーとして純粋）ならびにエナンチオマーおよび立体異性体混合物（例えばラセミ体）の両方を包含する。化合物のエナンチオマーおよび立体異性体混合物は、典型的には、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、化合物をキラル塩錯体として結晶化すること、または化合物をキラル溶媒中で結晶化することなどの周知の方法によって、それらの構成要素エナンチオマーまたは立体異性体に分割することができる。エナンチオマーおよび立体異性体はまた、周知の不斉合成法によって、立体異性体またはエナンチオマーとして純粋な中間体、試薬および触媒から得ることができる。

【００６０】

本明細書で使用される「Ｎ保護アミノ」という用語は、本明細書で定義される１個または２個のＮ保護基が結合している、本明細書で定義されるアミノ基を指す。

【００６１】

本明細書で使用される「Ｎ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応からアミノ基を保護することが意図されている基を表す。一般的に使用されるＮ保護基は、参照により本明細書に組み込まれるＧｒｅｅｎｅ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、３rd Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９）に開示されている。Ｎ保護基は、アシル、アリーロイルまたはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、４－ニトロベンゾイル、およびキラル助剤、例えば保護されたまたは保護されていないＤ、ＬまたはＤ，Ｌ－アミノ酸、例えばアラニン、ロイシン、フェニルアラニンなど；スルホニル含有基、例えばベンゼンスルホニル、ｐ－トルエンスルホニルなど；カルバメート形成基、例えばベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２－ニトロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシカルボニル、３，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、２，４－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、４－メトキシベンジルオキシカルボニル、２－ニトロ－４，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、３，４，５－トリメトキシベンジルオキシカルボニル、１－（ｐ－ビフェニリル）－１－メチルエトキシカルボニル、α，α－ジメチル－３，５－ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、４－ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル－９－メトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、フェニルチオカルボニ

ルなど、アルカリール基、例えばベンジル、トリフェニルメチル、ベンジルオキシメチルなど、およびシリル基、例えばトリメチルシリルなどを含む。好ましいＮ保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、ｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）およびベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）である。

【００６２】

本明細書で使用される「Ｏ保護基」という用語は、合成手順中の望ましくない反応から酸素含有（例えば、フェノール、ヒドロキシル、またはカルボニル）基を保護することが意図されている基を表す。一般的に使用されるＯ保護基は、参照により本明細書に組み込まれるＧｒｅｅｎｅ、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９）に開示されている。例示的なＯ保護基としては、アシル、アリーロイルまたはカルバミル基、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、ｔ－ブチルアセチル、２－クロロアセチル、２－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、ｏ－ニトロフェノキシアセチル、α－クロロブチリル、ベンゾイル、４－クロロベンゾイル、４－ブロモベンゾイル、ｔ－ブチルジメチルシリル、トリ－イソ－プロピルシリルオキシメチル、４，４’－ジメトキシトリチル、イソブチリル、フェノキシアセチル、４－イソプロピルフェノキシアセチル（isopropylpehenoxyacetyl）、ジメチルホルムアミジノ、および４－ニトロベンゾイル；アルキルカルボニル基、例えばアシル、アセチル、プロピオニル、ピバロイルなど；必要に応じて置換されたアリールカルボニル基、例えばベンゾイル；シリル基、例えばトリメチルシリル（ＴＭＳ）、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル（ＴＢＤＭＳ）、トリ－イソ－プロピルシリルオキシメチル（ＴＯＭ）、トリイソプロピルシリル（ＴＩＰＳ）など；ヒドロキシルとのエーテル形成基、例えば、メチル、メトキシメチル、テトラヒドロピラニル、ベンジル、ｐ－メトキシベンジル、トリチルなど；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ｎ－イソプロポキシカルボニル、ｎ－ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ｓｅｃ－ブチルオキシカルボニル、ｔ－ブチルオキシカルボニル、２－エチルヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、メチルオキシカルボニルなど；アルコキシアルコキシカルボニル基、例えば、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、２－メトキシエトキシカルボニル、２－エトキシエトキシカルボニル、２－ブトキシエトキシカルボニル、２－メトキシエトキシメトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、プロパルギルオキシカルボニル、２－ブテノキシカルボニル、３－メチル－２－ブテノキシカルボニルなど；ハロアルコキシカルボニル、例えば、２－クロロエトキシカルボニル、２－クロロエトキシカルボニル、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニルなど；必要に応じて置換されたアリールアルコキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、ｐ－メチルベンジルオキシカルボニル、ｐ－メトキシベンジルオキシカルボニル、ｐ－ニトロベンジルオキシカルボニル、２，４－ジニトロベンジルオキシカルボニル、３，５－ジメチルベンジルオキシカルボニル、ｐ－クロロベンジルオキシカルボニル、ｐ－ブロモベンジルオキシ－カルボニル、フルオレニルメチルオキシカルボニルなど；および必要に応じて置換されたアリールオキシカルボニル基、例えば、フェノキシカルボニル、ｐ－ニトロフェノキシカルボニル、ｏ－ニトロフェノキシカルボニル、２，４－ジニトロフェノキシカルボニル、ｐ－メチル－フェノキシカルボニル、ｍ－メチルフェノキシカルボニル、ｏ－ブロモフェノキシカルボニル、３，５－ジメチルフェノキシカルボニル、ｐ－クロロフェノキシカルボニル、２－クロロ－４－ニトロフェノキシ－カルボニルなど）；置換アルキル、アリールおよびアルカリールエーテル（例えば、トリチル；メチルチオメチル；メトキシメチル；ベンジルオキシメチル；シロキシメチル；２，２，２－トリクロロエトキシメチル；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロフラニル；エトキシエチル；１－［２－（トリメチルシリル）エトキシ］エチル；２－トリメチルシリルエチル；ｔ－ブチルエーテル；ｐ－クロロフェニル、ｐ－メトキシフェニル、ｐ－ニトロフェニル、ベンジル

、ｐ－メトキシベンジルおよびニトロベンジル）；シリルエーテル（例えば、トリメチルシリル；トリエチルシリル；トリイソプロピルシリル；ジメチルイソプロピルシリル；ｔ－ブチルジメチルシリル；ｔ－ブチルジフェニルシリル；トリベンジルシリル；トリフェニルシリル；およびジフェニルメチルシリル）；カーボネート（例えば、メチル、メトキシメチル、９－フルオレニルメチル；エチル；２，２，２－トリクロロエチル；２－（トリメチルシリル）エチル；ビニル、アリル、ニトロフェニル；ベンジル；メトキシベンジル；３，４－ジメトキシベンジル；およびニトロベンジル）；カルボニル保護基（例えば、アセタール基およびケタール基、例えば、ジメチルアセタール、１，３－ジオキソランなど；アシラール（acylal）基；およびジチアン基、例えば１，３－ジチアン、１，３－ジチオランなど）；カルボン酸保護基（例えば、エステル基、例えば、メチルエステル、ベンジルエステル、ｔ－ブチルエステル、オルトエステルなど）；およびオキサゾリン基が挙げられる。

【００６３】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、＝Ｏを表す。

【００６４】

本明細書で使用される「ポリエチレングリコール」という用語は、１つまたはそれを超えるモノマー単位から構成されるアルコキシ鎖を表し、各モノマー単位は－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－からなる。ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）は、ポリエチレンオキシド（ＰＥＯ）またはポリオキシエチレン（ＰＯＥ）と呼ばれることもあり、これらの用語は、本開示の目的上、交換可能であると考えられてもよい。例えば、ポリエチレングリコールは、構造－（ＣＨ$_2$）$_{s2}$（ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$）$_{s1}$（ＣＨ$_2$）$_{s3}$Ｏ－を有してもよく、ここで、ｓ１は、１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数である。ポリエチレングリコールはまた、－ＮＲ^{N1}（ＣＨ$_2$）$_{s2}$（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｏ）$_{s1}$（ＣＨ$_2$）$_{s3}$ＮＲ^{N1}－のアミノ－ポリエチレングリコールを含むと考えられてもよく、ここで、ｓ１は１～１０（例えば、１～６または１～４）の整数であり、ｓ２およびｓ３の各々は、独立して、０～１０（例えば、０～４、０～６、１～４、１～６、または１～１０）の整数であり、各Ｒ^{N1}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたＣ$_{1-6}$アルキルである。

【００６５】

本明細書で使用される「立体異性体」という用語は、化合物が有し得る全ての可能な異なる異性体および配座形態（例えば、本明細書に記載の任意の式の化合物）、特に、基本分子構造の全ての可能な立体化学的および配座異性形態、全てのジアステレオマー、エナンチオマーおよび／または配座異性体を指す。いくつかの化合物は、異なる互変異性形態で存在し得、後者の全てが本開示の範囲内に含まれる。

【００６６】

本明細書で使用される「スルホニル」という用語は、－Ｓ（Ｏ）$_2$－基を表す。

【００６７】

本明細書で使用される「チオール」という用語は、－ＳＨ基を表す。

生物学的用語

ＡＴＭは、血管拡張性失調症変異を表す。

ＡＴＲは、血管拡張性失調症およびＲａｄ３関連を表す。

ＢＲＣＡは、乳がん遺伝子を表す。

Ｃｈｋ１は、チェックポイントキナーゼ１を表す。

Ｃｈｋ２は、チェックポイントキナーゼ２を表す。

ＤＤＲは、ＤＮＡ損傷応答を表す。

ＤＮＡは、デオキシリボ核酸を表す。

ＤＮＡ－ＰＫは、ＤＮＡ依存性プロテインキナーゼを表す。

ＮＴＳＲ１は、ニューロテンシン受容体１を表す。

ＰＡＲＰは、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼを表す。

ＰＴＥＮは、１０番染色体にて欠失しているホスファターゼおよびテンシンホモログを表す。
ＷＥＥ１は、ＷＥＥ１　Ｇ２チェックポイントキナーゼを表す。
その他の用語
【００６８】
本明細書で使用される場合、「約」または「およそ」という用語は、特に指示しない限り、または文脈から推論しない限り、列挙された定量値から±１０％のばらつきを指す（列挙された定量値自体を含む）。例えば、特に断らない限り、または文脈から推論しない限り、約１００ｋＢｑ／ｋｇの用量は、１００±１０％ｋＢｑ／ｋｇ、すなわち、９０ｋＢｑ／ｋｇ～１１０ｋＢｑ／ｋｇ（両端値含む）の用量範囲を示す。
【００６９】
本明細書で使用される場合、「組み合わせて投与される」、「組合せ投与」または「共投与される」という用語は、２種またはそれより多種の薬剤が同時にまたは患者に対する各薬剤の効果の重複があり得るような間隔内で被験体に投与されることを意味する。したがって、組み合わせて投与される２種またはそれより多種の薬剤が、一緒に投与される必要はない。いくつかの実施形態では、それらは、互いに９０日以内（例えば、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、５、４、３、２、もしくは１日以内）、２８日以内（例えば、１４、７、６、５、４、３、２もしくは１日以内）、２４時間（例えば、１２、６、５、４、３、２もしくは１時間）以内、または約６０、３０、１５、１０、５もしくは１分以内に投与される。いくつかの実施形態では、薬剤の投与は、併用効果が達成されるように十分に密接して、一定間隔で行なわれる。
【００７０】
本明細書で使用される場合、被験体に薬剤を「投与する」ことは、前記被験体の細胞を薬剤と接触させることを含む。
【００７１】
「がん」という用語は、腫瘍、新生物、癌腫、肉腫、白血病およびリンパ腫などの悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意のがんを指す。「固形腫瘍がん」は、異常な組織塊、例えば肉腫、癌腫およびリンパ腫を含むがんである。本明細書で互換的に使用される「血液がん」または「液体がん」は、体液中に存在するがん、例えばリンパ腫および白血病である。
【００７２】
本明細書で使用される「キレート」という用語は、２点またはそれを超える点で、中心金属原子または中心放射性金属原子に結合することができる有機化合物またはその一部を指す。
【００７３】
本明細書で使用される「コンジュゲート」という用語は、キレート基またはその金属錯体、リンカー基を含有し、必要に応じて治療的部分または標的化部分を含有する分子を指す。
【００７４】
本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、示された構造の全ての立体異性体、幾何異性体、および互変異性体を含むことが意図されている。
【００７５】
本明細書に記載の化合物は、不斉（例えば、１つまたはそれを超える立体中心を有する）であり得る。エナンチオマーおよびジアステレオマーなどの全ての立体異性体は、特に指示しない限り意図される。非対称に置換された炭素原子を含有する本開示の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離することができる。光学活性出発材料から光学活性形態を調製する方法は、例えばラセミ混合物の分割または立体選択的合成によって、当技術分野で公知である。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体も本明細書に記載の化合物中に存在することができ、全てのそのような安定な異性体が本開示において企図される。本開示の化合物のシスおよびトランス幾何異性体が記載されており、異性体の混

合物として、または分離された異性体形態として単離され得る。

【００７６】

本開示の化合物は、互変異性形態も含む。互変異性形態は、単結合と隣接する二重結合との交換および付随するプロトンの移動によって生じる。互変異性形態は、同じ実験式および総電荷を有する異性体のプロトン化状態であるプロトン移動互変異性体を含む。プロトン移動互変異性体の例は、ケトン－エノール対、アミド－イミド酸対、ラクタム－ラクチム対、アミド－イミド酸対、エナミン－イミン対、およびプロトンが複素環系の２つまたはそれを超える位置を占めることができる環状形態、例えば、１Ｈ－イミダゾールおよび３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－１，２，４－トリアゾール、２Ｈ－１，２，４－トリアゾールおよび４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－イソインドールおよび２Ｈ－イソインドール、ならびに１Ｈ－ピラゾールおよび２Ｈ－ピラゾールを含む。互変異性形態は、平衡状態にあるか、または適切な置換によって１つの形態に立体的に固定され得る。

【００７７】

本明細書の様々な箇所で、本開示の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本開示は、このような群および範囲のメンバーのありとあらゆる個々の部分的組合せを含むことが特に意図されている。例えば、「C_{1-6}アルキル」という用語は、メチル、エチル、C_3アルキル、C_4アルキル、C_5アルキル、およびC_6アルキルを個々に開示することが特に意図されている。本明細書では、「必要に応じて置換されたＸ」（例えば、必要に応じて置換されたアルキル）という形態の語句は、「Ｘ（ここで、Ｘは必要に応じて置換されている）」（例えば、「アルキル（ここで、前記アルキルは必要に応じて置換されている）」）と同等であることが意図されている。特徴「Ｘ」（例えば、アルキル）自体が必要に応じて存在することを意味することは意図されていない。

【００７８】

本明細書で使用される場合、用語「減少する」、「減少した」、「増加する」、「増加した」、または「低減する」、「低減した」（例えば、治療的結果または効果に関して）は、参照レベルに対する意味を有する。いくつかの実施形態では、参照レベルは、実験動物モデルまたは臨床試験における対照を用いた上記方法の使用によって決定されるレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、処置前または処置開始時の同じ被験体におけるレベルである。いくつかの実施形態では、参照レベルは、上記処置方法によって処置されていない集団における平均レベルである。

【００７９】

本明細書で使用される薬剤（例えば、前述のコンジュゲートのいずれか）の「有効量」という用語は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量であり、したがって「有効量」は、それが適用される状況に依存する。

【００８０】

薬剤（例えば、治療的薬剤）と組み合わせて用語として使用される場合の「より低い有効用量」という用語は、本発明の併用療法において治療的に有効であり、薬剤が参照実験において単剤療法として、または他の治療ガイダンスによって使用される場合に治療的に有効であると決定されている用量よりも低い薬剤の投薬量を指す。

【００８１】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、薬学的に許容され得る賦形剤と共に製剤化された本明細書に記載の化合物を含有する組成物を表す。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、哺乳動物の疾患を処置するための治療的レジメンの一部として、政府規制機関の承認を得て製造または販売される。医薬組成物は、例えば、単位剤形での経口投与用（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップまたはシロップ）；局所的投与用（例えば、クリーム、ゲル、ローション、または軟膏として）；静脈内投与用（例えば、粒子状塞栓を含まない、静脈内使用に適した溶媒系での滅菌溶液として）；または本明細書中に記載される任意の他の製剤に製剤化することができる。

【００８２】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る賦形剤」は、本明細書に記載される化合

物以外（例えば、活性化合物を懸濁または溶解させることができるビヒクル）であり、患者において非毒性かつ非炎症性であるという特性を有する任意の成分を指す。賦形剤は、例えば、付着防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料（着色剤）、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤（希釈剤）、皮膜形成剤またはコーティング、香料、芳香剤、滑剤（流動増強剤）、滑沢剤、防腐剤、印刷インク、放射線防護剤、吸着剤、懸濁化剤または分散剤、甘味料、または水和水を含み得る。例示的な賦形剤としては、アスコルビン酸、ヒスチジン、リン酸緩衝液、ブチル化ヒドロキシトルエン（ＢＨＴ）、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム（二塩基性）、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶性セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、アルファ化デンプン、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ソルビトール、デンプン（トウモロコシ）、ステアリン酸、ステアリン酸、スクロース、タルク、二酸化チタン、ビタミンＡ、ビタミンＥ、ビタミンＣおよびキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８３】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る塩」という用語は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性も刺激もアレルギー反応もなしにヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適している、本明細書に記載される化合物の塩を表す。薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、薬学的に許容され得る塩は、Ｂｅｒｇｅ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ６６：１－１９，１９７７ ａｎｄ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ，（Ｅｄｓ．Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ），Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００８に記載されている。前記塩は、本明細書に記載の化合物の最終的な単離および精製中にインサイチュで、または遊離塩基の基を適切な有機酸と反応させることによって別途調製することができる。

【００８４】

化合物は、薬学的に許容され得る塩として調製することができるように、イオン化可能な基を有し得る。これらの塩は、無機酸または有機酸を含む酸付加塩であってもよく、または塩は、化合物の酸性形態の場合、無機塩基または有機塩基から調製されてもよい。多くの場合、化合物は、薬学的に許容され得る酸または塩基の付加生成物として調製される薬学的に許容され得る塩として調製または使用される。適切な薬学的に許容され得る酸および塩基は、酸付加塩を形成するための塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、乳酸、クエン酸、または酒石酸、および塩基性塩を形成するための水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アンモニウム、カフェイン、様々なアミンなど、当技術分野で周知である。適切な塩の調製方法は、当技術分野において十分に確立されている。

【００８５】

代表的な酸付加塩としては、とりわけ、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプトン酸塩、ヘキサン酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク

酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩が挙げられる。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウムおよびマグネシウム、ならびに、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンおよびエチルアミンを含むがこれらに限定されない、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンを含む。

【００８６】

本明細書で使用される「放射性医薬品」または「放射性コンジュゲート」という用語は、本明細書に記載の放射性同位体または放射性核種のいずれかなどの放射性同位体または放射性核種を含む任意の化合物またはコンジュゲートを指す。

【００８７】

本明細書で使用される場合、用語「放射性核種」は、放射性崩壊を経験することが可能な原子（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{60}Ｃｕ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{87}Ｙ、^{90}Ｙ、^{97}Ｒｕ，^{99}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ ^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{111}Ｉｎ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、^{149}Ｐｍ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ，^{166}Ｈｏ、^{177}Ｌｕ，^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ，^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、^{229}Ｔｈ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{68}Ｇａ、^{82}Ｒｂ、^{117m}Ｓｎ、^{201}Ｔｌ）を指す。放射性の核種、放射性同位体、または放射性の同位体という用語はまた、放射性核種を説明するために使用され得る。放射性核種を検出剤として使用してもよい。いくつかの実施形態では、放射性核種はアルファ放出放射性核種である。本発明の方法で使用される例示的な放射性核種としては、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８８】

本明細書で使用され、当技術分野で十分に理解されているように、状態を「処置する」または状態（例えば、がんなどの本明細書に記載の状態）の「処置」は、臨床結果などの有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。有益なまたは所望の結果は、１つまたはそれを超える症候または状態の緩和または改善；疾患、障害または状態の程度の縮小；疾患、障害、または状態の安定化された（すなわち、悪化しない）状態；疾患、障害、または状態の拡大を予防すること；疾患、障害、または状態の進行を遅延させるまたは遅らせること；疾患、障害または状態の改善または寛解；および検出可能であろうと検出不能であろうと、（部分的であろうと全体的であろうと）軽減を含むことができるが、これらに限定されない。がん処置との関連において、「改善すること」は、例えば、転移の発生率を低減させること、腫瘍体積を低減させること、腫瘍血管新生を低減させること、および／または腫瘍成長速度を低減させることを含み得る。疾患、障害、または状態を「寛解させる」とは、処置なしの場合の程度または時間経過と比較して、疾患、障害、または状態の程度および／または望ましくない臨床兆候が少なくなること、および／または進行の時間経過が遅くなるかまたは長くなることを意味する。

キレート化剤

【００８９】

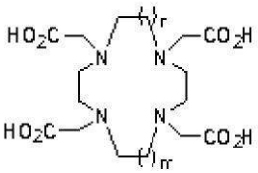
式Ｉの化合物は、キレート部分またはキレート化剤を含む。例示的なキレート化剤としては、ＤＯＴＡ、ＤＯＴＡＧＡ、ＮＯＴＡ、ＤＴＰＡ、ＴＥＴＡ、ＥＤＴＡ、ＮＯＤＡＧＡ、ＮＯＤＡＳＡ、ＴＲＩＴＡ、ＣＤＴＡ、ＢＡＴ、ＤＦＯおよびＨＹＮＩＣが挙げられるが、これらに限定されず、これらは以下のように定義される。

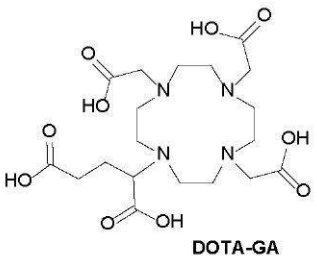
ＤＯＴＡは、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸を表し、

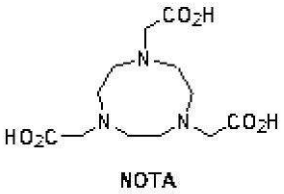
ＤＯＴＡＧＡは、１，４，７，１０－テトラアザシクロドデセカン，１－（グルタル酸）－４，７，１０－三酢酸を表し、

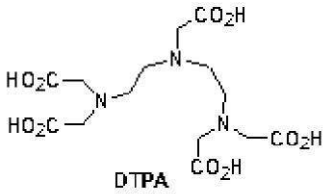
ＮＯＴＡは、１，４，７－トリアザシクロノナン三酢酸を表し、
ＤＴＰＡは、ジエチレントリアミン五酢酸を表し、
ＴＥＴＡは、１，４，８，１１－テトラアザシクロドデカン－１，４，８，１１－四酢酸を表し、
ＥＤＴＡは、エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－四酢酸を表し、
ＮＯＤＡＧＡは、１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ－グルタル酸－Ｎ’，Ｎ’’－二酢酸を表し、
ＮＯＤＡＳＡは、１，４，７－トリアザシクロノナン－１－コハク酸－４，７－二酢酸を表し、
ＴＲＩＴＡは、１，４，７，１０－テトラアザシクロトリデカン－１，４，７，１０－四酢酸を表し、
ＣＤＴＡは、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸を表し、
ＤＦＯは、キレート化剤のデスフェラールまたはデスフェリオキサミンタイプの群を表し、非限定的な例の化学名はＮ－［５－（｛３－［５－（アセチル－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチルカルバモイル］－プロピオニル｝－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチル］－Ｎ’－（５－アミノ－ペンチル）－Ｎ’－ヒドロキシ－スクシンアミドであり、
ＢＡＴは、キレート化剤のビスアミノビスチオールの群を表し、非限定的な例の化学名は、１－［２－（２－メルカプト－２－メチル－プロピルアミノ）－エチルアミノ］－２－メチル－プロパン－２－チオールであり、
ＨＹＮＩＣは６－ヒドラジノ－ニコチン酸を表し、
これらの化学構造は以下のとおりである。

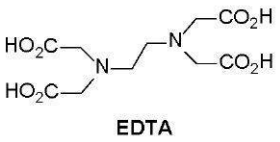
【化７】

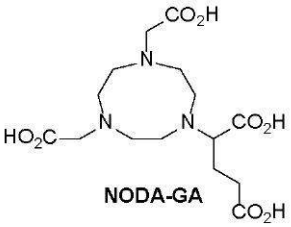


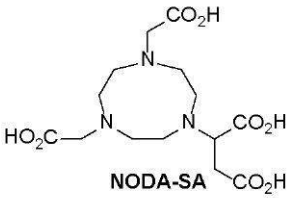


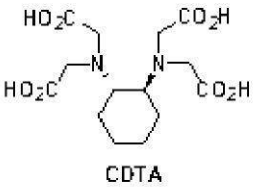


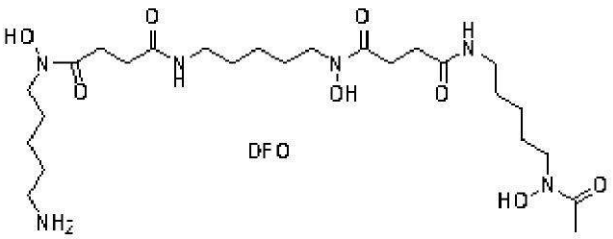


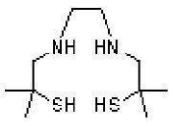


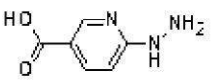










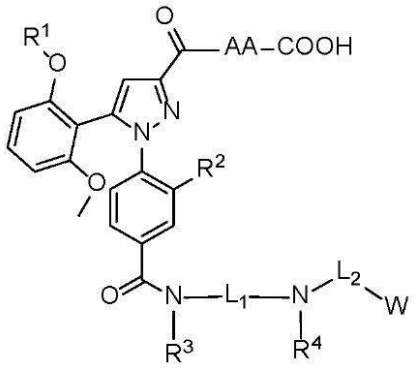


放射性医薬品

【００９０】

本開示による使用に適した放射性医薬品は、一般に、式Ｉの化合物によりキレートされた放射性核種を含み、各変数は上記の概要のセクションで定義されているとおりである。

【化８】



(I)

キレート部分

【００９１】

適切なキレート部分の例としては、ＤＯＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸）、ＤＯＴＡＧＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデセカン，１－（グルタル酸）－４，７，１０－三酢酸、ＮＯＴＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン三酢酸）、ＤＴＰＡ（ジエチレントリアミン五酢酸）、ＴＥＴＡ（１，４，８，１１－テトラアザシクロドデカン－１，４，８，１１－四酢酸）、ＥＤＴＡ（エチレンジアミン－Ｎ，Ｎ’－四酢酸）、ＮＯＤＡＧＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン－Ｎ－グルタル酸－Ｎ’，Ｎ’’－二酢酸）、ＮＯＤＡＳＡ（１，４，７－トリアザシクロノナン－１－コハク酸－４，７－二酢酸）、ＴＲＩＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロトリデカン－１，４，７，１０－四酢酸）、ＣＤＴＡ（トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸）、ＤＦＯ（キレート化剤のデスフェラールまたはデスフェリオキサミンタイプの群であり、非限定的な例の化学名はＮ－［５－（｛３－［５－（アセチル－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチルカルバモイル］－プロピオニル｝－ヒドロキシ－アミノ）－ペンチル］－Ｎ’－（５－アミノ－ペンチル）－Ｎ’－ヒドロキシ－スクシンアミドである）、ＢＡＴ（キレート化剤のビスアミノビスチオールの群であり、非限定的な例の化学名は、１－［２－（２－メルカプト－２－メチル－プロピルアミノ）－エチルアミノ］－２－メチル－プロパン－２－チオールである）、およびＨＹＮＩＣ（６－ヒドラジノ－ニコチン酸）が挙げられるが、これらに限定されない。

【００９２】

いくつかの実施形態では、キレート部分は、ＤＯＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－四酢酸）である。

放射性核種

【００９３】

本開示は、それぞれが放射性核種を含む放射性医薬品の使用を含む。適切な放射性核種の例としては、^{47}Ｓｃ、^{55}Ｃｏ、^{60}Ｃｕ、^{61}Ｃｕ、^{62}Ｃｕ、^{64}Ｃｕ、^{66}Ｇａ、^{67}Ｇａ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{69}Ｅｒ、^{77}Ａｓ、^{82}Ｒｂ、^{89}Ｚｒ、^{86}Ｙ、^{87}Ｙ、^{90}Ｙ、^{97}Ｒｕ、^{99}Ｔｃ、^{99m}Ｔｃ、^{105}Ｒｈ、^{109}Ｐｄ、^{111}Ｉｎ、^{111}Ａｇ、^{121}Ｓｎ、^{127}Ｔｅ、^{142}Ｐｒ、^{143}Ｐｒ、^{149}Ｐｍ、^{149}Ｔｂ、^{151}Ｐｍ、^{159}Ｇｄ、^{153}Ｓｍ、^{161}Ｔｂ、^{166}Ｄｙ、^{166}Ｈｏ、^{169}Ｙｂ、^{172}Ｔｍ、^{175}Ｙｂ、^{177}Ｌｕ、^{117m}Ｓｎ、^{177m}Ｓｎ、^{186}Ｒｅ、^{188}Ｒｅ、^{188}Ｒｄ、^{198}Ａｕ、^{199}Ａｕ、^{201}Ｔｌ、^{203}Ｐｂ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｐｂ、^{212}Ｂｉ、^{213}Ｂｉ、^{223}Ｒａ、^{225}Ａｃ、^{227}Ｔｈ、および^{229}Ｔｈが挙げられるが、これらに限定されない。

【００９４】

いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{64}Ｃｕ、^{67}Ｃｕ、^{68}Ｇａ、^{90}Ｙ、^{149}Ｔｂ、^{153}Ｓｍ、^{177}Ｌｕ、^{211}Ａｔ、^{212}Ｂｉ、^{212}Ｐｂ、^{213}Ｂｉ、^{22}

^{3}Ｒａ、^{225}Ａｃ、および^{227}Ｔｈからなる群から選択される。

【００９５】

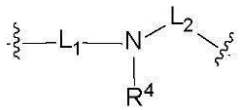
いくつかの実施形態では、放射性核種は、アルファ放射体、例えば、アスタチン－２１１（^{211}Ａｔ）、ビスマス－２１２（^{212}Ｂｉ）、ビスマス－２１３（^{213}Ｂｉ）、アクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）、ラジウム－２２３（^{223}Ｒａ）、鉛－２１２（^{212}Ｐｂ）、トリウム－２２７（^{227}Ｔｈ）、またはテルビウム－１４９（^{149}Ｔｂ）である。

【００９６】

リンカー

本開示の方法で使用される放射性医薬品は、L_1およびL_2を含む式Ｉの構造内に示されるリンカーを含み：

【化９】

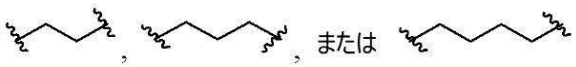


ここで、L_1は、C_{2-5}アルキリデンであり；L_2は、C_{2-20}アルキリデン、C_{2-20}ヘテロアルキリデン、（Ｃ＝Ｏ）Ｏ、（Ｃ＝Ｏ）ＮＲ、またはこれらの組合せであり、Ｒは、水素またはC_{1-4}アルキルである。

【００９７】

例示的なL_1は、

【化１０】

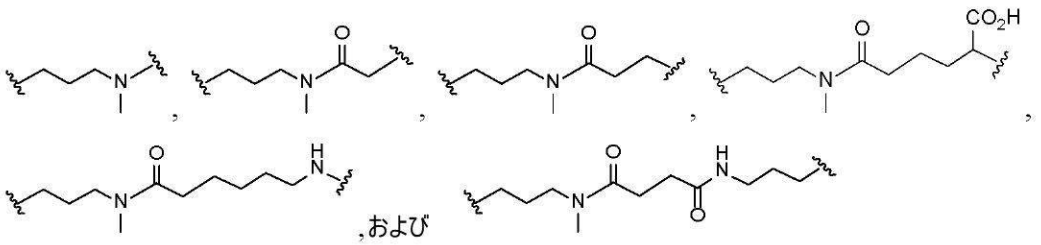


であり、これらの各々は、本明細書に記載の置換基で必要に応じて置換され得る。

【００９８】

L_2は、典型的には、少なくとも１個のヘテロ原子（例えば、ＯまたはＮ）、アミド部分、またはそれらの両方を含む。例示的なL_2としては、限定されないが以下の

【化１１】



が挙げられ、これらの各々は、本明細書に記載の置換基で必要に応じて置換され得る。

ＤＮＡ損傷および修復阻害剤（ＤＤＲｉ）

【００９９】

本明細書に開示されるように、「ＤＮＡ損傷応答阻害剤」および「ＤＮＡ損傷および修復阻害剤」という用語は互換的に使用される。様々な実施形態において、ＤＮＡ損傷および修復阻害剤（ＤＤＲｉ）は、放射性医薬品と共投与される。

【０１００】

ＤＮＡ修復は、ＤＮＡ一本鎖切断（例えば、ＰＡＲＰ経路）および二本鎖切断（例えば、ＢＲＣＡおよびＡＴＲ／ＡＴＭなどの他の遺伝子）を修復する複数の分子経路を含む。ＰＡＲＰ阻害（ＰＡＲＰｉ）は、一本鎖切断の修復の失敗をもたらし、これはさらに二本鎖切断をもたらす。入手可能なＰＡＲＰ阻害剤は、ＰＡＲＰ酵素阻害とＤＮＡ捕捉の両方を介して作用する。ＢＲＣＡおよび／またはＰＴＥＮ変異を有する腫瘍細胞は、ＰＡＲＰ

ｉに対して感受性である。ＡＴＲ阻害（ＡＴＲｉ）は二本鎖切断の修復の失敗をもたらし、二本鎖切断の蓄積は細胞死をもたらす。これらの阻害剤は、相同組換えおよび非相同末端結合機構を防止することによって作用する。

【０１０１】

本開示は、放射性医薬品ならびにＤＮＡ損傷および修復阻害剤との併用療法に関する。このタイプの併用療法は、特にＤＤＲｉに応答すると予想されないがんにおいて、がんの処置の予想外の改良をもたらすことが見出された。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＰＡＲＰ阻害剤（ＰＡＲＰｉ）である。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰｉは、ニパリブ、ニラパリブ、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（カンシル酸塩）、タラゾパリブ、およびベリパリブ、またはこれらの類似体からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰｉは、アダボセルチブ、ＡＺＤ２８１１、またはこれらの類似体である。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤は、ＡＺ２０、ＡＺＤ０１５６、ＡＺＤ１３９０、ＡＺＤ６７３８、ＢＡＹ－１８９５３４４、ＥＰＴ－４６４６４、Ｍ３５４１、Ｍ４３４４、Ｍ６６２０（以前はＶＥ－９２２またはＶＸ－９７０として知られていた）、ＮＵ６０２７およびＶＥ－８２１、またはこれらの類似体からなる群から選択される。特定の実施形態では、ＡＴＭ／ＡＴＲ阻害剤は、ＡＺＤ１３９０またはその類似体である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、またはＣｈｋ２阻害剤である。ＷＥＥ１阻害剤、Ｃｈｋ１阻害剤、Ｃｈｋ２阻害剤の例としては、当該分野で公知のものが挙げられる。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、ＤＮＡ依存性プロテインキナーゼ（ＤＮＡ－ＰＫ）阻害剤である。ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤の非限定的な例としては、ＡＺＤ７６４８、ＫＵ－００６０６４８、ＮＵ７０２６、ＮＵ７４４１（ＫＵ－５７７８８）、ＰＩ－１０３、ＰＩＫ－７５　ＨＣＩ、ＰＰ１２１、ＳＦ２５２３およびこれらの類似体が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、ＤＮＡ－ＰＫ阻害剤は、ＡＺＤ７６４８またはその類似体である。

被験体

【０１０６】

いくつかの開示される方法では、治療（例えば、治療的薬剤を含む）が被験体に投与される。いくつかの実施形態では、被験体は、哺乳動物、例えばヒトである。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、被験体は、別の治療を受けたことがあるか、または受けている。例えば、いくつかの実施形態では、被験体は、放射性医薬品を受けたことがあるか、または受けている。いくつかの実施形態では、被験体は、ＤＤＲｉを受けたことがあるか、または受けている。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、被験体は、がんを有するか、またはがんを発症するリスクがある。例えば、被験体は、がんと診断されていてもよい。がんは、原発性がんまたは転移性がんであり得る。被験体は、リンパ節関与の有無にかかわらず、転移の有無にかかわらず、任意のステージのがん（例えば、ステージＩ、ステージＩＩ、ステージＩＩＩ、またはステージＩＶ）を有していてもよい。提供される組成物は、がんのさらなる成長を予防または低減し、かつ／またはそうでなければがんを改善し得る（例えば、転移を予防または低減する）。いくつかの実施形態では、被験体はがんを有さないが、例えば、環境曝露、１つまたはそれを超える遺伝子変異またはバリアントの存在、家族歴などの１つまたはそれを超える危険因子の存在に起因して、がんを発症するリスクがあると判定されている

。いくつかの実施形態では、被験体は、がんと診断されていない。
【０１０９】
いくつかの実施形態では、がんは固形腫瘍である。
【０１１０】
いくつかの実施形態では、固形腫瘍がんは、乳がん、非小細胞肺がん、小細胞肺がん、膵臓がん、頭頸部がん、前立腺がん、結腸直腸がん、肉腫、副腎皮質癌、神経内分泌がん、ユーイング肉腫、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病である。
【０１１１】
いくつかの実施形態では、がんは非固形（例えば、液体（例えば、血液学的））がんである。
投与および投薬量
有効用量およびより低い有効用量
【０１１２】
本開示は、各治療薬の量が単独で治療的に有効であってもなくてもよい併用療法を提供する。例えば、障害、例えばがんを処置または改善するために共に有効な量で第１の治療および第２の治療を投与することを含む方法が提供される。いくつかの実施形態では、第１および第２の治療の少なくとも１つは、より低い有効用量で被験体に投与される。いくつかの実施形態では、第１および第２の治療の両方とも、より低い有効用量で投与される。
【０１１３】
いくつかの実施形態では、第１の治療は放射性医薬品を含み、第２の治療はＤＤＲｉを含む。
【０１１４】
いくつかの実施形態では、第１の治療はＤＤＲｉを含み、第２の治療は放射性医薬品を含む。
【０１１５】
いくつかの実施形態では、本明細書に開示される治療的組合せは、障害およびその合併症の症候を治癒するまたは少なくとも部分的に停止させるのに十分な手法（例えば、投与量およびタイミング）で被験体に投与される。単一の治療（「単剤療法」）の文脈では、この目的を達成するのに十分な量は、「治療的有効量」、疾患または医学的状態に関連する少なくとも１つの症候を実質的に改良するのに十分な化合物の量と定義される。「治療的有効量」は、典型的には治療薬に応じて異なる。既知の治療的薬剤の場合、関連する治療的有効量は、当業者に公知であり得るか、または当業者によって容易に決定され得る。
【０１１６】
例えば、がんの処置において、疾患または状態の任意の症候を減少させる、予防する、遅延させる、抑制する、または停止させる薬剤または化合物が治療的に有効である。治療的有効量の薬剤または化合物は、疾患または状態を治癒するために必要とされないが、疾患または状態の発症が遅延され、妨げられ、もしくは予防され、または疾患もしくは状態の症候が改善され、または疾患もしくは状態の期間が変更され、または例えば、個体において重症度が低下し、もしくは回復が加速されるように、疾患または状態の処置を提供する。例えば、処置は、がんを退縮させるか、またはがんの成長を遅らせる場合、治療的に有効であり得る。
【０１１７】
これらの使用に有効な投薬レジメン（例えば、各治療薬の量、治療の相対的なタイミングなど）は、疾患または状態の重症度ならびに被験体の体重および全身状態に依存し得る。例えば、哺乳動物（例えば、ヒト）に適用される治療的薬剤を含む特定の組成物の治療的有効量は、哺乳動物の年齢、体重および状態の個体差を考慮して当業者によって決定され得る。本開示の特定のコンジュゲートは、がん細胞を標的とし残留する能力の増強を示すので、これらの化合物の投薬量は、非コンジュゲート化薬剤の治療的効果に必要な等価用量より低くてもよい（例えば、約９０％、７５％、５０％、４０％、３０％、２０％、

１５％、１２％、１０％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、または０．１％に等しいまたはそれより低い）。治療的有効量および／または最適量は、当業者によって経験的に決定され得る。したがって、より低い有効用量もまた、当業者によって決定され得る。

【０１１８】

放射性医薬品または組成物（例えば、治療的薬剤または放射性医薬品を含む医薬組成物）の単回または複数回投与は、処置する医師によって選択される用量レベルおよびパターンで行われ得る。用量および投与スケジュールは、被験体の疾患または状態の重症度に基づいて決定および調整され得、臨床医によって一般的に実施されている方法または本明細書に記載されている方法に従って、処置の過程の始めから終わりまで監視され得る。

【０１１９】

開示された併用療法の方法では、第１および第２の治療は、被験体に順次または同時に投与され得る。例えば、第１の治療的薬剤を含む第１の組成物および第２の治療的薬剤を含む第２の組成物は、被験体に順次または同時に投与され得る。あるいは、第１の治療的薬剤と第２の治療的薬剤との組合せを含む組成物を被験体に投与してもよい。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、放射性医薬品は単一用量で投与される。いくつかの実施形態では、放射性医薬品は１回よりも多く、すなわち複数回投与される。放射性医薬品を１回よりも多く投与する場合、各投与の用量は同じであっても異なっていてもよい。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは単一用量で投与される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、１回よりも多く（例えば少なくとも２回、少なくとも３回など）投与される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉは、規則的または半規則的なスケジュールに従って複数回、例えばおよそ２週間に１回、１週間に１回、１週間に２回、１週間に３回、または１週間に３回を超える回数投与される。ＤＤＲｉを１回よりも多く投与する場合、各投与の用量は同じであっても異なっていてもよい。例えば、ＤＤＲｉは、初期用量の量で投与されてもよく、次いで、その後のＤＤＲｉの投薬量は、初期用量の量より高くても低くてもよい。

【０１２２】

いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉの第１の用量は、放射性医薬品の第１の用量と同時に投与される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉの第１の用量は、放射性医薬品の第１の用量の前に投与される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉの第１の用量は、放射性医薬品の第１の用量の後に投与される。いくつかの実施形態では、ＤＤＲｉのその後の用量が投与される。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、本開示は、^{225}Ａｃ放射性医薬品を、上記哺乳動物の体重に対し１ＭＢｑ／ｋｇ未満（例えば、８００ｋＢｑ／ｋｇ未満、６００ｋＢｑ／ｋｇ未満、５００ｋＢｑ／ｋｇ未満、４００ｋＢｑ／ｋｇ未満、３００ｋＢｑ／ｋｇ未満、２５０ｋＢｑ／ｋｇ未満、２００ｋＢｑ／ｋｇ未満、１５０ｋＢｑ／ｋｇ未満、１００ｋＢｑ／ｋｇ未満、または５０ｋＢｑ／ｋｇ未満）の投薬量で、哺乳動物に投与する工程を含む方法を提供する。各用量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２４】

特定の実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、９００ｋＢｑ／ｋｇ～８００ｋＢｑ／ｋｇ、８００ｋＢｑ／ｋｇ～７００ｋＢｑ／ｋｇ、７００ｋＢｑ／ｋｇ～６００ｋＢｑ／ｋｇ、６００ｋＢｑ／ｋｇ～５００ｋＢｑ／ｋｇ、５００ｋＢｑ／ｋｇ～４００ｋＢｑ／ｋｇ、４００ｋＢｑ／ｋｇ～３００ｋＢｑ／ｋｇ、３００ｋＢｑ／ｋｇ～２００ｋＢｑ／ｋｇ、２００ｋＢｑ／ｋｇ～１００ｋＢｑ／ｋｇ、または１００ｋＢｑ／ｋｇ～５０ｋＢｑ／ｋｇの投薬量で投与され得る。各用量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２５】

特定の実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、約２ＭＢｑ／ｋｇ、約１．９Ｍ

Ｂｑ／ｋｇ、約１．８ＭＢｑ／ｋｇ、約１．７ＭＢｑ／ｋｇ、約１．６ＭＢｑ／ｋｇ、約１．５ＭＢｑ／ｋｇ、約１．４ＭＢｑ／ｋｇ、約１．３ＭＢｑ／ｋｇ、約１．２ＭＢｑ／ｋｇ、約１．１ＭＢｑ／ｋｇ、約１ＭＢｑ／ｋｇ、約０．９ＭＢｑ／ｋｇ、約０．８ＭＢｑ／ｋｇ、約０．７ＭＢｑ／ｋｇ、約０．６ＭＢｑ／ｋｇ、約０．５ＭＢｑ／ｋｇ、約０．４ＭＢｑ／ｋｇ、約０．３ＭＢｑ／ｋｇ、約０．２ＭＢｑ／ｋｇ、約０．１ＭＢｑ／ｋｇ、または約０．０５ＭＢｑ／ｋｇの投薬量で投与され得る。各用量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、上記哺乳動物の体重に対し２５０ｋＢｑ／ｋｇ未満（例えば、約２４０ｋＢｑ／ｋｇ、約２２０ｋＢｑ／ｋｇ、約２００ｋＢｑ／ｋｇ、約１８０ｋＢｑ／ｋｇ、約１６０ｋＢｑ／ｋｇ、約１５０ｋＢｑ／ｋｇ、約１４０ｋＢｑ／ｋｇ、約１３０ｋＢｑ／ｋｇ、約１２０ｋＢｑ／ｋｇ、約１１０ｋＢｑ／ｋｇ、または約１００ｋＢｑ／ｋｇ）の投薬量で投与される。各用量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、上記哺乳動物の体重に対し１００ｋＢｑ／ｋｇ未満（例えば、約９０ｋＢｑ／ｋｇ、約８０ｋＢｑ／ｋｇ、約７０ｋＢｑ／ｋｇ、約６０ｋＢｑ／ｋｇ、約５０ｋＢｑ／ｋｇ、約４０ｋＢｑ／ｋｇ、約３０ｋＢｑ／ｋｇ、約２０ｋＢｑ／ｋｇ、または約１０ｋＢｑ／ｋｇ）の投薬量で投与される。各用量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、１５ＭＢｑ未満（例えば、約１４ＭＢｑ、約１３ＭＢｑ、約１２ＭＢｑ、約１１ＭＢｑ、約１０ＭＢｑ、約９ＭＢｑ、約８ＭＢｑ、約７ＭＢｑ、約６ＭＢｑ、約５ＭＢｑ、約４ＭＢｑ、約３ＭＢｑ、約２ＭＢｑ、約１ＭＢｑ）の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。各単位投薬量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、１０ＭＢｑ未満の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。各単位投薬量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１３０】

いくつかの実施形態では、上記^{225}Ａｃ放射性医薬品は、５ＭＢｑ未満の単位投薬量として上記哺乳動物に投与される。各単位投薬量は、哺乳動物に複数回投与され得る。

【０１３１】

いくつかの実施形態では、放射性医薬品（またはその組成物）およびＤＤＲｉ（またはその組成物）は、互いに２８日以内（例えば、１４、７、６、５、４、３、２、または１日以内）に投与される。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、放射性医薬品（またはその組成物）およびＤＤＲｉ（またはその組成物）は、互いに９０日以内（例えば、８０、７０、６０、５０、４０、３０、２０、１０、５、４、３、２、または１日以内）に投与される。様々な実施形態では、ＤＤＲｉは、放射性医薬品と同時に投与される。様々な実施形態では、ＤＤＲｉは、放射性医薬品の第１の投与後に複数回投与される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、組成物（放射性医薬品を含む組成物など）は、放射線処置計画または診断目的で投与される。放射線処置計画または診断目的で投与される場合、組成物は、診断的有効用量および／または治療的有効用量を決定するのに有効な量で被験体に投与され得る。いくつかの実施形態では、開示されるコンジュゲートまたはその組成物（例えば、医薬組成物）の第１の用量は、放射線処置計画に有効な量で投与され、続いて本明細書に開示されるコンジュゲートおよび別の治療薬を含む併用療法が施される。

【０１３４】

１種または複数種の薬剤（例えば、放射性医薬品および／またはＤＤＲｉ）を含む医薬組成物は、様々な薬物送達システムにおいて開示された方法およびシステムに従って使用するために製剤化され得る。適切な製剤化のために、１種または複数種の生理学的に許容され得る賦形剤または担体も組成物に含めることができる。適切な製剤の例は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，１７ｔｈ ｅｄ．，１９８５に見出される。薬物送達のための方法の簡単な総説については、例えば、Ｌａｎｇｅｒ（Ｓｃｉｅｎｃｅ ２４９：１５２７－１５３３，１９９０）を参照されたい。

製剤

【０１３５】

医薬組成物は、予防的および／または治療的処置のために、非経口投与、鼻腔内投与、局所的投与、経口投与、または経皮的手段などによる局部投与のために製剤化され得る。医薬組成物は、非経口的に（例えば、静脈内、筋肉内、または皮下注射によって）、または経口摂取によって、または血管もしくはがん状態の影響を受ける領域での局所的適用もしくは関節内注射によって投与され得る。追加の投与経路の例としては、血管内、動脈内、腫瘍内、腹腔内、脳室内、硬膜外内、ならびに経鼻、眼、強膜内、眼窩内、直腸、局所的、またはエアロゾル吸入投与が挙げられる。デポー注射または侵食性インプラントまたは構成要素などの手段による持続放出投与も特に企図される。適切な組成物は、例えば非経口投与のために、許容され得る担体、好ましくは水性担体（例えばとりわけ水、緩衝水、生理食塩水またはＰＢＳ）中に溶解または懸濁させた薬剤（例えば、本明細書に開示される化合物）を含む組成物を含む。組成物は、とりわけ、ｐＨ調整剤および緩衝剤、等張性調整剤、湿潤剤または洗浄剤など、生理学的条件に近づけるための薬学的に許容され得る補助物質を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、経口送達のために製剤化され；例えば、組成物は、錠剤またはカプセルなどの単位剤形の製剤のための結合剤または充填剤などの不活性成分を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局部投与のために製剤化され；例えば、組成物は、クリーム、軟膏、ゲル、ペーストまたは点眼剤の製剤化のための溶媒または乳化剤などの不活性成分を含有し得る。

【０１３６】

組成物は、例えば、従来の滅菌技術によって滅菌されてもよく、また滅菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装されてもよく、また凍結乾燥されてもよく、凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わされる。調製物のｐＨは、典型的には３～１１、より好ましくは５～９または６～８、最も好ましくは６～７、例えば６～６．５である。いくつかの実施形態では、固体形態の組成物は、各々が固定量の上記薬剤（単数または複数）を含有する複数の単一用量単位で、例えば錠剤またはカプセルの密封包装で包装される。いくつかの実施形態では、固体形態の組成物は、局所的に適用可能なクリームまたは軟膏用に設計された圧搾可能なチューブなどの柔軟な量のための容器に包装される。

効果

【０１３７】

いくつかの実施形態では、本開示の方法は、治療的効果をもたらす。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、治療的効果は、腫瘍体積の減少、安定した腫瘍体積、または腫瘍体積の増加速度の低減を含む。いくつかの実施形態では、治療的効果は、再発または転移の発生率の減少を含む。

その他の薬剤

【０１３９】

いくつかの実施形態では、開示される方法は、抗増殖剤、放射線増感剤、または免疫制御剤もしくは免疫調節剤を投与することをさらに含む。

【０１４０】

本明細書で互換的に使用される「抗増殖」または「抗増殖剤」とは、表１に列挙される

抗増殖剤を含む任意の抗がん剤を意味し、それらのいずれも、状態または障害を処置するために放射性医薬品と組み合わせて使用され得る。抗増殖剤は、有機白金誘導体、ナフトキノンおよびベンゾキノン誘導体、クリソファン酸およびそのアントロキノン誘導体も含む。

【０１４１】

本明細書で互換的に使用される「免疫制御剤」または「免疫調節剤」とは、表１に列挙されたものを含む任意の免疫モジュレーターを意味し、それらのいずれも本明細書において提供される放射性医薬品と組み合わせて使用され得る。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、「放射線増感剤」は、放射線治療に対するがん細胞の感受性を増加させる任意の薬剤を含む。放射線増感剤は、５－フルオロウラシル、白金の類似体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、ゲムシタビン、ＥＧＦＲアンタゴニスト（例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ＣＯＸ－２阻害剤、ｂＦＧＦアンタゴニストおよびＶＥＧＦアンタゴニストを含み得るが、これらに限定されない。

【表１－１】

表1		
アルキル化剤	ブスルファン ダカルバジン イホスファミド ヘキサメチルメラミン チオテパ ダカルバジン ロムスチン シクロホスファミド	クロラムブシル プロカルバジン アルトレタミン リン酸エストラムスチン メクロレタミン ストレプトゾシン テモゾロミド セムスチン
白金剤	スピロプラチン テトラプラチン オルマプラチン イプロプラチン ピコプラチン オキサリプラチン カルボプラチン	ロバプラチン（Aeterna） サトラプラチン（Johnson Matthey） BBR－3464（Hoffmann－La Roche） ミリプラチン AP－5280（Access） シスプラチン
代謝拮抗剤	アザシチジン フロクスウリジン ２－クロロデオキシアデノシン ６－メルカプトプリン ６－チオグアニン シタラビン ２－フルオロデオキシシチジン メトトレキサート トムデックス フルダラビン ラルチトレキセド	トリメトレキサート デオキシコホルマイシン ペントスタチン ヒドロキシ尿素 デシタビン（SuperGen） クロファラビン（Bioenvision） イロフルベン（MGI Pharma） DMDC（Hoffmann－La Roche） エチニルシチジン（Taiho） ゲムシタビン カペシタビン
トポイソメラーゼ阻害剤	アムサクリン エピルビシン エトポシド テニポシドまたはミトキサントロン ７－エチル－１０－ヒドロキシ－カンプトテシン デクスラゾキサネット（TopoTarget） ピキサントロン（Novuspharma） レベッカマイシン類似体（Exelixis） BBR－3576（Novuspharma） ルビテカン（SuperGen） イリノテカン（CPT－１１） トポテカン	エキサテカンメシラート（Daiichi） キナメド（ChemGenex） ギマテカン（Sigma－Tau） ジフロモテカン（Beaufour－Ipsen） TAS－103（Taiho） エルサミトルシン（Spectrum） エドテカリン コシテカン ベロテカン ヒドロキシカンプトテシン（SN－38）
抗腫瘍抗生物質	バルルビシン テラルビシン イダルビシン ルビダゾン プリカマイシン ポルフィロマイシン ミトキサントロン（ノバントロン） アモナフィド	アゾナフィド アントラピラゾール オキサントラゾール ロソキサントロン サバルビシン エピルビシン ミトキサントロン ドキソルビシン

【表１－２】

表1		
抗有糸分裂剤	コルヒチン ビンブラスチン ビンデシン ドラスタチン10（NCI） リゾキシン（Fujisawa） ミボブリン（Warner－Lambert） セマドチン（BASF） RPR 109881A（Aventis） TXD 258（Aventis） エポチロンB（Novartis） T 900607（Tularik） T 138067（Tularik） クリプトフィシン52（Eli Lilly） ビンフルニン（Fabre） アウリスタチンPE（Teikoku Hormone） BMS 247550（BMS） BMS 184476（BMS） BMS 188797（BMS） タキソプレキシン（Protarga） SB 408075（GlaxoSmithKline） ビノレルビン トリコスタチンA	E7010（Abbott） PG－TXL（Cell Therapeutics） IDN 5109（Bayer） A 105972（Abbott） A 204197（Abbott） LU 223651（BASF） D 24851（ASTAMedica） ER－86526（Eisai） コンブレタスタチンA4（BMS） イソホモハリコンドリンーB（PharmaMar） ZD 6126（AstraZeneca） AZ10992（Asahi） IDN－5109（Indena） AVLB（Prescient NeuroPharma） アザエポチロンB（BMS） BNP－7787（BioNumerik） CA－4プロドラッグ（OXiGENE） ドラスタチンー10（NIH） CA－4（OXiGENE） ドセタキセル ビンクリスチン パクリタキセル
アロマターゼ阻害剤	アミノグルテチミド アタメスタン（BioMedicines） レトロゾール アナストラゾール	YM－511（Yamanouchi） ホルメスタン エキセメスタン
チミジル酸シンターゼ阻害剤	ペメトレキセド（Eli Lilly） ZD－9331（BTG）	ノラトレキセド（Eximias） CoFactor™（BioKeys）
DNAアンタゴニスト	トラベクテジン（PharmaMar） グルホスファミド（Baxter International） アルブミン＋ 32P（Isotope Solutions） チメクタシン（thymectacin）（NewBiotics）	エドトレオチド（Novartis） マホスファミド（Baxter International） アパジコン（Spectrum Pharmaceuticals） O6ベンジルグアニン（Paligent）
ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤	アルグラビン（NuOncology Labs） ロナファルニブ（Schering－Plough） BAY－43－9006（Bayer）	チピファルニブ（Johnson＆Johnson） ペリリルアルコール（DOR BioPharma）
ポンプ阻害剤	CBT－1（CBA Pharma） タリキダル（Xenova） MS－209（Schering AG）	ゾスキダル三塩酸塩（Eli Lilly） ニクエン酸ビリコダル（Vertex）
ヒストンアセチルトランスフェラーゼ阻害剤	タセジナリン（Pfizer） SAHA（Aton Pharma） MS－275（Schering AG）	ピバロイルオキシメチルブチレート（Titan） デプシペプチド（Fujisawa）

【表１－３】

表1		
メタロプロテイナーゼ阻害剤	ネオバスタット（Aeterna Laboratories） マリマスタット（British Biotech）	CMT－３（CollaGenex） BMS－275291（Celltech）
リボヌクレオシドレダクターゼ阻害剤	ガリウムマルトラート（Titan） トリアピン（Vion）	テザシタビン（Aventis） ジドックス（Molecules for Health）
TNFαアゴニスト／アンタゴニスト	ビルリジン（Lorus Therapeutics） CDC－394（Celgene）	レビミド（revimid）（Celgene）
エンドセリンA受容体アンタゴニスト	アトラセンタン（Abbott） ZD－4054（AstraZeneca）	YM－598（Yamanouchi）
レチノイン酸受容体アゴニスト	フェンレチニド（Johnson＆Johnson） LGD－1550（Ligand）	アリトレチノイン（Ligand）
免疫モジュレーター	インターフェロン オンコファージ（Antigenics） GMK（Progenics） 腺癌ワクチン（Biomira） CTP－37（AVI BioPharma） IRX－2（Immuno－Rx） PEP－005（Peplin Biotech） シンクロバックス（synchrovax）ワクチン（CTL Immuno） メラノーマワクチン（CTL Immuno） p21 RASワクチン（GemVax） MAGE－A3（GSK） ニボルマブ（BMS） アバタセプト（BMS） ペムブロリズマブ（Merck）	デキソソーム（dexosome）治療（Anosys） ペントリックス（pentrix）（Australian Cancer Technology） ISF－154（Tragen） がんワクチン（Intercell） ノレリン（norelin）（Biostar） BLP－25（Biomira） MGV（Progenics） β－アレチン（Dovetail） CLL治療（Vasogen） イピリムマブ（BMS）、 CM－10（cCam Biotherapeutics） アテゾリズマブ（Genentech）
ホルモン剤および抗ホルモン剤	エストロゲン コンジュゲート化エストロゲン エチニルエストラジオール クロルトリアニセン イデネストロール（idenestrol） カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン メドロキシプロゲステロン テストステロン プロピオン酸テストステロン； フルオキシメステロン メチルテストステロン ジエチルスチルベストロール メゲストロール ピカルタミド フルタミド ニルタミド	デキサメタゾン プレドニゾン メチルプレドニゾロン プレドニゾロン アミノグルテチミド ロイプロリド オクトレオチド ミトタン P－04（Novogen） 2－メトキシエストラジオール（EntreMed） アルゾキシフェン（Eli Lilly） タモキシフェン トレモフィン ゴセレリン ロイポレリン（Leuporelin） ビカルタミド
光線力学剤	タラポルフィン（Light Sciences） Theralux（Theratechnologies）	Pd－バクテリオフェオホルビド（Yeda） モテキサフィンルテチウム

【表１－４】

表1

	モテキサフィンガドリニウム（Pharmacyclics）	ヒペリシン
キナーゼ阻害剤	イマチニブ（Novartis） レフルノミド（Sugen／Pharmacia） ZD1839（AstraZeneca） エルロチニブ（Oncogene Science） カネルチニブ（Pfizer） スクアラミン（Genaera） SU5416（Pharmacia） SU6668（Pharmacia） ZD4190（AstraZeneca） ZD6474（AstraZeneca） バタラニブ（Novartis） PKI166（Novartis） GW2016（GlaxoSmithKline） EKB－509（Wyeth） トラスツズマブ（Genentech） OSI－774（Tarceva™） CI－1033（Pfizer） SU11248（Pharmacia） RH3（York Medical） ゲニステイン ラジシノール Met－MAb（Roche）	EKB－569（Wyeth） カハライドF（kahalide F）（PharmaMar） CEP－701（Cephalon） CEP－751（Cephalon） MLN518（Millenium） PKC412（Novartis） フェノキソジオール（Novogen） C225（ImClone） rhu－Mab（Genentech） MDX－H210（Medarex） 2C4（Genentech） MDX－447（Medarex） ABX－EGF（Abgenix） IMC－1C11（ImClone） チロホスチン ゲフィチニブ（Iressa） PTK787（Novartis） EMD 72000（Merck） エモジン ラジシノール ベムラフェニブ（B－Raf酵素阻害剤、第一三共）
SR－27897（CCK A阻害剤、Sanofi－Synthelabo） トクラデシン（サイクリックAMPアゴニスト、Ribapharm） アルボシジブ（CDK阻害剤、Aventis） CV－247（COX－2阻害剤、Ivy Medical） P54（COX－2阻害剤、Phytopharm） CapCell™（CYP450刺激薬、Bavarian Nordic） GCS－100（gal3アンタゴニスト、GlycoGenesys） G17DT免疫原（ガストリン阻害剤、Aphton） エファプロキシラル（人工肺、Allos Therapeutics） PI－88（ヘパラナーゼ阻害剤、Progen） テスミリフェン（ヒスタミンアンタゴニスト、YM BioSciences） ヒスタミン（ヒスタミンH2受容体アゴニスト、Maxim） チアゾフリン（IMPDH阻害剤、Ribapharm） シレンギチド（インテグリンアンタゴニスト、Merck KGaA） SR－31747（IL－1アンタゴニスト、Sanofi－Synthelabo） CCI－779（mTORキナーゼ阻害剤、Wyeth） エクシスリンド（PDE V阻害剤、Cell Pathways）	セフラトニン（アポトーシス促進因子、ChemGenex） BCX－1777（PNP阻害剤、BioCryst） ランピルナーゼ（リボヌクレアーゼ刺激薬、Alfacell） ガラルビシン（RNA合成阻害剤、Dong－A） チラパザミン（還元剤、SRI International） N－アセチルシステイン（還元剤、Zambon） R－フルルビプロフェン（NF－κB阻害剤、Encore） 3CPA（NF－κB阻害剤、Active Biotech） セオカルシトール（ビタミンD受容体アゴニスト、Leo） 131－I－TM－601（DNAアンタゴニスト、TransMolecular） エフロルニチン（ODC阻害剤、ILEX Oncology） ミノドロン酸（破骨細胞阻害剤、Yamanouchi） インジスラム（p53刺激薬、Eisai） アプリジン（PPT阻害剤、PharmaMar） ゲムツズマブ（CD33抗体、Wyeth Ayerst） PG2（造血増強剤、Pharmagenesis） Immunol™（トリクロサン含漱液、Endo） トリアセチルウリジン（ウリジンプロドラッグ、Wellstat） SN－4071（肉腫剤、Signature BioScience） TransMID－107™（免疫毒素、KS Biomedix） PCK－3145（アポトーシス促進因子、Procyon） ドラニダゾール（アポトーシス促進因子、Pola） CHS－828（細胞傷害剤、Leo） トランスレチノイン酸（分化因子、NIH） MX6（アポトーシス促進因子、MAXIA） アポミン（アポトーシス促進因子、ILEX Oncology）

【表１－５】

表1	
CP－461（PDE V阻害剤、Cell Pathways）	ウロシジン（アポトーシス促進因子、Bioniche）
AG－2037（GARFT阻害剤、Pfizer）	Ro－31－7453（アポトーシス促進因子、La Roche）
WX－UK1（プラスミノゲン活性化因子阻害剤、Wilex）	ブロスタリシン（アポトーシス促進因子、Pharmacia）
PBI－1402（PMN刺激薬、ProMetic LifeSciences）	β－ラパコン
ボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤、Millennium）	ゲロニン
SRL－172（T細胞刺激薬、SR Pharma）	カフェストール
TLK－286（グルタチオンSトランスフェラーゼ阻害剤、Telik）	カーウェオール（kahweol）
PT－100（成長因子アゴニスト、Point Therapeutics）	コーヒー酸
ミドスタウリン（PKC阻害剤、Novartis）	チロホスチンAG
ブリオスタチン－1（PKC刺激薬、GPC Biotech）	PD－1阻害剤
CDA－II（アポトーシス促進因子、Everlife）	CTLA－4阻害剤
SDX－101（アポトーシス促進因子、Salmedix）	ソラフェニブ
リツキシマブ（CD20抗体、Genentech	
カルムスチン	
ミトキサントロン	
ブレオマイシン	
アブシンチン	
クリソファン酸	
酸化セシウム	
BRAF阻害剤、	
PD－L1阻害剤	
MEK阻害剤	
ベバシズマブ	
血管新生阻害剤	
ダブラフェニブ	

【実施例】

【０１４３】

実施例１．式Ｉの化合物を含む放射性医薬品の合成

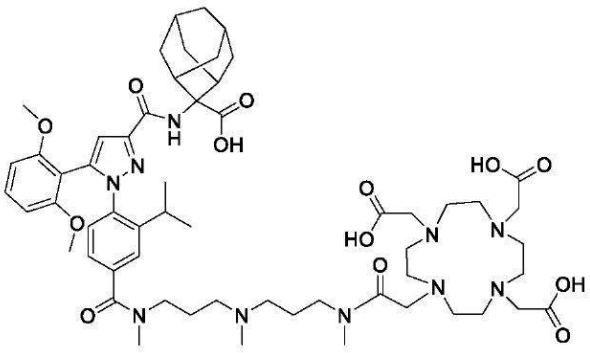
【０１４４】

式Ｉの化合物は、ＮＴＳＲ１を標的とする小分子アンタゴニストであり、これをルテチウム－１７７（^{177}Ｌｕ）またはアクチニウム－２２５（^{225}Ａｃ）などの放射性核種で放射性標識して、放射性核種がキレートされた放射性医薬品を形成することができる。式Ｉの化合物またはそれらの放射性核種がキレートされた放射性医薬品の合成は、米国特許第１０，９６１，１９９号Ｂ２を参照することができる。

【０１４５】

米国特許第１０，９６１，１９９号Ｂ２に従って調製した以下の例示的な化合物、すなわち化合物Ａを、下記実施例２～５で提供されるインビボ研究で使用した。

【化１２】



化合物Ａ

実施例２．ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１同系免疫適格性マウスモデルにおける［^{177}Ｌｕ］－化合物Ａの体内分布

【０１４６】

式Ｉの化合物Ａを、当該技術分野で周知の方法を使用してＬｕ－１７７で放射性標識して、［^{177}Ｌｕ］－化合物Ａを形成した。［^{177}Ｌｕ］－化合物Ａが抗原発現マウスＮＴＳＲ１過剰発現腫瘍をインビボで標的化する能力を、ＣＴ－２６同系モデルを使用して実証した。腫瘍取り込みは、注射後６～４８時間、７～２．８５％注射用量／ｇ（ＩＤ／ｇ）で維持された。図１を参照されたい。

実施例３．ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１異種移植モデルにおける［^{225}Ａｃ］－化合物Ａの単剤有効性

【０１４７】

式Ｉの化合物Ａを、標準的な技術を使用して放射性標識して、［^{225}Ａｃ］－化合物Ａを形成した。免疫適格性マウスにおける［^{225}Ａｃ］－化合物Ａの有効性研究を、０．１８５から５．５５５ＭＢｑ／ｋｇ（単一用量、静脈内）に及ぶ様々な用量の［^{225}Ａｃ］－化合物Ａを使用して行った。［^{225}Ａｃ］－化合物Ａは、コールド化合物Ａの有効性と比較して、ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１異種移植片担持マウスにおける腫瘍体積の低減における有効性が増強されたことが見出された。図２を参照されたい。

実施例４．ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１異種移植モデルにおける［^{225}Ａｃ］－化合物Ａおよびオラパリブ処置の組合せは治療的有効性の増加をもたらす

【０１４８】

ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１腫瘍担持マウスにおいて、オラパリブと組み合わせた［^{225}Ａｃ］－化合物Ａ（実施例３に記載）の効果を試験するためにインビボ試験を行った。０．５５５ＭＢｑ／ｋｇの［^{225}Ａｃ］－化合物Ａまたは５０ｍｇ／ｋｇのオラパリブのいずれかで処置したマウスは、対照マウスと比較して、腫瘍成長のわずかなまたは無視できる低減を示した。しかし、［^{225}Ａｃ］－化合物Ａを０．５５５ＭＢｑ／ｋｇ用量（単一用量、静脈内）でオラパリブ（２５ｍｇ／ｋｇ　ＱＤ；経口）と共投与した場合、ビヒクルのみまたは単剤療法（［^{225}Ａｃ］－化合物Ａのみまたはオラパリブのみ）処置群と比較して、腫瘍退縮を含む治療的有効性の増加が観察された。図３を参照されたい。

実施例５．［^{225}Ａｃ］－化合物Ａで処置したマウスにおける全生存の改良

【０１４９】

ＣＴ－２６－ｍＮＴＳＲ１マウスモデルにおける生存に対する［^{225}Ａｃ］－化合物Ａ（実施例３に記載）およびオラパリブの効果を試験するためにインビボ試験を行った。［^{225}Ａｃ］－化合物Ａを０．５５５ＭＢｑ／ｋｇ用量（単一用量、静脈内）で、オラパリブ（２５ｍｇ／ｋｂ、ＱＤ、経口）と共投与した場合、全生存の改良が観察された－共投与は、ビヒクル対照、［^{225}Ａｃ］－化合物Ａ処置群、またはオラパリブ処置群と比較した場合、生存率の有意な改良をもたらした。図４を参照されたい。

他の実施形態

【０１５０】

当業者は、本明細書に記載された特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または単なる日常的にすぎない実験を使用して確認することができる。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図されている。

【図面】

【図１】

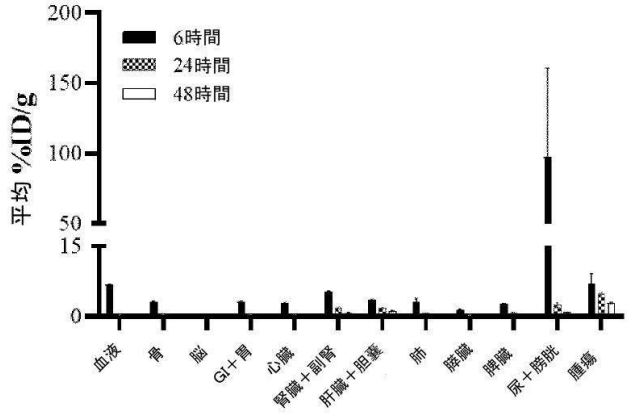


Figure 1

【図２】

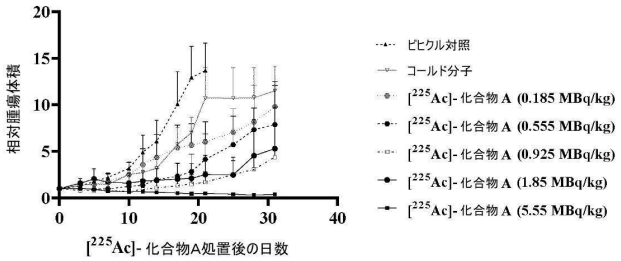


Figure 2

【図３】

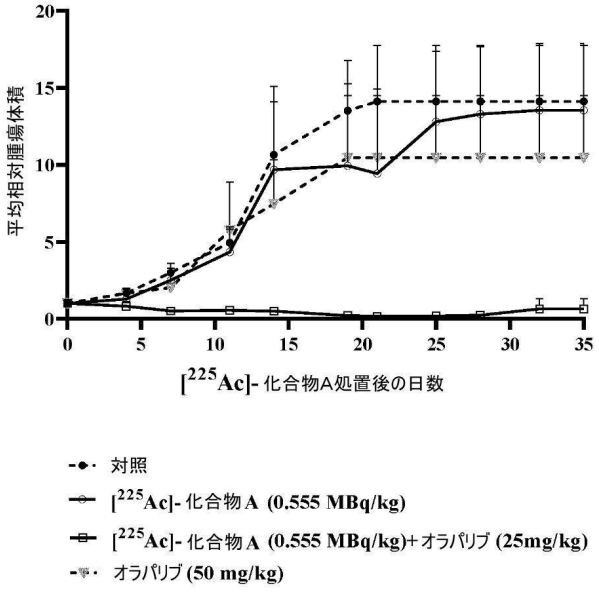


Figure 3

【図４】

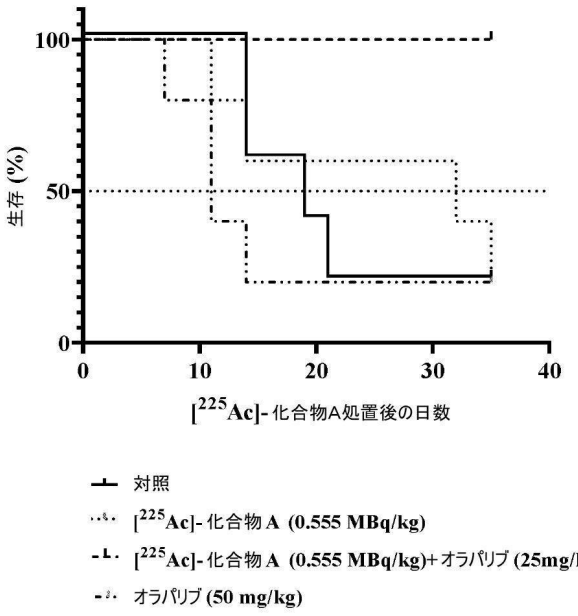


Figure 4

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2023/050108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: ***A61K 51/04*** (2006.01), ***A61K 31/444*** (2006.01), ***A61K 31/502*** (2006.01), ***A61K 31/519*** (2006.01), ***A61K 31/5377*** (2006.01), ***A61P 35/00*** (2006.01) (more IPCs on the last page)

CPC: **A61K 51/0482** (2020.01), A61K 31/444 (2020.01), A61K 31/502 (2020.01), A61K 31/519 (2020.01), A61K 31/5377 (2020.01), A61P 35/00 (2020.01) (more CPCs on the last page)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K 51/0482 (2020.01), A61K 31/444 (2020.01), A61K 31/502 (2020.01), A61K 31/519 (2020.01), A61K 31/5377 (2020.01), A61P 35/00 (2020.01), C07D 237/32 (2020.01), C07D 403/12 (2020.01), C07D 471/04 (2022.08), C07D 519/00 (2020.01)

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

Electronic database(s) consulted during the international search (name of database(s) and, where practicable, search terms used)
Questel Orbit, Scopus (radiopharmaceutical, DDRi, damage response inhibitor, radionuclide)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO2014/086499A1 (OSTERKAMP) 12 June 2014 (12-06-2014) Pages 8, 35 (Compound IIIa), 40, 41, 49, 66, 67, 68, 72, 73, 75, 80, Examples 5, 26, 30	1-26
Y	WO2020/115548A1 (BURAK) 11 June 2020 (11-06-2020) The whole document, especially pages 22, 31-34	1-26

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

*	Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"D"	document cited by the applicant in the international application	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"&"	document member of the same patent family
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
21 March 2023 (21-03-2023)	05 April 2023 (05-04-2023)
Name and mailing address of the ISA/CA Canadian Intellectual Property Office Place du Portage I, C114 - 1st Floor, Box PCT 50 Victoria Street Gatineau, Quebec K1A 0C9 Facsimile No.: 819-953-2476	Authorized officer Alessandra Mezzetti (819) 639-9335

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2023/050108

IPC:
C07D 237/32 (2006.01), ***C07D 403/12*** (2006.01), ***C07D 471/04*** (2006.01), ***C07D 519/00*** (2006.01)

CPC:
C07D 237/32 (2020.01), C07D 403/12 (2020.01), C07D 471/04 (2022.08), C07D 519/00 (2020.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CA2023/050108

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
WO2014086499A1	12 June 2014 (12-06-2014)	WO2014086499A8	31 December 2014 (31-12-2014)
		AU2013354422A1	28 May 2015 (28-05-2015)
		AU2013354422B2	15 March 2018 (15-03-2018)
		BR112015012530A2	12 September 2017 (12-09-2017)
		BR112015012530B1	19 July 2022 (19-07-2022)
		CA2893605A1	12 June 2014 (12-06-2014)
		CA2893605C	10 August 2021 (10-08-2021)
		CN104837819A	12 August 2015 (12-08-2015)
		CN104837819B	07 December 2018 (07-12-2018)
		CN104837819B9	09 July 2019 (09-07-2019)
		CN109320502A	12 February 2019 (12-02-2019)
		CN109320502B	07 June 2022 (07-06-2022)
		DK2928870T3	13 July 2020 (13-07-2020)
		EP2740726A1	11 June 2014 (11-06-2014)
		EP2928870A1	14 October 2015 (14-10-2015)
		EP2928870B1	08 April 2020 (08-04-2020)
		EP3712131A1	23 September 2020 (23-09-2020)
		EP3712131B1	01 February 2023 (01-02-2023)
		ES2795923T3	25 November 2020 (25-11-2020)
		HK1210148A1	15 April 2016 (15-04-2016)
		HUE050388T2	30 November 2020 (30-11-2020)
		IL239080B	30 June 2019 (30-06-2019)
		JP2016501238A	18 January 2016 (18-01-2016)
		JP6576828B2	18 September 2019 (18-09-2019)
		JP2019218375A	26 December 2019 (26-12-2019)
		JP7042776B2	28 March 2022 (28-03-2022)
		KR20150092300A	12 August 2015 (12-08-2015)
		KR102290803B1	18 August 2021 (18-08-2021)
		MX2015007193A	17 March 2016 (17-03-2016)
		MX370354B	10 December 2019 (10-12-2019)
		PL2928870T3	21 September 2020 (21-09-2020)
		PT2928870T	29 May 2020 (29-05-2020)
		RU2015127086A	11 January 2017 (11-01-2017)
		RU2671970C2	08 November 2018 (08-11-2018)
		SG10201704564QA	28 July 2017 (28-07-2017)
		SG11201503880YA	29 June 2015 (29-06-2015)
		US2015299133A1	22 October 2015 (22-10-2015)
		US10961199B2	30 March 2021 (30-03-2021)
		US2021087149A1	25 March 2021 (25-03-2021)
		ZA201503446B	27 January 2016 (27-01-2016)
WO2020115548A1	11 June 2020 (11-06-2020)	AU2019393257A1	03 June 2021 (03-06-2021)
		AU2019394888A1	10 June 2021 (10-06-2021)
		BR112021010670A2	24 August 2021 (24-08-2021)
		BR112021010799A2	24 August 2021 (24-08-2021)
		CA3119915A1	11 June 2020 (11-06-2020)
		CA3119917A1	11 June 2020 (11-06-2020)
		CL2021001432A1	17 December 2021 (17-12-2021)
		CL2021001433A1	03 December 2021 (03-12-2021)
		CN113164632A	23 July 2021 (23-07-2021)
		CN113474014A	01 October 2021 (01-10-2021)
		EA202191556A1	14 October 2021 (14-10-2021)
		EA202191557A1	14 October 2021 (14-10-2021)
		EP3890789A1	13 October 2021 (13-10-2021)
		EP3890789A4	14 December 2022 (14-12-2022)
		EP3890790A1	13 October 2021 (13-10-2021)
		EP3890790A4	14 December 2022 (14-12-2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2023/050108

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
		IL283598A	29 July 2021 (29-07-2021)
		IL283613A	29 July 2021 (29-07-2021)
		JP2022511471A	31 January 2022 (31-01-2022)
		JP2022513700A	09 February 2022 (09-02-2022)
		KR20210099073A	11 August 2021 (11-08-2021)
		KR20210099074A	11 August 2021 (11-08-2021)
		MA54399A	13 October 2021 (13-10-2021)
		MA54401A	13 October 2021 (13-10-2021)
		PE20211286A1	19 July 2021 (19-07-2021)
		PE20211961A1	04 October 2021 (04-10-2021)
		PH12021551237A1	03 November 2021 (03-11-2021)
		PH12021551282A1	06 December 2021 (06-12-2021)
		SG11202105112RA	29 June 2021 (29-06-2021)
		SG11202105192WA	29 June 2021 (29-06-2021)
		US2022088230A1	24 March 2022 (24-03-2022)
		US11446401B2	20 September 2022 (20-09-2022)
		US2021290788A1	23 September 2021 (23-09-2021)
		US2021290789A1	23 September 2021 (23-09-2021)
		US2022088231A1	24 March 2022 (24-03-2022)
		WO2020115556A1	11 June 2020 (11-06-2020)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4375		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00		
Ａ６１Ｐ	*1/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｋ	*33/244(2019.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*33/24 (2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/244		
Ａ６１Ｋ	*31/4155(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/24		
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4155		
Ａ６１Ｋ	*33/245(2019.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*33/241(2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/245		
Ａ６１Ｋ	*33/34 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	33/241		
		Ａ６１Ｋ	33/34		

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

(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 フォーブズ， ジョン アール．
カナダ国 エル７エル ６ティー３ オンタリオ， バーリントン， アーヴィング ストリート ２２１０
(72)発明者 マハンマド， サリームラ
カナダ国 エル９ケー ０エイチ５ オンタリオ， アンカスター， ウィッティントン ドライブ １９４

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 BB01 BB11 BB13 BB15 CC27 DD51 DD60 EE59 FF67
4C084 AA12 AA17 MA02 MA05 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 NA06 NA13 ZA661 ZA662 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BC41 CB05 CB07 CB09 HA01 HA03 HA05 HA28 MA03 MA04 MA23 MA28 MA35 MA37 MA52 MA55 MA66 NA05 NA06 NA13 ZA66 ZA81 ZB26 ZC41 ZC75