



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 105764502 A

(43)申请公布日 2016.07.13

(21)申请号 201480053572.4

(22)申请日 2014.07.25

(30)优先权数据

61/858729 2013.07.26 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2016.03.28

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/048137 2014.07.25

(87)PCT国际申请的公布数据

W02015/013581 EN 2015.01.29

(71)申请人 现代化制药公司

地址 美国黎巴嫩市

(72)发明人 威廉·J·加纳 阿米·富兰克林

约翰·罗斯曼

(74)专利代理机构 上海翼胜专利商标事务所

(普通合伙) 31218

代理人 翟羽

(51)Int.Cl.

A61K 31/336(2006.01)

A61K 31/506(2006.01)

权利要求书37页 说明书175页

(54)发明名称

改善比生群及其类似物及衍生物的治疗益处
的组合方法

(57)摘要

本发明公开一种通过改善单药治疗效力或降低副作用的方式改善在先受限于次选治疗效能的治疗剂的治疗效力的方法及组合物。所述方法及组合物是特别适用于比生群或其衍生物、其类似物或其前药。

1. 一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,其特征在于:所述方法包含多个步骤:

(a) 辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

(i) 被治疗的具体疾病或情况;(ii) 被治疗的疾病或情况的阶段;(iii) 为了治疗选择一适合的病患;(iv) 选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及(v) 选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及

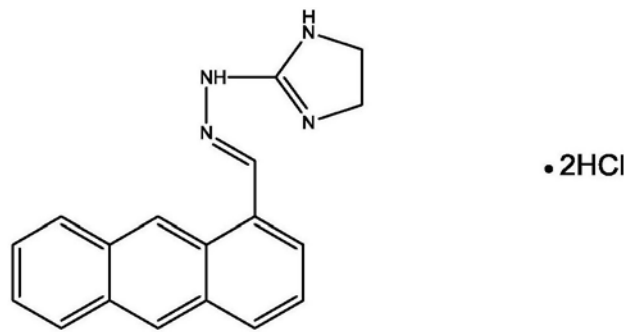
(b) 修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

2. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

3. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

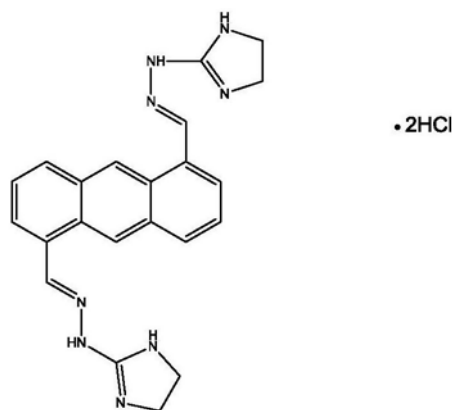
4. 如权利要求3所述的方法,其特征在于:比生群的所述衍生物或类似物是由下列所组成的一族群中选出:

(a) 式(II)的类似物:



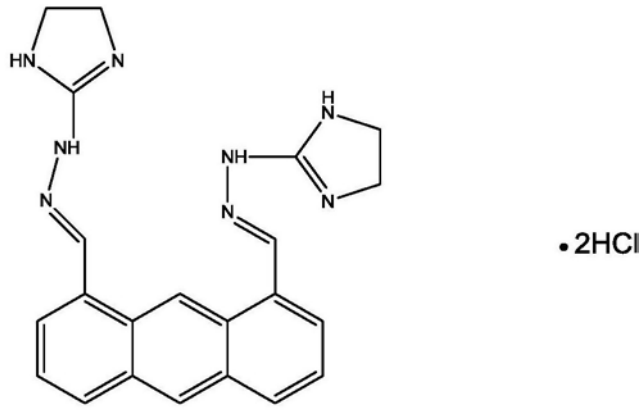
(II);

(b) 式(III)的比生群类似物:



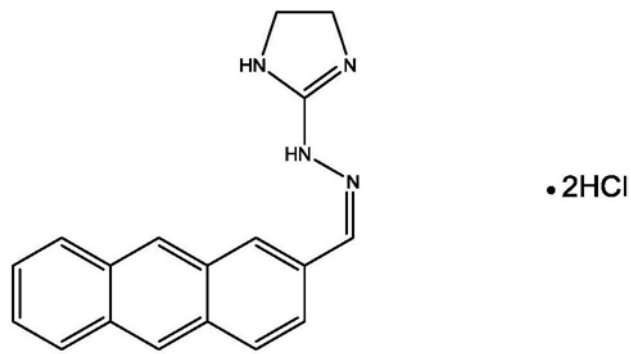
(III);

(c) 式(IV)的比生群类似物:



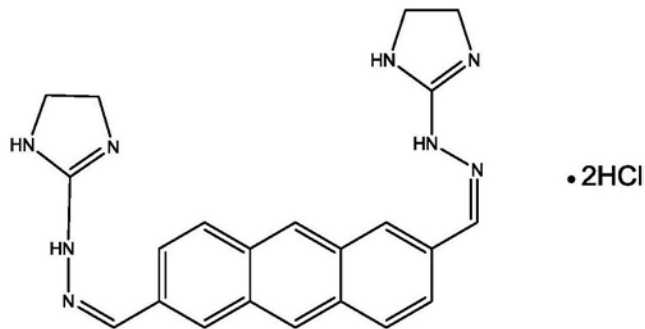
(IV);

(d)式(V)的比生群类似物:



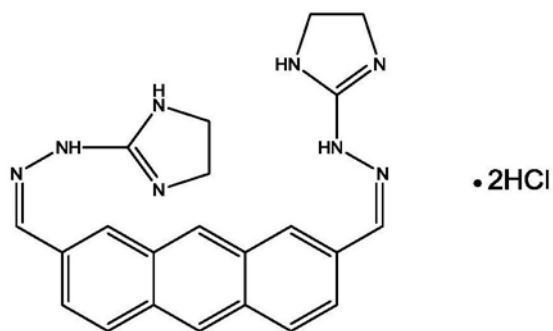
(V);

(e)式(VI)的比生群类似物:



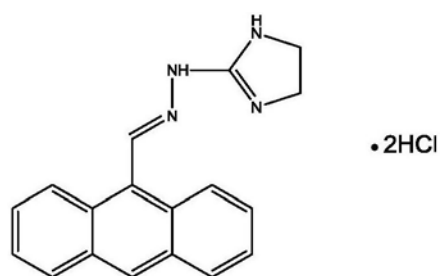
(VI);

(f)式(VII)的比生群类似物:



(VII);

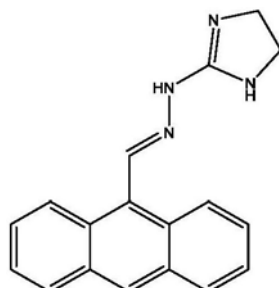
(g)式(VIII)的比生群类似物:



(VIII);

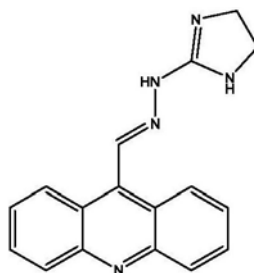
(h)比生群类似物: 葱-9-亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺;

(i)式(X)的比生群类似物:



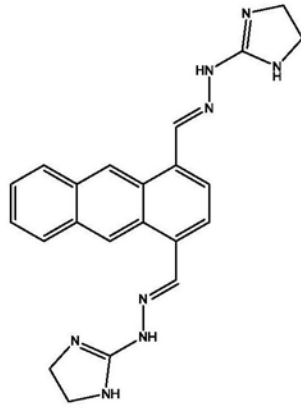
(X);

(j)式(XI)的比生群类似物:



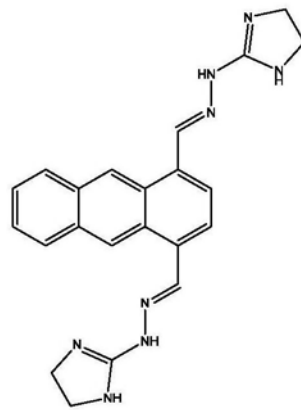
(XI);

(k)式(XII)的比生群类似物:



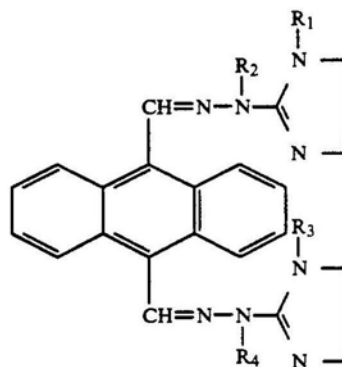
(XII);

(1)式(XIII)的比生群类似物:

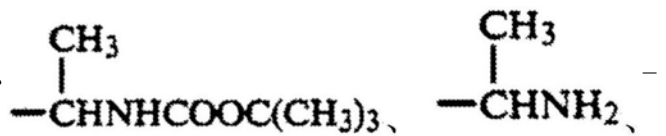


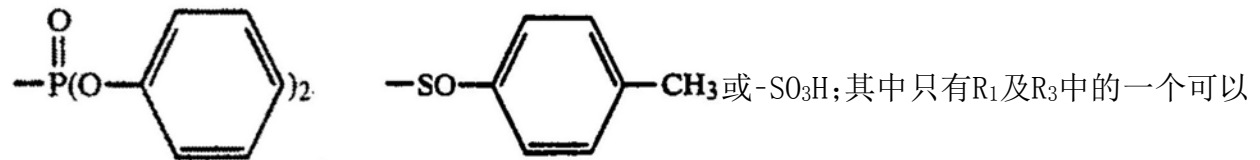
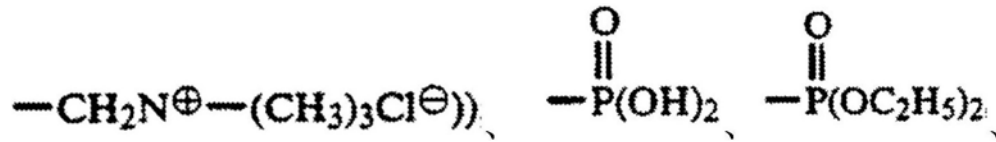
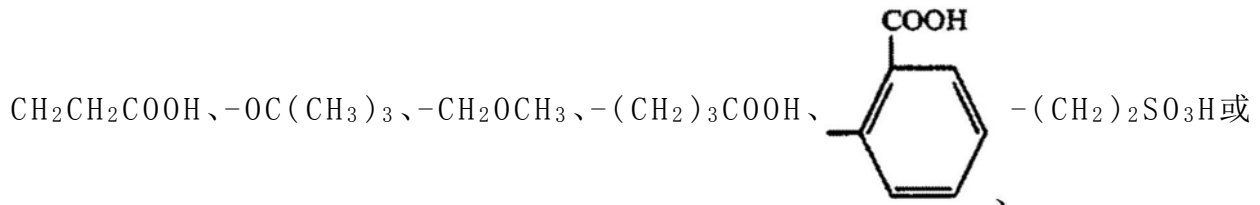
(XIII);

(m)式(XIV)的比生群类似物:

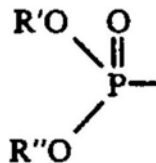


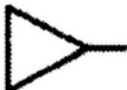
其中R₁及R₃是相同的或不同的,以及是氢、C₁-C₆烷基、-C(O)-R₅,其中R₅是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是邻、间、或对位,及是氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、或氰基)、五氟苯基、萘基、呋喃基、

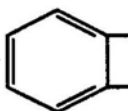




是氢或C₁-C₆烷基;R₂及R₄是相同的或不同的,以及是:氢、C₁-C₄烷基、-C(O)-R₆,其中R₆是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是在所述邻、间或对位的位置,及是氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、或氰基、五氟苯基、萘基、呋喃基或-CH₂OCH₃;所述化合物可具有所述示范性结构B(Q)_n,其中B是通过从一胺、脘、胍、异脲、异硫脲或含双胍药理学活性化合物的一或更多碱性氮原子除去一个氢原子所形成的残基,及Q是氢或A,其中A是



如此使R'及R''是相同的或不同的,及是R(其中R是C₁-C₆烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、NC-CH₂CH₂-、-CH₂-、C₁₃C-CH₂-、或R₇OCH₂CH₂-,其中R₇是氢或C₁-C₆烷基、氢或一药

学上可接受的阳离子或R'及R''是被键结以形成一个-CH₂CH₂-基团或一个基团,以及

n是代表在所述化合物内主要或次要的碱性氮原子的一整数,以使至少一Q是A;

- (n)比生群类似物:9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]蒽;
- (o)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]蒽;
- (p)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]蒽;
- (q)比生群类似物:9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基]蒽;
- (r)比生群类似物:9,10-双[(2-羟基乙基)氨基甲基]蒽;
- (s)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基]蒽四盐酸;
- (t)比生群类似物:9,10-双[[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基]蒽六盐酸盐;
- (u)比生群类似物:9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基]蒽四盐酸;
- (v)N,N'-双[2-(二甲氨基)乙基]-9,10-蒽-双(甲胺);
- (w)N,N'-双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-蒽-双(甲胺);及
- (x)(a)至(w)的所述化合物的衍生物及盐类形式。

5. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:给予所述药物治疗以治疗一过度增生疾病。
6. 如权利要求5所述的方法,其特征在于:所述过度增生疾病是癌症。
7. 如权利要求6所述的方法,其特征在于:所述癌症是选自于由难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌、急性髓细胞性白血病及儿童急性白血病所组成的一族群的一种癌症形式。
8. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一使用的指示而达成。
9. 如权利要求8所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。
10. 如权利要求8所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。
11. 如权利要求8所述的方法,其特征在于:所述使用的指示是由下列所组成的一族群中选出:
 - (a) 用于难治性乳腺癌的治疗;
 - (b) 用于三阴性乳腺癌的治疗;
 - (c) 用于急性髓细胞性白血病(AML)的治疗;
 - (d) 用于急性髓细胞性白血病(AML)及儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)的治疗;
 - (e) 用于骨髓增生异常综合征的治疗;
 - (f) 用于慢性粒细胞白血病(CML)的治疗,不是在之后就是与酪氨酸激酶抑制剂或高三尖杉酯碱合并来给药;
 - (g) 用于慢性淋巴细胞性白血病的治疗;
 - (h) 用于霍奇金淋巴瘤的治疗;
 - (i) 用于非霍奇金淋巴瘤的治疗;
 - (j) 用于蕈样肉芽肿的治疗;
 - (k) 用于前列腺癌的治疗,特别是抗雄激素前列腺癌;
 - (l) 用于小肺细胞癌的治疗,不是在之后就是与一表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂合并来给药,其中所述小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR;
 - (m) 用于非小肺细胞癌的治疗,在之后或是与一EGFR抑制剂合并,其中所述非小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR;
 - (n) 用于特征是过度表现的Her-2-neu的乳腺癌的治疗;
 - (o) 用于抵抗于下列治疗剂的其中一或二者都是的胶质母细胞瘤的治疗:
替莫唑胺(Temodar)或贝伐单抗(Avastin),或特征是EGFR变种III,不是单独的就是与其他治疗剂合并;
 - (p) 用于特征是过度表现的拓扑异构酶II的恶性肿瘤的治疗;及
 - (q) 用于特征是过度表现的及/或突变的EGFR的恶性肿瘤的治疗。
12. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过选择疾病阶段而达成。
13. 如权利要求12所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含比生群的给药。
14. 如权利要求12所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含比生群的一衍生物或类似物的给药。
15. 如权利要求12所述的方法,其特征在于:所述疾病阶段是由下列所组成的一族群中选出:
 - (a) 用于局部息肉阶段结肠癌的治疗;

- (b)用于在所述口腔内的白斑病的治疗;
- (c)用于诱导抑制血管生成以避免或限制转移扩散;
- (d)使用AZT、DDI或逆转录酶抑制剂对抗HIV;
- (e)用于复发性白血病;及
- (f)用于复发性乳腺癌。

16. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过其他指示来达成。

17. 如权利要求16所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

18. 如权利要求16所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

19. 如权利要求16所述的方法,其特征在于:所述其他指示是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)作为一抗感染剂来使用;
- (b)作为一抗病毒剂来使用;
- (c)作为一抗菌剂来使用;
- (d)用来控制胸腔积液;
- (e)作为一抗真菌剂来使用;
- (f)作为一抗寄生虫剂来使用;
- (g)用于湿疹的治疗;
- (h)用于带状疱疹的治疗;
- (i)用于尖锐湿疣的治疗;
- (j)用于人类乳突病毒的治疗;及
- (k)用于单纯疱疹病毒的治疗。

20. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过病患选择来达成。

21. 如权利要求20所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

22. 如权利要求20所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

23. 如权利要求20所述的方法,其特征在于:所述病患选择是通过由下列组成的一族群中的一标准所选出的一病患选择:

(a)选择具有一疾病情况的多个病患,所述疾病情况的特征是一高水平的一代谢酵素,选自于由组蛋白去乙酰酶、蛋白激酶、及鸟氨酸脱羧酶所组成的一族群;

(b)选择具有一疾病情况的多个病患,所述疾病情况的特征是一低水平的一代谢酵素,选自于由组蛋白去乙酰酶、蛋白激酶、及鸟氨酸脱羧酶所组成的一族群;

(c)选择具有一低或高敏感性的一情况的多个病患,所述情况选自于由血小板低下症及中性粒细胞减少症所组成的一族群;

(d)选择不耐胃肠道毒性的多个病患;

(e)选择多个病患,所述病患的特征是一基因的过度或过低表现,所述基因选自于由jun、GPCRs、信号转导蛋白、VEGF、前列腺特异性基因、蛋白激酶、及端粒酶所组成的一族群;

(f)选择多个病患是基于免疫筛查的所述结果;

(g)选择多个病患是基于DNA甲基化筛查的所述结果;

- (h)选择具有特征是它们的初始响应的持续时间的复发性疾病的多个病患；
- (i)选择没有在p53的基因内突变的多个病患；及
- (j)选择多个病患而没有广泛的前处理。

24. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过对病患或疾病的表现型的分析来达成。

25. 如权利要求24所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

26. 如权利要求24所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

27. 如权利要求24所述的方法,其特征在于:病患或疾病的表现型的所述分析是通过由下列所组成的一族群中选出来实现:

(a)使用一诊断工具、一诊断技术、一诊断套组或一诊断试验来确认一病患的特定表现型;

(b)使用一标记的测定的一方法,所述标记选自于由组蛋白去乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、是一前列腺特异性基因的一基因产物的一蛋白质、是jun的一基因产物的一蛋白质及一蛋白激酶所组成的一族群;

(c)替代化合物用剂;

(d)酶促状态的低剂量预测试;

(e)测定多个细胞的所述多重耐药活性;

(f)判断一信号或代谢蛋白质的表现或活性,其中所述信号或代谢蛋白质的表现或活性的所述水平中的一改变指出一化疗剂的所述治疗潜力;

(g)生物标记物的表现的侦测或测定指出对于凋亡诱导剂的敏感性;

(h)使用一体外人体肿瘤克隆检测来判断具有增强响应的多个病患;

(i)使用一免疫组织化学法来判断HIF-1 α 的过度表现;

(j)p53突变的评估;及

(k)判断在心肌细胞内的拓扑异构酶2 β 的数量或活性。

28. 如权利要求1所述的方法,其特征在于:所述改善是通过来病患或疾病的基因型的分析来达成。

29. 如权利要求28所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

30. 如权利要求28所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

31. 如权利要求28所述的方法,其特征在于:病患或疾病的基因型的所述分析是通过由下列所组成的一族群中选出一方法来实现:

(a)多个基因测试,用来判断ABCG2的缺乏或无功能;

(b)多个基因测试,用来判断FABP7的存在或功能;

(c)使用一诊断工具、一诊断技术、一诊断套组或一诊断试验,用来确认一病患的特定基因型;

(d)使用一基因芯片;

(e)使用基因表现分析;

(f)使用单核苷酸多态性(SNP)分析;

(g)测量一代谢产物或一代谢酵素的所述水平;

(h)判断所述MDR1基因的一或更多特定基因变异关联于通过MDR1蛋白质转运的一抗肿瘤药物的增加功效的存在;

(i)辨识一或更多生物标记物关联于比生群衍生物或其类似物、或其他插入剂或拓扑异构酶II抑制剂的敏感性或抵抗性;及

(j)判断关联于对于比生群的敏感性的单核苷酸多态性(SNPs)rs229109及/或72552784的存在或缺乏。

32.一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,其特征在于:所述方法包含多个步骤:

(a)辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

(i)欲给予的所述药物的化学组成物;(ii)欲给予的所述药物或包含欲给予的所述药物的一药物组成物的物理型式;(iii)包含欲给予的所述药物的一药物组成物的表面修饰;(iv)欲给予的所述药物的具体使用;(v)通过欲给予的所述药物而瞄准的目标细胞、器官或受体;或(vi)与欲给予的所述药物一并给予的额外剂;及

(b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;

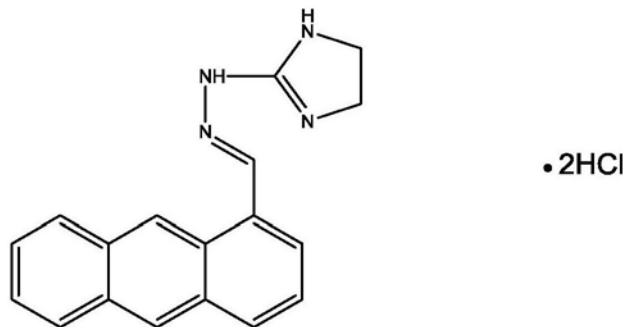
其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

33.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

34.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

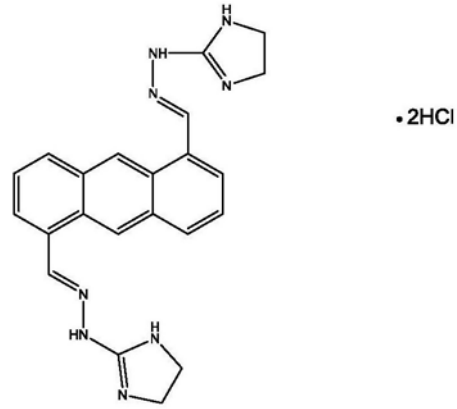
35.如权利要求34所述的方法,其特征在于:比生群的所述衍生物或类似物是由下列所组成的一族群选出:

(a)式(II)的类似物:



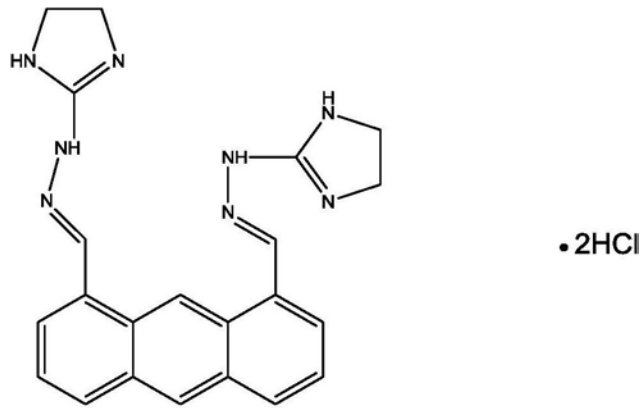
(II);

(b)式(III)的比生群类似物:



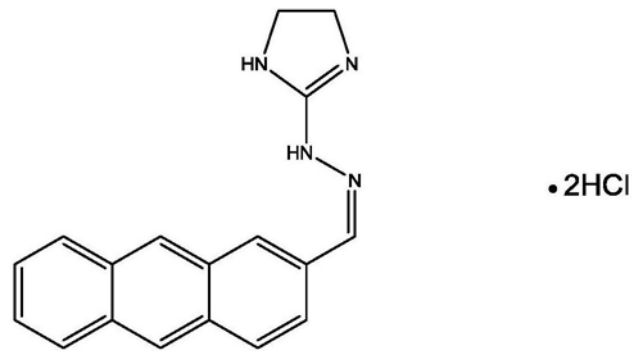
(III);

(c)式(IV)的比生群类似物:



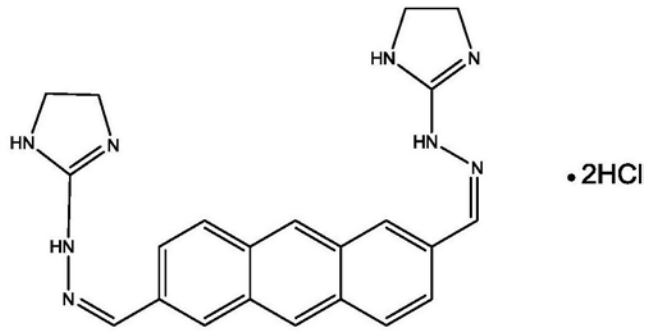
(IV);

(d)式(V)的比生群类似物:



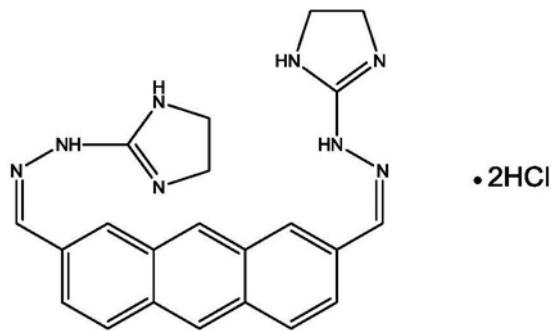
(V);

(e)式(VI)的比生群类似物:



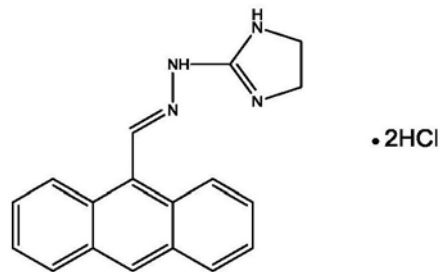
(VI);

(f)式(VII)的比生群类似物:



(VII);

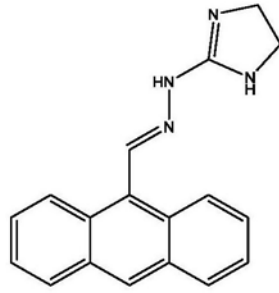
(g)式(VIII)的比生群类似物:



(VIII);

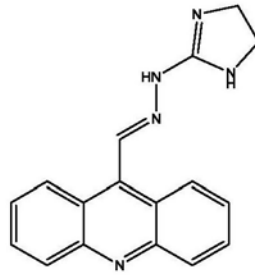
(h)比生群类似物: 葱-9-亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺;

(i)式(X)的比生群类似物:



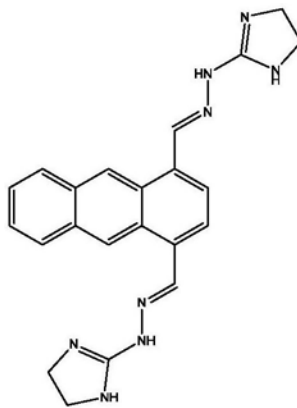
(X);

(j)式(XI)的比生群类似物:



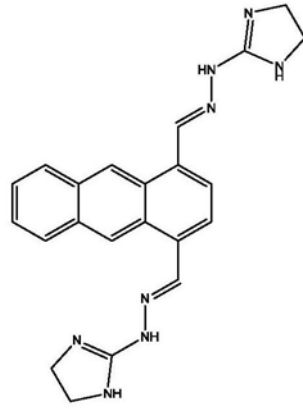
(XI);

(k)式(XII)的比生群类似物:



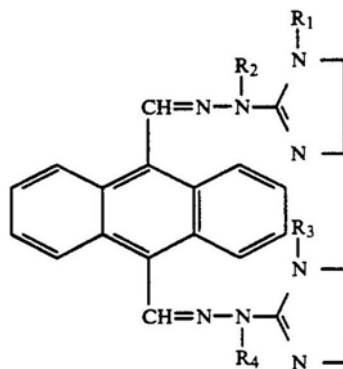
(XII);

(l)式(XIII)的比生群类似物:

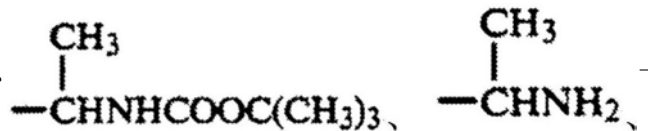


(XIII);

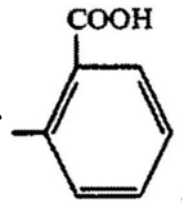
(m)式(XIV)的比生群类似物:



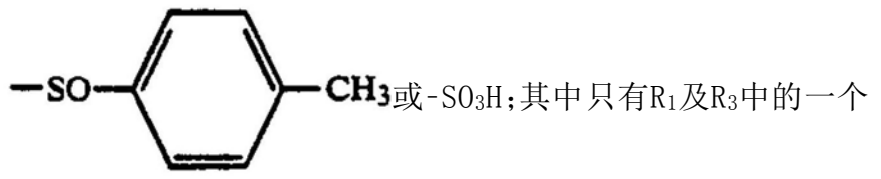
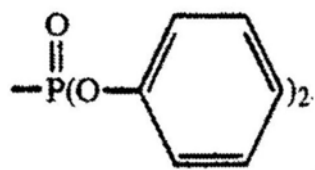
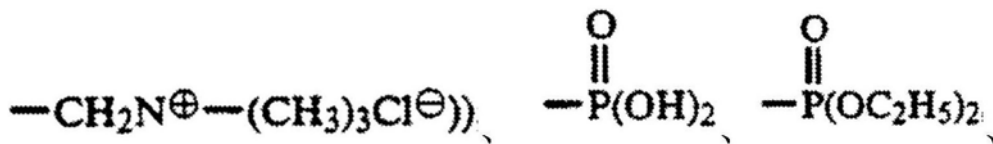
其中R₁及R₃是相同的或不同的,以及是氢、C₁-C₆烷基、-C(O)-R₅,其中R₅是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是邻、间、或对位,及是氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、或氰基)、五氟苯基、萘基、咪唑基、



CH₂CH₂COOH、-OC(CH₃)₃、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₃COOH、

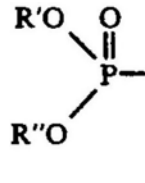


-(CH₂)₂SO₃H或




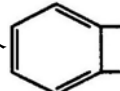
可以是氢或C₁-C₆烷基;R₂及R₄是相同的或不同的,以及是:氢、C₁-C₄烷基、-C(O)-R₆,其中R₆是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是在所述邻、间或对位的位置,及是氟

基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、或氰基、五氟苯基、萘基、呋喃基或-CH₂OCH₃；所述化合物可具有所述示范性结构B(Q)_n，其中B是通过从一胺、脘、胍、异脘、异硫脘或含双胍药理学活性化合物的一或更多碱性氮原子除去一个氢原子所形成的残基，及Q是氢或A，其中A是



如此使R'及R''是相同的或不同的，及是R(其中R是C₁-C₆烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、NC-

CH₂CH₂-、-CH₂-、Cl₃C-CH₂-、或R₇OCH₂CH₂-，其中R₇是氢或C₁-C₆烷基、氢或一药理学上

可接受的阳离子或R'及R''是被键结以形成一个-CH₂CH₂-基团或一个基团，以及n是

代表在所述化合物内主要或次要的碱性氮原子的一整数，以使至少一Q是A；

- (n)比生群类似物：9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]苻；
- (o)比生群类似物：9,10-双[[2-(-2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]苻；
- (p)比生群类似物：9,10-双[[2-(-2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]苻；
- (q)比生群类似物：9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基]苻；
- (r)比生群类似物：9,10-双[(2-羟基乙基)氨基甲基]苻；
- (s)比生群类似物：9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基]苻四盐酸；
- (t)比生群类似物：9,10-双[[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基]苻六盐酸盐；
- (u)比生群类似物：9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基]苻四盐酸；
- (v)N,N'-双[2-(二甲氨基)乙基]-9,10-苻-双(甲胺)；
- (w)N,N'-双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-苻-双(甲胺)；及
- (x)(a)至(w)的所述化合物的衍生物及盐类形式。

36. 如权利要求32所述的方法，其特征在于：给予所述药物治疗以治疗一过度增生疾病。

37. 如权利要求36所述的方法，其特征在于：所述过度增生疾病是癌症。

38. 如权利要求37所述的方法，其特征在于：所述癌症是选自于由难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌、急性髓细胞性白血病及儿童急性白血病所组成的一族群的一种癌症形式。

39. 如权利要求32所述的方法，其特征在于：所述改善是通过剂量调整而达成。

40. 如权利要求39所述的方法，其特征在于：所述药物治疗包含：比生群的给药。

41. 如权利要求39所述的方法，其特征在于：所述药物治疗包含：比生群的一衍生物或类似物的给药。

42. 如权利要求39所述的方法，其特征在于：所述剂量调整是由下列所组成的一族群中选出：

- (a)连续静脉内注入达数小时至数天；
- (b)双周的给药；
- (c)剂量大于5毫克/平方公尺/天；

- (d)基于病患耐受性,从1毫克/平方米/天逐步升级的剂量;
- (e)剂量小于1毫克/平方公尺达超过14天;
- (f)使用咖啡因来调节代谢;
- (g)使用异烟肼来调节代谢;
- (h)选择的及间歇性的助推施用剂量;
- (i)药丸的单一及多重剂量是1至5毫克/平方米;
- (j)包含每日多次剂量的口服剂量;
- (k)微-剂量;
- (l)立即释放剂量;
- (m)缓慢释放剂量;及
- (n)控制释放剂量。

43. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过给药途径来达成。

44. 如权利要求43所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

45. 如权利要求43所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

46. 如权利要求43所述的方法,其特征在于:所述给药途径是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)中心静脉给药;
- (b)腹腔内给药;
- (c)静脉内给药;
- (d)对于膀胱癌的囊内给药;
- (e)鞘内给药;
- (f)动脉内给药;
- (g)连续输液;及
- (h)间歇输液。

47. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过给药的时间表来达成。

48. 如权利要求47所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

49. 如权利要求47所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

50. 如权利要求47所述的方法,其特征在于:所述给药的时间表是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)给药以避免过敏性反应;
- (b)每天给药;
- (c)每周的给药达三周;
- (d)每周的给药达二周;
- (e)双周的给药;
- (f)双周的给药达三周,具有1至2周的休息期间;
- (g)给予间歇性的助推剂;及
- (h)每日给药达一周,之后每周一次达多周。

51. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过前/后治疗制剂来达成。

52. 如权利要求51所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

53. 如权利要求51所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

54. 如权利要求51所述的方法,其特征在于:前/后治疗制剂的所述方法是选自于由下列所组成的一族群中的一方法:

- (a)秋水仙碱或其一类似物的使用;
- (b)一尿酸的使用;
- (c)尿酸酶的使用;
- (d)烟酰胺的非口服使用;
- (e)烟酰胺的一持续释放形式的使用;
- (f)聚ADP核糖聚合酶的一抑制剂的使用;
- (g)咖啡因的使用;
- (h)亚叶酸钙救援的使用;
- (i)感染控制;及
- (j)一抗高血压剂的使用。

55. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过毒性管理来达成。

56. 如权利要求55所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

57. 如权利要求55所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

58. 如权利要求55所述的方法,其特征在于:所述毒性管理是选自于由下列所组成的一族群中的一种毒性管理的方法:

- (a)秋水仙碱或其一类似物的使用;
- (b)一尿酸的使用;
- (c)尿酸酶的使用;
- (d)烟酰胺的非口服使用;
- (e)烟酰胺的一持续释放形式的使用;
- (f)聚ADP核糖聚合酶的一抑制剂的使用;
- (g)咖啡因的使用;
- (h)亚叶酸钙救援的使用;
- (i)持续释放别嘌呤醇的使用;
- (j)别嘌呤醇的非口服使用;
- (k)骨髓移植兴奋剂、血液、血小板输液、优保津、G-CSF;或GM-CSF;
- (l)疼痛管理;
- (m)感染控制;及
- (n)消炎药的给药;
- (o)流体的给药;
- (p)皮质类固醇的给药;
- (q)胰岛素控制药物的给药;

- (r)退烧药的给药；
- (s)抗恶心治疗的给药；
- (t)抗腹泻治疗的给药；
- (u)抗组织胺作为前治疗以避免过敏性反应的给药；
- (v)用来减少胃毒作用的化剂的给药；
- (w)类固醇作为前治疗以避免过敏性反应的给药；
- (x)拟交感神经药作为前治疗以避免过敏性反应的给药；及
- (y)用来控制或避免化疗引起的血小板低下症的一化剂的给药。

59. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过药动学/药效学监测来达成。

60. 如权利要求59所述的方法,其特征在於:所述药物治疗包含:比生群的给药。

61. 如权利要求59所述的方法,其特征在於:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

62. 如权利要求59所述的方法,其特征在於:所述药动学/药效学监测是选自于由下列组成的一族群中的一种方法:

- (a)血浆水平的多次判断；
- (b)在血液或尿中的至少一代谢产物的多次判断；
- (c)免疫功能的监控；
- (d)使用ELISPOT来测量免疫反应；
- (e)表面标记上调的判断；及
- (f)检查点抑制的监控。

63. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过药物合并使用来达成。

64. 如权利要求63所述的方法,其特征在於:所述药物治疗包含:比生群的给药。

65. 如权利要求63所述的方法,其特征在於:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

66. 如权利要求63所述的方法,其特征在於:所述药物合并使用是选自于由下列所组成的一族群中的一种药物合并使用:

- (a)与伪核苷使用；
- (b)与伪核苷酸使用；
- (c)与胸苷酸合成酶抑制剂使用；
- (d)与信号转导抑制剂使用；
- (e)与顺铂或铂类似物使用；
- (f)与烷化剂使用；
- (g)与抗微管蛋白剂使用；
- (h)与抗代谢产物使用；
- (i)与黄连素使用；
- (j)与芹菜素使用；
- (k)与秋水仙碱或其一类似物使用；
- (l)与染料木黄酮使用；

- (m)与依托泊苷使用；
- (n)与阿糖胞苷使用；
- (o)与喜树碱使用；
- (p)与长春花生物碱使用；
- (q)与拓扑异构酶抑制剂使用；
- (r)与5-氟尿嘧啶使用；
- (s)与姜黄素使用；
- (t)与迷迭香酸使用；
- (u)与米托胍脲使用；
- (v)与甲异靛使用；
- (w)与伊马替尼使用；
- (x)与达沙替尼使用；
- (y)与尼洛替尼使用；
- (z)与表观遗传调节剂使用；
- (aa)与转录因子抑制剂使用；
- (ab)与紫杉醇使用；
- (ac)与高三尖杉酯碱使用；
- (ad)与比哆醛使用；
- (ae)与锆螺胺使用；
- (af)与咖啡因使用；
- (ag)与烟酰胺使用；
- (ah)与甲基乙二醛双胍基脲使用；
- (ai)与聚ADP核糖聚合酶抑制剂使用；
- (aj)与EGFR抑制剂使用；
- (ak)与布鲁顿的酪氨酸激酶(BTK)抑制剂使用；
- (al)与双-[硫代-酰肼]酰胺使用；
- (am)与作为拓扑异构酶II的抑制剂的琥珀酰亚胺或马来酰亚胺衍生物使用；
- (an)与组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂使用；及
- (ao)与免疫刺激物使用；
- (ap)与端粒酶抑制剂使用；
- (aq)与抑制Her2的表现或活性的化剂使用；
- (ar)与抑制雌激素受体的表现或活性的化剂使用；
- (as)与抑制多个抗原关联于特定肿瘤标靶的表现或活性的多个化剂使用；
- (at)与鸟粪嘌呤四股结构配体使用；
- (au)与多环溶血磷脂受体拮抗剂使用；
- (av)与抗CTFG的化剂使用；
- (aw)与髓样分化诱导剂使用；
- (ax)与键结到一肿瘤相关抗原的共价双抗体使用；
- (ay)与具有一细胞穿透定子及一细胞内靶标结合定子的双特异性抗体使用；

(az)与包含一细胞键结配体的多结构域分子使用,所述细胞键结配体键结到在肿瘤基质内的多个细胞,例如内皮细胞、纤维母细胞、或免疫细胞及抑制无义介导的衰变途径的一寡核苷酸;

(ba)与键结到CD44蛋白质的一部分的肿瘤特异性抗体或从这种抗体的轻链或重链互补决定区域衍生的一键结蛋白质使用;

(bb)与CXCR4的抑制剂使用;

(bc)与丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制剂使用;

(bd)与肝配蛋白受体靶向剂使用;

(be)与用在AxI的键结蛋白质使用;

(bf)与Wnt途径抑制剂合并MAPK途径抑制剂使用;

(bg)与TEC家族激酶抑制剂使用;

(bh)与具有蛋白酶体活性的取代巨环化合物使用;

(bi)与基于肽的PACE4抑制剂使用;

(bj)与作为JAK3抑制剂的氮杂吡啶生物使用;

(bk)与Myc的抑制剂使用;

(bl)与弗林抑制剂及其他前蛋白转化酶使用;

(bm)与GPBP-1抑制剂使用,选择的与p21抑制剂一并使用;

(bn)与PGE₂抑制剂使用;及

(bo)与可激活抗体靶向肿瘤特异性标记物使用。

67.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过用于化疗增敏的一比生群或一比生群的一衍生物或类似物来达成。

68.如权利要求67所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

69.如权利要求67所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

70.如权利要求67所述的方法,其特征在于:所述化学增敏是由下列所组成的一族群中选出:

不限于:

(a)使用作为结合拓扑异构酶抑制剂的一化疗增敏剂;

(b)使用作为结合伪核苷的一化疗增敏剂;

(c)使用作为结合伪核苷酸的一化疗增敏剂;

(d)使用作为结合胸苷酸合成酶抑制剂的一化疗增敏剂;

(e)使用作为结合信号转导抑制剂的一化疗增敏剂;

(f)使用作为结合顺铂或铂类似物的一化疗增敏剂;

(g)使用作为结合烷化剂的一化疗增敏剂;

(h)使用作为结合抗微管蛋白剂的一化疗增敏剂;

(i)使用作为结合抗代谢产物的一化疗增敏剂;

(j)使用作为结合黄连素的一化疗增敏剂;

(k)使用作为结合芹菜素的一化疗增敏剂;

(l)使用作为结合秋水仙碱或秋水仙碱的类似物的一化疗增敏剂;

- (m)使用作为结合染料木黄酮的一化疗增敏剂；
- (n)使用作为结合依托泊苷的一化疗增敏剂；
- (o)使用作为结合阿糖胞苷的一化疗增敏剂；
- (p)使用作为结合喜树碱的一化疗增敏剂；
- (q)使用作为结合长春花生物碱的一化疗增敏剂；
- (r)使用作为结合5-氟尿嘧啶的一化疗增敏剂；
- (s)使用作为结合姜黄素的一化疗增敏剂；
- (t)使用作为结合迷迭香酸的一化疗增敏剂；及
- (u)使用作为结合米托胍脞的一化疗增敏剂。

71. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过用于化疗增效的比生群或一比生群衍生物或类似物来达成。

72. 如权利要求71所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

73. 如权利要求71所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

74. 如权利要求71所述的方法,其特征在于:所述化疗增效是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)使用作为结合拓扑异构酶抑制剂的一化疗增效剂；
- (b)使用作为结合伪核苷的一化疗增效剂；
- (c)使用作为结合伪核苷酸的一化疗增效剂；
- (d)使用作为结合胸苷酸合成酶抑制剂的一化疗增效剂；
- (e)使用作为结合信号转导抑制剂的一化疗增效剂；
- (f)使用作为结合顺铂或铂类似物的一化疗增效剂；
- (g)使用作为结合烷化剂的一化疗增效剂；
- (h)使用作为结合抗微管蛋白剂的一化疗增效剂；
- (i)使用作为结合抗代谢产物的一化疗增效剂；
- (j)使用作为结合黄连素的一化疗增效剂；
- (k)使用作为结合芹菜素的一化疗增效剂；
- (l)使用作为结合秋水仙碱或秋水仙碱的类似物的一化疗增效剂；
- (m)使用作为结合染料木黄酮的一化疗增效剂；
- (n)使用作为结合依托泊苷的一化疗增效剂；
- (o)使用作为结合阿糖胞苷的一化疗增效剂；
- (p)使用作为结合喜树碱的一化疗增效剂；
- (q)使用作为结合长春花生物碱的一化疗增效剂；
- (r)使用作为结合5-氟尿嘧啶的一化疗增效剂；
- (s)使用作为结合姜黄素的一化疗增效剂；
- (t)使用作为结合迷迭香酸的一化疗增效剂；及
- (u)使用作为结合米托胍脞的一化疗增效剂。

75. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过用于治疗后的管理来达成。

76. 如权利要求75所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

77. 如权利要求75所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

78. 如权利要求75所述的方法,其特征在于:所述治疗后的管理是由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 关联于疼痛管理的一治疗;
- (b) 营养支持;
- (c) 一止吐剂的给药;
- (d) 一抗恶心治疗;
- (e) 一抗炎剂的给药;
- (f) 一解热剂的给药;
- (g) 一免疫刺激剂的给药;及
- (h) 一生长因子的给药。

79. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过医药支持/治疗后的支持中的二择一来达成。

80. 如权利要求79所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

81. 如权利要求79所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

82. 如权利要求79所述的方法,其特征在于:所述医药支持/治疗后的支持中的二择一是由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 催眠;
- (b) 针灸;
- (c) 冥想;
- (d) 通过人工合成或通过萃取的一草本药物的给药;及
- (e) 应用运动学。

83. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一原料药产品改善来达成。

84. 如权利要求83所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

85. 如权利要求83所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

86. 如权利要求83所述的方法,其特征在于:所述原料药产品改善是由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 作为一游离碱形式的制备;
- (b) 盐的形式;
- (c) 作为一均质晶体结构的制备;
- (d) 非晶结构;
- (e) 作为一纯异构体的制备;
- (f) 提高纯度;
- (g) 与较低残余溶剂含量的制备;及

(h)与较低残余重金属含量的制备。

87.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一稀释剂的使用来达成。

88.如权利要求87所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

89.如权利要求87所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

90.如权利要求87所述的方法,其特征在于:所述稀释剂是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)一乳胶;
- (b)二甲基亚砷(DMSO);
- (c)N-甲基甲酰胺(NMF);
- (d)二甲基甲酰胺(DMF);
- (e)二甲基乙酰胺(DMA);
- (f)乙醇;
- (g)苯甲醇;
- (h)用于注射的含右旋糖水;
- (i)聚氧乙烯蓖麻油;
- (j)环糊精;及
- (k)聚乙二醇(PEG)。

91.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一溶剂系统的使用来达成。

92.如权利要求91所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

93.如权利要求91所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

94.如权利要求91所述的方法,其特征在于:所述溶剂系统是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)一乳胶;
- (b)DMSO;
- (c)NMF;
- (d)DMF;
- (e)DMA;
- (f)乙醇;
- (g)苯甲醇;
- (h)用于注射的含右旋糖水;
- (i)聚氧乙烯蓖麻油;
- (j)PEG;及
- (k)盐系统。

95.如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一赋形剂的使用来达成。

96.如权利要求95所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

97.如权利要求95所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似

物的给药。

98. 如权利要求95所述的方法,其特征在于:所述赋形剂是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)甘露醇;
- (b)白蛋白;
- (c)EDTA;
- (d)亚硫酸氢钠;
- (e)苯甲醇;
- (f)碳酸盐缓冲剂;
- (g)磷酸盐缓冲液;
- (h)PEG;
- (i)维生素A;
- (j)维生素D;
- (k)维生素E;
- (l)酯酶抑制剂;
- (m)细胞色素P450抑制剂;
- (n)多重药物抗性(MDR)抑制剂;
- (o)有机树脂;及
- (p)洗涤剂。

99. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一剂量型式来达成。

100. 如权利要求99所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

101. 如权利要求99所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

102. 如权利要求89所述的方法,其特征在于:所述剂量型式是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)片剂;
- (b)胶囊;
- (c)外用凝胶;
- (d)外用药膏;
- (e)贴片;
- (f)栓剂;
- (g)冻干剂型填充剂;
- (h)立即释放制剂;
- (i)缓慢释放制剂;
- (j)控制释放制剂;
- (k)液体在胶囊内;及
- (l)脂质体制剂。

103. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过剂量套组及包装来达成。

104. 如权利要求103所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

105. 如权利要求103所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

106. 如权利要求103所述的方法,其特征在于:所述剂量套组及包装是选自于由下列所组成的一族群中选出:为了保护以防止光线的琥珀色的瓶的使用;以及具有专门涂层以改善保质期稳定性的瓶塞的使用。

107. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一药物递送系统的使用来达成。

108. 如权利要求107所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

109. 如权利要求107所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

110. 如权利要求107所述的方法,其特征在于:所述药物递送系统是由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 口服剂量型式;
- (b) 纳米晶;
- (c) 纳米颗粒;
- (d) 共溶剂;
- (e) 浆料;
- (f) 糖浆;
- (g) 生物可消化的聚合物;
- (h) 脂质体;
- (i) 缓慢释放注射凝胶;
- (j) 微球;
- (k) 两亲性嵌段共聚物系统;
- (l) 乳胶媒介物,包含通过可生物相容的表面活性剂的 α -生育醇的一乳胶;
- (m) 可生物降解聚合物组成物,包含磷及脱氨基酪氨酰L-酪氨酸键在聚合物骨架中;
- (n) 大致无水的、可注射的半固体组成物,包含一不溶于水的脂肪酸基质及一细胞抑制剂;
- (o) 亲脂性媒介物;
- (p) 酸碱值依赖性的载体,包括含有至少一可电离基团的一化合物;
- (q) 酸碱值依赖性的载体,包含一单羧酸,具有至少8个碳及大致小于以重量计为10%的两性离子磷脂;
- (r) 脂质体,包含比生群或其衍生物或类似物,之后是包含一引发剂的一脂质纳米颗粒的给药;及
- (s) 非聚乙二醇化脂质体。

111. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一药物偶联形式的使用来达成。

112. 如权利要求111所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

113. 如权利要求111所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

114. 如权利要求111所述的方法,其特征在于:所述药物偶联形式是由下列所组成的一族群中选出:

- (a)一聚合物系统;
- (b)聚乳酸;
- (c)聚乙交酯;
- (d)氨基酸;
- (e)肽;
- (f)多价交联剂;
- (g)偶联到脂肪酸;
- (h)偶联到脂肪醇;
- (i)偶联到类弹性蛋白肽;
- (j)与多株或单株抗体、蛋白质或肽的偶联;
- (k)与通过一带电荷或预带电荷的交联剂的细胞键结剂的偶联;
- (l)抗体靶向于肿瘤标记物的偶联;
- (m)可生物降解的聚合物-生物活性基的偶联;
- (n)与具有一第二碱性氮原子及一键结剂的2-硝基咪唑化合物的偶联;
- (o)与阶梯支架的聚醚化合物的偶联,包含来自布雷凡诺、布雷维欣、塔穆拉米、短裸甲藻毒素、半短裸甲藻毒素、黑儿茶及甘比亚酸的衍生物;
- (p)与具有一或更多非天然氨基酸残基阶梯处于在重或轻链中的特定位置处的偶联;
- (q)偶联到一唾液酸黏附素键结基;
- (r)脱镁叶绿酸盐- α 的偶联;
- (s)偶联到多成分纳米链;
- (t)偶联到包含一掩蔽基、一可裂解基及一特定键结到介白素-6的一抗体的可激活抗体;
- (u)包含亲水性交联剂的偶联;
- (v)偶联到特定对于p97的抗体;
- (w)包含结合一叠氨基的一修饰的氨基酸的偶联;
- (x)偶联到白蛋白;及
- (y)偶联到叶酸。

115. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一化合物类似物的使用来达成。

116. 如权利要求115所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

117. 如权利要求115所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

118. 如权利要求115所述的方法,其特征在于:所述化合物类似物是由下列组成的一族群中选出:

- (a)侧链的改变以提高或降低的亲油性;
- (b)一额外化学功能的加入以改变一性质,选自于由反应性、电子亲和力及结合能力所组成的一族群;及

(c)盐型式的改变。

119. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一前驱药物系统的使用来达成。

120. 如权利要求119所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

121. 如权利要求119所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

122. 如权利要求119所述的方法,其特征在于:前驱药物系统是由下列所组成的一族群中选出:

(a)酶敏感性酯的使用;

(b)二聚体的使用;

(c)希夫碱的使用;

(d)比哆醛复合物的使用;

(e)咖啡因复合物的使用;

(f)纤溶酶原激活前驱药物的使用;

(g)一药物靶向复合物的使用,所述药物靶向复合物包含:一目标载体分子,敏感的分配到一特定细胞类型或包含所述特定细胞类型组织;一链结剂,被存在于处在所述特定细胞类型的周围的一有效浓度的一分子影响;及欲传递到所述特定细胞类型的一治疗活性剂;及

(h)一前驱药物分子的使用,所述前驱药物分子包含:比生群或比生群的一衍生物或类似物的一偶联;一特异性蛋白酶可裂解肽,及选择的,一靶向肽,具有所述前驱药物分子,在通过在癌症细胞之内或靠近所述癌症细胞的蛋白水解酶进行的一特异性蛋白酶可裂解肽的降解之前大致上是无活性的。

123. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一多重药物系统的使用来达成。

124. 如权利要求123所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

125. 如权利要求123所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

126. 如权利要求112所述的方法,其特征在于:所述多重药物系统是由具有下列的比生群或比生群的一衍生物或类似物的所述使用所组成的一族群中选出:

(a)多重药物抗性的抑制剂;

(b)特定药物抗性抑制剂;

(c)选择的酶的特定抑制剂;

(d)信号转导抑制剂;

(e)甲异靛;

(f)伊马替尼;

(g)羟基尿素;

(h)达沙替尼;

(i)卡培他滨;

(j)尼洛替尼;

- (k) 修补抑制剂;
- (l) 具有非重迭副作用的拓扑异构酶抑制剂;
- (m) PARP抑制剂;
- (n) 一紫杉烷;
- (o) 阿糖胞苷;
- (p) 微小管抑制剂;
- (q) EGFR抑制剂; 及
- (r) HDAC抑制剂。

127. 如权利要求32所述的方法, 其特征在于: 所述改善是通过一生物治疗增强来达成。

128. 如权利要求127所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的给药。

129. 如权利要求127所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

130. 如权利要求127所述的方法, 其特征在于: 所述生物治疗增强是使用当作增敏剂/增效剂结合一治疗剂或技术, 所述治疗剂或技术是由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 生物反应调节剂;
- (b) 细胞激素;
- (c) 淋巴激素;
- (d) 治疗性抗体;
- (e) 反义治疗;
- (f) 基因治疗;
- (g) 核酶;
- (h) RNA干扰;
- (i) 疫苗(细胞的及非细胞的);
- (j) 干细胞; 及
- (k) 自体细胞移植。

131. 如权利要求32所述的方法, 其特征在于: 所述改善是通过一生物治疗抵抗调节来达成。

132. 如权利要求131所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的给药。

133. 如权利要求131所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

134. 如权利要求131所述的方法, 其特征在于: 所述生物治疗抵抗调节是一治疗剂或技术使用于对抗肿瘤的抵抗, 所述治疗剂或技术由下列所组成的一族群中选出:

- (a) 生物反应调节剂;
- (b) 细胞激素;
- (c) 淋巴激素;
- (d) 治疗性抗体;
- (e) 反义治疗;
- (f) 基因治疗;
- (g) 核酶; 及

(h)RNA干扰。

135. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过放射治疗增强来达成。

136. 如权利要求135所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

137. 如权利要求135所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

138. 如权利要求135所述的方法,其特征在于:所述放射治疗增强是一放射治疗增强剂或技术,由下列所组成的一族群中选出:

- (a)与缺氧细胞增敏剂使用;
- (b)与放射增敏剂/保护剂使用;
- (c)与光敏剂使用;
- (d)与放射修补抑制剂使用;
- (e)与硫醇耗竭使用;
- (f)与血管靶向剂使用;
- (g)与放射性粒子使用;
- (h)与放射性核素使用;
- (i)与放射性标记抗体使用;及
- (j)与近距离放射治疗使用;及
- (k)与生物还原烷化剂使用。

139. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过一行动的新机制来达成。

140. 如权利要求139所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

141. 如权利要求139所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

142. 如权利要求139所述的方法,其特征在于:所述行动的新机制是一行动的新机制,其为一与一目标或机制交互的治疗相互作用,所述行动的新机制由下列所组成的一族群中选出:

- (a)聚ADP核糖聚合酶的抑制剂;
- (b)影响血管的化剂;
- (c)促进血管扩张的化剂;
- (d)致癌基因靶向剂;
- (e)信号转导抑制剂;
- (f)诱导EGFR抑制的化剂;
- (g)诱导蛋白激酶C抑制的化剂;
- (h)诱导磷脂酶C下调的化剂;
- (i)诱导jun下调的化剂;
- (j)调节组蛋白基因表现剂;
- (k)调节VEGF表现剂;
- (l)调节鸟氨酸脱羧酶表现剂;
- (m)调节jun D表现剂;
- (n)调节v-jun表现剂;

- (o) 调节GPCRs表现剂;
- (p) 调节蛋白激酶A表现剂;
- (q) 调节除了蛋白激酶A的蛋白激酶表现剂;
- (r) 调节端粒酶表现剂;
- (s) 调节前列腺特异性基因表现剂;
- (t) 调节组蛋白去乙酰酶表现剂;
- (u) 调节检查点调节器表现剂; 及
- (v) 调节mTOR或一关联分子选自于由Akt3及PI3K所组成的一族群的表现剂。

143. 如权利要求32所述的方法, 其特征在于: 所述改善是通过选择性靶标细胞群体的治疗剂的使用来达成。

144. 如权利要求143所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的给药。

145. 如权利要求143所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

146. 如权利要求143所述的方法, 其特征在于: 所述选择性靶标细胞群体的治疗剂的所述使用是由下列所组成的一族群中选出一使用:

- (a) 使用以抵抗放射敏感细胞;
- (b) 使用以抵抗放射抵抗细胞;
- (c) 使用以抵抗能量耗尽细胞; 及
- (d) 使用以抵抗内皮细胞。

147. 如权利要求32所述的方法, 其特征在于: 所述改善是通过与用来增强比生群或其一衍生物或类似物的活性的一化剂一起使用来达成。

148. 如权利要求147所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的给药。

149. 如权利要求147所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

150. 如权利要求147所述的方法, 其特征在于: 用来增强比生群或其一衍生物或类似物的活性的所述化剂是由下列组成的一族群中选出一化剂:

- (a) 烟酰胺;
- (b) 咖啡因;
- (c) 粉防己碱; 及
- (d) 黄连素。

151. 如权利要求32所述的方法, 其特征在于: 所述改善是通过使用比生群或其一衍生物或类似物以调节DNA甲基化来达成。

152. 如权利要求151所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的给药。

153. 如权利要求151所述的方法, 其特征在于: 所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

154. 如权利要求151所述的方法, 其特征在于: 所述使用比生群或其一衍生物或类似物以调节DNA甲基化是由下列组成的一族群中选出一使用:

- (a) 使用来促进基因沉默; 及
- (b) 与抑制DNA甲基化的一药物使用。

155. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过使用比生群或其一衍生物或类似物以抑制端粒酶或诱导端粒功能异常来达成。

156. 如权利要求155所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的给药。

157. 如权利要求155所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

158. 如权利要求155所述的方法,其特征在於:比生群或其一衍生物或类似物的所述使用是由下列组成的一族群中选出一使用:

(a) 使用来抑制端粒酶;及

(b) 使用来诱导端粒功能障碍。

159. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过使用比生群或其一衍生物或类似物以激活巨噬细胞或诱导先天免疫来达成。

160. 如权利要求159所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的给药。

161. 如权利要求159所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

162. 如权利要求159所述的方法,其特征在於:比生群或其一衍生物或类似物的所述使用是由下列组成的一族群中选出一使用:

(a) 使用来激活巨噬细胞;

(b) 使用来诱导先天免疫;及

(c) 使用来诱导后天免疫。

163. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过使用生存素的一抑制剂或使用来抑制生存素的活性来达成。

164. 如权利要求163所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的给药。

165. 如权利要求163所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

166. 如权利要求163所述的方法,其特征在於:所述比生群或比生群的一衍生物或类似物的使用是由下列所组成的一族群中选出一使用:

(a) 使用来抑制生存素的表现;及

(b) 与生存素的一抑制剂使用。

167. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过与生存素的多重药物抗性逆转剂使用以减少多重抗药性来达成。

168. 如权利要求167所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的给药。

169. 如权利要求167所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

170. 如权利要求167所述的方法,其特征在於:所述多重药物抗性逆转剂是维拉帕米。

171. 如权利要求32所述的方法,其特征在於:所述改善是通过与一直接抗体偶联的使用来达成。

172. 如权利要求171所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的给药。

173. 如权利要求157所述的方法,其特征在於:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

174. 如权利要求32所述的方法,其特征在于:所述改善是通过与一佐剂的使用来达成。

175. 如权利要求174所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的给药。

176. 如权利要求174所述的方法,其特征在于:所述药物治疗是比生群的一衍生物或类似物的给药。

177. 如权利要求160所述的方法,其特征在于:所述佐剂是选自于由下列所组成的一族群:GM-CSF、聚ICLC(羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸、聚L-赖氨酸)、纳米粒、微米粒、铝盐、角鲨烯、QS-21(来自含水溶性三萜糖苷的皂树的一植物提取物)、病毒颗粒、IL-2、IL-7、IL-21及第1型干扰素。

178. 一种改善最佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,其特征在于:所述方法包含多个步骤:

(a)辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数;及

(b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;

其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物;及

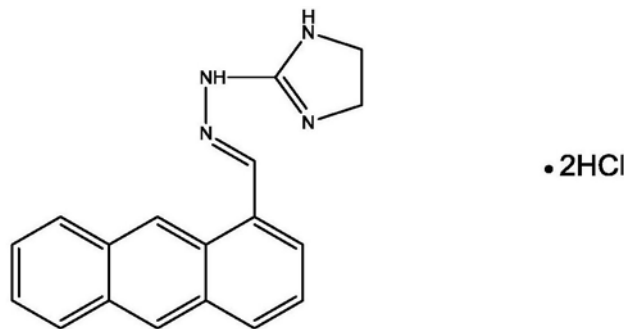
其中所述因素或参数是比生群或其一衍生物或类似物在一组合方案中的使用。

179. 如权利要求178所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的给药。

180. 如权利要求178所述的方法,其特征在于:所述药物治疗包含:比生群的一衍生物或类似物的给药。

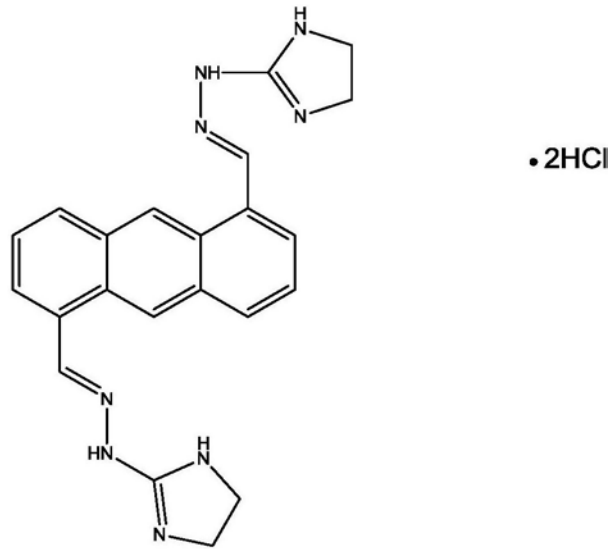
181. 如权利要求180所述的方法,其特征在于:比生群的所述衍生物或类似物是由下列所组成的一族群中选出:

(a)式(II)的类似物:



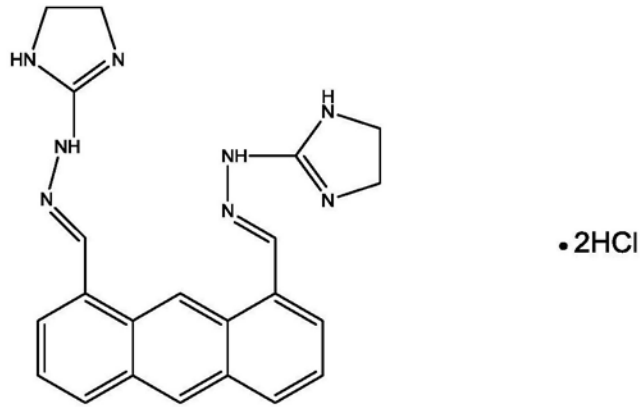
(II);

(b)式(III)的比生群类似物:



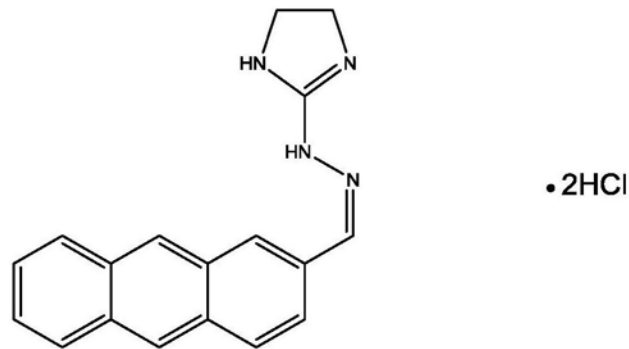
(III);

(c)式(IV)的比生群类似物:



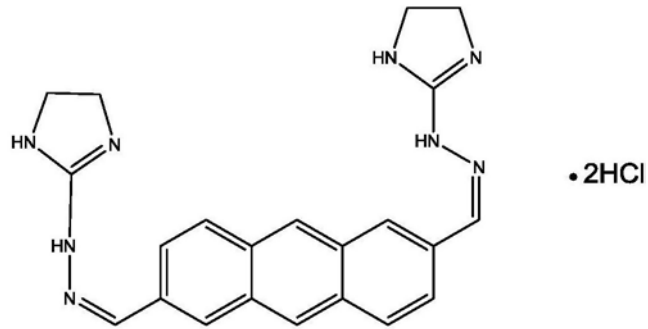
(IV);

(d)式(V)的比生群类似物:



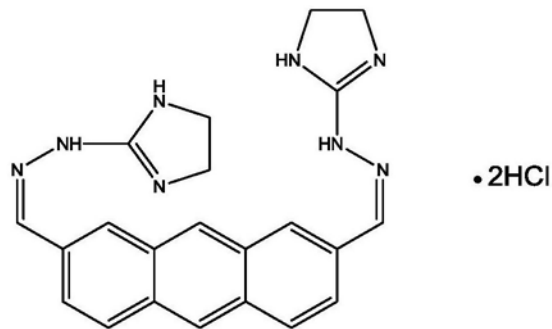
(V);

(e)式(VI)的比生群类似物:



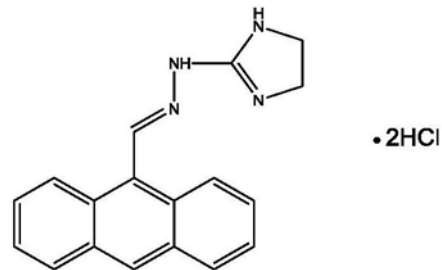
(VI);

(f)式(VII)的比生群类似物:



(VII);

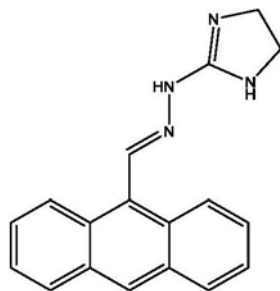
(g)式(VIII)的比生群类似物:



(VIII);

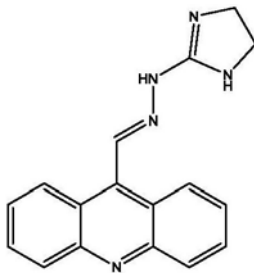
(h)比生群类似物: 蔥-9-亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺;

(i)式(X)的比生群类似物:



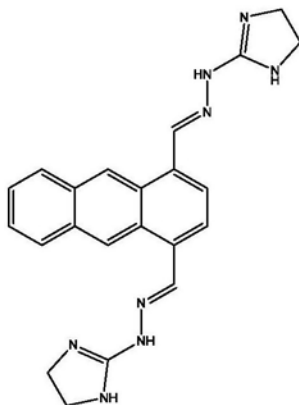
(X);

(j)式(XI)的比生群类似物:



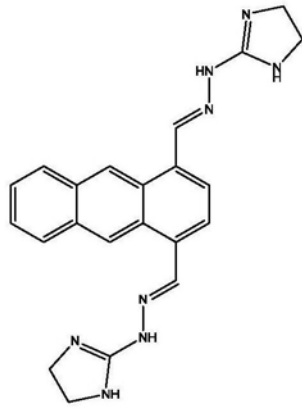
(XI);

(k)式(XII)的比生群类似物:



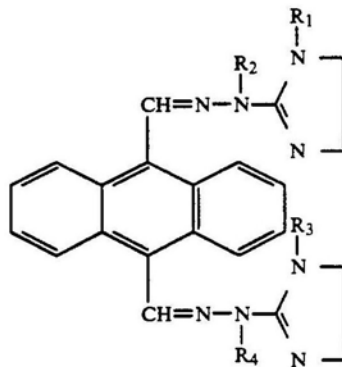
(XII);

(l)式(XIII)的比生群类似物:

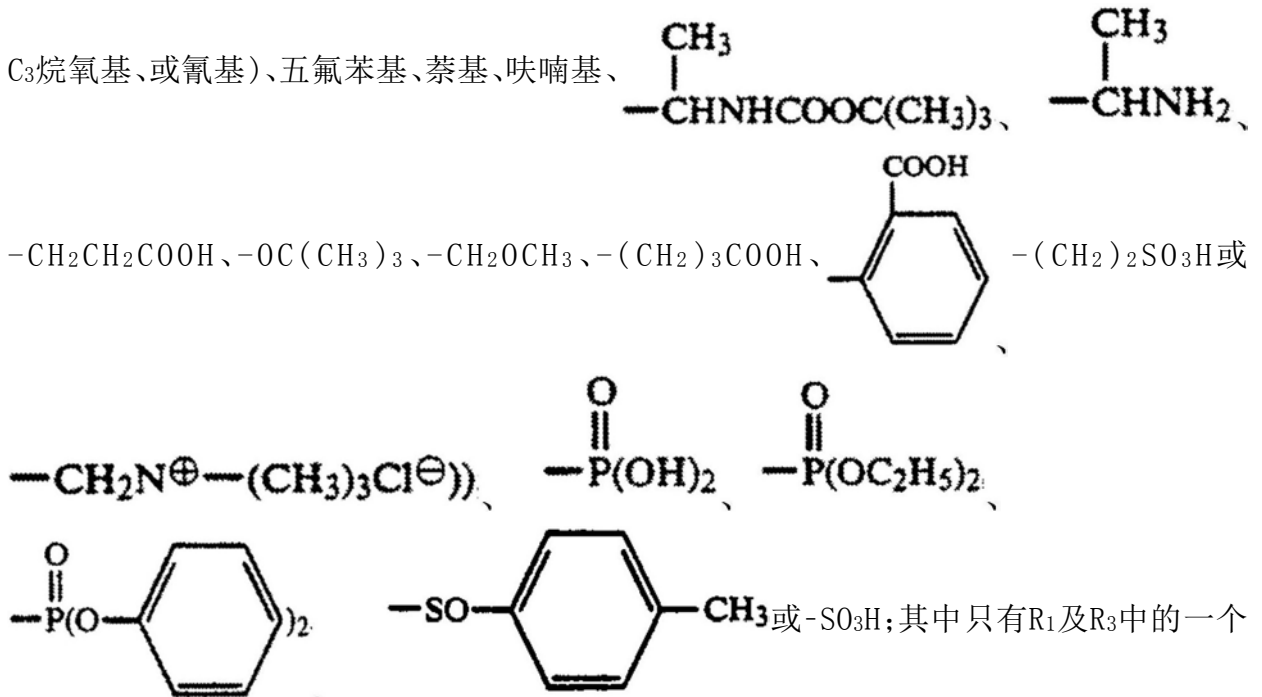


(XIII);

(m)式(XIV)的比生群类似物:

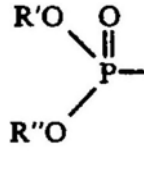


其中, R₁及R₃是相同的或不同的, 以及是氢、C₁-C₆烷基、-C(O)-R₅, 其中R₅是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是邻、间、或对位, 及是氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-




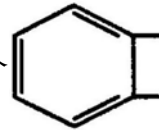
可以是氢或C₁-C₆烷基; R₂及R₄是相同的或不同的, 以及是: 氢、C₁-C₄烷基、-C(O)-R₆, 其中R₆是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是在所述邻、间或对位的位置, 及是氟

基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、或氰基、五氟苯基、萘基、呋喃基或 $-CH_2OCH_3$ ；所述化合物可具有所述示范性结构 $B(Q)_n$ ，其中B是通过从一胺、脘、胍、异脘、异硫脘或含双胍药理学活性化合物的一或更多碱性氮原子除去一个氢原子所形成的残基，及Q是氢或A，其中A是



如此使 R' 及 R'' 是相同的或不同的，及是R(其中R是 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、NC-

CH_2CH_2- 、- CH_2- 、 $C_1_3C-CH_2-$ 、或 $R_7OCH_2CH_2-$ ，其中 R_7 是氢或 C_1 - C_6 烷基、氢或一药

学上可接受的阳离子或 R' 及 R'' 是被键结以形成一个 $-CH_2CH_2-$ 基团或一个基团，以

及n是代表在所述化合物内主要或次要的碱性氮原子的一整数，以使至少一Q是A；

- (n)比生群类似物：9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]苻；
- (o)比生群类似物：9,10-双{[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基}苻；
- (p)比生群类似物：9,10-双{[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基}苻；
- (q)比生群类似物：9,10-双{[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基}苻；
- (r)比生群类似物：9,10-双[(2-羟基乙基)氨基甲基]苻；
- (s)比生群类似物：9,10-双{[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基}苻四盐酸；
- (t)比生群类似物：9,10-双{[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基}苻六盐酸盐；
- (u)比生群类似物：9,10-双{[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基}苻四盐酸；
- (v) N,N' -双[2-(二甲氨基)乙基]-9,10-苻-双(甲胺)；
- (w) N,N' -双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-苻-双(甲胺)；及
- (x)(a)至(w)的所述化合物的衍生物及盐类形式。

182. 如权利要求178所述的方法，其特征在于：给予所述药物治疗以治疗一过度增生疾病。

183. 如权利要求182所述的方法，其特征在于：所述过度增生疾病是癌症。

184. 如权利要求183所述的方法，其特征在于：所述癌症是选自于由难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌、急性髓细胞性白血病及儿童急性白血病所组成的一族群的一种癌症形式。

185. 如权利要求178所述的方法，其特征在于：所述组合方案是由下列所组成的一族群中选出一组合方案：

- (a)与诱导免疫活性的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (b)与诱导巨噬细胞活性的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (c)与至少一激素使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (d)与抑制端粒酶的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (e)与抑制生存素的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (f)与诱导去甲基化的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；

- (g)与至少一佐剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (h)与至少一抗体使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (i)与至少一先天或后天性免疫激发剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (j)与至少一检查点抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (k)与至少一mTOR拮抗剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (l)与至少一Akt抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (m)与至少一缺口抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (n)与至少一HSP抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (o)与至少一磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (p)与至少一激酶抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (q)与阿糖胞苷使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (r)与紫杉烷使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (s)与紫杉醇使用在作为一化疗剂的一组合方案；
- (t)与诱导端粒酶抑制的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (u)与至少一细胞激素使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (v)与抑制生存素的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (w)与诱导去甲基化的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (x)与至少一佐剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (y)与至少一抗体使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (z)与至少一先天或后天性免疫激发剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (aa)与至少一检查点抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ab)与至少一mTOR拮抗剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ac)与至少一Akt抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ad)与至少一缺口抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ae)与至少一HSP抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (af)与至少一磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ag)与至少一激酶抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (ah)与至少一阿糖胞苷使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；
- (aj)与至少一紫杉烷使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案；及
- (ak)与至少一紫杉醇使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案。

改善比生群及其类似物及衍生物的治疗益处的组合方法

[0001] 由加纳·威廉J博士(Dr. William J. Garner)、富兰克林·阿米博士(Dr. Amie Franklin)和罗斯曼·约翰博士(Dr. John Rothman)所著

[0002] [关联申请案交互参照](#)

[0003] 本申请要求由W.A.加纳等人于2013年7月26日提交申请号为61/858,729的美国临时专利案的权利,提交的标题为「改善比生群及其类似物及衍生物的治疗益处的组成物及方法」,其内容在此通过此参考文献全文并入本文。

技术领域

[0004] 本发明是涉及改善比生群(bisantrene)及其类似物及衍生物的所述治疗益处的组成物及方法,特别是在恶性肿瘤(malignancies)的所述治疗。

背景技术

[0005] 寻找及识别对于许多威胁生命的困扰人类疾病的治愈仍然是一种经验,及有时候是偶然发现的过程。虽然许多进展已经从基础科学研究到在实际患者管理的改善而成,仍然在对于例如癌症、发炎症状、感染及其他症状的威胁生命的疾病中的有用治疗的合理及成功研究中有巨大的挫折。

[0006] 自从由美国国立卫生研究院,通过国家健康研究院(National Institutes of Health;NIH)的美国国立癌症研究所(United States National Cancer Institute;NCI)于70年代初期开始的“癌症战争”,各种各样的战略和方案已建立及实施,以预防、诊断、治疗和治愈癌症。其中一个最久远的及可以说是最成功的方案一直是用来对抗癌症的生物活性的小型化学实体(<1500分子量)的合成和筛选。这一方案被组织以改善和精简从化学合成和生物筛选到临床前研究的事件进展,以达成进入希望找到对于许多类型的威胁生命的恶性肿瘤的治愈希望的人类临床试验的逻辑进展。除了天然产物,及原核生物、无脊椎动物、植物收集、并来自世界各地的其他来源的提取物的筛选,来自学术界和工业来源数十万的化学物质的合成和筛选,已经且持续是用于鉴定新的先导结构的作为潜在的新颖及有用的药物的主要方法。这是除了包含被设计成使用疫苗(vaccines)、治疗性抗体(therapeutic antibodies)、细胞激素(cytokines)、淋巴激素(lymphokines)、肿瘤血管发育[血管生成(angiogenesis)]或基因及反义治疗(antisense therapies)的抑制剂以改变癌细胞的基因表面修饰(make-up)、及其他生物反应调节剂(biological response modifiers)来激发人类免疫系统的生物治疗的其他方案。此外,已经创建大型化学文库,以及高度特征是已被成功地用于在体外及体内的生物筛选系统。然而,从花费数百亿美元的去三十年以临床前及临床的支持这些方案,只有一小量的化合物已被确定或发现而已经导致有用治疗产品的成功开发。仅管,在体外及在体内的生物系统,以及用于保证导致临床研究的进一步动物研究的“决策树”已被验证。通过这项工作发展的这些方案、生物模型、临床试验方案、及其他信息仍对于任何新的治疗剂的发现与开发是重要的。

[0007] 不幸的是,许多已经成功的满足了用于临床评价的临床前试验和联邦法规要求的

化合物,不是不成功就是在人体临床试验中令人失望。发现许多化合物具有在用于确定最大耐受剂量(maximum tolerated dose;MTD)和副作用特征的人类临床I期剂量递增研究的期间中发现的不良或特异的副作用。在一些情况中,这些毒性或者它们毒性的大小并没有在临床前毒理学研究中发现或预测。在其他情况中,在体外和体内研究表明对于一特定肿瘤类型、分子目标或生物学途径的潜在独特活性的化学试剂在人类二期临床试验中不是成功的,其中特定癌症适应症/类型的特定检查在政府认可(例如,美国FDA)进行了评价,IRB批准的临床试验。此外,存在评价在随机化III期临床试验中的潜在的新化剂那些情况,其中不能表现出一显着临床益处;这样的情况也有了很大的挫折和失望的原因。最终,许多化合物已达商业化但它们的最终临床应用已被作为单一疗法(<25%反应速率)及不良剂量限制副作用(III与IV级)所限制[例如骨髓抑制(myelosuppression)、神经毒性(neurotoxicity)、心脏毒性(cardiotoxicity)、胃肠道毒性(gastrointestinal toxicities),或其他显着的副作用]。

[0008] 在许多情况中,在巨大的时间,及把一研究化合物开发与送到人体临床试验中,及其中已发生临床失败的代价之后,已经倾向回到实验室创造较好的类似物、寻找具有不同结构但可能涉及的作用机制的药物,或者尝试药物的其他修改。在一些情况中,已作出努力以尝试额外的阶段I或II期临床试验,试图在选定的患者或癌症适应症中具有副作用轮廓或治疗效果的达成一些改进。在许多的那些情况中,结果没实现显着足够的改进,以保证朝向产品注册的进一步临床发展。即使是商业化产品,它们的最终用途仍然受到次佳性能的限制。

[0009] 对于癌症病人具有如此少量的被批准的治疗方法以及认识到癌症是具有众多病因的疾病的集合及从介入治疗的一病患反应及生存是复杂的,具有发挥成功或失败治疗作用的许多因素,包含疾病迹象、侵袭和转移扩散的阶段、患者的性别、年龄、健康状况、以前的疗法或其他病症、可以促进或延缓治疗功效的基因标记、以及其他因素,在短期内治愈的机会仍然是难以捉摸。再者,由美国癌症协会(American Cancer Society)预测美国在2003年,癌症的发病率将继续以大致上4%的增幅上升,使得估计有超过1.3百万的新癌症病例。另外,随着诊断的进步,例如乳房X射线检查(mammography)用于乳腺癌及PSA测试用于前列腺癌(prostate cancer),更多病患在一较年轻年纪被诊断出。对于难以治疗的癌症,患者的治疗选项往往迅速耗尽导致迫切需要额外的治疗方案。即使是最有限的患者人群,任何额外的治疗机会,将是相当大的代价。本发明焦点在用于改善次佳施予化学化合物的治疗益处的发明组合物和方法,所述化学化合物包含取代的己糖醇(hexitols),例如比生群及其类似物及衍生物。

[0010] 相关文献包括弗耶·W.O.(Foye,W.O.)在1995年于美国化学学会杂志(American Chemical Society)中所著的「癌症化疗剂」,以及多尔·R.T.(Dorr,R.T.)与冯霍夫·D.D.在1994年在阿普尔顿与兰格杂志(Appleton and Lange)中所著的「癌症化疗手册」。

[0011] 因此,对于包含比生群或其类似物或衍生物的组成物及方法,有改善这些组成物的治疗益处的需要,特别是用在治疗恶性肿瘤。对于组合方法有一种特别需求来改善这些组成物的治疗益处。

发明内容

[0012] 本发明关于新颖的组合物及方法,改善化学药剂与次选效能使用于患有免疫疾病、代谢疾病、感染或过度增生疾病包括癌症的病患。本发明描述新的改善方式、医药成分、剂型、赋形剂、溶剂、稀释剂、药物输送系统、防腐剂、多种准确药物施用、改善的剂量判断及时间表、毒性监控及改善、规避或降低毒性的技术或药剂、通过使用诊断套件或药物代谢动力学或者代谢监控途径使用表型或基因型判断来辨识/预测对一治疗剂可能有更好的产出的病患的技术及工具。本发明也关于使用药物输送系统、新的前药、聚和物偶连物、新的给药途径、其他使化合物活化或抑制修复次选细胞效应或亚致死伤害的药剂,或“推”细胞到多破坏细胞相,如细胞凋亡。在一些案例中,使用这些次选治疗药剂结合放射线或其他现有化疗剂或生物治疗剂如抗体、疫苗、细胞激素、淋巴激素、基因及反义治疗、或其他生物治疗剂,将提供新的途径及显着改善。

[0013] 在发明的组合物及方法中,用语次选治疗包括药剂的第一阶段毒性排除进一步人体临床评估。也包含那些从第二阶段试验的药剂,其中被限制或无显着肿瘤响应被辨识出来。次选治疗也包括那些药剂,在第三阶段临床试验的主体的产出是医疗或统计学上不明显以通过政府机构保证管制提交或承认以商业化或商业化药剂,其临床功效(即应答速率)作为一单药治疗是低于25%或其副作用是严重足以限制其广泛使用。更特别的,发明的方法及组合物也聚焦于比生群及其衍生物或类似物的改善,包括但不限于,下面描述的所述衍生物及类似物。

[0014] 本发明的一方面是一种改善次选施用药物治疗的效力及/或降低副作用的方法,其包含步骤:

[0015] (1)辨视识关联于所述药物治疗的效力及/或副作用的发生的至少一因素或参数;以及

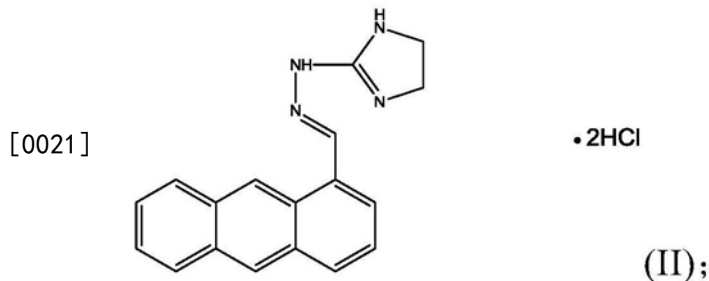
[0016] (2)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述效力及/或减少所述副作用;其中所述药物治疗包含施用比生群或其一衍生物或类似物。

[0017] 在一取代方案中,所述药物治疗包含施用比生群.在另外的替代方案中,所述药物治疗包含一比生群的衍生物或类似物。

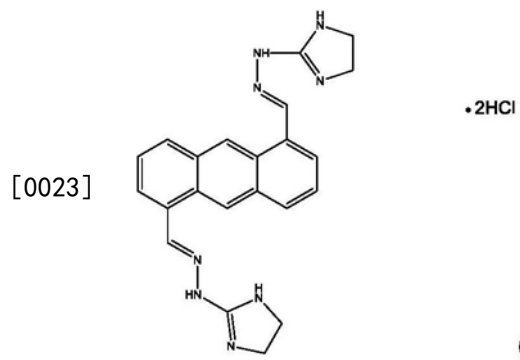
[0018] 在一取代方案中,所述药物治疗包含施用比生群.在另外的替代方案中,所述药物治疗包含一比生群的衍生物或类似物。

[0019] 所述比生群的衍生物或类似物可选自下列组成的一族群:

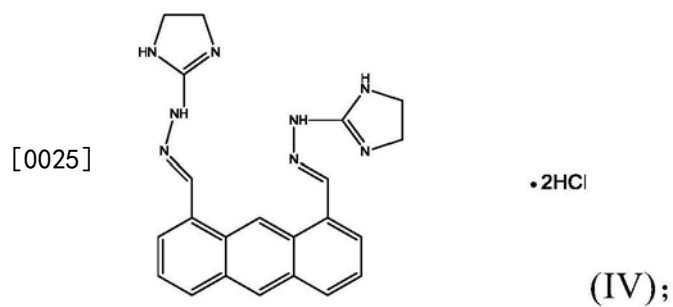
[0020] (a)式(II)的比生群类似物:



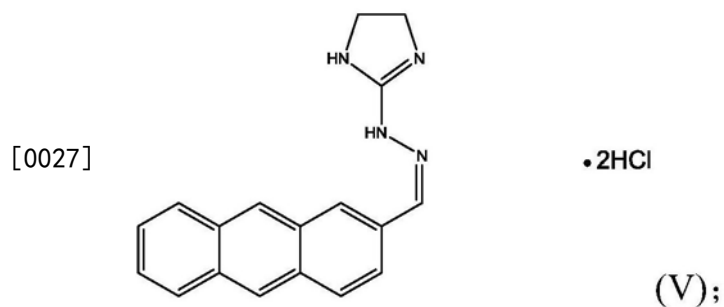
[0022] (b)式(III)的比生群类似物:



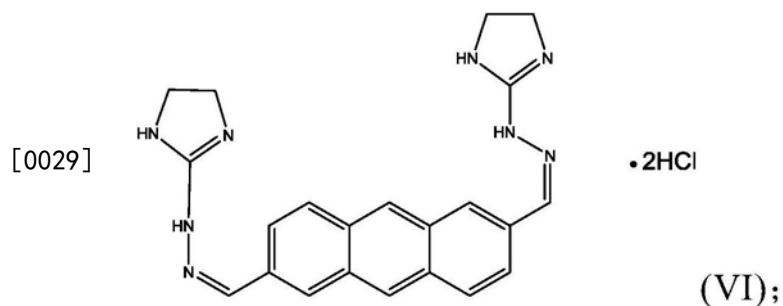
[0024] (c)式(IV)的比生群类似物:



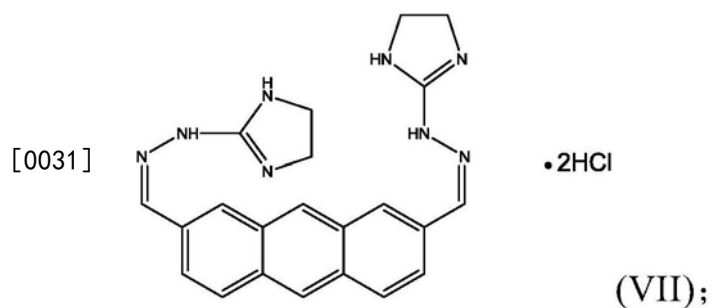
[0026] (d)式(V)的比生群类似物:



[0028] (e)式(VI)的比生群类似物:

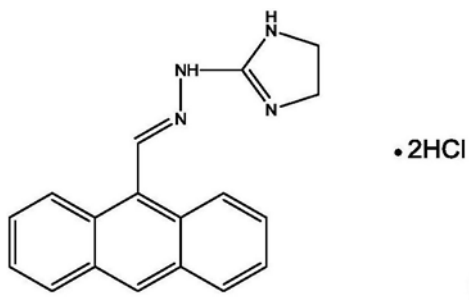


[0030] (f)式(VII)的比生群类似物:



[0032] (g)式(VIII)的比生群类似物:

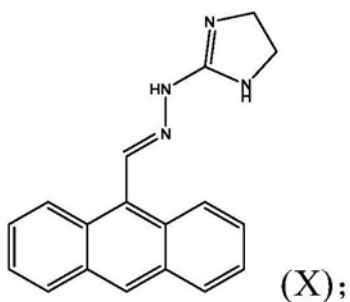
[0033]



[0034] (h)比生群类似物: 蔥-9-亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺;

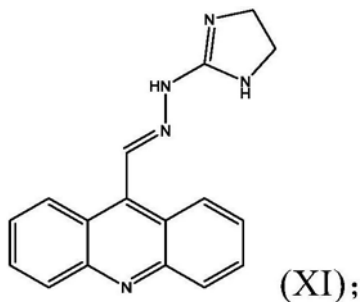
[0035] (i)式(X)的比生群类似物:

[0036]



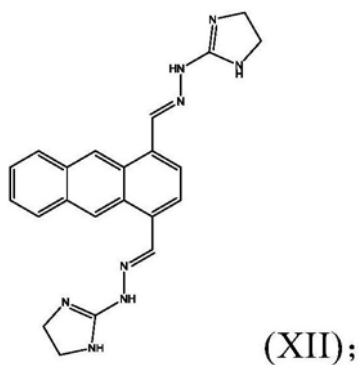
[0037] (j)式(XI)的比生群类似物:

[0038]

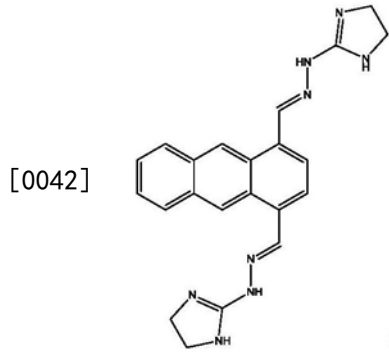


[0039] (k)式(XII)的比生群类似物:

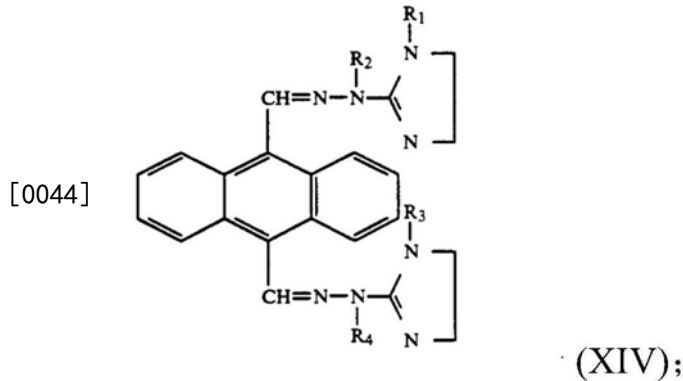
[0040]



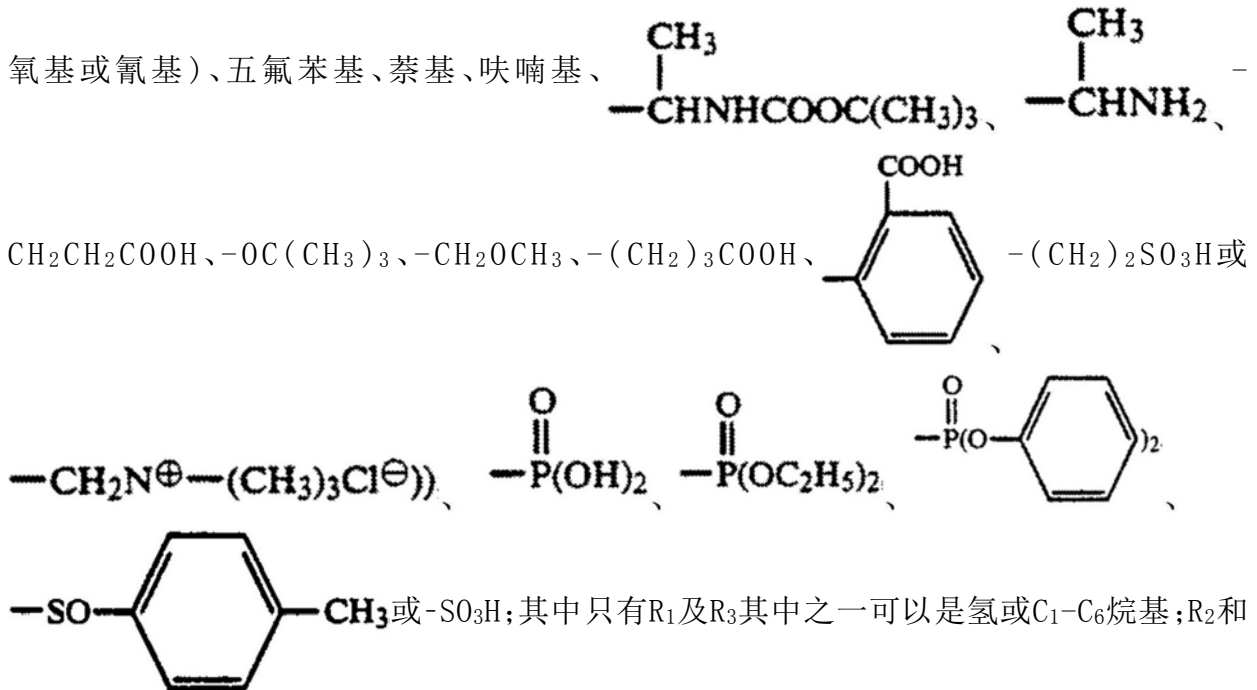
[0041] (l)式(XIII)的比生群类似物:



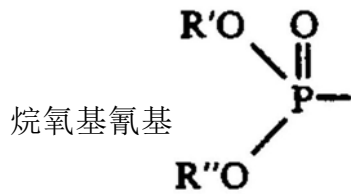
[0043] (m)式(XIV)的比生群类似物:



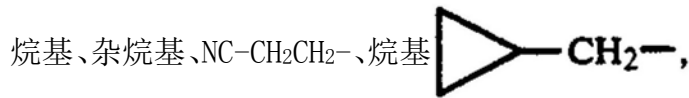
[0045] 其中R₁和R₃是相同或不同的,且为氢;C₁-C₆烷基;-C(O)-R₅,其中R₅为氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代基可以是邻、间或对位且为氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基或氰基)、五氟苯基、萘基、咪唑基、



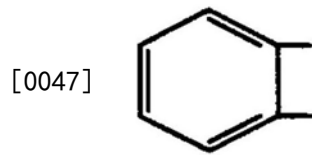
R₄是相同或不同的,且为氢、C₁-C₄烷基或-C(O)-R₆,其中R₆是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中取代基可以是邻、间或对位且为氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基或氰基)、五氟苯基、萘基、咪唑基或-CH₂OCH₃。所述化合物可具有B(Q)_n的概略结构,其中B是从一或多个碱性氮原子的胺、脘、胍、异脲、异硫脲或含双胍的药学活性化合物(pharmaceutically active compound)移除一个氢原子所形成的残基,且Q为氢或A,其中A为烷基烷基烷基烷基



其R'及R''是相同或不同的,且为R(其中R为C₁-C₆烷基、芳基、芳



[0046] Cl₃C-CH₂-或R₇OCH₂CH₂-,其中R₇是氢或C₁-C₆烷基、氢或一药性可接受的阳离子或R'及R''连接以形成一个-CH₂CH₂-基或一烷基



[0048] 基,且n是代表所述化合物中一级或二级碱性氮原子数的一整数,使得至少一个Q为A;

[0049] (n)比生群类似物:9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]蒽;

[0050] (o)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]蒽;

[0051] (p)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]蒽;

[0052] (q)比生群类似物:9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基]蒽;

[0053] (r)比生群类似物:9,10-双[(2-羟基乙基)氨基甲基]蒽;

[0054] (s)比生群类似物:9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基]蒽四盐酸;

[0055] (t)比生群类似物:9,10-双[[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基]蒽六盐酸;

[0056] (u)比生群类似物:9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基]蒽四盐酸;

[0057] (v)N,N'-双[2-(二甲氨基)乙基]-9,10-蒽-双(甲胺);

[0058] (w)N,N'-双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-蒽-双(甲胺);以及

[0059] (x)所述化合物(a)至(u)的衍生物及盐形态。

[0060] 通常情况下,所述因子或参数是选自下列组成的一族群:

[0061] (1)剂量调整;

[0062] (2)给药途径;

[0063] (3)给药时间表;

[0064] (4)使用适应症;

[0065] (5)疾病阶段选择;

[0066] (6)其他适应症;

[0067] (7)病患选择;

[0068] (8)病患/疾病表型;

[0069] (9)病患/疾病基因型;

[0070] (10)前/后治疗准备;

[0071] (11)毒性管理;

[0072] (12)药物代谢动力学/药效动力学监控;

- [0073] (13)药物组合；
- [0074] (14)化疗增敏；
- [0075] (15)化疗增效；
- [0076] (16)后-治疗病患管理；
- [0077] (17)替代医学/治疗支持；
- [0078] (18)原料药产物改善；
- [0079] (19)稀释剂系统；
- [0080] (20)溶剂系统；
- [0081] (21)赋形剂；
- [0082] (22)剂型；
- [0083] (23)剂量套件及包装；
- [0084] (24)药物输送系统；
- [0085] (25)药物偶联形式；
- [0086] (26)复合的类似物；
- [0087] (27)前药；
- [0088] (28)多重药物系统；
- [0089] (29)生物治疗改进；
- [0090] (30)生物治疗抵抗调节；
- [0091] (31)放射治疗改进；
- [0092] (32)新作用机制；
- [0093] (33)选择靶向细胞群疗法；
- [0094] (34)与一改善其活性的药剂一起使用；
- [0095] (35)用于调节DNA甲基化；
- [0096] (36)用以抑制端粒酶(telomerase)或诱导端粒功能障碍；
- [0097] (37)用以激活巨噬细胞或先天免疫；
- [0098] (38)用以抑制生存素的表现或与生存素抑制剂或调节剂一起使用；
- [0099] (39)与多重药物抗性逆转剂一起使用；
- [0100] (40)用于组合方案中；
- [0101] (41)与定位抗体偶联物一起使用；以及
- [0102] (42)与佐药一起使用。
- [0103] 本发明的另一方面是一种改善次选施用药物治疗的效力及/或降低其副作用的组合物,所述次选施用药物治疗包含一替代方案选自下列组成的一族群：
 - [0104] (a)一治疗有效量的一改性治疗剂,或者一治疗剂或改性治疗剂的一衍生物、类似物或前药,其中所述改性治疗剂或所述治疗剂或改性治疗剂的所述衍生物、类似物或前药和一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗功效或降低的副作用；
 - [0105] (b)一组合物包含：
 - [0106] (i)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药；以及
 - [0107] (ii)至少一额外治疗剂、受到化疗增敏处理的治疗剂、受到化疗增效处理的治疗

剂、稀释剂、赋形剂、溶剂系统、药物输送系统或改善所述治疗剂的活性或效力的药剂、(a)的所述改性治疗剂或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,其中所述组合物与一未改性治疗剂相比具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[0108] (c)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,并入一剂型内,其中被并入所述剂型的所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[0109] (d)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,并入到一剂量套件及包装,其中被并入所述剂量套件及包装的所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[0110] (e)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药,受到一原料药产物改善处理;

[0111] (f)一治疗有效量的一治疗剂或一治疗剂的衍生物、类似物或前药,其中所述治疗剂,或所述治疗剂的衍生物、类似物或前药是被优化以增加一免疫应答;以及

[0112] (g)一组合物包含:

[0113] (i)一治疗有效量的一治疗剂或一治疗剂的衍生物、类似物或前药;以及

[0114] (ii)至少一免疫佐药以刺激一免疫应答;

[0115] 其中所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前药受到所述原料药产物改善处理,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;其中所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,所述改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物的修饰,且所述衍生物、类似物或前药是一比生群或一比生群的衍生物或类似物的衍生物、类似物或前药。

[0116] 因此,如在下面进一步详细描述,本发明的一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0117] (a)辨识关联于所述药物治疗的功效及/或副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

[0118] (i)被治疗的具体疾病或情况;(ii)被治疗的疾病或情况的阶段;(iii)为了治疗选择一适合的病患;(iv)选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及(v)选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及

[0119] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;

[0120] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

[0121] 如在下面进一步详细描述,本发明的另一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0122] (a)辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

[0123] (i)欲给予的所述药物的化学组成物;(ii)欲给予的所述药物或包含欲给予的所述药物的一药物组成物的物理型式;(iii)包含欲给予的所述药物的一药物组成物的表面修饰;(iv)欲给予的所述药物的具体使用;(v)通过欲给予的所述药物而瞄准的目标细胞、

器官或受体;或(vi)与欲给予的所述药物一并给予的额外剂;及

[0124] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;

[0125] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

[0126] 如在下面进一步详细描述,本发明的再另一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0127] (a)辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数;及

[0128] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用;

[0129] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物;及其中所述因素或参数是比生群或其一衍生物或类似物在一组合方案中的使用。

具体实施方式

[0130] 比生群是一种不寻常的化剂,具有细胞毒性作用以及作用的基因组(genomic)与免疫方法。对于比生群(bisantrene)的化学名称是9,10-蒽二甲醛-双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐(9,10-anthracenedicarboxaldehyde-bis[(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl)hydrazine]dihydrochloride),以及它原来被分类成蒽环类(anthracycline)化疗剂。这些是具有基于环绕一共振芳环结构(resonant aromatic ring structure)的平面结构的一药物,大概由于一强力的抑制作用在拓扑异构酶II(topoisomerase II),所述共振芳环结构内插在DNA的螺旋内且扰乱各种功能,包含复制(replication)。发现的是,像其他蒽环类(anthracyclines),它能在克隆试验(clonogenic assays)中杀死肿瘤细胞及内插在DNA,其中它皆抑制DNA及RNA合成。对于比生群的主要化学治疗机制是它优先结合到作用改变到超螺旋及开启关联于DNA相关蛋白质的股断裂(strand breaks)的A-T富饶区。这是由于拓扑异构酶II的抑制作用,其在复制期间松弛DNA卷曲(relaxes DNA coiling)。发现的是,虽然口服的、静脉内的(intravenously;i.v.)、腹腔内的(intraperitoneally;i.p.)、或皮下的(subcutaneously;s.c.)是无活性的,所述药物在使用结肠癌26(colon 26)、Lewis肺癌(Lewis lung)、Ridgway骨肉瘤(Ridgway osteosarcoma)、B16、Lieberman浆细胞(Lieberman plasma cell)、P388或L1210癌细胞的癌症模型是有效的。来自684个病患的克隆试验中的活性,在乳腺、小细胞肺(small cell lung)、大细胞肺(large cell lung)、鳞状细胞肺(squamous cell lung)、卵巢、胰腺、肾、肾上腺、头与颈、肉瘤、胃、淋巴和黑色素的肿瘤细胞,而没有在大肠癌中被观察出。重要的是,缺乏阿霉素(adriamycin)和米托蒽醌(mitoxantrone)交叉耐性的发现。

[0131] 在狗与猴子的毒性研究中显示,在高剂量的情况下,观察到白血球减少症(leukopenia)、厌食症(anorexia)、腹泻(diarrhea)、注射部位坏死(injection site necrosis)、小肠结肠炎(enterocolitis)、肌肉退化,和肺水肿(pulmonary edema)。虽然蒽环类,尽管它们的临床效用已知是心脏毒性的,比生群的毒性被观察到少于蒽环类多柔比星(doxorubicin)。

[0132] 由于处在生理酸碱值时它是缺乏水溶性的,在兔子和小牛的研究中已经观察到比生群的沉淀物。药物沉淀到组织内已与静脉炎相关联,且沉淀也已探索作为用于药物的组织浓度高的传递的机制。

[0133] 比生群可具有免疫及/或基因组性质,其可主管一些它的活性,及其能造成这种化剂是有用工具,在偶联较新的免疫治疗剂于癌症的结合治疗上。之后进行具有比生群的治疗,以比生群治疗且达四周之后,巨噬细胞可以从具有在P815[肥大细胞瘤(mastocytoma)]的肿瘤细胞培养物中的细胞抑制性的抗增殖的功能的腹腔渗液分离。再者,从比生群活化的巨噬细胞的上清液(supernatants)也有在肿瘤细胞培养物中的保护性细胞抑制效果。进一步的工作显示,使用比生群活化巨噬细胞及使用EL-4淋巴瘤(EL-4 lymphomas)过继转移到小鼠,超过牠们的中位生存时间(median survival time)的一倍以上,在团体中的10只小鼠中的7只被治愈。活化巨噬细胞的多次给药比单次给药更有效。

[0134] 也有证据是,关注于比生群的影响在生存素上的生存素(survivin)抑制剂研究的交互报导;一论文确实找到生存素抑制剂NSC80467及YM155以相关于比生群的DNA表现抑制剂的已知机制的方式作用。

[0135] 比生群也已经发现非免疫端粒(non-immunologic telomeric)效果。比生群键结到DNA被称为鸟粪嘌呤四股结构配体(G-quadruplex)的位置,其中4个鸟嘌呤(guanines)通过折叠来联合。鸟粪嘌呤四股结构配体的稳定性可以干扰端粒-端粒酶(telomere-telomerase)的交互作用,及因此以各种方式抑制端粒酶的活性,包含端粒酶结合蛋白的位移。因为拓扑异构酶II抑制的水平并非总是关联于细胞毒性功效,替代机制能在比生群的作用中发挥效果。比生群的类似物已经作出以试图在抗端粒酶的活化时的改善;这些类似物在下面进一步描述。人类黑色素瘤(SKMe15)与结肠癌(LoVo)肿瘤细胞被观察到,在这些化剂的存在下失去在它们的增殖能力。没有观察到细胞凋亡(Apoptosis),然而不死的损失被看见,用处理过的细胞重新获得变得衰老、年龄和死亡的能力。

[0136] 几个临床试验已经研究了在人体中比生群的药代动力学(pharmacokinetics)。在病患以260毫克/米平方给予输液90分钟的一项试验中,具有 65 ± 15 分钟的初始半衰期、 1142 ± 226 分钟的末端半衰期的的双相消除,及1845升/米平方(L/m²)的分布(Vdss)的稳定状态体积。在这个试验中血浆清除率是375毫升/分/米平方,具有在24小时中于尿液中未改变的排出的给药剂量的11.3%。在另一个试验中,评估了80-250毫克/米平方的剂量,及所述初始与最终半衰期分别是0.6小时及24.7小时,具有 1045.5 ± 51.0 毫升/公斤/小时的清除率及 42.1 ± 5.9 升/公斤的分布的一计算量。在这个研究中,在超过96小时的尿液中只有发现给药剂量的 $3.4 \pm 1.1\%$ 。在三个其他单一剂量研究中,三期排除(triphasic elimination)被报导,一个分别具有3.44分钟、1.33小时及26.13小时的 $t^{1/2}\alpha$ 、 β 、及 γ ;另一个分别是3分钟、1小时及8小时;最后一个显示清除率分别是0.1小时、1.9小时及43.9小时。在一报导中,一大体积分布(687升/米平方)是解读成与随后的贮存效果(depot effect)的药物的组织封存(tissue sequestration)。在72小时输液研究中,在56毫克/米平方的剂量下观察到 12 ± 6 纳克/毫升的血浆浓度,而260毫克/米平方的剂量导致 55 ± 8 纳克/毫升的血浆浓度。在这试验中,血浆清除率是 1306 ± 179 升/分/米平方,具有在24小时的时候,4.6%的剂量的尿液排泄。最后,在另一个研究中,60分钟输液的5日行程表分别显示0.9及9.7小时的 $t^{1/2}\alpha$ 及 β ,具有7.1%的剂量排泄在尿液中。

[0137] 在阶段I的试验中,由骨髓抑制、静脉炎、红斑及水肿的毒性被观察到在具有黑色素瘤、肾上腺样瘤(hypernephroma)、肾细胞、肝细胞瘤、膀胱癌、或肺腺瘤所组成的病患中。在剂量介在10-120毫克/米平方/dx5,每3周给药一次(q3W)的阶段I的儿童研究观察到白血

球减少症、中性粒细胞减少症、轻微LFT的升高、输液过程中短暂的BP波动、在注射位置的短暂水肿及静脉炎。

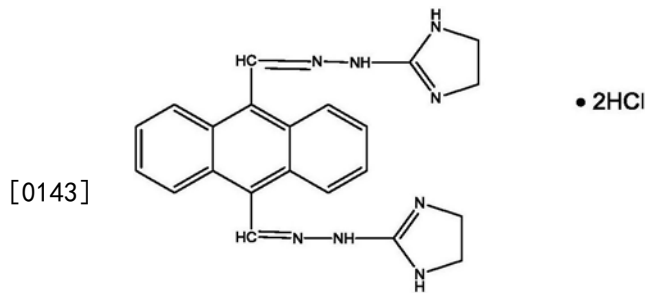
[0138] 阶段I的研究发现MTD在以超过156毫克/米平方的剂量会在经过72小时成为300毫克/米平方,由于静脉炎而需要中心导管(central line)。观察到过敏反应、发烧、呼吸困难、胸痛。另一研究发现IA输液在超过静脉给药(IV administration)时是没有任何好处的。在另一研究中,具有阶段I剂量介在190-430毫克/米平方,每3周给药一次,中性粒细胞减少症被发现是变成是DLT,及观察到静脉炎。在阶段II的试验,试验包含具有乳腺癌、结肠癌、胃癌、头与颈癌、肝细胞瘤(hepatoma)、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、黑色素瘤、白血病、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's and NHL lymphoma)、多发性骨髓瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、膀胱癌、肉瘤,以及各种儿科癌症的病患。大多数的病患之前已被治疗。不良事件(adverse events;AE)相似于在阶段I中观察到的。在阶段III的试验,发现的是,相较于米托蒽醌和阿霉素,比生群的毒性较少。另外,值得注意的是,在使用中央静脉给药的若干临床实验中,比使用外周静脉给药而言,被注意到毒性是相当的少。

[0139] 在之前的试验,关心于作用的毒性化疗机制,其中临床剂量通过耐受值来定义,不适合用于免疫疗法的发展的模型。用在比生群的发展的最大耐受剂量的模型是通过促使研究者对于共同给药的皮质醇来参与,以限制潜在的急性炎症与过敏反应,其可能有负面影响于之后的药物的无法识别的免疫样态。这些之前的试验典型的报导客观反应率,通常断定为RECIST标准[疗效评价标准实体肿瘤(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)],但不是存活的、性能状态,或响应的其他测量。这种试验的方法是仅仅是从具有作用的化疗机制的化剂来衍生,不是最佳适用于使用免疫或基因组效果的化剂,例如比生群,因为现在已经知道,免疫疗法可以具有对独立存活肿瘤反应的有益效果,以及就性能状态和生存而言,甚至未报导在较久远的研究的类型的次要反应可以通过一个有利的总体结果来参与。

[0140] 在1980年代的癌症药物发展,特别是蒽环类的发展,在最大耐受剂量(MTD)模型为前提,那是因为药物市一种毒素及目标是杀死细胞(希望癌症细胞多于健康正常细胞),判断最有效剂量的方式是看在对病人造成不可挽回的损害前可能给出多少药物。在这种模型中,由于药物过量的死亡是一种不幸但被接受的治疗态样。免疫治疗还处于起步阶段,及免疫功效在那时不考虑被为抗癌剂的发展。今天,我们了解的是最大耐受剂量不需要是最大免疫效率剂量,及免疫功效是由于可能在任何给定时间时的刺激不足或刺激过量的许多不同事件的总和所引起。再者,在1980年代的许多比生群研究报导使用量化客观反应的经典RECIST报告架构,但没有关注整体存活率(overall survival;OS)。现在已知的是,不同治疗可以显著增加生存率,甚至在没有客观反应的情况。因此,用在这段时间的比生群发展的临床模型及报导结构不足以了解药物的作用的潜在机制或补捉所有重要的临床结果。

[0141] 具有细胞毒性与抗肿瘤免疫激发性质的一化剂的发展,对于没有临床模型存在的是一种新的范例。然而,处于给予了相当大的努力来了解如何将较新的免疫疗法与现存的有效化疗剂组进行整合的时间,比生群可以准备成为有用的工具来培养用在整合这二个不同治疗法的方法。

[0142] 比生群盐酸(bisantrene hydrochloride)的结构绘示于通式(I)。



(I).

[0144] 比生群是一种三环芳族化合物,具有化学名称为9,10-蒽二甲醛二[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐(9,10-anthracenedicarboxaldehyde bis[(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)hydrazine]dihydrochloride)。分子式是 $C_{22}H_{22}N_8 \cdot 2HCl$ 及分子量是471.4。咪唑烷支链是非常碱的(vert basic)及在生理酸碱值下是带正电的。这可以认为是促进静电吸引在DNA中带负电的核糖磷酸基团。

[0145] 比生群已显示在包括P-388白血病及B-16黑色素瘤的小鼠肿瘤模型中的抗肿瘤活性[R.V.奇塔雷拉等人(R.V.Citarella et al.)“;CL-216942的抗肿瘤活性:9,10-蒽甲醛双(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐(摘要#23)在第20届跨学科会议上抗菌制剂与化疗的摘要中(马里兰州贝塞斯达,美国微生物学会;1980年)]。敏感于比生群的人类肿瘤细胞作为通过体外群落形成试验(in vitro colony-forming assays)的评估,包含乳腺癌、卵巢癌、肾癌、小细胞和非小细胞肺癌、淋巴瘤、急性骨髓性白血病、黑色素瘤、胃癌、肾上腺癌、和头与颈部癌[D.D.冯霍夫等人(D.D.Von Hoff et al);在人类肿瘤克隆系统中9,10-蒽二甲醛二[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐的活性;癌症化疗药物药理学杂志(Cancer Chemother.Pharmacol.)6:141-144(1981年)(冯霍夫等人(1981a))。在I期临床试验中,比生群在肝癌与肾上腺样瘤显示活性(一位病患每)(D.D.冯霍夫等人;10-蒽二甲醛双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐(CL216942)的I期临床研究;癌症研究杂志(Cancer Res.)3118-3121(1981)(冯霍夫等人(1981b)),及在淋巴瘤、骨髓瘤、黑色素瘤、肾癌及膀胱与肺的肿瘤(DS Alberts等人,“体外人体肿瘤克隆试验关联的9,10-蒽二甲醛双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)肼]二盐酸盐的I期临床研究”;癌症研究杂志;42:1170-1175(1982年))。I期活性也在二个其他肾上腺样瘤的病患中被观察到[R.J.斯皮格尔等人(R.J.Spiegel et al.),“9,10-蒽二甲醛比生群以五日的行程给药的I期临床试验”;癌症研究杂志;42:354-358(1982年)]。比生群在体外或体内测试的人类结肠癌是无活性的(MC佩里等人;“在末期大肠癌中比生群的II期临床试验:癌症和白血病族群B的研究”癌症治疗报导杂志(Cancer Treat.Rep.)66:1997-1998(1982年);冯霍夫等人(1981a);冯霍夫等人(1981b))。它在难治性恶性黑色素瘤中也是无活性的(D.S.Alberts等人,“比生群盐酸盐在难治性恶性黑色素瘤的II期评估”;研究新药杂志(Invest.New Drugs)5:289-292(1987年))。

[0146] 在II期临床试验中,比生群在具有转移性乳腺癌(metastatic breast cancer)的病患中是有活性的(H.-Y.亚普等人;“比生群,在治疗转移性乳腺癌的活性新药”癌症研究杂志43:1402-1404(1983年))。在大量预处理具有转移性乳腺癌的患者观察到部分反应率。然而,因为发现显着的局部毒性,研究被终止。

[0147] 对于比生群作用的机制已被研究。比生群已显示诱导改变的DNA超螺旋表示DNA的内插[G.T.鲍登等人(G.T.Bowden et al.),“比较葱类抗癌药物米托葱醌及比生群在白血病L1210细胞中的分子药理学中;癌症研究杂志45:4915-4920(1985年)”。在L-1210白血病细胞中,比生群也显示出诱导DNA拓扑异构酶II的药物诱导的抑制的蛋白质关联DNA股断裂典型(鲍登等人,1985年)。细胞毒性及DNA股断裂都似乎在缺氧条件下减少(C.U.Ludwig等人,“在缺氧条件下减少的比生群诱导的细胞毒性和蛋白质相关的DNA股断裂”癌症治疗报导杂志68:367-372(1984年))。比生群的非共价键结到DNA似乎包含二种类型的相互作用:(1)DNA碱基对之间的平面葱基的内插;及(2)DNA带负电荷的核糖磷酸盐与药物的烷基支链上带正电荷碱性氮之间的静电键结。这反映对于比生群在小牛胸腺DNA体外的双相DNA解离的曲线(W.O.弗耶等人,“葱-9,10-二甲醛的二脒脒(Bisguanylhydrazones)的DNA结合能力,”抗癌药物设计杂志(Anti-Cancer Drug Design)1:65-71(1986年))。

[0148] 在一替代方案,比生群药瓶已经以2至5毫升用于注射的无菌用水来重建、USP以及之后用大致上0.1至0.5毫克/毫升在D5W(5%葡萄糖在水中)中来稀释。比生群不兼容于生理盐水以及在光线中是不稳定的(G.博维斯等人;“ADAH在人体中的药代动力学研究及ADAH对光的敏感性”(摘要#C-74);ASCO Proc.杂志1:19(1982年))。

[0149] 由于严重的局部静脉毒性,比生群剂量已经输液以通过中心静脉(中央静脉)接入设备超过1小时(范霍夫等人,1981b)。比生群已被输液通过外周静脉超过2小时,及已经”被装载(piggybacked)”到正在运行的葡萄糖输液,试图减轻延迟肿胀在用于输液的手臂。

[0150] 为了减少静脉发炎、黑色素沉着、药物外渗和过敏性反应,已经在比生群之前立即给予病患皮质醇(50毫克IV)及抗组织胺盐酸苯海拉明(50毫克1摩尔浓度)(Alberts等人(1982年)),supra杂志)。比生群已知是使肌肤染上橘色。

[0151] 在数个I期行程表的最大耐受剂量包含:(1)200毫克/米平方,每周×3(对于具有差的骨髓储量的病患是150毫克/毫克平方(例如那些已接受放疗或广泛化疗方案的病患)(Alberts等人;(1982年);supra杂志);(2)150毫克/米平方,每周×3(每4-5周重复进行)(B.-S.亚普等人,“9,10-葱二甲醛[双(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胍]二盐酸盐比生群的I期临床评价”癌症治疗报告杂志66:1517-1520(1982年));(3)260毫克/米平方,每月(每3-4周)(对于具有差的骨髓储量的病患是240毫克/毫克平方(范霍夫等人,1981b);及(4)80毫克/米平方,每天×5(每4周重复)(R.J.Spiegel等人;(1982年);supra杂志)。

[0152] 超过95%的比生群键结到血浆蛋白质以及药物具有长的终末血浆半衰期(terminal plasma half-life)。这似乎有三期的排除反应:6分钟的初始分配期,大致上1.5小时的贝他期(beta phase),以及23至54小时的最终伽玛排除期(final gamma elimination phase)(Alberts等人;(1983年);supra杂志)。处于血浆浓度相对于时间曲线(plasma concentration x time curve)的典型区域是4.4到5.7毫克·小时/毫升,分别跟随260到340毫克/米平方的静脉内剂量(Alberts等人;(1983年))。少于7%的比生群剂量被排放在尿液中及大多数药物通过肝胆途径(hepatobiliary route)排除。药物在体内可被代谢到某种程度。在体外,比生群是用在肝微粒酶(hepatic microsomal enzymes)的基材但具体的代谢产物尚未被辨识。临床前药物分布的研究表明,随着浓度最高的组织(按降序排列)是肾、肝、胆、脾、肺和心脏。脑的水平是极低的。药物确实分配到淋巴结和骨髓(W.H.吴&G.圣尼古拉;“新型抗肿瘤药物,CL216942比生群在实验动物的配置和代谢情况”;癌症

治疗报告杂志66:1173-1185(1982年))。

[0153] 比生群的主要剂量限制毒性效果是白血球减少症(冯霍夫等人,1981b;Alberts等人,1982年, supra杂志; Spiegel等人,1982年, supra杂志; 亚普等人,1982年, supra杂志;))。在每3到4周的行程表上,对于骨髓抑制的最低点为9天,具有19天的恢复期(范霍夫等人,1981b)。血小板低下症是温和的,虽然比生群也能抑制血小板聚集(ME Rybak等人,“比生群对人体血小板的影响,”研究新药4:119-125(1986年))。使用此药没有遭遇到贫血和累积骨髓抑制毒性作用。

[0154] 除了骨髓抑制,比生群沿着用于药物输液的外周静脉产生静脉炎(冯霍夫等人,1981b;Alberts等人,1982年)。这可能已经通过药物沉淀在静脉中引起,其已被记录在实验模型中[G.博维斯&J.S.科瓦奇(G.Powis&J.S.Kovach),1983年]。如果不慎外渗,药物是一种强力发泡剂并产生严重的局部组织坏死(冯霍夫等人,1981b)。随着通过外周静脉来给予比生群输液,已经偶尔观察到严重的手臂肿胀、色素沉淀的静脉与点状静脉周围橙色色斑。手臂肿胀似乎是用于输液的手臂中的局部毛细血管渗漏综合征(localized capillary leak syndrome)的结果。在实验小鼠皮肤模型中,使用局部注射碳酸氢钠来封闭外渗坏死,碳酸氢钠是物理的分解比生群(R.T.多尔等人,“比生群溶解性和皮肤毒性研究:碳酸氢钠作为局部溃疡解毒剂的影响”研究新药2:351-357(1984年))。

[0155] 随着比生群的输液,上达10%的病患经历过敏性反应(anaphylactoid reactions)(J.W.Myers等人,“过敏性反应关联于比生群输液,”研究新药1:85-88(1983年))。症状包括寒战、胸痛、呼吸急促、面色潮红及皮肤瘙痒。这些影响可能通过药物诱导的组胺释放(drug-induced histamine release)来引起。使用比生群也报导了低血压的情况,及推荐延长输液期以减少这种并发症(冯霍夫等人,1981b)。另外,一些病患经历出汗和心悸,通常是在接近比生群输液的结束时(冯霍夫等人,1981b)。该药物在动物中没有心脏毒性,并在临床应用证实比同类其他化剂的心脏毒性较少。没有病患经历心电图改变,而接受药物及放射血管心动描记监测(radioangiocardigraphic monitoring)表现出没有降低射出分率或在心脏功能的没有任何其他重要改变((J.W.迈尔斯等人(J.W.Myers et al.),“接受比生群的患者的放射血管心动描记监测,”Am.J.Clin.Oncol.杂志7:129-130(1984年),通过引用并入本文))。

[0156] 比生群已经报道了产生很少的恶心或呕吐。相比较于多柔比星,使用比生群,秃发(脱发)也不太激烈(J.D.考恩等人(J.D.Cowan et al.),“多柔比星、比生群及米托蒽醌在末期乳腺癌的随机化试验:西南肿瘤组(Southwest Oncology Group)的研究”,J.Nat'l Cancer Inst.杂志,83:1077-1084(1991年))。然而,比生群可在一些患者中产生轻度发热,及全身不适可能是特别常见的。这是通过上达一半患者的研究来报导(亚普等人(1982), supra杂志)。

[0157] 因此,由于潜在的副作用的范围和严重性,特别是局部静脉反应和过敏反应的存在,比生群的发展已经被停止。然而,结果仅管在停止发展之前,建议用于抗肿瘤药用途及用于其他适应症的比生群的使用进行重新评估。

[0158] 适于使用在比生群或其衍生物或类似物的给药的各种配方在本领域中是已知的。对于Desai等人提出的美国专利案第4784845号,通过引用并入本文,揭示一种用于递送疏水性药物的物品的组成(例如比生群或其衍生物或类似物),包含(i)疏水药物;(ii)油性媒

介物或大致上不含丁基化羟基的醚(BHA)的油相或二丁基化羟基甲苯(BHT);(iii)共表面活性剂或乳化剂;(iv)共表面活性剂或辅助乳化剂;及(v)当作共溶剂的苯甲醇。通过Desai等人提出的美国专利案第4816247号,通过引用并入本文,揭示一种通过静脉内、肌内或关节内途径递送疏水性药物的物品的组成(例如比生群或其衍生物或类似物),包含:(i)疏水药物;(ii)含油媒介物或油,从下列所组成的族群中选出:(a)天然存在的植物油及(b)半合成的单、二、与三酸甘油酯,其中含油媒介物是BHT或BHA的游离;(iii)表面活性剂或乳化剂;(iv)共表面活性剂或乳化剂;(v)离子对形成剂,选自于C₆-C₂₀饱和或不饱和脂肪酸,其是当疏水药物是碱性时、及药学上可接受的芳族胺,其是当疏水药物是酸性时;及(vi)水。对于Lawter等人提出的美国专利案第5000886号及对于Lawter等人提出的美国专利案第5143661号,皆通过引用并入本文,揭示用于递送药剂的组合物,例如比生群或其衍生物或类似物,包含微胶囊,其中微胶囊包含是挥发性硅氧烷流体的硬化剂。对于Murdock等人提出的美国专利案第5,070,082号、对于Murdock等人提出的美国专利案第5,077,282号及对于Murdock等人提出的美国专利案第5,077,283号,皆通过引用并入本文,揭示难溶疏水性药物的前驱药物形式,包含比生群及衍生物及类似物,其是氨基磷酸的盐。对于Murdock等人提出的美国专利案第5,116,827号及对于Murdock等人提出的美国专利案第5,212,291号,皆通过引用并入本文,揭示难溶疏水性药物的前驱药物形式,包含比生群及衍生物及类似物,其是喹啉羧酸(quinolinecarboxylic acid)衍生物。对于Tsou提出的美国专利案第5,378,456号,通过引用并入本文,包括含有蒽抗肿瘤剂的组成物,例如比生群或其衍生物或类似物,其中比生群或其衍生物或类似物是偶联到或混合于二乙烯基醚-马来酸(divinyl ether-maleic acid;MVE)聚合物。对于Tsou提出的美国专利案第5,609,867号,通过引用并入本文,揭示比生群的1,4-双衍生物及比生群的共聚物及另一单体,例如二酞酐(dianhydride)。

[0159] 本发明申请因此提供改善对于比生群及其类似物或衍生物用于治疗恶性肿瘤同时避免上述的副作用及改善药物的治疗功效的使用的方法及组成物。

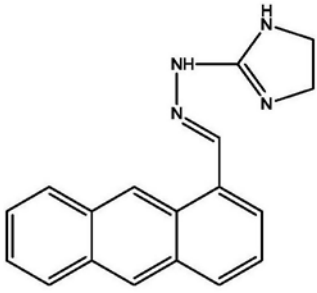
[0160] 如上详述,除了把抗肿瘤药的效果导向关联于作为DNA插入剂的比生群的活性,比生群也具有其他行动机制,包括免疫增强。这些机制描述在:(i)N.R.West等人,“肿瘤浸润淋巴细胞预测对于在雌激素耐性的乳腺癌中的基于蒽环类的化疗”,*Breast Canc. Res. 杂志*13,R126(2011年),其认为肿瘤浸润淋巴细胞的水平与基于蒽环类化剂的给药的响应有关联性;关联于肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)的标记包含CD19、CD3D、CD48、GZMB、LCK、MS4A1、PRF1、及SELL;(ii)L.Zitvogel等人,“癌症化疗免疫样态”,*Nature Rev. Immunol. 杂志*8:59-73(2008年),其指出DNA损伤,例如通过如比生群的插入剂所产生,以ATM依赖性和CHK1依赖性(但p53非依赖性)的方式来诱导NKG2D配体在肿瘤细胞上的表现;NKG2D是受NK细胞, NKT细胞, γ δ T细胞参与肿瘤免疫监控,及休眠的(在小鼠中)及/或被激活(在人体中)的CD8⁺T细胞,及也指出基于蒽环类化剂可以作用成免疫激发剂,特别是与IL-12结合,这种化剂也促进HMGB1释放及活化T细胞;(iii)D.V.Krysko等人,“在多柔比星诱导的急性癌症的一老鼠模型中TLR2与TLR9是细胞凋亡的传感器”,*Cell Death Different. 杂志*18:1316-1325(2011年),其指出基于蒽环类抗生素诱导具有通过MyD88、TLR2、TLR9介导的免疫刺激性质的细胞凋亡的免疫原性型式;(iv)C.Ferraro等人,“G0-G1与循环外周血淋巴细胞的蒽环类的触发细胞凋亡及诱导成熟T细胞和B细胞的大量消除”,*Cancer Res. 杂志*60:1901-1907

(2000年),其指出葱环类诱导细胞凋亡与神经酰胺产生,以及活化在休眠及循环细胞中的半胱天冬酶-3(caspase-3),诱导细胞凋亡是独立于CD95-L/CD95及TNF/TNFR;及(v)K.Lee等人,“葱环类化疗抑制循环血管生成细胞的HIF-1转录活性及肿瘤所致的调动”,*Proc.Natl.Acad.Sci USA*杂志106:2353-2358(2009年),其提供对于基于葱环类的抗生素的另一抗肿瘤药机制,亦即抑制介导基因转录的HIF-1,其反过来说,抑制需用于血管生成的血管内皮生长因子(VEGF)的转录;HIF-1也活化编码葡萄糖转运者GLUT1与己糖激酶HK1及HK2的基因的转录,其需要用于转移性癌症细胞中观察到的葡萄糖摄取和磷酸化的高水平,及丙酮酸脱氢酶激酶1(pyruvate dehydrogenase kinase 1;PDK1),其分流丙酮酸远离线粒体,从而提高乳酸产生;具有基于免疫组化结果的HIF-1 α 的过度表现的病患被建议是好的人选来使用基于葱环类的抗生素的治疗。

[0161] 在癌症的类型之中,对于比生群的反应已被观察的有膀胱癌、多发性骨髓瘤、肺腺癌、黑色素瘤和肾细胞癌(Alberts等人,(1982年),*supra*杂志),以及乳腺癌(Bowden等人,(1985年),*supra*杂志)及急性骨髓性白血病,特别是复发性或难治性急性骨髓白血病(A.Spadea等人,“在复发和难治骨髓性白血病中的比生群”,*Leukemia Lymphoma*杂志9:217-220(1993年))。

[0162] 比生群已被报导作为激活肿瘤细胞生长抑制的巨噬细胞(B.S.Wang等人,“与抗肿瘤剂9,10-葱二甲醛双[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胍]二盐酸盐比生群的肿瘤细胞生长抑制剂的巨噬细胞的活化”,*Cancer Res.*杂志44:2363-2367(1984年)),通过引用并入本文。在体内的比生群最低有效剂量似乎是25毫克/公斤,具有处在50到100毫克/公斤的剂量时达成活化峰值。一些巨噬细胞的活化剂是已知的,包含卡介苗(*Bacillus Calmette-Guérin*)、短小棒状杆菌(*Corynebacterium parvum*)、内毒素(endotoxins)、胞壁酰二肽(muramyl dipeptide)、pI:pC共聚物、吡喃共聚物、淋巴激素、阿霉素、环磷酰胺(cyclophosphamide)和丝裂霉素C(mitomycin C)。在同种异体巨噬细胞的移植体中的比生群及通过比生群活化的巨噬细胞的上清液的功效已经显示在B.S.Wang等人的“由通过比生群激活的同基因巨噬细胞的过继转移的小鼠淋巴瘤的免疫治疗”,*Cancer Res.*杂志46:503-506(1986年),通过引用并入本文。具体的,活性细胞是从腹腔渗液(peritoneal exudate)获得。以比生群活化的巨噬细胞被显示是高度抑制肿瘤细胞的细胞生长。以活化的巨噬细胞进行重复治疗在保护接种肿瘤的动物中显示更有效果。这代表通过免疫活性细胞的过继转移的免疫治疗。活化巨噬细胞的培养物上清液中也发现有对于肿瘤细胞的抗增殖(antiproliferative)的影响,指出通过这些巨噬细胞产生的细胞抑制因子或多个因子。(B.S.Wang等人,“使用抗肿瘤剂9,10-葱二甲醛二[(4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)胍]二盐酸盐比生群的抑制肿瘤生长的巨噬细胞的活化”,*Cancer Res.*杂志44:2363-2367(1984年))。

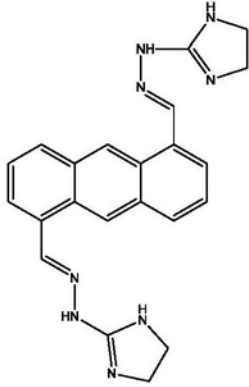
[0163] 比生群及其类似物已经被报导作为抑制端粒酶活性,特别是通过稳定化鸟粪嘌呤四股结构配体(G-quadruplex)DNA结构,如揭示在M.Folini等人的“选择性比生群部位异构体通过鸟粪嘌呤四股结构配体显着干扰端粒功能”,*Biochem.Pharmacol.*杂志79:1781-1790(2010年)。使用的比生群类似物是在式(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、及(VIII)这些之中:



•2HCl

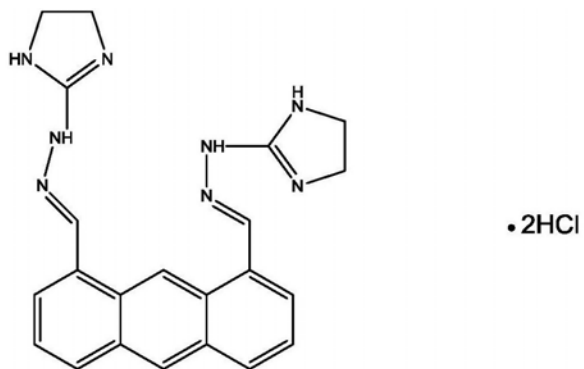
(II);

[0164]

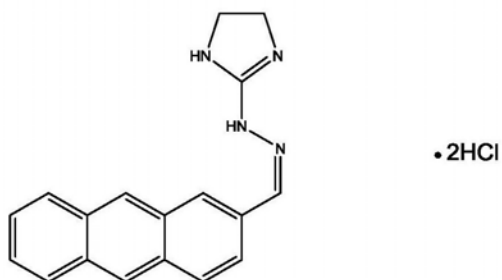


•2HCl

(III);

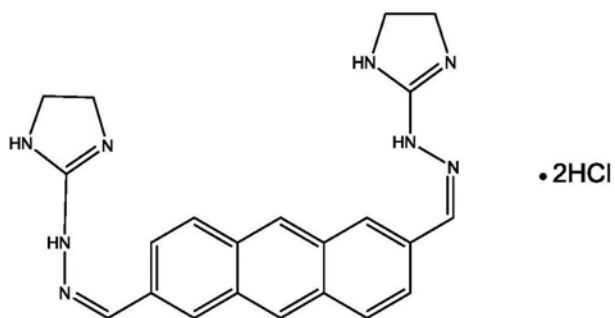


(IV);

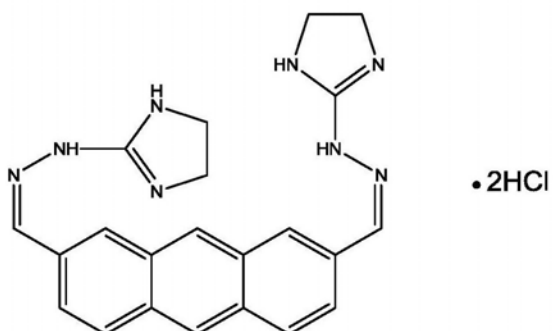


(V);

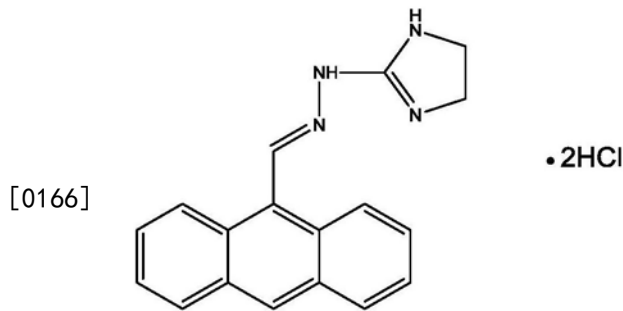
[0165]



(VI);



(VII); 及



(VIII)。

[0167] 端粒酶是核糖核蛋白逆转录酶,负责端粒长度的维修。它的表现关联于细胞的无限增殖及肿瘤发生,因为它是在大多数人体肿瘤细胞中表现,但在大多数正常的体细胞中无活性。端粒酶机制抑制剂已经被评价为潜在的抗癌剂,包含核苷酸类似物,例如7-脱氮-2'-脱氧脱氧鸟苷、BIBR1532、反义寡核苷酸、GRN163L及其他化剂。对于这种化剂,许多不同途径涉及端粒酶活性的抑制。一般的,端粒酶活性的抑制以与时间相关的方式导致细胞老化和凋亡,时间相关的方式与端粒酶被抑制的细胞中的初始端粒长度相关。当端粒结构崩溃或中断,信号级联比得上由DNA损伤激活和细胞周期停滞(加速衰老)或细胞死亡通过细胞凋亡被诱导产生的。当端粒结构崩溃或中断,相比于通过DNA损伤产生的,活化一信号级联放大(signaling cascade)及细胞周期停滞(加速性衰老)和诱导通过细胞凋亡的细胞死亡。

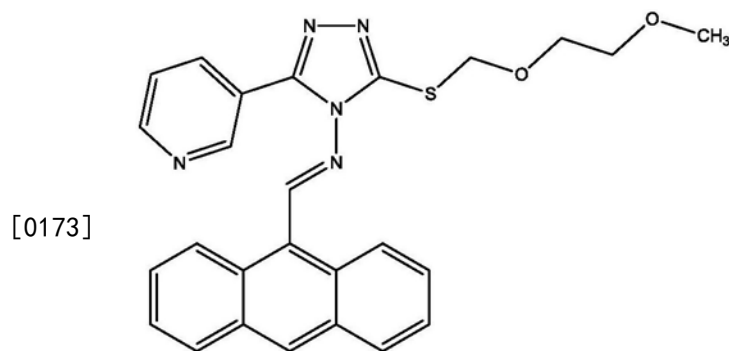
[0168] 端粒酶基材是端粒,具有3'突出外伸(100-200个碱基长)的双链DNA部分,由重复的非编码序列形成(TTAGGG(SEQ ID NO:1)在人体内)。在类似于其他富含G的序列中,单链部分可以折迭成一个称为鸟粪嘌呤四股结构配体的结构。重迭的平面区域的这些折迭结果通过四个胡思叮碱基对鸟嘌呤(four Hoogsteen-paired guanines)来辨识。胡思叮碱基对介于作为氢键受体的嘌呤碱的N7位置及作为供体的嘧啶碱的C6氨基团之间。通过识别和稳定这种异常的DNA碱基配对的排列,选择性配体受损端粒-端粒酶的相互作用,因此干扰由酶催化的端粒延伸步骤。另外,它们可以取代涉及端粒封盖(telomere capping)的端粒键结蛋白(即TRF2与hPOT1),从而允许识别作为DNA损伤区域的游离末端序列。能够交互影响及稳定于通过端粒的富含G的单链外伸形成的鸟粪嘌呤四股结构配体的结构的几种化合物已被辨识,包含蒽醌、芴酮(flourenones)、吡啶(acridines)、三嗪(triazine)、阳离子卟啉(cationic porphyrins)、及茈(perylene)、以及其它化合物。这些化合物共享一般的共识结构基元(consensus structural motif),基于键结到质子化侧链的大平面芳族表面。DNA键结主要的通过堆栈在一个终端G-四联体(G-tetrad)上发生,而通过疏水/离子的相互作用到DNA凹槽内,侧链有助于复合物的稳定性。因为相似的基本特性的特征是插入及碱基堆积,所述支架传统插入剂的支架通常用作起始结构,以产生鸟粪嘌呤四股结构配体的识别。文献数据已证明,通过加工于数目、长度及带电侧链键结到“传统的”插入剂的位置,它能优先引导药物结合朝向鸟粪嘌呤四股结构配体的型式。的确,这种做法已导致了有效的鸟粪嘌呤四股结构配体粘合剂的辨识,例如三被取代的吡啶BRACO 19和2,6或2,7-双-被取代的酰胺-蒽醌(amido-anthraquinones)。这些键结剂的特征是细胞毒性差及当长期的药物暴露时能够诱导端粒长度的减小。比生群共享结构的“共识基元”的有效的鸟粪嘌呤四股结构配体(G-四)粘合剂的特征。

[0169] 具有在生理酸碱值可质子化的胺基团的至少有两个侧链需要用于鸟粪嘌呤四股结构配体的键结。这包含比生群。比生群被认为是插入在通过 π - π 堆栈的双股DNA的多个邻近碱基对之间,具有位在任一凹槽的侧链[穿线模式(threading mode)],其在生理条件下赋予的亲合常数远远高于 10^6M^{-1} 。对于上述的类似物,最有效的鸟粪嘌呤四股结构配体键结剂在具有指向参照于芳族系统的长轴的反方向的侧链的两种不同的芳环与侧链上被取代的事实可能意味着在形成在4,5-二氢-1H-咪唑-2-基脲基团及鸟粪嘌呤四股结构配体的结构之间的额外的特殊相互作用。

[0170] 比生群类似物中的至少一个,式(III),具有在端粒酶水平时通过干扰基材识别(因此抑制其催化活性);及在端粒水平时,通过修改它的组织结构,两者皆起作用的能力。这种化合物不只在端粒酶表现细胞中,也在ALT正向(ALT-positive)细胞系中影响端粒功能。因为它始终如一的挑起DNA损伤反应,就如同在端粒处的部分的共定位的 γ H2AX焦点的形成所证明,与报导对于泰若末(telomestatin)的结果一致。对于此化合物,这种DNA损伤反应,与缺少细胞凋亡和细胞周期的损害(主要G2M期阻滞)的感应一并建议一个衰老途径的药物介导的活化。

[0171] 另外的比生群类似物已经描述在T.P.Wunz等人,“含有葱环的新抗肿瘤药物”,*J.Med.Chem.*杂志30:1313-1321(1987年),包含N,N'-双[2-(二甲氨基)乙基]-9,10-葱双-(甲基胺),及N,N'双(1-乙基-3-哌啶基)-9,10-葱-双(甲基胺)。

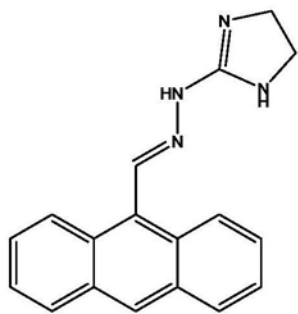
[0172] 另一比生群类似物是已知为HL-37的化合物,以及描述在S.Q.Xie等人,“HCL-37,一种新型葱衍生物,在体内和体外的抗肿瘤效果”,*J.Pharm.Pharmacol.*杂志60:213-219(2008年),通过引用并入本文。HL-37是葱-9-亚甲基-[2-甲氧基乙氧基甲基硫烷基]-5-吡啶-3-基-[1,2,4]三唑-4-胺,及具有如下所示的式(IX)的结构:



(IX)。

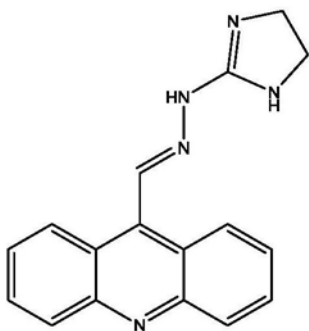
[0174] 其他的比生群类似物及衍生物在本领域是已知的,包含比生群类似物,揭示在J.A.Elliott等人,“比生群抗癌药物与DNA的交互作用:足迹,对于DNA解旋、键结的动力学与机制及与抗癌活性有关的结构及动力学参数的结构要求”,*Anticancer Drug Dis.*杂志3:271-282(1989年)。在C.Sissi等人,“比生群类似物的DNA键结偏好:相关于药物介导的拓扑异构酶II中毒的特异性序列”,*Mol.Pharmacol.*杂志54:1036-1045(1998年),揭示额外的类似物,包含可以当作比生群-安吡啶混合(bisantrene-amsacrine hybrid)的氮杂生物电子等排体(aza-bioisostere)。仍有其他比生群类似物及衍生物被揭示在G.Zagotto等人,“合成,DNA损伤和新型拓扑异构酶II导向的比生群类似物的合成、DNA损伤及细胞毒性性质”,*Bioorg.Med.Chem.Lett.*杂志20:121-126(1998年)。T.L.Fields等人,“比生群的杂环

类似物的合成”, J.Heterocyclic Chem. 杂志25:1917-1918(1988年)揭示葱-9,10-二甲醛的二咪腺作为比生群类似物。比生群-安吡啶混合也被揭示在G.Capranico等人,“由比生群/安吡啶同系物测绘药物相互作用于共价拓扑异构酶II-DNA复合物”, J.Biol.Chem. 杂志273:12732-12739(1998年)。这些化合物在下文描述为式(X)、(XI)、(XII)及(XIII):

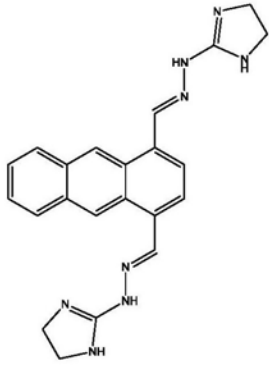


(X);

[0175]

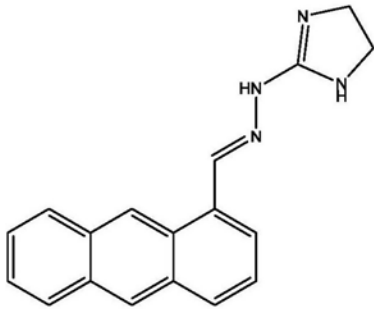


(XI);



[0176]

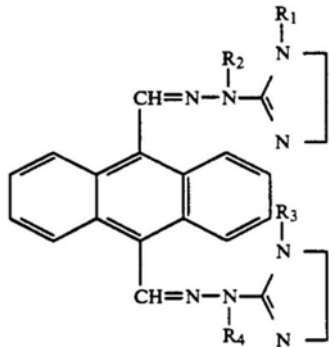
(XII); 及



(XIII)。

[0177] 比生群另外的衍生物及类似物包含比生群的二氨基磷酸和单氨基磷酸衍生物,被揭示在对于Murdock提出的美国专利案第4900838号及在对于Murdock等人提出的美国专利案第5212191号,两者皆通过引用并入本文。这些化合物是式(XIV)的化合物:

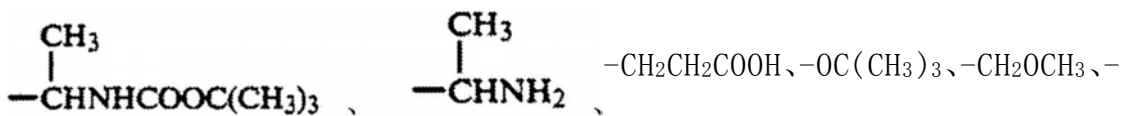
[0178]

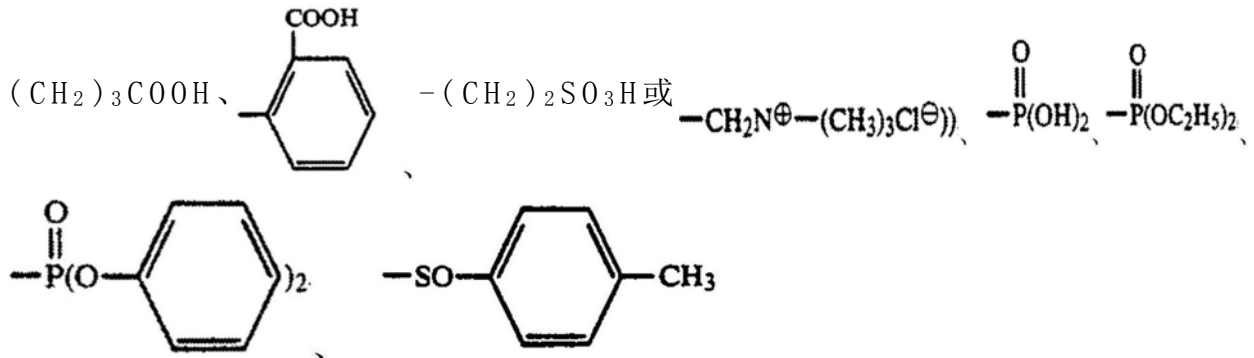


(XIV)

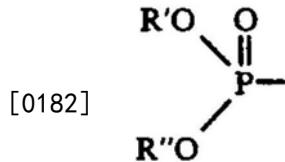
[0179] 其中R₁及R₃是相同的或不同的,以及是氢、C₁-C₆烷基、-C(O)-R₅,其中R₅是氢、C₁-C₆烷基、苯基、单取代苯基(其中所述取代可以是邻、间、或对位,及是氟基、硝基、C₁-C₆烷基、C₁-C₃烷氧基、或氰基)、五氟苯基(pentafluorophenyl)、萘基(naphthyl)、咪唑基、

[0180]

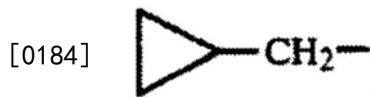




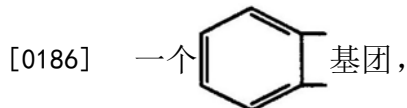
[0181] 或 $-\text{SO}_3\text{H}$ ；其中只有 R_1 及 R_3 中的一个可以是氢或 C_1 - C_6 烷基； R_2 及 R_4 是相同的或不同的，以及是：氢、 C_1 - C_4 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_6$ ，其中 R_6 是氢、 C_1 - C_6 烷基、苯基、单取代苯基（其中所述取代可以在所述邻、间或对位的位置，及是氟基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、或氰基、五氟苯基、萘基、呋喃基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。所述化合物可具有所述示例性结构 $\text{B}(\text{Q})_n$ ，其中 B 是通过从一胺、脘、胍、异脲、异硫脲或含双胍药理学活性化合物的一或更多碱性氮原子除去一个氢原子所形成的残基，及 Q 是氢或 A ，其中 A 是



[0183] 如此使 R' 及 R'' 是相同的或不同的，及是 R （其中 R 是 C_1 - C_6 烷基、芳基、芳烷基、杂烷基、 $\text{NC}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、



[0185] $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CH}_2-$ 、或 $\text{R}_7\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ，其中 R_7 是氢或 C_1 - C_6 烷基、氢或一药理学上可接受的阳离子或 R' 及 R'' 是被键结以形成一个 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团或



[0187] 以及 n 是代表在所述化合物内主要或次要的碱性氮原子的一整数，以使至少一 Q 是 A 。

[0188] 另外的比生群类似物被揭示在M.Kozurková等人，“9,10-双-N-取代(氨基甲基)葱的细胞毒活性的DNA结合性质及评估”，Int.J.Biol.Macromol.杂志41:415-422(2007年)。这些化合物包含9,10-双[(2-羟乙基)亚氨基甲基]葱；9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]亚氨基甲基]葱；9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]亚氨基甲基]葱；9,10-双[(2-羟基乙基)氨基甲基]葱；9,10-双[[2-(2-羟乙基氨基)乙基]氨基甲基]葱四盐酸；9,10-双[[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基甲基]葱六盐酸；及9,10-双[[2-(吗啉-4-基)乙基]氨基甲基]葱四盐酸。

[0189] 其他类似物及衍生物在本领域中是已知的，包含上述化合物的衍生物和盐形式。

[0190] 本发明涉及新的组成物和方法，以改善包含比生群及其衍生物及类似物的化学试剂的效用，其是对于具有癌症及具有其他疾病或情况，包含代谢性疾病、免疫疾病与感染性

疾病的病患,具有次佳性能。本发明描述新的发展如下:改善药物成分、剂型、赋形剂(excipients)、溶剂、稀释剂、药物递送系统、预防剂(preservatives)、更准确药物的给予、改进剂量的判断和行程表、毒性监测和改善、技术或化剂以规避或降低毒性、技术及工具来识别/预测那些病人使用治疗剂可能有更好的结果,通过使用诊断套组或药代动力学或代谢的监测办法,由使用的表现型(phenotype)或基因型(genotype)判断、使用药物递送系统、新的前驱药物,聚合物偶联、给药的新途径、其他化剂以赋予化合物的活性或抑制次佳的细胞效果的修复或亚致死性损伤(sub-lethal damage)或“推动”细胞到更具破坏性的细胞期,例如细胞凋亡。在一些情况中,本发明范例包含使用这些次佳的治疗偶联于放射线或其他传统化疗剂或生物治疗剂,例如抗体、疫苗(vaccines)、细胞激素(cytokines)、淋巴激素(lymphokines)、基因及反义治疗(antisense therapies)、或其他生物治疗剂

[0191] 通过定义,用语“次佳治疗(suboptimal therapy)”包括化剂,其中I期的毒性排除进一步的人体临床评估。它也包含来自II期的辨识不足的肿瘤反应的化剂。另外,它也包含那些化剂,III期临床试验的主体,其结果是医疗上或统计上不够显著以提交或被监管机构核准以达成商业化、或反应速率作为一单一治疗是不足够的商业化剂、或其副作用是严重到足以限制较广泛实用性。具有次佳的化剂包含但不限于下列:比生群及其类似物及衍生物。更具体的,本发明方法及组成物也把焦点放在对于比生群或其类似物或衍生物的改善,如上所述。

[0192] 比生群的活性已经如上所述。

[0193] 比生群及它的类似物及衍生物通过几种机制具有抗肿瘤药活性,包含但不必要限于,插入在DNA、抑制拓扑异构酶II、免疫激发及抑制端粒酶。这些作用如上所述。还有,如上所述,比生群及它的类似物及衍生物也能激活巨噬细胞。

[0194] 如本文所使用,如同应用于比生群的用语“衍生物(derivative)”,指的是与比生群具有具有相同碳骨架(carbon skeleton)的化合物,包含三环芳核和连接到三环芳核的两个侧链,但有如下所述的一或更多的取代物,其以另一基取代存在于比生群中的至少一氢。如本文所使用,如同应用于比生群的用语“类似物(analog)”应用到结构相关于比生群的一化合物但改变一或更多的三环芳核,或一或更多的侧链,例如通过以氮取代在三环芳核中的一或更多的碳,或通过移除或移动一或二个侧链。一些类似物如上所述;其它的对于本领域的技术人员是已知的。

[0195] 综上所述,比生群及它的衍生物或类似物可以被期望具有抗肿瘤药活性以对抗下列癌症:急性骨髓白血病(AML,也称为急性非淋巴细胞性白血病)、淋巴瘤、卵巢癌及乳腺癌,特别是难治性AML或乳腺癌。

[0196] 比生群的衍生物包含但不限于:(1)比生群的衍生物,其中键结于直接键结到三环芳核的碳原子的至少一氢原子是被低级烷基(lower alkyl)取代;(2)比生群的衍生物,其中在N=NH基中的至少一氢原子被低级烷基取代;或(3)比生群的衍生物,其中键结到五元环的氮上的至少一氢原子被低级烷基取代。

[0197] 比生群的类似物包含但不限于上述作为式(II)-(XIV)的化合物,以及上述的额外化合物及它们的衍生物。

[0198] 如上所述,及如下更普遍的详述,比生群的衍生物及类似物可以选择性的以大致上不影响衍生物或类似物的药理活性的一或更多基团取代。这些基团在本领域一般是已知

的。下面提供许多常见基团的定义,可以用来作为任选的取代基;然而,只要对于选择性取代基的化学及药理需求是满足的,从这些定义的遗漏的任意基团的不能被当成意味着这样的基团不能当成一选择性的取代基。

[0199] 如本文所使用,用语“烷基”是指可以任选的被取代的1至12个碳原子的无支链、支链、或环状的饱和烃的残基、或其一组合;当未取代时,烷基残基只含有C及H。典型的,无支链或支链饱和烃的残基是从1到6个碳原子,其在本文被称为“低级烷基”。当烷基残基是环状且包含一环,可以理解的是烃基残基包含至少三个碳原子,其是最小数量以形成一环。如本文所使用,用语“烯”指的是具有一或更多碳-碳双键的无支链、支链、或环烃基残基;残基也可以包含一或更多双键。相对于使用“烯”或“炔”,多个双键的存在不能产生芳环。如本文所使用,用语“羟烷基(hydroxyalkyl)”、“羟烯基(hydroxyalkenyl)”与“羟炔基(hydroxyalkynyl)”分别是指烷基、烯基、炔基基团包含一或更多羟基作为取代基,如下详述,进一步的取代基可以选择性的被包含。如本文所使用,用语“芳基(aryl)”指的是具有芳香性的公知特性的单环或稠合双环基;范例包含苯基和萘基,其可以选择性的被取代。如本文所使用,用语“羟酰基(hydroxyaryl)”指的是包含一或更多羟基基团作为取代基的一芳基基团;如下面进一步详述,进一步的取代基可选择性的被包括。如本文所使用,用语“杂芳基(heteroaryl)”指的是具有芳香族特征的单环或稠合双环系统,及包含一或更多选自于O、S与N的杂原子。杂原子的纳入允许在5元环及在6元环的芳香性。典型的杂芳族系统包含单环的C₅-C₆的杂芳基团,例如吡啶基(pyridyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡嗪基(pyrazinyl)、噻吩基(thienyl)、呋喃基(furanyl)、吡咯基(pyrrolyl)、吡唑基(pyrazolyl)、噻唑基(thiazolyl)、恶唑基(oxazolyl)、三唑基(triazolyl)、三嗪基(triazinyl)、四唑基(tetrazolyl)、四嗪基(tetrazinyl)、和咪唑基(imidazolyl),以及通过稠合具有苯环或任意杂芳族单环基团的这些单环杂芳基团之一所形成稠合双环基,以形成C₈-C₁₀双环基团,例如吲哚基(indolyl)、苯并咪唑基(benzimidazolyl)、吲唑基(indazolyl)、苯并三唑基(benzotriazolyl)、异喹啉基(isoquinolyl)、喹啉基(quinolyl)、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并呋喃基(benzofuranyl)、吡唑基吡啶基(pyrazolylpyridyl)、喹啉基(quinazolyl)、喹喔啉基(quinoxalyl)、噌啉基(cinnolyl)、及在本领域公知的其他的环系统。就整个环系统的离域电子分布而言,具有芳香性特征的任何单环或稠合双环系统被包含在这个定义中。这个定义也包含双环基团,其直接连接到分子的其余部分的至少此环具有芳香性的特性,包含特征是芳香性的离域电子分布。典型的,环系统含有5到12个环成员原子及上达四个杂原子,其中杂原子是选自于由N、O及S所组成的一族群。经常的,单环杂芳基含有5至6个环成员与上达三个杂原子,选自于由N、O及S所组成的一族群;经常的,双环杂芳基含有8至10个环成员和上达四个杂原子,选自于由N、O及S所组成的一族群。在杂芳基环结构的杂原子的数目和位置是根据芳香性和稳定性的公知的限制,其稳定性需要杂芳基团足够稳定以被曝露于在生理温度时的水而没有迅速降解。如本文所使用,用语“羟基杂芳基(hydroxheteroaryl)”指的是包含一或更多羟基基团作为取代基的杂芳基基团;如下面进一步详述的,进一步的取代基可以是选择的被包含。如本文所使用,用语“卤代芳基(haloaryl)”及“卤代杂芳基(haloheteroaryl)”是指芳基与杂芳基的基团,分别以至少一卤素基团来取代,而“卤代(halo)”是指一卤素选自于由氟、氯、溴及碘所组成的族群,典型的,卤素指选自于由氯、溴及碘所组成的族群;如下详述,进一步取代基可以选择的

被包含。如本文所使用,用语“卤代烷基(haloalkyl)”、“卤代烯基(haloalkenyl)”、“卤代炔基(haloalkynyl)”是指烷基、烯基、炔基基团分别的以至少一卤素基团来取代,而“卤代(halo)”是指一卤素选自于由氟、氯、溴及碘所组成的族群,典型的,卤素指选自于由氯、溴及碘所组成的族群;如下详述,可以选择的进一步包含取代基。

[0200] 如本文所使用,用语“选择性的被取代(optionally substituted)”指的是被称为选择性的被取代的特定的一基团或多个基团可能没有非氢取代基(non-hydrogen substituents),或此基团或多个基团可有与所得分子的化学及药理活性一致的一或更多非氢取代基。如果没有另外指明,可存在的这些取代基的总数目等于存在于被描述的基团的未取代形式上的这种取代基的总数;可能存在少于这样的取代基的最大数量。选择性的取代基通过例如羰基氧(C=O)的双键所连接到之处,基团占用在选择取代基所连接到的碳原子上的二个可获得的原子价(valence),所以根据可获得的原子价的数量减少可被包含的取代基的总数。如本文所使用,用语“被取代(substituted)”,无论是作为“选择性的被取代”的一部分或以其他方式,当用来修改一具体基团、基、或自由基(radical),意谓着一或更多氢原子,各自彼此独立的,以相同或不同的取代基或多个取代基来进行取代。

[0201] 对于取代在特定基团、基、或自由基的饱和碳原子是有用的取代基团包含但不限于 $-Z^a$ 、 $=O$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $=S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、 $=NZ^b$ 、 $=N-OZ^b$ 、三卤代甲基(trihalomethyl)、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O)_2NZ^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)Z^b$ 、 $-NZ^bC(S)Z^b$ 、 $-NZ^bC(O)O^-$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 选自于由烷基、环烷基、杂烷基、环杂烷基、芳基、芳烷基、杂芳基及杂芳烷基;每个 Z^b 独立的是氢或 Z^a ;及每个 Z^c 独立的是 Z^b 或,可替代的,二个 Z^c 可使用粘结它们的氮原子来连在一起以形成一个4、5、6或7元环杂烷基的环结构,其可选择的包含1到4个相同或不同的杂原子,选自于由N、O、及S所组成的族群。如具体的范例, $-NZ^cZ^c$ 意谓着包含 $-NH_2$ 、 $-NH$ -烷基、 $-N$ -吡咯基、及 $-N$ -吗啉基,但不限于那些具体衍生物及包含在本领域已知的其他衍生物。类似的,如另一具体范例,一被取代的烷基意谓包含一亚烷基- O -烷基、一亚烷基- O -杂芳基、一亚烷基-环杂芳基、一亚烷基- $C(O)OZ^b$ 、一亚烷基- $C(O)NZ^bZ^b$ 、及 $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$,但不限于那些具体衍生物及包含在本领域已知的其他衍生物。一或更多取代基团,与粘结他们的原子一并,可以形成一环状环,包含但不限于环烷基和环杂烷基。

[0202] 相似的,对于取代在特定基团、基、或自由基的未饱和碳原子是有用的取代基团包含但不限于 $-Z^a$ 、卤代、 $-O^-$ 卤代、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤代甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-S(O)_2Z^b$ 、 $-S(O_2)O^-$ 、 $-S(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)OZ^b$ 、 $-OS(O_2)O^-$ 、 $-P(O)(O^-)_2$ 、 $-P(O)(OZ^b)(O^-)$ 、 $-P(O)(OZ^b)(OZ^b)$ 、 $-C(O)Z^b$ 、 $-C(S)Z^b$ 、 $-C(NZ^b)Z^b$ 、 $-C(O)O^-$ 、 $-C(O)OZ^b$ 、 $-C(S)OZ^b$ 、 $-C(O)NZ^cZ^c$ 、 $-C(NZ^b)NZ^cZ^c$ 、 $-OC(O)Z^b$ 、 $-OC(S)Z^b$ 、 $-OC(O)O^-$ 、 $-OC(O)OZ^b$ 、 $-OC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(S)OZ^b$ 、 $-NZ^bC(O)NZ^cZ^c$ 、 $-NZ^bC(NZ^b)Z^b$ 、及 $-NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c$,其中 Z^a 、 Z^b 、及 Z^c 是如上所定义。

[0203] 相似的,对于取代杂烷基及环杂烷基的基团内的氮原子是有用的取代基团包含但不限于 $-Z^a$ 、卤代、 $-O^-$ 、 $-OZ^b$ 、 $-SZ^b$ 、 $-S^-$ 、 $-NZ^cZ^c$ 、三卤代甲基、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、

SCN、—NO、—NO₂、—S(O)₂Z^b、—S(O₂)O⁻、—S(O₂)OZ^b、—OS(O₂)OZ^b、—OS(O₂)O⁻、—P(O)(O⁻)₂、—P(O)(OZ^b)(O⁻)、—P(O)(OZ^b)(OZ^b)、—C(O)Z^b、—C(S)Z^b、—C(NZ^b)Z^b、—C(O)OZ^b、—C(S)OZ^b、—C(O)NZ^cZ^c、—C(NZ^b)NZ^cZ^c、—OC(O)Z^b、—OC(S)Z^b、—OC(O)OZ^b、—OC(S)OZ^b、—NZ^bC(O)Z^b、—NZ^bC(S)Z^b、—NZ^bC(O)OZ^b、—NZ^bC(S)OZ^b、—NZ^bC(O)NZ^cZ^c、—NZ^bC(NZ^b)Z^b、及—NZ^bC(NZ^b)NZ^cZ^c，其中Z^a、Z^b、及Z^c是如上所定义。

[0204] 本文描述的化合物可含有一个或更多对掌中心(chiral centers)及/或双键，及因此，可能存在立体异构体，如双键异构体(即，几何异构体，例如E和Z)、镜像异构体(enantiomers)或非镜像异构体(diastereomers)。本发明包含每个分离的立体异构体形式(例如镜像异构物上的单纯异构体、E及Z异构体及其他立体型式)以及在E与Z的对掌纯度或百分率的不同程度中的立体异构体的混合物。因此，本文所描述的化学结构包括所说明的化合物的所有可能的镜像异构体和立体异构体，包括立体异构体上的单纯形式(例如几何上的单纯、镜像异构体上的单纯或非镜像异构体上的单纯)及镜像异构体的及立体异构体的混合物。镜像异构体及立体异构体的混合物可以分解成它们的部分镜像异构体或立体异构体，使用对本领域技术人员公知的分离技术或对掌合成技术。本发明包含每个分离的立体异构体形式及在不同程度的对掌纯度的立体异构体的混合物，包含外消旋(racemic)混合物。它也包含各种非镜像异构体。其他结构可能出现来描绘一个特定的异构体，但那仅仅是为了方便所致，以及不是意欲限制本发明在所描绘的异构体。当化学名称不指定化合物的异构体形式，它表示化合物的任一个可能的异构物型式或那些异构物型式的混合物。

[0205] 化合物也可以存在于好几个互变异构型式(tautomeric forms)，本文描绘的互变异构体的仅仅是为了方便，也被了解是包含所显示的型式或其他互变异构体。因此，本文描绘的化学结构包含说明的化合物的所有可能互变异构型式。如本文所使用的用语“互变异构体”指的是以非常容易的方式改变到另一个的异构物，以使它们能平衡共存。例如，酮(ketone)和烯醇(enol)是一种化合物的两种互变异构形式。

[0206] 如本文所使用，用语“溶剂化物(solvate)”意味着通过溶剂化(solvation)形成的化合物(溶剂分子与溶质的分子或离子的组合)，或由溶质离子或分子组成的集合体，例如本发明的化合物，具有一或更多溶剂分子。当水是溶剂时，对应的溶剂化物是一个“水合物(hydrate)”。水合物的范例包含但不限于，半水合物(hemihydrate)、单水合物(monohydrate)、双水合物(dihydrate)、三水合物(trihydrate)、六水合物(hexahydrate)、及其它水合物形式。本领域通常技术人员应能了解，本化合物的药学上可接受的盐及/或先驱药物也可存在于溶剂化物形式。溶剂化物典型的通过制备本化合物的任一部分的水化作用或是通过本发明的无水化合物的水分自然吸收来形成。

[0207] 如本文所使用，用语“酯”意谓本化合物的任何酯类，其中分子的任意—COOH功能被—COOR功能取代，其中酯的R基是形成一稳定酯基的任意含碳基团，包含但不限于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烷基烷基(cycloalkylalkyl)、芳基、芳烷基、杂环基(heterocycle)、杂环烷基(heterocyclalkyl)及其取代衍生物。本发明化合物的可水解的酯是以水解酯基团的型式存在的羰基的化合物。也就是，这些酯市药学上可接受的及能被在体内被水解成对应的羧酸。

[0208] 除了上述的取代基，烷基、烯基、炔基基团其中的每一个能选择性被取代，其能交替的或另外的通过C₁-C₈酰基、C₂-C₈杂酰基、C₆-C₁₀芳基、C₃-C₈环烷基、C₃-C₈杂环基或C₅-C₁₀杂

芳基来取代。还有,另外,当能够形成具有5至8个环成员的环的二个基团存在于相同或相邻原子上,此二个基团可选择的被与它们所连接的取代基团内的所述原子或多个原子一起形成这样的环。

[0209] “杂烷基”、“杂烯基”、及“杂炔基”等是相似于所对应的烃基(烷基、烯基、及炔基)的基团来定义,但是用语“杂(hetero)”指的是在骨架残基内含有1-3个O、S或N杂原子或其组合的基团;因此对应的烷基、烯基、及炔基的基团的至少一碳原子被指定的杂原子之一所取代,以分别形成杂烷基、杂烯基、或杂炔基的基团。为了化学稳定性的理由,也可以了解的是除非另外指定,这种基团不包含超过两个相邻的杂原子,除非氧代基团存在于N或S上当作在一硝基或磺酰基的基团中。

[0210] 虽然如本文所使用的“烷基”包含环烷基及环烷基烷基的基团,用语“环烷基”可以在本文使用来描述通过碳环原子连接的碳环非芳族的基团,及“环烷基烷基”能被用来描述通过烷基链接者(alkyl linker)连接到分子的碳环非芳族的基团。

[0211] 类似的,“杂环基”可以用来描述非芳族的基团,含有当作一环成员的至少一杂原子(典型的选自N、O及S)以及通过可能是C(碳链结)或N(氮链结)的环原子来连接到分子;及“杂环烷基”能使用来描述通过一链接者连接到另一分子的这种基团。杂环可以是完全的饱和或部分的饱和,但非芳族。适于环烷基、环烷基烷基、杂环基、及杂环烷基的基团的尺寸及取代基是相同于上面那些对于烷基基团的描述。杂环基团典型含有1、2或3个杂原子,选自于N、O及S作为环成员;及N或S能以常见于杂环系统内的这些原子上的基团来取代。如本文所使用,这些用语也包含含有一个双键或二个双键的环,只要被连接的环不是芳族。取代的环烷基及杂烷基也包含稠合到芳环或杂芳环的环烷基或杂烷基的环,假如基团的连接点是到环烷基或杂环基的环而不是到芳族/杂芳族的环。

[0212] 如本文所使用,“酰基”包括基团,含有连接于羰基碳原子的二个可用原子价位置之一的烷基、烯基、炔基、芳基或芳烷基的残基,及杂酰基指的是对应的基团,其中除羰基的碳以外的至少一个碳已被选自于N、O及S的杂原子取代。

[0213] 酰基及杂酰基的基团键结到通过羰基碳原子的开放原子价(open valence)所连接到的任意基团或分子。典型的,它们是C₁-C₈酰基基团,其包含甲酰基(formyl)、乙酰基(acetyl)、新戊酰基(pivaloyl)、和苯甲酰基(benzoyl),及C₂-C₈杂酰基基团,其包含甲氧基、乙氧羰基、及4-吡啶酰基。

[0214] 相似的,“芳烷基”及“杂芳烷基”指的是芳族及杂芳族环系统,其通过一链结基团键结到它们的连接点,例如亚烷基,包含取代的或未取代的,饱和的或未饱和的,环状或非环状链接者。典型的,此链接者是C₁-C₈烷基。这些链接者也可包含一羰基基团,因此使它们能够提供取代基当作酰基或杂酰基。在芳烷基或杂芳烷基的基团中的芳基或杂芳基环能以上述对于芳基基团的相同取代基来取代。优选的,芳烷基的基团包含:选择性的以上面对于芳基基团定义的基团来取代的苯环;以及未取代的或以一或二个烷基基团或杂烷基基团来取代的C₁-C₄亚烷基,而烷基或杂烷基的基团可选择性的环化以形成一环,例如环丙烷、二氧戊环、或氧代环戊烷(oxacyclopentane)。相似的,杂芳烷基的基团优选的包含:C₅-C₆单环杂烷基基团,选择性的以上述基团作为典型在芳基基团上的取代基来取代的C₅-C₆单环杂烷基基团;及C₁-C₄亚烷基,其是未取代的或以一或二个C₁-C₄烷基基团或杂烷基基团来取代,或者它包含:一选择性取代的苯环或C₅-C₆单环杂芳基;及C₁-C₄杂亚烷基,其是未取代的或以一

或二个C₁-C₄烷基或杂烷基基团来取代,而烷基或杂烷基基团能选择性的环化以形成一环,例如环丙烷、二氧戊环、或氧代环戊烷。

[0215] 其中,芳烷基或杂芳烷基被描述为选择性取代的,取代基可以是在烷基或杂烷基部分上或是基团的烷基或杂烷基部分上。选择的存在于烷基或杂烷基部分上的取代基相同于上述一般对于烷基基团的那些;选择的存在于芳基或杂芳基部分上的取代基相同于上述一般对于芳基基团的那些。如本文中所使用的“芳烷基”的基团,如果它们未被取代的话,所述基团是烃基,以及通过在环及亚烷基或相似的链接者中的碳原子总数来描述。因此,苄基基团是C₇芳烷基基团,及苯乙基是C₈芳烷基。

[0216] 如上描述的“杂芳烷基”指的是包含通过链接基团连接的芳基基团的基,以及不同于“芳烷基”,在于芳基的至少一环原子或在链结基团中的一原子是选自于N、O及S的杂原子。本文的杂芳烷基是根据在环及链结者的合并中的原子总数来描述,以及它们包含:通过杂烷基链结者来链结的芳基团;及通过杂烷基链结者链结的芳基团。因此,例如C₇杂芳烷基会包含吡啶基甲基、苯氧基、和N-甲氧基吡咯(N-pyrrolylmethoxy)。

[0217] 如本文所使用的“亚烷基”指的是二价烃基;因为它是二价的,所以它能共同链结二个其他基团。典型的,它指的是一(CH₂)_n-,而n是1-8以及n优选的是1-4,虽然在这里指定,亚烷基也能被其他基团取代,及可以是其他长度,及开放原子价不需要位在链的相对端。一般用语“亚烷基”包含更多具体的范例,例如“乙烯”,其中n是2,“丙烯”,其中n是3,“丁烯”,其中n是4。亚烷基的烃基团可选择性的如上述来取代。

[0218] 一般而言,被包含在一取代基的任何烷基、烯基、炔基、酰基或芳基或芳烷基的基团,自身可能选择的通过额外取代基来取代。如果取代基没有另外描述,这些取代基的性质类似于关联主要取代基它们自己的那些叙述。

[0219] 本文所使用的“氨基(amino)”指的是一NH₂,但氨基被描述成“被取代的”或“选择性被取代的”,此用语包含NR'R'',其中每个R'与R''独立的是H或是烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳烷基的基团,及每个烷基、烯基、炔基、酰基、芳基或芳烷基选择性以作为适用于所对应的基团的本文描述的取代基来取代;R'与R''基团及它们所连接到的氮原子可选择性的形成3或8成员环,其可以是饱和的、未饱和的或芳族的,及其含有独立的选自于N、O及S的1-3杂原子以当成环成员,及其是选择的以描述作为适用于烷基团的取代基来取代,或者,如果NR'R''是芳族,选择的以描述作为对杂芳基团是典型的取代基来取代它。

[0220] 如本文所使用,用语“碳环(carbocycle)”、“碳环基(carbocyclyl)”或“碳环族(carbocyclic)”是指在环内仅含碳原子的一环状环,而用语“杂环(heterocycle)”或“杂环族(heterocyclic)”指的是包含杂原子的环。碳环基可以是完全饱和或部分饱和,但非芳族。例如,一般用语“碳环基”包括环烷基。碳环族及杂环族结构包括具有单环、双环或多环系统的化合物;及这种系统可以混合芳族、杂环族及碳环族环。根据连接到被描述的化合物其余部分来描述混合的环系统。

[0221] 如本文所使用,用语“杂原子”指的是不是碳或氢的任意原子,例如氮、氧或硫,虽然在处于一些情况中,“杂原子”可以指的是磷、硒、或除了碳或氢之外的其它原子。当它是链或环的骨干或骨干的一部分,杂原子必须是至少二价的,及将典型的选自于N、O、P及S。

[0222] 如本文所使用,用语“烷酰基(alkanoyl)”指的是共价链结到羰基(C=O)基团的烷基基团。用语“低级烷酰基(lower alkanoyl)”指的是烷酰基,其中烷酰基团的烷基部分是C₁-

C₆。烷酰基团的烷基部分可以选择性的如上述被取代。可以替代的使用用语“烷羰基(alkylcarbonyl)”。类似的,用语“烯羰基(alkenylcarbonyl)”及“炔羰基(alkynylcarbonyl)”指的是烯基或炔基的基团分别的链结到羰基。

[0223] 如本文所使用,用语“烷氧基(alkoxy)”指的是共价链结到氧原子的烷基团;烷基团可以被当成取代羟基的氢原子。用语“低级烷氧基(lower alkoxy)”指的是烷氧基团,其中烷氧基团的烷基部分是C₁-C₆。可以选择的如上述来取代烷氧基团的烷基部分。如本文所使用,用语“卤代烷氧基(haloalkoxy)”指的是烷氧基团,其中以一或更多卤素基团取代烷基部分。

[0224] 如本文所使用,用语“硫代(sulfo)”指的是磺酸(-SO₃H)取代基。

[0225] 如本文所使用,用语“胺磺酰基(sulfamoyl)”指的是具有结构-S(O₂)NH₂的取代基,其中可以选择的如上述取代基团的NH₂部分的氮。

[0226] 如本文所使用,用语“羧基”指的是结构-C(O₂)H的基团。

[0227] 如本文所使用,用语“氨甲酰基(carbamyl)”指的是结构-C(O₂)NH₂的基团,其中可以选择的如上述取代基团的NH₂部分的氮。

[0228] 如本文所使用,用语“单烷基氨基烷基(monoalkylaminoalkyl)”及“双烷基氨基烷基(dialkylaminoalkyl)”指的是结构-Alk₁-NH-Alk₂及-Alk₁-N(Alk₂)(Alk₃)的基团,其中Alk₁、Alk₂、及Alk₃指的是如上述的烷基团。

[0229] 如本文所使用,用语“烷基磺酰基(alkylsulfonyl)”指的是结构-S(O)₂-Alk的基团,其中Alk指的是如上述的烷基团。用语“烯基磺酰基(alkenylsulfonyl)”及“炔基磺酰基(alkynylsulfonyl)”指的是类似于磺酰基分别共价键结到烯基和炔基的基团。用语“芳基磺酰基(arylsulfonyl)”指的是结构-S(O)₂-Ar的基团,其中Ar指的是如上描述的芳基团。用语“芳氧烷基磺酰基(aryloxyalkylsulfonyl)”指的是结构-S(O)₂-Alk-O-Ar的基团,其中Alk指的是如上述的烷基团及Ar指的是如上描述的芳基团。用语“芳烷基磺酰基(arylalkylsulfonyl)”指的是结构-S(O)₂-AlkAr的基团,其中Alk指的是如上述的烷基团及Ar指的是如上描述的芳基团。

[0230] 如本文所使用,用语“烷氧羰基(alkyloxycarbonyl)”指的是包含烷基团的酯取代基,其中羰基的碳是连接到分子的点。一范例是乙氧羰基(ethoxycarbonyl),其是CH₃CH₂OC(O)-。类似的,用语“烯氧羰基(alkenyloxycarbonyl)”、“炔氧羰基(alkynyloxycarbonyl)”、及“环烷羰基(cycloalkylcarbonyl)”指的是分别包含烯基团、炔基团或环烷基团的酯取代基。类似的,用语“芳氧羰基(aryloxycarbonyl)”指的是包含芳基团的酯取代基,其中羰基的碳是连接到分子的点。类似的,“芳氧烷基羰基(aryloxyalkylcarbonyl)”指的是包含烷基团的酯取代基,其中通过芳氧基团取代烷基团自身。

[0231] 取代基的其他组合在本领域是已知的,以及例如在对于Jung等人提出的美国专利案第8344162号中被描述,通过引用并入本文。例如,用语“硫代羰基(thiocarbonyl)”及包含“硫代羰基”的取代物的组合包含一羰基,其中双键硫取代在基团中的正常双键氧。用语“烷叉基(alkylidene)”及类似术语指的是如指定的烷基团、烯基团、炔基团、或环烷基团,具有从一个碳原子去除的两个氢原子,以使基团是双键结于结构的剩余部分。

[0232] 因此根据本发明的方法及组成物包括比生群衍生物及类似物,包含如上定义的一

或更多选择性的取代基,假如就拓扑异构酶II抑制作用及DNA插入作用的任一或两者皆是而言,选择性取代的比生群衍生物或类似物具有大致上相等于氨萘菲特(amonafide)的药理学活性。用于判断拓扑异构酶II抑制效果的方法在本领域是已知的,且例如被描述在A.Constantinou等人,“人体白血病细胞关联于拓扑异构酶II活性减少的新生霉素-及佛波-12-肉豆蔻酸-13-醋酸盐诱导的分化”,Cancer Res.杂志49:1110-1117(1989年),通过引用并入本文。用于判断DNA插入作用的方法在本领域是已知的,且例如被描述在H.Zipper等人,“通过SYBR绿色I的DNA插入作用及表面键结的研究,它的结构判断及它的结构测定和方法论意义”,Nucl.Acids.Res.杂志32(12):e103(2004年),通过引用并入本文。

[0233] 因此,如在下面进一步详细描述,本发明的一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的能效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0234] (a)辨识关联于所述药物治疗的能效及/或副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

[0235] (i)被治疗的具体疾病或情况;(ii)被治疗的疾病或情况的阶段;(iii)为了治疗选择一适合的病患;(iv)选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及(v)选择病患或被治疗的疾病或情况的一适合的表现型;及

[0236] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述能效及/或减少所述副作用;

[0237] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

[0238] 如在下面进一步详细描述,本发明的另一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的能效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0239] (a)辨识关联于所述药物治疗的能效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数,其中所述因素或参数是额外的关联于下列至少之一者:

[0240] (i)欲给予的所述药物的化学组成物;(ii)欲给予的所述药物或包含欲给予的所述药物的一药物组成物的物理型式;(iii)包含欲给予的所述药物的一药物组成物的表面修饰;(iv)欲给予的所述药物的具体使用;(v)通过欲给予的所述药物而瞄准的目标细胞、器官或受体;或(vi)与欲给予的所述药物一并给予的额外剂;及

[0241] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述能效及/或减少所述副作用;

[0242] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物。

[0243] 如在下面进一步详细描述,本发明的再另一样态是一种改善次佳的给予药物治疗的能效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

[0244] (a)辨识关联于所述药物治疗的能效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数;及

[0245] (b)修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述能效及/或减少所述副作用;

[0246] 其中所述药物治疗包含给予比生群或其一衍生物或类似物;及其中所述因素或参数是比生群或其一衍生物或类似物在一组合方案中的使用。

[0247] (I)次佳的治疗

[0248] 一般而言,具有次佳治疗活性的化合物的范例可包含抗代谢产物(antimetabolites)、DNA/核酸结合/反应剂(NA/nucleic acid binding/reactive agents)、拓扑异构酶抑制剂、抗微管蛋白剂(anti-tubulin agents)、信号转导抑制剂(signal transduction inhibitors)、蛋白质合成抑制剂(protein synthesis

inhibitors)、DNA转录酶(DNA transcribing enzymes)抑制剂、DNA/RNA插入剂(intercalating agents)、DNA小沟结合剂(DNA minor groove binders)、阻断类固醇激素作用(block steroid hormone action)的药物、光化学活性剂(photochemically active agents)、免疫调节剂(immune modifying agents)、缺氧选择性细胞毒素(hypoxia selective cytotoxins)、化学放射增敏剂及保护剂、反义核酸(antisense nucleic acids)、寡核苷酸(oligonucleotide)及核苷酸治疗剂(polynucleotide therapeutic agents)、免疫调节剂、抗肿瘤抗生素(antitumor antibiotics),及具有抗肿瘤药(antineoplastic)、抗增殖(antiproliferative)、或免疫系统调节活性的其他类的治疗剂。具体的范例包含:氟尿嘧啶(fluroropyrimidines)、硫嘌呤(thiopurines)、核苷二磷酸还原酶(nucleoside diphosphate reductase)抑制剂、2'-脱氧核糖核苷(2'-deoxyribonucleoside)类似物、核苷(nucleosides)、叶酸(folic acid)类似物、甲氨蝶呤(methotrexate)、6-重氮-5-氧代己氨酸(6-diazo-5-oxo-norleucine)、L-天冬酰胺酶(L-asparaginase)、N-(磷酸乙酰)-L-天冬氨酸(N-(phosphoacetyl)-L-aspartic acid)、氮芥(nitrogen mustard)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、氮芥苯丙胺酸(melphalan)、环磷酰胺(cyclophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、铂复合物、亚硝基脲(nitrosoureas)、BCNU、CCNU、链佐霉素(streptozotocin)、烷基磺酸盐、二甲磺酸丁酯(busulfan)、克罗米松(clomesone)、三氮烯基咪唑(triazenylimidazoles)及相关三氮烯、米托唑胺(mitozolomide)、替莫唑胺(temozolomide)、氮丙啶(aziridines)、三(1-吡丙啶)硫化磷(tris(1-aziridinyl) phosphine sulfide)、氮丙啶磷(aziridinylphosphines)、3,6,-二吡丙啶基-2,5-双(乙氧羰基氨基)-1,4-苯醌[地吡醌(diaziquone)](AZQ)、AZQ类似物、甲基苄肼(procarbazine)、六甲基胺、拓扑异构酶I抑制剂、喜树碱(camptothecin)、喜树碱类似物、拓扑异构酶II抑制剂、蒽环类、多柔比星、表柔比星(epirubicin)、依托泊苷(etoposide)、DNA插入剂、安吡啶(amsacrine)、CI-921、安吡啶的1'-氨基甲酸酯类似物、9-氨基吡啶-4-甲酰胺、吡甲酰胺(acridine carboxamide)、三环甲酰胺(tricyclic carboxamides)、1-硝基吡啶(1-nitroacridine)、吡啶衍生物、二吡啶、三吡啶、鬼臼毒素(podophyllotoxins)、玫瑰树碱(ellipticine)、硫巴比妥苯胺(merbarone)、苯并异喹啉二酮(benzisoquinolinediones)、依托泊苷、坦尼坡赛(teniposide)、氨基蒽醌(aminoanthraquinones)、DNA转录酶的抑制剂、转录抑制剂、复制(replication)抑制剂、RNA复制抑制剂、聚合酶抑制剂、利福霉素(rifamycins)、放线菌素(actinomycins)、DNA的小沟结合化合物(DNA minor groove binding compounds)、赫斯特染料33258(Hoechst 33258)、丝裂霉素(mitomycins)、CC-1065、光辉霉素(mithramycins)、氯霉素(chloromycins)、橄榄霉素(olivomycins)、邻羧基苯甲酰苯胺(phthalanilides)、氨基蒽醌(anthramycins)、抗有丝分裂剂(antimitotic agents)、长春花生物碱(vinca alkaloids)、长春碱(vinblastine)及类似物、长春新碱(vincristine)及类似物、诺维本(navelbine)、秋水仙碱(colchicine)及类似物、博来霉素(bleomycin)及类似物、雌莫司汀(estramustine)、芳香酶抑制剂(aromatase inhibitors)、他莫昔芬(tamoxifen)、LHRH拮抗剂和类似物、卟吩姆(porfimer)、血卟啉(hematoporphyrins)、电子亲合氧模拟物(electron-affinic oxygen mimetics)、硝基芳烃(nitroaromatics)、硝基杂环(nitroheterocyclics)、硝基宜迷迪左

(nitroimidzaoles)、替拉扎明(tirapazamine)、丝裂霉素、甲萘醌(menadione)和类似物、萘醌(napthoquinones)、阿基里醌(aziridoquinones)、胺氧化物、N-氧化物、生物还原剂、生物还原烷化剂(bioreductive alkylating agents)、金属复合物、放射增敏剂、放射保护剂、反义剂、反基因剂、转录因子抑制剂(transcription factor inhibitors)、ODN复合物、核酶、双股RNA、抗肿瘤抗生素、异恶唑乙酸(acivicin)、阿克拉霉素(aclararubicin)、阿考达唑(acodazole)、山油柑碱(acronycine)、阿多来新(adozelesin)、阿拉诺新(alanosine)、别嘌呤醇(allopurinol)、六甲密胺(altretamine)、氨鲁米特(aminoglutethimide)、氨萘菲特(amonafide)、安吡啶(amsacrine)、雄激素(androgens)、安归啶(anguidine)、阿非迪霉素甘氨酸(aphidicolin glycinate)、阿沙雷(asaley)、5-氮杂胞苷(5-azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、贝氏抗叶酸药(Baker's Antifol)、 β -2'-脱氧硫鸟嘌呤(β -2'-deoxythioguanosine)、比生群HCl、硫酸博莱霉素(bleomycin sulfate)、白消安,丁硫氨酸亚磺酰亚胺(buthionine sulfoximine;BSO)、BWA 773U82、BW 502U83HCl、BW 7U85甲磺酸(BW 7U85mesylate)、卡醋胺(caracemide)、卡贝替姆(carbetimer)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、氯喹啉磺酰胺(chloroquinoxaline sulfonamide)、氯脲菌素(chlorozotocin)、色霉素A3(chromomycin A3)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、卡铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、若丹明化合物(rhodamine compounds)、皮质类固醇(corticosteroids)、CPT-11、克里斯塔诺环胞苷(cristanol cycloctidine)、环磷酰胺、阿糖胞苷(cytarabine)、溴苄丙烯酸钠(cytombena)、大比思马来酸(dabis maleate)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、柔红霉素HCl(daunorubicin HCl)、脱氮尿苷(deazauridine)、右丙亚胺(dexrazoxane)、卫康醇(dianhydrogalactitol;DAG)、二溴卫矛醇(dibromodulcitol)、代代宁B(didemnin B)、二乙基二硫氨基甲酸酯(diethyldithiocarbamate)、肌昔二醛(diglycoaldehyde)、二氢-5-氮杂胞苷(dihydro-5-azacytidine)、多柔比星、棘霉素(echinomycin)、依达曲沙(edatrexate)、依地福新(edelfosine)、依氟鸟氨酸(eflornithine)、依沙芦星(elsamitrucin)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、雌氮芥磷酸盐(estramustine phosphate)、雌激素(estrogens)、依他硝唑(etanidazole)、氨磷汀(ethiofos)、依托泊苷(etoposide)、法倔唑(fadrazole)、法扎拉滨(fazarabine)、芬维A胺(fenretinide)、非那雄胺(finasteride)、黄酮乙酸(flavone acetic acid)、氟尿苷(floxuridine)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、氟他胺(flutamide)、硝酸镓、吉西他滨(gemcitabine)、醋酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、庚二醇二氨基磺酸酯(hepsulfam)、六亚甲基二乙酰胺(hexamethylene bisacetamide)、氨萘菲特、硫酸胍(hydrazine sulfate)、4-羟基雄烯二酮(4-hydroxyandrostenedione)、羟基尿素、伊达比星HCl、异环磷酰胺(ifosfamide)、4-薯蓣醇(4-ipomeanol)、异丙铂(iproplatin)、异维A酸(isotretinoin)、醋酸亮丙瑞林(leuproloide acetate)、左旋咪唑(levamisole)、脂质体柔红霉素(liposomal daunorubicin)、脂质体多柔比星、洛莫司汀(lomustine)、氯尼达明(lonidamine)、美登素(maytansine)、盐酸氮芥(mechloethamine hydrochloride)、美法仑(melphalan)、美诺立尔(menogaril)、6-巯基嘌呤(6-mercaptapurine)、美司钠(mesna)、甲氨蝶呤(methotrexate)、N-甲基甲酰胺(N-methylformamide)、米非司酮(mifepristone)、

米托胍脘(mitoguazone)、丝裂霉素C(mitomycin C)、米托坦(mitotane)、米托蒽醌盐酸盐(mitoxantrone hydrochloride)、大麻隆(nabilone)、萘氧啉(nafloxidine)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、醋酸奥曲肽(octreotide acetate)、奥马铂(ormaplatin)、奥沙利铂(ormaplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、帕乐(pala)、喷司他丁(pentostatin)、哌嗪二酮(piperazinedione)、哌泊溴烷(pipobroman)、吡柔比星(pirarubicin)、吡曲克辛(piritrexim)、盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride)、普卡霉素(plicamycin)、吡吩姆钠(porfimer sodium)、普丁斯汀(predimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、孕激素(progestins)、4-羟基-3-β-d-咪喃核糖基-1h-吡唑-5-甲酰胺(pyrazofurin)、雷佐生(razoxane)、沙格司亭(sargramostim)、司莫司汀(semustine)、锗螺胺(spirogermanium)、链黑菌素(streptonigrin)、链脲菌素(streptozocin)、磺氯苯脲(sulofenur)、苏拉明钠(suramin sodium)、他莫昔芬(tamoxifen)、泰索帝(taxotere)、替加氟(tegafur)、替尼泊苷(teniposide)、1,4-二脒基苯(terephthalamidine)、替罗昔隆(teroxirone)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、胸苷(thymidine)、噻唑呋林(tiazofurin)、拓扑替康(topotecan)、托瑞米芬(tormifene)、维A酸(tretinoin)、盐酸三氟拉嗪(trifluoroperazine hydrochloride)、三氟胸苷(trifluridine)、三甲曲沙(trimetrexate)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)、硫酸长春碱(vinblastine sulfate)、硫酸长春新碱(vincristine sulfate)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春利定(vinzolidine)、耀西864(Yoshi 864)、佐柔比星、2-C1-2'-脱氧腺苷(2-C1-2'-deoxyadenosine)、3-脱氮尿苷(3-deazauridine)、4-硝基雌激素酮(4-nitroestrone)、6-甲基巯基嘌呤核苷(6-methylmercaptapurine riboside)、9-氨基喜树碱(9-aminocamptothecin)、硝基喜树碱(nitrocamptothecin)、伊立替康(irinotecan)、CPT-11、异恶唑乙酸、阿考达唑HCl、ADR-529、ICRF-187、安吡啉(amasacrine)、氨基噻二唑(aminothiadiazole)、ADTA、抗生素FR901228、阿非迪霉素甘氨酸(aphidicolin glycinate)、阿扎胞苷(azacytidine)、AZT、比折来新(bizelesin)、布雷菲德菌素(brefeldins)、沃特曼宁(wortmannins)、斑蝥素(cantharidins)、溴脱氧尿苷(bromodeoxyuridines)、苔藓抑素(bryostatin)、BSO、CAI、卡醋胺、卡铂、氯磺胺喹恶啉(chlorosulfaquinoxaline)、磺酰胺、顺铂、克罗米松、环胞苷HCl(cycloctidine HCl)、甲基二磺酸乙二醇脂(cyclodisone)、环戊烯基胞嘧啶(cyclopentenylcytosine)、脱氧精胍菌素(deoxyspergualin)、DHAC、代代宁B、脱氧-β-氟尿嘧啶(dideoxy-β-fluorouracil)、脱氧腺苷(dideoxyadenosine)、脱氧肌苷(dideoxyinosine)、双氢三嗪苯磺酰氟(dihydrotriazine benzene sulfonyl fluoride)、海兔毒素10(dolastatin 10)、海鞘素743(ecteinascidin 743)、依他硝唑(etanidazole)、氨磷汀(ethiofos;WR-2721)、法扎拉滨(fazarabine)、黄酮类抗肿瘤药(flavopiridol)、磷酸氟达拉滨(fludarabine phosphate)、福司曲星(fostriecin)、硝酸镓、染料木黄酮(genistein)、庚二醇二氨基磺酰胺(hepsulfam)、HMBA、硫酸胍、碘脱氧尿苷(iododeoxyuridine)、薯蓣醇(ipomeanol)、KNI-272、亚叶酸钙(leucovorin calcium)、左旋咪唑(levamisole)、美法仑、美诺立尔、硫巴比妥苯胺(merbarone)、甲氨蝶呤(methotrexate)、米索硝唑(misonidazole)、米托胍脘、米托蒽醌HCl(mitoxantrone HCl)、米托唑胺、N-甲基甲酰胺、06-苄基鸟嘌呤(06-benzylguanine)、帕乐、水鬼蕉碱(pancratistatin)、本可麦定(penclomedine)、五甲基三

聚氰胺HCl(pentamethylmelamine HCl)、羟乙基磺酸戊双脒(pentamidine isethionate)、喷司他丁、紫苏醇(perillyl alcohol)、叶下珠甙(phyllanthoside)、皮本计摩HCl(pibenzimole HCl)、吡罗葱醌、吡嗪重氮氢氧化物(pyrazine diazohydroxide)、吡唑啉(pyrazoloacridine)、奎诺卡星(quinocarmycins)、瑞拜克霉素(rebeccamycins)、根霉素(rhizoxin)、莫司汀(甲基CCNU)[semustine(methyl CCNU)]、紫杉醇(taxol)、1,4-二脒基苯、替罗昔隆、硫鸟嘌呤、胸苷、噻唑呋林、TMCA、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、环磷酰胺、ras抑制剂(ras inhibitors)、法呢酰化抑制剂(farnesylation inhibitors)、溴脱氧尿苷、四环素化合物(tetracycline compounds)、三氧化砷(arsenic trioxide)、考布他汀(combretastatins)、2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol)、沙利度胺(thalidomide)及类似物、三尖杉碱衍生物(cephalotaxine derivatives)、基利克(gleevec)、三丁酸甘油酯(stributyryn)、曲西立滨磷酸酯(triciribine phosphate)、三甲曲沙、UCN-01、7-羟基星形孢菌素(7-hydroxystaurosporine)、尿苷(uridine)、立库里恩(lycurium)、利曲舒凡(ritrosulfan)、青蒿素(artemisinin)、青蒿琥酯(artesunate)、氯尼达明、美司钠、布罗末冬(bromomannitol)、硫酸胍、哌泊溴烷(pipobroman)、胆甾醇对苯乙酸氮芥(phenesterin)、吡嗪重氮氢氧化物、溴苄丙烯酸钠、锗螺胺、1,4-二脒基苯、蟾蜍灵(bufalin)、二溴卫矛醇、吉西他滨、FMDC、秋水仙碱、硫代秋水仙碱(thiocolchicine)、秋水仙碱类似物、LHRH类似物、紫杉醇、MGBG、甲异靛、因大路滨类似物(indarubin analogs)、甲双胍(metformin)、根皮苷(phlorizin)、及包含高三尖杉酯碱(homoharringtonine;HHT)的其他化合物。

[0249] 特别是,本发明涉及如上所述的比生群及其衍生物及类似物。

[0250] (II)剂量调整

[0251] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过进行下述来达成:改变给予化合物的时间、使用控制化合物代谢速率的剂量调整剂、正常组织保护剂及其他改变。一般范例包含:输液时间表的改变(例如:药丸的静脉注射相对于连续输液;使用淋巴激素(例如G-CSF、M-CSF、GM-CSF、EPO)来增加白血球计数以为了改善免疫反应或避免由骨髓抑制剂引起的贫血;或使用救援剂,例如用于5-FU的亚叶酸或用于顺铂治疗的硫代硫酸盐。比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:连续静脉内注入达数小时至数天;双周的给药;剂量大于5毫克/平方公尺/天;基于病患耐受性,从1毫克/平方米/天逐步升级的剂量;剂量小于1毫克/平方公尺达超过14天;使用咖啡因来调节代谢;使用异烟肼来调节代谢;选择的及间歇性的助推施用剂量;药丸的单一及多重剂量是1至5毫克/平方米;包含每日多次剂量的口服剂量;微剂量;立即释放剂量;缓慢释放剂量;或控制释放剂量。

[0252] (III)给药途径

[0253] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过改变给予化合物的途径来达成。一般的范例包含:改变从口腔到静脉内给药的路径,反之亦然;或使用特别路径,例如皮下、肌内、动脉内、腹腔内、病灶内(intralesional)、淋巴管内(intralymphatic)、肿瘤内(intratumoral)、鞘内(intrathecal)、囊内(intravesicular)、颅内(intracranial)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:中心静脉给药;腹腔内给药;静脉内给药;对于膀胱癌的囊内给药;鞘内给药;动脉内给药;连续输液;或间歇输液。用于比生群及其类似物及衍生物的特别显著的给药途径包含中心静脉给药、腹

腔内给药及静脉内给药。

[0254] (IV)给药的时间表

[0255] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过改变给予化合物的时间来达成。一般的范例包含：从每月的给药改变成每周或每天剂量或时间表的变化。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：给药以避免过敏性反应；每天给药；每周的给药达三周；每周的给药达二周；双周的给药；双周的给药达三周，具有1至2周的休息期间；给予间歇性的助推剂；及每日给药达一周，之后每周一次达多周。用于比生群及其类似物及衍生物的特别显著的给药时间表途包含给药以避免过敏性反应的时间表。

[0256] (V)用于使用的指示

[0257] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过在对于给予化合物的疾病类型或疾病的临床阶段内的改变来达成。一般的范例包含：用于白血病的固体肿瘤剂的使用，反之亦然；用于良性过度增生的治疗的抗肿瘤剂的使用，例如牛皮癣或良性前列腺肥大、代谢性疾病、免疫疾病或感染。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：用于难治性乳腺癌(refractory breast cancer)的治疗；用于三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer)的治疗；用于急性白血病(acute leukemias)的治疗，包含但不限于急性髓细胞性白血病(acute myelocytic leukemia;AML)；用于儿童急性白血病的治疗，包含急性髓细胞性白血病(AML)及急性淋巴细胞性白血病(acute lymphocytic leukemia;ALL)；用于骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome)的治疗；用于慢性粒细胞白血病(chronic myelocytic leukemia;CML)的治疗，不是在之后就是与酪氨酸激酶(tyrosine kinase)抑制剂或高三尖杉酯碱合并来给药；用于慢性淋巴细胞性白血病(chronic lymphocytic leukemia)的治疗；用于卵巢癌的治疗；用于包含霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)的治疗；用于蕈样肉芽肿(mycosis fungoides)的治疗；用于前列腺癌的治疗，特别是抗雄激素前列腺癌(androgen-resistant prostate cancer)；用于小肺细胞癌(lung small cell carcinoma)的治疗，不是在之后就是与一表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂合并来给药，例如厄洛替尼(特罗凯或吉非替尼(艾瑞莎(Iressa)))，其中所述小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR；用于非小肺细胞癌(lung non-small cell carcinoma)的治疗，在之后或是与一EGFR抑制剂合并，例如厄洛替尼或吉非替尼，其中所述非小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR；用于特征是过度表现的Her-2-neu的乳腺癌的治疗；用于抵抗于下列治疗剂的其中一或二者都是的胶质母细胞瘤(glioblastoma)的治疗：替莫唑胺(Temodar)或贝伐单抗(Avastin)，或特征是EGFR变种III，不是单独的就是与其他治疗剂合并；用于特征是过度表现的拓扑异构酶II的恶性肿瘤的治疗；或用于特征是过度表现的及/或突变的EGFR的恶性肿瘤的治疗。用于比生群及其类似物及衍生物的特别显著的用于使用的指示包含难治性乳腺癌、三阴性乳腺癌、急性髓细胞性白血病及儿童急性白血病，包含ALL及AML。

[0258] (VI)疾病阶段

[0259] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过在处于给予化合物的诊断/进展时的疾病阶段内的改变来达成。一般的范例包含：对于非可切除的局部疾病的化疗的使用，预防性使用以防止转移扩散或抑制疾病进展或转换为更恶性阶段。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：用于局部息肉阶段(localized polyp

stage)结肠癌(colon cancer)的治疗;用于在所述口腔内的白斑病(leukoplakia)的治疗;用于诱导抑制血管生成以避免或限制转移扩散;或使用AZT、DDI或逆转录酶抑制剂对抗HIV。

[0260] (VII)其他指示

[0261] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善通过用于非恶性疾病及情况使用化合物来达成。一般范例包含:癌前(premalignant)情况、良性过度增生的情况下、治疗感染、治疗寄生虫感染、使用止痛、用于胸腔积液(pleural effusions)的控制。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:作为一抗感染剂来使用;作为一抗病毒剂来使用;作为一抗菌剂来使用;用来控制胸腔积液;作为一抗真菌剂来使用;作为一抗寄生虫剂来使用;用于湿疹的治疗;用于带状疱疹的治疗;用于尖锐湿疣的治疗;用于人类乳头瘤病毒(human papilloma virus;HPV)的治疗;或用于单纯疱疹病毒(herpes simplex virus;HSV)的治疗。

[0262] (VIII)病患选择

[0263] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过病患类型的改变来达成,其将最佳耐受或受益于化合物的使用。一般的范例包含:对年老病患使用小儿剂量、对肥胖病患改变剂量、利用合并症情况,例如糖尿病、肝硬化、或可唯一利用化合物的特征的其它条件。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:多个病患具有具备高水平的代谢酵素的疾病情况,例如组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase)、蛋白激酶(protein kinases)、鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase);多个病患具有具备低水平的代谢酵素的疾病情况,例如组蛋白去乙酰酶、蛋白激酶、或鸟氨酸脱羧酶;多个病患具有对于血小板低下症(thrombocytopenia)或中性粒细胞减少症(neutropenia)的低或高敏感性;不耐胃肠道毒性(intolerant of GI toxicities)的多个病患;多个病患的特征是jun、GPCRs、信号转导蛋白、VEGF、前列腺特异性基因、蛋白激酶、或端粒酶的过度或过低表现;通过免疫筛查(immune screening)选择的多个病患;通过DNA甲基化筛查(methylation screening)选择的病患。

[0264] (IX)病患/疾病表现型

[0265] 对于包含如比生群及其类似物及衍生物的取代萘二甲酰亚胺(substituted naphthalimides)的次佳化疗剂的改善是通过更精确判断病患的耐受、代谢及利用化合物的使用的能力来达成。一般的范例包含:使用诊断工具及套组以较佳的特征化:病患处理/代谢化疗剂的能力;或对于通过潜在在具体细胞、代谢或器官系统表现型所引起的毒性的病患敏感性。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用一诊断工具、一诊断技术、一诊断套组或一诊断试验来确认一病患的特定表现型;使用一标记的测定的一方法,所述标记选自于由组蛋白去乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、是一前列腺特异性基因的一基因产物的一蛋白质、是jun的一基因产物的一蛋白质及一蛋白激酶所组成的一族群;替代化合物用剂(Surrogate compound dosing);酶促状态的低剂量预测试;测定多个细胞的所述多重耐药活性;判断一信号或代谢蛋白质的表现或活性,其中所述信号或代谢蛋白质的表现或活性的所述水平中的一改变指出一化疗剂的所述治疗潜力;生物标记物的表现的侦测或测定指出对于凋亡诱导剂(apoptosis-inducing agents)的敏感性;使用一体外人体肿瘤克隆检测(in vitro human tumor clonal assay)来判断具有增强响应的多个病患;或使

用一免疫组织化学法(immunohistochemical assay)来判断HIF-1 α 的过度表现。用于比生群及其类似物及衍生物的病患/疾病表现型的特别显著范例包含在一体外人体肿瘤克隆检测具有增强响应的多个病患及存在于心肌细胞内的拓扑异构酶2 β 的数量或活性。

[0266] (X)病患/疾病基因型

[0267] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过对于能预测功效、毒性、代谢或有关于次佳的治疗的治疗使用的其他参数的独特特征的测试及分析病患基因型来达成。一般范例包含：肿瘤或正常组织(例如白血球)的活体模板可以被取来并分析以量身订制或监控特定药物对于基因目标的使用；独特的肿瘤基因表达模式、SNP(单核苷酸多态性)的分析，以增强功效或避免特定药物敏感性的正常细胞毒性。用于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：多个基因测试，用来判断ABCG2的缺乏或无功能；多个基因测试，用来判断FABP7的存在或功能；使用诊断工具、诊断技术、诊断套组及诊断试验，用来确认一病患的特定基因型；基因/蛋白质表现芯片及分析；单核苷酸多态性(SNP's)分析；对于组蛋白去乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、GPCR's、蛋白激酶、端粒酶、jun的SNP's；辨识及测量代谢酶及代谢产物；判断所述MDR1基因的一或更多特定基因变异关联于通过MDR1蛋白质转运的一抗肿瘤药物的增加功效的存在；辨识一或更多生物标记物关联于比生群衍生物或其类似物、或其他插入剂或拓扑异构酶II抑制剂的敏感性或抵抗性；关联于对于比生群的敏感性的单核苷酸多态性rs229109及/或72552784的存在；或有关于急性髓细胞白血病的基因异常。用于比生群及其类似物及衍生物的病患/疾病基因型的特别显著范例包含ABCG2的缺乏或无功能；FABP7的存在或功能；关联于对于比生群的敏感性的单核苷酸多态性rs229109及rs72552784的存在；或有关于急性髓细胞白血病的基因异常。有关于急性髓细胞白血病的基因异常被揭示在C.C.Kumar, “治疗急性髓细胞白血病的基因异常与挑战”，Genes&Cancer杂志2:95-107(2011年)，通过引用并入本文，及包含但不限于下述的基因组异常：(i)t(8;21)；(ii)t(15,17)；(iii)inv(16)；(iv)der(11q23)；(v)t(9;22)；(vi)t(6;9)；(vii)t(1;22)；(viii)t(8,16)；(ix)t(7;11)；(x)t(12,22)；(xi)inv(3)；及(xii)t(16,21)，导致下述的肿瘤融合蛋白质(oncofusion proteins)：(i)AML1-ETO；(ii)PML-RAR α ；(iii)CBFB-MYH11；(iv)MLL fusions；(v)BCR-ABL1；(vi)DEK-CAN；(vii)OTT-MAL；(viii)MOZ-CPA；(ix)NUP98-HOXA9；(x)MN1-TEL；(xi)RPN1-EVI1；及(xii)FUS-ERG。另外，基因突变已发现发生在AML中，包含但不限于基因突变在KIT、FLT3、NRAS、KRAS、MML、BAAL、WT-1、CEBP α 、NPM1、DNMT3A、及IDH1中。

[0268] (XI)前/后治疗制剂

[0269] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在使用化疗剂之前或之后的医病患的特定药剂来达成。一般的范例包含：诱导或抑制代谢酶、敏感正常组织或器官系统的具体保护。用于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：秋水仙碱或其一类似物的使用；一排尿酸的使用；尿酸酶的使用；烟酰胺(nicotinamide)的非口服使用；烟酰胺的一持续释放(sustained-release)形式的的使用；聚ADP核糖聚合酶的一抑制剂的使用；咖啡因的使用；亚叶酸钙救援(leucovorin rescue)的使用；感染控制；或一抗高血压剂的使用。

[0270] (XII)毒性管理

[0271] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用为了避免

或减少潜在副作用或毒性的额外药物或过程来达成。一般的范例包含：使用止吐剂、抗恶心剂、血液学支撑剂(hematological support agent)以限制或避免中性粒细胞减少症、贫血、血小板低下症、维生素、抗抑郁药、性功能障碍的治疗、或使用其它化剂或方法，以减少潜在的副作用或毒性。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：秋水仙碱或其一类似物的使用；排尿酸的使用，例如丙磺舒(probenecid)；利尿剂(diuretics)的使用；尿酸酶的使用；烟酰胺的非口服使用；烟酰胺的持续释放形式的使用；聚ADP核糖聚合酶的抑制剂的使用；咖啡因的使用；亚叶酸钙救援；持续释放别嘌呤醇的使用；别嘌呤醇的非口服使用；骨髓移植兴奋剂(bone marrow transplant stimulants)、血液、血小板输液、优保津(Neupogen)、G-CSF的给药；或GM-CSF；疼痛管理(pain management)；感染控制；消炎药的给药；流体的给药；皮质类固醇的给药；胰岛素控制药物的给药；退烧药的给药；抗恶心治疗的给药；抗腹泻治疗的给药；抗组织胺作为前治疗以避免过敏性反应的给药；用来减少胃毒作用(gastric toxicity)的化剂的给药；类固醇作为前治疗以避免过敏性反应(anaphylaxis)的给药；拟交感神经药(sympathomimetics)作为前治疗以避免过敏性反应的给药；及用来控制或避免化疗引起的血小板低下症的一化剂的给药。

[0272] (XII)药动学/药效学监测(pharmacokinetic/pharmacodynamic monitoring)

[0273] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用在最大化病患的药物血浆水平的努力之后监测药物水平来达成，以监测毒性代谢产物的产生，或监测就药物与药物的相互反应而言可能是有益或有害的辅助药物。一般范例包含：监测药物血浆蛋白质键结、监测具体代谢产物或分解产物、或生物转化(biotransformation)的其他产物。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：血浆水平的多次判断；在血液或尿中的代谢产物的多次判断；免疫功能的监控；使用ELISPOT来测量免疫反应；表面标记上调的判断；或检查点抑制(checkpoint inhibition)的监控。

[0274] (XIV)药物合并

[0275] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过利用能提供更为迭加或协同的改善在于功效或副作用管理的独特的药物组合来达成。一般范例包含：具有抗代谢产物的烷化剂、具有抗微管蛋白剂的拓扑异构酶抑制剂。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：与伪核苷使用(fraudulent nucleosides)；与伪核苷酸(fraudulent nucleotides)使用；与胸苷酸合成酶抑制剂(thymidylate synthetase inhibitors)使用；与信号转导抑制剂(signal transduction inhibitors)使用；与顺铂或铂类似物使用；与烷化剂使用；与抗微管蛋白剂(anti-tubulin agents)使用；与抗代谢产物使用；与黄连素(berberine)使用；与芹菜素(apigenin)使用；与秋水仙碱及类似物使用；与染料木黄酮(genistein)使用；与依托泊苷(etoposide)使用；与阿糖胞苷使用；与喜树碱使用；与长春花生物碱(vinca alkaloids)使用，包含长春碱(vinblastine)；与拓扑异构酶抑制剂使用；与5-氟尿嘧啶使用；与姜黄素(curcumin)使用；与迷迭香酸(rosmarinic acid)使用；与米托胍脲使用；与甲异靛使用；与伊马替尼(imatinib)使用；与达沙替尼(dasatinib)使用；与尼洛替尼(nilotinib)使用；与表观遗传调节剂使用；与转录因子抑制剂使用；与紫杉醇使用；与高三尖杉酯碱使用；与比哆醛使用；与锗螺胺使用；与咖啡因使用；与烟酰胺使用；与甲基乙二醛双胍基脲(methylglyoxalbisguanylylhydrazone)使用；与表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂使用；与布鲁顿的酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine

kinase;BTK)抑制剂使用;与双-[硫代-酰肼]酰胺(bis-[thio-hydrazide]amides)使用;与作为拓扑异构酶II的抑制剂的琥珀酰亚胺(succinimide)或马来酰亚胺(maleimide)衍生物使用;与HDAC抑制剂使用;与免疫刺激物使用;与端粒酶抑制剂使用;与抑制Her2的表现或活性的化剂使用;与抑制雌激素受体的表现或活性的化剂使用;与抑制多个抗原关联于特定肿瘤标靶的表现或活性的多个化剂使用,例如CT抗原;与鸟粪嘌呤四股结构配体(G-quadruplex ligands)使用;与多环溶血磷脂受体拮抗剂(polycyclic lysophosphatidic receptor antagonists)使用;与抗CTFG的化剂使用;与髓样分化诱导剂使用;与键结到一肿瘤相关抗原的共价双抗体使用;与具有一细胞穿透定子(cell-penetrating determinant)及一细胞内靶标结合定子(intracellular target-binding determinant)的双特异性抗体(bispecific antibodies)使用;与包含一细胞键结配体的多结构域分子(multidomain molecules)使用,所述细胞键结配体键结到在肿瘤基质内的多个细胞,例如内皮细胞(endothelial cells)、纤维母细胞(fibroblasts)、或免疫细胞及抑制无义介导的衰变途径(nonsense-mediated decay pathway)的一寡核苷酸;与键结到CD44蛋白质的一部分的肿瘤特异性抗体或从这种抗体的轻链或重链互补决定区域衍生的一键结蛋白质使用;与CXCR4的抑制剂使用;与丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制剂使用;与肝配蛋白受体靶向剂(Epherin receptor targeting agents)使用;与用在AxI的键结蛋白质使用;与Wnt途径抑制剂合并MAPK途径抑制剂使用;与TEC家族激酶抑制剂使用;与具有蛋白酶体活性的取代巨环化合物使用;与基于肽的PACE4抑制剂使用;与作为JAK3抑制剂的氮杂吲哚(azaindole)衍生物使用;与Myc的抑制剂使用;与弗林(furin)抑制剂及其他前蛋白转化酶使用;与GPBP-1抑制剂使用,选择的与p21抑制剂一并使用;或与PGE₂抑制剂使用。对于比生群及其类似物及衍生物的药物组合的具体发明范例包含与阿糖胞苷使用在儿童急性白血病(AML及ALL);与生存速抑制剂或调节剂使用,如下所述;与PGE₂抑制剂使用;与可激活抗体靶向肿瘤特异性标记物使用。

[0276] (XV)化疗增敏(chemosensitization)

[0277] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过利用它们作为化疗增敏剂来达成,其中当单独使用时没有观察到可测量的活性,但与其他治疗剂结合时观察到更为迭加或协同的改善在功效上。一般范例包含:具有烷化剂的米索硝唑、具有顺铂的替拉扎明。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:作为结合拓扑异构酶抑制剂的一化疗增敏剂;作为结合伪核苷的一化疗增敏剂;作为结合伪核苷酸的一化疗增敏剂;作为结合胸苷酸合成酶抑制剂的一化疗增敏剂;作为结合信号转导抑制剂的一化疗增敏剂;作为结合顺铂或铂类似物的一化疗增敏剂;作为结合烷化剂的一化疗增敏剂;作为结合抗微管蛋白剂的一化疗增敏剂;作为结合抗代谢产物的一化疗增敏剂;作为结合黄莲素的一化疗增敏剂;作为结合芹菜素的一化疗增敏剂;作为结合秋水仙碱或秋水仙碱的类似物的一化疗增敏剂;作为结合染料木黄酮的一化疗增敏剂;作为结合依托泊苷的一化疗增敏剂;作为结合阿糖胞苷的一化疗增敏剂;作为结合喜树碱的一化疗增敏剂;作为结合长春花生物碱的一化疗增敏剂;作为结合5-氟尿嘧啶的一化疗增敏剂;作为结合姜黄素的一化疗增敏剂;作为结合迷迭香酸(rosmarinic acid)的一化疗增敏剂;或作为结合米托胍脞的一化疗增敏剂。

[0278] (XVI)化疗增效(chemopotentialiation)

[0279] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过利用它们作为化疗增效剂来达成,其中单独使用时观察到最小治疗活性但与其他治疗剂合并时观察到更为迭加或协同的改善在功效上。一般范例包含:具有伪核苷或伪核苷酸的二溴卫矛醇。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:作为结合伪核苷的一化疗增效剂;作为结合伪核苷酸的一化疗增效剂;作为结合胸苷酸合成酶抑制剂(thymidylate synthetase inhibitors)的一化疗增效剂;作为结合信号转导抑制剂的一化疗增效剂;作为结合顺铂或铂类似物的一化疗增效剂;作为结合烷化剂的一化疗增效剂;作为结合抗微管蛋白剂的一化疗增效剂;作为结合抗代谢产物的一化疗增效剂;作为结合黄连素的一化疗增效剂;作为结合芹菜素的一化疗增效剂;作为结合秋水仙碱或秋水仙碱的类似物的一化疗增效剂;作为结合染料木黄酮的一化疗增效剂;作为结合依托泊苷的一化疗增效剂;作为结合阿糖胞苷的一化疗增效剂;作为结合喜树碱的一化疗增效剂;作为结合长春花生物碱的一化疗增效剂;作为结合拓扑异构酶抑制剂的一化疗增效剂;作为结合5-氟尿嘧啶的一化疗增效剂;作为结合姜黄素的一化疗增效剂;作为结合迷迭香酸的一化疗增效剂;或作为结合米托胍腺的一化疗增效剂。

[0280] (XVII)治疗后病患管理

[0281] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过药物、治疗及诊断来达成,以允许对于以允许用化合物治疗的病患的最大益处。一般范例包含:疼痛管理、营养支持(nutritional support)、止吐剂、抗恶心治疗、抗贫血治疗、消炎药、生长因子。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:关联于疼痛管理的一治疗;营养支持;止吐剂;抗恶心治疗;抗贫血治疗;抗炎剂;解热剂(antipyretics);免疫刺激剂;或生长因子。

[0282] (XVIII)替换的医药支持/治疗后的支持

[0283] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用未批准/非传统治疗剂或方法来达成,以强化降低副作用的效果。一般范例包含:催眠、针灸、冥想、草本药物及萃取物、应用运动学(applied kinesiology)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:催眠;针灸;冥想;通过人工合成或通过包含天然消炎药的萃取物的一草本药物[包括大黄酸(rhein)或白菊(parthenolide)];免疫刺激物(例如在松果菊中发现的);抗菌剂(例如黄连素);黄酮类化合物(flavonoids)、异黄酮(isoflavones),及黄酮(flavones)(例如芹菜素(apigenenin)、染料木黄酮、染料木苷(genistin)、6''-O-丙二酰基染料木苷(6''-O-malonylgenistin)、6''-O-乙酰基染料木苷(6''-O-acetylgenistin)、大豆黄酮(daidzein)、大豆苷(daidzin)、6''-O-丙二酰基染料木苷、6''-O-乙酰基染料木苷、黄豆黄素(glycitein)、大豆异黄酮(glycitin)、6''-O-丙二酰基黄豆黄苷(6''-O-malonylglycitin)、及6''-O-乙酰基黄豆黄苷(6''-O-acetylglycitin));或应用运动学。

[0284] (XIX)原料药产品改善

[0285] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过改变医药的原料物质来达成。一般范例包含:盐的形式(salt formation)、均质晶体结构、纯异构体。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:游离碱形式;盐的形式;均质晶体结构;非晶结构;纯异构体;提高纯度;或较低残余溶剂与重金属。

[0286] (XX)稀释剂系统

[0287] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在用来溶解及递送/呈送用于给药的化合物的稀释剂内的改变来达成。一般范例包含:聚氧乙烯蓖麻油-EL(Cremophor-EL)、用于水溶性差化合物的环糊精(cyclodextrins)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:乳胶;二甲基亚砷(dimethylsulfoxide)(DMSO);N-甲基甲酰胺(N-methylformamide)(NMF);二甲基甲酰胺(dimethylformamide)(DMF);二甲基乙酰胺(dimethylacetamide)(DMA);乙醇(ethanol);苯甲醇(benzyl alcohol);用于注射的含右旋糖水(dextrose-containing water);聚氧乙烯蓖麻油;环糊精;或聚乙二醇(PEG)。

[0288] (XXI)溶剂系统

[0289] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在用于或需要溶解用于给药的化合物或用于进一步稀释的溶剂内的改变来达成。一般范例包含:乙醇、二甲基乙酰胺(DMA)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用乳胶;DMSO;NMF;DMF;DMA;乙醇;苯甲醇;用于注射的含右旋糖水;聚氧乙烯蓖麻油;PEG;及或盐系统。

[0290] (XXII)赋形剂(excipients)

[0291] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在材料/赋形剂、缓冲剂或需要防腐剂的改变来达成,以稳定及呈送用于适当给药的化学化合物。一般范例包含:甘露醇(mannitol);白蛋白(albumin);EDTA;亚硫酸氢钠(sodium bisulfite);苯甲醇。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用甘露醇;使用白蛋白;使用EDTA;使用亚硫酸氢钠;使用苯甲醇;使用碳酸盐缓冲剂;使用磷酸盐缓冲液;使用聚乙二醇(PEG);使用维生素A;使用维生素D;使用维生素E;使用酯酶抑制剂(esterase inhibitors);使用细胞色素P450抑制剂(cytochrome P450inhibitors);使用多重药物抗性(MDR)抑制剂;使用有机树脂;或使用洗涤剂(detergents)。

[0292] (XXIII)剂量型式

[0293] 对于次佳化疗剂的改善是通过在依据给药路径、效果持续时间、需要的血浆水平、曝露于正常组织潜在的造成副作用、及曝露于代谢酶的化合物潜在剂量形式的改变来达成。一般范例包含:片剂(tablets)、胶囊(capsules)、外用凝胶(topical gels)、药膏(creams)、贴片(patches)、栓剂(suppositories)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用片剂;使用胶囊;使用外用凝胶;使用外用药膏;使用贴片;使用栓剂;使用冻干剂型填充剂(lyophilized dosage fills);使用立即释放制剂(immediate-release formulation);使用缓慢释放制剂(slow-release formulations);使用控制释放制剂(controlled-release formulations);使用液体在胶囊内;或使用脂质体制剂。

[0294] (XXIV)剂量套组及包装

[0295] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在剂量形式、容器/密封系统、混合和剂量编制和呈送的准确性的改变来达成。一般范例包含:为了保护以防止光线的琥珀色的瓶(amber vials)、或具有专门涂层的瓶塞。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:为了保护以防止光线的琥珀色的瓶的使用;以及具有专门涂层以改善保质期稳定性的瓶塞。其他形式的剂量套组及包装在本领域中也是已知的以及可例如包含:瓶、安瓿瓶(ampules)、罐、静脉内袋或其他容器。

[0296] (XXV)药物递送系统

[0297] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用递送系统

来改善药物产品的潜在属性来达成,例如方便性、效果的持续时间、或减少毒性。一般范例包含:纳米颗粒;生物可消化的聚合物;脂质体;缓慢释放注射凝胶;微球。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用口服剂量型式;使用纳米晶;使用纳米颗粒;使用共溶剂(cosolvents);使用浆料;使用糖浆;使用生物可消化的聚合物;使用脂质体;使用缓慢释放注射凝胶;使用微球;使用两亲性嵌段共聚物系统(amphiphilic block copolymer systems);使用乳胶媒介物,包含通过可生物相容的表面活性剂的 α -生育醇的一乳胶;使用可生物降解聚合物组成物,包含磷及脱氨基酪氨酸L-酪氨酸键(desaminotyrosyl L-tyrosine linkages)在聚合物骨架中;使用大致无水的、可注射的半固体组成物,包含一不溶于水的脂肪酸基质(water immiscible fatty acid matrix)及一细胞抑制剂;使用亲脂性媒介物(lipophilic vehicles);使用酸碱值依赖性的载体,包括含有至少一可电离基团(ionizable group)的一化合物;使用酸碱值依赖性的载体,包含一单羧酸,具有至少8个碳及大致小于以重量计为10%的两性离子磷脂(zwitterionic phospholipids);使用脂质体,包含比生群或其衍生物或类似物,之后是包含一引发剂的一脂质纳米颗粒的给药;或使用非聚乙二醇化脂质体(nonpegylated liposomes)。

[0298] (XXVI)药物偶联形式

[0299] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过改变具有共价、离子或氢键基的母体分子来达成,以改变功效、药动学、代谢、或给药途径。一般范例包含:聚合物系统,例如聚乙二醇、聚交酯(poly lactides)、聚乙交酯(polyglycolides)、氨基酸、肽、多价链接基、偶联到白蛋白。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用聚合物系统,例如使用聚乙二醇;使用聚交酯;使用聚乙交酯;使用氨基酸;使用肽;使用多价链接基;使用偶联到脂肪酸;使用偶联到脂肪醇;使用偶联到类弹性蛋白肽;使用与多株或单株抗体、蛋白质或肽的偶联;使用与通过一带电荷或预带电荷的交联剂(pro-charged cross-linker)的细胞键结剂的偶联;使用抗体靶向于肿瘤标记物的偶联;使用可生物降解的聚合物-生物活性基的偶联;使用与具有一第二碱性氮原子及一键结剂的2-硝基咪唑化合物的偶联;使用与阶梯支架的聚醚化合物(ladder frame polyether compounds)的偶联,包含来自布雷凡诺(brevenal)、布雷维欣(brevisin)、塔穆拉米(tamulamide)、短裸甲藻毒素(brevetoxins)、半短裸甲藻毒素(hemibrevetoxins)、黑儿茶(gambierols)及甘比亚酸(gambieric acids)的衍生物;使用与具有一或更多非天然氨基酸残基阶梯处于在重或轻链中的特定位置处的偶联;使用偶联到一唾液酸黏附素(sialoadhesin)键结基;使用脱镁叶绿酸盐- α (pheophorbide- α)的偶联;使用偶联到多成分纳米链;使用偶联到包含一掩蔽基(masking moiety)、一可裂解基及一特定键结到介白素-6(interleukin-6)的一抗体的可激活抗体;使用包含亲水性交联剂的偶联;使用偶联到特定对于p97的抗体;使用包含结合一叠氮基(azido group)的一修饰的氨基酸的偶联;使用偶联到白蛋白;或使用偶联到叶酸。

[0300] (XXVII)化合物的类似物

[0301] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过改变具有可以改变功效、减少毒性、改善药学表现、额外化学功能、与给药的特定途径兼容、或改变治疗剂的代谢的分子的母体结构来达成。一般范例包含:改变侧链以增加或减少亲油性;额外的化学功能以改变反应性、电子亲和力、或结合能力;盐型式;偶联到白蛋白。对于比生群及其类

似物及衍生物的具体发明范例包含:侧链的改变以提高或降低的亲油性;额外化学功能的加入以改变反应性、电子亲和力或结合能力;盐型式;偶联到白蛋白。

[0302] (XXVIII)前驱药物

[0303] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过改变分子来达成,以使用在导入到本体之后的被裂解以显示优选活性分子的一部分分子中的活性分子变体,来获得改善的药学表现。一般范例包含:酶敏感性酯、二聚体、希夫碱(Schiff bases)。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:酶敏感性酯的使用;二聚体的使用;希夫碱的使用;比哆醛复合物的使用;咖啡因复合物的使用;纤溶酶原激活前驱药物(plasmin-activated prodrugs)的使用;一药物靶向复合物的使用,所述药物靶向复合物包含:一目标载体分子,敏感的分配到一特定细胞类型或包含所述特定细胞类型组织;一链结剂,被存在于处在所述特定细胞类型的周围的一有效浓度的一分子影响;及欲传递到所述特定细胞类型的一治疗活性剂;或一前驱药物分子的使用,所述前驱药物分子包含:比生群或比生群的一衍生物或类似物的一偶联;一特异性蛋白酶可裂解肽,及选择的,一靶向肽,具有所述前驱药物分子,在通过在癌症细胞之内或靠近所述癌症细胞的蛋白水解酶进行的一特异性蛋白酶可裂解肽的降解之前大致上是无活性的。

[0304] (XXIX)多重药物系统

[0305] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用额外化合物来达成,例如当在适合的方式给药时可以了解独特及有益效果的治疗或生物剂。一般范例包含:多重药物抗性的抑制剂;特定药物抗性抑制剂;选择的酶的特定抑制剂;信号转导抑制剂;修补抑制剂。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含使用比生群或其类似物及衍生物,其具有:使用多重药物抗性的抑制剂;使用特定药物抗性抑制剂;使用选择的酶的特定抑制剂;使用信号转导抑制剂;使用甲异靛;使用伊马替尼;使用羟基尿素;使用达沙替尼;使用卡培他滨;使用尼洛替尼;使用修补抑制剂;使用具有非重叠副作用(non-overlapping side effects)的拓扑异构酶抑制剂;PARP抑制剂;EGFR抑制剂;或HDAC抑制剂。

[0306] (XXX)生物治疗增强

[0307] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过它使用当作增敏剂/增效剂结合生物反应调节剂来达成。一般范例包含:使用当作增敏剂/增效剂结合生物反应调节剂、细胞激素(cytokines)、淋巴激素(lymphokines)、治疗性抗体(therapeutic antibodies)、反义治疗(antisense therapies)、基因治疗。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用当作增敏剂/增效剂结合生物反应调节剂;使用当作增敏剂/增效剂结合细胞激素;使用当作增敏剂/增效剂结合淋巴激素;使用当作增敏剂/增效剂结合治疗性抗体;使用当作增敏剂/增效剂结合反义治疗;使用当作增敏剂/增效剂结合;使用当作增敏剂/增效剂结合基因治疗;使用当作增敏剂/增效剂结合核酶;使用当作增敏剂/增效剂结合RNA干扰(RNA interference);使用当作增敏剂/增效剂结合疫苗(细胞的或非细胞的);或使用当作增敏剂/增效剂结合干细胞(stem cells)。

[0308] (XXXI)生物治疗抵抗调节

[0309] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过利用它们的选择性使用以克服对于生物治疗的有效使用的发展中或完全的抗性来达成。一般范例包含:

肿瘤抵抗于生物反应调节剂、细胞激素、淋巴激素、治疗性抗体、反义治疗、基因治疗的作用。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：使用于对抗肿瘤抵抗于生物反应调节剂的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于细胞激素的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于淋巴激素的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于治疗性抗体的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于反义治疗的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于基因治疗的作用；使用于对抗肿瘤抵抗于核酶的作用；或使用于对抗肿瘤抵抗于RNA干扰的作用。

[0310] (XXXII)放射治疗增强

[0311] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过利用他们与电离辐射、光疗法(phototherapies)、热疗法、射频生成疗法(radio-frequency generated therapies)结合的使用来达成。一般范例包含：缺氧细胞增敏剂、放射增敏剂/保护剂、光敏剂、放射修补抑制剂。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：与缺氧细胞增敏剂使用；与放射增敏剂/保护剂使用；与光敏剂使用；与放射修补抑制剂使用；与硫醇耗竭(thiol depletion)使用；与血管靶向剂使用；与放射性粒子(radioactive seeds)使用；与放射性核素(radionuclides)使用；与放射性标记抗体使用；与近距离放射治疗使用；或与生物还原烷化剂使用。

[0312] (XXXIII)行动的新机制

[0313] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过优化它们的效果来达成,通过判断行动或化合物的生物目标的各种机制为了更了解及精确于较好利用分子的效果。一般范例包含：用于慢性粒细胞白血病(AML)的伊马替尼(基利克)、用于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia; APL)的三氧化砷、用于APL的维甲酸。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：与聚ADP核糖聚合酶的抑制剂使用；与影响血管的化剂使用；与促进血管扩张(vasodilation)的化剂使用；与致癌基因靶向剂(oncogenic targeted agents)使用；与信号转导抑制剂使用；与诱导EGFR抑制的化剂使用；与诱导蛋白激酶C抑制的化剂使用；与诱导磷脂酶C下调的化剂使用；与诱导jun下调的化剂使用；与调节组蛋白基因(histone genes)表现剂使用；与调节VEGF表现剂使用；与调节鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase)表现剂使用；与调节jun D表现剂使用；与调节v-jun表现剂使用；与调节GPCRs表现剂使用；与调节蛋白激酶A表现剂使用；与调节除了蛋白激酶A的蛋白激酶表现剂使用；与调节端粒酶表现剂使用；与调节前列腺特异性基因表现剂使用；与调节组蛋白去乙酰酶表现剂使用；或与调节CHK2检查点激酶表现剂使用。

[0314] (XXXIV)选择性靶标细胞群体的治疗剂

[0315] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过更精确辨识及曝露化合物到化合物效果能被最大利用的所选择的细胞群体来达成。一般范例包含：用于缺氧细胞的替拉扎明及丝裂霉素C、用于进入有丝分裂的细胞的长春花生物碱。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含：使用以抵抗放射敏感细胞；使用以抵抗放射抵抗细胞；使用以抵抗能量耗尽细胞；使用以抵抗内皮细胞。

[0316] (XXXV)与增强活性的化剂使用

[0317] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用化剂来达成,以增强氨萘菲特或氨萘菲特的衍生物或类似物的活性。一般范例包含：与烟酰胺(nicotinamide)、咖啡因、粉防己碱、或黄连素使用。对于比生群及其类似物及衍生物的具

体发明范例包含:与烟酰胺使用;与咖啡因使用;与粉防己碱使用;或与黄连素使用;

[0318] (XXXVI)使用来调节DNA甲基化

[0319] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用比生群或其衍生物或类似物来达成,以调节DNA甲基化。已知的是异常的DNA甲基化与恶性肿瘤相关。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用以促进基因沉默(promote gene silencing);或与抑制DNA甲基化的药物使用。去甲基化的效果描述在L.Suarez及S.D.Gore,“去甲基化的去神秘化”,血液杂志121,1488-1489(2011年),通过引用并入本文。抑制DNA甲基化的药物被描述在Geroni等人提出的PCT专利申请公开案的W02009/106549号,通过引用并入本文。抑制DNA甲基化的药物包含但不限于:5'-氮杂胞苷(5'-azacytidine)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷(5-aza-2'-deoxycytidine)、扎布拉林(zebularine)、L-甲硫氨酸(L-methionine)、阿皮西定(apicidine)、胍屈嗪(hydralazine)、普鲁卡因胺(procainamide)、和针对用于DNA甲基转移酶的mRNA的反义寡核苷酸。抑制DNA甲基化的额外药物包含组蛋白去乙酰酶(HDAC)的抑制剂。这些化合物包含但不限于,揭示在Bair等人提出的PCT专利申请公开案第W0 02/22577号的化合物,通过引用并入本文,包含但不限于,N-羟基-3-[4-[[[(2-羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、辛二酰苯胺氧肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid)、4-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物、丁酸、N-羟基-N'-3-吡啶基辛二酰胺(pyroxamide)、曲古菌素A(trichostatin A)、奥克氟汀(oxamflatin)、阿皮西定(apicidin)、缩酚酸肽(depsipeptide)、狄普德星(depudecin)、沓帕星(trapoxin)、HC毒素、及苯丁酸钠。

[0320] (XXXVII)使用以抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍

[0321] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用比生群或其衍生物或类似物来达成,以抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍(telomere dysfunction)。已知的是在维持端粒长度的端粒酶表现及活性是关联到细胞的无限增殖及致癌;端粒酶在大多数人类肿瘤细胞中是有活性的但在大多数人类体细胞中一般是无活性的。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用来抑制端粒酶;或使用来诱导端粒功能障碍。

[0322] 使用比生群衍生物来干扰端粒功能揭示在M.Folini等人的“通过鸟粪嘌呤四股结构配体选择的比生群区域异构体(Regioisomer)端粒功能”,Biochem.Pharmacol.杂志79:1781-1790(2010年),通过引用并入本文。端粒酶是负责端粒长度的维持的一种核糖核蛋白逆转录酶。它的表现关联到细胞的无限增殖及致癌,因为它是在大多数人类肿瘤细胞中表现,但是在大多数人类体细胞中没有活性。典型的,抑制端粒酶导致以相关于初始端粒长度的时间依赖方式的细胞衰老或凋亡。另外,通过端粒功能诱发障碍能迅速诱发肿瘤细胞的危机;这必须由端粒酶活性的抑制来区分。许多蛋白质涉及维护复杂端粒结构。当复杂端粒结构被破坏或崩溃时,它激活能比得上由DNA损伤所推动的信号级联,及导致细胞周期停滞(加速衰老)或细胞凋亡。端粒酶的基材是在DNA的端粒中。这些是具有是3'-突出外伸100-200个碱基长度的双股DNA部分,由重复的非编码序列形成,典型的是在人体内的TTAGGG(SEQ ID NO:1)。在类似于其他富含鸟嘌呤的结构中,单链部分可以折迭成一个称为鸟粪嘌呤四股结构配体的结构,其包含四个胡思町碱基对鸟嘌呤残基。胡思町碱基对是一种为了

DNA内的碱基对来取代传统的沃森-克里克碱基对(Watson-Crick base pair)。某些配体稳定这种不寻常的DNA碱基对的排列和损害端粒-端粒酶的相互作用,因此干扰通过端粒酶催化的端粒延伸步骤的催化。某些配体也能取代端粒键结蛋白质,例如正常涉及端粒封盖的TRF2和POT1,因而允许识别作为DNA损伤区域的游离末端序列。比生群及其衍生物及类似物共享化合物的一般的共识结构基元,来抑制端粒酶活性或破坏端粒结构。这结构基包含键结到质子化侧链的大平面芳族表面。在具有这种结构基的化合物中,DNA键结主要的通过堆栈在一个终端G-四联体(G-tetrad)上发生,而通过疏水/离子的相互作用到DNA凹槽内,侧链有助于复合物的稳定性。侧链的数目及位置影响葱/鸟粪嘌呤四股结构配体的相互作用。这种衍生物能选择性的稳定鸟粪嘌呤四股结构配体的折迭。端粒酶抑制关联于鸟粪嘌呤四股结构配体对于这种衍生物的辨识。这些衍生物中的至少一些能够诱导抗增殖的影响,并在端粒酶-正向及ALT-正向的肿瘤细胞中处在端粒水平的DNA损伤反应。这种结果关联于细胞周期蛋白依赖性(cyclin-dependent)激酶抑制剂p21^{waf1},其已知涉及于通过端粒功能障碍引发的衰老通路。也有三甲基K9组蛋白H3(trimethyl K9histone H3)的增强表现,其是提示在染色质结构(chromatin structure)中的细胞衰老相关的变化的标记。衰老相关的β-半乳糖苷酶(β-galactosidase)的表现也增强。这些反应是相关于处在端粒水平的DNA损伤信号的发生。使用比生群类似物及衍生物的结果表明额外具体的交互反应形成在4,5-二氢-1H-咪唑-2-基脲基团及鸟粪嘌呤四股结构配体的结构之间。这些类似物及衍生物能通过下列两者时皆起作用:处于端粒酶水平时,通过干扰基材识别及因此抑制其催化活性;及处于端粒水平时,通过抑制它的组织。这些结果表明一个衰老途径的药物介导的活化。

[0323] 这些结果表明比生群类似物及衍生物能与其他端粒酶抑制剂使用,包含BPPA[2,6-双(3-哌啶基丙酰胺)蒽醌]、儿茶素[(-)-epigallocatechin gallate]、H-72,6-双(3-哌啶基丙酰胺)蒽醌、β-玉红霉素(β-rubromycin)及BIBR1532(2-[[(2E)-3-(2-萘基)-1-氧代-2-丁烯基-1-基]氨基]苯甲酸)。

[0324] (XXXVIII)使用来激活巨噬细胞或诱导先天免疫

[0325] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用比生群或其衍生物或类似物来达成,以激活巨噬细胞或诱导先天免疫。巨噬细胞桥接先天和后天免疫。巨噬细胞的角色被描述在J.Rothman及Y.Patterson的“活减毒(Live-Attenuated)的基于利斯特氏菌(Listeria-Based)的免疫疗法”,Exp.Rev.杂志1:493-504(2013年),通过引用并入本文,其显示遗传工程利斯特氏菌菌株在促进通过巨噬细胞的活性介导的先天和适应性免疫反应的有效性。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:使用来激活巨噬细胞;使用来诱导先天免疫;或使用来诱导后天免疫。

[0326] B.S.Wang等人的“通过以比生群活化的同基因巨噬细胞的过继转移的小鼠淋巴瘤的免疫治疗”Cancer Res.杂志46:503-506(1986年),及B.S.Wang等人的“使用抗肿瘤剂9,10-蒽二甲醛双[4,5-二氢-1H-咪唑1-2y1)脲)二盐酸盐比生群的肿瘤-抑制细胞生长的巨噬细胞的活化”Cancer Res.杂志44:2363-2367(1984年),皆通过引用并入本文,揭示使用比生群可以活化巨噬细胞,及这种活化的巨噬细胞具有在体内的抗肿瘤药效果。这些效果似乎涉及后天免疫,通过直接的活化肿瘤杀害T细胞,既然活化巨噬细胞的同种异体移植显示以消除在接受者内的肿瘤,以及通过先天免疫,既然比生群活化的巨噬细胞的上清液具有一较少但仍重要的治疗效果在负有肿瘤受体小鼠。另外,存在具有诱导凋亡的肿瘤细胞

的作用的免疫剂,以及这种化剂的使用在下面进一步描述。这种方法描述在D.Tormo等人的“用于治疗诱发在黑色素细胞的自噬与细胞凋亡的先天免疫的靶向活化”,癌症细胞(Cancer Cell)杂志16:103-114(2009年),通过引用并入本文。这些化剂包含聚肌苷-聚胞苷酸(polyinosine-polycytidylic acid),特别是当复合到聚乙烯亚胺(polyethyleneimine)。

[0327] (XXXIX)使用来抑制生存素的表现或与生存素的抑制剂或调节剂使用

[0328] 比生群类似物及衍生物也选择性的抑制对于生存素的基因启动子(gene promoter)活性(BIRC5)及在体外下调生存素,导致细胞凋亡(T.G.Glaros等人,“生存速抑制剂NSC80467及YM1155诱导DNA损伤反应”,Cancer Chemother.Pharmacol.杂志70:207-212(2012年),通过引用并入本文)。生存素通过BIRC5基因编码及是细胞凋亡家族的抑制剂(inhibitor of apoptosis family;IAP family)的成员。生存素蛋白质发挥功能以抑制蛋白酶活化及从而导致细胞凋亡的负向调节。生存素蛋白质常常在肿瘤细胞中高度表现。生存素表现是通过细胞周期来高度调节及仅在G2/M期表现。生存素通过在有丝分裂过程中与微管蛋白的相互作用,定位于有丝分裂纺锤体。生存素的调节链结到p53蛋白质及是Wnt途径的直接目标,它也是通过 β -连环蛋白(β -catenin)来上调。因此,生存素是细胞凋亡的调节剂及作用来对抗细胞凋亡。作为抗细胞凋亡的蛋白质,它是用于癌症的药物治疗的潜在目标,因为它的活性可促进对于抗肿瘤治疗剂的抵抗。二个细胞凋亡的主要途径已经在哺乳动物细胞中辨认。第一个途径,指定的外途径,是通过配体键结到细胞表面三聚体膜死亡受体来激发,以及导致半胱天冬酶-8(caspase-8)的活化。第二个途径,指定的外途径,涉及线粒体(mitochondria),其通过释放细胞色素c反应于前凋亡信号,其反过来键结和激活凋亡蛋白酶激活因子-1(protease-activating factor-1),引起多蛋白半胱天冬酶活化(caspase-activating)复合物(凋亡体)的组装,及导致半胱天冬酶-9的活化及蛋白酶级联(protease cascade)的启动。对细胞凋亡的外在和内在途径聚集于参与细胞凋亡的下游作用者半胱天冬酶上。这些中的一些,例如半胱天冬酶-3及半胱天冬酶-7,是通过凋亡抑制蛋白质(IAPs)的抗凋亡蛋白称为的内源家族来抑制的目标。这家族的一些成员也干扰半胱天冬酶-9的处理,细胞凋亡的线粒体途径的上游初始。人类基因组编码八个IAP家族成员,包括凋亡蛋白X链结(X-IAP)、cIAP1、cIAP2、ML-IAP(Livin;K-IAP)、Naip、ILP2(TS-IAP),阿波罗/布鲁斯和生存素的抑制剂。人类生存素基因跨在17号染色体上的端粒位置14.7kb上及从缺乏TATA(TATA-less)、富含GC(GC-rich)的启动子转录,以产生野生型转录物和四种不同的剪接变体的mRNA分子(splice variant mRNA molecules)。野生型人类生存素是142个氨基酸的16.5kD的蛋白质,及由单一杆状病毒IAP重复域(baculovirus IAP repeat domain)和扩展C-末端 α -螺旋卷曲螺旋结构域(C-terminal α -helical coiled-coil domain)所组成;生存素保护分子不包含在其他IAP发现的RING-指域(RING-finger domain)。有相当多的证据指向生存素的在两种细胞凋亡控制和细胞分裂功能的角色。生存素是一种染色体运送蛋白,其中期定位于(metaphase)的动粒(kinetochores),在后期转移到中央纺锤体中间区和末期聚集在中期主体(mid-bodies)。与内着丝粒蛋白(inner centromere protein)、极光激酶B(Aurora B)和波雷雅林/达斯拉B(Borealin/Dasra B)的物理相互作用是被需要的来把复合物瞄准到内着丝粒蛋白,以适当的形成双极主轴(bipolar spindle)和完成细胞质分裂。涉及基因组保真度的保存及的微小管动态调节的

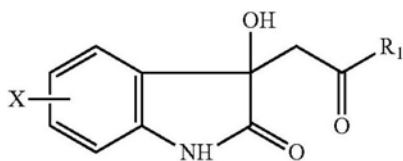
这种功能,需要在有丝分裂期的生存素基因的细胞周期依赖性转录的密切控制,以及包含通过p34^{cdc2}及极光激酶B的磷酸化的蛋白质的翻译后修饰,及通过Lys48和Lys63键结的单泛素化(monoubiquitination)。这种途径可能在正常的、分化的细胞是显性的,及可能在成人组织构成生存素的主要功能。然而,有证据显示,生存素在许多癌系中的G₂/M细胞隔间上调。已经描述其他非细胞循环依赖性的机制驱使不依赖有丝分裂的生存素基因转录,其涉及组织结构形环行(tissue patterning circuits)(Wnt/ β -连环蛋白)、细胞因子激活信号转导者及活化者的转录-3(signal-transducer-and-activator-of-transcription-3)、协同刺激消息(costimulatory messages),例如OX-40的、及多效信令机制(pleiotropic signaling mechanisms),例如鼠胸腺瘤病毒癌基因同源物1(v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1)或蛋白激酶B(AKT)及典型的执行于在发育期间及在癌症细胞中上调的核因子- κ B(nuclear factor- κ B)。这些非细胞循环依赖性的途径可能在肿瘤细胞中是显性的。通过这些非细胞周期依赖性机制产生的生存素的一部分介导通过与辅助因子的分子间合作的细胞凋亡,辅助因子包含包括B型肝炎病毒X相互作用蛋白(hepatitis B virus X-interacting protein)、致癌病毒B型肝炎病毒X蛋白的目标和X-IAP,导致抑制半胱天冬酶-9过程的复合物的形成。再者,在线粒体生存素的亚细胞划分(subcellular compartmentalization),似乎在蛋白质的抗细胞凋亡功能发挥作用。具体的,最近报道生存素的线粒体池的存在,及发现的是,响应于细胞死亡激发,线粒体生存素迅速排出及释放到细胞质内,而它可以防止半胱天冬酶激活和抑制细胞凋亡。线粒体生存素可能是独占得有关于肿瘤的转化。也已经发现生存素具有核输出信号,以及在癌细胞内,扮演生存素的抗凋亡和有丝分裂可以通过它的核输出信号的突变来分离,其废除蛋白质的细胞保护活性,但仍允许有丝分裂进行。生存素的稳定性及功能需要分子伴侣(molecular chaperone)热休克蛋白90(Hsp90),其涉及Hsp90的ATP酶结构域及生存素杆状病毒IAP重复结构域。虽然生存素在特征自我更新和增殖的组织中表现,例如成人肝细胞、消化道粘膜细胞、T细胞及造血祖细胞(hematopoietic progenitor cells),它的表现是比转化细胞显着的低。生存素基因的全体失调可以通过癌基因或肿瘤抑制基因的损失来介导,例如野生型p53蛋白质。也有大量证据表明,生存素在人类癌症细胞的耐药表现型扮演重要作用。例如,已经显示紫杉醇诱导的微小管稳定性及有丝分裂停滞增加生存素的表现,其滋生的细胞存活途径用来抵消紫杉醇诱导的细胞凋亡。也可能涉及其他途径。例如,雷帕霉素(rapamycin)途径的哺乳动物目标,其构成对于胁迫条件的传感器网络,通过增加生存素水平可以涉及抵抗紫杉醇。还有,在前列腺癌细胞中的雷帕霉素活化的类胰岛素生长因子-1介导的哺乳动物目标可以正向的调节生存素水平,通过有利稳定性及生存素mRNA池的翻译及使用雷帕霉素的雷帕霉素抑制的哺乳动物目标,单独的或与紫杉醇合并,可以废除生存素的增加。生存素也可以介导阻抗于其它抗肿瘤治疗剂和放射线。因此,抑制或阻挡生存素的表现或活性的化剂可以是有用的在治疗恶性肿瘤,特别是通过避免或减少抵抗化疗剂的发展或通过促进细胞凋亡。

[0329] 比生群或其衍生物或类似物也可以与生存素抑制剂或调节剂使用。

[0330] 生存素抑制剂包含但不限于: NSC80467(2-甲基-1-(2-甲基丙基)-3-[2-(4-硝基苯基)-2-氧代乙基]苯并[f]苯并咪唑3-鎓-4,9-二酮溴化物); YM1155((1-(2-甲氧乙基)-2-甲基-4,9-二氧代-3-(吡嗪-2-基甲基)-4,9-二氢-1H-萘并[2,3-d]咪唑鎓溴化

物));SPC3042(锁定的反义核酸设计当成反义16个聚体的LNA间隔聚体(J.B.Hansen等人,“SPC3042:促凋亡生存素抑制剂”,Mol.Cancer Ther.杂志7:2736-2745(2008年)),靶向到包含在生存素转录的外显子4中的开放读取框(open reading frame)的终止密码子(stop codon)的区域;NU6140(4-(6-环己基甲氧基-9H-嘌呤-2-基氨基)-N,N-二乙基苯甲酰胺);毒黄素(toxoflavin);藤黄酸(gambogic acid);LLP-3(4-(3,5-二(苄氧基)苯基)-6-(5-氯-2-羟基苄基)-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-腈)ISIS23722;(6S,9S)-N-苄基-6-(4-羟基苄基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-数][1,2,4]三嗪-1-甲酰胺;4-(((6S,9S)-1-(苄基氨基甲酰基)-2,9-二甲基-4,7-二氧化-8-(喹啉-8-基甲基)八氢-1H-吡嗪并[2,1-C][1,2,4]三嗪-6-基)甲基)苯基磷酸二氢酯;四-0-甲基愈创木酸(tetra-0-methyl-nordihydroguaiaretic acid);丁烷桥改性的(butane-bridge-modified)四-0-甲基愈创木酸,包含1,4-双[3,4-双[3-(哌啶-1-基)丙氧基]苄基]-丁烷;通过醚键或氨基甲酸酯键的四取代愈创木酸衍生物;四甘氨酸愈创木酸;LY2181308;二氯乙酸;及ICG-001((6S,9aS)-6-(4-羟基苄基)-N-苄基-8-(萘-1-基甲基)-4,7-二氧化-六氢-2H-吡嗪并[1,2-a]嘧啶-1(6H)-甲酰胺)。其他生存素抑制剂及用于抑制生存素表现的方法揭示在对于Odagami等人提出的美国专利案第8,455,488号、对于Huang等人提出的美国专利案第8,318,815号、对于Chen等人提出的美国专利案第8,232,277号、对于Chen等人提出的美国专利案第8,178,527号、对于You等人提出的美国专利案第7,959,923号、由Odagami等人提出的美国专利申请公开案第20120088770号、由Kouji等人提出的美国专利申请公开案第20110263607号、由Odagami等人提出的美国专利申请公开案第20110092459号、由He等人提出的美国专利申请公开案第20090304695号、由You等人提出的美国专利申请公开案第20090202539号、由You等人提出的美国专利申请公开案第20080267951号、由You等人提出的美国专利申请公开案第20060040883号、及由Kandimalla等人提出的美国专利申请公开案第20030125287号,所有的这些都通过引用并入本文。

[0331] 另外的生存素抑制剂被揭示在:对于Berezov等人提出的美国专利案第7,710,068号,及包含式(A-1)的化合物:



[0332]

(A-1),

[0333] 其中:X是氢、卤素、羟基、烷氧基、或C₁-C₄直链或支链烷基;及R₁是C₁-C₆直链或支链烷基或环烷基选择性的以卤素、硝基、胺、或二氧杂环戊烯)。抑制剂或调节剂或生存素也被揭示在对于Hansen等人提出的美国专利案第8,026,355号(寡核苷酸,特别是反义寡核苷酸,靶向于核酸编码生存素)及在对于Wendt等人提出的美国专利案第7,910,742号(一化合物,由下列组成的一族群中选出:叔丁基4-(((5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)(甲基)氨基)羧基)-1-哌啶甲酸乙酯;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰基-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧

代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N,4-二甲基-4-哌啶甲酰胺;叔丁基4-(((5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)(甲基)氨基)羰基)-4-苯基-1-哌啶甲酸乙酯;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-苄基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4-吡啶基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(4-氰基苯基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-(4-乙酰基苯基)-N-(1-(4-乙酰基苯基)-N)-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰基-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-4-吡啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(甲氧基乙酰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-丁酰基-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-甲基丁酰基)-4-吡啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4,4,4-三氟丁酰基)-4-吡啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(4,4,4-三氟丁酰基)-4-吡啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(四氢-2-呋喃基羰基)-4-哌啶甲酰胺;1-(3-丁烯酰基)-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(3-硝基丙醇)-4-吡啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环丙基羰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环丙基乙酰)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-1-(环己基羰基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-丙基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-苄乙基)-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(2-(2,6,6-三甲基-1-环己烯-1-基)乙基)-4-哌啶甲酰胺;1-(2-(苄氧基)乙基)-N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;N-(5-氯-3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-2-羟基苄基)-N-甲基-1-(3-(5-甲基-2-呋喃基)丁基)-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰基-N-((4'-氯-5-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-5-氰基(氰基)-6-氧代-1,6-二氢吡啶-2-基)-4-羟基(1,1'联苯)-3-基)甲基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺;1-乙酰基-N-(3-(4-(2-氯-5-(三氟甲基)苯基)-

5-氰基(氰基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-2-基)-5-环戊基-2-羟基苄基)-N-甲基-4-哌啶甲酰胺)。

[0334] (XL)与多重药物抗性逆转剂使用

[0335] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用具有多重药物抗性逆转剂的比生群或其衍生物或类似物来达成。多重药物抗性逆转剂包含但不限于,维拉帕米、N-肉豆蔻蛋白激酶C- α 伪底物肽;右维拉帕米(维拉帕米的镜向异构物);N-二茄呢醇-N,N'-双(3,4-二甲基苄基)亚乙基二胺、千金藤素(cepharanthine)、奎尼丁(quinidine)、利血平(reserpine)、氯丙嗪(chlorpromazine)和三氟拉嗪(trifluoperazine)(S.Akiyama等人,“反向多重耐药性通过长春碱类似物也抑制P-糖蛋白的光亲和标记的大多数药物”,Mol.Pharmacol.杂志33:144-147(1988年));三嗪衍生物(A.Dhainaut等人,“新三嗪衍生物作为多药耐药性的强效调节剂”,J.Med.Chem.杂志35:2481-2496(1992年);特芬那锭(terferadine);RU-486;二氢吡啶类似物(M.Kamiwatari等人,“由在人类细胞系的新合成二氢吡啶类似物的P-糖蛋白的 $[^3\text{H}]$ 叠氮平光标记($[^3\text{H}]$ Azidopine Photolabeling)的反向多重耐药性与抑制之间的关联性”,Cancer Res.杂志49:3190-3195(1989年);孢素衍生物(staurosporine derivative)NA-382(K.-I.Miyamoto等人,“通过新孢素衍生物,NA-382,在体外和体内的多重耐药的抑制”,Cancer Res.杂志53:1555-1559(1993年));尼格林B(ningalin B)类似物(对于Boger提出的美国专利案第7,250,409号);其他化剂(对于Ratain等人提出的美国专利案第5,786,344号;环孢素A、维拉帕米、头孢哌酮(cefoperazone)、N-乙氧羰基-7-氧代-星形孢菌素(NA-382);硝苯地平(nifedipine)、尼群地平(nitrendipine)、尼卡地平(nicardipine)及地尔硫卓(diltiazem);其他二氢吡啶类;噻帕米(tiapamil);尼索地平(nisoldipine);尼莫地平(nimodipine);尼群地平;吩噻嗪(phenothiazines);噻吨(thioxanthenes);氟奋乃静(fluphenazine);氯丙嗪(chlorpromazine);三氟丙嗪(triflupromazine);三氟拉嗪(trifluoperazine);丙氯拉嗪(prochlorperazine);黄体激素;黄体激素的代谢产物;替拉扎特;长春新碱;长春碱;放线菌素D;秋水仙碱;依托泊苷;柔红霉素;多柔比星;泰索帝;紫杉醇;他莫昔芬;利血平;代匹拉达(dipyramidole);氯喹(chloroquine);普萘洛尔(propranolol);特非那定(terfenadine);伊维菌素(ivermectin);及奎尼丁。额外的多重药物抗性逆转剂被揭示在对于Chen等人提出的美国专利案第8,673,914号;这些多重药物抗性逆转剂是磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase inhibitors),例如PDE5抑制剂,及包含西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他达拉非(tadalafil)、罗地那非(lodenafil)、乌地那非(udenafil)、苯甲酰胺那非(benzamidenafil)、米罗那非(miroadenafil)、阿伐那非(avanafil)、扎普司特(zaprinast)、SLX-2101、UK-371 800、UK-122764、淫羊藿苷(icariin)、DA-8159、及3-[4-(2-羟乙基)哌嗪-1-基]-7-(6-甲氧基吡啶-3-基)-1-(2-丙氧基乙基)吡啶并[3,4-B]吡嗪-2(1H)-酮。

[0336] (XLI)在组合方案(combinatorial regimes)中使用

[0337] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过在组合方案中使用比生群或其衍生物或类似物来达成。研究的显著区域是针对于用在把新免疫疗法与方法与旧的细胞毒性方式相结合的方法。对于比生群及其类似物及衍生物的具体发明范例包含:与诱导免疫活性的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与诱导巨噬细胞活

性的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一激素使用在作为一化疗剂的一组合方案;与抑制端粒酶的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与抑制生存素的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与诱导去甲基化的至少一化剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一佐剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一抗体使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一先天或后天性免疫激发剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一检查点抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一mTOR拮抗剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一Akt抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一缺口抑制剂(notch inhibitor)使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一HSP抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与至少一激酶抑制剂使用在作为一化疗剂的一组合方案;与阿糖胞苷使用在作为一化疗剂的一组合方案;与紫杉烷使用在作为一化疗剂的一组合方案;与紫杉醇使用在作为一化疗剂的一组合方案;与诱导端粒酶抑制的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一细胞激素使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与抑制生存素的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与诱导去甲基化的至少一化剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一佐剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一抗体使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一先天或后天性免疫激发剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一检查点抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一mTOR拮抗剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一Akt抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一缺口抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一HSP抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一磷脂酰肌醇3-激酶抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一激酶抑制剂使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一阿糖胞苷使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;与至少一紫杉烷使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案;或与至少一紫杉醇使用在作为诱导巨噬细胞活性的一化剂的一组合方案。

[0338] (XLII)与直接抗体偶联使用

[0339] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用具有直接抗体偶联的比生群或其衍生物或类似物来达成。

[0340] (XLII)与佐剂使用

[0341] 对于包含比生群及其类似物及衍生物的次佳化疗剂的改善是通过使用具有佐剂的比生群或其衍生物或类似物来达成。佐剂可以是但不限于GM-CSF、聚ICLC[羧甲基纤维素(carboxymethylcellulose)、聚肌胞苷酸(polyinosinic-polycytidylic acid)、聚L-赖氨酸(poly L-lysine)]、纳米粒、微米粒、铝盐、角鲨烯(squalene)、QS-21(来自含水溶性三萜糖苷的皂树(*Quillaja saponaria*)的一植物提取物)、病毒颗粒、IL-2、IL-7、IL-21及第1型干扰素。其他佐剂在本领域是已知的。

[0342] 因此本发明的一态样是一种改善次佳的给予药物治疗的功效及/或减少副作用的方法,包含多个步骤:

- [0343] (1) 辨识关联于所述药物治疗的功效及/或多个副作用的发生的至少一因素或参数;及
- [0344] (2) 修改所述因素或参数以改善所述药物治疗的所述功效及/或减少所述副作用。
- [0345] 典型的,因素或参数是从下列组成的一族群中选出:
- [0346] (1) 剂量调整;
- [0347] (2) 给药途径;
- [0348] (3) 给药的时间表;
- [0349] (4) 用于使用的指示;
- [0350] (5) 选择疾病阶段;
- [0351] (6) 其他指示;
- [0352] (7) 病患选择;
- [0353] (8) 病患/疾病表现型;
- [0354] (9) 病患/疾病基因型;
- [0355] (10) 前/后治疗制剂
- [0356] (11) 毒性管理;
- [0357] (12) 药动学/药效学监测;
- [0358] (13) 药物合并;
- [0359] (14) 化疗增敏;
- [0360] (15) 化学增效;
- [0361] (16) 治疗后病患管理;
- [0362] (17) 替换的医药支持/治疗后的支持;
- [0363] (18) 原料药产品改善;
- [0364] (19) 稀释剂系统;
- [0365] (20) 溶剂系统;
- [0366] (21) 赋形剂;
- [0367] (22) 剂量型式;
- [0368] (23) 剂量套组及包装;
- [0369] (24) 药物递送系统;
- [0370] (25) 药物偶联形式;
- [0371] (26) 化合物的类似物;
- [0372] (27) 前驱药物;
- [0373] (28) 多重药物系统;
- [0374] (29) 生物治疗增强;
- [0375] (30) 生物治疗抵抗调节;
- [0376] (31) 放射治疗增强;
- [0377] (32) 行动的新机制;
- [0378] (33) 选择性靶标细胞群体的治疗剂;
- [0379] (34) 与增强活性的化剂使用;
- [0380] (35) 使用来调节DNA甲基化;

- [0381] (36)使用以抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍;
- [0382] (37)使用来激活巨噬细胞或诱导先天免疫;
- [0383] (38)使用来抑制生存素的表现或与生存素的抑制剂或调节剂使用;
- [0384] (39)与多重药物抗性逆转剂使用;
- [0385] (40)在组合方案中使用;
- [0386] (41)与直接抗体偶联使用;及
- [0387] (42)与佐剂使用。
- [0388] 次佳的给予药物治疗可以包含比生群的或比生群的一衍生物或类似物的给药,如上所述。
- [0389] 典型的,当次佳的给予药物治疗是用来治疗过度增生的疾病时,所述过度增生的疾病是癌症。适于使用在那些方法中的根据本发明的方法及根据本发明的组成物,是适用于许多形式的癌症,包括但不限于:(A)乳腺癌,包括:(1)导管癌,包括原位导管癌(DCIS)(粉刺癌、筛状、乳头状、微乳头状)、浸润性导管癌(IDC)、管状癌、粘液(胶质)癌、乳头状癌、化生癌和炎性癌;(2)小叶癌,包括原位小叶癌(LCIS)和浸润性小叶癌;(3)乳头的佩吉特氏病(Paget's disease of the nipple);(4)Her2/neu⁺肿瘤;(5)的ER⁺肿瘤;及(6)三阴性肿瘤;(B)女性生殖系统的癌症,包含:(1)子宫颈的癌症,包括宫颈上皮内瘤(I级)、宫颈上皮内瘤(II级)、宫颈上皮内瘤(III级)(原位鳞状细胞癌)、鳞状细胞癌、非角化鳞状细胞癌、疣状癌、原位腺癌、原位腺癌、颈管型、子宫内膜样腺癌、透明细胞腺癌、腺鳞癌、腺样囊性癌,小细胞癌和未分化癌;(2)子宫体癌,包括子宫内膜癌、腺癌、腺角化癌(具有鳞状上皮化生的腺癌)、腺鳞癌(混合腺癌和鳞状细胞癌、粘液腺癌、浆液性腺癌、透明细胞腺癌、鳞状细胞癌和未分化腺癌);(3)卵巢癌,包括浆液性囊腺瘤癌、浆液性囊腺瘤、粘液性囊腺瘤、粘液性囊腺瘤、子宫内膜样瘤、子宫内膜样腺癌、透明细胞瘤、透明细胞腺癌、和未分类的肿瘤;(4)阴道癌,包括鳞状细胞癌和腺癌;及(5)外阴的癌症,包括外阴上皮内瘤(I级)、外阴上皮内瘤(II级)、外阴上皮内瘤(III级)(原位鳞状细胞癌);鳞状细胞癌、疣状癌、外阴的佩吉特氏病、腺癌(NOS)、基底细胞癌(NOS)、和巴氏腺癌;(C)男性生殖系统的癌症,包括:(1)阴茎癌,包括鳞状细胞癌;(2)前列腺的癌症,包括腺癌、肉瘤、和前列腺移行细胞癌;(3)睾丸的癌症,包括精原细胞瘤、非精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、卵黄囊瘤、以及绒毛膜癌;(D)心脏系统的癌症,包括肉瘤(血管肉瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、脂肪肉瘤)、粘液瘤、横纹肌瘤、纤维瘤、脂肪瘤和畸胎瘤;(E)呼吸系统的癌症,包括喉鳞状细胞癌、原发性胸膜间皮瘤和咽部的鳞状细胞癌;(F)肺的癌症,包括鳞状细胞癌(表皮样癌)、鳞状细胞癌的变体、梭形细胞癌、小细胞癌、其他细胞癌、中间细胞类型的癌、组合燕麦细胞癌,腺癌、腺泡腺癌、乳头状腺癌、细支气管肺泡癌、有黏液形成的实体瘤,大细胞癌、巨细胞癌、透明细胞癌和肉瘤;(G)胃肠道的癌症,包括:(1)乏特氏壶癌,包括原发性腺癌、类癌肿瘤、和淋巴瘤;(2)肛管的癌症,包括腺癌、鳞状细胞癌和黑色素瘤;(3)肝外胆管的癌症,包括原位癌、腺癌、乳头状腺癌、腺癌、肠型、粘液腺癌、透明细胞腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞(燕麦)癌、未分化癌、癌(NOS)、肉瘤和癌瘤;(4)结肠和直肠的癌症,包括原位腺癌、腺癌、粘液腺癌(胶体类型;大于50%的粘液癌)、印戒细胞癌(大于50%印戒细胞)、鳞状细胞(表皮)癌、腺癌、小细胞(燕麦细胞)癌、未分化癌、癌(NOS)、肉瘤、淋巴瘤和类癌肿瘤;(5)食道的癌症,包括鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤和淋巴瘤;(6)胆囊,包括腺癌、腺癌、肠型、腺鳞癌、原位癌、癌

(NOS)、透明细胞腺癌、粘液腺癌、乳头状腺癌、印戒细胞癌,小细胞(燕麦细胞)癌、鳞状细胞癌和未分化癌;(7)唇和口腔癌,包括鳞状细胞癌;(8)肝脏癌症,包括肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤、和血管瘤;(9)外分泌胰腺的癌症,包括管细胞癌、多形性巨细胞癌、巨细胞癌、类破骨细胞类型、腺癌(adenocarcinoma)、腺癌(adenosquamous carcinoma)、粘液(胶质)癌、囊腺癌、腺泡细胞癌、乳头状癌、小细胞(燕麦细胞)癌、混合细胞类型、癌(NOS)、未分化癌,在胰岛内所产生内分泌细胞肿瘤,和类癌;(10)唾液腺癌症,包括腺泡(腺泡)细胞癌[acinic(acinar)cell carcinoma]、腺样囊性癌(圆柱瘤)、腺癌、鳞状细胞癌、在多形性腺瘤的癌(恶性混合瘤)、黏液表皮样癌(高分化或低程度),和粘液表皮样癌(低分化或高程度);(11)胃癌,包括腺癌、乳头状腺癌、管状腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、未分化癌、淋巴瘤、肉瘤和类癌肿瘤;及(12)小肠的癌症,包括腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波西氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、及纤维瘤;(H)泌尿系统的癌症,包括:(1)肾脏的癌症,包括肾细胞癌、贝里尼的集合管(Bellini's collecting ducts)的癌症、腺癌、乳头状癌、管状癌、颗粒细胞癌、透明细胞癌(肾上腺样瘤)、肾肉瘤和肾母细胞瘤;(2)肾盂和输尿管的癌症,包括移行细胞癌、乳头状移行细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌;(3)尿道的癌症,包括移行细胞癌、鳞状细胞癌和腺癌;及(4)膀胱癌,包括原位癌、移行上皮细胞癌、乳头状移行细胞癌、鳞状细胞癌、腺癌、未分化的;(I)肌肉、骨和软组织的癌症,包括:(1)骨癌,包含:(a)骨形成:骨肉瘤;(b)软骨形成:软骨肉瘤和间质软骨肉瘤;(c)骨巨细胞瘤,恶性;(d)尤因氏肉瘤;(e)血管瘤:血管内皮细胞瘤、血管外皮细胞瘤、及血管肉瘤;(f)结缔组织肿瘤:纤维肉瘤、脂肪肉瘤、恶性间叶瘤和未分化肉瘤;及(g)其他肿瘤:脊索瘤及长骨造釉细胞瘤;(2)软组织癌症,包括:肺泡软组织肉瘤、血管肉瘤、上皮样肉瘤、骨骼外软骨肉瘤、纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、恶性血管外皮细胞瘤、恶性间叶瘤、恶性神经鞘瘤、横纹肌肉瘤、滑膜肉瘤和肉瘤(NOS);(3)神经系统的癌症,包括颅骨的癌症(骨瘤,血管瘤,肉芽肿,黄瘤,畸形性骨炎)、脑膜癌症(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤)、脑癌(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、神经胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(生殖细胞瘤)[germinoma(pilealoma)]、多形性胶质母细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)、和脊髓神经纤维瘤的癌症、脑膜瘤、神经胶质瘤、肉瘤);(4)血液学癌症,包括骨髓性白血病(急性和慢性)、急性淋巴性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓增生性疾病、多发性骨髓瘤;骨髓增生异常综合征、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤(恶性淋巴瘤);(5)内分泌系统的癌症,包括:(a)癌症甲状腺,包括乳头状癌(包括具有滤泡病灶的)、滤泡癌、髓样癌和未分化(间变性)癌;及(b)神经母细胞瘤,包括成交感神经细胞瘤(sympathicoblastoma)、成交感神经细胞瘤(sympathicogonioma)、恶性神经节,成神经节细胞瘤和神经节细胞瘤;(6)皮肤的癌症,包括鳞状细胞癌、鳞状细胞癌的梭形细胞型、基底细胞癌、从汗水或皮脂腺发展的腺癌、及恶性黑色素瘤;(7)眼睛的癌症,包括:(a)结膜的癌症,包括结膜癌;(b)眼睑的癌症,包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、眼睑的黑素瘤和皮脂腺细胞癌;(c)泪腺的癌症,包括腺癌、腺样囊性癌、在多形性腺瘤的癌、黏液表皮样癌和鳞状细胞癌;(d)葡萄膜的癌症,包括梭形细胞黑素瘤、混合细胞黑素瘤、和上皮细胞黑素瘤;(e)眶肿瘤,包括眶的肉瘤、软组织肿瘤和骨的肉瘤;及(f)视网膜母细胞瘤。特别是,根据本发明的方法及根据本发明的组成物特别的适合用在治疗下面类型的癌症:(1)黑色素瘤;(2)结肠癌;(3)慢性淋巴细胞性白血病;(4)皮肤

癌；(5)肺癌，包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌；(6)咽喉癌；(7)胃癌；(8)唾液腺癌；(9)乳腺癌，其中三阴性乳腺癌和HER-2-neu的过度表现为特征的乳腺癌；(10)前列腺癌，包括抗雄激素前列腺癌；(11)胰腺癌；(12)卵巢癌；(13)子宫癌；(14)子宫内膜癌；(15)其他白血病；(16)肾细胞癌；(17)多发性骨髓瘤；(18)肝癌；(19)垂体癌；(20)急性髓细胞性白血病；(21)卵巢癌；(22)神经胶质瘤；(23)头与颈癌；(23)结肠直肠癌；(24)膀胱癌；(25)HPV诱发的乳头状瘤；(26)霍奇金淋巴瘤；(27)非霍奇金淋巴瘤；(28)慢性粒细胞白血病；(29)蕈样肉芽肿；及(30)骨髓增生异常综合征。另外，根据本发明的方法及根据本发明的组成物也特别的适合用在治疗几个非恶性增殖的情况，包含牛皮癣和HSV-诱发带状疱疹。

[0390] 下列的改善皆应用到任一个到相关于下述具体改善的如上所述的比生群本身或比生群的衍生物或类似物，除非比生群或比生群的衍生物或类似物被具体指出。

[0391] 当改善是通过剂量调整来达成，所述剂量调整可以是但不限于，从下述组成的一族群中的至少一剂量调整选出：

[0392] (a)连续静脉内注入达数小时至数天；

[0393] (b)双周的给药；

[0394] (c)剂量大于5毫克/平方公尺/天；

[0395] (d)基于病患耐受性，从1毫克/平方米/天逐步升级的剂量；

[0396] (e)剂量小于1毫克/平方公尺达超过14天；

[0397] (f)使用咖啡因来调节代谢；

[0398] (g)使用异烟肼来调节代谢；

[0399] (h)选择的及间歇性的助推施用剂量；

[0400] (i)药丸的单一及多重剂量是1至5毫克/平方米；

[0401] (j)包含每日多次剂量的口服剂量；

[0402] (k)微-剂量；

[0403] (l)立即释放剂量；

[0404] (m)缓慢释放剂量；及

[0405] (n)控制释放剂量。

[0406] 当改善是通过给药途径来达成，所述给药途径可以是但不限于，从下述组成的一族群中的一给药途径选出：

[0407] (a)中心静脉给药；

[0408] (b)腹腔内给药；

[0409] (c)静脉内给药；

[0410] (d)对于膀胱癌的囊内给药；

[0411] (e)鞘内给药；

[0412] (f)动脉内给药；

[0413] (g)连续输液；及

[0414] (h)间歇输液。

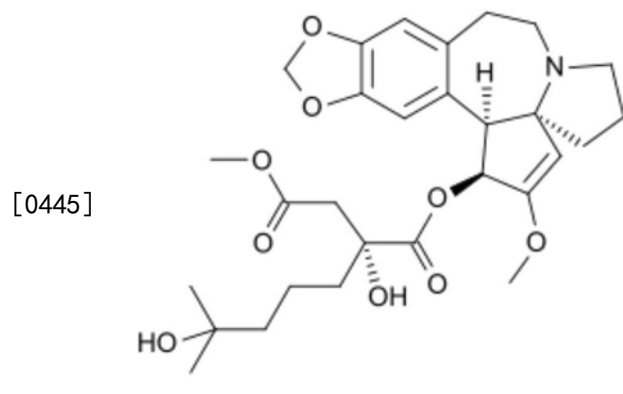
[0415] 当改善是通过给药的时间表来达成，所述给药的时间表可以是但不限于，从下述组成的一族群中的一给药的时间表选出：

[0416] (a)给药以避免过敏性反应；

- [0417] (b)每天给药；
- [0418] (c)每周的给药达三周；
- [0419] (d)每周的给药达二周；
- [0420] (e)双周的给药；
- [0421] (f)双周的给药达三周,具有1至2周的休息期间；
- [0422] (g)给予间歇性的助推剂；及
- [0423] (h)每日给药达一周,之后每周一次达多周。
- [0424] 当改善是通过用于使用的指示来达成,所述用于使用的指示可以是但不限于,从下述组成的一族群中的一用于使用的指示选出：
- [0425] (a)用于难治性乳腺癌的治疗；
- [0426] (b)用于三阴性乳腺癌的治疗；
- [0427] (c)用于急性髓细胞性白血病(AML)的治疗；
- [0428] (d)用于急性髓细胞性白血病(AML)及儿童急性淋巴细胞性白血病(ALL)的治疗；
- [0429] (e)用于骨髓增生异常综合征的治疗；
- [0430] (f)用于慢性粒细胞白血病(CML)的治疗,不是在之后就是与酪氨酸激酶抑制剂或高三尖杉酯碱合并来给药；
- [0431] (g)用于慢性淋巴细胞性白血病的治疗；
- [0432] (h)用于霍奇金淋巴瘤的治疗；
- [0433] (i)用于非霍奇金淋巴瘤的治疗；
- [0434] (j)用于蕈样肉芽肿的治疗；
- [0435] (k)用于前列腺癌的治疗,特别是抗雄激素前列腺癌；
- [0436] (l)用于小肺细胞癌的治疗,不是在之后就是与一表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂合并来给药,例如厄洛替尼(特罗凯)或吉非替尼(艾瑞莎),其中所述小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR；
- [0437] (m)用于非小肺细胞癌的治疗,在之后或是与一EGFR抑制剂合并,例如厄洛替尼或吉非替尼,其中所述非小肺细胞癌的特征是野生型或突变的EGFR；
- [0438] (n)用于特征是过度表现的Her-2-neu的乳腺癌的治疗；
- [0439] (o)用于抵抗于下列治疗剂的其中一或二者都是的胶质母细胞瘤的治疗:替莫唑胺(Temodar)或贝伐单抗(Avastin),或特征是EGFR变种III,不是单独的就是与其他治疗剂合并；
- [0440] (p)用于特征是过度表现的拓扑异构酶II的恶性肿瘤的治疗；及
- [0441] (q)用于特征是过度表现的及/或突变的EGFR的恶性肿瘤的治疗。
- [0442] 三阴性乳腺癌是一种乳腺癌,其特征是不表现雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)、或HER-2基因的肿瘤。乳腺癌的型式代表乳腺癌的这种形式代表重要的临床挑战,因为这些癌症不响应内分泌治疗或一些靶向剂。对于三阴性乳腺癌的目前治疗策略包含许多化疗剂,例如葱环类、紫杉烷、伊沙匹隆(ixabepilone),及铂剂,以及选定的生物剂和可能的抗EGFR的药物。
- [0443] 使用来治疗慢性粒细胞白血病(CML)的酪氨酸激酶抑制剂包含但不限于,伊马替尼、波舒替尼(bosutinib)、尼洛替尼、达沙替尼、厄洛替尼、阿法替尼(afatinib)、及达克替

尼(dacomitinib)。额外的酪氨酸激酶抑制剂在本领域是已知的。例如,酪氨酸激酶抑制剂的使用是描述在Zhang等人提出的美国专利申请公开案第2011/0206661号,其针对于酪氨酸激酶的三甲氧苯基激酶抑制剂,及在美国专利申请公开案第2011/0195066号,其针对于酪氨酸激酶的喹诺酮抑制剂,两者都通过引用并入本文。酪氨酸激酶抑制剂的使用也描述在Zhang等人提出的美国专利申请公开案第2011/053968号,通过引用并入本文,其针对于酪氨酸激酶的氨基吡啶抑制剂。酪氨酸激酶抑制剂的使用也描述在美国专利申请公开案第2010/0291025号,通过引用并入本文,其针对于酪氨酸激酶的吡唑抑制剂。酪氨酸激酶抑制剂的使用也描述在Ren等人提出的美国专利申请公开案第2010/0190749号,通过引用并入本文;这些酪氨酸激酶抑制剂是苯并化合物;这类化合物也可以抑制mTOR及脂质激酶,如磷酸肌醇3-激酶。酪氨酸激酶抑制剂的使用也描述在Lajeunesse等人提出的美国专利案第8,242,270号,通过引用并入本文;这些酪氨酸激酶抑制剂是2-氨基噻唑-5-芳族的甲酰胺。仍有其他酪氨酸激酶抑制剂在本领域是已知的或是正在开发中,及是描述在B. J. Druker及N. B. Lydon的“从对于治疗慢性粒细胞白血病的Abl的酪氨酸激酶抑制剂的发展汲取的经验”, J. Clin. Invest. 杂志105:3-7(2000年),通过引用并入本文。

[0444] 高三尖杉酯碱[高三尖杉酯碱(omacetaxine mepesuccinate)]具有下面显示的结构:



[0446] 及是一种蛋白质翻译抑制剂。高三尖杉酯碱通过避免蛋白质合成的初始延长步骤来抑制蛋白质翻译。它与核糖体A位置(ribosomal A-site)相互作用并阻止进入的氨酰基化tRNA的氨基酸侧链的正确定位。

[0447] 也是已知作为抗去势型摄护腺癌的抗雄激素前列腺癌,特征是雄激素调节的过程的再活化,及尽管给予雄激素剥夺疗法,通过前列腺特异性抗原(PSA)的增加是可检测;已经建议有足够的雄激素保持可用,甚至到后来的通过使用孕酮为起始原料达成双氢睾酮(dihydrotestosterone)的合成的反应的雄激素剥夺治疗的给药。(J. A. Locke等人,“在去势抗性前列腺癌的进展期间,雄激素水平通过瘤内德诺类固醇激素来增加”, Cancer Res. 杂志68:6407-6415(2008年),通过引用并入本文)。

[0448] EGFR抑制剂包含但不限于厄洛替尼(特罗凯)及吉非替尼(艾瑞莎)。这些EGFR抑制剂具体的抑制EGFR酪氨酸激酶。在EGFR基因中的基因突变能影响EGFR到EGFR抑制剂的敏感性,例如厄洛替尼及吉非替尼。这些基因突变的至少一些能增加敏感性到EGFR抑制剂(J. G. Paez等人,“EGFR基因突变在肺癌:临床反应于吉非替尼治疗的关联性”, 科学(Science)杂志304:1497-1500(2004年),通过引用并入本文;R. Sordella等人,“在肺癌激

活抗凋亡途径中的吉非替尼敏化的EGFR基因突变”,科学杂志305:1163-1167(2005年),通过引用并入本文)。然而,复发是频繁的;至少一些复发是有关联于处于EGFR的氨基酸790,其中苏氨酸改变到甲硫氨酸(T790M)(S.Kobayashi等人的“EGFR突变和对于吉非替尼的非小细胞肺癌的抵抗”,New Engl.J.Med.杂志352:786-792(2005年),通过引用并入本文)。

[0449] 其他EGFR抑制剂在本领域是已知的。EGFR抑制剂包含但不限于,厄洛替尼、吉非替尼、拉帕替尼(lapatinib)、拉帕替尼二甲苯磺酸酯、阿法替尼、卡奈替尼(canertinib)、来那替尼(neratinib)、(E)-2-甲氧基-N-(3-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-基氧基)苯基氨基)喹啉-6-基)烯丙基)乙酰胺(CP-724,714)、2-[(3,4-二羟基苯基)亚甲基]-丙二腈(AG 18)、2-溴-4-[(6,7-二甲氧基-4-喹啉基)氨基]-苯酚(WHI-P154)、N-(2-(4-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯氨基)-5H-吡咯并[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺(TAK-285)、N-(4-((3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基)氨基)-6-间二氮杂萘基)-2-丙烯酸酰胺-4-甲基苯磺酸(AST-1306)、(R)-N4-(3-氯-4-(噻唑-2-基甲氧基)苯基)-N6-(4-甲基-4,5-二氢恶唑-2-基)喹啉-4,6-二胺(ARRY334543)、埃克替尼(icotinib)、N-(3-氯苯基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-胺(AG-1478)、2-[[3,5-双(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]亚甲基]-丙二腈(SF 6847)、达克替尼、去甲基厄洛替尼、2-(4-(3-乙炔基苯基氨基)-7-(2-甲氧基乙氧基)喹啉-6-基氧基)乙醇盐酸盐(OSI-420)、N-(3-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基硫基)苯基)丙烯酰胺(WZ-8040)、N-(3-(5-氯-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基硫基)苯基)丙烯酰胺(WZ4002)、N-(3-(5-氯-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基氧基)苯基)丙烯酰胺(WZ3146)、(E)-N-苄基-2-氰基-3-(3,4-二羟基苯基)丙烯酰胺(AG-490)、N-(3,4-二氯-2-氟苯基)-6-甲氧基-7-(((3aR,5r,6aS)-2-甲基-八氢环戊[c]吡咯-5-基)甲氧基)喹啉-4-胺(XL647)、N-(3-溴苯基)-6,7-二甲氧基喹啉-4-胺盐酸盐(PD153035),及(S)-吗啉-3-基甲基-4-(1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-基氨基)-5-甲基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-基氨基甲酸酯(BMS-599626)。仍有其他EGFR抑制剂在本领域是已知的,包含单株抗体及其衍生物。这种单株抗体及其衍生物包含西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、扎妥木单抗(zalutumumab)、及扎妥昔单抗(zatuximab)。另外,这种单抗及其衍生物能偶联到治疗剂,例如毒素或放射性核素。单株抗体偶联到放射性核素描述在K.K.Bhargava及S.A.Acharya的“以放射性核素标定单株抗体”,Semin.Nucl.Med.杂志19:187-201(1989年),通过引用并入本文。单株抗体偶联到非放射性核素治疗药物描述在P.Chames等人,“治疗性抗体:对未来的成功、限制和希望”,Br.J.Pharmacol.杂志157:220-233(2009年),通过引用并入本文。非放射性核素的治疗剂可包括,假单胞菌外毒素(Pseudomonas exotoxin)的片段、白喉毒素(diphtheria toxin)、蓖麻毒素A链(A chain of ricin)、金黄色葡萄球菌肠毒素(Staphylococcus aureus enterotoxin)、美登素(mertansine)、加利车霉素的细胞毒性剂(calicheamicin cytotoxic agent)、白细胞介素-2,和本领域中已知的其它试剂。单株抗体也可以融合到效应蛋白和膜蛋白。如本文使用在上下文中,用语“单株抗体”包含但不限于,嵌合抗体、人源化抗体、抗体片段,例如scFv片段、双抗体、重链抗体(HcAbs)、以及单域抗体(sdAbs)。这种单株抗体不一定产生B细胞与骨髓瘤细胞之间的细胞融合的结果,以及根据本领域已知的方法可以在其他真核细胞或甚至细菌细胞中制造。

[0450] 另外的EGFR抑制剂,包含厄洛替尼的衍生物及其盐类,描述在通过Cheng提出的美国专利申请公开案第2013/0012528号,通过引用并入本文。

[0451] Her-2-neu的过度表现,特别在乳腺癌中,在一些情况中关联到末期疾病及相对抵抗传统化疗。在这样的情况中,顺铂加上重组人源化抗p185HER2单株抗体的使用已经被建议(M.D.Pegram等人,“在具有HER2/neu过度表现转移性乳腺癌难治于化疗的病患中使用重组人源化抗p185HER2/neu单株抗体的受体增强化疗药物敏感性的II期研究”,*J.Clin.Oncol.*杂志16:2659-2671(1998年),通过引用并入本文。Her-2-neu的过度表现也关联于在许多基因内调控的改变,包含脯氨酸-4-羟化酶(proline 4-hydroxylase)、半乳凝素1(galectin 1)、半乳凝素3(galectin 3)、纤连蛋白1(fibronectin 1)、p-钙粘蛋白(p-cadherin),其是涉及细胞-基质相互作用的基因,及涉及细胞增殖和转化的基因。关联于MYC信号的许多基因也是差异的表现(A.Mackay等人,“与在人类乳腺腔上皮细胞中的ERBB2(HER2/neu)表现相关的基因的cDNA微阵列芯片分析”,*Oncogene*杂志22:2680-2688(2003年),通过引用并入本文。

[0452] EGFR变种III是一EGFR的变种,不应答吉非替尼;细胞具有所述变种在以吉非替尼处理之后不会显示磷酸化的还原。此外,虽然此细胞在用吉非替尼进行更延长的治疗后可能显示一程度EGFR的磷酸化的还原,但这些细胞仍继续抵抗吉非替尼的抗肿瘤效应,可能因为Akt的磷酸化在细胞内具有变种III是不受影响的而在以吉非替尼治疗之后被抑制于EGFR-表现细胞内(C.A.Learn,“Resistance to Tyrosine Kinase Inhibition by Mutant Epidermal Growth Factor Receptor Variant III Contributes to the Neoplastic Phenotype of胶质母细胞瘤Multiforme,”*Clin.Cancer Res.*10:3216-3224(2004),一并列入本文参照)。现有胶质母细胞瘤的治疗包括替莫唑胺、频繁给药及放射治疗、贝伐单抗(癌思停)以及蛋白质治疗APG101。

[0453] 当所述改善是在疾病阶段选择达成,所述疾病阶段选择可以是,但不限于,至少一疾病阶段选择选自下列组成的一族群:

[0454] (a)使用于治疗局部息肉阶段的结肠癌;

[0455] (b)使用于治疗口腔白斑病;

[0456] (c)用来抑制血管生成以预防或限制转移扩散;

[0457] (d)对具有AZT、DDI或逆转录酶抑制剂的HIV使用;

[0458] (e)使用于复发性白血病,包括AML;以及

[0459] (f)使用于复发性乳腺癌,包括Her/neu⁺、ER⁺或三阴性乳腺癌。

[0460] 当所述改善通过其他适应症达成,所述其他适应症可以是,但不限于,至少一其他适应症选自下列组成的一族群:

[0461] (a)使用作为一抗感染剂;

[0462] (b)使用作为一抗病毒剂;

[0463] (c)使用作为一抗菌剂;

[0464] (d)用于胸腔积液的控制;

[0465] (e)使用作为一抗真菌剂;

[0466] (f)使用作为一抗寄生虫剂;

[0467] (g)用于湿疹的治疗;

- [0468] (h)用于带状疱疹的治疗;
- [0469] (i)用于尖锐湿疣的治疗;
- [0470] (j)用于人类乳突病毒(HPV)的治疗;以及
- [0471] (k)用于单纯疱疹病毒(HSV)的治疗。
- [0472] 当所述改善是通过病患选择达成时,所述病患选择可以是,但不限于,一病患选择通过一准则来执行,所述准则选自下列组成的一族群:
- [0473] (a)选择病患,具有一疾病状态的特征在于一高级别的一代谢酵素,其选自组蛋白去乙酰酶、蛋白激酶以及鸟氨酸脱羧酶所组成的一族群;
- [0474] (b)选择病患,具有一疾病状态的特征在于一低级别的一代谢酵素,其选自组蛋白去乙酰酶、蛋白激酶以及鸟氨酸脱羧酶所组成的一族群;
- [0475] (c)选择对于一状态选自血小板低下症以及中性粒细胞减少症所组成的一族群具有一低或高感受性的病患;
- [0476] (d)选择不耐胃肠道毒性的病患;
- [0477] (e)选择病患特征在于过度或低下表现的一基因,其选自 jun、GPCRs、信号转导蛋白、VEGF、前列腺特异性基因、蛋白激酶以及端粒酶所组成的一族群;
- [0478] (f)选择病患作为免疫筛查的结果;
- [0479] (g)选择病患作为DNA甲基化筛查的结果;;
- [0480] (h)选择病患具有复发性疾病的特征在于它们的初始响应的持续时间;
- [0481] (i)选择在p53没有基因突变的病患;以及
- [0482] (j)选择用于没有延伸先前治疗的病患,特别是以药剂引发多重药物抗性。
- [0483] 所述细胞原癌基因c-Jun编码一蛋白质,与c-Fos结合,形成AP-1早期应答转录因子。此原癌基因在转录以及与一大量影响转录及基因表现的蛋白质彼此作用中扮演一个关键角色。它也参与构成部份的一定数量组织的细胞增生和细胞凋亡,包括子宫内膜细胞以及腺上皮细胞。G-蛋白偶合受体(GPCRs)是重要的信息转导受体。G蛋白偶合受体的超家族包括一大量的受体。这些受体是整合膜蛋白特征在于氨基酸序列含有七个疏水域,预料代表所述蛋白质的跨膜区。它们被发现于一广范围的微生物中,且由于他们与G蛋白杂三聚体的彼此作用可参与将信息传输到细胞内部。他们响应一多元范围的药剂,包括脂的类似物、氨基酸衍生物、小分子如肾上腺素及多巴胺,以及各种感觉刺激物。许多公知GPCR的性质总结于“The G-Protein Linked Receptor Facts Book”(S.Watson&S.Arkininstall,Academic Press,London,1994),一并列入本文参照。GPCR受体包括,但不限于,乙酰胆碱(acetylcholine)受体、 β -肾上腺素受体、 β_3 -肾上腺素受体、血清素(5-hydroxytryptamine,5-羟色胺)受体,多巴胺受体、腺苷(adenosine)受体、血管收缩素II型受体、缓激肽(bradykinin)受体、降钙素(calcitonin)受体、降钙素基因相关受体、大麻素(cannabinoid)受体、胆囊收缩素(cholecystokinin)受体、趋化因子(chemokine)受体、细胞激素受体、胃泌素(gastrin)受体、内皮素(endothelin)受体、 γ -氨基丁酸(GABA)受体、甘丙肽(galanin)受体、胰高血糖素(glucagon)受体、谷氨酸盐(glutamate)受体、黄体激素(luteinizing hormone)受体、绒毛膜促性腺激素(choriogonadotrophin)受体、卵泡刺激激素(follicle-stimulating hormone)受体、甲状腺激素(thyroid-stimulating hormone)受体、促性腺素释放激素(gonadotrophin-releasing hormone)受体、白三烯

(leukotriene)受体、神经肽Y受体、鸦片类(opioid)受体、副甲状腺激素(parathyroid hormone)受体、血小板激活因子受体、前列腺素(prostaglandin)受体、生长抑制素(somatostatin)受体、甲状腺释素(thyrotropin-releasing hormone)受体、血管加压素(vasopressin)及催产素(oxytocin)受体。

[0484] 当所述改善通过病患或疾病表型的分析达成,所述病患或疾病表型的分析可以是,但不限于,一种分析病患或疾病表型的方法,通过下列组成的一族群中选出的方法来执行:

[0485] (a)使用一诊断工具、一诊断技术、一诊断套件或一诊断试验以确认一病患的特别表型;

[0486] (b)使用一标记的一测量方法,所述标记选自组蛋白去乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、一前列腺特异性基因的一基因产物的一蛋白质、一jun基因产物的一蛋白质以及一蛋白激酶所组成的一族群;

[0487] (c)替代化合物用剂;

[0488] (d)酶促状态的低剂量预测试;

[0489] (e)决定细胞的多重耐药活性;

[0490] (f)决定一发信或代谢蛋白质的表现或活性,其中所述发信或代谢蛋白质在级别中的一变动指出一化疗剂的治疗潜力;

[0491] (g)检测或化验对凋亡诱导药剂指示敏感性的生物标记物的表现;

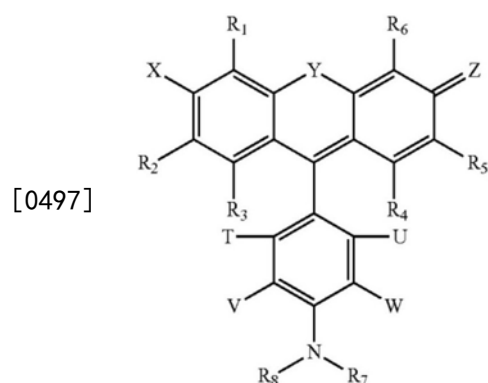
[0492] (h)使用体外人体肿瘤克隆检测以决定病患有改善的响应;

[0493] (i)使用免疫组织化学法来决定HIF-1 α 的过度表现;

[0494] (j)p53突变的评估;以及

[0495] (k)决定拓扑异构酶2 β 在心肌细胞的量或活性。

[0496] 用来判断细胞的所述多重药物抗性的方法及套件被描述于Lebedeva等人的美国专利号8,445,271,一并列入本文参照。所述方法测量运送至少一咕吨(xanthene)化合物,通过一或多个MDR1、MRP或BCRP于存在或缺乏一或多个细胞膜转运蛋白抑制剂时,可跨越一细胞膜运输。优选的,所述咕吨化合物具有结构:



[0498] 其中:(i) R^1 - R^6 是各自独立的氢、卤素、羧基、烷氧基、芳氧基、硫醇基、烷基硫醇基、芳基硫醇基、叠氮基、硝基、亚硝基、氰基、氨基、羟基、膦酰基、砒基、羰基、硼酸、芳基、杂芳基,或烷基或烷氧基可选的被一或多个卤素、氨基、羟基、膦酰基、砒基、羰基、硼酸、芳基或杂芳基所取代;(ii)杂原子Y是独立地选自O、S、Se、NR⁹及CR¹⁰R¹¹组成的一族群;(iii)X是独立地选自OR¹²及NR¹²R¹³组成的一族群;(iv)Z是独立地选自O and R¹⁶R¹⁷组成的一族群;(v)

每个 $R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{16}$, and R^{17} 是独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、羧烷基、取代或未取代的氨烷基或烷基磺酸盐;(vi)T及U是独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、芳氧基、氨基、卤素、氰基、羧基、羧烷基、乙酰氧甲基羰基(acetoxymethylcarbonyl)、羰基、砷基、膦酰基、硼酸、芳基以及杂芳基;(vii)V及W各自独立选自 OR^{14}, SR^{15} 或 $NR^{12}R^{13}$ 组成的一族群,其中至少一个V或W与 NR^7R^8 结合,形成一金属螯合物,其中每个 $R^7, R^8, R^{12}, R^{13}, R^{14}$ 及 R^{15} 独立地为氢、 C_1 - C_{12} 烷基、羧烷基、烷氧基或芳氧基。所述细胞膜转运蛋白抑制剂可以包含一般抑制剂、特定抑制剂或一般及特定抑制剂的组合。一般抑制剂包括,但不限于,环孢素A(cyclosporin A)、比瑞可达(biricodar)、他瑞奎达(tariquidar)、植物多酚、姜黄素、tRA98006以及伊马替尼甲磺酸盐(imatinib mesylate)。特定抑制剂包括,但不限于,伐司朴达(valsopodar)、维拉帕米、钒酸盐(vanadate)、PAK-104P、MK-571、FTC、Ko134、衣拉克瑞达(elacridar)、新生霉素(novobiocin)、二丙苯磺胺(probenecid)、BIB-E、二硫龙(disulfuram)、吲哚美辛(indomethacin)、呋塞米(furosemide)、盘尼西林G、苯磺唑酮(sulfinpirazole)、蓝尼奎达(laniquidar)、坐斯奎达(zosuquidar)、ontogen、异硫氰酸酯(isothiocyanates)、植物雌激素、TAG-139、黄酮类(flavonoids)、MS-209、NSAIDs、米托坦(mitotane)、PK11195、环孢素D(cyclosporine D)、邻氨基苯甲酰胺(anthranilamide)、哌啶甲酸酯(pipecolinate)、喹啉、OC-144-093、二烯丙基硫醚(diallyl sulfide)、阿莫拉宁(amooranin)、麦角固醇A(agosterol A)、siRNA、利福平(rifampicin)、胺碘酮(amiodarone)、奎尼丁、奎宁(quinine)、硝苯吡啶、右尼古地平(dexniguldipin)、LY455776、V-104、三环异恶唑(tricyclic izoxazoles)、普朗尼克L61(pluronic L61)以及福米特莫C(fumitremorgin C)。维拉帕米作用为一逆转剂且键结并抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein)的活性。此阻碍了抗肿瘤药剂如比生群的流出,并因此杀死抵抗的细胞。维拉帕米对于P-糖蛋白调和的比生群已经特定表现出逆转抗性,且因此减低细胞对比生群的敏感度;比生群是用于P-糖蛋白的一基质(X.P.Zhang等人,“P-Glycoprotein Mediates Profound Resistance to比生群,”*Oncol.Res.*6:291-301(1994),一并列入本文参照。另外决定对于所述P-糖蛋白细胞膜转运蛋白的病患表型的方法,Sikic等人描述于美国专利申请公开号2007/0009535,一并列入本文参照。所述P-糖蛋白细胞膜的表现程度可通过抗体检测来决定。一种决定一发信或代谢蛋白质的表现或活性的方法,其中所述发信或代谢蛋白质在级别中的一变动指出一化疗剂的治疗潜力,所述化疗剂被描述于Altiok的美国专利申请号2012/0288879,在此一并列入参照。磷酸化状态或蛋白质乙酰化可以被评估。检测或化验对凋亡诱导药剂指示敏感性的生物标记物的表现被描述于美国专利申请公开号2012/0328603,在此一并列入参照。所述生物标记物可以包括某些岩藻糖转化酶(fucosyltransferases),包括岩藻糖转化酶3及岩藻糖转化酶6,以及唾液酸基路易斯A(sialyl Lewis A)抗原及/或X抗原。使用一免疫组织化学法来决定HIF-1 α 作为一标记对蒽环类药物及蒽环类药物衍生物及类似物的敏感度的过度表现,包括比生群以及其衍生物及类似物,被揭示于K.Lee等人“Anthracycline Chemotherapy Inhibits HIF-1 Transcriptional Activity and Tumor-Induced Mobilization of Circulating Angiogenic Cells,”(*Proc.Natl.Acad.Sci.*106:2353-2358(2009)),在此一并列入参照。拓朴异构酶2B在心脏细胞的活性,如心肌细胞,已经显示与施用蒽环类药物和其他治疗剂造成的心毒性的发展有关。虽然比生群被视为比其他蒽环类药物类似物或衍生物的心毒性低,但心毒性仍可能存在。拓朴异构酶2B已经显示是蒽环

类药物所需用来诱导DNA双股在转录中破坏且改变,造成线粒体功能障碍并产生反应活性的氧碎片。因此,拓扑异构酶2 β 的活性或量可被作为一生物标记物,在比生群或其一类似物或衍生物的给药之前,预测心毒性的风险。(P.Vejpongsa&E.T.Yeh,“Topoisomerase 2 β :A Promising Molecular Target for Primary Prevention of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity,”*Clin.Pharmacol.Ther.*95:45-52(2014),在此一并列入参照。)

[0499] 当所述改善是通过病患或疾病基因型的分析达成,所述病患或疾病基因型的分析可以是,但不限于,一种分析病患或疾病基因型的方法,通过下列组成的一族群选出的一方法来执行:

[0500] (a)基因测试以决定ABCG2的缺乏或非功能性;

[0501] (b)基因测试以决定FABP7的存在或功能性;

[0502] (c)使用一诊断工具、一诊断技术、一诊断套件或一诊断试验以确认一病患的特别基因型;

[0503] (d)使用一基因芯片;

[0504] (e)使用基因表现分析;

[0505] (f)使用单核苷酸多态性(SNP)分析;

[0506] (g)测量一代谢产物或一代谢酵素的级别;

[0507] (h)决定MDR1基因中存在或缺乏一或多个特定基因变异,与通过所述MDR1基因运送的一抗肿瘤药物的效力提高相关联;

[0508] (i)定义一或多个对比生群、其衍生物或类似物敏感性或抗性关联的生物标记物,或其他嵌入剂或拓扑异构酶II抑制剂;以及

[0509] (j)决定存在或缺乏和对比生群的敏感性关联的单核苷酸多态性(SNPs)rs229109及/或72552784。

[0510] 所述基因芯片的使用被描述于A.J.Lee和S.Ramaswamy等人的“DNA Microarrays in Biological Discovery and Patient Care”(in *Essentials of Genomic and Personalized Medicine*,G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010,ch.7,pp.73-88),在此一并列入参照。

[0511] 当所述方法是使用单核苷酸多态性(SNP)分析,所述SNP分析可以被执行于一基因,选自组蛋白去乙酰酶、鸟氨酸脱羧酶、VEGF、一前列腺特异性基因、c-Jun以及一蛋白激酶组成的一族群。所述SNP分析的使用被描述于S.Levy和Y.-H.Rogers等人的“DNA Sequencing for the Detection of Human Genome Variation”(Essentials of Genomic and Personalized Medicine,G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010,ch.3,pp.27-37),在此一并列入参照。

[0512] 其他基因技术如复制数量变异分析及DNA甲基化分析也可以采用。复制数量变异分析被描述于C.Lee等人的“Copy Number Variation and Human Health”(Essentials of Genomic and Personalized Medicine,G.S.Ginsburg&H.F.Willard,eds.,Academic Press,Amsterdam,2010,ch.5,pp.46-59),在此一并列入参照。

[0513] MDR1基因的特定基因变异编码与提高一抗癌药物的治疗效力关联的MDR蛋白被揭示于Ho等人的美国专利号7,445,897,在此一并列入参照,他也揭露了以探针合并这些变异体的杂交方法,以探测他们的存在。

[0514] 一或多个对化疗剂敏感性或抗性关联的生物标记物的定义方法被揭示于Knudsen的美国专利号8,445,198,在此一并列入参照。这些生物标记物可以是基因或微RNA;基因或微RNA表现层级的一个改变指出,所述细胞对一特定化疗剂是敏感或抵抗的。所述基因可以是一或多个ACTB、ACTN4、ADA、ADAM9、ADAMTS1、ADD1、AF1Q、AIF1、AKAP1、AKAP13、AKR1C1、AKT1、ALDH2、ALDOC、ALG5、ALMS1、ALOX15B、AMIGO2、AMPD2、AMPD3、ANAPC5、ANP32A、ANP32B、ANXA1、AP1G2、APOBEC3B、APRT、ARHE、ARHGAP15、ARHGAP25、ARHGDIB、ARHGEF6、ARL7、ASAHI、ASPH、ATF3、ATIC、ATP2A2、ATP2A3、ATP5D、ATP5G2、ATP6V1B2、BC008967、BCAT1、BCHE、BCL11B、BDNF、BHLHB2、BIN2、BLMH、BMI1、BNIP3、BRDT、BRRN1、BTN3A3、C11orf2、C14orf139、C15orf25、C18orf10、C1orf24、C1orf29、C1orf38、C1QR1、C22orf18、C6orf32、CACNA1G、CACNB3、CALM1、CALML4、CALU、CAP350、CASP2、CASP6、CASP7、CAST、CBLB、CCNA2、CCNB1IP1、CCND3、CCR7、CCR9、CD1A、CD1C、CD1D、CD1E、CD2、CD28、CD3D、CD3E、CD3G、CD3Z、CD44、CD47、CD59、CD6、CD63、CD8A、CD8B1、CD99、CDC10、CDC14B、CDH11、CDH2、CDKL5、CDKN2A、CDW52、CECR1、CENPB、CENTB1、CENTG2、CEP1、CG018、CHRNA3、CHS1、CIAPIN1、CKAP4、CKIP-1、CNP、COL4A1、COL5A2、COL6A1、CORO1C、CRABP1、CRK、CRY1、CSDA、CTBP1、CTSC、CTSL、CUGBP2、CUTC、CXCL1、CXCR4、CXorf9、CYFIP2、CYLD、CYR61、DATF1、DAZAP1、DBN1、DBT、DCTN1、DDX18、DDX5、DGKA、DIAPH1、DKC1、DKFZP434J154、DKFZP564C186、DKFZP564G2022、DKFZp564J157、DKFZP564K0822、DNAJC10、DNAJC7、DNAPT6、DOCK10、DOCK2、DPAGT1、DPEP2、DPYSL3、DSIPI、DUSP1、DXS9879E、EEF1B2、EFNB2、EHD2、EIF5A、ELK3、ENO2、EPAS1、EPB41L4B、ERCC2、ERG、ERP70、EVER1、EVI2A、EVL、EXT1、EZH2、F2R、FABP5、FAD104、FAM46A、FAU、FCGR2A、FCGR2C、FER1L3、FHL1、FHOD1、FKBP1A、FKBP9、FLJ10350、FLJ10539、FLJ10774、FLJ12270、FLJ13373、FLJ20859、FLJ21159、FLJ22457、FLJ35036、FLJ46603、FLNC、FLOT1、FMNL1、FNBP1、FOLH1、FOXF2、FSCN1、FTL、FYB、FYN、GOS2、G6PD、GALIG、GALNT6、GATA2、GATA3、GFPT1、GIMAP5、GIT2、GJA1、GLRB、GLTSCR2、GLUL、GMDS、GNAQ、GNB2、GNB5、GOT2、GPR65、GPRASP1、GPSM3、GRP58、GSTM2、GTF3A、GTSE1、GZMA、GZMB、H1FO、H1FX、H2AFX、H3F3A、HA-1、HEXB、HIC、HIST1H4C、HK1、HLA-A、HLA-B、HLA-DRA、HMG1A、HMG2、HMMR、HNRPA1、HNRPD、HNRPM、HOXA9、HRMT1L1、HSA9761、HSPA5、HSU79274、HTATS1、ICAM1、ICAM2、IER3、IFI16、IFI44、IFITM2、IFITM3、IFRG28、IGFBP2、IGSF4、IL13RA2、IL21R、IL2RG、IL4R、IL6、IL6R、IL6ST、IL8、IMPDH2、INPP5D、INSIG1、IQGAP1、IQGAP2、IRS2、ITGA5、ITM2A、JARID2、JUNB、K-ALPHA-1、KHDRBS1、KIAA0355、KIAA0802、KIAA0877、KIAA0922、KIAA1078、KIAA1128、KIAA1393、KIFC1、LAIR1、LAMB1、LAMB3、LAT、LBR、LCK、LCP1、LCP2、LEF1、LEPRE1、LGALS1、LGALS9、LHFPL2、LNK、LOC54103、LOC55831、LOC81558、LOC94105、LONP、LOX、LOXL2、LPHN2、LPXN、LRMP、LRP12、LRR5、LRRN3、LST1、LTB、LUM、LY9、LY96、MAGEB2、MAL、MAP1B、MAP1LC3B、MAP4K1、MAPK1、MARCKS、MAZ、MCAM、MCL1、MCM5、MCM7、MDH2、MDN1、MEF2C、MFNG、MGC17330、MGC21654、MGC2744、MGC4083、MGC8721、MGC8902、MGLL、MLPH、MPHOSPH6、MPP1、MPZL1、MRP63、MRPS2、MT1E、MT1K、MUF1、MVP、MYB、MYL9、MYO1B、NAP1L1、NAP1L2、NARF、NASP、NCOR2、NDN、NDUFAB1、NDUFS6、NFKBIA、NID2、NIPA2、NME4、NME7、NNMT、NOL5A、NOL8、NOMO2、NOTCH1、NPC1、NQO1、NR1D2、NUDC、NUP210、NUP88、NVL、NXF1、OBFC1、OCRL、OGT、OXA1L、P2RX5、P4HA1、PACAP、PAF53、PAFAH1B3、PALM2-AKAP2、PAX6、PCBP2、PCCB、PFDN5、PFN1、PFN2、PGAM1、PHEMX、PHLDA1、PIM2、PITPNC1、PLACE、PLAGL1、PLAUR、PLCB1、PLEK2、PLEKHC1、PLOD2、PLSCR1、PNAS-

4、PNMA2、POLR2F、PPAP2B、PRF1、PRG1、PRIM1、PRKCH、PRKCQ、PRKD2、PRNP、PRP19、PRPF8、PRSS23、PSCDBP、PSMB9、PSMC3、PSME2、PTGER4、PTGES2、PTOV1、PTP4A3、PTPN7、PTPNS1、PTRF、PURA、PWP1、PYGL、QKI、RAB3GAP、RAB7L1、RAB9P40、RAC2、RAFTLIN、RAG2、RAP1B、RASGRP2、RBPMS、RCN1、RFC3、RFC5、RGC32、RGS3、RHOH、RIMS3、RIOK3、RIPK2、RIS1、RNASE6、RNF144、RPL10、RPL10A、RPL12、RPL13A、RPL17、RPL18、RPL36A、RPLP0、RPLP2、RPS15、RPS19、RPS2、RPS4X、RPS4Y1、RRAS、RRAS2、RRBP1、RRM2、RUNX1、RUNX3、S100A4、SART3、SATB1、SCAP1、SCARB1、SCN3A、SEC31L2、SEC61G、SELL、SELPLG、SEMA4G、SEPT10、SEPT6、SERPINA1、SERPINB1、SERPINB6、SFRS5、SFRS6、SFRS7、SH2D1A、SH3GL3、SH3TC1、SHD1、SHMT2、SIAT1、SKB1、SKP2、SLA、SLC1A4、SLC20A1、SLC25A15、SLC25A5、SLC39A14、SLC39A6、SLC43A3、SLC4A2、SLC7A11、SLC7A6、SMAD3、SMOX、SNRPA、SNRPB、SOD2、SOX4、SP140、SPANXC、SPI1、SRF、SRM、SSA2、SSBP2、SSRP1、SSSCA1、STAG3、STAT1、STAT4、STAT5A、STC1、STC2、STOML2、T3JAM、TACC1、TACC3、TAF5、TAL1、TAP1、TARP、TBCA、TCF12、TCF4、TFDP2、TFPI、TIMM17A、TIMP1、TJP1、TK2、TM4SF1、TM4SF2、TM4SF8、TM6SF1、TMEM2、TMEM22、TMSB10、TMSNB、TNFAIP3、TNFAIP8、TNFRSF10B、TNFRSF1A、TNFRSF7、TNIK、TNPO1、TOB1、TOMM20、TOX、TPK1、TPM2、TRA@、TRA1、TRAM2、TRB@、TRD@、TRIM、TRIM14、TRIM22、TRIM28、TRIP13、TRPV2、TUBGCP3、TUSC3、TXN、TXNDC5、UBASH3A、UBE2A、UBE2L6、UBE2S、UCHL1、UCK2、UCP2、UFD1L、UGDH、ULK2、UMPS、UNG、USP34、USP4、VASP、VAV1、VLDLR、VWF、WASPIP、WBSCR20A、WBSCR20C、WHSC1、WNT5A、ZAP70、ZFP36L1、ZNF32、ZNF335、ZNF593、ZNFN1A1、and ZYX. The microRNA can be one or more of ath-MIR180aNo2、Hcd102 left、Hcd111 left、Hcd115 left、Hcd120 left、Hcd142 right、Hcd145 left、Hcd148_HPR225 left、Hcd181 left、Hcd181 right、Hcd210_HPR205 right、Hcd213_HPR182 left、Hcd230 left、Hcd243 right、Hcd246 right、Hcd248 right、Hcd249 right、Hcd250 left、Hcd255 left、Hcd257 left、Hcd257 right、Hcd263 left、Hcd266 left、Hcd270 right、Hcd279 left、Hcd279 right、Hcd28_HPR39left、Hcd28_HPR39 right、Hcd282P0 right、Hcd289 left、Hcd294 left、Hcd318 right、Hcd323 left、Hcd330 right、Hcd338 left、Hcd340 left、Hcd350 right、Hcd355_HPR190 left、Hcd361 right、Hcd366 left、Hcd373 right、Hcd383 left、Hcd383 right、Hcd384 left、Hcd397 left、Hcd404 left、Hcd412 left、Hcd413 right、Hcd415 right、Hcd417 right、Hcd421 right、Hcd425 left、Hcd438 right、Hcd434 right、Hcd438 left、Hcd440_HPR257 right、Hcd444 right、Hcd447 right、Hcd448 left、Hcd498 right、Hcd503 left、Hcd511 right、Hcd512 left、Hcd514 right、Hcd517 left、Hcd517 right、Hcd530 right、Hcd536_HPR104 right、Hcd542 left、Hcd544 left、Hcd547 left、Hcd559 right、Hcd562 right、Hcd569 right、Hcd570 right、Hcd578 right、Hcd581 right、Hcd586 left、Hcd586 right、Hcd587 right、Hcd605 left、Hcd605 left、Hcd605 right、Hcd608 right、Hcd627 left、Hcd631 left、Hcd631 right、Hcd634 left、Hcd642 right、Hcd649 right、Hcd654 left、Hcd658 right、Hcd669 right、Hcd674 left、Hcd678 right、Hcd683 left、Hcd684 right、Hcd689 right、Hcd690 right、Hcd691 right、Hcd693 right、Hcd697 right、Hcd704 left、Hcd704 left、Hcd712 right、Hcd716 right、Hcd731 left、Hcd738 left、Hcd739 right、Hcd739 right、Hcd749 right、Hcd753 left、Hcd754 left、Hcd755 left、Hcd760 left、Hcd763 right、Hcd768 left、Hcd768 right、Hcd770 left、Hcd773 left、Hcd777 left、Hcd778 right、

Hcd781 left,Hcd781 right,Hcd782 left,Hcd783 left,Hcd788 left,Hcd794 right、
Hcd796 left,Hcd799 left,Hcd807 right,Hcd812 left,Hcd817 left,Hcd817 right、
Hcd829 right,Hcd852 right,Hcd861 right,Hcd863P0 right,Hcd866 right,Hcd869
left,Hcd873 left,Hcd886 right,Hcd889 right,Hcd891 right,Hcd892 left,Hcd913
right,Hcd923 left,Hcd923 right,Hcd938 left,Hcd938 right,Hcd939 right,Hcd946
left,Hcd948 right,Hcd960 left,Hcd965 left,Hcd970 left,Hcd975 left,Hcd976
right,Hcd99 right,HPR100 right,HPR129 left,HPR154 left,HPR159 left,HPR163
left,HPR169 right,HPR172 right,HPR181 left,HPR187 left,HPR199 right,HPR206
left,HPR213 right,HPR214 right,HPR220 left,HPR220 right,HPR227 right,HPR232
right,HPR233 right,HPR244 right,HPR262 left,HPR264 right,HPR266 right,HPR271
right,HPR76 right,hsa_mir.sub.--490_Hcd20 right,HSHELA01,HSTRNL,HUMTRAB、
HUMTRF,HUMTRN,HUMTRS,HUMTRV1A,let-7f-2-prec2,mir-001b-1-prec1,mir-001b-2-
prec,mir-007-1-prec,mir-007-2-precNo2,mir-010a-precNo2,mir-015b-precNo2,mir-
016a-chr13,mir-016b-chr3,mir-017-precNo1,mir-017-precNo2,mir-018-prec,mir-
019a-prec,mir-019b-1-prec,mir-019b-2-prec,mir-020-prec,mir-022-prec,mir-023a-
prec,mir-023b-prec,mir-024-2-prec,mir-025-prec,mir-027b-prec,mir-029c-prec、
mir-032-precNo2,mir-033b-prec,mir-033-prec,mir-034-precNo1,mir-034-precNo2、
mir-092-prec-13=092-1No2,mir-092-prec-X=092-2,mir-093-prec-7.1=093-1,mir-
095-prec-4,mir-096-prec-7No1,mir-096-prec-7No2,mir-098-prec-X,mir-099b-prec-
19No1,mir-100-1/2-prec,mir-100No1,mir-101-prec-9,mir-102-prec-1,mir-103-2-
prec,mir-103-prec-5=103-1,mir-106aNo1,mir-106-prec-X,mir-107No1,mir-107-
prec-10,mir-122a-prec,mir-123-precNo1,mir-123-precNo2,mir-124a-1-prec1,mir-
124a-2-prec,mir-124a-3-prec,mir-125b-1,mir-125b-2-precNo2,mir-127-prec,mir-
128b-precNo1,mir-128b-precNo2,mir-133a-1,mir-135-2-prec,mir-136-precNo2,mir-
138-1-prec,mir-140No2,mir-142-prec,mir-143-prec,mir-144-precNo2,mir-145-prec、
mir-146bNo1,mir-146-prec,mir-147-prec,mir-148aNo1,mir-148-prec,mir-149-prec、
mir-150-prec,mir-153-1-prec1,mir-154-prec1No1,mir-155-prec,mir-15aNo1,mir-16-
1No1,mir-16-2No1,mir-181a-precNo1,mir-181b-1No1,mir-181b-2No1,mir-181b-
precNo1,mir-181b-precNo2,mir-181c-precNo1,mir-181dNo1,mir-188-prec,mir-
18bNo2,mir-191-prec,mir-192No2,mir-193bNo2,mir-194-2No1,mir-195-prec,mir-196-
2-precNo2,mir-197-prec,mir-198-prec,mir-199a-1-prec,mir-199a-2-prec,mir-199b-
precNo1,mir-200a-prec,mir-200bNo1,mir-200bNo2,mir-202*,mir-202-prec,mir-204-
precNo2,mir-205-prec,mir-208-prec,mir-20bNo1,mir-212-precNo1,mir-212-precNo2、
mir-213-precNo1,mir-214-prec,mir-215-precNo2,mir-216-precNo1,mir-219-2No1、
mir-219-prec,mir-223-prec,mir-29b-1No1,mir-29b-2=102prec7.1=7.2,mir-321No1、
mir-321No2,mir-324No1,mir-324No2,mir-328No1,mir-342No1,mir-361No1,mir-367No1、
mir-370No1,mir-371No1,miR-373*No1,mir-375,mir-376aNo1,mir-379No1,mir-380-5p、
mir-382,mir-384,mir-409-3p,mir-423No1,mir-424No2,mir-429No1,mir-429No2,mir-
4323p,mir-4325p,mir-449No1,mir-450-1,mir-450-2No1,mir-483No1,mir-484,mir-

487No1、mir-495No1、mir-499No2、mir-501No2、mir-503No1、mir-509No1、mir-514-1No2、mir-515-15p、mir-515-23p、mir-516-33p、mir-516-43p、mir-518e/526c、mir-519a-1/52、mir-519a-2No2、mir-519b、mir-519c/52、mir-520c/52、mir-526a-2No1、mir-526a-2No2、MPR103 right、MPR121 left、MPR121 left、MPR130 left、MPR130 right、MPR133 right、MPR141 left、MPR151 left、MPR156 left、MPR162 left、MPR174 left、MPR174 right、MPR185 right、MPR197 right、MPR203 left、MPR207 right、MPR215 left、MPR216 left、MPR224 left、MPR224 right、MPR228 left、MPR234 right、MPR237 left、MPR243 left、MPR244 right、MPR249 left、MPR254 right、MPR74left、MPR88right以及MPR95left。

[0515] 所述SNPs rs229109以及rs72552784的分析,关联于对比生群的敏感性,被揭露于Higgins等人的美国专利申请公开号2014/0038836,一并列入本文参照。

[0516] 当所述改善是通过前/后治疗准备达成,所述前/后治疗准备的方法可以是,但不限于,一种前治疗或后治疗准备的方法选自下列组成的一族群:

[0517] (a)使用秋水仙碱或其类似物;

[0518] (b)使用一尿酸剂;

[0519] (c)使用尿酸酶;

[0520] (d)使用非口服的烟酰胺;

[0521] (e)使用一持续释放型烟酰胺;

[0522] (f)使用聚ADP核糖聚合酶抑制剂;

[0523] (g)使用咖啡因;

[0524] (h)使用亚叶酸钙救援;

[0525] (i)感染控制;以及

[0526] (j)使用一抗高血压剂。

[0527] 当所述改善是通过毒性管理达成,所述毒性管理的方法可以是,但不限于,一种毒性管理的方法选自下列组成的一族群:

[0528] (a)使用秋水仙碱或其类似物;

[0529] (b)使用一尿酸剂;

[0530] (c)使用尿酸酶;

[0531] (d)使用非口服的烟酰胺;

[0532] (e)使用一持续释放型烟酰胺;

[0533] (f)使用一聚ADP核糖聚合酶抑制剂;

[0534] (g)使用咖啡因;

[0535] (h)使用亚叶酸钙救援;

[0536] (i)使用持续释放别嘌呤醇;

[0537] (j)使用非口服别嘌呤醇;

[0538] (k)施用骨髓移植兴奋剂、血液、血小板输注、优保津、G-CSF;或GM-CSF;

[0539] (l)疼痛处理;

[0540] (m)感染控制;以及

[0541] (n)施用消炎药;

[0542] (o)流体输液;

- [0543] (p)施用皮质类固醇；
- [0544] (q)施用胰岛素控制药物；
- [0545] (r)施用退烧药；
- [0546] (s)抗恶心治疗的给药；
- [0547] (t)抗腹泻治疗的给药；
- [0548] (u)施用抗组织胺作为前治疗以预防过敏反应；
- [0549] (v)施用用来降低胃毒作用的药剂；
- [0550] (w)施用类固醇作为前治疗以预防过敏反应；
- [0551] (x)施用拟交感神经药作为前治疗以预防过敏反应；以及
- [0552] (y)施用一药剂以控制或预防化疗引起的血小板低下症。
- [0553] 利尿酸剂包括,但不限于,二丙苯磺胺、苯溴马隆(benzbromarone)及苯磺唑酮(sulfinpyrazone)。一个特别优选的利尿酸剂是二丙苯磺胺。利尿酸剂,包括二丙苯磺胺,也可能有利尿活性。
- [0554] 聚ADP核糖聚合酶抑制剂被描述于G.J.Southan和C.Szabó等人的“Poly(ADP-Ribose)Inhibitors,”(Curr.Med.Chem.10:321-240(2003)),在此一并列入参照,且包括烟酰胺、3-氨基苯甲酰胺(3-aminobenzamide)、取代的3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮(3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-ones)以及异喹啉-1(2H)-酮(isoquinolin-1(2H)-ones)、苯并咪唑(benzimidazoles)、吲哚(indoles)、酞嗪-1(2H)-酮(phthalazin-1(2H)-ones)、喹唑啉酮(quinazolinones)、异吲哚啉酮(isoindolinones)、菲啉酮(phenanthridinones)以及其他化合物。
- [0555] 亚叶酸钙救援包含亚叶酸(leucovorin)对病患的给药,其中氨甲喋呤已经被施用。亚叶酸是一还原态的叶酸,省去二氢叶酸还原酶并恢复造血功能。亚叶酸可通过无论是静脉注射或口服给药。
- [0556] 在一替代方案中,其中前/后治疗是使用一利尿酸剂,所述利尿酸剂是二丙苯磺胺或一个它的类似物。
- [0557] 非格司亭(Filgrastim)是一个粒细胞群聚刺激因子(G-CSF)类似物,通过重组DNA技术制造,是用来刺激粒细胞增生及分化且治疗中性粒细胞减少症;G-CSF可被使用于一相似的方式。G-CSF是粒细胞巨噬细胞群聚刺激因子且刺激干细胞制造粒细胞(嗜酸性粒细胞、中性粒细胞及嗜碱性粒细胞)以及单核细胞;其给药对于预防或治疗感染是有用的。
- [0558] 抗炎药剂是所属技术领域的技术人员所公知的,且包括皮质类固醇及非类固醇抗炎药剂(NSAIDs)。具有抗炎活性的皮质类固醇包括,但不限于,氢化可的松、可的松(cortisone)、二丙酸倍氯米松(beclomethasone dipropionate)、倍他米松(betamethasone)、地塞米松(dexamethasone)、泼尼松(prednisone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、曲安西龙(triamcinolone)、氟西奈德(flucinolone acetonide)以及氟氢可的松(fludrocortisone)。非类固醇抗炎药剂包括,但不限于,乙酰水杨酸(aspirin)、水杨酸钠、胆碱水杨酸镁(choline magnesium trisalicylate)、双水杨酯(salsalate)、二氟尼柳(diflunisal)、柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine)、奥沙拉嗪(olsalazine)、对乙酰氨基酚(acetaminophen)、吲哚美辛、舒林酸(sulindac)、托美汀(tolmetin)、双氯芬酸(diclofenac)、酮咯酸(ketorolac)、宜布洛芬(ibuprofen)、萘普生

(naproxen)、氟比洛芬(flurbiprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、非诺洛芬(fenoprofen)、奥沙普秦(oxaprozin)、甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、吡罗昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、萘丁美酮(nabumetone)、罗非昔布(rofecoxib)、塞来昔布(celecoxib)、依托度酸(etodolac)、尼美舒利(nimesulide)、醋氯芬酸(aceclofenac)、阿氯芬酸(alclofenac)、阿明洛芬(alminoprofen)、氨芬酸(amfenac)、安吡昔康(ampiroxicam)、阿帕宗(apazone)、卡布洛芬(araprofen)、阿扎丙宗(azapropazone)、苄达(bendazac)、苯洛芬(benoxaprofen)、苄达明(benzydamine)、柏莫洛芬(bermoprofen)、苄哌吡酮(benzpiperylon)、溴芬酸(bromfenac)、布氯酸(bucloxic acid)、布马地宗(bumadizone)、布替布芬(butibufen)、卡洛芬(carprofen)、西米考昔(cimicoxib)、桂美辛(cinmetacin)、辛诺昔康(cinnoxicam)、环氯茛酸(clidanac)、氯非宗(clofezone)、氯尼辛(clonixin)、氯吡酸(clopirac)、达布非龙(darbufelone)、德拉昔布(deracoxib)、屈唵昔康(droxicam)、依尔替酸(eltenac)、恩芬那酸(enfenamic acid)、依匹唑(epirizole)、艾氟洛芬(esflurbiprofen)、乙水杨胺(ethenzamide)、依托芬那酯(etofenamate)、依托考昔(etoricoxib)、联苯乙酸(felbinac)、芬布芬(fenbufen)、芬氯酸(fenclofenac)、芬克洛酸(fenclozic acid)、芬克洛辛(fenclozine)、芬度柳(fendosal)、芬替酸(fentiazac)、非普拉宗(feprazone)、非来那朵(filenadol)、氟罗布芬(flobufen)、氟非宁(florigenine)、氟舒胺(flosulide)、氟比钦美沙(flubichin methanesulfonate)、氟芬那酸(flufenamic acid)、氟苯柳(flufenisal)、氟尼辛(flunixin)、氟诺洛芬(flunoxaprofen)、氟洛芬(fluprofen)、氟丙喹宗(fluproquazone)、呋罗芬酸(furofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、艾瑞昔布(imrecoxib)、吲哚洛芬(indoprofen)、三苯唑酸(isofezolac)、伊索克酸(isoxepac)、伊索昔康(isoxicam)、利克飞龙(licofelone)、氯布洛芬(lobuprofen)、氯洛昔康(lomoxicam)、氯那唑酸(lonazolac)、洛索洛芬(loxaprofen)、诺马瑞席贝(lumaricoxib)、马布洛芬(mabuprofen)、米洛芬(mioprofen)、莫非布宗(mofebutazone)、莫苯唑酸(mofezolac)、苯吗比林(morazone)、奈帕芬胺(nepafanac)、尼氟灭酸(niflumic acid)、硝吩钠(nitrofenac)、硝基氟比洛芬(nitroflurbiprofen)、硝基萘普生(nitronaproxen)、奥帕诺辛(orpanoxin)、奥沙西罗(oxaceprol)、羟吲达酸(oxindanac)、欧斯匹拿(oxpinac)、羟基保泰松(oxyphenbutazone)、帕米格雷(pamicogrel)、帕西他沙(paracetasal)、帕瑞昔布(parecoxib)、帕沙米特(parsalmide)、培鲁比洛芬(pelubiprofen)、培美酸(pemedolac)、丁二苯吡唑二酮(phenylbutazone)、吡拉唑酸(pirazolac)、吡洛芬(pirprofen)、普拉洛芬(pranoprofen)、水杨苷(salicin)、水杨基胺(salicylamide)、水杨基水杨酸(salicylsalicylic acid)、沙替格雷(satigrel)、舒多昔康(sudoxicam)、舒洛芬(suprofen)、他美辛(talmetacin)、他尼氟酯(talniflumate)、他唑非隆(tazofelone)、特丁非隆(tebufelone)、替尼达普(tenidap)、特若西卡(tenoxicam)、替泊沙林(tepoxalin)、泰普菲酸(tiaprofenic acid)、泰拉迈得(tiaramide)、替马考昔(tilmacoxib)、替诺立定(tinoridine)、硫平酸(tiopinac)、硫恶洛芬(tioxaprofen)、托芬那酸(tolfenamic acid)、三氟柳(triflusal)、吲哚美辛托品(tropesin)、熊果酸(ursolic acid)、伐地考昔(valdecoxib)、希莫洛芬(ximoprofen)、扎托洛芬(zaltoprofen)、齐多美辛(zidometacin)及佐美酸(zomepirac)以及其盐类、溶剂化物(solvates)、类似物、同源物(congeners)、生

物电子等排体(bioisosteres)、水解产物、代谢产物、其前驱物及其前药。

[0559] 皮质类固醇的临床使用是描述于B.P.Schimmer和K.L.Parker等人的“Adrenocorticotropic Hormone;Adrenocortical Steroids and Their Synthetic Analogs;Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones”于Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(L.L.Brunton,ed., 11th ed.,McGraw-Hill,New York,2006),第59章,第1587-1612页,一并列入本文参照。

[0560] 抗恶心治疗包括,但不限于,安坦息吐(ondansetron)、甲氧氯普胺(metoclopramide)、普敏太定(promethazine)、苯吡嗪(cyclizine)、东莨菪碱(hyoscine)、屈大麻酚(dronabinol)、氯茶碱二苯安明(dimenhydrinate)、二苯安明(diphenhydramine)、羟嗪(hydroxyzine)、美狄辛(medizine)、多拉司琼(dolasetron)、康您适强(granisetron)、帕洛诺司琼(palonosetron)、雷莫司琼(ramosetron)、多潘立酮(domperidone)、哈泊度(haloperidol)、氯苯噻嗪(chlorpromazine)、氟非那辛(fluphenazine)、配非那静(perphenazine)、丙氯拉嗪(prochlorperazine)、倍他米松、地塞米松、乐耐平 lorazepam)以及硫乙哌丙嗪(thiethylperazine)。

[0561] 抗腹泻治疗包括,但不限于,迪芬诺西莱(diphenoxylate)、迪芬诺新(difenoxin)、乐必宁(loperamide)、可待因(codeine)、消旋卡多曲(racecadotril)、欧克错晒(octreoside)以及黄连素。

[0562] 用来降低胃毒作用的药剂包括,但不限于,弥罗松酚(ferruginol)(如C.Areche et等人的“Gastroprotective Activity of Ferruginol in Mice and Rats:Effects on Gastric Secretion,Endogenous Prostaglandins and Non-Protein Sulfhydryls,” J.Pharm.Pharmacol.60:245-251(2008)),在此一并列入本文参照。

[0563] 使用一药剂以控制或预防化疗引起的血小板低下症被揭示于Matsuyama的美国专利号8,183,342。所述药剂可以是后面式中之一Bax蛋白抑制肽: $X^1PX^2LX^3X^4$ (SEQ ID NO:2),其中 X^1 是一氨基酸具有一非极性侧链, X^2 是一氨基酸聚有一非极性侧链; X^3 是一氨基酸具有一带电荷的极性侧链, X^4 是一氨基酸具有一带电荷的极性侧链,且不论 X^1 或 X^4 都可能不存在。优选的肽类包括VPMLKE(SEQ ID NO:3)、VPMLK(SEQ ID NO:4)、PMLKE(SEQ ID NO:5)、PMLK(SEQ ID NO:6)、VPMLK(SEQ ID NO:7)以及VPALR(SEQ ID NO:8)。

[0564] 当所述改善是通过药物代谢动力学/药效动力学监控而达成,所述药物代谢动力学/药效动力学监控可以是,但不限于一种方法选自下列组成的一族群:

[0565] (a)血浆水平的多次判断;

[0566] (b)在血液或尿中的至少一代谢产物的多次判断;

[0567] (c)监控免疫功能;

[0568] (d)使用ELISPOT以测量免疫应答;

[0569] (e)决定表面标记物上调;以及

[0570] (f)监控检查点抑制。

[0571] 通常情况下,血浆水平或在血液或尿中的至少一代谢产物的判断是通过免疫检测(immunoassays)来执行。实施免疫检测的方法是所属技术领域公知的,且包括放射免疫分析法、ELISA(enzyme-linked immunosorbent assay)、竞争性免疫法、采用横向流动试纸免疫检测法以及其他检测方法。

[0572] 监控免疫功能可以通过公知方法来执行,包括使用Cylex®免疫细胞功能检测,如A.Zeevi等人的“Monitoring Immune Function During Tacrolimus Tapering in Small Bowel Transplant Recipients”(Transplant Immunol.15:17-24(2005)),在此一并列入本文参照。

[0573] 免疫功能也可以是通过检测Th-1标记如IL-1 α 、TNF- α 、IL-2、IL-12、IL-18或IFN- γ 的上来监控。免疫功能也可以是通过检测Th-2产物如IL-4或IL-10的负调控来监控。相似的,T细胞活性标记物像是CD25+、CD44+、CD62Llow、CD69+CD71以及CD95也可以被使用。巨噬细胞活性被关联至所述标记物CD-13、CD-14以及CD-169(重要的树突细胞标记物CD-80和CD-86),以及IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、IL-13、CSF-1、MCP-1、TNF α 、iNOS、G-CSF、M-CSF、GM-CSF、CC13、CCL4、CXCL2、CXCL9、CXC10、CXCL11、CCR3以及CCR5的分泌物,因此这些标记物及分子的表现可以通过现有方法被监控,如免疫检测或免疫吸附程序,以监控免疫功能。ELISPOT程序,如下所述,可以被使用。用来被检测以监控免疫功能的其他分子可包括PPAR- γ 、共刺激分子CD80和CD-86、IL-17(评估Th-17细胞活性及Treg还原),以及几个类铽受体(Toll-like receptors),包括TLR2、TLR4、TLR5、TLR7以及TLR9。。

[0574] 所述ELISPOT或酶联免疫吸附斑点法(enzyme-linked immunosorbent spot assay)是另一种所属技术领域的公知方法,其适合于决定免疫功能且描述于C.Czerkinsky等人的“A Solid-Phase Enzyme-Linked Immunospot(ELISPOT)Assay for Enumeration of Specific Antibody-Secreting Cells,”J.Immunol.Meth.,65:109-121(1983),在此一并列入本文参照。在此检测法中,一单克隆或一多克隆捕获抗体被涂布于一PVDF(polyvinylidene fluoride,聚偏氟乙烯)微孔板上。所述抗体因其对于所涉及的抗原具有特异性而被选择。所述微孔板接着被阻断,一般是使用与任何检测中的抗体不反应的血清蛋白。此后,感兴趣的细胞被镀出于不同密度,伴随一抗原或一裂原,且接着被放在一恒温箱内,在适当环境中进行细胞成长及增生。由激活的细胞分泌细胞激素(或待测的另一细胞产物)被涂布于所述微孔板上的所述抗体定位捕捉。特定于所述被选择的分析物(即,待测的所述细胞激素或其他细胞产物)的一生物素化的多克隆抗体被添加进去;此抗体是对于所述目标细胞激素或待测的其他细胞产物的一独特的表项(epitope)有特异性的。所述待测细胞激素或其他细胞产物接着使用链霉偶联到一酵素以制造一可沉降的产物而可视化,例如辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase)或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase),以及一沉降基质。着色最终产物,可侦测如一斑点(spot),一般代表了制造待测的所述细胞激素或其他细胞产物的一个单个细胞。所述斑点可被手动计数或使用一自动化判读机。

[0575] 决定表面标记物上调的方法是所属技术领域公知的,且描述于T.W.Kuijpers等人的“Membrane Surface Antigen Expression on Neutrophils:A Reappraisal of the Use of Surface Markers for Neutrophil Activation,”(Blood 78:1105-1111(1991)),在此一并列入本文参照。为了决定表面标记物上调,特别是肿瘤细胞标记物,一定数量的表面标记物可被监控。癌症测试(CT)抗原已经全部被使用,包括MUC系列(例如MUC1)、MAGE系列(例如MAGE-A)、NYESO-1及其他。HER-2/neu是一优先物,可在乳腺癌中被监控,作为雌激素受体。抗血管生成标记物像是VEGF-1或内皮糖蛋白(endoglin)(CD-105)也可用于监控。CA-125已经被使用于结肠癌。其他可被监控的癌标记物包括,但不限于,CA-9(肿瘤相关缺

氧的一标记物)、SCCE、DAM系列(DAM-6、DAM-10及其它)、ELF2、Ep-CAM、GP-100、h-TERT(人类端粒酶)、SART系列(SART-1、SART-2及SART-3)、MART系列(MART-1、MART-2及其它)、WT-1、突变p53及其它许多标记物。特别是,对于造血细胞肿瘤,下列标记物可能是有用的:用于AML的NuSAP1、CD56、MAGE-A3、PRAME、ROPN1、SCP-1、SLLP1以及SPO11;如S. Anguille等人所述于“Leukemia-Associated Antigens and Their Relevance to the Immunotherapy of Acute Myeloid Leukemia,”(Leukemia 26:2186-2196(2012)),在此一并列入本文中参照。对于淋巴瘤,下列标记物可能是有用的:TCL-1、CD-20、HOX-11及其它标记物。

[0576] 监控检查点抑制的方法是所属技术领域公知的,且描述于V. Sudakin等人的“Checkpoint Inhibition of the APC/C in HeLa Cells Is Mediated by a Complex of BUBR1, BUB3, CDC20, and MAD2,”(J. Cell Biol. 154:925-936(2001)),在此一并列入本文参照。所属技术领域公知的负调控CTLA-4、PD-1、OX-40或许多其它检查点激酶可被监控。相同的,调节性T细胞(Tregs)的还原、调节性DC以及调节性中性粒细胞是检查点封锁的初步证据,且这些细胞可被监控用于检查点抑制的证据,通过现有免疫检测方法,如细胞表面标记物的免疫检测。T细胞激活是通过树突细胞抗原的展示来调节的;一分化的骨髓细胞被视为某种类型的巨噬细胞。典型巨噬细胞自己可以具有抗原展示能力。在相同方式中,肿瘤杀手T细胞被抗原展示所激活,因此是肿瘤保护调节T细胞,且有不同子类的Tregs现已被确认。因此,在一方法的改变中,抗原通过骨髓细胞展示,以及在T细胞表型由巨噬细胞制造的细胞激素调节的替代方案中,可以决定是否主导激活的T细胞表型杀死或保护肿瘤细胞。故,对调节T细胞的激活,巨噬细胞激活与杀手之间存在一种理论上的关系。

[0577] 当所述改善是通过药物组合达成,所述药物组合可以是,但不限于,一种药物组合选自下列组成的一族群:

- [0578] (a)与伪核苷一起使用;
- [0579] (b)与伪核苷酸一起使用;
- [0580] (c)与胸苷酸合成酶抑制剂一起使用;
- [0581] (d)与信号转导抑制剂一起使用;
- [0582] (e)与顺铂或铂的类似物一起使用;
- [0583] (f)与烷化剂一起使用;
- [0584] (g)与抗微管蛋白剂一起使用;
- [0585] (h)与抗代谢产物一起使用;
- [0586] (i)与黄连素一起使用;
- [0587] (j)与芹菜素一起使用;
- [0588] (k)与秋水仙碱或其类似物一起使用;
- [0589] (l)与染料木黄酮一起使用;
- [0590] (m)与依托泊苷一起使用;
- [0591] (n)与阿糖胞苷一起使用;
- [0592] (o)与喜树碱一起使用;
- [0593] (p)与长春花生物碱一起使用;
- [0594] (q)与拓朴异构酶抑制剂一起使用;
- [0595] (r)与5-氟尿嘧啶一起使用;

- [0596] (s)与姜黄素一起使用；
- [0597] (t)与迷迭香酸一起使用；
- [0598] (u)与米托胍脞一起使用；
- [0599] (v)与甲异靛一起使用；
- [0600] (w)与伊马替尼一起使用；
- [0601] (x)与达沙替尼一起使用；
- [0602] (y)与尼洛替尼一起使用；
- [0603] (z)与表观遗传调节剂一起使用；
- [0604] (aa)与转录因子抑制剂一起使用；
- [0605] (ab)与紫杉醇一起使用；
- [0606] (ac)与高三尖杉酯碱一起使用；
- [0607] (ad)与比哆醛一起使用；
- [0608] (ae)与锱螺胺一起使用；
- [0609] (af)与咖啡因一起使用；
- [0610] (ag)与烟酰胺一起使用；
- [0611] (ah)与甲基乙二醛双胍基脞一起使用；
- [0612] (ai)与聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂一起使用；
- [0613] (aj)与EGFR抑制剂一起使用；
- [0614] (ak)与布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂一起使用；
- [0615] (al)与双-[硫代-酰肼]酰胺一起使用；
- [0616] (am)与琥珀酰亚胺或马来酰亚胺衍生物一起使用,作为拓扑异构酶II的抑制剂；
- [0617] (an)与组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂一起使用；
- [0618] (ao)与免疫刺激物一起使用；
- [0619] (ap)与端粒酶抑制剂一起使用；
- [0620] (aq)与Her2表现或活性的抑制剂一起使用；
- [0621] (ar)与雌激素受体表现或活性的抑制剂一起使用；
- [0622] (as)与关联于一特定肿瘤目标的一抗原的表现或活性抑制剂一起使用；
- [0623] (at)与鸟粪嘌呤四股结构配体一起使用；
- [0624] (au)与多环溶血磷脂受体拮抗剂一起使用；
- [0625] (av)与抗-CTGF药剂一起使用；
- [0626] (aw)与髓样分化诱导剂一起使用；
- [0627] (ax)与键结到一肿瘤相关抗原的共价双抗体一起使用；
- [0628] (ay)与双特异性抗体一起使用,所述双特异性抗体具有一细胞穿透定子以及一细胞内靶标结合定子；
- [0629] (az)与多结构域分子一起使用,所述多结构域分子包含一细胞键结配体键结到肿瘤基质内的细胞,所述肿瘤基质为内皮细胞、纤维母细胞或免疫细胞及抑制无义介导的衰变途径的一寡核苷酸；
- [0630] (ba)与键结至一部份CD44蛋白的肿瘤特定抗体,或衍生自此抗体的轻链或重链互补决定区的一结合蛋白一起使用；

- [0631] (bb)与CXCR4的抑制剂一起使用;
- [0632] (bc)丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制剂一起使用;
- [0633] (bd)与肝配蛋白受体靶向剂一起使用;
- [0634] (be)与Ax1的结合蛋白一起使用;
- [0635] (bf)与Wnt途径抑制剂和MAPK途径抑制剂一起使用;
- [0636] (bg)与TEC家族激酶抑制剂一起使用;
- [0637] (bh)与具有蛋白酶体活性的取代巨环化合物一起使用;
- [0638] (bi)与肽基PACE4抑制剂一起使用;
- [0639] (bj)与作为JAK3抑制剂的氮杂吡啶生物一起使用;
- [0640] (bk)与Myc抑制剂一起使用;
- [0641] (bl)与弗林和其他原蛋白转化酶的抑制剂一起使用;
- [0642] (bm)与GPBP-1抑制剂,可选择与一p21抑制剂一起使用;
- [0643] (bn)与PGE₂抑制剂一起使用;以及
- [0644] (bo)与靶向肿瘤特定标记物的可激活抗体一起使用。
- [0645] 拓朴异构酶抑制剂包括,但不限于,伊立替康、拓扑替康、喜树碱、片螺素D (lamellarin D)、安吡啶、依托泊苷、依托泊苷磷酸盐、替尼泊苷、杜萨鲁比辛、4-[2-(3,5-二恶-1-哌嗪基)-1-甲基丙基]哌嗪-2,6-二酮(ICRF-193)、杜萨鲁比辛、柔红霉素、米托蒽醌(mitroxantrone)、天诺普塞(tenoposide)、放线菌素-D以及氧氟沙星(Ofloxin)。
- [0646] 伪核苷包括,但不限于,阿糖胞苷(cytosine arabinoside)、吉西他滨以及氟达拉滨;其他伪核苷是所属技术领域公知者。
- [0647] 伪核苷酸包括,但不限于,富马酸替诺福韦酯(tenofovir disoproxil fumarate)以及阿德福韦酯(adefovir dipivoxil);其他伪核苷酸是所属技术领域公知者。
- [0648] 胸苷酸合成酶抑制剂包括,但不限于,雷替曲塞(raltitrexed)、培美曲塞(pemetrexed)、诺拉曲特(nolatrexed)、ZD9331、GS7094L、氟尿嘧啶以及BGC945。
- [0649] 信号转导抑制剂描述于A.V.Lee等人的“New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action:Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation”于Clin.Cancer Res.9:516s(2003),在此全部列入本文参照。
- [0650] 烷化剂包括,但不限于,塩野义(Shionogi)254-S、醛磷酰胺(aldo-phosphamide)类似物、六甲密胺(altretamine)、阿那昔酮(anaxirone)、宝灵曼(Boehringer Mannheim)BBR-2207、苯达莫司汀(bendamustine)、贝斯叉布西(bestrabucil)、布度钛(budotitane)、涌永制药(Wakunaga)CA-102、卡铂(carboplatin)、卡氮芥(carmustine)、奇浓-139 (Chinoïn-139)、奇浓-153(Chinoïn-153)、氮芥苯丁酸(chlorambucil)、顺铂、环磷酰胺、美国氰胺(American Cyanamid)CL-286558、赛诺菲(Sanofi)CY-233、塞布雷特(cyplatate)、德国萨(Degussa)D-19-384、住友制药(Sumimoto)DACHP(My₂)₂、二脱水半乳糖醇、二溴卫矛醇、其他取代己糖醇、二苯基螺莫司汀(diphenylspiromustine)、二铂细胞生长抑制剂、Erba偏端菌素(distamycin)衍生物、中外制药(Chugai)DWA-2114R、ITI E09、依莫司汀(elmustine)、厄巴蒙(Erbamont)FCE-24517、雌氮芥(estramustine)磷酸钠、福莫司汀(fotemustine)、尤尼麦德(Unimed)G-6-M、奇浓GYKI-17230、希苏凡、异环磷酰胺、异丙铂、

洛莫司汀、马磷酰胺(mafosfamide)、氮芥苯丙氨酸、二溴卫矛醇(mitolactol)、日本化药(Nippon Kayaku)NK-121、NCI NSC-264395、NCI NSC-342215、奥克赛铂、阿波将(Upjohn)PCNU、泼尼莫司汀(prednimustine)、Proter PTT-119、雷莫司汀(ranimustine)、司莫司汀、葛兰素史克(SmithKline)SK&F-101772、养乐多本社(Yakult Honsha)SN-22、螺莫司汀(spiromustine)、田边制药(Tanabe Seiyaku)TA-077、塔罗氮芥(tauromustine)、替莫唑胺、替罗昔隆、四铂拉丁(tetraplatin)以及三枚拉摩(trimelamol)、乌拉莫司汀(uramustine),如Chao等人的美国专利号7,446,122所述,在此一并列入本文参照。

[0651] 抗微管蛋白剂包括,但不限于,长春花生物碱、紫杉烷、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、软海绵素B(halichondrin B)以及同源软海绵素B(homohalichondrin B)。

[0652] 抗代谢产物包括,但不限于:氨甲喋呤、培美曲塞、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、阿糖胞苷、吉西他滨、6-硫醇嘌呤、喷司他丁、阿拉诺新、美国辉瑞公司(Pfizer)AG2037、5-FU-二酮-纤维蛋白元(5-FU-fibrinogen)、阿坎叶酸(acanthifolic acid)、氨基噻二唑、布喹那钠(brequinar sodium)、卡莫氟(carmofur)、汽巴嘉基(Ciba-Geigy)CGP-30694、环戊基胞嘧啶(cyclopentyl cytosine)、阿糖胞苷磷酸硬脂酸、阿糖胞苷conjugates、礼来(Lilly)DATHF、美林道(Merrill-Dow)DDFC、去氮鸟嘌呤(deazaguanine)、双去氧胞苷(dideoxycytidine)、双脱氧鸟苷(dideoxyguanosine)、低斗克斯(didox)、吉富制药(Yoshitomi)DMDC、去氧氟尿苷(doxifluridine)、惠康(Wellcome)EHNA、默克(Merck&Co.)EX-015、法扎拉滨、floxuridine、氟达拉滨磷酸盐、N-(2'-四氢呋喃基)-5-氟尿嘧啶(N-(2'-furanidyl)-5-fluorouracil)、第一制药F0-152、异丙基吡咯嗪(isopropyl pyrrolizine)、礼来LY-188011、礼来LY-264618、美索苯沙平(methobenzaprim)、氨甲喋呤、惠康(Wellcome)MZPES、正亚精胺(norspermidine)、NCI NSC-127716、NCI NSC-264880、NCI NSC-39661、NCI NSC-612567、沃那兰伯特(Warner-Lambert)PALA、吡曲克辛、普卡霉素、旭化成(Asahi Chemical)PL-AC、武田药品TAC-788、硫鸟嘌呤、噻唑弗林、厄巴蒙TIF、三甲曲沙、酪氨酸激酶抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂、大鹏制药(Taiho)UFT以及优你生(uricytin)。

[0653] 黄连素具有抗生素活性且预防及抑制促炎性的(pro-inflammatory)细胞激素及E-选择蛋白(E-selectin)的表现,以及增加脂联素(adiponectin)的表现。

[0654] 芹菜素是一种黄酮,可逆转环孢素的不利作用,且具有化学保护活性,不论是单独或和一糖类形成衍生物。

[0655] 秋水仙碱是一三环生物碱,通过连结到蛋白质微管蛋白发挥其活性。秋水仙碱的类似物包括,但不限于,秋水仙碱酰胺(cholchiceinamide)、N-脱乙酰基硫秋水仙碱(N-desacetylthiocolchicine)、地美可辛(demecolcine)、N-乙酰碘秋水仙醇(N-acetyliodocolchinol)、三甲基秋水仙酸(trimethylcolchicine acid)(TMCA)甲基醚、N-乙酰秋水仙醇(N-acetylcolchinol)、TMCA乙基醚、异秋水仙碱、异秋水仙酰胺、异TMCA甲基醚、秋水仙碱(colchicine)、TMCA、N-苯甲酰TCMA(N-benzoyl TMCA)、秋水仙碱苷(colchicosamide)、秋水仙碱苷(colchicoside)、秋水仙醇(colchinol)以及秋水仙酸(colchinoic acid)(M.H.Zweig和C.F.Chignell等人的“Interaction of Some Colchicine Analogs,Vinblastine and Podophyllotoxin with Rat Brain Microtubule

Protein,”*Biochem.Pharmacol.*22:2141-2150(1973)以及B.Yang等人的“Syntheses and Biological Evaluation of Ring C-Modified Colchicine Analogs,”*Bioorg.Med.Chem.Lett.*20:3831-3833(2010)),两者在此一并列入本文参照。

[0656] 染料木黄酮是一异黄酮,具有系统名为5,7-二羟基-3-(4-羟基苯基)色烯-4-酮(5,7-dihydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one)。染料木黄酮具有一定数量的生物作用,包括PPAR类的激活、多种酪氨酸激酶的抑制、拓扑异构酶的抑制、抗氧化活性、Nrf2抗氧化响应的激活、雌激素受体beta的激活,以及哺乳动物六碳糖转运蛋白GLUT2的抑制。

[0657] 依托泊苷是一抗癌剂,主要作为一拓扑异构酶II抑制剂。依托泊苷与DNA和拓扑异构酶II酵素及形成一三元错合物,预防DNA股的重新连结,且因此诱导DNA股的破坏而促使癌细胞细胞凋亡。

[0658] 阿糖胞苷是以阿拉伯糖取代核糖的一种核苷类似物。他可以被并入DNA且也会抑制DNA及RNA聚合酶及核苷酸还原酶。特别有用于治疗急性髓细胞白血病和急性淋巴细胞白血病。

[0659] 喜树碱包括喜树碱、同源喜树碱(homocamptothecin)、拓扑替康、伊立替康、DB 67、BNP 1350、依沙替康、洛托替康、ST 1481以及CKD 602。这些化合物作为拓扑异构酶I抑制剂且阻断DNA在癌细胞中合成。

[0660] 长春花生物碱包括长春花碱、长春新碱、长春地辛以及长春瑞滨。

[0661] 拓扑异构酶抑制剂包括拓扑异构酶I抑制剂和拓扑异构酶II抑制剂。拓扑异构酶I抑制剂包括喜树碱和片螺素D。拓扑异构酶II抑制剂包括,除氨萘菲特及其衍生物和类似物、依托泊苷、替尼泊苷、杜萨鲁比辛、柔红霉素、米托蒽醌、安吡啶、玫瑰树碱(ellipticines)以及玫瑰红三羧酸(aurintricarboxylic acid)。一定数量的植物衍生天然发生的酚酸化合物,如染料木黄酮、槲皮素(quercetin)以及白藜芦醇(resveratrol),对拓扑异构酶I及拓扑异构酶II都表现了抑制活性。

[0662] 5-氟尿嘧啶是一基本类似物,作为一胸苷酸合成酶抑制剂,且因此抑制DNA的合成。当胸苷的足够供应被剥夺,快速分裂的癌细胞通过被称为胸腺嘧啶缺失致死(thymineless death)的方式而死亡。

[0663] 姜黄素被认为是具有抗肿瘤、抗发炎、抗氧化、抗缺血、抗关节炎以及抗淀粉样蛋白(anti-amyloid)的特性,也具有保肝活性(hepatoprotective activity)。

[0664] 迷迭香酸是一自然发生的酚酸(phenolic)抗氧化剂,也具有抗发炎活性。

[0665] 米托胍脞是通过S-腺苷蛋氨酸脱羧酶(S-adenosylmethionine decarboxylase)的竞争抑制的一多胺生物合成抑制剂。

[0666] 甲异脞通过几个可能的新作用机制是具有活性的。它具有细胞周期的特定性效果,包括停滞在G(0)/G1中用于AML细胞株及G2/M停滞用于HT-29结肠癌细胞株。它也通过一定数量的机制来刺激凋亡,包括上调p21和p27,且在主要的AML细胞内负调控Bcl-2,同时在AML细胞内上调Bak及Bax(DKO对化疗不敏感),以及在K562细胞内的一新的蛋白酶依赖途径。甲异脞在线粒体上也具有效果,但不会改变Bcl-2、Bax及Bid蛋白质表现。

[0667] 甲异脞也刺激HL-60髓细胞内亲蛋白酶3、8、9及PARP的裂解。甲异脞也指向多重细胞靶,可能协同或互补性的。例如,它促进了人类粒细胞白血病细胞的方化,伴随c-myc基因表达的负调控。它也促进抑制DNA和RNA在W256细胞、微管组装、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3

β) (于5-50nM)、CDK1/周期蛋白B以及CDK5/p25(tau微管蛋白磷酸化)的合成。此外,甲异靛减少 β -连环蛋白和c-myc(HL-60细胞,但不在K562),通过抑制GSK-3 β 影响Wnt途径以及负调控 β -连环蛋白和c-myc蛋白质表现。甲异靛也促使CD11b上调,促使髓细胞分化以及Jurkat细胞中Ahi-1的上调(包括c-Myb的磷酸化)。再者,甲异靛展示了抗血管生成的效果,包括降低的VEGF防护、VCAM-1、HUVEC中的小管形成以及ECV304凋亡。

[0668] 伊马替尼是受体酪氨酸激酶酪素ABL的抑制剂,且被使用以治疗慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia)、胃肠道间质瘤(gastrointestinal stromal tumors)以及其他过度增生失调。

[0669] 达沙替尼是一BCR/ABL及Src家族酪氨酸激酶的一抑制剂,且被使用于治疗慢性粒细胞白血病及急性淋巴细胞白血病。

[0670] 尼洛替尼是另一种酪氨酸激酶抑制剂被认证可用于治疗慢性粒细胞白血病;其抑制了激酶BCR/ABL、KIT、LCK、EPHA3及一定数量的其它激酶。

[0671] 表观遗传调节剂包括多胺基为主的表观遗传调节剂,如S.K.Sharma等人所著“Polyamine-Based Small Molecule Epigenetic Modulators,”*Med.Chem.Commun.*3:14-21(2012),以及L.G.Wang和J.W.Chiao所著“Prostate Cancer Chemopreventive Activity of Phenethyl Isothiocyanate Through Epigenetic Regulation(Review),”*Int.J.Oncol.*37:533-539(2010)中所描述的多胺基为主的表观遗传调节剂,两者在此一并列入本文参照。

[0672] 转录因子抑制剂包括1-(4-六苯基)-2-丙烷-1-酮、3-氟基-4-[[2-羟基-2-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8,-四氢-2-萘基)乙酰]氨基]-苯甲酸(BMS 961)、4-[5-[8-(1-甲基乙基)-4-苯基-2-喹啉]-1H-吡咯-2-苯甲酸(ER-50891)、7-乙烯基-2-(3-氟基-4-羟基苯基)-5-羟基苯并恶唑(ERB 041)以及其他化合物。转录因子抑制剂被描述于T.Berg所著“*Inhibition of Transcription Factors with Small Organic Molecules,*”*Curr.Opin.Chem.Biol.*12:464-471(2008),在此一并列入本文参照。

[0673] 粉防己碱(Tetrandrine)具有化学结构为6,6',7,12-四甲氧基-2,2'-二甲基-1 β -柏巴曼(6,6',7,12-tetramethoxy-2,2'-dimethyl-1 β -berbaman),且为钙离子通道阻断剂,其具有抗炎、免疫和抗过敏的效果,同时也具有和奎尼丁(quinidine)类似抗心律不整的影响。其已从粉防己(*Stephania tetrandra*)和其他亚洲的草药中分离出来。

[0674] VEGF抑制剂包括贝伐单抗(癌思停),其是VEGF、伊曲康唑(itraconazole)和苏拉明(suramin)的单克隆抗体,以及巴马司他(batimastat)和马立马司他(marimastat),其是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase)抑制剂,以及大麻素及其衍生物。

[0675] 癌症疫苗已经被发展出来。通常情况下,癌症疫苗是以对于发生于癌症细胞内的一或多个蛋白质的一免疫应答为基础,所述一或多个蛋白质并不发生在正常细胞内。癌症疫苗包括用于转移激素难治型前列腺癌的Provenge疫苗、用于肾癌的Oncophage疫苗、用于肺癌的CimaVax-EGF疫苗、用于Her2/neu表现癌如乳腺癌、结肠癌、膀胱癌以及卵巢癌的MOBILAN、Neuvence疫苗,用于乳腺癌的Stimuvax疫苗以及其他的疫苗。癌症疫苗被描述于S.Pejawar-Gaddy和O.Finn等人的“*Cancer Vaccines:Accomplishments and Challenges*”(Crit.Rev.Oncol.Hematol.67:93-102(2008)),一并列入本文参照。

[0676] 在癌症治疗中使用甲基乙二醛双胍基脲已被描述于D.D.Von Hoff的“MGBG:

Teaching an Old Drug New Tricks,”*Ann.Oncol.*5:487-493(1994),在此一并列入本文参照。

[0677] 聚ADP核糖聚合酶抑制剂被描述于G.J.Southan和C.Szabó等人的“Poly(ADP-Ribose)Inhibitors,”*Curr.Med.Chem.*10:321-240(2003),在此一并列入本文参照,且包含烟酰胺、3-氨基苯甲酰胺、取代的3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮以及异喹啉-1(2H)-酮、苯并咪唑、吡啶、酞嗪-1(2H)-酮、喹唑啉酮、异喹唑啉酮、菲啶酮以及其他化合物。聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂包括,但不限于:(1)如Duncan等人的美国专利号8,338,477所述的四环霉素(tetracycline)衍生物;(2)如Gerson等人的美国专利号8,324,282所述的3,4-二氢-5-甲基-1(2H)-异喹啉、3-氨基苯甲酰胺、6-氨基烟酰胺和8-羟基-2-甲基-4(3H)-喹唑啉酮;(3)如Yuan等人的美国专利号8,324,262所述的6-(5H)-菲啶酮和1,5-异喹啉二醇;(4)如Fujio等人的美国专利号8,309,573所述的(R)-3-[2-(2-羟基甲基吡咯-1-基)乙基]-5-甲基-2H-异喹啉-1-酮;(5)如Vialard等人的美国专利号8,299,256所述的6-烯基-取代的2-喹啉酮类、6-苯基烷基取代的2-喹啉酮类、6-烯基取代的2-喹啉酮类、6-苯基烷基取代的2-喹啉酮类、取代的6-环己烷基烷基取代的2-喹啉酮类(substituted 6-cyclohexylalkyl substituted 2-quinolinones)、6-环己烷基烷基取代的2-喹啉酮类、取代的吡啶酮类、喹唑啉酮衍生物、酞嗪衍生物、喹唑啉二酮(quinazolidione)衍生物和取代的2-烷基喹唑啉酮衍生物;(6)如Mateucci等人的美国专利号8,299,088所述的5-溴异喹啉;(7)如Gallagher等人的美国专利号8,227,807所述的5-双-(2-氯乙基)氨基]-1-甲基-2-苯并咪唑丁酸、4-碘-3-硝基苯甲酰胺(4-iodo-3-nitrobenzamide)、8-氟-5-(4-((甲基氨基)甲基)苯基)-3,4-二氢-2H-吡啶并[5,4,3-cd]吡啶-1(6H)-酮磷酸(8-氟基-5-(4-((methylamino)methyl)phenyl)-3,4-dihydro-2H-azepino[5,4,3-cd]indol-1(6H)-one phosphoric acid)和N-[3-(3,4-二氢-4-氧代-1-酞嗪基)苯基]-4-吗啉丁酰胺甲磺酸盐(N-[3-(3,4-dihydro-4-oxo-1-phthalazinyl)phenyl]-4-morpholinebutanamide methanesulfonate);(8)如Branca等人的美国专利号8,268,827所述的吡嗪酮(pyridazinone)衍生物;(9)如Menear等人的美国专利号8,247,416所述的4-[3-(4-环丙烷羰基-咪唑-1-羰基)-4-氟苯基]-2H-咪唑-1-酮;(10)如Xu等人的美国专利号8,236,802所述的四氮杂非那烯-3-酮(tetraazaphenalen-3-one)化合物;(11)如Zhu等人的美国专利号8,217,070所述的2-取代-1H-苯并咪唑-4-羧酰胺类(2-substituted-1H-benzimidazole-4-carboxamides);(12)如Van der Aa等人的美国专利号8,188,103所述的取代的2-烷基喹唑啉酮类(substituted 2-alkyl quinazolinones);(13)如Penning等人的美国专利号8,183,250所述的1H-苯并咪唑-4-羧酰胺类(1H-benzimidazole-4-carboxamides);(13)如Jagtap等人的美国专利号8,119,654所述的茛并异喹啉酮(indenoisoquinolinone)类似物;(14)如Chu等人的美国专利号8,088,760所述的苯并恶唑羧酰胺类(benzoxazole carboxamides);(15)如Xu等人的美国专利号8,058,075所述的二氮杂苯并[de]蒽-3-酮(diazabenz[de]anthracen-3-one)化合物;(16)如Wang等人的美国专利号8,012,976所述的二氢吡啶并咪唑酮类(dihydropyridophthalazinones);(17)如Jiang等人的美国专利号8,008,491所述的取代的氮杂咪唑类;(18)如Chua等人的美国专利号7,956,064所述的稠合三环;(19)如Gangloff等人的美国专利号7,928,105号所述的取代的6a,7,8,9-四氢吡啶[3,2-e]吡咯并[1,2-a]吡嗪-6(5H)-酮类(substituted 6a,7,8,9-

tetrahydropyrido[3,2-e]pyrrolo[1,2-a]pyrazin-6(5H)-ones);以及(20)如美国专利号7,825,129所述的噻吩并[2,3-c]异喹啉类(thieno[2,3-c]isoquinolines)。其他PARP抑制剂为所属技术领域所公知者。

[0678] EGFR抑制剂,包括小分子及单克隆抗体,如上所述。其他EGFR抑制剂是所属技术领域所公知者。

[0679] 布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)是一激酶酵素,在B细胞熟化过程,以及通过高亲和力IgE激活受体肥大细胞的过程中扮演一关键角色。BTK活性的缺陷与初期免疫缺陷疾病X染色体连锁丙球蛋白缺乏血症(X-linked agammaglobulinemia)有所关联。Btk基因位于X染色体上。BTK含有一PH结构域,键结了磷脂酰肌醇(3,4,5)-三磷酸盐(PIP3, phosphatidyl inositol(3,4,5)-triphosphate)。PIP3诱导BTK磷酸化磷脂酶C,其依照顺序水解磷脂酰肌醇二磷酸盐(phosphatidyl inositol diphosphate)成为两个第二信息物,肌醇三磷酸盐及二酰甘油(diacylglycerol),其依序调节B细胞中的下游蛋白质活性。BTK抑制剂包括,但不限于:LFM-A13(α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺;土曲霉酸(terreic acid)((1R,6S)-3-羟基-4-甲基-7-氧杂双环[4.1.0]庚-3-烯-2,5-二酮);依鲁替尼(ibrutinib);吡唑并[3,4-d]嘧啶以及吡咯[2,3-d]嘧啶化合物,如Chen等人的美国专利号8,377,946所述,在此一并列入本文参照;2,4-双取代嘧啶如揭示于Singh等人的美国专利号8,338,439,在此一并列入本文参照;6-苯基-咪唑并[1,2-a]吡啶以及6-苯基-咪唑并[1,2-b]哒嗪衍生物,如揭示于Dewdney等人的美国专利号8,324,211,在此一并列入本文参照;5-苯基-1H-吡啶-2-酮、6-苯基-2H-哒嗪-3-酮,以及5-苯基-1H-吡啶-2-酮衍生物,如揭示于Dewdney等人的美国专利号8,318,719以及8,2997,077,在此一并列入本文参照;1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)砜基乙烯、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮、1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、N-((1s,4s)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)环己烷基)丙烯酰胺、1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷基-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷基-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((R)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮以及(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮,如揭示于Honigberg等人的美国专利号8,236,812,在此一并列入本文参照;吡唑并[3,4-d]嘧啶类,如揭示于美国专利号8,232,280,在此一并列入本文参照;2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-甲基-4-氧代-4 λ^5 [1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(2,6-二氯-苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-甲基-4-氧代-4 λ^5 [1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4 λ^5 -[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(3-氟基-6-甲基苯氨基)-1,6-二甲

基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(2,6-二氯苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(2,4-二氯-6-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(3-氟基-6-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{2-[(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(2,4-二氯-6-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-苯基-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-(4-氟苯基)-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(3-氟基-6-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(4-氧代-4-(4-甲氧基苯基)-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[4-(4-氟苯基)-4-氧代-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基]-丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[4-(环丙基甲基)-4-氧代-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基]-丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[4-(环丙基)-4-氧代-4λ⁵-[1,4]氮磷杂环己烷-1-基]-丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[(1-氧代-1-甲基-1λ⁵-磷杂环己烷-4-基)-羰基氨基]丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[(1-氧代-1-反-苯基-1λ⁵-磷杂环己烷-4-基)-羰基氨基]丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-{3-[(1-氧代-1-顺-苯基-1λ⁵-磷杂环己烷-4-基)-羰基氨基]丙烯基}-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(2,6-二氯苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-苯基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-苯基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-苯基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-甲基羰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-苯基羰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(3-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-甲基磺酰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-(2,6-二氯苯基)-哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-苯基磺酰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-(4-氟苯基)-哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-叔-丁基氧羰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N,N,N-二甲基氨

基磺酰基)-哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-乙基羰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-(异丙基磺酰基)-哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮、2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-(乙基磺酰基)-哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮以及2-(4-氟基-2-甲基苯氨基)-1,6-二甲基-7-[3-(N-异丙基羰基哌嗪-1-基)-丙烯基]-1,8-二氢-咪唑并[4,5-h]异喹啉-9-酮,如揭示于Jankowski等人的美国专利号8,067,395,在此一并列入本文参照;4-叔-丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-氧代-5-(吡啶-2-氨基)-1,6-二氢哒嗪-3-基]-苯基}-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-氧代-5-(咪啶-4-氨基)-1,6-二氢哒嗪-3-基]-苯基}-苯甲酰胺、4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-N-(2-甲基-3-1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基)-苯基)苯甲酰胺、4-叔-丁基-哌嗪-1-羧酸(2-甲基-3-{1-甲基-5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基)-苯基)-酰胺、4-叔-丁基-2-甲氧基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、7-叔-丁基-3-(2-甲基-3-1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基)-苯基)-3H-喹啉-4-酮、6-{6-[3-(4-叔-丁基-苯甲酰氨基)-2-甲基-苯基]-2-甲基-3-氧代-2,3-二氢-哒嗪-4-氨基}-烟碱酸甲基酯、3-叔-丁氧基-氮杂环丁烷-1-羧酸(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-酰胺、4-叔-丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-咪啶-4-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(2-甲基硫烷基-咪啶-4-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-苯基}-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{3-[5-(2-甲氧基-咪啶-4-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-2-甲基-苯基}-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-咪啶-4-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-苯基}-苯甲酰胺、4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-N-(3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{3-[5-(2-甲氧基-咪啶-4-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基]-2-甲基-苯基}-苯甲酰胺;4-叔-丁基-N-(3-{5-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-咪啶-4-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-2-甲基-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-6-氧代-5-[2-(吡咯烷基-3-甲氧基)-咪啶-4-氨基]-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(3-{5-[2-(3-羟基-吡咯烷基-1-基)-咪啶-4-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-2-甲基-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-6-氧代-5-(2-吡咯烷基-1-基-咪啶-4-氨基)-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-苯基}-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(3-{5-[2-(3-羟基-吡咯烷基-1-基)-咪啶-4-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-2-甲基-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{2-甲基-3-[1-甲基-5-(3-甲基-脲基)-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基]-

苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[4-(吗啉-4-羰基)-苯氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-(3-{5-[4-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-苯氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-甲基-苯基)-苯甲酰胺、4-叔-丁基-N-{3-[5-乙基-脲基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-2-甲基-苯基}-苯甲酰胺;4-二甲基氨基-N-(3-{5-[5-(4-羟基-哌啶-1-羰基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-2-甲基-苯基)-苯甲酰胺、N-(3-羟基-4,4-二甲基-戊基)-2-(3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-乙酰胺、4-叔-丁基-2-羟基-N-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-苯甲酰胺、6-{3-[2-(1,3-二氢-异吡啶-2-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-4-[5-(4-羟基哌啶-1-羰基)-吡啶-2-氨基]-2-甲基-2H-吡啶-3-酮、7-叔-丁基-3-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2,3-二氢-1H-喹啉-4-酮、6-{3-[2-(2-异丙氧基-氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(4-叔-丁基-苯基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(4-叔-丁基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(3-叔-丁氧基-氮杂环丁烷-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(1,3-二氢-异吡啶-2-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(4-异丙基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、6-{3-[2-(4-叔-丁基-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、N-(3,3-二甲基-丁基)-2-(3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-乙酰胺、6-{3-[2-(4-乙酰-哌啶-1-基)-2-氧代-乙基]-苯基}-2-甲基-4-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-2H-吡啶-3-酮、4-环丙基-N-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-苯甲酰胺以及4-环丙基-N-(2-羟甲基-3-1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基)-苯甲酰胺,如揭示于Dewdney等人的美国专利号7,943,618,在此一并列入本文参照;6-二甲基氨基-2-(3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-3-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-2H-异喹啉-1-酮、1-{5-[3-(6-二甲基氨基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-2-羟甲基-苯基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-基}-3-乙基-尿素、2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-环丙基)-2H-异喹啉-1-酮、2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-甲基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-6-(1-甲基-环丙基)-2H-异喹啉-1-酮、2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌啶-1-羰基)-

吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基)-6-(1-甲基-环丙基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-甲基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-3-甲基-2H-异喹啉-1-酮、2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-6-(1-甲基-环丙基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-叔-丁基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-3-羟甲基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-3-羟甲基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-3-二甲基氨基甲基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、3-叔-丁氧甲基-6-环丙基-2-{3-[5-(6-氟基-吡啶-2-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-2-羟甲基-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(6-甲基氨基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[6-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、2-{3-[5-(6-氨基-吡啶-2-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-2-羟甲基-苯基)-6-二甲基氨基-2H-异喹啉-1-酮、2-(6-{5-[3-(6-二甲基氨基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-2-羟甲基-苯基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-氨基}-吡啶-3-氧基)-N-甲基-乙酰胺;2-{3-[5-(5,6-二甲氧基-吡啶-2-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-2-羟甲基-苯基)-6-二甲基氨基-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{5-[5-甲氧基-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{5-[6-甲氧基-5-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、2-(3-{5-[5,6-双-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-6-二甲基氨基-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(2-吗啉-4-基-嘧啶-4-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[2-(4-甲基-哌嗪-1-基)-嘧啶-4-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基)-2H-异喹啉-1-酮;2-[4-(6-{5-[3-(6-二甲基氨基-1-氧代-1H-异喹啉-2-基)-2-羟甲基-苯基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-氨基}-吡啶-3-基)-哌嗪-1-基]-异丁酰胺、2-(3-{5-[6-(4-乙酰哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-6-二甲基氨基-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-{3-[5-(5-乙基-1H-吡啶-3-氨基)-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-2-羟甲

基-苯基}-2H-异喹啉-1-酮、6-二甲基氨基-2-(3-{5-[5-(2-羟基-乙氧基)-6-(2-甲氧基-乙氧基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-2H-异喹啉-1-酮、6-环丙基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮以及2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-哒嗪-3-基}-苯基)-6-(1-甲基-环丁基)-2H-异喹啉-1-酮,如揭示于Kennedy-Smith等人的美国专利号7,906,509,在此一并列入本文参照;6-二甲基氨基-2-(2-甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、6-二甲基氨基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(吗啉-4-羰基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-5-(5-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-[2-羟甲基-3-(5-{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-吡啶-2-氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-2H-酞嗪-1-酮、6-二甲基氨基-2-[2-羟甲基-3-(5-{5-[4-(2-甲氧基-乙基)-哌嗪-1-基]-吡啶-2-氨基}-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基)-苯基]-2H-酞嗪-1-酮、6-二甲基氨基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、2-(3-{5-[5-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-6-叔-丁基-2H-酞嗪-1-酮、2-(3-{5-[5-(4-乙酰-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-6-二甲基氨基-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-(2-羟甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-(3-{5-[5-(4-乙基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-氨基]-1-甲基-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-2-羟甲基-苯基)-2H-酞嗪-1-酮、6-叔-丁基-2-{2-羟甲基-3-[1-甲基-6-氧代-5-(5-哌嗪-1-基-吡啶-2-氨基)-1,6-二氢-吡啶-3-基]-苯基}-2H-酞嗪-1-酮以及4-(6-{5-[3-(6-叔-丁基-1-氧代-1H-酞嗪-2-基)-2-羟甲基-苯基]-1-甲基-2-氧代-1,2-二氢-吡啶-3-氨基}-吡啶-3-基)-哌嗪-1-羧酸叔-丁基酯,如揭示于Dewdney等人的美国专利号7,902,194,在此一并列入本文参照;吡唑并嘧啶类,如揭示于Chen等人的美国专利号7,741,330,在此一并列入本文参照;咪唑并[1,5-f][1,2,4]三嗪类,如揭示于Verner的美国专利号7,732,454,在此一并列入本文参照;1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丁-2-烯-1-酮、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)砜基乙烯、1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-炔-1-酮、1-(4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、N-((1S,4S)-4-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷基-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)吡咯烷基-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((R)-3-(4-氨基-

3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮、1-((S)-3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)丙-2-烯-1-酮以及(E)-1-(3-(4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)哌啶-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮,揭示于Honigberg等人的美国专利号7,514,444,在此一并列入本文参照;咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-胺类,揭示于Currie等人的美国专利号7,405,295,在此一并列入本文参照; α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二溴苯基)-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-[4-(甲磺酰基)苯基]-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-[3-甲磺酰基)苯基]-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-[3-溴-4-(三氟甲氧基)-苯基]丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,4-二溴苯基)-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,4-二氯苯基)-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(2,5-二氯苯基)-丙烯酰胺、 α -氰基- β -羟基- β -甲基-N-(3,4-二氯苯基)-丙烯酰胺或其药性可接受的盐类,如揭示于Uckun等人的美国专利号6,753,348,在此一并列入本文参照;以及四环香豆素(calanolides),如揭示于Uckun等人的美国专利号6,306,897,在此一并列入本文参照。其它BTK抑制剂是所属技术领域公知者。

[0680] 双-[硫代-酰肼]酰胺,如 N^{1},N^{3} -二甲基- N^{1},N^{3} -二(苯基硫代碳酰基)丙二酰肼,在Koya等人的美国专利号7,763,658中被公开为可与其它抗肿瘤剂一起使用的一化合物,特别是治疗MDR-抗性的恶性肿瘤,此处一并列入本文参照。其它双-[硫代-酰肼]酰胺也已被公开。

[0681] 与琥珀酰亚胺或马来酰亚胺衍生物一起使用作为拓扑异构酶II抑制剂被公开于Jensen等人的美国专利申请公开号2007/0196360,在此一并列入本文参照。

[0682] HDAC抑制剂包括,但不限于,公开于Bair等人的PCT专利申请公开号WO 02/22577中的化合物,包括但不限于是,N-羟基-3-[4-[(2-羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯酰胺、辛二酰苯胺氧脲酸、4-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-甲基酯以及其衍生物、丁酸、N-羟基-N'-3-吡啶基辛二酰胺、曲古菌素A、奥克弗汀、阿皮西定、缩酚酸肽、狄普德星、沓帕星、HC毒素以及苯丁酸钠。

[0683] 免疫刺激物包括,但不限于是,脱氧胆酸(deoxycholic acid)、四氯十氧化物(tetrachlorodecaoxide)、咪喹莫特(imiquimod)以及雷西莫特(resiquimod)。

[0684] Her2表现或活性的抑制剂包括,但不限于,拉帕替尼二甲苯磺酸盐、阿法替尼、拉帕替尼、CP-724714((E)-2-甲氧基-N-(3-(4-(3-甲基-4-(6-甲基吡啶-3-氧基)苯氨基)喹啉-6-基)丙烯基)乙酰胺)、木利替尼(mubritinib)、卡奈替尼、CUDC-101(7-(4-(3-乙炔苯氨基)-7-甲氧基喹啉-6-氧基)-N-羟基庚酰胺)、酪氨酸磷酸化抑制剂(Tyrphostin AG 879)(2-(2E)-3-[3,5-bis(1,1-二甲基乙基)-4-羟基苯基]-2-氰基-2-丙烯硫代酰胺)、TAK-285(N-(2-(4-(3-氯-4-(3-(三氟甲基)苯氧基)苯氨基)-5H-吡咯[3,2-d]嘧啶-5-基)乙基)-3-羟基-3-甲基丁酰胺)、Arry380(N-(4-([1,2,4]三唑[1,5-a]吡啶-7-氧基)-3-甲基苯基)-6-(5-((2-(甲磺酰基)乙基氨基)甲基)呋喃-2-基)喹啉-4-胺)、AV412、AZD8931(2-(4-(4-(3-氯-2-氟苯基氨基)-7-甲氧基喹啉-6-氧基)哌啶-1-基)-N-甲基乙酰胺)、来那替尼、AEE788((R)-6-(4-((4-乙基哌嗪-1-基)甲基)苯基)-N-(1-苯基乙基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-胺)以及BMS-599626((S)-吗啉-3-甲基-4-(1-(3-氟苄基)-1H-吡啶-5-氨基)-5-甲基吡咯并[1,2-f][1,2,4]三嗪-6-氨基甲酸酯)。

[0685] 雌激素受体表现或活性的抑制剂包括,但不限于,氟维司群(fulvestrant)。

[0686] 关联于一特定肿瘤目标的一抗原的抑制剂包括,但不限于:(i)抑制雌激素键结到雌激素受体的药剂,包括他莫昔芬、托瑞米芬(toremifene)、以及氟维司群;(ii)芳香化酶抑制剂,包括阿那曲唑(anastrozole)、依西美坦(exemestane)以及来曲唑(letrozole);(iii)酪氨酸激酶抑制剂,包括伊马替尼甲磺酸盐、达沙替尼、尼洛替尼以及波舒替尼;(iv)键结到HER-2或阻断其活性的抗体,包括曲妥珠单抗及帕妥珠单抗(pertuzumab);(v)抑制酪氨酸激酶对HER-2的活性的小分子药剂,包括拉帕替尼;(vi)抑制酪氨酸激酶对EGFR的活性的小分子药剂,包括吉非替尼及厄洛替尼(erlotinib);(vii)键结到EGFR的单克隆抗体包括西妥昔单抗以及帕尼单抗;(viii)抑制丝氨酸/苏氨酸(serine/threonine)激酶mTOR的小分子药剂,包括西罗莫司(temsirolimus);(ix)键结到免疫亲和素FK-键结蛋白12的小分子药剂,包括依维莫司(everolimus);(x)阻断多重酪氨酸激酶酪素活性的小分子药剂,包括凡德他尼(vandetanib);(xi)小分子药剂,阻断丝氨酸/苏氨酸激酶BRAF、BRAF V600E的一激活突变体形式的活性,包括维马弗尼(vemafuranib);(xii)小分子药剂,抑制酪氨酸激酶对EML4-ALK融合蛋白的活性,包括奎佐替尼(crizotinib);(xiii)小分子药剂,是组蛋白去乙酰酶(HDAC)活性的抑制剂,包括伏立诺他(vorinostat)以及罗米地辛(romidepsin);(xiv)小分子药剂,调节维生素A酸受体、视黄醇X受体或两者的活性,包括蓓萨罗丁(bexarotene)、阿利瑞婷罗(alitretinoin)以及瑞婷罗(tretinoin);(xv)小分子药剂,是蛋白酶体抑制剂,包括硼替佐米(bortezomib)以及卡菲佐米(carfilzomib);(xvi)小分子药剂,为抗叶酸剂且选择性累积在表现RFC-1的细胞,过度表现在恶性肿瘤细胞内,包括普拉曲沙(pralatrexate);(xvii)单克隆抗体,键结到VEGF或阻断参与VEGF发信的蛋白质活性,包括贝伐单抗;(xviii)重组融合蛋白质,键结到VEGF,包括阿柏西普(ziv-aflibercept);(xix)小分子药剂,键结到VEGF或阻断参与VEGF发信的蛋白质活性,包括索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、帕唑帕尼(pazopanib)(其同时具有其它活性)、瑞格非尼(regorafenib)(其同时具有其它活性)以及卡沙尼替(cabozanitinib)(其同时具有其它活性);以及(xx)单克隆抗体,键结到肿瘤标记物,引发一抗肿瘤免疫应答,包括利妥昔单抗(rituximab)(键结到CD20)、阿仑单抗(alemtuzumab)(键结到CD52)、奥法木单抗(ofatumumab)(键结到CD20)、易普利姆玛(ipilimumab)(键结到CTLA-4)、托西莫单抗(tositumomab)(键结到CD20;此单克隆抗体可被偶联到放射性同位素¹³¹I)以及替伊莫单抗(ibritumomab)(键结到CD20;此单克隆抗体可被偶联到¹¹¹In或⁹⁰Y)。

[0687] 鸟粪嘌呤四股结构配体的药剂包括,但不限于:3,11-二氟基-6,8,13-三甲基-8H-喹[4,3,2-k1]吡啶甲硫酸盐、BRACO-19(9-[4-(N,N-二甲基氨基)苯基氨基]-3,6-bis(3-吡咯烷-丙酰胺)吡啶)以及泰若末。这些药剂被描述于Burger的美国专利申请公开号2008/0279961,在此一并列入本文参照,以及在Stevens等人的美国专利号7,115,619,在此一并列入本文参照。

[0688] 多环化合物的多环溶血磷脂受体拮抗剂被公开在Clark等人的美国专利号8,664,220。所述多环溶血磷脂受体拮抗剂可选自下列组成的一族群:1-{4'-[4-(2-苄基-环己基氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(4-o-邻甲苯基-哌嗪-1-羰基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-[4-[4-(3,4-二氯-苯磺酰)-哌嗪-1-羰基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-

4-(3-苄基-环氧乙烷基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' [3-甲基-4-(2-氧代-4-苄基-吡咯烷基-1-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4-(4-苄基-哌啶-1-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[4-(2-亚氨基-5-苄基-[1,3,4]恶二唑-3-甲基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[4((S)-4-苄基-2-氧代-恶唑烷-3-甲基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4((S)-2-氧代-4-苄基-恶唑烷-3-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4R,5S)-4-甲基-2-氧代-5-苄基-恶唑烷-3-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4-((4S,5R)-4-甲基-2-氧代-5-苄基-恶唑烷-3-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4-(3-苄基-吡咯烷基-1-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4-(3-苄基-哌啶-1-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[3-甲基-4-(2-氧代-5-苄基-恶唑烷-3-甲基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-[4' -(3-甲基-4-{2-[甲基-((R)-1-苄基-乙基)-氨甲酰基]-环丙基}-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-[4' -(3-甲基-4-{2-[甲基-((R)-1-苄基-乙基)-氨甲酰基]-环丙基}-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4-[4-(3-苄基-2-氧代-恶唑烷-5-基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;[1-(4' -{4-[4-(4-苄基-苯基)-1-羟基-丁基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;[1-(4' -{4-[1-羟基-4-(4-苯氧基-苯基)-丁基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;1-{4' -[4-(1-苄基-哌啶-4-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;(1-{4' -[4-(1-苄基-哌啶-4-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基)-醋酸;[1-(4' -{4-[羟基-(5-苄基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-甲基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;[1-(4' -{3-甲基-4-[1-(3-苄基-异恶唑-5-基)-乙基氨基]-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;[1-(4' -{3-甲基-4-[1-(3-苄基-异恶唑-5-基)-乙基氨基]-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;{1-[4' -(3-甲基-4-{1-甲基-2-[4(4-三氟甲基-苄基氧)-苄基]-乙基氨基}-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-环丙基)-醋酸;1-(4' -{4-[(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-甲烷磺酰氨基-甲基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙烷羧酸;(4' -{4-[(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-羟基-甲基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-醋酸;3-(4' -{4-[(1-苄基-1H-[1,2,3]三唑-4-基)-羟基-甲基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-丙酸;[4' -(4-{羟基-[1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲基}-3-甲基-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-醋酸;3-[4' -(4-{羟基-[1-(3-三氟甲基-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-甲基}-3-甲基-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-丙酸;[1-(4' -{4-[(5-苄基-[1,3,4]恶二唑-2-基)-羟基-甲基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙基]-醋酸;[4' -(4-{[1-(3,4-二氯-苄基)-1H-[1,2,3]三唑-4-基]-羟基-甲基}-3-甲基-异恶唑-5-基)-联苯基-4-基]-醋酸;1-(4' -{3-甲基-4-[反-1-(2-苄基-环丙基)-乙基氨基]-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基)-环丙烷羧酸;{4' -[3-甲基-4-(6-苄基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-醋酸;1-{4' -[3-甲基-4-(6-苄基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;3-{4' -[3-甲基-4-(5-苄基-[1,3,4]恶二唑-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-丙酸;1-{4' -[3-甲基-4-(3-苄基-苯氨基)-异恶唑-5-基]-联苯基-4-基]-环丙烷羧酸;1-{4' -[4-(6'-乙氧基-[2,3']联

吡啶-6-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[3-(2-甲氧基-吡啶-3-基)-苯氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(2'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6'-甲氧基-[2,3']联吡啶-6-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-([2,4']联吡啶-6-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[3-(6-甲氧基-吡啶-3-基)-苯氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(3-吡啶-3-基-苯氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-苯氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{3-甲基-4-[6-(甲基-苯基-氨基)-吡啶-2-氨基]-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{3-甲基-4-[3-(甲基-苯基-氨基)-苯氨基]-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[双-(6-苄基-吡啶-2-基)-氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[4-(2'-二甲基氨基甲基-联苯-3-羰基)-氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(6-吡啶-1-基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(6-吗啉-4-基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-苄基氧-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(6-苯基硫烷基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-苯亚磺酰-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-苯磺酰-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;3-{4'-[3-甲基-4-(6-苯基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-丙酸;2-甲基-2-{4'-[3-甲基-4-(6-苯基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-丙酸;(1-{4'-[3-甲基-4-(6-苯基-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙基)-醋酸;1-{4'-[4-(6-环戊基乙炔基-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{3-甲基-4-[6-(吡咯烷-1-羰基)-吡啶-2-氨基]-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-环丙基氨基甲酰基-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-环己基氧-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[4-(6-环丁基氧-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[6-(1-环己烷基-乙氧基)-吡啶-2-氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-{4'-[3-甲基-4-(6-苄基氧-吡啶-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;4'-[3-甲基-4-(5-苯基-[1,3,4]恶二唑-2-氨基)-异恶唑-5-基]-联苯-4-羧酸;1-(4'-{3-甲基-4-[6-(2-氧代-恶唑烷-3-基)-吡啶-2-氨基]-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{4-[6-(3-氨基酰基-苯基)-吡啶-2-氨基]-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;1-(4'-{3-甲基-4-[6-(2H-四唑-5-基)-吡啶-2-氨基]-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸;以及1-{4'-[4-(6-环丙基甲氧基-吡啶-2-氨基)-3-甲基-异恶唑-5-基]-联苯-4-基}-环丙烷羧酸。

[0689] 抗-CTGF药剂被公开于Lipson等人的美国专利申请公开号2014/0065162。抗-CTGF(结缔组织生长因子)药剂包括,但不限于,抗-CTGF抗体、抗-CTGF抗体片段、抗-CTGF抗体仿制物或抗-CTGF寡核苷酸;所述抗-CTGF寡核苷酸可以是一反义寡核苷酸、siRNA、shRNA或miRNA。

[0690] 髓样分化诱导剂被公开于Wald的美国专利申请公开号2014/0018383,包括但不限

于,一叶萩碱(securinine)以及一叶萩碱类似物。

[0691] 键结到一肿瘤相关抗原的共价双抗体被公开于Johnson等人的美国专利申请公开号2013/0295121。所述双抗体可以包含一第一多肽链以及一第二多肽链:(I)其中第一多肽链包含:(i)一第一结构域,包含对一第一表顶(epitope)具有特定性的一第一免疫球蛋白(VL1)中一轻链可变域的一键结区;以及(ii)一第二结构域,包含对一第二表顶具有特定性的一第二免疫球蛋白(VH2)中一重链可变域的一键结区;其中第一结构域及第二结构域是共价连接,使得所述第一结构域及第二结构域不会关联而形成一表顶键结位址;(II)第二多肽链包括:(i)一第四结构域,包含所述第二免疫球蛋白(VL2)中一轻链可变域的一键结区;以及(ii)一第五结构域,包含所述第一免疫球蛋白(VL1)中一重链可变域的一键结区,且所述第四结构域和第五结构域是共价连结的,使得所述第四结构域和第五结构域不关联而形成一表顶键结位址;其中:(A)所述第一结构域和所述第五结构域关联,以形成一第一键结位址(VL1)(VH1),键结所述第一表顶;(B)所述第二结构域和第四结构域关联,以形成一第二键结位址(VL2)(VH2),键结所述第二表顶;(C)所述双抗体的第一或第二多肽链中的至少一个额外包含一E-coil或一K-coil分隔子;以及(D)其中,当所述第一或第二多肽链的所述分隔子是一E-coil,所述血清蛋白结合多肽的所述分隔子是一K-coil,以及当所述第一或第二多肽链的所述分隔子是一K-coil,所述血清蛋白结合多肽的所述分隔子是一E-coil。

[0692] 双特异性抗体具有一细胞穿透定子以及一细胞内靶标结合定子被公开于Weisbart等人的美国专利申请公开号2013/0266570。在一替代方案中,所述双特异性抗体具有一细胞穿透定子的Fv片段,以及具有一细胞内靶标结合定子的一第二Fv片段。在一实施例中,所述细胞内靶标结合定子是一E3泛蛋白-蛋白连接酶(ubiquitin-protein ligase)或肿瘤抑制-相互作用蛋白质,如MDM2。在一实施例中,所述细胞内靶标结合定子可以靶定一癌蛋白如一myc或ras癌蛋白。在另一实施例中,所述细胞内靶标结合定子可以靶定DNA修复蛋白,如一RAD52蛋白质、共济失调毛细血管扩张症突变蛋白(ataxia telangiectasia mutated protein,ATM)、CHK2或CHK1蛋白质,或BCL2蛋白质。其它关联DNA修复蛋白的例子包括但不限于BRCA1、MDC1、53BP1、p53、ATR及p21。

[0693] 多结构域分子包含一细胞键结配体,键结到肿瘤基质内的细胞,如内皮细胞、纤维母细胞或免疫细胞,且与一寡核苷酸一起使用,所述寡核苷酸抑制无义介导的衰变途径公开于Gilboa的美国专利申请公开号2013/0224237。所述寡核苷酸可以是一短干扰RNA(siRNA);一微干扰(micro-interfering)RNA(miRNA);反义寡核苷酸;一小时序RNA(stRNA);一小发夹RNA(shRNA)或其组合。通常情况下,所述寡核苷酸抑制至少一个关联NMD途径的因子的功能或表现,包括至少一个的:RENT1、RENT2、eIF4A、UPF1、UPF2、UPF3B、RNPS1、Y14、MAGOH、NMD1、SMG或其组合。所述细胞键结配体的目标可以是血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子(VEGFR-2)、Tie2;纤连蛋白、玻璃粘连蛋白(vitronectin)、胶原蛋白(collagen)、层粘连蛋白(laminin)、纤维母细胞抗原、纤维母细胞激活蛋白(FAP)、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)、基质衍生因子1(SDF-1)、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、BRANTES、外毒素IL-8(exotaxin IL-8)、C3a、P-选择蛋白、E-选择蛋白、LFA-1、VLA-4、VLA-5、CD44、MMP激活、VEGF、EGF、PDGF、VCAM、ECAM、G-CSF、GM-CSF、SCF、EPO、肌腱蛋白(tenascin)、神经纤毛蛋白(neurophilin)、MAdCAM-1、神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1)、 α 4整合素(α 4integrins)、 α 5

整合素或β防御素3和4(beta defensins 3和4)。

[0694] 键结至一部份CD44蛋白的肿瘤特定抗体,或衍生自此抗体的轻链或重链互补决定区的一结合蛋白已被公开于Glover等人的美国专利申请公开号2013/0217865。

[0695] CXCR4的抑制剂被公开于Jain等人的美国专利申请公开号2013/0216531。所述CXCR4抑制剂可以是选自下列组成的一族群:1,1'-[1,4-亚苯基-双(亚甲基)]-双-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(AMD-3100);摩索必(Mozobil);普乐沙福(Plerixafor);NOXA12;CTCE-9908;ALX40-4C;T22;T140;Met-SDF-1β;T134;AMD-3465;N'-(1-H-苯并咪唑-2-甲基)-N1-(5,6,7,8-四氢喹啉-8-基)-丁烷-1,4-二胺;CTCF-0214;CTCF-9908;CP-1221(线性肽、环肽、天然氨基酸、非天然氨基酸以及拟肽化合物);4F-苯甲酰TN24003;KRH-1120;KRH-1636;KRH-2731;美洲蜚素类似物(polyphemusin analogue);ALX40-4C;T-140;T-140类似物及衍生物;TN14003;TC14012;TE14011;以及其任何组合。此外,所述CXCR4抑制剂可以与一VEGF抑制剂一起使用,如一VEGF抑制剂选自下列组成的一族群:ABT-869;AEE-788;AG-13736;AG-028262;血管抑素(Angiostatin);贝伐单抗;AVE-8062;AZD-2171;索拉非尼;BMS-387032;CEP-7055;CHIR-258;GFKI;CP-547632;CP-564959;E-7080;786034;GW-654652;IMC-1C11;KRN-951;PKC-412;PTK-787;SU11248;SU-5416;SU-6668;AVE-0005;沙利度胺;XL-647;XL-999;ZD-6474;ZK-304709;帕唑帕尼;CDP791;安塔宁(Enzastaurin);BIBF 1120;BAY 573952;BAY 734506;XL 184;IMC-1121B;CEP 701;SU 014813;SU 10944;SU 12662;OSI-930;BMS 582664;ZD-6126;伊马替尼;格列卫(Glivec);基利克(Gleevec);STI-571;CGP-57148;RAD-001;BMS-354825;伏洛昔单抗(Volociximab);CCI-779;17-AAG;DMXAA;CI-1040;CI-1033;(5-[5-氟基-2-氧代-1,2-二氢吡啶(3Z)-亚基甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸[2-二乙基氨基乙基]酰胺);4TBPPAPC;AMG 706;Nexavar.RTM.;以及PTK/ZK。在另一替代方案中,所述CXCR4抑制剂可以与一p38MAPK抑制剂一起使用。所述p38MAPK抑制剂可选自下列组成的一族群:反义p38MAPK核酸及其片段、键结p38MAPK或其片段的抗体、EO-1428、SB239063、SB281832、VX-702、VX-745、ZM336372、RPR 200765A、N-(3-叔-丁基-1-甲基-5-吡唑基)-N'-(4-(4-吡啶甲基)苯基)尿素、SB203580、SB202190、PD169316、fr-167653、反-1-(4-羟基环己基)-4-(4-氟苯基)-5-(2-甲氧基嘧啶-4-基)咪唑、2-(4-氯苯基)-4-(4-氟苯基)-5-吡啶-4-基-1,2-二氢吡啶-3-酮,以及其任何组合。

[0696] 丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制剂已公开于Villalba等人的PCT国际专利申请公开号WO 2013/174997,且包括二氯乙酸、反义RNA、小抑制RNA、短髮夹RNA以及核酶。

[0697] 肝配蛋白受体靶向剂已公开于Xiong等人的PCT国际专利申请公开号WO 2013/106824,且包括肽靶向剂,如TNYLFSPNGPIA(SEQ ID NO:9)或TNYLFSPNGPIARAW(SEQ ID NO:10)、YSAYPDSVPMMS(SEQ ID NO:11)或一环状肽,包括一内酰胺桥接。

[0698] Ax1的结合蛋白被公开于Beau-Larvor等人的PCT国际专利申请公开号WO 2013/064684且包括单克隆抗体。所述蛋白质Ax1键结到配体Gas6且已展示在体外调节多种细胞进程包括细胞增生、粘着、迁移及存活于一大量的各种细胞中。

[0699] Wnt途径抑制剂,与MAPK途径抑制剂一起使用,被公开于Hoey等人的PCT国际专利申请公开号WO 2013/086260。所述Wnt途径抑制剂可以是一抗体,键结一卷曲蛋白质(FZD)或其一部份。可选择的,所述Wnt途径抑制剂可以是一可溶的受体。所述MAPK途径抑制剂可以是一MEK抑制剂,如BAY 86-9766(RDEA1 19)、PD0325901、CI-1040、PD98059、PD318088、

GSK1 120212(JTP-74057)、AZD8330(ARRY-424704)、AZD6244(ARRY-142886)、ARRY-162、ARRY-300、AS703026、U0126、CH4987655或TAK-733,或一Raf抑制剂如GDC-0879、PLX-4720、PLX-4032(威罗菲尼)、RAF265、BAY 73-4506、BAY 43-9006(sorafenib)、SB590885、XL281(BMS-908662)或GSK 21 18436436。

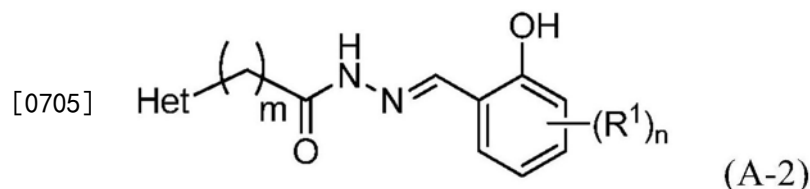
[0700] TEC家族激酶抑制剂公开于Buggy等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/071231以及Buggy等人的PCT国际专利申请W0 2014/071231,通常情况下,所述TEC家族激酶抑制剂是一共价抑制剂,如依鲁替尼。

[0701] 取代的巨环化合物带有蛋白酶体活性,被公开于Pirrung等人的PCT国际专利申请公开号W0 2013/188750。所述化合物可以是结构上关于滑行菌素(glidobactins)。

[0702] 肽基PACE4抑制剂被公开于Day等人的PCT国际专利申请公开号W0 2013/029180。

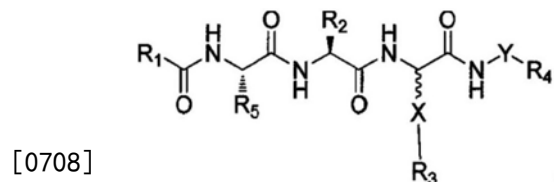
[0703] 氮杂吡啶衍生物作为JAK3抑制剂被公开于Goldstein等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/081732。所述化合物可以是N-(3-(7-新戊酰基-5H-吡咯[2,3-b]吡嗪-2-基)苯基)丙烯酰胺;2-(3-丙烯酰胺苯基)-N-(叔-丁基)-5H-吡咯[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺;或N-(叔-丁基)-2-(3-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰氨基)苯基)-5H-吡咯[2,3-b]吡嗪-7-甲酰胺。

[0704] Myc抑制剂被公开于Gudkov等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/059429。所述抑制剂可具有式(A-2)的结构:



[0706] 其中:(i)R¹是烷基、羟基、氨基、烷氧基、芳基、烯基、炔基或亚烷基芳基;(ii)Het是杂芳基;以及(iii)m和n是各自独立为0、1、2、3或4。

[0707] 弗林抑制剂及其它原蛋白转化酶公开于Strongin等人的PCT国际专利申请公开号W0 2013/138666。所述抑制剂可具有式(A-3)的结构:

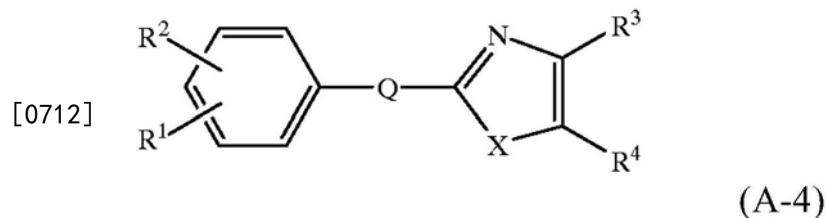


[0709] 其中:(i)R₁是烷基、环烷基、杂脂环基(heteroalicyclic)、芳基或杂芳基;(ii)R₂是烷基、环烷基或杂脂环基;(iii)R₃是-Z-胍(guanidine)或-Z-C(NH₂)=NH,其中Z是芳基或杂芳基;(iv)R₄是-W-C(NH₂)=NR',其中W是芳基、硫芳基、咪唑基、恶唑基(oxazolyl)、吡咯基(pyrrolyl)或甲代吡啶基(picolinyl),且其中R'是氢或羟基;(v)R₅是-U-胍,其中U是烷基、环烷基、杂脂环基、芳基或杂芳基;(vi)X是-CH₂--、--CH₂CH₂--、--CH₂NHC(=O)--、--CH₂CH₂C(=O)NH--或-CH₂C(=O)NH--以及(vii)Y是-CH₂--、--S(=O)₂--或-C(=O)--。

[0710] GPBP-1抑制剂,可选择与一p21抑制剂一起使用,被公开于Saus等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/006020。所述GPBP-1抑制剂包含三个苯基基团通过亚甲基连接,其

中所述苯基基团是各种不同取代的。所述p21抑制剂可以是,但不限于,p21-特定抗体、p21-特定siRNA、p21-特定shRNA、p21-特定反义核酸以及p21表现抑制剂。所述p21表现抑制剂可以是,但不限于,黄酮类抗肿瘤药夫拉平度(flavopiridol)、西罗莫司、罗红霉素(roxithromycin)、雷洛昔芬盐酸盐(raloxifene hydrochloride)、利福平、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、伯氨喹二磷酸盐(primaquine diphosphate)、氯沙坦钾(losartan potassium)、缬沙坦(valsartan)、马来酸派克昔林(perhexiline maleate)或尼索地平。一ATP-结合盒转运蛋白7(ABCC7)抑制剂也可被使用;ABCC7抑制剂可以是,但不限于,ABCC7-特定抗体、ABCC7-特定siRNA、ABCC7-特定shRNA、ABCC7-特定反义核酸以及ABCC7表现抑制剂。所述ABCC7表现抑制剂可以是,但不限于,3-[(3-三氟甲基)苯基]-5-[(4-羧基)亚甲基]-2-硫氧-4-噻唑啉酮、7,9-二甲基-11-苯基-6-(5-甲基咪喃-2-基)-5,6-二氢-嘧啶并-[4',5'-3,4]吡咯[1,2-a]喹啉-8,10-(7H,9H)-二酮、氯尼达明、二氢吡喃醇293B(chromanol 293B)、格列本脲(glibenclamide)以及N-(2-萘基)-((3,5-二溴-2,4-二羟基苯)亚甲基)甘氨酸酰胺。

[0711] PGE₂抑制剂被公开于Hattori等人的美国专利号6,245,790且包括恶唑化合物,包括式(A-4)的化合物:



[0713] 其中:

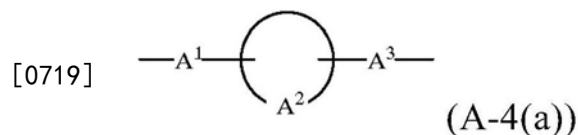
[0714] (i) R¹是:羟基、羧基或被保护的羧基取代的较低烷基(lower alkyl);羧基;被保护的羧基;氨甲酰基;一杂环基;氰基;羟基;卤素-较低烷基磺酰基氧;羟基或氨甲酰基任意取代的较低烷氧基;羧基、被保护的羧基、氨甲酰基获杂环基取代的芳基;或被保护的羧基或较低烷基磺酰基任意取代的氨基;

[0715] (ii) R²是氢或较低烷基;

[0716] (iii) R³是以卤素任意取代的芳基;

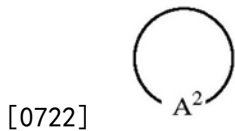
[0717] (iv) R⁴是以卤素任意取代的芳基;

[0718] (v) Q是如子式(A-4(a))的一基团:



[0720] 其中:(A)--A¹—是一单键或较低亚烷基;

[0721] (B)子式(A-4(b))的基团是环(C₅-C₉)烯、环(C₃-C₉)烷、双环(C₆-C₉)烯或双环(C₅-C₉)烷;



(A-4(b))

[0723] 以及(C)-A³—是一单键或较低亚烷基;以及

[0724] (vi)X是O、NH或S。额外的化合物包括SC560;萝卜硫素(sulforaphane);姜黄素;酮咯酸;溴芬酸;以及奈帕芬胺(nepafenac)。

[0725] 靶向肿瘤特定标记物的可激活抗体被公开于Lowman等人的美国专利申请公开号2014/0023664。所述可激活抗体可以是选自下列组成的一族群:可激活抗体(i)一可激活抗体包含:一非键结立体基团(non-binding steric moiety,NB);一可裂解连接物(cleavable linker,CL);以及一抗体或抗体片段(AB),其特定键结到一目标物,其中:所述NB包含一多肽,不特定键结到所述AB;所述CL是高达50个氨基酸长度的一多肽,包含用于一酵素的一基质(S);所述CL是定位在所述可激活抗体,因此在一未裂解状态,所述NB干扰所述AB到所述目标物的键结,而在一裂解状态,所述NB则不干扰所述AB到所述目标物的键结;以及所述NB不抑制所述CL通过所述酵素的裂解;(ii)一可激活抗体包含:一非键结立体基团(NB);一可裂解连接物(CL);以及一抗体或一抗体片段(AB),其特定键结到一目标物,其中:所述NB包含一多肽不特定键结到所述AB;所述CL是一多肽,包含用于一酵素的一基质(S);所述CL是定位在所述可激活抗体,因此在一未裂解状态,所述NB干扰所述AB到所述目标物的键结,而在一裂解状态,所述NB则不干扰所述AB到所述目标物的键结;所述NB不抑制所述CL通过所述酵素的裂解;以及所述可激活抗体在所述未裂解状态中具有具有结构排列从N-末端到C-末端如后:NB-CL-AB或AB-CL-NB;以及(iii)一可激活抗体包含:针对一非键结立体基团(NB)的一键结伴侣(BP);一可裂解连接物(CL);以及一抗体或抗体片段(AB),其特定键结到一目标物,其中:所述BP是一多肽,所述NB暴露时键结到所述NB;所述NB不特定键结到所述AB;所述CL是一多肽,包含用于一酵素的一基质(S);所述CL是定位在所述可激活抗体,因此所述NB存在时在一未裂解状态,所述NB干扰所述AB到所述目标物的键结,而在一裂解状态,所述NB则不干扰所述AB到所述目标物的键结,且所述BP不干扰所述AB到所述目标物的键结;以及所述NB及所述BP不抑制所述CL通过所述酵素的裂解。

[0726] 当所述改善是通过使用用于化疗增敏的比生群或一比生群的类似物或衍生物来达成,所述化疗增敏可以包括,但不限于:

[0727] (a)使用作为一化疗增敏剂与拓扑异构酶抑制剂结合;

[0728] (b)使用作为一化疗增敏剂与伪核苷结合;

[0729] (c)使用作为一化疗增敏剂与伪核苷酸结合;

[0730] (d)使用作为一化疗增敏剂与胸苷酸合成酶抑制剂结;

[0731] (e)使用作为一化疗增敏剂与信号转导抑制剂结合;

[0732] (f)使用作为一化疗增敏剂与顺铂或铂的类似物结合;

[0733] (g)使用作为一化疗增敏剂与烷化剂结合;

[0734] (h)使用作为一化疗增敏剂与抗微管蛋白剂结合;

[0735] (i)使用作为一化疗增敏剂与抗代谢产物结合;

- [0736] (j)使用作为一化疗增敏剂与黄连素结合；
- [0737] (k)使用作为一化疗增敏剂与芹菜素结合；
- [0738] (l)使用作为一化疗增敏剂与秋水仙碱或秋水仙碱的类似物结合；
- [0739] (m)使用作为一化疗增敏剂与染料木黄酮结合；
- [0740] (n)使用作为一化疗增敏剂与依托泊苷结合；
- [0741] (o)使用作为一化疗增敏剂与阿糖胞苷结合；
- [0742] (p)使用作为一化疗增敏剂与喜树碱结合；
- [0743] (q)使用作为一化疗增敏剂与长春花生物碱结合；
- [0744] (r)使用作为一化疗增敏剂与5-氟尿嘧啶结合；
- [0745] (s)使用作为一化疗增敏剂与姜黄素结合；
- [0746] (t)使用作为一化疗增敏剂与迷迭香酸结合；以及
- [0747] (u)使用作为一化疗增敏剂与米托胍脞结合。
- [0748] 当所述改善是通过使用用于化疗增效的比生群或一比生群的类似物或衍生物来达成,所述化疗增效可以包括,但不限于:
- [0749] (a)使用作为一化疗增效剂与拓扑异构酶抑制剂结合；
- [0750] (b)使用作为一化疗增效剂与伪核苷结合；
- [0751] (c)使用作为一化疗增效剂与伪核苷酸结合；
- [0752] (d)使用作为一化疗增效剂与胸苷酸合成酶抑制剂结；
- [0753] (e)使用作为一化疗增效剂与信号转导抑制剂结合；
- [0754] (f)使用作为一化疗增效剂与顺铂或铂的类似物结合；
- [0755] (g)使用作为一化疗增效剂与烷化剂结合；
- [0756] (h)使用作为一化疗增效剂与抗微管蛋白剂结合；
- [0757] (i)使用作为一化疗增效剂与抗代谢产物结合；
- [0758] (j)使用作为一化疗增效剂与黄连素结合；
- [0759] (k)使用作为一化疗增效剂与芹菜素结合；
- [0760] (l)使用作为一化疗增效剂与秋水仙碱或秋水仙碱的类似物结合；
- [0761] (m)使用作为一化疗增效剂与染料木黄酮结合；
- [0762] (n)使用作为一化疗增效剂与依托泊苷结合；
- [0763] (o)使用作为一化疗增效剂与阿糖胞苷结合；
- [0764] (p)使用作为一化疗增效剂与喜树碱结合；
- [0765] (q)使用作为一化疗增效剂与长春花生物碱结合；
- [0766] (r)使用作为一化疗增效剂与5-氟尿嘧啶结合；
- [0767] (s)使用作为一化疗增效剂与姜黄素结合；
- [0768] (t)使用作为一化疗增效剂与迷迭香酸结合；以及
- [0769] (u)使用作为一化疗增效剂与米托胍脞结合。
- [0770] 当所述改善是通过后治疗管理而达成,所述后治疗管理可以是,但不限于,从下列组成的一族群中选出的方法:
- [0771] (a)一关联疼痛处理的治疗；
- [0772] (b)营养支持；

- [0773] (c)施用一止吐药；
- [0774] (d)一抗恶心治疗；
- [0775] (e)施用一抗炎剂；
- [0776] (f)施用一退烧药剂；
- [0777] (g)施用一免疫刺激剂；以及
- [0778] (h)施用一生长因子。
- [0779] 当所述改善是通过替代医学/后治疗支持而达成，所述替代医学/后治疗支持可以是，但不限于，一种方法，选自下列组成的一族群：
- [0780] (a)催眠；
- [0781] (b)针灸；
- [0782] (c)冥想；
- [0783] (d)通过合成或提取制造的一草本药物的施用；
- [0784] (e)应用肌肉动力学(applied kinesiology)。
- [0785] 在一替代方案中，当所述方法是通过合成或提取制造的一草本药物的施用，通过合成或提取制造的所述草本药物可选自下列组成的一族群：
- [0786] (a)一天然抗炎药；
- [0787] (b)一免疫刺激物；
- [0788] (c)一抗菌剂；以及
- [0789] (d)一黄酮类、异黄酮或黄酮。
- [0790] 当通过合成或提取制造的所述草本药物是一天然抗炎药，所述天然抗炎药可选自大黄酸(rhein)及小白菊内酯(parthenolide)所组成的一族群。当通过合成或提取制造的所述草本药物是一免疫刺激物，所述免疫刺激物可以是一种紫锥花(Echinacea)中发现或从其分离出来的产物。当通过合成或提取制造的所述草本药物是一种抗菌剂，所述抗菌剂可以是黄连素。当通过合成或提取制造的所述草本药物是一黄酮类或黄酮，所述黄酮类、异黄酮或黄酮可选自芹菜素、染料木黄酮、芹菜素(apigenenin)、染料木甙、染料木黄酮、染料木甙(genistin)、6''-O-丙二酰基染料木甙、6''-O-乙酰基染料木甙、大豆黄酮、黄豆苷、6''-O-丙二酰基黄豆苷、6''-O-乙酰基染料木甙、黄豆黄素、黄豆黄苷、6''-O-丙二酰基黄豆黄苷以及6-O-乙酰基黄豆黄苷所组成的一族群。
- [0791] 当所述改善是通过一原料药产物改善而达成，所述原料药产物可以是，但不限于，一种原料药产物改善选自下列组成的一族群：
- [0792] (a)制备成一游离碱型态；
- [0793] (b)形成盐类；
- [0794] (c)制备成一同质晶体构造；
- [0795] (d)非晶构造；
- [0796] (e)制备成一纯异构体；
- [0797] (f)提高纯度；
- [0798] (g)以较低残留的溶剂量制备；以及
- [0799] (h)以较低残留的重金属量制备。
- [0800] 当所述改善是通过使用一稀释剂达成，所述稀释剂可以是，但不限于，一种稀释剂

选自下列组成的一族群：

- [0801] (a)一乳化物；
- [0802] (b)二甲基亚砷(DMSO)；
- [0803] (c)N-甲基甲酰胺(NMF)；
- [0804] (d)二甲基甲酰胺(DMF)；
- [0805] (e)二甲基乙酰胺(DMA)；
- [0806] (f)乙醇；
- [0807] (g)苯甲醇；
- [0808] (h)注射用的含葡萄糖的水；
- [0809] (i)聚氧乙烯蓖麻油；
- [0810] (j)环糊精；以及
- [0811] (k)PEG。

[0812] 当所述改善是通过使用一溶剂系统达成,所述溶剂系统可以是,但不限于,一种溶剂系统选自下列组成的一族群：

- [0813] (a)一乳化物；
- [0814] (b)DMSO；
- [0815] (c)NMF；
- [0816] (d)DMF；
- [0817] (e)DMA；
- [0818] (f)乙醇；
- [0819] (g)苯甲醇；
- [0820] (h)注射用的含葡萄糖的水；
- [0821] (i)聚氧乙烯蓖麻油；
- [0822] (j)PEG；以及
- [0823] (k)盐系统。

[0824] 当所述改善是通过使用一赋形剂达成,所述赋形剂可以是,但不限于,一赋形剂选自下列组成的一族群：

- [0825] (a)甘露醇；
- [0826] (b)白蛋白；
- [0827] (c)EDTA；
- [0828] (d)亚硫酸氢钠；
- [0829] (e)苯甲醇；
- [0830] (f)碳酸盐缓冲液；
- [0831] (g)磷酸盐缓冲液；
- [0832] (h)PEG；
- [0833] (i)维生素A；
- [0834] (j)维生素D；
- [0835] (k)维生素E；
- [0836] (l)酯酶抑制剂；

[0837] (m)细胞色素P450抑制剂;

[0838] (n)多重药物抗性(MDR)抑制剂;

[0839] (o)有机树脂;以及

[0840] (p)洗涤剂。

[0841] 适合的酯酶抑制剂包括,但不限于,厄比内酯A(ebelactone A)以及厄比内酯B。

[0842] 适合的细胞色素P450抑制剂包括,但不限于,1-氨基苯并三唑、N-羟基-N'-(4-丁基-2-甲基苯基)甲脒、酮康唑(ketoconazole)、甲氧沙林(methoxsalen)、美替拉酮(metyrapone)、异烟棒曲霉素C(roquefortine C)、普罗地芬(proadifen)、2,3',4,5'-四甲基芪(2,3',4,5'-methylstilbene)以及醋竹桃霉素(troleandomycin)。

[0843] 适合的MDR抑制剂包括,但不限于,5'-甲氧基大风子素(5'-methoxyhydnocarpin)、INF 240、INF 271、INF 277、INF 392、INF 55、利血平以及GG918。MDR抑制剂被描述于M. Zloh和S. Gibbons所著“Molecular Similarity of MDR9Inhibitors,” Int. J. Mol. Sci. 5:37-47(2004),在此一并列入本文参照。其它MDR抑制剂,其中描述的如MDR逆转剂,适合与比生群或一比生群的衍生物或类似物共同使用,公开于Powell等人的美国专利号5,550,149、美国专利号5,561,141以及美国专利号5,639,887,其全部在此一并列入本文参照;这些化合物是双环胺类,包括但不限于: α -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢-5,6-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)硫]-2H-异吲哚-2-庚腈、2-[7-(3,4-二甲氧基苯基)-7-[(4-甲基苯基)硫]庚基]-2,3-二氢-5,6-二甲氧基-1H-异吲哚、5,6-二氯- α -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢- α -[(4-甲基苯基)硫]-2-H-异吲哚-2-庚腈、 α -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢-5-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]-6-甲氧基- α -[(4-甲基苯基)硫]-2H-异吲哚-2-庚腈二盐酸、 α -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢-5,6-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)硫]-2H-异吲哚-2-庚酸甲基酯、 α -(环己基硫)- α -(3,4-二甲氧基苯基)-1,3-二氢-5,6-二甲氧基-2(1H)-异吲哚庚腈盐酸、 α -(3,4-二甲氧基苯基)-7,8-二氢- α -[(4-甲基苯基)硫]-1,3-二氧杂环戊烯[4,5-g]喹啉-6(5H)-庚腈、 α -(4-氯丁基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基-苯基)硫]苯乙腈、 α -(11-溴十一烷基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(5-氯戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(5-溴辛基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(5-碘戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(5-氨基戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、 α -(5-氯己基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、4-[4-氯-1-[(4-甲基苯基)硫]丁基]-1,2-二甲氧基苯、4-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]己基]-1,2-二甲氧基苯、 α -3,4-二甲氧基苯基)-3-(羟甲基)- α -[(4-甲基苯基)硫]苯丙腈、3-(氯甲基)- α -(二甲氧基苯基)- α -[(4-甲基苯基)硫]苯丙腈、4-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]庚基]-1,2-二甲氧基苯、5-[7-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]庚基]-2-甲氧基-苯氧基(1,2-二甲基乙基)二甲基硅烷、 α -(5-氯戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈、 α -(5-氨基戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈、5-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]己基]-1,3-苯并二恶茂、1-[6-溴-1-[(甲基苯基)硫]己基]-4-(三氟甲氧基)苯、1-[6-溴-1-(4-氟苯基)己基]硫]-4-甲基苯、 α -(5-溴戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈、[(7-溴-1-苯基庚基)硫]苯、 α -(5-溴戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈、7-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(2-吡啶基硫)-庚腈以及 α -(5-羟基戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(甲基苯

基)-硫]苯乙酸甲基酯。Rabindran等人的美国专利号6,372,775,并入本文参照,其揭示了使用福米特莫A、B及C以及二酮哌嗪作为MDR抑制剂。

[0844] 适合的有机树脂包括,但不限于,一部份中和的聚丙烯酸(polyacrylic acid),如Rodgers等人的美国专利号8,158,616所述,在此一并列入本文参照。

[0845] 适合的洗涤剂包括,但不限于,非离子性洗涤剂如一聚山梨酯(polysorbate)或一泊洛沙姆(poloxamer),且描述于Bjørn等人的PCT专利申请公开号W0/1997/039768,在此一并列入本文参照。

[0846] 当所述改善是通过使用一剂型达成,所述剂型可以是,但不限于,一剂量形态选自下列组成的一族群:

[0847] (a)片剂;

[0848] (b)胶囊;

[0849] (c)外用凝胶;

[0850] (d)外用乳霜;

[0851] (e)贴片;

[0852] (f)栓剂;

[0853] (g)冷冻剂型填充物;

[0854] (h)立即释放制剂;

[0855] (i)缓慢释放制剂;

[0856] (j)控制释放制剂;

[0857] (k)液体胶囊;以及

[0858] (l)脂质体制剂。

[0859] 医药组合物制剂如片剂、胶囊、外用凝胶、外用乳霜或栓剂都是所属技术领域公知且描述于,例如,Griffin等人的美国专利申请公开号2004/0023290,在此一并列入本文参照。

[0860] 医药组合物制剂为贴片如皮肤渗透贴,是所述技术领域公知,且描述于例如Eros等人的美国专利号7,728,042,在此一并列入本文参照。

[0861] 冷冻剂型填充物也是所属技术领域公知的。一个用于制备此冷冻剂型填充物的通常方法,可应用于二溴卫矛醇及其衍生物,包含下列步骤:

[0862] (1)将药物溶解在用于注射已预冷至10°C以下的水中。以注射用冷水稀释至最终体积,以获得一40毫克/毫升(mg/mL)的溶液。

[0863] (2)在无菌条件下,通过一0.2-微米(μm)的过滤器将原料溶液过滤到一接收容器内。所述制剂和过滤应在1小时内完成。

[0864] (3)在无菌条件下在一受控目标范围内填充公称1.0毫升滤液到无菌玻璃小瓶内。

[0865] (4)填充之后,所有插入橡皮塞于“冷冻干燥位置”的小瓶子被放置且载入预冷的冻干机(lyophilizer)内。关于所述冻干机,层板温度设定为+5°C且持续1小时;层板温度接着调整到-5°C并维持1小时;且冷凝器设定到-60°C,打开。

[0866] (5)所述小瓶子接着被冷冻至30°C或以下,且维持不少于3小时,一般是4小时。

[0867] (6)接着打开真空,所述层板温度调整到-5°C,且主要干燥实施8小时;所述层板温度再度调到-5°C且执行干燥至少5小时。

[0868] (7)第二干燥在所述冷凝器(设定为-60℃)及真空打开之后开始进行。在第二干燥中,层板温度被控制在+5℃持续1至3小时,一般1.5小时,然后在25℃维持1至3小时,一般是1.5小时,且最后在35-40℃持续至少5小时,一般是9小时,或直到产物完全干燥为止。

[0869] (8)注入过滤的惰性气体(如氮气)打破真空。在冻干机内将小瓶子塞住。

[0870] (9)小瓶子从所述冻干机腔体移出并以铝翻盖密封件密封。所有小瓶子以目视检查并标示批准记号。

[0871] 立即释放制剂被描述于van Dalen等人的美国专利号8,148,393,在此一并列入本文参照。立即释放制剂可包括例如,现有的薄膜包衣片剂。

[0872] 缓慢释放制剂被描述于Wen等人的美国专利号8,178,125,在此一并列入本文参照。缓慢释放制剂可包括例如微乳化物或液晶。

[0873] 控制释放制剂被描述于Oshlack等人的美国专利号8,231,898,在此一并列入本文参照。控制释放制剂可包含例如,包括一控制释放材料的一基质。此一控制释放材料可以包括亲水性及/或疏水性材料,如橡胶(gums)、纤维素醚类(cellulose ethers)、丙烯酸树脂(acrylic resins)、蛋白质衍生材料、蜡、紫胶(shellac)以及油类如氢化蓖麻油或氢化植物油。然而,任何药性可接受的亲水或疏水控制释放材料,可以赋予氨萘菲特或其衍生物或类似物的控制释放,根据本发明都可以被使用。优选的控制释放聚合物包括烷基纤维素类如乙基纤维素、丙烯酸及甲基丙烯酸聚合物及共聚物,以及纤维素醚类,特别是羟烷基纤维素类(hydroxyalkylcelluloses)(例如:羟丙基甲基纤维素)以及羧甲基纤维素类(carboxyalkylcelluloses)。优选的丙烯酸和甲基丙烯酸聚合物及共聚物包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物、聚丙烯酸、聚甲基丙烯酸、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸酸酐、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺(polyacrylamide)、聚甲基丙烯酸酐,以及甲基丙烯酸缩水甘油酯(glycidyl methacrylate)共聚物。

[0874] 一适合于比生群或其衍生物或类似物的脂质体制剂包含小的单层(unilamellar)或多层(multilamellar)脂质体,尺寸范围介于0.01及100微米(μm)之间,且介于大约50-95%脂质体-包埋比生群,由氢化大豆磷脂酰胆碱(hydrogenated soy phosphatidylcholine)、二硬脂酰磷脂酰甘油(distearoyl phosphatidylglycerol)以及天然或合成的原油脂的胆固醇,在水溶液中可从一冷冻干燥形态被复原到一可注射脂质体悬浮剂。所述组合物通过复原一冷冻干燥的比生群/脂质体组合物成为一脂质体浓缩物而被制备,然后稀释所述浓缩物用于肠外(parenteral)给药以治疗癌症。

[0875] 当所述改善是通过使用剂量套件及包装而达成,所述剂量套件及包装可以是,但不限于,一种剂量套件及包装选自使用琥珀色瓶子以避免光照和具有特殊涂层的阻断物以改善贮存稳定性所组成的一族群。其它形式的剂量套件及包装也是所属技术领域公知且包括,例如,小瓶、安瓿瓶(ampules)、罐子、静脉注射袋或其它容器。

[0876] 当所述改善是通过使用一药物输送系统达成,所述药物输送系统可以是,但不限于,一种药物输送系统选自下列组成的一族群:

[0877] (a)口服剂型;

[0878] (b)纳米晶;

[0879] (c)纳米粒;

- [0880] (d)共溶剂;
- [0881] (e)浆料;
- [0882] (f)糖浆;
- [0883] (g)生物可消化聚合物;
- [0884] (h)脂质体;
- [0885] (i)缓慢释放可注射凝胶;
- [0886] (j)微球;
- [0887] (k)两亲性嵌段共聚物系统;
- [0888] (l)乳化媒介物,包含通过可生物相容的表面活性剂稳定化的一 α -生育酚的乳化物;
- [0889] (m)可生物降解聚合物组合物,在所述聚合物骨架中包含磷及脱氨基酪氨酸L-酪氨酸的键结;
- [0890] (n)大致无水的、可注射的半固体组合物,包含一不溶于水的脂肪酸基质及一细胞生长抑制剂;
- [0891] (o)亲油性媒介物;
- [0892] (p)酸碱值依赖性的载体,包括一化合物,具有至少一个可游离的基团;
- [0893] (q)酸碱值依赖性的载体,包括一单羧酸,具有至少8个碳及大致小于以重量计为10%的两性离子磷脂;以及
- [0894] (r)脂质体,包含所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物随后,在所述组合物的使用中,通过包含一引发剂的一脂质纳米粒的施用;以及
- [0895] (s)非聚乙二醇化脂质体。
- [0896] 纳米晶被描述于Hovey等人的美国专利号7,101,576,在此一并列入本文参照。
- [0897] 用于药物运送的纳米粒被描述于Bosch等人的美国专利号8,258,132,在此一并列入本文参照。通常情况下,此纳米粒具有一平均颗粒尺寸的有效成分,小于大约1000纳米,更优选的,小于大约400纳米,以及最优选的,小于约250纳米。所述纳米粒可以被一表面稳定剂涂布,例如但不限于,明胶(gelatin)、酪蛋白(casein)、卵磷脂(phosphatides)、右旋糖酐(dextran)、阿拉伯树胶(gum acacia)、胆固醇、黄蓍胶(tragacanth)、硬脂酸(stearic acid)、苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、硬脂酸钙(calcium stearate)、单硬脂酸甘油酯(glycerol monostearate)、棕榈醇(cetostearyl alcohol)、聚西托醇乳化蜡(cetomacrogol emulsifying wax)、脱水山梨醇酯(sorbitan esters)、聚氧乙烯烷基醚(例如,聚乙二醇醚如聚西托醇1000)、聚氧乙烯蓖麻油衍生物、聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯(例如,商业可取得的Tweens®,如Tween20®及Tween80®(ICI Speciality Chemicals));聚乙二醇(例如,Carbowaxes3550®及934®(Union Carbide))、聚氧乙烯硬脂酸酯、胶体二氧化硅(colloidal silicon dioxide)、磷酸盐、十二烷基硫酸钠、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇(PVA)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP,polyvinylpyrrolidone)、4-(1,1,3,3-四甲基丁基)-酚聚合物具有环氧乙烷及甲醛(亦即四丁酚醛(tyloxapol)、四丁酚醛(superione)和三硝基甲苯(triton))、泊洛沙姆(例如PluronicF68®和F108®它们是环氧乙烷和环氧丙烷的嵌段

共聚物); poloxamines(例如Tetronic**908**®,亦即Poloxamine**908**®,它是将环氧丙烷和环氧乙烷依序加至乙二胺而衍生的四功能嵌段共聚物(BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N.J.)); Tetronic**1508**®(T-1508)(BASF Wyandotte Corporation)、磺基琥珀酸钠的二烷基酯(例如Aerosol**OT**®,它是磺基琥珀酸钠的二辛酯(American Cyanamid))、二辛酯磺基琥珀酸钠(DOSS)、多库酯钠(docusate sodium)(Ashland Chem.Co., Columbus, Ohio); Duponol**P**®,它是月桂基硫酸钠(杜邦, DuPont); Triton**X-200**®,它是烷基芳基聚醚磺酸盐(polyether sulfonate)(罗门哈斯公司, Rohm and Haas); Crodestas**F-110**®它是蔗糖硬脂酸酯和蔗糖二硬脂酸酯的一混合物(禾大, Croda Inc.); p-异壬基苯氧基-聚-(缩水甘油), 亦即Olin-**IOG**®或Surfactant**10-G**®(奥林化工, Olin Chemicals, Stamford, Conn.); Crodestas**SL-40**®(禾大); 以及SA90HC0, 它是C₁₈H₃₇CH₂(CON(CH₃))₂OCH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂(柯达, Eastman Kodak Co.); 癸酰基-N-甲基葡糖胺; n-癸基β-D-吡喃葡萄糖苷(n-decylβ-D-glucopyranoside); n-癸基β-D-吡喃麦芽糖苷(n-decylβ-D-maltopyranoside); n-十二烷基β-D-吡喃葡萄糖苷(n-dodecylβ-D-glucopyranoside); n-十二烷基β-D-麦芽糖苷(n-dodecylβ-D-maltoside); 庚酰基-N-甲基-葡糖胺; n-庚基β-D-吡喃葡萄糖苷; n-庚基β-D-硫代葡萄糖苷; n-己基β-D-吡喃葡萄糖苷; 壬酰基-N-甲基葡糖胺; n-壬酰基β-D-吡喃葡萄糖苷; 辛酰基-N-甲基葡糖胺; n-辛基β-D-吡喃葡萄糖苷; 以及辛基β-D-硫代吡喃葡萄糖苷。

[0898] 药性可接受的共溶剂描述于Navratil等人的美国专利号8,207,195,在此一并列入本文参照,且包括,但不限于,水、甲醇、乙醇、1-丙醇、异丙醇、1-丁醇、异丁醇、叔丁醇(t-butanol)、丙酮、甲基乙基酮、乙腈、乙酸乙酯、苯、甲苯、二甲苯、乙二醇、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、N-甲基甲酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、N-甲基乙酰胺、吡啶、二氧杂环己烷以及二乙基醚。

[0899] 使用于医药制剂的浆料被描述于Laxminarayan的美国专利申请公开号2006/0229277,在此一并列入本文参照。

[0900] 使用于医药制剂的糖浆被描述于Stoit等人的美国专利号8,252,930,在此一并列入本文参照。此糖浆可包括所述活性成分以及一形成糖浆的成分如糖类或糖醇,以及乙醇、水、甘油、丙二醇及聚乙二醇的一混合物。若有需要,此液体制剂可以包含着色剂、增味剂、防腐剂、糖精以及羧甲基纤维素或其它增厚剂。

[0901] 生物可消化聚合物被描述于Okumu等人的美国专利号7,318,931,在此一并列入本文参照。一生物可消化聚合物可在置入一微生物时分解,由随着时间的推移的聚合物分子量的衰退而测定。聚合物分子量可以通过不同的方法来决定,包括尺寸排阻层析(SEC),且一般是以重量平均或数量平均来表达。一聚合物是生物可消化的,当其在磷酸盐缓冲生理盐水(PBS)的pH7.4以及温度37°C的环境中,其重量平均分子量以SEC测定,在6个月的期间降低至少25%。有用的生物可消化聚合物包括聚酯类,如聚己内酯(polycaprolactone)、聚乙醇酸、聚乳酸以及聚羟基丁酸酯;聚酸酐类,如聚己二酸酐及聚马来酸酐;聚二氧环己酮(polydioxanone);聚胺类;聚酰胺类;聚氨酯;聚酯酰胺(polyesteramides);聚原酸酯(polyorthoesters);聚缩醛(polyacetals);聚缩酮(polyketals);聚碳酸酯;聚原碳酸酯(polyorthocarbonates);聚磷腈(polyphosphazenes);聚马来酸;聚(氨基酸);聚乙烯吡咯烷酮;聚甲基乙烯醚;聚亚烷基草酸酯(poly(alkylene oxalate));聚亚烷基琥珀酸酯

(poly(alkylene succinate));聚羟基纤维素;几丁质;壳聚糖(chitosan);以及共聚物及其混合物。

[0902] 脂质体公知可作为药物输送媒介物。脂质体制备描述于Weng等人的欧洲专利申请公开号EP 1332755,在此一并列入本文参照。非聚乙二醇化脂质体用于药物输送,特别是输送杜萨鲁比辛,被描述于J.Baselga等人所著“Phase III Trial of Nonpegylated Liposomal Doxorubicin in Combination with Trastuzumab and Paclitaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer,”Ann.Oncol.25:592-598(2014),在此一并列入本文参照。

[0903] 缓慢释放可注射凝胶是所属技术领域公知者,且被描述于,例如B.Jeong等人所著“Drug Release from Biodegradable Injectable Thermosensitive Hydrogel of PEG-PLGA-PEG Triblock Copolymers,”J.Controlled Release 63:155-163(2000),在此一并列入本文参照。

[0904] 微球在药物输送的使用是所属技术领域公知,且被描述于,例如H.Okada和H.Taguchi所著“Biodegradable Microspheres in Drug Delivery,”Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Sys.12:1-99(1995),在此一并列入本文参照。

[0905] 另一具有潜质可与比生群及其类似物及衍生物一同使用的药物输送系统是两亲性嵌段共聚物系统,描述于Seo等人的美国专利号7,311,901,在此一并列入本文参照。一般而言,所述两亲性嵌段共聚物系统包含一亲水嵌段以及一疏水嵌段带有一末端羟基,其中在所述疏水嵌段的所述末端羟基被一生育酚或胆固醇基团取代。Seo等人的美国专利号7,311,901进一步描述聚合的组合物,可形成稳定微胶团(micelles)于一水溶液中,包含所述两亲性嵌段共聚物以及一聚乳酸衍生物,其中所述聚乳酸衍生物的一或两端共价键结到至少一个羧基基团。

[0906] 再一具有潜质可与比生群及其类似物及衍生物一同使用的药物输送系统是乳化媒介物,描述于Lambert等人的美国专利号6,485,383,在此一并列入本文参照。一般而言,此乳化媒介物包含一 α -生育酚的乳化物,其通过可生物相容的表面活性剂而被稳定化。所述乳化物也包括的是聚乙二醇化的维生素E。聚乙二醇化的 α -生育酚包括聚乙二醇次单元,通过琥珀酸二酯在维生素E环上的羟基处连接且作为一主要界面活性剂以及一稳定剂,同时是 α -生育酚的乳化物中的一第二溶剂。

[0907] 再另一具有潜质可与比生群及其类似物及衍生物一同使用的药物输送系统是可生物降解聚合物组合物,描述于Mao等人的美国专利号6,238,687,在此一并列入本文参照。这些聚合物骨架中包含磷及脱氨基酪氨酰L-酪氨酸的键结。

[0908] 再另一具有潜质可与比生群及其类似物及衍生物一同使用的药物输送系统是药性可接受的、大致上无水的可注射半固体组合物,描述于Brown等人的美国专利号5,573,781,在此一并列入本文参照。所述组合物包含一水不互溶的脂肪酸基质以及一细胞生长抑制剂,如比生群或一比生群的衍生物或类似物。通常情况下,所述基质的材料将是脂肪酸酯组合物,具有所需的可流动及粘性特质,可为一天然特性或一衍生的结果。适合的油脂组合物将包含脂肪酸酯类,可为一单个脂肪酸酯或多个脂肪酸酯的一混合物,其在宿主内可生物降解,通过自身或与一个或多个生理可接受的增厚剂,特别是脂肪酸盐或合成及/或更长链的脂肪酸酯类,例如蜡酯类(waxy esters)。适合的脂肪酸酯组合物将包含单一个或混合

的脂肪酸酯,以及可能包含两或多个不同的脂肪酸酯,通常不会多于十个不同的脂肪酸酯类。适合的脂肪酸酯类包括单-、二-及三-甘油酯,以及单元及二元酸酯类,如油酸乙酯(ethyl oleate)、肉豆蔻酸异丙酯(isopropyl myristate)或其他此类酯,其中羧酸基将通常具有至少6,多数是至少8个碳原子,优选至少大约12个碳原子,且可能是饱和或不饱和,通常每个酸基团不多于3个乙烯不饱和位址,且所述脂肪酸酯将具有至少8个碳原子且不多于60个碳原子,通常不会多于大约50个碳原子。特别感兴趣的是甘油酯,具有从约12至24个碳原子的脂肪酸,饱和或不饱和,天然发生或合成的。醇类将通常具有从1至6,通常1至5,更多数是1至3个羟基基团,且不多于2个醚基团,以及通常是从2至6,多数是2至3个碳原子。本发明主体所述的脂肪酸酯将不包括以额外官能基改性的酯类,以增加所述酯类对水溶解度特性,如聚氧乙基化蓖麻油(polyoxyethylated castor oil)或其它烷氧修饰的脂肪酸酯类。所述脂肪酸酯可被添加作为部份纯分馏或复杂混合物,如饱和或部份饱和的甘油酯,例如油和脂肪。任何羧酸酯油,生理可接受的,可被采用作为基质成分,其中所述油可以是一个或组合油,其可以或可以不被部份氢化。特定生理上可接受感兴趣的油类包括植物油,如芝麻油、花生油、大豆油、棉籽油、玉米油、橄榄油、杏仁油、蓖麻油及其类似物。

[0909] 亲油性媒介物被描述于Mazess等人的美国专利号7,148,211,在此一并参照。这些亲油性媒介物包括聚山梨酯20作为一非离子增溶剂,丁烷化羟基甲苯作为一亲油性抗氧化剂,可选的,乙醇以及一水溶液媒介物。其它醇类或聚醇类可以被使用来取代乙醇或与乙醇一起使用。其它非离子增溶剂可以被使用。其它亲油性抗氧化剂也可以被使用。

[0910] 使用酸碱值依赖性的载体,包括一化合物,具有至少一个可游离的基团,被公开于Marathi等人的美国专利申请公开号2014/0094526。至少一个可游离基团可以是一羧酸基、羟基、氨基、酰胺基或其它类似可游离基团。所述载体不溶于水或溶于油中,且,对于弱酸类,所述可游离基团具有一pKa值大于或等于约pH 3.5。

[0911] 使用酸碱值依赖性的载体,包括一单羧酸,具有至少8个碳及大致小于以重量计为10%的两性离子磷脂,公开于Marathi等人的美国专利申请公开号2014/0094439。

[0912] 使用脂质体,包含所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物随后,在所述组合物的使用中,通过包含一引发剂的一脂质纳米粒的施用,被描述于Yang等人的PCT专利申请公开号W0 2013/066903。所述引发剂可以是非离子的,如TPGS或聚氧乙烯硬脂酸(polyoxyethylene stearate)。

[0913] 当所述改善是通过使用一药物偶联形式达成,所述药物偶联形式可以是,但不限于,一药物偶联形式选自下列组成的一族群:

- [0914] (a)一聚合物系统;
- [0915] (b)聚乳酸;
- [0916] (c)聚乙交酯;
- [0917] (d)氨基酸;
- [0918] (e)肽类;
- [0919] (f)多价连接物;
- [0920] (g)偶联到脂肪酸;
- [0921] (h)偶联到脂肪醇;
- [0922] (i)偶联到弹性蛋白样肽;

- [0923] (j)与多克隆或单克隆抗体、蛋白质或肽类偶联；
- [0924] (k)通过一带电荷或预带电荷交联剂与细胞键结剂偶联；
- [0925] (l)偶联到靶向于肿瘤标记的抗体；
- [0926] (m)可生物降解聚合物—生物活性基团的偶联物；
- [0927] (n)与具有一二级碱性氮原子的2-硝基咪唑化合物及一连接物偶联；
- [0928] (o)与阶梯支架(ladder frame)聚醚化合物偶联,所述阶梯支架聚醚化合物包括衍生自布雷凡诺(brevenal)、布雷维欣(brevisin)、塔穆拉米(tamulamide)、短裸甲藻毒素(brevetoxins)、半短裸甲藻毒素(hemibrevetoxins)、黑儿茶(gambierols)及甘比亚酸(gambieric)的那些化合物；
- [0929] (p)偶联到抗体,所述抗体具有一或多个非天然氨基酸残基位于重或轻链中的特定位置；
- [0930] (q)偶联到一唾液酸粘附素键结基团；
- [0931] (r)脱镁叶绿酸盐- α 偶联物(pheophorbide- α conjugates)；
- [0932] (s)偶联到多成分纳米链；
- [0933] (t)偶联到可激活抗体,其包含一掩蔽基团、一可裂解基团以及一特定键结到介白素-6的抗体；
- [0934] (u)包括亲水性连接物的偶联物；
- [0935] (v)偶联到特定对p97的抗体；
- [0936] (w)包括结合一叠氮基的一改性氨基酸的偶联物；
- [0937] (x)偶联到白蛋白；以及
- [0938] (y)偶联到叶酸。
- [0939] 聚乳酸偶联物是所属技术领域所公知且描述于例如,R.Tong和C.Cheng所著“Controlled Synthesis of Camptothecin-Polylactide Conjugates and Nanoconjugates,”*Bioconjugate Chem.*21:111-121(2010),并入本文参照。
- [0940] 聚乙交酯偶联物也是所属技术领域公知者,且被描述例如在Elmaleh等人的PCT国际专利申请公开号WO 2003/070823,在此一并列入本文参照。
- [0941] 多价连接物是所属技术领域公知者,且被描述例如在Silva等人的美国专利申请公开号2007/0207952,在此一并列入本文参照。例如,多价连接物可包含一亲硫基团,以与一反应性的半胱氨酸(cysteine)反应,及多个亲核基团(如NH或OH)或亲电基团(如被激活的酯类),允许连接多个生物活性基团到所述连接物。
- [0942] 偶联到脂肪酸被描述于Webb等人的美国专利号7,235,538,在此一并列入本文参照。所述脂肪酸优选是一C₈-C₂₆无支链脂肪酸,如辛酸(caprylic acid)、癸酸(capric acid)、月桂酸(lauric acid)、肉豆蔻酸(myristic acid)、棕榈酸(palmitic acid)、棕榈油酸(palmitoleic acid)、硬脂酸(stearic acid)、油酸(oleic acid)、牛痘酸(vaccinic acid)、亚油酸(linoleic acid)、 α -亚麻酸(α -linolenic acid)、桐油酸(eleostearic acid)、 β -亚麻酸(β -linolenic acid)、巨头鲸鱼酸(gondoic acid)、二高- γ -亚麻酸(dihomo- γ -linolenic acid)、花生四烯酸(arachidonic acid)、二十碳五烯酸(eicopentaenoic acid)、二十二碳烯酸(docosenoic acid)、二十二碳四烯酸(docosatetraenoic acid)、二十二碳五烯酸(docosapentaenoic acid)、二十二碳六烯酸

(docosahexaenoic acid)以及二十四碳烯酸(nervonic acid)。

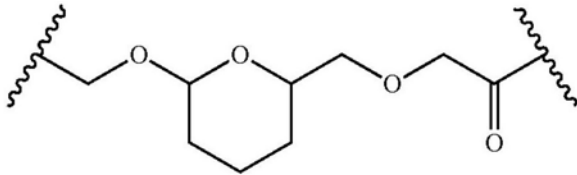
[0943] 偶联到脂肪醇被描述于Swindell等人的美国专利号7,816,398,在此一并列入本文参照。脂肪醇偶联物具有一般结构为RO-C(O)-OX,其中X是一抗肿瘤药剂XOH的一抗肿瘤基团,R是一脂肪醇ROH的一C₈-C₂₆脂肪酸基团,其中R是下列脂肪酸其中之一:辛酸(caprylic);壬酸(天竺葵酸);癸酸(capric);十一烷酸(hendecanoic);十二烷酸(月桂酸);十三烷酸(tridecanoic);十四烷酸((肉豆蔻酸);十五烷酸(pentadecanoic);十六烷酸(棕榈酸);十七烷酸(margaric);十八烷酸(硬脂酸);12-羟基硬脂酸;十九烷酸(nonadecanoic);二十烷酸(花生酸);二十一烷酸;二十二烷酸(山嵛酸);二十三烷酸;二十四烷酸(木蜡酸);10-十一碳烯酸(hendecenoic);11-十二碳烯酸;12-十三碳烯酸;9-十四碳烯酸(myristoleic);9-反-十四碳烯酸(myristelaidic);10-十五碳烯酸;10-反-十五碳烯酸;9-十六碳烯酸(棕榈油酸);8-反-十六碳烯酸(palmitelaidic);10-十七碳烯酸;10-反-十七碳烯酸;6-十八碳烯酸(岩芹酸);6-反-十八碳烯酸(petroselaidic);8-十八碳烯酸(油酸);9-11-十八碳烯酸(vaccenic);11-反-十八碳烯酸(transvaccenic);9-顺-12-羟基-十八碳烯酸(蓖麻油酸);9-反-12-羟基-十八碳烯酸(反蓖麻油酸);7-十九碳烯酸;7-反-十九碳烯酸;10-十九碳烯酸;10-反-十九碳烯酸;10-13-十九碳二烯酸;10-13-反-十九碳二烯酸;8-12-十八碳二烯酸(亚油酸);9-反-12-反十八碳二烯酸(linoelaidic);十八碳二烯酸(共轭);9-12-15-十八碳三烯酸(linolenic);6-9-12-十八碳三烯酸(γ -linolenic);11-反-二十碳烯酸;8-二十碳烯酸;11-二十碳烯酸;5-二十碳烯酸;11-14-二十碳二烯酸;8-11-14-二十碳三烯酸(homo- γ -linolenic);11-14-17-二十碳三烯酸;5-8-11-14-二十碳四烯酸(花生四烯酸);5-8-11-14-17-二十碳五烯酸;7-10-13-16-19-二十二碳五烯酸;13-二十二碳烯酸(芥酸);13-反式二十二碳烯酸(巴惟酸);13-16-二十二碳二烯酸;13-16-19-二十二碳三烯酸;7-10-13-16-二十二碳四烯酸;4-7-10-13-16-19-二十二碳六烯酸(docosahexaenoic;DHA);12-二十一碳烯酸;12-15-二十一碳二烯酸;14-二十三烯酸;以及15-二十四碳烯酸(nervonic)。

[0944] 偶联到弹性蛋白样肽被描述于Raucher等人的美国专利号8,252,740,在此一并列入本文参照。通过这些偶联物的运送是被热激活的。在一替代方案中,所述偶联物包含:(i)细胞穿透肽Tat;(ii)一弹性蛋白样肽用于热靶向;(iii)一GFLG(SEQ ID NO:12)肽作为一可裂解连接物;(iv)一半胱氨酸残基;以及(v)比生群或一比生群的衍生物。

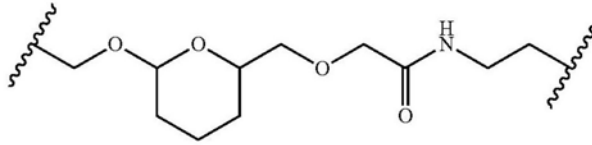
[0945] 与多克隆或单克隆抗体、蛋白质或肽类偶联被揭示于Beria等人的美国专利号8,389,697,在此一并参照。这些结合比生群或一比生群的衍生物或类似物的化合物,其特征在于下面通式:

[0946] $[\text{Bis-L-Z}]_m\text{-T}$,

[0947] 其中:(i)Bis是一比生群或一比生群的衍生物或类似物的一残基;(ii)L是一连接物;(iii)Z是一间隔物;(iv)m是1至30的一整数;以及(v)T是一载体如一蛋白质、肽类、单克隆或多克隆抗体或其一化学改性基团,适合被连接到所述[Bis-L-Z]的一个或多个基团,或一聚合体。在这些偶联物中,所述连接物L一般是-CH₂O-、-N(R)_m(C₁-C₁₂亚烷基)-X¹、-N(R)-、-N(R)_m(C₁-C₁₂亚烷基)-、-N(R)_m(C₂-C₈亚烯基)-、N(R)_m(CH₂CH₂O)_n-、或结构如下:

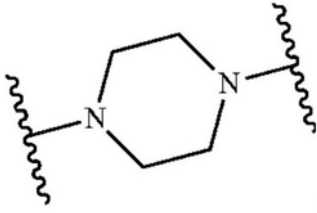


[0948]



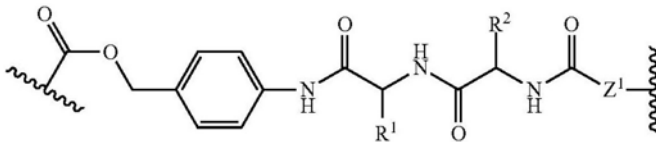
或

[0949]



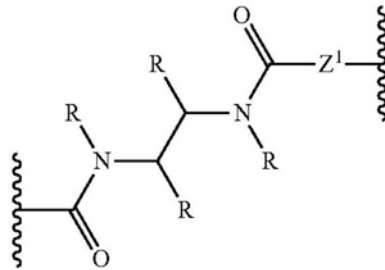
;

[0950] 其中所述波形线段意指连接到Bis的及Z的接点;Z是一选择的间隔物,选自 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{亚烷基})-$ 以及下列结构所组成的一族群:



及

[0951]



;

[0952] X是一反应性官能基,选自马来酰亚胺、硫醇基、氨基、溴基、p-甲苯磺酸、碘基、羟基、羧基、二硫吡啶(pyridyl disulfide)以及N-羟基琥珀酰亚胺所组成的一族群;R是氢、 C_1-C_{12} 烷基或 C_6-C_{20} 芳基; R^1 及 R^2 是独立的选自一氨基酸侧链所组成的一族群; Z^1 是选自 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{CH}_2-$ 以及 $-(\text{C}_1-\text{C}_{12}\text{亚烷基})-$ 所组成的一族群; m 是0或1; n 是1;且T是如下所述的一载体基团。载体基团可以衍生自对抗肿瘤关联抗原而出现的多克隆抗体;或衍生自键结到优先或选择性地表现于肿瘤细胞群上的抗原的单克隆抗体;或衍生自天然或重组的肽类或蛋白质或优先或选择性地键结到肿瘤细胞的生长因子;或,衍生自天然或合成的聚合载体如多聚赖氨酸(polylysine)、聚谷氨酸(polyglutamic acid)、聚天门冬氨酸(polyaspartic acid)以及其类似物或衍生物,或如右旋糖酐或其它聚合碳水化合物的类似物以及其衍生物;或,衍生自那些合成共聚物,如衍生自N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)或聚(氨基酸)共聚物如聚(GluNa,Ala,Tyr),其对于肺部组织是有用的可标记药物载体。所述载体部位也可以是通过重组DNA技术衍生自上

述肽类或蛋白质的部份。

[0953] 通过一带电荷或预带电荷交联剂与细胞键结剂偶联被描述于Chari等人的美国专利申请公开号2009/0274713,在此一并列入本文参照。一般而言,所述交联剂具有三个单元:(i)一取代基,已经带电荷,或当采用所述交联剂的一偶联物在体内代谢时成为带电荷;所述电荷可以是阴离子,其可以是,但不限于,羧酸盐、磺酸盐或磷酸盐,或阳离子,其可以是,但不限于,三级、四级或一级胺,或一含氮杂环;(ii)一基团,例如但不限于是,一N-羧基琥珀酰亚胺酯、马来酰亚胺基团、卤乙酰基、或胍基,可与一细胞键结剂反应;以及(iii)一基团,例如但不限于是,二硫化物、马来酰亚胺、卤乙酰基或胍基,可与一药物反应。其它基团可以选择使用作为与所述细胞键结剂及所述药物反应的基团。所述交联剂可包括一苯基或取代苯基,或一可选的聚亚乙基氧基。所述细胞键结剂可以是,例如,抗体(包括单克隆抗体或抗体片段)、艾尼停(adnectins)、干扰素、淋巴激素、激素、生长因子、维生素、营养运输分子如转铁蛋白或其他细胞键结剂。

[0954] 偶联到靶向于肿瘤标记的抗体,在一些案例中,以一氨基-右旋糖酐中间载体被描述于L.B.Shih等人所著“Anthracycline Immunoconjugates Prepared by a Site-Specific Linkage via an Amino-Dextran Intermediate Carrier,”*Cancer Res.*51:4192-4198(1991),在此一并列入本文参照。此参照文件中描述的方法,药物是先偶联到氨基右旋糖酐,且以氨基右旋糖酐偶联到药物接着使用位址特定连接物被连接到所述抗体。其它连接治疗剂如比生群或其衍生物或类似物的偶联方法是所属技术领域所公知者。

[0955] 可生物降解聚合物-生物活性基团的偶联物被揭示于O'Shea等人的美国专利号8,535,655。悬挂且共价键结到所述可生物降解聚合物的骨架上的可释放的生物活性基团;所述可生物降解聚合物的骨架是单体单元所形成,每个单体单元通过一可生物降解基团连接,且所述生物活性基团可以一相等于或更快于所述可生物降解聚合物的骨架的速率被释放。通常情况下,共聚合物是以至少一聚异氰酸酯所形成,且所述聚异氰酸酯选自m-亚苯基二异氰酸酯、p-亚苯基二异氰酸酯、2,4-甲苯二异氰酸酯、2,6-甲苯二异氰酸酯、1,6-六亚甲基二异氰酸酯、1,4-六亚甲基二异氰酸酯、1,3-环己烷二异氰酸酯、1,4-环己烷二异氰酸酯、六氢-甲苯二异氰酸酯以及其异构物、异佛尔酮二异氰酸酯(isophorone diisocyanate)、二环-己基甲烷二异氰酸酯、1,5-萘二异氰酸酯、4,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯、2,4'-二苯基甲烷二异氰酸酯、4,4'-连邻亚苯二异氰酸酯、3,3'-二甲氧基-4,4'-连邻亚苯二异氰酸酯、3,3'-二甲基-二苯基丙烷-4,4'-二异氰酸酯、2,4,6-甲苯三异氢酸酯、4,4'-二甲基-二苯基甲烷-2,2',5,5'-四一氢酸酯以及赖氨酸二异氰酸酯的烷基酯类所组成的一族群。

[0956] 与具有一二级碱性氮原子的2-硝基咪唑化合物及一连接物偶联揭示于Lee等人的美国专利号8,518,371。

[0957] 与阶梯支架聚醚化合物偶联揭示于Bourdelaais等人的美国专利申请公开号2014/0073604。聚醚化合物可衍生自布雷凡诺、布雷维欣、塔穆拉米、短裸甲藻毒素、半短裸甲藻毒素、黑儿茶及甘比亚酸。

[0958] 偶联到具有一个或多个非天然氨基酸残基于重或轻链的特定位置的抗体揭示于Thanos等人的美国专利申请公开号2014/0046030。

[0959] 偶联到一唾液酸粘附素键结基团揭示于Elewaut等人的美国专利申请公开号

2013/0273080。所述唾液酸粘附素键结基团可以是一抗体,或一抗体片段,一唾液酸粘附素配体或者一小分子。所述抗体可以是一单克隆抗体。唾液酸粘附素配体可以是唾液酸粘附素的天然唾液酸化的配体,包括CD43、半乳糖型C型植物凝血素1(galactose-type C-type lectin 1)以及MUC1抗原。

[0960] 脱镁叶绿酸盐- α 偶联物揭示于Kim等人的美国专利申请公开号2013/0210756。所述偶联物一般包括一化学连接物,包括但不限于是,一羟基肉桂酰(hydroxycinnamoyl)基团或一氨基苄基氧羰基(aminobenzylloxycarbonyl)基团。

[0961] 偶联到多成分纳米链揭示于Karathanasis等人的PCT国际申请公开号W0 2013/056092。所述多成分纳米链可以包括至少三个纳米粒连结在一起,以形成所述纳米链。所述纳米链可以连结到所述比生群或比生群的类似物或衍生物。

[0962] 包括可激活抗体的偶联物,包含一掩蔽基团、一可裂解基团以及一特定键结到介白素-6的抗体,揭示于West等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/052462。所述可激活抗体可包括一或两个连结肽。

[0963] 使用包括亲水性连接物的偶联物,被描述于Zhao的PCT国际专利申请公开号W0 2014/080251。

[0964] 使用包括特定于p97的抗体的偶联物被描述于Hutchison等人的PCT国际专利申请公开号W0 2013/006706。

[0965] 使用包括结合一叠氨基的一改性氨基酸的偶联物揭示于Stafford等人的PCT国际专利申请公开号W0 2014/036492。所述偶联物可以包括一抗体。偶联到白蛋白的使用揭示于F.Kratz所著“DOXO-EMCH(INNO-206):The First Albumin-Binding Prodrug of Doxorubicin to Enter Clinical Trials,”Expert Opin.Invest.Drugs 16:855-866 (2007),在此一并列入本文参照。此偶联物可以包括比生群或其衍生物或类似物的6-马来酰亚胺己酰基脲(6-maleimidocaproyl hydrazine)衍生物;所述6-马来酰亚胺己酰基脲基团通过所述马来酰亚胺基团选择性键结到白蛋白的半胱氨酸-34氨基酸残基。在肿瘤的酸性环境中,所述比生群或其衍生物或类似物在对酸敏感的脲连接物裂解之后,接着从白蛋白载体被释放。连结叶酸的偶联物的使用被揭示于J.Clarhaut等人所著“A Galactosidase-Responsive Doxorubicin-Folate Conjugate for Selective Targeting of Acute Myelogenous Leukemia Blasts,Leukemia Res.37:948-955(2013),在此一并列入本文参照。

[0966] 对交联多组合的官能基所适合的试剂是所属技术领域公知者。例如,亲电子基可与许多官能基反应,包括那些出现在蛋白质或多肽类中的官能基。反应的氨基酸及亲电子物的各种组合是所属技术领域公知的,且可被使用。例如,N-端半胱氨酸类,含有硫醇基团,可与卤素或马来酰亚胺类反应。硫醇基已知对大量的偶合剂是具有反应性的,如卤烷类、卤乙酰衍生物、马来酰亚胺类、氮丙啶、丙烯酰衍生物、芳基化药剂如芳基卤化物以及其他。这些描述于G.T.Hermanson所著“Bioconjugate Techniques”(Academic Press,San Diego,1996),第146-150页,在此一并列入本文参照。所述半胱氨酸残基的反应性可通过适当选择邻接的氨基酸残基被优化。例如,所述半胱氨酸残基邻近的一组氨酸残基(histidine residue)将会增加所述半胱氨酸残基的反应性。反应性氨基酸和亲电性试剂的其它组合是所属技术领域所公知者。例如,马来酰亚胺可与氨基基团反应,如赖氨酸侧链的 ϵ -氨基基

团,特别是在较高酸碱值(pH)范围。芳基卤化物也可以与此类氨基基团反应。卤乙酰衍生物(Haloacetyl derivatives)可与组氨酸的咪唑基侧链氮原子,蛋氨酸侧链的硫醚基团以及赖氨酸侧链的 ϵ -氨基基团反应。许多其它亲电性试剂也是公知可以和赖氨酸侧链的 ϵ -氨基基团反应,包括但不限于,异硫氰酸酯类、异氰酸酯类、酰基叠氮化物(acylazides)、N-羟基琥珀酰亚胺酯类、砒基氯化物、环氧化物、环氧烷类(oxiranes)、碳酸盐类(carbonates)、亚氨酸酯(imidoesters)、碳二亚胺类(carbodiimides)以及酸酐类(anhydrides)。这些都被描述于G.T.Hermanson所著“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996)第137-146页,在此一并列入本文参照。此外,亲电性试剂是公知可与羧酸侧链如天门冬氨酸或谷氨酸的那些侧链反应,如重氮烷(diazoalkanes)及重氮乙酰基化合物(diazoacetyl compounds)、羰基二咪唑(carbonyldiimidazole)以及碳二亚胺类。这些描述于G.T.Hermanson所著“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996)第152-154页,在此一并列入本文参照。再者,亲电性试剂是公知可与羟基反应,如在丝氨酸和苏氨酸侧链的那些,包括反应性卤烷衍生物。这些都描述于G.T.Hermanson所著“Bioconjugate Techniques,”(Academic Press, San Diego, 1996)第154-158页,在此一并列入本文参照。在另一替代实施例中,亲电及亲核(即,与一亲电物反应的一分子)的相关地位是逆向的,因此具有一氨基酸残基的所述蛋白质所带有的一亲电性基团,可与一亲核物反应且靶向分子包括一亲核基团于其中。此包括醛类(亲核物)与羟基胺(亲电物)的反应,如上所述,但比其更一般的反应;其他可被使用作为一亲电物及亲核物的基团。适合的基团是有机化学所知者,且不需进一步详细描述。

[0967] 其他组合用于交联的反应性基团是所属技术领域公知者。例如,氨基可与异硫氰酸酯、异氰酸酯、酰基叠氮化物、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)酯类、砒基氯化物、醛类、乙二醛类、环氧化物、环氧烷、碳酸盐、烷化剂、亚氨酸酯、碳二亚胺类以及酸酐类。硫醇基可与卤乙酰或烷基卤化衍生物、马来酰亚胺、氮丙啶、丙烯酰衍生物、酰化剂或其他硫醇基反应,以氧化且形成混合二硫化物的方式。羧基可与重氮烷、重氮乙酰基化合物、羰基二咪唑、碳二亚胺类反应。羟基可与环氧化物、环氧烷、羰基二咪唑、N,N'-碳酸二琥珀酰亚胺、N-羟基琥珀酰亚胺氯甲酸酯(N-hydroxysuccinimidyl chloroformate)、高碘酸(用于氧化)、烷基卤素或异氰酸酯反应。醛及酮基可与胍类、行程席夫酸的试剂以及其他还原胺化反应或Mannich缩合反应中的基团反应。尚有适合于交联反应的其他反应是所属技术领域所公知者。此类交联试剂及反应被描述于G.T.Hermanson所著“Bioconjugate Techniques”(Academic Press, San Diego, 1996),在此一并列入本文参照。

[0968] 当所述改善是通过使用一复合的类似物而达成,所述复合的类似物可以是,但不限于,一复合的类似物选自下列组成的一族群:

[0969] (a)改造侧链以增加或降低亲油性;

[0970] (b)一额外化学功能性的新增以改造由反应性、电子亲和性以及键结量所组成的一族群中选出的特性;以及

[0971] (c)盐形态的改造。

[0972] 当所述改善是通过使用一前药系统,所述前药系统可以是,但不限于,一前药系统选自下列组成的一族群:

[0973] (a)使用酶敏感酯类;

[0974] (b)使用二聚体;

[0975] (c)使用席夫碱(Schiff bases);

[0976] (d)使用比哆醛错合物;

[0977] (e)使用咖啡因错合物;

[0978] (f)使用纤溶酶原激活的前药;

[0979] (g)使用药物靶向错合物(drug targeting complexes),其包含:一靶向载体分子,选择性地分布于一特定细胞型或含有所述特定细胞型的组织;一连接物,通过一分子做出响应,所述分子在所述特定细胞型周边呈现一有效浓度;以及一治疗活性剂,被携至所述特定细胞型;以及

[0980] (h)使用一前药分子,包含:一比生群的偶联物或一比生群的衍生物或类似物、一特异性蛋白酶可裂解肽,以及可选的,具有所述前药分子在靠近癌细胞或在所述癌细胞内的一蛋白水解酶降解所述特异性蛋白酶可裂解肽之前大致无活性的一靶向肽。

[0981] 前药系统的使用被描述于T. Järvinen等人所著的“Design and Pharmaceutical Applications of Prodrugs”于Drug Discovery Handbook(S.C.Gad, ed., Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2005), 第17章, 第733-796页, 在此一并列入本文参照。此公开描述了使用酶敏感酯类作为前药。使用二聚体作为前药被描述于Allegretti等人的美国专利号7,879,896, 在此一并列入本文参照。使用肽类于前药中, 被描述于S. Prasad等人所著“Delivering Multiple Anticancer Peptides as a Single Prodrug Using Lysyl-Lysine as a Facile Linker,” J. Peptide Sci. 13:458-467(2007), 在此一并列入本文参照。使用席夫碱(Schiff bases)作为前药被描述于Epstein等人的美国专利号7,619,005, 在此一并列入本文参照。使用咖啡因错合物作为前药则被描述于Unger等人的美国专利号6,443,898, 在此一并列入本文参照。

[0982] 用于比生群或比生群的类似物或衍生物的另一潜能前药系统是使用一纤溶酶原激活的前药, 如Trouet等人的美国专利号7,402,556所述, 在此一并列入本文参照。一般而言, 这些前药包含:(1)可进入一目标细胞的治疗活性剂, 在此案例中, 如上所述是比生群或一比生群的衍生物或类似物;(2)具有通式为X-Y的一寡肽, 其中X是2-4个氨基酸的一纤溶酶肽(plasmin peptide)基质, 且Y是包含1-2个氨基酸且具有大尺寸侧链的一肽片段(peptide fragment);(3)一稳定化基团;以及(4)可选的, 一连接物基团不可通过纤溶酶裂解。在此前药规划中, 所述寡肽是直接连接到所述稳定化基团于所述寡肽的一第一附着位址, 且所述寡肽直接连接到所述治疗活性剂(即氨萘菲特或一氨萘菲特的衍生物或类似物), 或通过所述连接物基团间接连接到所述治疗活性剂于所述寡肽的一第二附着位址。所述稳定化基团通过通过全部血液中存在的酶阻碍所述寡肽的裂解。合并所述治疗活性剂的所述前药是可以通过纤溶酶裂解的。

[0983] 再另一个对比生群及比生群的衍生物或类似物而言有潜能的前药系统是使用药物错合物, 如D'Amico等人的美国专利号6,368,598, 在此一并列入本文参照。一般而言, 此一药物靶向错合物, 其包含:一靶向载体分子, 选择性地分布于一特定细胞型或含有所述特定细胞型的组织;一连接物, 通过一分子做出响应, 所述分子在所述特定细胞型周边呈现一有效浓度;以及一治疗活性剂, 被携至所述特定细胞型, 所述治疗活性剂可例如, 在此应用中, 为比生群或一比生群的衍生物或类似物。在一应用中, 所述细胞型是前列腺细胞, 且所

述药物错合物通过前列腺特异性抗原(PSA)的活性被裂解。

[0984] 使用一前药分子,包含一比生群的偶联物或一比生群的衍生物或类似物、一特异性蛋白酶可裂解肽,以及可选的,具有所述前药分子在靠近癌细胞或在所述癌细胞内的一蛋白水解酶降解所述特异性蛋白酶可裂解肽之前大致无活性的一靶向肽,所述前药分子的使用描述于Gengrinovitch的美国专利号8,314,060,在此一并列入本文参照。

[0985] 当所述改善是通过使用一多重药物系统达成,所述多重药物系统可以是,但不限于,一种多重药物系统选自下列组成的一族群与比生群或一氨萘菲特的衍生物或类似物一起使用:

- [0986] (a)多重药物抗性抑制剂;
- [0987] (b)特定药物抗性抑制剂;
- [0988] (c)选择酵素的特定抑制剂;
- [0989] (d)信号转导抑制剂;
- [0990] (e)甲异靛;
- [0991] (f)伊马替尼;
- [0992] (g)羟基尿素;
- [0993] (h)达沙替尼;
- [0994] (i)卡培他滨;
- [0995] (j)尼洛替尼;
- [0996] (k)修复抑制剂;
- [0997] (l)具有不重复副作用的拓朴异构酶抑制剂;
- [0998] (m)PARP抑制剂;
- [0999] (n)EGFR抑制剂;以及
- [1000] (o)HDAC抑制剂。

[1001] 多重药物抗性抑制剂描述于Inomata等人的美国专利号6,011,069,在此一并列入本文参照。维拉帕米及钙内流阻塞剂(calcium influx blocking agents)具有此特性且已被使用于此目的。其余特别有用于增加抗肿瘤药物活性的多重药物抗性抑制剂描述于Sachs等人的美国专利号5,436,243,在此一并列入本文参照,包括氨基蒽醌,优选的是1,4-双(N-取代的蒽醌)(1,4bis(N-substituted anthraquinones))。其余特别有用于增加抗肿瘤药物活性的多重药物抗性抑制剂也描述于Powell等人的美国专利号5,639,887,在此一并列入本文参照,包括下列化合物: α -(4-氯丁基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(3-氯-2-甲基丙基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基-苯基)硫]苯乙腈; α -(11-溴十一烷基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(5-氯戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(5-溴辛基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(5-碘戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(5-氨基戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈; α -(5-氯己基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈;4-[4-氯-1-[(4-甲基苯基)硫]丁基]-1,2-二甲氧基苯;4-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]己基]-1,2-二甲氧基苯; α -3,4-二甲氧基苯基-3-(羟甲基)- α -[(4-甲基苯基)硫]苯丙腈;1,3-(氯甲基)- α -(二甲氧基苯基)- α -[(4-甲基苯基)硫]苯丙腈;4-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]庚基]-1,2-二甲氧基苯;5-[7-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]庚基]-2-甲氧基-苯氧基(1,2-

二甲基乙基)二甲基硅烷; α -(5-氯戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈; α -(5-氨基戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈;5-[6-溴-1-[(4-甲基苯基)硫]己基]-1,3-苯并二恶茂;1-[6-溴-1-[(甲基苯基)硫]己基]-4-(三氟甲氧基)苯;1-[[6-溴-1-(4-氟苯基)己基]硫]-4-甲基苯; α -(5-溴戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(4-甲基苯基)-硫]苯乙腈;[(7-溴-1-苯基庚基)硫]苯; α -(5-溴戊基)- α -(环己基硫)-3,4-二甲氧基苯乙腈;7-溴-2-(3,4-二甲氧基苯基)-2-(2-吡啶基硫)-庚腈;以及 α -(5-羟基戊基)-3,4-二甲氧基- α -[(甲基苯基)-硫]苯乙酸甲酯。Shyjan的美国专利号5,994,130,在此一并列入本文参照,其公开了另一种多重药物抗性蛋白,MRP- β 以及其抑制方法,包括使用反义核苷酸。Rabindran等人的美国专利申请公开号2002/0156015,在此一并列入本文参照,其公开了可逆转多重药戊抗性的药剂,包括福米特莫A、福米特莫B、福米特莫C以及二酮哌嗪(diketopiperazines)。Sikic等人的美国专利申请号2007/0009535,在此一并列入本文参照,公开P-糖蛋白排泵抑制剂如坐斯奎达、他瑞奎达以及替米利芬(tesmilifene)。再另一多重药物抗性抑制剂公开于Kiss的美国专利申请号2008/0207738,在此一并列入本文参照,包括9H-咕吨-9-羧酸-3-{4-[2-(4-三甲基硅烷基-甲氧基-苯甲酰氧基)-乙基]-哌嗪-1-基}丙基酯二盐酸。

[1002] 特定药物抗性抑制剂被描述于T.Hideshima等人所著“The Proteasome Inhibitor PS-341Inhibits Growth,Induces Apoptosis,and Overcomes Drug Resistance in Human Multiple Myeloma Cells,”Cancer Res.61:3071-3076(2001),在此一并列入本文参照。

[1003] 信号转导抑制剂被描述于A.V.Lee等人所著“New Mechanisms of Signal Transduction Inhibitor Action:Receptor Tyrosine Kinase Down-Regulation and Blockade of Signal Transactivation,”Clin.Cancer Res.9:516s(2003),其全部内容整体一并列入本文供参照。信号转导抑制剂可包括,但不限于,是BCL/ABL激酶抑制剂、表皮生长因子(EGF)受体抑制剂、her-2/neu受体抑制剂以及法尼基转移酶(farnesyl transferase)抑制剂,如Prendergast等人的美国专利号8,008,281所述,在此一并列入本文参照。

[1004] 修复抑制剂被描述于N.M.Martin所著“DNA Repair Inhibition and Cancer Therapy,”J.Photochem.Photobiol.B 63:162-170(2001),在此一并列入本文参照。

[1005] HDAC抑制剂更进一步被详细描述于下面关于使用比生群及其衍生物或类似物以抑制DNA甲基化。

[1006] 当所述改善是通过生物治疗改进达成,所述生物治疗改进可以通过使用一治疗剂或技术结合作为增敏剂/增强剂被实施,其可以是,但不限于,一种治疗剂或技术选自下列组成的一族群:

[1007] (a)生物反应调节剂;

[1008] (b)细胞激素;

[1009] (c)淋巴激素;

[1010] (d)治疗性抗体;

[1011] (e)反义治疗;

[1012] (f)基因治疗;

[1013] (g)核酶;

- [1014] (h)RNA干扰;
- [1015] (i)疫苗(细胞及非细胞);
- [1016] (j)干细胞;以及
- [1017] (k)自体细胞移植(*autologous cell transplants*)。
- [1018] 生物反应调节剂描述于T.E.G.K.Murthy等人所著“*Biological Response Modifiers*,’*Int.J.Pharmtech Res.*2:2152-2160(2010),在此一并列入本文参照。
- [1019] 反义治疗描述于,例如B.Weiss等人所著“*Antisense RNA Gene Therapy for Studying and Modulating Biological Processes*,”*Cell.Mol.Life Sci.*55:334-358(1999),在此一并列入本文参照。
- [1020] 核酶的描述可例如,在S.Pascolo所著“*RNA-Based Therapies*”*Drug Discovery Handbook*(S.C.Gad,ed.,Wiley-Interscience,Hoboken,NJ,2005)的第27章第1273-1278页,在此一并列入本文参照。
- [1021] RNA干扰的描述,例如于S.Pascolo所著“*RNA-Based Therapies*”in *Drug Discovery Handbook*(S.C.Gad,ed.,Wiley-Interscience,Hoboken,NJ,2005)的第27章第1278-1283页,在此一并列入本文参照。
- [1022] 当生物治疗改进是作为增敏剂/增强剂与一治疗性抗体结合使用,所述治疗性抗体可以是,但不限于,一种治疗性抗体选自贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(Rituxan)、曲妥珠单抗(Herceptin,贺癌平)以及西妥昔单抗(Erbix,尔必得舒)所组成的一族群。
- [1023] 癌症疫苗已经被发展出来。通常情况下,癌症疫苗是以对于发生于癌症细胞内的一或多个蛋白质的一免疫应答为基础,所述一或多个蛋白质并不发生在正常细胞内,例如:用于肾癌的Oncophage疫苗、用于肺癌的CimaVax-EGF疫苗、用于Her2/neu表现癌如乳腺癌、结肠癌、膀胱癌以及卵巢癌的MOBILAN、Neuvence疫苗,用于乳腺癌的Stimuvax疫苗以及其他的疫苗。癌症疫苗被描述于S.Pe jawar-Gaddy和O.Finn等人的“*Cancer Vaccines: Accomplishments and Challenges*”(Crit.Rev.Oncol.Hematol.67:93-102(2008)),一并列入本文参照,通过激活细胞经自体移植如Provenge,或经检查点封锁,如Ipilimumab。
- [1024] 干细胞的治疗应用使用于治疗恶性肿瘤也已经被发展出来。在恶性肿瘤的治疗中,一种使用干细胞的途径涉及施用干细胞以发起化疗或放射线治疗后的免疫重建。通常情况下,在此替代方案中,使用的所述干细胞是造血干细胞(HSCs)。此一干细胞的使用描述于J.Sagar等人所著“*Role of Stem Cells in Cancer Therapy and Cancer Stem Cells: A Review*,”*Cancer Cell Internat.*7:9(2007),在此一并列入本文参照。这会特别有用于恶性肿瘤影响免疫系统,如淋巴瘤。在癌症治疗中其它干细胞的使用是通过直接以干细胞靶向恶性肿瘤细胞。干细胞具有肿瘤热点迁移(*tumoritropic migratory*)特性,且可以通过插入具有抗肿瘤效果的转基因(*transgenes*)而被修饰。转基因效果可以包括直接杀死肿瘤细胞、促使本地免疫应答、溶瘤病毒(*oncolytic virus*)的制造,以及前药激活机制。使用干细胞于癌症治疗已描述于M.F.Corsten和K.Shah所著“*Therapeutic Stem-Cells for Cancer Treatment:Hopes and Hurdles in Tactical Warfare*,”*Lancet Oncol.*9:376-384(2008),在此一并列入本文参照。
- [1025] 当所述改善是通过使用一生物治疗抵抗调节而达成,所述生物治疗抵抗调节可以是,但不限于,针对抵抗一治疗剂或技术的肿瘤使用,所述治疗剂或技术选自下列组成的一

族群：

[1026] (a) 生物反应调节剂；

[1027] (b) 细胞激素；

[1028] (c) 淋巴激素；

[1029] (d) 治疗性抗体；

[1030] (e) 反义治疗；

[1031] (f) 基因治疗；

[1032] (g) 核酶；

[1033] (h) RNA干扰。

[1034] 当所述生物治疗抵抗调节是针对抵抗治疗性抗体的肿瘤使用，所述治疗性抗体可以是，但不限于，一种治疗性抗体选自贝伐单抗(癌思停)、利妥昔单抗(Rituxan)、曲妥珠单抗(Herceptin, 贺癌平)以及西妥昔单抗(Erbix, 尔必得舒)所组成的一族群。

[1035] 当所述改善是通过放射治疗改进来达成，所述放射治疗改进可以是，但不限于，一放射治疗改进剂或技术，选自下列组成的一族群：

[1036] (a) 与缺氧细胞增敏剂一起使用；

[1037] (b) 与放射增敏剂/保护剂一起使用；

[1038] (c) 与光敏剂一起使用；

[1039] (d) 与放射修复抑制剂一起使用；

[1040] (e) 与硫醇耗竭一起使用；

[1041] (f) 与血管靶向剂一起使用；；

[1042] (g) 与放射性种子一起使用；

[1043] (h) 与放射性核素一起使用；

[1044] (i) 与放射性标记抗体一起使用；以及

[1045] (j) 与近距离放射治疗一起使用；以及

[1046] (k) 与生物还原的烷化剂一起使用。

[1047] 缺氧细胞增敏剂被描述于C.C.Ling等人所著“The Effect of Hypoxic Cell Sensitizers at Different Irradiation Dose Rates,”*Radiation Res.*109:396-406 (1987),在此一并列入本文参照。放射增敏剂被描述于T.S.Lawrence所著“Radiation Sensitizers and Targeted Therapies,”*Oncology* 17(Suppl.13)23-28(2003),在此一并列入本文参照。放射保护剂被描述于S.B.Vuyyuri等人所著“Evaluation of D-Methionine as a Novel Oral Radiation Protector for Prevention of Mucositis,”*Clin.Cancer Res.*14:2161-2170(2008),在此一并列入本文参照。光敏剂被描述于R.R.Allison和C.H.Sibata所著“Oncologic Photodynamic Therapy Photosensitizers:A Clinical Review,”*Photodiagnosis Photodynamic Ther.*7:61-75(2010),在此一并列入本文参照。放射修复抑制剂及DNA修复抑制剂描述于M.Hingorani等人所著“Evaluation of Repair of Radiation-Induced DNA Damage Enhances Expression from Replication-Defective Adenoviral Vectors,”*Cancer Res.*68:9771-9778(2008),在此一并列入本文参照。硫醇耗竭被描述于K.D.Held等人所著“Postirradiation Sensitization of Mammalian Cells by the Thiol-Depleting Agent Dimethyl Fumarate,”*Radiation*

Res.127:75-80(1991),在此一并列入本文参照。血管靶向剂被描述于A.L.Seynhaeve等人所著“Tumor Necrosis Factor α Mediates Homogeneous Distribution of Liposomes in Murine Melanoma that Contributes to a Better Tumor Response,”Cancer Res.67:9455-9462(2007),在此一并列入本文参照。生物还原的烷化剂包括拉扎明,描述于W.A.Denny所著“Prospects for Hypoxia-Activated Anticancer Drugs,”Curr.Med.Chem.4:395-399(2004),在此一并列入本文参照。生物还原的烷化剂也包括硝基咪唑类(nitroimidazoles),如甲硝哒唑(metronidazole)、替硝唑(tinidazole)以及尼莫唑(nimorazole),以及其他取代的硝基杂环类(nitroheterocycles),描述于A.Mital所著“Synthetic Nitroimidazoles:Biological Activities and Mutagenicity Relationships,”Sci.Pharm.77:497-520(2009)及M.R.Juchau所著“Bioactivation in Chemical Teratogenesis,”Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol.29:165-187(1989)。

[1048] 当所述改善是通过使用一新作用机制来达成,所述新作用机制可以是,但不限于,一新作用机制是一治疗的交互作用,具有一目标或机制选自于下列组成的一族群:

[1049] (a)聚ADP核糖聚合酶抑制剂;

[1050] (b)影响脉管系统的药剂;

[1051] (c)促使血管扩张的药剂;

[1052] (d)致癌基因靶向剂;

[1053] (e)信号转导抑制剂;

[1054] (f)诱导EGFR抑制的药剂;

[1055] (g)诱导蛋白激酶C抑制的药剂;

[1056] (h)诱导磷脂酶C负调控的药剂;

[1057] (i)诱导jun负调控的药剂;

[1058] (j)调节组蛋白基因表现的药剂;

[1059] (k)调节VEGF表现的药剂;

[1060] (l)调节鸟氨酸脱羧酶表现的药剂;

[1061] (m)调节junD表现的药剂;

[1062] (n)调节v-jun表现的药剂;

[1063] (o)调节GPCRs表现的药剂;

[1064] (p)调节蛋白激酶A表现的药剂;

[1065] (q)调节除了蛋白激酶A之外的其他蛋白激酶表现的药剂;

[1066] (r)调节端粒酶表现的药剂;

[1067] (s)调节前列腺特异性基因表现的药剂;

[1068] (t)调节组蛋白去乙酰酶表现的药剂;以及

[1069] (u)调节一检查点调节子表现的药剂,所述检查点调节子选自CTLA-4、PD-1、PD-2及OX-40组成的一族群;以及

[1070] (v)调节一分子表现的药剂,所述分子选自mTOR、Akt3及PI3K。。

[1071] 聚ADP核糖聚合酶抑制剂包括维利帕尼(veliparib ABT-888)、AG014699、伊尼帕尼(iniparib BSI-201)、卡铂、吉西他滨、INO-1001、MK4827、烟酰胺、奥拉帕尼(olaparib)、紫杉醇、替莫唑胺及拓扑替康,且被描述于E.A.Comen和M.Robson所著“*Inhibition of*

Poly(ADP)-Ribose Polymerase as a Therapeutic Strategy for Breast Cancer,” *Oncology* 24:55-62(2010),在此一并列入本文参照。促使血管扩张的药剂包括左西孟旦(levosimendan),被描述于W.G.Toller等人所著“Levosimendan, a New Inotropic and Vasodilator Agent,” *Anesthesiology* 104:556-569(2006),在此一并列入本文参照。EGFR抑制描述于G.Giaccone和J.A.Rodriguez等人所著“EGFR Inhibitors: What Have We Learned from the Treatment of Lung Cancer,” *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 11:554-561(2005),在此一并列入本文参照。蛋白激酶C抑制描述于H.C.Swannie和S.B.Kaye等人所著“Protein Kinase C s,” *Curr. Oncol. Rep.* 4:37-46(2002),在此一并列入本文参照。磷脂酶C负调控描述于A.M.Martelli等人所著“Phosphoinositide Signaling in Nuclei of Friend Cells: Phospholipase C β Downregulation Is Related to Cell Differentiation,” *Cancer Res.* 54:2536-2540(1994),在此一并列入本文参照。Jun负调控(具体而言是c-Jun)描述于A.A.P.Zada等人所著“Downregulation of c-Jun Expression and Cell Cycle Regulatory Molecules in Acute Myeloid Leukemia Cells Upon CD44 Ligation,” *Oncogene* 22:2296-2308(2003),在此一并列入本文参照。组蛋白基因作为治疗性干预(therapeutic intervention)标靶的角色描述于B.Calabretta等人所著“Altered Expression of G1-Specific Genes in Human Malignant Myeloid Cells,” *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:1495-1498(1986),在此一并列入本文参照。VEGF作为治疗性干预标靶的角色描述于A.Zielke等人所著“VEGF-Mediated Angiogenesis of Human Pheochromocytomas Is Associated to Malignancy and Inhibited by anti-VEGF Antibodies in Experimental Tumors,” *Surgery* 132:1056-1063(2002),在此一并列入本文参照。鸟氨酸脱羧酶作为治疗性干预标靶的角色描述于J.A.Nilsson等人所著“Targeting Ornithine Decarboxylase in Myc-Induced Lymphomagenesis Prevents Tumor Formation,” *Cancer Cell* 7:433-444(2005),在此一并列入本文参照。泛蛋白C作为治疗性干预标靶的角色描述于C.Aghajanian等人所著“A Phase I Trial of the Novel Proteasome Inhibitor PS341 in Advanced Solid Tumor Malignancies,” *Clin. Cancer Res.* 8:2505-2511(2002),在此一并列入本文参照。Jun D作为治疗性干预标靶的角色描述于M.M.Caffarel等人所著“JunD Is Involved in the Antiproliferative Effect of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol on Human Breast Cancer Cells,” *Oncogene* 27:5033-5044(2008),在此一并列入本文参照。v-Jun作为治疗性干预标靶的角色描述于M.Gao等人所著“Differential and Antagonistic Effects of v-Jun and c-Jun,” *Cancer Res.* 56:4229-4235(1996),在此一并列入本文参照。蛋白激酶A作为治疗性干预标靶的角色描述于P.C.Gordge等人所著“Elevation of Protein Kinase A and Protein Kinase C in Malignant as Compared With Normal Breast Tissue,” *Eur. J. Cancer* 12:2120-2126(1996),在此一并列入本文参照。端粒酶作为治疗性干预标靶的角色描述于E.K.Parkinson等人所著“Telomerase as a Novel and Potentially Selective Target for Cancer Chemotherapy,” *Ann. Med.* 35:466-475(2003),在此一并列入本文参照。组蛋白去乙酰酶作为治疗性干预标靶的角色描述于A.Melnick和J.D.Licht所著“Histone Deacetylases as Therapeutic Targets in Hematologic Malignancies,” *Curr. Opin. Hematol.* 9:322-332(2002),在此一并列入本文参照。

[1072] CHK2检查点激酶是一个丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,是检查点-介导细胞周期停滞、响应于DNA双股破坏的存在而激活DNA修复及凋亡所需要的。CHK2检查点激酶也可以在无扰细胞循环期间负调节细胞周期进度。激活之后,CHK2检查点激酶优先于共有序列L-X-R-X-S/T(SEQ ID NO:13)磷酸化多种效应子。CHK2检查点激酶通过磷酸化CDC25A、CDC25B及CDC25C调整细胞周期检查点停滞,抑制它们的活性。抑制CDC25磷酸酶活性导致CDK-细胞周期蛋白错合物的抑制性的酪氨酸磷酸化增加,且阻碍细胞周期进度。CHK2检查点激酶也可以磷酸化参与G2/M细胞周期停滞的NEK6。CHK2检查点激酶也调节参与G2/M细胞周期停滞的被磷酸化的NEK6。CHK2检查点激酶也磷酸化参与G2/M细胞周期停滞的NEK6。此外,CHK2检查点激酶刺激参与DNA修复(包括BRCA2)的基因的转录,通过磷酸化和激活转录因子FOXM1。CHK2检查点激酶也通过磷酸化p53/TP53、MDM4及PML来调节凋亡;通过CHK2磷酸化p53/TP53于Ser20可缓和MDM2的抑制,导致活性p53/TP53累积。磷酸化MDM4也可以降低p53/TP53的降解。CHK2检查点激酶也控制促凋亡基因的转录,通过磷酸化所述转录因子。其也被相信可以作为一种肿瘤抑制因子。通过磷酸化BRCA1,在有丝分裂纺锤体组装中也可以具有一DNA损坏-独立功能。其缺少可能是在某些癌细胞中染色体的不稳定性的一起因。在CHEK2的1100位置的缺失突变,其对CHK2检查点激酶进行编码,是与乳腺癌的一提高的风险有关联的,特别在欧洲刊物(H.Meijers-Heijboer等人所著“Low-Penetrance Susceptibility to Breast Cancer Due to CHEK2(*)1100delC in Noncarriers of BRCA1or BRCA2Mutations,” Nat.Genet.31:55-59(2002),在此一并列入本文参照)。所述CHK2检查点激酶的活性进一步描述于J.Li等人所著“Structural and Functional Versatility of the FHA Domain in DNA-Damage Signaling by the Tumor Suppressor Chk2,” Mol.Cell 9:1045-1054(2002),在此一并列入本文参照。CHK2检查点基酶的抑制剂及调节剂是所属技术领域公知的,且被描述于,例如,Klein等人的美国专利号8,334,309、Banka等人的美国专利号8,329,709、Mitchell等人的美国专利号8,329,701、Wu的美国专利号8,318,740、Shipp, Jr.等人的美国专利号8,318,735、Fink等人的美国专利号8,252,795、Shipp, Jr.的人的美国专利号8,227,605、Guzi等人的美国专利号8,211,054、Albaugh等人的美国专利号8,202,876以及 Chua等人的美国专利号8,168,651,它们全部在此一并列入本文参照。

[1073] 当所述改善是通过使用选择靶向细胞群疗法而达成,所述使用选择靶向细胞群疗法可以是,但不限于,一种使用选自下列组成的一族群:

[1074] (a)对辐射敏感细胞使用;

[1075] (b)对辐射抗性细胞使用;

[1076] (c)对能量耗尽细胞使用;以及

[1077] (d)对内皮细胞使用。

[1078] 当所述改善是通过使用一药剂以改善比生群及其衍生物或类似物的活性,用来改善比生群及其衍生物或类似物的所述药剂可以是,但不限于,一种药剂选自下列组成的一族群:

[1079] (i)烟酰胺;

[1080] (ii)咖啡因;

[1081] (iii)粉防己碱;以及

[1082] (iv)黄连素。

[1083] 当所述改善是通过使用比生群或一比生群的衍生物或类似物以调节DNA甲基化而达成,所述用比生群或一比生群的衍生物或类似物以调节DNA甲基化可以是,但不限于,一种使用选自下列组成的一族群:

[1084] (a)使用以促使基因静默;以及

[1085] (b)与抑制DNA甲基化的一药物一起使用。

[1086] 使用比生群或其衍生物或类似物,以促使基因静默的方法描述于L.Suarez和S.D.Gore所著“Demethylation Demystification,”Blood 121:1488-1489(2011),在此一并列入本文参照。

[1087] 抑制DNA甲基化的药物包括,但不限于,5'-氮杂胞苷、5-aza-2'-脱氧胞苷、塞不拉瑞(zebularine)、L-蛋氨酸、阿佩西丁、胍苯哒嗪、普鲁卡因胺、直接针对DNA甲基转移酶的mRNA反义寡核苷酸以及组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂。

[1088] 当所述改善是通过使用比生群或一比生群的衍生物或类似物而达成抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍,所述比生群或一比生群的衍生物或类似物的使用可以是,但不限于,一种使用选自下列组成的一族群:

[1089] (a)使用以抑制端粒酶;以及

[1090] (b)使用以诱导端粒功能障碍。

[1091] 比生群及其衍生物或类似物可以与端粒酶抑制剂一起使用,所述端粒酶抑制剂可例如是,但不限于,BPPA(2,6-双(3-哌啶丙酰胺)蒽醌)、(-)-儿茶素酸酯、H-7(2,6-双(3-哌啶丙酰胺)蒽醌)、 β -玉红霉素以及BIBR1532(2-[[[(2E)-3-(2-萘基)-1-氧-2-丁烯基-1-基]氨基]苯甲酸)。

[1092] 当通过使用比生群或一比生群的衍生物或类似物来激活巨噬细胞或诱导先天及/或自适应免疫而达成所述改善,比生群或一比生群的衍生物或类似物的使用可以是,但不限于,使用选自下列组成的一族群:

[1093] (a)用来激活巨噬细胞;

[1094] (b)用来诱导先天免疫;以及

[1095] (c)用来诱导自适应免疫。

[1096] 当所述改善是通过使用比生群或其一衍生物或类似物来抑制生存素的表现来达成,或是通过使用比生群或其一衍生物或类似物与一生存素抑制剂来达成,所述比生群或一比生群的衍生物或类似物的使用可以是,但不限于,使用选自下列组的一族群:

[1097] (a)用以抑制生存素的表现;以及

[1098] (b)与一生存素抑制剂一起使用。

[1099] 生存素抑制剂描述如上。

[1100] 当所述改善是通过使用比生群或一比生群的衍生物或类似物与一多重药物抗性逆转剂达成,所述使用比生群或一比生群的衍生物或类似物可以是,但不限于,与一多重药物抗性逆转剂一起使用,以降低多重药物抗性。多重药物抗性逆转剂如上所述;一特别有用的多重药物抗性逆转剂是维拉帕米。

[1101] 当所述改善是通过使用于组合方案中达成,比生群及其衍生物或类似物可被采用于此组合方案中,一般通过结合较新的免疫治疗与较旧的细胞毒法(cytotoxic modalities)。组合治疗的方式描述于L.S.Liebovitch等人所著“Developing

Combinatorial Multi-Component Therapies(CMCT)of Drugs That Are More Specific and Have Fewer Side Effects Than Traditional One Drug Therapies,”Nonlinear Biomed.Phys.1:11(2007)以及B.Al-Lazikani等人所著“Combinatorial Drug Therapy for Cancer in the Post-Genomic Era,”Nat.Biotechnol.10:679-692(2012),两者在此一并列入本文参照。组合治疗的方式可以基于基因组学或蛋白质组学来选择;例如,治疗剂可基于在一单一途径或相互作用的多个途径中,与受体或激酶间的相互作用被选出。所述使用比生群或一比生群的衍生物或类似物于一组合方案中可以是,但不限于:

- [1102] (a)在一组合方案中与至少一诱导免疫活性的药剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1103] (b)在一组合方案中与至少一诱导巨噬细胞激活的药剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1104] (c)在一组合方案中与至少一细胞激素一起使用,作为一化疗剂;
- [1105] (d)在一组合方案中与至少一端粒酶抑制药剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1106] (e)在一组合方案中与至少一生存素抑制药剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1107] (f)在一组合方案中与至少一诱导去甲基化药剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1108] (g)在一组合方案中与至少一佐药一起使用,作为一化疗剂;
- [1109] (h)在一组合方案中与至少一抗体一起使用,作为一化疗剂;
- [1110] (i)在一组合方案中与至少一先天或自适应免疫刺激剂,作为一化疗剂;
- [1111] (j)在一组合方案中与至少一检查点抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1112] (k)在一组合方案中与至少一mTOR拮抗剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1113] (l)在一组合方案中与至少一Akt抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1114] (m)在一组合方案中与至少一缺口抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1115] (n)在一组合方案中与至少一HSP抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1116] (o)在一组合方案中与至少一磷脂酰3-激酶抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1117] (p)在一组合方案中与至少一激酶抑制剂一起使用,作为一化疗剂;
- [1118] (q)在一组合方案中与阿糖胞苷一起使用,作为一化疗剂;
- [1119] (r)在一组合方案中与紫杉烷一起使用,作为一化疗剂;
- [1120] (s)在一组合方案中与紫杉醇一起使用,作为一化疗剂;
- [1121] (t)在一组合方案中与至少一诱导端粒酶抑制的药剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1122] (u)在一组合方案中与至少一细胞激素一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1123] (v)在一组合方案中与至少一生存素抑制药剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1124] (w)在一组合方案中与至少一诱导去甲基化药剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1125] (x)在一组合方案中与至少一佐药一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1126] (y)在一组合方案中与至少一抗体一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1127] (z)在一组合方案中与至少一先天或自适应免疫刺激剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;
- [1128] (aa)在一组合方案中与至少一检查点抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活

的药剂;

[1129] (ab)在一组合方案中与至少一mTOR拮抗剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1130] (ac)在一组合方案中与至少一Akt抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1131] (ad)在一组合方案中与至少一缺口抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1132] (ae)在一组合方案中与至少一HSP抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1133] (af)在一组合方案中与至少一磷脂酰3-激酶抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1134] (ag)在一组合方案中与至少一激酶抑制剂一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1135] (ah)在一组合方案中与阿糖胞苷一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1136] (aj)在一组合方案中与紫杉烷一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;以及

[1137] (ak)在一组合方案中与紫杉醇一起使用,作为一诱导巨噬细胞激活的药剂。

[1138] 诱导去甲基化的化剂包含但不限于,5-氮杂胞苷、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、扎布拉林、L-甲硫氨酸、阿皮西定、胍屈嗪、普鲁卡因胺、针对用于DNA甲基转移酶的mRNA的反义寡核苷酸。抑制DNA甲基化的额外药物包含组蛋白去乙酰酶(HDAC)的抑制剂。这些化合物包含但不限于,揭示在Bair等人提出的PCT专利申请公开案第WO 02/22577号的化合物,通过引用并入本文,包含但不限于,N-羟基-3-[4-[[[(2-羟基乙基)[2-(1H-吡啶-3-基)乙基]-氨基]甲基]苯基]-2E-2-丙烯、辛二酰苯胺氧肟酸、4-(2-氨基-苯基氨基甲酰基)-苄基]-氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯及其衍生物、丁酸、N-羟基-N'-3-吡啶基辛二酰胺、曲古菌素A、奥克氟汀、阿皮西定、缩酚酸肽、狄普德星、沓帕星、HC毒素、及苯丁酸钠。

[1139] 生存素(survivin)是细胞凋亡的调节及如上述作用来对抗凋亡。生存素活性或表现的抑制剂或调节剂如上所述。巨噬细胞的活化剂包含但不限于:卡介苗;短小棒状杆菌;内毒素;胞壁酰二肽;pI:pC共聚物;吡喃共聚物;淋巴激素;阿霉素;环磷酰胺;和丝裂霉素C;支原体脂蛋白(mycoplasmal lipoproteins);双酰氧丙基半胱氨酸偶联(bisacyloxypropylcysteine conjugates),如描述在对于Ebenstein等人提出的美国专利案第8,119,689号,通过引用并入本文;糖脂肽(glycolipopeptides),如描述在对于Boons提出的美国专利案第7,820,797号,通过引用并入本文;矿物油;淀粉;聚卡波非(polycarbophil);及比生群,以及各种趋化因子(chemokines)、淋巴激素、及本文中先前描述的癌症疫苗。

[1140] 检查点激酶涉及许多细胞过程的调节,包括细胞周期。真核生物已经进化精巧感官网络来检测和修复DNA损伤以及防止它们的基因物质的改变。响应于DNA损伤,真核细胞无论是在G1或S期,阻止以避免受损基因的复制,或在G2期避免有缺陷的染色体的分离。检查点激酶CHK1及CHK2参与各种DNA损伤响应,包含细胞周期检查点、基因组的维护、DNA修复、及细胞凋亡。它们磷酸化涉及细胞周期的几个关键蛋白并阻止它们的活性。CHK1,一种在进化上保守的蛋白激酶,被表现在增殖细胞的细胞周期的S和G2期。它通过响应于DNA损

伤的Ser³¹⁷ and Ser³⁴⁵上的磷酸化来活化。一旦被活化,CHK1磷酸化Cdc25A的Ser¹²³,其设定它为以达成泛素介导的降解(ubiquitin-mediated degradation)。磷酸化的Cdc25A不能去磷酸化并激活CDK1和CDK2,导致在G1、S和G2期的细胞周期的停滞。CHK1也磷酸化在Cdc25C上的Ser²¹⁶(14-3-3键结位置)及避免它在G2期的活化。磷酸化的Cdc25C不能去磷酸化并激活Cdk1。最近的研究指出CHK1是一种理想的化疗增敏目标,及它的抑制可以使特别是具有p53基因缺陷(p53-deficiency)的肿瘤敏化于各种化疗剂。CHK2在结构上不同于CHK1,但它们共享重迭的基质特异性。随着曝露于红外光或托泊替康(topotecan),CHK2被活化,而CHK1是通过干扰DNA复制的化剂来活化。这样的观察已经导致相信当复制被抑制时,CHK1阻断细胞周期进程,而CHK2是在DNA内有诱导双股断裂时作用。CHK2通过DNA股断裂剂来活化,例如通过ATM依赖性途径的电离放射线及拓扑异构酶抑制剂。CHK2在检查点的角色未被清楚的了解。然而,已报导磷酸化Cdc25A及抑制它的活性。CHK2也在p53的氨基末端激活域处磷酸化Ser²⁰以及调节响应于DNA双股断裂的p53的水平。Ser²⁰的磷酸化不是对于通过紫外光诱导的p53响应的唯一重要事件。CHK2也能通过靶向数个其他磷酸化位置来调节p53。许多目前的癌症治疗,包含某些类型的化疗剂,通过损伤DNA来诱导细胞毒性。然而,许多癌症变成抵抗于这些治疗。因此,调节DNA损伤响应于选择性增强癌症细胞对于这些治疗的敏感性是高度需要的。CHK1及CHK2的抑制剂已经显示潜力以通过选择性的增加肿瘤细胞的敏感性来提高DNA损伤癌症治疗剂的功效。

[1141] 检查点激酶抑制剂包含但不限于AZD7762(1-(2-((S)-哌啶-3-基氨基甲酰基)-5-(3-氟苯基)噻吩-3-基)脲)、LY2603618((S)-1-(5-溴-4-甲基-2-(吗啉-2-基甲氧基)苯基)-3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲);CHIR-124((S)-3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)-6-氯-4-(奎宁环-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮);SCH900776(6-溴-3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-5-((R)-哌啶-3-基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-胺)及PF 477736。

[1142] 检查点激酶抑制的额外化剂描述在下列美国专利及专利申请中,所有都通过引用并入本文:对于Wisdom等人提出的美国专利案第8,455,471号;对于Curry等人提出的美国专利案第8,435,970号;对于Gazzard等人提出的美国专利案第8,410,279号;对于Blake等人提出的美国专利案第8,372,842号;对于Collins等人提出的美国专利案第8,324,226号;对于Farouz等人提出的美国专利案第8,314,108号;对于Gallagher等人提出的美国专利案第8,277,807号;对于Le Huerou等人提出的美国专利案第8,178,131号;对于Diaz等人提出的美国专利案第8,093,244号;对于Cai等人提出的美国专利案第7,825,132号;对于Lee等人提出的美国专利案第7,781,580号;对于Kesicki等人提出的美国专利案第7,608,618号;对于Gaudino等人提出的美国专利案第7,560,462号;对于Brnardic等人提出的美国专利案第7,550,477号;对于Arrington等人提出的美国专利案第7,501,435号;对于Brnardic等人提出的美国专利案第7,485,649号;对于Barsanti等人提出的美国专利案第7,470,709号;对于Benedict等人提出的美国专利案第7,462,713号;对于Boyle等人提出的美国专利案第7,202,244号;对于Benedict等人提出的美国专利案第7,132,533号;对于Booth等人提出的美国专利案第7,094,798号;对于Keegan等人提出的美国专利案第7,067,506号;对于Benedict等人提出的美国专利案第6,967,198号;对于Chen等人提出的美国专利案第6,670,167号;通过Le Huerou等人提出的美国专利申请公开案第2013/0045286号;通过Wu提出的美国专利申请公开案第2012/0232082号;通过Popovici-Muller等人提出的美国专利

申请公开案第2012/0184505号;通过Cao等人提出的美国专利申请公开案第2012/0114765号;通过Collins等人提出的美国专利申请公开案第2011/0201592号;通过Dyke等人提出的美国专利申请公开案第2011/0183938号;通过Guzi等人提出的美国专利申请公开案第2011/0183933号;通过Chen等人提出的美国专利申请公开案第2011/0124654号;通过Chen等人提出的美国专利申请公开案第2011/0118230号;通过Stokes等人提出的美国专利申请公开案第2011/0021498号;通过Wu提出的美国专利申请公开案第2011/0009415号;通过Humphries等人提出的美国专利申请公开案第2010/0260868号;通过Brown等人提出的美国专利申请公开案第2010/0226917号;通过Parry等人提出的美国专利申请公开案第2010/0143332号(包含吡唑并嘧啶(pyrazolopyrimidines)、咪唑吡嗪(imidazopyrazines)、UCN-01、吲哚吡唑化合物(indolcarbazole compounds)、Go6976、SB-218078、星形孢菌素、ICP-1、CEP-3891、异巴西海鞘生物碱(isogranulatimide)、小轴海绵生物碱(debromohymenialdisine;DBH)、吡啶并嘧啶(pyridopyrimidine)衍生物、PD0166285、伪枝藻素(scytonemin)、二芳基脲(diaryl ureas)、苯并咪唑喹诺酮类、CHR 124、CHR 600、三环重氮匹诺吲哚酮(tricyclic diazopinoindolones)、PF-00394691、呋喃并嘧啶(furanopyrimidines)、吡咯并嘧啶(pyrrolopyrimidines)、吲哚酮(indolinones)、取代的吡嗪、化合物XL844、嘧啶基吲唑酰胺(pyrimidinylindazolyamines)、氨基吡唑(aminopyrazoles)、2-噻吩脲基(2-ureidothiophenes)、嘧啶、吡咯并嘧啶、3-噻吩脲基、因德诺佐(indenopyrazoles)、大环脲、吡唑并喹啉(pyrazoloquinolines)、及作为CHK1抑制剂的拟肽类CBP501);通过Keegan等人提出的美国专利申请公开案第2010/0105683号;通过Pommier等人提出的美国专利申请公开案第2010/0069423号;通过Anderes等人提出的美国专利申请公开案第2009/0312280号(包含(2R,Z)-2-氨基-2-环己基-N-(5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-1-氧代-2,6-二氢-1H-[1,2]二氮杂[4,5,6-cd]吲哚-8-基)乙酰胺);通过Diaz等人提出的美国专利申请公开案第2009/0143357号(包含1-[5-氯-2-S-([1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-([1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-R-([1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-4-甲基-2-S-([1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-溴-2-([1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-溴-2-(4-甲基-[1,4]氧氮杂环庚-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[2-(1,4-二甲基-哌嗪-2-基甲氧基)-5-甲基-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-甲基-2-(1-甲基-哌嗪-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(1-甲基-哌嗪-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-S-(1-甲基-哌嗪-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-[5-甲基-2-(4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-脲、1-[5-溴-2-硫-(4-甲基-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-S-(4-氰基甲基-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-S-(4-甲基吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(S-4-甲基吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(R-吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[4,5-二氯-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-(5-氰基-吡嗪-2-基)-3-[5-甲基-2-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-脲、1-[5-氯-4-甲基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯

基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-4-甲基-2-(R-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[4,5-二氯-2-(R-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[4,5-二甲基-2-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[4-氯-5-甲基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氰基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-4-乙基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-4-甲氧基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-二甲氨基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-甲基-2-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-甲基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(R-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-溴-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-溴-2-R-(R-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-(5-甲基吡嗪-2-基)-3-[S-(吗啉-2-基甲氧基)-5,6,7,8-四氢-萘-2-基]-脲、1-[5-氯-2-S-(吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-甲基-2-R-(吗啉-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-S-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-三氟甲基-吡嗪-2-基)-脲、1-[4-氯-5-甲基-2-S-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-4-甲氧基-2-(S-吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-S-(吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-氰基-吡嗪-2-基)-脲、1-[5-氯-2-(硫代吗啉-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基-吡嗪吡啶-2-基)-脲);通过Walmsley等人提出的美国专利申请公开案第2009/0131470号;通过Parratt等人提出的美国专利申请公开案第2007/0179161号;通过Gesner等人提出的美国专利申请公开案第2005/0256157号;通过Keegan等人提出的美国专利申请公开案第2005/0245525号(包含N-(2-二甲基氨基-1-苯基-乙基)-3-甲氧基-4-[3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲基]-苯扎明;N-(1-氮杂-二环[2.2.2]辛-3-基)-3-甲氧基-4-[3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲基]-苯甲酰胺;N-(3-R-1-环己基吡咯烷-3-基)-3-甲氧基-4-[3-(5-甲基吡嗪-2-基)脲基]-苯甲酰胺;1-[2-(2-二甲基氨基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-3-吡嗪-2-基-脲;1-[2-(3-二甲基氨基-丙氧基)-5-甲基-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-(5-甲基吡嗪-2-基)-3-[5-甲基-2-(吡啶-3-基甲氧基)-苯基]-脲;1-[2-(2-二甲基氨基-1-二甲基氨基-甲基-乙氧基)-5-甲基-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(2-S-1-甲基-吡咯烷-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-{5-甲基-2-[2-(1-甲基-吡咯烷-2-基)-乙氧基]-苯基}-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲;1-{5-甲基-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基}-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(3-(S)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(3-(R)-1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(1-甲基-哌啶-2-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(1-甲基-哌啶-3-基氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-甲基-2-(1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-苯基]-3-喹啉-2-基-脲;1-[5-甲基-2-(哌啶-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-氟-2-(1-甲基-哌啶-3-基甲氧基)-苯基]-3-(5-甲基吡嗪-2-基)-脲;1-[5-氟-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-(5-甲基-哌啶-2-基)-脲;1-[4-氟-2-(1-甲基-哌啶-4-基氧基)-苯基]-3-(5-甲基

吡嗪-2-基)-脲;1-(2-甲氧基-4-甲基氨基甲基-苯基)-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲;1-(4-[[呋喃-3-基甲基]-氨基]-甲基)-2-甲氧基-苯基)-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲;及1-{2-甲氧基-4-[(4-甲氧基-苄基氨基)-甲基]-苯基}-3-(5-甲基-吡嗪-2-基)-脲;通过Rui等人提出的美国专利申请公开案第2005/0148643号;及通过Johnson等人提出的美国专利申请公开案第2005/0043381号。

[1143] 雷帕霉素(mTOR)的激酶哺乳动物目标是关于PI3K家族的脂质激酶的丝氨酸-苏氨酸激酶(serine-threonine kinase)。mTOR分子已经牵涉在广泛的生物学过程,包括细胞生长、细胞增殖、细胞运动和存活。已报道在不同类型的癌症中mTOR途径的失调。激酶mTOR的是一个多功能的激酶,整合生长因子和营养信号来调节蛋白质翻译、营养物质的吸收、自噬及线粒体功能。mTOR存在于二种复合物,mTORC1及mTORC2。mTORC1含有mTOR调节相关蛋白次单元(raptor subunit)及mTORC2包含mTOR不敏感伴随物(riCTOR)。这些复合物是差异调节的,及具有明显的基质特异性和雷帕霉素的敏感性。例如,mTORC1磷酸化S6激酶(S6K)和4EBP1,促进翻译的提升和核糖体合成,以促进细胞生长和细胞循环进展。S6K也作用在反馈途径以衰减PI3K/Akt的激活。mTORC2一般不敏感于雷帕霉素。mTORC2被认为是通过磷酸化如AktAGC的一些激酶的C末端疏水性基序来调节生长因子信号。在许多细胞环境中,需要mTORC2达成Akt的S473位置的磷酸化。

[1144] mTOR的抑制剂包含但不限于:西罗莫司(sirolimus);替西罗莫司(temsirolimus)、依维莫司(everolimus);雷帕霉素(rapamune);雷帕霉素衍生物(ridaforolimus);AP23573(药雷帕霉素(deforolimus));CCI-779(雷帕霉素42-酯具有3-羟基-2-(羟甲基)-2-甲基丙酸盐);AZD8055((5-(2,4-双((S)-3-甲基吗啉代)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇);PKI-587(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);NVP-BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈);LY294002((2-(4-吗啉基)-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-4-酮);40-0-(2-羟基乙基)-雷帕霉素;ABT578(佐他莫司(zotarolimus));雷帕霉素半合成物-7(biolimus-7);雷帕霉素半合成物-9(biolimus-9);AP23675;AP23841;Tafa-93;42-0-(甲基-D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(N-甲基-D-葡萄糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(甲基-D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-D-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(2-0-甲基-L-果糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(2-0-甲基-D-果糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(2-0-甲基-L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-阿洛糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-阿洛糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-阿洛糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-阿洛糖基羰氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-阿洛糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-阿洛糖基羰氧基)雷帕霉素;31-0-(L-阿洛糖基羰氧基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(L-阿洛糖基羰氧基)雷帕霉素;42-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-果糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-果糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-果糖基羰基)雷帕霉

素;31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(L-果糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-岩藻糖醇基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-岩藻糖醇基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(L-岩藻糖醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-己烯糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-己烯糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-葡萄糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-葡萄糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-己烯糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-己烯糖基)雷帕霉素;31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(L-葡萄糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(L-山梨糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-[2-(D-山梨糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(L-山梨糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-呋喃葡烯糖-5-半乳糖苷基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-呋喃葡烯糖-5-半乳糖苷基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-呋喃葡烯糖-5-半乳糖苷基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-呋喃葡烯糖-5-半乳糖苷基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-蔗糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-蔗糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-龙胆二糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-龙胆二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维二糖羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维二糖羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维二糖羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-纤维二糖羰基)雷帕霉素;42-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-松二糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-松二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-帕拉金糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-帕拉金糖基羰基oxy)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-帕拉金糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-帕拉金糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-异麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽酮糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;42-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-麦芽糖基羰基oxy)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-麦芽酮糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-麦芽糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-乳糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(甲基-D-乳糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-蜜二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-明串珠菌二糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-

31-0-(D-明串珠菌二糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-棉子糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-棉子糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-异麦芽糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-异麦芽三糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-纤维四糖基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(D-纤维四糖基羰基)雷帕霉素;42-0-(有效醇基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-有效醇基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(有效醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(有效醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(有效醇酮基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-有效醇酮基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(有效醇酮基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(有效醇酮基羰基)雷帕霉素;42-0-(有效烯醇基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-有效烯醇基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(有效烯醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(有效烯醇基羰基)雷帕霉素;42-0-(有效烯酮基羰基)雷帕霉素;42-0-[2-(D-有效烯酮基羰基氧基)乙基]雷帕霉素;31-0-(有效烯酮基羰基)雷帕霉素;42-0-(2-羟基乙基)-31-0-(有效烯酮基羰基)雷帕霉素;PI-103(3-[4-(4-吗啉基)吡啶并[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚);KU-0063794((5-(2-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉代)-4-吗啉代吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基)-2-甲氧基苯基)甲醇);PF-04691502(2-氨基-8-((1R,4R)-4-(2-羟基乙氧基)环己基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-(8H)-酮);CH132799;RG7422((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮);帕洛米得529(Palomid 529)(3-(4-甲氧基苄氧基)-8-(1-羟乙基)-2-甲氧基-6H-苯并[c]苯并吡喃-6-酮);PP242(2-(4-氨基-1-异丙基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-基)-1H-吡啶-5-醇);XL765(N-[4-[[[3-[(3,5-二甲氧基苯基)氨基]-2-喹啉基]氨基]磺酰基]苯基]-3-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺);GSK1059615((Z)-5-((4-(吡啶-4-基)喹啉-6-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮);PKI-587(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲);WAY-600(6-(1H-吡啶-5-基)-4-吗啉代-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶);WYE-687(4-(4-吗啉代-1-(1-(吡啶-3-基甲基)哌啶-4-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基)苯基氨基甲酸酯);WYE-125132(N-[4-[1-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基)-4-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-6-基]苯基]-N'甲基-脲);及WYE-354。

[1145] mTOR的额外抑制剂描述在下述的美国专利案及专利申请案,所有都通过引用并入本文:对于Cai等人提出的美国专利案第8,461,157号;对于Smith等人提出的美国专利案第8,440,662号;对于Ohtsuka等人提出的美国专利案第8,436,012号;对于Gray等人提出的美国专利案第8,394,818号;对于D'Angelo等人提出的美国专利案第8,362,241号;对于Chen等人提出的美国专利案第8,314,111号;对于Nakayama等人提出的美国专利案第8,309,546号(包含6-吗啉代嘌呤衍生物);对于Jin等人提出的美国专利案第8,268,819号;对于Reed等人提出的美国专利案第8,211,669号;对于Jin等人提出的美国专利案第8,163,755号;Zask等人提出的美国专利案第8,129,371号;对于Nakayama等人提出的美国专利案第8,097,622号;对于Cho等人提出的美国专利案第8,093,050号;对于Beckmann等人提出的美国

专利案第8,008,318号;对于Chen等人提出的美国专利案第7,943,767号;对于Chen等人提出的美国专利案第7,923,555号;对于Wilkinson等人提出的美国专利案第7,897,608号;对于Chen等人提出的美国专利案第7,700,594号;对于Crew等人提出的美国专利案第7,659,274号;对于Zhang等人提出的美国专利案第7,655,673号(39-去甲氧基雷帕霉素);对于Beckman等人提出的美国专利案第7,648,996号;对于Hummerson等人提出的美国专利案第7,504,397号;对于Pan等人提出的美国专利案第7,169,817号;对于Abel等人提出的美国专利案第7,160,867号(雷帕霉素的碳水化合物衍生物);对于Metcalfe III等人提出的美国专利案第7,091,213号(“雷帕霉素类似物(rapalogs)”);通过Andrews等人提出的美国专利申请公开案第2013/00793031号;及通过Vannuchi等人提出的美国专利申请公开案第2013/0040973号。

[1146] 也已知作为蛋白激酶B的Akt,是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶,其在许多细胞过程中扮演主要角色,例如葡萄糖代谢、凋亡、细胞增殖、转录和细胞迁移。它关联于肿瘤细胞的生存、增殖和侵袭。Akt的活化时常在肿瘤细胞中观察到。Akt包含N-末端普列克底物蛋白同源(PH)结构域(N-terminal pleckstrin homology(PH)domain)、激酶结构域和C-末端“尾”区。迄今已报道人类的Akt激酶的三种亚型(AKT-1,-2和-3)。PH结构域键结3-磷酸肌醇,其通过磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)刺激后由生长因子合成,如血小板衍生的生长因子(PDGF)、神经生长因子(NGF)和类胰岛素生长因子(IGF-1)。键结到PH结构域的脂质促进Akt移位到细胞质膜以及通过另一个含PH-结构域的蛋白激酶,即在分别用于Akt异构物1、2及3的Thr308、Thr309及Thr305处的PDK1,来促进磷酸化。第二,由于未知的,需要激酶用于分别在AKT-1,-2及-3的C-末端尾部中的Ser473、Ser474或Ser472的磷酸化,以得到完全活化的Akt酶。一旦定位于细胞膜,Akt蛋白介导的细胞,包括胰岛素的代谢作用,分化和/或增殖,蛋白合成的诱导,和应激反应中的几个功能。Akt介导在包含胰岛素的代谢作用、分化和/或增殖的诱导、蛋白合成、和应激反应的细胞内的数个功能。

[1147] Akt抑制剂包含但不限于:曲西立滨:RX-0201(20聚体寡核苷酸);哌立福新(perifosine);PX-316;((R)-2-甲氧基-3-(十八烷氧基)丙基((1R,2R,3S,4R,6R)-2,3,4,6-四羟基环己基)磷酸氢);API-1(4-氨基-5,8-二氢-5-氧代-8--β-D-呋喃核糖基-吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺);SR13668(二乙基-6-甲氧基-5,7-二氢吡[2,3-B]咪唑-2,10-二羧酸酯);AZD5363(4-氨基-N-[(1S)-1-(4-氯苯基)-3-羟丙基]-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)-4-哌啶甲酰胺);米替福新(miltefosine);米替福新;GSK690693(4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-((S)-哌啶-3-基甲氧基)-1H-咪唑并[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基丁-3-炔-2-醇);A-443654((2S)-1-(1H-吡啶-3-基)-3-[5-(3-甲基-2H-吡啶-5-基)吡啶-3-基]氧丙-2-胺);及SR13668(二乙基-6-甲氧基-5,7-二氢吡[2,3-B]咪唑-2,10-二羧酸酯)。

[1148] Akt的额外抑制剂描述在下述美国专利及专利申请案中,所有都通过引用并入本文:对于Winssinger等人提出的美国专利案第8,450,305号;对于Miyamoto等人提出的美国专利案第8,445,509号(N-[4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基]-N'-苯基环丙烷-1,1-二甲酰胺、N-[4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基]-6-甲基-2-氧代-1-苯基-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺、N-(4-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)-3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-6-

甲基2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺、及N-[5-({2-[(环丙基羰基)氨基]咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基}氧基)吡啶-2-基]-6-(4-氟苯基)-5-甲基吡啶-2-甲酰胺1-氧化物);对于Beight等人提出的美国专利案第8,436,002号((R)-5-甲基-4-(4-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶丁烷-1-基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);(R)-4-(4-(4-乙基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;及(R)-4-(4-(1-(2-(氮杂环丁烷-1-基)乙基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);对于Seefeld等人提出的美国专利案第8,420,690号(N-(2-氨基-1-苯基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(2-氟苯基)甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(2-氯苯基)甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[1-(氨基甲基)-2-甲基-2-苯基丙基]-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[2-氨基-1-(1-萘基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-2-(3-咪唑基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-咪唑甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-2-氯-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;及N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-2-氯-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺);对于Mahadevan等人提出的美国专利案第8,420,678号;对于Seefeld等人提出的美国专利案第8,410,158号((N-((1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-咪唑甲酰胺);对于Seefeld等人提出的美国专利案第8,338,434号(N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-2-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-3-氯-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-3-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-羟基-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-氟-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-4-氯-5-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)-3-氟苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-3-氟-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-(三氟甲基)苯基]甲基}乙基)-3-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯甲基)乙基]-3-溴-4-(1-甲基-1H-吡啶-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-{[2-

(三氟甲基)苯基}甲基}乙基)-3-溴-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;3-氨基-N-[3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-苯基丙酰胺;和3-氨基-N-[3-氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-(苯基甲基)丙酰胺);对于Seefeld等人提出的美国专利案第8,273,782号(N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟苯基)甲基]乙基)-5-氯-4-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺);对于Reed提出的美国专利案第8,263,357号;对于Dumas等人提出的美国专利案第8,242,147号;对于Cheng等人提出的美国专利案第8,183,249号;对于Riedl等人提出的美国专利案第8,124,630号;对于Xiao等人提出的美国专利案第8,114,870号;对于Luke等人提出的美国专利案第8,101,623号((S)-4-氨基-N-(1-(4-氯苯基)-3-羟基丙基)-1-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)哌啶-4-甲酰胺);对于Winssinger等人提出的美国专利案第8,067,412号;对于Joseph等人提出的美国专利案第7,998,977号(4-[5-(2-氨基乙磺酰基)-异喹啉-7-基]-苯酚);对于等Bebbington等人提出的美国专利案第7,982,037号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,951,820号;对于Riedl等人提出的美国专利案第7,987,623号(N-(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)-N'-(4-(2-(N-甲基氨基甲酰基)-4-吡啶基氨基)苯基)脲);对于Stadlwieser等人提出的美国专利案第7,879,853号(N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-4-吗啉-4-基-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-4-二甲基氨基-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-4-(4-甲基-哌嗪-1-基甲基)-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-(4-二甲基胺-邻-苯基)-乙酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-二甲基氨基-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-3-吡咯烷-1-基苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-苯甲酰胺、4-叔丁基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、3,4-二氯-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)苯基]-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-3-二甲基氨基-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-异烟酰胺、N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-4-二甲基氨基甲基苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-4-吗啉-4-基甲基-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-苯甲酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-6-吗啉-4-基-烟酰胺、N-(4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基)-3-[3-甲氧基-1-(2-甲氧基乙基)-丙基]-苯甲酰胺、叔丁基-N-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸甲酯、叔丁基-N-{2-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸甲酯、叔丁基-N-{3-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸甲酯、叔丁基-3-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-哌啶-1-甲酸叔丁酯、叔丁基-N-(4-{[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-甲基}-苄基)-氨基甲酸酯、叔丁基-N-{3-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-(2-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]苄基}-乙基)-氨基甲酸酯、叔丁基N-{2-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-吡啶-4-基甲基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-甲基氨基甲酸酯、叔丁基{5-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰

基]-吡啶-2-基甲基}-氨基甲酸酯、叔丁基{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-吡啶-2-基甲基}-氨基甲酸酯、叔丁基(4-{[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-甲基}-苄基)-氨基甲酸酯、叔丁基N-(1-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-1-甲基-乙基)-氨基甲酸酯、叔丁基N-(2-{3-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-乙基)-氨基甲酸酯、叔丁基{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-苄基}-(2-甲氧基乙基)-氨基甲酸酯、叔丁基N-{4-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-3-氟苄基}氨基甲酸酯、叔丁基{6-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-吡啶-2-基甲基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-{5-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基氨基甲酰基]-吡啶-3-基甲基}-氨基甲酸酯、3-氰基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、3-脒基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、4-氰基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、4-脒基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、4-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、2-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、3-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-哌啶-3-基-苄甲酰胺、2-(4-氨基-苄基)-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-乙酰胺、3-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、4-(2-氨基-乙基)-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-甲基氨基甲基-苄甲酰胺、6-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-烟酰胺、2-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-异烟酰胺、2-(4-氨基-苄基)-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-乙酰胺、4-(1-氨基-1-甲基-乙基)-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、3-(2-氨基-乙基)-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-苄甲酰胺、N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-(2-甲氧基乙基氨基)苄甲酰胺、4-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-2-氟苄甲酰胺、5-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-烟酰胺、3-氨基-N-[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-2-(3,4-二氯-苄基)-丙酰胺、5-氨基-吡啶-2-羧酸[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-酰胺、1,2,3,4-四氢-异喹啉-6-羧酸[4-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-酰胺、叔丁基{4-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-(2-{4-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基氨基甲酰基]-苄基}-乙基)-氨基甲酸酯、叔丁基N-{2-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、叔丁基{3-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-{3-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、叔丁基N-{4-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-4-甲基-苄基氨基甲酰基]-苄基}-氨基甲酸酯、N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-二甲基氨基-苄甲酰胺、N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苄基]-4-二甲基氨基甲

基-苯甲酰胺、N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-3-二甲基氨基-苯甲酰胺、4-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、4-(2-氨基-乙基)-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、2-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、3-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、3-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、4-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-苯甲酰胺、4-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-4-甲基-苯基]-苯甲酰胺、3-氨基-N-[3-(6-二苯并呋喃-4-基-嘧啶-4-基氨基)-苯基]-2-(3,4-二氯苯基)-丙酰胺);对于Chen等人提出的美国专利案第7,807,705号;对于Dickson, Jr.等人提出的美国专利案第7,795,290号;对于Maier等人提出的美国专利案第7,745,446号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,691,853号;对于Binch等人提出的美国专利案第7,652,135号;对于Lee等人提出的美国专利案第7,652,027号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,625,913号;对于Heerding等人提出的美国专利案第7,625,890号(4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-{[(3S)-3-哌啶基甲基]氧基}-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-{[(2S)-2-硫代吗啉基甲基]氧基}-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-{[(2S)-2-吗啉基甲基]氧基}-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-y1)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;及4-[2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-({[(2R)-6-甲基-2-吗啉基]甲基]氧基)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇);对于Green提出的美国专利案第7,531,556号;对于Barda等人提出的美国专利案第7,449,477号;对于Al-Awar等人提出的美国专利案第7,414,063号;对于Dickson, Jr.等人提出的美国专利案第7,410,988号(基于2-酰氨基噻唑的化合物);对于Davies等人提出的美国专利案第7,390,815号(吡唑化合物);对于Hale等人提出的美国专利案第7,354,919号(异恶唑化合物);对于Hale等人提出的美国专利案第7,345,054号;对于Hale等人提出的美国专利案第7,304,061号;对于Cao等人提出的美国专利案第7,253,187号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,115,739号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,098,330号(吡唑基胺被取代的噻唑啉化合物);对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,087,603号(吡唑化合物);对于Binch等人提出的美国专利案第7,041,687号(吡唑化合物);对于Bebbington等人提出的美国专利案第7,008,948号(稠合的嘧啶吡唑化合物);对于Bebbington等人提出的美国专利案第6,989,385号(吡唑化合物);对于Cao等人提出的美国专利案第6,743,791号;对于Bebbington等人提出的美国专利案第6,696,452号(吡唑化合物);对于Bebbington等人提出的美国专利案第6,664,247号((5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(3-甲氧羰基-苯基硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[5,6-二甲基-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[5-甲基-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-甲基-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-(吗啉-4-基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;(5-环丙基-2H-吡唑-3-基)-[6-(1-甲基哌嗪-4-y1)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-胺;[6-(2,6-二甲基苯基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-5-甲基-2H-

吡啶-3-y1)-胺; [6-(2-甲基苯基)-2-(萘-2-基硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-y1)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苯基硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-y1)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-y1)-[2-(萘-2-基硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-胺; [2-(4-异丁基氨基-苯基磺酰)-6-苯基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-y1)-胺; [6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-甲基硫基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-y1)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[6-苯基-2-(4-丙酰基氨基-苯基硫基)-嘧啶-4-基]-胺; [2-(4-环丙烷羰基氨基-苯基硫基)-6-苯基嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{6-苯基-2-[4-(丙烷-1-磺酰基氨基)-苯基硫基]-嘧啶-4-y1}-胺; [2-(4-乙磺酰基氨基-苯基硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基苯基-硫基)-6-(2-甲基苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-异丁烷羰基氨基-苯基-硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-5-甲基-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-6-(4-甲氧苯基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-(3-乙酰氨基苯基)-2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-异丙烷磺酰基氨基-苯基-硫基)-6-苯基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; {2-[4-(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-苯基硫基]-6-苯基-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫基)-6-(2-甲氧基-乙基氨基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-苄基硫基-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-苄基硫基-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3-氯-苄基硫基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-甲氧基-苄基硫基)-6-(4-甲基哌嗪-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-6-叔丁基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-环丙基-2H-吡啶-3-基)-[6-苯基-2-(4-丙酰基氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-胺; [2-(3-氯-苄基硫基)-6-(哌啶-1-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-{2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫基]-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基}-胺; {6-(2-甲氧基-乙基氨基)-2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; {6-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-[4-(吗啉磺酰基)-苄基硫基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-甲氧甲基-2-(4-丙酰基氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-甲氧羰基-苯基-硫基)-6-甲氧甲基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3,5-二甲氧基-苄基硫基)-6-吗啉-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(3,5-二甲氧基-苄基硫基)-6-吡咯烷-4-基-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; (5-甲基-2H-吡啶-3-基)-[6-吗啉-4-基-2-(萘-2-基-甲基硫基)-嘧啶-4-基]-胺; {2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-6-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)苯基]-嘧啶-4-基}-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基苯基硫基)-6-(吗啉-4-基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-羟甲基-2-(4-丙酰基氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [2-(4-乙酰氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; [6-(1-丁氧羰基)-2-(4-丙酰基氨基-苯基-硫基)嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺; 及 [6-甲氧羰基-2-(4-丙酰基氨基-苯基-硫基)-嘧啶-4-基]-(5-甲基-2H-吡啶-3-基)-胺); 对于Bebbington等人提出的美国专利案第6,660,731号; 对于Bebbington等人提出的美国

专利案第6,653,301号(吡唑化合物);对于Hale等人提出的美国专利案第6,649,640号(异恶唑化合物);对于Davies等人提出的美国专利案第6,638,926号(吡唑化合物);对于Knegtel等人提出的美国专利案第6,613,716号(吡唑化合物);对于Davies等人提出的美国专利案第6,610,677号(吡唑化合物);对于Hale等人提出的美国专利案第6,495,582号(异恶唑化合物,包含4-(4-{3-氯代-4-[(2-二甲基氨基-乙酰氨基)-甲基]-苯基}-异恶唑-5-基)-1H-吡咯-2-羧酸[1-(3,5-二氯-苯基)-2-羟基-乙基]-酰胺);通过Cheng等人提出的美国专利申请公开案第2013/0034598号;通过Ashwell等人提出的美国专利申请公开案第2012/0329793号(取代咪唑并吡啶基化合物);通过Ashwell等人提出的美国专利申请公开案第2012/0329791号(取代咪唑并吡啶氨基吡啶的化合物);通过Ronai等人提出的美国专利申请公开案第2012/0190707号;通过Beight等人提出的美国专利申请公开案第2012/0149684号((R)-5-甲基-4-(4-(1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-4-(3,3,3-三氟丙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;(R)-4-(4-(4-乙基-1-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-甲基-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮;及(R)-4-(4-(1-(2-(吡啶-1-基)乙基)-4-(2,2,2-三氟乙基)-1H-咪唑-2-基)哌啶-1-基)-5-(三氟甲基)-5,6-二氢吡咯并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮);通过Ashwell等人提出的美国专利申请公开案第2012/0108574号;通过Bebbington等人提出的美国专利申请公开案第2012/0071657号;通过Ladouceur等人提出的美国专利申请公开案第2011/0318393号;通过Chen等人提出的美国专利申请公开案第2011/0228142号(N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩甲酰胺);通过Rouse等人提出的美国专利申请公开案第2011/0196009号(3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;3-氨基-N-[3,5-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[3,5-二氯-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3,4-二氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3,4-二氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(2-氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(2-氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(4-氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2R)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(4-氟代苯基)甲基]丙酰胺;(2S)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3-氟代苯基)甲基]丙酰胺;及(2R)-3-氨基-N-[5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-噻吩基]-2-[(3-氟代苯基)甲基]丙酰胺);通过Rouse等人提出的美国专利申请公开案第2011/0160256号(杂吡咯化合物);通过Rouse等人提出的美国专利申请公开案第2011/0160255号(杂吡咯化合物);通过Lin等人提出的美国专利申请公开案第2011/0129455号(吡咯化合物);通过Lin等人提出的美国专利申请公开案第2011/0098221号(杂吡咯化合物,包含N-((1S)-2-氨基-1-[(3-

氟代苯基)甲基]乙基}-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-2-甲酰胺;及N-((1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟代苯基)甲基]乙基)-4-氯代-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺);通过Rouse等人提出的美国专利申请公开案第2011/092423号(杂吡咯化合物,包含N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-2-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺;及N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-2-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1,3-噻唑-5-甲酰胺);通过Seefeld等人提出的美国专利申请公开案第2011/071182号(杂环甲酰胺化合物,包含N-((1S)-2-氨基-1-[(3,4-二氟代苯基)甲基]乙基)-5-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-咪喃甲酰胺);通过Seefeld等人提出的美国专利申请公开案第2011/053972号(杂环甲酰胺化合物,包含N-(2-氨基-1-苯基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(2-氟代苯基)甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(2-氯代苯基)甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[1-(氨甲基)-2-甲基-2-苯基丙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(1-萘基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-(3-咪喃基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-噻吩甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-咪喃甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-2-氯代-1-甲基-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺;及N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-2-氯代-5-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺);通过Seefeld等人提出的美国专利申请公开案第2010/0267759号(杂环甲酰胺化合物);通过Seefeld等人提出的美国专利申请公开案第2010/0137338号(吡唑化合物,包含N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶-甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-6-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-吡啶-甲酰胺;N-(2-氨基-1-苄基乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)噻啶-2-甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-2-氯代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-(三氟甲基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-氯代-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-6-氯代-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氟代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-甲基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)

乙基]-3-羟基-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氟代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-氯代-5-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-吡啶甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-3-氟代苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氟代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯代-4-(4-氯代-1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-[2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-溴代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-溴代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺;3-氨基-N-[3-氯代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-苯基丙酰胺;3-氨基-N-[3-氯代-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯基]-2-(苯基甲基)丙酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-3-氯代-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-3-氯代-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-3-氯代-4-(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[[2-(三氟甲基)苯基]甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(4-氯代-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-4-(4-氯代-1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;N-[(1S)-2-氨基-1-(苯基甲基)乙基]-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺;andN-((1S)-2-氨基-1-[(3-氟代苯基)甲基]乙基)-4-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)苯甲酰胺);通过Heerding等人提出的美国专利申请公开案第2010/0056523号(1H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基化合物,包含4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[3(S)-3-哌啶基甲基]氧代]-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[2(S)-2-硫代吗啉基甲基]氧基]-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;4-(2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-[[2(S)-2-吗啉基甲基]氧代]-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇;及4-[2-(4-氨基-1,2,5-恶二唑-3-基)-1-乙基-7-(([(2R)-6-甲基-2-吗啉基]甲基)氧代)-1H-咪唑[4,5-c]吡啶-4-基)-2-甲基-3-丁炔-2-醇);通过Kelly等人提出的PCT专利申请公开案第W02008/070016号(取代的萘啶化合物,包含(8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基[1,2,4]三唑并[3,4-f]-1,6-萘啶-3(2H)-酮);及通过Heerding等人提出的PCT专利申请公开案第W02007/058850号(1H-咪唑[4,5-c]吡啶-2-基化合物)。

[1149] 缺口信号途径(Notch signaling pathway)已被确定为在许多不同的生物功能中,包括分化和细胞增殖,发挥重要的作用。增加缺口信号的基因突变已经关联于白血病的发展,及正在研究缺口抑制剂在神经系统疾病和癌症的治疗中的潜在用途。缺口途径通过依赖调节蛋白水解作用的四个不同的跨膜受体亚型(transmembrane receptor subtype)

来激活(指定为缺口-1至缺口-4(Notch-1-Notch-4))。缺口的表现方式依赖于细胞类型。随着配体键结,受体通过ADAM家族的金属蛋白酶和早衰依赖性 γ -分泌酶发生有序的裂解。最终的蛋白水解裂解步骤允许缺口受体的胞内结构域移位到与转录因子相互作用的细胞核,以诱导目标基因表现。在细胞核中,缺口胞内结构域经受泛素化(ubiquitination)。通过弗林蛋白酶和其运输到细胞膜的缺口前体蛋白质的蛋白水解加工也决定受体的转换及可获得性,以及反过来说,这种信号途径的活化。通过边缘蛋白(Fringe protein)家族成员来改变的缺口胞外域的糖基化也能调节配体键结的效率。

[1150] 缺口抑制剂包含但不限于司马西特(semagacestat)、7-(S)-[N'(3,5-二氟代苯基乙酰基)-L-丙氨酸基]氨基-5-甲基-5,7-二氢-6H-二苯并[b,D]氮杂-6-酮(YO-01027)、及(2R,3S)-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基]-2,3-双(3,3,3-三氟丙基)琥珀酰胺(BMS-906024)。

[1151] 缺口的额外抑制剂描述在下面的美国专利案及专利申请案中,所有都通过引用并入本文:对于Susztak等人提出的美国专利案第8,377,886号;Lewis等人提出的美国专利案第8,362,075号;对于Long等人提出的美国专利案第8,343,923号(DAPT(N-[N-(3,5-二氟代苯乙酰基)-L-丙氨酸基])-S-苯甘氨酸t-丁基酯)、1-(S)-内切-N-(1,3,3)-三甲基二环[2.2.1]庚-2-基)-4-氟代苯基磺酰胺、WPE-III31C、S-3-[N'(3,5-二氟代苯基-阿法-羟乙酰基)-L-丙氨酸基]氨基-2,3-二氢-1-甲基-5-苯基-1H-1,4-苯并二氮杂-2-酮、(N)-[(S)-2-羟基-3-甲基-丁酰基]-1-(L-丙氨酸基)-(S)-1-氨基-3-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-3-苯并氮杂-2-酮);对于Lewis等人提出的美国专利案第8,242,103号;对于Aikawa提出的美国专利案第8,133,857号;对于Stylianou提出的美国专利案第8,119,366号;对于Di Fiore等人提出的美国专利案第7,901,876号;对于Conboy等人提出的美国专利案第7,837,993号;对于Dang等人提出的美国专利案第7,807,630号;通过Aikawa等人提出的美国专利申请公开案第2013/0064832号;通过Alitalo等人提出的美国专利申请公开案第2013/0039930号;通过Hipskind等人提出的美国专利申请公开案第2013/0029972号(4,4,4-三氟代-N-[(1S)-2-[[[(7S)-5-(2-羟基乙基)-6-氧代-7H-吡啶并[2,3-d][3]苯并氮杂-7-基]氨基]-1-甲基-2-氧代-乙基]丁酰胺);通过Siebel提出的美国专利申请公开案第2012/0328608号(拮抗性抗体和抗缺口3的NRR(负调节区)的抗体);通过Kitajewski等人提出的美国专利申请公开案第2011/0223183号(作为诱饵抑制剂的稠合蛋白);通过Ross等人提出的美国专利申请公开案第2011/0178046号(伽马分泌酶抑制剂,包含司马西特((2S)-2-羟基-3-甲基-N-[(1S)-1-甲基-2-氧代-2-[[[(1S)-2,3,4,5-四氢-3-甲基-2-氧代-1H-3-苯并氮杂-1-基]氨基]乙基]丁酰胺,也称为LY450139;礼来公司(Eli Lilly and Co.))、化合物E([(2S)-2-[[[(3,5-二氟代苯基)乙酰基]氨基]-N-[(3S)-1-甲基-2-氧代-5-苯基-2,3-二氢-1H-1,4-苯并二氮杂-3-基]丙酰胺],可从Alexis Biochemicals公司获得)、LY411575(礼来公司)、L-685,458(Sigma-Aldrich公司)、BMS-289948(4-氟代-N-(2,5-二氟代苯基)-N-((1R)-{4-氟代-2-[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]苯基}乙基)苯磺酰胺盐酸)及BMS-299897(4-[2-((1R)-1-[[[(4-氯代苯基)磺酰基]-2,5-二氟苯胺基]乙基)-5-氟代苯基]丁酸)(Bristol Myers Squibb公司)、MK0752(Merck公司)、及MRK-003(Merck公司);通过Dang等人提出的美国专利申请公开案第2011/0059096号(键结至表位的抗体,表位由下列所组成的族群中选出:CFNTLGGHS(SEQ ID NO:14)、CVCVNGWTGES(SEQ ID NO:15)、CATAV(SEQ ID NO:16)、CFHGAT

(SEQ ID NO:17)、CVSNP(SEQ ID NO:18)及CLNGGS(SEQ ID NO:19));通过Clevers等人提出的美国专利申请公开案第2010/0292165号(γ 分泌酶抑制剂,包含DAPT((N-[N-(3,5-二氟代苯基乙酰基)-L-丙氨酰基]-S-苯甘氨酸t-丁基酯)、二苯并氮杂、及苯并二氮杂);通过Lewis等人提出的美国专利申请公开案第2010/0267801号;通过Susztak等人提出的美国专利申请公开案第2010/0222283号(γ 分泌酶抑制剂,包含 γ 分泌酶抑制剂I、 γ 分泌酶抑制剂II、 γ 分泌酶抑制剂III、 γ 分泌酶抑制剂IV、 γ 分泌酶抑制剂V、 γ 分泌酶抑制剂VI、 γ 分泌酶抑制剂VII、 γ 分泌酶抑制剂IX、 γ 分泌酶抑制剂X、 γ 分泌酶抑制剂XI、 γ 分泌酶抑制剂XII、 γ 分泌酶抑制剂XIII、 γ 分泌酶抑制剂XIV、 γ 分泌酶抑制剂XVI、 γ 分泌酶抑制剂XVII、 γ 分泌酶抑制剂XIX、 γ 分泌酶抑制剂XX、 γ 分泌酶抑制剂XXI、 γ 40分泌酶抑制剂I、 γ 40分泌酶抑制剂II、及异戊酰基-V-V-Sta-A-Sta-OCH₃);及通过Quesnelle等人提出的PCT专利申请公开案第W02012/129353号。

[1152] 90kDa热休克蛋白(“Hsp90”)属于调节细胞内功能的伴侣蛋白以及被需要用于随着热休克的变性蛋白再折叠,以及参与细胞过程的大量关键蛋白质的构象发展。伴侣蛋白的Hsp90家族包含四种不同的亚型。Hsp90- α 和HSP90- β 主要在细胞质中发现,94-kDa的葡萄糖调节蛋白(“GRP94”)被定位于内质网,及Hsp75/肿瘤坏死因子受体相关蛋白1(“TRAP-1”)主要位于线粒体基质。在共同伴侣蛋白、免疫亲和素和配体蛋白质的存在时这些Hsp90s键结到受质蛋白质,以使多蛋白复合物负责新形成的新生肽的构象成熟成具有生物活性的三维结构。Hsp90是具有在活性同型二聚体的N-末端区中的ATP键结位置的ATP依赖性的蛋白质。Hsp90的ATP酶活性的破坏结果导致多蛋白复合物的不稳定和之后受质蛋白质的泛素化,其经历蛋白酶体介导的水解。更具体的,在ATP依赖的方式中,Hsp70键结到共翻译及/或翻译后的新合成蛋白质以通过防止聚集来稳定新生肽。Hsp70/多肽二元复合物的稳定是依赖于Hsp70相互作用蛋白(“HIP”)的键结,其在Hsp 70绑定到新形成的肽之后发生。Hsp70-Hsp90组织蛋白质(“HOP”)含有由皆为HSP70和HSP90承认的高度保守的三十四肽重复序列(“TPRs”),其导致杂蛋白复合物。在端粒酶和类固醇激素受体的情况下,受质蛋白质利用Hsp70、HIP、及HOP的伴随释放,从Hsp70的系统传送到Hsp90的同型二聚体。当ATP与具有顺/反肽基脯氨酰异构酶活性的亲免疫素((FKBP51、FKBP52、或CyPA))的键结,全体折叠受质蛋白成其三维结构。在随后的情况下,p23键结N-末端区域附近的Hsp90以促进ATP的水解,及折叠的蛋白质、Hsp90伴侣蛋白及ADP的释放。Hsp90(热休克蛋白90)是具有许多功能的伴侣蛋白,包括协助蛋白适当的折叠、稳定对热应力的蛋白质、及辅助蛋白质降解。它也有一种稳定用于肿瘤生长所需的许多蛋白质的效果。Hsp90具有四种结构域:(i)大致上25kDa的高度保守的氨基末端结构域;(ii)连接氨基末端结构域与中间结构域的带电连接区域;(iii)大致上40kDa的中间结构域;及(iv)大致上12kDa的羧基末端结构域。Hsp90通常形成同型二聚体。在功能上,Hsp90含有三个结构域,ATP键结、蛋白键结和二聚化结构域。Hsp90也与糖皮质激素受体(GR)交互反应,及GR的结合皮质醇是依赖于Hsp90的运作进行交互。GR在键结皮质醇的运作是依赖于Hsp90。Hsp90也键结亲免疫素和其它类固醇受体。在癌症细胞中,Hsp90稳定EGFR和信号转导蛋白,例如PI3K和Akt;Hsp90的抑制因此可通过生长因子信号的PI3K/Akt途径及各种途径的抑制来触发细胞凋亡。Hsp90的也可以稳定突变体蛋白,如v-Src、融合原癌基因Bcr/Abl,及细胞转化过程中出现的p53突变体形式。Hsp90对于在恶性细胞中的血管内皮生长因子(VEGF)和一氧化氮合酶(NOS)的运作也是重要的;这些蛋白质的活性是

必需的,以促进肿瘤细胞内的血管生成。Hsp90也促进肿瘤通过协助基质金属蛋白酶MMP2的传播。作为伴侣蛋白的另一个热休克蛋白是Hsp60。Hsp60涉及线粒体蛋白输入和大分子组装。在正常生理条件下,Hsp60是60千道尔顿(60-kilodalton)的低聚物,包含形成排列为两个堆叠七聚体环的复合物的单体。这双环结构形成一个大型的中央腔,其中未折叠蛋白通过疏水相互作用来键结。Hsp60也可在细胞质中找到。Hsp60的每个亚基具有三个结构域:根尖结构域、赤道结构域及中间结构域。Hsp60也有线粒体DNA复制的功能。

[1153] Hsp90抑制剂包含但不限于,IPI-493(17-氨基-17-去甲氧基格尔德霉素);IPI-504(瑞他霉素盐酸);17-去甲氧基-17-(2-丙基氨基)-格尔德霉素;AUY-922(5-(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)-N-乙基-4-(4-(吗啉代甲基)苯基)异恶唑-3-甲酰胺);伊利司莫(elesclomol);加内皮布(ganetispib);阿螺旋霉素(alvespimycin)(17-去甲氧基-17-[[2-(二甲基氨基)乙基]氨基]-格尔德霉素盐酸);5'-O-[(4-氰基苯基)甲基]-8-[[[(3,4-二氯代苯基)甲基]氨基]-腺苷;N1-[(3-内切)-8-[5-(环丙基羰基)-2-吡啶基]-8-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基]-2-甲基-5-[[[(1R)-1-甲基丙基]氨基]-1,4-苯二甲酰胺;(2,4-二羟基-5-异丙基苯基)(5-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)异吡啶啉-2-基)甲酮;4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺;(1r,4r)-4-(2-氨基乙酰基-5-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)苯基氨基)环己基-2-氨基乙酸;2-氨基-4-(2,4-二氯-5-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)-N-乙基噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺;6-氯代-9-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-9H-嘌呤-2-胺;MPC-3100((S)-1-(4-(2-(6-氨基-8-((6-溴代苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)硫代)-9H-嘌呤-9-基)乙基)哌啶-1-基)-2-羟基丙-1-酮);CCT-018159(4-[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶烷-6-基)-5-甲基-1H-吡啶-3-基]-6-乙基-1,3-苯二酚);CCT-129397(3-(5-氯代-2,4-二羟基苯基)-N-乙基-4-(4-甲氧基)-1H-吡啶-5-甲酰胺);PU-H71(6-氨基-8-[(6-碘代-1,3-苯并二恶-5-基)硫代]-N-(1-甲基乙基)-9H-嘌呤-9-丙胺);SNX-2112(4-(6,6-二甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡啶-1-基)-2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)苯甲酰胺;STA-9090;AT-13387;XL-888;CU-0305;CNF-1010;马克贝辛I;马克贝辛II;格尔德霉素的11-O-甲基衍生物;17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素;17-(二甲基氨基乙基氨基)-17-去甲氧基格尔德霉素;17-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]氨基-17-去甲氧基格尔德霉素;17-(二甲氨基丙基氨基)-17-去甲氧基格尔德霉素;KF58333(E异构体);环丙根赤壳菌素(cycloproparadicicol);波巧宁D(pochonin D);B-玉米赤霉烯醇(B-zearalenol);雷公藤红素(celastrol);葛杜宁(gedunin);LAQ824;或FK228。Hsp90的其他抑制剂是已知的,包含:(i)影响Hsp90的翻译后修饰的化剂,例如乙酰化或磷酸化;或(ii)重组抗体,例如依芬古单抗(efungumab)。

[1154] Hsp90的额外抑制剂描述在下面美国专利及美国专利申请案中,所有都通过引用并入本文:对于Kim等人提出的美国专利案第8,399,426号;对于Cowen等人提出的美国专利案第8,343,913号(格尔德霉素、17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、17-(去甲氧基)-17-二甲基氨基乙基氨基-格尔德霉素(17-DMAG)、根赤壳菌素);对于Ni等人提出的美国专利案第8,329,179号(17-氨基格尔德霉素);对于Ohsuki等人提出的美国专利案第8,158,638号(吡啶并嘧啶衍生物);对于Kasibhatla等人提出的美国专利案第7,129,244号;对于Yokota等人提出的美国专利案第6,903,116号(苯并-1,3-二氧杂环戊烯);对于Tian等

人提出的美国专利案第6,887,993号(11-0-甲基格尔德霉素化合物);对于Tian等人提出的美国专利案第6,875,863号;对于Santi等人提出的美国专利案第6,872,715号(苯醌安吡啶类似物);对于Schnur等人提出的美国专利案第5,392,566号(格尔德霉素衍生物);对于Schnur等人提出的美国专利案第5,387,584号;对于Sasaki等人提出的美国专利案第4,261,989号(格尔德霉素衍生物);通过Blackman等人提出的美国专利申请公开案第2012/0245186号(3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-乙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-异丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-甲氧基乙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基苯基)-4-(1-二甲基氨甲酰基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-丙基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2,3-三甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-乙酰基-2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-丙基-2,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-四氢吡啶-7-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-环壬烷[a]吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-n-丁基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-n-戊基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-n-己基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-(1-甲基环丙基)-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1,2,3-三甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑二钠盐;3-(2,4-二羟基-5-叔丁基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-3-乙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-甲氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-甲基-3-异丙基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-乙基-吡啶-7-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-羟基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1-异丙基-7-乙氧基-吡啶-4-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(N-甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1,3-二甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-环丙基-苯基)-4-(1-甲基-吡啶-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1H-吡啶-5-基)-5-巯

基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-乙基-苯基)-4-(1,2-二甲基-咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-乙基-咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑;及3-(2,4-二羟基-5-异丙基-苯基)-4-(1-丙基-咪唑-5-基)-5-巯基-[1,2,4]三唑);通过Krawczyk等人提出的美国专利申请公开案第2012/0022026号(17-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素对苯二酚盐酸、波巧宁、拉德斯特(radester)、8-磺酰基腺嘌呤衍生物、3,4-二芳基吡唑衍生物间苯二酚、须迫定(sheperdin)及其衍生物、瑞他霉素盐酸、(-)没食子儿茶素-3-没食子酸酯、及4,5-二芳基异恶唑衍生物);通过Fritz等人提出的美国专利申请公开案第2011/0118298号;通过Frydman等人提出的美国专利申请公开案第2010/0093824号;通过Rajewski提出的美国专利申请公开案第2010/0022635号(N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)乙酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-8-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)乙酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基四氢-2H-吡喃-2-基氧基)-8-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-3-基)-1H-咪唑-2-甲酰胺;N-(7-((2R,3R,4S,5R)-3,4-二羟基-5-甲氧基-6,6-二甲基-四氢-2H-吡喃-2-基氧基)喹啉-3-基)-4-甲氧基-3-(3-甲氧苯基)-苯甲酰胺;3-(3',6-二甲氧基联苯基-3-基甲酰胺基)-8-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基丙酸盐;3-(3',6-二甲氧基联苯基-3-基甲酰胺基)-8-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基环丙烷羧酸;及3-(3',6-二甲氧基联苯基-3-基甲酰胺基)-6-甲氧基-8-甲基-2-氧代-2H-苯并吡喃-7-基醋酸盐)。

[1155] 用在组合方案中的抗体可以是但不限于,特异性结合肿瘤细胞上表现的表面标记的抗体,以使得表面标记是免疫的不同于在非肿瘤细胞上表现的表面标记。范例包含但不限于Her2(赫赛汀(Herceptin))。此外,许多肿瘤响应抗血管生成抗体,例如对于VEGF-2的抗体、对于高分子量黑色素瘤相关抗原(HMW-MAA)的抗体、对于CD105(内皮糖蛋白)的抗体、其他抗体,以及这种抗体可以采用在根据本发明的组合方案中。

[1156] 当佐剂使用在组合方案中,佐剂可以是但不限于,GM-CSF、聚ICLC(羧甲基纤维素、聚肌胞苷酸、及聚L-赖氨酸)、纳米粒、微米粒、铝盐、角鲨烯、QS-21(来自含水溶性三萜糖苷的皂树的一植物提取物)、病毒颗粒、IL-2、IL-7、IL-21及第1型干扰素。

[1157] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)是涉及大量的细胞功能的激酶家族,包含细胞生长、增殖、细胞分化、运动性、存活和细胞内运输。这些功能也涉及癌症,及PI3K已成为用于治疗恶性肿瘤的日益重要目标。PI3Ks是能够磷酸化磷脂酰肌醇的肌醇环的3-位置羟基团的相关的细胞内信号转导的激酶家族。在体内,PI3Ks与胰岛素受体基质(IRS)相互作用以通过一系列磷酸化事件来调节葡萄糖摄取。PI3K家族基于主要结构、调节及体外脂质基质特异性分为三类,第I类(Class I)、第II类(Class II)及第III类(Class III)。第I类PI3Ks负责产生磷脂酰肌醇3-磷酸盐(PI(3)P)、磷脂酰肌醇3,4-二磷酸(PI(3,4)P₂)、及磷脂酰肌醇3,4,5-三磷酸盐(PI(3,4)P₃)。这些PI3Ks通过G蛋白偶联受体及酪氨酸激酶受体来活化。它们是一个调节和催化亚基组成的异二聚体分子;它们在序列相似性上的IA和IB子集之间进一步分割。第IA类PI3K是由p110催化亚基和p85调节亚基之间的异二聚体组成。有五种p85调节亚基的变体,划分为p85 α 、p55 α 、p50 α 、p85 β 、及p85 γ 。也有p110催化亚基的三种变体,划分为p110 α 、 β 、或 δ 催化亚基。前三个调节亚基都是相同基因(Pik3r1)的剪接变体,另两个通过其他基因(分别是Pik3r2和Pik3r3、p85 β 及p55 γ)来表现。最高度表现的调节亚基是p85 α ;

三种催化亚基都是由分开的基因表现。第II及III类PI3K通过它们的结构及功能区分第I类。第II类包含三个催化亚型(C2 α 、C2 β 、及C2 γ)，但是，不像第I及III类，没有调节的蛋白质。第II类PI3Ks催化产生来自于PI的产生的PI(3)P及PI(3,4)P₂；然而，很少知道有关于它们在免疫细胞中的角色。第II类PI3Ks的显著特点是C-末端C2结构域。这结构域缺乏关键的Asp来协调Ca²⁺的键结，这表明第II类PI3Ks以Ca²⁺非依赖性的方式键结脂类。第III类从PI仅产生PI(3)P，但是在结构上更类似于第I类，因为它们作为催化剂(VPS34)的异二聚体和调节(Vps15/P150)亚基来存在。然而，有证据表明，它们能够有助于对免疫细胞是重要的几个过程的效果，不仅仅是吞噬作用。PI3Ks可以激活Akt，如同在PI3K/Akt/mTOR途径。通过在一机制中的PI3Ks功能的催化活性所产生的各种3-磷酸化肌醇被募集到细胞膜，其中来自所述基制的各种信号蛋白含有PX结构域、普列克底物蛋白同源结构域(PH结构域)、FYVE结构域及其他磷酸肌醇键结的结构域。一般而言，Akt的普列克底物蛋白结构域直接键结到PI(3,4)P₂及PI(3,4,5)P₃，其通过激活的PI 3-激酶来产生。由于PI(3,4)P₂和PI(3,4,5)P₃被限制到质膜，这导致Akt的移位到质膜。同样的，磷酸肌醇依赖性激酶-1也包含直接结合到PI(3,4)P₂及PI(3,4,5)P₃的普列克底物蛋白同源结构域，使得在激活PI3K时它也移位到质膜。活化磷酸肌醇依赖性激酶-1和Akt的共定位允许Akt通过磷酸肌醇依赖性激酶-1on苏氨酸308来变得磷酸化，导致Akt的部分活化。Akt的完全激活发生在通过mTOR蛋白激酶的TORC2复合物的丝氨酸473的磷酸化。这个信号途径已被显示需要细胞活动的极多样化，最显着的是细胞增殖和存活。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B途径是在从神经酰胺诱导的细胞凋亡的星形胶质细胞的保护来刺激。另外，第IA类PI3K的p110 α 是突变于许多恶性肿瘤中；许多这些基因突变(突变)的导致激酶更加活跃。许多这些基因突变导致激酶更加活跃。这些基因突变已与许多类型的癌症相关联，包含卵巢癌、子宫颈癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、胃癌、肝细胞癌、小和非小细胞肺癌、甲状腺癌、急性骨髓性白血病(AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)、及胶质母细胞瘤。

[1158] 磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)的抑制剂包括但不限于，渥曼青霉素(wortmannin)、LY294002、BEZ-205(2-甲基-2-(4-(3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基))-2,3-二氢咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基)丙腈)、GDC-0941(2-(1H-吡啶-4-基)-6-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶)、艾代拉里斯(idelalisib)、5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-吡啶胺(buparlisib)、GDC-0032(4-[5,6-二氢-2-[3-甲基-1-(1-甲基乙基)-1H-1,2,4-三唑-5-基]咪唑并[1,2-d][1,4]苯并氧氮杂-9-基]- α , α -二甲基-1H-吡啶-1-乙酰胺)、SF-1126(N₂-[1,4-二氧-4-[[4-(4-氧代-8-苯基-4H-1-苯并吡喃-2-基)吗啉鎓-4-基]甲氧基]丁基]-L-精氨酸甘氨酸-L- α 天冬氨酸-L-丝氨酸内盐)、NU7441(8-(4-二苯并噻吩基)-2-(4-吗啉基)-4H-1-苯并吡喃-4-酮)、BYL-719((2S)-N₁-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-2-吡咯烷二甲酰胺)、IPI-145(8-氯代-2-苯基-3-[(1S)-1-(9H-嘌呤-6-基氨基)乙基]-1(2H)-异喹啉酮)、GSK2636771(2-甲基-1-[[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-6-(4-吗啉基)-1H-苯并咪唑-4-羧酸)、TG-100713(3-(2,4-二氨基-6-蝶啶基)-苯酚)、PI3K/HDAC抑制剂I(N-羟基-2-(((2-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)(甲基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、YM201636(6-氨基-N-[3-[4-(4-吗啉基)吡啶并[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基]苯基]-3-吡啶甲酰胺)、NVP-BGT226(8-(6-甲氧基吡啶-3-基)-3-甲基-1-(4-(哌

嗪-1-基)-3-(三氟甲基)苯基)-1H-咪唑[4,5-c]喹啉-2(3H)-酮马来酸)、PF-04691502(2-氨基-8-((1r,4r)-4-(2-羟乙氧基)环己基)-6-(6-甲氧基吡啶-3-基)-4-甲基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮)、PKI-402(1-(4-(3-乙基-7-吗啉代-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-d]嘧啶-5-基)苯基)-3-(4-(1-甲基哌嗪-4-羰基)苯基)脲)、CH5132799(5-(7-(甲基磺酰基)-2-吗啉代-6,7-二氢-5H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)嘧啶-2-胺)、AS-252424((Z)-5-((5-(4-氟代-2-羟基苯基)呋喃-2-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮)、AS-604850((Z)-5-((2,2-二氟苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮)、CAY10505((E)-5-((5-(4-氟代苯基)呋喃-2-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮)、GSK2126458(2,4-二氟代-N-(2-甲氧基-5-(4-(哒嗪-4-基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)苯磺酰胺)、A66((2S)-N1-(5-(2-叔丁基噻唑-4-基)-4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1,2-二甲酰胺)、PF-05212384(1-(4-(4-(二甲基氨基)哌啶-1-羰基)苯基)-3-(4-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)苯基)脲)、PIK-294(2-((4-氨基-3-(3-羟基苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-o-甲基苯基噻唑啉-4(3H)-酮)、PIK-293(2-((4-氨基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)甲基)-5-甲基-3-o-甲基苯基噻唑啉-4(3H)-酮)、XL765(N-[4-[[[3-[(3,5-二甲氧苯基)氨基]-2-喹喔啉基]氨基]磺酰基]苯基]-3-甲氧基-4-甲基-苯甲酰胺)、PIK-93(N-[5-[4-氯代-3-[(2-羟基乙基)氨基]磺酰基]苯基]-4-甲基噻唑-2-基]乙酰胺)、AZD6482((R)-2-(1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基氨基)苯甲酸)、AS-605240((Z)-5-(噻唑啉-6-基亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮)、GSK1059615((Z)-5-((4-(吡啶-4-基)喹啉-6-基)亚甲基)噻唑烷-2,4-二酮)、TG100-115(6,7-双(3-羟基苯基)蝶啶-2,4-二胺)、IC-87114(2-((6-氨基-9H-嘌呤-9-基)甲基)-5-甲基-3-o-甲基苯基噻唑啉-4(3H)-酮)、PIK-75((E)-N'-((6-溴代H-咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基)-N,2-二甲基-5-硝基苯磺酰基胍盐酸)、PIK-90、XL147(N-(3-(苯并[c][1,2,5]噻二唑-5-基氨基)喹喔啉-2-基)-4-甲基苯磺酰胺)、ZSTK474(2-(二氟代甲基)-1-(4,6-二吗啉代-1,3,5-三嗪-2-基)-1H-苯并[d]咪唑)、及PI-103(3-[4-(4-吗啉基)吡啶并[3',2':4,5]呋喃并[3,2-d]嘧啶-2-基]-苯酚)。

[1159] PI3K的额外抑制剂描述在下面的美国专利案及专利申请案中,所有都通过引用并入本文:对于Lamb等人提出的美国专利案第8,481,001号(喹喔啉类);对于Ren等人提出的美国专利案第8,476,282号(苯并恶唑类);对于Fairhurst等人提出的美国专利案第8,476,268号(吡咯烷-1,2-二甲酰胺衍生物,包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-环丙基-吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺};(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(2-氟代-苯基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-环丁基-吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-环丁基-吡啶-4-基)-噻唑-2-基}-酰胺};(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-三氟甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-三氟甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-三

氟甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-三氟甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-氰基-环丙基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-氰基-环丁基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-氨基甲酰基-环丁基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(2-二甲基氨基-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-二乙基氨基-吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-二乙基氨基-吡啶-4-基)-噻唑-2-基}-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-[(5-{2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-吡啶-4-基}-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺)];(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-[(5-{2-[1-(4-甲氧基-苯基)-1-甲基-乙基]-吡啶-4-基}-噻唑-2-基)-酰胺)];(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-[(5-{2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-吡啶-4-基}-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺)];(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-[(5-{2-[1-(4-甲氧基-苯基)-环丙基]-吡啶-4-基}-噻唑-2-基)-酰胺)];(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-{1-[4-(3-二甲基氨基-丙氧基)-苯基]-1-甲基-乙基]-吡啶-4-基}-4-甲基-噻唑-2-基)-酰胺});(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-d₃-甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-d₃-甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-d₃-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-d₃-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-二甲基氨基甲基-5-[2-(1-d₃-甲基-环丁基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-氯代-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-氟代甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(2-氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);及(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(2-氟代-1-氟代甲基-1-甲基-乙基)-吡啶-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);对于Hentemann等人提出的美国专利案第8,466,283号(取代的2,3-二氢咪唑并[1,2-c]喹唑啉衍生物);对于Rewcastle等人提出的美国专利案第8,461,158号(嘧啶基及1,3,5-三嗪基苯并咪唑磺酰胺类);对于Cai等人提出的美国专利案第8,461,157号(具有锌键结基的脱氮嘌呤、噻吩并嘧啶和呋喃并嘧啶);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,445,487号((嘌呤类,包含2-(2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-丁基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9-丙基-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-8-(2-羟基丙-2-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-(2-羟基乙基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)哌啶-1-基)乙酮;1-(3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)吡咯烷-1-基)乙酮;(R)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-

(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮;(S)-3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(3-羟基吡咯烷-1-基)丙-1-酮;1-(3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙醇基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)丙-1-酮;3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代丙-1-酮;3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙酸;5-(9-(4-(甲基磺酰基)benzyl)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;甲基4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸;5-(6-吗啉代-9-(2-吗啉代乙基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(9-(3-甲氧基苄基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;甲基3-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)甲基)苯甲酸;3-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)丙-1-醇;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙醇;1-(2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酰基)-N-甲基哌啶-4-甲酰胺;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙酮;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)-1-吗啉代乙酮;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸;甲基2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-9-基)乙酸盐;5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺;2-(2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;2-(2-(6-氨基吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)丙-2-醇;5-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)吡啶-2-胺;4-(2-(2-甲氧基吡啶-5-基)-9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉;4-(9-甲基-8-((4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)甲基)-2-(吡啶-3-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉;5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(8-((4-(吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(8-((4-(吡啶-1-基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺;2-(4-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲基丙酰胺;5-(8-((4-(二甲基氨基)哌啶-1-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺;5-(8-(1,4'-联哌啶-1'-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺;5-(8-(1,4'-联哌啶-1'-基)甲基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)-4-甲基嘧啶-2-胺;5-(9-乙基-6-吗啉代-8-((4-吗啉代哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-2-基)嘧啶-2-胺;N-(1-((2-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺;及N-(1-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-9-乙基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)-N-甲基甲烷磺酰胺);对于Venkatesan等人提出的美国专利案第8,445,486号(三嗪类,包含1-{4-[4-吗啉-4-基-6-(3-oxa-8-氮杂双环[3.2.1]辛-8-基)-1,3,5-三嗪-2-基]苯基}-3-吡啶-4-基脲);对于Evarts等人提出的美国专利案第8,440,677号(2-嘌呤基-3-甲苄基-喹唑啉酮衍生物);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,440,651号(吡啶并[3,2-d]嘧啶);对于Stowasser等人提出的美国专利案第8,436,177号(2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基-2,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈);对于Wang提出的美国专利案第8,436,001号(吡啶-4-基-杂环基-甲酰胺);对于Qu等人提出的美国专利案第8,435,988号(苯并咪唑);对于Wang等人提出的

美国专利案第8,435,976号(4-取代的吡啶-3-基-甲酰胺类,包含(S)-5-氨基-N-(4-(3-氨基哌啶-1-基)吡啶-3-基)-2-(2,6-二氟代苯基)噻唑-4-甲酰胺);对于Garcia-Echeverria等人提出的美国专利案第8,431,592号(1,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-2-酮类,包含2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基-2,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈);对于Artman III等人提出的美国专利案第8,431,584号(杂双环甲酰胺);对于Li等人提出的美国专利案第8,426,402号(苯并二氮杂类);对于Bo等人提出的美国专利案第8,415,376号(N-(2-氯代-5-(4-氯代-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;叔丁基(2-((6-(6-氯代-5-((4-氟代苯基)磺酰基)氨基)-3-吡啶基)-4-喹啉基)氧基)乙基)氨基甲酸酯;N-(2-氯代-5-(4-苯氧基-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-甲氧基-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-氯代-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-羟基-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(2-甲氧基乙氧基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(二甲基氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-甲氧基苯磺酰胺;2-氯代-5-(4-氯代-6-喹啉基)-N,N-二甲基-3-吡啶胺;N-(2-氯代-5-(4-((5-环丙基-1,2,4-恶二唑-3-基)甲基)(乙基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((2-氰基乙基)(乙基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((2-甲氧基-2-甲基丙基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((3-氟代苄基)(甲基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((2,5-二甲氧基苄基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(4-哌啶基氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)甲烷磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(二甲基氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((2-甲氧基-1-甲基乙基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(四氢-2H-硫代吡喃-4-基甲氧基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(四氢-3-噻吩基氧基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-((四氢-2H-硫代吡喃-1,1-二氧-4-基)甲氧基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-4-氟代苯磺酰胺;N-(2-氯代-5-(4-(四氢噻吩-1,1-二氧-3-基氧基)喹啉-6-基)吡啶-3-基)-4-氟代苯磺酰胺;N'-(2-氯代-5-(4-氯代-6-喹啉基)-3-吡啶基)-N,N-二甲基磺酰胺;及N'-(2-氯代-5-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)-6-喹啉基)-3-吡啶基)-N-(2-甲氧基乙基)-N-甲基磺酰胺);对于Lin等人提出的美国专利案第8,410,095号(噻唑并嘧啶酮衍生物,包含5-甲基-4-[[2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-2-(4-吗啉基)[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(4H)-酮、及4-[(3-氯代-2-甲基苯基)甲基]-5-乙基-2-(4-吗啉基)[1,3]噻唑并[4,5-d]嘧啶-7(4H)-酮);对于Adams等人提出的美国专利案第8,404,837号(喹啉衍生物);对于Do等人提出的美国专利案第8,399,690号(4,5-二氢-6-氧杂-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘类,包含4,5-二氢-6-氧杂-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘-2-羧酸(2-氯代-4-甲基氨甲酰基-苯基)-甲基-酰胺;4,5-二氢-6-氧杂-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘-2-羧酸(2-氯代-苯基)-甲基-酰胺;及8-溴代-2-[4-(2-氯代-苯基)-4H-[1,2,4]三唑-3-基]-4,5-二氢-6-氧杂-3-硫杂-1-氮杂-苯并[e]萘);对于Allen等人提出的美国专利案第8,399,483号(杂芳基取代的喹啉和喹啉衍生物);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,394,796号(双环嘧啶化合物);对于D'Angelo等人提出的美国专利案第8,362,241号(4-(2-(5-氟代-6-甲氧基吡啶-3-基氨基)-5-(1-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-

基)乙基)吡啶-3-基)-6-甲基-1,3,5-三嗪-2-胺);对于Fairhurst等人提出的美国专利案第8,357,707号(2-甲酰胺环氨基脒类);对于Blaquiere等人提出的美国专利案第8,343,955号(苯并氧氮杂类,包含2-(4-(2-(1-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇、2-(4-(2-(1-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙酰胺,及2-(4-(2-(1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-咪唑-1-基)乙醇);对于Nakayama等人提出的美国专利案第8,309,546号(吗啉代嘌呤衍生物);对于Fairhurst等人提出的美国专利案第8,293,793号(取代的2-甲酰胺环氨基脒类,包含(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3S)-3-(乙酰氨基-甲基)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3S)-3-(乙酰氨基-甲基)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3S)-3-吗啉-4-基甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3S)-3-吗啉-4-基甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({5-[2-(1-氟代-1-甲基-乙基)-噻唑-4-基]-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-d₉-叔丁基-噻唑-4-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺}};(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(6-d₁₀-二乙基氨基-吡啶-2-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺}};(2S,3R)-3-甲氧甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3S)-3-二甲基氨基甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺);(2S,3R)-3-甲基-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-{{5-(2-叔丁基-吡啶-4-基)-4-甲基-噻唑-2-基}-酰胺}});对于Blaquiere等人提出的美国专利案第8,263,633号(苯并氧氮杂类,包含2-(3-氨基-1-(2,4-二氟代苯基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-N-甲基-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[2,3-d]氧杂-8-甲酰胺);对于Baik等人提出的美国专利案第8,247,408号(吡啶并嘧啶酮类);对于Blaquiere等人提出的美国专利案第8,242,104号(苯并氧氮杂类,包含1-(4-(2-(1-异丙基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基丙-2-醇;2-(4-(2-(1-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-吡啶-1-基)乙醇;2-(4-(2-(1-异丙基-3-甲基-1H-1,2,4-三唑-5-基)-5,6-二氢苯并[f]咪唑并[1,2-d][1,4]氧氮杂-9-基)-1H-咪唑-1-基)乙醇);对于Fairhurst等人提出的美国专利案第8,227,462号(吡咯烷-1,2-二甲酰胺类,包含(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟代-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺)及(S)-吡咯烷-1,2-二羧酸2-酰胺1-({4-甲基-5-[2-(1-甲基-环丙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-酰胺));对于Venkatesan等人提出的美国专利案第8,217,036号

(三嗪类);对于Burger等人提出的美国专利案第8,217,035号(嘧啶衍生物,包含4-(三氟甲基)-5-(2,6-二吗啉代嘧啶-4-基)吡啶-2-胺);对于Fowler等人提出的美国专利案第8,207,153号(喹啉酮类);对于Gerlach等人提出的美国专利案第8,202,883号(取代的吡啶并[2,3-B]吡嗪化合物);对于Atallah等人提出的美国专利案第8,173,647号(5-(4-吗啉代-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺、4-吗啉代-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-4'-(三氟甲基)-2,5'-联嘧啶-2'-胺、4-吗啉代-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)-2,5'-联嘧啶-2',4'-二胺、2-氨基-5-(4-吗啉代-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)嘧啶-2-基)嘧啶-4(3H)-酮、2-(6-氨基-4-(三氟甲基)吡啶-3-基)-N-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-吗啉代嘧啶-4-胺、N4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-吗啉代-4'-(三氟甲基)-2,5'-联嘧啶-2',4-二胺、N4-(6-甲氧基吡啶-3-基)-6-吗啉代-2,5'-联嘧啶-2',4,4'-三胺、2-氨基-5-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基氨基)-6-吗啉代嘧啶-2-基)嘧啶-4(3H)-酮、5-(4,6-二吗啉代-嘧啶-2-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺、4,6-二吗啉代-4'-(三氟代-甲基)-2,5'-联嘧啶-2'-胺、4,6-二吗啉代-2,5'-联嘧啶-2',4'-二胺);对于Baldwin等人提出的美国专利案第8,163,743号(4-甲酰胺吡啶衍生物);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,158,626号(噻唑并嘧啶化合物);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,158,625号(双环吡啶-嘧啶类,包含4-(1-((2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)吗啉;2-(1-((9-(2-羟基乙基)-2-(1H-吡啶-3-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇;4-(2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-8-((4-(四氢-2H-1,1-二氧-硫代吡喃-4-基)哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉;1-(1-((9-乙基-2-(5-氟代-1H-吡啶-1-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)吡咯烷-2-酮;1-((2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)-N,N-二甲基哌啶-4-胺;4-(2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-8-((4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-1-基)甲基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉;2-(1-((2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇;(3S,4R)-1-((2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)-3-氟代-N,N-二甲基哌啶-4-胺;(3R,4S)-1-((2-(1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)-3-氟代-N,N-二甲基哌啶-4-胺;2-(1-((2-(6-氟代-1H-吡啶-3-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇;2-(1-((2-(2-(甲氧基)-1H-吡啶-1-基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇;2-(1-((9-甲基-2-(2-甲基-1H-吡啶-1-基)-6-吗啉代-9H-嘌呤-8-基)甲基)哌啶-4-基)丙-2-醇;4-(2-(1H-吡啶-3-基)-8-((4-(2-甲氧基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)-9-甲基-9H-嘌呤-6-基)吗啉;4-(8-((4-(2-甲氧基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)-9-甲基-2-(2-甲基-1H-吡啶-1-基)-9H-嘌呤-6-基)吗啉;3-(8-((4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-1H-吡啶-2-甲腈;及1-(8-((4-(2-羟基丙-2-基)哌啶-1-基)甲基)-9-甲基-6-吗啉代-9H-嘌呤-2-基)-1H-吡啶-2-甲腈);对于Castanedo等人提出的美国专利案第8,158,624号(嘌呤类);对于Knight等人提出的美国专利案第8,138,147号(喹啉类,包含,4-二氟代-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪yl)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺);对于Sadhu等人提出的美国专利案第8,138,195号;对于Meggers等人提出的美国专利案第8,106,039号(有机金属化合物);对于Nakayama等人提出的美国专利案第8,097,622号(吗啉代嘌呤衍生物);对于Hayakawa等人提出的美国专利案第8,067,586号(稠合杂芳基衍生物);对于Baik等人提出的美国专利案第8,044,062号

(取代的吡啶并[2,3-d]嘧啶-7(8H)-酮化合物;对于Venkatesan等人提出的美国专利案第8,039,469号(三嗪类,包含1-(4-{[4-(二甲基氨基)哌啶-1-基]羰基}苯基)-3-[4-(4,6-二吗啉-4-基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲);对于Shima等人提出的美国专利案第8,022,205号(嘧啶衍生物);对于Garcia-Echeverria等人提出的美国专利案第7,994,170号(1,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-2-酮类);对于Bajjalieh等人提出的美国专利案第7,989,622号;对于Do等人提出的美国专利案第7,928,248号(苯并吡喃类and苯梭雪平类(benzoxepines));对于Booker等人提出的美国专利案第7,928,140号(苯并噻唑类);对于Castanedo等人提出的美国专利案第7,893,059号(噻唑并嘧啶类);对于Alexander等人提出的美国专利案第7,888,344号(稠合噻唑衍生物);对于Booker等人提出的美国专利案第7,820,665号(咪唑并哒嗪化合物,包含N-(6-(6-氯代-5-(3-(二氟甲氧基)苯基磺酰胺基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-乙酰胺;N-(5-(2-氨基-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯代吡啶-3-基)-3-(二氟甲氧基)苯磺酰胺;N-(6-(6-氯代-5-(3-(二氟甲氧基)苯基磺酰胺基)吡啶-3-基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙酰胺;N-(5-(2-氨基-3-(2-甲基吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯代吡啶-3-基)-3-(二氟甲氧基)苯磺酰胺;N-(6-(6-氯代-5-(3-(二氟甲氧基)苯基磺酰胺基)吡啶-3-基)-3-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)乙酰胺;N-(5-(2-氨基-3-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯代吡啶-3-基)-3-(二氟甲氧基)苯磺酰胺;或N-(5-(2-氨基-3-(1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-2-氯代吡啶-3-基)-3-(二氟甲氧基)苯磺酰胺);对于Nuss等人提出的美国专利案第7,767,699号;对于Garcia-Echeverria等人提出的美国专利案第7,667,039号(1,3-二氢-咪唑并[4,5-c]喹啉-2-酮类,包含2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-yl,2,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈及4-甲苯磺酸2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-yl,2,3-二氢-咪唑[4,5-c]喹啉-1-基)-苯基]-丙腈盐);对于Zask等人提出的美国专利案第7,666,091号(17-羟基渥曼青霉素类似物);对于Jackson等人提出的美国专利案第7,598,377号((±)-7-甲基-2-吗啉-4-基-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮、(±)-2-({1-[7-甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]乙基}氨基)苯甲酸、(±)-2-({1-[7-甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]乙基}氨基)苯甲腈、(±)甲基2-({1-[7-甲基-2-(吗啉-4-基)-4-氧代-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基]乙基}氨基)苯甲酸、及(±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-{{2-(2H-四唑-5-基)苯基}氨基}乙基)-吡啶并[1,2-a]嘧啶-4-酮);对于Feng等人提出的美国专利案第7,592,342号(喹啉衍生物,包含N-{2-(甲基氧基)-5-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺、2,4-二氟代-N-{5-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺、2,6-二氟代-N-{5-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺、2,4-二氟代-N-{2-(甲基氧基)-5-[3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺、及N-[5-(3-{{1-[2-(二甲基氨基)乙基]-1H-吡唑-4-基}-6-喹啉基}-3-吡啶基}苯磺酰胺);对于Knight等人提出的美国专利案第7,585,868号(取代的吡唑并[3,4-d]嘧啶类);对于Shimada等人提出的美国专利案第7,511,041号(稠合的吡咯-嘧啶衍生物);对于Nuss等人提出的美国专利案第7,423,148号;对于Hayakawa等人提出的美国专利案第7,173,029号(稠合的杂芳基衍生物);对于Hayakawa等人提出的美国专利案第7,039,915号(稠合的杂芳基衍生物);对于Sadhu等人提出的美国专

利案第6,949,535号;对于Melese等人提出的美国专利案第6,908,932号;对于Melese等人提出的美国专利案第6,894,055号(噻吩并-2',3':5,6-嘧啶并[3,4-a]-1,2,4-三唑衍生物);对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,838,457号(稠合的杂芳基衍生物);对于Sadhu等人提出的美国专利案第6,800,620号;对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,770,641号(稠合的杂芳基衍生物);对于Sadhu等人提出的美国专利案第6,667,300号;对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,653,320号(咪唑并吡啶衍生物,包含3-(6-溴代-2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基-2-甲基-5-硝基苯基砜;3-(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基-2-甲基-5-硝基苯基砜;及6-氯代-3-[2-(2-甲基-5-硝基苯磺酰基)噻唑-4-基]咪唑并[1,2-a]吡啶);对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,608,056号(稠合的杂芳基衍生物,包含3-(4-吗啉代吡啶[4,3-d]嘧啶-2-基)苯酚、3-(4-吗啉代吡啶[3,2-d]嘧啶-2-基)苯酚,及3-(4-吗啉代吡啶[3,4-d]嘧啶-2-基)苯酚);对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,608,053号(稠合的杂芳基衍生物,包含6-氨基-3'-(4-吗啉代吡啶[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基)烟酰胺;4-(4-吗啉代吡啶[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯胺;3-(4-吗啉代吡啶[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基)苯胺;4-吗啉代-2-[3-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]吡啶并[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶;及3'-(4-吗啉代吡啶[3',2':4,5]咪唑并[3,2-d]嘧啶-2-基)丙烯酰胺);对于Sadhu等人提出的美国专利案第6,518,277号;对于Hayakawa等人提出的美国专利案第6,403,588号(咪唑衍生物,包含2'-[(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1',2-二甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼;2'-[(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-2-乙基-1'-甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼;3-({2-[(6-溴代咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1-甲基肼}磺酰基)-4-甲基苯甲腈;2'-[(6-氟代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1',2-二甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼;2-氨基-2'-[(6-氯代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1'-甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼;2'-[(6-氯代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1'-甲基-5-硝基-2-(2,2,2-三氟乙氧基)苯磺酰基酰肼;6-溴代-3-{{(2-甲基-5-硝基苯磺酰基)(2-吗啉代乙基)亚胍基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶;6-氯代-3-{{(甲基)(2-甲基-5-硝基苯磺酰基)亚胍基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶;3-{{(甲基)(2-甲基-5-硝基苯磺酰基)亚胍基}甲基}咪唑并[1,2-a]吡啶-6甲腈;5-氰基-2'-[(6-氟代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1',2-二甲基苯磺酰基酰肼;5-氰基-2'-[(6-氟基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-1',2-二甲基苯磺酰基酰肼;1',2-二甲基-2'-[(6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-5-硝基苯磺酰基酰肼;2'-[(6-氯代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-2-(1H-咪唑-1-基)-1'-甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼;2'-[(6-氯代咪唑[1,2-a]吡啶-3-基)亚甲基]-2-二甲基氨基-1'-甲基-5-硝基苯磺酰基酰肼);通过Chau等人提出的美国专利申请公开案第2013/0165483号;通过Chau等人提出的美国专利申请公开案第2013/0165472号;通过Chau等人提出的美国专利申请公开案第2013/0165464号;通过Caravatti等人提出的美国专利申请公开案第2013/0165436号(二氢-苯并-恶嗪和二氢-吡啶并-恶嗪衍生物);通过Rivero等人提出的美国专利申请公开案第2013/0157977号(苯并咪唑硼酸衍生物);通过Claus等人提出的美国专利申请公开案第2013/0157976号(吡啶并[2,3-b]吡嗪衍生物);通过Hamblin等人提出的美国专利申请公开案第2013/0131080号;通过Fowler等人提出的美国专利申请公开案第2013/0116266号(唑啉酮);通过Shuttleworth等人提出的美国专利申请公开案第2013/0109688号(萘类);通

过Venkatesan等人提出的美国专利申请公开案第2013/0109670号(三嗪类);通过Cai等人提出的美国专利申请公开案第2013/0090355号(具有锌键结基的化合物);通过Li等人提出的美国专利申请公开案第2013/0059835号(杂环基胺衍生物,包含4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-乙氧基-6-甲基苯基}吡咯烷-2-酮;4-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯代-3-乙氧基-2-(2-氧代-1,3-恶唑烷-5-基)苯甲腈;6-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-甲氧基-6-甲基苯基}吗啉-3-酮;5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-甲氧基-6-甲基苯基}-1,3-恶唑烷-2-酮;4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-乙氧基-6-氟代苯基}吡咯烷-2-酮;4-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-6-氯代-3-乙氧基-2-(5-氧代吡咯烷-3-基)苯甲腈;4-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-乙氧基-6-氟代苯基}-1,3-恶唑烷-2-酮;及5-{3-[1-(4-氨基-3-甲基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基)乙基]-5-氯代-2-乙氧基-6-氟代苯基}-1,3-恶唑烷-2-酮);通过Castro等人提出的美国专利申请公开案第2013/0029984号;通过Castro等人提出的美国专利申请公开案第2013/0029982号;通过Burli等人提出的美国专利申请公开案第2013/0018057号(喹啉及喹喔啉衍生物,由通过选择性连接到一杂原子的亚烷链连接的稠合双环吡啶或嘧啶基来取代);通过Allen等人提出的美国专利申请公开案第2013/0012517号(喹啉及喹喔啉衍生物,由通过选择性连接到一杂原子的亚烷链连接的二个稠合六元芳环双环杂芳基所组成的选择性取代的双环杂芳基来选择性取代);通过Fairhurst等人提出的美国专利申请公开案第2012/0263712号(吡咯烷-1,2-二甲酰胺衍生物);通过Brown等人提出的美国专利申请公开案第2012/0252802号((阿法-取代的芳烷基氨基或杂芳烷基氨基)嘧啶基及1,3,5-三嗪基苯并咪唑);通过Baldwin等人提出的美国专利申请公开案第2012/0245171号(苯并吡唑衍生物);通过Heffron等人提出的美国专利申请公开案第2012/0245144号(苯并氧氮杂化合物);通过Lee等人提出的美国专利申请公开案第2012/0238587号(吡啶并嘧啶);通过Baldwin等人提出的美国专利申请公开案第2012/0238571号(吡啶衍生物);通过Kumar等人提出的美国专利申请公开案第2012/0232072号(咪唑并吡啶衍生物);通过Burger等人提出的美国专利申请公开案第2012/0225859号(嘧啶衍生物);通过Emde等人提出的美国专利申请公开案第2012/0220587号(吡啶基咪唑酮衍生物);通过Liang等人提出的美国专利申请公开案第2012/0202805号(6-(2-二氟代甲基-苯并咪唑-1-基)-9-[2-(4-甲磺酰基-哌嗪-1-基)-乙基]-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤;2-{6-[2-(二氟代甲基)苯并咪唑-1-基]-2-吗啉-4-基嘌呤-9-基}乙-1-醇;6-(2-二氟代甲基-苯并咪唑-1-基)-2-吗啉-4-基-9-(四氢-吡喃-4-基)-9H-嘌呤;9-仲-丁基-6-(2-二氟代甲基-苯并咪唑-1-基)-2-吗啉-4-基-9H-嘌呤;2-[6-(2-二氟代甲基-苯并咪唑-1-基)-2-吗啉-4-基嘌呤-9-基]-丙-1-醇;2-[6-(2-二氟代甲基-苯并咪唑-1-基)-2-(8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛-3-基)-嘌呤-9-基]-丙-1-醇;4-{1-(2H-3,4,5,6-四氢吡喃-4-基)-4[2-(二氟代甲基)苯并咪唑基]吡唑并[5,4-d]嘧啶-6-基}吗啉;及4-{4-[2-(二氟代甲基)苯并咪唑基]-6-吗啉-4-基吡唑并[5,4-D]嘧啶基}哌啶-4-甲基哌嗪基酮);通过Bandyopadhyay等人提出的美国专利申请公开案第2012/0190738号(4-烯丙基-苯-1,2-二醇(羟基胡椒酚));4,5-二烯丙基苯-1,2-二醇;3,4-二烯丙基苯-1,2-二醇;4-烯丙基-5-丙基苯-1,2-二醇;4,5-

二烯丙基-1,2-亚苯二醋酸;4-烯丙基-1,2-亚苯二醋酸;4-烯丙基-5-丙基-1,2-亚苯二醋酸;(E)-乙基4-(3,4-二羟基苯基)-4-甲基-2-戊烯甲酯;(E)-4-(5-乙氧基-2-甲基-5-氧代戊-3-烯-2-基)-1,2-亚苯二醋酸;3-烯丙基-苯-1,2-二醇;及3-烯丙基-1,2-亚苯二醋酸);通过Castanedo等人提出的美国专利申请公开案第2012/0178736号(双环嘧啶类);通过Dotson等人提出的美国专利申请公开案第2012/0171199号(三环化合物);通过Adams等人提出的美国专利申请公开案第2012/0165321号(喹啉衍生物);通过Li等人提出的美国专利申请公开案第2012/0157430号(N-(1-(取代的-苯基)乙基)-9H-嘌呤-6-胺衍生物);通过Shuttleworth等人提出的美国专利申请公开案第2012/0129848号(苯并[E][1,3]恶嗪-4-酮衍生物);通过Kumar等人提出的美国专利申请公开案第2012/0108627号(咪唑并[4,5-c]喹啉衍生物);通过Allen等人提出的美国专利申请公开案第2012/0077815号(氨基-取代的稠合吡啶及吡嗪衍生物);通过Taniyama等人提出的美国专利申请公开案第2012/0071475号(脲衍生物);通过Allen等人提出的美国专利申请公开案第2012/0053167号(取代的[1,3,5]三嗪-2-基衍生物);通过Hamblin等人提出的美国专利申请公开案第2012/0053166号(4-恶二唑-2-基-吡唑);通过Dotson等人提出的美国专利申请公开案第2012/0035208号(吡唑并吡啶);及通过Fowler等人提出的美国专利申请公开案第2012/0015964号(3-(2,6-二氟代-苯基)-2-[1-(9H-嘌呤-6-基氨基)-乙基]-3H-喹唑啉-4-酮)。

[1160] 定向标记抗体偶联,也被称为抗体-药物偶联,在本领域中是已知的。范例包含布雷图码凡多定(brentuximab vedotin)及曲妥珠单抗恩它星(trastuzumab emtansine)。定向抗体偶联(抗体-药物偶联或ADC)描述在对于OfIazoglu等人提出的美国专利案第8,470,329号、对于Elkins等人提出的美国专利案第8,466,260号、对于Sufi等人提出的美国专利案第8,461,117号、对于Dennis等人提出的美国专利案第8,436,147号、对于Govindan等人提出的美国专利案第8,420,086号、及对于Ebens, Jr.等人提出的美国专利案第8,394,967号、所有都通过引用并入。在定向抗体偶联(抗体-药物偶联)中,典型的,治疗剂和抗体通过可断裂的链结剂来共价连接。许多可断裂的链结剂在本领域是已知的。

[1161] 佐剂在本领域是公知的及如上所述。

[1162] 激酶抑制剂在本领域中是公知的。激酶抑制剂阻断一或更多的丝氨酸、苏氨酸、酪氨酸,或在某些情况下,在是激酶底物蛋白质中的组氨酸残基的磷酸化。许多激酶调节细胞增殖和代表用于化疗的目标。激酶抑制剂可以是小分子、单株抗体、或RNA适体(RNA aptamers)。小分子激酶抑制剂包含但不限于,阿法替尼、阿西替尼(axitinib)、波舒替尼、克里唑蒂尼(crizotinib)、达沙替尼、厄洛替尼、福他替尼(fostamatinib)、吉非替尼、依鲁替尼(ibrutinib)、拉帕替尼(lapatinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、木利替尼(mubritinib)、尼洛替尼、帕唑帕尼(pazopanib)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、SU6656((3Z)-N,N-二甲基-2-氧代-3-(4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-2-基亚甲基)-2,3-二氢-1H-吡啶-5-磺酰胺)、托法替尼(tofacitinib)、凡德他尼(vandetanib)和威罗菲尼(vemurafenib)。单株抗体的激酶抑制剂包括但不限于,贝伐单抗、西妥昔单抗(cetuximab)、帕尼单抗(panitumumab)、兰尼单抗(ranibizumab)和曲妥单抗(trastuzumab)。RNA适体的激酶抑制剂包含但不限于,哌加他尼(pegaptinib)。

[1163] 本发明的另一方面是一种改善次佳给予药物治疗的效力及/或降低其副作用的组合物,所述次佳给予药物治疗包含一替代方案选自下列组成的一族群:

[1164] (i)一治疗有效量的一改性治疗剂,或者一治疗剂或改性治疗剂的一衍生物、类似物或前驱药物,其中所述改性治疗剂或所述治疗剂或改性治疗剂的所述衍生物、类似物或前驱药物和一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗功效或降低的副作用;

[1165] (ii)一组合物包含:

[1166] (a)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物;以及

[1167] (b)至少一额外治疗剂、受到化疗增敏处理的治疗剂、受到化疗增效处理的治疗剂、稀释剂、赋形剂、溶剂系统、药物输送系统或改善所述治疗剂的活性或效力的药剂、(a)的所述改性治疗剂或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,其中所述组合物与一未改性治疗剂相比具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[1168] (iii)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,并入一剂型内,其中被并入所述剂型的所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[1169] (iv)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,并入到一剂量套件及包装,其中被并入所述剂量套件及包装的所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[1170] (v)一治疗有效量的一治疗剂、一改性治疗剂、或一治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,受到一原料药产物改善处理,其中所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物受到所述原料药产物改善处理,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;

[1171] (vi)一治疗有效量的一治疗剂或一治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物,其中所述治疗剂,或所述治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物是被优化以增加一免疫应答;以及

[1172] (vii)一组合物包含:

[1173] (a)一治疗有效量的一治疗剂或一治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物;以及

[1174] (b)至少一免疫佐药以刺激一免疫应答;

[1175] 其中所述治疗剂、所述改性治疗剂,或所述治疗剂或改性治疗剂的衍生物、类似物或前驱药物受到所述原料药产物改善处理,与一未改性治疗剂相比,具有增加的治疗效力或降低的副作用;其中所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,所述改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物的修饰,且所述衍生物、类似物或前驱药物是一比生群或一比生群的衍生物或类似物的衍生物、类似物或前驱药物。

[1176] 在一替代方案中,所述组合物包含一种改善次选施用药物治疗的效力及/或降低其副作用的组合物,所述次选施用药物治疗包含一治疗有效量的一治疗剂或改性治疗剂,或者一治疗剂或改性治疗剂的一衍生物、类似物或前药,其中所述治疗剂或改性治疗剂、所述治疗剂或改性治疗剂的所述衍生物、类似物或前药,具有提高的治疗效果或降低的副作用,其中所述组合物:

[1177] 包括至少一原料药产物改善;

[1178] (b)是被制成一特定剂量型态;

[1179] (c)包括一药物偶联形式;

[1180] (d)包括一复合的类似物;或

[1181] (e)包括一前药;

[1182] 其中所述治疗剂、所述改性治疗剂或一治疗剂或改性治疗剂的所述衍生物、类似物或前药和一未改性治疗剂相比,受到所述原料药产物改善处理而具有增加的治疗功效或降低的副作用;其中所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,所述改性治疗剂是一比生群改性物或一比生群的类似物或衍生物,且所述衍生物、类似物或前药是一比生群的衍生物、类似物或前药,或是一比生群的衍生物或类似物。

[1183] 在另一替代方案中,所述组合物包含一种改善次选施用药物治疗的效力及/或降低其副作用的组合物,所述次选施用药物治疗包含一治疗有效量的一治疗剂或改性治疗剂,其中所述组合物:

[1184] (a)是被配制用于一剂量调整的计划;;

[1185] (b)是被配制用于一变更或调整给药途径的计划;

[1186] (c)是被配制用于一变更或调整给药时间表的计划;

[1187] (d)是被配制用于一选择适当使用的适应症的计划;

[1188] (e)是被配制用于一选择适当使用疾病阶段的计划;

[1189] (f)是被配制用于一选择适当使用额外适应症的计划;

[1190] (g)是被配制用于一选择适当病患来使用所述组合物的计划;

[1191] (h)是被配制用于一选择适当病患或疾病表型来使用所述组合物的计划;

[1192] (i)是被配制用于一选择适当病患或疾病基因型来使用所述组合物的计划;

[1193] (j)是被配制用于一前/后治疗管理的计划;

[1194] (k)是被配制用于一替代医学/治疗支持的计划;

[1195] (l)是被配制用于一生物治疗改进的计划;

[1196] (m)是被配制用于一生物治疗抵抗调节的计划;

[1197] (n)是被配制用于一放射治疗改进的计划;

[1198] (o)是被配制用于一采用新作用机制于其治疗活性的计划;

[1199] (p)是被配制用于一选择靶向细胞群疗法的计划;

[1200] (q)是被配制用于一调节DNA甲基化的计划;

[1201] (r)是被配制用于一抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍的计划;

[1202] (s)是被配制用于一抑制生存素的计划;

[1203] (t)另外包含一稀释剂;

[1204] (u)溶剂系统另外包含一溶剂系统;

[1205] (v)另外包含一赋形剂;

[1206] (w)是并入到一剂量套件及包装;

[1207] (x)包含一药物输送系统;或者

[1208] (y)是被配制以优化一免疫应答;

[1209] 其中与单独施用且未在所述组合物中的所述治疗剂或未改性治疗剂相比,在所述组合物中的所述治疗剂或所述改性治疗剂表现出增加的治疗效力或降低副作用,其中所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述改性治疗剂是比生群或一比

生群的衍生物或类似物的修饰。

[1210] 在又一替代方案中,所述组合物包含一种改善次选施用药物治疗的效力及/或降低其副作用的组合物,所述次选施用药物治疗包含一治疗有效量的一治疗剂或改性治疗剂,其中所述组合物另外包含:

[1211] (a)一额外治疗剂;

[1212] (b)受到化疗增敏处理的一治疗剂;

[1213] (c)受到化疗增效处理的一治疗剂;

[1214] (d)一第二治疗剂以形成一多重药物系统;

[1215] (e)改善所述治疗剂或改性治疗剂的活性的一药剂;

[1216] (f)至少一生存素调节剂或抑制剂;

[1217] (g)至少一多重药物抗性逆转剂;

[1218] (h)至少一定位抗体偶联物;

[1219] (i)至少一佐药;或

[1220] (j)一额外治疗剂适合于和所述治疗剂在一组合方案中使用,其中所述治疗剂与所述额外治疗剂的用量是被选择的,使所述治疗剂及所述额外治疗剂都提供其有效活性;其中与单独施用且未在所述组合物中的所述治疗剂或未改性治疗剂相比,在所述组合物中的所述治疗剂或所述改性治疗剂表现出增加的治疗效力或降低副作用,其中所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物的修饰。

[1221] 当所述组合物被配制用于一剂量调整的计划,或用于一变更或调整给药时间表的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所欲剂量、剂量范围或所期待的给药时间表来制定所述组合物,考虑这些变数作为所述组合物药所使用的疾病或状况的状态或进程,其它治疗剂、病患性别、年龄及体重,以及药物代谢动力学的考量,如肝或肾功能。当所述组合物被配制用于一变更或调整给药途径的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所述组合物的物理特性,如物理形态、流动性以及所述组合物与所期望的给药途径的相容性。当所述组合物被配制用于一选择适当使用的适应症、适当使用的疾病阶段、适当使用的额外适应症或选择适当病患来使用所述组合物的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期待的需求来配制所述组合物,包括治疗目标、副作用或毒性的可能性,以及所欲治疗的疾病的严重性或阶段。当所述组合物是被配制用于一选择适当病患或疾病表型或基因型来使用所述组合物的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期待的要求来配制所述组合物,包括所涉及的特殊表型或基因型、在目标系标中体细胞突变的可能性以及目标细胞发生药物抗性的潜力。当所述组合物是配制用于一前/后治疗准备或一替代医学/治疗支持的计划时,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求来制定所述组合物,包括与其他施用药剂或使用方法之间的相容性及有害作用的缺乏。当所述组合物是被配制用于一生物治疗改进的计划或生物治疗抵抗调节,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求制定所述组合物,包括与生物治疗剂之间的相容性,以及有害反应及副作用的缺乏。当所述组合物是被配制用于一放射治疗改进的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求制定所述组合物,包括与施用放射线的方法的相容性,以及有害反应和副作用的缺乏。当所述组合物是被配制用于一采用新作用机制于其治疗活性的计划,所属技术领域的技术人员可以根

据所期望的要求来制定所述组合物,包括新作用机制的范围、新作用机制的目标,包括细胞、组织或受体,以及副作用及有害反应的缺少。当所述组合物是被配制用于一选择靶向细胞群疗法的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求来制定所述组合物,包括期望目标细胞的特性、治疗剂或药剂在所述组合物中以活性形态被携带至目标细胞的能力,以及副作用及有害反应的缺少。当所述组合物是被配制用于一调节DNA甲基化的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求来制定所述组合物,包括调节DNA甲基化所需的剂量、治疗剂或药剂在所述组合物中以活性形态被携带至目标细胞的能力,以及副作用及有害反应的缺少。当所述组合物是被配制用于一抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求来制定所述组合物,包括抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍所需剂量、治疗剂或药剂在所述组合物中被携带至抑制端粒酶或诱导端粒功能障碍所需的细胞的能力,以及副作用及有害反应的缺少。当所述组合物被配制用于一抑制生存素的计划,所属技术领域的技术人员可以根据所期望的要求来制定所述组合物,包括抑制生存素所需剂量、治疗剂或药剂被携带至抑制生存素所需的细胞的能力,以及副作用及有害反应的缺少。其它涉及制备医药组合物的因子或变数根据本发明将会被所属技术领域的技术人员一并考虑在内。

[1222] 组合物的制造方法是所属技术领域所公知的技术。此制造方法被公开于Lorenz等人的美国专利申请公开号2014/0179749;Baker等人的美国专利申请公开号2014/0179712(片剂);Lomryd等人的美国专利号7,094,545(固体剂型);Bettencourt的美国专利申请公开号2014/0179768(乳化剂);Kim等人的PCT国际专利申请公开号W0 2007/136219(克癌易注射剂);Singh等人的美国专利申请公开号2014/0179738(口服制剂);Jaroskova等人的美国专利申请公开号2014/0179732;Gutterman等人的美国专利申请公开号2014/0179624;German等人的PCT国际专利申请公开号W0 2008/107452;Desai的美国专利申请公开号2014/0186447(纳米粒组合物);Gould-Fougerite等人的美国专利申请公开号2014/0186430(共整合医药组合物);Manning等人的美国专利申请公开号2014/0186361(稳定水溶液制剂);Sabbadini等人的美国专利申请公开号2014/0186339(眼部给药制剂);以及Bittorf等人的美国专利申请公开号2014/0183786(喷雾干燥方法以制备医药

[1223] 医药组合物的制造方法进一步描述于S.K.Niazi所著的“Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations”(2nd ed., Informa Healthcare USA, New York, NY, 2009)。第1卷是“Compressed Solid Products”;第2卷是“Uncompressed Solid Products”;第3卷是“Liquid Products”;第4卷是“Semisolid Products”;第5卷是“Over-the-Counter Products”;以及第6卷是“Sterile Products”。

[1224] 使用于制备医药组合物的共沉淀(co-precipitation)公开于Butler的美国专利号5,985,326,在此一并列入本文参照。

[1225] 使用替代盐类于制备医药组合物公开于S.L.Morissette的“High-Throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, Co-Crystals and Solvates of Pharmaceutical Solids”*Adv. Drug Deliv. Rev.* 56:275-300(2004)。当一治疗活性成分出现于一组合物中,或使用于根据本发明的一方法中,是以结晶形态存在的,所述结晶化合物可存在或制备一或多个多态形式。这些多态形式可在生物利用性或其他性质上不相同,且可以起因于,例如,用于结晶的溶剂、温度或冷却速度不同,或在结晶方法中的其他因素。

[1226] 通常情况下,所述组合物对于癌症治疗具有增加的效力或降低的副作用。通常情况下,所述未改性治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,如上所述,所述改性治疗剂是一比生群改性物或一比生群的衍生物或类似物的修饰,且所述衍生物、类似物或前药是一比生群或一比生群的衍生物或类似物的一衍生物、类似物或前药。

[1227] 在一个替代方案中,所述组合物包含一药物组合,其包含:

[1228] (i)比生群或一比生群的衍生物或类似物;以及

[1229] (ii)一额外治疗剂选自下列所组成的一族群:

[1230] (a)伪核苷;

[1231] (b)伪核苷酸;

[1232] (c)胸苷酸合成酶抑制剂;

[1233] (d)信号转导抑制剂;

[1234] (e)顺铂或铂的类似物;

[1235] (f)烷化剂;

[1236] (g)抗微管蛋白剂;

[1237] (h)抗代谢产物;

[1238] (i)黄连素;

[1239] (j)芹菜素;

[1240] (k)秋水仙碱或其类似物;

[1241] (l)染料木黄酮;

[1242] (m)依托泊苷;

[1243] (n)阿糖胞苷;

[1244] (o)喜树碱;

[1245] (p)长春花生物碱;

[1246] (q)拓朴异构酶抑制剂;

[1247] (r)5-氟尿嘧啶;

[1248] (s)姜黄素;

[1249] (t)迷迭香酸;

[1250] (u)米托胍脞;

[1251] (v)甲异靛;

[1252] (w)伊马替尼;

[1253] (x)达沙替尼;

[1254] (y)尼洛替尼;

[1255] (z)表观遗传调节剂;

[1256] (aa)转录因子抑制剂;

[1257] (ab)紫杉醇;

[1258] (ac)高三尖杉酯碱;

[1259] (ad)比哆醛;

[1260] (ae)锗螺胺;

[1261] (af)咖啡因;

- [1262] (ag)烟酰胺;
- [1263] (ah)甲基乙二醛双胍基脲;
- [1264] (ai)PARP抑制剂;
- [1265] (aj)EGFR抑制剂;
- [1266] (ak)布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂;
- [1267] (al)酰胺双-[硫代-酰肼]酰胺;
- [1268] (am)琥珀酰亚胺或马来酰亚胺衍生物作为拓扑异构酶II的抑制剂;
- [1269] (an)组蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制剂;
- [1270] (ao)免疫刺激物;
- [1271] (ap)端粒酶抑制剂;
- [1272] (aq)Her2表现或活性的抑制剂;
- [1273] (at)雌激素受体表现或活性的抑制剂;
- [1274] (as)关联于一特定肿瘤目标的一抗原的表现或活性抑制剂;
- [1275] (at)鸟粪嘌呤四股结构配体;
- [1276] (au)多环溶血磷脂受体拮抗剂;
- [1277] (av)抗-CTGF药剂;
- [1278] (aw)髓样分化诱导剂;
- [1279] (ax)键结到一肿瘤相关抗原的共价双抗体;
- [1280] (ay)双特异性抗体具有一细胞穿透定子以及一细胞内靶标结合定子;
- [1281] (az)多结构域分子,包含一细胞键结配体键结到肿瘤基质内的细胞,所述肿瘤基质为内皮细胞、纤维母细胞或免疫细胞及抑制无义介导的衰变途径的一寡核苷酸;
- [1282] (ba)键结至一部份CD44蛋白的肿瘤特定抗体,或衍生自此抗体的轻链或重链互补决定区的一结合蛋白;
- [1283] (bb)CXCR4抑制剂;
- [1284] (bc)丙酮酸脱氢酶激酶(PDK1)抑制剂;
- [1285] (bd)肝配蛋白受体靶向剂;
- [1286] (be)Ax1的结合蛋白;
- [1287] (bf)Wnt途径抑制剂和MAPK途径抑制剂一起使用;
- [1288] (bg)TEC家族激酶抑制剂;
- [1289] (bh)具有蛋白酶体活性的取代巨环化合物;
- [1290] (bi)肽基PACE4抑制剂;
- [1291] (bj)氮杂吡啶衍生物作为JAK3抑制剂;
- [1292] (bk)Myc抑制剂;
- [1293] (bl)弗林与其他原蛋白转化酶的抑制剂;
- [1294] (bm)GPBP-1抑制剂,可选择与一p21抑制剂一起使用;以及
- [1295] (bn)PGE₂抑制剂。
- [1296] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1297] 在另一替代方案中,所述组合物包含:

- [1298] (i)比生群或一比生群的衍生物或类似物;以及
- [1299] (ii)受到化疗增敏处理的一治疗剂,选自下列组成的一族群:
- [1300] (a)拓朴异构酶抑制剂;
- [1301] (b)伪核苷;
- [1302] (c)伪核苷酸;
- [1303] (d)胸苷酸合成酶抑制剂;
- [1304] (e)信号转导抑制剂;
- [1305] (f)顺铂或铂的类似物;
- [1306] (g)烷化剂;
- [1307] (h)抗微管蛋白剂;
- [1308] (i)抗代谢产物;
- [1309] (j)黄连素;
- [1310] (k)芹菜素;
- [1311] (l)秋水仙碱或一秋水仙碱的类似物;
- [1312] (m)染料木黄酮;
- [1313] (n)依托泊苷;
- [1314] (o)阿糖胞苷;
- [1315] (p)喜树碱;
- [1316] (q)长春花生物碱;
- [1317] (r)5-氟尿嘧啶;
- [1318] (s)姜黄素;
- [1319] (t)迷迭香酸;以及
- [1320] (u)米托胍脞。
- [1321] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1322] 在另一替代方案中,所述组成物包含:
- [1323] (i)比生群或一比生群的衍生物或类似物;以及
- [1324] (ii)一治疗剂,受到选自下列组成的一族群中的化疗增效法处理
- [1325] (a)拓朴异构酶抑制剂;
- [1326] (b)伪核苷;
- [1327] (c)伪核苷酸;
- [1328] (d)胸苷酸合成酶抑制剂;
- [1329] (e)信号转导抑制剂;
- [1330] (f)顺铂或铂的类似物;
- [1331] (g)烷化剂;
- [1332] (h)抗微管蛋白剂;
- [1333] (i)抗代谢产物;
- [1334] (j)黄连素;
- [1335] (k)芹菜素;

- [1336] (l)秋水仙碱或一秋水仙碱的类似物；
- [1337] (m)染料木黄酮；
- [1338] (n)依托泊苷；
- [1339] (o)阿糖胞苷；
- [1340] (p)喜树碱；
- [1341] (q)长春花生物碱；
- [1342] (r)5-氟尿嘧啶；
- [1343] (s)姜黄素；
- [1344] (t)迷迭香酸；以及
- [1345] (u)米托胍脞。
- [1346] 通常情况下，在此组合中，所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1347] 在又一替代方案中，所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物，且所述氨萘菲特或比生群的衍生物或类似物受到一原料药产物改善处理，其中所述原料药产物改善选自下列所组成的一族群：
- [1348] (a)制备成一游离碱型态；
- [1349] (b)形成盐类；
- [1350] (c)制备成一同质晶体构造；
- [1351] (d)非晶构造；
- [1352] (e)制备成一纯异构体；
- [1353] (f)提高纯度；
- [1354] (g)以较低残留的溶剂量制备；以及
- [1355] (h)以较低残留的重金属量制备。
- [1356] 通常情况下，在此组合中，所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1357] 在又一替代方案中，所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物，且所述组合物包含一稀释剂，其中所述稀释剂选自下列组成的一族群：
- [1358] (a)一乳化物；
- [1359] (b)二甲基亚砷(DMSO)；
- [1360] (c)N-甲基甲酰胺(NMF)；
- [1361] (d)二甲基甲酰胺(DMF)；
- [1362] (e)二甲基乙酰胺(DMA)；
- [1363] (f)乙醇；
- [1364] (g)苯甲醇；
- [1365] (h)注射用的含葡萄糖的水；
- [1366] (i)聚氧乙烯蓖麻油；
- [1367] (j)环糊精；以及
- [1368] (k)PEG。
- [1369] 通常情况下，在此组合中，所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生

群。

[1370] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述组合物包含一溶剂系统,其中所述溶剂系统选自下列所组成的一族群:

[1371] (a)一乳化物;

[1372] (b)DMSO;

[1373] (c)NMF;

[1374] (d)DMF;

[1375] (e)DMA;

[1376] (f)乙醇;

[1377] (g)苯甲醇;

[1378] (h)注射用的含葡萄糖的水;

[1379] (i)聚氧乙烯蓖麻油;

[1380] (j)PEG;以及

[1381] (k)盐系统。

[1382] 通常情况下,在此组合物中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。

[1383] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述组合物包含一赋形剂,其中所述赋形剂选自下列所组成的一族群:

[1384] (a)甘露醇;

[1385] (b)白蛋白;

[1386] (c)EDTA;

[1387] (d)亚硫酸氢钠;

[1388] (e)苯甲醇;

[1389] (f)碳酸盐缓冲液;

[1390] (g)磷酸盐缓冲液;

[1391] (h)PEG;

[1392] (i)维生素A;

[1393] (j)维生素D;

[1394] (k)维生素E;

[1395] (l)酯酶抑制剂;

[1396] (m)细胞色素P450抑制剂;

[1397] (n)多重药物抗性(MDR)抑制剂;

[1398] (o)有机树脂;以及

[1399] (p)洗涤剂。

[1400] 通常情况下,在此组合物中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。

[1401] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是被合并入一剂量型态选自下列所组成的群组;

[1402] (a)片剂;

- [1403] (b)胶囊；
- [1404] (c)外用凝胶；
- [1405] (d)外用乳霜；
- [1406] (e)贴片；
- [1407] (f)栓剂；
- [1408] (g)冷冻剂型填充物；
- [1409] (h)立即释放制剂；
- [1410] (i)缓慢释放制剂；
- [1411] (j)控制释放制剂；
- [1412] (k)液体胶囊；以及
- [1413] (l)脂质体制剂。
- [1414] 通常情况下，在此组合物中，所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1415] 在又一替代方案中，所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物，且所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是并入到一剂量套件及包装，选自琥珀色瓶子以避免光照和具有特殊涂层的阻断物以改善贮存稳定性所组成的一族群。
- [1416] 通常情况下，在此组合物中，所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1417] 在又一替代方案中，所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物，且所述组合物包含一药物输送系统选自下列组成的一族群：
- [1418] (a)口服剂型；
- [1419] (b)纳米晶；
- [1420] (c)纳米粒；
- [1421] (d)共溶剂；
- [1422] (e)浆料；
- [1423] (f)糖浆；
- [1424] (g)生物可消化聚合物；
- [1425] (h)脂质体；
- [1426] (i)缓慢释放可注射凝胶；
- [1427] (j)微球；
- [1428] (k)两亲性嵌段共聚物系统；
- [1429] (l)乳化媒介物，包含通过可生物相容的表面活性剂稳定化的一 α -生育酚的乳化物；
- [1430] (m)可生物降解聚合物组合物，在所述聚合物骨架中包含磷及脱氨基酪氨酰L-酪氨酸的键结；
- [1431] (n)大致无水的、可注射的半固体组合物，包含一不溶于水的脂肪酸基质及一细胞生长抑制剂；
- [1432] (o)亲油性媒介物；
- [1433] (p)酸碱值依赖性的载体，包括一化合物，具有至少一个可游离的基团；

[1434] (q)酸碱值依赖性的载体,包括一单羧酸,具有至少8个碳及大致小于以重量计为10%的两性离子磷脂;以及

[1435] (r)脂质体,包含所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物随后,在所述组合物的使用中,通过包含一引发剂的一脂质纳米粒的施用。

[1436] 通常情况下,在此组合物中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。

[1437] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是以一药物偶联形式出现于所述组合物中,所述药物偶联形式选自下列所组成的一族群:

[1438] (a)一聚合物系统;

[1439] (b)聚乳酸;

[1440] (c)聚乙交酯;

[1441] (d)氨基酸;

[1442] (e)肽类;

[1443] (f)多价连接物;

[1444] (g)偶联到脂肪酸;

[1445] (h)偶联到脂肪醇;

[1446] (i)偶联到弹性蛋白样肽;

[1447] (j)与多克隆或单克隆抗体、蛋白质或肽类偶联;

[1448] (k)通过一带电荷或预带电荷交联剂与细胞键结剂偶联;

[1449] (l)偶联到靶向于肿瘤标记物的抗体;

[1450] (m)可生物降解聚合物-生物活性基团的偶联物;

[1451] (n)与具有一二级碱性氮原子的2-硝基咪唑化合物及一连接物偶联;

[1452] (o)与阶梯支架聚醚化合物偶联,所述阶梯支架聚醚化合物包括衍生自布雷凡诺、布雷维欣、塔穆拉米、短裸甲藻毒素、半短裸甲藻毒素、黑儿茶及甘比亚酸的那些化合物;

[1453] (p)偶联到抗体,所述抗体具有一或多个非天然氨基酸残基位于重或轻链中的特定位置;

[1454] (q)偶联到一唾液酸粘附素键结基团;

[1455] (r)脱镁叶绿酸盐- α 偶联物;

[1456] (s)偶联到多成分纳米链;

[1457] (t)偶联到可激活抗体,其包含一掩蔽基团、一可裂解基团以及一特定键结到介白素-6的抗体;

[1458] (u)包括亲水性连接物的偶联物;

[1459] (v)偶联到特定对p97的抗体;

[1460] (w)包括结合一叠氮基的一改性氨基酸的偶联物;

[1461] (x)偶联到白蛋白;以及

[1462] (y)偶联到叶酸。

[1463] 通常情况下,在此组合物中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。

[1464] 在又一替代方案中,所述治疗剂是一改性比生群或一比生群的改性衍生物或类似物,且所述改性是选自下列组成的一族群:

[1465] (a)改造侧链以增加或降低亲油性;

[1466] (b)一额外化学功能性的新增以改造由反应性、电子亲和性以及键结量所组成的一族群中选出的一特性;以及

[1467] (c)盐形态的改造。

[1468] 通常情况下,在此组合中,所述改性比生群或所述比生群的改性衍生物或类似物是一改性比生群。

[1469] 在又一替代方案中,根据本发明的一组合,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是一前药系统的形态,其中所述前药系统选自下列组成的一族群:

[1470] (a)酶敏感酯类;

[1471] (b)二聚体;

[1472] (c)席夫碱;

[1473] (d)比哆醛错合物;

[1474] (e)咖啡因错合物;

[1475] (f)纤溶酶原激活的前药;以及

[1476] (g)药物靶向错合物,其包含:一靶向载体分子,选择性地分布于一定细胞型或含有所述特定细胞型的组织;一连接物,通过一分子做出响应,所述分子在所述特定细胞型周边呈现一有效浓度;以及一治疗活性剂,被携至所述特定细胞型;以及

[1477] (h)一前药分子,包含:一比生群的偶联物或一比生群的衍生物或类似物、一特异性蛋白酶可裂解肽,以及可选的,具有所述前药分子在靠近癌细胞或在所述癌细胞内的一蛋白水解酶降解所述特异性蛋白酶可裂解肽之前大致无活性的一靶向肽。

[1478] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或比生群的衍生物或类似物是比生群。

[1479] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述组合另外包含至少一额外治疗剂以形成一多重药物系统,其中所述至少一额外治疗剂选自下列所组成的一族群:

[1480] (a)多重药物抗性抑制剂;

[1481] (b)特定药物抗性抑制剂;

[1482] (c)选择酵素的特定抑制剂;

[1483] (d)信号转导抑制剂;

[1484] (e)甲异靛;

[1485] (f)伊马替尼;

[1486] (g)羟基尿素;

[1487] (h)达沙替尼;

[1488] (i)卡培他滨;

[1489] (j)尼洛替尼;

[1490] (k)修复抑制剂;

[1491] (l)具有不重复副作用的拓朴异构酶抑制剂;

- [1492] (m)PARP抑制剂;
- [1493] (n)一紫杉烷;
- [1494] (o)阿糖胞苷;
- [1495] (p)微小管抑制剂;
- [1496] (q)EGFR抑制剂;以及
- [1497] (r)HDAC抑制剂。
- [1498] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1499] 在又一替代方案中,所述治疗剂是比生群或一比生群的衍生物或类似物,且所述组合另外包含至少一药剂,用以改善所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物的活性或效力,其中用以改善所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物的活性或效力的所述至少一药剂选自下列所组成的一族群:
- [1500] (i)烟酰胺;
- [1501] (ii)咖啡因;
- [1502] (iii)粉防己碱;以及
- [1503] (iv)黄连素。
- [1504] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1505] 在又一替代方案中,所述组合包含一治疗有效量的比生群或一比生群的衍生物、类似物或前药,其中所述比生群或所述比生群的衍生物、类似物或前药是被优化以增加一免疫应答。
- [1506] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1507] 在又一替代方案中,所述组合包含:
- [1508] (a)一治疗有效量的比生群所一比生群的衍生物、类似物或前药;以及
- [1509] (b)至少一佐药用于刺激一免疫应答。
- [1510] 适当的免疫佐药如上面所描述。
- [1511] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1512] 在又一替代方案中,所述组合包含:
- [1513] (a)一治疗有效量的比生群所一比生群的衍生物或类似物;以及
- [1514] (b)一多重药物抗性逆转剂。
- [1515] 通常情况下,所述多重药物抗性逆转剂是维拉帕米。
- [1516] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生群。
- [1517] 在又一替代方案中,所述组合包含:
- [1518] (a)一治疗有效量的比生群所一比生群的衍生物或类似物;以及
- [1519] (b)一额外治疗剂,适合于和所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物在一组合方案中使用;
- [1520] 其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物与所述额外治疗剂的用量是被选择的,使所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物及所述额外治疗剂都提供其有效活性。
- [1521] 通常情况下,在此组合中,所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是比生

群。

[1522] 通常情况下,在此组合物中,所述额外治疗剂选自下列组成的一族群:

[1523] (a)一诱导免疫活性的药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1524] (b)一诱导巨噬细胞激活的药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1525] (c)一细胞激素,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1526] (d)一端粒酶抑制药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1527] (e)一生存素抑制药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1528] (f)一诱导去甲基化药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1529] (g)一佐药,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1530] (h)一抗体,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1531] (i)一先天或自适应免疫刺激剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1532] (j)一检查点抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1533] (k)一mTOR拮抗剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1534] (l)一Akt抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1535] (m)一缺口抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1536] (n)一HSP抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1537] (o)一磷脂酰3-激酶抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1538] (p)一激酶抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一化疗剂;

[1539] (q)一诱导端粒酶抑制药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1540] (r)一细胞激素,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1541] (s)一生存素抑制药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂;

[1542] (t)一诱导去甲基化药剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作

为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1543] (u)一佐药,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1544] (v)一抗体,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1545] (w)一先天或自适应免疫刺激剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1546] (x)一检查点抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1547] (y)一mTOR拮抗剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1548] (z)至少一Akt抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1549] (aa)一缺口抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1550] (ab)一HSP抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；

[1551] (ac)一磷脂酰3-激酶抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂；以及

[1552] (ad)一激酶抑制剂,其中所述比生群或所述比生群的衍生物或类似物是作为一诱导巨噬细胞激活的药剂。

[1553] 通常情况下,所述组合物是被优化以治疗一过度增生疾病。通常情况下,所述过度增生疾病是癌症。通常情况下,所述癌症是一癌症型态选自乳腺癌,(包括难治性乳腺癌以及三阴性乳腺癌)、急性髓细胞性白血病、儿童急性白血病、淋巴瘤及卵巢癌所组成的一族群。

[1554] 在一替代方案中,所述组合物是配制用于静脉内、腹腔内或皮下注射。所述组合物可选择被配制用于其它给药途径,例如但不限于,是中央或周边静脉给药、囊内给药(特别是使用于治疗膀胱癌)、鞘内给药及动脉内给药。

[1555] 当根据本发明的医药组成物包括前药时,一化合物的前药和活性代谢产物可利用所属领域中的常规技术判别。参见如Bertolini等人发表于*J. Med. Chem.*, 40, 2011-2016 (1997); Shan等人发表于*J. Pharm. Sci.*, 86(7), 765-767; Bagshawe发表于*Drug Dev. Res.*, 34, 220-230 (1995); Bodor发表于*Advances in Drug Res.*, 13, 224-331 (1984); Bundgaard发表于*Design of Prodrugs* (Elsevier Press 1985); Larsen发表于*Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991); Dear等人发表于*J. Chromatogr. B*, 748, 281-293 (2000); Spraul等人发表于*J. Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 10, 601-605 (1992); 以及 Prox等人发表于*Xenobiol.*, 3, 103-112 (1992), 在此一并列入本文参照。

[1556] 当根据本发明中的医药组成物中的药学上具活性的化合物具备有足够的酸性官能基、足够的碱性官能基或足够的酸性及碱性官能基皆有时,此官能基或这些官能基可和

任何多种的无机或有机碱,和无机或有机酸相应地反应以形成药性上可接受的盐类。典型的药性可接受的盐类包括那些利用药理学活性化合物和一矿物或有机酸或一无机碱反应制备的盐类,此类盐类包括硫酸盐类、焦硫酸盐类、硫酸氢盐类(bisulfates)、亚硫酸盐类、亚硫酸氢盐类(bisulfites)、磷酸盐类、磷酸氢盐类、磷酸二氢盐类、偏磷酸盐类、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、醋酸盐类、丙酸盐类、癸酸盐类、辛酸盐类、丙烯酸盐、甲酸盐类、异丁酸盐类、己酸盐类(caproates)、庚酸盐类、丙炔酸盐类(propiolates)、草酸盐类、丙二酸盐类、琥珀酸盐类(succinates)、栓酸盐类(suberates)、癸二酸盐类(sebacates)、富马酸盐类(fumarates)、马来酸盐类(maleates)、丁炔-1,4-二酸盐类、己炔-1,6-二酸盐类、苯甲酸盐类、氯苯甲酸盐类、甲基苯甲酸盐类、二硝基苯甲酸盐类、羟基苯甲酸盐类、甲氧基苯甲酸盐类、邻苯二甲酸盐类、磺酸盐类、二甲苯磺酸盐类(xylenesulfonates)、苯基乙酸盐类、苯基丙酸盐类、苯基丁酸盐类、柠檬酸盐类、乳酸盐类、 β -羟基丁酸盐类、乙醇酸盐类、酒石酸盐类、甲磺酸盐类、丙磺酸盐类、萘-1-磺酸盐类、萘-2-磺酸盐类和苯乙醇酸盐类(mandelates)。若药理学活性化合物具有一或多个碱性官能基,则所述期望的性可接受的盐类可由所属领域中的适合方法制得,例如以无机酸处理游离碱,如氢氯酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和其他类似物,或以有机酸处理,如醋酸、马来酸、琥珀酸、杏仁酸(mandelic acid)、富马酸(fumaric acid)、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水杨酸、一吡喃糖苷酸(pyranosidyl acid),如葡萄糖醛酸(glucuronic acid)或半乳糖醛酸(galacturonic acid)、 α -羟酸如柠檬酸或酒石酸、一氨基酸如天门冬氨酸或谷氨酸、一芳香酸如苯甲酸或肉桂酸、一磺酸如对甲苯磺酸或乙磺酸或其类似物。若药理学活性化合物具有一或多个酸性官能基,则所述期望的性可接受的盐类可由任何所属技术领域中的可用适合方法制得,例如以一无机或有机碱处理游离酸,如一胺类(一级、二级或三级)、一碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物或其类似物。适当盐类的说明性例子包括衍生自氨基酸如甘氨酸和精氨酸、氨、一级、二级或三级胺和环胺类(如哌啶、吗啉和哌嗪)的有机盐类,以及衍生自钠、钙、钾、镁、锰、铁、铜、锌、铝和锂的无机盐类。

[1557] 在固体药剂的案例中,所属技术领域的技术人员理解,发明的化合物及盐类可能以不同的结晶体或多态形存在,它们都在本发明及指定的通式所涵盖的范围中。

[1558] 一给定的药理活性药剂,包含根据本发明的一医药组合物的一单位剂量,其数量将根据条件,如特别的化合物、疾病状况以及其严重度、治疗所需的主体的定义(即重量或表面面积),而有所不同,但所属技术领域的技术人员仍可以按常规决定。通常情况下,此医药组合物包括一治疗有效量的药理活性药剂及一药性可接受的惰性载体或稀释剂。通常情况下,这些组合物以适合于所选定的给药途径的单位剂型来制备,例如口服给药或肠外给药。一药理活性药剂如上所述可以现有剂型施用,通过现有方法结合一治疗有效量的此一药理活性药剂作为一有效成分,和适当医药载体或稀释剂。这些方法可包括混合、造粒以及挤压或溶解所述成分以适合于所需制剂。采用的所述医药载体可以是一固体或液体。典型的固体载体的例如是乳糖(lactose)、蔗糖、滑石、明胶、琼脂、果胶、阿拉伯胶(acacia)、硬脂酸镁、硬脂酸和其类似物。典型的液体载体可例如是糖浆、花生油、橄榄油、水和其类似物。同样,所述载体或稀释剂可包括所属技术领域中公知的时间延迟(time-delay)或定时释放(time-release)材料,如单独使用的甘油单硬脂酸酯或甘油二硬脂酸酯、或其与蜡、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸甲酯和其类似物组合使用。

[1559] 各式各样的医药形式可使用。因此,若使用固体载体,制剂可为成片状的,以粉状或粒状置于硬的明胶囊剂中,或片锭(troche)或含锭(lozenge)的形式。固体载体的量可变动,但一般会为约25mg至约1g。若使用液体载体,制剂将是糖浆、乳剂、软明胶囊剂、于安瓿或小瓶中的无菌的可注射溶液或悬浮剂,或非水液体悬浮剂。

[1560] 为了达到安定的水溶剂型,一药理活性剂的药性可接受的盐类如上所述是溶于有机或无机酸水溶液中,如0.3M(莫耳浓度)的琥珀酸或柠檬酸溶液。若无法使用可溶盐类形式,则药剂可溶于适合的共溶剂或共溶剂的组合中。适合的共溶剂实例包括,但不限于,醇、丙二醇、聚乙二醇300、聚山梨醇酯80、甘油和其类似物,其浓度范围为总体积的0至60%。于一例示的具体实施例中,如式I的化合物是溶于DMSO中,并以水稀释。所述组合物亦可为有效成分的盐形态的溶液形式于适当的水溶液媒介中,如水或等张的生理盐水或葡萄糖溶液。

[1561] 应该理解的是,本发明组合物中所使用的药剂的实际剂量,将会根据所使用的特定错合物,配制的特殊组合物,给药模式及特殊位址、宿主和疾病,以及/或治疗状态而有所改变。在根据本发明的所述医药组合物中,活性成分的实际剂量级别可被改变以获得活性成分的量,有效于达成一特殊主体、组合物以级给药模式的所欲治疗应答,而对于所述主体没有毒性。所述选择的剂量浓度是根据各式药物代谢动力学因素,包括特定治疗剂的活性、给药的途径、给药时间、使用的特定化合物的排泄速率、病症的严重程度、影响受试主体的其他健康考量、和受试主体的肝肾功能状态。其亦根据治疗的持续时间、与特定治疗剂组合使用的药物、化合物和/或材料以及欲治疗的受试主体的年龄、体重、条件、一般健康和先前病史,及其他类似因素。决定最佳剂量的方法是如所属技术领域中的Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., 20th ed., 2000所述。那些所属技术领域的技术人员可使用惯常的剂量决定试验,基于一药剂的实验数据,针对给定的一组条件确定其最佳剂量。针对口服给药,典型的每日剂量一般采用的是每公斤体重约0.001至约3000毫克,搭配适当时间间隔的重复治疗疗程。于一些具体实施例中,所述每日剂量是每公斤体重约1至3000毫克。

[1562] 根据本发明的方法和组成物适合使用于治疗人类及非人类的疾病及状态,包括治疗在社会上或在经济上重要的动物,如狗、猫、马、牛、绵羊、猪、山羊和其他物种类。除非具体地注明,否则根据本发明的方法和组成物并不限于人类的治疗。

[1563] 病患的一般每日剂量可为约500至约3000毫克之间的任何一点上,每日给予一次或二次,如一天可给予3000毫克二次,以达总剂量为6000毫克。一具体实施例中,剂量是介于约1000至约3000毫克之间。另一具体实施例中,剂量是介于约1500至约2800毫克之间。于另一具体实施例中,剂量是介于约2000至约3000毫克之间。通常,剂量是约1mg/m²至约40mg/m²。优选地,剂量是约5mg/m²至约25mg/m²。特别是,对于比生群或其衍生物或类似物,适合的剂量一般是从50毫克/平方公尺(mg/m²)至大约500毫克/平方公尺,或从约0.1毫克/公斤至约10毫克/公斤。这些剂量是特别适合于比生群。

[1564] 受试主体的血浆浓度可介于约1μM至约1000μM之间。于一些具体实施例中,血浆浓度可介于约200μM至约800μM之间。于另外的具体实施例中,血浆浓度可为约300μM至约600μM之间。又另外一具体实施例中,血浆浓度可介于约400至约800μM之间。在一典型替代方案中,比生群或一比生群的衍生物或类似物的剂量从每日约1毫克/平方公尺到每日约600毫

克/平方公尺。前药的施用是一般以体重级别调整剂量,其是化学等效于完整活性形式的体重级别。

[1565] 肠外医药制剂给药可包括水溶液或悬浮剂。适合的亲油性溶剂或媒介包括脂肪油如芝麻油或合成的脂肪酸酯类,如油酸乙酯或三甘油酯。水溶液注射悬浮剂可含有增加所述悬浮剂粘性的物质,如羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethyl cellulose)、山梨糖醇(sorbitol)或右旋糖酐(dextran)。适当的亲油性溶剂或媒介包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,如油酸乙酯或三甘油酯或脂质体。水溶液注射悬浮剂可含有增加悬浮剂粘性的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。可选择的,所述悬浮剂也可以含有适合的稳定剂或调节剂,可增加组合物的溶解性或分散性以制备高浓缩溶液,或可含有悬浮剂或分散剂。口服使用的医药制剂可通过结合药理活性药剂与固态赋形剂获得,可选择的磨碎一结果混合物,且加工所述混合物成为颗粒,加入适合的助剂之后,若有需要,可获得片剂或糖衣錠。适合的赋形剂特别是,填充物如醣类,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨糖醇;纤维素制剂如玉米淀粉(maize starch)、小麦淀粉(wheat starch)、稻米淀粉(rice starch)、土豆淀粉(potato starch)、明胶、黄蓍胶(gum tragacanth)、甲基纤维素、羟丙基甲基-纤维素(hydroxypropylmethyl-cellulose)、羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethylcellulose)以及/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要,崩解调节剂可加入其中,如交联的聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone)、洋菜或海藻酸(alginic acid)或其盐类如海藻酸钠(sodium alginate)。

[1566] 可使用其他成分如稳定剂,例如抗氧化剂,如柠檬酸钠、棕榈酸抗坏血酸酯、没食子酸丙酯(propyl gallate)、还原剂、抗坏血酸,维生素E、亚硫酸氢钠、丁基羟基甲苯、丁基羟基茴香醚(BHA)、乙酰半胱氨酸、硫代甘油(monothioglycerol)、苯基- α -萘胺或卵磷脂。另外,可使用螯合剂如EDTA。可使用其他于医药组成物和制剂领域惯用的成分,如片剂或丸剂中的润滑剂、着色剂或增味剂。另外,可使用惯用的医药赋形剂或载体。医药赋形剂可包括,但不必然限定于碳酸钙(calcium carbonate)、磷酸钙(calcium phosphate)、各式醣类或淀粉种类、纤维素衍生物、明胶、植物油、聚乙二醇和生理上可相容的溶剂。其他医药赋形剂为本领域中所公知者。例示的药学上可接受的载体包括,但不限于,任一和/或全部的溶剂,包括水溶液和非水水溶液溶剂、分散介质、包覆物、抗细菌和/或抗真菌剂、等张和/或吸收延迟剂、和/或类似物。对药理学上具活性的物质使用此类介质和/或剂是所属技术领域中公知的技术。除了在与活性成分或一些活性成分不相容的任何现有介质、载体或药剂之外,所述介质、载体或药剂在根据本发明的组成物中的用途是被仔细思考的。补充的活性成分亦可被纳入所述组成物中,尤其如上述。为了施用任何本发明中所使用的化合物,制剂应满足如美国食品药品监督管理局生物标准品组织(FDA Office of Biologics Standards)或其他规范药物的规范组织所要求的无菌、发热性(pyrogenicity)、一般安全性和纯度标准。

[1567] 所述化合物可被配制用于肠外通过注射施用,例如通过单次快速静脉注射(bolus injection)或连续输液。注射制剂可呈现单位剂量形式,例如在安瓿瓶或在多剂量容器,具有一添加的防腐剂。所述组合物可采取这样的形态如悬浮剂、油或水媒介物中的溶液或乳化物,且可以含有调配剂如悬浮、稳定化及/或分散剂。

[1568] 肠外施用的医药制剂包括活性化合物成水溶形态的水溶液。此外,活性药剂的悬浮剂可制备为适当的油注射悬浮剂。适合的亲油性溶剂或媒介包括脂肪油如芝麻油或合成

的脂肪酸酯类,如油酸乙酯或三甘油脂,或脂质体。水溶液注射悬浮剂可含有增加所述悬浮剂粘性的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐(dextran)。适当的亲油性溶剂或媒介包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,如油酸乙酯或三甘油酯或脂质体。水溶液注射悬浮剂可含有增加悬浮剂粘性的物质,如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。可选择的,所述悬浮剂也可以含有适合的稳定剂或药剂,可增加化合物的溶解性以制备高浓缩溶液。

[1569] 可选择的,活性成分可以是粉末形式以和一适当的媒介物在使用前先组合,如,无菌无热原水。所述化合物也可以被配制在直肠组合物中,如栓剂或滞留型灌肠剂,例如含有现有栓剂基质如可可脂或其它甘油酯。

[1570] 针对疏水性化合物示例的医药载体是一共溶剂系统,包含苯甲醇、非极性界面活性剂、易与水混合的有机聚合物和水相。共溶剂系统可为一VPD共溶剂系统。VPD是一种溶液,含3%重量/体积(w/v)苯甲醇、8%w/v非极性界面活性剂聚山梨酯80和65%w/v聚乙二醇300,以无水乙醇加至所需体积。VPD共溶液系统(VPD:5W)包含以5%葡萄糖(dextrose)用1:1比例在水溶液中稀释。此共溶剂系统良好溶解疏水性化合物,且其本身于全身性给药中产生低毒性。自然地,在不破坏其溶解能力和毒性特征的情形下,共溶剂系统的比例可被大幅度地改变。此外,定义共溶剂系统的成分可被改变:例如,可使用其他低毒性的非极性界面活性剂取代聚山梨酯80;聚乙二醇所占分率大小(fraction size)可被改变;其他可生物相容的聚合物可替换聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;以及其他醚类或多醚可取代葡萄糖。

[1571] 可选择的,其他用于疏水医药化合物的输送系统可被采用。脂质体及乳化物都是现有公知的疏水药物输送媒介或载体的例子。某些有机溶剂如二甲基亚砷也可被采用,虽然通常是以更大的毒性为代价。此外,所述化合物可使用一持续释放系统被输送,如含有所述治疗剂的固态疏水聚合物的半渗透性基质(semipermeable matrices)。各种持续释放材料已经被所属技术领域的技术人员公认且知悉。持续释放胶囊可以,基于他们的化学天性,释放所述化合物几周至超过100天的时间。根据治疗试剂的所述化学天性及生物稳定性,用于蛋白质稳定化的其他策略也可以被采用。

[1572] 所述医药组合物也可以是包含适当固态或胶态相载体或赋形剂。这些载体或赋形剂的例子包括碳酸钙、磷酸钙、糖类、淀粉、纤维素衍生物、明胶以及聚合物如聚乙二醇。

[1573] 一医药组合物可以通过多种本领域现有方法施用。给药途径及/或模式取决于所想要的结果而各不相同。根据给药途径,所述药理活性药剂可被包覆在一材料中,以保护目标组合物或其他治疗剂以免受到酸及其他可能使所述药剂失效的化合物的侵害作用。现有医药做法可被采用于提供适当制剂或组合物以施用此医药组合物到主体。任何适当的给药途径都可被采用,例如,但不限于,周围静脉(peripheral intravenous)、中央静脉(central intravenous)、肠外、腹腔、经皮肤(transcutaneous)、皮下、肌肉注射、尿道(intraurethral)或口服给药。根据恶性肿瘤或其他被治疗的疾病、失调或状况,以及其他影响治疗主体的状况,全身或局部输送所述医药组合物可使用于疗程中。所述医药组合物如上所述可以和想要治疗一特殊疾病或状况的额外治疗剂一起被施用,其可以是所述医药组合物所想要治疗的相同疾病或状况,也可以是一相关疾病或状况,或甚至可以是一个不相关的疾病或状况。

[1574] 根据本发明的医药组合物可以根据技术领域熟知及常规实施的方法来制备。例如

见于Remington:The Science and Practice of Pharmacy,Mack Publishing Co.,20th ed.,2000;以及Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,ed.,Marcel Dekker,Inc.,New York,1978.医药组合物优选在GMP状态下制造。肠外给药的制剂,例如,含有赋形剂、灭菌水或生理盐水、聚亚烷基二醇(polyalkylene glycols)如聚乙二醇、植物来源的油或氢化萘类。生物相容的、可生物降解的乳酸聚合物(lactide polymers)、乳酸/乙交酯共聚物(lactide/glycolide copolymers)或聚氧乙烯-聚氧丙稀共聚物(polyoxyethylene-polyoxypropylene copolymers),都可被使用于控制化合物的释放。本发明分子的其他潜在可使用的肠外输送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯(ethylene-vinyl acetate)共聚物粒子、渗透泵以及植入式输液系统。吸入制剂可含有赋形剂,例如,乳糖,或可以是水溶液例如含有:聚氧乙烯-9-月桂基醚(polyoxyethylene-9-lauryl ether)、甘氨酸胆酸(glycocholate)及脱氧胆酸(deoxycholate),或可以是用于注射的油溶液或凝胶。

[1575] 根据本发明的医药组合物经常施用于多场合的主体。单一剂量之间的间隔可以是周、月或年。间隔也可以是不规则的,通过本领域中熟知的治疗响应或其它参数来指示。可选择的,所述医药组合物可被施用作为一持续释放剂型,在需要低频率给药的情况中。剂量和频率的变化取决于一医药组合物所包括的药理活性药剂的主体的半衰期。施用所述剂量及频率可以视治疗是否是预防或治疗来变化。在预防的应用上,一个相对低的剂量被施用于长周期时间相对不频繁的间隔。一些主体可以在他们余生继续接收治疗。在治疗应用上,一个相对高的剂量被施用在相对短间隔有时后是需要的,直到疾病发展进度降低或终止,且优选的,直到主体表现出部份或完全改善疾病症状。此后,主体可被施用一预防方案。

[1576] 为了本发明的目的,可通过观察不利的事件或者一或多个与疾病、失调或被治疗的状态有关联的改善症状来监控治疗,或通过观察一或多个与疾病、失调或被治疗的状态有关联的改善临床参数来监控治疗,如上所述。

[1577] 持续释放制剂或控制释放制剂都是本领域所公知的。

[1578] 控制药物输送的药物代谢动力学,例如,B.M.Silber等人在“Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery”(Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications,J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987,ch.5,pp.213-251)的描述,在此一并参照。

[1579] 所属技术领域的技术人员通过修饰如上所述的制剂,可以容易制备控制释放或持续释放的制剂,包含根据本发明的一药理活性药剂,如根据V.H.K.Li等人在“Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems”(Controlled Drug Delivery:Fundamentals and Applications,J.R.Robinson&V.H.L.Lee,eds,2d ed.,Marcel Dekker,New York,1987,ch.1,pp.3-94)所揭露的原则,在此一并参照。此种制备方法通常考虑到药理活性药剂的物理化学性质,如水溶性、分配系数、分子尺寸、稳定性以及对蛋白质及其他生物巨型分子的非特定键结。此制备方法通常也考虑对于所述药理活性药剂而言的生物因子,如吸收率、分散性、代谢、作用期、可能存在的副作用以及安全范围。据此,所属技术领域的技术人员可修饰所述制剂到具有上述所欲性质的一配方内而使用于一特殊应用中。

[1580] Nardella的美国专利号6,573,292、Nardella的美国专利号6,921,722、Chao等人

的美国专利号7,314,886以及Chao等人的美国专利号7,446,122,揭示了使用多种药理活性药剂以及医药组合物于治疗一定数量的疾病及状态的方法,包括癌症,以及这些药理活性药剂及医药组合物的疗效的判断方法,都在此一并参照。

[1581] 发明优势:

[1582] 本发明提供了更有效且更有效率的使用治疗剂的方法,所述治疗剂已预先评估对一定数量疾病及状况的治疗,特别是过度增生障碍,但它们的评估结果是缺乏足够功效或副作用的发生足以预防所述治疗剂的使用的一个早期结论。这种更有效且更有效率的治疗药物方法将会改善效力、预防或降低明显副作用的发生,且将定义病患及情况的类别,其中此类药物可被有效采用。此类药物特别包括比生群及其衍生物及类似物。

[1583] 依据本发明的方法具有产业应用性,用于制备一药剂,用于一定数量的疾病及状况的治疗,特别是过度增生疾病,以及根据本发明的组合物也具有产业应用性,可作为医药组合物。

[1584] 被参照的方法中,本发明的方法提供了比一般应用自然法则的方法步骤更多的特定方法步骤,且需要练习所述方法步骤来应用步骤而非那些本领域公知的步骤,除了引用自然法则或在权利要求中所暗示的特定的应用,并且因此权利要求范围限制到本文所述的具体应用,在某些情况下,这些权利要求是针对使用一现存药物的新方法。

[1585] 在此所例示描述的发明可以适当被实施于缺乏任何元素或分子、一种或多种限制,不特别在此揭示。如此,举例来说,用词“包含”、“包括”、“含有”等,应被广泛理解而不限制。此外,在此采用的用语及表达是用来作为描述而非限制用词,且不欲这些用语及表达排除未来任何均等物的展示、描述或其任何部份,且在宣称发明的范围内的多种修饰是可能的这件事是被承认的。因此,必须了解的是,虽然本发明已经特别公开了较佳实施例及可选特征,此处公开的发明的修改及变化可通过本领域的技术人员被采用,且这些修改及变化都被视为在此公开的发明范围内。发明已经在此广泛地且一般地被描述。每一个在单一性揭露的范围内较窄的种类及亚类族群也都构成这些发明的部份。这包括具有附带条件或负面限制的每个发明单一描述中,从所述种类中所移除的任何发明标的,不论被切出的材料是否特别留在其中。

[1586] 再者,以马库什族群描述的一发明特征或面貌,在本领域受过教育的人将认识到,所述发明也因此以所述马库什族群的任意个别成员或成员的亚群来描述。也被理解的是,上面的描述是意在例示说明而非限制。许多实施例对于本领域的人员而言,在审视所述上面的描述上将是易于了解的。因此,发明的范围应不仅由上面的描述决定,而应该由所附权利要求,伴随着所有和这些权利要求均等的范围来决定。所有文件及参照内容,包括公开专利,均合并在此供参照。