



(21) 申请号 202210160263.3

(22) 申请日 2022.02.22

(71) 申请人 上海汇伦医药股份有限公司

地址 200241 上海市闵行区元江路525号5  
幢10层

申请人 上海壹典医药科技开发有限公司

(72) 发明人 李文华 程艳

(51) Int. Cl.

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书1页 说明书8页 附图1页

(54) 发明名称

PARP抑制剂和细胞毒性剂的联合产品及其用途

(57) 摘要

本发明涉及PARP抑制剂和细胞毒性剂的联合产品及其用途,具体涉及含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮的药物组合物、联合产品和药物试剂盒及其在制备预防或治疗因PARP活性抑制而改善的疾病的药物中的用途。

1. 药物组合物,其含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,所述化合物或药学上可接受的盐在所述药物组合物中的含量为0.1-50mg,或所述化合物或药学上可接受的盐以0.1-50mg的日剂量给药。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物,所述化合物或其盐在所述药物组合物中的含量为0.1-30mg,或所述化合物或其盐以0.1-15mg的日剂量给药。

3. 一种联合产品,其包含权利要求1所述的药物组合物;和至少一种细胞毒性剂。

4. 根据权利要求3所述的联合产品,所述细胞毒性剂选自替莫唑胺、顺铂、卡铂、依托泊苷、达卡巴嗪、拓扑替康、开普拓、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和贝伐单抗中的一种其组合。

5. 根据权利要求3所述的联合产品,其中细胞毒性剂的含量或给药剂量为0.1-1500mg。

6. 根据权利要求3所述的联合产品,所述化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐与所述细胞毒性剂可同时、顺次或分隔给药。

7. 一种药物组合物,所述药物组合物中含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,和至少一种细胞毒性剂,以及药学上可接受的辅料。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物,所述组合物中化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐的含量为0.1-50mg,细胞毒性剂的含量为0.1-1500mg。

9. 一种药物试剂盒,所述试剂盒中含有第一组合物和第二组合物,第一组合物含有0.1-15mg的化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐和药学上可接受的辅料;第二组合物含有细胞毒性剂和药学上可接受的辅料。

10. 权利要求3所述的联合产品,权利要求7所述药物组合物或权利要求9所述药物试剂盒在制备预防或治疗因PARP活性抑制而改善的癌症的药物的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中,癌症为小细胞肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、输卵管癌、腹膜癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤或淋巴瘤。

## PARP抑制剂和细胞毒性剂的联合产品及其用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及PARP抑制剂和细胞毒性剂的联合产品及其用途,以及利用这种联合产品治疗疾病的方法。具体涉及含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮的药物组合物、联合产品以及药物试剂盒。

### 背景技术

[0002] 聚ADP核糖聚合酶(PARP)在促进DNA修复、控制RNA转录、介导细胞死亡和调节免疫响应方面起着必不可少的作用。PARP抑制剂可抑制肿瘤细胞DNA损伤修复、促进肿瘤细胞发生凋亡,已经在多种癌症模型中显示出疗效,例如乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、结肠癌、肝癌等。

[0003] 细胞毒性药物在治疗癌症时会引发周围神经病变等副作用,现有技术报道PARP抑制剂可增强放疗、烷化剂、细胞毒性药物、铂类药物等的疗效,因此开发PARP抑制剂联合放疗、化疗药物用于癌症治疗引起了相当大的兴趣。

[0004] 文献1公开PARP抑制剂和替莫唑胺的联合产品,用于治疗白血病、CNS肿瘤、黑色素瘤。维利帕尼与卡铂、顺铂的联合产品用于治疗乳腺癌。例如对MX-1乳腺癌异种移植小鼠的治疗,连续14天以25mg/kg/天剂量皮下施用该PARP抑制剂,在与卡铂合用后显著增强卡铂的抗肿瘤作用。

[0005] 文献2公开PARP抑制剂与TMZ的合用,用于治疗结肠癌、乳腺癌。对人结肠癌SW620细胞或人三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-436移植瘤小鼠模型的治疗,该PARP抑制剂以30mg/kg/天的剂量与TMZ合用后给药,显著提高了抑瘤率。

[0006] 文献3公开PARP抑制剂与TMZ合用用于预防或治疗癌症。其中PARP抑制剂以60mg的剂量每天两次地给予。

[0007] 尽管现有技术公开了较多的PARP抑制剂与细胞毒性剂合用治疗癌症的试验,但仍需要开发新的PARP抑制剂与细胞毒性药物的组合,以便获得更好的疗效。

[0008] 参考文献:

[0009] 文献1CN101370497 A

[0010] 文献2CN102762549 A

[0011] 文献3CN110891576 A

### 发明内容

[0012] 本发明第一方面提供一种药物组合物,所述组合物中含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐(或称为“化合物”或“化合物A”)。所述化合物或其药学上可接受的盐的含量为0.1-50mg,或所述化合物或其盐以0.1-50mg的日剂量进行给药;优选的,在所述组合物中化合物或其盐的含量或给药剂量为0.1-30mg;进一步优选的,在所述组合物中化合物或其盐的含量或给药剂量为0.1-15mg。

[0013] 在本发明中,所述化合物的含量或给药剂量,任选的可以为0.1mg、0.2mg、0.5mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg等。所述的含量或给药剂量可以根据患者的需求,通过每日一次给药,或每日两次给药,或每日多次给药,或每两日一次给药,或每周一次给药等。给药剂量进一步的可以根据患者的体重(kg)或体表面积(m<sup>2</sup>)的不同进行增减。

[0014] 本发明第二方面提供一种联合产品,所述联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐;以及至少一种细胞毒性剂。

[0015] 本发明合适的细胞毒性剂任选自替莫唑胺、铂类、依托泊苷、达卡巴嗪、拓扑替康、开普拓、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、贝伐单抗中的一种或其组合。铂类细胞毒性剂包括顺铂、卡铂、奥沙利铂或其组合。

[0016] 优选的细胞毒性剂任选自替莫唑胺、铂类、依托泊苷、开普拓、吉西他滨、白蛋白紫杉醇的一种或其组合。

[0017] 更优选的细胞毒性剂为替莫唑胺、顺铂、卡铂、依托泊苷、吉西他滨、白蛋白紫杉醇的一种或其组合。

[0018] 在本发明的一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂替莫唑胺。

[0019] 在本发明的另一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂卡铂或顺铂。

[0020] 在本发明的另一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂开普拓。

[0021] 在本发明的另一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂吉西他滨。

[0022] 在本发明的另一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂吉西他滨和白蛋白紫杉醇。

[0023] 在本发明的另一个实施例中,所述的联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐以及细胞毒性剂顺铂和依托泊苷。

[0024] 化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐和细胞毒性剂联合给药,能取得明显的协同效果,如与单独施用化合物相比,联合细胞毒性剂能够显著减少化合物的给药剂量,并达到更好的肿瘤抑制效果。

[0025] 本发明的联合产品中,所述细胞毒性剂的含量或给药剂量为0.1-1500mg。具体而言,包括但不限于0.1mg、0.5mg、1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、75mg、100mg、125mg、150mg、300mg、350mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、1000mg、1250mg、

1500mg。

[0026] 所述的含量或给药剂量可以根据患者的需求,通过每日一次给药,或每日两次给药,或每日多次给药,或每两日一次给药,或每周一次给药等。每日给药剂量进一步的可以根据患者的体重(kg)或体表面积(m<sup>2</sup>)的不同进行增减,例如以患者的体重计算,给药剂量可以为0.1-1500mg/kg/日;如以体表面积计算,给药剂量可以为0.1-1500mg/m<sup>2</sup>/日。

[0027] 优选的细胞毒性剂的含量或给药剂量为1-500mg(/kg/日,或/m<sup>2</sup>/日),进一步优选的细胞毒性剂的含量或给药剂量为1-250mg;进一步优选的细胞毒性剂的含量或给药剂量为1-200mg。

[0028] 在本发明的联合产品中,所述化合物或其盐的含量为0.1-50mg,或所述化合物或其盐以0.1-50mg的日剂量进行给药。

[0029] 本发明的联合产品中,化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐和细胞毒性剂可以同时、顺次或间隔给药。三种给药方式都能实现本发明之效果。给药方式包括但不限于口服给药、肠胃外给药、静脉注射给药、静脉滴注给药、皮下注射给药、肌肉注射给药等。

[0030] 本发明第三方面提供一种药物组合物,所述的药物组合物中含有本发明所述的联合产品。化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐与细胞毒性剂以药物组合物的形式施用。具体而言,可以将本发明化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐与细胞毒性剂,通过本领域技术人员常规方法,通过添加常规的药学上可接受的辅料,制备成单位剂型,如片剂、胶囊剂、分散剂、颗粒剂、注射剂、注射用冻干制剂等。优选的,本发明所述的药物组合物为片剂、胶囊剂、注射剂、注射用冻干制剂等。

[0031] 或者,可以将本发明化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐与细胞毒性剂各自独立的制备成药物组合物的形式。非限制性的举例如将本发明化合物制备成固体剂型,而将细胞毒性剂制备成注射液或注射用冻干制剂等。两种药物组合物可同时、顺次或分隔给药。

[0032] 在固体形式的药物组合物中,合适的药学上可接受的辅料包括稀释剂、崩解剂、润滑剂、表面活性剂、包衣剂等。具体组分可根据本领域技术人员的常规方法确认。在注射剂中,合适的药学上可接受的辅料包括注射用水、渗透压调节剂、pH调节剂、防腐剂等。所述药物组合物含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐的含量为0.1-50mg;优选的化合物或其盐的含量为0.1-30mg;进一步优选的,在所述组合物中化合物或其盐的含量或给药剂量为0.1-15mg。

[0033] 本发明第四方面提供一种药物试剂盒。所述药物试剂盒中可以含有第一组合物、第二组合物、第三组合物或含有前述的药物组合物。本发明药物试剂盒的第一组合物含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。第二组合物中含有细胞毒性剂,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。第三组合物中可含有另一种不同于第二组合物的细胞毒性剂,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。

[0034] 本发明药物试剂盒的第一组合物含有0.1-50mg化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐;优选的含有0.1-15mg的

化合物或其盐;第二组合物中含有0.1-1500mg的细胞毒性剂;优选的含有0.5-250mg的细胞毒性剂,进一步优选的含有1-200mg的细胞毒性剂。

[0035] 本发明药物试剂盒中,第一组合物、第二组合物和/或第三组合物为可以依据药物的性质,独立制备为相同或不同的剂型,如各自独立为片剂、胶囊剂、注射剂、颗粒剂、冻干剂等。

[0036] 本发明第五方面提供一种疾病的治疗用途。所述疾病因PARP活性抑制而改善,或所述疾病缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DBS)修复,或所述癌症为具有BRCA1或BRCA2缺陷、突变的癌症。

[0037] 本发明的一个优选方面,提供一种含有0.1-50mg化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐在制备预防或治疗因PARP活性抑制而改善的疾病的药物中的用途。

[0038] 本发明的一个优选方面,提供一种联合产品在用于预防或治疗因PARP活性抑制而改善的疾病的药物中的用途,所述联合产品含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,以及细胞毒性剂。

[0039] 本发明的一个优选方面,提供一种药物组合物在用于预防或治疗因PARP活性抑制而改善的疾病的药物中的用途,所述药物组合物含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,以及细胞毒性剂。

[0040] 本发明的一个优选方面,提供一种药物试剂盒在用于预防或治疗因PARP活性抑制而改善的疾病的药物中的用途,药物试剂盒的第一组合物含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。第二组合物中含有细胞毒性剂,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。第三组合物中可含有另一种不同于第二组合物的细胞毒性剂,以及本领域常规的药学上可接受的辅料。

[0041] 本发明的一个优选方面,提供一种含有化合物4-(3-(4-(1氢-咪唑并[4,5-b]吡啶-5-基)哌嗪-1-羰基)-4-氟苄基)吡嗪-1(二氢)酮或其盐与细胞毒性剂的联合产品、药物组合物或药物试剂盒在制备治疗缺乏同源重组(HR)依赖性的DNA双链断裂(DBS)修复或具有BRCA1或BRCA2缺陷、突变的疾病的药物的用途。

[0042] 在所述治疗用途中,本发明化合物与细胞毒性剂可制备成单位剂型或独立的相同或不同剂型,并可同时、顺次或间隔给药。

[0043] 本发明所述疾病具体包括癌症、血管疾病、脓毒性休克、缺血损伤、神经毒性、出血性休克、炎性疾病或多发性硬化症。优选为癌症,癌症包括小细胞肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、输卵管癌、腹膜癌、黑色素瘤、胶质母细胞瘤或淋巴瘤。进一步优选的癌症为小细胞肺癌、卵巢癌、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌。

## 附图说明

[0044] 图1表示化合物A单用或联合替莫唑胺(TMZ)对MDA-MB-436细胞H2AX磷酸化的影响。

## 具体实施方式

[0045] 术语解释：

[0046] “化合物或其盐”是指本发明化合物与之能够形成在药学上可接受的盐，这样的盐包括但不限于无机酸盐如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐等；有机酸盐如甲磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐等。本发明的化合物或其盐可参考专利CN107428757A中描述的方法或CN109843885A中描述的方法进行制备。

[0047] TMZ指细胞毒性剂替莫唑胺(Temozolomide)；AZD2281是指Olaparib，化学名称为化学名1-(环丙甲酰基)-4-[5-[(3,4-二氢-4-氧代-1-咪唑基)甲基]-2-氟苯甲酰]哌嗪；开普拓是指盐酸伊立替康注射液。

[0048] 本发明化合物或细胞毒性剂的给药剂量，当以体重计算时，0.1-50mg表示为给药剂量为0.1-50mg/kg；当以体表面积计算时，0.1-50mg表示给药剂量为0.1-50mg/m<sup>2</sup>。本发明化合物或细胞毒性剂的含量，是表示在单位制剂内相应药物的含量。

[0049] 给药途径中，i.v.表示静脉注射；i.p.表示腹腔注射；i.g.表示灌胃给药。

[0050] 给药频率中，D0表示小鼠完成分组后的第一次给药时间，即第1天；D0-n(n为4、9、10、16)表示从D0开始，每天一次连续给药至第n+1天；

[0051] Dn(n为17、21、54)表示从D0开始，第n+1天；

[0052] D1,5,8表示在第2天、第6天和第9天间隔进行给药；D0,4表示在第1天、第5天间隔进行给药。

[0053] 实施例1

[0054] 化合物A和替莫唑胺的组合对MDA-MB-436细胞中H2AX磷酸化的影响。

[0055] 细胞的DNA中含有组蛋白H2AX，当DNA发生双链断裂后，位于断裂点附近的组蛋白H2AX的C末端丝氨酸残基发生磷酸化，形成磷酸化的组蛋白 $\gamma$ -H2AX，因此 $\gamma$ -H2AX是DNA损伤的标志物。我们在BRCA1突变的MDA-MB-436细胞中检测了化合物A与替莫唑胺分别单用及合用后对DNA损伤修复的影响。通过免疫印迹法研究发现，化合物A联合替莫唑胺使用后，能够明显增强H2AX的磷酸化，进一步减弱PARP对DNA损伤的修复能力，且该作用呈现明显的剂量依赖性。

[0056] 图1结果显示，化合物A(100nM)与替莫唑胺(1mM)联用时诱导细胞H2AX磷酸化的效果强于化合物A(10000nM)或者替莫唑胺(1mM)单用。

[0057] 实施例2

[0058] 化合物A和替莫唑胺的组合对体外肿瘤细胞增殖抑制试验。

[0059] 选择BRCA1突变的MDA-MB-436细胞，通过SRB法(磺酰罗丹明B染色法)检测PARP抑制剂化合物A(0.3、1、2nM)、AZD2281(10、30、100nM)单用或与细胞毒药物替莫唑胺(10、30 $\mu$ M)合用120hrs后对肿瘤细胞体外增殖的抑制作用。

[0060] 表1化合物A、AZD2281与TMZ合用对MDA-MB-436细胞的增殖抑制率(%n=2)

化合物	化合物 A 浓度 (nM)			
	0	0.3	1	2
化合物 A	0%	13.5%	46.8%	63.2%
化合物 A+TMZ (10 $\mu$ M)	-3.2%	31.6%	62.2%	73.8%
化合物 A+TMZ (30 $\mu$ M)	8.2%	51.6%	74.0%	77.5%
化合物	AZD2281 浓度 (nM)			
	0	10	30	100
AZD2281+TMZ (30 $\mu$ M)	9.1%	59.85%	69.6%	71.7%

[0062] 研究结果显示,化合物A能够显著增强TMZ对肿瘤细胞的增殖抑制作用,且化合物A的有效浓度相比AZD2281明显更低。

[0063] 实施例3

[0064] 化合物A联合替莫唑胺的体内试验。

[0065] 化合物A与替莫唑胺合用对人乳腺癌细胞MDA-MB-436裸小鼠皮下移植瘤模型的疗效。BALB/c裸小鼠皮下接种人乳腺癌MDA-MB-436细胞,待肿瘤生长至100-200mm<sup>3</sup>后,将动物随机分组,分为溶剂组和治疗组,其中溶剂组小鼠12只,其它治疗组小鼠各6只。按下表2给药方案给药,小鼠分组后进行第一次给药,即D0。给药体积10ml/kg;溶剂组给予相同体积的溶剂。D21分别检测各组肿瘤体积,结果参见表2。

[0066] 表2化合物A联合替莫唑胺对人乳腺癌MDA-MB-436裸小鼠移植瘤的疗效

分组	给药途径及频率	平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )	
		D0 $\pm$ SEM	D21 $\pm$ SEM
溶剂	i.v., D0-9	153.2 $\pm$ 2.6	827.2 $\pm$ 133.8
化合物 A 0.3mg/kg	i.v., D0-9	147.8 $\pm$ 3.9	582.2 $\pm$ 78.1
化合物 A 1mg/kg	i.v., D0-9	147.8 $\pm$ 3.8	9.0 $\pm$ 9.0
AZD2281 30mg/kg	i.g., D0-9	151.1 $\pm$ 10.7	456.5 $\pm$ 157.0
TMZ 25mg/kg	i.g., D0-4	150.6 $\pm$ 4.7	540.8 $\pm$ 95.6
化合物 A 0.3mg/kg + TMZ 25mg/kg	i.v./i.g.,D0-4/D0-4	150.6 $\pm$ 7.3	19.6 $\pm$ 12.5
AZD2281 30mg/kg+ TMZ 25mg/kg	i.g./i.g.,D0-4/D0-4	152.1 $\pm$ 6.1	10.8 $\pm$ 10.8

[0069] 化合物A显著抑制人乳腺癌MDA-MB-436裸小鼠皮下移植瘤的生长,D21时,1mg/kg组有1/6肿瘤部分消退和5/6肿瘤完全消退,至实验结束时(D54),6/6肿瘤均完全消退,未见复发。

[0070] 化合物A与替莫唑胺合用后显著抑制肿瘤体积,D21时,化合物A合用组有2/6肿瘤部分消退和4/6肿瘤完全消退,至实验结束时(D54),合用组所有肿瘤均完全消退,未见复发。

[0071] 可见,化合物A显著增强TMZ对MDA-MB-436肿瘤增殖抑制的疗效。化合物A联合替莫唑胺在疗效增强的同时,能够显著降低给药剂量。

[0072] 实施例4

[0073] 化合物A联合卡铂对MX-1裸小鼠皮下移植瘤的疗效。

[0074] BALB/c裸小鼠皮下接种乳腺癌MX-1肿瘤组织,待肿瘤生长至100-150mm<sup>3</sup>后,将动物随机分组。分为溶剂组和治疗组,其中溶剂组小鼠12只,其它治疗组小鼠各6只。按下表3给药方案给药,小鼠分组后进行第一次给药,即D0。给药体积10ml/kg;溶剂组给予相同体积的溶剂。D21分别检测各组肿瘤体积,结果参见表3。

[0075] 表3化合物A单用或与卡铂合用对人乳腺癌MX-1裸小鼠皮下移植瘤的疗效

分组	给药途径及频率	平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )	
		D0±SEM	D21±SEM
溶剂	i.g., D0-9	129.8±2.6	1291.8±133.3
化合物 A 1mg/kg	i.g., D0-9	123.7±2.5	933.9±151.7
化合物 A 3mg/kg	i.g., D0-9	120.8±3.7	249.4±113.8
化合物 A 10mg/kg	i.g., D0-9	128.6±4.1	123.5±37.2
溶剂	i.g.,D0-10	119.8±4.1	1410.2±138.3
卡铂 10mg/kg	i.v.,D1,5,8	118.5±2.2	49.6±15.0
化合物 A 0.3mg/kg + 卡铂 10mg/kg	i.g./i.v., D0-10/D1,5,8	118.1±3.0	5.8±5.8
化合物 A 1mg/kg+ 卡 铂 10mg/kg	i.g./i.v., D0-10/D1,5,8	117.7±4.3	0.0±0.0
化合物 A 3mg/kg+ 卡 铂 10mg/kg	i.g./i.v., D0-10/D1,5,8	118.3±3.2	0.0±0.0

[0076] 研究结果显示,化合物A可显著增强卡铂对人乳腺癌MX-1裸小鼠皮下移植瘤增殖的抑制作用,引起肿瘤全部消退。

[0077] 实施例5

[0078] 化合物A与开普拓合用对SW620裸小鼠皮下移植瘤的疗效。

[0079] BALB/c裸小鼠皮下接种人结肠癌SW-620细胞,待肿瘤生长至100-150mm<sup>3</sup>后,将动物随机分组。小鼠分为溶剂组和治疗组,其中溶剂组小鼠12只,其它治疗组小鼠各6只。按下表4给药方案给药,小鼠分组后进行第一次给药,即D0。给药体积10ml/kg;溶剂组给予相同体积的溶剂。D17分别检测各组肿瘤体积,结果参见表4。

[0081] 表4化合物A单用或与开普拓合用对人结肠癌SW620裸小鼠皮下移植瘤的疗效

分组	给药途径及频率	平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> )	
		D0±SEM	D17±SEM
溶剂	i.v., D0-4	117.7±2.8	1231.9±72.3
[0082] 化合物 A 1mg/kg	i.v.,D0-16	124.6±6.4	1353.7±145.0
开普拓 10mg/kg	i.p., D0,4	120.3±4.8	716.1±110.5
化合物 A 0.1mg/kg+开普拓 10mg/kg	i.v./i.p.,D0-4/D0,4	117.7±2.9	403.2±58.3
化合物 A 0.3mg/kg+开普拓 10mg/kg	i.v./i.p.,D0-4/D0,4	119.2±5.5	368.7±88.3
[0083] 化合物 A 1mg/kg+开普拓 10mg/kg	i.v./i.p.,D0-4/D0,4	127.2±4.1	377.7±46.7

[0084] 化合物A(1mg/kg)对人结肠癌SW620裸小鼠皮下移植瘤生长没有明显抑制作用;化合物A(0.1、0.3、1mg/kg)与开普拓(10mg/kg)合用,显著抑制肿瘤体积;荷瘤小鼠对以上药物均能较好耐受,没有体重下降等症状发生。化合物A与开普拓合用可显著增强疗效。

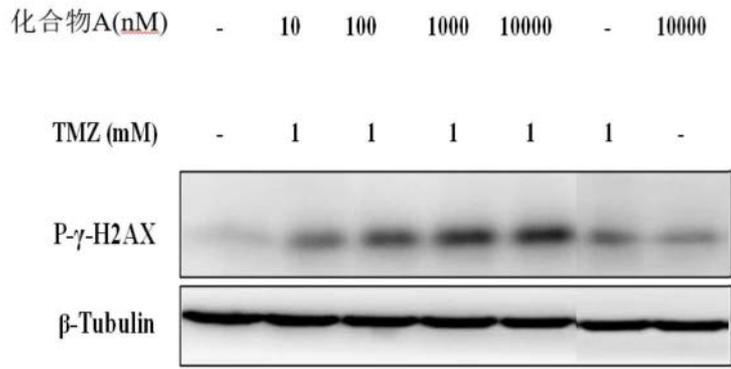


图1